

学校编码: 10384

分类号 \_\_\_\_\_ 密级 \_\_\_\_\_

学 号: 21620111152487

UDC \_\_\_\_\_

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

甲型流感病毒核蛋白保守性 B 细胞表位的  
鉴定研究

Characterization of Conservative B-cell Epitopes on the  
Nucleoprotein of Influenza A virus

张旭辉

指导教师姓名: 夏宁邵 教授

专 业 名 称: 生物化学与分子生物学

论文提交日期: 2014 年 06 月

论文答辩日期: 2014 年 06 月

学位授予日期: 2014 年 月

答辩委员会主席: \_\_\_\_\_

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2014 年 06 月

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为( )课题(组)的研究成果,获得( )课题(组)经费或实验室的资助,在( )实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

## 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，  
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

## 摘要

甲型流感病毒(Influenza A viruses)属于正粘病毒科，其基因组是由 8 个分节段的单股负义 RNA 链组成的。历史上暴发过多次甲型流感病毒引起的全球流感大流行，造成大规模人群感染死亡；每年呈季节性流行的 H1N1 和 H3N2 甲型流感病毒可造成全球 25-50 万人感染死亡；近年来不断涌现的各种人感染禽流感病毒死亡事件也都是由甲型流感病毒引起的，因此，系统研究甲型流感病毒有助于加强人类对该病毒防控能力。流感病毒的核蛋白(Nucleoprotein, NP)高度保守，是流感病毒诊断与分型的重要靶标；近年来研究发现 NP 在病毒的复制和增殖过程中起重要作用，使 NP 逐渐成为一个重要的抗流感病毒治疗靶标，因此，研究甲型流感 NP 蛋白对该病毒的诊断和抗病毒治疗均具有重要意义。表位研究对于病毒的诊断和抗病毒治疗均具有重要指导意义，但迄今 NP 中的 B 细胞表位仍罕见报道，可能与 NP 作为一个多聚体蛋白而构象复杂有关。本课题组前期在开发甲型流感病毒诊断试剂中曾积累了一批 NP 特异性单抗，本研究拟在此基础上，进一步对这些 NP 单抗进行表位鉴定，发现潜在的保守性 B 细胞表位，并研究表位的相关功能，以期对流感病毒的预防和治疗提供科学依据。本研究取得以下研究结果：

第一，用禽源和人源 NP 蛋白把 NP 单抗分成三类。首先，选取禽源流感病毒分支上的代表株 A/HK/212/03 (H5N1, HK/212) 及人源流感病毒分支上的代表株 A/California/04/2009 (H1N1, CA/04) 的 NP 基因,用大肠杆菌重组表达 rNP-HK/212 和 rNP-CA/04；其次分别检测了 NP 单抗对禽源 rNP-HK/212 及人源 rNP-CA/04 两种重组 NP 蛋白的反应性，根据单抗与两类 NP 抗原的反应性将单抗库分成三类 (Class A, Class B 和 Class C)，其中 Class A 类单抗对两种 NP 重组蛋白均有很好的反应性，Class B 类单抗对禽源 rNP-HK/212 有很好的反应性，但对人源 rNP-CA/04 不反应；Class C 类单抗对人源 rNP-CA/04 有很好的反应性，对禽源 rNP-HK/212 的反应性明显减弱，说明 Class A 类单抗是广谱单抗，Class B 类单抗能特异性识别禽宿主流感病毒。

第二，用重组 NP 片段把广谱 NP 单抗 (Class A 类) 分成三类。首先，用大肠杆菌重组表达 rNP-HK/212 三个 rNP 分段基因亚克隆重组抗原，然后用

