

# 流感大流行的演变过程及预防控制

胡东生<sup>1</sup>, 刘继艳<sup>1</sup>, 谷利妞<sup>1</sup>, 张顺祥<sup>2</sup>

**摘要:** 本文介绍了流感病毒的特征, 变异机制, 回顾了历史上流感大流行事件, 对流感大流行的疫情发展过程进行了分析, 从禽流感与人禽流感的关系谈人禽流感的预防控制策略和措施。

**关键词:** 流感病毒; 禽流感; H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>

THE EVOLUTION REGULARITY OF INFLUENZA PANDEMIC EVENTS AND ITS PREVENTION AND CONTROL STRATEGIES HU Dong-sheng, LIU Ji-yan, GU Li-niu, et al. (Department of Epidemiology, College of Public Health, Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China)

**Abstract:** This article introduced the characteristics and mutation mechanism of the influenza virus, and reviewed the influenza pandemic events in history as well as analyzed the development of influenza pandemic events. The prevention and control strategy and measures for human avian influenza were discussed based on relationship of bird flu and human avian influenza.

**Key words:** Influenza virus; Bird flu; H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>

流行性感冒 (influenza) (简称流感) 是由甲、乙、丙 3 型流感病毒引起的急性呼吸道传染病。由于该病起病急、经呼吸道飞沫传播容易实现, 且流感病毒易发生抗原性变异, 人群对变异株普遍易感, 所以容易迅速导致世界性的流感大流行<sup>[1]</sup>。加之目前禽流感在世界各国此起彼伏的暴发和流行, 无疑将会增加禽流感与人流感病毒发生基因重组的机会, 增加新流感病毒株出现的几率。迄今虽然没有高致病性禽流感病毒能在人与人之间直接传播的确切证据, 但是这种可能性正在逐渐增大, 由流感病毒引起下一次世界性的人类流感大流行似乎不可避免, 只是时间的问题。

## 1 流感病毒的特征

流感病毒属正粘病毒科, 有包膜, 多为球形。其病毒颗粒结构由外至内分为 3 层, 最外层有两种表面抗原, 即血凝素 (HA) 抗原和神经氨酸酶 (NA) 抗原, 另外还有一种基质蛋白 (M<sub>2</sub>)。HA 和 NA 均易发生变异。中间层为类脂膜下面的基质蛋白 (M<sub>1</sub>) 形成厚的核衣蛋白壳, 最内层为核衣壳, 由病毒基因组与核蛋白 (NP) 组成。病毒基因组由 8 个节段单链 RNA 组成 (丙型流感病毒基因组由 7 个 RNA 片段组成), 这也决定了其易于发生变异。并且不同毒株之间也易于发生基因重组<sup>[1]</sup>。

根据流感病毒 NP 和 M1 抗原特异性及其基因特性的不同, 分为甲 (A)、乙 (B)、丙 (C) 3 型<sup>[1]</sup>。甲型流感病毒抗原变异性最强, 感染人常引起世界性大流行, 并且还能感染禽类、马、猪、以及海洋哺乳动物; 乙型变异性较弱, 感染人可引起中小型流行或局部暴发; 丙型的抗原性比较稳定, 多引起婴幼儿和成人散发病例, 也能感染猪。根据甲型流感病毒 HA 和 NA 抗原结构及基因特性不同可将其分为若干亚型, HA 有 16 个亚型 (H<sub>1</sub>~H<sub>16</sub>), NA 有 9 个亚型 (N<sub>1</sub>~N<sub>9</sub>)<sup>[2]</sup>。其中禽流感病毒

含有全部已知的 16 种不同的 HA 和 9 种不同的 NA, 而甲型流感病毒中含有 H<sub>1</sub>~H<sub>3</sub> 和 N<sub>1</sub>、N<sub>2</sub> 亚型的可引起人流感, 含有 H<sub>1</sub>、H<sub>3</sub> 和 N<sub>1</sub>、N<sub>2</sub> 亚型的可引起猪流感, 含有 H<sub>3</sub>、H<sub>7</sub> 和 N<sub>7</sub>、N<sub>8</sub> 亚型的引起马流感。

