

DOI:10.13350/j.cjpb.230922

• 综述 •

## H3型犬流感病毒研究进展\*

肖妍<sup>1,2</sup>, 林大专<sup>3</sup>, 毛泓月<sup>1,2</sup>, 鲁会军<sup>2</sup>, 韩继成<sup>2,4\*\*</sup>, 金宁一<sup>1,2\*\*</sup>

(1. 西北农林科技大学动物医学院, 陕西杨凌 712100; 2. 中国农业科学院长春兽医研究所;  
3. 长春医学高等专科学校; 4. 长春中医药大学院士工作站)

**【摘要】** 犬流感是由犬流感病毒(canine influenza virus, CIV)引起的一种呼吸道传染病。1999年, H3N8马流感病毒(Equine influenza virus, EIV)首次在犬群中发现, 从2004年起, H3N2禽流感病毒(Avian influenza virus, AIV)在亚洲和北美的家养犬群中持续流行, 这是目前在世界范围内流行最为广泛的两种CIV亚型。全世界有多达9亿只家养犬, 其中大多数作为家庭宠物存在, 犬与人类的密切接触提高了CIV在人群与犬群之间相互传递的可能性。生活在犬舍、动物收容所这类高密度、高接触场所的犬以及城市中的流浪犬是导致CIV持续传播的主要原因。CIV的突变和跨物种传播, 使不同来源不同亚型的流感病毒在犬体内发生重组, 所以CIV的进化与传播极有可能对人类社会的公共卫生安全构成一定的威胁。本论文主要综述CIV来源、致病性以及防治方法, 旨在为后续H3型犬流感的防控提供参考。

**【关键词】** 犬流感; 流感病毒; 流行病学; 病毒重组; 疫苗; 综述

**【中图分类号】** R373.14

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2023)09-1105-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2023 Sep;18(9):1105-1109.]

### Advances on the study of H3 canine influenza

XIAO Yan<sup>1,2</sup>, LIN Dazhuan<sup>3</sup>, MAO Hongyue<sup>1,2</sup>, LU Huijun<sup>2</sup>, HAN Jicheng<sup>2,4</sup>, JIN Ningyi<sup>1,2</sup> (1. College of Veterinary Medicine, Northwest A&F University, Yangling 712100, China; 2. Changchun Veterinary Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences; 3. Changchun Medical College; 4. Academician Workstation, Changchun University of Chinese Medicine)

**【Abstract】** Canine influenza is a respiratory infectious disease caused by canine influenza virus (CIV). In 1999, equine influenza virus (EIV) H3N8 was found in dogs for the first time. Since 2004, avian influenza virus (AIV) H3N2 has been continuously prevalent in domestic dogs in Asia and North America. H3N8 and H3N2 are the major CIV subtypes in the world. There are as many as 900 million domestic dogs in the world, most of them are raising as family pets. Because of the intimate interaction between dogs and humans, the possibility of CIV transmission between people and dogs was improved. Dogs which have been living in kennels, animal shelters and other high-density and high contact places, as well as stray dogs in cities, are the main reasons for the continuous transmission of CIV. The mutation and cross-species transmission of CIV make influenza viruses from different sources and subtypes recombine in dogs, so the evolution and transmission of CIV is likely to pose a certain threat to the public health security of human society. This paper mainly reviews the source, pathogenesis and prevention methods of CIV, aiming to provide reference for the prevention and control of H3 canine influenza.

**【Key words】** canine influenza; influenza virus; epidemiology; virus recombination; vaccine; review

\*\*\*犬流感病毒(canine influenza virus, CIV)属于正黏病毒科, A型流感病毒(Influenza A virus, IAV)属, 是一种单股负链RNA病毒, 与所有IAV一样, 其基因组分为碱性聚合酶1(basic polymerase 1, PB1)、碱性聚合酶2(basic polymerase 2, PB2)、酸性聚合酶(acidic polymerase, PA)、血凝素(hemagglutinin, HA)、神经氨酸酶(neuraminidase, NA)、基质蛋白(matrix, M)、非结构蛋白(nonstructural protein, NS)8个片段<sup>[1]</sup>。病毒RNA的结构被认为在将不同的病毒核糖核蛋白(vrnp)组装成病毒粒子组装、出芽以及指导病毒之间的重组中发挥作用<sup>[2]</sup>。

一般根据病毒粒子表面的2种主要糖蛋白: 血凝素(HA)和神经氨酸酶(NA)对CIV进行分型鉴定。H3N2和H3N8是目前流行最广的两种CIV亚型, 这两种CIV流行均源于一次

