

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00605

## 2009年新型甲型H1N1流感病毒进化过程中猪作为宿主及“混合器”的作用

顾春英<sup>△</sup>, 张宏伟<sup>△</sup>, 曹广文\*

第二军医大学基础部流行病学教研室, 上海 200433

**[摘要]** 不同种属流感病毒通过基因重排产生变异病毒导致了多次周期性全球流感大流行。2009年爆发流行的新型甲型H1N1流感病毒是猪H1N1流感病毒、禽H5N1流感病毒和人H1N1流感病毒的基因重排病毒,其8条基因片段均有自己的进化特点。禽类流感病毒是导致人类流感流行的流感病毒的起源,常在猪体内进行基因重排进化为人类流感病毒。猪是流感病毒的中间宿主,也是不同种属流感病毒基因重排的“混合器”,在2009年新型甲型H1N1流感病毒进化过程中起重要作用,是未来流感防制的重要环节。

**[关键词]** H1N1甲型流感病毒;猪;进化;基因重排;宿主与病原体相互作用

**[中图分类号]** R 373.13 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)06-0605-05

### Role of swine as host and a mixing vessel in evolution of 2009 novel influenza virus A/H1N1

GU Chun-ying<sup>△</sup>, ZHANG Hong-wei<sup>△</sup>, CAO Guang-wen\*

Department of Epidemiology, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[ABSTRACT]** Several epidemic influenza viruses leading to worldwide periodical pandemics all result from the genetic reassortment of different influenza viruses. The novel 2009 A/H1N1 virus is a reassortment virus evolved from swine influenza virus A/H1N1, avian influenza virus H5N1, and human influenza virus A/H1N1. The 8 fragmente genes of the novel A/H1N1 virus had their own evolutionary characteristics. All the pandemic viruses in humans originate from avian influenza viruses and are transferred into humans after reassortment processes in pigs. Pigs as middle host and a mixing vessel of influenza A virus play an important role in the evolution of the 2009 novel A/H1N1 virus. More attention should be paid on the role of swine in the prevention and control of novel H1N1 virus epidemics in future.

**[KEY WORDS]** H1N1 subtype influenza A virus; swine; evolution; gene rearrangement; host-pathogen interactions

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(6):605-609]

世界卫生组织(WHO)最新公布的数据显示,2009年3月墨西哥、美国等国家和地区爆发的新型甲型H1N1流感疫情仍在不断蔓延和加剧,截至2009年6月5日已蔓延至全球67个国家和地区,造成19 273例发病,117例感染者死亡<sup>[1-2]</sup>。此次流行的流感病毒株是一种新型甲型H1N1病毒株,主要抗原部分与猪流感病毒类似,因此最初被称为“猪流感”。猪是流感病毒的中间宿主,也是不同种属流感病毒基因重排的“混合器”和新流感病毒“孵育器”,与人类的流感流行存在密不可分的关系,对新型甲型H1N1流感流行及防制起重要作用。

### 1 流感流行的历史

流感大流行被认为是人类历史上最恐怖的大流行之一,可追溯到古代。公元5世纪前古希腊曾发生过流感大流行;中世纪和文艺复兴时期,欧洲很多国家都出现过类似流感的传染病大流行。历史上第一次详细描述流感流行发生在1580年,由俄罗斯开始迅速蔓延至欧洲和非洲,最后蔓延至美洲,导致大量人员死亡,流感的命名“influenza”就源于那次流行,意为“影响很大的流行”。此后,17世纪欧洲、亚洲和非洲不断发生地区性流感流行(1658年、1679年、1708

**[收稿日期]** 2009-05-22 **[接受日期]** 2009-06-09

**[基金项目]** 军队“十一五”科技攻关计划(06G65),上海市自然科学基金(07ZR14141),上海市公共卫生“三年行动计划”重点学科项目(08GWZX0201,08GWZX0101)。Supported by Key Research Project of Military “11<sup>th</sup> 5-year Plan” of China(06G65), Natural Science Foundation of Shanghai (07ZR14141), and the “Three-year G & D Program” on Shanghai Public Health Affairs(08GWZX0201,08GWZX0101)。

