

新世纪流感大流行的思考*

王革非 李康生**

(汕头大学医学院微生物学与免疫学教研室, 广东高校免疫病理重点实验室, 汕头 515041)

摘要 2009年从墨西哥开始暴发了一场席卷全世界的流感情形。此次大流行的毒株, 甲型H1N1病毒, 包含了猪源、禽源和人源流感病毒的基因片段。研究该毒株的基因重配、进化历程及其生物学特性, 将对防控此次流行具有重要意义。目前, 该毒株的遗传进化关系已明确, 通过遗传性状分析可获知该毒株可能的生物学性状, 但流感大流行动向、毒株遗传变化、毒力及致病性变化仍在密切监控中。流感病毒生态系统具有复杂性, 其基因组易突变、易重配、易在自然宿主保存, 使得流感大流行存在一定的必然性。正视流感大流行的威胁, 积极提高流感病毒在生态系统中的监控, 加强流行病学调查, 发展疫苗与药物, 建立有效公共卫生保障体系, 才能降低流感大流行的破坏性。

关键词 流感病毒, 甲型H1N1, 流感大流行, 基因重配
学科分类号 R373

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2009.00382

2009年3~4月, 墨西哥、美国相继暴发了新甲型H1N1流感病毒(novel A/H1N1 influenza virus)感染病例以来, 在2个月左右的时间里, 新甲型H1N1流感病毒席卷了74个国家。2009年6月11日, 世界卫生组织(WHO)宣布将流感大流行的警戒级别升至最高级别6级, 这意味着继1918年西班牙大流感、1957年亚洲大流感和1968年香港大流感之后, 21世纪的首次“流感大流行”(pandemic)暴发了。截至2009年7月6日, 在全球120多个国家和地区, 新甲型H1N1流感的感染病例为94 512例, 死亡429例。

作为21世纪的首次流感大流行, 此次流感大流行给全球的公共卫生、经济等诸多方面带来了重大影响。人们不禁要问, 为什么会发生这种突发性的流感大流行? 这种新的致病毒株是如何形成的? 有没有办法预计一个大流行的到来? 如何有效地控制、治疗这种世界范围的灾难?

科学家对引起此次流行的流感病毒毒株进行了分析, 使我们进一步认识到流感病毒在生态系统中进化的复杂性。

1 流感病毒的生物学特性

流感病毒在自然界中宿主分布广泛、基因组结构复杂、基因易发生突变和重配, 这使得流感病毒成为人类健康的重大威胁。

流感病毒为负向单链RNA病毒, 属正粘病毒科, 其基因组由8条分节段的RNA片段组成。根据其核蛋白(nucleoprotein, NP)和基质蛋白(matrix protein, MP)的特性不同, 可将流感病毒分为甲、乙、丙三型, 引起20世纪以来的4次流感大流行的均为甲型流感病毒。甲型流感病毒根据其血凝素(hemagglutinin, HA)和神经氨酸酶(neuraminidase, NA)抗原性的不同, 可将HA分为16个亚型(H1~16), NA分为9个亚型(N1~9), 因此, 流感病毒由HA和NA的不同组合方式而形成若干种亚型。其中, 曾在人群中流行和传播的甲型流感病毒主要有H1N1、H2N2、H3N2等亚型^[1,2]。目前在人群中流行的人甲型季节性流感病毒主要有H1N1和H3N2两个亚型, 此次大流行的甲型H1N1流感病毒与以往的季节性甲型H1N1病毒相比, 在其内部基因片段、HA抗原性以及病毒进化来源上均有区别, 因此, 称其为新甲型H1N1流感。

* 国家自然科学基金(30571674, 30771988), 广东省自然科学基金(05008347, 8151503102000022), 广东高校优秀青年创新人才培育项目(LYM08056), 农业微生物学重点实验室开放课题(AML200910)和汕头大学医学院科研基金资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 0754-88900456, E-mail: kslj@stu.edu.cn

