

重视对新生人畜(禽)共患传染病预防和监测

Enhancing the prevention and surveillance of emerging zoonoses

陈昊阳,董时军* (解放军第302医院,北京100039)

[摘要] 新生人畜共患传染病的影响因素非常复杂,但其最重要的因素就是病原与宿主之间关系的变化。主要变化因素包括:人口增长、人类活动对自然栖息地的侵蚀、国际旅行及人类与野生动物的混杂、生态系统和生活环境的改变、采伐森林、农业集约化加速、农牧产品和野生动植物混居和混杂、全球气候变化、抗生素滥用和耐药等。传染病不仅仅是最大的全球公共卫生负担,而且能影响国家和世界经济。新的动物传染病传染给人的潜在风险性愈来愈大,人类必须充分利用各相关领域的全球专家资源,加强对人畜共患传染病的监测,制定动物病原全球预警监测系统,并与公共卫生监测密切联系,才能应对可能爆发的疫情。

[关键词] 人畜(禽)共患病;新生传染病;流行病学;病原监测

[中图分类号] R 51 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2007)05-0549-03

1992年美国医学研究所将新生传染病(emerging infectious diseases, EID)定义为近期被发现的或由新出现的病原体引起的,发病率或流行区域在近期剧增的传染病^[1]。当前产生病原变异的传染病也被归入了这一定义。许多变化对EID的出现或流行起作用,但最重要的是病原与宿主之间关系的变化,这种变化与人类活动有密切关系,或者说是人口密度不断增长的结果。20世纪70年代以来,在世界范围内新出现的传染病就有40多种,约75%来源于动物传染病,达30多种,动物尤其是野生动物已成为重要的病原。

1 新生传染病的流行影响因素

归纳起来,EID出现或流行的主要影响因素包括:人口增长、人类活动对自然栖息地的侵蚀、国际旅行及人类与野生动物的混杂、生态系统和生活环境的改变、采伐森林、农业集约化加速、农牧产品和野生动植物混居和混杂、全球气候变化、抗生素滥用和耐药等^[2]。

1.1 SARS流行与野生动物交易、农贸市场和全球旅行有关 2003年流行的SARS病原来源于动物贮主,而后全球传播。SARS病原是一种致命的冠状病毒,最初追溯来源于中国南方活禽市场上销售的果子狸。目前科学家发现,果子狸只是SARS冠状病毒(SARS CoV)的偶然宿主,在SARS CoV感染果子狸的同时也感染人。遗传学分析显示,SARS CoV来源于动物贮主,但是真正的野生动物贮主还有待于进一步阐明^[3]。SARS CoV感染人后,迅速在广东省传播,并越出国境传播到加拿大等国家。包括加强动植物的检疫、机场和医院的监测等在内的公共卫生措施在预防SARS的进一步暴发中起着重要作用,SARS最终得到控制。SARS流行说明,当大量野生动物和家畜(禽)混合一起时,病原交换的危险性增加,同时SARS这种新生人畜(禽)共患传染病给中国、加拿大等国及航空工业造成的巨大的经济损失。

1.2 农业集约化、栖息地丧失增加是尼帕病毒流行的关键 农业扩展和集约化增加了人和家禽与野生动物和野生动物病原的接触,是EID流行的另一个人工因素。1998年,马来西亚出现尼帕病毒流行,家畜是重要的传播媒介。尼帕

病毒是一种“密度依赖”病原,必须在具有一定种群密度的易感群体中流行。最先出现尼帕病毒流行的是马来西亚最大的一家农场,其拥有30 000多头猪。农场里猪群数量和密度、大量免疫功能低下的幼猪是该病毒在猪群中流行的重要因素。首先,此农场的猪出现呼吸系统和神经系统疾病。而后,随着被感染猪的转移,尼帕病毒迅速在马来西亚和新加坡的人群中蔓延。Parashar等^[4]报道尼帕病毒感染发病人数共265例,大多数为农场工人或与感染猪有密切接触者,106例患者死亡,病死率为40%(SARS病死率为9.6%,埃博拉出血热病死率达80%以上)。

马来西亚本地的两种大果蝠或狐蝠是尼帕病毒的贮主,而果蝠或狐蝠以果实为食,感染尼帕病毒的大果蝠或狐蝠咬食果树后,遗留下了大量含唾液的果实(尼帕病毒分泌的主要途径)。由于当地大量森林被采伐,加之干旱,使得本地果实减少。首先发生尼帕病毒流行的农场有大量果树,果树通过围栏进入猪圈周围生长,当家猪吃了带病毒的果实后即被感染,随后会出现严重的呼吸系统和神经系统疾病。尼帕病毒在家猪体内繁殖并大量分泌,传染给农场工人,这是人类破坏野生动物栖息地后造成EID流行的又一例证。尼帕病毒流行对马来西亚养殖业带来了巨大的打击,为控制疾病的蔓延,1 000 000多头猪被宰杀,数千家农场被关闭。

