

· 综述 ·

蜱传脑炎研究进展

杨艳 杜彦丹

022150 牙克石, 内蒙古林业总医院, 内蒙古民族大学第二临床医学院检验科(杨艳、杜彦丹); 028000 通辽, 内蒙古民族大学附属医院检验科(杨艳)

通信作者: 杜彦丹, Email: duyandan1111@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.10.023

【摘要】 蜱传脑炎又名森林脑炎是由蜱传脑炎病毒引起, 经蜱传播的以中枢神经系统病变为主要特征的急性传染性疾病, 病死率高达 10%~20%, 是近年来病毒学专家研究的重点和难点。本文从流行病学特点、发病机制及临床表现、转归、诊断、治疗等对蜱传脑炎进行综合性论述, 为该病的预防和治疗策略的制定提供相应的理论依据。

【关键词】 蜱传脑炎; 流行病学; 病毒感染

基金项目: 内蒙古民族大学科学技术研究项目(MDK200709)

Progress in research of tick-borne encephalitis Yang Yan, Du Yandan

Department of Clinical Laboratory, Inner Mongolia Forestry General Hospital, The Second Clinical Medical School of Inner Mongolia University for Nationalities, Yakeshi 022150, China (Yang Y, Du YD); Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Inner Mongolia University for Nationalities, Tongliao 028000, China (Yang Y)

Corresponding author: Du Yandan, Email: duyandan1111@163.com

【Abstract】 Tick-borne encephalitis, also called forest encephalitis, is caused by tick-borne encephalitis virus. Central nervous system lesion is the major clinical symptom of tick-borne encephalitis, as an acute infectious disease, the case fatality rate is as high as 10%~20%. Virology experts consider it as a key and difficult point in recent years. This paper summarizes the progress in research of epidemiological characteristics, pathogenesis, clinical manifestations, outcome, diagnosis and treatment of tick-borne encephalitis to provide evidence for the prevention and treatment of tick-borne encephalitis.

【Key words】 Tick-borne encephalitis; Epidemiology; Virus infection

Fund program: Science and Technology Research Project of Inner Mongolia University for Nationalities (MDK200709)

蜱传脑炎(Tick-borne encephalitis, TBE)又名森林脑炎, 是被携带蜱传脑炎病毒(Tick-borne encephalitis virus, TBEV)的蜱叮咬后, 病毒侵入机体, 沿神经通路或血行入侵中枢神经系统, 产生以中枢神经系统病变为主要特征的传染病。被感染者会出现脑膜炎、脑炎、脑膜脑炎等症状, 重症患者出现瘫痪或死亡, 是一种严重威胁人类健康的疾病。蜱传脑炎具有明显的人群、季节和地方流行性特征, 发病率呈逐年上升趋势。因此, 开展TBEV的相关研究具有非常重要的理论和现实意义。

1. TBEV结构:TBEV是一种嗜神经性病毒, 属于黄病毒科黄病毒属, 有球形脂质包裹的单正链RNA病毒。结构蛋白由衣壳蛋白(C)、膜蛋白(M)、包膜糖蛋白(E)组成, 其中E蛋白是能够诱导宿主产生中和抗体的一种重要抗原。病毒可以通过巴氏灭菌法灭活。TBEV有三个基因亚型: 分别是欧洲亚型、西伯利亚亚型和远东亚型^[1]。三种型别病毒之间的遗传相似性高, 其中两个亚型间的氨基酸序列仅有

5%~6%的差异^[2], 但每个亚型引起疾病的临床症状却截然不同。

2. 流行病学特点:TBE属于人兽共患性疾病, 具有地方、季节和人群流行性特征, 近些年蜱传脑炎流行范围不断扩大, 发病率也逐年攀升, 这不仅与社会和环境因素有关, 还与人们日益增强的医疗意识和先进的诊断技术密不可分。每年欧洲和亚洲TBE的发病率约为1万~1.5万例, 由于许多国家TBE不属于强制上报传染病, 仅有部分国家实时上报, 例如TBE是27个欧洲国家的地方性流行病, 实际仅有16个国家在上报其发病率^[1], 表1为欧洲TBE高发区发病率的统计表。我国的大兴安岭、小兴安岭和长白山区域均属于TBEV的自然疫源地, 但TBE仅在黑龙江省属于法定报告乙类传染病。由此可见, TBE的实际发病率可能远高于目前报告的数字, 疾病负担被严重低估。

