

# 禽流感病毒跨种属感染及变异的分子流行病学研究

陈学芬 翟成凯

**【摘要】** 一般认为禽流感病毒(avian influenza virus, AIV)会较稳定的存在于野禽类,但是近几年来 AIV 不断使家禽类受到大面积感染,甚至打破种属屏障引起人或其他哺乳动物感染,且有些病例提示人-人传播的可能已经存在,这给世界公共卫生带来了严峻的考验。

**【关键词】** 禽流感病毒;跨种属;分子流行病学

**The molecular epidemiology study on interspecies transmission and genetic variation of avian influenza virus**

CHEN Xue-fen, ZHAI Cheng-kai. School of Public Health, Southeast University, Nanjing 210009, China

**【Abstract】** Wild birds are believed to be the natural hosts and reservoir of influenza A virus in the traditional viewpoints, but in the recent years, AIV infected a great deal of poultry, even it had crossed species barrier to cause human beings and mammals infected in many countries. Moreover, a few cases of human-to-human transmission of AIV has been identified, it poses an increasing pandemic threat on the world public health.

**【Key words】** Avian influenza virus; Crossing species barrier; Molecular epidemiology

禽流感病毒(AIV)属于正黏病毒科流感病毒属甲(A)型流感病毒,它是一种有包膜、单股负链、分节段 RNA 病毒。迄今为止,所发现的甲型流感病毒的 16 个血凝素(hemagglutinin, HA)亚型和 10 个神经氨酸酶(neuraminidase, NA)亚型均可以从禽类分离到。本文综述了近年来 AIV 跨种属感染流行概况及其遗传变异的分子流行病学特点,以便了解 AIV 的变异规律,为进一步采取预防措施提供理论基础。

## 一、AIV 跨种属感染流行概况

### 1. 野生禽类流感病毒感染家禽

以往研究认为, AIV 在野禽中会比较稳定存在,然而近几年的禽流感流行趋势却打破了这一传统观点。对 2000 年和 2001 年哥伦比亚鸡 H<sub>6</sub>N<sub>2</sub> 病毒的研究表明,该病毒已开始在中独立传播<sup>[1]</sup>; Campitelli 等<sup>[2]</sup>对意大利 2001 年 H<sub>7</sub>N<sub>3</sub> 野鸭毒株与 2002~2003 年期间火鸡毒株的表面抗原和基因型特征进行比较,发现火鸡 H<sub>7</sub>N<sub>3</sub> 毒株是来源于一年前的野生水禽类,证明了 AIV 可以从野生禽类病毒库中传播到家禽类,然而在家禽中却分离不出最原始的毒株。

### 2. AIV 跨种属直接感染人

在 1997 年香港发现的鸡源性高致病性 H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> 病

毒引起了 18 人感染,感染者在发病前一周均有接触活禽、病禽史<sup>[3]</sup>;而食用、制作禽类产品或接触禽流感患者的人不会感染禽流感<sup>[4]</sup>。2003 年荷兰一位兽医因感染高致病性 H<sub>7</sub>N<sub>7</sub> 病毒出现急性呼吸抑制综合征而死亡<sup>[5]</sup>;此后不断发生人感染高致病性禽流感事件,在 2004 年亚洲人禽流感病例中,病死率高达 73%,从而引起了人们对禽流感的恐慌<sup>[6]</sup>。而这些病例均有与禽类密切接触史,如检查和挑选病禽、接触无症状感染的家禽及食用鸭血或未煮熟的禽肉类食品等<sup>[7]</sup>。由此可见, AIV 在人群中传播途径不断地发生变化,为了更加适应新的宿主——人,病毒在不断发生变异。

### 3. 其他哺乳类动物受感染

2004 年 10 月,在泰国高致病性 AIV (HPAI) H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> 感染了老虎,造成 45 只死亡。除了感染人之外, H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> 病毒可跨越种属屏障感染以下哺乳动物,如猴、鼠、猪、雪貂、家猫、虎和美洲豹<sup>[8~14]</sup>。可见 AIV 已在家禽中稳定存在,并以其作为中间宿主,将病毒传播给人或其它哺乳类动物。

