

禽流感与人类健康

曹永长, 毕英佐

(华南农业大学 动物科学学院, 广东 广州 510642)

摘要:禽流感(avian influenza, AI)是由A型流感病毒(avian influenza virus)引起的一种禽类感染征或疾病综合症,高致病性禽流感(highly pathogenic avian influenza, HPAI)可引起禽类100%的死亡。由于抗原转变和抗原漂移,禽流感病毒是高度可变的。人禽流感是指高致病性禽流感病毒跨越物种界限,引起人类感染的一种新发传染病。目前,全球已发现H5N1、H7N7、H9N2等亚型禽流感病毒可感染人类。但目前还没有发现禽流感病毒具有在人群中相互传播的能力。对禽流感必须采用积极的预防策略。在加强监测的基础上,对家禽采用扑杀和免疫相结合的措施,可以有效地控制禽流感的流行。研制人类流感疫苗,是预防新的流感病毒株的流行的可靠保证。

关键词:禽流感; 人禽流感; 人类健康

中图分类号:S858.3; R184

文献标识码:A

文章编号:1001-411X(2004)03-0116-04

Avian influenza and human health

CAO Yong-chang, BI Ying-zuo

(College of Animal Science, South China Agric. Univ., Guangzhou 510642, China)

Abstract: Avian influenza (AI) is an infection or syndrome caused by influenza virus type A, and highly pathogenic avian influenza (HPAI) caused by subtype H5 and H7 can lead to 100% mortality in poultry. Avian influenza virus are highly labile, because of antigenic drift and antigenic shift. Human "avian influenza" is a novel infectious disease caused by highly pathogenic avian influenza virus which cross barrier between species. It was found that avian influenza virus subtypes H5N1, H7N7 and H9N2 can infect humans, but there was no evidence for person-to-person transmission of those avian influenza A viruses. Based on intensified inspection, culling and immunization with killed vaccine can prevent avian influenza epidemic. Developing new influenza vaccine with H5, H7 or H9 subtype is an effective method to prevent human influenza pandemic.

Key words: avian influenza; human "avian influenza"; human health

2003年,人们经历了非典型肺炎(SARS)的冲击之后,另一场突如其来的恐慌降临到我们身边。2003年冬天以来,一种叫做禽流感的疾病从越南开始,迅速在东南亚地区蔓延,并且发生禽流感再次感染人的事件,20多人因此死亡^[1-3]。有关国家为此付出了惨重的代价。我国也在2004年春天出现了局部禽流感疫情,政府采取果断措施,迅速扑灭了在我国大陆局部地区出现的禽流感疫情。那么,禽流感到底是怎么回事呢?为什么会引起如此恐慌呢?本文对禽流感的基本知识做一综述。

1 禽流感和禽流感病毒

禽流感(avian influenza, AI)又叫欧洲鸡瘟或真性

鸡瘟(fowl plague),是由A型流感病毒引起的一种禽类感染征或疾病综合症,高致病性禽流感(HPAI)可引起禽类100%的死亡,是近年对养禽业造成严重危害的病毒性传染病之一^[4]。国际兽疫局(OIE)和我国《家畜家禽防疫条例》均将HPAI规定为A类烈性传染病^[4]。流感病毒分为A、B和C型。其中A型(甲型)流感病毒在温血动物(禽类和哺乳动物)存在,而B型(乙型)和C型(丙型)主要是人类的病原,C型还可以从猪分离到,造成危害的禽流感病毒主要是A型。A型很容易发生抗原变异和毒力变异,而B型和C型较少变异^[4]。

禽流感病毒属于正黏病毒,根据禽流感病毒的毒力,将其分为3类。一是非致病性禽流感病毒。禽

收稿日期:2004-03-24

作者简介:曹永长(1965-),男,博士,教授。

基金项目:广东省重大科技专项(2004A2090102)

