

· 实验室研究 ·

福建省宁德港地区 2020 年夏季鼠形动物 汉坦病毒基因特征分析

王秋伟¹ 黄鹏¹ 岳明² 黄恩炯³ 蔡怡珊³ 梁培栋³ 姚苹苹⁴ 张云⁵ 谭伟龙⁵
喻荣彬¹

¹南京医科大学公共卫生学院流行病学系 211166; ²江苏省人民医院, 南京 210029; ³福州市国际旅行卫生保健中心 350001; ⁴浙江省疾病预防控制中心, 杭州 310051; ⁵中国人民解放军东部战区疾病预防控制中心, 南京 210002

通信作者: 喻荣彬, Email: rongbinyu@njmu.edu.cn; 谭伟龙, Email: njcdc@163.com

【摘要】目的 分析 2020 年夏季福建省宁德港地区(宁德港)鼠形动物携带汉坦病毒基因特征及遗传进化关系。**方法** 夹夜法采集宁德地区鼠类, 提取鼠形动物肺组织 RNA, 用汉坦病毒检测试剂盒对样本进行检测, 阳性样本进行全基因组测序, 对序列进行相似性、遗传与变异等生物信息学分析。**结果** 共捕获鼠形动物 112 只, 汉坦病毒阳性率为 6.25%(7/112), 其中包括褐家鼠 5 只, 黄胸鼠 2 只; 对阳性样本测序, 获得 2 条汉坦病毒的基因全序列(分别命名为: FJ35 和 FJ36, GenBank 登录号: MW449188~MW449193), 全基因组序列均来自雄性褐家鼠; 序列比对发现该样本所携带病毒属于汉坦病毒基因型汉城病毒(SEOV), 与山东省汉坦病毒分离株 JX20140581 和 LZSF21 之间核苷酸相似性较高为 99%; 采用最大似然法构建系统发育树发现该阳性样本所携带病毒属于 S3 亚型, 与浙江省、山东省以及东北地区汉坦病毒分离株 Z37、LZSF21 和 zy27、Gongzhuling415 等属于同一亚型; 氨基酸序列分析发现, 与国际标准株 SEOV80-39 M 片段编码的氨基酸相比, FJ35 和 FJ36 第 81 位谷氨酰胺(Q)变为精氨酸(R); 与 FJ372 核蛋白氨基酸相比发现 N259S 变异。**结论** 2020 年夏季宁德港鼠形动物汉坦病毒阳性率较高, 存在人群自然感染和流行的风险; 形成该疫源地的病毒来自山东省某疫区的可能性比较大, 需要做好港口鼠形动物的输入性防控; 2 株阳性样本所携带病毒属于 S3 亚型, 与周围地区病毒株核苷酸及氨基酸同源性较高, 但糖蛋白及核蛋白氨基酸存在一些微小的变异, 可能引起相关抗原性的改变。

【关键词】 汉坦病毒; 基因变异; 遗传进化; 鼠形动物

基金项目: 武汉大学重点实验室开放基金(2020KF003); 国家自然科学基金(81473036, 81171609, U1602223); 江苏省“333”工程项目(BRA2018410)

Genetic characteristics of hantavirus from rodents in port area of Ningde, Fujian province in the summer of 2020

Wang Qiuwei¹, Huang Peng¹, Yue Ming², Huang Enjiong³, Cai Yishan³, Liang Peidong³, Yao Pingping⁴, Zhang Yun⁵, Tan Weilong⁵, Yu Rongbin¹

¹D1 Department of Epidemiology, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; ²Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China; ³Fuzhou International Travel Health Care Center, Fuzhou 350001, China; ⁴Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310051, China; ⁵Eastern Theater Command Centers for Disease Control and Prevention, Chinese People's Liberation Army, Nanjing 210002, China

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210126-00065

收稿日期 2021-01-26 本文编辑 斗智

引用本文: 王秋伟, 黄鹏, 岳明, 等. 福建省宁德港地区 2020 年夏季鼠形动物汉坦病毒基因特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(7): 1266-1273. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210126-00065.



Corresponding authors: Yu Rongbin, Email: rongbinyu@njmu.edu.cn; Tan Weilong, Email: njcdc@163.com

【 Abstract 】 Objective To explore the genetic characteristics and evolution of hantavirus carried by rodents in port area of Ningde in Fujian province in the summer of 2020. **Methods** Rodents were captured in the port area of Ningde, the RNA was extracted from rodent lung tissues and detected by using specific kit. The positive samples were used for whole-genome sequencing of the virus. Bioinformatics software was used for the analysis on the similarity and genetic variation of the sequences. **Results** A total of 112 rodents were captured, including 5 *Rattus norvegicus* and 2 *Rattus flavipectus*, the positive rate of hantavirus was 6.25% (7/112). By virus gene sequencing, two hantavirus complete genome sequences were obtained (named as FJ35 and FJ36, GenBank accession numbers: MW449188-MW449193). The genetic analysis results showed that the hantavirus detected in positive samples were SEOV and shared 99% nucleotide similarity with hantavirus strains LZSF21 and JX20140581 isolated from Shandong province. Phylogenetic analysis using the maximum likelihood method showed that the hantavirus detected in positive samples belonged to S3 subtype, sharing the same subtype with hantavirus strains Z37 from Zhejiang province, LZSF21 from Shandong province, and zy27 and Gongzhuling 415 from northeastern China. Compared with FJ372, the amino acid variation of N259S was observed at sites 251-264 of nucleoprotein, which might be related to antigenicity. Another variation of Q81R was observed in glycoprotein compared with SEOV 80-39 segment of coded amino acid of international reference strain, which might also cause the change in antigenicity. **Conclusion** The high positive rate of hantavirus in rodents in the port area of Ningde would increase the risk of natural human infection and epidemic in local area. The hantavirus positive rodents in this focus might be from an endemic area in Shandong. It is necessary to strengthen the imported rodent control in the port area of Ningde. The virus detected in 2 positive samples belonged to SEOV subtype III and shared high homologies of nucleotides and amino acid sequences with the hantavirus strains surrounding area. However, some slight variations occurred in glycoprotein and nucleoprotein amino acid sequences, which might cause changes in its antigenicity.

