



流行性感

Influenza

张 涛

流行病学教研室

流感是严重危害人群健康的重要疾病

1918年大流感



1918-1919年西班牙流感重度大流行，导致全球约10亿人（当时世界人口约17亿）感染，2500万-4000万人死亡（H1N1）。被称为“历史上的瘟疫”。

1957年亚洲流感



1957年亚洲流感大流行，首发于亚洲（中国贵州），H2N2, 发病率为15-30%左右，病死率不高。

流感是严重危害人群健康的重要疾病

1968年香港流感

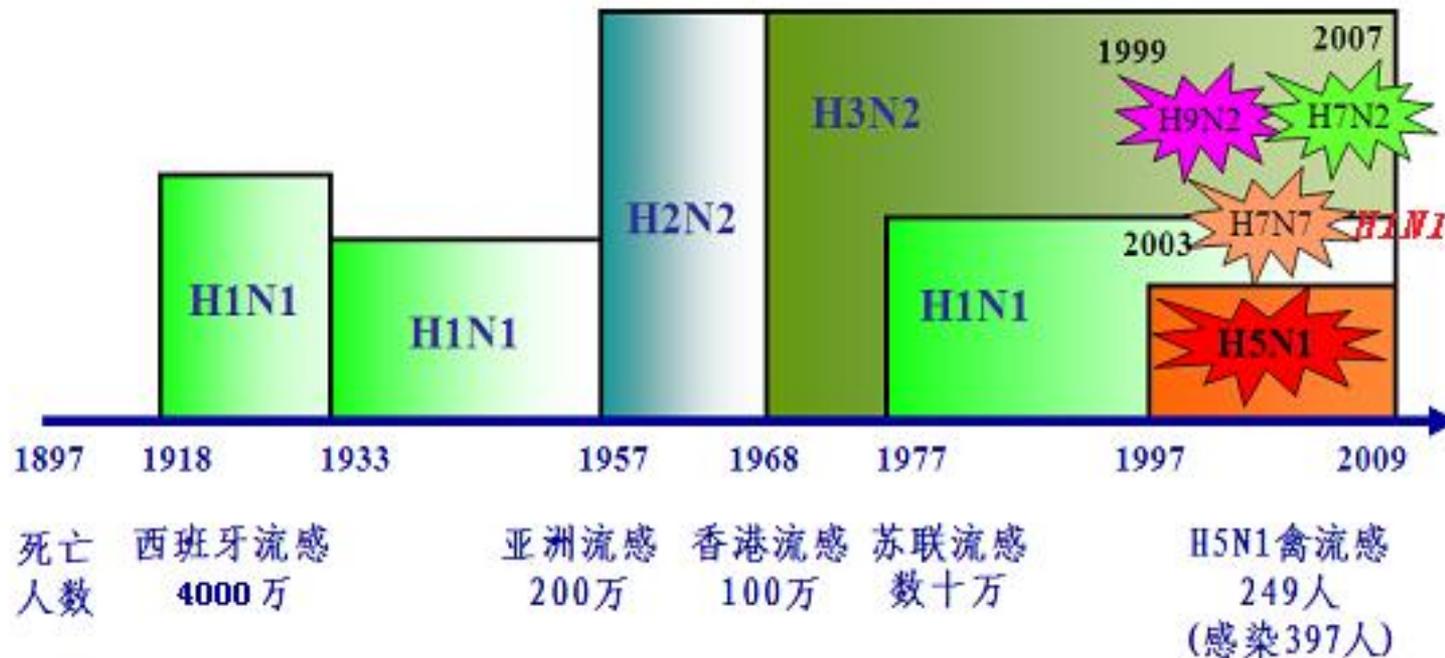


1968年香港流感大流行，首发于香港，流行株为H3N2，发病率和病死率不高。



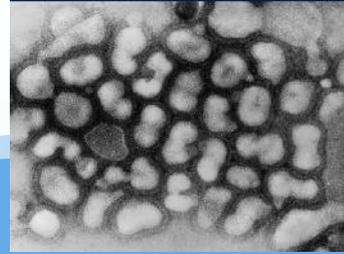
人感染高致病性禽流感

2003年底-2011年10月17日，全球报告人禽流感确诊病例566例，其中死亡332例（病死率59%），分布于亚洲、非洲的15个国家/地区。



- ❖ 以“流行与悲惨”为特点的百年流感爆发史
- ❖ 以“人感染禽流感”为特征的十年流感复燃史
- ❖ 以“突发新甲流”为特点的2009年流感新发史

病毒归属

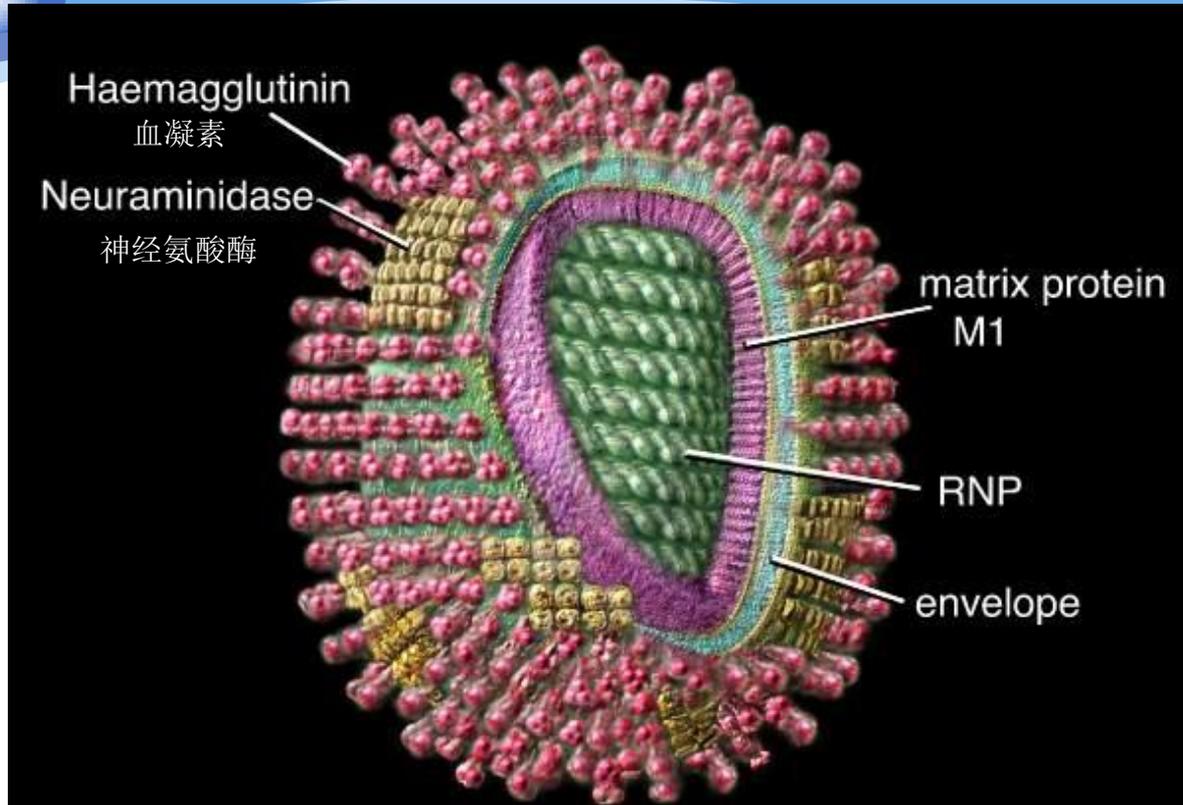


Group V: (-)sense RNA Viruses

Order Mononegavirales 单组分负意RNA病毒目

Family(Subfamily)	Genus	Type Species	Hosts
Paramyxoviridae: 负粘病毒科 Paramyxovirinae 负粘病毒亚科	Respirovirus	Sendai virus 仙台病毒	Vertebrates 脊椎动物
