

文章编号: 1002-2694(2003)06-0102-04

戊型肝炎是否为人兽共患病的讨论

郑英杰, 张军, 夏宁邵

中图分类号: R535 文献标识码: A

戊型肝炎(Hepatitis E, HE)主要通过消化道传播,在发展中国家流行,发达国家少见。患者常有去过HE流行区的旅行史。1990年Balayan等^[1]首次用戊型肝炎病毒(Hepatitis E Virus, HEV)实验感染家猪获得成功,由此提出家猪维持HEV的自然循环和作为动物模型的可能,1997年Meng等^[2]首次从美国的猪血清中分离到猪HEV野毒株。越来越多的资料表明,HEV或与其相似的病原体不仅在人类中流行,亦广泛分布于多种动物,但HE作为一种人兽共患病的证据仍有许多疑问未得到澄清,本文概述了两方面的主要观点及证据,并对进一步研究的方向进行了探讨。

1 HE作为人兽共患病的主要证据

1.1 HEV在世界各地的多种动物中存在天然感染 1995年Clayson等^[3]用ELISA检测血清抗体和RT-PCR检测粪便排毒两种方法在尼泊尔圈养猪和野牧猪中均发现较高比例的猪HEV自然感染,从而正式提出了HEV作为人兽共患病,猪是其自然宿主的假设。1997年在美国首次从抗体自然阳转的小猪阳转前血清中分离到猪HEV完整ORF2和ORF3序列^[2]。另外,在HE流行区和非流行区的许多国家近几年均有大量猪天然感染的类似报道^[2-17]。例如,美国^[2]、中国台湾^[13]、新西兰^[11]、荷兰^[4]、尼泊尔^[3]、加拿大^[10]、日本^[16]、印度^[12]、中国大陆^[17]等地报告了猪出现HEV病毒血症和/或粪便排毒,西班牙在猪屠宰场污水中发现类似HEV RNA序列^[15],荷兰和新西兰猪粪便排毒率较高,分别是22%^[4]和38%^[11],日本^[16]、印度^[12]、尼泊尔^[3]、中国大陆^[17]和台湾^[13]猪病毒血症率在1.3%~7%之间。

美国新生小猪HEV自然感染研究表明^[2],中滴度IgG anti-HEV阳性和阴性母猪所生的2周龄小猪均为阴性,但前者的OD值明显要高,而高滴度IgG anti-HEV阳性母猪所生的小猪全部阳性;阳性小猪抗体滴度在几周内很快下降,到8~9周龄已经不能检出,提示2周龄小猪的抗HEV抗体是来自母体。HEV自然感染的小猪可产生针对HEV的抗体,IgG anti-HEV最早可出现在14周龄,至21周龄时自然感染的小猪抗HEV抗体几乎都全部阳转,并且抗体滴度持续升高。IgM anti-HEV比IgG约早1周出现峰值,但在1~2周左右迅速下降。自然感染的小猪不出现临床症状,但有肝炎的病理表现,肝脏有轻至中度的多灶性炎症,伴有轻度肝细胞坏死的淋巴浆细胞性肠炎,部分出现淋巴浆细胞性肾炎、鼻腔出现多核体和Peyer's patch。

啮齿动物也存在着HEV的自然感染^[8,18-21]。1993年Karetnyi等^[18]首先应用免疫电镜技术在HE流行村的啮齿动物血清中检测到5份HEV抗体,阳性率为21.7%。

Kabrane-Lazizi等^[20]报道美国3个州挪威大鼠HEV抗体阳性率为76.9%,以夏威夷最高(94%)。Favorov等^[21]报道1994~1998年在美国13个州21个点城乡不同栖息环境野外捕获的15属26种啮齿动物中抗体总阳性率为38%,乡村高于城市;阳性率最高的是Rattus属(59.7%),挪威大鼠(68.5%)比黑鼠(38.3%)高;其次为Neotoma属(54.4%)。其它啮齿动物感染率如下,Peromyscus(9.8%),稻米鼠(24%),红背野鼠(67%),家鼠(14.3%)。印度的啮齿动物阳性率在2.1%~21.5%之间,以1985年捕获的Bandicota bengalensis最高,达54.5%^[8]。而越南的大鼠阳性率仅为9%^[7]。此外,Tsarev等^[19]于1998年从尼泊尔加德满都山峡野外捕获的啮齿动物组织和粪便中获得了1株HEV。

