

· 综述 ·

流感大流行的药物性干预措施

周航 彭质斌 余宏杰

【关键词】 流行性感冒; 药物; 干预措施

Pharmaceutical intervention for pandemic influenza ZHOU Hang, PENG Zhi-bin, YU Hong-jie. Office for Disease Control and Emergency Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China

Corresponding author: YU Hong-jie, Email: cfetpybj@vip.sina.com

【Key words】 Influenza; Pharmaceutical; Intervention for pandemic

流行性感冒(流感)大流行是指甲型流感病毒出现新亚型或旧亚型重现,人群普遍缺乏免疫力,病毒在人群中快速传播,引起全球范围的广泛流行^[1,2]。如何在流感大流行来临前做好准备,将大流行可能造成的经济、社会影响降到最低,最大程度地保护人类健康,是目前全球亟待解决的问题。流感大流行的干预措施可分为药物性和非药物性干预措施。药物性干预措施包括大流行流感疫苗和抗流感病毒药物;非药物性干预措施包括隔离、检疫、旅行限制等。特异性的药物性干预措施在应对流感大流行中起至关重要的作用。

一、流感疫苗

1. 季节性流感疫苗:可预防当前循环流感流行株所致的感染,且每年更新组份的疫苗称为季节性流感疫苗^[3]。接种季节性流感疫苗可有效降低流感病毒在人群间的传播水平,减少禽流感病毒与人类季节性流感病毒在体内重配的概率,延缓潜在流感大流行株的出现^[4]。同时,季节性流感疫苗的广泛应用可提高疫苗厂商的研发水平及生产能力,为应对流感大流行做准备。

2. 大流行流感疫苗:

(1)大流行流感疫苗的生产能力:大流行流感疫苗是针对大流行株的单价流感疫苗^[5]。全球季节性流感 3 价疫苗的生产能力每年约 4 亿剂次^[6],如果制造类似单价疫苗(每支含 15 μg 血凝素单位),每年则不超过 12 亿剂次。如果每人需接种 2 剂次,则仅能供应 6 亿人的需求。根据当前的研发和生产能力,从大流行毒株确定到生产出疫苗至少需 6 个月时间^[7],大规模接种在大流行的第一波是不可能实现的。

如何尽快增加疫苗的生产能力,是目前需首要解决的问题。WHO 提出了三种方法:第一是增加季节性流感疫苗的使用,需求的增加可刺激厂商生产更多疫苗;第二是通过增加疫苗产量和建立新的生产基地来提高生产能力;第三是加

强研发能力,推出覆盖年龄组更广、免疫力更持久的疫苗,同时改进疫苗的生产效率,降低成本。

(2)大流行流感疫苗的研发:流感大流行疫苗的研发工作在大流行各阶段均占重要地位,疫苗越早研制成功则发挥作用越大。同时,研制的过程可加深人们对病毒及其变异规律的科学认识,由此获得经验,改进工艺。

国内外针对流感大流行疫苗的研发正如火如荼地进行,很多新技术如反向遗传学技术和细胞培养疫苗等的应用和生产工艺的改进为大量生产疫苗做出了贡献^[8]。Chen 等^[9](2003 年)采用反向遗传技术,生产出一种冷适应的禽流感病毒 H9 亚型的疫苗原型株,且临床评价有效。在疫苗成分中添加佐剂^[10],可使低剂量抗原的疫苗即可达到相应的免疫效果,从而充分利用有限的生产能力生产更多疫苗。

目前,全球有 10 个国家的 16 家生产厂商正致力于研发针对禽流感病毒 H5N1 株的大流行疫苗原型株。其中 5 家厂商也针对禽流感病毒(H9N2、H5N2 和 H5N3)进行相关的研发工作^[6]。迄今为止,40 多个临床试验已结束或正在进行,其中大多数的试验对象为健康成年人。试验的所有年龄组中,这些疫苗均被证实具有较高的安全性和良好的耐受性^[6]。根据试验结果,WHO 也首次确定新型疫苗对不同地区发现的 H5N1 毒株均有可能产生保护性的免疫应答,并且一些疫苗在抗原量较低时也可发挥作用^[6]。

