



H5N8 亚型高致病性禽流感病毒的全球流行概况

李仪^{1#}, 刘化金^{2#}, 李祥¹, 吕欣孺¹, 柴洪亮^{1*}

1 东北林业大学野生动物与自然保护地学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

2 黑龙江兴凯湖国家级自然保护区管理局, 黑龙江 密山 158300

李仪, 刘化金, 李祥, 吕欣孺, 柴洪亮. H5N8 亚型高致病性禽流感病毒的全球流行概况. 微生物学报, 2022, 62(1): 10–23.

Li Yi, Liu Huajin, Li Xiang, Lv Xinru, Chai Hongliang. Global epidemiology of H5N8 subtype highly pathogenic avian influenza virus. *Acta Microbiologica Sinica*, 2022, 62(1): 10–23.

摘要: H5N8 亚型高致病性禽流感病毒(highly pathogenic avian influenza virus, HPAIV)随候鸟的迁徙活动及商业贸易活动现已蔓延至亚洲、欧洲、非洲、美洲等国家和地区。2014–2015 和 2016–2019 年 H5N8 亚型 HPAIV 已引发两波全球疫情, 现正经历第三波疫情, 导致家禽及野生鸟类大量死亡, 造成严重的经济损失。已有研究发现, 病毒基因位点突变能使其对犬、鼠、水貂等哺乳动物毒力增强, 值得关注的是 2021 年 2 月俄罗斯首次报道人感染 H5N8 病毒事件, 具有重要的公共卫生意义。本文针对在全球出现的家禽及野鸟 H5N8 亚型 HPAIV 疫情及流行情况进行综述, 探讨其来源以及危害, 建议加强野生鸟类特别是迁徙候鸟禽流感病毒的主动监测, 早发现、早预警, 最大程度减少禽流感疫情带来的经济损失及对人类健康带来的威胁。

关键词: 高致病性禽流感; H5N8 亚型禽流感病毒; 流行病学

基金项目: 国家自然科学基金(31970501)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (31970501)

[#]These authors contributed equally to this work.

*Corresponding author. E-mail: hongliang_chai@hotmail.com

Received: 23 April 2021; Revised: 22 July 2021; Published online: 4 November 2021

Global epidemiology of H5N8 subtype highly pathogenic avian influenza virus

LI Yi^{1#}, LIU Huajin^{2#}, LI Xiang¹, LV Xinru¹, CHAI Hongliang^{1*}

1 College of Wildlife and Protected Area, Northeast Forestry University, Harbin 150040, Heilongjiang, China

2 Khanka Lake National Nature Reserve of Heilongjiang, Mishan 158300, Heilongjiang, China

Abstract: H5N8 subtype highly pathogenic avian influenza virus (HPAIV) has spread to Asia, Europe, Africa, the Americas, and other countries and regions with the migration of wild birds and commercial trade activities. H5N8 HPAIV caused two waves of pandemic in 2014–2015 and 2016–2019, and the third wave has broken out, leading to the death of a large number of poultry and wild birds and serious economic loss. Previous studies have shown that mutation can enhance the virulence of the virus to mammals such as canines, mice, and minks. The first human infection event was reported in February 2021, which is of important public health significance. This article reviewed the global epidemic situation of the H5N8 HPAIV in recent years, and discussed its origin and hazards. We suggest strengthening the active surveillance of AIV in wild birds, especially migratory birds, and performing early warning to reduce economic loss and threats to human health.

Keywords: highly pathogenic avian influenza; H5N8 subtype avian influenza virus; epidemiology

禽流感(avian influenza, AI)是一种高度传染性疾病,鸟类活动是其在全球范围传播的重要因素。禽流感病毒(avian influenza virus, AIV)能感染家禽、野鸟和哺乳动物甚至人类。根据其致病力大小可分为高致病性禽流感(highly pathogenic avian influenza, HPAI)和低致病性禽流感(low pathogenic avian influenza, LPAI),其中 HPAI 在家禽中造成高死亡率,被世界动物卫生组织列为 A 类疫病,被我国列为一类传染病。截至目前,HPAI 均由 H5 或 H7 血凝素(hemagglutinin, HA)亚型病毒引起。

自 1996 年在中国广东首次分离到 H5N1 亚型 HPAIV (A/goose/Guangdong/1/1996)以来,根据 H5 基因的进化分析发现,病毒已进化出 10 个分支(0–9)和许多亚分支以及次亚分支^[1],并已传播至亚洲、欧洲、北美洲及非洲,感染了家禽、野鸟以及哺乳动物(包括人类)。家禽、

野鸟的 H5N1 亚型 AIV 不断发生重组与突变,产生不同亚型的 H5Nx 病毒,包括 N2、N3、N5、N6、N8 和 N9^[2–3]。

2008 年 WHO、OIE、FAO 对 H5N1 的 H5 基因制定分类标准,将核苷酸差异<1.5%的定义为一个分支(clade)^[1],2015 年对 H5 命名系统进行更新,新增 2.3.4.4 分支以替换临时使用的 2.3.4.6 分支^[4],并将该分支细分为 group A–D。H5N8 亚型 HPAIV 主要集中在 2.3.4.4 分支的 group A 和 B。2019 年末,为了确切描述 2.3.4.4 分支 H5 基因的遗传进化规律,H5 的命名系统再次修订,将 2.3.4.4 分支的 H5 基因分为 8 个分支 2.3.4.4 a–h^[5],而 H5N8 亚型 HPAIV 主要集中在 2.3.4.4 b 分支。这种编号系统客观地反映了 H5 之间的谱系关系,消除地理名称,例如:2005 年“福建系”现归为 2.3.4 的三级谱系,2005 年“青海系”划归为 2.2 的二级谱系。

2010 年 2.3.4 分支的 H5N8 亚型 HPAIV 首

次在中国家禽中发现,但没有引发大规模疫情。2014年,韩国的家禽以及野鸟暴发了多起H5N8亚型HPAI疫情,随后,中国、日本以及欧洲、北美各国亦有发生,进而引发第一波洲际流行。到2016年,H5N8亚型HPAI传播至欧洲、中东以及非洲等国家和地区,导致第二波全球H5N8亚型HPAI疫情的出现。现阶段,第三波全球H5N8亚型HPAI正在世界范围内流行,大量野生鸟类及家禽死亡,造成极大的经济损失。2020年12月,首次出现H5N8亚型HPAIV感染人的事件,H5N8亚型HPAIV现已成为威胁全球的重要生物安全问题之一。

1 全球H5N8亚型HPAI流行趋势

1.1 首次发现H5N8亚型HPAIV

2010年,在中国江苏活禽市场的家禽中首次分离到2.3.4分支的H5N8亚型HPAIV(A/duck/Jiangsu/k1203/2010[H5N8])^[6-8],此次发现的病毒虽未引发家禽疫情以及人感染病例,但动物感染实验证明,病毒在小鼠中表现出的毒力呈中到高等,并可能对流感药物有耐药性。2013年,在中国浙江省家禽中分离到2株由A/duck/Jiangsu/k1203/2010(H5N8)、A/environment/Jiangxi/28/2009(H11N9)、A/duck/Hunan/8-19/2009(H4N2)等毒株重组而来的H5N8亚型HPAIV(W24、6D18),动物感染实验表明,这2株病毒对家鸡具有高致病性,对小鼠不易感^[8],表明其对于哺乳动物(包括人类)的感染能力有限。同年,中国上海首次监测到野鸟源H5N8亚型HPAIV^[9],与浙江W24、6D18同属于2.3.4.4分支的group B。2014年,从上海的大杓鹬(*Numenius madagascariensis*)分离到7株H5N8亚型HPAIV,与2014年韩国、欧洲、北美流行的H5N8毒株同属于group A。

