

北京市人群甲型 H1N1 流感血清流行病学调查

杨鹏 黄芳 石伟先 卢桂兰 田丽丽 崔淑娟 张新 李爽
刘白薇 邓瑛 庞星火 王全意

【摘要】 目的 了解和掌握北京市人群对甲型 H1N1 流感的免疫水平。方法 在 2009 年 11 月 27 日至 12 月 23 日从医院患者(排除感染科和呼吸科)、血液中心志愿者和体检中心健康体检者中随机选取调查对象进行问卷调查,并采集血清标本进行甲型 H1N1 流感病毒血凝抑制(HI)抗体检测。结果 共选取调查对象 856 名,其中 127 名(14.8%)调查对象体内甲型 H1N1 流感病毒 HI 抗体为阳性。0~5 岁、6~17 岁、18~55 岁、≥56 岁年龄组 HI 抗体阳性率分别为 14.5%、19.4%、17.4%和 8.0%($P=0.009$)。不同性别 HI 抗体阳性率差异无统计学意义($P=0.693$)。人群血清 HI 抗体年龄加权阳性率为 15.8%。多因素 logistic 回归分析显示,年龄、出现过急性呼吸道症状以及接种甲型 H1N1 流感疫苗与 HI 抗体阳性呈显著性相关。结论 北京市已经有超过 15% 的人群具有甲型 H1N1 流感保护性抗体,普通人群中已经建立一定的免疫屏障。

【关键词】 甲型 H1N1 流感;血清流行病学;调查

A survey on serological epidemiology of influenza A (H1N1) 2009 in Beijing YANG Peng, HUANG Fang, SHI Wei-xian, LU Gui-lan, TIAN Li-li, CUI Shu-juan, ZHANG Xin, LI Shuang, LIU Bai-wei, DENG Ying, PANG Xing-huo, WANG Quan-yi. Institute of Infectious and Endemic Diseases Control, Beijing Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100013, China
Corresponding author: WANG Quan-yi, Email: bjcdcxm@126.com

This work was supported by grants from the National High Technology Research and Development Program of China (863 Program) (No. 2008AA02Z416), the National Science and Technology Support Projects for the "Eleventh Five-Year Plan" of China (No. 2009ZX10004-315), Beijing Natural Science Foundation (No. 7082047) and Program of Research on Strategy of Prevention and Control for 2009 H1N1 Influenza in Beijing from Beijing Science and Technology Commission

【Abstract】 **Objective** To investigate the immunological level against influenza A (H1N1) 2009 in Beijing and provide evidence to evaluate the developing trend of the disease. **Methods** Between Nov. 27, 2009 and Dec. 23, 2009, subjects were randomly selected from patients in hospitals (infectious and respiratory diseases related departments were excluded), volunteers in blood donation center and healthy subjects attending the physical examination center. Questionnaire survey was conducted and serum samples were collected to detect the hemagglutination-inhibition (HI) antibody against influenza A (H1N1) 2009 virus. **Results** 856 subjects participated in this survey, and 127 showed positive HI antibody to this pandemic virus. The proportions of sero-positivity among 0-5, 6-17, 18-55, ≥56 year olds were 14.5%, 19.4%, 17.4% and 8.0% respectively ($P=0.009$). There was no significant difference in the sero-positivity between males and females ($P=0.693$). The age-adjusted positive rate was 15.8% in the population of Beijing. By multivariate logistic regression analysis, factors as age, acute respiratory symptoms and the rate of pandemic (H1N1) 2009 vaccination were significantly associated with sero-positivity of HI antibody to the influenza A (H1N1) 2009 virus. **Conclusion** Above 15% of the population in Beijing showed protective antibody against influenza A (H1N1) 2009 virus, indicating the development of immunological barrier to this disease had been formed, to some extent.

【Key words】 Influenza A(H1N1); Serological epidemiology; Survey

2009 年 5 月 16 日,北京市发现首例甲型 H1N1

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.05.002

基金项目:国家高技术研究发展计划(863 计划)(2008AA02Z416);“十一五”国家科技支撑计划(2009ZX10004-315);北京市自然科学基金(7082047);北京市科委科研院所重点研究项目

作者单位:100013 北京市疾病预防控制中心传染病和地方病控制所
通信作者:王全意, Email: bjcdcxm@126.com

流感输入性病例^[1],随后北京市经历了以输入性病例为主转变为以本土病例为主,并出现社区内传播和流行。流感大流行的活动强度和流行趋势变化与人群免疫水平密切相关^[2]。为了解和掌握北京市人群对甲型 H1N1 流感的免疫水平,从而为评估疫情