Tsarev等^[22]在2只野生恒河猴中检测到特异性抗-HEV抗体,给这两只猴接种HEV巴基斯坦株后均表现出再次免疫应答反应而无明显肝炎表现。Arankalle等^[23]从几种印度地区野生猴中也检测到抗-HEV抗体,其中恒河猴和戴帽猴的阳性率分别为36.7%和19.1%。

牛HEV抗体阳性率在印度^[8]、乌克兰^[6]、中国大陆^[17]分别为4.4%~6.9%、12%和6.3%,在索马里、塔吉克斯坦和土库曼斯坦则在29%~62%之间^[6]。塔吉克斯坦的羊阳性率在42%~67%之间^[6]。鸡HEV IgG阳性率在越南^[7]、尼泊尔^[5]分别是44%和13.6%。狗HEV IgG在越南^[7]、印度^[8]的阳性率分别是27%和22.7%。

1.2 动物中分离的HEV与人HEV有很高的相似性 根据已公开的HEV核苷酸序列,Schlauder等^[24]将HEV划分为4个基因型9个群(表1)。Meng等^[2]比较了猪与人HEV完整ORF2和ORF3核苷酸序列,发现其与2个美国人株HEV有极高的同源性,但与世界其他地区的毒株距离明显。台湾猪HEV核苷酸序列与1株当地人HEV核苷酸序列同源性为97.3%,但与美国猪HEV的距离较远^[13]。Huang等^[25]于2002年对美国不同地区27株猪HEV的核苷酸序列分析发现,这些病毒株彼此之间的同源性为88%~100%,与美国人HEV、台湾猪HEV和鸡HEV的同源性分别为89%~98%、74%~78%和54%~56%,与其它人HEV的同源性在79%以下。西班牙屠宰场污水中分离出的1株HEV与2株西班牙人HEV在ORF2区有92.1%~94%的核苷酸同源性,与美国猪HEV和美国人HEV同源性为82.8%~85.5%,而与其他株的序列同源性在71.4%~75%^[15]。Wu等^[14]对台湾本地和美国进口的猪HEV RNA同源性分析发

作者单位: 厦门大学细胞生物学与肿瘤细胞工程教育部重点实验室,

厦门 361005

现,台湾猪 HEV 与部分台湾人 HEV 同属基因 Ⅴ型,而美国猪 HEV 与美国人 HEV 同属基因 Ⅳ型。Wang 等^[17]从中国猪分离的 5 株 HEV 彼此之间的同源率为 83%~93%,与基因 Ⅴ型的同源率最高,在 83%~99%,与基因 iv、Ⅲ、Ⅳ型的同源率分别为 74%~79%,73%~74%,73%~78%。尼泊尔啮齿动物 1 株 HEV 的核苷酸序列与该地区人 HEV 也高度相关^[19]。

表 1 HEV 的基因分型

基因型	群	HEV 病毒株来源
iv	1	缅甸、中国、巴基斯坦、尼泊尔、埃及、印度、巴塞罗那、摩洛哥、乌兹别克斯坦、吉尔吉斯、乍得
Ⅲ	2	墨西哥、尼日利亚
Ⅳ	3	美国、日本、美国、日本、荷兰;加拿大猪 HEV
	4	意大利;新西兰猪 HEV
	5	西班牙、希腊、荷兰;西班牙猪 HEV
	6	希腊、英国
	7	阿根廷、奥地利
Ⅴ	8	中国、日本、越南;台湾猪 HEV
	9	中国;台湾猪 HEV

