

禽流感的现实危害与潜在威胁

童光志¹ 付朝阳²

(中国农业科学院哈尔滨兽医研究所、兽医国家生物技术重点实验室, 研究员¹; 副研究员² 哈尔滨 150001)

〔摘要〕 本文探讨了有关禽流感的基本概念, 描述了其特点、变异机制、现实危害、对人类的潜在威胁和直接感染, 并对该病的出现和流行所引发的思考进行了归纳和总结。

〔关键词〕 禽流感 现实危害 潜在威胁 〔中图分类号〕 Q95 S8

禽流感是由 A 型流感病毒引起的一种烈性禽类病毒性疾病。易感动物包括鸡、火鸡、珠鸡、野鸡、鹌鹑、鹧鸪、燕鸥、鸽、鸭、鹅等。表现形式由低致病性禽流感的不明显到高致病性禽流感的急性或高死亡率不等。禽流感, 尤其是高致病性禽流感的历次流行和重复出现, 均给养禽业造成了严重损失, 加之禽流感病毒不仅作为人流感病毒的庞大基因库, 同时还可突破种间障碍, 直接感染人并且致人死亡, 凸现了禽流感的公共卫生意义。2004 年初发生在周边国家及国内的高致病性禽流感, 使我们认识到, 禽流感已经成为我国养禽业乃至人民健康的大敌。剖析其现实危害、潜在威胁, 将有助于提高社会各界对该病的认识 and 了解, 同时将有助于相关部门采取一系列措施, 开展对该病的有效防治。

一、禽流感病毒的毒力和遗传变异机制

禽流感病毒属于正粘病毒科 A 型流感病毒属, 依据表面结构蛋白血凝素 (HA) 和神经氨酸酶 (NA) 抗原性的不同, 可分为 15 种 HA(H) 亚型和 9 种 NA (N) 亚型。同一亚型内的不同毒株及同一毒株感染不同宿主的毒力不尽相同。病毒的致病力是各基因共同作用的结果, 其中 HA 起着重要的作用。将高致病力 H5 和 H7 型毒株进行核苷酸和氨基酸序列分析, 发现高致病力毒株的 HA 在裂解位点附近有 4 个或更多的碱性氨基酸, 而低致病力毒株的 HA 仅有 1 个精氨酸。因此高致病力毒株的 HA 可被多种细胞内蛋白酶所识别, 这就增加了 HA 被裂解为 HA1 和 HA2、形成病毒囊膜和细胞膜间通道、促使两膜融合病毒核酸入侵宿主细胞的可能性, 即增加了病毒株在机体内的广嗜细胞性, 一旦感染就会迅速突破器官屏障, 从而造成机体的全身感染, 引发高致病性流感的发生。由此可见, HA 的可裂解性的大小决定了禽流感病毒毒力的强弱, 而其识别和结合宿主细胞受体的特性, 决定了宿主的范围。

禽流感病毒众多血清亚型是其遗传变异频繁的结果, 其机理涉及分子水平的抗原转移和漂移。抗原漂移是指由于基因组自发的点突变引起的小幅度变异。当导致氨基酸改变并积累到一定的程度, 或突变的氨基酸正好使抗原决定簇改变时, 可引起抗原性的变异。抗原转移是由于较大幅度的突变导致新的亚型出现, 原因之一是 RNA 聚合酶缺乏校正功能, 病毒基因组复制时容易出错; 另一个原因是由于病毒基因组的节段性, 即当不同的毒株同时感染同一细胞时, 其核酸片段可发生同源交换, 从而导致了抗原性的改变。病毒的频繁变异, 使得以前不发病的带毒海鸟和水禽在感染 H5N1 病毒后发病死亡。另外, 不同地区禽流感病毒间的重组能不断产生新的血凝素 (HA) 及神经氨酸酶 (NA) 基因。这种变化伴随着病毒毒力的改变, 使感染发病禽类的致死率急剧上升。

二、禽流感流行及对养禽业的危害

自 1878 年 Perroncito 首次报道意大利鸡群中禽流感暴发至今的 100 多年历史中, 禽流感呈广泛性传播和全球性分布, 世界范围内许多国家和地区, 包括美国、英国、澳大利亚、爱尔兰、比利时、苏格兰、荷兰、法国、前苏联、加拿大、以色列、匈牙利、泰国、日本、巴基斯坦、墨西哥等国均有禽流感暴发流行的报道; 1975 年以来, 几次禽流感的大流行都给流行区的养禽业带来了毁灭性打击, 造成了巨大的经济损失。

