

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.00591

H7N9 禽流感的病毒特征及其对人类健康的潜在威胁

张宏伟*

第二军医大学热带医学与公共卫生学系流行病学教研室,上海市医学生物防护重点实验室,上海 200433

[摘要] H7N9 病毒是一种来自鸟类的禽流感病毒毒株基因重配的新型病毒。H7N9 病毒的血凝素(HA)和神经氨酸酶(NA)在种间传播、病毒复制和致病性等方面起着重要作用。新型 H7N9 病毒最显著的特征之一是在家禽中无明显致病性,却能感染人类并引起较高的病死率。H7 亚型禽流感病毒可有不同的 NA 亚型,具有较强的兼容性,已引起多次人类的感染事件。可以预见这种影响还将会持续并引起严重的公共卫生问题,必须对此加以高度关注。健全的防控网络的建立有助于最大限度地减少禽流感对人类健康和生命的危害。

[关键词] H7N9 亚型流感病毒 A 型;病毒特征;公共卫生;传染病控制

[中图分类号] R 511.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2013)06-0591-04

Novel avian influenza A H7N9 virus: viral feature and potential threat to human health

ZHANG Hong-wei*

Department of Epidemiology, Faculty of Tropical Medicine and Public Health, Second Military Medical University, Shanghai Key Laboratory of Medical Biodefense, Shanghai 200433, China

[Abstract] H7N9 virus is a novel avian-origin virus. The hemagglutinin (HA) and neuraminidase (NA) of the virus play key roles in the interspecies transmission, viral replication and pathogenicity. One of significant characters of H7N9 is that it has no noticeable pathogenicity among poultry, but is highly pathogenic for human being and is associated with high mortality. H7 subtype avian virus can be compatible with different NA subtypes, and has caused many infection events in human being. It can be predicted that the influence of H7 subtype avian influenza A virus will persist and lead to serious public health problem, and therefore deserves more attention. Establishment of prevention and control network can help to reduce the threat of H7N9 virus to human health.

[Key words] H7N9 subtype influenza A virus; viral feature; public health; communicable disease control

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(6): 591-594]

自 2013 年 3 月 31 日中国报道全球第 1 例人感染 H7N9 病例以来,禽流感再次引起人们的关注。截至 2013 年 5 月 27 日共报告 130 例人感染 H7N9 禽流感病例,其中 37 例死亡^[1]。人流感和禽流感之间具有极其密切的关系。甲型流感在人类历史上发生过大流行,并对人类的健康产生极大的威胁,如 1918 年 H1N1 流感大流行、1957 年 H2N2 爆发、1968 年 H3N2 爆发和 2009 年 H1N1 型流感的全球流行等,可以预见这种影响还将会持续并引起严重的公共卫生问题。正确认识禽流感病毒演变过程所表现出的特征,准确判断禽流感病毒可能对人类健康所产生的影响,将有助于人们采取积极的预防和

控制措施,最大限度地减少禽流感病毒对人类健康和生命的危害。

1 禽流感的病毒特征及其作用

自从 20 世纪初禽流感病毒被发现以来,人们对禽流感的病毒特征与其所引起疾病关系方面的研究日趋全面和深入。禽流感病毒属甲型流感病毒属(influenza A),病毒颗粒呈球状,直径为 80~120 nm。囊膜上有许多放射状排列的突起糖蛋白,分别是血凝素(HA)、神经氨酸酶(NA)和基质蛋白 M2。病毒为单股负链 RNA 病毒,由大小不等的 8 个独立基因片段组成。根据病毒表面糖蛋白 HA(1-16)和

[收稿日期] 2013-05-05 **[接受日期]** 2013-05-27

[基金项目] 上海市公共卫生重点学科建设项目(12GWZX0102)。Supported by Key Construction Program of Shanghai Public Health (12GWZX0102).

