

猪流感病毒研究进展

王宏魁¹, 黄涛², 苏惠龙³, 曹三杰²

(1. 郑州牧业工程高等专科学校, 河南 郑州 450011; 2. 四川农业大学 动物医学院, 四川 雅安 625014;
3. 珠海出入境检验检疫局, 广东 珠海 519000)

摘要: 猪流感是猪常见呼吸道疾病之一, 在世界范围内流行。患猪常续发其他疫病, 导致猪死亡率增加, 该病毒变异体还可跨种传播, 严重影响养猪业的发展及人的健康。为此, 简要介绍了猪流感的病原, 比较了猪流感临床症状, 分析了病毒跨种间传播致病机制的分子基础, 并概述了其公共卫生意义。

关键词: 猪流行性感; 呼吸道疾病; 公共卫生

中图分类号: S852.65 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-3268(2011)12-0035-05

Progress on Swine Influenza Virus

WANG Hong-kui¹, HUANG Tao², SU Hui-long³, CAO San-jie²

(1. Zhengzhou College of Animal Husbandry Engineering, Zhengzhou 450011, China;
2. College of Veterinary Medicine, Sichuan Agriculture University, Ya'an 625014, China;
3. Zhuhai Entry-exit Inspection and Quarantine Bureau, Zhuhai 519000, China)

Abstract: Swine influenza is one of the common tract respiratory diseases of pigs and causes worldwide epidemic. This disease seriously threat to the public health, the growth of pigs and often causes secondary disease. Swine influenza can epidemic in pigs resulting in increased mortality and the variants of virus can cause interspecies transmission which seriously affects the development of pig industry and human health. This paper describes the pathogen, clinical symptoms, molecular basis of pathogenic mechanism of interspecies transmission, and the meaning of public health of the swine influenza.

Key words: Swine influenza; Respiratory tract diseases; Public health

猪流行性感, 简称猪流感 (swine influenza, SI), 是由正黏病毒科 (Orthomyxoviridae) A 型流感病毒属的猪流感病毒 (swine influenza virus, SIV) 引起的一种急性、热性、高度接触传染性、群发性的呼吸道疾病^[1]。多发生于冬季、早春等天气骤变季节, 其临床特征为突然发热、咳嗽、呼吸困难, 鼻中流出分泌物, 猪不分年龄、品种和性别均能感染^[2-3]。猪流感病毒引起的猪流感已有近百年历史, 美国于 1918 年首次报道猪流感^[4-5]。目前, 猪流感遍布美洲、亚洲、欧洲和非洲, 成为规模化猪场的常发传染病^[6]。单纯的猪流感病毒感染表现为发病率高, 死亡率低, 其严重程度与流行毒株、猪只日龄和健康状

况、环境条件以及与其他病原体并发继发感染相关, 常因与其他病原体混合感染, 使患猪死亡率明显增高^[7-8]。猪流感病毒是猪呼吸道疾病综合征的主要病原体之一, 猪感染后常发生肺炎, 还可引起怀孕母猪繁殖障碍, 以及续发其他细菌和病毒感染。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”^[9]。猪流感病毒不仅可感染猪, 同时也具有感染禽、人、马等鸟类和其他哺乳动物的能力, 故猪流感的影响不仅在于其显而易见的兽医传染病的意义, 更在于其深远的公共卫生意义。为此, 从猪流感的病原、感染猪流感的临床症状、病

收稿日期: 2011-07-06

基金项目: 教育部“长江学者和创新团队发展计划”项目 (IRT0848)

作者简介: 王宏魁 (1982-), 男, 河南西平人, 助教, 硕士, 主要从事预防兽医学研究。E-mail: zzmzwhk@163.com

毒跨种间传播致病机制的分子基础等方面对猪流感病毒进行了综述,并概述了其公共卫生意义,旨在为进一步研究猪流感提供参考。

1 猪流感病毒的病原

根据表面和内部抗原,流感病毒可分为 A、B 和 C 等 3 个亚型,分别属于正黏病毒科下的 A 型流感病毒属、B 型流感病毒属和 C 型流感病毒属。A、B、C 型流感病毒的内部核蛋白(NP)和基质蛋白(M)的抗原性有很大不同,通过琼脂扩散等试验可将它们区分开来。这 3 型病毒在基因组结构和致病性方面也存在很大差异。猪流感病毒属于 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。A 型和 B 型病毒的内部抗原为核蛋白(NP)和基质蛋白(M),其性质很稳定,可用血清学方法区分,表面抗原为血凝素(HA)和神经氨酸酶(NA),均容易变异。在 A 型流感病毒中各亚型之间交叉保护力弱,流感 A 病毒的 RNA 是分节段的,当不同亚型混合感染同一宿主时经常发生遗传重配。人源和非人源流感病毒之间的遗传重配是产生人流感大流行新毒株的机制。

