

# 蝙蝠传染病白鼻综合症研究进展

王玉娟 孙克萍\* 冯江

吉林省动物资源保护与利用重点实验室 长春 130117

**摘要:** 于 2006 年爆发的蝙蝠传染病白鼻综合症 (WNS) 使大量的蝙蝠物种面临死亡威胁。研究发现, 蝙蝠白鼻综合症是由好寒性真菌锈腐假裸囊子菌 (*Pseudogymnoascus destructans*) 引起, 通过侵染皮肤表面而使冬眠期蝙蝠表现出一系列异常行为, 导致其储存的能量和脂肪提前耗尽, 最终死亡。本文对白鼻综合症发病症状、传播规律、致病机理和免疫遗传反应等研究进行了论述, 并进一步提出了研究展望。

**关键词:** 蝙蝠; 冬眠; 白鼻综合症; 锈腐假裸囊子菌

**中图分类号:** Q939 **文献标识码:** A **文章编号:** 0250-3263 (2017) 06-1069-09

## Advances in Research on White-Nose Syndrome, an Infectious Diseases of Bats

WANG Yu-Juan SUN Ke-Ping\* FENG Jiang

Jilin Provincial Key Laboratory of Animal Resource Conservation and Utilization, Changchun 130117, China

**Abstract:** White-nose syndrome (WNS), an infectious disease outbreaking in 2006 drove a large amount of bat species to face the threat of death. Some studies show that WNS is caused by psychrophilic fungus, *Pseudogymnoascus destructans*, which leads to a series of aberrant behaviors of hibernating bats by invading cutaneous tissues. These aberrant behaviors in turn cause rapid depletion of limited fat and energy stores, as well as death of infected bats. In this paper, we review the studies on disease symptom, transmission rule, pathogenesis and immune genetic response and suggest some directions of future researches in this field.

**Key words:** Bat; Hibernation; White-Nose Syndrome; *Pseudogymnoascus destructans*

疾病是威胁生物体生命健康的重要因素, 其多样性使生物体面临严峻的生命挑战。其中, 由微生物感染所引起的动物流行病越来越普遍, 尤其是真菌感染所导致的生物体大量死亡, 使种群遭到严重破坏。真菌种类多, 分布广。

随着感染区域的扩大, 真菌使越来越多的种群受到威胁 (Ashu et al. 2015)。例如: 植物中由锈菌目真菌所引起的锈病, 通过感染植物的叶、茎、果实等部位可导致植物枯死 (Saunders et al. 2012); 人体感染的曲霉和白色念珠菌 (*Candida*

**基金项目** 国家自然科学基金项目 (No. 31370399), 国家科技计划科技基础性工作专项 (No. 2013FY113600);

\* 通讯作者, E-mail: sunkp129@nenu.edu.cn;

**第一作者介绍** 王玉娟, 女, 硕士研究生; 研究方向: 动物分子生态学; E-mail: wangyj426@nenu.edu.cn.

收稿日期: 2017-01-09, 修回日期: 2017-05-09 DOI: 10.13859/j.cjz.201706101

*albicans*) 病 (Lin et al. 2001, Field et al. 2015); 以及两栖动物中爆发的壶菌病, 使大约 100 个物种受到威胁, 并且大量死亡 (Erica et al. 2012)。为了保护生物多样性, 维持生态平衡, 众多科学家着手研究真菌疾病的致病机理、分子机制、治疗方法及防护措施等。

2006 年 2 月, 美国学者首次于洞栖蝙蝠中发现由假裸囊菌属的锈腐假裸囊子菌 (*Pseudogymnoascus destructans*, 原称 *Geomyces destructans*) 感染引发的疾病, 命名为白鼻综合症 (white-nose syndrome, WNS) (Blehert et al. 2009)。随着锈腐假裸囊子菌的进一步传播和扩散, 北美蝙蝠种群呈区域性死亡, 如莹鼠耳蝠 (*Myotis lucifugus*) 死亡率高达 91% (Turner et al. 2011, Frick et al. 2015), 使其种群受到严重威胁。蝙蝠是重要的生态指示物种, 是众多夜行性昆虫的控制者, 在维持生态系统平衡中发挥重要作用。因此, 这一疾病一经发现就引起了大量研究者的关注。为了控制疾病传播, 保护蝙蝠物种多样性和维持生态系统平衡, 众多生物学家围绕病原菌 (锈腐假裸囊子菌) 的起源、扩散、传播、感染机制、基因差异表达以及宿主的免疫应答机制等开展了大量研究, 以揭示白鼻综合症的致病机理, 进而提出有效的防治措施。

