

# 狂犬病病毒致病机制研究概况

唐青

**【关键词】** 狂犬病毒; 致病机制

**Progress on pathogenic mechanism of rabies virus** TANG Qing. Institute for Viral Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100052, China

**【Key words】** Rabies virus; Pathogenic mechanism

狂犬病病毒(RV)是一种高度嗜神经性病毒,由 RV 引发的狂犬病通常是一种急性致死性神经系统损伤性疾病。RV 通过周围神经末梢和中枢神经系统(CNS)的神经元进行病毒的复制和传播。绝大多数狂犬病例 CNS 病理学表现为急性脑脊髓炎,常常没有显著的显微镜下改变,脑部可以轻度肿胀,脑膜和脑实质血管轻度充血并伴有少量炎症细胞浸润,这也是其他急性病毒性脑炎常见的共同表现。狂犬病脑炎更为独特的是病理学改变不明显,即便是长潜伏期病例也是如此,提示 RV 在神经系统以外的器官长期存在或潜伏期中缺乏宿主的免疫反应。

在感染细胞中,RV 基因组单股副链 RNA 转录成 5 个单顺反子 mRNA,mRNA 在细胞浆中进一步翻译成为 5 种病毒结构蛋白,即核蛋白(N)、磷蛋白(P)、基质蛋白(M)、糖蛋白(G)、RNA 聚合酶(L),基因组 RNA 同时也转录为全长的与 RNA 分子的互补链,作为基因组 RNA 复制的子代模板。新生的病毒 N、P 和 L 在细胞浆中与子代 RNA 分子装配形成螺旋状基因组核衣壳蛋白(RNPs),M 与 RNPs 结合形成紧密盘绕的 RNA——蛋白质骨架,使得 RNPs 成为从浆膜或感染细胞内质网芽生的子代病毒粒子。来自细胞膜的 G 包裹芽生的子代病毒完成了病毒从浆膜最终的装配和释出。RV 在体内的移行可以分为三个阶段,首先从咬伤部位侵入,在伤口附近的横纹肌细胞内小量增殖,然后从横纹肌细胞侵入邻近的神经末梢,最终必须进入 CNS 才可能引起狂犬病的症状。

1. 病毒在咬伤部位侵入:体外实验已经证实肌肉表面的烟碱样乙酰胆碱受体(nAChR)、神经细胞黏附分子(NCAM)和 P75 嗜神经受体(p75NTR)结合 RV 和/或促进 RV 进入细胞。此外,细胞膜的其他成分,如神经节苷脂,可能也参与 RV 的侵入,但有关这些分子的体内作用目前所知甚少。

培养感染有 RV 的肌细胞时,病毒复制前或复制后都发现病毒抗原与 nAChR 出现在同一位置,用 nAChR 的配体对细胞进行预处理后,细胞感染明显减少<sup>[1]</sup>。放射物质标记的 RV 直接附着在亲和层析纯化的 nAChR 已经得到证实,病毒

与受体的结合饱和后可以抑制 50%  $\alpha$ -银环蛇毒素(AChR 的一种高亲和配体)结合或接近位于受体的 nAChR 结合处。病毒-受体相互反应的分子基础可能是由于蛇神经毒素同 nAChR 结合部位的氨基酸序列和 RV G 的相应区段(189~214)的氨基酸序列高度同源。来自 RV G 和同源的银环蛇毒素的 2 个相应肽段被合成,并且用于测试与  $\alpha$ -银环蛇毒素竞争结合 nAChR 的能力,结果发现 2 个肽段竞争性与  $\alpha$ -银环蛇毒素结合,其亲和力可以与其相应的类胆碱能配体相比。这些发现表明 RV G 相应区段与 nAChR 或靠近受体的 nAChR 结合部位相互反应。RV 与 nAChR 或其他神经元蛇神经毒素蛋白的结合与病毒的嗜神经特性有关。

NCAM(CD56)主要在成熟肌细胞和神经肌结合处以三种异构体形式表达。Thoulouze 等<sup>[2]</sup>发现对 RV 敏感的细胞系的表面表达 NCAM(CD56),而抵抗 RV 感染的细胞系则相反;与 RV 共同辅育的细胞其表面 NCAM 的表达将减少,硫酸乙酰肝素(NCAM 的配体)或抗 NCAM 的抗体处理过的敏感细胞感染 RV 的能力将大大降低,这些均支持 NCAM 有可能是 RV 的受体。

