

狂犬病病原学特点及分型研究

唐青

【关键词】 狂犬病病毒; 病原学特点

Study on the characteristics and typing of rabies pathogen
TANG Qing. Institute for Viral Disease Control and
Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention,
Beijing 100052, China

【Key words】 Rabies virus; Pathogen characteristic

狂犬病病毒属于弹状病毒科(Rhabdoviridae)狂犬病病毒属(Lassavirus),能感染人类引起人的狂犬病,表现为急性、进行性、几乎不可逆转的脑脊髓炎,因其有恐水的临床特征,又称恐水症(hydrophobia)。狂犬病病毒主要通过破损的皮肤或黏膜侵入人体,经神经末梢上行进入中枢神经系统导致致死性的感染。野生动物是狂犬病病毒的主要储存宿主,此外犬、猫和家畜既是储存宿主又是人狂犬病的主要传染来源,人的感染主要由于接触了携带病毒的犬或其他动物所致。狂犬病病毒是导致狂犬病的根本原因,随着单克隆抗体分析病毒抗原位点及病毒基因组测序分析等技术在狂犬病病毒研究领域的应用和发展,对狂犬病病毒结构和功能的认识也逐渐深入,从而也促进了对狂犬病流行、分布以及病毒致病机理等诸多方面的研究和了解。

1. 狂犬病病原的发现经过与生物学分类位置: 在中国医学文献上很早就对狂犬病有记载, 古称“疯狗病”。到了 18 世纪, 狂犬病曾一度在欧洲流行猖獗。由于没有防治的办法, 死亡率极高; 因此, 造成了极大的恐惧。1881 年法国巴斯德将从自然界病兽中直接分离的病毒命名为街毒(street virus), 他把街毒稀释后在兔脑内传代, 把感染的兔脑脊髓干燥, 以氢氧化钾处理减毒, 把这样改变了的病毒称作固定毒(fixed virus)。固定毒经过上百次传代制造成功了狂犬病减毒活疫苗, 并于 1885 年首次给一个被狂犬咬成重伤的儿童治疗, 使这个儿童痊愈康复^[1]。1903 年, Negri 在狂犬病患者尸体的脑部和实验动物中观察到神经细胞胞浆内的包涵体(Negri 小体), 建议将其作为狂犬病的诊断指标之一^[2]。虽然发现历史已有 100 多年, 但该病毒的结构和形态一直到 20 世纪 60 年代才弄清楚。1962 年狂犬病病毒首次在电镜下被发现^[3], 一年后, 对病毒的形态与结构特征进行了描述。随后, 在鸡胚组织、神经组织中增殖成功了狂犬病病毒^[4], 从而促进了对狂犬病病毒及其生物学、免疫学和病理学特征的进一步认识。

狂犬病病毒属于弹状病毒科, 分两个属: 水泡性口炎病毒属(Vesiculo virus)和狂犬病病毒属, 此外还有未定属的植物弹状病毒。该病毒中能感染人类、构成对人类威胁的只有狂犬病病毒, 也是狂犬病病毒属的典型种。从感染动物或病例中发现的病毒称野毒或街毒, 街毒经过系列传代适应特定宿主后称固定毒^[5]。

2. 狂犬病病原结构: 狂犬病病毒外形似一颗子弹, 长约 180 nm, 直径 75 nm, 一端为半球形, 另一端扁平。病毒粒子由感染细胞浆膜表面芽生成, 如同其他弹状病毒一样, 一个双层脂膜构成病毒颗粒的完整外壳, 表面嵌有 10 nm 长的由病毒糖蛋白构成的包膜突起如钉状覆盖了除平端外的整个病毒表面。来自宿主细胞浆膜的脂质外壳的内侧是膜蛋白, 亦称基质蛋白。膜蛋白内侧为病毒的核心, 即核衣壳, 由核酸和紧密包围在外面的核蛋白所构成。

