PIBB 生物化学与生物物理进展
Progress in Biochemistry and Biophysics
2013, 40(5): 416~424
www.pibb.ac.cn

H7 亚型禽流感病毒与禽类和人类的关系 *

王承民[1)] 王 婧[2)] 罗 静[1)] 谢 立[2)] 丁 华[2)] 刘社兰[3)]
刘晓冬[4)] 陈 余[4)] 贾亚雄[4)] 何宏轩[1)**]
([1)] 中国科学院动物研究所，野生动物疫病研究中心，北京 100101；[2)] 浙江省杭州市疾病预防控制中心，杭州 310021；
[3)] 浙江省疾病预防控制中心，杭州 310051；[4)] 北京市畜牧兽医总站，北京 100101)

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00143

近年来，禽流感已给人类公共卫生健康造成严峻的挑战[1-2]，频繁引起人和各种动物的流感流行，如 2005 年 H5N1 禽流感和 2009 年 H1N1 人流感流行．在亚洲、非洲和欧洲的许多国家，从家禽和野生鸟类检测出禽流感病毒，不仅给畜禽产业造成重大损失，而且对人类的公共健康构成严重威胁[3]．这些病毒对家禽、野生鸟类和人类都构成了潜在威胁，其流行病学特征很复杂，传播途径、防治措施等诸多问题有待深入研究．野生鸟类，尤其是雁形目和鸻形目的鸟类，一直以来被认为是 A 型流感病毒的天然宿主[4]．1961 年第一次从野生鸟类分离出病毒，目前鸟纲已有大约 15 目 169 种分离出 H5N1 病毒[3, 5]．禽流感病毒的宿主谱越来越广泛，除鸟纲外还包括哺乳纲 19 个物种和昆虫纲 3 个物种，除人类、猪、马和鸟类等常见宿主，老虎、浣熊、猫、犬以及海豹等哺乳动物也有感染案例报道[6]．禽流感病毒基因组由 8 个片段组成，共编码至少 10 种蛋白质．第 4 和第 6 个基因片段分别编码病毒的血凝素(HA)和神经氨酸酶(NA)，这两个基因具有高度变异性．目前，已确定有 17 个 HA 亚型(H1～H17)和 10 个 NA 亚型(N1～N10)的流感病毒(NCBI：Influenza Virus Resource)．HA 和 NA 结合可产生多种亚型的流感病毒，如 H1N1、H5N1、H3N2、H17N10、H7N7、H9N2、H7N9 等．到目前为止，GenBank 数据库共有约 56 560 个 HA 基因序列和 34 774 个 NA 的病毒基因进行了测序和登记，涵盖了 17 个 HA 和 10 个 NA 亚型．

2013 年，在中国大陆出现了 H7N9 亚型流感病毒导致人类感染并死亡，此前未发现过人感染该亚型病毒．自 2002 年以来，中国、荷兰、意大利、加拿大、美国和英国等国家 H7 亚型感染病例已经超过 100 个．与 H5N1 亚型引起的病例相比，H7 亚型病毒导致感染住院和死亡的比例较小，临床症状比较轻微，但是从病毒特性上讲，一些 H7N9 毒株比较适应感染人类宿主．如果人类对流感病毒 HA 没有免疫能力或者免疫能力不足，病毒跨越种间障碍后有可能在人群中引起大流行，如 20 世纪三次流感的大流行(1918 年(H1N1)，1957 年(H2N2)和 1968 年(H3N2))．然而，这些流行株病毒并不具有高致病性禽流感病毒 HA 裂解位点突变特征[7]，因此，高致病性禽流感病毒的表型并非为引起流感流行的必要条件．H1～H3 这三个亚型的病毒，成为引起人类流感的稳定病毒谱系，尤其是 H1N1 和 H3N2 成为引起人类季节性流感的重要亚型，在美国每年可导致 36 000 人死亡[8]．在过去的几十年中，人们已经发现高致病性禽流感和低致病性禽流感病毒与人类感染有关，主要传播途径是从家禽直接传给人类[9-11]．然而，这些病毒还没有获得在人际间有效传播的能力．低致病性禽流感病毒的 H7 和 H9 亚型可引起人类轻度肺炎或结膜感染．

* 现代农业产业技术体系北京市家禽创新团队(CARS-PSTP)和中国科学院动物研究所生命科学领域“十二五”基础前沿研究专项(KSCX2-EW-J-2)资助.
** 通讯联系人.
Tel/Fax: 010-64807118, E-mail: hehx@ioz.ac.cn
收稿日期：2013-04-07，接受日期：2013-04-24

一些高致病性 H5 和 H7 禽流感病毒，可导致实验感染鸡的高死亡率，同时发现这些病毒与人类严重的疾病和死亡有关[10-11]. 2003 以来，由于 H5N1 亚型病毒以前所未有的速度进行地理性扩张和人感染 H5N1 亚型病例持续出现，大多数研究者和政府都把防控重点集中在了 H5N1 病毒，而忽视了 H7 亚型的研究. 然而，来源于禽类的 H7 亚型病毒有可能引起人类严重感染，有必要对这类病毒进行持续监测和研究. 在此，我们将重点讨论 A 型流感病毒的宿主分布、人类 H7 亚型的流行病学和研究现状、这些病毒大流行的潜力以及未来需要采取的预防措施.