发展趋势提供依据,本研究于2009年11月对北京市人群进行了甲型H1N1流感血清流行病学调查。

对象与方法

1. 调查对象: 2009年11月27日至2009年12月23日期间在北京市6家医院(2家儿童医院和4家综合医院)门诊就诊病例(排除感染科和呼吸科病例)、血液中心献血志愿者(均为18~55岁)、北京市某体检中心健康体检者中按不同年龄组(0~5岁、6~17岁、18~55岁、≥56岁)随机选取调查对象。

2. 调查内容及方法: 在知情同意的情况下,对调查对象进行问卷调查,并采集血液标本进行甲型H1N1流感病毒血凝抑制(HI)抗体检测。

(1) 问卷调查: 利用统一标准的调查问卷,由调查地点的工作人员对调查对象进行面访,调查内容包括:姓名、性别、年龄、近期急性呼吸道症状出现情况、甲型H1N1流感疫苗接种史等。近期急性呼吸道症状是指在2009年9月以来是否同时出现过发热、咳嗽、咽痛、鼻塞、流涕任意2个症状^[3]。

(2) 标本采集与检测: 由北京市疾病预防控制中心(CDC)提供统一采血试管,由调查人员采集调查对象静脉血标本2~3 ml,在24 h内送至北京市CDC实验室。静脉血标本经离心后收集血清并进行分装,-80℃冻存。进行HI试验前,对所有血清标本进行处理。在1倍体积的血清中加入4倍体积的受体灭活酶(RDE),于37℃水浴中处理18 h。随后置于56℃水浴中处理30 min以处理残留的RDE。然后加入与起始处理血清等体积的浓火鸡红细胞,室温放置1 h吸附,2000 r/min离心3 min后,吸取处理好的血清备用。利用甲型H1N1流感病毒灭活抗原(A/California/07/2009)和1%火鸡红细胞通过HI试验检测HI特异性抗体^[4]。HI滴度为抑制红细胞凝集的血清最大稀释度的倒数,HI滴度≥1:40判定为阳性^[5,6],HI滴度<1:10记作5以计算几何平均滴度(GMT)。

3. 统计学分析: 用Microsoft Excel 2003软件建立数据库,SPSS 11.5软件进行统计分析。不同组间的血清抗体阳性率和GMT分别用 χ^2 检验和秩和检验进行分析。用单因素和多因素非条件logistic回归对血清抗体阳性的相关因素进行分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本情况: 有856名调查对象参与调查。其

中男性425名,女性431名。调查对象年龄中位数为22岁,18~55岁311名,占36.3%。医院调查对象640名,占74.8%;其中血液中心100名18~55岁参与调查,占总人数的11.7%。40.1%的调查对象在2009年9月以来出现过急性呼吸道症状。4.8%的调查对象接种过甲型H1N1流感疫苗(表1)。

表1 856名研究对象基本情况

人群特征	调查人数	构成比(%)
年龄组(岁)		
0~	200	23.4
6~	144	16.8
18~	311	36.3
≥56	201	23.5
性别		
男	425	49.6
女	431	50.4
调查对象来源		
医院	640	74.8
血液中心	100	11.7
体检中心	116	13.5
2009年9月以来出现过急性呼吸道症状	343	40.1
曾接种甲型H1N1流感疫苗	41	4.8

2. 甲型H1N1流感HI抗体检测: 856名调查对象中,127名(14.8%)HI抗体检测为阳性。6~17岁年龄组HI抗体阳性率最高(19.4%),而≥56岁年龄组HI抗体阳性率最低(8.0%),不同年龄组之间HI抗体阳性率($P=0.009$)和GMT差异均有统计学意义($P<0.001$)。不同性别间HI抗体阳性率($P=0.693$)和GMT($P=0.265$)差异无统计学意义。对于18~55岁年龄组人群,医院调查对象与血液中心和体检中心调查对象之间抗体阳性率($P=0.828$)和GMT($P=0.274$)差异均无统计学意义。2009年9月以来出现过呼吸道症状者与未出现者之间、接种甲型H1N1流感疫苗者与未接种者之间,在抗体阳性率($P<0.001$)和GMT($P<0.001$)间差异均有统计学意义(表2)。根据“2005年北京市1%人口抽样调查资料”的数据进行加权后^[7],HI抗体年龄加权阳性率为15.8%。

3. HI抗体阳性相关因素非条件logistic回归分析: 通过利用多元线性回归共线性诊断工具进行分析显示,进行logistic回归分析的各因素间不存在多重共线性。通过单因素和多因素非条件logistic回归分析显示,与≥56岁年龄组相比较,低年龄组人群更易出现HI抗体阳性($P<0.05$);同时,2009年9月以来出现过急性呼吸道症状($P<0.001$)以及接种甲型H1N1流感疫苗($P<0.001$)是出现HI抗体阳性

