



病毒学报
Chinese Journal of Virology
ISSN 1000-8721, CN 11-1865/R

《病毒学报》网络首发论文

题目: 安第斯病毒研究进展
作者: 贺安文, 景志忠, 何小兵, 翟军军, 张艳
收稿日期: 2025-08-20
网络首发日期: 2026-01-27
引用格式: 贺安文, 景志忠, 何小兵, 翟军军, 张艳. 安第斯病毒研究进展[J/OL]. 病毒学报. <https://link.cnki.net/urlid/11.1865.R.20260126.1255.008>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

安第斯病毒研究进展

贺安文^{1,2}, 景志忠², 何小兵², 翟军军^{1*}, 张艳^{1,2*}

(1. 榆林学院现代农学院, 榆林 719000; 2. 中国农业科学院兰州兽医研究所 动物疫病防控全国重点实验室, 兰州 730046)

摘要: 安第斯病毒 (Andes virus, ANDV) 是一种具有高度致病性和人际间传播能力的单股负链 RNA 病毒, 人感染 ANDV 后可导致汉坦病毒肺综合征 (HPS), 病死率极高。目前, 尚无有效疫苗或特异性抗病毒药物可用于 ANDV 的预防和治疗, 使其成为重要的潜在公共卫生威胁。尽管尚未在我国发现本地感染病例, 但在全球人员流动加剧背景下, ANDV 存在输入性风险。本文对 ANDV 的病原生物学、流行病学、临床症状与病理变化、预防与治疗等方面的最新研究进展进行系统介绍, 为进一步设计有效疫苗、开发治疗药物奠定基础。

关键词: 安第斯病毒 (Andes virus, ANDV); 病原学; 流行病学; 防治

中图分类号: S855.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-8721(XXXX)XX-0001-08

根据国际病毒分类委员会 (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV) 的标准, 安第斯病毒 (*Orthohantavirus andesense*, Andes virus, ANDV) 被划分至汉坦病毒科 (*Hantaviridae*) 玛曼塔韦亚科 (*Mammantavirinae*), 隶属于正汉坦病毒属 (*Orthohantavirus*)^[1-3]。全世界至少有 22 种汉坦病毒被发现, 其中一半为人类病原体。近年来, 全球范围内引发肾综合征出血热 (Hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS) 和汉坦病毒肺综合征 (Hemorrhagic fever with renal syndrome, HPS) 又称汉坦病毒心肺综合征 (Hantavirus cardiopulmonary syndrome, HCPS) 的汉坦病毒不断增多, 病毒演化加剧^[4,5]。临床上, HFRS 每年在欧洲和亚洲有超过 20 万的病例, 死亡率高达 10%^[4]。HPS 则多发于年轻的成年人中, 通常病情进展快速且较为严重, 临床病死率高达 50%^[2,3]。其中, ANDV 引起的 HPS 病死率最高, 且具有人际传播能

力, 这一特性在汉坦病毒中尤为突出^[1]。目前, ANDV 的流行范围已超出安第斯山脉原有区域, 北美和欧洲相继报告感染病例。然而, ANDV 在人类或动物模型中的致病机制尚未完全阐明, 疫苗与药物研发面临重大挑战, 患者生存率主要取决于早期诊断、入院以及重症监护室中积极的肺部血流动力学支持^[2]。ANDV 虽尚未在我国发现本地感染病例, 但其具备人际传播能力和高度致病性, 存在潜在公共卫生风险。我国汉坦病毒感染负担较重, 现有防控体系主要针对出血热, 对肺综合征的识别和应对能力有限。在全球人员流动加剧背景下, 开展 ANDV 相关研究对完善我国汉坦病毒监测预警与防控策略具有重要意义。本文对 ANDV 基因组结构、编码蛋白、遗传进化、病毒复制、流行病学、临床症状与病理变化、预防与治疗等方面进行了系统阐述, 以期为进一步研究 ANDV 及感染提供参考资料。

1 病原生物学

1.1 基因组结构及其编码蛋白

ANDV 在成熟状态下, 呈球形结构, 直径范围在 80~120 nm 之间。该病毒表面覆盖着由双层脂质构成的保护膜, 内部包裹着三条独立的单链 RNA 遗传物质。这些遗传组分按其大小分别被命名为小片段 (Small, S)、中片段 (Medium, M) 和大片段 (Large, L), 三者合计约 12.1 kb^[3]。标准毒株 Chile-9717869 的各片段长度经内华达大学里诺分校微生物实验室测定, 分别为 S 片段 1871 bp、M 片段 3671 bp 以及 L 片段 6562 bp^[1]。与其他汉坦病毒相似, ANDV 的 S 片段负责编码由 428 个氨基酸构成的核

收稿日期: 2025-08-20; 接受日期: 2026-01-07

基金项目: 1. 国家自然科学基金地区科学基金 (项目号: 32060810), 题目: PGAM5 调控 cGAS-STING 信号通路抗 CPV 感染的分子机制; 2. 国家自然科学基金地区科学基金 (项目号: 31960710), 题目: 基于宏基因组学的陕北地区羔羊腹泻主要病原的筛选及鉴定; 3. 陕西省科技厅中央引导地方科技发展资金项目 (项目号: 2025ZY-XCZXJX-12), 题目: 陕北白绒山羊羊肉高效生产与肉质评价技术集成示范; 4. 陕西省创新能力支撑计划项目 (项目号: 2021PT-017), 题目: 陕北白绒山羊全产业链综合性检验检测平台。

