

## 专论与综述

# 人疱疹病毒 6 型 (HHV-6) 生物学和病原学性质的新认识

王用楫

(卫生部北京生物制品研究所, 北京 100024)

## (一) 前言

人类疱疹病毒 6 型 (human herpesvirus type 6, HHV-6) 1986 年首次从淋巴增生疾病患者的血液淋巴细胞中分离得到<sup>[1]</sup>; 最初认为只能感染新鲜分离的 B 淋巴细胞, 曾被命名为人类 B 细胞嗜性病毒 (human B-cell lymphotropic virus, HBLV); 具有疱疹病毒科成员共有的形态和结构性质, 但其抗原性则与科内其他成员不同。几年来世界不同地区, 如非洲各地、日本、澳大利亚、英国, 已分离得到性质相似的一些病毒分离物, 现在统一称为 HHV-6; 世界各地健康成人中受染 HHV-6 者相当多见; 已证明 HHV-6 是婴儿猝发疹 (exanthema subitum) 的病原体<sup>[2]</sup>; 还可能与某些其他疾病相关, 正在探索观察中。此外, 还推想机体事先有 HHV-6 感染存在, 可能是无症状人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染者发展成为艾滋病 (AIDS) 的辅助因素<sup>[3]</sup>。

## (二) HHV-6 的生物学性质

1. 疱疹病毒科及其亚科: 疱疹病毒科成员, 包括侵犯人类的单纯疱疹病毒 I 型和 II 型 (HSV-1, HSV-2), 水痘和带状疱疹病毒 (VZV)、巨细胞病毒 (CMV) 和 EB 病毒 (Epstein-Barr Virus, EBV), 全部都有一个双链 DNA 的基因组, 被包围在 20 面体核衣壳内, 存在于宿主细胞核中, 成熟过程中再包以间质蛋白 (tegument) 和糖蛋白外膜。如此就成为细胞外具有感染能力的病毒颗粒。科内成员复制和成熟方式相同, 其他方面的生物学性质则有明显差异。据动物宿主范围和组织分布的不同, 以及体外宿主细胞范围和生长特性的区别, 已将疱疹病毒科区分为甲、乙、丙三个亚科。

疱疹病毒科成员基因组长短不一, 出入在 120 — 260kb 之间, 碱基组成平均为 32 — 75%(G+C)。EBV、VZV、HSV 和 CMV 基因组的核苷酸序列已有报告。据这些核苷酸序列的比较分析, 得到下面的结论: 第一, 全科成员均有一套属于同源性的复制基因和结构基因; 这些基因排列的相对位置反映着病毒亚科的特性。第二, 同源性基因排列和蛋白序列在同一亚科的成员之间, 有更为密切的相似性。第三, 一个亚科的成员可具有只存在于本亚科而非其他亚科的基因群; 此类基因群中某些基因可只存在于某一特殊病毒种内或某几个密切相关的一组病毒种内。

就目前所知 HHV-6 的 DNA 核苷酸序列的某些部分, 与 CMV 有相似之处, HHV-6 可能属于疱疹病毒科的乙亚科。

2. 培养和形态: 在使用 B 淋巴细胞分离培养 HHV-6 成功后, 又发现脐带血或成人静脉血中的 T 淋巴细胞, 经植物血凝素 (PHA) 刺激处理, 也能用以培养分离 HHV-6。有些 HHV-6 分离物在 T 淋巴细胞内可常规培养<sup>[4]</sup>。多数 HHV-6 分离物的子代病毒感染性颗粒保持与宿主细胞密切联合; 但在体外多次传代的 HHV-6 的某些毒株, 可从宿主细胞释放出游离的感染性病毒<sup>[4]</sup>。有关细胞嗜性和生长特性的分子水平基础, 目前尚未探索清楚。但已经认识到: 为使 T 细胞能够获得繁殖性病毒感染, 必须给予活化; 体外<sup>[5]</sup>和体内<sup>[6]</sup>受染的细胞, 大都具有 CD<sub>4</sub> 表面抗原。至于 CD<sub>4</sub> 在介导 HHV-6 感染中的确切作用, 目前尚无定论。抗 CD<sub>4</sub> 表面抗原的单克隆抗体群未能阻断 HHV-6 感染 CD<sub>4</sub> T 细胞线<sup>[7]</sup>。已有 HHV-6 可潜伏在人单核细

