

浙江省1999—2011年麻疹流行株全基因组序列分析

金青青 冯燕 徐昌平 卢亦愚 钟淑玲 莫世华

【摘要】 目的 从全基因组层面探讨浙江省1999—2011年麻疹病毒的变异及其与疫苗株S191之间的差异。**方法** 选取浙江省不同年份分离的麻疹病毒流行株9株,采用RT-PCR方法扩增全基因组序列,并与疫苗株S191及国外主要流行基因型毒株进行全序列比较分析。**结果** 1999—2011年浙江麻疹流行株间的氨基酸同源率为98.77%~99.89%,麻疹病毒尚未受到明显的正向压力,各基因的变异仍属随机漂移。与疫苗株S191相比,两者间氨基酸的同源性仅为96.63%~98.16%,分别存在135~159个氨基酸的改变,其中共同的氨基酸变异位点113个,导致5个糖基化位点的变异。在核苷酸水平上,N基因的平均变异率最大(5.5%);而在氨基酸水平上,P蛋白的平均变异率最大(7.7%)。此外,在全基因组序列上,浙江流行株与各国疫苗株的遗传距离均大于D₁、B₁基因型流行株与各国疫苗株的遗传距离($t=-9.76, P<0.05; t=-12.39, P<0.05$)。**结论** 浙江麻疹流行株与疫苗株S191在各基因上均产生了较大的差异,现行疫苗株与H基因型流行株之间的差异远大于疫苗株与国外优势流行株(D₁、B₁基因型)之间的差异,应密切关注这一变化趋势,及早研究后备麻疹免疫株。

【关键词】 麻疹病毒;全基因组;疫苗;变异

Study on the genome sequence of measles viruses circulated in Zhejiang province during 1999 to 2011 JIN Qing-qing¹, FENG Yan¹, XU Chang-ping¹, LU Yi-yu¹, ZHONG Shu-ling², MO Shi-hua². 1 Medical School of Ningbo University, Ningbo 315211, China; 2 Zhejiang Provincial Centre for Disease Control and Prevention

Corresponding author: LU Yi-yu, E-mail: luyiyuzjh@yahoo.com.cn

This work was supported by grants from the National Natural Science Foundation (No. 30771903), the Science and Technology Major Projects of Zhejiang Province (No. 2009C03011-4) and Zhejiang Provincial Natural Science Foundation (No. Y2091178).

【Abstract】 Objective To study the genetic variations between measles vaccine strain S191 and strains that circulated in Zhejiang province causing the epidemics during 1999 to 2011. **Methods** Complete sequence of the nine Zhejiang measles strains were amplified by RT-PCR assay. Products were sequenced and the obtained sequences were aligned and analyzed with vaccine strains S191 and the major epidemic strains isolated in foreign countries. **Results** The homology of amino acid among the nine Zhejiang strains were 98.77%~99.89%. The strains were not affected by positive selection and the variations on each gene were still in random drift. Compared to vaccine strain S191, there were 135 to 159 amino acid changes in Zhejiang measles viruses, in which 113 points were common variable positions, resulting in mutations on five glycosylation sites. At the nucleotide level, the biggest differences between the Zhejiang strains and the vaccine strain S191 were found on N gene, with the average divergent ratio as 5.5%, while the biggest one was P protein, in the amino acid level, with the average mutation rate as 7.7%. In addition, with the complete genome sequences, the genetic distance between Zhejiang epidemic strains and vaccine strains was greater than the distances between epidemic strains of genotype D₁, B₁ and vaccine strains ($t=-9.76, P<0.05; t=-12.39, P<0.05$). **Conclusion** There were significant differences found in the each of the genes between Zhejiang epidemic strains and the vaccine strain S191. The differences between the current vaccine strains and H genotype epidemic strains were much larger than the differences between the vaccine and the foreign epidemic strains (genotype D₁, B₁). Therefore, we should pay close attention to this trend, and to develop candidates for the development of vaccines, as early as possible.