**[作者简介]** 顾春英,硕士,副教授, E-mail:cygu@smmu.edu.cn;张宏伟,博士,副教授, E-mail:smmuhongwei@yahoo.com.cn

<sup>△</sup>共同第一作者(Co-first authors)。

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel:021-81871060, E-mail:gcao@smmu.edu.cn

年),18世纪后流行不断扩大,1729~1730年、1732~1733年、1781~1782年、1830~1831年、1833年和1889~1890年都发生过较大规模的流行<sup>[1-2]</sup>。

现代最著名的流感大流行发生于1918年第一次世界大战期间,被称为“西班牙流感”,是最具灾难性的一次流感大流行,导致全球约2 000万~4 000万人死亡,5亿~10亿人感染,感染人数占当时世界人口的30%~50%<sup>[1]</sup>。其流感病毒是H1N1亚型,同期猪中间也流行着同类亚型的流感,爆发前这种致死性的甲型H1N1流感病毒已经在人群适应了好几个月甚至好几年,突然爆发并在短时间内席卷全球。1957年H2N2亚型流感病毒导致“亚洲流感”使100万~150万人死亡;1968年始于香港的H3N2亚型流感大流行则导致全球75万~100万人死亡。后几次流行的死亡人数不如1918年,主要原因可能是流感病原体的致病性减弱,也可能与抗生素的广泛使用使继发细菌感染大大减少有关。2009年新型流感病毒为甲型H1N1型,虽然病死率不高(0.5%~1%),但传染性较强,且目前流行才刚刚开始,持续时间及病原体变异情况均无法预测,因此对危害程度的估计为时尚早。不过从人类流感大流行的历史来看,50年左右发生一次大流行的周期性趋势明显存在。

## 2 流感病毒的进化与变异

2.1 人流感病毒的进化与变异 流感病毒是正黏病毒科有囊膜的单股RNA病毒,可分为A、B、C共3型,其中发生大流行的主要是A型流感病毒,也只有A型才能感染猪。流感病毒的RNA含有8个基因片段(表1):聚合酶B1(polymerase B1, PB1)、聚合酶B2(polymerase B2, PB2)、聚合酶A(polymerase A, PA)、血凝素(hemagglutinin, HA)、核蛋白(nucleoprotein, NP)、神经氨酸酶(neuraminidase, NA)、基质蛋白(matrix protein, M)、非结构蛋白(non-structural protein, NS)。其核心由一层基质蛋白膜包裹,基质蛋白膜外又覆盖着一层脂膜。HA、NA穿过双层脂膜突出在病毒表面,形成流感病毒的主要抗原,在诱导宿主动物的抗体反应中具有非常重要的作用。HA、NA二者在免疫压力下保持高度的变异性,而NP、M等“内部”蛋白则具有较强的保守性。迄今为止,应用单克隆抗体鉴定A型流感病毒的抗原性,确定了16种不同的HA(H1~H16)和9种不同的NA(N1~N9),以及根据它们组合命名的亚型流感病毒,各种亚型对其自然宿主和其他物种都有致病性<sup>[3]</sup>。

表1 流感病毒基因各组节段及其编码产物

Tab 1 Genome segments and encoded proteins of the influenza virus

Gene segment	Encoded protein	Function
1	PB2	Polymerase protein (or transcriptase); recognizes m7CpnpNm of host mRNA, has the function of endonuclease, takes part in the transcription and reproduction of RNA
2	PB1	Polymerase protein (or transcriptase); takes part in the transcription and reproduction of RNA
3	PA	Polymerase protein (or transcriptase); takes part in the transcription and reproduction of RNA
4	HA	Hemagglutinin; adsorbs to sensitive cells and combines with the glucoprotein receptor on the cell surface, has the activity of membrane fusion
5	NP	Encodes structure ingredient of nucleocapsid
6	NA	Neuraminidase; degradates the sialic acid residues of glucoprotein receptor on cell surface, facilitates the virus enter into the epithelial cell through mucoprotein of respiratory tract
7	M1	Matrix protein; adjusts the order transport of RNP and the maturation process of virus package
	M2	Ionophorous protein
8	NS1	Non-structural protein; inhibits the transport and precursor splicing of mRNA with poly(A), response inhibitor of interferon
	NS2	Non-structural protein; resides in maturation virus particle, and is associated with transport of RNP

