

## · 流感预防与监测 ·

## 国外流感大流行预案概述

张广 余宏杰 张静 杨维中

流感的世界范围大流行常由甲型流感病毒引起<sup>[1,2]</sup>。目前的流感大流行的预防措施主要包括疫情监测、疫苗接种、抗病毒药物预防、隔离与消毒等方面<sup>[3]</sup>。在流感大流行前提前制订预防方案(预案),加强流感监测,制定切实可行的免疫策略,疫苗和抗病毒药物开发计划,保持对流感大流行的高度警惕,是当前各国政府在流感非流行期间可采取的积极防范措施。

1. 国外流感大流行预案制订的进展:早在 1978 年美国制订了第一个流感大流行预案,1993 年英国是欧洲第一个制订流感大流行预案的国家,又于 1997 年提出了多阶段的流感大流行应急方案和应对流感大流行的公共卫生实验室工作方案,协助卫生部、各地卫生部门在流感大流行前做好准备,以降低流感导致的发病率、病死率,处理大量发病和死亡的人群,保证重要机构的正常运转,提供及时的、权威的、最新的信息。加拿大的流感大流行计划制定工作开始于 1983 年,其目标是最大程度地降低流感大流行对社会秩序的破坏。由于日本的流感监测和疫苗供应只能应对小范围的流感暴发,日本于 1997 年成立了流感大流行工作组,起草了关于应对新型流感病毒株准备措施的报告,为预防和应对新型流感病毒引起的流感大流行做准备。澳大利亚于 1999 年在澳大利亚和新西兰传染病网络的指导下成立流感大流行计划委员会来制订流感大流行预案,为澳大利亚发现和控制流感大流行提供全国的战略政策框架,使各州、各地区的流感大流行预案与全国的预案协调一致。1999 年 WHO 为帮助各国卫生部门更好地应对未来流感大流行的威胁,提出了流感大流行预案的框架<sup>[3]</sup>,阐明了 WHO 的作用及全国和地区性方案的指导方针,对国家级流感大流行计划委员会的构成及作用提出建议,包括建立有效的应对程序,确定免疫接种策略,规划总体控制策略,强

化监测系统,确保药物供应和后勤保障等方面。

2001 年欧洲流感监测项目(EISS)进行的一项调查显示<sup>[4]</sup>,被调查的 16 个欧洲国家中有 8 个制订了由政府负责的流感大流行预案,7 个国家的流感大流行预案正在制订中,有 3 个国家有本国地区水平的流感大流行预案,1 个国家没有预案。根据欧洲各国在地理条件上相似和经济上紧密联系的原因,EISS 建议在共同的框架下建立统一的、相互协调的流感大流行预案。

2. 流感大流行预案的目标:目前距离上次流感大暴发已有将近 30 年的时间,1997 年香港禽流感暴发和 2003 年 11 月以来东南亚地区禽流感人间暴发事件<sup>[5]</sup>,再次提醒我们世界范围的流感大流行再次暴发是不可避免,而且暴发可能迫在眉睫<sup>[6,9]</sup>。WHO 建议各国政府提前制订流感大流行的预案<sup>[3]</sup>,不断更新以适应新的形势,并在世界范围内进行交流和协作,以协调不同地区间的应对措施。流感大流行预案必须能达到两个目标,一是能有有效的评估新型流感病毒的危险程度,二是如果新型流感病毒确实具有广泛传播和造成严重疾病的能力,可进行有效的危机管理。流感大流行预案的直接收益是减少了流感的负面影响,甚至推迟流感暴发,并且提高一个国家对流感大流行的反应能力。WHO 指出当前需要尽快解决的问题是如何确保早期发现流感大流行,在大流行前和期间需要什么类型的报告和监测系统;在大流行的早期阶段有效的公共卫生措施有哪些;解决疫苗和抗病毒药物大量需求的最佳策略,如何达到疫苗和抗病毒药物分配的优先和公平原则。

3. 各国流感大流行预案的主要内容:

(1) 应对流感大流行的组织结构:WHO 建议各国成立综合性、多学科的国家级流感大流行计划委员会,负责制订适合本国情况的预防控制策略。流感大流行计划委员会是一个能首先对危机做出反应,制订预案并指导预案实施的机构,在流感非流行期间应设立常务委员,在需要其他专业技术人员参与时可邀请他们参加。其他专业技术人员应包括疾

基金项目:国家科技攻关计划资助项目(2004BA519A17)

