

## 流感流行疾病负担概述

张果 杨维中

【关键词】 流行性感胃; 疾病负担

Review on the disease burden of influenza ZHANG Guo, YANG Wei-zhong. Office for Disease Control and Emergency Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China

【Key words】 Influenza; Disease burden

流感是由流感病毒感染引起的急性呼吸道传染病,起病急;在高危人群中,流感还可使原有慢性病(如肺部或心血管疾病)恶化,或伴随其他病毒或细菌合并感染,导致相关并发症<sup>[1]</sup>。流感病毒具有高度的接触传染性,潜伏期很短,可以在短时期内突然暴发,迅速扩散。虽然散发病例和小规模暴发可以发生在一年中的任何时间,但由于室内拥挤、通风不良和低温高湿度等条件有利于流感病毒的传播,因此温带地区的流感流行有明显的季节性,典型的流行始于深秋,在晚冬达到高峰<sup>[2]</sup>。而在热带地区,流感的季节性不是特别明显,通常一年内会在春季和秋季出现两次流行高峰,但高峰间期的活动强度也较高,并且每年的流行期会有一定变化<sup>[3,4]</sup>。我国多数地区的流感流行符合秋冬季高峰的温带地区流行特征,但在华南地区,除了秋冬季外,夏季还有一个流行高峰。

一旦流感病毒通过抗原转换形成一种新亚型,并且人群中对该亚型普遍缺乏免疫力,则可出现世界范围内的流感大流行<sup>[5]</sup>。不同严重程度的流感季节性流行和大流行都会给人类健康和社会造成显著的疾病负担,包括医疗服务(如就诊、住院、ICU使用、抗病毒药物)利用的增加、误工、误课,尤其在老年人、儿童和有慢性基础病的高危人群中,流感的影响更为显著。通常以罹患率、流感和肺炎(P&I)住院(死亡)率、流感超额住院(死亡)率等指标对流感的疾病负担进行评价。据测算,全球每年约20%的儿童和5%的成年人罹患A型或B型流感,约占世界总人口的9%<sup>[6]</sup>。虽然流感感染多为自限性,但在流行期间,还会造成住院和死亡病例的大量增加,每年全球约100万人因为流感死亡<sup>[7]</sup>。本文对流感大流行和温带、热带地区流感季节性流行所导致的相关健康结局进行综述。

1. 流感大流行所致疾病负担:20世纪人类共经历了三次流感大流行,分别为1918年“西班牙流感”、1957年“亚洲流感”和1968年“香港流感”,均与高发病、高死亡和严重的社会经济影响密切相关。

(1)西班牙流感:在三次流感大流行中,“西班牙流感”影响最严重,破坏性最显著,在不到2年时间里造成的死亡数比整个第一次世界大战4年时间造成的死亡数都多<sup>[8]</sup>。早期的统计结果显示“西班牙流感”共造成2000万~4000万例死亡<sup>[9]</sup>,但是通过最近的一些研究发现,将亚洲和非洲数据纳入测算以后,较接近真实情况的死亡数可能为5000万~1亿<sup>[10]</sup>。流感在全球范围内均造成巨大影响,英国所致超额死亡数为198 000例<sup>[11]</sup>;在人口密集的国家,如印度有1000万人死亡;在人口稀疏的非洲撒哈拉以南地区几个星期内也造成150万~200万例死亡<sup>[12]</sup>。除去高死亡率,西班牙流感还有另外一个特点,即导致15~35岁健康年轻人大量死亡,例如在英国,健康年轻人的死亡率高达3%,年龄别超额死亡曲线类似“W”型,这和以往流感流行主要导致老年人和儿童死亡有较大不同<sup>[10]</sup>。

(2)亚洲流感:对世界的影响总体要比西班牙流感为轻<sup>[13]</sup>。虽然此次大流行的传播速度依然非常迅速,从香港开始出现不到6个月的时间就已波及全球,但病死率很低,死亡分布也更加典型,主要集中在幼儿和老年人。美国大约有7万人死亡,英国17%的人口被感染,学龄儿童和年轻人的死亡率为2.2‰,日本第一波流行的总罹患率约为26%。

(3)香港流感:较亚洲流感的影响更为轻微,在全球大部分地区,临床症状都相对较轻,死亡率也较低<sup>[14]</sup>。以英国为例,流行从1968年开始,一直到1969年4月只有8%的人口被感染,死亡率约为1‰,几乎没有出现医疗服务需求的突然增长。香港地区约15%的人被感染,荷兰罹患率估计为30%,加拿大的感染率约15%<sup>[15]</sup>。但也有个别国家受到的影响较严重,典型代表是美国,罹患率达15%,超额死亡数约为34 000例,主要集中在老年人,但是总体影响较前两次大流行轻。

