DOI:10.3969/j.issn.1002-2694.2021.00.082

·综 述·

蚊传呼肠孤病毒研究进展

田 杰[1,2]，郭晓芳[1]

摘 要：虫媒病毒由吸血节肢动物叮咬脊椎动物传播。呼肠孤病毒科由9～12节段的双链RNA病毒组成，病毒颗粒为大小在60～80 nm之间呈20面体对称的球型结构，目前国际病毒分类委员会(ICTV)命名及未列入分类的呼肠孤病毒共有两亚科15属150余种。该科病毒既能感染呼吸道，又能感染胃肠道，分布广、媒介及宿主众多。本文对目前全球发现的蚊传呼肠孤科病毒种类进行总结，对我国既往和新发现命名的蚊传呼肠孤病毒科病毒的媒介、地理分布和致病性调查进行分类汇总，为疾病预防控制策略的制定提供基础数据。

关键词：呼肠孤病毒；虫媒病毒；蚊虫

中图分类号：R373.3 **文献标识码**：A **文章编号**：1002－2694(2021)08－0748－09

Research progress in mosquito-borne reovirus

TIAN Jie[1,2]，GUO Xiao-fang[1]

(1. *Innovative Team of Key Techniques for Vector Bome Disease Control and Prevention (Developing)*, *Yunnan Provincial Key Laboratory of Vector-borne Infections Disease Control and Research*, *Yunnan Institute of Parasitic Diseases*, *Pu'er* 665000, *China*; 2. *School of Public Health*, *Kunming Medical University*, *Kunming* 650500, *China*)

Abstract: Arboviruses are transmitted by hematophagus-insect vectors to vertebrates through biting. The Reoviridae are double-stranded RNA (dsRNA) viruses with 9 to 12 genome segments. The viral particles are 20-heahedral symmetrical spherical insize between 60 nm and 80 nm. More than 150 species of reovirus belonging to 15 genera in two subfamilies have been named by the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). The virus can infect both the respiratory tract and gastrointestinal tract. It is widely distributed, and has many vectors and hosts. In this paper, the species of mosquito reovirus throughout the world are summarized, and the vectors, geographical distribution and pathogenicity of previously and newly discovered mosquito reovirus in China are classified and summarized to provide basic data for developing disease prevention and control strategies.

Keywords: reovirus; arboviruses; mosquito

Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81560548)

Corresponding author: Guo Xiao-fang, Email: yipdgxf@163.com

虫媒病毒(Arbovirus)是指一些通过吸血节肢动物叮咬传播引起人或动物发病的病毒，其中有130余种可引起人兽共患疾病，主要分布于披膜病毒科、黄病毒科、布尼亚病毒目和呼肠孤病毒科，感染后表现为发热、皮疹、关节痛、出血热和脑炎等症状[1-2]。呼肠孤病毒科(Reoviridae)由9～12个基因组片段的双链RNA病毒组成，其病毒呈等轴二十面体球形结构，有1～3层衣壳包裹，直径为60～80 nm，目前仅发现Aedes pseudoscutellaris reovirus (APRV)为9节段并单衣壳病毒[3-4]。根据核结构不同可将呼肠孤病毒科分为无刺突呼肠孤病毒亚科(Sedoreovirinae)和刺突呼肠孤病毒亚科(Spinareovirinae，又称为“炮塔型”呼肠孤病毒[4])。根据国际

国家自然科学基金项目(No.81560548)

通讯作者：郭晓芳，Email：yipdgxf@163.com；
ORCID：0000-0001-5172-7275

作者单位：1.云南省寄生虫病防治所，云南省虫媒传染病防控研究重点实验室，云南省虫媒传染病防控关键技术创新团队(培育)，普洱 665000；
2.昆明医科大学公共卫生学院，昆明 650500

病毒分类委员会(International Committee for Taxonomy of Virus，ICTV)2019 年分类(https://talk.ictvonline.org/taxonomy/)，现有 9 属 58 种刺突呼肠孤病毒，无刺突呼肠孤病毒亚科包括 6 属 39 种(见表 1)，包括未列入分类的共 15 属[5-6] 150 余种[1]。

呼肠孤病毒科病毒分布广，其宿主小到真菌大到哺乳动物[4]，蚊虫作为其重要的传播媒介，分布范围最广，繁殖和传播病毒能力最强。自新中国成立以来，我国从库蚊属、按蚊属、阿蚊属、伊蚊属等蚊虫中相继分离到 10 多种以往未分离到的病毒，其中呼肠孤病毒科包括版纳病毒(*Banna virus*，BAV)、辽宁病毒(Liaoning virus，LNV)、*Kadipiro virus* (KDV)、云南环状病毒(Yunnan orbivrus，YUOV)、西藏环状病毒(Tibet orivirus，TIBOV)和芒市病毒(Mangshi virus)[7]。BAV 作为我国于世界首次发现的呼肠孤病毒科新属代表株，在国际上引起了极大的关注，但自首次分离后鲜有报道。目前已知蚊传呼肠孤病毒中确认对人致病的有 YUOV[8] 和 BAV[9]，其余则对哺乳动物、禽和鱼类致病，人感染后可表现为中枢神经系统疾病、呼吸道及肺部感染以及胃肠疾病[10]。本文对蚊传呼肠孤病毒科的研究现况进行综述，旨在了解其分布情况，及对人和动物致病情况，为我国蚊传呼肠孤病毒病防治措施的制定提供依据。本文中列出的蚊传呼肠孤病毒及分布地区和媒介蚊类见表 2。

表 1　呼肠孤病毒分类

Tab.1　Classification of Reovirus

病毒亚科	病毒属
Sedoreovirin (无刺突呼肠孤病毒亚科)	Cardoreovirus(河蟹呼肠孤病毒属) Mimoreovirus Orbivirus(环状病毒属) Phytoreovirus(植物呼肠孤病毒属) Rotavirus(轮状病毒属) Seadornavirus(东南亚十二节段 dsRNA 病毒属)
Spinareovirinae (刺突呼肠孤病毒亚科)	Aquareovirus(水生动物甲型呼肠孤病毒属) Coltivirus(科罗拉多蜱传病毒属) Cypovirus(质型多角体病毒属) Dinovernavirus(迪诺维纳病毒属) Fijivirus(斐济病毒属) Idnoreovirus(昆虫非包涵体呼肠孤病毒属) Mycoreovirus(真菌呼传弧病毒属) Orthoreovirus(正呼肠孤病毒属) Oryzavirus(水稻病毒属)

