

# 西尼罗病毒病及其病原的研究进展

徐颖 (浙江省北仑出入境检验检疫局, 浙江宁波 315800)

**摘要** 概述了西尼罗病毒病在国外的流行状况、危害及我国的研究现状, 着重阐述了近年来在其基础病毒学、诊断技术、疫苗及防治方面的研究进展, 为该病的深入研究提供了参考。

**关键词** 西尼罗病毒; 人畜共患传染病

中图分类号 R373.3 文献标识码 A 文章编号 0517-6611(2008)18-07696-03

## Research Advance in the West Nile Virus and its Pathogen

XU Ying (Beilun Entry-exit Inspection and Quarantine Bureau of Zhejiang Province, Ningbo, Zhejiang 315800)

**Abstract** The research advance in West Nile Virus and its pathogen were reviewed from the perspectives of the epidemic situation at home and abroad. In this review, the present advancement in the study on West Nile Virus was summarized, including the viral pathogenicity, the viral epidemiological characteristics, diagnostical methods and the relevant vaccination, in order to underpin the knowledge for further probing into this virus.

**Key words** West Nile Virus; Zoonosis

西尼罗病毒(West Nile virus, WNV)于1937年在非洲的乌干达首次被发现。西尼罗病毒属于黄病毒科黄病毒属。黄病毒科成员还有登革热病毒、日本脑炎病毒以及黄热病病毒等70余种,多属于虫媒病毒。西尼罗病毒广泛分布于非洲、中东和西亚,主要引起西尼罗河热(West Nile Fever),所致疾病大多为人畜共患病,引起严重的公共卫生问题且多缺乏有效的治疗、预防和控制措施,给疾病控制提出了严峻的挑战<sup>[1]</sup>。

### 1 西尼罗病毒病的流行概况和危害

西尼罗病毒病(West Nile virus disease)是一种虫媒性病毒病,其病原为WNV。该病毒属黄病毒科的乙型脑炎病毒血清群,可引起人类及马、鸟类等动物发病。西尼罗河热病毒是1937年首次从乌干达西尼罗河区发热女病人血液中分离出的,故叫WNV,由该病毒引起的疾病称西尼罗河热或西尼罗河脑炎。1957年,以色列一些老年人因感染这种病毒而引发脑膜炎或脑脊髓炎。1999年以前,WNV感染只出现在东半球。包括非洲、亚洲、中东和欧洲,以及澳洲的WNV亚型感染,暴发流行初期,临床仅表现为轻度的发热性疾病。20世纪90年代中末期,以色列、罗马尼亚和俄罗斯的几次大暴发发病人数增多,并表现出严重的脑膜脑炎,特别是1996~1997年罗马尼亚布加勒斯特及其附近暴发西尼罗河热,临床病例500人,死亡率高达100%,成为欧洲最严重的虫媒病毒病事件。1999年11月,以色列也报告暴发一起西尼罗河热。同年,北美暴发WNV感染,也是WNV首次出现在西半球。其发生之突然、感染患者之多、散播速度之快、波及范围之广、持续时间之长和疾病之严重都是前所未有的<sup>[2-3]</sup>。

1999年夏天,美国报道了纽约62例WNV感染引起的脑炎,其中有7例死亡,2000、2001年,美国分别报道了21、66例WNV病例,2002年报道了4 145例,2003年为8 977例,到2005年感染病例超过15 000例,死亡超过800例。2006年感染病例2 720例,死亡87例。在地理分布上,WNV已经从纽约扩散至美国全境和加拿大、墨西哥。美国密西西比河沿岸的发病率较高,其中伊利诺斯州2002年报道了全美21%的病例,886名患者中有66人死亡。推测病毒的扩散可能与候

鸟的迁徙和当地的生态环境有关<sup>[4-5]</sup>。最近,在中美洲的萨尔瓦多,通过蚀斑减少中和试验在马的血清中发现了WNV的中和抗体,说明WNV已传播至中美洲<sup>[6]</sup>。