【Key words】 Measles virus; Complete genome; Vaccine; Variation

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.09.016

基金项目:国家自然科学基金(30771903);浙江省科技厅重大专项(2009C03011-4);浙江省自然科学基金(Y2091178)

作者单位:315211 宁波大学医学院(金青青);浙江省疾病预防控制中心(冯燕、徐昌平、卢亦愚、钟淑玲、莫世华)

通信作者:卢亦愚, Email: luyiyuzjh@yahoo.com.cn

麻疹的消除工作目前在我国仍十分艰巨。我国现行的麻疹疫苗已使用近50年,疫苗株与流行株之间的差异积累将对疫苗的免疫效果产生负面影响。麻疹病毒全长近16 000个核苷酸,由N、P、M、F、H和L 6个结构基因构成,目前国内外对麻疹病毒基因变异的研究大多数集中在N和H基因上^[1-3],为全面了解近十余年来浙江省麻疹病毒基因组的变异情况,本研究对1999—2011年浙江流行代表株进行全基因组序列分析,并与相关毒株进行比较。

材料与方法

1. 样本来源:选取1999—2011年本实验室在不同年份所分离保存的浙江省麻疹病毒流行代表株共9株(缺2000、2001、2003、2004年),进行毒株全基因组序列测定。国内外麻疹疫苗株(S191、Zagreb、Moratan、Schwarz、AIK-C、CAM-70)、D₁基因型流行株(New York,USA/26.09/3, Florida,USA/19.09)、B₁基因型流行株(KS、New Jersey,USA/45.05)的全基因组序列及其他基因型序列由NCBI的GenBank下载。

2. 全基因组序列扩增:采用Qiagen试剂盒提取病毒RNA,按照试剂盒说明书进行操作。RT-PCR采用TaKaRa公司的One Step RT-PCR Kit,扩增引物由本实验室自行设计,序列见表1,反应体系及条件见参考文献[6],RT-PCR扩增产物由南京金思瑞生物科技公司进行纯化测序。

表1 麻疹病毒全序列扩增引物

基因	引物(5'~3')	位置
N	F: ACCAAACAAAGTTGGTAAGGALAG	1-1 926
	R: CTGATATTTCTGACCGATGCTGCC	
P	F: CAAGGCTCAGACAGCGAACAC	1 628-3 594
	R: ATGTACATAAAGCATTATCCTCTCC	
M	F: TTCCACCCAGATGCTGATGAAGA	3 294-5 567
	R: CCTACACCCCTATCTTAGAGAGATG	
F	F: CAAGCGACCGAGGTGACCCAAC	4 796-7 532
	R: CCTGATGCTCGATGAGITAGTTAC	
H	F: GCAGTGTGCTTGGAGGGTTG	6 958-9 340
	R: TGAGGGACTCGAGCATACTCCAGG	
L1	F: CAAGTGGAAATGCTTACATGGGAC	8 969-11 475
	R: TCCACAGCTTGTGACAATAACCTTC	
L2	F: CGACTGATCTCAAGAAGTACTGCC	11 215-13 764
	R: CCACTGTATATTTCCCTGATGGTC	
L3	F: ACATGGTCCACCCCACTATATC	13 509-15 894
	R: ACCAGACAAAGCTGGGAATAGAAAC	

3. 序列分析:采用DNAMAN软件进行序列的拼接、比对;BioEdit软件进行氨基酸的推导及各基因位点的熵值计算;采用PAML软件的codeml程序作正向选择压力(Ka/Ks)计算;采用Mega软件

进行遗传距离的计算及系统进化树的构建,并计算进化率^[7]。

4. 统计学分析:采用SAS 9.1软件,用配对t检验方法分析浙江流行株、D₁基因型流行株、B₁基因型流行株和疫苗株之间的遗传距离。

结果

1. 麻疹病毒流行株与疫苗株S191的核苷酸和氨基酸差异分析:各年份的浙江省麻疹流行株的全序列均为15 894个核苷酸,在6个基因上均仅发生核苷酸和氨基酸的替换,而未见插入与缺失。1999、2002、2005、2006、2007、2008、2009、2010以及2011年的浙江省麻疹流行株,与60年代分离的疫苗株S191相比较,分别存在595、601、647、637、641、659、664、668、669个核苷酸的变异。各基因的核苷酸变异率大小依次为P>H>N>F>P>L>M,氨基酸变异率大小依次为P>H>N>F>L>M(表2)。由于变异的积累,近十年麻疹流行株全基因组序列与疫苗株的差异有增大趋势,各年份的进化率分别为4.63%、4.69%、5.07%、4.98%、5.00%、5.17%、5.21%、5.24%、5.25%。

