

· 专 述 ·

禽流感的特点分析及防控研究进展

闫强 陈明勇

(中国农业大学 动物医学院,北京 100094)

禽流感(avian influenza, AI)是禽流行性感冒的简称,是由 A 型流感病毒所引起的禽类全身或呼吸系统传染性疾病,又称真性鸡瘟或欧洲鸡瘟。最早的记载是由 Perroncito 记述 1878 年发生在意大利的鸡群的一种严重的疾病;1901 年,Centannic 和 Sarunozzi 分离和描述了该病的病原;但直到 1955 年,Sehafer 才证实鸡瘟病毒实际上是 A 型流感病毒。大量的历史资料和研究资料表明,禽流感是一种毁灭性疾病,几乎所有的家禽和野生鸟类都可感染此病,表现为由轻度呼吸系统疾病到急性全身致死性疾病等多种形式,每一次暴发都给养禽业造成巨大的经济损失。自 1997 年香港禽流感事件至今,已有多起高致病性禽流感疫情暴发,而且在亚洲部分国家出现人感染高致病性禽流感病例并导致死亡,对人类健康构成极大的潜在威胁。

1 禽流感病毒特点

禽流感病毒(AIV)在病毒分类学上属正粘病毒科(Orthomyxoviridae family),A 型流感病毒属。正粘病毒科还包括 B 型流感病毒属和 C 型流感病毒属。其中 A 型流感病毒能够感染人、猪、马和禽类,C 型流感病毒主要感染人和猪,而 B 型流感病毒仅感染人。根据流感病毒 2 种外膜蛋白,即血凝素(HA)和神经氨酸酶(NA)的不同,可将 AIV 进一步分成不同的亚型。迄今为止,已发现 HA 16 种,即 H1~H16;NA 9 种,即 N1~N9,任一种 HA 与任一种 NA 结合后即成为一种血清亚型,如 H1N3/H5N1/H5N2。研究表明,在受体特异性方面,人的与禽的流感病毒间存在着一定差异,不易在相互宿主间直接传播。但由于 A 型流感病毒具有广泛的宿主范围和分段的基因组,因此在其感染和复制的过程中容易发生基因突变或基因重配而形成新的变种,这是该类病毒的抗原性具有高度变异性的根本原因。研究资料表明,上世纪 4 次大规模的人流感流行,追踪溯源都是由禽流感病毒与人流感病毒“杂交”后形成新的病毒亚型所造成的。因此,病毒的遗传变异而产生的高致病性毒株及流行规律是本病毒的研究热点之一。

2 禽流感病毒致病力

禽流感暴发和流行主要是由于 A 型流感病毒的新亚型所引起的,按病毒的致病力可分为 2 类: 超强病毒可引起高致病性禽流感,发病率为 100%,死亡率也可高达 100%。这些病毒主要包括有 H5 和 H7 亚型; 其他亚型病毒引起一种温和型疾病,主要包括轻度呼吸道疾病、精神沉郁及产蛋禽类的产蛋问题,但若出现继发感染、并发感染或环境条件影响,会引起感染加剧而导致更严重的疾病。国际上普遍认为,只有高致病性禽流感病毒引起的大流行才称作禽流感暴发。禽流感病毒致病力取决于病毒蛋白与宿主细胞受体之间的相互作用,病毒致病力的强弱与 HA 能否被裂解为 HA1 和 HA2 呈正相关。高致病性禽流感病毒毒株 H5 和 H7 亚型在裂解位点处均具有 4 个和 4 个以上的碱性氨基酸,从而使它们能被禽体内广泛存在的蛋白酶所裂解,这样高致病性禽流感病毒毒株就能造成全身感染,使家禽出现全身症状甚至死亡;而非致病性毒株在裂解位点处只有一个精氨酸,其对蛋白酶的敏感性较低,常常只引起局部亚临床感染。

