

我国麻疹病毒流行株的 H 和 N 基因变异速率探讨*

李海峰¹, 卢亦愚^{2**}, 严菊英², 夏哲智¹, 邹艳², 徐昌平², 冯燕²

(1. 浙江大学医学院附属儿童医院, 浙江杭州, 310003; 2. 浙江省疾病预防控制中心, 浙江杭州, 310009)

H and N Gene Variation Rate of Measles Virus Strain in China

LI Hai-feng¹, LU Yi-yu^{2**}, YAN Ju-ying², XIA Zhe-zhi¹, ZOU yan²,
XU Chang-ping², FENG yan²

(1. The Affiliated Children Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang, 310003, China;
2. Zhejiang Center for Disease Prevention and Control, Hangzhou, Zhejiang, 310009, China)

Abstract: The gene sequences of the Hemagglutinin and Nucleoprotein were downloaded from GenBank. Bioedit7.0 software was used to pairwise these sequences and to construct a phylogenetic tree to analyze the variation rate of measles virus strains. The results demonstrated that variation rate of hemagglutinin gene was 1.33×10^{-3} in the recent 10 years, which was about 1.4-fold higher than in the former 30 years. The variation rate of nucleoprotein gene was 1.90×10^{-3} in the recent 10 years, which was about 1.8-fold higher than in the former 30 years. These findings suggest that monitoring the variation of measles virus should be emphasized because of the increasing variation rate in the recent 10 years.

Key words: Measles; Gene; Variation rate

摘要: 从 GenBank 检索并下载了我国近 40 年的麻疹病毒血凝素蛋白(H)和核蛋白(N)的全基因组序列, 用 Bioedit7.0 软件对参考株和代表株进行序列比对, 并进行氨基酸进化树的构建, 进一步从氨基酸层面分析麻疹流行株的变化速率。结果显示麻疹病毒 H 蛋白发生的变异, 表现为近十年的变异率(1.33×10^{-3})大约为前三十年变异率(0.95×10^{-3})的 1.4 倍, 而 N 蛋白发生的变异, 表现为近些年的变异率(1.90×10^{-3})大约为前三十年变异率(1.01×10^{-3})的 1.8 倍。本研究结果提示麻疹病毒近年变异率有增快的趋势, 今后需加强对麻疹病毒基因型变异和演变的监测。

关键词: 麻疹; 基因; 变异速率

中图分类号: R272.2

文献标识码: A

文章编号: 1003-5125(2006)06-0541-05

麻疹是一种具有高度传染性的急性出疹性呼吸系统传染病。麻疹病毒(Measles virus, MeV)属于 RNA 病毒, 分类上属于副黏液病毒科、麻疹病毒属。长期以来, 麻疹病毒一直被认为是遗传稳定的病毒, 但从 20 世纪 80 年代初以来, 国内外陆续报道新分离的麻疹病毒野毒株与 20 世纪 50~60 年代分离的麻疹毒株以及根据早期麻疹毒株研制的现行麻疹疫苗株之间存在一定的差异^[1]。研究证实, 麻疹病毒野毒株存在多个谱系, 这些遗传不均一性提高了麻疹病毒野毒株的变异速率。虽然随着麻疹疫

苗的广泛使用, 我国的麻疹发病率已明显下降, 但近几年来我国的麻疹发病率又有回升的趋势。我国现行使用的麻疹疫苗株 (Shanghai-191) 是 60 年代的毒株, 由于该疫苗使用已历经 40 年, 虽然目前该疫苗株免疫所产生的抗体尚能中和现行麻疹病毒的流行株, 但中和抗体效价已明显下降^[2], 我国的麻疹病毒野毒株今后的变异是否会影响到现行疫苗的预防效果, 已引起了人们的普遍关注。麻疹病毒的血凝素蛋白 (Hemagglutinin, H) 和核蛋白 (Nucleoprotein, N) 基因的变异是麻疹病毒抗原

