

新发疾病的应对：通过了解发生机制来降低风险

John S Mackenzie*

近二十年来，新的和新出现疾病的潜在问题和威胁受到越来越多的关注。近期一些疾病的暴发，例如2003年SARS冠状病毒的全球传播、2003年以来病例不断增加的H5N1人禽流感引起高致死性大流行的可能性、2009年至2010年间甲型H1N1流感的全球大流行等，均表现出快速发生、传播及其公共卫生影响，增加了人们对新发疾病的担忧。尤其是SARS冠状病毒的出现，作为一种具有高度传染性的、未知的病原体，在当今高度联系和相互依赖的世界突然发生和流行，除了造成对公共卫生的影响以外，在经济、政治、心理等方面也造成了相当大的影响。这些事例清晰地显示出全球暴发监测对于早期探测和应对新的潜在威胁的必要性和重要性，同时也清晰地表明这些新发疾病能通过被感染的旅行者在国家之间以及大陆之间快速传播，因此，监测需要透明化，使各国能够了解全球其它地区发生的国际性疾病事件。关于亚太地区面临的一些特定威胁的综述可参阅其他文章^[1-4]。

什么是“新发疾病”？它们是如何出现的？美国医学研究所的两份报告对“新发疾病”的概念、定义以及疾病威胁发生的因素都有论述，包括对主要问题的界定，对引起传染病出现的主要原因和机制的描述，以及对识别和应对这些威胁的可能策略的讨论^[5,6]。最为大家广泛公认的“新发疾病”的定义是“首次出现的以前未被认识的疾病，或出现发病率增高和/或地理分布范围扩大的已知疾病。”前者的例子包括1993年在美国四角地区首次发现的引起汉坦病毒肺综合症的辛诺柏病毒，以及1999年在马来西亚半岛首次分离出的引起急性神经系统疾病的尼帕病毒。后者的例子包括1999年突然从东半球传播至新大陆的西尼罗病毒，以及因突变而更易被埃及伊蚊传播的基孔肯雅病毒，它于2005年至2006年从西南印度洋岛国传播至印度，又在2007年从印度西南地区远距离传播至意大利。这些事例充分表明了病原体通过旅行或贸易而传播的重要意义（见下文）。

许多因素或不同因素共同作用导致了新发疾病的发生。这些因素包括人口迁移和城市化的影响，森林砍伐和灌溉农业等土地用途的变化，食品、贸易、商业的全球化进程加速，国际旅行的增加，静脉注射药

物等人类行为的变化^[7-9]。新的更加敏感的技术手段的开发利用也能促进检测和诊断程序的改进，增加病原体发现的机会，从而发现新的病原或已知疾病的未知病原^[10,11]。其它因素包括微生物变异和选择以及基因重组，导致已知疾病出现新的基因型，这种情况最常见于甲型流感，也可见于抗生素耐药新模式。最后，也是令人悲痛的是，如果由于个人、社区或政策制定者的自满或冷漠或由于内部冲突等原因导致公共卫生措施减少或下降，如缩减疫苗覆盖范围或儿童免疫计划、媒介控制力度下降，已知的疾病可能会再次发生。除了上述与人类活动相关的因素以外，诸如气候变化、洪水、干旱、饥荒以及其它自然灾害等自然因素对新发疾病的发生可能也很重要，不应被忘记或忽视。

尽管所有这些因素均与新发疾病发生有关，但国际旅行和贸易全球化增加的重要性是怎么强调也不为过的。传染病病原在国家间及大陆间传播，媒介生物种群被运输到远离其起源地区建立起新的栖息地和小生境，导致许多国家和地区发生外来疾病。非常典型的例子如亚洲虎蚊即白纹伊蚊已经在所有大陆的一个地区或多个地区建立起栖息地，使得西尼罗病毒和基孔肯雅病毒可以在不同大陆间传播。西尼罗病毒很可能是通过一架飞机上一只被感染的蚊子而到达新大陆并引起了暴发。基孔肯雅病毒可能是通过相似的途径或通过被感染的旅行者而到达印度和意大利的，但它之所以能在意大利引起暴发却归因于此前到达并定居意大利的白纹伊蚊，而白纹伊蚊则可能是通过货船上的旧汽车轮胎而输入至新的栖息地的。

