

犬细小病毒:从起源到进化

赵建军¹, 闫喜军^{1,2*}, 吴威^{1,2}

¹中国农业科学院特产研究所预防兽医研究室,吉林 132109

²吉林特研生物技术有限责任公司,长春 130122

摘要:犬细小病毒(Canine parvovirus, CPV-2)首次分离于1978年,被认为是由遗传关系相近的猫泛白细胞减少症病毒(FPLV)或其他肉食兽细小病毒(FPLV-like virus)跨宿主感染犬产生的新病原。其感染能引起新生犬急性心肌炎或幼犬出血性肠炎,造成较高的发病率和死亡率。该病原爆发后短短一年时间内即广泛流行到世界各地。随着CPV-2对宿主的适应和变异,新抗原变异型(CPV-2a、CPV-2b和CPV-2c)不断产生并在世界各地逐步替代了CPV-2的流行。伴随CPV-2抗原变异的同时,其对宿主(犬、猫)嗜性、毒力等生物学特性也随之改变。本文综述了CPV-2过去30多年在世界流行和变异情况,并探讨了基因变异在病毒跨宿主传播中的意义。

关键词:犬细小病毒,进化,抗原变异

中图分类号: Q939 **文献标识码:** A **文章编号:** 0001-6209 (2011) 07-0869-07

一种新病原的产生和流行,往往是其亲本病毒对新宿主适应的结果。该病原从起源到广泛流行,一般要经历变异、适应和再变异(进化)、进一步适应的过程。犬细小病毒(Canine parvovirus, CPV-2)作为起源于上世纪70年代末的新病毒,在30多年流行过程中同样经历了上述典型过程。CPV-2与其在亲缘关系上极为密切的多种肉食兽细小病毒,包括猫泛白细胞减少症病毒(FPLV)、水貂肠炎细小病毒(MEV)、蓝狐细小病毒(BFPV)和浣熊细小病毒(RPV)等同归属细小病毒科(Parvoviridae)细小病毒亚科(Parvovirinae)的自主复制细小病毒^[1]。CPV-2自1978年在欧洲、北美和澳大利亚几乎被同时发现以来,短短一年时间已在全球各大洲流行。其主要感染12周龄以下断奶幼犬并引发其出血性

肠炎或急性心肌炎^[2]。CPV-2作为细小病毒中最易变异的病毒,伴随其基因/抗原快速变异的同时,新产生的CPV-2变异株(CPV-2a、CPV-2b和CPV-2c)对动物的感染宿主谱也在扩大,严重威胁着家养和野生犬科及猫科动物的生存^[2]。

1 CPV-2——一种易变异的DNA病毒

CPV-2为无囊膜单股负链DNA病毒,病毒粒子呈二十面体对称结构,直径约为26 nm,基因组大小约为5200个核苷酸。CPV-2基因组主要包含2个大的开放读码框(ORF1和ORF2),从3'→5'依次为ORF1编码的2个非结构蛋白基因NS1和NS2,ORF2编码的2个C'端重叠的结构蛋白基因VP1

基金项目:吉林省科技发展计划农业重大专项(20075024)

* 通信作者。Tel: +86-431-81158207; Fax: +86-431-81158200; E-mail: yanxijungmp@163.com

作者简介:赵建军(1980-),男,山东潍坊人,助理研究员,硕士,研究方向为毛皮动物病毒分子生物学研究。E-mail: jianjunzhao2004@yahoo.com.cn

