

禽流感与猪流感病毒：跨越物种传播的新认识*

周凯^{1,2)} 何宏轩^{1)**}¹⁾中国科学院动物研究所, 动物生态与保护生物学院重点实验室, 国家野生动物疫病研究中心, 北京 100101;²⁾中国科学院研究生院, 北京 100049)

摘要 今年在墨西哥暴发的流感疫情来源于一种新的流感病毒：甲型 H1N1 病毒。这种病毒包括人源，禽源和猪源等甲型流感病毒基因片段，为混合毒株。比较了禽、猪和人的流感病毒在其天然宿主中的致病机理，主要目的是评估猪和禽的流感病毒成为人兽共患病的可能性，同时还评估猪在禽流感病毒传入人的过程中可能起到的作用。禽流感和猪流感作为人畜共患疾病，在流感病毒从动物到人的传播过程中起到关键的作用。猪作为流感病毒的中间宿主，具有混合器作用，人、猪、禽流感病毒可在其体内进行基因重排产生新病毒，并可能跨越种间屏障感染人类。但是流感病毒本身的跨越种间障碍传播不足以引起人流感的大暴发，动物流感病毒必须经过显著的遗传变异后才能使其在人群中长期存在。

关键词 禽流感，猪流感，基因重排，种间屏障

学科分类号 R373

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2009.00310

2009 年 3 月底至 4 月中旬，墨西哥、美国等地接连暴发甲型流感病毒疫情。截至 2009 年 5 月 10 日，全球有 27 个国家和地区 4 300 多人被感染，死亡 53 人。经过基因序列分析，此次分离到的 H1N1 型病毒包含人流感病毒、北美禽流感病毒和北美、欧、亚猪流感病毒基因片段，为几种不同物种流感病毒的混合毒株，而非单独一种猪流感或禽流感病毒。(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/FLU/SwineFlu.html)。

猪流感和禽流感传染给人已有报道，最早在 1918 年北美、匈牙利和中国都报道猪流感 H1N1，它可能是引起 1918 年人类流感暴发的病原，导致 2 000~4 000 万人口死亡^[1-3]。而在 2005 年暴发的 H5N1 高致病性禽流感，也导致了全球十几个国家 200 多人的死亡^[4]。

禽流感和猪流感作为人畜共患疾病，可在不同物种之间进行传播，是潜在危害极大的烈性传染病。野鸟中存在着大量的涵盖所有已知亚型的流感病毒库，特别是野鸭和野鹅，这 2 种野鸟在家禽和哺乳动物，特别是人、猪、马、海豹、雪貂、貂的流感病毒感染中起着天然储库的作用^[5,6]。流感病毒很少能在动物种间发生交叉传播，但一旦发生则会产生严重的后果，倘若禽流感病毒或猪流感病毒能有效地在人与人之间传播并且人类对它缺乏免疫

力，那么这类病毒感染人后就可能会导致流感病毒的大流行。

以前认为人感染禽流感病毒是极其罕见的东西，并认为禽流感病毒传染给人必须要以猪为中间宿主才能发生。但在近 10 年中，人感染禽流感病毒的病例明显增多。高致病性 H5N1 禽流感病毒，不仅越过了种间屏障传入人，而且对人类也具有高度的致命性。H5N1 亚型禽流感病毒的研究不但推动了人们对流感病毒在新宿主中适应过程以及禽流感病毒在非天然宿主中发病机理的研究，还改变了人们对猪作为中间宿主所具潜在作用的认识。

本综述的目的是分析禽流感和猪流感病毒作为人畜共患疾病的潜力，重点是禽流感和猪流感病毒的病原学和禽类、猪类在流感病毒传染人类中可能发挥的作用。

* 国家高技术研究发展计划(863) (2007AA100606), 中国科学院知识创新工程重要方向项目 (KSCX2-YW-N-063) 和中国科学院动物研究所前沿领域创新项目资助。

** 通讯联系人。

Tel/Fax: 010-64807118, E-mail: hehx@ioz.ac.cn

收稿日期: 2009-05-07, 接受日期: 2009-05-11

1 甲型 H1N1 流感病毒系三源同配毒株

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、猪和禽三个不同的物种. 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. 序列分析结果表明 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/FLU/SwineFlu.html>), 甲型 H1N1 流感病毒的 NA 与 M 基因源自于欧亚大陆猪流感病毒, 而该病毒的另外 5 个基因则是典型的北美 H1N1 三源同配毒株病毒基因. 与普通的猪流感病毒相比, 甲型 H1N1 流感病毒的传染力和致病力更强, 可由人传染给猪, 猪传染给人, 也可在人群间传播.