收稿日期: 2006-05-15, 修回日期: 2006-09-06

* 基金项目: 浙江省自然科学基金项目 (Y204458)

作者简介: 李海峰(1976-), 男, 浙江省籍, 主治医师, 从事临床研究。

** 通讯作者: 卢亦愚(1948-), 男, 浙江省籍, 教授, 从事病毒学研究。Corresponding author. Tel: 0571-87235034, E-mail: luyiyuzjh@yahoo.com.cn

性和生物学特性发生变异的主要因素^[3], 为了探讨近年来麻疹野病毒变异的问题, 我们收集了 NCBI GenBank 上登录的中国不同年代的麻疹病毒株 *H* 基因和 *N* 基因核酸和氨基酸序列, 进行了变异规律与变异速率的比较与分析, 现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 序列的收集

从 GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) 检索并下载了我国近四十年的所有麻疹病毒血凝素蛋白和核蛋白的全基因组序列 (包括我国最早所分离的毒株减毒后用作麻疹疫苗的 Shanghai-191 和 Changchun-47), 其中涉及 *H* 基因毒株 12 株, *N* 基因的毒株 7 株。见表 1 与表 2。

表 1 中国不同年代 12 株麻疹病毒流行株血凝素蛋白基因的背景

Table 1 *H* gene sequence of measles viruses isolated in different years in China

Strain	Accession NO	Year
Shanghai-191 (Vaccine)	MVU03663	1965
Changchun-47 (Vaccine)	MVU03652	1965
China93-5	AF045204	1993
China94-7	AF045202	1994
China94-1	AF045203	1994
China97	MVY16096	1997
Zhejiang.CHN/99/1	AY556537	1999
Zhejiang.CHN/02/2	AY556538	2002
Zhejiang.CHN/9.05/7	DQ011608	2005
Zhejiang.CHN/9.05/8	DQ011609	2005
Zhejiang.CHN/9.05/10	DQ011610	2005
Zhejiang.CHN/10.05/2	DQ011611	2005

表 2 中国不同年代 7 株麻疹病毒流行株核蛋白基因的背景

Table 2 *N* gene sequence of measles viruses isolated in different years in China

Strain	Accession NO.	Year
Shanghai-191 (Vaccine)	MVU03663	1965
Changchun-47 (Vaccine)	MVU03652	1965
Zhejiang.CHN/99/1	AY556539	1999
Zhejiang.CHN/02/2	AY556540	2002
Zhejiang.CHN/16.03/7	AY556542	2003
Zhejiang.CHN/9.05/10	DQ011612	2005
Zhejiang.CHN/9.05/10	DQ011613	2005

Note: *H* gene and *N* gene of measles virus were 1854 bp and 1578 bp respectively.

1.2 变异标准的确定

由于麻疹病毒编码基因的碱基偶尔会发生可回复的突变, 同时在 MV 序列测定过程中, 进行基因扩增与测序时也可能产生一定的误差, 通常这类

误差产生的机率为 $1/10^4$, 因此产生个别碱基的改变也有可能是由于随机的误差所致。但在对多株麻疹病毒 *H* 或 *N* 基因进行比对时, 至少两条序列在同一位点上出现相同的扩增和测序误差的可能性几乎为零^[4]。因此检索得到至少两条或两条以上 *H* 或 *N* 基因序列在同一位点上出现的变异, 被确认为具有重要的生物学意义。

1.3 进化率的计算

进化率 (遗传距离) *K* 的计算公式如下^[5]:

$$K \text{ 率 } (\%) = \frac{1}{2} \ln[(1-2P/T-2Q/T)(1-2Q/T)^{\frac{1}{2}}]$$

所测序列的核苷酸总数用 *T* 表示, 转换和颠换的核苷酸数用大写的 *P* 和 *Q* 表示。上式中转换, 即胞嘧啶 (*C*) 与胸腺嘧啶 (*T*) 或腺嘌呤 (*A*) 与鸟嘌呤 (*G*) 之间的变换; 颠换, 即嘧啶和嘌呤间的变换。