收稿日期:2010-12-24;修回日期:2011-02-24

和 VP2。其中 VP2 蛋白构成病毒核衣壳成分 90% 以上,是病毒主要保护性抗原蛋白,同时具有识别宿主细胞受体、决定病毒组织嗜性的功能^[3]。在氨基酸组成三维空间结构上,每个 VP2 分子包括由 8 个反向平行的 β -折叠桶(β -barrel)组成的核心结构和围绕其外的 4 个闭合环(Loop)构成的表面三重纤突(Threefold spike),三重纤突的顶部(Tip)和肩部(Shoulder)为病毒衣壳的功能部位。其不仅是病毒识别并结合转铁蛋白受体(TfR)的工具,也包含了 VP2 蛋白的主要中和抗原表位 A(epitope A)和 B 区(epitope B)^[4]。CPV-2 复制和组装需要借助宿主细胞中多种 DNA 复制酶,因此其只能在处于分裂间期(S 期)细胞中复制。宿主细胞 DNA 复制酶某些亚基缺失可能导致 CPV-2 基因组复制的保真性下降,为 CPV-2 基因变异的发生提供了基础^[5]。通过对 CPV-2 基因组各基因(NS1、NS2、VP1 和 VP2)群体动力学进化分析表明,VP2 基因进化速率高达 2×10^{-4} 次置换/位点/年(substitutions/sites/year),已达到某些 RNA 病毒的进化速率^[6-7]。1978-2000 年间,CPV-2 先后发生了 3 次重要基因变异,产生了 CPV-2a、CPV-2b 和 CPV-2c 三种抗原变异株。每一种抗原变异株的产生,除 VP2 蛋白的中和表位发生改变外,病毒衣壳三重纤突上与宿主嗜性相关氨基酸也有所改变。而近年来三重纤突以外氨基酸突变表明 CPV-2 变异仍在继续。

2 CPV-2 的起源——FPLV 对新宿主的适应

1977-1978 年间,一种引起 6-12 周龄幼犬发生急性呕吐和剧烈腹泻的传染病在欧洲、美国和澳大利亚被同时报道,随后该病原被分离并鉴定为一种类似 FPLV 新型细小病毒。为与早期发现的非致病性犬微小病毒(MVC 又称 CPV-1)相区分,该病原被命名为 CPV-2。据不完全统计,在 CPV-2 被首次分离后短短一年间,世界各地共有数万只犬被感染,感染犬死亡率高达 80%。血清学追溯调查证实 CPV-2(或其亲本株)1976 年已在欧洲流行,后经过在犬群中数年的适应最终于 1978 年爆发^[1]。应用群体基因组分子进化分析推测该病原诞生于 1974-1976 年间^[2]。对 CPV-2 基因组序列分析发现,其基因遗传关系与 FPLV 最为接近(核苷酸变异

率小于 1%),基因序列的差异主要集中在病毒衣壳蛋白(VP2)上。VP2 蛋白上 6-7 个关键氨基酸的差异直接导致了两者抗原性、宿主体内外嗜性及其他生物学特性不同^[3]。

CPV-2 作为一种新病原,其可能由 3 种途径变异产生:(1) FPLV 强毒直接发生基因变异产生 CPV-2 而感染犬;(2) FPLV 疫苗株适应犬源细胞后在犬体内发生毒力突变产生 CPV-2;(3) FPLV 借助其它肉食兽(狐或貉)为中间宿主变异进而感染犬产生 CPV-2。依据对多种肉食兽细小病毒分子流行病学分析结果,最后一种推测越来越被广大研究者认可^[8]。

3 CPV-2 的进化——抗原变异株的产生

3.1 CPV-2a 抗原变异株

1985 年,Parrish 等通过单克隆抗体对 49 株来自不同国家的 CPV-2 抗原分型发现,其中 93% (26/28) 1980 年后分离病毒与 CPV-2 存在 2 个中和表位差异,该抗原变异株被命名为“CPV-2a”。在致病性上,CPV-2a 变异株感染幼犬较 CPV-2 潜伏期更短,肠炎症状更为严重。但在感染犬粪便中其病毒含量却远低于 CPV-2 感染犬,而病毒血凝效价(HA)却高于后者 1000 倍以上^[9]。感染宿主范围上,CPV-2a 不仅能在体外猫源细胞系(CRFK)上增殖,且能在猫体内多器官组织复制并对其致病。与 CPV-2 相比,CPV-2a 的 VP2 基因发生了 87 (Met→Leu)、101 (Ile→Try)、300 (Ala→Gly)、305 (Asp→Try) 和 555 位 (Val→Ile) 突变(图 1)。对 1990 年后分离的 CPV-2a 基因序列分析发现,多数 CPV-2a 又发生了 555 位 (Ile→Val) 回复性突变^[10]。作为一种抗原变异株,CPV-2a 的产生及其在世界范围内迅速替代 CPV-2 可能有 2 个原因:一是随着 CPV-2 疫苗应用,CPV-2 进行免疫逃避性变异的结果;二是 CPV-2a 和 CPV-2 均来源于犬细小病毒同一亲本株,在 1978-1980 年优胜劣汰的流行过程中更适应宿主的 CPV-2a 株被得以选择纯化。

