

H5N1亚型禽流感病毒感染哺乳动物的研究进展

邹伟, 赵玉军*, 刘永, 马青雁
(沈阳农业大学 畜牧兽医学院, 辽宁 沈阳 110161)

中图分类号: S852.65⁺9.5

文献标识码: A

文章编号: 1004-7034(2007)04-0028-03

H5N1亚型禽流感病毒是近几年国内外发生禽流感疫情的重要病原, 给全球带来了巨大经济损失。最近, 据国内外的一些调查研究显示, 本来不易传染给哺乳动物的H5N1亚型禽流感病毒已经开始向哺乳动物蔓延。到目前为止, 已感染H5N1亚型禽流感病毒的哺乳动物有棕榈猫、印支缟狸、家猫及岩貂等。这种蔓延, 很可能导致该病毒向人类进一步扩散, 给人类造成更大的威胁。文章从病毒来源、病毒变异以及对哺乳动物和人类的感染等几个方面进行了综述。

1 H5N1亚型禽流感病毒的来源

禽流感病毒属于正黏病毒科流感病毒属。根据核蛋白(NP)和基质蛋白(MS)抗原性的不同, 禽流感病毒分为A、B、C 3个血清型。这3个血清型禽流感病毒除了NP和MS的抗原性不同外, 还具有以下不同的生物学特性: A型禽流感病毒除有可能感染人外, 还可能感染其他种属的动物(如马、猪、禽类、海豹等), B型则主要感染人, C型可从猪中分离到; A型禽流感病毒的表面糖蛋白比B型和C型具有更高的变异性; A型和B型都具有8个核酸片段, 而C型基因组只有7个片段。根据禽流感病毒血凝素(HA)和神经氨酸酶(NA)抗原性的差异, 又可将禽流感病毒分为不同的亚型。目前, A型禽流感病毒有16种特异的HA和10种特异的NA。其中A型H5N1亚型禽流感病毒为目前危害最严重的高致病性禽流感病毒。

2 H5N1亚型禽流感病毒的变异

据报道, 1999—2002年从外表健康的家鸭体内分离出的21株病毒被证实为A型H5N1亚型禽流感病毒。将该病毒分离物接种到鸭体内, 其中六分之五的病毒可以发生复制并从气管和泄殖腔排出, 但没有一例引起疾病或死亡。对全基因组的系统分析表明, 大部分病毒为重组体, 包含A/Goose/Guangdong/1/96血凝因子和其他未知的欧洲禽流感病毒基因。这项研究表明, 最近在中国大陆地区家鸭体内分离到的H5N1亚型禽流感病毒发生了变异^[1]。

2004年, 对中国麻雀进行了一次关于禽流感病毒的调查研究。调查发现, 从野生麻雀体内分离出的病毒与2003年自中国香港麻雀体内分离到的病毒株不同。全基因组分析结果表明, 麻雀体内有一种含新基因型的H5N1亚型禽流感病毒, 新基因型的HA和NA基因均起源于A/Goose/Guangdong/1/96样病毒, 核蛋白来源于2001年A(H5N1)型禽流感病毒, 且该病毒对雏鸡有高致病性^[2]。

对在2004年从亚洲人体内分离到的H5N1亚型禽流感病毒进行小鼠和雪貂试验, 与在1997年从人体内分离到的H5N1亚型禽流感病毒株相比较, 试验中有五分之四的毒株对小鼠和雪貂有很高的致死性, 这充分体现它比以往从人体内分离到的H5N1亚型禽流感病毒具有更强的毒力^[3]。

最近, 从人、家禽和水禽体内分离出的H5N1亚型禽流感病毒已经发生了严重变异, 特别是HA、HN型基因外表抗原及PB2 NS等抗原已发生了变异。PB2基因出现变异有可能使病毒在哺乳动物细胞中进行有效繁殖和更具毒性。

2005年, 美国、日本和越南研究人员发现: H5N1亚型禽流感病毒毒株对目前最有效的禽流感药物“达菲”已具有抗药性。“达菲”是瑞士罗氏制药公司生产的口服流感药, 也是迄今为止对禽流感病毒最有效的药物。科学家警告说, 禽流感病毒变异的速度大大超出人们的想象, 各国绝不能单纯依赖“达菲”。

这些变异的发生表明, 禽流感病毒正在通过各种变异来适应新的宿主和增加毒性, 这就增加了H5N1亚型禽流感病毒在人类传播的可能性, 从而很可能会引发一场大规模疫情。

