维普资讯 http://www.cqvip.com

第19卷2期
2004年4月

中国病毒学
VIROLOGICA SINICA

19（2）：204—207
April 2004

高致病性禽流感与流感病毒

陆承平

（南京农业大学动物医学院，江苏南京 210095）

Highly Pathogenic Avian Influenza and Influenzavirus

LU Cheng-ping

(College of Veterinary Medicine, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, China)

关键词：禽流感；流感病毒

中图分类号：S831.7　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1003-5152(2004)02-0204-04

高致病性禽流感最近在东南亚及我国部份地区暴发流行，引致养禽业巨大损失，并危及人类健康。流感病毒继SARS冠状病毒之后，一时成为热点话题。

1　流感病毒的分类地位

引致高致病性禽流感的病原体是一种分节段的RNA病毒，在分类上属于正粘病毒科(*Orthomyxovirida e*)，甲型流感病毒属。正粘病毒科有4个属：甲型流感病毒属(*Influenzavirus A*)、乙型流感病毒属(*Influenzavirus B*)、丙型流感病毒属(*Influenzavirus C*)及托高土病毒属(*Thogotovirus*)[1]。甲型流感病毒是马、猪、貂、海豹、鲸、禽及人的病原，乙型流感病毒仅感染人，丙型流感病毒感染人、犬与猪，但极少引致严重的疾病。托高土病毒是以蜱为媒介的虫媒病毒，感染家畜及人类，在非、欧、亚洲发现。2003年病毒分类专家建议，在正粘病毒科增设鲑传贫病毒属(*Isavirus*)，成员为感染鱼类的鲑传染性贫血病毒(*Infectious salmon anemia virus*)[2]。

流感病毒的血凝素(H)及神经氨酸酶(N)是两个最为重要的分类指标，甲型流感病毒可分为15个H型及9个N型，自1983年以来未再发现新的亚型。又可根据病毒的宿主、地理来源、毒株号及分离年代进一步分类命名，例如：

甲型流感病毒/马/布拉格/1/56（H7N7），马流感病毒1型原型；

甲型流感病毒/香港/1/68（H3N2），人流感1968年大流行株。

尽管存在各种基因重组的可能，但是只有以下几种组合的结果导致出现重要的病原：（1）H7N7及H3N8，引致马呼吸道疾病，过去称为马流感病毒1型与2型。（2）H1N1及H3N2，通常从猪分离；（3）H7N7及H4N5，从患呼吸道及全身疾病的海豹分离；（4）H10N4从患呼吸道病的貂分离；（5）H1N1、H2N2、H3N2以及H5N1，可能还有H3N8，引致人呼吸道疾病；（6）几乎所有15个H与9个N的组合都在禽类发现，特别是H5N1、H5N2及H7N1、H7N7可致鸡、火鸡的的所谓“高致病性禽流感”。

2　流感病毒的主要特性

病毒颗粒多形性，但新分离的禽流感病毒多为丝状。颗粒的最小直径80~120nm，有囊膜和纤突。核衣壳螺旋形对称。基因组为线状负股单股RNA，大小10~13.6kb。甲型与乙型流感病毒及鲑传贫病毒的基因组分8个节段，丙型流感病毒7个节段，托高土病毒分6个节段。每个节段的两端具有末端重复序列，所有节段的3'端相同。基因组的各个节段一端形成环，由核衣壳蛋白(NP)包裹。与RNA相连的有3个P蛋白(PB1、PB2及PA)构成病毒RNA聚合酶。囊膜与基质蛋白(M1)相连，另一种基质蛋白M2的四聚体插入M1，构成少量的离子通道。纤突糖蛋白有两种，一种为棒状的血凝素蛋白(H)，由同源三聚体组成；另一种为蘑菇状的神经氨酸酶蛋白(N)，由同源四聚体组成(图1)[3]。

流感病毒的转录及RNA的复制在细胞核内，加帽的细胞RNA 5'端被用作mRNA转录的引物。经胞浆膜出芽成熟释放。病毒复制过程中常产生缺

收稿日期：2004-02-03
作者简介：陆承平（1945-），男，教授，博士，研究方向为兽医病毒学。

维普资讯 http://www.cqvip.com

损性干扰颗粒及基因重配。

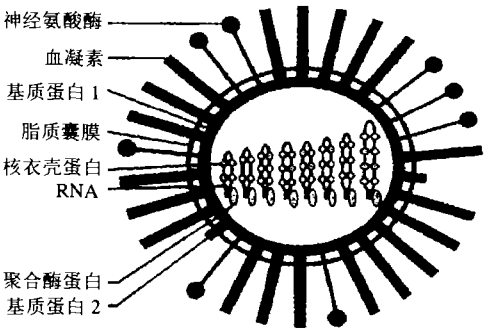

图 1 甲型流感病毒结构模式图

与所有有囊膜的病毒一样，抵抗力不强。流感病毒对热、脂溶剂敏感，在外环境中极不稳定。56℃ 30min、60℃ 10min 或 65℃~70℃数分钟即可使之失活。去氧胆酸钠、羟胺、十二烷基磺酸钠和铵离子可迅速破坏病毒，使之丧失传染性。

