

# 人和动物的多瘤病毒

## Polyomavirus Infections in Men and Animals

吴宝成

张红星

Wu Baocheng

Zhang Hongxing

(广西农业大学牧医系 南宁市秀灵路1号 530005)

(The Veterina et Zootechnica Department, Guangxi Agricultural Univ, 13 Xiuling Road, Nanning, Guangxi, 530005)

**摘要** 多瘤病毒分类于乳多空病毒科, DNA肿瘤病毒。病毒无囊膜,直径40nm~45nm,有3种~4种衣壳蛋白,基因组为约5000对核苷酸组成的双链闭合环状DNA。病毒在自然界分布广泛,目前已从人、兔子、小牛、鸟类、啮齿类和灵长类等动物分离到多种多瘤病毒。各病毒内部有共同的属特异性抗原,但大多数病毒表面蛋白无血清学交叉反应。病毒在容许细胞中增殖良好,能使非容许细胞发生转化,在转化细胞中病毒DNA以整合到宿主染色体的方式存在。多瘤病毒感染有严格的种特异性,在自然宿主内大多数病毒呈隐性感染,但人和虎皮鹦鹉多瘤病毒对宿主有一定致病性。本文就有关多瘤病毒的感染和生物学特性研究进展作一概述。

**关键词** 多瘤病毒 组成 感染 生物学特性

**Abstract** The polyomaviruses is a genus of the family Papovaviridae. They are oncogenic DNA virus with icosahedral capsids 40 nm~45 nm in diameter, containing three to four viral proteins and double-strand, covalently closed, circular genomes approximately 5 000 bp in size. Polyomaviruses are widely distributed in nature and have been described from man, rabbits, calves, birds, rodents and primates. A common genus antigen can be detected in disrupted virions of all species, but most species show no serological cross-reactions. Cells which do not support replication may be transformed. Viral DNA is integrated into cellular chromosomes of transformed cells. The viruses are highly species-specific, and they naturally infect either only one species or a few closely related species, and the infections are general inapparence in most hosts, except for a rare disease in man and a disease in budgerigars. The research progress on infections and biological characteristics of polyomaviruses was reviewed.

**Key words** polyomavirus, composition, infection, biological characteristic

中图法分类号 R373; S858.9

多瘤病毒原指鼠多型瘤病毒,于1953年发现,由于病毒滤液接种小鼠能诱发多部位上皮细胞瘤故称多瘤病毒。是目前已知最小的致癌病毒之一,随着研究的不断深入,不同动物中类似病原体的不断发现,目前将与此相关的一类病毒统称为多瘤病毒,分类于乳多空病毒科多瘤病毒属<sup>[1]</sup>,至今已从世界范围内的人、牛、兔、鸟类、啮齿类和灵长类动物体内发现多种多瘤病毒<sup>[2]</sup>,这些病毒除具有相似的病毒形态,结构及组成外,还具有比较一致的生物学特征:病毒感

染细胞后病毒DNA整合于宿主染色体;感染部位多为动物组织器官;病毒DNA具有相似的核苷酸序列和转化细胞的能力;病毒内部蛋白具有属特异性的抗原决定簇;体外培养病毒增殖良好;接种啮齿类动物多引发肿瘤;感染性病毒不能在肿瘤中持续存在;病毒能凝集动物红细胞;并经排泄物等传播。早期研究表明多瘤病毒感染自然宿主,在临床上多为隐性感染,没有明显的组织性损伤,近几年的研究则表明多瘤病毒感染不是单纯的隐性感染,它可以增强或抑制其他病原微生物的感染性试验;在某些动物体内能引起高死亡率的急性全身性疾病,因而受到人们的广泛

关注,本文就多瘤病毒的感染和生物学特性的研究进展作一概述

## 1 病毒的形态、组成和功能

多瘤病毒为小颗粒双链 DNA 病毒,无囊膜,直径 40 nm~ 45 nm,呈 20 面体对称,病毒壳粒由 72 个非对称排列的子粒组成,浮密度约 240 高度缠绕的病毒 DNA (约 5 000 对核苷酸,分子量约  $3.0 \times 10^6$  道尔顿, G + C 含量 40% ~ 48%) 与细胞组蛋白组成类似于细胞染色质的微染色体位于壳粒内<sup>[3]</sup>。病毒对外界有很强的抵抗力,耐酸、醚和乙醇,不易被福尔马林灭活,4℃ 下可存活数月。