TBE普遍高发于欧洲地区、西伯利亚地区、中国北部和日本等^[4-5], 东欧部分地区传播媒介是蓖麻硬蜱, 俄罗斯远东

表1 欧洲TBE高发区发病率统计^[3]

国家	发病率(/10万)	
	2005—2009年	2013年
斯洛文尼亚	14.1	15.0
爱沙尼亚	11.1	—
立陶宛	10.6	—
拉脱维亚	8.8	—

地区是全沟硬蜱,日本远东地区是卵形硬蜱^[6]。除血液传播以外,据统计有约1%的患者是因食用了未经高温灭菌的牛奶或来源于被感染动物(主要是山羊)的乳制品导致发病。每年的4—11月是蜱活动的高峰期,所以TBE流行于春、夏季,中欧地区高发于7、9和10月份,乌拉尔、西伯利亚及远东地区则高发于5月和6月份。TBE流行地区男性多于女性,儿童占总发病率的10%~20%。儿童发病率较低,可能与其不能自主描述临床症状,误导临床医生判读为不明原因的脑膜炎有关。TBE已不仅局限于发生在传统流行地区,在TBE流行病地区旅游将成为一个新的潜在危险因素。从而提示,在非流行病区发现疑似病例时,应注重询问是否有TBE流行病区旅游史。总之,TBE作为被忽视的媒介传播传染病成为全球关注的公共卫生问题。

3. 发病机制:人体感染TBEV后,病毒在人体被叮咬局部进行复制。树突状上皮细胞很有可能是最先参与病毒复制的细胞,同时将病毒运输到该部位的淋巴结节。从TBEV复制开始,逐渐感染神经外组织,多见于脾脏、肝脏和骨骼,当这种感染程度持续加重后会导致病毒血症,发展到该阶段病毒很有可能已经侵染脑部。目前TBEV破坏血脑屏障进入脑部的机制还尚不清楚,关于其他通路有这样四种假想:
①周围神经;
②高度敏感的嗅觉神经元;
③大脑毛细血管内皮细胞的胞移作用;
④毛细血管内皮细胞间的传播。在中枢神经系统中通过以上传播方式TBEV主要靶向作用于神经元。神经病理学结果显示大脑及脊髓膜常呈淋巴细胞的弥漫性浸润,有时伴有中性粒细胞。脑膜炎症通常发生在小脑附近,病理性病变包括血管周围的淋巴细胞渗出、神经胶质细胞的积聚、神经细胞的坏死、脊髓灰质部位的嗜神经现象,这种现象也常出现于延髓、脑桥、小脑、脑干、基底神经节、丘脑和脊髓,罕见于少突胶质细胞。还会出现大脑皮质运动区的退化、锥体细胞的坏死、淋巴细胞的积聚以及神经胶质细胞增殖等现象^[7]。

4. 临床表现:大多数TBEV感染者无症状,有数据显示无症状感染者占总感染人群的70%~98%^[1],这个比例较大与临床症状轻微易被忽视有关。TBE的潜伏期是2~28 d,大多数人群为7~14 d。通过食物感染TBEV的患者潜伏期较短,通常为3~4 d^[8]。在斯洛文尼亚爆发的一次小规模TBEV感染调查中发现,喝过生羊奶的4人感染了TBEV,其中3人于食用后2~3 d出现感染症状,另外1人因接种过TBE疫苗而无异常临床表现^[9]。

(1)脑膜炎、脑膜脑炎、脑膜脊髓炎:TBE最常见的临床表现是脑膜炎和脑膜脑炎,成年患者中有50%表现为脑膜

炎,40%表现为脑炎,10%表现为脑膜脊髓炎^[10]。高热、头痛、恶心和呕吐是脑膜炎的典型症状,也有患者伴有畏光和眩晕。脑膜脑炎患者表现为意识障碍,感染后从嗜睡发展为昏睡或昏迷的较为少见。其他临床表现包括性格变化、行为障碍、认知功能紊乱、舌肌自发性收缩和四肢颤抖等,癫痫发作及精神症状较少见。脑膜脊髓炎的一个典型特征是轻度瘫痪,通常出现在发热期,之前偶尔会出现肌肉剧烈疼痛感,一般上肢比下肢常见,近端比远端常见,其中呼吸肌麻痹的患者较常见。脑干和延髓的感染预后不良,脑膜脊髓炎和脑膜脑炎通常并发,作为TBE单一临床表现的概率较小^[11]。

