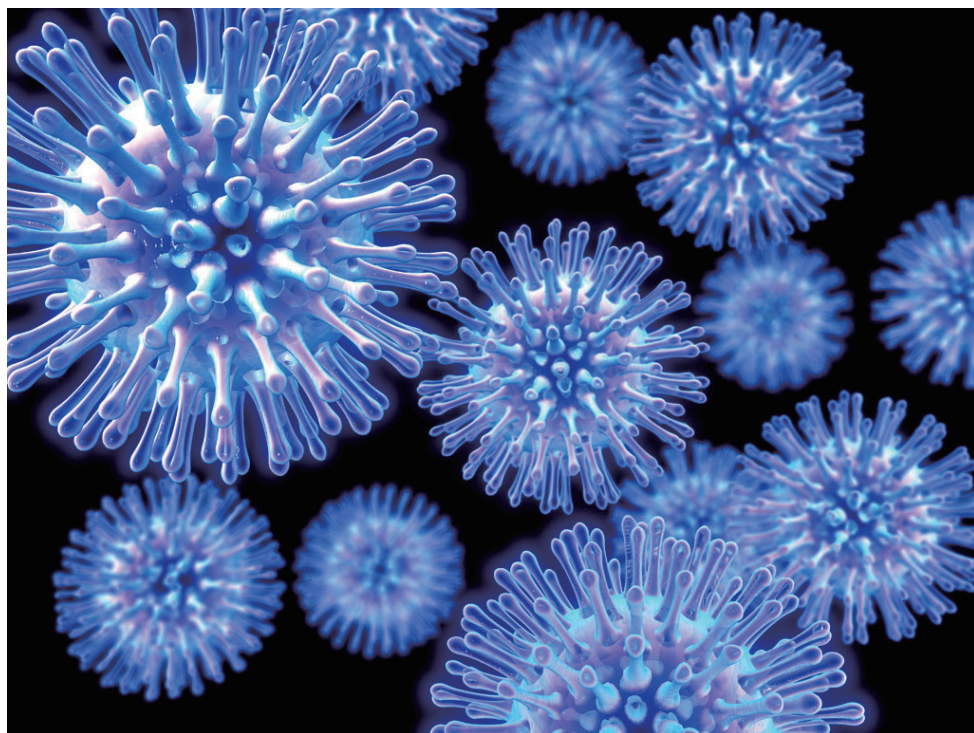




从动物到人

——流感病毒的跨种传播

撰文·供图 高福



流感是由流感病毒引起的、流行于人群和多种动物中的急性传染病。20世纪以来，人类历史上曾发生过4次世界性的流感大流行，分别是1918年的西班牙流感（H1N1）、1957年的亚洲流感（H2N2）、1968年的香港流感（H3N2）和2009年的甲型流感（H1N1），此外还有一次疫情相对较轻的1977年俄罗斯流感