作者单位:100005 北京,中国协和医科大学公共卫生学院(张广);中国疾病预防控制中心(余宏杰、张静、杨维中)

病预防控制部门、医疗部门、药品管理部门的专家,医师协会、护士协会、药剂师协会的代表,病毒学家、流行病学家,科研机构的代表,兽医部门和动物流感病毒专家,职业卫生、心理卫生、医学伦理学专家,负责卫生监测的组织或个人的代表,药品生产商和分销商的代表,社会服务管理机构的代表,军队或其他应急反应组织的代表,非政府组织的代表,有关公共媒体的专家,主要宗教团体的专家等。

英国流感大流行应急方案中提出<sup>[10]</sup>,流感大流行应急方案涉及的部门有英国卫生部、公共卫生实验室部门,全科医师协会,当地卫生部门,WHO 流感协作中心参考实验室等机构。加拿大流感大流行应急计划是通过传染病预防控制中心、紧急准备和应变中心、人口与公共健康部门和加拿大卫生部的共同合作来完成的。

澳大利亚的流感大流行计划委员会在制订流感大流行预案时<sup>[11]</sup>,成立两个下属委员会负责预案中关于流感监测和疫苗、抗病毒药物供应方面的工作,成员来自公共事业部,应急处理部,农、渔、林业部,联邦卫生与老年保健部,联邦监测与管理部,国家流行病与人口保健部,公共卫生网络实验室,医疗用品管理局,WHO(澳大利亚)流感研究参考实验室,新西兰卫生部,澳大利亚药品生产协会等部门,另外还有一些外围的部门和专家协助工作。

(2)对流感大流行的分级预警:WHO 通过对流感大流行应对工作的各个阶段进行定义<sup>[3]</sup>,提出了预警和准备工作分类系统的框架。WHO 的流感大流行预案中建议将流感大流行期分为六个阶段,即非流行期、大流行开始、地区及地区间流行、大流行第一波结束、大流行第二波及其他波发生、大流行结束;其中第一阶段分为 3 个准备级别,即第一级为在人类病例中发现新型流感毒株,第二级为确定有人类感染病例,第三级为确定病毒在人群中传播。由于在越南和泰国 2004 年的禽流感病例中尚未确认有人传染人的证据<sup>[12]</sup>,按照 WHO 的分级原则,全球目前正处于非流行期的第二个准备级别,即确认已有 2 例或 2 例以上的新型流感病毒感染病例。需注意的是,由于经历了非流行期的 3 个准备级别,流感大流行可以不经第二阶段(大流行开始阶段)直接进入第三个阶段(地区及地区间流行阶段)。

在英国的流感大流行多阶段应急方案中<sup>[10]</sup>,将对流感大流行的反应分为六个阶段,分别为第一阶段非流行时期、第二阶段在英国范围外出现具有新

型流感病毒、第三阶段在英国范围外出现新型流感病毒引起的流感暴发、第四阶段在英国国内分离出新型流感病毒、第五阶段英国发生流感大流行、第六阶段流感大流行后时期。流感大流行多阶段应急方案认为从第一阶段到第四阶段的间隔通常是不可预测的,流感大流行不可能超越第一阶段发展下去,第二阶段到第三阶段的间隔长短是十分关键的,将决定是否有充足时间获得新型毒株的疫苗。为了保证流感大流行准备工作的明确性和一致性,澳大利亚的流感大流行预案和加拿大的流感大流行应急计划采用了与 WHO 建议相一致的流感大流行准备和应对工作分期。

(3)持续的流感监测工作:流感监测要解决的关键问题包括新型流感病毒是否在某一国家或地区出现;大流行期间病毒是否发生变异;在某一国家或地区中何处的流感活动增加或减弱;感染流感病毒、发病、住院、死亡的人数;哪一类人群受影响最严重。

