

H5N1 高致病性禽流感病毒的危害及生态问题

张继荣^{①②} 赵德龙^① 尹祚华^① 雷富民^{①*}

(① 中国科学院动物研究所 北京 100101; ② 宁夏医学院 银川 750004)

摘要:高致病性禽流感(HPAI) H5N1 病毒亚型已对人类健康、养殖业发展、野生鸟类及生态环境带来极大危害,引起国内外广泛关注。研究发现,禽流感病毒通过发生重组或者突变,可产生感染人类或其他生物的新病毒亚型,或产生更高的致病性,而人类亦具有丰富的与 H5N1 结合的受体。对候鸟迁徙停歇地禽流感调查表明,湿地、湖泊可能是 HPAI 病毒存活、散播的疫源地,病毒可随着鸟类的迁徙到处传播。因此,野生鸟类及其赖以生存的主要湿地环境处于感染 HPAI 的风险之中。

关键词:禽流感;H5N1;湿地;生态;候鸟

中图分类号:Q958 文献标识码:A 文章编号:0250-3263(2007)06-152-05

The Threat of Highly Pathogenic Avian Influenza H5N1 and Its Ecological Basis

ZHANG Ji-Rong^{①②} ZHAO De-Long^① YIN Zuo-Hua^① LEI Fu-Min^{①*}

(① *Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101*; ② *Ningxia Medical College, Yinchuan 750004, China*)

Abstract: Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI) H5N1 is paid more attention by the human society because it has seriously influenced on the human life, farming, wild birds and ecological environments. It was found currently that AI viruses may affect human and other wild animals by the new subtype or with higher pathogenic through viruses recombination or mutation because people have this H5N1 receptors. AI V surveillance conducted around migratory birds habitats revealed that wetlands, lakes are most possibly the natural origin of AI disease because they may maintain the viruses and spread them through wild bird migration on the country, these wetlands and their wild birds may therefore face the risk of HPAI.

Key words: Avian influenza; H5N1; Wetlands; Zoology; Migratory birds

禽流感(avian influenza, AI)为 A 型流感病毒(avian influenza virus, AIV)引起的禽类流行性感冒。根据是否引起流感及症状的不同,通常将禽流感分为高致病性(highly pathogenic avian influenza, HPAI)、低致病性(low pathogenic avian influenza, LPAI)和非致病性禽流感(no pathogenic avian influenza, NPAI)。HPAI 的 H5N1 病毒亚型已使大量家禽和野禽感染、死亡,并波及到人类。到 2007 年 9 月 10 日共有 12 个国家 328 人感染禽流感,其中 200 人死亡^{**}。HPAI 已成为全球密切关注的影响人类健康和其他生物及环境安全的严重疾病。

野生鸟类,尤其是迁徙鸟在禽流感全球发

基金项目 国家自然科学基金项目(No.30599431), 国家科技部十一五平台课题(No.2006BAD06A01), 美国 USDA 及 NH 资助;

* 通讯作者, E-mail: jiefm@ioz.ac.cn;

第一作者介绍 张继荣,女,副教授,硕士研究生;研究方向:人类健康与动物疫病;E-mail: zhangjr982@163.com。

** http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2007_09_10/en/index.html

收稿日期:2007-06-06, 修回日期:2007-09-19

生过程中的作用已有多方面的报道^{1 2)}①②。经调查发现,迁徙水禽迁徙途中停歇、取食地等主要集中在湿地、湖泊及河流周围,而发生禽流感疫情的地点往往与这些地区重叠^{③④}。因此,这些地区的生态状况与 HPAI 暴发的相关性成为预防、遏制禽流感疾病发生、扩大的重要因素。

1 禽流感对人感染的威胁

1.1 历史上主要人类流感暴发原因的追溯

1918 年暴发的最严重的人类流感是由流感病毒 H1N1 引起,其来源于欧亚大陆的禽流感病毒³⁾;Kawaoka 等人⁴⁾研究发现,1957 年和 1968 年两次人类大流感的病毒均为人源和禽源病毒的重组病毒;1977 年发生的大流感病原是在人群中消失了 20 多年的 H1N1 亚型毒株⁵⁾,该病毒株也是一个重组病毒。意大利学者在 20 世纪 80 年代发现了猪(*Sus scrofa domestica*)体内有禽与人流感重组病毒,猪在人和禽两者之间充当了混合器⁶⁾,可能产生了能感染人的新病毒株。也有研究表明,有些病毒亚型通过突变,提高了对人类的致病性^{7 8)}。

