

# 猪戊型肝炎病毒防控及研究策略分析

李震<sup>1,2\*</sup> 陆海平<sup>3</sup> 董世娟<sup>1,2</sup> 朱于敏<sup>1,2</sup> 于瑞嵩<sup>1,2</sup>

(1. 上海市农业科学院畜牧兽医研究所 上海 201106)

(2. 上海市农业遗传育种重点实验室 上海 201106)

(3. 上海市松江区兽医卫生监督检查所 上海 201611)

**摘要:** 戊型肝炎为人畜共患病原体,猪是主要的病毒储库。我国猪场戊肝病毒流行情况复杂,猪感染率高,同一地点存在3型或/和4型两种基因型混合污染。病毒存在基因重组和准种现象,为病毒遗传进化提供了遗传基础。当前猪戊肝感染人的主要媒介为污染的猪肉及其制品,其他感染机制和途径还有待进一步阐明。应加强对猪HEV与猪场其他流行病原体相互关系的研究,同时应加强猪HEV相关信息的积累分析包括对猪HEV感染特性和遗传特性进行实时监测,将猪HEV流行情况纳入兽医公共卫生预警体系,实现常态跟踪。

**关键词:** 戊型肝炎,猪,流行状况,防控策略

## Research and Control Strategy of Swine Hepatitis E Virus in China

LI Zhen<sup>1,2\*</sup> LU Hai-Ping<sup>3</sup> DONG Shi-Juan<sup>1,2</sup> ZHU Yu-Min<sup>1,2</sup> YU Rui-Song<sup>1,2</sup>

(1. Institute of Animal Sciences and Veterinary Medicine, Shanghai 201106, China)

(2. Shanghai Key Laboratory of Agricultural Genetics and Breeding, Shanghai 201106, China)

(3. Songjiang Institute of Veterinary Hygiene Supervision, Songjiang District, Shanghai 201611, China)

**Abstract:** Hepatitis E, a newly emerging zoonotic infectious disease, is of major public health concern worldwide. Its pathogen is hepatitis E virus (HEV), which is in most cases enterically transmitted. Pigs are regarded as the major virus reservoir. The epidemic state of the disease is complicated in China. There exist genotype 4 and/or 3 HEV in pig farms. Gene recombination and quasispecies of HEV is providing genetic foundation to the evolution of the viruses. Consuming contaminated pig meat and organs is the major cause of infection with the zoonotic pathogen. Research is needed to throw light on the relationship of swine HEV with other epidemic pathogens in pig farms. Real time inspection of genetic and pathogenic variation of swine HEV will provide valuable information for taking proper prophylaxis measures. Analysis of epidemic state of swine HEV should be one of the key issues in Veterinary Public Health (VPH) system.

**Keywords:** Hepatitis E, Pig, Epidemic state, Control strategy

戊型肝炎人类历史上曾有多次暴发,给人民的生命财产带来重大损失,因此戊肝是各国政府卫生

部门重点监控的重要疫病之一。戊型肝炎的定名已有近20年的历史,但作为人畜共患病来研究和了解

基金项目: 上海市科委重点科技攻关项目资助(No. 063919121); 上海市科委重大科技攻关项目资助(No. 07dz19508)

\* 通讯作者: Tel: 86-21-62206391; E-mail: zhenli60@163.net

收稿日期: 2008-04-11; 接受日期: 2008-10-06

© 中国科学院微生物研究所期刊联合编辑部 <http://journals.im.ac.cn>

则是最近几年的事情。国内外这些年有关的研究取得了较大进展,逐渐确定猪是戊肝病毒的主要动物储库,并对猪 HEV 的病原学、感染史、致病性以及跨种间传播的规律进行了比较深入的研究。