表 2　蚊传呼肠孤病毒种类及媒介蚊类

Tab.2　Species of mosquito Reovirus and vector mosquitoes

病毒属种	英文全称	中文全称	分布地区	蚊媒种类	参考文献
环状病毒属	Orbivirus				
UMAV	Umatilla virus	尤马蒂拉病毒	美国、西澳大利亚、日本	尖音库蚊、环纹库蚊、Cx. sasai	[5，13]
CORV	Corriparta virus	科里帕塔病毒	美国、澳大利亚、非洲和南美洲	环纹库蚊，Cx. pullus、常型曼蚊、诺曼伊蚊	[22，24]
SVIV	Sathuvachari virus	Sathuvachari 病毒	印度、日本	蚊子，不详	[25]
KVPTV	Kammavanpet virus	Kammavanpet 病毒	印度、印度尼西亚	杂鳞库蚊	[26]
PHSV	Peruvian horse sickness virus	秘鲁马病病毒	南美洲、澳大利亚	蚊子，不详	[27]
MBV	Mobuck virus	Mobuck 病毒	美国	蚊子，不详	[28-30]
YUOV	Yunnan orbivirus	云南环状病毒	云南/中-老边境、澳大利亚	三带喙库蚊、棕头库蚊、中华按蚊、菲律宾按蚊	[25，28-30]
TIBOV	Tibet orbivirus	西藏环状病毒	西藏、云南、广东	圆斑按蚊、三带喙库蚊、致倦库蚊	[21，32-33]
GXOV	Guangxi oribivirus	广西环状病毒	广西	蚊子，不详	[18]
东南亚十二节段病毒属	Seadornavirus				

表 2(续)

病毒属种	英文全称	中文全称	分布地区	蚊媒种类	参考文献
BAV	Banna virus	版纳病毒	赤道(东南亚)至北纬42°(中国)	环带库蚊,伪杂鳞库蚊,凶小库蚊;中华按蚊,迷走按蚊;白纹伊蚊,骚扰伊蚊和背点伊蚊	[8-9, 40-42]
KDV	Kadipiro virus	Kadipiro 病毒	印度尼西亚;云南、山东	三带喙库蚊、中华按蚊、骚扰阿蚊和伊蚊等	[39, 42]
LNV	Liao Ning virus	辽宁病毒	中国北部	背点伊蚊、淡色库蚊(Cx. pallens)、凶小库蚊、尖音库蚊、中华按蚊	[43-46]
MSV	Mangshi virus	芒市病毒	云南、老挝、缅甸	三带喙库蚊	[35]
迪诺维纳病毒属	Dinovernavirus				
APRV	Aedes pseudoscutellaris reovirus	伪盾伊蚊呼肠孤病毒	喀麦隆	白纹伊蚊,伪盾伊蚊,浆足蚊属	[4]

1 无刺突呼肠孤病毒亚科(Sedoreovirinae)

1.1 Orbivirus(环状病毒属) 环状病毒属是1971年由Borden等命名的以吸血节肢动物作为传播媒介,在脊椎动物与节肢动物体内繁殖,引起人兽共患病的虫媒病毒属[11-12]。环状病毒属的病毒均为10节段dsRNA病毒,双层衣壳呈20面体对称结构,核心含32个环状粒子,编码7种结构多肽(VP1-7)和4种非结构多肽(NS1-4)[5,11],NS4在VP6段中编码[6]。VP1(Pol)、T2和VP7(T13)是环状病毒最保守的序列,常用于环状病毒属病毒的鉴定[13-14],OC1(VP2/3)和OC2(VP5)高度可变,常用于环状病毒属内部血清型鉴定[15]。通常VP2编码T2蛋白的病毒由蚊和蜱传播,VP3编码T2蛋白由蠓传播[15-16],但是新发现的一些VP3编码T2蛋白的病毒多数从蚊中分离。

据ICTV记录现有22种环状病毒,另有15种未记录[17]。近年来全球通过双链RNA病毒的全长cDNA扩增技术与高通量测序鉴定出了多种新型蚊传环状病毒:尤马蒂拉病毒(Umatilla virus, UMAV)、科里帕塔病毒(Corriparta virus, CORV)及其新亚型California mosquito pool virus (CMPV)、Sathuvachari virus(SVIV)、Kammavanpet virus(KVPTV)[6,16]、秘鲁马病病毒(Peruvian horse sickness virus,PHSV)、Mobuck virus、云南环状病毒(Yunnan orbivirus,YUOV)及其新亚型西藏环状病毒(Xizang orbivirus,TIBOV)和广西环状病毒(Guangxi orbivirus,GXOV)[18]。各蚊传环状病毒的基因组特征见表3。

表3 环状病毒属各病毒分子结构及编码蛋白

Tab.3 Molecular structure and coding proteins of the viruses of the genus Orbivirus

序列	各病毒及其序列长度/bp									蛋白功能
	UMAV	CORV	SVIV	KVPTV	PHSV	Mobuck virus	YUOV	TIBOV	GXOV	
S1 VP1(Pol)	3 933	3 925	4 015	3 939	3 987	4 034	3 993	3 950	3 996	RNA-dependent RNA polymerase
S2 VP2(T2)	2 791	2 952	2 860 VP3(T2)	2 886	2 856	2 855	2 900	2 888 VP3(T2)	2 914	Major subcore protein
S3 VP3(OC1)	2 411	2 284	2 393 VP2(OCP1)	1 585	2 747	2 702	2 688	2 769 VP2(COP1)	2 680	outer shell protein
S4 VP4(Cap)	2 021 S5	2 032	1 997	1 958	1 996	1 997	1 993	1 978	2 000	Minor core and capping enzyme
S5 NS1(Tup)	2 047 S4	1 936	1 789	1 785	1 784	1 925	1 957	1 775	1 847	Tubules
S6 VP5(OC2)	1 681	1 683	1 644	1 672	1 695	1 682	1 683	1 636	1 620	outer shell protein

