

猪流感病毒在世界范围内的流行情况 及公共卫生意义

陈义祥^{1*} 蒙雪琼²

(1. 广西动物疫病预防控制中心 南宁 530001)
(2. 广西大学动物科学技术学院 南宁 530005)

摘要: 猪流感病毒(Swine influenza virus, SIV)是引起猪的急性呼吸道疾病的重要原发病原之一,常常与其他病原体混合感染造成更严重的损害。目前,猪流感(Swine influenza, SI)已遍布美洲、亚洲、欧洲和非洲,是规模化养猪场普遍存在且难以根除的群发性疾病。猪在流感病毒的种间传播和遗传进化中起着重要的作用,猪可被禽流感病毒和人流感病毒感染,因此,猪被认为是人、禽和/或猪流感病毒通过基因重排产生新的亚型流感病毒的“混合器”。SIV 不仅危害猪群,而且同时具有感染人和禽的潜力。目前世界范围内猪群中流行的 SIV 亚型主要有 3 种: H1N1、H3N2 和 H1N2,其中包括古典 H1N1、类禽 H1N1、类人 H3N2、基因重排的 H3N2 和多基因型的 H1N2 亚型。研究表明,禽流感病毒、人 H3N2 亚型病毒和古典猪 H1N1 亚型病毒在我国猪群中共存,为产生含有禽流感病毒基因片段的重排病毒创造了条件,这将对养猪业以及人类公共卫生都具有潜在的威胁。

关键词: 猪流感病毒, 流行病学, 公共卫生

The Epidemiology of Swine Influenza Virus in the World and Its Public Health Implication

CHEN Yi-Xiang^{1*} MENG Xue-Qiong²

(1. Guangxi Center for Animal Disease Control and Prevention, Nanning 530001)
(2. College of Animal Science and Technology, Guangxi University, Nanning 530005)

Abstract: Swine influenza virus (SIV) is one of the major pathogens associated with swine respiratory disease. The co-infection between SIV and other pathogens make the epidemic situation even more complex, so far the SIV have spread throughout the world. Pigs play an important role in the evolution and ecology of influenza A virus. Due to their susceptibility to both avian and human influenza viruses, pigs have been postulated to serve as an intermediate host for the interspecies transmission of avian influenza viruses to humans or as a “mixing vessel” for the generation of human, avian, and/or swine reassortant viruses. Currently, three predominant subtypes of influenza virus are prevalent in pig populations worldwide: H1N1, H3N2, and H1N2, and these include classical swine H1N1, avian-like H1N1, human-like H3N2, reassortant H3N2 and various genotype H1N2 viruses. There is evidence suggesting that avian influenza viruses had been trans-

* 通讯作者: ✉ y.x.chen@hotmail.com

收稿日期: 2007-09-18; 接受日期: 2007-12-08

mitted to pigs in China. Introduction of avian viruses into pigs co-infected with human H3N2 or swine H1N1 viruses provide a favorable opportunity for the generation of reassortants containing avian genes and would thereby pose a significant pandemic threat to pigs farming and human health.

Keywords: Swine influenza virus, Epidemiology, Public health implication

猪流感病毒(Swine influenza virus, SIV) 属于正粘病毒科 A 型流感病毒属, 为单股负链 RNA 病毒, 其基因组约为 13.6 kb, 由大小不等的 8 个独立片段组成。目前猪流感(Swine influenza, SI)已遍布美洲、亚洲、欧洲和非洲等世界各地, 并常常与其他呼吸道细菌和病毒继发或混合感染, 使病情加重, 死亡率增高, 由此引起的巨大的经济损失^[1,2]。猪是禽、猪、人流感病毒共同的易感宿主, 是流感病毒基因重组或重排的“混合器”^[3]。SIV 不仅可感染猪, 同时也具有感染禽、人、马等鸟类和其他哺乳动物的能力^[3,4]。SIV 亚型较多、抗原易发生变异并可在种间传播, 这给流感的预防乃至人类的健康带来很多挑战。因此, SI 的影响不仅在于其显而易见的兽医传染病学意义, 更在于其深远的公共卫生意义。本文将对不同亚型 SIV 在世界范围内的流行情况, 及其公共卫生学意义进行综述。

1 猪流感病毒在世界范围内的流行情况

1.1 古典猪 H1N1 亚型

1918 年, 在美国首次发生了 SI, 同年在匈牙利和中国也有 SI 发生的记载, 这与最具灾难性西班牙人流感发生的时间一致。当时猪群所表现的临床症状和病理变化与人群中流行的流感有许多相似之处。但直到 1931 年 Shope 才分离并鉴定了第一株 SIV, 即古典 H1N1 SIV^[5]。古典 H1N1 SIV 在遗传进化上与引起 1918 年西班牙大流感的流感病毒(H1N1 亚型)密切相关, 它们都来源于共同的祖先: 禽流感病毒(Avian influenza virus, AIV), 并有很高的相关性。自 1918 年发生 SI 以后, 古典 H1N1 亚型病毒一直在美国北部和中西部地区猪群中流行, 几乎每年冬季都要暴发。二十世纪 70 年代以前, 古典 H1N1 主要限制在北美地区, 70 年代以后才传入亚洲和欧洲^[2,6]。加拿大、香港、日本、台湾、韩国和中国等国家和地区分别报道古典 H1N1 SIV 的存在^[2,7,8,9]。1940 年~1960 年欧洲的英国、捷克斯洛伐克和西德等国家报道了猪群中存在抗 H1N1 SIV 抗体, 但此后近 20 年时间里, 古典 H1N1 SIV 好像在欧洲这些