目前能感染人类的流感病毒亚型限于H1、H2、H3、N1和N2亚型,在人群中流行的病毒株主要有H1N1、H3N2和H1N2<sup>[3]</sup>。其中H1N1亚型自1918年大流行后,1950年临时消失,1977年又重新出现。自1918年流感大流行以后,几乎所有的甲型流感大流行病原体(除感染禽流感病毒如H5N1和H7N7以外)均来自1918年大流行病毒株的变异株,包括漂移

的H1N1病毒和重排的H2N2及H3N2病毒。变异株含有1918年病毒的关键基因,可以说1918年的西班牙流感病毒是后来几乎所有大流行流感病毒的“近祖”<sup>[4]</sup>。1968年引发香港大流行的H3N2亚型由禽流感病毒与先前的人H2N2病毒重排而成。2001年从人体分离出来的H1N2亚型流感病毒也是当时流行的H1N1与H3N2亚型的重组体<sup>[3]</sup>。

2.2 猪流感病毒的进化与变异 猪流感病毒(swine influenza virus, SIV)目前同样有3种不同亚型(H1N1、H3N2和H1N2),在世界各地的猪群中流行,对养猪业造成很大影响。与人流感病毒不同,不同大陆流行的猪流感病毒起源和特性各不相同。1930年在美国首次分离H1N1病毒被认为是美国猪群中流行的H1N1猪流感病毒的祖先,被称为“古典”SIV。在抗原和遗传特性方面,该病毒与1918年的人流感病毒相似,均来自共同祖先——禽流感病毒(avian influenza virus, AIV)<sup>[5]</sup>。古典H1N1 SIV很稳定,直到1979年后欧洲猪场出现类禽H1N1流感病毒,不同于古典H1N1,其8个基因段全为禽源,表明完整的禽流感病毒可跨物种传播到猪。禽类H1N1进入猪群后,进化速度明显加快。2001年新出现的重排H1N1( $rH1N1$ )SIV病毒的HA、NA基因来自古典H1N1,而6个内部基因则来自重排H3N2,该病毒很快在猪群中流行并占主要地位<sup>[6]</sup>。

1984年在意大利猪体内发现了基因重排H3N2病毒,其HA、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<sup>[7]</sup>。1998年分离的H3N2基因重排SIV是1995年流行的人H3N2亚型和古典SIV的重排病毒亚型。次年还分离出另一个三重基因重排的H3N2 SIV,是禽流感(PB2、PA)、人流感H3N2(HA、NA、PB)和猪古典流感H1N1(M、NP、NS)的重组体,该病毒在北美猪群中广泛流行,三源重排病毒的致病性和传染力明显增强,具有明显的选择优势<sup>[8]</sup>。1978年在日本首次从猪体分离H1N2亚型病毒,是人H3N2病毒和猪古典H1N1病毒通过基因重排而成。1999年美国也分离到了H1N2 SIV,分析发现这个亚型是由1个古典SIV和1个人、禽、猪三重基因重排的H3N2发生基因重排的产物<sup>[9]</sup>。此后加拿大、中国等国家和地区都分离到了此类病毒。2003年分离的类人流感重排H1N2( $hH1N2$ )SIV全部8个基因和2001~2002年间流行的人H1N1流感病毒关系密切,几乎是完整的人流感病毒到猪的跨物种传播。此后分离到的H1N2 SIV则含有猪流感和人流感的混合基因。将人流感和禽流感病毒基因引入猪后,猪H1流感病毒的进化速度明显加快。相关事实提示猪可能是人流感病毒、禽流感病毒和猪流感病毒的基因重组混合器。

