

# 禽流感危机及其应对策略

易学锋 罗会明

1997~2003 年,以往仅感染禽类的禽流感(avian influenza)H5N1、H9N2、H7N7 病毒却在我国香港、广东地区及荷兰分别引起人类疫情爆发或个案感染<sup>[1-5]</sup>。2003 年底至 2004 年初,亚洲有 8 个国家出现了禽流感 H5N1 爆发疫情,且在越南、泰国再次出现人感染禽流感 H5N1 病毒,其中死亡 18 例(截止 2004 年 2 月 10 日的数据),引起全球高度关注<sup>[6]</sup>。在短短的几年时间里,先后发生禽流感 H5N1、H9N2、H7N7 病毒跨越种属屏障直接感染人类的事件,预示着禽流感病毒的变异在加速。至今尚没有发现禽流感具有人传人的能力<sup>[1,5,7]</sup>,但该病毒均属甲型流感病毒,而甲型流感病毒变异性非常快,就有可能通过抗原变异或通过与人流感病毒发生基因重配,形成重配株<sup>[8]</sup>,从而具备人传人的能力。也就是说,它们有可能变为全球大流行株<sup>[1]</sup>,有可能造成人的流感流行或世界大流行。因此,禽流感爆发和其越过种属屏障感染人类,已经对全人类健康构成严重的潜在威胁。

## 一、禽流感及禽流感病毒

禽流感是由禽流感病毒引起的禽类一种从亚临床症状、轻度呼吸系统感染直到急性死亡等一系列综合病症<sup>[9]</sup>。禽流感最早是 1878 年发生在意大利,历史上称为鸡瘟(fowl plague)。1955 年, Schafe 证实禽流感的病原是甲型流感病毒<sup>[9]</sup>。在 1981 年第一届国际禽流感学术研讨会上废除“鸡瘟”这一病名,改称为禽流感。禽流感病毒是指甲型流感病毒中感染禽类的多种亚型的总称,包括了所有的 HA(H1~H15)和 NA(N1~N9)亚型<sup>[10]</sup>。不同亚型其致病力大不相同,有的感染禽类后仅表现带毒状态,不发病,有的一旦感染就会 100% 病死,故可分为高致病性禽流感(highly pathogenic avian influenza, HPAI)病毒和低致病性禽流感(low pathogenic avian influenza, LPAI)病毒。目前已知的 HPAI 病毒都是由 H5 和 H7 亚型引起的<sup>[11]</sup>。但并不是所有的 H5 和 H7 亚型均为高致病性。Senne 等研究发现,所有高致病性的 H5、H7 亚型都有多个碱性氨基

酸与 HA 切割位点相毗连,而且认为 B-X-B-R(B 为碱性精氨酸或赖氨酸,X 为非碱性氨基酸,R 为精氨酸)是高致病力病毒最小序列<sup>[12]</sup>。专家们提议将 HA 切割点处多碱性氨基酸序列作为鉴定高致病力和潜在高致病力毒株的遗传标志。

## 二、禽流感的公共卫生意义

1. 20 世纪后全球共出现 4 次人流感世界大流行,其中有 3 次与禽流感密切相关:①第一次大流行发生于 1918~1919 年。经回顾性研究,发现引起这次大流行的病原体是 H1N1 亚型病毒,且病毒的 8 个基因节段全部来自于禽类<sup>[13]</sup>。②第二次大流行发生于 1957 年,由 H2N2 亚型(也称甲 2 亚型)病毒引起。研究证实,这一亚型是人和禽流感病毒通过基因重配而来,其 HA、NA、PB1 三个基因片段来源于禽流感病毒,其余的基因片段来自当时人流感病毒<sup>[14]</sup>。③第三次大流行发生于 1968 年,由 H3N2 亚型(也称甲 3 亚型)病毒引起。研究表明,这一亚型也是人和禽流感病毒通过基因重配而来,其 HA 和 PB1 基因来源于禽流感病毒,其余的基因节段来自当时人流感病毒<sup>[14]</sup>。

## 2. 人禽流感事件的分子生物学研究:

(1) 1997 年香港人禽流感 H5N1 爆发的研究: 1997 年香港发生人禽流感 H5N1 爆发,对分离到的病毒进行抗原和基因分析,发现该病株的 8 个基因节段均来自禽流感病毒<sup>[1,15]</sup>,且 HA、NA 与从禽类分离到的毒株非常相似<sup>[15]</sup>。Kanta 等通过 PCR、核苷酸序列分析等方法对首例禽流感 H5N1 患者的病毒进行分析,发现在 HA1 和 HA2 断裂位点邻近插入了一个由多个碱性氨基酸(Arg-Gln-Arg-Arg)组成的结构,此结构也见于高致病性 H5 禽流感病毒中(Arg-Lys-Lys-Arg),通常在人流感病毒中是没有的<sup>[15]</sup>。