新发疾病的发生至少有四种不同的模式：

- (1) 发现一种新的感染因子为某已知疾病的病原体，其发现常常是因为有了灵敏度更高的检测技术，例如与卡波西肉瘤有关的人疱疹病毒8^[12]、新的呼吸道病原人冠状病毒NL63^[13]、引起儿童腹泻的新病原克拉斯病毒1^[14]的首次发现；
- (2) 病原已知疾病的发病率增加和/或地理分布范围扩大，例如登革热、日本脑炎和西尼罗病毒的传播^[15]；

* 澳大利亚科廷大学珀斯校区健康科学系，墨尔本伯纳特研究所。(通讯方式: J.Mackenzie@curtin.edu.au)
doi: 10.5365/wpsar.2011.2.1.006

表 1. 新出现的人畜共患病毒性疾病举例

分离年份	分离地区	病毒名称	贮存宿主/次要宿主
1991	委内瑞拉	瓜纳瑞托病毒 ^[20]	啮齿动物
1992	斯洛文尼亚	多伯伐病毒 ^[21]	啮齿动物
1993	美国	辛诺柏病毒 ^[22]	啮齿动物(拉布拉多白足鼠)
1994	澳大利亚布里斯班	亨德拉病毒 ^[23]	果蝠(狐蝠属) / 马*
	巴西圣保罗	萨比亚病毒 ^[24]	啮齿动物
1995	美国佛罗里达州	黑港渠病毒 ^[25]	啮齿动物
1996	澳大利亚巴利纳	澳洲蝙蝠狂犬病病毒 ^[26]	果蝠和食虫蝠
	阿根廷	安第斯病毒 ^[27]	啮齿动物
1997	中国香港	禽流感H5N1 ^[28]	野生鸟类/家禽*
	澳大利亚梅纳格尔	梅纳格尔病毒 ^[29]	果蝠
	沙特阿拉伯	Alkhurma病毒 ^[30,31]	骆驼和羊†
1999	马来西亚半岛	尼帕病毒 ^[31-33]	果蝠/猪*
2000	马来西亚半岛	Tioman病毒 ^[34]	果蝠
2002-2003	中国、中国香港	SARS冠状病毒 ^[35-38]	蝙蝠/果子狸?*
2003-2004	越南、中国	禽流感H5N1 ^[39,40]	野生鸟类/家禽*
2007	澳大利亚墨尔本	丹德农沙粒病毒 ^[41]	啮齿动物?
	马来西亚半岛	Melaka病毒 ^[42]	果蝠?
	乌干达	Bundibugyo埃博拉病毒 ^[43]	果蝠? / 多种动物 (丛林动物)*
2008	赞比亚路沙卡	Lujo病毒 ^[44]	未查明的啮齿动物
	马来西亚霹雳州	Kampar病毒 ^[45]	果蝠?

* 次要宿主; † 蜱传播

- (3) 由于变异或基因重组而导致疾病流行或发病机理出现新模式，例如在亚太区域禽流感新病毒株的出现^[16]以及引发重症的肠病毒71新基因型的产生^[17]；
- (4) 发现一种新的感染因子为某新疾病综合征暴发或流行的病原体，例如SARS冠状病毒^[18]、尼帕病毒^[19]，两者以前均未见到过。

近二十年来，在新发现的病毒中大约有75%属于人畜共患病范畴，这些病毒来自于野生动物或家养动物。实际上绝大多数有潜在流行可能的疾病都属于这一类型。表1列举了一些这样的例子，同时由此表可见，新发疾病可能在世界的任何角落出现。尽管一种疾病对我们来说可能是新的，但它有可能已经在它本身所特有的生境中循环了很长时间，只是我们以前没有遇到它，理解这一点非常重要。已经有许多报告描述了野生动物尤其是蝙蝠^[46,47]和啮齿动物^[48,49]中的人畜共患病病毒。此外，世界上也有许多报告描述了多个地区野生动物中的与人类疾病尚无关联的其它病毒和其它微生物病原。因此，仅针对人类疾病暴发的全球监测不足以为可能发生的所有情况做应对准备，对动物疾病也需要保持密切的关注，包括家养动物和野生动物。这种需求在某种程度上引发了对于监测的更加全方位的思考，由此产生了大卫生(One Health)的概念^[50,51]，这一概念极力主张人类医学和动物医学要紧密合作，而实现综合监测是其主要目标之一。

并非所有国家均具备有效应对传染病暴发所需要的流行病学资源、实验室资源以及公共卫生基础设施。世界卫生组织通过与世界各地的众多伙伴机构合作，共同建立了全球疫情警报和反应网络(Global Outbreak Alert and Response Network,简称GOARN)，可以通过提供专家和特定资源，为那些在疾病确认和/或应对与控制方面寻求支持的国家和地区提供快速帮助。