迄今为止,我国尚未发现WNV感染的临床病例,但是我国的气候、地理环境复杂,蚊虫种类繁多,具备传播条件,随着国际交流的日益频繁,WNV传入我国境内的可能性非常大。此外,目前我国每年都有相当数量病因不明的病毒性脑炎临床病例,由于国内尚未对WNV引起足够的重视及开展进一步研究,因此,也不能完全排除已存在WNV感染病例的可能性,对WNV应提高警惕<sup>[7]</sup>。

### 2 基础病毒学的研究进展

西尼罗病毒属于黄病毒科,黄病毒属。目前已知70多种同属病毒,其中约有半数可导致节肢动物传播的人类疾病,广为人知的有黄热病、登革热、日本乙型脑炎等。在传统病毒分类学中,该属病毒被归类为披膜病毒科(Togaviridae),但是,分子病毒学研究表明,该属病毒在基因组、病毒结构、病毒复制机理等方面与披膜病毒都不相同,故于1985年被重新划分入黄病毒科。西尼罗病毒有着与同属其他黄病毒相似的病毒结构、基因组组织结构和复制机制,其病毒颗粒直径约40~60 nm,有宿主来源的脂蛋白包膜,包膜内的病毒核衣壳为对称多面体状,直径约30 nm。病毒包膜对维持病毒体结构的稳定性和保护病毒基因组有重要作用,因而病毒很容易被有机溶剂和去污剂灭活。病毒颗粒中包括3种结构蛋白:(Capsid C)蛋白、(Envelope E)蛋白和(Membrane M)蛋白。

西尼罗病毒的基因组为1条线形正单链RNA,长度约11 kb。病毒基因组RNA在5端有1个I型帽状结构(m<sup>7</sup>GpppAmp),3端缺少聚腺苷酸序列,以CUOH结尾。病毒基因组RNA可以直接作为mRNA,从1个开放阅读框内翻译出1条长链前体蛋白。在宿主细胞蛋白酶和1种病毒基因编码的丝蛋白酶作用下,长链前体蛋白被切割成至少10种成熟的蛋白,其中包括3种结构蛋白(C、prM和E蛋白)与7种非结构蛋白。这些蛋白在病毒基因组上的编码顺序为:G prME NS1- NS2A NS2B NS3- NS4A NS4B NS5。

黄病毒对宿主细胞的黏附和随后的内吞都是由病毒E蛋白与细胞表面受体的相互作用介导的。然而,目前还没有发现明确的受体分子。病毒借受体介导的内吞作用,以吞噬

**作者简介** 徐颖(1978-),女,上海人,硕士,工程师,从事食品工程及动植物检疫方面的研究。

**收稿日期** 2008-03-17

小体的形式进入细胞后,在吞噬小体内酸性环境的作用下,病毒包膜与吞噬小体膜融合,病毒核衣壳被释放入胞浆。在宿主细胞胞浆内完成前述的蛋白合成后,病毒来源的RNA复制酶开始病毒基因组RNA的复制。病毒RNA的复制主要发生于核周区。首先,以病毒正链RNA为模板合成全长的负链病毒RNA,这一过程在感染后3 h即可发生。随后,负链病毒RNA即可作为模板合成子代病毒正链RNA。病毒正链、负链RNA的合成是非对称性的,其正链RNA的合成较负链RNA多10倍。子代病毒RNA合成后,于内质网内腔组装新的病毒并由胞吐作用分泌到胞外,完成病毒繁殖周期。WNV可以在多种体外培养体系中生长,包括鸡胚、鸭胚,各种人、猴、猪、啮齿类动物和昆虫来源的细胞系并导致细胞病变效应。小鼠与豚鼠动物模型对病毒脑内注射感染高度敏感。病毒RNA具有感染活性<sup>[8]</sup>。