表2 1999—2011年浙江省麻疹流行株与疫苗株S191各基因的平均差异分析

基因	平均差异数		平均差异率(%)		Ka/Ks值
	核苷酸	氨基酸	核苷酸	氨基酸	
N	87.1±1.8	19.1±2.0	5.5	3.6	0.0878
P	67.7±7.2	38.9±2.8	4.4	7.7	0.4699
M	37.9±1.4	4.8±1.1	3.8	1.4	0.0721
F	77.6±4.8	17.8±1.1	4.7	3.2	0.1309
H	94.3±3.9	26.9±1.8	5.1	4.4	0.1933
L	277.8±11.3	45.2±1.3	4.2	2.1	0.0787

注:Ka为非同义替代率;Ks为同义替代率

2. 麻疹病毒流行株与疫苗株S191的氨基酸变异位点分析:浙江省麻疹病毒流行株与疫苗株S191相比,两者氨基酸同源性为96.63%~98.16%,分别存在135~159个氨基酸位点的改变,其中共同的氨基酸变异位点有113个。流行株的某些位点不稳定,存在回复变异,如N基因的第457位、P基因的第256位、F基因的第174位、H基因的第493位以及L基因的794位等(表3)。

对浙江麻疹流行株与疫苗株各基因编码的氨基酸位点进行熵值计算,结果显示熵值较高的区域主要集中在P基因和H基因上,其中H基因的第497位氨基酸熵值达到1.0297。经PAML软件筛选结果显示Ka/Ks值均小于1,表明各基因均尚未受到明显的

续表3 1999—2011年浙江省麻疹流行株与疫苗株S191全序列氨基酸变异位点

毒株	L																																		
	632	645	650	652	692	720	723	762	794	800	802	893	969	979	1004	1044	1409	1499	1569	1601	1632	1646	1707	1710	1714	1717	1726	1806	1891	1968	2005	2029	2053	2100	2135
S191	I	D	M	A	L	I	Y	S	R	T	D	V	L	H	V	G	T	V	V	P	R	E	S	I	S	A	A	F	I	M	V	I	Q	I	Q
ZJ99-2	V	N	T	T	F	V	C	G	.	.	N	.	H	Q	.	.	A	I	I	.	K	A	.	S	.	D	.	K	.	V	.	V	R	.	.
ZJ02-3	V	N	T	T	F	V	C	.	.	A	N	.	H	Q	.	R	A	I	I	A	.	A	.	S	N	D	.	K	.	.	M	V	R	.	R
ZJ05-6	V	N	T	T	F	V	C	.	W	.	N	.	H	Q	.	R	A	I	I	A	.	A	.	S	.	D	.	K	.	.	.	V	R	T	.
ZJ06-2	V	N	T	T	F	V	C	.	.	.	N	.	H	Q	I	R	A	I	I	A	.	A	.	S	N	D	.	K	T	.	.	V	R	.	R
ZJ07-2	V	N	T	T	F	V	C	.	.	.	N	I	H	Q	.	R	A	I	I	A	.	A	.	S	N	D	V	K	.	.	.	V	R	.	R
ZJ08-3	V	N	A	T	F	V	C	.	W	.	N	.	H	Q	.	R	A	I	I	A	.	A	R	S	.	D	.	K	.	.	.	V	R	.	.
ZJ09-4	V	N	T	T	F	V	C	.	W	.	N	.	H	Q	.	R	A	I	I	A	.	A	K	S	.	D	.	K	.	.	.	V	R	.	.
ZJ10-4	V	N	T	T	F	V	C	.	W	.	N	.	H	Q	.	R	A	I	I	A	.	A	R	S	.	D	.	K	.	.	.	V	R	.	.
ZJ11-2	V	N	T	T	F	V	C	.	W	.	N	.	H	Q	.	R	A	I	I	A	.	A	R	S	.	D	.	K	.	.	.	V	R	.	.

