流感大流行的历史及思考

王大燕^{1*}, 舒跃龙^{2*}

1. 中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所国家流感中心, 世界卫生组织流感参比和研究合作中心, 北京 102206;

2. 中山大学公共卫生学院(深圳), 广州 510275

* 联系人, E-mail: wangdayan@ivdc.chinacdc.cn; shuyulong@mail.sysu.edu.cn

收稿日期: 2018-10-06; 接受日期: 2018-10-19; 网络版发表日期: 2018-12-12

国家重点研发计划(批准号: 2016YFD0500208)、科技部应急防控专项(批准号: 10600100000015001206)和流感监测及流感参比中心能力建设
项目(批准号: 1311400010301)资助

摘要 1918年的“西班牙流感”大流行对全球造成了严重的危害, 同时也促进了此后对流感病毒的相关研究. 20世纪30年代, 科学家就成功分离出流感病毒, 随后成功研发出早期的流感疫苗, 而自60年代抗流感病毒药物先后研发成功, 但是距离1918年已经过去整整100年了. 即使现代科学技术的发展让我们更清楚地认识了流感和流感病毒, 但由于流感病毒宿主范围广、容易发生变异等特点, 全球流感防控依然面临众多挑战. 流感大流行无法避免, 那么动物流感病毒如何感染人、如何早期发现流感大流行病毒、如何做好流感大流行疫苗准备工作、“围堵”策略在流感大流行应对中的作用如何? 本文就流感大流行方面的上述科学问题进行探讨, 以更好地应对下一次流感大流行.

关键词 流感大流行, 监测, 抗病毒药物, 疫苗, 流感病毒

流感是由流感病毒引起的一种“古老”的急性呼吸道传染病, 自1933年科学家成功分离到流感病毒之后, 1937年流感疫苗研发成功^[1], 并于1944年开始作为授权许可产品应用^[2], 自20世纪60年代, 多种抗流感病毒药物也相继研发成功, 但迄今为止, 我们在流感防控上仍未取得重大突破, 流感仍然每年流行, 每年会导致全球10亿左右人感染、发病, 每年因为季节性流感感染而引起的呼吸道疾病导致多达65万人死亡(www.who.int), 对人类健康造成巨大影响. 当一种新的流感病毒出现时, 由于人群普遍缺乏免疫力, 就可能会导致周期性流感大流行的发生. 一百年前的1918年, 人类遭遇了历史上最严重的一次流感大流行, 这次由甲型H1N1流

感病毒导致的流感大流行被称为“西班牙流感”^[3]. 这次流感大流行导致了当时8%~10%的青年人死亡, 全球约有2000~5000万人死亡, 导致人均期望寿命下降了10~12年. 随后的一百年间又相继发生了三次流感大流行, 分别是1957年H2N2, 1968年H3N2以及2009年的H1N1流感大流行, 虽然后来的几次大流行, 其严重程度要明显低于1918年的大流行^[4], 但是都给全球人类健康带来巨大威胁, 造成了严重的社会恐慌^[5]. 一百年来, 我们取得了哪些进步? 在哪些方面仍有不足? 本文就流感大流行方面的一些科学问题进行探讨, 相信这些讨论和思考将帮助我们更好地应对下一次流感大流行.

引用格式: 王大燕, 舒跃龙. 流感大流行的历史及思考. 中国科学: 生命科学, 2018, 48: 1247–1251

Wang D Y, Shu Y L. History and reflection of pandemic influenza (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2018, 48: 1247–1251, doi: [10.1360/N052018-00205](https://doi.org/10.1360/N052018-00205)

1 是否可以避免流感大流行的发生?