收稿日期: 2009-06-22, 接受日期: 2009-07-23

流感病毒在自然界中宿主众多、分布广泛，给流感病毒的进化研究与监控带来很大困难。禽类(包括水禽和陆禽)、猪、人、马以及海洋哺乳动物都是流感病毒的宿主。水禽类，尤其是鸭，被认为是流感病毒的自然宿主，几乎所有的甲型流感病毒亚型均能在鸭体内分离到，而且流感病毒在鸭体内的感染与进化几乎处于停滞状态，因此，作为水禽类的鸭又被认为是流感病毒的自然基因库^[2]。流感病毒能否感染宿主取决于流感病毒 HA 与宿主细胞表面的受体结合，而能否进行有效复制则取决于流感病毒 RNA 多聚酶在宿主细胞中的活性、抑制宿主细胞抗病毒免疫的能力等。禽流感病毒的 HA 识别细胞表面的 SA- α 2, 3-Gal 受体，而人流感病毒 HA 则结合 SA- α 2, 6-Gal 受体^[3]。人的上呼吸道主要分布的是 SA- α 2, 6-Gal 受体，在细小支气管和肺泡中主要分布的是 SA- α 2, 3-Gal 受体，这可以从某种角度部分解释和推测禽流感不易感染人群或在人群中不易传播的原因^[3~5]。因此，流感病毒在自然

界的宿主感染具有相对严格的宿主限制性。但猪的呼吸道同时存在人和禽流感病毒的受体，可同时被人流感病毒和禽流感病毒感染，由于流感病毒基因组的结构特点，导致人、禽以及猪流感病毒可以一定几率在猪体内发生重配，导致原本具有相对宿主限制性的不同宿主来源的流感病毒毒株获得新的遗传性状，而有可能突破宿主限制性^[6]。

2 新世纪流感大流行的病毒溯源

周凯等在本刊 2009 年第(5)期发表的综述(禽流感与猪流感病毒：跨越物种传播的新认识. 生物化学与生物物理进展, 2009, 36(5): 523~529)^[6]，较为详尽地介绍了禽流感和猪流感病毒的宿主病原学和流行病学，在此基础上讨论了影响流感病毒传播能力的诸多因素及其分子生物学基础。历次流感大流行的毒株来源可以总结成一张人、禽、猪之间复杂交错的联系图(图 1)。