### 3 诊断技术的研究进展

**3.1 病毒分离** 一般使用已知的对WNV敏感的哺乳动物细胞系,如Vero细胞或蚊子细胞系来分离病毒。当把病原样品接种到蚊子细胞上时,细胞上很可能不会产生肉眼可见的细胞病变,因此要选用免疫荧光的方法来作出鉴别。病毒分离物中WNV核酸的检测方法有RT-PCR、TaqMan RT-PCR分析和核酸扩增(NASBA)。这些方法都可用于来鉴定病毒分离物是否为WNV。病毒中和试验鉴别病毒的判定标准是:双份样品(急性期和康复期)的中和效价有4倍或更大的差异<sup>[9]</sup>。

**3.2 抗体检测** 血清学检测是最常用的实验室临床检验方法。其方法为酶联免疫吸附试验(ELISA),该技术用于WNV抗体的检测,在许多情况下代替了血凝抑制试验、补体结合试验和中和试验。该方法检测血清样本中的IgM和IgG,在此基础上可进一步作特异性抗体的空斑减少中和试验。最有效的诊断方法是应用捕捉IgM抗体的MAC-ELISA检测血清(在疾病发作8~14 d内收集)。由于IgM不能通过血脑屏障,脑脊液中IgM抗体阳性可成为WNV感染的有利证据。通过该方法可使患有其他黄病毒感染史(黄热病、乙型脑炎、登革热、圣路易斯脑炎)的患者呈抗体阳性反应,因此ELISA法较适用于WNV感染的初步筛选。进一步可对ELISA检测阳性标本进行中和试验,特别是若能检测到恢复期抗体效价较急性期增加4倍,则更具有诊断意义。用蚀斑减少中和试验检测病毒抗体,尽管该技术费用昂贵,技术要求高,但该技术鉴别2种抗原性相关病毒的感染中非常有用。用间接免疫荧光抗体试验检测抗体,一般不被采用,只在那些没有建立起ELISA方法的实验室使用。用补体结合试验检测抗体,难度很高,不过仍可用于病毒补体结合抗体的检测。对于抗体检测来说,黄病毒成员间会有交叉反应发生。如果在感染其他黄病毒后又感染了WNV,那么捕捉IgM抗体的MAC-ELISA所检测的IgM抗体水平结果就无法解释<sup>[10]</sup>。

**3.3 抗原检测** WNV可在多种蚊子传代细胞系、哺乳动物传代细胞系和乳鼠上生长。反转录聚合酶链反应(RT-PCR)可用于检测脑脊液、脑组织中的WNV抗原,并且可与13种其他病毒进行鉴别检测。RT-PCR与捕捉IgM抗体的ELISA相比敏感性低,但RT-PCR的特异性很高,当怀疑是其

他病毒感染时,可直接应用RT-PCR加以鉴别确诊。

美国疾病控制与防范中心(CDC)主要发展分子检测方法,标准RT-PCR已制定规程并用于常规检测人和鸟的样品。因标准RT-PCR反应中,日本乙脑病毒也可扩增出非特异条带,故为了鉴别这两种病毒,有人还试验了RT-PCR后对产物进行限制性酶切片段长度多态分析(RFLP)试验,结果证明这样可以作到鉴别。常规RT-PCR的敏感性还不是很高,不能从马的组织样品中检测到病毒抗原,因此美国的一些实验室开发了更加敏感特异的巢式RT-PCR方法,用以检测马组织中的抗原。间接血凝用于快速检测病毒血症,但敏感性要比病毒分离低。直接免疫荧光技术可用于检测细胞、组织触片和细胞培养物里的病毒抗原<sup>[11]</sup>。

**4 预防和治疗的研究进展** 由于缺乏有效的疫苗和抗病毒药物以预防和治疗WNV的感染,因此,了解病毒的传播方式,以切断其传播途径成为人类对抗WNV感染最主要的手段。与其他致病性黄病毒一样,WNV最主要的传播者是蚊子<sup>[12]</sup>,所以只能通过消灭蚊虫,铲除其滋生地,利用蚊帐,涂抹防蚊剂或驱虫剂等方法来防止该病的发生。为此,中国疾病预防控制中心已制定出针对WNV病的预防控制方案。