跨物种传播, H3N8亚型CIV源自EIV<sup>[3]</sup>, 而H3N2亚型则源于禽类<sup>[4]</sup>。在我国流行的亚型主要为H3N2, 来自27个省市3579份样品的血清学检测结果表明, CIV已在我国大范围流行, 在流浪犬中流行最为广泛, 在宠物犬中抗体阳性率也可达18.89%<sup>[5]</sup>。并且由于CIV引起的呼吸道症状通常较轻微, 犬

\* **【基金项目】** 中国博士后科学基金(No. 2022M713867); 长春市科技发展计划项目(No. 21ST03); 吉林省中医药科技项目(No. 2022129)。

\*\* **【通讯作者】** 金宁一, E-mail: ningyik@126.com  
韩继成, E-mail: 373108406@qq.com

**【作者简介】** 肖妍(1998-), 女, 山西人, 硕士研究生, 研究方向: 病毒学。E-mail: 1986721142@qq.com

在感染 CIV 后通常无需治疗即可康复,因此动物主人和兽医经常忽视 CIV 感染,这为 CIV 在犬群中的传播和突变创造了机会,导致该病毒传染其他哺乳动物(例如人类)的可能性增加。

### 1 H3N2 犬流感病毒

H3N2 CIV 起源于亚洲的 H3N2 AIV 病毒,其已知的基因序列与在亚洲地区流行的 AIV 病毒最为接近。2006 年,在中国和韩国首先发现了体内携带这种病毒的犬类,随后 H3N2 CIV 在世界各国均发生地方性传播。H3N2 CIV 于 2015 年初首次被引入美国,导致了大规模暴发,该病毒是经由韩国某农场的犬传入美国芝加哥后来在美国和加拿大暴发的一系列 H3N2 CIV 相关疫情也被认为是从亚洲传入,感染后犬的死亡率均为 2% 左右<sup>[6-7]</sup>。在我国,H3N2 流行于中国沿海地区和东北地区,在 2018 年成为全国主要流行毒株。对我国 4 个省份 1185 份犬呼吸道样品中的病毒进行分离鉴定,发现获得的 5 株犬流感病毒分离株均为新型 H3N2 CIV,且与禽 H3N2 流感病毒高度同源<sup>[5,8]</sup>。

有研究表明 H3N2 CIV 能在哺乳动物模型中进行种内和种间传播<sup>[8-9]</sup>。在韩国和美国发现 H3N2 CIV 感染猫的病例,但这种跨宿主传播的现象仅出现在动物收容所这类高密度高接触的场合,除此之外,猫流感病毒(FIV)和 CIV 之间还经常发生亚型内重组<sup>[10]</sup>。犬 H3N2 病毒复制和排毒水平较高,但家猫种群之间相对缺乏社交和接触,所以 H3N2 CIV 在家猫间的流行不会持续很久。但是这种种间传播的现象表明,伴侣动物可能作为 IAV 的中间宿主发挥重要作用。

### 2 H3N8 犬流感病毒

H3N8 CIV 源自 H3N8 EIV,于 2004 年在美国佛罗里达州首次被发现,数年内广泛分布于美国各地,在 2009 年发生大规模暴发,但从 2016 年起少有发现<sup>[11]</sup>。序列分析表明,H3N8 CIV 是由单一的 EIV 变异株转移到犬身上引起的,该病毒被认为自 1999 年起在猎犬间持续感染,由被感染的犬将病毒传播至美国各地,导致局部暴发<sup>[12]</sup>。H3N8 CIV 主要在北美地区流行,2015 年 5 月至 11 月,从广州、上海、北京和深圳采集的 600 份宠物犬血清中仅有 5 份呈 H3N8 亚型阳性<sup>[5]</sup>。

实验研究表明,H3N8 EIV 分离株有能力在犬体内复制,但是,H3N8 CIV 仅感染犬,并不感染其他动物,其分离株不能有效感染马,并且也不感染体外培养的马呼吸道上皮细胞<sup>[13]</sup>。除了 EIV 来源的 H3N8 CIV,在中国东部还分离到一株新型 H3N8 CIV 流感病毒,经系统发育分析和遗传比较,发现该病毒与 H3N8 AIV 关系密切<sup>[14]</sup>。2022 年 4 月 25 日,中国卫生部报告了河南省一名 4 岁男童的首例人类感染 H3N8 的病例,说明 H3N8 CIV 具有感染人类的潜在能力<sup>[15]</sup>。尽管尚未发现这种 H3N8 CIV 可以持续在人类间传播,但仍需要进行更多的流行病学和病毒学研究,以更好地评估该病毒在人体细胞中的复制能力以及可能对公众健康构成的风险。

