

流感病毒易感性的宿主因素和恶化因素

松本庆藏

目前认为流感病毒的易感因素主要有 5 个。本文将就其要点从研究历史及作者 50 年来的经验进行论述。

一、A 型流感病毒的亚型变化和新型出现的影响

迄今为止的血清流行病学角度来看,1890~1899 年流行 H2N8 亚型流感病毒,1900~1917 年流行 H3N8 亚型,1918 年的西班牙感冒流行到目前才确定其实际病毒的亚型为 H1N1 (利用冻土中的尸体和病理标本分离病毒并进行 PCR 检测),随后 1957 年和 1968 年分别出现的是 H2N2 (亚洲型) 和 H3N2 (香港型)。1977 年 H1N1 亚型再次出现,H1N1 目前的流行株被通称为苏联型。(现在流行的是 H3 和 H1 两种亚型)。

作者出生于 1929 年,当时正是 H1N1 A 型病毒流行期间,体内 H1N1 抗体占优势。但 1918 年以后出生的日本人体内直到 1956 年为止均无 H2N2 亚洲型抗体。所以,1957 年 H2N2 亚型出现时,感染率非常高,临床症状明显。作者也出现 39℃ 高热,全身症状显著,不得不卧床休息。第二年,东北大学细菌学研究室在籍医师发表的研究报告显示该病毒属于流感病毒家族,分离后得到的是 H2N2 A 型病毒。这一时期,流感患病率显著升高,达到 10 万比 1079.3,死亡率也高达 8.5,是 1948 年以来最高的。香港型(H3N2)从初发之后的 3 年左右时间内,患病率为 138~170。相比之下,当 H1N1 和 H3N2 进入流行期时其患病率达 173.8,具有显著差异。与一般年份仅为 10~60 左右相比,患病率明显升高。

综上,从宿主的易感性来看,宿主体内所保有的流行病毒株抗体(血凝素 HA 的抗体效价)的种类和数量是重要因素。因此,宿主体内是否保有 A 型病毒各亚型的抗体及含量如何都非常重要,但是由于目前年龄层次不同,无

论是否接种疫苗,体内抗体效价都不尽相同。

亚洲型 A 型流感病毒(H2N2)1957~1967 年一直流行,但是自从 1968 年出现香港型 H3N2 之后,H2N2 就完全从世界上消失了。因此,1968 年以后出生的人口未感染过亚洲型病毒,而且此后在疫苗中也没有加入 H2,所以该人群体内不存在 H2 抗体。这时,如果再次出现 H2 亚型,那么该年龄段的人口易感性最高。不过,体内该抗体效价虽然低,但是由于感染记忆性 T 细胞的存在,感染病毒后体内抗体会迅速产生。如果机体没有特殊原因,那么感染就迅速由重转轻。WHO 及进行流感相关研究的日本推测 2003 年冬不会出现新型流感病毒。因而 2003~2004 年的流感疫苗和去年的构成完全一致。

但是,中国出现了 H9N2,荷兰也出现了 H7N7 新型 A 型流感病毒感染人群。此外,香港还出现高致病性禽流感 A 型病毒 H5N1。所以,要密切关注新型流感病毒出现的可能性。

接种疫苗可以提高抗体效价,对预防感染非常重要。日本政府规定 65 岁以上老年人群实行部分公费医疗制度,以提高养老院疫苗接种率,减少死于流感的老年人数,这是极有意义的。而美国则号召 50 岁以上人群接种疫苗。研究显示老人感染流感的主要途径是由流感患儿传播,再综合 Fedson 及管谷等的研究数据,作者认为目前应该考虑在儿童及中学校园内全面推广免疫接种(现在抑制 H1 感染的有效抗体效价应该是 40 倍以上)。

二、NA 抗体有效预防肺功能显著降低患者的病例

H2N2 流行的最后一年——1967 年,东北大学医学部附属医院的隔离病房(北病房)中收治的一名重症肺结核患者(50 岁)感染了流感,病情急剧恶化,经过治疗患者逐渐脱离危险。病情恶化的原因主要是双肺广泛存在的空

