

· 综述 ·

普马拉类病毒分子流行病学研究进展

杨鹏飞 邹洋 陈化新 张永振

【关键词】 普马拉类病毒; 分子流行病学

Study on molecular epidemiology of Puumala-like virus YANG Peng-fei^{*}, ZOU Yang, CHEN Hua-xin, et al. *College of Life Science, Shihezi University, Shihezi 832000, China

Corresponding author: ZHANG Yong-zhen, Email: yongzhenzhang@sohu.com

【Key words】 Puumala-like virus; Molecular epidemiology

普马拉病毒(Puumala virus, PUUV)属于布尼亚病毒科(Bunyaviridae)的汉坦病毒属(Hantavirus, HV),1980年首次在芬兰的普马拉地区欧洲棕背鼯(*Myodes glareolus*)中发现^[1]。随着分子流行病学及分子进化等学科应用于HV的研究,不仅在欧洲及俄罗斯发现8个亚型的PUUV,在日本、韩国和中国的吉林省也发现PUUV类病毒的存在^[2-5]。国际病毒分类委员会将最先在日本北海道棕背鼯(*M. rufocanus*)上发现的HV命名为北海道病毒(HOKV),而在韩国的东北绒鼠(*M. regulus*)上发现的HV命名为Muju病毒(MUJV)^[6]。与其他型HV一样,PUUV不影响宿主动物的生长繁殖,并与宿主共进进化,但能引起人较轻的肾综合征出血热(HFRS)^[7]。为更深入全面地了解其遗传特征、演化规律等生物学特性,有效地预防控制PUUV及相关病毒的感染,本文综述如下。

1. 病毒的遗传结构及其编码的蛋白质:PUUV类病毒具有HV属病毒基因组结构的共同特征。由大(L)、中(M)、小(S)三个基因片段组成,分别编码RNA聚合酶,两个膜表面糖蛋白Gn和Gc,以及核蛋白(NP)。PUUV类病毒的每个基因片段5'端非编码区(NCR)与其他型HV一样比较保守,但3'端NCR的长度及核苷酸序列的同源性在不同亚型间差异很大^[8]。

PUUV的S基因片段长度为1784~1882 nt,开放读码框(ORF)为1110~1302 nt,5'端为42 nt,但3'端差异大,为442~540 nt。最近在吉林省抚松县林区的棕背鼯(*M. rufocanus*)中发现的HOKV,全长为1825 nt,ORF为1302 nt,5'端为42 nt,3'端为481 nt^[4]。PUUV、HOKV、MUJV的S片段中还存在一个编码非结构蛋白(NSs)的ORF,定位于83~355 nt区段。这一区域具有双重编码功能和核苷酸替换率低的特点^[7],NSs能抑制干扰素 β 基因的表

达,可能有利于病毒在宿主动物中的长期无症状感染。NSs也存在于田鼠亚科、棉鼠亚科鼠类携带的其他HV的S基因片段^[9]。

S基因编码的NP由369~433个aa组成,相对分子质量(M_r)约为42 000~50 000,其三维结构为球状结构,不发生翻译后修饰,可在感染的细胞中大量表达并形成包涵体和丝状结构。NP分子上存在有B细胞和T细胞的抗原表位,B细胞表位主要分布在NP的N-末端^[10-12],而T细胞表位则随机分布在NP上^[13,14]。应用重组表达的NP结合肽扫描(Pep Scan)技术,用多份急性期患者血清对NP全长的重叠肽进行研究,所得的表位因人而异,主要集中在NP的N末端的第1~116位aa和247~296位aa两个亲水区;而80%以上抗PUUV的NP单克隆抗体识别的表位位于第1~79位aa^[15]。此外,NP还参与宿主细胞凋亡的过程。PUUV感染细胞后,NP与宿主调节蛋白Daxx相互结合,阻止Daxx介导的转录,使机体细胞启动Fas凋亡途径^[16]。

M基因的长度为3632~3682 nt,ORF为3396~3447 nt。我国病毒M基因的长度为3639 nt,ORF为3396 nt,5'端为40 nt,3'端为203 nt。