类感染后不会引起明显症状,仅使染病的禽体内产生病毒抗体;二是低致病性禽流感病毒。禽类感染后出现轻度呼吸道症状,食量减少、产蛋量下降,出现零星死亡;三是高致病性禽流感病毒。禽类感染后发病率和死亡率高。对于高致病性的禽流感,1 g 污染的粪便中病毒的含量就可造成 100 万只禽类的感染。但流感病毒对外界环境的抵抗力不强,对高温、紫外线、各种消毒药物敏感,容易被杀死,一般消毒药很快杀死病毒。56 ℃ 加热 30 min、60 ℃ 加热 10 min、65~70 ℃ 加热几分钟就可以将禽流感病毒灭活;直射阳光下,40~48 h 就可以灭活禽流感病毒。

禽流感病毒的基因组为单股负链 RNA,共有 8 个独立的 RNA 片段。禽流感病毒有 8 种结构蛋白和 2 种非结构蛋白,是病毒粒子的主要成分(70%~75%),具有重要的功能。(1)血凝素(hemagglutinin, HA)是构成流感囊膜纤突的主要成分之一,为表面结构蛋白,在病毒吸附、穿膜过程及决定病毒致病力方面起着关键作用;是病毒发生变异的主要原因。(2)神经氨酸酶(neuraminidase, NA)是构成病毒囊膜纤突的表面结构蛋白,能从病毒和感染的细胞上除去唾液酸(N-乙酰神经氨酸)残基,对病毒粒子的释放及防止病毒粒子聚集很重要,与病毒的宿主特异性及病毒的毒力有关。(3)核蛋白(nucleoprotein, NP)是一种单体磷酸化的多肽,相对分子质量约 60×10^3 ,是构成病毒核衣壳的主要蛋白成分,没有感染性,在病毒粒子内部卷曲成螺旋状结构。核蛋白分子至少有 3 个独立的抗原位点,是细胞毒性淋巴细胞识别的主要抗原。(4)基质蛋白(matrix protein, M)有 2 种,分别是 M1 和 M2,是一种非糖基化蛋白,在病毒装配过程中起作用。(5)流感病毒的聚合酶是由 PB1、PB2、PA 3 种成分组成的 RNA 聚合酶复合体,是核衣壳蛋白;定位于每一个核壳体的一端,并在每个模版的 3' 端启动 RNA 的合成。它们是病毒粒子中相对分子质量最大的蛋白质。(6)禽流感病毒还有 2 种非结构蛋白(nonstructural protein, NS),分别叫作 NS1 和 NS2,其相对分子质量分别为 25×10^3 和 12×10^3 。这 2 种蛋白质大量存在于感染的细胞中,NS1 主要存在于核内,NS2 主要在胞浆内,在病毒粒子内不存在这两种蛋白成分。目前,其功能尚不十分清楚。

根据禽流感病毒的 2 个表面抗原血凝素(H)神经氨酸酶(N)的不同,可以将禽流感病毒分为不同亚型,用 H? N? 表示。H 有 15 种,N 有 9 种。流感病毒通过 2 种主要的机制改变其抗原性。一是抗原漂移(antigenic drift),是指由于基因组自发的点突变引起小幅度的变异,当氨基酸的改变积累到一定程度或氨基酸的突变正好使抗原决定簇发生改变,就引起

抗原性的变异。二是抗原转变(antigenic shift),是指由于变异幅度较大,导致新的亚型产生。往往是不同亚型的病毒同时感染一个细胞时,病毒基因组发生节段的交换引起的。

流感病毒的宿主范围有一定的特异性,但界限并不十分严格。20 世纪人类经历了 4 次流感大流行。每一次人类流感的大流行,都与禽流感病毒有着密切的联系^[4]。经证实,(1)1918 年引起世界性大流行的猪型(H1N1)流感病毒来自于禽流感病毒;(2)1957 年流行的 H2N2 毒株,是 H1N1 流感病毒与禽流感病毒经基因重排而来;(3)1968~1969 年,H2N2 又与鸭中循环的禽流感病毒血凝素基因经基因重排形成新的 H3N2 流感病毒。在过去的 10 年间,引起禽类典型发病的流感病毒,在患病的哺乳类动物体内也分离到了,如海豹、貂、鲸等。这些研究结果表明,在自然环境中哺乳动物和禽的联系,足以导致禽流感病毒传给其他动物,并造成显著的疾病问题。

2 禽流感的流行特点^[4]