### 3 CIV 对犬的致病性

**3.1 CIV 的临床症状** H3N8 和 H3N2 CIV 感染犬后,主要表现为上呼吸道症状,感染犬一般表现发热,发热时病毒滴度显著增高,伴有频繁咳嗽,流涕等症状<sup>[16]</sup>,有时伴有肺部感染,与其他病毒或细菌发生混合感染时或导致病情加重,严重者导致死亡。CIV 持续感染可诱发犬的急性气管炎和支气管炎,在犬的支气管和气管上皮细胞以及肺泡巨噬细胞中可发现病毒

抗原,自发感染致死的犬发展为严重的肺出血伴血胸<sup>[17]</sup>。

**3.2 CIV 的致病机制** CIV 通过与呼吸道上皮细胞表面的唾液酸受体结合,附着于犬的呼吸道,最终入侵到犬的体内,引起一系列呼吸系统疾病。犬的呼吸道上皮细胞表面同时具有禽的唾液酸  $\alpha$ -2,3 型受体和人的唾液酸  $\alpha$ -2,6 型受体,导致许多来自人类的病毒可以感染犬的气管上皮细胞,这为不同来源的流感病毒跨越物种壁垒在犬体内发生重组提供了条件<sup>[18-19]</sup>。在河南发现的新型 H3N8 AIV 是具有欧亚禽 H3 基因、北美禽 N8 基因和 H9N2 病毒内部基因的三重重配毒株,这种新型 H3N8 病毒具有结合禽类和人类唾液酸受体的能力,由于犬类的呼吸道上皮细胞同时具有这两种唾液酸受体,大大增加了犬作为宿主传播该病毒的可能性。

与所有 IAV 一样,CIV 的 HA 能够结合宿主细胞表面糖蛋白末端的唾液酸残基,病毒粒子借此附着于细胞上,介导病毒与细胞的融合以及病毒穿膜,进入细胞后借由 PB 蛋白进行基因组的复制,最后 NA 蛋白切割细胞表面糖蛋白末端唾液酸残基的  $\alpha$  酮苷键使子代病毒颗粒从宿主细胞表面释放<sup>[20]</sup>。在病毒感染的一系列过程中,被感染的细胞发生焦亡,过度的炎症反应导致细胞因子风暴,造成机体的损伤。

机体通过 Toll 样受体 3(Toll-like receptors 3,TLR3)和视黄酸诱导基因蛋白 I(retinoic acid induced gene I,RIG-I)激活干扰素调节因子 3(Interferon regulatory Factor 3,IRF3),协同诱导  $\beta$ -干扰素(IFN- $\beta$ )表达,产生的 IFN- $\beta$  进一步诱导产生干扰素诱导基因 MX1,抑制 CIV 复制<sup>[5]</sup>。CIV 非结构蛋白 1(NS1)通过下调 RIG-I 的表达水平,阻碍 RIG-I 样受体(RLRs)信号通路的激活,抑制由 RIG-I 介导的先天免疫反应,即干扰素的合成及其下游的抗病毒反应<sup>[21]</sup>。

犬流感病毒能通过 NS1 蛋白逃避宿主免疫。NS1 蛋白能通过抑制核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)激活剂转降低促炎细胞因子水平。NS1 还直接与 NLRP3 相互作用并阻断凋亡相关斑点样蛋白(ASC)寡聚化,从而使 NLRP3 炎症小体失活。此外,NS1 蛋白抑制半胱天冬酶原 1 裂解成半胱天冬酶-1,从而阻止 IL-1 $\beta$  和 IL-18 从各自的前体成熟,最终减少炎症反应<sup>[22]</sup>。

Guo 等<sup>[23]</sup>发现,在 H3N2 CIV 进化的过程中,CpG 基序丰度的减少有助于它成功逃避宿主免疫识别。CIV 还能通过 PA-X 上调宿主脱帽酶的表达,抑制宿主自身基因的表达,相较于 H3N8 EIV 和 H3N2 AIV 的 PA-X,PA-X 蛋白的截短增强了它对犬的致病性和传播性,若 PA-X 基因的长度延长,则可能增加 H3N2 CIV 的致病性,若 PA-X 基因发生突变而缺失,则有可能增强 H3N2 CIV 对新宿主的适应性<sup>[24,25]</sup>。

PB1-F2 蛋白是 IAV 的毒力因子,可能与流感病毒的跨宿主传播相关,不同长度的 PB1-F2 可能影响 IAV 的致病性,并促进 CIV 的跨物种传播<sup>[26]</sup>。原耀贤等<sup>[27]</sup>构建了表达不同长度 PB1-F2 的重组 H3N2 病毒,发现 PB1-F2 的不表达能够促进 H3N2 CIV 转录,且 PB1-F2 的截短能够提高 H3N2 CIV 在细胞中的复制效率。