【 Key words 】 Hantavirus; Genetic variation; Genetic evolution; Rodent

Fund programs: Wuhan University Key Laboratory Open Fund (2020KF003); National Natural Science Foundation of China (81473036, 81171609, U160223); Jiangsu Province "333" Project (BRA2018410)

汉坦病毒(HV)为布尼亚病毒目 HV 科正 HV 属的单股负链 RNA 病毒。基因结构包括 L、M、S 3 个片段,分别编码 RNA 依赖的 RNA 聚合酶、病毒糖蛋白以及核蛋白^[1]。该病毒主要通过啮齿动物感染人类,引起肾综合征出血热(HFRS)和 HV 肺综合征(HPS)。据最新统计,全球每年发生 HV 相关疾病超过 50 000 例,HFRS 和 HPS 致死率分别为 12% 和 40%,主要疫区在亚洲地区^[2]。中国是全球 HFRS 发病率最高的国家,1950-2010 年我国有 29 个省份报告 HFRS 病例超过 140 万例,对我国人民健康造成了巨大的疾病负担^[3-4]。目前我国已发现约 11 种 HV 基因型/血清型,其中汉滩病毒(HTNV)和汉城病毒(SEOV)是主要基因型,主要动物宿主分别为黑线姬鼠和褐家鼠^[5-6]。

福建省沿海地区鼠密度高,港口环境为 HV 的传播提供良好条件^[7-8]。根据中国 CDC 法定传染病报告,2004-2017 年福建省共报告 3 802 例 HFRS 病例,高发疫区主要集中在宁德市、福州市等地,基因型主要以 SEOV 为主,优势鼠种为褐家鼠^[9];福建省

宁德港地区(宁德港)HV 及宿主鲜有报道,2020 年夏季在宁德港开展鼠形动物及其携带 HV 的调查,分析该地区鼠形动物分布情况及其携带 HV 基因特征及遗传进化关系。

对象与方法

1. 样本采集:2020 年 6-8 月在宁德港进行夹夜法鼠形动物采集,采集后分类鉴定、计数,进行标本解剖,采集鼠肺并编号存放,样本保存于-80 ℃冰箱中待用。

2. HV 检测:取 30~50 mg 鼠肺组织,使用 PBS 溶液充分研磨,使用 QIAamp Viral RNA Mini Kit 试剂盒(德国凯杰企业管理有限公司)提取鼠肺组织 RNA;采用荧光定量 PCR 法和 HV I、II 型通用核酸测定试剂盒(中国上海之江生物科技有限公司)对特异性 RNA 片段扩增检测,每个反应管内的荧光信号到达设定的域值时所经历的循环数(C_t 值) ≤ 38 报告为阳性,将 HV 阳性样本送往中国深圳华大

基因科技有限公司进行全基因组测序,并对相应的阳性样本利用相应引物进行验证^[10]。

3. 序列分析:选取不同地区 HV 株与宁德港 HV 阳性样本进行序列比对,采用 Dnastar 7.1 软件进行 DNA 分析,其中 SeqMan 模块进行序列拼接及编辑, MegAlign 版块进行核苷酸及氨基酸相似性分析;采用 DNAMAN 9.0 软件进行核苷酸及氨基酸的变异位点分析,并根据相应的免疫表位数据库 (Immune epitope database and analysis resource) 进行抗原表位变异分析;采用 MEGA-X-10.0.5 软件确定最优替代模型,使用 GTR+G 及 GTR+G+I 最优替代模型通过最大似然法基于 S、M、L 片段开放阅读框进行系统发育分析,分析采用 1 000 个多序列复制组。

结 果

1. HV 筛查结果:本研究共采集鼠形动物 112 只,包括褐家鼠 40 只、黄胸鼠 16 只、小家鼠 7 只和鼯鼠 49 只;HV 阳性鼠 7 只, HV 总阳性率为 6.25% (7/112),包括 5 只褐家鼠和 2 只黄胸鼠,这 2 类鼠的 HV 阳性率为 12.50% (7/56)。

2. 序列特征分析:阳性样本测序共得到 2 株 HV 全基因组序列(分别命名为 FJ35 和 FJ36),将所得到的 2 株全基因组序列的 L、M、S 片段分别在美国国家生物技术信息中心 (National Center for Biotechnology Information, NCBI) 中进行 blast 比对,结果显示 2 株 HV 均为 SEOV。FJ35 和 FJ36 全长 L 片段分别由 6 527 和 6 530 个核苷酸组成,开放阅读

框位置为 37~6 492 核苷酸,共计 6 456 个核苷酸,编码 2 151 个氨基酸;M 片段分别由 3 651 和 3 635 个核苷酸组成,编码糖蛋白的核苷酸位于第 47~3 448 位,编码 1 133 个氨基酸;S 片段分别包括 1 629 和 1 769 个核苷酸,开放阅读框位于第 43~1 332 位,共计 1 290 个核苷酸,编码 429 个氨基酸组成相应的核蛋白。

3. 核苷酸及氨基酸相似性分析:FJ35 和 FJ36 L、M、S 片段核苷酸相似性分别为 100.0%、99.9%、99.9%,推导的氨基酸序列完全相同。FJ35 和 FJ36 与福建省 2013 年发现的病毒株 FJ372/2013 之间 L、M、S 片段核苷酸相似性分别为 96.8%、96.3%、98.0%,氨基酸序列相似性为 99.3%、99.6%、99.8%。与福建省其他 HV L 片段部分序列比较核苷酸相似性为 91.3%~95.7%,氨基酸相似性为 92.5%~95.7%。

