

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.00581

新型 H7N9 流感防控中的公共卫生问题与应对对策

曹广文*

第二军医大学热带医学与公共卫生学系流行病学教研室,上海市医学生物防护重点实验室,上海 200433

[摘要] 2013年3月,在中国境内报道了首例因感染新型甲型 H7N9 流感病毒而致死的病例。除了病毒基因重组、重要氨基酸位点变异等病毒进化生物因素外,还存在影响人感染新型甲型 H7N9 流感的社会因素。目前中国尚存在活禽养殖过程不规范、交易市场管理混乱、从业人员卫生意识薄弱、居民自我防护措施不足等问题。这些因素通过增加人与生禽密切接触机会而促进流感病毒传播,增加人患禽流感的危险性。针对上述情况,在今后的流感防控工作中,应加强农、林、医等多部门联动机制的建设,进行高效的防控与监测;通过健康教育来提高居民的健康保护意识及风险意识。同时应该根据禽流感病毒进化监测数据加快科学研发流感疫苗进程。基于社会影响因素开展公共卫生预防应是今后降低人感染禽流感发生率的重要措施。

[关键词] 流感;H7N9 亚型流感病毒 A 型;社会因素;健康教育;传染病控制

[中图分类号] R 183.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2013)06-0581-04

Prevention and control of the novel H7N9 influenza in 2013: public health issue and coping strategies

CAO Guang-wen*

Department of Epidemiology, Faculty of Tropical Medicine and Public Health, Second Military Medical University, Shanghai Key Laboratory of Medical Biodefense, Shanghai 200433, China

[Abstract] In March 2013, death caused by infection with the novel H7N9 avian influenza virus was firstly reported in China. In addition to the viral evolution factors such as gene recombination and variation in key amino acid sites, social factors also contribute to human infection of the deadly virus. By now China still needs a standardized poultry breeding process, an orderly poultry trade market, a strong health awareness among poultry-related workers, and a strong self-protection awareness among all citizens. Social factors may increase the chance of influenza virus transmission from birds to humans via increasing close contact. Therefore, a close joint effort of related government departments, including the agriculture, forestry, and medication, is needed for effective control and surveillance of H7N9 epidemic. The health protection and risk awareness should be upgraded among the citizens through health education. Meanwhile, research and development of influenza vaccine should be accelerated based on the surveillance data of the influenza virus evolution. Public health prophylaxis based on social influencing factors should be important in reducing the incidence of avian flu infection in human.

[Key words] influenza; H7N9 subtype influenza A virus; social factors; health education; communicable disease control

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(6): 581-584]

2013年3月,中国各地出现多名 H7N9 流感病毒感染患者,这是首次关于该亚型流感病毒感染人的报道^[1],报道的病例中显示了较高的病死率,引起社会的广泛关注。历史上,1997年中国香港报道了第一例感染 H5N1 禽流感病毒并死亡的患者,这是世界范围内首次发现直接由禽类传染人类的流感病毒^[2],在此之前,普遍认为禽流感病毒传染人需要通过猪作为中间宿主。随后 H5N1 禽流感有扩散趋

势,多次在东南亚地区的禽类和人群中发现,病死率超过 50%^[3]。对于先后两次发生在中国境内的人患禽流感疫情,可能存在某种原因导致国内的禽流感病毒更易变异,继而感染人。禽流感的主要来源是水生禽类,一般是沿着水生禽类等候鸟的季节性迁徙路线流行。禽流感往往是通过水生禽类传给家禽,而人类通过与活家禽密切接触感染而致病。我国居民的社会环境与生活习惯可能加速禽流感在人

[收稿日期] 2013-05-10 **[接受日期]** 2013-05-29

[基金项目] 上海市公共卫生重点学科建设项目(12GWZX0102)。Supported by Key Construction Program of Shanghai Public Health (12GWZX0102)。

[作者简介] 曹广文,博士,教授,博士生导师。

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81871060, E-mail: gcao@smmu.edu.cn