1　A 型流感病毒的宿主和亚型分布

截至 2013 年 4 月，GenBank 数据库中共收录基因背景清楚的 HA 基因序列 56 560 条(22 706 H1、509 H2、20 377 H3、988 H4、5 481 H5、1 403 H6、1 266 H7、106 H8、2 656 H9、452 H10、348 H11、111 H12、96 H13、11 H14、14 H15、43 H16 和 3 H17)(图 1)，NA 序列 34 774 条(18 968 N1、11 328 N2、714 N3、181 N4、198 N5、1 221 N6、485 N7、1 283 N8、393 N9 和 3 N10)(图 2). 在 56 560 个 HA 序列中，23 449 H1、520 H2、17 395 H3、1 047 H4、5 439 H5、1 448 H6、1 156 H7、117 H8、2 686 H9、480 H10、368 H11、128 H12、94 H13、14 H14、14 H15 和 42 H16 来自人类、禽类、猪、犬和猫，而 H17 来自于蝙蝠，禽类来源的 HA 占总数的 26.11%，人来源的占 54.96%，猪来源的占 14.31%，其他占 4.62%(图 3). 人类的 H7 亚型仅有 12 个，猪为 1 个，禽类有 1 143 个. 在 NA 序列中，鸟类占有 10 个亚型中的 9 个，其中 N1 最多为 3 787 个，其次是 N2 为 2 983 个，依次是 N6、N8、N3、N7、N9、N5 和 N4，N9 仅在禽类中出现. 人类感染的 NA 亚型为 N1、N2、N3、N6 和 N7，2013 年发生的 H7N9 中的 NA 亚型以前未在人类出现过，猪、犬、猫中也未出现过(图 4). 从上述结果看，人、禽类和猪仍然是流感感染的主要群体，禽类和猪在流感传播过程中扮演重要角色.

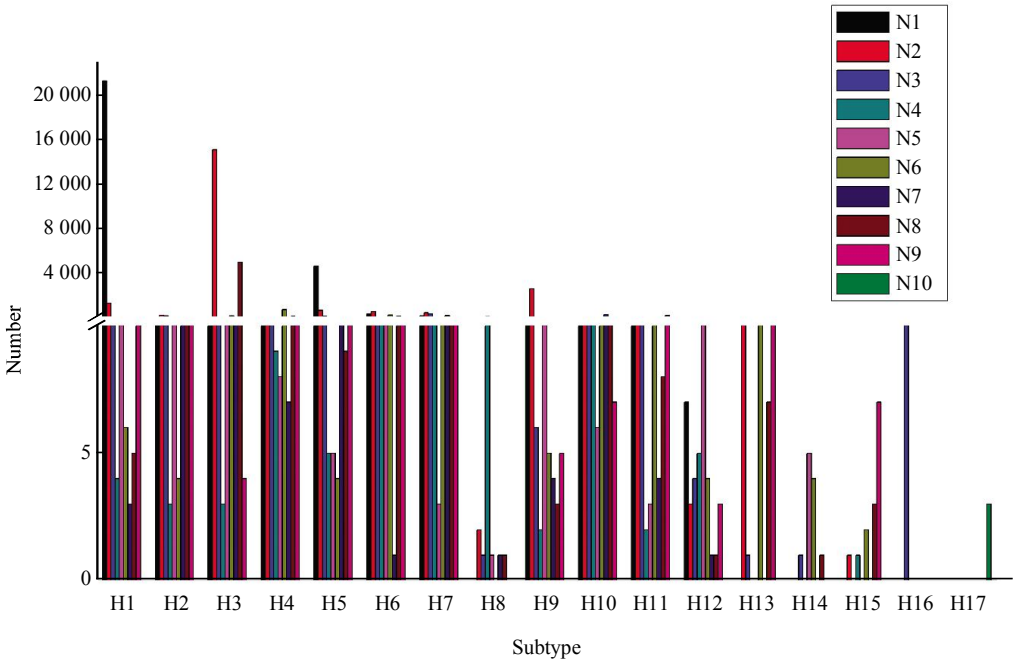

Fig. 1　HA-subtype distribution of influenza A viruses with NA sequences in GenBank