国家中销声匿迹了, 直到 1976 年, 意大利首次从猪群中分离到古典 H1N1 SIV, 与当时流行于美国的古典 H1N1 SIV 有非常近的相关性, 流行病学调查表明可能是通过猪只贸易从美国传入^[10], 但这次疫情只限于意大利北部, 并没有在欧洲其它国家传播开。直到比利时和法国报道出现古典 H1N1 猪流感后, 古典 H1N1 迅速在欧洲大陆传播开来^[11,12]。但随着欧洲大陆出现类禽 H1N1 后, 古典 H1N1 在欧洲猪群中的流行情况则不清楚。1991 年, 郭元吉^[13]等首次报道了从我国猪群中分离到古典 H1N1 SIV。此后, 不断有关于古典 H1N1 从猪群中分离的报道, 核苷酸同源性分析显示分离株与美国古典 H1N1 SIV 同源性很高, 亲缘关系相近^[14,15]。研究表明, 北美地区的古典 H1N1 SIV 在 1965 年~1990 年间, 抗原性和遗传性都高度保守^[16,17]。与人 H1N1 病毒相比, 古典 H1N1 SIV 很少发生抗原漂移, 这可能是由于 SIV 所受的免疫压力要远低于人流感病毒。但进入 90 年代后, 北美地区猪群中出现了抗原漂移的古典 H1N1 SIV^[18,19]。这些毒株不仅在抗原性和遗传性方面与传统的 SIV 不同, 致病性也发生了不同, 这可能与在猪群中使用疫苗有关。

1.2 类禽 H1N1 亚型

1979 年, 在欧洲猪群中出现类禽 H1N1 流感病毒, 在抗原性和遗传性方面与北美古典 H1N1 SIV 有显著的差别, 而与鸭源的 H1N1 病毒关系最密切。遗传分析表明, 所有的 8 个基因片段都是禽源的, 表明是禽 H1N1 病毒跨物种传播到猪^[20,21]。随后, 在德国、比利时、法国和英格兰均检测到类禽 H1N1 病毒的存在^[22]。类禽 H1N1 病毒可能比古典 H1N1 病毒具有选择优势, 更强的侵蚀力和致病性。传入猪群 2 年后, 迅速传遍欧洲大陆。目前, 该类病毒已完全取代古典 H1N1 SIV, 成为欧洲猪群中主要的 H1N1 亚型病毒^[23]。1993 年, Guan^[24]从中国南方以及东南亚地区分离类禽 H1N1, 经遗传学分析显示, 这些类禽的 H1N1 与欧洲的类禽 H1N1 不同, 在欧亚禽谱系中的形成了一个亚洲谱系。1997 年~1998 年美国对其中东部地区进行血清学检测发现在猪群中

也存在一种抗禽源的 H1N1 抗体^[19]。与人和古典猪 H1N1 病毒相比,类禽 H1N1 病毒进入猪群后,进化速度明显加快。Scholtissek 等认为是由于 RNA 多聚酶发生了等位基因突变,这种突变使病毒变异体增加,进而加速了优势突变体的产生^[25]。然而 Stech 等^[26]认为欧洲猪群中类禽 H1N1 病毒进化速度快的原因与等位基因突变现象无关,而是与部分杂合体病毒的存在有关。

1.3 类人 H1N1 亚型

血清学监测研究表明人的 H1N1 亚型流感毒株很容易传递给猪,偶尔也有从猪群中分离到类人 H1N1 病毒^[27],但是该类病毒流行的一个重要特征是不能在猪群中独立存在,当人 H1N1 流行株在人群中消失后,该类病毒在猪群中也不复存在。在实验条件下,类人 H1N1 亚型流感病毒已经表现具有猪到猪之间的传播能力,但在实际情况中,大多数毒株在猪群之间的传播并不容易。80 年代魏启珍等调查发现我国黑龙江部分地区的猪血清中同时存在抗人 H1N1 和抗人 H3N2 抗体,感染人的流感病毒也能感染猪,人血清与猪血清血凝抑制抗体阳性率呈现平行关系^[28, 29]。