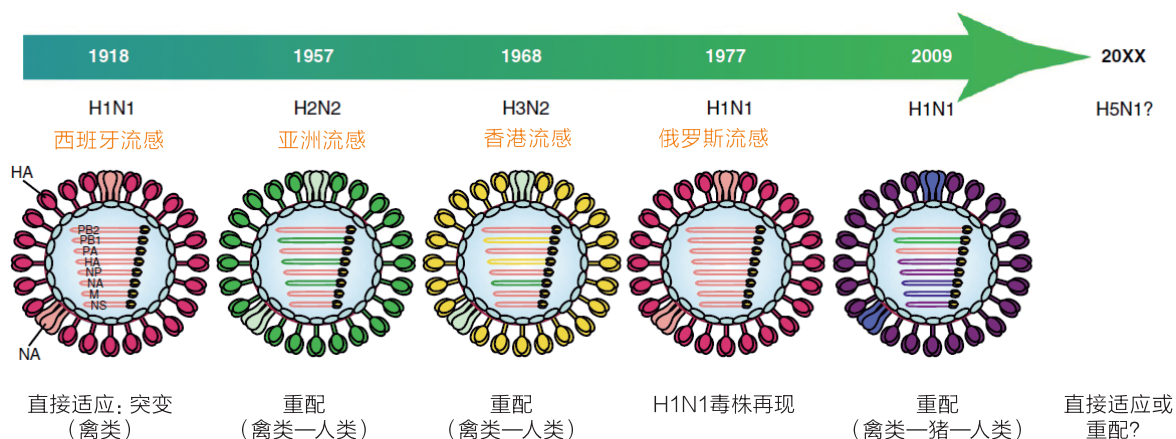
（H1N1），均造成了巨大的经济损失和人员伤亡。另外，自从1997年香港首次报道人类感染H5N1亚型高致病性禽流感病毒后，动物流感病毒（包括H5N1、H9N2、H7N7、H7N9亚型病毒）跨越种属屏障感染人的事件便时常发生，对公共卫生安全构成严重威胁，引起人们对流感病毒跨种传播的关注。

流感病毒的病原学

流感病毒可分为甲型（A）、乙型（B）和丙型（C）三种。其中A型流感病毒由于抗原性变化最大，其危害也最大，在动物和人群中广泛分布，常常以流行形式出现，曾引起数次世界性流感大流行。

流感病毒在分类学上属于正粘病毒科（Orthomyxoviridae），



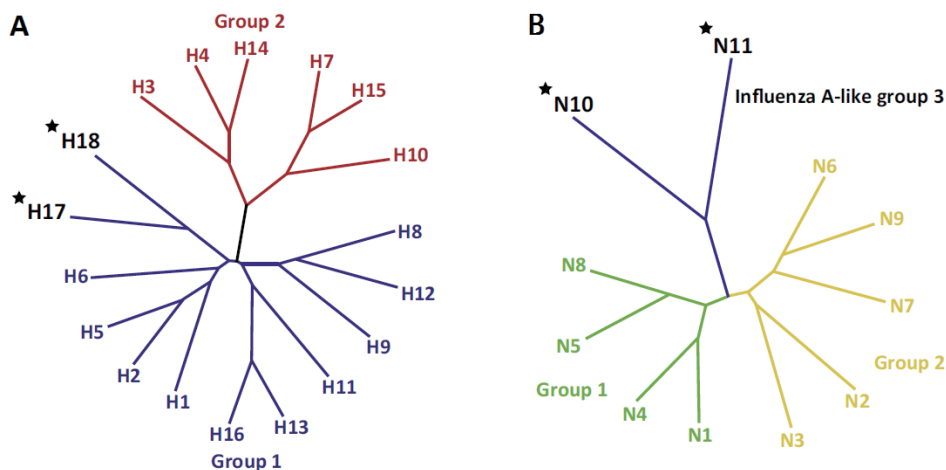


历史上引起人类流感大流行的病毒都与动物源性流感病毒有着不可分割的关系，动物流感病毒在疫情的暴发中或者是始作俑者，或者扮演着基因片段提供者的角色，因此科学家们推测下一场世界性流感大流行也很可能起源于动物源性流感病毒

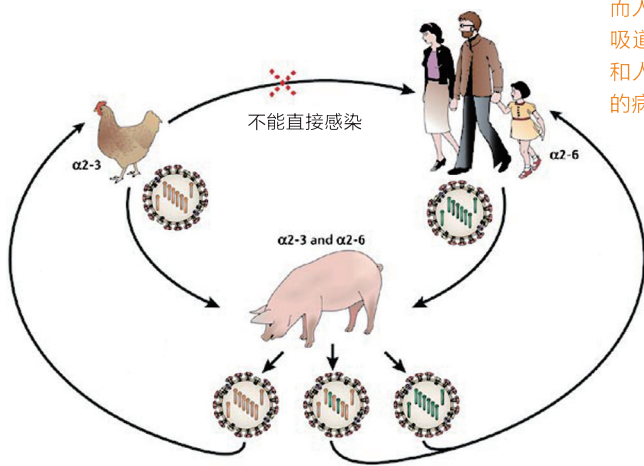
为有囊膜、多形态、分节段的单股负链RNA病毒。流感病毒根据病毒核蛋白(NP)和基质蛋白(M1)抗原性的不同,可分为甲型(A)、乙型(B)和丙型(C)三种。其中A型流感病毒由于抗原性变化最大,其危害也最大,在动物和人群