流感病毒依赖于其持续不断的变异来不断突破宿主界限和逃避宿主的免疫保护, 其抗原变异主要表现为 HA 和 NA 的变异, 变异方式主要表现为抗原漂移 (antigenic drift) 和抗原转变 (antigenic shift), 前者是由于编码 HA 和 NA 蛋白的基因发生点突变, 其形成缓慢, 造成流感的季节性流行, 后者是指两种不同亚型毒株感染同一敏感细胞, 病毒基因组发生重组, 即 HA 和 NA 的各自变异组合成新的变异株, 导致新血清型的出现, 与流感大流行密切相关。

## 2 历史上流感大流行事件的回顾

甲型流感病毒自有史记载以来已经有两千多年的历史, 而其在 20 世纪引发的 4 次世界性的流感大流行即: 由 H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> 亚型引发的 1918 年西班牙流感 (Spanish Influenza)、H<sub>2</sub>N<sub>2</sub> 亚型引发的 1957 年亚洲流感 (Asian Influenza)、H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> 亚型引发的 1968 年香港流感 (Hong Kong Influenza)、以及重现的 H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> 亚型引发的 1977 年的俄国流感 (Russian Influenza)<sup>[3]</sup>, 让人类为此付出了惨重的代价。其中 1918 年西班牙流感是世界范围内最严重的一次流感流行, 全球累及发病达 7 亿多人, 造成约 2 000 万人死亡, 死亡人中接近 50% 是年轻人和健康成年人<sup>[1]</sup>; 1957 年的亚洲流感发源于贵州省, 同年 6 月传入美国, 导致 70 000 人死亡; 1968 年的香港流感, 于 1968 年底传播到美国, 引起接近 34 000 人死亡,

该病毒亚型目前仍在传播中, 1977 年的俄罗斯流感也是首发于我国, 目前仍在传播中。4 次流感大流行有 3 次均首发于我国, 因此中国被世界认为是流感的多发地, 流感专家推测下一次的世界上性的流感大流行, 其首发地很可能仍在中国<sup>[1]</sup>。

基因分析显示其中 3 次流感大流行与禽流感病毒密切相关: 1918 年出现的 H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> 病毒所有 8 个基因片断均与禽 H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> 病毒高度同源<sup>[1]</sup>; Webster 等人亦证实, 1957 年出现的 H<sub>2</sub>N<sub>2</sub> 病毒是鸭 H<sub>2</sub>N<sub>2</sub> 病毒与人 H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> 病毒重配而来的, 其 HA、NA 和 PB1

**作者简介:** 胡东生 (1962-), 男, 博士生导师, 硕士生导师, 教授, 研究方向: 慢性病流行病学和流行病学方法学

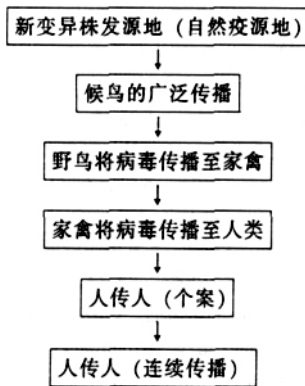
**作者单位:** 1. 郑州大学公共卫生学院流行病学教研室, 郑州, 450001; 2. 深圳市疾病预防控制中心

蛋白的基因片断与鸭 H<sub>2</sub>N<sub>2</sub> 高度同源, 其他 5 个基因片断与人 H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> 病毒高度同源; 1968 年流行的 H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> 亚型病毒是鸭 H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> 病毒与人 H<sub>2</sub>N<sub>2</sub> 病毒重配而来, 其 HA 和 PB1 蛋白基因来自鸭 H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> 病毒, 其他 6 个基因片断来自人 H<sub>2</sub>N<sub>2</sub> 病毒<sup>[6]</sup>。