F1(1-120aa)、F2(110-301aa)、F3(293-498aa)及全长 rNP 这四种抗原对 Class A 类广谱单抗进行 Western blotting 分析, 根据反应性强弱, 把单抗分成 I、II、III 类单抗, 其中 I 类单抗对全长 rNP 和 F2 片段有反应, II 类单抗对全长 rNP 有反应, 对 F1、F2、F3 片段无反应, 第 III 类单抗则对四种重组抗原均无反应, 说明 I 类单抗可能识别 NP 的线性表位, II、III 类单抗主要识别 NP 的构象表位。

第三, I 类线性 NP 单抗的发现及表位鉴定。上述研究发现 I 类单抗对全长 rNP 及 F2 片段有 Western blotting 反应, 以 4D2 作为单抗代表运用 Western blotting, Immunofluorescence, Co-Immunoprecipitation, Immunohistochemistry 方法验证了 I 类单抗对天然病毒有良好的反应性, 并最终证明 I 类单抗识别 NP 的保守线性表位“RESRNPNGNA”, 介于 NP 的第 243-251 氨基酸之间, 是迄今为止第一个 NP 线性 B 细胞表位。该线性表位和线性单抗的发现, 有望发展成为一个有用的蛋白表达与纯化的标签。

第四, II 类广谱构象性单抗的识别表位关键氨基酸鉴定, 并探索其潜在功能。上述研究中 II 类单抗对全长 rNP 有 Western blotting 反应, 对 F1、F2、F3 片段无反应, 提示 II 类单抗可能识别的是 NP 的构象表位, 首先调取 II 类单抗代表株 19C10 的可变区基因, 运用分子对接分析方法得到 7 个预测氨基酸, 其次结合点突变最终确定 D88 为构象表位的关键位点, 进而结合冷冻电镜对 NP 单体的原子结构进行预测, 证明 NP 的 D88 是影响 NP 同 PB2 结合的关键位点, 同时也影响 RNP 的合成。

第五, 鉴定禽宿主特异性的 Class B 类单抗的识别表位, 并建立一种适合禽流感特异性检测的诊断方法。首先利用氨基酸比对及分子模拟预测关键位点, 其次利用点突变进行验证, 成功发现人禽流感病毒 NP 第 100 位氨基酸为造成宿主差异性的关键位点, 并开发为特异性识别禽流感 NP 的诊断试剂盒。

总之, 本研究发现了一个 NP 的 B 细胞保守线性表位 243RESRNPNGNA251, 同时发现一个 NP 构象 B 细胞表位的关键氨基酸 D88, 并证明该位点能影响 NP 同 PB2 的结合进而影响 RNP 的合成及病毒的复制功能, 同时发现了人禽宿主差异的流感病毒 NP 保守性表位并成功开发了特异性识别禽流感的诊断试剂, 对流感病毒的预防和治疗提供科学依据, 对流感病毒的诊断和抗病毒治疗有重要意义。

**关键词：**甲型流感病毒；NP；单克隆抗体；表位；鉴定

## Abstract

Influenza A Viruses are enveloped, negative stranded RNA viruses in the family. The history of human influenza pandemic has brought serious economic loss to the society, a seasonal epidemic H1N1 and H3N2 can cause 25000-50000 people death every year. Humans are faced with the threat of highly pathogenic avian influenza, H7N9 and highly pathogenic H5N1 avian influenza virus lead to some human infectious diseases. Nucleoprotein (Nucleoprotein, NP) highly conservative, which has antigenic specificity between influenza A、B and C virus, Nucleoprotein is the basis of the classification and diagnosis of influenza virus, It is reported that NP has important influence to virus infection, copying, reproduction in recent years, and NP is the antiviral target , but due to the NP is polymer, protein conformation is complex, so we know very little about B cell conserved epitope of NP at present. The purpose of research is to find out B cell conservative epitopes of NP in order to provide references for the prevention and treatment of influenza A virus, provide effective research tool for monitoring the influenza virus.

