

# 朊蛋白疾病及其肉食品安全的研究进展

薛超波<sup>1</sup>, 王萍亚<sup>1</sup>, 赵进<sup>2</sup>, 管峰<sup>2\*</sup>

(1. 舟山市食品药品检验检测研究院, 舟山 316021; 2. 中国计量大学生命科学学院, 杭州 310018)

**摘要:** 英国疯牛病造成了人类疾病传播的潜在危害, 牛羊肉等肉食品的安全备受关注。为了避免疯牛病污染的肉品进入食物链, 世界多个研究小组对各类肉食品开展了基于疯牛病传播因子安全方面的研究。疯牛病患牛肉可以直接感染人类并导致发病, 阳性病牛应彻底销毁并进行无害化处理, 严禁进入食物链。染病的羊肉和鹿肉属于高度危险食品, 也应做销毁处理, 而猪肉、马肉、兔肉和水牛肉等则相对比较安全。同时, 朊蛋白疾病的感染还与人类自身朊蛋白编码基因多态性有关。在严格检疫的同时, 培育抗病品种的家畜以及食用不易感的肉类食品成为未来肉食品安全的一种发展趋势。本文总结了疯牛病、痒病等可传播海绵状脑病患病动物的肉用安全性, 还分析了疯牛病可能突破种间屏障而造成跨物种传播的可能性, 为肉食品安全及检疫提供参考。

**关键词:** 朊蛋白疾病; 牛海绵状脑病; 痒病; 人畜共患病; 肉食品; 安全评估

## Research progress on prion diseases and the safety of meat products

XUE Chao-Bo<sup>1</sup>, WANG Ping-Ya<sup>1</sup>, ZHAO Jin<sup>2</sup>, GUAN Feng<sup>2\*</sup>

(1. Zhoushan Institute for Food and Drug Inspection and Testing, Zhoushan 316021, China;  
2. College of Life Sciences, China Jiliang University, Hangzhou 310018, China)

**ABSTRACT:** The break of mad cow disease in UK became a potential hazard to human for transmission of prion diseases. Since then the safety of beef and mutton has been focused. In order to avoid bovine spongiform encephalopathy (BSE) contaminated meat coming into the food chain, many studies have been carried out for the safety assessment of several animal meats related to prion protein. The BSE contaminated beef could transmit prion diseases and result in human Creutzfeldt-Jakob disease, and the beef with positive disease should be strictly prohibited to enter the food chain, completely destroyed and harmlessly disposed. Furthermore, infected mutton and camel meat belonged to highly dangerous food for human and should be destroyed. However, pork, horse-meat, buffalo meat and rabbit meat were relatively safe in related to prion diseases. On the other hand, the transmissibility of prion diseases had a relation to polymorphism of human prion protein encoding genes. Development of meat food from resistant animals and breeding disease resistant livestock were becoming the trend of food safety, and the measures were under the premise of strict animal quarantine. In this paper, the safety assessment of meat products from meat animals infected prion diseases were reviewed, and the possibility on that mad cow disease may break through interspecies barrier and cause species infection were also analyzed, so as to provide some advice for meat food safety and animal quarantine.

基金项目: 浙江省食品药品监督管理局项目(2014020), 浙江省科技厅公益技术应用研究实验动物项目(2016C37114)

**Fund:** Supported by the Science and Technology Project of Zhejiang Food and Drug Administration (2014020) and Science and Technology Department of Zhejiang for Public Welfare Technology Application Research (2016C37114)

\*通讯作者: 管峰, 博士, 副教授, 主要研究方向为动物生物技术。E-mail: guanfengzgj@163.com

\*Corresponding author: GUAN Feng, Ph.D, Associate Professor, College of Life Sciences, China Jiliang University, No.258, Xueyuan Street, Xiasha High Education Region, Hangzhou 310018, China. E-mail: guanfengzgj@163.com

**KEY WORDS:** prion disease; bovine spongiform encephalopathy; scrapie; zoonosis; meat product; safety assessment

## 1 引言

疯牛病和痒病是感染牛羊的一种朊蛋白疾病(prion diseases), 该类疾病也被称为传染性海绵状脑病(transmissible spongiform encephalopathy, TSE), 其病原是动物体内一种在神经系统高度表达的朊蛋白(prion protein, PrP), 也是目前发现的唯一蛋白类病原体<sup>[1]</sup>。尽管目前 TSE 发病机制尚不完全清楚, 但病理变化主要是正常功能的细胞朊蛋白(cellular prion protein, PrP<sup>C</sup>)发生错误折叠( $\beta$  折叠增多)生成病变朊蛋白(scrapie prion protein, PrP<sup>Sc</sup>), 从而在动物中枢神经组织形成淀粉样蛋白沉淀, 引发疯牛病和痒病等朊蛋白疾病。