图 1　流感病毒 HA 亚型的分布

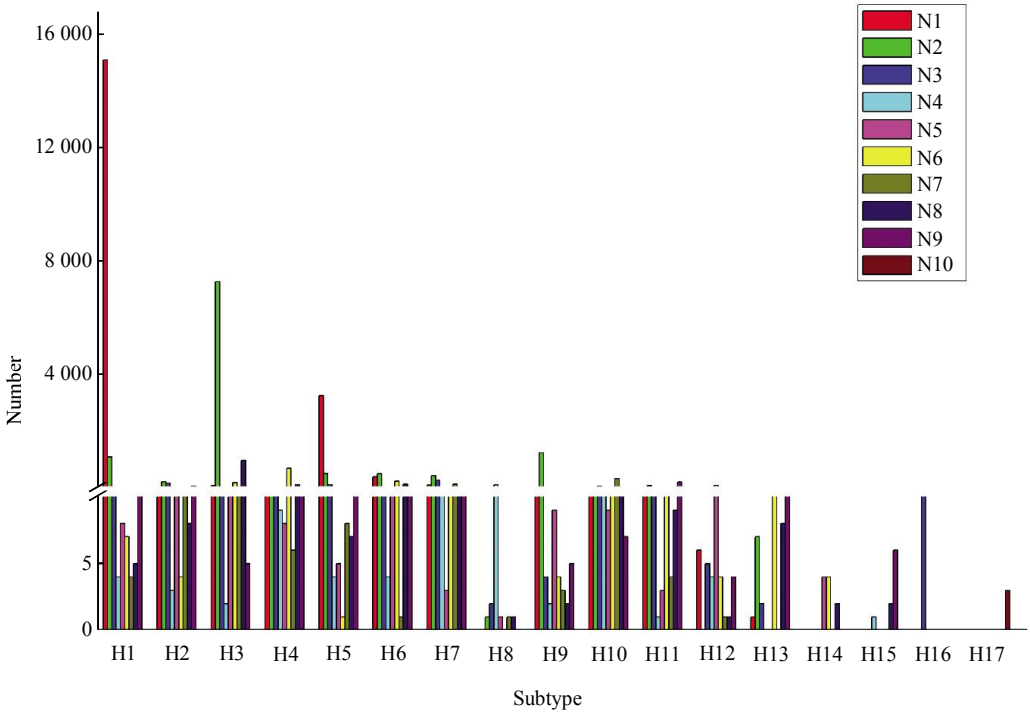

Fig. 2 NA-subtype distribution of influenza A viruses with HA sequences in GenBank

图 2 流感病毒 NA 亚型的分布

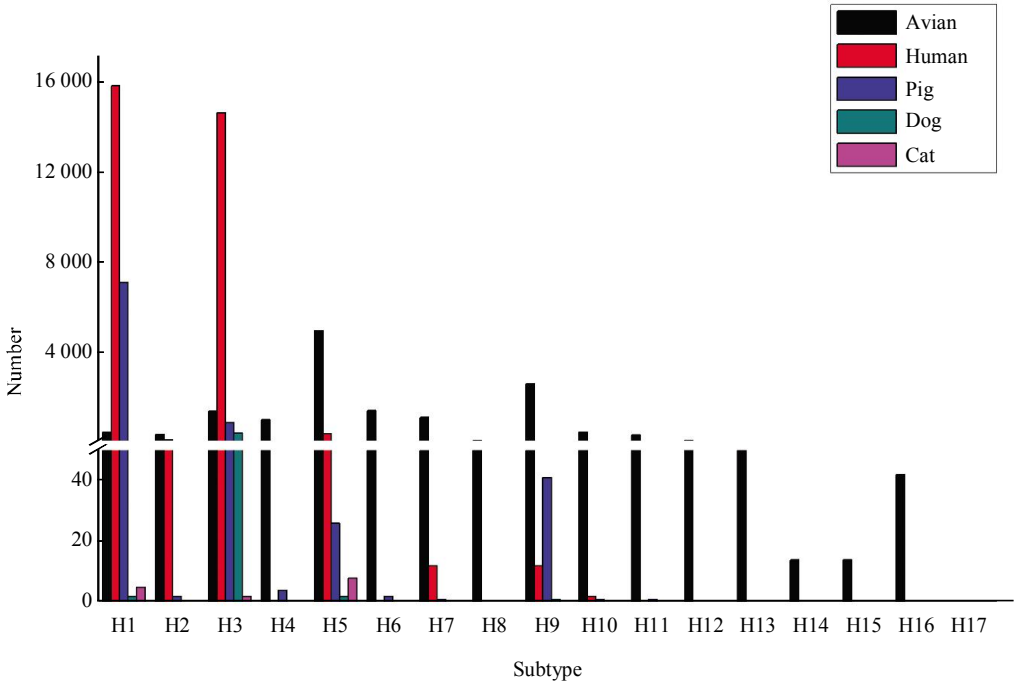

Fig. 3 Host distribution of influenza A viruses with HA sequences in GenBank

图 3 流感病毒 HA 亚型的宿主分布

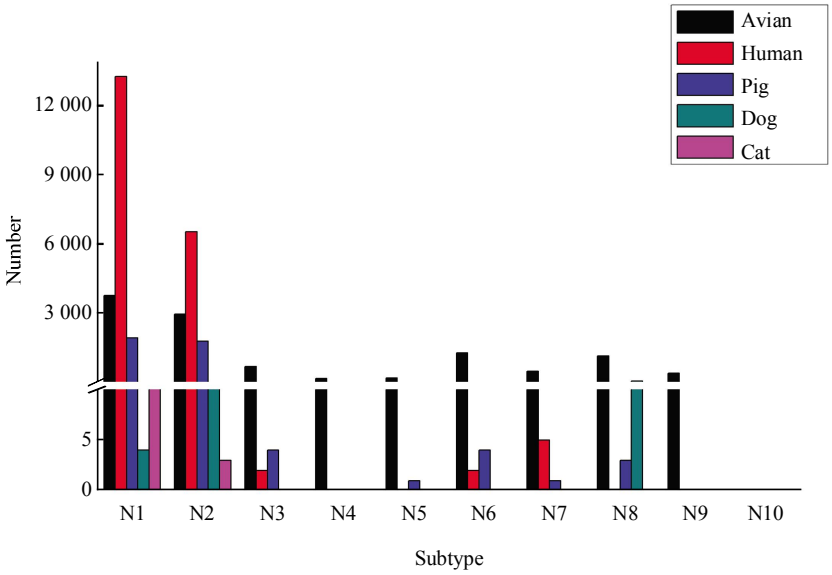

Fig. 4　Host distribution of influenza A viruses with NA sequences in GenBank
图 4　流感病毒 NA 亚型的宿主分布

2　H7 亚型禽流感病毒流行病学与感染风险

同其他亚型一样，H7 亚型流感病毒从地理上分为 2 个不同的遗传支系，即北美支系和欧亚大陆支系[12]. 这两个支系的病毒已与人类感染有关(表 1). 近年来，引起家禽爆发禽流感的高致病性禽流感和低致病性禽流感病毒株包括 H7N1、H7N2、H7N3、H7N4 和 H7N7 亚型，导致 7 500 万只家禽被扑杀[1]. 值得注意的是，受到禽类 H7 亚型病毒影响的国家包括中国、巴基斯坦、澳大利亚、爱尔兰、意大利、加拿大、德国、智利、荷兰、墨西哥、英国和美国等，其中中国、加拿大、美国、荷兰、意大利、墨西哥和英国都有人的感染病例，从某种程度上说这些亚型的病毒给全球公共卫生带来巨大风险[1].