作者简介: 贺安文 (1999-), 男, 硕士研究生, 从事动物疫病流行病学的研究, Email: 2981883733@qq.com

***通信作者:** 翟军军 (1980-), 男, 副教授, 从事动物疫病流行病学与免疫学防控的研究, Email: zhajunjun1980@163.com; 张艳 (1980-), 女, 副教授, 从事动物疫病免疫学防控的研究, Email: zhang-yan1825@163.com

衣壳蛋白(N)以及一种非结构蛋白(NS);M片段则编码糖蛋白前体(GPC),该前体可进一步分解为Gn和Gc两种包膜糖蛋白;而L片段编码的是RNA依赖性RNA聚合酶(RdRp)^[6]。同时,该病毒基因组中还含有多个开放阅读框(ORF),能够表达出长度介于34至103个氨基酸之间的推测性蛋白。特别值得注意的是,病毒表面的突起结构实际上是由Gn和Gc这两种糖蛋白通过异源二聚作用形成的复杂寡聚体结构^[3]。

ANDV的N蛋白是S片段的关键表达产物,具有高度保守性和强免疫原性^[3]。宿主感染ANDV后,N蛋白在宿主细胞内大量合成,能够干扰解旋酶视黄酸诱导基因蛋白(RIG-I)所调控的干扰素(IFN)信号传导,从而抑制NF- κ B、ISRE以及 β 干扰素(IFN- β)启动子的转录活性^[1,7]。与其他汉坦病毒不同,ANDV的衣壳蛋白表现出显著的IFN调控能力,这很可能是决定ANDV致病机理及人际传播能力的关键因素。另外,N蛋白能够抑制TBK1的磷酸化过程,这可能与其蛋白磷酸化位点(例如S386)以及高变区的特殊构型密切相关^[8]。N蛋白还具有抑制蛋白激酶R(PKR)的功能,而PKR是激活IFN生成的关键因子。当宿主感染ANDV时,PKR的表达水平会异常升高。但尽管PKR表达增加,由于N蛋白阻碍其二聚体形成,导致PKR无法正常活化,进而导致翻译起始因子eIF2- β 不能磷酸化^[7,8]。这一作用机制有效防止了蛋白质翻译受阻,为病毒蛋白的顺利合成创造了有利条件^[7]。由此可见,N蛋白通过多途径调控宿主的免疫防御系统,显著增强了病毒的生存能力和传播效率。安第斯病毒S片段除了编码428个氨基酸的N蛋白,序列分析表明S片段还存在10个潜在的开放阅读框,其中一个ORF编码63个氨基酸的NS^[9]。在布尼亚病毒科中,NS已被证明可调节裂谷热病毒、普马拉汉坦病毒和拉克罗斯病毒中的IFN反应,在一些文章中也有NS蛋白能促进PKR降解的报道,但目前为止人们对NS在病毒中的其他功能还有待研究^[10]。

M片段编码的GPC在宿主细胞内经过蛋白水解加工后,可裂解产生Gn和Gc两种包膜糖蛋白。其中Gn蛋白构成病毒表面的刺突状突起,而Gc蛋白属于II型膜融合蛋白家族成员,二者通过相互作用形成寡聚化的Gn/Gc复合结构,可介导病毒侵入宿主细胞^[11]。另外,Gn/Gc糖蛋白复合物除了能通过特异性抑制IRF3磷酸化阻断RIG-I/MDA5介导IFN产生信号级联反应外^[12],还是中和抗体的主

要靶点。解析Gn/Gc复合物结合结构,为中和抗体的作用机制提供了结构和机制基础^[13]。Gn蛋白的胞质末端区域(GnTs)是影响病毒毒力的决定因子,能够独立抑制RIG-I信号传导,在病毒调控宿主早期固有免疫应答过程中发挥关键作用^[14]。作为病毒包膜上的主要致病蛋白,Gn与Gc不仅自身具有致病性,还能通过与N蛋白的协同作用,有效抑制IFN信号通路,从而大幅提升病毒的致病性^[13]。

L蛋白由250 kDa的片段编码,作为RdRp,可介导病毒RNA的复制与转录过程^[11]。尽管该蛋白在体外表达体系中难以被有效检测,但Heinemann等^[15]通过突变体确定了其活性位点,而且该蛋白的N端区域表现出核酸内切酶特性,能够特异性切割宿主细胞mRNA,从而阻碍宿主蛋白质的生物合成,为病毒增殖创造有利条件。此外,ANDV利用“夺帽机制”完成mRNA转录起始过程。该病毒mRNA的5'端携带异源核苷酸的帽子,病毒RdRp通过窃取宿主mRNA的帽子结构来合成自身mRNA,进而借助宿主翻译系统产生病毒蛋白^[6]。由此可见,L蛋白不仅能通过切割宿主mRNA抑制其表达,还能利用夺取的帽子结构来增强病毒自身的转录和翻译效率,是病毒增殖过程中不可或缺的核心酶。