阻断传入,提高防患意识,加强港口、机场检疫。对于来自疫区的进口马匹、进口鸟类,要求其提供无该病的检疫证明;对于来自疫区的车辆、飞机、轮船等交通工具和进口自疫区的货物,要检查有无蚊子及其幼虫,检查通过方准进关入境。

灭蚊。蚊子传播多种病毒,也是该病的主要传播媒介,因此,灭蚊有百利无一害,是防控WNV的重要手段。划定多方面实施监测的具体内容。对于人的疫情监测,展开对疑似病例和临床诊断病例的报告、调查;对蚊媒展开成蚊密度、消长情况、带毒率以及幼蚊密度监测;对鸟类则主要进行鸟类死亡监测及病毒分离;对家养动物监测,即对鸡、鹅等家禽及猪、马等感染状况进行调查,对死亡动物脑脊液或脑组织作病毒分离<sup>[12]</sup>。

目前,尚无针对WNV感染的特效治疗药物。治疗主要是对症治疗及全身支持疗法。临床上尝试用干扰素治疗,收到了一定的疗效。此外,体外细胞培养试验中证实,利巴韦林(Ribavirin)能有效抑制WNV的生长。针对WNV E蛋白的中和抗体,目前尚未用于人体治疗,但研究者发现人源化单克隆抗体H6在体外试验中可中和10种不同的WNV毒株,并且对WNV感染的小鼠表现出有效的治疗作用,可降低WNV感染引起的死亡率。H6作为一种治疗性单克隆抗体给人类WNV感染的特效治疗带来了新的希望<sup>[4]</sup>。RNAi技术近年也应用于WNV感染的治疗研究。Bi等发现,体外试验siRNAs能抑制WNV的复制。小鼠大剂量注射siRNAs 24 h后腹腔内接种病毒,其病毒负荷下降,siRNAs能降低病毒的致死作用。然而要将RNAi用于临床还存在许多问题,如大剂量注射的方法不适用于人,不可能向人体注射达体重10%的溶液;合成的siRNAs片段的转导只是单一性地抑制病毒复制;此外,RNAi的效应依赖于靶基因的碱基配对,如果碱基不配对就有可能引起不良反应<sup>[15]</sup>。

### 5 疫苗研究进展

**5.1 利用其他黄病毒的交叉保护作用** 由于WNV与日本

脑炎病毒 (JEV)、黄热病病毒 (YFV)、圣·路易斯脑炎病毒 (St. Louis encephalitis virus)、Kurjin 病毒等有相近的免疫原性,因此研究人员设想用其他黄病毒的疫苗来预防 WNV。接种 JEV 疫苗的受试者在产生高效价的抗 JEV 和 YFV 抗体的同时,也分别产生了滴度为 1 10 和 1 80 的 WNV 中和抗体,但抗 WNV 的交叉免疫应答会随着时间而下降,在加强免疫后又能快速恢复。因此,对暴露于危险因素的人群,JEV 疫苗也是一种有价值的预防 WNV 的方法<sup>[16]</sup>。

**5.2 亚单位疫苗** Qao 等使用表达 WNV 的结构蛋白 prME 和 GprME 在昆虫细胞内产生 WNV 样颗粒 (WNV-LPs)。用 prME 样颗粒免疫的小鼠在感染 WNV 后没有发病和死亡,脾脏和脑内未检测到病毒,提示 WNV-LPs 有可能成为 WNV 的疫苗有效候选分子。包膜蛋白的糖基化位点是 WNV 神经毒性的分子决定基团,也是主要的免疫靶点,因此重组包膜蛋白可望成为人和马的候选疫苗<sup>[17]</sup>。