3.2 CPV-2b 抗原变异株

1991 年,Parrish 等通过对来自美国各地 92 株犬细小病毒进行单抗分型显示,1984 年后分离的病毒在抗原性上与 CPV-2a 和 CPV-2 存在 1-2 个中和表位差异,即产生了新抗原变异株 CPV-2b。此

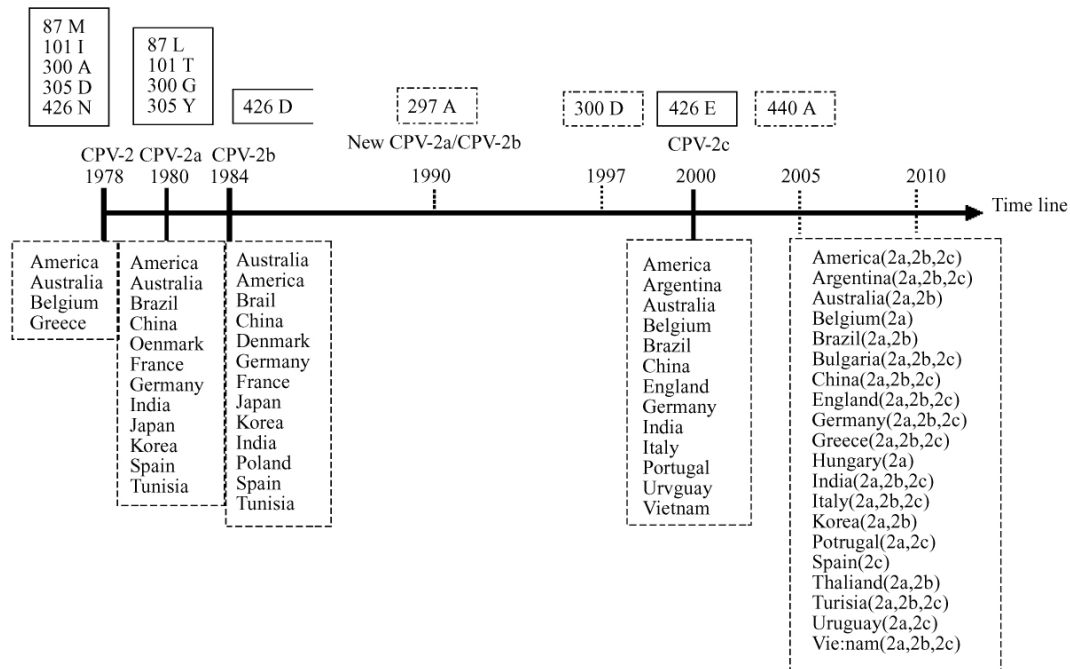


图 1 犬细小病毒从爆发、变异到世界流行的发展模式图

Fig. 1 The global spread of Canine parvovirus in dog population from 1978 to present time.

后, CPV-2 的 2 种抗原变异株 (CPV-2a 和 CPV-2b) 完全替代了前者并在世界各地流行。与 CPV-2a 基因序列相比, 其在 VP2 基因 426 和 555 位氨基酸分别发生了 Asn→Asp 和 Ile→Val 突变, 426 位氨基酸位于病毒衣壳蛋白三重纤突表面突起结构上, 由此在衣壳蛋白 A 表位区上产生了一个新中和抗原表位。在宿主范围上与 CPV-2a 相同, CPV-2b 除对犬有较高的致病率和致死率外, 同样能在猫体内复制并对其致病^[11]。1988 年后, CPV-2b 变异株在美国广泛流行甚至一度占据主导地位。但在欧洲多数国家、日本和澳大利亚, 1990 年以前主要以 CPV-2a 流行为主, 1990-2000 年间 CPV-2a 和 CPV-2b 流行比例倾向一致。而在美国和南美国家, CPV-2b 为主要流行株。自 20 世纪 90 年代早期, VP2 基因 297 位 (Ser→Ala) 的 NewCPV-2a 和 NewCPV-2b 变异株逐渐在各国犬和猫中流行。虽然 297 位 (Ser→Ala) 变异未明显改变病毒抗原性, 但由于其在空间结构上临近衣壳蛋白表面纤突, 可能影响病毒与宿主动物受体的亲和力^[12-13]。

