



我国 H5N1 亚型流感病毒 疫情及病原特性

郭兴福^{1,2}, 王飞², 呼太飞³, 李雁冰², 李艳华^{1*}

(1.东北农业大学动物医学院, 哈尔滨 150030; 2.中国农业科学院哈尔滨兽医研究所, 哈尔滨 150001;
3.黑龙江省勃利县动物卫生监督所, 勃利 154500)

关键词 H5N1 亚型流感病毒 疫情 病原 特征

DOI:10.3969/J.ISSN.1671-6027.2011.12.005

2003 年底, 东南亚多个国家开始暴发 H5N1 亚型高致病性禽流感 (HPAI), 我国自 2004 年 1 月 26 日第一起疫情出现以来, 相同疫情时有发生, 我国青海湖于 2005 年 5 月暴发了流感史上第一起野鸟 H5N1 亚型 HPAI, 此后, 随着野鸟的迁徙, 该病由亚洲逐渐传播到欧洲、非洲等地。目前, 全世界多个国家遭受 H5N1 亚型高致病力禽流感病毒 (HPAIV) 的侵害, 不仅养禽业损失惨重, 人或其它哺乳动物也有感染及死亡病例的发生。2011 年 8 月 19 日, WHO 报道全世界已有 565 人感染, 331 例死亡, 中国有 40 人感染, 26 人不幸死亡。

目前已知的所有亚型的 A 型流感病毒都存在于野生水禽体内, 野生水禽是这些病毒的天然贮存库。A 型流感病毒可以从不同物种的动物中分离到, 并且这些病毒在不同物种的动物中具有不同的发病率和死亡率。更重要的是, A 型流感病毒可以引起对人类具有潜在致死性的呼吸性疾病。这些病毒一直以很高的发病率感染着人类并且引起了全世界对潜在人流感大流行的关注。

1 我国 H5N1 亚型 HPAI 疫情

1.1 家禽疫情

我国自 2004 年 1 月 26 日报道广西壮族自治区隆安县第一起 H5N1 亚型 HPAI 疫情之后, 短时间我国大面积发生高致病力禽流感疫情, 20d 内 16 个省出现 49 起疫情, 范围广泛, 涉及的禽鸟种类繁多, 同时有深圳野生动物园的黑天鹅发生死亡。我国政府立即采取免疫与扑杀相结合的防制策略使疫情得到了有效控制, 2004 年下半年, 疫情趋于稳定。

2005 年上半年, 个别省份出现 H5N1 亚型

HPAI, 至下半年 10 月, 辽宁省黑山县突然发生大量家禽死于 H5N1 亚型 HPAIV 感染, 疫病迅速蔓延至周边市县。病毒特性研究表明, 其与当年上半年我国青海湖野鸟死亡病毒亲缘关系是否密切, 说明该起疫情由野鸟引进当地。2005 年, 中国内地共有 13 个省份发生 32 起高致病性禽流感疫情, 其中青海发生 1 起候鸟疫情, 发病家禽 16.3 万只, 死亡 15.5 万只, 扑杀 2257.1 万只。青海、新疆、西藏、内蒙古、安徽、湖南、辽宁、湖北、山西、宁夏、云南、江西、四川 13 省。全年共接到疫情报告 42 起, 确诊 32 起, 排除 10 起。

2006 年 2 月 4 日, 山西省阳泉市种鸡场发生禽流感疫情。该鸡场具有 20 年历史, 是阳泉市规模最大的养鸡场。严格执行免疫程序、禽流感 H5 平均抗体水平较高且较整齐的情况下, 鸡群短时间内发生大量死亡。这与之前其他省份的 H5N1 亚型 HPAI 疫情发生情况有所不同。鸡群各种疫苗免疫抗体均达到标准, 在此前提下, 感染 H5 亚型禽流感病毒并发生大面积急性死亡的可能性不大, 但从病料中分离到了 H5N1 亚型禽流感病毒, 对此次疫情进行了确诊。在对该病毒各基因的遗传进化及抗原性系统分析发现, 其与近年来引起我国同亚型疫情的病毒同源率差异较大, 并具有抗原变异性, 定义为“山西鸡型”抗原变易株。随后的疫情诊断及流行病学调查数据表明, 该“山西鸡型”抗原变易病毒广泛流行于山西、宁夏等省的免疫鸡群, 引起产蛋大幅下降和高达 30% 的死亡率。