洞样病灶,导致肺功能降低。当年冬天(1968年),H3N2 A型流感病毒袭击该患所在的病房(六人间),与该患相邻的2名病友同时患病,均表现为剧咳。作者身为主治医师,直觉认为是出现新型A型香港型病毒,对该患感染发病做好思想准备。但该患却没有发病。其原因之一是曾感染H2N2的作用。虽然病毒亚型是由H2N2变为H3N2,但NA抗体仍可能发挥作用。当时该患者H3抗体升高的原因并不明确,可能仅是受到两侧病毒播散的影响,也可能是当时的抗病毒药物NI(神经氨酸酶抑制剂)起到一定疗效。因此考虑NA抗体升高可能具有抑制感染的效果。作者还接触过另一个不可忽略的病例,该患者呼吸道分泌的NA抗体显效。

三、流感病毒感染时HA的分解及促进分离的酶类

亚洲型流感流行期间继发性肺炎的病原菌主要是金黄色葡萄球菌。流感病毒感染宿主细胞时,HA必须分离成HA1+HA2,田代贞人证明促进其分离的是金黄色葡萄球菌产生的酶类。当时认为金黄色葡萄球菌产生的 β -内酰胺酶(β -lactamase)及氨基糖甙类药物灭活酶处于中心地位,又称为captain pathogen。其后的研究中,熊本大学的前田浩和赤池章等证明这类酶不仅可以由金黄色葡萄球菌产生,还可以在绿脓杆菌及蟑螂的粪便中产生。更进一步的研究显示人的呼吸道中也存在这些酶。目前社区获得性肺炎的重要病原菌是肺炎球菌和流感嗜血杆菌,因此认为这些细菌才是主要的继发性细菌。

四、与感染发生率升高相关的病毒感染量(幼儿和老年人的关系)

有关感染SARS的医生(台湾)来日后并未传染给他人的原因,许多专家认为非常幸运的是该患者来日时病毒排出量非常少。由此可见,病毒量是引起易感者感染的重要因素。同样,“流感快速诊断试剂盒”的阳性率,小儿比老年人要高,这也反映出小儿产生的流感病毒量要高于老年人。

近年来,接种香港型流感、苏联型流感、B

型流感这三种疫苗的老年人群中,居住在封闭定额病房的人,几乎不发生流感的流行。而在老年健康机构等处的流感发病率却非常高,其附属护理中心接待的老年患者中,很多都是因为接触自己家中患流感的孙辈儿童而患病的。流感病毒疫苗的有效率可以达到70%,与病毒排泄量高的患儿接触的老年人和与无接触病患儿的老年人相比,前者感染的机会明显增高。这就是有必要再开发儿童用流感疫苗的依据。

五、流感症状恶化的宿主因素

2003年第45次老年医学会的井形会长的特别报告中称:目前日本65岁以上人口占总人口的17.5%,为世界最高,75岁以上人口占7.4%。30年前,作者在长崎大学发热研究内科任职时,65岁以上人口仅为7.4%,是发达国家中最低的。作者将老年人分为以下几群:①第1群为65~80岁的健康老年人(患高血压等疾病时,药物控制良好者也属此类);②第2群为该年龄段患有基础疾病的老年人,如慢性呼吸系统疾病及心力衰竭等;③第3群为患糖尿病且控制效果不好或患肝脏疾病者;④第4群为脑部中枢神经系统功能障碍,身体不能行动的卧床者;⑤第5群为免疫功能缺陷者。下面针对这五个人群的病情恶化因素,介绍应该采取的相应对策。共同点是要基于临床症状及流行病学调查,必要时采用快速诊断技术,及早确定流感亚型,早期使用相应的抗病毒药物进行治疗。

1. 第1群 在流感流行期间,除避免与幼儿及儿童等患者接触外,不用采取特别措施。

2. 第2群 该人群在流感流行期间,很容易被流感患者感染,并且病情更易恶化。特别要关注重症肺气肿及肺纤维化的患者,他们原本呼吸功能已非常有限,炎症感染会使支气管以下的呼吸道扩张,气道炎症导致产生大量分泌物,使病情进一步恶化(重症肺气肿患者肺功能降低,可导致高碳酸血症及低氧血症;肺纤维化患者呼吸困难,迅速出现低氧血症)。一旦患病就可能威胁生命,所以要立即将患者送至有呼吸系统专业医生的医院进行治疗。

