

中国 H7N9 禽流感遗传演化趋势及防控措施

吴永帅,张馨,修仰,史健全,吴金燕,丁茹,兰嘉琪,尹煜翔,曾祥伟*

(黑龙江省哈尔滨市东北林业大学野生动物与自然保护地学院 150040)

摘要:H7N9 禽流感病毒(AIV)感染人类的情况最先出现在中国,而且具有很高的突变性。2013 年首次出现在人类身上分离出的是低致病性 H7N9 禽流感病毒,发展到 2017 年,已经出现高致病性 H7N9 禽流感病毒,严重威胁动物和人类的生命健康安全,同时,还会对社会的稳定 and 经济发展有一定的影响。综述通过 NCBI (National Center for Biotechnology Information) 和 GISAID 数据库收集了中国国内 2001~2021 年共 4641 条有关 H7N9 的数据,拟通过流行病学的角度来说明 H7N9 禽流感病毒在中国的发生、发展以及在时间、空间和种群间的分布情况,同时总结中国对 H7N9 所引起的大流行所采取的防控措施,以期为后续的疫情防控措施规划提供依据。

关键词:H7N9;禽流感病毒;流行病学;分布;防控

禽流感病毒是一种具有分段基因组的负义单链 RNA 病毒,是正黏病毒科的一种^[1]。禽流感病毒属于 A 型流感病毒(甲型流感病毒),具有 8 个独立的基因组片段,大小在 890~2341 个核苷酸之间^[2] 和其他的单链 RNA 病毒一样,禽流感病毒突变很快。在我国,由 H7N9 流感病毒引起的人类患者最先发生于 2013 年,在此次流行中,H7N9 流感病毒最先在上海和安徽被检测到,患者感染初期出现发热、咳嗽等呼吸道感染症状,后期则表现为严重的肺炎和呼吸困难,最终死亡^[2-3]。收集并分析来自活禽市场、家禽农场、野鸟栖息地以及家禽和猪屠宰场的样本,结果仅在活禽市场的样本中检测到了 H7N9 流感病毒,检测结果表明活禽市场是导致此次感染的来源。此次的大流行表明 H7N9 禽流感病毒是人畜共患的,会对社会造成较大的公共卫生危害。自从 2013 年在我国发现被 H7N9 禽流感病毒感染的人类患者后,在人群中发生的较大规模的疫情一共 5 起^[4]。

基金项目:

2022 年国家级大学生创新训练项目(202210225181);
黑龙江省自然科学基金(LH2023C046)

作者简介:吴永帅(2001-),男,汉族,大学本科,主要研究方向为动物医学

* **通信作者:**曾祥伟(1976-),男,汉族,教授,主要研究方向为动物传染病学,E-mail:xiangwei_zeng@163.com

1 材料与方法

1.1 数据收集

通过 NCBI 中的 H7N9 禽流感数据库和 GISAID 数据库共收集 4672 条数据,利用 Microsoft Office Excel 2019 整理并删除重复数据后,得到 4641 条数据。

1.2 数据处理

系统发育树的制作使用 PhyloSuite (v1.2.2) 和 MEGA 7,利用 MAFFT 对数据进行修剪整理后,使用 ModeFinder 选择最合适的建树模型,系统发育树构建成功之后,利用 FigTree 和 ITOL 进化树在线美化网站(<https://itol.embl.de/>)对构建的进化树进行美化,选择合适的参数以便达到合适的呈现效果,然后使用 Adobe Photoshop 2022 对构建的进化树进行信息标注。各省级行政区的疫情数据统计我们使用了 Microsoft Office Excel 2019 进行整理汇总,统计出各省级行政区疫情数据,进而通过 Microsoft Office Word 2019 绘制成三线表。物种疫情暴发环形图的制作使用 FineBI 6.0,将收集的数据按物种整理好,统计出各物种疫情暴发数据,导入 FineBI 6.0,选择环形图,调整合适大小的区间。

2 结果与分析

2.1 我国 H7N9 AIV 的主要谱系

我国的 H7N9 AIV 最早出现在长江三角洲地区,后期经过某种方式传播到珠三角地区,并形成以这两个地区为主要疫源地的态势,也因此命名了长江三角洲谱系和珠三角谱系为我国的两大流行谱系^[4,5]。

