

人感染禽流感

防治手册

高占成 冯子健 姜宁 编著

H7N9

H5N1

H7N7

H7N3

H7N2

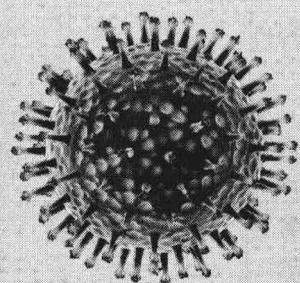
H5N2

H5N1



人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



人感染禽流感

H7N9

H5N1

H7N7

H2N2

防治手册

高占成 冯子健 姜 宁 编著

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

人感染禽流感防治手册 / 高占成, 冯子健, 姜宁编著.
—北京: 人民卫生出版社, 2013
ISBN 978-7-117-17381-0

I. ①人… II. ①高…②冯…③姜… III. ①禽病 - 流行性感冒 - 人畜共患病 - 防治 - 手册 IV. ①R511.7-62

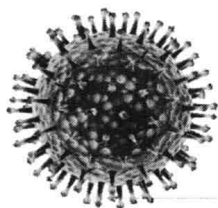
中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 094446 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

人感染禽流感防治手册

编 著: 高占成 冯子健 姜 宁
出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)
地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号
邮 编: 100021
E - mail: pmph@pmph.com
购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830
印 刷: 北京人卫印刷厂
经 销: 新华书店
开 本: 710 × 1000 1/16 印张: 10.5
字 数: 177 千字
版 次: 2013 年 5 月第 1 版 2013 年 5 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号: ISBN 978-7-117-17381-0/R · 17382
定 价: 32.00 元
打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com
(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)



前言

1997年首次出现了人感染高致病性H5N1禽流感病例,2004年后人感染高致病性H5N1禽流感病例在全球范围内逐渐增多,其发生和发展亦被公众和广大医务工作者不断认识和深入探究。2013年3月底在我国又发现了新型H7N9禽流感病毒,再次丰富了我们对人感染禽流感的认知。

禽流感病毒,是甲型流感病毒的一种,主要感染禽类,在一般情况下不感染人类。但有些类型禽流感病毒(如H5N1、H7N2、H7N7等)对易感人群或在病毒载量明显增高时,也可实现跨种属感染;当不同亚型禽流感病毒之间在某一条件和环境下实现基因重配后,即可能演变为感染人类的跨种属传播亚型,如新近在我国发现的H7N9亚型,不仅成功实现了动物向人的跨种属传播,而且表现为禽间不致病或低致病,人感染后呈高危致病状态,临床表现重,预后差。

目前为止,高致病性H5N1亚型在人类当中已经造成了622例感染和371例死亡病例,新H7N9亚型也造成了130余例确诊病例和30余例的死亡病例,并且这个数字仍然在缓慢增加。虽然目前还没有发现确凿的人传人证据,但已有的聚集性病例表明存在有限的人间传播的可能性。由此可见,病毒的不断变异给我们临床诊疗和防控工作带来了严重挑战和威胁。

在刚发现人感染H7N9禽流感时,我们已经迅速编写了《人感染禽流感防治知识问答》一书,为社会公众提供了较为系统的相关科普知识。本书是《人感染禽流感防治知识问答》的姊妹书籍,旨在使基层一线临床医生、在校医学生和呼吸及感染专业的临床医生更好地认识人感染H7N9和H5N1禽流感这

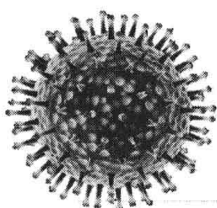


类疾病,实现早发现、早报告、早诊断、早治疗、早隔离,从而获得良好预后,有效控制感染。书中对人感染 H7N9 和 H5N1 禽流感的病原学、流行病学状况、临床表现、实验室检查和影像学特征、诊断与鉴别诊断、诊疗原则与方法以及防控策略等话题展开介绍和讨论,以帮助广大医务工作者,尤其是基层医务人员了解和掌握人感染禽流感这一疾病的发病规律和临床特征,提高及时救治病人的成功率,有效控制疫情,最大限度地降低其演变成流感暴发流行的可能。本书在撰写时参考了既往出版和发表的《人感染高致病性禽流感》、《中国高致病禽流感 A/H5N1 病毒感染控制专家建议》、《中国高致病性禽流感 A/H5N1 病毒感染病例临床管理专家共识(草案)》、世界卫生组织(WHO)等国际组织和我国国家卫生和计划生育委员会、中国疾病预防控制中心针对人感染禽流感发布的诊疗及防控相关指南、建议和规范,以及最近发表的一些文献等资料。