## 1 白鼻综合症 (WNS) 的起源、发展及危害

2006 年, 美国研究者于纽约的一个山洞内, 发现正处于冬眠期的蝙蝠身体出现异样, 在其口鼻处、耳部以及翼膜表面有一种白色真菌, 经检测为锈腐假裸囊子菌 (Blehert et al. 2009)。锈腐假裸囊子菌是一种好寒性真菌, 最佳生长温度为 0~20℃ (Verant et al. 2012), 能在蝙蝠冬眠期感染皮肤而使其产生一系列异常反应, 包括改变感觉阈值、频繁苏醒、爬行时震动前臂、白天飞出冬眠地、碰撞墙壁、舔雪和长时间飞行等 (Hendricks et al. 2010, Lorch et al. 2011)。这种由锈腐假裸囊子菌感染引起冬

眠蝙蝠身体及行为异常甚至死亡的传染疾病即为白鼻综合症 (WNS)。

调查发现, WNS 首先向美国东部和加拿大扩散, 目前开始向西部传播, 感染地区扩大到美国的 29 个州和加拿大的 5 个省 (Heffernan 2016)。有 6 个物种最先受到侵染, 其中 5 个物种受到严重威胁, 分别是小褐鼠耳蝠 (*M. leibii*)、莹鼠耳蝠、北方长耳鼠耳蝠 (*M. septentrionalis*)、印第安纳鼠耳蝠 (*M. sodalis*) 和三色蝠 (*Perimyotis subflavus*) (Blehert et al. 2009, Turner et al. 2011)。大棕蝠 (*Eptesicus fuscus*) 是首先受到感染的物种之一, 但研究发现其抗真菌能力较强, 未受严重影响 (Frank et al. 2014)。

实际上, 20 世纪 80 年代在德国已记录到同样的真菌感染, 但未引起蝙蝠死亡 (Feldmann 1984)。捷克、斯洛伐克等国家也记录到该真菌, 且至少在 1995 年便已出现 (Turner et al. 2011)。2009 年在英国因锈腐假裸囊子菌感染曾死去两只蝙蝠 (Wibbelt et al. 2010)。有趣的是, 锈腐假裸囊子菌可能是近年来由欧洲传入美洲, 但在欧洲并没有引起蝙蝠的大量死亡 (Warnecke et al. 2012)。而在亚洲并未有相关记录, 直至 2014 年, Joseph R. Hoyt 联合冯江课题组在中国东北地区展开蝙蝠白鼻综合症调查, 于夏季和冬季均发现锈腐假裸囊子菌的存在, 但几乎不能从蝙蝠身体表面看到该病特有的症状, 仅能通过紫外灯 (ultraviolet lamp, UV) 照射以及实验手段才能检测到真菌的存在 (Hoyt et al. 2015a, 2016)。在亚洲, 锈腐假裸囊子菌的传播强度和生长力度较低, 是否由于蝙蝠已经产生抗性, 或中国的蝙蝠对该真菌不易感? 这是一个值得深究的问题。欧洲及亚洲的蝙蝠患病情况与北美的蝙蝠形成鲜明对比, 为探索疾病的致病机理提供了对比研究对象, 也可能成为探索真菌致病机理的突破口。

由锈腐假裸囊子菌所引起的白鼻综合症已成为美洲蝙蝠种群的致命威胁, 迄今为止, 小褐鼠耳蝠物种数量减少了 96%, 印第安纳鼠耳

蝠减少了 88%，二者均达到极危动物标准 (Critically Endangered, CE) (Alves et al. 2014)。北美因 WNS 的出现已导致超过 570 万蝙蝠丧生，这不仅使蝙蝠的物种多样性受到严重威胁，同时也带来了大量的生态问题 (Quinn et al. 2016)。受锈腐假裸囊子菌侵染的蝙蝠物种大多为食虫蝙蝠，它们是控制虫害的一种有效生物，平均一只蝙蝠每晚可以吃掉相当于自身重量 1/3 的昆虫；同时，部分受感染蝙蝠是植物传粉、种子传播的重要媒介 (Kunz et al. 2011, Kasso et al. 2013)。因此，蝙蝠种群的锐减可能造成病虫害的大规模爆发，使生态系统遭到严重破坏。蝙蝠是微生物的主要宿主之一，微生物侵染所引起的疾病对人类 (*Homo sapiens*) 存在威胁，而蝙蝠可能是一种传播疾病的介质，虽然目前没有人类感染 WNS 的报道，但曾引发人类重症急性呼吸综合症 (severe acute respiratory syndrome, SARS) 的 SARS 冠状病毒 (SARS-CoV) 便由蝙蝠所携带 (Yuan et al. 2010)。因此，明确真菌与宿主的相互作用和致病机理，寻求恰当的防护措施将是当前的首要任务。

## 2 白鼻综合症 (WNS) 的传播

WNS 自发现以来迅速传播，向美洲东部扩散后进入加拿大南部，直到密西西比南部，接着向西扩散到俄克拉荷马州，目前已在华盛顿州发现感染的蝙蝠，传播距离超过 2 200 km (Blehert et al. 2009, Quinn et al. 2016)。

