

中国 2002~2003 年度流行性感感冒监测分析

徐红

【摘要】 目的 阐明 2002 年 4 月至 2003 年 6 月国内流行性感感冒(流感)流行特点和流感病毒优势株的特性。方法 流感病毒分离采用鸡胚和细胞分离,流感病毒亚型鉴定采用血球凝集抑制试验;对流行株的 HA 基因核酸测序,分析其亲缘关系和抗原变异性。结果 2002 年 4 月至 2003 年 6 月,全国 23 个省(市)和自治区共采集流感样患者咽拭子标本共计 16 135 份,经鉴定流感病毒阳性 1 113 株,分离率 6.9%。在 1 113 株流感病毒中,A1 型 66 株、A3 型 544 株、B 型流感病毒 Yamagata 98 株和 Victoria 405 株,分别占总分离数的 5.9%、48.9%、8.8% 和 36.4%。优势流行株为 H3N2 和 B 型 Victoria 株。A3 型流感病毒除主要分离于 2002 年 12 月和 2003 年 1 月外,在非流行高峰期也有一定数量的分离。而 B 型 Victoria 系流感病毒主要集中分离于冬季流行高峰期,其流行株核酸序列分析属 B 型 Victoria 系株。A3 型毒株血凝素基因的 HA1 系统树分析表明,其与 A/Panama/2007/99 同源,且有某些变异存在。结论 虽然感染人群的流感毒株依然是 A1、A3 和 B 型交叉出现,但以 A 型(H3N2)和 B 型 Victoria 为优势株。与历年不同,B 型 Victoria 分离比例增加及分布广泛是 2002~2003 年度的特点。A 型(H3N2)流行株有变异迹象值得密切注意。

【关键词】 流行性感感冒病毒;亚型;监测

Influenza surveillance program in 2002-2003, in China XU Hong. *Chinese National Influenza Center, Department of Influenza, Institute for Viral Disease Control and prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100052, China*

【Abstract】 Objective To study the prevalence of influenza viruses from April 2002 to June 2003. **Methods** Subtypes were identified by HI test, HA gene was amplified by RT-PCR and the nucleotide sequences of HA gene were analyzed. **Results** During the period of April 2002 to June 2003, a total number of 16 135 throat swab specimens were collected in 23 provinces, metropolitans and municipalities with 1 113 strains identified as influenza viruses positive, by the Chinese National Influenza Center. The rate of isolation was 6.9%. Of the 1 113 strains, 66 strains were influenza A-H1N1, 544 strains were influenza A-H3N2 viruses while 98 and 405 strains belonged to B/Yamagata and B/Victoria viruses with the rates of isolation on each subtype were 5.9%, 48.9%, 8.8% and 36.4%, respectively. Majority of influenza A(H3N2) viruses were isolated in the epidemic period of December 2002 and January 2003 as well as in the non-epidemic period. Different to influenza A-H3N2, most of the B/Victoria viruses were isolated in winter. The HA1 gene of B type strains belonged to B/Victoria lineage. Sequence analysis indicated that there were variations in influenza type in this epidemic season. **Conclusions** Although influenza A subtype H1N1 and H3N2 as well as B type viruses were co-circulating in our country, the influenza A(H3N2) and B/Victoria isolates were found the predominant strains in the period of this study which were different from the previous years. The fact that the increase of proportion on B/Victoria and its widespread in many areas suggested there had been a change of epidemiological features caused by influenza viruses in China. It seemed important to pay more attention to the variation of HA gene in influenza A type(H3N2) strains.

【Key words】 Influenza virus; Subtype; Surveillance

流行性感感冒(流感)至今仍是世界上危害人类健康的重要传染病之一。由于流感病毒的抗原性变异特点,易反复感染并常伴有并发症给社会医疗负担以及经济造成的影响极大,成为全球性公共卫生问题。因此它是全球监测的疾病。通过监测流感,了

解流感的流行规律、变异特点;预测流行趋势,为全球疫苗组份的确定提供参考,为制定防治对策提供可靠参考依据。自 2000 年以来,中国与世界卫生组织(WHO)合作,在全国 23 个省(市)和自治区开展流感监测,本文就我国 2002 年 4 月至 2003 年 6 月期间流感病毒学监测数据进行分析,阐明流行特点,为预防控制流感提供科学依据。