3.3 CPV-2c 抗原变异株

2000 年, 一种 VP2 基因 426 位氨基酸 (⁴²⁶Glu) 的新抗原变异株在意大利和越南被分别检测到^[14]。随后在欧洲其他国家、日本和美国该⁴²⁶Glu 突变株

陆续被分离并被命名为 CPV-2c。CPV-2c 在意大利爆发后短短几年, 其在欧洲多个国家犬中迅速流行并有逐步超越 CPV-2a 和 CPV-2b 之势^[15-17]。2004 年, CPV-2c 的³⁰⁰Asp 抗原变异株在越南豹猫体内被鉴定。该位氨基酸位于衣壳蛋白上 B 表位区, ³⁰⁰Asp 突变降低了病毒在犬细胞中的复制效率同时增强了病毒衣壳稳定性及环境抵抗力。该位点的突变被认为是 CPV-2c 在猫体内进一步适应的结果^[18-19]。Decaro 等 (2009) 对来自不同地点和时间分离的 58 株 CPV-2c 的 VP2 基因比对分析证实 CPV-2c 之间变异率较低, 除分离自越南的 HNI-4-1 株外, 其余 CPV-2c 株在遗传进化树上均位于欧洲源分支上^[20]。与欧洲实行广泛的动物免疫措施不同, 2000 年以前, 越南犬、猫疫苗免疫普及率较低, 推测 CPV-2c 变异株应该是 CPV-2a 或 CPV-2b 在当地自然进化的结果。最近, 张仁舟等 (2010) 通过 RFLP 分析和 VP2 基因测序首次鉴定了来自中国吉林省的 2 株 CPV-2c, 对其遗传进化分析显示该 2 株病毒在 CPV-2c 进化树上形成一个独立的分支^[21]。⁴²⁶Glu 的突变使 CPV-2c 获得了一个新抗原表位, 针对该表位的单抗可以完全将其与 CPV-2 其他变异株区分开来。临床病例调查发现, CPV-2c 对宿主的致病性更强, 甚至也能感染疫苗免疫的成年

犬和猫。

近 5 年来,随着分子分型诊断技术成熟,CPV-2 及其抗原变异株在世界各地流行情况进一步明了。NewCPV-2a 和 NewCPV-2b 已基本替代了 CPV-2a 和 CPV-2b 在亚洲主要国家(中国、日本和韩国)流行。而 CPV-2c 在欧洲、北美和南美国家的流行比例逐渐超越 NewCPV-2a 或 NewCPV-2b(图 1)^[22-26]。与此同时,CPV-2 变异株对家猫和野生猫科动物的感染率和致病性上持续升高,甚至在某些国家感染率已超过 FPLV^[27]。广泛的分子流行病学调查结果显示 3 种抗原变异株已将 CPV-2 完全替代。而最近多种动物感染 CPV-2 的病例也有报道:本实验室对 2009 年分离自河北省圈养貉群的细小病毒基因序列分析证实,6 株貉源犬细小病毒均为 CPV-2 型(VP2 基因氨基酸同源率为 99.5% - 99.8%)^[28]。与同为 CPV-2 疫苗弱毒(154 株)和 1978 - 1980 年间流行于欧洲和美国的 CPV-2 强毒(CPV-b、CPV-d、CPV-RD80 和 CPV-Norden 株)氨基酸同源率高达 99.1%。CPV-2 弱毒疫苗经过 30 年在世界犬群的广泛应用,证实其对免疫幼犬安全有效,无毒力返祖的报道。貉为 CPV-2 的易感动物,其感染的 CPV-2 来源可能有以下 2 种原因:国内长期应用的犬细小病毒弱毒疫苗(CPV-2 型)通过免疫犬的排毒直接感染了与其接触的未免疫貉群;作为 CPV-2 保毒宿主的某些犬科野生动物一直在野外环境中带毒存在,通过与圈养貉群偶然接触传播了 CPV-2。以前研究显示 CPV-2 不能感染浣熊,但最近 Kapil 等对 2010 年分离自美国阿肯色州浣熊体内的一株 RPV 基因序列分析证实其为 CPV-2 的变异株,其在 VP2 基因氨基酸的 87、101 和 300 位均发生了趋向 CPV-2a 的突变^[29]。

