

An Overview of the Outbreaks of the Avian-Origin Influenza A (H7N9) Virus in the Human

Jingjing Zhou, Yumin Gao*

Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia
Email: *591688016@qq.com

Received: May 21st, 2015; accepted: Jun. 7th, 2015; published: Jun. 10th, 2015

Copyright © 2015 by authors and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Novel influenza A virus may cause epidemic and outbreak. In February 2013, a novel AIV (H7N9) strain was discovered in Shanghai and spreaded to several provinces. Here we reviewed the current knowledge of the virus about its epidemiology, clinical features, as well as prevention and cure measures. The data available so far indicated that H7N9 was originated by a reassortment process in birds and contained human-receptor and transmitted to humans through direct contact with live-bird markets. The severity of the respiratory disease caused by novel H7N9 virus in humans can be partly attributed to the age, sex, and underlying medical conditions of the patients. Early antiviral therapy with neuraminidase inhibitors was effective. A universal influenza vaccine is not available, constant surveillance and communication combined with novel research approaches to identify the source and mode of transmission of these viruses and develop alternative and effective anti-influenza strategies are needed to overcome influenza A (H7N9) virus.

Keywords

Avian Influenza Virus, Etiology, Epidemiology, Clinical Features

人感染H7N9禽流感病毒的研究进展

周婧婧, 高玉敏*

内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特

*通讯作者。

Email: *591688016@qq.com

收稿日期: 2015年5月21日; 录用日期: 2015年6月7日; 发布日期: 2015年6月10日

摘要

新型甲型流感病毒的出现会导致流感大流行甚至暴发, 2013年2月, 新型甲型流感病毒H7N9在上海出现并蔓延至全国多省市。本篇文章对2013年2月以来有关H7N9病毒株的流行病学、临床表现、防治措施等相关文献进行综述, 目前的数据显示, H7N9禽流感病毒通过基因突变获得人源受体, 随候鸟迁徙传播给家禽。禽接触是主要传播途径。年龄、性别和基础疾患是影响预后的主要因素。对H7N9早期感染者多采取抑制剂奥司他韦和帕拉米韦治疗。目前针对H7N9的疫苗还处于实验阶段。做好持续监测和及时沟通, 对于探索H7N9禽流感病毒的起源与传播途径并制定行之有效的控制措施是非常重要的。

关键词

禽流感病毒, 病原学, 流行病学, 临床特征

1. 引言

人高致病性禽流感是由禽源甲型流感病毒(avian influenza virus, AIV)中的某些亚型毒株跨越种属屏障感染人而引起的一种呼吸道传染病[1], 近些年, 有关人感染禽流感病毒事件的报道愈加频繁。预防和控制流感大流行是一个全球性的难题, 过去几年, 世界各国尤其是发展中国家一直致力于应对禽流感病毒特别是 H5N1 高致病性禽流感病毒的威胁。人感染禽流感病毒的事件较为罕见, 以往人们认为, 高致病性的 H5N1 甲型流感病毒才会引起严重的疾病, 低致病性 H7 亚型病毒引起的症状较轻, 然而, 2013年2月, 新型甲型流感病毒 H7N9 在中国东南部地区开始流行[2] [3], 首次出现人感染低致病性禽流感并导致死亡的病例[4], 引起了全球的广泛关注和公众的普遍担忧。因此, 探讨低致病性禽流感 H7N9 的来源及其传播途径成为目前人们迫切关注的问题。

2. 病原学

流感病毒是呼吸道感染病毒, 通过空气气溶胶传播并导致急性发热性呼吸道疾病, 对全球公共卫生产生了严重的健康和经济威胁。流感病毒属于正粘病毒科流感病毒属, 为单股、负链、分节段 RNA 病毒。根据核蛋白(nucleocapsid protein, NP)和基质蛋白(matrix protein, MP)分为甲、乙、丙三型, 其中甲型流感病毒根据其表面血凝素(HA)和神经氨酸酶(NA)蛋白结构及其基因特性又可分为许多亚型, 甲型流感病毒已发现的血凝素有 16 个亚型(H1~H16), 神经氨酸酶有 9 个亚型(N1~N9), 所有不同亚型流感病毒几乎都可在禽中找到。根据禽流感病毒致病性和毒力的不同, 又可将其分为高致病性、低致病性和无致病性。