1.4 类人 H3N2 亚型

1938 年 Shope 血清学监测表明,在自然条件下,人流感病毒的流行株可以感染猪。1969 年, Kundin^[30]等人首次从台湾猪群中分离到香港人的 H3N2 亚型病毒。随后几年内不断有 H3N2 病毒和抗体被检测或分离的报道,但没有引起疾病的发生和流行。大量的血清学调查结果表明,1968 年香港 H3N2 流感毒株与其变异株迅速传到了欧洲美洲的猪群中,并且在世界范围内的猪群中存在着数十年之久,但都没有引起呼吸道疾病的暴发和流行。研究发现,在欧洲,1973 年流行于人的 H3N2 在人群中消失很长时间后在猪身上仍可检测到。1984 年,在欧洲猪群中暴发了由人 H3N2 亚型流感病毒引起的流感,经遗传学分析显示它们与 1970 年中期人 H3N2 流感病毒的同源性很高,随后欧洲很多地方猪群中都出现了该类病毒的流行^[31, 32]。与亚洲和欧洲较高的感染率相比,类人 H3N2 病毒在北美地区的猪群中感染率非常低。1990 年在加拿大首次分离到类人 H3N2 亚型^[33]。1998 年以前,北美猪群中流行的流感病毒几乎都是古典 H1N1 病毒^[34]。1998 年 Peiris^[35] 从外观健康的大陆供港猪群中分离到类人 H3N2 病毒。此

后,在大陆不断有学者报道分离到人 H3N2 病毒或从猪血清中检测到人 H3N2 病毒抗体^[28, 29, 36, 37]。2003 年李海燕的调查显示在我国东北、华北、华中、华东、华南和西南地区部分猪群中普遍存在 H3 和 H1 亚型 SIV, 且以 H3 亚型为主^[38]。

1.5 基因重排 H3N2 亚型

1984 年在意大利猪体内发现了基因重排 H3N2 病毒,其 HA 基因和 NA 基因来源于人 H3N2 病毒,而内部基因则来自流行于猪群中的类禽 H1N1 病毒,这是对猪作为流感病毒“混合器”假说的首次证实^[39],这种重排的 H3N2 病毒可导致猪呼吸道疾病,因此一度代替了早期类人 H3N2 亚型成为欧洲猪群中主要的流行毒株。香港学者在 80 年代初从华南地区的供港猪中分离到 3 株基因重排的 H3N2 病毒,它们的 HA 和 NA 基因来自人源 H3N2 病毒,而内部蛋白基因来自古典猪 H1N1 病毒,但这种重排病毒没有造成流行,对猪体的致病性也不清楚^[36]。1998 年,美国从卡罗莱纳州首次分离了基因重排 H3N2 亚型 SIV,其 HA、NA、PB1 基因来源于人的 H3N2 流感病毒, NP、M、NS、PB2、PA 基因来源于经典 H1N1 SIV,该病毒不但能引起典型的呼吸道疾病还能引起母猪的高热、流产死亡^[40]。同年明尼苏达州、爱荷华州和德克萨斯州分离到了由人 H3N2(提供 HA、NA、PB1)和古典猪 H1N1 病毒(提供 M、NP、NS)和禽流感病毒(提供 PB2 和 PA)基因的三源基因重排 H3N2 病毒。随后的流行情况表明,含有禽流感病毒基因的三源重排 H3N2 病毒在北美猪群中建立了稳定的谱系,并在该地区引起广泛流行^[41, 42]。与类人 H3N2 亚型相比,三源重排的 H3N2 病毒的致病性和传染力明显增强,具有明显的选择优势。

1.6 基因重排 H1N2 亚型

1978 年日本首次从猪体内分离到 H1N2 亚型病毒^[43]。此后世界其它地区,包括法国^[44]、英国^[45]、美国^[46]、韩国^[47]、中国^[48] 和加拿大^[49]等也分离到该亚型病毒。但这些国家分离到的 H1N2 亚型病毒的基因来源并不相同,具有遗传多样性。抗原性和遗传特性分析表明,1978 年日本分离的 H1N2 是人 H3N2 病毒(提供 NA 基因)和猪古典 H1N1 病毒(提供其它 7 个基因)通过基因重排产生的。1987 年法国分离的 H1N2 为人 H3N2(提供 NA 基因),类禽 H1N1 病毒(提供其他 7 个基因)的重排产物。英国(1994)的 H1N2 的 HA 来源于 1980 年人群中的 H1N1, NA

基因来源于类猪 H3N2 亚型, 其它 6 个内部基因来源于类禽的 H1N1 病毒, 由此可见人 H1N1 病毒虽然不能在猪群中持续存在, 但在病毒基因重排过程中可以贡献基因。1999 年, 美国^[46]首次出现 H1N2。该病毒是由流行于北美猪群中的猪古典 H1N1 病毒与 1998 年新发现的人-禽-猪重排的 H3N2 病毒发生基因重排的产物, 其中 HA、M、NP 和 NS 基因来自古典 H1N1 病毒, NA、PB1 基因来自于人 H3N2 病毒, PB2 和 PA 基因来自禽流感病毒, 这种病毒最近又传播到了韩国的猪群。2004 年, 加拿大^[49]也分离到人-猪基因重排的 H1N2 病毒, 但遗传分析显示其 HA、NA 和 PB1 基因来源于人流感病毒, 而 M、NP、NS、PA 和 PB2 基因来源于古典 H1N1SIV。

