

H7N9 流感之流行病學與病毒演化

林智暉^{1*}、邱淑君¹、許瑜真²

摘要

自2013年3月中國大陸與世界衛生組織公布全球第一起人類H7N9流感病例至今，H7N9案例仍然持續有新增案例發生，我國至今也已有四起境外移入病例，其中一例患者死亡。雖然目前確診的H7N9流感案例大多都證實與禽鳥接觸有關，但也有少數案例並無禽鳥接觸史，隨著兩岸往來的交流頻率日益增高，對於H7N9流感的疫情仍需要不斷的關注與監視。本研究探討了H7N9流感病毒的流行病學、基因組成及其病毒演化，發現隨著2013年10月世界衛生組織認定之第二波疫情再起，病毒的致死率雖然比初爆發時的第一波疫情略降，但患者的年齡以及分布區域範圍卻變得更廣；而分析病毒的基因組成也顯示病毒的胺基酸組成已使得H7N9病毒變得容易在人體複製，提高人類感染的風險。如今時序已漸入秋冬之際，為防範病毒大規模來襲，民眾或旅客若有自H7N9流感疫情發生區返回或赴大陸旅遊，發現有類流感症狀時，應立即配戴口罩並且就醫，醫護人員也應特別留意具旅遊史且曾經接觸家禽、鳥類及其糞便以及去過活禽市場的患者，提高警覺以避免疫情擴散。

關鍵字：H7N9 流感、流行病學、病毒演化

前言

自2013年3月31日中國大陸與世界衛生組織公布全球第一起人類A型H7N9禽流感（Influenza A virus subtype H7N9）病例起，至2014年7月1日止，全球確診病例已有450例（含臺灣4例、香港10例以及馬來西亞1例），其中有165人死亡（含臺灣1例及香港3例），致死率達36.7%，截至2014年7月14日止全球個案的分布區域以及各區

