

浙江省 6 例人感染 H7N9 禽流感确诊病例的临床与流行病学特征分析

柴程良 陈恩富 陈直平 龚震宇 吕华坤 蔡剑 刘社兰 余昭 丁华
韩健康 汪芬娟 卢亦愚

【摘要】 目的 分析 2013 年 4 月浙江省人感染 H7N9 禽流感确诊病例的临床与流行病学特征,探讨其临床特征、感染重点地区和人群及危险因素。方法 采用实时荧光定量 PCR 检测病例和密切接触者咽拭子 H7N9 禽流感病毒核酸;采用流行病学个案调查与描述性流行病学相结合方法,收集与分析 6 例确诊病例的临床与流行病学相关资料;采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。结果 6 例人感染 H7N9 禽流感确诊病例主要分布在杭州和湖州地区,平均年龄 60.83 ($M=64.50$) 岁,男性多于女性(5:1);咳嗽常为首发症状,主要临床表现有发热、头晕、肌肉酸痛、咳嗽、咳痰以及气促、呼吸困难等,胸部影像学均显示严重肺炎,大部分病例(5/6)有慢性基础性疾病。所有病例均无病(死)禽暴露史,但有高频度农贸市场暴露史,其暴露的农贸市场外环境标本 H7N9 禽流感病毒核酸阳性率达 43.21%。6 例病例的 375 名密切接触者中有 32 人(8.53%)出现异常症状,但咽拭子 H7N9 禽流感病毒核酸检测均为阴性。结论 人感染 H7N9 禽流感以急性呼吸系统损害为主要临床表现;老年男性,特别是有慢性基础性疾病者是浙江省人感染 H7N9 禽流感病例的危险人群,其感染来源可能与禽类暴露有关,暂无充分证据支持病毒的人际传播。

【关键词】 H7N9 禽流感病毒;确诊病例;临床表现;流行病学

Clinical and epidemiological characteristics of the 6 confirmed human cases with novel influenza A (H7N9) virus infection in Zhejiang CHAI Cheng-liang¹, CHEN En-fu¹, CHEN Zhi-ping¹, GONG Zhen-yu¹, LV Hua-kun¹, CAI Jian¹, LIU She-lan¹, YU Zhao¹, DING Hua², HAN Jian-kang³, WANG Fen-juan⁴, LU Yi-yu¹. 1 Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310051, China; 2 Hangzhou Center for Disease Control and Prevention; 3 Huzhou Center for Disease Control and Prevention; 4 Xiaoshan Center for Disease Control and Prevention of Hangzhou

Corresponding author: LU Yi-yu, Email: yylyu@cdc.zj.cn

This work was supported by grants from the Medical Research Program of Zhejiang (No. 2012KYA161 and No. 2013KYA043), the Program for Zhejiang Leading Team of Science and Technology Innovation (No. 2011R50021) and Key Medical Subjects Construction Project of Zhejiang (No. XKQ-009-003).

【Abstract】 **Objective** To explore the clinical spectrum, geographic location of human H7N9 avian influenza as well as the characteristics of population at high risk of infection, in order to develop strategies for the prevention and control of the infection. Clinical and epidemiological characteristics on the 6 confirmed human cases in Zhejiang were also analyzed. **Methods** Real-time fluorescent quantitative PCR was used to test the nucleic acid of human H7N9 avian influenza infection, from pharyngeal swabs of the patients and their close contacts. Face to face interview and descriptive method were used to collect related clinical and epidemiological data. Statistical analysis was performed by SPSS 17.0. **Results** Six confirmed cases were distributed in Hangzhou and Huzhou cities. The 6 confirmed human cases, including 5 males and 1 female were all confirmed with novel influenza A (H7N9) virus infection, with an average age as 60.83 years (with median as 64.50 years). Cough was the most common initial symptom to be noticed. The clinical manifestations would include fever, dizziness, pain of muscles, coughing, expectoration and short of breath. All the X-ray chest films showed severe pneumonia, and 5 of them having had other chronic diseases. None of the cases admitted to have had a history of exposure to ill/death avians. However, all of the cases had been frequently exposed to the agricultural-byproduct-trading-markets where the positive rate of novel influenza A (H7N9) virus in environmental specimens was up to 43.21%. 32 of the 375 close contacts (8.53%) to the 6 cases appeared abnormal symptoms, but no positive result related to novel influenza A (H7N9) virus nucleic acid was detected from their throat swabs. **Conclusion** Acute infection on the respiratory system seemed the main clinical manifestation. Elderly men, especially those with