从大流行间隔可见, 最长为 39 年 (1918~1957), 最短为 9 年 (1968~1977), 从上次大流行至今已近 30 年, 推测流感大流行有可能将至<sup>[7]</sup>, 并且传播速度快, 而现今的交通远比过去发达, 这将加速流感病毒的传播。因此了解疫情的发展过程, 并制定相应的预防控制策略尤为重要。

### 3 疫情的发展过程

现代生物医学研究表明, 发生世界性的流感大流行必须具备 3 个条件: 出现新的流感病毒, 且人类对其无免疫力或只有很小的免疫力; 新病毒必须能够在人体内复制并导致严重疾病; 新病毒必须能在人群中迅速传播<sup>[8]</sup>。根据这 3 个必须条件, 结合禽流感病毒传播的生态学过程, 可以推测下一次流感大流行的发展过程如下图所示。



#### 3.1 有新变异株发源地

20 世纪的 4 次世界性流感大流行有 3 次首发于我国, 我国的流感流行情况一直倍受世界关注。我国华南地区一直被怀疑是流感病毒新变异株的发源地, 是世界流感发生的中心。其原因是: 该地区水网密布, 拥有大范围、高密度的野禽和家禽, 并且禽、猪和人之间的频繁密切接触使流感病毒各亚型通过基因重组而成为大流行株的机会大大增加; 且该地区位于国际候鸟迁徙路线上, 使流感病毒更易于通过候鸟迁徙而广泛传播; 我国学者曹务春教授采用地理信息系统 (GIS) 描述禽流感空间分布 (2004) 时认为: 禽流感疫情分布呈空间聚集性, 中心点位于广东省境内, 疫情大部分布在各省 (自治区) 省会城市周边地区。这也支持了上述的观点。

#### 3.2 候鸟的广泛传播

候鸟在禽流感的传播中起着重要的作用。禽流感在亚洲地区大范围暴发, 专家认为这可能与带病候鸟大范围迁徙, 并与家禽接触有直接关系。通常认为野生迁徙的水禽特别是野鸭是甲型流感病毒的自然宿主, 新的流行毒株出现后将会首先在禽类中传播。由 H<sub>5</sub> 和 H<sub>7</sub> 亚型毒株 (以 H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> 和 H<sub>7</sub>N<sub>7</sub> 为代表) 所引起的禽流感称为高致病性禽流感 (highly pathogenic avian influenza, HPAI), 其发病率和病死率都很高, 危害极大<sup>[9,10]</sup>。但是并不是所有的 H<sub>5</sub>、H<sub>7</sub> 亚型都是高致病性, 但大多数具有高致病性的可能, 一些低致病性的型, 经过在禽类中一段时间传播后, 也可突变为高致病性<sup>[1]</sup>。例如, 1999~2001 年在意大利流行的 H<sub>7</sub>N<sub>1</sub> 型禽流感, 在流行 9 个月突变为高致病性。H<sub>5</sub> 和 H<sub>7</sub> 亚型禽流感在世界上发病的地点与候鸟的迁徙和栖息有密切关系<sup>[11]</sup>。现在认为候鸟可以沿迁徙路线直接传播 H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>, 科学家相信至少一部分候鸟携带 H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>, 并造成迁徙路线上不

同地区的禽类发病。在 2005 年, 候鸟造成的国际间传播十分明显, 2005 年 4 月底青海湖 6 000 多只鸟类死于 H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>, 这种病毒与位于迁徙线上的鸟类暴发疫情的病毒以及土耳其首发的两例人感染的病毒相同<sup>[1]</sup>。

#### 3.3 野生水禽将病毒传播至家禽

在水禽中, 禽流感病毒是肠道分泌型病毒, 优先在肠道中复制并分泌到粪便中, 因此粪便中病毒滴度非常高, 造成水系污染, 导致病毒在水禽中沿着“粪便-水-口”的途径传播。因此有学者认为水禽是流感病毒基因天然的和巨大的贮存库, 是甲型流感病毒新亚型起源的重要物质基础, 并通过不同途径传播给鸡、火鸡等家禽<sup>[12]</sup>。