(2)“流产性”TBE表现:研究表明也有部分患者不会有中枢神经系统感染症状,而是出现伴有头痛的发热症状,这种症状被称为“TBE流产”或“发热性头痛”,是感染的初始阶段。这一阶段与病毒血症密切相关,患者常出现不明显的临床症状,如中度发热、头痛、肌肉和关节疼痛、疲劳、全身不适、厌食及恶心等^[12]。此阶段持续2~7 d会有所好转,有时也会出现20 d内无症状的情况。

(3)慢行性TBE表现:慢行性TBE是否存在一直没有达成共识。在西伯利亚地区,TBE的慢行性已经得到了明确定义,它是由西伯利亚TBEV亚型引起的,与TBEV的NS1基因突变以及异常T细胞免疫反应相关的一种TBE表现^[12]。根据西伯利亚西部数据显示,急性TBE患者中有1.7%会发展慢行性TBE,临床表现包括癫痫、硬化症、进行性神经炎及肌肉萎缩、帕金森综合征。然而还有一些观点认为慢行性的TBE可能存在,或者是由欧洲TBEV亚型致病的。科学家在立陶宛进行的研究发现133例急性TBE患者中,有2例存在慢行性TBE的临床表现,其中1例感染的西伯利亚TBEV亚型,另外1例感染的欧洲TBEV亚型^[12],可见欧洲TBEV亚型也能引起慢行性TBE表现。

(4)TBE后遗症:TBE长期发病会严重影响到患者的生活质量,有时会迫使其改变原有的生活方式。结合一些预期的和几个回顾的研究结果,发现许多患者最终会出现轻度的神经症状和神经性或精神性的功能障碍。有资料显示,40%~50%的急性TBE患者会发生TBE后遗症^[13],最常见的症状是认知障碍、神经精神紊乱、头痛、听力视力下降、耳鸣、协调和平衡能力失调以及轻度瘫痪^[14]。2009年Misić Majerus等选取了124例患者,年龄范围为16~76岁,进行了3年的回访及观察发现,49例(40%)患有中度或重度的脑炎后遗症,最长的持续了18个月,14例(11.3%)留下了永久性的后遗症,其中脊椎神经麻痹的有5例、听力下降的有6例、发音障碍的有2例、严重精神紊乱的有1例。

5. TBE的转归:急性TBE的发展进程和长期发展所导致的结果取决于感染TBEV的亚型。欧洲TBEV亚型通常会导致双相性进程,约10%的患者会出现严重的神经功能缺陷,病死率约为2%^[1],其中50%的患者带有永久性的后遗症^[15]。远东TBEV亚型感染者,逐渐发病,越发展越严重,患有严重神经系统后遗症的比率较高,病死率高达20%~40%。关于西伯利亚TBEV亚型感染者临床进程的相关研究较少,该亚

型的病死率为 2%~3%^[16]。来源于俄罗斯的一些报道指出该亚型与慢性 TBE 关系最密切。

有数据显示, TBE 患者的年龄与疾病的严重程度相关。感染欧洲型 TBEV 的儿童要比成年人的病程发展更缓慢, 预后更好^[17], 但也有儿童 TBE 患者出现严重的临床症状, 永久性后遗症及死亡现象。脑膜炎是儿童和青少年 TBE 患者的主要临床症状。成年人 TBE 患者严重程度与年龄相关性的研究较少, Mickiene 等^[13] 报道指出 60 岁以下 TBE 患者的临床表现和预后要好于 60 岁以上人群, 这与前面的假设一致, 数据虽然不够精确, 但却证实了 TBE 对年龄越大的人群造成威胁越大。

6. 诊断: 诊断 TBE 条件: 有明显的脑膜炎或脑膜脑炎的症状和体征; 脑脊液细胞计数 $>5 \times 10^6$ 个/L; 存在 TBEV 特异性 IgM 或 IgG 抗体 4 倍增高^[18]。

