

· 现场调查 ·

深圳市一例人禽流感病例现场流行病学分析

张顺祥 程锦泉 马汉武 何建凡 程小雯 蒋丽娟 牟瑾 吴春立
吕星 张韶华 张雅德 吴永胜 王昕

【摘要】 目的 结合人禽流感病例的调查处理探索现场流行病学的应用效果。方法 对一例人禽流感病例开展流行病学调查和密切接触者观察,采用 RT-PCR 检测咽拭子或气管分泌物 H5 亚型核酸片段和血清中 H5 抗体;对气管分泌物中分离到的 H5N1 病毒进行主要基因片段的测序和分析。按照现场流行病学特征完成处理和控制在。结果 根据临床表现和病原学检测结果,确诊为人禽流感病例;患者病前曾到过居住地附近的一间兼营活禽的菜市场,余无可疑接触史;对患者的 98 名接触者进行医学观察,并对其中的 4 名进行隔离观察,未发现人与人之间的传播。由患者气管分泌物分离到 H5N1 病毒[A/Guangdong/02/2006(H5N1)],基因序列分析仍为禽源性特征,但与 2005 年之前国内分离的病毒株明显不同。病例呈现起病急、进展快和多脏器严重损害等特征,经救治而康复。疫情处理以疾病预防控制和临床专业为技术支撑,注意了政府主导下的多部门参与、公众互动、媒体沟通、与香港交流等,收到了良好的效果。结论 及早发现和病原学确诊是病例成功救治的关键;病毒株仍为禽源性特征,未见人间传播现象,但病毒感染来源和传播因素不明;现场流行病学为突发公共卫生事件应对提供了重要的理论和方法。

【关键词】 人感染高致病性禽流感;现场流行病学;突发公共卫生事件

A case of human highly pathogenic avian influenza in Shenzhen, China: application of field epidemiological study ZHANG Shun-xiang, CHENG Jin-quan, MA Han-wu, HE Jian-fan, CHENG Xiao-wen, JIANG Li-juan, MOU Jin, WU Chun-li, LV Xing, ZHANG Shao-hua, ZHANG Ya-de, WU Yong-sheng, WANG Xin. Shenzhen Center for Disease Control and Prevention, Shenzhen 518020, China

【Abstract】 **Objective** Based on analyzing the characteristics of a case with human avian influenza and the effects of field epidemiological study. **Methods** An emergency-response-system was started up to follow the probable human Highly Pathogenic Avian Influenza case initially detected by the "Undefined Pneumonia Surveillance System of Shenzhen". Public health professionals administered several epidemiologic investigations and giving all the contacts of the patient with a 7-day-long medical observation for temporally related influenza-like illness. Reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) with primers for H5 and N1 was applied to test respiratory tract samples and/or throat swabs of the patient and all his contacts specific for the hemagglutinin gene of influenza A H5N1. Activities and strategies such as media response, notification in the public, communications with multiple related sectors, social participation and information exchange with Hong Kong were involved in field control and management. **Results** The patient was a male, 31 years old, with an occupation as a truck driver in a factory, and had been residing in Shenzhen for 7 years. Started with an influenza-like syndrome, the patient received treatment on the 4th day of the onset, from a clinic and on the 6th day from a regular hospital. On the 8th day of the disease course, he was confirmed by Shenzhen Center for Disease Control and Prevention as human avian flu case and was then transferred to Intensive Care Unit (ICU). On the 83rd day of commencement, the patients was healed and released from the hospital. The patient had no significant exposure to sick poultry or poultry that died from the illness before the onset of the disease. The patient and five family members lived together, but no family member was affected and no contact showed positive results for H5N1. A small food market with live poultry, which was under formal supervision and before illness the patient once visited, located near his apartment. Totally, 35 swabs from live birds and bird's coops in the market for H5 nucleic acid were tested and all were negative. The influenza H5N1 virus isolated for the case was named as A/Guangdong/02/2006 (H5N1) or GD/2/06. Phylogenetic relationships and molecular characterization analysis revealed that all the segments of the H5N1 virus named GD/2/06 still belonged to avian segments. Investigation process and control measures were released to the general public through the media. Soon after the laboratory confirmation, information was released to the society, as well as Hong Kong Center for Health Protection.

