

· 综述 ·

汉坦病毒生物学特性研究进展

邹洋 薛燕萍 陈化新 张永振

【关键词】 汉坦病毒; 生物学特性

Progress on the study of biological characteristic of Hantavirus
 ZOU Yang^{*}, XUE Yan-ping, CHEN Hua-xin, ZHANG Yong-zhen. *Beijing Friendship Hospital of Capital Medical University, Beijing Tropical Medicine Research Institute, Beijing 100050, China*

【Key words】 Hantavirus; Biological characteristic

汉坦病毒(Hantavirus, HV)属于布尼亚病毒科汉坦病毒属,是有包膜分节段的单股负链 RNA 病毒,能引起肾综合征出血热(HFRS)和汉坦病毒肺综合征(HPS)。HV 在全球分布广泛,中国是受 HV 危害最严重的国家,历年报告的 HFRS 病例数约占世界病例总数的 90% 左右。自 1978 年韩国李镐汪等首先从 HFRS 疫区黑线姬鼠中分离到 HV 以来^[1],各国学者在不同宿主动物中相继发现或分离到 HV。随着分子生物学方法应用于 HV 研究,不仅发现了许多新型 HV,而且在其遗传特征、演变进化、致病性等生物学特性研究上均取得了长足进展,为有效地预防控制 HV 的感染做出了很大贡献。本文结合当前实验室的某些工作和 HV 生物学特性研究的情况作以下综述。

1. HV 基因结构及其特征:HV 基因组由大(L)、中(M)、小(S)3 个片段组成,每个基因片段都只有一个开放读码框(ORF),分别编码 RNA 依赖的 RNA 多聚酶、糖蛋白(G1、G2)的前体糖蛋白及核衣壳蛋白。分析 GenBank 中已有 HV 基因片段的核苷酸序列可知,L、M 及 S 3 个基因片段在已知型别 HV 的 3' 和 5' 末端均高度保守,并反向互补,形成锅柄样结构(panhandle structure),成为布尼亚病毒科的一个重要标志^[2],该结构可能对病毒转录和复制具有调节作用。

S 基因片段长 1696 bp~2084 bp,不同型 HV 之间长度不同。S 片段的 ORF 起始于 43 bp,终止于 1326 bp,编码相对分子质量(M_r)为 5×10^4 的 N 蛋白。笔者对从吉林大林姬鼠中分离到 HV 的 S 片段克隆测序后,发现该病毒的 S 基因片段 ORF 起始于 36 bp,终止于 1290 bp,编码 429aa M_r 为 4.8×10^4 的 N 蛋白。以田鼠亚科(*Microtiinae*)和棉鼠亚科(*Sigmodontinae*)啮齿动物为宿主的 HV,还有一个重叠开放读码框(ORF-2),能编码一个短肽^[3]。但至今还没有在其他型别的 HV 中发现 ORF-2,也不知它具有什么样的生物学意

义。N 蛋白的中间部分(210aa~310aa)在不同型 HV 中变异较大;C 端有 3 个保守的巯基化残基位点,在不同型之间同源性高,是连接 RNA 的部位,可能与细胞凋亡增强子 Daxx 有关^[4]。

M 基因片段长 3613 bp~3707 bp。ORF 起始于 47 bp~49 bp,终止于 3446 bp~3448 bp,编码 M_r 约 1.26×10^5 的糖蛋白前体(GPC)。不同型 HV 的 M 基因 ORF 编码的 GPC 长度略有不同,汉滩病毒(HTNV)的 GPC 为 1136aa,而普马拉病毒(PUUV)的 GPC 为 1148aa,多布拉伐病毒(DOBV)的 GPC 为 1135aa^[5]。笔者克隆测序了吉林大林姬鼠携带的 HV,发现该病毒 M 基因片段 ORF 起始于 43 bp,终止于 3448 bp,编码 1135aa 的糖蛋白前体。M 片段编码糖蛋白顺序为 5'-G1-G2-3'。糖蛋白前体中部有一个由 5 个氨基酸残基(WAASA)组成的共翻译切割点,在内质网内前体蛋白被切割加工成 G1、G2 2 个蛋白;G1 将 G2 带入高尔基体中,共同表达^[6]。所有 HV 的糖蛋白都至少有 4 个潜在的天门冬酰胺糖酰化位点^[7]。G1 含有 3 个糖基化位点,G2 含有 1 个,部分毒株尚有增加的糖基化位点。G1 与 G2 糖蛋白富含半胱氨酸,形成的二硫键对 G1 与 G2 的空间构象起很大作用。另外,研究发现 HTNV 的 G2 糖蛋白上有 2 个抗原表位,氨基酸组成分别为 916-KVMATIDSF-924 和 954-LVTKDIDFD-963^[7]。