2 禽流感病毒和猪流感病毒的宿主病原学

流感病毒能引起人和多种动物严重的呼吸道疾病, 自古以来就对人和动物的健康造成巨大威胁. 流感病毒属于正黏病毒科, 根据核蛋白(NP)和基质蛋白(M)的抗原性不同可以分为 A、B 和 C 三个型. 尽管曾经从猪上分离到 C 型流感病毒, 从海豹上分离到 B 型流感病毒, 但是 B 型和 C 型流感病毒主要存在于人. A 型流感病毒可以感染多种动物包括禽类和各种哺乳动物如人、猪、马和水生动物等^[7]. 根据表面糖蛋白血凝素 HA 和神经氨酸酶 NA 的差异又可以把 A 型流感病毒分为许多亚型, 目前已经鉴定了 16 种 HA 和 10 种 NA 亚型, 如 H5N1, H1N1 等等, 此次流行的 A 型流感病毒就属于 H1N1 亚型.

流感病毒的 HA 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. 尽管 A 型流感病毒都能识别细胞表面不同的特异低聚糖唾液酸, 大多数禽流感和马流感主要结合唾液酸 α -2,3 半乳糖苷(SA α -2,3Gal), 但是人流感和猪流感主要结合唾液酸 α -2,6 半乳糖苷(SA α -2,6Gal). 因此在通常情况下不同亚型的流感病毒只能感染具有特定唾液酸结合位点的宿主, 无法跨越种间屏障进行传播. 而历史上曾经暴发的由猪流感、禽流感病毒引起的甲型流感疫情中, 病毒通过基因重组或基因突变, 能够从猪或禽传播到人, 完成了物种屏障的突破.

2.1 禽流感病毒

禽流感病毒(avian influenza virus, AIV)能感染

许多禽类, 其中火鸡最为易感, 鸡则次之. 鸭似乎比其他禽类都易于分离 AIV, 能分离到 AIV 的其他禽类有: 珍珠鸡、家鹅、松鸡、海鸥、海滨鸟和海鸟等. 在实验条件下, 猪、雪貂、猫、貂和人都能被 AIV 所感染.

被感染的禽类可从呼吸道、眼结膜和泄殖腔排毒, 病毒很可能通过被感染的禽类和易感鸟类的直接接触和(或)间接接触而传播. 既然感染鸟类可从泄殖腔排毒, 并通过接触的东西而得以传播, 那么与病禽接触的鸟类、哺乳动物、饲料、饮水、设备、补给品、笼子、衣服、运输车、昆虫、共用设备、运输的人、活鸟市场等都可能成为携带者.

禽流感病毒致病性范围较宽, 感染后不发病或发病, 发病症状从温和的瞬时综合症到 100% 的发病率和急性死亡都有. 临床症状集中在呼吸道、消化道和生殖道, 程度轻重随感染的毒株、动物的年龄、并发和(或)继发感染、环境状况以及宿主免疫状态而不同. 就目前分离出来的 AIV 而言, 已知的高致病力毒株(如 H5N1)数量较少, 而中、低毒力毒株(如 H9N2)数量居多. 从自由飞翔的鸟类分离出的毒株对分离宿主多为非致病力毒株.

野鸟经常受到流感病毒的感染, 包括鸭、鹅、燕鸥、剪尾鸥和海鸥在内的野生水鸟对禽流感病毒非常敏感. 数种野鸟具有在不同国家之间甚至在不同大陆之间传播流感病毒的能力, 因为它们通常是无症状的病毒携带者.

2.2 猪流感病毒

猪流感是由正黏病毒科流感病毒引起的一种急性、高度接触传染性的群发性猪呼吸道疾病, 是猪的主要免疫抑制病之一. 临床以突发、高热、咳嗽、呼吸困难、衰竭、高发病率、低死亡率为特征.

猪流感病毒 (swine influenza virus, SIV) 的宿主范围包括猪、人、火鸡等, 在过去的 10 年中, 典型的猪流感病毒 H1N1 亚型已在美国火鸡体内检测到. 抗原性和遗传比较分析表明, 火鸡病毒与那些在猪群中循环的病毒关系密切, 其可能是猪流感病毒, 火鸡可能是和猪直接或间接接触, 或者是通过感染这些病毒的人引入的. Scholtissek 和 Neylor 等^[8]已提出: 猪是禽和哺乳动物的流感病毒的混合器. 在实验条件下, SIV 可使小鼠、雪貂等感染发病^[8].