1.2 H5N8亚型HPAI第一波洲际流行(2014-2015年)

1.2.1 亚洲疫情

2014年1月16日,韩国全罗北道一水库附近的养鸭场的家鸭出现了产蛋量下降、死亡率上升等典型HPAIV感染症状,并在次日向OIE报告此波疫情。1月17日,距离水库5km的一个养殖场也报告了家鸭出现流感典型症状^[10]。对此次疫情代表毒株分析发现,其与2010年中国江苏家禽源H5N8亚型HPAIV以及中国上海野鸟源毒株高度同源。通过对H5基因进行遗传进化分析发现,其属于2.3.4.6分支(此分支在2015年被重新修订为2.3.4.4),并将毒株Buan2以及Gochang1分别作为H5N8亚型AIV在2.3.4.4分支group A和B的代表株。尽管韩国采取了严格的疫情防控管理措施,然而直到一年后的2015年1月,疫情仍未得到有效控制,影响了韩国369家养殖场,其中73%是家鸭养殖场,与此同时,也从野鸟中监测到H5N8亚型HPAIV^[11]。据统计,自疫情开始,截至2015年7月6日,韩国已有782个农场的近1900万只家禽被扑杀。随后此波疫情逐渐蔓延至中国、日本等周边国家以及欧洲、北美各国。

2014年2月到4月,中国开始出现疫情:浙江、江苏、山东的家禽及上海野鸟中均分离到毒株,其中江苏、山东鹅源H5N8亚型HPAIV的相关实验表明,其能结合 α -2,3唾液酸受体和 α -2,6唾液酸受体^[12],表明病毒对养殖业以及公共卫生安全具有潜在威胁。

同年4月,日本九州岛养鸡场出现H5N8亚型HPAI疫情,其中熊本县扑杀超11.2万只鸡,严格的防控措施起到了一定效果,在2014年11月候鸟到达日本越冬之前,此波疫情没有进

一步暴发。然而当 12 月野鸟迁徙进入日本境内, 日本开始大面积暴发家禽 H5N8 亚型 HPAI 疫情, 2014 年 12 月发生 3 起家禽疫情, 紧接着 2015 年 1 月又发生 2 起, 这几起疫情均发生在养鸡场^[13]。同时从鸳鸯(*Aix galericulata*)、小天鹅(*Cygnus columbianus*)、白枕鹤(*Grus vipio*) 等野生禽类的粪便和环境中也监测到了 H5N8 亚型 HPAIV^[14]。通过对在日本疫情中分离到的毒株 A/chicken/Kumamoto/1-7/2014 (Kum14) 基因分析表明, 所有基因片段与 2014 年韩国疫情家禽源分离株 Buan14 高度同源(>99.59%)^[15]。

2014 年 9 月, 疫情不断向西蔓延, 在中国浙江的家禽和环境样本以及俄罗斯东北部赤颈鸭(*Anas penelope*) 中发现了 H5N8 亚型 HPAIV。

2015 年 1 月到 2 月, 中国台湾的 86 个鸡场、44 个鸭场和 636 个鹅场出现了 H5 亚型 HPAI 疫情, 扑杀大约 150 万只鸡、20 万只鸭和 220 万只鹅, 后经检测发现此次疫情由 H5N2、H5N3、H5N8 亚型 HPAIV 共同导致, 其中 H5N8 亚型与日本、北美 H5N8 亚型 HPAIV 有直接的共同祖先, 都属于 2.3.4.4 分支的 group A^[16-18]。

1.2.2 欧洲疫情

2014 年 11 月 3 日, 德国东北部一家火鸡养殖场 16 周龄的育肥火鸡突然大量死亡, 后经研究发现, 这是由 H5N8 亚型 HPAIV 引起的疫情, 由此 H5N8 亚型 HPAIV 开始进入欧洲并引发流行。发生疫情的养殖场位于一湿地附近, 周围有大量野鸟出没, 但该地区家禽密度低, 四周被森林、农田包围, 出入受限, 相对隔离。养殖场的 6 个鸡舍中, 靠近养殖场入口的鸡舍首先出现火鸡死亡, 相邻鸡舍相继出现大量死亡的情况。流行病学调查排除了以下导致疫情发生的原因: (1) 火鸡蛋或雏禽带毒; (2) 受污染的水、饲料或垃圾传播病毒; (3) 在韩国等东亚地区被病毒污染的物品或人员导致病毒传播

等^[18]。而 17 日德国吕根岛的绿翅鸭(*Anas crecca*) 拭子样本呈 H5N8 亚型 HPAIV 阳性更加证实了这一点: 病毒来源可能为常出没在附近湿地携带有 AIV 的野鸟, 它们导致垃圾、饲料、水等污染, 促使病毒传播至养殖场, 最终导致火鸡感染。根据获得基因的遗传进化及系统发育分析发现: 这些毒株与同年来自日本的 H5N8 亚型 HPAIV 相似。

2014 年 11 月 9 日, 荷兰一个拥有 6 个鸡舍、12.4 万只家禽的养鸡场, 其中 1 个鸡舍的鸡死亡数量呈指数型增长^[19]。自此次荷兰养鸡场暴发 H5N8 亚型 HPAI 疫情之后^[20], H5N8 疫情便在欧洲盛行: 英国、意大利等国相继出现多起疫情。荷兰于 2015 年 4 月 29 日宣布这波疫情的结束, 2016 年全年未出现 H5N8 疫情报道, 直到 2017 年再次出现。通过对荷兰疫情毒株的分析发现, 此次疫情可能由与在西伯利亚的亚洲候鸟有重叠的迁徙路线或共同的繁殖区的迁徙候鸟带来。英国在 11 月 18 日报告: 约克郡一个养鸭场暴发 H5N8 亚型 HPAI。意大利于 12 月 15 日报告了 H5N8 亚型 HPAI 疫情, 导致火鸡养殖场 3 万余只火鸡死亡或被扑杀。这几起疫情毒株均与荷兰疫情毒株高度同源。

2015 年, 匈牙利、瑞典等欧洲国家首次出现 H5N8 亚型 HPAI 疫情, 该波疫情在欧洲地区持续至 2015 年年中, 造成严重经济损失。

1.2.3 北美疫情

2014 年 12 月, 在美国华盛顿的猎鹰等野鸟以及家禽中发现了与 2.3.4.4 分支 Buan2-like 相近的 H5N8 亚型 HPAIV, 这是北美地区首次发现 H5N8 亚型 HPAIV, 经分析发现: 病毒可能在 2014 年春天由迁移候鸟携带至西伯利亚和白令海峡地区, 并在繁殖季节不断重组、进化, 随后在秋季随着鸟类迁徙路线传入北美^[21]。这些病毒作为基因供体, 重组出之后在北美流