表 3(续)

序列	各病毒及其序列长度/bp									蛋白功能
	UMAV	CORV	SVIV	KVPTV	PHSV	Mobuck virus	YUOV	TIBOV	GXOV	
S7 NS2(ViP)	1 357	1 187	1 205	1 333	1 613	1 690	1 504	1 165	1 687	Viral inclusion bodies
S8 VP7(T13)	1 171	1 176	1 188	1 165	1 180	1 179	1 191	1 142	1 182	Major core surface protein
S9 VP6(Hel)	1 103	1 128	933	1 059	1 071	1 069	1 082	1 100	1 134	Minor core protein, Helicase
S10 NS3 NS3a	887	790	810	852	819	811	825	832	829	Virus release

环状病毒属的病毒主要流行于欧洲、亚洲和非洲[17]的 30 多个国家，以热带分布最广，亚热带高于温带。1988 年徐普庭首次在云南省中华按蚊和棕头库蚊中分离到环状病毒[19]，国内分布以云南、西藏、福建等地为主。1995 年对西藏亚东和错那地区人群抗体调查发现，藏族人群感染率高于其他地区人群[12]。易感动物以 牛、羊和野生反刍动物为主，传播媒介可分为蚊、库蠓、蜱类[18,20]，以库蠓传播为主，有记载秘鲁马病病毒可由蚊传播[21]，Lebombo virus 和 Orungo virus、Changuinola virus 最初从蚊中分离[22]。环状病毒以侵害神经系统为主，表现为 3F(Fever、Face 和 Foot)症状：高热、面部充血、口鼻粘膜水肿、内脏充血、出血、跛行等。以弱毒疫苗和灭活疫苗预防为主，以支持疗法和对症疗法为辅，预后良好[11]。

1.1.1　尤马蒂拉病毒(Umatilla virus, UMAV)　UMAV 是 1969 年 7 月在美国俄勒冈州尤马蒂拉市的尖音库蚊(Culex pipiens)中分离到并第一个被完全测序的禽源环状病毒，基因组呈 1-1-1-2-1-1-2-1 的独特条带型，其节段 4 编码 NS1(Tup)，节段 5 编码 VP4(Cap)。目前已发现 4 个亚种：Umatilla (UMAV)，Minnal(MINV)，Netivot(NETV)和 Llano Seco virus(LLSV)，MINV 和 NETV 的基因组序列尚未报道[13]。2002 年西澳大利亚金伯利地区环纹库蚊(Culex annulirostris)中分离到 Stretch Lagoon orbivirus (SLOV)，经 VP2(T2)序列测定为 UMAV 新亚型，可感染马、驴和山羊，接种于 BHK-21 细胞后，48～72 h 后出现细胞病变(cytopathic effect, CPE)[5]。2014 年在日本东京端叉库蚊(Culex sasai)中分离到的 Koyama Hill virus (KHV)病毒，是全球首次在东亚地区分离到的 UMAV 病毒，该病毒只能在 C6/36 细胞系增殖，48～72 h 出现严重 CPE，72～96 h 可收集病毒[13]。

1.1.2　科里帕塔病毒(Corriparta virus, CORV)　CORV 是 1960 年从澳大利亚环纹库蚊中分离的一种环状病毒，电泳条带呈 2-4-4(2-4-3-1)模式迁移与蠓传环状病毒 3-3-4(3-3-3-1)条带型不同。目前已发现 6 种不同的 CORV，其原型为 CORV-MRM1，随后 CS109、V654 和 V730 病毒也在澳大利亚分离到，Acado virus 和 Jacareacanga virus 分别于 1963 年埃塞俄比亚和 1975 年巴西的库蚊分离到[23]。该病毒主要流行于澳大利亚、非洲和南美洲，并在野生及家养禽类、牛、有袋动物、马和人体中发现中和抗体。1974 年在加州环跗库蚊(Culex tarsalis)中分离到的 California mosquito pool virus(CMPV)，由于缺乏所有环状病毒的代表序列进行比对，当时认为是环状病毒的一个新种[23]。2013 年 Manjunatha. N 等报道 CORV-MRM1 的全基因组测序后，经对比分析，认为 CMPV 属于 CORV。CORV 接种于 BHK-21 细胞后，48～72 h 后出现严重 CPE[23]。2016 年 Harrison 等报道了澳大利亚北部环纹库蚊、Cx. Pullus、常型曼蚊(Mansonia uniformis)和诺曼伊蚊(Ae. Normanensis)中发现的 Parry's Lagoon virus(PLV)已在多种哺乳动物中发现中和抗体，但病毒分离只能在 C6/36 细胞中进行，5 d 出现空泡、聚集等细胞病变[24]。

1.1.3　Sathuvachari virus(SVIV)/Kammavanpet virus(KVPTV)　SVIV 是 1963 年自印度南部黑冠椋鸟(Brahminy myna)中分离到一种新环状病毒，其片段 2 编码 VP3(T2)，片段 3 编码 VP2(OCP1)，但经 VP1(Pol)、VP3(T2)、VP7(T13)序列分析鉴定为一种新型蚊传环状病毒的原型[25]。1980 年自印度尼西亚杂鳞库蚊(Culex vishnui)中分离到 Tagtag virus(TGV)，经鉴定与 SVIV 同属一种病毒，2008 年 Yadav 等对与 SVIV 同时分离的 KVPTV 的 VP1、VP5(OC2)和 VP7 序列进行分析，确定与 TGV 归于一类，与 UMAV 的亲缘性最近[6,16]。近年来，1 株自 50 年前越南蚊中分离的