狂犬病病毒基因组是不分节段的单股负链 RNA, 相对分子质量(M_r)约 4.6×10^6 , 大小为 12 kb 左右, 其中 91% 的核苷酸参与编码 5 种已知的结构蛋白, 即糖蛋白(GP)、包膜基质蛋白(M_2P)、衣壳基质蛋白(M_1P)、核蛋白(NP)和转录酶大蛋白(LP)。它们的 M_r 分别为 (70、25、40、50、170) $\times 10^3$ ^[6]。基因组 RNA 与 180 个 NP 分子结合成核糖核蛋白(RNP)的紧密结构, 这种结构使 RNA 受到良好的保护而不被降解, 同时也为基因组的复制和转录提供了一个适宜的结构基础。RNP 与 LP、 M_1P 共同组成毒粒核心。LP 和 M_1P 是 RNA 转录与复制所需的主要活性蛋白质, 与 RNP 结合构成完整的狂犬病病毒核衣壳, 在功能上具有全部转录与复制活性的一种复合物, 可以独立完成基因组 RNA 的转录与复制。这也解释了负链 RNA 病毒基因组 RNA 不具有感染性的现象。 M_2P 是狂犬病病毒最小的结构蛋白, 连接病毒外膜及膜上 GP 和核衣壳。GP 是一种典型跨膜糖蛋白, 能诱导产生中和抗体和刺激细胞免疫, 是有效的保护性抗原, 也是狂犬病病毒与细胞受体结合的结构, 并与病毒毒力直接有关^[7]。

3. 狂犬病病毒致病决定基因: 狂犬病病毒具有严格的嗜神经特性, 动物实验显示, 不同动物对狂犬病病毒的易感性与动物机体的乙酰胆碱受体含量呈正相关。该病毒在组织培养的细胞上增殖, 一般都需要一段适应阶段, 经过细胞连续传代, 除了发生对细胞适应性的改变, 提高病毒增殖滴度, 还经常伴有其他一些生物学特性的改变; 如病毒毒力的减弱、表面糖蛋白发生改变等等。自然界中, 不同地域、不同生物种系中狂犬病病毒的致病性不完全相同, 病毒接种动物后引起的症状表现也不一样。

虽然狂犬病病毒在体内是严格嗜神经性的,但在体外也能感染非神经组织细胞,并且繁殖良好^[8]。Superti 等^[9]发现细胞膜上的某些脂和糖类也与狂犬病病毒的吸附有关。体外抗烟碱药物处理小鼠背根神经节细胞可以部分抑制病毒对神经节细胞的感染^[10],因此也有人认为烟碱型受体也有可能和狂犬病病毒入侵有关。减毒和高神经毒狂犬病病毒其细胞嗜性有所不同^[11],高神经毒病毒株如 CVS 高度嗜神经,而 ERA 减毒株也感染非神经细胞。已经证实神经瘤细胞表面存在着特异性狂犬病病毒 GP 附着点^[12],若 GP 330 位的 Lysine 被 Arginine 取代则会明显降低 GP 和神经瘤细胞之间的相互作用,体外试验也证实了这一点^[13]。比较一些抗原变异株发现在 GP 最主要的抗原区 GⅢ 一些特殊位点(如第 330、333、338 等)上发生氨基酸替换。此外 GP 本身还具有独立的细胞毒活性^[14]。

Kissi 等^[15]比较了 6 个不同基因型代表毒株的 N 基因序列,发现有两个区域的同源性水平低于平均数:1080~1278 核苷酸(共 199 个碱基)区域和位于 99~405 核苷酸之间的区域,这也是变异最大的区域。在同一基因型中(基因 I 型)的不同毒株(共 54 株)之间核苷酸水平的平均差异是 9.6%,种系发生树可以将其分为至少 11 个不同的基因谱系,这些谱系与这些毒株的地理位置和感染的宿主种类直接相关。进一步研究高变异区的 400 个核苷酸和完整的 N 基因绘制的种系发生树可以准确定出每一谱系的病毒感染宿主和地理分布范围。到目前为止,在所有研究的狂犬病病毒中有一个共同特征,既 NP 基因以及与其相邻的非编码区共有三个高变异区:编码 NP 的氨基末端和羧基末端,中间为高度保守区域^[16,17],这与 Kissi 的研究结果相一致;第三个区域既变异最大的区域是 N 基因 mRNA 3'端非编码区、N-M1 基因间区和 M1 mRNA 5'端非编码区并且包括转录信号。这种高变异率还存在于 G-L 间区^[18]。在狂犬病病毒基因组非编码区核苷酸的高度变异与对这些区域的不严格要求和无意义变异有关。但是,这种碱基的替换并非随意的,无论是对编码区或非编码区分析基础之上得出的种系发生相似性也支持这种观点^[19],提示这种选择压力同样对病毒结构有所要求。