1.2 近期对禽流感 H5N1 感染人途径分析

研究发现,禽流感病毒粒子外层脂质膜上的血凝集素(hemagglutinin, HA)能够特异性地识别受体,其主要识别和结合的是含 SA α 2, 3-Gal 的受体;人流感病毒主要识别和结合的是呼吸道上皮细胞含 SA α 2, 6-Gal 受体^{9, 10)}。

Subbarao 等¹¹⁾分析由 1997 年香港禽流感中分离到的对人致死的 A/Hong Kong/156/97 (H5N1) 基因序列的系统发生学发现,与 A/Turkey/England/97 (H5N1, 对人非致病) 相比,HA 序列同源性达 93.5%,推测 H5N1 不经重排也可直接感染人类。

Mitrovich 等¹²⁾通过组织化学染色实验,发现人呼吸道上皮细胞 α 2, 6 连接唾液酸糖蛋白表达量明显多于 α 2, 3 连接唾液酸糖蛋白。Shinya 等¹³⁾通过解剖学比较和显性药物标记,以及 Reid 等¹⁴⁾通过研究人(*Homo sapiens*)、家猫(*Felis catus*)、猕猴(*Macaca sp.*)等动物呼吸系统

下端(lower respiratory tract, LRT) 的肺泡 II 型细胞、巨噬细胞和肺泡无纤毛立方上皮细胞有广泛的 H5N1 受体分布,在这些组织细胞内 H5N1 禽流感病毒能够大量繁殖。这个发现与临床上死于 H5N1 感染的人肺部组织发生弥散性严重病变是一致的。

AI V 致病性的提高、出现可感染人的新病毒亚型,以及人类肺部组织存在有丰富的能与 H5N1 结合的受体,这些都表明人类较以往能更直接地被 HPAI 病毒感染,HPAI 对人类生命安全有可能造成预想不到的危害。

2 候鸟迁徙传播禽流感病毒对人类和其他生物造成危害

候鸟由于生态因子、生理及其历史因素的缘故,每年要进行有规律的迁徙,候鸟体内的禽流感病毒可随鸟类迁徙而快速、广泛地传播。2005 年中国青海湖发生大量迁徙鸟死于 H5N1^[15, 16]事件;在亚洲和欧洲,水鸟及其他鸟种感染或死于 H5N1 的事件也不断发生,如德国、蒙古、丹麦、克罗地亚、英国和法国等国家陆续发出从大天鹅(*Cygnus cygnus*)、疣鼻天鹅(*C. dor*)等候鸟身上检测出 HPAI H5N1 病毒⁵⁾⁶⁾。一些研究者认为,在 2005 和 2006 年,携带并传播禽流感病毒的迁徙鸟从东亚跨越西伯利亚进入了欧洲和非洲^[16, 17]。Kilpatrick 等¹⁸⁾通过统计欧洲、亚洲和非洲迁徙鸟的数量,以及家禽和野鸟贸易的数量,对已发生的疫情进行研究,认为在亚洲和非洲传播的 H5N1 包括迁徙鸟和家禽两条传播的路径,而野鸟迁徙是

① <http://www.cws-scf.ec.gc.ca/nwrc-crrf/default.asp?lang=en&n=FA1B5B22>

② <http://www.oie.international/download/AVIAN%20INFLUENZA/A-Asia.htm>

③ EMPRES Watch: Evolution of highly pathogenic avian influenza type H5N1 in Europe: review of disease ecology, trends and prospects of spread in autumn - winter 2006. In: <http://www.fao.org/>

④ <http://www.tianshanmet.com/GB/channel3/17/200601/23/220195.html>

⑤ http://www.nwhc.usgs.gov/disease/information/avian_influenza/affected_species_chart.jsp

⑥ <http://www.oie.int/download/AVIAN%20INFLUENZA/A-AI-Asia.htm>

H5N1 进入欧洲和在欧洲境内传播的最重要途径。

候鸟的迁徙没有国界限制,在其迁徙的途径中,禽流感病毒以非致病性或低致病性在某些候鸟体内存在,如野鸭体内存在禽流感病毒抗体,说明它们在前一年或数月前已感染了病毒但未出现症状。这些候鸟在迁徙路途中,可将病毒散播到停留国的水域、陆地等处,造成该国家禽、家畜及人的感染;而未携带病毒的候鸟在接触带有病毒的水或食物后也将被感染,这些携带有禽流感病毒的候鸟继续向目的地飞行,将体内的病毒带向下一个“驿站”,从一个国家传播到另一个国家,从一个地区传播到另一个地区。候鸟迁徙能使禽流感病毒随着候鸟的飞行完成了长距离传播,使得全球范围内越来越多的人及其他生物处于感染 HPAI 的风险中。