行的 H5N2。北美地区的加拿大也于 2015 年首次出现 H5N8 亚型 HPAI 疫情。

1.3 H5N8 亚型 HPAI 第二波洲际流行 (2016–2019 年)

1.3.1 亚洲疫情

2016 年 5 月和 6 月, 在中国青海湖和俄罗斯乌布苏湖的斑头雁 (*Anser indicus*)、苍鹭 (*Ardea cinerea*)、普通鸬鹚 (*Phalacrocorax carbo*) 等死亡野鸟中分离到 2.3.4.4 分支 group B 的 H5N8 亚型 HPAIV, 从此开启了第二波 H5N8 亚型 HPAI 全球疫情^[22–24]: 2016 年秋冬至 2017 年, H5N8 亚型 HPAIV 在欧洲、非洲、亚洲的多个国家被分离到, 并作为基因供体不断重组, 产生随后在欧洲流行的 H5N5 亚型 AIV。对青海湖及乌布苏湖疫情流行病学调查发现: 青海湖在 4 月就存在这些病毒, 其中 HA、NA 和 NS 基因与 2014 年中国东部的 H5N8 同源性较高, PB1、PB2、PA、NP 和 M 基因与蒙古、中国和越南发现的 LPAIV 同源性较高, 推测其可能由起源于孟加拉湾越冬地的迁徙候鸟, 在 2016 年春季沿中亚迁徙路线向北扩散并不断重组, 导致 H5N8 亚型 HPAIV 引入中国青海湖地区, 当候鸟继续北迁, 导致病毒传播到乌布苏湖和西伯利亚等候鸟繁殖地。在疫区环境水样中发现的与死亡野鸟相同的毒株, 进一步证明了栖息地的水环境可能对野鸟之间的病毒传播起到了重要作用, 推断野鸟可能通过环境感染病毒并传播。这波疫情跨越亚洲、欧洲和非洲。

2016 年 10 月, 印度两家动物园的水禽暴发 H5N8 亚型 HPAI, 此次动物园水禽疫情暴发的时间正好是中亚迁徙路线的候鸟秋季迁徙到达印度的时间^[24]。印度是 2016 年继中国青海湖和俄罗斯乌布苏湖暴发疫情后最早发生 H5N8 亚型 HPAI 疫情的国家。对 HA 基因的系统发育分析表明, 这些分离株与欧亚地区的 H5N8 亚

型 HPAIV 聚集在 2.3.4.4 分支 group B, 并与中国青海湖及俄罗斯乌布苏湖 H5N8 密切相关。NS 基因的 42S 突变和 PB1 基因的 13P 突变表明病毒对小鼠的毒力有所增加。

2016 年 11 月, 伊朗德黑兰省一蛋鸡养殖场发生 H5N8 亚型 HPAI 疫情, 造成 4 455 只蛋鸡死亡, 这是伊朗首次发现 H5N8 亚型 HPAIV。HA 基因的遗传和系统发育分析表明, 伊朗 H5N8 亚型 HPAIV 属于 2.3.4.4 分支的 group B, 与 2016 年年中在俄罗斯发现的 H5N8 基因序列相似性极高。溯源研究发现, 病毒可能通过从俄罗斯和东南亚返回的候鸟传入伊朗, 再由候鸟向养殖场传播^[25]。通过对 2017 年在伊朗冠鸦 (*Platylophus galericulatus*) 体内分离到的 H5N8 亚型 HPAIV 遗传进化分析发现: 其 PA、NS、PB1、PB2 和 M 与韩国 2016 年和 2017 年 H5N8 毒株的遗传关系非常密切, NP 基因与欧洲谱系 H5N8 毒株具有较高的相似性, 与伊朗家禽源 H5N8 高度同源, 这一追溯性研究更加支持了伊朗养殖场暴发的疫情是由候鸟迁徙带来并传播给家禽的这一观点。这株 H5N8 存在 PB1 基因的 P598L、PB2 基因的 E627K 等突变情况^[26], 会导致病毒与 α -2,6 唾液酸受体的亲和力增加, 对哺乳动物具有潜在威胁。

2017 年 12 月 19 日, 沙特阿拉伯一家活禽市场发现各种禽类大量死亡, 截至 2018 年 5 月, 在沙特多省监测的 7 273 只禽类中 805 例呈 H5N8 阳性, 其中利雅得报告了 693 例, 是最严重的省份, 受到影响的养殖场包括 22 个蛋鸡养殖场、2 个肉鸡养殖场和 1 个鹌鹑养殖场^[27]。HA 基因的系统发育分析显示, 它们均属于 2.3.4.4 分支 group B。PA、HA、NP、NA、M 和 NS 片段与来自不同地区的野生候鸟的 H5N8 病毒相似, PB1 和 PB2 片段与在俄罗斯远东地区和欧洲分离到的由 H5N8 重组而来的 H5N5

亚型 HPAIV 关系密切。2018 至 2019 年间, 中东地区(以色列、伊朗、伊拉克和科威特)以及巴基斯坦不断有 H5N8 疫情暴发的报道。

1.3.2 欧洲疫情

2016 年 10 月, 这波疫情在欧洲开始出现。10 月 19 日, 匈牙利报道了第一起野鸟源 H5N8 亚型 HPAI 疫情, 11 月 1 日在家禽中暴发, 随后疫情蔓延至欧洲多个国家。欧洲的这波疫情可分为 2 个阶段: 第一阶段始于 2016 年 11 月, 一直持续到年底。克罗地亚、瑞士、德国、奥地利、荷兰、丹麦、法国等国从 11 月开始相继暴发疫情, 其中, 较为严重的德国、荷兰、丹麦、法国均是先在野鸟中发现病毒, 随后在家禽中暴发。而疫情同样严重的瑞士只是在野鸟中暴发疫情, 并在一周内迅速传播, 从东北(康斯坦斯湖)和西南(日内瓦湖)迅速蔓延至瑞士中部高原, 但大规模养殖场以及家庭散养家禽未发生疫情^[28], 这可能与当地严格的防控措施有关。在这一阶段中, 法国不仅发生 80 余起 H5N8 亚型 HPAI 疫情, 还发生了 136 起与 H5N8 亚型 HPAIV 密切相关的 H5Nx 亚型 HPAI 疫情, 80% 的 H5N8 疫情发生在水禽养殖场(主要是养鸭场)^[29]。第二阶段从 2017 年 2 月开始, 野鸟及家禽感染数量显著增加, 特别是法国、德国、波兰、罗马尼亚的疫情暴发次数均超过百起, 整个欧洲暴发次数超 1 300 起; 影响范围更广, 几乎遍布整个欧洲, 并不断向非洲蔓延。

1.3.3 非洲疫情

2016 年冬季, 非洲地区开始出现 H5N8 亚型 HPAI 疫情。首先在离欧洲较近的埃及地区的迁徙野鸟中分离到 2.3.4.4 分支 group B 的 H5N8。随后, 埃及多省又报告数起家禽 H5N8 亚型 HPAI 疫情。多株埃及 H5N8 亚型 HPAIV 的 NS1 基因含 S42, 可增加 AIV 在哺乳动物中的毒力; HA 基因存在 T156A 的突变, 该突变

能使病毒经呼吸道感染雪貂; PB2 基因中存在的 V667I 突变, 能够增强病毒致病性以及向人类传播的能力。小鼠实验表明, 埃及这些毒株对小鼠具有感染性。而这些毒株对于埃及目前使用的 H5 疫苗并不敏感, 这将增加大面积发生疫情的风险^[30]。

在 2016 年 12 月, 在乌干达中南部维多利亚湖沿岸出现大规模的鸥类死亡, 随后出现家禽死亡现象^[31]。2017 年 4 月底, 刚果伊图里省位于鲁文佐里山脉和乌干达之间的阿尔伯特湖亦发生家禽和野鸟大量死亡的情况^[32]。后经研究发现, 这两起疫情均为 2.3.4.4 分支 group B 的 H5N8 亚型 HPAIV 引起, 并与 2016 年中国青海湖、俄罗斯乌布苏湖的毒株有密切关系。