Table 1　Cases of human subtype H7 influenza A virus infection since 1996
表 1　自 1996 年以来人类感染 H7 亚型病毒的病例

国家	年份	亚型	致病性	人类感染病例	症状	参考文献
英国	1996	H7N7	LPAI	1	结膜炎	[13-14]
美国	2002	H7N2	LPAI	1	呼吸道症状	[15]
美国	2003	H7N2	LPAI	1	呼吸道症状	[16]
意大利	2002～2003	H7N3	LPAI	7	结膜炎，呼吸道症状	[17]
荷兰	2003	H7N7	HPAI	89	结膜炎，呼吸道症状	[10, 15]
加拿大	2004	H7N3	LPAI/HPAI	2	结膜炎，呼吸道症状	[18-19]
英国	2006	H7N3	LPAI	1	结膜炎	[20]
英国	2007	H7N2	LPAI	4	结膜炎，呼吸道症状	[21]
墨西哥	2012	H7N3	LPAI	1	结膜炎，呼吸道症状	GenBank
中国	2013	H7N9	LPAI	127	结膜炎，呼吸道症状	[22](截至 2013-05-02)

2003 年以前，人类感染 H7 亚型的病例很少，主要见于实验室或职业暴露人群．据文献记载，1959 年在美国一个传染性肝炎男性患者的血中分离到了鸡瘟样病毒(FPV 病毒，即高致病性的 H7N7 亚型禽流感病毒)[23-24]．1977 年，一个实验室技术人员不小心将含有鸡瘟样病毒的样品溅到脸上，引起结膜炎症状[25]．1979～1980 年冬季，在新英格兰海岸发现与 A/fowl plague/ Dutch/27 (H7N7) 病毒在抗原上类似的病毒引起了大约 500 只海豹死亡，随后在实验室分离到了原型病毒 A/seal/ Massachusetts/1/80 (H7N7)，一个实验室工作人员不小心被感染病毒的海豹打喷嚏喷到脸上，导致该工作人员右眼感染[13,21]，对感染海豹进行尸体解剖的 4 名工作人员也患了结膜炎，尽管没有从这 4 个人中分离到病毒，但临床症状和病程都与 H7N7 亚型病毒感染相一致[21]．1996 年首次报告了直接从禽传播给人的 H7 亚型病毒感染病例．一个女性患者之前与她的宠物鸭有过 1 天的接触，在清洗鸭舍时不小心碰到了眼睛，引起了眼结膜炎[13-14]，随后从这名妇女的眼拭子分离到 H7N7 流感病毒(A/England/268/96)，序列分析证实来源于禽类[14]．以上事实清晰地表明 H7 亚型病毒具有跨物种传播给人类的能力．

3 主要的 H7 亚型禽流感病毒与禽类和人类的关系

3.1 H7N7

虽然人感染 H7 亚型病毒的病例报道很少，但是 2000 年以后 H7 亚型的高致病性和低致病性毒株引起的禽类爆发，使人暴露病毒的机会大为增加，病毒感染的检出人数逐渐增多．可能的原因主要是：改进的 PCR 检测方法比传统方法更为敏感，人们对禽流感病毒的防范意识有所提高，感染人群确实在增加，等等．2003 年春季在荷兰的一个商业养禽场发生了一次迄今为止最大规模的人和禽类同时感染 H7 亚型禽流感病毒事件，宰杀 3 000 万只家禽[11,26]．研究显示这个 H7N7 病毒是高致病性病毒，所有的内部基因都来源于当地 2000 年从鸭子分离的病毒的基因[26]．调查发现养禽场感染人员的家人都没有接触过病禽，但是却检测出 H7 亚型病毒，这表明禽流感病毒确实在人与人之间发生过有限的传播[10]．在这些感染病例中，死亡 1 例，结膜炎 78 例，结膜炎和呼吸道症状 5 例，仅有呼吸道症状 2 例[11]，研究人员从死亡病例的标本中分离到一株病毒(A/NL/219/2003)，序列分析表明该病毒的 5 个基因片段来自从该养禽场禽类分离的病毒(A/ck/NL/1/2003)[11]．血清学研究进一步证明人类感染与禽类感染是相关的[15]，同一时期，在荷兰爆发 H7N7 高致病性禽流感[17]．