3 H5N1亚型禽流感病毒感染哺乳动物

3.1 H5N1亚型禽流感病毒在禽类中的宿主范围扩大

禽流感病毒主要感染世界范围内的多种家禽和野禽。但近几年随着H5N1亚型禽流感的频繁发生及其病毒毒力的增强, 使得该病毒的宿主范围有所扩大。在我国, H5N1亚型禽流感病毒于1996年首次在中国鹅体内检测到。到2000年, 宿主范围已经扩展到了家鸭, 这也是2003—2004年禽流感爆发的重要因素^[4]。2005年, 韩国首次报道了在3只死亡的

收稿日期: 2006-04-10

作者简介: 邹伟(1981-), 女, 硕士研究生。

通讯作者: 赵玉军(1961-), 男(满族), 教授, 博士。

喜鹊体内分离到了 H5N1 亚型禽流感病毒。

3.2 H5N1 亚型禽流感病毒可以感染一部分哺乳动物并引起发病

俄罗斯兽医学专家将禽流感病毒注射到一些猫的体内,这些猫在感染了禽流感病毒后没过几天就相继死亡;还有些专家将 H5N1 亚型禽流感病毒通过气管或饲喂含该病毒鸡肉的方式感染家猫,这些家猫可排出病毒,并发生严重的弥漫性肺泡损害,还可将病毒传染给哨兵猫。这些结果表明,家猫受 H5N1 亚型禽流感病毒威胁引起的疾病或死亡可以水平传播,并在该病毒引起的大流行当中发挥重要的作用。

雪貂可以感染 H5N1 亚型禽流感病毒。从死亡病例中分离出的 A/Hong Kong/483/97 病毒对小鼠具有高致病性,而从轻微病例中分离出的 A/Hong Kong/486/97 病毒对小鼠有低致病性。用这 2 株病毒以 1×10^7 鸡胚半数致死量通过鼻内感染雪貂,均可使其发生严重的嗜睡、发热、体重下降、淋巴细胞减少等,一些雪貂还出现胃肠道症状。病毒可在雪貂上呼吸道与下呼吸道进行复制,在其他器官包括脑中也有病毒复制,这 2 株 H5N1 亚型禽流感病毒对雪貂均具有很高的毒性。所以,可选用雪貂作为研究高致病性禽流感病毒的实验动物。同样,猫也可以作为研究禽流感病毒的实验动物。

3.3 H5N1 亚型禽流感病毒已经找到了新宿主

2005 年 7 月份,在越南笼禁中死亡的 3 只罕见的荷氏棕榈猫体内发现了 H5N1 亚型禽流感病毒,这标志着在这一哺乳动物物种中的首例感染。2005 年 8 月 26 日越南媒体报道,越南宁平省菊芳国家森林公园里饲养的 3 只印支缟狸 6 月底死亡,经中国香港一家实验室证实,这 3 只印支缟狸呈 H5N1 亚型禽流感病毒阳性反应,这是首次在这种稀有灵猫科动物体内发现禽流感病毒。

2006 年 2 月 28 日德国当局宣布:发现一只家猫患上了 H5N1 亚型禽流感,这只家猫是在波罗的海的吕根岛上死亡的,食用受感染的生家禽被认为是这只家猫死亡的最有可能的原因,因为从 2 月中旬以来,该岛有 100 多只野鸟死亡,化验确定一些鸟感染了 H5N1 亚型禽流感病毒。2006 年 3 月 9 日,德国官员在第 2 种哺乳动物物种——岩貂体内发现了 H5N1 亚型禽流感病毒。这一发现标志着这一物种感染了禽流感病毒。这只岩貂也是在波罗的海的吕根岛上发现的。岩貂是一种夜间食肉哺乳动物,它的饮食习惯与家猫相似。如同在吕根岛上发现的家猫一样,这只岩貂很可能是在捕食受感染的鸟类后被感染的。

一些相关的研究显示:关在笼中饲养的大型猫科动物也会感染 H5N1 亚型禽流感病毒。2003 年 12 月份,在泰国一家动物园中,吃过新鲜死鸡的 2 只老虎和 2 头豹子突然死亡。随后的调查发现,在组织样本

中有 H5N1 亚型禽流感病毒。2004 年 2 月份,在曼谷附近一家动物园死亡的云豹身上检出 H5N1 亚型禽流感病毒;2004 年 3 月份,在同一家动物园,1 头白虎因感染 H5N1 亚型禽流感病毒死亡。2004 年 10 月份,在泰国同一家动物园中,以新鲜死鸡为食物的老虎大批死亡,在 441 只老虎中,总共有 147 只老虎因感染 H5N1 亚型禽流感病毒死亡或对其实施了安乐死。随后的调查确定,在一些老虎与老虎之间发生了病毒传播。2004 年,泰国朱拉隆功大学、荷兰鹿特丹伊拉斯姆斯医学中心和泰国马希多尔大学等机构的研究人员首次报道了 H5N1 亚型禽流感病毒感染非家养猫科动物——豹和虎,并导致其发病和死亡的事件。该项研究结果提示可能有更多的哺乳动物会受到 H5N1 亚型禽流感病毒的威胁。