2 株阳性样本 L、M 和 S 片段核苷酸相似性与山东省病毒株 JX20140581 和 LZSF21 之间最高,核苷酸及氨基酸相似性分别为 98.0%~99.0%,99.0%~100.0%;与浙江省、江西省、广东省等东南沿海省份 3 个节段核苷酸相似性分别为 94.6%~97.0%、84.0%~97.0%、88.0%~97.0%,其氨基酸相似性除与 S5 亚型浙江省 Gou 株之间差异较大,与其他亚型之间约为 99.0%;与国际标准株 SEOV80-39 之间核苷酸相似性为 95.5%~97.0%,氨基酸相似性为 98.9%~99.8%;与 HTNV 之间差异较大,核苷酸相似性仅为 71.0%~74.0%,氨基酸相似性为 76.0%~85.0%;与普马拉病毒之间核苷酸相似性为 58.0%~66.0%,氨基酸相似性为 54.0%~68.7% (表 1)。

表 1 2020 年夏季福建省宁德港地区鼠形动物 2 株汉坦病毒(FJ35、FJ36)与其他汉坦病毒代表株的核苷酸及氨基酸相似性分析

汉坦病毒株名称	地区	L 片段		M 片段		S 片段	
		核苷酸	氨基酸	核苷酸	氨基酸	核苷酸	氨基酸
FJ372	中国福建省	96.8	99.3	96.3	99.6	98.0	99.8
ZT10/Z37	中国浙江省	97.0	99.2	96.9	99.2	97.7	98.4/99.5
Gou3	中国浙江省	-	-	84.2	97.0	88.8	99.1
L99	中国江西省	95.3	99.1	95.1	99.0	96.0	99.5
JiangxiXianjianRn-07-2011	中国江西省	95.3	99.2	95.1	99.5	97.0	99.8
GZRn76	中国广东省	94.6	99.4	95.5	99.6	96.2	99.3
GZRn148	中国广东省	94.6	99.2	95.4	99.5	96.2	99.3
LZSF21	中国山东省	98.8	100.0	97.8	99.6	99.0	99.8
JX20140581	中国山东省	99.1	100.0	98.8	99.9	-	-
HN71-L	中国海南省	-	-	94.0	99.0	-	-
R22	中国河南省	-	-	94.6	98.8	96.1	99.5
DPRK08	韩国	96.8	99.3	96.9	99.6	97.5	100.0
Hu02	韩国	95.6	99.2	95.7	99.4	97.0	99.8
SEOV80-39	韩国	95.8	99.1	95.5	98.9	97.2	99.8
IR461	英国	94.7	99.1	94.3	98.3	96.0	98.4
HTNV76-118	韩国	74.0	85.2	71.0	77.0	74.0	83.4
普马拉病毒(PUUV)	德国	66.2	68.7	58.7	54.1	60.8	63.2

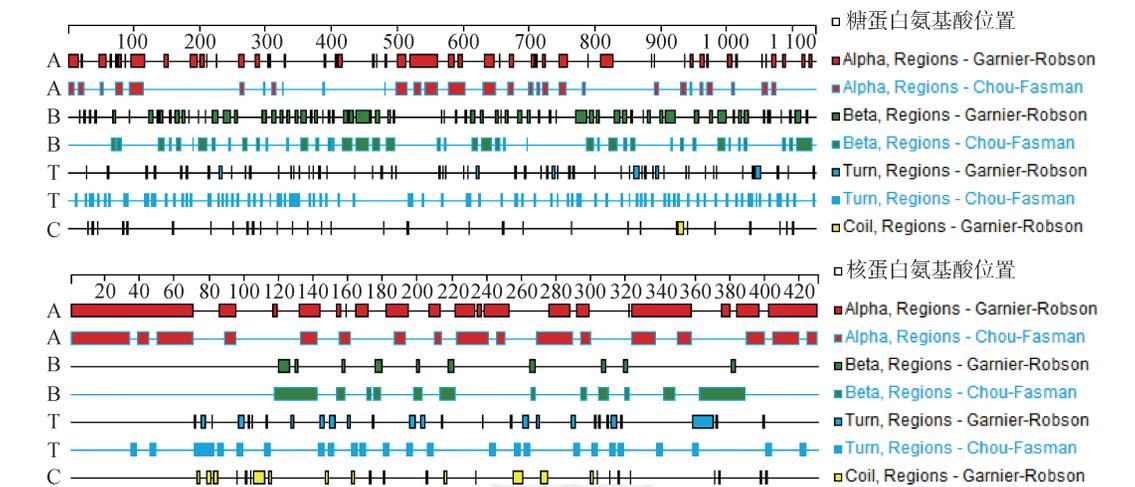
4. 蛋白质二级结构预测分析:将推导的氨基酸进行分析发现,2株HV糖蛋白之间和核蛋白之间二级结构基本相似。糖蛋白主要以 α 螺旋和 β 折叠为主,而核蛋白主要以 α 螺旋为主。见图1。

5. 蛋白质基本性质分析:FJ35和FJ36的糖蛋白N端有一明显的疏水区域且核蛋白的抗原性较强(图2)。

2株HV G_n糖蛋白的信号肽区域为第1~16位氨基酸,编码序列从第17位亮氨酸开始;G_c糖蛋白信号肽为第1~17位氨基酸,编码从第18位丙氨酸开始;对2株HV核蛋白分析未发现其信号肽区域。

