

流感、禽流感 and 流感大流行： 我们准备好了吗？

冯子健

102206 北京, 中国疾病预防控制中心

通信作者: 冯子健, Email: fengzj@chinacdc.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.08.001

【摘要】 2017—2018年冬春季我国流感疫情高发,引起了社会和公众的极大关注。2018年正值1918年“西班牙流感”大流行100周年,本期“流感大流行100周年”栏目的系列文章,系统地展示了全球和我国历次流感大流行的影响、特点和应对情况,回顾了我国在监测、预防控制策略、疫苗接种、治疗等方面的进展和经验,也提出了季节性流感防治、人感染禽流感防控和大流行应对工作的不足和挑战,对进一步提高公众和专业机构对流感大流行和流感防控的认识,加强我国流感大流行应对工作有积极意义。

【关键词】 流感; 大流行; 预防接种; 防控; 应对准备

Seasonal, avian and pandemic influenza: are we prepared? Feng Zijian

Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Corresponding author: Feng Zijian, Email: fengzj@chinacdc.cn

【Abstract】 China experienced a very high and severe influenza seasonal epidemics during the past winter and spring of 2017–2018 season. This year of 2018 is the 100th anniversary of the 1918 “Spanish influenza” pandemic, a series of papers under the topic “One Hundred Years of Influenza Pandemics” are produced to demonstrate the impact, characteristics and responses of the past influenza pandemics in global and China, to review the progress and experiences of influenza surveillance, prevention and control strategies, vaccination and antiviral in China, and to discuss the gap and challenges of the prevention, control and response to the seasonal influenza, human avian influenza infection and influenza pandemics. We hope this series could help to raise the awareness of the seasonal and pandemic influenza in publics, and to improve the pandemic preparedness in China.

【Key words】 Influenza; Pandemic; Vaccination; Prevention and control; Preparedness

流感是由流感病毒感染引起的急性呼吸道传染病。流感病毒按其核心蛋白分为4个型别:甲型(A型)流感病毒(H1N1、H3N2亚型)和乙型(B型)流感病毒每年可引起季节性流行,丙型(C型)流感病毒仅呈散发感染,丁型(D型)流感病毒主要感染牛且未发现人类感染。甲型流感病毒可按照病毒颗粒表面的血凝素抗原(H抗原)和神经氨酸酶抗原(N抗原)的不同组合,进一步分为各种亚型,理论上多达198个亚型。甲型流感病毒具有宿主多样性,可感染禽类和多种哺乳动物,而且某些亚型在动物间,特别是在禽类间的传播,可造成禽类的发病和死亡,对养殖业造成巨大损失。动物源性的甲型流感病毒偶可出现跨种传播,导致人类感染发病,如近十几年来,我国先后发生由H5N1、H7N9、H5N6、H10N8等亚型禽流感病毒感染人类的情形,所幸这些病毒尚

不能在人群中持续传播。甲型病毒的基因稳定性差,易发生突变或重配。基因变异是导致人类季节性流感病毒亚型和毒株转换的原因,也是动物流感病毒发生跨种传播的生物学基础。不同宿主来源的甲型流感病毒可在某些宿主体内发生共感染,进而造成病毒基因的“混合”与重配。如果这种基因重配的病毒恰可在人群中有效传播,即可能引发流感的大流行;其一旦发生,则在较短时间内席卷全球,发病、住院和死亡人数显著高于季节性流感,严重冲击社会经济运行,对人类健康、生命和经济造成巨大损失。1918—1919年,全球发生由H1N1流感病毒引起的“西班牙流感”大流行,导致约2 000万人死亡^[1],为近两个世纪最为严重的疾病大流行。2017—2018年冬春季,我国的季节性流感疫情高发,全国流感监测和暴发疫情报告数据显示,这是2009—2010年甲型

H1N1 流感大流行以来,最严重的一次流感季节性流行。哨点医院报告的门诊/急诊流感样病例、流感病毒检测阳性率都显著高于既往年度同期水平,全国共报告流感暴发疫情 2 396 起,为往年同期近 4 倍^[2];各地医院儿科门诊、呼吸科门诊、发热门诊、急诊以及病房、重症监护室、急诊室爆满,报告的流感重症和死亡病例数上升,诊疗体系遭受巨大冲击。严重的流感疫情、剧增的诊疗压力、广泛的暴发疫情、“流感下的北京中年”、“疫苗脱靶”等信息的爆炸式传播,引起了极大关注,也使公众和专业人员又一次经受了关于流感危害及其预防的教育和警示。

