

DOI: 10.13376/j.cblls/2017158

文章编号: 1004-0374(2017)11-1192-05

Torque Teno Virus流行与多样性研究进展

李永鑫*, 白旭华

(新疆生产建设兵团卫生局兵团中心血站, 乌鲁木齐 830002)

摘要: Torque Teno Virus (TTV) 是环状、无囊膜的人类 DNA 病毒, 是首个感染人类的单链 DNA 病毒。TTV 具有高流行率、全球分布、基因组异质性以及宿主泛嗜性等典型特点, 但是其复制机制、基因组异质性的原因、感染机理和致病机制目前尚不清楚。现从 TTV 病毒流行情况, 包括传播途径和流行率、病毒基因组的复制及异质性等方面展开综述。

关键词: Torque Teno Virus; 传播途径; 流行率; 基因组异质性

中图分类号: R373 **文献标志码:** A

Research progress of Torque Teno Virus epidemic and diversity

LI Yong-Xin*, BAI Xu-Hua

(Blood Center, The Health Bureau of Xinjiang Production and Construction Corps, Urmuchi 830002, China)

Abstract: Torque Teno Virus (TTV) is the nonenveloped virus with a circular DNA genome. TTV is the first single stranded circular DNA virus that infects humans. TTV is characterized by an extremely high prevalence, relatively uniform distribution worldwide and a high level of genomic heterogeneity, as well as an apparent pan-tropism at the host level. Neither the mechanism of the virus replication nor the cause of genomic heterogeneity and the mechanism of infection and the pathogenesis of the disease have been fully understood. In this paper, we reviewed the epidemic situation of TTV, including the transmission route and the prevalence rate, the replication and heterogeneity of the viral genome

Key words: Torque Teno Virus; route of transmission; prevalence; genomic heterogeneity

Torque Teno Virus (TTV) 是一种无囊膜环状单负链 DNA 病毒, 基因组全长 3.2~3.8 kb。2011 年, 由国际病毒分类委员会 (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV) 将 TTV 归类为指环病毒科 (Anelloviridae family) 甲型细环病毒属 (*Alphatorquevirus* genus)^[1]。其病毒基因组由编码区和非编码区组成, 编码区包含两个开放阅读框 (open-reading frames, ORF), 其中 ORF1 编码 770 个氨基酸 (TA278), ORF2 编码 202 个氨基酸 (TA278), ORF 区具有序列高度多样性的特点^[2]; 非编码区 (untranslated region, UTR) 为高度保守序列, 并与病毒的复制及基因表达密切相关。TTV 的传播途径也呈现多样性, 除了最早发现其可经血传播之外, 还存在粪口、饮用水、母婴和性传播等途径, 这种多样化的传播途径或许是造成 TTV 在世界范围能广泛传播并保持

较高流行率的一个重要因素。

1 TTV的发现及传播途径

1997 年, 研究人员在一名因输血而患有非甲-庚型肝炎的患者血清中发现了 TTV, 并将其命名为输血传播病毒 (transfusion transmitted virus)。随着研究的不断深入, 人们逐渐发现 TTV 不仅存在于输注过血液或血液制品的患者体内, 也存在于静脉注射人群, 甚至健康人群中^[3]。TTV 在不同国家的献血者人群中的流行率也不同, 其在英国、美国、日本、巴西和印度的献血者人群中的流行率分别是 1.9%^[4]、9.1%~12.8%^[5]、12%^[6]、69%^[7] 和 72%^[8]。而

收稿日期: 2017-04-10; 修回日期: 2017-05-04

*通信作者: E-mail: lyx_xju@sina.com

本单位前期的研究发现, 新疆献血者人群中 TTV 的感染率高达 97.5%^[9], 然而, 正常人群中的大多数并没有输注过血液和血液制品, 因此, TTV 或许存在其他的多种传播途径。