## 1 我国猪戊肝病毒的流行状况复杂

### 1.1 我国猪 HEV 感染率高

葛胜祥等<sup>[1]</sup>检测我国不同地区的 8626 头商品猪,抗体阳性的 7191 只,总阳性率 83.4%。不同地区阳性率有所不同。华东地区最高(88.7%),其中上海为 85.4%。华中地区阳性率最低(77.2%);阳性率最高的地区为内蒙古(100%)和重庆(99%);湖北(68%)和湖南(73.3%)最低。从这些数据看出,我国猪 HEV 感染率还是很高的,说明该病毒为猪场的常在微生物,在感染率方面地区差异性不显著。但不同研究检测结果有一定差异,除不同时间流行特点不同外,与被调查动物的年龄也有关系。一般说来,仔猪断奶后随月龄增加血清阳性率增大。据我们实验室 2006 年对 2 个猪场的检测,由于调查的个体月龄偏小(1~2 月龄),血清阳性率平均只有 22.6%。而相同猪场 2007 年检测,由于采集样品猪的月龄比较大(3~4 月龄)阳性率上升至 85%~98%(未发表资料)。总体来说,猪场管理水平越高,抗体阳性率越低。据报道 SPF 猪场可以杜绝 HEV 感染<sup>[2]</sup>,说明适当防控措施对该病原是有效的。

### 1.2 流行基因型多

目前一般把 HEV 分为 1~4 四个基因型。1 型和 2 型主要造成人的感染和大范围流行。3 型和 4 型主要为人畜共患并造成人散发病例。在我国最早发现的 HEV 基因型为 1 型,即在我国新疆等地区人群大流行的基因型。1999 年王佑春等从急性肝炎病人分离到了不同于其他 HEV 的特异毒株,并将其定为基因 4 型<sup>[3]</sup>。他们紧接着对动物感染情况进行研究,发现我国猪 HEV 的感染率较高,达 70%以上,且主要为基因 4 型,其他动物如牛、羊、鹿等的感染率比较低<sup>[4]</sup>。2006 年我们实验室首先在上海地区猪场检测到了基因 3 型 HEV<sup>[5]</sup>,并发现包括崇明县在内 7 个郊区县都有该型病毒流行<sup>[6]</sup>,基因序列分析显示上海存在的 3 型 HEV 与流行于美国的 US1 和 US2 等毒株遗传关系最近,提示我国 3 型 HEV 可能随进口种猪从美国或欧洲发达国家引入。这样迄今为止我国境内除 2 型 HEV 尚未发现,其他 3 个基因型

HEV 均已存在,既有本土的亦有外来的。

### 1.3 同一地点不同基因型重复污染

在我们做流行病学调查过程中,有时发现一个猪场同时存在 2 种基因型 HEV 的情况(未发表资料)。在人曾发现同一人感染两种基因型 HEV<sup>[7]</sup>,这样情况可能在猪上也存在,但有待进一步的试验验证。从目前的状况分析,虽然 3 型 HEV 尚处相对弱势,分离毒株有时遇到困难,但 3 型 HEV 必将长期在我国境内存在,有关其生态及分布情况还需做进一步的研究,同时从多方面了解这一外来微生物种的环境适应和遗传进化过程。

### 1.4 与多种病原共存

目前猪场暴发疫病往往不是单种病原引起,一般都有免疫抑制性的病原存在,如猪繁殖与呼吸综合征病毒(PRRSV)、猪圆环病毒 2 型(PCV-2)等。猪 HEV 的普遍存在是否会影响其他病原的致病性?有报道称猪 HEV 所造成的肝损伤一般不会因 PCV-2 存在而加重<sup>[8]</sup>,但反过来的情况并没有相关研究,即 PCV-2 引起的 PMWS 所造成的症状是否会因 HEV 的存在而加重?当前在我国猪场频繁发生的细菌病毒病不下数十种,这些微生物之间的相互关系我们还知之甚少。例如到现在对前阶段肆虐我国的猪高热病的病因仍有许多悬而未决的问题,因此非常有必要针对这些情况进行深入的调查研究。