正向选择压力(表2)。

3. 麻疹流行株的糖基化位点分析:对浙江省麻疹流行株的氨基酸序列进行糖基化位点(N-X-T/S)分析,结果显示疫苗株S191存在29个糖基化位点,而近年流行株分别存在28~30个糖基化位点,二者共有26个稳定的糖基化位点。与疫苗株相比,近年来的流行株在P基因的202位、L基因的1708位上各增加了一个糖基化位点,但F基因的9位、H基因的238位则各减少了一个糖基化位点,而L基因的1712位则处于变化状态(表4)。

4. 遗传距离分析:将浙江省麻疹病毒流行株、D₄基因型流行株、B₃基因型流行株及各国现行疫苗株的各个基因及全序列进行遗传距离分析,结果见表5。各基因型毒株的组内距离均在0~0.012之间,差异不大。四组之间的组间距离比较分析发现,疫苗株和D₄基因型流行株与疫苗株和B₃基因型流行株之间的组间距离差异无统计学意义($t=-0.22, P>0.05$);疫苗株和D₄基因型流行株与疫苗株和浙江流行株的组间距离差异有统计学意义($t=-9.76, P<0.05$);疫苗株和B₃基因型流行株与疫苗株和浙江流行株的组间距离差异也有统计学意义($t=-12.39,$

表4 1999—2011年浙江省麻疹流行株与疫苗株S191的糖基化位点的变异

病毒株	P基因		H基因		L基因	
	202~204	9~11	238~240	1708~1710	1712~1714	
S191	-	+	+	-	-	+
ZJ99-2	+	-	+	+	+	+
ZJ02-3	+	-	-	+	-	-
ZJ05-6	+	-	-	+	+	+
ZJ06-2	+	-	-	+	-	-
ZJ07-2	+	-	-	+	-	-
ZJ08-3	+	-	-	+	+	+
ZJ09-4	+	-	-	+	+	+
ZJ10-4	+	-	-	+	+	+
ZJ11-2	+	-	-	+	+	+

$P<0.05$ 。

5. 浙江麻疹流行株的基因进化分析:浙江省麻疹流行株、世界各国疫苗株、D基因型流行株及B₃基因型流行株的N基因C-末端450个核苷酸和全基因序列系统进化树见图1。从图1可见,二者进化树呈现出相同趋势,均形成以早年A基因型疫苗株、B₃基因型流行株、D基因型流行株为一个分支, H基因型流行株为一个分支的两大分支。在1999年和2002年之间形成两个小分支,2002年之后又分

表5 浙江省麻疹病毒流行株、D₄基因型流行株、B₃基因型流行株与疫苗株遗传距离分析

分组	N				P				M				F			
	Vac	D ₄	B ₃	ZJ	Vac	D ₄	B ₃	ZJ	Vac	D ₄	B ₃	ZJ	Vac	D ₄	B ₃	ZJ
Vac	0.0042	-	-	-	0.0043	-	-	-	0.0051	-	-	-	0.0041	-	-	-
D ₄	0.0393	0.0025	-	-	0.0228	0.0000	-	-	0.0210	0.0000	-	-	0.0217	0.0006	-	-
B ₃	0.0326	0.0590	0.0102	-	0.0294	0.0402	0.0066	-	0.0278	0.0312	0.0090	-	0.0235	0.0361	-	-
ZJ	0.0557	0.0729	0.0726	0.0117	0.0465	0.0559	0.0643	0.0118	0.0420	0.0453	0.0530	0.0098	0.0479	0.0585	-	-

分组	F		H				L				全序列			
	B ₃	ZJ	Vac	D ₄	B ₃	ZJ	Vac	D ₄	B ₃	ZJ	Vac	D ₄	B ₃	ZJ
Vac	-	-	0.0038	-	-	-	0.0020	-	-	-	0.0032	-	-	-
D ₄	-	-	0.0419	0.0022	-	-	0.0273	0.0006	-	-	0.0290	0.0009	-	-
B ₃	0.0091	-	0.0354	0.0605	0.0186	-	0.0283	0.0438	0.0122	-	0.0292	0.0455	0.0116	-
ZJ	0.0608	0.0129	0.0532	0.0755	0.0742	0.0114	0.0430	0.0549	0.0575	0.0103	0.0466	0.595	0.0621	0.0110