病毒的遗传信息来自病毒 DNA 的两条链,基因组由调控区,早期区和晚期区组成,调控区位于早期区和晚期区之间;DNA 的合成与转录均起始于调控区,呈相反的两个方向进行,分别控制早期、晚期基因的转录和 DNA 的复制。早期基因一般编码两种蛋白:位于核内的大 T 抗原或肿瘤大 T 抗原 (LT) 和位于核内和胞浆内的小 t 抗原 (st);另外鼠多型瘤病毒和仓鼠 HapV 病毒还编码一个中 T 抗原 (MT) 位于核内。LT 是一种序列特异性的 DNA 结合蛋白,不仅有三磷酸腺苷酶和蛋白激酶活性,而且具有属特异性抗原活性。它与病毒 DNA 特定序列结合可诱导病毒 DNA 复制,阻断早期转录,刺激晚期转录。另外在转化过程中,LT 的作用类似一种癌基因产物,已经发现罗猴 SV 40 病毒的 LT 与宿主细胞 p<sup>53</sup> 受体蛋白结合可使目的基因发生转化<sup>[4]</sup>。st 对病毒感染并不必需,它可以与数种细胞蛋白相结合<sup>[5]</sup>,在细胞核和胞浆之间起一种屏障作用。鼠多型瘤病毒的 LT 和 st 都不能单独使大白鼠细胞系发生永久性转化;而 MT 则单独可以引起转化<sup>[3]</sup>,不清楚为什么它也存在感染细胞的膜上。晚期基因编码 3 种~ 4 种蛋白,其中 3 种为病毒的结构蛋白:VP 为主要的衣壳蛋白,具有中和作用的抗原决定簇,介导血凝活性,并能与细胞受体结合;VP2 和 VP3 为衣壳的次要蛋白;第 4 种蛋白 (Agnoprotein) 的功能未完全阐明,可能与病毒的包装有关<sup>[2]</sup>。

## 2 病毒的复制和细胞转化

多瘤病毒可在多种原代或继代成纤维细胞或皮肤细胞内增殖,在“容许”细胞内发生溶细胞性感染,细胞死亡,能形成蚀斑,产生大量感染性病毒颗粒;在“非容许”细胞内,病毒仅引起顿挫型感染,细胞不死亡,常导致细胞转化,无成熟病毒颗粒产生;而多数病毒感染细胞则处于这两个极端之间,部分细胞

产生病毒,细胞死亡,部分细胞仍继续分裂增殖。

多瘤病毒 DNA 复制,转录和子代病毒的装配均需要宿主细胞复杂酶系统的参与,首先病毒由表面衣壳蛋白 VP 介导与细胞受体结合,使病毒吸附于细胞表面,经内吞作用进入细胞囊泡内,并被输送至核内脱壳;然后病毒基因组的早期基因开始转录早期 mRNA,合成病毒早期蛋白 LT, st 和 MT;LT 与病毒 DNA 结合诱导病毒 DNA 复制,随后开始晚期 mRNA 的转录合成病毒结构蛋白 VP1、VP2 和 VP3 等,并被送回核内组装子代病毒的壳粒,与病毒 DNA 和由 LT 诱导的宿主细胞组蛋白 (H1、H2A、H2B、H2C、H2E) 共同组成子代病毒,经细胞裂解释放成熟病毒颗粒,一般每个感染细胞可产生 1 万~ 10 万病毒粒子 (100~ 1000 蚀斑形成单位)。

多瘤病毒 DNA 在宿主细胞染色体上的整合作用导致细胞发生转化,LT 的 N 末端序列对转化作用是必需的,它介导病毒环状 DNA 与细胞染色体之间的非同源重组,使一个或数个病毒 DNA 整合到细胞染色体的随机部位。在转化细胞中整合的病毒 DNA 只有部分或全部早期基因得以转录。MT 也参与细胞的转化,但机理未明<sup>[2]</sup>。