3. 流行病学

3.1. 活禽暴露是人感染 H7N9 禽流感病毒的关键风险因素

2013年3月31日, 新型甲型流感病毒 H7N9 首次在上海分离鉴定, 之前人们已经发现一些禽流感可以直接感染人并导致严重的呼吸道传染病[5], 在过去的十几年里, 仅在荷兰和加拿大, 有 H7N7 和 H7N3 亚型感染人的报道, 禽流感病毒 H7 亚型一般只在禽群中引起暴发[6], 然而此次禽流感却造成了大部分感染人群死亡[4], 截止 2014 年 8 月, 共有 451 例实验室确诊病例, 其中可能存在人感染 H7N9 禽流感病

例在检测之前就已痊愈或死亡，所以实际患病人数可能多余确诊人数。2013 年 3 月，国家卫生和计划生育委员会正式公布了 3 例人感染 H7N9 禽流感感染确诊病例(核酸检测阳性的临床患者)，其中两例来自上海，一例来自安徽，这三例患者均有严重的呼吸系统感染，并最终发展为重症肺炎。2013 年 5 月 3 日，国家卫生和计划生育委员会第二次报告了另外 4 例来自江苏省的人感染 H7N9 禽流感感染病例，这 7 例病例之间没有流行病学关联，随后，中国其他省份也出现了人感染 H7N9 禽流感病例的报道，截止到 2014 年 8 月 26 日，世界卫生组织共收到 451 例人感染 H7N9 禽流感确诊病例的报告，包括中国大陆地区 15 个省市(安徽省 17 例、北京市 4 例、福建省 22 例、广东省 109 例、广西 3 例(1 例由广东省输入)、贵州省 1 例(由浙江省输入)、河北省 1 例、河南省 4 例、湖南省 24 例、江苏省 56 例、江西省 8 例、吉林省 2 例、山东省 5 例(1 例由江苏省输入)、上海市 41 例、浙江省 139 例)，香港 10 例，台北 4 例，马来西亚 1 例。其中香港、台湾、马来西亚的患者是由相邻中国大陆地区输入或有去相邻中国大陆地区的旅居史。在 451 例 H7N9 病例中，165 例死亡，病死率高达 36%，上海、浙江、江苏 3 省市确诊病例占多数，可能与人与感染源充分接触的机会较大有关，上海、浙江、江苏分别关闭活禽交易市场后，在疫情发生后的第 4、5、6 周开始没有出现新增病例[7] [8]，有研究者选择有疫情的无锡地区作为现场调查点，采集了健康人群、猪暴露人群、禽暴露人群三类人群的血清标本 1423 份，开展了 H7N9 禽流感病毒血清学的横断面研究，发现活禽市场暴露人群存在 H7N9 禽流感病毒的亚临床感染，大量的研究结果提示活禽暴露是人感 H7N9 禽流感病毒的关键风险因素[9]。

3.2. 人感染 H7N9 禽流感病例具有明显的年龄和性别分布特征

2003 年中国大陆 H5N1 禽流感病例主要以 15~39 岁中青年为主，2009 年 H1N1 人流感病例 20 岁以下青少年占多数(>50%)，而人感染 H7N9 禽流感病例具有明显的年龄和性别分布特征[10]，患者的年龄大多为 60~70 岁，儿童、少年、青年少见，男性发病率高于女性($p < 0.01$) [11]。有研究者对江苏省 27 例感染病例进行调查，在 26 名住院患者中，他们的平均年龄为 54.5 岁，18 名(69.2%)病人为男性。理论上，中老年人因既往感染体内存在抗体的可能性较大，但对于 H7N9 禽流感病例的年龄分布特征，有研究者提出 H7N9 禽流感病毒在我国为全新病毒，老年人无特异免疫，非特异免疫低下，易感性较高[12]，对于 H7N9 禽流感病例的性别差异，有研究者提出老年男性体质弱于女性的推断。

3.3. 目前尚无人传人的流行病学证据，但应警惕人间流行的可能性

经调查，近距离接触患者的人(如家属、邻居、同事、同一医院的患者)，其 H7N9 检测均为阴性，这表示 H7N9 还没有获得直接持续人传人的能力，然而在少数家庭中，由于家属未采取适当的保护措施，出现了有限的非持续的人传人的现象，虽然目前尚无充分的流行病学资料证明 H7N9 禽流感可以在人间直接传播[13]，但应警惕人间流行的可能性，加强病原学监测，为有效防治 H7N9 禽流感提供参考依据[14]。

