DOI:10.3969/j.issn.1002－2694.2021.00.029

·学习·发现·交流·

尼帕病毒病

林志龙,严延生,张智芳,王晓欢,梁小洁

摘　要:尼帕病毒病首先于1998年在东南亚的马来西亚流行,此后东南亚的新加坡、南亚的孟加拉国和印度相继流行,尼帕病毒病的疫情报告虽然不多,但该病病死率高,对人类安全造成威胁。尼帕病毒的天然储存宿主为 *Pteropus* 属蝙蝠,我国目前尚未有尼帕病毒病报道,但我国南方部分地区处在 *Pteropus* 属的地域分布区内,在地理位置上毗邻东南亚和南亚疫情国家,存在较高的输入风险,从实验室监测中也发现尼帕病毒抗体。因此,应该加强对该病的病原学监测,以及进行防控等研究。

关键词:尼帕病毒;*Pteropus* 属蝙蝠;传播方式;疾病防控

中图分类号:R373.9　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1002－2694(2021)03－0246－06

Nipah virus disease

LIN Zhi-long, YAN Yan-sheng, ZHANG Zhi-fang, WANG Xiao-huan, LIANG Xiao-jie

(*Fujian Center for Disease Control and Prevention*, *Fuzhou* 350001, *China*)

Abstract: Nipah virus disease first became prevalent in Malaysia in Southeast Asia in 1998, and then spread successively to Singapore, Bangladesh, and India in South Asia. Although the epidemic situation of Nipah virus disease has not been extensively reported, this disease has a high mortality rate and threatens human safety. The natural reservoir host of Nipah virus is the *Pteropus* genus. Although Nipah virus disease has not been reported in China, some areas in southern China are located in the regional distribution area of *Pteropus* and are adjacent to epidemic countries in Southeast Asia and South Asia. There is a high risk of introduction of this virus to China. Additionally, Nipah virus antibodies have been found in some bats in Yunan and Hainan Provinces; however, no neutralizing antibodies or nucleic acids have been found. Therefore, research on disease prevention and control is needed.

Keywords: Nipah virus; *Pteropus* genus; transmission modes; prevention and control of the disease

Supported by the Social Development Project of Fujian Province (No.2010Y0010), the National High Technology Research and Development Programme of China (863 Program) (No.2011AA02A114)

Corresponding author: Yan Yan-sheng, Email: fjcdcyysh@163.com

尼帕病毒病(Nipah virus disease, NVD)是由携带尼帕病毒(Nipah virus, NiV)的果蝠(*Pteropus spp.*)引起的一种人兽共患病,人发病后致死率可达32%～70%,甚至更高。NiV的宿主广泛,*Pteropus* 属蝙蝠是尼帕病毒的天然储存宿主,猪、马等家畜是主要的中间宿主,人感染后可发生人-人直接传播[1]。1998年9月马来西亚首先报道发现由猪传至人引发严重的呼吸道及/或脑炎综合征[2],1999年3月,新加坡从马来西亚进口生猪引发12个屠宰工感染、其中1例病死的事件。马来西亚和新加坡的疫情至1999年5月结束,约有116万头猪被捕杀,276人发病,107人死亡,病死率达38.8%,死者多呈脑炎症状[3]。在南亚和东南亚地区已发生12起NVD疫情,最近的一次疫情发生于2018年5月印度南部的Kerala邦,共确诊19例,死亡17例,病死率为89.5%[4]。由于NVD病死率高,因此,该病已两次被世界卫生组织(WHO)确定为优先研发和防控的病毒性传染病[5-6]。我国目前尚无尼帕病毒病发生的报道,但我国南方部分地区处在 *Pteropus* 属的地域分布区内,同时在地理位置上毗邻东南亚和南亚疫情国家[7],存在较高的输入风险,加强该病

福建省社会发展项目(No.2010Y0010)和国家高技术研究发展计划(863计划)(No.2011AA02A114)联合资助

通讯作者:严延生,Email:fjcdcyysh@163.com;
ORCID:0000-0003-1840-2502
作者单位:福建省疾病预防控制中心,福州　350001