First of all, according to result of reaction of indirect ELISA with human rNP-HK/212 and avian rNP-CA/04, the Mabs can be divided into three categories (Class A, Class B and Class C) , the Class A Mabs have good reaction with two kinds of NP recombinant protein , the Class B Mabs have good reaction with of rNP-HK/212, but not reaction with rNP-CA/04, the Class C Mabs has good reaction with of rNP-CA/04, but have weak reaction with rNP-HK/212.

Secondly, according to result of Western blotting reaction of with the three rNP segmented gene cloning of recombinant antigen, respectively F1(1-120aa) 、 F2 (110-301aa)、 F3 (293-498aa) and the full length of rNP, Class A mabs can be divided into I, II, III class. Of which class I respond to F2 and full length of rNP, class II antibody is respond to full length of rNP, but not Western blotting reaction of the segments of F1, F2 and F3 , while class III have no Western blotting reaction of F1, F2 and F3 fragment and full length of rNP.

Thirdly, Identification of conservative NP linear epitope. Because of class I

antibody has Western blotting reaction with full length of rNP and F2,select 4D2 as a representative of class I Anti-NP mAbs,then verified 4D2 response to the natural virus in Western blot, IFA, Co-IP, and the IHC level , and finally identified one of the conservative NP linear epitope is “RESRNPNGNA”,which belong to the 251-243 amino acids of NP, which is expected to be a useful target for protein expression and purification.

Fourthly, Identifying the key amino acids of conformational epitope of Class II mAb, and explore its potential function.II class of antibody has Western blotting reaction to the full length of rNP, but not to F1, F2 and F3 fragment, suggest group II antibody may recognize conformational epitope of NP, select 19C10 as a representative of group II antibody, integrate the method of antigen antibody union and molecular docking , finally proved D88 is the key site of conformational epitope by site mutation. prediction of the epitope recognized by mAb 19C10 in NP based on the 3-D complex structure of NP-19C10, results provide evidence supporting the role of D88 in the interaction between NP and PB2 and suggest that D88 is a key amino acid for RNP formation.

Finally, Identification of avian host specificity of Class B mAbs .In view of the Class B ,prediction a key site through amino acid blastn and molecular simulation, and further verify by the method of point mutation, then successful found that the NP 100th amino acid as the key point of the difference of human and avian host, and further developing a NP diagnostic kit for avian host.

In summary, this study identified one of the conservative NP linear epitope is RESRNPNGNA,moreover, proved D88 is the key site of conformational epitope by sequence alignment and molecular simulation, further comfirmed the effect of D88 on virus replication involves interaction of NP with PB2 but not PB1 during virus infection and suggested that D88 is a key amino acid for RNP formation. Moreover,we found the NP 100th amino acid as the key point of the difference of human and avian host,It is important for diagnosis and antiviral treatment of influenza A virus.

**Keywords:** Influenza A virus; Nucleoprotein; Monoclonal antibody; Epitope; Identification

## 目录

摘要.....	I
ABSTRACT .....	VII
<b>第一章 前言 .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 流感病毒概述 .....</b>	<b>2</b>
1.1.1 流感病毒的分类及命名 .....	2
1.1.2 流感病毒的形态结构及组成 .....	3
1.1.3 甲型流感病毒基因组编码蛋白的结构与功能 .....	4
1.1.4 甲型流感病毒的生活史 .....	15
<b>1.2 甲型流感病毒的流行病学.....</b>	<b>16</b>
1.2.1 流感病毒的流行状况 .....	16
1.2.2 病毒的变异及进化 .....	18
<b>1.3 流感病毒的预防、治疗及诊断手段.....</b>	<b>19</b>
1.3.1 流感病毒的预防及治疗性药物 .....	19
1.3.2 流感病毒的传统诊断法 .....	21
1.3.2 流感病毒的分子诊断法 .....	22
1.3.3 流感病毒的快速诊断法 .....	22
<b>1.4 流感病毒的 NP 表位研究现状 .....</b>	<b>22</b>
1.4.1 NP 的表位研究现状 .....	22
1.4.2 保守表位的鉴定方法学 .....	23
<b>1.5 本论文的研究意义及主要研究内容.....</b>	<b>23</b>
<b>第二章 材料与方 法 .....</b>	<b>25</b>
<b>2.1 主要仪器 .....</b>	<b>25</b>
<b>2.2 主要耗材 .....</b>	<b>26</b>



