

各型流感的 流行与防控

韩雪清
主编



科学出版社

各型流感的流行与防控

韩雪清 主编

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书共分 29 章, 首先对不同型的流感进行了整体介绍, 在此基础上全面系统介绍了 A 型流感病毒的 29 个亚型, 对每个亚型都从流行病学、诊断、防控与预警、研究进展四方面进行了较详细的阐述。作为国内第一部关于不同型和不同亚型流感的学术专著, 本书内容新颖、科学、实用, 具有重要学术参考价值。

本书可作为传染病学、医学临床及实验室、动物疫病防控、口岸检疫等多个领域的科研从业人员的专业参考书。

图书在版编目 (CIP) 数据

各型流感的流行与防控 / 韩雪清主编. —北京: 科学出版社, 2016.2
ISBN 978-7-03-045718-9

I. ①各… II. ①韩… III. ①流行性感—传染病防治 IV. ①R511.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 223022 号

责任编辑: 夏 梁 / 责任校对: 李 影
责任印制: 张 伟 / 封面设计: 北京铭轩堂广告设计公司

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

北京京华虎彩印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2016 年 2 月第 一 版 开本: 720×1000 B5

2016 年 2 月第一次印刷 印张: 17 3/4

字数: 358 000

定价: 98.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

编者名单

主 编 韩雪清

副主编 何宏轩 王慧煜

参编人员 (按姓氏汉语拼音排序)

陈 轩	珠海出入境检验检疫局
冯春燕	中国检验检疫科学研究院
高晓龙	军事医学科学院
高玉伟	军事医学科学院
巩红霞	山西出入境检验检疫局
韩雪清	中国检验检疫科学研究院
何宏轩	中国科学院
侯义宏	常德出入境检验检疫局
黄海超	珠海出入境检验检疫局
贾广乐	中国检验检疫科学研究院
江 丽	中国检验检疫科学研究院
蓝 雨	中国疾病预防控制中心
李 霆	中国检验检疫科学研究院
林祥梅	中国检验检疫科学研究院
刘伯华	军事医学科学院
梅 琳	中国检验检疫科学研究院
庞 海	清华大学
蒲 静	北京出入境检验检疫局
仇松寅	中国检验检疫科学研究院
王慧煜	中国检验检疫科学研究院
吴绍强	中国检验检疫科学研究院
杨 素	珠海出入境检验检疫局
战大伟	解放军三〇四医院
周剑芳	中国疾病预防控制中心

序

流感在世界范围内的频繁暴发使其成为当今全球最重要的社会公共卫生问题之一，流感病毒的易变异与重组则增大了其全球大流行的风险。流感病毒有不同的型和众多亚型，难以预防，尤其是 A 型流感的多亚型理论上会出现 198 种 HA 和 NA 的组合，非常容易发生抗原变异及基因重排，给流感的防控工作带来很大困难。历史上的几次流感大流行，如“西班牙流感”、“亚洲流感”、“香港流感”和“甲型流感”等都造成了十分严重的危害，是非常明显的案例。近年来 A 型流感仍在不断暴发，出现了新的亚型组合，如 2013 年我国暴发的 H7N9 流感，时至今日仍有病例报告；美国去冬至今夏流行的 H5N8、H5N2、H5N1 也是新的重组亚型。流感的频发不仅造成了巨大的经济损失，而且易引起公众的恐慌，严重威胁社会安全。

正确了解和认识 A 型流感病毒的各个亚型的流行与检疫防控，对我们应对国内外流感的突发，以及采取有效措施控制疫情都有非常大的益处。中国检验检疫科学研究院多年来从事流感病毒致病机制及检疫诊断方面的研究，组织本领域有关专家教授历时多年，完成了《各型流感的流行与防控》一书，值得庆贺！该书收集了国内外报道的流感病毒不同型（A、B、C）及 A 型流感全部血凝素 H1~H18 和神经氨酸酶 N1~N11 亚型的最新研究进展，是一本集基础研究与应用研究为一体的学术专著。该书全面系统地介绍了流感病毒不同型及 A 型流感病毒的全部亚型及其常见的组合形式，从流行病学、诊断、检

疫、防控、预警等方面进行了完整的阐述，特别是对各个亚型的流行情况和防控措施进行了详细介绍，使该书更具科学性、先进性和实用性。相信该书的出版对我国流感的监测、预警和综合防控将具有重要的借鉴意义，对保障我国养殖业健康发展，维护我国国民健康和社会稳定也必将发挥重要作用。