中广泛分布,常常以流行形式出现,曾引起数次世界性流感大流行。A型流感病毒根据表面抗原血凝素(HA)和神经氨酸酶(NA)抗原性和基因特性的不同,可分为16个HA亚型和9个NA亚型,它们之间可以任意组合从而构成不同

亚型的流感病毒。水禽是A型流感病毒的自然宿主,目前已知的A型流感病毒所有亚型均能从鸟类体内分离出来。最新研究报道在蝙蝠体内分离到2种新型流感样病毒基因组,其HA和NA与之前的亚型差异较大,因此被划分为新的



图为A型流感病毒HA和NA的亚型划分——A型流感病毒经典16个亚型HA以及新发现的H17和H18亚型的系统进化树(图A), A型流感病毒9个亚型NA以及新发现的N10和N11亚型的系统进化树(图B)



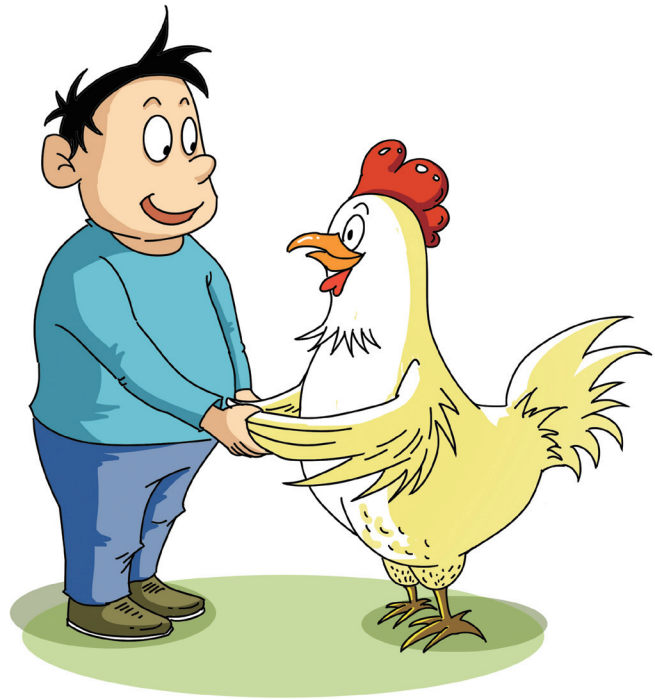
传统观念认为禽类的肠道上皮细胞主要分布着 α -2,3受体,而人类的上呼吸道上皮细胞主要存在 α -2,6受体,而猪的呼吸道上皮细胞既有 α -2,3受体又有 α -2,6受体,禽流感病毒和人流感病毒能同时感染猪,在猪体内重配出新的能感染人的病毒,因此猪也被称为流感病毒的“混合器”

H17N10和H18N11亚型。由于这两种新型流感样病毒的HA和NA不具有相应的生物学活性,在体外也不能有效包装出病毒,其确切分类还存在一定争议。

流感病毒的宿主范围和传播途径

流感病毒的宿主范围非常广泛,除了水禽、岸鸟和陆生禽类以外,流感病毒还能感染猪、马、犬、猫、海豹等哺乳动物以及人类。

自然情况下流感病毒感染的宿主范围有一定的特异性,人流感病毒通常不会感染鸡、鸭等禽类,同样禽流感病毒在灵长类动物体内的复制能力也很差。但是流感病毒宿主范围的界限并不是十分严格,通过适应性突变和



