

高福院士团队等：揭开 H3N8 亚型禽流感病毒“面纱”

● 本报记者 冯丽妃

作为一名“病毒猎人”，中国科学院院士、中国科学院微生物研究所研究员高福喜欢用“猫鼠游戏”形容所从事的工作。直面病毒这个人类最危险的敌人，发现它、捕捉它、研究它、消灭它，是高福与同事们年复一年的工作。

现在，高福与“老搭档”——中国农业大学教授刘金华团队联手，揭示了我国出现的 H3N8 亚型禽流感病毒的致病、传播能力与分子机制，并对其公共卫生风险进行了系统的预警研究。近日，相关成果发表于《细胞》。

研究者用人类呼吸道类器官模型探究了 H3N8 病毒对人的感染能力，利用雪貂模型研究了病毒的传播特征和机制，发现其距离打破人际传播屏障仅一步之遥，需密切关注。

“解剖”新病毒

2022 年，我国河南省和湖南省相继出现人感染 H3N8 病毒病例，其中河南病例表现为重度肺炎。今年初，广东省出现一例 H3N8 病毒感染死亡病例（患者有基础病）。新病毒迅速被“病毒猎人”们锁定。

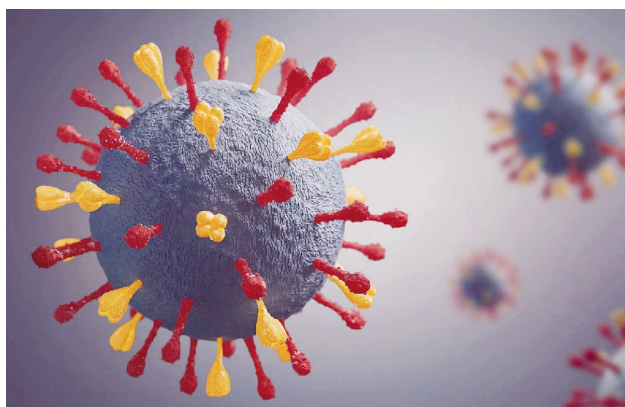
高福和刘金华团队合作，联合湖南省疾病预防控制中心主任高立冬、长沙市疾病预防控制中心主任技师欧新华团队等对病毒进行溯源，发现人感染 H3N8 病毒来源于鸡群，新型病毒由 3 个流感病毒源组装而成，包括我国水禽中流行的欧亚禽分支 H3 病毒、北美野鸟源 N8 病毒和我国鸡群中流行的 H9N2 病毒。相关成果 2022 年发表于《柳叶刀-微生物》。

研究还发现，H3N8 病毒已高度适应鸡宿主，能够在鸡群间有效传播。流行病学调查表明，自 2021 年出现以来，H3N8 病毒已在我国鸡养殖主要省份流行，且在活禽市场检出率居高不下，其持续演化和变异进一步增加了病毒“溢出”感染人类的风险。

新病毒对人的致病传播风险究竟如何？

在紧锣密鼓的进一步研究中，合作团队通过不同实验进行了深入“解剖”。

他们利用实验室培育的人类呼吸道类器官模型，研究了 H3N8 病毒对



禽流感病毒结构模型，红色刺突为 HA 蛋白，黄色刺突为 NA 蛋白。
孙洪磊供图

人的感染能力。结果显示，其能在气管上皮细胞、肺泡上皮细胞感染和复制，且人源性病毒的感染能力显著强于鸡源性病毒。

“与利用传代细胞进行病毒感染相比，类器官模型可以实现从二维到三维的变化，能够更加真实地模拟病毒感染人呼吸道的过程。”论文第一作者、中国农业大学教授孙洪磊对记者说。

在致病能力方面，研究者发现，H3N8 病毒能在小鼠、雪貂这两类哺乳动物的呼吸系统中有效复制，人源性病毒甚至可引起重度肺炎、病毒性脑炎。这表明该病毒能够快速适应哺乳动物宿主，引发感染和疾病。

雪貂是研究流感病毒能否在人际间传播的关键性指标。研究发现鸡源性 H3N8 病毒虽能感染雪貂，但不能在其间有效传播；而人源性 H3N8 病毒可在雪貂间接接触传播，一株引起人重度肺炎的病毒株可经过呼吸飞沫传播在雪貂间扩散。

