

淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒的研究进展

周渝阳 综述,董晓灵[△] 审校

(重庆市江津区中心医院肝胆外科 402200)

[摘要] 淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒(LCMV)于1933年被发现,本文介绍了 LCMV 在人群中的传播途径及流行病学现状,指出先天性感染会造成流产或对胎儿产生永久性神经损害,以及该病毒对器官移植后的供体及受体的致命性影响,同时也介绍了对该病毒现有的检测方法。提出医学工作者应认识到 LCMV 感染的广泛性及危害性,在某些特定的情况下,如妊娠及器官移植术后,LCMV 感染可能会造成难以挽回的后果,在临床上理应得到足够的重视;新近制备出的针对 LCMV 表面糖蛋白 GP2 抗原的单克隆抗体,可以为未来的临床检测和科学研究提供新的检测途径。

[关键词] 淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒;流行病学;先天感染;器官移植

[中图分类号] R183.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)02-0320-03

淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒(LCMV)隶属于沙粒病毒科家族。1933年,路易斯城爆发流行性脑膜炎,ARMSTRONG 偶然并首次分离出病原体,后续的研究发现它能引起人类无菌性脑炎。随着几种具有相似形态学和血清学特征的病毒被相继发现,病毒学家将它们归类为一种新的病毒种属。由于它们在电镜下的表现极似沙粒,故将它们纳为一科,冠名为沙粒病毒。病毒学上将沙粒病毒科分为两大类,即旧世界病毒和新世界病毒。到目前为止,统计沙粒病毒科包括 LCMV 在内,共有 24 个成员^[1]。LCMV 属于沙粒病毒科内的旧世界病毒,而它又可以再被细分成几个亚型。由于人们是从了解 LCMV 开始逐渐认识沙粒病毒科的其他亚类病毒,故 LCMV 被视为沙粒病毒科的原型病毒^[2]。

依靠现代的病毒学研究技术,已经知道 LCMV 是 RNA 病毒,含有两条负性的单链双义 RNA,两条 RNA 呈闭合环状,共编码 4 种蛋白,整个生命周期严格限制在宿主细胞的细胞质中^[3]。自从 1933 年首次发现 LCMV 以来,科学家已经利用它深刻地阐释并完善了诸如 T 细胞记忆、CD8⁺T 细胞耗竭、T 细胞介导的细胞毒作用、T 细胞的主要组织相容性复合体(MHC)限制性、免疫耐受等方面的基础理论,为现代免疫学的发展起着举足轻重的作用^[4-5]。

1 LCMV 的流行病学

啮齿类动物是 LCMV 的天然宿主,常见的宠物鼠、仓鼠等都是它的天然携带者,它们在全世界范围内均有分布。LCMV 可以通过唾液、鼻分泌物、乳汁、精液、尿液、粪便,或者经皮肤黏膜伤口,甚至通过病毒粒子气溶胶的形式使病毒感染其他动物。而被感染了 LCMV 病毒的宿主动物大多无症状,雌性动物则可以将病毒垂直传给子代,使病毒大量蔓延。

LCMV 可以通过多种途径实现动物-人的传播,

包括直接接触被感染的动物,接触到被感染动物排泄物污染的物品,黏膜直接暴露于含 LCMV 粒子的气溶胶中和被感染动物抓咬等^[6]。人类感染了 LCMV 病毒通常无明显症状,仅少数感染者在感染后的前 1~3 周出现寒战、发热、头晕、头痛、呕吐、肌肉痛等非特异症状。通常,健康成人感染了 LCMV 通常无症状或轻度不适,总的死亡率也不超过 1%^[7]。调查显示,根据地域的不同,感染人口的比例略有增减,一份来自美国的研究显示人类 LCMV 抗体的大众血清学检查阳性率是 5%^[8],加拿大新苏格兰省报告的血清阳性率是 4%^[9]。RIERA 等^[10]经过 6 年的调查,报告在 1998—2003 年阿根廷的里奥夸尔托市居民血清抗 LCMV 阳性率是 1.0%~3.6%;2003 年一份来自西班牙的调查报道了当地人群 LCMV 感染率是 1.7%^[11];而一份对哥伦比亚苏克雷省城区人口血清标本检测的报告提示 10%的标本中发现 LCMV 特异性抗体^[6]。目前研究普遍认为人类 LCMV 血清阳性率为 4.7%~10.0%^[12],因此人类 LCMV 携带者大量存在。