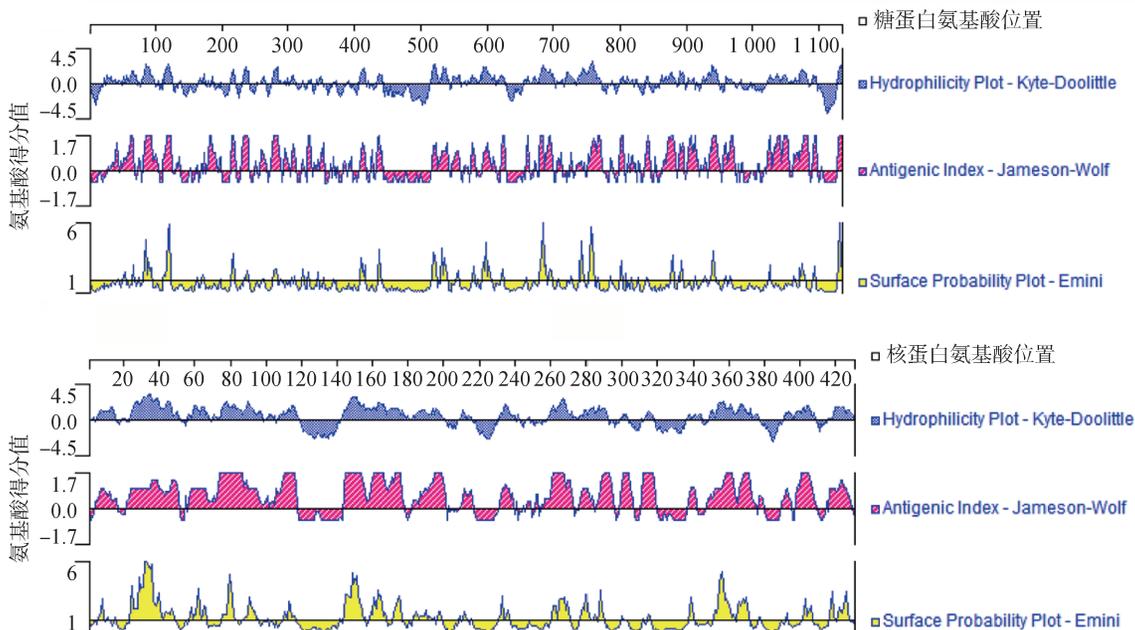
位于糖蛋白第642~646位氨基酸的WAASA基序为信号肽酶的识别位点,将M片段编码的糖蛋白切割成为含641个氨基酸的G_n糖蛋白和含487个氨基酸的G_c糖蛋白。

6. 系统发生分析:针对S、M、L片段开放阅读框运用GTR+G和GTR+G+I最优替代模型采用最大似然法构建系统发育树(图3~5)。根据M片段构建的系统发育树发现FJ35和FJ36的HV阳性样本属于S3亚型,该亚型还包括其他地区HV分离株如中国山东省JX20140581和LZSF21、福建省FJ372、浙江省Z37和ZT10以及韩国DPRK08等。该样本与



注:使用Garnier-Robson和Chou-Fasman两种方法进行蛋白质二级结构预测

图1 2020年夏季福建省宁德港地区鼠形动物2株汉坦病毒(FJ35、FJ36)根据氨基酸序列推导的蛋白质



注:2株汉坦病毒蛋白结构相同

图2 2020年夏季福建省宁德港地区鼠形动物2株汉坦病毒(FJ35、FJ36)根据氨基酸序列推导的糖蛋白和核蛋白亲疏水性、抗原性和表面可能性分析

分离自中国山东省的 JX20140581 病毒株之间遗传距离最近,核苷酸相似性较高为 98.95%。S 片段构建的系统发生树与 M 片段的拓扑结构基本一致,根据 S 片段系统发生分析,FJ35 和 FJ36 与山东省 HV 分离株 LZSF21 和 SD201 属于同一亚支,均为 S3 亚型,核苷酸相似性为 99.00%。此外,L 片段系统发生树也表明宁德港 HV 阳性样本属于 S3 亚型。

7. 核苷酸及氨基酸变异位点分析: M 片段为 HV 变异最快的节段,本研究新发现 2 株 HV 与福建省原病毒株 FJ372 相比, M 片段编码的糖蛋白共发

现 4 个突变位点(表 2),这些位置氨基酸的改变可能引起该病毒相关毒力的变化。

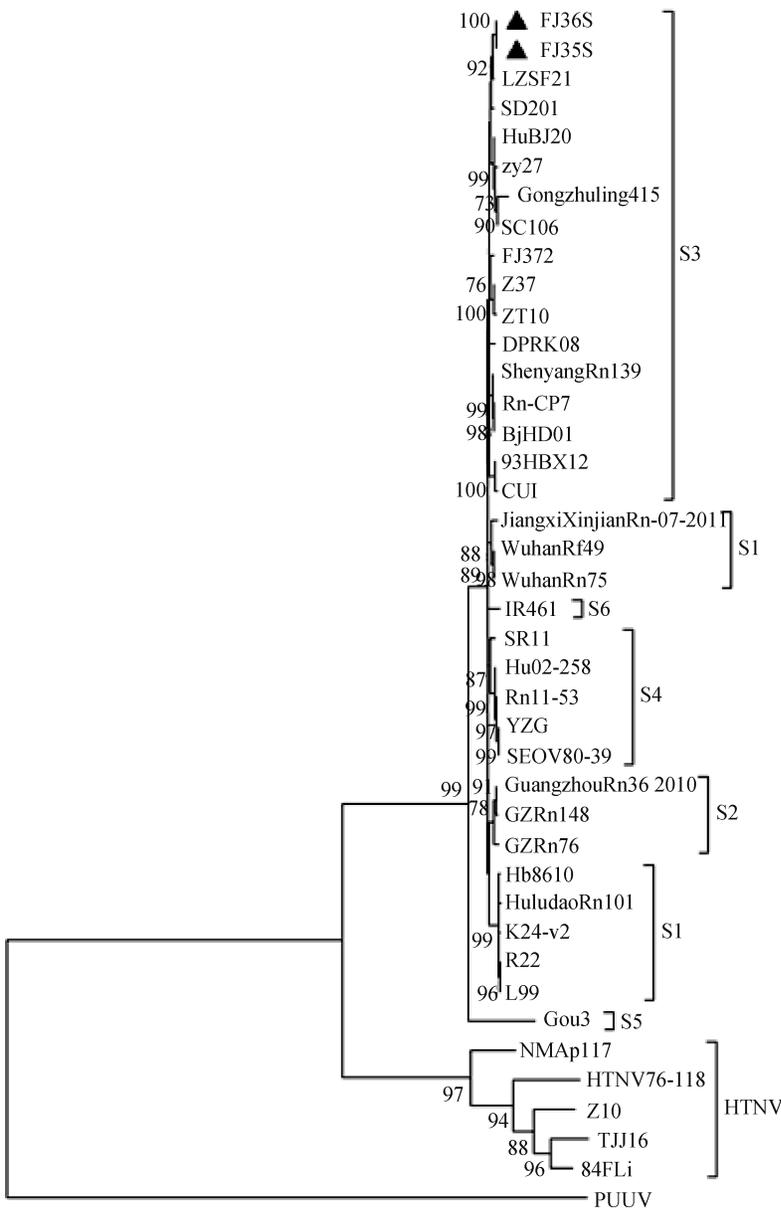
将 2 株 HV 与国际标准株 SEOV80-39 比较^[11],发现 8 个在 SEOV 各亚型之间 M 片段突变频率超过 40% 的氨基酸位点,另外发现 1 个与抗原表位有关的氨基酸变异点,由 SEOV80-39 的第 81 位精氨酸 R 变为谷氨酰胺 Q,因此与国际标准株相比,新发现 HV 阳性样本的糖蛋白抗原性可能发生改变。与疫苗株 Z37 和 L99 糖蛋白相比,福建省 2 株 HV 与 Z37 存在 10 个氨基酸变异位点,与 L99 存在 11 个变异位点,其中包括 4 个相同的变异位点(表 3)。