Local Departments of Agricultures, Industries & Business, and Entry-Exit Inspection & Quarantine Bureau together with the Public Health Department put up combined actions. A computer-based telephone survey was initiated to investigate attitudes and knowledge of residents in town, revealing that positive atmosphere dominated and no panic existed. **Conclusion** Rapid laboratory diagnosis of the virus was the key for successful treatment and survival result of the case. Still, the pathogen was from birds resources. No human-to-human transmission was observed, however, source of infection was unclear. Field epidemiological study could offer special methods for the responses of emergency public health problems.

【Key words】 Human highly pathogenic avian influenza; Field epidemiology; Emergency public health problems

人感染高致病性禽流感(人禽流感)是国内外广受关注的新发传染病,其流行病学研究进展很快,但从现场流行病学角度的研究报道较少^[1]。我国是全球禽流感防治最受瞩目的国家^[2]。我国规定,一个地区出现 1 例人禽流感病例时,需按突发公共卫生事件报告和处理^[3]。根据现场流行病学的定义和特征^[4],在人禽流感应对中,就应该采用现代流行病学理论和方法,并汲取传播学、公共关系学、决策论等学科手段。为此本文以深圳市首例人禽流感病例的调查和处理为例,探讨现场流行病学的应用问题。

资料与方法

1. 流行病学调查:病例的发现和排查由“深圳市不明原因肺炎监测系统”完成。由流行病学专业人员对患者的配偶、女儿、同事等相关知情人进行了多次详细的访谈和调查;患者康复后,详细询问和核实有关情况。调查内容包括发病前 14 天到过的地方、可疑因素接触情况及起病经过、诊治过程、发病后接触情况等。病例临床治疗和经过等相关资料来源于诊治记录。

2. 密切接触者观察:根据“禽流感密切接触者判定标准和处理原则”的有关规定^[3],由疾病控制专业人员划定该病例的密切接触者并实施医学观察和特异性病原学检测,发现体温超过 38℃ 并伴上呼吸道症状者,收入定点医院隔离观察。

3. 实验室检测和分析:初筛在生物安全 II 级实验室内进行,H5 亚型核酸提取采用科润达和匹基公司 H5 亚型 Real-time PCR 试剂盒及科润达公司 A、B 型流感通用型 Real-time PCR 试剂盒,按说明书对 HA 基因和 M 基因进行核酸检测。复检由广东省疾病预防控制中心(CDC)完成,用 RT-PCR 法对核酸进行 N1 亚型的鉴定。对病例及密切接触者血清采用血凝抑制(HI)试验,检测 H5 流感病毒抗体;所用的 H5N1 抗原系该病例气管分泌物分离并经灭活

的禽流感病毒。确诊由国家流感中心完成,对 H5N1 流感病毒的分离鉴定和 8 个 RNA 片段 PB2、PB1、PA、HA、NA、NP、M 和 NS 的核酸序列进行了测定。综合考虑了地域、时间、禽和人类等因素,从 GenBank 中选出 H5N1 代表株,利用 Simmonic 及 MEGA 2.1 软件对上述 8 个基因片段的核苷酸同源性、氨基酸序列进行了对比,还对 HA 基因序列进行了系统进化树分析。

在初筛时,对病例气管分泌物 SARS 病毒核酸和军团菌核酸、血清 SARS 病毒 IgM 抗体、衣原体和支原体 IgM 抗体、军团菌 IgG 抗体进行了检测。在对密切接触者排查时,检测了流感病毒 A 和 B 型核酸片段。

采用 RT-PCR 方法,对病家周围禽类散养户和市售的鸡血清、鸡咽或肛拭子,病家附近垃圾、泥土和污水,以及病家及其市场中活禽销售场所、禽笼等器具的涂抹标本中流感病毒 H5 核酸片段进行了检测。