导致流感大流行的毒株不是原来在人群中流行的病毒,而是人群中流行的季节性流感病毒与动物流感病毒重配而来。1918年的H1N1流感病毒由于目前的病原学数据有限,存在一些争议,有些科学家认为是H1N1禽流感病毒直接突破种属屏障所导致,也有科学家认为该病毒很有可能是当时人群中流行的流感病毒与禽流感病毒重配而来。后面发生的多次流感大流行病毒已有充分的病原学证据表明流感大流行病毒是由于人和动物流感病毒的重配所产生的。1957年的大流行毒株其HA、NA以及PB1基因来自禽流感病毒,1968年的大流行毒株其NA以及PB1基因来自禽流感病毒^[6],2009年的大流行毒株是人、禽和猪流感病毒三源重配而来^[7,8]。由于甲型流感病毒宿主范围广,可以感染野禽、家禽、猪(*Sus*)、马(*Equus caballus*)以及人等多种动物,因此从这种流感病毒的自然生态分布来看,消灭流感病毒是不现实的,流感大流行的发生也是不可避免的。导致流感大流行的流感病毒最有可能经过跟人类接触比较密切的动物,通过跨越种属屏障感染人,一直以来,主要关注的是禽流感和猪流感。近年来研究表明,犬群中流感病毒的多样性正在逐步增加,从而也增加了对人群的威胁^[9]。

2 动物流感与流感大流行间的关联

1997年我国香港地区首次报道H5N1禽流感病毒导致18人感染6人死亡,这次疫情敲响了流感大流行发生的警钟^[10,11],不过迄今为止,感染过人的禽流感病毒包括H5N1、H5N6、H9N2、H10N8以及H7N9等都没有导致流感大流行。但这并不意味着流感大流行不发生,反而2009年一种没有被广泛关注的重配流感病毒在北美出现,导致了一次新的流感大流行的发生^[12]。这也再次表明导致流感大流行发生的毒株是难以预测的,所以我们不仅要关注禽流感病毒所导致的人的感染和死亡,也要关注其他动物流感病毒所导致的人的感染事件,每次发生的动物流感病毒跨种传播事件都要高度重视,因为每次跨种传播都增加了发生流感大流行的概率,这是由于在动物流感跨种属传播过程中,病毒往往会发生对新的宿主的适应性突变。例如,H7N9

禽流感病毒的前体病毒首先发生了NA蛋白颈部69~73位氨基酸缺失,这被认为是从水禽到陆禽的适应性突变^[13],随后病毒HA蛋白发生的G186V和Q226L突变导致病毒能够同时结合人样(human-like)受体和禽样(avian-like)受体,这种双受体结合特性使H7N9禽流感病毒比H5N1禽流感病毒更容易感染人^[13,14];而H7N9禽流感病毒在感染人之后复制过程中,其PB2蛋白会产生E627K或D701N突变,这是哺乳动物适应性突变位点^[13,15,16],因此,H7N9禽流感病毒被认为是目前造成流感大流行风险最高的病毒。当然,因为H7N9禽流感病毒尚不具备持续人传人的能力,所以目前尚不会造成流感大流行。必须加强动物(包括野禽、家禽、猪、宠物狗等)中流感病毒的监测,采取捕杀病死禽、疫苗接种、加强市场管理等多种措施^[17],以有效降低动物流感病毒感染人的风险。

3 如何早期发现流感大流行病毒?

目前尚无法阻止流感大流行病毒的发生,同时也无法预测何种病毒会导致流感大流行,因此有效的策略就是建立强大的流感监测网络,实时追踪流感病毒的变异情况,这样才有可能使我们能够早期发现流感大流行病毒。回顾性的调查表明,在2009年流感大流行发生之初,墨西哥的首例病例发生时间为2009年2月24日,在4月初墨西哥卫生部门发现不寻常的呼吸道传染病流行,并且发现肺炎病例的急剧增加,但是由于墨西哥没有建立强大的实验室检测网络,因此不能及时地确定病原,直到美国在加州发现相同感染病例之后才将二者联系起来,4月13日确定了病原,对于全球的疫情防控发挥了关键作用。在此基础上全球很快研发成功检测试剂和疫苗,为疫情的防控提供了有力的技术手段。这再一次提醒我们建立一个强大的监测网络包括实验室网络和医院网络对于发现新发传染病的重要意义。中国的流感监测网络自2000~2009年,逐渐扩大至目前的规模,覆盖所有的地市级和部分县级,共有411家流感网络实验室和556家哨点医院(后因行政区划调整,目前为407家网络实验室和554家哨点医院)。监测网络能力的不断提高,有力地保障了我国流感/禽流感防控工作,对我国流感和流感大流行的防控发挥了关键作用。

4 如何做好流感大流行疫苗准备工作?