L 基因片段长度为 6530 bp~6550 bp。ORF 的起始密码子位于 37 bp~39 bp,终止密码子位于 6505 bp~6507 bp,编码由 2156aa 组成的 M_r 为 2.46×10^5 的 L 蛋白。L 蛋白具有复制酶、转录酶和核酸内切酶的功能^[8]。

虽然 S、M 及 L 基因片段在每个病毒中只含有 1 个,构成一个完整的基因组,但在复制过程中各自蓄积速度不同,可能与 3 个基因片段的基因组大小不同有关。在病毒的繁殖过程中如何保证子代病毒均具有 1 个 S、M,以及 L 基因片段的机制现在还不清楚。

2. 宿主动物种类与病毒相关性:现有的研究发现,上百种脊椎动物可感染 HV。我国自 1984 年开展的监测表明,73 种脊椎动物中能检测到 HV 抗原或抗体,其中哺乳类 61 种、鸟类 8 种、爬行类 2 种、两栖类 2 种^[9]。尽管能感染 HV 的动物众多,但 HV 的宿主主要是啮齿类动物。对分离自各种宿主动物和病例的毒株比较分析发现 HV 至少存在 20 个以上的血清型/基因型,而且每型病毒具有相对稳定的宿主与啮齿类动物的种类形成对应关系^[10]。因此,宿主动物的种群构成也就决定了疫源地的类型。依据啮齿类动物的分类及 HV 的生物学特性,可将 HV 分成三族(Group)。

(1) 与鼠亚科啮齿动物相关的病毒:该类 HV 主要有

基金项目:科技部科研院所社会公益研究专项资金资助项目(2002DIB40095);国家“十五”科技攻关基金资助项目(2003BA712A08-02)

作者单位:100050 北京,首都医科大学附属北京友谊医院 北京热带医学研究所(邹洋、薛燕萍);中国疾病预防控制中心传染病预防控制所(陈化新、张永振)

通讯作者:张永振, Email: yongzhenzhang@sohu.com

HTNV、DOBV、SEOV,能引起 HFRS。HTNV 的宿主主要是黑线姬鼠。在我国、南朝鲜以及俄罗斯的远东地区,大林姬鼠也能携带 HTNV,是 HTNV 的宿主^[11]。另外,我国的社鼠也携带 HTNV^[12]。DOBV 最早发现于巴尔干地区,宿主是黄喉姬鼠。然而近年来研究发现,分布于爱沙尼亚、俄罗斯以及斯洛伐克的黑线姬鼠也能携带 DOBV^[13]。SEOV 的宿主主要是褐家鼠。在我国,黑家鼠、黄胸鼠,以及小家鼠等也能携带 SEOV^[12]。泰国的 THAIV 病毒发现于泰国的板齿鼠。

(2)与田鼠亚科啮齿动物相关的病毒:主要包括 PUUV、哈巴罗夫斯克病毒(KBRV)、托普格拉夫夫病毒(TOPV)、希望山病毒(PHV)、维斯塔岛病毒(ISLAV)、图拉病毒(TULV)等。PUUV 主要分布于欧洲北部和中部,俄罗斯和巴尔干地区,其宿主是欧洲棕背鼯(*Clethrionomys glareolus*)。最近,在俄罗斯地区发现一个新亚型“Shkotovo”,其宿主为棕背鼯(*Clethrionomys rufocanus*)^[14]。1995 年,在日本的棕背鼯中发现类似 PUUV 的 Tobetsu 病毒^[15]。PHV 和 ISLAV 发现于美国,其自然宿主分别为草原田鼠(*Microtus pennsylvanicus*)和加州田鼠(*Microtus californicus*)。TULV 主要分布于欧洲的俄罗斯、捷克、斯洛文尼亚、波兰等,其自然宿主是普通田鼠(*Microtus arvalis*)和伊庇鲁斯田鼠(*Microtus rossiaemeridionalis*)。KBRV 发现于俄罗斯远东的东方田鼠(*Microtus fortis*),而 TOPV 发现于西伯利亚的旅鼠(*Lemmus sibiricus*)。我们最近的研究发现,我国东北地区的林区棕背鼯中携带类似于 PUUV 的病毒,该病毒的遗传特征及其分型正在研究中。