“这说明 H3N8 已经适应了哺乳动物间的空气传播，这对预警疫情暴发和传播具有重要意义。”论文共同作者、中国科学院北京生命科学研究院副研究员宋豪说。

最后一道屏障

H3N8 能否在人际间稳定传播？

对于这一关键问题，论文共同通讯作者刘金华在接受记者采访时表示，当前没有必要过度担忧。

“人的上呼吸道环境是偏酸性的，目前无论是鸡源性还是人源性 H3N8 病毒，血凝素(HA)蛋白的酸稳定性都不足(pH 值 5.7~5.8)，远低于人季节

性流感病毒(pH 值 5.2~5.4)，在人的上呼吸道不具有耐受性。”他解释说。

虽然 H3N8 病毒具有跨种感染人的能力以及在雪貂间通过空气传播的能力，但由于存在最后这道屏障，它尚不能在人际间有效传播。

不过，他表示，一旦该病毒发生 HA 蛋白酸稳定性增强变异，形成大流行的风险将大大提高。因此，需要对其密切关注。

据介绍，流感病毒分为甲(A)、乙(B)、丙(C)、丁(D)4 种类型。其中，甲型流感病毒传染性最强，根据其表面突起的两种糖蛋白 HA 和神经氨酸酶(NA)可分为不同的亚型。迄今发现的 HA 有 18 种、NA 有 11 种。除 H17 和 H18 来自蝙蝠外，其余均发现自野生水禽。

我国已陆续出现 H5N1、H9N2、H7N9、H5N6、H10N8、H10N3 等多种亚型禽流感病毒感染人事件，不过，其中大多为散发性或终止性感染，未在人群中形成持续传播，仅有 H1N1 和 H3N2 亚型引发人际间流行。因此，研究者表示，新型 H1 或 H3 亚型流感病毒跨种感染人需引起高度重视。

研究发现，人源性 H3N8 病毒发生了两个重要的突变。

一方面，该病毒 HA 蛋白受体结合域 G228S 变异使病毒受体结合性改变，使其不仅可以与禽类 $\alpha 2-3$ 受体结合，还具备了与人类 $\alpha 2-6$ 受体结合的能力；另一方面，PB2 蛋白的 E627K/V 变异提高了聚合酶活性，增强了病毒的复制活性。

“受体结合性改变和聚合酶活性提高是病毒获得雪貂间空气传播能力的分子机制。”孙洪磊说。

严防“幕后推手”

现有流感疫苗能否挡得住这种新型禽流感病毒？为回答这一问题，合作

团队检测了 30 名流感疫苗接种人员和 394 名普通人的血清抗体。结果显示，人群普遍缺乏针对新型 H3N8 病毒的抗体，季节性 H3N2 流感疫苗对 H3N8 病毒无效。

“缺乏对 H3N8 病毒有效的交叉抗体，让这种新型禽流感病毒形成持续感染的风险大大提高。”论文共同作者高福说。

研究者指出，需要警惕的是，由于流感病毒是片段化的 RNA 病毒，当两种病毒感染同一宿主时，病毒会发生基因片段重排，产生可能导致大流行的新亚型病毒。

例如，家禽中 H3 亚型禽流感病毒主要在冬春寒冷季节流行，与人季节性流感病毒的流行时间重叠，如果两种病毒共同感染某些特殊人群或猪、水貂等中间宿主，可能产生逃脱现有疫苗抗体保护的其他新型重配病毒，如病毒“外壳”来源于 H3 亚型禽流感病毒、“内核”基因来源于 H1N1 或 H3N2 的新型病毒，有形成大流行的风险。

如何应对 H3N8 以及其他潜在的新型重配禽流感病毒的大流行风险？研究者指出，关键在于做好源头控制。例如，系统性开展家禽 H3 流感监测工作，掌握动物群体中病毒的流行情况，控制病毒在家禽中的流行。

刘金华指出，低致病性禽流感病毒 H9N2 已成为产生 H3N8、H7N9 以及 H5、H10 等新型重配禽流感病毒的“幕后推手”。因此，防治新型禽流感病毒需要从源头上“拔除这个病根”。

目前，我国禽类养殖产业主要通过灭活疫苗防控 H9N2 病毒，阻断病毒传播的效率有限，且疫苗注射并非强制。刘金华和合作者正在研究新型基因载体疫苗，以期彻底控制这一家禽“基础病”。

此外，研究者指出，需做好家禽行业从业人员等重点人群的禽流感感染病例早期发现与隔离治疗，重点关注 HA 蛋白酸稳定性发生变异的毒株，防止变异性毒株扩散；同时，提前做好人用新型 H3 亚型流感疫苗和药物的储备性研究工作。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.08.011>