多瘤病毒 DNA 转化细胞具有双重的生物学特征:一方面转化细胞表面出现与病毒有关的新抗原决定簇 (LT 或 MT),使同基因型的个体间产生免疫反应,接种敏感动物则能引起肿瘤;另一方面转化细胞在一定条件下可中断转化状态向两方面转变:一是发生逆转,感染细胞恢复正常的细胞特征;二是转化细胞可以合成大量完整的病毒粒子导致细胞裂解死亡。目前已有几种假说解释转化细胞发生逆转的原因<sup>[3]</sup>。

## 3 病毒的抗原相关性和致病性

多瘤病毒的内部蛋白和感染细胞内具有共同的属特异性抗原决定簇,但不同种动物的多瘤病毒之间没有或仅有微弱的血清学交叉反应<sup>[1]</sup>,各种病毒具有独特的种特异性抗原决定簇,可以采用中和试验或血凝抑制试验加以鉴别。而灵长类多瘤病毒诱导的肿瘤移植抗原 (T 抗原) 之间存在明显的血清学交叉反应。在自然界多瘤病毒感染具有严格的种属特异性,一般情况下,多瘤病毒感染免疫功能健全的自然宿主或亲缘关系相近的动物似乎仅是隐性感染,不表现任何临床症状。病毒常通过口腔或呼吸道进入敏感机体,在侵入部位大量复制后随病毒血症到达目的细胞,同时诱导机体产生坚强持久的免疫力。现将不同种动物多瘤病毒的一般特性及致病性分述如下:

### 3.1 鼠多型瘤病毒 (Polyomavirus muris 1, P<sub>1</sub>V)

P<sub>1</sub>V是多瘤病毒属的代表种,它引起野生小鼠或饲养小白鼠的隐性感染。病毒可在多种组织器官内复制。幼鼠于出生后数月内能自然受成年鼠的尿或唾液感染,亦能发生宫内感染,导致幼鼠变小或胎儿被吸收;不同品系或年龄的小鼠对病毒感染的敏感性不同。

鼠多型瘤病毒具有高度的肿瘤原性<sup>[6]</sup>,虽然自然感染动物较少出现肿瘤,但当大剂量病毒接种新生小鼠或仓鼠,一般数周内即发生肿瘤,新生大鼠、兔、豚鼠或雪貂亦均敏感,最多见的肿瘤为纺锤状细胞肉瘤,在小鼠的许多部位也常发生上皮细胞瘤。肿瘤细胞能在体外培养并保持恶性变,试验表明,至少10个肿瘤细胞接种成年易感动物即能引起肿瘤,并能继续移植。自然感染鼠能产生血凝抑制抗体和中和抗体,病毒在4°C, pH值5.4~pH值8.4可凝集多种动物红细胞。

鼠多型瘤病毒各分离株之间没有明显的抗原性差异,内部蛋白具有属特异性抗原决定簇,表面抗原(VP1)仅与罗猴SV40 VP1有一定的抗原相关外,与其他多瘤病毒没有血清学交叉反应。令人不解的是含有高滴度抗SV40 LT抗原的仓鼠血清并不与鼠多型瘤病毒感染细胞发生反应。

### 3.2 虎皮鹦鹉幼鸟病病毒 (Budgerigar Flegling Disease Virus, BFDV)

BFDV是第一个分离于鸟类并导致宿主高死亡率的多瘤病毒<sup>[7]</sup>。感染鸟表现为急性全身性疾病,死亡率高达30%~80%;病死鸟临床表现皮肤变红,腹部肿大,嗉囊积食;病理变化为心包积液,心和肝脏肿大,坏死,肾脏充血、肿胀;组织学检查发现肾、毛囊、肝、脾、心脏、脑和骨髓等组织细胞中有大量病毒包涵体。目前已在多种观赏鸟和家禽中证实BFDV的存在,有人提议将鸟类多瘤病毒独立成群,分属于多瘤病毒属,目前暂划分为三种<sup>[8]</sup>。BFDV-1即为原始BFDV分离株;分离自澳洲虎皮鹦鹉幼鸟病。BFDV-2分离自患肾病(Gumboro disease)的家禽中,主要表现为亚临床感染,并常与鸡免疫抑制病如传染性法氏囊等病毒伴随感染,似乎类似于BK多瘤病毒对人的感染;已证实在蛋鸡和肉鸡中普遍存在,对家禽健康的具体危害程度至今尚未见明确报道,但近年来在鸡群中常出现的免疫抑制病增多和各种疫苗免疫效果普遍下降的现象与多瘤病毒的隐性感染可能存在某种相关性也未可知。BFDV-3分离于美洲金刚鹦鹉(Macaw),幼鸟临床症状类似于典型的虎皮鹦鹉幼鸟病,在成年鸟中普遍存在,临床表现