朊蛋白疾病不仅可以感染人和多种动物, 还具有传染性, 动物的传染性朊蛋白病主要是通过 PrP<sup>Sc</sup> 污染的饲料传播, 已经证明人食用感染疯牛病的牛肉可以导致克雅氏病<sup>[2-3]</sup>。疯牛病主要通过肉食品传播给人类, 这给肉类的安全敲响了警钟, 世界多国尤其是发生疯牛病的国家在研究疾病控制的同时也做了大量基于朊蛋白疾病的肉类安全评测研究, 这对肉类食品安全控制以及防控该病对人类的感染起到了重要作用。

## 2 朊蛋白疾病及肉用动物的易感性

朊蛋白疾病是一类人畜共患病, 主要包括人克雅氏病(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)、库鲁病(Kuru disease, Kuru)、格斯特曼综合症(Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome, GSS)、家族致死性失眠综合症(fatal familial insomnia, FFI)和新型克雅氏病(variant Creutzfeldt-Jakob disease, vCJD)以及羊的痒病(scrapie)、牛海绵状脑病(bovine spongiform encephalopathy, BSE, 即“疯牛病”)、鹿慢性消耗性疾病(chronic wasting disease, CWD)以及水貂脑萎缩病等<sup>[4-6]</sup>。痒病的发现至今已有 250 多年的历史, 已经成为世界养羊国家的一种重要的防疫性疾病, 痒病和疯牛病也是我国入境检疫中法定报告疫病。而 1985 年发生在英国并波及欧洲多国的疯牛病对动物和人类健康造成了严重威胁, 以至于目前在英国人群中有着较高的发病风险<sup>[7]</sup>, 疯牛病也对世界的经济贸易造成了严重影响, 欧洲的牛羊肉及产品出口严重受阻。

目前自然感染的朊蛋白疾病种类已有 16 种, 易感对象除了部分鹿科动物之外多为家养动物, 易感动物主要包括家牛、羊(山羊和绵羊)、水貂、猫和鹿科动物(麋鹿、驼鹿和黑尾鹿)等<sup>[8]</sup>。朊蛋白疾病的传播途径主要是通过消化道, 在方式上有水平传播和垂直传播。呼吸系统传播途径可能是一种被低估了的重要水平传播途径, 其危害性超过

人们的预估。污染的饲料、饮水和环境中的朊蛋白通过消化道和呼吸道进入动物体内造成感染是主要的水平传播方式, 母乳传播和胎盘传播是主要的垂直传播方式<sup>[9-15]</sup>。对仓鼠、小鼠、绵羊和鹿呼吸道传播途径的研究表明, 呼吸可能导致的传播是口服途径的 10~100 倍, 是朊蛋白疾病最常见但曾被忽略的自然传播途径之一<sup>[16]</sup>。环境中的朊蛋白尤其和土壤结合的朊蛋白分子具有较高的传染性<sup>[17]</sup>, 成为呼吸道传播途径中病原体的主要来源。患病羊的乳及乳产品均具有传染性, 是母乳垂直传播的主要途径<sup>[9,10,18]</sup>。另一方面, 朊蛋白具有超强的活力, 普通灭菌方法都无法使之失活, 即使 140 °C 处理 1 h 可以使其感染性大大降低, 但仍具有 1/35 的活性; 180 °C 处理 3 h 还能检测到具有活性的 PrP<sup>Sc</sup><sup>[19]</sup>。因此, 病原体的超强耐受性使其在环境中可以长期存活也是该病难以控制的原因之一。

朊蛋白疾病传播过程中, PrP<sup>C</sup> 在动物体内的表达是病变发生的物质基础, 也是朊蛋白疾病发生的必要条件, 动物注射和灌输模型研究表明在外来 PrP<sup>Sc</sup> 作用下, 最先发生病变的组织部位多在淋巴系统, 随后生成的 PrP<sup>Sc</sup> 进入神经系统进而造成神经损伤。对叙利亚仓鼠模型的研究表明, PrP<sup>C</sup> 在鼻腔淋巴系统表达最为丰富, 随后依次为派伊尔氏斑(Peyers patches)、肠系膜淋巴结、下颌淋巴结和脾脏, 这些 PrP<sup>C</sup> 高表达部位是感染后病变的高危组织, 而在鼻腔丰富的表达或许是造成呼吸道传播的根本条件<sup>[16]</sup>。

