



中国H5/H7亚型禽流感疫苗研制和应用进展

曾显营, 田国彬, 陈化兰*

中国农业科学院哈尔滨兽医研究所, 动物疫病防控全国重点实验室, 农业农村部禽流感等家禽重大疾病防控重点实验室, 哈尔滨 150069

* 联系人, E-mail: chenhualan@caas.cn

收稿日期: 2023-07-10; 接受日期: 2023-10-07; 网络版发表日期: 2023-11-30

国家重点研发计划(批准号: 2021YFD1800200)和现代农业产业技术体系资金(批准号: CARS-41-G13)资助

摘要 1959年以来, H5/H7亚型AIVs持续危害养禽业发展和公共卫生健康. 为有效控制家禽中H5/H7亚型AIVs, 我国自1996年分离到第一株H5N1亚型AIV后, 就开始进行防控疫苗的研发. 近20年来, 灭活疫苗、活载体疫苗和核酸疫苗相继研发成功, 其中灭活疫苗和活载体疫苗已推向应用, 并根据病毒变异多次更新, 为我国2004年以来实施“扑杀+疫苗免疫”的防控策略提供关键科技支撑. 截至2022年底, 相关疫苗在我国及“一带一路”多个国家累计应用超3000亿羽份. 疫苗的应用有效控制了我国及相关国家的H5亚型HPAI, 在近期全球H5亚型HPAI疫情大暴发的背景下, 使我国家禽产业“独善其身”; 同时几乎根除了我国2013年以来出现的H7N9亚型AIVs, 完全消除了其对人的感染, 成为全球“人病兽防”的典范, 创造了巨大社会和经济效益. 我国HPAI防控的成功实践为欧美等发达国家HPAI防控政策由“扑杀”向“疫苗免疫”的科学转变提供了重要借鉴. 本文对我国H5/H7亚型AI疫苗研制、应用效果和面临的挑战进行综述, 以期对未来HPAI防控提供参考.

关键词 禽流感, H5/H7亚型, 疫苗研制和应用, 进展

禽流感(avian influenza, AI)是由禽流感病毒(avian influenza virus, AIV)引起的禽类传染病^[1]. 根据流感病毒表面血凝素(hemagglutinin, HA)和神经氨酸酶(neuraminidase, NA)蛋白的类型, 可以将病毒分为不同的HA和NA亚型. 目前已鉴定出18种流感病毒HA(H1~H18)亚型和11种NA(N1~N11)亚型, 其中H1~H16亚型和N1~N9亚型均从水禽中分离得到, 而在蝙蝠中发现了H17N10和H18N11病毒^[2]. 部分H5和H7亚型AIV为高致病性禽流感病毒(highly pathogenic avian influenza virus, HPAIV), 可引起高致病性禽流感(highly pathogenic avian influenza, HPAI), 感染禽死亡

率可达100%, 导致重大经济损失; 同时该病毒可以直接感染人并致人死亡, 是重要的人兽共患病原^[1].

1959年以来, 全球多个国家发生H5/H7亚型HPAI疫情, 家禽产业损失惨重^[1]. 1959~2000年, 全球累计有10多个国家发生HPAI疫情, 主要集中在欧美国家, 其中美国宾夕法尼亚(1983~1984年)和墨西哥(1994~1995年)发生的H5N2亚型HPAI疫情导致的损失最为严重, 均超10亿美元. 2000年以来, HPAI疫情危害更为严重, 2002年中国香港最先发生H5亚型HPAI疫情, 2003年以来全球超过三分之一的国家出现HPAI疫情. 世界动物卫生组织统计数据 displays, 2005年以来全球

引用格式: 曾显营, 田国彬, 陈化兰. 中国H5/H7亚型禽流感疫苗研制和应用进展. 中国科学: 生命科学, 2023, 53: 1700–1712
Zeng X Y, Tian G B, Chen H L. Progress in development and application of H5/H7 avian influenza vaccines in China (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2023, 53: 1700–1712, doi: [10.1360/SSV-2023-0144](https://doi.org/10.1360/SSV-2023-0144)

累计发生近万起H5亚型HPAI疫情,共导致超过4亿只家禽和野鸟死亡,其中2020年以来的H5亚型HPAI疫情导致超过2亿只家禽被毁。同期,H7亚型HPAI疫情在全球10个国家发生,超过3000万只家禽被毁^[3]。

我国是世界上重要的养禽大国,H5/H7亚型AIV复杂多样,严重危害家禽产业和公共卫生健康^[4]。我国家禽年存栏量超过160亿只,养殖模式相对落后,存在大量小规模农场或后院饲养家禽,水禽大多露天饲养;同时,全球3条野鸟迁徙路线途经我国,多种AIV可通过迁徙野鸟感染露天饲养的家禽,为病毒的传播提供条件^[5,6]。1996年,我国首次在广东省病死鹅样品中分离到H5N1亚型HPAIV,随后在健康水禽样品中分离到多种基因型的H5N1亚型AIV^[7]。2003年,H5N1亚型HPAI疫情在东南亚国家暴发,波及我国家禽。2004年和2005年,我国先后发生了50起和31起HPAI疫情^[4],给家禽产业造成严重经济损失。同时,H5亚型AIV持续进化,根据HA基因进化,可将H5亚型AIV分为0~9分支,部分病毒分支进一步分为多个亚分支^[6],给我国HPAI防控带来挑战。2013年,我国首次出现新型低致病性H7N9亚型AIV感染人的病例^[8],该病毒于2017年突变为HPAIV,引发多起家禽疫情^[9,10]。H5/H7亚型AIV也给我国公共卫生健康构成危害。1997年我国香港首次出现H5N1亚型AIV感染并致人死亡的病例^[11],2003年以来我国累计出现127例H5亚型AIV感染人的病例^[3];2013~2017年,H7N9亚型AIV累计在我国导致5波疫情,共有1560多人感染,死亡率接近40%^[10]。诸多研究表明,部分H5/H7亚型AIV显示出人间大流行的潜力^[9,12]。因此,H5/H7亚型HPAI防控意义重大,我国将其列为一类动物疫病,采取了“扑杀+疫苗免疫”的防控策略。

疫苗研制是实施HPAI疫苗免疫防控策略的前提和关键。在应对HPAI疫情中,20世纪已有H5亚型灭活疫苗及痘病毒载体疫苗问世,用于巴基斯坦和墨西哥HPAI防控,另有研究者开展核酸疫苗和亚单位疫苗的研究^[1]。我国自1996年分离到第一株H5N1亚型AIV后,就开展防控疫苗的研制工作。近20年来,灭活疫苗、活载体疫苗和核酸疫苗等多种疫苗在我国相继研发成功。2004年以来,我国制定和实施了“扑杀+强制免疫”的防控策略。相关疫苗在我国家禽中大规模应用后,有效控制了我国H5/H7亚型HPAI疫情,也阻断了H7N9病毒对人的感染^[3,10]。我国H5/H7亚型HPAI的成功防控受到国内外广泛赞誉。同时部分疫苗出口至“一带一路”