值此纪念 1918 年“西班牙流感”大流行 100 周年之际,本刊组织国内流感和禽流感监测、预防控制、治疗和流感大流行应对准备工作领域的部分专家学者,分别介绍了我国在流感监测、防控和科学研究方面取得的进展和成绩,并分析了在流感防治和大流行应对准备方面存在的差距、面临的挑战和防控策略。这些文章有利于进一步提高公众和专业机构对流感危害及其防控的认识,也将有助于进一步凝聚对我国加强流感大流行应对准备必要性和紧迫性的共识。借此机会,笔者仅从疾病预防控制部门工作者的角度,谈几点看法。

1. 季节性流感:优化和调整监测系统,大力倡导疫苗预防接种,合理应用抗病毒药物。

根据 WHO 估计,每年的季节性流感可导致 5%~10% 的成年人和 20%~30% 的儿童患病、30 万~500 万重症病例和 29 万~65 万人死亡^[3]。开展流感全球监测、推广流感疫苗接种、促进抗流感病毒药物的合理使用、做好暴发调查和控制以及倡导个人卫生,是预防季节性流感、降低流感危害的主要策略和措施^[4]。近十几年来,我国在季节性流感的监测、预防和疾病管理等方面取得了显著的进展,但仍面临诸多问题和挑战。

(1) 监测是流感预防的基础策略和前提条件:全球流感监测是 WHO 领导建立的少数几个全球性传染病监测体系之一。通过全球性监测网络,获得流感在不同地区的活动强度和循环毒株的抗原性数据,籍此预测并向全球疫苗生产厂商推荐每个流行季节的流感疫苗毒株。同时,也利用监测获取的毒株,分析其对抗病毒药物的敏感性和耐药性,指导各国合理使用抗流感病毒药物。我国是最早参加全球流感监测体系的国家,目前已成为这一监测-应对体系的核心领导成员。当前,我国参与全球监测体系的流感监测活动主要是基于哨点医院门诊/急诊的

症状监测和病毒监测^[5],监测数据除了满足全球监测网络的数据需求外,主要用于国内流感流行形势的分析和公众沟通。该哨点监测体系存在 2 点不足,一是不能满足流感疾病负担的估测,二是不能用于分析不同循环病毒的毒力和不同流行季节疾病的严重性(死亡和住院)。

另外,我国传染病防治法将流感列为丙类传染病,要求对就诊病例进行常规报告。但由于该病轻症比例高、临床特征难与其他急性呼吸道疾病区分、一般不做实验室诊断,加之流行高峰季节报告负荷重,导致报告病例准确性低、漏报情况严重,不能体现真正的发病水平,更无法用于评估疾病严重性。在进行法定报告传染病病种调整时,应考虑取消流感病例的常规报告。

未来我国提升流感监测水平,应借鉴发达国家经验,并结合我国临床诊疗实践的变化特点,建立旨在获得季节性流感疾病负担(发病率、住院率、死亡率等)数据和用于监视、评估疾病严重性、疫苗效果的监测系统。这些数据的获得,对于我国流感预防政策的科学循证决策至关重要。同时,亦应尽快考虑大流行发生时,流感流行病学监测和实验室诊断能力的快速扩张机制。

(2) 疫苗接种:流感是疫苗可预防性疾病。尽管流感疫苗的保护效果不如麻疹、脊髓灰质炎、乙型肝炎等大多数病毒性疫苗,但接种流感疫苗仍是预防流感及其并发症的最佳手段。近十几年来,我国流感疫苗产能建设已取得巨大进展,但流感疫苗年平均接种率(仅 2%~3%)仍远低于发达国家和部分发展中国家。接种率低的原因包括公众对流感疫苗认识不足、医务人员极少推荐、接种服务可及性欠佳和缺乏促进接种的公共财政政策等。彭质斌等^[6]提出,为推动流感疫苗预防接种工作,使越来越多的居民得到流感疫苗的保护,我国应考虑采取综合政策措施,包括采用不同筹资方式和机制,提高医务人员和公众对流感和疫苗预防的认识,改进预防接种服务体系,加大新型流感疫苗研发支持力度,修订我国药典中“妊娠期妇女为流感疫苗接种禁忌”的条款等。此外,继续加强流感疫苗的流行病学和卫生经济学研究,为加快流感疫苗接种公共政策制定及有效开展促进流感疫苗接种的专业交流及公众沟通,提供高质量数据。