人类唾液^[10]和呼吸道黏液^[11]中也能检测到 TTV, 且唾液中 TTV 病毒滴度甚至高于血浆, 表明 TTV 可能存在呼吸道传播和唾液传播这类高效的传播途径。而在 TTV 阳性者的粪便中也发现了 TTV 病毒^[12], 由此推测 TTV 的传播途径是经粪口传播, 而子代病毒可以通过胆汁的分泌, 并最终通过粪便排出体外^[12]。与粪口传播密切相关的是通过水传播, TTV 在许多水生生态系统也被检测到^[13], 说明通过饮用水传播是 TTV 的潜在传播途径之一, 这也表明 TTV 可作为水源是否被污染的检测标志物。

在宫颈上皮和精液中也能检测到 TTV 病毒的 DNA, 由此推测性传播是 TTV 病毒在成年人中的另一传播途径^[14]。但有研究者认为 TTV 通过性传播只是很少的一部分, 因为在新生儿的脐带血和羊水中就能检测到各种基因型的 TTV 病毒 DNA, 说明人在生命早期就已经感染了 TTV^[15], 提示新生儿的 TTV 感染可能是通过母婴传播。而有一些研究者则认为健康的新生儿会在出生后的几个月中通过接触环境中^[16]和母乳中^[17]的病毒而被感染。通过比较孩子与母亲体内 TTV 病毒的基因组序列结果发现, 其序列既存在相似性也存在一定的差异性, 而 TTV 的流行率会伴随人群年龄的增长而增加^[18], 表明孩子被 TTV 感染的途径不仅是母婴传播, 还可能与生活环境有关^[15,19]。

2 流行率

虽然 TTV 是在肝炎患者体内发现的, 但近几年在健康人群中的研究表明, TTV 在健康人群中的流行率可高达 90% 以上^[20-21], 这些数据明显高于早期的研究结果^[22-24], 而造成这种现象的原因很大程度上是由于不同研究中所检测病毒基因组中的靶序列不同造成的。

目前有两种不同的方法用来检测 TTV 的流行率, 在 TTV 发现早期检测其流行率的引物主要靶向病毒 ORF1 区 (N22), 此方法只能检出 TTV 第 I 基因群的各基因型, 早期我国针对 TTV 研究都在使用这种方法^[25]。然而, 病毒 UTR 区与 ORF1 区相比较更加保守, 靶向 UTR 的引物能检测所有已知的 TTV 病毒基因型^[26], 因而后者能得到更高的

病毒感染率, 这种结果在我们的研究中也得到了印证, 采用两种方法所得到的流行率数据分别为 69.5% 和 97.5%^[9]。

TTV 的流行率还会伴随人群年龄而发生变化^[15-18]。在新生儿及不同年龄段的孩子中, TTV 的阳性率会随着出生时间显著增加^[16]; 而在 18~24 岁之后的人群中, 病毒的阳性率呈逐渐降低的趋势^[27-28]。而本单位的研究中也发现献血者人群 (18~55 岁) 阳性率随年龄增加呈逐渐下降的趋势^[9]。TTV 的地理分布也呈现不均一性, 在一些相对封闭的种族中发现了一些特定的病毒亚型^[29]。目前的数据结果表明, 无论检测 TTV 所采用的引物是靶向 UTR 还是 ORF1 区, 人群中的绝大多数已经被 TTV 感染了, 并且是被多个病毒亚型共同感染^[21]。

3 病毒的复制

TTV 病毒没有特定的细胞专一性, 但具有典型的宿主泛嗜性, 其可在多种器官或组织中复制^[30]。反复输血的地中海贫血患者、长期血液透析患者、凝血因子治疗的血友病患者及静脉吸毒者人群中的 TTV 流行率更高^[31], 表明 TTV 的感染与宿主免疫水平存在一定的相关性, 因此, TTV 病毒滴度可以反映宿主的免疫水平。