	Morbillivirus	Measles virus 麻疹病毒	
	Rubulavirus	Mumps virus 腮腺炎病毒	
Paramyxoviridae: 负粘病毒科 Pneumovirina 肺病毒亚科	Pneumovirus	Human respiratory syncytial virus 人呼吸道合胞病毒	
	Metapneumovirus 偏肺病毒	Turkey rhinotracheitis virus 火鸡鼻气管病毒	
Orthomyxovirida 正粘病毒科	Influenza A virus	Influenza A virus 甲型流感病毒	
	Influenza B virus	Influenza B virus 乙型流感病毒	
	Influenza C virus	Influenza C virus 丙型流感病毒	
	Thogotovirus	Thogotovirus 托高土病毒	

病毒形态



一般呈球形，也可见丝状体或其他不规则形，直径80~120nm，有包膜。可形成长达2000nm的细丝。

形成长丝的倾向因病毒株不同而异，取决于膜蛋白。

外层：脂膜和糖蛋白突起

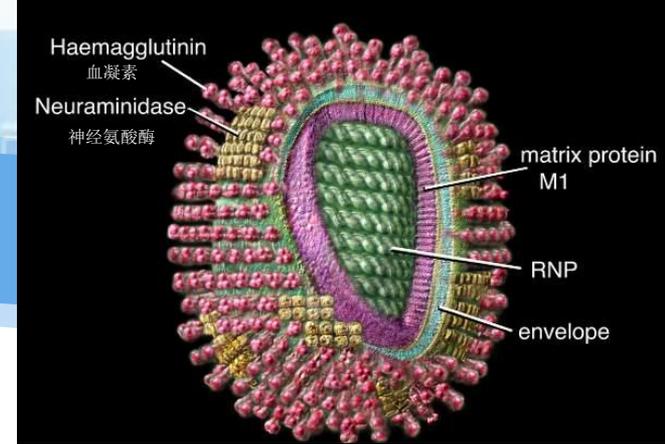
(HA:135Å三联体、NA:60Å四联体) — 亚型特异性抗原

中间层：类脂质和膜蛋白 — 型特异性抗原 (A,B,C)

内层：RNA和核蛋白以螺旋状和3个多聚酶多肽彼此相连。

核蛋白 — 型特异性抗原；RNA — 单链多节段：A和B型8个，C型7个。

外层



❖ 血凝素抗原（HA）

- 主要功能是识别宿主细胞膜上的受体，介导毒粒囊膜与细胞膜融合，从而造成感染，是唯一能诱导机体产生中和抗体、起到保护作用的抗原。
- HA是变异较大的一种蛋白，流感病毒通过其变异来逃避宿主免疫系统。
- 抗原亚型特征