胞巨噬细胞的报告<sup>[8]</sup>。

在受染 HHV-6 细胞的超薄切片中, 电镜下明显看到有疱疹病毒科成员的特征性形态发育, 即大量成熟和不成熟的病毒颗粒; 受染细胞核内含有“空”和“实”两种直径为 95—100nm 的核衣壳; 负染呈现 162 个子粒的 20 面体的典型结构。可以看到核衣壳通过核内膜发芽产生带有外膜的颗粒, 但无明显的间质蛋白。成熟的病毒颗粒, 直径为 160—210nm, 集聚在受染细胞空泡内的表面上。另外, 在细胞浆内可观察到大量的游离的“实”核衣壳, 其周围环绕以电子密度的间质层, 显然此颗粒正处于繁殖的发芽过程中。HHV-6 成熟的特征与一些疱疹病毒科其他成员所观察到的相似。

3. HHV-6 基因组: HHV-6 基因组是一个线形双链分子, 由约 170 kb 组成。据在 CsCl 内浮力密度计算, 单核苷酸组成平均为 42—43%(G+C)。用 Z29(分离自扎伊尔)和 U1102(分离自乌干达)两株 HHV-6 的限制性内切酶图谱分析和杂交实验的结果, 表明 HHV-6 基因组大都属同源性和共线性。但在内切酶的识别位点, 却有明显的多形性区域。已经绘出 Z29 株基因组的结构模型。由 U1102 株基因组图谱分析所得到的另一套数据, 与 Z29 株模型颇为一致。Z29 株基因组的两个末端各有一个直接重复的组成序列, 约 13.2kb, 中间衔接以一个约 141kb 的独特序列。

已经证明, 在严格条件下, HHV-6 基因组一些选定区域能与 CMV 杂交<sup>[9]</sup>。U1102 株的内切酶片段可用作底物, 进行此病毒基因组的核酸分析; 结果表明, HHV-6 与 CMV 相互杂交成功是编码同源性基因序列的理应结果; 这就说明这两种病毒间存在有广泛而重要的关系。U1102 株基因组的序列分析工作已经完成, 且与 CMV、EBV、HSV-1、VZV 进行了比较<sup>[10]</sup>, 识别出有 17 个开放阅读框架(ORF), 其排列顺序与 CMV 相似, 特别在 HHV-6 和 CMV 的主要核衣壳基因, 以及在 EBV、HSV-1 和 VZV 基因组中, 则有方向反转的相关性。在 17 个框架中有 9 个在人类其他疱疹病毒科成员

中都可查到同源性相应框架, 可认为是科别特异性的基因。在 U1102 株中的这些基因序列, 与 CMV 同源性基因序列最为相似, 其相似程度可与同亚科成员的同源性基因序列媲美。HHV-6 含有三个独与 CMV 同源的基因, 具有亚科特异性; 由此可认为 HHV-6 属于疱疹病毒科的乙亚科。HHV-6 尚有三个在人类疱疹病毒其他成员的基因组中未能检出的框架, 其编码蛋白的功能, 亦属未知。

4. HHV-6 蛋白: HHV-6 毒株在体外生长缓慢, 且不能关闭宿主细胞的蛋白合成, 从而阻碍了对 HHV-6 蛋白的研究。在结合使用免疫沉淀和 western 印迹法的条件下, 从受染的人 T 细胞线中已检出 HHV-6 GS 株基因组所编码的病毒蛋白<sup>[11]</sup>。用兔多克隆抗体和受染 HHV-6 者的人血清, 已检出 30 多种蛋白和 7 种糖蛋白, 而用疱疹病毒科其他成员受染者的高滴度抗体, 都不能够识别出来; 但却可沉淀出来一种共有的 135kD 多肽。在受染 HHV-6 的细胞中, 以单克隆抗体能检出几种不同的糖蛋白; 对其特性在作进一步研究<sup>[12]</sup>。HHV-6 GS 株所产生的 135kD 多肽, 在杆状病毒(baculovirus)中有所表达<sup>[13]</sup>; 此种蛋白与其他疱疹病毒成员中所识别的序列间的关系, 尚属未知。受染 HHV-6 的细胞中已检出 DNA 多聚酶的活力<sup>[14]</sup>。

### (三) 病原学性质

1. 人群中 HHV-6 抗体的检测: 据间接荧光和抗补体免疫荧光试验的检测结果表明, 随机不经选择的成人中, 有 70% 为血清抗体阳性, 且大部分在出生第一年内即获得感染<sup>[3,15]</sup>。抗体滴度与人类其他疱疹病毒无相关性; 凡能分离得到 HHV-6 的个体, 其血清抗体均为阳性。HHV-6 抗体的流行率和滴度水平, 都是以儿童和青年为最高, 15 岁以上女性的平均抗体滴度高于同龄男性<sup>[16]</sup>。如用灵敏度高的竞争性放射免疫试验检测时, HHV-6 血清抗体流行率在健康成人中可高达 90%。已经建立起来的多聚酶链反应(PCR), 可作为检测血液和组织内 HHV-6 基因组存在的敏感性高和特异性高的方法。初步结果已表明, 可用于检出健康成人血