**5.3 灭活、减毒疫苗** 目前,已批准有效的灭活 WNV 疫苗在马群中使用。但灭活疫苗只产生低水平的体液应答,另外还存在其他黄病毒引起灭活病毒激活的风险,因此应用于人体的安全性不十分可靠。流行病毒的高毒力和基因型 1 病毒株的高度同源性阻碍了减毒疫苗的研究进展。最近研制的 WN1415 是 1 种减毒株,是 WNV 基因型 2 的 B956 的分子克隆,在其非结构基因区发生了一系列突变使其毒性降低。用 WN1415 接种的小鼠能产生强有效的免疫作用,可能成为有希望的候选疫苗<sup>[18]</sup>。

**5.4 重组疫苗** Karaca 等用表达 WNVprM 和 E 基因的金丝雀痘病毒疫苗 (ALVAC-WNV) 对猫和犬进行动物试验,2 次接种后大多数猫都检测到了抗体(高剂量组为 14/14,低剂量组为 4/8),120 d 后用携带病毒的蚊叮咬猫,结果免疫过的猫都没有发生病毒血症,而对照组的 11 只猫 14 d 后有 8 只发生病毒血症。犬的试验结果与猫类似,试验动物都未发生明显的副作用。所有的免疫动物在 1~2 周内血清中和抗体效价明显增加,这是由于快速的回忆应答将病毒复制限制在局部区域和抗原物质足够诱导回忆应答<sup>[19]</sup>。抗 WNV 的金丝雀痘病毒重组疫苗已被批准在马匹中使用,在已接种灭活疫苗的马匹中均可诱导回忆应答。Huang 等研究发现,嵌合的登革 (Dengue) 2PDK 53/西尼罗河 (West Nile) NY99 病毒具有病毒的减毒表型,在小鼠中有较强的免疫原性。接种该嵌合病毒的小鼠在暴露于高剂量的 WNV 后并不发病,这一结果说明 D2 PDK 53 可以作为减毒疫苗的有效载体。Chineri Vax 技术已被成功地用于研制 1 种 JE 疫苗,Chineri Vax 应用 YF 17D 的衣壳和非结构基因来产生其他黄病毒的包膜蛋白。Juan 等用 WNV NY99 毒株的包膜基因替换 YF 17D 的对应基因,并且发现 YF/WN 嵌合病毒的包膜蛋白的残基 E107, E280, E316, E440 决定该病毒的毒力强弱,在 E280 上的基因突变并不稳定,所以他们在 E107、E316、E440 上引入 F、V、R 突变制成了一种具有高度安全性的候选疫苗。对恒河猴的动物试验表明,该病毒能起到有效的保护作用<sup>[20]</sup>。

**5.5 基因疫苗** 基因疫苗是第 3 代疫苗,这一方法也被应用来预防黄病毒。Kofler 等设计了 1 种 RNA 疫苗,RNA 包含所有的病毒复制机制的遗传信息,模拟自然感染。在编码衣

壳蛋白的区域进行基因修饰可以阻止病毒颗粒的聚集并诱发中和抗体。Roy 等用可转录全长 Kurjin 株 RNA 基因组的质粒 DNA 肌肉注射小鼠,该质粒包含起减毒作用的 NS1 蛋白突变的基因,接种后 19 d 小鼠血清中检测到中和抗体且无副作用,在接种致死量的 NY 99 或 Kurjin 株病毒后,小鼠无症状出现。Michael 等用编码 prM 和 E 糖蛋白的 DNA 疫苗接种鱼鸦,肌肉注射的 9 只全部存活,经口给药的鸟 (4/8) 和给安慰剂的鸟 (5/10) 半数死亡。但大多数肌肉注射的鸟 (6/9) 发生了低度的病毒血症,说明单剂的 DNA 疫苗不能引发完全的免疫和清除作用<sup>[21]</sup>。