流行病学研究发现,此次爆发的传染源主要是染疫的禽类,人接触染疫的禽类而受感染,尚未发现人传人的证据<sup>[1]</sup>,病例发病前 1 周接触活禽与感染 H5N1 的相关性具有统计学意义( $OR = 4.5, P = 0.045$ )<sup>[1,16]</sup>;且在人群中发生禽 H5N1 流感流行前(1997 年 3 月)香港新界两处鸡场已经在鸡群中有相同亚型的禽流感流行,造成 75% 的鸡只死亡。另

外,当时市场上的鸡近 20% 也感染了 H5N1<sup>[11]</sup>。

(2) 感染人的禽流感 H9N2 分子生物学方面研究 郭元吉等<sup>3,4</sup>对 1999 年从广州一名儿童病例分离到的 H9N2 毒株的基因组进行研究,发现该病毒的基因组属于禽流感病毒,不含有任何人流感病毒基因片段。Piris 等分析了 1999 年感染 2 例香港儿童的 H9N2 亚型流感病毒,发现它的基因组也属于禽流感病毒<sup>2,17</sup>。另外,研究还发现此病毒的 8 个基因中有 6 个与 1997 年从人和禽分离到的 H5N1 相似<sup>17</sup>。

(3) 越南、泰国禽流感病例的分子生物学特征: 2003 年底至 2004 年 2 月 4 日,在越南和泰国发生的人禽流感 H5N1 病例,经 WHO 流感参比实验室证实其病原体 H5N1 病毒的 8 个基因均属于禽流感病毒的基因,但已明显不同于 1997 年发生在香港人禽流感 H5N1 病毒的基因<sup>18</sup>。

3. 禽流感对人类的危害:至今,禽流感对畜牧业危害巨大,对人类健康而言,禽流感不容易使人感染发病,对个人来说,就是使人患一次流感。对人类的危害,是潜在的——其可能导致人类发生新一轮的流感大流行,出现超额住院率、超额死亡率,给整个人类社会、政治、经济带来沉重的危害。禽流感病毒可通过两种方式:①禽流感病毒变异,且与人流感病毒发生基因重组,使人流感病毒获得禽流感病毒的基因,从而发生较大的变异,变异后的流感病毒仍是人流感病毒,但大多数人对其没有免疫力,从而导致大流行的发生。②目前,禽流感病毒发生变异,已从原来只感染家禽致病,到目前已能同时感染家禽、水禽,如果继续变异,具备人传人的能力,直接转变成人流感病毒。几乎没有人对其有免疫力,新一轮流感大流行在所难免。

### 三、应对禽流感的策略

流感的流行史和种系发生学分析均证明禽流感是人流感的根源,因此下一次流感世界大流行的根源仍是禽流感的可能性极大。近年来,禽流感病毒频繁感染人类,预示新一轮大流行的危机迫在眉睫。因此,探讨应对禽流感危机的策略凸显急迫和重要。

1. 制定预防控制禽流感的应急预案 随着航空、旅游、外贸迅猛发展,下一次世界流感大流行的传播速度必然快过前几次,因此留给我们采取预防和控制措施的时间就更少。目前,有关部门亟待制定针对禽流感引起人类爆发或流行的应急预案,从根本上讲需要制定的是针对流感大流行的计划——不论新一轮流感大流行是禽流感变异所致,还是人流感

病毒变异所致。笔者认为预案可以参考 WHO 及欧洲应对流感大流行计划<sup>19</sup>,对禽流感进行分级处理,根据危害的不同程度采取应对措施。

一级:仅在禽类出现禽流感爆发时,尤其是发生高致病性禽流感爆发时,这时最主要的工作有:①立即销毁所有受感染或已暴露的禽类,并作无害化处理,对病禽的养殖场所严格消毒;②加强人(尤其是养殖、贩运、屠宰禽类职业人群)禽类的流感监测;③对捕杀、处理病死禽的职业暴露人员的严密防护。