除了疾病的自然传播, 人工接种也是测试动物易感性的一种实验方法, 实验中以染病动物组织提取物或重组朊蛋白为病原体, 通过脑内注射、口服、神经注射、皮内注射、舌皮下注射及腹腔注射等人工途径, 朊蛋白疾病可以感染几乎所有的家养动物和实验小鼠、兔和犬等, 而犬和兔被认为是不易感染的物种<sup>[20]</sup>。水牛也是不易感的物种, 至今尚无水牛感染朊蛋白疾病的案例<sup>[21,22]</sup>。自然状态下猪不易感染朊蛋白疾病, 即使转基因表达猪 PrP<sup>C</sup> 的小鼠模型在人工接种时对牛 BSE 和羊痒病也具有完全抗性<sup>[23,24]</sup>。鹿是 TSE 的易感动物, 也是自然状况下唯一易感的野生物种, 感染后可导致 CWD。不过, 鹿还能感染牛 BSE, 但概率较低, 测试的 8 头鹿经饲喂染病牛的神经组织 1700 d 后只有一头鹿被感染并表现出临床症状<sup>[25]</sup>。相比之下, 羊的易感性较高, 与患病绵羊共同饲养 2 个月后即可在回肠淋巴结和肠系膜淋巴结检测到 PrP<sup>Sc</sup>, 同时在 CD68 阳性细胞中也发现 PrP<sup>Sc</sup>; 3~6 个月后在大部分肠道相关淋巴系统均发现 PrP<sup>Sc</sup><sup>[26]</sup>。

尽管常见的肉用家畜牛羊均为朊蛋白疾病的易感动物, 但也存在品种和个体差异。研究证明, 动物朊蛋白编码基因(prion protein gene, PRNP)突变和易感性存在显著相关关系, 已经发现该基因 20 多个突变点可能与人对朊蛋白疾

病的易感性有关, 相关性最强的是 M129V 突变<sup>[6]</sup>。绵羊和牛的易感性与 PRNP 突变的关系基本阐明并在抗病育种中得到应用<sup>[27,28]</sup>, 小鼠的基因突变与易感性关系也利用细胞模型进行了精确评测<sup>[29]</sup>, 为该类疾病研究及人类易感性评估提供了参考。不过宿主的发病还和外源性朊蛋白的类型有关, 即不同动物物种间存在“种间屏障”<sup>[30]</sup>, 牛 BSE 可以致人感染克雅氏病的事实告诫人们这种屏障可能会被打破, 甚至可能导致更多物种感染<sup>[31]</sup>。

### 3 常见动物肉及安全性

由于朊蛋白疾病的潜在危害, 世界各国加强检疫的同时均对患病动物及阳性产品采取无害化处理, 以此保障人畜安全, 另一方面也开展全面科学的安全评估。在肉用动物中, 牛羊是朊蛋白疾病的易感对象, 也是消费最多的肉食品来源, 其肉品的安全性直接关系到食用者的健康。鹿是北美地区食用动物之一, 也是朊蛋白疾病易感对象中的野生动物, 其肉品也有着较高的潜在风险。自然状况下猪对朊蛋白疾病的易感性较低, 猪的朊蛋白疾病鲜有报道<sup>[23]</sup>, 但人工感染实验证明, 猪也存在较大的潜在风险<sup>[32]</sup>。而马、兔、狗和水牛则是不易感的动物, 相对来说其肉品安全性较高<sup>[33]</sup>。

#### 3.1 牛肉安全性

牛肉是全球性的肉类消费品, 疯牛病的爆发可能导致人感染 CJD 在欧洲使人们对牛肉有了“谈牛色变”的效应。PrP<sup>C</sup> 在动物体内肌肉、肺部、心脏和肠道多种组织内的表达及其作为朊蛋白疾病发生的必要条件, 也是安全评价的基础。研究表明, PrP<sup>C</sup> 的表达量和潜伏期以及感染后的临床症状有密切关系, 即表达量越高易感性也就越高, 潜伏期也就越短, 临床症状也就越严重<sup>[16]</sup>。早在 2002 年欧委会委托在比利时的食品安全评审专家委员会对牛羊肉的安全进行了系统评估, 主要针对牛羊来源的高风险食品 (specified risk material, SRM) 安全性进行了评估, 并在 2004 年根据当时的研究成果再次进行了修订<sup>[34]</sup>。病牛的 PrP<sup>Sc</sup> 主要分布在中枢神经和肠道神经系统<sup>[35]</sup>, 还在其他组织微量表达, 包括肌肉、肺、肠、自主神经节、心脏和卵巢<sup>[16]</sup>, 因此这些组织均为 PrP<sup>Sc</sup> 的病变部位。利用转基因小鼠对牛的多个部位的组织安全性评价研究表明, 高风险组织部位是中枢神经和外周神经组织, 这些组织均能感染小鼠并使之发病, 但肌肉和淋巴组织不会引起小鼠发病<sup>[36]</sup>。2014 年欧委会再次对病牛的组织进行了风险评估并建立了综合评定模型, 根据欧盟的认定标准将肠和肠系膜定为继大脑及中枢神经之后的高风险食品, BSE 感染的牛在 18 月龄时这些组织部位传染力最强, 之后逐渐下降直到 60 月龄以后趋于平稳; 还认定牛的肠道组织中盲肠和小肠最后 4 米是最高风险组织部位<sup>[37]</sup>。由此看来, 患病牛的神经组织及消化道均对人类健康具有重大威胁, 甚