1. 高致病性禽流感特点及对养禽业的危害

高致病性禽流感常以突然死亡和高死亡率为主要特征, 常导致感染鸡群的全军覆灭, 造成严重的经济损失。1983 年 4 月, 在美国北部鸡群发生了伴随着死亡率增加、产蛋下降的急性呼吸道系统疾病综合征。至 1983 年 10 月, 在宾夕法尼亚、弗吉尼亚、新泽西等州, 疾病转变为严重的全身系统疾病,

电力年鉴网站(网址: <http://hvdc.chinapower.com.cn/membercenter/yearbookcenter/>)

[5] 李代耕. 中国电力工业发展史料[M]. 北京: 水利电力出版社, 1983, 92

[6] 张彬. 当代中国的电力工业[M]. 北京: 当代中国出版社, 1994, 525- 543, 621- 635

[7] 程忠智, 孙嘉平. 中国电力工业[M]. 北京: 中国电力

出版社, 1996, 彩页

[8] 中国电力百科全书编辑委员会. 中国电力百科全书(综合卷)[M]. 北京: 中国电力出版社, 1995, 彩页, 1- 30

[9] 中国大百科全书总编辑委员会《电工》编辑委员会, 中国大百科全书出版社编辑部. 中国大百科全书(电工)[M]. 北京: 中国大百科全书出版社, 1992, 329

(责任编辑 邱夜明)

感染鸡出现神经症状、产蛋停止,死亡率高达 50%~89%,病原被诊断为高致病力禽流感毒株 H5N2。在这一次高致病力毒株 H5N2 引起的禽流感中,共计淘汰了 1 700 万只鸡,直接耗资 6 000 万美元(相当于现今的 8 500 万美元),给生产者和消费者分别带来了相当于现今的 8 500 万美元和 4.9 亿美元的直接经济损失。1985~1986 年,美国再次暴发禽流感,纽约州、新泽西州、宾夕法尼亚州、马萨诸塞州、康涅狄格州有 15 个以上的鸡群发病,所有发病鸡群均被扑杀,这次发病所造成的损失较 1983~1984 年的更为严重。

1994 年,在墨西哥暴发的禽流感比 1983 年美国宾夕法尼亚暴发的禽流感更复杂、更令人难忘。1981~1982 年,在墨西哥全国范围内进行的家禽血清学调查中,并未发现禽流感病毒的感染;1994 年 5 月,在墨西哥中部发现了低致病性 H5N2 亚型禽流感的流行;在 1995 年 1 月流行株突变成高致病力毒株,并在普埃布拉州和克雷塔罗州的家禽中引发了高致病性的禽流感,波及到 12 个州,鸡群出现高死亡率,剖检后发现具有高致病性禽流感的特征性病变,直接经济损失达 10 亿美元。

近几年,在世界范围内包括我国在内的许多国家,不断有高致病性禽流感暴发的报道,每一次的暴发都以其高致病性以及给养禽行业造成毁灭性打击为特点,给发病国家及地区的养禽业乃至整个国民经济造成了巨大的损失。

2. 中低致病性禽流感特点及对养禽业的危害

低致病性禽流感常以呼吸道症状、产蛋率、受精率及孵化率下降为主要特征,从而造成严重的经济损失。1996 至 1998 年,在美国宾夕法尼亚低致病性 H7N2 禽流感的流行中,造成了当地共计 18 个商品蛋鸡群、2 个商品雏鸡群和 1 个商品火鸡群的感染,感染鸡临床表现出呼吸道系统疾病,产蛋下降,精神萎靡沉郁,死亡率提高到平时的 2~3 倍,产蛋下降了 1%~4% (其中一鸡群的产蛋下降高达 20%),包括生产的损失、鸡蛋销毁、饲料销毁、鸡蛋包装材料销毁、垃圾处理、油料费用、扑杀费用、清扫和消毒费用、合同付款额、掩埋所用费用和土地占用等诸多方面在内的经济损失总计达 350 万美元。这一次禽流感的流行极大地影响了当地及本区域内养禽业的发展。我国禽流感血清学调查结果也表明,自 1998 年 9 月以来,国内主要大面积流行中等毒力以下 H9 亚型禽流感,感染鸡通常出现呼吸道症状,普遍腹泻,产蛋下降,产软皮蛋,产蛋率可由 90%~95% 急剧下降到 20%,对发病地区造成了巨大的经济损失。