2004 年中国首次分离到 H1N2 亚型流感病毒^[48], 研究显示该病毒是上世纪 90 年代中期流行于中国的猪古典 H1N1 病毒(提供其他 7 个基因)和人 H3N2 病毒(提供 NA 基因)发生基因重排的产物, 该病毒可能已在中国猪群中存在于近 10 年, 但具体流行情况尚不清楚。2006 年陈义祥等从中国广西猪体内分离到“人-猪-禽”三源基因重排 H1N2 亚型流感病毒[待发表], 经遗传学分析显示其 HA、M、NP、NS 来源于古典猪 H1N1, NA 和 PB1 来源于人 H3N2 亚型, 而 PA 和 PB2 基因则来源于禽流感病毒, 其遗传学特性显然不同与此前中国所分离的 H1N2 SIV, 而与美国分离的三源基因重排 H1N2 SIV 有很高的同源性。不同重排类型的 H1N2 引起的致病性也存在差异。1987 年法国的 H1N2 并没有在该地区形成稳定的谱系, 也没有在该地区造成流行, 但直到 1994 年在英国猪群中出现了新的 H1N2 亚型以后, 这种新的流感病毒才在欧洲传开来, 包括法国、意大利、比利时和葡萄牙。法国和意大利(1997)H1N2 亚型 SIV 的遗传进化分析显示, 分离到的大部分 H1N2 与 1994 年英国的分离株同源性很高, 但也有少部分发生了 H1N1 与 H1N2 的重组。日本^[43]、英国^[45]和美国^[46]分离到的 H1N2 病毒已在本地区引起广泛的传播, 且往往引起猪群的呼吸道疾病, 造成很大的损失, 在美国甚至发生怀孕母猪的流产现象。目前, H1N2 亚型流感病毒在中国的流行情况尚不清楚, 但含有禽流感病毒基因片段的重排病毒在中国猪体内的发现应引起人们的关注。

1.7 其它禽流感病毒的感染

1970 年以后, 亚洲猪群中出现禽源 H3N2 病毒,

经遗传学分析显示, 8 个基因全部来源于禽, 显然是由鸭传入的, 但尚不清楚其与猪呼吸道疾病之间的关系^[50]。1998 年 Peiris 等从香港猪体中分离到禽源的 H9N2 亚型毒株, 打破了禽流感病毒不能直接感染哺乳动物的历史^[35]。1999 年, 普遍流行于水鸟的 H4N6 AIV 全基因组传入北美中东部安大略湖的猪群, 这是首次从自然感染的猪体内分离到 H1 和 H3 亚型以外的 SIV^[51]。近年来在北美地区禽 H3N3 和 H1N1 病毒感染猪体并引致发病的报道, 但都没有在猪群中引起流行^[52]。2003 年荷兰鸡群中暴发了 H7N7 高致病性禽流感, 血清学证据表明 H7N7 禽流感病毒也感染了猪^[2]。中国和韩国最近的研究已经发现禽流感病毒在猪群中的流行率明显上升, 有人认为这表明该禽流感病毒可能已经获得了在猪与猪之间传播的能力, 这就向人们提出了一个问题: 该病毒是否正在适应猪并可能成为猪的一个重要病原。

1.8 其它基因重排病毒

由其他亚型引起的猪流感也时有报道, Brown 等 1994 年在英国从猪体内还分离到一株通过基因重排产生的 H1N7 亚型流感病毒, 遗传分析表明 NA 和 M 基因来自于马 H7N7 病毒, 其它 6 个基因来自 70 年代末流行于人群的 H1N1 病毒, 但未发现进一步传播^[53, 54]。2004 年, 从美国中西部的一个有呼吸道症状的猪场中分离到一株基因重排的 H3N1 病毒, 其中 NA 基因来自于古典猪 H1N1 病毒, 其它 7 个基因来自于当时流行于猪群中的人-禽-猪基因重排 H3N2 病毒, 这种病毒的流行情况尚不清楚^[55]。

2 猪流感的兽医公共卫生意义

SI 是规模化养猪场普遍存在且难以根除的群发性疾病, 不仅可以直接引起患猪死亡, 而且使患猪生产性能下降, 影响育肥和上市时间, 增加饲养成本, 直接影响猪群健康状态和猪的质量, 对养猪业危害极大。更值得重视的是, SIV 是猪呼吸道疾病综合征(Porcine respiratory disease complex, PRDC)的重要原发性病原之一, PRDC 是近年来危害世界猪群的严重疾病, 其病原复杂, 呈双重或多重病原感染。SIV 常常与胸膜肺炎放线杆菌、嗜血杆菌、巴氏杆菌、猪 2 型链球菌、猪呼吸道冠状病毒(PRCV)、猪呼吸-繁殖障碍综合征(PRRSV)、猪圆环病毒 2 型