根据免疫抗原表位分析发现 FJ35 和 FJ36 样本编码的核蛋白抗原与 FJ372 之间存在差异,第 259 位氨基酸由天冬酰胺变异为丝氨酸,根据免疫表位抗原数据库第 251~264 位氨基酸区域为核蛋白的抗原表位,因此新发现的 HV 阳性样本的核蛋白抗原性可能与既往 FJ372 病毒株存在差异(图 6)。

8. 疫源地变迁分析:研究表明 S3 亚型 SEOV 在全国各省份地区均有分布^[12],根据基因相似性及系统发育分析,宁德港新发现的 2 株 HV 与 S3 亚型 SEOV 之间序列相似性高,且与山东省 HV 分离株 LZSF21 和 JX20140581 处于系统发育树的同一分支,推测该病毒沿渤海、黄海、东海、南海等海运方向传播扩散的可能性比较大,且可能经海运由山东省某疫源地 HV 相应宿主传入。此外,中国福建省宁德港新发现的 HV 与来自韩国的 DPRK08 在进化树上遗传距离相对较远,但同属于 S3 亚型,其核苷酸和氨基酸相似性分别为 96.8%~97.5% 和 99.0%~100.0%,可能存在共同的祖先起源。

讨 论

20 世纪 60 年代福建省首次发现 HFRS, 80 年代发病数达到最高峰,此后逐渐下降并维持在较低水平,但近年来福建省 HFRS 发病数呈明显上升

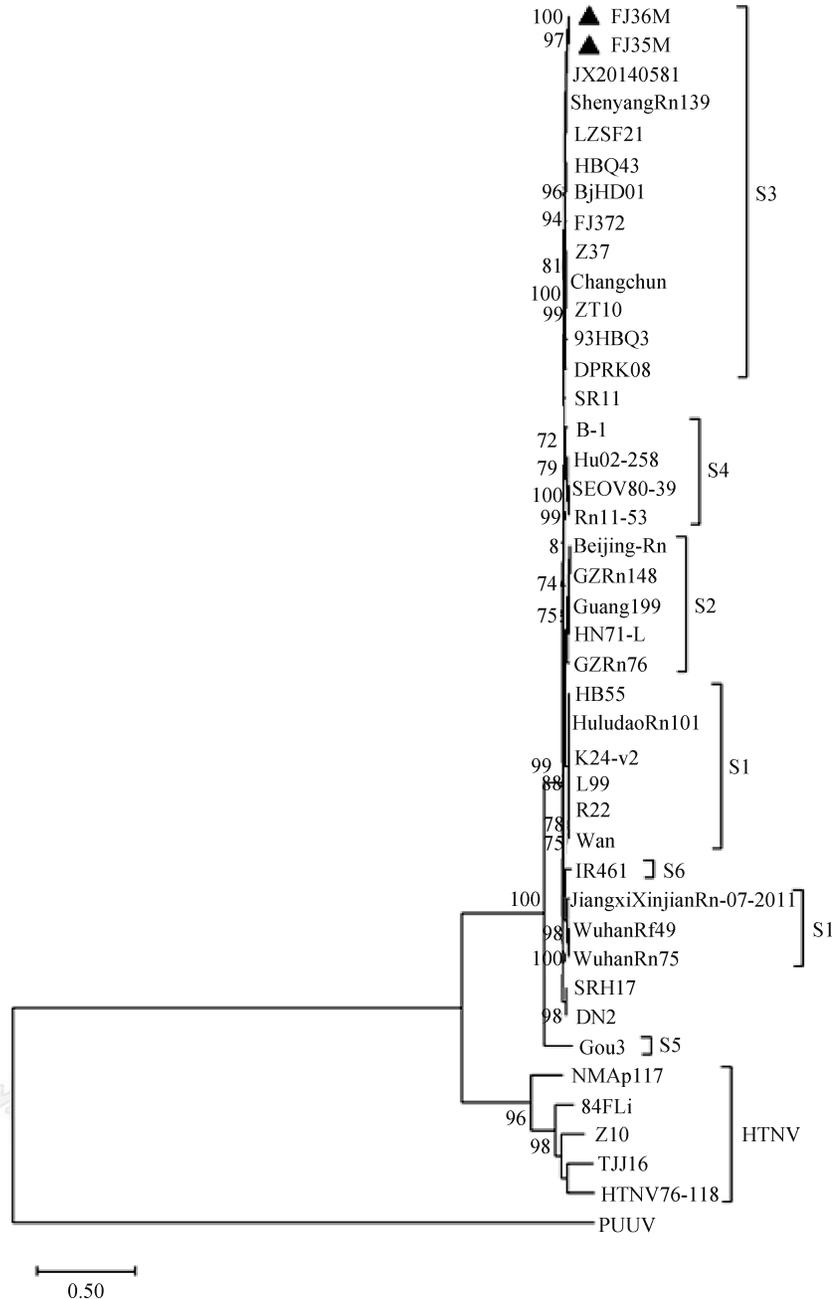


注:使用 GTR+G 最优替代模型根据最大似然法构建系统发生树
图 3 2020 年夏季福建省宁德港地区鼠形动物 2 株汉坦病毒(FJ35、FJ36)与其他汉坦病毒代表株 S 片段构建系统发育树