三、禽流感与人流感的关系

1. 禽流感病毒对人类流感新毒株形成的影响

禽流感病毒亚型繁多,除可感染家禽和野鸟外,也可引起海豹、鲸鱼、猪和马等哺乳动物的感染,通常认为禽流感病毒是人流感病毒的庞大基因库,是人流感病毒发生变异的新基因来源,在人类以前仅发现 3 个 H 抗原型(H1、H2、H3)和 2 个 N 抗原型(N1、N2),而所有 15 种不同的 H 型和 9 种不同的 N 型均可在禽流感病毒中找到,这种联系是通过

中间宿主(例如猪)来实现的。流感病毒的宿主范围大多取决于其 HA 蛋白,病毒的感染需要细胞膜上特异性结合位点。人类与禽类细胞膜上的结合位点有很大的不同,而猪的种间障碍较低,猪体内则存在人和禽流感病毒的 2 种受体;人与禽流感病毒均可以感染猪,禽流感病毒在中间宿主(如猪)中与人流感病毒杂交,从而获得人类细胞特异性的受体结合位点,增加了新流感病毒(包括可以感染人的毒株)产生的几率,对人类健康构成了潜在的威胁。

人类历史上历次流感的全球大流行,都对人类社会造成了极大的危害。20 世纪共发生过 3 次瘟疫性的流感,第一次是 1918 年至 1919 年的“西班牙流感”,死亡人数至少达 2 100 万,是第一次世界大战死亡人数的 2 倍以上,其病原为 H1N1 亚型流感病毒。第二次和第三次流感的大暴发是 1957 至 1958 年的“亚洲流感”和 1968 年至 1969 年的“香港流感”,其病原分别为 H2N2 和 H3N2 流感病毒,仅美国在这两次流感流行中的死亡人数就分别达 7 万人和 3.4 万人。H3N2 亚型病毒在其首次大流行后的 30 年中,又发生了 16 次大流行,全球死亡人数可能达到 1 000 万。每一次人类流感的大流行都与禽流感病毒有着密切的联系,经证实,1918 年~1919 年引起世界性大流行的猪型(H1N1)流感病毒来自于禽流感病毒;1957~1958 年流行的 H2N2 病毒株,是 H1N1 流感病毒与禽流感病毒经基因重排而来;1968~1969 年, H2N2 又与鸭中循环的禽流感病毒血凝素基因经基因重排形成新的 H3N2 流感病毒,并引起了“香港流感”的发生。

禽流感的暴发和流行,增加了禽流感病毒与人流感病毒发生基因重排的机会,增加了新流感病毒(包括可以感染人的毒株)产生的几率,对人类的健康构成了潜在的威胁。

2. 禽流感病毒对人类的直接感染

在历史上的历次禽流感暴发中,包括最为严重的 1983 年美国 1995 年墨西哥的两次大暴发,均未见有关禽流感感染人的报道,而在 1997 年的香港禽流感事件中,禽流感病毒首次突破种间障碍,不经在猪体内的基因重排过程而直接感染人并且致人死亡,引起了香港及全世界的震惊。

1997 年 4 月,香港流浮山 3 个鸡场的 4 500 只鸡突然死亡,检验结果为 H5N1 禽流感病毒感染;5 月 21 日,一名 3 岁男童死于雷耶氏综合症及肺炎合并症,并从其气管分泌物中分离出一株 H5N1 禽流感病毒,所分离的毒株被命名为 A/HongKang/156/97(H5N1);11 月、12 月,分别发现第 2 例、第 3 例、第 4 例 H5N1 亚型流感病毒感染者,截止 1998 年 2 月 11 日共有 18 人确诊为 H5N1 病毒感染并发病,其中 6 人死亡,12 人康复。在此事件中,虽然从给人类造成的灾害及对养禽业造成的损失方面无法与 1968 年至 1969 年的“香港流感”及 1983 年美国、1995 年墨西哥的两次禽流感大暴发相比,但却拉开了禽流感直接感染人并致人死亡的序幕,凸现了禽流感病毒的公共卫生意义。

