

何合理地使用好我国掌握的各种对抗流感的药物。长期以来,我国广泛使用的抗流感主流药物有两类,一类是占目前抗流感病毒市场上份额 99% 的国产的金刚烷胺类药物,另一类是广泛使用的中草药,这两类药物都经过长期考验,对各自的优点和不足都了解得相当清楚了。近年来,达菲类神经氨酸酶抑制剂脱颖而出,近来美国疾病预防控制中心的药敏试验结果提示,对甲型(H1N1)流感病毒相对敏感,这是防治甲型(H1N1)流感的福音。目前我国仅有数量有限的达菲储备,与发达国家相比有很大差距。建议我国迅速增加达菲生产量,由政府增加经费大幅度增加对这两种药物的储备,用于甲型(H1N1)流感重症病例的治疗和关键时刻的预防,此事刻不容缓。

另一方面,由于达菲类药物使用时间较短,人们可能对其了解不足。由于其数量少、价格很高,不可能满足同时面对季节性流感流行和甲型(H1N1)流感流行的需求。我国对治疗和预防流感药物的需求量极大,不宜只宣传达菲一种药物。金刚烷胺类药物和中草药过去在抗季节性甲型流感和禽流感中都被证明有效,其价比达菲的便宜很多。同所有的

抗生素都有可能产生耐药性一样,各种抗病毒药物也可能产生一定的耐药性。关键是同时作好对流感的监测和对抗病毒药物耐药性的监测工作,更专业、更合理的使用好各种药物,不要偏废任何一种。例如烷胺类药物抗病毒的机制与达菲不同,协同使用可能会使疗效倍增。

5. 预案与公共卫生决策: WHO 应对流感大流行的 6 级预警机制与我国的 4 级预警机制都是预案的核心部分,然而在决策实施前,必须从实际出发,认真论证。过去在制定预案时,是以禽流感病毒变异后引起的大流行为假想敌。然而,同样的预案,却突然换成了另一个实际的敌人——甲型(H1N1)流感,两者不同之处很多。人类不能选择敌人,但可以审慎地修订预案。我国预案中最重要的措施不外乎“专业应对”与“社会动员”两大方面。如果不出现因传播链混乱造成广泛传播的严重局面外,应尽可能采取专业应对。此外,由于我国幅员辽阔、地区间千差万别,各地的预警级别可以不同。

(收稿日期:2009-05-08)

(本文编辑:张林东)

人感染猪流感

高燕 袁帆 隋兹强 孙闪华 杜宁 杨霄星 徐翠玲 舒跃龙

【关键词】 猪流感病毒; 甲型(H1N1)流感

Human infection with swine influenza virus GAO Yan, YUAN Fan, SUI Hong-tao, et al. National Influenza Centre, State Key Laboratory for Molecular Virology and Genetic Engineering, National Institute for Viral Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100052, China

Corresponding author: SHU Yue-long, Email: yshu@vip.sina.com

【Key words】 Swine influenza virus; Influenza A(H1N1)

通常猪流感病毒是指在猪群中流行的流感病毒,或从病毒基因进化分析上类似于以往分离的猪流感病毒。1930 年 Shope 和 Lemis^[1]首次从猪体内分离出流感病毒。1974 年 Smith 等^[2]从人体肺组织

中分离出猪流感病毒,初次证实猪流感可以跨越种属屏障感染人。自 1958 年 12 月至 2009 年 2 月,全球共报道至少 60 例人感染猪流感病例^[3,4],多数为散发病例。

2009 年 3 月以来,人感染甲型 H1N1 病例显著增加,已在人群中持续传播并引起墨西哥及美国部分地区暴发疫情。截至 2009 年 5 月 4 日,据 WHO 报道,全球共有 21 个国家和地区报告甲型(H1N1)流感确诊病例 1085 例,死亡 26 例^[5]。在 4 月 29 日 WHO 宣布就已将猪流感引起的全球流感大流行警告级别由 4 级提高到 5 级,标志着流感大流行正在逼近。