1.2 遗传进化

ANDV发现较晚,主要流行于南美洲。目前尚无明确划分的亚型,但已有学者对其遗传系统和系统发育特征开展研究。初步推测,ANDV序列可能已分化为至少四个抗原相似但遗传差异明显的分支,而且安第斯山脉东西两侧的流行毒株也存在明显的差异^[16]。ANDV与汉坦病毒相比,M片段序列保守性较低,G蛋白糖基化位点更多。与辛诺布尔病毒(SNV)相比,ANDV具备人际间传播能力,并可引发高度致命的HPS。在美洲,ANDV导致的HPS病死率最高,可达50%。动物实验显示,ANDV感染的小鼠100%可致死,平均死亡时间为11d,且感染后6d出现的中和抗体未能提供有效的保护。Bellomo等^[17]研究发现,ANDV在细胞传代过程中出现多个位点突变,这些突变可能增强病毒的人际传播能力。ANDV作为美洲地区汉坦病毒属中唯一已证实具备人际间传播能力的成员,其遗传演化特征正在被逐步揭示。

1.3 病毒复制

病毒细胞嗜性。ANDV嗜性广泛,在多种细胞类型中高效复制,其中克拉拉细胞和杯状细胞是主

要靶细胞^[18]。在微血管感染过程中,双向分泌作用具有重要意义,病毒可穿越呼吸道上皮并感染上皮细胞,这些细胞可能在病毒早期传播过程中发挥关键作用,尽管目前尚无确切研究证实这一观点^[19]。ANDV 感染人原代肺内皮细胞可诱导血管内皮生长因子(VEGF)分泌增加,并下调血管内皮钙粘蛋白(VE-cadherin)。研究表明,VE-cadherin 与内皮通透性增强密切相关,是 ANDV 感染过程中调控内皮屏障通透性的主要靶点^[3,19]。体外模型研究揭示了 ANDV 的复制特点。Chiang 等^[20]通过将 S 片段特异性 siRNA 转染至 Vero-E6 细胞,显著降低了病毒蛋白的表达水平,N 蛋白能够结合宿主 mRNA 的 5' 帽子结构,从而促进病毒 mRNA 的转录与翻译。此外,细胞质中 N 蛋白的梯度分布对病毒转录与复制的动态转换具有重要影响。这些发现进一步阐明了 ANDV 在细胞内的复制机制^[19]。

病毒受体和内吞过程。病毒入侵宿主细胞首先通过 Gn 蛋白与整合素受体结合,这一过程主要由整合素 $\beta 3$ (ITB3) 介导,但其具体机制尚未完全阐明^[21]。在低 pH 条件下,病毒与宿主细胞膜发生融合,从而释放核糖核衣壳进入细胞质。此外,N 蛋白可通过激活 RhoA 信号通路调控微血管内皮细胞通透性,并抑制感染细胞基底屏障的完整性,使 RhoA 成为潜在的治疗靶标之一^[22]。ANDV 通过细胞表面的 $\alpha V \beta 3$ 整合素介导内吞,在此过程中,Gc 蛋白的保守残基 W115 和 N118 对膜融合起关键作用,而非保守残基 G116 的突变则对融合无明显影响^[21]。值得注意的是,ANDV 的内吞机制与汉坦病毒(Hantaan virus, HTNV) 和普马拉病毒(Puumala virus, PUUV) 等来自欧洲和亚洲的正汉坦病毒属成员不同,后者主要依赖网格蛋白或小窝蛋白介导内吞,而 ANDV 则主要通过胆固醇依赖性内吞途径^[22]。此外,网格蛋白依赖性和非依赖性途径也可能参与病毒入侵过程^[3]。这些发现凸显了芳香族和极性残基在膜融合中的重要作用。

病毒复制过程与宿主免疫。进入细胞后,病毒 RNA 的转录与复制依赖于病毒编码的 RdRp^[6]。RdRp 启动转录过程,产生来自 S、M、L 三个基因组片段的 mRNA。其中,S 段和 L 段 mRNA 在游离核糖体上翻译,而 M 段 mRNA 则在粗面内质网(ER) 进行翻译。GPC 在保守的裂解位点产生 Gn 和 Gc,经 ER 糖基化后转运至高尔基复合体。推测病毒粒子在高尔基体中形成,随后通过胞吐作用释放。ANDV 通过“夺帽”机制利用宿主 mRNA 的 5' 帽子

结构,促进自身 mRNA 的转录和翻译。在感染后期,宿主产生强烈的 IFN 应答,为规避 PKR 的抑制,ANDV 进化出多种策略。其中,N 蛋白不仅能通过阻止 PKR 的二聚化而抑制其活化,还能阻碍 TBK1 磷酸化,抑制 IRF-3 磷酸化,进而降低 RIG-I/MDA5 介导的 I 型 IFN 应答^[14]。ANDV 复制还依赖于某些宿主信号通路,例如 mTORC1 信号传导的增强可以促进病毒蛋白的表达与病毒的释放,而抑制 mTORC1 则会降低病毒的复制^[14]。MxA 蛋白通过与病毒 N 蛋白的相互作用,抑制新病毒颗粒的形成。在复制周期方面,ANDV 通过独特的受体依赖性内吞机制入侵宿主细胞,感染肺微血管内皮细胞并诱导血管屏障功能紊乱^[23],这一机制直接与 HPS 的致死性病理特征相关。因此,病毒利用多种策略逃避免疫应答,促进自身复制,其中部分宿主信号通路(如 mTORC1) 对病毒增殖至关重要。未来深入解析这些关键分子机制,将为靶向 ANDV 的抗病毒药物和疫苗开发提供理论基础。

