



## 鼠戊型肝炎病毒 (HEV-C1) 跨种间传播的潜在危害\*

丛超<sup>1)\*\*</sup> 赵婉秋<sup>1)\*\*</sup> 刘建昆<sup>2)</sup> 黄芬<sup>1)\*\*\*</sup>

(<sup>1</sup>)昆明理工大学医学院, 昆明 650500; (<sup>2</sup>)中国人民解放军联勤保障部队第九二零医院, 昆明 650000)

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0384

戊型肝炎病毒 (hepatitis E virus, HEV) 是急性肝炎的主要病原体。HEV 每年造成约 2 010 万人感染, 7 万人死亡, 已经成为严重危害人类健康的全球公共卫生问题<sup>[1]</sup>。HEV 主要通过粪-口途径传播, 可以通过饮用生牛奶、食用生猪肉等方式经动物传播感染人类<sup>[2-4]</sup>。HEV 是一种单股正链 RNA 病毒, 属于戊型病毒肝炎科 (Hepeviridae), 正戊型肝炎病毒亚科 (Orthohepevirus)。正戊型肝炎病毒亚科包含 A、B、C、D 四个属<sup>[5]</sup>, 其中帕斯拉戊型肝炎病毒属 (Orthohepevirus A, HEV-A) 由 4 个主要基因型组成 (基因 1 和 2 型感染人类, 基因 3 和 4 型可以在人和牛、羊、猪等多种动物间传播)<sup>[6-8]</sup>; 罗卡戊型肝炎病毒属 (Orthohepevirus C) 由 4 种基因型组成, HEV-C1 型, 即鼠戊型肝炎病毒 (Rat HEV), 主要感染啮齿类动物<sup>[9]</sup>。HEV-C2 型分离自雪貂 (*Mustela putorius fur*), HEV-pC3 型与 HEV-pC4 型分别分离自高山姬鼠 (*Apodemus chevrieri*) 和黑腹绒鼠 (*Eothenomys melanogaster*)<sup>[10]</sup>。2010 年在德国农场的褐家鼠 (*Rattus norvegicus*) 首次发现 HEV-C1 型, 其与 HEV-A 同源性仅为 55%~60%<sup>[11]</sup>。随后, 在美国、印度尼西亚、越南、许多欧洲国家和中国香港地区的褐家鼠、家鼠 (*Rattus rattus*) 和黄胸鼠 (*Rattus tanezumi*) 中均有报道<sup>[12]</sup>。

近期, 黄芬实验室在 *Journal of Hepatology* 发表了一篇题为 “Rat Hepatitis E Virus is A Potential Zoonotic Pathogen to Humans” 的文章, 在褐家鼠 (68 只) 中检测到 HEV (*Orthohepevirus C*)。该论文利用实时定量 PCR 法对 2020 年在云南某村庄捕获的 68 只褐家鼠进行 HEV RNA 检测。结果表明, HEV (*Orthohepevirus C*) RNA 在褐家鼠的肝脏 (13/68, 19.1%)、脾脏 (11/68, 16.2%)、肾脏 (7/68, 10.3%)、肠 (13/68, 19.1%)、子宫 (5/31, 16.1%) 和睾丸 (8/37, 21.6%) 中均有检出。对 HEV (*Orthohepevirus C*) RNA 阳性的组织进一步利用免疫组化法检测发现, 在肝脏、脾脏、肾脏、肠、子宫和睾丸中均能检测到 HEV 衣壳蛋白 (ORF2) 抗原<sup>[13]</sup>。进化树分析结果显示, 在云南地区褐家鼠中检测到的 HEV (*Orthohepevirus C*) 与中国深圳、香港地区, 以及越南啮齿类动物中分离到的 HEV 聚于一簇, 说明云南地区褐家鼠中分离到的毒株属于 HEV-C1, 且与亚洲地区褐家鼠中分离到的 HEV-C1 具有较高的同源性 (图 1)。

\* 国家自然科学基金 (82260396), 云南省杰出青年项目 (202001AV070005) 和云南高校病毒感染与生殖损伤科技创新团队 (2020年) 资助项目。