**3.3 犬流感病毒的遗传** 变异犬对人源流感病毒具有易感性,使用人源 H3N2 流感病毒接种的犬会发生感染、排毒和血清转化,但不具有明显的临床症状。2009 年甲型 H1N1 流感大流行期间曾发生犬感染人源甲型 H1N1 流感病毒的病

例<sup>[28]</sup>。H1N1、H3N2 季节性病毒和 AIV(H5N1、H5N6) 均有可能感染犬<sup>[29-31]</sup>, 这些病毒感染后不会在犬群之间的进一步传播, 但异源 IAV 与 CIV 在犬体内共感染期间有可能会发生病毒重组。

对墨西哥新莱昂州的犬群中采集到的样本进行检测发现墨西哥分离株的基因序列与在家猫身上分离的 H3N2 和 H1N1 病毒, 以及分离自猪和人的甲型 H1N1 毒株高度相似<sup>[32]</sup>。对从美国采集的 H3N8 和 H3N2 CIV 进行全基因组测序, 发现病毒的基因组发生突变, 但两毒株间或它们与其他病毒之间没有发生重组<sup>[3]</sup>。在韩国分离出一种新型 H3N1 CIV, 该病毒是 pdm09/H1N1 和 H3N2 CIV 的重组病毒。对流感病毒的 8 个基因进行分析显示, 新型 H3N1 分离株与 H1N1 基因高度相似, 其 HA 片段的基因序列与在韩国和中国分离的 CIV H3N2 相似<sup>[33,34]</sup>。2015 年, 从犬中分离到一种新的重组 H3N2 CIV, 其中 PB2, PB1, HA, NP, NA, M 和 NS 基因源于 CIV, PA 基因则源自 H9N2 AIV<sup>[35]</sup>。对广西的兽医诊所接诊的出现呼吸道疾病的犬进行流感病毒检测, 发现了犬、禽、猪和人类源流感病毒, 其中包括 pdm09/H1N1、北美三联重组 H3N2 和欧亚类禽 H1N1 猪流感病毒, 此外还有这些毒株与 H3N2 CIV 的重配株共 16 种 IAV, 表明犬具有感染异源流感病毒并产生重配株的潜能<sup>[30]</sup>。

犬对来自其他宿主(包括鸟类和哺乳动物)的流感病毒具有不同程度的易感性, 虽然生物和生态屏障能够减少病毒的传播, 但是在数量密集且接触频繁的种群内, 仍有可能暴发或流行, 迄今为止, CIV 尚未造成大范围的暴发或流行, 但亚洲犬的 CIV 的重组与进化呈现越发复杂的趋势, 对人类的健康存在潜在威胁。

## 4 CIV 的防治

**4.1 犬流感的检测** 血清学调查可采用间接血凝抑制(HI)试验, 这种方法依赖于流感病毒表面的糖蛋白 HA 的血凝性, 但其表面糖蛋白存在较高的抗原变异性。PCR 检测可以更加准确的确定 CIV 的表型, 荧光定量 PCR 则可以确定其病毒载量。CIV 的 NP 蛋白相对保守, 可用于酶联免疫吸附测定(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)诊断试剂盒中, 用来检测不同亚型 CIV<sup>[36]</sup>。

**4.2 犬流感的预防** H3N8 和 H3N2 犬流感病毒需要相对密切的接触才能传播, 因此在家养犬中, 一般不会发生长期感染, 但在大型的动物收容所、狗舍或肉犬养殖场中可能持续传播。接种疫苗可有效预防在高密度犬群内发生大规模 CIV 感染, 消除公共健康隐患。目前, 商品化的犬 H3N8 和 H3N2 CIV 疫苗主要为灭活病毒疫苗, 也有一些减毒活疫苗以及基因工程疫苗处于研发阶段。

对表达 H3N2 CIV HA 抗原的重组 pVAX1 载体疫苗(pVAX1-HA)、表达 H3N2 CIV HA 抗原的犬 2 型减毒腺病毒载体疫苗(rCAV2-HA)以及 H3N2 CIV 灭活疫苗的效果进行验证, 发现三种疫苗都能在小鼠体内诱导产生细胞因子和抗体反应。rCAV2-HA 疫苗和灭活疫苗对小鼠产生了有效的保护作用, 而 pVAX1-HA DNA 疫苗保护力有限。接种灭活病毒疫苗能激活更高水平的体液免疫, 产生更多特异性抗体; rCAV2-HA 的细胞因子表达水平最高, 表明重组活病毒疫苗能更有效