稳定表达 p75NTR 的 BSR 细胞能够结合可溶性 RV G (Gs)和表达 RV G 的昆虫细胞。RV G 结合 p75NTR 的能力依赖于 G 抗原第 III 区段 330 位赖氨酸和 333 位精氨酸的存在,目前已知 G 抗原第 III 区段控制 RV 侵入成年鼠的运动和感觉神经元。表达 p75NTR 的 BSR 细胞可以允许非适应感染 BSR 细胞的狐狸分离的 RV 感染,而神经生长因子(NGF)则降低这种感染。在感染的细胞中,p75NTR 可以与 RV G 结合,并且可以与抗 RV G 的单抗发生共沉淀,因此推测 p75NTR 是 RV 的受体<sup>[3]</sup>。

由于体外不同宿主来源的广泛的非神经元细胞均可被 RV 感染,一定还存在着绝大多数细胞表面都具有的受体。RV 致病性与 G 蛋白序列之间的关系通过比较不同 G 蛋白基因构建的重组病毒的致病性得到证实:减毒疫苗株 SAD (street alabama dufferin)通过周围组织途径感染几乎不致病,将 SAD 株 G 蛋白替换为高致病性 CVS (challenge virus strain)株 G 蛋白,SAD 则恢复毒力并且重组的病毒致病性增强,但与 CVS 原始株相比,病程延长,表明除了 G 蛋白还有其他影响因素<sup>[4]</sup>。已经证实 G 基因缺失的 RV 丧失了细胞培养和感染鼠的传播能力<sup>[5]</sup>。然而,尾部缺失 C 末端或切去顶端的重组 RV 也显示减毒<sup>[6]</sup>,这种重组 RV 细胞培养感染滴度降低了 6~10 倍,表明完整的尾部结构对于 G 蛋白整合成为病毒粒子是重要的。

有关病毒与受体结合的区域和在受体上结合位点的阐

作者单位:100052 北京,中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所

明有助于发展相应病毒感染的治疗策略,特别是感染 CNS 或通过基因漂移侵入免疫系统的病毒病的治疗,这种治疗策略包括发展能够通过血脑屏障或抑制病毒结合的抗病毒药物的发展和运用。

2. 病毒侵入神经元: RV 是一种适宜于神经系统的致病原,被感染的动物咬伤后, RV 通过神经肌结合处的运动神经元或神经束的感觉神经进入神经系统,然后从一个神经元进入下一个,沿着脊髓进入脑和唾液腺,动物唾液腺分泌病毒并且可以通过撕咬将病毒传播给下一个宿主。因此,保持神经网络的完整性对于病毒的传播非常重要。RV 成功侵入神经系统是基于被感染的神经元存活的基础上一个危险策略,这种策略包括避免病毒引起的细胞凋亡和对感染发生反应的侵入 CNS 的 T 细胞的破坏<sup>[7]</sup>。

神经肌结合处接种病毒后很快在肌肉组织运动神经元末梢发现病毒抗原,德克萨斯红标记的  $\alpha$ -环蛇毒素结合的 nAChR 会和病毒一起准确定位在神经肌结合处的病毒密集处和神经末梢;30 min 时 RV 及其示踪剂在神经纤维和神经胞体明显密集;60 min 时神经末梢、神经纤维、神经胞体均表现 RV 及示踪剂密集共存。这一发现表明神经肌结合处是病毒入侵神经元的主要部位,病毒与核内体示踪剂共同定位于神经末梢说明病毒早期定位于核内体,神经纤维和神经胞体内病毒同示踪剂随着时间进行性增加是与病毒从运动神经末梢逆向胞饮运输相一致的。

通过比较用高致病性嗜神经 CVS 株和仅限于脑部侵入的减毒巴斯德株(PV)感染鼠的后肢,结果 CVS 株侵入脊髓和脑并致动物死亡, PV 株仅限于脊髓且被感染的动物存活。RV 侵入神经元导致三种结果:嗜神经 RV 不仅避免引起神经元的死亡,还使移行到受感染神经系统的 T 细胞因细胞凋亡而被杀死,最终限制了受感染神经系统的炎症反应。即保持神经网络、限制炎症反应、破坏因感染反应而侵入 CNS 的 T 细胞,这对于 RV 侵入神经元并进一步将病毒传播给其他动物是必须的<sup>[8]</sup>。用 RV 固定毒感染啮齿动物模型进行研究,发现 RV 可以短暂孵育后不经过神经元内复制而直接侵入周围神经。高度易感乳地鼠模型研究也显示神经肌和神经髓的早期感染<sup>[9]</sup>,但这些部位的感染还未证实与自然状况的长潜伏期有关。