4. 狂犬病病毒血清学分型:传统意义上,在狂犬病病毒属内只有一个血清组,即血清 I 型(典型的狂犬病病毒)。血清 I 型病毒包括全球各地主要的原型株和实验株,以及多种动物分离株。进一步通过多克隆抗体血清中和试验、补体固定试验和交叉中和试验等血清学反应,发现狂犬病病毒和随后发现的与该病毒类似的狂犬病相关病毒有所区别^[20],狂犬病相关病毒包括 Mokola virus (MOKV)、Lagosbat virus (LBV)、Duvnøge virus(DUV),这些病毒分离自世界不同地区并且来自广泛种类的宿主动物^[21],其中除了 LBV,所有这些病毒均可致人疾病。由动物制备的多克隆抗体血清学反应显示狂犬病病毒和 3 种狂犬病相关病毒均属于狂犬病病毒属的成员。MOKV、LBV 和 DUV 病毒的核衣壳蛋白抗原

和 4 种狂犬病固定毒均有很好的交叉反应性,包括明确定义为狂犬病病毒血清型的 HEP 株。因此,这 3 种非洲来源的病毒 MOKV、LBV 和 DUV 可能是狂犬病病毒的变异株,与其亲代病毒有着相同的关系,在血清学反应基础上进一步分类为:血清 II 型 LBV,首先从尼日利亚蝙蝠中分离得到,后从中非共和国的蝙蝠中分离得到;血清 III 型 MOKV,首先从尼日利亚蝙蝠中分离,以后在非洲一些国家的人、野生动物和家养动物中分离出;血清 IV 型 DUV,首先从南非狂犬病患者中分离到,以后从南非和中欧的蝙蝠中分离得到。随后, Selimov 等^[22]从乌克兰蝙蝠分离出 2 株狂犬病病毒,经单克隆抗体分析,其抗原结构与从俄罗斯分离到的其他狂犬病病毒相似,但二者之间又有差别,从而促进了定名为(European Bat Lyssaviruses, EBL) EBL1 和 EBL2 的另一种新的血清型——血清 V 型(欧洲蝙蝠狂犬病病毒)的建立。

5. 狂犬病病毒单克隆抗体分型:最初的狂犬病病毒与狂犬病相关病毒的识别是通过抗狂犬病病毒核衣壳蛋白单克隆抗体进行的。此外,这类单克隆抗体还可以识别这类病毒中存在的诸多变异株^[23]。虽然 MOKV 分离株与 LBV 分离株相比更为密切相关,3 种 MOKV 变异株和 5 种 LBV 变异株通过单抗分析仍然可以被鉴别出来。此外,在这 2 种病毒群中有少数变异株显示出一些特别的变异与特别的宿主种类和地理区域相关。因此,应用抗独特型单抗反应谱可以作为测定一些特别的变异与宿主动物种类关系的方法。

抗狂犬病病毒 NP 和 GP 特异性单克隆抗体分析显示,分离自不同宿主动物或不同地理位置的狂犬病病毒之间存在着相当大的抗原差异,并且证明这种差异既存在于 NP 中也存在于 GP 中^[24]。在抗狂犬病病毒核衣壳蛋白单抗反应基础上可以清楚地区分狂犬病病毒和狂犬病相关病毒^[25]。与以往血清学分型所不同的是用抗狂犬病病毒核衣壳蛋白单抗还可以在同一血清型内进行进一步的分组,通过这种方法不仅可以识别毒株的类型,还可进一步分析毒株传播的宿主动物和地理位置,从而有可能找到流行来源的线索。