\*\* 并列第一作者。

\*\*\* 通讯联系人。

Tel: 15911552552, E-mail: huangfen6789@163.com

收稿日期: 2022-08-15, 接受日期: 2022-11-04

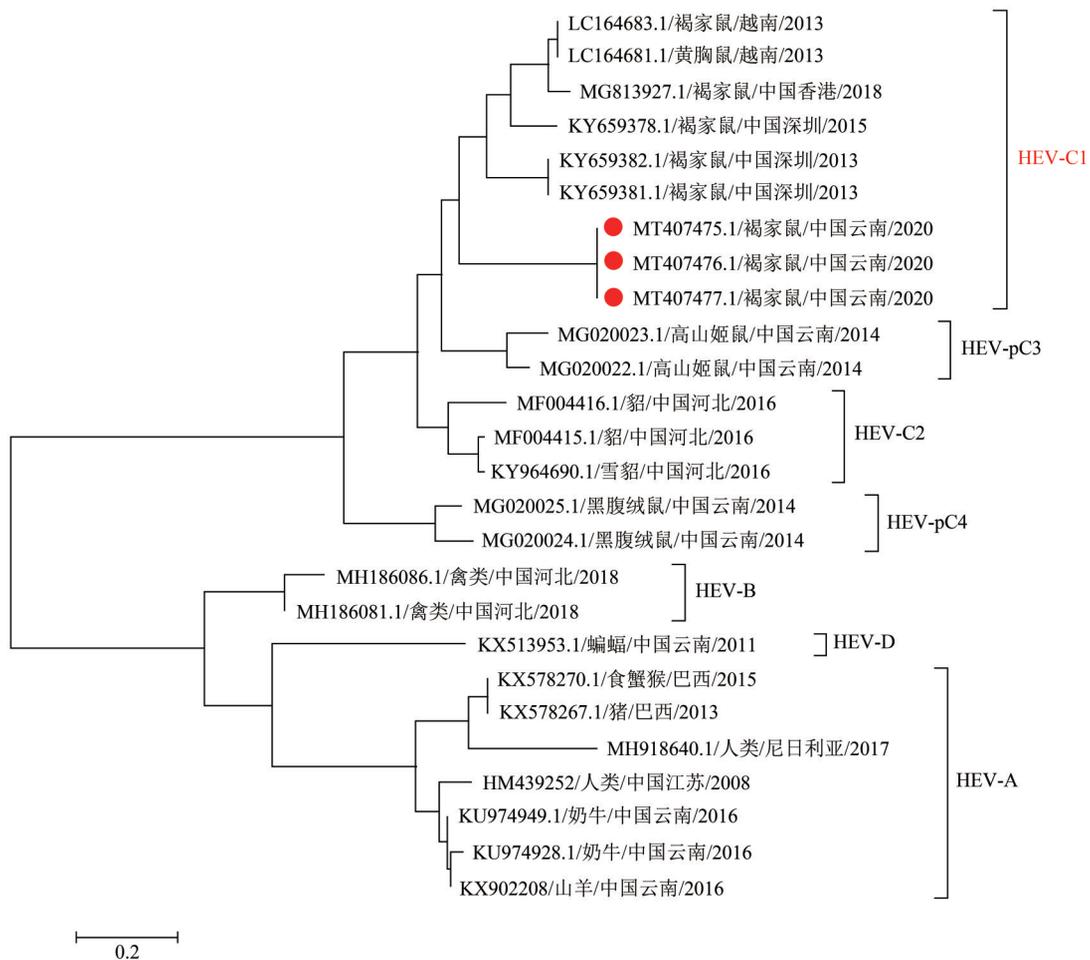


Fig. 1 Phylogenetic analysis of HEV-C1

图1 HEV-C1进化分析

红色圆形代表在云南农村褐家鼠中分离得到的HEV-C1毒株。

最初的研究认为, 病毒具有严格的种属特异性, 不会跨物种间传播。但最近的研究报道发现, HEV-C1已经出现由啮齿类动物跨物种间传播感染人类的现象<sup>[11, 14]</sup>。2018年, 在中国香港1例肝移植患者中发现了不明原因的转氨酶升高, 经核酸检测发现, 该患者为HEV-C1感染, 这是全球首次报道HEV-C1感染人类。溯源分析表明, 该患者的住所邻近垃圾场, 与啮齿类动物接触风险较高, 且感染者为肝移植患者, 长期服用免疫抑制类药物, 致免疫力低下, 导致HEV-C1感染<sup>[11]</sup>。随后, 在中国香港<sup>[15-16]</sup>地区和中非<sup>[17]</sup>、西班牙<sup>[14]</sup>陆续报道了HEV-C1感染人类的病例。