CGLT392被鉴定为SVIV,2005年在日本西南地区健康牛血清中分离到5株SVIV,研究表明SVIV目前已扩散至南亚热带以外的地区,对人和哺乳动物的致病性至今未知[26]。SVIV只能接种于C6/36[25];TGV接种于C6/36细胞后4 d出现CPE,接种于BHK和Vero细胞后5 d出现CPE[25];KVPTV不能在任何已知的细胞系中复制,可感染小鼠,对人和其他动物致病性未知[6,16]。

1.1.4 秘鲁马病病毒(Peruvian horse sickness virus, PHSV) PHSV于1997年从死于神经系统综合症的秘鲁马血液、大脑和脾脏样本中分离出,经VP3(OC1)和VP7(T13)序列分析认为与YOUV最相近,是一种蚊传环状病毒。主要流行于南美洲热带地区,在马、牛、羊特别是家养马中传播,对马致病,表现为高烧(>39 ℃)、运动协调障碍、下颌下垂或口疮,通常8~11 d后死亡,最初主要在马等哺乳动物中发现,后来在圣马丁地区的蚊虫中也分离到该病毒。1997年圣马丁马匹病死率高达78%,至今未发现对其他动物或人类致病,1999年4—5月之间,在北澳大利亚出现神经系统疾病症的两匹马中,分离出了埃尔西病毒(Elsey virus, ELSV),经VP2(T2)和VP3(OC1)序列鉴定为与PHSV同一血清型,2002年又于健康马匹血液中分离出了4株PHSV。将PHSV接种于C6/36细胞后7 d可收集该病毒[27]。

1.1.5 Mobuck virus Mobuck virus是2012年8月在对美国密苏里州一只患肠出血热的雄性白尾鹿脾脏组织中进行流行性出血热病毒(epizootic haemorrhagic disease virus,EHDV)分离时发现的一种新环状病毒原型[28-29]。对Mobuck病毒VP2(T2)和VP7(T13)进行序列分析发现,与PHSV、YUOV和Middle Point orbivirus(MPOV)的亲缘性最近,属于蚊传环状病毒,该病毒接种于C6/36细胞中,通过剔除EHDV而得到[28],目前已报道全基因组序列,但对人兽致病性未知。

1.1.6 云南环状病毒(Yunan obivirus, YUOV) YUOV是1999年在中国云南省采集的三带喙库蚊(*Cx. Tritaeniorhynchus*)中首次分离的一种新型环状病毒[30-31]。随后在云南省中华按蚊(*An. Sinensis*)、棕头库蚊(*Cx. Fuscocephalus*)、菲律宾按蚊(*An. Philippinensis*)中也分离到YUOV。2005-2006年于西双版纳勐海县三带喙库蚊中分离到6株YUOV,并对中-老边境地区135例发热病人急性期血清标本进行YUOV抗体检测,发现1例IgM抗体阳性,8例IgG抗体阳性[8]。2007-2009年在西双版纳勐腊县三带喙库蚊中分离到5株YUOV[7]。YUOV基因组呈3-2-5条带型,建立于VP2(T2)和VP3序列分析,1997年分离自圣马丁PHSV感染马匹中的Rioja virus(RIOV)于2005年确定为YOUV血清1型,1998年分离自澳大利亚健康牛中的MPOV于2007年确认为YOUV血清2型,RIOV可引起羊和狗的脑炎症,MPOV不引起临床症状[27]。YOUV在C6/36细胞中CPE表现为细胞圆缩、脱落,也可在AP61和AA23细胞中复制[8,31],盲传三代可见CPE[7]。

1.1.7 西藏环状病毒(Tibet orbivirus, TIBOV) TIBOV是继YOUV后在我国首次发现的另一种新型环状病毒,主要由库蚊和蠓传播。2009年西藏林芝墨脱县圆斑按蚊(*An. maculatus*)中分离到的首株TIBOV(XZ0906),其基因组呈3-3-3-1条带型,VP3编码T2蛋白,与蠓传蓝舌病毒等更亲近,但其传播媒介以库蚊属居多[21,32-33]。2008年在广东省的致倦库蚊(*Cx. Fatigan*)中发现的Fengkai virus也属于西藏环状病毒[17]。近年来,还在云南省采集的蠓虫和致倦库蚊标本中分离到TIBOV,2017年又确定了捕自2007年西双版纳的三带喙库蚊中的1株病毒为版纳环状病毒(Banna orbivirus, BAOV),经过系统发育分析表明BAOV为XZ0906和Fengkai的重组病毒,是中国首次报道的基因重组TIBOV[17]。2011年在湖北省首次从三带喙库蚊中分离到1株(HN11121),三带喙库蚊广泛分布于我国南部,中部及东部沿海地区[32],为TIBOV的传播提供了条件。2013年8月在云南省芒市库蠓中分离到DH13C120,经序列测定属于TIBOV,而与XZ0906代表不同的血清型,并首次证明了西藏环状病毒是家畜的潜在病原[21]。蚊中分离的TIBOV接种于BHK-21细胞48 h可见圆缩、少量破碎,72 h可见圆缩、脱落、破碎严重,不能引起C6/36的细胞病变;而库蠓中分离的DH13C120可引起Vero、C6/36细胞病变[21,32-33]。

1.1.8 广西环状病毒(Guangxi Oribivirus, GXOV) 2015年在广西壮族自治区牛血样中分离到V172/GX/2015,基因组呈3-4-3条带型,经测序,其VP1(Pol)和VP7(T13)序列与YUOV、PHSV和Mobuck virus相似,VP2(T2)序列与蚊传环状病毒接近及其基因组核酸电泳条带与PHSV相似,都说明该病毒是一种新的蚊传环状病毒。目前只在牛身上分离出该病毒,但对其他哺乳动物及人类致病性未知。接种于C6/36细胞盲传4代,第5 d出现细胞皱缩、脱落、溶解与漂浮[18]。