就现有资料看来,动物 HEV 在种系发生树上并不构成独立分枝,而是与多株不同的人类 HEV 共属同一分枝,核苷酸序列同源性在 90% 以上。

除了基因序列的高度相似性,动物 HEV 与人 HEV 的血清学也有较大的相似性。目前各地所报道的动物中 HEV 抗体的检测绝大多数采用人 HEV 基因 iv 型的重组抗原, Meng 等^[31]曾比较过根据猪 HEV 序列相应片段的重组抗原与人 HEV 基因 iv 型重组抗原,并未发现两种抗原对人天然感染 HEV 血清检测结果的明显差别。带有 HEV 抗体的野生猴在大剂量人 HEV 攻击后产生典型的免疫回忆反应,同时并不出现相应的急性肝炎症状及生化、病理改变^[24]。猴对人 HEV 攻击的免疫保护性随着体内抗体滴度的增高而增强^[23]。

1.3 人 HEV 对多种动物的成功实验感染 HEV 经粪-口途径感染非人灵长类动物的实验模型已成功建立,感染动物呈典型急性肝炎表现。到目前为止,人 HEV 各型代表株实验感染多种非人灵长类动物均已成功。

1990 年 Balayan 等^[1]首次用含 HEV 的患者粪便经静脉和口服成功感染家猪:感染 1~2 周后家猪出现 ALT 升高和粪便排毒,3~4 周后出现特征性黄疸,14 和 37d 后肝组织病理表现为急性肝炎,而以抗体中和过的患者粪便接种的猪则无任何临床症状。1991 年 Usmanov 等^[26]以 HEV 吉尔吉斯株(Osh-205)经口、静脉或混合途径感染小家猪获得成功,感染过程类似于非人灵长类动物,临床表现与 Balayan 等^[1]相似,并在肠系膜淋巴结检测到 HEV;同时也发现,免疫抑制的小家猪 HEV 感染更重,HEV 可在小家猪之间传播,潜伏期更短但无黄疸出现。Halbur 等^[27]以 $10^{4.5}$ 猴半数感染剂量(MID₅₀)、与猪 HEV 最为接近的 HEV US-2 株感染 SPF 猪,未发现任何临床症状及 ALT/SB 改变,但抗体转阳,

7~55d 后出现轻至中度肝和肠系膜淋巴结肿大、淋巴浆细胞性肝损伤和肝细胞坏死,在 3~27d 时 HEV RNA 可从血清、粪便、肝组织和胆汁检出,并可在不同时间内几乎自任何组织内检出,主要集中在小肠、淋巴结、大肠和肝脏;病毒血症消失时,HEV RNA 仍可从部分组织中检出。有趣的是,圈养在一起的对照猪在实验猪出现 HEV 感染后 2 周也被 HEV 所感染,提示人 HEV 在猪群间传播的可能性。

1993 年 Karetnyi 等^[18]应用在前苏联 1989 年 HE 暴发的 Dzhigdele 村周围 1km 地区 HEV 阳性的啮齿动物血清感染爪哇短尾猿所产生的粪便和 HEV 患者的粪便接种 7 只未生育白鼠发现,所有白鼠出现粪便排毒和抗体转阳。Maneerat 等^[28]应用含 HEV TK-037/92 株的粪便静脉接种断奶的雌性 Wistar 大鼠,结果显示,虽然所有大鼠没有任何临床症状,但有 HEV 复制的证据。通过直接免疫荧光法在接种组每只大鼠的一个或多个组织检测到 HEV 抗原,而非接种组均无。HEV 抗原可在脾、肝、肠系膜淋巴结、十二指肠细胞和外周血单个核细胞中检测到,但胃、胰腺和消化道的其他部分则无。4~14d 的大鼠肝脏中均可检出 HEV 抗原,但 35d 后则不能检出。肝脏内,HEV 抗原可在小部分肝细胞和枯否氏细胞检出。肝脏病理学 4d 仍正常,但 7、11 直至 35d 肝脏发生了炎症改变,在 4、7d 可出现病毒血症和粪便排毒。仅 2 例和 3 例大鼠分别出现 ALT 和胆红素异常。