夏威松

军事医学科学院研究员

中国工程院院士

前 言

流感是流行性感冒的简称,是由正黏病毒科的 A、B、C 三型流感病毒分别引起的人和多种动物的一种急性、热性、极易传播的传染病。流感呈世界性分布,普遍流行于多种动物与人之中,其流行具有突然暴发、迅速蔓延、波及面广等特点。流感病毒是正黏病毒科中对人与动物健康危害最大、研究最为深入的病毒之一,其核酸是多节段的,容易发生抗原变异及基因重排。根据流感病毒表面结构蛋白血凝素(HA)和神经氨酸酶(NA)抗原性的差异可分为不同亚型。到目前为止,A 型流感病毒已鉴定了 18 种 HA 亚型和 11 种 NA 亚型,因而理论上共有 198 种亚型组合。不同的亚型在历史上曾多次大流行,给人类社会造成了严重的影响。1918 年“A 型流感 H1N1 西班牙流感”、1957 年“A 型流感 H2N2 亚洲流感”,以及 1968 年“A 型流感 H3N2 香港流感”的三次大流行都造成了十分严重的危害。近年来暴发的人感染禽 H5N1、猪 H1N1、H7N9 和 H10N8、H5N6 等,也都属于 A 型流感不同亚型,不仅造成了养殖业的巨大损失,而且引起了人们的恐慌和社会的不稳定。2014 年 12 月至 2015 年 8 月在美国禽类暴发的有史以来最大的流感疫情也属于 A 型流感不同亚型,即 H5N8、H5N2、H5N1,死亡率为 100%,造成了十亿美元的经济损失。截至 2016 年年初,我国有 7 人感染 H5N6,有 5 人死亡。专家预测,未来大流行的病毒可能是一种经过变异的新流感病毒,因此,不同亚型的流感防控已成为全球重要的社会公共卫生问题之一。

虽然国内外有关流感的书籍很多,但是针对不同型和不同亚型的书籍至今还没有,尤其缺乏对全部 HA 和 NA 亚型的详细全面的研究介绍,因此,系统完整地编写一本关于流感病毒不同亚型的参考书是十分必要的,也是非常有实际意义的。为此,编者早在 2005~2007 年承担国家科技攻关计划“禽流感病毒分型基因芯片检测技术研究”时已有此设想。该课题的研究涉及流感病毒所有的亚型,编者因此结合科研成果与文献调研资料,形成了原始初稿。2011~2015 年,编者承担了国家 973 计划项目“流感病毒在不同宿主中的复制及跨种属传播机制研究”,在该课题经费的资助下,加之多年的积累和沉淀,组织业内长期从事流感研究及口岸一线从事流感检疫的科研人员,广泛查阅收集国内外相关的文献资料及有关研究成果,终于撰写成了《各型流感的流行与防控》一书。编者希望本书的出版能有助于我国流感不同型与不同亚型的基础与应用研究,以及全面的防控工作,为促进我国畜禽业的发展、保障国际贸易、维护国家声誉、保护人民群众的健康做出贡献。

本书共分 29 章，首先对流感及流感病毒进行了整体概述；然后详细介绍了流感病毒不同型，即 A、B、C 三个型；在此基础上全面系统介绍了 A 型流感病毒的各个亚型（H1~H18，N1~N11），即共 29 个亚型；对每个亚型都从流行病学、诊断、防控与预警、研究进展四方面进行了较详细的阐述。总之，作为国内第一部流感病毒全部型与亚型方面的学术专著，其内容新颖、科学，适合不同知识层次的人群阅读、参考和使用。

本书承蒙中国检验检疫科学研究院原副院长、国家质量监督检验检疫总局国际检验检疫标准与技术法规研究中心党委书记陈洪俊研究员大力支持与关注；中国工程院院士、军事医学科学院军事兽医研究所夏咸柱研究员自始至终关心、鼓励、支持本书的编写，并为本书欣然作序，在此一并表示衷心感谢！本书的编写得到了国家重点基础研究发展计划项目“重要病毒在不同宿主中的复制机制”（2011CB504704）和中国检验检疫科学研究院基本科研业务费专项“H7N9 流感病毒非结构蛋白 NS1 的功能研究”（2014JK007）专项经费的资助，特此鸣谢。

当今生命科学发展迅速，新知识、新技术、新成果不断涌现，尽管编者已努力查阅最新研究进展，但仍难免存在不足之处，恳请同行专家和读者见谅，敬请不吝指正。

编 者

2015 年 9 月

目 录

序	
前言	
第一章 概述	1
一、流感病毒	1
二、流感病毒的分布与传播	8
三、流感病毒的变异	10
四、产生导致人流感大流行病毒株的可能机制	11
五、发病机理	12
六、临床学	15
七、预防与治疗	16
参考文献	19
第二章 各型流感	22
一、A 型流感	22
二、B 型流感	47
三、C 型流感	53
参考文献	55
第三章 H1 亚型	59
一、流行病学	59
二、诊断	63
三、防控与预警	64
四、研究进展	65
参考文献	72
第四章 H2 亚型	76
一、流行病学	76
二、诊断	78
三、防控与预警	79
四、研究进展	80
参考文献	83