2 感染猪流感病毒的症状

2.1 猪感染猪流感病毒的临床症状

猪流感病毒是能独自导致发病和肺部病变的猪呼吸道主要病原体之一。经典性猪流感是一种群发性疾病。猪流感潜伏期很短,1~3 d 潜伏期后,突然发病,猪群中多数猪同时出现症状。病猪体温突然升高,可高达 40.3~42.5℃。病猪表现为食欲减退甚至废绝、精神极度萎靡、肌肉和关节疼痛,常卧地不愿起立或钻卧垫草中,捕捉时则发出惨叫声。有些猪呼吸急促、张口并行腹式呼吸、肌肉痉挛,触及尖叫并出现全身阵发性震颤,极其衰弱。此外,行走时夹杂阵发性痉挛性咳嗽,类似群犬狂吠声,粪便干硬,常患结膜炎、鼻炎,有时鼻分泌物带有血色和打喷嚏。病猪挤卧在一起,难以移动,触摸肌肉僵硬、疼痛出现隔肌痉挛,呼吸顿挫,后期重病猪出现神经症状,四肢瘫痪,甚至惊厥死亡,由于厌食和不活动,使体质量明显下降和衰弱。发病很突然,病程较短,康复也很迅速。母猪在怀孕期间感染猪流感病毒,可引起流产、产死胎和早产;有的表现为产下的仔猪在产后 2~5 d 发病严重,有些在哺乳及断奶前后死亡;存活的则转为慢性病,持续咳嗽,消化不良,病程可持续 1 个月以上,最后衰竭死亡。如无继发感染,

病猪通常在临床症状出现后的 5~7 d 内自然康复。经典性猪流感发病率高,接近 100%,而死亡率则很低,一般不到 1%。

在非典型性猪流感发病时,典型发病的猪少,临床症状轻微,大部分猪不表现明显的临床症状,个别病例表现持续咳嗽,消化不良,瘦弱,长期不愈,可拖延 1 个月以上,愈后不良。母猪在怀孕 80 d 感染时,可通过胎盘感染胎儿,造成流产仔猪生后发育不良,且死亡率较高。

由于猪流感病毒对呼吸道上皮具有高度特异亲嗜性而使呼吸道上皮管壁受损,导致胸膜肺炎放线杆菌、嗜血杆菌、巴氏杆菌、猪 2 型链球菌、猪冠状病毒(PRCV)、猪繁殖与呼吸障碍综合征病毒(PRRSV)、猪圆环病毒等其他呼吸道细菌和呼吸道病毒的继发或混合感染,使疫情更为复杂,病情加重,死亡率增高,给养猪业造成极大的经济损失^[10]。

2.2 人感染猪流感病毒的临床症状

人类感染猪流感的最明显症状是:最初出现类似普通流感症状,但体温突然超过 39℃,肌肉酸痛感明显增强,伴随有眩晕、头疼、腹泻、寒颤、全身乏力、呕吐及厌食等症状或其中部分症状。猪流感致死的患者年龄绝大多数在 20 岁至 45 岁之间,属于青壮年。人感染猪流感的死亡率为 6.77%,比一般流感要高,其高致死率的主要原因有 2 个:一是病毒来势凶猛;二是民众起初对新疾病不重视,以为是普通感冒,很多人自己随便吃些药,错过了发病后的最佳救治期(发病后 72 h 内)。

多数人感染猪流感病毒后,临床表现与人流感病毒没有差别,欧洲、亚洲以及美国偶尔有从人呼吸道分泌物和肺中分离到猪流感病毒报道,甚至有人感染古典型猪流感 H1N1 病毒致死的案例^[4-5]。过去多例感染猪流感病毒患者的临床表现与典型季节性流感并无特异之处,病死率为 14%(7/50),多数(61%)具有猪接触史,均为散发病例^[11]。但是从未有确切的证据表明猪是该病毒的源头,直到 1974 年才首次从人体分离到猪流感病毒,证明猪来源的流感病毒可以感染人。