(3)流感大流行疫苗的免疫策略:与季节性流感疫苗的免疫策略相比,流感大流行疫苗免疫策略的研究较为局限^[5]。目前主要包括大规模免疫和针对优先人群定向免疫两种策略^[11]。根据目前疫苗的生产能力,大规模免疫在大流行第一波是无法实现的。而针对优先人群的定向免疫更具可行性。根据目标的不同,WHO 推荐的流感大流行疫苗使用优先人群分为三类:基本服务提供者(目标为维持社会基本服务)、死亡风险大和有严重并发症需住院的人群(目标为预防或减少死亡及住院)和无并发症危险因素的人群(目标为预防或降低发病率)^[5]。对优先人群的定义具有灵活性,可依实际情况变化^[5]。由于疫苗数量、分配制度、人口结构和提供基本服务的内容不同,因此各国可参照 WHO 的制定方法,确定本国的疫苗优先使用人群^[5]。

模型研究对流感大流行疫苗的使用策略有重要的指导意义,可为决策者提供科学依据。Patel 等^[12]的模型研究表明,以 1957 年亚洲流感的毒株特性为例,为使流感罹患率降到最低水平,当疫苗覆盖率达 20% 时,如果能免疫在校学生的 98%,即可以有效阻止流行;当疫苗覆盖率超过 20%,最佳的免疫顺序依次为学龄前儿童、年轻人、中年人和老年人。

作者单位:100050 北京,中国疾病预防控制中心疾病控制与应急处理办公室

通讯作者:余宏杰,Email:cfetpybj@vip.sina.com

二、抗流感病毒药物

目前抗流感病毒药物有 M2 离子通道抑制剂(金刚乙胺和金刚烷胺)和神经氨酸酶抑制剂(奥司他韦和扎那米韦)两类^[8]。M2 离子通道抑制剂只对甲型流感有效且副反应较大,易出现耐药株。神经氨酸酶抑制剂对甲、乙型流感均有效且副反应小,但价格昂贵,推广性较差^[13]。如果能保证供应,抗病毒药物有可能降低流感大流行时的发病率、住院及卫生服务需求,甚至降低死亡率^[5]。储备抗流感病毒药物,配合有效快速的分配策略,对应对大流行是很有必要的^[14]。

1. 抗流感病毒药物在大流行中的作用:

(1)M2 离子通道抑制剂:金刚烷胺和金刚乙胺在 1968 和 1977 年流感大流行中对未免疫成年人的预防是有效的^[14]。Galbraith 等^[15](1971 年)和 Van Voris 等^[16](1981 年)的随机对照试验表明在 1968 和 1977 年大流行期间,金刚烷胺和金刚乙胺对健康成年人罹患无并发症流感有治疗效果,可退热、减轻症状和缩短病程。对于禽流感病毒 H5N1, Clade II 毒株对金刚烷胺的敏感性优于 Clade I^[17]。

(2)神经氨酸酶抑制剂:神经氨酸酶抑制剂被正式批准使用时间较晚,目前尚无用于流感大流行的证据。但基于季节性流感的研究表明,奥司他韦和扎那米韦对家庭成员暴露后的预防均有效^[18,19]。奥司他韦和扎那米韦也能有效治疗流感。与对照组相比,健康成年人在发病后 2 H 内服用奥司他韦和扎那米韦,可降低无并发症流感病程约 1 d^[20,21]。Hayden^[14](2001 年)对流感大流行中使用抗病毒药物治疗对经济的影响做了初步评估,表明大规模治疗可减少缺勤日数,降低老年人的住院率等。

奥司他韦目前是禽流感病毒 H5N1 首选抗病毒药物。WHO 推荐与 H5N1 患者同一家庭的接触者预防使用剂量为 75 mg/d,服用 7-10 d(从潜在感染暴露的最后一天起)^[22]。最佳治疗使用剂量尚未经临床试验证实, H5N1 感染可引起很高的病死率,因此迫切需要开展治疗 H5N1 最佳剂量和使用时间的前瞻性研究^[22]。由于奥司他韦在 H5N1 预防和治疗中发挥的重要作用,有关其耐药性的监测也是近几年的热点。2006 年 WHO 在其报告中指出,目前仅在少量病例中观察到了奥司他韦的耐药性。此外,监测结果提示该药对禽类分离株表现出低水平的耐药性变异,尤其是 2005 和 2006 年分离出的毒株^[17]。