多个国家,在HPAI防控中发挥关键作用,产生巨大的社会和经济效益。本文对我国H5/H7亚型AI疫苗研发、应用效果和面临的挑战进行综述。

1 我国H5/H7亚型HPAI疫苗研制进展

2003年以来,用于我国H5/H7亚型HPAI防控的灭活疫苗、活载体疫苗、核酸疫苗等多种疫苗研制相继取得重大突破^[2,4]。国家兽药基础数据库等相关信息显示,截至2022年底,共有16项H5/H7亚型AI疫苗产品获得新兽药证书,其中灭活疫苗产品13项,活载体疫苗产品2项,核酸疫苗产品1项(表1),另有一系列疫苗种毒更新的疫苗产品通过新兽药评价并应用。疫苗研制单位主要包括中国农业科学院哈尔滨兽医研究所、华南农业大学、中国兽医药品监察所和扬州大学等。其中,在获得新兽药的16项疫苗产品中,13项为中国农业科学院哈尔滨兽医研究所/国家禽流感参考实验室所研制,包括重组禽流感病毒灭活疫苗(H5N1亚型,Re-1株)、禽流感、新城疫重组二联活疫苗(rL-H5株)、禽流感DNA疫苗(H5亚型,pH5-GD)和重组禽流感病毒(H5+H7)二价灭活疫苗(H5N1 Re-8株+H7N9 H7-Re1株)等4项获得一类新兽药证书的产品。为应对变异的AIV,灭活疫苗和禽流感、新城疫重组二联活疫苗进行了疫苗毒株更新。以下对取得重大进展的疫苗产品分别进行介绍。

1.1 灭活疫苗

(1) H5N2亚型AI传统全病毒灭活疫苗的研制。AI灭活疫苗通常是将AIV接种易感鸡胚培养,收获感染鸡胚液,经甲醛溶液灭活后,加矿物油佐剂混合乳化制成,是易于研制和最常见的疫苗产品。为应对可能发生的HPAI疫情,中国农业科学院哈尔滨兽医研究所于20世纪90年代在我国率先开展H5亚型AI灭活疫苗研制工作。以英国引进的低致病性AIV毒株A/turkey/England/N-28/1973(H5N2)为疫苗种毒,研制出H5N2亚型AI油乳剂灭活疫苗。该疫苗于2003年获得新兽药证书,成为我国最早获得批准生产的H5亚型AI灭活疫苗。2004年,我国暴发H5N1亚型HPAI疫情后,该疫苗被紧急生产,共有25亿羽份疫苗在疫情控制缓冲区域紧急应用^[4]。另外,华南农业大学和中国兽医药品监察所以2007年分离筛选到的一株2.3.2分支H5H2亚型弱

表 1 2003~2022年我国获得新兽药证书的H5/H7亚型AI疫苗产品

Table 1 The H5/H7 subtype avian influenza vaccine products with new veterinary drug certificates in China from 2003 to 2022

序号	新兽药名称 [*]	证书编号	类别
灭活疫苗			
1	禽流感灭活疫苗(H5N2亚型, N28株) ^{a)}	(2003)新兽药证字53号	二类
2	重组禽流感病毒灭活疫苗(H5N1亚型, Re-1株) ^{a)}	(2005)新兽药证字03号	一类
3	禽流感(H5+H9)二价灭活疫苗(H5N1 Re-1+H9N2 Re-2株) ^{a)}	(2007)新兽药证字01号	三类
4	重组禽流感病毒(H5N1亚型)灭活疫苗(细胞源, Re-5株) ^{a)}	(2012)新兽药证字15号	三类
5	禽流感灭活疫苗(H5N2亚型, D7株) ^{b)}	(2013)新兽药证字12号	三类
6	重组禽流感病毒H5亚型二价灭活疫苗(细胞源, Re-6株+Re-4株) ^{a)**}	(2015)新兽药证字20号	三类
7	重组禽流感病毒H5亚型二价灭活疫苗(细胞源, Re-6株+Re-4株) ^{a)**}	(2016)新兽药证字27号	三类
8	禽流感病毒H5亚型灭活疫苗(D7株+rD8株) ^{b)}	(2017)新兽药证字10号	三类
9	重组禽流感病毒H5亚型灭活疫苗(H5N1, Re-6株, 细胞源) ^{a)}	(2018)新兽药证字25号	三类
10	重组禽流感病毒(H5+H7)二价灭活疫苗(H5N1 Re-8株+H7N9 H7-Re1株) ^{a)}	(2019)新兽药证字37号	一类
11	重组禽流感病毒H5亚型二价灭活疫苗(R2346株+R232V株) ^{c)}	(2021)新兽药证字38号	三类
12	重组禽流感病毒(H5+H7)三价灭活疫苗(细胞源, H5N1 Re-11株+Re-12株, H7N9 H7-Re2株) ^{a)}	(2021)新兽药证字52号	三类
13	重组禽流感病毒灭活疫苗(H7N9亚型, rGD76株) ^{b)}	(2022)新兽药证字69号	三类
活载体疫苗			
1	禽流感重组鸡痘病毒载体活疫苗(H5亚型) ^{a)}	(2005)新兽药证字04号	二类
2	禽流感、新城疫重组二联活疫苗(rL-H5株) ^{a)}	(2007)新兽药证字03号	一类
核酸疫苗			
1	禽流感DNA疫苗(H5亚型, pH5-GD) ^{a)}	(2018)新兽药证字26号	一类

^{*}, 研制单位: a) 中国农业科学院哈尔滨兽医研究所(第一完成单位); b) 华南农业大学(第一完成单位); c) 扬州大学(第一完成单位). **, 表示中国农业科学院哈尔滨兽医研究所与不同企业合作开发的细胞源疫苗产品

毒作为疫苗种毒, 研制了禽流感灭活疫苗(H5N2亚型, D7株), 于2013年获得新兽药证书. 但该类疫苗的种毒为H5亚型AIV自然弱毒株, 存在难以从自然界获得、生长滴度低和与分离株抗原性匹配度不高的缺陷, 无法满足疫苗生产和种毒更新的需求, 很快被反向遗传学基因工程灭活疫苗所取代.

(2) H5亚型AI基因工程全病毒灭活疫苗的研制. 以H5亚型HPAIV为种毒制备疫苗可以保证疫苗与自然分离株之间的抗原匹配性, 但HPAIV作为疫苗种毒具有生物安全风险大、抗原浓度低、免疫效力差等缺陷, 成为制约HPAI疫苗研发的技术瓶颈. 随着人们对H5亚型AIV致病力分子机制的深入了解和流感病毒反向遗传操作技术的日趋成熟, 研制基因工程灭活疫苗成为可能. Tian等人^[13]利用反向遗传基因工程技术, 拯救出内部基因来源于鸡胚高度适应性毒株H1N1亚型A/Puerto Rico/8/1934(PR8), HA和NA基因来源于

H5N1毒株A/goose/Guangdong/1/1996 (GS/GD/1/96)的6+2模式的重组病毒. 该重组病毒(被命名为Re-1株)HA基因裂解位点处决定病毒致病力的多个碱性氨基酸(-RRRKKR-)被突变为具有AIV低致病性分子特征的序列(-RETR-). 该重组病毒对鸡和鸡胚均无致病力, 与我国监测到的H5N1亚型AIV抗原匹配性高, 并对水禽具有良好免疫效果. 该疫苗是全球首个产业化的反向遗传学AI灭活疫苗, 于2005年获一类新兽药证书, 在我国家禽中大规模应用, 并出口至越南、印度尼西亚、孟加拉国和埃及等“一带一路”国家, 在H5亚型HPAI防控中发挥了重要作用.

AIV为RNA病毒, 其基因组在复制过程缺乏纠错机制, 极易在自然界进化和变异. HA蛋白是AIV最重要的保护性抗原, 决定病毒的抗原变化. HA蛋白包括头部和茎部, 其中HA头部区域富含抗原决定簇, 该区域氨基酸变化常导致病毒处于不同进化分支, 若HA基

因的氨基酸同源性降低, 在进化树中的距离则会较远. H5亚型AIV的HA基因不断进化, 是导致AIV变异的重要原因. 根据H5亚型AIV的HA基因进化关系, 可以将H5亚型AIV分为0~9分支, 其中2分支和7分支病毒是危害我国养禽业的主要分支毒株, 并进一步分为多个亚分支; 不同分支病毒之间通常存在抗原性差异^[6]. 2004年以来, 2.2分支(2005年)、2.3.2分支(2004年)、2.3.4分支(2004年)、7.2分支(2006年)、2.3.4.4g分支(2014年)、2.3.2.1f分支(2015年)、2.3.4.4b分支(2020年)H5亚型AIV于不同时期在家禽或野鸟中分离到^[4,14-16], 对家禽产业构成威胁.