## 2 猪戊肝病毒感染人的主要途径

### 2.1 通过猪肉制品传播

以往戊肝大流行几乎都是由饮水污染造成的,致病 HEV 也几乎都是 1 型和 2 型,这两个型以往没有发现动物带毒,应归为人 HEV。从目前研究资料分析,猪 HEV 感染人都是通过肉食品传播。如 Tian-Cheng Li 等报道<sup>[9]</sup>因食用野猪肉导致人感染; Mizuo 等报道在日本有些地方的老人有吃生猪肉或内脏的习惯,这里的人患戊肝的比例高很多<sup>[10]</sup>。戊肝病毒可在肝脏和胆汁中蓄积,同时也可以在小肠及大肠内增殖<sup>[11]</sup>。我国人民素以猪肉及猪内脏制成食品。因此,在我国的散发病例中经此途径感染的会有一定比例,但在我国戊肝病人感染途径方面目前还没有确切统计数据,应该加强这方面的监控工作。

### 2.2 通过直接与动物或其排泄物接触感染

郑英杰等调查证明在猪场工作 15 年以上的人

员戊肝的血清阳性率为 83%，猪场工作人员比其他职业的人感染戊肝的几率高 74%，生活在猪场下游比上游的人感染戊肝的几率高 29%。说明人猪近距离接触或共处同一环境能够增加感染 HEV 的几率<sup>[12]</sup>。但这种感染是通过什么途径？通常认为是通过消化道，但没有直接证据。目前在 HEV 传播机制方面只仅限于一些基本规律的认识，如人们普遍认为猪之间戊肝的传播是通过粪口途径，但科学试验中这个感染途径的效率很低，通过静脉注射及肝内接种感染的效率比较高<sup>[13]</sup>。因此，动物之间以及动物与人类间戊肝传播的机制可能更加复杂。

### 2.3 通过组织器官移植感染

动物特别是猪也是异种器官移植的良好供体，随着人接受动物器官移植频率的增高，被感染上动物性 HEV 的风险也在增加。

## 3 猪 HEV 变异及其与人源 HEV 关系

### 3.1 HEV 毒株间重组

通过基因组分子进化研究证明不同 HEV 毒株存在重组现象，这种重组发生在相同基因型内部而非不同基因型之间<sup>[14]</sup>。但不应排除不同基因型之间基因重组的可能性，但此方面的研究尚未见报道。从整体考虑，病毒毒株间重组使病毒种群之间差异变小，可能不利于群体进化，但另一方面重组可使个体整合有利基因适应环境改变或抵抗免疫压力。目前国内 HEV 流行状况非常复杂，同种基因型和不同基因型病毒之间的遗传物质的重组交流应该是非常频繁的，开展这方面的研究有助于监测病毒基因在群体中的漂移方式，丰富 HEV 基因分型理论。

### 3.2 HEV 的准种(quasispecies)现象

准种是指物种基因组的碱基序列在统计学上高度一致，但个体之间又存有差异的一组群体。其产生的原理是由于 RNA 多聚酶或逆转录酶不具有 3'-5'外切酶活性，校对功能缺如，从而产生一群存在不同位点变异的基因组 DNA 或 RNA。在宿主免疫压力的作用或药物干预下，准种群经过筛选，遗留下优势种群耐受宿主内环境，并继续变异。通常 RNA 病毒更易产生准种。Grandadam 等通过试验证明 HEV 存在准种<sup>[15]</sup>。他们证明一次流行中的同一基因型 HEV 存在基因多态性。病毒免疫逃逸现象某种程度上得益于准种现象的存在。有研究证实，即使有很高的抗体存在，动物仍然可以感染戊肝病