2 流行病学

2.1 传染源与宿主

汉坦病毒存在于啮齿动物,通过被感染的啮齿动物进行传播。啮齿动物感染 ANDV 后无显著临床症状,但人类与被感染啮齿动物的粪便和体液接触后,仍存在感染 ANDV 风险^[24]。与其他正汉坦病毒属成员不同,ANDV 是唯一一种可通过体液或与感染者的长期接触,实现人与人传播的病毒,因此感染该病毒的人类与啮齿动物均是传染源^[3,25]。在阿根廷北部,三种寡斑鼠中均检测到 ANDV 序列,该鼠被认为是该地区 ANDV 的潜在宿主。在南美洲,ANDV 主要由处于亚临床感染状态的长尾侏儒稻鼠(*Oligoryzomys longicaudatus*) 携带^[17]。在智利,所有 HPS 病例均由 ANDV 单一株系引起,长尾侏儒稻鼠为其主要宿主。ANDV 可在啮齿动物中引起持续的非致病性感染^[17]。尽管非人灵长类动物也可感染 ANDV,但尚无证据证明其在猴群中有效传播^[26]。临床调查显示,肝损伤患者对 ANDV 更为易感,而疾病严重程度、病毒基因组多样性、年龄及住院时间与二次传播风险无明显相关性^[26]。

2.2 传播途径

ANDV 传播至人类主要通过人畜共患途径,即经被污染的啮齿动物分泌物或排泄物传播,在此过程中无中间非哺乳动物载体^[26]。自 1996 年确认 ANDV 可实现人际间传播以来,其在人群中的传播能力总体有限,但近年伴随病毒基因组突变,其人际

传播能力有所增强^[17]。2020年,智利报道了首例通过母乳传播的病例,患病母亲通过母乳将病毒传播给婴儿,这表明母婴传播也是 ANDV 的潜在传播途径之一^[27,28]。此外,在 ANDV 患者的尿液、牙龈沟液和其他体液中也检测到具有传染性的 ANDV^[29]。阿根廷西南部人际传播事件的分析显示,密切、长期接触是导致感染的必要条件,传播主要通过唾液微粒及呼吸道气溶胶实现,传播可能发生于感染前驱期或疾病恢复早期,潜伏期约为 15-24d。最近一项研究发现 ANDV 基因组在男性生殖系统持续至少 71 个月,并检测到持久强烈的中和抗体反应,综合结果显示 ANDV 有性传播的潜在可能^[30]。

2.3 地理分布

ANDV 首次在阿根廷一名死于 HPS 病人的遗体上发现,随后在安第斯山脉附近也分离出 ANDV^[12]。1996 年,阿根廷西南部及距离约 1400 公里的另一城镇相继出现 HPS 病例,病例间存在接触史。该研究首次提供了 ANDV 人传人传的直接关联证据^[31]。自 1996 年以来,ANDV 主要在南美洲流行,除欧洲以外,其他洲极少出现疫情^[32]。1997~1999 年,智利共报告 16 例 ANDV 相关 HPS 病例。1999 年,首次在美洲分离出 ANDV。2000 年,玻利维亚报告首例 ANDV 引起的人类 HPS 病例。2018 年,美国特拉华州医院首次发现输入性 ANDV 感染病例^[33]。研究者通过模型预测了长尾侏儒稻鼠的分布,并发现 HPS 病例的地理分布与该模型预测的结果高度吻合。目前,该病毒主要流行于阿根廷、智利、乌拉圭及巴西等国^[2]。随着工业化进程加快,啮齿动物自然栖息地的改变导致其群落动态性增强,将使病毒跨区域传播的风险大大增加。

3 临床症状与病理变化

人类感染 ANDV 主要导致 HPS,其主要特征为发热、肌肉疼痛、血管通透性增加、呼吸衰竭和肺水肿。但少部分感染者产生 HFRS,典型症状为血管通透性增加、凝血功能失调和急性肾损伤^[6]。ANDV 感染后,潜伏期为 5-25d,前驱期平均持续 4d,表现为发热、肌肉痛、头痛,部分患者伴有干咳、背痛及头晕^[3,19]。随后 1-7d 内,患者可突发低血压及呼吸窘迫,晚期常见心动过速、呼吸急促、咳嗽,最终因血管渗漏导致肺水肿及出血性病变^[6,34]。重症患者常迅速发展至呼吸衰竭或休克,ANDV RNA 水平在肺水肿期达到峰值^[3]。在疾病早期,肺和心脏组织中可观察到显著的促炎反应及 Th1/Th2 免疫应答激活,伴随毛细血管扩张和微血管通透性增

高^[19]。研究表明,核蛋白 aa 第 248~260、G1 蛋白 aa 第 14~26 及 G2 蛋白 aa 第 691~703、第 918~930、第 955~967 位为关键免疫决定簇^[19]。在病毒感染过程中,免疫识别这些关键决定簇后可诱导强烈的免疫反应,其中 T 细胞免疫在抗病毒过程中发挥核心作用。动物模型研究显示,感染鹿鼠后病毒可在血液、肺、心脏及脾脏中检测到,机体虽有免疫应答但未出现明显的临床症状或组织病理学变化^[6,19]。而叙利亚仓鼠被感染后,病毒虽然在体内广泛分布,但主要病理损伤局限于肺组织。这些结果提示啮齿动物与人类在免疫反应及病理表现上存在差异,这可能对 ANDV 疫苗及治疗策略的开发构成挑战。