的病原传播方式、致病机制和防控策略等研究具有重要意义。

1　病原学特征

1.1　NiV 的形态、结构、分类和生物安全　NiV 属于副粘病毒科（Paramyxoviridae）亨尼帕病毒属（*Henipavirus*）两个种中的一个，为单股负链非节段的 RNA 病毒。病毒呈球形，直径 150～200 nm，具有单层包膜，嵌有与受体结合的融合蛋白和糖蛋白抗原突起，基质蛋白排列于包膜下。NiV 与副粘病毒科的其他种属不同，但与同属的亨德拉病毒（Hendra virus，HeV）密切相关，全基因组符合率达 80%，其抗体与同属的 HeV 能产生交叉反应，与其他副粘病毒科的种属则不反应，此外，其他副粘病毒科的种（如麻疹病毒、呼吸道合胞病毒、副流感病毒 1，3 型等）感染的动物谱很窄，但 NiV 感染的动物谱较宽，除猪、马外，还可感染狗、猫、山羊、野猪和啮齿类等多种动物。广谱感染的原因与其利用肾上腺素-B2 及或 B3（ephrinB2/B3）为受体有关，ephrinB2 主要在神经元、内皮细胞、动脉周围的光滑肌细胞、胎盘组织、脾及淋巴结窦小管内侧细胞表达，而 ephrinB3 则主要在淋巴细胞中表达，这也就是 NiV 常引起急性淋巴细胞坏死的主要原因，此外，ephrinB2/B3 作为受体在很多哺乳动物中都很保守[8-9]。由于 NVD 的高致死率，对 NiV 分离、鉴定等实验操作必须在生物安全四级实验室（biosafty laboratory level-4，BSL-4）进行[10]。

1.2　NiV 基因组与分子特征　NiV 从动物分离和从人分离的基因组基本一致，但由于传播方式的不同，NiV 基因簇有所不同。如最早暴发疫情的国家马来西亚，其为农业国，养猪是其出口生猪赚取外汇最主要的行业之一，果蝠→猪→人→人是马来西亚 NiV 感染传播的最主要方式；而孟加拉国则是穆斯林国家，不养猪，其传播方式是以食用污染的枣棕榈汁引起的感染为主，并导致人传人疫情发生。所以，全基因组遗传进化树分为两个簇，一是孟加拉簇（NiV-B），全长 18 252 nts，另一为马来西亚簇（NiV-M），全长 18 246 nts，前者只比后者多 6 个核苷酸[10]。各个基因间的转录和终止信号高度保守，5′和 3′末端也高度保守，分别为 5′-UCCUUGGUUCU-3′和 3′-AAUUCUUUUU-5′。基因组共编码 6 个结构蛋白基因，从基因组 3′始依次为核衣壳蛋白（N）基因、磷酸化蛋白（P）基因、基质蛋白（M）基因、融合蛋白（F）基因、糖蛋白（G）和多聚酶（L）基因，这 6 个基因经翻译后形成各自具有功能的蛋白，各基因间有不经翻译、作用不详、长短不均的核苷酸间隔（图 1）。NiV 首先利用产生中和抗体的 G 蛋白吸附到侵染的细胞受体上并变构，由细胞蛋白酶将 F 蛋白裂解为 F1 和 F2，细胞与含 F1 亚基结合，促使 NiV 病毒膜与细胞膜融合，使 NiV 基因组进入宿主细胞[7]；M 蛋白在维持病毒的形态方面包括出芽生殖起作用；N、P 和 L 蛋白附着在病毒 RNA 上形成 vRNA。N 是核衣壳，主要作用在于保护 RNA 链；L 蛋白在 NiV 中含量虽少，但其具有 RNA 聚合酶活性，在病毒的复制和转录过程中发挥重要作用；P 蛋白由 3 种重要的附属蛋白组成，即 C、V 和 W 蛋白，C 蛋白调节病毒 RNA 的合成和毒力因子的产生，V 和 W 蛋白作用在于抑制干扰素诱导启动子的激活，因此，这两蛋白与毒株的毒力密切相关[11-12]。

1.3　NiV 的理化特征　NiV 在一些果汁或芒果中能存活 3 d，而在 22 ℃下人工配制的枣棕榈汁（13% 蔗糖，0.21% BSA，pH 7.0）中能存活 7 d，在果蝠尿中半衰期为 18 h。NiV 在中性环境中相对较稳定，70 ℃至少可存活 1 h，100 ℃ 15 min 才可被灭活，但在酸碱环境中存活较差，肥皂和市售洗涤剂如次氯酸钠等均可灭活 NiV[13-14]。