疫苗在应对流感大流行中将发挥重要作用, 1957, 1968 以及 2009 年流感大流行时均生产了流感大流行疫苗并进行了疫苗接种^[2,18,19]. 在 2009 年流感大流行期间, 我国率先研制成功了甲流病毒裂解疫苗, 首次开展的大规模、前瞻性、纵向队列研究显示, 甲流疫苗的保护率可达到 87.3%^[20]. 甲流疫苗用于 6 个月以上儿童及成人, 上市后, 全国迅速启用了疫苗上市后安全性监测网络系统, 通过建立全球规模最大的甲流疫苗接种个案数据库(7000 万个案), 证明了国产甲流疫苗具有较好的安全性, 不良反应发生率也不高于季节性流感疫苗, 且不会增加格林巴利综合征的发生风险, 为世界各国提供了大规模接种的安全性依据^[21].

但是流感大流行疫苗的生产和使用面临很多挑战. 由于我们无法预测何种病毒将会导致流感大流行, 因此难以事先生产储备流感大流行疫苗, 一种可行的策略是事先做好具有潜在导致流感大流行病毒的疫苗株的构建以及相关试剂的准备工作, 其目的是通过不断构建和更新具有流感大流行潜力的疫苗株, 从而在流感大流行发生时能够快速获得疫苗株. 流感大流行疫苗面临的另外一个最大的挑战是目前的流感疫苗生产时间太长, 无法保障在疫情的流行初期就能用上疫苗. 2009 年的疫苗大部分国家和地区都是在疫情流行高峰甚至疫情结束之后才开始实施疫苗接种, 使疫苗的防控作用大打折扣. 解决这一挑战的策略一方面应该建立新的流感疫苗生产体系, 如使用反向遗传技术快速制备疫苗株^[22,23], 使用细胞生产体系生产疫苗等^[23], 另一方面要加快推进通用型疫苗的研发^[24,25], 一旦通用型疫苗研发成功, 我们就可以事先生产疫苗, 充分做好流感大流行应对准备. 而每年季节性流感疫苗的生产能力, 对流感大流行时疫苗的生产速度和产量至关重要.

5 “围堵”策略在流感大流行应对中的作用如何?

世界卫生组织(World Health Organization, WHO) 在 2005 年的《应对禽流感大流行的威胁——建议的战略行动》中首次提出了一种流感大流行的应对策略——围堵(containment). “围堵”是指在新型流感病毒具

有人际传播能力之初, 在限定的地理范围内采取大规模预防性服药以及区域封锁、停学和停工等非药物性干预措施, 以预防大流行或延迟其在全球的传播. 曾经有观点认为如果能够早期发现流感大流行, 就可以通过抗流感病毒药物和其他非药物干预手段阻断一次流感大流行的发生, 而事实上“围堵”策略无法避免大流行的发生, 主要的原因包括: (i) 无论监测系统如何敏感, 都很难在第一时间准确发现全球第一起疫情或首发病例; 事实证明只有当疫情发生到一定规模时才会被监测到, 2009 年美国在圣地亚哥病例中检测到一种新的流感病毒时, 美国多地已经有类似病例的报告^[26]; (ii) 由于流感病毒通过飞沫传播, 其传播速度之快往往使很多非药物干预措施失效, 特别是流感病毒会导致一定比例的无症状感染, 而且在潜伏期就具有传染性, 这些特点使得药物无法发挥有效的围堵作用. 因此, 在流感大流行发生时, 抗流感病毒药物主要在病例的临床救治方面发挥重要作用, 而不是用于疫情的围堵. 而非药物干预包括人群健康教育以及隔离等缓疫措施, 虽然不能阻止流感大流行病毒的传播, 但是可以缓解早期的疫情传播速度. 在 2009 年甲型 H1N1 流感大流行早期, 在疫情尚未扩散到我国之前, 我国紧急实施“外堵输入”的防控策略, 同时, 对口岸筛检和监测系统捕获到的所有确诊病例在定点医院隔离治疗, 对其密切接触者进行医学观察, 有效延缓了疫情在我国的扩散速度和流行强度. 监测结果表明, 早期“围堵”措施使我国疫情在国际疫情发展较快的前三个月一直维持在较低水平, 形成比较明显的“中国平台”特征(流感监测周报, 2009 年第 39 周, www.cnisc.org.cn), 这为我国做好药品与疫苗的研发、生产及储备等相关准备工作、应对可能发生的更为严重的疫情争取了宝贵时间, 争取了主动权.