二级:出现疑似或确诊禽流感患者,但没有证据表明出现人传人时,主要工作是阻断禽流感从禽传给人类,彻底消灭传染源和切断传播途径。在一级的基础上,进一步采取:①灵敏、高效的疫情报告;②对病例进行隔离救治;③对禽流感患者的密切接触者进行医学观察,开展血清学调查了解可能的隐性感染情况;④对疫点严格消毒;⑤对可疑感染来源、传播途径、疫情波及范围和影响因素开展详细的现场流行病学专题调查;⑥一般人群尽可能不与禽类及其分泌、排泄物接触。

三级:当人群出现禽流感爆发或流行,且具有人传人的能力时,这时应采取的措施最主要的不是再针对病禽了,而是针对人群。这时的措施最为紧急,因为这可视为新一轮世界流感大流行的前奏。这时全人类均是易感人群,对新的或变异的病毒没有任何免疫力。在二级措施的基础上,进一步采取:①用新分离到引起人群爆发的禽流感病毒作为制备应急接种疫苗的候选毒株,及时大量生产疫苗,进行全人群,首先是高危重点人群紧急接种;②严格隔离治疗患者,加强医务人员防护,严禁探视,防止出现院内感染;③对患者、疑似患者的密切接触者进行居家隔离和医学观察;④进行严格的交通检疫;⑤对受污染和可能受污染的地区、物品等进行严格的消毒;⑥必要时,可划定一定区域采取强制封锁措施,限制疫情爆发地人员、物资、车辆流动。

2. 加强流感监测 通过加强人群及动物的流感的流行病学、病原学、血清学和分子流行病学监测,做到及时、准确地预测流感流行趋势和毒株变异情况,推荐有效的流感疫苗毒株,制定合理有效的免疫策略和实施方案,控制流感的流行,减少经济损失,最大限度地保护全社会人群的健康和生命<sup>20</sup>。在血清学监测时,血凝抑制实验虽然是人流感抗体检测的标准方法,但在禽流感抗体检测中灵敏度不高<sup>21</sup>。

3. 免疫预防:当前,流感疫苗是预防控制流感相

对而言较为有效的办法<sup>[22]</sup>。因此,在出现禽流感引起人群爆发,且具有人传人的能力时,应该尽可能快地大量生产疫苗,在财力许可的前提下,紧急进行全人群接种。应急免疫接种是减少流感危害(包括减少超额住院率、死亡率和流感引起的疾病负担等)最为有效的办法。然而,要确保疫苗组分的抗原性与引起人禽流感爆发的流行毒株相匹配<sup>[22]</sup>。否则,疫苗无效。一般而言,疫苗接种 2 周后才能产生抗体,可以保护与疫苗毒株抗原性类似的毒株感染发病或减轻发病症状,有效保护期一般为 6~10 个月。

4. 药物治疗与预防:目前治疗流感的药物研制进展较快,除了常用的金刚烷( amantadine )、金刚乙胺( rimantadine )外,已经成功开发出神经氨酸酶抑制剂。禽流感病毒是甲型(A)流感病毒之一。理论上讲,用于治疗 and 预防人类甲型流感的药物对禽流感应该有效。目前在美国有四种药物:金刚烷、金刚乙胺、扎那米韦( zanamivir )和奥司他韦( oseltamivir )已经批准用于临床治疗人类甲型流感,均是处方药,需要在医生的指导下服用 5 天。在病初 2 天内开始服用方可减少流感症状并缩短病程 1~2 天,也能减弱流感的传染性<sup>[23]</sup>。

金刚烷、金刚乙胺和奥司他韦等 3 种药物已经批准可用于预防人类甲型流感,可用来降低患流感的机会<sup>[23]</sup>。药物预防主要是用于:①在没有合适疫苗时,患禽流感的动物密切接触者及现场处理疫情的工作人员;②有相应疫苗后,不适宜接种疫苗者、免疫缺陷者、接种疫苗不满 2 周的高暴露人群。不宜大范围无指征地预防服药,以免产生耐药。另外,药敏试验结果表明,目前在越南引起人禽流感的 H5N1 病毒对金刚烷胺、金刚乙胺有较强的耐药性<sup>[18]</sup>。

总之,流感大流行会给人类带来深重的灾难,而人流感大流行与禽流感又密切相关。近几年来,禽流感频繁突破种属屏障感染人类,给全人类的健康带来严重的潜在威胁。随着人感染禽流感的病例数增加,或者在猪等动物中发现禽流感病毒感染机会的增加,出现流感病毒基因重组,甚至是产生新亚型的风险也在增加。种种迹象表现,自 1977 年的流感大流行后,下一轮的世界大流行即将来临,而且大流行株极有可能再次来源于禽流感病毒。在不可能阻止大流行到来的前提下,要积极地采取应对措施:立即制订应急预案,加强人、动物流感监测,及时掌握流感病毒变异动态,在出现禽流感病毒人传人时,就