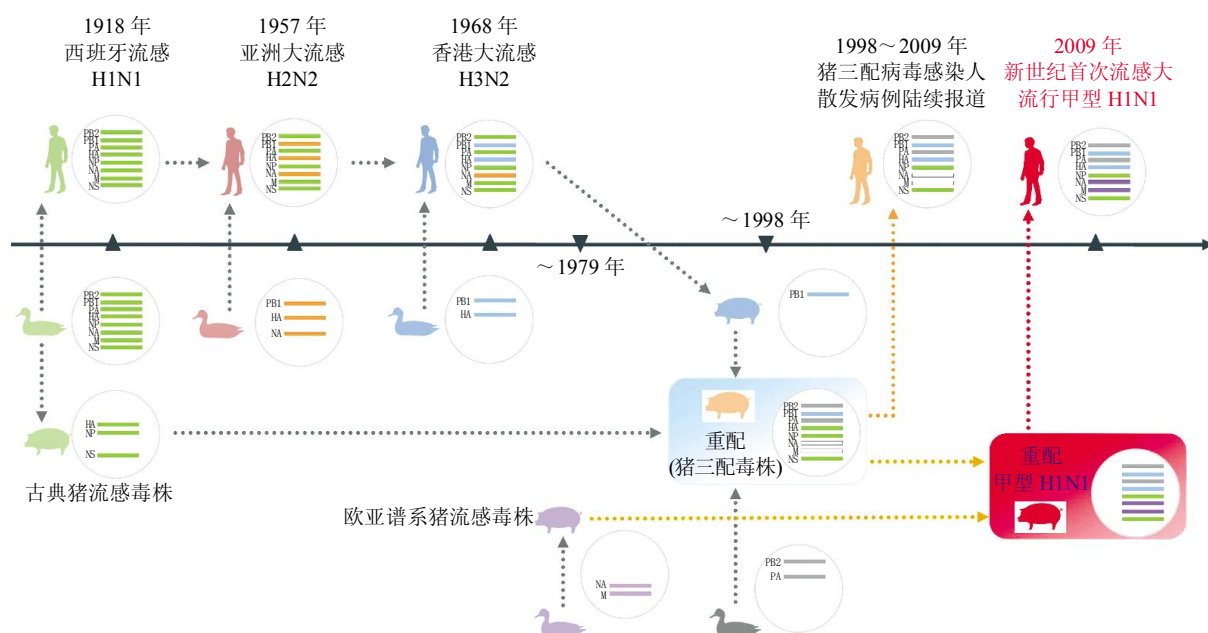


Fig. 1 The origin of pandemic strains
图 1 历次流感大流行的毒株来源示意图

近 10 年间，陆续有古典猪流感病毒和三配病毒株在人群中散发病例的报道^[7,8]。2009 年 4 月，一种先前未曾报道的毒株在墨西哥、美国的人感染病例中被分离鉴定出来。经测序分析、序列对比、血凝抑制分析以及分子进化分析等方法解析，这种毒株系 1998 年前后形成的猪三配病毒与 1979 年前

后形成的欧亚谱系猪流感病毒经过重配而形成。欧亚谱系猪流感病毒的 NA 和 M，与猪三配毒株的 PB2、PB1、PA、HA、NP 和 NS，形成了新的甲型 H1N1 流感毒株的内部基因片段。这种新甲型 H1N1 病毒随后波及超过 90 个国家^[6,8~10]。

3 流感病毒生态进化的复杂性

流感病毒在自然界中的宿主众多、分布广泛, 导致流感病毒在自然界中存在着极为广阔的生存空间. 由于流感病毒为 RNA 病毒, 使得其基因组易发生突变, 不同宿主的流感病毒在感染过程中面对不同的进化压力(如: 疫苗、抗病毒药物以及宿主自身的天然免疫和特异性免疫), 会向不同方向进化, 使得流感病毒家族的基因型和表现型日益丰富, 加上水禽类是流感病毒的自然基因储存库, 相对丰富基因资源又可以在大量的水禽中得以保存.

由于猪的呼吸道同时存在人流感病毒和禽流感病毒的受体, 使得病毒相对的宿主限制性, 有可能通过猪这个“基因混合器”进行重配, 从而打破宿主限制性. 而流感病毒日益丰富的基因型, 使得流感病毒突破宿主限制性后, 较易获得在新宿主中进行有效感染和复制的遗传性状.

人流感病毒在人群进化的过程中, 病毒要面对人类抗病毒免疫和抗病毒药物的压力, 通过病毒自身的突变, 一些能有效抑制人抗病毒免疫并具有药物抗性的毒株逐渐占流行优势, 正如目前具有药物抗性的毒株分离率也呈上升趋势. 尽管病毒亦可以通过抗原性漂移来对抗疫苗, 但由于流感病毒的疫苗是基于每年流行病学调查、血凝抑制实验等诸多分析结果选择的, 其疫苗毒株的选择具有较好的时效性和保护力, 使得抗原性漂移后的毒株很难在人群中引发大流行.

禽流感病毒或猪流感病毒与人流感病毒毒株的抗原性差异较大, 也就是说人类对非人类宿主来源流感病毒的免疫保护力相对较弱. 但流感病毒在人体中的有效感染和复制, 还受其他因素的影响, 如流感病毒 RNA 多聚酶在人类细胞中是否具有高酶活性、是否能够有效抑制人类细胞抗病毒免疫力等, 而在其他宿主中, 病毒由于进化过程中没有面对上述进化压力, 因此较难具备在人群中引发大流行的能力.