狂犬病病毒间的差异同样表现在与抗狂犬病病毒 GP 单抗的独特反应中,由于抗狂犬病病毒 GP 单克隆抗体具有中和活性可以特异性与该病毒表面 GP 结合,产生中和作用。不同地理位置或不同宿主分离到的狂犬病病毒的 GP 可能存在着抗原性差异,病毒在不同细胞基质中传代也会影响 GP 抗原决定簇,用特异性抗 GP 单克隆抗体进行中和实验则会产生不同的中和效果。用这种方法对大量毒株的分析和研究已经认识到一些狂犬病病毒在 GP 抗原结构上与疫苗株有明显不同^[26,27],并且疫苗免疫的失败与疫苗株和街毒株间抗原差异的程度有关。

Smith 和 King^[28]用抗狂犬病病毒核衣壳蛋白单抗(MAb-RNPs)对来自不同地区的 427 株狂犬病病毒进行分析,根据反应类型不同将其分组,这种分组与宿主动物的种类和地理分布有关,并且这种反应类型的不同长时期保持稳定。进一步比较发现无论是主要宿主动物或少数其他动物

分离的毒株,或将毒株经细胞或动物传代,其反应类型仍然保持不变。

蝙蝠狂犬病被认为是非常独立的,很少成为陆地动物狂犬病的传染来源。但一些资料表明感染的蝙蝠偶尔也可将狂犬病病毒传入陆地动物。例如北美一些无陆地动物狂犬病流行的地区偶尔会有陆地动物患狂犬病或蝙蝠患狂犬病的报道,这些地区的动物患狂犬病可能是接触了感染的蝙蝠造成的。比较 24 株从这些地区分离毒株的单抗反应类型表明其中的 23 株来自蝙蝠,流行病学调查证明其中一匹患狂犬病马和一头患狂犬病牛接触过感染的蝙蝠;剩余的 1 株分离自纽约一只犬,该犬来自非洲,用抗病毒核蛋白单抗进行分析表明,分离的毒株完全不同于以往从纽约分离的毒株,却与非洲分离株反应一致。由此可以看出抗核衣壳蛋白单抗反应类型上的差异与病毒的宿主和地理上的差异相一致。应用这一原理,这些单抗在流行病学中也很有用,可以显示给定毒株的地理位置和与之相关的宿主动物;提供狂犬病病毒株的遗传信息^[26],以及对人和家养动物潜在的暴露来源^[29],这对狂犬病的流行病学研究和控制有重要指导意义。

单克隆抗体分型早已显示分离自不同地区或不同宿主的动物狂犬病病毒存在着相当大的抗原差异,但在一定地理区域内的一种动物中传播的狂犬病病毒,其基因结构相对稳定。

6. 狂犬病病毒基因分型:NP 基因首先被用于狂犬病病毒基因分型,其原因有几个方面:第一,绝大多数狂犬病病毒以及狂犬病相关病毒的鉴定是根据抗狂犬病病毒核衣壳蛋白单克隆抗体反应特点进行的,因此将 NP 作为基因和抗原分类的工具;第二,由于核衣壳蛋白引发的免疫反应可以抵抗不同型狂犬病病毒的感染^[30];第三,NP 基因的保守性并因此可以方便地用于比较经过相对长时间进化的病毒分离物^[16]。正是这样的工作使得狂犬病病毒在原有的抗原分型基础上实现了基因分型新的分类方法。NP 基因对狂犬病病毒进行基因分型的最初,是通过设计特异性引物用 PCR 扩增 NP 基因作为一种简单的诊断方法,进一步扩大到 NP 基因核苷酸测序基础上的准确基因分型。代表所有 6 个基因型狂犬病病毒分离物的 NP 基因序列可以用于提供足够的信息来鉴定分离物为独特基因型中的一个。从比较的观点,核衣壳蛋白因其不同的结构以及作为决定宿主范围的可能性,使得狂犬病病毒 NP 基因结构用于进化分析和遗传变异研究。

