文献调研报告

病毒名称：甲型H1N1猪流感（A(H1N1) Influenza Viruses）

如何发现：1.SIV 监测计划[Md. Mahadi Hasan, Muhammad Usama Islam, Muhammad Jafar Sadeq, Wai-Keung Fung, Jasim Uddin, Review on the Evaluation and Development of Artificial Intelligence for COVID-19 Containment, Sensors, 23, 1, (527), (2023).] 2. 建立基于实时逆转录（RT）-PCR的策略，用于检测H1N1/2009大流行病毒的重组。开发了针对H1N1/2009大流行每个基因片段的单重SYBR绿色RT-PCR检测。用各种遗传背景的流感病毒评估这些测定。[Poon LL, Mak PW, Li OT, Chan KH, Cheung CL, Ma ES, Yen HL, Vijaykrishna D, Guan Y, Peiris JS. Rapid detection of reassortment of pandemic H1N1/2009 influenza virus. Clin Chem. 2010 Aug;56(8):1340-4. doi: 10.1373/clinchem.2010.149179. Epub 2010 Jun 21. PMID: 20567024; PMCID: PMC2956410.] 3. 大大加强对猪的监测，并对所有8个基因片段进行遗传表征，以便迅速确定此类重组事件[D. Vijaykrishna et al. ,Reassortment of Pandemic H1N1/2009 Influenza A Virus in Swine.Science328,1529-1529(2010).]

关注方面：

1. 一个重要的问题是，当前季节性流感疫苗的H1成分作为加强剂的潜力有多大？除了需要持续测序以监测新重组的出现外，还需要密切监测未来的猪群是否有新出现的流感病毒。[[Antigenic and Genetic Characteristics of Swine-Origin 2009 A(H1N1) Influenza Viruses Circulating in Humans | Science](https://www.science.org/doi/10.1126/science.1176225)

]

2. 猪被认为是产生大流行性流感病毒的重要宿主或“混合容器”。对猪流感病毒进行系统监测对于下一次潜在大流行的早期预警和防范至关重要。[Sun H, Xiao Y, Liu J, Wang D, Li F, Wang C, Li C, Zhu J, Song J, Sun H, Jiang Z, Liu L, Zhang X, Wei K, Hou D, Pu J, Sun Y, Tong Q, Bi Y, Chang KC, Liu S, Gao GF, Liu J. Prevalent Eurasian avian-like H1N1 swine influenza virus with 2009 pandemic viral genes facilitating human infection. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Jul 21;117(29):17204-17210. doi: 10.1073/pnas.1921186117. Epub 2020 Jun 29. Erratum in: Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Sep 15;117(37):23194. PMID: 32601207; PMCID: PMC7382246.]

3. 四边形重配IAV A/（H1N1）pdm09是导致21世纪第一次流感大流行的病原体。该病毒在宿主中迅速传播，导致人群死亡率高。已知病毒粒子的有效积累对于病毒的快速传播很重要。然而，甲型（H1N1）pdm09促进其快速复制的机制尚未得到充分研究。[Guo X, Zhang Z, Lin C, Ren H, Li Y, Zhang Y, Qu Y, Li H, Ma S, Xia H, Sun R, Zu H, Lin Y, Wang X. A/(H1N1) pdm09 NS1 promotes viral replication by enhancing autophagy through hijacking the IAV negative regulatory factor LRPPRC. Autophagy. 2023 May;19(5):1533-1550. doi: 10.1080/15548627.2022.2139922. Epub 2022 Nov 6. PMID: 36300799; PMCID: PMC10240980.]