4 CPV-2 进化机制和意义

病毒进化一般通过以下 3 种主动或被动途径实现:(1)疫苗免疫压力(Positive selection)下病毒基因点突变累积的结果;(2)病毒在感染动物体内发生基因内或基因间重组(Genetic Recombination);(3)宿主与病毒生态环境改变使病毒获得更大生存空间而发生自然变异(Natural mutation)。大量研究显示 CPV-2 爆发源于 FPLV 或 FPLV 样病毒偶然性变异事件(而非类似禽流感病毒的频繁性变异),其

偶然性变异产生 CPV-2 的“祖先”在犬体内适应并进一步变异为 CPV-2^[30]。与 FPLV 进化机制不同:CPV-2 基因变异主要为集中在 VP2 基因的非同义置换(Nonsynonymous mutation),通过 VP2 基因定向漂移产生新抗原变异株(第一种途径)。在进化速率上,CPV-2 核苷酸非同义置换速率较 FPLV 快 3 倍以上^[7]。对于 CPV-2 快速变异发生机制另一观点则认为:病毒 VP2 基因受到的免疫选择压力并不是 CPV-2 快速进化的关键,与 FPLV 相比,作为一种“年轻”病毒,其在宿主(犬)体内复制和进化的“空间”更为广阔(第三种途径)^[30]。最近,CPV-2 与其抗原变异株(CPV-2a 或 CPV-2b)在感染猫体内基因重组的发生也得到证实^[31-32],这为 CPV-2 变异机制发生的第二种途径提供了依据。

作为 FPLV 变异株,通过 VP2 基因 93 位(Lys→Asn)和 323 位(Asp→Asn)突变使 CPV-2 获得犬细胞表面 TIR 的结合能力最终导致了 CPV-2 爆发。犬和猫 TIR 氨基酸序列同源率为 89%,它们具有相似的空间构象。除 TIR 顶端结构域(约 N 端 135 - 430 氨基酸)221 位和其附近 191 和 439 位氨基酸残基改变会影响病毒特异性吸附外,作为体内铁离子转运的重要载体蛋白,温度、环境 pH 值及 Ca²⁺ 浓度也会影响病毒与 TIR 结合。TIR 在处于分裂间期细胞(肠黏膜上皮细胞、骨髓细胞和胸腺细胞等)表面高丰度表达,促使 CPV-2 对其相关组织和器官能进行有效的感染^[33]。CPV-2 对犬进行体内外感染的同时,却丧失了对猫体内感染的能力。而 VP2 基因 87(Met→Leu)、305(Asp→Try)和 300 位(Ala→Asp)联合突变又重新使 CPV-2 抗原变异株重新获得了对猫 TIR 的感染能力。²⁹⁷Ala 和³⁰⁰Asp 突变进一步增强了 CPV-2a、CPV-2b 对犬、猫 TIR 的亲合力^[9],推断自 1978 年来 CPV-2 自然或压力变异倾向与 TIR 亲合力高的方向。另一方面,CPV-2a、CPV-2b 和 CPV-2c 在犬和猫体内逐渐适应的同时,其与 FPLV 发生病毒间基因重组的机会也大大增加,给 CPV-2 变异株的进一步进化提供了基础。

5 从 CPV-2 到 CPV-2c——疫苗免疫走向何方?

早在上世纪 70 年代末到 80 年代初,FPLV 弱毒株或灭活苗被用来免疫预防 CPV-2,但无论在免疫

效力还是免疫持续期上,均达不到理想效果。CPV-2弱毒疫苗的问世及其广泛应用,使得CPV-2爆发和流行情况得以控制。而随着CPV-2消失的同时,其抗原变异株也随之产生并在世界各地广泛流行,而每一种抗原变异株的衣壳蛋白上比前者改变了至少一个中和表位。最近在某些国家,基于CPV-2b的弱毒疫苗被培育并应用。针对不同抗原型免疫犬的血清交叉中和试验结果显示,CPV-2和CPV-2b在其抗原交叉反应存在明显差异,但疫苗安全性和效力试验证实,2种疫苗均能保护免疫动物抵抗不同抗原变异株强毒攻击^[34-36]。而对于临床发病犬追溯调查发现,免疫犬感染不同抗原型病毒的病例屡见不鲜,CPV-2免疫犬对同型病毒(CPV-2)中和抗体(SNab)水平明显高于异型,较多研究者认为低水平的SNab可能无法提供免疫犬对异型病毒的完全保护^[37]。而除以上原因,免疫犬感染发病的其他原因也不容忽视:(1)疫苗首次接种时幼犬体内残余的母源抗体限制了疫苗弱毒在其体内的复制。(2)疫苗接种后犬在“感染窗口期”内(约1-2周免疫产生期)遭受强毒的侵袭而感染。(3)某些品种、日龄的犬对强毒易感程度更高。近来,以VP2蛋白为目标的合成肽疫苗、亚单位疫苗、核酸疫苗和重组病毒载体疫苗的研究取得了一系列进展^[38-40],其在免疫上不会受到母源抗体干扰,在免疫效力等方面也均得到广泛认可。但由于安全性评价、生产工艺及成本等问题使其在现阶段难以商品化生产。而针对目前多种抗原变异株流行的状态,依靠传统工艺来研制多价活疫苗或灭活疫苗思路依然是可以尝试的。