6 总结

人类的历史就是一部同传染病作斗争的历史, 正是在一次又一次的斗争中人类对健康和安全的防护意识及对传染病的防控能力才逐步提高. 从 1918 年到 2009 年的流感大流行, 全球的流感应对能力得到了显著提高, 我国的流感应对能力也同样得到了显著的发展和提高, 2013 年我们能在第一时间发现人感染 H7N9 禽流感病毒病例并迅速开展了病毒起源、致病性、传

播力等研究就是一个证明^[14,27,28]。虽然全球对流感病毒开展了几十年的研究,但对流感病毒的认识仍然很肤浅,对其生态分布、进化变异规律、跨种传播机制、感染致病机制等仍然缺乏足够的了解,对流感的流行

和传播依然缺乏准确的预测手段。因此只有一方面加强监测能力,另一方面开展各种科学研究,研发各种新型疫苗和药物,实现流感的精准防控,我们才能够做到更加从容、更加科学地应对下一次流感大流行。

参考文献

- 1 Francis T Jr. Vaccination against influenza. *Bull World Health Organ*, 1953, 8: 725–741
- 2 Murray R. Some problems in the standardization and control of influenza vaccine in 1957. *Am Rev Respir Dis*, 1961, 83: 160–167
- 3 Johnson N P A S, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918–1920 “Spanish” influenza pandemic. *Bull History Med*, 1918, 76: 105–115
- 4 Del Rio C, Hernandez-Avila M. Lessons from previous influenza pandemics and from the Mexican response to the current influenza pandemic. *Archiv Med Res*, 2009, 40: 677–680
- 5 Gao G F. From “A”IV to “Z”IKV: attacks from emerging and re-emerging pathogens. *Cell*, 2018, 172: 1157–1159
- 6 Kilbourne E D. Influenza pandemics of the 20th century. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12: 9–14
- 7 Bean W J, Schell M, Katz J, et al. Evolution of the H3 influenza virus hemagglutinin from human and nonhuman hosts. *J Virol*, 1992, 66: 1129–1138
- 8 朱闻斐, 冯录召, 王大燕. 对话舒跃龙: 科学认识流感大流行. *科学通报*, 2016, 61: 799–801
- 9 Chen Y, Tróvão N S, Wang G, et al. Emergence and evolution of novel reassortant influenza A viruses in canines in southern China. *mBio*, 2018, 9
- 10 de Jong J C, Claas E C J, Osterhaus A D M E, et al. A pandemic warning? *Nature*, 1997, 389: 554
- 11 Subbarao K, Klimov A, Katz J, et al. Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science*, 1998, 279: 393–396
- 12 Fineberg H V. Pandemic preparedness and response—lessons from the H1N1 influenza of 2009. *N Engl J Med*, 2014, 370: 1335–1342
- 13 Wang D, Yang L, Gao R, et al. Genetic tuning of the novel avian influenza A(H7N9) virus during interspecies transmission, China, 2013. *Eurosurveillance*, 2014, 19: 20836
- 14 Zhou J, Wang D, Gao R, et al. Biological features of novel avian influenza A (H7N9) virus. *Nature*, 2013, 499: 500–503
- 15 Li Z, Chen H, Jiao P, et al. Molecular basis of replication of duck H5N1 influenza viruses in a mammalian mouse model. *J Virol*, 2005, 79: 12058–12064
- 16 van Riel D, Munster V J, de Wit E, et al. H5N1 virus attachment to lower respiratory tract. *Science*, 2006, 312: 399
- 17 Yang W, Yin X, Guan L, et al. A live attenuated vaccine prevents replication and transmission of H7N9 highly pathogenic influenza viruses in mammals. *Emerg Microbes Infect*, 2018, 7: 153
- 18 Meiklejohn G. Effectiveness of monovalent influenza A-prime vaccine during 1957 influenza A-prime epidemic. *Am J Epidemiol*, 1958, 67: 237–249
- 19 Murray R. Production and testing in the USA of influenza virus vaccine made from the Hong Kong variant in 1968–1969. *Bull World Health Organ*, 1969, 41: 495–496
