

DOI:10.13350/j.cjpb.230123

• 综述 •

蝙蝠携带重要病毒研究进展*

胡丹, 罗正汉, 叶福强, 韩一芳, 王太武, 汪春晖, 张锦海**

(东部战区疾病预防控制中心传染病防控一科, 江苏南京 210002)

【摘要】 蝙蝠属于翼手目,是哺乳动物的第二大类,包含1 200多种类,全球分布广泛。随着SARS-CoV-2病毒大流行也被认为可能起源于蝙蝠,其作为许多重要的人畜共患病病原体的宿主受到备受关注。引起人类高致死率的流行病的大多数病毒是源于野生动物的人畜共患病,其中包括有丝状病毒(马尔堡病毒、埃博拉病毒)、冠状病毒(SARS、MERS)、亨德拉尼帕病毒属(亨德拉病毒、尼帕病毒),它们具有RNA病毒的共同特征。随着第二代测序技术的发展,自2009年后新发现的蝙蝠病毒就超过60余种。蝙蝠具有长途迁徙和喜群居的特性,近年来环境变化和森林砍伐严重影响了许多生态系统,加剧了野生动物与人类的接触,这些因素也使得蝙蝠所携带的病毒对人类构成了潜在威胁。了解和掌握野生动物所携带的病原谱对于预防和控制疾病的发生具有重要公共卫生意义。本文针对近年来研究发现的蝙蝠携带的重要病原进展进行综述。

【关键词】 蝙蝠;病毒;自然宿主;新发传染病;综述

【中图分类号】 S852.65

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2023)01-0111-06

[*Journal of Pathogen Biology*. 2023 Jan;18(1):111-116.]

Advances in bat carrier of important viruses

HU Dan, LUO Zhen-han, YE Fu-qiang, HAN Yi-fang, WANG Tai-wu, WANG Chun-hui, ZHANG Jin-hai (Center for Disease Control and Prevention of Eastern Theater Command, Nanjing, China., Nanjing, Jiangsu 210002, China)

【Abstract】 Bats belong to pterodactyla, the second largest category of mammals, including more than 1200 species, which are widely distributed in the world. As the on going pandemic SARS-CoV-2 virus has also been implicated to be originated from bats, more and more attention has been paid to its host as the host of many important zoonotic pathogens. Most of the viruses that have recently caused high mortality in humans are zoonoses of wildlife, including filamentous viruses (e. g. Marburg, Ebola), coronaviruses (e. g. SARS, MERS), Hendra viruses (e. g. Hendra, Nipah), which share the common characteristics of RNA viruses. More interestingly, bats have been proved to be natural hosts of these viruses. Especially with the development of the second generation sequencing technology, more than 50 new bat viruses have been discovered since 2009. Bats have the characteristics of long-distance migration and social preference. In recent years, environmental changes and deforestation have seriously affected many ecosystems and intensified the contact between wildlife and humans. These factors also make the viruses carried by bats pose a potential threat to humans. Understanding and mastering the pathogenic spectrum of wildlife is of great public health significance for preventing and controlling the occurrence of diseases. In this paper, we review the important pathogens found in bats in recent years.

【Key words】 Bat; virus; host; emerging infectious diseases; review

***蝙蝠作为能够飞行迁徙并且分布广泛的第二大哺乳动物群体,在花粉传播和害虫天敌中扮演着重要角色。然而,近年来蝙蝠作为与新出现传染病病原体相关的可“在线更新”的天然病毒库中的作用越来越引起重视。在全球肆虐的新型冠状病毒肺炎疫情爆发前,大约有100余种蝙蝠携带病毒被报道。随着鉴定手段的多样化,特别是二代测序技术的应用,自最初的严重急性呼吸系统综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)爆发以来,已被识别的蝙蝠携带病毒数量急剧增加,包括一些重要的新发病原体如2019新型冠状病毒(SARS-CoV-2),SARS冠状病毒(SARS-CoV),中东呼吸综合征病毒(MERS-CoV),尼帕病毒(Nipah virus, NiV),亨德拉病毒(Hendra virus, HeV),埃博拉病毒(Ebola virus, EBOV)和马尔堡病毒(Marburg viruses)等^[1]。这些病原体大多数是公认的

新病毒种或基因型。然而被这些不同病毒感染的蝙蝠很少显示疾病的临床症状,人类对于这些病毒的发病机制及蝙蝠传播的病毒对公众健康的潜在威胁仍鲜有报道^[2]。本综述简要介绍了蝙蝠携带病毒的研究进展。