[作者简介] 张宏伟,博士,教授。

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81871061-101. E-mail: hwzhang@smmu.edu.cn

NA(1-9)不同可以分成不同的甲型禽流感病毒亚型^[2]。不同亚型呈现出不同的侵袭力和致病力。HA、NA 穿过双层脂膜突出在病毒表面,形成流感病毒的主要抗原,在免疫压力下呈现高度的变异性。HA、NA 在诱导宿主动物的抗体反应中具有非常重要的作用。甲型流感病毒的自然宿主是野生水禽,禽流感虽常见于禽类间的流行,但随着病毒变异的发生,跨种间传播感染人的现象时有发生。目前在人群中流行的流感病毒亚型限于 H1、H2、H3、N1 和 N2 亚型,人类季节性流感流行的主要病毒亚型是 H1N1 和 H3N2。此次引发疫情的 H7N9 病毒是从未在人身上出现过的新型病毒。H7 亚型的禽流感病毒常见于野生的鸟类,在家禽中罕见,而感染哺乳类动物的情况在亚洲鲜有报道。此前人感染 N9 亚型病毒在全世界范围内未见报道。H7N9 病毒是一种通过基因重组产生的新型病毒,可能是不同的病毒株感染同一个宿主并发生基因互换^[3]。新型人感染的 H7N9 病毒共有 8 个基因,编码病毒表面抗原的 HA 基因来源于 H7N3(似乎属于一个欧亚系 H7 禽流感病毒),而另一个 NA 基因则来源于 H7N9(KO14);其余 6 个用于编码内部蛋白的基因来源于 H9N2^[3],该亚型在水鸟和家禽中间流行,基因序列分析显示其与在中国和韩国流行株的亲缘性密切^[4]。与 2009 年度发生甲型 H1N1 流感大流行的病毒是由人流感、猪流感和禽流感病毒重组形成所不同的是,2013 年新出现的病毒 H7N9 则是通过 3 种来自鸟类的毒株的重组而形成^[5]。

禽流感病毒的 HA 蛋白和 NA 蛋白在病毒致病力、侵袭力以及种间传播中起着非常重要的作用。病毒 HA 结合到宿主细胞表面的唾液酸受体,这种结合是病毒进入宿主细胞所必需的重要环节,与病毒在不同种系间的转换能力的强弱相关^[6]。流感病毒对唾液酸受体的亲和性是病毒宿主范围和致病性的重要影响因素之一。人流感病毒结合 α -2,6-唾液酸受体,而大多数的禽流感病毒趋向与 α -2,3-唾液酸受体结合。从 H7N9 病毒的序列上来看,这种新病毒已经发生了关键的突变,此次在 H7N9 病毒 HA 蛋白发生的 Q226L 变化使得病毒趋向于结合 α -2,6-唾液酸受体,该种情况也见于 H5 和 H7 亚型^[3,7-9]。这种变化使病毒能与哺乳动物呼吸道细胞上的受体结合,而不是与禽类受体结合。近期在

Nature 杂志上发表的一项研究表明,将 H5N1 的禽流感病毒蛋白 HA 上 4 个突变的氨基酸整合到引起 2009 年全球大流行的流感病毒 H1N1 人流感的 HA 中,可增强后者对哺乳动物细胞结合的能力,使该病毒能进行高效的复制,并容易地在哺乳动物雪貂中间通过呼吸道飞沫进行传播^[10]。此次新出现的人感染禽流感病毒 H7N9 亚型最显著的特征之一就是其 HA 蛋白结构上与不会引起鸟类发生严重症状的病毒相似,表现为 H7N9 在家禽中无明显致病性,却会导致人类感染严重疾病^[5]。相关研究发现新型 H7N9 病毒 NA 蛋白上发生 5 个氨基酸的缺失,与 H5N1 禽流感病毒相类似,这样的缺失可改变病毒的嗜亲性,从而影响到病毒的复制能力^[3]。新型 H7N9 病毒所表现出来的人类组织趋向性及引起人类严重的呼吸系统疾病的特征说明,病毒在引起人类大流行的进程中已经发生了关键性的变异,一旦人传人的传播途径得以实现,那么人类将面临极其严重的公共卫生问题。

2 H7 亚型禽流感病毒对人类健康影响

在禽流感病毒所有 16 个 HA 和 9 个 NA 亚型中,只有 H7 和 H5 亚型的禽流感病毒具有获得高致病性遗传特征的能力。近年来世界上发生了多起由 H7 亚型禽流感病毒所引起的家禽流感暴发,主要的亚型有 H7N1、H7N2、H7N3、H7N4 和 H7N7。在 2003 年之前,除了实验室或职业暴露外,很少有关于人感染 H7 亚型禽流感病毒报道。世界上首例关于 H7 亚型禽流感病毒由禽类直接传染给人的报道发生在 1996 年,该病例与禽类直接接触后发病,出现结膜炎的症状^[11],说明该亚型病毒可能具有种间传播的能力。自 1996 年以来在世界各地如荷兰、意大利、加拿大、美国、英国等都有人类感染 H7 流感病毒病例的报告,大部分病例的感染和家禽中暴发的疫情有关。这些感染主要导致结膜炎和轻度上呼吸道症状,一些病例有与动物接触或者处在有动物的环境内的暴露经历。2003 年在荷兰发生一起波及到人发病的高致病性禽流感 H7 亚型(H7N7)的暴发,此次暴发发生在处理禽类疫情的人群中,造成 86 人出现轻微感染,大多数的症状是结膜炎,同时出现非持续性的人传人的病例,死亡 1 例^[12]。2002 至 2003 年在意大利开展的一项回顾性血清学调查的结