则类似于法国羽鸟(Moult)的羽毛形成障碍病,严重影响观赏价值。三种类型的鸟多瘤病毒具有多瘤病毒属共有的一般特征,如相同或相似的病毒形态、结构、组成和部分生物学特性,但与哺乳类多瘤病毒比较也具有一些独有的特征: BFDV均不具备哺乳类多瘤病毒DNA复制起始部位保守的G(A/G)GGC重复序列; LT抗原与哺乳类多瘤病毒的LT仅有约15%的抗原相关性;但结构蛋白(VP1, VP2和VP3)却高度相关,存在明显的血清学交叉反应; BFDV在鸡胚成纤维(CEF)细胞中经数代适应后能良好增殖,体外能转化原代仓鼠胚胎成纤维(HEF)细胞,在4°C、25°C和37°C不能凝集鸡、火鸡、虎皮鹦鹉、豚鼠和人O型血红细胞;但群内各类型病毒DNA组成中非编码区域存在微细的差异;各病毒对组织或细胞的嗜性也不一样,研究证实: BFDV-1具有泛嗜性,可以在多种组织器官和脑内复制,而其他多瘤病毒则具有严格的宿主特异性。虽然鼠多型瘤病毒大剂量试验接种动物时也有泛嗜性,但它不能在宿主脑内增殖<sup>[9]</sup>。

### 3.3 罗猴SV40病毒(猴空泡病毒40, Simian Vacuolating Virus 40, SV40)

SV40 1960年首先分离于恒河猴肾细胞正常培养物中。病毒在“容许”细胞(Vero和BSC-1)中增殖良好,并产生特征性细胞病变:胞核染色体边缘化,胞浆空泡化;在“非容许”(仓鼠、牛、猪等)细胞则诱导转化。病毒接种新生仓鼠可诱发肿瘤,肿瘤细胞则具有在成年仓鼠中继代的能力。多年来以为SV40仅在自然宿主中隐性感染,近年则发现SV40与自然宿主猕猴的致死性间质性肺炎和肾小管坏死密切相关<sup>[10]</sup>。

作为研究基因调控和细胞转化的模型,SV40的生物学特征及遗传特性已得到较详尽阐明。SV40体外不转化人细胞。虽然至今尚未发现SV40对人致病的直接证据,但已证实SV40可能与人类某些疾病有关。研究表明:SV40对人大脑有嗜性,在人进行性多灶性脑白质病(PML)患者脑细胞核内已发现SV40 LT,这些细胞含有未整合的SV40 DNA,仅表达早期功能。SV40还可能与石棉引起的间皮瘤有关<sup>[11]</sup>,在48例间皮瘤患者中发现29例的肿瘤细胞中含有SV40 DNA序列;在16个组织样品中发现13个样品携带有SV40 LT抗原,因而通过检测SV40 LT早期诊断间皮瘤已具有临床价值。另外在人脑脉络丛和室管膜肿瘤中不仅检测到LT的核苷酸序列,而且在17例肿瘤中检测到14例SV40的VP1核苷酸序列;当将肿瘤样品DNA接种猴肾细胞能够产生有传染性的