1 蝙蝠在病毒传播中的特殊特征

蝙蝠是属于翼手目(chiroptera)且数量仅次于啮齿类动物

* **【基金项目】** 解放军后勤科研项目(No. BLB19J017, 19SWAQ19, 19SWAQ05-4-2)。

** **【通讯作者】** 张锦海, E-mail: ahoi@163.com

【作者简介】 胡丹(1982-),女,江西九江人,博士,副主任医师。研究方向:传染病防控与监测。
E-mail: hudan1234@163.com

的第二大类哺乳动物,共包含 19 个科 962 种,在全球范围内分布广泛^[3-4]。蝙蝠具有长距离飞行的能力和夜间活动这两大显著特征,这使得它们可以在较短时间内大规模的跨越水域,且大部分蝙蝠是群居生活^[5],这些特征使得在野外条件下研究蝙蝠及其携带病原体存在困难,由于这些限制,大多数关于蝙蝠及其病毒关系的研究依赖于对蝙蝠自然种群的病毒学研究和血清学测试。虽然目前在蝙蝠体内检测或分离到 100 多种病毒,但只有少数种类被认为对人类的健康具有严重威胁^[6-7]。尽管如此,随着人类对蝙蝠栖息地的不断侵犯,以及有些农业和畜牧业生产习惯影响,甚至是部分地区有以蝙蝠作为食物的习俗,都导致蝙蝠病毒跨种传播的机会增加,使蝙蝠在携带和传播病毒上起到十分重要的公共卫生意义^[2]。

2 蝙蝠携带的几种重要病毒研究进展

2.1 冠状病毒 在过去的十几年中,世界各地包括亚洲,欧洲,非洲,美洲等大量的冠状病毒在多种蝙蝠种类体内被发现。冠状病毒中 Alpha-冠状病毒和 Beta-冠状病毒感染哺乳动物,在 15 种病毒种中有 7 种亚类在蝙蝠体内被发现,蝙蝠被认为是这两种病毒亚型的主要宿主并且在这两类病毒进化过程中发挥重要作用^[8]。特别是有研究表明蝙蝠很有可能是引起 SARS 流行、MERS 流行以及 SARS-CoV-2 流行重要公共卫生事件的病毒来源,使得蝙蝠携带冠状病毒备受关注。

最初在 2005 年,研究发现在蝙蝠体内存在 SARS 样冠状病毒,这两株冠状病毒株和感染人类的 SARS 冠状病毒同源性达到 87%~92%^[9-10],随后有大量的 SARS 样冠状病毒在中国不同区域的菊头蝠体内被发现,但序列分析比对发现这些 SARS 样冠状病毒在 S 区域,ORF8,ORF3 这些高突变位置和 SARS 冠状病毒存在差异,特别是受体分析显示这些 SARS 样冠状病毒蝙蝠源的 S 蛋白的 RBD 区域不能和人的血管紧张素转换酶 2(ACE-2)受体相结合^[11-12],质疑蝙蝠源的冠状病毒并不是 SARS 冠状病毒的祖先。2013 年石正丽等^[13]报道在中国云南采集到蝙蝠粪便组织中分离培养到活的 SARS 样冠状病毒(bat SL-CoV-WIV1),并且序列比对分析显示该病毒序列在 RBD 区域和感染人类 SARS 冠状病毒同源性达到 99.9%,并且能够利用 ACE-2 受体,通过 5 年的对同一洞穴的长期监测显示 SARS 冠状病毒的所有基因组成能够在该洞穴中蝙蝠来源冠状病毒中找到,并且这些 SARS 样冠状病毒在同一洞穴中发生着高频重组事件^[14],表明引发 2003 年重要公卫事件来源的 SARS 冠状病毒是来源于蝙蝠。

在新冠疫情之初,Zhou 等^[15]研究发现来自云南蝙蝠来源的蝙蝠冠状病毒 BatCoV RaTG13 病毒是目前发现的基因组序列与新冠病毒最相近的动物来源的冠状病毒。蝙蝠起源的 RaTG13 是目前与系统发育关系密切的病毒。SARS-CoV-2 可以诱导对 RaTG13 产生强烈的交叉反应性抗体,并鉴定出一种 SARS-CoV-2 单克隆抗体 CB6,它可以交叉中和 RaTG13 假病毒,强调了对蝙蝠宿主携带的冠状病毒进行持续监测的重要性,以防止冠状病毒再次外溢^[16]。史卫峰等^[2]报告了来自中国云南省的其他蝙蝠冠状病毒的发现,研究描述了 2019 年 5 月-2020 年 11 月期间从中国云南省一个小地理区域收集的 411 个蝙蝠样本的元转录组学研究,该研究确定了 24 个冠状病毒基因组全长序列,包括 4 个新型 SARS-CoV-2 相关和 3 个 SARS-CoV 相关病毒。其中来源中华菊头蝠的病毒 RpYN06

在大部分基因组中是 SARS-CoV-2 的近亲,尽管它具有更多多样化的刺突基因。其他 3 种与 SARS-CoV-2 相关的冠状病毒携带一个基因上独特的刺突基因,该基因可以在体外与 hACE2 受体弱结合。生态模型预测了多达 23 种菊头蝠蝙蝠物种的共存,最大的连续热点从老挝南部和越南延伸到中国南部。等在东南亚泰国发现了一种于 2020 年 6 月从泰国分离的新型蝙蝠(*R. acuminatus*)冠状病毒(RacCS203),发现与此次得到的病毒 RmYN02 密切相关。这些研究提示,亚洲广大地区的蝙蝠携带与 SARS-CoV-2 密切相关的冠状病毒,并且这些病毒的系统发育和基因组多样性可能被低估了^[18]。