毒<sup>[16]</sup>，这时极有可能产生了 HEV 的突变种群，这种现象也给疫苗研制和应用带来困难。目前国内 HEV 准种现象的研究还是空白。

### 3.3 猪 HEV 与人源 HEV 的关系

研究证明我国猪与人源 HEV 的同源性很高，达 89%~100%，且都为基因 4 型<sup>[17]</sup>。我们实验室 2007 年从猪分离基因 4 型 HEV 的 ORF2 片段基因序列与日本人源的 HE-JK4 株同源性最大，达 90%；与一个中国基因 4 型的分离株(CCC220)的同源性略低，为 88.7%<sup>[5]</sup>。以上事实说明对基因 4 型来说，人猪之间已没有大的差异，而且地域差异的影响较小。基因 3 型在我国尚未发现人感染，可能与现在分析的样品不够多，调查范围还不够大有关。将来很有可能在我国大陆地区发现人感染 3 型 HEV 的病例。

## 4 当前应重点采取的防控及研究策略

### 4.1 猪 HEV 相关信息的积累分析

虽然目前看来猪 HEV 暂时不会对人民健康造成重大影响，但不可掉以轻心。病毒经常可以通过基因突变在致病性或宿主寄生性方面发生重大改变，许多新出现的人畜共患病病原都有这样的特性，如禽流感、SARS 等。不能排除猪 HEV 也会发生这种改变。特别在我国境内 HEV 病原存在和流行情况非常复杂的情况下，这些基因型之间会发生遗传物质的交换，非常有可能产生出新的变异型种。因此对猪 HEV 感染特性和遗传特性进行实时监测十分必要。应将动物 HEV 流行情况纳入兽医公共卫生预警体系，实现常态跟踪。

### 4.2 加强对猪 HEV 与其他病原相互关系的研究

由于猪感染 HEV 后通常没有明显症状，对生产没有明显影响，因此当前人们普遍忽视猪 HEV 的防控。猪感染 HEV 的时间多在断奶后，这个阶段其他病原也乘虚而入，如 PMWS、仔猪腹泻等。应加强这个时期戊肝病毒与这些致病微生物之间相互关系的研究。了解它们在微生态、致病性、诱导动物机体免疫等方面的相互影响。通过研究，可能会全方位改变对猪 HEV 的认识。

### 4.3 加强动物类食品的监管和水源防范

从目前研究的结果来看，除猪外其他动物 HEV 对人的影响很小。猪 HEV 也只是在特定情况下才会造成人的感染，如肉制品没有处理好或者生食。有研究表明美国食品店所售猪肝中 11%被 HEV 污染，

但油煎 5 min 或煮沸 5 min 都可以完全杀灭 HEV<sup>[18]</sup>。因此适当处理过的猪肉制品是安全的。应加强宣传, 号召相关单位正确处理和加工食品, 建立食品戊肝病病毒抽查监测制度, 特别是集体食堂、不同类型的宾馆饭店, 在加工食物时应按标准的操作程序工作, 避免食品中污染的 HEV 感染消费者。应特别注意猪场附近饮用水源的 HEV 监测。这一工作在一些没有自来水供应的农村显得尤为重要。在夏秋季节, 洪水过后更加需要重视水质检测。应积极发展灵敏度高使用方便的猪 HEV 检测试剂盒, 用于现场水质和食品监测。

#### 4.4 注重进出口口岸外来病的检验检疫

在各方利益的推动下, 以往我们片面注重引入外来商业化动物品种来加快经济发展, 而对引入品种的同时所带来的疫病隐患重视不足, 导致现在我国的养猪业几乎要同时应付世界上所有猪的传染病。这几年来外来猪病给我国养猪业造成的损失难以估量, 如近些年流行的高致病性猪蓝耳病对我国养猪业造成巨大冲击。有理由怀疑基因 3 型戊肝也是在这种情况下进入我国的。亡羊补牢, 今后应更加严格执行引入动植物时外来疫病的监测, 减少外来病原, 保障公共卫生安全。