2017 年 6 月初, 非洲南部的津巴布韦报告一起养殖场疫情。6 月 19 日, 南非出现 H5N8 亚型 HPAI 疫情: 第一起疫情发生在南非一肉鸡养殖场, 随后在家庭散养禽类、鸵鸟、企鹅等众多家禽及野鸟中发现该病毒。南非是此次疫情发生最严重的非洲国家, 到 2017 年 11 月, 南非 9 个省中只有 2 省未受疫情影响^[33]。进一步调查显示, 导致该国发生疫情的 H5N8 亚型 HPAIV 属于 2.3.4.4 分支 group B, 与同来自西非的尼日尔、尼日利亚、喀麦隆等国 H5N8 亚型 HPAIV 有共同的祖先。在这波疫情中, 非洲暴发的 H5N8 亚型 HPAI 疫情均与同年欧洲疫情及 2016 年中国青海湖和俄罗斯乌布苏湖疫情有密切关系。

2018 年南非全年暴发 H5N8 亚型 HPAI 疫情 60 余次, 仅次于发生 81 次疫情的俄罗斯。自 2019 年开始, H5N8 亚型 HPAI 疫情在非洲的流行范围更加广泛。2019 年 1 月, 非洲纳米比亚哈利法克斯岛的非洲企鹅突然大量死亡, 对样本进行分析发现为 H5N8 亚型 HPAIV 导致, 这也是纳米比亚境内首次发现 H5N8 亚型

HPAIV^[34], 对 HA 和 NA 基因的序列分析证实该病毒与 2017 年在南非发现的 H5N8 亚型 HPAIV 高度同源, 随后尼日利亚、南非、埃及等非洲国家不断出现疫情。

1.4 H5N8 亚型 HPAI 第三波洲际流行 (2020 年)

2019 年 12 月 31 日, 波兰暴发由 2.3.4.4 b 的 H5N8 亚型 HPAIV 引起的禽流感疫情^[35], 随后, 罗马尼亚、斯洛伐克、捷克、保加利亚、德国、匈牙利、以色列等欧洲国家及伊拉克、伊朗、沙特等中东国家的野鸟和家禽在 2020 年上半年相继暴发 H5N8 亚型 HPAI 疫情, 引起这些疫情的毒株与 2016–2019 年流行毒株核苷酸一致性较低, 但具有相同的进化来源: 主要由非洲地区 2.3.4.4 分支 group B 的 H5N8 亚型 HPAIV 和欧亚谱系的 LPAIV 发生重组而来。

2020 年, 非洲地区仅有南非出现疫情, 其疫情原因为本国上次疫情的延续, 与 2020 年新一波疫情关联不大。

俄罗斯于 2020 年 7 月底开始出现疫情。2020 年下半年, 亚洲的韩国、日本也出现疫情。韩国自 2018 年 4 月以来, 长期对野鸟和家禽进行大规模的主动监测, 均未监测到 H5N8 亚型 HPAIV 毒株, 但 2020 年 10 月, 在野鸟禽流感主动监测中, 从一只鸳鸯的粪便中分离出一株属于 2.3.4.4 分支 group B 的 H5N8 亚型 HPAIV (A/Mandarin duck/Korea/K20-551-4/2020 [H5N8])^[36]。在遗传进化分析中, K20-551-4 的所有 8 个基因片段与 2016–2018 年在韩国流行的同属于 2.3.4.4 分支 group B 的 H5N8 毒株遗传距离较远, 但与 2020 年初在欧洲家禽和野鸟中检测到的 2.3.4.4 分支 group B 的 H5N8 毒株关系密切。同期, 日本在迁徙候鸟的粪便样中分离到 2.3.4.4 b 分支的 H5N8 亚型 HPAIV (A/northern pintail/Hokkaido/M13/2020 [H5N8])^[37], 序列分

析结果表明, M13 与 2017–2018 年冬季东亚地区毒株遗传关系较远, 与 2019 冬季到 2020 年欧洲毒株的序列高度同源, 推测 M13 是通过鸟类迁徙从欧洲传入, 而不是本土 2.3.4.4 b 分支的 H5 亚型 HPAIV 毒株重组的产物。综合这两起疫情来看, 此波疫情中的亚洲毒株主要还是由于野鸟活动从欧洲引入。

时隔两年, 我国再次出现 H5N8 亚型 HPAI 疫情: 2020 年 10 月, 内蒙古自治区巴彦淖尔的乌梁素海湖发生野生天鹅 H5N8 亚型 HPAI 疫情^[38]; 2020 年 11 月, 山西运城市平陆县三湾大天鹅景区发生野生天鹅 H5N8 亚型 HPAI 疫情, 该区域栖息野生天鹅 4 000 余只, 发病 2 只、死亡 2 只^[39]; 2021 年 1 月山东省东营市黄河三角洲自然保护区大汶流管理站发生野生天鹅 H5N8 亚型 HPAI 疫情, 疫点栖息野生禽类 249 只, 发病 35 只、死亡 35 只^[40]; 2021 年 2 月北京市海淀区圆明园遗址公园发生野生天鹅 H5N8 亚型 HPAI 疫情, 疫点栖息野生禽类 15 只, 发病 3 只、死亡 3 只^[41]; 2021 年 2 月 5 日, 江苏省连云港市云台山景区发生野禽 H5N8 亚型 HPAI 疫情, 疫点栖息野生禽类约 647 只, 发病 17 只、死亡 17 只^[42]。病毒溯源工作还在进行中。

1.5 全球 H5N8 亚型 HPAI 流行趋势小结

从 2010 年发现第一例 H5N8 亚型 HPAIV 开始, 至今已引发三波洲际疫情, 受影响大洲包括欧洲、亚洲、非洲以及北美洲(图 1)。

第一波疫情始于 2014 年韩国, 受疫情影响的国家包括中国、日本和北美、欧洲各国等: 2014 年 1 月在韩国家禽和野生禽类中发现 H5N8 亚型 HPAIV, 并确定了 2.3.4.4 分支 group A 和 B 的 H5N8 亚型 AIV 代表株。对 2014 年这波疫情中所获基因片段的遗传分析表明: 欧洲家禽和野生禽类 H5N8 亚型 HPAIV 的基因组

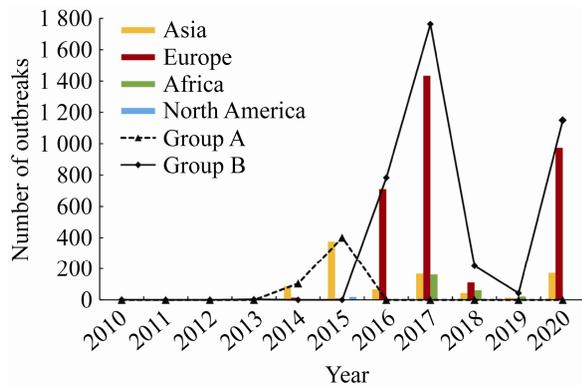


图 1 H5N8 亚型 HPAIV 流行情况

Figure 1 The epidemic situation of the H5N8 subtype HPAIV.