2012 年发生在 27 个国家 2090 起病例,高达 34.9% 的致死率的 MERS 疫情引发关注^[19-21],它的病原 MERS 冠状病毒同样属于 Beta 冠状病毒并且能够利用人类的二肽基肽酶(dipeptidyl peptidase, Hdpp4)受体进入到细胞。关于该病毒的宿主起源问题,从最初的单峰骆驼身上转移到蝙蝠作为该病毒宿主起源可能的研究^[22]。从最初在我国香港地区的扁颅蝠和日本伏翼蝠体内发现的冠状病毒 Bat-cov-HKU4 和 Bat-cov-HKU5 与该病毒同源性超过 90%^[23],然而这两种冠状病毒中只有 Bat-cov-HKU4 能够利用 Hdpp4 受体进入细胞,来自美国的课题组最新鉴定的 Bat-cov-HKU25 同样和感染人类的 MERS 冠状病毒同源性达到 73.9%,进一步分析表明它结合 Hdpp4 受体的能力介于 HKU4 和 HKU5 之间,这些研究不仅证实引发 MERS 疫情的 MERS 冠状病毒起源来源于蝙蝠,而且表明其 S 蛋白结合 Hdpp4 受体的能力也在不断的进化过程中^[24-25]。

2.2 流感病毒 流感病毒特别是甲型流感一直备受关注,在各个动物宿主中存在的病毒片段之间的重组是导致流感病毒暴发流行的重要因素。大多数甲型流感病毒(Influenza A virus, IAV)是在水禽类动物中循环,但是那些被感染的哺乳动物宿主被认为是传播病毒给人类的更大潜在威胁^[26]。最近,蝙蝠才被认为是这种 IAV 栖息地的一部分,在新大陆蝙蝠厄瓜多尔黄肩蝠和中分别发现了两个系统发育上不同的 IAV 谱系,分别命名为 H₁₇N₁₀ 和 H₁₈N₁₁^[27-29]。同样,东半球蝙蝠也可能携带流感病毒,例如在埃及果蝠(*Rousettus aegyptiacus*)中发现的基因不同的 H₉N₂ 病毒^[30]。在新旧世界蝙蝠中发现流感病毒确实严重挑战了以前对 IAV 宿主范围和系统发育的概念。早在 2012 年,Cui 等^[24]首次在瓜地马拉地区的小黄肩蝠体内通过 RT-PCR 的方法鉴定到一种新亚型流感病毒归类为 H₁₇N₁₀,尽管该病毒和已知的甲型流感病毒差异显著,在 HA 和 NA 基因比对显示与已知的甲型流感病毒同源性只有 45% 和 24%,但是该病毒能够与人肺细胞系 A549 发生反应并高效识别人类流感(A/WSN/33)的受体,表明其对人类感染存在潜在威胁,并在秘鲁的平脸果蝠中同样利用 RT-PCR 的方法鉴定出新的甲型流感病毒亚型 H₁₈N₁₁,同时以 ELISA 法血清学检测该病毒在秘鲁蝙蝠中的阳性率,发现该病毒在 110 只蝙蝠中阳性率达到 50%(55/110),进化分析表明在这些地区的蝙蝠拥有比其他哺乳动物和鸟类更多的流感病毒的遗传多样性,这就为这些丰富的亚型之间发生重组制造新的流感疫情提供了可能。尽管研究表明该蝙蝠来源的流感病毒的 NS1 蛋白并不能像其他流感病毒一样结合宿主的 p85β 受体并激活 PI3K 信号通路,但蝙蝠源性的流感病毒如何和细胞相识别,能否通过基因重组

感染人类尚不清楚^[27]。

2.3 轮状病毒 A型轮状病毒是37致婴幼儿腹泻的重要病原体,在5岁以下幼儿中每年致约400 000例儿童感染并致死,特别是在一些欠发达国家。除了能感染类,RVA在鸟类,和一些哺乳动物中包括猫、犬、猪、牛、马等宿主中也分布广泛^[31-32]。随着二代测序技术的发展,病毒宏基因组学在近些年广泛应用于蝙蝠的病毒携带调查研究。2010年,Esona等^[33]在非洲肯尼亚稻草果蝠中首次检测到轮状病毒的存在,将轮状病毒的感染宿主扩大到了蝙蝠,并且其基因同已知病毒有很大的遗传差异,证明蝙蝠体内的轮状病毒是一种新型的轮状病毒。He等在^[33]中国云南的小蹄蝠中检测到轮状病毒,并且利用敏感细胞 Marc-145 首次分离得到蝙蝠轮状病毒株 MSLH14。MSLH14 基因片段与已知基因型有高于阈值的同源性,但并非达到很高的水平,说明其是一个重组病毒株,并且与其同源性较高的病毒都来源于猫/犬轮状病毒,即具有感染猫犬的潜质。之后,Yinda等^[35-36]在巴西、喀麦隆等地蝙蝠体内检测到轮状病毒并成功分离。2017年,He等^[37]在云南、广西和广东首次使用血清学方法—间接免疫荧光对蝙蝠体内的轮状病毒进行筛查,该方法对于抗体检测的阳性率明显高于对核酸RNA的检测。并且分离得到4株轮状病毒株,其中值得注意的是,LZHP2株与轮状病毒株 M2-102 高度同源,其 VP7、VP4、VP6、NSP3 和 NSP4 基因片段与轮状病毒株相应片段具有95%到98%相似度,证明其存在跨种传播给类的潜在可能性。