1.4 序列比对

用 Bioedit7.0 软件对这些参考株和代表株进行序列比对, 并进行氨基酸进化树的构建, 进一步分析麻疹流行株的变化速率。

2 结果

2.1 1965~2005 年我国麻疹病毒 *H* 和 *N* 基因的核苷酸变异与进化率

麻疹病毒 *H* 蛋白编码基因共有 1854 个核苷酸, 以 60 年代分离的 Shanghai191 为参照序列。与参照序列相比较, 1993 年分离到麻疹病毒 China93-5 存在 46 个位点的核苷酸改变; 1994 年分离到的麻疹病毒 China94-7 和 China94-1 存在 67 个位点的核苷酸改变; 1997 年分离到的麻疹病毒 China97, 1999 年和 2002 年分离的麻疹病毒 Zhejiang. CHN/99/1 及 Zhejiang. CHN/02/2 均存在 83 个核苷酸改变; 2005 年分离的麻疹病毒株 Zhejiang. CHN/9.05/7、Zhejiang. CHN/9.05/8、Zhejiang.CHN/9.05/10 和 Zhejiang. CHN/10.05/2 则各株均存在 92 个核苷酸改变 (见表 3)。而在 *N* 蛋白基因上共 1578 个核苷酸位点, 与 Shanghai 191 相比较 1999 年分离的麻疹病毒 Zhejiang. CHN/99/1 及 2002 年分离的麻疹病毒 Zhejiang. CHN/02/2 相对于参照序列均存在 57 个位点的核苷酸改变; 2003 年分离的 Zhejiang CHN/16.03/7 存在 72 个位点的核苷酸改变; 2005 年分离的 Zhejiang. CHN/9.05/10 存在 80 个位点的核苷酸改变 (见表 4)。结果显示, 近十年麻疹病毒 *H* 和 *N* 基因变异率和进化率有增快趋势。

表 3 1965~2005 年我国麻疹病毒 H 基因的核苷酸变异与进化率
Table 3 H gene variation rate of measles virus strain from 1965 to 2005 in China

Year of virus isolation	Strain	Variation Number	Variation rate (%)	P	Q	Evolution rate(%)	Average evolution rate (%)
1965	Shanghai 191	0	0	0	0	0	0.10
1965	Changchun-47	1	0.05	1	0	0.05	
1993	China93-5	46	2.48	3	7	2.73	
1994	China94-1	67	3.61	5	9	4.00	
1997	China97	83	4.48	7	9	4.93	
1999	Zhejiang.CHN/99/1	83	4.48	7	9	4.93	0.20
2002	Zhejiang.CHN/02/2	83	4.48	7	9	4.93	
2005	Zhejiang.CHN/10.05/2	92	4.96	8	9	5.47	

Note: P stands for transition; Q stands for transversion.

表 4 1965~2005 年我国麻疹病毒 N 基因的核苷酸变异与进化率
Table 4 N gene variation rate of measles virus strain from 1965 to 2005 in China

Year of virus isolation	Strain	Variation Number	Variation rate (%)	P	Q	Evolution rate(%)	Average evolution rate (%)
1965	Shanghai 191	0	0	0	0	0	0.12
1965	Changchun-47	2	0.12	2	0	0.13	
1999	Zhejiang.CHN/99/1	57	3.60	48	9	4.03	
2002	Zhejiang.CHN/02/2	57	3.60	48	9	4.03	0.28
2003	Zhejiang.CHN/16.03/7	72	4.60	61	11	5.14	
2005	Zhejiang.CHN/9.05/10	80	5.10	69	11	5.70	

Note: P stands for transition; Q stands for transversion.