4 防治

4.1 疫苗

目前,全球尚无批准上市的针对 ANDV 防控的疫苗,这使得 ANDV 感染成为一个日益严峻的公共卫生问题,并引起了学术界的广泛关注。近年来,多个研究团队开发了编码 Gn 和 Gc 包膜糖蛋白全长的重组 DNA 疫苗^[3,35],其中 ANDV DNA 疫苗在叙利亚仓鼠模型中能够对致死性感染提供稳健保护。尽管这些疫苗在人类中的保护作用尚未明确,但 Gn 和 Gc 已被证实是中和抗体的重要靶点。此外,表达 ANDV 表面 GPC 的重组水泡性口炎病毒(VSV)载体疫苗也显示出潜力^[36]。该疫苗接种后可诱导产生高水平的抗 Gn 和 Gc 抗体,并在接种后 24h 内成功免疫保护 90% 的仓鼠,免疫后 3-7d 内虽未检测到中和抗体,但仍可实现完全保护,这提示早期天然免疫在抑制病毒复制中发挥关键作用^[37]。重组疫苗免疫一年后对动物失去免疫保护作用,但该疫苗在 ANDV 暴露后的快速预防方面具有较大潜力^[37]。此外,研究者还探索 mRNA 疫苗、腺病毒载体疫苗、慢病毒载体疫苗以及假病毒在疫苗开发中的应用^[11]。由于包膜糖蛋白与病毒毒力密切相关,M 基因疫苗可诱导较高水平的中和抗体,且对其他 HPS 相关汉坦病毒具有交叉中和能力,因此 ANDV M 基因及其蛋白产物成为研究其疫苗的热点。然而,在 SNV 和 ANDV 的感染模型研究中发现,M 基因区域不足以赋予完全的 ANDV 相关致死性 HPS 表型,同时 M 基因疫苗在体液免疫应答及保护持续性方面仍存在不足^[38]。近期,Paulsen 等^[39]首次开展了针对 ANDV 的 DNA 疫苗 I 期双盲临床试验,表明该候选疫苗具有良好的安全性,并可诱导稳定而持久的免疫应答。这些研究为 ANDV 及其它 HPS 相关汉坦病毒的防控提供了新的可能,并为个体提供更全面的保护策略。

表 1 安第斯病毒疫苗研发现状

Table 1 Research and Development of Andes Virus Vaccine

疫苗类型	抗原组成	主要免疫与保护效果	参考文献
DNA 疫苗	包膜糖蛋白	安全性良好,免疫应答稳定,对致死性感染可提供稳定保护	[3,35,39]
VSV 载体疫苗	糖蛋白前体	快速诱导保护,并提供长期免疫效果	[36,37]
mRNA 疫苗	M 基因	啮齿动物模型实现 100% 的体内保护	[11]
M 基因疫苗	M 基因	诱导中和抗体,具有交叉反应性	[38]

4.2 治疗

目前,已证实利巴韦林对 ANDV 具有一定的抗病毒活性,静脉注射可减轻感染的严重程度。然而,尽管利巴韦林能有效抑制 ANDV 复制及炎症因子的激活,但其在应对由病毒感染引发的细胞因子风暴方面效果有限,因此临床疗效存在局限^[6]。为减轻 ANDV 感染后肺水肿及 HPS 严重程度,研究人员还尝试使用雷帕霉素、凡德他尼、达沙替尼及帕唑帕尼等药物作为潜在治疗手段^[6]。最新研究针对 ANDV 开发潜在抗病毒剂,如 STING 激动剂、核苷类似物和植物衍生化合物,但目前数据主要来自体外细胞培养系统,缺乏动物试验验证^[18]。鉴于缺乏

特异性抗病毒药物,目前临床上主要通过支持性疗法进行处理,患者多在急诊或重症监护室接受保守治疗,依赖自身免疫系统清除病毒并逐步恢复。近年来,特异性单克隆抗体在汉坦病毒属病毒感染治疗应用中受到高度关注^[40],临床研究表明,输入人源 ANDV 免疫血浆可有效降低患者病死率^[3]。在叙利亚仓鼠模型中,使用靶向 Gn 和 Gc 的单克隆抗体可实现 100% 的保护^[41]。即使在感染中晚期,给予重组人源单克隆抗体 JL16 和 MIB22,也可完全或部分保护动物免受致死性感染^[42]。此外,一些研究者将抗 Gn 与抗 Gc 的多肽组合偶联至噬菌体,为开发新型治疗手段提供了新的方向。

表 2 抗安第斯病毒药物列表

Table 2 List of Drugs Against Andes Virus

治疗策略	主要靶点/机制	主要特点	参考文献
利巴韦林	抑制病毒复制	可减轻感染严重程度,疗效有限	[6]
支持性疗法	器官保护与对症治疗	依赖宿主免疫清除病毒	[11]
单克隆抗体	靶向 Gn/Gc	提供高度保护,可降低患者病死率	[41,42]