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.05.007

基金项目:浙江省医药卫生科技计划(2012KYA161, 2013KYA043);浙江省重点科技创新团队计划(2011R50021);浙江省医学重点学科群建设计划(XKQ-009-003)

作者单位:310051 杭州,浙江省疾病预防控制中心(柴程良、陈恩富、陈直平、龚震宇、吕华坤、蔡剑、刘社兰、余昭、卢亦愚);杭州市疾病预防控制中心(丁华);湖州市疾病预防控制中心(韩健康);杭州市萧山区疾病预防控制中心(汪芬娟)

通信作者:卢亦愚, Email: yylyu@cdc.zj.cn

chronic diseases were under high risk of human infection with H7N9 avian influenza. The source of infection might be associated with the exposure to poultry. There was still lack of evidence to confirm the route of person to person transmission on H7N9 avian influenza.

【Key words】 Avian influenza A(H7N9) virus; Confirmed cases; Clinical manifestation; Epidemiology

2013 年 3—4 月我国安徽、江苏、浙江、上海等省(市)陆续报告了人感染 H7N9 禽流感病例,这是全球首次发现人类感染这一亚型的禽流感病毒^[1],引起世界广泛关注^[2]。目前对人感染 H7N9 禽流感病例的感染谱、感染源、传播途径以及病毒是否引起人间传播等问题,尚无明确结论。为此本研究对 2013 年 4 月 10 日以前浙江省最早报告的 6 例人感染 H7N9 禽流感确诊病例进行初步分析,以期从临床和流行病学特征中发现流行规律,为控制和决策提供科学依据。

对象与方法

1. 研究对象:根据国家卫生与计划生育委员会(卫计委)《人感染 H7N9 禽流感诊疗方案(2013 年第 2 版)》中的病例诊断标准,以 2013 年 4 月 1—10 日浙江省各级医疗机构报告的 6 例人感染 H7N9 禽流感确诊病例为研究对象。确诊病例诊断标准:符合卫计委《人感染 H7N9 禽流感疫情防控方案(第 1 版)》中监测病例表现[即同时具备以下 4 项条件:发热(腋下体温 $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$);具有肺炎的影像学特征;发病早期白细胞总数降低或正常,或淋巴细胞分类计数减少;不能从临床或实验室角度诊断为常见病原所致肺炎],或有流行病学接触史,并且呼吸道分泌物标本中分离出 H7N9 禽流感病毒或 H7N9 禽流感病毒核酸检测阳性。

2. 研究方法:采集病例发病早期的呼吸道标本(尤其是下呼吸道标本),使用中国疾病预防控制中心下发的 H7N9 禽流感病毒核酸荧光定量 PCR 检测引物与探针,以荧光定量 PCR 阳性者为确诊病例。采用卫计委《人感染 H7N9 禽流感疫情防控方案(第 1 版)》中的人感染 H7N9 禽流感流行病学个案调查表,对人感染 H7N9 禽流感确诊病例进行流行病学个案调查,包括病例一般情况、发病与就诊经过、临床表现与实验室检查、居住环境与暴露情况、家禽饲养情况、生活习惯与既往健康史、发病前暴露情况、密切接触者情况等。采集确诊病例暴露的外环境标本与密切接触者咽拭子标本,采用前述荧光定量 PCR 方法检测病毒核酸,判断病例的感染来源与密切接触者感染情况。

3. 统计学分析:所有确诊病例流行病学个案调查表输入 EpiData 3.1 软件建立的数据库,然后导入 SPSS 17.0 软件进行分析。采用流行病学描述性分析方法,分析确诊病例的临床与流行病学特征。

结 果

1. 一般情况:截至 2013 年 4 月 10 日,浙江省共

确诊人感染 H7N9 禽流感病例 6 例(2 例死亡)。其中男性 5 例(2 例死亡),女性 1 例;年龄 39~79(平均 60.83, $M=64.50$)岁;退休人员 3 人,农民、公司门卫和厨师各 1 人。6 例确诊病例集中于杭州(4 例)和湖州(2 例)两地,但病例间无明显的流行病学联系。