(PCV2)、猪瘟病毒(CSFV)和猪伪狂犬病毒(PRV)等^[56,57]其他细菌和病毒继发或混合感染,使疫情更为复杂,病情加重,死亡率增高,由此引起的经济损失更是无法估量。一种观点认为 SIV 不仅损伤呼吸系统,还可能引起机体免疫抑制,增加了其它病原的感染几率;反过来,一些细菌性病原分泌的蛋白酶能够促进 SIV HA 蛋白的裂解,这对 SIV 感染至关重要。SIV 不仅危害猪群,还可以传给禽类,引起禽类(如火鸡)流感的发生。1979 年流行于欧洲猪群中的类禽 H1N1 亚型,随又后由猪传给火鸡,引起火鸡呼吸道疾病和产蛋率下降为特征的流感的暴发,造成巨大的经济损失^[58,59]。这首次表明 SIV 可引起禽类的感染和流感的发生。研究证实北美火鸡和猪中都存在抗古典 H1N1SIV 抗体,北美已多次报道古典 H1N1 SIV 由感染猪传入火鸡并引起火鸡出现临床症状;从火鸡分出的古典 H1N1SIV 在实验条件下可使猪感染并出现典型的 SI 临床症状^[60]。在最近,北美报道了猪群中的三源重排 H3N2 和 H1N2 SIV 传播给火鸡和野鸭,并引起发病^[61-64]。当 SIV 反传给禽类,特别是野禽可能会加大 SIV 的传播范围,同时也增加了禽流感病毒的基因多样性,促进了流感病毒在禽体内的进化。

3 猪流感的人类公共卫生意义

猪呼吸道上皮细胞表面既有禽流感病毒的受体唾液酸 α -2,3-半乳糖苷(SA α 2,3Gal)又有人流感病毒的受体唾液酸 α -2,6-半乳糖苷(SA α 2,6Gal),所以禽流感病毒和人流感病毒均可感染猪,因此猪被认为是人、禽和/或猪流感病毒通过基因重排产生新的亚型流感病毒的“混合器”。SIV 不仅感染猪,同时具有感染人和禽的潜力,因此 SI 在人和动物流感的病原学、生态学及流行病学中占有举足轻重的地位。20 世纪每次人流感大流行的前后都有 SI 的发生和流行。因此,有人推测猪在历次人流感的流行中充当新流感毒株向人传播的中介^[65]。猪在禽-猪-人的种间传播链中,扮演着流感病毒中间宿主及多重宿主的作用,猪作为流感病毒的储存宿主,先前在人群中流行的流感毒株一直储存在猪体内,等人群中该流感病毒消失后,该流感毒株又可以由猪传给人。研究证实,引起 1957 年“亚洲流感”和 1968 年“香港流感”的 H2N2 和 H3N2 毒株都是重组病毒,

都经过了猪体的基因重排过程^[66,67]。目前,美洲、欧洲和亚洲均有 SIV 感染人的报道^[68]。1976 年 1 月,美国新泽西州的一名士兵死于古典猪 H1N1 病毒引起的肺炎,另外,5 名士兵体内也分离到同样的病毒。血清学调查显示,至少 500 人受到了感染^[69]。这一事件首次证实 SIV 在自然条件下可以感染人并引起严重疾病。1976 年 11 月,在威斯康星州南部某猪场饲养员体内也分离到 H1N1 亚型 SIV^[70]。此后在北美报道了多起古典 H1N1 病毒在自然条件下传染给人的事件^[71],有些还导致了致死性的后果。调查显示所有感染者都有与病猪的接触史。另外,研究表明流行于欧洲猪群中的类禽 H1N1 病毒也可以传染给人,并引起发病^[72,73]。1993 年在荷兰^[74]两个不同地方的患病儿童体内分离到 2 株重组 H3N2 亚型病毒,遗传性和抗原性分析表明,与从欧洲猪体内分离的基因重排 H3N2 病毒关系最密切。由于这类病毒的编码其内部蛋白的 6 个基因来自于禽流感病毒,因此这次事件受到更大关注。研究证实了感染猪的流感病毒具有感染人的潜力并具有在人身上复制的能力,增加了经猪体基因重排后的流感病毒传播给人的可能性。人们担心,猪体内产生的含禽流感基因的重排毒株可能会造成人类之间的传播。

4 结语

由于 SIV 给养殖业带来的重大危害以及给人类健康构成的威胁,近年来,国际上对其的研究给予了高度的重视。我国华南地区水系密布、人口稠密、规模化猪场和鸡场密集,其独特的生态、地理、气候条件,以及人畜禽频繁接触和交叉感染,都有利于流感病毒的生存与变异,被认为是流感病毒暴发的“疫源地”。当前,我国 SIV 的流行情况日趋复杂,因此应加强对我国 SIV 的监测,密切注意着流感的动向,加强和完善动物流感与人流感的预测系统,以便及时发现有可能引起流感大流行的病毒。

参考文献

- [1] 殷震,刘景华. 动物病毒学. 第二版. 北京: 科学出版社, 1997, pp.729-931.
- [2] Brown IH. The epidemiology and evolution of influenza viruses in pigs. *Vet Microbiol*, 2000, **74**(1): 29-46.
- [3] Scholtissek C. Pig as the “mixing vessel” for the creation of new pandemic influenza A viruses. *Med Princ Pract*, 1990, **2**(1): 65-71.
- [4] Castrucci MR, Donatelli I, Sidoli L, *et al*. Genetic reas-