(3)与棉鼠亚科啮齿动物相关的病毒:在北美洲同 HPS 相关的 HV 有辛诺柏病毒(SNV),其自然宿主是鹿鼠(*Peromyscus maniculatus*),属于草原型鹿鼠,分布于美国和加拿大。而分布于美国阿巴拉契亚山脉的森林型鹿鼠携带 Monongahela 病毒(MOKV)。白足鼠(*Peromyscus leucopus*)的东北型携带纽约病毒(NYV),而西型白足鼠携带蓝江病毒(BRV)。分布于美洲的沼泽米鼠(*Oryzomys palustris*)携带牛鞭湖病毒(BAYV);刺毛棉鼠(*Sigmodon hispidus*)携带黑渠港病毒(BCCV);穆莱寿病毒(MULEV)发现于美国得克萨斯州的刺毛棉鼠;苏里南棉鼠(*Sigmodon alstoni*)携带 Cano Delgadito(CDG)病毒^[16]。在南美洲发现的同 HPS 相关的 HV 主要有安第斯病毒(ANDV)和黑拉古那病毒(LNV)。ANDV 的自然宿主是长尾小啮鼠(*Oligoryzomys longicaudatus*),主要分布于阿根廷与智利。LNV 分布于巴拉圭和玻利维亚,宿主是草原暮鼠(*Calomys laucha*)。玻利维亚存在的里约曼墨病毒(RMV)与阿根廷小啮鼠(*Oligoryzomys microtis*)有关。在委内瑞拉发现侏小啮鼠(*Oligoryzomys fulvescens*)携带 Maporal 病毒^[17],在巴拿马发现侏小啮鼠携带 Choclo 病毒^[18]。埃墨路谷病毒(ELMCV)发现于大耳禾鼠(*Reithrodontomys megalotis*);里约塞贡多病毒(RIOSV)分离自墨西哥禾鼠(*Reithrodontomys mexicanus*);短尾茎鼠(*Zygodontomys brevicauda*)携带

Calabazo 病毒。

HV 具有相对严格的宿主,宿主动物的种类基本上决定了其所携带 HV 的型别。我国不但有如此多种类的宿主动物能感染或携带 HV,而且 HFRS 的病例也主要发生在我国,这就意味着我国可能存在多种血清型/基因型的 HV。然而,目前可能由于检测方法与诊断试剂的限制,以及对病原学研究还不够系统深入,分子流行病学研究开展较晚,使得我国至今虽 HV 宿主动物种类繁多但仅报告有 HTNV 和 SEOV。因此,有必要完善诊断试剂与检测方法,进一步开展分子流行病学研究,探明我国是否存在在国外已发现或新型的 HV,尤其是引起 HPS 的 HV 是否在我国存在。

3. HV 的进化:在布尼亚病毒科中,汉坦病毒属与其他四个属的病毒不同,为非虫媒病毒,而且仅在感染啮齿动物后可长期或终生带毒排毒。由于 HV 缺少节肢动物作为传播媒介,再加上在啮齿动物间水平传播效率不高,这就限制了 HV 大范围内的快速播散及不同种宿主动物间的传播能力,从而 HV 的进化被局限在局部地区啮齿宿主动物的种群中。HV 长期在适应啮齿动物的遗传环境过程中,形成了与其宿主的共进化。根据 HV 的 M 或 S 基因片段核苷酸序列构建的系统发生树,以及依据相关宿主的细胞色素 B 基因、线粒体基因构建的系统发生树表现出高度的一致性(图 1),进一步证实了 HV 与宿主动物间的共进化关系。从图 1 也可以看出,鼠科中的鼠亚科、鼯亚科、棉鼠亚科分别对应于三族 HV,而且每一型/基因型的 HV 相对应一种啮齿动物。HV 与宿主动物之间的对应关系自 1978 年从黑线姬鼠分离到 HV 至今的病原学与流行病学研究中得到了证实。