果表明,在 185 名进行禽疫情处置人员中,有 7 人呈现 H7 血清学阳性,1 人出现结膜炎的症状^[13]。2002 年在北美对处理一起禽类疫情的 80 名人员所开展的调查显示,1 人出现呼吸系统疾病,H7N2 亚型禽流感病毒血清中和抗体阳性^[14]。2004 年在加拿大发生家禽的疫情,在疫情处理的人员中发现 57 例 H7N3 感染的疑似病例,在其中 1 人病例的样本中分离到 H7N3 禽流感病毒。这些病例均出现了结膜炎或流感样症状^[15]。2006 年和 2007 年在英国也相继出现了人感染 H7 亚型禽流感病毒的病例,分别是 H7N2 和 H7N3^[16-17]。从以往的 H7 亚型感染人的事件中可以看出 H7 亚型可有不同的 NA 亚型,具有较强的兼容性,H7 亚型的禽流感病毒已经成功地进行种间的传播,即由禽类感染到哺乳动物和人。哺乳动物的实验表明,H7 亚型病毒不需要进一步的适应变化就能在动物的呼吸道有效地复制,同时具有播散到动物其他系统如中枢神经系统的能力^[18]。2013 年 H7N9 新型人感染禽流感病毒的出现,对人群的健康产生了极大的威胁。感染人类后造成感染者出现严重的呼吸系统症状,目前的相关资料表明其病死率可达到 28.5%^[1],需重症监护病房进行治疗患者的比例约 65%,从发病到出现急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的时间平均约 8 d,从发病到死亡的时间平均约为 11 d^[19]。此次疫情提示人类社会应充分认识 H7 亚型禽流感病毒对人类健康的威胁,进一步加强针对 H7 亚型病毒的监测和防控工作。

3 H7N9 的潜在威胁及防控工作的思考

H7N9 病例在中国多个省份出现,从 H7N9 病毒的序列上来看,这种新病毒已经发生了关键的突变,使其 H 蛋白能与哺乳动物呼吸道细胞上的受体结合,而不是与禽类受体结合。尽管病毒是由禽流感病毒演变而来,却显示出可适应在哺乳动物中生长的特性,这些适应包括与哺乳动物细胞结合的能力和在哺乳动物体内生长^[3,7]。说明 H7N9 病毒已经发生某些可能使之更易在人类中流行的变异。虽然导致大流行的流感病毒产生的诸多因素以及相关作用机制目前还不清楚,但专家们预测,整合禽类和人类的病毒基因并产生高度威胁性的重组病毒终将会出现,这种病毒具有可传播性和强毒性的特点,人

类对其几乎没有任何的免疫力^[20]。

H7 和 H5 亚型可以表现出高致病性的特征,高致病性禽流感病毒如 H5N1 和 H7N7 造成禽类的死亡可以作为一个警示标志,能在早期引起人类社会的注意,以便采取相应的措施进行应急处置。但 H7N9 却与上述病毒不同,它在禽类中静静传播,引起无症状或轻微症状的禽类疾病^[5],比 H5N1 等高致病性禽流感病毒更难发现。所以针对这样的情况,加强对活禽包括野生鸟类的监测就显得尤为重要。禽流感病毒跨种间的传播最初的表现往往是引起暂时的感染和有限的病例出现,进而有可能在新的宿主中形成稳定的种系。虽然目前 H7N9 禽流感并没有出现持续人传人证据,但此次暴发中两个家庭的聚集性病例的出现并不能完全排除人传人的可能^[19],所以必须对此加以高度的关注,应进一步加强病毒学研究和流行病学调查及疾病监测工作,并将两者进行有机结合开展有针对性的研究工作,深入研究和阐明病毒所具有的遗传及抗原变化的能力;进一步开展禽流感病毒适应哺乳动物突变的监测;展开相应的研究以评价不同年龄人群对禽流感病毒 H7N9 的血清学反应,了解和掌握人群的免疫状态,以便对流行风险进行准确评价等。这些工作的开展对制定有效防控 H7N9 禽流感的策略和措施是非常必要的。高致病性 H7N9 病毒感染对人类的健康具有极大的潜在威胁,弄清其感染的来源和传播方式,加强相关的监测网络建设和制定有针对性的防控措施等工作具有重大的现实意义。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 人感染 H7N9 禽流感疫情信息[EB/OL]. (2013-05-27). [2013-06-03]. <http://www.moh.gov.cn/mohwsyjbg/s3578/201305/516e13d5c10e49dd81118a5556e8a735.shtml>
- [2] Webby R J, Webster R G, Richt J A. Influenza viruses in animal wildlife populations[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2007, 315: 67-83.
- [3] Gao R, Cao B, Hu Y, Feng Z, Wang D, Hu W, et al. Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368: 1888-1897.