由于我国人感染禽流感的病例数尚有限,对其认识仍十分肤浅,加之编者水平有限,时间仓促,在编写的过程中肯定存在诸多不足之处,恳望读者提出宝贵意见,以便在修订和再版时及时更正。

编 者

2013 年 5 月 15 日于北京



目 录

第一章 禽流感病原学	1
一、概述	1
二、禽流感病毒的分类、命名和结构	3
三、禽流感病毒的复制	6
四、理化特性	10
五、生物学特性	10
六、禽流感病毒基因特性及致病性的分子生物学基础	13
第二章 人感染禽流感流行病学特点	16
一、禽流感病毒宿主以及人感染禽流感的传染源	16
二、人感染禽流感的传播途径	18
三、人感染禽流感的感染状况和高危人群	19
四、潜伏期和传染期	21
第三章 人感染禽流感发病机制	22
一、病毒受体学说	22
二、细胞因子学说	25
第四章 人感染禽流感临床表现	27
一、临床表现	28
二、并发症	30
第五章 人感染禽流感实验室检查	33
一、血常规	33



二、尿常规	34
三、便常规	35
四、肝功能	35
五、肾功能	35
六、心肌酶学	36
七、凝血分析	36
八、电解质和血糖	36
九、细菌学和真菌学检查	37
第六章 人感染禽流感影像学	39
一、人感染禽流感影像学表现概述	39
二、影像学与临床症状学	42
三、影像学 and 病理学	44
第七章 人感染禽流感诊断与鉴别诊断	45
一、人感染禽流感诊断标准	45
二、鉴别诊断	48
第八章 人感染禽流感治疗及出院标准	58
一、抗病毒治疗	58
二、抗菌治疗	60
三、免疫调节治疗	61
四、特异免疫治疗	62
五、人感染禽流感病人的转科和出院标准	62
第九章 人感染禽流感预防控制策略	64
一、预防和控制禽流感病毒在禽间的传播	64
二、加强人感染禽流感疫情监测	65
三、流行病学调查	66
四、密切接触者医学观察	66
五、感染控制	67
附录 1 人感染 H7N9 禽流感诊疗方案(2013 年第 2 版)	69
附录 2 人感染 H7N9 禽流感医院感染预防与控制技术指南 (2013 年版)	76
附录 3 人感染 H7N9 禽流感病例诊断程序	80
附录 4 人感染 H7N9 禽流感疫情防控方案(第二版)	81

附录 5	人禽流感消毒、院内感染控制和个人防护技术方案	86
附录 6	中国高致病禽流感 A/H5N1 病毒感染控制专家建议	93
附录 7	中国高致病性禽流感 A/H5N1 病毒感染临床管理专家 共识(草案)	107
附录 8	动脉血气分析	120
附录 9	机械通气在人感染禽流感中的应用	133



起暴发或小流行。丙型流感病毒感染人、狗和猪,其结构较甲乙两型稳定,80%的人群在7~10岁时已存在丙型流感病毒抗体,提示丙型流感病毒多导致学龄前儿童感染,获得免疫,因此丙型流感病毒仅引起成人散发的呼吸道感染。