2.2 我国麻疹病毒株在血凝素区域和核苷酸区域氨基酸的逐年变异位点

由于碱基的改变导致了氨基酸的变异, 表 5、表 6 所示为以 Shanghai191 为参照序列, 各麻疹病

毒株 H 蛋白与 N 蛋白序列的具体氨基酸变异位点。如果发生的突变只有一个序列, 认为是无义突变。只有两个或两个以上后续序列发生突变, 我们才认为是具有意义的突变。

表 5 我国麻疹病毒株在血凝素区域氨基酸的逐年变异位点
Table 5 Year-by-year comparisons of mutation sites of H protein of measles virus strains in China

Strains	17	132	148	210	239	242	275	279	281	302	358	363	404	419	420	422	475	480	483	492	505	561	575	608	612	613
Shanghai191	P	L	D	G	S	R	L	V	N	E	A	K	N	T	V	L	F	Y	N	D	D	V	K	T	G	T
Chuangchun-47	G
China93-5	.	F	G
China94-7	S	F	N	S	G	F	I	G	T	N	A	L	N	T	.	G	T	.	N	.	.	.
China94-1	S	F	N	S	G	.	I	G	T	N	A	L	N	T	.	G	T	R	N	.	.	.
China97	S	F	N	S	N	G	F	I	K	G	T	N	S	A	A	P	L	N	T	.	G	T	R	N	E	A
Zhejina CHN/99/01	S	F	N	S	N	G	F	I	K	G	T	N	S	A	A	P	L	N	T	N	G	T	R	N	E	A
Zhejina CHN/02/01	S	F	N	S	N	G	F	I	K	G	T	N	S	A	A	P	L	N	T	N	G	T	R	N	E	A
Zhejina CHN/9.05/7	S	F	N	S	N	G	F	I	K	G	T	N	S	A	A	P	L	N	T	N	G	T	R	N	E	A

Note: The variation of Zhejiang.CHN/9.05/7, Zhejiang.CHN/9.05/8, Zhejiang.CHN/9.05/10 and Zhejiang.CHN/10.05/2 were similar to the reference sequence, so one of the above-mentioned sequences was represented in table5.

表 6 我国麻疹病毒株在核蛋白区域氨基酸的逐年变异位点
Table 6 Year-by-year comparisons of mutation sites of N protein of measles virus strains in China

Strains	4	5	16	50	96	108	137	139	148	154	328	405	406	422	431	447	450	451	453	455	470	473	474	479	481	484	497	505	512	513	515	517	521	522		
Shanghai191	L	L	K	R	D	E	I	S	G	D	S	K	I	G	D	A	S	Y	E	G	G	L	D	T	S	D	R	S	T	D	I	Y	R	N		
Chuangchun-47	E	A	S
Zhejina CHN/99/1	.	.	.	K	.	S	G	E	N	W	R	T	.	G	T	N	S	.	.	S	P	.	S	Y	E	.	L	A	.	R	.	.	.	D		
Zhejina CHN/02/2	.	.	R	K	N	K	S	G	E	.	.	R	T	.	G	T	N	S	.	.	P	.	S	Y	E	.	L	.	G	R	.	S	D	.		
Zhejina CHN/16.03/7	.	.	.	K	.	S	G	E	.	.	R	T	.	G	T	N	S	.	E	S	P	.	S	Y	E	.	L	.	.	R	F	.	D	.		
Zhejina CHN/9.05/10	P	F	.	K	.	S	G	E	.	.	R	T	S	G	T	N	S	D	.	S	P	.	S	Y	E	K	L	.	.	R	F	.	D	.		
Zhejina CHN/9.05/10.2	P	F	.	K	.	S	G	E	.	.	R	T	S	G	T	N	S	R	.	S	P	.	S	Y	E	K	L	.	.	R	F	.	D	.		

