

# 是什么导致禽流感病毒的突变?

曲源 曲莱 曲少忠

**【摘要】** 导致禽流感病毒突变的原因是病毒在复制时缺少硒蛋白。其缺硒的原因是禽类饲料中缺硒加上产蛋的高耗硒,使体内严重缺硒。而饲料缺硒是当地农作物产地缺硒,经调查研究 2005 年高致病禽流感暴发区与缺硒地有关,初步证明禽流感病毒突变与缺硒有关。与其同类的另一种 RNA 病毒——柯萨奇病毒的突变为高致病病毒曾用补硒控制其(克山病)流行,在营养方面创造过奇迹,其研究方法在研究禽流感病毒突变时可借鉴。

**【关键词】** 禽流感;缺硒;基因复制;病毒突变

是什么导致禽流感病毒的突变,经调查研究显示:是环境方面缺硒因素、生理方面产卵的耗硒因素、病毒复制缺硒因素等综合的营养因素导致的,病毒复制中缺少硒蛋白出现错误复制导致低致病禽流感病毒突变成为高致病禽流感病毒。

## 一、环境因素

经过调查研究,禽流感病毒变异与缺硒地有关,世界有 40 多个国家和地区缺硒,主要是欧洲大陆、美国、加拿大、亚洲大陆、东南亚、其中中国地区严重缺硒。

在中国,从东北到西南有 45 个贫硒地带,还有苏、皖、鲁、宁、甘、新的部分地区也相对贫硒。硒含量达到国际公布的正常临界值  $0.1\text{mg/kg}$  的地区只有  $1/3$ ,即中国  $2/3$  地区为缺硒地区。其中硒含量  $\leq 0.02\text{mg/kg}$  的占 29%,为严重缺硒地区,而这些硒分布的值是在 1980 年统计的,25 年过去了,中国经历了高速发展阶段,伴随着工业污染严重、二氧化硫过量排放使土壤硒化合为不能利用的化合物。禽流感也就在这些地区随之发生,而且由于禽体缺硒,病毒复制少了硒蛋白而突变为高致病禽流感病毒。每有疫情暴发,都可在中国硒分布地图上得到证实(见附图 1)。

翻开禽流感的历史,首次爆发就是在欧洲缺硒国家意大利,其后在西班牙、俄罗斯、荷兰等缺硒地区。最先、最大、最广的 5 次爆发都是缺硒地区,2005 年世界各地爆发禽流感的地区也都是缺硒地区(图 2)。

作者单位:066000 河北 秦皇岛 秦皇岛市海港乙肝中医研究所 燕山大学材料学院

2005 年中国禽流感疫区和硒分布关系图

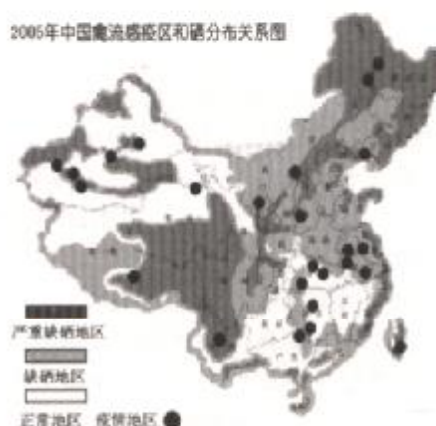


图 1

2005 年欧洲禽流感疫地区区和硒分布关系图



图 2

在北美、美国、加拿大大部分地区也都对土壤硒含量进行调查。从北美硒分布图可看出,2005 年禽流感疫情也与缺硒地区存在相应关系(图 3)。

2005 年北美禽流感疫情与缺硒分布关系图



图 3

由于禽类饲料是廉价的,大都取材于近地资源配置,食物链中的硒决定了当地禽类的硒摄入量,由于缺硒又要高产富硒的鸡蛋,造成鸡机体失衡,低硒的机体内在环境导致低致病病毒禽流感病毒突变为高致病禽流感。

其它病毒的突变也与缺硒地的相关研究有:柯萨奇病毒突变的心肌病与缺硒地的关系已被公认;艾滋病毒变异与缺硒地的关系也受到重视,有人报道<sup>[1]</sup>,尽管在塞内加尔“无保护的性行为”常见,但从感染 HIV-1 的病毒携带者发展成艾滋病的进程却十分缓慢。其主要原因是该国的土壤和食物中含有极为丰富的硒元素。与此相反,在非洲目前艾滋病极为流行的一些国家,如扎伊尔,土壤中的硒元素却极为缺乏。最近出版的“世界硒元素分布地理图谱”中<sup>[2]</sup>,由于尚无较完整的非洲土壤中硒元素含量分布的数据,根据 Taylor 的研究成果,使用了人群 HIV 阳性率作为非洲地区硒元素缺乏的代用指标。说明对病毒变异的高发与缺硒地的关系已经有一定认识。