2.4 星状病毒 星状病毒科包括禽星状病毒和哺乳动物星状病毒属,星状病毒既可感染,也可感染牛、羊、猪、狗、鹿、火鸡、鸭、鼠等多种动物,导致不同程度的胃肠炎。自1975年星状病毒首次在腹泻患儿粪便标本中检出后,目前根据国际病毒分类委员会分类,星状病毒属可分为3个亚种,其中19种哺乳动物病毒,在许多家畜,包括蝙蝠,以及类中都有广泛的地理分布。大多数由星状病毒引起的感染被认为是无症状的,但是,取决于受影响的物种,受影响的宿主的年龄和免疫状态,感染也可能引起腹泻,肝炎、肾炎甚至脑炎等症状。蝙蝠中,星状病毒多见于明显健康的动物^[38]。自2008年以来,已经发现越来越多的蝙蝠物种携带有明显的流行性和多样性的星状病毒,虽然没有数据可以统计出世界范围内的蝙蝠的星状病毒携带率,但是根据已有的数据可以得出近1/3的蝙蝠种类携带星状病毒^[39]。Zhu等^[40]利用PCR法首次从9种不同的表明健康的食虫类蝙蝠直肠拭子中扩增出星状病毒的序列,他们发现在一年中不同时间蝙蝠的新鲜粪便中的星状病毒序列的检出率高达54%并且这些序列显示出高度的遗传多样性。尽管星状病毒的检出率受检测方法和检测的种类影响,但是Lacroix等通过检测来自柬埔寨和老挝1876只不同种类的蝙蝠,总体来看星状病毒在蝙蝠体内的检出率要高于在啮齿类动物中的检出率,且在Myotis蝙蝠中阳性检出率最高^[41]。在中国,Hu等^[42]利用类似的方法在500只样本中检出阳性率达到44.8%,并发现在相比于不同地点,不同蝙蝠种类中检出率差异更加显著。在321只蝙蝠中进行检测发现,阳性检出率在55只长翼蝠中最高达到36.3。然而星状病毒在欧洲的检出率相对较低,尽管如此在特定的蝙蝠种类中星状病毒表现出高检出率,包括长翼蝠(80%),水鼠耳蝠(64%)和纳氏鼠耳蝠(40%)^[43]。

2.5 狂犬病毒(Lyssavirus) 狂犬病病毒为弹状病毒科

(Rhabdoviridae)狂犬病毒属(Lyssavirus),是一种古老的兽共患病毒。根据报道在狂犬病毒属14个成员中,除了Mokolavirus(MOKV)和Ikoma Lyssavirus(IKOV),蝙蝠被认为是余下的12种病毒成员的自然宿主^[44]。在美洲,蝙蝠是狂犬病毒的主要宿主。2003年到2017年期间美国发生的20例原发性狂犬病病例中有17例与蝙蝠暴露有关。有研究者对2016年到2017年间采集的2928只蝙蝠标本进行检测,结果表明狂犬病毒的阳性率在6%(176只阳性),并且在棕蝠中的阳性检测率最高^[45]。欧洲蝙蝠狂犬病病例主要和欧洲蝙蝠狂犬病毒1型(EBLV-1)和欧洲蝙蝠狂犬病毒2型(EBLV-2)两种病毒有关,在1977年到2016年期间,共有1183例蝙蝠携带狂犬病毒被报道,在这些被报道的病例中80%来自于荷兰(33%),德国(27%),丹麦(21%)这3个国家,而这其中的大多数(97%)病毒归为EBLV-1。EBLV-1的宿主主要为棕蝠和褐黄蝠,目前至少发生两起确认的EBLV-1跨种感染类引起狂犬病的发生事件。尽管在美洲和欧洲蝙蝠作为狂犬病毒的主要宿主,且分离得到的狂犬病毒的种类越来越多,但是作为狂犬病重灾区的我国,狂犬病犬和病猫为狂犬病的最主要的传染源,极少有蝙蝠狂犬病报道,最早在2002年有报道在吉林省1名电视台工作人员耳朵被蝙蝠咬伤后,患者出现狂犬病的临床特征,由于疫情报道不及时,未能分离到病毒。Feng等^[46-47]在白腹管鼻蝠的脑内分离到1株小鼠致死性病毒,基因序列比对显示,该毒株的氨基酸序列与首次分离自俄罗斯伊尔库茨克的分离株IRKV(分离自白腹管鼻蝠)一致性为92.4%,与俄罗斯远东地区的分离自因蝙蝠抓伤而感染死亡的人脑组织分离株Ozernoee一致性为98.9%,而与其他狂犬病毒种的一致性仅为70%-79.2%。造成我国蝙蝠携带狂犬病毒携带率低的可能由于对于野生动物如蝙蝠的监测体系不够完善,也可能是我国的蝙蝠种类对于狂犬病毒的携带率较低。