- sortment between avian and human influenza A viruses in Italian pigs. *Virology*, 1993, **193**(1): 503–506.
- [5] Shope RE. Swine Influenza III. Filtration experiments and etiology. *J Exp Med*, 1931, **54**(3): 373–385.
- [6] Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ. Influenza in pigs and their role as the intermediate host. *Textbook of Influenza*. Oxford: Blackwell Science, 1998, pp. 137–145.
- [7] Yamane N, Arikawa J, Odagiri T, *et al.* Distribution of antibodies against swine and Hong Kong influenza viruses among pigs in 1977. *Tohoku J Experimental Med*, 1978, **126**(2): 199–200.
- [8] Shortridge KF, Webster RG, *et al.* Geographical distribution of swine (H1N1) and Hong Kong (H3N2) influenza virus variants in pigs in southeast Asia. *Intervirology*, 1979, **11**(1): 9–15.
- [9] Choi C, Ha SK, Chae C. Detection and isolation of H1N1 influenza virus from pigs in Korea. *Vet Rec*, 2004, **154**(9): 274–275.
- [10] Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, *et al.* Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev*, 1992, **56**(1): 152–179.
- [11] Gourreau JM, Kaiser C, Hannoun C, *et al.* First isolation in France of swine influenza virus (H1N1) from a disease outbreak involving different microorganisms. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, 1980, **53**: 181–188.
- [12] Roberts DH, Cartwright SF, Wibberley G, *et al.* Outbreaks of classical swine influenza in pigs in England in 1986. *Vet Rec*, 1987, **120**(3): 53–55.
- [13] 郭元吉, Webster RG, 诸葛亚辉, 等. 我国猪群中猪型 (H1N1) 流感病毒的发现及其来源的调查. *中华实验和临床病毒学杂志*, 1992, **6**(4): 347–352.
- [14] 王连想, 毕英佐, 曹永长. 6 株猪流感病毒分离株 HA 部分基因的克隆和序列分析. *中国兽医学报*, 2003, **23**(5): 438–441.
- [15] 陈君彦, 李海燕, 申之义, 等. H1N1 亚型猪流感病毒中国分离株血凝素基因分子演化的研究. *中国预防兽医学报*, 2005, **27**(1): 13–17.
- [16] Bikour MH, Frost E, Deslandes S, *et al.* Persistence of a 1930 swine influenza A (H1N1) virus in Quebec. *J Gen Virol*, 1995, **76**(10): 2539–2547.
- [17] Noble S, McGregor MS, Wentworth DE, *et al.* Antigenic and genetic conservation of the haemagglutinin in H1N1 swine influenza viruses. *J Gen Virol*, 1993, **74**(6): 1197–1200.
- [18] Dea S, Bilodeau R, Sauvageau R, *et al.* Antigenic variant of swine influenza virus causing proliferative and necrotizing pneumonia in pigs. *J Vet Diagn Invest*, 1992, **4**(4): 380–392.
- [19] Olsen CW, Carey S, Hinshaw L, *et al.* Virologic and serologic surveillance for human, swine and avian influenza virus infections among pigs in the north-central United States. *Arch Virol*, 2000, **145**(7): 1399–1419.
- [20] Pensaert M, Ottis K, Vandeputte J, *et al.* Evidence for the natural transmission of influenza A virus from wild ducks to swine and its potential importance for man. *Bull World Health Organization*, 1981, **59**(1): 75–78.
- [21] Schultz U, Fitch WM, Ludwig S, *et al.* Evolution of pig influenza viruses. *Virology*, 1991, **183**(1): 61–73.
- [22] Brown IH, Manvell RJ, Alexander DJ, *et al.* Swine influenza outbreaks in England due to a new H1N1 virus. *Vet Rec*, 1993, **132**(18): 461–463.
- [23] Campitelli L, Donatelli I, Foni E, *et al.* Continued evolution of H1N1 and H3N2 influenza viruses in pigs in Italy. *Virology*, 1997, **232**(2): 310–318.
- [24] Guan Y, Shortridge KF, Krauss S, *et al.* Emergence of avian H1N1 influenza viruses in pigs in China. *J Virol*, 1996, **70**(11): 8041–8046.
- [25] Scholtissek C, Ludwig S, Fitch WM. Analysis of influenza A virus nucleoproteins for the assessment of molecular genetic mechanisms leading to new phylogenetic virus lineages. *Arch Virol*, 1993, **131**(3): 237–250.
- [26] Stech J, Xiong X, Scholtissek C, *et al.* Independence of evolutionary and mutational rates after transmission of avian influenza viruses to swine. *J Virol*, 1999, **73**(3): 1878–1884.
- [27] Katsuda K, Sato S, Shirahata T, *et al.* Antigenic and genetic characteristics of H1N1 human influenza virus isolated from pigs in Japan. *J Gen Virol*, 1995, **76**(5): 1247–1249.
- [28] 魏启珍, 张纪伟, 黄桂荣. 人、猪血清中人流感病毒血清流行病学调查. *中国预防兽医学报*, 1988, **10**(4): 14–16.
- [29] 魏启珍, 王桂婷, 许世光, 等. 黑龙江省人与几种动物中人流感病毒血清流行病学调查报告. *哈尔滨医科大学学报*, 1984, **18**(4): 64–66.
- [30] Kundin WD. Hong Kong A-2 influenza virus infection among swine during a human epidemic in Taiwan. *Nature*, 1970, **228**(5274): 857.
- [31] Haesebrouck F, Biron P, Pensaert MB, *et al.* Epizootics of respiratory tract disease in swine in Belgium due to H3N2 influenza virus and experimental reproduction of disease. *Am J Vet Res*, 1985, **46**(9): 1926–1928.
- [32] Roberts DH, Cartwright SF, Wibberley G. Outbreaks of classical swine influenza in pigs in England in 1986. *Vet Rec*, 1987, **121**(3): 53–55.
- [33] Bikour MH, Cornaglia E, Weber JM, *et al.* Antigenic characterization of an H3N2 swine influenza virus isolated from pigs with proliferative and necrotizing pneumonia in Quebec. *Can J Vet Res*, 1994, **58**(4): 287–290.
- [34] Chambers TM, Hinshaw VS, Kawaoka Y, *et al.* Influenza viral infection of swine in the United States 1988–1989. *Arch Virol*, 1991, **116**(4): 261–265.
- [35] Peiris JS, Guan Y, Markwell D, *et al.* Cocirculation of avian H9N2 and contemporary “human” H3N2 influenza A viruses in pigs in southeastern China: potential for genetic reassortment? *J Virol*, 2001, **75**(20): 9679–9686.
- [36] Shu LL, Lin YP, Wright SM, *et al.* Evidence for interspecies transmission and reassortment of influenza A viruses in pigs in southern China. *Virology*, 1994, **202**(1): 825–833.
- [37] 李海燕, 李雁冰, 于康震, 等. 猪流感病毒的分离鉴定. *中国预防兽医学报*, 2002, **24**(1): 12–17.
- [38] 李海燕, 于康震, 辛晓光, 等. 部分省市猪群猪流感的血清学调查及猪流感病毒的分离与鉴定. *动物医学进展*, 2003, **24**(3): 67–72.
- [39] Campitelli L, Donatelli I, Foni E, *et al.* Continued evolution of H1N1 and H3N2 in pigs in Italy. *Virology*, 1997, **232**(2): 310–318.