❖ 神经氨酸酶抗原（NA）

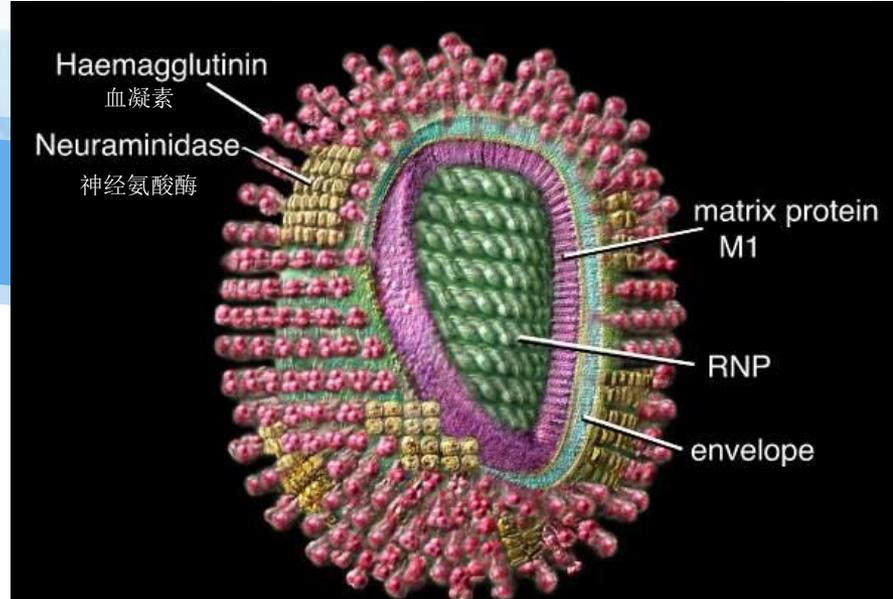
- 与HA共同决定流感病毒的亚型特异性。
- NA是一种水解酶，可通过水解宿主细胞膜表面糖蛋白末端的唾液酸，促使病毒颗粒从受染细胞表面释放出去，对病毒感染的扩散起促进作用。
- NA产生的抗体不具中和作用，仅能限制病毒繁殖量。

中间层

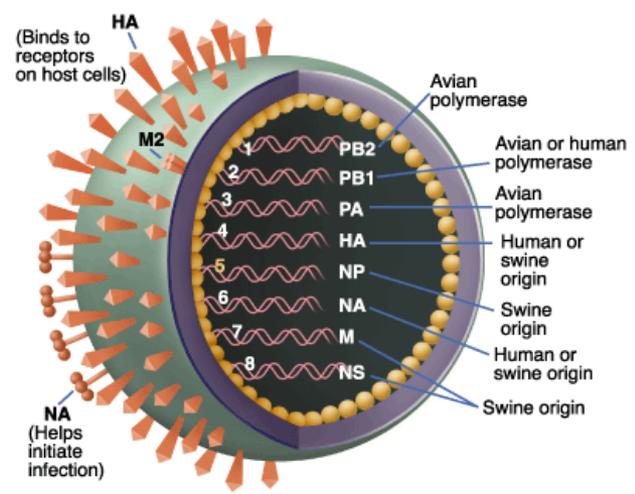
❖ 类脂质

❖ 一层膜蛋白 (MP)

