

禽流感 H5N1 病毒感染 ICR 小鼠的病理变化

刘忠华¹, 李志东², 谭文雅¹, 黄 韧¹

(1.广东省实验动物监测所,广东 广州 510260; 2.广东医学院,广东 湛江 524023)

摘要:【目的】通过鼻腔将 H5N1 禽流感病毒接种 ICR 小鼠,观察其主要器官组织的病理变化。【方法】麻醉 ICR 小鼠后将 100 μ L H5N1 禽流感病毒原液用移液枪滴入接毒组小鼠鼻腔,接毒后 14 d 内每隔 24 h 取材一次,采用福尔马林固定,石蜡包埋、切片,HE 染色。【结果】禽流感 H5N1 病毒感染 ICR 小鼠后表现出明显的病理改变。ICR 小鼠的肺部病变最严重,表现为间质性肺炎,肺间质充血、水肿和淋巴细胞浸润,血管周围淋巴细胞浸润,毛细血管扩张,上皮细胞变性、坏死、脱落,并有充血和单核细胞浸润,肺泡壁明显增宽,血管充血,有的肺泡溶合,呈气肿状。肝、肾、脑等其它脏器也出现病变。【结论】禽流感 ICR 小鼠模型能复制出人类禽流感疾病的许多病理特征,禽流感 H5N1 病毒感染 ICR 小鼠的肺病理类似于人禽流感严重病例的肺病理。

关键词: 禽流感 H5N1 病毒; ICR 小鼠; 病理变化

中图分类号: Q78

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2008)03-0298-05

Pathological Change for ICR Mice Infected with Avian Influenza H5N1 Viruses

LIU Zhong-hua¹, LI Zhi-dong², TAN Wen-ya¹, HUANG Ren¹

(1.Guangdong Laboratory Animals Monitoring Institute, Guangzhou 510260, China;

2.Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023, China)

Abstract: 【Objective】 The pathologic changes were observed after ICR (Institute of cancer Research) mice were infected with avian influenza A (H5N1) viruses through the nasal cavity. 【Methods】 Anesthetized ICR mice were inoculated intranasally with avian influenza virus isolates at a biosafety laboratory. Throughout the 14-day experiment tissue samples from lungs, livers, kidneys etc. were processed for histopathology. 【Result】 The ICR mice exhibited severe pathologic changes, multiple systemic organs hurt, including the brain. The lung tissues showed interstitial pneumonia, dropsy, configuration breakage, broadened alveolar septa, epithelial desquamation and putrescence, capillary vessel dilatation and congestion, and interstitial lymphocyte infiltration. 【Conclusion】 The pathology of the lungs of infected ICR mice was similar to that of severe cases of avian influenza in humans.

Key words: avian influenza A (H5N1) viruses; ICR mouse; pathology

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2008, 29(3): 298-302]

在 1997 年香港发生 H5N1 禽流感致人死亡后,2004 年东南亚又爆发 H5N1 禽流感致人死亡。禽流感 H5N1 病毒感染人类后,病人主要的临床表现为发热和严重的呼吸道症状,其中严重病例的并发症还包括急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)、白细胞减少征、淋巴细胞减少征、病毒血症和多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[1,2]。病例中胃肠道症状,血液

紊乱,肝肾功能障碍异常显著,H5N1 病毒比 H1N1 和 H3N2 A 型流感病毒有更广泛的组织趋向性^[2]。本病死亡率较高,死亡病例的病理变化以间质性肺炎为主。禽流感 H5N1 病毒对人类以外的其它哺乳动物将造成怎样的组织病理变化呢?在国外,Dybing 等^[3]在研究 H5N1 禽流感病毒对 BALB/C 小鼠的致病性时简单报道了 H5N1 禽流感病毒引起 BALB/C 小鼠肺脏的病理变化,在国内,李文德^[4]在本实验室进行了 H5N1 感染恒河

收稿日期: 2008-01-03

基金项目: 广东省农业攻关项目(2004B20201028); 广东省农业攻关项目(2005B20201019)