新国际卫生条例即IHR (2005)的颁布，强烈要求各国履行报告具有潜在国际传播风险可能的新暴发的义务。IHR (2005)的目的是以针对公共卫生风险同时又避免对国际交通和贸易造成不必要干扰的适当方式，预防、抵御和控制疾病的国际传播，并提供公共卫生应对措施(第2条)^[52]。各国的义务与该国家或基层探测和识别具有潜在公共卫生风险的病因学能力有关。条例要求各国加强监测和应对能力，并就任何国际关注的突发公共卫生事件向世界卫生组织发出警报。希望这种快速、透明的监测程序能够有助于全球早期预警系统的建立，从而保证具有潜在国际传播可能的新的暴发能够得到发现和控制。

为确保各国具有从事有效准备、预防、快速探测、鉴定、围堵、控制可能威胁国家、地区和全球安全的新发传染病的核心能力，世界卫生组织西太平洋区域和东南亚区域办公室制定了《亚太区域新发传染病防控战略》(The Asia Pacific Strategy for Emerging

Diseases, APSED), 作为帮助各国进行核心能力建设的路线图^[53]。两个区域在加强预防、探测和应对新发传染病威胁所需的核心能力方面已经取得了很大的进步, 并通过了新的五年计划, 以继续进行核心能力建设, 特别是要通过加强各种突发公共卫生事件的监测和实现早期探测和快速应对来降低其风险。

监测、早期探测和快速应对必定是降低新发疾病风险的关键。要做到这一点, IHR (2005)无疑为我们提供了范围和蓝图, 但如何实现则需要通过APSED工作计划的实施, 以大卫生(One Health)合作来改进监测工作, 并持续加强流行病学、实验室能力及其它应对工作方面的核心能力建设。同时, 要获得高水平的监测和快速有效应对传染病威胁的能力, 也需要来自政策制定者和政府、以及训练有素并乐于奉献卫生事业的不同学科骨干们强有力的政治承诺。

引用本文地址:

Mackenzie JS. Responding to emerging diseases: reducing the risks through understanding the mechanisms of emergence. *Western Pacific Surveillance and Response Journal*, 2011, 2(1):1–5. doi:10.5365/wpsar.2011.2.1.006.

参考文献:

- Mackenzie JS et al. Emerging viral diseases of South-East Asia and the Western Pacific: a brief review. *Emerging Infectious Diseases*, 2001, 7 Supplement;497–504. doi:10.3201/eid0703.010303 pmid:11485641
- Barboza P et al. Viroses émergentes en Asie du Sud-Est et dans le Pacifique. *Medecine et Maladies Infectieuses*, 2008, 38:513–523. doi:10.1016/j.medmal.2008.06.011 pmid:18771865
- Coker RJ et al. Emerging infectious diseases in Southeast Asia: regional challenges to control. *Lancet* 2011, 377(9765):559–609. doi:10.1016/S0140-6736(10)62004-1
- Mackenzie JS. Emerging zoonotic encephalitis viruses: lessons from Southeast Asia and Oceania. *Journal of Neurovirology*, 2005, 11:434–440. doi:10.1080/13550280591002487 pmid:16287684
- Lederberg J, Shope RE, Oaks SC, editors. *Emerging Infections: Microbial Threats to Health in the United States*. Report of the Institute of Medicine, Washington DC: The National Academies Press, 1992.
- Smolinski MS, Hamburg MA, Lederberg J, editors. *Microbial Threats to Health: Emergence, Detection, and Response. Report of the Institute of Medicine*. Washington, DC, The National Academies Press, 1992 (http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=2008, accessed 25 February 2011).
- Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerging Infectious Diseases*, 1995, 1:7–15. doi:10.3201/eid0101.950102 pmid:8903148
- Heymann DL, Rodier GR; WHO Operational Support Team to the Global Outbreak Alert and Response Network. Hot spots in a wired world: WHO surveillance of emerging and re-emerging infectious diseases. *The Lancet Infectious Diseases*, 2001, 1:345–353. doi:10.1016/S1473-3099(01)00148-7 pmid:11871807
- Jones KE et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*, 2008, 451:990–993. doi:10.1038/nature06536 pmid:18288193
- Lipkin WI. Microbe hunting. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2010, 74:363–377. doi:10.1128/MMBR.00007-10 pmid:20805403
- Svraka S et al. Metagenomic sequencing for virus identification in a public-health setting. *The Journal of General Virology*, 2010, 91:2846–2856. doi:10.1099/vir.0.024612-0 pmid:20660148
- Moore PS, Chang Y. Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and without HIV infection. *The New England Journal of Medicine*, 1995, 332:1181–1185. doi:10.1056/NEJM199505043321801 pmid:7700310
- van der Hoek L et al. Identification of a new human coronavirus. *Nature Medicine*, 2004, 10:368–373. doi:10.1038/nm1024 pmid:15034574
- Holtz LR et al. Klassevirus 1, a previously undescribed member of the family Picornaviridae, is globally widespread. *Virology Journal*, 2009, 6:86. doi:10.1186/1743-422X-6-86 pmid:19552824
- Mackenzie JS, Gubler DJ, Petersen LR. Emerging flaviviruses: the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses. *Nature Medicine*, 2004, 10 Supplement:S98–109. doi:10.1038/nm1144 pmid:15577938
- Guan Y et al. Molecular epidemiology of H5N1 avian influenza. *Revue Scientifique et Technique (International Office of Epizootics)*, 2009, 28:39–47. pmid:19618617
- Solomon T et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71. *The Lancet Infectious Diseases*, 2010, 10:778–790. doi:10.1016/S1473-3099(10)70194-8 pmid:20961813
- Poon LL et al. The aetiology, origins, and diagnosis of severe acute respiratory syndrome. *The Lancet Infectious Diseases*, 2004, 4:663–671. doi:10.1016/S1473-3099(04)01172-7 pmid:15522678
- Chua KB. Nipah virus outbreak in Malaysia. *Journal of Clinical Virology*, 2003, 26:265–275. doi:10.1016/S1386-6532(02)00268-8 pmid:12637075
- Salas R et al. Venezuelan haemorrhagic fever. *Lancet*, 1991, 338:1033–1036. doi:10.1016/0140-6736(91)91899-6 pmid:1681354
- Avcic-Zupanc T et al. Characterization of Dobrava virus: a Hantavirus from Slovenia, Yugoslavia. *Journal of Medical Virology*, 1992, 38:132–137. doi:10.1002/jmv.1890380211 pmid:1360999
- Nichol ST et al. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science*, 1993, 262:914–917. doi:10.1126/science.8235615 pmid:8235615
- Murray K et al. A morbillivirus that caused fatal disease in horses and humans. *Science*, 1995, 268:94–97. doi:10.1126/science.7701348 pmid:7701348
- Lisieux T et al. New arenavirus isolated in Brazil. *Lancet*, 1994, 343:391–392. doi:10.1016/S0140-6736(94)91226-2. pmid:7905555
- Rollin PE et al. Isolation of black creek canal virus, a new hantavirus from Sigmodon hispidus in Florida. *Journal of Medical Virology*, 1995, 46:35–39. doi:10.1002/jmv.1890460108 pmid:7623004
- Gould AR et al. Characterisation of a novel lyssavirus isolated from Pteropid bats in Australia. *Virus Research*, 1998, 54:165–187. doi:10.1016/S0168-1702(98)00025-2 pmid:9696125