### 4. 人-人传播的可能

2004 年 9 月,泰国一个女孩因感染 H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> 病毒而死亡,其母亲虽无接触家禽史,但在照顾患儿后也因感染 H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> 病毒而死亡;这提示患儿可能直接将病毒传染给母亲。人-人传播 AIV 的病例在此之前可能

作者单位:210009 南京,东南大学公共卫生学院

通讯作者:翟成凯, E-mail: zck @seu. edu. cn

已发生,例如:香港一名健康护理中心的工作人员被感染;越南禽流感爆发时的家庭聚集现象<sup>[6]</sup>;荷兰一位家禽场工人的女儿感染了 H<sub>7</sub>N<sub>7</sub> 病毒引起结膜炎<sup>[5]</sup>等。AIV 一旦获得人-人传播的能力,新流感亚型如 H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> 病毒对人类健康的威胁就大大增强了。

## 二、传播途径

### 1. AIV 在家禽和野生禽类中传播

一般来说,家禽不是 AIV 的初级宿主,目前认为 AIV 在家禽和野禽之间传播的途径有两条<sup>[1,2]</sup>:一是候鸟、野生水禽的迁徙,如初秋季节迁徙来的鸟群会将流感病毒引入了家禽群中。二是人为生物安全因素,如需用不同龄母鸡孵育小鸡,既导致病毒的散播,又增加了家禽类流感病毒变异机会。

### 2. AIV 感染人的途径

人感染 AIV 主要通过吸入了有致病力的病毒颗粒而致病。AIV 随空气传播,人直接接触病禽或无症状感染禽类及其分泌物、排泄物及污染的环境等吸入了病毒颗粒,病毒颗粒随即附着在人的上呼吸道或眼结膜等处致病。AIV 亦通过消化道和皮肤伤口传播,如食用鸭血或未煮熟的禽类食品等可受到感染<sup>[7,15]</sup>。接触 AIV 患者可能会致病或增加感染机会,但具体感染途径有待进一步研究。

## 三、AIV 遗传变异的分子流行病学研究

根据近年来 AIV 在全球的流行情况,表明了 AIV 已发生变异,若发现其遗传变异规律,对研制人、禽疫苗,预测未来 AIV 流行规律及预防人或动物患禽流感均有极其重要的意义。

### 1. 禽流感疫情空间和地区分布特征

方立群等<sup>[16]</sup>研究显示:我国高致病性禽流感疫情大多发生在各省会城市和周边地区,主要分布在一级河流、湖泊及沿海区域;主要环境因素有:气温较低、相对湿度和气压较高,疫区具有明显的地域聚集性。AIV 的各个群系内部,其遗传谱系反映的是时间和地域的联系,而不是按宿主禽的种类区分,如低致病性(LP) H<sub>6</sub>N<sub>2</sub> 在欧洲和亚洲感染病例较多, H<sub>7</sub>N<sub>2</sub> 亚型禽流感在美国流行, H<sub>7</sub>N<sub>7</sub> 和 H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> 引起的高致病性禽流感主要在东南亚的一些国家爆发<sup>[17]</sup>。

### 2. AIV 病毒变异

AIV 是单股负链 RNA 病毒,有 8 个大小不同基因片段,编码不同的病毒蛋白,总长为 13.6kb,其中 HA 和 NA 基因编码病毒表面蛋白,应答病毒附属物

和细胞间的传播;而 PB2、PB1、PA 和 NP 发挥对不同宿主感染力的作用。目前 AIV 的流行病学研究认为,人源株在不断改变其抗原性逃脱宿主的免疫,经过一段适应期后即可获得在人际间传播能力。AIV 主要通过抗原漂移和抗原转变来改变其抗原性。

