

树鼩应用于病毒学方面的研究进展*

胡溪柳, 李际强

(广州中医药大学热带医学研究所, 广东广州 510407)

Application of Tupaia on Studying of Virus Diseases

HU Xi-liu, LI Ji-qiang

(Tropical Medicine Institute Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510407, China)

关键词: 树鼩; 病毒; 动物模型及应用

中图分类号: Q819 文章标识码: A 文章编号: 1003-5125(2002)03-0276-03

树鼩(Tupaia)是一种在生物医学研究中很有应用价值的新型实验动物,其分类尚有争议,有人认为是食虫类,有人则将之列为低等灵长类,还有人认为树鼩是一个独立目的,称为攀鼩目(Scandentia)^[1],但目前基本定为低等灵长类。由于其具有体积小,类似松鼠,比较容易饲养和操作,管理方便,繁殖力高,廉价经济等优点,树鼩存在多种自发性疾病,对多种病毒易感,而且其进化程度高,新陈代谢和大体解剖与人较为接近,因此其作为较理想的实验动物,已经被广泛地应用于医学与生物学的研究中。在病毒学方面,树鼩不但被用作疱疹病毒、腺病毒、EB病毒、甲型和乙型肝炎病毒、轮状病毒的研究^[2],而且还用于流感病毒、丙型和丁型肝炎病毒、基孔肯雅病毒等研究。本文仅就树鼩在病毒学方面的应用概况作一介绍。

1 轮状病毒

轮状病毒是秋冬婴幼儿胃肠炎的主要病原。该病毒难以在常规细胞培养中繁殖,限制了对它的深入研究。万氏等^[3]用含有轮状病毒的患儿的粪便灌注给笼养成年树鼩,观察其发病情况、病理学、病原学和血清学改变。结果证明,成年树鼩感染了人轮状病毒,其可能是一种人轮状病毒易感的动物。此研究有助于轮状病毒性感染的发病和免疫机理、药物筛选以及疫苗制备和检定的研究,从而加快控制轮状病毒感染的进程。万氏等^[4]通过进一步的实验研究,证实成年的中国云南树鼩对人轮状病毒

易感。

为了寻找理想的抗轮状病毒的药物,庞氏等^[5]利用树鼩这一实验模型进行中草药实验治疗轮状病毒肠炎的研究,证明“秋泻灵”疗效优于口服补液盐。此后云南省小儿腹泻防治协作组^[6]对马蹄香(秋泻灵)进行了深入的研究。结果表明,马蹄香是治疗轮状病毒肠炎的安全、有效的药物。

2 肝炎状病毒

2.1 甲型肝炎病毒

甲型肝炎研究的动物模型较少,詹氏^[7]对甲型肝炎病毒感染树鼩进行了初步的研究,其用口服 5% 甲肝病毒阳性病人新鲜大便滤液 0.5mL 感染国产树鼩。通过检测抗原、抗体、转氨酶及肝组织病理检查等指标,说明甲肝病毒感染树鼩获得成功,树鼩有可能成为人类甲肝病毒敏感的实验动物。

2.2 乙型肝炎病毒

庞氏等^[8]用 HBV 阳性人血清肌肉注射感染树鼩,研究结果提示树鼩可能是继黑猩猩和长臂猿之后对 HBV 敏感的动物。严氏等^[9]对人乙型肝炎病毒实验感染成年树鼩进行了初步的研究,实验结果表明,树鼩能感染人 HBV,且较敏感,实验感染率达 90%,HBSAG 抗原血症出现率 70% (PHA)法,证明树鼩是一种可用作 HBV 感染实验模型的非人灵长类动物。研究表明,自然状态下细胞免疫水平较低的树鼩,感染 HBV 的成功率可能较高,免疫抑制剂的使用未见对感染效果产生明显影响。在此基础上

收稿日期:2001-11-08,修回日期:2001-12-31

* 作者简介:胡溪柳(1963-),男,安徽省籍,主治医师。

苏氏等^[10,11]进一步用血清学、免疫组织学、分子杂交以及电镜检查等技术,研究和证明树鼩感染人 HBV 的结果。刘氏等^[12]亦报道了对树鼩进行人工感染 HBV 的实验研究,同时用环磷酰胺抑制树鼩的免疫功能,但照文章用法环磷酰胺并不能提高树鼩对 HBV 的易感染。苏氏等^[13]用乙肝疫苗预防树鼩感染 HBV 进行研究,结果表明,乙肝疫苗能阻断树鼩感染 HBV,进一步确证树鼩能感染 HBV,是用于研究 HBV 的有用的动物模型;树鼩可能代替黑猩猩进行乙肝疫苗安全性和免疫保护效果鉴定之用。苏氏等^[14]亦研究证实了人 HBV-DNA 确能整合入树鼩肝细胞基因 DNA 中。黄氏等^[15]实验证明了 HBV 能在树鼩连续传代感染。总之,树鼩用于乙肝的研究优于其他动物;感染持续时间长,病变明显,不仅是感染及药物筛选理想的模型动物,而且还有乙肝疫苗安全性和免疫保护性效果鉴定之用。故树鼩乙成为乙肝病毒疾病的理想模型。