<b>2.3 主要试剂与实验动物</b> .....	<b>27</b>
<b>2.4 常用溶液和培养基的配制</b> .....	<b>28</b>
<b>2.5 实验方法</b> .....	<b>32</b>
2.5.1 分子克隆及蛋白表达相关操作 .....	32
2.5.2 流感病毒的滴度测定 .....	38
2.5.3 流感病毒基因的获得和序列分析 .....	39
2.5.4 小鼠的免疫 .....	39
2.5.5 融合杂交瘤的制备与筛选 .....	40
2.5.6 杂交瘤细胞的培养 .....	43
2.5.7 单抗腹水的诱导 .....	43
2.5.8 单抗腹水的纯化 .....	44
2.5.9 血凝抑制试验 (Hemagglutination Inhibition Assay, HI) .....	44
2.5.10 酶联免疫吸附分析 (ELISA) .....	45
2.5.11 免疫渗滤法 (Dot-ELISA) .....	46
2.5.12 细胞免疫荧光实验 .....	47
2.5.13 NP 单抗 V 区编码序列的测定 .....	47
2.5.14 分子模拟与对接 .....	50
<b>第三章 结果与分析</b> .....	<b>55</b>
<b>3.1 甲型流感病毒核蛋白单抗的分类</b> .....	<b>55</b>
3.1.1 甲型流感病毒进化分析及代表株的选择 .....	55
3.1.2 重组 NP 抗原的制备及性质鉴定 .....	56
3.1.3 甲型流感病毒核蛋白单抗库的分类 .....	57
<b>3.2 NP 保守线性表位的发现及应用</b> .....	<b>60</b>
<b>3.3 NP 保守性构象表位关键性氨基酸的发现及功能性研究</b> .....	<b>62</b>
<b>3.4 人、禽宿主 NP 抗原性差异的关键位点的发现及应用</b> ..	<b>68</b>
<b>第四章 讨论</b> .....	<b>72</b>

4.1 甲型流感病毒 NP 的进化分析及表位鉴定 .....	72
4.2 NP 的聚体形式分析 .....	73
4.3 人禽宿主差异诊断试剂的开发.....	73
4.4 NP 保守性表位鉴定、分析及应用 .....	74
结论与展望 .....	76
参考文献 .....	77
致谢.....	85

厦门大学博硕士学位论文摘要

## Table of Contents

<b>Abstract content of Chinese</b> .....	<b>I</b>
<b>Abstract content of English</b> .....	<b>VI</b>
<b>Abbreviations</b> .....	<b>X</b>
<b>Chapter 1: Preface</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 The overview of influenza virus</b> .....	<b>2</b>
1.1.1 Classification and nomenclature of the influenza virus.....	2
1.1.2 The morphological structure and components of influenza virus.....	3
1.1.3 The structure and function of Influenza A virus genome encoding protein .....	4
1.1.4 The life history of the influenza A virus.....	15
<b>1.2 The epidemiology of influenza A virus</b> .....	<b>16</b>
1.2.1 The variation and evolution of the virus.....	16
1.2.2 The epidemic of Influenza virus .....	17
1.2.3 The prevention and therapeutic drugs Influenza virus.....	19
<b>1.3 The special diagnosis of influenza virus and identification methodology of Epitope</b> .....	<b>21</b>
1.3.1 The traditional diagnosis method of influenza virus.....	21
1.3.2 The molecular diagnostics of influenza virus .....	22
1.3.3 The rapid diagnosis of influenza virus.....	22
1.3.4 The identification methodology of conservative epitope.....	22
<b>1.4 The meaning and content of this research</b> .....	<b>23</b>
<b>Chapter2: Materials and Methods</b> .....	<b>25</b>
<b>2.1 Instrument</b> .....	<b>25</b>
<b>2.2 Supplies</b> .....	<b>26</b>
<b>2.3 Reagents and animals</b> .....	<b>27</b>
<b>2.4 Solvents and medium</b> .....	<b>28</b>
<b>2.5 Methods</b> .....	<b>32</b>
2.5.1 Molecular cloning and protein expression .....	32
2.5.2 The titering of the influenza virus.....	39