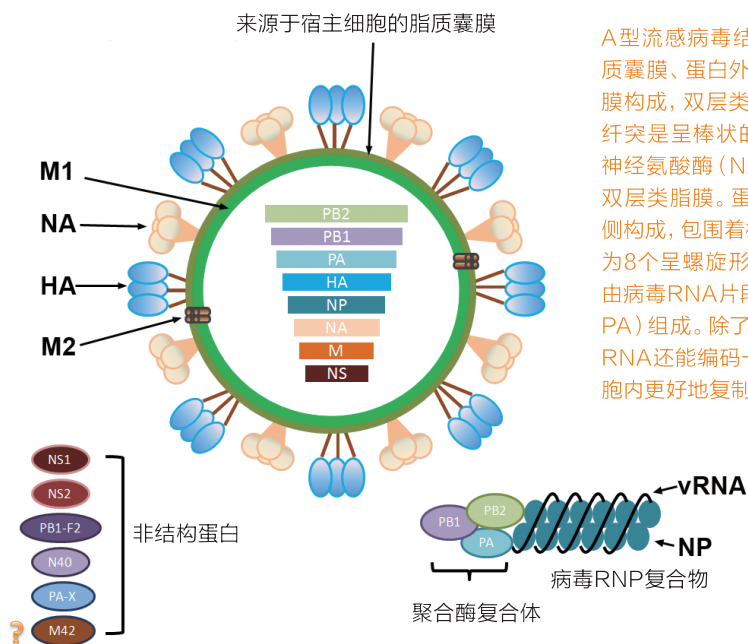
绘图 / 小四

近年来,新的研究发现在人类的下呼吸道上皮细胞、肺泡和肺巨噬细胞上均存在 α -2,3受体,禽流感病毒感染只要达到一定的量,就有可能深入下呼吸道和肺部,从而感染人类,这就解释了为什么大多数禽流感病毒的感染者都具有禽类直接接触史

基因重配,流感病毒可以在不同种属的动物之间传播。

人流感病毒主要结合末端为唾液酸 α -2,6半乳糖苷的唾液酸受体,而禽流感病毒几乎都是结合末端为唾液酸 α -2,3

半乳糖苷的唾液酸受体。传统观念认为禽类的肠道上皮细胞主要分布着 α -2,3受体,而人类的上呼吸道上皮细胞主要存在 α -2,6受体,而猪的呼吸道上皮细胞既有 α -2,3受体又有



A型流感病毒结构如图所示，病毒颗粒从外到内分别为：脂质囊膜、蛋白外壳和核衣壳。囊膜由蛋白质纤突和双层类脂膜构成，双层类脂膜为病毒粒子出芽时获得的宿主细胞膜，纤突是呈棒状的三聚体血凝素（HA）和呈蘑菇状的四聚体神经氨酸酶（NA），还有四聚体的离子通道蛋白（M2）穿过双层类脂膜。蛋白外壳由基质蛋白（M1）紧密排列在囊膜内侧构成，包围着核衣壳，是维持病毒形态的重要结构。核衣壳为8个呈螺旋形排列的核蛋白复合物（RNP），RNP复合物由病毒RNA片段、核蛋白（NP）和聚合酶蛋白（PB1，PB2，PA）组成。除了组成病毒粒子的8个结构蛋白外，流感病毒的RNA还能编码一系列的非结构蛋白，用于帮助病毒在宿主细胞内更好地复制、提高病毒毒力或拮抗宿主的免疫系统