(3) 抗流感病毒药物应用和治疗:抗流感病毒药物主要用于治疗流感患者,某些情况下,也可以在暴发疫情控制中用于预防性服药。王业明等^[7]对不同

种类的抗流感病毒药物的作用机制、使用情况、用法和效果、耐药情况等进行了回顾和展望,早期应用抗流感病毒药物可以有效缩短流感患者的病程,减轻临床严重程度,降低病死率;但目前临床可及的有效抗病毒药物仅有神经氨酸酶抑制剂,因此亟需推进疗效更优和耐药率更低新型抗流感病毒药物的研发和上市审批。秦强等^[8]在总结2017—2018年冬春季流感特点的基础上,更新了儿童流感的流行病学、发病机制、临床表现、实验室检查、治疗及预防措施等新进展,为临床及社区医务工作者提高对儿童流感的认识与防治水平提供参考。此外,还需重视药物供应和相关医保政策的改进,提高药物使用的可及性和医保政策的支持力度。

(4)健康教育和公众交流:流感疾病所具有的多面性(临床特征的非特异性,季节性流感、禽流感、猪流感、大流行流感)和病毒的复杂多样性(病毒型与亚型/系、多宿主、病毒变异)以及疫苗的独特性(每年接种、接种对象广泛)等特点,给流感相关的科学普及、健康教育、风险沟通和疫苗政策推进等带来诸多困难与挑战。普通公众和医疗服务专业人士对流感疫苗的接受程度较低。因此,公共卫生和预防医学专业机构和人士应高度重视并积极应对这些挑战,认真研究和改进沟通策略和技术。一方面要为流感和流感预防建立既科学准确又适合我国社会文化特点的信息沟通框架;另一方面,要审慎梳理和编制有关流感疾病特征、危害、疫苗预防、个人卫生预防等核心信息;还要合理设计沟通策略,如时机、对象、方式、载体、语言风格等的选择;此外,还要注重与医疗与保健专业人士、政策制定者的沟通交流。

2. 人感染动物(禽)流感:强化监测,联防联控,早诊早治,降低危害和疾病传播风险。

1959年美国发现人感染H7N7禽流感以来,各亚型禽流感病毒、猪流感病毒感染人的事件时有发生。目前,已发现的感染人的禽流感病毒亚型有H4N8、H5N1、H6N1、H7N2、H7N3、H7N7、H9N2、H7N9、H5N6、H10N7、H10N8、H7N4和猪流感H3N2v、猪流感欧亚类禽H1N1病毒等^[9]。我国是近年人感染新亚型禽流感病毒的高发地区。1997年首先在我国香港特区出现的人感染高致病性H5N1亚型禽流感病毒,以及2013年首次在我国华东、华南地区发现的人感染H7N9亚型禽流感尤为引人注目。至2018年6月,人感染H7N9禽流感在中国大陆地区已造成1 536人感染发病,611例患者死亡,病死率近40%。由于该病毒跨种属传播能力显著高于其他禽

流感病毒、病死率高,且病毒不断发生适应性进化,美国CDC等国家公共卫生机构将我国发生的H7N9病毒引发流感大流行的潜在风险评估为目前所有动物源性流感病毒中最高等级,并为此进行疫苗、试剂研发等应对准备。

调查显示,活禽市场及感染的家禽是我国人感染禽流感的主要来源,活禽批发交易和市场销售是病毒混合、放大和传播的主要机制。我国特有的黄羽肉鸡养殖方式、流通、消费模式,加剧了H7N9病毒持续存在和传播扩散风险,然而,居民活禽消费偏好顽固、需求旺盛,消费习惯改变难度较大。为做好人感染禽流感防控工作,我国应强化禽流感的监测和发现,通过不明原因肺炎监测、流感监测等系统,快速识别禽流感病毒;加强部门间的联防联控,针对活禽市场开展永久关闭、季节关闭、划定限制区,以及“1110”卫生学管理等措施;加强针对活禽调运的检疫及活禽养殖的疫苗接种和公众的健康宣教等措施^[10];提升医务人员对禽流感病例早期识别、诊断与治疗的能力,贯彻落实“早发现、早报告、早诊断、早治疗”工作原则,进一步减少重症病例发生,降低病死率。通过综合防控措施,降低禽流感病毒在禽间的传播和感染人的风险,减少其发生突变和重配的机会,进而降低流感大流行发生的风险。