2.6 埃博拉病毒 埃博拉病毒属丝状病毒科,由于其能引发人类和灵长类动物产生埃博拉出血热的烈性传染病,有很高的死亡率,从而引起医学界的广泛关注和重视。2014年在西非爆发的埃博拉疫情造成感染病例(包括疑似病例)达19 031人,其中死亡人数达到7 373人,世界各国包括中国在内纷纷向该地区实行国际援助,该疫情成为全球性的重大公共卫生事件^[48-49]。关于该病毒的宿主研究备受关注,早在2005年Tang等^[47]提出果蝠可作为埃博拉病毒的自然宿主,他们在包括679只蝙蝠、222只鸟和129只小型陆生脊椎动物进行埃博拉病毒的检测,结果表明在锤头果蝠(4/21阳性)、富氏饰肩果蝠(5/117阳性)和小领果蝠4/141阳性)脾脏和肝脏组织中检测到埃博拉病毒的核酸证据,再锤头果蝠(4/17阳性)、富氏饰肩果蝠8/117阳性)和小领果蝠(4/58阳性)的血清中检测到埃博拉病毒的血清抗体。随后在非洲果蝠和菲律宾抱尾果蝠的蝙蝠血清中都有检测到阳性结果^[50-51],在Yuan等^[52]对843只蝙蝠进行了血清学的ELISA检测,结果表明总的阳性检出率为32/843(3.8%),其中在大翼手亚目蝙蝠中的检出率最高,果蝠中的检出率为8.73%(11/126)而短吻果蝠中检出率为100%(2/2),更为重要的是有实验表明埃博拉病毒能够在北非果蝠来源的R06E细胞系中增殖,而野外感染病毒的蝙蝠大部分并没有发病的症状,说明蝙蝠在该病毒传播中起到重要作用^[53-54]。

2.7 其他重要病毒 尼帕病毒(NIV)是一种重要的人兽共患

病病毒,1998年首次在马来西亚被发现,当时导致了猪群出现呼吸道疾病和人类脑炎的爆发,尼帕病毒和亨德拉病毒被归为一个新的单独种属,属于副粘病毒科^[55]。血清学显示在疾病爆发区域一些动物例如狗,猫和小马的血清中有特异的抗尼帕病毒抗体,而野猪,野外狩猎的啮齿动物的血清学检测都为阴性^[56]。研究表明在对14个种群的蝙蝠的血清学研究中,小蝙蝠和大蝙蝠这两种果蝠血清检测率为31%和17%。同时尼帕病毒在蝙蝠的尿液中和他们吃的水果中检测到,序列分析显示检测的新病毒序列和感染猪类和人类的病毒核酸基本相同(56 nt 差异)^[57-58]。在蝙蝠中再次分离到和感染人类的尼帕病毒序列相近的病毒(98 nt 差异),这些血清学证据和病毒分离证据都表明果蝠可以作为尼帕病毒的自然宿主^[59-60]。亨德拉病毒(Hendra virus, HeV)于1994年在澳大利亚首次被发现,它在马和人群中引起严重的呼吸道和神经系统疾病^[61]。随后展开多项针对病原宿主的研究包括对2 411匹马和来自46种动物的5 264份血清进行了HeV抗体的尖刺,检测结果都为阴性^[62]。一项流行病学调查指出,果蝠有可能是该病原的天然宿主,224份果蝠血清样本中有20份含有HeV特异性抗体^[63]。直到2000年Halpin等^[64]从460只果蝠中的两只的尿液和肺组织中分离到3株病毒,并且核酸测序结果表明该病毒正是HeV。HeV的分离、血清学和流行病学证据表明果蝠是澳大利亚HeV的天然宿主。马尔堡病毒同样也在蝙蝠中存在^[65],实验证实病毒能够在埃及蝙蝠丢弃的水果中存在长达6 h^[66]。

3 小结

随着人们对蝙蝠传播的病毒关注,以及现代检测技术的提高,人们不断地从世界各地的蝙蝠中检测或分离出新的病毒。近年来,病毒宏基因组学的发展,可以为蝙蝠病毒多样性研究多种视角^[67-69]。迄今为止,在蝙蝠中检测到的病毒可分为多达22个科,其中许多是新病毒。这些新型病毒中的许多对人类的致病性尚不清楚,需要进一步努力确定它们对人类的潜在威胁。此外,在更多的蝙蝠物种中也检测到先前已知的蝙蝠传播的病毒,并且这些病毒的地理分布也在扩大。随着人类活动与蝙蝠的栖息地日益重叠,蝙蝠传播的病毒引起的新出现的传染病的可能性进一步增加。然而,关于蝙蝠传播的病毒的暂时载体、病毒免疫耐受的机制、病毒脱落的途径、病毒能存活时间及感染蝙蝠病毒的人或中间动物感染的危险因素等系列问题仍然需要深入去解决。