3.2 H7N2 和 H7N3

2003 年，意大利北部的养禽场也发生低致病性禽流感(H7N3)，通过对 185 人进行血清学调查，发现 7 人有过与家禽密切接触史，并确证感染了 H7 亚型禽流感病毒，其中 1 人出现结膜炎症状[17]．此外，在 1999～2001 年期间，意大利还发生多起低致病性和高致病性 H7N1 禽流感，但是在爆发早期工人的血清检测为阴性，这说明不同 H7 亚型的病毒对人类传染能力不同[17]．在美洲，H7 亚型的高致病性禽流感和低致病性禽流感病毒毒株曾经引起过爆发，并造成严重的经济损失．低致病性 H7N2 禽流感病毒是美国东北部活禽市场的流行毒株，并在 2002 年引起火鸡的大批死亡．爆发期间，对 80 个工人进行病毒检测，其中 1 人出现呼吸道症状，对 H7N2 中和抗体呈现阳性反应，这表明北美支系的低致病性 H7N2 禽流感病毒能够感染人[15]．随后一个免疫功能低下的纽约居民被确诊为 H7N2 亚型病毒感染，出现发烧和咳嗽症状，从标本中分离到病毒 A/NY/107/2003[16]．该病毒的 HA 序列分析表明，其与 2002 年爆发的弗吉尼亚病毒株 A/tky/VA/4529/02 有 98%同源性[27]．

2004 年春季在加拿大不列颠哥伦比亚省爆发家禽 H7N3 亚型禽流感流行，同时又引起人类感染，研究发现最初的病毒株为低致病性的，随后由于 7 个氨基酸 M1 基因插入到 HA 的裂解位点，发生非同源重组，演变成高致病性禽流感病毒[18]．爆发期间，57 个工人出现结膜炎或流感样症状，确诊为 H7N3 病毒感染[19]，其中的 2 人曾参与捕杀家禽．从患者的鼻拭子和眼拭子各分离到一株 H7N3 病毒(A/Canada/444/2004 和 A/Canada/504/2004)[19]，序列分析表明这两个病毒株具有 7 氨基酸 M1 基因序列插入的特征，静脉接种致病指数试验证明 A/Canada/504/2004 是高致病性的，而 A/Canada/ 444/2004 是低致病性[18]．值得注意的是，通过非同源重组从低致病性禽流感向高致病性禽流感病毒演变仅发生在北美和欧亚支系 H7 亚型病毒，而未发生于 H5 亚型病毒[19,28]．

在英国也发生过多个 H7 亚型病毒感染人事件．2006 年，在英格兰东部家禽中首次检测到低

致病性 H7N3 禽流感病毒，随后从患结膜炎的工人中分离到该病毒[20]. 2007 年，在英国的一个活禽市场检测到感染低致病性 H7N2 禽流感病毒，随后 4 名相关密切接触者确诊感染该病毒，其中 3 人住院治疗[29]. 这些暴露人群表现出结膜炎和流感样症状，其中 1 人还出现神经系统和胃肠道症状，但无呼吸道症状[30]. 近年来，在美洲和欧亚大陆人感染 H7 亚型流感病毒正以高频率增长，未来有可能发生 H7 亚型流感病毒的大流行.

令人惊讶的是，在确诊的 H7 亚型患者中很难检测到中和抗体. 如 2003 年，在一个感染高致病性 H7N7 病毒的患者血清内检测不到中和抗体[15]，同样在加拿大 H7N3 爆发期间，从感染恢复期的人血清中也检测不到中和抗体[19, 31]. 而在美国的一个感染低致病性禽流感病毒(H7N2)、有严重呼吸道症状的患者血清中仅检测到极低水平的中和抗体[15]，同时也检测到了低水平的 H7N3 病毒的中和抗体[32]. 至今仍然没有建立检测 H7 亚型病毒中和抗体的最佳方法和标准，当前所用的检测 H7 亚型病毒的标准和方法是世界卫生组织(WHO)基于 H5N1 亚型病毒感染人而制定的. 在检测中和抗体方面，除了评估禽流感亚型差异外，还要考虑到引起结膜炎禽流感病毒感染是否能够激发血清中和抗体的产生，还应该建立针对眼标本中黏膜抗体的敏感性和特异性检测方法.

3.3 H7N9

H7N9 型禽流感病毒最早可以追溯到 1988 年从美国明尼苏达火鸡中被分离出来的 A/turkey/Minnesota/38429/1988(H7N9)，后来在捷克、西班牙、危地马拉、蒙古、加拿大、瑞典、韩国等国家相继被发现(NCBI 禽流感中心)[33]. 但是自发现以来，它一直被认为是一种低致病性禽流感病毒，未引起人类的特别关注. 据统计，此前全球共检出 25 株 H7N9 亚型流感病毒，均来自野鸟，从未在家禽中发现，这些病毒可以通过候鸟迁徙得以全球性传播，目前在北美和欧亚大陆均有发现，包括亚洲的韩国和蒙古. 我国与已有 H7N9 亚型流感病毒分布的有关国家处于相同的候鸟迁徙路线，候鸟迁徙将病毒带入我国的可能性较大. 2013 年 2 月在中国大陆发现人感染病例以来，截至 2013 年 5 月 2 日，共有 127 人感染，26 人死亡[22]. 世界卫生组织流感参比与研究合作中心的研究人员从患者标本中分离到 3 株 H7N9 病毒 (A/Shanghai/1/2013 (H7N9)， A/Shanghai/2/2013 (H7N9) 和 A/Anhui/1/2013(H7N9)), 基因组序列分析表明三株 H7N9 病毒为同一基因类型，该病毒的 6 个内部基因均来自 H9N2，M2 蛋白 25～42 位氨基酸发生 S31N 突变，对烷胺 类药物耐药，HA 蛋白 339 位连接肽由单个(PKGRGLFG)碱性氨基酸组成，根据以往研究认为这种病毒对禽类呈低致病性. 受体结合位点分析认为 Shanghai/1/2013 的 HA 蛋白 226～228 位氨基酸属于禽源受体结合位点为 QSG. Shanghai/2/2013 和 Anhui/1/2013 的 HA 蛋白 226～228 位氨基酸受体结合位点为 LSG，PB2 蛋白 627 位氨基酸为 K，表示致病性增强，NS1 蛋白 92 位氨基酸为 D，与禽流感病毒一致，而与人流感病毒不同. 同时研究人员进行了致病性试验，发现 H7N9 均不需经过适应便可在小鼠体内有效复制，且均能在雪貂上下呼吸道有效复制，但 H7N9 在雪貂模型中并不传播. 尽管目前 H7N9 型禽流感病毒真正来源尚未明确，但是这次禽流感感染人类的事件再次敲响警钟：禽类动物是流感病毒巨大的储存库，是甲型流感病毒新亚型起源的重要物质基础.