α -2,6受体，禽流感病毒和人流感病毒能同时感染猪，在猪体内重配出新的能感染人的病毒，因此猪也被称为流感病毒的“混合器”。2009年的甲型流感大流行病毒就是来源于猪的一个三源重配病毒。近年来，新的研究发现在人类的下呼吸道上皮细胞、肺泡和肺巨噬细胞上均存在 α -2,3受体，禽流感病毒感染只要达到一定的量，就有可能深入下呼吸道和肺部，从而感染人类，这也就解释了为什么大多数禽流感病毒的感染者都具有禽类直接接触史。尽管如此，禽流感病毒要实现有效的人际传播，乃至引起人类大流行，仍需获得 α -2,6受体的结合能力。

流感病毒跨种传播的影响因素

决定流感病毒宿主范围的因素相当复杂，既受病毒本身各个基因片段产物的影响，也受宿主因素的影响。

流感病毒要侵染宿主细胞，首先要通过病毒表面的HA蛋白识别和结合宿主细胞表面的唾液酸受体，因此，HA是流感病毒实现跨种传播的首要决定因素。此外，PB2、NP和NA等其他病毒基因产物也发挥一定的作用。

PB2是病毒RNA聚合酶复合物的组成成分，直接调控病毒RNA的复制水平。PB2的627位氨基酸具有一定的宿主特异性，

一般禽流感病毒PB2的627位为E（谷氨酸），而人流感病毒为K（赖氨酸）；E627K突变与禽流感病毒H5N1、H7N7及H7N9的毒力增强有关，在多株致死病例分离株中都存在K627；PB2的627突变并不影响病毒的细胞嗜性，而是通过影响病毒在不同宿主中的复制能力来决定宿主特异性。此外，PB2的D701N突变（D为天冬氨酸，N为天冬酰胺）能使H5N1禽流感病毒对小鼠的致病性增强，可能与禽流感病毒对哺乳动物细胞的适应性有关。

NA的主要功能是帮助新生病毒粒子从细胞表面释放，避免病毒粒子的相互聚集，它在细胞内的表达量和酶活力甚至某些

流感病毒的受体结合特性 与跨种传播

HA是流感病毒的重要表面蛋白,负责病毒与唾液酸受体的结合、侵入和膜融合,在流感病毒的跨种传播中发挥重要作用。HA是一个同源三聚体,每一个单体又分为球状的头部分区和茎部区,茎部区与病毒囊膜相接。在其头部分区的远膜端有一个凹槽,负责识别和结合唾液酸受体。受体结合位点(RBS)由数个不连续的保守氨基酸组成底部,侧壁由3个较保守的二级结构元件组成,分别是130-环、190-螺旋和220-环。HA识别的唾液酸受体由于第一位的SA与第二位的Gal连接方式不同,而导致糖链的走向不一样。不同宿主来源的流感病毒HA蛋白对于 α -2,3受体和 α -2,6受体的特异性识别不同。当禽流感病毒的HA蛋白受体结合位点发生变化后,其嗜性也会改变,才有可能在人或哺乳动物中获得复制和传播的能力。HA受体结合位点的特殊氨基酸会改变HA对不同类型唾液酸受体的嗜性。

对于H2和H3病毒而言,当226位为L(亮氨酸)而228位是S(丝氨酸)(H3排序)时,HA蛋白结合人的 α -2,6受体,而当226位是Q(谷氨酰胺)而228位为G(甘氨酸)时,HA则偏好结合禽的 α -2,3受体。人H1病毒的226位是Q,228位是G,190和225位氨基酸在受体结合特异性的决定中起关键作用。当D190和D225时,H1 HA只结合 α -2,6受体,而E190或G225单独突变都能使HA具有双受体结合能力,当E190和G225同时出现时,则完全转变为只结合 α -2,3受体。

