

中国不同地区狂犬病病毒种群分布的差异

王茜 李木丽 陈叶 王冰 陶晓燕 朱武洋

102206 北京, 中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所(王茜、陶晓燕、朱武洋);
518020 深圳市人民医院病理科(李木丽); 110031 沈阳市疾病预防控制中心(陈叶、王冰)
通信作者:陶晓燕, Email:txy212@126.com; 朱武洋, Email:zhuwuyang1971@sina.com
DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.04.021

【摘要】 目的 明确我国不同地区流行的狂犬病病毒种群类别及其流行特征。方法 汇总 GenBank 数据库所有中国狂犬病流行株的 N、G 和全基因组序列以及国家狂犬病实验室新测定毒株序列, 分别构建 N 基因和 G 基因种系发生树, 明确每个毒株的种群归属。统计各地区流行株的种群类别及不同种群的毒株数量。结果 全国共流行 6 个毒株群(China I ~ VI), 云南和湖南是我国大陆种群最丰富省份, 均有多达 4 个群流行; 河南、福建等 6 省份均有 3 个毒株群流行; 上海、江西等 8 省份皆流行 2 个病毒种群; 北京、天津等 14 省份目前只监测到 1 个毒株群流行。优势毒株群 China I 已蔓延至我国东北部和西部地区, 共计覆盖 25 个省份; China III 群近年在内蒙古、新疆地区的野生动物中流行且溢出至家畜中; China IV 是青海、西藏地区的流行种群, 同时流行于内蒙古、黑龙江地区的野生动物中。结论 我国不同地区狂犬病病毒种群类别和数量差异明显。

【关键词】 狂犬病; 狂犬病病毒; 种群; 流行; 分布

基金项目:国家重点研发计划(2016YFD0500400); 国家自然科学基金(31500152)

Differences on geographic distribution of rabies virus lineages in China Wang Qian, Li Muli, Chen Ye, Wang Bing, Tao Xiaoyan, Zhu Wuyang

National Institute for Viral Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China (Wang Q, Tao XY, Zhu WY); Department of Pathology, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020, China (Li ML); Shenyang Center for Disease Control and Prevention, Shenyang 110031, China (Chen Y, Wang B)

Corresponding authors: Tao Xiaoyan, Email:txy212@126.com; Zhu Wuyang, Email:zhuwuyang1971@sina.com

【Abstract】 **Objective** To study the lineages of rabies virus and the epidemic characteristics in different provincial populations of China, to provide information for the development of control and prevention measures in each respective provinces. **Methods** Full length N and G genes and full-genome of epidemic strains of rabies virus collected in China were downloaded from GenBank and combined with newly sequenced strains by our lab. Each strain was classified under six lineages of China rabies by constructing phylogenetic trees based on the N or G sequences. Numbers of strains and lineages in each province were counted and compared. **Results** Six lineages (China I - VI) were prevalent in China, with 4 found in Yunnan and Hunan. In 6 provinces, including Henan and Fujian, 3 lineages were found. In 8 provinces, including Shanghai and Jiangxi, 2 lineages were found. Only 1 lineage, were found in Beijing, Tianjin and other 12 provinces. the China I, was the dominant one in 25 provinces. In recent years, China III had been found in wild animals and spread over livestock in Inner Mongolia and Xinjiang areas. Qinghai and Tibet had been influenced by China IV, which also been found in wild animals of Inner Mongolia and Heilongjiang. **Conclusion** There had been obvious differences in lineages and strain numbers of rabies virus identified in different provinces in China.

【Key words】 Rabies; Rabies virus; Lineage; Epidemic; Distribution

Fund programs: National Key Research Program of China (2016YFD0500400); National Natural Science Foundation of China (31500152)

狂犬病疫情在我国有明显的地域差异。自 2005 年起国家狂犬病监测实验室在全国范围开展病原学监测, 已初步确定我国流行的狂犬病病毒 (RABV) 可分为 6 个种群 (China I ~ VI), 每个毒株

群的规模和流行范围各不相同^[1-4]。尽管 2013 年在吉林省蝙蝠中监测到 Ikrut 病毒^[5], 表明我国还存在狂犬病病毒属 (Lyssavirus) 蝙蝠狂犬病的流行, 但影响人狂犬病疫情的仍是 RABV^[6-7]。我国狂犬病防控

疫情更多是以省为单位,甚至范围更小^[8],而不同省份流行的 RABV 病原是否有差异,是单一种群的流行还是多种群病毒交叉存在,不同种群病毒在区域水平的分布特点尚未明确。为此本研究探讨我国各省份 RABV 流行的种群类别和不同种群的流行规模及流行范围变化,为当地有针对性地制定有效防控措施提供科学依据。

