

一起家庭聚集性人感染 H7N9 禽流感事件调查

刘国贤¹,刘荣强¹,王正良¹,朱飞跃¹,吴锦如²,刘立志²,胡世雄³,黄一伟³

1.湖南省双峰县疾病预防控制中心, 湖南 双峰 417700;2.湖南省娄底市疾病预防控制中心;3.湖南省疾病预防控制中心

摘要:目的 分析报告湖南省 1 起家庭聚集性人感染 H7N9 禽流感疫情,为今后防控工作提供科学依据 方法 按照《人感染 H7N9 禽流感诊疗方案(2014 年版)》进行病例诊断,由疾病预防控制中心专业人员按照《人感染 H7N9 禽流感流行病学调查方案(2013 年版)》进行调查,采用 real-time PCR 对病例和环境标本进行检测和病毒培养,并对分离出到病毒进行全基因组序列测定和分析。结果 2014 年 2 月湖南双峰县发生一起人感染 H7N9 禽流感家庭聚集性疫情,报告病例 2 例,二者系夫妻关系;妻子为首发病例,发病前多日居住在有活禽活动的农村家中,发病后 7 天确诊;丈夫比妻子晚发病 9 天,与妻子密切接触,发生人传人的可能性大,发病后次日确诊;自丈夫标本中分离到 H7N9 亚型病毒,该病毒基因序列分析与既往报道病毒相似;自病例居家鸡舍表面和鸡毛涂抹标本各 1 份 H7N9 禽流感病毒核酸阳性,该县城主要集市活禽交易店 3 份环境标本 H7N9 禽流感病毒核酸阳性。结论 两例病例系人感染 H7N9 禽流感家庭聚集性病例,首发病例系禽类暴露感染,续发病例系密切接触首发病例感染可能性大, H7N9 禽流感病毒具有有限的人传人传播能力,对人感染 H7N9 禽流感病例的密切接触者实施医学观察很有必要。

关键词:人感染 H7N9 禽流感;聚集性;流行病学调查

人感染 H7N9 禽流感是由 H7N9 禽流感病毒引起的急性呼吸道传染病,于 2013 年 3 月首次在我国上海、安徽等地发现。2014 年 1 月至 2 月 28 日,湖南省累计报告确诊病例 15 例^[1],期间双峰县共发现 2 例,二人为夫妻,属于家庭聚集性病例。为了解 2 例病例的感染来源,我们对其开展了详细的流行病学调查,现将调查情况报告如下。

1 材料与方法

基金项目:湖南省卫生厅科研基金项目(No.A2011-006)

作者简介:刘国贤(1975—)男,湖南娄底市双峰县人,主管医师,大学,研究方向:公共卫生管理。

1.1 病例定义 按照国家卫生和计划生育委员会制定的《人感染 H7N9 禽流感诊疗方案(2014 年版)》^[2]的定义。

1.2 病例调查 由双峰县疾病预防控制中心调查人员按照中国疾病预防控制中心《人感染 H7N9 禽流感流行病学调查方案》（2013 年版）实施。

1.3 标本采集及检测 病例 A 的咽拭子和下呼吸道灌洗液标本由 H 医院采集，送长沙市疾控中心检测。病例 B 的咽拭子和血液标本由 F 区疾控中心采集，送长沙市疾控中心检测。环境标本由双峰县疾控中心采集，送娄底市疾控中心检测。可疑活禽（鸡）由双峰县动物疫病预防控制中心采集，送湖南省动物疫病预防控制中心检测。标本检测均采用 real-time PCR 核酸检测法。病例 B 咽拭子标本由中国疾病预防控制中心进行 H7N9 病毒分离和基因测序、耐药性分析

2 结果

2.1 病例的发现和报告 2014 年 2 月 6 日湖南省某三甲医院 H 医院网络报告了 1 例人感染 H7N9 禽流感实验室确诊病例（以下称“病例 A”），女性，21 岁，双峰县花门镇人。病例 A 的丈夫在陪伴病例 A 时因 2 月 8 日发热于 9 日由长沙市疾控中心检测其咽拭子和血液标本为 H7N9 禽流感病毒核酸阳性，H 医院再次网络报告该例人感染 H7N9 禽流感实验室确诊病例（以下称“病例 B”），男性，23 岁。

