

禽流感人和人之间直接传播的证实

黄婷 翻译, 刘伦光 审校

[关键词] 禽流感; 人和人; 直接传播; 证实

[中图分类号] R373; R392 [文献标识码] B

[文章编号] 1006 - 172X(2008)01 - 058 - 06

主要发生在东南亚地区的高致病性禽流感 (HPA I) H5N1 亚型导致家庭聚集性病例, 可能发生了人传人现象。如果这种病毒或者其他动物流感病毒获得人和人之间持续传播的能力, 将导致流感大流行的发生。我们采用统计学方法去验证在印尼的苏门答腊岛北部、土耳其东部发生的 HPA I 家庭聚集性病例是否由于人传人所致。结果证明发生了人传人现象, 我们估计了续发率 (SARs) 和当地的基本传染数 (R_0)。我们在苏门答腊岛的病例中发现了人传人的统计学证据 ($P = 0.009$), 但在土耳其的病例中未发现 ($P = 0.114$)。在苏门答腊岛, 估计的家庭续发率为 29% (95% 可信区间 CI 为 15~51)。估计当地 R_0 的低限为 1.14 (95% CI 0.61~2.14)。有效的 HPA I 监测、控制反应、现场评估是预警和遏制可能引起流感大流行毒株的必要手段。

高致病性禽流感 A (HPA I) H5N1 亚型已多次冲破宿主屏障感染人类。从 2003 - 12 起, 已有 12 个国家共报告了 291 例 HPA I (H5N1) 病例, 并且导致 172 例病例死亡 (病死率 59%)。病例主要集中在东南亚地区^[1], 在这些病例中, 有 31 起家庭聚集性病例报告, 被感染的家庭成员范围为 2~8 个。在这些家庭聚集性病例中有多少是由共同禽源暴露感染, 有多少是人传人感染是非常重要的尚需确定的事实。如果在这些 HPA I (H5N1) 亚型毒株中有一株获得了能够在人和人之间持续传播的能力, 将导致暴发, 如果未能得到控制, 将通过全球运输网络迅速扩散, 并且其扩散速度将超过与这种变异株匹配疫苗的生产和分发速度, 不能满足供应的需要^[2,3]。我们分析了 2 起最大的家庭聚集性病例, 以探索是否在人和人之间发生直接传播, 如果发生的话, 毒株是如何传播的。

1 方法

1.1 2006 - 05 人禽流感家庭聚集性病例 [印尼] 在 2006 - 04 底至 5 月初, 印尼的公共卫生监测系统探测并调查了一起发生在苏门答腊岛北部的家庭聚集性病例, 共 8 例病例^[4-6]。所有病例都来自同一个家族。其中 7 名成员居住在 Kubu Sembilang 村中相邻的

3 个房屋中。其余患者与他的直系亲属居住在 Kabanjahe 村 (约 10 km 外)。

指示病例是 1 名 37 岁的妇女, 她被认为在发病前暴露于死亡家禽和鸡的排泄物。据了解, 她长期在市场销售活鸡。尽管她未被确认感染了禽流感病毒 (H5N1), 但在 2006 - 05 / - 05 死亡, 从她的症状、疾病进程和病死禽接触史来看, 被怀疑是由 HPA I 病毒 (H5N1) 感染所致。

有 20 名家族成员被怀疑和她有过接触, 多数为 2006 - 04 / 29 家庭聚会时接触^[7]。当时, 她已经开始出现明显症状 (即, 严重的咳嗽、病情危重并卧床休息)。当晚, 其中的 9 名成员和她睡在同一间小屋里 (在图 1 中用 标明)。在这 9 名成员中, 有她的 2 个儿子 (分别为 15 岁、17 岁) 和 25 岁的弟弟 (居住在 Kabanjahe), 在接下来的 3 周陆续发病。2 个儿子均死亡。他的弟弟是这些聚集性病例中唯一康复的患者。