SV 40病毒颗粒<sup>[12]</sup>, 第一次证明 SV 40与人脑部肿瘤有关

### 3.4 人 JC和 BK病毒 (Polyomavirus hominis 1 and 2)

JC病毒是从患 PML病人脑中分离得到的多瘤病毒, 随后 BK多瘤病毒从接受免疫抑制剂治疗的肾移植受者尿中分离得到<sup>[2]</sup>。两种病毒的始发感染一般发生在免疫功能尚不健全的儿童时期, 病毒可以长期持续感染, 并产生较温和的呼吸道症状和一定程度的病理学变化。病毒在成年人中普遍存在, 主要呈隐性感染, 病毒主要存在于患者肾和外周血淋巴细胞中<sup>[13]</sup>。JC病毒能够感染中枢神经系统 (CNS) 产生 PML, 由于 PML是爱滋病 (AIDS) 患者的主要并发症, 因而受到普遍关注。BK病毒感染往往伴随有出血性膀胱炎, 尿道狭窄和部分尿路感染, 也可能与人脑、胰岛细胞肿瘤及卡波济氏肉瘤 (Kaposi's sarcoma) 有关。至今尚未见到 JC和 BK病毒自然感染其他动物的报道。

JC和 BK病毒的基因组结构与 SV 40十分相似。

JC病毒 DNA的早期转录需要宿主种特异性因子的参与。接种新生仓鼠 JC和 BK病毒均具有肿瘤原性, BK病毒主要引起脑室肿瘤, 而 JC病毒则多引发神经系统肿瘤。

### 3.5 人和绿猴亲淋巴病毒 (Polyomavirus cercopitheci, Lymphotropic Virus, LPV)

LP病毒首先分离自非洲绿猴的 B淋巴母细胞传代细胞系。目前已证实大多数灵长类动物 (包括人) 携带有抗 LP病毒的抗体, 人群中的抗体阳性率高达 30%, 但滴度较低 (1: 5~ 40), 一般呈隐性感染。病毒无血凝活性, 接种新生仓鼠没有致病性。

LP病毒具有极严格的宿主特异性, 体外培养只能在具有特定分化期的人 B淋巴母细胞 BJA<sup>-</sup> B和 TL<sup>-</sup> 细胞系中增殖, 在其他原代或继代 T<sup>-</sup> B细胞和非 T<sup>-</sup> 非 B细胞中均不生长。分子生物学研究表明: 原始的 LP病毒种群中含有大量的缺损性病毒颗粒, 严重干扰病毒的正常增殖, 即使在 BJA<sup>-</sup> B细胞中, LP病毒连续继代感染 16代次以上, 也只有 35% 的 BJA<sup>-</sup> B细胞被感染出现细胞病变, 其他细胞仍保持完好。

LP病毒具有多瘤病毒的属特异性, 但抗原性与其他多瘤病毒差异较大, 不仅表面抗原之间没有抗原相关性, 而且 LP病毒 LT与其他灵长类多瘤病毒 SV 40 JC和 BK的 LT也没有预期的血清学交叉反应。由于至今尚未获得 LP病毒诱生肿瘤后的阳性血清, 无法进一步确认 LP病毒诱导的 T抗原与其他多瘤病毒的相关性<sup>[14+ 16]</sup>。

### 3.6 鼠 K病毒 (Polyomavirus Muris 2)

鼠 K病毒 1953年分离自 C H系小鼠, 遍布全世界。病毒的生物学及遗传学特征符合多瘤病毒的一般特征。能凝集绵羊红细胞。病毒致病力主要取决于宿主种类和年龄, 虽然多种小鼠对 K病毒都易感, 但只有 Swiss系 2日~ 4日龄幼鼠感染后才出现高滴度的病毒血症, 并持续到感染后 8 d~ 12 d死亡前, 濒死前数小时临床常出现急性呼吸道症状; 病理变化主要为肺泡和小血管内皮细胞水肿, 引发致死性肺炎; 同时病毒对幼鼠肝脏也有一定损伤。而 3周~ 4周龄 Swiss系小鼠感染后临床表现正常, 个别鼠仅出现短暂的肺部感染和较低的病毒血症, 随后出现抗病毒抗体。此时如给予环磷酰胺, 则出现高滴度病毒血症以至死亡。注射抗体可延缓小鼠发病或死亡以至康复<sup>[17]</sup>。