2. 临床特征:6 例确诊病例均以咳嗽为首发症状,仅 2 例同时有发热,但病情进展时所有病例均出现中、高度发热(腋下体温 $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$)。临床表现均有头晕、肌肉酸痛、咳嗽、咳痰(痰中带血),肺部病变加重时可出现呼吸困难甚至呼吸衰竭及多脏器功能衰竭(MODS)而死亡。实验室检查显示,血常规白细胞计数正常或降低,C 反应蛋白增高,病情加重时出现心、肝等重要脏器的损害。6 例确诊病例胸部影像学检查均提示肺部炎症(单侧或双侧),且呈进行性加重,部分病例有轻度胸腔积液现象。6 例临床表现均为危重,其中 2 例死亡,可能与年龄大,且有高血压、心脏病等慢性基础性疾病有关。值得注意的是,病例起病后经过数天(3~16 d, $M=7$ d)症状相对较轻的时期,以后病情迅速加重,提示早期诊断和治疗的重要性(表 1)。

3. 流行病学特征:6 例发病前 1 周均无病(死)禽接触史,且大部分无接触或购买活禽的情况,但所有病例均有频度较高的农贸市场(有活禽宰杀销售摊点)暴露史。从其中 3 例病例发病前曾去过的农贸市场活禽摊点外环境检出 H7N9 禽流感核酸阳性,阳性率高达 43.21%,阳性标本包括活禽宰杀销售场所涂抹标本、污水、鸡粪以及尚在销售的鸡鸭咽拭子和肛拭子标本。对 6 例确诊病例的 375 名密切接触者进行为期 1 周的医学观察,发现 32 人出现发热、咳嗽等症状,出现率为 8.53%,但其咽拭子 H7N9 禽流感病毒核酸检测均呈阴性。密切接触者中出现的异常症状大部分是轻微、一过性,1~2 d 即恢复正常(表 2)。

讨 论

人感染 H7N9 禽流感是由 H7N9 亚型禽流感病毒引起的急性呼吸道传染病,患者一般表现为流感样症状,重症患者病情进展迅速,可因呼吸衰竭甚至发生 MODS 而死亡^[3]。目前国内外对病原的基因溯源结果显示,新的 H7N9 亚型禽流感病毒是一种重配流感病毒,其基因片段分别与浙江省鸭的 H7N3、东北亚地区野禽的 H7N9,以及禽源的 H9N2 禽流感病毒高度同源^[3]。以往虽有人感染 H7 亚型禽流感病毒的报道^[4-8],但主要表现为结膜炎和轻微的呼吸

表 1 浙江省 6 例人感染 H7N9 禽流感确诊病例主要临床表现

临床表现	参考值	临床一般情况及检测结果(入院时或首次检测)					
		病例 1(死亡)	病例 2	病例 3(死亡)	病例 4	病例 5	病例 6
性别		男	男	男	女	男	男
年龄		39	67	64	51	79	65
首发症状		咳嗽	咳嗽、咳痰	咳嗽、呼吸困难	咳嗽	发热、咳嗽	发热、咳嗽
发热(℃)	36.2~37.2	39.5	39.5	38.8	39.9	38.0	39.0
主要症状体征		咳嗽、咳痰、血痰、腹泻	咳嗽、咳痰	咳嗽、咳痰、呼吸困难	咳嗽、咳痰、血痰、大咯血	头晕、肌肉酸痛、咳嗽、咳痰	咳嗽、咽痛、咳痰、血痰
发病至病情迅速加重时间(d)		16	15	3	8	5	6
实验室检查							
白细胞总数($\times 10^9/L$)	4.0~10.0	1.60	9.12	7.00	5.30	7.20	4.20
淋巴细胞分类计数($\times 10^9/L$)	1.0~4.0	0.34	-	0.10	-	-	0.93
门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	0~38	204	-	轻度增高	-	-	-
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	0~40	134	-	轻度增高	-	-	-
乳酸脱氢酶(U/L)	135~225	495	-	607	-	-	-
肌酸激酶(U/L)	35~200	2533	-	-	-	-	-
C 反应蛋白(mg/L)	0~4	43.7	52.8	177.6	-	31.4	-
呼吸道标本 H7N9 病毒核酸检测		+	+	+	+	+	+
胸部影像学检查		右下肺炎	左肺间质性肺炎, 两侧胸膜增厚, 右侧胸腔少许积液	两肺感染灶, 以右下肺为著, 右侧胸腔积液	两肺多处感染, 部分肺实变, 两侧胸腔积液	左下肺炎症	左肺上叶及右下肺下叶渗出性病变
合并症		MODS	呼吸衰竭	呼吸衰竭	心脑血管栓塞, 肺栓塞	-	-
既往慢性基础性疾病		慢性乙型肝炎	高血压	糖尿病	风湿性心脏病	高血压、脑梗塞	-