疫苗种毒随AIV的变异适时更新是保障疫苗免疫防控效果的关键^[17,18]. 不同分支H5亚型AIV之间通常存在抗原性差异, 较大的抗原性差异会导致原有疫苗免疫保护效果下降. 例如, Re-1株疫苗与1996~2005年间分离的0分支、1分支、2.2分支和2.3.4分支病毒抗原性接近, 对其攻击能提供良好免疫预防作用. 但该疫苗株与2006年我国北方出现的H5亚型7.2分支病毒之间存在较大抗原性差异(32倍), 使用7.2分支毒株攻击后, 疫苗仅能提供80%左右的保护^[19]. 因此, 当疫苗种毒与新出现毒株的抗原匹配性下降时, 就需要及时开展疫苗种毒的更新研究. 2006年至今, 一系列针对不同时期不同分支的H5疫苗株构建成功并用于疫苗种毒更新, 其中针对7.2分支病毒先后研制了H5N1亚型Re-4株(2006年)和Re-7株(2014年), 针对2.3.2分支及其2.3.2.1f亚分支病毒分别研制了H5N1亚型Re-6株和Re-12株疫苗株, 针对2.3.4分支及其亚分支病毒分别研制了H5N1亚型Re-5株(2.3.4分支)、Re-8株(2.3.4.4g分支)、Re-11株(2.3.4.4h分支)、H5-Re13株(2.3.4.4h分支)和H5-Re14株(2.3.4.4b分支)疫苗株(图1). 自2007年开始, 我国同时使用2株或3株不同疫苗株生产疫苗, 用于预防同时存在的不同H5/H7亚型AIVs. 部分分支毒株随着疫苗的使用未再从我国家禽和野鸟中分离到, 相应疫苗毒株逐渐停止使用^[3]. 我国当前使用的H5疫苗株是针对2.3.4.4h分支病毒的H5-Re13株疫苗株和针对2.3.4.4b分支病毒的H5-Re14株疫苗株^[18](图1).

上述疫苗毒株为中国农业科学院哈尔滨兽医研究所国家禽流感参考实验室所研制, 基于以上毒株研制的疫苗相继在农业农村部批准的10家HPAI疫苗定点生产企业生产并推向大规模应用(表2), 在我国H5亚型AI防控中发挥重要作用. 华南农业大学等单位2013年

以来批准应用的H5亚型AI灭活疫苗也实时进行了种毒更新, 在1家HPAI疫苗定点生产企业生产和销售.

(3) H5/H7亚型AI基因工程全病毒灭活疫苗的研制. 我国2013年出现的H7N9亚型AIV在2013年3月至2017年9月间共引发5波人H7N9流感疫情, 导致1564人感染, 死亡率接近40%, 其中2016年10月至2017年9月间的第5波疫情共导致766人感染, 引起人们对下一波疫情中会有更多人感染的担忧^[10]. 同时2013年出现的低致病性H7N9病毒于2017年突变为高致病性, 对人类健康构成更大威胁, 并在我国9个省份鸡群中引发15起疫情, 共导致62万只鸡被毁, 造成严重经济损失. 为应对人H7N9流感疫情对家禽产业的危害和对人类生命健康的威胁, 中国农业科学院哈尔滨兽医研究所率先于2014年构建出H7N9亚型AI反向遗传学疫苗株H7-Re1株, 该毒株含有PG/SH/S1069/2013(H7N9)的HA和NA基因, 内部基因来源于鸡胚高度适应性毒株H1N1/PR8, 具有良好免疫原性. 为同时预防H5和H7亚型AI, 但不增加原有H5亚型AI免疫负担, 中国农业科学院哈尔滨兽医研究所H5亚型Re-8株和H7亚型H7-Re1株为种毒, 创制出一次免疫可同时预防H5和H7N9亚型AI的H5+H7二价灭活疫苗^[20], 获得一类新兽药证书. 该疫苗于2017年9月推向应用后, 家禽中H7N9病毒分离率显著降低, 并成功阻断了H7N9病毒感染人^[20]. 然而, 2018年以来, H7N9病毒没有完全被清除, 依然在我国环渤海区域家禽中存在, 持续发生抗原变异. 为有效预防不断变异的H7N9病毒, H7亚型疫苗毒株进行了3次更新(H7-Re2株, H7-Re3株和H7-Re4株)^[21], 3种新型H5+H7三价疫苗相继推向大规模应用(表2), 在我国H5和H7亚型AI防控中发挥重要作用. 此外, 华南农业大学等研制的相关H5/H7亚型AI疫苗也在我国推向应用, 并进行多次更新.

(4) 细胞源H5/H7亚型AI基因工程全病毒灭活疫苗的研制. 现代细胞培养技术具有可快速放大生产、避免外源病原微生物污染、生产过程易自动化等优势, 可以避免传统鸡胚培养生产方式中依赖鸡胚供应、短期难以放大生产、鸡胚残体处理等多项弊端. 随着MDCK细胞大规模无血清悬浮培养技术的日趋成熟, 利用MDCK细胞生产AI疫苗成为可能. 中国农业科学院哈尔滨兽医研究所于2009年开始, 联合国内多家生物制品企业开展MDCK细胞培养AIV工艺研究, 以反向遗传学构建的H5/H7亚型AI疫苗株为种毒, 研制

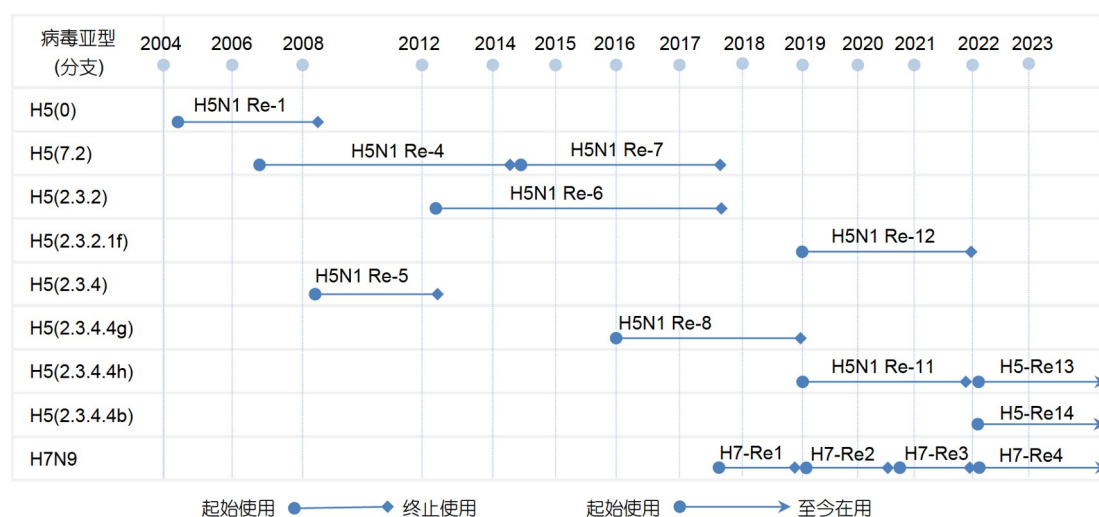


图1 国家禽流感参考实验室研制的H5/H7亚型AI基因工程灭活疫苗种毒及其应用时间

Figure 1 The vaccine seeds for genetically engineered H5/H7 subtype AI inactivated vaccines that were developed by National Avian Influenza Reference Laboratory, and their application time for vaccine production