---是流感病毒的型特异性抗原，不发生变异，是区别甲、乙、丙三型流感病毒的主要依据之一。



内层



❖ 病毒基因组

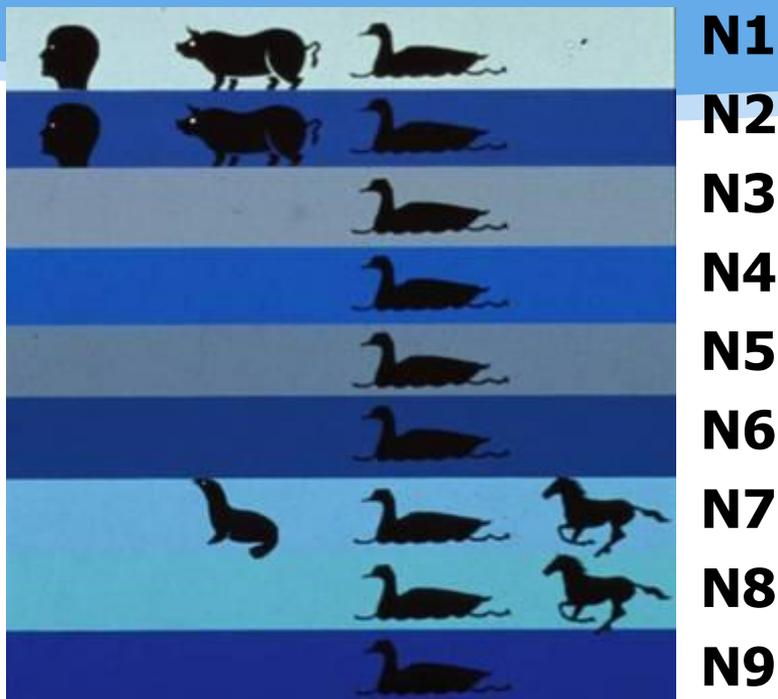
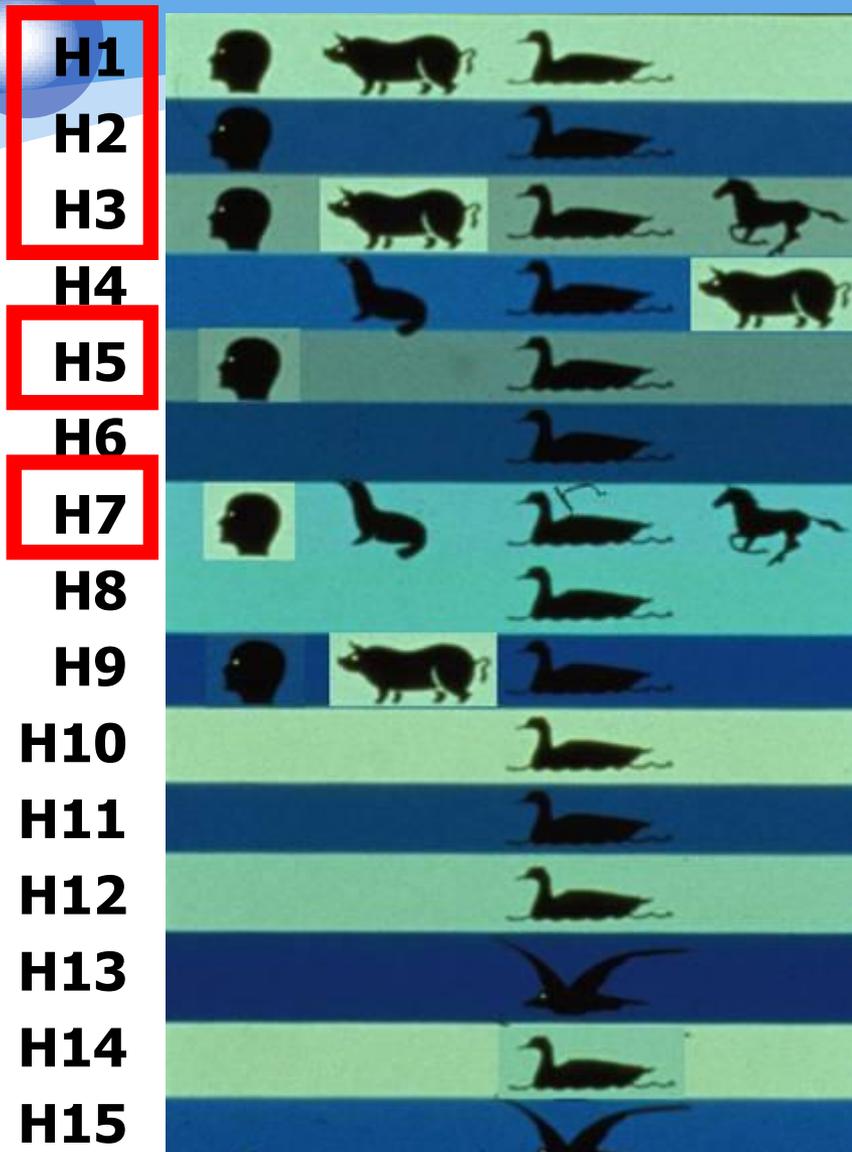
---决定了流感病毒易发生变异和不同毒株间易发生基因重组的特性

❖ 核蛋白（NP）

---核蛋白是可溶性抗原，具有型特异性，也是区别甲、乙、丙三型流感病毒的主要依据之一。

❖ 少量其它蛋白

宿主范围(A型流感病毒)



B型和**C型**一般只感染人类

流感病毒株的命名

由于流感病毒经常变异，因此在不同地区不同时间不同宿主体内分离出来的毒株应注明不同的名称。1980年世界卫生组织对流感病毒提出了新的分类与命名方法：

- 甲型流感病毒的命名内容和顺序是：**型别/宿主/分离地点/毒株编号/分离年代(HA抗原亚型和NA抗原亚型)**。若宿主是人则可省略不写，其他宿主必须注明。如A/equine/Miami/1/63)(H3N8)，A/HongKong/156/97(H5N1)。
- 乙型和丙型流感病毒的命名法与甲型相同，但由于没有HA和NA亚型的划分，故后面无亚型注明，如乙/沪防/1/77，丙/猪/京科/10/81等。

病毒的抗原变异

- ❖ 流感病毒易发生多种变异, 但最突出与最重要的变异是抗原变异。
- ❖ 甲型流感病毒的抗原变异性最强, 常常因此而引起世界性大流行;
- ❖ 甲型病毒的变异可分为三个种型: 大组变异 (NA和HA均发生大变异), 大约每30-40年发生一次; 亚型变异 (NA发生大变异, HA不变或仅小变异), 约10年发生一次; 变种(株)的变异 (NA和HA均小变异), 经常发生。

- 
- ❖ 乙型流感病毒的抗原变异性较小，可引起中等流行或局部爆发；
 - ❖ 丙型流感病毒的抗原性比较稳定，仅引起成人中散发或婴儿感染。

抗原漂移 (antigenic drift)

- ❖ **抗原漂移**是指流感病毒内部**经常发生**的小变异，是量变的过程。
- ❖ 抗原漂移是由于基因点突变或多点突变所致，这种突变既可发生在HA上，也可发生在NA上，HA和NA的抗原漂移是互不联系地独立进行的。

抗原转变 (antigenic shift)

- ❖ 抗原转变是指甲型流感病毒的表面抗原HA和/或NA完全发生了变异，**形成新的亚型**，是抗原的质变。
- ❖ 其发生机制可能有3种：
 - 基因片段的重组
 - 旧亚型株的再现
 - 因基因变异导致宿主特异性的改变，从而出现宿主的转移。