¹衛生福利部疾病管制署研究檢驗及疫苗研製中心

通訊作者：林智暉^{1*}

²衛生福利部疾病管制署主任秘書室

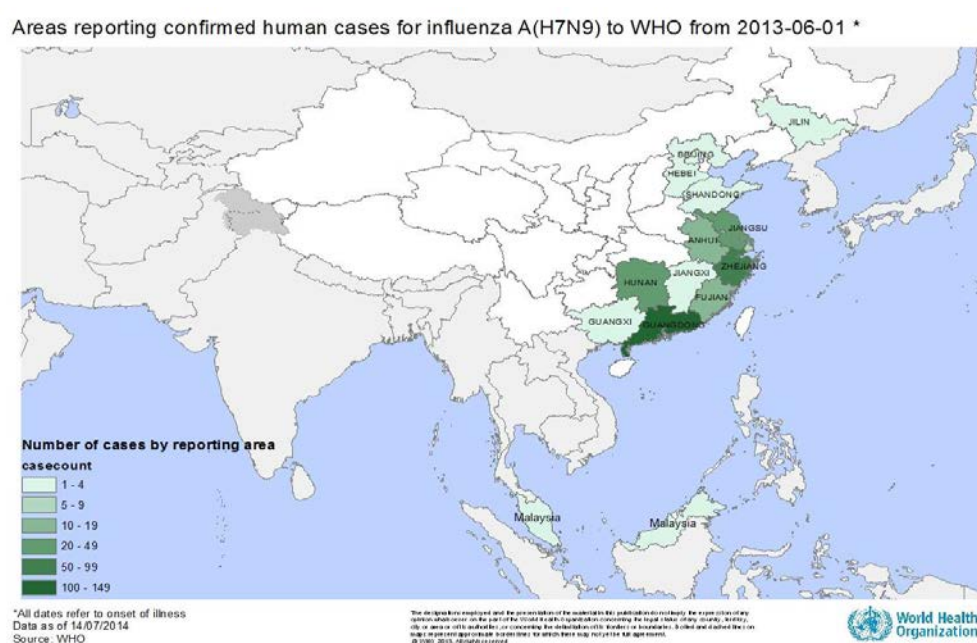
E-mail：jeffy320@cdc.gov.tw

投稿日期：2014年9月2日

DOI：10.6524/EB.20150113.31(1).001

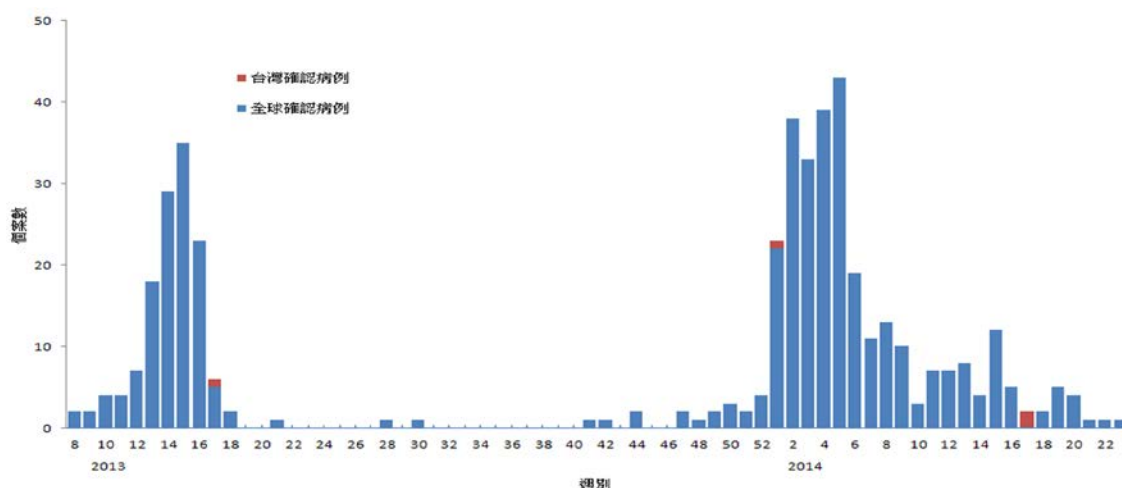
接受日期：2014年12月24日

之個案數詳細資料如圖一所示。我國在2013年4月3日起將「H7N9流感」列為第五類法定傳染病，但在2014年7月1日又移除「H7N9流感」項目而於同日併入新增之第五類法定傳染病「新型A型流感」項下，遇有懷疑為H7N9及其他新型A型流感個案者均於24小時內完成通報。2013年4月24日臺灣出現全球首例境外移入確定病例，患者為53歲因商往返江蘇及臺灣因而罹病的男性臺商，經治療最後康復出院。而同年12月31日再確定第二起境外移入確診病例，患者為來臺旅遊的86歲江蘇男性，而這位患者因肺炎併發敗血性休克導致死亡。雖然至目前確診的人類H7N9案例大多都證實與禽鳥接觸有關，但也有少數案例並無禽鳥接觸史，隨著兩岸往來的頻率增高，H7N9流感在中國大陸至今仍不斷有新增病例發生，對於H7N9流感的疫情仍需要不斷的關注與監視，對病毒的流行病學也需要進一步加以了解。



圖一、人類H7N9流感確定病例數及其地理分布圖。(資料來源為世界衛生組織；統計以患者發病日計；資料統計日至2014年7月14日止)

世界衛生組織定義 2013 年的 3 月到 5 月為第一波疫情(initial wave)，在此波疫情中共計有 133 例確診病例，在 2013 年 7 月及 8 月零星有出現 2 例病例之後，2013 年 10 月又開始第二波的疫情(second wave) (圖二) [1]。世界衛生組織研判在兩波疫情間的空檔時期人類感染 H7N9 流感的案例減少可能與中國大陸官方關閉活禽交易市場的防治作為有關，也可能與夏季氣候變熱，病毒活動力較降有關，使得病例大幅減少，然而在時序進入 10 月之後，病毒隨即又造成第二波的疫情至今；由此跡象顯示 H7N9 流感病毒可能與一般溫帶地區的季節性流感病毒一樣具有季節性，隨著氣候的改變，在天氣較冷時病毒較活躍而到了夏季便隨著環境溫度升高變得較為趨緩 [2]。在中國大陸第二波疫情中截至 2014 年 7 月 1 日為止，總計又新增了超過 300 名的確認病例，感染人數遠高於第一波 [1]。