2　流行病学特点

2.1　NiV 的储存宿主和传染源　蝙蝠是仅次于啮齿动物的第二大类哺乳动物，也是唯一的一种能飞行的哺乳动物，目前分在翼手目（Chiroptera order），下有两大亚目，分别是体形及翼展较大的食果蝠亚目和体形及翼展较小的食虫蝠亚目。从 1998 年在马来西亚发现疫情至 2018 年 5 月印度的 Kerala 邦总共发生了 12 起 NVD 疫情，这些疫情由 4 种果蝠（*P. vampyrus*、*P. hypomelanus*、*P. lylei* 和 *P. giganteu*）引起[10]。在免疫学上，Zhou 等（2016）[15]用人、马、猪和鸟等脏器标本与澳大利亚黑头果蝠 *P. alecto* 进行干扰素（interferons，IFNs）基因的比较，证实 *P. alecto* 有一个高度收缩的 I 型 IFN 家族，但比起其他哺乳动物的 IFN，其位点小很多，并且该位点仅由 10 个 IFN 组成，包括 3 个功能性 *IFN-α* 基因，这 3 个 *IFN-α* 基因在未受感染与受感染的蝙蝠组织和细胞中均能稳定表达，表达 *IFN-α* 不受病毒感染的影响；稳定表达的 *IFN-α* 可诱导具有抗病毒活性和抗 DNA 损伤相关的 IFN 刺激基因（ISG）的产生，ISG 也可与致命性病毒共存。*P. alecto* 具有代表性，可以认为作为机体一线抗感染作用的 IFN-α 不起作用，这是蝙蝠能够携带致命性病毒而本身又不得病的重要特征。作为天然宿

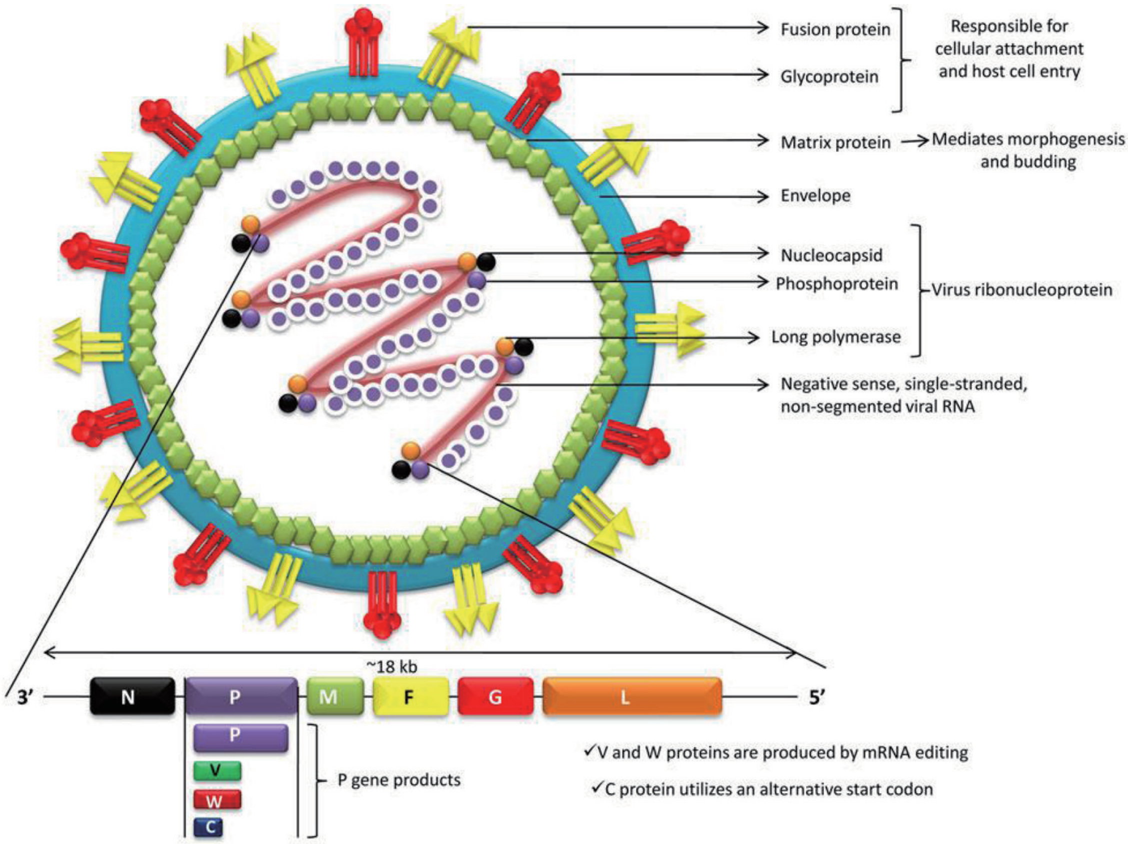

图 1 尼帕病毒的分子结构[10]