其余 11 名家庭成员中, 有 4 名发病并死亡。指示病例 29 岁的妹妹居住在她邻近的房屋, 在对生病的姐姐进行了直接的个人护理之后发病^[7]。妹妹 18 个月的女儿也发病了, 她在妈妈照顾指示病例时在场。居住在指示病例邻近房屋的 10 岁侄儿后来也发病, 他参加了当时的家庭聚会并经常到病例家探望。侄儿的父亲在亲自照顾儿子后发病。基因测序结果支持 HPA I 病毒 (H5N1) 可能在侄儿和他的父亲间发生了传播^[4]。尽管如此, 侄儿的母亲未出现任何症状, 在丈夫患病期间她曾直接暴露于他。除指示病例外所有的病例, PCR 检测 H5N1 结果均为阳性。侄儿母亲 PCR 检测 H5N1 结果为阴性。作为干预措施, 54 名存活的亲属和密切接触者进行自愿隔离^[7]。除孕妇和小孩外所有人进行达菲预防性服药。

1.2 2005 - 12 人禽流感家庭聚集性病例 [土耳其东部]

2005 - 12 / 18 日^[8] / 2006 - 01 / 15^[9], 土耳其东部的 Dogubayazit 行政区发现了 8 名家庭聚集性人禽流感 (H5N1) 病例 (图 2)^[10-13]。这些病例发生在 3 户相互间隔 1.5 km 家庭中的 21 名成员中^[14]。所有确诊病例在出现症状后住院治疗^[9]。4 名确诊病例死亡, 其余 4 名康复^[9]。其余的 14 户居民中有 10 人因出现

作者单位: 四川省疾病预防控制中心 (四川 成都

610041)