禽流感病毒(avian influenza virus, AIV),属于甲型流感病毒,全称为禽流行性感病毒,可引起禽的急性烈性传染病,在禽中主要表现出全身中毒、呼吸窘迫综合征和中枢神经系统症状。这一病毒最先是于1878年从瘟鸡中分离得到的,1901年称这种“鸡瘟病原”为“过滤性因子”或鸡瘟病毒(fowl plague virus, FPV)。后来,又发现新城疫病毒(newcastle disease virus, NDV)在禽中也可引起鸡瘟样疾病,即我国百姓所称的“鸡瘟”。为把两者区别开,把前者称为真性鸡瘟或欧洲鸡瘟病毒,后者称为伪鸡瘟或亚洲鸡瘟病毒。1955年,根据病毒颗粒核蛋白(NP)抗原特性,认定FPV为甲型流感病毒的一员。除了德国在1949年和加拿大在1952年分离的禽流感病毒外,其余禽流感病毒均于1955年之后才被发现,但绝大多数在禽中并不引起鸡瘟,甚至呈静默感染,尤其是今年在我国新发现的H7N9禽流感病毒,基本不导致禽间致病,禽类普遍呈带毒状态。

1980年之前的流感病毒命名法,把从禽中分离出的流感病毒通称为禽流感病毒。后来,又发现部分禽流感病毒还能感染哺乳类动物。因此,1980年的流感病毒命名法,在血凝素和神经氨酸酶亚型划分中就取消了宿主的名称。然而,流感病毒基因仍具有较严格的宿主特异性,同时禽流感病毒的危害已越来越引起人们所关注,因它们不仅会引起大批家禽、畜死亡,给国民经济造成巨大损失,而且还可能与人流感病毒大流行株的出现密切相关。因此,近来不管从何宿主分离出的流感病毒,只要其基因组特异性属于禽流感病毒,则仍统称为禽流感病毒,如H5N1和H7N9亚型,一律称为禽H5N1亚型流感病毒和禽H7N9亚型流感病毒。

根据禽流感病毒对鸡或火鸡致病性的不同,分为高、中和低/非致病性三类。至今发现能直接感染人的禽流感病毒有:H5N1、H7N1、H7N2、H7N3、H7N7、H9N2毒株和2013年3月在人体上首次发现的新禽流感H7N9亚型毒株。其中的高致病性H5N1亚型尤为引人关注,研究的也较多。它于1997年发现能直接感染人,至今已有15个国家相继出现了人感染H5N1禽流感病例,而且平均病死率达50%以上。最近出现的H7N9亚型也备受关注,至2013年5月8日已发现了130例确诊病例,其中死亡31例,病死率23.8%。

二、禽流感病毒的分类、命名和结构

(一) 禽流感病毒的分类和命名

甲型流感病毒,采用如下的方式命名:型别/宿主来源/首次分离出的地点/毒株序号/分离年代(血凝素亚型神经氨酸酶亚型),如 A/ 鹅 / 广东 / 1/96 (H5N1)。由于在新的命名法中,凡是从人分离出的,一律省掉宿主名称,在血凝素和神经氨酸酶亚型划分中不考虑宿主的来源,因此,从毒株名称上有时很难断定它是否是禽流感病毒。例如, A/ 上海 / 1/2013 (H7N9)、A/ 香港 / 156/97 (H5N1)、A/ 广州 / 333/99 (H9H2)、A/ 马 / 黑龙江 / 1/89/ (H3H8) 及 A/Swine/ Germany/81 (H1N1) 毒株,经病毒颗粒基因组特性分析后才可判断,它们虽然分别从人、猪及马中分离出,但均为禽流感病毒(图 1-1)。