圖二、人類 H7N9 流感確定病例逐周分布圖。(病例數資料來源為世界衛生組織統計資料，統計以患者發病日計；資料統計日至 2014 年 7 月 1 日止)

臺灣第二波境外移入病例發生在 2014 年 4 月，一名居住在大陸江蘇省南京市的 44 歲女性，入境臺灣旅遊時因未發燒而順利入境臺灣旅遊，在 4 月 19 日發病就醫時因肺部 X 光顯示左側肺炎合併肺積水而住院治療，結果於 4 月 22 日確認為 H7N9 流感境外移入第三例確認病例。隨後疾病管制署又在 4 月 25 日確認我國第四例 H7N9 流感確認病例，患者為一名 39 歲男性臺商，在 4 月 19 日赴大陸北京及江蘇昆山市後回臺時即出現發燒、呼吸不順等症狀，4 月 23 日至醫學中心就診時 X 光顯示左下肺葉浸潤，而於 4 月 25 日檢驗結果為 H7N9 流感陽性。這兩例患者最後都康復出院，接觸者經追蹤也都未出現症狀，但值得一提的是，第三例患者在南京時有至市場購買雞隻屠體，但第四例患者未有禽畜接觸史，也未進出活禽市場，其感染源至今仍不清楚 [3]。

H7N9 流感的流行病學

H7N9 流感的人類首波病例在上海及安徽被分離出後，疫區便由原本侷限於上海及中國長江三角洲區域，逐漸往東海岸沿線各省及北京及河南、湖南等省分出現。目前已知患者的性別男女均有，患者年齡範圍也廣，在第一波的疫情中患者多為中年或年長的男性，然而在第二波的疫情中病例並不侷限於年長者，整體而言兩波患者平均年齡相近 (57 歲 vs 62 歲)，而男性患者則略多於女性。第二波疫情發生初期的致死率雖與第一波似乎不同，然而隨著時間的增加，在最近一次世界衛生組織公布的統計資料，第二波患者的致死率與第一波已趨於相近，均為 36% [1]。感染 H7N9 流感的臨床表徵為發燒咳嗽等，接著出現嚴重的肺炎，如果發燒超過 5 天，病程便會在 7 至 9 天後在 24 至 48 小時內出現呼吸困難及器官衰竭。由發病、重症至死亡的過程約 12 至 36 天 [4,5]。然而並非所有感染 H7N9 流感病毒的患者均是重症，2013 年 4 月 17 日，北京一位感染 H7N9 流感病毒的七歲小女孩身上檢測到第一例帶有病毒的無症狀病例，也就是說可能的感染人數遠比我們確診的病例還多。而症狀輕微的病例可視為病毒的毒性減弱，也意味著病毒可能已經

