

人类最大的瘟疫——流感

邵惠训

(中国科技开发院北京气象生物工程公司科学技术研究所, 北京 100101)

摘要 流感是由正粘液病毒引起的下呼吸道感染病。流感病毒分为甲型、乙型和丙型。引起流感暴发流行的病毒主要是甲型流感病毒,乙型流感病毒可引起局部流行。流感起病急,剧烈头痛、发冷、发热、食欲减退、全身乏力、背部和四肢疼痛为主要症状。全身中毒症状很重,呼吸道炎症却很轻。严重病例发生下呼吸道并发症,如支气管炎、气管支气管炎和支气管肺炎。流感病毒传播快,新亚型出现,几个月内横扫全球。在流感大流行时,造成学校停课,工厂停工,机关瘫痪,军队失去战斗力,医院人满为患。在历史上,流感曾发生很多次世界性流行。近百年来,发生过四次很大规模的流行。甲型流感病毒的表面抗原经常发生变异,病毒变异又有抗原漂流(Antigenic drift)和抗原突变(Antigenic shift)之分。抗原漂流为血凝素抗原结构微小变异,抗原突变为病毒在自然界进行基因重组。每当新亚型出现时,人群对新病毒缺乏免疫力,往往造成大流行。只有加强流感病毒生态学研究,弄清病毒变异的规律,人类才能制服流感。

关键词 流感流行 血凝素 神经氨酸酶 抗原漂流 抗原突变 疫苗

在历史上有很多种瘟疫给人类带来大量死亡和深重灾难。近百年来,由于医学科学的发展和进步,大多数瘟疫得到了控制,唯独流感,人类还没有找到制服它的有效途径和方法。流感是一种古老的疾病,早在古希腊时代,希波克拉底的著作中就有过记载。流感曾发生很多次世界性流行,流感大流行最初发生在公元九世纪。近百年来,发生过四次很大规模的流行。第一次大流行发生在1889~1890年,由类似马2流感病毒引起,某些地区发病率高达40~50%,病死率达0.5~1.2%。第二次大流行发生在1918~1919年,由类似猪流感病毒引起。在这次大流行中,在全世界夺去了2,000万人的生命,比第一次世界大战四年死亡的人数还要多。青壮年病死率最高,成为人类历史上经历的最大一次灾难。在1918年,中国也发生了流感大流行,农村发病率高于城市,有些村庄半数以上的人发病,1/10的人死亡。第三次大流行发生在1957年,由甲2型流感病毒引起,从我国东南部开始,八个月内席卷全球。在10~20岁人群中发病率高达50~70%,死亡的人大多为65岁以上的老人。第四次大流行从1968年7月开始,由甲3型流感病毒引起,当时我国正在进行文化大革命,积累的科学资料不多。1997年5月11日~12月28日,香港发生了禽流感患者18例,其中死亡6例。通过病毒株基因分析,是由鸡流感病毒(H5N1)传给人群造成。

流感病毒通过呼吸道传播,传播速度很快。新亚型出现后,几个月内横扫全球。在流感流行年份,死亡率明显升高,婴幼儿、年老体弱或慢性病患者往往死于流感或流感的并发症。

1 流感的病原学

1933年, Wilson Smith 首先用雪貂(Ferret)分离到流感病毒。流感病毒呈多形性,病毒直径约100nm。病毒由内核和外壳组成。内核为螺旋状的单链RNA,由8个基因片段连接而成。外壳为双层类脂体,每个病毒表面约有500个血凝素(Hemagglutinin, H)和100个神经氨酸酶(Neuraminidase, N)。血凝素和神经氨酸酶像钉子钉在病毒表面(图1)。

血凝素由轻肽链和重多肽链组成,在病毒感染时吸附到敏感细胞表面,能凝集人和多种动物的细胞,在人体内引起中和抗体。神经氨酸酶水解呼吸道分泌液的粘膜蛋白,破坏粘膜保护层。流感病毒分为甲、乙、丙三型。引起流感暴发流行的病毒主要是甲型流感病毒,乙型流感病毒可引起局部流行,丙型流感病毒只会引起散发病例。甲型流感病毒的表面抗原经常发生变异,根据血凝素和神经氨酸酶抗原不同进一步分为亚型。血凝素有13个亚型,神经氨酸酶有9个亚型。而其核心抗原相对稳定。不同年份流行的毒株,其血凝素和神经氨酸酶类型如下:

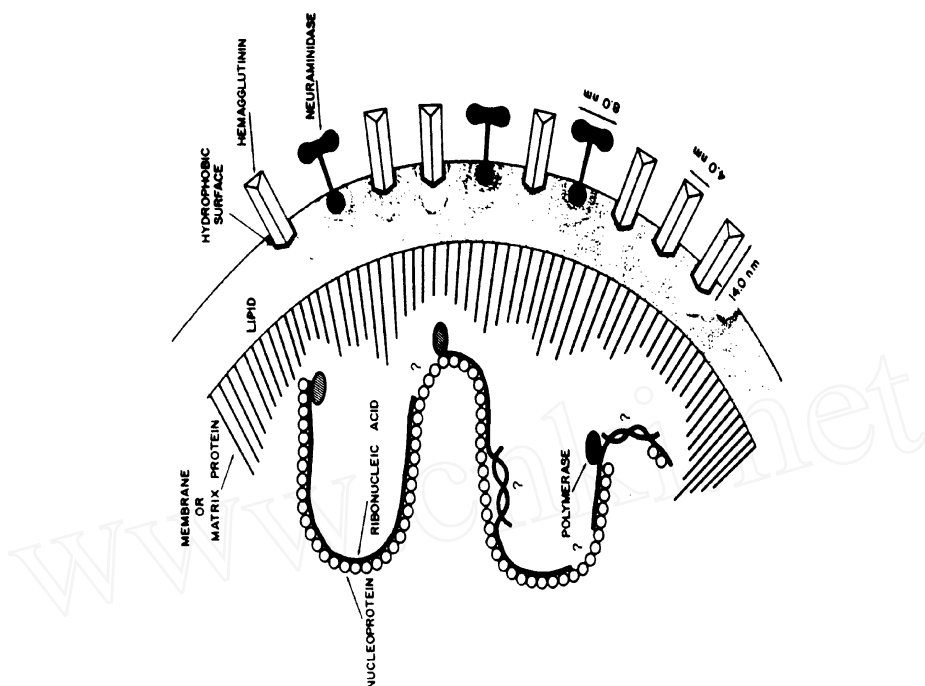


图 1 流感病毒颗粒的结构

1933 年:H0N1(原甲型)。

1946 年:H1N1(亚甲型)。

1967 年:H2N2(亚洲甲型),H1N1 病毒在人群中消失。

1968 年:H3N2(香港型)。

1977 年:H1N1 重新在人群中出现,称为俄罗斯流感。

1997 年:H5N1 称为香港禽类流感。

目前在人群中流行的甲型流感病毒为甲 3 型(H3N2)和亚甲型(H1N1)。新流感病毒的出现有三种假说:

1.1 鸟流感病毒的血凝素取代人类流感病毒的血凝素。动物流感病毒与人类流感病毒杂交,形成新的亚型,就是抗原突变。人类对新病毒缺乏免疫力,引起流感大流行。

1.2 动物流感病毒传给人类。如 1918~1919 年猪流感传给人类,引起大流行。

1.3 潜伏在自然界多年的人类流感病毒死灰复燃,曾在 1933~1957 年流行的 H1N1 病毒。沉寂 20 年后,1977 年又在我国北方开始流行,然后传播到世界各地。

甲型流感病毒变异后,内部构造发生变化,外形保持不变,即使用电子显微镜观察,也看不出形态学

上有任何差别,只有作细致的生物化学——肽图分析,才能发现某些差别。流感大流行后,大多数人产生抗体,获得对流感的免疫力。流感病毒为了谋生存,内部构造发生变化,增强了对人体的毒力,人群对新病毒又缺乏免疫力,疾病很快在易感的人群中蔓延。流感大流行也可能与太阳黑子的运动周期有关。在甲型流感病毒中,除人类流感病毒外,还有猪流感、马流感、海豹流感和禽流感病毒。禽流感病毒在病毒变异中起很重要的作用,野生的水鸟是病毒主要贮存宿主。动物流感病毒可适应于人体,能在人群中传播(图 2)。