1.3 病毒基因适应性变异后侵入新宿主 除生态环境变化或人为因素外,病毒的基因变异或同类病毒基因重组也可能导致EID的流行。最近流行的EID很多都是由于RNA病毒的基因重组或基因重排,如HIV/AIDS、出血热、汉坦病毒肺综合征等。一旦病原发生种间跳跃转换新宿主,就可能适应人类。野生动物是人畜(禽)共患传染病病原的最大贮库,而人类了解的还不到总量的1%。一些动物病原转换到人体后仅仅引起小的流行或散发,而另外一些动物病原可能引起传染病的大流行。

[作者简介] 陈昊阳,博士生,助理研究员。

E-mail: chenhaoyang1972@yahoo.com.cn

* Corresponding author. E-mail: gfwuhan@163.com

2 新生人畜(禽)共患传染病对人类的巨大危害

2.1 动物传染病传染给人的潜在风险性 临床医生通常对许多病原未明的疾病或一些先天性传染病,忽视了患者的动物暴露史,也很少做动物病原学检测。原因可能是大多数病原学检测在医院检验科尚没有开展,而血清学检测人体标本还没有统一的标准。动物传染病传染给人时,可能发生基因突变,快速检测(如核酸扩增)的敏感性降低。

临床医生习惯应用的流行病学、临床和微生物学分析不可能预测 EID 的发生。而没有进行长期的研究和全面监测方案,公共卫生决策就带有一定的盲目性,这样的监测方案只能是对频繁动物暴露人群进行连续血清学和疾病监测的哨点监测系统。

单一氨基酸变化就能改变禽流感病毒 A[(H5N1)]血凝素受体结合的特异性,使得禽流感病毒 A[(H5N1)]能够在鸡与人之间进行传播。同样,SARS CoV 表面刺突蛋白 S 的一个氨基酸替换改变病毒的特性后,就能传染给人。然而,大多数学者认为人类对病毒的种间传播机制还不了解。

必须寻找和鉴定病原。人类感染 HIV 和 SARS CoV 之后不久就发现了猿免疫缺陷病毒和蝙蝠 SARS CoV。据推测,人冠状病毒 OC43 可能从 19 世纪的牛冠状病毒经过种间跳跃进化获得。理论上讲,通过全面的动物病毒学检索,就可以发现这些病毒前体或相关病毒。当然,还应该对病原进化及其在动物中的传播进行常规监测。同时对职业暴露人群进行监测,人类才可能更好地理解病原传染给人的风险性。

临床上 EID 缺乏丰富的预防和治疗手段,能在全世界迅速传播,一旦感染人类就不容易消灭,能引起社会恐慌和巨大的经济损失。最近几年,SARS、禽流感病毒 H5N1、HIV/AIDS 等 EID 的流行说明,预测和公共卫生预警对 EID 的预防和控制尤其重要,预防和控制的关键在于发现病原并了解病原特性。超过半数以上的 EID 都来源于动物传染病,因而须对动物传染病传染给人的风险进行评估^[5]。

2.2 新生人畜(禽)共患传染病对健康的严重威胁 最近几年,高致死率的 EID 的流行引起医疗界和政界的关注,如 HIV/AIDS、SARS 及高致病性禽流感 H5N1 等,凸现了野生动物作为新生人畜(禽)共患传染病携带者和宿主的重要性。已经有很多报道,高致病性禽流感 H5N1 在野禽和哺乳动物中流行,有专家预测可能在人类社会大暴发^[6]。

据估计,文献中记载的生物物种只有 2%~20%,还有大量的微生物没有被发现,野生动物仍是大量未知病原微生物的贮主^[7]。近些年来,野生动物引起的新生人畜(禽)共患传染病为何剧增呢?新生人畜(禽)共患传染病出现的 n 个主要因素是人类活动的改变、人与野生动物的密切接触、人类入侵或改造野生动物的栖息地。随着人口的不断增加,对空间和资源的开发,使人类不断侵害大自然。如,养猪砍伐了大量林木,导致果蝠传播了尼帕病毒;Ebola 病毒的暴发与猎取野生动物或矿业开发密切相关,而 HIV/AIDS 流行则是人类侵占了非洲森林^[8]。

2.3 新生人畜(禽)共患传染病造成的巨大经济负担 新生

人畜(禽)共患传染病的流行不可避免。应对未来 EID,从经济学角度上讲,监测和预防是较为合理的应对措施。目前迫切需要在全球某些易感地区,进一步完善针对新生人畜(禽)共患传染病的监测方案和诊断参考实验室。

