



2013年春，在中国东南部暴发的H7N9禽流感疫情让关注大流感爆发的医学界同仁、媒体以及公众都屏住了呼吸。尤其由于人感染H7N9后病死率极高（超过20%），让所有人都深感忧虑。电子科技大学·四川省人民医院创伤代谢组多学科实验室江华课题组基于分子进化生物学基本原理，首次建立一种计算策略，从分子进化生物学角度测算H7N9病毒通过基因突变获得人际传播能力需要11年，短期不会出现人际传播暴发。该研究于2014年3月26日发表在《公共科学图书馆杂志》（PLOS ONE）上。

H7N9 出现普遍人际传播或需 11 年

“11年间隔”并非和太阳黑子活动相关，而是病毒突变的平均时间

▲ 本报记者 裘佳

目前已报道的H7N9感染个案，患者均存在直接禽类接触史，尚无人传人的确凿证据。且对H7N9病毒基因测序结果也表明，当前其基因序列与已研究清楚的经典人际传播禽流感病毒基因序列尚存很大差异。尽管如此，2013年冬天新一轮H7N9个案暴发依然让人提心吊胆，毕竟感染人数越多，病毒获得人际传播能力的可能性就越大。

截至目前，已报告约百人感染，数十人死亡。虽然病死率极高，但考虑我国是一个拥有14亿人口，且城市人口超过7亿的国家，多数城市居民非

常喜欢在菜市场购买活禽，每天有难以计数的人禽接触，因此当前人感染H7N9病毒的几率仍是极低的。

江华课题组在对H7N9病毒株进行系统生物学研究时发现，H7N9禽流感病毒得以命名的两个关键基因早在其他禽类中突变为可感染的状态。这两个基因分别编码了对病毒传染性具有重要意义的两种蛋白质，血凝素和神经氨酸酶。其中血凝素（H7）负责与动物的呼吸道上皮细胞结合，帮助病毒进入细胞。该编码基因于2010年在湖南潜鸭（一种野生水鸟）中就已突

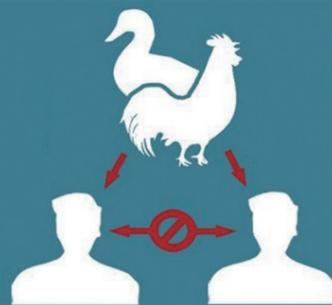
变，获得感染人类细胞的能力。神经氨酸酶（N9）可帮助病毒后代逃离宿主细胞，以便感染新的宿主细胞，其于2000年在南昌家鸭体内就已成功突变。这些都提示，现在流行的H7N9也许并非一种新病毒。

江华课题组发现，H7N9病毒的基因序列相对保守，在几个月里，仅2~3个碱基发生了突变。基于此，课题组将H7N9病毒基因与2005年在昆明发现的一株可人际传播的H2N3病毒基因进行对比筛选，在此基础上建立了一个分子进化模型，并利用已有数据对H7N9病毒的突变速度进

行了估计。结果发现，现有的H7N9病毒若仅通过基因突变来获得人际传播能力，则其平均需约11年时间。

此外，需要有这样一个概念，病毒基因突变本身没有方向性，某些病毒株通过突变获得人际传播能力的同时，其传播能力和致病能力也在不断发生改变。因此，很难预测病毒在获得人际传播能力后的致病性，也许会造成类似1918年那样的全球流感暴发，死亡数千万人；也许只是一次类似2009年1月出现在美国的H3N2禽流感疫情，传播速度快，感染人数多，但是死亡人数相对较少。

研究者视角



四川省人民医院 江华 教授

这项研究的另一个重要意义在于这是国际上首个从计算分子进化生物学角度考虑禽流感人际传播问题的研究。

另外，此前某些科学家观察到流感大流行存在神秘的“11年间隔”。如2006年，JWK Yeung等人就曾经提出，每隔11年左右就会有一次流感暴发，他们把这种周期性和太阳黑子活动联系起来。而本课题组的工作则表明，禽流感人际传播的周期性可能仅是大规模随机突变情况下，禽流感病毒从一种传播模式突变到另一种传播模式的平均时间，与猜想中的太阳黑子关系不大。