3 猪流感与甲型 H1N1 流感的区别

3.1 易感染对象

猪流感是猪的一种呼吸系统疾病,由猪体内的一种病毒引起,通常暴发于猪之间,偶尔感染禽、人,通常是那些直接接触受感染猪,如农场工人。过去几年猪流感直接感染人的,在大多数情况下,是来自猪的直接接触者。

甲型 H1N1 流感病毒经由人—人传播。2009 年,在美国和墨西哥爆发的甲型 H1N1 流感^[12-13],所有患者绝大多数并未接触过猪,目前还没有证据证明人是从猪身上感染这一病毒。甲型 H1N1 流感主要传染人,感染甲型 H1N1 流感病毒的病人是主要传染源。这种病毒已被证实经由人—人形式传播^[14]。但目前也有个别报道 H1N1 流感病毒由人传给猪^[15-17]。

3.2 病原方面

从病毒分类学的角度来看,甲型 H1N1 流感病毒属于 H1N1 三源同配毒株,其基因来源于人、猪和禽 3 个不同的物种^[18]。H1N1 三源同配毒株自 1998 年开始在北美猪群中广泛传播,在其出现之前,猪流感病毒中有一株病毒与目前流行的甲型 H1N1 流感病毒有着比较密切的关系,基因序列分析发现,这种新的变异毒株与经典型的猪流感病毒的同源性很低,说明它们是 2 种不同病毒^[19]。因此,目前世界卫生组织等权威机构认为,这是一种新型的变异的 H1N1 亚型流感病毒。

猪流感是由 A 型流感病毒引起的猪的急性呼吸道传染病。A 型流感病毒有多种血清型,导致猪发病的主要有 H1N1、H1N2 和 H3N2 型。该病的特征是突然发生、咳嗽、呼吸困难、发热和虚弱,以及随后的迅速恢复。在猪体内存在的流感病毒感染人的机会很小。

3.3 猪流感的潜伏期

甲型 H1N1 流感可能在人体潜伏 1~7 d 后才表现出病症,2009 年我国上海最初 10 例甲型 H1N1 流感确诊病中潜伏期平均为 4.3 d^[8]。

猪流感潜伏期很短,1~3 d 潜伏期后,突然发病,自然发病平均 4 d,人工感染则为 24~48 h,猪群中多数猪同时出现症状。

4 流感病毒跨种间传播致病机制的分子基础

4.1 血凝素蛋白受体特异性转变使得流感病毒易于感染人类细胞

流感病毒血凝素蛋白的特异受体结合位点是决定流感病毒宿主范围的一个主要因素。病毒囊膜外表有 2 类纤突,即血凝素(HA)和神经氨酸酶(NA)。HA 可介导病毒与唾液酸(SA)黏附,这种 SA 含有宿主细胞表面分子,可通过胞膜的融合促使病毒核糖核蛋白复合体释放。神经氨酸酶(NA)的唾液酸酶活性可切除 SA,使新合成的病毒从感染细胞释放。在流感病毒的感染过程中,血凝素起

识别和吸附细胞受体的作用。流感病毒传染性受两方面影响:即宿主细胞表面上 SA 种类(NeuAc 和 NeuGc)和与半乳糖结合的类型(结合末端为 α -2,6-半乳糖或 α -2,3-半乳糖的唾液酸寡糖)。人流感病毒优先结合的是 α -2,6-半乳糖的唾液酸寡糖(SAa2,6Gal);而禽流感病毒优先结合的是 SA2,3Gal 的唾液酸。而猪流感病毒对这 2 种受体都具有亲和性,猪的呼吸道黏膜上也同时具有这 2 种受体。也就说猪也能够感染人、禽、马流感病毒,猪流感病毒也能感染上述动物。流感病毒的吸附和感染还需要宿主细胞膜表面糖蛋白及其他因素的参与。猪气管上皮细胞含有这 2 种唾液酸和 2 种结合类型,这也许是猪对人流感病毒和禽流感病毒普遍易感的原因。尽管存在受体特异性上的差异,但禽流感病毒仍能感染人类,并且已经造成了致死性感染。这一事实可以由最近一些发现来支持:从 1997 年流感大流行的患者中分离的病毒已被证明能很好地识别鸟类受体。在 1918 年西班牙、1957 年亚洲和 1968 年香港流感大流行中,最早的分离株 HA 能首先识别出 NeuAca2,6Gal 唾液酸寡糖,即使是这些 HA 来自禽流感病毒。因此,受体特异性从 SAa2,3Gal 到 SAa2,6Gal 的转换对流行株的产生可能是关键^[4-15]。