的传播和蔓延,也可以及时检出和处理患病家禽的产品,这对于禽流感的预防具有重要意义。

流通领域容易为禽流感的传播提供方便的渠道。患病禽类及其产品可以在流通领域中将病原体传播开来,造成世界范围内的暴发流行。

加强流通领域的检疫包括加强国境检疫和国内检疫。国家海关应对进口禽类进行严格检疫,并对出口国的情况进行充分的了解。海关重点的检疫物包括家禽、野禽、观赏鸟类、雏鸡、雏火鸡及其他刚孵化出来的禽类、禽种蛋、精液、禽肉及其生物制品等可能带有病毒的禽类相关产品。国内检疫应加强对家禽产品的产地、集散地、调运及屠宰加工等环节进行检疫,在各省、市、县、乡镇境内和铁路、公路、码头、港口、航空港等处设立检疫站。另外,还要加强活禽及其产品交易市场的检疫,一旦发现感染的家禽或其产品,应及时上报,采取相应的处理措施来有效控制禽流感的传播和蔓延。

为了预防和控制禽流感,需要实施生物安全措施,建立完善的综合防治体系,包括家禽生产的科学管理,进行免疫接种,加强家禽生产过程、运输、市场检疫及口岸检疫等各个环节的检疫力度,通过完善的检疫监测体系,来预防控制禽流感的发生和蔓延,最终消灭疫情。

3 禽流感流行病学特点

传染源 禽流感病毒广泛存在于许多家禽(如鸡、鹅、鸭、火鸡、珍珠鸡等)和野生禽鸟(如天鹅、海鸥、野鸭等)。野生禽鸟是高致病性禽流感的重要传染源,尤其是野生水禽。Perkins 和 Sivayre 通过对香港发生的 H5N1 型高致病性禽流感家禽的临床症状、病理变化、病毒抗原分布以及从鼻腔、泄殖腔和其他部分脏器中分离病毒的情况等,来推测鸡、鹌鹑、鹅、鸭、鸽子在传播禽流感中所起的作用,发现鸡是高致病性禽流感(HPAIV)的最重要的宿主和传播途径。Guan 等通过监测认为病毒可在家养的鸭子之间传播。A 型流感病毒也可见于人、马、猪,偶然还见于水貂、海豹和鲸等哺乳动物。1970 年, Kundin 在猪群中检测到 H3N2 亚型抗体并分离到类似病毒;1976 年,美国新泽西州发现古典猪流感病毒在人间流行;继而在欧洲的猪群中又发现了禽源 H1N1 和 H1N2 亚型毒株;1989 年,首次从马群中分离到禽源 H3N8 流感病毒,并证实马流感病毒 H3 基因来源于禽的流感毒株。2005 年,日本研究人员在苍蝇体内发现了禽流感 H5N1 亚型毒株。这些现象提示人们,A 型流感病毒可能在一定程度上发生于不同宿主,即人、禽、马、猪等动物之间的直接或间接相互传播,这也是 A 型流感病毒发生变异和新亚型起源的重要条件。在自然情况下,流感病毒感染的宿主范围有一定的特异性,但界限并不十分严格。已经发现流感病毒可在不同种属的动物之间传播,例如,猪既可携带禽流感病毒,也可携带人流感病毒,可以说是 A 型流感病毒的基因贮藏库。

传播途径 禽流感多发于冬、春季节,气候转暖后发病率明显降低。主要为接触传播,也可通过呼吸道进行传播。家禽、野生禽鸟类接触了患病禽类的分泌物或排泄污染物而感染禽流感病毒,这些病毒可在禽的肠道内繁殖,通过粪便排毒,由粪便污染的水流以粪-口途径进一步传染给猪等家畜;而猪流感病毒也可以传入禽群中引起发病。另外,从自然感染的家禽蛋黄、蛋白、蛋壳中均可分离到病毒。在东南亚地区,禽粪喂猪、猪粪喂鱼、水禽放养、鸟类丰富的生产生态模式以及人们喜吃活禽、活鱼和多种类活禽市场的生活模式,都是流感病毒在不同种属动物之间传播的重要环节。同时候鸟的迁徙与高致病性禽流感的传播也有密切关系。在 1997 年香港禽流感事件中,高致病性禽流感病毒首次突破种间障碍,不经在猪体中的基因重排过程而直接感染人,表明禽流感病毒毒株可直接感染人并致人死亡。但目前尚无人与人之间传播的确切证据。