4 H7 亚型流感病毒的生物学特性

在过去的 10 年中，持续出现人类感染 H5N1 禽流感事件，因此 H5N1 禽流感亚型病毒被认为是流感大流行的一个重要威胁. 然而，根据文献记载，H7 亚型流感病毒与 H5 亚型流感病毒有很多共同特性. 因此，H7 亚型流感病毒对流感大流行的潜在威胁不应被低估，尽管目前没有证据证明这种亚型病毒能够在人与人之间传播，但事实已经证明 H7 亚型可引起人类严重感染甚至死亡[9, 26]. 有趣的是，不同于人感染 H5N1 后常现严重呼吸道症状，人感染 H7 亚型后主要引起结膜炎症状及轻中度的呼吸道症状. 尽管人感染 H7 亚型病毒后的症状及严重程度不尽相同，但在哺乳动物模型中，H7 亚型病毒能够有效地在呼吸系统和神经系统中复制扩散[34-35].

在哺乳动物模型中，北美支系的 H7 亚型流感病毒虽然跟欧亚系的 H7 亚型相比致病性较弱，但北美支系的病毒仍然对公共健康构成威胁. 尤其北美支系的低致病性 H7N2 禽流感病毒是近 10 年间美国东北部活禽市场的主要病原. 这些病毒的 HA 基因缺失 24 个核苷酸，NA 基因中缺失 51 个核苷酸，这些特征使得 H7N2 有别于在美国北部的家禽中发现的其他 H7 亚型. 自 1994 年发现这些流行毒株以来，这些病毒的 HA 的裂解位点获得了一些

碱性氨基酸，已知这些碱性氨基酸与禽病毒的致病性相关[36].

最近的研究还发现，2002～2003 年分离出的北美支系的 H7 亚型流感病毒株，其中部分毒株可识别宿主的 α-2, 6 链接的唾液酸受体，众所周知该受体是在人类上呼吸道中流感病毒的受体[37]. 病毒和呼吸道上皮细胞唾液酸受体的结合，是病毒在人与人之间传播的一个关键因素. 因此，如果北美支系的 H7 亚型流感病毒提高与 α-2, 6 唾液酸受体结合的能力，禽流感病毒将可能更有效地在鸟与人以及人与人之间传播. 虽然没有文献记载北美支系 H7 亚型流感病毒在人际间传播，但在 2003 年从人体分离出一株低致病性 H7N2 禽流感病毒，该病毒可通过直接接触在雪貂间传播，这暗示着该支系的病毒可能具有在哺乳动物间传播的潜在能力[37].

多数禽流感病毒在哺乳动物之间都无法直接传播. 普遍认为人流感病毒主要通过咳嗽或者打喷嚏时产生的呼吸道飞沫传播. 到目前为止，在禽流感病毒的雪貂传播模型中，禽流感 H5 亚型或 H7 亚型尚未表现出通过呼吸道飞沫传播的能力. 研究认为与能够导致轻中度感染的高致病性或低致病性北美支系 H7 流感病毒相比，人体分离的欧亚支系的高致病性 H7N7 禽流感病毒与 H5N1 病毒在哺乳动物模型上的高致病力极其相似[34-35]. 在小鼠模型上，欧亚支系 H5N1 病毒比非欧亚支系的 H5N1 病毒致病力更强. 但是没有证据证明欧亚支系的禽流感病毒更易感染哺乳动物[38]. 然而，欧亚支系的某些 H7 亚型病毒的基因具有特殊位点氨基酸突变特性(如 PB2 基因片段 E627K 替代)，这样的氨基酸位点突变在禽类的高致病性亚型 H5N1 中较为常见，此外这种突变使得病毒优先与禽类受体结合的特性得以保留，病毒不能在雪貂模型中进行有效传播，这些均与高致病性禽流感 H5N1 相似[37,39].

1997 年以来有超过 400 个 H5 亚型感染病例被确诊，而且所有病例的病毒亚型都是 H5N1，相比之下 H7 亚型的病毒有多个 NA 亚型组合成功从禽类传染给人类[9]. 虽然感染人的 H5N1 亚型病毒主要是来源于欧亚支系的高致病性禽流感病毒株，但是北美支系和欧亚支系的 H7 亚型病毒均能感染人类. 由于感染人的 H7 亚型病毒存在极大的多样性，因此对 H7 亚型病毒暴露人群，包括农场工人、参与家禽捕杀者及其家属以及处理 H7 病毒疫情的相关医务人员进行主动监测是十分必要的. H7 亚型病毒感染后引起的结膜症状是其他亚型病毒感染很少见的临床特征，也进一步说明了该亚型病毒的复杂性，通过研究病毒在眼部感染中的动态分布情况有助于我们更好地了解病毒感染人类的可能途径.