由于没有证据证明此次流行的病毒来源于猪,对于新病毒的名称也争议颇多。最初称为猪流感病毒,有的国家称为猪源流感病毒 A(H1N1),最终 WHO 称之为甲(A)型 H1N1 亚型流感病毒。由于这个新病毒与前期在人群中流行的 A(H1N1)病毒截

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.05.002

作者单位: 100052 北京, 中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所国家流感中心, 病毒基因工程国家重点实验室

通信作者: 舒跃龙, Email: yshu@vip.sina.com

然不同,而更接近以往猪中分离的病毒,因此,本文从病毒学的角度将其列为猪流感病毒进行探讨,凸显其公共卫生意义。

1. 猪流感病毒生物学特征和在猪群中的流行情况:猪流感病毒属于正粘病毒科(Orthomyxoviridae),流感病毒属,为分节段的单股负链 RNA 病毒。根据猪流感核蛋白(NP)和基质蛋白(MP)抗原性的不同,可将病毒分为 A、B、C 三个血清型。导致猪流感或人感染猪流感病例的主要是甲(A)型病毒。至今甲型流感病毒已发现的血凝素有 16 个亚型(H1~H16),神经氨酸酶有 9 个亚型(N1~N9)。目前已发现的甲型猪流感病毒至少有 H1N1、H1N2、H1N7、H3N1、H3N2、H4N6、H5N1 和 H9N2 八种不同的血清亚型。文献报道的人感染猪流感病毒主要有 H1N1、H3N2、H1N2、H3N1 等,其中以 H1N1 亚型为主^[3]。

猪流感在猪群中引起的发病率较高,而死亡率则较低。猪流感病毒可全年在猪群当中传播,但大部分暴发都发生在秋季末期和冬季,这一点与人群中暴发的情形类似。

自 1930 年分离到第 1 株猪流感病毒(A/swine/Iowa/15/30)以后,大约 60 年的时间,分离到的猪流感病毒都是 H1N1 亚型,起初在美国猪群中流行,而后传至欧洲、亚洲。1980 年在欧洲猪群中发现了 8 个基因均类似于禽流感病毒的猪(H1N1)流感病毒。1993 年,在我国香港猪群中也分离到了这种类禽 H1N1 病毒^[6],故有人预言禽源猪 H1N1 毒株不久将会在人群中引起流感大流行。但从猪体内分离到类人 H1N1 病毒报道却很少。直到 2006 年我国 8 个省的猪群调查中,在广东省的一个猪场发现了类人 H1N1 亚型猪流感病毒,其 8 个基因片段全部来源于人^[7]。

1997—2002 年,在美国的猪群中分离到的病毒包括其他 3 个亚型和 5 个不同的基因型。这些病毒株均包括了人、禽和猪的重配基因片段。

与人流感病毒不同,猪流感病毒的起源和流行在不同的大陆有所不同。例如在欧洲流行的 H1N1 属禽源的,是在 1979 年由野鸭传入猪群。在美国流行的所谓“古典”型猪流感 H1N1 病毒从 20 世纪初就存在。猪流感病毒 H1N1、H3N2 与人群中流行的同亚型毒株抗原和基因特性都差异较大。大多数猪流感病毒人、禽和猪的重配毒株,通常认为猪对人和禽流感病毒均易感,因此,猪被称为流感病毒的“混合器”。

2009 年在墨西哥、美国等国家/地区人群中流行

的甲型(H1N1)流感病毒经基因进化分析显示该病毒是一种新的重配病毒,其基因特性与以往的猪流感病毒差异较大,与人流感病毒 H1N1 差别也很大。8 个片段分别来自人源、北美猪源、欧亚猪源及禽源(非 H5)的流感病毒。

2. 人感染猪流感流行病学特点:

(1)既往人感染猪流感病例流行特点:血清学回顾性调查认为猪流感(H1N1)病毒是 1918 年流感大流行的病原。在人群发生暴发流行的同时,猪也有相似的感染症状。通过血清学检测或病毒分离方法,1958—2005 年美洲、欧洲、亚洲报告了 60 例左右人感染猪流感病例,其中 7 例死亡。这些病例多为散发病例,仅 3 起有聚集性病例。在 2009 年 3 月之前,人感染猪流感病例多数具有明显的病猪接触史或病猪环境暴露史。与猪有密切接触的农场主及兽医是感染猪流感的高危人群。有文献报道,一般人群对甲型猪流感的抗体阳性率低于 2%,但具有猪暴露史的职业人群(如养猪的农场主或兽医)其对猪流感 A(H1N1)的抗体阳性率可高达 10%~20%^[8,9]。

根据 3 起聚集性病例的报道可推测,可能猪流感病毒也曾导致有限的人传人。尤其是 1976 年在美国新泽西州的军营中发生一起 13 例人感染猪流感 A(H1N1)确诊病例的暴发疫情,证实了猪流感病毒在人际间的传播。同时血清学调查数据显示同一军营有更多的人发生了感染。此次疫情没有造成进一步的传播,有人称之为“流产的流感大流行”,但仍引起了很大的关注。

人感染猪流感病例同样一年四季均可发生,也以秋冬季居多。1958—2005 年报道的 50 例猪流感病例,6 例病例的发病时间在夏季,42 例的发病时间在 9 月至次年 3 月(2 例发病时间不详)^[3,10]。人感染猪流感的人群分布特征主要受人群免疫力及接触机会两因素的影响。上述 50 例人感染猪流感病例中,男性多于女性,儿童、青壮年患者居多^[5]。

(2)2009 年 3 月起的人感染甲型(H1N1)流感病例流行特点:截至 5 月 4 日格林尼治时间 18:00,全球共报告 1085 例确诊的甲型 H1N1 感染病例。死亡 26 例,其中墨西哥 25 例,美国 1 例(23 月龄儿童)。病例以青壮年为主。确诊病例排在前三位的国家分别是墨西哥、美国、加拿大。病例也以青壮年为主。最初发生暴发的墨西哥大多数病例没有猪的接触史,稳定的人际传播已经建立。至于本次疫情的起源是来自于猪还是人尚有待进一步研究证实。

流感大流行必须具备三个条件:①新的流感病

毒亚型出现或旧亚型重现;②人群普遍易感;③病毒具备有效的人际传播能力。目前三个条件均已具备,全球性流感大流行正蓄势待发。

4月23日,美国报告在纽约市一所高中发生甲型(H1N1)流感暴发疫情,共采集了55份新发病例呼吸道标本进行检测,其中44份甲型H1N1病毒检测阳性^[11]。该起疫情中识别到222人曾到过校医室或因病离校。因该病症状不特异且有一些轻型病例,估计实际的发病人数要多于确诊病例数。

一些国家首发病例报告有墨西哥等疫情严重地区的旅行史。因此,在那些没有甲型H1N1疫情的国家,防控输入性病例或具有旅行史的病例应是早期防控的重点。

由于此次流行的甲型H1N1流感病毒与目前的季节性流感H1N1病毒抗原性和基因特性差异都很大,人际间传播的效率很高,因此,推测人群普遍易感。

3. 人感染猪流感的临床表现和诊断:

(1)潜伏期:人感染猪流感的潜伏期通常为1~7天,更多的是1~4天^[12]。感染猪流感病毒患者出现症状前一天至发病7天内具有传染的潜在可能性。儿童,特别是幼儿,其传染期可能更长。

(2)临床症状和体征:人感染猪流感病毒后,其临床症状与季节性流感病毒导致的临床症状并无明显不同,从轻型流感样症状到肺炎等轻重程度不一。主要表现为急性发热($>38^{\circ}\text{C}$)及呼吸道症状,如咳嗽、头痛、乏力、厌食,乃至呼吸加速、气促,甚至呼吸窘迫。患者的肺部体征常不明显,部分病例可闻少许湿啰音,或有肺实变体征。偶有局部叩浊、呼吸音减低等少量胸腔积液的表现。部分病毒性肺炎的患者X线片中会表现出明显的渗透性肺炎^[13]。