### 3.7 兔肾空泡病毒 (Polyomavirus sylvilagi, Rabbit Kidney Vacuolating, RKV)

RKV病毒 1960年分离于美国绵尾野兔的皮肤肿瘤中。感染细胞出现空泡状病变并随后死亡。病毒对外界有较强抵抗力, 60°C~ 70°C 30 min对病毒感染性影响不大。4°C和 20°C病毒能凝集豚鼠红细胞, 表面抗原与其他种多瘤病毒没有血清学交叉反应。

RKV病毒在家兔或野兔中一般呈隐性感染, 偶见温和的化脓性皮肤感染或肺炎, 但并未分离到病毒。接种家兔皮肤不能诱发肿瘤, 病毒对其他种动物没有感染性。

### 3.8 狒狒 SA12病毒 (Polyomavirus papionis 1, SA12)

SA12病毒 1963年分离于 Vervet猴肾原代细胞正常培养物中。在自然宿主 Vervet猴和 Chacma狒狒中一般呈隐性感染, 抗体阳性率分别为 8%~ 12% 和 58%~ 77%, 尚未发现对宿主有致病性的报道。

SA12内部蛋白具有多瘤病毒的属特异性, 病毒 LT与 SV 40 LT有很强的交叉反应, 但表面抗原与其他多瘤病毒没有抗原相关性。病毒能转化仓鼠肾细胞, 细胞密度可达到正常的 8倍~ 10倍, 转化细胞接种仓鼠能诱发肿瘤<sup>[18]</sup>。

### 3.9 短尾猕猴 STMV病毒 (Stump-tailed Macaque Virus STMV)

STMV分离于短尾猕猴正常肾传代细胞培养物中。随着传代次数增加, 细胞开始出现液泡样病变, 胞浆和核内含有大量病毒粒子。病毒在大多数细胞中难以增殖, 不产生细胞病变, 经反复传代后, 目前该病毒已逐步适应猕猴 (Rhesus) 肾原代细胞。

STMV具有多瘤病毒的属特异性, 表面抗原与其他多瘤病毒没有相关性。STMV-LT与 SV 40和

BK病毒关系密切,耐人寻味的是:尽管 STMV 和 SV 40的自然宿主都是亲缘关系很近的猕猴,但 STMV 和 SV 40之间仍没有 BK病毒和 SV 40之间的抗原相关性密切,尤其是 LT抗原<sup>[19]</sup>。

### 3.10 仓鼠多瘤病毒 (Hamster papovavirus, HapV)

HapV 1968年分离于金黄仓鼠的自发性上皮瘤中。病毒感染毛囊上皮细胞引发肿瘤,肿瘤主要分布于仓鼠头、颈、面部及后背的皮肤上,趾和腹部较少发生。肿瘤外观比较均一,感染后不久呈分散的粟粒状小结节,逐渐浸润成片,在皮肤及肌肉之间的皮下组织中形成均一的大块结节,使皮肤明显增厚、僵硬,在部分感染仓鼠中,肿瘤可重达 10 g

HapV 的部分生物学特性与鼠多型瘤病毒和 SV 40不同<sup>[20]</sup>。HapV 或 DNA接种家兔皮肤不形成软疣;在鼠胚细胞上不产生细胞病变;接种新生仓鼠不产生多瘤或肉瘤,却能诱发淋巴瘤和白血病,在乳多空病毒科中,只有 HapV 能诱发动物发生白血病,这也说明了多瘤病毒致病特征的多样性。

### 3.11 牛多瘤病毒 (Polyomavirus bovis, Bovine polyomavirus, BPoV or WRSV)

BPoV 在牛群中普遍存在,据调查大约 60% 的牛(包括胎牛和新生牛)血清中携带有 BPoV,病毒可能在感染牛的肾脏中持续存在。体外病毒在猴肾细胞中增殖良好,早期基因转化的啮齿类细胞能在免疫功能不全的大鼠体内诱发肿瘤。在对荷兰的兽医工作者调查表明,其中 60% 的人带有抗 BPoV 的抗体。但至今未发现 BPoV 对牛或人有致病性的报道。