群中的流行,现阶段的公共卫生防控策略以及对生禽从业人群的健康教育依然需要进一步加强,本文将就以上几点进行探讨。

1 新型 H7N9 与以往 H7 亚型禽流感的致病特征

H7 亚型流感病毒可分为北美谱系和欧亚谱系,其中 H7N2、H7N3、H7N7 禽流感病毒发生过感染人的情况,绝大多数为低致病性,患者多出现结膜炎和流感样病例症状;高致病性病毒仅出现在 1959 年美国(H7N7)、1979~1980 年美国(H7N7)、1977 年澳大利亚(H7N7)、2003 年荷兰(H7N7)以及 2004 年加拿大(H7N3)。其中,2003 年荷兰发生了最大一次人群暴发,并有 1 例患者死亡,这是既往 H7 亚型流感患者中唯一死亡病例^[4-5]。在 2003 年以前北美谱系 H7 亚型流感一般为实验室或职业暴露感染;欧亚谱系仅发现 2003 年荷兰 H7N7 禽流感存在有限的人传人现象,死亡病例为 1 名兽医,其 3 名亲属也出现 H7N7 流感症状并分离出相应的流感病毒^[6]。既往 H7 亚型通常造成家禽大规模死亡,同时感染人;分离得到的患者和禽类所携带的流感病毒具有同源性,传染源头是禽类。

新型 H7N9 流感病毒并未引起禽类的流感流行和死亡,相比之下病毒更易导致人类致死性疾病。截至 2013 年 5 月 5 日,国内累计已有 128 例新型 H7N9 患者确诊,多为老年人^[7],27 例死亡,病死率为 21.09%^[1]。确诊的患者多为重症病例,轻症和隐性感染者就医较少,目前尚不清楚人群轻型感染者的基数。截至 2013 年 6 月 9 日,全国共确诊 131 例,死亡 39 例。进入 6 月以来没有发现新的病例,应急响应结束。现已公布的新型 H7N9 流感病毒核苷酸序列分别从患者、禽类和环境分离得到,病毒之间具有同源性。其核苷酸序列是由 3 个病毒(H11N9/H7N9, H7N7/H7N3, H9N2)重组产生,较为重要的变异为:NA 蛋白“柄部”出现 5 个氨基酸的缺失(高致病性禽流感 H5N1 存在 19 个氨基酸的缺失^[2,8]);HA 蛋白在第 226 位氨基酸位点的谷氨酰胺被亮氨酸替换,导致病毒与人受体结合区域结合力更强^[3,9-12];HA 蛋白裂解位点附近存在 2 个碱性氨基酸,表明该病毒可能为低致病性^[10-12]。

2 影响人感染新型 H7N9 禽流感的社会因素

如前所述,历史上曾经发生的 H7 亚型禽流感多为实验室感染,H5N1 和 H7N9 禽流感在人群中

的首发病例均出现在中国,确诊时病情危急。这说明在中国存在一些因素可能影响禽流感病毒的变异和传播,使得病毒朝着更易与人类结合的方向发生变化,变异后的病毒在感染人的过程中往往表现出高度宿主特异性和严重的临床表现。流感病毒由禽类感染到人,除了病毒本身存在基因交换、重要氨基酸位点变异等病毒进化等因素外^[13-14],目前中国现有禽类养殖和居民生活习惯等社会因素对禽流感的流行也起到重要作用。

2.1 禽类养殖业缺乏规范的管理和有效的监管机制 中国是人口大国,消费禽肉强调新鲜,对新鲜家禽的需求量极大,这种需求促进了禽类养殖业的发展。但是,许多养殖场由于场地、资金和管理等方面的原因,在家禽的养殖上存在许多问题,比如:狭小的空间养殖过多的家禽,禽畜混养,缺乏对家禽养殖正规的指导、定期的检疫和卫生防疫等。即使对禽类进行了规定的流感病毒免疫,动物疫苗的安全性也可能存在一定的隐患。如动物疫苗制备过程中灭活不彻底,容易增加动物隐型感染的比例,促进疫苗病毒和野生病毒之间的基因重组(或重排),可能导致新型禽流感病毒的出现。同时,在禽类的贩卖过程中缺少有效的管理机制,造成病禽无法及时发现和处理。这些问题的存在对禽流感病毒的变异进化和跨种传播等环节起到了促进作用。