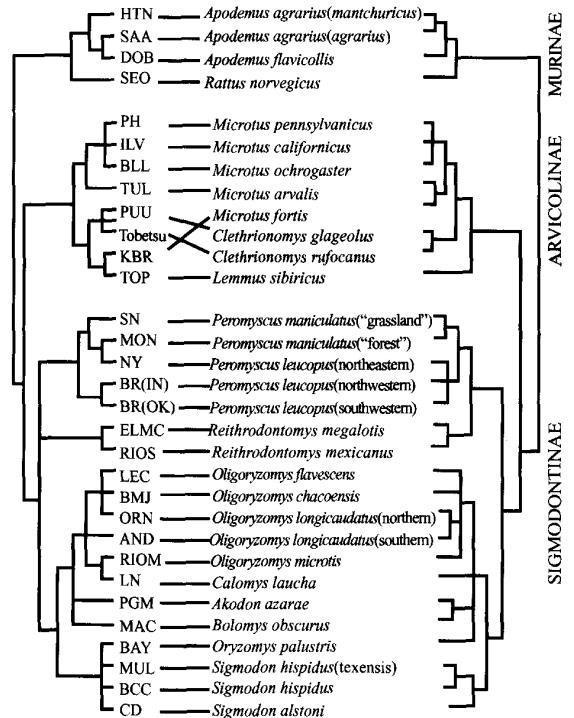


图1 汉坦病毒及其相应宿主的进化关系^[19]

HV 在与宿主的共进化过程中,也出现了病毒与宿主动物不一致的现象,即多种宿主携带同一病毒或一种宿主携带多种病毒的现象。欧洲长期的研究证明,黄喉姬鼠是 DOBV 的宿主,但最近的研究发现分布于斯洛伐克、俄罗斯等中欧地区的黑线姬鼠也能携带 DOBV^[13]。在我国多种宿主携带同一型病毒的现象更为普遍,如大林姬鼠、社鼠、子午沙鼠等也能携带 HTNV,而小家鼠、黄胸鼠、黄毛鼠等能携带 SEOV。上述现象的出现是宿主转换的结果,即 HV 在水平传播过程中,除在原宿主内流行外,随机感染了另一种动物,并发生病毒基因组变异,以适应新宿主的遗传环境,随宿主加以进化^[19]。

宿主转换是 HV 进化与产生遗传多样性的重要机制。在对大林姬鼠携带的病毒核苷酸序列与已知的 HV 核苷酸序列进行系统发生分析时发现,从我国安徽社鼠中分离的 NC167 与从四川社鼠中分离的 SN7 的全 S 片段核苷酸序列,与 76-118 株的同源性分别为 76.5% 和 87.1%,全 M 片段核苷酸与 76-118 的同源性分别为 76% 和 84.2%。这表明 NC167 株应为一新型 HV,而 SN7 株仍是 HTNV 一个基因亚型。除黑线姬鼠是 HTNV 的主要宿主外,大林姬鼠也是 HTN 型病毒的宿主之一,中国与俄罗斯远东地区、韩国大林姬鼠中分离的病毒分属于不同亚型的 HTNV。另外,为什么同一宿主携带的病毒有如此大的区别,可能对汉坦病毒的进化研究具有重要意义。

HV 是分节段的 RNA 病毒,这类病毒容易发生变异。从基因水平,其变异主要表现基因漂移(碱基替换、缺失或插入)和基因转换(基因组片段重组)^[20]。而基因的变异是导致进化的重要原因之一。其不仅使病毒的表型发生变异,有些可使病毒的生物学特性发生变化。研究表明,在不同地区宿主普通田鼠和伊庇鲁斯田鼠检测的 TULV 可以发生基因重组^[21]。对 DOBV 2 个亚型 DOBV-Af(黄喉姬鼠)和 DOBV-Aa(黑线姬鼠)进行核苷酸序列分析表明,S 与 M 片段均发生了基因重组^[22]。最近的研究发现,在南美洲宿主波氏白足鼠(*Peromyscus boylii*)中检测到的 Limestone Canyon (LSC)病毒,其 S 片段与大耳禾鼠和墨西哥禾鼠携带的病毒同源性高,而 M 片段与白足鼠(*Peromyscus*)属伴随病毒同源性高,该病毒在自然界进化过程中可能发生了基因重组^[23]。对引起 HPS 的 SNV 与 ANDV 进行体外重组实验表明,检测子代蚀斑 337 个中 8.9% 出现重组,其中 66% 为双倍体,34% 为单倍体,并且重组单倍体包括 SNV 的 S、L 基因片段和 ANDV 的 M 基因片段,其毒力与 ANDV 接近^[24]。我国学者研究表明,汉滩型 76-118 株与汉城型 SR-11 株,汉滩型 76-118 株与希望山型毒株 3 个基因片段均可发生体外重排^[25,26]。因此推测,不同宿主来源的毒株能够发生重组,由此可以产生新的病毒类型,有利于病毒的进化。