3.4. 加强监测，及早发现轻症患者和隐性感染者

同为动物疫源性病毒，但与 H5N1 高致病性禽流感病毒在家禽内的高病死率不同，H7N9 病毒感染的家禽没有明显症状，在环境当中也很难测出[15]。这种低致病性特点使得 H7N9 在人类毫无察觉和防范的情况下传播。由于轻症患者和隐性感染者不易被发现，所以对于公共卫生造成了潜在的威胁[16]，这给我们的监测工作带来了挑战。

4. 变异来源

流感病毒的变异以甲型最为频繁，抗原漂移和抗原转换是甲型流感病毒经常发生的两种生物现象。甲型流感病毒可感染多种哺乳动物和禽类，另外，流感病毒的基因组是分节段的，故易产生不同株间的

基因重配, 在不同宿主体内循环传播导致基因发生交换, 从而产生新型甲型流感病毒株, 由于宿主免疫系统不能识别变异病毒, 使得其获得在人群中传播的能力, 并导致新型流感大流行, 2009 年暴发的猪流感就是抗原漂移的一个典型例子。

2013 年 3 月 31 日, 国家卫生和计划生育委员会宣布了上海和安徽人感染 H7N9 禽流感病例的报道, 随后在江苏和浙江也发现 H7N9 感染病例, 由此猜测 H7N9 禽流感病毒是由候鸟沿迁徙路线向北扩散, 然后通过禽交易过程传播至相邻的省份, 研究人员[16]对感染病例的周围环境、传播路线、农场、活禽市场进行采样, 通过序列遗传进化分析, 发现 H7N9 禽流感病毒是由水禽携带的病毒以及由候鸟携带的病毒发生重组产生的, 病毒可能由当地野鸟传播给家禽, 然后传播给人。另外, 有研究者在上海、安徽活禽市场及禽养殖场收集了 970 份样本(包括饮用水、土壤、肛拭子、咽拭子)以探索 H7N9 禽流感病毒的起源, 其中有 20 份样本为阳性, 均采自上海活禽市场, 系统进化分析显示, H7N9 病毒除 HA 和 NA 片段暂不确定外其余六个基因片段均来自 H9N2, 经分析发现, 从活禽市场分离到的 H7N9 病毒株与人流感病毒同源性很高, 通过对 H7N9 流感病毒基因组序列分析发现, 人感染 H7N9 病毒可能为欧亚大陆迁徙至东亚地区的野鸟携带的 H7N9 禽流感病毒与中国长三角地区家禽所携带的 H9N2 禽流感病毒发生基因重组后的重配病毒, 并且病毒 HA 蛋白 S226L 氨基酸位点发生变异, 使得该病毒对哺乳动物的呼吸道细胞粘附力大大增强, 且具有很高的病毒复制率并能够导致严重的呼吸系统疾病[17], 禽养殖场和交易市场很可能是 H7N9 和 H9N2 重组及感染人的来源。

5. 临床表现与诊治

发烧和咳嗽是感染 H7N9 最常见的症状, 最初感染 H7N9 的三例患者的临床表现有急性肺炎, 呼吸衰竭, 急性呼吸窘迫综合征, 感染性休克, 多器官衰竭, 横纹肌溶解, 脑病等症。其他的并发症还包括充血性心力衰竭, 脊髓炎, 急性肾损伤, 腹泻等, 在某些病例中还检测到克雷伯菌, 金黄色葡萄球菌, 鲍曼不动杆菌, 洋葱伯克霍尔德菌, 铜绿假单胞菌, 产气肠杆菌, 产酸克雷伯菌, 和恶臭假单胞菌, 说明人感染 H7N9 禽流感后易发生复合感染。相当高比例的病人进入重症监护室(ICU)治疗。据统计, H7N9 禽流感感染的潜伏期为 2~8 天[18], 从发病到死亡的时间平均为 11 天(7~20 天), 疫情开始时的几例死亡病例从发病到入院的时间平均为 6 天[19]。轻症患者以抗病毒和对症治疗为主, 重症患者在抗病毒治疗的同时, 还应注意重要脏器功能的保护, 防治继发细菌的感染, 并要加强营养支持等, 并发急性呼吸窘迫综合征或呼吸衰竭的患者应给予呼吸支持等措施。

有资料表明, 磷酸奥司他韦、帕拉米韦和扎那米韦对 H7N9 禽流感病毒均有效, 在发病 48 h 内使用疗效较好[20]。北京市姚姓患儿在发病后 15 小时采用磷酸奥司他韦治疗, 用药后临床症状基本消失[21]。另有报道称在南京有 1 例按普通感冒治疗 4 d 后痊愈的 H7N9 禽流感患者[22], 据报道, 存活者从发病到采取抗病毒治疗的平均时间明显低于死亡者(4.6 天: 7.4 天), 说明及早诊治有助于改善预后。