3. 病毒进入中枢神经系统:当感染发展到了脊髓或脑干的神经元, RV 沿着神经结合处通过快速轴索传播方式扩散到整个 CNS。RV 已经被作为神经解剖示踪物,用于跟踪啮齿类动物和灵长类动物连接神经元突触间的循环,这些体内研究已经证实 RV 的突触运输只发生在逆行方向<sup>[10]</sup>。

G 蛋白对于神经元之间突触的传播非常重要<sup>[11]</sup>, Yan 等用不同的 RV 株以及重组的 RV,包括囊状胃炎病毒 G 构建的重组 RV,立体定位接种到猫的海马回,感染 7 d 后检测 RV G,确定 RV 的分布能力,结果所有重组病毒的分布都与 G 来源的原始病毒相似,随后又证实了用 RV G 作为外膜蛋白的慢病毒通过促进逆向轴索运动的方式加快了将基因转

移至神经元的速度。

RV P 蛋白,尤其是 P 蛋白 143~147 位氨基酸,与相对分子质量( $M_r$ ) $10 \times 10^3$  细胞浆动力蛋白轻链(LC8)反应强烈<sup>[12]</sup>。LC8 是细胞浆动力蛋白和肌浆球蛋白的主要成分,神经轴索中基于肌动蛋白的囊状运动对于 RV 在 CNS 中的扩散非常重要。P 与 LC8 发生反应的保守部位氨基酸序列如果发生缺失突变,同时 G 的 333 位精氨酸发生替换,则表现出鼠的神经毒力降低<sup>[13]</sup>。有趣的是 P 蛋白与 LC8 结合的部位变异后,通过肌肉接种途径将病毒感染乳鼠时,病毒则保留原始的致病性。这表明 LC8 在幼鼠中是一种非依赖性的将病毒从周围神经传播至 CNS。狂犬病潜伏期的长短取决于病毒从外周神经到达 CNS 的运动,街毒实验显示绝大多数长潜伏期是由于病毒保持在接种的部位或附近的缘故。

4. 病毒在神经系统内的复制和扩散:在啮齿动物模型中, RV 一旦感染 CNS 神经元,病毒沿神经解剖通路或快速轴索运动方式迅速扩散。体外培养的猫背根神经结细胞显示, RV 以每天 100~400 mm 的速度快速轴索运动<sup>[14]</sup>。用 CVS 株神经元示踪研究,显示 RV 的传播只发生在逆向轴索运动,经突触间的传播也只见于逆行方向。在臭鼬动物模型研究中发现绝大多数病毒芽生发生在突触膜或相连的树突浆膜上,核周体浆膜上很少看到病毒芽生<sup>[15]</sup>。绝大多数病毒粒子的一部分吞噬在相邻轴索末端的壳膜内,表明病毒在神经元之间的轴索突触间传播,偶尔也可以发现病毒粒子在细胞间隙中。小鼠足掌接种 CVS 株后,早期发现病毒在脑干背盖和深部小脑核,随后,感染扩散到小脑普肯野氏细胞和间脑神经元,基底神经节和大脑皮质, RV 对海马回锥状神经元显著易感。

5. 神经系统受损和功能紊乱:狂犬病一般以严重的神经病学症状和死亡为特征。大量感染 RV 的动物和体外感染的试验研究已经证实,神经传导的异常包括乙酰胆碱、复合胺和  $\gamma$ -氨基- $\eta$ -丁酸(GABA)<sup>[16]</sup>。在 RV 感染的细胞培养中还显示离子通道功能障碍<sup>[17]</sup>。通过完整细胞芯片(patch-clamp)技术,观察 RV 感染的鼠神经瘤(NA)细胞的生长,显示感染导致了电压依赖性钠离子通道减少和钾离子通道修复能力降低,因此可能使感染的神经元因过度放电而产生突触间电压,最终导致功能受损。