Bourhy 等^[16]对已经报告的狂犬病病毒属各个血清型中具有代表性的分离物,包括:PV 株和狐狸分离株(血清 I 型)、LBV(血清 II 型)、MOKV(血清 III 型)、DUV(血清 IV 型)、2 种欧洲蝙蝠狂犬病病毒(血清 V 型,EBL1 和 EBL2),通过 NP 基因的测序和比较,首次进行了狂犬病病毒基因分型的分析。在 NP 基因序列同源性分析基础上,将狂犬病病毒分为 6 个基因型,基因型 1、2、3、4 与相应的血清型对应,EBL1 和 EBL2 构成了血清 V 型,但基因结构上又相互区别成为 2

个独立的基因型,即基因 5 型和 6 型。这种基因分型结果和原有的抗原分型是一致的,但更具有说服力和更为敏感,而且也提供了一个好的评估预值用于将狂犬病病毒分离物从基因 1 型到独特遗传谱系的分类,如果病毒分离物的 NP 基因核苷酸和氨基酸序列同源性分别低于 80% 和 92%,分离物将属于不同的基因型。该研究还显示 NP 中氨基末端 400 个核苷酸编码区域和核蛋白基因(N)-磷蛋白基因(P)非编码区域的 93 个核苷酸也可以用来确定主要病毒谱系的地理分布,这与 NP 全基因序列研究结果一致。因此当大量标本需要快速分析时,可以用这两个短的高变区域进行快速种系发生分析。

1996 年澳大利亚蝙蝠新分离的狂犬病病毒(ABLV)^[31],通过交叉中和实验和血清学实验表明 ABLV 和狂犬病病毒抗原性相似^[32],但 ABLV 的 N、P、M 和 G 基因序列与其他狂犬病病毒进行分析比较,结果表明 ABLV 与其他狂犬病病毒核苷酸水平上的差异足以将其归属于一个独立的基因型(基因 7 型)^[33]。进一步对 24 个 ABLV 和 6 个基因型的狂犬病病毒的 GP 基因核苷酸序列种系发生分析显示,ABLV 是一个独立的狂犬病病毒种类^[34]。

7. 狂犬病病毒遗传谱系分类:Badrane 等^[33]根据病毒-宿主间反应、GP 基因种系发生分析,将狂犬病病毒属的病毒分为两个遗传谱系。遗传谱系 I 的病毒由世界范围内分布的基因 1 型以及 4 型、5 型(EBL1)、6 型(EBL2)和 7 型组成,遗传谱系 II 的病毒由分离自非洲的基因 2 型(LBV)和 3 型(MOKV)组成。继续研究免疫学和致病性特点以了解这种遗传谱系分类的生物学意义,发现遗传谱系 I 的病毒(基因 1 型和 EBL1)通过颅内或肌肉注射途径感染鼠显示有致病性,而遗传谱系 II 的病毒(LBV 和 MOKV)只有颅内接种途径感染鼠才会致病;GP 毒力关键决定位点(333 位 R 残基)在遗传谱系 II 的病毒发生了自然替换,从而导致了其致病性的减弱。在每一个遗传谱系内,GP 膜外区氨基酸序列至少有 74.0% 的一致性,并且抗 GP 病毒中和抗体显示有交叉中和作用。在不同遗传谱系之间,序列间一致性低于 64.5% 并且没有交叉中和作用,从而解释了传统的狂犬病疫苗(遗传谱系 I)不能有效保护遗传谱系 II 的病毒的攻击。因此,狂犬病病毒这种遗传谱系的差异较以往血清学分型和基因分型相比更为深入地反应了病毒的生物学特性。