最近的一个流行季,人感染H7N9禽流感发病大幅降低,环境病毒检测阳性率也明显下降。如何认识和理解这种下降的意义、已实施的生物安全措施及禽疫苗接种对降低禽间病毒传播及人暴露风险的影响,还需通过监测、调查和研究,进一步观察和评估。

3. 流感大流行的发生不可避免,且无法提前准确预测,要有计划、系统地开展应对准备。

流感大流行发生的条件是,当甲型流感病毒出现新亚型或显著变异的毒株,且能在人际有效传播,人群对其普遍缺乏免疫力时,该新出现的流感病毒即可在短时间(1~2个流行波)内在全球范围广泛传播,发病人数的急剧增加,重症和死亡数也相应大量增加,造成医疗卫生系统服务能力严重过载,并冲击社会经济运行^[11]。基于系统的文献资料,任瑞琦等^[12]对20世纪以来4次流感大流行(即1918年“西班牙流感”、1957年“亚洲流感”、1968年“香港流感”和2009年甲型H1N1流感)的特征、对全球的影响及当时采取的防控措施进行了回顾,发现每次流感大流行感染人群的特点、传播力、病死率等均有较大差异,但都给全球人类健康带来灾难性的打击,这也反

映了流感病毒和大流行的“不确定性”、“不可预测性”的特点。1918年“西班牙流感”大流行病死率约2%,且发生在非常短的时间内,对医疗体系和社会的冲击非常大。我国对20世纪几次流感大流行缺乏系统的记载和评估,秦颖等^[13]通过历史文献、报纸等回顾表明,历次大流行均波及我国多个地区,产生了较大规模的影响,其中1957、1968和1977年流感大流行被认为是从我国开始暴发。流感大流行促使我国设立公共卫生机构和流感专业部门,并在科学研究与疫情防控上加大投入。

目前的科学尚无能力预测下一次流感大流行什么时候发生,但病毒学和流行病学工作者都知道,大流行一定会再次出现,这是不可避免的。但历史经验和科学理性告诉我们,做好流感大流行应对准备,可以有效降低其危害和冲击。为了降低流感大流行给人类社会所带来的危害,WHO与包括中国在内的各个国家一直致力于应对准备计划的制定和完善^[10]。我国2005年发布《卫生部应对流感大流行准备计划与应急预案(试行)》,2011年发布了《国家流感大流行应急预案》,阐述了应对准备阶段、应急响应阶段和恢复评估阶段的策略、措施和活动。但我国流感大流行应对准备还需完善。2017—2018年冬春高发的流感疫情,医院的超负荷运转以及部分城市出现的抗病毒药物紧缺情况,既凸显出当下我国医疗服务模式弊端,也反映出医疗卫生系统在应对广泛波及的突发疫情时的准备不足:如果流感患者和重症病例数量进一步倍增,我们的医疗服务体系能否承受?我国人口规模庞大、社会经济发展不均衡,面对下次流感大流行,疫苗、抗病毒药物、其他关键医疗救治物资的产能是否充足,如何公平、有效地进行分配?医疗服务系统是否能够应对激增的就诊压力?非药物干预措施能否以及如何有效实施?如何处理大流行应对中的伦理学、社会恐慌及市场抢购、社会秩序稳定等问题?

积极而又科学地思考和回应这些问题和忧虑,是公共卫生机构和专业人士应该担当的责任。

利益冲突 无

参 考 文 献

[1] Murray CJ, Lopez AD, Chin B, et al. Estimation of potential global pandemic influenza mortality on the basis of vital registry data from the 1918–20 pandemic: a quantitative analysis [J]. *Lancet*, 2006, 368 (9554): 2211–2218. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69895-4.