2006 年, 中国内地共有 7 个省份发生 10 起家禽高致病性禽流感疫情。死亡家禽 4.7 万只, 贵州、山西、安徽、新疆、宁夏、湖南、内蒙古 7 省, 扑杀家禽 294 万只。另外, 发生候鸟疫情 1 起, 涉及青海、西藏 2 个省, 共死亡候鸟 3641 只。

★通讯作者



2007~2009年,我国禽类发生了数量有限的几起高致病性禽流感疫情。

1.2 野鸟疫情

2005年5月迁徙至我国青海湖的野鸟发生H5N1亚型HPAI,这是世界流感史上首次野鸟发生HPAI。4月30日,我国青海省青海湖保护区管理局工作人员首先在蛋岛发现个别斑头雁出现异常,5月4日,3只斑头雁不明原因死亡,而后再相继在鸟岛及其周边地区发现了大量死鸟。5月8日,青海湖鸟岛、泉湾等地共发现150只死亡斑头雁。5月10日,青海省农牧厅将取样检测结果为疑似禽流感的病料送往国家禽流感参考实验室,经诊断为H5N1亚型HPAIV感染,此次疫情持续近2个月,导致6000多只野鸟死亡。

2006年4月23日,青海省玉树州玉树县湿地斑头雁开始因H5N1亚型HPAIV感染而发病死亡,之后果洛、海北2个州和西藏那曲、班嘎、安多、当雄、申扎等多个地区出现野鸟的死亡。至6月1日,青海、西藏2省(区)累计发现死亡候鸟1168只,死亡野禽种类不仅有斑头雁、棕头鸥、鱼鸥、鸬鹚、赤麻鸭、潜鸭、猫头鹰、燕鸥、天鹅、黑颈鹤、喜鹊,还发现新增白鹭、草原雕、野鸭、鸱鸺和乌鸦。截至10月份共死亡候鸟3641只。

至今,H5N1亚型HPAI已遍布亚洲、欧洲和非洲30多个国家,涉及包括家禽和野鸟等几十种鸟类,预示着这一致命病毒随着鸟类迁徙已扩展到世界其他地区。

2009年,青海湖野鸟死亡200多只,研究者发现该病原并非为几年前的Clade2.2分支病毒,而是东南亚及我国南方家禽中存在的Clade2.3.2分支病毒,该篇研究报告发表在新出现传染病杂志上(Emerging infectious disease)。因为随着野鸟的迁徙,Clade2.2分支的病毒已经在迁徙路线多个国家和地区引起家禽甚至人类的发病和死亡。一些国家及时采取了疫苗免疫的防治策略,新分支病毒同样会被野鸟携带到世界各地,它的出现为全世界H5N1高致病性禽流感的防控提出了新的课题。Clade2.3.2分支病毒的发现也证实了禽流感的防控是一项十分艰巨的任务,任重而道远。

2 猪群疫情

迄今为止,包括中国在内,HPAI H5N1亚型流感病毒在世界上还未在猪群内引起大范围疫情暴发。但是,在2001年和2003年的主动监测过程中,

在我国福建省的猪群中分离到了HPAI H5N1亚型流感病毒。尤其是在2001年和2003年,在同一个猪场分离到了两株病毒。对其序列分析显示这两株病毒与先前报道的鸭病毒A/duck/Zhejiang/2/00(H5N1)非常相近并且有很大的同源性,这表明HPAI H5N1亚型鸭源病毒可能已经传染了猪并且在这些动物中呈隐性传播。这一事件引起了人们的关注,因为猪一直被认为是人和禽流感病毒发生重组的混合器。

