图书在版编目(CIP)数据

人间禽流感及其防治/胡晓抒主编. —南京：江苏科学技术出版社，2004.2
ISBN 7-5345-4123-9

Ⅰ.人… Ⅱ.胡… Ⅲ.①人畜共患病-流感病毒-防治②禽病-流感病毒-防治 Ⅳ.①R373.1②S858.3

中国版本图书馆 CIP **数据核字**(2004)**第** 006765 **号**

人间禽流感及其防治

主　　编	**胡晓抒**
策　　划	**胡明琇**
责任编辑	**傅永红**
出版发行	**江苏科学技术出版社** **(南京市湖南路** 47 **号，邮编：** 210009)
经　　销	**江苏省新华书店**
照　　排	**南京展望文化发展有限公司**
印　　刷	**江苏新华印刷有限公司**
开　　本	850 mm×1 168 mm 1/32
印　　张	4.5
字　　数	90 000
版　　次	2004 **年** 2 **月第** 1 **版**
印　　次	2004 **年** 2 **月第** 1 **次印刷**
印　　数	1—30 080 **册**
标准书号	ISBN 7—5345—4123—9/R·762
定　　价	8.60 **元**

图书如有印装质量问题，可随时向我社出版科调换。

序　言

人类的文明史中大量记载着人类与疾病斗争的历史。每一次疾病的流行在给人类带来深重灾难的同时，也丰富了人类与疾病作斗争的经验。疾病的流行影响了人们的生活方式、对外界事物的认知，以及经济、文化的发展，甚至影响着人类社会发展的进程。随着交通的便捷和经济活动的增加，传染病对人类经济社会生活的影响也日益加大，新发现传染病往往可以在短时间内传播到世界各地。人类与传染病的斗争也愈加剧烈。2003 年的传染性非典型肺炎疫情就是一个明证，它也再次说明了做好传染病预防控制工作的极端重要性。

当前，非典疫情的威胁犹在，禽流感疫情又接踵而至，卫生防病工作面临十分艰巨的任务。2004 年新年伊始，首先是中国台湾、日本、韩国，接着是越南、泰国、中国香港、柬埔寨、印尼、老挝、中国大陆等国家或地区相继发生高致病性禽流感疫情。更为严重的是禽流感在越南、泰国等地已造成人群感染，多人死亡。世界卫生组织发出警告：禽流感威胁可能超过非典。禽流感就是禽类的病毒性流行性感冒，是由 A 型流感病毒引起禽类的一种从呼吸系统损害到严重全身毒血症等多种症状的传染病，禽类感染后病死率很高。人类感染禽流感后，潜伏期一般为 7 天以内，早期症状与其他流感非常相似，有些患者可见眼结膜炎，严重者可致肺炎、急性呼吸窘迫综合征、肺出血、胸腔积液、全血细胞减少、肾衰竭、毒血症、休克及 Reye 综合征等多种并发

症而死亡。

对人间禽流感现在还没有相应疫苗进行特异预防，而冬春季节又是急性呼吸道疾病的高发期，预防尤其重要，如提倡健康的生活方式；发现疫情时，应尽量避免与禽类接触，对禽类食物应彻底煮熟；与禽类接触人员应加强个人防护等。

知己知彼，百战不殆。要战胜禽流感疫情，首先必须科学地认识禽流感，用科学的武器来扑灭疫情。由于人类感染禽流感的病例还比较少，社会各方面包括医务人员对禽流感的人间传播规律都知之不多，加强相关知识和技能的教育与培训显得尤为重要。江苏省疾病预防控制中心和南京医科大学的部分专家依靠平时的积累，在短期内编写了这本防病知识读本，非常及时，也非常必要。该书既可作为提高医护人员防治知识水平的培训教材，也可供广大群众参阅。希望本书在防治禽流感工作中发挥积极的作用。

江苏省卫生厅厅长 周琪

目　　录

第一章　简史…… 1
　第一节　概况…… 1
　第二节　禽流感的危害…… 4

第二章　病原学特性…… 7
　第一节　分类和命名…… 7
　第二节　形态和结构…… 9
　第三节　对理化因子抵抗力 …… 10
　第四节　基因组及其编码蛋白 …… 11
　第五节　抗原变异 …… 17
　第六节　致病性 …… 21