经过对 A/HK/156/97 病毒株 8 个基因片段的序列分析,并分别与人和禽源流感病毒进行比较,发现该病毒的 8 个基因片段同源率最高(90.1%~98.5%)的毒株均为禽流感病毒,未发现任何曾

经在中间宿主中与人流感病毒发生基因重排的证据,由此可确定该病毒来源于禽类。其切割位点的碱性氨基酸插入物的序列为-R-E-R-R-K-K-R-,符合高致病力流感病毒对裂解位点多个碱性氨基酸的要求,并且HA基因的6个糖基化位点和2个细胞受体结合位点与受体结合特异性有关的所有关键的氨基酸均是高度一致的。它对人类的直接感染,无疑打破了禽流感病毒感染人的种间屏障法则,A/HK/156/97(H5N1)毒株的HA受体结合位点的第226位的单一氨基酸是Met, Met对SA2,6Gal和SA2,3Gal的结合能力相同,因此它具有两种受体结合特异性,这可能是此毒株易于感染人的原因之一。经过对从鸡体中分离的H5N1病毒株与人体分离株的基因序列比较分析后发现,两者的关系非常密切,不同的是鸡源的H5N1的HA切割位点附近有1个糖基化位点,而A/HK/156/97的HA切割位点附近却没有这一糖基化位点。据认为,这一关键的位点变化,极大地影响了病毒与人类细胞的结合能力,这可能是H5N1禽流感病毒感染人的另一个原因之一。

继H5N1感染人以来,1999年又发现禽源H9N2病毒感染人的病例,近期发生的周边国家禽流感疫情又增加了禽流感病毒直接感染人的例证,并在一定程度上引发人们对禽流感的恐惧心理。也许20世纪80年代美国流行病学家卡尔文·施瓦布的论点——世界只有一种医学,是对人类与动物,尤其是与牲畜、家禽间的健康和疾病的联系日益紧密的最好诠释。这一论点在一定程度上说明了人类与动物的健康环境和疫病防治是密不可分和殊途同归的,要控制消灭人流感就必须控制消灭禽流感;同样,人们要控制消灭禽流感,也必须控制消灭人流感。任何单方面的措施都将是徒劳的。

四、禽流感的公共卫生意义

目前,禽流感出现的频率似乎越来越高,究其原因除了病毒本身的变异以外,还与现代社会的特征有密切的关系。如全球人口的无限制膨胀、城市化的扩大、环境的破坏、交通工具的革命、生态环境改变的影响等,因为家禽的规模化饲养,使得人与禽类的接触日益密切,增加了某些病微生物由禽类向人传播的机会;其次是人口的剧增也为禽类传染病的流行提供了条件;再就是人类居住和生活领域的扩大,对野生禽类的捕食和养殖等活动的加剧,使野生禽类与人类的地理距离不断缩小。另外,全球生产、贸易、旅游和战争等行为和交通的快速畅达,加快了各种禽类传染病的流行频率和传染范围,使许多地方性疾病变成了全球性瘟疫。众所周知,禽流感是伴随着我国养禽业的发展,伴随着从国外引进种禽的种类和数量的增加,先出现在我国局部地区,然后引起全国范围流行的。这一新的禽类传染病发生的特点和公共卫生意义,必须引起我们的高度重视。

Kida等认为:华南是世界流感发生中心,该地区水网密布,拥有大范围、高密度的野禽及哺乳动物(包括人),家禽、水禽和猪等习惯于一起混合饲养;动物粪便对水系污染严重,人与猪和禽,尤其是