目前,通过对大多数已发生疫情的湿地、湖泊野生鸟进行调查,获知了部分对 H5N1 敏感的野生鸟种类。有研究者认为,感染了 HPAI 的野生鸟类同样会发病死亡,病毒的传播终止。初步推断,中国以及世界卫生组织等国际机构发现死亡并检测出了 H5N1 毒株的野生鸟类也可能不是 H5N1 的传播者,而是受害者^[1]。但其他种类的野生鸟是否在迁徙停留地感染了 H5N1 病毒,是否只有已获知的这些野生鸟类对 H5N1 敏感,以及哪些鸟类仅带毒而不发作,且能不断地携带病毒迁徙,这些情况人们现在并不十分清楚,但这些鸟类对 H5N1 病毒的易感性、带毒排毒能力、是否发病等情况则是我们急需查明的,也是我们有针对性地做好预防禽流感发生、扩散工作所必须明了的。

3 禽流感发生的生态学问题

对近些年禽流感,尤其是 H5N1 的研究发现,禽流感的发生有一定的规律性。FAO 报道,对2005 年和2006 年发生在欧洲、亚洲、非洲等部分 HPAI 暴发地和湿地的统计分析,发现禽流感的暴发地和湿地、湖泊、河流等多次重叠^①。如2005 年7 月到10 月疫情统计显示,欧

洲禽流感的暴发与湿地或湖泊密切相关,土耳其发生疫情的农场位于当地一个重要的野鸟栖息湖泊附近,罗马尼亚的疫情也被发现是在多瑙河三角洲区域发生的^②。国内禽流感 H5N1 最大一次暴发是在2005 年春季的青海湖^{③,④},2005 年新疆发生的九起禽流感疫情地点均在水域湿地附近^③,2006 年5 月间在青海玉树州玉树县湿地曾发生斑头雁(*Anser indicus*) 等野鸟感染 HPAI 病毒死亡事件^④。

目前,国内外已发生多起疫情,疫点周围大多有候鸟作为繁殖地、越冬地、栖息地、取食地或迁徙中途停歇地的河流、湿地、湖泊等;疫点分布、疫情发展的趋势基本与候鸟迁徙路线相一致;疫点发病时间与候鸟迁飞的时间吻合。通过对照国内外 HPAI 发生地及疫情地区的生态地理分布^{①③④[15,16]},可以看出,湿地、湖泊的位置、密度与禽流感暴发有直接的关联,禽流感暴发的地区有相当数量与湿地、湖泊发生覆盖。对2005 年和2006 年世界区域暴发的禽流感分布分析^①,发现部分湿地、湖泊两年中均发生了疫情,并且疫情在同一地区发生的水平和持续时间有着相似性,这些地区可能成为 HPAI 病毒存活、散播的疫源地。

近几十年来,人类将湿地当作“荒地”无限制地开发利用,围湖造田,开发湖泊旅游资源,使得人类活动和候鸟的生存空间越来越频繁地交织在一起,而湿地、湖泊周围家畜养殖场的建立、大量家禽的饲养,以及农村散养的家禽、家畜和候鸟接触的机会越来越多。野鸟通过排便、饮水等将病毒散播,将病毒传给家禽,造成“野鸟- 家禽- 野鸟- 家禽”的反复传播链接,在循环中 LPAI 会变异为 HPAI,从而导致疫情发生^[19]。除候鸟之外,健康的野生常见鸟类,如树麻雀(*Passer montanus*) 也被检测到携带

① EMPRES Watch : Evolution of highly pathogenic avian influenza type H5N1 in Europe : review of disease ecology trends and prospects of spread in autumn - winter 2006. In : <http://www.fao.org/>

② EMPRES Watch : Avian influenza spread into Europe .Situation Update (July- October2005) .November 2005. In : <http://www.fao.org/>

③ <http://www.tianshanmet.com/GB/channel3/17/200601/23/220195.htm>

④ http://www.agri.gov.cn/ztl/fkq/g/yqf/120060505_604713.htm

HPAI H5N1^[20]。野鸟携带并散播病毒、病毒在不同宿主间的反复循环,将助长禽流感病毒的传播在湿地、湖泊及周边,甚至在人口活动集中的居民区范围内都将危及人类和其他生物的安全。