第三章　临床表现、诊断与治疗…… 28
　第一节　临床表现 …… 28
　第二节　诊断与鉴别诊断 …… 34
　第三节　治疗 …… 36

第四章　实验室检测 …… 41
　第一节　标本采集 …… 41
　第二节　病毒分离 …… 44
　第三节　病毒鉴定 …… 49
　第四节　血清学检测——血凝抑制实验 …… 56
　第五节　血清学检测——微量中和实验 …… 58

第六节　快速检测——RT－PCR 检测 …… 68
第七节　快速检测——抗原检测 …… 73
第八节　实验室生物安全 …… 75

第五章　流行病学 …… 78
第一节　流行概况 …… 78
第二节　传染源 …… 82
第三节　传播途径 …… 88
第四节　易感人群 …… 90

第六章　预防控制措施 …… 91
第一节　动物禽流感的预防控制 …… 91
第二节　人间禽流感的预防控制 …… 99

第七章　人用流感疫苗研究概况…… 109
第一节　人流感疫苗研究现状…… 110
第二节　人用禽流感疫苗研究概况…… 115

附录 1　常用消毒方法及消毒剂的应用 …… 118

附录 2　各种污染对象的常用消毒方法 …… 127

附录 3　流行性感冒个案调查表 …… 132

附录 4　工作人员的防护原则 …… 136

第一章

简　史

第一节　概　况

流行性感冒(influenza,简称流感)实际上是一种人、禽、畜共患的传染病。禽被认为是甲型流感病毒基因储存库,人流感病毒流行株起源也被认为与禽流感病毒密切相关。禽流感病毒不仅能造成大批禽死亡,而且给经济带来巨大损失。不仅如此,近来还发现禽 H5N1、H7N7 和 H9N2 毒株能感染人。虽然至今它们尚未引起人间流感大流行,但它们均为甲型流感病毒的成员,故均具有易变性和基因重配的能力。因此,如果它们长期在人群中引起感染,就有可能发生抗原性变异或与人流感病毒发生基因重配,形成新的流感亚型,获得了对人的致病性和在人间传播的能力,从而完全有可能引起人间流感大流行。我国是个农业大国,并为流感多发地区,因此如何防止禽流感病毒的危害已刻不容缓。首先在全国范围内需加强禽流感的监测工作,做到早发现早采取防范措施;加强从事人和动物禽流感防治人员之间的协作及信息交流;加强疫苗,尤其人用禽流感病毒疫苗的研制及抗流感病毒药物的研究;宣传禽流感病毒的危害和防治知识,提倡健康的生活方式和习惯,但不能搞得人心惶惶,谈禽色变。

流感是由甲、乙、丙三型流感病毒分别引起的急性呼吸道传染病。甲型流感病毒常以流行的形式出现，可引起世界性的大流行，它在动物中分布广泛；乙型流感病毒常引起流感局部爆发，一般不引起世界性的大流行，至今尚未找到它存在于人之外的其他动物中的确凿证据；丙型流感病毒主要以散在形式出现，多侵袭婴幼儿，除人以外，我国的猪群中也分离到丙型流感病毒。

禽流感(avian influenza，AI)在过去相当一段时间内把它称之为鸡瘟(fowl plague)。它于 1878 年首次报道于意大利，1901 年证实其病原为“滤过性”病原体，1955 年才证实其病原为甲型流感病毒的一员。后来发现实际上在禽中还有一种相似的疾病即新城疫(new castle disease，ND)，常常两者混为一谈。为把两者区别开，现把前者称为禽流感或真性鸡瘟、欧洲鸡瘟；而把后者称为新城疫或伪鸡瘟、亚洲鸡瘟(因其于 1926 年首先发现于亚洲印度尼西亚的塔维西)。

“流感”这个术语也曾用于描述低等动物中症状和人类流感相似的疾病。如几个世纪以来人们曾叙述过几次马“流感”的流行。如果把这种术语套在禽流感身上显然不合适，如鸡瘟所表现出的症状与人流感症状相差甚远，同时禽流感也可通过胃肠道来传播。