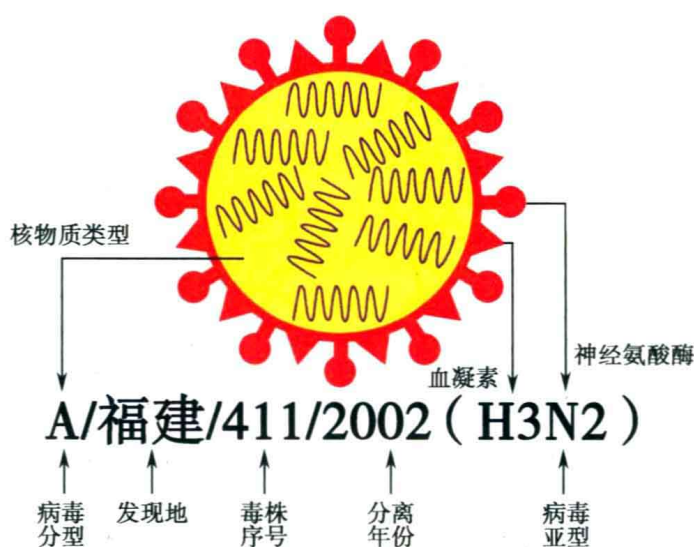


图 1-1 (人)流感病毒的命名方法

(二) 禽流感病毒的结构

禽流感病毒是多型性囊膜病毒,常为球形,病毒颗粒直径为 80~120nm。病毒的结构由外向内分三层:包膜、膜蛋白和核衣壳。包膜由双层类脂膜、糖蛋白突起和基质蛋白组成(图 1-2)。病毒颗粒最显著的特点就是其外层约

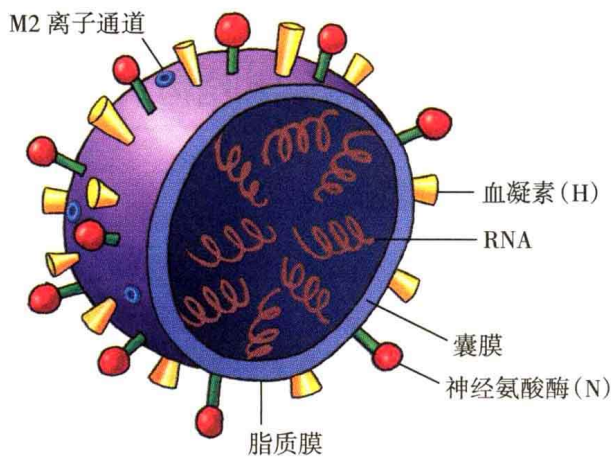


图 1-2 流感病毒结构示意图

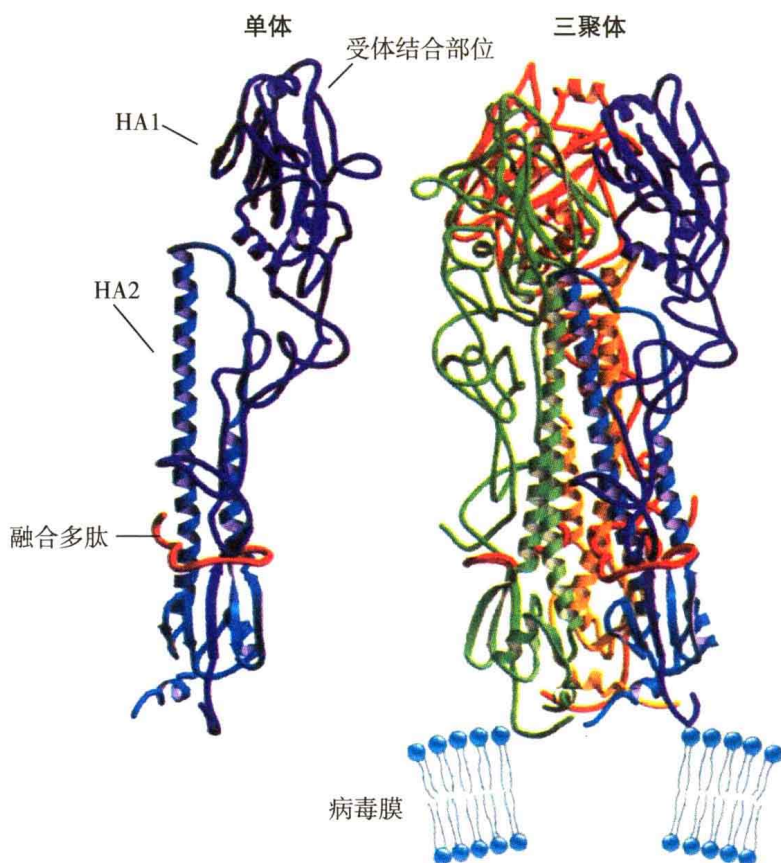


图 1-3 HA 三维结构示意图

有 600 个突起,一种像棒状的膜蛋白,能凝集一些动物的红细胞,即血凝素(hemagglutinin, HA 或 H);另一种像蘑菇样的,能使病毒颗粒从凝集的红细胞表面游离下来,为神经氨酸酶(neuraminidase, NA 或 N)。HA 与 NA 比例约为 5 : 1。除此之外,还有数量少且数目不清的 M2 突起。

