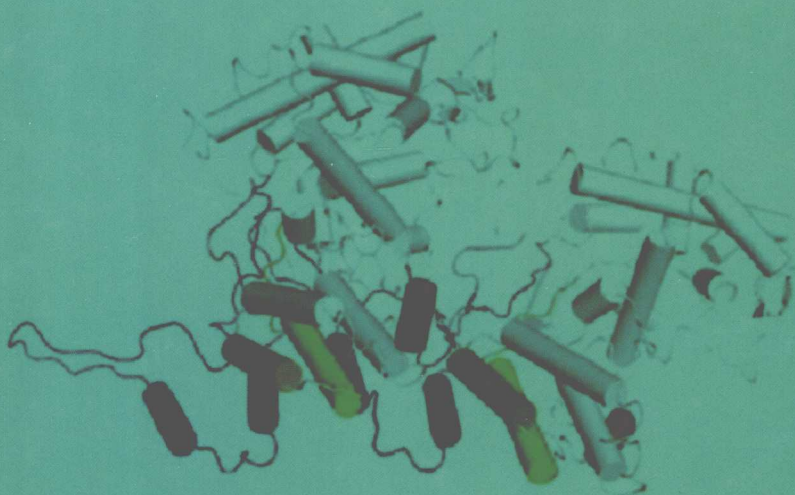
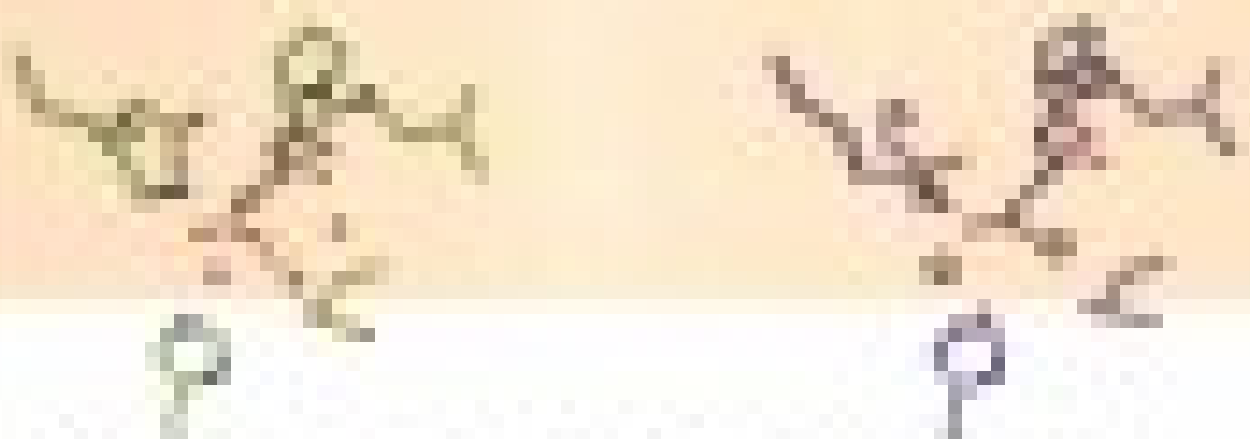


流行性感冒

郭潮潭 主编



科学出版社
www.sciencep.com



流行性感冒

——



人民卫生出版社

流行性感冒

主 编 郭潮潭

副主编 陈永灿

编 著 (按姓氏汉语拼音排序)

白 钰 陈绍建 陈亚锋

陈永灿 郭潮潭 李 颖

王 怡 王巧刚 王闻哲

王怡婷 沃恩康 吴海波

尤金彪 郑汉阳

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书主要介绍流行性感冒(简称流感)的防治知识及流感病毒的研究进展,从病原学、流行病学、临床表现、诊断、治疗、预防控制、心理干预等方面对流感的防治作了概要叙述,较为系统地介绍了抗流感病毒药物、流感疫苗的研究开发与应用,结合作者的研究成果,重点讨论流感病毒载体、流感病毒颗粒、流感病毒的基因和蛋白、流感病毒的生活周期及其跨种间传播机制的研究进展。流感的中医药防治及心理干预、动物流感病毒流行的研究也有较多论述。本书特别阐述甲型 H1N1 流感的临床特点和鉴别诊断及其病毒的分子生物学特征。本书内容对流感的有效防治、流感病毒的深入研究具有重要指导意义。

本书可供从事流感防治及流感病毒研究的临床、科研、教学人员作为参考书,也可供相关人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

流行性感冒 / 郭潮潭主编. —北京:科学出版社,2010.4

ISBN 978-7-03-026929-4

I. 流… II. 郭… III. 流行性感冒-防治 IV. R511.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 039565 号

策划编辑:吴茵杰 / 责任编辑:肖 锋 / 责任校对:钟 洋
责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

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>

双青印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010年4月第一版 开本:787×1092 1/16

2010年4月第一次印刷 印张:19 1/2 插页:4

印数:1-1 500 字数:615 000

定价:78.00元

如有印装质量问题,我社负责调换

前 言

流行性感冒,简称“流感”,是一种地球上分布最广、历史最长的急性人畜共患传染病。仅在20世纪,先后暴发了1918年的“西班牙流感”、1957年的“亚洲流感”、1968年的“中国香港流感”和1977年的“苏联流感”四次全球性大流行,夺走了几千万人的生命。1997年在中国香港发生了人感染高致病H5N1禽流感病毒而致死的事件,一场艰巨的抗击禽流感的战役已打响。2009年春,从墨西哥发端的甲型H1N1流感在全球快速蔓延,造成了人们心理上的极度恐慌,给社会稳定和经济发展以沉重打击。

由于流感病毒的多变性,细胞受体的多样化,流感病毒具有广泛的宿主动物,加上流感暴发的危害性极大,目前的流感疫情非常严峻。人们普遍认为要彻底攻克流感病毒是一项漫长而艰巨的任务,尤其在流感的预防控制研究中还存在着诸多难题。本人从日本留学到回国工作,一直从事流感病毒病原生物学的基础研究、减毒性流感活疫苗和流感病毒载体的研究开发等工作。2007年,本人研究并证实了陆地禽鸟体内存在禽流感和人流感病毒的双重受体,提出鸡和鹤鹑是禽流感传播给人的潜在性中间宿主。多年来,本人一直想编撰一部有关流感防治及流感病毒研究的书籍,希望对人们正确认识流感及其病毒有所裨益,也为有关部门制定流感的预防控制策略提供科学依据。随着今年甲型H1N1流感的流行,在科学出版社的大力支持下,促使本人加快了编书的进程,除组织本研究团队撰写流感病毒研究的内容外,还邀请中医学、心理学专家撰著相关章节,使书稿内容较为系统,阐述更加深透。此外,浙江省立同德医院陈永灿主任医师协助审订部分书稿内容。现在,《流行性感冒》一书终于面世了。

《流行性感冒》一书,从病原学、流行病学、临床表现、诊断、治疗、预防控制、心理干预等方面对流感的防治作了概要叙述,较为系统地介绍了抗流感病毒药物、流感疫苗的研究开发与应用近况,重点讨论流感病毒载体、流感病毒颗粒、流感病毒的基因和蛋白、流感病毒的生活周期及其跨种间传播机制的研究进展,着重阐述甲型H1N1流感的临床特点和鉴别诊断及其病毒的分子生物学特征。对流感的中医药防治及心理干预、动物流感病毒流行的研究也有较多论述。其学术内容力求体现科学性、前沿性和实用性。

期盼本书的出版,能够对从事流感防治及流感病毒研究的临床、科研、教学人员的相关研究起到抛砖引玉的作用,对大众积极有效地防治流感有一定的促进作用。书中的不妥之处,也望专家批评指正。