#### 3.4 家禽将病毒传播至人类

流感病毒通常具有很强的宿主特异性, 以往传统的观点认为由于种属屏障的存在, 禽流感病毒是不能直接传染给人类的。然而 1997 年香港高致病性禽流感病毒 H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> 感染 18 人, 造成 6 人死亡的事件, 颠覆了上述观点<sup>[13]</sup>。自 1997 年以来, 禽流感病毒在没有被证实经过抗原转换获得人类流感病毒基因片段的情况下, 已数次被发现能够跨种属屏障, 直接造成人类感染<sup>[14]</sup>。目前已知能感染人类的禽流感病毒有<sup>[15]</sup>: H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>、H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>、H<sub>7</sub>N<sub>7</sub>、H<sub>7</sub>N<sub>9</sub>、H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>, 其中 H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> 感染人类引起的病情重, 病死率高。据世界卫生组织统计, 自 2003 年 12 月 26 日~2007 年 6 月 6 日, 全球共报告 310 人感染 H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> 禽流感病毒, 其中 189 人死亡<sup>[16]</sup>, 病死率为 60.97% (189/310)。禽流感波及人类可能的途径: 人接触受禽流感病毒感染的禽类, 如: 对病禽的宰杀、褪毛、处理; 密切接触禽类的分泌物、排泄物、受病毒污染的水; 人与家居的鸟类 (鸽子、燕子) 接触; 使用未经处理的禽类粪便作为肥料; 未知的环境因素, 如野鸟粪便污染地面造成病毒扩散<sup>[1]</sup>。

#### 3.5 禽流感造成人传人

从目前的严峻形势来看, 高致病性禽流感病毒 H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> 引发下一次世界大流行已经是“万事具备, 只欠东风”, 这个“东风”就是 H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> 人传人的能力<sup>[7]</sup>。目前 H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> 最具备人传人的潜力, 对人类构成最大的威胁<sup>[1]</sup>。2006 年 WHO 报道, 印度尼西亚 1 个感染者传播至 6 个家庭成员, 其中的 1 位儿童又继续传染至其父亲的事件<sup>[16]</sup>。到目前为止, 人与人之间通过气溶胶传染还未被证实, 1997 年, 人与人之间传染并不是明显地由于社会接触造成<sup>[16]</sup>。禽流感发生人传人的可能机制为: 机制一, 病毒基因重组 (Reassortment), 人流感病毒和禽流感病毒同时感染人或猪, 然后两种流感病毒的遗传物质在人或猪体内进行交换重组, 可能产生一种新病毒, 并造成大流行; 机制二, 适应性突变 (Adaptive mutation): 禽流感病毒在感染人类的过程中, 病毒结合人类细胞的能力增加<sup>[15]</sup>, 这种变异较慢, 可造成较小范围的病例聚集性, 因此有一定的时间进行干预。

#### 3.6 禽流感在人群中的连续传播

目前流感病毒已经具备了引发流感大流行必须具备的 3 个条件中的前两个, 只差引发禽流感在人群中的连续传播。

## 4 预防控制的策略与措施

WHO 专家认为目前是自 1968 年以来上世纪 4 次大流行后最接近下一次大流行的时期, 一旦发生大流行 3 个月内将波及到所有的国家 (过去需 6~9 个月), 即使采取边境关闭、人员限制等措施, 也只能延缓疫情的到来, 而不能停止它<sup>[1]</sup>。因此针对疫情发生的各个环节做好禽流感的预防控制是当务之急。