## 4 感染与进化

进化是有机体与外部环境即病毒与宿主相互作用的结果。对多瘤病毒,虽然目前尚未开展有关病毒进化的研究,但以不同宿主的多瘤病毒生物学相关性可以推测所有多瘤病毒起源于同一祖先,各多瘤病毒的进化程度与病毒对自然宿主或相关宿主的感染能力密切相关。本文认为多瘤病毒的进化是一个由量变到质变的过程,即病毒在种群内的渐进式进化演进至种间传播时的突变。虽然目前资料尚不充分,但可从下述两方面得到印证:首先在种群内,自然宿主的种群数量是病毒渐进式进化的基本条件,同时宿主的个体差异对病毒进化也有影响。如在自然界数量稀少的灵长类动物决定了它们的多瘤病毒进化缓慢,病毒对自然宿主或相关宿主的感染能力较低,大多呈隐性感染,并具有较严格的宿主特异性。而对于 BFDV,人 BK和 JC病毒,由于人和鸟类,尤其是集约化养殖,

密度很大,相互间接触频繁,使 BFDV,人 BK和 JC病毒在各宿主中迅速扩散,感染率迅速上升,给病毒进化提供了充足条件,当机体处于免疫状态不佳或免疫抑制时,病毒就得以大量复制并逐渐由隐性感染转变为具有一定程度的致病性,同时病毒对特定组织的亲嗜性逐步演化为组织泛嗜性。对啮齿类多瘤病毒,出于试验研究的需要,动物种群得以迅速扩大,多瘤病毒的感染随之增加,自然感染多为隐性感染,但当大剂量接种动物会引发多部位肿瘤;鉴于大多数多瘤病毒能引起啮齿类动物肿瘤,推测它们可能是多瘤病毒祖先的原始宿主。另一方面种间传播即病毒突破种间障碍是多瘤病毒感染性和致病性不断增强的关键因素,尤其是病毒携带率很高的种群及个体间频繁的交互感染为多瘤病毒(如 BFDV)调整自身的遗传结构以适应新宿主提供了契机。致使病毒的进化有一个质的飞跃,病毒的感染性和致病性得以大幅度地提高,当宿主免疫功能尚不完善(如幼鸟)时可造成大批死亡。多瘤病毒 SV 40已经证实与人类某些肿瘤的发生密切相关,虽然 SV 40的自然宿主与人类接触并不频繁,也未证实 SV 40能在自然宿主与人之间自然传播;但 SV 40是目前人们研究最多的肿瘤病毒之一,SV 40(基因组调控区的增强子序列在促进外源基因表达的基因工程研究中得到广泛应用,显然实验室的污染及扩散不可避免;另外在 50年代有相当数量的少年儿童由于服用污染有 SV 40的脊髓灰质炎弱毒疫苗受到 SV 40的感染,致使 SV 40在人群中广泛传播。虽然当时未能证实 SV 40的致病性,但 SV 40长期演变后可能对人产生的致瘤性不容忽视。从 SV 40与人 BK病毒抗原相关性尤其是 LT抗原高于 SV 40与 STMV 的抗原相关性也说明 SV 40已突破种间障碍,开始向适应于人类的方向进化。目前 BPoV 在牛群中的病毒阳性率已达 60%,与之频繁接触的人员已受到不同程度的感染,因此很有必要开展多瘤病毒进化及与宿主相互关系的研究,预测多瘤病毒的进化趋势,以采取相应的预防措施,避免多瘤病毒在不远的将来可能对人类和养殖业产生的严重危害。

## 参考文献

- 1 Francki R I B, Fauquet C M, Knudson D L et al. Classification and Nomenclature of Viruses. Fifth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Arch of Virology, 1990, 2 (supp): 146- 148.
- 2 Fields B N. Fields Virology, ED2. New York NY10036 USA, Raven Press. 1990, 1 593~ 1 623.
- 3 候云德. 分子病毒学. 北京: 学苑出版社, 1990. 211~ 222.
- 4 Shohat O, Greenberg M, Reisman D. Inhibition of cell