2.2 H7N9 AIV 在时间层面的分布

在 2013 年之前,我国乃至世界上都未发现人类感染 H7N9 AIV 的病例,因此,发生于 2013 年之前的病例都是动物病例,且所引发的规模相较于后续感染人之后的规模较小,统计表中的数据也说明了这一点。2013 年在我国检测到了世界上人感染 H7N9 AIV 的首次病例,此后,在 2013~2014 年、2014~2015 年、2015~2016 年、2016~2017 年的冬春季都发生了 H7N9 AIV 所引起的流行,正如表中显示,2013~2017 年间的被检出的 H7N9 AIV 的数量相较于之前有巨大的提升。更为严重的是,H7N9 低致病性 AIV 在传播时可能会突变为高致病性禽流感病毒,这些从动物身上分离出来的 H7N9 AIV 突变体会比突变之前具有更大的危害性,所引发的疫情规模也相应更大^[6]。直至 2017 年,我国开始为动物接种重组的 H5/H7 二价疫苗,此举极大地降低了

H7N9 AIV 的感染率,有效遏制了其进一步的扩大,是目前控制 H7N9AIV 的一项有效措施^[6]。这也是在 2017 年之后,我国被检出的 H7N9 AIV 数量逐渐下降的重要原因之一(如表 1 所示)。

2.3 H7N9 AIV 在空间层面的分布

统计数据显示,广东省是感染 H7N9 AIV 病例最多的地区,长江三角洲地区是公认的 H7N9 AIV 疫情的原始来源,

表 1 2001 年至 2021 年中国被 H7N9AIV 感染的物种数量

年份	数量	年份	数量	年份	数量
Year	Quantity	Year	Quantity	Year	Quantity
2001	1	2008	10	2015	323
2002	3	2009	60	2016	357
2003	15	2010	32	2017	977
2004	1	2011	19	2018	113
2005	5	2012	8	2019	86
2006	16	2013	1223	2020	8
2007	3	2014	1370	2021	11

注:每在不同的时间、或地点、或物种中检测到一个 H7N9AIV 都记作一个数据

长江三角洲地区的 H7N9 AIV 又通过某些方式多次传入珠江三角洲地区,导致了第二个暴发源头的建立^[9]。分子进化分析表明,高致病性 H7N9 AIV 最早起源于长三角地区,后来不断发展进入珠三角地区,在广东省重新组合之后,产生多种基因型,而后通过邻近省份继续向北传播^[5,7]。截至目前,H7N9 AIV 感染量最多的省份仍然是广东省,江西省及江、浙两省感染数量位列其后;港澳台地区及东北、西北地区感染数量较少,高发感染主要聚集在中部、东部地区。我们分析,广东省流行比较严重的原因可能与其地理位置有关,广东省地处沿海地区亚热带环境,气候湿润,为病毒滋生提供了良好环境。此外,广东省处于候鸟迁徙的重要路线上,候鸟暴露频率高,传播病毒概率大,就导致其病例数相较其他地区多。另外,我们推测广东省广泛分布的活禽市场也对 H7N9 AIV 的流行起到了一定的推动作用。

2.4 H7N9 AIV 在种群层面的分布

H7N9 AIV 对不同的物种表现不同的症状。首次从人类身上分离出来的 H7N9 AIV,在雪貂和鸡体内的致病力均有显著提高,且在雪貂和鸡体内传代后对鸡和小鼠仍然具有致死能力^[8]。在小鼠中会引起致命感染,而在鸡中则引起无症状感染。统计结果显示,H7N9 AIV 感染最多的三个物种依次是鸡(45.7%)、人(34.1%)、鸭(9.2%)。在环境中分离出的 H7N9 AIV 占比 8.4%,仅次于鸡、人、鸭。H7N9 AIV 在中国家禽中广泛传播主要归因于它是一种低致病性禽流感病毒,在鸟类中没有明显的临床症状,特别是在被认为是主要维持宿主的鸡中。根据统计数据,我们推测,H7N9 AIV 在鸡中最为流行原因之一可能是中国的活禽养殖数量较多,导致活禽市场中聚集了多种家禽,密度值过高,为禽流感病毒的传播创造了有利的外部条件。

3 中国采取的防控措施

中国政府制定并实施了多项举措,投入了大量资源,以加强兽医管理、研究、教育、监测、调查、应急响应、国际合作、大规模疫苗接种和生物安全改进,这些举措可以归结为以下三点内容:

3.1 淘汰感染动物

为了尽快控制 H7N9 AIV 的传播,在疫情开始传播初期就进行强制扑杀是一项非常重要的举措^[9]。扑杀是在兽医管理当局的授权下进行的,确认 H7N9 AIV 的暴发,受影响的家禽群和其他通过直接或间接接触而受到感染的家禽群被杀死,其尸体通过焚烧和/或掩埋被销毁。这种政策附有标准的清洁和消毒程序。但由于多种原因,这一举措在中国防控疫情方面的作用十分有限。首先,H7N9 高致病性 AIV 传入中国后,会发生广泛而快速的传播,通常很难及时发现并采取扑杀措施。其次,野生鸟类的数量要远远高于禽鸟的数量,实际操作中无法做到扑杀大多数受到感染的野生鸟类。第三,如果没有疫苗接种的帮助,扑杀率超过了中国高风险生态系统的感染率,那么每年的大规模监测和大规模扑杀所需要的花费就会过于昂贵,国家和政府也很难长时间支持这种防控措施。第四,大规模扑杀通常需要地方政府和家禽养殖场提前沟通,然后由政府主导或监督进行大规模扑杀,因此地方政府要负责解决受到经济影响农场的赔偿问题,而这种赔偿一般情况下是通过补贴的形式弥补受影响农场的部分相关经济损失,考虑到经济支持力度有限的原因,这种措施难以大规模实施。

3.2 提高生物安全

《中国畜牧业统计年鉴》统计显示,自 2008 年以来,中国生物安全性较低的小型家禽养殖场每年减少

表 2 中国 2001-2021 年各省级行政区疫情感染数据

地区	数量	地区	数量
Region	Quantity	Region	Quantity
广东	953	新疆	29
江西	622	内蒙古	25
江苏	503	重庆	17
浙江	499	吉林	16
安徽	441	贵州	13
福建	242	陕西	13
湖南	231	西藏	12
上海	215	甘肃	9
山东	102	山西	9
河南	74	天津	8
河北	57	黑龙江	6
广西	56	宁夏	6
湖北	50	青海	5
北京	36	香港	1
四川	34	台湾	0
云南	30	澳门	0
辽宁	29	海南	0

注:每在不同的时间、或地点、或物种中检测到一个 H7N9AIV 都记作一个数据

表 3 中国 2001-2021 年部分物种疫情感染数据

物种	数量	物种	数量
鸡	2130	喜鹊	3
人	1581	鸬鹚	3
鸭	426	鼠	2
环境	391	黄嘴朱顶雀	2
鸽子	33	青头潜鸭	2
鹅	16	绿头鸭	2
其他鸟类	16	地鸦	1
鼠兔	8	长嘴百灵	1
麻雀	6	雪雀	1
杓鹬	5	鸿雁	1
猪	4	骆驼	1

约 10%,而生物安全性高的大型家禽养殖场每年增加约 15%。中国加强了家禽养殖场的生物安全措施和许可,加强了跨省运输和销售前对 AIV 的强制检测,政府的多项干预措施对这一转变也很重要。较高的生物安全也会伴随着昂贵的设施和更为严格的管理制度,在中国,想要建立较为完善的家禽生物安全措施还需要很长的一段时间。

3.3 进行疫苗接种

无论是扑杀还是提高养殖场的生物安全,都无法及时有效地阻止 H7N9 AIV 的传播,而大规模的疫苗接种相对而言是一种合理可行的方案。北京市密云区曾对部分鸡场进行了重组禽流感病毒(H5+H7)二价灭活疫苗免疫试验,发现对鸡场的鸡群免疫两次以上疫苗,就能大大减少 H7N9 禽流感发生和流行的风险^[9]。但是,大规模的疫苗接种可能会导致鸡出现无症状感染的现象,反而增加了防控的复杂性。另一方面,大规模接种疫苗还可能加速病毒突变和多样化,增加病毒的亚型,从长远角度来看,会使疫情防控局势更加复杂。而且由于设备条件的限制,接种疫苗对野生鸟类难度很大,实际操作中很难完成,另一方面,对疫苗的免疫反应较低也使得水禽的疫苗接种效果无法达到预期水平。因此,疫苗接种虽然理论上是一种有效的防控手段,但在具体实际中,所面临和需要解决的问题依旧很多。