Smith等^[2]报道,人感染猪流感后可能会合并链球菌感染。尤其是5岁以下儿童,或健康状况不佳者,感染后出现并发症的概率要较常人高。部分流感相关儿童死亡病例检测结果表明其合并有金黄色葡萄球菌尤其是耐甲氧西林菌株的感染^[14]。

2009年3月以来,美国发现感染A(H1N1)(猪流感)的病例除表现为突然发热、肌肉痛、咳嗽、流鼻涕和疲倦外,20%~25%的患者出现胃肠道症状如腹泻、呕吐^[12]。95%以上符合流感样病例症状(发热伴咳嗽或咽痛之一者)。墨西哥的肺炎病例较多,其他国家都是以上呼吸道感染的轻型病例为主。确诊的26名死亡病例中,除1名23月龄的美国婴儿外,其他均为墨西哥人。墨西哥与其他国家相比,患者

病情严重程度差别很大的原因,推测可能与该病流行早期没有确定病原进行诊断、未早期采取有效的防控措施有关。

4. 人感染猪流感的预防控制:流感病毒具有不断发生变异的特性,以逃避人群产生的免疫压力。抗原性变异包括抗原漂移和抗原转变两类。每1~2年要发生一次小的变异。每隔10年或更长的时间,就出现一种大的变异株(抗原转变)引起流感大流行。流感大流行有三种机制:一是人类流感病毒与动物流感病毒的基因重配;二是流感病毒在动物与人之间直接传播;三是病毒从未知或未注意的贮存地重新出现^[15,16]。以20世纪发生的3次流感大流行为例:1918年西班牙流感大流行的病毒来源于猪流感病毒;1957年的第二次流感大流行病毒HA、NA和PB1基因皆来自于禽流感病毒;1968年第三次流感大流行病毒HA和PB1两个基因来自禽流感病毒,其他6个基因来自当时流行于人群的H2N2病毒,这也是第一个人源和禽源流感病毒的重配病毒。

由于猪体内的上皮细胞既具有人流感的受体又具备禽流感的受体,可以同时感染禽和人的流感病毒,因而流感病毒有了发生基因重组的机制,所以一直以来猪被认为是流感病毒的“混合器”。但关于猪在流感病毒大流行株产生中的作用,至今尚未获得一致看法。1997年出现人感染禽流感病毒H5N1病例以来,国际上专家普遍担忧下一次流感大流行的毒株可能会起源于禽流感病毒H5N1。2009年3月以来的这次甲型流感H1N1病毒的流行提示,对流感大流行病毒株的来源很难预测,流感研究方面还有很多未知的领域,尤其要加强生态学方面的研究。

我们确实很难预测流感大流行的病毒株,但可以做到加强人群中流感病毒的监测。此次甲型H1N1流感病毒流行,美国在流行早期就监测到了轻型病例,能够及时建立检测方法并向全球公布,确保世界各国早期及时开展疫情围堵和干预,防止感染进一步扩散。

要汲取前几次流感大流行的经验和教训。1918年流感大流行出现了三个流行波。第一波发病率高但死亡率低;第二波流感范围广,病死率高;第三波,流行强度轻,时间短。因此,我国当前虽然尚未出现甲型(H1N1)流感病例,但作为呼吸道传染病,出现甲型(H1N1)流感病例和疫情只是时间的问题。因此,当前要做好防控方面的充分准备,将疾病对人群的健康和社会、经济负担降到最低。预计2009年5月份WHO的疫苗种子株就能制备出来,我国当前

应做好生产、储备疫苗的充分准备。当前的耐药性检测结果显示,此次流行的甲型 H1N1 流感病毒对金刚烷胺和金刚乙胺耐药,但对奥司他韦(达菲)和扎纳米韦(瑞乐莎)敏感,因此还要选择合适抗病毒药物进行储备。

参 考 文 献

[1] Shope R, Lewis P. Swine influenza: experimental transmission and pathology. *J Exp Med*, 1931, 54: 349-359.

[2] Smith TF, Burgert EO Jr, Dowdle WR, et al. Isolation of swine influenza virus from autopsy lung tissue of man. *N Engl J Med*, 1976, 294: 708-710.