2. 抗流感病毒药物的研究进展:迄今为止,抗流感病毒药物依然存在各种缺憾,限制了其在人群中的广泛应用。需加强研发,生产出安全、高效和新型的抗流感病毒药物。WHO 的报告中提及,日本开展的“长效”神经氨酸酶抑制剂试验,经单剂吸入后,能达到很高的血药浓度^[17]。Jones 等^[23]的研究表明,一种新的缩氨酸可抑制流感病毒的黏附,并以此作为新药研发的途径。体内试验提示,该缩氨酸对病毒亚型没有特异性,可通过剂量效应抑制病毒对细胞的黏附。Russell 等^[24]的研究发现, N1 神经氨酸酶结构中包含一个空位,恰好临近抑制病毒结合细胞的活性位点,针对此位

点可进行新型抗病毒药物的研发。

3. 流感大流行期间,抗流感病毒药物的使用策略:针对药物的使用策略,WHO 推荐大流行期间抗病毒药物的使用方法主要包括长期预防、短期预防和治疗^[5]。长期预防(在大流行中对指定人群进行长期预防性服药)在一定程度上能防止大流行的发生,降低住院率和死亡率,但需要大量的药物储备和高额费用,因此应用受限。暴发中对封锁的疫区进行预防性服药,在疫苗接种和最终保护作用之间建立保护个体,以及暴露于流感大流行后的预防性服药均属于短期预防^[5]。抗病毒药物的治疗主要针对可在患病后 48 h 内使用药物治疗的患者及疫苗免疫失败,暴露后出现临床症状的人群^[5]。WHO 推荐的抗病毒药物使用的优先人群与疫苗的类似。

WHO 同时推荐了抗病毒药物在大流行不同阶段的使用时机,以提高药物的使用效率^[25]。第一个时机是针对首发病例的治疗和密切接触者的预防性用药;第二个是监测结果显示流感病毒的传染力开始不断增加,表现为人与人之间的传播(链式传播)时;第三个是出现流感大流行时。

模型研究结果为抗病毒药物的使用策略提供了重要的借鉴意义。Longini 等^[26]的研究显示,参考 1957 年亚洲流感的毒株特性,如果 80% 的暴露者持续定向预防性服药 8 周,流行即可被控制,流感罹患率可降至 2%,死亡率降至 0.04%。Ferguson 等^[27]在模拟泰国流感大流行的研究中指出,如果新病毒的基本繁殖数(R_0) < 1.8,区域定向预防性服药和社会隔离措施即有可能从源头上阻止大流行的发生。

针对大流行的流感疫苗虽然是最有效的药物性干预措施,但除了早期不能供应、生产能力不足外,还存在如何选择提高抗体反应水平的佐剂? 评估疫苗保护作用最适合的动物模型、好的大流行疫苗候选株的标准等问题,这些也是今后大流行疫苗的研究方向^[17]。同样,抗流感病毒药物作为大流行疫苗重要的辅助手段,与疫苗需大流行毒株确定后才能生产不同,抗病毒药物是可储备的。因此,如何提高药物的储备量是各国的重要任务。但是抗病毒药物也存在供应不足、副作用、成本高、部分人群安全性数据有限和耐药等问题^[5]。

流感疫苗和抗流感病毒药物作为应对大流行的主力军,如果供应及时,分配合理,将发挥重要作用^[5],但每种应对措施都有其局限性。因此,在使用疫苗和药物的同时,还需结合各种非药物性干预措施,如患者隔离、密切接触者检疫、旅行限制、出入境筛查和个人卫生防护等^[25]。

我国人口众多,而疫苗和药物储备严重不足,一旦出现流感大流行,可能导致人群大量的发病、死亡和严重的社会经济损失。因此应通过借鉴国外先进的生产技术和工艺,加强疫苗和药物的研发和生产,同时注重开发传统的中医药资源。应结合国情,就疫苗免疫和药物使用优先人群,分配制度和后勤保障等问题制定出适宜的策略,最大限度地降低流感大流行期间的发病率和死亡率,减轻对社会和经济的