第五章 H3 亚型	85
一、流行病学	85
二、诊断	91
三、防控与预警	92
四、研究进展	93
参考文献	95
第六章 H4 亚型	99
一、流行病学	99
二、诊断	101
三、防控与预警	101
四、研究进展	103
参考文献	104
第七章 H5 亚型	106
一、流行病学	107
二、诊断	114
三、防控与预警	116
四、研究进展	116
参考文献	119
第八章 H6 亚型	124
一、流行病学	124
二、诊断	127
三、防控与预警	128
四、研究进展	130
参考文献	131
第九章 H7 亚型	134
一、流行病学	134
二、诊断	138
三、防控与预警	140
四、研究进展	141
参考文献	142
第十章 H8 亚型	145
一、流行病学	145
二、诊断	146
三、防控与预警	146
四、研究进展	148

参考文献	148
第十一章 H9 亚型	150
一、流行病学	150
二、诊断	158
三、防控与预警	159
四、研究进展	160
参考文献	162
第十二章 H10 亚型	166
一、流行病学	166
二、诊断	170
三、防控与预警	171
四、研究进展	172
参考文献	173
第十三章 H11 亚型	175
一、流行病学	175
二、诊断	176
三、防控与预警	177
四、研究进展	178
参考文献	178
第十四章 H12 亚型	179
一、流行病学	179
二、诊断	180
三、防控与预警	181
四、研究进展	181
参考文献	182
第十五章 H13 亚型	183
一、流行病学	183
二、诊断	184
三、防控与预警	185
四、研究进展	185
参考文献	186
第十六章 H14 亚型	187
一、流行病学	187
二、诊断	189
三、防控与预警	190

四、研究进展	190
参考文献	190
第十七章 H15 亚型	192
一、流行病学	192
二、诊断	193
三、防控与预警	194
四、研究进展	194
参考文献	195
第十八章 H16 亚型	196
一、流行病学	196
二、诊断	197
三、防控与预警	198
四、研究进展	198
参考文献	199
第十九章 H17 与 H18 亚型	200
一、流行病学	200
二、诊断	201
三、防控与预警	201
四、研究进展	202
参考文献	202
第二十章 N1 亚型	204
一、流行病学	204
二、诊断	208
三、防控与预警	209
四、研究进展	210
参考文献	215
第二十一章 N2 亚型	218
一、流行病学	218
二、诊断	223
三、防控与预警	224
四、研究进展	224
参考文献	227
第二十二章 N3 亚型	230
一、流行病学	230
二、诊断	231

三、防控与预警	232
四、研究进展	233
参考文献	234
第二十三章 N4 亚型	237
一、流行病学	237
二、诊断	238
三、防控与预警	239
四、研究进展	239
参考文献	240
第二十四章 N5 亚型	241
一、流行病学	241
二、诊断	242
三、防控与预警	243
四、研究进展	243
参考文献	244
第二十五章 N6 亚型	245
一、流行病学	245
二、诊断	247
三、防控与预警	247
四、研究进展	247
参考文献	249
第二十六章 N7 亚型	250
一、流行病学	250
二、诊断	251
三、防控与预警	252
四、研究进展	254
参考文献	255
第二十七章 N8 亚型	256
一、流行病学	256
二、诊断	258
三、防控与预警	258
四、研究进展	259
参考文献	260
第二十八章 N9 亚型	261
一、流行病学	261

二、诊断	263
三、防控与预警	264
四、研究进展	264
参考文献	265
第二十九章 N10 和 N11 亚型	266
一、流行病学	266
二、诊断	268
三、防控与预警	268
四、研究进展	268
参考文献	270