甲型流感病毒亚型的划分，1980 年前后是不一样的。在 1980 年之前，首先要考虑宿主，如马 2 亚型流感病毒，应写成 Heq2Neq2；而在 1980 年之后，就不考虑宿主，直接写成 H3N8。近来发现流感病毒基因具有严格的宿主特异性，禽与哺乳类动物流感病毒不易在相互宿主间直接传播，因它们对宿主细胞表面受体的特异性是不同的。基因进化树分析表明，甲型流感病毒 NP 基因可分为：马、猪、人、鸭和鸥类 5 个体系，而 H5 亚型流感病毒又可分成北美和欧亚两系。也就是说，不同宿主流感

病毒的基因特性是不一样的。通过基因特性分析，方可得知该流感病毒属何宿主的。也就是说长期生存在禽中的流感病毒，即它的基因组属禽类的，称之为禽流感病毒。

感染人和禽类的甲型流感病毒分属不同亚型，有严格的种族屏障。在一般情况下，不会跨种属传播。甲型流感病毒H5N1亚型在禽类中流行已有多年，最早在20世纪40年代由俄罗斯科学家分离出，对鸡可引起高度病理改变，对水生禽类可引起慢性感染，但均不会传染给人。1997年5月21日，中国香港1名3岁儿童死于不明原因的多器官功能衰竭。经美国CDC及WHO荷兰鹿特丹国家流感中心鉴定为禽流感病毒H5N1，这是世界上首次证实禽流感病毒H5N1感染人类。截至2004年1月31日，已确诊的人感染禽流感病毒病例已达30例。发生在禽类的H5N1型流感为什么可以感染人类，一直是科学家们研究的课题。

在中国香港1997年3月～5月间引起的一次3个鸡场的禽流感爆发流行中，鸡的病死率达70%～100%。通过对来自7例禽流感患者的A(H5N1)抗原和基因分析显示，该7株病毒均含有禽流感病毒的8个基因片段，将首例禽流感患儿的A(H5N1)与1997年3月从新界死鸡中分离到的A(H5N1)病毒株的基因进行对比分析表明，两者同属欧亚种系，仅在H5的HA1位置上有3个氨基酸不同，且均不在直接影响受体结合的位置，但与其他6株病毒的基因结构不同，也与1997年10月底从香港家禽中分离到的A(H5N1)病毒基因有所差别，说明系两种密切相关但明显不同的A(H5N1)，提示病毒是通过不同的途径从家禽传染给人类的。这说明禽类和人类流感病毒之间还未发生基因重组，即A(H5N1)是从禽类直接跳跃到人类，而没有经过第三宿主(如猪)细胞的基因重组，因此，A(H5N1)被认为是一种新的人类流感病毒。

禽流感病毒引起医务界的重视始于 1957 年，我国于 1977 年开始正式研究，过去仅个别报道 FPV(fowl plague virus)能引起人眼睛角膜炎。1997 年我国香港特区突然发生了禽(H5N1)流感病人，紧接着，我国内地又发现了禽(H9N2)流感病例。故禽流感已被列为人类新出现的一种急性传染病而加以重视，我国农业部已将禽流感列为一类监测的动物传染病。

前面已提到，流感病毒最早从禽中分离出，1955 年之前称之为鸡瘟病毒(FPV)。第二个分离到的禽流感病毒，是于 1949 年从德国鸡群中分离出的“N”病毒，它的全称为 A/Chick/Germany/N/49(H10N7)。第三个为于 1952 年从加拿大病鸭中分离出的 A/鸭/加拿大/52。而其余禽流感病毒均在 1956 年以后才相继被发现，到现在为止，已发现的甲型流感病毒血凝素有 15 个亚型(H1～15)，神经氨酸酶有 9 个亚型(N1～9)，它们均可从禽中找到。至今已分离出流感病毒的禽有：鸭(包括野鸭)、鸡(包括野鸡)、火鸡、珍珠鸡、海鸥、燕鸥、鹅、天鹅、鹌鹑、鹧鸪、鸽、麻雀、八哥、鹈鹕、乌鸦、矶鹞、灰苍鹭，鸸鹋和其他水鸟。不仅如此，禽流感病毒还能在哺乳类动物中引起爆发，如海豹、鲸鱼、水貂、猪和马，甚至能直接感染人。这些情况表明，流感实际上是一种人、畜、禽共患的病毒性传染病。