1994 年 Usmanov 等^[29]用含 HEV Osh-225 和 Osh-228 的患者粪便感染羔羊获得成功,感染类似于非人灵长类动物的实验 HEV 感染,出现肝炎的生化、组织学变化和粪便排毒。

1.4 猪 HEV 对灵长类动物的成功实验感染 1998 年 Meng 等^[30]用猪 HEV 静脉感染恒河猴和黑猩猩,均可使感染动物出现粪便排毒和血清抗体转阳,前者还可出现病毒血症、ALT 升高和肝脏局灶性坏死性炎症改变,从而首次在实验室中证实了猪 HEV 跨物种传播给人的可能性。

1.5 动物 HEV 感染与人类 HEV 感染间关系的流行病学证据 Meng 等^[9]的初步研究发现在北京和泰国的猪操作工抗-HEV 阳性率分别为 100% (11/11) 和 71% (5/7),而北京献血员的阳性率为 55% (17/31)。美国猪兽医的抗-HEV 阳性率为 26% (77/295),是献血员的 1.51 倍(95% CI: 1.03-2.20)^[31]。Drobeniuc 等^[32]在摩尔多瓦从 18 个商品猪场中随机选择了 4 个场 264 名工人作为职业暴露组,从每个猪场的同一地区选择相应的对照组(其他工厂、农场工人、卫生从业人员或义务献血员)共 255 人进行成组配对的横断面研究,猪场职工 HEV 抗体感染率为 51.1%,是对照组的 2.07 倍;多因素分析表明,清洗猪棚或协助猪接生(OR=2.46, 95% CI: 1.52-4.01)、职业暴露年份(OR=1.04/年, 95% CI: 1.01-1.07)和喝生牛奶(OR=1.61, 95% CI: 1.08-2.40)增加人群 HEV 的感染。另外感染者的平均抗体水平,猪场职工也明显高于对照,提示猪场职工受环境中病毒的反复免疫加强或更大的初始病毒感染剂量的可能性。台湾的一项研究发现,猪操作工、猪销售商和对照人群的抗-HEV 阳性率分别为 26.7%、15% 和 8%^[13]。这些结果提示与动

物职业相关暴露者(如兽医、动物操作工、动物肉加工者、销售商、养殖户等)处于较高的 HEV 感染风险。

除了人群流行病学证据外,从美国、台湾、西班牙、中国、日本等分离出的猪 HEV 基因序列均与当地的人 HEV 流行株有最高的同源性,尼泊尔啮齿动物中获得的 HEV 序列也与当地人 HEV 序列同源性最高,表明不同地区动物 HEV 基因型更多地是与当地流行的人 HEV 有更多的相似性,而与物种无关。

2 尚存疑问的一些问题

2.1 人 HEV 与动物 HEV 是否存在生物学本质上的差异

虽然有多篇文献先后报道了人 HEV 对非人灵长类动物、猪、羊、大鼠的成功感染,但除了在灵长类动物中出现较大比例的急性肝炎典型病程外,即使以很大的病毒剂量进行攻击,人 HEV 对其他动物的成功感染大多只表现为亚临床感染,同时亦有不少感染失败的报道。Halbur 等^[27]于 2001 年以 $10^{4.5}$ 猴半数感染剂量(MID₅₀)的人 HEV US-2 株感染 SPF 猪,实验猪可出现肝病理损伤、抗体转阳、病毒血症和粪便排毒,但未出现明显临床症状及生化改变。以 HEV 巴基斯坦株(Sar-55)^[30]、墨西哥株^[30]和印度株 AKL-90^[8]感染 SPF 级猪则未能成功,而同时以同剂量 AKL-90 感染的 1 只恒河猴却显示出明显的肝炎表现^[8]。Karenyai 等^[18]和 Maneerat 等^[28]先后报道过人 HEV 对白鼠和 Wistar 大鼠的实验感染,均发现了粪便排毒和血清阳转,但一直未得到其他实验室的独立证实。由于许多用人 HEV 对包括家鼠在内的多种啮齿动物实验室感染失败,长期以来人们一直选用昂贵的灵长类动物而非便捷的实验鼠进行戊肝相关研究,而自然界中家鼠及多种野鼠的 HEV 感染却是广泛存在的。Usmanov 等^[29]报告过 HEV 中亚株对羔羊的成功感染,但 Arankalle 等^[8]以 HEV 印度株感染抗-HEV 抗体阴性的羔羊却未能成功。与对低等动物实验感染的较低成功率相比,各种基因型或亚型的人 HEV 感染多种非人灵长类动物则大多数会出现较典型的急性 HE 表现。另外,猪 HEV 接种的恒河猴和黑猩猩均仅表现为亚临床感染,而在志愿者实验中不出现感染^[33]。