注: Vac: 各国疫苗株; D₄: D₄基因型流行株; B₃: B₃基因型流行株; ZJ: 浙江麻疹流行株

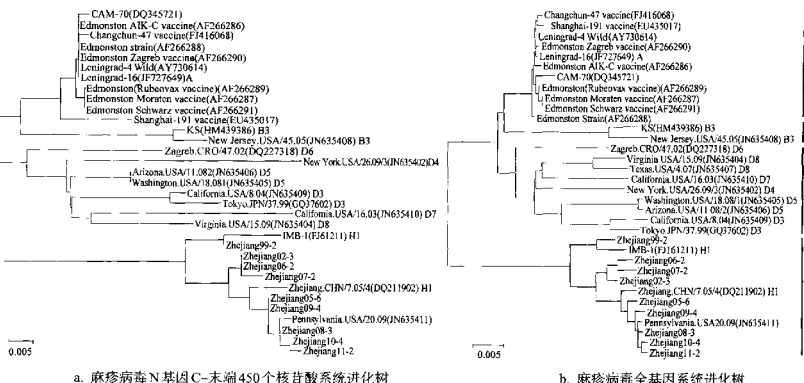


图 1 麻疹病毒系统进化树分析

为两个簇。2002、2006—2007 和 2005、2008—2011 年各自形成一簇。其中 1999 年的流行株与国外 2006 年的 IBM-1 病毒株, Pennsylvania.USA.20.09 病毒株与 2008.2010—2011 年分别处于同一分支。浙江麻疹流行株均为 H 型, 近年麻疹流行株无明显的分布差异。

讨 论

自开展麻疹疫苗接种以来, 国际上所用疫苗株皆为 20 世纪 60 年代的 Edmonston 类似株。近年来, 国内外研究报道新分离的麻疹病毒流行株与现行疫苗株之间存在一定的差异, 从而造成疫苗免疫后产生的抗体中和野毒株的能力大大下降^[1-3]。本研究将浙江省近十年的麻疹流行株与疫苗株 S191 作了全基因序列的比较。结果显示, 在核苷酸水平上, N 基因平均变异率最大; 而在氨基酸水平上, P 蛋白的平均变异率远远大于其他基因, 两者呈现不同的变异趋势。从不同年份麻疹流行株的氨基酸差异中可以看出, 病毒株之间某些基因位点不稳定, 如 P 基因的第 419 位、H 基因的第 493 位等存在回复突变, 进一步分析发现浙江麻疹流行株间的同源性为 98.77%—99.89%, 2005 年流行株与 2006—2007 年流行株差异相对较大(同源性为 99.26%—99.32%), 反而与 2008—2011 年流行株更为相似(同源性为 99.68%—99.81%), 提示中国大陆麻疹流行株可能存在着不同年份间循环流行的趋势。从全基因氨基酸位点的熵值来分析, 虽然与中和抗体有关的 H 基因的最大熵值达 1.0297, 但总体上各基因均未受到明显的正向压力($Ka/Ks < 1$), 表明目前麻疹基因的

变异仍属于随机漂移。此外, 研究发现 2002—2005 年和 2007—2008 年间的麻疹病毒全序列变异幅度相对较大, 两者分别为 0.38% 和 0.17%, 超过其余年份间的差异(0.01%—0.08%)近 2 倍, 而我国于 2005 和 2008 年确有两次较大范围的麻疹局部流行, 且这两年浙江省麻疹发病数较高, 分别居全国首位和第二位^[8,9], 提示在麻疹病毒变异监测时采用全序列结果可能更为客观。

麻疹病毒的 H 和 F 糖蛋白是病毒外膜的重要组成部分, 二者的结构和功能直接影响到病毒的致病性和免疫原性。麻疹病毒 H 基因编码的第 451—481 以及 546 位氨基酸是决定病毒血凝活性的位点, 也是病毒与 CD4 受体结合的重要位点^[10]。本研究结果显示, 与疫苗株 S191 相比, 浙江流行株 H 蛋白第 476 位和 481 位均出现了稳定变异, 提示这可能与当前流行株血凝活性的改变密切相关; 流行株 F 蛋白上涉及 T 细胞表位区的第 238、257、269、287、422、439 以及 447 位氨基酸, 均已发生变异, 可能会对病毒的中和能力产生影响^[11]。同时, 本研究发现, N 蛋白的第 137、457、518 位等共有 14 个氨基酸变异, 涉及目前已有报道的 8 个细胞表位区(3 个 B 细胞表位区和 5 个 T 细胞表位区)^[12,13], 其中 6 个氨基酸变异位点位于 B 细胞表位区, 8 个氨基酸变异位点位于 T 细胞表位区, 这些变化可影响疫苗的免疫效果。此外, M、P 和 L 蛋白上若干氨基酸位点的改变是否也已影响到病毒的复制和转录等功能^[14,15], 还有待进一步研究。由于全序列中部分氨基酸位点的改变, 使得麻疹流行株与疫苗株相比, 糖基化位点增加了 2 个, 同时也减少了 2 个, 虽然总体上没有太大变化,