生物学特性

- ❖ **流感病毒不耐热**，50°C30分钟、65°C5分钟、100°C1分钟即可灭活病毒的感染性和酶活性。**在低温下病毒较稳定**，4°C可存活数周，在真空干燥或-20°C以下可较长期保存。
- ❖ 病毒在pH7.7~7.8范围内较稳定，pH3.0时病毒感染力即被破坏，感染力和血凝素活性在碱性中比在酸性中更稳定。
- ❖ **紫外线、X射线、日光等均能灭活流感病毒**，先灭活其感染性，然后灭活酶和血凝素。
- ❖ 流感病毒对乙醇、乙醚、汞、氯、酚、福尔马林、氯仿等**化学物质敏感**，但**一般抗生素对流感病毒无效**。

免疫特征

- ❖ 流感病毒一般由呼吸道粘膜侵入而引起感染，其潜伏期短，因此，血清抗体预防感染的作用有限，**初次感染后免疫不持久**
- ❖ 由于流感病毒经常发生抗原变异，而且流感病毒的**免疫常具有型、亚型甚至株的特异性**，因此，人一生中可经历多次不同型、亚型和变种的反复感染。

体液免疫

- ❖ HA抗体是流感的主要保护性抗体，能中和流感病毒。
- ❖ NA抗体能限制流感病毒的繁殖，因而具有保护作用。
- ❖ NP抗体和MP抗体，两者均为型特异性抗体，不能中和病毒，无保护作用。NP抗体在病人恢复期产生，有诊断意义，它的增高常可作为新近感染的证据。

普通感冒 ≠ 流感

❖ 名称有相似之处；

- 传播途径相似；
- 临床表现也有相似之处；
- 流感就是普通感冒，只不过是更为“流行”？

❖ 事实上二者有许多不同之处，临床需加以鉴别：

- 病原体的区别：流感是由流感病毒引起的，普通感冒的致病原为多达数百种不同病原体，包括病毒、细菌等。常为鼻病毒，此外，副流感病毒、腺病毒、RSV、冠状病毒、偏肺病毒
- 流行情况：流感常发生局部甚至大范围暴发流行，周期性和季节性也是它的特点。而普通感冒一般不会引起大流行。

流感和感冒的区别

	流感	普通感冒
病原体	甲、乙、丙三种流感病毒	鼻病毒、冠状病毒及副流感病毒等
传染性	传染性很强，病人成批出现	传染性较弱，个别出现
症状	起病急骤，高热($> 38.5^{\circ}\text{C}$)，头痛、寒颤、全身肌肉疼痛、乏力等症状	症状轻微，低热
人群易感性	人群普遍易感	人在受凉、淋雨、过度疲劳后，因抵抗力下降，才容易得病

流感与普通感冒症状的区别

症状	流感	普通感冒
发烧	普遍，高达39-40°C且持续3-4天	少见
头痛	普遍且常延续一段时间	少见
全身疼痛	常见且经常很严重	轻微
全身极度乏力	很早出现且很明显	一般不会出现
鼻塞	有时会	常见
流鼻涕	有时会	常见
咽喉疼痛	有时会	常见
咳嗽	轻微或中度干咳	普遍且严重
并发症	肺炎、心肌炎、支气管炎	鼻窦充血或耳痛
致病原	流感病毒	细菌、支原体、病毒上百种病原



流行环节

传染源

- ❖ **病人**---是主要传染源。流感的潜伏期为数小时至72小时，一般为24~48小时。从潜伏期末即有传染性，发病初期传染性最强。传染期一般5~7天，体温正常后不再排毒。
- ❖ **隐性感染者**---排毒时间短，排毒量不大，是次要传染源。但隐性感染者在流行期和非流行期均大量存在，人数常比病人多，其活动如常，不受限制，易在人群中起传播作用。

动物传染源

❖ 猪

---可能是人流感病毒的一个贮存宿主，也可能成为人流感病毒与禽流感病毒重组的场所。

❖ 鸟禽类

❖ 牛、马、狗等家畜

传播途径

- ❖ 飞沫传播是流感传播的最基本和主要途径。
- ❖ 通过病毒污染的茶具、食具、毛巾等间接传播也有可能。
- ❖ 传播速度和广度与人口密度有关。



人群易感性

- ❖ 人群对未曾感染过的流感病毒普遍易感。感染后对同一抗原型可获不同程度的免疫力，所产生的抗体可维持1~2年。甲、乙、丙三型之间无交叉免疫性。
- ❖ 易感性无男女性别差异。新生儿和婴幼儿易感性较高，感染后症状较重，病死率高；老年人易感性一般较低；但对于新变异毒株，成人与婴幼儿的易感性相同。