的激活 T 细胞介导的细胞免疫<sup>[37]</sup>。

Liu 等<sup>[38]</sup>发现了一种流感病毒 PR8 株的重配 H3N2 犬流感病毒(RT CIV), RT CIV 在犬身上表现极低的致病性, 在感染后的前两天表现为轻度发烧和流涕, 使用该病毒制备的灭活疫苗可提供针对 H3N2 CIV 感染的完全保护, 安全性也较普通灭活疫苗更高。

Nogales 等<sup>[39]</sup>使用反向遗传学技术制备出一种用于预防 H3N8 CIV 的减毒活疫苗(live-attenuated CIV vaccine, LAC-IV)。H3N8 LACIV 在 33 °C 条件下能在细胞中有效复制, 但在 37~39 °C 时, 与野生型 H3N8 CIV 相比其复制能力有所减弱。LACIV 能够对 H3N8 CIV 的感染起到保护作用, 免疫原性和保护功效优于现有商品 H3N8 CIV 疫苗, 但仅能提供有限的交叉免疫反应和对 H3N2 CIV 的异源保护。在此基础上该团队研发了针对 H3N8 和 H3N2 两种 CIV 亚型的二价疫苗, 用于同时预防犬 H3N8 和 H3N2 CIV 感染<sup>[40]</sup>。

单周期感染的甲型流感病毒(sciIAV)由于基因缺陷, 只能在特定细胞系中繁殖, 在常规细胞中无法完成其复制周期, 只能进行单轮复制。基于其不产生传染性后代, 但能够诱导 IAV 特异性免疫反应的特性, Nogales 等<sup>[41]</sup>研制出 sciCIV 疫苗, 这种疫苗既保留了弱毒疫苗免疫原性好的特点, 又比传统的减毒活疫苗安全性更高。

病毒样颗粒(virus-like particles, VLPs)疫苗不包含病毒的遗传物质, 安全性较高, 使用含有 H3N2 CIV HA 和 M1 蛋白的 VLP 疫苗免疫犬, 可有效诱导犬产生对野生型 H3N2 犬流感病毒的免疫反应, 单次接种即可诱导高水平的功能性抗体, 临床症状和病理损伤显著减少<sup>[42]</sup>。

流感病毒 HA 的茎部结构较为保守, 是研发流感病毒通用亚单位疫苗的理想靶点。李思宇等<sup>[43]</sup>用四甘氨酸接头肽代替有免疫优势的 HA1 头部, 使免疫反应针对更加保守的 HA 茎部结构域, 又不破坏 HA 茎部分子三维结构, 利用杆状病毒表达系统成功表达头部缺失的 HA 蛋白, 这种 HA 蛋白具有良好的抗原性, 能够诱导小鼠产生特异性免疫应答, 可以作为广谱犬流感亚单位疫苗的有效抗原。

**4.3 犬流感的治疗** 目前对治疗犬流感的药物研究较少, 常见的抗 IAV 的抗病毒药物均可有效抑制 CIV。金刚烷胺是一种 M2 质子通道拮抗剂, 但是由于病毒突变, 对药物产生耐药性, 在流感的治疗中不再推荐使用<sup>[44]</sup>。NA 抑制剂如奥司他韦、帕拉米韦和扎那米韦通过与病毒表面 NA 优先结合, 抑制 NA 水解细胞表面糖蛋白, 阻断病毒与细胞表面的天然底物 N-乙酰神经氨酸结合, 导致子代病毒聚集在细胞表面无法释放, 从而抑制其感染新的细胞<sup>[45]</sup>。RNA 聚合酶抑制剂如巴洛沙韦、法匹拉韦以及利巴韦林, 可以通过靶向 PA 蛋白, PB1 蛋白或 PB2 蛋白, 导致聚合酶活性丧失, 病毒复制随之减少<sup>[46]</sup>。

Thitiya 等<sup>[47]</sup>探究了 H3N2 与 HA 融合抑制剂阿比多尔及其衍生物(der-arbidol)之间的分子结合机制, 结果表明, 阿比多尔衍生物可以与 HA 周围的氨基酸(包括 GLU1032(1)、LYS3071(1)和 LYS3102(1))形成许多强氢键, 而阿比多尔仅与 LYS582(1)形成这种类型的相互作用。在苯硫酚环的间位引入羟基以取代附近的水分子, 使 der-arbidol 与 HA 残基的 GLU1032(1)之间直接形成氢键, 使得 der-arbidol 对流感病毒 H3N2 表现出更高的抑制效力。

