

2008–2009年度及2009–2010年度流行季节蒙古流行性感冒疾病负担评估

Nao Nukiwa,^a Alexanderyn Burmaa,^b Taro Kamigaki,^a Badarchiin Darmaa,^b Jigjidsurengiin Od,^c Ishiin Od,^d Baataryn Gantsooj,^b Tsendenbaly Naranzul,^b Sosorbaramyn Tsatsral,^b Luvsanbaldangiin Enkhbaatar,^b Rentsengiin Tuul,^b Hitoshi Oshitani,^a Pagbajabyn Nymadawa^b

通讯作者: Pagbajabyn Nymadawa (e-mail: nymadawa@gmail.com)。

监测流行性感冒(简称“流感”)的发病率和临床特征及其相关住院情况,对于了解流感的疾病负担十分关键。疾病负担研究可以为确定公共卫生反应优先性提供依据。然而,包括蒙古在内的发展中国家对流感的流行病学和疾病负担知之甚少。为此,在2008年至2010年期间,我们选择在蒙古的两个地区即乌兰巴托的巴嘎诺尔区和色楞格省,对到门诊就诊的流感样病例(ILI)和因严重急性呼吸道感染(SARI)住院的病人开展了前瞻性研究,收集病例信息并采集样本。结果,在2008–2009年度流感流行季节收集到350例ILI病例,在2009–2010年度流感流行季节收集到1723例ILI病例。

结果显示,在两个流行季节的每1000人ILI发病率,在巴嘎诺尔区均以1-4岁年龄组最高,在色楞格省均以1岁以下年龄组最高。在2008–2009年度流行季节,有13例SARI病例季节性流感A(H1N1)阳性,而在2009–2010年度流行季节,有17例SARI病例大流行流感A(H1N1)阳性。在这些病例中,2008–2009年度以及2009–2010年度流行季节分别有84.6%和58.8%的病例为5岁以下儿童。总体看,蒙古的儿童特别是5岁以下儿童具有较高的流感发病率以及住院率。尽管还应考虑死亡率的影响,但我们相信本研究结果对于制定蒙古流感流行阶段的控制策略是十分有用的。

流感是一种常见的疫苗可预防的病毒性疾病,其特点是突然发病,发热、头痛、肌痛、全身乏力、干咳、喉咙痛和鼻炎。流感在幼儿、老人和患有其他基础性疾病的人能引起严重的疾病或死亡。在地处温带气候的发达国家,每年的季节性流行通常发生在冬季或初春,往往导致病例、住院和死亡数量的急剧增加。发达国家已经建立起用于估计疾病负担特别是死亡率影响的方法,有几个这样的研究结果已经发表^[1-5]。另一方面,发展中国家对流感的疾病负担则知之甚少。监测流感的发病率、临床特征及其住院情况,对于了解人群的流感疾病负担,指导流感预防和控制策略的制定十分关键。

蒙古是位于东北亚、收入中等的一个内陆国家。蒙古的土地总面积为1 566 600平方公里,2008年人口密度为每平方公里1.7人。年平均降雨量较低(200–220毫米),一年中最大降雨量出现在六月至八月间。2008年,蒙古人口总数估计为2 694 955人,其中15岁以下人口占27.6%,15–64岁人口占68.3%,65岁及以上人口占4.1%。

关于蒙古的流感疾病负担知之甚少^[6-8]。所以,我们对到门诊就诊的流感样病例(ILI)和因严重急性呼吸道感染(SARI)住院的病人开展了前瞻性研究,收集病例资

料并采集样本,以确定蒙古流感的流行病学和疾病负担。

方法

在2008–2009年度及2009–2010年度流感流行季节,我们选择研究对象,开展医疗机构为基础的研究,监测ILI的发病率和住院SARI的情况。选择了两个研究地区,一个研究地区是蒙古首都乌兰巴托的巴嘎诺尔区,位于中心城市的东部130公里,人口为25 875人;另一个研究地区是色楞格省,位于乌兰巴托以北300公里,与俄罗斯联邦交界,总人口21 460人(图1)。两个研究地区的年龄分布与全国的年龄分布一致(见表1)。每个研究地区都有1所医院和4个家庭医疗机构(门诊部),所有居民均享受免费医疗。到这些医疗机构就诊的所有ILI病例以及因SARI住院的病人都纳入本研究。