禽流感病毒感染宿主的多样性,使得禽流感防不胜防。许多家禽和野鸟对 A 型禽流感病毒都有易感性,但发病和危害最大的主要是鸡和火鸡,以前认为鸭、鹅、鸽很少发病,多为隐性感染或带毒。但近年来发现鸭、鹅出现由 H5 亚型病毒引起的严重疾病,死亡率很高。

禽流感病毒基因的多节段性,决定了其血清型众多和变异性极强。基于病毒血凝素(HA)和神经氨酸酶(NA)表面抗原,可将病毒分为不同的亚型,迄今为止共有 15 个 H 亚型和 9 个 N 亚型,共计 135 个亚型组合。亚型的众多,使得禽流感病毒的变异极快。禽流感病毒血清型众多、变异性极强、以及低致病力毒株突然变成高致病力的特点,决定了禽流感的预防不能用活疫苗,只能使用灭活疫苗或基因工程疫苗。

禽流感病毒毒株间毒力差异巨大,危害程度不一。感染禽流感后的鸡可表现出临床症状:严重的呼吸系统疾病、产蛋量下降、致死率很高的急性出血性疾病;也可表现为亚临床症状:轻微的呼吸道感染、轻微的产蛋率下降,或者是无症状隐性带毒。

禽流感以空气传播为主,水禽和候鸟传播本病也不能忽视。随着病鸡的流动,排毒污染空气,通过呼吸道而感染,因此传播很迅速。水禽是禽流感病毒的重要宿主,健康鸭、鹅带毒,可以将病毒排出体外,污染水体。一旦是高致病力病毒感染鸡,可引起鸡群爆发禽流感。

高致病力禽流感导致鸡群全群覆没。高致病力毒株都是 H7 和 H5 亚型。尽管高致病力毒株比较

少,但危害极大,主要特征是爆发时的突然死亡和高死亡率,往往很短时间就全群覆没。目前流行的以 H5N1 流感病毒引起的高致病力禽流感和 H9N2 流感病毒引起的温和性禽流感为主。

3 禽流感的症状

根据近年禽流感流行的情况,将目前流行的禽流感分为 2 种类型:(1)高致病性禽流感。是由高致病性病毒(H5、H7 亚型)引起。(2)低致病性禽流感。由低致病性病毒(H9 亚型)引起。2 种类型禽流感的症状是不同的。

高致病性禽流感,主要表现为:体温升高,精神萎靡,毛松,打堆,食欲废绝,下痢。鸡冠发绀呈暗红色或苍白,头部、面部浮肿,脚鳞出现紫色出血斑。部分病鸡出现头颈和腿部麻痹、抽搐等神经症状。病程 1~2 d,死亡率可达 100%。有时没有明显症状即可见到鸡只死亡^[4]。

低致病性禽流感,主要表现为:咳嗽,啰音,流泪,流鼻水,鼻窦肿胀,呼吸困难。部分病鸡鸡冠和肉垂增厚 2~3 倍,表面结痂。产蛋下降,下降幅度 15%~35%,甚至 50%~100%。病程较长,发病率高,死亡率低^[4]。

以上症状可以单独出现或几种同时出现。

4 禽流感的病变

高致病性禽流感,组织病变主要是出血和坏死,而且严重,并涉及到脑、皮肤及多个内脏器官。头部和面部水肿。胸肌、腿肌、胸骨内面以及心外膜有出血点。腺胃与肌胃交接处粘膜出血,十二指肠粘膜出血,卡他性或纤维索性肠炎。肝、脾、肾有灰黄色坏死灶。胰腺坏死^[4]。

低致病性禽流感,表现为眼结膜炎、鼻窦炎、气管炎、支气管炎、支气管堵塞、肺充血水肿、肺炎、气囊炎。卵泡畸形、出血,卵巢萎缩,卵黄性腹膜炎、输卵管炎。冠和肉垂增厚,肿胀处中间有黄色粘液或干酪样物,呈夹馅状^[4]。

5 禽流感疫情的确认和处理

任何单位和个人发现患有禽流感或疑似禽流感之后,应当立即向当地动物防疫监督机构报告。国家实行高致病性禽流感公布制度。禽流感疫情的确认和处理要严格依照农业部颁布的《高致病性禽流感防治技术规范》执行^[5]。