老年人流感的临床特异性

池松秀之

人们有必要重新认识流感这一疾病的重要性。有报道称养老院等机构存在因流感死亡的病例。因此对老年人患流感的严重性需要重新认识。厚生劳动省为应对老年人流感也采取了相应的策略,主要是规定对 65 岁以上老年人接种流感疫苗实行国家补助。另外,抗流感药物也被列入保险药单,以使之广泛应用于流感治疗。“流感快速诊断试剂盒”也普及应用于临

床。总体而言,老年人流感诊疗出现了新的变化。本文主要从老年人流感诊疗角度分析流感。

一、临床症状

流感特征性的临床症状是突发高热。一般发热性疾病无论从发热出现率还是程度,老年人都低于其他年龄段。但对入院流感患者的调查显示,老年流感患者体温极少低于 38℃,大

慢性支气管炎患者无一例外的会出现病情的急性恶化(脓性增加,炎症症状明显)。这种情况多为细菌感染,治疗前要进行敏感性良好的革兰染色及培养(条件允许时,建议进行定量培养)。根据染色所见,在抗病毒治疗基础上,使用抗生素进行抗菌治疗。患流感的支气管扩张症患者,偶尔会发展成弥漫性全细支气管炎(DPB),治疗方法同上。目前已知当下呼吸道已经出现持续性细菌感染时,流感患者体内被感染的呼吸道粘膜细胞很容易和肺炎球菌粘附增殖,感染进一步加重。因此,流感合并其他感染时,急性炎症症状会显著加重,痰中出现明显的中性粒细胞。

以下以绿脓杆菌为例说明之。绿脓杆菌持续性感染的 DPB 病例,一旦感染流感病毒,绿脓菌就暂时性消失,出现肺炎球菌和流感嗜血杆菌增加,炎症加重,痰中炎性细胞也由细胞残渣为主向活性中性粒细胞为主转变。这种变化通过痰细胞检查很容易可以看到。但遗憾的是目前世界上只有作者所在的研究部门进行此项研究。流感感染也是心衰患者心功能明显恶化的主要原因,而且还易引发继发性肺炎。

3. 第 3 群 该群患者患有与肺、心无直接关系的糖尿病、肝脏及肾脏等基础疾病。作者曾经见过一例急性肝炎(A 型)患者感染流感 H2N2 亚型的病例,患者迅速死亡,但却未出现肺炎症状。其原因尚不清。今后还要继续讨论

是否存在产生 viremia 的基础疾病。

4. 第 4 群 该群患者之所以最受关注是因为其感染流感的危险性。由于咳嗽反射降低而易引发肺炎。最基本的对策是接种流感疫苗,完全切断其与流感患者的接触。医疗人员要充分关注这一人群。在家疗养的患者为彻底达到防治目的,要让家族全体成员都进行流感免疫接种。

5. 第 5 群 该群为免疫功能缺陷的患者群,不过医疗引起的免疫缺陷和先天性免疫缺陷有很大的差别。但两者都是易感人群,对疫苗可能有效的患者(白细胞计数及淋巴细胞计数均正常或接近正常者)一定要进行免疫接种。但对于 AIDS 进展期病例免疫接种很难奏效,最佳预防对策就是完全切断其与流感患者的接触。

综上,处理要点是,①每年都要进行流感疫苗的免疫接种;②活用抗病毒药物;③对发病者进行适当的呼吸系统和循环系统的监护;④早期确诊细菌感染,及时采用适当的药物疗法;⑤在老年人及第 2 群患者中进行肺炎球菌疫苗的接种(已经证明与(1)并用的情况下效果良好);⑥彻底预防医院内感染,禁止接触小儿患者,并对有流感恶化因素的家庭全体成员进行流感疫苗接种。

王静舒 译 胡宜校