人工饲养的啮齿类动物有隐性感染 LCMV 的可能,故饲养员也有职业暴露的风险。1991 年,1 项由美国疾病预防控制中心开展的对美国印第安纳州养鼠动物房饲养员血清学研究报告指出,大约有 25%的血清标本经免疫学检测证实有近期 LCMV 暴露^[13]。

以上的研究可以看出,LCMV 感染在世界大范围内存在,但目前我国还没有关于人类 LCMV 感染的流行病学研究。LCMV 致死率虽然低,但是在某些特定的情况下,LCMV 感染可能会造成难以挽回的后果。

2 LCMV 与先天性感染

虽然母体在妊娠期可能会面临许多不同的感染源,但很少有病原体能经过胎盘对胎儿的发育造成损

害^[14]。长久以来,人们只知道有少数几种病毒或原生动动物,如 TORCH——刚地弓形虫(TO)、风疹病毒(R)、巨细胞病毒(C)和单纯疱疹病毒(H)能感染妊娠期妇女造成子代出生缺陷。直到 1955 年英格兰出现了第 1 例先天性 LCMV 感染,并怀疑该患儿是被病毒经胎盘感染,自此人们才开始认识到 LCMV 也可以引起先天性感染。1976 年 SHEINBERGAS 报道了 16 例产前的 LCMV 感染,有 14 名新生儿出现脉络膜视网膜炎退行性变,1 例新生儿脑瘫,1 例右侧眼睑下垂。直到这时,人类先天性 LCMV 感染才开始逐渐被重视。

之后的几十年里,世界范围内出现了许多关于先天性 LCMV 感染的报道。这些病例报道中,只有一半患儿母亲出现明显的症状,多于 1/3 的患儿母亲在妊娠时有啮齿类动物的接触史^[15]。已刊出的关于 LCMV 经胎盘感染胎儿的文献则描述了该病毒嗜神经性的特点,它干扰神经元的迁移并引发炎症,报道的病例中,损害大脑和视网膜的病例占了总数的 87.5%^[16]。

虽然 LCMV 感染对免疫功能健全的成年人并不致死,而且对许多类型的细胞包括神经细胞来说,LCMV 本身也不会使细胞坏死、溶解,但是先天 LCMV 感染对胎儿健康仍然有严重的负面影响。妊娠前 3 个月感染 LCMV 可能会引起自发性流产^[17],中晚期妊娠宫内感染 LCMV 则可能会造成新生儿脑积水、巨颅症或小头畸形、神经发育迟缓、脑室周围钙化、脑回发育不良、小脑发育不全、脑局灶性破坏、视野丢失和脉络膜视网膜炎^[18],其中的脑积水和脉络膜视网膜炎发病率最高。1 项临床荟萃分析发现有 35% 先天性 LCMV 感染的新生儿死于并发症,幸存者中又有大约 2/3 遭受长期的神经系统损害,如脑组织发育畸形、神经发育延迟、视神经损害和癫痫^[19]。由于先天性 LCMV 感染的症状极似先天性弓形虫病和巨细胞病毒引发的症状,故掩盖了 LCMV 的真正发病率。因此,有理由相信先天性 LCMV 感染的发病率比通常情况下人们认为的要高得多。那么,笔者建议在未来孕前或产前检查中,应该把未包含在经典的 TORCH 检查实验内的 LCMV 检查涵盖在内。同时要认识到 LCMV 也是引起婴儿先天性感染的一个原因,特别是在出现先天性脑积水、小头畸形等,而常规的 TORCH 检查呈阴性时,更应该想到 LCMV 感染的可能^[20]。由于对先天性 LCMV 感染目前暂无疗效很好的治疗方案,也无相应的疫苗,预防就成为最基本的干预手段,故妊娠期妇女应该绝对禁止与啮齿类动物接触,并注意手卫生。

3 LCMV 与器官移植

感染了 LCMV 的器官捐献者(供体)处于病毒血症时期时的捐赠器官通过器官移植会导致器官接受者(受体)感染 LCMV^[21],尽管这样的情况不多见,但

一旦在器官移植术后出现感染,结果通常是以受体的死亡而告终。由于 LCMV 是不常见的感染病原体,在发病的开始阶段临床医师往往容易疏忽,导致诊断不及时而造成灾难性后果。