资料与方法

1. 监测网络: 我国流感监测网络以全国 23 个省(市)自治区疾病预防控制中心 46 所监测哨点医院构成。23 个省(市)自治区中南方省全年监测, 北方省每年 10 月至次年 3 月监测。哨点医院收集流感样病例咽拭子, 用于病毒分离。分离到的病毒送国家流感中心, 由国家流感中心进一步鉴定、复合、分型。并送 WHO 协作中心。

2. 监测目的: ①了解我国流感的流行规律、变异特点, 预测流行趋势, 为制定防治对策提供可靠参考依据。②为 WHO 协作中心提供毒株, 供全球疫苗组份的推荐参考。

结 果

1. 流感病毒分离率: 2002 年 4 月至 2003 年 6 月全国 23 个省(市)和自治区监测哨点共采集咽拭子标本 16 135 份, 分离流感病毒 1 113 株, 平均分离率为 6.9%(表 1)。

表1 2002~2003 年度中国 23 个省人群年龄组咽拭子采样数和流感病毒分离率

年龄组(岁)	咽拭子标本数	流感病毒分离株数	分离率(%)
0~	7 525	445	5.9
5~	4 376	414	9.5
15~	1 622	151	9.3
25~	1 989	78	3.9
≥60	567	25	4.4
不详	54	0	-
合计	16 135	1 113	6.9

表 1 所示, 流感样患者咽拭子采样数以 0~ 岁年龄组最多, 为 7 525 份; 流感病毒分离阳性率以 5~ 岁和 15~ 岁年龄组较高, 为 9.5% 和 9.3%。

2. 流感病毒各亚型特点: 从 2002 年 4 月流感流行年度的流行低谷起到 2003 年 6 月间对分离毒株的亚型构成进行了分析。此期间全国共分离到 1 113 株流感病毒, 其中 A1 型 66 株、A3 型 544 株、B 型 Yamagata 98 株、B 型 Victoria 405 株。分别占流感病毒分离总数的 5.9%、48.9%、8.8% 和 36.4%。分离期间各月份流感病毒亚型分离株数见表 2。

3. 本流行年度流感流行特征: 图 1 分析了 23 个省份按月分离的各亚型流感病毒毒株, 以了解本年年流感流行的特点。

从图 1 可见在本流行年度里, 流感病毒在夏季 7 月和冬季 12 月有 2 个分离峰。夏季峰主要为 A3

型流感病毒, 冬季则以 B 型 Victoria 系流感病毒和 A3 型流感病毒为主, 而且在流行高峰期 12 月, B 型 Victoria 系毒株占 B 型 Victoria 的 50.9% (206/405), 占全年分离总数的 36.4% (405/1 113)。由于国内南、北方流感监测的时间不同, 南方为全年监测, 而北方则从 10 月到翌年的 3 月。因此, 夏季的流感病毒分离株均来自南方地区。A1 型和 B 型 Yamagata 系流感病毒散在发生。2003 年上半年 A3 型毒株为优势株。

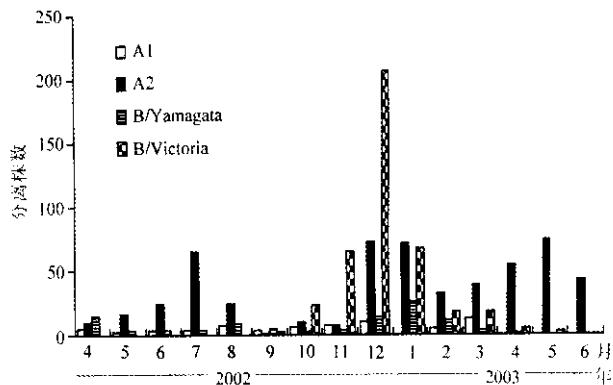


图1 2002 年 4 月至 2003 年 6 月中国流感流行特征

4. 流行株 HA 基因分析:

(1) B 型 Victoria 系毒株的系统树分析: 由于在 2002~2003 年冬季高峰期 B 型 Victoria 株是流行优势株, 因此对其不同地区的分离株进行了分子生物信息分析。生物信息分析中所用流行毒株的 HA 基因序列来自我国与国际协作中心共享资料, 并与其他已知 B 型流感病毒 HA 基因序列用进行比较。其系统关系见图 2。