因此,必须开展进一步的调查以确定在新的哺乳动物物种中发现的 H5N1 亚型禽流感病毒能否感染人类,或这一病毒能否适应包括人类在内的哺乳动物具有重要意义。

4 H5N1 亚型禽流感病毒感染人

由 H5N1 亚型禽流感病毒引起的人类感染通常以严重的下呼吸道感染、进行性呼吸系统衰竭和严重的外呼吸道综合征为特征。感染的鸟类是亚洲人类感染 H5N1 亚型禽流感病毒的根源,但目前该病毒从家禽到人类的传播有限^[5]。H5N1 亚型禽流感病毒可能引起人类严重的下呼吸道(LRT)疾病。作者指出,H5N1 亚型禽流感病毒主要黏附于人类下呼吸道中的 II 型肺细胞、肺泡巨噬细胞及无纤毛支气管细胞,这种黏附形式主要是在猫和雪貂组织中体现出来的。尽管如此,该病毒黏附于人类及其他动物的何种下呼吸道细胞还不是完全清楚。这些发现至少部分解释了 H5N1 亚型禽流感病毒的侵袭部位及引起人类严重肺炎的原因。

人和禽的流感病毒的靶细胞不同,所以一般来说,禽流感病毒不能在人体内进行有效复制,也不容易在人与人之间传播^[6]。研究人员发现,禽流感病毒更容易感染呼吸道下部的肺细胞,并进行滋生、繁殖。因此,这种病毒不容易像普通流感病毒那样通过咳嗽和打喷嚏传播。这也解释了为什么很少有人能感染 H5N1 亚型禽流感病毒。但如果禽流感病毒经过变异获得了在人与人之间传播的能力,它将引发一场可怕的流行性疫病。

2004 年,对越南农村地区爆发的高致病性禽流感情况的研究表明,以咳嗽和发热为主的流感样疾病同与病禽或死禽的接触有一定的关系。有人调查研究了在泰国一家人当中,人与人之间传播禽流感病毒的可能性。在该项研究中,研究人员调查了护理禽流感患者的亲属与禽类及其他病人接触的时间和情况,买来患者母亲的尸体组织和患者阿姨的鼻咽拭子,

通过 RT-PCR 检测证明含有 A (H5N1) 型禽流感病毒, 但没有证明出还存在其他的传播途径; 对病毒基因测序证明 HA 受体结合位点及病毒的其他关键因素没有发生改变。8 个病毒基因片段的序列和其他最近在泰国禽类分离出的 H5N1 亚型禽流感病毒序列关系紧密。说明在这一事件中可能发生了人与人之间的传播。

参考文献:

- [1] CHEN H, DENG G, LIZ, et al The evolution of H5N1 influenza viruses in ducks in Southern China [J]. PNAS, 2004, 101(28): 10452-10457
- [2] KOU Z, LEI FM, YU J et al New Genotype of Avian Influenza H5N1 Virus isolated from tree sparrows in China [J]. Journal of

Virology, 2005, 79(24): 15460-15466.

- [3] TARONNA R M, XU IH L, STEVEN M E, et al Avian Influenza (H5N1) Viruses isolated from humans in Asia in 2004 exhibit increased virulence in mammals [J]. Journal of Virology, 2005, 79(18): 11788-11800
- [4] SMS L D, DOMENECH J, BEN IGNO C, et al Origin and evolution of highly pathogenic H5N1 Avian Influenza in Asia [J]. The Veterinary Record, 2005, 157: 159.
- [5] CALZA L, MANFREDI R, CHIODO F, et al H5N1 Avian Influenza [J]. Recent Prog Med [J]. 2005, 96(11): 523-34.
- [6] MIKHILIN M, TATYANA Y M. Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium [J]. PNAS, 2004, 101(13): 4620-4624.