但是, 已在人群适应的人流感病毒和抗原性变化较大的其他宿主来源的流感病毒, 在猪等“基因混合器”的作用下, 会以一定频率发生病毒基因重配, 重配后的病毒, 可能既具有其他宿主毒株的抗原性和可能的高致病性, 也具备在人优势流行毒株的抗药性和免疫抗性, 而人群对该病毒不具备相应的特异性免疫保护, 则有可能引发流感大流行.

此次大流行的新甲型 H1N1 是一种基因型不同

于美国或其他地区已知流感病毒的新的重配株. 该重配株的 NA 和 M 基因片段属于欧亚谱系猪流感病毒, 从源头上讲, 应是一个全禽源性病毒在 1979 年前后进入欧亚猪群, 而在欧亚以外并无报道^[7]. 由此可见流感病毒在生态系统中传递、进化和重配的复杂性.

4 流感防控手段的有限性

人类抗击流感病毒的研究一直在进行, 随着对流感病毒认识的加深, 在防控流感病毒传播与感染方面取得了很大成绩. 目前, 应对流感病毒威胁的主要手段有以下几种: 流行病学监控、疫苗、药物等. 但目前上述流感防控手段均存在一定的有限性.

流行病学监控, 是通过密切关注流感病毒在生态系统中的进化与基因传递, 为流感大流行提供预警. 但由于流感病毒生态系统除了宿主多、分布广、交叉性强外, 其传播通道也具有复杂多样性, 包括人类活动、畜禽混养、候鸟迁徙等, 使得目前的流行病学监控具有相对的有限性. 目前对人群流感病毒的流行病学监控具有较好的完善性, 而相对整个流感病毒生态系统, 还缺乏全面和有效的流行病学监控. 此次新甲型 H1N1 病毒的大流行, 在人群传染前没有在动物中监测到.

疫苗研究方面, 包括疫苗基础研究, 如灭活疫苗、减毒活疫苗、裂解疫苗、亚单位疫苗、核酸疫苗、病毒样颗粒(VLP)疫苗等, 以及疫苗相关研究, 如反向遗传系统、黏膜免疫应答诱导等提高疫苗制备手段和保护力的相关研究, 近年来得到了很大发展. 但作为预防流感病毒主要手段之一的疫苗, 其制备过程需要一定的周期, 尽管疫苗相关研究不断深入、技术方法不断革新, 但从发现端倪到疫苗制备, 再到人群紧急接种期间有一时间差, 引发大流行的毒株在有效疫苗使用前已会造成一定的破坏.

药物研究方面, 一些流感病毒特异性药物在临床治疗中发挥重要作用, 如离子通道蛋白(M2)抑制剂金刚烷胺(amantadine)、金刚乙胺(rimantadine)、神经氨酸酶抑制剂, 如奥塞米韦(oseltamivir, 即达菲)、扎那米韦(zanamivir)等, 此外一些其他的抗流感病毒药物也在研发中. 治疗流感感染的药物, 目前主要是金刚烷胺类、奥塞米韦和扎那米韦, 但抗药病毒毒株的威胁则日渐加大^[8], 此次大流行的毒株就已具有金刚烷胺类药物的抗药性. 神经氨酸酶抑制剂类药物如奥塞米韦等, 只适合治疗使用, 而

不宜用于预防, 该药物的广泛使用, 尤其是非正确使用, 将可能造成病毒抗药性的突变, 目前已在丹麦、日本、中国香港以及加拿大等国家与地区陆续发现抗药性病例。

5 正视流感大流行发生的必然性, 积极发展优化应对策略和手段

由于流感病毒生态系统的复杂性, 使得流感病毒极难根除, 而其基因组易突变、易重配, 且遗传信息易在自然宿主的基因库中保存, 使得具备人流感大流行条件的毒株会以一定概率出现, 因此, 流感大流行存在其必然性。