### 2.1 传播途径

真菌传入美洲很可能源于人类活动。游离的分生孢子通过衣物或行李等作为载体到达美洲的山洞，洞栖蝙蝠由此感染真菌 (Turner et al. 2011)。因此，蝙蝠个体与栖息地的相互作用成为 WNS 传播的第一途径。此外，冬眠前，大多数蝙蝠类群有一个特殊的群飞现象，称为 “swarming”，在此期间，受感染蝙蝠与其他个体相互接触的机会大大增加，通过感染个体与未感染个体或易感个体的直接接触，使 WNS

在蝙蝠个体间传播，这一传播途径可能也是染菌蝙蝠区域性死亡的重要原因之一 (Lorch et al. 2011)。

### 2.2 影响传播的因素

环境是影响真菌传播的一个主要因素。研究发现，栖息地大小、位置和蝙蝠种群数量的不同导致了真菌的生长差异，进而影响真菌在蝙蝠与栖息地、以及蝙蝠个体间的传播 (Langwig et al. 2012)。此外，生境破碎化导致蝙蝠种群发生迁徙，从而带动病原菌的传播。锈腐假裸囊子菌是一种好寒性真菌，夏季温度较高，锈腐假裸囊子菌生长受到抑制，扩散慢，且蝙蝠处于活跃状态，不容易感染真菌，所以蝙蝠可能携带真菌，但不发病，可能在栖息地散落真菌孢子；冬季环境温度、蝙蝠体表温度均降低，为真菌的生长提供了有利条件，导致白鼻综合症 (WNS) 大规模爆发 (Langwig et al. 2015)。

### 2.3 传播规律

历史上由微生物引起的传染病都具有不同的空间传播模式，包括散布式传播、分层传播、跳跃式传播以及综合式传播 (Maher et al. 2012)。然而，WNS 的传播不同于上述任何一种，也不是简单的扩散，研究认为蝙蝠物种不规则的地理分布以及其迁移时间的不一致性可能是导致其传播机制复杂的部分原因。针对复杂的情况，研究者们对其传播规律建立相应的模型，从而寻找控制传播的途径。Maher 等 (2012) 通过最大似然率来估算 WNS 的传播模型，结果显示超长距离传播并不常见，WNS 的传播是由于洞穴的高密度性和季节的驱动所形成，其传播模型称为 “gravity<sub>caves</sub> + winter model”。被感染种群的栖息地之间的地理距离与 WNS 侵染栖息地的时间呈负相关 (Wilder et al. 2011)。但在美洲，80% 以上邻近的县之间都有可能被感染，能够避免真菌的栖息地极为罕见 (O'Reagan et al. 2015)。此外，Wilder 等 (2015) 发现传播模式还与种群遗传结构有关，在对莹鼠耳蝠冬眠地的种群遗传结构和其空间

传播之间的关系进行研究后,认为遗传分化在疾病传播的空间确定模型中起重要作用,根据种群遗传结构及多样性,预测 WNS 在北美西部的传播将慢于东部。

真菌的传播依然在继续,预计在 2021 年,美洲西部大部分地区蝙蝠将受感染(Maher et al. 2012, O'Reagan et al. 2015)。基于该疾病复杂的传播因素和蝙蝠特殊的生态位,人类无法控制蝙蝠活动,也无法控制自然环境,因此很难通过真菌传播途径来控制真菌的扩散,虽然相关部门制定了计划来阻止蝙蝠因迁移将病原体引入新的地方,但不可控因素较多,并不能很好地控制真菌传播,要有效控制疾病的传播,还需弄清疾病的致病机理。

### 3 白鼻综合症(WNS)的致死原因

目前,WNS 的致病机理尚不清楚,莹鼠耳蝠在冬眠期感染大约 500 个锈腐假裸囊子菌的分生孢子就能导致死亡(Johnson et al. 2013)。有三个相关假说能初步说明北美蝙蝠致死的原因:①与未感染的蝙蝠相比,冬眠期苏醒频率更高;②每次苏醒持续产热时间较长,增加新陈代谢,消耗过多储存脂肪;③感染的蝙蝠出现体温升高现象(Rezende 2010)。

冬眠期间蝙蝠的能量代谢方式发生改变,由脂代谢替代糖代谢(Burlington et al. 1967)。因此冬眠前脂肪的储存对其冬眠至关重要。冬眠栖息地温度通常平均为 $(4.8 \pm 1.5)^\circ\text{C}$ ,为减少自身能量损耗,保证冬眠前所储存的脂肪能够支持其顺利度过整个冬天,蝙蝠冬眠期间体温通常会降低,且因物种不同而稍有起伏,如莹鼠耳蝠比栖息地温度平均高 $(0.15 \pm 0.31)^\circ\text{C}$ ,而印第安纳鼠耳蝠则比栖息地温度平均低 $(0.25 \pm 0.29)^\circ\text{C}$ (Storm et al. 2011)。较低的体温促进了锈腐假裸囊子菌在受感染蝙蝠体表的不断增长,使蝙蝠皮肤表面受到侵害,甚至严重破损,进而影响了皮肤组织正常的生理活动,包括水平衡、电解质平衡、血液循环以及免疫功能等(Hayman et al. 2016)。这种对皮肤的严