#### 参 考 文 献

- [1] 葛胜祥, 田克恭, 多海刚, 等. 中国不同地区商品猪中戊型肝炎病毒感染情况调查. 中国人兽共患病杂志, 2003, **19**(2): 108-109.
- [2] Meng XJ, Purcell RH, Halbur PG, *et al.* A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94**(18): 9860-9865.
- [3] Wang Y, Ling R, Erker JC, *et al.* A divergent genotype of hepatitis E virus in Chinese patients with acute hepatitis. *J Gen Virol*, 1999, **80**: 169-177.
- [4] Wang Y, Zhang HY, Xia NS, *et al.* Prevalence, isolation and partial sequence analysis of hepatitis E virus from domestic animals in China. *J Med Virol*, 2002, **67**: 516-521.
- [5] Ning H, Niu Z, Yu R, *et al.* Identification of genotype 3 hepatitis E virus in fecal samples from a pig farm located in a Shanghai suburb. *Vet Micro*, 2007, **121**: 125-130.
- [6] Ning H, Yu S, Zhu Y, *et al.* Genotype 3 Hepatitis E Virus has been widespread in pig farms of Shanghai Suburbs. *Vet Micro*, 2008, **126**: 257-263.
- [7] Takahashi M, Nishizawa T, Yoshikawa A, *et al.* Identification of two distinct genotypes of hepatitis E virus in a Japanese patient with acute hepatitis who had not traveled abroad. *J Gen Virol*, 2002, **83**: 1931-1940.
- [8] Martín M, Segalés J, Huang FF, *et al.* Association of hepatitis E virus (HEV) and postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) with lesions of hepatitis in pigs. *Vet Micro*, 2007, **122**: 16-24.
- [9] Li TC, Chijiwa K, Sera N, *et al.* Hepatitis E virus transmission from wild boar meat. *Emerging Infectious Disease*, 2005, **11**(12): 1958-1960.
- [10] Mizuo H, Yazaki Y, Sugawara K, *et al.* Possible risk factors for the transmission of hepatitis E virus and for the severe form of hepatitis E acquired locally in Hokkaido, Japan. *J Med Virol*, 2005, **76**: 341-349.
- [11] Williams TP, Kasorndorkbua C, Halbur PG, *et al.* Evidence of extrahepatic sites of replication of the hepatitis E virus in a swine model. *J Clin Microbiol*, 2001, **39**: 3040-3046.
- [12] Zheng Y, Ge S, Zhang J, *et al.* Swine as a principal reservoir of hepatitis E virus that infects humans in Eastern China. *J Infect Dis*, 2006, **193**: 1643-1649.
- [13] Kasorndorkbua C, Guenette DK, Huang FF, *et al.* Routes of transmission of swine hepatitis E virus in pigs. *J Clin Microbiol*, 2004, **42**: 5047-5052.
- [14] van Cuyck H, Fan J, Robertson DL, *et al.* Evidence of recombination between divergent hepatitis E viruses. *J Virol*, 2005, **79**(14): 9306-9314.
- [15] Grandadam M, Tebbal S, Caron M, *et al.* Evidence for hepatitis E virus quasispecies. *J Gen Virol*, 2004, **85**: 3189-3194.
- [16] Leblanc D, Ward P, Gagne M, *et al.* Presence of hepatitis E virus in a naturally infected swine herd from nursery to slaughter. *International Journal of Food Microbiology*, 2007, **117**: 160-166.
- [17] 张 潇, 郑英杰, 王法弟, 等. 中国南方某地区人与猪戊型肝炎病毒的检测和部分序列分析. 中华流行病学杂志, 2005, **26**(12): 984-986.
- [18] Feagins AR, Opriessnig T, Guenette DK, *et al.* Inactivation of infectious hepatitis E virus present in commercial pig livers sold in local grocery stores in the United States. *International Journal of Food Microbiology*, 2008, **123**(1-2): 32-37.