

# 犬瘟热病毒复制机制的探讨

曹涤非, 祝玉卿, 莫胜军, 李玉平, 加春生

黑龙江农业工程职业学院动物医学分院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年10月16日; 录用日期: 2026年3月13日; 发布日期: 2026年3月24日

## 摘要

犬瘟热病毒隶属于副黏病毒科麻疹病毒属, 可对犬科、鼬科等多种食肉目动物造成严重且致死率较高的全身性感染。该病毒的复制过程具有高效性与复杂性, 深入阐明其复制的分子机制, 对新型抗病毒药物研发及疫苗优化具有重要理论意义。本文就犬瘟热病毒的复制过程与相关机制进行综述。

## 关键词

犬瘟热病毒, 麻疹病毒, 复制, 分子机制

# Discussion on the Replication Mechanism of Canine Distemper Virus

Difei Cao, Yuqing Zhu, Shengjun Mo, Yuping Li, Chunsheng Jia

College of Veterinary Medicine, Heilongjiang Agricultural Engineering Vocational College, Harbin Heilongjiang

Received: October 16, 2025; accepted: March 13, 2026; published: March 24, 2026

## Abstract

Canine distemper virus (CDV) is an important member of the genus Morbillivirus in the family Paramyxoviridae, which can cause severe and fatal systemic infections in a variety of carnivores including Canidae and Mustelidae. The replication of CDV is a highly efficient and complex biological process. Elucidating the molecular mechanism of its replication is of great theoretical significance for the development of new antiviral drugs and vaccine optimization. This paper reviews the replication process and related mechanisms of canine distemper virus.

## Keywords

Canine Distemper Virus, Morbillivirus, Replication, Molecular Mechanism

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 犬瘟热病毒特性

犬瘟热病毒(Canine distemper virus, CDV)属于副黏病毒科麻疹病毒属, 同属的病毒还包括麻疹病毒(MV)、鼠海豚麻疹病毒(PMV)及海豹瘟热病毒(PDV) [1] [2]。CDV 为具有囊膜结构的单链 RNA 病毒, 在基因组构成与病毒形态上与人麻疹病毒存在较多相似之处。

病毒粒子多呈球形或椭圆形, 为非节段单股负链 RNA 病毒, 直径约 150 nm, 基因组全长 15690 nt, 共编码 6 种结构蛋白, 分别为基质蛋白(M)、血凝素蛋白(H)、融合蛋白(F)、磷蛋白(P)、大蛋白(L)与核衣壳蛋白(N)。基因组 3'端与 5'端存在前导调控序列, 主要参与病毒基因转录与复制的启动与调控。其中, 核衣壳蛋白 N 紧密包裹病毒 RNA, 并与 L 蛋白和 P 蛋白共同构成核糖核蛋白复合物(RNP), 承担病毒转录与复制的核心功能[2]。

CDV 与 MV 在基因组排布、病毒结构及整体复制模式上高度保守, 但二者在宿主范围与致病特点上存在明显分化。麻疹病毒自然宿主长期以人类及非人灵长类为主, 而 CDV 可突破犬科、鼬科、浣熊科、猫科甚至灵长类等多种食肉动物的种间屏障[3] [4]。这一特点使 CDV 成为研究麻疹病毒属跨物种传播机制的理想模型, 也使其复制机制研究兼具基础理论价值与公共卫生意义。

## 2. 病毒的复制过程

### 2.1. 吸附与受体识别

CDV 主要通过表面 H 蛋白识别并结合宿主细胞表面的信号淋巴细胞激活分子 SLAM (CD150) [5]-[7]。SLAM 在淋巴细胞、树突状细胞与巨噬细胞表面高表达, 这也是 CDV 具有明显淋巴细胞嗜性和免疫抑制特性的重要原因[8]。此外, 在神经组织与上皮细胞中, CDV 可利用 Nectin-4 作为受体完成入侵, 这一途径对病毒经气溶胶传播及全身播散至关重要[9]。