与先天免疫和炎症反应相关的 *cfa-miR-125b* 和 *cfa-miR-151* 的表达在 CIV 感染的犬原代细胞中显著降低,这两种 miRNA 的 5'种子区域与 CIV 的 NP 和 NS1 的 mRNA 部分互补。两种 miRNA 的过表达抑制了细胞培养中的 CIV 复制,而它们的抑制促进了这种复制,表明这两种 miRNA 可以作为 CIV 的负调节因子<sup>[48]</sup>。*cfa-miR-197* 通过靶向 H3N2 病毒的 PB2 基因导致其沉默,进一步抑制病毒的复制,miRNA 的这一特性这为犬流感的治疗提供了新思路<sup>[49]</sup>。

## 5 总结与展望

犬作为伴侣动物是家庭生活中不可或缺的一部分,在我国南方犬被饲养以供食用,流浪犬在城市内广泛活动,多种原因共同造成了 CIV 复杂的传播网络。在我国相较于狂犬、犬瘟和细小病毒疫苗,犬流感疫苗的接种不够普遍,一旦发生大面积暴发,很有可能对宠物医疗以及犬类养殖行业造成较大损失。

此外,已经证明在犬体内不同亚型的流感病毒之间有自然重组的可能性,说明犬类很可能作为中间宿主成为人类新型流感病毒的来源,并且重组后的 CIV 可能更容易克服物种屏障,导致病毒在人群中广泛传播。有研究发现 H3N2 CIV 与两种代表性的抗人 H3N2 IAV 的抗体只能发生微弱的交叉反应,这表明人类对 CIV 的群体免疫力可能很小<sup>[50]</sup>。同时犬与人类之间的密切联系意味着它们可以接触到不同年龄和不同健康状况的人类,因此有必要持续监测 CIV 的传播与进化情况,并加强对犬流感疫苗的免疫接种,预防犬流感在犬群中的流行与暴发。

## 【参考文献】

- Wasik BR, Voorhees I E H, Parrish CR. Canine and feline influenza[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2021, 11(1): a038562.
- Dadonaite B, Gilbertson B, Knight ML, et al. The structure of the influenza A virus genome[J]. Nat Microbiol, 2019, 4(11): 1781-1789.
- Hayward JJ, Dubovi EJ, Scarlett JM, et al. Microevolution of canine influenza virus in shelters and its molecular epidemiology in the United States[J]. J Virol, 2010, 84(24): 12636-12645.
- Zhu H, Hughes J, Murcia PR. Origins and evolutionary dynamics of H3N2 canine influenza virus[J]. J Virol, 2015, 89(10): 5406-5418.
- 李元果. 新型 H3N2 犬流感病毒跨种感染及实验免疫研究[D]. 吉林大学, 2021.
- Voorhees IEH, Glaser AL, Toohey-kurth K, et al. Spread of canine influenza A(H3N2) virus, United States[J]. Emerg Infect Dis, 2017, 23(12): 1950-1957.
- Weese JS, Anderson MEC, Berhane Y, et al. Emergence and containment of canine influenza virus A(H3N2), Ontario, Canada, 2017-2018[J]. Emerg Infect Dis, 2019, 25(10): 1810-1816.
- Li Y, Zhang X, Liu Y, et al. Characterization of canine influenza virus A(H3N2) circulating in dogs in China from 2016 to 2018[J]. Viruses, 2021, 13(11): 2279.
- Tangwangvivat R, Chaiyawong S, Nonthabenjawan N, et al. Transmission and pathogenicity of canine H3N2 influenza virus in dog and guinea pig models[J]. Virol J, 2022, 19(1): 162.
- Shen HX, Li X, Yang DQ, et al. Phylogenetic analysis and evolutionary dynamics of H3N2 canine and feline influenza virus strains from 2006 to 2019[J]. J Med Virol, 2021, 93(6): 3496-3507.
- Martinez-sobrido L, Blanco-lobo P, Rodriguez L, et al. Characterizing emerging canine H3 influenza viruses[J]. PLoS Pathog, 2020, 16(4): e1008409.
- Payungporn S, Crawford PC, Kouo TS, et al. Influenza A virus (H3N8) in dogs with respiratory disease, Florida[J]. Emerg Infect Dis, 2008, 14(6): 902-908.
- Yamanaka T, Nemoto M, Bannai H, et al. No evidence of horizontal infection in horses kept in close contact with dogs experimentally infected with canine influenza A virus (H3N8)[J]. Acta Vet Scand, 2012, 54(1): 25.
- Cao X, Liu X, Zheng S, et al. Isolation and characterization of an avian-origin H3N8 canine influenza virus from a dog in eastern China[J]. Arch Virol, 2018, 163(7): 1955-1960.
- Yassine HM, Smatti MK. Will influenza A(H3N8) cause a major public health threat? [J]. Int J Infect Dis, 2022, 124: 35-37.
- Song D, Moon H, Jung K, et al. Association between nasal shedding and fever that influenza A (H3N2) induces in dogs[J]. Virol J, 2011, 8: 1.
- Castleman WL, Powe JR, Crawford PC, et al. Canine H3N8 influenza virus infection in dogs and mice[J]. Vet Pathol, 2010, 47(3): 507-517.
- Ning ZY, Wu XT, Cheng YF, et al. Tissue distribution of sialic acid-linked influenza virus receptors in beagle dogs[J]. J Vet Sci, 2012, 13(3): 219-222.
- Gonzalez G, Marshall JF, Morrell J, et al. Infection and pathogenesis of canine, equine, and human influenza viruses in canine tracheas[J]. J Virol, 2014, 88(16): 9208-9219.
- Kosik I, Yewdell JW. Influenza hemagglutinin and neuraminidase; Yin-yang proteins coevolving to thwart immunity[J]. Viruses, 2019, 11(4): 346.
- Wang Z, Ye S, Yao C, et al. Antiviral activity of canine RIG-I against canine influenza virus and interactions between canine RIG-I and CIV[J]. Viruses, 2021, 13(10): 2048.
- Tao P, Ning Z, Zhou P, et al. H3N2 canine influenza virus NS1 protein inhibits canine NLRP3 inflammasome activation[J]. Vet Immunol Immunopathol, 2022, 252: 110483.
- Guo F, Roy A, Wang R, et al. Host Adaptive evolution of avian-origin H3N2 canine influenza virus[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 655228.
- Liu L, Song S, Shen Y, et al. Truncation of PA-X contributes to virulence and transmission of H3N8 and H3N2 canine influenza viruses in dogs[J]. J Virol, 2020, 94(15): e00949-20.
- 李舜, 李桂珍, 原耀贤, 等. PA-X 基因的长度变化对 H3N2 犬流感病毒复制能力和致病性的影响[J]. 畜牧兽医学报, 2023, 54(01): 272-280.
- Alymova IV, McCullers JA, Kamal RP, et al. Virulent PB1-F2 residues: effects on fitness of H1N1 influenza A virus in mice and changes during evolution of human influenza A viruses[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 7474.
- 原耀贤, 李舜, 何威, 等. PB1-F2 长度改变对 H3N2 犬流感病毒影响的研究[J]. 中国预防兽医学报, 2022, 44(03): 243-249.
- Tangwangvivat R, Chanvatik S, Charoenkul K, et al. Evidence of pandemic H1N1 influenza exposure in dogs and cats, Thailand; A