### 4.1 改变我国现行的生产、生态和生活模式

对家禽进行集中养殖, 加快家禽养殖模式向规范化、标准化转变; 对养禽饲养场采取防护措施, 减少野生鸟类与家禽的

接触,降低家禽感染禽流感的几率;加强对野生鸟类活动的监控;加大动物防疫的投入,对家禽进行疫苗预防接种;对病禽进行宰杀,控制禽流感的禽间流行。

#### 4.2 加强禽流感的监测工作

尤其是高致病性禽流感的发生,一旦发生,当尽数捕杀病禽,实践证明,这是有效防止“禽-人”传播的重要手段。

#### 4.3 做好人类自身的防护

减少与禽类特别是病禽的接触机会,加强自身防护,如清除家禽粪便或鸟粪时最好带上口罩和手套,接触禽流感患者时应戴口罩、手套、穿隔离衣,接触后应洗手。及早发现人禽流感病例,并立即进行隔离治疗。

#### 4.4 药物储备和疫苗开发

加大抗流感病毒药物的储备,目前抗病度药物主要有两类: $M_2$ 离子通道阻滞剂,包括金刚烷胺、金刚乙胺;神经氨酸酶抑制剂,包括奥塞米韦、扎那米韦、达菲等。开发应对大流行的最有效的流感疫苗,一旦暴发人禽流感的流行,病毒疫苗的接种仍然是公认的最有效的方法,可以有效的降低病人的发病率和死亡率<sup>[20]</sup>。

#### 4.5 技术合作

加强与国际组织及区域组织的合作,共同推进禽流感防控科技的进步与创新。加强技术合作与信息交流,共同研究和开发新的防控技术,合作开展候鸟迁徙规律及带毒情况检测,进一步提高高致病性禽流感疫情的风险防范<sup>[21]</sup>。

#### 参考文献:

- [1] 李立明. 流行病学 [M] 第 5 版. 北京:人民卫生出版社, 2004.
- [2] Fouchier R A, Vincent M, Anders W. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype ( $H_{16}$ ) obtained from blackheaded gulls [J] J Virol, 2005, 79: 2814-2822.
- [3] Alexander D J A review of avian influenza. In symposium on animal influenza viruses [J] University of Ghent Ghent Belgium, 1999, 208 (1): 42-43.
- [4] Avian influenza ("bird flu")- Fact sheet February 2006 [R] WHO, 2006.
- [5] 潘南胜. 流感病毒分子生物学研究进展 [J] 湖北预防医学杂志, 2004, 15 (4): 27-28.
- [6] Webster RG, Dean WJ, German OT, et al. Evolution and ecology of influenza A viruses [J] Microbiological Reviews, 1992, 56:

152-179.

- [7] WHO. Current WHO phase of pandemic alert [EB/OL] http://www.who.int/csr/disease/avian\_influenza/phase/en/index.html
- [8] 金宁一. 高致病性禽流感的流行及其预防控制 [J] 中国免疫, 2006, 22 (1): 5-12.
- [9] Monto A S. The threat of an avian influenza pandemic [J] N Engl J Med, 2005, 352: 323-325.
- [10] Zeitlin G A, Maslow M J. Avian influenza [J] Curr Infect Dis Rep, 2005, 7: 193-199.
- [11] 中华人民共和国科学技术部. 野鸟禽流感病毒带毒情况如何? [EB/OL] http://www.most.gov.cn/ztd/fkq/gfkq/gfks/200511/t20051122\_26336.htm
- [12] 苏彬, 王火, 魏路清. 人类感染  $H_3N_2$  型禽流感流行病学特征 [J] 武警医学, 2006, 17 (1): 58-59.
- [13] Subbarao K, Alexander K, Jacqueline K. Characterization of an Avian influenza A ( $H_3N_2$ ) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness [J] Science, 1998, 279: 393-396.
- [14] Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, et al. Transmission of  $H_3N_2$  avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands [J] Lancet, 2004, 363: 587.
- [15] 吴久鸿, 胡春梅, 史宁. 国内外人禽流感预防概论 [J] 解放军药学学报, 2006, 22 (1): 44-47.
- [16] WHO. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/ ( $H_3N_2$ ) Reported to WHO [EB/OL] http://www.who.int/csr/disease/avian\_influenza/country/cases\_table\_2007\_06\_06/en/index.html
- [17] 韦天彬, 黄裔腾, 李康生. 禽流感病毒的变异进化及其预防控制 [J] 中国免疫学杂志, 2006, 22 (1): 16-19.
- [18] America CDC. Avian Influenza: Current H5N1 Situation [EB/OL] http://www.cdc.gov/flu/avian/outbreaks/current.html
- [19] Katz JM, Lim W, Bridges CB, et al. Antibody response in individuals infected with avian influenza A ( $H_3N_2$ ) viruses and detection of antiH5 antibody among household and social contacts [J] J Infect Dis, 1999, 180: 1763-1770.
- [20] WHO Guidelines on the Use of Vaccines and Antivirals during Influenza Pandemics [R] WHO/CDS/CSR/RMD/, 2004.
- [21] 亚洲禽流感防控合作昆明倡议 [J] 中国动物检疫, 2006, 23 (1): 1.