影响。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Influenza Pandemic Plan. The Role of WHO and Guidelines for National and Regional Planning. Geneva, Switzerland, 1999.
- [2] Potter CW. A history of influenza. *J Appl Microbiol*, 2001, 91(4):572-579.
- [3] World Health Organization. Questions and Answers on Pandemic Influenza Vaccine. Geneva, Switzerland, 2007.
- [4] World Health Organization. Guidelines for the use of seasonal influenza vaccine in humans at risk of H5N1 infection. Geneva, Switzerland, 2004.
- [5] World Health Organization. WHO Guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza pandemics. Geneva, Switzerland, 2004.
- [6] World Health Organization. WHO reports some promising results on avian influenza vaccines [OL]. Geneva, Switzerland, 2007. <http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2007/np07/en/index.html>.
- [7] Osterholm MT. Preparing for the next pandemic. *N Engl J Med*, 2005, 352(18):1839-1842.
- [8] Nicholson KG, Wood LM, Zambon M. Influenza. *Lancet*, 2003, 362(9397):1733-1745.
- [9] Chen H, Matsuoka Y, Swayne D, et al. Generation and characterization of a cold-adapted influenza A H9N2 reassortant as a live pandemic influenza virus vaccine candidate. *Vaccine*, 2003, 21(27-30):4430-4436.
- [10] Nicholson KG, Colegate AE, Podda A, et al. Safety and antigenicity of non-adjuvanted and MF59-adjuvanted influenza A/Duck/Singapore/97 (H5N3) vaccine: a randomised trial of two potential vaccines against H5N1 influenza. *Lancet*, 2001, 357(9272):1937-1943.
- [11] World Health Organization. How effective would antiviral vaccination and antiviral drug prevention and treatment strategies be for reducing the impact of the next influenza pandemic [OL]? 2006. <http://www.who.dk/Document/E88034.pdf>.
- [12] Patel R, Longini Jr IN, Halloran ME. Finding optimal vaccination strategies for pandemic influenza using genetic algorithms. *J Theor Biol*, 2005, 234(2):201-212.
- [13] 郭元吉. 流行性感冒病毒//郭元吉, 程小雯. 流行性感冒病毒及其实验技术. 北京: 中国三峡出版社, 1997:1.
- [14] Hayden FG. Perspectives on antiviral use during pandemic influenza. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2001, 356(1416):1877-1884.
- [15] Galbraith AW, Oxford JS, Schild GC, et al. Therapeutic effect of 1-adamantanamine hydrochloride in naturally occurring influenza A 2-Hong Kong infection. A controlled double-blind study. *Lancet*, 1971, 2(7716):113-115.
- [16] Van Voris LP, Betts RF, Hayden FG, et al. Successful treatment of naturally occurring influenza A/USSR/77 H1N1. *JAMA*, 1981, 245(11):1128-1131.
- [17] World Health Organization. Influenza research at the human and animal interface. Geneva, Switzerland, 2006.
- [18] Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. *N Engl J Med*, 2000, 343(18):1282-1289.
- [19] Welliver R, Monto AS, Carewicz O, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, 285(6):748-754.
- [20] Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet*, 2000, 355(9218):1845-1850.
- [21] Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. GG167 Influenza Study Group. *N Engl J Med*, 1997, 337(13):874-880.
- [22] World Health Organization. Advice On Use Of Oseltamivir. Geneva, Switzerland, 2006.
- [23] Jones JC, Turpin EA, Bultmann H, et al. Inhibition of influenza virus infection by a novel antiviral peptide that targets viral attachment to cells. *J Virol*, 2006, 80(24):11960-11967.
- [24] Russell RJ, Haire LF, Stevens DJ, et al. The structure of H5N1 avian influenza neuraminidase suggests new opportunities for drug design. *Nature*, 2006, 443(7107):45-49.
- [25] World Health Organization. Avian influenza assessing the pandemic threat. Geneva, Switzerland, 2005.
- [26] Longini IM Jr, Halloran ME, Nizam A, et al. Containing pandemic influenza with antiviral agents. *Am J Epidemiol*, 2004, 159(7):623-633.
- [27] Ferguson NM, Cummings DA, Fraser C, et al. Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature*, 2006, 442(7101):448-452.

(收稿日期:2007-03-12)

(本文编辑:尹廉)