2.5.3 The acquisition and gene sequence analysis of influenza virus.....	39
2.5.4 The immune of mice .....	39
2.5.5 The preparation and selection of fusional hybridoma.....	40
2.5.6 The cultivation of hybridoma.....	43
2.5.7 The induction of ascites .....	43
2.5.8 The purification of ascites.....	44
2.5.9 Hemagglutination Inhibition Assay, HI.....	44
2.5.10 Enzyme-linked immunosorbent analysis (ELISA) .....	45
2.5.11 Immune percolation method (Dot-ELISA) .....	46
2.5.12 immunofluorescence .....	47
2.5.13 The V region coding sequence of anti-NP antibody.....	47
2.5.14 Molecular simulation and docking.....	50
<b>Chapter3: Results and Analysis.....</b>	<b>55</b>
<b>3.1 Construction of NP mAb library and selection of mAb panel.....</b>	<b>55</b>
3.1.1 Evolution analysis of viral NP gene and selection of viral panel ....	55
3.1.2 Preparation and identification of NP recombinant antigen.....	56
3.1.3 Construction of NP mAb library and selection of NP mAb panel...	57
<b>3.2 Discovery and application of conservative NP linear epitope.....</b>	<b>60</b>
<b>3.3 Discovery and application of conservative NP conformational epitope</b> .....	<b>62</b>
<b>3.4 The viral NP key point of the difference of human and avian host.....</b>	<b>68</b>
<b>Chapter4: Discussion .....</b>	<b>72</b>
<b>4.1 Phylogenetic tree analysis and Epitope identification of NP .....</b>	<b>72</b>
<b>4.2 The dimer form of NP and crystal structure analysis .....</b>	<b>73</b>
<b>4.3 The development of diagnostic reagents of human and avian host..</b>	<b>73</b>
<b>4.4 The identification, analysis and application of NP conservative</b> <b>epitope .....</b>	<b>74</b>
<b>Brief Summary and next work .....</b>	<b>76</b>
<b>References .....</b>	<b>77</b>
<b>Acknowledgement.....</b>	<b>85</b>

## 缩略语

缩写	英文全称	中文名称
104	A/ST/104/2005	季节性 H1N1 病毒株 104
177	A/ST/177/2005	季节性 H3N2 病毒株 177
212	A/HK/212/2003	H5N1 病毒株 212
N444	A/Malaysia/N444/2009	新甲型 H1N1 病毒株 N444
aa	Amino acid	氨基酸
AD	Antigenic determinant	抗原决定簇
bp	Base pair	碱基对
cDNA	Complementary DNA	互补 DNA
CDR	Complementarity Determining Region	互补决定区
CTL	Cytolytic T lymphocyte	细胞毒性 T 细胞
DNA	Deoxyribonucleic acid	脱氧核糖核酸
ELISA	Enzyme-linked immunosorbant assay	酶联免疫吸附实验
FDA	Food and drug administration	美国食品药品监督管理局
FLU	Influenza	流感
GAM	Goat anti mouse	山羊抗小鼠
HA	hemagglutinin	血凝素
HI	Hemagglutination inhibition test	血凝抑制实验
HK	Hong kong	香港
HRP	Horseradish peroxidase	辣根过氧化物酶
IFA	Indirect immunofluorescent assay	间接免疫荧光检测
kD	kilo dalton	千道尔顿
M	Matrix	基质蛋白
Mab	Monoclonal antibody	单克隆抗体
MDCK	Madin-darby canine kidney	狗肾传代细胞
NA	Neuraminidase	神经氨酸酶
NP	Nucleoprotein	核蛋白
NS	Nonstructural protein	非结构蛋白
ORF	Open reading frame	开放读码框
PA	Polymerase A	聚合酶 A
PB1	Polymerase B1	聚合酶 B1
PB2	Polymerase B2	聚合酶 B2
PCR	Polymerase chain reaction	聚合酶链式反应
PH	Hydrogen ion concentration	氢离子浓度指数
PEG	Polyethylene glycol	聚乙二醇
RNA	Ribonucleic acid	核糖核酸
RNPs	Ribonucleoproteins	核糖核蛋白体