资料与方法

1. 资料来源:中国狂犬病流行株(即街毒株,不包括固定毒株、疫苗株和基因突变株等衍生毒株)的 N、G 基因和基因组全序列及毒株背景信息来源于美国 NCBI 网站 GenBank 数据库(截至 2016 年 12 月 31 日),经 Excel 2013 软件整理为“中国狂犬病流行株基因数据库”,包括 712 个毒株。再纳入本实验室 2015 年在辽宁省监测到的 2 个毒株^[6],数据库流行株总数为 714 个。纳入的流行株宿主来源包括病例、犬、狐狸、鼬獾、貉、牛、骡、驴、羊、骆驼、猪、马、鹿和鼠 13 种动物。

2. 种系发生分析:病毒 N、G 基因在进化分析中的地位是等同^[2-3,9],有 N 基因或全基因组的毒株选取 N 基因全序,只有 G 基因序列的毒株整理 G 基因全序,以 MEGA 7.0 软件构建 N 和 G 基因种系发生树^[6],明确各毒株的种群(China I ~ VI)划分。

结果

1. RABV 种群地区分布:云南和湖南是我国大陆 RABV 种群最丰富的省份,均有 4 个种群类型流行,且均以 China I 群为主;河南、福建、贵州、广西、宁夏和内蒙古 6 个省份均为 3 个种群同时流行,种群类型也较为丰富;东部地区的上海、江苏、浙江、山东、安徽、江西和西南部地区的重庆以及东北部地区的吉林 8 省份均有 2 个种群共存;其余 14 个省份目前只监测到 1 个毒株群流行(表 1)。

2. RABV 种群流行规模:我国目前流行的 RABV 种群依然为 China I ~ VI,类型未增加^[2-3](图 1)。China I 是我国的优势种群,毒株数量占我国流行株总数的 74.79%,分布范围广泛(25 个省份),不仅贯通南北地区,且已蔓延至东北部和西部地区。目前只有西部地区的西藏、青海、新疆以及东北部地区的黑龙江尚未监测到 China I;南部地区

表 1 我国不同省份狂犬病病毒种群流行情况

| 省份 | China I | China II | China III | China IV | China V | China VI | 种群数 |
|-----|---------|----------|-----------|----------|---------|----------|-----|
| 云南 | 97(83) | 8(7) | 1(1) | | | 10(9) | 4 |
| 湖南 | 48(69) | 19(27) | 2(3) | | 1(1) | | 4 |
| 河南 | 9(60) | 2(13) | 4(27) | | | | 3 |
| 福建 | 8(50) | 5(31) | 3(19) | | | | 3 |
| 贵州 | 16(57) | 9(32) | 3(11) | | | | 3 |
| 广西 | 27(41) | 37(56) | | | | 2(3) | 3 |
| 宁夏 | 2(33) | 1(17) | | | 3(50) | | 3 |
| 内蒙古 | 4(16) | | 14(56) | 7(28) | | | 3 |
| 重庆 | 29(76) | | | | 9(24) | | 2 |
| 上海 | 18(78) | 5(22) | | | | | 2 |
| 江西 | 9(53) | 8(47) | | | | | 2 |
| 浙江 | 53(87) | 8(13) | | | | | 2 |
| 安徽 | 65(97) | 2(3) | | | | | 2 |
| 山东 | 26(96) | 1(4) | | | | | 2 |
| 吉林 | 1(50) | | 1(50) | | | | 2 |
| 江苏 | 31(94) | | 2(6) | | | | 2 |
| 青海 | | | | | 1(100) | | 1 |
| 北京 | 3(100) | | | | | | 1 |
| 天津 | 7(100) | | | | | | 1 |
| 辽宁 | 2(100) | | | | | | 1 |
| 湖北 | 9(100) | | | | | | 1 |
| 山西 | 12(100) | | | | | | 1 |
| 陕西 | 30(100) | | | | | | 1 |
| 四川 | 20(100) | | | | | | 1 |
| 河北 | 6(100) | | | | | | 1 |
| 甘肃 | 2(100) | | | | | | 1 |
| 广东 | | 7(100) | | | | | 1 |
| 新疆 | | | 3(100) | | | | 1 |
| 黑龙江 | | | | 1(100) | | | 1 |
| 西藏 | | | | | 1(100) | | 1 |