动物疾病模型也证实了非人灵长类(恒河猴和食蟹猴)对HEV-C1易感<sup>[18]</sup>。猪源HEV可感染SD大鼠(Sprague-Dawley rats)<sup>[19]</sup>、蒙古沙土鼠(Mongolian

gerbils)<sup>[20-21]</sup>和BALB/c小鼠等啮齿类动物, 且BALB/c小鼠对人源HEV、猪源HEV和牛源HEV均易感<sup>[22]</sup>, 这说明啮齿类动物可能是HEV跨物种间传播的重要宿主, 是导致人类和多种动物感染的重要传染源(图2)。

HEV-A主要经消化道传播, 食用生的或未煮熟的猪肉或牛奶, 均会导致HEV-A感染<sup>[3-4]</sup>。在中国农村, 尤其是西南边境地区, 如云南, 仍存在多种家畜混合养殖的现象, 恶劣的卫生环境不可避免地导致啮齿类动物活动频繁, 加剧了HEV在不同物种间传播的风险, 这可能与该地区人群和猪群中HEV感染率较高有关<sup>[23-24]</sup>。更重要的是, 进化树显示在云南农村褐家鼠中检测到的HEV-C1毒株与中国香港跨物种间传播感染人的HEV-C1毒株具有较高的亲缘关系, 暗示了云南地区分离的HEV-C1可