传染病不仅仅是全球最大的公共卫生负担,而且能影响国家和全世界经济,EID 更是如此。SARS 给中国和加拿大在治疗、疾病控制费用和旅游业税收方面造成的经济损失超过 500 亿美元;由于农场关闭、贸易限制,手足口病和牛海绵状脑病暴发给英国在税收方面带来的经济损失约 300 亿~400 亿美元。即使到现在,由于对疯牛病的恐慌,人们害怕吃牛排及牛肉制品,经济损失更是无法估算。目前,全球对禽流感流行的反应的预算还在继续增长^[9]。

3 重视对新生人畜(禽)共患传染病预防和监测

目前,为保护国际商贸、控制疾病蔓延的动物杀灭政策对饲养家禽无根本影响。另外,关注 EID 对环境的影响,尤其应该关注濒临灭绝的野生动物。迄今,75%以上的人类 EID 的病原来源于动物,尤其是野生动物。包括非人类的脊椎动物病原在内的动物病原在自然条件下就可感染人类,因此,应对 EID 的关键是动物病原监测。人类在加强对动物病原监测的同时,必须做好应对下次流感的大流行。

3.1 加强对新生人畜(禽)共患传染病的动物病原监测

3.1.1 动物病原监测现状 目前,动物病原监测通常是国家农业部门的责任。监测水平各国不一,而且一般还不包括野生动植物病原的监测。国际上,影响国际商贸的病原,包括一些重要的人畜(禽)共患传染病病原,主要是向世界动物卫生组织(OIE)及其成员国报告。最近建立的 OIE 动物卫生信息系统(包括能立即报道各种动物传染病的国际早期预警系统)和国际监测系统每 6 个月报告全球动物传染病状况;其他的国际动物病原监测组织包括联合国粮农组织(FAO)和 WHO;另外,非政府组织国际传染病协会(ISID)建立的以 INTERNET 为基础的 EID 检测计划(Pro-MED-mail)报道全球 EID 的流行状况。现有的监测系统的预警能力较弱。首先,家禽动物病原监测仅限于一些有重大经济影响的病原;第二,野生动物病原监测比较差,有些国家甚至还没有;最后也是最重要的是人类、家禽和野生动物的病原监测缺乏整合^[10]。

3.1.2 动物病原监测能力低下 2002 年 11 月,中国南方地区首先发现人类 SARS 患者。现有的监测系统在市场的野生动物身上没有监测到这种新的冠状病毒,当这种新的冠状病毒传染病到人后也没有足够的力量监测到野生动物贮主,饲养农场也不能提供组织样本或流行病学资料,SARS 就沿国际商贸路线进行传播。2003 年 2 月,荷兰农场爆发禽感染高致病性禽流感 H7N7,并传播到比利时和德国,3 000 万只鸡被杀,确诊了 89 例人感染高致病性禽流感患者,1 例死亡。系统分析表明,来源于鸭群的病毒进化为高致病并变异株。血清普查显示,流行前 H7 流感病毒已经感染农场鸭群,但动物病原监测并未发现。2003 年 12 月,东南亚家禽场爆发高致病性禽流感 H5N1;到 2005 年 7 月 27 日,H5N1 主要发生在家禽间的直接传播,确诊 109 例患者,死亡 55 例。尽管

高致病性禽流感是 OIE 须立即上报动物传染病,但是实际上许多国家的上报情况并不理想,推测从鉴定到国际报告延迟约 7 周。

3.1.3 全球动物病原监测展望 全球卫生事务主要由 WHO、FAO 和 OIE 牵头,这些国际组织势必与其他重要部门如世界保护协会(IUCN)竭力合作,成立联合专家工作组,制定出切实可行的动物病原全球预警监测系统,并与公共卫生监测密切联系。联合专家工作组任务应该包括找到目前人类、家禽、野生动物监测系统的缺口,制定出最有效的检测方法。据推算,联合专家工作组头 3 年里每年的启动资金为 400 万~500 万美元,充分利用各相关领域的全球专家资源。加拿大野生动植物疾病策略(CNWDS)是专门针对野生动物疾病的监测方案,是有益的借鉴。

3.2 人类必须做好应对禽流感下次暴发的准备 禽流感属正黏液病毒科,人类历史上曾经引起过 H3N2、H1N2 和 H1N1 病毒株的流行,所有禽流感均起源于禽的流感病毒株,极可能引起下一次的全球流行,尤其是高致病性禽流感病毒 H5N1。2003~2004 年亚洲 8 个国家暴发家禽流感 H5N1,包括柬埔寨、中国、印尼、日本、老挝、南韩、泰国和越南,1 亿只家禽(鸟)被宰杀或死亡。2004 年 6 月,柬埔寨、中国、印尼、马来西亚、泰国和越南又暴发禽流感 H5N1。2005 年以来,埃及、土耳其、伊拉克、阿塞拜疆、吉布堤又先后发生了人禽流感,至 2006 年底,全球经过实验室确认的禽流感共 258 例,其中死亡 154 例^[11]。研究发现,携带 H5N1 病毒的飞鸟能传播给家禽,并引起致死性疾病。感染鸟通过唾液、鼻分泌物和粪便分泌病毒,家禽接触这些分泌物而感染。