在核衣壳蛋白水平,狂犬病病毒之间有着广泛的抗原交叉反应,主要是由于 NP 的序列保守,氨基酸序列同源性达 78.0% (MOKV 和 EBLV-2)至 93.0% (DUVV 和 EBLV-1),因此人们可以使用类似的免疫荧光诊断试剂检测狂犬病病毒属的病毒。携带主要抗原部位的 GP 的胞外段更加易变,同一遗传谱系内的狂犬病病毒之间能够交叉中和(胞外段的氨基酸序列同源性 > 74.0%),但不同遗传谱系之间的狂犬病病毒无交叉中和反应(胞外段的氨基酸序列同源性 < 62.0%)^[28]。N 基因编码病毒内部蛋白,调节病毒的转录和复制,是适应宿主的重要调节因素。G 基因编码病毒外部蛋

白,对于病毒的致病性和病毒与细胞受体的反应非常重要,因此对于决定宿主范围可能更为重要。

近几年又先后分离到与已经鉴定的 7 种基因型狂犬病毒不同的新的基因型狂犬病毒,如 Aravan 病毒 (ARAV)、Irkut 病毒 (IRKV) 和西高加索蝙蝠病毒 (WCBV)^[35],提示狂犬病病原学研究仍然面临新的挑战,狂犬病的传播和流行也将面临诸多新的问题。面对新病原的不断出现和新流行的潜在危险,更深入地开展狂犬病病原学研究会对狂犬病的预防控制起到重要的指导作用。