演化，使得病毒更容易在無預警的情況下，在人群中散播。

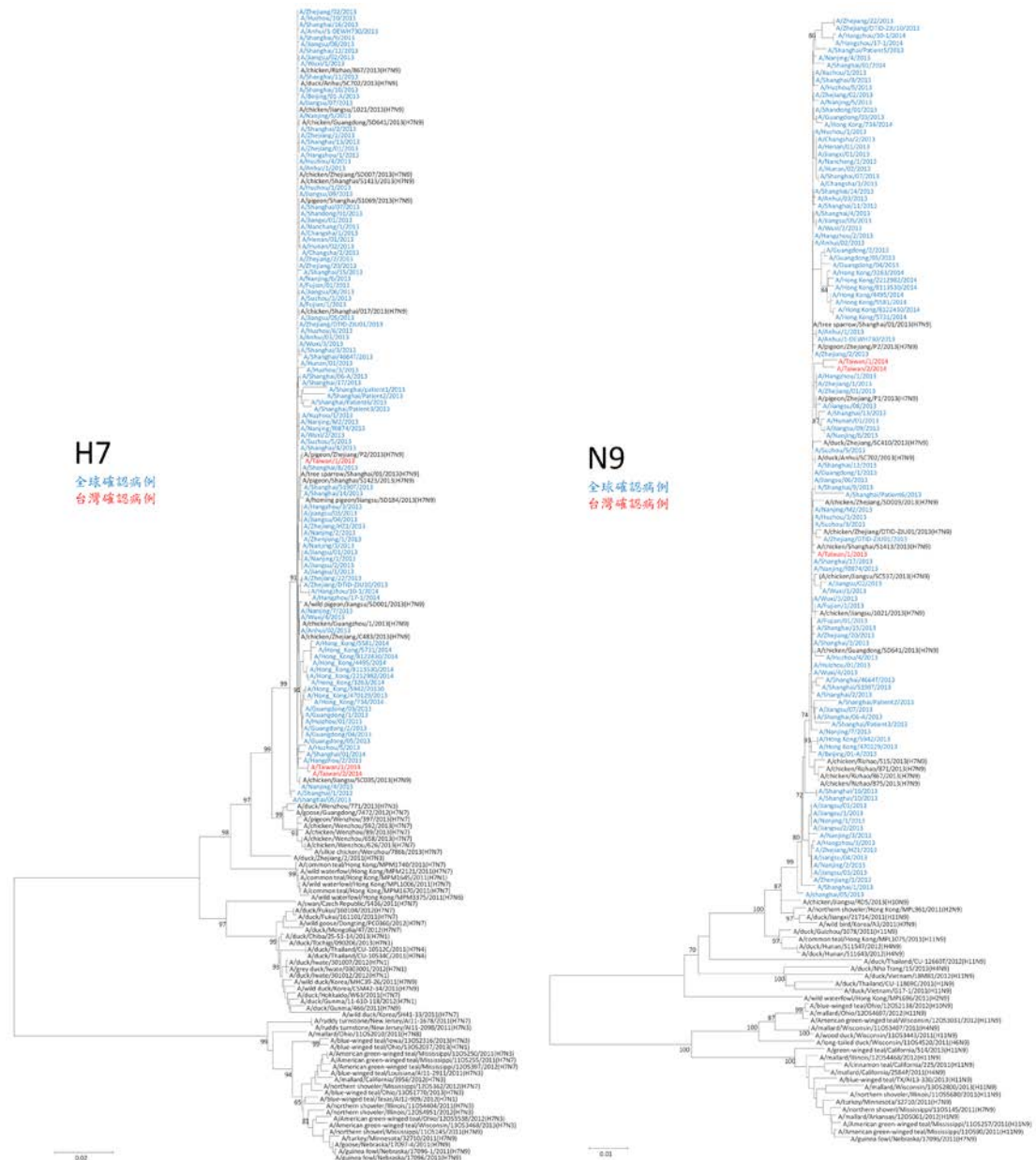
2014 年鑒於 H7N9 流感疫情仍持續發展，部分研究開始針對有個案發生地區的一般民眾進行抗體檢測，結果發現受檢的 1,129 位民眾體內均無 H7N9 病毒的抗體反應；而約 400 位禽畜場所工作者中也僅 < 6% 對 H7N9 流感抗體反應為陽性 (HI titer >80) [6]，另有研究針對上海、雲南、及廣州三地共 900 位一般民眾調查 H7N9 流感的抗體檢測，發現也只有廣州有 3.9 % (12/300) 民眾對 H7N9 流感病毒產生中和抗體效價 [7]，顯示大部分民眾體內對於 H7N9 流感病毒並無抗體，若疫情持續發生，可能會造成更大規模的流行。