6 结语

FPLV在近一个世纪的流行过程中,其生物学及基因遗传特性基本保持稳定。与其相反,CPV-2从起源、进化到对犬的稳定适应,从丢失到重新获得对猫感染能力,30年中每一个转变均伴随着病毒生物学特性和抗原性的改变。作为一种易变异的DNA病毒,对CPV-2在时间、空间以及宿主方面流行病学的持续监测无疑是揭示其定向进化驱动力的有效方法。同时,对CPV-2基因组自然(随机)变异和压力变异的研究,也为我们探求其他病毒的遗传变异机制提供了有效范例。

参考文献

- [1] Carmichael LE. An annotated historical account of canine parvovirus. *Journal of Veterinary Medicine (Series B)*, 2005, 52(7-8): 303-311.
- [2] Hoelzer K, Parrish CR. The emergence of parvoviruses of carnivores. *Veterinary Research*, 2010, 41(6): 39-51.
- [3] Hueffer K, Parker JS, Weichert WS, Geisel RE, Sgro JY, Parrish CR. The natural host range shift and subsequent evolution of canine parvovirus resulted from virus-specific binding to the canine transferrin receptor. *Journal of Virology*, 2003, 77(3): 1718-1726.
- [4] Tsao J, Chapman MS, Agbandje M, Keller W, Smith K, Wu H, Luo M, Smith TJ, Rossmann MG, Compans RW, Parrish CR. The three-dimensional structure of canine parvovirus and its functional implications. *Science*, 1991, 251(5000): 1456-1464.
- [5] Hoelzer K, Shackelton LA, Parrish CR. Presence and role of cytosine methylation in DNA viruses of animals. *Nucleic Acids Research*, 2008, 36(9): 2825-2837.
- [6] Shackelton LA, Parrish CR, Truyen U, Holmes EC. High rate of viral evolution associated with the emergence of carnivore parvovirus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, 102(2): 379-384.
- [7] Hoelzer K, Shackelton LA, Parrish CR, Holmes EC. Phylogenetic analysis reveals the emergence, evolution and dispersal of carnivore parvoviruses. *Journal General Virology*, 2008, 89(9): 2280-2289.
- [8] Truyen U. Evolution of canine parvovirus—A need for new vaccines? *Veterinary Microbiology*, 2006, 117(1): 9-13.
- [9] Parrish CR. Host range relationships and the evolution of canine parvovirus. *Veterinary Microbiology*, 1999, 69(1-2): 29-40.
- [10] Hoelzer K, Shackelton LA, Holmes EC, Parrish CR. Within-host genetic diversity of endemic and emerging parvoviruses of dogs and cats. *Journal of Virology*, 2008, 82(22): 11096-11105.
- [11] Parrish CR, Aquadro CF, Strassheim ML, Evermann JF, Sgro JY, Mohammed HO. Rapid antigenic-type replacement and DNA sequence evolution of canine parvovirus. *Journal of Virology*, 1991, 65(12): 6544-6552.
- [12] Zhang R, Yang S, Zhang W, Zhang T, Xie Z, Feng H, Wang S, Xia X. Phylogenetic analysis of the VP2 gene