WHO 建议在非流行期第一级准备时,就开始加强实验室网络监测活动<sup>[3]</sup>。加强监测可通过提高早期预警的水平和监测系统的能力,包括快速分离病毒的能力、增加实验室的数量和覆盖面等,可以确实地提高应对流感大流行的水平。在禽类和野鸟中进行疾病和病毒学监测是评估其对人类危险性和确认控制工作是否有效的重要部分,H5N1 流感在东南亚国家暴发突显了在流感大流行株出现前,早期发现新型流感病毒是实施全球一致应对行动的关键。在 H5N1 流感发生的地区,目前的监测系统很薄弱,为作好流感大流行的准备工作,监测系统在这些地区要建立和加强扩大动物流感监测并与人流感监测相结合,了解和防备动物流感病毒对人类健康的威胁是十分必要的<sup>[13]</sup>。当前急需解决的问题,首先是确定在全球、不同资源条件下、流感大流行预案不同准备阶段中流感监测的目标人群;确定在流感大流行预案不同准备阶段中流感监测的指标;确定在不同情况下和不同水平上符合条件的监测系统的类型;寻求当前在国内和国际上能加强和进一步完善监测活动的方法。

美国疾病预防控制中心(CDC)认为,流感监测主要任务是发现流感流行的时间和地区分布,确定流感的分型和流感病毒的变化,监测与流感有关的疾病和评估流感对死亡的影响<sup>[14]</sup>。英国不同部门的分工不同,公共卫生实验室部门的主要任务是提

供病毒学、微生物学和流行病学方面的数据,用于国家在监测试剂、疫苗和抗病毒药物的选择和使用、公共卫生控制措施的实施水平等方面做出决策;传染病监测中心负责流行病学监测,肠道和呼吸道病毒实验室进行病毒学的分析。

澳大利亚的流感大流行预案建议成立一个全国协调的流感监测系统<sup>[11]</sup>,使用统一的流感样病例定义,一致的监测方法,和全国协调的数据收集、分析、公布。在非流行期间,监测系统以哨点监测为基础进行社区监测;在大流行期间增加监测机构以强化监测。还明确了在澳大利亚和新西兰的动物中发生新型流感病毒暴发时要进行监测。

(4) 流感疫苗的免疫接种: WHO 建议各国在制定流感大流行应对计划时<sup>[13]</sup>, 应尽快确定分配和利用疫苗的目标人群和重点人群, 同时应适当地考虑公平分配; 根据本国流感大流行可能造成的威胁、目前限制疫苗供应的因素以及这些限制因素将造成的影响, 与多部门合作预先制订应对计划; 确定流感大流行的负担, 进行有关的成本效益分析。WHO 还建议在非流行时期扩大疫苗的使用以促使生产厂增加疫苗生产能力; 在还没有疫苗生产能力的国家应开始考虑建立疫苗生产厂, 保证有稳定的疫苗供给; 保证卫生部门和疫苗生产厂之间的疫苗供给协定; 解决未知副作用的新型疫苗大规模免疫接种后的责任问题; 制定审批和检验新疫苗和新接种策略的快速通道。当前急需解决的问题, 包括明确在流感大流行不同阶段按照不同接种策略所需疫苗数的准确数字; 确定在疫苗快速检测、生产和许可方面的技术、管理的困难; 确定增加疫苗生产能力而应优先采取的行动策略, 以使流感大流行时能及时地、公平地获得疫苗。

在英国的流感大流行多阶段应急方案中<sup>[10]</sup>, 强调免疫接种对高危人群的作用, 考虑到疫苗供给的不足, 详细确定了免疫接种的优先顺序, 并对公众进行了相应的教育。免疫接种的优先顺序由国家流感咨询委员会根据流感大流行时的实际情况进行调整, 为了保证疫苗公平分配全国实行集中组织分配。澳大利亚的流感大流行预案建议要集中力量保持人群流感疫苗接种数量增加<sup>[11]</sup>, 特别是在高危人群中; 建议考虑给全部高危人群免费接种流感疫苗; 通过与生产厂进行协商, 资助从禽类、动物中选择疫苗毒株的研究; 通过危机协调组织来促进疫苗分配和安全使用的机制; 研究疫苗接种的最佳方法和最有

效的疫苗成分与剂量, 以达到最有效利用疫苗的目标。

在加拿大流感大流行应急计划中认为在最初疫苗供应不可能满足整个人群时, 对疫苗使用要有先后顺序, 政府在大流行期间应该控制疫苗的分配, 并且根据疫苗接种的优先人群, 提出具体实施的建议。决定优先权的过程必须考虑疫苗接种的目的: 一是通过维持作为应变措施的卫生服务, 以及对高危人群的保护, 降低发病率和死亡率; 二是通过维持所有人都赖以生存的基本服务行业的正常工作, 最大限度地降低疾病对社会秩序的破坏。日本也确定了优先接种的人群, 第一类是从医学角度出发的, 包括 65 岁及以上人群、孕妇、慢性病患者和免疫力低下的人群; 第二类是从消除高危人群的传染源出发, 包括医务人员, 高危人群的家属; 第三类是维持社会基本功能, 包括医务人员、警察、消防员、市政服务人员、交通/通讯服务人员、能源部门; 第四类是学龄前和小学生。

