

# 流行性感冒——挥之不去的梦魇

卢洪洲<sup>1, 2, 3</sup>, 孙建军<sup>1</sup>

1. 上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心, 上海 201508; 2. 复旦大学附属华山医院, 上海 200040;

3. 复旦大学上海医学院内科学系, 上海 200032

## 1 新型流行性感冒流行的不确定性

人类流行性感冒(流感)的症状早在 2 400 多年前已由希波克拉底作了描述<sup>[1]</sup>。从那时起, 流感病毒就不断造成流感流行或大流行。2009 年 4 月在墨西哥首先发生甲型 H1N1 流感病例, 并迅速出现世界性蔓延。该新型甲型 H1N1 流感病毒的基因片段已在猪甲型流感病毒中存在着 10 年以上, 其编码神经氨酸酶(neuraminidase, NA)的基因片段则源于 20 多年前的 1 种流感毒株<sup>[2]</sup>。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)已将本次流感大流行的警告级别提升到 6 级, 预示流感仍将成为人类挥之不去的梦魇。

在新型甲型 H1N1 流感疫情起始阶段, 各国决策者已经意识到该病毒潜在的致病力。然而, 疫情的不确定性、卫生防控工作的紧迫性以及干预经费的有限性交织在一起, 使得卫生决策者常常骑虎难下。理论上讲, 面对不同级别的流感疫情, 决策者应制订相应程度的卫生应对措施。对于一般的季节性流感(如病死率 < 0.1%, 以老年人和小孩为主要感染者), 只要予以一般的防控即可; 对于病死率 2% 的流感疫情则需采取关闭公共场所、鼓励居家或予以预防性抗病毒用药等措施<sup>[3]</sup>。但实际上, 往往因无法事先获得准确的疫情, 如病毒致病力强弱、传染性以及病原自然史等, 决策制订异常棘手。以新型甲型 H1N1 流感为例, 截至 2009 年 5 月 4 日, 在美国共有 1 000 例感染病例, 其中 2 人病死。粗略计算可知病死率为 0.2%, 接近于季节性流感病死率上限值。截至 5 月 27 日, 感染病例为 7 927 例, 死亡 11 例, 病死率为 0.14%<sup>[3]</sup>。那么本次流感为何引起国际社会广泛关注呢? 首先, 在病死率的计

算上, 存在感染病例数难以准确评估的问题。在卫生条件差的地区, 往往存在感染病例中表现轻微者漏诊、漏报, 从而造成病死率较实际偏大; 若单纯以某一时间段的病死人数与感染病例相比, 则统计结果偏倚。此外, 发病人群以年轻的健康人为主, 感染者的住院率高; 人群对此病毒普遍缺乏免疫力, 病毒潜在的传染力强; 流感大暴发的病原在流感流行季节可能会发生毒株变异或基因重配, 从而可能产生更强侵袭力和致病力的新型病毒<sup>[4]</sup>。研究新型流感可采取的措施主要如下<sup>[3]</sup>: 适当采用抗体筛查, 便于实地、及时发现可能的感染病例, 做好地区或国家的感染病例确诊。同时加强国家协作, 明确流感的发病率。加强病毒扩增、序列分析等检测手段, 以监测流感病毒的位点变异, 以及致病力、侵袭力和耐药性的变化。开展对甲型 H1N1 流感病毒有免疫力的人群分布和不同年龄段发病率和病死率的评估, 使有限的流感疫苗接种更加有序、高效。

历史上 3 次流感大流行给人们的提示<sup>[5]</sup>: 流感的病死率不是判断新型流感病毒能否形成大暴发的唯一依据, 流行初期低毒力病毒株只要能快速适应宿主环境、迅速变异, 均可引起大流行。加强流感疫情实地调查和全球流行毒株基因型的监测, 对于研制、开发疫苗及规范临床治疗颇具价值。现有技术条件完全可在流感大暴发的几次波峰之间尽快研制、开发和使用新型疫苗, 让感染者早期使用特效药物, 从而减少流感后期的发病率和病死率。