4. 疫情处理和应对:按照要求实施不明原因肺炎和人禽流感网上直报,采取综合应对措施和部门间联动;强化病例的救治和疫点处理;社会和公众互动,包括相关信息和资料的扩散,启用基于计算机电话拨号系统的“深圳市人群行为因素监测系统”;采取系列媒体互动措施,包括公布疫情,动态接受采访,新闻发布会等;与香港有关专业机构协调行动。

结 果

1. 病例的发现:患者为 31 岁男性,货运司机。2006 年 6 月 3 日起病,4-6 日在家休息,7 日出现高热(T 39.9℃)、咳嗽咳痰,伴畏寒、呕吐等,到私立诊所治疗;8 日咳嗽加重、胸闷气促、呼吸困难,并伴稀水样便,9 日转往深圳市级综合医院就诊,影像检查示“左肺大叶性肺炎”。10 日按“重症肺炎”住院治疗。11 日出现高热(T 40℃)和“呼吸窘迫”,报告

辖区 CDC, 深圳市 CDC 当日病原学检测结果为流感病毒 H5 亚型核酸阳性, 并介入调查和处理。12 日病例被转入深圳市定点医院, 当日广东省专家组确诊为人感染高致病性禽流感疑似病例, 15 日, 卫生部公布为人感染高致病性禽流感确诊病例。

2. 流行病学调查: 患者既往健康, 发病前没有明确的可疑病例和病死禽接触史。所在工厂及居住小区无类似病例。发病前 14 天送货地点为东莞、佛山、广州和深圳等地, 无类似病例和传播因素接触史。居住条件良好, 家中从未养殖禽鸟。全家 5 口人, 配偶及 3 个孩子中无相同病例。

患者居家附近有一小型肉菜市场, 130 个摊档中有 4 个经营活禽, 日均售鸡量约 50 只、鸭 10 余只, 禽类摊档与其他经营铺位分隔, 禽类宰杀与销售分开; 鸡鸭来源于正规禽类批发市场, 未出现过病死禽, 从业人员未发现类似病例。病家以及活禽销售场所、禽鸟笼等器具涂抹标本 35 份, 禽流感 H5 核酸检测结果均为阴性。5 月 27 日, 患者妻子到居家附近的肉菜市场购得活鸡一只, 由市场屠宰点宰杀后带回家煮汤, 全家 5 人食用。患者家中平时买菜由其妻承担, 6 月 1 日曾到该肉菜市场, 但未到禽类销售摊档。患者居住区 8 km² 范围无规模化的家禽饲养场, 但有散养户 26 户, 饲养家禽 1689 只, 于 3 月底已完成禽流感疫苗免疫, 家禽健康状况正常; 抽取 3 户散养户鸡血样和鸡咽、肛拭子各 15 份, 检测禽流感病毒 H5N1 为阴性。调查患者居住区小型肉菜市场供应活鸡的批发市场均无禽类非正常死亡现象; 对患者居住区及周边采集垃圾 2 份、泥土 2 份、污水 1 份, H5 核酸检测结果为阴性。

3. 密切接触者观察: 共确定密切接触者 98 名, 医学观察、咽拭子和血清检测均未发现 H5N1 感染标志。曾隔离观察 4 人, 包括患者 10 月龄的小女儿和患者曾就医诊所的 1 名护士, 分别以 B 型流感和 B 型流感并发急性支气管炎解除医学观察; 另 2 名隔离观察者分别为患者的病友和陪护人, 均排除了 H5N1 禽流感病毒感染的可能。

4. 病原学检测: 初筛 H5 亚型核酸阳性后第二次采样进行了重复检测, 仍为阳性, 而其他病原体检测未发现异常。后期 H5 亚型核酸阴转, 而抗体呈阳性。广东省和中国 CDC 均从病例的气管吸合物中分离到禽流感病毒, 命名为 A/Guangdong/2/2006 (H5N1), 简称为 GD/2/06。对核苷酸序列同源性分析表明, GD/2/06 株的 8 个基因片段仍呈现禽源性,

与 2005-2006 年我国华南地区分离到的禽类毒株同源性高 (98.4%~99.4%), 而与 1997 年香港 (HK/156/97) 和 1996 年广东省禽类 (gs/GD/1/96) 分离的病毒, 以及近年从越南、泰国和印度尼西亚分离的病毒同源性较低。