- of canine parvoviruses circulating in China. *Virus Genes*, 2010, 40(3): 397-402.
- [13] Ohshima T, Hisaka M, Kawakami K, Kishi M, Tohya Y, Mochizuki M. Chronological analysis of canine parvovirus type 2 isolates in Japan. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 2008, 70(8): 769-775.
- [14] Buonavoglia C, Martella V, Pratelli A. Evidence for evolution of canine parvovirus type in Italy. *Journal General Virology*, 2001, 82(12): 3021-3025.
- [15] Hong C, Decaro N, Desario C, Tanner P, Pardo MC, Sanchez S. Occurrence of canine parvovirus type 2c in the United States. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 2007, 19(5): 535-539.
- [16] Kapil S, Cooper E, Lamm C, Murray B, Rezabek G, Johnston L. Canine parvovirus types 2c and 2b circulating in North American dogs in 2006 and 2007. *Journal Clinical Microbiology*, 2007, 45(12): 4044-4047.
- [17] Martella V, Cavalli A, Pratelli A, Bozzo G, Camero M, Buonavoglia D. A canine parvovirus mutant is spreading in Italy. *Journal Clinical Microbiology*, 2004, 42(3): 1333-1336.
- [18] Nakamura K, Sakamoto M, Ikeda Y, Sato E, Kawakami K, Miyazawa T. Pathogenic potential of canine parvovirus types 2a and 2c in domestic cats. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 2001, 8(3): 663-668.
- [19] Nakamura M, Tohya Y, Miyazawa T, Mochizuki M, Phung HT, Nguyen NH. A novel antigenic variant of canine parvovirus from a Vietnamese dog. *Archives of Virology*, 2004, 149(11): 2261-2272.
- [20] Decaro N, Desario C, Parisi A, Martella V, Lorusso A, Miccolupo A. Genetic analysis of canine parvovirus type 2c. *Virology*, 2009, 385(1): 5-10.
- [21] 张仁舟, 杨松涛, 冯昊, 崔苓盛, 夏咸柱. 中国国内首次检测到犬细小病毒 CPV2-c. *中国病原生物学杂志 (Journal of Pathogen Biology)*, 2010, 5(4): 246-249.
- [22] Perez R, Francia L, Romero V, Maya L, Lopez I, Hernandez M. First detection of canine parvovirus type 2c in South America. *Veterinary Microbiology*, 2007, 124(1-2): 147-152.
- [23] 易立, 程世鹏, 闫喜军, 王建科, 罗彬. 犬细小病毒 VP2 基因的遗传变异分析. *病毒学报 (Chinese Journal of Virology)*, 2009, 25(6): 452-459.
- [24] Yoon SH, Jeong W, Kim HJ, An DJ. Molecular insights into the phylogeny of canine parvovirus 2 (CPV-2) with emphasis on Korean isolates: a Bayesian approach. *Archives of Virology*, 2009, 154(8): 1353-60.
- [25] Mohan Raj J, Mukhopadhyay HK, Thanislass J, Antony PX, Pillai RM. Isolation, molecular characterization and phylogenetic analysis of canine parvovirus. *Infection, Genetics Evolution*, 2010, 10(8): 1237-1241.
- [26] Touihri L, Bouzid I, Daoud R, Desario C, El Goulli AF, Decaro N, Ghorbel A, Buonavoglia C, Bahloul C. Molecular characterization of canine parvovirus-2 variants circulating in Tunisia. *Virus Genes*, 2009, 38(2): 249-58.
- [27] Decaro N, Desario C, Miccolupo A, Campolo M, Parisi A, Martella V, Amorisco F, Lucente MS, Lavazza A, Buonavoglia C. Genetic analysis of feline panleukopenia viruses from cats with gastroenteritis. *Journal General Virology*. 2008, 89(9): 2290-2298.
- [28] 闫喜军, 张蕾, 柴秀丽. 我国狐、貉体内发现 2 型犬细小病毒. *特产研究 (Special Wild Economic Animal and Plant Research)*, 2010, 32(1): 79.
- [29] Kapil S, Rezabek G, Germany B, Johnston L. Isolation of a virus related to canine parvovirus type 2 from a raccoon (*Procyon lotor*). *Veterinary Record*, 2010, 166(1): 24-25.
- [30] Horiuchi M, Yamaguchi Y, Gojobori T, Mochizuki M, Nagasawa H, Toyoda Y. Differences in the evolutionary pattern of feline panleukopenia virus and canine parvovirus. *Virology*, 1998, 249(2): 440-452.
- [31] Ohshima T, Mochizuki M. Evidence for recombination between feline panleukopenia virus and canine parvovirus type 2. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 2009, 71(4): 403-8.
- [32] Mochizuki M, Ohshima T, Une Y, Yachi A. Recombination between vaccine and field strains of canine parvovirus is revealed by isolation of virus in canine and feline cell cultures. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 2008, 70(12): 1305-1314.
- [33] Parker JS, Murphy WJ, Wang D, O'Brien SJ, Parrish CR. Canine and feline parvoviruses can use human or feline transferrin receptors to bind, enter and infect cells. *Journal of Virology*, 2001, 75(8): 3896-3902.
- [34] Cavalli A, Martella V, Desario C, Camero M, Bellacicco AL, De Palo P, Decaro N, Elia G, Buonavoglia C. Evaluation of the antigenic relationships among canine parvovirus type 2 variants. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2008, 15(3): 534-539.