目前动物 HEV 的基因序列资料仍仅限于猪、鼠和鸡,其中后两者都仅有 1 株毒株的部分序列被报道。在现有猪和人 HEV 序列资料中,猪 HEV 基因型与当地人 HEV 的基因型也并非都一致。如新西兰的猪 HEV 与意大利人 HEV 更为接近^[11],西印度猪 HEV 与该地区人 HEV 分属于基因 ⑤ 和 iv 型^[12]。

上述结果使人们怀疑人 HEV 与动物 HEV 是否存在生物学本质上的不同。由于现有检测手段均建立在人 HEV 基础上,检测手段尤其是分子生物学检测手段的选择性使人们仅获得了与人类 HEV 较为接近的一部分动物 HEV 毒株。HEV 高流行区主要的人 HEV 毒株如巴基斯坦株和墨西哥株对猪的感染均未能成功,以及猪 HEV 对灵长类动物及 SPF 猪的较弱的毒力,提示在人与动物中均可流行的毒株可能对人或动物的毒力较弱。如果动物 HEV 被证实对人缺乏致病性,有可能将动物 HEV 发展成类似于牛痘的活毒疫苗。

因此,进一步研究探讨动物 HEV 与人 HEV 的致病力、发病机制等将有重大意义。

2.2 动物 HEV 感染与人群 HEV 感染间的关系 Meng 等^[31]对美国 8 个州 295 名兽医及同州 400 名献血员进行 HEV 感染率的比较,结果在差别有统计意义的 5 个州中,3 个州兽医感染率高于对照,而另 2 个州兽医感染率反低于献血员,提示献血员并非合适的对照人群,对照人群的不当选择会造成所得结果的较大偏差。在该研究中,兽医的总体阳性率也并不高于献血员;有较多时间(>80%)与猪相处的兽医其 HEV 感染率并不高于与猪相处时间短(<20%)的兽医;在产业界兽医、学术界兽医、实习兽医和学生兽医中 HEV 感染率也没有显著性差异^[31]。

目前动物 HEV 感染影响人群的研究全部集中在猪相关职业暴露人群的横断面感染率调查上,仅有的几篇报道中多数未对对照进行严格筛选或匹配,在出现差异有统计学意义的暴露因素中,暴露与否的比值比(OR 值)最高的仅为 2.46 (在农场清扫猪圈或为猪接生),多数仅略超过 1.0,提示与猪的密切接触导致 HEV 感染率增高的机会并不明显。另外,在人群中与猪排泄物密切接触的人仅处于极少数,猪 HEV 难以解释非 HEV 流行区中大量的 HEV 感染人群的存在。最近我国学者在宠物医院的狗、猫中检出了 HEV 抗体(田克恭,个人通讯,2002),是否宠物中的 HEV 感染与人群 HEV 感染具有更为密切的关系十分值得研究。

横断面调查通常难以有效反映动物 HEV 感染与人 HEV 感染相互间的因果关系。在猪场和屠宰场不同工种从业人员、农村养殖户与非养殖户、城市中宠物饲养家庭与非饲养家庭等中进行合理对照的前瞻性队列研究对了解动物 HEV 对不同人群 HEV 感染的相对危险度将提供更为直接的证据。