(收稿日期: 2007-06-14)

(上接第 1017 页)

频繁活动于公共和社交场所,增加了在外餐饮和接触不良卫生状况的机会有关,另外,少年儿童由于常处于学校、幼儿园等集体单位,有共同的饮食经历。伤寒发病时间分布集中于 4-9 月份,主要是由于气温高,有害媒介生物,特别是蝇类活动活跃,增加食品污染的机会。本辖区地处市中心地区,随着社会经济迅速发展,近年来居民的生活质量和环境卫生状况有了明显的改善,肠道传染病得到有效的控制,伤寒一直处于低发病率水平,呈散发的态势,但集体餐饮如管理不善,特别是城郊结合部,卫生状况及饮食条件相对较差,伤寒的发生,乃至暴发的隐患仍然不容忽视。

从某私立幼儿园发生的一起伤寒暴发疫情分析,追索到一名幼儿园的工作人员血清肥达氏“抗 H”滴度达 1:320,很可能成为这次伤寒暴发的传染来源;又该园乏于管理,环境卫生、餐饮卫生和儿童的个人卫生习惯都不尽人意,具备了伤寒在园内发生和传播的各项条件;儿童正值生长发育期,机体的免疫功能尚未成熟,又未能形成良好的卫生习惯,从而提高了群体易感性。掌握了导致此次伤寒传播的流行病学各因素,在及时采取相应的防治措施后,疫情迅速得到有效的控制。

根据本辖区伤寒发病率低,但在局部地区还存在暴发疫情的现况,我们制定符合辖区基本情况的伤寒防治措施,包括 (1) 加强疾病监测工作,完善疾病报告网络建设,做到及时发现,及时采取措施。(2) 发现病人,立即送传染病医院隔离彻底治疗,防止其变为慢性带菌者;若发现带菌者,立即调离食品等重要工作岗位,减少对人群的危害。(3) 加强以幼儿园、学校等集体单位为中心的饮水、饮食和水厕所环境“三大卫生”的检查、加强监督监测力度,确保重点高危地区安全<sup>[2]</sup>。(4) 加强健康教育,培养良好的卫生习惯,提高人群自我保护意识。(5) 在多发和卫生状况相对较差的地区、城中村、城乡结合部,坚持推广伤寒疫苗的接种,必要时进行应急预防。

#### 参考文献:

- [1] 杨树勤. 中国医学全书. 医学统计学 [M] 上海:上海科学技术出版社, 1985. 144.
- [2] 吴逸平, 赵专科. 慈溪市 1991-2000 年伤寒流行特征 [J] 浙江预防医学, 2002, 14 (6): 28.
- [3] 赵玉林, 邓群, 房天喜. 1990-1999 年全州县伤寒流行病学分析 [J] 广西预防医学, 2000, 6 (4): 236.

(收稿日期: 2007-09-03)