石伟先等[23]对不同样本类型及不同部位呼吸道标本的流感病毒检出率进行了评价, 结果表明, 呼吸道样本中(咽拭子、痰液或气管灌洗液)的检测阳性率高, 且不同检测基因阳性率较为相符, 提示在进行人感染 H7N9 禽流感病例实验室确诊时应尽量使用气管灌洗液等下呼吸道样本, 血清等样本在病毒核酸检测中的应用价值不大。

6. 疫苗

疫苗是预防流感传播、减少经济损失最有效的方法, 目前尚无针对 H7N9 禽流感的有效疫苗。有小鼠实验表明角鲨烯佐剂结合 H7N9 灭活病毒可以刺激小鼠发生体液免疫反应, 而且对 H7N7 也会产生交叉反应和中和反应, 氢氧化铝可以适度增强其免疫原性[24], 另有实验发现, 结合佐剂的 H7N9 疫苗在白

髓体内也能产生较强的免疫原性, 期望能够研制出可以用于临床的 H7N9 病毒疫苗。

虽然普通流感病毒疫苗并不能预防 H7N9 禽流感病毒[25], 但 CDC 和 WHO 建议活禽接触者应每年接种季节性流感疫苗并在流行期服用抗病毒药物, 以降低复合感染的危险。

7. 防治措施

7.1. 密切监测疫情

所有接触禽类的人员均要密切观察, 尽早发现疫情, 做好疫情预测和预报, 及时发现有意义的新变种, 尤其大流行株, 对于探索行之有效的抗甲型流感病毒方法是非常重要的。对于有禽暴露史的呼吸系统疾病患者应考虑 H7N9 禽流感病毒感染的可能性。

7.2. 关闭活禽市场

由于活禽交易市场很可能是 H7N9 重组及感染人的来源, 因此在流感流行期间, 应采取关闭活禽交易市场的应急措施。

7.3. 加强个人卫生知识宣传教育

在政府防控疫情的同时, 还应加强个人卫生知识宣传教育, 包括: 保持室内空气的流通, 流行高峰期尽量避免到人群聚集场所; 咳嗽、打喷嚏时应使用纸巾以避免飞沫传播; 经常洗手, 避免脏手接触口、眼、鼻; 流行期间如出现流感样症状应及时就医, 并减少接触他人, 尽量居家休息。

8. 结语

人感染 H7N9 禽流感是一种病死率较高的新型传染病, 传染源可能为携带 H7N9 禽流感病毒的禽类, 我国禽流感病毒在家禽和野鸟中感染率高且呈遗传多样性, 我国候鸟丰富且迁徙路线广, 还有一些地区农村散养地有禽、猪混养的养殖习惯模式, 这都为禽流感病毒与人源、猪源流感病毒的重组与传播提供了良好的条件。现代交通的发达又加快了各种地方性流感病毒的传播。另外, 中国人有购买活禽烹饪的生活方式, 因此活禽市场遍布各地, 为禽流感病毒的传播提供了有利的条件, 也增加了人群感染禽流感病毒的风险。H7N9 禽流感病毒内部基因的突变使得该病毒很可能进一步传播扩散引发人间大流行, 因此, 了解其流行病学特征, 掌握传播规律, 做好持续监测和快速控制是非常必要的。

参考文献 (References)

- [1] 郭元吉 (2004) 人禽流感研究现状. *中华实验和临床病毒学杂志*, **3**, 294-295.
- [2] Yang, Y., Guo, F., Zhao, W., et al. (2015) Novel avian-origin influenza A(H7N9) in critically ill patients in China. *Critical Care Medicine*, **43**, 339-345.
- [3] To, K.K., Zhang, A.J., Chan, et al. (2015) Recombinant influenza A virus hemagglutinin HA2 subunit protects mice against influenza A(H7N9) virus infection. *Archives of Virology*, **160**, 777-786.
- [4] European Centre for Disease Prevention and Control (2013) Rapid risk assessment; severe respiratory disease associated with a novel influenza A virus (H7N9) China.
- [5] <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/AH7N9-China-rapid-risk-assesement>
- [6] De Jong, J.C., Claas, E.C., et al. (1997) A pandemic warning? *Nature*, **389**, 554.
- [7] Fouchier, R.A., Schneeberger, et al. (2004) Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, **101**, 1356-1361.
- [8] 陈健, 毛盛华, 胡家瑜等 (2013) 人感染 H7N9 禽流感流行特征与防控策略. *第二军医大学学报*, **6**, 585-590.
- [9] 陈恩富, 柴程良, 孙继民等 (2013) 浙江省人感染 H7N9 禽流感流行特征与防控对策. *中国公共卫生*, **5**, 625-627.

