

·H1N1 流感专题·

新型甲型 H1N1 流感研究进展

张复春*, 胡凤玉

(广州市第八人民医院, 广东 广州 510060)

摘要: 2009年初全球爆发了新型甲型 H1N1 流感,而且至今仍在流行。虽然到目前为止该疾病病情温和,但新型甲型 H1N1 流感病毒传染性强,人群因对这个新型病毒缺乏免疫力而普遍易感,导致疾病在短时间内迅速播散至全球大流行。该流感的命名从发病初期的“猪流感”几经变更,最后确定为新型甲型 H1N1 流感;人们对该疾病的认识也从发病初期的恐慌到现在的平静甚至平淡地面对。但新型甲型 H1N1 流感并没有结束,病毒变异的可能性随时存在,本文从这个新型流感的病毒起源、流行病学、传播途径、临床表现、病原学检测、治疗、个人和社区防控措施等方面对本次流感爆发以来的相关研究结果进行了总结,为人们全面认识这次流感的发生发展、正确面对流感的持续流行、科学应用防控措施提供指导。

关键词: 甲型 H1N1 流感; 病原学; 流行病学; 治疗; 预防

中图分类号: R5 文献标识码: A 文章编号: 1672-3554(2009)05-0481-05

The Novel Influenza A (H1N1)

ZHANG Fu-chun*, HU Feng-yu

(Guangzhou No.8 People's Hospital, Guangzhou 510060, China)

Abstract: The novel influenza A (H1N1) outbreaks globally in the early time of 2009 and still being in prevalence by now. Though the novel influenza A (H1N1) showed mild symptoms as yet, but the novel influenza A (H1N1) virus had powerful infectiousness and general population were susceptible by the absence of specific immunity for this novel virus, those lead to the disease spreading in short term and quickly being pandemic all over the world. The name of this influenza was modified several times from “swine influenza” in early to “novel influenza A (H1N1)” at last, and the people's understanding of this influenza was also changed from fear in early to peace, even to disregard by now. But the novel influenza A (H1N1) is not over, and the viral variation may be present in anytime. In this work, we reviewed the investigations of the A (H1N1) influenza from the novel virus genesis, epidemic history, routes of transmission, clinical manifestation, etiological detection, treatment and the measures of personal prevention and social prevention, in order to guide people to recognize the generation and development of this influenza in all aspects, to confront the continuing prevalence of this influenza correctly, and to apply the measures of prevention in scientific manner.

Key words: influenza A (H1N1); aetiology; epidemiology; treatment; prevention

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2009, 30(5): 481-485]

2009年全球爆发的甲型 H1N1 流感(A/H1N1 influenza)是由新型猪源性甲型 H1N1 流感病毒引起的一种急性呼吸道传染病,爆发初期曾被称为“猪流感”(swine flu)。普通猪流感是指发生于猪群的流感,是一种人畜共患传染性疾病,在猪群中经常发生,人很少感染,患者大多数与病猪有过直接

接触史。2009年3月以来,墨西哥和美国等先后爆发大规模人群流感,经美国疾病控制中心(CDC)证实,本次疫情的病原是一种新型猪源性甲型 H1N1 流感病毒,通过呼吸道、直接或间接接触等途经在人际间传播,临床主要表现为流感样症状,多数患者病情温和,少数病例因伴发其他疾病而

收稿日期: 2009-07-10

基金资助: 国家“985”科技支撑计划(甲型 H1N1 流感联防联控应急科研项目)

作者简介: 张复春,医学博士,主任医师,*通信作者,E-mail: zfc8y@yahoo.com.cn

表现出病情重,进展迅速,可出现肺炎、呼吸衰竭、多器官功能损伤等并发症,严重者甚至死亡。由于此次疫情是由一个新型 H1N1 病毒亚型引起的,人群没有天然免疫力^[1],目前疫情已经在全球范围传播,WHO 在 6 月 11 日已将大流行警戒级别提高至 6 级,宣布了甲型 H1N1 流感的世界大流行^[2]。我国卫生部于 4 月 30 日宣布将其纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病,依照甲类传染病管理。由于甲型 H1N1 流感传播速度快,目前已经全球传播,世界卫生组织于 7 月 18 日宣布停止统计甲型 H1N1 流感确诊病例数。截至北京时间 2009 年 8 月 26 日,中国内地共计报告 3211 例甲型 H1N1 流感确诊病例。