4 对 H7N9 AIV 的防控建议

4.1 着重加强生物安全建设

长远来看,加强生物安全建设是防控 H7N9 AIV 的有效手段,H7N9 AIV 入侵发达国家和发展中国家的一个很重要的原因就是其本身的生物安全建设不够完善。完善的生物安全建设可以通过减少 H7N9 AIV 疫情的爆发,从而减轻因大规模扑杀和接种疫苗所造成的负担,是一项可取的长久的预防措施。

4.2 持续进行疫苗接种

中国对 H7N9 AIV 疫情以往的防控经验表明,H7N9 AIV 在没有野生鸟类宿主的情况下,通过家禽的大规模疫苗接种理论上能完全阻断 H7N9 AIV 的传播,但在有野生鸟类宿主的情况下,H7N9 AIV 可以通过野生鸟类进行传播,疫苗接种无法完全阻断。即便如此,大规模的疫苗接种理论上也能最大限度地减少不感染野生鸟类的 H7N9 AIV 的感染。因此,大规模接种疫苗仍是我国目前防控 H7N9 AIV 的一项有力举措。

4.3 适时更新疫苗毒株

对于 RNA 病毒而言,RNA 的不稳定导致其突变速度很快,如果疫苗毒株更新过晚,就会导致疫苗免疫突变的广泛暴发,根据中国以往的 H7N9 AIV 防控经验,如果疫苗逃逸突变体占相关流感病毒亚型的 30%

以上,应立即更新疫苗毒株,以达到最佳的免疫效果,相关研究建议,疫苗逃逸突变体在国家检测确定的相关亚型中不高于 10%的情况下,不必更新疫苗毒株^[11]。

4.4 多种举措并用

对于 H7N9 AIV 的疫情防控目前还没有一个比较完美的方案,所以我们建议多种措施结合使用,以达到互补短板、相互协同的效果。首先要对感染的野生鸟类采取扑杀措施,并按标准进行无害化处理,以最大限度地减少其作为宿主将 H7N9 AIV 传播到其他地区造成该地区的疫情暴发。同时不断加强生物安全性的建设,逐步构建生物安全坚实屏障,不断加强养殖户和饲养管理人员生物安全意识,以期达到长远的防控效果。最后还要不断推行大规模疫苗接种,以控制 H7N9 AIV 的传播。

参考文献

- [1]隋世慧,朱耀才,康路.人感染 H7N9 型禽流感疫情综述 [J]. 现代畜牧兽医, 2013(5): 18-21.
- [2]上海、安徽发生 3 例人感染 H7N9 禽流感确诊病例 [J]. 饲料广角, 2013 (7): 8.
- [3]齐芳. 我科学家破解 H7N9 感染人奥秘 [N]. 2013-09-08.
- [4]周勇,李知新,鲁宏伟,等. 我国 H5 和 H7N9 亚型高致病性禽流感的监测及疫情暴发分析 [Z]. 畜牧兽医学报, 2022: 3093-4106
- [5]何东昌. 2013-2021 年中国 H7N9 亚型禽流感病毒的遗传与演化 [D]; 扬州:扬州大学, 2023.
- [6]XIN Y, GUO-HUA D, XIAN-YING Z. H7N9 禽流感病毒进化变异研究最新进展 [J]. 中国预防兽医学报, 2021, 43(6): 686.
- [7]黄泽颖,李海军. 广东省人 H7N9 病例分布与活禽高危因素相关性研究 [J]. 畜牧与兽医, 2021, 53(3): 121-127.
- [8]龚姝然. Th005(H7N9)在雪貂、小鼠和鸡体内的致病力及其作用机制 [D]; 北京:北京协和医学院,2020.
- [9]刘剑,陈东,刘德海,等. 我国 H7N9 禽流感疫情不同发展阶段的政府防控措施分析 [J]. 新医学, 2014, 45(1): 5-8.
- [10]王晓磊. 重组禽流感病毒(H5+H7)二价灭活疫苗免疫效果报告 [J]. 当代畜牧, 2019(8): 33-35.
- [11] LIU S, ZHUANG Q, WANG S, et al. Control of avian influenza in China: Strategies and lessons [J]. Transboundary and emerging diseases, 2020, 67(4): 1463-1471.