4. HV 的致病性:HV 不但具有遗传多样性,而且其毒力及其致病性也具有多样性。HV 在啮齿动物长期感染但不发病,人感染后不同型病毒引起的致病类型及其严重程度不

同,部分病毒甚至可能对人无致病性。

不同型病毒引起的疾病类型不同。与鼠亚科(*Murinae*)啮齿动物相关的病毒族(如 HTNV、DOBV、SEOV),及部分与田鼠亚科(*Microtinae*)啮齿动物相关的病毒(如 PUUV),可引起以肾脏损伤为主要症状的 HFRS,其病例主要分布于亚洲、巴尔干地区及欧洲各国。而在美洲普遍存在的与棉鼠亚科(*Sigmodontinae*)啮齿动物相关的病毒族中,北美洲 SNV 主要引起无肾损伤的 HPS,南美洲 ANDV 主要引起有肾损伤的 HPS。部分与田鼠亚科(*Microtinae*)啮齿动物相关的病毒(如 PHV、TULV),以及泰国板齿鼠携带的 THAIV 等病毒,至今不知是否对人致病^[27]。

不同型病毒引起疾病的严重程度不同。在引起 HFRS 的 HV 中,HTNV、DOBV 可引起重型 HFRS,其中以 DOBV 感染病情最重,病死率高达 9%~12%;HTNV 次之,病死率达 5%~10%;SEOV 主要引起中型 HFRS,病死率为 1%~2%。PUUV 仅引起以肾病肾炎为表现的轻型 HFRS,病死率仅为 0.1%。流行于美洲大陆的 SNV 与 ANDV 引起的 HPS,其病死率可高达 50%。

同一型 HV 在不同亚型及不同株之间的毒力和致病性也不同。研究发现流行于巴尔干黄喉姬鼠中的 DOBV 的毒力比在俄罗斯黑线姬鼠中流行的 DOBV 的毒力更高^[13]。用 H5、B78、Bao14 病毒株,以及 HTNV 的原型株 76-118 感染乳鼠,乳鼠在感染 H5、B78 及 Bao14 病毒株后的第 21 天死亡,但感染 76-118 病毒株的乳鼠则在第 30 天死亡^[28]。另外,Ake 等^[29]发现 Kazan 野生株(PUU 型病毒)能有效感染动物,而经 Vero-E6 细胞传代的病毒株则失去了感染能力。因此,由于生态环境及宿主遗传环境等诸多因素的影响,使 HV 基因组上发生了变化,从而改变了病毒的毒力和致病性。

HV 糖蛋白与病毒的毒力和感染性密切相关。用 HTNV 的 C1-1 病毒株感染乳鼠,当 G1 糖蛋白 515 位点上异亮氨酸变成了苏氨酸时病毒的毒力下降^[30]。测定 HTNV 76-118 株弱毒克隆 HVCL-2 及强毒克隆 HVCL-1 的 L、M、S 片段的核苷酸序列,发现 L、S 片段序列无差异,但 G1 糖蛋白的第 1124 位氨基酸位点上,在 HVCL-1 为丝氨酸,而在 HVCL-2 被甘氨酸取代^[31]。这也表明即使氨基酸水平的微小变异,几个乃至一个氨基酸的变化都可能引起病毒毒力及致病性的显著变化。

HV 核蛋白可能也与病毒的毒力有关。HV 一个属特异性抗原位点位于 NP 104aa~204aa,型特异性抗原位点位于 205aa~290aa^[32]。我们选取 HTNV 代表株 76-118 株、SEOV 代表株 L99 株、DOBV 代表株 DOB/SLOV 株,以及 PUUV 代表株 P360 株及 SNV 代表株 NM R11 株病毒,对其核蛋白氨基酸上述序列进行分析表明,该属特异性抗原位点的 101 个氨基酸序列在不同型 HV 间的异源性为 6%~24%;而型特异性抗原位点的 96 个氨基酸序列在不同型间的异源性为 18%~59%。核蛋白上述抗原位点氨基酸序列的这些差异可能是毒力和致病性差异的分子基础之一。