Fig.1 Structure of Nipah virus

主,果蝠可以把病原传给中间宿主扩增或污染食物和环境造成其他动物和人的感染死亡,这就起到传染源的作用。

2.2 NiV 的传播方式 NiV 从动物传播给人的方式有 4 种:一是畜养的猪作为中间宿主传播。在 1998 年初次暴发时,感染了 NiV 的果蝠通过唾液或尿液直接污染了猪食,猪感染病毒后产生呼吸道及神经系统症状,病猪再引起饲养员的感染,而病人的神经系统症状常被误认为乙脑疫情,引起应对疫情的错误,最后造成人传人的后果[2,16]。1999 年 3 月,新加坡从马来西亚进口生猪引发 12 个屠宰工感染的疫情,也是一次猪作为中间宿主的传播。二是携带 NiV 的果蝠,其唾液或尿液污染了枣棕榈汁,食用这种污染的枣棕榈汁或其经发酵成含酒精的饮料造成了感染的发生。孟加拉国起先误报疫情为果蝠不明原因的人传人事件,与其近邻的印度也发生类似事件,后用红外线摄像复原了果蝠污染枣棕榈汁的过程,才使得携带 NiV 的 *P.giganteu* 引起疫情发生的过程得到证实[17-18]。三是马作为中间宿主传播。2014 年发生在菲律宾的疫情,传染源最可能是果蝠,首先是马被感染,再由马传给人,最后发生人传人病例[19]。四是推测吸入源于高处栖息、感染病毒的果蝠体液(唾液或尿液)微滴而感染。2018 年 5 月印度的 Kerala 邦疫情,在指示病例家附近捕获了 *Pteropus* 属 52 只、*Rousettus* 属 12 只和 5 只鸟,RT-PCR 在 *Pteropus* 属果蝠的喉和直肠棉拭子标本中检出 13 只阳性,其中从 3 只阳性果蝠的肝、肾标本中用套式 PCR 扩出 342 bp 的核衣壳核酸片段,与从 9 个病例扩出的片段比较,其符合率为 99.7%~100%,因此,推测本次 NVD 疫情是携带 NiV 的果蝠体液感染人后引起人传人事件[20]。总之,这 4 种传播方式最早的传染源应该均为感染了 NiV 的果蝠(*Pteropus spp.*),其唾液及尿液可以感染人。

2.3 NiV 传播的易感人群 马来西亚 NVD 疫情的暴发源于感染的猪,猪作为中间宿主又感染了饲养员,人发病后通过密切接触的方式感染陪护者;而新加坡病例的传染源为马来西亚进口的生猪,因此把全国受影响的 521 个屠宰工集中,包括卖肉或其他密切接触者在内约 1 469 例进行抗 NiV- IgM、IgG 中和抗体检测,感染者只集中在屠宰工中,检测发现 22 例感染者,12 例有肺炎和/或脑炎症状,10

例为无症状感染者，其他人群均未被感染[21]。在孟加拉国，2001 年至 2007 年期间，暴发了多起 NVD 疫情，病例都是饮用了被果蝠污染的枣棕榈汁或其经发酵成含 4～8 度酒精饮料（当地称为“tari”）的成年男性感染者及发病后陪护他们的密切接触者。Fogarty 等（2007）[17]证明饮用污染的枣棕榈汁是疫情发生的主要原因。Islam 等（2016）[22]从 2010 年 12 月到 2014 年 3 月医院监测到的 NVD 疫情中，选择 14 个传染来源不明的病例进行流行病学调查，发现其中死亡的 8 个病例均为饮用“tari”的成年男性，余 6 例为女性陪护者。在印度 Kerala 邦疫情报告 60～71 d 后，对治疗病例的 155 个医护人员及 124 个密切接触者进行为期 21 d 的抗体监测，只有 3 例阳性感染者（2 例 IgG、IgM 阳性，1 例仅 IgM 阳性）[23]。因此，可以认为 NiV 的易感人群为接触病猪的养猪职业者和爱好饮用污染的枣棕榈汁及其制品者，与本病患者密切接触的陪护者也是易感者，但未见密切接触者感染死亡的报告。

