

甲型 H5N1 和 H7N9 禽流感

——关注 2013 年 H7N9 禽流感疫情

王荃¹ 姚开虎²

(首都医科大学附属北京儿童医院 1. 儿科重症监护室; 2. 北京市儿科研究所微生物免疫室, 北京 100045)

[摘 要] 禽流感病毒可以感染人类,通常病情轻微,1997 年出现的 H5N1 禽流感和本年初出现的 H7N9 禽流感病情严重,病死率高。青少年和儿童 H5N1 禽流感病死率低于成人,年龄越小,病死率越低。有限的儿童病例经治疗迅速康复,以及儿童携带者的发现提示儿童 H7N9 禽流感病情轻微。禽流感治疗强调尽早使用奥司他韦进行抗病毒治疗,重症者需积极的呼吸支持、循环支持和抑制免疫反应等综合治疗。[中国当代儿科杂志,2013,15(6):401-404]

[关 键 词] 流感病毒;禽流感;儿童

A (H5N1) and A (H7N9) avian influenza: the H7N9 avian influenza outbreak of 2013

WANG Quan, YAO Kai-Hu. Beijing Pediatric Research Institute, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China (Yao K-H, Email: jiuhu2655@sina.com)

Abstract: influenza virus can infect humans and cause disease. The clinical presentation of human infection is usually mild, but the infection caused by A (H5N1) avian influenza virus occurring initially in Hongkong in 1997 or the A (H7N9) virus isolated first at the beginning of this year in China is severe and characterized by high mortality. The mortality rate of adolescents and children caused by H5N1 avian influenza is lower than that of adults and the younger the child the lower the mortality rate. A few pediatric H7N9 avian influenza cases recovered soon after treatment. A child was determined to be a H7N9 avian influenza virus carrier. These findings suggested that the pediatric H7N9 avian influenza infection was mild. It is very important to start anti-virus treatment with oseltamivir as early as possible in cases of avian influenza infection is considered. Combined therapy, including respiratory and circulatory support and inhibiting immunological reaction, is emphasized in the treatment of severe cases. [Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(6):401-404]

Key words: Influenza virus; Avian influenza; Child

对人类健康具有危害的动物流感病毒主要是禽流感病毒和猪流感病毒^[1],近年来前者受到普遍关注。在上百种甲型禽流感病毒中,文献显示曾有 4 种明确感染过人类:H5N1、H7N3、H7N7 和 H9N2 亚型^[2]。实际上可能更多,血清学证据表明中国农民曾受过多种亚型的禽流感病毒感染^[1]。通常情况下,人感染后只有轻微症状,很少出现严重病情,但 H5N1 是一个例外^[2]。2013 年 2 月以来,从我国东部省份开始的禽流感疫情发现了感染人的新禽流感病毒亚型 H7N9。

H7N9 禽流感临床表现急重,病死率高(尤其疫情初期报告数据)。因此一经报道,立刻就受到了国内和国际社会的高度关注。*Science* 和 *Nature* 等知名科技期刊也在短期内发表有关论文和评论^[3-6]。临床医生站在禽流感疫情的最前沿,对禽流感更应

充分认识,及时给患者做出诊断,有助于控制疫情,也有助于保护自己。现结合 H5N1 禽流感方面的研究,对 H7N9 禽流感的报告和文献等信息进行综述,供临床医生,尤其是儿科医生参考。鉴于禽流感病毒感染病例已经不是偶发事件,何清等^[7]主张将人感染高致病性禽流感以“禽流感”作为人畜共患病进行研究和防控。这也可以避免使用“儿童人感染高致病性禽流感”、“儿童人禽流感”等易令人困惑的名词。另一方面,H7N9 禽流感病毒对禽类并没有高致病性。因此,本文采用“禽流感”进行陈述。

1 流感病毒病原学

流感病毒为负链分节段的单股 RNA 病毒,属于正黏病毒科。根据核衣壳蛋白(NP)和膜蛋白(M)

[收稿日期]2013-04-22;[修回日期]2013-04-27
[基金项目]北京市卫生系统高层次卫生技术人才队伍建设专项经费(2011-3-052)。
[作者简介]王荃,女,硕士,副主任医师。
[通信作者]姚开虎,副研究员。

抗原性的不同可将流感病毒分为甲(A)、乙(B)、丙(C)3型。乙、丙型流感病毒的宿主主要是人。甲型流感的宿主范围非常广泛,野生禽类特别是鸭子和和其他水禽是主要宿主,其他还包括人类、猪和马,以及陆禽。流感病毒在禽类体内能同时在呼吸道和胃肠道内复制,因此病禽粪便含有大量病毒,禽类出没的湖等水体中容易遭到污染^[1]。