2.3 麻疹病毒株 H 蛋白和 N 蛋白的氨基酸替代比较
如表 7 所示, 以 Shanghai191 为参照序列, H 蛋白共 617 个氨基酸位点, 1993 年分离的麻疹病

毒株 China93-5 相对于参照序列存在 2 个位点的氨基酸改变; 1994 年分离的麻疹病毒株 China94-7 存在 17 个位点的氨基酸改变; 1997 年分离的麻疹

病毒株 China97 存在 25 个位点的氨基酸改变; 1999 年分离的麻疹病毒株 Zhejiang CHN/99/1 和 2002 年分离的麻疹病毒株 Zhejiang.CHN/02/2 及 2005 年分离的麻疹病毒株 Zhejiang.CHN/9.05/7 则存在 26 个位点改变。H 蛋白从 1965~1994 的 29 年中的氨基酸平均年变异率为 0.95×10^{-3} , 而 1994~2005 年的 11 年中氨基酸平均年变异率为 1.33×10^{-3} , 与进化树图得出的进化规律一致 (见图 1), 即近十年麻疹病毒 H 蛋白的变异速率较前三十年增快。以 Shanghai191 为参照序列, 麻疹病

毒的 N 蛋白共有 526 个氨基酸位点, 1999 和 2002 年分离的麻疹病毒株 Zhejiang. CHN/99/1 和 Zhejiang.CHN/02/2 相对于参照序列均存在 18 个位点的氨基酸改变; 2003 年分离的 Zhejiang.CHN/16.03/7 相对于参照序列存在 19 个位点的氨基酸改变; 2005 年分离的 Zhejiang. CHN/9.05/10 相对于参照序列存在 23 个位点的氨基酸改变。N 蛋白从 1965~1999 年的 34 年中氨基酸平均年变异率为 1.01×10^{-3} , 而 2000~2005 年的 5 年中氨基酸平均年变异率为 1.90×10^{-3} 。

表 7 麻疹病毒株 H 蛋白的氨基酸替代比较
Table 7 The comparison of H gene variation from 1965 to 2005, China

Year	Strain	Total site	Substitution site		Remain site		Average evolution rate ($\times 10^{-3}$)
			N	rate	N	Rate	
1965	Shanghai 191	617	0	0.00	617	1.00	0.95
1993	China93-5	617	2	0.00	615	1.00	
1994	China94-1	617	17	0.03	600	0.97	
1997	China97	617	25	0.04	592	0.96	1.33
1999	Zhejiang.CHN/99/1	617	26	0.04	591	0.96	
2002	Zhejiang.CHN/02/2	617	26	0.04	591	0.96	
2005	Zhejiang.CHN/10.05/2	617	26	0.04	591	0.96	

表 8 麻疹病毒株 N 蛋白的氨基酸替代比较
Table 8 The comparison of N gene variation from 1965 to 2005, China

Year	Strain	Total site	Substitution site		Remain site		Average evolution rate ($\times 10^{-3}$)
			N	rate	N	Rate	
1965	Shanghai 191	526	0	0.00	0	0.00	1.01
1965	Changchun-47	526	2	0.00	524	1.00	
1999	Zhejiang.CHN/99/1	526	18	0.03	508	0.97	1.90
2002	Zhejiang.CHN/02/2	526	18	0.03	508	0.97	
2003	Zhejiang.CHN/16.03/7	526	19	0.03	507	0.96	
2005	Zhejiang.CHN/9.05/10	526	23	0.04	503	0.96	

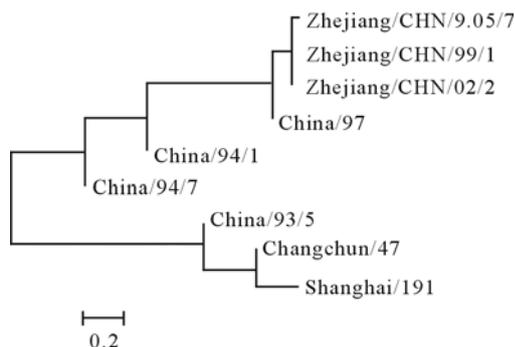


图 1 麻疹病毒 H 基因进化树图

Fig.1 Analysis of phylogenetic tree of H gene of measles virus strain

3 讨论

变异是生物适应环境和维持生存的一种重要方式, 是生物进化的规律。但不同物种变异速率不一, 病毒是变异率较高的微生物。一方面病毒的复制频率很高, 遗传物质很容易在复制过程中发生突变; 另一方面病毒在宿主主体细胞内复制繁殖, 必然