目前还没有更多的研究揭示疫情发生的程度和可能的 HPAI 病毒存活、散播的疫源地生态状况之间对应的关系,野生鸟迁徙来临之前及飞离之后“疫源地”中 H5N1 病毒存在的状况,如病毒在水中的密度变化、感染不同种类鸟并能致病的浓度等,这些“疫源地”对 HPAI 病毒的传播究竟起到多大的推动作用,以及这些“疫源地”的生态状况对迁徙鸟,当地的留鸟、家禽、家畜威胁的程度等等,还是人们尚未解决的难题。然而,初步的病源检测发现,候鸟的栖息地(尤其在繁殖鸟、越冬鸟以及过路鸟共享的湿地生境)会充当“生态混合器”的功能,促进病毒在鸟类宿主间的相互感染和向更远处传播^[20]。养殖业的科学化管理,家禽养殖的强制免疫,会是目前禽流感的防控起到关键性作用,然而野生鸟类及其生态环境是无法实施免疫的,他们可以很长时间携带 HPAI H5N1 亚型病毒,因此,具有长期的潜在威胁^[20 21]。由此可见,禽流感发生的病毒生态学及病源生态学研究是深入了解禽流感对鸟类、禽畜类及人类危害的重要因素,及早地查清禽流感发生的生态因素,才能对发生疫情地区的生态体系进行正确的调整,开展“生态免疫”;从动物宿主源泉、湿地源泉出发,将是做好长期应对禽流感发生的关键所在。

生态疫源地主要是指病原体、宿主及其媒介所存在的生态环境与景观。病原体离开宿主和媒介生物是不能存活的。病原体借助媒介生物(如鸟类)在宿主之间传播。鸟类是禽流感的野生天然宿主,也是禽流感病毒的病源,因此,加强对病原野生宿主和疫源地生态研究,便于了解病毒发生与传播的生态学原因,有利于从根本上控制野生动物传染性疾病^①。目前还未完全摸清 HPAI 病毒在野生鸟类中的存在范围、存在种类、病毒变异规律、宿主以及疫源地生态特点等,未掌握 HPAI 对人类、家禽、家畜

及野生鸟类危害的规律。因此,在详细了解禽流感疫源地生态和主要宿主迁徙动态、生境利用及其与家禽和人类活动关系的基础上,开展禽流感病毒的检测和溯源研究,研究不同病毒类型的分子进化,探讨禽流感病毒在野生宿主和自然环境中的分布,重点探讨候鸟的带毒状况与病毒传播规律;评估禽流感病毒对野生鸟类、家禽以及人类的威胁,建立禽流感病毒发生和扩散模型,预测禽流感暴发风险,可为国家禽流感防控和生态、生物安全预警提供科学依据。

参 考 文 献

- [1] 张凤江,李庆伟.野生鸟类在禽流感传播中所起的作用.辽宁师范大学学报(自然科学版),2006,29(4):473~476.
- [2] Olsen B, Munster V J, Wallensten A, *et al*. Global patterns of influenza A virus in wild birds. *Science*, 2006, 312(5 772): 384~388.
- [3] Shu L L, Bean W J, Webster R G. Analysis of the evolution and variation of the human influenza A virus nucleoprotein gene from 1933 to 1990. *Journal of Virology*, 1993, 67(5): 2 723~2 729.
- [4] Kawaoka Y, Webster R G. Molecular mechanism of acquisition of virulence in influenza virus in nature. *Microbial Path (ogenesis)*, 1988, 5: 311~318.
- [5] Nakajima K, Desselberger U, Palesa P. Recent human influenza A (H1N1) viruses are closely related genetically to strains isolated in 1950. *Nature*, 1978, 274: 334~339.
- [6] 甘孟侯主编.禽流感(第二版).北京:中国农业出版社,2002,17.
- [7] Guan Y, Peiris M, Dyrting K C, *et al*. H5N1 influenza viruses isolated from geese in southeastern China: evidence for genetic reassortment and interspecies transmission to ducks. *Virology*, 2002, 292: 16~23.
- [8] Li Z J, Chen H L, Jiao P R, *et al*. Molecular basis of replication of duck H5N1 influenza viruses in a mammalian mouse model. *Journal of Virology*, 2005, 97(18): 12 058~12 064.
- [9] Rogers G N, Paulson J C. Receptor determinants of human and animal influenza virus isolates: differences in receptor specificity of the H3 hemagglutinin based on species of origin.

① Xiao X M, Gilbert M, Slingenbergh J, *et al*. Remote sensing ecological variables and wild bird migration. Proceeding of FAO/OIE International Scientific Conference on Avian Influenza and Wild Brds, 2006.