3 分析与展望

尽管如此,人类 HEV 感染的动物源性仍然没有确定的证据,伦理道德不允许进行人体实验,因此仍然需要流行病学家、动物学家、病毒学家等联合起来共同研究以获取更加充分的证据。除了上述动物之外的其它动物 HEV 感染和复制情况如何?主要优势感染动物种类?动物 HEV 基因组如何获得,不同国家人和动物、动物和动物之间 HEV 的同源性关系?是否需要发展可区分人和动物 HEV 检测试剂?HEV 种间的自然感染是否存在以及传播机制?动物 HEV 如何影响到人群?如何评价人群对动物的暴露方式及其在 HEV 传播中的作用?这些问题的回答,将进一步阐明动物 HEV 和人的关系。对 HEV 的自然史以及动物 HEV 与人类 HEV 感染之间关系的深入了解对于戊肝防治策略的制定、疫苗的研制、动物组织工程的开展等都具有重大的意义。

参考文献:

- [1] Balayan MS, Usmanov RK, Zamyatina NA, et al. Brief report: Experimental hepatitis E infection in domestic pigs[J]. J Med Virol, 1990, 32: 58-59.
- [2] Meng X- J, Purcell RH, Halbur PG, et al. A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997, 94: 9860-9865.

- [3] Clayson E, Innis B, Myint K, et al. Detection of hepatitis E virus infections among domestic swine in the Kathmandu Valley of Nepal [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 1995, 53: 228–232.
- [4] van de Poel WHM, Verschoor F, van der Heide R, et al. Hepatitis E virus sequences in swine related to sequence in humans, the Netherlands [J]. *Emerging Infectious Diseases*, 2001, 6: 970–976.
- [5] Y Busson, P Coursaget, M Kane. Enterically transmitted hepatitis viruses [M]. La Simarre, Joué-lez-Tours, France, 1996, 329.
- [6] Favorov MO, Nazarova O, Margolis HS. Is hepatitis E an emerging zoonotic disease [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 1998, 59: 242.
- [7] Tien NT, Clayton HT, Khiem HB, et al. Detection of immunoglobulin G to the hepatitis E virus among several animal species in Vietnam [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 1997, 57: 211.
- [8] Arankalle VA, Joshi MV, Kulkarni AM, et al. Prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in different Indian animal species [J]. *J Viral Hepat*, 2001, 8: 223–227.
- [9] Meng XJ, Dea S, Engle RE, et al. Prevalence of antibodies to the hepatitis E virus in pigs from countries where hepatitis E is common or is rare in the human population [J]. *J Med Virol*, 1999, 58: 297–302.
- [10] Yoo D, Wilson P, Pei Y, et al. Prevalence of Hepatitis E Virus Antibodies in Canadian Swine Herds and Identification of a Novel Variant of Swine Hepatitis E Virus [J]. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2001, 8: 1213–1219.
- [11] Garkavenko O, Obriadina A, Meng J, et al. Detection and characterization of swine hepatitis E virus in New Zealand [J]. *H Med Virol*, 2001, 65: 525–529.
- [12] Arankalle V, Chobe L, Joshi M, et al. Human and swine hepatitis E viruses from Western India belong to different genotypes [J]. *J Hepatol*, 2002, 36: 417–425.
- [13] Hsieh SY, Meng XJ, Wu YH, et al. Identity of a Novel Swine Hepatitis E Virus in Taiwan Forming a Monophyletic Group with Taiwan Isolates of Human Hepatitis E Virus [J]. *J Clin Microbiol*, 1999, 37: 3828–3834.
- [14] Wu J, Chen C, Chiang T, et al. Spread of hepatitis E virus among different-aged pigs: two-year survey in Taiwan [J]. *J Med Virol*, 2002, 66: 488–492.
- [15] Pina S, Buti M, Cotrina M, et al. HEV identified in serum from human with acute hepatitis and in sewage of animal origin in Spain [J]. *J Hepatol*, 2000, 33: 826–833.
- [16] Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa T, et al. Analysis of the complete genome of indigenous swine hepatitis E virus isolated in Japan [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 289: 929–936.