2.3 丙型肝炎病毒

王氏等^[16]将成年树鼩感染 HCV,其血清 HCV 呈间歇出现,ALT 水平升高晚于病毒血症的开始,持续时间亦短于后者,刘氏等^[17]用较大剂量的 HCV 阳性血清,接种 10 只健康成年树鼩,发现 HCV 能感染树鼩,并可形成慢性病变,感染率约为 60%,慢性病变发生率为 40%。研究结果提示树鼩为对人 HCV 较敏感的动物,这为研究丙型肝炎提供了又一有力工具。

2.4 丁型肝炎病毒

李氏等^[18]以树鼩为对象,建立了丁型肝炎病毒(HDV)实验感染动物模型,为丁型肝炎发病机理和药物筛选提供研究基础。他们在证实了树鼩可感染 HBV 的基础上进行了感染 HDV 的探索,在以同时感染和重叠感染两种方式接种成年树鼩的感染 HDV/HBV 的实验中,证明成年树鼩是通过同时和重叠两种方式感染 HDV 的。实验还证实了 HDV 能在树鼩间实现人工传代感染。连续观测血清中 HBsAg、HDAg、抗 HD 及做肝组织病理学观察,结果提示可在树鼩中建立慢性 HDV 感染模型。

3 登革热病毒

刘氏等^[19]用登革 4 型和 3 型共 4 株,经脑内或腹腔注射树鼩,除一株毒力弱的地鼠肾细胞适应株(ban-18-HK68)未致感染外,其余 3 株使 14 只树鼩于第 3—10 日发生病毒血症。分离病毒、电镜检查

及抗体阳性但未见病理改变及体温升高。实验表明树鼩对登革热病毒敏感,且实验结果与文献报道用登革 2 型原株及减毒株在猴体内的实验结果相似,因此他们认为可以用树鼩代替猴体试验。

4 流感病毒

朱氏等^[20]用云南树鼩实验感染流感病毒 A3 型、新 A1 型或 B 型均获成功,可规律排毒且有抗体增长。少数动物死于间质性肝炎。多数有上呼吸道感染症状,如鼻溢与咽部有分泌物增加,感染动物多有体温升高。树鼩对流感病毒十分敏感,自然接触或获得感染。

5 疱疹病毒

Daral 等于 1978 年用 I 型与 II 型单纯疱疹病毒(HSV-1, HSV-2)感染树鼩,发现幼龄树鼩对 HSV 易感,感染后出现了类似疱疹病毒肝炎的表现,肝脏与脾脏出现高滴度的病毒。随后他们发现成年树鼩也可感染 HSV 而发病,但对某些毒株有抵抗力,并且感染 HSV 后存活的动物则可不再第二次感染^[21]。还有报道表明,树鼩自身常携带带疱疹病毒,但树鼩疱疹病毒(THV)只有一个血清型,与人单纯疱疹病毒无抗原关系,此病毒在自然和实验室饲养的树鼩中广泛存在^[22]。

6 基孔肯雅病毒

基孔肯雅病(Chikungunya, CHIK),是由 CHIK 病毒引起的急性传染病,经蚊虫传播,临床特点为发热、关节疼痛和皮疹,主要流行于非洲和东南亚地区。

鲍氏等^[23]用 3 株基孔肯雅病毒人工感染树鼩,第 4-12 天能在其脑、肺、肝、肾等组织中查到病毒,将各脏器作病理发现其主要变病为间质性肺炎,各脏器内灶性出血现象和实质器官的实质细胞变性,其中以肝脏尤为明显。张氏等^[24]对树鼩感染该病毒后的抗体进行了检测。发现树鼩能产生 2-6d 的病毒血症,感染后第 6d 产生特异性 IgM 抗体,第 14-21d 为高峰,以后逐渐下降,感染后第 12d, IgG 抗体开始出现,第 30-60d 为高峰,并持续下降。表明树鼩对该病毒敏感,为研究基孔肯雅病的理想动物模型。