病毒吸附是感染建立的第一步, 也是决定宿主嗜性的关键环节。尽管 CDV 与 MV 同属麻疹病毒且复制框架保守, 但二者受体结合域的结构差异直接导致宿主范围截然不同。研究发现, CDV 强毒株 A75/17 的 H 蛋白中存在 3 个调控 SLAM 结合的关键氨基酸位点(Y525、D526、R529), 而这些位点在 MV-H 蛋白中并不保守, 提示 CDV 在进化过程中对 SLAM 结合区域进行了适应性优化, 以匹配犬科动物 SLAM 分子的空间构象[10]。另有研究证实 3.2 Å 高分辨率结构解析发现, CDV-H 蛋白球状头部呈明显倾斜的同源二聚体, 与 MV-H 的直立型二聚体结构存在显著差异, 且其表面糖基化修饰可屏蔽非特异性结合位点, 仅暴露受体结合区域, 这一特征既保障了受体结合的特异性, 也为疫苗研发提供了新靶点[11]。尽管二者 Nectin-4 结合位点高度保守, 但 SLAM 结合区域呈现“整体相似、局部不同”的特征, 这被认为是宿主谱差异的结构基础。与 MV 相比, CDV 对不同宿主 SLAM 分子的适配能力更强。MV 对人源 SLAM 的结合高度依赖 H 蛋白上特定微结构域, 一旦突变极易丧失亲和力; 而 CDV-H 蛋白在多处突变情况下仍可保持对多种食肉目动物 SLAM 的结合能力, 这也解释了 CDV 为何能跨越多科宿主屏障, 而 MV 宿主范围相对狭窄[12]。目前, CDV-H 蛋白倾斜二聚体的动态构象变化与受体亲和力可塑性之间的直接关联仍有待进一步阐明。

### 2.2. 侵入与脱壳

在受体结合后, H 蛋白发生构象改变, 进而激活 F 蛋白介导病毒囊膜与宿主细胞膜发生融合。该融

合过程在中性 pH 环境下于细胞膜表面完成,使病毒核衣壳直接释放至细胞质中。与部分在胞内体或细胞核内完成膜融合的病毒不同,CDV 更倾向于在细胞膜表面完成入侵过程,这一特性与其免疫抑制表型密切相关,可减少病毒被宿主胞内免疫识别的概率。进入细胞质后,病毒完成脱壳,即囊膜解离与 M 蛋白部分脱离,暴露出具有转录活性的 RNP 核心。CDV 的整个转录与复制周期均在细胞质内完成,不进入细胞核,这一特点区别于多数 DNA 病毒及部分 RNA 病毒,也是副黏病毒科麻疹病毒属的典型特征。

### 2.3. 基因组转录与复制

CDV 基因组为负链 RNA,无法直接作为 mRNA 翻译,必须依赖病毒自身携带的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶(由 L 与 P 蛋白组成)完成转录与复制。

#### 2.3.1. 初级转录与翻译

病毒 RNP 进入细胞质后,聚合酶从基因组 3'端起始,沿 3'-N-P-M-F-H-L-5'方向依次进行转录。聚合酶识别各基因间的间隔序列,合成 6 条分别带有 5'帽子结构与 3' polyA 尾的单顺反子 mRNA,随后由宿主核糖体翻译生成 N、P、M、F、H、L 等结构蛋白。其中,5'帽子结构与 3' polyA 尾的修饰的由 L 蛋白催化完成,可增强 mRNA 的稳定性,避免被宿主核酸酶降解,同时促进其与宿主核糖体的结合效率[13][14]。

#### 2.3.2. P 基因的多蛋白编码策略

全长 P 蛋白是 RNA 聚合酶的关键辅因子,与 L、N 蛋白共同构成完整的转录复制复合体[15]。在转录过程中,部分 P 基因 mRNA 会发生 RNA 编辑,即在特定位点插入非模板鸟嘌呤核苷酸,导致阅读框移位,从而翻译生成 V 蛋白[16]。V 蛋白 N 端与 P 蛋白一致,C 端为富含半胱氨酸的独特结构域,是重要的干扰素拮抗因子,可通过其 N 端结构域靶向结合 STAT1、C 端结构域辅助结合 STAT2,抑制二者核转运,从而阻断宿主先天免疫应答信号传导[17][18]。