RV CVS 株可以引起猫的前列腺肉瘤细胞、NA 细胞和鼠胚胎海马回神经元的程序性细胞死亡<sup>[18]</sup>,在成年鼠中还观察到强神经毒变异株较低神经致病株感染海马回神经元细胞 72 h 后产生更少的程序性细胞死亡。明显的神经元程序性细胞死亡可以在 CVS 株感染的不同年龄的鼠脑中观察到,而免疫反应被抑制的成年鼠感染后则不产生程序性细胞死亡,用减毒 PV 株感染的已经麻痹的小鼠证实了不能排除免疫反应在程序性细胞死亡中的作用<sup>[19]</sup>。Guigoni 和 Coulon<sup>[20]</sup>在 CVS 感染的纯化猫脊髓运动神经元原代培养中,经过 7 d 时间并没有观察到程序性细胞死亡,而粗制的原代脊髓神经元感染后存活时间不超过 2 d。体外培养的感受

有病毒的细胞,程序性细胞死亡并非与感染病毒的动物中所观察到的相一致,用 CVS 株接种动物外围神经并不呈现接种后脑内神经元明显的程序性细胞死亡。

有可能改变 RV 致病性的一个特别因素是避免细胞凋亡的能力。RV 引发细胞凋亡的可能性与病毒减毒的程度相关<sup>[4]</sup>。病毒减毒的表型与病毒中和抗体的显著上升是一致的,这可能与 RV 感染后刺激细胞毒性 T 淋巴细胞反应,从而导致内源性佐剂的释放和改变树突状细胞的成熟以及抗原的表达有关<sup>[21]</sup>。受细胞凋亡影响的减毒在周围神经表现更为明显,通过细胞凋亡阻断初次感染的细胞或阻断包括病毒通过神经轴索长距离移动的细胞内的传导机制可以防止 CNS 的感染。RV 引发的细胞凋亡至少与 2 种病毒蛋白成分有关,即 G 和 M。通过诱导表达和重组 RV 系统可以证实减毒 ERA 株来源的 G 与致病性 CVS 株来源的 G 相比可以更有效的引起细胞死亡<sup>[22]</sup>。虽然,神经致病性 RV 阻碍细胞凋亡产生的机制还不清楚,神经致病性 RV 通过前细胞凋亡因子以及保持病毒基因表达超过临界水平的方法防止细胞死亡,从而保证维持神经网络的完整性,这对病毒传播也是重要的。

人狂犬病的临床表现可以分为狂躁型和麻痹型<sup>[23]</sup>,后者几乎总是与蝙蝠或犬的变异株相关。在对 RV G、N 和 P 蛋白研究的基础上尚未发现与狂躁或麻痹型狂犬病有关的病毒特异基因型。观察两种临床表现,显示 RV 抗原在 CNS 的分布区域相似<sup>[24]</sup>,主要在脊髓、脑干和基底神经节。狂躁型狂犬病周围神经连续电生理研究显示脊髓前角细胞功能障碍<sup>[25]</sup>,这些患者在出现昏迷之前不表现四肢障碍;但麻痹型狂犬病显示为周围神经明显的炎症和脱髓鞘改变,而非脊髓前角细胞功能障碍<sup>[26]</sup>。

2001 年 Prosniaik 等<sup>[27]</sup>用鼠研究发现 RV 固定毒的感染导致正常脑中 90% 的基因下调,只有 1.4% 的基因上调,下调的基因包括细胞代谢、蛋白合成及生长分化的基因,明确这些改变是否具有重要的生物学意义将极具挑战性。

6. 病毒感染后宿主的免疫保护和病毒潜伏机制:感染 RV 后机体的免疫反应对于病毒的致病性和抗病毒保护作用至关重要,也将直接关系到潜伏期的长短。

用缺失了 B 和 T 淋巴细胞、或缺失了 B 淋巴细胞、CD8<sup>+</sup> 细胞毒性 T 淋巴细胞、 $\alpha/\beta$  干扰素 (IFN- $\alpha/\beta$ ) 受体、IFN- $\gamma$  受体或 C<sub>3</sub> 和 C<sub>4</sub> 补体基因的小鼠,研究细胞和体液免疫在 RV 从 CNS 清除中的作用和临床症状的发展<sup>[28]</sup>。结果用减毒 RV 鼻饲感染小鼠后,不同遗传背景的正常成年鼠 13 d 后发展为短暂的以降低体重和减少食欲为特征的疾病,21 d 时完全恢复;缺失 B 和 T 或仅缺失 B 淋巴细胞的小鼠则发展为进行性疾病并且死于感染;缺失 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞、IFN 受体或 C<sub>3</sub> 和 C<sub>4</sub> 补体基因的小鼠与有相应基因背景的小鼠相比在临床表现上没有差别。但是,正常对照小鼠直到感染后 8 d,病毒和病毒 RNA 才可以检测出来;而基因缺失小鼠中,除了缺失 C<sub>3</sub> 和 C<sub>4</sub> 基因的小鼠,病毒感染可以持续 21 d。被感染的动