3　致病机制

研究证实，在人发病早期 NiV 攻击的靶点是支气管上皮细胞（Bronchial epithelial cells）和 II 型肺泡上皮细胞（Type II alveolar epithelial cells）。在动物实验模型中，从支气管和肺泡上皮细胞中可检出病毒。这些细胞被感染后可诱导释放出炎症细胞因子，如白细胞介素 1a（IL-1a）、白细胞介素 6（IL-6）、白细胞介素 8（IL-8）和粒细胞集落刺激因子（G-CSF）、CXC 趋化因子 10（CXCL10）等，导致急性呼吸窘迫综合征样（ARDS-like）疾病产生；随着病情发展，病毒可从呼吸道上皮细胞浸润进入肺部内皮细胞，其后病毒可与宿主白细胞结合的形式或由浸润途径进入血流，随后，机体的肺、脾、肾及脑部成为靶点，引起肺、肾、心、脑等多器官的衰竭[24-25]。

有两条独特途径可使病毒侵入中枢神经系统（central nervous system，CNS），一是通过血液途径（脉络丛或大脑血管），二是通过嗅觉神经元进入。由于 CNS 被病毒感染引起神经症状，结果造成血脑屏障（blood brain barrier，BBB）的崩溃并促进白细胞介素 1b（IL-1b）和肿瘤坏死因子 α（TNF-α）在脑内的表达，进一步恶化脑部症状；其次在 CNS 受感染的情况下，NiV 增殖快，在脑部形成病毒包涵体，促使脑部灰质和白质斑块的出现，致脑神经坏死[26-27]。

4　实验室特异性检测

亨尼帕病毒属含有 NiV 和 HeV 两个种，它们之间的遗传符合率高达 80%，因此，对这两种病毒感染的疫情性质和病人的确诊需要实验室进行诊断区别。这两种病毒属于致命性病毒的范畴，病毒分离鉴定虽不难，但必须在生物安全等级最高的 BSL-4 实验室进行。BSL-4 实验室数量很少，运行条件非常严格，因此，对临床病例的确诊、常规监测和流行病学调查主要依靠 qRT-PCR 和 ELISA 法。

4.1　qRT-PCR　NiV 有 6 个蛋白基因，合成量最大的是 N 基因，因此，众多学者多采用 N 基因作为一步法 qRT-PCR 的引物[26-28]进行检测，由于 N 基因复制量大，作为确诊的依据有保证，但也存在着与 HeV 有交叉反应而无法确定基础感染量的问题。Jensen 等（2018）[29]依据病毒遗传物质进入机体细胞需要 G 蛋白黏附变构与 F 蛋白裂解的机制，分别在 NiV-M 和 NiV-B 株设计了 F 间区与部分 G 区的引物，并设计了 6 羧基荧光素（6-FAM）和 TAMURA 引物。该一步法 qRT-PCR 比其他检测 N 基因的一步法敏感性要低，不能用于监测和流行病学调查，但其能特异的区分 NiV-M 和 NiV-B 株的感染，而且能计算出病毒感染量与细胞病变的关系，这是其独特之处。

4.2　ELISA 法　有两种不同性质的 ELISA 检测方法。一是测抗原，用捕获抗原的方法检出标本中的 NiV 抗原。Chiang 等（2010）[30]用 γ 射线灭活 NiV 后免疫 BALB/c 小鼠获得两株分别抗 N 及 P 蛋白的单克隆抗体（monoclonal antibody，mAb），这两株 mAb 可用于检出 NiV 感染及区分 HeV 的感染；Kaku 等（2012）[31]用抗 NiV N 蛋白的兔多克隆抗体（polyclonal antibody，pAb）进行 NiV 感染的诊断。二是测抗体，用重组全长的 N 蛋白和截短的克隆的 G 蛋白检测猪血清中抗 NiV 抗体[32]。这两种方法不同之处：前者在聚乙烯板上包被的是 mAb 或 pAb，检测的是抗原，多用于临床病例的诊断；而后者在板上包被的是克隆的抗原，检测的是抗体，可用于常规监测及流行病学调查。