[3] Myers KP, Olsen CW, Gray GC. Cases of swine influenza in humans: a review of the literature. *Clinical Infectious Disease*, 2007, 44: 1084-1088.

[4] Centers for Disease Control and Prevention. Swine Flu and You. <http://www.cdc.gov/flu/swine>.

[5] Influenza A (H1N1)—update 10. http://www.who.int/csr/don/2009_05_02a/en/index.html.

[6] Guan Y, Shortridge KF, Krauss S, et al. Emergence of avian H1N1 influenza viruses in pigs in China. *J Virol*, 1996, 70(11): 8041-8046.

[7] Yu H, Zhou YJ, Li GX, et al. Further evidence for infection of pigs with human-like H1N1 influenza viruses in China. *Virus Res*, 2009, 140(1-2): 85-90.

[8] Olsen CW, Brammer L, Easterday BC, et al. Serologic evidence of H1 swine influenza virus infection in swine farm residents and

employees. *Emerg Infect Dis*, 2002, 8: 814-819.

[9] Myers KP, Olsen CW, Setterquist SF, et al. Are swine workers in the United States at increased risk of infection with zoonotic influenza virus? *Clin Infect Dis*, 2006, 42: 14-20.

[10] Gaydos JC, Hodder RA, Top FH Jr, et al. Swine influenza A at Fort Dix, New Jersey (January - February 1976). II. Transmission and morbidity in units with cases. *J Infect Dis*, 1977, 136 Suppl: S363-368.

[11] Centers for Disease Control and Prevention. Swine-origin influenza A (H1N1) virus infections in a school-New York City, April 2009. *MMWR*, 2009, 58 (Dispatch): 1-3.

[12] Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for clinicians on identifying and caring for patients with swine—origin influenza A (H1N1) virus infection. *H1N1 Flu Guidance* (<http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/>).

[13] Centers for Disease Control and Prevention. Influenza-Missouri. *MMWR*, 1988, 37(43): 661.

[14] Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for clinicians on the prevention and treatment of swine—origin influenza virus infection in young children. *H1N1 Flu Guidance* (<http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/>).

[15] World Health Organization. Influenza pandemic plan. The Role of WHO and Guidelines for National and Regional Planning. Geneva, Switzerland, 1999.

[16] Belshe RB. The origins of pandemic influenza—lessons from the 1918 virus. *N Engl J Med*, 2005, 353: 2209-2211.

(收稿日期: 2009-05-06)

(本文编辑: 张林东)

猪流感病毒及其基因重配对人类流感流行的影响

卢亦愚 陈寅 徐昌平 冯燕

【关键词】 甲型(H1N1)流感病毒; 猪流感病毒; 基因重配
Effect of swine influenza virus and its gene reassortment on the circulation of human influenza LU Yi-yu, CHEN Yin, XU Chang-ping, et al. Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310051, China
 Corresponding author: LU Yi-yu, Email: luyiyuzjh@yahoo.com.cn
【Key words】 Influenza A/H1N1 virus; Swine influenza virus (SIV); Gene reassortment

2009年4月13日自墨西哥出现第一例人感染猪流感(A/H1N1)的死亡病例以来,至5月5日全球确认

猪流感病例已上升至1490例,死亡人数30例。除墨西哥与美国外,其他有19个国家也报告了A/H1N1的确认病例。为此WHO在4月27日将全球流感大流行的警告级别提升到4级,并在2天后又进一步提高到5级,并把该流感称为甲型(H1N1)流感,号召开展全球性防控工作,充分体现了WHO对这次新型流感流行的重视程度。

1. 甲型流感病毒:流感是由甲(A)、乙(B)和丙(C)三型流感病毒引起的急性呼吸道传染病,其中甲型流感危害程度最大,常引起世界性流感大流行,除能感染人类以外,也可在动物和禽类中引起广泛流行,甲型流感病毒不仅严重影响了人类的健康,也给农业与养殖业带来了巨大的威胁^[1,2]。