5 展　望

尽管疫苗是预防禽流感病毒最好的方法，但是现有的技术限制以及难以获得制备疫苗特异病毒株成为疫苗研究和快速应用的重要障碍. 随着 H5N1 禽流感病毒多个抗原支系和地理区系的出现，研制疫苗也必须是支系或区系特异性的病毒株，这就给 H5N1 疫苗研制带来了巨大挑战[9]. H7 亚型病毒疫苗研制存在同样的问题，H7 亚型流感病毒存在多个 NA 亚型的组合，如北美支系的 H7N2 和 H7N3，以及欧亚支系的 H7N7 和 H7N3，选择合适的支系毒株作为人类的候选疫苗成为未来研究的重点. 近年来，在家禽通过接种 H7 亚型流感疫苗控制流感发生已经取得成功[1]，用于人的预防 H7 亚型病毒的疫苗已经研发，正在进行前期临床试验[27,35,40].

在应对流感大流行上，采取针对多种亚型流感病毒的防控策略是首要的工作. H5 和 H7 亚型流感病毒的抗性毒株已经出现，2003 年荷兰暴发禽流感，分离到的毒株被发现对神经氨酸酶类抑制剂药物(如奥塞米韦和扎那米韦)敏感，但是体外实验和小鼠感染模型实验发现对 M2 离子通道抑制剂药物(如金刚烷胺)具有抗性[26,41]，随后发现北美支系的 H7 亚型病毒普遍对金刚烷胺耐药[42]. 大量研究表明 H5N1 病毒株对抗病毒药物敏感性逐渐降低[9]，这些事实告诉我们要加强禽流感病毒耐药毒株的监测，加大力度开发新型抗病毒药物，以应对未来可能的未知亚型病毒的流行. 除了药物干预，正确使用个人防护用品也十分重要. H7 亚型病毒感染引起结膜炎症状的概率与在病毒暴露人群对眼球保护程度极其相关，保护好眼睛可能是防止禽流感病毒传播给人的最好方式[43]. 鉴于对人类感染的潜在威胁，个人在科学合理地使用防护设备的同时，发现眼部症状应积极主动就医.

野生鸟类在禽流感传播中发挥重要作用. 从 2008 年在越南、埃及、美国和英国的家禽和天鹅中检测到的 H5N1 和 H7 亚型病毒来看，H5N1 病毒仍然在亚洲和非洲国家流行，而 H7 亚型病毒继续在欧洲和北美肆虐，未来这两种亚型的病毒感染人类很可能继续发生. 很显然，H5N1 禽流感病毒的研究，极大地提高了我们对禽流感病毒的了解.

运用这些知识对高致病性禽流感和其他低致病性禽流感病毒大流行潜力进行评估，将会进一步提高我国的应对和减少未来流感大流行的应急能力.

参 考 文 献

[1] Capua I, Alexander D J. Avian influenza: recent developments. Avian Pathol, 2004, **33**(4): 393−404

[2] Capua I, Alexander D J. The challenge of avian influenza to the veterinary community. Avian Pathol, 2006, **35**(3): 189−205

[3] Alexander D J. An overview of the epidemiology of avian influenza. Vaccine, 2007, **25**(30): 5637−5644

[4] Alexander D J. A review of avian influenza in different bird species. Vet. Microbiol, 2000, **74**(1−2): 3−13

[5] Olsen B, Munster V J, Wallensten A, *et al*. Global patterns of influenza A virus in wild birds. Science, 2006, **312**(5772): 384−388

[6] Webster R G, Bean W J, Gorman O T, *et al*. Evolution and ecology of influenza A viruses. Microbiol Rev, 1992, **56**(1): 152−179

[7] Taubenberger J K. Influenza virus hemagglutinin cleavage into HA1, HA2: no laughing matter. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, **95**(17): 9713−9715

[8] Thompson W W, Shay D K, Weintraub E, *et al*. Influenza-associated hospitalizations in the United States. JAMA, 2004, **292** (11): 1333−1340

[9] Peiris M, Yuen K Y, Leung C W, *et al*. Human infection with influenza H9N2. Lancet, 1999, **354**(9182): 916−917

[10] Abdel-Ghafar A N, Chotpitayasunondh T, Gao Z, *et al*. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. N Engl J Med, 2008, **358**(3): 261−273

[11] Fouchier R A, Schneeberger P M, Rozendaal F W, *et al*. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, **101**(5): 1356−1361

[12] Banks J, Speidel E C, McCauley J W, *et al*. Phylogenetic analysis of H7 haemagglutinin subtype influenza A viruses. Arch Virol, 2000, **145**(5): 1047−1058

[13] Lang G, Gagnon A, Geraci J R. Isolation of an influenza A virus from seals. Arch Virol, 1981, **68**(3−4): 189−195

[14] Kurtz J, Manvell R J, Banks J. Avian influenza virus isolated from a woman with conjunctivitis. Lancet, 1996, **348**(9031): 901−902

[15] Centers for Disease Control and Prevention Update: influenza activity—United States, 2003～2004 season. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2004, **53**(13): 284−287

[16] Centers for Disease Control and Prevention Update: influenza activity—United States and worldwide, 2003～2004 season, and composition of the 2004～2005 influenza vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2004, **53**(25): 547−552