郭潮潭

2009年10月于浙江省医学科学院

· i ·

目 录

第一章 流行性感防治概论	(1)	研究	(42)
第一节 流行性感冒的历史	(1)	第六节 中医药在人禽流感治疗方面 的应用	(45)
第二节 流感的分类和命名	(3)	第七节 中医药预防流感的方法 ...	(46)
第三节 病原学	(4)	第五章 流感疫苗的研究开发及其应用	(51)
第四节 流行病学	(8)	第一节 流感疫苗的研究开发史 ...	(51)
第五节 发病机制	(10)	第二节 流感灭活疫苗	(51)
第六节 临床表现	(11)	第三节 流感减毒活疫苗	(52)
第七节 实验室技术	(12)	第四节 其他类型的流感疫苗	(57)
第八节 诊断	(14)	第五节 人用 H5N1 禽流感疫苗的 研究开发	(58)
第九节 治疗	(14)	第六节 新甲型 H1N1 流感疫苗的 研究开发	(60)
第十节 护理	(16)	第六章 流感病毒载体的研究开发 ...	(64)
第十一节 预防控制	(18)	第一节 反向遗传技术的发展	(64)
第二章 流感的诊断与鉴别诊断	(21)	第二节 流感病毒载体的发展	(65)
第一节 季节性流感的诊断与鉴别 诊断	(21)	第三节 流感病毒载体的应用	(69)
第二节 新甲型 H1N1 流感的诊断 与鉴别诊断	(22)	第七章 流感病毒颗粒的生物学特性	(74)
第三节 禽流感的诊断与鉴别诊断	(22)	第一节 流感病毒颗粒概述	(74)
第三章 抗流感病毒药物的研究与应用	(24)	第二节 流感病毒的生物特性	(76)
第一节 临床使用的抗流感药物 ...	(24)	第八章 流感病毒基因和蛋白	(89)
第二节 抗流感的新方法和新药物	(26)	第一节 病毒核衣壳的结构与功能 ...	(90)
第四章 中医药防治流感的研究	(31)	第二节 PB2 基因与 PB2 蛋白	(96)
第一节 中医药对流感发病机理的 认识	(31)	第三节 PB1 基因与 PB1 蛋白	(102)
第二节 中医分型论治	(32)	第四节 PA 基因与 PA 蛋白	(107)
第三节 中医药治疗流感有效方剂	(36)	第五节 NP 基因与 NP 蛋白	(112)
第四节 治疗流感的常用中成药 ...	(39)	第六节 HA 基因与 HA 蛋白	(118)
第五节 抗流感病毒中药及其现代 研究	(42)	第七节 NA 基因与 NA 蛋白	(132)
		第八节 M 基因及其 M1 蛋白和 M2 蛋白	(147)

第一章 流行性感 冒防治概论

.....

第一节 流行性感 冒的历史

一、以“伤寒与温病”为特征的千年流感朦胧史

流行性感 冒,简称流感,是地球上分布最广、历史最长的一种急性人畜共患传染病(Webster R,2002)。

流感作为现代医学病名,不可能见于古籍之中。但从流感的临床表现看,古代《黄帝内经》已有与之相类似的病症的记载,如“冬伤于寒、春必温病”(《素问·生气通天论》)、“风成为寒热”(《素问·脉要精微论》)。此处将寒热作为症状提出。东汉张仲景提出的中风、伤寒病名,均为外感疾病,后世医家把感 冒的病因与之划归同一范畴,张仲景为感 冒的治疗奠定了基础,还提出了时行病的概念,成为清代林珮琴《类证治裁·伤风》中提出“时行感 冒”病名的理论依据之一。赖文等结合古今中外医学文献和气候、历史资料进行分析研究,认为东汉末建安大疫很可能是世界上最早有记录的流感大流行,而张仲景的《伤寒论》则是世界上最早的流感研究专著(赖文,1998)。李文旭也认为流感的临床过程吻合于六经传变规律,更参照流行病学的比较,大抵说明张仲景所论的伤寒就是流感(李文旭,1996)。他认为运用六经辨证时,三阴删其上下,但留少阴,与三阳一起,成四经辨证,而不言伤寒,作为流感的辨证纲领,那是切合实际的,也不必顾虑与经旨合或不合了。不过病传少阴已属危笃,流感转危大都有严重的并发症,其病至此单纯中医药施治在医疗观察中已不多见,因此,一般可以截取三阳,用作流感中医治疗辨证纲领。明清时期随着瘟疫间断性暴发,随之形成和发展了温病学派。感 冒证治可借鉴的经验日益增多,感 冒的理、法、方、药也日趋系统和完善。现代医学的流感(包括人禽流感)就与中医学的“时行感 冒”类同,属于温病中“风温”、“春温”、“冬温”、“暑病”、“秋燥”等范畴。现代中医药界多运用温病学理论对流感进行治疗研究。

流感大约间隔十几年就会出现世界性大流行。例如,1510年至1930年之间就有三十余次大流行的记录。早在公元前412年的古希腊时期,希波克拉底就已经记

述了类似流感的疾病。到了19世纪,德国医学地理学家Hirsch详细地记述了自公元1173年以来历次类似流感的流行病暴发情况。明确由流行性感 冒引起的第一次流行病发生在1510年的英国。后来在1580年、1675年和1733年也曾出现过流行性感 冒引起大规模流行病的情况。而对流感大流行最早的详尽描述是1580年,自此以后,文献中共记载了31次流感大流行。其中,1742~1743年由流行性感 冒引起的流行病曾涉及90%的东欧人,1889~1894年席卷西欧的“俄罗斯流感”,发病广泛,死亡率很高,造成严重影响。

但是,它的病原体直到20世纪30年代才被分离和确定下来。1931年,Shope首先在猪中检测到猪流感病毒(Shope RE,1931)。1933年,英国伦敦的Hamposdede国立医学研究所的Smith等三人从流感患者咳嗽的痰中首次分离成功。1934年,Francis在流感患者中分离出最早的甲(A)型流感病毒株,并且能在小白鼠体内成功的培养(Francis T Jr.,1934)。同年,Goodpasture他们开发了鸡胚接种培养法(Goodpasture EW, et al., 1933)。Rokufelar研究所的Hirst发现流感病毒对红细胞有凝集反应,这对流感病毒的研究是一个很大的飞跃。1940年,Francis和Magil病毒学家各自分离出乙(B)型流感病毒(Francis T Jr., et al., 1935)。1947年,Taylor病毒学家分离出丙(C)型流感病毒(Taylor RM,1949)。从此确定了流感病毒存在着甲(A)型、乙(B)型和丙(C)型三种不同的类型。1955年,德国的W. Shafer提出了1878年在意大利首次报告的鸡流感的致死性病原是一种流感病毒。

二、以“流行与悲惨”为特点的百年流感暴发史

从19世纪末到21世纪初,在短短的100多年中暴发了四次严重的全球性流感大流行(图1-1)。

(一)1918至1920年的“西班牙流感 H1N1 亚型”