- [40] Zhou MN, Senne DA, Landgraf JS. Genetic reassortment of avian, swine, and human influenza A virus in American pigs. *J Virol*, 1999, **73**(12): 8851–8856.
- [41] Webby RG, Swenson SL, Krauss SL, *et al.* Evolution of swine H3N2 influenza viruses in the United States. *J Virol*, 2000, **74**(18): 8243–8251.
- [42] Christopher W Olsen. The emergence of novel swine influenza viruses in North America. *Virus Res*, 2002, **85**(2): 199–210.
- [43] Sugimura T, Yonemochi H, Ogawa T, *et al.* Isolation of a recombinant influenza virus (Hsw1N2) from swine in Japan. *Arch Virol*, 1980, **66**(3): 271–274.
- [44] Gourreau JM, Kaiser C, Valette M, *et al.* Isolation of two H1N2 influenza viruses from swine in France. *Arch Virol*, 1994, **135**(4): 365–382.
- [45] Brown IH, Chakraverty P, Harris PA, *et al.* Disease outbreaks in pigs in Great Britain due to an influenza A virus of H1N2 subtype. *Vet Rec*, 1995, **136**(13): 328–329.
- [46] Karasin AI, Anderson RG, Olsen CW. Genetic characterization of an H1N2 influenza virus isolated from a pig in Indiana. *J Clin Microbiol*, 2000, **38**(6): 2453–2456.
- [47] Jung K, Chae C. Phylogenetic analysis of an H1N2 influenza A virus isolated from a pig in Korea. *Arch Virol*, 2004, **149**(7): 1415–1422.
- [48] Qi X, Lu CP. Genetic characterization of novel reassortant H1N2 influenza A viruses isolated from pigs in southeastern China. *Arch Virol*, 2006, **151**(11): 2289–2299.
- [49] Karasin AI, Carman S, Olsen CW. Identification of Human H1N2 and Human-Swine Reassortant H1N2 and H1N1 Influenza A Viruses among Pigs in Ontario, Canada (2003 to 2005). *J Clin Microbiol*, 2006, **44**(3): 1123–1126.
- [50] Kida H, Shortridge KF, Webster RG. Origin of the haemagglutinin gene of H3N2 influenza viruses from pigs. *Virology*, **162**(1): 160–166.
- [51] Karasin AI, Brown IH, Carman S. Isolation and characterization of H4N6 avian influenza viruses from pigs with pneumonia in Canada. *J Virol*, 2000, **74**(20): 9322–9327.
- [52] Karasin AI, West K, Carman S, *et al.* Characterization of avian H3N3 and H1N1 influenza A viruses isolated from pigs in Canada. *J Clin Microbiol*, 2004, **42**(9): 4349–4354.
- [53] Brown IH, Alecander DJ, Chakraverty P, *et al.* Isolation of an influenza A virus of unusual subtype (H1N7) from pigs in England, and the subsequent experimental transmission from pig to pig. *Vet Microbiol*, 1994, **39**(2): 125–134.
- [54] Brown IH, Hill ML, Harris PA, *et al.* Genetic characterization of an influenza A virus of unusual subtype (H1N7) isolated from pigs in England. *Arch Virol*, 1997, **142**(5): 1045–1050.
- [55] Ma W, Gramer M, Rossow K, *et al.* Isolation and genetic characterization of new reassortant H3N1 swine influenza virus from pigs in the Midwestern United States. *J Virol*, 2006, **80**(10): 5092–5096.
- [56] 蒙雪琼, 刘 棋, 陈义祥, 等. SIV 与 PRRSV、CSFV、PCV2 和 PRV 交叉感染的检测. *动物医学进展*, 2006, **27**(11): 84–86.
- [57] Thacker EL, Thacker BJ, Janke BH, *et al.* Interaction between *Mycoplasma hyopneumoniae* and swine influenza virus. *J Clin Microbiol*, 2001, **39**(7): 2525–2530.