2.3 人流感病毒 (human influenza virus)

在人类中流行的流感病毒亚型限于 H1, H2,

H3, N1, N2^[9~11]. 目前流行的病毒株是 H1N1, H3N2 和 H1N2, 但这些病毒株与猪体内对应的病毒株具有不同的抗原型和基因型. 1968 年香港暴发流感, 称为“香港流感”, 并引起全球大流行, 致死人数近 100 万人, 经查证此病毒是 H3N2 型. 而 H1N1 病毒自 20 世纪初起在人与人之间传播, 在 1950 年暂时销声匿迹, 而 1977 年又重新出现. 虽然人类流感病毒很少有血清学数据记录, 但重大流感流行大约每 3 年在冬季出现一次. 这些流行病毒株主要包括 H1N1 和 H3N2 病毒, 但 H3N2 病毒亚型比 H1N1 病毒亚型表现出更多的快速抗原漂移. 从 2001 年开始, H1N2 亚型流感病毒也从人类中被分离出来^[9]. 这些病毒是 H1N1 和 H3N2 病毒循环过程中进行的重排, 但他们的患病率和临床意义目前还不清楚. 新型或变种流感病毒株从出现的地区迅速蔓延到其他地区, 一般造成几个月疫情的大暴发. 流感在人与人之间通过呼吸途径进行传播, 而且主要是在人间传播.

人类被流感病毒感染后, 有的无明显症状, 有的严重感染, 一般上呼吸道和下呼吸道都出现病症. 典型症状是发烧, 发冷, 头痛, 喉咙痛, 倦怠和厌食症^[11,12]. 年轻个体中很少致死, 死亡一般发生在年龄超过 65 岁且缺少基本医疗条件的人群中. H1N1, H3N2 和 H1N2 亚型病毒造成的症状基本相似.

3 禽流感和猪流感病毒的流行病学

3.1 生态进化

目前已发现的猪流感病毒至少有 H1N1、H1N2、H1N7、H3N2、H3N6、H3N8、H4N6、H5N1、H9N2 九种不同血清亚型, 广泛流行于猪群中的主要有古典型猪 H1N1、类禽型 H1N1 和类人型 H3N2 毒株.

一种假说认为, 1918 年 H1N1 病毒其实来源于野鸟, 这些野鸟能够将传染病传染给家禽和人类(类似于 2003 年大规模暴发的 H5N1 禽流感病毒的传播), 然后传播给猪. 猪能够被鸟类、猪和人类的流感病毒传染, 猪也提供了一个环境让病毒交换基因, 制造出新的毒株, 这个过程叫基因重排.

3.2 人禽流感和猪流感病毒的历史事件

3.2.1 禽流感.

1997 年: 在“香港禽流感”事件中有 18 人因感染 H5N1 禽流感病毒而住院, 6 人死亡^[13].

2003 年: 荷兰国家流感中心报道养禽工人及

其家属成员 83 人受到 H7N7 亚型的禽流感病毒感染, 受到感染的大多数病人表现出结膜炎等临床症状, 一些病人有类似流感症状, 并从一位死于急性呼吸道窒息综合征(ARDS)兽医体内分离到 H7N7 亚型禽流感病毒^[14].

2004 年: 越南等国相继报道 H5N1 亚型禽流感病毒感染人, 至今已报道 121 人受到感染, 并造成 62 人死亡^[15].

3.2.2 猪流感.

1918 年: 北美、匈牙利和中国都报道猪流感 H1N1, 它可能是引起 1918 年人类流感暴发的病原^[2,3,16], 导致 2 000~4 000 万人口死亡.

1930 年: Shope 从猪上分离到第一株猪流感病毒^[17], 即古典猪流感病毒 H1N1 亚型(A/Swine/Iowa/30), 并且可以在猪群中传播.

1940~1960 年: 英国、捷克斯洛伐克、联邦德国等欧洲国家报道了猪群中存在抗 H1N1 猪流感抗体, 但此后近 20 年时间里, 猪流感好像在欧洲这些国家中销声匿迹了^[18].

1970 年: 人流感病毒 H3N2 传到猪, 在亚洲的猪上分离到类禽流感 H3N2 病毒^[19].

1976 年: 在欧洲猪上再现古典猪流感 H1N1^[20].

1979 年: 完整的禽流感病毒 H1N1 传到猪, 与古典的猪流感病毒 H1N1 的病原性不同, 而且现在还一直在猪群中流行^[21].