由 HA 的氨基酸序列系统进化树分析 (图 1) 可见, 国内外 68 株 H5N1 的 HA 基因片段被聚成 5 组, 其中 GD/2/06 株在进化关系上与 2005-2006 年我国华南地区分离到的 H5N1 毒株被归为同一组, 其 HA 基因与 2005 年以前我国分离到的 H5N1 相差最明显。进一步对 GD/2/06 株有关基因片段的氨基酸序列进行比对发现, 在 HA 基因 HA1 及 HA2 间切割位点仍为 LRERRRKR, 符合高致病性禽流感病毒特征; 受体结合区依然是“Gln222 Ser223 Gly224”的氨基酸残基, 具有典型的禽流感病毒受体特性^[1]。

5. 临床特征及其救治: 病例临床特点为起病急、多脏器功能衰竭或严重损害。经采用机械通气、纠正弥漫性血管内凝血 (DIC)、控制血糖水平、维持水电解质平衡、使用激素和抗病毒抗感染等抢救治疗, 8 月 2 日患者康复。出院诊断: 高致病性人禽流感 (H5N1 型), 重症病毒性肺炎, 成人呼吸窘迫综合征 (ARDS), 多脏器功能衰竭 (呼吸、心脏、免疫系统等), 多脏器功能损害 (上消化道出血、DIC、肾小管坏死、中毒性肝炎), 继发多种细菌引起的肺部感染 (多重耐药的假单胞绿脓杆菌肺炎、耐甲氧西林溶血葡萄球菌肺炎、肺炎克雷伯菌肺炎)、多部位真菌感染 (消化道、泌尿道、肺部)、药物热、药物疹。

6. 主要应对措施: 由表 1 可见, 在本例人禽流感的应急应对中, 在不同过程采取了不同的针对性措施。事件发生初期 (第 1-7 天), 除了专业措施外, 尤其注意了政府主导下的多部门参与, 社会和公众理性互动及积极主动的媒体沟通。在与公众的互动方面, 不同一般的人群知识水平调查, 在计算机辅助的电话调查前后均通过媒体向市民预告和公布结果, 目的是与公众沟通。与香港及时通报情况, 并邀请专业人员参与调查处理。