2.2 活禽交易过程难以进行有效检验检疫,禽类宰杀市场未能实行规范化管理 禽类排出的粪便中可能含有大量病毒,卫生条件较差的养殖场和农贸市场中的禽类粪便风干后,成为带有病毒的粉尘,容易形成气溶胶,处于该环境的密切接触人群容易感染致病。首例 H5N1 流感患者曾有过鸡鸭饲养史,而新型 H7N9 流感患者中大部分在农贸市场工作或有活禽接触史^[7]。目前,国内活禽交易市场上禽类的来源复杂,除了正规饲养场的规模化养殖外,农户家散养禽类在交易方面也占有很大比例,而现有的动物检验检疫多针对正规饲养场和交易市场。监管部门对整个活禽市场不能进行有效监控,疫情的出现往往是在禽类死亡案例出现之后,这对于高致病性禽流感的防控有着明显的滞后性。此外,新型 H7N9 流感并未引起禽类的疾病和死亡,导致人群禽流感疫情预测的难度增大。

2.3 中国居民的饮食习惯增加流感病毒感染概率 中国居民在饮食上禽肉类消费方面偏爱新鲜的食材,相对于较为洁净的超市冷柜,人们更习惯在脏

乱的农贸市场选购活禽,导致暴露于流感病毒的可能性增加。食物煮食过程中,为保持食物的鲜美,很多食物加热时间较短,不能完全杀灭病毒,或在准备食物时,未将熟食与生食分开,造成干净的食物上沾染上流感病毒^[1]。这些问题的存在在某种程度上增加了人群暴露机会和感染风险,为禽流感病毒感染人创造了环境条件。

2.4 人类与禽类高密度接触为病毒传播提供条件 流感病毒频繁变异是导致流感流行以及疫苗难以预防流感发生的主要原因^[15-16]。在越南和柬埔寨等国流行禽流感时期,禽流感集聚性病例往往发生在房屋上面住人而下面养家禽的家庭。在我国禽类贩卖市场,也常见人和生禽混住现象。中国居民因为社会环境和人文习惯造成与病毒接触增多,导致病毒有选择的向着更易和人结合、致病性更强的方向进化。即使对禽类进行了规定的流感病毒免疫,动物疫苗的安全性也可能存在一定的隐患。如动物疫苗制备过程中灭活不彻底,容易增加动物隐性感染的比例,促进疫苗病毒和野生病毒之间的基因重组(或重排),可能导致新型禽流感病毒的出现。在欧美国家,多年以前已经出现工业化的鸡肉制品生产商,进行统一宰杀和处理,机械化作业使得禽类与人的接触减少,而发现禽类中有禽流感疫情发生后,也能够尽快大规模处理病禽。这些国家即使有过大规模禽类瘟疫,但也仅局限于禽类中发生,人群中极个别出现传染且致病性较低^[17]。

3 新型 H7N9 防控的对策与建议

我国人群健康状况、生活条件差别很大,居民卫生观念有待提高。高密度人口和频繁的人际接触决定了流感一旦暴发,就会导致严重的经济和社会负担。因此,进行高效防控与监测,提高居民健康意识,加强应对流感暴发的物质储备,在今后的流感防控工作中尤为重要。

3.1 加强和健全联动机制建设,形成高效的防控体系 禽流感的天然宿主是野生水鸟,可引起家禽、哺乳动物和人的感染,在种间的传播过程中由于不同亚型的病毒特征不同,其机制也有较大的区别。此次 H7N9 所表现出的禽类无或隐性致病而人类高致病的特点,提示我们应在目前的基础上,进一步加强和健全包括卫生、农业、林业等部门联动机制的建设,形成高效的监测、预警、应急响应、现场疫情处置等防控机制。需要建立充足的物资储备、完备的危