作者简介: 刘忠华(1970-),男,副研究员,研究方向: 实验动物学, E-mail: liuzh1128@yahoo.com.cn; 黄韧,通讯作者,研究员

2.2 ICR 小鼠的肺指数变化

将各组数据经单因素方差分析,总 F 值为 268.217, $P = 0.000$, 有统计学意义。第 3 组未死亡小鼠肺指数与第 2 组的小鼠肺指数相比 $P < 0.001$, 第 3 组死亡小鼠的肺指数与第 2 组的小鼠肺指数相比 $P < 0.01$, 均有统计学意义 $P < 0.01$ 。而第 1 组小鼠肺指数与第 2 组小鼠肺指数相比 $P > 0.05$, 说明 H5N1 禽流感病毒感染可使小鼠的肺指数增大(表 1)。

2.3 显微组织病理变化

2.3.1 肺组织的病理变化 镜下可见间质性肺炎的表现和结构破坏,肺间质充血、水肿和淋巴细胞浸润,血管周围淋巴细胞浸润,毛细血管扩张(图 2 A、B、C); 终末细支气管上皮细胞变性、坏死、脱落,并有充血和单核细胞浸润(图 2D、E、F); 呼吸

表 1 各组小鼠肺指数的比较

Table 1 Comparison of the lung indexes about varied

mice groups		($\bar{x} \pm s$)
Group(mice)	n(unit)	Lung indexes
Group 1	20	0.65 \pm 0.09
Group 2	20	0.63 \pm 0.06
Group 3(no dead mice)	24	1.63 \pm 0.58 ¹⁾
Group 3(dead mice)	36	2.97 \pm 0.40 ²⁾

1) $P < 0.01$, compared between group 2 and group 3(no dead mice); 2) $P < 0.01$, compared between group 2 and group 3(dead mice)

性细支气管内有出血和炎性渗出物,管壁不完整,溶解、脱落(图 2G); 肺泡中有出血和单核细胞浸润,偶可见肾型细胞,肺泡壁明显增宽,血管充血,有的肺泡溶合,呈气肿状(图 2H)。