ILI的病例定义为突然发热(>38.0°C),出现咳嗽或喉咙痛,并排除其他诊断的病人。SARI病例定义为ILI病例病情发展,出现气促或呼吸困难,并需要住院治疗的病人。符合ILI或SARI病例定义,并且发病在72小时以内的病人,采集其鼻咽拭子进行病毒学检测。每个研究地区每周最多采集20份鼻咽拭子。样本被运送到位于乌兰巴托国家传染病中心的国家流感中心进行检测。使用实时逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)

^a东北大学医学院研究生院病毒学系,仙台,日本。

^b国家传染病中心国家流感中心,乌兰巴托,蒙古。

^c色楞格省卫生署,蒙古。

^d巴嘎诺尔区,乌兰巴托,蒙古。

本文投稿日期:2010年9月16日;刊发日期:2011年1月18日

doi: 10.5365/wpsar.2010.1.1.004

图1. 蒙古研究地区分布图



法检测A(H1N1)、A(H3N2)和B型流感，所用特异性引物依据美国疾病预防控制中心提供的检测方案。此外，在2009年10月蒙古证实发现首例大流行流感A(H1N1)2009病例后，也在研究中使用实时RT-PCR. 检测大流行流感 A(H1N1) 2009病毒^[9]。每周计算检测样本中流感病毒阳性的比例。对于每个流感季节，我们定义流感流行期从流感阳性样本的比例首次达到20%的那一周开始，而在低于20%的那一周结束。使用标准的调查问卷收集每一个病例的人口特征资料、既往医疗史包括基础性疾病、流感免疫接种状况、临床病程，以及使用抗病毒药物治疗的情况。利用2008年政府人口普查数据估算人群为基础的各种比例。数据录入到Microsoft Access数据库（美国华盛顿州微软公司），用SPSS 18.1（美国伊利诺斯州IBM公司）进行统计分析。