重侵害会导致蝙蝠因不适而频繁苏醒,进而出现大量异常行为。

#### 3.1 频繁苏醒

频繁苏醒的蝙蝠需要消耗体内更多的能量和脂肪,导致受感染蝙蝠在缺乏食物且能量不足的情况下无法生存而死亡(Reeder et al. 2012, Warnecke et al. 2012)。冬眠期哺乳动物免疫功能受到抑制(Carey et al. 2003),增加了病原体侵染的机率。正常情况下,冬眠期间有周期性的苏醒,暗示了冬眠动物会定期升高体温以增加免疫反应来抵抗病原体侵染(Luis et al. 2006)。而患病的蝙蝠在冬眠期苏醒次数明显高于未感染蝙蝠(Warnecke et al. 2012),也暗示了蝙蝠通过冬眠期苏醒来升高体温以增加免疫反应。此外,感染的蝙蝠中幸存个体与死亡个体之间苏醒的频率也有差异,死亡个体苏醒频率明显高于幸存个体,这可能是由于它们所生存的环境或对真菌的应答反应不同(Reeder et al. 2012)。

#### 3.2 环境条件

蝙蝠所选择的冬眠地环境条件(如栖息地湿度、温度等)也是影响真菌感染和生长的原因之一,甚至是致死的原因。研究表明,环境的相对湿度越高,感染的蝙蝠生存时间越短(Hayman et al. 2016)。同样的环境条件下,美洲蝙蝠感染速度较欧洲蝙蝠感染更快,且苏醒频率也更高(Warnecke et al. 2012)。此外,通过构建最大熵模型发现,蝙蝠冬眠地的海拔、温度及当时的气候条件对死亡率也有影响(Flory et al. 2012)。

#### 3.3 生理活动的改变

锈腐假裸囊子菌严重干扰蝙蝠个体生理活动(Verant et al. 2014)。在对莹鼠耳蝠的研究中发现,真菌感染后的蝙蝠皮肤完整性受到破坏,蝙蝠处于高度失水状态,暗示了蒸发失水在致死机制中可能起作用(Willis et al. 2011)。同时,在皮肤破损时伴随着慢性呼吸性酸中毒过程, $\text{K}^+$ 浓度显著升高,致使蝙蝠冬眠期缩短,储存的脂肪提前耗尽,最终可能导致死亡(Verant et

al. 2014)。脂肪酸是脂肪的主要组成部分，在冬眠期的脂代谢中起重要作用。研究发现，高死亡率蝙蝠体内硬脂酸含量高，低死亡率蝙蝠体内软脂酸、油酸等含量较高，表明脂肪酸在蝙蝠致死机制中发挥着一定作用 (Frank et al. 2016)。

美洲蝙蝠相对更易感染锈腐假裸囊子菌，与其自身身体条件和生活习性有着紧密联系。这也形成了更加复杂的因素网，真菌对环境及宿主的选择，宿主自身健康状况以及环境因素的影响，成为探索致病机制过程中难以突破的障碍。但其致死的原因正被逐步揭示，生理活动受到干扰，导致各生理反应出现异常，而生理反应的复杂性及各反应的关联性使整个探索过程更加复杂。生理学反应的异常，为研究者们提供了一个突破口，深入揭示生理反应的变化，通过宿主自身的抵抗机制探索改变的机理，将有助于科研人员在控制和预防该疾病时采取正确措施。

#### 4 免疫应答反应

外源性病原体侵入机体后，首先刺激的是机体的第一道免疫防线——固有免疫系统，包括巨噬细胞、自然杀伤细胞、肥大细胞及树突细胞等，以及补体、细胞因子和急性期蛋白等。蝙蝠由于特殊的生态位和行为方式，目前对其免疫应答反应的研究还相对较少，尤其是真菌感染后机体发生的免疫应答反应。对其他物种的研究表明，真菌侵入机体后，通常会发生吞噬作用、呼吸爆发、水肿、血管反应以及急性蛋白增加等现象 (Kupper et al. 2004)。在人类及鼠类真菌疾病研究中发现，真菌细胞壁的一些成分可以激活免疫细胞 (包括中性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞以及上皮细胞) 上的模式识别受体 (pattern recognition receptors) (Brown 2011)。被激活的免疫细胞促使炎症细胞因子产生炎性小体，从而产生炎症反应，最终介导杀死真菌细胞 (Field et al. 2015)。激活的可溶性补体蛋白能溶解外来细胞的细胞膜，