### 2. 流感季节性流行所致疾病负担:

(1)温带地区:流感在温带地区最显著的特征是每年都会出现一次流行;在北半球,流行期通常为11月至翌年4月,南半球为5~9月。美国、欧洲和亚洲的一些温带国家很早就建立了流感监测系统,记录流感的活动、流感病毒的变异和医疗服务的利用情况,并使用数学模型方法对监测数据进行处理,界定流感的非流行期作为模型的基线,使用超出基线的“超额死亡”(excess deaths)或者“超额患病”(excess cases)等指标来评估流感季节性流行的影响<sup>[16,17]</sup>。近年来,美国疾病预防控制中心采用病毒监测数据来建立模型,通过拟合病毒活动状况和流感导致的住院以及死亡的相对关系来测算流感超额住院或超额死亡<sup>[18,19]</sup>,这两种方法测

算出来的结果较为接近<sup>[20,21]</sup>。

①发病率:很多国家都测算了流感流行期流感或急性呼吸道感染 (ARI) 的罹患率。Meier 等<sup>[22]</sup> 测算 1991 - 1996 年英国总的流感或流感样病例 (ILI) 发病率为 4.3%。Zambon 等<sup>[23]</sup> 研究发现, 1996 - 1999 年冬季英国和威尔士有 32% 的 ILI 为流感感染, 在流行高峰期, 流感病毒和呼吸道合胞病毒感染 ILI 甚至超过 90%。

②死亡率:美国 1972 - 1992 年间流感流行的年均死亡率为 9.1/10 万, 死亡例数约占全美死亡总数的 1%<sup>[24]</sup>, 1990 - 1999 年间平均每年因肺炎和流感导致的死亡数为 360 000 例, 死亡率为 3.4/10 万人年<sup>[18]</sup>。法国一项对 75 岁以上老年人的研究发现, 1980 - 1990 年流感流行的年均死亡率为 216/10 万<sup>[25]</sup>, 与美国同年龄组的结果 (160/10 万) 很相似。

③住院率:死亡是评估流感影响的一个指标, 但是一般只出现在老年人和高危人群, 当流感季节性流行时, 其影响更多的是体现在超额住院上。Simonsen 等<sup>[26]</sup> 发现, 在 1972 - 1992 年的流感流行期, 美国平均流感住院率为 50/10 万, 一半以上的住院出现在 65 岁以上老年人。Thompson 等<sup>[19]</sup> 使用 Poisson 回归模型对 1979 - 2001 的 NHDS (美国国家医院出院调查) 数据进行了分析, 得到的年平均流感住院率为 88/10 万。

④高危人群疾病负担:尽管流感的患病和死亡会出现在各个年龄组, 但在高危人群, 如儿童、65 岁以上老年人、患有慢性基础性疾病 (包括哮喘、COPD、先天性心脏病、心肌局部缺血症、慢性肾病、糖尿病等) 人群中<sup>[27]</sup>, 由流感造成并发症、住院和死亡的风险比健康的青少年和成年人要更高一些。50~64 岁和 65 岁以上年龄组流感或 ILI 的发病率分别为 4.9% 和 3.5%, 高于其他年龄组<sup>[22]</sup>。Iwane 等<sup>[28]</sup> 2000 - 2001 年在美国某地开展的前瞻性研究发现, 5 岁以下儿童 ARI 住院率为 18%, 归因于流感的住院率平均为 0.6%。Neuzil 等<sup>[29]</sup> 在田纳西州开展的 25 年 (1974 - 1999) 研究结果表明, 5 岁以下儿童的流感就诊率为 95%, 住院率为 2.3%。Heikkinen 等<sup>[30]</sup> 在芬兰某地区得到的流感年发病率在 < 3 岁组为 17.9%, 3~6 岁组为 17.5%, 7 岁以上组为 14.2%。Principi 等<sup>[31]</sup> 在意大利的研究显示, 14 岁以下儿童 ILI 中, 确诊流感的比例为 9.3%。法国 2001 - 2002 流感流行期因 ARI

就诊或住院的 0~11 月龄婴儿中, 有 33% 流感病毒检测呈阳性<sup>[32]</sup>。专门针对高危人群开展的流感疾病负担研究并不太多, 但是从现有的文献中可清晰地看到高危人群会因为流感流行产生显著的疾病负担。