机预警方案和应急处理预案等制度。针对禽流感病毒由禽到人感染过程中的关键环节开展监测,以便及时发现病毒的变异趋向,真正做到早发现、早报告、早隔离、早诊断、早治疗等传染病预防和控制的要求。同时还应加强防控体系中医院和各级疾病预防控制中心实验室的建设。

3.2 重点人群的监测是及时掌握和正确判断疫情的重要环节 从此次 H7N9 疫情的流行病学特征来看,病例中与鸡鸭等动物有接触史的比例高达 76.6%。活禽从业者包括养殖、贩运和销售等人员与活禽之间有密切接触,是禽流感发生的高危人群。当出现禽类疫情时,进行疫情处理如禽类捕杀的人员同样面临较高的风险,以往曾发生过由于防护不当而发生感染的事件,这些重点人群很有可能在人群疫情发生中起桥梁作用。所以应建立针对特殊和高危等重点人群开展禽流感病毒监测工作,定期对重点人群开展有针对性的监测,以便能及时掌握禽流感病毒对人类的影响,并为正确判断疫情的发生提供依据。此外,应建立涵盖禽类养殖、贩卖和屠宰加工等多个环节的禽类养殖业规范管理的模式和有效的监管机制。

3.3 进一步加强健康教育,提高居民安全意识 流行病学研究表明,与禽类密切接触是人感染 H7N9 禽流感病毒最为重要的传播途径。病禽的粪便中可能含有大量的病毒,可通过直接接触或形成气溶胶的形式进行播散,造成人的感染发病。此次疫情处理过程中上海疾病控制部门和市场管理部门采取的停止活禽市场交易的措施在疫情的防控上起到重要的作用。目前有些地区的居民喜欢在菜市场购买活禽并就地宰杀处理,这样的环境加大了人群暴露的机会,同时为禽流感病毒的播散和污染范围的扩大提供了便利条件。H7N9 病毒在禽类间“静”(没有症状)流行的特点,更加凸显这种情况的严重性。所以防控 H7N9 乃至以后可能发生的新型禽流感是多方位的,需要全社会的参与。应进一步加强健康教育和相关知识的普及,提高全社会的安全意识。在专业机构、政府部门和全社会的共同参与下,才能最大程度地减少禽流感对人类健康的威胁。

3.4 在禽流感监测的基础上加强疫苗的研制和储备,为有效控制流感流行提供保障 针对新发传染病初期来讲,疫苗的防控作用总是滞后的,同时由于病毒变异的随机性使疫苗研制的及时性受到影响。但作为有效控制大流行发生的有力武器,其研制和