(1) 血液和脑脊液检测: TBE 患者血液和脑脊液结果均有不同程度的变化。病毒血症阶段约有 70% 的 TBE 患者表现出白细胞减少症和/或血小板减少症, 肝功能检查结果正常^[19]。之后外周血白细胞计数轻微升高, 一般 $<15 \times 10^9$ /L; 大多数患者红细胞沉降率和 C-反应蛋白的浓度正常或升高。脑脊液检查结果中白细胞计数升高、葡萄糖值正常、蛋白质含量正常或轻度升高。发病早期主要以中性粒细胞的变化为主, 随着病情的发展逐渐以脑脊液检查中淋巴细胞计数变化为主, 临床治疗后升高的淋巴细胞计数可能会持续几周才能恢复正常^[9,20]。

(2) 微生物学检查: 感染初期患者的血液或脑脊液标本中可以分离到 TBEV 或检测到病毒核酸序列。核酸检测主要采用普通 PCR 或实时荧光 PCR (Real time PCR) 的方法进行检测, 由于实验条件限制, 目前在临床检验工作中应用较少^[21]。TBEV 感染的常规实验室检测方法是利用 ELISA 来筛查血清和脑脊液中的 TBEV 特异性 IgM 或 IgG 抗体。当疾病进程发展到出现脑膜刺激症状阶段, 大多数患者血清中便会出现特异性 IgM 和 IgG 抗体, 但如果仅存在 IgM 抗体, 建议在 1~2 周后进行复查。急性 TBEV 感染后, 血清中 IgM 抗体可以维持数月(10 个月或更长), 而 TBEV 的 IgG 抗体存在于整个病程中, 用于调节免疫力, 预防再次感染。脑脊液中特异性 IgM 和 IgG 抗体, 一般在感染后第 10 天能检测到。

7. 鉴别诊断: TBE 的鉴别诊断包括除 TBEV 以外的传染性病原体或非传染性病原体引起各种中枢神经系统疾病。TBE 毒血症期阶段, 当患者出现发热、头痛、肌肉关节痛和萎靡等症状时, 注意与其他病毒感染性疾病相鉴别; 此阶段出现恶心、呕吐、腹泻及食欲不振等症状, 需与肠胃炎进行鉴别; 当出现中枢神经系统症状和体征时, TBE 需要区别与其他病毒引起的脑炎或无菌性脑膜炎; 由于黄病毒属血清学交叉非常严重, 因此主要与黄热病、日本脑炎、登革热、西尼罗脑炎及其他病毒引起的感染开展鉴别诊断; 另外还需要与其他蜱传播的疾病, 如莱姆病、巴贝西虫病、人粒细胞边虫病、蜱传播立克次体病及兔热病^[12] 等进行鉴别。许多 TBEV 流

行地区与蜱传播细菌病原体的地理位置有重叠, 蜱传播细菌病原体可引起人粒细胞边虫病和莱姆病, 因此在 TBEV 流行地区注意 TBE 与上述两种疾病的区分。

血清学检测也具有一定的局限性, 急性 TBEV 感染后的几个月内血清中还可检测出特异性 IgM 抗体, 导致医生对于这一时间段其他疾病引起的中枢神经系统感染给出错误的诊断。针对这一局限性, 采用了量化住院 TBE 患者血清中 IgM 抗体来解决这些潜在问题。高 IgM 抗体水平表明近期存在 TBEV 感染; 低 IgM 抗体水平, 可能需要进一步实验分析或利用中和试验^[22] 来排除 TBEV 感染后其他病毒的感染。TBE 血清学的细致研究对于接种过 TBE 疫苗感染后患有脑炎或脑膜炎的患者意义较大, 因为疫苗接种前后患者血清学反应是有差异的, 所以量化 IgM 抗体可避免接种疫苗后产生的抗体被忽视, 会给接种疫苗后的 TBE 患者一个可靠的诊断结果。

8. 治疗: TBE 治疗没有特效的抗病毒药物。医生需根据患者症状与体征的严重程度来判断其是否需要住院治疗或床旁护理。住院治疗主要包括退热药、镇痛药、止吐药的使用, 水和电解质平衡的维持以及抗惊厥药物治疗。神经肌肉麻痹的患者会引起呼吸衰竭, 插管后需使用呼吸机支持患者呼吸。