物特异性 RV 抗体的产生结合脑的炎症反应组织学观察,显示感染 21 d 后病毒的清除与感染早期 (8 d) CNS 明显的炎症反应和快速 (10 d) 产生大量的病毒中和抗体相关。因此,病毒中和抗体和炎症反应对于病毒的清除是必需的。

用表达可溶性  $\alpha$ -TNF 构建的重组 RV [SPBN-TNF- $\alpha$  (+)] 或非可溶性膜结合的  $\alpha$ -TNF 构建的重组 RV [SPBN-TNF- $\alpha$  (-) MEM], 研究 RV 感染小鼠 CNS 后  $\alpha$ -TNF 的作用<sup>[29]</sup>。通过感染的鼠神经瘤细胞观察生长曲线,结果显示 SPBN-TNF- $\alpha$  (+) 的扩散和复制显著少于 SPBN-TNF- $\alpha$  (-) MEM 或携带无活性的 SPBN-TNF- $\alpha$  (-)。鼻饲感染 SPBN-TNF- $\alpha$  (+) 与 (-) 的鼠脑相比,病毒传播显著减少;SPBN-TNF- $\alpha$  (+) 感染的鼠无一死于 RV 的感染,而 SPBN-TNF- $\alpha$  (-) 感染的鼠则 80% 死亡。SPBN-TNF- $\alpha$  (+) 感染的鼠脑病毒传播的减少与 CNS 炎症反应相伴随,炎症反应包括 T 淋巴细胞浸润和小神经胶质细胞活性增强。这一研究结果提示  $\alpha$ -TNF 在脑部发挥直接的和通过炎症反应间接的抗 RV 保护作用。

分别用蝙蝠街毒株 RV 和实验室减毒株接种小鼠脑部,用小鼠基因组芯片观察和比较致病性、特别是炎症反应和基因表达<sup>[30]</sup>,结果实验室减毒株感染的鼠显示广泛的炎症反应,而街毒感染的小鼠很少或几乎没有炎症反应;此外,减毒株感染的鼠诱导表达的基因包括先天性免疫反应和抗病毒反应的免疫,特别是与 IFN- $\alpha/\beta$  信号传导通道和炎症化学因子有关的免疫反应。IFN- $\alpha/\beta$  信号传导通道,许多干扰素调节基因,如信号传导激活诱导子和干扰素调节因子以及效应因子,这些基因的大多数在街毒感染的小鼠中均未发生上调。研究表明减毒株激活宿主的先天和抗病毒免疫反应,而街毒则逃避宿主的先天和抗病毒免疫。

狂犬病几乎毫无例外地被认为是致死性疾病,但目前已经认识到动物有时可以存活下来,重要的是带病毒状况是否可以发生,即宿主动物看起来是健康的,但唾液腺分泌感染性病毒。Fekadu<sup>[31]</sup> 报道了 5 只犬分泌 RV 时间长达 72 个月。有关 RV 感染斑点土狼的研究改变了有关 RV 致病性发生自然变异的观点<sup>[32]</sup>,在这项研究中,跟踪观察斑点土狼 9-13 年,从未发现过临床狂犬病;其中 37% 血清中和抗体阳性,对其中的 6 只反复检测发现血清中和抗体阳性中的一半变为阴性。这些动物有较高频率的口交接触,可以生存超过 4 年。虽然没有从唾液中分离到病毒,几乎半数血清阳性者 RT-PCR 检测唾液中 RV RNA 阳性。这项研究结果与一直以来 RV 杀死绝大多数受感染个体的观点有所不同。