储备必不可少。目前 H7N9 没有出现持续的人传人现象或小规模的人传人现象,但也不能完全排除经过基因重排的流感病毒在人群中大规模流行的可能。病毒的变异随时都会发生,一旦发生变异,尤其是在猪等中间宿主体内进行基因重排,有利于流感病毒在人群之间传播,其对人类健康和生命的影响将是巨大的。目前针对 H7N9 病毒的疫苗研制正在进行。为了克服疫苗研究的滞后性,应该在系统监测禽流感变异、掌握病毒进化规律和在猪体内基因重排规律基础上,开展具有一定前瞻性的流感病毒疫苗研制,并结合公共卫生预防策略,这将会对今后防控流感在人群流行起到重要的作用。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Tang R B, Chen H L. An overview of the recent outbreaks of the avian-origin influenza A (H7N9) virus in the human[J]. J Chin Med Assoc, 2013, 76: 245-248.
- [2] Subbarao K, Klimov A, Katz J, Regnery H, Lim W, Hall H, et al. Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness[J]. Science, 1998, 279: 393-396.
- [3] Chen Y, Liang W, Yang S, Wu N, Gao H, Sheng J, et al. Human infections with the emerging avian influenza A H7N9 virus from wet market poultry: clinical analysis and characterisation of viral genome[J]. Lancet, 2013, 381: 1916-1925.
- [4] Yang H, Carney P J, Donis R O, Stevens J. Structure and receptor complexes of the hemagglutinin from a highly pathogenic H7N7 influenza virus[J]. J Virol, 2012, 86: 8645-8652.
- [5] 朱闻斐,高荣保,王大燕,杨磊,朱云,舒跃龙. H7亚型禽流感病毒概述[J]. 病毒学报, 2013, 29: 245-249.
- [6] van Kolschooten F. Dutch veterinarian becomes first victim of avian influenza[J]. Lancet, 2003, 361: 1444.
- [7] Guan Y, Farooqui A, Zhu H, Dong W, Wang J, Kelvin D J. H7N9 incident, immune status, the elderly and a warning of an influenza pandemic[J]. J Infect Dev Ctries, 2013, 7: 302-307.
- [8] 关蔚,林吉,李自雄,韩一芳,苏彤,张宏伟,等. 新型甲型 H7N9 流感病毒神经氨酸酶基因进化分析[J]. 第二军医大学学报, 2013, 34: 602-606.
- Guan W, Lin J, Li Z X, Han Y F, Su T, Zhang H W, et al. Evolutionary analysis of neuraminidase gene of the novel avian influenza virus A/H7N9[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34: 602-606.
- [9] Koopmans M, de Jong M D. Avian influenza A H7N9 in Zhejiang, China[J]. Lancet, 2013, 381: 1882-1883.
- [10] Li J, Yu X F, Pu X Y, Xie L, Sun Y X, Xiao H X, et al. Environmental connections of novel avian-origin H7N9 influenza virus infection and virus adaptation to the human[J]. Sci China Life Sci, 2013, 56: 485-492.
- [11] Liu D, Shi W, Shi Y, Wang D, Xiao H, Li W. Origin and diversity of novel avian influenza A H7N9 viruses causing human infection: phylogenetic, structural, and coalescent analyses[J]. Lancet, 2013, 381: 1926-1932.
- [12] 关蔚,李自雄,林吉,韩一芳,苏彤,殷建华,等. 新型甲型 H7N9 流感病毒血凝素基因进化分析[J]. 第二军医大学学报, 2013, 34: 595-601.
- Guan W, Li Z X, Lin J, Han Y F, Su T, Yin J H, et al. Phylogenetic analysis of hemagglutinin (HA) gene of the novel avian influenza virus A/H7N9[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34: 595-601.
- [13] 张宏伟. H7N9 禽流感的病毒特征及其对人类健康的潜在威胁[J]. 第二军医大学学报, 2013, 34: 591-594.
- Zhang H W. Novel avian influenza A H7N9 virus: viral feature and potential threat to human health[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34: 591-594.
- [14] 陈健,毛盛华,胡家瑜,吴凡. 人感染 H7N9 禽流感流行特征与防控策略[J]. 第二军医大学学报, 2013, 34: 585-590.
- Chen J, Mao S H, Hu J Y, Wu F. Epidemiological characteristics and control strategies of avian influenza A (H7N9)[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34: 585-590.
- [15] Gong J Z, Xu W F, Zhang J. Structure and functions of influenza virus neuraminidase[J]. Curr Med Chem, 2007, 14: 113-122.
- [16] Mei L, Song P P, Tang Q, Shan K, Tobe R G, Selotlegeng L, et al. Changes in and shortcomings of control strategies, drug stockpiles, and vaccine development during outbreaks of avian influenza A H5N1, H1N1, and H7N9 among humans[J]. Biosci Trends, 2013, 7: 64-76.
- [17] Pasick J, Pedersen J, Hernandez M S. Avian influenza in North America, 2009-2011[J]. Avian Dis, 2012, 56 (4 Suppl): 845-848.

[本文编辑] 邓晓群