5　临床症状及治疗

果蝙感染 NiV 后，不论是传给猪或马或污染枣棕榈汁，最后均引起人的感染，但不同传染途径产生的临床症状有所不同，NiV-MY 主要引起脑炎，而 NiV-BD 主要引起严重的肺炎症状。人感染 NiV 后，潜伏期 3～14 d 不等，共有症状一般从发热开始，很快发生高热。发热后出现昏睡和头疼，出现脑

炎症状,产生节段性肌阵挛、反射减弱或消失、肌张力低下等神经系统症状,最终在1～2 d内发展为休克等脑炎并发症;肺炎症状在发高热时期一般表现为非典型肺炎,伴随咳嗽、呕吐、肌痛、呼吸困难等症状,有些病例可能出现败血症、肾衰、胃肠道出血等严重并发症。患脑炎症状者,也多有表现为呼吸窘迫[33-34]。

治疗药物方面,第1类是趋向性治疗药物:mAb。以NiV表面的F和G蛋白为靶点,Guillaume等(2004、2006、2009)[35-37]先后研制出鼠源性mAb和pAb,首先用于被动免疫治疗仓鼠为模型的NiV感染;Geisbert等(2014)[38]研制出全人源化的具有中和抗体作用的mAb m102.4,该单抗也可用于非人灵长类(非洲绿猴)抗NiV感染的免疫治疗,研究结果是治疗组所有12只感染了NiV的非洲绿猴全部存活,而对照组中10只非洲绿猴就有8只死亡,其治疗效果十分明显。第2类是化学合成药物:一是利巴韦林(ribavirin),在2018年印度南部Kerala邦的疫情有使用,但需要很严格的其他支持疗法的配合;二是法匹那韦(favipiravir)(T-705),其药理作用是作为RNA聚合酶抑制剂,使NiV难以复制,在动物(仓鼠)研究中法匹那韦可产生完全保护效果[39];三是正在研究的脂肽酶抑制剂,Mathieu等(2018)[40]证实该药物可作用于F蛋白,使NiV遗传物质不能进入细胞。这3种化学合成药物除第1种临床治疗有用过外,其他2种还未用于人体治疗。此外,NVD恢复期患者血浆经检验合格也可以用于治疗。

6 防控策略

防控策略包括4个方面:一是做好宣传教育工作,提倡"One Health",即多学科共同合作使人类、动物和环境3者成为一个健康整体。政府部门要加强动物、人和环境卫生的重要性认识,切实加大新发传染病防控的宣传教育和研发手段,这是防止发生此类高致命性传染病至关重要的一个方面。二是加强疾病监测。对马来西亚养猪场的猪监测表明,猪感染NiV可引起从温和到严重疾病的产生,病猪的死亡率约为1%～5%[41],对猪病来说,其病死率不是很高,但其可致饲养员的感染,最终致人传人发生。因此,养殖场所要远离蝙蝠的栖息地,同时应对果蝠开展病毒抗体的监测,并在该地区设点对人类开展监测。三是要充分做好国际合作,密切监视疫情的发生发展,按要求严格做好国际卫生检疫,防止感染但未发病的患者或病畜流入国内。四是加强疫苗研发。由于该病的高致死率,WHO已两次提议对包括该病在内10种人兽共患病予以优先研发(R&D)。对该病而言,已知其流行期短,很难进行完整的临床试验。因此,对于人类这种高致死性疾病,起码应在实验室研究及可能的情况下研发出可产生中和抗体的疫苗作为应急疫苗备用。

7 讨论与展望

蝙蝠分离株RaTG13全基因组序列与严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)比较,相符率为96.2%,因此推测蝙蝠可能是SARS-CoV-2的宿主。而果蝠已证实是尼帕病毒病的传染源,可见蝙蝠与多种新发传染病关联紧密。石正丽团队[42]曾于2004—2007年从我国10个省捕获了9个种的蝙蝠,其中既有食果蝠也有食虫蝠。其中采集血液标本692份,咽拭子和肛拭子各为67份和479份。在692份血液标本中检出33份尼帕病毒抗体阳性标本,其中25份阳性标本中有17份经重组的尼帕病毒Western Blot试验所证实。但从67份咽拭子和479份肛拭子中均未能扩出尼帕病毒核酸。2006—2007年该团队从云南同一个地方的3种鼠耳蝠(*Myotis*)中均检出尼帕病毒抗体,而2007年从海南省的棕果蝠(*Rousettus leschenaultia*)中也检出尼帕病毒抗体。这说明一方面尼帕病毒确已感染我国的蝙蝠,但另一方面因检测时间等缘故,未能检测到中和抗体及尼帕病毒核酸,提示我们要设点进行常规监测,以保证我国对该病的安全防控。