1.2　东南亚十二节段 dsRNA 病毒属（*Seadornavirus*）　Seadornavirus 是呼肠孤病毒科的一个新属，由 12 节段双链 RNA 病毒构成，包含：BAV、KDV、LNV，主要在东南亚、印度尼西亚和中国流行。BAV 是一种新型病原体，到目前为止，已从多种蚊子、蜱、脑炎患者、猪和牛中分离出，另外 2 种只从蚊子中分离出来[34]。这 3 种病毒都可从伊蚊、按蚊、库蚊中分离，仅 BAV 确认对人类致病[35]。ICTV 第六次分类报告曾将 KDV、BAV、LNY 和科罗拉多蜱热病毒（Colorado tick fever virus，CTFV）归于 Colti 病毒属[36-38]，随全基因组测序的完成，在 2005 年 ICTV 第 8 次分类报告中被确定为呼肠孤病毒科新属——Seadornavirus，该属病毒 VP1（RdRp）和 VP3 最保守，用于病毒种类的鉴定[9，35，38]，各编码序列见表 4。该病毒属最初在中国发现，并从我国云南省西双版纳地区发热病人的血液标本中分离到，随后在北京、甘肃、海南、新疆等地的人、家畜和蚊中分离到，我国目前已分离到 170 多株以 BAV 为主的东南亚十二节段 dsRNA 病毒[39]。近年来，又发现了两种新病毒：Balaton virus 和芒市病毒，Balaton virus 是从匈牙利淡水鲤鱼肠道中分离到的十二节段病毒，芒市病毒与 Balaton virus 和 BAV 最接近[35]。

表 4　东南亚十二节段病毒属各病毒分子结构、序列长度及编码蛋白

Tab.4　Molecular structure，sequence length and coding protein of Seadornavirus

BAV	KDV	LNV	Mangshi virus	Balaton virus	编码蛋白
S1（VP1）3747	S1（VP1）3774	S1（VP1）	S1（VP1）3740	S1（VP1）	RNA-dependent RNA polymerase/subcore
S2（VP2）3048	S2（VP2）3035	S2（VP2）	S2（VP2）3055	S2（VP2）	T2 layer of core/subcore
S3（VP3）2400	S3（VP3）2415	S3（VP3）	S3（VP3）2410	S3（VP3）	Guanylyltransferase/subcor
S4（VP4）2038	S4（VP4）2121	S4（VP4）	S4（VP4）2055	S4（VP4）	Outer coat protein
S6（VP6）1671	S5（VP5）1947	S5（VP5）	S5（VP5）1718	S6（VP6）	NTPase（Non-structural）
S5（VP5）1716	S6（VP6）1670	S6（VP6）	S6（VP6）1618	S7（VP7）	Non-structural
S8（VP8）1119	S9（VP9）1054	S8（VP8）	S7（VP7）1122	S9（VP9）	T13 protein/outer layer of core
S7（VP7）1136	S7（VP7）1259	S7（VP7）	S8（VP8）1114	S8（VP8）	Protein kinase（Nonstructural）
S9（VP9）1101	S11（VP11）894	S10（VP10）	S9（VP9）1076	S9（VP9）	Cell attachment，internalization/outer coat
S10（VP10）977	S10（VP10）946	S9（VP9）	S10（VP10）1052	NA	Core protein
S12（VP12）862	S8（VP8）1114	S11（VP11）	S11（VP11）874	S11（VP11）	dsRNA binding/non-structural
S11（VP11）867	S12（VP12）756	S12（VP12）	S12（VP12）788	S12（VP12）	Nonstructural

1.2.1　版纳病毒（Banna virus，BAV）　BAV 是引起脑炎和无名热的重要病原之一，最早于 1987 年由徐普庭等在云南省西双版纳的脑炎患者中分离得到，故命名为版纳病毒[9]。其基因组呈 6-6 条带型，VP12 序列只有 690 bp 常用作基因分型鉴定，基因型分为 A（中国、越南）和 B（印度尼西亚）两型，A 型又分为 A1（北方）和 A2（南方）两亚型，北方分离株多于南方[40]。分布于赤道至北纬 42°之间的东南亚热带至中国北部的温带地区[9，40]。媒介包括 3 属 10 种蚊虫。库蚊：三带喙库蚊、淡色库蚊（*Cx. Pipiens pallens*）（淡色库蚊是在我国新发现的一种蚊虫媒介，并在中国境内广泛分布[41]）、环带库蚊（*Cx. Modestus*）、伪杂鳞库蚊（*Culex. Pseudovishnui*）、凶小库蚊（*Cx. Annulus*）；按蚊：迷走按蚊（*An. Vagus*）、中华按蚊；伊蚊：白纹伊蚊（*Ae. Albopictus*）、骚扰伊蚊（*Ae. Vexans*）和背点伊蚊（*Ae. Dorsalis*），近几年来发现 BAV 亦可由库蠓传播[9]。该病毒具有丰富的遗传多样性和巨大的分化潜能，且未出现物种屏障[42]，不仅从患者体内分离，还从中国、印度尼西亚、南韩、匈牙利和越南的蚊子、猪、牛和蜱中分离 103 株[8]，并在人群中发现 BAV IgM/IgG，感染 BAV 者呈流感症，严重会出现昏迷、脑炎，猪、牛等则表现为消瘦甚至失明[35，40-41]。BAV 接种于 C6/36 细胞中 48 h 可见细胞聚集，72 h 后聚集和脱落[9，35]。

1.2.2　Kadipiro virus　KDV 于 1981 年在印度尼西亚爪哇岛褐头库蚊（*Culex fuscocephalus*）中分离出来，于 1998 年由法国学者 Attoui H 完成全基因

组测序后归于 Seadornavirus[39,42]。该病毒基因组呈 6-5-1 条带型,是区别于 BAV 的重要特征。流行于印度尼西亚和中国,传播媒介为库蚊、按蚊、阿蚊和伊蚊,而在中国只从库蚊、按蚊和阿蚊中分离到该病毒[42],到目前为止,GenBank 也只记录了两个完整的 KDV 基因组序列。2005－2006 年首次在中国于云南省西北部收集到的三带喙库蚊、中华按蚊和骚扰阿蚊(*Armigeres subalbatus*)中分离到 5 株 KDV[39]。2016 年 9 月从山东省垦利市收集的中华按蚊中新分离出的 SDKL1625,是北温带首例 KDV,2018 年我国首次报道该株病毒全基因组序列,目前 KDV 在我国南方和北方均有发现[42]。最近,在肯尼亚沿海地区进行的一项关于急性人类免疫缺陷病毒 1 型(HIV-1)感染的研究中,证实了 KDV 可能对人类致病[42],但目前尚无对人致病的报告[39]。KDV 接种于 C6/36 细胞后 4 d 可见圆缩、细胞间隙加大,5～7 d 逐渐脱落,而接种于 BHK-21 不出现 CPE[39,42]。