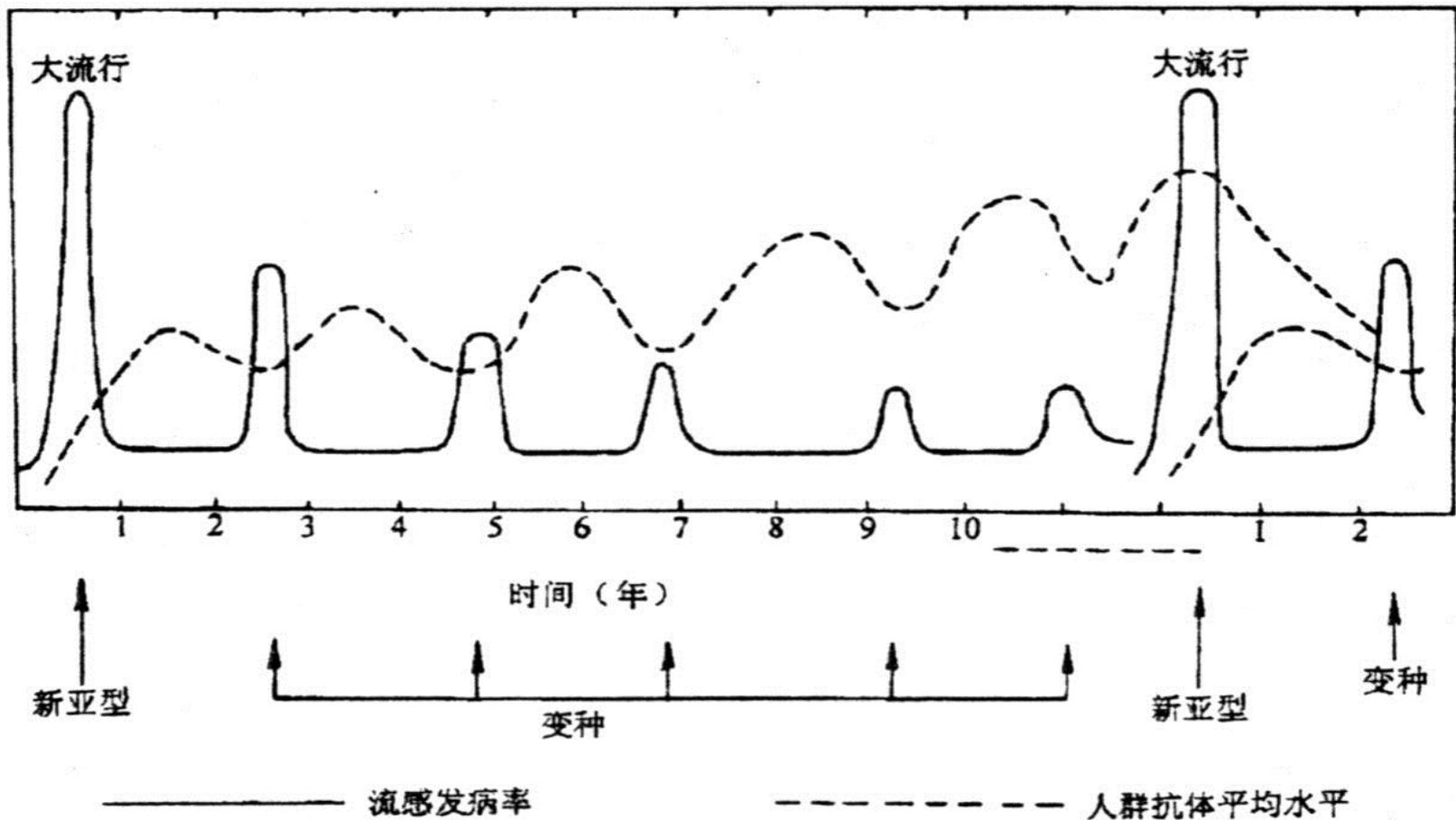


图 22-2 甲型流感病毒亚型病毒变异、人群免疫水平和发病率动态示意图
(Shortrige, 1988)



流行特征

世界性大流行的特征

- ❖ 每10—20年发生一次世界性大流行
 - 世界上已发生过五次大的流行和若干次小流行, 造成数十亿人发病, 数千万人死亡
- ❖ 以甲型流感病毒为主, 通常是由于病毒发生大变异而引起世界性大流行。
- ❖ 人群普遍易感
- ❖ 发病率高, 死亡人数多, 危害大

20世纪发生的人类流感大流行

时间	名称	病毒	病原体	影响及危害
1918-1919年	西班牙流感	猪流感样病毒 H_1N_1	可能来源于猪或 H_1N_1 变异病毒的禽类宿主	重度大流行，导致2000万-4000万人死亡
1957年	亚洲流感	H_2N_2 病毒	可能是由带有人 H_1N_1 病毒的动物与亚洲禽 H_2N_2 病毒株的混合感染所致	全球大流行 H_1N_1 病毒被替代
1968年	香港流感	H_3N_2 病毒	很可能是由于携带人 H_2N_2 病毒的动物与亚洲禽病毒的混合感染所致	全球大流行 H_2N_2 病毒被替代
1977年	俄罗斯流感	H_1N_1 病毒	来源不明，但病毒与1950年的人类流行株几乎完全相同。在中国及西伯利亚再次出现	未引起全球大流行，主要侵袭20世纪50年代以后出生者，自1977年起， H_1N_1 病毒与 H_3N_2 在人类共同流行。

我国的流感流行状况

- ❖ 流行仍以甲型为主。
- ❖ 新亚型出现后，则引起较为广泛的流行，发病率高，且不同地区和不同人群的发病一致；
- ❖ 国内流行毒株的抗原性与国外流行的基本一致。
- ❖ 过去消失的亚型可以再现，新旧亚型可共存。从1977年 H_1N_1 再现后， H_3N_2 与 H_1N_1 在人群中共存。
- ❖ 流感流行北方重于南方，而且北方有明显的冬春季节性高峰，主要侵袭对象为青少年和婴幼儿。
- ❖ 病原上表现出乙型病毒株活动增强，而甲型病毒株活力相对减弱的趋势。

分布特征—时间分布

- ❖ 季节性
- ❖ 周期性
- ❖ 长期变异
- ❖ 暴发

超额死亡率 (excess mortality)