4.2 PB2 基因位点的突变导致流感病毒增殖能力的增强

即使流感病毒成功地侵入一个新宿主的细胞,但它必须能成功地控制该宿主细胞才能在此进行复制。负责病毒 RNA 复制和转录的病毒聚合酶在此阶段起着关键性的作用。流感病毒感染人体细胞后必须进行有效复制,产生大量的病毒粒子,进而诱发病体的非特异性免疫反应,产生对机体的直接或间接的损伤作用,而流感病毒是否可以在人的体细胞内进行有效复制,主要是与病毒的聚合酶(PB1、PB2 和 PA)有关,尤其 PB2 的组成起决定性的作用。Subbarao 等^[20]在禽流感病毒与人流感病毒纤维原网状细胞(FRC)的重组病毒试验中发现,当 PB2 蛋白基因来源于人流感病毒,其他基因无论来源于禽流感病毒或人流感病毒,其在哺乳动物的体细胞中都能有效地复制,而当 PB2 蛋白来源于禽流感病毒时,重组病毒不能在哺乳动物细胞中进行有效地复制。进一步研究表明,所有禽流感病毒株 PB2 的第 627 位氨基酸都是 Glu,而人流感病毒的则为 Lys,正是因为 PB2 该位点氨基酸的不同,使禽流感病毒不能在人体细胞内有效进行复制。因而 PB2 的第 627 位氨基酸是决定 A 型流感病毒宿主范围的关键

位点。然而对 1997 年人感染禽流感 H5N1 病毒的基因分析表明,香港 H5N1 毒株中 PB2 的第 627 位氨基酸产生了由 Glu 型向 Lys 型的转化,导致这种转化的机制可能与组成 PB2 的第 199 位氨基酸丝氨酸(Ser)的突变有关,正是由于这种突变使 H5N1 病毒在人体内进行有效的增殖成为可能^[21]。

4.3 猪流感病毒基因重组的现象

基因重组是流感病毒发生抗原转变(anti-genic shift)的主要原因。甲型流感病毒由 8 个基因片段组成,当一个细胞受到 2 种以上的流感病毒株感染时,不同来源的流感病毒基因片段被包在一起形成新的毒粒,通过基因重组就会产生新的病毒株^[22]。在流感病毒的感染过程中,HA 起识别和吸附细胞受体的作用。它是宿主特异性的主要决定因素。不同动物气管黏膜上的细胞受体与 HA 分子上的受体结合位点特异性结合。不同种类流感病毒的 HA 具有不同唾液酸酶分子结构,结合不同的唾液酸受体。但这种结合又具有交叉性。禽流感病毒和马流感病毒的受体为唾液酸 d-2,3-半乳糖苷,人流感病毒的受体为唾液酸 d-2,6-半乳糖苷,而猪流感病毒对这 2 种受体都具有亲和性,猪的呼吸道黏膜上也同时具有这 2 种受体。也就是说,猪也能够感染人、禽、马流感病毒,猪流感病毒也能感染上述动物。研究认为^[23-24],人类流感病毒 HA 基因被禽类流感病毒的等位基因通过重组替换是抗原转变的原因。猪是人与鸭流感病毒发生重组的“活试管”^[9],从猪中分离到的甲 3 型(H3N2)毒株,其中一部分基因来源于禽而另一部分基因来源于人^[25]。