必须利用分离到的大流行株大规模生产疫苗,积极开发有效治疗流感的药物等,尽可能把下一次大流行的灾难降低到最小。

### 参 考 文 献

- Lee SY, Mak HK, Saw TA. The avian flu (H5N1): one year on. *Public Health & Epidemiology Bulletin*, 1999, 8:1-7.
- Piris M, Yuen KY, Leung CW, et al. Human infection with influenza H9N2. *Lancet*, 1999, 354:916-917.
- Guo YJ, Xie JP, Wu KY, et al. Characterization of genome of a strain of avian influenza A (H9N2) virus repeatedly isolated from a child with influenza illness. *Chin Med J* 2001, 114:121-122.
- Guo YJ. Influenza activity in China: 1998-1999. *Vaccine* 2002, 15 (20 suppl 2): s28-s35.
- Webby RJ, Webster RG. Are we ready for pandemic influenza? *WHO*, 2003, 302:1519-1522.
- WHO. Development of a vaccine effective against avian influenza H5N1 infection in humans. *Weekly Epidemiological Record*, 2004, 79:25-40.
- Uyeki TM, Chong YH, Katz JM, et al. Lack of evidence for human-to-human transmission of avian influenza A (H9N2) viruses in Hong Kong, China 1999. *Emerg Infect Dis* 2002, 8:154-159.
- Scholtissek C. Molecular evolution of influenza viruses. *Virus Genes*, 1995, 11:209-215.
- Tollis M, Trani LD. Recent developments in avian influenza research: epidemiology and immunoprophylaxis. *The Veterinary Journal* 2002, 164:202-215.
- Ha Y, Stevens DJ, John JS, et al. H5 avian and H9 swine influenza virus haemagglutinin structures: possible origin of influenza subtypes. *EMBO*, 2002, 21:865-875.
- Alexander DJ. A review of avian influenza in different bird species. *Vet Microbiol* 2000, 74:3-13.
- Senne DA, Panigrahy B, Kawaoka Y, et al. Survey of the hemagglutinin (HA) cleavage site sequence of H5 and H7 avian influenza viruses: amino acid sequence at the HA cleavage site as a marker of pathogenicity potential. *Avian Dis*, 1996, 40:425-437.
- Jeffery KT, Ann HR, Amy EK, et al. Initial genetic characterization of the 1918 'Spanish' influenza virus. *Science*, 1997, 275:1793-1796.
- Kawaoka Y, Krauss S, Webster RG. Avian-to-human transmission of the PB1 gene of influenza A viruses in the 1957 and 1968 pandemics. *J Virol*, 1989, 63:4603-4608.
- Suarez DL, Perdue ML, Nancy Cox, et al. Comparisons of highly virulent H5N1 influenza A viruses isolated from humans and chickens from Hong Kong. *Virol*, 1998, 72:6678-6688.
- Mounts AW, Kwong H. Case control study of risk factors for avian influenza A (H5N1) disease. *Infect Dis*, 1999, 180:505.
- Lin YP, Shaw M. Avian-to-human transmission of H9N2 subtype influenza A viruses: relationship between H9N2 and H5N1 human isolates. *Proc Natl Acad Sci* 2000, 97:9654-9658.
- WHO. Preliminary epidemiological summary of influenza A (H5N1), Viet Nam and Thailand. *Weekly Epidemiological Record*, 2004, 79:68-70.
- Hannoun C. Plans against influenza pandemics in Europe: history and principles. *Euro Surveillance*, 1998, 3:4-5.
- Ren S, Alan PK, Lars RH, et al. The next influenza pandemic: lessons from Hong Kong, 1997. *Emerging Infectious Diseases*, 1999, 5:195-203.
- Rowe T, Abemathy RA, Hu-Primmer J, et al. Detection of antibody to avian influenza A (H5N1) virus in human serum by using a combination of serologic assays. *J Clin Microbiol*, 1999, 37:937-943.
- Subbarao K. Influenza vaccines: present and future. *Adv Virus Res*, 1999, 54:349-373.
- ACIP. Prevention and control of influenza. *MMWR* 2003, 52:16-23.

(收稿日期:2004-02-12)

(本文编辑:张林东)