趋势,2004–2017 年共报告 HFRS 病例 3 644 例,死亡 20 例^[13]。既往监测结果显示,褐家鼠是福建省 HFRS 的主要宿主动物和传染源,疫区以家鼠型为主^[14]。本研究在宁德港地区共采集鼠形动物 112 只,检测 HV 阳性 7 只,病毒携带率为 6.25%,对阳性样品测序获得 2 条 HV 的全序列,经 blast 比对均为 SEOV 型。

对 2 株 HV 基因组糖蛋白及核蛋白二级结构分析发现,核蛋白具有较强的抗原性,可刺激机体产生相应的免疫反应,因此与 FJ372 相比其核蛋白 N259S 变异可能导致抗原性的改变;与国际标准株 SEOV80-39 相比,Q81R 位氨基酸改变可能导致糖蛋白抗原性的改变。G1、G2 片段编码的包膜糖蛋白对病毒的致病性起重要作用,是决定 HV 毒力、传染性、中和活性、血凝素和细胞融合等生物学特性的主要因素。该区基因变异如点突变、缺失、基因重排及糖基化方式的改变均有可能引起病毒毒力的改变,进而可能影响临床表现和病程转归^[15-16]。本研究发现,宁德港 2 株 HV M 片段编码的糖蛋白与 FJ372 存在 4 个位点的变异,均可能引起病毒毒力、抗原性和细胞融合等改变。研究证实 HTNV 糖基化位点的改变可能影响相应蛋白的正确折叠以及对抗体的识别,本研究共发现 6 个糖基化位点与其他 SEOV 亚型一致,具有高度保守性^[17]。与疫苗株 Z37、L99 M 片段所推导的氨基酸序列进行比对,发现新序列均存在明显的变异,这种现象可能导致现有疫苗对现阶段流行株保护作用降低甚至失去保护作用^[12]。

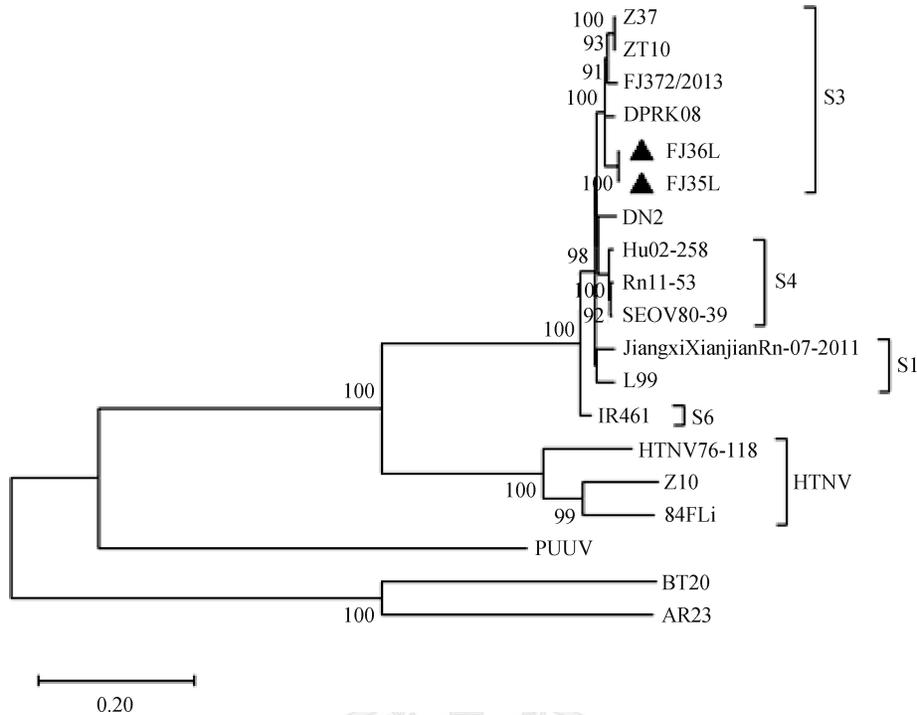
为更准确地了解宁德港 HV 基因特征,对新发现的 HV 序列与不同地区的 HV 进行相似性及系统发生分析。核苷酸序列比对结果表明,2 株 HV 之间基因相似性很高,核苷酸同源率为 99.9%~100.0%,所推导的氨基酸序列完全相同,这种现象