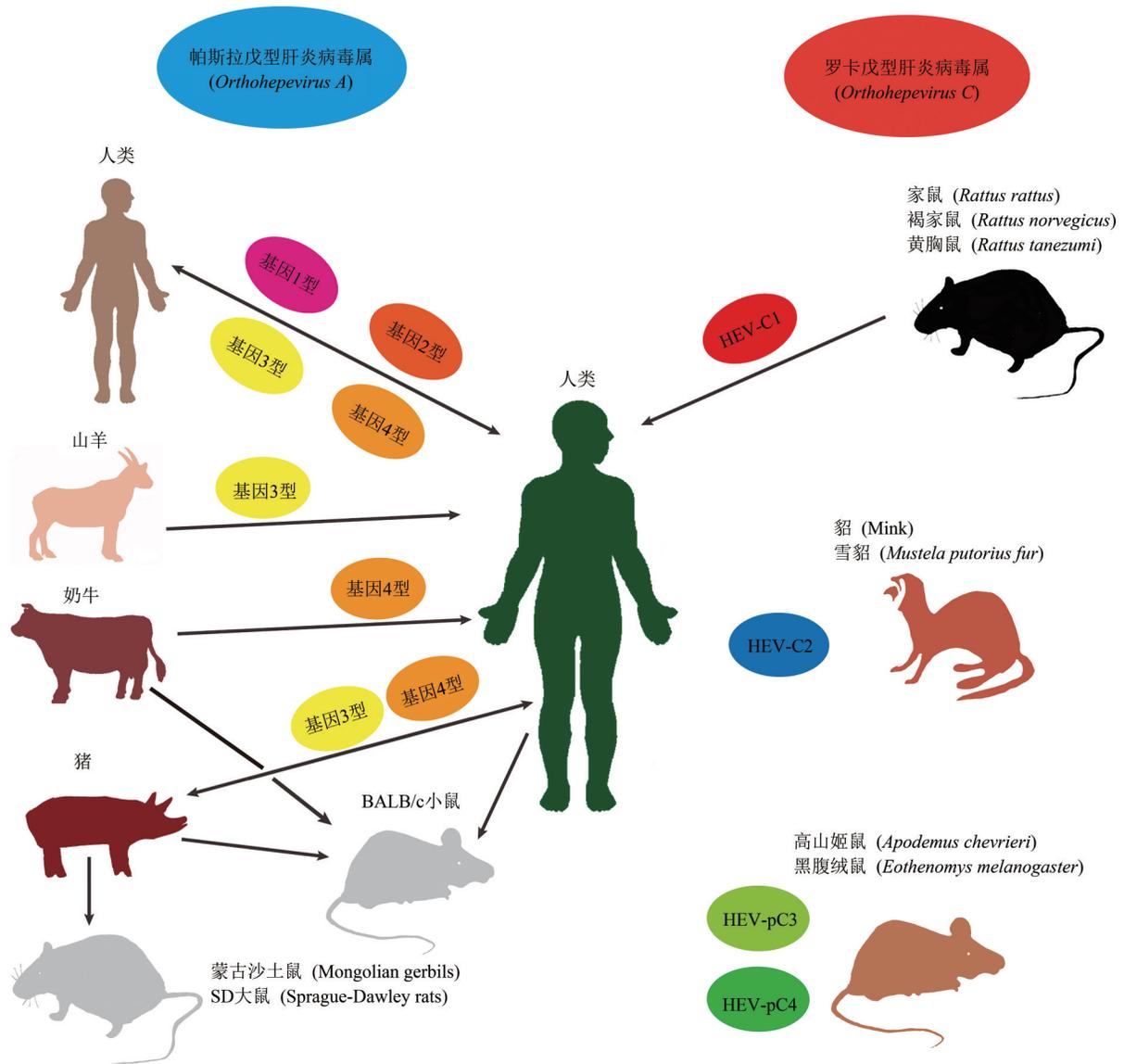


Fig. 2 The sketch of HEV cross-transmission between species  
 图2 HEV跨种间传播模式图

能存在跨种间传播感染人类的风险。

在现有 HEV-C1 感染人类的 20 例病例报道中，6 例为器官移植者，5 例为肿瘤患者（表 1）。HEV-C1 感染人类的临床特征仍不清楚。约 55% 的患者表现为急性肝损伤，出现谷丙转氨酶（ALT）显著升高的临床症状。然而，在 HEV-C1 感染的恒河猴和食蟹猴模型中 ALT 并没有出现明显升高<sup>[18]</sup>。此外，这些 HEV-C1 感染的患者大多免疫低下或合并其他病毒感染，如乙型肝炎病毒（HBV）和人免疫缺陷病毒（HIV），患者感染后通常进展为慢性肝炎（7/9，77.8%）<sup>[16]</sup> 或肝功能衰竭（1/3，

33.33%）<sup>[14]</sup>，这说明 HEV-C1 感染可能会加剧患者的肝脏损伤。因此，提高对 HEV-C1 的诊断和治疗至关重要。严重急性呼吸综合征（SARS）和新型冠状病毒肺炎（COVID-19）的教训提醒人们，对人畜共患疾病应时刻保持警惕。农村传统的家畜混合饲养、较差的卫生环境为鼠类活动提供温床，势必加快 HEV-C1 在人类和动物间的传播。因此，应加强农村卫生管理，灭鼠除害，全面开展 HEV-C1 的流行病学调查，进一步评估 HEV-C1 感染人类的潜在威胁。