另外,病毒间毒力及致病性的差异,除与病毒的遗传多样性相关外,还与感染过程中病毒与宿主细胞表面受体间的相互作用相关。病毒与细胞膜表面受体的结合是病毒感染细胞的第一步,细胞膜上的受体不但决定了 HV 感染宿主的范围,而且关系到病毒的致病性。研究发现引起 HFRS 与 HPS 的致病性 HV 是经 β_3 整合素受体感染细胞,而 PHV 等非致病性 HV 经 β_1 整合素受体感染细胞^[33]。致病性 HV 由此改变 β_3 整合素受体介导的内皮细胞功能,并进一步导致血管的渗透性改变或出血,以及通过诱导细胞因子、趋化因子、细胞受体等激活免疫应答,从而启动了一个多因素介导的致病过程^[34]。

综上所述,随着分子生物学、细胞生物学、免疫学等基础学科的发展及其相应技术的应用,加深了我们对 HV 生物学特性的认识,为预防控制 HV 提供了科学依据。我国是受 HV 危害最为严重的国家,幅员辽阔,地理生态条件复杂,啮齿动物种类繁多,并且存在着国外已发现 HV 的宿主动物,因此我国可能还存在着一些其他型别或新型汉坦病毒,这些病毒可能受到宿主动物及地理生态环境等条件的限制,在我国并没有广泛流行,或已有流行但用现在的血清学分型方法(诊断试剂)未能检测到。相信随着 HV 分子流行病学等学科研究的不断深入,也将会发现更多的新型或新亚型 HV,以及揭示我国流行 HV 更多的遗传特征、进化演变特征、致病性等生物学特性,以更有效地控制我国 HFRS 的流行。

