

流感大流行快速围堵策略研究进展

刘丽群 刘 民

北京大学医学部公共卫生学院 北京 100191

摘要 围堵是 WHO 所推荐的一种流感大流行的应对策略,位于流感大流行应急反应准备阶段与大流行阶段之间。本文介绍了快速围堵策略产生的背景、围堵的涵义、主要内容、启动条件以及快速围堵策略中采用的具体措施。模拟研究证实,在大流行开始之前,及时实施围堵策略,能够抑制或者延缓大流行的发生。

关键词 流感大流行;围堵;防控

中图分类号 R183.3 R184 文献标识码 A DOI:10.3870/YXYSH.2011.11.014

Research on Rapid Containment Strategy of Pandemic Influenza

Liu Liqun et al

School of Public Health, Peking University, Beijing, 100191

Abstract Containment was one of the coping strategies recommended by WHO developed to try to stop the pandemic influenza at its inception, which located between phase preparedness and phase pandemic. This article describes the background, conception, contents and the conditions for startup of rapid containment strategy. Measures carried out were also presented. Rapid containment can help to stop or delay the peak of the pandemic influenza at some extend, which was verified by modeling simulation.

Key words Pandemic influenza; Containment; Prevention and control; Strategy

围堵(Containment)是一种流感大流行的应对策略^[1-3],由 WHO 首次在 2005 年《应对禽流感大流行的威胁——建议的战略行动》中提出。然而流感具有传播迅速、发病率高的特点,遏制疫情发展的时机稍纵即逝,因此,通常需要强调的是快速围堵(Rapid Containment)策略。

1 流感大流行快速围堵策略产生的背景

1.1 流感大流行发生的可能性

人类感染高致病性禽流感病毒(H5N1)。H5N1 病毒直接感染人类始于 1997 年。此次禽流感事件之所以震惊世界,是因为这种历来只威胁家禽生命的病毒,首次冲破了种间屏障直接感染人类。此后,世界各地不断有人感染禽流感的病例报道。尤其是 2003 年以来,亚洲许多国家暴发了数起聚集性人感染高致病性禽流感病例。WHO 评估后认为,已经具备了大流行开始所需的所有先决条件,只有 1 项除外,即形成有效的人际传播^[3]。但是,人类病例的不断发生,聚集性疫情的不断出现,提示病毒获得人际传播能力的机会始终存在^[3]。一旦病毒感染的传播途径发生改变,则很有可能发生流感大流行。

高致病性禽流感病毒感染人类有 2 种可能的机制:基因重组说,2 种不同的流感病毒感染宿主细胞时,病毒之间发生遗传重组,导致病毒新亚型的出现;病毒适应说,禽流感病毒直接传播给人,在人体内经过一段时间的适应,使其特异性受体发生改变,进而达到大量繁殖的目的^[4]。

1.2 遏制流感大流行的可行性

2005 年,几项基于数学建模的研究提示,如能满足若干条件,在大流行即将开始之际迅速开展干预行动,包括大规模预防性使用抗病毒药及其他一些措施,可望有效遏制大流行或至少延迟病毒在全球传播^[5-6]。

2 流感大流行快速围堵策略的提出

2005 年,WHO 发布《应对禽流感大流行的威胁——建议的战略行动》,第一次提出了围堵理念,并将围堵作为流感大流行防控的指导性策略。2007 年 WHO 对此进行了更新和完善,发布《WHO 应对大流行性流感战略行动计划》。并且针对快速围堵策略,编制了《WHO 临时草案——快速行动以早期遏制流感大流行的发展》,对快速围堵策略的目标、责任及采取的措施等进行了明确的规定。

2008 年,WHO 重新架构了流感大流行的阶段分期,将第 4 阶段,即发生确定的人传人病例,也就是快速围堵开展的阶段,作为一个单独的时期加以强调。重新修订的流感大流行阶段为阶段 1-3,准备计划与