3 中国人群中H5N1亚型病毒的感染

1997年,在香港报到了第一例人感染H5N1亚型流感病毒的病例,当时18个感染的人中有6人死亡。这成为了第一个报道人感染禽流感病毒死亡的事件。此后没有人感染病例发生,直到2003年,两个香港人感染了此病,其中一人死亡。自从2003年,当新的HPAI H5N1亚型疫情暴发时,在中国大陆,2005年之前还没有人感染H5N1病毒感染的报道。2005年之后,40个人感染其中26人死亡。对2005年9月到2006年7月(未发表的数据)从13例死亡及3个未死亡的人体内分离的16株病毒的全基因序列和抗原性分析显示,在这些病毒的M2和NA蛋白中不含有针对金刚烷类和奥司他韦抗药性的突变位点,尽管其中有8个人在疾病过程中曾接受抗病毒药物治疗。

从中国南方分离的15株人流感病毒的HA基因属于2.3.4亚类,它们彼此之间以及与在同一时期同一地理位置分离到的H5N1家禽病毒很相似,这表明感染的家禽是人感染流感的传染源。相比而言,在中国北方新疆维吾尔自治区分离到的一株人流感分离株的HA基因与青海湖样病毒的HA非常接近。这16株人源流感病毒的HA蛋白裂解位点处的氨基酸序列与中国南方和北方分离株不同;然而,它们在HA的裂解位点处都含有多个碱性氨基酸,这也是高致病性禽流感病毒的标志。

抗原性研究显示从中国南方分到的人源病毒彼此之间很相似(未发表的数据)。然而,它们的抗原性与从印度尼西亚、越南、土耳其分离到的H5N1亚型的病毒不同(未发表的数据)。所以,目前WHO推荐的流行疫苗株A/Vietnam/1203/04(H5N1)仅能保护在中国南方流行的H5N1亚型病毒。

2005年10月~2008年4月发生在中国的26例人感染H5N1病毒,17人已经死亡。利用抗病毒药物进行治疗挽救了更多人的生命,即相比未接受



抗病毒药物的治疗 14 个病人中有 1 个存活而言, 接受治疗后 12 个病人中有 8 个可以存活。

当前流行的 HPAI H5N1 亚型病毒并不会有效地在人群中传播。不过, 人与人之间的传播的可能性病例也曾报道过。在 2007 年 12 月, 中国江苏省便发生了一例: 一个 24 岁的人死于 H5N1 病毒的感染, 同时他的 52 岁的父亲也被感染, 但经过及时的抗病毒药物治疗和接种免疫血清后康复了。从这两个人体内分离的病毒除了在 NS 基因上有一个非同义性核苷酸替换外, 其它的都相似, 而这个替换使得 NS2 蛋白的 82 位的谷氨酸变为甘氨酸。

4 中国 H5N1 亚型 HPAIV 系统进化特征

H5N1 亚型 HPAIV 首先于 1996 年分离自中国广东省的一病鹅体内。1997 年, 这些病毒在香港鸡群中引起了疫情的暴发, 并且传染给了人类, 造成 6 人死亡。1997 年在香港家禽中引起疫情并且传染给人类的这些 H5N1 病毒(样病毒)的 HA 基因可能来自于 GS/GD/1/96, 剩下的 7 个病毒基因片段则来自于其它的禽类病毒。

自 1999 年以来, 在中国南方沿海各省一直都可以在健康的鸭群体内分离到 H5N1 亚型高致病性禽流感病毒。2004 年初, 这些病毒在 16 个省的鸭、鹅及鸡群中引起了疫情的暴发, 2005 年暴发地更多。从那时起, 在青海和西藏地区的野生水鸟(2006 年 4 月), 广东的商品鸭(2007 年 9 月)及 2006 年 6 月、2007 年 3 月的家禽中均有疫情暴发的报道。2008 年的 1 月、2 月、3 月在中国的不同地区的家禽中有更多疫情暴发的报道。