2015 年, Focosi 等^[32]研究发现, TTV 在经免疫抑制剂治疗的器官移植患者体内的 T 淋巴细胞中病毒滴度明显增高, 这一方面表明 TTV 的复制增殖是在 T 淋巴细胞内完成的; 另一方面说明宿主免疫水平对 TTV 的复制起着关键作用。而造血干细胞移植^[33]、肝移植^[34-35]、肝硬化^[34]以及肺移植^[36-37]患者体内因免疫抑制而导致 TTV 病毒滴度显著升高则进一步表明, TTV 的复制水平是受宿主免疫系统严格控制的。

TTV 病毒复制的机制目前尚不明确, 根据其基因组 ORF1 区序列所表达的蛋白包含有 Rep 蛋白基序, 同时参照其他单链 DNA 病毒的复制机制, 推测 TTV 病毒基因组的复制采用滚环复制的模式^[38]。

4 基因组异质性

TTV 病毒各分离株表现出较高水平的基因异质性, 这种异质性在其基因组内部又呈现一定的不均一性。病毒基因组 UTR 区序列为高度保守区, 甚至其中有多片断在各基因型之间保持着 90% 以上的一致性^[39], 而编码区序列则呈现高度的多样性, 尤其是 ORF1 区, 不同基因型间该区域所编码

的氨基酸序列差异高达 70%^[39-40]。

目前发现了至少 39 个不同基因型, 根据病毒基因组 ORF1 区变异水平 (大于 50%) 归为 5 个基因群^[41], 而各基因群内的病毒序列差异高达 30%^[42]。尽管导致 TTV 病毒基因组高变异性的机理至今尚不明确, Shackelton 等^[43] 推测作为单链 DNA 病毒的 TTV 可能是利用这种高突变率使自身能表达更多的蛋白以保障病毒 DNA 的复制, 以此来逃避宿主的免疫监视。Borkosky 等^[44] 研究表明, EB 病毒、疱疹病毒可作为 TTV 感染的助病毒。由此推测, 只有少部分的 TTV 分离株拥有与感染宿主相关的基因, 只有在多个分离株共同存在的情况下才能实现对宿主的感染^[45]。

通过分析同类病毒的特性和近期的一些研究结果可以得到一些启示。首先, 在家畜中也发现了 TTV, 并且进化分析结果表明其与人类中所发现的 TTV 病毒具有很高的相似性^[46], 这种跨物种传播迫使 TTV 病毒只有通过不断改变自身基因序列才能适应不同的宿主。其次, TTV 病毒的感染往往是多个分离株共同感染^[25,47], 这增加了病毒各基因型之间发生重组的概率, 这种通过重组的方式使基因组呈现异质性的现象在其他单链 DNA 病毒中较为常见^[48-49]。再者, TTV 病毒长期的慢性感染给了宿主免疫系统足够的时间, 不断地迫使病毒不断通过变异来逃避宿主的免疫监视并持续感染^[29]。

虽然 TTV 基因组异质性的机理尚不明确, 但 TTV 的这种基因组异质性是与其宿主在数百万年来共同进化的结果^[50]。

5 讨论

作为新发现的、可在人类中传播的指环病毒科的一员, TTV 具有基因组异质性、传播途径复杂和流行率高等典型的特点, 研究这些特征最大的障碍就是缺乏病毒体外培养的稳定细胞系和动物模型以及 TTV 与特定疾病的相关性。虽然 TTV 已经在人肺癌 A549 细胞系中成功进行了培养^[51], 但目前仍没有 TTV 的体外培养体系, 而 TTV 又是无处不在的, 如何来建立体外培养体系又避免 TTV 的污染将是个巨大的挑战。

目前 TTV 检测的技术已经较为成熟, 但随着技术与方法的进步, 有关 TTV 的流行率、新亚型等不断有新的发现^[21]。虽然根据病毒基因组高变区 (ORF1) 的序列差异对目前已知的 TTV 病毒基因型进行了划分, 但是病毒全序列的分析数据仍显不足,