### 3 流感病毒基因重排机制及猪的“混合器”作用

#### 3.1 流感病毒的基因重排机制 甲型流感病毒很容

易发生突变和错配,其HA和NA蛋白会逐渐发生改变,该过程称为抗原漂移。HA蛋白分子的变异达到一定程度就出现了抗原转换,形成了新的病毒亚型,导致新一轮的流感爆发。甲型流感病毒是由8个独立的基因片段组成,同一机体内存在多种亚型病毒自然会导致基因重排。单股RNA病毒复制过程中缺乏校正功能,具有较高的突变本底,随机变异后病毒的生存选择决定了病毒的进化方向。基因重排特征是病毒生存选择的结果,在抗原转换中也起着重要的作用。20世纪发生的3次流感大流行也与病毒的基因重排密切相关。1918年西班牙大流感是由一种重组的病毒(H1N1)引起,该病毒具有与禽流感病毒相似的核苷酸序列,并具有亲嗜哺乳动物的特性,致死率较高。至于该病毒从何而来,是从禽类直接传到人,还是通过中间宿主过渡到人则不得而知。1957年的亚洲流感(H2N2)和1968年的香港流感(H3N2)是由人源和禽源的流感病毒重排造成<sup>[10]</sup>。

3.2 流感病毒基因重排中猪的“混合器”作用 目前关于流感病毒基因重排机制有两种假说:(1)首先是禽流感病毒传播到人,然后在人体内与人流感病毒发生重排。(2)禽和人的病毒同时感染一个未知的哺乳动物并发生重排,然后重排的病毒再传播到人。越来越多的证据表明猪可能作为流感病毒“混合器”在流感病毒基因重排过程中起重要作用。

Scholtissek等<sup>[11]</sup>于1985年首次提出猪可以作为流感病毒“混合器”,其依据是人甲型流感病毒不易传播给禽类,反之亦然;而两者与猪之间的物种障碍却很低。如果人和禽流感病毒同时感染猪,那么遗传上的重排就可能发生。甲型流感病毒所有的H亚型和N亚型都存在于世界各地的野生水禽,因此禽类是所有已知甲型流感病毒亚型的储存宿主。禽、猪和人流感病毒的某些亚型之间抗原和遗传的相似性以及猪对禽和人流感病毒的易感性构成了猪作为流感病毒中间宿主和“混合器”的基础。

猪作为流感病毒中间宿主和“混合器”的作用还可以从以下几方面得到佐证:(1)猪比人更易感禽流感病毒,因此混合过程更可能发生在猪身上。事实上北美和欧洲猪群中流行的基因重组病毒常含有禽流感病毒基因片段。(2)大多数的禽和人流感病毒倾向于结合到特定的受体类型,猪呼吸道上皮细胞表面同时存在人流感病毒偏爱的受体唾液酸 $\alpha$ -2,6-半乳糖苷(SA $\alpha$ -2,6-Gal)和禽流感病毒偏爱的受体唾液酸 $\alpha$ -2,3-半乳糖苷(SA $\alpha$ -2,3-Gal)<sup>[12]</sup>。这样猪既可轻易地感染人流感病毒,又可方便地接受禽流感病毒的感染,从而成为人、禽和(或)猪流感病毒通

过基因重排产生新亚型的“混合器”。理论上禽流感病毒不需要猪作为中间媒介可以直接传染给人,但由于禽流感病毒偏爱的受体位于人类的下呼吸道,而鼻和气管中缺乏禽流感受体,这可能妨碍了禽流感病毒感染人和在人之间传播,这一点从人感染高致病性禽流感 H5N1 中可以得到证实。近几年不断发生人感染禽流感 H5N1 的病例,但仅个别人受感染,尚未发现其在人群中传播的现象。不过 H5N1 致病性很强,病死率高,可能也与受体位于人下呼吸道有关。而人流感病毒受体位于上呼吸道,因此很容易造成人群传播,但病死率相对较低。(3)发生于猪体内的人与禽流感病毒的基因重组是出现人流感大流行病毒株的重要机制。多次全球流行的流感病毒株都含有禽流感病毒基因,因此从实际流行情况来看,猪也是人-禽流感病毒重组的重要中间宿主。资料<sup>[13]</sup>表明含有禽流感病毒基因的重排病毒可能在哺乳动物中具有明显的选择优势。1957年“亚洲流感”是当时流行于人群中的 H1N1 病毒自禽流感病毒中获取了 HA、NA、PB1 基因片段而产生的 H2N2 亚型病毒引起的。1968年“香港流感”是当时人群中 H2N2 病毒从禽流感病毒获得 HA、PB1 基因后产生的 H3N2 亚型流感病毒引起的<sup>[10]</sup>。