液和唾液中存在的 HHV-6 DNA。

2. HHV-6 相关疾病: 有充分证据表明, HHV-6 的原发性感染与婴儿猝发疹密切相关。猝发疹亦称婴儿蔷薇疹, 是早期婴儿的一种自限性热性病<sup>[2,17]</sup>。本病的病程发展, 与 HHV-6 血清抗体阳转和从静脉血液单核细胞培养物中分离得到 HHV-6 有明显的对应关系。发热期病人循环中的单核细胞, 有相当比例 (1—2%) 携带有 HHV-6。出生第一年内婴儿抗体流行率急剧上升, 说明本病主要由母婴环节传播。

除 HHV-6 可引起猝发疹<sup>[2]</sup>, 及推想可作为辅助因素促使无症状 HIV 感染者发展成为艾滋病<sup>[3]</sup>外, HHV-6 常可从淋巴细胞疾病、淋巴瘤、淋巴腺炎及慢性疲劳综合征等患者分离得到, 由此而认为这些临床情况可能与 HHV-6 感染相关。如 B 细胞淋巴瘤<sup>[18]</sup>、Burkitt 氏淋巴瘤<sup>[19]</sup>中, 以原位核酸杂交技术证明有 HHV-6 DNA 存在。还设想 HHV-6 感染可能与病毒感染后的疲劳综合征 (post-viral fatigue syndrome) 相关<sup>[20]</sup>。疲劳综合征亦称肌痛性脑脊髓炎 (myalgic encephalomyelitis), 是一种包括不同情况下共有的急性发病和病程中以肌痛、疲劳和性格异常为特点<sup>[21]</sup>, 可散发亦可流行, 持续性或复发性病毒感染似为其发病原因。至于 HHV-6, 感染与疲劳综合征相关程度如何, 正在分析和观察中。

#### (四) 结束语

HHV-6 是以潜伏感染方式长期存在于人体的一种 DNA 病毒, 具有疱疹病毒科成员共有

的生物学性质, 寄居于人类已有长久的历史, 实属一种早已适应和存在于人类的、近年才新发现的“老”病毒。据 HHV-6 基因图谱分析, 与人 CMV 之间显有幅度较广的同源性核酸序列, 二者具有独特的密切关系。HHV-6 和 CMV 一样, 也应属于疱疹病毒科乙亚科。婴儿猝发疹是 HHV-6 原发性感染的临床表现, 虽则原发性感染可能大都表现为亚临床或隐性感染。今后对 HHV-6 的生物学性质, 尤其在分子生物学方面, 以及病原学性质, 特别在慢性病毒疾病包括肿瘤的相关性方面, 将会有广泛而深入的研究和崭新而重要的发现。

#### 参 考 文 献

1. Salahuddin SZ et al.: *Science*, **234**:596,1986.
2. Yamanishi K et al.: *Lancet*, **1**:712,1988.
3. Ensoli B et al.: *EMBOJ*, **8**:3019,1989.
4. Okuno T et al.: *J. Clin. Microbiol.*, **27**:651,1989.
5. Lusso P et al.: *Nature*, **337**:370,1989.
6. Takahashi K et al.: *J. Virol.*, **63**:3161,1989.
7. Lusso P et al.: *Lancet*, **1**:730,1989.
8. Kondo T et al.: *J. Gen. Virol.*, **72**:1408,1991.
9. Efsthathiou S et al.: *Lancet*, **1**:63,1988.
10. Lawrence GL et al.: *J. Virol.*, **64**:287,1990.
11. Balachandran N et al.: *J. Virol.*, **63**:2815,1989.
12. Okuno T et al.: *J. Gen. Virol.*, **75**:443,1992.
13. Fung MC et al.: *J. Virol. Meth.*, **19**:33,1988.
14. Bapat AR et al.: *J. Virol.*, **63**:1400,1989.
15. Browning GF and Studdert MJ: *Arch. Virol.*, **104**:77, 1989.
16. Briggs M et al.: *Lancet*, **1**:1058,1988.
17. Takahashi K et al.: *Lancet*, **1**:1463,1988.
18. Jarrett RF et al.: *Leukemia*, **2**:496,1988.
19. Josephs SF et al.: *Leukemia*, **2**:132,1988.
20. Komaroff AL et al.: *Clin. Res.*, **36**:743A,1988.
21. Strauss SE et al.: *J. Infect. Dis.* **157**:405,1988.

(1992-8-4 收稿)