5 展望

ANDV 作为目前唯一具有人际间传播能力的汉坦病毒,其防治已引起全球广泛的关注。利用 Gn 与 Gc 构建重组蛋白,或开发基于 M 基因的 DNA 疫苗,是当前研究的一个热点。同时,单克隆抗体治疗的突破也为临床提供了重要补充。针对汉坦病毒家族成员的持续增加,人们对其编码蛋白与致病机制的研究越来越深入。尽管 ANDV 的基础研究已取得一些进展,但无论是疫苗研发、特异性药物筛选,还是感染机制的解析,仍面临诸多瓶颈。首先,现有动物模型如叙利亚仓鼠虽可模拟人类 HPS 表现,但尚不能完全复现 ANDV 感染的完整病理过程,限制了机理研究与药物评估的深度。其次,病毒与宿主相互作用机制,尤其是包膜糖蛋白与宿主受体的结合过程、细胞因子风暴的启动机制尚不清晰,直接阻碍了精确靶点的筛选与干预策略的制定。此外,ANDV 在人际传播机制方面的独特性,使其区别于其他汉坦病毒,这表明该病毒在复制和免疫逃逸方

面可能具有未知的特征。因此对 ANDV 的探究不能完全套用以往针对 HFRS 的研究框架,未来研究的重点方向还应包括开展系统的蛋白质功能研究,以及病毒感染全过程的多组学分析(如转录组、蛋白质组与代谢组的联合分析)。在防控策略方面,应加强跨国监测合作与病毒溯源分析,尤其是在北美与欧洲出现散发病例的背景下,推动建立更广泛的野生啮齿动物监测网络。同时,考虑到疫苗短期内难以大规模投入临床使用,应重视单克隆抗体、噬菌体疗法与广谱抗病毒药物的开发与储备,形成多线并举的应对策略。最后,科研工作应从疾病的临床需求出发,推动基础研究成果向转化应用转变,突破“科研成果停留在实验室”的困境。未来防控汉坦病毒特别是 ANDV 的感染,不仅需要前沿科技手段的介入,更需要跨学科合作与全球公共卫生体系的联动,共同构筑防控屏障。

作者贡献声明

贺安文:初稿写作、审查和编辑写作,景志忠、何小兵:监督指导、审查和编辑写作,翟军军:方案设计、项目管理、审查

和编辑写作,张艳:方案设计、获取资助、项目管理、审查和编辑写作。

作者利益冲突公开声明

作者声明没有任何可能会影响本文所报告工作的已知经济利益或个人关系。

参考文献:

- [1] Warner BM, Sloan A, Deschambault Y, et al. Differential pathogenesis between *Andes* virus strains CHI-7913 and Chile-9717869 in Syrian Hamsters [J]. J Virol, 2021, 95 (10) : e00108-21. DOI: 10.1128/JVI.00108-21.
- [2] Alonso DO, Kehl SD, Coelho RM, et al. Orthohantavirus diversity in Central-East Argentina: Insights from complete genomic sequencing on phylogenetics, Geographic patterns and transmission scenarios [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2024, 18 (10) : e0012465. DOI:10.1371/journal.pntd.0012465.
- [3] Chen RX, Gong HY, Wang X, et al. Zoonotic Hantaviridae with global public health significance [J]. Viruses, 2023, 15 (8) : 1705. DOI: 10.3390/v15081705.
- [4] Safronetz D, Zivcec M, Lacasse R, et al. Pathogenesis and host response in Syrian hamsters following intranasal infection with *Andes* virus [J]. PLoS Pathog, 2011, 7 (12) : e1002426. DOI:10.1371/journal.ppat.1002426.
- [5] 尚翠, 杨丽芬, 杜珊珊, 等. 2018—2019年云南省部分地区鼠类携带汉坦病毒基因型别分析[J]. 病毒学报, 2022, 38 (1) : 149-155. DOI: 10.13242/j.cnki.bingduxuebao.004076.
- [6] Vial PA, Ferrés M, Vial C, et al. Hantavirus in humans: a review of clinical aspects and management [J]. Lancet Infect Dis, 2023, 23(9) : e371-e382. DOI: 10.1016/S1473-3099(23)00128-7.
- [7] Wang Z, Mir MA. *Andes* virus nucleocapsid protein interrupts protein kinase R dimerization to counteract host interference in viral protein synthesis [J]. J Virol, 2015, 89 (3) : 1628-1639. DOI: 10.1128/JVI.02347-14.
- [8] Simons MJ, Gorbunova EE, Mackow ER. Unique interferon pathway regulation by the *Andes* Virus nucleocapsid protein is conferred by phosphorylation of serine 386 [J]. J Virol, 2019, 93 (10) : e00338-19. DOI:10.1128/JVI.00338-19.
- [9] Tischler ND, Fernández J, Müller I, et al. Complete sequence of the genome of the human isolate of *Andes* virus CHI-7913; comparative sequence and protein structure analysis [J]. Biol Res, 2003, 36 (2) : 201-210. DOI:10.4067/s0716-97602003000200010.
- [10] Vera-Otarola J, Solis L, Lowy F, et al. The *Andes* Orthohantavirus NSs protein antagonizes the type I interferon response by inhibiting MAVS signaling [J]. J Virol, 2020, 94 (13) : e00454-20. DOI: 10.1128/JVI.00454-20.
- [11] Kuzmin IV, Soto Acosta R, Pruitt L, et al. Comparison of uridine and N1-methylpseudouridine mRNA platforms in development of an *Andes* virus vaccine [J]. Nat Commun, 2024, 15: 6421. DOI: 10.1038/s41467-024-50774-3.
- [12] Beltrán-Ortiz CE, Starck-Mendez MF, Fernández Y, et al. Expression and purification of the surface proteins from *Andes* virus [J]. Protein Expr Purif, 2017, 139: 63-70. DOI:10.1016/j.pep.2015.09.013.
- [13] Mittler E, Serris A, Esterman ES, et al. Structural and mechanistic basis of neutralization by a pan-hantavirus protective antibody [J]. Sci Transl Med, 2023, 15 (700) : eadg1855. DOI: 10.1126/scitranslmed.adg1855.
- [14] Slough MM, Li R, Herbert AS, et al. Two point mutations in protocadherin-1 disrupt hantavirus recognition and afford protection against lethal infection [J]. Nat Commun, 2023, 14 (1) : 4454. DOI: 10.1038/s41467-023-40126-y.
- [15] Heinemann P, Schmidt-Chanasit J, Günther S. The N terminus of *Andes* virus L protein suppresses mRNA and protein expression in mammalian cells [J]. J Virol, 2013, 87 (12) : 6975-6985. DOI: 10.1128/JVI.00043-13.
- [16] Padula PJ, Sanchez AJ, Edelstein A, et al. Complete nucleotide sequence of the M RNA segment of *Andes* virus and analysis of the variability of the termini of the virus S, M and L RNA segments [J]. J Gen Virol, 2002, 83(Pt 9) : 2117-2122. DOI:10.1099/0022-1317-83-9-2117.
- [17] Bellomo CM, Alonso DO, Pérez-Sautu U, et al. *Andes* Virus genome mutations that are likely associated with animal model attenuation and human person-to-person transmission [J]. mSphere, 2023, 8(3) : e00018-23. DOI:10.1128/msphere.00018-23.
- [18] Jeyachandran AV, Irudayam JI, Dubey S, et al. Comparative analysis of molecular pathogenic mechanisms and antiviral development targeting old and new world hantaviruses [J]. bioRxiv, 2023. DOI: 10.1101/2023.08.04.552083. DOI: 10.1101/2023.08.04.552083.
- [19] Williams EP, Nandi A, Nam V, et al. Modeling the