M基因编码的GnGc由1131~1149个aa组成,M_r约为124 000~126 000。GnGc在粗面内质网膜上经翻译修饰后剪切成Gn和Gc两个蛋白,再由Gn与Gc蛋白形成有功能的异源二聚体。Gn和Gc蛋白的M_r分别为68 000和54 000,属于I型膜内在蛋白。两者N-末端结构域在粗面内质网上或高尔基体腔中,而C-末端结构域在胞质中^[17]。Gn蛋白上有3个糖基化位点(T₁₄₅-C₁₄₇, N₃₅₈-S₃₆₀, N₄₁₀-L₄₁₁),Gc蛋白上有一个糖基化位点(V₉₄₀-T₉₄₁),都属于N-末端糖基化^[18]。Gn蛋白C-末端有两段保守序列“YRTL”和“WAASA”,两者相隔25个aa。基序YRTL为第636~639位aa,在Gn蛋白中高度保守,是所有HV的组装信号^[19]。基序WAASA为第665~669位aa,是GnGc的裂解信号。在Gn和Gc上都存在有中和表位和血凝表位^[20]。利用单克隆抗体Mab5A2筛选具有X2CX14CX2结构的随机肽库,可特异性的识别PUUV Gn的三个肽段,分别为第61~71、264~265和273~280位aa,273~280位aa包括该单克隆抗体突变逃逸株的单一突变位点,即第273位aa由Asp突变为Val,推测另两个肽段在三级结构上紧密相邻,形成一个构象型中和表位。aa 61~71位与Gn的56~96位aa重叠,56~96位aa为一与急性期患者血清的反应表位^[21]。

L基因的长度为6499~6550 nt,ORF长度为6447~6471 nt,5'端为37 nt,3'端为43 nt。聚合酶蛋白是推导的依

基金项目:国家“十五”科技攻关计划资助项目(2003BA712A08-02)

作者单位:832000 新疆石河子大学生命科学学院(杨鹏飞);中国疾病预防控制中心传染病预防控制所(邹洋、陈化新、张永振)

通信作者:张永振,Email: yongzhenzhang@sohu.com

赖 RNA 的 RNA 聚合酶 (RdRp), 由 2148~2156 个 aa 组成, M_r 为 246 000~247 000^[22], 参与 RNA 的转录和复制, 具有核酸内切酶、转录酶、复制酶和 RNA 解旋酶的活性^[23]。尽管聚合酶蛋白的三维结构还不清楚, 但是其保守的基序与其他负义 RNA 病毒的 RdRp 相似^[24,25]。

2. PUUV 类病毒的宿主及其分布: 与布尼亚病毒科的其他病毒属不同, HV 的宿主主要为啮齿类动物, 其次为食虫目的鼯鼠科动物^[6]。尽管我国学者提出节肢动物可以携带并传播 HV^[26], 但在世界范围内认为节肢动物不是 HV 的宿主及传播媒介^[27]。由于 HV 缺少节肢动物作为宿主, 这就限制 HV 传播的范围与速度。越来越多的研究表明, HV 与宿主动物之间共进化, 啮齿动物的迁徙、进化规律能很好地反映了病毒的演变过程; 宿主动物的种类及其分布决定 HV 的种类及分布, 以及疫区的性质; 而宿主动物的密度及其病毒感染率也决定了 HV 在人间的流行程度。

PUUV 类病毒在长期与相关啮齿动物的共进化过程中表现出明显的地理聚集现象^[27]。已发现的 PUUV 类病毒中, PUUV 的自然宿主是欧洲棕背鼯 (*M. glareolus*), HOKV 的宿主是分布在远东地区的棕背鼯 (*M. rufocanus*), 而 MUJV 的宿主是分布在远东地区的东北绒鼠 (*M. regulus*)^[2,4], 三种宿主动物均属于鼠科 (Muridae) 中田鼠亚科 (Microtinae)。用细胞色素 B 基因核苷酸序列构建的系统发生树, "*M. glareolus*" 和 "*M. rufocanus*" 被分在两个不同的分支, 同源性低于 90%^[4], 两者与分在另一分支的东北绒鼠亲缘关系较远。

棕背鼯在我国的新疆、内蒙古、东北、河北、山西等地区, 朝鲜半岛以及日本的北海道与千岛群岛均有分布。从北欧的斯堪的纳维亚半岛, 向东穿过整个西伯利亚, 至堪察加半岛; 向南至乌拉尔, 至阿尔泰山区等广大的地区都存在有棕背鼯。我国的棕背鼯有三个亚种, 即西伯利亚亚种 (*M. rufocanus irkutensis*)、山西亚种 (*M. rufocanus shanensis*) 和长白山亚种 (*M. rufocanus changbaishanensis*)。西伯利亚亚种主要分布在我国的大小兴安岭、向西穿过西伯利亚外贝加尔地区, 贝加尔地区伊尔库次克, 到我国新疆的阿尔泰山区。山西亚种主要分布在内蒙古南部, 河北省北部, 以及山西北部; 长白山亚种主要分布在长白山山区^[28]。我国的 HOKV 发现于吉林省抚松地区, 其宿主为长白山亚种^[4]。

