

· H7N9 专栏 ·

H7N9 禽流感病毒前期研究进展评述

路凯¹, 陈涛²

(1. 中国疾病预防控制中心 102206; 2. 中国疾病预防控制中心病毒病所 102206)

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.28.046

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)28-3443-02

2013 年 2~3 月, 新型甲型流感病毒(H7N9)人类感染首次被发现发生在中国华东地区, 感染以迅速进展的肺炎、呼吸衰竭、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和致死性转归为特点^[1]。禽类感染甲型流感 H7 亚型在世界范围内偶有发生, 但 H7N9 病毒感染人类尚属首次报道。我国将该病称为人感染 H7N9 禽流感病毒病(简称“人感染 H7N9 禽流感”)。中国的疾病防控和科研部门及时对该病毒特性进行了科学研究, 快速明确了病因、流行规律和疾病流行特点, 评估了传播风险, 为政府部门科学制定防控措施提供了依据。许多重要的研究成果都分别发表在在了世界顶尖医学学术期刊上。

中国疾病预防控制中心研究员舒跃龙 4 月 11 日在 The New England Journal of Medicine(以下简称 N Engl J Med)上发表了文章^[1], 报道称其研究团队获得并分析了最初报告的海宁市和安徽省的 3 名感染 H7N9 禽流感病毒病例的临床、流行病学和病毒学资料。研究采用实时逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)检测、病毒培养和序列分析等方法, 对呼吸道样本进行了流感和其他呼吸道病毒的检测。从 3 名病例呼吸道标本中分离到了一种新型、重配的禽源性甲型流感(H7N9)病毒, 并将该病毒鉴别为 H7N9 禽流感病毒。序列分析结果显示, 这 3 株病毒的所有基因均为禽源性。有 6 个内部基因来自甲型禽流感(H9N2)病毒。在 A/安徽/1/2013 和 A/上海/2/2013 病毒株中发现了血细胞凝集素(HA)基因 201 环处有 Q226L(H3 编号)替代, 但在 A/上海/1/2013 病毒中未发现此替代。在 3 株病毒的 HA 基因 150 环处均辨别出了一个 T160A 突变。在 3 株病毒中均发现了神经氨酸酶(NA)茎部区域有 5 个氨基酸缺失。

3 例患者均表现有发热、咳嗽和呼吸困难。2 例患者近期有家禽暴露史。胸部 X 线片显示有弥散性不透明片状影和实变。并发症包括 ARDS 和多器官衰竭。3 例患者均死亡。

该研究表明新型、重配的 H7N9 禽流感病毒与这 3 例患者严重和致死性的呼吸系统疾病相关。

来自中国农业科学院哈尔滨兽医研究所的陈化兰科研团队 4 月 20 日发表在《科学通报》一项最新研究显示^[2], 近期在我国导致人感染的新型 H7N9 流感病毒与同一时期存在于活禽市场上的 H7N9 禽流感病毒高度同源, 在国际上首次从病原学角度揭示了新型 H7N9 流感病毒的来源, 为我国科学防控 H7N9 禽流感提供了重要依据。该研究表明, 新型 H7N9 流感病毒是不同来源病毒的重组病毒, 它的 6 个内部基因来源于 H9N2 禽流感病毒, 而 HA 和 NA 基因来源尚不明确。研究发现, H7N9 病毒的受体结合位点获得了部分人流感病毒特征的突变, 病毒在感染人后获得了关键氨基酸位点的适应性突变, 这些可能与该病毒对人的感染和致死能力有关。研究结果表明活禽市场是 H7N9 禽流感病毒的源头, 因此应加强活禽市场 H7N9 病毒的检测, 强化和落实活禽市场的管理制度, 阻止病毒由活禽市场向家禽养殖场传播。此外, 应深入开展

H7N9 病毒的致病性、传播能力及致病机理研究, 为制定科学合理的防控措施提供理论依据。

中国疾病预防控制中心研究员冯子健 4 月 24 日在 N Engl J Med 发表文章^[3], 报道其研究团队对每例确诊的 H7N9 病毒感染病例均进行了现场调查。通过调查获取了确诊病例的人口统计学特征、暴露史和疾病进程等资料。对密切接触者实施了为期 7 天的疾病症状监测。采集出现症状接触者的咽拭子样本, 并采用实时定量 RT-PCR 进行 H7N9 病毒检测。82 例确诊 H7N9 病毒感染患者的年龄中位数为 63 岁(范围为 2~89 岁), 73% 为男性, 84% 为城镇居民。确诊病例出现在中国的 6 个地区。在获得了调查数据的 77 例患者中, 4 例为家禽工作者, 77% 的患者有包括鸡(76%)在内的活体动物暴露史。在为期 11 天(中位数)的疾病病程后, 共有 17 例患者(21%)死亡, 60 例仍然病情危重, 4 例临床表现轻微的病例出院, 1 例儿童患者没有入院。在 2 组家庭聚集感染病例中, 未能排除 H7N9 病毒的人际传播。在确诊病例的 1 689 名接触者中, 共有 1 251 名已完成观察期的观察, 其中 19 例(1.5%)出现呼吸系统症状, H7N9 检测均为阴性。大多数确诊的 H7N9 病毒感染患者病情危重, 他们彼此间无流行病学关联。在密切接触者中, 没有证实实验室确诊的人际 H7N9 病毒传播, 不过在两个家庭中, 也未能排除这种传播。