讨 论

本例人禽流感患者调查处理的实践说明, 一定时期应对高敏感性的传染病, 不能以发病数多少为判断标准, 即便是“传言事件”, 也要采取行动, 目的

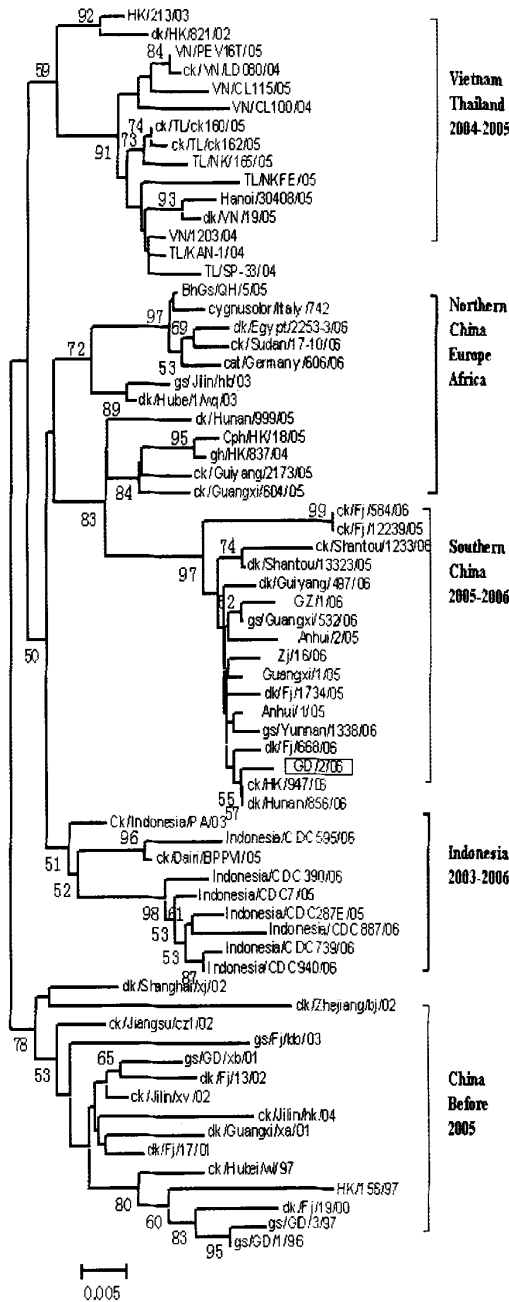


图1 GD/2/06 株与 GenBank 公布的 68 株 H5N1 病毒 HA 基因系统进化树

理性互动,不仅采取了传统的方法,如扩散人禽流感宣传画册及折页和宣传片,进行人禽流感健康知识专题宣传和系列讲座,网站开设了“禽流感专题”等,还启动了计算机辅助的电话访问系统,与市民直接对话;积极主动与媒体沟通,通过各种渠道与香港方面交流;这些都是现场流行病学特征所要求的。文中重点表述了所采取的措施控制(表 1),旨在说明在社会经济开放的地区,注重现场流行病学特征的运用,人禽流感应对的效果会更为明显。

本例人禽流感病例的调查,结合国内外的报道^[5,6],我们体会到,个案调查在现阶段人禽流感现场流行病学研究中发挥着重要的作用。如通过个案调查确定了密切接触者 98 人,尤其是患者的家人、发病早期的接触者和 ICU 病房的病友中,有 4 人在观察期间出现“发热伴呼吸道症状”,被转入定点医院观察并被排除感染禽流感,证明该例患者未发生人与人之间的传播。本例患者发病前无可疑因素接触史,其感染来源未明,这不是现场流行病学个案调查的缺陷,可能与禽流感传播机理尚未完全明确有关。香港最早发现,虽然从事禽类经营职业的人员中没有禽流感病例,但感染禽流感病毒的情况仍存在^[7]。国内迄今发生的人禽流感病例中,尤其是城市病例,感染来源不明的为数不少,但城市中的活禽市场明确为危险因素^[8];有学者在销售禽类的市场采集到的样本中,分离到禽流感病毒 H5N1,提示病毒在禽类之间、从禽类到人类之间的传播^[9]。本例人禽流感病例的流行特征提示,在深圳这样的人物流动频繁的大城市,在国内较早发现禽间禽流感的地方,应重视人禽流感传播动力学的研究。

由本文还可见,实验室检测技术在人禽流感病例调查和处理中的重要作用。在病例初筛和检测阶段,从临床医生作出“禽流感待排查”的考虑开始,在国家、省和市三级有禽流感检测资质的实验室运行之时,临床和流行病学工作者期待的就是病原学的实验检测结果。本次调查中快速的 RT-PCR 技术弥补了流感病毒分离培养耗时较长的局限,达到了快速和准确的要求,有利于采取应急应对措施;对本例禽流感病毒基因序列比较和系统进化树分析,说明病毒具有典型的禽源性特性,进一步认识了病毒的来源和演变,防止了对事件的过度反应。因此,现场流行病学工作者必须重视实验室检测证据,熟练运用现代实验检验技术,把实验室检测作为应对突发公共卫生问题的重要工具。

是防止其演变为危机事件而给经济社会带来不良影响^[2]。本例人禽流感事件的处理过程中,卫生专业机构及时做出特异性诊断并完成了流行病学调查、患者得以成功救治和康复、密切接触者得到良好的观察等;还实现了政府主导下的多部门参与,及时启动和停止与人禽流感应急预案对应的防控响应,保证了防控的力度和相关措施的落实;与社会和公众