2005 年, FISCHER 报道了因器官移植导致受体被 LCMV 感染的病例,这是世界上第 1 次对 LCMV 可以通过受感染的供体器官传播给受体做了阐述。报告中对 2003 年和 2005 年施行的两组器官移植术的 8 例受体做了研究,结果显示 8 例受体术后均明确为 LCMV 感染,且病毒来源于同一种品系,虽然这两组供体均未确诊 LCMV 感染(可能低于检测下限),但 2005 年供体有明确的宠物仓鼠接触史,且仓鼠携带的 LCMV 与该组受体体内 LCMV 源于病毒的同一种品系。最后 8 例受体中有 7 例死亡。从那时起就陆陆续续有器官移植后患者因 LCMV 感染引起多器官功能衰竭致死的报道。据统计器官移植后感染 LCMV 的死亡率高达 92%,受体移植术后出现 LCMV 相关肝炎是突出的特征^[22]。

通过实质器官移植被 LCMV 感染的患者通常会导致严重的结果,较为普遍的症状是发热、术后精神状态改变、腹痛、白细胞减少、转氨酶升高和凝血障碍等,偶有腹泻、切口周围皮疹和痉挛,伴随着这些不典型症状,患者快速发展为多器官功能衰竭和休克。器官移植术后受体需要长期、大剂量使用免疫抑制药物来防止宿主对移植物的排异反应,但也抑制了机体抗病毒的能力,导致 LCMV 可以在器官移植术后受体免疫力低下时出现机会性感染;而且 LCMV 感染会造成 CD8⁺T 细胞耗竭,使免疫能力进一步削弱,故在这类患者中,感染了 LCMV 预后极差,死亡率极高。由于现代社会中对 LCMV 的暴露是广泛而多样的,比如接触宠物、丛林旅游、职业经历等,器官移植中心应该意识到 LCMV 存在的广泛性,应该考虑到器官供体潜在的 LCMV 感染的可能,因此术前无论是供体还是受体,如有可能,应尽量详细、系统地了解其暴露史,配合相关检测方法,可以最大限度地避免供体源性的 LCMV 感染传播。对于供体怀疑 LCMV 感染时应该仔细权衡使用该器官的利弊。受体接受器官移植后的半年内,尽可能避免 LCMV 暴露^[23]。而术后对 LCMV 感染的识别则十分重要。如果来自于同一供体的几个受体在器官移植术后早期就出现了发热、神经系统改变、多器官功能衰竭等表现,就应该怀疑 LCMV 感染,并尽快完善 LCMV 病原学检查以明确诊断。

4 LCMV 的检测

目前国内外对于 LCMV 的血清学检测多为小鼠免疫血清法或反转录 PCR(RT-PCR)法。利用感染了 LCMV 病毒小鼠免疫血清作为检测试剂,运用酶联免疫实验、免疫荧光或免疫组织化学等方法检测血清内的 IgG/IgM 是否与待测标本的 LCMV 病毒颗粒

结合,进而确定待测标本是否被 LCMV 感染。但由于小鼠全血清内含有的抗体种类众多,直接使用未经处理的小鼠免疫血清可能造成假阳性率增高;而 RT-PCR 法则需设计引物进行反转录和基因扩增,显得费时费力,一般实验室难以完成。近期周渝阳等^[24]成功制备了 LCMV 表面糖蛋白抗原 GP2 的单克隆抗体,可以利用该单克隆抗体为基础,开发出酶标或荧光标记的 LCMV 检测抗体,为 LCMV 血清学检查提供新的途径。