(5) 抗病毒药物: 在流感大流行期间, 如果没有提前储备, 抗病毒药物的供给量可能很小或根本得不到, 所以抗病毒药物储备计划和使用指导原则应在流感非流行期间提前制定。抗病毒药物所面临的问题与疫苗的问题一样, 主要是缺乏对目标群体、公平分配、供货能力、有没有可能应对紧急的需求及其安全性问题进行深入的评估。

WHO 建议各国在制定流感大流行应对计划时, 了解目前可获得抗病毒药物的准确数量, 并评估抗病毒药物的供需差距; 确定快速且公平地获得抗病毒药物有哪些困难; 确定能克服当前困难而应优先采取的行动, 以使流感大流行时能快速及时地、公平地获得抗病毒药物; 确定抗病毒药物治疗方面的关键问题; 探索 WHO、各国政府、药品生产商、销售商为确保及时、公平分配抗病毒药物应采取的行动。

在英国的流感大流行多阶段应急方案中建议医生除用于治疗外<sup>[10]</sup>, 还可将抗病毒药物作为疫苗的补充或替代疫苗, 建议在疫苗接种后没有生效前对高危人群可用金刚烷类抗病毒药物进行预防; 提出如果大流行株出现变异的倾向时要限制使用。澳大利亚的流感大流行预案建议储备一定数量的抗病毒药物作为应对流感大流行威胁的第一道防线, 储备的数量和进行储备的成本要尽快确定; 在非流行期间抗病毒药物的储备主要用于预防实验室暴露和进入高危地区的应急人员; 要经常对抗病毒药物的储

备情况和需要情况进行检查和评估。加拿大流感大流行应急计划提出在大流行期间政府控制抗病毒药物的原则、确定优先人群的原则,进一步评估特定治疗方案和抗病毒药物预防、治疗的效果,在流感大流行期间需要在当地的监测数据指导下安排抗病毒药物使用的时间。日本提出由政府统一采购和管理抗病毒药物,如金刚烷胺,并进行长期储备;在未来的流感大流行发生时,一些没有经过批准的国外抗病毒药物可以临时应急地使用,但要密切注意其有效性和副作用。

(6)信息交流:当进行大批人群免疫接种和采取其他预防控制措施时,公众普遍过分关注,甚至于恐慌,引起社会混乱,此时的有关信息交流直接影响流感大流行预案能否有效实行。在流感非流行期间应做好现有信息交流系统的评估、确定信息交流系统与需要间的差距、加强现有的信息交流系统等工作。WHO 建议流感大流行预案应先解决由谁来协调向社会上的各个部门提供信息;通过哪些应对措施来降低谣言或公众恐慌的影响;官方发言人应该如何保持在公众间的信誉。澳大利亚的流感大流行预案建议在联邦、各州、公共卫生新闻官员之间建立稳定联系<sup>[11]</sup>,并于 1997 年成立了国家应急传播网络(NEMRN),其任务之一是确保媒体得到有关紧急状况的信息,并快速发布信息给有关部门,在 1997 年香港禽流感事件中,NEMRN 澄清了对澳大利亚的错误信息,避免了对禽类养殖业的影响。加拿大流感大流行应急计划中加拿大卫生部制定了“危机/突发公共卫生事件通讯指南”,卫生行政部门承担其权限范围内的公共信息交流领导责任,公共信息交流的策略必须考虑如下各方面的信息需求:直接受到感染的社区,卫生专业人员及卫生机构工作人员,地区、国家及国际媒体,联邦、省、地方和其他国家政府组织,重要的非政府组织,企业代表(如制药业、医疗用品业),国际合作伙伴(WHO、CDC),国会及立法机构成员等。

(7)其他公共卫生措施:在新型流感病毒还未完全适应人类的流感大流行早期阶段,监测系统发现流感流行后,一系列措施如隔离病例、确定和管理密切接触者、保持距离、限制外出是必要的。这些措施的效果评估应做为流感大流行准备内容的一部分,可以通过建立数学模型确定哪些措施,实施到哪种水平上就可发挥作用。同样重要的还有确定哪些是在控制大流行上不能发挥作用的措施,避免一旦发