作者简介 刘丽群,博士研究生,讲师,主要研究方向为传染病流行病学。
基金项目 世界银行禽/人流感信托基金赠款中国高致病性禽流感及人流感大流行防控能力建设项目,赠款号为 TF057558、TF095907。
通讯作者 刘 民。

预警阶段 阶段4 围堵阶段 阶段5-6 大流行阶段 阶段7 大流行波峰间期 阶段8 后大流行期^[7]。

2.1 围堵的涵义

“围堵”是指在新型流感病毒具有人际传播能力之初,在限定的地理范围内,采取大规模预防性服药以及区域封锁、停学和停工等非药物性干预措施,目标是预防出现有完全传播能力的大流行性病毒或者延迟其在全球的传播^[2]。最基本的快速围堵策略是以地理学为基础,在指示病例周围划分围堵区域(Containment Zone),同时,围堵区域周围划分受威胁区域(Buffer Zone),以验证围堵区域的划分是否合理。

2.2 围堵策略的主要内容

围堵区域(Contain Zone)的界定及采取的措施。围堵区域是指示病例的地理区域和人群,应包括所有已知的感染者、密切接触者以及他们的活动范围。围堵区域需要采取广泛的干预措施。广泛使用抗病毒药物:围堵区域中的所有人都应该接受抗病毒药物治疗和预防,应在指示病例发生后3周内完成抗病毒药物的发放。边界封锁:即出入围堵区域的行为限制,重要边界点需设立卫生检疫点。综合的社会隔离:采取限制出行、交通管制等措施减少人口流动,必要时可停工、停学。加强监测和实验室检测:以尽可能发现更多的可疑病例,并评估疾病的暴发及围堵措施的效果。

受威胁区域(Buffer Zone)的界定及采取的措施。受威胁区域,是围绕着围堵区域的地理区域和人群,应采取主动和综合的监测。获得的信息可为是否需要调整、继续或者终止围堵措施的决策提供依据。

3 流感大流行快速围堵策略的启动条件

快速围堵策略启动的前提条件是,风险评估提示当地的疫情暴发可能引起流感大流行,需要国内和国际社会的联合应对,应由政府发布启动命令。WHO 建议快速围堵策略的启动条件如下:发现了新型流感病毒,且实验室检验证明病毒越来越适应于人类;出现了持续的有效的人际传播,表现为时间上或者空间上出现5例以上聚集性病例,或者2代、3代病例的出现,经流行病学评估,认为流感病毒能够引起社区水平的传播^[2]。

4 流感大流行快速围堵策略的具体措施

4.1 药物性干预

抗病毒药物的使用。抗病毒药物的使用是流感大流行围堵阶段中重要的应对措施,以减少感染的机会^[8-9]。抗病毒药物的使用应通过合法的决策以确定优先使用人群及使用时机^[10]。很多研究通过数学模型模拟的方法都认为抗病毒药物的使用,可以达到减少流感病毒传播的作用^[11-14]。尤其是在封闭或者

半封闭的社区中,可使得传播系数显著降低^[13]。

疫苗接种。疫苗接种是流感疫情快速围堵及大流行应对最有效的方法。有研究以1957年亚洲流感的毒株特性为例,认为当疫苗覆盖率达到20%时,如果能免疫98%的在校学生,可有效阻止流行^[15]。但是,疫苗接种的效果受制于接种的时机。通常自确认病毒株后到研制出足够数量的疫苗,需要6-9个月的时间^[16]。如果在大流行开始后4个月才开始进行疫苗接种,效果是很有限的^[5]。

4.2 非药物性干预

社会隔离。社会隔离是指通过减少人群接触的机会,降低流感在人群中的传播风险,而采取的各种措施,如关闭学校、限制公众集会等^[17]。其中关闭学校是一个重要的干预手段^[18],有研究认为关闭学校在大流行快速围堵中的效果并不明确。1项模拟美国和英国流感大流行的研究结果表明,关闭学校只能降低大流行高峰时发病率的40%,对整个流感发病率的降低效果有限^[19];同时,关闭学校需要耗费很高的成本。但是,在2009年日本早期甲型H1N1流感的应对中,关闭学校的效果非常显著,有效传播系数由关闭学校前的约2.3降至关闭学校后的0.8左右^[20]。除了策略性地关闭学校外,暑期也可以抑制流感的传播^[21-22]。