此次的新甲型 H1N1 流感病毒, 不像高致病性 H5N1 亚型或 1918 年 H1N1 亚型那样具有高致病力。其 PB2 蛋白的 627 位是 E, 显示为禽源性, 而人流感 PB2 蛋白的 627 位是 K, 因此其 PB2 的酶活性在哺乳动物细胞中较弱^[12]。从 PB1-F2 蛋白和 NS 蛋白分析, 此亚型 H1N1 流感病毒不像 1918 年的 H1N1 或近年出现的 H5N1 那样有高致病性^[12]。目前而言, 其毒力和致病性均比较弱, 死亡率仅 0.4% 左右。尽管目前此次流感大流行的破坏力不强, 但流感病毒后续流行毒株的毒力、抗原性、抗药性是否会发生变化, 流行毒株在生态系统中的传递动态, 仍需密切关注。

对于流感大流行, 我们可以通过不断研究升级相应的防控措施和手段, 但这只能降低流感大流行的破坏作用, 而不可完全避免。流感大流行的发生存在必然性, 只是时间、地点、病毒来源种属、毒力强弱的问题。

尽管目前抗击流感病毒的手段尚存在着有限性, 面对必然存在的流感大流行的威胁, 我们需要加快发展流感防控的基础研究与应用研究, 尽可能提升防控能力, 从而最大限度地降低流感大流行对人类健康带来的威胁。

吕进等在本期发表的综述文章(流感病毒介导的免疫病理损伤研究进展. 生物化学与生物物理进展, 2009, 36(8): 961~967)^[13], 为流感的治疗提供了一个新的角度。流感病毒感染对健康的最大危害, 在于感染引起的广泛的病理损伤及严重的并发症, 其肺部病理损伤以肺水肿及广泛的炎性渗出为特点, 并伴有大量的中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞浸润及促炎因子和趋化因子的产生。组织学及病理学研究表明过度的宿主应答反应是介导病理损伤的主要原因之一。流感病毒年年不同, 针对病毒

的治疗策略往往跟不上病毒变异的步伐。但机体对病毒的炎症反应是不变的, 如果能有效地控制人体对感染的过度反应, 就能以不变应万变, 找到治疗所有流感的广谱手段。然而这些在流感病毒感染过程中介导组织损伤的免疫分子、细胞在病毒的有效清除过程中同样至关重要。因此只有深入了解流感病毒感染防御机制, 才能寻找并设计出既无害又能有效地治疗流感病毒感染的策略。

6 结束语

面对此次甲型 H1N1 流感大流行, 了解和认识该病毒毒株的分子进化来源对认识流感病毒生态系统及基因传递的复杂性, 以及防控流感病毒有重要的意义。由于流感病毒特殊的生物学特性和生态系统的复杂性, 使得其基因片段易发生突变、重配, 易在生态系统中保存、传递, 因此, 流感大流行的发生存在其必然性。尽管到目前为止, 此次流感大流行毒株的毒力和破坏性相对前 3 次流感大流行要小很多, 但不可以存在侥幸心理, 因此次大流行尚未结束, 需密切关注其流行趋势、毒力变化和临床表现。

正视流感大流行发生的必然性, 积极发展优化应对策略和手段, 即使在非流感大流行期间, 也必须不断加强生态系统与流行病学监控、大力发展疫苗与药物开发、完善优化公共卫生应急系统和综合防控体系, 才能更好地应对流感大流行的威胁, 最大限度降低流感大流行的破坏, 为流感大流行的防控发挥积极作用。