目前我们还没有摸清流感病毒变异的规律。只有加强流感病毒生态学的研究,弄清流感病毒的变异规律,人类才有可能控制住流感的大流行。

2 流感的临床表现

2.1 典型流感 流感的潜伏期可短到 24 小时,长达 4—5 天。流感在流行时诊断比较容易。起病急,剧烈头痛、发冷、发热、食欲减退、全身乏力、背部和四肢疼痛、两颊潮红和结膜充血。咳嗽是常见症状,呼吸道卡它症状不明显。流鼻涕的很少,这与普通感冒有明显不同。全身中毒症状很重,呼吸道炎症却很轻。疾病持续 2—5 天。严重病例发生下呼吸

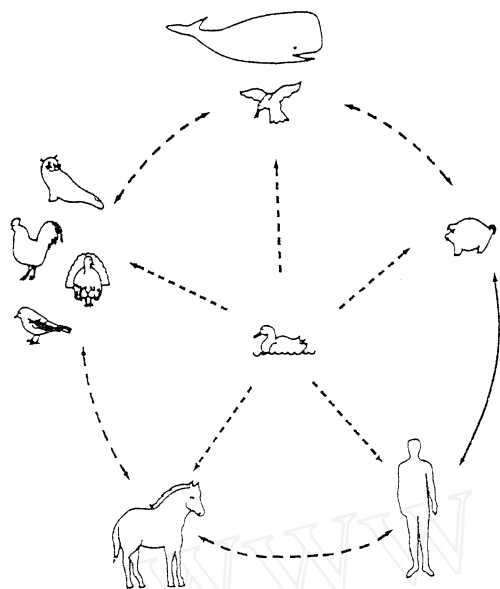


图2 甲型流感病毒在动物和人群中循环

水鸟为主要贮存宿主,实线表示猪流感可传给人,虚线表示可能传播

道并发症,如支气管炎、气管支气管炎和支气管肺炎,继发葡萄球菌、链球菌和肺炎球菌感染。一旦并发肺炎,病死率很高。少数人侵袭心脏,引起急性心肌炎。流感严重影响青少年发育,体重明显下降。

2.2 轻型流感 起病急,热度不高,全身症状和呼吸道炎症较轻。

2.3 肺炎型流感 多见于婴儿、老人、原有慢性疾病者。高热、剧咳、血痰、气急,甚至紫绀,往往因呼吸衰竭而死亡。

2.4 孕期流感 流感病毒通过胎盘危及胎儿,已从孕期流感而致死的胎儿心脏和羊水分离出流感病毒。孕期流感引起胎儿神经管缺损。在怀孕3—9周感染者对胎儿影响更大。妊娠早期感染,可引起胚胎发育异常、流产或死胎,妊娠晚期感染可引起胎儿宫内发育迟缓,新生儿死亡。

流感与其它病毒性感染(如腺病毒、副流感病毒呼吸道融合病毒感染)、流感伤寒型钩端螺旋体

病、链球菌咽喉炎和普通感冒鉴别。有时流感样疾病由多种呼吸道病毒混合感染造成。

3 流感的实验室诊断

用鸡胚或细胞(原代细胞或二倍体细胞)培养病毒,分离到的病毒用红细胞凝集抑制试验或细胞吸附抑制试验进行鉴定。对变异的毒株用肽图分析或核苷酸序列分析进行检定。

4 流感的治疗

主要采用对症治疗和支持疗法。卧床休息,多饮水和服解热镇痛药。中药桑菊饮和银翘散对流感有较好疗效,并发支气管炎或肺炎时,根据痰培养和药物敏感试验结果,选用抗生素。

5 流感的预防

流感传染性很强,应立即隔离病人。在流感流行期间,应减少集会。接种流感灭活疫苗,灭活疫苗为高新技术提纯的精制疫苗。接种对象为老人、婴幼儿、慢性心脑血管疾病患者、糖尿病患者、免疫力低下者和免疫抑制剂治疗者。基础免疫2次,成人每次1ml,间隔6—8周。以后每年加强一次。对鸡蛋过敏的人,不要接种流感疫苗。流感病毒活疫苗也已研制成功。接种对象为健康成人和儿童。用鼻腔喷雾,每侧0.25ml。科学家正在探索,将流感病毒甲、乙型呼吸道融合病毒和副流感病毒制成多价减毒活疫苗,预防儿童呼吸道感染^[2]。金刚烷胺或甲基金刚烷胺能抑制甲型流感病毒进入呼吸道上皮细胞。成人每天2次。每次100mg,连服10—14天。