脑水肿是急性病毒性脑炎一个重要的并发症, 它的出现会加重病情, 同时也暗示着神经系统预后较差。一旦合并脑水肿, 针对患者显著升高的颅内压一般采用静脉注射甘露醇和/或类固醇治疗^[23], 但一直没有可靠的证据证实甘露醇可以有效治疗 TBE 患者。目前有研究认为地塞米松可以治疗急性病毒性脑炎患者并发的脑水肿, 起效极快, 波罗的海和一些东欧国家使用这类皮质类固醇治疗 TBE 患者已经十分常见。然而波兰和立陶宛一些专家的研究结果表明, 使用皮质类固醇治疗会延长 TBE 患者的住院治疗时间, 因此目前该药物只用于特殊治疗, 并未作为基础治疗方法应用于临床^[15]。

Růžek 等^[24] 研究结果表明, 为较重 TBE 患者注射高剂量免疫球蛋白可以延缓病情的发展, 还能够成功治疗其他病毒引起的脑炎。Růžek 等提出下一步将进行关于高剂量免疫球蛋白能否治疗严重 TBE 的科学的研究, 并倡导在各种疾病的治疗中应展开高剂量免疫球蛋白的临床试验。

我国内蒙古大兴安岭地区在 TBE 患病早期使用恢复期患者的血清(每日 20~40 ml), 肌肉注射治疗患者取得了较好疗效, 但针对晚期的中枢神经系统感染者并没有显著疗效^[25]。

9. 展望: TBE 致死率和致残率高达 10%~20%^[26], 严重威胁着工作在林区的广大人民群众生命健康, 因致病机制不明确, 尚缺少针对病因的治疗方法和措施, 导致急性感染 TBEV 的大多数患者治疗后恢复不完全, 发病率也逐渐上升, 已成为全球普遍关注的健康问题。目前许多国家只能采取接种疫苗、少食用流行地区生产的乳制品及避免春夏两季赴流行地区旅游等措施预防感染 TBEV^[1]。国内分子生物学专家正试图从基因疗法入手进行研究, 目前均未获得进展。