## 二. 生理因素

硒在人与动物的生育力方面起着基本作用,硒是提高动物繁殖力和生产力的重要物质,禽类的有其特殊性,是靠产卵进行繁殖,对于家禽,硒是保证产蛋率和孵化率所必需的元素。

动物中的精子、卵子中硒含量最高(因每个精子都有硒,每次排精上亿精子,消耗很多硒,20~40 岁成人性活动高峰与禽类产蛋高峰期都是硒高消耗期,造成体内严重亏硒,容易受病毒侵袭),这是基因

在繁殖指令中设定的。基因的主要任务就是繁殖,它让绝大多数硒存储在生殖系统中,在繁殖时再派上用场。禽类也是将硒按照基因的指令输入禽卵中,满足繁殖所需,所以禽卵中硒含量最高。其中鹅蛋含硒量 336 微克/公斤;鸭蛋含硒量 307 微克/公斤,都达到了富硒标准(富硒标准为 280 微克/公斤)。鸡蛋含硒量 223 微克/公斤,也接近富硒标准,可以说禽类为人类提供了高硒营养品。经研究证明:硒加入禽日粮的添加量(按硒的实际含量计算),生长期为 200 微克/公斤~400 微克/公斤,产蛋期为 500 微克/公斤,抗传染病期为 800 微克/公斤,才能达到健康标准。这在缺硒的国家和地区是很难达到的(土壤中硒元素是通过植物提供给动物的,土壤中缺硒,食物也就缺硒)。机体缺硒又要高产富硒蛋,加之在人类过度索取之下(如采用增加光照时间等“科学”催产法(多达几十种)来提高鸡蛋的产量,我国从 1990~2004 年禽蛋产量从 795 万吨猛增到 2700 万吨,增加 3.4 倍),使禽类在榨取下机体严重失衡,在极度硒亏耗时,使低致病禽流感病毒在复制中缺少硒蛋白导致复制错误,在低硒的机体内突变成高致病禽流感病毒<sup>[3]</sup>。

## 三. 病毒的硒营养因素

近些年来研究证明,硒与病毒的直接与间接的关系十分密切,大量的证据都支持病毒的硒蛋理论,痘病毒中肯定有硒蛋白、HIV、丙型肝炎病毒(HCV)和柯萨奇病毒中已显示有硒蛋白,扎伊尔伊波拉病毒,乙型肝炎病毒(HBV)和几种人疱疹病毒中也有硒蛋白。在柯萨奇病毒中,已有足够的体内证据说明硒对这种病毒的致病性起关键作用。大量事实说明硒缺乏是 AIDS 病情发展和死亡高危因子。有可靠的证据说明硒化合物能够抑制 HIV 引发的细胞病理变化和抑制由氧化逆境导致的 HIV 激活。并且证明硒通过病毒硒蛋白机制抑制 HIV,它们与该理论所预测的结果高度一致<sup>[4]</sup>。所以有人认为硒是唯一与病毒有直接关系的营养元素<sup>[5]</sup>。由此可见机体需要硒的营养,而病毒也需要硒营养,但二者需要量是不同的,相对而言,机体需要的量要比病毒需要量高得多,而且有利用优先权。所以在机体有足够量硒之时,病毒在复制时不会产生缺少硒蛋白的错误,而在机体低硒低到不够病毒复制应用之时病毒就会复制出缺少硒蛋白的变种高致病禽流感病毒。下面的 2 个例子可有助于搞清变异的原因。

一、柯萨奇也是一种与禽流感病毒同类的 RNA 病毒,病毒可突变导致中国的克山病(典型的缺硒病)及一些心肌炎,中国曾通过补硒使该病得到了控制,在国际也一直被视为营养学的一个奇迹<sup>[6]</sup>。

在美国,每年有 200 万以上的人感染柯萨奇病毒,引起的疾病范围从感冒到心脏炎症。因柯萨奇病毒大多是良性,所以受感染者中只有 1 万人患病。缺硒的人易患一种称为克山 Keshan 病的心脏炎症。Beck 等指出,在该病患者中发现了柯萨奇病毒。

Beck 研究组认为,柯萨奇病毒在感染缺硒人群时会突变成致病性“可以帮助解释中国为什么不断出现流感病毒的新种,因为中国的缺硒地区分布很广<sup>[7]</sup>。”