[2] 中国国家流感中心.《流感周报》2018年第13周[EB/OL]. (2018-04-10) [2018-05-20]. http://www.chinaivdc.cn/cnic/zyzx/lgz/201804/t20180410_162323.htm. Chinese National Influenza Center. Influenza Weekly Report,

week 13, 2018 [EB/OL]. (2018-04-10) [2018-05-20]. http://www.chinaivdc.cn/cnic/zyzx/lgz/201804/t20180410_162323.htm.

- [3] World Health Organization. Influenza (seasonal), fact sheet [EB/OL]. (2018-01-31) [2018-05-20]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>.
- [4] 郑建东,彭质斌,秦颖,等.中国季节性流感防控现状与挑战[J].中华流行病学杂志,2018,39(8):1041–1044. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.08.006.
- Zheng JD, Peng ZB, Qin Y, et al. Current situation and challenges on the implementation of prevention and control programs regarding the seasonal influenza, in China [J]. *Chin J Epidemiol*, 2018, 39 (8): 1041–1044. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.08.006.
- [5] 王大燕.中国流感监测网络的发展与展望[J].中华流行病学杂志,2018,39(8):1036–1040. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.08.005.
- Wang DY. Development and prospect of Influenza Surveillance Network in China [J]. *Chin J Epidemiol*, 2018, 39 (8): 1036–1040. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.08.005.
- [6] 彭质斌,王大燕,杨娟,等.中国流感疫苗应用现状及促进预防接种的政策探讨[J].中华流行病学杂志,2018,39(8):1045–1050. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.08.007.
- Peng ZB, Wang DY, Yang J, et al. Current situation and related policies on the implementation and promotion of influenza vaccination, in China [J]. *Chin J Epidemiol*, 2018, 39 (8): 1045–1050. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.08.007.
- [7] 王业明,曹彬.抗流感病毒药物的回顾、现状和展望[J].中华流行病学杂志,2018,39(8):1051–1059. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.08.008.
- Wang YM, Cao B. Perspectives of antiviral drugs used on influenza [J]. *Chin J Epidemiol*, 2018, 39(8): 1051–1059. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.08.008.
- [8] 秦强,申昆玲.儿童流感防治进展[J].中华流行病学杂志,2018,39(8):1060–1065. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.08.009.
- Qin Q, Shen KL. Development of influenza control programs in children [J]. *Chin J Epidemiol*, 2018, 39 (8): 1060–1065. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.08.009.
- [9] 姜慧,赖圣杰,秦颖,等.全球人感染禽流感疫情及其流行病学特征概述[J].科学通报,2017,62(19):2104–2115. DOI: 10.1360/N972017-00267.
- Jiang H, Lai SJ, Qin Y, et al. A review of global human infection with avian influenza and epidemiological characteristics [J]. *Chin Sci Bull*, 2017, 62(19): 2104–2115. DOI: 10.1360/N972017-00267.
- [10] 李超,任瑞琦,周蕾.世界卫生组织和中国在流感大流行应对准备计划方面的发展及现状[J].中华流行病学杂志,2018,39(8):1032–1035. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.08.004.
- Li C, Ren RQ, Zhou L. A review on the preparedness plans on influenza pandemics, by WHO and China: the current status and development [J]. *Chin J Epidemiol*, 2018, 39 (8): 1032–1035. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.08.004.
- [11] 冯子健.传染病突发事件处置[M].北京:人民卫生出版社,2013.
- Feng ZJ. Response to emergency infectious diseases [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013.
- [12] 任瑞琦,周蕾,倪大新.全球流感大流行概述[J].中华流行病学杂志,2018,39(8):1021–1027. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.08.002.
- Ren RQ, Zhou L, Ni DX. An overview on the history of global influenza pandemics [J]. *Chin J Epidemiol*, 2018, 39 (8): 1021–1027. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.08.002.
- [13] 秦颖,赵梦娇,谭亚运,等.中国流感大流行的百年历史[J].中华流行病学杂志,2018,39(8):1028–1031. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.08.003.
- Qin Y, Zhao MJ, Tan YY, et al. History of influenza pandemics in China during the past century [J]. *Chin J Epidemiol*, 2018, 39 (8): 1028–1031. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.08.003

(收稿日期:2018-07-06)

(本文编辑:李银鸽)