1 疾病的命名

依据流感病毒的基因结构,引起 2009 年流感爆发的新病原体毫无疑问是猪流感的一种类型,这种新型病毒来源于猪,WHO 将其命名为“猪流感”,在流行初期被广泛采用。目前,这种新病毒株主要发生在人间传播,WHO 宣布尚无发现任何国家的猪出现流感疫情。但一些组织反对叫“猪流感”,因为这可能引起猪肉及其肉产品是不安全的误解,甚至涉及宗教信仰问题,世界动物健康组织建议称“北美流感”,欧盟称其为“新流感病毒”。新西兰叫“墨西哥流感”,南朝鲜及以色列称“墨西哥病毒”,中国起初将其命名为“人感染猪流感”,中国台湾称“新 H1N1 流感”。也有称“2009 H1N1 流感”或“猪源性流感”等。也有学者之称为:新型猪源性甲型流感病毒(*novel swine-origin influenza A virus, S-OIV*)。为避免误解,WHO 宣布将这种新的流感重新命名为“甲型 H1N1 流感”,其病毒称为“人 A/H1N1 病毒”。

2 新型甲型 H1N1 型病毒特征和来源

甲型 H1N1 型猪流感病毒属于正粘病毒科,甲型流感病毒属(*influenza virus A*)。典型病毒颗粒呈球状,直径为 80 ~ 120 nm。脂质囊膜上有许多放射状排列的突起糖蛋白(刺突),刺突分别是血凝素、神经氨酸酶,基质蛋白 M2 镶嵌于囊膜中。病毒颗粒内为核衣壳,呈螺旋状对称,直径为 10 nm。流感病毒为单股负链 RNA 病毒,基因组约

为 13.6 kb,由大小不等的 8 个独立 RNA 片段组成,分别编码 10 种蛋白:HA、NA、PA(RNA 聚合酶亚基 PA)、PB1(RNA 聚合酶亚基 PB1)、PB2(RNA 聚合酶亚基 PB2)、NP(核蛋白)、M(基质蛋白,包括 M1 和 M2,由同一 RNA 片段编码)、NS(非结构蛋白,包括 N1 和 N2,由同一 RNA 片段编码)。猪流感病毒为有囊膜病毒,故对乙醚、氯仿、丙酮等有机溶剂均敏感。猪流感病毒对热敏感,56 °C 条件下,30 min 可灭活;对紫外线敏感,但用紫外线灭活猪流感病毒能引起病毒的多重复活。2009 年人类爆发的被称为“猪流感”的流行性感是由一个新的甲型 H1N1 亚型流感病毒株引起的,这个病毒株所含基因非常接近猪流感病毒^[3]。4 月 24 日,美国 CDC 确定了来自墨西哥的 7 个疑似病例样本与在德克萨斯州和加利福尼亚州感染人致病的毒株匹配,这个毒株与普通猪流感病毒的不同之处在于它可在人与人之间传播^[4]。

这个新病毒的来源是近期全球科研工作者共同关注的焦点^[5],但其真正起源地至今仍不明了,正如加拿大国家微生物实验室主任 Francis Plummer 在 2009 年 5 月 1 日接受科学杂志采访时所说的“目前,未知的比知道的多”。猪对于流感病毒的易感性使得它可以感染人流感病毒和禽流感病毒,因此猪起到了“混合器”的作用,在这个“混合器”中来自于不同物种的流感病毒可发生重组(*reassortment*)^[6]。重组是指当两个不同型的流感病毒感染同一细胞产生新流感病毒株的过程,重组发生的原因是:流感病毒基因组含有 8 个彼此独立的 RNA 片段,这使得来自不同病毒株的 RNA 可以混合在一起并构建一个新型病毒,然后装配成新的病毒颗粒^[7]。美国 CDC 证实 2009 年流行的新病毒株含有来自四种不同流感病毒株的基因——“一个不同寻常的遗传序列杂交混合体”。最初新病毒被描述为至少 4 种 A 型流感病毒 H1N1 毒株的重组体,但随后的分析表明只是两种猪流感病毒重组的结果,一个是来源于北美的毒株,另一个是来源于欧洲的毒株^[3]。但北美猪流感病毒株本身也是重组体,它携带有鸟类流感病毒、猪流感病毒和人流感病毒基因,也是一个三方重组病毒^[8]。2009 年 5 月 4 日,美国对 13 个州收集的 49 株 SOIV 病毒进行了序列分析,结果基因序列均 99% ~ 100% 相似。系统发育分析显示 A/California/04/2009 毒株基因组有 6 个基因片段(PB2, PB1, PA,