- [17] Wang YC, Zhang HY, Xia NS, et al. Prevalence, isolation, and partial sequence analysis of hepatitis E virus from domestic animals in China [J]. *J Med Virol*, 2002, 67: 516–521.
- [18] Karenyi YV, Dzhumaliev DI, Usmanov RK, et al. Probable involvement of rodents in the spread of viral hepatitis E [J]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*, 1993, 4: 52–56.
- [19] Tsarev SA, Shrestha MP, He J, et al. Naturally acquired hepatitis E virus (HEV) infection in Nepalese rodents [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 1998, 59: 242.
- [20] Kabrane-Lazizi Y, Fine JB, Elm J, et al. Evidence for wide-spread infection of wild rats with hepatitis E virus in the United States [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 1999, 61: 331–335.
- [21] Favorov MO, Kosoy MY, Tsarev SA, et al. Prevalence of antibody to hepatitis E virus among rodents in the United States [J]. *J Infect Dis*, 2000, 181: 449–455.
- [22] Tsarev SA, Tsareva TS, Emerson SU, et al. Experimental hepatitis E in pregnant rhesus monkeys: failure to transmit hepatitis E virus (HEV) to offspring and evidence of naturally acquired antibodies to HEV [J]. *J Infect Dis*, 1995, 172: 31–37.
- [23] Arankalle VA, Goverdhan MK, Banerjee K. Antibodies against hepatitis E virus in Old World monkeys [J]. *J Viral Hepat*, 1994, 1: 125–129.
- [24] Schlauder GG, Mushahwar IK. Genetic heterogeneity of hepatitis E virus [J]. *J Med Virol*, 2001, 65: 282–292.
- [25] Huang FF, Haqshenas G, Guenette DK, et al. Detection by reverse transcription-PCR and genetic characterization of field isolates of swine hepatitis E virus from pigs in different geographic regions of the United States [J]. *J Clin Microbiol*, 2002, 40: 1326–1332.
- [26] Usmanov RK, Balaian MS, Dzhumaliev DI, et al. Experimental hepatitis E infection in piglets [J]. *Vopr Virusol*, 1991, 36: 212–216.
- [27] Halbur PG, Kasornrorkbua C, Gilbert C, et al. Comparative Pathogenesis of Infection of Pigs with Hepatitis E Viruses Recovered from a Pig and a Human [J]. *J Clin Microbiol*, 2001, 39: 918–923.
- [28] Maneerat Y, Clayton ET, Myint KSA, et al. Experimental infection of laboratory rats with the hepatitis E virus [J]. *J Med Virol*, 1996, 48: 121–128.
- [29] Usmanov RK, Balayan MS, Dvoynikova OV, et al. An experimental infection in lambs by the hepatitis E virus [J]. *Voprosy Virusologii*, 1994, 39: 165–168.
- [30] Meng XJ, Halbur PG, Haynes JS, et al. Experimental infection of pigs with the newly identified swine hepatitis E virus (swine HEV), but not with human strains of HEV [J]. *Arch Virol*, 1998, 143: 1405–1415.
- [31] Meng XJ, Wiseman B, Elvinger F, et al. Prevalence of Antibodies to Hepatitis E Virus in Veterinarians Working with Swine and in Normal Blood Donors in the United States and Other Countries [J]. *J Clin Microbiol*, 2002, 40: 117–122.
- [32] Drobeniuc J, Favorov MO, Shapiro CN, et al. Hepatitis E virus antibody prevalence among persons who work with swine [J]. *J Infect Dis*, 2001, 184: 1594–1597.
- [33] Meng X, Halbur PG, Shapiro MS, et al. Genetic and Experimental Evidence for Cross-Species Infection by Swine Hepatitis E Virus [J]. *J Virol*, 1998, 72: 9714–9721.

收稿日期: 2003-02-14; 修回日期: 2003-07-11