【参考文献】

- [1] Irving AT, Ahn M, Goh G, et al. Lessons from the host defences of bats, a unique viral reservoir[J]. *Nature*, 2021, 589(7842): 363-370.
- [2] Letko M, Seifert SN, Olival KJ, et al. Bat-borne virus diversity, spillover and emergence[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2020, 18(8): 461-471.
- [3] Smith I, Wang LF. Bats and their virome: an important source of emerging viruses capable of infecting humans[J]. *Curr Opin Virol*, 2013, 3(1): 84-91.
- [4] Calisher CH, Childs JE, Field HE, et al. Bats: important reservoir hosts of emerging viruses[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2006, 19(3): 531-545.
- [5] Voigt CC, Frick WF, Holderied MW, et al. Principles and patterns of bat movements: from aerodynamics to ecology[J]. *Q Rev Biol*, 2017, 92(3): 267-287.
- [6] Luis AD, Hayman DT, O'Shea TJ, et al. A comparison of bats and rodents as reservoirs of zoonotic viruses: are bats special? [J]. *Proc Biol Sci*, 2013, 280(1756): 20122753.
- [7] Hayward JA, Tachedjian G. Retroviruses of Bats: a Threat Waiting in the Wings? [J]. *mBio*, 2021, 12(5): e194121.
- [8] Woo PC, Lau SK, Lam CS, et al. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus[J]. *J Virol*, 2012, 86(7): 3995-4008.
- [9] Li W, Shi Z, Yu M, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses[J]. *Science*, 2005, 310(5748): 676-679.
- [10] Lau SK, Woo PC, Li KS, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(39): 14040-14045.
- [11] Ren W, Qu X, Li W, et al. Difference in receptor usage between severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus and SARS-like coronavirus of bat origin[J]. *J Virol*, 2008, 82(4): 1899-1907.
- [12] Drexler JF, Gloza-Rausch F, Glende J, et al. Genomic characterization of severe acute respiratory syndrome-related coronavirus in European bats and classification of coronaviruses based on partial RNA-dependent RNA polymerase gene sequences[J]. *J Virol*, 2010, 84(21): 11336-11349.
- [13] Ge XY, Li JL, Yang XL, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor[J]. *Nature*, 2013, 503(7477): 535-538.
- [14] Hu B, Zeng LP, Yang XL, et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus[J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(11): e1006698.
- [15] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 270-273.
- [16] Liu K, Pan X, Li L, et al. Binding and molecular basis of the bat coronavirus RaTG13 virus to ACE2 in humans and other species[J]. *Cell*, 2021, 184(13): 3438-3451.
- [17] Wacharapluesadee S, Tan CW, Maneecorn P, et al. Evidence for SARS-CoV-2 related coronaviruses circulating in bats and pangolins in Southeast Asia[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 972.
- [18] Zhou H, Ji J, Chen X, et al. Identification of novel bat coronaviruses sheds light on the evolutionary origins of SARS-CoV-2 and related viruses[J]. *Cell*, 2021, 184(17): 4380-4391.
- [19] Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(19): 1814-1820.
- [20] Bermingham A, Chand MA, Brown CS, et al. Severe respiratory illness caused by a novel coronavirus, in a patient transferred to the United Kingdom from the Middle East, September 2012