参考文献

- [1] Michael B A O, 1988 Influenza virus, the plague that may return, In Viruses, plagues and history, Edited by Oxford University Press, New York, 172 - 186.
- [2] Belshe R B, Vaccines for the twenty-first century, 1997 Edited by Eibl M M, Huber C, Peter H H, et al. Symposium in immunology Vaccination, Springer Press, Berlin, 113 - 120.

Influenza That is Human Plague

Shao Huixun

(Institute of Science & Technology, Beijing Tianxiangren Biotechnology Co., LTD, Beijing 100101)

Abstract Influenza is a viral disease of the lower respiratory tract caused by an orthomyxovirus, an enveloped RNA virus covered with "Spikes". These surface spikes are the hemagglutinin and neuraminidase. The

influenza viruses are divided into three types: A, B, and C. Influenza A is responsible for the epidemics and infects not only man but also pigs, horses, seals and a large variety of birds. The symptoms of influenza are due to viral destruction of the cells lining the upper respiratory tract, trachea, and bronchi. The symptoms begin suddenly and include malaise, fever, chills, headache, muscle aches, and a feeling of weariness. Acute illness rapidly progresses to a period of prostration lasting 3 to 5 days, characterized by sore throat, dry cough, and some nasal obstruction. Influenza is self-limiting, and most people fully recover and protected by antibody against reinfection by the same strain of virus. Many people die resulting from damage to the mucociliary defenses. Fatal cases are usually associated with secondary bacterial pneumonia. Most of these people were over 65 years old or suffered from heart or kidney disease, diabetes mellitus, severe anemia, or impaired immunologic defenses. During influenza pandemic, schools were closed, factories were shut down, offices were at a standstill, troops were paralysed, all hospital beds were filled with those ill from influenza. Elderly people and any person having a predisposing factor should receive annual vaccination against the prevalent strains of the influenza virus. The vaccine is up to 90 percent effective in reducing death rates when it is directed against the epidemic strain of virus. The disease can also be prevented by administering amantadine, a chemoprophylactic agent that prevents intracellular development of influenza A virus. The most dramatic influenza pandemic in history occurred in 1918-1919. In less than 2 months, more than 20 million people worldwide died of primary influenza, pneumonia, or secondary bacterial infection. Mortality was not limited to high-risk individuals, many of the deaths occurred in healthy people between 20 and 30 years of age. Part of these changes are due to antigenic drift, alterations caused by spontaneous mutation, producing minor changes in the antigenic structure of hemagglutinin. These new viral strains are therefore not recognized at all by the memory cells of the immune systems and establish a new pandemic. The antigenic shift that is responsible for creating these new strains is believed to occur by genetic reassortment of segments of the viral genome when two different strains of influenza viruses coinfect the same cell. The resulting recombinant virus possesses immunologically distinct surface determinants. This coinfection is thought to occur in pigs, ducks, and other animals that serve as reservoirs of the virus. Analysis of the virus's genetic structure, or nucleic acid sequences, supports the hypotheses that mammalian influenza viruses, including those infecting man, may well originate in aquatic birds.

Key words Influenza pandemic, Hemagglutinin, Neuraminidase, Antigenic drift, Antigenic shift, Vaccine.

(接第 68 页)

the development of DNA chip, new methods for sensitive detection of hybridization have also been developed using laser fluorescent scanner, laser confocal fluorescence scanning microscopy, epifluorescence microscope coupled with a CCD camera, fiber-optic biosensor, chemiluminescence, photoexcitable storage phosphor screen, light scattering.

Key words DNA chip, hybridization, signal detection