在鸡胚中增殖的疫苗毒，因受鸡胚尿囊液中蛋白质的保护较为稳定。感染禽的粪便排泄物或鼻腔分泌物中的病毒，在自然条件下由于得到粘液等蛋白质的的保护，抵抗力较纯化的病毒为强。

3 禽流感病毒（*Avian influenza virus*，AIV）

早在 1901 年即分离该病毒，直到 1955 年才明确它与人及哺乳动物流感的关系。20 世纪 70 年代开始注意在水禽广泛存在的禽流感病毒是流感病毒的“基因库”（gene pool），并对家禽业构成潜在威胁。禽流感的高致病力毒株对鸡有致病性，旧称“真性鸡瘟”（fowl plague），现名高致病性禽流感（highly pathogenic avian influenza, HPAI）是世界动物卫生组织（OIE）规定的 A 类疫病。

3.1 致病性

病毒毒力有很大差异。H5 及 H7 亚型的某些毒株，如某些 H5N1、H5N2、H7N7、H7N1 等毒力较强。禽流感病毒能感染人，某些毒株甚至可不经过猪体混合重配再传染的过程，直接感染人。

高毒力毒株引致鸡及火鸡突发性死亡，常无可见症状。日龄较大的鸡可耐过 48d，而后表现为产蛋下降、呼吸道病患、腹泻、头部尤其是鸡冠水肿等。低毒力株也引致产蛋下降、呼吸道症状及窦炎等，火鸡较严重。如有新城疫病毒或细菌等混合感染，或接种弱毒疫苗，或应激因子刺激，病状将更为复杂[4]。

鸭对大多数高毒力毒株有抵抗力，但在中国出现某些 HPAI 毒株对家养的鸭、鹅等水禽也有较强的致病性。

3.2 致病机理

血凝素 H 对病毒的致病性起关键作用。未裂解的 H 无传染性，只有在靶器官呼吸道及肠道组织的相应的蛋白酶作用下，H_0 裂解为 H_1 和 H_2，暴露融合肽段，通过融合进入宿主细胞，但在其它组织仅发生 H_0 裂解，而不能融合与进入细胞。已知高致病力毒株与低致病力毒株的 H_0 裂解位点的氨基酸序列有差异，前者为-PEIPKKKKR↓GLF-，PETPKRKRKR↓GLF-，-PEIPKKREKR↓GLF-，-PETRKRRRR↓GLF-，而低毒株为-PEIPKGR↓GLF-或-PENPKGR↓GLF-，缺乏精氨酸、赖氨酸等碱性氨基酸的重复，切割率极低，不易裂解[5]。能否裂解与融合不仅取决于毒株和组织，而且也与宿主种类有关，例如甲型/鸡/苏格兰/59（H5N1）和甲型/安大略/7732/66（H5N9）分别对鸡及火鸡毒力更强，而对鸭无致病力。

哺乳动物的流感病毒仅在呼吸道与肠道增殖，但禽流感病毒的大多数强毒株感染鸡或火鸡可出现病毒血症，导致胰腺炎、心肌炎、肌炎及脑炎等。在发病后 3~7d 可检出中和抗体，在第 2 周时达到高峰，可持续 18 个月以上。

大量病毒可通过粪排出，在环境中长期存活，尤其是在低温的水中。病毒通过野禽传播，特别是野鸭。尚不清楚病毒如何能在野禽群体中长年存在，有可能以低的水平维持，即使在迁徙及越冬时也是如此。加拿大的 20%年青野鸭在向南迁飞之前已隐性感染病毒。除侯鸟水禽外，笼养鸟也可带毒造成鸡群禽流感的流行[4]。

3.3 病毒的变异

甲型流感病毒变异的显著特点是 H 和 N 发生的遗传性或抗原性漂移（genetic or antigenic drift）及遗传性或抗原性转移（genetic or antigenic shift），导致抗原性变异。漂移发生在某个亚型之内，是点突变的积蓄，其中和表位与未突变株稍有差异。转移则骤然获得一个全新的 H 或 N 基因，从而产生新的亚型，可能在全世界引致新型流感的暴发流行。

3.3.1 抗原性转移

1890、1900、1918、1957 及 1968 年均曾发生人类的流感大流行。1957 年突然出现新亚型 A/H2N2（亚洲流感）取代原先的 H1N1 亚型(西班牙流感)。1968 年又出现取代 A/H2N2 的新亚型