4. 先前的研究表明，欧亚禽样H1N1（EA H1N1）猪流感病毒在世界各地的猪中广泛传播，并通过获取源自其他猪流感病毒的非血凝素和神经氨酸酶片段形成多种基因型。[Meng F, Yang H, Qu Z, Chen Y, Zhang Y, Zhang Y, Liu L, Zeng X, Li C, Kawaoka Y, Chen H. A Eurasian avian-like H1N1 swine influenza reassortant virus became pathogenic and highly transmissible due to mutations in its PA gene. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022 Aug 23;119(34):e2203919119. doi: 10.1073/pnas.2203919119. Epub 2022 Aug 15. PMID: 35969783; PMCID: PMC9407662.] Our study demonstrates that EA H1N1 swine influenza virus became pathogenic and transmissible in ferrets by acquiring key mutations in PA and provides important insights for monitoring field strains with pandemic potential.

5. 重组对于流感病毒的进化和具有大流行潜力的新型病毒的产生非常重要;然而，影响重组的因素仍然知之甚少。[Octaviani CP, Goto H, Kawaoka Y. Reassortment between seasonal H1N1 and pandemic (H1N1) 2009 influenza viruses is restricted by limited compatibility among polymerase subunits. J Virol. 2011 Aug;85(16):8449-52. doi: 10.1128/JVI.05054-11. Epub 2011 Jun 15. PMID: 21680507; PMCID: PMC3147997.] 综上所述，我们的研究结果确定PB2和PB1之间的合作是流感病毒重组的重要限制因素。

6. 为了评估其在细胞水平上引起重配的可能性，人源性H1N1pdm09和最近的欧亚禽样H1N1猪IAV在新生成的猪肺细胞系C22中（共）传代。总之，我们在一种新的猪肺细胞模型中证明了这些病毒的重组混杂性，并指出了重组物可能的人畜共患潜力。[Ferrando VA, Friedrich ME, Gandhi S, Mellmann A, Masemann D, Christersson A, Anhlan D, Brunotte L, Stoll M, Harder T, Beer M, Boergeling Y, Ludwig S. Cell-intrinsic genomic reassortment of pandemic H1N1 2009 and Eurasian avian-like swine influenza viruses results in potentially zoonotic variants. Emerg Microbes Infect. 2023 Dec;12(1):2212809. doi: 10.1080/22221751.2023.2212809. PMID: 37191590; PMCID: PMC10215019.]

7. mei国猪中传播的368种IAV进行了全基因组系统发育分析, 在这项研究中，我们确定了2009年至2016年检测到的猪H3N2 IAV的8个基因组合。我们鉴定了44种不同的H3N2基因型，其中大多数含有至少一个H1N1pdm09基因片段。我们比较了猪H3N2的六种代表性基因型。所有六种基因型都有效地感染了猪，但它们导致了不同程度的肺损伤和病毒脱落。这些结果突出了2009年后在美国猪中传播的H3N2的巨大遗传多样性，对养猪业控制IAV具有重要意义。由于H1N1pdm09也高度适应人类，如果具有H1N1pdm09基因的猪适应病毒也具有增加人类感染的风险，这些猪病毒对公共卫生构成潜在风险。[Rajão DS, Walia RR, Campbell B, Gauger PC, Janas-Martindale A, Killian ML, Vincent AL. Reassortment between Swine H3N2 and 2009 Pandemic H1N1 in the United States Resulted in Influenza A Viruses with Diverse Genetic Constellations with Variable Virulence in Pigs. J Virol. 2017 Jan 31;91(4):e01763-16. doi: 10.1128/JVI.01763-16. PMID: 27928015; PMCID: PMC5286888.]

8. 序列分析表明，2009年H1N1流感大流行的爆发是由于最近衍生的血凝素通过古老和更多样化的神经氨酸酶片段传播所致。这种模式意味着重组，并表明血凝素的新形式赋予了选择性优势。[Bhoumik P, Hughes AL. Reassortment of ancient neuraminidase and recent hemagglutinin in pandemic (H1N1) 2009 virus. Emerg Infect Dis. 2010 Nov;16(11):1748-50. doi: 10.3201/eid1611.100361. Erratum in: Emerg Infect Dis. 2011 Nov;17(11):2180. PMID: 21029534; PMCID: PMC3294508.]