但减少的两位点分别位于直接影响病毒中和能力的表面糖蛋白 H 和 F 上,提示可能会导致病毒抗原性和血凝活性的变异^[10,11]。

日前全世界范围内流行着若干个麻疹病毒基因型,而我国各省的麻疹流行株高度同源,均属 H₁基因型^[16-18]。本研究选择当前世界上流行最广的 D₁和 B₁基因型流行株与 H₁基因型的浙江麻疹流行株做全序列比较分析,结果显示 H₁基因型毒株存在 66 个特有的氨基酸位点,这些特征性位点可作为鉴别 H₁基因型与其他基因型毒株的重要依据。麻疹病毒 D₁、B₁、H₁基因型流行株与疫苗株组间的遗传距离表明,浙江流行株与疫苗株的遗传距离大于 D₁、B₁基因型流行株与疫苗组的遗传距离,这与系统进化树结果一致,表明 A 基因型的疫苗株与 D₁、B₁基因型的差异小,而与 H₁基因型之间的差异大,提示由此导致的现行疫苗株免疫后,保护 D 基因型和 B 基因型流行株的效果要比保护 H₁基因型流行株的效果更好,这与周剑惠等^[19]报道的实验结果相符合。从而表明在我国麻疹消除工作中,不能完全按照 D、E 基因型流行的欧美区经验,应该提出适用于我国国情的免疫方案,同时提示对于新一代麻疹疫苗株的研制,属于 H₁基因型流行的我国比 D、E 基因型流行的欧美国家具有更为迫切的需要。

参 考 文 献

- [1] Jin Q. Medical Molecular Virology. Beijing: Science Press, 2001:430-449. (in Chinese)
金奇. 医学分子病毒学. 北京: 科学出版社, 2001:430-449.
- [2] Chen ZH. The genetic shifts of measles virus epidemic strains and the prevention efficacy of current measles vaccine. Chin J Vaccines Immun, 2003, 9(1):47-51. (in Chinese)
陈志慧. 麻疹病毒流行株的基因变化与现行疫苗的预防效果. 中国计划免疫, 2003, 9(1):47-51.
- [3] Yan JY, Lu YY, Zhang JH, et al. Genetic and immunogenic characteristics of measles virus isolated in Zhejiang province. Virologica Sinica, 2006, 21(1):1-5. (in Chinese)
严菊英, 卢亦愚, 张建华, 等. 浙江省麻疹病毒分离株的基因特性与免疫原性研究. 中国病毒学, 2006, 21(1):1-5.
- [4] Yegambaram K, Kingstom RL. The feet of the measles virus polymerase bind the viral nucleocapsid protein at a single site. Protein Sci, 2010, 19:893-899.
- [5] Feng Y, Lu YY, Yan JY, et al. Study on the neutralization capacity of different types of human measles virus vaccine and the epidemic strains. Chin J Epidemiol, 2007, 28(11):1123-1126. (in Chinese)
冯燕, 卢亦愚, 严菊英, 等. 不同人群血清对麻疹疫苗株与流行株的中和能力比较. 中华流行病学杂志, 2007, 28(11):1123-1126.
- [6] Zhang DY, Feng Y, Zhong SL, et al. Comparative analysis on the complete genome sequence of mumps epidemic strain and mumps vaccine strain S79 isolated in Zhejiang province, China between year 2005 and 2010. Chin J Prev Med, 2012, 46(3):252-257. (in Chinese)

张冬艳, 冯燕, 钟淑玲, 等. 2005-2010 年浙江省腮腺炎流行株与疫苗株 S79 全基因组序列比较分析. 中华预防医学杂志, 2012, 46(3):252-257.