抗原漂移(antigen drift)指由于基因组自发的点突变,导致氨基酸改变累积到一定程度或突变氨基酸正好使抗原决定簇改变。抗原漂移需在一定免疫压力下才能形成,且在单克隆抗体或自然抗体的免疫选择压力下变异更快。抗原转变(antigen shift)是由于流感病毒多节段特性而发生 RNA 重组形成新亚型。Lindstorm 等<sup>[18]</sup>研究发现 1957 年 H<sub>2</sub>N<sub>2</sub> 人类流感病毒株和 1968 年 H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> 禽流感病毒株发生了基因重组(multiple reassortment)。目前,由于人-人传播 AIV 的研究有待进一步证实,暂且认为 H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> 病毒仅能通过禽类感染人,但这种 RNA 病毒较易变异,须防范其与人流感病毒株接触进行基因重组,突出出“人传人”的禽流感病毒株。

### 3. AIV 毒力变异

#### (1) AIV 宿主特异性改变

影响因素主要有:HA 受体结合位点第 226 位氨基酸突变、AIV 核蛋白的宿主细胞内磷酸化能力。Amonsin 等<sup>[8]</sup>对 6 例虎-禽流感病毒进行序列分析发现,赖氨酸置换 PB2 蛋白的第 627 位置,这表明 AIV 对宿主选择而发生的特异性改变。此外,NA 亚型在哺乳动物中存在一定的分布规律,如人、猪流感病毒多为 N1、N2,马流感病毒多为 N7、N8,这说明 NA 对 AIV 感染宿主也有一定的影响<sup>[19]</sup>。

#### (2) AIV 致病性变异

近来研究发现,低致病性 H<sub>6</sub>N<sub>2</sub> 感染人之后,却表现为中等致病力<sup>[20]</sup>。HA 切割位点的氨基酸组成与病毒毒力之间存在密切关系:即高致病性毒株在 HA 切割位点处含有多个碱性氨基酸<sup>[15]</sup>,是作为高致病性 AIV 的鉴别特征,几乎所有的 H<sub>5</sub> 和 H<sub>7</sub> 亚型均有这一特异性结构。

## 四、禽流感引发的公共卫生问题及应对策略

禽流感在全球范围内的爆发,引发了一系列新的公共卫生问题:AIV 分子的迅速变异,跨越种属屏障感染人及其他哺乳类动物,人禽流感的家庭聚集现象等;且预计人禽流感 H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> 感染的散发病例还会出现,对中国来说也不例外。为此,我们应当采取相应的公共卫生策略和措施。

### 1. 消除及控制传染源,切断传播途径

加强对家禽饲养管理,可变农村家禽和猪混合自由饲养为集中饲养;及时对禽舍、饲具及环境等进行消毒,对家禽注射疫苗。对密切接触者采取必要的防护措施如穿防护衣,戴口罩和手套等,对高危人群采取隔离一周观察和服用抗病毒药物进行预防。此外,要养成良好的个人卫生习惯,注意饮食卫生,在烹饪禽蛋类食品时要煮透,加工和保存食物时一定要生、熟分开<sup>[5, 6, 15]</sup>。

### 2. 加强疫苗研制和应用

应用疫苗是控制流感流行的根本措施。流感流行一般呈季节性,由于 AIV 变异,WHO 每年公布 2 次用于制备疫苗的毒株。一旦有新 AIV 亚型出现,就应提前生产出特异性疫苗,以备急需。

### 3. 加强 AIV 的分子流行病学监测

由于疫苗的使用增加了对病毒的选择压力,当这种压力积累到一定程度,势必引起病毒的抗原性、感染性、致病性及感染宿主的改变,因此,加强 AIV 的分子流行病学监测,及时了解并掌握病毒的变异状况及进化动态,这将对预防 AIV 感染人类及挑选疫苗候选株都有重要意义。