出一系列细胞源重组AIV灭活疫苗并获得批准应用, 其中4项疫苗获得新兽药证书(表1和2)。该悬浮细胞培养AIV的生产工艺突破了疫苗大规模生产AI疫苗的技术瓶颈, 解决了传统工艺对鸡胚的依赖问题, 一系列种毒更新疫苗产品已在我国家禽中大规模应用, 产生了显著的社会经济效益。

1.2 重组活载体疫苗

(1) 重组禽痘病毒活载体疫苗。痘病毒具有易于基因操作和高效表达外源基因的特点, 成为开发新型活疫苗的理想载体之一。H5亚型AI重组禽痘病毒活载体疫苗最早在美国研制成功, 并于20世纪90年代中期在墨西哥获得大规模应用。我国于21世纪初也成功开发出以禽痘病毒为载体、表达禽流感GS/GD/1/96 (H5N1)病毒HA和NA蛋白的活疫苗, 该疫苗的免疫效果通过实验室和田间得到证实, 并于2005年获得新兽药证书并推向应用^[4]。但痘病毒载体疫苗受到母源抗体的干扰, 制约了疫苗的大规模应用和后续的种毒更新。

(2) 禽流感、新城疫重组活载体疫苗。新城疫活疫苗具有价格低廉、使用方便和激发黏膜免疫的独特优势, 在家禽中被广泛使用。以新城疫活疫苗为载体, 研制同时预防H5亚型AI和新城疫的活载体疫苗具有巨大应用价值。Ge等人^[22]利用新城疫La Sota弱毒疫苗

株, 通过反向遗传操作技术, 构建了表达H5N1亚型HPAI病毒HA基因的重组La Sota疫苗株, 研制出禽流感、新城疫重组二联活疫苗。该疫苗在实验室条件下, 一次免疫即可为免疫鸡提供针对H5亚型HPAI和新城疫强毒攻击的完全免疫保护, 可有效降低疫苗免疫次数; 同时该疫苗也具有La Sota弱毒疫苗安全有效、使用方便和成本低廉的优点, 于2007年获得国家一类新兽药证书并应用, 是全球第一个实现产业化的重组RNA病毒活载体疫苗。2006年至2007年底, 我国家禽中应用该疫苗40亿羽份, 在我国HPAI防控中发挥重要作用。

由于H5亚型HPAIV不断发生变异, 禽流感(H5)、新城疫二联活疫苗得到了不断更新。针对不同毒株的重组二联活疫苗毒株先后构建成功并推向应用, 包括rLH5-5(针对2.3.4分支H5病毒)、rLH5-6(针对2.3.2分支H5病毒)和rLH5-8(针对2.3.4.4g分支H5病毒)(表3)。以上疫苗均为中国农业科学院哈尔滨兽医研究所研制, 针对当前2.3.4.4h和2.3.4.4b分支H5亚型AI的新城疫活载体疫苗以及针对H7亚型AI的新城疫活载体疫苗均在审批当中。

(3) 禽流感、鸭瘟活载体疫苗。鸭是AIVs的重要储存宿主, 在AIVs的传播和流行中发挥重要作用。鸭的疫苗免疫接种对于防控H5/H7亚型AIVs尤为重要。尽管现有H5/H7灭活疫苗对鸭具有良好的免疫效果, 但

表 2 我国2004~2022年推向应用的反向遗传学H5/H7亚型AI灭活疫苗^{a)}Table 2 Reverse genetics generated H5/H7 subtype AI inactivated vaccines that have been used in China from 2004 to 2022^{a)}

疫苗(种毒)	疫苗种毒HA基因供体株(基因分支)	应用时间		针对HA亚型(基因分支)
		起始	结束	
H5(Re-1)	GS/GD/1/1996(H5N1)(0)	2004年3月	2008年3月	H5(0, 1, 2.2, 2.3.4)
H5(Re-4)	CK/SX/2/2006(H5N1)(7.2)	2006年7月	2014年7月	H5(7.2)
H5(Re-5)	DK/AH/1/2006(H5N1)(2.3.4)	2008年3月	2012年6月	H5(2.2, 2.3.4)
H5二价(Re-1和Re-4)	GS/GD/1/1996(H5N1)(0) CK/SX/2/2006(H5N1)(7.2)	2007年1月	2008年4月	H5(0, 1, 2.2, 2.3.4, 7.2)
H5二价(Re-5和Re-4)	DK/AH/1/2006(H5N1)(2.3.4) CK/SX/2/2006(H5N1)(7.2)	2008年4月	2012年3月	H5(2.2, 2.3.4, 7.2)
H5(Re-6)	DK/GD/S1322/2010(H5N1)(2.3.2)	2012年3月	2015年12月	H5(2.3.2)
H5二价(H5N1 Re-6和Re-4)	DK/GD/S1322/2010(H5N1)(2.3.2) CK/SX/2/2006(H5N1)(7.2)	2012年3月	2014年4月	H5(2.3.2, 7.2)
H5二价(H5N1 Re-6和Re-7)	DK/GD/S1322/2010(H5N1)(2.3.2) CK/LN/S4092/2011(H5N1)(7.2)	2014年4月	2015年12月	H5(2.3.2, 7.2)
H5二价(H5N1 Re-6和Re-8)**	DK/GD/S1322/2010(H5N1)(2.3.2) CK/GZ/4/2013(H5N1)(2.3.4.4g)	2015年12月	2017年9月	H5(2.3.2, 2.3.4.4g)
H5三价(H5N1 Re-6, Re-7和Re-8)**	DK/GD/S1322/2010(H5N1)(2.3.2) CK/LN/S4092/2011(H5N1)(7.2) CK/GZ/4/2013(H5N1)(2.3.4.4g)	2015年12月	2017年9月	H5(2.3.2, 7.2, 2.3.4.4g)
H5+H7二价(H5N1 Re-8和H7N9 H7-Re1)**	CK/GZ/4/2013(H5N1)(2.3.4.4g) PG/SH/S1069/2013(H7N9)	2017年9月	2018年12月	H5(2.3.4.4g), H7N9
H5+H7三价(H5N1 Re-11, Re-12和H7N9 H7-Re2)**	DK/GZ/S4184/2017(H5N6)(2.3.4.4h) CK/LN/SD007/2017(H5N1)(2.3.2.1f) CK/GX/SD098/2017(H7N9)	2018年12月	2020年7月	H5(2.3.4.4h, 2.3.2.1f), H7N9
H5+H7三价(H5N1 Re-11, Re-12和H7N9 H7-Re3)**	DK/GZ/S4184/2017(H5N6)(2.3.4.4h) CK/LN/SD007/2017(H5N1)(2.3.2.1f) CK/IM/SD010/2019(H7N9)	2020年7月	2021年12月	H5(2.3.4.4h, 2.3.2.1f), H7N9
H5+H7三价(H5N6 H5-Re13, H5N8 H5-Re14和H7N9 H7-Re4)**	DK/FJ/S1424/2020(H5N6)(2.3.4.4h) WS/SX/4-1/2020(H5N8)(2.3.4.4b) CK/YN/SD024/2021(H7N9)	2022年1月	至今	H5(2.3.4.4h, 2.3.4.4b), H7N9

a) 该表只收集了中国农业科学院哈尔滨兽医研究所研制疫苗的相关信息, 其他机构研制的疫苗种毒信息不详. **, 该疫苗为2种疫苗, 包括鸡胚培养方式生产的疫苗和细胞培养方式生产的疫苗. 病毒名称中相关缩写: CK, chicken; DK, duck; GS, goose; PG, pigeon; WS, whooper swan; AH, Anhui; FJ, Fujian; GD, Guangdong; GX, Guangxi; GZ, Guizhou; IM, Inner Mongolia; LN, Liaoning; SX, Shanxi; YN, Yunnan