血培养阴性感染性心内膜炎应考虑 Q 热

Q热是由贝氏柯克斯体引起的人畜共患疾病，感染者以40岁以上男性最常见。贝氏柯克斯体是细胞内革兰阴性球杆菌，急性感染者中40%~60%可无症状，其他则可表现为流感样症状、肺炎或肝炎等。但无论是否出现急性期感染的临床症状，1%~5%患者可在感染数年后出现慢性感染，常表现为心内膜炎、细菌性动脉瘤、血管假体植入物感染，导致严重并发症，病死率可达24%。其中尤以原有心脏瓣膜基础病、老年人、妊娠女性最易出现Q热心内膜炎。北京协和医院李太生教授等在《中华内科杂志》（2014,53:164.）发表了一篇名为《重视血培养阴性的感染性心内膜炎病原学诊断》文章，分析了Q热心内膜炎易漏诊、误诊原因，并介绍了应对措施。

对检查手段敏感度低为漏误诊主要原因



2009年12月，荷兰扑杀4万头怀孕母羊，防止Q热疫情扩散

Q热心内膜炎易漏诊、误诊而延误治疗。主要原因包括：（1）Q热心内膜炎的赘生物通常较小或没有，超声心动图检查不易发现；（2）贝氏柯克斯体为细胞内菌，血培养阴性，确诊需依靠血清学检

查或血及组织标本的聚合酶链反应检测，若不是高度怀疑，这些特异性检测在医疗机构很少开展；（3）Q热患者常见的炎性指标多正常或轻度升高，而用于感染性心内膜炎的经验性抗生素常不包含贝氏

柯克斯体的有效药物，影响早期有效治疗，易出现严重并发症；（4）Q热心内膜炎患者因瓣膜病变手术切除的瓣膜大致检查或显微镜下可近正常，而实验室检查常有转氨酶升高、乳酸脱氢酶增高、抗平滑肌抗体、心磷脂抗体、线粒体抗体和类风湿因子阳性等，易误诊为自身免疫性疾病致无菌性心内膜炎；（5）Q热心内膜炎为慢性感染，病情迁延，在双重致病菌感染患者中，血培养发现一种致病菌而不做相应血清学检测会漏诊Q热。

Q热心内膜炎不经正确治疗病死率近100%，60%患者需手术治疗。因需长期治疗和随访，许多发达国家与地区建议在流行区对感染性心内膜炎患者常规行Q热抗体的血清学检测。Q热心内膜炎治疗推荐联合使用四环素类抗生素和羟氯喹，疗程≥18个月，人工瓣膜者则≥24个月。

Q热心内膜炎临床检查意识亟待提高

Q热心内膜炎在国内报道较少，北京协和医院感染科周宝桐等报道了所在医院近5年来确诊的4例病例诊治情况，均有感染时间长、确诊前未得到有效治疗、病情危重的特点。但由于临床医生高度警惕最终明确诊断后经有效治疗均预后良好。

由于我国经济发展、

人和动物接触日益频繁，且我国众多省份均有Q热心内膜炎发生，其发病也许并非罕见。因此，增加医疗机构对Q热抗体检测是进一步提高血培养阴性心内膜炎诊治水平的关键。对无原因人工瓣膜功能不全，应详细询问可能的动物接触史，常规筛查Q热抗体。（整理 裘佳）

图片新闻



3月28日，“北京亚太肝病诊疗技术联盟”在京成立。首都医科大学附属北京地坛医院副院长戎军教授当选首任联盟理事长。联盟将整合各方资源，协调多方力量，搭建肝病诊疗产业技术创新平台，以实现肝病诊疗技术的规范、创新和推广为目标，达到“政、产、学、研、用、资”的互补与互动，提升我国肝病产业技术的水平与竞争力。图/文 裘佳