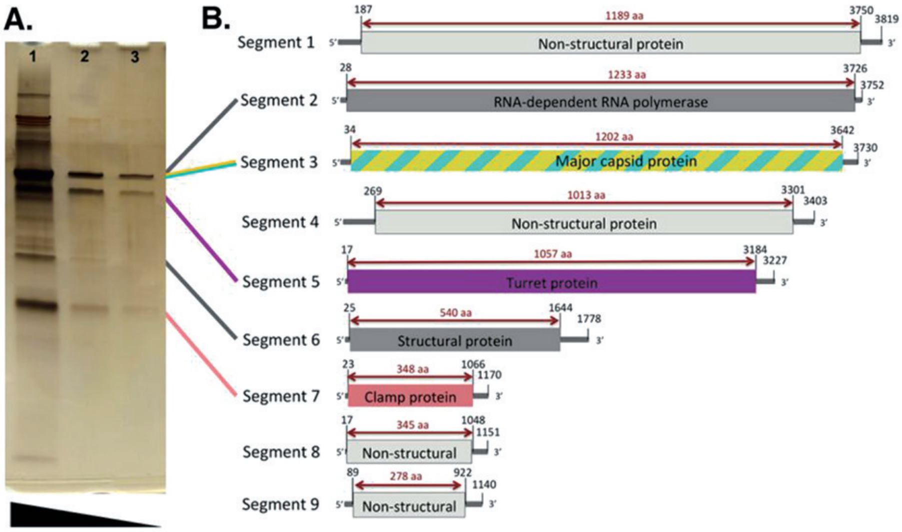
1.2.3 辽宁病毒(Liaoning virus,LNV) LNV 是 1997 年在中国东北吉林白城采集的背点伊蚊中首次分离到的东南亚十二节段 dsRNA 病毒[43],电泳条带与 KDV 相同,其中 VP12 最为保守,对 VP10 和 VP12 进行序列分析,可将 LNV 分为两个基因型,1997 年辽宁株(NE91-31)为 LNV-2。LNV 严格分布于我国北纬 36°-47°的西北-东北地区(新疆、山西、青海、甘肃及辽宁等地区[43]),表明辽宁病毒可能受气候限制[44],有学者认为 LNV 可能是近期引入北方的 BAV 新亚型[43,45]。主要分布于新疆地区,2005 年分离自新疆多地库蚊和背点伊蚊的 27 株均为 LNV-1,此后新疆分离株均为 LNV-1[43,45]。其传播媒介主要是背点伊蚊,2005 之后发现以凶小库蚊为主的库蚊携带该病毒,2012 年 8 月在辽宁省从中华按蚊和背点伊蚊中分离到 2 株,这是第 2 次在东北地区分离到 LNV-2,其余分离株均为 LNV-1[43,46]。该病毒能对小鼠致病,表现为病毒血症甚至死亡,目前尚无对人致病的报道,但可能对人和其他动物致病[44-45]。LNV 接种于 C6/36 上表现为圆缩融合、脱落,于 BHK-21 上只表现为圆缩、脱落,接种后 3 d 出现 CPE。LNJZ08024、LNJZ08045、LNJZ08033 株只引起 C6/36 细胞病变,4 d 可出现 CPE[46]。

1.2.4 芒市病毒(Mangshi virus) 芒市病毒(DH13M041)是 2013 年在我国云南省德宏市的三带喙库蚊中首次发现的一种新东南亚十二节段 dsRNA 病毒,Balaton virus 只在匈牙利鲤鱼中被鉴定但没有分离出来,而且只发现 11 个完整的基因序列(VP1-11),芒市病毒基因组呈 6-4-2 条带型,其 VP8 序列与 BAV(VP7)和 Balaton virus(VP8)编码的蛋白激酶序列最接近[35]。2005 年在中国、老挝和缅甸库蚊中分离的 MX6,通过基因组测序确定为我国西南边境首次报道的十二节段病毒,其 VP9 与芒市病毒的同源性仅 81%,可能是同种病毒的不同基因型。芒市病毒接种于 C6/36 细胞中 72 h 后出现圆缩、脱落、融合,接种于 BHK-21 和 Vero 细胞后盲传三代仍未见 CPE[35]。

2 刺突呼肠孤病毒亚科(Spinareovirinae)

根据 ICTV 分类,Spinareovirinae 包含 9 个病毒属(见表 1):对淡水鱼和甲壳动物类致病的水生呼肠孤病毒属(*Aquareovirus*,*AQRV*)[47],对人致病但经蜱传播的科罗拉多蜱传病毒属(*Colitiviruses*)[48],对昆虫致病的质型多角体病毒属(*Cytoplasmic polyhedrosis virus*,*CPV*)[49]和昆虫非包涵体呼肠孤病毒属(*Idnoreovirus*),对植物致病的斐济病毒属(*Fijivirus*)[50]和水稻病毒属(*Oryzavirus*)[51],对真菌致病的真菌病毒属(*Mycoviruses*)[52],对禽类致病的禽正呼肠孤病毒属(*orthoreovirus*)[53],仅一个从蚊中检测到的迪诺维纳病毒属(*Dinovernavirus*)[4,54]。