#### 4 2009年新型甲型 H1N1 流感病毒的进化特点

4.1 新型甲型 H1N1 流感病毒的进化分析 本课题组近期采用基因进化分析等生物信息学方法对 2009 年新型甲型 H1N1 流感病毒的遗传特点进行系列研究,基本明确了该新型病毒的进化方式。HA 基因研究<sup>[14]</sup>发现,2009 年新型甲型 H1N1 流感病毒与 1976~2007 年北美地区和欧亚地区流行的猪流感 A/H1N1 病毒具有较高的同源性,位于 SIV 基因进化树末端,其重要抗原位点也基本相同,而与人甲型 H1N1 流感病毒及 H1N1 疫苗推荐株的基因序列及对应氨基酸抗原位点存在较大的差异。NA 基因研究<sup>[15]</sup>发现,2009 年新型甲型 H1N1 流感病毒与禽 H5N1 流感病毒和欧亚猪 H1N1 流感病毒 NA 基因亲缘关系最近,同源性达到 85% 以上,潜在抗原位点氨基酸分布相同,所有病毒株的酶活性中心位点高度保守。聚合酶 PA、PB1 和 PB2 进化研究<sup>[16]</sup>发现,3 条在进化上相对保守基因分别处在一个独特的进化支上,与美国分离的猪 H1N1 和禽 H1N1 亲缘关系较近,与人类 H1N1 亲缘关系较远,重要蛋白功能位点也与人类 H1N1 不同。M 基因和 NP 基因研究<sup>[17]</sup>发现,进化上相对保守的 M 基因和 NP 基因与历史上流行的人类 H1N1 流感病毒 M

基因、NP 基因差异较大,重要氨基酸位点也有较大的差异;但与欧美分离的猪 H1N1 流感病毒处在一条进化主干上;同时发现 M 基因,而非 NP 基因的进化距离随着进化年限的延长而逐渐加大。该新型病毒的 NS 基因及全基因序列的研究也得到了相关基因重配的结果<sup>[18-19]</sup>。

#### 4.2 新型甲型 H1N1 流感病毒可能的进化机制

上述研究结果提示 2009 年全球流行的新型甲型 H1N1 流感病毒是以源自北美洲(少部分欧洲)SIV 为基本骨架,整合了源自亚洲的禽流感 H5N1 和人类 H1N1 病毒基因的一种高度进化的基因重排病毒。这种高度进化的病毒并非突然出现,必然经历一个在免疫压力下逐渐进化/基因重排等生存选择的过程。我们在研究变异较大的 HA 基因、相对保守的聚合酶基因、M 和 NP 基因进化时发现,新型 H1N1 病毒株与少数近年从北美分离的人类 H1N1 病毒处于同一进化主干上<sup>[14,16-17]</sup>。其中 2005 年来自于美国爱荷华州的人 H1N1 株是从养猪场工人人体内分离的,该病毒聚合酶 PB2 基因序列及主要潜在抗原位点的氨基酸序列与 2009 年流行的 H1N1 病毒株接近<sup>[17]</sup>,提示在此之前就可能存在 H1N1 病毒猪传人的现象。因此推测,2009 年新型甲型 H1N1 流感病毒是在数年乃至十几年前在猪体内已经开始了基因重排过程。此结果进一步证实了猪可能在 2009 年新型甲型 H1N1 流感大流行中发挥了基因重排“混合器”作用。