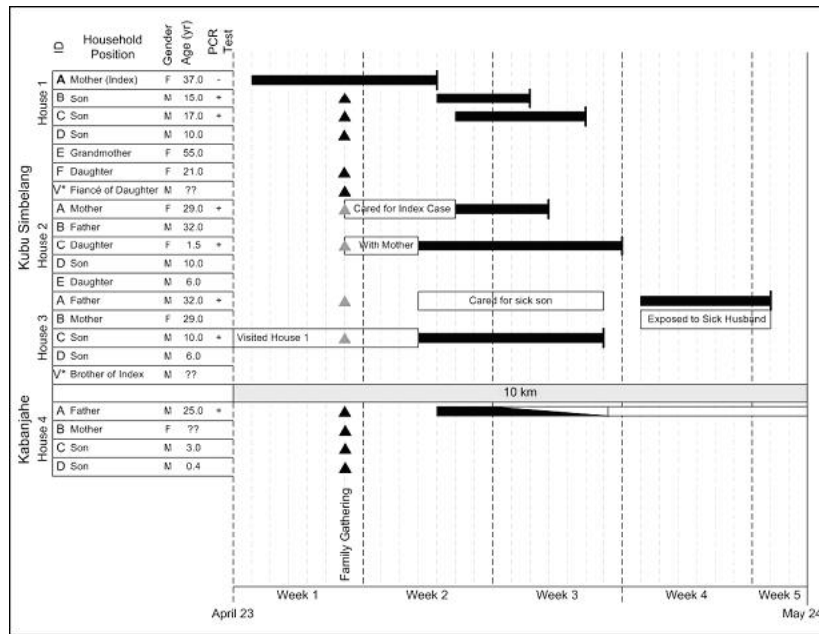


图 1 印尼北部苏门答腊岛的聚集性病例事件中每位家庭成员的暴露和疾病情况

注：“ ” 疾病持续时间；“ ” 且无文字内容的表示恢复期；“ 5 ” 死亡；“ ” 有明确接触的成員；
“ ” 疑似接触成员；“ * ” 居住位置不明

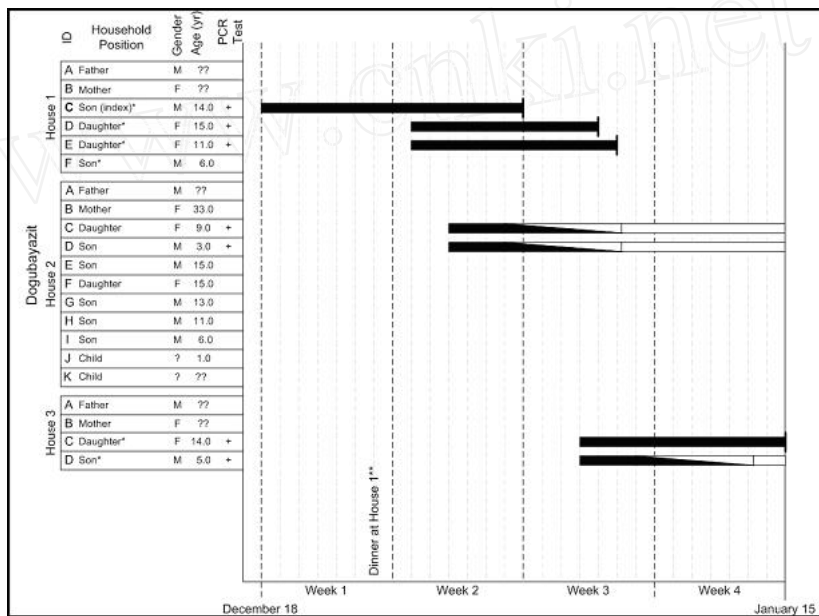


图 2 土耳其东部的聚集性病例事件中每位家庭成员的暴露和疾病情况

注：“ ” 疾病持续时间；“ ” 且无文字内容的表示恢复期；“ 5 ” 死亡；“ * ” 暴露于可能患病禽类的尸体；“ * * ” 出席的第 2、3 家庭主要成员

禽流感样症状住院，但未被确诊感染 H5N1。除有 1 名以外，所有住院者中都是儿童（6~ 15 岁）^[9]。

第 1 户家庭的 4 个儿童中有 3 名被确诊（包括指示病例），他们在发病前曾接触过病死鸡的尸体^[15]。第 2 户家庭中的 2 名确诊病例曾在 2006 - 01/01 一起宰杀鸭子，当时家里的禽类开始出现死亡^[14]。第 3

户家庭的 2 名确诊病例没有病死禽接触史。第 4 户家庭有 1 名确诊病例，并且其家的房屋与第 1 户家庭的房屋很近^[10]，但是我们缺乏家庭成员数及暴露史的信息，因此未纳入此次分析。这 21 名居民中的大多数，可能不是全部，在 2006 - 12/24 参加了指示病例家庭的晚餐聚会，当时指示病例已经出现症状^[8]。

2 统计方法

我们采用一个先前开发的传播统计模型^[16,17]测试是否发生了人和人之间的传播,如果发生,则估计传播的参数。在这个模型中,将家庭内部和家庭之间的人员进行混合。另外,还包括因共同暴露禽类导致的感染。数学和统计将在技术附件中详细介绍。(www.cdc.gov/ED/content/13/7/07-0111-Techapp.pdf)

3 传播概率模型

我们定义被感染个体在 1 d内感染其它他家庭成员的概率为 P_1 。如果知道传染期的分布范围,我们能够通过 P_1 获得家庭的续发率 (SAR_1),并定义为被感染的患者在传染期之后传染其他家庭成员的概率。同样,我们为家庭之间的传播定义了每天传播的概率 P_2 和社区续发率 (SAR_2)。最后,定义了每天个体受到源于动物的感染概率 b 。参数间的关系结构见图 3。假设潜伏期和传染期的分布范围已被调查者确定。

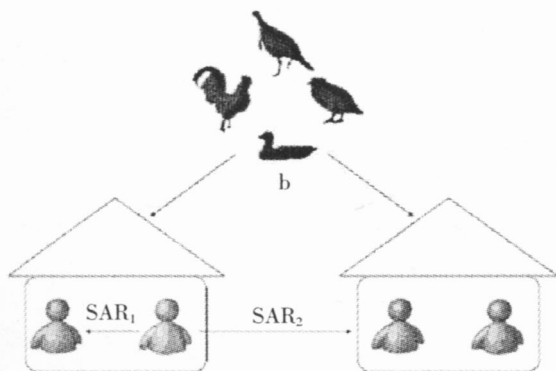


图 3 估计方法示意图。

在同一间家庭里,一个感染的患者以家庭续发率 (SAR_1) 的概率传染给一个易感的人,以及不同家庭间其以 SAR_2 的概率传播。共同的感染来源(即,禽类宿主)每天感染易感人群的概率 b 。似然函数建立在出现症状和暴露时,用于估计上述参数。