表 2 浙江省 6 例人感染 H7N9 禽流感确诊病例暴露史及密切接触者情况

病例	发病前可疑暴露史			可疑暴露场所外环境 H7N9 病毒核酸检测			密切接触者情况		
	病(死)禽	接触或购买活禽	农贸市场暴露史	采样份数	阳性份数	阳性标本类型	总人数	出现异常症状人数	咽拭子 H7N9 病毒核酸检测结果
病例 1	-	-	+	-	-	-	125	2	-
病例 2	-	鹌鹑	+	12	5	鸡粪 1 份, 宰杀场所涂抹标本 1 份, 宰杀场所污水 2 份, 鸽子涂抹物 1 份	58	5	-
病例 3	-	-	+	37	5	鸡粪 2 份, 宰杀场所涂抹标本 2 份, 宰杀场所污水 1 份	55	0	-
病例 4	-	-	+	-	-	-	54	16	-
病例 5	-	-	+	-	-	-	50	8	-
病例 6	-	鸡	+	32	25	宰杀场所涂抹标本 9 份, 鸡肛拭 7 份, 鸡咽拭 3 份, 鸭肛拭 3 份, 鸭咽拭 1 份, 鸡毛 1 份, 宰杀场所污水 1 份	33	1	-

注:可疑暴露史追溯发病前 1 周内;异常症状指发热、咳嗽、咽痛等急性呼吸道感染症状

系统症状^[8]。本研究 6 例确诊病例临床症状均较重, 进展非常迅速, 可能与病例年龄较大, 有慢性基础性疾病有关。仅就目前掌握的信息分析, 新的 H7N9 禽流感病毒对人类的毒力似乎强于以往的 H7 亚型禽流感病毒和普通的季节性流感病毒(H1N3 和 H3N2), 感染者临床表现与以往报道人感染 H5N1 高致病性禽流感相似^[9]。值得注意的是, 所有病例在起病后均有一个病情相对较轻、症状也缺乏特异性的阶段, 然后才迅速加重直至死亡。因此, 早期发现和早期治疗对降低病死率有重要意义。

由于此次感染人的 H7N9 亚型禽流感病毒对禽类不致病或仅造成轻微损害, 因此追溯感染源存在较多困难。对 6 例的流行病学调查发现, 病例暴露于有活禽场所(农贸市场)的机会和频度均较大, 实验室也从病例的可疑暴露场所外环境、禽类排泄物等标本中检出较多的 H7N9 禽流感病毒核酸阳性。因此, 可以初步推测疫情发生地禽类感染和外环境污染的情况比较严重, 人群暴露于污染环境后感染发病的可能性较大, 而病例年龄相对偏大也有可能

与该类人群在农贸市场等污染环境暴露机会多有关。虽然对病毒的分子溯源结果提示可能与候鸟的迁徙有关^[3], 但具体的传播过程与机制还有待于进一步研究。目前对有限数量病例的密切接触者进行医学观察并未发现确切的人传人迹象。

参 考 文 献

- [1] Parry J. H7N9 avian flu infects humans for the first time. *BMJ*, 2013, 346: f2151.
- [2] Uyeki TM, Cox NJ. Global concerns regarding novel influenza A (H7N9) virus infections. *N Engl J Med*, 2013. [Epub ahead of print]
- [3] Gao R, Cao B, Hu Y, et al. Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus. *N Engl J Med*, 2013. [Epub ahead of print]
- [4] Hirst M, Astell CR, Griffith M, et al. Novel avian influenza H7N3 strain outbreak, British Columbia. *Emerg Infect Dis*, 2004, 10: 2192-2195.
- [5] Nguyen-Van-Tam JS, Nair P, Acheson P, et al. Outbreak of low pathogenicity H7N3 avian influenza in UK, including associated case of human conjunctivitis. *Euro Surveill*, 2006, 11: E060504.2.
- [6] Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, et al. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet*, 2004, 363: 587-593.
- [7] Tweed SA, Skowronski DM, David ST, et al. Human illness from avian influenza H7N3, British Columbia. *Emerg Infect Dis*, 2004, 10: 2196-2199.
- [8] Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendal FW, et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 1356-1361.
- [9] Yu HJ, Shu YL, Hu SX, et al. The first confirmed human case of avian influenza A (H5N1) in Mainland China. *Lancet*, 2006, 367: 84. (收稿日期: 2013-04-18)

(本文编辑: 张林东)