口岸检疫。口岸筛查是快速围堵策略中另一项非药物干预措施。然而很多研究显示口岸筛查对于延缓流感疫情的传播作用有限。这些措施不能发现所有的输入性病例,只能使得本地传播延缓1-2周的时间^[23-24]。因此,有研究者认为在流感疫情的原发国进行旅行限制的效果可能更好^[25-26]。严格限制国际旅行和贸易能够推迟大流行的传播^[27]。

其他非药物性干预。一项meta分析肯定了每天多次洗手、戴口罩和手套、穿个人防护服等措施在阻止呼吸道病毒传播方面的效果^[28]。相对于单一使用任何一种快速围堵干预措施,联合策略的效果是更值得肯定的^[29-31]。

5 流感大流行快速围堵效果模拟研究

通过计算机仿真、模型模拟等手段,研究人感染高致病性禽流感疫情的发展趋势及各项防控措施的效果,是这一领域中的主要研究方法。2005年Ferguson等人在Nature上发表《东南亚地区遏制新流感大流行的对策》模拟了H5N1流感在泰国的传播趋势,并评估以大量使用抗病毒药物作为预防控制策略的效果。研究结果表明,如果流感病毒的基本再生数 $R_0 < 1.8$,在大流行即将开始之际,迅速开展干预行动,包括大规模预防性使用抗病毒药物及社会隔离措施、区域检疫等非药物干预措施,可望有效遏制大

流行的发生。同时预测,在大流行前储备300万份的抗病毒药物(如达菲)就可以遏制和预防禽流感的流行^[5]。

Longini 等人应用随机仿真法模拟了东南亚农村 H5N1 流感的防控,也从理论上证实了围堵策略的可行性。研究发现,如果病毒的基本再生数 < 1.6 ,只需要 100 000-1 000 000 份的抗病毒药物进行有针对性的预防,就可以遏制疫情的发展,如果病毒的基本再生数 > 2.1 ,则需要抗病毒药物预防结合疫苗接种才能控制疫情,若病毒的基本再生数 > 2.4 则需联合使用区域检疫等非药物性干预措施^[6]。