与亚洲韩国和日本的家禽和野生禽类 H5N8 亚型 HPAIV 的基因组非常相似。欧洲(德国、意大利、荷兰和英国)、俄罗斯远东地区、北美(美国、加拿大)、日本、中国台湾、中国上海以及部分韩国的毒株之间有密切的遗传关系,同属于 group A。

第二波疫情始于 2016 年 4–6 月中国青海湖和俄罗斯乌布苏湖,相较 2014 年的疫情,2016 年这波疫情受影响范围更广,持续时间更长:受影响地区包括亚洲、欧洲、非洲等地区国家,多数国家均为首次出现 H5N8 亚型 HPAI 疫情。这波疫情的前期主要集中在欧洲,后期向非洲蔓延,造成严重的经济损失。在此期间,奥地利、比利时、波黑、保加利亚、克罗地亚、捷克、丹麦、芬兰、法国、德国、希腊、匈牙利、爱尔兰、意大利、立陶宛、卢森堡、马其顿、荷兰、波兰、葡萄牙、罗马尼亚、俄罗斯、塞尔维亚、斯洛伐克、斯洛文尼亚、西班牙、瑞典、瑞士、英国和乌克兰共计 30 个欧洲国家报告了家禽、野鸟的 H5N8 亚型 HPAI 疫情。在这 30 个国家中,有 19 个国家首先在野鸟中检测到 H5N8 亚型 HPAIV,6 个国家首先在家禽中检测到,5 个国家几乎同一时期在野鸟和家

禽中检测到 H5N8 亚型 HPAIV,法国、德国和匈牙利是受疫情影响最严重的几个欧洲国家。非洲疫情主要由野鸟的持续迁徙从欧洲带至非洲,而欧洲疫情由 2016 年中国青海湖和俄罗斯乌布苏湖疫情扩散导致。

这波疫情后期(2018–2019 年)主要集中在中东、非洲以及俄罗斯等地区,欧洲地区仅有瑞典、意大利以及位于东南欧的保加利亚,除中东地区以外的亚洲地区仅巴基斯坦出现疫情。2018 年发生疫情国家和地区数量较 2017 年下降了近 60%。2018 至 2019 年中国、日本、韩国、东南亚以及北美洲、南美洲均未报告家禽或野鸟发生 H5N8 亚型 HPAI 疫情,2016–2019 年疫情毒株同属 2.3.4.4 分支 group B,推测 2018 至 2019 年疫情为 2016 年疫情的延续。

第三波疫情始于 2019 年年底至 2020 年年初的欧洲,至今还未结束,截至目前已导致欧洲、亚洲多国野鸟及家禽的死亡事件,并在我国引发多起野生鸟类 H5N8 亚型 HPAI 疫情,这波疫情均由 2.3.4.4 b 分支的 H5N8 引起。

2020 年前,全球对 2.3.4.4 分支的 H5 主要采用 group A–D 的分支方式,其中 H5N8 主要集中在 group A 和 B。Group A 分支以 A/broiler duck/Korea/Buan2/2014 为代表,主要包括 2014 年早期中国毒株以及 2014–2015 年源于韩国并传播至中国台湾、日本、欧洲、北美等地区流行的 H5N8 毒株;group B 分支以 A/breeder duck/Korea/Gochang1/2014 为代表,主要包括 2013 年中国南方、2016 年疫情至今在全球流行的大部分毒株。Group B 流行范围更广,影响程度更大。通过对 H5N8 亚型 HPAIV 的遗传进化分析发现:group A 已由 2.3.4.4 c 替代,group B 已由 2.3.4.4 b 替代(图 2)。由于主动监测力度不足以及各国之间防控政策的差异,导致禽流感数据空白较多,对于 H5N8 的溯源工作相对

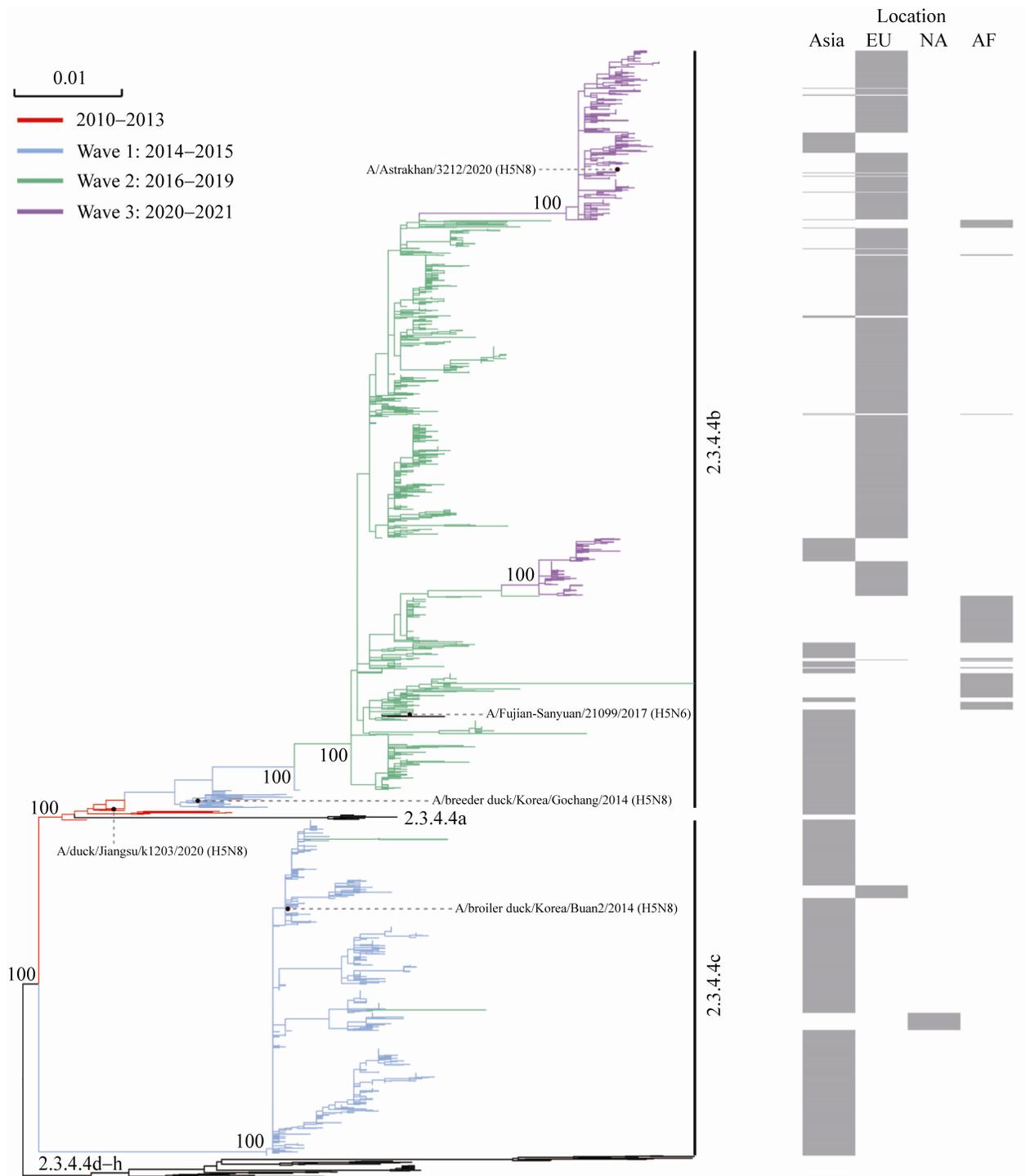


图 2 H5N8 亚型 HPAIV 遗传进化树

Figure 2 Maximum-likelihood phylogenetic tree of HA gene of the H5N8 subtype HPAIV. Sequences were downloaded from NCBI and GISAID. The representative strains of 2.3.4.4a–h were selected as WHO recommended (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336259/WER9544-525-539-eng-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y>). Different periods of the H5N8 subtype HPAIV are colored in different colors. Other H5 subtype strains are colored in black. EU: Europe; NA: North America; AF: Africa.