RT-PCR	Reverse transcription Polymerase chain reaction	反转录聚合酶链式反应
SAS	Solvent accessible surface	溶剂可及表面
ST	Shantou	汕头
vRNA	Virus RNA	病毒 RNA
WB	Western blotting	免疫印迹实验
WHO	World health organization	世界卫生组织
vRNA	Virus RNA	病毒 RNA
WB	Western blotting	免疫印迹实验
WHO	World health organization	世界卫生组织

## 第一章 前言

流行性感是由甲(A)、乙(B)、丙(C)三型流感病毒分别引发的急性呼吸道感染,其中,甲型流感病毒(influenza A virus, FLUA)广泛分布于自然界中,甲型流感的大流行给人们带来发病率及死亡率令人恐慌,严重危害人类的健康和生活。迄今为止,包括2009年的新甲型H1N1流感大暴发,在人类历史上总共出现过五次全球流感大流行,造成了数千万人的死亡,给人们带来了深重的灾难和难以估量的经济损失。病毒抗原转变后容易导致世界性的流感大暴发,全球每年因流感死亡的人数高达25~50万<sup>[1]</sup>。疫情的控制需要灵敏度高、特异性好的诊断试剂,对于病毒的持续流行和变异和及时掌握其变异规律具有重大意义。流感的主要病原体是甲型流感病毒,二十世纪以来,甲型流感病毒曾引起了多次大范围的流行,包括1918-1919年的西班牙流感(由H1N1病毒引起)造成了全球约2000-5000万人死亡,此外,1957年的亚洲流感(由H2N2病毒引起)、1968年爆发的香港流感(由H3N2引起)、1977年爆发的俄国流感(由H1N1病毒引起)同样均造成了全球巨大的人力资源和物力资源的损失<sup>[2]</sup>。NP蛋白由禽流感病毒第5节段的RNA编码,含1494个核苷酸,编码498个氨基酸,分子量56KD。与病毒基因组RNA及病毒聚合酶的3个亚单位PB1、PB2和PA相连,在与病毒颗粒RNA节段的相互作用中充当骨架,形成RNP,另外NP蛋白和M蛋白共同决定了病毒的型特异性,能够影响病毒基因组的转录与复制。是能在细胞浆与细胞核间穿梭的转运蛋白,参与病毒生活周期的多个阶段。同时作为细胞多肽包括肌动蛋白、细胞核输入及输出装置所需的主要成分。NP蛋白位于流感病毒结构的最内层,具有型特异性、结构保守等特点,此外,NP还是细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte)识别流感病毒的主要抗原分子<sup>[3-5]</sup>,因此,NP蛋白在流感病毒生活的多个阶段中发挥着重要作用,关于它的研究具有重要意义,研制甲型流感病毒的NP快速诊断试剂对于及时发现流感病毒感染,控制疾病传播和及时进行对症治疗具有重要的意义。