- [4] Butler D. Urgent search for flu source [J]. *Nature*, 2013,496:145-146.
- [5] Butler D. Novel bird flu kills two in China[J]. *Nature*, doi: 10. 1038/nature, 2013. 12728. [Epub ahead of print]
- [6] Suzuki Y, Ito T, Suzuki T, Holland R E Jr, Chambers T M, Kiso M, et al. Sialic acid species as a determinant of the host range of influenza A viruses[J]. *J Virol*, 2000, 74:11825-11831.
- [7] Chen Y, Liang W, Yang S, Wu N, Gao H, Sheng J, et al. Human infections with the emerging avian influenza A H7N9 virus from wet market poultry: clinical analysis and characterisation of viral genome [J]. *Lancet*, 2013, 381:1916-1925.
- [8] Ito T, Kawaoka Y. Host-range barrier of influenza A viruses[J]. *Vet Microbiol*, 2000, 74:71-75.
- [9] Skehel J J, Wiley D C. Receptor binding and membrane fusion in virus entry; the influenza hemagglutinin[J]. *Annu Rev Biochem*, 2000, 69:531-569.
- [10] Xiong X, Coombs P J, Martin S R, Liu J, Xiao H, McCauley J W, et al. Receptor binding by a ferret-transmissible H5 avian influenza virus [J]. *Nature*, 2013, 497:392-396.
- [11] Kurtz J, Manvell R J, Banks J. Avian influenza virus isolated from a woman with conjunctivitis [J]. *Lancet*, 1996, 348:901-902.
- [12] Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, Natrop G, van der Nat H, Vennema H, 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] Puzelli S, Di Trani L, Fabiani C, Campitelli L, De Marco M A, Capua I, et al. Serological analysis of serum samples from humans exposed to avian H7 influenza viruses in Italy between 1999 and 2003 [J]. *J Infect Dis*, 2005, 192:1318-1322.
- [14] Centers for Disease Control and Prevention(CDC). Update: influenza activity-United States, 2003-04 season [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2004, 53: 284-287.
- [15] Tweed S A, Skowronski D M, David S T, Larder A, Petric M, Lees W, et al. Human illness from avian influenza H7N3, British Columbia [J]. *Emerg Infect Dis*, 2004, 10:2196-2199.
- [16] Nguyen-Van-Tam J S, Nair P, Acheson P, Baker A, Barker M, Bracebridge S, et al. Outbreak of low pathogenicity H7N3 avian influenza in UK, including associated case of human conjunctivitis [J]. *Euro Surveill*, 2006, 11:E060504. 2.
- [17] Eames K T, Webb C, Thomas K, Smith J, Salmon R, Temple J M. Assessing the role of contact tracing in a suspected H7N2 influenza A outbreak in humans in Wales [J]. *BMC Infect Dis*, 2010, 10:141.
- [18] Belser J A, Lu X, Maines T R, Smith C, Li Y, Donis R O, et al. Pathogenesis of avian influenza (H7) virus infection in mice and ferrets; enhanced virulence of Eurasian H7N7 viruses isolated from humans [J]. *J Virol*, 2007, 81:11139-11147.
- [19] Li Q, Zhou L, Zhou M, Chen Z, Li F, Wu H, et al. Preliminary report: epidemiology of the avian influenza A (H7N9) outbreak in China [J]. *N Engl J Med*, 2013 Apr 24. [Epub ahead of print]
- [20] Beigel J H. Concise definitive review: influenza [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36:2660-2666.

[本文编辑] 孙岩