可见TBE病因学的研究是难点也是重点,只有明确发病原理才能探究和获得有效的治疗方法,从根本上降低TBE的发病率及死亡率。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Kaiser R. Tick-borne encephalitis [J]. Infect Dis Clin North Am, 2008, 22(3):561–575. DOI: 10.1016/j.idc.2008.03.013.
- [2] Ecker M, Allison SL, Meixner T, et al. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia [J]. J Gen Virol, 1999, 80(Pt 1):179–185. DOI: 10.1099/0022-1317-80-1-179.
- [3] Institute of Public Health of the Republic of Slovenia. Epidemiological surveillance of infectious diseases in Slovenia in year 2013 [J]. Tick-Borne Encephalitis, 2014;57–59.
- [4] Suss J. Tick-borne encephalitis in Europe and beyond—the epidemiological situation as of 2007 [J]. Euro Surveill, 2008, 13(26):717–727.
- [5] Randolph SE, EDEN-TBD Sub-Project Team. Human activities predominate in determining changing incidence of tick-borne encephalitis in Europe [J]. Euro Surveill, 2010, 15(27):24–31.
- [6] Süss J. Epidemiology and ecology of TBE relevant to the Production of effective vaccines [J]. Vaccine, 2003, 21 Suppl 1: S19–35. DOI: 10.1016/S0264-410X(02)00812-5.
- [7] Růžek D, Dobler G, Mantke OD. Tick-borne encephalitis: pathogenesis and clinical implications [J]. Travel Med Infect Dis, 2010, 8(4):223–232. DOI: 10.1016/j.tmaid.2010.06.004.
- [8] Dumpis U, Crook D, Oksi J. Tick-borne encephalitis [J]. Clin Infect Dis, 1999, 28(4):882–890. DOI: 10.1086/515195.
- [9] Hudopisk N, Korva M, Janet E, et al. Tick-borne encephalitis associated with consumption of raw goat milk, Slovenia, 2012 [J]. Emerg Infect Dis, 2013, 19(5):806–808. DOI: 10.3201/eid1905.121442.
- [10] Bogovic P, Lotric-Furlan S, Strle F. What tick-borne encephalitis may look like: clinical signs and symptoms [J]. Travel Med Infect Dis, 2010, 8(4):246–250. DOI: 10.1016/j.tmaid.2010.05.011.
- [11] Fauser S, Stich O, Rauer S. Unusual case of tick borne encephalitis with isolated myeloradiculitis [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007, 78(8):909–910. DOI: 10.1136/jnnp.2006.110882.
- [12] Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis [J]. Lancet, 2008, 371(9627):1861–1871. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60800-4.
- [13] Mickienė A, Laiškonis A, Günther G, et al. Tickborne encephalitis in an area of high endemicity in Lithuania: disease severity and long-term prognosis [J]. Clin Infect Dis, 2002, 35(6):650–658. DOI: 10.1086/342059.
- [14] Kaiser R. Tick-borne encephalitis—still a serious disease? [J]. Wien Med Wochenschr, 2012, 162(11/12):229. DOI: 10.1007/s10354-012-0119-7.
- [15] Czupryna P, Moniuszko A, Pancewicz SA, et al. Tick-borne encephalitis in Poland in years 1993–2008—epidemiology and clinical presentation. A retrospective study of 687 patients [J]. Eur J Neurol, 2011, 18(5):673–679. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03278.x.
- [16] Gritsun TS, Lashkevich VA, Gould EA. Tick-borne encephalitis [J]. Antiviral Res, 2003, 57(1/2):129–146. DOI: 10.1016/S0166-3542(02)00206-1.
- [17] Lesnicar G, Poljak M, Seme K, et al. Pediatric tick-borne encephalitis in 371 cases from an endemic region in Slovenia, 1959 to 2000 [J]. Pediatr Infect Dis J, 2003, 22(7):612–617. DOI: 10.1097/00006454-200307000-00009.
- [18] Arnež M, Avšič-Županc T. Tick-borne encephalitis in children: an update on epidemiology and diagnosis [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2009, 7(10):1251–1260. DOI: 10.1586/eri.09.99.
- [19] Lotrič-Furlan S, Petrovec M, Avšič-Zupanc T, et al. Prospective assessment of the etiology of acute febrile illness after a tick bite in Slovenia [J]. Clin Infect Dis, 2001, 33(4):503–510. DOI: 10.1086/322586.
- [20] Kaiser R, Holzmann H. Laboratory findings in tick-borne encephalitis—correlation with clinical outcome [J]. Infection, 2000, 28(2):78–84. DOI: 10.1007/s150100050051.
- [21] Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis [J]. Vaccine, 2003, 21 Suppl 1: S36–40. DOI: 10.1016/S0264-410X(02)00819-8.
- [22] Stiasny K, Aberle JH, Chmelik V, et al. Quantitative determination of IgM antibodies reduces the pitfalls in the serodiagnosis of tick-borne encephalitis [J]. J Clin Virol, 2012, 54(2):115–120. DOI: 10.1016/j.jcv.2012.02.016.
- [23] Kumar G, Kalita J, Misra UK. Raised intracranial pressure in acute viral encephalitis [J]. Clin Neurol Nurosurg, 2009, 111(5):399–406. DOI: 10.1016/j.clineuro.2009.03.004.
- [24] Růžek D, Dobler G, Niller HH. May early intervention with high dose intravenous immunoglobulin pose a potentially successful treatment for severe cases of tick-borne encephalitis? [J]. BMC Infect Dis, 2013, 13:306. DOI: 10.1186/1471-2334-13-306.
- [25] 杜彦丹, 张晓光, 李英智, 等. 治疗森林脑炎用人免疫血清制备 [J]. 内蒙古医学杂志, 2011, 43(12):1435–1437.
- [26] Du YD, Zhang XG, Li YZ, et al. Investigation about treatment of tick-borne encephalitis employing prepared immune serum [J]. Inner Mongolia Med J, 2011, 43(12):1435–1437.
- [27] Leonova GN, Belikov SI, Pavlenko EV, et al. Biological and molecular genetic characteristics of a Far-Eastern tick-borne encephalitis virus population and its pathogenetic implication [J]. Vopr Virusol, 2007, 52(6):13–17.

(收稿日期:2016-04-11)

(本文编辑:斗智)