现已证明,柯萨奇病毒尤其是柯萨奇 B 病毒(CVB)是人体心肌炎的主要病原体。Beck 等<sup>[8-14]</sup>发现宿主缺硒不仅可以影响免疫功能,也可以影响柯萨奇病毒的毒力。非致病病毒可以在缺硒的宿主体内迅速突变而具有致病力,一旦突变,硒正常的宿主对这种突变毒株也易感。对缺硒的鼠模型进行研究发现,非致病病毒株 CVB3/20 在缺硒鼠体内可以发生基因突变而转变成致病病毒株(CVB3/20),并且将这种突变后的毒株分离出来接种到硒充足的正常鼠体内,也可以使正常鼠出现心肌损伤,说明这种突变是不可逆的。缺硒可以使鼠体内致病病毒株的毒力增强,加重心肌损害,低硒饮食的鼠对 CVB1 和埃柯病毒(EV9)感染引起的心肌损害明显高于硒正常组。缺硒鼠易感染 CVB,甚至对一般的普通病毒的易感性也会增强。

Beck 等<sup>[15]</sup>发现,GPX-1(一种硒蛋白)基因缺失(敲掉)的鼠感染非致病病毒(CVB3/0)会产生突变后发展成为心肌炎,而 GPX-1 基因正常的鼠感染非致病病毒 CVB3/0 后不发病。从 GPX-1 基因缺失鼠体内分离病毒测序,发现有基因突变,缺硒小鼠心脏中取出的原始病毒与引起心脏病的 CVB3 RNA 序列都有 6 处突变。他们在缺硒小鼠体内,病毒很快发生突变,因为那些小鼠的免疫系统减弱了。目前还不明白的是,病毒由良性变成致病需要全部 6 处突变还是只要 1、2 处突变。而 GPX-1 基因正常鼠体内的病毒基因序列没有变化,说明 GPX-1 可以防止体内非致病病毒发生突变。硒缺乏时,GPX-1 活性下降,非致病病毒发生突变成为致病病毒引起宿主心肌炎,造成心肌损害,GPX-1 是低硒与病毒突变之间的关键因素。

柯萨奇病毒是一种 RNA 病毒,其突变率每个核苷酸拷贝为  $10^{-3} \sim 10^{-2}$  这意味着每个基因突变率至少比白细胞 DNA 高 10 倍。这种差异的生物学基础是因为缺乏 DNA 病毒所具有的识别和修复复制误差的校对机制(RNA 校对复制酶),如在抗氧化剂(硒或 Vit E)缺乏情况下则可能进一步加速病毒已经较高的 RNA 基因组演化率,产生更多的遗传误差。

新近研究表明,柯萨奇病毒 B3 还有编码硒蛋白的启动子,在正常硒水平条件下,柯萨奇病毒 B3 可以表达硒蛋白,柯萨奇病毒 B3 表达的硒蛋白具有抑制病毒自身复制作用。但在低硒条件下,柯萨奇病毒 B3 不能够表达硒蛋白,其抑制自身复制作用消失,使得柯萨奇病毒 B3 在体内大量复制,较高的病毒复制率增加突变机会<sup>[16]</sup>。

中国疾病预防控制中心也对低硒与柯萨奇病毒 CVB3/0 毒力突变的关系进行了研究,CVB3/0 在低硒细胞培养液中培养的脐静脉内皮细胞 20 次传代后,可以出现细胞病变效应,该突变株接种 BALB/c 小鼠后可使心肌组织出现损伤;并认为 CVB3/0 非致病株不仅在低硒小鼠体内可突变为致病株,在体外对低硒加 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 培养基中培养的人脐静脉内皮细胞中也可发生。硒的作用是通过加强免疫系统保护人体免受病毒侵袭,并减少病毒的突变<sup>[17]</sup>。

二、2001 年美国另一组学者对 A 型流感病毒(曼谷株)的研究同样表明,接种缺硒小鼠体内的病毒株毒力变得明显增强,据此,在 SARS 病毒爆发期间,我国营养学家陈君石就提出了硒缺乏可使 SARS 病毒突变而毒力增强的理论<sup>[5]</sup>。

上述缺硒导致病毒突变理论已日益受到广泛重视,而缺硒引起的禽流感病毒突变,研究才刚刚开始。由于他们都属于 RNA 类病毒,会有很大的一致性,会使研究有所依循。我们认为:低硒引起病毒突变的发生机制可能性最大的可以认为是严重缺硒可以使病毒本身因硒缺乏在复制时缺少硒蛋白而产生突变,(可以设想榨取式产蛋的禽类的体内有时连病毒繁殖需要的硒都不够用)。而在复制产生错误的高致病禽流感病毒近 20 个核苷酸位点缺失,硒蛋白缺失应是主要致病因素,而缺失的位点这么多,可能与 30 多种硒蛋白中缺失的种类不同所致。为什么硒缺失的病毒致病力增强?答案应该是:缺硒的基因为了完善和修复自己,不会满足一个宿主的硒供给(喂硒),则会破坏更多的组织细胞来“抢食”硒