H7N9 流感病毒基因組成與動態演化

H7N9 流感病毒是經過基因交換的重組病毒，在病毒的八段基因中，其內部六段基因片段包括 PB2、PB1、PA、NP、M 以及 NS 等來源為北京的花雞禽流感病毒 (A/brambling/Beijing/16/2012 (H9N2))，而 H7 的部分是來自浙江的鴨子 (A/duck/Zhejiang/12/2011 (H7N3))，N9 的部分是來自 2011 年韓國野鳥分離出的病毒 (A/wild bird/Korea/A14/2011 (H7N9)) [8]。H7N9 流感病毒在 HA 蛋白的切位上的鹼基只有一個 R(arginine)，顯示病毒為定義中的低病原性，而 H7N9 病毒在 HA 蛋白第 226 個胺基酸位點由穀氨醯胺變成白胺酸(Q226L)，使得病毒由原先對 α 2,3 受體辨識親和性高轉變為對 α 2,6 受體結合性高，病毒更容易入侵感染人類的上呼吸道 [9]。而 NA 蛋白在第 69-73 個胺基酸位點有 5 個胺基酸的片段缺失 (deletion)，過去也曾在其他的禽流感病毒上發現過類似的片段缺失，研究報告顯示此一改變不但增強病毒對於人類細胞的親和力使其更容易存活在人類呼吸道，也能增強病毒的複製能力 [10]，使其更能在禽鳥養殖場內傳播 [11]。由於此新病毒不像以往出現過的 H5N1 等禽流感病毒會引致禽畜大規模發病致死標記，因此無法以撲殺禽畜消滅源頭，間接造成科學家追蹤與監測 H7N9 流感病毒的困難，直至目前仍難以確認病毒所有可能的宿主，只知道野鳥與家禽是主要的感染來源。

疾病管制署呼吸道病毒實驗室透過分析 H7N9 流感患者分離出之病毒株基因組成，檢視其表面抗原表現基因 HA 以及 NA 基因結果顯示，第二波疫情的病毒基因組成與第一波的病毒並無明顯變異。不但在 HA、NA 基因演化上都沒有出現因為變異而有分支的情形 (圖三)，病毒間的 HA 基因相似性也高達 97.9% 以上，而 NA 基因相似性更高達 98.2% 以上。第二波病毒抗原性的表現雖然也與第一株被發現同時被選為建議疫苗株的 A/Anhui/1/2013 (H7N9) 病毒株相近，然而病毒仍造成了第二波的疫情並且持續至今，顯示 H7N9 流感病毒對於人類的適應能力已愈來愈強 [1]。分析 H7N9 流感病毒的內部六段基因發現 PB2 蛋白帶有 L89V 以及 E627K 的胺基酸變異，NS1 也有 P42S 的胺基酸變異，均是已知能夠增強提升病毒聚合酶複製病毒能力 (polymerase activity) 以及增加對老鼠的毒性的基因變異 [12,13]；尤其是 PB2 蛋白的第 627 個胺基酸位點由麩胺酸變為離胺酸 (E627K) 是禽流感病毒能感染人類最關鍵的變異，將使得禽流感病毒變得容易在人體複製 [12,14,15]。綜合以上

的胺基酸位點變異已使得 H7N9 流感病毒更容易感染人類並且造成部分患者重症甚至死亡，如果再獲得更進一步的改變就很可能就會出現人傳人的能力。近期研究亦顯示，在中國大陸地區分離到的部分第二波 H7N9 流感病毒，雖然其表面基因及所表現的抗原性與目前已分離出的病毒株相近，但進一步分析內部基因組成，發現包括 NS、NP、PB1 以及 PB2 的基因已與先前已分離到的病毒基因組成不同，而與當地已經存在的禽鳥 H9N2 流感病毒相似 [16,17]。這樣的結果令傳染病專家們更為憂慮，顯示 H7N9 流感病毒不但本身以位點變異的形式持續演化，也與當地的禽鳥流感病毒經由同時感染禽鳥的途徑進行重組，形成了病毒的多元演化途徑，對人類健康的威脅也相對地大幅提升。