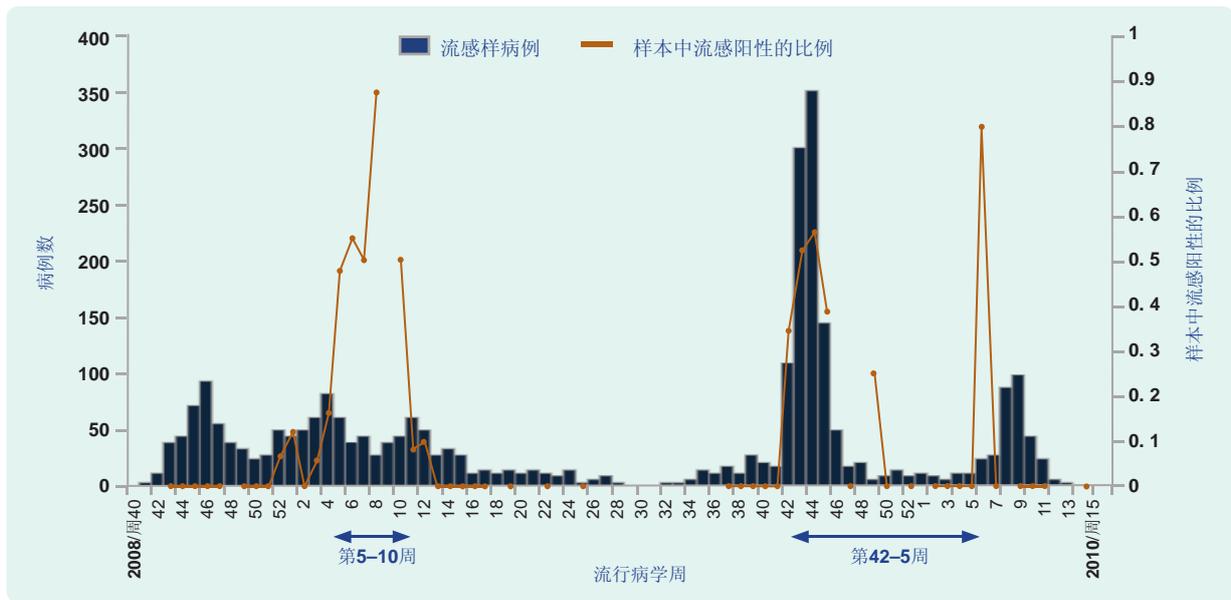
结果

本研究的时间范围为2008年10月1日至2010年4月18日。巴嘎诺尔区共采集样本733份，其中128份(17%)呈季节性流感A(H1N1)病毒或大流行流感A(H1N1)2009病毒阳性，色楞格省共采集样本510份，其中93份(18%)呈季节性流感A(H1N1)病毒或大流行流感A(H1N1)2009病毒阳性(见图2、图3)。在研究期间没有检测到A(H3N2)和B型流感病毒。由于实验室能力所限，在流感大流行期间有几个星期没有进行样本采集。在巴嘎诺尔区，2008-2009年度的流感流行期从2009年第5周持续到同年第10周（共6周），而2009-2010年度的流感流行期则从2009年第42周持续到2010年第5周（共17周）(见图2)；与此类似，在色楞格省，2008-2009年度的流感流行期从2009年第6周持续到同年第10周（共5周），而

表1. 人群的年龄分布

	全 国	巴嘎诺尔区	色楞格省
0-11 月	64 074 (2%)	671 (3%)	356 (2%)
1-4 岁	197 046 (7%)	1 721 (7%)	1 392 (6%)
5-9 岁	231 309 (9%)	2 180 (8%)	1 919 (9%)
10-14 岁	251 864 (9%)	2 528 (10%)	1 952 (9%)
15-24 岁	579 274 (22%)	5 911 (23%)	4 609 (21%)
25-44 岁	860 574 (32%)	8 101 (31%)	6 830 (32%)
45-64 岁	401 437 (15%)	3 700 (14%)	3 591 (17%)
65 岁及以上	109 377 (4%)	1 063 (4%)	811 (4%)
合 计	2 694 955	25 875	21 460

图2. 巴嘎诺尔区流感样病例流行曲线和呈流感阳性的样本比例



2009–2010年度的流感流行期则从2009年第43周持续到2010年第6周（共17周）（见图3）。我们对上述流感流行期的流感样病例人口特征进行了观察。

每个研究地区的流感样病例

在巴嘎诺尔区，2008–2009年度和2009–2010年度流感流行季节分别收录到ILI病例225例和1066例（见表2）。2008–2009年度病例的年龄中位数为6岁（范围：2个月–81岁），2009–2010年度病例的年龄中位数为12岁（范围：22天–85岁）。两个时段的病例男女性别比没有差异(0.9)。2008–2009年度流感样病例年龄小于15岁的有177例(78.7%)，2009–2010

年度流感样病例年龄小于15岁的有646例(60.6%)。另一方面，2008–2009年度流感样病例年龄为65岁或以上的为3例(1.3%)，2009–2010年度流感样病例年龄为65岁或以上的为25例(2.3%)(见表2)。表2显示了各年龄组每1000人的ILI发病率。两个流感流行期最高发病率均出现在1–4岁年龄组。而2008–2009与2009–2010两个年度间的ILI发病率之比则以45–64岁年龄组最高(14.2)。

在色楞格省，2008–2009年度流感流行期收录到ILI病例125例，2009–2010年度流感流行期收录到ILI病例657例（见表3）。2008–2009年度流行期ILI的年龄中位数为7岁（范围：1个月–63岁），2009–2010