最近,WHO 等机构对从墨西哥和美国流感患者体内分离的 76 株病毒进行全基因或部分基因组测序,并对病毒的进化和来源进行分析<sup>[20]</sup>,结果显示:2009 年新型甲型 H1N1 流感病毒是不同种属基因重排的结果,其中 NA 和 M 基因处于欧洲猪流感进化主干上,而带有 NA 和 M 基因的病毒最初源于禽流感病毒,并于 1979 年进入欧洲猪群;HA、NP 和 NS 来源于古典 SIV,而古典 SIV 中的这些基因于 1918 年传入猪群并造成流行;PB2 和 PA 基因来自于猪的三源重组 SIV,而三源重组 SIV 中的这两种基因则源于禽类,于 1998 年传入北美猪群;PB1 基因源于猪,猪流感中的该基因片段最初源于鸟,于 1968 年传入人,再于 1998 年左右传入猪。这与我们上述的研究<sup>[14-19]</sup>结果很类似,尤其是在病毒的进化、来源以及基因重排等方面。

#### 5 2009年新型甲型 H1N1 流感的防制策略

1918 年全球 H1N1 流感大流行曾经出现过两个主要流行高峰,第一波是在 1918 年 3 月,第二波是在

1918年10月以后,第二波比第一波的疫情严重得多。而1918年H1N1可能是2009年新型甲型H1N1流感病毒的“近祖”,因此,我们也必须时刻准备应对新型H1N1流感在2009年夏季过后可能的第二波爆发。现在南半球正值流感流行季节,如果甲型H1N1流感病毒与其他类型病毒结合就会引起更大的麻烦。因此,必须重视公共卫生的预防措施<sup>[21]</sup>。

目前2009年新型甲型H1N1流感NA基因酶活性中心氨基酸组成尚没有改变,因此其对奥司他韦(oseltamivir,达菲)仍保持有效<sup>[15]</sup>,但由于其M基因的TM结构域的第43位氨基酸突变为苏氨酸,导致新型A/H1N1病毒对金刚烷胺类特异性抗病毒药物产生耐药<sup>[16]</sup>。因此,有效储备达菲等抗病毒药物、储备N95口罩等防护用具是目前公共卫生储备必须考虑的问题。实时监测新型流感病毒的变异/基因重排是疫苗研制的关键。加强对猪的流感疫苗免疫、减少在流感流行期间流感患者或密切接触者和禽类(鸡、野生水鸟等)与生猪的密切接触,可能会减少流感病毒在猪体内重新“混合”的机会,对降低该型流感的变异频率可能很有帮助。但是,大规模应用疫苗免疫也存在加速SIV进化的可能,因此必须谨慎对待。