**5.6 其他** 麻疹病毒的 Schwarz 株是一种减毒株,也是一种安全有效的疫苗。Despres 等设计用麻疹疫苗来表达异源性的 WNV 的抗原,将编码截去羧基末端的缺少跨膜锚定区的包膜糖蛋白的 cDNA 插入 Schwarz 株的 cDNA,这种重组病毒株 (MVSchwsEWNV) 表达 WNV 分泌型包膜糖蛋白。在小鼠试验中,这种疫苗有效地诱导产生中和抗体,对 WNV 引起的脑炎起保护作用。和其他的嵌合病毒不同,MVSchwsEWNV 表达附加的病毒基因,大大减少了致病性和向性改变的风险。这是人们首次利用麻疹疫苗来治疗异源性疾病——WNV 病,且其对原先接种过麻疹疫苗的成年人未发现不良影响<sup>[22]</sup>。

## 6 展望

到目前为止,在我国,甚至东亚地区都尚未见到 WNV 感染的报道,而这一地区正是日本乙型脑炎的流行区域。日本乙型脑炎病毒与 WNV 在人类中是否具有交叉保护性和东亚地区候鸟是否不易感染 WNV,都是值得探讨的问题。

我国目前尚未发现 WNV 感染者,预防重点在于防止病毒传入我国。预防措施主要有加强出入境卫生检疫和健康检查,特别是在 WNV 流行季节,对来自流行区的货物、交通运输工具等应做好灭蚊处理;做好动物特别是鸟类的入境检疫工作;对来自流行区的人员,如出现发热、头痛、皮疹、淋巴结肿大等相关症状,应提高警惕,进行相关实验室检查,一旦确诊为 WNV 感染,应立刻采取相应措施,进行防蚊隔离治疗。此外,对在 WNV 流行季节进入流行区的人员应进行相关健康教育,注意自我防护。

## 参考文献

- [1] GUBLER DJ. The global emergence/resurgence of arboviral diseases as public health problems[J]. Arch Med Res, 2002, 33(4): 330-342.
- [2] NOVELLO A, WHITE D, KVAMER L, et al. Update: West Nile virus activity[J]. Northeastern United States Journal, 2000, 49: 714-717.
- [3] SAMPSON BA, AMBRICI C, CHARLOT A, et al. The pathology of human west Nile virus infection[J]. Hum Pathol, 2000, 31(5): 527-531.
- [4] GREGORY D H, CONNIE A, CARL L, et al. The emergence of West Nile virus during a large outbreak in Illinois in 2002[J]. Am J Trop Med Hyg, 2005, 72: 768-776.
- [5] ALLANIA G A. Centers for Disease Control and Prevention[J]. Public Health Research Institut, 2003, 52: 1022-1023.
- [6] ILLIAN C, VICTOR MC, MAURICIO A, et al. Serological evidence of West Nile virus activity in El Salvador[J]. Am J Trop Med Hyg, 2005, 72: 612-615.
- [7] 黄清臻, 邵新玺, 许胜军, 等. WNV 病[J]. 医学动物防制, 2003, 19(9): 554-555.
- [8] BURKE S D, MONATH T P. Chapter 33: Flaviviruses[C]// KNPE D M, HOWLEY P M, GRIFIN D E, et al. Fields virology (fourth edition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- [9] LANCIOTTI R S. Molecular amplification assays for the detection of flaviviruses[J]. Adv Virus Res, 2003, 61: 67-99.