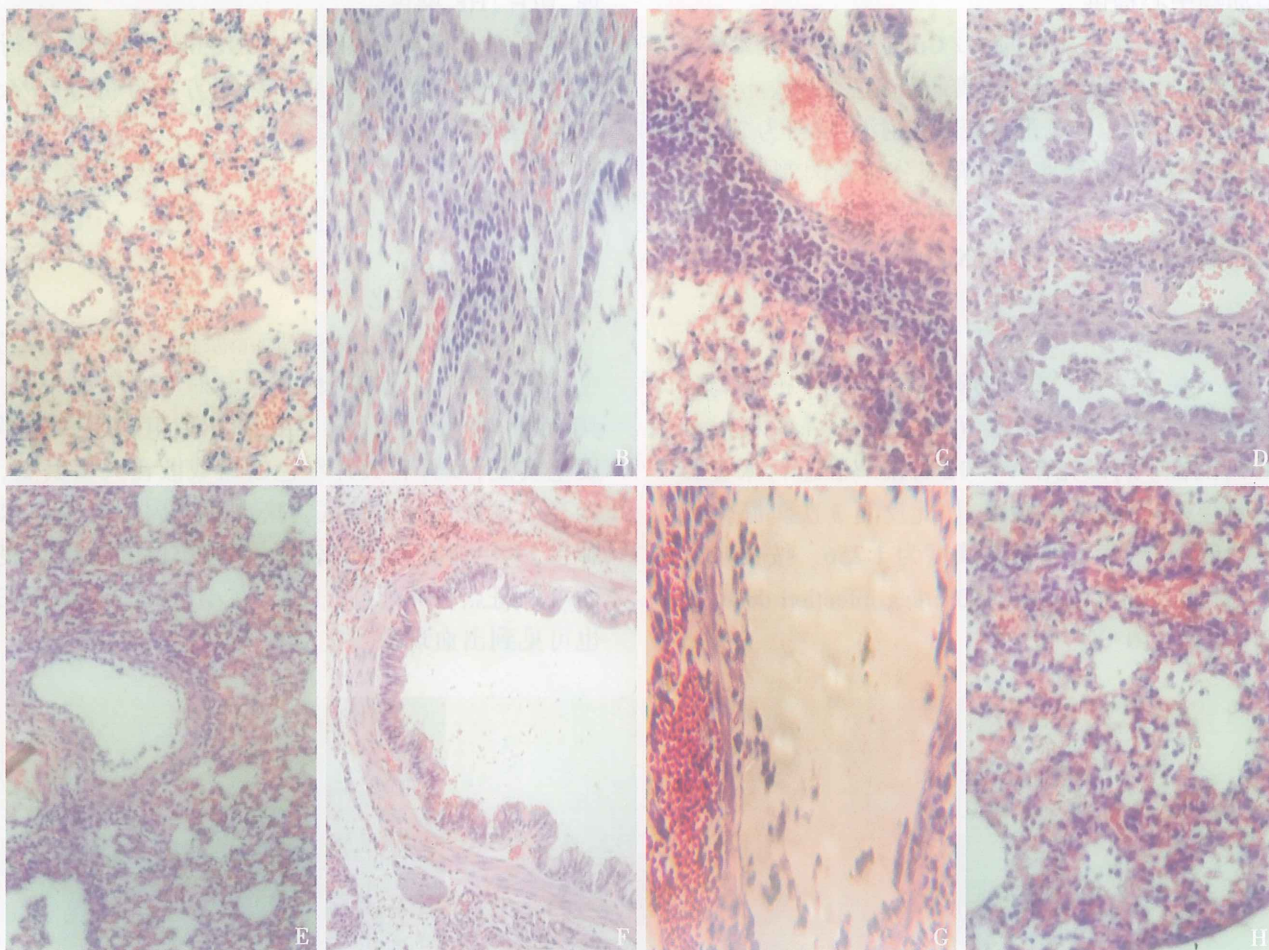


图 2 肺组织的病理变化

Fig.2 The pathological change of the mouse lung infected

A: the congestion and edema in pulmonary interstitium; B: lymphocytic infiltration in pulmonary interstitium; C: lymphocytic infiltration around pulmonary blood vessel; D: the degeneration and exfoliation of the epithelial cells in lobular bronchiole; E: the exfoliation of the all epithelial cell in lobular bronchiole; F: congestion in lobular bronchiole; G: cytolysis and exfoliation of epithelial cells in respiratory bronchiole; H: alveolar hemorrhage, monocytes infiltration and alveolar fusion in alveolus; HE, $\times 40$

2.3.2 肾脏病理变化 镜下可见,肾间质充血、水肿(图 3A);肾小管水肿,上皮细胞脱落,部分肾小管细胞核固缩(图 3B、C);肾小球内充血,其囊腔变大(图 3D)。

2.3.3 肝脏病理变化 镜下可见,肝窦内充血和肝细胞颗粒变性(图 4A);部分小鼠的肝细胞大面积溶解、坏死(图 4B、C);血管周围淋巴细胞浸润(图 4D)。

2.3.4 脑的病理变化 剖解观察未见明显出血、水肿。镜下观察:接毒组可见大脑皮质淤血、散在出血、胞质浓染、神经元轮廓模糊、发生空泡状变性、坏死、尼氏体缺失、脑实质变性坏死、炎性细胞