(1)禽流感疫情发生之后,首先由专家进行现场诊断和流行病学调查,可初步诊断为高致病性怀疑病例。(2)采集病禽血液进行血清学检测。当血清中

出现禽流感抗体阳性时,判定为禽流感疑似病例。(3)由国家禽流感参考实验室进行病毒分离与鉴定,最终确定病毒类型。(4)农业部根据国家禽流感参考实验室的诊断结果,最后确认或排除高致病性禽流感疫情。

国家对高致病性禽流感实行以扑杀为主的综合性防治措施。将发生禽流感的农场或村庄确定为疫点,将疫点周围半径 3 km 范围确定为疫区,将疫区周围半径 5 km 范围确定为受威胁区。扑杀疫点及其周围半径 3 km 范围的所有家禽,对疫区实行封锁,对受威胁区内的所有家禽实行强制免疫。

6 人禽流感

人禽流感是指高致病性禽流感病毒跨越物种界限,引起人类感染的一种新发传染病。目前,全球已发现 H5N1、H7N7、H9N2 等亚型禽流感病毒可感染人类。1996 年从英国一有结膜炎的妇女(与鸭接触过)体内分离到 H7N7 亚型流感病毒^[6]。该毒株的 8 个基因与禽源流感病毒株的相近,其 HA 的氨基酸与 1995 年从火鸡体内分离到的 H7N7 亚型毒株的同源性高于 98%。1997 年 5 月从香港一感染的男童体内(该男童死于同年 12 月)分离到 H5N1 亚型禽流感病毒,随后从 18 个感染人(6 人因之死亡)体内分离到该毒株^[7]。1997 年后没有新的感染发生。从感染人体内分离到的该亚型流感病毒株与从同年(1997 年)当地爆发的高致病力禽流感感染的鸡体内分离到的病毒特性相同。近年来,爆发了 H9 亚型禽流感(通常为 H9N2),传播广泛。在 20 世纪 90 年代后半期, H9N2 流感爆发,波及德国、意大利、爱尔兰、南非、美国、韩国、中国、中东、巴基斯坦等,导致商品鸡群严重的疾病^[4]。1999 年 3 月,在香港从流感状疾病、年龄 1~4 岁的女孩体内分离到 2 个独立 H9N2 亚型禽流感病毒株^[8]。随后在中国大陆人体内分离到 H9N2 亚型流感病毒^[9,10]。2003 年上半年,荷兰爆发了 H7N7 亚型禽流感,据报道有几十人感染^[11,12]。2003 年末到 2004 年初,亚洲爆发高致病性禽流感,造成 20 多人死亡^[1-3]。

上述情况说明禽流感可以感染人,但并非人人都可感染禽流感,因为 2004 年初在亚洲爆发的高致病性禽流感感染人几率很小,虽然越南和泰国 20 多人感染禽流感并死亡。但禽流感发生的韩国、日本、印度尼西亚以及中国没有人感染禽流感的发生。

人禽流感的潜伏期一般为 1~3 d,通常在 7 d 以内。其临床症状表现为:急性起病,早期表现类似普通型流感,主要为发热,热程 1~7 d,一般为 3~4 d,可伴有流涕、鼻塞、咳嗽、咽痛、头痛和全身不适。部

分患者可有恶心、腹痛、腹泻、稀水样便等消化道症状。重症患者病情发展迅速,可出现肺炎、急性呼吸窘迫综合征、肺出血、胸腔积液、全血细胞减少、肾功能衰竭、败血症、休克及 Reye 综合征等多种并发症。重症患者可有肺部实变体征, X 线检查可显示单侧或双侧肺炎,少数可伴有胸腔积液等^[13]。

人禽流感的预后与感染的病毒亚型有关。感染 H9N2、H7N7 者,大多预后良好;感染 H5N1 者预后较差。香港 1997 年 18 例病例中 6 例死亡。越南 2003~2004 年 23 例确诊病人中死亡 12 例。一般认为影响预后的因素与感染的病毒亚型有关,还与患者年龄,是否有基础性疾病,治疗是否及时,以及是否发生并发症等有关^[14]。