利益冲突:无

引用本文格式:林志龙,严延生,张智芳,等.尼帕病毒病[J].中国人兽共患病学报,2021,37(3):246-251,258. DOI:10.3969/j.issn.1002-2694.2021.00.029

参考文献:

[1] 卢洪洲,梁晓峰.新发传染病[M].3版.北京:人民卫生出版社,2018:194-198.

[2] Looi LM, Chua KB. Lessons from the Nipah virus outbreak in Malaysia[J]. Malays J Pathol,2007,29(2):63-67.

[3] Centers for Disease Control and Prevention. Update: outbreak of Nipah virus-Malaysia and Singapore,1999[J]. MMWR,1999,48(16):335-337.

[4] World Health Organization. Nipah virus-India[EB/OL].(2018-08-07)[2020-08-08]. https://www.who.int/csr/don/07-august-2018-nipah-virus-india/en/

[5] Sweileh WM. Global research trends of World Health Organization's top eight emerging pathogens[J]. Global Health,2017,13(1):9. DOI:10.1186/s12992-017-0233-9

[6] Mehand MS，Al-Shorbaji F，Millett P，et al. The WHO R&D Blueprint：2018 review of emerging infectious diseases requiring urgent research and development efforts[J]. Antiviral Res，2018，159：63-67. DOI：10.1016/j.antiviral.2018.09.009

[7] Centers for Disease Control and Prevention. Henipavirus outbreaks and Pteropus distribution map[EB/OL].（2014-03-20）[2020-08-08]. https：//www. cdc. gov/vhf/nipah/outbreaks/distribution-map.html

[8] Xu K，Broder CC，Nikolov DB. Ephrin-B2 and ephrin-B3 as functional henipavirus receptors[J]. Semin Cell Dev Biol，2012，23(1)：116-123. DOI：10.1016/j.semcdb.2011.12.005

[9] Mirza AM，Aguilar HC，Zhu Q，et al. Triggering of the newcastle disease virus fusion protein by a chimeric attachment protein that binds to Nipah virus receptors[J].J Biol Chem，2011，286(20)：17851-17860.DOI：10.1074 /jbc.M111.233965

[10] Singh RK，Dhama K，Chakraborty S，et al. Nipah virus：epidemiology，pathology，immunobiology and advances in diagnosis，vaccine designing and control strategies - a comprehensive review[J].Vet Q，2019，39(1)：26-55. DOI：10.1080/01652176.2019.1580827

[11] Prescott J，DeBuysscher BL，Feldmann F，et al. Single-dose live-attenuated vesicular stomatitis virus-based vaccine protects African green monkeys from Nipah virus disease[J]. Vaccine，2015，33(24)：2823-2829. DOI：10.1016/j.vaccine.2015.03.089

[12] Chua KB，Bellini WJ，Rota PA，et al. Nipah virus：a recently emergent deadly paramyxovirus[J]. Science，2000，288(5470)：1432-1435. DOI：10.1126/science.288.5470.1432

[13] de Wit E，Bushmaker T，Scott D，et al.Nipah virus transmission in a hamster model[J]. PLoS Negl Trop Dis，2011，5(12)：e1432. DOI：10.1371/journal.pntd.0001432

[14] Hassan MZ，Sazzad HMS，Luby SP，et al. Nipah virus contamination of hospital surfaces during outbreaks，Bangladesh，2013－2014[J]. Emerg Infect Dis，2018，24(1)：15-21. DOI：10.3201/eid2401.161758

[15] Zhou P，Tachedjian M，Wynne JW，et al. Contraction of the type I IFN locus and unusual constitutive expression of *IFN-α* in bats[J]. Proc Natl Acad Sci USA，2016，113(10)：2696-2701. DOI：10.1073/pnas.1518240113

[16] Sharma V，Kaushik S，Kumar R，et al. Emerging trends of Nipah virus：a review[J]. Rev Med Virol，2019，29(1)：e2010. DOI：10.1002/rmv.2010