- growth mediated by plasmids encoding p<sup>53</sup> antisense. *Oncogene*, 1987, (1): 277~ 283.
- 5 Rundell K. Complete interaction of cellular 56 000 and 32 000 Mr Proteins with SV 40 small-t antigen in productively infected cells. *J Virol*, 1987, 61: 1 240~ 1 243.
  - 6 Henry L F, David S J, James G F. *The Mouse in Biomedical Research, VOL II, Disease*. Academic Press, 1982. 427~ 460.
  - 7 Davis R B, Bozeman L H, Gaudry D et al. A viral disease of fledgling budgerigars. *Avian Disease*, 1981, 25 (1): 179~ 183.
  - 8 Regine S, Dong L, Ben K et al. Molecular and biological characteristics of avian polyomaviruses isolates from different species of birds indicate that avian polyomaviruses form a distinct subgenus within the polyomavirus genus. *J Gen of Virology*, 1993, 74 (2): 229~ 237.
  - 9 Wirth J J, Amalfitano A, Gross R et al. Organ- and age-specific replication of polyomavirus in mice. *J of Virology*, 1992, 66: 3 278~ 3 286.
  - 10 Sheffield W D. SV40-associated fatal interstitial pneumonia and renal tubular necrosis in a rhesus monkey. *J Infect Disease*, 1980, 142: 618~ 622.
  - 11 Carbone M. SV40-like DNA sequences in human pleural mesothelioma. *Oncogene*, 1994, 9 (6): 1 781~ 1 790.
  - 12 John A L, Robert L G, Daniel J B et al. Natural SV40 strains are present in human choroid plexus and ependymoma tumors. *Virology*, 1995, 212 (2): 710~ 717.
  - 13 Dorries K. Infection of human polyomavirus JC and BK in Peripheral blood leukocytes from immunocompetent individuals. *Virology*, 1994, 19 (2): 59~ 70.
  - 14 Zur H H. Lymphotropic papovaviruses isolated from African green monkey and human cell. *Med Microbiol Immunol*, 1979, 167: 137~ 153.
  - 15 Zur H H. Characterization of a lymphotropic papovavirus-viruses in naturally occurring cancers. *Cold Spring Harbor Conferences on Cell Proliferation*. 1980, 7: 365~ 372.
  - 16 Takemoto K. Biological and biochemical studies of African green monkey lymphotropic papovavirus. *J Virol*, 1982, 42: 502~ 509.
  - 17 Mokhtarian F. Role of antibody response in recovery from k-papovavirus infection in mice. *Infect Immune*, 1980, 29: 1 169~ 1 179.
  - 18 Valis J D, Newell N, Reissig M et al. Characterization of SA12 as a SV40-related papovavirus of the chacma baboon. *Infect Immune*, 1977, 18: 247~ 252.
  - 19 Reissig M. Identification of the stump-tailed macaque virus (STMV) as a new papovavirus. *Infect Immune*, 1976, 14: 225~ 231.
  - 20 Veronique D, Catherine B, Segfried S et al. A new member of the polyomavirus family: the hamster papovavirus. Complete nucleotide sequence and transformation properties. *The EMBO J*, 1985, 4 (5): 1 279~ 1 286.
  - 21 Parry J, Lucas M, Richmond J et al. Evidence for a bovine origin of the polyomavirus detected in foetal rhesus monkey kidney cells, FRh K-4 and 6. *Arch of Virol*, 1983, 78: 151~ 165.
  - 22 Frank J F. *Veterinary Virology, ED2*. Academic Press. 1993, 321~ 328.

(责任编辑: 蒋汉明)

(上接第 6 页 Continue from page 63)

- 2 徐 静, 梅铭惠, 陈 谦等. 反复暂时性肝动脉阻断作为晚期肝癌的序贯治疗: 附 2 例报告. *肝胆外科杂志*, 1995, 3: 150.
- 3 梅铭惠, 唐建华, 陈 谦等. 晚期肝癌并发门静脉主干癌栓的诊断和治疗. *桂林医学院学报*, 1991, 4: 105.
- 4 黄志强, 黄志强. *胆道外科手术学*. 北京: 人民军医出版社, 1991. 99.
- 5 吴孟超主编. *肝脏外科学*. 上海: 上海科学技术出版社, 1982. 35.
- 6 Mei M H, Tang J H, Chen Q et al. Clinical significance of removing tumor thrombi in the main portal vein in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hep Bil Pancr Surg*, 1995, 2: 266.

(责任编辑: 蒋汉明)