- immune response for pathogenic and nonpathogenic orthohantavirus infections in human lung microvasculature endothelial cells[J]. *Viruses*, 2023, 15 (9): 1806. DOI:10.3390/v15091806.
- [20] Chiang CF, Albarrino CG, Lo MK, et al. Small interfering RNA inhibition of *Andes* virus replication[J]. *PLoS One*, 2014, 9 (6): e99764. DOI: 10.1371/journal.pone.0099764.
- [21] Martínez-Valdebenito C, Angulo J, Le Corre N, et al. A single-nucleotide polymorphism of $\alpha(V)\beta_3$ integrin is associated with the *Andes* Virus infection susceptibility [J]. *Viruses*, 2019, 11 (2): 169. DOI: 10.3390/v11020169.
- [22] Gorbunova EE, Mackow ER. Binding of the *Andes* Virus nucleocapsid protein to RhoGDI induces the release and activation of the permeability factor RhoA [J]. *J Virol*, 2021, 95 (17): e00396-21. DOI: 10.1128/JVI.00396-21.
- [23] Keown JR, Carrique L, Nilsson-Payant BE, et al. Structural characterization of the full-length Hantaan virus polymerase [J]. *PLoS Pathog*, 2024, 20 (12): e1012781. DOI:10.1371/journal.ppat.1012781.
- [24] Mustonen J, Henttonen H, Vaheri A. Hantavirus infections among military forces [J]. *Mil Med*, 2024, 189(3-4): 551-555. DOI:10.1093/milmed/usad261.
- [25] 王訔, 李博琦, 李永久, 等. 鼯鼠科动物携带汉坦病毒科病毒的研究进展[J]. *病毒学报*, 2021, 37(5): 1252-1259. DOI:10.13242/j.cnki.bingduxuebao.003954.
- [26] Martínez VP, Di Paola N, Alonso DO, et al. "Super-spreaders" and person-to-person transmission of *Andes* Virus in Argentina[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2230-2241. DOI:10.1056/NEJMoa2009040.
- [27] Ferrés M, Martínez-Valdebenito C, Angulo J, et al. Mother-to-child transmission of *Andes* Virus through breast milk, Chile(1)[J]. *Emerg Infect Dis*, 2020, 26 (8): 1885-1888. DOI:10.3201/eid2608.200204.
- [28] Bellomo C, Alonso D, Coelho R, et al. A newborn infected by *Andes* virus suggests novel routes of hantavirus transmission: a case report [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26 (1): 130-131. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.09.012.
- [29] Ferrés M, Martínez-Valdebenito C, Henríquez C, et al. Viral shedding and viraemia of *Andes* virus during acute hantavirus infection: a prospective study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2024, 24 (7): 775-782. DOI: 10.1016/S1473-3099(24)00142-7.
- [30] Züst R, Ackermann-Gäumann R, Liechti N, et al. Presence and persistence of *Andes* Virus RNA in human semen [J]. *Viruses*, 2023, 15 (11): 2266. DOI: 10.3390/v15112266.
- [31] Padula PJ, Edelstein A, Miguel SD, et al. Hantavirus pulmonary syndrome outbreak in Argentina: molecular evidence for person-to-person transmission of *Andes* virus [J]. *Virology*, 1998, 241 (2): 323-330. DOI: 10.1006/viro.1997.8976.
- [32] Riesle-Sbarbaro SA, Kirchoff N, Hansen-Kant K, et al. Human-to-human transmission of *Andes* Virus modeled in Syrian hamsters [J]. *Emerg Infect Dis*, 2023, 29 (10): 2159-2163. DOI: 10.3201/eid2910.230544.
- [33] Kofman A, Eggers P, Kjemtrup A, et al. Notes from the field: contact tracing investigation after first case of *Andes* Virus in the United States - Delaware, February 2018 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2018, 67 (41): 1162-1163. DOI:10.15585/mmwr.mm6741a7.
- [34] 姜泓, 王丽梅, 杜虹, 等. 汉坦病毒感染者血清病毒 RNA 的临床意义[J]. *病毒学报*, 2020, 36(2): 322-327. DOI:10.13242/j.cnki.bingduxuebao.003628.
- [35] Brocato RL, Wu H, Kwilas SA, et al. Preclinical evaluation of a fully human, quadrivalent-hantavirus polyclonal antibody derived from a non-human source [J]. *mBio*, 2024, 15(10): e01600-24. DOI:10.1128/mbio.01600-24.
- [36] Marceau J, Safronetz D, Martellaro C, et al. Bivalent VSV vectors mediate rapid and potent protection from *Andes* Virus challenge in hamsters [J]. *Viruses*, 2024, 16(2): 279. DOI:10.3390/v16020279.
- [37] Prescott J, DeBuysscher BL, Brown KS, et al. Long-term single-dose efficacy of a vesicular stomatitis virus-based *Andes* virus vaccine in Syrian hamsters [J]. *Viruses*, 2014, 6 (2): 516-523. DOI: 10.3390/v6020516.
- [38] Brocato RL, Wahl V, Hammerbeck CD, et al. Innate immune responses elicited by Sin Nombre virus or type I IFN agonists protect hamsters from lethal *Andes* virus infections [J]. *J Gen Virol*, 2018. DOI: 10.1099/jgv.0.001131. DOI:10.1099/jgv.0.001131.
- [39] Paulsen GC, Frenck R, Tomashek KM, et al. Safety and immunogenicity of an *Andes* Virus DNA vaccine by needle-free injection: a randomized, controlled phase 1 study [J]. *J Infect Dis*, 2024, 229 (1): 30-38. DOI: 10.1093/infdis/jiad235.
- [40] Avizienienė A, Kučinskaitė -Kodžė I, Petraitytė -Burneikienė R, et al. Characterization of a panel of cross-reactive hantavirus nucleocapsid protein-specific monoclonal antibodies[J]. *Viruses*, 2023, 15(2): 532.