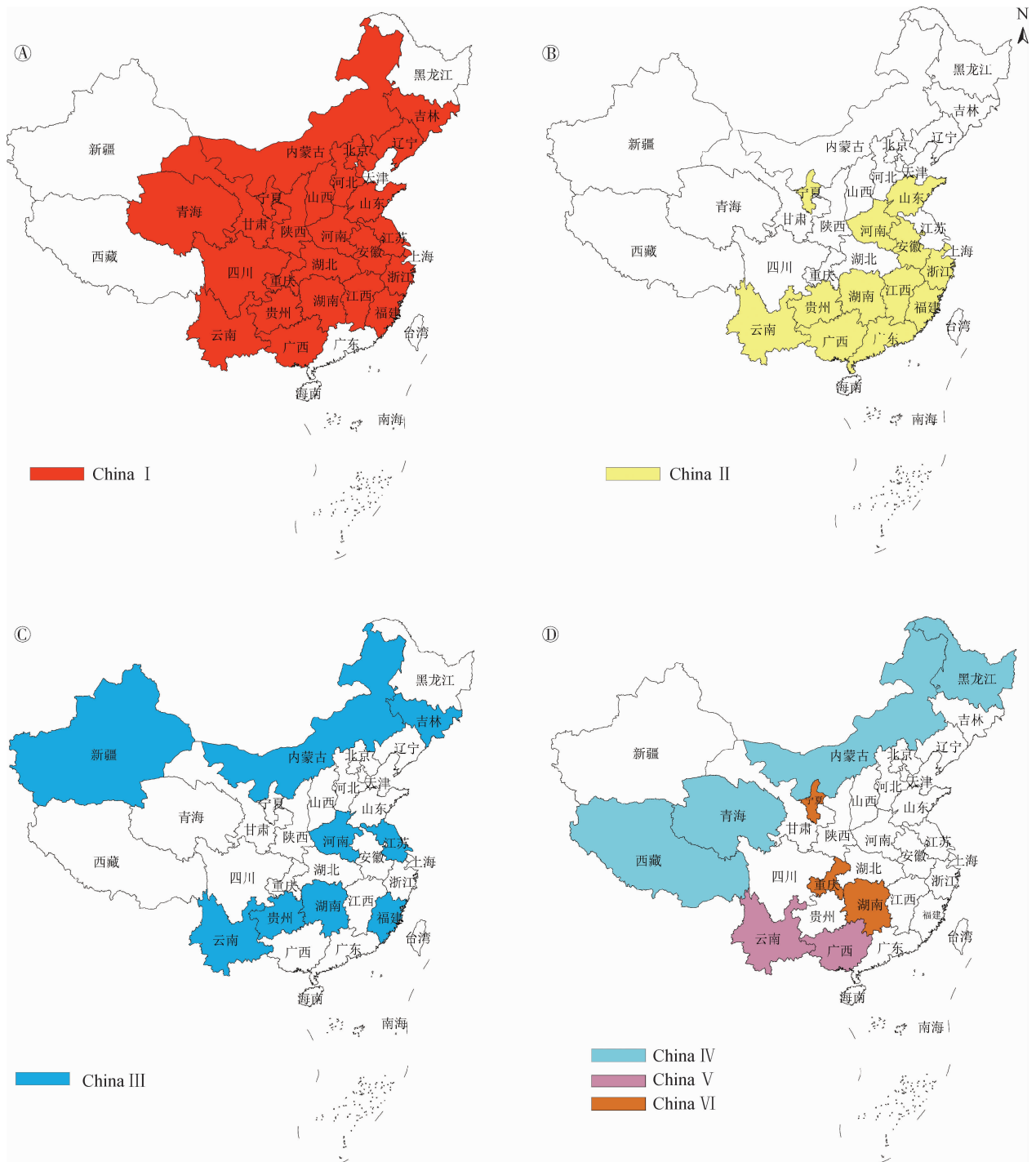
注:括号内数据为该种群在该省份所占百分比(%)

的广东作为传统高发省份,尚未发现有 China I 流行,可能与毒株数据较少有关^[2]。

China II 的流行规模仅次于 China I,数量占我国毒株总数的 15.67%,主要分布于我国南部省份(广东、广西)、东部省份(福建、江西、浙江、安徽、山东、上海)以及西南部省份(云南、贵州)和中部省份(湖南、河南);1986 年自宁夏分离的 1 株病毒也属 China II。

China III 的数量占我国毒株总数的 4.62%,目前已流行于吉林、江苏、内蒙古、湖南、福建、河南、新疆、贵州和云南 9 个省份,相比较 China I 和 II,分布较为分散。

其他 3 个种群,毒株数量较少,流行区域局限。China IV 数量占我国毒株总数的 1.40%,在内蒙古、青海、西藏和黑龙江 4 省份有报道;目前 China V 仅自重庆、宁夏和湖南 3 个省份的标本中分离到,占我国毒株总数的 1.82%;China VI 数量占我国毒株总数