第一次世界大战快要结束的时候,一场流感的暴

发夺去了 2000 万~4000 万人的生命,这就是 20 世纪人们闻之色变的西班牙流感,或称 1918 年流感。西班牙

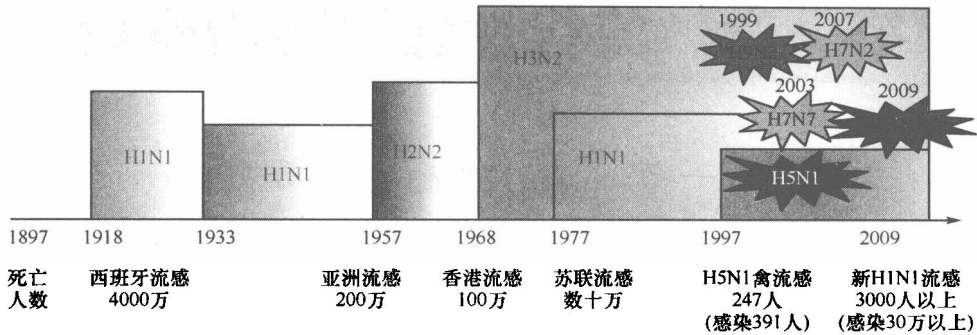


图 1-1 流感大流行史的示意图

班牙流感”(Spanish-Lady)之所以如此命名是因为流感传到了西班牙,总共造成 800 万西班牙人死亡!这次流感也就因此得名“西班牙流感”。此次流感广泛波及世界各地,而后几年内共出现了三次流行高峰,临床发病率高达 40%以上,并出现多种类型的肺炎并发症。这次流感大流行的特点是,20~50 岁的成人中发病率和死亡率最高。当时受科学技术条件所限,无法分离出致病原。因此,长期以来人们一直认为西班牙流感的病原是一个谜。1997 年,美国科学家杰弗里·陶贝格尔(JK. Taubenberger)在《科学》周刊上发表了它与同事利用反向遗传学技术得出的研究成果,认为 1918 年的流感病毒与猪流感病毒十分相似,是一种与甲型流感病毒(H1N1)密切相关的病毒(Taubenberger JK, et al., 1997)。至今,仍然可以在某些国家的猪体内发现这种病毒。据 2001 年 10 月英国媒体报道,英国科学家正力图根据 10 名死于 1918 年大流感的伦敦人的遗体,找到引起这场流感的病毒样本或碎片,分析其基因组特征,研究它为什么具有这么强的杀伤力和传染性(Taubenberger JK, 2006)。

(二) 1957 至 1958 年的“亚洲型流感 H2N2 亚型”

1957 年 2 月 22 日,首发于中国贵州,而后席卷中国、日本及东南亚各国,同年 7 月以后流行于中东、非洲、北美洲和原苏联,这次世界性的大流发病率高达 15%~30%,全球至少 100 万人死于这场灾难。据美国公布的统计数字,在 1957 年“亚洲流感”流行期间,美国共有 7 万人因此死亡。

(三) 1968 至 1969 年的“香港型流感 H3N2 亚型”

1968 年 7 月在中国香港突然暴发流感,发病人数多达 50 万。而后传入到新加坡、印度、澳大利亚、日本和美国。根据国际红十字会组织统计,这场流感至少波及世

界 55 个国家和地区,造成全球 150 万~200 万人死亡。

界 55 个国家和地区,造成全球 150 万~200 万人死亡。

(四) 1977 至 1978 年的“苏联型流感 H1N1 亚型”

1977 年 11 月以原苏联发端,西欧国家为主的全球性流行,有几千万人感染,几十万人丧生。此次流行的 H1N1 流感病毒在成年人表现为轻微感染,高发人群是在校青少年。

因此,到目前为止,由 1977 年的病毒株进化出的 H1N1 亚型病毒与 1968 年流行的 H3N2 亚型病毒已流行了 30~40 年,而且每年的冬春季节仍然会出现,称之为“季节性流感”。据 WHO 统计每年季节性流感患者达 6 亿~12 亿,造成 25 万~30 万人死亡。

三、以“人感染禽流感”为特征的十年流感复燃史

以 1997 年发生在中国香港的人感染禽流感事件为标志,近十余年来,多种禽流感病毒(H5N1、H7N2、H7N3、H7N7 和 H9N2)陆续出现在人类中,给人类身体健康造成了严重的威胁。

(一) H5N1 亚型流感

首先,1997 年在中国香港出现了 18 例由禽流感病毒导致的流感。当年 5 月,一名儿童感染致死,其感染的病毒被确定与甲型禽流感密切相关。在此之前,从未证实过人类出现此种 H5N1 亚型的感染。同年 11 月,中国香港出现了 17 例类似病毒的系列感染。患者多病情严重,成年患者尤为严重,其中 5 例死亡。同时在中国香港饲养或进口的鸡群中出现了 H5N1 病毒暴发流行。由此提示,禽类实际上是这次流感流行的传染源。在中国香港当局大量宰杀鸡禽之后,感染并未进一步扩散。

然而,2003年H5N1高致病性禽流感再度暴发,并且不断出现人感染H5N1禽流感致死事件。根据WHO统计报告,截至2009年9月24日,已在15个国家出现人感染病例442例,有262人丧生,死亡率超过50%。目前疫情仍有流行,不可放松警惕。

(二) H9N2 亚型流感

1999年4月,从中国香港两个住院患儿体内分离出了两株甲型H9N2流感病毒。对样本的分析表明,这两种病毒与1997年从人体及鸡禽中分离出的甲型流感病毒A/quail/Hong Kong/G1/1997内部基因相似。这两个病例均症状轻微,并痊愈。证明H9N2亚型病毒也能感染人。同时,经流行病学研究发现很多人群中带有抗H9N2病毒的抗体,这说明已有隐性感染(Guan Y, et al., 1999; 2000)。

(三) H7 亚型流感

H7N7亚型流感病毒在1995年首次从爱尔兰儿童中分离出来(Banks J, et al., 1998)。2003年夏季,在荷兰出现H7N7亚型流感病毒感染人事件,造成89人感染,1人死亡(Fouchier RA, et al., 2004)。2003年,在美国纽约感冒患者中分离出H7N2亚型流感病毒(Smith CB, 2008)。2004年,在英国出现因感染H7N3亚型病毒大面积家禽死亡,有两位养禽从业人员出现上呼吸道感染症状,并分离出H7N3亚型病毒(Tweed SA, et al., 2004; Obenauer JC, et al., 2006)。

四、以“突发新甲流”为特点的 2009年流感新发史

正当人类面对全球金融危机和经济衰退的艰难时刻,又突然遭遇一种新的流感病毒变异株的挑战。本次流感大流行的初步研究认为,此次的流感病毒属于猪源性。流感是由甲(A)、乙(B)、丙(C)三种流感病毒引起的急性呼吸道传染病。甲型流感病毒根据其表面血液凝集素(HA)和神经氨酸酶(NA)基因的不同又可分为16个HA亚型和9个NA亚型(Michaelis M, et al., 2009)。猪流感是一种由甲型流感病毒引起的猪

呼吸系统疾病。截至2009年5月8日,2009年3月份由墨西哥发端的流感疫情目前已蔓延至36个国家和地区,其中23个国家已有确诊病例,2个国家有患者死亡。根据疫情病原体的基因组特征,其属于新型H1N1亚型猪流感病毒,世界卫生组织称之为猪流感。虽然这种新型病毒是由猪流感病毒演变而来,但是这种病毒只导致人类患病,并在人与人之间传播,也没有有力证据证明本次流感疫情是从猪传播开来的。因此,2009年4月30日世界卫生组织将本次疫情改称为A/H1N1流感,我国称为甲型H1N1流感,不再使用“猪流感”一词。几天后,加拿大政府又宣布,该国检测证实了甲型H1N1流感病毒传染给猪群的事实,看来并非与猪无关。6月11日,世界卫生组织总干事陈冯富珍正式宣布把甲型H1N1流感警戒级别升至最高级别6级,这意味着世卫组织认为疫情已经发展为全球性“流感大流行”。按照世界卫生组织目前的流感警戒规定,当病毒在其认定的两个不同地区(如北美洲和大洋洲)出现群体性传播时,警戒级别就应升至6级。陈冯富珍表示,目前除墨西哥和美国外,澳大利亚、英国、西班牙、日本和智利都确认其境内出现了一定程度的群体性传播。“流感大流行”主要反映的是病毒的地理扩散范围,而不是流感疾病本身的严重程度,宣布“流感大流行”并不一定意味着疾病的严重程度或致死率有了显著提高。实际上目前许多患者病情较轻,而且不用服药即可自愈。根据专家评估,这次“流感大流行”的严重程度为中等或一般水平。