浸润、血管淤血,脑白质部分神经纤维变性、灶性坏死、结构不清,炎性细胞浸润(图 5A、B)。

2.3.5 脾的病理变化 解剖未见明显变化。镜下观察:尿囊液组未见病理改变,接毒组也未见明显出血、水肿、坏死等病理变化,只在死亡小鼠红髓中观察到大量红细胞群集。

2.3.6 胸腺病理变化 剖解及镜下均未见明显病变。

2.3.7 心脏病理变化 剖解未见明显变化。镜下观察:心室壁心肌之间有轻度出血、轻度水肿现象,未见心肌细胞的坏死、变性、融解。也未见淋巴细胞浸润。

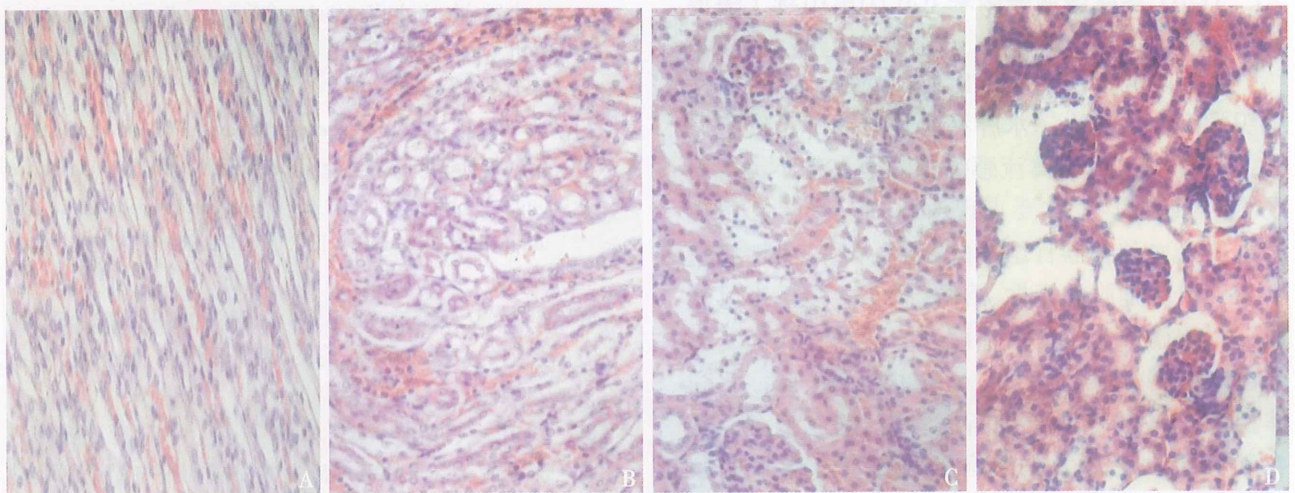


图3 肾脏病理变化

Fig.3 The pathological change of the mouse kidney infected

A: congestion and edema in renal interstitium; B: edema in uriniferous tubules; C: cell karyopyknosis in uriniferous tubules; D: congestion and extension of malpighian capsule in renal glomeruli ; HE, ×40

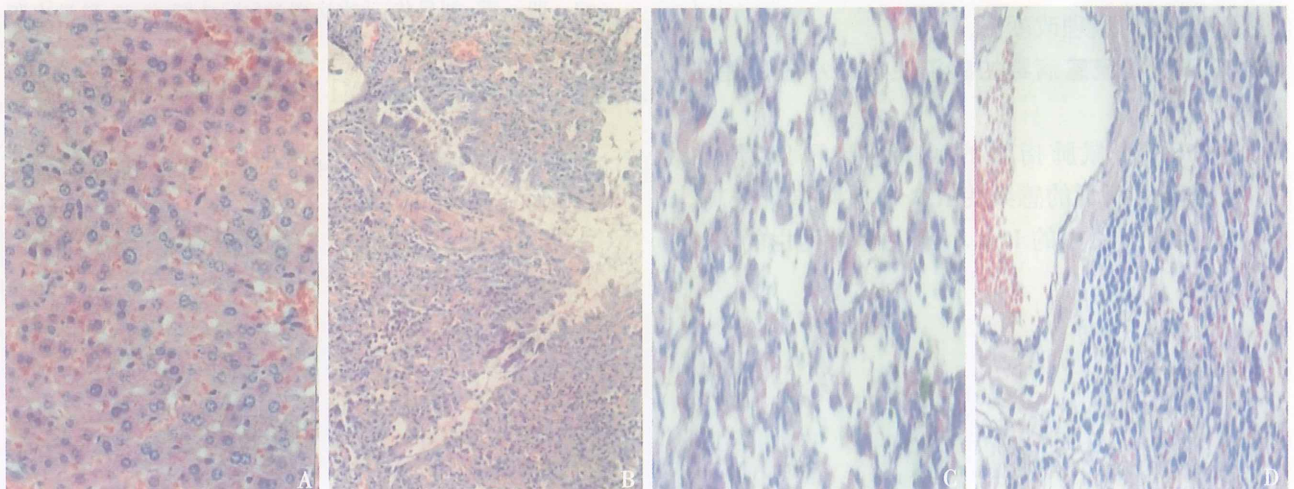


图4 肝脏病理变化

Fig.4 The pathological change of the mouse hepar infected

A: hepatic sinus congestion and hepatocyte granular degeneration in hepar; HE, × 40 B: hepatocyte necrosis in hepatocyte; HE × 20 C: hepatocytolysis and necrosis in hepatocyte; HE, × 40 D: lymphocyte infiltration around hepar blood vessel; HE, ×40