- Virology*, 1983, **127**: 361 ~ 373.
- [10] Connor R J, Kawaoka Y, Webster R G, *et al.* Receptor specificity in human, Avian and equine H2 and H3 influenza virus isolates. *Virology*, 1994, **205**(1): 17 ~ 23.
- [11] Subbarao K, Klimov A, Katz J, *et al.* Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science*, 1998, **279**: 393 ~ 396.
- [12] Matrosovich M N, Matrosovich T Y, Gray T, *et al.* Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. *PNAS*, 2004, **101**(13): 4 620 ~ 4 624.
- [13] Shinya K, Ebina M, Yamada S, *et al.* Avian influenza virus receptors in the human airway. *Nature*, 2006, **440**: 435 ~ 436.
- [14] Bel van D, Munster V J, Wit de E, *et al.* H5N1 virus attachment to lower respiratory tract. *Science*, 2006, **312**(5 772): 399.
- [15] Liu J H, Xiao H X, Lei F M, *et al.* Highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in Migratory Birds. *Science*, 2005, **309**: 206.
- [16] Chen H, Smith G J D, Zhang S Y, *et al.* H5N1 virus outbreak in migratory waterfowl. *Nature*, 2005, **436**: 191 ~ 192.
- [17] Nornile D. Evidence points to migratory birds in H5N1 spread. *Science*, 2006, **311**: 225.
- [18] Kilpatrick A M, Chmura A A, Gibbons D W, *et al.* Predicting the global spread of H5N1 avian influenza. *PNAS*, 2006, **103**(51): 19 368 ~ 19 373.
- [19] 雷富民, 赵德龙. 野生鸟类对禽流感暴发与传播的影响. *中国科学院院刊*, 2005, **20**(6): 466 ~ 470.
- [20] Kou Z, Lei F M, Yu J, *et al.* New genotype of avian influenza H5N1 viruses isolated from tree sparrows in China. *Journal of Virology*, 2005, **79**(24): 15 460 ~ 15 466.
- [21] Lei F M, Tang S, Zhao D L, *et al.* Characterization of influenza H5N1 viruses isolated from migratory birds in Qinghai Province of China in 2006. *Avian Disease*, 2007, **51**: 568 ~ 572.

庆祝《动物学杂志》创刊五十周年

依靠资源优势迅速崛起的贵阳学院动物学学科

贵阳学院地处生物资源极其丰富的贵州省省会——林城贵阳,动物学学科是贵阳学院重点建设的学科之一。近年来,依靠当地的资源优势,动物学重点建设学科迅速发展起来。

学科队伍建设:贵阳学院动物学学科现有专职教师9人,其中教授2人,副教授5人,博士4人,硕士4人,是一个学缘结构规范、梯度建设合理的教学科研团队。

科学研究:目前主要研究方向有(1) **动物系统分类学与生物多样性:**本研究方向已形成了自己的优势和特色,在贵州省两栖爬行动物的研究方面已经取得一系列可喜的成绩。辅以细胞遗传学、生态学、分子生物学等多学科的交叉和组合,本研究方向得以不断拓展。先后主持和参加了贵州省若干自然保护区两栖爬行类动物的资源考察工作,主持省部级科研项目数十项。现正对青藏高原、云贵高原的两栖动物系统发育和演化特征进行系统研究。(2) **有害生物治理与资源开发利用:**有害生物直接或间接危害人类和有益生物本身及其生存环境,本方向利用生物手段解决综合生产实际中遇到的问题。贵州是我国四大药材主产区之一,药材资源丰富,中药材储藏期害虫的研究显得尤为重要。本学科率先提出了气调处理下的昆虫毒理学研究问题,部分内容为国内外研创性研究。(3) **生物资源的开发利用:**本研究方向对山羊的生长、肉食品质相关基因进行攻关研究并已经取得一定的研究成果。对药用生物资源的开发和利用已有深入研究并获得一定的研究成果。今后本方向将继续以生物资源的开发和利用研究为主线,发挥贵州的资源优势特色,促进学科建设的快速发展。

学科建设定位:根据贵阳学院“十一五”规划,创办“教学型应用性多学科有特色的地方本科院校”,动物学学科建设本着以提高生物学专业教学科研质量和水平,服务地方经济建设为目标,结合地方资源特点,发展有特色的地方院校特色专业和方向。通过多渠道的建设经费投入及学院的倾斜投入,继续加强人才队伍建设,培养一支学缘结构更为合理、具备较高教学科研水平的工作团队,争取实现本学科在省内乃至国内具备较大影响力,获得长足发展。为贵阳学院争取荣誉,为生物与环境工程系争取荣誉。

欢迎国内外动物学专家学者前来我院参观指导和交流。

地址:贵州省贵阳市龙洞堡 贵阳学院生物与环境工程系 邮编:550005 电话:0852-5406427