参 考 文 献

- [1] Hoenig LJ. Triumph and controversy. Pasteur's preventive treatment of rabies as reported in JAMA. *Arch Neurol*, 1986, 43 (4):397-399.
- [2] Miyamoto K, Matsumoto S. The nature of the Negri body. *J Cell Biol*, 1965, 27(3):677-682.
- [3] Matsumoto S. Electron microscopy of nerve cells infected with street rabies virus. *Virology*, 1962, 17:198-202.
- [4] Fernandes MV, Wiktor TJ, Koprowski H. Mechanism of the cytopathic effect of rabies virus in tissue culture. *Virology*, 1963, 21:128-131.
- [5] Reagan RL, Chang S, Brueckner AL. Studies by electron microscopy of a fixed (Pasteur) rabies virus, a street rabies virus and the egg adapted Flury strain of rabies. *Tex Rep Biol Med*, 1955, 13(2):356-361.
- [6] Tordo N. Characteristics and molecular biology of rabies virus. *Laboratory techniques in rabies*. Fourth Edition, WHO, Geneva, 1996:28-51.
- [7] Wiktor TJ, Gyorgy E, Schlumberger D, et al. Antigenic properties of rabies virus components. *J Immunol*, 1973, 110(1):269-276.
- [8] Wunner WH, Reagan KJ, Koprowski H. Characterization of saturable binding sites for rabies virus. *J Virol*, 1984, 50(3):691-697.
- [9] Superti F, Seganti L, Tsiang H, et al. Role of phospholipids in Rhabdovirus attachment to CER cells. *Arch Virol*, 1984, 81 (3-4):321-328.
- [10] Superti F, Derer M, Tsiang H. Mechanism of rabies virus entry into CER cells. *J Gen Virol*, 1984, 65(Pt 4):781-789.
- [11] Castellanos JE, Castaneda DR, Velandia AE, et al. Partial inhibition of the in vitro infection of adult mouse dorsal root ganglion neurons by rabies virus using nicotinic antagonists. *Neurosci Lett*, 1997, 229(3):198-200.
- [12] Thoulouze MI, Lafage M, Montano-Hirose JA, et al. Rabies virus infects mouse and human lymphocytes and induces apoptosis. *J Virol*, 1997, 71(10):7372-7380.
- [13] Coulon P, Ternaux JP, Flamand A, et al. An avirulent mutant of rabies virus is unable to infect motoneurons in vivo and in vitro. *J Virol*, 1998, 72(1):273-278.
- [14] Mebatsion T, Konig M, Conzelmann KK. Budding of rabies virus particles in the absence of the spike glycoprotein. *Cell*, 1996, 84 (6):941-951.
- [15] Kissi B, Tordo N, Bourhy H. Genetic polymorphism in the rabies virus nucleoprotein gene. *Virology*, 1995, 209(2):526-537.
- [16] Bourhy H, Kissi B, Tordo N. Molecular diversity of the Lyssavirus Genus. *Virology*, 1993, 194(1):70-81.
- [17] Tordo N, Poch O, Ermine A, et al. Primary structure of leader RNA and nucleoprotein genes of the rabies genome: segmented homology with VSV. *Nucleic Acids Res*, 1986, 14 (6):2671-2683.
- [18] Sacramento D, Badrane H, Bourhy H, et al. Molecular epidemiology of rabies in France: comparison with vaccinal strains. *J Gen Virol*, 1992, 73 (Pt 5):1149-1158.
- [19] Yamamoto K, Yoshikura H. Relationship between genomic and capsid structures in RNA viruses. *Nucleic Acids Res*, 1986, 14 (1):389-396.
- [20] Wiktor TJ, Hattwick MA. Rhabdoviruses: rabies and rabies-related viruses. *Comparative diagnosis of viral diseases*. Academic Press. Inc., New York, 1977:793-838.
- [21] Shope R. Rabies Virus Antigenic Relationships. In the National History of Rabies// Baer GM. New York, San Francisco, London: Academic Press, 1975:141-154.
- [22] Selimov MA, Smekhov AM, Antonova LA, et al. New strains of rabies-related viruses isolated from bats in the Ukraine. *Acta Virol*, 1991, 35(3):226-231.
- [23] King AA. Studies of the antigenic relationship of rabies and rabies-related viruses using antinucleocapsid monoclonal antibodies. Guildford, University of Surrey, 1991.
- [24] Dietzschold B, Rupprecht CE, Tollis M, et al. Antigenic diversity of the glycoprotein and nucleocapsid proteins of rabies and rabies-related viruses: implications for epidemiology and control of rabies. *Rev Infect Dis*, 1988, 10 Suppl 4:S785-798.
- [25] Philadelphia PA. Report of the Sixth WHO Consultation on monoclonal antibodies for rabies diagnosis and research, 1990. Geneva, WHO, 1990// unpublished document WHO/Rab. Res./90.34; available on request from the Division of Communicable Diseases, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland.
- [26] Sureau P, Rollin P, Wiktor TJ. Epidemiologic analysis of antigenic variations of street rabies virus: detection by monoclonal antibodies. *Am J Epidemiol*, 1983, 117(5):605-609.
- [27] Schneider LG. Antigenic variants of rabies virus. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 1982, 5(1-3):101-107.
- [28] Smith JS, King AA. Monoclonal antibodies for the identification of rabies and non-rabies lyssaviruses. *Laboratory techniques in rabies*, Fourth edition. WHO, 1996:145-156.
- [29] Rupprecht CE, Ghickman LT, Spencer PA, et al. Epidemiology of rabies virus variants: differentiation using monoclonal antibodies and discriminant analysis. *Am J Epidemiol*, 1987, 126 (2):298-309.
- [30] Lafon M, Lafage M, Martinez-Arends A, et al. Evidence for a viral superantigen in humans. *Nature*, 1992, 358(6386):507-510.
- [31] Fraser GC, Hooper PT, Lunt RA, et al. Encephalitis caused by a Lyssavirus in fruit bats in Australia. *Emerg Infect Dis*, 1996, 2 (4):327-331.
- [32] Gould AR, Hyatt AD, Lunt R, et al. Characterisation of a novel Lyssavirus isolated from Pteropid bats in Australia. *Virus Res*, 1998, 54(2):165-187.
- [33] Badrane H, Bahloul C, Perrin P, et al. Evidence of two Lyssavirus phylogroups with distinct pathogenicity and immunogenicity. *J Virol*, 2001, 75(7):3268-3276.
- [34] Guyatt KJ, Twin J, Davis P, et al. A molecular epidemiological study of Australian bat Lyssavirus. *J Gen Virol*, 2003, 84 (Pt 2):485-496.
- [35] Hanlon CA, Kuzmin IV, Blanton JD, et al. Efficacy of rabies biologics against new Lyssaviruses from Eurasia. *Virus Res*, 2005, 111(1):44-54.

(收稿日期:2007-08-17)

(本文编辑:尹廉)