易感动物和人群 许多家禽、野禽、鸟类都对禽流感病毒敏感,家禽中的鸡、火鸡最易感,其次为雁类和孔雀,而鸭、鹅等水禽感染相对较少。

对于高致病性禽流感病毒,人群普遍易感,任何年龄都可患病,无性别差异。1998—2002 年在上海、广东等地进行流感患者和正常人群病原学调查发现有 15%~37% 血清 H9N2 抗体阳性,个别患者 H5N1 血清抗体阳性,并分离出 A 型流感病毒。免疫功能低下人群、儿童和老人感染后往往症状较重,病情发展较快,尤其是感染 H5N1 亚型禽流感病毒,病死率可高达 30% 以上。WHO 专家认为,12 岁以下儿童最容易受到肠道感染,且病情发展较快,应引起重视。

4 禽流感的诊断

禽流感的诊断目前主要由国家禽流感参考实验室来完成,其分离和鉴定方法与其他流感病毒基本相同,包括病毒分离培养、鸡胚尿囊液的血凝特性测定、类似疾病鉴别诊断、人工发病试验、H 亚型和 N 亚型鉴定等。美国疾病控制中心指出,高致病性禽流感病毒接种的鸡胚在 24 小时内就会死亡,因此建议采用狗肾传代细胞(MDCK 细胞)分离病毒更为合适。虽然禽流感病毒属呼吸道病毒,但因该病毒多通过粪-口途径传播,因此常采集患禽的鼻咽分泌物或粪便用作病毒分离,用琼脂免疫双扩散试验和血凝抑制试验作为病毒鉴定和血清学诊断的方法。我国还建立了对临床病料或鸡胚接种物中 H5 和 H7 亚型禽流感病毒进行快速分离检测的 RT-PCR 技术;同时还可根据应用特定引物经 RT-PCR 扩增出的 H5 和 H7 包括裂解位点在内的 HA 基因片段,经测序推断出氨基酸序列,从而判断 H5 和 H7 亚型禽流感病毒致病性高低,具有敏感、特异、快速的特点,为禽流感的防治提供了有效的早期快速诊断和检测技术。

5 禽流感的防控

由于该病危害极大为国际法定的一类传染病,故在暴发期,确诊后应坚决彻底销毁疫点内的所有禽只及相关物品,严格执行封锁、隔离和无害化处理,严禁任何人员车辆等进入疫区。平时则应加强饲养管理,提高家禽机体抵抗力,实行严格的隔离、消毒措施,并做好免疫预防。

预防禽流感最好的措施是免疫预防接种。目前禽类有如下几种免疫预防策略。

灭活疫苗和亚单位疫苗:传统的灭活疫苗具有良好的免疫保护性,是禽流感预防的主要措施和关键环节。灭活苗的安全性好,没有变异重组的风险,其抗原便于储备,紧急应用时可随即配制成多价亚型疫苗,而且在亚型抗原之间不产生免疫干扰。目前我国政府已指定 9 家具有资质的生产企业作为禽流感灭活疫苗

定点生产企业。

重组活载体疫苗:乔传令等将禽流感病毒 A/Goose/Guang dong/1/96(H5N1)核蛋白基因亚克隆到禽痘病毒载体 pSY681 中,从而构建出表达核蛋白基因的重组禽痘病毒转移载体 pSY(NP+LacZ),应用脂质体介导的方法获得了能高效表达核蛋白基因的重组禽痘病毒 rFPVNP。免疫保护试验表明,它能够诱导机体产生较高水平的特异性抗体,并对 H5N1 和 H7N1 2 种亚型高致病性禽流感病毒的攻击具有一定的保护。目前中国农业科学院哈尔滨兽医研究所已生产出 H5N1 亚型重组禽流感灭活疫苗可供生产使用,对家禽、水禽等具有良好的保护作用。

核酸疫苗:禽流感核酸疫苗是指将含有流感病毒基因的表达质粒,通过肌肉注射、基因枪注射等方法导入机体内,在机体内表达抗原蛋白,从而激发机体免疫系统产生针对流感病毒编码蛋白的特异性免疫应答反应。它既能产生体液免疫反应,又能诱导细胞免疫作用,并且能够同时将不同保护性抗原基因构建在一起,为高致病性禽流感的防治开辟了新的途径。

由国家禽流感参考实验室负责研制的 H5N1 亚型重组禽流感病毒灭活疫苗、H5 亚型禽流感重组鸡痘病毒载体活疫苗已经取得成功。新研制成功的 H5N1 亚型重组禽流感病毒灭活疫苗,其种子株是采用当前国际先进的流感病毒反向基因操作技术构建而成,基于此制造的灭活疫苗对禽类和哺乳动物高度安全、免疫效力高,对鸡的有效免疫保护期长达 10 个月以上。新型疫苗有望切断高致病性禽流感病毒通过水禽向家禽、哺乳动物和人类传播的传播链,将有效地解决防治水禽禽流感方面的难题。