第二节　禽流感的危害

20 世纪共有 3 次世界性流感大流行，它们的发生均与禽流感病毒密切相关。这 3 次世界性流感大流行给人类带来严重灾难。1918～1919 年的“西班牙流感”(A[H1N1])导致全世界有 2 000 万～5 000 万人死亡，大多数人在感染后数天内死亡，其他的人则死于不久之后的各种并发症。所有死亡者中有近一半是

健壮的青壮年。1957～1958 年的“亚洲流感”(A[H2N2])仅在美国就导致大约 7 万人死亡。1968～1969 年的“香港流感”(A[H3N2])则导致美国死亡 3.4 万人;该病毒于 1968 年首次在香港被检测到,之后传到美国,直到现在仍没能得到控制。

自 1878 年意大利报道发生禽流感以来,H5 和 H7 两亚型毒株一直断断续续地在世界各地鸡或火鸡中造成流感爆发或流行。如 1983～1984 年美国宾夕法尼亚州鸡群中发生了自 N2 毒株引起的流感大流行,损失 1 700 多万只鸡,当地全部鸡场倒闭,经济损失达 6 100 万美元。1978 年美国明尼苏达州 140 多个火鸡群发生流感流行,造成 400 多万美元损失。

1997 年 3～5 月,我国香港特区新界 3 个鸡场发生了自 N1 亚型毒株引起的流感爆发,造成 3 个鸡场倒闭,7 000 只鸡死亡。18 人受病毒感染,其中 6 人死亡;杀鸡 160 万只,赔偿金额 1.4 亿港元;逾 3 000 名从业人员受影响;停止内地鸡只输港 45 日。2001 年 5 月 18 日香港再爆发禽流感;杀鸡 120 万只,赔偿金额逾 2.5 亿港元;逾 3 000 从业员受影响;停止内地鸡只输港 30 日。2002 年 2 月禽流感再次爆发,4 年内在鸡群中 3 次出现禽流感病毒爆发疫情,总赔偿金额逾 4 亿港元,其他经济损失更难以估计,如旅游业和饮食业等。严重影响禽畜业和香港特区政府的公信力,破坏了香港在国际上的形象。

2003 年在荷兰一次禽流感爆发中,在禽工作人员及其家庭中发现了 83 名禽流感(A[H7N7])病例,其中 1 名兽医死亡。

近来,在我国内地鸡群中发生了 H9 亚型毒株流行。虽然,该毒株所造成的死亡率不及 H5 和 H7 两亚型,但它们能使母鸡产蛋量明显下降,肉鸡生长速度明显减缓,故已构成对我国养禽业发展的严重威胁。

在 2003 年 12 月至 2004 年 1 月间,亚洲已有 10 个国家和地区发生了禽流感,越南、泰国等还出现了人因感染禽流感而死

亡的病例，为预防禽流感，10 个有禽流感疫情的国家和地区至少宰杀、销毁了约 2 500 多万只家禽。

据 WHO 和越南卫生部报告，越南已证实的禽流感患者为 10 人，有 8 人已死亡；另有疑似禽流感 55 人，其中 13 人死亡；越南 64 个省中已有 44 个省出现禽流感疫情，全国已有 350 多万只家禽染病被宰杀、销毁。

据泰国卫生部报告，泰国确诊 3 名禽流感患者，均为儿童，其中 2 名 6 岁儿童已死亡；另有 11 名疑似患者，其中 5 名为儿童、6 名为成人，6 名成人都已死亡。泰国有 29 个府为疫情控制区，7 个府为疫情监视区，2 个府为疫情警戒区。泰国全国至少宰杀、销毁了 2 600 个农场的 1 000 多万只家禽。

可见，流感曾给人类带来了巨大损失。流感是传播力极强的呼吸道传染病，如果人、禽流感病毒基因发生重配而形成新的亚型，将会给人类带来灾难。

第二章

病原学特性

人间禽流感的病原是甲型流感病毒。甲型流感病毒可以感染许多动物，包括禽鸟、猪、马、海豹和鲸等。感染禽鸟类的流感病毒称为禽流感病毒。甲型流感病毒所有已知的亚型都能感染禽和鸟类，并在这些动物中传播。但在全部 15 个 H 亚型和 9 个 N 亚型中，仅有 3 个 H 亚型（H1、H2 和 H3）和 2 个 N 亚型（N1 和 N2）在人间传播。