表 3 中国2005年以来推向应用的H5亚型AI活载体疫苗^{a)}Table 3 H5 subtype AI live vector vaccines that have been used in China since 2005^{a)}

疫苗种毒 (疫苗类型)	HA基因供体病毒株(基因分支)	应用时间		针对HA亚型 (基因分支)
		起始	结束	
rFPV-HA-NA (重组鸡痘病毒活疫苗, H5)	GS/GD/1/1996(H5N1)(0)	2005年1月	2005年12月	H5(0)
rL-H5 (重组新城疫病毒活疫苗, H5)	GS/GD/1/1996(H5N1)(0)	2007年1月	2008年3月	H5(0, 1, 2.2, 2.3.4)
rLH5-5 (重组新城疫病毒活疫苗, H5)	DK/AH/1/2006(H5N1)(2.3.4)	2008年3月	2012年6月	H5(2.2, 2.3.4)
rLH5-6 (重组新城疫病毒活疫苗, H5)	DK/GD/S1322/2010(H5N1)(2.3.2)	2012年6月	2015年12月	H5(2.3.2)
rLH5-8 (重组新城疫病毒活疫苗, H5)	CK/GZ/4/2013(H5N1)(2.3.4.4g)	2016年1月	至今	H5(2.3.4.4g)

a) 病毒名称中相关缩写: CK, chicken; DK, duck; GS, goose; AH, Anhui; GD, Guangdong; GZ, Guizhou

H5亚型AIVs对鸭通常致病性低, 养殖者缺乏免疫经济驱动力, 导致我国鸭免疫覆盖率低, 为鸭带毒传播创造了良好条件, 成为制约AI防控的世界难题. 鸭瘟弱毒活疫苗是鸭养殖过程中预防致死性鸭瘟的常用疫苗. 以鸭瘟弱毒活疫苗为载体, 研制能够同时预防鸭瘟和H5亚型AI的重组鸭瘟弱毒活载体疫苗并应用, 对于解决鸭AI防控的世界难题意义重大. Liu等人^[23]建立了鸭瘟疫苗毒株的反向遗传操作系统, 并应用该系统成功构建出表达H5N1亚型HPAIV(DK/AH/1/06)HA基因的重组鸭瘟活载体疫苗. 动物实验结果表明, 该疫苗对预防鸭瘟和H5亚型AI均安全、有效, 而且 10^6 PFU的重组鸭瘟载体活疫苗能够在免疫后3日使免疫鸭获得完全抵御H5N1亚型HPAIV攻击的能力. 同时, 该疫苗可以对不同毒株提供完全免疫保护作用, 具有广泛的交叉保护效果^[24]. 目前该疫苗处于新兽药注册阶段, 未来有望推向应用.

1.3 DNA疫苗

DNA疫苗具备同时诱导体液免疫和细胞免疫应答以及容易制备、储存和吸收等独特优势. Chen等人于20世纪末开展的研究证明, 表达HA基因的DNA疫苗可以有效抵抗HPAI的攻击, 但需要较高的疫苗接种剂量. Jiang等人^[25]将H5N1亚型AIV GS/GD/1/96的HA基因密码子进行优化, 使其具有禽类偏嗜性, 构建出新的DNA疫苗, SPF鸡以10 μ g的剂量接种两次该疫苗后, 能够诱导长达一年的免疫保护效力, 可以省去多次免疫的麻烦. 该疫苗是全球首个进入产业化的禽用DNA疫苗, 于2018年获得一类新兽药证书. 目前, 该产品正在进行疫苗更新, 将很快投入使用.

1.4 其他疫苗研究进展

除上述疫苗获得重要突破进展外, 我国基于火鸡疱疹病毒(herpesvirus of turkey, HVT)载体、腺病毒载体、喉气管炎病毒载体、马立克氏病病毒载体、细菌载体等AI活疫苗^[2], 以及蛋白疫苗、通用疫苗的研制也都有相应进展, 但距离应用大都尚远. 仅有基于杆状病毒表达系统的H5/H7亚型AI亚单位疫苗研制取得一定突破, 该疫苗利用杆状病毒表达AIV的HA、NA和M蛋白, 生产灭活疫苗, 具有避免操作AI活病毒和后续蛋白易于纯化的独特优势, 应用前景良好. 目前该疫苗处于新兽药注册阶段.

1.5 不同类型疫苗的特点和局限性

不同类型的疫苗具有自身的独特优点, 也有相应缺陷. 在疫苗质量评价中, 疫苗接种后是否激发有效的免疫应答(包括体液免疫、细胞免疫、黏膜免疫)、是否受母源抗体的干扰、接种疫苗的吸收快慢和疫苗接种对家禽的应激, 均是需要重点关注的内容. 在诱导机体免疫应答方面, 灭活疫苗和重组蛋白疫苗均可以诱导高水平体液免疫应答(疫苗免疫SPF鸡3周时, HI抗体平均效价可以达到 $6\log_2$ 以上, 通常在 $8\log_2$ 左右)^[17,18], 但几乎不能激发细胞免疫和黏膜免疫应答; 部分经鼻腔感染途径接种的病毒活载体疫苗可以同时激发细胞免疫和黏膜免疫, 如新城疫病毒载体疫苗; DNA疫苗可以诱导高水平的细胞免疫应答, 但活载体疫苗和DNA疫苗激发的体液免疫应答水平均相对较低(SPF鸡一次接种该疫苗后3周时, HI抗体平均效价多在 $4\log_2$ 左右, 加强接种疫苗后, HI抗体平均效价可提升至 $6\log_2$ 以上)^[25]. 就对家禽的应激反应而言, 灭活疫苗、重组蛋白疫苗、DNA疫苗和鸭瘟病毒活载体疫苗均需要以注射方式进行, 会对接种家禽产生应激, 而部分活病毒载体疫苗能采用喷雾方式接种或者于1日龄时通过机器接种, 则可降低疫苗接种导致的应激反应. 在受母源抗体干扰方面, 活疫苗通常受母源抗体影响较大, 疫苗接种需选择合适时机, 但灭活疫苗、重组蛋白疫苗和DNA疫苗均可以不受母源抗体的干扰. 就疫苗接种后的吸收而言, 病毒活载体疫苗和DNA疫苗在机体内吸收代谢较快, 而灭活疫苗和重组蛋白疫苗在机体内吸收较慢, 但能激发持续的免疫保护, 适合长周期饲养家禽. 因此, 在临床应用中, 推荐不同类型疫苗之间联合使用(表4)^[26], 有助于激发全方位免疫应答反应, 提升免疫效果.

2 我国H5/H7亚型HPAI疫苗应用效果和影响

为应对H5/H7亚型AIV对家禽和公共卫生的危害, 我国研发的一系列灭活疫苗及活载体疫苗推向大规模应用, 并出口至“一带一路”多个国家. 截至目前, 相关疫苗在国内外应用超3000亿羽份, 为我国乃至全球HPAI防控及阻断H7N9病毒由禽向人传播发挥了重要作用(图2), 创造了巨大社会效益, 为全球人兽共患病的防控提供了范式和指导, 产生了重要国际影响^[3].