- serological survey[J]. *Zoonoses Public Health*, 2019, 66(3): 349-353.
- [29] Jang H, Jackson YK, Daniels JB, et al. Seroprevalence of three influenza A viruses (H1N1, H3N2, and H3N8) in pet dogs presented to a veterinary hospital in Ohio[J]. *J Vet Sci*, 2017, 18(S1):291-298.
- [30] Chen Y, Trovao NS, Wang G, et al. Emergence and evolution of novel reassortant influenza A viruses in canines in southern china [J]. *mBio*, 2018, 9(3):e00909-18.
- [31] Lyoo KS, Na W, Phan LV, et al. Experimental infection of clade 1. 1. 2 (H5N1), clade 2. 3. 2. 1c (H5N1) and clade 2. 3. 4. 4 (H5N6) highly pathogenic avian influenza viruses in dogs[J]. *Transbound Emerg Dis*, 2017, 64(6):1669-1675.
- [32] Plata-hipolito CB, Cedillo-rosales S, Obregon-macias N, et al. Genetic and serologic surveillance of canine (CIV) and equine (EIV) influenza virus in Nuevo Leon State, Mexico[J]. *PeerJ*, 2019, 7:e8239.
- [33] Na W, Lyoo KS, Song EJ, et al. Viral dominance of reassortants between canine influenza H3N2 and pandemic (2009) H1N1 viruses from a naturally co-infected dog[J]. *Virol J*, 2015, 12:134.
- [34] Song D, Moon HJ, An DJ, et al. A novel reassortant canine H3N1 influenza virus between pandemic H1N1 and canine H3N2 influenza viruses in Korea[J]. *J Gen Virol*, 2012, 93(Pt 3):551-554.
- [35] Lee IH, Le TB, Kim HS, et al. Isolation of a novel H3N2 influenza virus containing a gene of H9N2 avian influenza in a dog in South Korea in 2015[J]. *Virus Genes*, 2016, 52(1):142-145.
- [36] 王晓丽, 毕振威, 王永山, 等. H3N2亚型犬流感病毒NP蛋白的表达纯化及多克隆抗体制备[J]. *中国动物传染病学报*, 2017, 25(1):1-6.
- [37] Tu L, Zhou P, Li L, et al. Evaluation of protective efficacy of three novel H3N2 canine influenza vaccines [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(58):98084-98093.
- [38] Liu Y, Fu C, Ye S, et al. The inactivated vaccine of reassortant H3N2 canine influenza virus based on internal gene cassette from PR8 is safe and effective[J]. *Vet Microbiol*, 2021, 254:108997.
- [39] Nogales A, Rodriguez L, Chauche C, et al. Temperature-sensitive live-attenuated canine influenza virus H3N8 vaccine[J]. *J Virol*, 2017, 91(4):e02211-16.
- [40] Rodriguez L, Nogales A, Murcia PR, et al. A bivalent live-attenuated influenza vaccine for the control and prevention of H3N8 and H3N2 canine influenza viruses[J]. *Vaccine*, 2017, 35(34): 4374-4381.
- [41] Nogales A, Chiem K, Breen M, et al. Generation and Characterization of Single-Cycle Infectious Canine Influenza A Virus (sci-CIV) and Its Use as Vaccine Platform[J]. *Methods Mol Biol*, 2022, 2465:227-255.
- [42] Lee DH, Bae SW, Park JK, et al. Virus-like particle vaccine protects against H3N2 canine influenza virus in dog[J]. *Vaccine*, 2013, 31(32):3268-3273.
- [43] 李思宇, 赵丹, 温霞, 等. H3N2亚型犬流感病毒头部缺失血凝素蛋白的真核表达及抗原性研究[J]. *畜牧与兽医*, 2021, 53(3): 102-108.
- [44] Swierczynska M, Mirowska-guzel DM, Pindelska E. Antiviral drugs in influenza[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(5):3018.
- [45] Rustmeier NH, Strebl M, Stehle T. The symmetry of viral sialic acid binding sites-implications for antiviral strategies[J]. *Viruses*, 2019, 11(10):947.
- [46] Stevaert A, Groaz E, Naesens L. Nucleoside analogs for management of respiratory virus infections; mechanism of action and clinical efficacy[J]. *Curr Opin Virol*, 2022, 57:101279.
- [47] Boonma T, Soikudrua N, Nutho B, et al. Insights into binding molecular mechanism of hemagglutinin H3N2 of influenza virus complexed with arbidol and its derivative: A molecular dynamics simulation perspective [J]. *Comput Biol Chem*, 2022, 101: 107764.
- [48] Xie X, Pang M, Liang S, et al. Cellular microRNAs influence replication of H3N2 canine influenza virus in infected cells[J]. *Vet Microbiol*, 2021, 257:109083.
- [49] Saengchoowong S, Nimsamer P, Khongnomnan K, et al. Enhancing the yield of seasonal influenza viruses through manipulation of microRNAs in Madin-Darby canine kidney cells[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2022, 247(15):1335-1349.
- [50] Sun H, Blackmon S, Yang G, et al. Zoonotic risk, pathogenesis, and transmission of avian-origin H3N2 canine influenza virus [J]. *J Virol*, 2017, 91(21):e00637-17.