2.2 病例发病、诊疗、报告经过

2.2.1 病例 A 病例 A 于 2014 年 1 月 30 日下午因发热（体温 38.2℃）至村卫生室就诊，予以柴胡退烧，31 日自服治头痛药。2 月 1 日出现咳嗽、咳痰伴痰中带血丝，并再次发热（体温 39.3℃），遂就诊于双峰县 S 医院，诊断为“发热查因，上感”，予以消炎等对症支持治疗。2 日就诊省级 H 医院急诊科并入产科治疗，入院诊断为：“1、发热查因：上呼吸道感染？肺炎？泌尿系统感染？；2、孕 1 产 0 宫内孕 25+1 周 LOA 单活胎”。3 日晚患者出现发热（体温 39℃）、咳嗽、咳痰（痰中带血，白色黏痰→黄色脓痰）、头痛、气促、呼吸困难、乏力等不适，胸部 CT 显示“肺水肿合并双肺炎症？”，血气分析显示代谢性酸中毒合并呼吸性碱中毒，I 型呼吸衰竭，遂于转入 ICU。4 日患者血常规白细胞 $4.03 \times 10^9/L$ ，淋巴细胞计数 $0.43 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞计数

3.50x10⁹/L，中性粒细胞计数百分率 86.9%，淋巴细胞百分率 10.6%。5 日患者双肺呼吸音粗，可闻及干湿啰音，考虑大面积肺部实变、病毒性肺炎。H 医院怀疑其为 H7N9 禽流感病毒感染，报告当地疾控中心，6 日长沙市疾控中心对患者咽拭子和下呼吸道灌洗液标本检测，结果示 H7N9 禽流感病毒核酸阳性，20 日病例 A 因“重症肺炎并呼吸衰竭”死亡。

2.2.2 病例 B 病例 B 于 2 月 8 日发热，前往 H 医院急诊内科就诊，未告知接诊医生流行病接触史，查体温 38.0℃，血常规 WBC 8.49x10⁹/L，淋巴细胞百分率 7.4%，中性粒细胞百分率 77.8%；胸片正常。2 月 9 日患者向 F 区疾控中心报告，区疾控中心采集其咽拭子和血液标本送长沙市疾控中心检测。15 时因仍发热且有咳嗽、咳痰等症状，患者再次前往 H 医院诊治，查血常规 WBC 7.45x10⁹/L，淋巴细胞百分率 22.0%，中性粒细胞百分率 65.9%，肺部影像显示“两肺炎性改变”。20 时长沙市疾控中心检测结果显示患者标本为 H7N9 禽流感病毒核酸阳性，H 医院遂给予达菲抗病毒治疗，并于 21 时将其转入感染科隔离治疗等。此后患者症状逐日好转，2 月 18 日病例痊愈出院。

2.3 病原学实验室检测 2 月 6 日长沙市疾控中心检测病例 A 咽拭子标本，结果为 H7N9 禽流感病毒核酸可疑阳性，检测病例 A 下呼吸道灌洗液标本，结果为 H7N9 禽流感病毒核酸阳性。2 月 9 日长沙市疾控中心检测病例 B 的咽拭子和血液标本，结果为 H7N9 禽流感病毒核酸阳性。2 月 8 日娄底市疾控中心在患者家中的环境标本中检出 1 份鸡舍表面和 1 份鸡毛涂抹标本 H7N9 禽流感病毒核酸阳性。中国疾控中心从病例 B 的咽拭子中分离到 H7N9 亚型病毒。

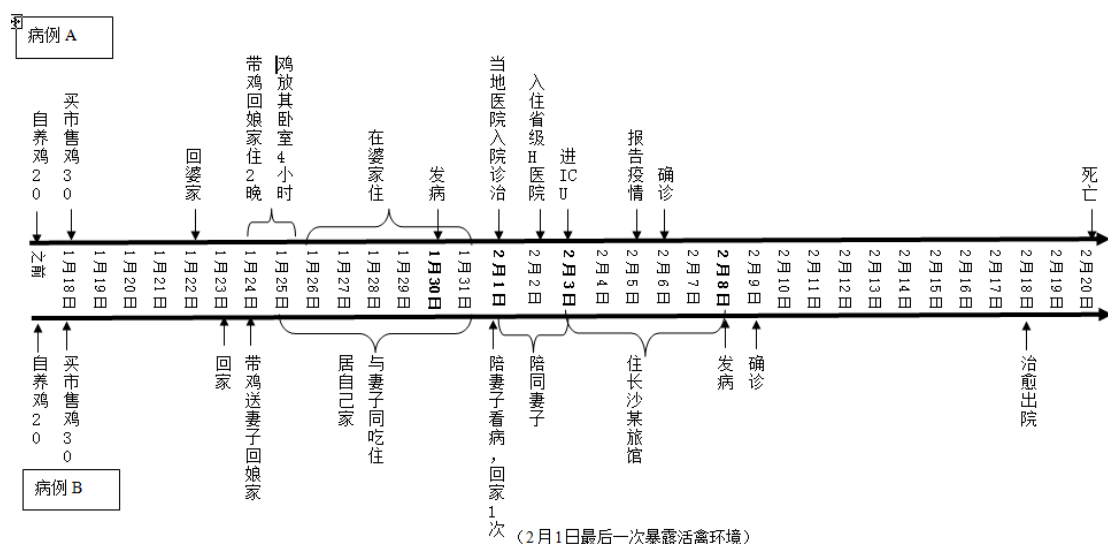
系统发生树分析表明该病毒的 HA、NA 片段与我国之前分离到的人感染禽 H7N9 病毒在同一分支，其它内部片段来源于鸡 H9N2 病毒。病毒 M2 蛋白 25-42 位氨基酸发生 S31N 突变，提示对烷胺类药物耐药。病毒 NA 蛋白 276 位氨基酸为 H、294 位氨基酸为 R、120 位氨基酸为 E 未发生突变，提示对达菲类药物敏感。HA 蛋白连接肽为 **PKGRGLFG**，只有一个碱性氨基酸（R），提示为禽低致病性毒株。HA 蛋白受体结合位点 226 位为亮氨酸（L），186 位为缬氨酸(V),提示对 a2-6 受体结合能力增加。PB2 蛋白 627 位为赖氨酸（K），E 到 K 的突变提示对小鼠的致病性增强。PB1 蛋白 368 位氨基酸均为缬氨酸(V)，提示病毒在雪貂中传播能力增强，473 位氨基酸均为缬氨酸(V)，提示在哺乳动物