Table 1 The clinical profile of HEV-C1 infected 20 patients

表1 HEV-C1感染的20例患者

性别	年龄 /岁	免疫力 (健全/ 抑制)	疾病史	肝炎	ALT (U·L <sup>-1</sup> )	HEV IgM /IgG	可能的感染源	地点 (年份)
男	56	抑制	肝移植、HBV感染	持续性肝炎	279	+/+	啮齿类动物粪便	中国香港 (2017) <sup>[15]</sup>
女	71	抑制	类风湿性关节炎	急性肝炎	498	+/+	未知	中国香港 (2017) <sup>[15]</sup>
男	67	抑制	肾移植	持续性肝炎	141	-/+	未知	中国香港 (2018) <sup>[15]</sup>
男	74	抑制	肾移植、HBV感染	持续性肝炎	133	+/+	未知	中国香港 (2018) <sup>[15]</sup>
男	81	健全	前列腺癌	急性肝炎	410	+/+	未知	中国香港 (2019) <sup>[15]</sup>
男	73	健全	高血压、糖尿病	急性肝炎	498	+/+	未知	中国香港 (2019) <sup>[15]</sup>
男	67	健全	转移性癌症	亚临床感染	20	-/+	未知	中国香港 (未知) <sup>[15]</sup>
男	43	抑制	HIV感染	持续性肝炎	685	+/-	未知	中国香港 (2019) <sup>[15]</sup>
男	49	健全	无明显病史	重症急性肝炎	未知	+/+	未知	加拿大 (可能来源于非洲乌干达, 2019年) <sup>[17]</sup>
男	30	健全	无明显病史	轻度急性肝炎	554	-/-	食用生肉或 未煮熟肉类	西班牙南部塞维利亚 (2018) <sup>[14]</sup>
男	54	健全	无明显病史	轻度急性肝炎	173	-/+	未知	西班牙北部维多利亚 (2019) <sup>[14]</sup>
男	62	抑制	转移性口腔癌	重症急性肝炎	400	+/+	食用生肉或 未煮熟肉类	西班牙南部科尔多瓦 (2020) <sup>[14]</sup>
女	83	健全	高血压、肺结核	持续性肝炎	178	+/+	未知	中国香港 <sup>[16]</sup>
男	18	抑制	造血干细胞移 (HSCT)	持续性肝炎	332	-/-	未知	中国香港 <sup>[16]</sup>
男	61	健全	高血压、HBV感染	急性肝炎	2748	-/+	未知	中国香港 <sup>[16]</sup>
男	71	抑制	肝移植、HBV感染	持续性肝炎	128	+/-	未知	中国香港 <sup>[16]</sup>
女	89	健全	胰腺癌	急性肝炎	221	+/+	未知	中国香港 <sup>[16]</sup>
男	79	健全	高血压、糖尿病、 HBV感染	急性肝炎	196	+/+	未知	中国香港 <sup>[16]</sup>
女	79	抑制	肾移植	持续性肝炎	101	-/+	未知	中国香港 <sup>[16]</sup>
男	59	抑制	慢性髓系白血病	急性肝炎	449	-/-	未知	中国香港 <sup>[16]</sup>

## 参 考 文 献

- [1] Rein D B, Stevens G A, Theaker J, *et al.* The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology*, 2012, **55**(4): 988-997
- [2] Primadharsini P P, Nagashima S, Okamoto H. Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. *Viruses*, 2019, **11**(5): 456
- [3] Huang F, Li Y L, Yu W H, *et al.* Excretion of infectious hepatitis E virus into milk in cows imposes high risks of zoonosis. *Hepatology*, 2016, **64**(2): 350-359
- [4] Wang J H, Li N, Zhang H Y, *et al.* Detection of hepatitis E virus in the pig livers and retail pork samples collected in selected cities in China. *Foodborne Pathog Dis*, 2021, **18**(2): 97-103
- [5] Smith D B, Simmonds P, Members of the International Committee on the Taxonomy of Viruses Study Group, *et al.* Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. *J Gen Virol*, 2014, **95**(Pt 10): 2223-2232
- [6] El-Mokhtar M A, Elkhawaga A A, Sayed I M. Assessment of hepatitis E virus (HEV) in the edible goat products pointed out a risk for human infection in Upper Egypt. *Int J Food Microbiol*, 2020, **330**: 108784
- [7] Sayed I M, El-Mokhtar M A, Mahmoud M A R, *et al.* Clinical outcomes and prevalence of hepatitis E virus (HEV) among non-A-C hepatitis patients in Egypt. *Infect Drug Resist*, 2021, **14**: 59-69
- [8] 中华医学会肝病学会. 戊型肝炎防治共识. *中华肝脏病杂志*. 2022, **30**(8): 820-831  
Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. *Chinese Journal of Hepatology*. 2022, **30**(8): 820-831
- [9] Wang B, Harms D, Yang X L, *et al.* *Orthohepevirus C*: an expanding species of emerging hepatitis E virus variants. *Pathogens*, 2020, **9**(3): 154
- [10] Wang B, Li W, Zhou J H, *et al.* Chevriér's field mouse (*Apodemus chevriéri*) and Pere david's vole (*Eothenomys melanogaster*) in China carry Orthohepeviruses that form two putative novel genotypes within the species *Orthohepevirus C*. *Virol Sin*, 2018, **33**(1): 44-58
- [11] Sridhar S, Yip C C Y, Wu S S, *et al.* Rat hepatitis E virus as cause of persistent hepatitis after liver transplant. *Emerg Infect Dis*, 2018,