浙江大学教授李兰娟 4 月 25 日在 Lancet 上发表文章^[4], 文章报道称, 其研究组在 3 月 7 日至 4 月 8 日收集了实验室确诊 H7N9 病毒感染患者的咽拭子和痰液样品, 利用 RT-PCR 方法检测 M、H7 和 N9 基因, 并在 MDCK(狗肾)细胞中进行培养。同时研究人员也检测了双重感染或重叠感染, 观察 6 种细胞因子和趋化因子的血清浓度。此外这一组研究人员还完成了 86 只活禽市场中鸡、鸭、鹌鹑和鸽子的 H7N9 病毒的采样和分析, 并进行了鸡胚接种培养。他们通过 RT-PCR 测序确定了亚型菌株, 并且还通过 RNA 提取, DNA 合成, 及 PCR 测序完成了一个患者和受感染鸡的全序列分析。该研究完成了人感染 H7N9 禽流感病毒的临床分析和特征表述, 这是首次公布的感染患者和受感染禽类的全序列基因组, 其中明确证明了活禽市场的鸡是人感染 H7N9 禽流感病毒的源头之一。

中国疾病预防控制中心研究员高福 5 月 1 日在 Lancet 上发文称其领导的研究团队^[5], 通过检测从感染患者处分离的 4 种不同病毒株的序列, 确定了病毒的起源和多样性。该研究小组尝试将这些病毒的基因序列与从来自动物的测序流感病毒株进行匹配。他们发现病毒的 H7 基因有可能与浙江省的鸭子的禽流感病毒同源性最高, 而病毒的 N9 基因则与采样自 2011 年韩国野生鸭子的禽流感病毒 NA 蛋白同源性最高。这些动物已知在中国和韩国之间进行定期迁徙。该研究认为, 携带 H7 和 N9 病毒的野生鸟类有可能将病毒传播给了家禽, 在家禽体内重组为现在的人感染 H7N9 禽流感病毒。

为了更好地理解 H7N9 的感染性以及出现人际传播的可

能性,舒跃龙与来自香港大学的管轶教授以雪貂和猪作为模型开展了研究^[6]。研究人员分析了接种 H7N9 禽流感病毒后雪貂的鼻腔病毒量,表明 H7N9 禽流感病毒可以在雪貂体内有效复制,排毒时间可达 5~7 d,而且在感染后 24 h 出现症状前就可排毒,雪貂感染后的主要症状包括发热、打喷嚏、流涕、咳嗽以及肺炎,但感染 14~16 d 后雪貂基本恢复健康;该病毒可以在雪貂中通过接触传播,但空气传播能力有限。为了分析这种病毒疾病的发展进程,研究人员还检测了雪貂的呼吸道和其他主要器官,发现这种病毒 RNA 已经侵入了上下呼吸道,以及淋巴结和大脑。同时研究人员也在流感病毒的主要宿主之一——猪中展开了研究,H7N9 禽流感病毒可以在猪体内有效复制,并出现轻微的肺炎症状,但是不能在猪中发生传播,也不能将病毒从感染的猪传给雪貂。该研究结果解析了 H7N9 禽流感病毒的传染性、传播能力及致病性,指出如果这种病毒一旦获得了人际传播的能力,可能其大规模的传播将无法阻止。为了避免 H7N9 禽流感病毒在家禽中造成流感疫情,为人际传播创造更大的机会,研究人员建议重新考虑活禽市场的管理问题。这篇文章于 5 月 23 日发表在 Science 杂志上。

来自浙江大学的教授李兰娟和广州医科大学的教授钟南山等人 5 月 22 日在 N Engl J Med 上发表了文章^[7],他们对截至 5 月 10 日的 111 例感染 H7N9 禽流感确诊病例中的流行病学特征和临床病程进行了分析,发现需要在重症病房接受治疗的病例占 76.6%,病死率为 27.0%,患者从发病到死亡的中位数为 14 d,主要死因为顽固性低氧血症。不过不排除有较多的感染者因为症状不严重而没有被检测到。H7N9 禽流感患者年龄中位数为 61 岁,42.3% 的病例为 65 岁及以上老年人。而 H5N1 禽流感患者和甲型 H1N1 流感患者年龄中位数不到 30 岁。这可能与退休的老年人更常去活禽市场采购食材因而接触病毒机会更大有关,也可能是老年人比年轻人更容易出现严重症状的缘故。H7N9 禽流感患者的临床表现与甲型 H1N1 流感和 H5N1 禽流感重症患者大体类似,包括发热和咳嗽等。H7N9 禽流感患者并无明显的喉痛和流涕等症状,这一点与罹患其他类型禽流感的病例相似。此外,文章称 H7N9 禽流感患者在患病 5 d 内使用抗流感病毒药物如奥司他韦,可显著减少其发展为 ARDS 的概率。