1984 年: 人流感病毒 H3N2 和禽流感病毒 H1N1 重组成新毒株 H3N2, 其中禽的内部基因没有变化^[22], H3N2 第一次成为人畜共患病的病原, 至今仍在流行.

1986 年: 古典 H1N1 流感毒株在香港再现, 与欧洲大陆分离的古典 H1N1 流感毒株相似^[23].

1987 年: 在香港发现与重组毒株 H3N2 相关的人畜共患的呼吸道疾病, 相关的毒株是 A/Port Chalmers/73(H3N2)^[24].

1989 年: 欧洲禽源的猪流感毒株 H1N1 成为主要的流感毒株, 并引起广泛传播^[25].

1992~1993 年: 禽源的猪流感 H1N1 在香港广泛传播^[23].

1993 年: 在新西兰, 儿童感染了从猪上分离到的重组流感病毒 H3N2, 并从病人肺上分离到禽源的猪流感病毒 H1N1^[26].

1994 年: 在香港首次从猪上分离到 H1N2, 后来从比利时也分离到人-禽重组病毒^[27,28].

1998 年: 亚洲人和猪上分离到 H9N2^[29], 很明

显禽源病毒在猪上已经适应。

1998年：在北美洲，H3N2第一次在猪上引起严重发病。这个H3N2流感毒株是三重组病毒(禽-人-古典猪流感病毒)，不同于以前的或欧洲的毒株^[30]。

1999年：在加拿大病猪的肺上分离到禽源的H4N6流感毒株^[31]。

2002年：在欧洲，有禽源的H1N1猪流感病毒，人源的H3N2重组毒株和H1N2毒株。在北美洲，古典的猪流感病毒H1N1和三重配毒株H3N2^[32]。

2009年：3月18日起在墨西哥暴发人感染猪流感疫情并扩散到世界各地十几个国家，到5月初，已经有4300多人被感染，死亡人数达53人。此次分离到的甲型H1N1型病毒包含有禽流感、猪流感和人流感三种流感病毒的基因片段。

4 禽流感和猪流感病毒的在人和动物间的传播潜力

流感病毒最显著的生物学特性之一是抗原性变异频繁。编码流感病毒表面糖蛋白HA和NA的基因，在宿主免疫系统的选择压力下，其抗原性变异的速度要比其他基因快得多，极易发生点突变。由于HA和NA不断出现的点突变逐渐累积，而导致其抗原位点结构发生改变，即流感病毒的抗原性漂移，另外，HA分子上HA裂解位点或受体结合位点关键氨基酸发生突变或替换，可造成病毒致病力和传播能力的改变，导致新的毒株或亚型形成。流感病毒表面结构蛋白HA是病毒致病力和抗原性的主要决定因子。而流感病毒内部蛋白NP和M蛋白及非结构蛋白(NS)在决定宿主特异性方面也同样起作用。因此，在进行流感病毒的分子流行病学和遗传演化研究时，HA、NA、NP、M、NS基因常常是研究的重点。

4.1 抗原性变异的机理

一种观点认为，因为流感病毒的RNA依赖性的聚合酶系统缺乏校正功能，所以在病毒复制过程中可以产生一系列的突变病毒，迅速产生对新宿主的适应性^[33]。SIV众多的血清亚型是其遗传变异频繁的结果，大约在每个复制周期中的一个复制位点的变异率为 10^{-5} ，相应地在一定的选择压力的作用下，其变异速度更快。这种变异方式主要涉及抗原漂移和抗原转变。

抗原漂移是由基因组的点突变等引起小幅度的

变异，导致氨基酸的积累达到一定程度或突变氨基酸正好改变了抗原决定簇，从而引起抗原性的改变，这类变异一般仅限于人流感病毒，而在禽类中发生的几率要小一些。

抗原转变是由较大幅度的改变(如重组等)导致新的毒株或亚型的形成。鉴于SIV的基因组由8个基因片段组成，这就很容易导致通过基因重排而形成新的变异株，同一组织或细胞中有两株流感病毒的感染则出现16个RNA节段自由重排，最多可产生254个新的组合体，个体间将具有不同的生物学特性，事实上这种变异的发生是十分常见的。根据基因配合方式的不同，所组合出的新的毒株可以是非致病性的，也可能是高致病性的，但在自然条件下，基因重排往往导致高致病性毒株的出现^[34]。而抗原转变在SIV种间传播中也起着重要的作用^[35]。