1. 病毒颗粒膜蛋白 血凝素是最大的囊膜糖蛋白。它在感染细胞中以单多肽链(HA₀)形式合成。合成后裂解成重链(HA1)和轻链(HA2),两者又通过双硫链以共价链形式相连。HA₀ 经裂解后,病毒颗粒才具有感染性,因此才能使病毒囊膜与宿主细胞膜发生融合。HA 是个三聚体,它从病毒颗粒表面伸出约 13.5nm。HA1 主要位于突起的顶端即球部,它的功能为识别和结合宿主细胞表面的受体;含有抗原决定簇(图 1-3,图 1-4),刺激机体产生中和抗体。HA2 组成病毒突起的纤维状茎区。它的 N 端含有 20 个保守的、主要为疏水的氨基酸残基。这 20 个残基实际上为融合多肽。

第二个为具有酶活性的囊膜蛋白——神经氨酸酶(NA)。它能从糖蛋白或糖脂中裂解出唾液酸。而唾液酸是流感病毒颗粒附着的受体。因此,NA 能介导新合成的病毒颗粒从感染细胞表面游离下来。NA 是抗流感病毒药物——神经氨酸酶抑制剂奥司他韦(Oseltamivir,达菲,Tamiflu)和扎那米韦(Zanamivir)等的作用靶点。上述化合物也是唾液酸的结构类似物,因此,能抑制 NA 的酶活性,导致子代病毒不能从感染细胞游离下来。

甲型流感病毒囊膜还含有一种含量少的第三种类型的膜蛋白即 M2 蛋白,它是具有离子通道活性的四聚体。M2 在病毒感染中的作用是通过调节病毒颗粒内的酸碱度来减弱病毒核糖核蛋白(ribonucleoproteins, RNPs)与 M1 蛋白之间的相互作用。M2 是烷胺类抗流感病毒药物作用的靶点,如金刚烷胺(Amantadine)和金刚乙胺(Rimantadine)。

2. 病毒颗粒核心部分 甲型流感病毒的基因组含 8 个单股负链 RNA 节

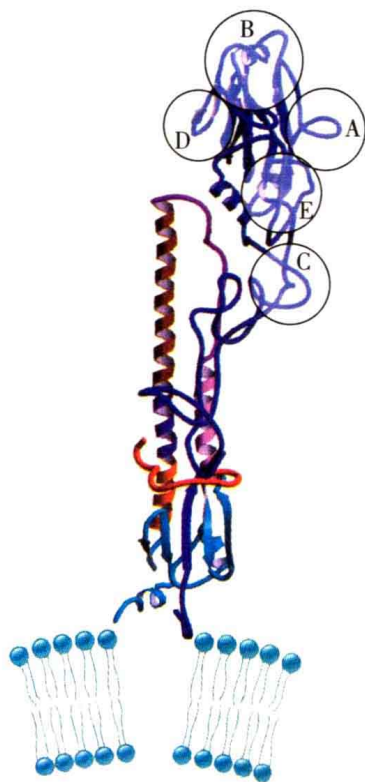


图 1-4 甲型流感病毒 5 个抗原决定簇



段,每个 RNA 节段均与核蛋白(NP)和 3 种 RNA 多聚酶(PB2、PB1 和 PA)相连接形成 RNP 混合物。RNPs 被一层基质蛋白(M1)所环绕。M1 是流感病毒含量最丰富的一种结构蛋白,每病毒颗粒约含 3000 个分子拷贝。

RNA 1~6 节段,每节段只编码一种蛋白,分别为 PB2、PB1、PA、HA、NP 和 NA。而 RNA7 含重叠的读码框架,编码两个蛋白(M1 和 M2)。同样的 RNA8 也含有重叠的读码框架,编码两个非结构蛋白(NS1 和 NS2)。然而,近来研究发现,在病毒颗粒中含有少量 NS2 蛋白,因此,严格来讲 NS2 不应再认为是一种非结构蛋白。至今,在病毒颗粒中尚未找到 NS1 蛋白,但它大量存在于被感染的细胞内。甲型流感病毒基因及其产物归总于表 1-1。甲型流感病毒结构模式见图 1-5。