维普资讯 http://www.cqvip.com

A/H3N2（香港流感）。1977年A/H1N1卷土重来，此后形成A/H1N1与A/H3N2两种亚型共存的局面。分子生物学的研究表明，H1、H2与H3三种亚型的毒株间有密切的关系。采集来自数种动物的若干甲型流感病毒分离株，对其RNA基因组的8个节段进行测序，结果显示，所有甲型流感病毒包括人类分离株都来源于禽流感基因库。在1957年，H1N1亚型的8个节段中的5个被欧亚大陆的禽流感基因替换产生了H2N2新亚型；在1968年，上述H2N2又从禽流感病毒获得包括H在内的两节段，产生了H3N2新亚型。血清学回顾调查进一步证实，1890年的人流感为H2N8亚型，1900年为H3N8亚型，1918年为源于猪流感的H1N1亚型。

源于禽类的甲型流感病毒在人体很难增殖，反之亦然。但是二者均能在猪体内增殖，并在猪体内进行基因重配，猪体是人流感毒株与禽流感毒株的混合器，在猪体内流感病毒产生抗原性转移。每隔10、20年就会在猪体出现一个重配的甲型流感毒株，它具有能编码在人体复制功能的基因以及禽的H基因（图2）[6]。在中国南部生活着密集的人群及养殖大量的猪和鸭，彼此密切接触提供了上述的机遇。

但也有例外，1979年在欧洲流行的H1N1猪流感毒株直接来自禽，1989年中国北方流行的马流感H3N8则与世界其它地方的马流感H3N8不同，反而与禽的H3N8很相似。

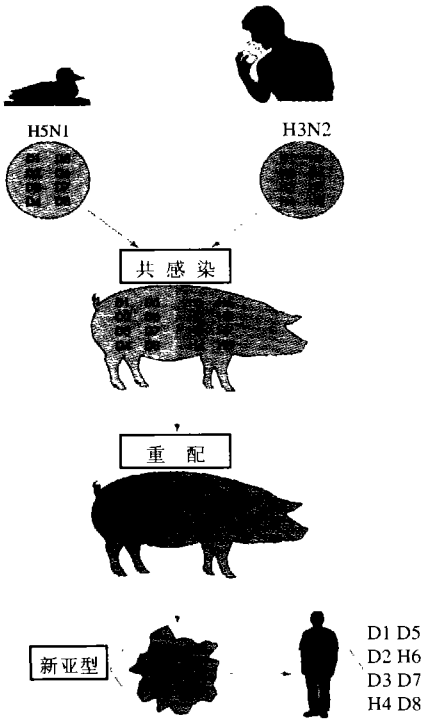

图2 甲型流感病毒传播的经典模式

3.3.2 抗原性漂移

在基因重组的新亚型甲型流感病毒大流行之后，RNA各个节段的点突变逐渐积累，开始产生抗原性漂移。编码H的基因突变往往改变H的抗原性，当针对先前流行株的抗体不再能中和现时流行株时，即意味着出现了新的毒株。H的改变集中在其分子与抗原性有关的5个区，某个重要抗原位点的单个氨基酸的改变也能改变其与抗体结合的能力，不过人及禽的毒株的H蛋白的某些区域是保守的。

3.4 禽流感病毒的新特点

禽流感病毒的变异与进化具有新的特点。1983年4月在美国宾州发现低毒力的禽流感H5N2，致死率低于10%，它与当时美国东部从野鸟分离的H5N2基因很相似。同年10月，H5N2毒株的致死率突然上升至80%。将4月及10月的两毒株比较，发现并非发生抗原性转移，表明毒力的变异是因点突变所致，亦即发生抗原性漂移。表现为H基因的7个核苷酸二者有差异，从而导致H蛋白的4个氨基酸改变。改变之一是移动了糖基化的位点，有利H_0的裂解及活化，致使毒力增强。美国因此淘汰1700万鸡，损失6千万美元[3]。

1997年8月，在香港发现的H5N1不经猪作为中介直接传染人的病例，患者是一名与宠物鸡密切接触的儿童，出现类似流感的症状，最终死亡并分离到病毒。此后又确诊18个人的病例，并致6人死亡。为此扑杀1200万只鸡，造成了巨大经济损失。对此次流行株进行的基因分析表明，人的毒株保留了禽毒株的全部基因，首次证明这种对禽高致病力毒株能感染人。1999年至2003年在香港发现H9N2也可由禽直接传染人，3名幼童发生了轻微病症。2003年荷兰发生H7N7引致的HAPI，造成一名兽医死亡，83人感染患结膜炎和其它轻度疾病。2004年1月HPAI在东南亚暴发流行，日本、韩国、我国台湾及大陆也有发生。在东南亚发现由禽传染人的病例，越南最为严重，引致至少21人死亡。禽流感病毒能由禽直接传染给人的这一特点令人关注。