参 考 文 献

- 1 郭元吉, 程小雯. 1997. 流行性感病毒及其实验技术. 中国三峡出版社, 北京. 1~2
- 2 Nicholson K G, Webster R G, Hay A J. Textbook of Influenza. London: Blackwell Science Ltd, 1998. 26~52
- 3 Shinya K, Ebina M, Yamada S, *et al.* Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. *Nature*, 2006, **440**(7083): 435~436
- 4 Zhang Z F, Fan X H, Li K S, *et al.* Prevalence of avian influenza virus receptor in human respiratory tract. *Prog Biochem Biophys*, 2008, **35**(12): 1387~1393
- 5 Zhang Z, Zhang J, Huang K, *et al.* Systemic infection of avian influenza A virus H5N1 subtype in humans. *Human pathology*, 2009, **40**(5): 735~739
- 6 周 凯, 何宏轩. 禽流感与猪流感病毒: 跨越物种传播的新认识. 生物化学与生物物理进展, 2009, **36**(5): 523~529
Zhou K, He H X. *Prog Biochem Biophys*, 2009, **36**(5): 523~529
- 7 Shinde V, Bridges C B, Uyeki T M, *et al.* Triple-reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005-2009. *New*

- Eng J Med, 2009, **360**(25): 2616~2625
- 8 Dawood F S, Jain S, Finelli L, *et al.* Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *New Eng J Med*, 2009, **360**(25): 2605~2615
- 9 Smith G J, Vijaykrishna D, Bahl J, *et al.* Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature*, 2009, **459**(7250): 1122~1125
- 10 Trifonov V, Khiabani H, Greenbaum B, *et al.* The origin of the recent swine influenza A (H1N1) virus infecting humans. *Euro Surveill*, 2009, **14**(17). pii: 19193
- 11 Guan Y, Chen H L. Resistance to anti-influenza agents. *Lancet*, 2005, **366** (9492): 1139~1140
- 12 Garten R J, Davis C T, Russell C A, *et al.* Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science*, 2009, **325**(5937): 197~201
- 13 吕进, 王希良. 流感病毒感染诱导的免疫病理损伤研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2009, **36**(8): 961~967
Lü J, Wang X L. *Prog Biochem Biophys*, 2009, **36**(8): 961~967

Origins and Views of The 2009 A/H1N1 Influenza Pandemic*

WANG Ge-Fei, LI Kang-Sheng**

(Department of Microbiology and Immunology; The Key Immunopathology Laboratory of Guangdong Province, Shantou University Medical College, Shantou 515041, China)

Abstract The pandemic outbreak of influenza has been started from Mexico in 2009 to 70 countries during 2 months. On 11th of June, WHO announced influenza pandemic alert level rose to the highest level 6, which means the first influenza pandemic in 21st century is coming. Till 6th of July, 94 512 confirmed cases from more than 120 countries and areas were reported, including 429 cases were died. The genetic fragment of swine, poultry sources and human influenza viruses are contained in this strain, A/H1N1 influenza virus, of the pandemic. It is of great significance of studying the genetic reassortment, evolution and its biological characteristics of this virus strain to prevent and control the pandemic. At present, the genetic evolution of strain has been identified, and the potential biological characteristics have been analyzed by genetic traits, however, clinical manifestation should be further concerned, and the tendency of influenza pandemic and genetic changes need to be monitored closely. The complexity of influenza virus ecosystems, mutation of genome, and easy to preserve in "Nature Gene Pool" and reassortment, make the influenza pandemic inevitable. We should face the threat of influenza pandemic, enhance the surveillance of influenza virus in ecosystems, strengthen the epidemiological investigation, develop the vaccines and drugs, and establish an effective public health security system, in order to reduce the destruction of the influenza pandemic.

Key words influenza virus, A/H1N1, pandemic, gene reassortment

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2009.00382

*This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (30571674, 30771988), Guangdong Natural Science Foundation (05008347, 8151503102000022), Outstanding Young Scientists Foundation of Guangdong Province Education Department (LYM08056), Open Foundation of State Key Lab of Agriculture Microbiology (AML200910) and Research Foundation of Shantou University Medical College.

**Corresponding author.

Tel: 86-754-88900456, E-mail: ksli@stu.edu.cn

Received: June 22, 2009 Accepted: July 23, 2009