表 1-1 甲型流感病毒基因及其编码的蛋白

RNA 节段(核苷酸数)	基因产物(氨基酸数)	每颗粒分子数
1 (2341)	PB2 (759)	30~60
2 (2341)	PB1 (757)	30~60
3 (2233)	PA (716)	30~60
4 (1778)	HA (566)	500
5 (1565)	NP (498)	1000
6 (1413)	NA (454)	100
7 (1027)	M1 (252)	3000
	M2 (97)	20~60
	NS1 (230)	—
	NS2 (121)	130~200

三、禽流感病毒的复制

(一) 结合受体和侵入细胞

一般认为人上呼吸道上皮细胞是流感病毒最初的靶点。流感病毒 HA 球部含有受体结合部位(receptor binding site, RBS),能识别和结合宿主细胞表面糖蛋白或糖脂上的受体(唾液酸)。而 HA 对受体识别和结合的特异性取决于受体上末端唾液酸和倒数第二位半乳糖(galactose)之间糖苷连接的方式。人流感病毒主要识别和结合唾液酸以 α -2,6 苷连接到半乳糖上的受体,而禽流

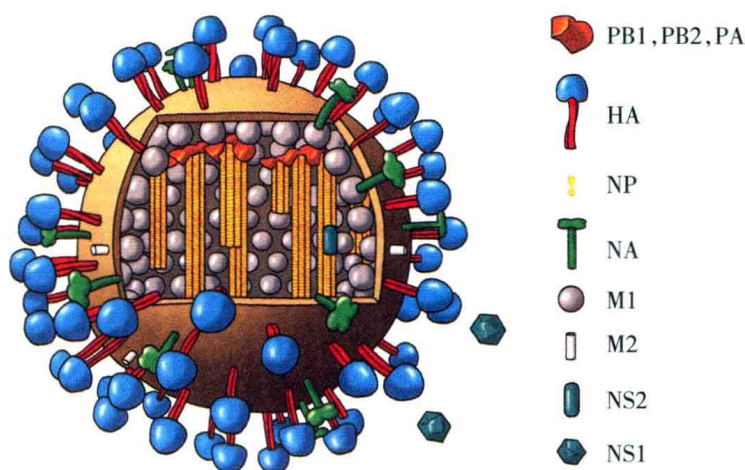


图 1-5 甲型流感病毒结构模式

感病毒主要识别和结合以 α -2,3 方式连接的受体。目前认为上述这种差异是造成禽流感病毒不能引起人间传播的主要原因。

病毒颗粒结合到细胞表面受体后,就造成受体介导的细胞内吞作用(endocytosis)。在内吞作用过程中,通过宿主细胞浆膜病毒颗粒被吞没,形成饮泡,接着与细胞内分隔器(内含体)发生融合,即融合过程是病毒颗粒被递送到内含体腔内而发生的。受体介导细胞内吞作用对病毒而言呈非特异性,是细胞对大分子复合物的内在化(internalization)。胞吞的物质,穿越细胞内含体装量,一般在溶酶体内通过水解酶而降解,但是流感病毒基因组逃脱了降解,通过病毒颗粒囊膜与内含体膜融合并进入细胞质。

(二) 膜融合和病毒颗粒核脱壳

在内含体膜内通过质子泵将内含体内 pH 维持在 5~6,在如此低 pH 条件下,HA 三维结构发生改变,使本来埋在 HA 三聚体基部的 HA2 N 末端的融合序列裸露在 HA 突起的顶端,并插入靶膜。接着,由通过靠近 HA2 融合的 7 个残基重复序列区及跨膜锚形成一种盘绕结构,导致三聚体的弯曲发生。由此,HA2 两端就同时分别插入相应的膜。这样就造成内含体膜和病毒膜合并形成一种半融合中间体,而进一步形成融合孔。病毒的基因物质就是通过此孔直接进入细胞质的。