参 考 文 献

- Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J Infect Dis*, 1978, 137: 298-308.
- Mir MA, Panganiban AT. The Hantavirus nucleocapsid protein recognizes specific features of the viral RNA panhandle and is altered in conformation upon RNA binding. *J Virol*, 2005, 79: 1824-1835.
- 曲虹, 杨占秋. 汉坦病毒基因变异研究进展. *病毒学报*, 2000, 16: 279-282.
- Nemirov K, Vapalahti O, Papa A, et al. Genetic characterization of new Dobrava hantavirus isolate from Greece. *J Med Virol*, 2003, 69: 408-416.
- Plyudnin A, Cheng Y, Lehaslaiho H, et al. Unique and conserved features of Tola hantavirus M gene encoding envelope glycoprotein G1 and G2. *Virus Genes*, 1996, 12: 259-266.
- Shi X, Elliott RM. Golgi localization of hantaan virus glycoproteins requires coexpression of G1 and G2. *Virology*, 2002, 300: 31-38.
- Koch J, Liang M, Queitsch I, et al. Human recombinant neutralizing antibodies against hantaan virus G2 protein. *Virology*, 2003, 308: 64-73.
- Kukkonen SK, Vaheri A, Plyusnin A. L protein, the RNA-dependent RNA polymerase of hantaviruses. *Arch Virol*, 2005, 150: 533-556.
- 张永振, 肖东楼, 王玉, 等. 中国肾综合征出血热流行趋势及其防控对策. *中华流行病学杂志*, 2004, 25: 466-469.
- Lednický JA. Hantaviruses. a short review. *Arch Pathol Lab Med*, 2003, 127: 30-35.
- Kunari Lokugamage, Hiroaki Karima, Daisuke Hayasake, et al. Genetic characterization of hantaviruses transmitted by the Korean field mouse (*Apodemus peninsulae*), Far East Russia. *Emerg Infect Dis*, 2002, 8: 768-776.
- Wang H, Yoshimatsu K, Ebihara H, et al. Genetic diversity of hantaviruses isolated in China and characterization of novel hantaviruses isolated from *Niviventer confucianus* and *Rattus rattus*. *Virology*, 2000, 278: 332-345.
- Klempa B, Stanko M, Labuda M, et al. Central European Dobrava hantavirus isolate from a striped field mouse (*Apodemus agrarius*). *J Clin Microbiol*, 2005, 43: 2756-2763.
- Iashina LN, Slonova RA, Oleinik OV, et al. A new genetic variant of the PUUV virus from the Maritime Territory and its natural carrier red-grey vole *Clethrionomys rufocanus*. *Vopr Virusol*, 2004, 49: 34-37.
- Kariwa H, Yoshimatsu K, Sawabe J, et al. Genetic diversities of hantaviruses among rodents in Hokkaido, Japan and Far East Russia. *Virus Research*, 1999, 59: 219-228.
- Fulhorst CF, Milazzo ML, Duno G. Experimental infection of the Sigmodon alstoni cotton rat with Cano Delgadito virus, a South American hantavirus. *Am J Trop Med Hyg*, 2002, 67: 107-111.
- Fulhorst CF, Cajimat MN, Utrera A, et al. Maporal virus, a hantavirus associated with the fulvous pygmy rice rat (*Oligoryzomys fulvescens*) in western Venezuela. *Virus Res*, 2004, 104: 139-144.
- Ruedas LA, Salazar-Bravo J, Tinnin DS. Community ecology of small mammal populations in Panama following an outbreak of hantavirus pulmonary syndrome. *J Vector Ecol*, 2004, 29: 177-191.
- Plyusnin A, Morzunov SP. Virus evolution and genetic diversity of hantaviruses and their rodent hosts. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2001, 256: 47-75.
- Lappalainen M, Chen RW, Maunula L, et al. Molecular epidemiology of viral pathogens and tracing of transmission routes: hepatitis-, calici- and hantaviruses. *J Clin Virol*, 2001, 21: 177-185.
- Plyusnin A, Kukkonen SK, Plyusnina A, et al. Transfection-mediated generation of functionally competent Tula hantavirus with recombinant S RNA segment. *EMBO J*, 2002, 21: 1497-1503.
- Avsic-Zupanc T, Nemirov K, Petrovec M, et al. Genetic analysis of wild-type Dobrava hantavirus in Slovenia: co-existence of two distinct genetic lineages within the same natural focus. *J Gen Virol*, 1999, 81: 1747-1755.
- Rodriguez LL, Owens JH, Peters CJ, et al. Genetic reassortment among viruses causing hantavirus pulmonary syndrome. *Virology*, 1998, 242: 99-106.
- Rizvanov AA, Khaiboullina SF, St Jeor S. Development of reassortant viruses between pathogenic hantavirus strains. *Virology*, 2004, 327: 225-232.
- 唐文臻, 黄长形, 白雪帆, 等. 汉滩型与汉城型汉坦病毒基因重排的初步研究. *中华流行病学杂志*, 2002, 23: 46-49.
- 唐文臻, 黄长形, 白雪帆, 等. 汉滩型与希望山型汉坦病毒体外重组. *第四军医大学学报*, 2002, 23: 1290-1292.
- McCaughy C, Hart CA. Hantaviruses. *J Med Microbiol*, 2000, 49: 587-599.
- Lokugamage K, Kariwa H, Lokugamage N, et al. Comparison of virulence of various hantaviruses related to hemorrhagic fever with renal syndrome in newborn mouse model. *Jpn J Vet Res*, 2004, 51: 143-149.
- Ake L, Ying C, Katarina BS, et al. Cell culture adaptation of Puumala hantavirus changes the infectivity for its nature reservoir, *Clethrionomys glareolus*, and leads to accumulation of mutants with altered genomic RNA S segment. *J Gen Virol*, 1997, 71: 9515-9523.
- Ebihara H, Yoshimatsu K, Ogino M, et al. Pathogenicity of Hantaan virus in newborn mice: genetic reassortant study demonstrating that a single amino acid change in glycoprotein G1 is related to virulence. *J Virol*, 2000, 74: 9245-9255.
- Isegawa Y, Tanishita O, Ueda S, et al. Association of serine in position 1124 of Hantaan virus glycoprotein with virulence in mice. *J Gen Virol*, 1994, 75: 3273-3278.
- 王世文, 解燕生, 杭长寿, 等. 汉坦病毒感染的血清学分型研究进展. *中国公共卫生*, 2002, 18: 1524-1526.
- Larson RS, Brown DC, Ye C, et al. Peptide antagonists that inhibit Sin Nombre virus and hantaan virus entry through the beta3-integrin receptor. *J Virol*, 2005, 79: 7319-7326.
- Geimonen E, Neff S, Raymond T, et al. Pathogenic and nonpathogenic hantaviruses differentially regulate endothelial cell responses. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 13837-13842.

(收稿日期: 2005-09-22)

(本文编辑: 尹廉)