增强细胞信号和细胞粘着作用，可吞噬杀死指定的病原体，能够降低激活 B 淋巴细胞的阈值，产生炎症反应，清除免疫复合体和细胞碎片。此外，获得性免疫应答反应对真菌入侵时能做出相关应答，包括 T 淋巴细胞介导的细胞毒性作用，抗原依赖性细胞毒杀作用。但在冬眠期，蝙蝠免疫能力受到抑制，主要表现为体液免疫反应降低，B 细胞和 T 细胞缺乏增值能力，血清补体蛋白降低等，这可能是机体无法将真菌杀死的原因之一 (Moore et al. 2011)。

诱发免疫应答反应由免疫相关的功能基因表达呈现。由于条件限制，研究者无法对野外患病群体进行精确研究，因此采取实验室人工驯养的蝙蝠进行实验。研究表明，患病的蝙蝠呈现显著的基因差异表达 (Field et al. 2015)。这也证明 WNS 的发生伴随着先天性抗真菌宿主反应的产生，且与之前为人所熟悉的两栖类壶菌病类似 (Erica et al. 2012)。

Field 等 (2015) 通过新一代转录组测序比较感染与未感染的莹鼠耳蝠翼膜组织基因差异表达，发现受感染蝙蝠大部分有关免疫的基因出现上调，同时，细胞免疫水平低下，缺少诱导 T 细胞分化的因子。此外，通过比较宿主对不同微生物群体的抵抗能力，发现宿主对细菌的免疫反应较强，而对真菌则表现较低的免疫反应，表明机体固有免疫系统积极地抵抗锈腐假裸囊子菌的侵染，但不能很好的介导机体获得性免疫反应来抵抗伤害，因此阻碍了机体对真菌的抵抗 (Moore et al. 2011, 2013)。

目前，白鼻综合症中免疫应答反应的相关研究较少，在蝙蝠感染锈腐假裸囊子菌以后出现大量的基因差异表达，但具体起关键作用的基因还有待于进一步研究。在这些基因中，白细胞介素 (interleukin, IL) 基因家族发挥着相对重要的作用，如：IL-4，是一个诱导 T 细胞分化的细胞因子，但其表达水平低下，间接的影响了细胞免疫的产生；IL-1 $\beta$ ，对冬眠期间蝙蝠身体质量影响很大，表达量越低，身体质量越差。而 IL-17a 及 IL-6 对 T 细胞应答有一定

的影响,但具体如何发挥作用还有待进一步研究(Lilley et al. 2017)。现阶段对蝙蝠患病后免疫应答的研究正在逐步深入,当前研究仅限于高易感物种,对低易感蝙蝠物种很少报道。然而,以低易感物种为研究对象,再与高易感物种进行对比研究来明确免疫反应的基因表达及致病机理,将会为揭示该病的致病机理和治疗途径提供重要的理论依据。如在蛙壶菌病中,高易感物种中壶菌侵染会严重干扰皮肤的功能,有关炎性反应的基因表达量大大增加,包括 IL-1 $\beta$ 、MHC 基因家族以及抗菌肽 Cathelicitin 等,同时产生大量免疫反应,而低易感物种中,炎性应答反应很少出现,证实了高易感物种和低易感物种应对真菌的反应是不同的(Erica et al. 2012, Ellison et al. 2015)。此外,研究发现,一些碱性蛋白家族在锈腐假裸囊子菌感染的宿主体内呈现表达上调,如 Destructin 蛋白家族中的 Destructin-2(Field et al. 2015);补体蛋白在免疫系统也占有重要地位。因此,从基因表达深入到蛋白表达及功能研究将成为研究趋势。

## 5 治疗与保护

真菌引起的野生动物疾病很普遍,但在治疗上一直未找到很有效的方法。传统的治疗是通过化学治疗方法,如最新发现利用无萜橙油(terpeneless orange oil, CPT)对 WNS 进行治疗,实验证明 CPT 能够有效抑制锈腐假裸囊子菌生长,且对蝙蝠体表其他微生物群无害,可以维持长达 6 个月的治疗时效,但对蝙蝠自身的影响还需进一步研究(Boire et al. 2016)。此外,大多数化学方法通常会影响到非目标生物,很难在大范围内对其进行原地救治(Cornelison et al. 2014a)。因此,研究者们更倾向于用生物治疗法代替化学治疗法。

红玫瑰球菌(*Rhodococcus rhodochrous*)是一种革兰氏阳性菌,能产生抗真菌性酶,被作为一种候选治疗菌(Cornelison et al. 2014b)。之后陆续发现一些微生物群对抵抗锈腐假裸囊

子菌有较好的效果,包括多孔木霉(*Trichoderma polysporum*)、一些存在于蝙蝠身体表面的细菌以及益生菌等(Hoyt et al. 2015b, Zhang et al. 2015, Cheng et al. 2016)。其中,荧光假单胞杆菌(*Pseudomonas fluorescens*),本身具有抗真菌特性,普遍存在于环境中,且在其他生物的真菌传染病中已被证明能够抑制真菌生长(Hoyt et al. 2015b),然而,它必须在蝙蝠体表保持较高的浓度才能保证将真菌抑制在低浓度水平,并且不能达到长期治疗的效果(Hoyt et al. 2015b, Cheng et al. 2016)。