- ❖ 由于流感流行所造成的超过预期的死亡率，或超过相近的几个非流行年同期的平均死亡率的部分，称为超额死亡率。

超额死亡率=流行年死亡率-非流行年平均死亡率

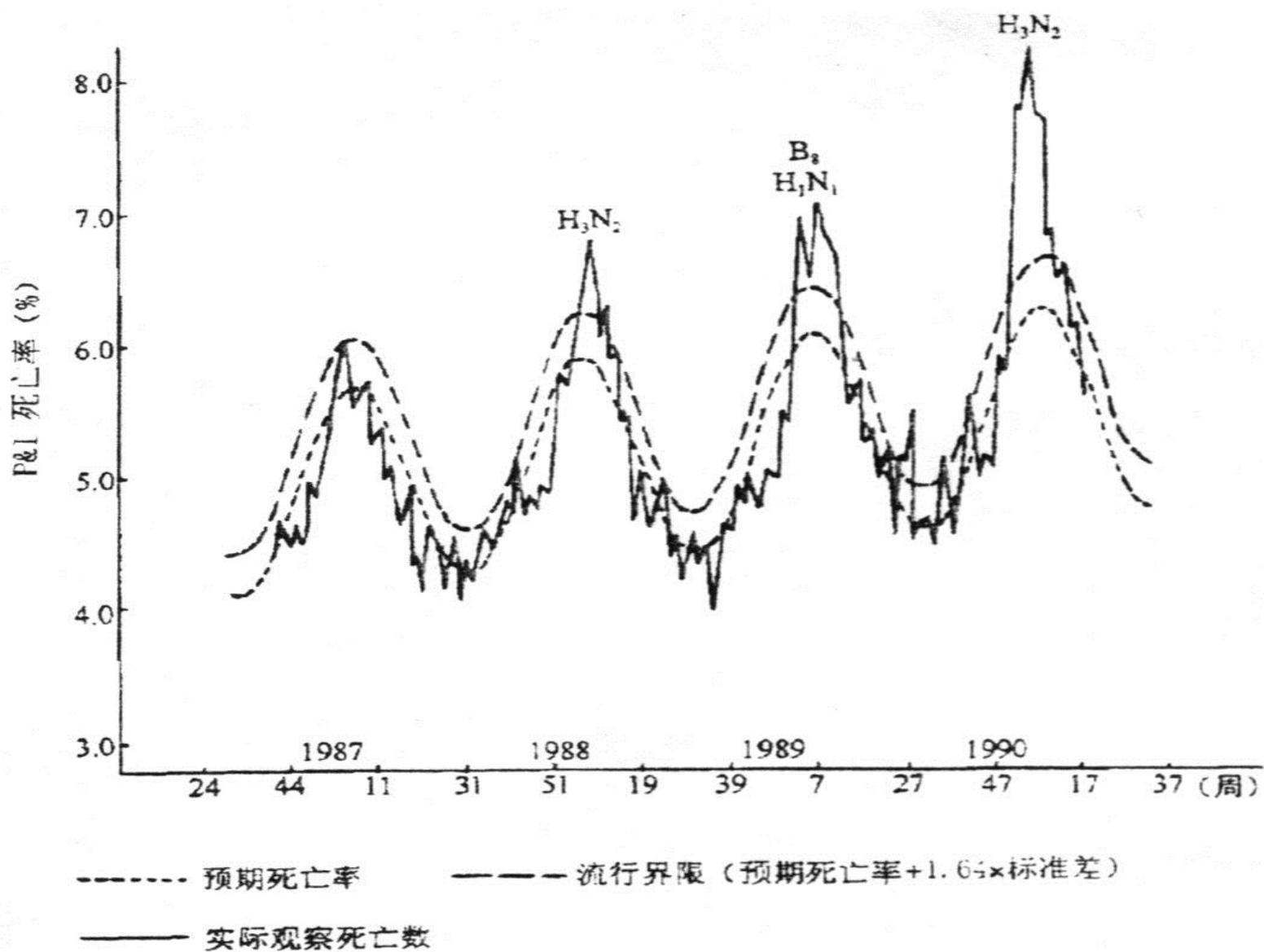


图 22-3 美国 1988 ~ 1990 年肺炎和流感的超额死亡率
(CDC, 1990)

肺炎与流感死亡率

- ❖ 流感病例的死亡，常常是由于并发肺炎所致。英、美等国家常采用肺炎与流感死亡率（P&I deaths），或肺炎与流感死亡数占总死亡的比例（P&I ratio）的升高作为发生流感流行的指标。

流行的影响因素

- ❖ 温度和湿度：低温高湿—病毒，寒冷—人体
- ❖ 人口密度：流感受居住条件和人口密度的影响较大。
- ❖ 交通条件与人口流动：易引起流感的快速传播。
- ❖ 其他：