27. López N et al. Genetic identification of a new hantavirus causing severe pulmonary syndrome in Argentina. *Virology*, 1996, 220:223–226. doi:10.1006/viro.1996.0305 pmid:8659118
28. Philbey AW et al. An apparently new virus (family Paramyxoviridae) infectious for pigs, humans, and fruit bats. *Emerging Infectious Diseases*, 1998, 4:269–271. doi:10.3201/eid0402.980214 pmid:9621197
29. Claas EC et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. [Erratum in: *Lancet* 1998, 351:1292]. *Lancet*, 1998, 351:472–477. doi:10.1016/S0140-6736(97)11212-0 pmid:9482438
30. Zaki AM. Isolation of a flavivirus related to the tick-borne encephalitis complex from human cases in Saudi Arabia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91:179–181. doi:10.1016/S0035-9203(97)90215-7 pmid:9196762
31. Charrel RN et al. Complete coding sequence of the Alkhurma virus, a tick-borne flavivirus causing severe hemorrhagic fever in humans in Saudi Arabia. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2001, 287:455–461. doi:10.1006/bbrc.2001.5610 pmid:11554750
32. Chua KB et al. Fatal encephalitis due to Nipah virus among pig-farmers in Malaysia. *Lancet*, 1999, 354:1257–1259. doi:10.1016/S0140-6736(99)04299-3 pmid:10520635
33. Chua KB et al. Nipah virus: a recently emergent deadly paramyxovirus. *Science*, 2000, 288:1432–1435. doi:10.1126/science.288.5470.1432 pmid:10827955
34. Chua KB et al. Tioman virus, a novel paramyxovirus isolated from fruit bats in Malaysia. *Virology*, 2001, 283:215–229. doi:10.1006/viro.2000.0882 pmid:11336547
35. Peiris JS et al.; SARS study group. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet*, 2003, 361:1319–1325. doi:10.1016/S0140-6736(03)13077-2 pmid:12711465
36. Ksiazek TG et al.; SARS Working Group. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 2003, 348:1953–1966. doi:10.1056/NEJMoa030781 pmid:12690092
37. Drosten C et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 2003, 348:1967–1976. doi:10.1056/NEJMoa030747 pmid:12690091
38. Poutanen SM et al.; National Microbiology Laboratory, Canada; Canadian Severe Acute Respiratory Syndrome Study Team. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *The New England Journal of Medicine*, 2003, 348:1995–2005. doi:10.1056/NEJMoa030634 pmid:12671061
39. Tran TH et al. World Health Organization International Avian Influenza Investigative Team. Avian influenza A(H5N1) in 10 patients in Vietnam. *The New England Journal of Medicine*, 2004, 350(12):1179–1188. doi:10.1056/NEJMoa040419 pmid:14985470
40. Li KS et al. Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *Nature*, 2004, 430:209–213. doi:10.1038/nature02746 pmid:15241415
41. Palacios G et al. A new arenavirus in a cluster of fatal transplant-associated diseases. *The New England Journal of Medicine*, 2008, 358:991–998. doi:10.1056/NEJMoa073785 pmid:18256387
42. Chua KB et al. A previously unknown reovirus of bat origin is associated with an acute respiratory disease in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104:11424–11429. doi:10.1073/pnas.0701372104 pmid:17592121
43. Towner JS et al. Newly discovered ebola virus associated with hemorrhagic fever outbreak in Uganda. *PLoS Pathogens*, 2008, 4:e1000212. doi:10.1371/journal.ppat.1000212 pmid:19023410
44. Briese T et al. Genetic detection and characterization of Lujo virus, a new hemorrhagic fever-associated arenavirus from southern Africa. *PLoS Pathogens*, 2009, 5:e1000455. doi:10.1371/journal.ppat.1000455 pmid:19478873
45. Chua KB et al. Identification and characterisation of a new Orthoreovirus from patients with acute respiratory infections. *PLoS ONE*, 2008, 3(11):3803. doi:10.1371/journal.pone.0003803
46. Calisher CH et al. Bats: important reservoir hosts of emerging viruses. *Clinical Microbiology Reviews*, 2006, 19:531–545. doi:10.1128/CMR.00017-06 pmid:16847084
47. Mackenzie JS et al. The role of bats as reservoir hosts of emerging neurological viruses. In: Schoskes C, ed. *Neurotropic Virus Infections*. Cambridge, Cambridge University Press, 2008: 382–406.
48. Gonzalez JP et al. Arenaviruses. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 2007, 315:253–288. doi:10.1007/978-3-540-70962-6_11 pmid:17848068
49. Klein SL, Calisher CH. Emergence and persistence of hantaviruses. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 2007, 315:217–252. doi:10.1007/978-3-540-70962-6_10 pmid:17848067
50. Gibbs EP, Anderson TC. 'One World - One Health' and the global challenge of epidemic diseases of viral aetiology. *Veterinaria Italiana*, 2009, 45:35–44. pmid:20391388
51. Merianos A. Surveillance and response to disease emergence. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 2007, 315:477–509. doi:10.1007/978-3-540-70962-6_19 pmid:17848076
52. *International Health Regulations (2005)*. Geneva, World Health Organization. (<http://www.who.int/ihr/en/>, accessed on 23 February 2011).
53. *Asia Pacific Strategy for Emerging Diseases*. World Health Organization South-East Regional Office, New Delhi, and the Western Pacific Regional Office, Manila, 2005. (<http://www.wpro.who.int/NR/rdonlyres/9E5E4116-19A1-4DOC-8991-4C0A284533DD/0/APSEDfinalendorsedandeditedbyEDTmapremovedFORMAT.pdf>, accessed on 25 February 2011).