7 正确对待禽流感

禽流感给全球养禽业造成巨大损失,是 21 世纪养禽业面临的巨大威胁之一。另一方面,禽流感病毒不仅作为人流感的最大基因库而间接威胁人类健康,而且可作为人类的新病原而直接成为人类将面临的巨大威胁之一。因此我们应该充分认识到禽流感的危害,高度重视禽流感防治工作。

但是,对禽流感也不必恐慌。即使出现禽流感病毒感染人的病例,禽流感也只是流感的一种。禽流感由来已久,而且普遍存在,不必惊慌。(1)采用疫苗接种,可以有效预防禽流感^[14]。(2)所有家禽从业人员没有感染禽流感的个案。(3)到目前为止,没有发现 H5N1 和 H9N2 禽流感病毒具有在人群中传播的能力^[15]。目前,认为有 3 个方面的原因阻止了禽流感病毒对人类的侵袭。首先,人呼吸道上皮细胞不含禽流感病毒的特异性受体,即禽流感病毒不容易被人体细胞识别并结合;第二,所有能在人群中流行的流感病毒,其基因组必须含有几个人流感病毒的基因片断,而目前流行的禽流感病毒尚不含有人流感病毒的基因片段;第三,高致病性的禽流感病毒由于含碱性氨基酸数目较多,使其在人体内的复制比较困难^[15]。

我们应该根据禽流感的特点和规律,正视禽流感防治工作的长期性、艰巨性和复杂性,采取积极的预防策略。首先,应将人流感的防制和禽流感的防制结合起来,共同进行。加强监测,建立流感监测网。其次,对家禽采取疫苗免疫的方法,控制禽流感的流行。疫苗免疫是预防禽流感最经济、最有效的手段。经验表明,使用免疫原性好、抗原针对性强、免疫效果确实的疫苗进行免疫,可以从根本上预防禽流感的发生。同时,还应该积极开展人类流感疫苗的研究,

为预防新的流感病毒株的流行进行技术储备。我们相信,依靠科学,依靠法律,依靠群众,我们一定能战胜禽流感!

参考文献:

- [1] BONN D. Avian influenza: the whole world's business[J]. *Lancet Infect Dis*, 2004, 4(3): 128.
- [2] WEIR E, WONG T, GEMMILL I. Avian influenza outbreak: update[J]. *Canadian Medical Association Journal*, 2004, 170(5): 785 - 786.
- [3] HIEN T T, LIEM N T, DUNG N T, et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350: 1 179 - 1 188.
- [4] 甘孟侯. 禽流感[M]. 北京: 中国农业出版社, 2002. 1 - 97.
- [5] 中华人民共和国农业部. 高致病性禽流感疫情判定及扑灭技术规范[S]. 2002.
- [6] CHAN P K. Outbreak of avian influenza A (H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997[J]. *Clin Infect Dis*, 2002, 34: S58 - S64.
- [7] KURTZ J, MANVELL R J, BANKS J. Avian influenza virus isolated from a woman with conjunctivitis[J]. *Lancet*, 1996, 348: 901 - 902.
- [8] PEIRIS M, YUEN K Y, LEUNG C W, et al. Human infection with influenza H9N2[J]. *Lancet*, 1999, 354: 916 - 917.
- [9] 郭元吉, 谢健屏, 王敏, 等. 从我国人群中再次分离到 H9N2 亚型流感病毒[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2000, 14: 209 - 212.
- [10] 郭元吉, 李建国, 程小雯, 等. 禽 H9N2 亚型禽流感病毒能感染人的发现[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 1999, 13: 105 - 108.
- [11] van KOLFSCHOOTEN FRANK. Dutch veterinarian becomes first victim of avian influenza[J]. *Lancet*, 2003, 361: 1 444.
- [12] KOOPMANS M, WILBRINK B, CONYN M, et al. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands[J]. *Lancet*, 2004, 363: 587 - 593.
- [13] YUEN K Y, CHAN P K S, PEIRIS M, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus[J]. *Lancet*, 1998, 351: 467 - 471.
- [14] SUAREZ D L, SCHULT-CHERRY S. Immunology of avian influenza virus: a review[J]. *Developmental & Comparative Immunology*, 2000, 24: 269 - 283.
- [15] CAPUA I, ALEXANDER D J. Avian influenza and human health[J]. *Acta Tropica*, 2002, 83: 1 - 6.

【责任编辑 柴焰】