- [J]. Euro Surveill, 2012, 17(40):20290.
- [21] Geldenhuys M, Mortlock M, Epstein JH, et al. Overview of Bat and Wildlife Coronavirus Surveillance in Africa: A Framework for Global Investigations[J]. Viruses, 2021, 13(5):936.
- [22] Evidence of person-to-person transmission within a family cluster of novel coronavirus infections, United Kingdom, February 2013[J]. Euro Surveill, 2013, 18(11):20427.
- [23] Lau SK, Li KS, Tsang AK, et al. Genetic characterization of Betacoronavirus lineage C viruses in bats reveals marked sequence divergence in the spike protein of pipistrellus bat coronavirus HKU5 in Japanese pipistrelle: implications for the origin of the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus[J]. J Virol, 2013, 87(15):8638-8650.
- [24] Cui J, Eden JS, Holmes EC, et al. Adaptive evolution of bat dipeptidyl peptidase 4 (dpp4): implications for the origin and emergence of Middle East respiratory syndrome coronavirus [J]. Virol J, 2013(10):304.
- [25] Yang Y, Du L, Liu C, et al. Receptor usage and cell entry of bat coronavirus HKU4 provide insight into bat-to-human transmission of MERS coronavirus[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(34):12516-12521.
- [26] Ciminski K, Pfaff F, Beer M, et al. Bats reveal the true power of influenza A virus adaptability[J]. PLoS Pathog, 2020, 16(4): e1008384.
- [27] Tong S, Li Y, Rivailler P, et al. A distinct lineage of influenza A virus from bats[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(11): 4269-4274.
- [28] Campos A, Goes L, Moreira-Soto A, et al. Bat Influenza A (HL18NL11) Virus in Fruit Bats, Brazil[J]. Emerg Infect Dis, 2019, 25(2):333-337.
- [29] Tong S, Zhu X, Li Y, et al. New world bats harbor diverse influenza A viruses[J]. PLoS Pathog, 2013, 9(10):e1003657.
- [30] Kandeil A, Gomaa MR, Shehata MM, et al. Isolation and Characterization of a Distinct Influenza A Virus from Egyptian Bats[J]. J Virol, 2019, 93(2):e01059-18.
- [31] Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, et al. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet Infect Dis, 2012, 12(2):136-141.
- [32] Geletu US, Usmael MA, Bari FD. Rotavirus in Calves and Its Zoonotic Importance[J]. Vet Med Int, 2021(2021):6639701.
- [33] Esona MD, Mijatovic-Rustempasic S, Conrardy C, et al. Reassortant group A rotavirus from straw-colored fruit bat (Eidolon helvum)[J]. Emerg Infect Dis, 2010, 16(12):1844-1852.
- [34] He B, Yang F, Yang W, et al. Characterization of a novel G3P [3] rotavirus isolated from a lesser horseshoe bat; a distant relative of feline/canine rotaviruses[J]. J Virol, 2013, 87(22): 12357-12366.
- [35] Yinda CK, Zeller M, Conceicao-Neto N, et al. Novel highly divergent reassortant bat rotaviruses in Cameroon, without evidence of zoonosis[J]. Sci Rep, 2016(6):34209.
- [36] Mino S, Matthijnsens J, Badaracco A, et al. Equine G3P[3] rotavirus strain E3198 related to simian RRV and feline/canine-like rotaviruses based on complete genome analyses[J]. Vet Microbiol, 2013, 161(3-4):239-246.
- [37] He B, Huang X, Zhang F, et al. Group A Rotaviruses in Chinese Bats; Genetic Composition, Serology, and Evidence for Bat-to-Human Transmission and Reassortment[J]. J Virol, 2017, 91(12):e02493-16.
- [38] Wildi N, Seuberlich T. Neurotropic Astroviruses in Animals[J]. Viruses, 2021, 13(7):1201
- [39] Fischer K, Pinho DRV, Balkema-Buschmann A. Bat Astroviruses: Towards Understanding the Transmission Dynamics of a Neglected Virus Family[J]. Viruses, 2017, 9(2):34.
- [40] Zhu HC, Chu D, Liu W, et al. Detection of diverse astroviruses from bats in China[J]. J Gen Virol, 2009, 90(Pt 4):883-887.
- [41] Lacroix A, Duong V, Hul V, et al. Diversity of bat astroviruses in Lao PDR and Cambodia[J]. Infect Genet Evol, 2017(47): 41-50.
- [42] Hu B, Chmura AA, Li J, et al. Detection of diverse novel astroviruses from small mammals in China[J]. J Gen Virol, 2014, 95(Pt 11):2442-2449.
- [43] Kemenesi G, Dallos B, Gorfol T, et al. Novel European lineages of bat astroviruses identified in Hungary [J]. Acta Virol, 2014, 58(1):95-98.
- [44] Leon B, Gonzalez SF, Solis LM, et al. Rabies in costa rica - next steps towards controlling bat-borne rabies after its elimination in dogs[J]. Yale J Biol Med, 2021, 94(2):311-329.
- [45] Ma X, Monroe BP, Wallace RM, et al. Rabies surveillance in the United States during 2019[J]. J Am Vet Med Assoc, 2021, 258(11):1205-1220.
- [46] Feng Y, Ma J, Sun S, et al. Epidemiology of Animal Rabies - China, 2010-2020[J]. China CDC Wkly, 2021, 3(39):815-818.
- [47] Tang X, Luo M, Zhang S, et al. Pivotal role of dogs in rabies transmission, China[J]. Emerg Infect Dis, 2005, 11(12):1970-1972.
- [48] Aylward B, Barboza P, Bawo L, et al. Ebola virus disease in West Africa-the first 9 months of the epidemic and forward projections[J]. N Engl J Med, 2014, 371(16):1481-1495.
- [49] Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X, et al. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus[J]. Nature, 2005, 438(7068):575-576.
- [50] Taniguchi S, Watanabe S, Masangkay JS, et al. Reston Ebolavirus antibodies in bats, the Philippines[J]. Emerg Infect Dis, 2011, 17(8):1559-1560.
- [51] Olival KJ, Islam A, Yu M, et al. Ebola virus antibodies in fruit bats, bangladesh[J]. Emerg Infect Dis, 2013, 19(2):270-273.
- [52] Yuan J, Zhang Y, Li J, et al. Serological evidence of ebolavirus infection in bats, China[J]. Virol J, 2012(9):236.
- [53] Paweska JT, Storm N, Grobbelaar AA, et al. Experimental inoculation of Egyptian Fruit Bats (*Rousettus aegyptiacus*) with Ebola Virus[J]. Viruses, 2016, 8(2):29.
- [54] Caron A, Bourgarel M, Cappelle J, et al. Ebola Virus Maintenance; If Not (Only) Bats, What Else? [J]. Viruses, 2018, 10(10):549.
- [55] Chua KB, Bellini WJ, Rota PA, et al. Nipah virus: a recently emergent deadly paramyxovirus [J]. Science, 2000, 288

(5470);1432-1435.

[56] Lo M K, Rota P A. The emergence of Nipah virus, a highly pathogenic paramyxovirus[J]. J Clin Virol, 2008, 43(4): 396-400.

[57] Yob JM, Field H, Rashdi AM, et al. Nipah virus infection in bats (order Chiroptera) in peninsular Malaysia[J]. Emerg Infect Dis, 2001, 7(3): 439-441.

[58] Rahman SA, Hassan L, Epstein JH, et al. Risk factors for Nipah virus infection among pteropid bats, Peninsular Malaysia[J]. Emerg Infect Dis, 2013, 19(1): 51-60.

[59] Johnson K, Vu M, Freiberg AN. Recent advances in combating Nipah virus[J]. Fac Rev, 2021(10)d: 74.

[60] Rahman SA, Hassan SS, Olival KJ, et al. Characterization of Nipah virus from naturally infected Pteropus vampyrus bats, Malaysia[J]. Emerg Infect Dis, 2010, 16(12): 1990-1993.

[61] Murray K, Selleck P, Hooper P, et al. A morbillivirus that caused fatal disease in horses and humans[J]. Science, 1995, 268(5207): 94-97.