9. 为了更好地了解2009年H1N1病毒在人类中的发病机制，我们研究了两种细胞类型感染后的病毒和宿主反应[Zeng H, Pappas C, Katz JM, Tumpey TM. The 2009 pandemic H1N1 and triple-reassortant swine H1N1 influenza viruses replicate efficiently but elicit an attenuated inflammatory response in polarized human bronchial epithelial cells. J Virol. 2011 Jan;85(2):686-96. doi: 10.1128/JVI.01568-10. Epub 2010 Nov 3. PMID: 21047961; PMCID: PMC3020025.]

10. 但新闻媒体不幸且不恰当地将该病命名为“猪流感”，导致猪肉需求下降，一些国家禁止从受影响国家进口猪肉，对猪肉产业造成严重的负面经济影响。随着人流感、猪流感和禽流感病毒在世界各国的持续传播和种间传播，人们呼吁加强对猪、禽和其他动物的流感监测，以帮助监测和评估未来涉及不同物种的大流行性病毒出现的风险。我们从“同一个健康”的角度确定并讨论了从2009年H1N1流感大流行中吸取的若干经验教训，因为人类、动物和环境卫生部门之间必须加强合作，以更有效地预防或检测和应对流感大流行，从而改善人类、动物和环境的健康和福祉。[Pappaioanou M, Gramer M. Lessons from pandemic H1N1 2009 to improve prevention, detection, and response to influenza pandemics from a One Health perspective. ILAR J. 2010;51(3):268-80. doi: 10.1093/ilar.51.3.268. PMID: 21131728; PMCID: PMC7314042.]

11. 在这项研究中，猪源地方性H1N2 (MN745)和pH1N1 (MN432)共同感染猪睾丸(ST)细胞，产生了两种重组的H1N2病毒(R1和R2)，它们都具有源自pH1N1的基质基因。,因此，本研究描述的重组流感病毒可能为研究衰减的遗传基础及其机制提供一个良好的系统。

12. 2009—2010年在越南北部猪场（38支拭子和1732支拭子）和猪屠宰场（710支拭子和459支血清）对猪进行病毒学和血清学监测。使用甲型流感反应性ELISA测定法筛选血清，并使用血凝抑制试验检测阳性血清，以检测代表2009年H1N1大流行（H1N1）猪谱系的一组H1亚型病毒的抗体，三重重组（TRIG），经典猪（CS）和欧亚禽样（EA）猪谱系。使用零膨胀负二项式模型识别农场水平的风险因素。[Trevennec K, Leger L, Lyazrhi F, Baudon E, Cheung CY, Roger F, Peiris M, Garcia JM. Transmission of pandemic influenza H1N1 (2009) in Vietnamese swine in 2009-2010. Influenza Other Respir Viruses. 2012 Sep;6(5):348-57. doi: 10.1111/j.1750-2659.2011.00324.x. Epub 2011 Dec 30. PMID: 22212737; PMCID: PMC3328637.]

12. 谱系很可能是在过度使用金刚烷的压力下重新组合的结果。由于所有病毒都对两种抗病毒药物中的至少一种具有耐药性，因此强调需要密切监测抗病毒药物耐药性的普遍性。[Zhou J, Zou L, Zhang X, Liao J, Ni H, Hou N, Wang Y, Li H, Wu J, Jonges M, Meijer A, Koopmans M, Ke C. Adamantane- and oseltamivir-resistant seasonal A (H1N1) and pandemic A (H1N1) 2009 influenza viruses in Guangdong, China, during 2008 and 2009. J Clin Microbiol. 2011 Jul;49(7):2651-5. doi: 10.1128/JCM.00535-11. Epub 2011 May 18. PMID: 21593267; PMCID: PMC3147846.]