根据其血凝素(hemagglutinin, HA)和神经氨酸酶(neuraminidase, NA)抗原性不同,甲型流感病毒可再分为若干亚型,迄今已发现16种H亚型(H1~H16)和9种N亚型(N1~N9)。感染人、禽类和哺乳动物的流感病毒亚型有所不同。决定宿主范围的主要因素是HA蛋白的特异受体结合位点。大多数禽流感病毒主要结合唾液酸 α -2,3半乳糖苷(SA α -2,3Gal),人和猪流感病毒主要结合唾液酸 α -2,6半乳糖苷(SA α -2,6Gal)。因此,通常情况下流感病毒无法跨越物种屏障进行传播^[1]。1900年以来发生的人类流感大流行与H1、H2、H3及N1、N2亚型毒株有关^[7]。已发现的猪流感病毒主要有9种不同血清亚型,包括H1N1、H1N2、H1N7、H3N2、H3N6、H3N8、H4N6、H5N1、H9N2。而从禽类可以分离出所有H和N亚型流感病毒。

频繁的变异是流感病毒的一大特点,与其RNA依赖性的聚合酶系统缺乏校正功能相关^[8]。HA和NA基因变异比其他基因快得多,极易发生点突变,点突变积累致病毒抗原性发生改变,称为抗原漂移(antigenic drift);2个同种或异种流感病毒感染同一个细胞发生重配(reassortment),导致流感病毒抗原性明显变化,新血清型出现,则称为抗原转变(antigenic shift)。流感病毒正是通过频繁变异突破物种屏障,从而感染另一物种,流感病毒同时也获得了非常关键的可能导致抗原转变的变异机会。动物流感病毒偶尔引起人类发生人畜共患传染病,通常这些事件发生人传人的效率都不高,但是为人-动物重配株的出现提供了条件^[1]。动物流感病毒感染人类后,如果获得人传人的能力,就可能导致人类流感流行,成为人类流感。2009年流感流行初期,疫情报告使用“猪流感”,当确定具有有效人传人时,易名为“甲型H1N1流感”。

2 流行病学

在1959~1997年间曾有过10例禽流感病例报告^[2]。1997年香港发生人类第一次有记录的禽流感疫情。当时共有18例H5N1禽流感,6人死亡。

疫情发生前,香港禽类中暴发了同型毒株导致的高致病性禽流感^[9]。基因水平的研究进一步证实病毒直接从禽类转移到人类。此次疫情提示禽流感病毒可以不通过中间宿主直接感染人类,禽流感暴发可致人类禽流感流行。同时,H5N1禽流感的高病死率令人担忧。但那次感染没有进一步蔓延。直至2003年2月,香港再次出现2例(其中1例死亡)。全球从此不再安宁,2003年下半年以来,相继有15个国家出现H5N1禽流感患者^[10]。

H5N1禽流感一年四季均可发生,主要发生于冬春和秋冬交替时节,在寒流突袭、气温变化较大时容易发生,气温变暖后明显减少。2003~2013年我国发生的45例H5N1禽流感,四季均有发生,以11月到次年2月为主,5月也是另一个发病高峰^[8,11]。一般在禽流感病人出现前1个月(15~45d),有动物禽流感流行。我国禽流感病人多见于农村和城市周边养鸡业盛行地区。

H5N1禽流感的主要传染源是病禽和携带病毒的禽类,包括鸡、鸭、鹅、鸽子等。在我国鸡是最重要的传染源。病毒广泛存在于禽类分泌物和排泄物中,以粪便中含病毒量最大,羽毛等组织器官和蛋中都可以带毒。H5N1禽流感病毒还可以感染猴、鼠、猪等哺乳动物。因为有多起家庭聚集性发病,推测具有有限人传人。

H5N1禽流感可通过呼吸道、接触和消化道传播,其中呼吸道是主要途径。既往研究中发现H7亚型禽流感患者出现结膜炎的比率较高^[1],提示应重视接触传播的作用。候鸟迁徙、家禽贩运在远程传播中具有重要作用。

任何年龄都可以感染H5N1禽流感病毒,全球报道病例中,儿童和青壮年更为多见,尤其是13岁以下儿童,病情也较重,但老年人病死率最高^[12]。女性明显较多,可能与女性接触家禽机会更多有关。大多数禽流感病例发生在农村或周边小鸡场,而职业人群中病例并不多见,可能与后者长期多次低剂量暴露,隐性感染获得免疫力有关^[9]。