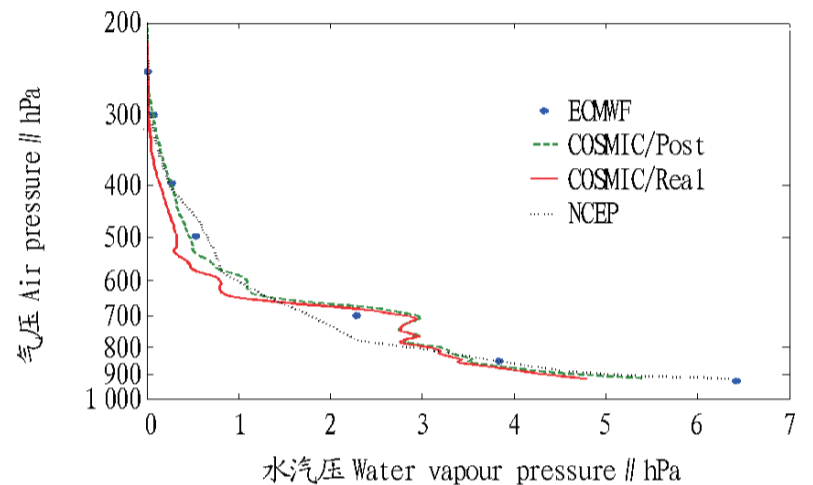
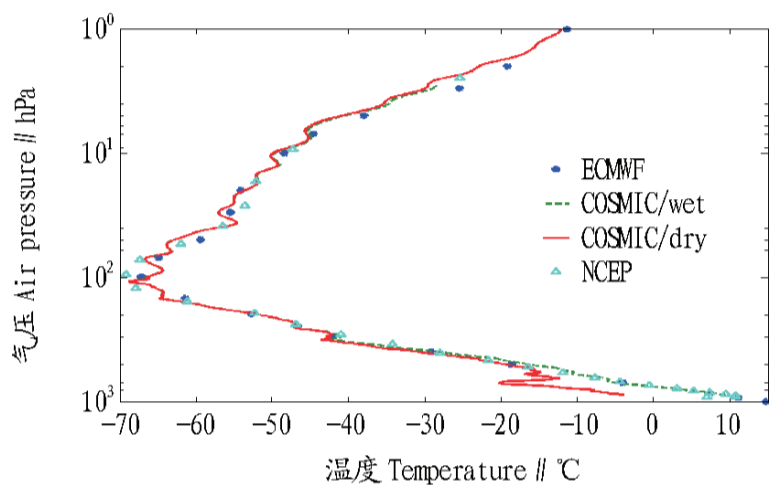
经纬度为 $36.3^{\circ}\text{N}, 98.1^{\circ}\text{E}$ , 与掩星切点位置相距 $157.8\text{ km}$ 。由图3a可见, 各种方法提供的大气折射率廓线都非常接近, 而不同方法的温度和水汽压廓线有些区别, COSMIC 因其较高的垂直分辨率, 能比数值预报提供大气廓线的更精细结构, 图3b中COSMIC反演的大气干温度在对流层低层比考虑了水汽影响的反演温度略小, 这与很多文献中的研究结果一致。

为分析COSMIC实时大气产品与后处理产品的区别, 再选取2007年10月30日2号掩星15:01的1次观测为例, 切点经纬度为 $35.8^{\circ}\text{N}, 111.5^{\circ}\text{E}$ , 图4a、b分别显示了该个例的温度和水汽压廓线。与上述个例结论类似, 实时和后反演的大气折射指数及其他模式结果都很接近, 实时和后处理的温度廓线几乎没有多大差别, 只有干温度和考虑水汽时反演的温

度有区别, 而图4b显示实时和后处理的以及模式预报的水汽压相差相对较大。

#### 4 结语

COSMIC 具有全球覆盖、精度高、垂直分辨率高、长期稳定、费用低、全天候和几乎准实时的观测特点, 可以提供高垂直分辨率的温度、折射率、压力和水汽信息、重力位势高度, 进行各种大气过程的研究, 提高数值天气预报的精度, 能在各种气象条件下监测地球大气, 其长期稳定性、分辨率、覆盖范围和精度都是前所未有的。它为地球表面上难于进行定期测量的地区提供了一个全新的测定大气剖面的方法, 这对广阔的海洋、沙漠和近极地等荒漠地区上空的大气研究具有特定的意义。



注:a、b 分别为温度和水汽压反演。

Note: a and b stand for the retrieval of temperature and water vapour pressure, respectively.