阻断呼吸道传染病的有效措施仍然是控制传染源、切断传播途径、保护易感人群。在缺乏有效疫苗的情况下, 流行期间减少人群聚集与居家隔离是切断传播途径的有效手段。

## 2 流感病毒病原学

流感病毒属于正黏病毒科 RNA 病毒, 根据其核蛋白抗原性的不同可将其分为甲、乙、丙型。3 种类型的流感病毒亚型在总体结构上很相似, 病毒颗粒

通信作者: 卢洪洲, E-mail: luhongzhou66@ hotmail. com

Corresponding author: LU Hong-Zhou, E-mail: luhongzhou66 @ hotmail. com

多为球形,直径 80 ~120 nm。流感病毒的基因组不是单独的核酸,而是包含 7 或 8 段反义核酸链,每段核酸链包含 1 ~2 个基因。在病毒外壳上面 2 个大的糖蛋白是血凝素(hemagglutinin, HA)和 NA。前者可与宿主细胞膜上的唾液酸受体结合,协助病毒包膜与宿主细胞膜相互融合,在病毒侵入宿主细胞的过程中扮演重要角色。HA 具有免疫原性,抗 HA 抗体可中和流感病毒;后者具有水解唾液酸的活性,当成熟的流感病毒经出芽的方式脱离宿主细胞后,病毒表面的 HA 会经唾液酸与宿主细胞膜保持联系,需由 NA 将唾液酸水解,切断病毒与宿主细胞的最后联系。

作为甲型流感病毒自然宿主的野生水禽拥有全部甲型流感病毒的亚型。在基因变异或与不同来源的基因重配后,甲型流感病毒会经自然宿主而传播给其他家禽或者人类,造成流感暴发流行。甲型流感是 3 种型别流感病毒中对人类毒力最强的病毒,可致严重疾病。甲型流感病毒依据 HA 和 NA 的不同而分为不同亚型,共有 16 种 H 型别(H1 ~H16)和 9 种 N 型别(N1 ~N9)。在人类群体中,目前较常见的有 H1、H2、H3 和 N1、N2。因为缺乏 RNA 校正读码酶,病毒 RNA 复制时大约每 10 000 个核苷酸会出现 1 个错误,形成新的突变,即抗原飘移。当同一细胞感染 2 种或 2 种以上流感病毒亚型时,就可能出现 RNA 片段的混合或重配,从而导致病毒基因组大的改变,形成抗原转变。该情形下病毒会感染新的宿主或轻松克服原有宿主对其产生的免疫力,从而可能形成流感暴发流行。以甲型流感病毒为例,自 1993 年被分离以来,至今已出现过数次重大变异。下面是已经确认的病原分型以及流行情况:H1N1,引起 1918 西班牙流感和 2009 甲型 H1N1 流感暴发;H2N2,导致 1957 亚洲流感暴发;H3N2,为 1968 香港流感病原;H5N1,导致 2007 2009 年禽流感流行;H7N7,人、禽和猪均可作为宿主,有潜在的大流行可能<sup>[6]</sup>;H1N2,可致人和猪感染,新近发现的 H1N2 可能源于 H1N1 与 H3N2 的重配;H9N2,首现于香港 1 名感染者,由早先在家禽体内发现的 H9N2 与 H5N1 重配而成;H7N2,动物试验证实可在哺乳动物间传播;H7N3,首现于 1963 年的英国火鸡中,2006 年造成养殖人员感染;H10N7,造成 2004 年 1 名家禽从业人员家属感染。

乙型流感病毒几乎只感染人类<sup>[7]</sup>,也不如甲型流感多发。其他已知的乙型流感易感者还有海豹和雪貂。乙型流感病毒变异速率要慢于甲型病毒,因

而只有 1 种血清型。在一定年龄段的人群中,都会有抗乙型流感病毒抗体。但理论上乙型流感病毒也会产生变异,从而使人类对其免疫力不能长久有效<sup>[8]</sup>。抗原的低速变异、宿主范围的有限使得乙型流感病毒大暴发的可能性很小。丙型流感病毒只感染有限的物种,包括人、猪和狗,感染病例多数轻微并以局部流行为主。