注: S1~S6 分别代表 SEOV 型汉坦病毒不同亚型,使用 GTR+G 最优替代模型构建系统发生树

图 4 2020 年夏季福建省宁德港地区鼠形动物 2 株汉坦病毒(FJ35、FJ36)与其他汉坦病毒代表株 M 片段构建系统发育树

可能是因为宿主动物的主动或被动迁移导致。新发现的两序列与福建省从鼯鼠中分离得到的 FJ372 之间相似性较高,这可能与 HV 的宿主溢出现象有关^[18]。通过系统发生分析发现该阳性样本所携带 HV 属于 S3 亚型,与韩国分离得到的 DPRK08 株属于同一亚型,可能存在共同的祖先起源^[19];与中国浙江省 Z37、山东省 LZSF21、河北省 93HBX12 以及东北地区 zy27、Gongzhuling415 等也属于同一亚型,其中与山东省病毒株之间相似性最



注:使用GTR+G+I最优替代模型利用最大似然法构建系统发生树

图5 2020年夏季福建省宁德港地区鼠形动物2株汉坦病毒(FJ35、FJ36)与其他汉坦病毒代表株L片段构建系统发育树

表2 2020年夏季福建省宁德港地区鼠形动物2株汉坦病毒(FJ35、FJ36)与FJ372之间糖蛋白的氨基酸变异分析

核苷酸位置	氨基酸位置	核苷酸	氨基酸
64	6	T/A	F/L
85	13	A/C	Q/P
2 125	693	A/G	I/V
3 301	1 085	G/A	V/I

注:核苷酸及氨基酸顺序分别为FJ35、FJ36和FJ372

表3 2020年夏季福建省宁德港地区鼠形动物2株汉坦病毒(FJ35、FJ36)、疫苗株(Z37、L99)及国际标准株之间糖蛋白的氨基酸变异分析

FJ35和FJ36		氨基酸符号		
氨基酸位置	相应氨基酸	L99	Z37	国际标准株 (SEOV80-39)
6	F	L	L	-
32	N	-	-	K
79	I	V	I	-
81	Q	R	R	R
88	S	L	S	-
96	V	-	-	L
97	V	-	-	M
164	I	-	-	V
312	T	I	T	-
327	A	-	-	T
421	V	I	I	-
606	Q	K	Q	-
682	K	-	-	R
693	I	V	V	-
882	I	S	I	-
887	P	P	A	-
901	V	I	V	-
916	A	A	E	-
963	L	L	M	-
1 001	F	F	S	-
1 006	K	-	-	R
1 029	K	R	K	-
1 043	C	C	R	-
1 051	S	-	-	L
1 085	V	V	I	-

注:-无数据

高为98.0%~99.0%,因此推测该阳性样本可能由山东省某疫源地传入,当然不排除其他疫源地入侵的可能。根据近年来HV的分子流行病学调查,SEOV的S3亚型在我国分布最为广泛,绝大部分病毒株的核苷酸及氨基酸序列具有较高的同源性,且无明显的地理聚集现象^[20],这可能与其动物宿主褐家鼠有关,该动物在空间上比其他任何HV宿主更接近人类甚至可以通过轮船、火车等交通工具迁移到很远的地区^[21]。

本研究存在不足。仅对HV糖蛋白及核蛋白氨基酸突变位点进行分析,未进行相应蛋白质及功能实验的验证,在今后的研究中,应结合相应的验证实验研究氨基酸变异对其功能的影响。

尽管宁德港新发现的HV阳性样本与东南沿海省份HV序列相似性较高,但仍存在某些氨基酸的变异而引起相应抗原性的改变,因此应系统开展HV的流行病学及病原学检测,了解HV遗传进

FJ35S	GAPCKFMAESPIAGSLSGP	PVNRDVIYRQRQALAGMEPKE	280
L99	GAPCKFMAESPIAGSLSGP	PVNRDVIYRQRQALAGMEPKE	280
FJ36S	GAPCKFMAESPIAGSLSGP	PVNRDVIYRQRQALAGMEPKE	280
Z37	GAPCKFMAESPIAGSLSGP	PVNRDVIYRQRQALAGMEPKE	280
FJ372	GAPCKFMAESPIAGSLSGP	PVNRDVIYRQRQALAGMEPKE	280
SEOV80-39	GAPCKFMAESPIAGSLSGP	PVNRDVIYRQRQALAGMEPKE	280
Gou3	GAPCKFMAESPIAGSLSGP	PVNRDVIYRQRQALAGMEPKE	280

图6 2020年夏季福建省宁德港地区鼠形动物2株汉坦病毒(FJ35、FJ36)与汉城病毒亚型核蛋白的氨基酸变异分析

化特征,对预防控制HV具有重要的指导意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Avšič-Županc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections [J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 21S:e6-16. DOI:10.1111/1469-0691.12291.

[2] Watson DC, Sargianou M, Papa A, et al. Epidemiology of Hantavirus infections in humans:a comprehensive, global overview[J]. Crit Rev Microbiol, 2014, 40(3): 261-272. DOI:10.3109/1040841X.2013.783555.

[3] Tian HY, Hu SX, Cazelles B, et al. Urbanization prolongs hantavirus epidemics in cities[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(18):4707-4712. DOI:10.1073/pnas.1712767115.

[4] Zou LX, Chen MJ, Sun L. Haemorrhagic fever with renal syndrome: literature review and distribution analysis in China[J]. Int J Infect Dis, 2016, 43:95-100. DOI:10.1016/j.ijid.2016.01.003.

[5] Kang YJ, Zhou DJ, Tian JH, et al. Dynamics of hantavirus infections in humans and animals in Wuhan city, Hubei, China[J]. Infect, Genet Evol, 2012, 12(8):1614-1621. DOI:10.1016/j.meegid.2012.07.017.

[6] 陈俊江, 国天赐, 宋姝璇, 等. 中国肾综合征出血热流行特征及时空分析模型进展[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(10):1735-1740. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20191108-00794.

Chen JJ, Guo TC, Song SX, et al. Epidemiological characteristics and the development of spatiotemporal analysis models on hemorrhagic fever with renal syndrome in China[J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(10): 1735-1740. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20191108-00794.