自然情况下,人和动物暴露后可以经历长短不同的潜伏期。到目前为止,有关潜伏期研究的最好的动物实验是用加拿大臭鼬分离的毒株,用臭鼬作实验动物观察潜伏期发生的变化<sup>[33]</sup>:接种病毒后 62-64 d 用 RT-PCR 检测病毒 RNA,发现病毒 RNA 存在于接种部位肌肉中,而脊髓神经节或脊髓检测不到,出现临床症状前免疫组化研究显示接种部位神经纤维有感染<sup>[34]</sup>。无暴露历史狂犬病例的绝大多数被认为是

由于没有意识到或忘记了被咬, RV 变异的分子特征表明这种情况在美国更常见于蝙蝠<sup>[35]</sup>, 对这些蝙蝠的试验研究表明, 这种病毒在低于正常体温(34℃)情况下复制良好, 并且存在于皮肤的不同类型细胞中, 包括成纤维细胞和上皮细胞, 较来自狼的街毒有着更高的复制能力<sup>[36]</sup>。因此, 这种蝙蝠 RV 可能已经适宜皮肤局部的有效复制, 从而解释了这种变异的成功。

2004 年美国 1 例治愈的暴露于蝙蝠的狂犬病例, 分析其存活的原因之一是所感染的病毒是低致病性 RV, 虽然该病例治愈成功的原因并不十分清楚, 仍然让人们看到了希望<sup>[37]</sup>。研究并了解狂犬病的致病机制, 探索治疗途径, 是狂犬病研究面临的巨大挑战。