欧洲棕背鼯在欧亚大陆的地理分布极为复杂, 主要分布在西伯利亚、哈萨克斯坦、阿尔泰及 Sayan 山脉, 此现象反映该物种经历了一系列冰期和后期冰期啮齿类动物的大幅迁徙过程。田鼠亚科在距离现在 18 000 年前, 从欧洲中部及南部冰期生物种遗区, 通过中欧平原进入芬兰斯堪的纳维亚, 同时穿过乌拉尔山到达西伯利亚^[29]。此后, 大致在 8000~13 000 年前, Weichselian 冰期消退后, 由欧洲平原中部和南部的幸存者分两支迁徙: 一支经由连接现在丹麦和瑞典南部的大陆桥从南部进入瑞典, 而另一支由芬兰北部及俄罗斯从东北部进入瑞典^[2]。

值得注意的是, 欧洲棕背鼯在瑞典中部形成仅相距 50 km 的交错带, 用细胞色素 B 基因核苷酸序列构建的系统发生分析发现交错带两侧欧洲棕背鼯属于两个不同亚种^[30]。该现象同样存在芬兰地区, 而且即使在相距很远的俄罗斯, 巴什科尔托斯坦共和国, Udmurtia 共和国和 Perm 地区也存在同样的交错带, 交错带两侧的西亚种和东亚种相似于芬兰斯堪的纳维亚地区的南亚种和北亚种。

值得注意的是在挪威、俄罗斯、瑞典的棕背鼯 (*M. rufocanus*) 均检测到的 HV 为 PUUV^[30], 不同于分布于俄罗斯远东地区、日本及中国吉林棕背鼯所携带的 HOKV。另外, 在普通田鼠 (*Microtus arvalis*) 和小林姬鼠 (*Apodemus sylvaticus*) 也曾检测到抗 PUUV 抗体^[31], 这可能是病毒发生了“溢出” (spillover)。

3. PUUV 类病毒的遗传多样性: 世界范围内不同地区的地理生态条件复杂多样, 啮齿类动物呈现出不同的地理类型。HV 在适应宿主动物的共进化过程中表现出其遗传多样性。PUUV 可分为 8 个亚型: FIN (芬兰)、OMSK (鄂木斯克)、RUS (俄罗斯)、SSCA (南斯堪的纳维亚)、NSCA (北斯堪的纳维亚)、CE (中欧)、DAN (丹麦)、AA (Alpe-Adrian)^[2,30,32,33]。HOKV 有两个亚型: CHN (中国) 及 JPN (日本)。MUJV 仅有 1 个亚型 SK (韩国) (图 1)。每一亚型病毒其 NP 氨基酸序列具有明显的特征分子标记^[2]。PUUV 8 个亚型的特征分子标记是: NSCA 亚型位于芬兰斯堪的纳维亚交错带以北, 代表株为 Vindeln、Mellansel 等, 其特征分子标记为 D₂₇₂、D₄₂₉; SSCA 亚型位于芬兰斯堪的纳维亚交错带以南的瑞典中部及挪威地区, Sollfetea、Eidsvoll 等为代表株, 分子特征标记为 D₉、A₂₀; RUS 亚型又分为两支, 一支分布于 Udmurtia 和 Tatarstan 地区, 另一支分布于巴什科尔托斯坦地区, 代表株为 CG1820, 它们分别定位于巴什科尔托斯坦共和国、Udmurtia 共和国和 Perm 地区接触带两侧, 特征分子标记为 T₂₇₂、D₃₀₂、S₄₁₆; 原 Balkan 亚型, 现定名为 AA 亚型, 除了在位于斯洛文尼亚地区的代表株 Slovenia65, 现有报道在奥地利和克罗地亚也发现该亚型病毒, 特征分子标记为 V₂₃₆、P₂₅₇; FIN 亚型以 Sotkamo 为代表, 主要存在于芬兰, 特征分子标记为 M₂₆₂、D₃₀₄、F₃₈₈; DAN 亚型以 Fyn47 为代表, 主要存在于丹麦, 特征分子标记为 L₂₅₁、N₂₅₆、N₂₇₂; OMSK 亚型主要存在于俄罗斯鄂木斯克地区, 该地区欧洲棕背鼯和棕背鼯同时携带该亚型病毒, 特征分子标记为 Y₆₁、A₇₉、M₂₆₂、K₂₆₅、H₂₇₂; 原 BEL 亚型, 现定名为 CE 亚型, 斯洛伐克地区的代表株 Opina916, 比利时的代表株 Cg13891 和德国的代表株 CgErft 均属于该亚型, 特征分子标记为 Q₆₄。HOKV 两个亚型的 CHN 亚型代表株为 Fusong-Cr-247, 特征分子标记为 I_{58,68}、V₁₆₈、A₂₂₉、E₃₀₁、S₄₁₂; 而 JPN 亚型以 Tobetsu-60Cr-93 和 Kamiiso-8Cr-95 为代表株, 其特征分子标记为 V₆₈、I₁₉₃、I₂₆₂、F₃₈₈。MUJV 的代表株为 Muju virus 96-1, Muju virus00-18, 其特征分子标记为 E₆、F₆₈、V₁₃₄、P₂₅₁、S₂₅₈、N₂₇₂、D₃₀₅、S₃₁₃、