HA, NP, 和 NS)和之前在北美猪间流行的三方重组猪流感病毒相似,另外 2 个基因片段(NA 和 M)与流行于欧亚猪间的甲型流感非常接近,这样的基因片段组合之前从没被发现过^[9]。

3 流行病学

人类历史上曾有多次流感大流行,其中本世纪发生 5 次(1900 年、1918 年、1957 年、1968 年和 1977 年),以 1918 年的大流感最严重,1918 年春季以温和流感出现,而秋季再发时以高致病性流感出现,共有 5 亿人被感染,死亡人数约 2 100 万以上。1918 年大流行期间,猪也发生流感病症,那时猪流感首次被认为是与人流感相关的疾病^[10]。2009 年流感疫情首先在墨西哥城爆发,2009 年 3 月 18 日当地卫生机构监测到流感样病例显著增加,4 月 18 日后将部分病例标本美国 CDC 监测证实是一种新的 H1N1 病毒株。世界首例确诊的病例是来自加利福尼亚州圣迭戈县。2009 年 3 月 30 日在加利福尼亚州,一名 10 岁的哮喘男孩以发热、咳嗽和呕吐起病,4 月 1 日病情加重被送到紧急护理诊所治疗,1 周后康复。4 月 15 日,CDC 收到此病例的临床标本,并确认了一种源于猪只的新型 A(H1N1)型流感病毒^[11]。世界卫生组织和 CDC 指出,墨西哥和美国感染的病例属于 H1N1 亚型猪流感病毒的一个相同毒株。首例猪流感死亡病例发生在 4 月 13 日。这次猪流感流行起源于北美洲,目前已波及全球的世界 100 多个国家和地区,疫情主要发生于墨西哥、美国、加拿大、日本及欧洲等国家,死亡病例主要在墨西哥和美国,加拿大和欧洲也出现了死亡病例^[12]。

2009 新型甲型 H1N1 病毒在人与人之间传播。其传染途径与流感类似,主要通过感染者咳嗽或打喷嚏等形式传播。人感染猪流感不能通过猪肉类产品传播,也不会通过食物传播。这次发生在人群的猪流感传染性最强的是发病的前 5 d,有些儿童可保持 10 d 以上的传染性。人群普遍易感,患者多数年龄在 25 岁至 45 岁之间。2009 年 4 月 12 日,一名加拿大 Alberta 一家养猪场的工人从墨西哥回国后出现流感症状随后确诊感染了甲型 H1N1 流感病毒,这家猪场的猪在 4 月 24 日开始出现流感症状,加拿大官方 5 月 2 日发表声明,证实这家猪场大约 220 头猪感染了甲型 H1N1 流感病毒。这次猪群感染提示人感染猪流感后可传染给猪。

4 临床症状和体征

新型甲型 H1N1 流感的潜伏期一般 1 至 7 d 左右,较普通流感、禽流感潜伏期长。

根据美国 CDC 对 642 例新型甲型流感确证病例特点及症状的统计分析^[9],结果表明 S-OIV 感染的确诊病例其年龄范围从 3 个月到 81 岁。40% 的病例年龄介于 10 到 18 岁之间,而 51 岁或以上的人只占病例总数的 5%。在这些病人当中,对其中能获得临床症状数据的病例进行分析,最普遍的症状是发热(94%),咳嗽(92%),喉咙痛(66%)。另外,25% 的病例有腹泻,25% 出现呕吐。36% 病例进入 ICU 治疗,18% 应用呼吸衰竭需要人工机械通气。从新型甲型流感出现至 2009 年 6 月 30 日,我院共收治 81 例新型甲型 H1N1 流感确证病例,临床表现主要为:发热(92.6%)、咳嗽(85.2%)、咽痛(50.7%)、头痛(34.6%)、全身肌肉痛(28.3%)、鼻塞流涕(46.9%),全部病例痊愈出院,预后良好。

5 病原学检查

5.1 病毒分离

呼吸道标本中可分离出甲型 H1N1 流感病毒,合并病毒性肺炎时肺组织中亦可分离出该病毒。

5.2 病毒核酸检测

病毒核酸检测是目前主要检测手段,以 RT-PCR(最好采用 real-time RT-PCR)法检测呼吸道标本(咽拭子、口腔含漱液、鼻咽或气管抽取物、痰)中的甲型 H1N1 流感病毒核酸^[13]。美国疾控中心采集了 642 例确诊病例的原始的临床标本,并对其进行了实时 RT-PCR 检测,所有样本均为 S-OIV 阳性。实时 RT-PCR(rRT-PCR)检测猪流感操作规程(2009 版)详见:<http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/realtimertpcr/en/index.html>。