为了整个人群的统计学推断,我们为个体中设立了似然函数。这些个体的似然函数与暴发中的个体可能出现的真实数据的概率相一致。个体似然函数标注为 i ,从以下步骤设立:假设个体 i 在 $t-1$ d未被感染,从而获得其在第 t d被传染源 j 感染的概率。如果传染源 j 是人,那么,在同一个家庭则概率为 P_1 ,在社区暴露则概率为 P_2 ,乘以个体 j 在第 t d传染 i 的概率。个体 j 在第 t d传染的概率取决于个体 j 的发病时间和传染期的分布范围。如果传染源是动物,则传染概率为 b 。不被感染的概率为 1 减去可能被感染的概率。用步骤 1 得到的所有传染源 j

(包括人和动物)传染的概率来获得 i 在第 t d不被任何传染源感染的概率。用步骤 2 得到的 i 在第 t d之前包括第 t d所有天数不被感染的概率去获得个体 i 直到第 t d不被感染的概率。如果个体 i 在暴发结束时仍未被感染,则个体 i 的似然函数结果将是直到观察的最后一天不被感染的概率。如果个体 i 被观察到在 t d时出现症状并且感染的时间为 t ,则关于个体 i 的概率是 3 类数据: a 个体 i 直到 $t-1$ 天 d不被感染的概率, b 个体 i 在第 t 天 d被感染的概率,以及 c 潜伏期持续时间是 c 的概率。因为我们无法观察到感染时间,个体 i 的似然函数由上述 a~c 的结果和所有 t 可能的值之和获得。

整个人群的似然函数是所有个体似然函数的结果。在发生人传人事件时, SAR 被用来估计当地的基本传染数 (R_0), R_0 被定义为在暴发开始时,典型的指示病例传染二代病例数的平均值(见在线技术附件)。 $R_0 > 1$ 则有发生持续传播的可能。如果人传人的发生被确认,则用从人群研究中获得的症状出现的时间和接触信息来估计上述参数。那些曾暴露却未发病人群的数据成为推论程序重要的组成部分。

4 统计检验

我们设立了统计学检验的零假设,如果未发生人传人,则 $P_1 = P_2 = 0$ 。备择假设为, P_1 或 P_2 中任一不等于 0,或两者均不等于 0。我们所采用的检验统计量与无效假设成立条件下(无效似然)估计参数的极大似然函数值和完全似然函数估计参数的极大似然函数值的比值成正比。

我们将似然比检验统计量定义为: $3/2 \log(\text{无效似然函数} / \text{完全似然函数})$ 。如果未出现人传人,则两个似然函数将大致均等,我们将看到 1 个似然比接近 1, 1 个似然比接近 0。似然比统计的大量数据明显背离零假设。问题是在零假设下如何获得设立似然比统计的参考值。假设没有发生人传人,所有观察的病例必须都由动物感染。假设从暴露于动物传染源时起,每人每天的暴露是恒定的,如果我们按照感染和症状将人群中观察到的病例重新分配到不同组中,零假设参数将不会改变。像这样多次再分配,我们获得一个各自间基本一致的观察到没有发生人和人之间传播的数据集的集合。从这些数据集中计算的似然比统计值形成了统计检验的零分布。采用的是排列检验方法。参考值比例得出的 P 值与似然比统计值一致或较大。更多的技术细节见技术附件。

动物源导致的感染概率无法在同一个聚集性事件中用 SAR_1 或 SAR_2 共同估计。在这样的情况下,发生人传人事件的统计检验仍然是有一定的意义,

因为似然比检验统计量仍然是从排列数据集中估计的。

表 分析使用的参数

种类	参数 数据	需求
整个暴发	暴发开始日期	×
	暴发结束日期	×
	潜伏期, 天 ?	×
	传染期, 天 ?	×
所有个体	邻居居民	×
	家庭居民	×
	性别	×
	年龄, 岁	×
	是否病例 (是, 否)	×
病例	是否是暴发指示病例 (是, 否)	×
	发病日期	×
	转归 (康复/死亡或不清楚/病中)	×
	转归日期	×
	住院日期	×
非病例	接受治疗的周期 (日期)	
	住院日期	
居住环境居民的访问	预防服药周期 (日期)	
	访问者的 D	×
	访问邻居	×
分析参数	家庭访问	×
	访问的日期	×
	最后一次共同传染源暴露 (日期)	×
	最后观察 (日期)	×
R ₀ 估计	平均每户人口数	×+
	平均每人每天接触社区人口数	×+