水禽的接触非常紧密,因鸭或水禽源的低致病力毒株对鸡等其它禽类具有潜在的致病力,并可在无症状的情况下通过粪便排毒污染水源,家禽和水禽的混合饲养不可避免地成为流感发生的潜在因素;其中水禽为流感病毒的保毒者,流感病毒可通过含毒的水禽粪便、污染的水源、活禽市场和饲养过程中的密切接触等,从水禽传播至家禽,直接引发了家禽流感的暴发和流行;同时也因猪对禽流感、人流感病毒的“混合”作用,使得禽流感HA亚型通过基因重组进入人流感基因库中,产生基因重排后的新亚型病毒,甚至产生新的人类流行性毒株并引发人类流感的暴发(如1968年香港流感)。另一方面,因人类流感病毒对动物的感染尤其是猪的感染,使得流感病毒在华南的人、猪、鸭、鹅、鸡等之间循环,以致该区域内的流感发生和流行趋势更加复杂。此外,华南正处于候鸟迁徙路线上,候鸟迁移过程中与该区域内的野鸟、水禽、其它带毒者及污染的水源相接触,将流感病毒传播到本区域外;而栖息各地的候鸟、野鸟、水禽的广泛迁移,又将病毒播撒到世界各地,播撒的病毒随粪便排到水里,污染了水源,这又加剧了对人类的威胁。这一理论解释了为何人类流感总是首先发生于华南或附近地区。因此,我们应重视对华南地区的人、禽、猪及其它动物流感的监测,加强对水源等环境因素的监测,加强对活禽交易市场与养禽业中商品禽类的检测;同时应采取更加严格的生物安全防范措施,减少活禽市场上及养殖业中禽与水禽、禽与猪等动物间的接触,有效地避免流感病毒的种间传播,以期达到对人流感及动物流感更早更好的预防和控制。

五、禽流感的流行对禽类疫病防控的启示

世界各国不断出现的禽流感暴发和流行,包括新发生以及重新出现的禽流感所造成的严重现实危害和潜在威胁,给了我们众多的启示。我们只有加强以下几个方面的工作,才能真正做好禽流感等禽类传染病的有效防控,为我国养禽业的发展保驾护航。

1. 注重生物安全,建立统一、高效的防控体系

我们要重视养禽业的生物安全、提高执法力度、强化兽医法制管理以及各级有关职能部门的支持、监督和协调作用;切实加强进境动物及其产品的检验检疫工作,进一步加强和完善国内畜禽及产品市场的监管和检疫工作;建立针对禽流感等动物疫病的有效、统一的防控体系。

2. 高度重视禽流感等禽类病毒的分子生态学与分子流行病学研究

应确定不同禽种、不同时间和不同地区禽流感等禽类传染病病毒株的特点与差异,充分掌握其流行规律、病原体的变异及变异规律,从而把握一些疫病的病原在流行过程中发生的变异,避免原有的旧病以新面貌出现时造成诊断上的误差和免疫效果参差不齐,甚至免疫失败。同时开展病原微生物的基因结构、遗传变异规律和耐药性机理及免疫原性等分析,以加强对禽流感等重要禽病免疫保护的研究,为研制和开发新型疫苗和兽药提供依据。

(下转第6页)

海的地面高架快速路造价计入了拆迁费后, 每公里为 6.98 亿元^[8]。显然, 在计入拆迁费和土地费后, 地下路的造价比地面路(包括高架路)为低。

中国经济高速发展的同时, 生态环境不断恶化。其原因很多, 但重要原因之一是没有真正落实 1995 年中央提出的“经济增长方式从粗放型向集约型转变”, 其中包括工程技术方案中没有把生态效益纳入经济核算。具体地说, 即是在效益中没有核算生态效益, 在成本中没有核算生态损失。前者导致保护环境的工程受到打击, 后者导致破坏环境的工程受到庇护, 从而助长、掩盖了很多地区的急功近利的短期行为。重视环境保护的先进国家(如芬兰、荷兰), 在上世纪末提出工程方案的论证比较的指标体系应从“技术、经济比较”转变到“技术、经济、环境比较”, 国家并以此立法。发达国家正积极开展“环境效益与损害的货币化研究”, 从而使社会的生态意识真正融入到工程中来。这是落实可持续发展国策的根本举措, 有利于生态补偿, 有利于抑制短期行为。否则, 急功近利的短期工程行为很难得到制止, 长此以往, 生态效应对经济效益的冲击将会日益猛烈, 甚至使经济效益成为负值。

地下快速路和地下物流系统由于不占地面土地资源、能隔绝振动和噪声、不影响地面景观、不割裂城市景观和有利于提高城市空气质量, 故在工程方案的环境指标比较以及技术、经济、环境的综合比较中无疑会处于领先地位, 应该予以首选。