WNS 造成了北美蝙蝠数量的急速下降,美国联邦机构、相关部落建立了一个针对蝙蝠物种治疗和保护的国家级计划(Coleman et al. 2011),主要包括对蝙蝠冬眠地进行净化;维持冬眠地的温度,减少蛰伏期蝙蝠因频繁苏醒而过度消耗能量;给蝙蝠提供钠、氯化物等补给品,保证其电解质平衡(Foley et al. 2011)。虽然减少了死亡率,但不能达到长期保护的效果。为了制定出更为有效的治疗和保护措施,我们仍需要进一步明确 WNS 传播机制及致病机理。

## 6 展望

经过近十年的研究,人们对 WNS 的发病时间和规律有了深入的认识,但其致病机理依旧未知。为什么在亚洲和欧洲发现同样的致病菌,均未引起蝙蝠大量死亡,而在北美却出现毁灭性的种群灭亡?这依旧是一个值得深究的问题,也说明了对亚洲和欧洲蝙蝠白鼻综合症研究的必要性。此外,蝙蝠免疫机制研究也是一个重要课题,是否不同地区的蝙蝠在应对真菌感染时所呈现的应答反应不一致?从免疫反应相关的基因着手研究,能更清楚地反映致病机理及机体应对真菌感染出现的生理反应。同时,随着方法技术的发展,研究水平不断深入,分子水平的研究也有重大突破,从 DNA 深入到 RNA 进而深入到蛋白质水平。

与北美蝙蝠相比,中国感染蝙蝠仅限于携带,并未发病,为对比研究提供了条件。此外,

在同一栖息地, 同种蝙蝠个体存在携带真菌及不携带真菌的个体, 能够在相同的环境条件对比其基因表达差异, 为功能基因及功能蛋白的研究提供良好平台。借鉴前人研究经验, 比较高易感物种和低易感物种免疫相关基因表达差异, 寻找免疫相关基因, 揭示锈腐假裸囊子菌致病机理, 同时, 确定影响感染力度强弱的重要因素, 对控制和预防 WNS 有重要意义。

随着新兴生物技术的发展, WNS 的相关研究已经突破了一些传统的分子标记方法, 使用新的技术使研究成果有重大突破, 例如: 新一代 RNA 测序 (next generation RNA sequencing)、简化基因组测序 (restriction site-associated DNA sequencing, RAD-seq) 等, 为未来实验研究提供了更新更好的技术平台。而通过生物治疗法能减少化学试剂对机体的伤害及环境的污染, 也能探索更多的技术方法来应对疾病造成的伤害。

## 参 考 文 献

- Alves D M, Terribile L C, Brito D. 2014. The potential impact of white-nose syndrome on the conservation status of North American bats. *PLoS One*, 9(9): e107395.
- Ashu E E, Xu J. 2015. The roles of sexual and asexual reproduction in the origin and dissemination of strains causing fungal infectious disease outbreaks. *Infection Genetics & Evolution Journal of Molecular Epidemiology & Evolutionary Genetics in Infectious Diseases*, 36:199–209.
- Blehert D S, Hicks A C, Behr M, et al. 2009. Bat white-nose syndrome: an emerging fungal pathogen? *Science*, 323(5911): 227.
- Boire N, Zhang S, Khuvis J, et al. 2016. Potent inhibition of *Pseudogymnoascus destructans*, the causative agent of white-nose syndrome in bats, by cold-pressed, terpeneless, valencia orange oil. *PLoS One*, 11(2): e0148473.
- Brown G D. 2011. Innate antifungal immunity: the key role of phagocytes. *Annual Review of Immunology*, 29: 1–21.
- Burlington R F, Klain G J. 1967. Gluconeogenesis during hibernation and arousal from hibernation. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 22(3): 701–708.
- Carey H V, Andrews M T, Martin S L. 2003. Mammalian hibernation: cellular and molecular responses to depressed metabolism and low temperature. *Physiological Reviews*, 83(4): 1153–1181.
- Cheng T L, Mayberry H, Mcguire L P, et al. 2016. Efficacy of a probiotic bacterium to treat bats affected by the disease white-nose syndrome. *Journal of Applied Ecology*, 54(3): 701–708.
- Coleman J, Ballmann A, Benedict L, et al. 2011. A National Plan for Assisting States, Federal Agencies, and Tribes in Managing White-nose Syndrome in Bats. Arlington, VA: US Fish and Wildlife Service, 1–17.
- Cornelison C T, Gabriel K T, Barlament C, et al. 2014a. Inhibition of *Pseudogymnoascus destructans* growth from conidia and mycelial extension by bacterially produced volatile organic compounds. *Mycopathologia*, 177(1): 1–10.
- Cornelison C T, Keel M K, Gabriel K, et al. 2014b. A preliminary report on the contact-independent antagonism of *Pseudogymnoascus destructans*, by *Rhodococcus rhodochrous*, strain dap96253. *BMC Microbiology*, 14(1): 246–252.
- Ellison A R, Tunstall T, Drenzo G V, et al. 2015. More than skin deep: functional genomic basis for resistance to amphibian chytridiomycosis. *Genome Biology & Evolution*, 7(1): 286–298.
- Erica B R, Poorten T J, Settles M, et al. 2012. Only skin deep: shared genetic response to the deadly chytrid fungus in susceptible frog species. *Molecular Ecology*, 21(13): 3110–3120.
- Feldmann R. 1984. *Teichfledermaus-Myotis dasycneme* (Boie, 1825). *Die Säugetiere Westfalens*. Münster: Westfälisches Museum für Naturkunde, 107–111.
- Field K A, Johnson J S, Lilley T M, et al. 2015. The white-nose syndrome transcriptome: activation of anti-fungal host responses in wing tissue of hibernating Little Brown Myotis. *PLoS Pathogens*, 11(10): e1005168.
- Flory A R, Kumar S, Stohlgren T J, et al. 2012. Environmental conditions associated with bat white-nose syndrome mortality in the north-eastern United States. *Journal of Applied Ecology*, 49(3): 680–689.
- Foley J, Clifford D, Castle K, et al. 2011. Investigating and managing the rapid emergence of white-nose syndrome, a novel, fatal,