5 公共卫生意义

5.1 猪在流感传播中的特殊意义

人流感病毒优先结合的是 α -2,6-半乳糖的唾液酸寡糖(SAa2,6Gal);而禽流感病毒优先结合的是 SAa2,3Gal 的唾液酸,2006 年我国类禽型猪流感病毒的发现及其的 NeuAca2,6Gal 受体结合特性使其成为一个潜在可感染人的病毒^[26]。猪气管上皮细胞含有这 2 种唾液酸和 2 种结合类型,猪对人流感病毒和禽流感病毒普遍易感。猪成为“禽—猪—人”流感病毒种间传播链中重要的中间宿主,是禽、猪、人等不同流感病毒基因重组或重配的“混合器”和流感病毒新流行毒株产生的“孵育器”,因此具有重要的公共卫生意义。1992 年从英国的猪中分离到 H1N7 病毒,其 NA 和 M 基因来自马,其他基因来自人,表明猪对各种流感病毒都易感,因而应该非常重视并切实加强加强对猪流感病毒的监控,随时了

解流感病毒的流行特性^[27]。

5.2 猪流感病毒对养殖业的影响

猪流感是规模化养猪场普遍存在且难以根除的群发性疾病,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,猪流感病毒是猪呼吸道疾病综合征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。猪流感病毒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、猪呼吸与繁殖障碍综合征、猪圆环病毒 2 型、猪瘟病毒和猪伪狂犬病毒等^[4]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。

5.3 猪流感病毒对人的影响

猪呼吸道上皮细胞表面同时存在人流感病毒偏爱受体 SAa2,6Gal 和禽流感病毒偏爱受体 SAa2,3Gal,这样猪既可感染人流感病毒又可感染禽流感病毒,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”^[9,28]。猪流感病毒不仅感染猪,同时具有感染人和禽的潜力^[29-30]。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,人们担心,猪体内产生的含禽流感基因的重排毒株产生新的变种可能会造成人类之间的传播。Olsen 等^[31]报道,2005 年加拿大研究人员已在猪体中分离出 H3N2 病毒,除具有显著的人系 NA 基因外,这些病毒是与 1998 年美国猪群中出现病毒相似的人/经典猪/禽流感病毒的重组株。

在实际生活中,猪流感病毒感染人的事件时有发生,对人类健康构成很大的威胁。自 1976 年美国新泽西州佛迪狄克斯一名新兵因感染猪源 H1N1 病毒而死于肺炎的事件后,至少已有 12 人因感染猪流感病毒而死亡^[32],这些人生前都有与流感猪接触的经历。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^[33]。

参考文献:

- [1] 高敏. H1N2 亚型猪流感病毒 NSI 基因的克隆与序列分析[J]. 现代农业科技, 2008(22): 217-218.
- [2] 揭候申, 魏建忠. 猪流感的诊治与预防[J]. 现代农业科技, 2006(9S): 158.
- [3] Brown I H. The epidemiology and evolution of influen-