预防与控制



❖ 流行病学监测

❖ 保护易感人群

❖ 疫情控制

流行病学监测

❖ 疫情监测

---2009年，所设国家流感监测点地区，已从8个省份发展到23个省份。并根据流感流行规律，于北方省份实行半年监测，于南方省份实行整年监测。

---流感与肺炎死亡率

---哨点医院

❖ **病毒变异监测**：国家流感中心—实验室

❖ **人群免疫状况监测**：抗体型别和抗体水平

我国现有的流感相关监测

❖ 门急诊ILI哨点监测系统

- 556医院，411网络实验室
- 监测流感活动强度、病原学变化，推荐疫苗株

❖ ILI/ARI暴发报告

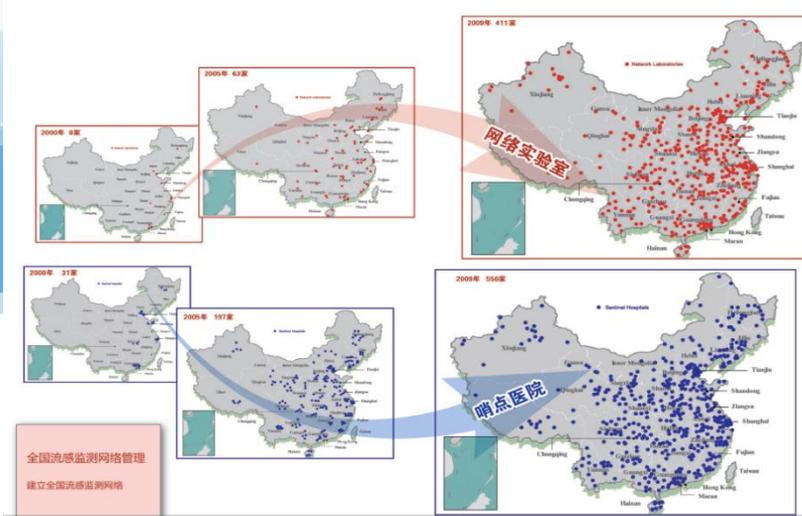
- 事件报告、病原检测

❖ 国家法定报告传染病监测系统

- 季节性流感为丙类，禽流感 and 甲流为乙类

❖ 不明原因肺炎监测报告

❖ 十省市住院SARI哨点监测和荆州人群肺炎监测项目



美国流感监测系统组成

病毒监测

- 80个WHO合作实验室和70个呼吸道肠道病毒监测实验室
- 新甲型流感病毒监测

门诊监测

- 哨点门诊ILI监测网络
- 国防部和退伍军人监测

死亡监测

- 122个城市死亡报告系统
- 儿科相关死亡监测

住院监测

- 新发传染病监测项目
- 新型疫苗监测

地理传播评估

- 每周由各州首席流行病学专家评估流感活动的传播水平

保护易感人群

❖ 流感疫苗

---不推荐全民接种

---接种对象：流感并发症的高危人群，可能传播流感给高危人群的人

❖ 药物预防与治疗

---金刚烷胺类药物

---神经氨酸酶抑制剂（奥司他韦）

流感疫苗特殊性

- ❖ 由于流感病毒易变异的特性，所以流感疫苗生产不同与其它疫苗，其生产用病毒株（种）必须根据WHO每年发布的疫苗组份推荐建议而进行改变。
- ❖ 全球疫苗生产用病毒株及疫苗检验用参考品均来源于WHO流感参考和研究合作中心。
- ❖ 重配技术和反向遗传技术应用于毒种制备。
- ❖ 是一种应用于正常人群的预防生物制品，且每年均需免疫接种。
- ❖ 具有较严格的季节性，所以疫苗生产、检定、销售是在与时间赛跑。

流感疫苗类型

- ❖ 流感全病毒灭活疫苗：一种用适当方法灭活的流感全病毒颗粒的无菌悬液。（接种对象为12岁以上人群）
- ❖ 流感裂解疫苗：一种用物理化学方法部分或完全裂解处理的流感病毒无菌悬液。（接种对象为6月龄以上人群）
- ❖ 流感亚单位疫苗：一种经处理后主要由流感病毒血凝素和神经氨酸酶抗原制成的无菌悬液。（接种对象为6月龄以上人群）
- ❖ 流感佐剂疫苗：一种用佐剂配方的灭活流感全病毒颗粒、裂解或亚单位成份的无菌悬液。（根据不同佐剂和疫苗类型，接种不同人群，应严格按企业说明书使用）

中国季节性流感免疫策略

- ❖ 未纳入计划免疫：自愿和自费
- ❖ 个别地区财政补助或医保政策
 - 北京：2007年开始，免费为 ≥ 60 岁老人和学生接种
 - 克拉玛依：2008年开始免费为 ≥ 60 岁老人和3-7岁儿童接种
 - 上海：为保障世博会，2009-10年季节为高危人群（ ≥ 60 岁老人）、学生和公共服务人员（医务工作者）免费接种
 - 西安、珠海：纳入到医疗保险中
 -

建议优先接种人群

- ❖ 原则上，接种单位应为 ≥ 6 月龄所有愿意接种疫苗的人提供免疫服务
- ❖ 优先推荐患流感后并发症发生风险较高的人群，以及有较大机会将流感病毒传播给高危人群的人员接种

患流感后发生并发症风险较高的人群

- ❖ 5岁及以下儿童，尤其是2岁及以下的婴幼儿
- ❖ 60岁及以上老年人
- ❖ 心血管疾病（除高血压）、慢性呼吸系统疾病、肝肾功能不全、血液病、神经系统疾病、神经肌肉功能障碍、代谢病（包括糖尿病）等慢性病患者
- ❖ 患有免疫抑制疾病或免疫功能低下的成人和儿童（包括药物或HIV感染引起的免疫抑制）
- ❖ 18岁以下青少年长期接受阿司匹林治疗者
- ❖ 长期居住在养老院和慢性病康复机构的人员
- ❖ 孕妇及计划在流感季节怀孕的妇女

疫情控制

- ❖ 四早：即早发现、早诊断、早报告、早隔离
- ❖ 减少人与人之间的接触传播机会