- infectious disease of hibernating bats. *Conservation Biology*, 25(2): 223–231.
- Frank C L, Ingala M R, Ravenelle R E, et al. 2016. The effects of cutaneous fatty acids on the growth of *Pseudogymnoascus destructans*, the etiological agent of white-nose syndrome (WNS). *PLoS One*, 11(4): e0153535.
- Frank C L, Michalski A, Medonough A A, et al. 2014. The resistance of a North American bat species (*Eptesicus fuscus*) to white-nose syndrome (WNS). *PLoS One*, 9(12): e113958.
- Frick W F, Puechmaille S J, Hoyt J R, et al. 2015. Disease alters macroecological patterns of North American bats. *Global Ecology and Biogeography*, 24(7): 741–749.
- Hayman D T S, Pulliam J R C, Marshall J C, et al. 2016. Environment, host, and fungal traits predict continental-scale white-nose syndrome in bats. *Science Advances*, 2(1): e1500831.
- Heffernan L. 2016. Bat White-nose syndrome occurrence by county. [EB/OL]. [2016-08-02]. [https://www.whitenosesyndrome.org/sites/default/files/wns\\_map\\_](https://www.whitenosesyndrome.org/sites/default/files/wns_map_).
- Hendricks P, Hendricks L M. 2010. Water acquisition during daylight by free-ranging myotis bats. *Northwestern Naturalist*, 91(3): 336–338.
- Hoyt J R, Cheng T L, Langwig K E, et al. 2015b. Bacteria isolated from bats inhibit the growth of *Pseudogymnoascus destructans*, the causative agent of white-nose syndrome. *PLoS One*, 10(4): e0121329.
- Hoyt J R, Langwig K E, Sun K, et al. 2016. Host persistence or extinction from emerging infectious disease: insights from white-nose syndrome in endemic and invading regions. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 283(1826): 20152861.
- Hoyt J R, Sun K, Parise K L, et al. 2015a. Widespread bat white-nose syndrome fungus, northeastern China. *Emerging Infectious Diseases*, 22(1): 140–142.
- Johnson J S, Reeder D M, Lii M M, et al. 2013. Host, pathogen, and environmental characteristics predict white-nose syndrome mortality in captive little brown myotis (*Myotis lucifugus*). *PLoS One*, 9(11): e112502.
- Kasso M, Balakrishnan M. 2013. Ecological and economic importance of bats (Order Chiroptera). *ISRN Biodiversity*, 2013(1): 1–9.
- Kunz T H, Elizabeth B D T, Bauer D, et al. 2011. Ecosystem services provided by bats. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1223(1223): 1–38.
- Kupper T S, Fuhlbrigge R C. 2004. Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. *Nature Reviews Immunology*, 4(3): 211–222.
- Langwig K E, Frick W F, Bried J T, et al. 2012. Sociality, density-dependence and microclimates determine the persistence of populations suffering from a novel fungal disease, white-nose syndrome. *Ecology Letters*, 15(9): 1050–1057.
- Langwig K E, Frick W F, Reynolds R, et al. 2015. Host and pathogen ecology drive the seasonal dynamics of a fungal disease, white-nose syndrome. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 282(1799): 20142335.
- Lilley T M, Prokkola J M, Johnson J S, et al. 2017. Immune responses in hibernating little brown myotis (*Myotis lucifugus*) with white-nose syndrome. *Proceedings Biological Sciences*, 284(1848): 20162232.
- Lin S J, Teutsch S M. 2001. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clinical Infectious Diseases an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 32(3): 358–366.
- Lorch J M, Meteyer C U, Behr M J, et al. 2011. Experimental infection of bats with *Geomyces destructans* causes white-nose syndrome. *Nature*, 480(7377): 376–378.
- Luis A D, Hudson P J. 2006. Hibernation patterns in mammals: a role for bacterial growth? *Functional Ecology*, 20(3): 471–477.
- Maher S P, Kramer A M, Pulliam J T, et al. 2012. Spread of white-nose syndrome on a network regulated by geography and climate. *Nature Communications*, 3(4): 187–190.
- Moore M S, Reichard J D, Murtha T D, et al. 2011. Specific alterations in complement protein activity of little brown myotis (*Myotis lucifugus*) hibernating in white-nose syndrome affected sites. *PLoS One*, 6(11): 1885–1909.
- Moore M S, Reichard J D, Murtha T D, et al. 2013. Hibernating little brown myotis (*Myotis lucifugus*) show variable immunological responses to white-nose syndrome. *PLoS One*, 8(3): e58976.