### 参 考 文 献

- [1] Lentz TL, Hawrot E, Donnelly-Roberts D, et al. Synthetic peptides in the study of the interaction of rabies virus and the acetylcholine receptor. *Adv Biochem Psychopharmacol*, 1988, 44(1):57-71.
- [2] Thoulouze MI, Lafage M, Schachner M, et al. The neural cell adhesion molecule is a receptor for rabies virus. *J Virol*, 1998, 72(9):7181-7190.
- [3] Tuffereau C, Benejean J, Blondel D, et al. Low-affinity nerve-growth factor receptor (P75NTR) can serve as a receptor for rabies virus. *EMBO J*, 1998, 17(24):7250-7259.
- [4] Morimoto K, Hooper DC, Spitsin S, et al. Pathogenicity of different rabies virus variants inversely correlates with apoptosis and rabies virus glycoprotein expression in infected primary neuron cultures. *J Virol*, 1999, 73(1):510-518.
- [5] Mebatsion T, Koniq M, Conzelmann KK. Budding of rabies virus particles in the absence of the spike glycoprotein. *Cell*, 1996, 84(6):941-951.
- [6] Morimoto K, Folv HD, McGettigan JP, et al. Reinvestigation of the role of the rabies virus glycoprotein in viral pathogenesis using a reverse genetics approach. *J Neuroviral*, 2000, 6(5):373-381.
- [7] Lafon M, Curr Top. Modulation of the immune response in the nervous system by rabies virus. *Microbiol Immunol*, 2005, 289:239-258.
- [8] Baloul L, Lafon M. Apoptosis and rabies virus neuroinvasion. *Biochimie*, 2003, 85(8):777-788.
- [9] Murphy FA, Bauer SP, Harrison AK, et al. Comparative pathogenesis of rabies like viruses. viral infection and transit from inoculation site to the central nervous system. *Lab Invest*, 1973, 28(3):361-376.
- [10] Kelly RM, Strick PL. Rabies as a transneuroal tracer of circuits in the central nervous system. *J Neurosci Methods*, 2000, 153(1):63-71.
- [11] Etessami R, Conzelmann KK, Faday-Ghotbi B, et al. Spread and pathogenic characteristics of a G-deficient rabies virus recombinant an in vitro and in vivo study. *J Gen Virol*, 2000, 81(Pt 9):2147-2153.
- [12] Jacob Y, Badrane H, Ceccaldi PE, et al. Cytoplasmic dynein LC8 interacts with lyssavirus phosphoprotein. *J Virol*, 2000, 74(21):10217-10222.
- [13] Mebatsion I. Extensive attenuation of rabies virus by simultaneously modifying the dynein light chain binding site in the P protein and replacing Arg333 in the G protein. *J Virol*, 2001, 75(23):11496-11502.
- [14] Tsiang H, Lycke E, Ceccaldi PE, et al. The anterograde transport of rabies virus in rat sensory dorsal root ganglia neurons. *J Gen Virol*, 1989, 70:2075-2085.
- [15] Charlton KM, Casey GA. Experimental rabies in skunks: Immunofluorescence light and electron microscopic studies. *Lb Invest*, 1979, 41(1):36-44.
- [16] Jackson AC. Rabies pathogenesis. *J Neuroviral*, 2002, 8(4):267-269.
- [17] Iwata M, Komori S, Unno T, et al. Modification of membrane currents in mouse neuroblastoma cells following infection with rabies virus. *Br J Pharmacol*, 1999, 126(8):1691-1698.
- [18] Theerasurakarn S, Ubol S. Apoptosis induction in brain during the fixed strain of rabies virus infection correlates with onset and severity of illness. *J Neuroviral*, 1998, 4(4):407-414.
- [19] Galelli A, Baloul L, Lafon M. Abortive rabies virus central nervous infection is controlled by T lymphocyte local recruitment and induction of apoptosis. *J Neuroviral*, 2000, 6(5):359-372.
- [20] Guigoni C, Coulon P. Rabies virus is not cytolytic for rat spinal motoneurons in vitro. *J Neuroviral*, 2002, 8(4):306-317.
- [21] Faber M, Pulmanusahakul R, Hodawadekar SS, et al. Overexpression of the rabies virus glycoprotein results in enhancement of apoptosis and antiviral immune response. *J Virol*, 2002, 76(7):3374-3381.
- [22] Jackson AC, Park H. Apoptotic cell death in experimental rabies in suckling mice. *Acta Neuropathol (Berl)*, 1998, 95(2):159-164.
- [23] Prehaud C, Lay S, Dietzschold B, et al. Glycoprotein of nonpathogenic rabies viruses is a key determinant of human cell apoptosis. *J Virol*, 2003, 77(19):10537-10547.
- [24] Hemachudha T, Laothamatas J, Rupprecht CE. Human rabies: a disease of complex neuropathogenetic mechanisms and diagnostic challenges. *Lancet Neurol*, 2002, 1(2):101-109.
- [25] Tirawatpong S, Hemachudha T, Manutsathit S, et al. Regional distribution of rabies viral antigen in central nervous system of human encephalitic and paralytic rabies. *J Neurol Sci*, 1989, 92(1):91-99.
- [26] Mitrabhakdi E, Shuangshoti S, Wannakrairot P, et al. Difference in neuropathogenetic mechanisms in human furious and paralytic rabies. *J Neurosci*, 2005, 238(1-2):3-10.
- [27] Prośniak M, Hooper DC, Dietzschold B, et al. Effect of rabies virus infection on gene expression in mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(5):2758-2763.
- [28] Hemachudha T, Wacharapluesadee S, Mitrabhakdi E, et al. Pathophysiology of human paralytic rabies. *J Neuroviral*, 2005, 11(1):93-100.
- [29] Hooper DC, Morimoto K, Bette M, et al. Collaboration of antibody and inflammation in clearance of rabies virus from the central nervous system. *J Virol*, 1998, 72(5):3711-3719.
- [30] Faber M, Bette M, Preuss MA, et al. Overexpression of tumor necrosis factor alpha by a recombinant rabies virus attenuates replication in neurons and prevents lethal infection in mice. *J Virol*, 2005, 79(24):15405-15416.
- [31] Fekadu M. Atypical rabies in dogs in Ethiopia. *Ethiop Med J*, 1972, 10(3):79-86.
- [32] Fekadu M. Letter: Asymptomatic non-fatal canine rabies. *Lancet*, 1975, 1(7906):569.
- [33] East ML, Hofer H, Cox JH, et al. Regular exposure to rabies virus and lack of symptomatic disease in Serengeti spotted hyenas. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(26):15026-15031.
- [34] Charlton KM, Nadin-Davis S, Casey GA, et al. The long incubation period in rabies: delayed progression of infection in muscle at the site of exposure. *Acta Neuropathol*, 1997, 94:73-77.
- [35] Noah DL, Drenzek CL, Smith JS, et al. Epidemiology of human rabies in the United States, 1980 to 1996. *Ann Intern Med*, 1998, 128(11):922-930.
- [36] Morimoto K, Patel M, Corisdeo S, et al. Characterization of a unique variant of bat rabies virus responsible for newly emerging human cases in North America. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(11):5653-5658.
- [37] Alan C Jackson. Rabies: new insights into pathogenesis and treatment. *Neurology*, 2006, 19:267-270.

(收稿日期:2006-11-16)

(本文编辑:尹廉)