要遭到宿主免疫系统的攻击 (称之为免疫压力), 因而变异则成为逃避免疫杀伤的最好方式。

长期以来, MV 被认为是遗传稳定、抗原性单一的病毒。但从 20 世纪 80 年代以来, 国内外陆续报道新分离到的麻疹病毒野毒株产生了一定的变异^[6]。我国于 1957 年分离到麻疹病毒, 1965 年成功地研制出麻疹减毒活疫苗。随着麻疹减毒活疫苗的广泛应用, 麻疹发病率普遍下降, 有效地控制了流行。但目前我国采用的麻疹疫苗株——沪 191 疫苗, 是 60 年代从 Edmonston 类似株减毒而成的, 距今已有 40 多年历史。但据文献报道, 目前使用的沪 191 疫苗免疫后产生的中和抗体, 中和麻疹野毒株与中和疫苗株的能力相比, 相差 4~8 倍^[7]。上述研究提示, 现行麻疹疫苗免疫保护效果的下降, 可能与病毒的变异之间存在一定关系^[8]。

麻疹病毒在抗原性和生物学特性上的变异, 主要集中在 H 和 N 基因上。麻疹病毒的 H 基因编码

血凝素蛋白, 具有血凝作用并与病毒对敏感细胞的吸附有关。据报道, 自 80 年代开始, 国内外的麻疹病毒分离株, 陆续丧失了对猴红细胞的凝集活性。这说明与早期的麻疹野毒株相比, 近年来的麻疹流行株在 H 基因上可能已产生了变异^[9,10]。N 基因编码的核壳蛋白是麻疹病毒的主要蛋白, 它与病毒的 RNA 结合, 以磷酸化形式存在。N 蛋白的变异序列中含有多至 7% 的核苷酸变异, 特别是 N 基 COOH 一末端 450 个核苷酸是麻疹病毒基因变异最大的区域, 在不同的麻疹野病毒之间变异程度可达 12%。故 N 基因是国际上公认对麻疹毒株鉴定的重要指标^[11]。近年来, H 和 N 蛋白基因的变异主要表现在以下几方面: (1) 无血凝和血吸附特性; (2) 细胞培养敏感范围缩小, 只能在猴猴淋巴细胞 B95a 中培养, 而不能在 Vero 等细胞中培养; (3) 不能被 H 蛋白特异性单克隆抗体中和, 但能被多克隆抗体中和; (4) H 蛋白的分子量增加, 为 80~82kD, 而以前为 73~78kD^[12]。

此次研究通过对国内近四十年所有麻疹病毒 H 及 N 基因的氨基酸和核苷酸序列比较, 计算不同年代麻疹病毒基因变异的进化率及年平均变异率, 并进行进化树分析。虽然我国麻疹毒株在基因库上登录的资料很少, 但用这些资料进行分析比较, 也可以看出麻疹病毒 H 基因与 N 基因变异速率的大致趋势。结果提示, 麻疹病毒 H 蛋白发生的变异, 表现为近十年的变异率大约为前三十年变异率的 1.4 倍, 即后十年变异的速度明显加快; 由于基因库上缺少 N 基因历年的资料, 就目前所获得的资料来看, N 蛋白发生的变异, 表现为近年的变异率大约为前三十年变异率的 1.8 倍; 同时, 从 H 基因与 N 基因的核苷酸进化率的比较中也可以看到类似的现象, 提示这两个基因的变异速率近年均有明显增加趋势。以上研究说明麻疹疫苗的广泛应用, 一方面有效地降低了麻疹发病率, 另一方面可能使麻疹病毒基因在免疫压力之下变异速率加快, 使麻疹野毒株与疫苗株之间的差异逐渐加大, 导致麻疹病毒的抗原性变异的程度加大, 从而可能影响到麻疹疫苗的免疫保护效果, 这有可能将成为消除麻疹面临的新问题。至于近年麻疹发病率有所回升, 是否与抗原性变异之间存在一定影响, 有待进一步探讨。