至于用于医疗和卫生用途的牛骨骼及其他材料也存在携带疯牛病的风险<sup>[38]</sup>。欧委会在制定食品安全的标准中明确限制这些高危材料进入食物链<sup>[34]</sup>, 以此降低牛肉等来源的食用材料的风险。

#### 3.2 羊肉安全性

痒病已经在许多养羊国家流行, 影响牧业经济甚至人类健康。患痒病绵羊体内 PrP<sup>Sc</sup> 的分布与牛的分布存在差异, 自然发病和实验感染痒病绵羊的 PrP<sup>Sc</sup> 主要分布在网状淋巴系统和外周神经系统<sup>[35]</sup>, 表明羊体内 PrP<sup>Sc</sup> 的分布更为广泛。另外还在感染绵羊的肌肉中检测到相当于大脑含量 1/5000 的 PrP<sup>Sc</sup>, 不过当时尚不能确定其风险和细胞定位<sup>[39]</sup>。最近发现 BSE 感染羊的组织匀浆物对不易感的猪具有高效感染性, 推测患有痒病的羊肉对人类和其他动物可能具有较高的风险<sup>[23,32]</sup>。2010 年欧委会对小反刍动物主要是山羊和绵羊的肉品安全进行了系统的评测, 根据朊蛋白疾病类型以及在欧委会成员国疫病调查情况, 并结合屠宰山羊和绵羊的年龄、性别以及对多种组织(回肠、脾脏、大脑、眼睛、扁桃体、脊髓)进行安全评估, 结果指出, 对于 12 月龄以下的羊, 回肠是高风险组织, 应避免回肠进入食物链; 12 月龄以上的羊, 风险最高的是大脑及中枢神经组织。报告还指出, 这些安全评测及措施在肉食品监管领域中的应用至少避免了 65%~99% 的高风险原动物组织进入食物链, 同时对屠宰动物实行单独包装也大大降低了相互污染的风险<sup>[34]</sup>, 这对保证肉食品安全起到了重要作用。淋巴结是继神经中枢外的高风险组织, 绵羊胸部大动脉的血淋巴结具有与普通淋巴结类似的集聚 PrP<sup>Sc</sup> 的能力, 推测也同样具有传染性<sup>[40]</sup>。另外, 研究还证明血液能够传播朊蛋白疾病, 由于血液中的白细胞携带 PrP<sup>Sc</sup>, 这些白细胞能够集聚在淋巴系统进行繁殖并逐步感染中枢神经, 这个过程中血淋巴对于血液传播 TSE 具有重要作用, 因此大量分布于腹部和头部的血淋巴结也是高风险组织<sup>[40]</sup>, 腹部和头部的肉品也具有高风险。绵羊肉用组织的安全除了和 PrP<sup>Sc</sup> 的分布有关, 还和自身的易感性有着密不可分的联系, 不同绵羊品种及 PRNP 基因型都会对易感性产生影响, 低易感性的绵羊感染朊蛋白疾病的概率低, 所以肉类风险也会降低。如绵羊 PRNP 编码区 136、154 和 171 位氨基酸为 ARR 的个体易感性最低, VRQ 的个体易感性较高<sup>[27,41]</sup>, 易感性高也意味着羊肉及羊奶等产品的高风险<sup>[9,42]</sup>。研究还表明, 绵羊淋巴结、眼肌、肾脏和坐骨神经等也存在 PrP<sup>Sc</sup>, 尽管这些组织中的 PrP<sup>Sc</sup> 比大脑组织中低 100~1000 倍, 但仍可使实验动物发病<sup>[43]</sup>。绵羊 PrP<sup>Sc</sup> 的广泛分布必然带来自身多种组织的高风险。

绵羊肉的风险还和朊蛋白疾病的类型有关。非典型痒病(Nor98)因 1998 年在挪威(Norway)发现而得名, 现已在欧洲多国、加拿大、美国和新西兰等国家流行<sup>[44]</sup>, Nor98 相比普通痒病具有临床症状不明显、难以检测到 PrP<sup>Sc</sup> 以

及能够感染具有最强抗病力的绵羊为主要特点,因检测不到 PrP<sup>Sc</sup> 曾一度认为这类痒病对食用羊肉没有危险,但最近对 Nor98 自然和人工染病的绵羊组织风险研究表明,即使在目前技术条件检测不到 PrP<sup>Sc</sup> 的淋巴组织、神经和肌肉也具有传染性,推测食用这类羊肉的风险远比现在估测的要高很多<sup>[45]</sup>。