表1 2006 年深圳市 1 例人禽流感病例不同进程时的应对措施

日期 (月-日)	进 程	措 施
06-11	接报“重症肺炎” A/H5 核酸重复检测呈阳性	启动流行病学调查 向深圳市卫生局和广东省 CDC 电话报告
06-12	再次采样检测 A/H5 核酸阳性 样本送广东省 CDC 复核 复核 A/H5 核酸阳性 专家会诊为“人禽流感疑似病例”	病例转入定点医院治疗;组织疫点消毒和深入调查;按“不明原因肺炎”网上直报国家 CDC;划定密切接触者;向深圳市政府和广东省卫生厅报告;市政府会议布置防控工作按“人禽流感疑似病例”网上订正报告;密切接触者开始医学观察;向媒体发布疫情,向市民强化扩散预防知识
06-13	执行区域通报和合作机制	向香港通报情况;国内外媒体报道疫情
06-14	考虑政府主导的多部门互动	深圳市卫生系统会议启动“人禽流感防控二级响应”;深圳市 CDC 媒体发布会;香港卫生署、渔农署派员到深圳市交流,联合媒体发布
06-15	卫生部按“人禽流感确诊病例”公布	按“人禽流感确诊病例”网上订正报告;深圳市政府再次会议加强防控工作;全市 CDC 系统再次会议
06-16	媒体应对	香港卫生署、渔农署再次派专家到深圳市,联合媒体发布;接受中央电视台和香港凤凰卫视专访
06-17	公众互动	深圳市 CDC 启动全市电话调查系统与市民互动交流
06-20	检测 A/H5 核酸阴转	密切接触者解除医学观察;接受媒体“天天热线”连线与市民沟通
07-05	病例脱离呼吸机	卫生和农业专家疫情小结工作会议
07-06	病例拔除气管插管	全市卫生系统解除“人禽流感防控二级响应”
08-02	病例治愈出院	深圳市政府媒体新闻发布会

本例人禽流感患者的及早发现,得益于“深圳市不明原因肺炎监测系统”和“深圳市流感/禽流感监测系统”的良好运行。这两个监测系统不仅提供一些数据和资料,对相应疾病的流行状况做出描述,更重要的是维系了一批专业工作者,凝聚了对所监测疾病的关注。当本例人禽流感病例发现后,这两个系统立即由“常态监测”运行转入“应急处理”状态,迅速调集力量投入工作。本次调查提示,现场流行病学的良好应对,是建立在常规疾病监测和公共卫生监测的基础性工作之上。

参 考 文 献

- [1] 潘志明,钱钟明,焦新安,等. 禽流感病毒流行病学研究概况. 家禽科学,2006,(9):38-42.
- [2] Samaan G, Patel M, Olowokure B, et al. Rumor surveillance and avian influenza H5N1. Emerg Infect Dis, 2005, 11(3):463-466.
- [3] 卫生部. 关于修改《突发公共卫生事件与传染病疫情监测信息报告管理办法》(卫生部第 37 号令)的通知. [http://www.](http://www.chinacdc.net.cn/n272442/n272530/n272727/14122.html)

[chinacdc.net.cn/n272442/n272530/n272727/14122.html](http://www.chinacdc.net.cn/n272442/n272530/n272727/14122.html).

- [4] 曾光,程慧健. 现场流行病学的几个问题//梁万年. 流行病学进展(第 11 卷). 北京:人民卫生出版社,2007:146-155.
- [5] Hien TT, Liem NT, Dung NT, et al. Avian influenza A(H5N1) in 10 patients in Vietnam. N Eng J Med, 2004, 350(12):1179-1188.
- [6] Jong MD, Cam BV, Qui PT, et al. Fatal avian influenza A(H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. N Eng J Med, 2005, 352(7):686-691.
- [7] Bridges CB, Lim W, Primmer JH, et al. Risk of influenza A(H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997 - 1998. J Infect Dis, 2002, 185:1005-1010.
- [8] Yu H, Feng Z, Zhang X, et al. Human influenza A(H5N1) cases, urban area of People's Republic of China, 2005 - 2006. Emerg Infect Dis, 2007, 13(7):1061-1064.
- [9] Wang M, Di B, Zhou DH, et al. Food markets with live birds as source of avian influenza. Emerg Infect Dis, 2006, 12(11):1773-1775.

(收稿日期:2007-10-11)

(本文编辑:张林东)