2009年春由墨西哥发端的新H1N1亚型流感,出现全球性大流行,短短5个月有几十万感染病例,上千人死亡,并且还在迅速蔓延中。截至2009年11月1日,甲型H1N1流感在全球192个国家及地区蔓延,已经造成全球近50万人感染,至少6071人死亡。其中美洲地区死亡4399人,西太平洋地区498人,东南亚地区661人,欧洲地区至少300人,东地中海地区137人,非洲地区76人。根据我国卫生部统计报告[卫生部甲型H1N1流感防控工作信息通报(2009-11-06)],截止到2009年11月6日,我国大陆31个省(市、自治区)累计报告54927例甲型H1N1流感确诊病例,已治愈41605例。重症病例累计176例,已治愈52例,死亡16例。

第二节 流感的分类和命名

一、流感的分类

(一) 按抗原分类

流感病毒属于正黏病毒(*Orthomyxoviridae*)科,

是分节状负义RNA病毒。它只能在感染的宿主细胞内繁殖。根据核蛋白(Nucleoprotein, NP)和基质蛋白(Matrix protein, M)的抗原性不同可分为甲、乙和丙(即A、B和C)三型,还有Thogoto病毒,有时也称丁型流感病毒。从人类和动物的病原性看,甲型病毒占了

绝大多数,是最重要的致病原。还有一些重要的特征可以区分甲、乙和丙型流感病毒:①甲型流感病毒自然感染各种禽类、人类和其他多种哺乳类动物(包括猪和马)。目前资料显示乙型流感病毒仅感染人类。丙型流感病毒主要感染人类,但在中国曾从猪中分离到该类病毒。②甲型流感病毒的两个表面糖蛋白 HA 和 NA 的氨基酸变化较乙型流感病毒要大得多。丙型流感病毒只有一个多功能的糖蛋白,称为血凝素酯酶融合蛋白(HEF)。③从病毒颗粒的形态也可区分甲、乙和丙型流感病毒。④虽然这三种型别的流感病毒有着相似的蛋白质,但每一型病毒的蛋白编码的机制不同。⑤甲型和乙型流感病毒的基因组含有 8 个分节段的 RNA 片段,丙型流感病毒有 7 个 RNA 片段。

甲型病毒还根据两个外壳糖蛋白,即血凝素(Hemagglutinin, HA)和神经氨酸酶(Neuraminidase, NA)的抗原性不同,又可分为多种不同亚型,包括 16 个 HA 和 9 个 NA 亚型(Michaelis M, et al., 2009)。

(二) 按宿主分类

甲型病毒能自然感染人和各种其他脊椎动物,根据感染宿主不同可分为人流感、猪流感、禽流感和马流

感等;乙型病毒在自然界中仅感染人;丙型病毒主要从人中分离出来,但在我国也出现在猪中。

二、流感的命名

我们经常会听到 H1N1、H3N2、H5N1 等流感病毒名称,其中 H 是代表血凝素,而 N 则代表神经氨酸酶,字母后的阿拉伯数字则代表抗原的类型。

1971 年,世界卫生组织(WHO)统一了流感病毒的命名系统。根据病毒核蛋白(NP)的抗原性不同,流感病毒分成甲(A)、乙(B)、丙(C)3 型。然后根据其血凝素(HA 或 H)和神经氨酸酶(NA 或 N)抗原性的不同又分为若干亚型。由于病毒分离不断增加和抗原的多样性,这样的亚型划分法不能完全体现出毒株特性,还存在一些缺陷。1980 年,WHO 重新讨论了流感病毒新的命名法,命名原则为:型别/宿主/分离地点/病毒株序号/分离年代(血凝素亚型和神经氨酸酶亚型)。例如, A/PR/8/1934(H1N1)、A/swine/Iowa/15/1930(H1N1)、A/Hong Kong/1/1968(H3N2)、A/chicken/Hong Kong/220/1997(H5N1)、B/Nanchang/480/1994 和 C/Yamagata/9/1988 等。

第三节 病原学

病原体的分离和培养是病原学诊断的“金标准”。分离流感病毒也经历了艰苦的历史。几百年前就出现了以上呼吸道症状为主的急性传染病的病原体,但直至 1931 年 Shope 才首先从猪中检测到流感病毒(Shope RE, 1931)。1933 年,英国伦敦的 Hamposdede 国立医学研究所的 Smith 等三人从流感患者咳嗽痰液中首次分离到流感病毒。1934 年,Francis 在流感患者中分离出最早的属于甲(A)型流感病毒株,并且能在小白鼠中成功地培养(Francis T Jr., 1934)。同年,Goodpasture 他们开发了鸡胚接种培养法(Goodpasture EW et al., 1933)。1940 年,Francis 和 Magil 病毒学家各自分离出乙(B)型流感病毒(Francis T Jr., et al., 1935)。1947 年, Taylor 病毒学家分离出丙(C)型流感病毒(Taylor RM, 1949)。从此确定了流感病毒存在着甲(A)型、乙(B)型和丙(C)型三种不同的类型。

人类中主要流行毒株以甲型和乙型的 H1N1、H2N2 和 H3N2 亚型为主,近十年来多个禽流感亚型病毒(如 H5N1、H9N2、H7N7 和 H7N2 亚型)陆续从人中分离出来。1997 年,发生在中国香港特别行政区的高致病禽流感病毒感染致死事件中,当年 8 月经美国 CDC 和 WHO 荷兰国家流感中心同时分离鉴定,确定中国香港 3 岁男孩死于甲型禽流感 H5N1 病毒引起

的人类流感,这是世界上首次证实 H5N1 禽流感病毒感染人。对流感病原体即流感病毒的研究不断深入,其形态结构和生物学特性也进一步明确,为预防和控制流感提供有利的科学依据。

一、流感病毒的形态特征

流感病毒颗粒呈球形,直径大约为 80~120nm。它的相对分子质量为 $(151\sim360)\times 10^6$ 道尔顿(图 1-2)。所含的化学成分中 RNA 占 0.8%~1%,蛋白质为 70%~75%,脂质为 20%~24%,糖为 5%~8%(Compans RW, 1975)。病毒颗粒的脂质层来自宿主细胞的细胞膜,内含八条节段状 RNA,控制着流感病毒的遗传。病毒中存在着 9 个蛋白,有碱性聚合酶 I(Polymerase basic 1, PB1)、碱性聚合酶 II(Polymerase basic 2, PB2)、酸性聚合酶(Polymerase acidic, PA)、NP、HA、NA、M1、M2 和核输出蛋白(Nuclear export protein, NEP)。另外,还有一个非结构蛋白(NS1)只存在感染细胞内,与细胞因子的功能有密切关系。在甲型和乙型病毒中,病毒颗粒的脂质层上嵌合着三个蛋白,即 HA、NA 和 M2。HA 和 NA 是向外突出的两个表面糖蛋白。HA 呈一个细长的等位三柱体,是最重要的抗原性蛋白,在病毒侵入

宿主细胞时起非常重要的作用。NA 呈蘑菇状的等位四柱体,它在病毒从宿主细胞释放过程中是不可缺少的,也能防止病毒间的凝集。M2 起一个离子通道的作用。然而,在丙型病毒中,只有一个表面糖蛋白,即 HE (Hemagglutinin-esterase)。在脂质层下有一种起固定作用的 M1 蛋白。在病毒颗粒内,存在着由与核蛋白(NP)相关的 RNA 和聚合酶蛋白(PB1、PB2 和 PA)组成的核糖核蛋白(Ribonucleoprotein, RNP)。