(011)

(上接第 27 页)

的畜舍中, 饲料中添加甘露寡糖效果会更好。且甘露寡糖对由于受断奶应激而生长缓慢的仔猪的促生长效果更明显。Petigrew JE 综合研究了 17 个用甘露寡糖饲喂仔猪的试验, 发现其中 14 个试验在日增重、日采食量、饲料转化率上有所提高, 且平均日增重为 4.4%, 而相比之下, 添加抗生素组日增重可达到 16%。甘露寡糖的促生长机理尚未明确, 可能是通过改善肠道微生物菌群来提高肠道免疫力, 从而提高机体免疫力。

4 甘露寡糖与其他物质协同对断奶仔猪的影响

4.1 甘露寡糖与氧化锌的协同作用

国内外学者对高锌的促生长功效作了大量的研究, 证实 3 000 mg/kg 锌的确对断奶仔猪具有显著促生长效果, 并能提高机体的免疫功能。其可能的机理之一是高锌能改善断奶仔猪胃肠道微生态环境。但是, 正如高铜使用所带来的副作用一样, 添加高剂量无机锌同样存在资源浪费和环境污染两大不良后果。近年来, 欧洲将锌在猪日粮中的添加量限制在 500 mg/kg 而当锌含量低于 1 000 mg/kg 时并无作用。

甘露寡糖可替代抗生素改善仔猪生长性能, 其原因可能是甘露寡糖能够调节肠道菌群或刺激机体免疫系统, 因此, 甘露寡糖可与锌协同, 降低锌在仔猪中的用量。2000 年, Davis M E 等人试验表明, 在仔猪断奶后的第 1 阶段 (10 d), 2 465 mg/kg 锌比 165 mg/kg 锌能极显著 ($P < 0.01$) 提高仔猪平均日增重、平均日采食量和饲料转化率; 第 2 阶段 (17~24 d), 165 mg/kg 锌 + 0.2% 甘露寡糖的作用等同于 2 465 mg/kg 锌; 第 3 阶段 (24~38 d), 2 465 mg/kg 锌 + 0.2% 甘露寡糖却有降低仔猪生长性能的趋势。从整个试验期来看, 165 mg/kg Zn + 0.2% 甘露寡糖有改善仔猪生长性能的趋势。

4.2 甘露寡糖与其他物质 (益生菌、中草药和其他

寡糖等) 的协同作用

邵良平等^[1]将 60 只 1 日龄海兰褐蛋雏鸡随机分成试验 1 组 (2 g/kg 甘露寡糖)、试验 2 组 (60 mg/kg 粪链球菌)、试验 3 组 (2 g/kg 甘露寡糖 + 60 mg/kg 粪链球菌) 和对照组, 观察不同处理对鸡细胞免疫和肠道微生态的调节作用, 以及对血液 SOD 和 GSH-Px 活力的影响。试验结果表明, 与单独添加相比, 甘露寡糖和粪链球菌联合作用能极显著提高 PHA 淋巴细胞转化率、白细胞吞噬率, 降低盲肠和回肠中 pH 值及盲肠中大肠杆菌数, 提高鸡血清 SOD 和 GSH-Px 的活力。李群道等^[2]报道, 五味子 (1%) 与甘露寡糖 (0.5%) 配伍在肉鸡生长的中、后期能显著提高肉鸡的体增重, 并能显著降低胆固醇、低密度脂蛋白含量, 五味子、女贞子与甘露寡糖配伍均能显著提高高密度脂蛋白含量。甘露寡糖与中草药配伍在仔猪上的应用未见报道。一些植物提取物, 如辣椒素、肉桂醛有抗菌、消炎和促生长作用, 它们能否与寡糖复合添加到仔猪饲料中, 其效果如何, 将成为今后研究的热点。邹志恒等^[3]在基础日粮中按不同配比同时添加 2 种不同寡聚糖, 比较其对仔猪的生长性能、腹泻率的影响。结果表明, 果寡糖 + 甘露寡糖能显著或极显著提高仔猪的日增重, 明显降低仔猪的饲料转化率以及仔猪腹泻率, 其中 0.30% 果寡糖 + 0.15% 甘露寡糖或 0.45% 果寡糖 + 0.1% 甘露寡糖的效果最佳。有关甘露寡糖与其他物质的协同作用在鸡上的报道较多, 且协同物质广泛, 这为今后在仔猪上应用的研究提供了基础与参照。

参考文献:

- [1] 邵良平, 周伦江, 李国平. 甘露寡糖和粪链球菌对鸡细胞免疫和肠道微生态的调节作用 [J]. 中国兽医学报, 2000, 20(1): 58-61
- [2] 李群道, 单安山, 马得莹, 女贞子、五味子与寡糖配伍对肉鸡生长性能和免疫功能的影响 [J]. 畜牧兽医学报, 2005, 36(4): 343-347
- [3] 邹志恒, 宋琼莉, 文虹. 果寡糖 + 甘露寡糖对仔猪生长性能的影响 [J]. 江西农业学报, 2004, 16(2): 60-63

(011)