图3. 色楞格省流感样病例流行曲线和呈流感阳性的样本比例

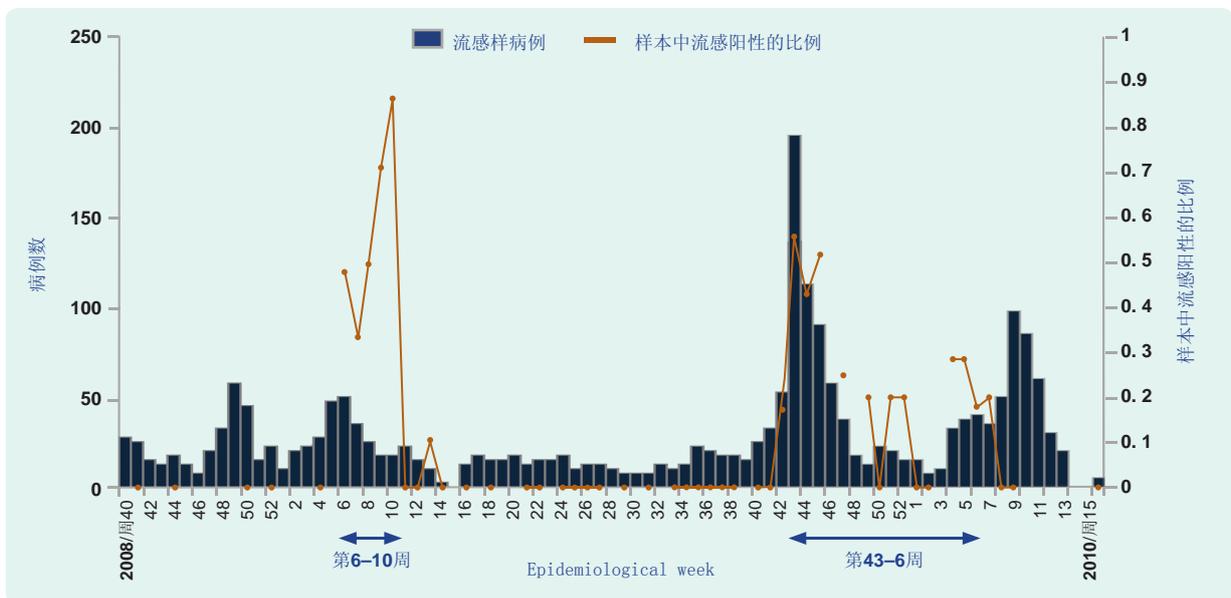


表2. 巴嘎诺尔区两个流感流行期的流感样病例数和每1000人的发病率

年龄组	2008–2009年度流感流行期 (2009年第5周–第10周, 共6周)		2009–2010年度流感流行期 (2009年第42周–2010年第5周, 共17周)	
	ILI 病例数	每1000人发病率	ILI 病例数	每1000人发病率
0–11 月	18	2.7	54	8.0
1–4 岁	79	4.6	221	12.8
5–9 岁	55	2.5	177	8.1
10–14 岁	25	1.0	194	7.7
15–24 岁	23	0.4	160	2.7
25–44 岁	17	0.2	164	2.0
45–64 岁	5	0.1	71	1.9
65岁及以上	3	0.3	25	2.4
合计	225	0.9	1 066	4.1

年度流行期ILI的年龄中位数为8岁（范围：23天–78岁）。2008–2009年度和2009–2010年度流行期病例的男女性别比分别为0.6和0.9，表明在2008–2009年度流行期ILI病例中有更多的女性。2008–2009年度和2009–2010年度流行期，年龄小于15岁的ILI病例分别为98例(78.4%)和425例(64.7%)。另一方面，2008–2009年度流行期没有ILI病例年龄在65岁或以上，2009–2010年度流行期年龄为65岁或以上的ILI病例为6例(0.9%)(见表3)。表3显示了各年龄组每1000人的流感样病例发病率。两个流感流行期最高发病率均出现于1岁以下的儿童。2008–2009与2009–2010两个年度之间的ILI发病率之比则以25–44岁年龄组最高(10.2)。