圖三、H7N9 流感病毒表面抗原基因演化分析圖。禽鳥病毒基因以黑色字體表示，全球確認病例以藍色字體表示，臺灣確認病例以紅色字體表示。

H7N9 流感防治策略

雖然世界衛生組織已對 H7N9 流感公告建議疫苗株提供各國疫苗廠進行疫苗產製，但從疫苗的生產，臨床測試到能夠上市供應民眾施打，仍然緩不濟急。由於兩波疫情的病毒抗原性表現相近，目前感染 H7N9 流感病毒最立即的治療便是抗病毒藥物。經分析 H7N9 流感病毒基因組成，病毒 NA 基因並不帶有已知會造成抗藥性的胺基酸變異，因此雖然所有的 H7N9 病毒均對常用的抗病毒藥物 adamantane 具有抗藥性，但患者仍然可藉由使用 neuraminidase inhibitors 來進行治療 [18]。目前治療 H7N9 流感所使用的抗病毒藥物主要為瑞樂沙 (Rapiacta) 與克流感 (Tamiflu)，這兩種藥物都是針對流感病毒的神經胺酸酶所設計的，它能夠抑制病毒神經胺酸酶的功能使得病毒無法離開宿主細胞，進而抑制病毒的增生。但由於病毒基因的高度變異性，病毒很容易透過改變一小段基因序列使原本有效的藥物變為無效，因此抗病毒藥物在使用上仍應參考國內病毒監測資訊，並按照醫師指示用藥。

知名期刊 Nature 的國際研究團隊利用 Google Map 軟體分析並預測 H7N9 流感病例散佈，利用當初建置 H5N1 禽流感病毒傳染模式與 H7N9 流感流病資料建立的 H7N9 流感傳染途徑預測模式 [19]。結果顯示目前人類感染案例最多的地區，不但是人口密度高的區域，同時也是野鳥、家禽、豬隻豢養密度相當高的地區，更是航空往來頻率相對較高的區域 [20]，在在都顯示病毒不但可以在此重組、適應物種並擴散，更有機會造成全球性的大流行。自疫情爆發以來，各界公衛專家以及傳染病防治專家都在擔憂 H7N9 流感病毒是否已有人傳人的情形出現。所謂的人傳人是指出現大量家庭群聚感染或者是與患者接觸的健康民眾出現多起感染的情況，而有限的人傳人是指當健康者密集接觸病患時，因暴露在大量病毒的環境之下而發病。因此在有限的人傳人中，並不是所有接觸到患者的正常人都會感染 H7N9 流感，而是需要特定的環境條件才會發生。雖然到目前為止世界衛生組織仍定義 H7N9 疫情為沒有人傳人的證據，然而因為數起無法釐清的群聚感染，使得 H7N9 流感病毒目前不排除已具有有限性的人傳人的能力 [21]。

總結

H7N9 流感從第一例出現至今已超過一年，結合目前流病及研究資料，對於 H7N9 流感病毒的瞭解還不多。如今時序已逐漸進入秋冬之際，病毒究竟會以擴大規模持續感染人類或者是保持目前潛伏感染態勢仍有待觀察。H7N9 流感病毒在 2014 年夏季沉寂了一段時間之後，9 月 2 日大陸新疆省又發佈 2 起人類 H7N9 的新增個案，使得全球各國又開始響起警戒之聲，國內與國際衛生單位皆已積極研發治療方式並加速製備疫苗。我國目前 H7N9 流感中央流行疫情指揮中心雖未因這 2 例新個案而運作，然而本署的防疫作為仍然持續加強進行，其中包括對流感及禽流感病毒的即時監測，也提升機場港口等出入境衛生檢疫措施並且加強對民眾的健康教育，並與世界衛生組織及疫情散發區周邊國家衛生單位保持暢通的聯繫

管道，以求能決戰於境外。民眾或旅客若有自 H7N9 流感疫情發生區返回或赴臺灣旅遊，出現發燒或呼吸道病徵，應立即配戴口罩並且迅速就醫，並告知醫生旅遊史，同時醫護人員也應對曾經接觸過家禽、鳥類及其糞便，以及去過活禽市場的患者特別留意且提高警覺，才能將今冬可能發生的流感疫情減到最低甚至滴水不漏。