注: × 需要; : 供选择; R₀: 基本传染数。
 +: 使用者定义为分布周期, 包括最大和最小周期
 : 估计 R₀的需要

5 需要的数据

评估和统计检验需要的输入数据在表中列出。需要输入 3类参数用于这个评估模型: 暴发的范围、个体水平和分析参数。暴发持续的时间、病原体潜伏期长短, 以及传染期持续的时间 (最大值和最小值) 都是暴发范围需要输入的内容。对于每个个体而言, 他们的居住位置 (邻居和家庭), 人口学特征 (性别和年龄), 以及他们是不是病例都是需要输入的参数。对于每个个体病例还需要输入他们发病日期、转归结果、转归日期, 以及他们是否是暴发疫情的指示病例等参数。住院和治疗的时间 (考虑到非患者的预防性服药), 对每个个体而言作为可选参数输入。对于在暴发期间曾拜访过其他居民的每个个体、他或她的 D、被拜访的邻居和家庭成员, 以及拜访的起止时间都需要输入。与分析相关的输入信息包括潜在的有共同感染来源的社区暴露的最后时间, 观察的最后时间, 同时还要输入估计 R₀ 的相关资料

(平均每户居民家庭成员数和每人每天接触其他居民的平均数)。扩展版本的模型还需要输入其他暴露信息, 例如学校或医院的暴露情况。

6 结果

在印尼的暴发疫情中, 在图 1 显示潜伏期可能在 3~7 d, 传染期可能在 5~13 d。因此, 我们将潜伏期统一为 3~7 d (平均 5天 d), 传染期统一为 5~13 d (平均 9 d)。图 1 中数据显示, 只能估计家庭的 SAR (SAR₁)。经过检验, 拒绝了没有人传人的零假设 (p = 0.009), 因此确认了人传人现象确实发生。家庭 SAR 估计值为 0.29 (95% CI 0.15~0.51)。因此, 家庭中单个感染病例感染家庭其他成员的概率为 0.29。印尼农村家庭人口均数 5人。因为我们没有估计社区 SAR, 仅估计了当地 R₀的下限为 1.14 (95% CI 0.61~2.14)。对潜伏期和传染期的范围进行灵敏度分析发现, 这些关于 SAR₁ 和 R₀的检验和估计对于似乎在合理范围内但分布不确定的情况都不敏感。

关于土耳其暴发疫情, 我们对所有的参数都进行了估计, 但是没能拒绝没有人传人的零假设 (p = 0.114)。我们估计共同暴露源的每日传播概率为 0.011 (95% CI 0.005~0.025)。

7 讨论

我们得到的统计结果证明, 导致北苏门答腊岛家庭聚集性病例发生的 HPA I (H5N1) 毒株在人和人之间发生了传播, 并且家庭 SAR 为 29%。这个家庭 SAR 与美国估计的流感大流行间期甲型流感病毒的 SAR 值相似 (12.7%~30.6%)^[18,19]。这个毒株的平均潜伏期约为 5 d, 接近过去流感大流行毒株和当前大流行间期毒株潜伏期的 2倍。估计的当地 R₀可信区间低限包含 1。因此, 尽管我们确定了发生人和人之间传播的可能性, 但是毒株是否获得了能够在人和人之间持续传播的能力还不清楚。这种病毒可能需要人们非常密切的接触才会被传播。即使没有干预措施, 发现的 R₀ = 1.14 表明单次侵入导致进一步传播的机会约为 12%。另外, 预防性服用达菲被报告对限制进一步传播有一定的作用。我们在土耳其东部的暴发中没有找到统计学证据证明发生了人和人之间的传播。这并不意味着在这次暴发中没有低水平的人传人发生, 只是对这样的传播缺乏统计学证据。因为在这 7个病例的暴发中, 数值太低并且 SAR 很小^[17]。