细胞中复制能力增强。PA 蛋白 409 位氨基酸均为天冬酰胺(N),提示可能会增加禽流感病毒在哺乳动物的适应性, 356 位均为精氨酸 (R) , 为人流感特异位点。结果表明该病毒与我国 2013 之前的人感染 H7N9 禽流感病毒基因组序列类似, 病毒的 6 个内部片段均来源于 H9N2 禽流感病毒。关键位点分析也与之前分离的病毒类似, 表明病毒并没有发生大的变异。也未发现该病毒人季节性流感病毒、猪流感病毒发生重配。因此病毒基因序列分析结果表明该病毒同既往报道的病毒相似。

2.4 流行病学调查

2.4.1 感染地调查 病例居家村附近有小集镇, 无活禽交易场所。病例发病前 2 周无外出旅行史。病家住房为一栋三弄三层楼房, 四周无大型垃圾堆积, 病家散养家禽, 病家房屋一楼及周边环境随处可见鸡毛、鸡粪, 卫生环境较差。楼房后(北侧)有厕所、鸡舍等杂屋, 1 月 21 日至病例 A 确诊后 1 天, 鸡舍内饲有从娄底市一大桥茅塘市场处购回的外地鸡 30 只及自家鸡 20 多只。

2.4.2 暴露史调查 病例 A 发病前 1 周内未接触类似症状患者, 日常生活规律, 平时租住在娄底市内某小区的平房。邻居家圈养少量鸡, 但未曾接触过。1 月 22 日返回病例 B 老家准备婚事, 同住者有病例 B、公婆、侄女、祖父母 6 人; 1 月 24 日病例 B 驾驶摩托车将娄底买回的 6 只活鸡送至病例 A 娘家, 病例 A 坐在摩托车后座, 路程约 10 余分钟。当晚, 这 6 只鸡用编织袋装好置于病例 A 卧室内, 至少 4 个小时以上, 病例 A 在该卧室住 2 晚。病例 B 23 日回家, 一直与妻子共同生活, 暴露于家中活禽环境中, 2 月 1 日全天陪妻子在当地医院诊治, 晚上回家取衣物, 在家呆不足 1 小时, 2 月 2 日陪妻子到长沙看病, 未再回家; 1 月 31 日至 2 月 3 日一直陪同、照顾生病的妻子, 直至妻子入住 ICU, 2 月 3 日至 8 日住长沙某旅馆, 期间无活禽接触史, 未去活禽市场。2 例病例的暴露史情况见下图。



双峰县 2 例聚集性人感染 H7N9 禽流感病例暴露史图

2.4.3 禽类及环境调查 2 月 6 日双峰县疾控中心到病例 B 家采集鸡笼具涂抹样、笼具内鸡毛等环境标本共计 10 份。2 月 8 日娄底市疾控中心检测结果显示 1 份鸡舍表面和 1 份鸡毛涂抹标本 H7N9 禽流感病毒核酸阳性，其余样品为阴性。双峰县动物疫病控制中心也同时采集了县城主要集市外地可疑禽类（与病例 A 接触的外地鸡有来源和时间上的紧密关联）血清标品送湖南省动物疫病控制中心检测，阳性标本送国家农业部实验室复核，结果显示城北市场 L 活禽交易店 3 份阳性，其余均为阴性。

2.4.5 密切接触者 病例 A 的密切接触者共计 59 人，除其丈夫发病（病例 B）外，其他人在末次接触后的 1 周内均未出现类似症状。病例 B 的密切接触者共计 6 人，末次接触后的 1 周内均未出现类似症状。