### 3 发病机制

流感病毒侵袭的靶细胞位于呼吸道黏膜上皮,若侵袭肠黏膜则会引起胃肠型流感。病毒侵入宿主体内后依靠 HA 吸附于宿主细胞表面,经过吞饮进入胞质;进入胞质后,病毒包膜与细胞膜融合,释放出单链 RNA;单链 RNA 的 8 个节段在胞质内编码 RNA 聚合酶、核蛋白、基质蛋白、膜蛋白、HA、非结构蛋白、NA 等病毒蛋白;基质蛋白、膜蛋白、HA、NA 等在内质网或高尔基复合体上组装基质蛋白和包膜;在细胞核内,病毒的遗传物质不断复制,并与核蛋白、RNA 聚合酶等组建新的病毒核心;最终病毒核心与膜上的基质蛋白和包膜结合,经过出芽释放到细胞外,复制周期大约为 8 h。流感病毒感染将导致宿主细胞变性、坏死,乃至脱落,造成黏膜充血、水肿和分泌物增加,从而产生鼻塞、流涕、咽喉疼痛、干咳以及其他上呼吸道感染症状;当病毒蔓延至下呼吸道,可能引起毛细支气管炎和间质性肺炎。

病毒感染还会诱导干扰素表达和细胞免疫激活,造成一些自身免疫反应,包括高热、头痛及全身肌肉疼痛等,病毒代谢的毒素样产物以及细胞坏死所释放的产物也会造成和加剧上述反应。由于流感病毒感染会降低呼吸道黏膜上皮细胞黏附和清除异物的能力,所以大大降低人体抵御呼吸道感染的能力。流感经常会造成继发性感染,其中继发性肺炎是流感致死的主要死因之一。

### 4 传播途径

流感主要通过 3 种途径传播: 吸入感染者咳嗽、打喷嚏及吐痰所形成的气溶胶而感染; 感染者打喷嚏的黏液溅入他人眼睛、鼻腔和口腔; 手接触流感病毒污染物后再带入口腔。1 个喷嚏可释放出约 40 000 个小飞沫,其中大的飞沫很快下沉到地面,其他的继续漂浮在空气中。只要吸入 1 个 0.5 ~5 μm 小飞沫就可能造成感染<sup>[9]</sup>。飞沫在气溶胶中的生存时限取决于空气湿度和紫外线强度,空气湿度低和光照较少的冬天可延长飞沫在空气中的

生存时限。因为病毒颗粒可以在体外持续存在,故可通过钞票、门把手、灯开关以及其他室内物件传播。患者感染流感病毒后的 2~3 d 后即具有传染性,若不经抗病毒治疗,传染性可持续 10 d 左右。儿童比成人传染性更强;儿童患流感后如不经抗病毒治疗,从出现症状到感染后 2 周均有传染性<sup>[10]</sup>。

## 5 临床表现

感染流感病毒后最主要的症状就是发热和咳嗽。在感染后 1~2 d 即可出现寒战,接着体温升高,可达 38~39℃。症状严重者可出现周身疼痛,尤其是背痛和腿痛。其他的症状有疲倦、头痛等。在疾病早期,普通感冒和流感症状没有明显差别,但是流感患者常突现高热及感觉非常疲倦,亦可有腹泻。

## 6 实验室检查

病毒分离是确诊的主要依据。在起病 3 d 内取患者的鼻咽部和气管分泌物,接种于鸡胚羊膜腔或尿囊中,置 35~36℃ 孵育 4 d,取出鸡胚囊液和羊水进行血凝试验,分离出可疑病毒,再用已知免疫血清进行血凝抑制试验,作出鉴定。美国疾病预防控制中心推行快速核酸检测。与病毒培养的金标准相比,快速核酸检测具有 90%~95% 的特异度和 70%~75% 的灵敏度,可在流感流行的季节采用,但对于地区性的散发则不够实用<sup>[11]</sup>。

## 7 治疗

感染流感病毒后应多休息、多饮水、不吸烟和不饮酒。对症状严重者,酌情使用对乙酰氨基酚来缓解流感所致的发热和肌肉疼痛。对儿童和青少年,则禁止给予阿司匹林,以防出现 Reye 综合征<sup>[12]</sup>。目前正式上市的抗流感药物大体分为 2 类:一类是以金刚烷胺和金刚乙胺为代表的离子通道阻断剂,但对乙型流感病毒与部分甲型流感无效;另一类是 NA 抑制剂,如扎那米韦和奥司他韦,但具有生物利用度低、成本过高等弊端。另外,化学药物的不良反应和耐药性限制了其广泛应用。新近的甲型 H1N1 流感病毒对奥司他韦和扎那米韦敏感。对于感染甲型 H1N1 流感病毒的患者,在起病 48 h 内服用 NA 抑制剂可缩短病程和减轻症状;对于发病 48 h 以后的患者,使用奥司他韦亦可降低甲型 H1N1 流感病毒感染的病死率<sup>[13]</sup>。考虑到此新型流感病毒的潜在危害,对于怀疑感染 H1N1 流感病毒以及确诊感