[17] Puzelli S, Di Trani L, Fabiani C, *et al*. Serological analysis of serum samples from humans exposed to avian H7 influenza viruses in Italy between 1999 and 2003. J Infect Dis, 2005, **192** (8): 1318−1322

[18] Hirst M, Astell C R, Griffith M, *et al*. Novel avian influenza H7N3 strain outbreak, British Columbia. Emerg Infect Dis, 2004, **10**(12): 2192−2195

[19] Tweed S A, Skowronski D M, David S T, *et al*. Human illness from avian influenza H7N3, British Columbia. Emerg Infect Dis, 2004, **10**(12): 2196−2199

[20] Nguyen-Van-Tam J S, Nair P, Acheson P, *et al*. Outbreak of low pathogenicity H7N3 avian influenza in UK, including associated case of human conjunctivitis. Euro Surveill, 2006, **11** (18): E060504.2

[21] Webster R G, Geraci J, Petursson G. Conjunctivitis in human beings caused by influenza A virus of seals. N Engl J Med, 1981, **304**(15): 911

[22] Avian Influenza Situation Report[2013-05-02]. http: //health.sohu.com/s2013/qlg/

[23] DeLay P D, Casey H L, Tubiash H S. Comparative study of fowl plague virus and a virus isolated from man. Public Health Rep, 1967, **82**(7): 615−620

[24] Campbell C H, Webster R G, Breese S S Jr. Fowl plague virus from man. J Infect Dis, 1970, **122**(6): 513−516

[25] Taylor H R, Turner A J. A case report of fowl plague keratoconjunctivitis. Br J Ophthalmol, 1977, **61**(2): 86−88

[26] Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, *et al*. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. Lancet, 2004, **363**(9409): 587−593

[27] Pappas C, Matsuoka Y, Swayne D E, *et al*. Development and evaluation of an influenza virus subtype H7N2 vaccine candidate for pandemic preparedness. Clin Vaccine Immunol, 2007, **14**(11): 1425−1432

[28] Suarez D L, Senne D A, Banks J, *et al*. Recombination resulting in virulence shift in avian influenza outbreak, Chile. Emerg Infect Dis, 2004, **10**(4): 693−699

[29] Editorial Team. Avian influenza A/(H7N2) outbreak in the United Kingdom. Euro Surveill, 2007, **12**(22): E070531.2.

[30] Dudley J P. Public health and epidemiological considerations for avian influenza risk mapping and risk assessment. Ecology and Society, 2008, **13**(2): 21

[31] Skowronski D M, Li Y, Tweed S A, *et al*. Protective measures and human antibody response during an avian influenza H7N3 outbreak in poultry in British Columbia, Canada. CMAJ, 2007, **176** (1): 47−53

[32] Kuhne M, Morgan O, Ellis J, *et al*. Human antibody response to avian influenza A (H7N3) virus during an outbreak in poultry in Norfolk, United Kingdom[M]. Options for the Control of Influenza VI (abstract P326), 2007

[33] Influenza Virus Resource[2013-04-05]. http: //www.ncbi.nlm.nih.gov/ genomes/FLU/ Database/nph-select.cgi

[34] Belser J A, Lu X, Maines T R, *et al*. Pathogenesis of avian influenza (H7) virus infection in mice and ferrets: enhanced virulence of Eurasian H7N7 viruses isolated from humans. J Virol, 2007, **81**(20): 11139−11147

[35] de Wit E, Munster V J, Spronken M I, *et al*. Protection of mice against lethal infection with highly pathogenic H7N7 influenza A

virus by using a recombinant low-pathogenicity vaccine strain. J Virol, 2005, **79**(19): 12401−12407

[36] Spackman E, Senne D A, Davison S, *et al*. Sequence analysis of recent H7 avian influenza viruses associated with three different outbreaks in commercial poultry in the United States. J Virol, 2003, **77**(24): 13399−13402

[37] Belser J A, Blixt O, Chen L M, *et al*. Contemporary North American influenza H7 viruses possess human receptor specificity: implications for virus transmissibility. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, **105**(21): 7558−7563

[38] Dybing J K, Schultz-Cherry S, Swayne D E, *et al* Distinct pathogenesis of Hong Kong-origin H5N1 viruses in mice compared to that of other highly pathogenic H5 avian influenza viruses. J Virol, 2000, **74**(3): 1443−1450

[39] Munster V J, de Wit E, van Riel D, *et al*. The molecular basis of the pathogenicity of the dutch highly pathogenic human influenza A H7N7 viruses. J Infect Dis, 2007, **196**(2): 258−265

[40] Joseph T, McAuliffe J, Lu B, *et al*. A live attenuated cold-adapted influenza A H7N3 virus vaccine provides protection against homologous and heterologous H7 viruses in mice and ferrets. Virology, 2008, **378**(1): 123−132

[41] Ilyushina N A, Govorkova E A, Russell C J, *et al* Contribution of H7 haemagglutinin to amantadine resistance and infectivity of influenza virus. J Gen Virol, 2007, **88**(Pt4): 1266−1274

[42] Ilyushina N A, Govorkova E A, Webster R G. Detection of amantadine-resistant variants among avian influenza viruses isolated in North America and Asia. Virology, 2005, **341** (1): 102−106

[43] Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for protection of persons involved in U.S. avian influenza outbreak disease control and eradication activities[2006]. http: //www.cdc.gov/flu/avian /professional /protect-guid.htm