13. 我们以Bokhari和Janies[19]先前的工作为基础，使用重组网络探索H1N1 S-OIV大流行病毒的进化。论文中介绍了相关算法。[S. H. Bokhari, L. W. Pomeroy and D. A. Janies, "Reassortment Networks and the Evolution of Pandemic H1N1 Swine-Origin Influenza," in IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics, vol. 9, no. 1, pp. 214-227, Jan.-Feb. 2012, doi: 10.1109/TCBB.2011.95.]

14. 许多感兴趣的病毒，如甲型流感，在其基因组中具有不同的片段。这些病毒的进化涉及突变和重组，其中片段在共同感染宿主的病毒之间互换。可以构建系统发育树来研究单个病毒片段的突变驱动进化。然而，病毒基因组之间的重组事件在这种分叉树中没有得到很好的描述。我们提出了重组网络的概念来分析分段病毒的进化。[S. H. Bokhari and D. Janies, "Reassortment Networks for Investigating the Evolution of Segmented Viruses," in IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics, vol. 7, no. 2, pp. 288-298, April-June 2010, doi: 10.1109/TCBB.2008.73.]

15. 我们对H1N1猪分离株的所有血凝素（HA）和神经氨酸酶（NA）序列进行了全面的计算搜索，以确定与爆发菌株匹配的所有重组。[Kingsford C, Nagarajan N, Salzberg SL (2009) 2009 Swine-Origin Influenza A (H1N1) Resembles Previous Influenza Isolates. PLoS ONE 4(7): e6402. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006402>]

161998年8月下旬，北卡罗来纳州一个有2 400头种母猪的养猪场爆发了严重的流感样疾病，导致繁殖母猪流产和死亡。母猪昏昏欲睡，发高烧（104至107°F），几天不进食（有些母猪超过3天）。发病率接近100%，7%的种母猪流产胎儿;母猪的死亡率为2%。随后在1998年11月和12月爆发的疫情影响了德克萨斯州、明尼苏达州和爱荷华州的猪群。相比之下，这些疫情似乎没有那么严重。虽然在更多的猪中注意到流感的典型症状（打喷嚏、头发粗糙和咳嗽），但爱荷华州的发烧是中等的，发病率较低。在明尼苏达州或爱荷华州的养猪场没有关于母猪死亡的报告，尽管在德克萨斯州的疫情中报告了一些死亡。以前接种H1N1疫苗可能减轻了一些通常与流感病毒感染相关的发病率，但在预防疫情方面显然无效。

16.我们还评估了该基因库中的重组程度及其在能够感染家禽物种的病毒产生中的作用，并分析了与受体结合，宿主适应，毒力和抗病毒敏感性相关的分子决定因素。介绍了具体方法[Molecular analysis of avian H7 influenza viruses circulating in Eurasia in 1999–2005: detection of multiple reassortant virus genotypes Free

Laura Campitelli1, Angela Di Martino1, Domenico Spagnolo1, Gavin J. D. Smith2, Livia Di Trani1, Marzia Facchini1, Maria Alessandra De Marco3, Emanuela Foni4, Chiara Chiapponi4, Ana Moreno Martin5, Honglin Chen2, Yi Guan2, Mauro Delogu3, Isabella Donatelli]

17. 本研究采用新颖的计算方法，探讨不同年龄组血凝素和神经氨酸酶基因与甲型H1N1 pdm09 VE的遗传错配关系。我们发现VE与儿童、年轻人和中年人的遗传不匹配之间存在显着的线性关[Cao L, Zhao S, Lou J, Zheng H, Chan RWY, Chong MKC, Chen Z, Chan PKS, Zee BCY, Wang MH. Differential Influence of Age on the Relationship between Genetic Mismatch and A(H1N1)pdm09 Vaccine Effectiveness. Viruses. 2021 Apr 4;13(4):619. doi: 10.3390/v13040619. PMID: 33916601; PMCID: PMC8065480.]