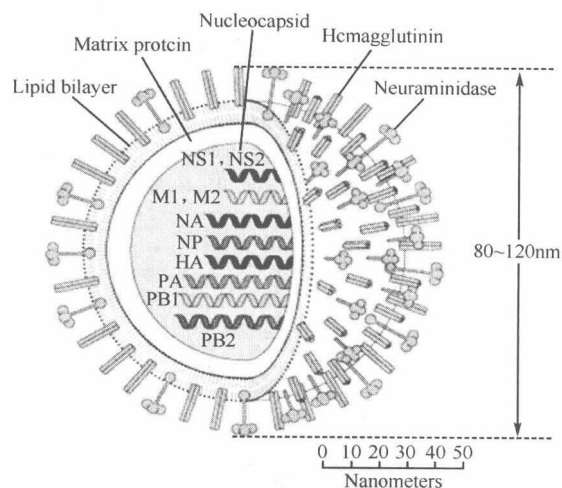


图 1-2 甲型流感病毒结构模式图

(引自 WHO Collaborating Centre for Reference & Research on Influenza, Electron Micrograph Images)

在电镜下,流感病毒颗粒呈球形或细长形,有一层脂质囊膜,膜上有糖蛋白纤突,是由血液凝集素(HA)和神经氨酸酶(NA)所构成(图 1-3),均具有抗原性。初分

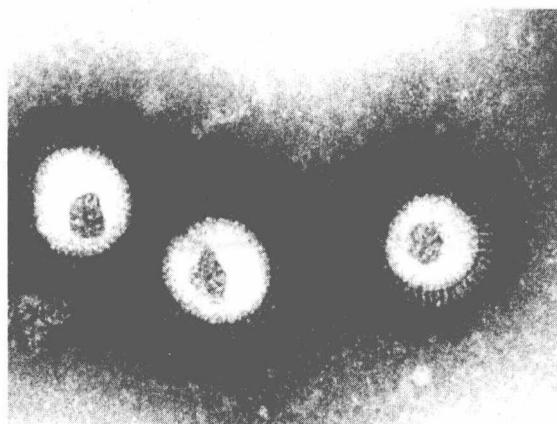


图 1-3 甲型流感病毒电镜下形态

(引自 WHO Collaborating Centre for Reference & Research on Influenza, Electron Micrograph Images)

离的毒株可呈丝状,直径约 20nm,长达 300~3000nm。甲型流感病毒包膜上有 500 个放射状排列突起,杆状突起即上述的血凝素(HA),蘑菇状突起是神经氨酸酶(NA)。HA 与 NA 的比例为 4:1 至 5:1。它们在病毒的抗原性上起决定性作用。血液凝集素突起为 3 个非共价结合的蛋白分子组成的同源三聚体,它促使病毒吸附到细胞上,故其抗体能中和病毒,免疫学上起主要作用;神经氨酸酶呈现由头和茎构成的蘑菇状结构的同源四聚体,它的作用点在于细胞释放病毒,故其抗体不能中和病毒,但能限制病毒释放,缩短感染过程。

流感病毒的核酸是 8 个片段的单股 RNA,核蛋白质上有特异性,可用补体结合试验将其区分为甲、乙、丙三型。病毒的基因组 RNA 被核壳蛋白 NP 包绕,甲型和乙型流感病毒的基因组 RNA 由 8 个节段的单链 RNA(ssRNA)组成,丙型流感病毒的 RNA 为 7 个节段的 ssRNA(丙型流感病毒没有 NA 基因)。

二、流感病毒的理化特性

(一) 酸碱度

流感病毒在 pH6.5~7.9 间最稳定,对碱性比较脆弱。禽流感病毒对酸有一定的耐受性,在 pH4.0 的条件下也具有一定的抵抗力。

(二) 温度

流感病毒对高温抵抗力弱,不耐热,加热到 56℃ 数分钟后即丧失致病性,100℃ 1min 即被灭活。在温度低的环境下,病毒较为稳定,在 0~4℃ 可存活 1 个月,22℃ 的环境中可存活 4 天,56℃ 的环境中可存活 3h。在真空干燥或 -20℃ 以下可长期保存。

(三) 光线

流感病毒对紫外线很敏感,暴露在阳光下 40~48h 即被灭活。

(四) 有机溶剂

流感病毒不耐酸和乙醚;对紫外线、甲醛、乙醇和常用消毒剂很敏感。使用常用消毒药,如次氯酸钠、酚类化合物、季胺盐类消毒剂、甲醛溶液和其他醛类以及碘类化合物均能迅速破坏病毒的传染性。

三、流感病毒的生物特性

(一) 流感病毒的抗原多变性

根据核蛋白(Nucleoprotein, NP)和基质蛋白(Matrix

protein, M)的抗原性不同可分为甲、乙和丙(即 A、B 和 C)三型。甲型病毒还根据两个外壳糖蛋白即血凝素(HA)和神经氨酸酶(NA)的抗原性不同,又可分为多种不同亚型,包括 16 个 HA 和 9 个 NA 亚型(Michaelis M, et al., 2009)。理论上可有一百余个亚型。

另外,甲型流感病毒抗原具有多变性。由于 RNA 聚合酶缺乏校正功能,在进行病毒基因组的复制时容易出现差错,所以 RNA 病毒的突变率比 DNA 病毒高。在感染三种流感病毒中,甲型流感病毒有着极强的变异性,乙型次之,而丙型流感病毒的抗原性非常稳定。甲型流感病毒的变异容易产生新的病毒亚型或病毒株,原有疫苗就会失去保护力。乙型流感病毒的变异虽然会产生新的主流毒株,但是新毒株与旧毒株之间存在交叉免疫,即针对旧毒株的免疫反应对新毒株依然有效。甲型流感病毒是变异最为频繁

一,其抗原变异形式分为抗原漂移(Antigenic drift)和抗原转换(Antigenic shift)两种(Hampson AW et al., 2006)。

(二) 病毒的宿主多样性

流感病毒的宿主范围十分广泛。目前已在人、猪、马、虎、貂、海洋哺乳动物,以及大量的家禽和野生鸟类中分离到(Webster RG, et al, 1992)(图 1-4)。野生禽鸟是甲型流感病毒的自然保存宿主,禽流感病毒通常对野生禽鸟不具备强致病性,但是传染到其他物种(包括家禽和哺乳动物)时,有时会呈现强致病性和高死亡率。猪已被公认是流感病毒的中间宿主,具有病毒“混合器”的作用,近年来发现鹌鹑和鸡等陆地禽类也具有中间宿主的特征(Perez DR, et al., 2003; Guo CT, et al., 2007)。