DOI:10.3390/v15020532.

[41] Duehr J, McMahon M, Williamson B, et al. Neutralizing monoclonal antibodies against the gn and the gc of the *Andes* Virus glycoprotein spike complex protect from virus challenge in a preclinical *Hamster* Model [J]. *mBio*, 2020, 11 (2) : e00028-20. DOI:

10.1128/mBio.00028-20.

[42] Williamson BN, Prescott J, Garrido JL, et al. Therapeutic efficacy of human monoclonal antibodies against *Andes* Virus infection in Syrian hamsters [J]. *Emerg Infect Dis*, 2021, 27 (10) : 2707-2710. DOI: 10.3201/eid2710.210735.

Research Progress on Andes virus

HE Anwen^{1,2}, JING Zhizhong², HE Xiaobing², ZHAI Junjun^{1*}, ZHANG Yan^{1,2*}

(1. College of Advanced Agricultural Sciences, Yulin 719000, China; 2. State Key Laboratory for Animal Disease Control and Prevention/ Lanzhou Veterinary Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Lanzhou 730046, China)

Abstract: Andes virus (ANDV) is a highly pathogenic and human-to-human transmissible single-stranded negative-sense RNA virus. Human infection with ANDV can lead to Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS) with a high mortality. At present, there are no effective vaccines or specific antiviral drugs available for the prevention and treatment of ANDV, which makes ANDV infection an increasingly serious public health problem. This review introduces the latest research progress on the pathogenic biology, viral replication, epidemiology, clinical symptoms and pathological changes, prevention and treatment of ANDV, laying the foundation for further design of effective vaccines and development of therapeutic drugs.

Keywords: Andean virus (ANDV); Pathogenicity; Epidemiology; Prevention and treatment

Funding: Regional Science Foundation of National Natural Science Foundation of China (No. 32060810), title: Molecular mechanism of PGAM5 regulating cGAS-STING signal pathway against CPV infection; Regional Science Foundation of National Natural Science Foundation of China (No. 31960710), title: Screening and identification of main pathogens of lamb diarrhea in northern Shaanxi; Shaanxi Provincial Department of Science and Technology Central Guidance Local Science and Technology Development Fund Project (No. 2025ZY-XCZXJX-12), title: Integrated Demonstration of Efficient Production of White Cashmere Goat Mutton and Meat Quality Evaluation Technology in Northern Shaanxi; Shaanxi Provincial Innovation Capability Support Program Project (No. 2021PT-017), title: Comprehensive Inspection and Testing Platform for the Whole Industry Chain of White Cashmere Goats in Northern Shaanxi.

* Corresponding authors : ZHAI Junjun:zhaijunjun1980@163.com; ZHANG Yan:zhangyan1825@163.com

引用本文：贺安文, 景志忠, 何小兵, 等. 安第斯病毒研究进展[J]. 病毒学报, XXXX, XX(X): 1-8.

HE Anwen, JING Zhizhong, HE Xiaobing, et al. Research Progress on Andes virus[J]. *Chin J Virol*, XXXX, XX(X): 1-8.