CDV 与 MV 的 V 蛋白在功能上存在明显分化。MV 的 V 蛋白并非其在人源细胞中复制所必需,而 CDV 的 V 蛋白对跨宿主复制具有重要意义。研究表明,CDV V 蛋白第 267 位半胱氨酸突变后,病毒无法在人肺泡上皮 H358 细胞中完成复制,其原因并非免疫通路非特异性激活,而是 V 蛋白丧失了对干扰素信号的抑制能力。后续研究进一步证实,CDV 强毒株 V 蛋白的干扰素拮抗活性显著高于弱毒株,这与其毒力密切相关,也为疫苗减毒机制研究提供了重要线索[19][20]。这一结果提示,CDV 在跨越物种屏障时,对 V 蛋白的免疫逃逸功能具有更强的依赖性,V 蛋白可视为病毒在非天然宿主中建立有效复制的重要适配因子。此外,P 基因内部还存在重叠开放阅读框,可通过内部起始密码子翻译生成小分子 C 蛋白[21]。早期研究因仅破坏第一个 AUG 起始位点而低估了 C 蛋白的作用,后续研究证实,当首个 AUG 突变后,CDV 可利用下游非 AUG 起始密码子(如 CUG、ACG)启动翻译,产生 N 端截短但功能保留的 C 蛋白亚型,表明 C 蛋白是 CDV 复制不可或缺的关键蛋白[22]。C 蛋白主要通过 RNP 复合体结合,调控聚合酶的转录与复制活性,同时可抑制宿主 TNF- $\alpha$  介导的凋亡通路,为病毒复制创造有利环境。这种“一基因多产物”的策略,使 CDV 能够以紧凑的基因组完成复杂的细胞内侵染过程。

#### 2.3.3. 基因组复制

当新合成的 N 蛋白与 P 蛋白积累到一定浓度时,可与新生 RNA 结合,促使聚合酶从转录模式转换为复制模式。此时聚合酶不再识别基因间隔信号,以完整负链基因组为模板,合成全长互补正链 RNA,再以正链为模板大量合成子代负链基因组。新生成的基因组 RNA 迅速被 N、P、L 蛋白包裹,形成子代 RNP,为后续组装提供原料。其中,N 蛋白的磷酸化修饰可调控其与 RNA 的结合效率,进而影响聚合酶的模式切换,这一调控机制是 CDV 复制效率的关键决定因素。

## 2.4. 病毒组装与出芽释放

F 与 H 蛋白经内质网 - 高尔基体途径完成糖基化修饰与正确折叠后, 转运并锚定于宿主细胞膜上。大量 M 蛋白在细胞膜内侧聚集, 一方面与膜上 F、H 蛋白的胞质区结合, 另一方面与子代 RNP 核心相互作用, 在脂筏区域完成病毒结构组装[23] [24]。在 M 蛋白介导下, 细胞膜向外突出并最终缢裂, 以出芽方式将成熟病毒粒子释放至细胞外[25]。

M 蛋白在组装与出芽过程中发挥核心作用, 不仅驱动病毒粒子形成, 还可抑制宿主基因表达并延迟糖蛋白在细胞膜表面的过早表达, 降低被宿主免疫识别的概率[26]-[28]。CDV 与 MV 的 M 蛋白均通过二聚化及多聚化促进膜出芽, 但 CDV 的 M 蛋白包含两个关键  $\alpha$ -螺旋微结构域, 可精细调控其在细胞膜上的侧向移动效率, 构成复制后期“组装检查点”[29]。而 MV-M 蛋白中尚未发现类似功能热点, 这一差异为研发 CDV 特异性靶向药物提供了潜在靶点。近期研究发现, CDV M 蛋白的磷酸化状态可调控其多聚化能力, 进而影响病毒出芽效率, 这一调控机制的阐明为抗病毒药物设计提供了新的作用位点[30]。

## 3. 未来研究方向

目前对 CDV 的功能研究仍较多参考麻疹病毒的研究结论, 针对 CDV 自身特性的原创性研究仍存在较多空白。未来可从以下方面开展深入探索:

① 构建基于 CDV 反向遗传操作系统的报告病毒, 实现对 RNA 编辑效率、聚合酶功能转换、M 蛋白膜定位动态等过程的实时可视化监测;

② 建立表达人源化 SLAM 或 Nectin-4 的转基因犬模型, 提高动物模型与自然宿主的生理相关性, 为 CDV 跨物种传播机制及疫苗评价提供更可靠的研究平台;

③ 系统解析 V、C 蛋白与宿主泛素化、自噬等通路的相互作用网络, 鉴定免疫逃逸关键位点, 为抗病毒药物筛选提供精准靶点。

## 4. 结语

犬瘟热病毒的复制并非简单的线性分子过程, 而是一套高度精细化的生存策略。病毒在有限的基因组容量内, 通过受体结合域的构象可塑性、P 基因的多蛋白编码模式、M 蛋白的微结构域精准调控, 实现了复制效率、免疫逃逸与跨物种传播能力的高效平衡。