生流感大流行时被错误地使用。WHO 建议各国有必要在采取公共卫生措施上达成共识。

联合国粮农组织(FAO)、国际动物卫生组织(OIE)和 WHO 建议宰杀家禽是控制禽流感首先要考虑的措施<sup>[15]</sup>,可消除禽流感直接传播给人类的机会。1997 年香港宰杀家禽约 150 万只,2003 年 11 月至 2004 年 3 月东南亚各国宰杀家禽超过 1 亿只,造成了巨大经济损失,但有力地控制了疫情的蔓延。坚决执行对病禽和可疑病禽宰杀的策略在全球历次禽流感暴发,尤其是 1997 年香港禽流感的控制中发挥了重要作用。

### 参 考 文 献

- 1 Cox NJ, Subbarao K. Global epidemiological of influenza: past and history. *Annu Rev Med*, 2000, 51:407-421.
- 2 Webster RG, Ben WG, Goman OT, et al. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev*, 1992, 56:152-179.
- 3 WHO. Influenza Pandemic Plan. The Role of WHO and Guidelines for National and Regional Planning, [www.who.int/emc-documents/influenza/docs/index.html](http://www.who.int/emc-documents/influenza/docs/index.html)
- 4 Paget WJ, Aguilera JF. Influenza pandemic planning in Europe. *Eurosurveillance*, 2001, 6:136-140.
- 5 Mounts AW, Kwong H, Izurieta HS, et al. Case-control study of risk factors for avian influenza A (H5N1) disease, Hong Kong, 1997. *J Infect Dis*, 1999, 180:505-508.
- 6 WHO. Avian influenza A(H5N1)- update 31: Situation (poultry) in Asia: need for a long-term response, comparison with previous outbreaks [www.who.int/csr/don/2004\\_03\\_02/en/](http://www.who.int/csr/don/2004_03_02/en/)
- 7 WHO. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/(H5N1) since 28 January 2004, [www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/country/cases\\_table\\_2005\\_04\\_12/en/print.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2005_04_12/en/print.html)
- 8 WHO. update 20: Avian influenza A(H5N1) - update 28: Reports of infection in domestic cats (Thailand), Situation (human) in Thailand, Situation (poultry) in Japan and China, [www.who.int/csr/don/2004\\_02\\_20/en/](http://www.who.int/csr/don/2004_02_20/en/)
- 9 Horimoto T, Kawaoka Y. Pandemic threat posed by avian influenza A viruses. *Clin Microbiol Rev*, 2001, 14:129-149.
- 10 Department of Health, Multiphase contingency plan for pandemic influenza, [www.dh.gov.uk/PolicyAndGuidance/HealthAndSocialCareTopics/Flu/FluGeneralInformation/fs/en](http://www.dh.gov.uk/PolicyAndGuidance/HealthAndSocialCareTopics/Flu/FluGeneralInformation/fs/en)
- 11 A Framework for an Australian Influenza Pandemic Plan, Communicable Diseases Intelligence Technical Report Series, [www.health.gov.au/pubhlth/strateg/communic/tech/influenza.htm](http://www.health.gov.au/pubhlth/strateg/communic/tech/influenza.htm)
- 12 Avian influenza A (H5N1) - update 21: Global surveillance guidelines, Investigation of possible human-to-human transmission; data on second sister in family cluster in Viet Nam, [http://www.who.int/csr/don/2004\\_02\\_11/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2004_02_11/en/index.html)
- 13 WHO. Draft WHO Guidelines on the Use of Vaccines and Antivirals during Influenza Pandemics, *Week Epidemiol Rec*, 2002, 77:394-404. The PHLS plan for pandemic, [www.hpa.org.uk/infections/publications/pdf/pandemicplan.pdf](http://www.hpa.org.uk/infections/publications/pdf/pandemicplan.pdf)
- 14 CDC. Overview of influenza surveillance in the United States, [www.cdc.gov/flu/weekly/fluactivity.htm](http://www.cdc.gov/flu/weekly/fluactivity.htm)
- 15 WHO. Avian influenza A(H5N1)- update 31: Situation (poultry) in Asia: need for a long-term response, comparison with previous outbreaks, [www.who.int/csr/don/2004-03-02/en](http://www.who.int/csr/don/2004-03-02/en)

(收稿日期:2005-05-16)

(本文编辑:尹廉)