L₃₂₄、T₄₁₂。远东地区的 CHN 亚型、JPN 亚型,以及 SK 亚型又共同拥有不同于欧洲 PUUV 的特征分子标记 K₅、R₂₆、P₂₈₃^[4]。

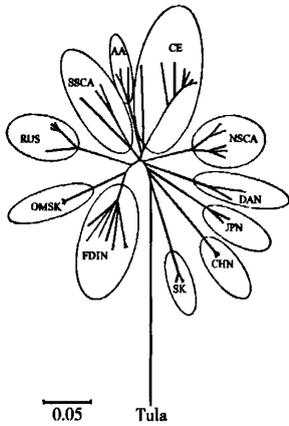


图1 用 PUUV 类病毒 S 基因片段的 ORF 构建的系统进化树

Yashina 等^[34]报道在俄罗斯远东地区的棕背鼯也检测到 PUUV,将 Gn 的部分核苷酸序列与我国发现的 HOKV 的同源性为 85.1%~87.4%,氨基酸同源性为 95.9%,分在同一分支^[4]。

4. PUUV 类病毒的进化演化规律:病毒适应不同宿主与环境以维持其生存及进化^[35]。病毒基因突变(包括转换、插入、缺失、颠换、重组、重排等)和自然选择是病毒进化的基础,更是病毒多样性的基础。研究发现 PUUV 的 S 基因片段每年每个核苷酸位点的突变率为 0.7×10^{-7} 至 2.2×10^{-6} ^[2]。M 基因片段每年每个核苷酸位点的突变率为 3.7×10^{-7} 至 8.7×10^{-7} 。与其他 RNA 病毒一样,PUUV 在复制过程中由于缺少纠错功能,基因突变频率增高,而且还明显高于田鼠亚科中新世界和旧世界田鼠携带的 HV。

基因重组及重排也增加了 PUUV 的遗传多样性。有证据表明 RUS 亚型两个分支病毒之间发生基因片段的重排^[31],存在于巴什科尔托斯坦中部属于巴什科尔托斯坦分支的 PUUV,其 S 基因片段在进化分析与 Udmurtia 和 Tatarstan 分支的 PUUV 同源性最高。同时,在对 SSCA 亚型 S 基因片段进行进化分析时,发现其核苷酸片段 440~630 nt、940~1130 nt 与 FIN 亚型相应 S 基因片段同源性最高,分在同一分支;而另一部分 S 基因片段却与 RUS 亚型分在同一分支。同样情况也发生在 DAN 亚型、NSCA 亚型、SSCA 亚型上。这表明 PUUV 还存在有基因重组现象。

用 PUUV、HOKV 及 MUJV 的 S 基因片段核苷酸序列构建的系统发生树呈星状,这说明 PUUV 类病毒来源于同一祖先。系统发生分析发现,中国的 HOKV 为一个独立的分支,与日本、韩国株的同源性远远高于与欧洲和俄罗斯 PUUV 的同源性,并且位于进化树的原始节点位置^[4]。分析