CDV 与 MV 的比较研究揭示了一个重要规律: 复制框架的高度保守性与致病机制的分化性可同时存在。两种病毒基因组同源性超过 80%, 却在宿主谱、嗜性及持续性感染等方面表现出显著差异, 这种“同源异质”特征为病毒进化与适应性研究提供了重要素材。当前对 CDV 复制机制的认识正从现象描述向机理解析过渡, 未来只有进一步阐明其分子调控网络, 才能为跨物种传播风险预警、减毒疫苗理性设计及抗病毒药物研发提供更坚实的理论支撑。

## 基金项目

黑龙江农业工程职业学院博士人才引进科研启动项目-11。

## 参考文献

- [1] Murphy, F.A., Fauquet, C.M., Bishop, D.H.L., *et al.* (1995) Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses. Sixth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.
- [2] MacLachlan, N.J. and Dubovi, E.J. (2011) Fenner's Veterinary Virology. 5th Edition, Academic Press.
- [3] Wilkes, R.P. (2022) Canine Distemper Virus in Endangered Species: Species Jump, Clinical Variations, and Vaccination. *Pathogens*, 12, 57. <https://doi.org/10.3390/pathogens12010057>

- [4] Karki, M., Rajak, K.K. and Singh, R.P. (2022) Canine Morbillivirus (CDV): A Review on Current Status, Emergence and the Diagnostics. *VirusDisease*, **33**, 309-321. <https://doi.org/10.1007/s13337-022-00779-7>
- [5] Zipperle, L., Langedijk, J.P.M., Örvell, C., Vandeveld, M., Zurbriggen, A. and Plattet, P. (2010) Identification of Key Residues in Virulent Canine Distemper Virus Hemagglutinin That Control CD150/Slam-Binding Activity. *Journal of Virology*, **84**, 9618-9624. <https://doi.org/10.1128/jvi.01077-10>
- [6] von Messling, V., Svitek, N. and Cattaneo, R. (2006) Receptor (SLAM [CD150]) Recognition and the V Protein Sustain Swift Lymphocyte-Based Invasion of Mucosal Tissue and Lymphatic Organs by a Morbillivirus. *Journal of Virology*, **80**, 6084-6092. <https://doi.org/10.1128/jvi.00357-06>
- [7] Tatsuo, H., Ono, N. and Yanagi, Y. (2001) Morbilliviruses Use Signaling Lymphocyte Activation Molecules (CD150) as Cellular Receptors. *Journal of Virology*, **75**, 5842-5850. <https://doi.org/10.1128/jvi.75.13.5842-5850.2001>
- [8] von Messling, V., Zimmer, G., Herrler, G., Haas, L. and Cattaneo, R. (2001) The Hemagglutinin of Canine Distemper Virus Determines Tropism and Cytopathogenicity. *Journal of Virology*, **75**, 6418-6427. <https://doi.org/10.1128/jvi.75.14.6418-6427.2001>
- [9] von Messling, V., Springfield, C., Devaux, P., *et al.* (2012) Nectin-4 Is a Receptor for Canine Distemper Virus. *PLOS Pathogens*, **8**, e1002938.
- [10] Langedijk, J.P.M., Janda, J., Origgi, F.C., Örvell, C., Vandeveld, M., Zurbriggen, A., *et al.* (2011) Canine Distemper Virus Infects Canine Keratinocytes and Immune Cells by Using Overlapping and Distinct Regions Located on One Side of the Attachment Protein. *Journal of Virology*, **85**, 11242-11254. <https://doi.org/10.1128/jvi.05340-11>
- [11] Fukuhara, H., Yumoto, K., Sako, M., Kajikawa, M., Ose, T., Kawamura, M., *et al.* (2024) Glycan-Shielded Homodimer Structure and Dynamical Features of the Canine Distemper Virus Hemagglutinin Relevant for Viral Entry and Efficient Vaccination. *eLife*, **12**, RP88929. <https://doi.org/10.7554/elife.88929.3>
- [12] Beineke, A., Baumgärtner, W. and Wohlsein, P. (2015) Cross-Species Transmission of Canine Distemper Virus—An Update. *One Health*, **1**, 49-59. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2015.09.002>
- [13] Katayama, H., Hori, M., Sato, K., Kajita, M., Ozaki, H., Karaki, H., *et al.* (2004) Role of Actin Microfilaments in Canine Distemper Virus Replication in Vero Cells. *Journal of Veterinary Medical Science*, **66**, 409-415. <https://doi.org/10.1292/jvms.66.409>
- [14] Cattaneo, R., Kaelin, K., Bacsko, K. and Billeter, M.A. (1989) Measles Virus Editing Provides an Additional Cysteine-Rich Protein. *Cell*, **56**, 759-764. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(89\)90679-x](https://doi.org/10.1016/0092-8674(89)90679-x)
- [15] Chen, F., Guo, Z., Zhang, R., Zhang, Z., Hu, B., Bai, L., *et al.* (2023) Canine Distemper Virus N Protein Induces Autophagy to Facilitate Viral Replication. *BMC Veterinary Research*, **19**, Article No. 60. <https://doi.org/10.1186/s12917-023-03575-7>
- [16] Fontana, J.M., Bankamp, B. and Rota, P.A. (2008) Inhibition of Interferon Induction and Signaling by the V Proteins of Paramyxoviruses. *Reviews in Medical Virology*, **18**, 213-227.
- [17] Röthlisberger, A., Wiener, D., Schweizer, M., Peterhans, E., Zurbriggen, A. and Plattet, P. (2010) Two Domains of the V Protein of Virulent Canine Distemper Virus Selectively Inhibit STAT1 and STAT2 Nuclear Import. *Journal of Virology*, **84**, 6328-6343. <https://doi.org/10.1128/jvi.01878-09>
- [18] Pfaller, C.K., Bloyet, L.-M., Donohue, R.C., *et al.* (2020) The C Protein Is Recruited to Measles Virus Ribonucleocapsids by the Phosphoprotein. *Journal of Virology*, **94**. <https://doi.org/10.1128/JVI.01733-19>
- [19] Chinnakannan, S.K., Nanda, S.K. and Baron, M.D. (2014) Generation of CDV V-Protein Mutants Unable to Interfere with Different IFN Signaling Pathways. *Journal of Virology*, **88**, 3804-3816.
- [20] Rendon-Marin, S, da Fontoura Budaszewski, R, Canal, C.W., Ruiz-Saenz, J. (2019) Tropism and Molecular Pathogenesis of Canine Distemper Virus. *Journal of Virology*, **16**, Article No. 30. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1136-6>
- [21] Niwa, R., Orvell, C. and Barrett, T. (2002) V Protein of Canine Distemper Virus Is Required for Efficient Replication in Human Epithelial Cells. *Journal of Virology*, **76**, 9792-9800.
- [22] Rima, B.K. and Duprex, W.P. (2018) The V and C Proteins of Morbilliviruses: Multifunctional Antagonists of the Host Innate Immune Response. *Viruses*, **10**, 32.
- [23] Lamb, R.A. and Parks, G.D. (2007) Paramyxoviridae: The Viruses and Their Replication. In: Knipe, D.M. and Howley, P.M. Eds., *Fields Virology*. Lippincott Williams & Wilkins, 1449-1496.
- [24] Rima, B.K. and Duprex, W.P. (2009) The Measles Virus Replication Cycle. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, **329**, 77-102.
- [25] Harrison, M.S., Sakaguchi, T. and Schmitt, A.P. (2010) Paramyxovirus Assembly and Budding: Building Particles That Transmit Infections. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **42**, 1416-1429. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2010.04.005>
- [26] Lempp, C., Spitzbarth, I., Puff, C., Cana, A., Kegler, K., Techangamsuwan, S., *et al.* (2014) New Aspects of the Pathogenesis