因此, 根据病毒全基因组的序列差异来划分各基因型就显得尤为必要。

目前就 TTV 病毒与宿主免疫系统之间的关系, 使 TTV 可以用来监测免疫抑制患者体内免疫系统的恢复水平^[52]。同样, 根据 TTV 在非生物源样品的广泛分布, 以及与肠道病毒在基因结构的相似性, TTV 也可作为样品是否被肠道病毒感染的检测标志物^[53]。作为可在人群中广泛传播而可能不具有致病性的病毒, TTV 在基因治疗病毒载体方面也具有一定的潜力。TTV 与宿主数百万年的进化是同步的, TTV 在宿主进化过程中起到什么作用, TTV 的感染对宿主来说是有害还是有益, 如果没有 TTV 的感染是否会导致宿主免疫系统的异常等, 这些问题也需要进一步研究和思考。

[参 考 文 献]

- [1] Biagini P. Classification of TTV and related viruses (Anelloviruses). *Curr Top Microbiol Immunol*, 2009, 331: 21-33
- [2] Hino S. TTV, a new human virus with single stranded circular DNA genome. *Rev Med Virol*, 2002, 12: 151-8
- [3] Massau A, Martins C, Nachtigal GC, et al. The high prevalence of Torque teno virus DNA in blood donors and haemodialysis patients in southern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2012, 107: 684-6
- [4] Simmonds P, Davidson F, Lycett C, et al. Detection of a novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products. *Lancet*, 1998, 352: 191-5
- [5] Chikasue K, Kimura M, Ikeda K, et al. Detection of Torque teno virus DNA in exhaled breath by polymerase chain reaction. *Acta Med Okayama*, 2012, 66: 387-97
- [6] Al-Moslih MI, Perkins H, Hu YW. Genetic relationship of Torque Teno virus (TTV) between humans and camels in United Arab Emirates (UAE). *J Med Virol*, 2007, 79: 188-91
- [7] Mazzola JC, Saito PK, Yamakawa RH, et al. Prevalence of Torque teno virus in healthy donors of Paraná State, southern Brazil. *Rev Bras Hemoter*, 2015, 37: 336-340
- [8] Magu SK, Kalghatgi AT, Bhagat MR. Incidence and clinical implication of TT virus in patients with hepatitis and its frequency in blood donors in India. *Med J Armed Forces India*, 2015, 71: 340-4
- [9] 李永鑫, 白旭华, 张金萍. 乌鲁木齐健康献血者人群中 TTV 流行情况. *中国输血杂志*, 2016, 29: 1170-3
- [10] Hettmann A, Demcsák A, Bach A, et al. Detection and phylogenetic analysis of Torque Teno Virus in salivary and tumor biopsy samples from head and neck carcinoma patients. *Intervirology*, 2016, 59: 123-9
- [11] Prasetyo AA, Desyardi MN, Tanamas J, et al. Respiratory viruses and Torque Teno Virus in adults with acute respiratory infections. *Intervirology*, 2015, 58: 57-68
- [12] Okamoto H, Akahane Y, Ukita M, et al. Fecal excretion of