自从 1999/2000 年 HPAI H5N1 病毒在中国南方鸭群中重现后, 它一直在进行着高频率、大范围的重组, 结果产生了一些不同的基因型。这些基因型中, 以 2002 年的 Z 基因型为主。在 2005 年底, 在中国南部检测到一个新的亚系的病毒 - 福建样病毒。这些病毒在中国南方占主导地位, 并且在香港、老挝、马来西亚、泰国引起了疫情的暴发。

大多数的 H5N1 亚型高致病性禽流感病毒的 HA 基因属于 GS/GD/1/96(H5N1)系, 所有的 H5N1 亚型 HPAIV 的 HA 都在其裂解位点处有连续的碱性氨基酸(-RRKKR-) 这也是高致病性禽流感病毒的特征。尽管在进化树中 HPAI H5N1 的 HA 基因存在于不同的组中, 但它们仍被认为是一个群。

根据它们的 HA 序列, HPAI H5N1 病毒可以分为 10 个亚群。大多数组属于亚群 0(来自于香港和

中国的早期祖先病毒, 1996~2002), 亚群 2.1(印度尼西亚的禽和人分离株, 2003~2007), 亚群 2.2(2005 年青海湖疫情及蒙古祖先株, 2005~2007 东欧、西欧、中东、非洲的禽和人分离株), 亚群 2.3(2003~2006 中国、香港、越南、老挝、马来西亚禽和人分离株), 亚群 2.4(2002~2005 中国云南, 广西省禽病毒分离株)和亚群 2.5(2003/2004 韩国、日本、中国及 2006 中国汕头禽病毒分离株)。

HPAI H5N1 分离株的 NA 基因可以分为两个群。一个群包含 1997 年的人和家禽分离株、以及 2005 年从越南水禽的蛋表面分离的病毒株。这个群的 NA 基因在其茎部有 19 个氨基酸的缺失(54~72 位)。第二个群的 NA 可以分为两个亚群, 即 NA 蛋白为 GS/GD/1/96 样(例如, 含有全长的 NA 茎部, 无氨基酸缺失)和在 NA 茎部有 20 个氨基酸(49~68 位)缺失的 GS/GD/1/96 源病毒, 这个亚群病毒 NA 的颈部缺失与第一群的病毒茎部 19 个氨基酸的缺失位置不同, 但有重叠的部分。

中国的 HPAI H5N1 病毒的 PB2, PB1, PA 和 NP 基因的进化树非常相似, 均可分为 2 个群。其中的一个群包含有 1997 年从香港的人及家禽中分离到的病毒, 以及 2005 年从越南水禽的蛋表面分离到的病毒。第 2 个群可以进一步分为几个亚群。这两个群之间的同源性还不到 90%, 而亚系之间的则具有 90%~95%的同源性。

同聚合酶和 NP 基因相似, 1997 年 H5N1 香港流感病毒的 M 基因也形成了一个独立的群, 然而剩下的中国的 H5N1 HPAI 病毒则构成了另外一个群, 此群也进化为多个亚群。A/duck/Guangdong/40/00 病毒的 M 基因与其它 H5N1 HPAI 病毒完全不同, 它形成了一个独特的亚群。

中国 HPAI H5N1 鸭病毒的 NS 基因分成了两类等位基因, A 和 B。GS/GD/1/96 和其它的 HPAI H5N1 鸭病毒的 NS 基因属于 B 类, 而剩下的 NS 基因, 包括 1997 年的香港人流感病毒则属于 A 类。A 类又可以进一步分为两个分支。由 A 类的一个分支的病毒推断得到的氨基酸序列显示其在 80~84 位有 5 个氨基酸的缺失。