较难,至今仍不清楚 2010 年 H5N8 亚型 HPAIV 的来源。

2 野鸟对 H5N8 亚型 HPAIV 传播的影响

到目前为止, H5N8 亚型 HPAIV 已从亚洲、欧洲、非洲、北美洲等的多个国家和地区的多种野鸟中分离出来, 宿主包括雁鸭类、鸬鹚类、鹤类、鹰隼类。据统计, 25%的家禽疫情暴发点在 12.1 km 范围内有野鸟暴发疫情, 50%在 21.3 km 范围内有野鸟疫情发生, 80%在 33 km 范围内有野鸟疫情发生^[43], 这一现象表明, 野鸟与家禽发生疫情存在关联。回顾 2014 年开始的三波全球 H5N8 亚型 HPAI 疫情, 大多数国家首先在野鸟中发现病毒, 之后在家禽中暴发, 且三波疫情均由迁徙候鸟携带并传播, 导致野鸟及家禽的感染。每年全球大量的迁徙候鸟从分布在欧洲、亚洲、非洲、美洲等地区的越冬地沿着各自的迁徙通道迁徙到西伯利亚地区进行繁殖, 之后又会沿着各自的路线迁徙到达越冬地。相互重叠的迁徙通道、直接或间接与病鸟或污染环境接触, 导致候鸟间携带的 AIV 相互传播、重组, 这促进了病毒的全球传播。

我国位于东亚-澳大利亚、中亚-印度、西亚-中非的重要迁徙通道上, 特别是 2020 年以来, 韩国、日本等邻国不断有 H5N8 亚型 HPAI 暴发的报道, 2020 年 10 月内蒙古自治区巴彦淖尔、2020 年 11 月山西运城、2021 年 1 月山东东营、2021 年 2 月北京海淀区及江苏连云港等多地发生野生禽类 H5N8 亚型 HPAI 疫情。我们应警惕暴发大规模疫情, 加强对野生鸟类特别是迁徙候鸟的禽流感主动监测, 早发现、早预警。

3 H5N8 亚型 HPAIV 具有重要的公共卫生意义

2014 年韩国疫情期间, 一只饲养在发生疫情养殖场的犬被检测到抗体, 利用 H5N8 亚型 HPAIV 进行犬感染实验时, 部分犬只出现体温升高的情况, 但并未在其体内分离到病毒或者检测到抗体^[44]。有实验证明, H5N8 部分位点的突变会使其适应雪貂, 从而导致雪貂感染^[45], 并且不断有发现例如: PB1 基因的 P598L、PB2 基因的 K627E、HA 基因的 T156A 等能导致病毒对哺乳动物毒力增强的突变。波兰分别在 2016 年 11 月和 2017 年 4 月, 从两只灰海豹肺部样本中检测到 2.3.4.4 分支 group B 的 H5N8 亚型 HPAIV^[46], 与当时欧洲禽流感疫情暴发期间在野鸟中流行的 H5N8 亚型 HPAIV 同源性为 99.7%–100%。两只海豹相隔 5 个月被感染, 推测可能由野鸟的种间传播导致, 但也不能排除灰海豹种内传播的可能。有研究发现, 同属 2.3.4.4 分支 group B 的 H5N6 亚型 HPAIV 是由 H5N8 亚型 AIV 发生重组产生^[47–48], 例如: 2017 年我国福建发生的人感染 2.3.4.4 分支 group B 的 H5N6 亚型 HPAIV, 是由 2016 年湖北黑天鹅 H5N8 亚型 AIV 与野鸟源 H6N6 亚型 LPAIV 重组产生, 并在家禽中不断传播进化, 最终由家禽传播给人类。

随着病毒的不断重组突变, 跨物种传播能力逐渐显现。2020 年 12 月, 在俄罗斯南部一个暴发 H5N8 亚型 HPAI 疫情的养殖场中, 首次发现人感染 H5N8 亚型 HPAIV。7 名被感染者为 29 至 60 岁的养殖场工人, 被感染者尽管均为无症状感染, 未发现人传人现象, 但能确定的是 H5N8 亚型 HPAIV 已经具备了感染人的能力, 不排除将来对人的毒力增强的可能。此次 H5N8 主要由家禽传染给人, 并不具备人传

人的能力。我们需对 H5N8 保持高度警惕，重视 H5N8 亚型 HPAIV 的公共卫生意义。

4 关于禽流感防控的建议

作为禽流感病毒的天然储存库，野生鸟类在禽流感病毒防控中的地位不容小觑：来自多个国家的野生鸟类中检测到同源性极高的 AIV，并通过进化分析论证，支持了 AIV 的全球传播是由迁徙候鸟驱动的这一理论，“野鸟→家禽→野鸟→家禽”的传播链促进病毒不断重组进化。对于野生鸟类，应加强主动监测，禁止非法贸易；发现野外死鸟应及时向相关部门报告。

作为重要的经济和食物来源，家禽的禽流感防控也应格外注意：(1) 严格限制和控制与家禽的接触：限制访客的数量和车辆，并让其尽可能远离禽舍，在进入养殖场时，应穿上清洁的工作服和鞋子，以避免将病毒带到养殖场；(2) 建立有效的野鸟及虫鼠防治制度：通过诱饵诱捕来监测野鸟、害虫及老鼠的活动，饲料仓库和饲喂槽必须定期清洁、维护和适当密封，以防止野鸟、鼠类等进入并污染饲料；(3) 避免将疾病状态不明的野鸟引入禽群：在养殖场周围设立围栏，不要在养殖场内存放可能吸引野鸟的物品，包括放置的家禽饲料产品等；(4) 在适当的情况下为家禽接种疫苗；(5) 若出现异常死亡情况，应向兽医部门报告，并在指导下采取正确措施，妥善处置粪便、垃圾及死禽，同时进行积极监测。

人类感染禽流感的主要风险因素是接触被感染的活禽、死禽或受污染的环境，如活禽市场；在家庭环境中，处理家禽生肉制品也是危险因素之一。个人应遵守良好的食品卫生安全以及手部卫生规范。应尽量避免前往已知暴发禽流感疫情的地区或国家，如需前往，应避免

前往农场、活禽市场、动物屠宰场等与禽类密切接触的地方，避免接触任何疑似被动物粪便污染的表面。目前，还没有预防人类禽流感感染的疫苗，若住在或曾去过禽流感暴发的地区，并出现类似流感的症状，如发烧、咳嗽和呼吸困难，应立即就医，并说明相关情况。

参考文献

- [1] WHO/OIE/FAO H5N1 Evolution Working Group. Toward a unified nomenclature system for highly pathogenic avian influenza virus (H5N1). *Emerging Infectious Diseases*, 2008, 14(7): e1.
- [2] De Vries E, Guo HB, Dai ML, Rottier PJM, Van Kuppeveld FJM, De Haan CAM. Rapid emergence of highly pathogenic avian influenza subtypes from a subtype H5N1 hemagglutinin variant. *Emerging Infectious Diseases*, 2015, 21(5): 842–846.
- [3] Yu Y, Wang XB, Jin T, Wang HL, Si WY, Yang H, Wu JS, Yan Y, Liu G, Sang XY, Wu XP, Gao YW, Xia XZ, Yu XF, Pan JC, Gao GF, Zhou JY. Newly emergent highly pathogenic H5N9 subtype avian influenza A virus. *Journal of Virology*, 2015, 89(17): 8806–8815.
- [4] Evolution of the influenza A (H5) haemagglutinin. WHO/OIE/FAO H5 Working Group reports a new clade designated 2.3.4.4. [Internet]. Available at: https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/h5_nomenclature_clade2344/en/. Accessed year 2017.
- [5] WHO. Antigenic and genetic characteristics of zoonotic influenza A viruses and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness. [Internet]. Available at: https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/201909_zoonotic_vaccinevirusupdate.pdf?ua=1. Accessed year 2019.
- [6] Sun HL, Pu J, Hu J, Liu LT, Xu GL, Gao GF, Liu XF, Liu JH. Characterization of clade 2.3.4.4 highly pathogenic H5 avian influenza viruses in ducks and chickens. *Veterinary Microbiology*, 2016, 182: 116–122.
- [7] Zhao KK, Gu M, Zhong L, Duan ZQ, Zhang Y, Zhu YM, Zhao G, Zhao MJ, Chen ZY, Hu SL, Liu WB, Liu XW, Peng DX, Liu XF. Characterization of three H5N5 and one H5N8 highly pathogenic avian influenza viruses in China. *Veterinary Microbiology*, 2013, 163(3/4): 351–357.
- [8] Wu HB, Peng XR, Xu LH, Jin CZ, Cheng LF, Lu XY,