4.2 跨越种间屏障传播的分子机理

近来研究认为，流感病毒HA蛋白是宿主特异性的主要决定因素，种间传播的机制取决于HA序列上受体结合位点(主要是第226位氨基酸)与宿主细胞表面病毒受体的结合特性。已发现的流感病毒受体有两种，即唾液酸 α -2,6半乳糖苷(SA α -2,6-Gal)和唾液酸 α -2,3半乳糖苷(SA α -2,3-Gal)，不同宿主细胞膜表面结合特性有很大差异，这就决定了一株流感病毒不能同时感染不同的宿主，如人流感病毒HA序列第226位氨基酸为亮氨酸(Leu)，易与存在于人上皮细胞表面的SA α -2,6-Gal特异性结合，AIV HA序列第226位氨基酸为谷氨酰胺(Gln)，可特异性结合存在于禽上皮细胞表面的SA α -2,3-Gal。而SIV第226位氨基酸为甲硫氨酸(Met)，对SA α -2,6-Gal和SA α -2,3-Gal有相同的结合特异性，并且猪上皮细胞表面同时存在人和禽流感病毒受体SA α -2,6-Gal和SA α -2,3-Gal^[36]，由此决定了猪可被AIV和人流感病毒感染^[35]，同时SIV具有感染人和禽的潜力^[36-38]。而AIV通常需在中间宿主猪中进行基因重配^[39-42]，获得与人细胞表面受体分子相结合的能力，再由猪传递给人并在人体内获得毒力而造成人-人传播。猪自然成为禽、猪、人流感病毒的共同易感宿主，成为流感病毒不同毒株基因重配或重排、产生新亚型毒株的活载体，从而猪成为人感染禽流感的最危险的传染源。除了226位氨基酸外，受体结合位点的其他氨基酸对流感病毒的宿主特异性也有重要的作用，受体结合位点表面的氨基酸侧链按一定的顺序排列，使之能与

细胞受体直接接触, 136 位丝氨酸(Ser)及 226 位和 228 位氨基酸残基的主链上带有羧基氧和酰氨基氮, 直接影响受体结合位点的空间结构, 与受体结合特性有直接关系^[43]。

此外, 增变基因突变对流感病毒获得跨越种间屏障的能力是必不可少的, 在特殊的压力环境下, 流感病毒可从这种突变中选择最好的适应于新宿主的变异。Suarez 等^[44]研究证实, 这样的增变基因突变株确实存在于自然发生的流感病毒中, 当变异株形成新的谱系后, 增变基因突变可能会回到最初的错误频率。流感病毒的种间传播和进化是一个相互作用、相互促进的过程, 在自然进化的过程中, 流感病毒与细胞受体的亲和力及结合特性可发生变异, 从而引起宿主特异性的改变, 从而引起禽、猪流感突破种间屏障获得直接感染人的能力, 并且在人类之间传播。

4.3 猪是否作为中间宿主使得禽流感病毒感染给人

长期以来, 人们认为禽流感病毒并不会直接感染人, 而是以猪为中间宿主再传播给人。然而, 最近暴发的高致病性禽流感也使人们对猪所起作用有了不同的认识。很显然, 猪对低致病性和高致病性两种禽流感病毒都敏感。虽然分离到的病毒中大多数具有 H1 或 H3 的 HA 蛋白, 但通常限于感染家禽的 HA 亚型禽流感病毒也会跨越种属屏障而传播给猪^[23,45,46]。

有证据表明, 禽流感病毒的复制远不如典型的猪流感病毒效率高。因此, 不足为奇的是, 自然条件下所有禽流感病毒在猪群中的传播是极为罕见的。然而, 有环境证据表明, 禽流感病毒的基因在与一种或一种以上的呈地方流行的猪流感病毒进行重排后能够继续存在。例如, 带有禽流感、猪流感和人流感病毒部分基因混合物的 H3N2 和 H1N2 流感病毒已在欧洲和北美呈地方流行性疾病。这可能意味着基因重组或变异是禽流感病毒在猪与猪之间实现传播所必需的。

猪被认为是人流感病毒与禽流感病毒进行基因重组形成重组毒株的最佳候选动物, 所形成的重组毒株在人体内的复制效率远高于完整的禽流感病毒在人体内的复制效率, 因为这些禽流感病毒一般不能在人群中进行传播。1957 年和 1968 年发生的人流感病毒大流行就是“人-禽”流感病毒重组毒株传播的结果。另外一种理论认为, “人-禽”流感病毒重组毒株是由猪产生的, 而猪作为病毒向人传播过程中的中间宿主。