參考文獻

1. WHO. Human infections with avian influenza A(H7N9) virus. Available at: http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/riskassessment_h7n9_27june14.pdf?ua=1
2. Centers for Disease Control and Prevention. Avian influenza A(H7N9) virus. Available at: <http://www.cdc.gov/flu/avianflu/h7n9-virus.htm>
3. 疾病管制署。疾病管制署確認我國第四例中國大陸境外移入之 H7N9 流感確定病例。 Available at: <http://www.cdc.gov.tw/info.aspx?treeid=45da8e73a81d495d&nowtreeid=1bd193ed6dabae6&tid=AF49207C97709165>
4. Yu L, Wang Z, Chen Y, et al. Clinical, virological, and histopathological manifestations of fatal human infections by avian influenza A(H7N9) virus. *Clin Infect Dis* 2013;57:1449-57.
5. Li Q, Zhou L, Zhou M, et al. Epidemiology of human infections with avian influenza A(H7N9) virus in China. *N Engl J Med* 2014;370:520-32.
6. Yang S, Chen Y, Cui D, et al. Avian-origin influenza A(H7N9) infection in influenza A(H7N9)-affected areas of China: a serological study. *J Infect Dis* 2014;209:265-9.
7. Wang W, Peng H, Tao Q, et al. Serologic assay for avian-origin influenza A(H7N9) virus in adults of Shanghai, Guangzhou and Yunnan, China. *J Clin Virol* 2014;60:305-8.
8. Gao R, Cao B, Hu Y, et al. Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus. *N Engl J Med* 2013;368:1888-97.
9. Xiong X, Martin SR, Haire LF, et al. Receptor binding by an H7N9 influenza virus from humans. *Nature* 2013;499:496-9.
10. Baigent SJ, McCauley JW. Glycosylation of haemagglutinin and stalk-length of neuraminidase combine to regulate the growth of avian influenza viruses in tissue culture. *Virus Res* 2001;79:177-85.
11. Li J, Zu Dohna H, Cardona CJ, Miller J, Carpenter TE. Emergence and genetic variation of neuraminidase stalk deletions in avian influenza viruses. *PLoS One* 2011;6:e14722.
12. Labadie K, Dos Santos Afonso E, Rameix-Welti MA, et al. Host-range determinants on the PB2 protein of influenza A viruses control the interaction between the viral

- polymerase and nucleoprotein in human cells. *Virology* 2007;362:271-82.
13. Hatta M, Gao P, Halfmann P, et al. Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses. *Science* 2001;293:1840-2.
 14. Fonville JM, Burke DF, Lewis NS, et al. Quantifying the fitness advantage of polymerase substitutions in Influenza A/H7N9 viruses during adaptation to humans. *PLoS One* 2013;8:e76047.
 15. Danzy S, Studdard LR, Manicassamy B, et al. Mutations to PB2 and NP proteins of an avian influenza virus combine to confer efficient growth in primary human respiratory cells. *J Virol* 2014;88:13436-46.
 16. Lu J, Wu J, Zeng X, et al. Continuing reassortment leads to the genetic diversity of influenza virus H7N9 in Guangdong, China. *J Virol* 2014;88:8297-306.
 17. Liu W, Fan H, Raghwani J, et al. Occurrence and reassortment of avian influenza A (H7N9) viruses derived from coinfecting birds in China. *J Virol* 2014;88:13344-51.
 18. WHO. Frequently Asked Questions on human infection caused by the avian influenza A(H7N9) virus. Available at: http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/faq_H7N9/en/
 19. Gilbert M, Golding N, Zhou H, et al. Predicting the risk of avian influenza A H7N9 infection in live-poultry markets across Asia. *Nat Commun* 2014; 5:4116.
 20. Butler D. Mapping the H7N9 avian flu outbreaks. Available at: <http://www.nature.com/news/mapping-the-h7n9-avian-flu-outbreaks-1.12863>
 21. Center for Infectious Disease Research and Policy. Seven new H7N9 cases, plus family cluster, reported. Available at: <http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2014/01/seven-new-h7n9-cases-plus-family-cluster-reported>