5.3 抗原检测

用免疫学方法检测呼吸道标本中的流感抗原类型,可用于人群的筛查。

6 抗病毒治疗

抗病毒药物可应用于人流感的预防和治疗。

从美国最近的猪流感病毒感染者中分离出的病毒对奥司他韦(oseltamivir),商品名达菲(tamiflu)和扎那米韦(zanamivir),商品名乐感清(releza)是敏感的,对金刚烷胺和金刚乙胺耐药^[14]。达菲是一种神经氨酸酶抑制剂,对猪流感病毒可能有抑制作用,起病48 h内抗病毒效果最好,成人剂量75 mg/次(2次/d),疗程5 d,儿童患者应依据体重质量给药,15 kg以下给药30 mg/次(2次/d),15~23 kg给药45 mg/次(2次/d),24~40 kg给药60 mg/次(2次/d),大于40 kg剂量同成人。预防用药为达菲75 mg/次,每日1次^[15]。

7 个人预防和社区防控

7.1 个人预防

普通猪流感从猪至人的传播主要发生在养猪场,在那里经营者们近距离接触生猪。虽然猪流感病毒株通常不能感染人类但偶尔还是会发生,所以生猪经营者和兽医都建议在处理感染动物时戴上口罩和手套^[16]。对于本次甲型H1N1型流感,美国CDC给出的个人预防建议是^[17]:避免接触流感样症状等呼吸道病人;注意个人卫生,尤其在咳嗽或打喷嚏后;避免接触生猪或前往有猪的场所;避免前往人群拥挤场所;咳嗽或打喷嚏时用纸巾遮住口鼻,然后将纸巾丢进垃圾桶;任何出现流感样症状的人,应该远离工作和公共交通场所。

注射有效的疫苗也是个人预防的重要措施,但是目前还没有针对甲型H1N1流感的有效疫苗,季节性流感株H1N1的疫苗对预防人类猪流感没有明显效果^[18]。研制一种全新的流感疫苗通常最快需耗时5至6个月。有效的疫苗接种固然是预防大流行的理想方案,但疫苗的安全性也非常重要^[19],人群大规模接种流感疫苗可能会发生严重不良反应,必须引起高度重视^[20]。1976年美国猪流感流行期间,联邦政府启动全民流感疫苗接种计划,有大约4 000万人,占人口的24%,接受了猪流感免疫接种。在同一天,3个老年人在接受猪流感疫苗后不久死亡,引起猪流感疫苗接种恐惧,这次接种疫苗还造成了500多例格林巴综合征并有25例死于严重的可能由疫苗免疫病理反应所致肺部并发症^[21],这使美国1976年的疫苗计划受到重挫。

7.2 社区防控

WHO已经宣布了新型甲型H1N1流感的大流行,虽然我国境内尚未发生大规模的爆发流行,但形式严峻,必须做好发生大规模爆发流行的准备工作。一旦发生流感大流行,感染者将在短时间内(4~8周)骤增,医院将不堪重负,因此,社区大流行时流感病人需要在两个不同环境中得到有效管理:约10%左右的重症病人和有合并症的病人住院治疗,90%的病人病情温和,可以在社区的家庭中隔离休息、一般对症处理和支持性护理。流感病人的家庭隔离要求:独居一室,除护理病人的专人外,其他家人避免与病人接触,在家中隔离至少7 d,直至发热退去;看护者在接触病人或者进出病人房间后,一定要洗手,使用纸巾擦手,然后丢弃;病人要严格遵守个人卫生要求,咳嗽或打喷嚏时,用纸巾或手帕捂住嘴和鼻子,经常用肥皂和清水或者酒精棉清洁手,特别是在咳嗽和打喷嚏后;如果病人必须离开隔离的房间(比如上厕所、外出就医等),必须戴上口罩;使用抗病毒药物需要在医生的指导下进行;充分休息并及时补充水分;密切注意身体变化情况,如果病情加重,立即向当地医疗机构寻求专业帮助;社区卫生服务站有专人与病家联络,对在家隔离、治疗和护理实施指导,建立家庭病床记录,每天电话查询,必要时登门查看病情;家庭成员要注意保护自己,应该经常洗手或者用酒精棉清洁手;必要时在专家的指导下,使用抗病毒药物,比如达菲和乐感清,以增强自身抵御甲型H1N1流感病毒的能力;或者可以在中医指导下,服用增强抵抗力的中草药。在大流行期间对病人进行分类处理,既可以最大限度发挥现有医疗卫生资源的作用,集中力量采取最有效的干预措施,同时保证流感病人在医院和在社区家中都能够获得合理、科学的救治与隔离,有效地降低病死率和遏制逐步攀升的发病率,控制疫情的发展。