- 24(12): 2241-2250
- [12] Reuter G, Boros A, Pankovics P. Review of hepatitis E virus in rats: evident risk of species *Orthohepevirus C* to human zoonotic infection and disease. *Viruses*, 2020, **12**(10): 1148
- [13] Qian Z, Hao X, Xia Y, *et al.* Rat hepatitis E virus is a potential zoonotic pathogen to humans. *J Hepatol*, 2022, **77**(3): 868-870
- [14] Rivero-Juarez A, Frias M, Perez A B, *et al.* *Orthohepevirus C* infection as an emerging cause of acute hepatitis in Spain: first report in Europe. *J Hepatol*, 2022, **77**(2): 326-331
- [15] Sridhar S, Yip C C, Wu S, *et al.* Transmission of rat hepatitis E virus infection to humans in Hong Kong: a clinical and epidemiological analysis. *Hepatology*, 2021, **73**(1): 10-22
- [16] Sridhar S, Yip C C, Lo K H, *et al.* Hepatitis E virus species C infection in humans, Hong Kong. *Clin Infect Dis*, 2021, **75**(2): 288-296
- [17] Andonov A, Robbins M, Borlang J, *et al.* Rat hepatitis E virus linked to severe acute hepatitis in an immunocompetent patient. *J Infect Dis*, 2019, **220**(6): 951-955
- [18] Yang F, Li Y, Li Y, *et al.* Experimental cross-species transmission of rat hepatitis E virus to *Rhesus* and *Cynomolgus* monkeys. *Viruses*, 2022, **14**(2): 293
- [19] Jian Z J, Li Y Y, Xu Z W, *et al.* Research on a rat model of genotype IV swine hepatitis E virus. *Vet Med Sci*, 2022, **8**(2): 886-898
- [20] Li W G, Sun Q, She R P, *et al.* Experimental infection of Mongolian gerbils by a genotype 4 strain of swine hepatitis E virus. *J Med Virol*, 2009, **81**(9): 1591-1596
- [21] Zhang W J, Ami Y, Suzaki Y, *et al.* Mongolia gerbils are broadly susceptible to hepatitis E virus. *Viruses*, 2022, **14**(6): 1125
- [22] Li Y, Long F, Yang C, *et al.* BALB/c mouse is a potential animal model system for studying acute and chronic genotype 4 hepatitis E virus infection. *Front Microbiol*, 2020, **11**: 1156
- [23] Hao X, Cao W, Situ J, *et al.* Hepatitis E virus detected in pork products. *Food Environ Virol*, 2018, **10**(4): 391-393
- [24] 李飴, 王珏, 郝先辉, 等. 云南大理地区戊型肝炎分子流行病学特性分析. *上海交通大学学报(农业科学版)*, 2018, **36**(5): 46-50  
Li Y, Wang J, Hao X H, *et al.* *Journal of Shanghai Jiaotong University (Agricultural Science)*, 2018, **36**(5): 46-50