- 
- of Canine Distemper Leukoencephalitis. *Viruses*, **6**, 2571-2601. <https://doi.org/10.3390/v6072571>
- [27] Gast, M., Kadzioch, N.P., Milius, D., Origgi, F. and Plattet, P. (2021) Oligomerization and Cell Egress Controlled by Two Microdomains of Canine Distemper Virus Matrix Protein. *mSphere*, **6**, e01024-20. <https://doi.org/10.1128/msphere.01024-20>
- [28] Kolakofsky, D. (2016) Paramyxovirus RNA Synthesis, mRNA Editing, and Genome Hexamer Phase: A Review. *Virology*, **498**, 94-98. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2016.08.018>
- [29] Kadzioch, N.P., Gast, M., Origgi, F. and Plattet, P. (2020) Clustered Lysine Residues of the Canine Distemper Virus Matrix Protein Regulate Membrane Association and Budding Activity. *Journal of Virology*, **95**, e01269-20. <https://doi.org/10.1128/jvi.01269-20>
- [30] Gassen, U., Collins, F.M., Duprex, W.P. and Rima, B.K. (2000) Establishment of a Rescue System for Canine Distemper Virus. *Journal of Virology*, **74**, 10737-10744. <https://doi.org/10.1128/jvi.74.22.10737-10744.2000>