[17] Fogarty R，Halpin K，Hyatt AD，et al. Henipavirus susceptibility to environmental variables[J]. Virus Res，2008，132(1/2)：140-144. DOI：10.1016/j.virusres.2007.11.010

[18] Khan MS，Hossain J，Gurley ES，et al. Use of infrared camera to understand bats' access to date palm sap：implications for preventing Nipah virus transmission[J]. Ecohealth，2010，7(4)：517-525. DOI：10.1007/s10393-010-0366-2

[19] Ching PK，de los Reyes VC，Sucaldito MN，et al. Outbreak of Henipavirus Infection，Philippines，2014[J]. Emerg Infect Dis，2015，21(2)：328-331. DOI：10.3201/eid2102.141433

[20] Pragya D. Yadav，Anita M. Shete，G. Arun Kumar，et al. Nipah virus sequences from humans and bats during Nipah outbreak，Kerala，India，2018[J]. Emerg Infect Dis，2019，25(5)：1003-1006. DOI：10.3201/ eid2505. 181076

[21] Chan KP，Rollin PE，Ksiazek TG，et al. A survey of Nipah virus infection among various risk groups in Singapore[J]. Epidemiol Infect，2002，128：93-98.DOI：10.1017/S0950268801006422

[22] Islam M，Sazzad H，Satter S，et al. Nipah virus transmission from bats to humans associated with drinking traditional liquor made from Date Palm Sap，Bangladesh，2011-2014[J]. Emerg Infect Dis，2016，22(4)：664-670. DOI：10.3201/eid2204.151747

[23] Kumar C，Sugunan AP，Yadav P，et al. Infections among contacts of patients with Nipah virus，India[J].Emerg Infect Dis，2019，25(5)：1007-1010. DOI：10.3201/eid2505.181352

[24] Rockx BD，Kramer J，Callison J，et al. Clinical outcome of henipavirus infection in hamsters is determined by the route and dose of infection[J]. J Virol，2011，8：7658-7671. DOI：10.1128/JVI.00473-11

[25] Munster VJ，Prescott JB，Bushmaker T，et al. Rapid Nipah virus entry into the central nervous system of hamsters via the olfactory route[J]. Sci Rep，2012，2：736. DOI：10. 1038/srep00736

[26] Guillaume V，Lefeuvre A，Faure C，et al. Specific detection of Nipah virus using real-time RT-PCR（TaqMan）[J]. J Virol Methods，2004，120(2)：229-237. DOI：10. 1016/j. jviromet. 2004.05.018

[27] Chang LY，Ali AR，Hassan SS，et al. Quantitative estimation of Nipah virus replication kinetics in vitro[J]. Virol J，2006，3：47. DOI：10.1186/1743-422X-3-47

[28] DeBuysscher BL，de Wit E，Munster VJ，et al. Comparison of the pathogenicity of Nipah virus isolates from Bangladesh and Malaysia in the Syrian hamster[J]. PLoS Negl Trop Dis，2013，7(1)：e2024.DOI：10.1371/ journal.pntd.0002024

[29] Jensen KS，Adams R，Bennett RS，et al. Development of a novel real-time polymerase chain reaction assay for the quantitative detection of Nipah virus replicative viral RNA[J].PLoS One，2018，13(6)：e0199534. DOI：10. 1371/journal. pone. 0199534

[30] Chiang CF，Lo MK，Rota PA，et al. Use of monoclonal antibodies against Hendra and Nipah viruses in an antigen capture ELISA[J]. Virol J，2010，7：115. DOI：10.1186/1743-422X-7-115

[31] Kaku Y，Noguchi A，Marsh GA，et al. Antigens capture ELISA system for Henipaviruses using polyclonal antibodies obtained by DNA immunization[J]. Arch Virol，2012，157(8)：1605-1609.DOI：10.1007/s00705-012-1338

[32] Fischer K，Diederich S，Smith G，et al. Indirect ELISA based on Hendra and Nipah virus proteins for the detection of henipavirus specific antibodies in pigs[J]. PLoS One，2018，13(4)：e0194385.DOI：10.1371/journal.pone.0194385

[33] Hossain MJ，Gurley ES，Montgomery JM，et al. Clinical presentation of Nipah virus infection in Bangladesh [J]. Clin Infect Dis，2008，46(7)：977-984. DOI：10.1086/529147

（下转第 258 页）