(2) 热带地区:热带地区流感流行趋势相对复杂, 虽然存在流行高峰, 但流行期变化较大, 高峰间期的流感活动程度也很高。基于以上原因, 在热带地区确定每次流行的准确时间比较困难, 这就需要加强监测并收集病例个案, 对量化流感疾病负担才能提供帮助。很多热带国家是发展中国家, 经济不发达, 季节性不明显的流感流行造成的严重后果又不够集中和显著, 因此长期以来, 缺乏连续系统的流感监测, 流感疾病负担研究开展的还非常有限, 涉及的时限也相对较短, 目前的研究主要集中在新加坡和香港地区。

①死亡率:Chow 等<sup>[33]</sup> 对 1996 - 2003 年新加坡的流感监测数据进行了分析, 发现全人群的流感超额死亡率平均为 2.9/10 万人年, ≥65 岁的老年人为 46.9/10 万人年。同样 Ng 等<sup>[34]</sup> 在新加坡的研究显示, ≥65 岁的老年人平均每年流感超额死亡率为 265/10 万人年。Wong 等<sup>[35]</sup> 在香港地区也进行了类似研究, 发现全人群流感超额死亡率平均为 4.1/10 万人年。而地处温带的美国同类研究得到的结果是 3.1/10 万人年, 考虑到研究时限和流行毒株的相似性, 研究结果是可比的 (表 1)。

②住院率:Chiu 等<sup>[36]</sup> 测算了 1998 年和 1999 年香港地区 15 岁以下儿童中流感导致的超额住院率, 其中 < 1 岁组分别为 2785/10 万和 2882/10 万。Wong 等测算了 1996 - 2000 年香港地区的流感超额住院率, 发现在 < 65 岁组超额住院率为 45/10 万, ≥65 岁组超额住院率为 267/10 万。而 Wong 等<sup>[37]</sup> 得到的香港全年龄组流感超额住院率为 29/10 万, 这与以美国为代表的一些温带国家的结果非常相似, 如 Simonsen 等<sup>[24]</sup> 测算 1972 - 1992 年间美国流感超额住院率为 50/10 万, Thompson 等<sup>[19]</sup> 测算得到的 1979 - 2001 年间美国流感超额住院率为 88.4/10 万。

综上所述, 无论是流感大流行还是季节性流行, 都会导致大量的住院和死亡, 加重医疗卫生服务的压力, 造成显著的经济损失; 所以量化流感的疾病负担, 评价其流行对人群健康和社会经济的影响, 具有非常重要的现实意义。

表 1 热带与温带国家 (地区) 流感超额死亡率比较

国家	研究者	研究年代	人群	流感相关死亡率 (/10 万人年)		
				全死因死亡	潜在 P&I 死亡	潜在循环和呼吸疾病死亡
美国 <sup>[18]</sup>	Thompson, et al.	1976 - 1998	全人群	19.6	3.1	13.8
			≥65 岁	132.5	22.1	98.3
新加坡 <sup>[33]</sup>	Chow, et al.	1996 - 2003	全人群	14.8	2.9	11.9
			≥65 岁	167.8	46.9	155.4
香港 <sup>[35]</sup>	Wong, et al.	1996 - 1999	全人群	16.4	4.1	12.4
			≥65 岁	136.1	39.3	102.0