今后, 需加强对麻疹病毒基因型变异和演变的监测, 对病毒的基因改变和抗原变异进行动态观

察, 同时对疫苗毒株与流行毒株开展免疫原性的相关研究, 从而更客观地评估现行疫苗的免疫保护效果。与此同时, 开始新一轮麻疹疫苗的研究工作将是今后麻疹防制中的重要内容之一。

References

- [1] Chen Z H (陈志慧). The genetic alterations of wild-type measles virus and the prevention efficacy of current measles vaccine [J]. *Chin J Vaccin Immuni (中国计划免疫)*, 1998, 4: 241-244.
- [2] Yan J Y, Lu Y Y, Zhang J H, (严菊英, 卢亦愚, 张建华) *et al.* Genetic and immunogenic characteristics of measles virus isolated in Zhejiang province [J]. *Virologica Sinica (中国病毒学)*, 2006, 21 (1): 1-5.
- [3] Forcic D, Ivancic J, Baricevic M, *et al.* Genetic characterization of wild type measles virus isolated in Croatia during the 2003-2004 outbreak [J]. *J Med Virol*, 2005, 75 (2): 307-312.
- [4] She Z S, Yang Z, Ouyang Z Q, (余振苏, 杨铸, 欧阳正清) *et al.* A Preliminary Study to the Origin and Evolution of SARS-Cov [J]. *Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Pekinensis (北京大学学报-自然科学版)*, 2003, 39 (6): 809-814.
- [5] Du N X, Pan Q Q, Zhang S F, (杜念兴, 潘芹芹, 张素芳). The wrong idea of genetic distance and the exploration of the trace of virus evolution [J]. *Virologica Sinica (中国病毒学)*, 2005, 20 (3): 335-339.
- [6] Jin L, Sun YJ, Ge L, *et al.* Characterization of a new genotype of measles virus detected in China and England [J]. *Epidemiol Infect*, 1998, 121 (3): 691-697.
- [7] Zhang J H, Lu Y Y, Yan J Y, (张建华, 卢亦愚, 严菊英) *et al.* Study on antigen variation of measles virus and immunoprotective efficacy [J]. *Chin J Public Health (中国公共卫生)*, 2003, 19 (8): 935-937.
- [8] Na B K, Shin J M, Lee J Y, *et al.* Genetic and antigenic characterization of measles viruses that circulated in Korea during the 2000-2001 epidemic [J]. *J Med Virol*, 2003, 70 (4): 649-654.
- [9] Li L Y, Qi Y P, Watanabe L C, (李凌云, 齐义鹏, 渡边伦子) *et al.* Important site for controlling the Hemadsorption of measles virus [J]. *Chin Sci Bull (科学通报)*, 1999, 30 (1): 488-494.
- [10] Li L, Qi Y. A novel amino acid position in hemagglutinin glycoprotein of measles virus is responsible for hemadsorption and CD46 binding [J]. *Arch Virol*, 2002, 147 (7): 775-786.
- [11] Diao L D (刁连东). Measles (麻疹) [M]. Shanghai: Shanghai science technique literature press, 2001. 8-30.
- [12] Kobune F, Fumatu M, Takahashi H, *et al.* Characterization of measles viruses isolated after measles vaccination [J]. *Vaccine*, 1995, 13 (4): 370-372.