- a nonenveloped DNA virus (TTV) associated with posttransfusion non-A-G hepatitis. *J Med Virol*, 1998, 56: 128-32
- [13] Charest AJ, Plummer JD, Long SC, et al. Global occurrence of Torque teno virus in water systems. *J Water Health*, 2015, 13: 777-89
- [14] Inami T, Konomi N, Arakawa Y, et al. High prevalence of TT virus DNA in human saliva and semen. *J Clin Microbiol*, 2000, 38: 2407-8
- [15] Bagaglio S, Sitia G, Prati D, et al. Mother-to-child transmission of TT virus: sequence analysis of non-coding region of TT virus in infected mother-infant pairs. *Arch Virol*, 2002, 147: 803-12
- [16] Ninomiya M, Takahashi M, Nishizawa T, et al. Development of PCR assays with nested primers specific for differential detection of three human anelloviruses and early acquisition of dual or triple infection during infancy. *J Clin Microbiol*, 2008, 46: 507-14
- [17] Haloschan M, Bettesch R, Görzer I, et al. TTV DNA plasma load and its association with age, gender, and HCMV IgG serostatus in healthy adults. *Age: Dordr*, 2014, 36: 9716
- [18] Saback FL, Gomes SA, de Paula VS, et al. Age-specific prevalence and transmission of TT virus. *J Med Virol*, 1999, 59: 318-22
- [19] Ohto H, Ujiie N, Takeuchi C, et al. TT virus infection during childhood. *Transfusion*, 2002, 42: 892-8
- [20] Peng J, Fang YY, Zhao XS, et al. New prevalence estimate of Torque teno virus (TTV) infection in healthy population and patients with chronic viral hepatitis in Jiujiang, China. *Virol Sin*, 2015, 30: 218-20
- [21] Hsiao KL, Wang LY, Lin CL, et al. New phylogenetic groups of Torque teno virus identified in eastern Taiwan indigenes. *PLoS One*, 2016, 11: e0149901
- [22] Ball JK, Curran R, Berridge S, et al. TT virus sequence heterogeneity *in vivo*: evidence for co-infection with multiple genetic types. *J Gen Virol*, 1999, 80: 1759-68
- [23] Alavi S, Sharifi Z, Valeshabad AK, et al. Clinical outcomes of Torque teno virus-infected thalassemic patients with and without hepatitis C virus infection. *Korean J Hematol*, 2011, 46: 123-7
- [24] Ataei B, Emami Naeini A, Khorvash F, et al. Prevalence of transfusion transmitted virus infection in hemodialysis patients and injection drug users compared to healthy blood donors in Isfahan, Iran. *Gastroenterol Res Pract*, 2012, 2012: 671927
- [25] 肖红, 张建树, 梁蔚芳. 我国肝病病人和健康人群中TTV基因型分析. *第一军医大学学报*, 2000, 20: 357-60
- [26] Peng YH, Nishizawa T, Takahashi M, et al. Analysis of the entire genomes of thirteen TT virus variants classifiable into the fourth and fifth genetic groups, isolated from viremic infants. *Arch Virol*, 2002, 147: 21-41
- [27] Mazzola JC, Saito PK, Yamakawa RH, et al. Prevalence of Torque teno virus in healthy donors of Paraná State, southern Brazil. *Rev Bras Hematol*, 2015, 37: 336-40
- [28] AbuOdeh R, Al-Mawlawi N, Al-Qahtani AA, et al. Detection and genotyping of Torque teno virus (TTV) in healthy blood donors and patients infected with HBV or HCV in Qatar. *J Med Virol*, 2015, 87: 1184-91
- [29] Prescott LE, MacDonald DM, Davidson F, et al. Sequence diversity of TT virus in geographically dispersed human populations. *J Gen Virol*, 1999, 80: 1751-5
- [30] Maggi F, Fornai C, Zaccaro L, et al. TT virus (TTV) loads associated with different peripheral blood cell types and evidence for TTV replication in activated mononuclear cells. *J Med Virol*, 2001, 64: 190-4
- [31] Touinssi M, Gallian P, Biagini P et al. TT virus infection: prevalence of elevated viraemia and arguments for the immune control of viral load. *J Clin Virol*, 2001, 21: 135-41
- [32] Focosi D, Macera L, Boggi U, et al. Short-term kinetics of Torque teno virus viraemia after induction immunosuppression confirm T lymphocytes as the main replication-competent cells. *J Gen Virol*, 2015, 96: 115-7
- [33] Masouridi-Levrat S, Pradier A, Simonetta F, et al. Torque teno virus in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies. *Bone Marrow Transpl*, 2016, 51: 440-2
- [34] Kazemi MJ, Yaghobi R, Saadi MI, et al. Association between TT Virus infection and cirrhosis in liver transplant patients. *Hepat Mon*, 2015, 15: e28370
- [35] Béland K, Dore-Nguyen M, Gagné MJ, et al. Torque teno virus load as a biomarker of Immunosuppression? New hopes and insights. *J Infect Dis*, 2014, 210: 668-70
- [36] Görzer I, Jaksch P, Kundi M, et al. Pre-transplant plasma Torque teno virus load and increase dynamics after lung transplantation. *PLoS One*, 2015, 10: e0122975
- [37] Gorzer I, Jaksch P, Strassl R, et al. Association between plasma Torque teno virus level and chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2017, 36: 366-8
- [38] Mushahwar IK, Erker JC, Muerhoff AS, et al. Molecular and biophysical characterization of TT virus: evidence for a new virus family infecting humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96: 3177-82
- [39] Erker JC, Leary TP, Desai SM, et al. Analyses of TT virus full-length genomic sequences. *J Gen Virol*, 1999, 80: 1743-50
- [40] Nishizawa, T, Okamoto H, Tsuda F, et al. Quasispecies of TT virus (TTV) with sequence divergence in hypervariable regions of the capsid protein in chronic TTV infection. *J Virol*, 1999, 73: 9604-8
- [41] Gallian P, Biagini P, Zhong S, et al. TT virus: a study of molecular epidemiology and transmission of genotypes 1, 2 and 3. *J Clin Virol*, 2000, 17: 43-9
- [42] Heller F, Zchoval R, Koelzer A, et al. Isolate KAV: a new genotype of the TT-virus family. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 289: 937-41
- [43] Shackelton LA, Parrish CR, Holmes EC. Evolutionary basis of codon usage and nucleotide composition bias in vertebrate DNA viruses. *J Mol Evol*, 2006, 62: 551-63
- [44] Borkosky SS, Whitley C, Kopp-Schneider A, et al. Epstein-Barr virus stimulates torque teno virus replication: a possible relationship to multiple sclerosis. *PLoS One*,