- [58] Ludwig S, Hausteine A, Kaleta EF, *et al.* Recent influenza A (H1N1) infections of pigs and turkeys in northern Europe. *Virology*, 1994, **202**(2): 281–286.
- [59] Wood GW, Banks J, Brown IH, *et al.* The nucleotide sequence of the HA1 of the hemagglutinin of an H1 avian influenza virus isolate from turkeys in Germany provides additional evidence suggesting recent transmission from pigs. *Avian Pathol*, 1997, **26**(2): 347–355.
- [60] Mohan R, Saif YM, Erickson GA, *et al.* Serologic and epidemiologic evidence of infection in turkeys with an agent related to the swine influenza virus. *Avian Dis*, 1981, **25**(1): 11–16.
- [61] Saurez DL, Wooleock PR, Bermudez AJ, *et al.* Isolation from turkey breeder hens of a reassortant H1N2 influenza virus with swine, human, and avian lineage genes. *Avian Dis*, 2002, **46**(1): 111–121.
- [62] Olsen CW, Karasin A, Erickson G, *et al.* Characterization of a swine-like reassortant H1N2 influenza virus isolated from a wild duck in the United States. *Virus Res*, 2003, **93**(1): 115–121.
- [63] Choi YK, Lee JH, Erickson G, *et al.* H3N2 influenza virus transmission from swine to turkeys, United States. *Emerg Infect Dis*, 2004, **10**(12): 2156–2160.
- [64] Tang Y, Lee CW, Zhang Y, *et al.* Isolation and characterization of H3N2 influenza A virus from turkeys. *Avian Dis*, 2005, **49**(2): 207–213.
- [65] Reid AH, Fanning TG, Hultin JV, *et al.* Origin and evolution of the 1918 “Spanish” influenza virus haemagglutinin gene. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**(4): 1651–1656.
- [66] Kawaoka Y, Krauss S, Webster RG. Avian-to-human transmission of the PB1 gene of influenza A viruses in the 1957 and 1968 pandemics. *J Virol*, 1989, **63**(11): 4603–4608.
- [67] Scholtissek C, Rohde W, Hoyningen VV, *et al.* On the origin of the human influenza virus subtype H2N2 and H3N2. *Virology*, 1978, **87**(1): 13–20.
- [68] Olsen CW. The emergence of novel swine influenza viruses in North America. *Virus Res*, 2002, **85**(2): 199–210.
- [69] Top FH, Russell PK. Swine influenza A at Fort Dix, New Jersey (January–February 1976). IV summary and speculation. *J Infect Dis*, 1977, **136**: 376–380.
- [70] Hinshaw VS, Bean JJ, Webster RG, *et al.* The prevalence of influenza viruses in swine and the antigenic and genetic relatedness of influenza viruses from man to swine. *Virology*, 1978, **84**(1): 51–62.
- [71] Rota PA, Rocha EP, Harmon MW, *et al.* Laboratory characterization of a swine influenza virus isolated from a fatal case of human influenza. *J Clin Microbiol*, 1989, **27**(7): 1413–1416.
- [72] De Jong JG, De Ronde-Verloop JM, Bangma PJ, *et al.* Isolation of swine-influenza-like A (H1N1) viruses from man in Europe. *Lancet*, 1986, **328**(8520): 1329–1330.
- [73] Rimmelzwaan GF, De Jong JC, Bestebroer TM, *et al.* Antigenic and genetic characterization of swine influenza A (H1N1) viruses isolated from pneumonia patients in the Netherlands. *Virology*, 2001, **282**(2): 301–306.
- [74] Claas ECJ, Kawaoka Y, De Jong JC, *et al.* Infection of children with avian-human reassortant influenza virus from pigs in Europe. *Virology*, 1994, **204**(2): 453–457.