随着禽流感病毒株在动物间传染,也逐渐适应了人群中传播,其机制包括:(1)2 种不同来源的病毒株的遗传物质重组,如 1957 年、1968 年流行的流感病毒株;(2)发生重组的流感病毒具有错配的倾向,病毒性质发生变化,如 1968 年 H3N2 病毒株在人群中流行的早期。此后,1997 年香港禽流感流行、2003 年荷兰 H7N7 禽流感流行,人出现感染并出现死亡。大多数人通过接触感染家禽或污染表面感染禽流感,病死率达 50%。有人怀疑可能存在人传人的散发病例,但是目前尚不能肯定。

禽流感病毒具有混合动物流感病毒和人流感病毒遗传物质的能力。如果禽流感病毒 H5N1 能发生遗传物质的混合,新流感病毒就能在人类进行传播。如果发生基因重组,人类尚不具有特异性免疫能力,新流感病毒就可能在人类迅速传播,可导致全球大流行,预期发病率和死亡率都非常高。美国 CDC 预测,全球新的禽流感流行将可能导致 200 万~740 万人死亡,13 400 万~23 300 万人需要门诊治疗,150 万~520 万人需要住院治疗^[9]。

研究表明,H5 流感病毒株不仅可以引起鸟类全身性疾病,对小鼠也是致命的,人感染后可出现较为严重的后果。H5 流感病毒株以前从未在人群中传播过,人群对它缺乏普

遍的免疫力。虽然对普通的流感灭活疫苗预防人流感已经有 40 多年的经验,但现有的疫苗对 H5 流感病毒株的经验非常有限,普通疫苗制备不仅费时而且不可预测。要生产 H5 流感疫苗,不可低估技术和研究中可能遇到的困难。

目前,控制禽流感流行的关键在于预防导致禽流感病毒适应性变异或重组这类机会性事件的发生。首先应该减少禽类的交易,改善卫生条件,降低动物传染病的传播;其次是给家禽注射流感疫苗,这在墨西哥已经获得成功;最后要为医务工作者和禽类工作者提供适当的保护措施^[12]。

[参考文献]

- [1] Lederberg J, Shope R E, Oakes S C J, et al. Emerging infections: microbial threats to health in the United States[M]. Washington D. C.: National Academy Press, 1992:10-32.
- [2] 王宇明,胡仕琦. 新发传染病[M]. 北京:科技文献出版社, 2006:34-46.
- [3] Song H D, Tu C C, Zhang G W, et al. Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102:2430-2435.
- [4] Parashar U D, Sunn L M, Ong F, et al. Case-control study of risk factors for human infection with a new zoonotic paramyxovirus, Nipah virus, during a 1998-1999 outbreak of severe encephalitis in Malaysia[J]. J Infect Dis, 2000, 181:1755-1759.
- [5] Stephen P, David B, Dilys M. Early qualitative risk assessment of the emerging zoonotic potential of animal diseases[J]. BMJ, 2005, 331:1256-1260.
- [6] 校海霞,褚福亮,高福. 青海湖禽流感——暴风雨来临前的信号[J]. 传染病信息, 2005, 18:172.
- [7] Brackett D, Medellin R A, Caceres C, et al. Biodiversity and human livelihoods—the state of the planet in 2004. Commissioned issue paper of the United Nations Millennium Project Task Force on Environmental Sustainability, 2004[EB/OL]. [2005-10-26]. www.unmillenniumproject.org/documents/TF6%20IP1%20Biodiversity.pdf.
- [8] Wolfe N D, Daszak P, Kilpatrick A M, et al. Bushmeat hunting, deforestation, and prediction of zoonoses emergence[J]. Emerg Infect Dis, 2005, 11:1822-1827.
- [9] Newman S H, Epstein J H, Schloegel L M. The nature of emerging zoonotic diseases: ecology, prediction, and prevention[J]. MLO(Med Lab Obs), 2005, 37:10-19.
- [10] Kuiken T, Leighton F A, Fouchier R A M, et al. Pathogen surveillance in animals[J]. Science, 2005, 309:1680-1681.
- [11] 张玲霞,王永怡,陈文. 传染病流行新形势及 2006 年拟定的防治战略[J]. 传染病信息, 2007, 20:1-6.
- [12] Wong S Y, Yuen K Y. Commentary: zoonotic potential of emerging animal diseases[J]. BMJ, 2005, 331:1260.

[收稿日期] 2007-04-10

[修回日期] 2007-04-23

[本文编辑] 曹静