### 3.3 鹿肉安全性

鹿是北美地区野生动物中数量较多的一类,其家养和野生鹿肉均为北美地区人们的食物来源,鹿的 CWD 在北美地区流行严重,主要危害白尾鹿、长耳鹿和麋鹿等鹿科动物,因此鹿的 CWD 及其肉品安全直接关系到人类健康。早期对鹿科动物的研究表明,感染 CWD 的不同鹿科动物 PrP<sup>Sc</sup> 在肌肉中的含量存在物种差异,对来自马鹿、黑尾鹿、白尾鹿和驼鹿的膈肌、心脏、舌、四肢肌应用免疫法检测表明,仅有部分白尾鹿(7/16)和马鹿(12/17)的心肌中检测到 PrP<sup>Sc</sup> 的存在,其含量水平低于大脑组织,而 13 只黑尾鹿和一只驼鹿的心肌中则没有检测到 PrP<sup>Sc</sup>;在膈肌、肱三头肌、半腱肌、舌和背阔肌中则没有检测到 PrP<sup>Sc</sup> 的存在<sup>[46]</sup>。鹿肉和神经组织饲喂小鼠的实验结果表明,鹿肉可以导致小鼠发病,但其潜伏期(360~490 d)比神经组织(潜伏期 230~280 d)明显要长<sup>[47]</sup>。对染病但尚无临床症状的鹿骨骼肌检测表明,肌肉中存在较低含量(仅有大脑神经的 1000~10000 分之一)的 PrP<sup>Sc</sup>, PrP<sup>Sc</sup> 不存在于肌肉细胞中而是位于肌肉相关神经束膜上,尽管其含量在蛋白杂交检测限度以下,但体外模拟实验表明仍具有传染性,尽管目前尚无证据表明鹿 CWD 能否传染人<sup>[42]</sup>,但 CWD 感染的鹿肉被认为是高度风险食品<sup>[47]</sup>,不吃这些鹿肉或许是预防传染的最好办法。

### 3.4 猪肉及安全性

自然状况下猪属于对朊蛋白疾病的非易感动物,因此尚无猪自然感染朊蛋白疾病的报道,甚至饲喂 BSE 感染牛的神经组织也不会感染<sup>[32]</sup>。不过,由于猪肉是世界消费最多的肉品之一,其安全性不容忽视,因此也对猪的朊蛋白疾病安全性开展了深入研究。研究表明,转猪 PrP<sup>C</sup> 小鼠对来自 BSE 牛和痒病绵羊的材料具有完全抗病性,但能被来自牛 BSE 感染的绵羊和非典型痒病羊的材料人工途径感染<sup>[23]</sup>。为了进一步探索猪感染 BSE 后的肉品安全性,2016 年 Hedman<sup>[32]</sup> 研究小组也使用了 BSE 感染羊的神经组织对猪进行颅内注射,之后实验猪均出现神经损伤症状,病理组织检测表明在中枢神经系统中出现严重的海绵状变化,免疫学方法在细胞内和神经纤维以及大脑多个部位检测到 PrP<sup>Sc</sup> 沉淀, PrP<sup>Sc</sup> 还普遍存在于淋巴组织、骨骼肌、肾上腺、胰腺和消化道及外周神经中;另外还在视神经、视网膜和肾脏中检测到 PrP<sup>Sc</sup>。这一研究结果说明, BSE 经羊跨物种传播后或者说突破“种间屏障”后对猪具有较强的传

染力,尽管猪的多种组织中分布 PrP<sup>Sc</sup> 沉淀,但是其风险尚无进一步实验评定。考虑到自然状况下猪不易感染,因此基于朊蛋白疾病对猪传染的低风险性,推测猪肉安全性相对较高。不过,也有研究人员认为猪也可能成为永不发病的潜在传播媒介<sup>[48]</sup>,这一切还将有待实验证明。

### 3.4 其他肉用动物

在常见肉用动物中还有马、驴、兔和水牛,这些动物都是朊蛋白疾病非易感动物<sup>[22,49]</sup>,马被认为是低易感动物,痒病和疯牛病发生后尚没有发现马感染朊蛋白疾病的报道<sup>[50]</sup>。驴的朊蛋白基因结构和氨基酸组成和马具有最高的同源性<sup>[51]</sup>,因此推测驴也应属于非易感动物。兔子也属于非易感动物,自然状态中尚无兔子感染的报道,兔子的朊蛋白结构为抗病力强的结构<sup>[49]</sup>,但转(兔 PrP<sup>C</sup>)基因小鼠模型研究表明,小鼠对多种朊蛋白类型如牛 BSE 和羊 BSE 均具有易感性<sup>[52]</sup>,但尚无对兔子感染的研究及评价。水牛也是朊蛋白疾病的非易感动物,水牛在世界分布较广,但至今没有发现水牛感染疯牛病的报道,而水牛也有着不同于普通牛的非易感的朊蛋白基因结构<sup>[21,22]</sup>,或许这就是水牛本身抗病的生物基础。