近几年来，陆续发现一些通常只在禽类中传播的甲型流感病毒亚型对人致病，尤其是目前在亚洲一些国家和地区流行的 H5N1 型，对人具有很高的致病性。这些亚型尚未发现在人间传播，但已构成严重的公共卫生问题。现在全球关注的禽流感病毒就是甲型流感病毒这样的一些亚型，除甲型 H5N1 外，还有甲型 H7N7 和甲型 H9N2。

本章介绍甲型流感病毒的病原学特性，重点讨论由禽鸟传染人的禽流感病毒的特点。

第一节　分类和命名

在分类学上，流感病毒属于正粘病毒科（orthomyxoviridae），是一类对粘蛋白具有特殊亲和性的 RNA 病毒。正粘病毒科的流感病毒分四个属：甲（A）型流感病毒、乙（B）型流感病

毒、丙(C)型流感病毒和 Thogoto 病毒(又称丁型流感病毒)。

如前所述,一些低等动物和禽鸟类是甲型流感病毒的自然宿主;乙型流感病毒能否感染人以外的其他动物至今仍未取得一致的看法,有报告称可以感染海豹;丙型流感病毒已被证实可以感染猪;Thogoto 病毒则很少有文献提及。

流感病毒具有核蛋白(nucleocapsid)、基质蛋白(matrix proteins)、血凝素(hemagglutinin,以下简称 H)及神经氨酸酶(neuraminidase,以下简称 N)等四种结构蛋白抗原。核蛋白和基质蛋白是流感病毒分型的依据,它们之间抗原的差别可通过琼脂扩散试验、补体结合试验等测出。而根据血凝素和神经氨酸酶抗原特性不同,甲型流感病毒又分成若干亚型(乙型和丙型流感病毒无亚型划分)。

到目前为止,甲型流感病毒有 15 个 H 亚型(H1～H15)及 9 个 N 亚型(N1～N9)。

对核蛋白基因进行种系发生树分析,禽流感病毒可分为 5 个宿主特异性分枝:经典马宿主分枝(classical equine lineage),已经有 15 年以上没有分离到了;新的马宿主分枝(recent equine lineage);海鸥宿主分枝(gull lineage);猪宿主分枝(swine lineage);人宿主分枝(human lineage)。对禽鸟来源的流感病毒进行核蛋白基因和其他基因种系发生树分析,又可进一步分为美洲和欧亚两个分枝。

1971 年世界卫生组织(WHO)曾统一流感病毒命名系统。甲型流感病毒先按其宿主来源分开,然后区分亚型。如人群中流行的原甲型(H0Nl)、亚甲型(H1N1)、亚洲甲型(H2N2)和香港型(H3N2);猪型(HswlNl);马流感病毒分马 1(Heql Neql)和马 2(Heq2Neq2)两个亚型;禽流感病毒为 Hav1～Hav8 8 个亚型。后来发现上述亚型划分有问题,如 Hsw1、H0 和 H1 这 3 个亚型实际上是一个亚型,而同一亚型毒株,如 H 3 亚型毒株

可从许多不同宿主中分离出。因此，1980 年世界卫生组织又公布了流感病毒新的统一命名法。这个命名法不考虑宿主的因素，而统一作亚型划分。

流感病毒命名可用下列公式表示：型别/宿主/分离地点/毒株序号/分离年代（血凝素亚型神经氨酸酶亚型），如，A/马/黑龙江/1/89（H 3N 8），另外，如宿主是人就不必写出，如，A/Sydney/5/93（H1N1），B/Beijing/184/93。

显然，“禽流感病毒”这个名称不是分类学意义上的名词。如果“感染禽鸟类的流感病毒称为禽流感病毒”的说法正确的话，所有的甲型流感病毒都可称作禽流感病毒。而实际上，从卫生学的角度来说，禽流感病毒并不包括在人间传播 H1、H2 和 H3 亚型，甚至不包括尚未发现对人致病的其他亚型。目前，禽流感病毒这个名称在卫生学上可能更多的是特指由禽鸟传人的 H5、H7 和 H9 型甲型流感病毒。