- Xie TS, Yao HP, Wu NP. Novel reassortant influenza A (H5N8) viruses in domestic ducks, Eastern China. *Emerging Infectious Diseases*, 2014, 20(8): 1315–1318.
- [9] Zhou LC, Liu J, Pei EL, Xue WJ, Lyu JM, Cai YT, Wu D, Wu W, Liu YY, Jin HY, Gao YW, Wang ZH, Wang TH. Novel avian influenza A (H5N8) viruses in migratory birds, China, 2013–2014. *Emerging Infectious Diseases*, 2016, 22(6): 1121–1123.
- [10] Lee YJ, Kang HM, Lee EK, Song BM, Jeong J, Kwon YK, Kim HR, Lee KJ, Hong MS, Jang I, Choi KS, Kim JY, Lee HJ, Kang MS, Jeong OM, Baek JH, Joo YS, Park YH, Lee HS. Novel reassortant influenza A (H5N8) viruses, south Korea, 2014. *Emerging Infectious Diseases*, 2014, 20(6): 1086–1089.
- [11] Yoon H, Moon OK, Jeong W, Choi J, Kang YM, Ahn HY, Kim JH, Yoo DS, Kwon YJ, Chang WS, Kim MS, Kim DS, Kim YS, Joo YS. H5N8 highly pathogenic avian influenza in the republic of Korea: epidemiology during the first wave, from January through July 2014. *Osong Public Health and Research Perspectives*, 2015, 6(2): 106–111.
- [12] Li J, Gu M, Liu D, Liu BQ, Jiang KJ, Zhong L, Liu KT, Sun WQ, Hu J, Wang XQ, Hu SL, Liu XW, Liu XF. Phylogenetic and biological characterization of three K1203 (H5N8)-like avian influenza A virus reassortants in China in 2014. *Archives of Virology*, 2016, 161(2): 289–302.
- [13] Saito T, Tanikawa T, Uchida Y, Takemae N, Kanehira K, Tsunekuni R. Intracontinental and intercontinental dissemination of Asian H5 highly pathogenic avian influenza virus (clade 2.3.4.4) in the winter of 2014–2015. *Reviews in Medical Virology*, 2015, 25(6): 388–405.
- [14] Ozawa M, Matsuu A, Tokorozaki K, Horie M, Masatani T, Nakagawa H, Okuya K, Kawabata T, Toda S. Genetic diversity of highly pathogenic H5N8 avian influenza viruses at a single overwintering site of migratory birds in Japan, 2014/15. *Eurosurveillance*, 2015, 20(20): 21132.
- [15] Kanehira K, Uchida Y, Takemae N, Hikono H, Tsunekuni R, Saito T. Characterization of an H5N8 influenza A virus isolated from chickens during an outbreak of severe avian influenza in Japan in April 2014. *Archives of Virology*, 2015, 160(7): 1629–1643.
- [16] Huang PY, Lee CCD, Yip CH, Cheung CL, Yu GC, Lam TTY, Smith DK, Zhu HC, Guan Y. Genetic characterization of highly pathogenic H5 influenza viruses from poultry in Taiwan, 2015. *Infection, Genetics and Evolution*, 2016, 38: 96–100.
- [17] Lee MS, Chen LH, Chen YP, Liu YP, Li WC, Lin YL, Lee F. Highly pathogenic avian influenza viruses H5N2, H5N3, and H5N8 in Taiwan in 2015. *Veterinary Microbiology*, 2016, 187: 50–57.
- [18] Harder T, Maurer-Stroh S, Pohlmann A, Starick E, Höreth-Böntgen D, Albrecht K, Pannwitz G, Teifke J, Gunalan V, Lee RTC, Sauter-Louis C, Homeier T, Staubach C, Wolf C, Strebelow G, Höper D, Grund C, Conraths FJ, Mettenleiter TC, Beer M. Influenza A (H5N8) virus similar to strain in Korea causing highly pathogenic avian influenza in Germany. *Emerging Infectious Diseases*, 2015, 21(5): 860–863.
- [19] Bouwstra R, Heutink R, Bossers A, Harders F, Koch G, Elbers A. Full-genome sequence of influenza A (H5N8) virus in poultry linked to sequences of strains from Asia, the Netherlands, 2014. *Emerging Infectious Diseases*, 2015, 21(5): 872–874.
- [20] Verhagen JH, Van Der Jeugd HP, Nolet BA, Slaterus R, Kharitonov SP, De Vries PP, Vuong O, Majoor F, Kuiken T, Fouchier RA. Wild bird surveillance around outbreaks of highly pathogenic avian influenza A (H5N8) virus in the Netherlands, 2014, within the context of global flyways. *Eurosurveillance*, 2015, 20(12): 21069.
- [21] Ip HS, Torchetti MK, Crespo R, Kohrs P, DeBruyn P, Mansfield KG, Baszler T, Badcoe L, Bodenstein B, Shearn-Bochsler V, Killian ML, Pedersen JC, Hines N, Gidlewski T, DeLiberto T, Sleeman JM. Novel Eurasian highly pathogenic avian influenza A H5 viruses in wild birds, Washington, USA, 2014. *Emerging Infectious Diseases*, 2015, 21(5): 886–890.
- [22] Li MX, Liu HZ, Bi YH, Sun JQ, Wong G, Liu D, Li LX, Liu JX, Chen QJ, Wang HZ, He YB, Shi WF, Gao GF, Chen JJ. Highly pathogenic avian influenza A (H5N8) virus in wild migratory birds, Qinghai lake, China. *Emerging Infectious Diseases*, 2017, 23(4): 637–641.
- [23] Lee DH, Sharshov K, Swayne DE, Kurskaya O, Sobolev I, Kabilov M, Alekseev A, Irza V, Shestopalov A. Novel reassortant clade 2.3.4.4 avian influenza A (H5N8) virus in wild aquatic birds, Russia, 2016. *Emerging Infectious Diseases*, 2017, 23(2): 359–360.
- [24] Nagarajan S, Kumar M, Murugkar HV, Tripathi S, Shukla S, Agarwal S, Dubey G, Nagi RS, Singh VP, Tosh C. Novel reassortant highly pathogenic avian influenza (H5N8) virus in zoos, India. *Emerging Infectious Diseases*, 2017, 23(4): 717–719.