## 4 小结与展望

朊蛋白疾病是一种致命性的人畜共患病,可以感染多种动物并相互传播,至今尚无治疗办法,该病也导致肉食品安全存在潜在风险,甚至导致人的传染病。已经有相关研究证明染病牛肉具有传染性,而羊和鹿肉也有较大的潜在风险,且易感性和宿主食用量几乎无关,染病牛或羊的组织匀浆物 0.05 g 即可使羊感染发病<sup>[53]</sup>。PrP<sup>Sc</sup> 通过动物的排泄和分泌以及死亡后进入环境污染土壤和水源,进而形成传染源,甚至能被植物吸收带来潜在风险<sup>[54]</sup>。在体外蛋白质错误折叠循环扩增(protein misfolding cyclic amplification, PMCA)法对朊蛋白疾病的检测、评估、跨物种传播测试以及传染力的评测中,只有典型 BSE 即疯牛病能够有效突破“种间屏障”引发人 PrP<sup>C</sup> 向 PrP<sup>Sc</sup> 的转换,但牛羊其他类型朊蛋白疾病的潜在危害性仍不容忽视<sup>[55-57]</sup>。鹿 CWD 似乎和其他动物来源的 PrP<sup>Sc</sup> 不同,与人 PrP<sup>C</sup> 不存在“种间屏障”,不过至今尚没有发现鹿 CWD 感染人的病例<sup>[56,58]</sup>。另一方面,随着对朊蛋白疾病的不断深入研究和风险评测,监管部门已不断加大检疫监督管理以避免风险食品进入食物链;同时也在开展牛羊等抗病动物的新品种选育,水牛、马等非易感动物也为人们提供了更多的选择。综上所述,朊蛋白疾病污染的牛羊肉是高风险肉品,而鹿肉则尚无全面的评测,其他不易感动物如兔和水牛则安全性较高,同时易感性也与人类自身的 PRNP 基因多态性有关。因此,在研究动物朊蛋白疾病预防和严格检疫的同时,还应积极培育抗病品种的家畜,以及可为不同易感