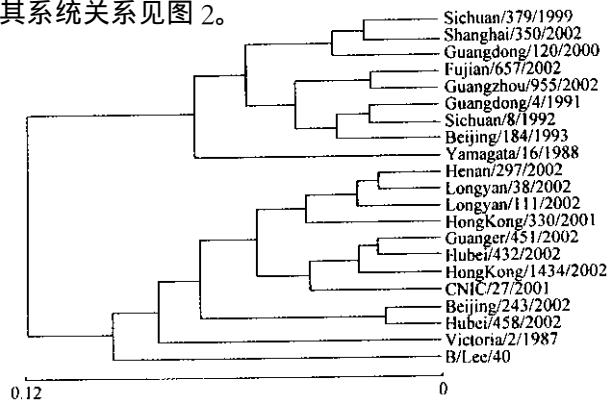


图2 B 型流感病毒的种系关系

图 2 所示本年度流行的 B 型流感病毒多属于 B 型 Victoria 系, 和病毒分离的结果是一致的。B 型 Victoria 系株有 3 个不同群的倾向。

(2) A3 型毒株的系统树分析: 对 2003 年流行季节分离的 A3 型毒株的血凝素基因的 H1 进行了系

表2 中国 23 个省 2002 年 4 月至 2003 年 6 月流感病毒分离株数

	2002 年										2003 年						合计
	4 月	5 月	6 月	7 月	8 月	9 月	10 月	11 月	12 月	1 月	2 月	3 月	4 月	5 月	6 月		
A1	5	2	3	4	7	3	6	8	10	0	5	13	0	0	0	66	
A3	10	17	24	64	24	1	10	8	73	71	32	34	54	74	43	544	
B/Yamagata	15	3	3	3	9	5	2	4	14	25	11	3	1	0	0	98	
B/Victoria	0	0	0	0	0	2	23	64	206	60	14	9	5	2	0	405	
合计	30	22	30	71	40	11	41	84	303	156	62	59	60	76	43	1 113	

统树分析,其与 A/Panama/2007/99 同源(图 3)。血清学试验显示 2003 年流行株的一部分与标准株抗体反应滴度低,提示其抗原性存在某些变异。经核酸测序分析流行株的血凝素基因,两个抗原决定簇的位点上有氨基酸的变化,进一步的研究正在进行中。

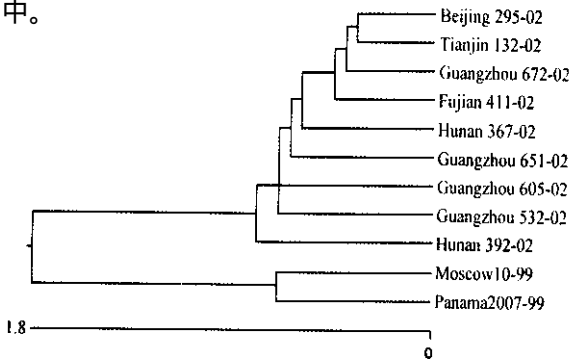


图3 A3 型流感病毒的种系关系

讨 论

流感病毒抗原的不断变异是引起流感每年流行的生物学基础。新抗原亚型的流感病毒的出现导致人口感染率和死亡率的升高^[1]。因此,流感监测对于了解流感流行趋势、病毒的变异、流感疫苗株的推荐、预测和防止流感流行具有重要意义。

2002~2003 年流感监测资料表明流感样患者咽拭子标本采集上各年龄组采样数尚存在着差异(表 1),有个别省份监测项目中标本采样数量未达到流感监测工作规范的暂定数量。这些可能会由于原始资料的偏差而使分析出现某些假象乃至错误结果。因为 60 岁以上年龄组是流感主要的易感人群之一,但 2002~2003 年度的标本收集中 60 岁以上的标本数量相对较少,提示我们在今后的流感监测中需要加以注意。另外,各年龄组人群病毒分离率的不同可能与流感患者就诊时间、临床医生采样、标本保存、运送等多因素有关。因此,根据 WHO 督导的建议,规范采样、规范标本保存、规范操作标准采用标准的流感病毒分离的方法,是提高流感病毒分离阳性率的重要保证。