蛋白,突变为高致病性病毒,好像一个家贼,当偷已经无法继续生存时变为持刀打劫者,使危害扩大化一样。

总之,人类面临的病毒突变的速度快过疫苗的研制速度,有时会使人陷入被动,如何使被动变主动,需要人类重新思考,需研究病毒为何变异?怎样使其安定下来?然后才能做好免疫工作,否则会因病毒变异而使疫苗过时。中国有几句医话说得好,“上医不治已病治未病,”“正气内存,邪不可干”“真气内守,病从安来?”,这里的“真气”“正气”也包括了“硒”这种唯一与病毒有直接关系的微量元素。在我们补硒控制了克山病之后,再次利用科学补硒,战胜禽流感。并以此为契机,带动 HIV、HCV 等一系列 RNA 类病毒

#### 参 考 文 献

- 1 Foster HD, Aids and the "selenium-CD4 T Tailspin" the geography of a pandemic[J], Townsend Letter for Doctors and Patients, 2000, 209:94-99.
- 2 Oldfield JE, Selenium World Atlas[M], Grimbergen, Belgium: Selenium-Tellurium Development Association, 1999.
- 3 曲雁等,禽流感的“缺硒内因”与纳米科技“防疫治水”战略. 中国医学杂志 2005, 3(12):719-722.
- 4 张劲松, 硒与病毒性疾病—关注艾滋病:事实与假说. 医药世界 2004, (10):53-55.
- 5 李玉成, 硒能否抗 SARS 病毒? 科技日报 2003.05.30.
- 6 陈君石, 口服亚硒酸钠预防克山病发病的研究[J] 营养学报 1982, 4(3):243.

- 7 Tadler Science News 1995. V. 147P. 276.
- 8 Levander OA, Beck MA. Selenium and viral virulence[J]. Br Med Bull, 1999, 55(3):528-533.
- 9 Beck MA, Levander OA. Host nutritional status and its effect on a viral pathogen(J). J Infect Dis, 2000, 182[Suppl 1]:S93-96.
- 10 Smith AD, South PK, Levander OA. Effect of gold(I) compounds on the virulence of an amyocarditic strain of Coxsackie's virus B3 (J). Biol Trace Elem Res, 2001, 84(1-3)67-80.
- 11 Beck MA. Antioxidants and viral infections; host immune response and viral pathogenicity(J). J Am Coll Nutr, 2001, 20[15 Suppl ]: 384S-388S.
- 12 Comez RM, Berria MI, Levander OA. Host selenium status selectively influences susceptibility to experimental viral myocarditis[J]. Biol Trace Elem Res, 2001, 80(1)23-31.
- 13 Beck MA, Matthews CC. Micronutrients and host resistance to viral infection[J]. Pro Nutr Soc, 2000, 59(4)581-585.
- 14 Ilback NG, Fohlman J, Friman G. Effects of selenium supplementation on virus-induced inflammatory heart disease[J]. Biol Trace Elem Res, 1998, 63(1):51-66.
- 15 Beck MA, Esworthy RS, Ho YS, et al. Glutathione peroxidase protects mice from viral-induced myocarditis[J]. Biol Trace Elem Res, 1998, 12(12)1142-1149.
- 16 Bern ano G Tissue-specific regulation of selenoenzyme gene expression during selenium deficiency in rat[J] Biochem J, 1995, 311:425.
- 17 黄振武等, 低硒与柯萨奇病毒 B3/0 毒性突变. 营养学报 2002, 24(2):171-175.
- 18 夏成柱, 野生动物疫病与公共卫生. 全国人畜共患疾病学术研讨会论文集 2006. 13.

(收稿日期: 2006-03-28)

## 抗艾滋病毒药物研究概况

姜海鸥 李亚兰 黄雷霜

**【摘要】** 近年来,抗艾滋病毒药物取得了突破性的进展,除了传统的西药能抑制 HIV 复制外,很多天然化合物、复方或单方也具有抗 HIV 活性,并且还有一些新型作用机制的 HIV 病毒疫苗和基因治疗药物正处于研究阶段。总之,抗艾滋病毒药物的发展前景十分广阔。

**【关键词】** 艾滋病;艾滋病毒;药物

20 世纪 80 年代以来,获得性免疫缺陷综合征(又称艾滋病, AIDS)已经成为威胁人类健康的重大

疾病,且发病人数呈逐年上升趋势,艾滋病是由人免疫缺陷病毒 I 型(Human Immunodeficiency Virus-1, HIV-1)感染引起的严重疾病,位于 T 淋巴细胞上的 CD4 分子是病毒的受体。当今,人类在该病的治疗问题上仍旧处于探索阶段。本文将近年来用于治

作者单位: 418000 湖南 怀化 怀化医学高等专科学校生物教研室