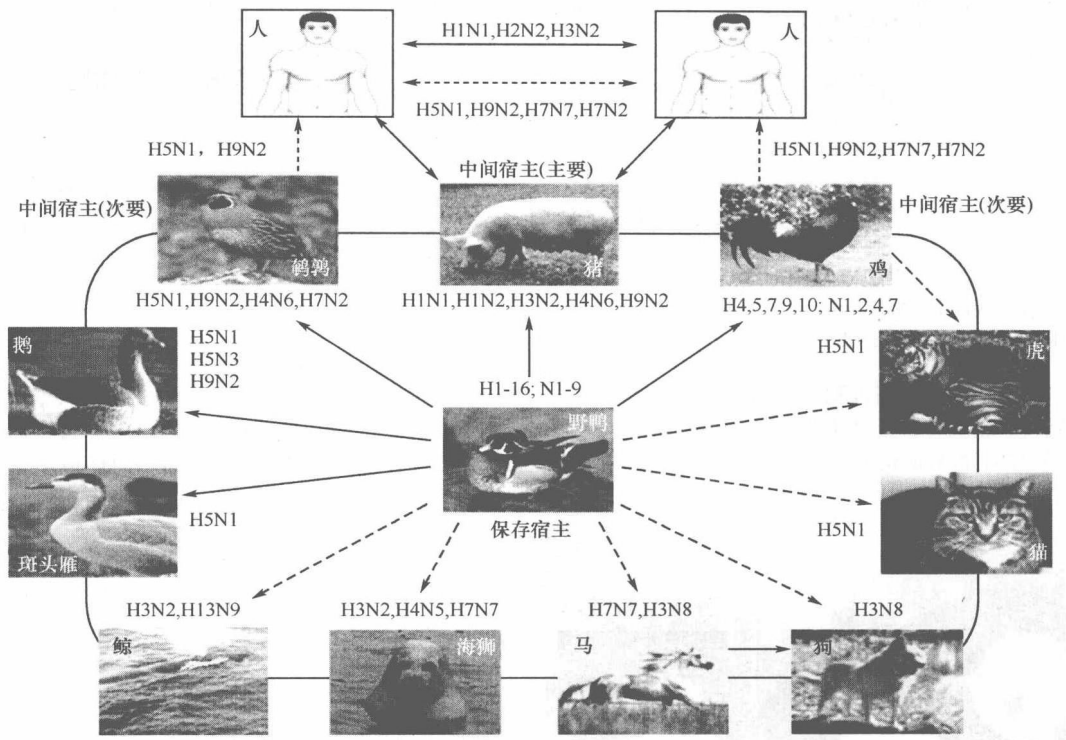


图 1-4 流感病毒的自然分布及传播途径

(三) 流感病毒的结合特异性

在自然情况下,流感病毒感染的宿主范围具有一定的局限性。多数情况下人流感病毒不能在鸭体内有效繁殖,而禽流感病毒也不能在人体内复制。但是,流感病毒感染宿主的范围界限却不严格,病毒可在不同种属的动物间传播,猪可以感染人流感病毒和禽流感

病毒,人感染猪流感病毒和禽流感病毒病例亦时有发生。

HA 蛋白与宿主细胞受体结合位点的结构是决定流感病毒宿主特异性的主要因素之一。流感病毒细胞受体是位于宿主细胞膜上的糖蛋白或糖脂上的唾液酸糖链,其中宿主细胞的唾液酸种类、唾液酸与半乳糖的连接类型是决定流感病毒受体结合特异性的因素。作

为流感病毒受体成分的唾液酸主要分为 NeuAc 和 NeuGc 两种, Neu5Ac 和 Neu5,9Ac 存在于人细胞膜中, Neu5Ac 是甲型和乙型流感病毒受体成分, Neu5,9Ac 是丙型流感病毒受体成分(图 1-5)(Suzuki Y, 2000; Suzuki Y, et al., 2000; Ito T, et al., 1998)。鸭肠道上皮细胞膜中 Neu5Gc 与 Neu5Ac 的比例为 2 : 98, 但鸡肠道缺乏 Neu5Gc。Suzuki 等研究发现, NeuGc2,3Gal 的识别对流感病毒在马体内的复制是必需的, 马流感病毒 HA 蛋白只能识别 NeuGc2-3Gal(Suzuki Y, et al., 2000)。经检测发现, 马呼吸道上皮细胞膜中的唾液酸 90% 以上为 Neu5Gc, 这支持马流感病毒的识别。同样鸭肠道上皮细胞表面的 Neu5Gc2-3Gal 对禽流感病毒侵袭肠道细胞十分重要。

流感病毒受体的唾液酸半乳糖的连接存在两种构

象形式, 即唾液酸 α 2-3 半乳糖(SA α 2-3Gal)和唾液酸 α 2-6 半乳糖(SA α 2-6Gal)结构。在人的呼吸道上皮细胞中广泛存在 SA α 2-6Gal, 禽类的肠道细胞广泛存在 SA α 2-3Gal, 猪呼吸道上皮细胞表面兼有 SA α 2-6Gal 和 SA α 2-3Gal(Couceiro JN, et al., 1993; Ito T, et al., 1998), 人流感病毒优先结合人样受体 SA α 2-6Gal 结构, 禽流感病毒优先结合禽样受体 SA α 2-3Gal 结构(Rogers GN, et al, 1983)。由于种属之间受体的差异性, 不同来源的流感病毒具有一定的宿主特异性。猪由于兼有两种受体结构, 能被人流感病毒和禽流感病毒感染, 成为流感病毒的中间宿主, 为人和禽流感病毒在其体内有效复制及基因重组提供了分子基础。另外, 在海豹、鲸肺组织上皮细胞表面存在 SA α 2-3Gal, 没有发现 SA α 2-6Gal, 相应的, 海豹、鲸流感病毒优先识别 SA α 2-3Gal。

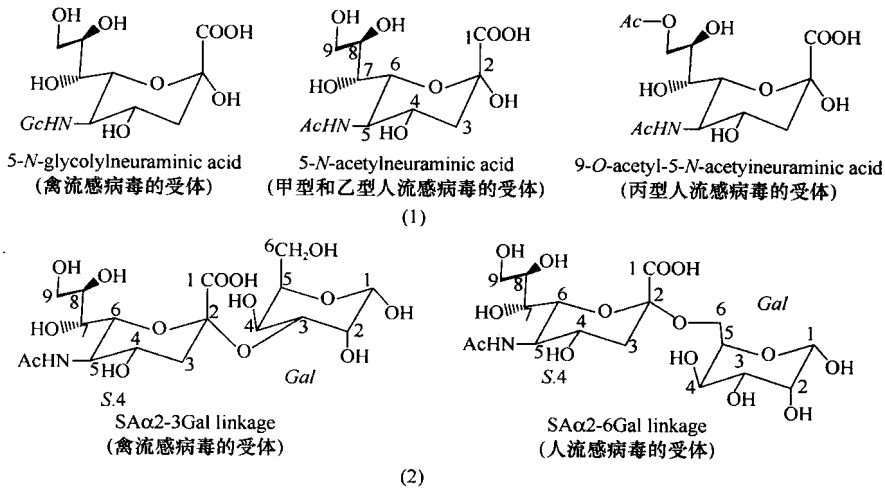


图 1-5 流感病毒的受体结构图

(1) 流感病毒受体的唾液酸类型; (2) 流感病毒受体的唾液酸糖链结构

(四) 流感病毒的致病差异性

流感是由流感病毒引起的一种以呼吸道症状为主的急性传染病, 主要是通过空气飞沫传播, 经呼吸道进入人体。流感流行具有突然发生, 迅速蔓延, 发病率高, 流行期短, 常沿交通线传播等特点。不同亚型对不同宿主动物的致病性有明显差异, 如 H5N1 亚型对人和家禽呈高致病性; H9N2 亚型对人呈低致病性。影响流感病毒致病性的因素非常复杂。

1. 血凝素与流感病毒的致病性关系

(1) HA 蛋白受体特异性与流感病毒致病性: 甲型流感病毒的 HA 蛋白的主要功能是细胞表面受体结合, 介导病毒包膜与细胞膜融合, 致使病毒 RNP 释放入细胞质中。HA 与唾液酸受体的精确结合是病毒

侵入宿主细胞的第一步, 这个过程也是决定病毒能否对机体造成致病性的第一步。

(2) HA 蛋白切割位点序列与流感病毒致病性: 流感病毒感染宿主细胞过程中, HA 蛋白通过膜融作用将核衣壳释放到细胞质, 完成此过程的先决条件是 HA 蛋白被宿主细胞蛋白酶切割为 HA1 与 HA2。因此, HA 蛋白切割位点的特点以及对宿主细胞蛋白酶的敏感性直接影响病毒致病力。HA 蛋白的前体分子 HA0 在 HA1 和 HA2 连接处形成一个突出环状结构, 被宿主蛋白酶识别切割后才具有融膜功能。HA1 和 HA2 间的切割位点序列大致分两类: 一类是切割位点上游仅含有单个碱性氨基酸 R(如: -XR-), 被认为是低致病性特征; 另一类是切割位点上游含有多个碱性氨基酸(如: -RKKR-), 已被证明是典型高致病性毒株的