5 结 论

有很多因素限制流感病毒在不同物种之间的传播, 而其中的机理尚未完全明确。首要的一个因素就在于病毒如果缺乏合适的宿主细胞受体, 其他物种的病毒 HA 蛋白则无法与细胞结合。人流感病毒的 HA 蛋白大多结合于唾液酸寡糖末端的 SA α 2,6Gal 受体, 而禽流感病毒 HA 蛋白几乎全部结合于唾液酸寡糖末端的 SA α 2,3Gal 受体。一种假说认为, 由于人类的鼻腔和气管中缺乏禽流感病毒受体, 这可能妨碍禽流感病毒在人类之间传播。

即使流感病毒成功进入一个新的宿主细胞, 它还必须成功介入宿主细胞的复制过程。病毒的聚合酶负责病毒 RNA 的复制和转录, 在这一阶段起到关键作用。例如, 很多禽流感病毒可以感染小鼠细胞, 但在其中无法复制, 这与聚合酶(PB1、PB2 和 PA)的特定氨基酸有关^[47,48]。最后, 流感病毒必须从被它感染的细胞中逃脱出来。在这一阶段, 病毒 HA 蛋白试图细胞表面受体再结合, 而 NA 蛋白帮助打破这种结合。如同 HA 蛋白一样, NA 蛋白也会偏爱于两种唾液酸连锁键中的一种, 进而决定其是对人还是对禽的嗜性。

流感病毒的跨越物种传播本身显然不足以引发人流感的大流行, 而且跨越物种传播的病毒要能在人群中进行高效的复制并扎根于此就必须进一步适应人这样的新宿主。很幸运的是, 这种适应显然是要进行大量的病毒变异或基因重配所必需的, 并且大多数的此种基因改变对病毒有害。最近的研究表明, 基因重组就其本身来说不足以引发流感病毒的大流行, 很可能还需要其他的基因变化^[49]。

其他可影响流感病毒在物种之间进行传播的因素包括非特异性的免疫机制、供体宿主散布/排泄病毒的途径、供体宿主与受体宿主之间的接触程度以及新宿主对流感病毒的免疫状况。不能排除对人 H1N1 亚型流感病毒的 N1 神经氨酸酶有免疫力的人群可能会对 H5N1 亚型禽流感病毒或 H1N1 亚型猪流感病毒有部分的免疫保护。而且, 一些实验性研究表明, 不同的亚型流感病毒之间存在着短期的免疫保护^[50]。

最近暴发的甲型 H1N1 流感疫情表明, 猪在产生新的大流行流感毒株上似乎起到一定的作用, 但尚未明了。以前的理论认为, 猪对禽流感病毒的敏感性要高于人, 而且猪在禽流感病毒向人传播过程中充当了中间媒介。然而目前的观点是, 源自其

他物种的流感病毒在向猪传染的过程中存在着—道很难逾越的屏障,而且该病毒要始终如一地在猪与猪之间进行传播就需要有显著的遗传变异. 我们还需要对源于家禽和其他物种的流感病毒在猪体内的发病机制进行详细的研究. 只有这样,有关猪在禽流感病毒向人传播中所起作用的推测才会被证实.