在分析中, 我们没有考虑传播时异质性的作用, 如年龄、性别、治疗情况或者是检疫。和我们做的类似模型一样, 这些参数需要依赖于时间的协变量

函数来确定^[16, 19, 20]。我们可以很容易的使用这些协变量扩展模型。然而, 我们都需要充分的数据来支持这样的模型。

计算机模拟实验显示, 如果社区最早的病例在发病 3 周以内且 $R_0 < 1.8$, 那么使用流感抗病毒药物可以有效遏制潜在的流感大流行毒株出现^[21, 22]。预防性服用抗病毒药物作为一项策略, 其对象包括: 确定的指示病例在一个组进行治疗、为先前确定的密切接触者组中和这些指示病例有过接触的人提供一个疗程的预防服药, 如家庭成员, 也包括邻居聚集人员、学龄前人群、学校和工作场所的人群。另外, 推荐对病例可疑的密切接触者进行自愿家庭隔离。在苏门答腊岛暴发中对家庭和邻居聚集人员都服用了预防性抗病毒药物。

确定潜在的流感大流行毒株是否获得在人和人之间持续传播的能力以及估计关键传播参数十分重要。要评估除了家庭 SAR 之外的信息, 还需要收集更详细的社区数据。这些数据包括在可能发生由人和动物直接导致传播的地区收集潜在的暴露家庭数和人数的完整资料。这些数据将有利于估计重要参数和更全面的估计 R_0 , 而不仅是下限。

我们开发了一个新的应用软件 (TRANSTAT) 用于这些分析。这种软件为急性传染性疾病的暴发数据输入、存储和分析提供了一个独立的环境。部分需要输入的信息见表。这里提出的统计方法适用于几种标准流行病学工具的数据。这个信息系统也可用到暴发疫情中对控制措施进行实时分析和评估。我们鼓励暴发调查者使用这个工具, 既要仔细输入患者信息也要仔细输入有暴露的非患者信息。作者将根据需要提供一个软件的链接。

译文来源: Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington, USA; and ⁺ University of Washington, Seattle, Washington, USA. Detecting human-to human transmission of avian influenza A (H5N1). *Emerg Infect Dis*, 2007, 13 (9): 1348 - 1353. <http://www.cdc.gov/ncidod/eid>

8 参考文献

[1] World Health Organization. Confirmed human cases of avian influenza A (H5N1). Epidemic and pandemic alert and response 2007 Apr 11. [cited 2007 Apr 25]. Available from-

http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2007_04_11/en/index.html

- [2] Webby RJ, Webster RG. Are we ready for pandemic influenza? *Science* 2003, 302: 1519-22. Medline
- [3] Støhr K. Avian influenza and pandemics—research needs and opportunities. *N Engl J Med* 2005, 352: 405-7. Medline
- [4] Butler D. Family tragedy spotlights flu mutations. *Nature* 2006, 442: 114-5. Medline
- [5] World Health Organization. Avian influenza - situation in Indonesia - update 12. Jakarta, Indonesia. Report no. 12. 2006 May 19. [cited 2006 Sep 22]. Available from http://www.who.int/csr/don/2006_05_16b/en/index.html
- [6] Soebandrio A. Indonesia: avian flu from Indonesia's experience and perspectives. *Pandemic Preparedness and Infection Control* 2006 July 13-14.
- [7] World Health Organization. Avian influenza - situation in Indonesia - update 16. Jakarta, Indonesia. Report no. 16. 2006 Jun 2. [cited 2006 Sep 16]. Available from http://www.who.int/csr/don/2006_05_31/en/index.html
- [8] Recombinomics. H5N1 bird flu pandemic phase evolution. 2006 Jun 5. [cited 2007 Mar 16]. Available from http://www.recombinomics.com/news/06050601/h5n1_phase_evolution.html
- [9] Recombinomics. Timeline for Kocyyigit Ozcan family clusters in Dogubeyazit. January 22, 2006. [cited 2006 Mar 16]. Available from http://www.recombinomics.com/news/01220601/h5n1_kocyyigit_ozcan_timeline.html
- [10] World Health Organization. Avian influenza, situation in Turkey, update 2. Ankara, Turkey. Report no. 2. Epidemic and pandemic alert and response. 2006 Jan 9. [cited 2007 Feb 27]. Available from http://www.who.int/csr/don/2006_01_09/en/index.html
- [11] World Health Organization. Avian influenza, situation in Turkey, update 4: sequencing of human virus. Ankara, Turkey. Report no. 4. Epidemic and pandemic alert and response. 2006 Jan 12. [cited 2007 Feb 27]. Available from http://www.who.int/csr/don/2006_01_12/en/index.html
- [12] World Health Organization. Avian influenza, situation in Turkey, update 5. Ankara, Turkey. Report no. 5. Epidemic and pandemic alert and response. 2006 Jan 16. [cited 2007 Feb 27]. Available from http://www.who.int/csr/don/2006_01_16/en/index.html