- [10] 江丽芳 (2013) H7N9 禽流感病毒研究现状. *中山大学学报*, **5**, 651-656.
- [11] Cowling, B.J., Jin, L.M., Lau, E.H.Y., Liao, Q.H., Wu, P., Jiang, H., et al. (2013) Comparative epidemiology of human infections with avian influenza A H7N9 and H5N1 viruses in China: A population-based study of laboratory-confirmed cases. *The Lancet*, **382**, 129-137.
- [12] 徐德忠, 张扬, 王波, 唐晓凤, 张景霞, 孙慧敏, 等 (2013) 人感染 H7N9 禽流感分布异常及其异常起源之可能. *中华疾病控制杂志*, **8**, 645-650.
- [13] Yi, L., Guan, D., Kang, M., Wu, J., Zeng, X., Lu, J., et al. (2015) Family clusters of avian influenza A H7N9 virus infection in Guangdong province, China. *Journal of Clinical Microbiology*, **53**, 22-28.
- [14] 王世平, 曹家艳, 张仁俊, 郭黄吉, 陶宏, 吉光辉, 等 (2015) 贵州省首例输入性人感染 H7N9 禽流感病例的流行病学调查. *现代预防医学*, **2**, 202-204.
- [15] Zeng, X., Mai, W., Shu, B., Yi, L., Lu, J., Song, T., et al. (2015) Mild influenza A/H7N9 infection among children in Guangdong province. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **34**, 104-107.
- [16] Ling, F., Chen, E., Liu, Q., Miao, Z. and Gong, Z. (2015) Hypothesis on the source, transmission and characteristics of infection of avian influenza A (H7N9) virus based on analysis of field epidemiological investigation and gene sequence analysis. *Zoonoses and Public Health*, **62**, 29-37.
- [17] Jernigan, D.B. and Cox, N.J. (2015) H7N9: Preparing for the unexpected in influenza. *Annual Review of Medicine*, **66**, 361-371.
- [18] Poovorawan, Y., Pyungporn, S., Prachayangprecha, S. and Makkoch, J. (2013) Global alert to avian influenza virus infection: From H5N1 to H7N9. *Pathogens and Global Health*, **107**, 217-223.
- [19] Gao, R., Cao, B., Hu, Y., Feng, Z., Wang, D., Hu, W., et al. (2013) Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus. *The New England Journal of Medicine*, **368**, 1888-1897.
- [20] 韩明锋, 冉献贵, 赵凤德, 程国玲, 申辉, 王瑞瑞 (2013) 国内 102 例人感染 H7N9 禽流感特点初步分析. *传染病信息*, **2**, 68-70.
- [21] Kubo, S., Nishiguchi, S., Shuto, T., Tanaka, H., Tsukamoto, T., Hirohashi, K., et al. (1999) Effects of continuous hepatitis with persistent hepatitis C viremia on outcome after resection of hepatocellular carcinoma. *Japanese Journal of Cancer Research*, **90**, 162-170.
- [22] Shindoh, J., Hasegawa, K., Matsuyama, Y., Inoue, Y., Ishizawa, T., Aoki, T., et al. (2013) Low hepatitis C viral load predicts better long-term outcomes in patients undergoing resection of hepatocellular carcinoma irrespective of serologic eradication of hepatitis C virus. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 766-773.
- [23] 石伟先, 潘阳, 赵佳琛, 彭晓旻, 崔淑娟, 卢桂兰, 等 (2015) 检测基因及样本类型对人感染 H7N9 禽流感病毒实验室检测结果的影响. *中华疾病控制杂志*, **2**, 111-114.
- [24] Wu, C.Y., Chang, C.Y., Ma, H.H., Wang, C.W., Chen, Y.T., Hsiao, P.W., et al. (2014) Squalene-adjuvanted H7N9 virus vaccine induces robust humoral immune response against H7N9 and H7N7 viruses. *Vaccine*, **32**, 4485-4494.
- [25] Chu, D.H., Sakoda, Y., Nishi, T., Hiono, T., Shichinohe, S., Okamatsu, M. and Kida, H. (2014) Potency of an inactivated influenza vaccine prepared from A/duck/Mongolia/119/2008 (H7N9) against the challenge with A/Anhui/1/2013 (H7N9). *Vaccine*, **32**, 3473-3479.