S 基因片段编码区氨基酸序列发现中国及日本的 HOKV 与韩国的 MUJV 具有相同的特征分子标记,并且这些特征标记也同样存在于 KBRV 和 TOPV。由此我们推测在田鼠亚科中鼯类所携带的 HV 与田鼠类所携带的 HV 等来源于共同的祖先,并且东亚地区棕背鼯中发现的 HOKV 及在东北绒鼠中发现的 MUJV 相关病毒可能较欧洲棕背鼯携带的 PUUV 分化时间更早^[21]。Vapalahti 等于 1999 年就提出鼯类所携带的 PUUV 与田鼠类所携带的 KBRV、TULV,旅鼠携带的 TOPV 等具有共同的祖先;并且认为鼯类所携带的普马拉类 HV 起源最早,并经宿主转换形成田鼠类所携带的 KBRV、TULV 和旅鼠携带的 TOPV 等^[34]。然而由于田鼠的起源可能先于鼯鼠,上述假设还有待于进一步的研究证实。

综上所述,随着 HV 的分子流行病学与分子进化研究的不断深入,以及将分子生物学、细胞生物学、免疫学等基础理论和相应技术应用于 HV 的研究,加深了对 PUUV 类病毒的了解,为预防控制 PUUV 类病毒提供科学依据。我国幅员辽阔,地理生态复杂多样,啮齿动物种类繁多,HOKV 除在东北地区棕背鼯中流行外,可能其他地区的相应鼠种中也存在有 HOKV 或类似病毒。另外,随着这些病毒的发现及相应检测方法的建立,有必要在我国的林区开展 HOKV 等病毒是否存在人间感染及其流行强度的调查。

参 考 文 献

- [1] Brummer-Korvenkontio M, Vaheri A, Hovi T, et al. Nephropathia epidemica: detection of antigen in bank voles and serologic diagnosis of human infection. *J Infect Dis*, 1980, 141:131-134.
- [2] Sironen T, Vaheri A, Plyusnin A. Molecular evolution of Puumala hantavirus. *J Virol*, 2001, 75:11803-11810.
- [3] Kariwa H, Yoshimatsu K, Sawabe J, et al. Genetic diversities of hantaviruses among rodents in Hokkaido, Japan and Far East Russia. *Virus Res*, 1999, 59:219-228.
- [4] Zhang YZ, Zou Y, Yan YZ, et al. Detection of phylogenetically distinct Puumala-like viruses from red-Grey vole *Clethrionomys rufocanus* in China. *J Med Virol*, 2007, 79:1208-1218.
- [5] Song KJ, Baek LJ, Moon S, et al. Muju virus, a novel hantavirus harboured by the arvicolid rodent *Myodes regulus* in Korea. *J Gen Virol*, 2007, 88:3121-3129.
- [6] Nichol ST, Beaty BJ, Elliott RM, et al. Bunyaviridae//Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, et al (eds). *Virus Taxonomy. 7th Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2005:695-716.
- [7] Schmaljohn C, Hjelle B. Hantaviruses-a global disease problem. *Emerg Infect Dis*, 1997, 3:95-104.
- [8] Kramski M, Meisel H, Klempa B, et al. Detection and typing of human pathogenic hantaviruses by real-time reverse transcription-PCR and pyrosequencing. *Clin Chem*, 2007, 53:1899-1905.
- [9] Jaaskelainen M, Kaukinen P, Ekaterina S, et al. Tula and Puumala hantavirus NSs ORFs are functional and the products inhibit activation of the interferon-Beta promoter. *J Med Virol*, 2007, 79:

- 1527-1536.
- [10] Vapalahti O, Kallio-Kokko H, Narvanen A, et al. Human B cell epitopes of Puumala virus nucleocapsid protein, the major antigen in early serological response. *J Med Virol*, 1995, 46: 293-303.
- [11] Lundkvist A, Kallio-Kokko H, Sjolander KB, et al. Characterization of Puumala virus nucleocapsid protein: identification of B-cell epitopes and domains involved in protective immunity. *Virology*, 1996, 216: 397-406.
- [12] Gott P, Zoller L, Darai G, et al. A major antigenic domain of hantaviruses is located on the aminoproximal site of the viral nucleocapsid protein. *Virus Genes*, 1997, 14: 31-40.
- [13] Ennis FA, Cruz J, Spiropoulou CF, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: CD8⁺ and CD4⁺ cytotoxic T lymphocytes to epitopes on Sin Nombre virus nucleocapsid protein isolated during acute illness. *Virology*, 1997, 238: 380-390.
- [14] Van Epps HL, Terajima M, Mustonen J, et al. Long-lived memory T lymphocyte responses after hantavirus infection. *J Exp Med*, 2002, 196: 579-588.
- [15] Meisel H, Wolbert A, Razanskiene A, et al. Development of novel immunoglobulin G (IgG), IgA, and IgM enzyme immunoassays based on recombinant Puumala and Dobrava hantavirus nucleocapsid proteins. *Clin Vaccine Immunol*, 2006, 13: 1349-1357.
- [16] Li XD, Makela TP, Guo D, et al. Hantavirus nucleocapsid protein interacts with the Fas2 mediated apoptosis enhancer Daxx2. *J Gen Virol*, 2002, 83: 759-766.
- [17] Spiropoulou CF. Hantavirus maturation// Schmaljohn CS, Nichol ST (eds). *Hantaviruses*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2001: 33-46.
- [18] Bohlman MC, Morzunov SP, Meissner J, et al. Analysis of hantavirus genetic diversity in Argentina: S segment-derived phylogeny. *J Virol*, 2002, 76: 3765-3773.
- [19] Spiropoulou CF, Goldsmith CS, Shoemaker TR, et al. Sin Nombre virus glycoprotein trafficking. *Virology*, 2003, 308: 48-63.
- [20] Lundkvist A, Niklasson B. Bank vole monoclonal antibodies against Puumala virus envelope glycoproteins: identification of epitopes involved in neutralization. *Arch Virol*, 1992, 26: 932-1105.
- [21] Heiskanen T, Lundkvist A, Soliymani R. Phage-displayed peptides mimicking the discontinuous neutralization sites of Puumala hantavirus envelope glycoproteins. *Virology*, 1999, 262: 321-332.
- [22] Kukkonen SK, Vaheri A, Plyusnin A. Completion of the Tula hantavirus genome sequence: properties of the L segment and heterogeneity found in the 3' termini of S and L genome RNAs. *J Gen Virol*, 1998, 79: 2615-2622.
- [23] Jonsson CB, Schmaljohn CS. Replication of hantaviruses// Schmaljohn CS, Nichol ST. (eds). *Hantaviruses*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2001: 15-32.
- [24] Nemirov K, Lundkvist A, Vaheri A, et al. Adaptation of Puumala hantavirus to cell culture is associated with point mutations in the coding region of the L segment and in the noncoding regions of the S segment. *J Virol*, 2003, 77: 8793-8800.
- [25] Severson WE, Xu X, Jonsson CB. cis-Acting signals in encapsidation of hantaan virus S-segment viral genomic RNA by its N protein. *J Virol*, 2001, 75: 2646-2652.
- [26] 全国流行性出血热检测研究协作组. 中国流行性出血热检测. 北京: 北京科学技术出版社, 1992: 1-7.
- [27] Plyusnin A, Morzunov SP. Virus evolution and genetic diversity of hantaviruses and their rodent hosts. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2001, 256: 47-75.
- [28] Dekonenko A, Yakimenko V, Ivanov A, et al. Genetic similarity of Puumala viruses found in Finland and western Siberia and of the mitochondrial DNA of their rodent hosts suggests a common evolutionary origin. *Infect Genet Evol*, 2003, 3: 245-257.
- [29] 罗泽珣, 陈卫, 高武. 中国动物志兽纲(第六卷). 北京: 科学出版社, 2000: 345-350.
- [30] Hörling J, Lundkvist A, Jaarola M, et al. Distribution and genetic heterogeneity of Puumala virus in Sweden. *J Gen Virol*, 1996, 77: 2555-2562.
- [31] Klingström J, Plyusnin A, Vaheri A, et al. Wild-type Puumala hantavirus infection induces cytokines, C-reactive protein, Creatinine, and Nitric Oxide in Cynomolgus Macaque. *J Virol*, 2002, 76: 444-449.
- [32] Plyusnin A, Vapalahti O, Lehtvaslaihio H, et al. Genetic variation of wild Puumala viruses within the serotype, local rodent population and individual animal. *Virus Res*, 1995, 38: 25-41.
- [33] Plyusnina A, Aberle SW, Aberle JH, et al. Genetic analysis of Puumala hantavirus strains from Austria. *Scand J Infect Dis*, 2006, 38: 512-519.
- [34] Yashina 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.
- [35] 邹洋, 薛燕萍, 陈化新, 等. 汉坦病毒生物学特性研究进展. *中华流行病学杂志*, 2006, 27: 819-822.

(收稿日期: 2008-01-22)

(本文编辑: 尹廉)