表 4 不同类型H5/H7亚型AI疫苗的自身特点

Table 4 Characteristics of different types of H5/H7 subtype AI vaccines

疫苗种类	激发免疫应答类型和水平	受母源抗体干扰情况	疫苗接种后吸收	疫苗接种对家禽的应激反应
灭活疫苗	主要激发体液免疫应答; 诱导的HI抗体水平较高, 持续时间长	不受母源抗体干扰	吸收代谢慢	需通过注射方式接种疫苗, 会产生应激反应, 可影响生产性能
病毒活载体疫苗	可同时激发体液免疫和细胞免疫, 部分疫苗可激发黏膜免疫应答; 诱导的HI抗体水平偏低	易受母源抗体干扰	吸收代谢快	通过喷雾、点眼、滴鼻接种的疫苗引起的应激较小; 通过注射途径接种的疫苗引起的应激大
DNA疫苗	可同时激发体液免疫和细胞免疫, 但诱导的HI抗体水平相对偏低, 加强接种疫苗后效果提升	不受母源抗体干扰	吸收代谢快	一般需通过注射方式接种, 会产生应激, 影响生产性能

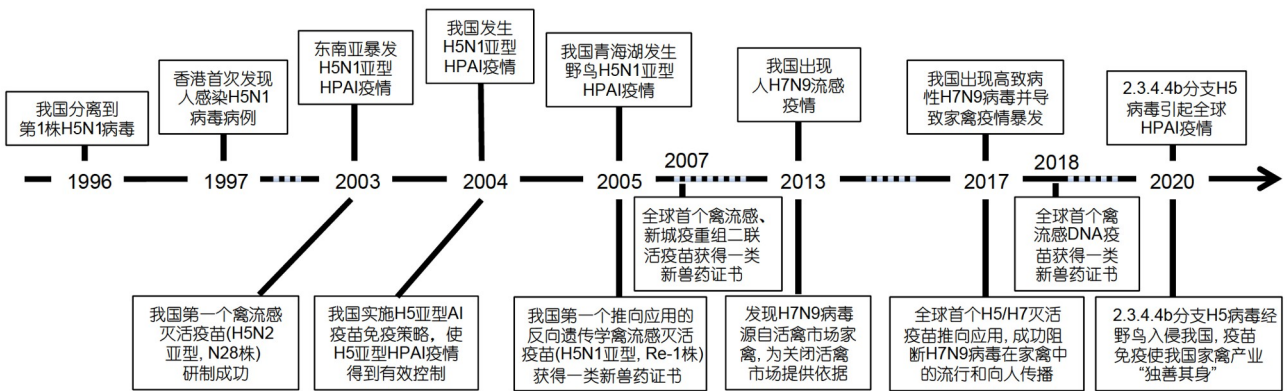


图 2 我国H5/H7亚型AI防控研究重要事件

Figure 2 The key events of prevention and control of H5/H7 subtype avian influenza in China

2.1 H5亚型AI免疫防控成效显著, 引领全球

2003年, 东南亚国家家禽发生大规模HPAI疫情, 并波及我国. 2004年1月, 我国广西暴发首起H5N1亚型HPAI疫情, 随后向全国蔓延, 在16个省份家禽中引起50起疫情暴发. 我国采取扑杀疫点和疫区内家禽以及紧急免疫受威胁区易感家禽的综合防控措施, 2003年获得批准的H5N2亚型AI灭活疫苗紧急推向应用. 但疫苗还没有来得及在全国范围内应用, 我国当年依然有超过900万只家禽被扑杀和销毁, 产生严重经济损失^[1]. 2005年10月开始, 我国制定并全面实施“扑杀+强制免疫”的综合防控措施. 该措施延续至今, 在控制HPAI疫情中发挥了关键作用, 使得我国疫情数量逐年下降, 2004~2007年间疫情数量分别为50起、31起、10起和4起, 此后未再出现大规模家禽疫情^[4]. 更重要的是, 随着H5亚型HPAI疫苗的应用, 7.2分支、2.3.2分支、2.3.2.1f分支、2.3.4.4g分支H5亚型AIV均在我国家禽中消失^[3]; 2005年引起我国野鸟疫情的H5亚型2.2

分支AIV在疫苗应用的背景下未在我国家禽中传播和流行. 近期, 随着H5亚型Re-11株(2.3.4.4h分支)、H5-Re13株(2.3.4.4h分支)和H5-Re14株(2.3.4.4b分支)作为种毒的疫苗的应用^[18], 我国未发生大规模H5亚型AIV引起的HPAI疫情, 家禽产业得到有效保护.

世界动物卫生组织世界动物卫生信息系统(OIE-WAHIS, <https://wahis.woah.org>)中数据显示, 2005年1月至2022年11月期间, H5亚型HPAIV在中国大陆累计导致3084万只家禽死亡, 其中2005~2010年期间全球第一波疫情对我国家禽影响最大, 共有2619万只家禽死亡或被扑杀, 而2005年被毁的家禽数量就有2228万只, 这与我国2005年10月前未全面实施疫苗接种密切相关. 随着我国疫苗免疫政策的全面实施, 2005年10月以来全球发生的第2波和第3波HPAI疫情对我国家禽产业影响均较小, 其中第2波疫情中(2011~2019年)我国共有464万只家禽死亡或被扑杀, 而2020年以来发生的第3波疫情中, 截至2022年11月仅有1.03万只家禽被

毁^[3]。与欧美等国家相比, 由于疫苗的应用, 当前的HPAI疫情对我国家禽产业几乎没有产生影响, 我国近期肉蛋等禽类产品价格无大幅波动, 供给充足, 也对稳定全球家禽产品供给产生重要积极作用。同时, 部分疫苗出口至埃及、越南、印度尼西亚和孟加拉国等“一带一路”国家, 为相关国家H5亚型HPAI防控发挥重要作用。

2.2 H7N9亚型AIV的免疫防控成功成为“人病兽防”的典范

2013年, 我国出现人感染H7N9病毒并死亡的病例, 病毒来源于活禽市场的家禽。2014~2017年, 我国连续出现4波、近1500人感染的人H7N9流感疫情^[10]。在疫情期间, 人们“谈鸡色变”, 不敢消费禽蛋肉制品, 每年给养禽业造成600亿~800亿人民币的经济损失。为有效应对高致病性H7N9病毒对家禽养殖业的严重危害和对人类健康的威胁, 反向遗传学H5+H7二价灭活疫苗于2017年9月开始在我国家禽中大规模应用。数据显示, 疫苗应用后, H7N9病毒在家禽中的分离率显著降低(降低93.3%), 有效阻断了H7N9病毒在家禽中的流行, 降低了疫情发生风险; 更重要的是, 疫苗接种完全地消除了人感染H7N9病毒: 疫苗应用后的2年内我国未再出现新一波的H7N9流感疫情, 只有4例人感染的零星病例^[20], 而自2019年4月以来, 我国未再出现人感染H7N9病毒病例的报道, 达到连续4年零病例, 彻底清除了H7N9病毒对人的感染, 成为“人病兽防”的典范, 受到国内外广泛赞誉。

我国家禽养殖规模大, 局部区域家禽免疫不到位的现象导致H7N9病毒在我国环渤海区域鸡群中依然存在, 并不断进化, 发生抗原变异^[21]。为保障疫苗的免疫效果, H7亚型AI疫苗种毒已完成了三次更新(表2)。对持续监测到的H7N9病毒致病风险进一步评估发现, 疫苗应用以来监测到的H7N9病毒已经逐渐降低结合人源受体的能力, 充分表明与早期的病毒相比, 近期出现的H7N9病毒对公共卫生的风险可能降低, 提示疫苗免疫不会增加病毒的公共卫生风险^[21]。

2.3 我国HPAI免疫防控策略的影响

我国自2004年以来一直采用疫苗免疫防控HPAI, 最大限度降低了由野鸟携带或其他途径入侵我国的H5/H7病毒对我国家禽的危害, 最大程度阻断了H5/H7

病毒对人类健康的危害, 构建了引领全球的“人病兽防”体系, 受到国内外广泛赞誉。间接推动了疫苗在越南、印度尼西亚和埃及等“一带一路”国家的推广, 使相关国家HPAI得到有效控制。鉴于我国HPAI的防控成效, 针对2020年以来H5亚型HPAI的全球危害, 2022年10月“国际生物标准联盟”专门组织会议, 讨论如何排除一切非必要障碍, 推动疫苗免疫在欧美国家的实施。《Science》杂志文章深度剖析我国HPAI的防控经验, 阐述疫苗免疫在HPAI防控中的重要作用^[27]。