在线发表于 5 月 22 日 N Engl J Med 的通讯文章中,高福等人对在活禽市场工作的 1 名 45 岁女性患者进行了研究^[8]。研究表明,H7N9 禽流感病毒有多个起源,通过对几个关键功能氨基酸位点的分析发现,其对人的易感性和致病性均较其他禽流感高,且一直在禽类体内不断重组,如果发生与其他哺乳动物(如猪)的感染或者人的混合感染,使其获得人类流感的部分基因,或许就会适应人类,从而引起更大范围的流行,甚至世

界性大流行。文章还指出,这种病毒很有可能是从二级批发市场传给活禽零售市场,然后再传给人。进一步研究 H7N9 病毒在禽类中的进化以及在活禽市场的传播方式,将有助控制人类感染。

之前,中国疾病预防控制中心病毒所国家流感中心已完成了多个病例的病毒基因组测序,并从 3 月 31 日起陆续在 GISAID 禽流感序列数据库中公布了数株病毒的基因序列。目前,全球的研究人员都展开了相继的研究。未来,随着科学家们的努力,这种病毒的来源和致病性,以及可能的人际传播机制等问题肯定都会得到明确的答案。

参考文献:

- [1] Gao RB, Cao B, Hu Y, et al. Human infection with a novel avian-origin influenza A(H7N9) virus[J]. N Engl J Med, 2013, 368(20):1888-1897.
- [2] Shi J, Deng G, Liu P, et al. Isolation and characterization of H7N9 viruses from live poultry markets-Implication of the source of current H7N9 infection in humans[J]. Chin Sci Bull, 2013, 58(16):1857-1863.
- [3] Li Q, Zhou L, Zhou MH, et al. Preliminary Report: Epidemiology of the Avian Influenza A(H7N9) Outbreak in China [J/OL]. 2013 (2013-5-24) [2013-6-18]. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1304617>.
- [4] Chen Y, Liang WF, Yang SG, 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(9881):1916-1925.
- [5] Liu D, Shi WF, Shi Y, et al. Origin and diversity of novel avian influenza A H7N9 viruses causing human infection: phylogenetic, structural, and coalescent analyses[J]. Lancet, 2013, 381(9881):1926-1932.
- [6] Zhu H, Wang D, Kelvin DJ, et al. Infectivity, Transmission, and Pathology of Human H7N9 Influenza in Ferrets and Pigs[J]. Science, 2013, 341(6142):183-186.
- [7] Gao HN, Lu HZ, Cao B, et al. Clinical findings in 111 cases of influenza A(H7N9) virus infection[J]. N Engl J Med, 2013, 368(24):2277-2285.
- [8] Bao CJ, Cui LB, Hong L, et al. Live-animal markets and influenza A(H7N9) virus infection[J]. N Engl J Med, 2013, 368(24):2337-2339.

(收稿日期:2013-06-20 修回日期:2013-08-11)

(上接第 3442 页)

参考文献:

- [1] Moss R, Lucente FE. Results in resident cholesteatoma surgery: a review of 85 cases[J]. Laryngoscope, 1987, 97(2):212-214.
- [2] 汪桂英. 37 例乳突根治术失败原因分析[J]. 西南军医, 2008, 10(6):13-14.
- [3] 铁木尔·阿布列孜, 曾进, 马芙蓉. 乳突根治术后不干耳的临床研究[J]. 中华耳科学杂志, 2010, 8(3):248-253.
- [4] 张运波, 习国平, 郭成军, 等. 27 例中耳乳突术后不干耳原因分析[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2011, 19(2):175-176.

- [5] 徐志勇, 魏芳芳, 安永明, 等. 耳前带蒂皮瓣用于乳突根治术后外耳道成形 11 例[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2011, 25(4):43.
- [6] 郭敛容, 郑世信, 苏永进. 手术治疗外耳道闭锁或狭窄 15 例[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2011, 25(4):24-26.
- [7] 肖林, 饶晓花, 吴娇娇, 等. 耳甲腔转移皮瓣治疗后天性外耳道闭锁[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2011, 18(11):615-616.
- [8] 保国华, 陈景云. 各类皮瓣在外耳道成型术中的应用(附 9 例分析)[J]. 宁夏医科大学学报, 2009, 31(4):528-530.

(收稿日期:2013-05-28 修回日期:2013-06-29)