【收稿日期】 2023-04-24 【修回日期】 2023-07-11

(上接 1104 页)

- [10] Lam PW, Naimark DM, Leis JA. Microbacterium peritonitis in peritoneal dialysis; a case report and review[J]. *Perit Dial Int*, 2018, 38(1):9-13.
- [11] 张砚, 兰琳, 张玲, 等. 频发腹膜透析相关性腹膜炎患者病原菌及危险因素[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(22):3412-3416.
- [12] 徐妙娟, 朱倩文, 王可瑞. 不同腹膜透析液采集法在腹膜透析相关性腹膜炎致病菌培养中的应用效果[J]. *中华现代护理杂志*, 2018, 24(10):1195-1198.
- [13] 李飞, 陈文, 李晓娃, 等. 腹膜透析相关性腹膜炎病原菌分布及耐药性[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(8):1196-1200.
- [14] 刘春月. 几种新炎症指标在腹膜透析相关性腹膜炎中的意义[D]. 河北医生大学, 2020.
- [15] 林蓉宇, 陈文. 外周血 NLR, PLR, CRP 检测在老年腹膜透析相关性感染诊断中的价值分析[J]. *川北医学院学报*, 2022, 37(6): 734-737.

【收稿日期】 2023-04-06 【修回日期】 2023-07-01