此次H7N9禽流感病例发病最早日期是2013年2月19日,出现在上海。H7N9与H5N1在流行病学上一个重要的差异是H7N9并不导致禽类严重疾病,在人类禽流感病例发生前并没有相应的禽类流感疫情。如此以来,几乎不可能对病毒进行有效追踪^[5],控制起来难度更大。截止到2013年4月24日,全国共报告108例人感染H7N9禽流感确诊病例,超过了过去10年国内H5N1禽流感病例总和(45例)。病例处于散发状态,分布于上海、江苏、浙江、北京、安

徽、河南和山东 7 省市^[13]。4 月 24 日,台湾确诊自江苏返回后发病的 H7N9 禽流感 1 例。因为气温自南向北转暖,候鸟北迁,以及人口流动,疫情可能波及北方省市,或其他国家和地区。

从病毒基因分析来看,此次从禽流感病例分离出的病毒是浙江鸭 H7N3、韩国野鸟 H7N9、北京燕雀 H9N2 禽流感病毒的重配,病毒相似性提示病毒由禽类传染给人^[4]。目前,结合流行病学推断 H7N9 禽流感感染是从禽到人的传染,即暴露于禽污染的环境或者直接接触禽,然后导致感染,活禽市场现宰现卖是导致发病的危险因素^[14]。但感染来源存在一些不同意见。有学者认为虽然通过检测上海黄浦江岸出现的病死猪标本,否认了猪是传染源,但从漂流的死猪标本中检测 RNA 病毒是不可靠的^[3]。在初期的病例中,存在无禽类接触,有猪肉接触的患者。根据国民生活习惯,生病前处理过生猪肉患者将更多。即使如此,认为猪是传染源无疑具有很大猜测性^[3]。自 2013 年 2 月发现最早的病例以来,政府对超过 600 名密切接触者的健康进行了监控,没有发现感染病例,提示 H7N7 人传人可能性较小。新近出现了家庭聚集性病例,但从总体上并没有改变这一认识^[14]。截止到 2013 年 4 月 18 日,新浪网公布的 67 名患者人口数据显示,年龄分布 4~87 岁,<18 岁仅 2 例(4 岁和 7 岁各 1 例),18~59 岁 23 例,42 例>60 岁^[15]。

2013 年 4 月 14 日,北京市疾控中心在主动筛查监测中,发现 1 名 4 岁男童 H7N9 禽流感病毒核酸阳性,男童无临床症状,综合判定该男童为 H7N9 禽流感病毒携带者。携带者的出现对于 H7N9 禽流感毒力判定具有重要意义,携带者在流行病学中的意义也值得深入探索。有学者认为出现这样的轻微病例“非常令人担忧”,因为病毒毒性减弱可能预示病毒进一步获得遗传适应,向更有利于感染人类变化,人传人的可能性增加^[5]。

3 临床表现

国家卫生和计划生育委员会发布的《人感染 H7N9 禽流感诊疗方案(2013 年第 2 版)》对患者临床表现、诊断进行了详细说明。

潜伏期一般在 7 d 以内。重症表现者体温多在 39℃ 以上,多在 5~7 d 出现重症肺炎,可快速进展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS),甚至多器官功能障碍。与 H5N1 禽流感特点相似,重症患者多为原发病毒性肺炎,病情进展较快,而一般流感继发细菌

性肺炎较多^[12]。不同年龄段 H5N1 禽流感病例报告的首发症状有所不同,<5 岁儿童流涕常见,大年龄儿童和成人报告头痛和肌痛较多,12~17 岁儿童报告头痛较其他年龄段多。牙龈出血不常见,多见于 6~17 岁儿童。

既往报道虽然有病死病例,但总的说来,H7 亚型禽流感患者临床表现温和,常有结膜炎表现。此次 H7N9 禽流感病例的临床表现似乎有所不同,表现更为急重^[1,4],很容易联想到 H5N1 禽流感,要弄清其临床特点还需要对更多病例进行分析。似乎儿童 H7N9 禽流感表现相对较轻,此次疫情中最先证实痊愈的是 1 名 4 岁男性患儿,北京首发 7 岁女童经治疗也痊愈出院;确认的携带者也是 1 名 4 岁男童。