- 20 Kelley N S, Osterholm M T, Belongia E A. Safety and effectiveness of a 2009 H1N1 vaccine in Beijing. *N Engl J Med*, 2011, 364: 1181–1182
- 21 Liang X F, Li L, Liu D W, et al. Safety of influenza A (H1N1) vaccine in postmarketing surveillance in China. *N Engl J Med*, 2011, 364: 638–647
- 22 Kemble G, Greenberg H. Novel generations of influenza vaccines. *Vaccine*, 2003, 21: 1789–1795
- 23 Halperin S A, Smith B, Mabrouk T, et al. Safety and immunogenicity of a trivalent, inactivated, mammalian cell culture-derived influenza vaccine in healthy adults, seniors, and children. *Vaccine*, 2002, 20: 1240–1247
- 24 Coughlan L, Palese P. Overcoming barriers in the path to a universal influenza virus vaccine. *Cell Host Microb*, 2018, 24: 18–24
- 25 Butler D. The ghost of influenza past and the hunt for a universal vaccine. *Nature*, 2018, 560: 158–160
- 26 Khanna M, Kumar B, Gupta A, et al. Pandemic influenza a H1N1 (2009) virus: lessons from the past and implications for the future. *Ind J Virol*, 2009, 23: 12–17
- 27 Gao R, Cao B, Hu Y, et al. Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus. *N Engl J Med*, 2013, 368: 1888–1897

- 28 Zhu H, Wang D, Kelvin D J, et al. Infectivity, transmission, and pathology of human-isolated H7N9 influenza virus in ferrets and pigs. [Science](#), 2013, 341: 183–186

History and reflection of pandemic influenza

WANG DaYan¹ & SHU YueLong²

1 Chinese National Influenza Center, National Institute for Viral Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, WHO Collaborating Center for Reference and Research on Influenza, Beijing 102206, China;

2 Public Health School (Shenzhen), Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China

The “Spanish flu” pandemic of 1918 caused serious damage to the world, and it promoted studies on influenza in the following decades. The influenza virus was successfully isolated, and an early influenza vaccine was produced in the 1930s. Additionally, several anti-viral drugs were developed since the 1960s. Although modern technologies enable us to better understand influenza and the influenza virus, the global prevention and control of influenza still pose challenge today, a 100 years later, owing to the complicated host range and frequent mutations of the influenza virus. An influenza pandemic is inevitable. How to think of animal influenza viruses that caused human infection, how to identify viruses with pandemic potential at an early stage, how to prepare for the vaccine of pandemic influenza, and what is the effect of containment strategy during a pandemic? Here, the above aspects are discussed and elicited for better responses to the next pandemic.

pandemic influenza, surveillance, anti-viral drug, vaccine, influenza virus

doi: [10.1360/N052018-00205](https://doi.org/10.1360/N052018-00205)