参考文献

- [1] TAKAGI T, OHSAWA M, YAMANAKA H, et al. Difference of two new LCMV strains in lethality and viral genome load in tissues[J]. *Exp Anim*, 2017, 66(3): 199-208.
- [2] CHENG B Y, ORTIZ-RIANO E, DE LA TORRE J C, et al. Arenavirus genome rearrangement for the development of live attenuated vaccines [J]. *J Virol*, 2015, 89 (14): 7373-7384.
- [3] HASTIE K, IGONET S, SULLIVAN B M, et al. Crystal structure of the prefusion surface glycoprotein of the prototypic arenavirus LCMV [J]. *Nat Struct Biol*, 2016, 23 (6): 513-521.
- [4] HASHIMOTO M, KAMPHORST A O, IM S J, et al. CD8 T Cell exhaustion in chronic infection and cancer: opportunities for interventions [J]. *Annu Rev Med*, 2018, 69(1): 301-318.
- [5] BUSSEY K A, BRINKMANN M M. Strategies for immune evasion by human tumor viruses [J]. *Curr opin virol*, 2018, 32(9): 30-39.
- [6] CASTELLAR A, GUEVARA M, RODAS J D, et al. First evidence of lymphocytic choriomeningitis virus (Arenavirus) infection in *Mus musculus* rodents captured in the urban area of the municipality of Sincelejo, Sucre, Colombia [J]. *Biomedica*, 2017, 37: 75-85.
- [7] HINH L. Differential immune responses to new world and old world mammalian arenaviruses [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(5): 1040.
- [8] MARRIE T J, SARON M F. Seroprevalence of lymphocytic choriomeningitis virus in Nova Scotia [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 1998, 58(1): 47-49.
- [9] WILSON M R, PETERS C J. Diseases of the central nervous system caused by lymphocytic choriomeningitis virus and other arenaviruses [J]. *Handb Clin Neurol*, 2014, 123: 671-681.
- [10] RIERA L, CASTILLO E, DEL CARMEN SAAVEDRA M, et al. Serological study of the lymphochoriomeningitis virus (LCMV) in an inner city of Argentina [J]. *J Med Virol*, 2005, 76(2): 285-289.
- [11] LLEDÓ L, GEGUNDEZ M I, SAZ J V, et al. Lymphocytic choriomeningitis virus infection in a province of Spain: analysis of sera from the general population and wild rodents [J]. *J Med Virol*, 2003, 70(2): 273-275.
- [12] FEVOLA C, KUIVANEN S, SMURA T, et al. Seroprevalence of lymphocytic choriomeningitis virus and ljunjan virus in finnish patients with suspected neurological infections [J]. *J Med Virol*, 2018, 90(3): 429-435.
- [13] DUH D, HASIC S, BUZAN E. The impact of illegal waste sites on a transmission of zoonotic viruses [J]. *Virol J*, 2017, 14(1): 134.
- [14] MESTAS E. Congenital cytomegalovirus [J]. *Adv Neonatal Care*, 2016, 16(1): 60-65.
- [15] LAPOSOVÁ K, PASTOREKOVÁ S, TOMÁŠKOVÁ J. Lymphocytic choriomeningitis virus: invisible but not innocent [J]. *Acta Virol*, 2013, 57(2): 160-170.
- [16] KLEIN H, RABE G K. T-cells underlie Some but not all of the cerebellar pathology in a neonatal rat model of congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2016, 75(11): 1031-1047.
- [17] BARTON L L, METS M B, BEAUCHAMP C L. Lymphocytic choriomeningitis virus: emerging fetal teratogen [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 187(6): 1715-1716.
- [18] STRONG B S, RYKEN K O, LEE A E, et al. Prenatal allogeneic tolerance in mice remains stable despite potent viral immune activation [J]. *J Immunol*, 2015, 195 (8): 4001-4009.
- [19] DELAINE M, WEINGERTNER A S, NOUGAIREDE A, et al. Microcephaly caused by lymphocytic choriomeningitis virus [J]. *Emerg Infect Dis*, 2017, 23 (9): 1548-1550.
- [20] ANDERSON J L, LEVY P T, LEONARD K B, et al. Congenital lymphocytic choriomeningitis virus: when to consider the diagnosis [J]. *J Child Neurol*, 2014, 29 (6): 837-842.
- [21] FISCHER S A. Is this organ donor safe? Donor-derived infections in solid organ transplantation [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2018, 32(3): 495-506.
- [22] MACNEIL A. Solid organ transplant-associated lymphocytic choriomeningitis, United States, 2011 [J]. *Emerge Infect Dis*, 2012, 18(8): 1256-1262.
- [23] TANVEER F, YOUNAS M, FISHBAIN J, et al. Lymphocytic choriomeningitis virus meningoencephalitis in a renal transplant recipient following exposure to mice [J]. *Transpl Infect Dis*, 2018; e13013.
- [24] 周渝阳, 李秉首, 李芝蓉, 等. 淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒 GP2 单克隆抗体的制备和鉴定 [J]. *免疫学杂志*, 2017, 33(4): 343-348.

(收稿日期: 2018-06-18 修回日期: 2018-10-01)