第一章 概 述

流行性感冒 (Influenza), 简称流感, 是流感病毒 (Influenza virus) 引起的一种传染性强、传播速度快的急性呼吸道感染疾病, 通过空气中的飞沫、人与人之间的接触或与被污染物品的接触传播。流感病毒是正黏病毒科 (Orthomyxoviridae) 的代表种, 系 RNA 病毒, 呈球形或丝状。根据流感病毒感染的对象, 可将其分为人类流感病毒、猪流感病毒、马流感病毒和禽流感病毒等类群。流感病毒根据其核蛋白的抗原性可以分为三类: A 型流感病毒 (Influenza A virus), 又称甲型流感病毒; B 型流感病毒 (Influenza B virus), 又称乙型流感病毒; C 型流感病毒 (Influenza C virus), 又称丙型流感病毒。A 型流感病毒于 1933 年分离成功 (Smith et al., 1933), 该病毒最容易发生变异, 可感染人和多种动物, 为人类流感的主要病原, 常引起大流行和中、小流行。B 型流感病毒于 1940 年被分离 (Francis et al., 1940), B 型流感病毒一般不会引起全球范围内的大流行, 但是它能够引起地区性、季节性的流行。C 型流感病毒直到 1947 年才成功分离到 (Taylor, 1947), C 型流感病毒只会引起人类不明显或轻微上呼吸道感染, 极少造成流行。

A 型流感病毒还根据表面结构蛋白血凝素 (hemagglutinin, HA) 和神经氨酸酶 (neuraminidase, NA) 抗原性的差异可分为不同亚型, 至今已鉴定了 18 种 HA 亚型和 11 种 NA 亚型 (Tong et al., 2013), 因而理论上认为共有 198 种亚型组合, 而 B 型和 C 型流感病毒都只有一个亚型。流感病毒具有很高的突变率和重组率, 任何亚型流感病毒通过重组和重配等机制均可能引起流感大流行, 所有亚型组合的流感毒株理论上均可能出现并转变成高致病性毒株。流感病毒基因组片段的重组也可能产生其他的新病毒, 监测新病毒株对于流感防控非常重要。

一、流感病毒

1. 流感病毒的发现

流感病毒被发现的历史比其他病毒更加复杂, 不仅被许多矛盾的说法混淆, 还被 20 世纪著名细菌学家 Richard Friedrich Johannes Pfeiffer 所提出的流感是“Pfeiffer's 细菌病”的言论所强压。Pfeiffer 认为流感是由细菌, 确切的说, 是由杆菌引起的疾病。直到 1922 年, 流感是由“滤过性”病毒引起的这个概念才被人们接

受。著名微生物学家 Hans Zinsser 在他所编写的《细菌学教科书》中写道：“最近试验结果所显示的由滤过性病毒引起疾病的所有证据都必须仔细考虑”。他引用了 1918~1919 年流感大流行期间的相关研究，包括：①巴斯德研究所的 Nicolle 和 Lebaillly (1918) 将普通流感患者的血液和鼻分泌物超滤物注入到正常人和猴的结膜囊和鼻腔，大部分受试者都出现了流感样症状。②Dujarric de la Rivière (1918) 对 4 名流感患者的血液进行超滤后，将混合过滤物注射到自己体内，很明显患上了流感样疾病。③Leschke (1919) 也用超滤后的流感患者鼻分泌物引起猴产生流感样症状。④Selter (1918) 将流感患者鼻分泌物超滤后喷射到自己 and 一名助手的喉部，产生了流感样疾病。⑤东京帝国大学国家传染病研究所（现为东京大学医学院）的 Yamanouchi 等 (1919) 进行了更为复杂的试验。他们处理了 43 名患者的鼻咽分泌物，对其中的一半样品进行超滤后注入 24 位志愿者的鼻腔（其中 6 名接受超滤物灌注的志愿者是感冒康复患者），除了感冒康复患者以外的所有志愿者都在试验后的 2~3 天内患流感样疾病。⑥Olitsky 和 Gates (1920) 在流感流行期间就将采集自患者的超滤物注入兔气管内，引起发热、白细胞减少、轻度肺出血、肺气肿和肺水肿。然而，关于滤过性因子是流感病因的理论依然遭到了 Pfeiffer 及其拥护者的反驳。13 年以后，洛克菲勒研究所的 Shope (1931) 获得了关键的突破性进展，首次发现了猪流感的病原。Shope 的工作也激发了美国和英国的研究小组重新开始对人流感病原的研究。1933 年，还是洛克菲勒研究所的 Alphonse Raymond Dochez 和他的同事们证明流感通过人的鼻咽部感染，并成功在鸡胚上培养出流感病毒。同时，英国的研究小组在雪貂体内分离到了人流感病毒并连续传代，他们用无可辩驳的“现代”方法证实了流感的病原。随后，人们对流感的研究呈现暴发式增长，直到现在研究热度仍未衰减。