对于H5N1禽流感病毒而言,133、138、158/160、186、196和227位氨基酸的改变都能在一

定程度上授予对人受体的结合能力。其中158-160位糖基化位点的缺失在近几年分离的很多H5N1病毒中都有出现,体外结合实验及动物传播实验也证明158-160位糖基化位点缺失有助于H5N1病毒获得 α -2,6受体结合能力以及在哺乳动物中传播的能力。2012年6月,美国威斯康星大学Kawaoka和荷兰鹿特丹伊拉斯姆斯大学Fouchier两个研究组分别报道了通过在HA蛋白上人工引入N158D/N224K/Q226L/T318I突变或H110Y/T160A/Q226L/G228S突变(T为苏氨酸,I为异亮氨酸,H为组氨酸,Y为酪氨酸,A为丙氨酸),再配合其他基因片段的突变或重配,使高致病性禽流感H5N1病毒获得通过空气途径在雪貂间传播的能力,其中Q226L突变在H5蛋白受体结合特异性转换中起到最为关键的作用。

2013年在我国暴发的能感染人的H7N9禽流感病毒流行毒株(HA L226)具有结合 α -2,3和 α -2,6受体的双受体结合能力,而早期分离的上海1毒株(HA Q226)只结合 α -2,3受体,受体结合实验发现L226Q突变并不会使流行毒株丧失 α -2,6受体结合能力。结构分析表明,受体结合位点区域的4个疏水性氨基酸A138/V186/P221/L226(V为缬氨酸,P为脯氨酸)共同组成一个疏水环境,使流行毒株获得 α -2,6受体结合能力。另一方面,由于H7N9流行毒株依然保留了对 α -2,3受体的高亲和力,而人呼吸道上有很多带 α -2,3受体的黏液素束缚住了病毒的扩散,使得H7N9病毒无法在人群中实现有效传播。



绘图 / 小四

流感病毒要实现跨种传播，主要影响因素有HA的受体结合特异性，PB2和NP的宿主特异性。此外，NA也会影响病毒的释放，扩大感染以及改变宿主范围

结合特性都会影响病毒的释放和扩大感染；NA茎区的长度影响它对不同底物的酶解效率，从而改变宿主范围。

德国病毒学家Scholtissek等发现NP基因会影响H3N2流感病毒的宿主特异性。Gabriel等发现PB2的D701N突变以及NP的N319K突变能够通过增强病毒聚合酶与宿主importin- α 的相互作用来提高禽流感病毒在哺乳动物细胞的复制能力。陈化兰等利用反向遗传学技术将一株H5N1高致病性禽流感病毒与2009H1N1大流感病毒的8个基因片段互换，组合出一百多株重组病毒，发现人H1N1病毒的PA和NS基因能使禽源H5N1病毒通

过呼吸道飞沫在豚鼠中传播，且人源的NP、NA和M基因也能增强禽流感病毒在哺乳动物间传播的能力。NS1和PB1-F2等非结构蛋白能够与一系列宿主因子相互作用来拮抗宿主的天然免疫系统，而不同来源的流感病毒NS1和PB1-F2具有各自的宿主适应性。

由于HA的受体结合特异性转变是流感病毒入侵不同物种的先决条件，所以研究HA如何改变受体结合特异性的分子机制是流感病毒跨种传播机制研究的一个重要组成部分。目前的研究已经揭示了H1、H2、H3、H5和H7等HA蛋白转变受体结合特异性的分子机制，使得我

们能够通过监测这些流感病毒的关键氨基酸变异来预警禽流感病毒跨种传播乃至流感大流行的发生。这些研究也提示我们，不同亚型流感病毒改变宿主嗜性的分子机制并不相同，目前的理论对于预测新发的可感染人的其他亚型流感病毒（如H6N1、H10N8等病毒）的流行风险并不一定适用。因此，流感病毒跨种传播的分子机制研究依然任重而道远。■

作者简介

高福，中国科学院院士，中国科学院微生物所研究员、博士生导师，中国科学院病原微生物与免疫学重点实验室主任，中国科学院北京生命科学研究院副院长，中国疾病预防控制中心副主任。

（责编 桑新华）