### 参 考 文 献

- 1 Webby RJ, Woolcock PR, Krauss SL, et al. Reassortment and interspecies transmission of North American H6N2 influenza viruses. *Virology*, 2002, 295(1): 44-53.
- 2 Campitelli L, Mogavero E, De Marco MA, et al. Interspecies transmission of an H7N3 influenza virus from wild birds to intensively reared domestic poultry in Italy. *Virology*, 2004, 323(1): 24-36.
- 3 Bridges CB, Lim W, Hu-Primmer J, et al. Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998. *J Infect Dis* 2002, 185(8): 1005-1010.
- 4 Mbunts AW, Kwong H, Izurieta HS, et al. Case-control study of risk factors for avian influenza A (H5N1) disease, Hong Kong, 1997. *J Infect Dis*, 1999, 180(2): 505-508.
- 5 Adam M, Berry W, Mirna BH, et al. Highly pathogenic avian influenza virus A (H7N7) infection of humans and human-to-human transmission during avian influenza outbreak in the Netherlands. *International Congress on Options for the Control of Influenza V, Okinawa, Japan*, 2004.
- 6 Ungchusak K, Auerwaku P, Dowell SF, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med*, 2005, 352(4): 333-340.
- 7 Beigel JH, Farrar J, Han AM, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med*, 2005, 353(13): 1374-1385.
- 8 Amonsin A, Payungporn S, Theamboonlers A. Genetic characterization of H5N1 influenza A viruses isolated from zoo tigers in Thailand. *Virology*, 2006, 344(2): 480-491.
- 9 Kuiken T, Rimmelzwaan CF, Van-Amerongen G, et al. Pathology of human influenza A (H5N1) virus infection in cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*). *Vet Pathol*, 2003, 40(3): 304-310.
- 10 Gao P, Watanabe S, Ito T, et al. Biological heterogeneity, including systemic replication in mice, of H5N1 influenza A virus isolates from humans in Hong Kong. *J Virol*, 1999, 73(4): 3184-3189.
- 11 Hatta M, Neumann G, Kawaoka Y, et al. Reverse genetics approach towards understanding pathogenesis of H5N1 Hong Kong influenza A virus infection. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2001, 356(1416): 1841-1843.
- 12 Zitzow LA, Rowe T, Mörken T, et al. Pathogenesis of avian influenza A (H5N1) viruses in ferrets. *J Virol*, 2002, 76(9): 4420-4429.
- 13 Kuiken T, Rimmelzwaan G, van Riel D, et al. Avian H5N1 influenza in cats. *Science*, 2004, 306(5694): 241.
- 14 Keawcharoen J, Oraveerakul K, Kuiken T, et al. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. *Emerg Infect Dis*, 2004, 10(12): 2189-2191.
- 15 Lipatov AS, Gvorkova EA, Webby RJ, et al. Influenza: emergence and control. *J Virol*, 2004, 78(17): 8951-8959.
- 16 方立群,曹春香,陈国胜,等.地理信息系统应用于中国大陆高致病性禽流感的空间分布及环境因素分析. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(11): 839-842.
- 17 Mcquiston JH, Garber LP, Porter-Spalding BA, et al. Evaluation of risk factors for the spread of low pathogenicity H7N2 avian influenza virus among commercial poultry farms. *J Am Vet Med Assoc*, 2005, 226(5): 767-772.
- 18 Lindstrom SE, Cox NJ, Klimov A. Evolutionary analysis of human H2N2 and early H3N2 influenza viruses: evidence for genetic divergence and multiple reassortment among H2N2 and/or H3N2 viruses. *International Congress on Options for the Control of Influenza V, Okinawa, Japan*, 2004.
- 19 Horimoto T, Kawaoka Y. Pandemic threat posed by avian influenza A viruses. *Clin Microbiol Rev*, 2001, 14(1): 129-149.
- 20 Nguyen DC, Uyeki TM, Jadhao S, et al. Isolation and characterization of avian influenza viruses, including highly pathogenic H5N1, from poultry in live bird markets in Hanoi, Vietnam, in 2001. *J Virol*, 2005, 79(7): 4201-4212.

(收稿日期:2006-02-13)

## 消息 ·

### 中华医学会《国外医学眼科学分册》2006 年变更刊名为《国际眼科纵览》

为了进一步促进杂志发展,经新闻出版总署批准,《国外医学眼科学分册》自 2006 年变更刊名为《国际眼科纵览》,CN 11-5500/R,ISSN 1673-5803。本刊办刊宗旨不变,将继续保持综述特色,竭诚为广大读者、作者服务。邮发代号不变:2-609,欢迎订阅。

中华医学会《国际眼科纵览》编辑部