- 2012, 7: e32160
- [45] Luo K, He H, Liu Z, et al. Novel variants related to TT virus distributed widely in China. *J Med Virol*, 2002, 67: 118-6
- [46] Verschoor EJ, Langenhuijzen S, Heeney JL. TT viruses (TTV) of non-human primates and their relationship to the human TTV genotypes. *J Gen Virol*, 1999, 80: 2491-9
- [47] Takayama S, Yamazaki S, Matsuo S. Multiple infection of TT virus (TTV) with different genotypes in Japanese hemophiliacs. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 256: 208-11
- [48] Gibbs MJ, Weiller GF. Evidence that a plant virus switched hosts to infect a vertebrate and then recombined with a vertebrate-infecting virus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96: 8022-7
- [49] Padidam M, Sawyer S, Fauquet CM. Possible emergence of new geminiviruses by frequent recombination. *Virology*, 1999, 265: 218-25
- [50] Cancela F, Ramos N, Mirazo S. Detection and molecular characterization of Torque Teno Virus (TTV) in Uruguay. *Infect Genet Evol*, 2016, 44: 501-6
- [51] Galmès J, Li Y, Rajoharison A, et al. Potential implication of new torque teno mini viruses in parapneumonic empyema in children. *Eur Respir J*, 2013, 42: 470-9
- [52] Giménez E, Albert E, Solano C. Plasma Torquetenovirus (TTV) DNA load as a surrogate marker of reconstitution of CMV-specific immunity in the allogeneic stem cell transplantation setting. *J Clin Virol*, 2016, 82: S13-4
- [53] Focosi D, Antonelli G, Pistello M, et al. Torquetenovirus: the human virome from bench to bedside. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22: 589-93