参 考 文 献

- Chun J. Influenza including its infection among pigs. *Natl Med J China*, 1919, **5**: 34~44
- Koen J S. A practical method for the field diagnosis of swine diseases. *Am J Vet Med*, 1919, **14**: 468
- Beveridge W I B. Influenza: The Last Great Plague. An Unfinished Story of Discovery. London, UK: Heinemann Educational Books, 1977
- Webster R G, Peiris M, Chen H, *et al.* H5N1 outbreaks and enzootic influenza. *Emerg Infect Dis*, 2006, **12**(1): 3~8
- Olsen B, Munster V J, Wallensten A, *et al.* Global patterns of influenza A virus in wild birds. *Science*, 2006, **312**(5772): 384~388
- Swayne D E, Halvorson D A. Influenza. In: Saif Y M, Barnes H J, Glisson J R, Fadly A M, McDougald L R, Swayne D E, Eds. *Disease of Poultry*. USA: Iowa State Press, 2003. 135~160
- Easterday B C. Animal Influenza. In: Kilbourne, eds. *The Influenza Viruses and Influenza*. Orlando: Academic Press, 1975. 449~481
- Scholtissek C, Naylor E. Fish farming and influenza pandemics. *Nature*, 1988, **331**(6153): 215
- Ellis J S, Alvarez-Aguero A, Gregory V, *et al.* Influenza A H1N2 viruses, United Kingdom, 2001-2002 influenza season. *Emerg Infect Dis*, 2003, **9**(3): 304~310
- Hay A J, Gregory V, Douglas A R, *et al.* The evolution of human influenza viruses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2001, **356**(1416): 1861~1870
- Lamb R A, Martin M A, Roizman B, Straus S E. *Field's Virology*. USA: Lippincott-Raven Publishers, 2001. 1533~1579
- Zambon M C. The pathogenesis of influenza in humans. *Rev Med Virol*, 2005, **11**(4): 227~241
- Haria C, Dennis J A. Avian influenza and human health. *Acta Tropica*, 2002, **83**(1): 1~6
- Stegeman A, Bouma A, Elbers A R. Avian influenza A virus (H7N7) epidemic in The Netherlands in 2003: course of the epidemic and effectiveness of control measures. *J Infect Dis*, 2004, **190**(12): 2088~2095
- Muramoto Y, Le T Q, Phuong L S, *et al.* Pathogenicity of H5N1 influenza A viruses isolated in Vietnam between late 2003 and 2005. *J Vet Med Sci*, 2006, **68**(7): 735~737
- Chun J. Influenza including its infection among pigs. *Natl Med J China*, 1919, **5**: 34~44
- Shope R E. The Etiology of Swine Influenza. *Science*, 1931, **73**(1886): 214~215
- Kaplan M M, Payne A M M. Serological survey in animals for type A influenza in relation to the 1957 pandemic. *Bull World Health Organisation*, 1959, **20**: 465~488
- Kundin W D. Hong Kong A2 influenza virus infection among swine during a human epidemic in Taiwan. *Nature*, 1970, **228**: 857
- Nardelli L, Pascucci S, Gualandi G L, *et al.* Outbreaks of classical swine influenza in Italy in 1976. *Zentralblatt fur Veterinarmedizin*, 1978, **25B**: 853~857
- Brown I H, Done S H, Spencer Y I, *et al.* Pathogenicity of a swine influenza H1N1 virus antigenically distinguishable from classical and European strains. *Vet Rec*, 1993, **132**(24): 598~602
- Castrucci M R, Donatelli I, *et al.* Genetic reassortment between avian and human influenza A viruses in Italian pigs. *Virology*, 1993, **193**(1): 503~506
- Guan Y, Shortridge K F, Krauss S, *et al.* Emergence of avian H1N1 influenza viruses in pigs in China. *J Virol*, 1996, **70**(11): 8041~8046
- Nerome K, Kanegae Y, Shortridge K F, *et al.* Genetic analysis of porcine H3N2 viruses originating in southern China. *J Gen Virol*, 1995, **76**: 613~624
- Bachmann P A. Swine influenza virus. In: Pensaert M B eds. *Virus Infections of Porcines*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier Press, 1989. 193~207
- Robinson P, Peel M, Skowronski G, *et al.* Toxic shock syndromes in Australia and New Zealand 1990-1994. *Communicable Diseases Intelligence*, 1996, **20**: 336~339
- Brown I H, Harris P A, *et al.* Multiple genetic reassortment of avian and human influenza A viruses in European pigs, resulting in the emergence of an H1N2 virus of novel genotype. *J Gen Virol*, 1998, **79**(12): 2947~2955
- Claas E C, Osterhaus A D, van Beek R, *et al.* Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet*, 1998, **351**(9101): 472~477
- Guo Y, Krauss S, Senne D, Mo I, *et al.* Characterization of the pathogenicity of members of the newly established H9N2 influenza virus lineages in Asia. *Virology*, 2000, **267**(2): 279~288
- Olsen C W. The emergence of novel swine influenza viruses in North America. *Virus Research*, 2002, **85**(2): 199~210
- Karasin A I, Anderson G A, Olsen C W. Isolation and characterization of H4N6 avian influenza viruses from pigs with pneumonia in Canada. *J Virol*, 2000, **74**(19): 9322~9327
- Kristen V R. Avian and swine influenza viruses: our current understanding of the zoonotic risk. *Vet Res*, 2007, **38**(2): 243~260
- Suarez P, Valcarcel J, Ortin J. Heterogeneity of the mutation rates of influenza A viruses: isolation of mutator mutants. *J Virol*, 1992, **66**(4): 2491~2494
- Hinshaw V S, Webster R G, and Turner B. The perpetuation of orthomyxoviruses and paramyxoviruses in Canadian waterfowl. *Can J Microbiol*, 1980, **26**(5): 622~629
- Donatelli I, Campitelli L, *et al.* Detection of two antigenic subpopulations of A (H1N1) influenza viruses from pigs: antigenic drift or interspecies transmission?. *J Med Virol*, 1991, **34**(4): 248~257
- Kida H, Ito T, *et al.* Potential for transmission of avian influenza viruses to pigs. *J Gen Virol*, 1994, **75**(9): 2183~2188
- Ito T, Couceiro J S, Kelm S, *et al.* Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J Virol*,