对儿童 H5N1 禽流感病例入院后 24 h 内检测数据分析发现,死亡病例存在白细胞、淋巴细胞和血小板计数降低,ALT、AST、肌苷、血红蛋白和红细胞容积值升高^[16]。重症 H7N9 禽流感病例也有类似表现^[14]。禽流感胸部影像学改变具有肺炎的基本特点,早期的局限性片状影像与一般肺炎相似,严重病例者肺内片状影像弥漫分布、病变进展迅速,临床上较快发生 ARDS^[17]。

4 诊断

综合流行病学接触史、临床表现及实验室检查结果进行 H7N9 禽流感的诊断。询问可疑患者发病前 1 周内与禽类及其分泌物、排泄物等接触史对临床及时处置患者具有重要意义。《人禽流感诊疗方案(2008 版)》对禽流感流行病学接触史有更为详细的定义。《人感染 H7N9 禽流感诊疗方案(2013 年第 2 版)》将发现 H7N9 禽流感病例的窗口从重症肺炎病例修改为流感样病例,发热 38℃ 以上、有急性呼吸道感染症状患者推荐进行快速实验室筛查,并将病例分为疑似病例、确诊病例和重症病例。病原学检测对于禽流感诊断和鉴别诊断具有重要意义,咽拭子比鼻咽拭子病毒载量大,阳性率高,推荐反复检测^[18]。

5 治疗和预后

对患者应进行隔离治疗。抗病毒治疗应及早开始,主要选用奥司他韦或扎那米韦。因为耐药,不建议单独使用金刚烷胺和金刚乙胺进行治疗。应加强支持治疗和预防并发症。对于重症患者,及时进行呼吸功能支持和循环支持治疗,并注意监测其他器官功能变化。

特异的抗病毒治疗强调尽早开始。Chan 等^[19]分析 215 例经奥司他韦治疗的 H5N1 禽流感病例信息后发现,出现症状后 2 d 内开始奥司他韦治疗者预后较好。Oner 等^[16]报道儿童延迟奥司他韦治疗 1 d,死亡可能性增加 75%。H7N9 禽流感的治疗中也强调尽早进行奥司他韦抗病毒治疗,最好在发病 36 h 时之内,不超过 48 h 之内用药,超过这个时间效果就要大打折扣^[14]。

截止 2013 年 3 月 12 日,WHO 公布实验室确诊 H5N1 病例 622 例,死亡 371 例,病死率 59.6%,报告超过 10 例的国家病死率变化幅度较大(33.3% ~ 90.0%)^[10]。各地病死率差异可能与感染毒株的差异有关^[19]。从不同国家公布的数据来看,2009 以前(2003 ~ 2009 年)和以后的 H5N1 禽流感病死率没有明显不同^[10]。已有研究证明奥司他韦治疗对具有 ARDS 表现的患者的病死率没有明显影响^[19]。国内儿科同道在儿童重症 H5N1 禽流感救治过程中,也获得一些经验,如糖皮质激素和微量肝素应用,认为有效呼吸支持和规范的气道管理在禽流感患儿救治中非常重要,及早给予免疫等支持治疗也具有积极意义。报道的 4 例重症 H5N1 患儿救治过程中,仅 1 例使用奥司他韦治疗(在病程第 11 天开始)。因此,重症禽流感治疗中尤其要强调尽早对症、器官功能支持、减轻免疫反应等综合治疗^[20-21]。当前面对 H7N9 禽流感疫情,卫生部门也要求凡是有流感症状的人,一是要及时采集标本,第二就是要给予药物治疗,以降低向重症发展的比例^[14]。

Oner 等^[16]研究表明,儿童(<18 岁)H5N1 禽流感病死率为 48.7%(94/193),低于成人的 66.2%(131/198);年龄越小,病死率越低,0 ~ 5 岁、6 ~ 11 岁和 12 ~ 17 岁儿童病死率分别为 27.5%(25/91)、52.2%(24/46)和 80.4%(45/56),差异有统计学意义。这可能与小年龄儿童较早就诊和较早使用奥司他韦治疗有关。值得注意的是,除外年龄、国家、奥司他韦治疗等因素的影响后,有流涕表现的患儿死亡可能性比无此症状的低 76%。各年龄段出现症状到死亡的平均时间相似,全部死亡病例中位数为 9 d(2 ~ 32 d)。

截止到 2013 年 4 月 24 日,全国共报告 108 例 H7N9 禽流感病例,死亡 23 人,病死率 21.3%。康复 14 人,71 人正在各定点医疗单位接受救治^[13]。