综上所述,树鼩已经比较广泛地应用于病毒学方面的研究。现在世界上许多国家已经开展了树鼩

实验动物化方面的研究,并取得了丰硕的成果,因此可以预见,树鼩在医学科学领域,尤其是病毒学方面将有广阔的应用前景。

参考文献

- [1] 王应祥. 中国树鼩的分类研究[J]. 动物学研究, 1987, 8: 113 - 130.
- [2] 卢耀增. 实验动物学[M]. 北京: 北京医科大学协和医科大学联合出版社, 1995. 291.
- [3] 万新邦, 刘玖昌, 胥爱源, 等. 用人轮状病毒感染成年树鼩的实验研究[J]. 中华医学杂志, 1982, 62: 461 - 465.
- [4] 万新邦, 庞其方, 丘福禧, 等. 成年的中国云南树鼩对人轮状病毒易感性的实验研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 1985, 5: 304 - 306.
- [5] 庞其方, 等. 中草药“秋泻灵”实验治疗树鼩人工感染轮状病毒肠炎的研究[J]. 昆明医学院学报, 1983, 4: 7 - 8.
- [6] 云南省小儿腹泄防治协作组. 马蹄香治疗轮状病毒肠炎研究[J]. 中华儿科杂志, 1995, 23: 129 - 131.
- [7] 詹美云, 刘崇柏, 李成明, 等. 甲型肝炎病毒感染树鼩的初步研究[J]. 中国医学科学院学报, 1981, 3: 148 - 152.
- [8] 庞其方, 万新邦, 胥爱源, 等. 乙型肝炎病毒(HBV)感染树鼩的实验研究(摘要)[J]. 医学研究通讯, 1981, 9: 11 - 12.
- [9] 严瑞琪, 苏建家, 陈志英, 等. 人乙型肝炎实验感染成年树鼩的研究[J]. 广西医学院学报, 1984, 1: 10 - 15.
- [10] 苏建家, 严瑞琪, 甘友全, 等. 人乙型肝炎病毒实验感染成年树鼩的研究[J]. 上海实验动物科学, 1986, 6: 193 - 198.
- [11] 苏建家, 严瑞琪, 甘友全. 成年树鼩实验感染人乙型肝炎病毒的研究[J]. 中华病理学杂志, 1987, 16: 103 - 106.
- [12] 刘芳会, 饶娴宜. 人乙型肝炎病毒血清实验感染树鼩的研究[J]. 贵州医药, 1987, 11: 24 - 26.
- [13] 苏建家, 杨春, 黄定瑞, 等. 供乙肝疫苗质检用的新动物模型——乙肝疫苗预防树鼩感染 HBV 的研究[J]. 上海实验动物科学, 1990, 10: 69 - 71.
- [14] 苏建家, 王宇, 杨春, 等. 人 HBV DNA 能整合入树鼩肝细胞基因[J]. 中华病理学杂志, 1992, 21: 308 - 309.
- [15] 黄定瑞, 苏建家, 杨春, 等. 人乙型肝炎病毒在树鼩中传代感染的研究[J]. 广西医学院学报, 1990, 7: 1 - 4.
- [16] 王海平, 周永兴, 姚志强, 等. 成年树鼩感染丙型肝炎病毒物初步研究[J]. 第四军医大学学报, 1997, 18: 375 - 376.
- [17] 刘志, 毛青, 王宇明, 等. 丙型肝炎病毒感染树鼩和实验研究[J]. 第三医科大学学报, 1998, 20: 472 - 475.
- [18] 李奇芬, 丁明权, 王洪, 等. 树鼩感染丁型肝炎病毒的实验研究[J]. 中国医学杂志, 1995, 75: 611 - 613.
- [19] 刘丽华, 李正麦, 俞永新. 树鼩对登革热病毒敏感性的研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 1985, 5: 329 - 330.
- [20] 朱宇同, 王维祥, 曾子安, 等. 流感病毒感染成年树鼩的研究[J]. 上海实验动物科学, 1986, 6: 20 - 23.
- [21] Daral C, *et al.* Experimental infection and the state of viral latency of adult tupaia with herpes simplex virus type 1 and 2 and infection of juvenile tupaia with temperature-sensitive mutants of HSV type 2[J]. Arch Virol, 1980, 65: 311 - 312.
- [22] 吴小闲, 唐恩华, 谢广珍, 等. 树鼩疱疹病毒的研究 I: 病毒的分离, 生物学性状和血清学研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 1983, 3: 33 - 36.
- [23] 鲍铭晖, 钱小榆, 张海林, 等. 树鼩感染基孔肯雅病毒的病理学研究[J]. 云南医药, 1992, 3: 180 - 182.
- [24] 张海林, 米竹青, 施华芳, 等. 树鼩实验感染后血清抗基孔肯雅病毒 IgM 和 IgG 抗体检查[J]. 地方病通报, 1997, 12: 26 - 27.