在融合发生之前,通过病毒颗粒内部酸化将病毒 RNPs 从内含体释放入细胞质,酸化是通过病毒囊膜 M2 离子通道所介导的。病毒暴露在内含体腔,



pH 5~6 条件下,离子就流入病毒颗粒内部,这样就降低了 M1 蛋白层与病毒囊膜及 RNPs 间的相互作用。金刚烷胺类药物就是通过阻断 M2 离子通道来阻断甲型流感病毒复制的。

(三) RNA 复制和翻译

RNP 复合物释放入宿主细胞质后,很快转运至胞核。在核内通过 RNPs 中转录酶(PB1、PB2 和 PA)将病毒负链 RNA 转录成正链信使 RNA(mRNAs)。在“抢帽子过程”中,转录酶一般认为是 PB2 从宿主细胞 mRNAs 中偷走一小段帽子区作为病毒 mRNA 合成的起始引物。为有利于病毒成分的合成,被病毒转录酶抢来的帽子就抑制了细胞蛋白的合成。新合成的 mRNA 被转运回细胞质,并翻译蛋白。

病毒负链 RNAs 同样也作为正链 RNA 拷贝(cRNA)产物的模板,而 cRNA 又可直接复制出许多病毒负链 RNA。这些新合成的基因组节段被转运回细胞质来组装合成新的病毒颗粒。

病毒囊膜蛋白 HA、NA 和 M2 在细胞质内合成,新合成的多肽链被转运到内质网进行糖化和卷曲成三聚体和四聚体。

接着蛋白通过高尔基装置和转运的高尔基体网络转运到细胞膜。在此转运过程中,蛋白进行了一系列修饰,包括双硫链连接和寡糖侧链修饰和裂解等。由于转运的高尔基体网络内部 pH 为弱酸性,有可能导致早熟的病毒 HA 构形改变,同时病毒还不具有抵御这种改变的能力。可是,M2 蛋白在感染细胞中具有丰富的表达,就短暂地中和了转运的高尔基体网络内的 pH,使 HA 能安全地运送到细胞表面。这表明 M2 除在病毒侵入和脱壳过程中的作用外,还有上述第二种重要功能。

病毒核心蛋白合成和折叠完全在细胞质中进行,NP 和 RNA 多聚酶与新合成的病毒 RNA 相互作用形成 RNPs。M1 蛋白与在细胞质膜上形成高密度补丁的 HA 和 NA C 末端区相互作用。接着新形成的 RNPs 与这些补丁的衬里 M1 发生相互作用。这个相互作用也防止了 RNPs 再次进入胞核。

(四) 新病毒颗粒组装和释放

在 RNPs 附着到细胞质膜内壁上的 M1 后,导致芽生开始,新病毒颗粒进行组装。在极化的上皮细胞中,芽生是发生在细胞尖部,HA 和 NA 选择性地结合于细胞质膜的表面。因此,子代病毒被重新释放回气管道,而不是循环系统。

长期以来认为病毒颗粒组装是随机的,而近来认为是非随机的,是组装成最具有感染力的病毒颗粒,病毒颗粒芽生和释放可持续好几个小时,其机制目前尚不清楚。

病毒芽生后,通过 HA 与细胞糖蛋白或糖脂上唾液酸的相互作用,新合成的病毒颗粒仍附着在细胞表面。这时 NA 就发挥作用,它裂解了唾液酸,使新生的病毒颗粒从细胞表面游离下来,让其去感染新的细胞。