H7N9 禽流感病毒传染给人的宿主和传播途径仍然不清,目前也没有疫苗可用,有效防控更倚重于临床,尽早发现、报告、诊断、隔离、治疗患者和观察密切接触者控制禽流感疫情的有效措施。

[参 考 文 献]

- [1] DD 里奇曼, R. J. 惠特利, F. G. 海登. 主编; 陈敬贤, 周荣, 彭涛, 相大鹏, 王明丽主译[M]. 临床病毒学(原书第 3 版). 北京: 科学出版社, 2012:950-984.
- [2] 科学技术不专题研究组. 国外禽流感防控综合报告[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2006:3-21.
- [3] Cohen J. Influenza. New flu virus in China worries and confuses [J]. Science, 2013, 340(6129): 129-130.
- [4] Gao R, Cao B, Hu Y, Feng Z, Wang D, Hu W, et al. Human Infection with a Novel Avian-Origin Influenza A (H7N9) Virus [J]. N Engl J Med, 2013 Apr 11. [DOI: 10.1056/NEJMoa1304459].
- [5] Declan Butler. H7N9 bird flu poised to spread[J]. Nature, 2013 Apr 15, doi:10.1038/nature.2013.12801.
- [6] Parry J. H7N9 avian flu kills seven and infects 23 in China[J]. BMJ, 2013 Apr 9;346:f2222. doi: 10.1136/bmj.f2222.
- [7] 何清, 赵连三. 正粘病毒科病毒性疾病[M]//刘克洲, 陈智. 人类病毒性疾病. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 522-556.
- [8] 周凯, 何宏轩. 禽流感与猪流感病毒:跨越物种传播的新认识[J]. 生物化学与生物物理进展, 2009, 36(5):523-529.
- [9] WHO. H5N1 avian influenza: Timeline of major events [EB/OL]. (2012-12-7). http://www.who.int/influenza/H5N1_avian_influenza_update_20121217b.pdf.
- [10] WHO. Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A (H5N1) reported to WHO, 2003-2013 [EB/OL]. (2013-03-12). http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/EN_GIP_20130312CumulativeNumberH5N1cases.pdf.
- [11] WHO. Influenza at the human-animal interface: Summary and assessment as of 12 March 2013[EB/OL]. (2013-03-12). http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/Influenza_Summary_IRA_HA_interface_12Mar13.pdf.
- [12] Kaye D, Pringle CR. Avian influenza viruses and their implication for human health[J]. Clin Infect Dis, 2005, 40(1):108-112.
- [13] 中国疾病预防控制中心. 4 月 18 日人感染 H7N9 禽流感疫情信息 [EB/OL]. (2013-04-24). http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/rgrgzbxqlg_5295/rgrqlgyp/201304/t20130424_80421.htm.
- [14] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 4 月 17 日人感染 H7N9 禽流感疫情防控媒体集中采访问答实录[EB/OL]. (2013-04-17). <http://www.moh.gov.cn/mohwsyjbg/s3578/201304/a0ff557d5f6f402599f0ded80d9201f7.shtml>.
- [15] 新浪网. 我国 H7N9 禽流感确诊病例分布地图 [EB/OL]. (2013-04-18). <http://news.sina.com.cn/z/qlgdt2013/>.
- [16] Oner AF, Dogan N, Gasimov V, Adisasmito W, Coker R, Chan PK, et al. H5N1 avian influenza in children[J]. Clin Infect Dis, 2012, 55(1): 26-32.
- [17] 贾绚, 章毅英, 马晓辉. 儿童 H5 型人禽流感肺炎胸部 X 线表现[J]. 浙江大学学报(医学版), 2008, 37(3):312-314.
- [18] 蔡闯, 钟南山. 高致病性人禽流感 A(H5N1) [J]. 中国急救医学, 2008, 28(5):463-465.
- [19] Chan PK, Lee N, Zaman M, Adisasmito W, Coker R, Hanchaoworakul W, et al. Determinants of antiviral effectiveness in influenza virus A subtype H5N1[J]. J Infect Dis, 2012, 206(9): 1359-1366.
- [20] 祝益民, 张新萍, 胃志跃, 罗如平. 儿童人高致病性禽流感病毒性肺炎 2 例成功救治经验探讨[J]. 中国循证儿科杂志, 2006, 1(1):66-69.
- [21] 范梦柏, 赵爱斌, 罗宏, 张卓彦, 宋承平, 钱素云, 等. 1 例 2 岁儿童人感染高致病性禽流感病例的成功救治[J]. 传染病信息, 2009, 22(2):79-81.

(本文编辑:邓芳明)