[62] Ward MP, Black PF, Childs AJ, et al. Negative findings from serological studies of equine morbillivirus in the Queensland horse population[J]. Aust Vet J, 1996, 74(3): 241-243.

[63] Young PL, Halpin K, Selleck PW, et al. Serologic evidence for the presence in Pteropus bats of a paramyxovirus related to equine morbillivirus[J]. Emerg Infect Dis, 1996, 2(3): 239-240.

[64] Halpin K, Young PL, Field HE, et al. Isolation of Hendra virus from pteropid bats: a natural reservoir of Hendra virus[J]. J Gen Virol, 2000, 81(Pt 8): 1927-1932.

[65] Pourrut X, Souris M, Towner JS, et al. Large serological survey showing cocirculation of Ebola and Marburg viruses in Gabonese bat populations, and a high seroprevalence of both viruses in Rousettus aegyptiacus[J]. BMC Infect Dis, 2009(9): 159.

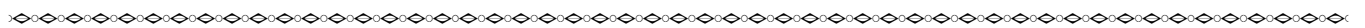
[66] Amman BR, Schuh AJ, Albarino CG, et al. Marburg virus persistence on fruit as a plausible route of bat to primate filovirus transmission[J]. Viruses, 2021, 13(12): 2394.

[67] Tan CW, Yang X, Anderson DE, et al. Bat virome research: the past, the present and the future[J]. Curr Opin Virol, 2021(49): 68-80.

[68] Wu Z, Yang L, Ren X, et al. Deciphering the bat virome catalog to better understand the ecological diversity of bat viruses and the bat origin of emerging infectious diseases[J]. ISME J, 2016, 10(3): 609-620.

[69] Gupta P, Singh MP, Goyal K, et al. Bats and viruses: a death-defying friendship[J]. Virusedisease, 2021: 1-13.

【收稿日期】 2022-08-17 【修回日期】 2022-11-01



(上接 104 页)

[48] Kutsuna S, Saito S, Ohmagari N. Simultaneous diagnosis of dengue virus, Chikungunya virus, and Zika virus infection using a new point-of-care testing (POCT) system based on the loop-mediated isothermal amplification (LAMP) method[J]. J Infect Chemother, 2020, 26(12): 1249-1253.

[49] Ys A, Bsb C, Mgg B. Lab-on-paper for all-in-one molecular diagnostics (LAMDA) of zika, dengue, and chikungunya virus from human serum[J]. Biosensors Bioelectronics, 2020, 165(1): 112400

[50] Teoh BT, Sam SS, Tan KK, et al. Development of a simple single-tube reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification assay for detection of dengue virus from clinical samples[J]. BMC Infect Dis, 2013, 21(8): 387.

[51] Aonuma H, Yoshimura A, Kobayashi T, et al. A single fluorescence-based LAMP reaction for identifying multiple parasites in mosquitoes[J]. Exp Parasitol, 2010, 125(2): 179-183.

[52] Tanner NA, Zhang Y, Evans TC. Simultaneous multiple target detection in real-time loop-mediated isothermal amplification [J]. Biotechniques, 2012, 53(2): 81-89.

[53] 林文慧, 邹秉杰, 宋沁馨, 等. 多重环介导等温扩增技术研究进展 [J]. 遗传, 2015, 37(9): 899-910.

【收稿日期】 2022-08-22 【修回日期】 2022-11-01



(上接 110 页)

[77] 杨宗岐, 李轶女, 张志芳, 等. 猪瘟病毒 E2 基因在百脉根叶绿体基因组中定点整合载体的构建[J]. 中国农业科学, 2007, 40(11): 2648-2654.

[78] Woodard SL, Mayor JM, Bailey MR, et al. Maize (*Zea mays*)_ derived bovine trypsin: characterization of the first large_ scale, commercial protein product from transgenic plants [J]. Biotechnol Appl Biochem, 2003, 38(2): 123-130.

[79] 祁喜涛, 李国强, 胡建广. 猪瘟病毒 E2 基因转化玉米研究[J]. 分子植物育种, 2010, 8(5): 899-903.

[80] 高立虎, 蔡永智, 王爱英, 等. KLU 基因转化亚麻芥的初步研究 [J]. 河南农业科学, 2013, 42(10): 25-30.

[81] 杨贺, 李余先, 李晓微, 等. 猪瘟表面抗原 E2-Erns 蛋白在亚麻芥种子中的表达及活性分析[J]. 基因组学与应用生物学, 2017, 36(10): 4212-4216.

[82] Stubbs AC, Martin KS, Coeshott C, et al. Whole recombinant yeast vaccine activates dendritic cells and elicits protective cell_ mediated immunity[J]. Nat Med, 2001, 7(5): 625-629.

[83] 韩雪清, 刘湘涛, 张涌, 等. 猪瘟病毒 E2 基因在 *Pichia pastoris* 中的表达及其免疫活性的初步研究[J]. 生物工程学报, 2002, 18(2): 208-211.

[84] 刘小凤, 汪倩, 罗明阳, 等. 猪瘟病毒 E2 蛋白 BC 抗原域的酿酒酵母表面展示[J]. 微生物前沿, 2017, 6(3): 72-78.

【收稿日期】 2022-08-26 【修回日期】 2022-11-08