

H5N1禽流感病毒黏附于下呼吸道

马洪明

H5N1型禽流感病毒可引起人下呼吸道感染和严重的肺炎,但到目前为止,尚不清楚其在人和实验动物的下呼吸道病毒黏附的细胞类型。尽管黏附不是病毒复制所需要的惟一因素,但这些信息对更好地理解 H5N1禽流感发病机制和筛选合适的动物模型很重要。荷兰伊拉兹马斯医学中心的 Debby van Riel等对此进行了研究,并于 2006年 3月 23日在《科学》杂志的网站上发表了他们的最新研究成果 (<http://www.sciencemag.org>)。

他们比较了 H5N1禽流感病毒在人和另外四种不同种属动物的下呼吸道的黏附模式。流感病毒通过血凝素与宿主细胞表面的一种涎糖 (sialosaccharide) 结合而与宿主细胞黏附。人流感病毒容易与唾液酸 (sialic acid, SA) α -2, 6半乳糖苷末端结合,而禽流感病毒容易与 SA α -2, 3半乳糖苷末端结合。使用能够特异地检测 α -2, 6和 α -2, 3联结的硅糖 (linked sialosaccharides) 的外源性血凝素,可以间接测量流感病毒与宿主黏附的组织。作为一种更直接的方法,他们使用福尔马林固定的石蜡包埋的组织切片,与福尔马林灭活的异硫氰酸荧光素标记的 H5N1病毒 (A/Vietnam/1194/04) 共孵育,病毒检测使用过氧化物酶标记的兔抗 F1IC 酪胺信号放大系统。组织取自人、C57BL/6小鼠、雪貂、恒河短尾猴和家猫的气管和下呼吸道 (支气管、细支气管和肺泡)。结果显示:H5N1病毒仅在小鼠的气管上皮有表达 (图 1B),而在人 (图 1A)、雪貂 (图 1C)、恒河短尾猴 (图 1D) 和猫 (图 1E) 的气管上皮未见表达。在人下呼吸道, H5N1病毒主要黏附于 II型肺泡上皮、肺泡巨噬细胞和终末细支气管的无纤

毛的类立方上皮细胞,向上靠近气管,黏附逐渐减少 (图 1F)。这些发现与目前有限的人感染 H5N1病毒的病理学资料 (弥漫性肺泡损害,在 II型肺泡上皮发现 H5N1病毒抗原) 是一致的。然而,这与通常认为禽流感病毒与人类呼吸组织的亲和力小的观点有很大差异。由于肺泡巨噬细胞在限制病毒复制和免疫反应中起重要作用, II型肺泡上皮是肺泡的主要细胞,代谢旺盛, H5N1病毒以这些细胞为靶细胞可产生大量的病毒复制,引起严重的肺损害。损害 II型肺泡上皮可引起其功能受损,包括肺泡受损后的表皮细胞再生、离子转运、表面活性物质的产生,因而阻碍组织修复。

H5N1病毒与雪貂和家猫下呼吸道黏附的模式和人类的病理学资料非常类似 (图 1H, 1J)。基于这个标准,他们认为这两种动物是研究人 H5N1病毒肺炎最合适的动物模型。然而其他因素也要考虑,如有合适的试剂和相似的免疫学反应。在恒河短尾猴, H5N1病毒主要与 II型肺泡上皮黏附 (图 1I);在小鼠, H5N1病毒主要黏附在气管上皮 (图 1B),向下靠近肺泡逐渐减少 (图 1G),这与在人类的趋势相反。H5N1病毒感染小鼠、雪貂、恒河短尾猴和家猫的病理学和免疫组织化学的结果,与 H5N1病毒在人下呼吸道黏附模式的不同是一致的。

该研究显示 H5N1病毒与人下呼吸道黏附的模式与尸解的发现一致,基于相似的病毒黏附模式,家猫和雪貂是研究人 H5N1病毒肺炎最合适的动物模型。此技术可进一步用于确定 H5N1病毒与上呼吸道的黏附模式,在该部位的黏附失败,可能是限制 H5N1病毒人与人之间传播的因素。

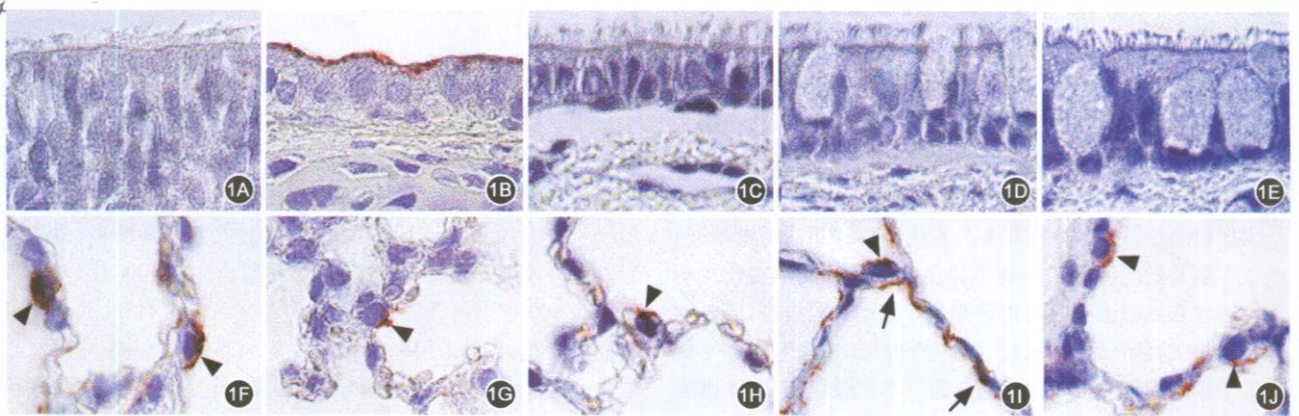


图 1 H5N1病毒与人和四种不同种属动物的下呼吸道黏附模式 1A. 人气管上皮; 1B. 小鼠气管上皮; 1C. 雪貂气管上皮; 1D. 恒河短尾猴气管上皮; 1E. 猫气管上皮; 1F. 人肺泡结构; 1G. 小鼠肺泡结构; 1H. 雪貂肺泡结构; 1I. 恒河短尾猴肺泡结构; 1J. 猫肺泡结构 棕红色颗粒为 H5N1病毒,在肺泡,病毒主要黏附于 II型肺泡上皮 (箭头所示),而在恒河短尾猴,则主要黏附于 II型肺泡上皮 (图中箭头所示)

作者单位: 510630 广州,暨南大学附属第一医院呼吸内科

(本文编辑:苗蔚)