Dinovernavirus 只包含一种病毒——伪盾伊蚊呼肠孤病毒(Aedes pseudoscutellaris reovirus,APRV),是已知唯一具有 9 节段 dsRNA 基因组的病毒,其序列结构见图 1,也是除了质型多角体病毒属(cypoviruses,CPVs)以外唯一的单衣壳呼肠孤病毒[4],1974 年分离自斐济伪盾伊蚊的幼虫 AP61 细胞系。该病毒第 7 节段是唯一可以检测同源序列的片段,经 Clamp 序列分析表明,APRV 代表了家族中一个独特的属,与质型多角体病毒属、斐济病毒属和禽正呼肠孤病毒属关系最密切,其主要传播媒介为白纹伊蚊、伪盾伊蚊、浆足蚊属(Eretmapodites dracaenae)[54]。2010 年在喀麦隆的 Fako 地区进行的一项监测研究中第一次于自然界中发现迪诺维纳病毒,并初步确定为 Fako virus(FAKV)[4]。相关研究证明,FAKV 在白纹伊蚊中垂直传播和水平传播,水平传播以食源性传播为主,是否对哺乳动物和人致病还未可知。APRV 不能在 vero 等哺乳动物细胞系中复制,接种于 C6/36 或 C7/10 细胞系后 4 d 便可见明显的细胞融合和聚集,而 FAKV 不引起任何细胞系病变,也不能在连续传代后产生 RT-PCR 产物[4]。



9 个片段依次编码：非结构蛋白、RNA 依赖 RNA 聚合酶、主要衣壳蛋白、非结构蛋白、炮塔蛋白、结构蛋白、夹道蛋白、非结构蛋白、非结构蛋白

图 1　FAKV 电泳图及编码蛋白[4]

Fig.1　FAKV electrophoretic map and coding protein[4]

3　结　语

目前全球已发现 586 种可传播虫媒病毒的媒介，其中蚊虫媒介有 300 多种[2]，以伊蚊和库蚊为主要传播媒介[55]，经蚊虫传播的呼肠孤病毒有 3 属 13 种，而在我国发现的全球首例就有 2 属 6 种（YUOV、TIBOV、GXOV、BAV、LNV、Mangshi 病毒）。我国幅员辽阔，地理气候环境复杂，全球已证实的数千种蚊虫在我国就发现近 500 种，仅库蚊就达 57 种[56]，主要分布于热带、亚热带地区，且同种蚊媒又能传播不同病毒，病毒输入后受气候等因素影响又发生变异，如新发现的 BAOV 是 XZ0906 和 Fengkai virus 的基因重组型，为我国首次报道基因重组型环状病毒。云南省作为我国西南边陲，地处热带及亚热带，国内多数虫媒病毒病首先在云南发现，据 2012 年查冰的调查报告显示，自 1975 年以来于云南省共采集到 11 属 74 种 50 余万只蚊虫标本，共分离 361 株病毒，其中 321 株经鉴定为 5 科 5 属 11 种病毒，呼肠孤病毒科包含 YUOV、Colti 病毒、KDV、BAV[57]，还有近年来发现的 Mangshi 病毒等，这些病毒有的对动物致病，有的对人致病，有的在人群中发现抗体阳性，如 YUOV 和 BAV 自首次发现后，便很少再有发现及相关的研究报道。蚊传呼肠孤病毒的相关研究比较少，多数对人的致病情况还未知，而我国自然环境复杂，蚊虫种类多，分布广，有可能还存在其他蚊传病毒，有必要加强对其的病例监测和调查研究工作。因此全面掌握蚊传呼肠孤病毒的病原生物学特性、流行趋势，对其媒介蚊虫种类、分布及习性全面监控和研究，才能有效应对可能由该类病毒引发的疾病流行。

利益冲突：无

引用本文格式：田杰，郭晓芳．蚊传呼肠孤病毒研究进展[J]．中国人兽共患病学报，2021，37(8)：748-756，762．DOI：10.3969/j.issn.1002－2694.2021.00.082

参考文献：

[1] 张娟，张海林，梁国栋．全球重要虫媒病毒流行现况[J]．疾病预防控制通报，2011，26(1)：84-94．DOI：10.13215/j.cnki.jbyfkztb.2011.01.006

[2] 梁国栋．虫媒病毒——重要的被忽略的热带传染病病原体[J]．中国热带医学，2018，18(1)：1-5．

[3] 高芳銮，范国成，谢荔岩，等．呼肠孤病毒科的系统发育分析[J]．激光生物学报，2008，17(4)：486-490．

[4] Auguste AJ, Kaelber JT, Fokam EB, et al. A newly isolated reovirus has the simplest genomic and structural organization of any Reovirus[J]. J Virol, 2015, 85(1): 676-687. DOI:10.1128/JVI.02264-14

[5] Belaganahalli MN, Maan S, Maan NS, et al. Umatilla virus genome sequencing and phylogenetic analysis: identification of stretch lagoon orbivirus as a new member of the umatilla virus species[J]. PLoS One, 2011, 6(8): 1-10. DOI:10.1371/journal.pone.0023605

[6] Yadav PD, Shete AM, Nyayanit DA, et al. Identification and characterization of novel mosquito-borne (Kammavanpettai virus) and tick-borne (Wad Medani) reoviruses isolated in India[J]. J General Virol, 2018, 99: 991-1000. DOI:10.1099/jgv.0.001102

[7] 郭晓芳. 云南省澜沧江流域蚊虫及蚊媒病毒调查研究[D].北京：中国人民解放军军事医学科学院，2014.

[8] Liang GD，Li XL，Gao XY，et al. Arboviruses and their related infections in China：a comprehensive field and laboratory investigation over the last 3 decades[J]. Rev Med Virol，2017，1-21. DOI:10.1002/rmv.1959.

[9] Song S，Li YY，Fu SL，et al. Genome sequencing and phylogenetic analysis of Banna virus (genus Seadornavirus，family Reovirisae) isolated from Culicoides[J]. Sci China Life Sci，2017，60(12)：1372-1382. DOI:10.1007/s11427-017-9190-6

[10] 左庭婷，端青. 呼肠病毒感染实验动物致病性的研究进展[J]. 军事医学科学院院刊，2008，32(4)：389-391.

[11] 潘亮. 环状病毒研究进展[J]. 福建畜牧兽医(增刊)，2007：9-12.

[12] 潘亮. 环状病毒的感染及研究动态[J]. 海峡预防医学杂志，1999，5(4)：73-74.