注:A、B、C分别为China I ~ VI群分布, D为China IV ~ VI群分布; 地图版本为ArcGIS10.3.1

图1 我国狂犬病病毒种群(China I ~ VI)地域分布

的1.68%,目前仅分布于云南和广西地区。

讨论

目前我国不同省份流行的病原种群数量为1~4种,通常疫情较为严重且持续时间较长的省份其病原种群类型较多^[2],如2001和2002年高居全国疫情首位且之后长期列前5位的湖南省,病原种群类

型多达4个,凸显该地区在病原传播扩散中的汇集、中转作用^[10]。云南省也拥有丰富的病原种群类型^[11]。宁夏地区2000年前后基本处于无疫情状态,自2011年后才开始疫情上升,有3个种群类型,属于China II和V的毒株均是1986年分离获得,近年监测到的流行株均属于China I^[12]。以往的研究结果提示China I在1996年以后替代China II成为目前

优势毒株群^[2],宁夏地区上一流行阶段的种群(China II、V)可能已经不复存在,目前只受China I的影响,该地区种群的多样性是长期监测的结果。因此病原数量少的省份(如广东)更应持续开展监测。

根据最新分析数据,我国大陆分布的RABV病原种群类别依然是6群,而随着监测的深入开展,各种群的流行规模均有所扩展,如以往推测^[2,6],China I仍为目前狂犬病疫情优势毒株群,已扩散至我国东北及西部地区。尚未被China I入侵的青海、西藏和黑龙江,目前流行的种群为主要在野生动物中流行的China IV,与以犬传播为主的China I不同,尚未在与犬更为密切的犬中建立循环,当地疫情主要是野生动物狂犬病溢出的结果,所以一般疫情上升压力较小^[6]。因此,流行病原种群不同的省份应采取不同针对性的防控措施。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Badrane H, Tordo N. Host switching in *Lyssavirus* history from the chiroptera to the carnivora orders[J]. *J Virol*, 2001, 75(17): 8096-8104. DOI: 10.1128/JVI.75.17.8096-8104.2001.
- [2] Tao XY, Tang Q, Rayner S, et al. Molecular phylodynamic analysis indicates lineage displacement occurred in Chinese rabies epidemics between 1949 to 2010[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2013, 7(7): e2294. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002294.
- [3] Guo ZY, Tao XY, Yin CP, et al. National borders effectively halt the spread of rabies: the current rabies epidemic in China is dislocated from cases in neighboring countries[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2013, 7(1): e2039. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002039.
- [4] 陶晓燕,李浩,焦文涛,等. 中国狂犬病病毒的分群和进化特征[J]. *疾病监测*, 2013, 28(5): 340-343. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2013.05.003.
- [5] Tao XY, Li H, Jiao WT, et al. Grouping and evolution characteristics of rabies virus in China[J]. *Dis Surveill*, 2013, 28(5): 340-343. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2013.05.003.
- [6] Liu Y, Zhang SF, Zhao JH, et al. Isolation of Irkut virus from a *Murina leucogaster* bat in China[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2013, 7(3): e2097. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002097.
- [7] Tao XY, Guo ZY, Li H, et al. Rabies cases in the west of China have two distinct origins[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2015, 9(10): e0004140. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004140.
- [8] Zhou H, Vong S, Liu K, et al. Human rabies in China, 1960-2014: a descriptive epidemiological study[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, 10(8): e0004874. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004874.
- [9] Song M, Tang Q, Rayner S, et al. Human rabies surveillance and control in China, 2005-2012[J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14: 212. DOI: 10.1186/1471-2334-14-212.
- [10] Wu XF, Franka R, Velasco-Villa A, et al. Are all *Lyssavirus* genes equal for phylogenetic analyses?[J]. *Virus Res*, 2007, 129(2): 91-103. DOI: 10.1016/j.virusres.2007.06.022.
- [11] Tao XY, Tang Q, Li H, et al. Molecular epidemiology of rabies in southern People's Republic of China [J]. *Emerg Infect Dis*, 2009, 15(8): 1192-1198. DOI: 10.3201/eid1508.081551.
- [12] Zhang HL, Zhang YZ, Yang WH, et al. Molecular epidemiology of reemerging rabies in Yunnan province, southwestern China [J]. *Emerg Infect Dis*, 2014, 20(9): 1433-1442. DOI: 10.3201/eid2009.130440.
- [13] Lang SL, Tao XY, Guo ZY, et al. Molecular characterization of viral G gene in emerging and re-emerging areas of rabies in China, 2007 to 2011 [J]. *Virology*, 2012, 437(3): 194-203. DOI: 10.1007/s12250-012-3248-7.

(收稿日期:2017-08-08)

(本文编辑:张林东)