特征,这种序列在 H5 和 H7 亚型禽流感病毒中广泛存在,易被动物体内广泛存在的碱性蛋白酶所识别和切割,增加了病毒的组织嗜性,扩大了宿主范围(Steinhauer DA, et al., 1999)。

(3) HA 蛋白的糖基化与流感病毒的致病性:HA 蛋白存在多个可被糖基化的位点,糖链的存在会对病毒蛋白表面的氨基酸产生遮蔽作用,特别是位于球状头部的糖基化改变会直接影响病毒的抗原性和受体结合力;在切割位点附近出现额外的糖基化位点会阻碍 HA 蛋白的裂解,影响病毒的生活周期。因此,HA 蛋白的糖基化修饰程度与病毒毒力密切相关。

2. 神经氨酸酶与流感病毒的致病性关系 流感病毒的 NA 蛋白具有唾液酸酶活性,在感染后期切割病毒颗粒表面糖蛋白末端的唾液酸,释放子代病毒进一步扩散。NA 蛋白茎部长度决定其对底物的酶解效应,并对病毒宿主范围产生影响(Wagner R, et al., 2002)。近年来分离到的 H5N1 亚型禽流感病毒的 NA 茎部缺失成为一种常态,可能与病毒的致病力密切相关。一般认为,NA 的茎部越长,其活性部位越容易接触到底物,有利于病毒粒子的释放。

NA 能改变另一种表面糖蛋白 HA 的糖基化,从而增强一些菌株的毒力。它也能直接活化潜在的转移生长因子 β (TGF- β),这种活化细胞因子水平的增高能引起细胞凋亡。纯化的 NA 能刺激致炎细胞因子(如 IL-1、TNF)的产生,这些细胞因子能增强流感期间症状和气道炎症的发展。

3. 聚合酶复合体与流感病毒的致病性关系 流感病毒的聚合酶分为 PB1、PB2 和 PA 三个亚基, PB1 和 PB2 是碱性蛋白,PA 为酸性蛋白。其中 PB1 亚基参与 mRNA 的转录和病毒 RNA 的复制,同时连接另外两个亚基。PB2 亚基具有识别宿主 mRNA 并切割其 5' 帽子结构的活性,同时具有 3'-5' 的核酸内切活性,负责校对功能。到目前为止,PA 的功能已经被鉴定具有核酸内切酶活性,参与病毒 RNA 的复制。

PB2 蛋白对决定流感病毒宿主范围具有重要意义,特别是在禽源病毒适应感染哺乳动物细胞方面,第 627 位氨基酸起到关键作用(Subbarao E, et al., 1993)。

4. NS1 与流感病毒致病性的关系 NS1 是流感病毒基因组编码的唯一一个非结构蛋白,它包括 N 端的双链 RNA 结合功能域和 C 端的效应功能域。目前越来越多的研究表明 NS1 蛋白是甲型流感病毒一个重要的致病力决定因子,在促进病毒复制、调节感染细胞凋亡、干扰宿主天然免疫和获得性免疫方面起着重要作用。NS1 蛋白从宿主和病毒两个方面来调节病毒的致病性和毒力。在宿主方面,NS1 蛋白可通过抑制宿主细胞蛋白的合成、诱导细胞凋亡以及拮抗干扰素的产生等方式调节机体的抗病毒反应,间接地发挥增强病毒致病性的功能;另一方面,NS1 蛋白可通过增强病毒 mRNA 的翻译来提高病毒的复制,直接增强流感病毒抵抗宿主的抗病毒反应的能力(Hale BG, et al., 2008)。

第四节 流行病学

一、流行病学的一般概论

(一) 传染源

流感病毒是宿主动物分布范围最广的病原之一,包括鸟类(野禽、家禽)和哺乳动物等宿主动物(图 1-4)。水生野鸟(如野鸭、候鸟等)是流感病毒的保存宿主。大量研究证实,流感病毒广泛分布于世界范围内的许多家禽(包括鸡、火鸡、珍珠鸡、石鸡、鹌鹑、鸽子、鸭、鹅等)和野禽(包括野鸭、斑头雁、天鹅等各种候鸟和海鸟)中。从迁徙水禽中,特别是野鸭中分离到的病毒比其他禽类多,并且隐性感染特别多,而家禽中的鸡、火鸡和鸭感染流感症状更为严重,危害极大。至今尚无非脊椎动物作为储存宿主的证据。哺乳动物是感染宿主,并不是储存宿主,只是在感染期间有严重的传播性。

(二) 传播途径

1. 呼吸道传播 是人流感病毒传播中最常见的途径,主要是通过吸入传染性飞沫(气溶胶)而发生传播。流感病毒在呼吸道大量繁殖,含有感染性病毒脱落细胞借助于患者的呼吸、咳嗽和喷嚏方式排出体外悬浮于空气中,形成了病毒的气溶胶。其中咳嗽和喷嚏是形成气溶胶的良好动力。此外,人直接接触患者、病禽或无症状感染禽类及其分泌物、排泄物等,病毒颗粒随即附着在人的上呼吸道黏膜细胞后感染。

2. 消化道传播 消化道是禽流感的最主要传播途径。亦有迹象表明,消化道也是人流感的一种重要传播途径,如人感染流感时也有腹痛腹泻的症状。禽流感的扩散主要是通过禽鸟粪便中大量的病毒颗粒污染环境(如空气)而传播。流行病学研究证实,在越南有多人死于禽流感病例主要是通过家禽粪便传播,而非煮熟的肉。在泰国某一动物园的老虎和豹等因生吃

病鸡而感染死亡(Keawcharoen J, 2004)。总之,流感病毒(特别是高致病禽流感病毒)可通过被污染的手、玩具等经消化道传播。此外,食用非煮熟的禽类食品均可受到感染。

3. 眼结膜传播 病禽或无症状感染禽类及其分泌物、排泄物及污染的环境含有病毒颗粒,附着在人的眼结膜后致病。眼结膜虽然是外皮的一部分,却不像皮肤有干燥的死细胞层保护,有些病毒也会从这里开始感染。2003年,流感病毒在荷兰引起的禽流感(H7N7亚型)导致了89位鸡场内工作人员结膜炎的发生(Fouchier RA, 2004)。

4. 皮肤传播 病毒颗粒通过损伤的皮肤或黏膜进入人体而引起传播。如科研人员实验过程中疏忽,导致病毒感染到破损的皮肤上。医护人员从皮肤伤口感染流感病毒也有报道。

5. 血液传播 高致病性禽流感患者血液中可检测到H5N1亚型病毒,死亡者病毒含量更高,因此存在经血液传播的可能性。

6. 垂直传播 指通过胎盘由母体传播给胎儿。国内报道了安徽两例H5N1禽流感病毒感染的孕妇,其中一例死亡,研究人员发现孕妇的胎盘中也存在病毒。不仅如此,胎儿的血液和肺中也被发现病毒。这说明病毒可以穿过胎盘屏障传染给胎儿。H5N1可以通过母亲传染给腹中的胎儿,而且该病毒不仅可感染人的肺部,还能感染上呼吸道、消化道、血细胞等,甚至大脑(Gu J, et al., 2007)。由于病例较少,有待进一步研究确定。

(三) 传播方式

流感病毒自然存在着动物种间屏障,不易跨动物种间感染。

1. 禽流感病毒感染人的主要传播方式

(1) 禽直接传播:野禽是主要储存宿主。禽流感病毒容易感染家禽,因此很多病例(特别是高致病的H5N1禽流感感染病例)都有密切接触家禽史。例如,加工处理活、病或死禽,进食生鸡、鸭血或未煮熟的禽类食品等。另外,有研究报道鸡与鹌鹑也是流感病毒中间宿主之一,特别是H5N1禽流感(Guo CT, et al., 2007)。