3 HPAI防控的挑战与应对策略

3.1 水禽HPAI防控

鸭和鹅等水禽在H5亚型多种分支AIV经野鸟入侵我国家禽中扮演了极为重要的角色, 给我国家禽HPAI的防控带来巨大挑战。我国是全球重要的水禽饲养国家, 2022年, 我国鸭出栏量多达40亿只, 占全球饲养量的70%以上, 鹅出栏量约5亿只, 占全球饲养量的90%以上。当前, 鸭群H5亚型AI疫苗免疫覆盖率低, 为H5亚型AIV持续流行和传播提供了有利条件。AI(H5亚型)、鸭瘟重组二联活疫苗具有在预防鸭瘟的同时预防H5亚型AI的效果, 一旦推向应用将有效解决鸭AI免疫覆盖率低的难题, 从水禽源头彻底控制我国H5亚型HPAI。

3.2 野鸟源新型HPAIV入侵家禽的风险

野生鸟类是AIV的重要宿主, 可携带新型AIV传播给迁徙沿途国家家禽, 带来疫情风险。在过去20年中H5病毒的4次大规模洲际传播中, 野鸟均发挥了关键作用^[3,5,16,28]。两次起源于亚洲(2005年的H5N1和2014年的H5N8), 两次起源于欧洲(2020年的H5N8和2021年的H5N1), 其中2020年以来由野鸟传播引起的全球H5亚型HPAI疫情造成空前危害, 已导致超过2亿只家禽死亡或被扑杀^[3]。同时, AIV为多基因片段的RNA病毒, 野鸟携带的不同AIV和家禽中的AIV之间极易发生重组, 产生新型更大危害的AIV, 如H5N1, H5N8, H7N9等新型AIV。因此, 持续加强野鸟源AIV的监测和研究工作对于我国和全球AI防控具有重大意义。

3.3 新型HPAIV的公共卫生风险

近20年来, H5N1, H5N6, H5N8和H7N9等多种AIV

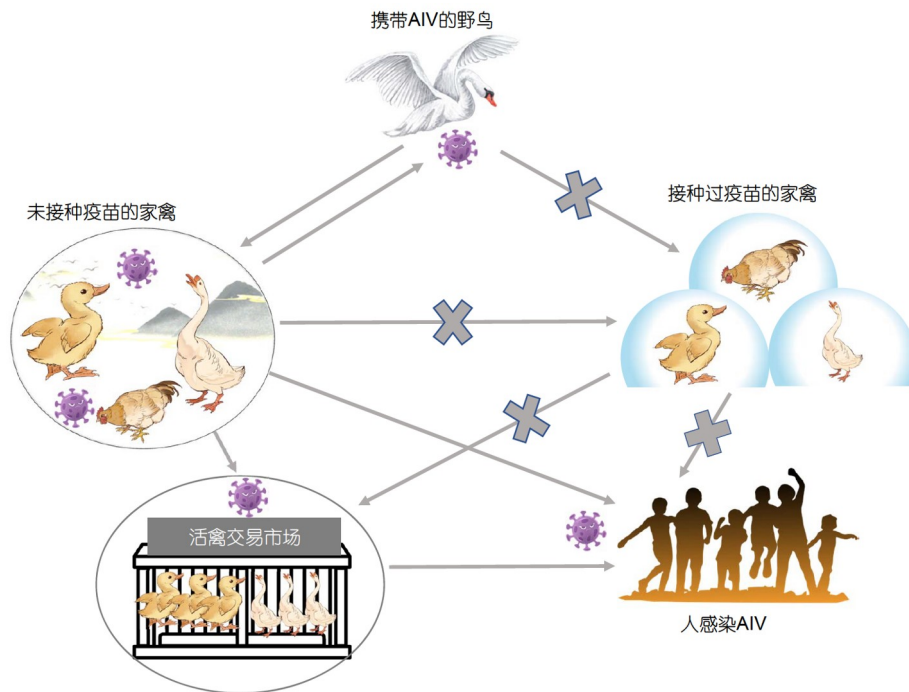


图3 疫苗免疫可有效阻断AIV由野鸟向家禽和人的传播

Figure 3 Vaccination can effectively prevent the transmission of AIV from wild birds to poultry and humans

可直接感染人,引起人的发病和死亡的公共卫生风险在不断增大^[8,29,30]. AIV经野鸟传入家禽进而引起疫情和人类的感染,形成了一条清晰的传播链:自然界野鸟所携带的AIV可入侵未免疫家禽,并带入活禽市场,使活禽市场成为AIV重要的存在场所,为AIV重组和感染人的发生提供重要条件.我国通过疫苗接种有效控制HPAI疫情,更重要的是,家禽疫苗免疫在降低人感染AIV的风险中发挥极为关键的作用(图3).因此,疫苗接种依然在一段时间内是我国防控HPAI和降低人感染的重要措施,并需要持续加强.

3.4 疫苗研发面临挑战

AIV在自然界流行的过程中不断变异,因此需要适时更新疫苗毒株,这给防控疫苗的研发、生产和应用带来巨大挑战.一方面,疫苗毒株更新研究将增加研发成本;另一方面,当疫苗更新时,储备的旧疫苗因不能使用造成浪费.全球人流感疫苗的生产和应用也面临相似的问题,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)每年根据流感病毒的流行预测未来一年的流行毒株,推荐疫苗毒株,用于流感疫苗的生产.通

用疫苗是疫苗研发的终极目标,但面临巨大挑战.近20年来,AIV和流感病毒的相关通用疫苗有诸多尝试,但均未取得突破性进展.2022年,Villanueva针对A型和B型流感中20种已知亚型病毒设计出mRNA疫苗,在哺乳动物上预防已知病毒具有较好效果^[31],但无法预见其对未来新出现毒株的效果.人类对人流感和AI通用疫苗研究还需要走很长的路.根据病毒变异适时更新疫苗株,仍然是目前保障疫苗免疫效果难以绕开的最有效手段.

4 小结和展望

我国家禽养殖量大,养殖模式相对落后,野鸟等与家禽接触密切,AIV流行情况异常复杂.我国制定并实施了具有中国特色的“扑杀+疫苗免疫”的防控策略;成功研制出一系列防控疫苗并推向应用,使我国家禽产业在全球多次H5亚型HPAI疫情中损失较小,尤其在2020年以来的全球HPAI疫情中几乎没有受到实质性危害.同时,疫苗免疫在防控我国H7N9病毒中产生了难以估量的经济和社会效益,成为“人

病兽防”的成功案例, 受到国际社会广泛赞誉, 充分证明我国早在2004年就推行和实施的HPAI免疫防控政策的科学性和有效性。鉴于我国HPAI的防控成效, 欧美等发达国家开始将推进疫苗免疫策略作为控制HPAI疫情的头等大事, 我国HPAI免疫防控方

案将惠及更多国家。同时, 我国及全球的HPAI防控依然面临诸多挑战, 需要持续监测、认知自然界中的AIV, 研制更好的防控技术, 结合综合防控措施, 才能有效降低或消除其对家禽产业和公共卫生的危害。