2. 流感病毒的结构及分类

流感病毒属于正黏病毒科，为单股负链 RNA 病毒，由囊膜和核衣壳构成，囊膜包括膜基质蛋白 (M1 和 M2)，双层类脂质膜和两种糖蛋白突起，即血凝素 (HA) 和神经氨酸酶 (NA)，二者均具有抗原性，是禽流感病毒划分亚型的依据 (图 1-1)。根据其核糖核蛋白 (RNP) 和膜蛋白 (NP) 抗原特性及其基因特性的不同，分为 A、B、C (也称甲、乙、丙) 三型。A 型流感病毒根据其表面的 HA 和 NA 抗原结构因其基因特性不同可将其分为若干亚型。至今，HA 有 18 个亚型 (H1~H18)，NA 有 11 个亚型 (N1~N11)。A 型流感病毒是马、猪、貂、海豹、鲸、禽及人的病原。禽流感病毒通常具有种属特异性，只感染禽类动物，偶尔可感染猪或其他哺乳动物，但某些亚型 (H5N1、H9N2 和 H7N7) 的禽流感病毒能够跨种属感染，人类接触病禽、病禽的排泄物或者受病禽排泄物污染的土壤、水源和 (或) 尘土后，会导致人类的感染病毒而引起人类患禽流感。B、C 型流感病毒宿主范围很窄，

只能感染人和猪等（殷震和刘景华，1997）。

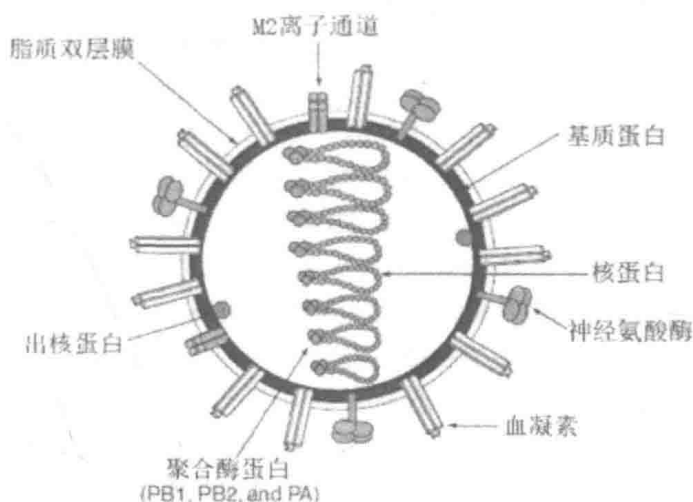


图 1-1 流感病毒结构示意图（引自 Encyclopedia of Virology 3ed, 2008）

3. 流感病毒的命名

世界卫生组织（WHO）对流感病毒的命名有着统一的规定，具体命名方法如下：需要标明以下几条：①按照病毒的型分为 A、B 和 C；②如是人流感病毒，无需标出宿主名称，若是其他动物的流感病毒，则要求标出宿主名称；③分离地点名称；④实验室分离序号；⑤分离年代；⑥对于禽流感病毒，还须标注其 HA 和 NA 的亚型（即 HxNy）。例如，A/Turkey/Wisconsin/1/66（H9N2）表示为 1966 年从美国威斯康星的火鸡体内分离到的 H9N2 亚型禽流感病毒，其实验室分离序号为 1。

禽流感病毒粒子在电镜下呈球形，也可呈丝状形态，长短不一，直径 80~120nm，平均为 100nm（图 1-2）。

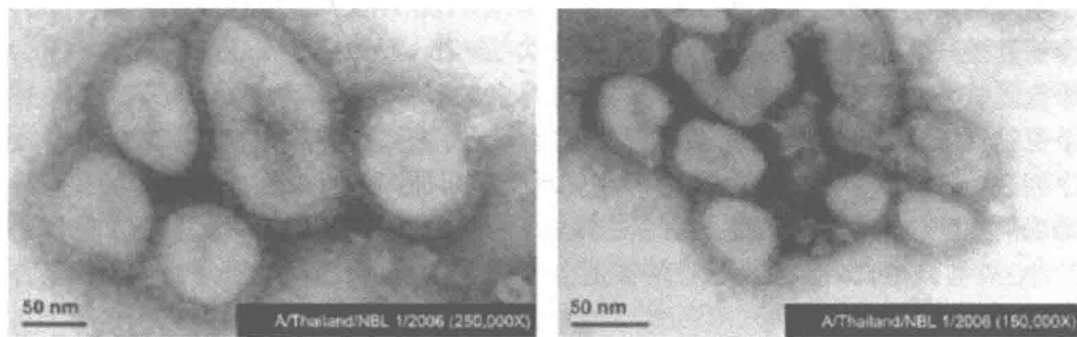


图 1-2 流感病毒电镜照片（Suda et al., 2013）