8 结束语

2009年发生一种新型人感染猪源性甲型H1N1流感爆发,在全球通过持续人间传播大范围流行,研究者正在从多个角度对此次流感的世界性大流行进行深入的研究和评估^[22]。从目前来看,此次流感病死率较低,属于温和型,但从流感大流行的历史来看,大流行的第二出现波造成的死亡

人数远比第一波多。由于流感病毒不耐高温,估计本次流感大流行第一轮会随着夏季的到来结束,第二轮很可能会以高致病性的特征在秋天重新出现^[23-24]。所以要做好打持久战的准备,对于个人,要掌握预防流感的卫生常识和方法,做好个人防护;对于国家和政府,不仅要做好疫情防控和患者治疗工作,还要加紧疫苗研制开发,争取在大流感第二轮来临前研制出有效的疫苗并能批量生产。

参考文献:

- [1] Outbreak news. Swine influenza [J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2009, 84(18):149-153.
- [2] Zarocostas J. World Health Organization declares A (H1N1) influenza pandemic [J]. *BMJ*, 2009, 338: b2425.
- [3] Trifonov V, Khiabani H, Greenbaum B, et al. The origin of the recent swine influenza A (H1N1) virus infecting humans [J]. *Euro Surveill*, 2009, 14(17): 19193-19197.
- [4] CDC, USA. Press Briefing Transcripts: CDC Briefing on Public Health Investigation of Human Cases of Swine Influenza [EB/OL]. (2009-04-24) <http://www.cdc.gov/media/transcripts/2009/t090424.htm>
- [5] Cohen. J. Swine flu outbreak. Out of Mexico? Scientists ponder swine flu's origins [J]. *Science*, 2009, 324(5928):700-702.
- [6] Thacker E, Janke B. Swine influenza virus: zoonotic potential and vaccination strategies for the control of avian and swine influenzas [J]. *J Infect Dis*, 2008, 197 Suppl 1: S19-24.
- [7] Hilleman MR. Realities and enigmas of human viral influenza: pathogenesis, epidemiology and control [J]. *Vaccine*, 2002, 20(25-26):3068-3087.
- [8] Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, et al. Triple-reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005-2009 [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(25):2616-2625.
- [9] Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(25): 2605-2615.
- [10] Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the mother of all pandemics [J]. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12(1):15-22.
- [11] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Swine influenza A (H1N1) infection in two children—Southern California, March-April 2009 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2009, 58(15):400-402.
- [12] O'Dowd A. Swine flu claims first European death, as cases worldwide rise to 36,000 [J]. *BMJ*, 2009, 338: b2470.
- [13] Baden LR, Drazen JM, Kritek PA, et al. H1N1 influenza A disease — information for health professionals [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(25):2666-2667.
- [14] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2009, 58(16):433-435.
- [15] CDC, USA. H1N1 Flu. Interim guidance on antiviral recommendations for patients with confirmed or suspected swine influenza A (H1N1) virus infection and close contacts [EB/OL]. (2009-05-06). <http://cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>.
- [16] Ramirez A, Capuano AW, Wellman DA, et al. Preventing zoonotic influenza virus infection [J]. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12(6):996-1000.
- [17] CDC, USA. H1N1 Flu (Swine Flu) [EB/OL]. (2009-07-24). <http://cdc.gov/h1n1flu/index.htm>
- [18] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2009, 58(19):521-524.
- [19] Enserink M, Kaiser J. Swine flu outbreak. Devilish dilemmas surround pandemic flu vaccine [J]. *Science*, 2009, 324(5928):702-705.
- [20] Vellozzi C, Burwen DR, Dobardzie A, et al. Safety of trivalent inactivated influenza vaccines in adults: background for pandemic influenza vaccine safety monitoring [J]. *Vaccine*, 2009, 27(15):2114-2120.
- [21] Haber P, Sejvar J, Mikaeloff Y, et al. Vaccines and Guillain-Barré syndrome [J]. *Drug Saf*, 2009, 32(4): 309-323.
- [22] Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus [J]. *Nature*, 2009, 459(7249):931-939.
- [23] Watson R. Swine flu could come back in more virulent form after summer, European experts say [J]. *BMJ*, 2009, 338:b1792.
- [24] Michaelis M, Doerr HW, Cinatl J Jr. Novel swine-origin influenza A virus in humans: another pandemic knocking at the door [J]. *Med Microbiol Immunol*, 2009, 198(3):175-183.