甲型流感病毒是流感病毒多种亚型之一。因此,首先需要全面认识甲型流感病毒。

## 1.1 流感病毒概述

### 1.1.1 流感病毒的分类及命名

流感病毒属于正粘病毒科 (Orthomyxoviridae)，有包膜，流感病毒属，单链负义 RNA 病毒。所谓粘病毒，是指对粘蛋白具有特殊亲和性的一类 RNA 病毒，根据核酸及复制方式的不同又可以分为正粘病毒及副粘病毒，根据核蛋白 (NP) 及基质蛋白 (M) 基因特性及抗原性的不同可以将流感病毒分为甲 (A)，乙 (B)、丙 (C) 三种血清型。其中甲型流感变异较快，对于人类，禽类及其它哺乳动物具有极强的致病性，能够引起世界范围内的大流行。乙型流感病毒变异较慢，仅能引起局部范围的小流行。丙型流感病毒变异最慢，致病毒力弱，通常只能感染抵抗力较低的孕妇和小孩。乙型及丙型流感一般只见于人类。甲、乙、丙三型不但反映了病毒被分离的年代顺序，还反映了对人类的危害程度。

甲型流感病毒根据其表面抗原 (HA 和 NA) 的抗原性差异及基因特性的不同可以分成 16 种 H 亚型 (H1-H16) 和 9 种 N 亚型 (N1-N9) [6]。乙、丙型流感病毒未见亚型划分的报道。1980 年国际流感工作会议修订了流感病毒的标准命名法 [7]，其中规定命名一株流感病毒为：“型别 (A、B、C) 或 (甲、乙、丙) / 宿主 (若为人，可省略) / 分离地 / 毒株序号 / 分离年代 (H、N)”。宿主为人就不必写出，例如：A/ST/104/2005 (H1N1)、A/ST/177/2005(H3N2)，见图 1.1。

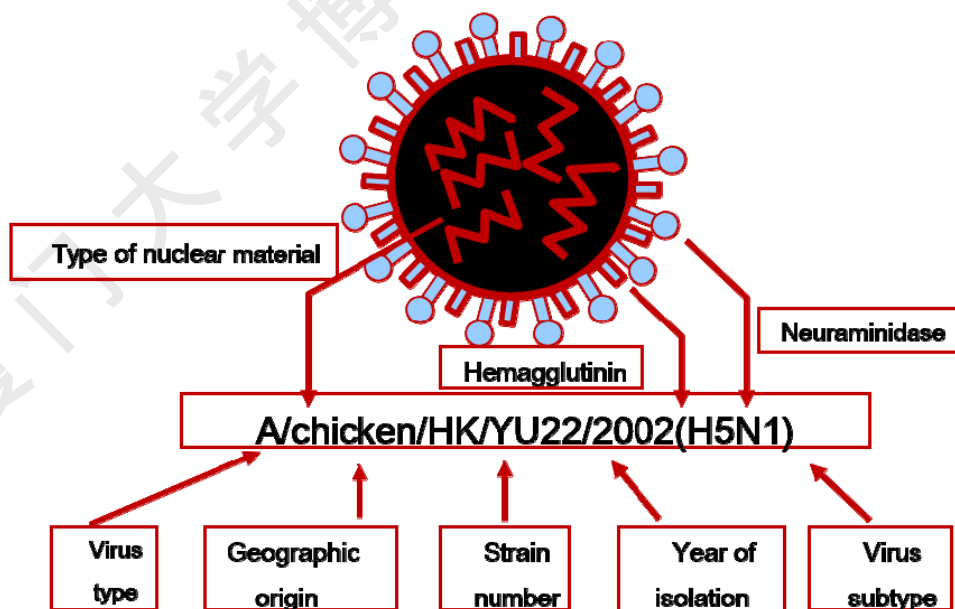


图 1-1 流感病毒的命名图解<sup>[10]</sup>

Fig.1-1 A schematic diagram of influenza virus



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

廈門大學博碩士論文摘要庫