参考文献

- 1 Alexander D J, Brown I H. History of highly pathogenic avian influenza. *Rev Sci Tech OIE*, 2009, 28: 19–38
- 2 Li C, Bu Z, Chen H. Avian influenza vaccines against H5N1 ‘bird flu’. *Trends Biotechnol*, 2014, 32: 147–156
- 3 Shi J, Zeng X, Cui P, et al. Alarming situation of emerging H5 and H7 avian influenza and effective control strategies. *Emerg Microbes Infect*, 2023, 12: 2155072
- 4 Chen H, Bu Z. Development and application of avian influenza vaccines in China. In: Compans R, Orenstein W, eds. *Vaccines for Pandemic Influenza. Current Topics in Microbiology and Immunology*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2009. 153–162
- 5 Liu J, Xiao H, Lei F, et al. Highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in migratory birds. *Science*, 2005, 309: 1206
- 6 Li Y, Shi J, Zhong G, et al. Continued evolution of H5N1 influenza viruses in wild birds, domestic poultry, and humans in China from 2004 to 2009. *J Virol*, 2010, 84: 8389–8397
- 7 Chen H, Deng G, Li Z, et al. The evolution of H5N1 influenza viruses in ducks in southern China. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 10452–10457
- 8 Zhang Q, Shi J, Deng G, et al. H7N9 influenza viruses are transmissible in ferrets by respiratory droplet. *Science*, 2013, 341: 410–414
- 9 Shi J, Deng G, Kong H, et al. H7N9 virulent mutants detected in chickens in China pose an increased threat to humans. *Cell Res*, 2017, 27: 1409–1421
- 10 Zeng X, Tian G, Shi J, et al. Vaccination of poultry successfully eliminated human infection with H7N9 virus in China. *Sci China Life Sci*, 2018, 61: 1465–1473
- 11 Subbarao K, Klimov A, Katz J, et al. Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science*, 1998, 279: 393–396
- 12 Zhang Y, Zhang Q, Kong H, et al. H5N1 hybrid viruses bearing 2009/H1N1 virus genes transmit in Guinea pigs by respiratory droplet. *Science*, 2013, 340: 1459–1463
- 13 Tian G, Zhang S, Li Y, et al. Protective efficacy in chickens, geese and ducks of an H5N1-inactivated vaccine developed by reverse genetics. *Virology*, 2005, 341: 153–162
- 14 Liu L, Zeng X, Chen P, et al. Characterization of clade 7.2 H5 avian influenza viruses that continue to circulate in chickens in China. *J Virol*, 2016, 90: 9797–9805
- 15 Cui P, Zeng X, Li X, et al. Genetic and biological characteristics of the globally circulating H5N8 avian influenza viruses and the protective efficacy offered by the poultry vaccine currently used in China. *Sci China Life Sci*, 2022, 65: 795–808
- 16 Cui Y, Li Y, Li M, et al. Evolution and extensive reassortment of H5 influenza viruses isolated from wild birds in China over the past decade. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9: 1793–1803
- 17 Zeng X, Chen X, Ma S, et al. Protective efficacy of an H5/H7 trivalent inactivated vaccine produced from Re-11, Re-12, and H7-Re2 strains against challenge with different H5 and H7 viruses in chickens. *J Integr Agr*, 2020, 19: 2294–2300
- 18 Zeng X, He X, Meng F, et al. Protective efficacy of an H5/H7 trivalent inactivated vaccine (H5-Re13, H5-Re14, and H7-Re4 strains) in chickens, ducks, and geese against newly detected H5N1, H5N6, H5N8, and H7N9 viruses. *J Integr Agr*, 2022, 21: 2086–2094
- 19 Tian G, Zeng X, Li Y, et al. Protective efficacy of the H5 inactivated vaccine against different highly pathogenic H5N1 avian influenza viruses isolated in China and Vietnam. *Avian Dis*, 2010, 54: 287–289
- 20 Shi J, Deng G, Ma S, et al. Rapid evolution of H7N9 highly pathogenic viruses that emerged in China in 2017. *Cell Host Microbe*, 2018, 24: 558–568.e7
- 21 Yin X, Deng G, Zeng X, et al. Genetic and biological properties of H7N9 avian influenza viruses detected after application of the H7N9 poultry

- vaccine in China. *PLoS Pathog*, 2021, 17: e1009561
- 22 Ge J, Deng G, Wen Z, et al. Newcastle disease virus-based live attenuated vaccine completely protects chickens and mice from lethal challenge of homologous and heterologous H5N1 avian influenza viruses. *J Virol*, 2007, 81: 150–158
- 23 Liu J, Chen P, Jiang Y, et al. A duck enteritis virus-vectored bivalent live vaccine provides fast and complete protection against H5N1 avian influenza virus infection in ducks. *J Virol*, 2011, 85: 10989–10998
- 24 Chen P, Ding L, Jiang Y, et al. Protective efficacy in farmed ducks of a duck enteritis virus-vectored vaccine against H5N1, H5N6, and H5N8 avian influenza viruses. *Vaccine*, 2019, 37: 5925–5929
- 25 Jiang Y, Yu K, Zhang H, et al. Enhanced protective efficacy of H5 subtype avian influenza DNA vaccine with codon optimized HA gene in a pCAGGS plasmid vector. *Antiviral Res*, 2007, 75: 234–241
- 26 Lu S. Heterologous prime-boost vaccination. *Curr Opin Immunol*, 2009, 21: 346–351
- 27 Cohen J. Bird shots. *Science*, 2023, 380: 24–27
- 28 Lycett S, Bodewes R, Pohlmann A, et al. Role for migratory wild birds in the global spread of avian influenza H5N8. *Science*, 2016, 354: 213–217
- 29 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: 1888–1897
- 30 Lee D H, Criado M F, Swayne D E. Pathobiological origins and evolutionary history of highly pathogenic avian influenza viruses. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2021, 11: a038679
- 31 Arevalo C P, Bolton M J, Le Sage V, et al. A multivalent nucleoside-modified mRNA vaccine against all known influenza virus subtypes. *Science*, 2022, 378: 899–904

Progress in development and application of H5/H7 avian influenza vaccines in China

ZENG XianYing, TIAN GuoBin & CHEN HuaLan

State Key Laboratory for Animal Disease Control and Prevention, Key Laboratory for Prevention and Control of Avian Influenza and other Major Poultry Diseases, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Harbin Veterinary Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Harbin 150069, China

Since 1959, H5/H7 subtype avian influenza viruses (AIVs) have continued to endanger the development of the poultry industry and public health. In order to effectively control the H5/H7 subtype AIVs in poultry, China began to develop the vaccines for prevention and control of H5/H7 subtype avian influenza (AI) after the first H5N1 virus was isolated in poultry in 1996. In the past 20 years, inactivated vaccines, live vector vaccines, and nucleic acid vaccines have been successfully developed in China, among which inactivated vaccines and live vector vaccines have been widely used in poultry and vaccine seed viruses have been updated several times according to virus variation. These vaccines provided key scientific and technological support for China's implementation of the "culling plus vaccination" prevention and control strategy since 2004. By the end of 2022, more than 300 billion doses of relevant vaccines have been applied in China and many countries along the "Belt and Road". The application of the vaccine effectively controlled the H5 subtype highly pathogenic avian influenza (HPAI) in China and related countries, and guaranteed the China's poultry industry in the context of the recent global H5 AI outbreak. At the same time, vaccination in poultry had eradicated the H7N9 virus that appeared in China in 2013, and completely eliminated its infection to humans, which became a global model of "human disease and animal prevention", and created huge economic and social benefits and global impact. The great success of bird flu prevention and control in China provides important reference for the scientific transformation of bird flu prevention and control policy from "culling" to "vaccination" in developed countries such as Europe and America. In this review, we summarize the progress of AI vaccines development, application efficacy of H5/H7 subtype AI vaccines, and current challenges in China, in order to provide a reference for the prevention and control of HPAI in the future.

avian influenza, H5/H7 subtype, vaccine development and application, progress

doi: [10.1360/SSV-2023-0144](https://doi.org/10.1360/SSV-2023-0144)