性人群提供更加安全且适合的个性化肉类食品, 以此提高肉品的安全性。

#### 参考文献

- [1] Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie [J]. *Science*, 1982, 216(4542): 136–144.
- [2] Will RG, Ironside JW, Zeidler M, *et al.* A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK [J]. *Lancet*, 1996, 347(9006): 921–925.
- [3] Bradley R. BSE risks for humans consuming beef and beef products: how any risks are managed [J]. *Vet Res Commun*, 2003, 27(Suppl1): 15–23.
- [4] Collinge J, Clarke AR. A general model of prion strains and their pathogenicity [J]. *Science*, 2007, 318(5852): 930–936.
- [5] Imran M, Mahmood S. An overview of human prion diseases [J]. *Virol J*, 2011, 8(11): 1–9.
- [6] Jeong BH, Kim YS. Genetic studies in human prion diseases [J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29(5): 623–632.
- [7] Chen CC, Wang YH. Estimation of the exposure of the UK population to the bovine spongiform encephalopathy agent through dietary intake during the period 1980 to 1996 [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94020.
- [8] Spiropoulos J, Hawkins SA, Simmons MM, *et al.* Evidence of in utero transmission of classical scrapie in sheep [J]. *J Virol*, 2014, 88(8): 4591–4594.
- [9] Konold T, Moore SJ, Bellworthy SJ, *et al.* Evidence of effective scrapie transmission via colostrum and milk in sheep [J]. *BMC Vet Res*, 2013, 9: 99.
- [10] Konold T, Simmons HA, Webb PR, *et al.* Transmission of classical scrapie via goat milk [J]. *Vet Rec*, 2013, 172(17): 455.
- [11] Schneider DA, Madsen-Bouterse SA, Zhuang D, *et al.* The placenta shed from goats with classical scrapie is infectious to goat kids and lambs [J]. *J Gen Virol*, 2015, 96(8): 2464–2469.
- [12] Westergaard L, True HL. Extracellular environment modulates the formation and propagation of particular amyloid structures [J]. *Mol Microbiol*, 2014, 92(4): 698–715.
- [13] Priem J, Langeveld JP, van Keulen LJ, *et al.* Enhanced virulence of sheep-passaged bovine spongiform encephalopathy agent is revealed by decreased polymorphism barriers in prion protein conversion studies [J]. *J Virol*, 2014, 88(5): 2903–2912.
- [14] Nichols TA, Pulford B, Wyckoff AC, *et al.* Detection of protease-resistant cervid prion protein in water from a CWD-endemic area [J]. *Prion*, 2014, 3(3): 171–183.
- [15] 管峰, 石国庆, 赵进, 等. 乳及乳制品中朊蛋白及其安全性研究进展 [J]. *动物营养学报*, 2010, 22(5): 1177–1180.  
Guan F, Shi GQ, Zhao J, *et al.* Prion proteins and their safety in milk and milk products [J]. *Chin J Anim Nutr*, 2010, 22(5): 1177–1180.
- [16] Clouse MD, Shikiya RA, Bartz JC, *et al.* Nasal associated lymphoid tissue of the Syrian golden hamster expresses high levels of PrPC [J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0117935.
- [17] Bartelt-Hunt SL, Bartz JC. Behavior of prions in the environment: implications for prion biology [J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9(2): e1003113.
- [18] Frascini N, El Gedaily A, Matthey U, *et al.* Prion protein in milk [J]. *PLoS One*, 2006, 1: e71.
- [19] Yoshioka M, Matsuura Y, Okada H, *et al.* Rapid assessment of bovine spongiform encephalopathy prion inactivation by heat treatment in yellow grease produced in the industrial manufacturing process of meat and bone meals [J]. *BMC Vet Res*, 2013, 9(1): 1–8.
- [20] Qing LL, Zhao H, Liu LL. Progress on low susceptibility mechanisms of transmissible spongiform encephalopathies [J]. *Zoolog Res*, 2015, 35(5): 436–445.
- [21] Zhao H, Liu LL, Du SH, *et al.* Comparative analysis of the Shadoo gene between cattle and buffalo reveals significant differences [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e46601.
- [22] Zhang J, Wang F, Chatterjee S. Molecular dynamics studies on the buffalo prion protein [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2016, 34(4): 762–777.
- [23] Espinosa JC, Herva ME, Andreoletti O, *et al.* Transgenic mice expressing porcine prion protein resistant to classical scrapie but susceptible to sheep bovine spongiform encephalopathy and atypical scrapie [J]. *Emerg Infect Dis*, 2009, 15(8): 1214–1221.
- [24] Jahns H, Callanan JJ, Sammin DJ, *et al.* Survey for transmissible spongiform encephalopathies in Irish pigs fed meat and bone meal [J]. *Vet Record*, 2006, 159(5): 137–142.
- [25] Dagleish MP, Martin S, Steele P, *et al.* Susceptibility of European red deer (*Cervus elaphus elaphus*) to alimentary challenge with bovine spongiform encephalopathy [J]. *PLoS One*, 2015, 10(1): e0116094.
- [26] Andreoletti O, Berthon P, Marc D, *et al.* Early accumulation of PrP(Sc) in gut-associated lymphoid and nervous tissues of susceptible sheep from a Romanov flock with natural scrapie [J]. *J Gen Virol*, 2000, 81(Pt 12): 3115–3126.
- [27] 管峰, 潘磊, 石国庆, 等. 绵羊 PRNP 遗传多样性与抗病育种研究进展 [J]. *遗传*, 2009, 31(2): 137–141.  
Guan F, Pan L, Shi GQ, *et al.* Research progress on genetic diversity of sheep PRNP and resistance breeding [J]. *Hereditas (Beijing)*, 2009, 31(2): 137–141.
- [28] 管峰, 潘磊, 石国庆, 等. 牛朊蛋白基因多样性与抗病性研究进展 [J]. *草食家畜*, 2008, 2: 7–10.  
Guan F, Pan L, Shi GQ, *et al.* The polymorphism of bovine PRNP and resistance [J]. *Grass-feeding Livestock*, 2008, 2: 7–10.
- [29] Shirai T, Saito M, Kobayashi A, *et al.* Evaluating prion models based on comprehensive mutation data of mouse PrP [J]. *Structure*, 2014, 22(4): 560–571.
- [30] Sharma A, Bruce KL, Chen B, *et al.* Contributions of the Prion Protein Sequence, Strain, and Environment to the Species Barrier [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(3): 1277–1288.
- [31] Fernández-Borges N, de Castro J, Castilla J. In vitro studies of the transmission barrier [J]. *Prion*, 2014, 3(4): 220–223.
- [32] Hedman C, Bolea R, Marin B, *et al.* Transmission of sheep-bovine spongiform encephalopathy to pigs [J]. *Vet Res*, 2016, 47(1): 14.
- [33] Zhang JP. The structural stability of wild-type horse prion protein [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2011, 29(2): 369–377.
- [34] EFSA PoBHB. TSE in small Ruminants-European Commission [J]. *EFSA J*, 2010, 8(12): 1875–1892.
- [35] van Keulen LJ, Vromans ME, Dolstra CH, *et al.* Pathogenesis of bovine spongiform encephalopathy in sheep [J]. *Arch Virol*, 2008, 153(3): 445–453.
- [36] Buschmann A, Groschup MH. Highly bovine spongiform encephalopathy-sensitive transgenic mice confirm the essential restriction of infectivity to the nervous system in clinically diseased cattle [J]. *J Infect*