参考文献

- [1] WHO. 世界卫生组织应对大流行性流感战略行动计划 [EB/OL]. [2010-05-11]. <http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/CHfinal.pdf>.
- [2] WHO. WHO 临时草案——快速行动以早期遏制流感大流行的发展 [EB/OL]. [2010-05-11]. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/draftprotocol/en/.
- [3] WHO. WHO 应对禽流感的威胁——建议的战略行动 [EB/OL]. [2010-05-11]. http://www.who.int/publications/list/who_cds_csr_gip_2005_8/zh/index.html.
- [4] David M, Jeffery K, Hillery A. The 1918 influenza pandemic: Lessons for 2009 and the future [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(4 suppl): e10-e20.
- [5] Ferguson NM. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia [J]. *Nature*, 2005(437):209-214.
- [6] Longini IM, Nizam A, Xu S et al. Containing pandemic influenza at the source [J]. *Science*, 2005(309):1083-1087.
- [7] WHO. Revision of the Pandemic Influenza Preparedness Guidance - An Update on the Drafting Process [EB/OL]. [2010-05-11]. www.who.int/csr/disease/influenza/PPWGupdate_WHOWebVersion.pdf.
- [8] Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, et al. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment [J]. *JAMA*, 1999(282):1240-1246.
- [9] Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza [J]. *N Engl J Med*, 2005(353):1363-1373.
- [10] 陈昊. 美国应对流感大流行的抗病毒药物储备和使用策略 [J]. *医学与社会*, 2010, 23(3):30-32.
- [11] Niels GB, Ding CW. Can antiviral drugs Contain Pandemic Influenza Transmission [J]. *Plos one*, 2011, 6(3):1-9.
- [12] C Rizzo, M C Rota, A Bella, et al. Response to the 2009 influenza A (H1N1) pandemic in Italy [J]. *Euro Surveill*, 2010, 15 (49): 1974019744.
- [13] Vernon J Lee, Jonathan Yap, Mark I Chen, et al. Oseltamivir Ring Prophylaxis for Containment of 2009 H1N1 Influenza Outbreak [J]. *N Engl J Med*, 2010(363):2166-2174.
- [14] Li M Ling, Angela L Chow, David C Lye, et al. Effects of Early Oseltamivir Therapy on Viral Shedding in 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infection [J]. *CID*, 2010(50):963-969.
- [15] Patel R, Longini IM, Halloran ME. Finding optimal vaccination strategies for pandemic influenza using genetic algorithms [M]. *J Theor Biol*, 2005, 234(2):201-212.
- [16] Fedson DS, Hant S. Pandemic in Uenza and the global vaccine supply [J]. *Clin Infect Dis*, 2003(36):1552-1561.
- [17] Thomas V I, Jennifer B, Tara, O T, et al. Disease migration measures in the control of pandemic influenza. Biosecurity and bioterrorism Biodefense strategy [J]. *Practice and Science*, 2006, 4 (4): 1-10.
- [18] Cauchemez S, Ferguson NM, Wachtel C, et al. Closure of schools during an influenza pandemic [J]. *Lancet Infect Dis*, 2009 (9): 473-481.
- [19] Ferguson NM, Cummings DA, Fraser C, et al. Strategies for mitigating an influenza pandemic [J]. *Nature*, 2006, 442(7107):448-452.
- [20] Nishiura H, Castillo C, Safan M, et al. Transmission potential of the new influenza A(H1N1) virus and its age-specificity in Japan [J]. *Eurosurveillance*, 2009(22):2-5.
- [21] Cauchemez S, Valleron AJ, Boelle PY, et al. Estimating the impact of school closure on influenza transmission from Sentinel data [J]. *Nature*, 2008(452):750-754.
- [22] Ryosuke Omori, Hiroshi Nishiura. Theoretical basis to measure the impact of short lasting control of an infectious disease on the epidemic peak [J]. *Theoretical Biology and Medical Modeling*, 2011(8):2.
- [23] Benjamin J C, Lincoln LH, Peng Wu, et al. Entry screening to delay local transmission of 2009 pandemic influenza A(H1N1) [J]. *BMC Infectious Diseases*, 2010(10):82.
- [24] Malone JD, Brigantic R, Muller GA, et al. Airport Entry Screening in Response to Pandemic Influenza: modeling and analysis [J]. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 2009(7):181-191.
- [25] Pitman RJ, Cooper BS, Trotter CL, et al. Entry screening for severe acute respiratory syndrome (SARS) or influenza: policy evaluation [J]. *BMJ*, 2005(331):1242-1243.
- [27] Malone JD, Brigantic R, Muller GA, et al. U.S. airport entry screening in response to pandemic influenza: modeling and analysis [J]. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 2009(7):181-191.
- [27] 曾祥兴, 李康生. 流感百年: 20 世纪流感大流行的回顾与启示 [J]. *医学与社会*, 2010, 23(11):4-6.
- [28] Jefferson T, Del Mar C, Dooley L, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses: systematic review [J]. *BMJ*, 2009(339):b3675.
- [29] Duerr HP, Brockmann SO, Piechotowski I, et al. Influenza pandemic intervention planning using Influsim: pharmaceutical and non-pharmaceutical interventions [J]. *BMC Infect Dis*, 2007(7):76.
- [30] Carrat F, Luong J, Lao H, et al. A 'small-world-like' model for comparing interventions aimed at preventing and controlling influenza pandemics [J]. *BMC Med*, 2006(4):26.
- [31] Germann TC, Kadau K, Longini IM Jr, et al. Mitigation strategies for pandemic influenza in the United States [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006(103):5935-5940.

(收稿日期 2011-09-10; 编辑 邱心镜)