- O'Reagan S M, Magori K, Pulliam J T, et al. 2015. Multi-scale model of epidemic fade-out: Will local extirpation events inhibit the spread of white-nose syndrome? *Ecological Applications*, 25(3): 621–633.
- Quinn E, Nordquist G, Essig J. 2016. White-nose syndrome, a disease that can kill bats, confirmed in Minnesota. [EB/OL]. [2016-03-09]. <http://www.whitenosesyndrome.org/news/white-nose-syndrome-disease-can-kill-bats-confirmed-minnesota>.
- Reeder D M, Frank C L, Turner G G, et al. 2012. Frequent arousal from hibernation linked to severity of infection and mortality in bats with white-nose syndrome. *PLoS One*, 7(6): e38920.
- Rezende E L. 2010. Could localized warm areas inside cold caves reduce mortality of hibernating bats affected by white-nose syndrome? *Frontiers in Ecology & the Environment*, 8(2): 92–98.
- Saunders D G O, Joe W, Cano L M, et al. 2012. Using hierarchical clustering of secreted protein families to classify and rank candidate effectors of rust fungi. *PLoS One*, 7(1): e29847.
- Storm J J, Boyles J G. 2011. Body temperature and body mass of hibernating little brown bats *Myotis lucifugus* in hibernacula affected by white-nose syndrome. *Acta Theriologica*, 56(2): 123–127.
- Turner G G, Reeder D M, Coleman J T H, et al. 2011. A five-year assessment of mortality and geographic spread of white-nose syndrome in North American bats, with a look at the future. update of white-nose syndrome in bats. *Bat Research News*, 52(2): 13–27.
- Verant M L, Boyles J G, Jr W W, et al. 2012. Temperature-dependent growth of *Geomyces destructans*, the fungus that causes bat white-nose syndrome. *PLoS One*, 7(9): 1602–1603.
- Verant M L, Meteyer C U, Speakman J R, et al. 2014. White-nose syndrome initiates a cascade of physiologic disturbances in the hibernating bat host. *BMC Physiology*, 14(1): 1–11.
- Warnecke L, Turner J M, Bollinger T K, et al. 2012. Inoculation of bats with European *Geomyces destructans* supports the novel pathogen hypothesis for the origin of white-nose syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(18): 6999–7003.
- Wibbelt G, Kurth A, Hellmann D, et al. 2010. White-nose syndrome fungus (*Geomyces destructans*) in bats, Europe. *Emerging Infectious Diseases*, 16(8): 1237–1243.
- Wilder A P, Frick W F, Langwig K E, et al. 2011. Risk factors associated with mortality from white-nose syndrome among hibernating bat colonies. *Biology Letters*, 7(6): 950–953.
- Wilder A P, Kunz T H, Sorenson M D. 2015. Population genetic structure of a common host predicts the spread of white-nose syndrome, an emerging infectious disease in bats. *Molecular Ecology*, 24(22): 364–368.
- Willis C K, Menzies A K, Boyles J G, et al. 2011. Evaporative water loss is a plausible explanation for mortality of bats from white-nose syndrome. *Integrative and Comparative Biology*, 51(3): 364–373.
- Yuan J F, Chungchou H, Li Y, et al. 2010. Intraspecies diversity of SARS-like coronaviruses in *Rhinolophus sinicus* and its implications for the origin of SARS coronaviruses in humans. *Journal of General Virology*, 91(4): 1058–1062.
- Zhang T, Chaturvedi V, Chaturvedi S. 2015. Novel *Trichoderma polysporum* strain for the biocontrol of *Pseudogymnoascus destructans*, the fungal etiologic agent of bat white nose syndrome. *PLoS One*, 10(10): e0141316.