6 人禽流感的防控对策

1) 一般措施 禽流感中间宿主多,具有易传播、高发病、高死亡、难消除的特点,预防和治疗难度较大。应加强禽流感疾病的监控,一旦发现受感染的动物,应立即就地销毁,对疫源地进行封锁并彻底消毒,患者应隔离治疗,转运时注意个人卫生和防护。发生疫情时应尽量减少与禽类接触;加强体育锻炼,提高抵抗力;食用禽肉、禽蛋等食品时应彻底煮熟;对密切接触者,可口服金刚烷胺等特异性抗病毒药物预防;有密切接触的人员应接种流感疫苗,以降低同时感染人类流感和禽流感的几率,从而减少病毒基因重组的可能性。

对于高致病性禽流感的预防,消毒是防护措施中的重要环节。各地卫生部门应根据本地区情况,将免疫接种、隔离检疫、进一步完善生物安全措施以及扑杀感染病禽等措施相结合,采用多元化的程序控制高致病性禽流感。尤其对于疫区,应加强监控与管理。除注射疫苗外,进入疫区的人员应采取必要的防护措施,如穿防护服、橡胶靴、带面罩、防护眼罩等。从疫区出来后应对衣物、靴子等进行必要的消毒,并将手用消毒剂彻底清洗。

2) 免疫预防 高致病性禽流感病毒一旦突破人群免疫防线,演变为对人具有高致病性的流感病毒,将造成大量的感染和死亡病例。进行有效的疫苗接种是迅速建立人群免疫屏障、阻断流感大流行的蔓延、减少和降低其危害的有效手段。由于禽流感病毒不断发生变异,给疫苗研制造成重重困难。近年来,我国流感疫苗研制取得了丰硕成果,人类的禽流感疫苗研制已进入临床试验阶段,与世界水平同步。

3) 治疗措施 禽流感患者应隔离治疗,儿童和老年患者应重视休息、多饮水、注意营养,饮食要易于消化,要密切观察和监测并发症;抗生素仅在明确或有充分证据提示继发细菌感染时使用;合理应用对症治疗药物,应用解热药、缓解鼻粘膜充血药物、止咳祛痰药物等。儿童忌用阿司匹林或含阿司匹林药物以及其他水杨酸制剂,因为此类药物与流感所致的肝脏和神经系统并发症即 Reye 综合征相关,偶可致死。及早应用抗流感病毒药物治疗,在发病 48 小时内使用可取得最佳疗效。

目前抗流感病毒药物有离子通道阻滞剂和神经氨酸酶抑制剂 2 类。离子通道阻滞剂有金刚烷胺和金刚乙胺 2 种,可抑制 A 型流感病毒毒株的复制。药敏试验表明 H5N1 亚型毒株对上述药物敏感,早期应用可减轻病情,改善预后,在发病 2 天内使用疗效更好。目前神经氨酸酶抑制剂有 2 个品种,即奥司他韦(商品名:达菲)和扎那米韦。另外,研究表明,中药复方制剂对人禽流感有一定的预防和治疗作用。

但是,我国长期应用金刚烷胺预防和治疗流感,已产生严重耐药性,即使普通流感,奥司他韦在早期用药也仅能减轻症状,缩短病程。目前尚没有抗病毒药物可降低人禽流感病死率的证据。

总之,由于人类的现代生活与禽类的关系密切,人类感染禽流感这类动物源性疾病的几率会有上升。通过对禽流感病原学、致病性、流行病学等方面更深入了解,我们才能进行更好的预防和治疗。值得欣慰的是,近期由我国自行研制的用于人类的禽流感疫苗已进入临床试验阶段,新疫苗最大的特点是可以随时更换核心病毒毒株并投入应急批量生产,以预防 H5N1 与其他流感病毒发生重组变异产生新病毒亚型导致的疫情。相信在不久的将来,随着对病毒基因及其重组变异的深入研究和生命科学的进一步发展,人类对于禽流感疫情的控制一定会顺利实现。