第二节　形态和结构

甲型流感病毒的毒粒结构可分成三层，最外层为双层类脂囊膜，它来自复制的宿主细胞。病毒颗粒为多形性，常为球形，其直径为 80～120 nm；丝状体可长达数微米，常见于刚分离到的病毒颗粒。病毒表面散布着形态不同的蛋白突起，一种像三角形的细长棒，能凝集红细胞称为血凝素（HA）；另一种像蘑菇样的，能使病毒颗粒从凝集的红细胞表面释放下来，称之为神经氨酸酶（NA）；再一种为 M2 蛋白。在囊膜上 HA 与 NA 的比例约为 4∶1。三种突起均插入类脂膜并以疏水性氨基酸为锚固定在类脂膜上。甲型流感病毒正是根据其表面的结构蛋白 HA 和 NA 及其基因特性的不同分型的。中间层为类脂膜下面的基质蛋白

(M1)形成的一个或若干个分子厚的球形蛋白，里面即裹在蛋白壳内的为核壳体，呈螺旋对称，直径 9～15 nm，它含核蛋白（NP）、三种多聚酶蛋白（PB1、PB2 和 PA）和病毒单链 RNA。

第三节　对理化因子抵抗力

一、温度

一般来讲，流感病毒对热敏感，通常 56℃ 30 分钟被灭活。被热灭活的顺序为：病毒颗粒的感染性，神经氨酸酶活性，红细胞凝聚活性。有作者报道，56℃加热 30 分钟，60℃加热 10 分钟，70℃加热数分钟，阳光直射 40 到 48 小时可杀死禽流感病毒。也有报道禽流感病毒对热较稳定，如 A/火鸡/威斯康星/1/66(H9N2)毒株在 56℃条件下灭活 30 分钟仍具有感染性。

流感病毒 4 ℃条件下只能短期保存 2 个月，－70℃以下至少可保存数年，冻干后置 4℃可长期保存。

在野外条件下，流感病毒常从感染禽的鼻腔分泌物和粪便中排出，病毒受到有机物的保护，极大地增加了抗灭活的能力。禽流感病毒可以在自然环境中，特别是凉爽和潮湿的条件下存活很长时间。粪便中病毒的传染性在 4℃条件下可以保持长达 30 天～50 天，20℃时为 7 天。

二、酸碱度

流感病毒最适 pH 值为 7.0～8.0，在 pH 值 3.0 以下或 10.0以上感染性很快被破坏。pH 值 5.0 左右能使血凝素蛋白构型发生改变，其轻链 HA2 区溶血序列裸露，使红细胞发生

溶解。

禽流感病毒较耐酸，在 pH 值 4.0 条件下，具有一定的抵抗力。

三、紫外线

流感病毒对紫外线敏感，可被灭活，但用紫外线灭活流感病毒能引起病毒的多重复活（多重复活是指当 2 个亲代毒株被灭活，在混合感染细胞后可获得有感染性的活的子代病毒）。

四、化学因子

流感病毒为有脂性囊膜病毒，对乙醚、氯仿、丙酮等有机溶剂均敏感，对氧化剂、卤化物、重金属、去污剂和甲醛也很敏感。

第四节　基因组及其编码蛋白

甲型流感病毒基因组为单股负链分节段的 RNA。基因组由 8 个负链片段组成。所有 RNA 节段的 5' 端的最初 13 个核苷酸序列均为 TCATCTTTGTTCC，3' 端的最后 12 个核苷酸序列均为 AGCAAAAGCAGG。

由于流感病毒基因组是负链的 RNA，所以裸体的病毒 RNA 不具有感染性，从病毒颗粒 RNA 转录成 mRNA 需要依赖于病毒 RNA 聚合酶。流感病毒基因组至少编码 10 个病毒蛋白。一般认为：RNA1 编码 PB2；RNA2 编码 PB1；RNA3 编码 PA；RN4 编码 HA；RNA5 编码 NP；RNA6 编码 NA；RNA7 编码 Ml 和 M2，可能还有 M3；RNA8 编码两个非结构蛋白 NS1 和 NS2。