近年来在中国广东等地从患病猪体内分离到H5N1，除病毒的非结构蛋白有所差异外，其它蛋白的基因均与分离自广东的鹅、鸭H5N1分离株高度同源[7]，这一现象提示HPAI能感染猪并致病，值得重视。

3.5 诊断

分离病毒非常必要，对鉴定病原及其毒力均不可少，但只能在有关部门认定的实验室进行。一般

维普资讯 http://www.cqvip.com

从泄殖腔或采样，接种 8~10 日龄鸡胚尿囊腔，取尿囊液用鸡红细胞作 HA-HI 或 ELISA 等。进一步鉴定亚型需送国家级的参考实验室完成。毒力分析可将分离株接种鸡，或用分离毒作空斑试验，检测其毒力，有毒株能产生空斑，无毒株则否。

OIE 规定的高致病力标准为：将含病毒的鸡胚尿囊液原液用灭菌生理盐水作 1∶10 稀释，静脉内接种 4~8 周龄 SPF 鸡 8 只，每只 0.2mL，隔离饲养观察 10d，死亡≥6 只者，判定为 HPAI。

鉴于 H5 及 H7 亚型毒力易于变强的特点，国际禽病专家已于 2003 年建议 OIE 修改上述 HPAI 病毒的判定标准，取而代之的是，将 H5 及 H7 亚型的所有毒株一概划归为 HPAI 的范畴，不再作雏鸡接种测定毒力。这一新的规定尚待OIE批准颁布。

3.6 预防与控制

预防措施应包括在国际、国内及局部养禽场三个不同水平。HPAI 被 OIE 列为 A 类疫病，一旦发生应立即通报。国内措施主要为防止病毒传入及蔓延。养禽场还应侧重防止病毒由野禽传给家禽，要有隔离设施阻挡野禽。一旦发生 HPAI，应采取断然措施防止扩散。灭活疫苗可作预防之用，但接种疫苗能否防止带毒禽经粪排毒，能否防止病毒的抗原性变异，均有待研究。

我国农业部规定，对患 HPAI 的病鸡和疫点周围 3km 范围内所有禽类要全部扑杀，对于带有 HPAI 病毒的禽类及同群禽要全部扑杀；监督指导禽类尸体和产品的无害化处理，疫点、疫区内污染物等实施消毒和无害化处理等。对疫区、受威胁区进行紧急免疫接种，对于 HPAI 疫区周围 5km 范围内，所有禽类按照规定的标准进行强制免疫。疫区 10km 范围内禁止活禽交易，6 个月内不许养禽。

OIE 法典（2002）规定：HPAI 的潜伏期为 21d。某一区域在最后一例 HPAI 病例确诊实施扑杀政策和消毒措施，并至少过去 21d，或不采取扑杀政策时，最后一例感染动物临床康复或死亡 6 个月后，可视为非 HPAI 疫区。某一国家至少在过去 3 年内未发生过 HPAI，可视为无 HPAI 国家；如采取扑杀政策，不论是否实施 HPAI 疫苗接种，期限为最后一例感染动物扑杀后 6 个月，可视为无 HPAI 国家[8]。

参考文献

[1] van Regenmortel MHV, Fauquet CM, Bishop DHL, *et al*, Virus Taxonomy. 7th Report of ICTV[M]. San Diego: Academic Press, 2000, 30-62.

[2] Mayo M A. A summary of taxonomic changes recently by ICTV.Arch Virol[M]. 2002, 147(8): 1655-1666.

[3] Murphy F A, Gibbs E P J, Horzinek M C, *et al*, Veterinary Virology[M]. 3rd ed, San Diego London, Academic Press, 1999, 75-80, 459-468.

[4] 陆承平. 兽医微生物学[M]. 第3版, 2001, 北京: 中国农业出版社. 443-444, 536-539.

[5] 世界动物卫生组织，哺乳动物、禽、蜜蜂 A 和 B 类疾病诊断试验和疫苗标准手册[M]. 北京: 中国农业科技出版社, 2002, 197~204

[6] Murry P R, Rosenthal K S, Kobayashi G S, *et al*,Medical microbiology[M]. 4th ed. 2002, St.Louis, Mosby, 535-542.

[7] 李海燕, 于康震, 杨焕良, 等. 中国猪源 H5N1 和 H9N2 亚型流感病毒的分离鉴定[M]. 中国预防兽医学报, 2004, 26(1): 1-6.

[8] 世界动物卫生组织. 国际动物卫生法典 2002[M]. 北京: 中国农业科技出版社, 2003, 99.