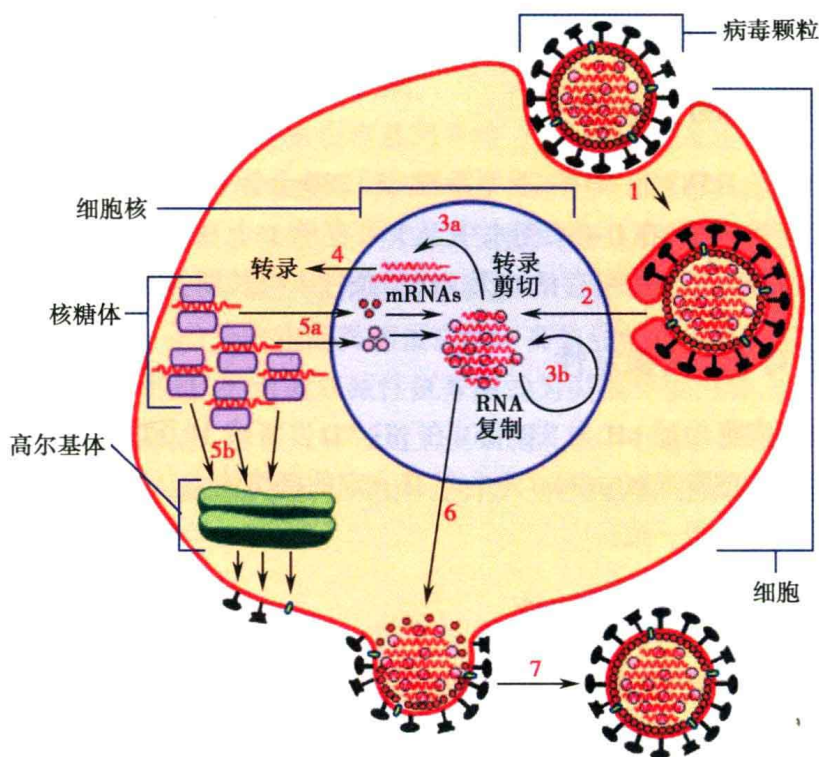


图 1-6 流感病毒复制模式图

1. 病毒通过 HA 结合到细胞表面的受体,并被细胞质膜吞没,形成胞吞小泡,病毒递送到细胞核区;2. HA 被裂解为 HA1 和 HA2。HA2 促进了病毒膜和细胞核膜融合,M2 是构成离子通道的膜蛋白,可以降低病毒体 pH,并使 M1 蛋白与核膜分开,且病毒 RNP 通过 NP 等转运到细胞核内;3a、3b. 病毒 RNA 转录和复制;4. 新合成的 mRNA 转运到细胞质并转录;5a. NP、M1、NS1 和核输出蛋白(nuclear export protein, NEP)转移到细胞核内,并与新合成的病毒 RNA 结合;5b. 转录后的 HA、NA 和 M2 等通过高尔基体转运到细胞膜;6. 通过 NEP,新合成的内含体转移到细胞质,并在 M1 的帮助下转移到已经嵌有 HA、NA 和 M2 的细胞膜区域;7. 在 NA 的作用下,新合成的病毒颗粒从细胞中释放出来



病毒感染整个过程严重瓦解了细胞的正常生理过程,流感与其他急性裂解性病毒感染一样,最终导致细胞死亡。细胞死亡导致呼吸道上皮脱落,此为流感发病机制之一。然而,有时细胞复制出成千上万的新病毒颗粒,而细胞仍未裂解死亡。流感病毒复制模式图见图 1-6。

四、理化特性

禽流感病毒,对外界环境的抵抗力要比人流感病毒强些。

(一) 对热的稳定性

禽 H5N1、H5N3 和 H7N9 亚型毒株 65℃ 30 分钟方可被灭活,100℃煮沸 2 分钟可完全被灭活,在 0~4℃湖水中至少可存活 1 个月,在 4℃粪便中至少可存活 35 天,37℃粪便中可存活 6 天,-70℃条件下可长期保存。

(二) 对 pH 的稳定性

人流感病毒最适 pH 为 7.0~8.0,在 pH 3.0 以下或 10.0 以上感染力很快被破坏。而禽流感病毒在 pH 4.0 左右具有一定的抵抗能力。这与禽流感病毒能在禽胃肠道复制相一致。

(三) 对紫外线的稳定性

裸禽流感病毒对紫外线照射敏感,在禽粪便表面,常温下(20℃左右),阳光照射数小时就可被灭活,在粪便核内,阳光照射 1~2 天还可存活。

(四) 对化学试剂的抵抗力

对乙醚、氯仿、丙酮等有机溶剂,及常用的消毒剂均敏感。

五、生物学特性

(一) 宿主范围

禽流感病毒除了禽类为自然宿主以外,宿主广泛。以熟知的 H5N1 为例,至今发现的宿主有鸭(包括野鸭)、鸡、火鸡、鹌鹑、鹅、鸽、黑头雁、斑头雁、鱼鹰、