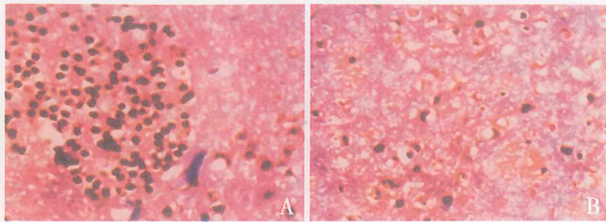


图 5 脑的病理变化

Fig.5 The pathological change of the mouse brain infected

A: lymphocyte infiltrate in brain white matter; B: fibronolysis and focal necrosis in brain white matter; HE, $\times 40$

3 讨论

3.1 H5N1 禽流感病毒感染 ICR 小鼠出现了类似人禽流感的病变

禽流感病毒主要导致出血性病变,其特征性组织学病变为充血、水肿和血管周围淋巴细胞浸润^[8]。我们用 H5N1 禽流感病毒感染 ICR 小鼠也出现了类似的病变,主要表现为肺、肝、肾等实质性器官的出血和各器官组织的充血、水肿、炎性细胞浸润和组织细胞的变性、溶解、脱落。而且小鼠器官组织的病理变化是一个渐进的过程,其病变最严重的时期(接毒后第 3~6 d)也正是小鼠症状和体征最严重的时期和死亡高峰期。这也符合以出血和坏死性变化为主的病毒性肺炎急性早期改变。另外,光镜观察也发现,H5N1 禽流感病毒感染的 ICR 小鼠肺部的损害是最严重的,这可能与肺部病毒的复制程度高有关。H5N1 禽流感病毒感染 ICR 小鼠的肺部出现了类似于人临床上间质性肺炎相应组织的病理改变^[9]。

3.2 H5N1 禽流感病毒的感染使 ICR 小鼠肺指数升高

从 ICR 小鼠肺指数的实验结果可以看出,H5N1 禽流感病毒的感染使 ICR 小鼠肺指数升高,不论是接毒组死亡的 ICR 小鼠还是未死亡的 ICR

小鼠,其肺指数均大于尿囊液对照组 ICR 小鼠的肺指数,有统计学意义($P < 0.01$)。这也提示 H5N1 禽流感病毒引起了 ICR 小鼠肺部病变。而尿囊液组 ICR 小鼠的肺指数与生理盐水组相比,无统计学意义($P > 0.05$)。相关文献中未见有肺指数变化的报道。

参考文献:

- [1] Centers for Disease Control and Prevention. Update: isolation of avian influenza A (H5N1) viruses from humans-HongKong, 1997-1998 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1998, 46(52-53): 1245-1247.
- [2] Yuen KY, Chan PKS, Peiris M, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus [J]. Lancet, 1998, 351(9101): 467-471.
- [3] Dybign JK, Schultz-Cherrys, Swayne DE, et al. Distinct patho-genesis of Hong Kong-origin H5N1 viruses in mice compared to that of other highly pathogenic H5 avian influenza viruses [J]. J Virol, 2000, 74(3): 1443-1450.
- [4] 李文德, 赵维波, 闵凡贵, 等. 感染 H5N1 病毒恒河猴大脑的病理学观察 [J]. 解剖学研究, 2005, 27(4): 282-286.
- [5] 李志东, 刘忠华, 陈美才, 等. 小鼠、大鼠、豚鼠和沙鼠对禽流感病毒致病敏感性的比较初报 [J]. 中国实验动物学报, 2004, 12(4): 212-214.
- [6] 温景芸, 张扣兴, 廖明, 等. H5N1 亚型禽流感病毒对小鼠致病性的研究 [J]. 热带医学杂志, 2006, 6(1): 5-7.
- [7] 殷震, 刘景华. 动物病毒学 [M]. 2 版. 北京: 科学出版社, 1997: 330.
- [8] 甘孟侯. 禽流感 [M]. 北京: 北京农业大学出版社, 1995: 28.
- [9] 武忠弼. 病理学 [M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 240s.

(编辑 孙慧兰)