## 参 考 文 献

- [1] Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet*, 1999, 354(9186): 1277-1282.
- [2] Simonsen L. The global impact of influenza on morbidity and mortality. *Vaccine*, 1999, 17 Suppl 1: S3-10.
- [3] Sungu M, Sanders R. Influenza virus activity in Papua New Guinea. *PNG Med J*, 1991, 34(3): 199-203.
- [4] Thawatsupha P, Maneewong P, Prasittikhet K, et al. Influenza virus isolation in Bangkok between 1988 and 1995. *J Health Sci*, 1997; 668-672.
- [5] Nguyen-Van-Tam JS, Hampson AW. The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza. *Vaccine*, 2003, 21(16): 1762-1768.
- [6] Turner D, Wailoo A, Nicholson K, et al. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technol Assess*, 2003, 7(35): iii-iv, xi-xiii, 1-170.
- [7] Viboud C, Alonso WJ, Simonsen L. Influenza in tropical regions. *PLoS Med*, 2006, 3(4): e89.
- [8] Kolata G. Flu: The story of the great influenza pandemic of 1918 and the search for the virus that caused it. New York: Farrar, Straus, and Giroux, 2000: 330.
- [9] Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918 - 1920 "Spanish" influenza pandemic. *Bull Hist Med*, 2002, 76(1): 105-115.
- [10] Glezen WP. Emerging infections: pandemic influenza. *Epidemiol Rev*, 1996, 18(1): 64-76.
- [11] Langford C. The age pattern of mortality in the 1918-19 influenza pandemic: an attempted explanation based on data for England and Wales. *Med Hist*, 2002, 46(1): 1-20.
- [12] Patterson KD, Pyle GF. The diffusion of influenza in sub-Saharan Africa during the 1918 - 1919 pandemic. *Soc Sci Med*, 1983, 17(17): 1299-1307.
- [13] Potter CW. A history of influenza. *J Appl Microbiol*, 2001, 91(4): 572-579.
- [14] Cockburn WC, Delon PJ, Ferreira W. Origin and progress of the 1968 - 1969 Hong Kong influenza epidemic. *Bull WHO*, 1969, 41(3): 345-348.
- [15] Chang WK. National influenza experience in Hong Kong, 1968. *Bull WHO*, 1969, 41(3): 349-351.
- [16] Collins S, Frost W, Gover M. Mortality from influenza and pneumonia in 50 large cities of the United States 1910 - 1929. *Public Health Rep*, 1930, 45: 2277-2328.
- [17] Serfling R. Methods for current statistical analysis of excess pneumonia-influenza deaths. *Public Health Rep*, 1963, 78: 494-506.
- [18] Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*, 2003, 289(2): 179-186.
- [19] Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA*, 2004, 292(11): 1333-1340.
- [20] Simonsen L, Taylor R, Viboud C, et al. US flu mortality estimates are based on solid science. *BMJ*, 2006, 332(7534): 177-178.
- [21] Dushoff J, Plotkin JB, Viboud C, et al. Mortality due to influenza in the United States — an annualized regression approach using multiple-cause mortality data. *Am J Epidemiol*, 2006, 163(2): 181-187.
- [22] Meier CR, Napalkov PN, Wegmuller Y, et al. Population-based study on incidence, risk factors, clinical complications and drug utilisation associated with influenza in the United Kingdom. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2000, 19(11): 834-842.
- [23] Zambon MC, Stockton JD, Clewley JP, et al. Contribution of influenza and respiratory syncytial virus to community cases of influenza-like illness: an observational study. *Lancet*, 2001, 358(9291): 1410-1416.
- [24] Simonsen L, Clarke MJ, Williamson GD, et al. The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *Am J Public Health*, 1997, 87(12): 1944-1950.
- [25] Carrat F, Valleron AJ. Influenza mortality among the elderly in France, 1980 - 1990: how many deaths may have been avoided through vaccination? *BMJ*, 1995, 419-425.
- [26] Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, et al. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *J Infect Dis*, 2000, 181(3): 831-837.
- [27] Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF Jr, et al. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr*, 2000, 137(6): 856-864.
- [28] Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi PG, et al. Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children. *Am Acad Pediatrics*, 2004: 1758-1764.
- [29] Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, et al. Burden of inter-pandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis*, 2002, 185(2): 147-152.
- [30] Heikkinen T, Silvennoinen H, Peltola V, et al. Burden of influenza in children in the community. *J Infect Dis*, 2004, 190(8): 1369-1373.
- [31] Principi N, Esposito S, Gasparini R, et al. Burden of influenza in healthy children and their households. *Arch Dis Child*, 2004, 89(11): 1002-1007.
- [32] Ploin D, Liberas S, Thouvenot D, et al. Influenza burden in children newborn to eleven months of age in a pediatric emergency department during the peak of an influenza epidemic. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22(10 Suppl): S218-222.
- [33] Chow A, Ma S, Ling AE, et al. Influenza-associated deaths in tropical Singapore. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12(1): 114-121.
- [34] Ng TP, Pwee KH, Niti M, et al. Influenza in Singapore: assessing the burden of illness in the community. *Ann Acad Med Singapore*, 2002, 31(2): 182-188.
- [35] Wong CM, Chan KP, Hedley AJ, et al. Influenza-associated mortality in Hong Kong. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(11): 1611-1617.
- [36] Chiu SS, Lau YL, Chan KH, et al. Influenza-related hospitalizations among children in Hong Kong. *N Engl J Med*, 2002, 347(26): 2097-2103.
- [37] Wong CM, Yang L, Chan KP, et al. Influenza-associated hospitalization in a subtropical city. *PLoS Med*, 2006, 3(4): e121.

(收稿日期: 2007-09-17)

(本文编辑: 尹廉)