- [7] Du NX, Pan QQ, Zhang SF. The wrong idea of genetic distance and the exploration of the trace of virus evolution. Virologica Sinica, 2005, 20(3):335-339. (in Chinese)
杜念兴, 潘芹芹, 张素芳. 遗传距离的错误观点和病毒进化踪迹的探索. 中国病毒学, 2005, 20(3):335-339.
- [8] Yu WZ, Shui TJ, Li L, et al. Analysis on epidemiological characteristics and control measures of measles in China during 2004-2006. Chin J Vaccines Immun, 2006, 12(5):337-341. (in Chinese)
余文周, 魏铁军, 李黎, 等. 全国 2004-2006 年麻疹流行病学特征和预防控制措施分析. 中国计划免疫, 2006, 12(5):337-341.
- [9] Hao LX, Ma C, Ma J, et al. Analysis on epidemiological characteristics of measles in China from 2008 to 2009. Chin J Vaccines Immun, 2010, 16(4):293-297. (in Chinese)
郝利新, 马超, 马静, 等. 中国 2008-2009 年麻疹流行病学特征分析. 中国疫苗和免疫, 2010, 16(4):293-297.
- [10] Fu Y, Feng Y, Dong HJ, et al. Study on characteristic of current measles wild-type strains after continuous passage from Vero cell. Chin J Vaccines Immun, 2010, 16(1):20-24. (in Chinese)
傅炎, 冯燕, 盖红军, 等. 流行麻疹病毒流行株在非洲绿猴肾细胞上连续传代后的性状研究. 中国疫苗和免疫, 2010, 16(1):20-24.
- [11] Feng DJ, Liu CM, Zhao YJ, et al. Sequencing and its evolutionary analysis of the fusion gene of Measles virus. Prog Microbiol Immunol, 2010, 38(2):18-23. (in Chinese)
冯俊杰, 刘晨鸣, 赵雅静, 等. 麻疹病毒 F 基因测序及其进化关系的初步分析. 微生物学免疫学进展, 2010, 38(2):18-23.
- [12] Zvirbliene A, Kucinskaitė I, Sezaitė I, et al. Mapping of B cell epitopes in measles virus nucleocapsid protein. Arch Virol, 2007, 152:25-39.
- [13] Feng DJ, Gao XJ, Zhao YJ, et al. Study on the heredity stability of N gene of measles virus vaccine strain S191 and the epitope analysis of immune cells. Prog Microbiol Immunol, 2008, 36(4):1-6. (in Chinese)
冯俊杰, 高雪军, 赵雅静, 等. 麻疹病毒 S191 疫苗株 N 基因稳定性研究及免疫细胞表位分析. 微生物学免疫学进展, 2008, 36(4):1-6.
- [14] Bankamp B, Lopareva EN, Kremer JR, et al. Genetic variability and mRNA editing frequencies of the phosphoprotein genes of wild-type measles viruses. Virus Res, 2008, 135:298-306.
- [15] Reuter T, Weissbrich B, Schneider-Schauhs S, et al. RNA interference with measles virus N, P, and L mRNAs efficiently prevents and with matrix protein mRNA enhances viral transcription. J Virol, 2006, 80(12):5951-5957.
- [16] Rota PA, Brown K, Mankertz A, et al. Global distribution of measles genotypes and measles molecular epidemiology. J Infect Dis, 2011, 204 Suppl 1:S514-523.
- [17] Ji YX, Xu ST, Zhang Y, et al. Genetic characterization of wild-type measles viruses isolated in China, 2006-2007. Virol J, 2010, 7:105.
- [18] Zhang Y, Ding ZR, Wang HL, et al. New measles virus genotype associated with outbreak, China. Emerg Infect Dis, 2010, 16(6):943-947.
- [19] Zhou JH, Chen C, Liu GY, et al. Comparison of H protein and antigenicity of Chinese measles virus strain with Japanese strains. Chin J Vaccines Immun, 2003, 9(2):105-108. (in Chinese)
周剑惠, 陈超, 刘桂艳, 等. 麻疹病毒中国株与日本株的 H 蛋白及抗原性比较. 中国计划免疫, 2003, 9(2):105-108.

(收稿日期:2012-05-28)

(本文编辑:张林东)