不合理用药处方分析

汪 静

[摘要] 目的 了解医院门诊、住院处方的不合理用药现状,促进合理用药。方法 对 2004 - 10/2005 - 10门诊、住院处方进行随机抽样分析,每月各抽取 1 d的处方共 12 148张,进行统计分析。结果 不合理用药处方 538张,占 4.8%,主要反映在给药方案、重复用药、配伍和联用不合理等方面。结论 临床药师审核处方对促进合理用药方面有重要作用。

[关键词] 处方;不合理用药;分析

[中图分类号] R952 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1006 - 172X(2008)01 - 063 - 02

为促进安全、有效、经济、合理地使用药物,随机抽查,审核了达州市中心医院门诊和住院处方,

分析处方中不合理用药原因,寻找预防措施,促进合理用药。

作者单位:达州市中心医院 (四川 达州 635000)

1 资料与方法

1.1 资料 某院 2004 - 10/2005 - 10,每月各抽取 1

- [13] Lauer C. Turkey's bird flu outbreak: one year later Turkish Daily News 2007 Jan 12 [cited 2007 Mar 20]. Available from <http://www.turkishdailynews.com.tr/article.php?newsid=63680>
- [14] World Health Organization Shindo N. Avian influenza outbreak response in Turkey, 2006. Epidemic and pandemic alert and response [cited 2007 Mar 20]. Available from org/servicios/influenza/reunion/docs/trad/10_turkey_summary.pdf
- [15] World Health Organization Avian influenza, situation in Turkey. Ankara, Turkey Epidemic and pandemic alert and response Report no. 1. 2006 Jan 5. [cited 2007 Feb 27]. Available from http://www.who.int/csr/don/2006_01_05/en/index.html
- [16] Yang Y, Longini M, Halbran ME. Design and evaluation of prophylactic interventions using infectious disease incidence data from close contact groups Applied Statistics, 2006; 55: 317-30.
- [17] Yang Y, Longini M, Halbran ME. A resampling - based test to detect person - to - person transmission of infectious disease. Annals of Applied Statistics 2007; 1: 211-28. Available from http://projecteuclid.org/dpubs/repository/1.0/disseminate?handle=euclid/aoas/1183143736&view=body&content-type=pdf-view_1
- [18] Longini M, Koopman JS, Monto AS, Fox JP. Estimating household and community transmission parameters for influenza Am J Epidemiol 1982; 115: 736-51. Medline
- [19] Longini M, Koopman JS, Haber MJ, Cotsonis GA. Statistical inference for infectious diseases: risk-specific household and community transmission parameters Am J Epidemiol, 1988; 128: 845-59. Medline
- [20] Rampey AH, Longini M, Haber MJ, Monto AS. A discrete - time model for the statistical analysis of infectious disease incidence data Biometrics 1992; 48: 117-28. Medline
- [21] Longini M, Nizam A, Xu S, Ungchusak K, Hanshaworakul W, Cummings DA, et al. Containing pandemic influenza at the source. Science, 2005; 309: 1083-7. Medline
- [22] Ferguson NM, Cummings DAT, Cauchemez S, Fraser C, Riley S, Meechai A, et al. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia Nature, 2005; 437: 209-14.

(收稿日期: 2007 - 11 - 25)