结论: 应以快速轨道交通为首位, 以地面现有快速线和地下快速路为骨架, 以立体换乘枢纽为联系, 辅以枢纽旁地下停车场和交叉路口的行人、自行车地下过街道, 建成地面、地下、高架、全方位、立体化有机结合的交通道路网络系统和地下物流系统, 以便迎接私人小客车消费高潮的挑战, 有效地缓解困扰特大城市的交通拥堵问题, 完善市中心与边缘集团联系的交通走廊, 有力地促进分散集团式城市格局的形成。

参考文献

[1] 《北京交通发展纲要》编制小组. 《北京交通发展纲要(2003~ 2020)》编制思路和要点. 2003
[2] 肖昭升, 李欠标. “十五”综合交通发展计划中期评估. 综合运输. 2003, (8)
[3] W Wayt Gibbs. 交通的老难题. 科学, Scientific American 中文版. 1998, (1)
[4] J. Pucher. Urban Passenger Transport in the United States and Europe: A Comparative Analysis of Public Policies. Transport Reviews. 1995, 1(15)
[5] Andress Schafer, David Victor. 全球交通的过去与未来. 科学, Scientific American 中文版. 1998, (1)
[6] 聂小方, 田聿新. 新兴的城市地下物流系统. 综合运输, 2003, (9)
[7] 江晓东等. 地下高速路: 城市交通发展的新选择. 综合运输, 2003, (3)
[8] 王毅. 我国城市快速路发展综述. 综合运输, 2003, (8)
(责任编辑 王宏章)

(上接第 16 页)

3. 加强预警, 长期防疫

我国在禽传染病的控制中, 长期以来一直采用以预防免疫为主的控制策略。这种策略由于受众多因素的影响, 在具体的实施中不能产生预期的效果, 致使在一定程度上造成了资源浪费和禽流感等一些重大禽类传染病在我国的快速流行和传播。今后, 我国要树立“加强预警, 长期防疫”的思想, 加强国内禽流感等动物疫病的主动监测网络及各种预警预报系统的投资和建设, 争取能做到防患于未然, 未雨绸缪。

4. 建设流行病学数据库

目前多种禽类传染病出现了反复流行的趋势, 令人防不胜防, 禽流感的发生也表现出这一趋势。因此, 加快建设各种畜禽传染病流行病学资料库, 就显得尤为紧迫。一个完善的流行病学数据库将有助于加强防疫体系的快速反应能力, 并且提高疫情预警预报系统运行的精确程度, 是建设真正有效、健全、符合时代发展的防疫体系的一个重要环节。

5. 加强相应的技术储备

合理的技术储备, 是使我们最终战胜禽流感等禽类传染病的基础和必备条件。合理的技术储备, 包括人员的技术技能储备和科学技术储备。对于人员要加强科技培训, 通过培训普遍提高包括基层人员在内的各类从业人员的业务素质和技术水平。关于科学技术储备, 除了研制和改进常规疫苗和常规

防制手段外, 当务之急是发展高效、新型基因工程疫苗和标记疫苗, 做到抗原生产标准化、诊断试剂标准化、种毒标准化、生物制剂生产工艺和监察方法标准化。同时, 要尽快完善新技术并迅速加以推广应用, 以实现禽流感等禽类传染病的有效防控。

结语 高致病性禽流感的爆发和流行, 给了我们一个重要提示: 动物传染病预防和控制是一个长期的工作, 要未雨绸缪、早发现、早控制, 不能等出现问题才重视, 更不能等出了大问题后才重视。

参考文献

[1] Alexander, D. J. . A review of avian influenza in different bird species. Vet. Microbiology, 2000, 74: 3- 13.
[2] Peiris, M., Yuen, K. Y., Leung, C. W. et al. Human infection with influenza H9N2. Lancet, 1999, 354: 916- 917.
[3] Taisuke horimoto, Yoshihiro Kawaoka, Pandemic Threat Posed by Avian Influenza A Viruses[J]. Clinical Microbiology Reviews, 2001, Vol. 14(1): 129-149
[4] Webster R. G., Bean W. J., Gorman O. T. et al. Evolution and ecology of influenza A viruses. Microbiol. Rev. 1992, 56: 152- 179.
(责任编辑 苏青)