- [35] Larson LJ, Schultz RD. Do two current canine parvovirus type 2 and 2b vaccine provide protection against the new type 2c variant? *Veterinary Therapeutics*, 2008, 9(2): 94-101.
- [36] Spibey N, Greenwood NM, Sutton D, Chalmers WSK, Tarpey I. Canine parvovirus type 2 vaccine against virulent challenge with type 2c virus. *Veterinary Microbiology*, 2008, 128(1-2): 48-55.
- [37] Pratelli A, Cavalli A, Martella V, Tempesta M, Decaro N, Carmichael LE, Buonavoglia C. Canine parvovirus (CPV) vaccination: comparison of neutralizing antibody response in pups after inoculation with CPV2 or CPV2b modified live virus vaccine. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 2001, 8(3): 612-615.
- [38] Langeveld JP, Casal JI, Osterhaus AD, Cortes E, de Swart R, Vela C, Dalsgaard K, Puijk WC, Schaaper WM, Melen RH. First peptide vaccine providing protection against viral infection in the target animal: studies of canine parvovirus in dogs. *Journal of Virology*, 1994, 68(7): 4506-4613.
- [39] Patial S, Chaturvedi VK, Rai A, Saini M, Chandra R, Saini Y, Gupta PK. Virus neutralizing antibody response in mice and dogs with a bicistronic DNA vaccine encoding rabies virus glycoprotein and canine parvovirus VP2. *Vaccine*, 2007, 25(20): 4020-4028.
- [40] Langeveld JP, Brennan FR, Martínez-Torrecuadrada JL, Jones TD, Boshuizen RS, Vela C, Casal JI, Kamstrup S, Dalsgaard K, Melen RH, Bendig MM, Hamilton WD. Inactivated recombinant plant virus protects dogs from a lethal challenge with canine parvovirus. *Vaccine*, 2001, 19(27): 3661-3670.

Origin and evolution of Canine parvovirus—A review

Jianjun Zhao¹, Xijun Yan^{1,2*}, Wei Wu^{1,2}

¹Division of Preventive Veterinary Medicine, Institute of Special Economic Animal and Plant Sciences, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Jilin 132109, China

²Jilin Teyan Biotechnological Co. Ltd, Changchun 130122, China

Abstract: Canine parvovirus (CPV-2), first recognized in 1978 as a new pathogen of dogs, was probably derived from a very closely related virus in cats, feline panleukopaemia virus (FPLV) or a closely related carnivore parvovirus (FPLV-like virus). CPV-2 is responsible for either myocarditis or fatal gastroenteritis in pups with high morbidity and mortality. Shortly after its emergence, CPV-2 has become endemic in the global dog population. The original CPV-2 continued to evolve, and was subsequently replaced by three different but closely related antigenic variants, designated CPV-2a, CPV-2b and CPV-2c, which now coexist in dog populations worldwide. The genetic and antigenic variation in CPV-2 also correlated with changes in the host range and tissue tropisms of the virus. Here, we reviewed variation and evolution of CPV-2 in past 30 years and discussed CPV-2 as an important model to study virus evolution.

Keywords: canine parvovirus, evolution, antigenic mutation

(本文责编:王晋芳)

Supported by the Key Project in Science & Technology of Jilin Province, China (20075024)

* Corresponding author. Tel/Fax: +86-431-81158200; E-mail: yanxijungmp@163.com

Received: 24 December 2010/Revised: 24 February 2011