的相关因素(表 3)。为进一步分析因素间的交互作用,对最终进入多因素 logistic 回归模型的 3 个因素进行交互作用分析,结果未发现有关交互作用存在。

表 2 北京市甲型 H1N1 流感血清流行病学调查情况

人群特征	抗体阳性率(%) ^a	χ^2 值 ^b	P 值	GMT	中位数	χ^2/Z 值 ^c	P 值
年龄组(岁)		11.53	0.009			29.52	<0.001
0~	14.5			8.3	5		
6~	19.4			10.2	5		
18~	17.4			10.0	5		
≥56	8.0			6.8	5		
性别		0.16	0.693			-1.11	0.265
男	14.4			8.7	5		
女	15.3			8.8	5		
来源 ^d (18~55岁)		0.05	0.828			-1.09	0.274
医院	16.7			9.1	5		
血液中心和体检中心	17.7			10.4	5		
2009年9月以来出现过急性呼吸道症状		17.16	<0.001			-3.84	<0.001
未出现过	10.7			7.7	5		
出现过	21.0			10.5	5		
甲型 H1N1 流感疫苗接种		51.37	<0.001			-6.39	<0.001
未接种	12.9			8.15	5		
接种	53.7			35.54	40		
合计	14.8	-	-	8.6	-	-	-
年龄加权率 ^e (%)	15.8	-	-	-	-	-	-

注:^a血液中心仅有 18~55 岁调查对象,因此调查对象来源比较选取 18~55 岁人群;^b根据“2005 年北京市 1% 人口抽样调查资料”中的数据进行加权;^cHI 抗体滴度 ≥ 1:40 判定为阳性;^d χ^2 检验;^e秩和检验

讨 论

2009 年 4 月 24 日,WHO 宣布在美国和墨西哥出现由一种猪源 H1N1 流感病毒引起的流感样病例^[8]。2009 年 5 月 11 日,我国出现首例甲型 H1N1 流感确诊病例^[9],随后于 2009 年 5 月 16 日,北京市出现

首例甲型 H1N1 流感确诊病例^[1]。2009 年 8 月初,北京市哨点医院流感病原学监测开始检测到甲型 H1N1 流感病毒,随后甲型 H1N1 流感病毒逐渐在北京市社区中开始传播。2009 年 10 月下旬开始,北京市在普通人群中开始接种甲型 H1N1 流感疫苗;在经历了甲型 H1N1 流感传播与流行并实施疫苗接种后,通过本次调查显示,截至 2009 年 12 月,北京市人群中已有超过 15% 的人群具有甲型 H1N1 流感病毒保护性抗体,普通人群中已经建立一定的免疫屏障。

本次调查显示,年龄是甲型 H1N1 流感病毒 HI 抗体阳性的独立相关因素,≥ 56 岁年龄组 HI 抗体阳性率显著低于 0~5 岁、6~17 岁以及 18~55 岁年龄组抗体阳性率。6~17 岁以及 18~55 岁年龄组的活动范围以及人群密切接触程度高于 ≥ 56 岁年龄组,因此暴露和感染的可能性会高于 ≥ 56 岁年龄组;同时,学校内聚集性疫情的发生可能是导致 6~17 岁年龄组 HI 抗体阳性率最高的一个重要原因。0~5 岁组抗体滴度高于老年人群,一方面可能是由于托幼儿在托幼场所的密切接触导致暴露风险高于老年人群,另一方面可能是由于婴幼儿相对于老年人来讲,与家庭中其他年龄组人群在日常接触中更为亲密一些,受传染的机会也可能更大。不同性别之间 HI 抗体阳性率差异无统计学意义,表明不同性别甲型 H1N1 流感的易感性和感染风险类似。

调查显示,2009 年 9 月以来出现过急性呼吸道症状为甲型 H1N1 流感 HI 抗体阳性的独立相关因素,这主要与北京市甲型 H1N1 流感的流行特点相关。2009 年 9 月初开始,北京市流感样病例监测系统显示^[10],医院流感样病例就诊人数陡增;同时流感病原学监测显示,甲型 H1N1 流感检测阳性率不断升高,甲型 H1N1 流感自此出现加速蔓延。甲型 H1N1 流感疫苗接种可以有效地在人体内产生保护

表 3 甲型 H1N1 流感血清抗体阳性相关因素非条件 logistic 回归分析

相 关 因 素	单因素分析			多因素分析			
	Wald χ^2 值	OR 值(95%CI)	P 值	Wald χ^2 值	OR 值(95%CI)	P 值	
年龄组(岁)	≥56						
	18~	8.73	2.43(1.35~4.39)	0.003	8.25	2.45(1.33~4.51)	0.004
	6~	9.39	2.79(1.45~5.38)	0.002	5.66	2.30(1.16~4.58)	0.017
	0~	4.19	1.96(1.03~3.74)	0.041	4.18	2.01(1.03~3.92)	0.041
性别	女						
	男	0.16	0.93(0.64~1.35)	0.693			
2009年9月以来出现过急性呼吸道症状	否						
	是	16.62	2.21(1.51~3.24)	<0.001	14.12	2.17(1.45~3.26)	<0.001
甲型 H1N1 流感疫苗接种	否						
	是	38.85	7.83(4.10~14.96)	<0.001	35.01	7.59(3.88~14.85)	<0.001
调查对象来源	医院						
	血液中心	1.91	1.47(0.85~2.55)	0.167			
	体检中心	0.97	1.31(0.77~2.22)	0.324			