- Dis, 2005, 192(5): 934–942.
- [37] EFSA BPEPoBH. Scientific Opinion on BSE risk in bovine intestines and mesentery [J]. EFSA J, 2014, 12(2): 3554(98PP).
- [38] Kim Y, Nowzari H, Rich SK. Risk of prion disease transmission through bovine-derived bone substitutes: a systematic review [J]. Clin Implant Dent Relat Res, 2013, 15(5): 645–653.
- [39] Andreoletti O, Simon S, Lacroux C, *et al.* PrPSc accumulation in myocytes from sheep incubating natural scrapie [J]. Nat Med, 2004, 10(6): 591–593.
- [40] Dassanayake RP, Truscott TC, Ozyigit MO, *et al.* Accumulation profiles of PrP(Sc) in hemal nodes of naturally and experimentally scrapie-infected sheep [J]. BMC Vet Res, 2013, 9(1): 1–12.
- [41] Houston F, Goldmann W, Foster J, *et al.* Comparative Susceptibility of Sheep of Different Origins, Breeds and PRNP Genotypes to Challenge with Bovine Spongiform Encephalopathy and Scrapie [J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0143251.
- [42] Daus ML, Breyer J, Wagenfuehr K, *et al.* Presence and seeding activity of pathological prion protein (PrP(TSE)) in skeletal muscles of white-tailed deer infected with chronic wasting disease [J]. PLoS One, 2011, 6(4): e18345.
- [43] Chianini F, Cosseddu GM, Steele P, *et al.* Correlation between infectivity and disease associated prion protein in the nervous system and selected edible tissues of naturally affected scrapie sheep [J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0122785.
- [44] Fediaevsky A, Tongue SC, Noremark M, *et al.* A descriptive study of the prevalence of atypical and classical scrapie in sheep in 20 European countries [J]. BMC Vet Res, 2008, 4(1): 1–24.
- [45] Andreoletti O, Orge L, Benestad SL, *et al.* Atypical/Nor98 scrapie infectivity in sheep peripheral tissues [J]. PLoS Pathog, 2011, 7(2): e1001285.
- [46] Jewell JE, Brown J, Kreeger T, *et al.* Prion protein in cardiac muscle of elk (*Cervus elaphus nelsoni*) and white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*) infected with chronic wasting disease [J]. J Gen Virol, 2006, 87(Pt 11): 3443–3450.
- [47] Angers RC, Browning SR, Seward TS, *et al.* Prions in skeletal muscles of deer with chronic wasting disease [J]. Science, 2006, 311(5764): 1117.
- [48] Hammarstrom P, Nystrom S. Porcine prion protein amyloid [J]. Prion, 2015, 9(4): 266–277.
- [49] Fernandez-Funez P, Zhang Y, Sanchez-Garcia J, *et al.* Pulling rabbits to reveal the secrets of the prion protein [J]. Commun Integr Biol, 2011, 4(3): 262–266.
- [50] Perez DR, Damberger FF, Wuthrich K. Horse prion protein NMR structure and comparisons with related variants of the mouse prion protein [J]. J Mol Biol, 2010, 400(2): 121–128.
- [51] Zhang Z, Wang R, Xu L, *et al.* Molecular cloning and sequence analysis of prion protein gene in Xiji donkey in China [J]. Gene, 2013, 529(2): 345–350.
- [52] Vidal E, Fernandez-Borges N, Pintado B, *et al.* Transgenic Mouse Bioassay: Evidence That Rabbits Are Susceptible to a Variety of Prion Isolates [J]. PLoS Pathog, 2015, 11(8): e1004977.
- [53] McGovern G, Martin S, Jeffrey M, *et al.* Minimum Effective Dose of Cattle and Sheep BSE for Oral Sheep Infection [J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0151440.
- [54] Rasmussen J, Gilroyed BH, Reuter T, *et al.* Can plants serve as a vector for prions causing chronic wasting disease? [J]. Prion, 2014, 8(1): 136–142.
- [55] Padilla D, Beringue V, Espinosa JC, *et al.* Sheep and goat BSE propagate more efficiently than cattle BSE in human PrP transgenic mice [J]. PLoS Pathog, 2011, 7(3): e1001319.
- [56] Barria MA, Balachandran A, Morita M, *et al.* Molecular barriers to zoonotic transmission of prions [J]. Emerg Infect Dis, 2014, 20(1): 88–97.
- [57] 王海鑫, 石国庆, 刘怡孝, 等. 蛋白质错误折叠循环扩增及其在朊病毒蛋白检测中的应用研究进展 [J]. 中国细胞生物学学报, 2012, 34(11): 1141–1146.
- Wang HX, Shi GQ, Liu YX, *et al.* Progress on protein misfolding cyclic amplification and its applications in the detection of prion protein [J]. Chin J Cell Biol, 2012, 34(11): 1141–1146.
- [58] Levavasseur E, Privat N, Martin JC, *et al.* Molecular modeling of prion transmission to humans [J]. Viruses, 2014, 6(10): 3766–3777.

(责任编辑: 姚 菲)

## 作者简介



薛超波, 硕士, 高级工程师, 主要研究方向为食品检验检测技术。

E-mail: xuechaobo2001@163.com



管峰, 博士, 副教授, 主要研究方向为动物生物技术。

E-mail: guanfengzgj@163.com