A1 型流感病毒在 2002~2003 年仅占全部分离株数的 7%,说明其没有大的抗原漂移,因此在未来不大可能引起爆发^[2]。A3 型病毒在 7 月和 12 月份有 2 个峰,表明非流行高峰季节 A3 型流感病毒也具有一定的活动。此外,B 型 Victoria 系流感病毒分离数有明显的上升,这与历年的监测结果不同。一般认为 A 型流感常以流行形式出现,而 B 型流感呈局部爆发。但近年来,有世界范围扩散蔓延的趋势^[3]。对于 2003 年流行高峰期 B 型 Victoria 流感病毒为优势株的流行特征,提示其也会成为流行的主流,因此有必要密切注意 B 型流感病毒变异株的出现和流行趋势。

由于我国幅员辽阔,南、北方的流行季节有很大的差别。与北方不同的是,南方地区全年有 2 个峰。一是冬季流行高峰期 12 月份,另一是 7 月份。在非流感高峰流行期分离的流感病毒主要为 A3 型,这一现象除与气候因素有一定关系外,可能还与 A3 型流感病毒抗原的漂移有关,应引起国内流感监测人员的高度重视。我国南、北地区 2003 年流行的特征和已证明的南、北半球温带地区流感在夏季有低水平的传播期^[4],冬季为高峰期,在高峰期一般持续大约 8~12 周的情况基本一致(图 1)。当然我国流感监测还需改进和加强,使其在全球的流感预防控制中发挥真正的前哨作用。

B 型流感病毒的 HA1 核酸序列系统树分析具有 2 个系:B 型 Yamagata 系和 B 型 Victoria 系。同样用系统树分析证明本研究中的毒株关系密切,与 B 型 Victoria 系毒株 B/HongKong/33/2002 株同源。血清学试验表明二者之间有交叉其意义值得注意。A3 型血凝素变异的出现以及近年发生的禽流感事件和流感大流行间隔时间最长记载为 39 年,而 2003 年距上次大流行已 35 年,这些都提示流感较大流行发生的可能性存在。所以 WHO 对流感预防控制的重点优先要做的 4 方面工作中包括加强全球流感监测,及时、准确地推荐疫苗株和扩大疫苗接种覆盖率,加强全球和各国防备流感大流行的准备,包

括初期爆发的调查和以及快速反应的协调^[5]。因此 2003 年冬季我们应进一步加强流感监测,及早做好准备,洞察流行态势,并与 SARS 鉴别做好预防控制工作。

(本文中部分国内流行株 HA1 核酸序列结果为流感国际协作中心日本传染病研究所的反馈,谨此志谢;同时感谢国家流感中心的工作人员们的贡献)

参 考 文 献

1 Lavanchy D. World Health Organization, 50 years of influenza surveillance: a challenge for the 21st century: meeting 17-19 February 1999, WHO, Geneva, Vaccine, 2002, 20(suppl 2): s1-

s4.

- Nerome R, Nerome K, Tanabe N, et al. Perspectives on the characteristics and achievements of recent surveillance of influenza activity in Japan. Vaccine, 2002, 20(suppl 2): s36-s43.
- Shaw MW, Xu X, Li Y, et al. Reappearance and global spread of variants of influenza B/Victoria/2/87 lineage viruses in the 2000-2001 and 2001-2002 seasons. Virology, 2002, 303: 1-8.
- Jonathan S, Nguyen-Vantam, Hampson AW. The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza. Vaccine, 2003, 21: 1762-1768.
- Klaus Stohr. The global agenda on influenza surveillance and control. Vaccine, 2003, 21: 1744-1748.

(收稿日期: 2003-10-08)

(本文编辑: 张林东)

· 疾病控制 ·

杭州市 636 名 0~15 岁儿童血铅水平调查

邹朝春 邹朝君 赵正言 竺智伟 蒋桂珍

铅已被人类广泛应用,随着工业和交通业的迅速发展,环境铅污染已越来越严重。为了解杭州市儿童铅中毒情况,我们进行了此项调查。

1. 对象与方法:

(1)研究对象: 2000 年 3 月至 2002 年 3 月采用整群抽样方法调查杭州市德胜新村、红菱新村、八卦新村、翠苑二区 636 例儿童。其中男 414 例,女 222 例,年龄为出生后 1 天至 15 岁,按照年龄分为 6 组。检测时儿童均无铅中毒的表现。