- za viruses in pigs[J]. *Veterinary microbiology*, 2000, 74 (1/2): 29-46.
- [4] Myers K P, Olsen C W, Gray G C. Cases of swine influenza in humans; a review of the literature[J]. *Clinical infectious diseases*, 2007, 44(8): 1084.
- [5] Shinde V, Bridges C B, Uyeki T M, *et al.* Triple-reassortant swine influenza A(H1N1) in humans in the United States, 2005 – 2009[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360 (25): 2616-2625.
- [6] 鄢明华, 李秀丽, 韩伟, 等. H1N1 亚型猪流感病毒分离鉴定[J]. *华北农学报*, 2011, 26(2): 58-62.
- [7] 吕翠, 马小明, 尹燕, 等. 猪流感病毒 M 基因核酸探针的制备与应用[J]. *华北农学报*, 2009, 24(2): 87-92.
- [8] 赵朴, 郑玉珠, 贾贝贝, 等. 猪流感病毒河南株的分离鉴定和生物学特征[J]. *华北农学报*, 2010, 25(4): 107-110.
- [9] Scholtissek C. Pigs as ‘mixing vessels’ for the creation of new pandemic influenza A viruses[J]. *Medical Principles and Practice*, 1990, 2(2): 65-71.
- [10] 李海燕, 于康震, 辛晓光, 等. 猪流感的世界流行及公共卫生[J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2002(12): 48-49.
- [11] 张拥军, 严延生. 猪流感病毒和新型甲型流感 H1N1 病毒[J]. *中国人兽共患病学报*, 2009, 25(006): 581-585.
- [12] Fraser C, Donnelly C A, Cauchemez S, *et al.* Pandemic potential of a strain of influenza A(H1N1): early findings[J]. *Science*, 2009, 324: 1557.
- [13] Lipsitch M, Lajous M, O’Hagan J J, *et al.* Use of cumulative incidence of novel influenza A/H1N1 in foreign travelers to estimate lower bounds on cumulative incidence in Mexico[J]. *PLoS ONE*, 2009, 4(9): 6895-6899.
- [14] 韩一芳, 张宏伟, 曹广文. 2009 年新型甲型 H1N1 流感流行特征及防控措施[J]. *第二军医大学学报*, 2009, 30(6): 610-612.
- [15] Steel J, Staeheli P, Mubareka S, *et al.* Transmission of pandemic H1N1 influenza virus and impact of prior exposure to seasonal strains or interferon treatment[J]. *Journal of virology*, 2010, 84(1): 21.
- [16] Castrucci M R, Campitelli L, Ruggieri A, *et al.* Antigenic and sequence analysis of H3 influenza virus haemagglutinins from pigs in Italy[J]. *J Gen Virol*, 1994, 75(2): 371-379.
- [17] Kida H, Kawaoka Y, Naeve C W, *et al.* Antigenic and genetic conservation of H3 influenza virus in wild ducks[J]. *Virology*, 1987, 159(1): 109-119.
- [18] Gibbs M J, Others. Recombination in the hemagglutinin gene of the 1918’ Spanish Flu[J]. *Science*, 2001, 5536: 1126-1130.
- [19] 周凯, 何宏轩. 禽流感与猪流感病毒: 跨越物种传播的新认识[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2009, 36(5): 6-12.
- [20] Subbarao E K, London W, Murphy B R. A single amino acid in the PB2 gene of influenza A virus is a determinant of host range[J]. *J Virol*, 1993, 67(4): 1761-1764.
- [21] Shinya K, Hamm S, Hatta M, *et al.* PB2 amino acid at position 627 affects replicative efficiency, but not cell tropism, of Hong Kong H5N1 influenza A viruses in mice[J]. *Virology*, 2004, 320(2): 258-266.
- [22] Steinhauer D A, Skehel J J. Genetics of influenza viruses[J]. *Annu Rev Genet*, 2002, 36: 305-332.
- [23] Scholtissek C. Source for influenza pandemics[J]. *European Journal of Epidemiology*, 1994, 10(4): 455-458.
- [24] 杨春, 余佳. 甲型流感病毒抗原变异的机理[J]. *国外医学·病毒学分册*, 1999(3): 88-90.
- [25] Hinshaw V S, Bean W J, Webster R G, *et al.* The prevalence of influenza viruses in swine and the antigenic and genetic relatedness of influenza viruses from man and swine[J]. *Virology*, 1978, 84(1): 51-62.
- [26] 田云, 屈源泉, 孙彦伟, 等. 中国类禽型 H1N1 亚型猪流感病毒的发现和遗传分析[J]. *中国兽医学报*, 2010, 30(1): 36-40.
- [27] Brown I H, Hill M L, Harris P A, *et al.* Genetic characterisation of an influenza A virus of unusual subtype(H1N7) isolated from pigs in England[J]. *Arch Virol*, 1997, 142(5): 1045-1050.
- [28] Bateman A C, Busch M G, Karasin A I, *et al.* Amino acid 226 in the hemagglutinin of H4N6 influenza virus determines binding affinity for alpha2, 6-linked sialic acid and infectivity levels in primary swine and human respiratory epithelial cells[J]. *J Virol*, 2008, 82(16): 8204-8209.
- [29] Kida H, Ito T, Yasuda J, *et al.* Potential for transmission of avian influenza viruses to pigs[J]. *Journal of General Virology*, 1994, 75: 2183-2188.
- [30] Ito T, Couceiro J N S S, Kelm S, *et al.* Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential[J]. *Journal of virology*, 1998, 72 (9): 7367.
- [31] Olsen C W, Karasin A I, Carman S, *et al.* Triple reassortant H3N2 influenza A viruses, Canada, 2005[J]. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12(7): 1132-1135.
- [32] Webster R G, Sharp G B, Claas E C. Interspecies transmission of influenza viruses[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 152(2): 25-30.
- [33] Scholtissek C, Rohde W, Von Hoyningen V, *et al.* On the origin of the human influenza virus subtypes H2N2 and H3N2[J]. *Virology*, 1978, 87(1): 13-20.