(2) 猪源性传播:猪是流感病毒感染的主要中间宿主和基因混合器。因为猪呼吸道黏膜细胞含有 α 2-3唾液酸和 α 2-6唾液酸两种受体,可以同时感染人流感和禽流感病毒,发生基因重组,产生能感染人或人传人的毒株。20世纪三次流感大暴发都是猪源性,2009年4月发生的新甲型H1N1流感大暴发也是猪源性。

(3) 人与人传播:人流感病毒对所有人群都易感,

容易发生人与人之间的传播。高致病H5N1禽流感病毒也有迹象表明经人与人传播,特别是在儿童。

2. 预防流感疫情,需要注意的传播方式

(1) 气溶胶传播:流感病毒通过流感患者打喷嚏、咳嗽或空气飞沫传给他人。有研究表明,一个喷嚏可以使飞沫以每小时167公里速度在一秒钟内喷射6米远。建议预防性戴口罩等,防止病毒进入体内。

(2) 接触性传播:间接或直接接触传播也是流感病毒感染的重要方式。如人类通过密切接触受流感病毒(特别是禽流感H5N1亚型)感染的家禽或家禽的粪便而传染。直接接触和间接接触(可能通过污染物)使病毒感染到上呼吸道、眼结膜的黏膜或皮肤伤口上。

(3) 实验室传播:一些国家或地区的实验室安全标准并不十分严格,因此存在实验室传播的可能。如1981年,美国实验室进修人员被H7N1毒株感染引起角膜炎。2003年,一位荷兰兽医在对病鸡进行检查时感染H7N7病毒,最终死于病毒性肺炎并发症(Fouchier RA, 2004)。

(4) 医源性传播:在医疗单位治疗流感患者时,因预防疏忽,造成院内交叉感染,如同病房患者之间传播,医护人员与患者间传播。如2005年越南一名护士发生疑似H5N1医源性感染。

(5) 交通性传播:随着交流合作的增加和交通运输的发展,交通工具(如飞机、汽车、火车和轮船等)成为跨洲跨国地区的主要传播方式。曾有报道,在一次4个小时的飞行中,1名流感患者可以使整架飞机上72%的乘客受到传染,飞机上封闭的空气流动系统加速了流感的扩散。

(四) 易感人群

一般认为,人类对人流感病毒普遍易感,而对禽流感病毒并不易感。这是流感病毒对动物种间有较强的壁垒(见第二篇)。由于流感病毒变异快,多样性,目前使用的流感疫苗不能覆盖所有亚型流感病毒,因此保护率较低,且随时间变化,疫苗可以完全失去免疫保护力。

二、影响流行的可能因素

(一) 季节性因素

流感一年四季均可流行,但主要发生在冬春和秋冬交替季节,气温变化较大时常可发病,气温变暖后发病率明显下降。例如,2003年暴发的H5N1禽流感,世界各国多发生在11、12月和次年的1~3月,一般情况下夏季发病较少见。

(二) 自然环境因素

从地理上来看,流感在全世界都有发生,属世界性传染病。在北半球温寒带地区,流感流行通常发生在寒冷季节,从当年9月开始至次年3月。患者在亚热带地区,流感几乎四季可流行。例如,1997年中国香港H5N1人禽流感,除首发病例发生在5月外,其余11例发生在11、12月,2004年越南报道的10例H5N1人禽流感主要发生在2003年12月和次年1月,2004年泰国12例病例发生在1~3月,阿塞拜疆8例发生在2、3月。而印度尼西亚家族8例聚集病例发生在当年7月至次年1月。在中国,流感流行或局部暴发基本上年年均有发生,而且许多病毒的变种首先发现于中国。南北方在流行活动规律上有明显差异,北方通常仅有一个冬季流行高峰,而南方有夏季和冬季两个流行高峰,认识这一点,对于我们提前做好预防工作具

有指导意义。

(三) 人群结构因素

年龄分布:年龄不同感染流感的严重程度不同,儿童较青壮年易感,但是病情相对较轻,老人和孕妇也易感,病情重,死亡率高。

性别分布:性别方面没有明显差异。

种族分布:没有直接证据表明有明显差异。

职业分布:接触传染源几率大的人员感染流感病毒的概率相对较大,例如医疗卫生科研人员等。在人口密集和流动性大的公共场合工作人员,也容易受到感染,例如学校的老师和学生。据统计,在我国发病的23例H5N1人禽流感中,农民(9/23,39%)、农村学生或者儿童(6/23,26%)占据了较高比例,可能正是与这些人群与传染源(死禽)较多接触几率有关。

第五节 发病机制

一、流感病毒的发病机制

流感病毒主要由空气飞沫进入呼吸道,与上呼吸道上皮细胞接触。流感病毒通过表面的血液凝集素与细胞受体结合,侵入呼吸道的纤毛柱状上皮细胞,并在细胞内进行复制。其主要的致病机制是病毒复制引起的细胞损伤及死亡。流感病毒一旦与细胞受体结合,经胞饮作用,穿入呼吸道上皮细胞,并在细胞内进行复制,持续4~8h,新的病毒颗粒从细胞膜上出芽,借助病毒神经氨酸酶的作用而释放,再感染邻近的上皮细胞,短期导致大量呼吸道上皮细胞感染。受染细胞发生坏死、脱落及局部炎症反应,同时引起全身中毒反应如发热、全身肌肉酸痛和白细胞减少等。流感病毒的生活周期可分为流感病毒与宿主细胞结合和膜融合;病毒RNA的增殖和转录;病毒蛋白的翻译和表达;病毒组分的装配和出芽等四个主要阶段。病毒侵入体内后依靠血凝素吸附于宿主细胞表面,经过吞饮进入胞浆;进入胞浆之后病毒包膜与细胞膜融合释放出包含的ss-RNA;ss-RNA的八个节段在胞浆内编码PB1、PB2、PA、NP、HA、NA、M1、M2、NS1和NEP等十个构件;M蛋白、膜蛋白、HA、NA等编码蛋白在内质网或高尔基体上组装M蛋白和包膜;在细胞核内,病毒的遗传物质不断复制并与NP、RNA多聚酶(PB1、PB2和PA)等组建病毒核心;最终病毒核心与膜上的M蛋白和包膜结合,经过出芽释放到细胞外,复制的周期大约8h。

二、感染后的病理变化

人流感病毒侵袭的目标是呼吸道黏膜上皮细胞,也有侵袭肠黏膜的病例,引起胃肠型流感。

流感病毒通过表面的血液凝集素与细胞受体结合,侵入呼吸道的纤毛柱状上皮细胞内,并在细胞内进行复制。新增殖的病毒颗粒从细胞膜上出芽,借助神经氨酸酶的作用而释放出来,再侵入其他上皮细胞。受病毒感染上皮细胞发生变性、坏死与脱落,露出基底细胞层。突出表现为局部炎症,造成黏膜充血、水肿和分泌物增加,从而产生鼻塞、流涕、咽喉疼痛、干咳以及其他上呼吸道感染症状,同时引起全身中毒反应,如发热、全身酸痛和白细胞减少等,但一般不形成病毒血症。约于第5日基底细胞层开始再生,先为未分化的移行上皮,2周后新的纤毛上皮形成而恢复。以上为单纯流感过程。其主要病变损害有呼吸道上部和中部气管。当病毒蔓延至下呼吸道,则可能引起毛细支气管炎和间质性肺炎。

病毒感染还会诱导干扰素的表达和细胞免疫调节,造成一些自身免疫反应,包括高热、头痛、腓肠肌及全身肌肉疼痛等,病毒代谢的毒素样产物以及细胞坏死释放产物也会造成和加剧上述反应。

病毒侵袭全部呼吸道,整个呼吸道发生病变,致流感病毒性肺炎。此病变老年人、婴幼儿、患有慢性心肺肾等疾患或接受免疫抑制剂治疗者最易发生。其病理特征为全肺暗红色,气管与支气管内有血性液体,黏膜