(2)标本采集和血铅测定: 采样者先洗手、戴帽,在清洁房间进行采样。在得到家长同意后,用 0.5% Na₂EDTA 对采血区皮肤去铅处理,再用碘酒、酒精消毒。静脉穿刺采全血 0.5 ml, 7% Na₂EDTA 5 μl 抗凝,用经 10% 优级纯硝酸(浸泡 24 h,再用去离子水冲洗)去铅处理的带盖聚乙烯锥形离心管 4℃ 冷藏。应用原子吸收光谱仪(AA700 型,美国 Perkin Elmer 公司)石墨炉法在 48 h 内测定。原子吸收光谱仪工作条件: 波长 283.3 nm,狭缝 0.7 nm,灯电流 8 mA,峰面积读数。进行空白对照,同时用美国疾病预防控制中心赠送的牛血标准品为标准样,以当月未知浓度的标准品作为盲法质控,误差均在美国疾病预防控制中心允许范围。根据 1991 年美国疾病预防控制中心标准,血铅水平 ≥ 100 μg/L 即为铅中毒。

(3)统计学方法: 应用 SPSS(10.0)软件进行统计学处理。计数资料用 Pearson 卡方检验。由于血铅呈偏态分布,计量资料用几何均数(\bar{X}_G)表示,根据情况应用 *t* 检验或单因素方差分析,最后对血铅与年龄、性别进行多因素方差分析。

2. 结果与分析: 636 例儿童的血铅水平 11.0~380.0 μg/L 呈偏态分布,中位数(*M*)77.47 μg/L, \bar{X}_G 为 75.94 μg/L, 铅中毒比例占 31.3% (199/636), 血铅水平 ≥ 200 μg/L 占 3.9% (25/636)。其中 0~6 岁儿童铅中毒比例 24.7% (140/466), 与 1997 年杭州市 0~6 岁儿童铅中毒比例 39.16% (195/498) 相比明显下降 ($\chi^2 = 25.541, P = 0.000$)。女童血铅的 \bar{X}_G 为 71.52 μg/L, 男童 \bar{X}_G 为 78.26 μg/L, *t* 检验显示差异无显著性 (*t* = 1.859, *P* = 0.064)。女童 (28.8% / 64/222), 男童 (32.6% / 135/414) 间铅中毒比例差异也无显著性 ($\chi^2 = 0.960, P = 0.327$)。

6 个年龄组儿童血铅水平 (μg/L) 分别为 50.91、60.95、81.45、90.92、90.92 和 78.84, 有随年龄增加不断升高趋势, 在学龄前组与学龄组儿童的达高峰, 经方差分析差异有显著性意义 (*F* = 17.910, *P* = 0.000), LSD 两两比较, 发现新生儿组和婴儿组血铅水平比其他年龄组儿童的低 (*P* < 0.05), 学龄前组、学龄组和青少年组各组分差异均无显著性 (*P* > 0.05)。6 个不同年龄组儿童铅中毒比例 (%) 分别为 9.6、20.4、36.1、43.4、38.9 和 26.3, 与血铅 \bar{X}_G 情况基本一致, 在学龄前组达高峰, 此后铅中毒比例又有下降, 各年龄组间差异有显著性意义 ($\chi^2 = 33.727, P = 0.000$)。血铅水平的多因素方差分析结果表明: 不同年龄间血铅水平差异有显著性 (*F* = 8.578, *P* = 0.000), 不同性别间血铅水平差异无显著性 (*F* = 0.036, *P* = 0.849)。

对杭州市 636 例 0~15 岁儿童的血铅水平检测发现, *M* 为 77.47 μg/L, \bar{X}_G 为 75.94 μg/L; 其中 ≥ 100 μg/L 儿童占 31.3%, ≥ 200 μg/L 儿童占 3.9% (25/636)。提示儿童铅中毒情况已十分严重, 迫切需要制定切实有效的铅污染防治措施。

(收稿日期: 2002-11-13)

(本文编辑: 段江娟)

作者单位: 310003 杭州, 浙江大学医学院附属儿童医院(邹朝春、赵正言、竺智伟、蒋桂珍); 浙江大学医学院附属邵逸夫医院(邹朝君)