3 讨论

本次报告的 2 例病例临床表现和实验室检测结果均符合国家卫生和计划生育委员会下发的《人感染 H7N9 禽流感诊疗方案(2014 年版)》^[2]的定义，可以认定为一起家庭聚集性人感染 H7N9 禽流感疫情。病例 A 虽没有与活禽的直接接触史，但多日暴露于有活禽活动的家居环境中，感染风险高；病例 B 在妻子发病前与妻子共同生活同一环境中，存在发生感染可能，但其发病前第 7 天在家时间不足 1 小时，且未与禽类有密切接触，感染的可能性小，妻子生病后，

他一直陪伴、照顾妻子，几乎时时呆在一起，接触非常密切，由妻子传给他的可能性极大。国内相关研究表明，人感染禽流感能有限地人传人，陆小军^[3]等报告了一起发生在江苏省的人感染高致病性禽流感 H5N1 家庭聚集性感染事件，患者为父子二人；2013 年 3 月以来人感染 H7N9 禽流感疫情中，上海^[4]、浙江^[5]、广东^[6]、山东^[7]等地也发生了多起家庭聚集性感染事件，包括父（母）子（女）关系、夫妻关系和堂兄妹关系等。因此，对人感染 H7N9 禽流感确诊病例的密切接触者实行医学观察很有必要。Zhang^[8]等研究结果表明，禽类流感病毒和人类流感病毒具有很强的受体识别特异性，这种受体结合特异性是流感病毒在禽类和人类之间跨种属传递的主要障碍。根据受体理论的推测，个体间受体表达的差异可以解释在有禽类暴露史的人群中仅个别人感染，而发生家庭聚集性感染者多有血缘关系则可能由于这些患者受体表达的特征相近。而本起事件中患者的关系为夫妻关系，并无血缘关系，推测该夫妻可能也具有相似的受体。

对于人感染 H7N9 禽流感疫情，在防控 SARS、H5N1、H1N1 等疫情的经验基础上，疾病预防控制系统及联防联控体系整体上能够快速、高效地展开各项防控工作。该起事件中病例 A 从发病到确诊间隔 7 天之久，一方面是由于病例 A 发病时正值春节，过春节不进医院的民间传统使她没有及时就医，另一方面医务人员对人感染 H7N9 禽流感病例的敏感性不够，没有及时诊断报告，从而延误了病例的发现、诊断和治疗。因此，今后应大力开展人感染 H7N9 禽流感防治知识宣传教育，提高群众的防病治病意识，及时就诊，同时加强医疗卫生机构专业人员培训，真正做到早发现、早诊断、早治疗、早隔离、早报告。

从流行病学调查结果看，本起事件仍存在以下几个需要进一步研究讨论的问题：一是病例 A 病前虽有活禽接触史，但未能从可疑活禽的生物标本中检出 H7N9 病毒核酸，对病例标本和环境标本中检出的病毒核酸未进行同源性分析，传播链不完整；二是病例 B 虽然很可能是由于密切接触人感染 H7N9 确诊病例而感染发病，但他发病前第 7 天曾短暂暴露于有活禽活动的家居环境中，不能完全排除从活禽环境中感染的可能，无法进一步明确。

参考文献:

- [1]http://www.21hospital.com/zwxx/wsyw2/201402/t20140228_23922.html 湖南省新增 1 例人感染 H7N9 禽流感确诊病例
- [1]国家卫生计生委办公厅, 关于印发人感染 H7N9 禽流感诊疗方案 (2014年版) 的通知. 国卫办医发 (2014) 6 号.2014年1月24日.
- [3]陆小军, 祖荣强, 洪镭, 等, 一起人感染高致病性禽流感 (H5N1) 家庭聚集性病例的流行病学调查[J].现代预防医学, 2009, 36 (10) 1823—1826.
- [4]胡越袁, 蔡恩茂, 吴金贵, 等。一起家庭聚集性人感染 H7N9 禽流感事件调查[J].中国公共卫生, 2013-12-23
- [5] <http://news.china.com/domestic/945/20140129/18322394.html>浙江萧山现家庭聚集性 H7N9 病例 一家三口发病
- [6] <http://news.163.com/14/0205/03/9K9QP7Q80001124J.html>广东中山现家庭聚集性 H7N9 病例 未排除人传人
- [7] <http://www.chinanews.com/gn/2013/04-29/4777054.shtml>山东感染 H7N9 父子症状差距明显 难以支持 “人传人”
- [8]Zhang ZF,Fan XG,Li KS,et al.Prevalence of avian influenza virus receptor in human respiratory tract[J].Progress in Biochemistry and Biophysics,2008,35(12) 1387-1393.