- 1998, **72**(9): 7367~7373
- 38 Schultz U, Fitch W M, *et al.* Evolution of pig influenza viruses. *Virology*, 1991, **183**(1): 61~73
- 39 Mancini G, Donatelli I, Rozera C, *et al.* Antigenic and biochemical analysis of influenza A H3N2 viruses isolated from pigs. *Arch Virol*, 1985, **83**(3-4): 57~167
- 40 Ottis K, Sidoli L, Bachmann P A, *et al.* Human influenza A viruses in pigs: isolation of a H3N2 strain antigenically related to A/England/42/72 and evidence for continuous circulation of human viruses in the pig population. *Arch Virol*, 1982, **73**(2): 103~108
- 41 Rota P A, Rocha E P, Harmon M W, *et al.* Laboratory characterization of a swine influenza virus isolated from a fatal case of human influenza. *J Clin Microbiol*, 1989, **27**(6): 1413~1416
- 42 Scholtissek C, Burger H, Kistner O, *et al.* Shortridge. The nucleoprotein as a possible major factor in determining host specificity of influenza H3N2 viruses. *Virology*, 1985, **147** (2): 287~294
- 43 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
- 44 Suarez D L, Perdue M L. Multiple alignment comparison of the non-structural genes of influenza A viruses. *Virus Res*, 1998, **54**(1): 59~69
- 45 Karasin A I, Olsen C W, Brown I H, *et al.* Josephson G., H4N6 influenza virus isolated from pigs in Ontario. *Can Vet J*, 2000, **41**(12):938~939
- 46 Karasin A I, 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
- 47 Gabriel G, Dauber B, Wolff T, *et al.* The viral polymerase mediates adaptation of an avian influenza virus to a mammalian host. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**(51): 18590~18595
- 48 Salomon R, Franks J, Govorkova E A, *et al.* The polymerase complex genes contribute to the high virulence of the human H5N1 influenza virus isolate A/Vietnam/1203/04. *J Exp Med*, 2006, **203**(3):689~697
- 49 Maines T R, Chen L M, Matsuoka Y, *et al.* Lack of transmission of H5N1 avian-human reassortant influenza viruses in a ferret model. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**(32):12121~12126
- 50 Nguyen H H, Moldoveanu Z, Novak M W, *et al.* Heterosubtypic immunity to lethal influenza A virus infection is associated with virus-specific CD8⁺ cytotoxic lymphocyte responses induced in mucosa-associated tissues. *Virology*, 1999, **254**(1): 50~60

Avian Influenza and Swine Influenza: New Understanding of Crossing Species Barrier*

ZHOU Kai^{1,2)}, HE Hong-Xuan^{1)**}

⁽¹⁾ National Research Center For Wildlife Born Diseases, Key Laboratory of Animal Ecology and Conservation Biology,

Institute of Zoology, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

²⁾ Graduate University of The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract This year an outbreak of influenza in Mexico comes from a new epidemic of influenza viruses: A/H1N1 influenza virus. This virus is a kind of virus mixture, including human, avian and swine influenza virus gene fragments. The pathogenic mechanism of avian, swine and human influenza virus in its natural host were compared. The main purpose is to assess the risk of which pigs and poultry has the possibility to become one of zoonotic disease and to assess the possible role in process of avian flu transmission from pigs to people. As zoonotic disease, avian influenza and swine influenza virus have the key role in the process of human infection. But the influenza virus spread of crossing species barrier is not sufficient to cause a large outbreak of human influenza. Animal influenza viruses must have a significant genetic variation before they could live for a long term in the crowd.

Key words avian influenza, swine influenza, gene recombine, species barrier

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2009.00310

*This work was supported by grants from Hi-Tech Research and Development Program of China (2007AA100606), The Chinese Academy of Sciences Knowledge Innovation Program of The Major Directions Projects (KSCX2-YW-N-063) and Front Field Innovation Projects of Institute of Zoology, The Chinese Academy of Sciences..

** Corresponding author.

Tel/Fax: 86-10-64807118, E-mail: hehx@ioz.ac.cn

Received: May 7, 2009 Accepted: May 11, 2009