[13] Ejiri H，Kuwata R，Tsuda Y，et al. First isolation and characterization of a mosquito-borne orbivirus belonging to the species Umatilla virus in East Asia[J]. Arch Virol，2014，159：2675-2685. DOI 10.1007/s00705-014-2117-0

[14] Mohd Jaafar F，Belhouchet M，Belaganahalli M，et al. Full-genome characterisation of orungo，lebombo and changuinola viruses provides evidence for Co-Evolution of orbiviruses with their arthropod vectors[J]. PLoS One，2014，9(1)：1-15. DOI:10.1371/journal.pone.0086392

[15] Belhouchet M，Mohd Jaafar F，Tesh R，et al. Complete sequence of Great Island virus and comparison with the T2 and outer-capsid proteins of Kemerovo，Lipovnik and Tribec viruses (genus Orbivirus，family Reoviridae) [J]. J General Virol，2010，91：2985-2993. DOI 10.1099/vir.0.024760-0

[16] Yadav PD，Whitmer SLM，Sarkale P，et al. Characterization of novel reoviruses wad medani virus (Orbivirus) and Kundal virus (Coltivirus) collected from hyalomma anatolicum ticks in India during surveillance for Crimean Congo Hemorrhagic Fever[J]. J Virol，2019，93(13)：1-20. https://doi.org/10.1128/JVI.00106-19

[17] Xing SZ，Guo XF，Zhang XLL，et al. A novel mosquito-borne reassortant orbivirus isolated from Xishuangbanna，China[J]. Virologica Sinica，2017，32(2)：159-162. DOI：10.1007/s12250-016-3886-2

[18] 杨恒，李占鸿，张怡轩，等. 牛血液中一株新型环状病毒的分离与全基因组序列分析[J]. 病毒学报，2018，34(1)：75-83. DOI:10.13242/j.cnki.bingduxuebao.003307

[19] 徐普庭，王逸民，赵子江，等. 云南省两株环状病毒的分离和鉴定[J]. 病毒学报，1988，4(3)：218-221.

[20] Firth AE. Bioinformatic analysis suggests that the Orbivirus VP6 cistron encodes an overlapping gene[J]. Virology J，2008，48(5)：1-11. DOI:10.1186/1743-422X-5-48

[21] Wang JL，Li HC，He YW，et al. Isolation of Tibet orbivirus from Culicoides and associated infections in livestock in Yunnan，China[J]. Virology J，2017，105(14)：1-9. DOI 10.1186/s12985-017-0774-9

[22] Mohd Jaafar F，Belhouchet M，Belaganahalli M，et al. Full-genome characterisation of orungo，Lebombo and Changuinola viruses provides evidence for Co-Evolution of Orbiviruses with their arthropod vectors[J]. PLoS One，2014，9(1)：1-21. DOI:10.1371/journal.pone.0086392

[23] Belaganahalli MN，Maan S，Maan NS，et al. Full genome sequencing of Corriparta virus，identifies california mosquito pool virus as a member of the Corriparta virus species[J]. PLoS One，2013，8(8)：1-11. DOI:10.1371/journal.pone.0070779

[24] Harrison JJ，Warrilow D，McLean BJ，et al. A new orbivirus isolated from mosquitoes in North-Western Australia shows antigenic and genetic similarity to Corriparta virus but does not replicate in vertebrate cells[J]. Viruses，2016，141(8)：1-15. DOI:10.3390/v8050141

[25] Kapoor A，Tesh RB，Duraisamy R，et al. A novel mosquito-borne Orbivirus species found in South-east Asia[J].J General Virol，2013，94：1051-1057. DOI 10.1099/vir.0.046748-0

[26] Kato T，Aizawa M，Takayoshi K，et al. Full genome sequence of a Sathuvachari virus strain isolated in the southwestern-most archipelago of Japan[J]. Virus Genes，2018：1-4. DOI:10.1007/s11262-018-1592-x

[27] Attoui H，Mendez-Lopez MR，Rao S，et al. Peruvian horse sickness virus and Yunnan orbivirus，isolated from vertebrates and mosquitoes in Peru and Australia[J]. Virology，2009：298-310. DOI:10.1016/j.virol.2009.08.032

[28] Cooper E，Anbalagan S，Klumper P，et al. Mobuck virus genome sequence and phylogenetic analysis：identification of a novel Orbivirus isolated from a white-tailed deer in Missouri，USA[J]. J General Virol，2014，95：110-116. DOI 10.1099/vir.0.058800-0

[29] Bréard E，Sailleau C，Gourreau JM，et al. Outbreak of epizootic heamorrhagic disease on the island of Reunion[J]. Vet Rec，2004，155(14)：422-423. DOI：10.1136/vr.155.14.422

[30] 冯云，张海林，梁国栋.我国从节肢动物中新分离的虫媒病毒[J].中国媒介生物学及控制杂志，2009，20(2)：178-181.

[31] Attoui H，Mohd Jaafar F，Belhouchet M，et al. Yunnan orbivirus，a new orbivirus species isolated from Culex tritaeniorhynchus mosquitoes in China[J]. J General Virol，2005，86：3406-3417. DOI 10.1099/vir.0.81258-0

[32] 范娜，曹玉玺，付士红，等. 三带喙库蚊中分离的西藏环状病毒全基因序列测定及分析[J]. 病毒学报，2018，34(5)：461-472. DOI:10.13242/j.cnki.bingduxuebao.003452

[33] Li MH，Zheng YY，Zhao SH，et al. Tibet Orbivirus，a novel Orbivirus species isolated from anopheles maculatus mosquitoes in Tibet，China[J]. PLoS One，2014，9(2)：1-10. DOI:10.1371/journal.pone.0088738

[34] Attoui H，Mohd Jaafar F，Micco P，et al. Coltivruses and Seadornaviruses in North America，Europe，and Asia[J]. Emerging Infect Dis，2005，11(11)：1673-1679

[35] Wang JL，Li HC，He YW，et al. Isolation and Genetic Characterization of Mangshi virus：a newly discovered seadornavirus of the reoviridae family found in Yunnan Province，China[J]. PLoS One，2015，10(12)：1-13. DOI:10.1371/journal.pone.0143601

（下转第 762 页）