## [参考文献]

- [1] Lina B. History of influenza pandemics[M]//Raoult D, Drancourt M(eds). Paleomicrobiology: past human infections. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2008; 199-209.
- [2] Ma W, Kahn R E, Richt J A. The pig as a mixing vessel for influenza viruses: Human and veterinary implications[J]. J Mol Genet Med, 2009, 3: 158-166.
- [3] Webby R J, Webster R G, Richt J A. Influenza viruses in animal wildlife populations[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2007, 315: 67-83.
- [4] Taubenberger J K, Morens D M. 1918 Influenza: the mother of all pandemics[J]. Emerg Infect Dis, 2006, 12: 15-22.
- [5] 陈义祥, 蒙雪琼. 猪流感病毒在世界范围内的流行情况及公共卫生意义[J]. 微生物学通报, 2008, 35: 582-588.
- [6] Van Reeth K. Avian and swine influenza viruses: our current understanding of the zoonotic risk[J]. Vet Res, 2007, 38: 243-260.
- [7] Campitelli L, Donatelli I, Foni E, Castrucci M R, Fabiani C, Kawaoaka Y, et al. Continued evolution of H1N1 and H3N2 influenza viruses in pigs in Italy[J]. Virology, 1997, 232: 310-318.
- [8] Olsen C W. The emergence of novel swine influenza viruses in North America[J]. Virus Res, 2002, 85: 199-210.
- [9] Karasin A I, Olsen C W, Anderson G A. Genetic characterization of an H1N2 influenza virus isolated from a pig in Indiana[J]. J Clin Microbiol, 2000, 38: 2453-2456.
- [10] Kawaoaka Y, Krauss S, Webster R G. Avian-to-human transmission of the PB1 gene of influenza A viruses in the 1957 and 1968 pandemics[J]. J Virol, 1989, 63: 4603-4608.
- [11] Scholtissek C. Pigs as the mixing vessel for the creation of new pandemic influenza A viruses[J]. Med Princip Prac, 1990, 2: 65-71.
- [12] Ito T, Couceiro J N, Kelm S, Baum L G, Krauss S, Castrucci M R, et al. Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential[J]. J Virol, 1998, 72: 7367-7373.
- [13] 陈义祥, 蒙雪琼, 刘棋, 黄夏, 黄胜斌, 刘翠权, 等. 中国“人-猪-禽”基因重排H1N2亚型猪流感病毒全基因克隆及遗传进化的研究[J]. 微生物学报, 2008, 48: 467-472.
- [14] 谢佳新, 殷建华, 李淑华, 鹿文英, 韩一芳, 韩磊, 等. 2009年新型甲型H1N1流感病毒血凝素基因进化分析[J]. 第二军医大学学报, 2009, 30: 613-617.
- [15] Xie J X, Yin J H, Li S H, Lu W Y, Han Y F, Han L, et al. Evolution analysis of hemagglutinin gene of novel influenza virus A/H1N1 in 2009 pandemic[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30: 613-617.
- [15] 苏彤, 李淑华, 常文军, 刘世建, 鹿文英, 韩一芳, 等. 2009年新型甲型H1N1流感病毒神经氨酸酶基因进化分析[J]. 第二军医大学学报, 2009, 30: 618-621.
- [16] Su T, Li S H, Chang W J, Liu S J, Lu W Y, Han Y F, et al. Genetic characterization of neuraminidase gene of novel influenza virus A/H1N1 in 2009 pandemic[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30: 618-621.
- [16] 韩磊, 殷建华, 谢佳新, 李淑华, 韩一芳, 鹿文英, 等. 2009年新型甲型H1N1流感病毒聚合酶编码基因进化分析[J]. 第二军医大学学报, 2009, 30: 632-636.
- [17] Han L, Yin J H, Xie J X, Li S H, Han Y F, Lu W Y, et al. Evolutionary characteristics of polymerase PA, PB1, and PB2 genes of novel influenza virus A/H1N1 in 2009 pandemic[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30: 632-636.
- [17] 韩一芳, 谢佳新, 殷建华, 李淑华, 张宏伟, 韩磊, 等. 2009年新型甲型H1N1流感病毒基质蛋白及核蛋白基因进化分析[J]. 第二军医大学学报, 2009, 30: 622-627.
- [18] Han Y F, Xie J X, Yin J H, Li S H, Zhang H W, Han L, et al. Molecular evolutionary analysis of matrix protein and nucleoprotein genes of influenza virus A/H1N1 in 2009 pandemic[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30: 622-627.
- [18] 李淑华, 韩一芳, 苏彤, 鹿文英, 曹广文. 2009年新型甲型H1N1流感病毒非结构蛋白基因进化分析[J]. 第二军医大学学报, 2009, 30: 628-631.
- [19] Li S H, Han Y F, Su T, Lu W Y, Cao G W. Genetic characteristics and deduced protein variation of nonstructural protein of novel influenza virus A/H1N1 in 2009 pandemic[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30: 628-631.
- [19] 殷建华, 谢佳新, 韩磊, 鹿文英, 韩一芳, 张宏伟, 等. 2009年新型甲型H1N1流感病毒全基因组序列重组分析[J]. 第二军医大学学报, 2009, 30: 637-640.
- [20] Yin J H, Xie J X, Han L, Lu W Y, Han Y F, Zhang H W, et al. Recombination analysis of full-length genomic sequences of novel influenza virus A/H1N1 in 2009 pandemic[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30: 637-640.
- [20] Garten R J, Davis C T, Russell C A, Shu B, Lindstrom S, Balish A, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans[J]. Science, 2009, May 22. [Epub ahead of print]
- [21] 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: 610-612.
- [21] Han Y F, Zhang H W, Cao G W. Epidemic situation of emerging influenza virus A/H1N1 in 2009 pandemic and the prevention/control measures[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30: 610-612.