图4 COSMIC 掩星观测反演个例

Fig.4 Example of for COSMIC occultation observation

#### 参考文献

- [1] 王柏春, 彭洪森, 顾大权, 等. COSMIC 及其在气象领域的应用[J]. 气象科学, 2002, 22(2): 247-252.
- [2] 张大海, 郭鹏, 张贵霞, 等. GPS 掩星技术低轨卫星计划的现状及进展[J]. 天文学进展, 2002, 20(2): 114-121.
- [3] 郭鹏, 洪振杰, 张大海. COSMIC 计划[J]. 天文学进展, 2002, 20(4): 324-

334.

- [4] 王鑫, 吕达仁. GPS 无线电掩星技术反演大气参数方法对比[J]. 地球物理学报, 2007, 50(2): 346-353.
- [5] 刘敏, 郭鹏. GPS/LEO 掩星观测的变分同化技术[J]. 天文学进展, 2006, 24(1): 27-41.
- [6] 洪振杰, 郭鹏, 刘敏, 等. GPS 掩星折射率剖面一维变分同化[J]. 天文学报, 2006, 47(1): 100-110.

(上接第7698页)

- [10] WEISS D, CARR D, KALLACHAN J, et al. Clinical findings of West Nile Virus infection in hospitalized patients, New York and New Jersey, 2000[J]. Emerg Infect Dis, 2001, 7: 654.
- [11] SHIRATO K, MIZUTANI T, KARIWA H, et al. Discrimination of West Nile virus and Japanese encephalitis virus strains using RT-PCR/RFLP analysis[J]. Microbiol Immunol, 2003, 47(6): 439-445.
- [12] GRANWEHR B P, ILLIBRIDGE K M, HIGGS S, et al. West Nile virus: where are we now? [J]. Lancet Infect Dis, 2004, 4(9): 547-556.
- [13] 王声会, 耿忠海, 黄毓茂. 西尼罗河病及其防控方案[J]. 国外畜牧学—猪与禽, 2004, 24(4): 739-741.
- [14] GONCALVES A P, MEN R, WERNLY C, et al. Chimpanzee Fab fragments and a derived humanized immunoglobulin G1 antibody that efficiently cross-neutralize dengue type 1 and type 2 viruses[J]. J Virol, 2004, 78(23): 12910-12918.
- [15] OLIPHANT T, ENGLE M, NYBAKKEN G E, et al. Development of a humanized monoclonal antibody with therapeutic potential against West Nile virus[J]. Nat Med, 2005, 11(5): 522-530.
- [16] FENGWEI B, TIAN W, UIPAL P, et al. Use of RNA interference to prevent lethal murine west Nile virus infection[J]. J Infect Dis, 2005, 191: 1148-

1154.

- [17] YAMSHCHIKOV G, BORISEVICH V, KWOK C W, et al. The suitability of yellow fever and Japanese encephalitis vaccines for immunization against West Nile virus[J]. Vaccine, 2005, 23(39): 4785-4792.
- [18] LEIZET M, KAR K, FOELLMER H G, et al. A recombinant envelope protein vaccine against West Nile virus[J]. Vaccine, 2005, 23(30): 3915-3924.
- [19] KARACA K, BROWN R, AUSTGEN L E, et al. Recombinant canarypoxvectored west Nile virus (WNV) vaccine protects dogs and cats against a mosquito WNV challenge[J]. Vaccine, 2005, 23: 3808-3813.
- [20] HUANG C Y, SIENGO S J, WHITEMAN M C, et al. Chimeric dengue 2 PDK-53/West Nile NY99 viruses retain the phenotypic attenuation marker of the candidate PDK-53 vaccine virus and protect mice against lethal challenge with West Nile virus[J]. J Virol, 2005, 79(12): 7300-7310.
- [21] KOFLER R M, ABERLE J H, ABERLE S W, et al. Mimicking live flavivirus immunization with a noninfectious RNA vaccine[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(7): 1951-1956.
- [22] MICHAEL J T, MICHEL B, GEORGE V L, et al. DNA vaccine for West Nile virus infection in fish crows (Carassius auratus) [J]. Emerg Infect Dis, 2003, 9(9): 1077-1081.