性抗体^[11],本调查显示甲型H1N1流感疫苗接种与HI抗体阳性显著相关;但接种甲型H1N1流感疫苗者的血清抗体阳性率仅为53.7%,低于文献报道的阳性率^[11];考虑可能是因为调查时部分疫苗接种者刚接种疫苗不久,体内尚未产生保护性抗体。

本次调查的不足之处在于大部分的调查对象选自医院病例,不像献血志愿者(18~55岁年龄组)或健康体检者那样能够代表普通人群。然而通过对医院的18~55岁年龄组调查对象HI抗体阳性率与来自血液中心和体检中心的同年龄组调查对象HI抗体阳性率进行比较发现,三者间差异无统计学意义,因此来自医院的调查对象(排除感染科和呼吸科患者)可以在一定程度上代表普通人群。

此调查的优点在于其比在社区中开展的血清流行病学调查更方便、快速、具有时效性,适用于在特定时期内开展血清学常规监测,有助于及时、迅速地了解和掌握有关信息,从而为公共卫生决策提供实时依据。

目前北京市人群在一定程度上建立了针对甲型H1N1流感的免疫屏障,将会起到有效遏制甲型H1N1流感情情的作用。鉴于目前老年人群保护性抗体阳性率较低,在下一阶段应重点做好老年人群的防控工作,包括加强监测、加强免疫以及健康教育等。

(感谢中国疾病预防控制中心提供甲型H1N1流感病毒灭活抗原、RDE以及检测技术支持)

参 考 文 献

[1] Beijing Health Bureau. A confirmed influenza A (H1N1) case reported in Beijing. 2009 [cited 2010 Jan 9]. Available from: <http://www.bjhb.gov.cn/news.do?dispatch=readById&id=24766>. (in Chinese)
北京市卫生局. 北京报告一例甲型H1N1流感确诊病例, 2009 [OL]. <http://www.bjhb.gov.cn/news.do?dispatch=readById&id=24766>.

[2] Ferguson NM, Cummings DA, Cauchemez S, et al. Strategies

for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature*, 2005, 437(7056):209-214.

[3] Carrat F, Sahler C, Rogez S, et al. Influenza burden of illness: estimates from a national prospective survey of household contacts in France. *Arch Intern Med*, 2002, 162(16):1842-1848.

[4] World Health Organization. Characteristics of the emergent influenza A (H1N1) viruses and recommendations for vaccine development, 2009 [OL]. Available from <http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/H1N1Vaccinevirusrecommendation26May2009.pdf>.

[5] Olsen CW, Brammer L, Easterday BC, et al. Serologic evidence of HI swine Influenza virus infection in swine farm residents and employees. *Emerg Infect Dis*, 2002, 8(8):814-819.

[6] Chen H, Wang Y, Liu W, et al. Serologic survey of pandemic (H1N1) 2009 virus, Guangxi province, China. *Emerg Infect Dis*, 2009, 15(11):1849-1850.

[7] Investigation Group of the Sampling Survey on 1% Population in Beijing. Data assembly of the sampling survey on 1% population in Beijing in 2005. Beijing: China Statistics Press, 2007. (in Chinese)
北京市1%人口抽样调查领导小组办公室. 2005年北京市1%人口抽样调查资料. 北京:中国统计出版社, 2007.

[8] World Health Organization. Influenza-like illness in the United States and Mexico, 2009 [OL]. Available from: http://www.who.int/csr/don/2009_04_24/en/index.html.

[9] Tuo XL, Peng Z, Wang C, et al. Epidemiological investigation and management of the first A/H1N1 influenza case in China. *Chin J Epidemiol*, 2009, 30(10):1087-1088. (in Chinese)
庾晓莉, 彭中, 王成, 等. 中国首例甲型H1N1流感确诊病例流行病学调查. *中华流行病学杂志*, 2009, 30(10):1087-1088.

[10] Yang P, Duan W, Lv M, et al. Review of an influenza surveillance system, Beijing, People's Republic of China. *Emerg Infect Dis*, 2009, 15(10):1603-1608.

[11] Zhu FC, Wang H, Fang HH, et al. A novel influenza A (H1N1) vaccine in various age groups. *N Engl J Med*, 2009, 361(25):2414-2423.

(收稿日期:2010-01-10)

(本文编辑:尹廉)