- [25] Ghafouri SA, Ghalyanchi Langeroudi A, Maghsoudloo H, KH Farahani R, Abdollahi H, Tehrani F, Fallah MH. Clade 2.3.4.4 avian influenza A (H5N8) outbreak in commercial poultry, Iran, 2016: the first report and update data. *Tropical Animal Health and Production*, 2017, 49(5): 1089–1093.
- [26] Wang JJ, Sun YP, Xu Q, Tan YY, Pu J, Yang HC, Brown EG, Liu JH. Mouse-adapted H9N2 influenza A virus PB₂ protein M147L and E627K mutations are critical for high virulence. *PLoS ONE*, 2012, 7(7): e40752.
- [27] Al-Ghadeer H, Chu DKW, Rihan EMA, Abd-Allah EA, Gu HG, Chin AWH, Qasim IA, Aldoweriej A, Alharbi SS, Al-Aqil MA, Al-Sahaf A, Abdel Rahman SS, Aljasssem AH, Abdul-Al A, Aljasir MR, Alhammad YMO, Kasem S, Peiris M, Zaki AZSA, Poon LLM. Circulation of influenza A (H5N8) virus, Saudi Arabia. *Emerging Infectious Diseases*, 2018, 24(10): 1961–1964.
- [28] Meier S, Hüsey D, Hofmann M, Renzullo S, Vogler B, Sigrist B, Hoop R, Albini S. Outbreak of highly pathogenic avian influenza H5N8 in November 2016 in wild birds in Switzerland. *Schweiz Arch Tierheilkd*, 2017, 159(12): 663–667.
- [29] Moisson MC, Bronner A, Van-De-Wiele A, Humeau A, Calavas D, Schmitz A. Situation de l'influenza aviaire en France au 03/04/2017 (20h00). [Internet]. Available at: <http://www.plateforme-esa.fr/article/situation-de-l-influenza-aviaire-en-france-au-03042017-20h00>. Accessed year 2017.
- [30] Kandeil A, Kayed A, Moatasim Y, Webby RJ, McKenzie PP, Kayali G, Ali MA. Genetic characterization of highly pathogenic avian influenza A H5N8 viruses isolated from wild birds in Egypt. *The Journal of General Virology*, 2017, 98(7): 1573–1586.
- [31] Nantima N, Ademun ARO, Sentumbwe J, Ilukor J, Kirumira MM, Muwanga E, Nakanjako MF, Ndumu D, Kiconco D, Arinaitwe E, Monne I, Pavade G, Kamata A, Von Dobschuetz S. Managing the challenges of a highly pathogenic avian influenza H5N8 outbreak in Uganda: a case study. *Revue Scientifique et Technique: International Office of Epizootics*, 2019, 38(1): 225–237.
- [32] Twabela AT, Tshilenge GM, Sakoda Y, Okamatsu M, Bushu E, Kone P, Wiersma L, Zamperin G, Drago A, Zecchin B, Monne I. Highly pathogenic avian influenza A (H5N8) virus, democratic republic of the Congo, 2017. *Emerging Infectious Diseases*, 2018, 24(7): 1371–1374.
- [33] Abolnik C, Pieterse R, Peyrot BM, Choma P, Phiri TP, Ebersohn K, Heerden CJV, Vorster AA, Zel GVD, Geertsma PJ, Laleye AT, Govindasamy K, Rauff DL. The incursion and spread of highly pathogenic avian influenza H5N8 clade 2.3.4.4 within South Africa. *Avian Diseases*, 2019, 63(sp1): 149–156.
- [34] Molini U, Aikukutu G, Roux JP, Kemper J, Ntahonshikira C, Marruchella G, Khaibab S, Cattoli G, Dundon WG. Avian influenza H5N8 outbreak in African penguins (*Spheniscus demersus*), Namibia, 2019. *Journal of Wildlife Diseases*, 2020, 56(1): 214.
- [35] Śmietanka K, Świętoń E, Kozak E, Wyrostek K, Tarasiuk K, Tomczyk G, Konopka B, Welz M, Domańska-Blicharz K, Niemczuk K. Highly pathogenic avian influenza H5N8 in Poland in 2019–2020. *Journal of Veterinary Research*, 2020, 64(4): 469–476.
- [36] Jeong S, Lee DH, Kwon JH, Kim YJ, Lee SH, Cho AY, Kim TH, Park JE, Lee SI, Song CS. Highly pathogenic avian influenza clade 2.3.4.4b subtype H5N8 virus isolated from mandarin duck in south Korea, 2020. *Viruses*, 2020, 12(12): 1389.
- [37] Isoda N, Twabela AT, Bazarragchaa E, Ogasawara K, Hayashi H, Wang ZJ, Kobayashi D, Watanabe Y, Saito K, Kida H, Sakoda Y. Re-invasion of H5N8 high pathogenicity avian influenza virus clade 2.3.4.4b in Hokkaido, Japan, 2020. *Viruses*, 2020, 12(12): 1439.
- [38] Li X, Lv X, Li Y, Peng P, Zhou RF, Qin SY, Ma ED, Liu WQ, Fu T, Ma PR, An Q, Li YR, Hua YP, Wang YL, Lei CL, Chu D, Sun HT, Li YB, Gao YW, Chai HL. Highly pathogenic avian influenza A (H5N8) virus in swans, China, 2020. *Emerging Infectious Diseases*, 2021, 27(6): 1732–1734.
- [39] 中华人民共和国农业农村部. 山西省平陆县发生野生天鹅 H5N8 亚型高致病性禽流感疫情. http://www.moa.gov.cn/gk/yjgl_1/yqfb/202011/t20201126_6357113.htm. Accessed year 2020.
- [40] 中华人民共和国农业农村部. 山东省东营市发生野生天鹅 H5N8 亚型高致病性禽流感疫情. http://www.moa.gov.cn/gk/yjgl_1/yqfb/202101/t20210119_6360145.htm. Accessed year 2021.
- [41] 中华人民共和国农业农村部. 北京市发生野生天鹅 H5N8 亚型高致病性禽流感疫情. http://www.moa.gov.cn/gk/yjgl_1/yqfb/202102/t20210201_6360898.htm. Accessed year 2021.
- [42] 中华人民共和国农业农村部. 江苏省连云港市发生野禽 H5N8 亚型高致病性禽流感疫情. http://www.moa.gov.cn/gk/yjgl_1/yqfb/202102/t20210205_6361298.htm. Accessed year 2021.

- [43] Napp S, Majó N, Sánchez-González R, Vergara-Alert J. Emergence and spread of highly pathogenic avian influenza A (H5N8) in Europe in 2016–2017. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2018, 65(5): 1217–1226.
- [44] Yuk SS, Lee DH, Park JK, Tseren-Ochir EO, Kwon JH, Noh JY, Song CS. Experimental infection of dogs with highly pathogenic avian influenza virus (H5N8). *Journal of Veterinary Science*, 2017, 18(S1): 381–384.
- [45] Imai M, Watanabe T, Hatta M, Das SC, Ozawa M, Shinya K, Zhong GX, Hanson A, Katsura H, Watanabe S, Li CJ, Kawakami E, Yamada S, Kiso M, Suzuki Y, Maher EA, Neumann G, Kawaoka Y. Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets. *Nature*, 2012, 486(7403): 420–428.
- [46] Shin DL, Siebert U, Lakemeyer J, Grilo M, Pawliczka I, Wu NH, Valentin-Weigand P, Haas L, Herrler G. Highly pathogenic avian influenza A (H5N8) virus in gray seals, Baltic sea. *Emerging Infectious Diseases*, 2019, 25(12): 2295–2298.
- [47] Sun J, Zhao L, Li X, Meng WY, Chu D, Yang XY, Peng P, Zhi M, Qin SY, Fu T, Li JH, Lu SX, Wang WD, He X, Yu MQ, Lv X, Ma WG, Liao MY, Liu ZS, Zhang GG, Wang YL, Li YB, Chai HL, Lu J, Hua YP. Novel H5N6 avian influenza virus reassortants with European H5N8 isolated in migratory birds, China. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2020, 67(2): 648–660.
- [48] Chen P, Xie JF, Lin Q, Zhao L, Zhang YH, Chen HB, Weng YW, Huang Z, Zheng KC. A study of the relationship between human infection with avian influenza a (H5N6) and environmental avian influenza viruses in Fujian, China. *BMC Infectious Diseases*, 2019, 19(1): 762.

(本文责编 李磊)