[7] 金达莱, 王进喜, 王光辉. 宁德口岸白马港鼠类及其寄生虫调查报告[J]. 中国环境卫生检疫杂志, 2000, 23(3): 154-156. DOI:10.3969/j.issn.1004-9770.2000.03.016.

Jin DL, Wang JX, Wang GH. Investigation report on rodents and their parasites in Baima Port at Ningde Port[J]. Chin Froniter Health Quarantine, 2000, 23(3): 154-156. DOI:10.3969/j.issn.1004-9770.2000.03.016.

[8] 刘晓婷, 刘宝英, 吴济阳. 宁德港船厂鼠形动物及体表昆虫媒介调查[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2012, 24(2): 208-211. DOI:10.16250/j.32.1374.2012.02.005.

Liu XT, Liu BY, Wu JY. Investigation on rat-shaped animals and insect vectors on their body surface at Ningde Harbor [J]. Chin J Schisto Control, 2012, 24(2): 208-211. DOI:10.16250/j.32.1374.2012.02.005.

[9] 何似, 陈阳, 王灵岚, 等. 福建省肾综合征出血热疫情及宿主动物监测分析[J]. 海峡预防医学杂志, 2011, 17(2):8-10. DOI:10.11853/j.issn.1003.4692.2014.02.025.

He S, Chen Y, Wang LL, et al. Surveillance and analysis on HFRS epidemic situation and the host animals in Fujian province[J]. Strait J Prev Med, 2011, 17(2): 8-10. DOI:10.11853/j.issn.1003.4692.2014.02.025.

[10] 王颖, 方志强, 李颖, 等. 2019年长白口岸鼠类携带汉坦病毒调查及其基因特征分析[J]. 中华卫生杀虫药械, 2020, 26(6):546-548. DOI:10.19821/j.1671-2781.2020.06.011.

Wang Y, Fang ZQ, Li Y, et al. Investigation and gene

analysis of rodent-borne hantavirus at Changbai Port in 2019[J]. Chin J Hyg Insect Equip, 2020, 26(6): 546-548. DOI:10.19821/j.1671-2781.2020.06.011.

[11] Ning TT, Wang L, Liu S, et al. Monitoring neutralization property change of evolving hantaan and seoul viruses with a novel pseudovirus-based assay[J]. Virol Sin, 2020, 36(1):304-112. DOI:10.1007/s12250-020-00237-y.

[12] 殷强玲. 中国流行性出血热重点流行区汉坦病毒遗传进化特征分析[D]. 北京:中国疾病预防控制中心, 2019.

Yin QL. Genetic characterization of hantavirus in key epidemic areas of hemorrhagic fever with renal syndrom in China[D]. Beijing: Chinese Center for Disease Control and Prevention, 2019.

[13] 陈阳, 邓艳琴, 林代华, 等. 福建省部分地区首次确定肾综合征出血热疫源地的调查研究[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2019, 30(6): 692-695. DOI: 10.11853/j.issn.1003.8280.2019.06.023.

Chen Y, Deng YQ, Lin DH, et al. An investigation of firstly identified natural foci of hemorrhagic fever with renal syndrome in some areas of Fujian province, China[J]. Chin J Vector Biol Control, 2019, 30(6): 692-695. DOI: 10.11853/j.issn.1003.8280.2019.06.023.

[14] 陈阳, 林代华, 陈亮, 等. 福建省2013-2015年肾综合征出血热流行特征及宿主动物监测[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2016, 27(6): 594-596. DOI: 10.11853/j.issn.1003.8280.2016.06.019.

Chen Y, Lin DH, Chen L, et al. Surveillance of epidemic and host animals of hemorrhagic fever with renal syndrome in 2013-2015 in Fujian province, China[J]. Chin J Vector Biol Control, 2016, 27(6): 594-596. DOI: 10.11853/j.issn.1003.8280.2016.06.019.

[15] Parrington MA, Lee PW, Kang CY. Molecular characterization of the prospect hill virus M RNA segment:a comparison with the M RNA segments of other hantaviruses[J]. J Gen Virol, 1991, 72(2):1845-1854. DOI: 10.1099/0022-1317-72-8-1845.

[16] 杨其松, 张天琛, 刘晓青, 等. 汉坦病毒及其与宿主基因相互作用研究进展[J]. 中华疾病控制杂志, 2018, 22(7): 751-754. DOI:10.16462/j.cnki.zhjbkz.2018.07.022.

Yang QS, Zhang TC, Liu XQ, et al. Research progress of hantavirus and its interaction with host genes[J]. Chin J Dis Control Prev, 2018, 22(7):751-754. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2018.07.022.

[17] 王文, 林献丹, 郭文平, 等. 褐家鼠携带2株汉坦病毒的遗传特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2010, 31(9):1030-1034. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.09.017.

Wang W, Lin XD, Guo WP, et al. Genetic analysis of hantaviruses carried by Rattus norvegicus collected from Henan and Neimenggu provinces, China[J]. Chin J Epidemiol, 2010, 31(9): 1030-1034. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.09.017.

[18] Wang YP, Zhang XL, Zhang JM, et al. Complete genome sequence of a novel mutation of seoul virus isolated from suncus murinus in the Fujian province of China[J]. Genome Announc, 2015, 3(2): e00075-15. DOI: 10.1128/genomeA.00075-15.

[19] Plyusnina A, Laakkonen J, Niemimaa J, et al. Genetic analysis of hantaviruses carried by Myodes and Microtus rodents in Buryatia[J]. Virol J, 2008, 5: 4. DOI:10.1186/1743-422x-5-4.

[20] Li J, Zhao ZT, Wang ZQ, et al. Nucleotide sequence characterization and phylogenetic analysis of hantaviruses isolated in Shandong province, China[J]. Chin Med J (Engl), 2007, 120(9):825-830.

[21] Plyusnin A, Morzunov SP. Virus evolution and genetic diversity of hantaviruses and their rodent hosts[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2001, 256: 47-75. DOI:10.1007/978-3-642-56753-7_4.