染的孕妇建议立即连续服用 5 d 的抗病毒药物<sup>[14]</sup>。

## 8 预防

防治流感病毒感染一方面要加强流感病毒变异的监测,尽量作出准确的预报,以便进行针对性的疫苗接种;另一方面切断流感病毒在人群中的传播,尽早发现流感患者,对密闭的公共场所使用化学消毒剂熏蒸等可有效抑制流感病毒的蔓延;同时应加强个人锻炼,保持良好的个人卫生习惯,保证充足的睡眠,勤于锻炼,减少精神压力。甲型流感病毒的高变异性,增加了人们应对流感的难度,无法准确预测即将流行的病毒亚型,不能针对性地进行预防性疫苗接种。此外,每隔 10 多年便会发生抗原转变,更会产生尚无疫苗的流感新毒株。所以,对于流感大流行的防控仍有不少困难。

## 9 预后

与普通感冒相比,流感病情更严重,持续时间更长。绝大部分患者可在 1~2 周内恢复,但也有部分患者会发生致命的并发症,如肺炎。在老年人、体弱者以及有慢性疾病人群中可导致严重的后果。流感的另一高危人群是儿童和孕妇,需要积极防治。

## 参考文献

- [1] Martin P, Martin-Granel E. 2500-year evolution of the term epidemic [J]. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12 (6): 976-980
- [2] Trifonov V, Khiabarian H, Rabadan R. Geographic dependence, surveillance, and origins of the 2009 influenza A (H1N1) virus (2009-06-02) [J/OL]. <http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMp0904572>
- [3] Lipsitch M, Riley S, Cauchemez S, *et al*. Managing and reducing uncertainty in an emerging influenza pandemic (2009-06-02) [J/OL]. <http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMp0904380>
- [4] Andreasen V, Viboud C, Simonsen L. Epidemiologic characterization of the 1918 influenza pandemic summer wave in Copenhagen: implications for pandemic control strategies [J]. *J Infect Dis*, 2008, 197(2): 270-278
- [5] Miller M, Viboud C, Balinska M, *et al*. The signature features of influenza pandemics — implications for policy (2009-06-02) [J/OL]. <http://content.nejm.org/cgi/content/short/NEJMp0903906>

(下转第 102 页)

(上接第 75 页)

- [ 6 ] Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, *et al*. Avian influenza A virus ( H7N7 ) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome [ J ] . Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101 ( 5 ) : 1356-1361
- [ 7 ] Hay AJ, Gregory V, Douglas AR, *et al*. The evolution of human influenza viruses [ J ] . Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2001, 356( 1416 ) : 1861-1870
- [ 8 ] Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, *et al*. Evolution and ecology of influenza A viruses[ J ] . Microbiol Rev, 1992, 56 ( 1 ) : 152-179
- [ 9 ] Weber TP, Stilianakis NI. Inactivation of influenza A viruses in the environment and modes of transmission: a critical review [ J ] . J Infect, 2008, 57 ( 5 ) : 361-373
- [ 10 ] Carrat F, Luong J, Lao H, *et al*. A 'small-world-like' model for comparing interventions aimed at preventing and controlling influenza pandemics [ J ] . BMC Med, 2006, 4: 26
- [ 11 ] CDC. Lab Diagnosis of Influenza ( 2009-05-18 ) [ EB/OL ] . <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/index.htm>
- [ 12 ] Glasgow J, Middleton B. Reye syndrome—insights on causation and prognosis[ J ] . Arch Dis Child, 2001, 85 ( 5 ) : 351-353
- [ 13 ] Fiore AE, Shay DK, Broder K, *et al*. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices ( ACIP ) , 2008[ J/OL ] . <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/n5707a1.htm>
- [ 14 ] CDC. Pregnant women and novel influenza A ( H1N1 ) considerations for clinicians( 2009-05-18 ) [ EB/OL ] . [http://www.cdc.gov/h1n1flu/clinician\\_pregnant.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/clinician_pregnant.htm)

( 收稿日期: 2009-05-21 )