流感相关的严重急性呼吸道感染

研究期间共对165例SARI病例进行了流感检测。2008–2009年度流行期有13例季节性流感A(H1N1)病毒阳性，2009–2010年度流行期有17例大流行流感A(H1N1)2009病毒阳性(见表4)。进一步分析集中针对这些流感阳性病例。2008–2009年度流行期SARI病例的年龄中位数为1岁（范围：1个月–20岁），

而在2009–2010年度流行期SARI病例的年龄中位数为4岁（范围：6个月–22岁）。在SARI病例中，2008–2009年度和2009–2010年度分别有84.6%和58.8%的病例年龄小于5岁(见表5)。表6显示了呈流感阳性的SARI病例的特征及其临床病程。在大流行期间，SARI病例中的老年人和女性更多。2008–2009年度和2009–2010年度分别有2个病例(15.4%)和4个病例(23.5%)有基础性疾病。两个流行期的上述住院病人均没有接种过流感疫苗，从疾病发生至病人入院的平均时间间隔也相近。2009–2010年度流行期的17例病人中有5例(29.4%)进行了抗病毒治疗，而2008–2009年度流行期的所有病例均未进行过抗病毒治疗。2009–2010年度流行期有3例病人接受了氧气治疗，2008–2009年度流行期则有1例病人接受了通气治疗。2008–2009年度流行期的平均住院时间比2009–2010年度的长（7.2天对5.8天）。在两个时间段均没有死亡病例。

讨论

地处温带地区的国家，流感活动具有明显的季节性。蒙古位于亚洲东北部的温带地区，因此也具有明显的流感季节性，既往的全国流感监测证实了这一点^[7]。

表3. 色楞格省两个流感流行期的流感样病例数和每1000人的发病率

年龄组	2008–2009年度流感流行期 (2009年第6周–第10周, 共5周)		2009–2010年度流感流行期 (2009年第43周–2010年第6周, 共17周)	
	ILI 病例数	每1 000人发病率	ILI 病例数	每1 000人发病率
0–11 月	13	3.7	78	21.9
1–4 岁	39	2.8	157	11.3
5–9 岁	26	1.4	108	5.6
10–14 岁	20	1.0	82	4.2
15–24 岁	14	0.3	112	2.4
25–44 岁	9	0.1	92	1.3
45–64 岁	4	0.1	22	0.6
65岁及以上	0	0.0	6	0.7
合计	125	0.6	657	3.1

表4. SARI病例样本检测结果

	2008–2009 年度流行期	2009–2010 年度流行期
季节性流感 A(H1N1)	13	0
大流行流感 A(H1N1) 2009	0	17
阴性	96	39
检测样本总数	109	56

然而，使用Serfling模型未测算到明显的超额死亡率^[10]。这可能是因为流感超额死亡率主要发生在老年人，而老年人口在发展中国家所占比例较低。因此，在本项研究中，我们针对门诊ILI病例和住院SARI病例进行前瞻性监测和样本采集，以明确流感疾病负担。

通过本项研究，我们估计了2008–2009年度和2009–2010年度流感流行期的ILI发病率，并描述了SARI病例的特点。ILI的最高发病率出现在5岁以下儿童中，流感A(H1N1)病毒呈阳性的SARI病例也出现在该年龄段人群中。另一项流感流行病学研究也观察到类似的结果¹¹。2009年10月12日，蒙古报道了首例大流行流感A(H1N1) 2009确诊病例。尽管在两个流感流行期，ILI发病率均以小于5岁的儿童最高，但是2008–2009与2009–2010两个年度之间的ILI发病率之比在巴嘎诺尔区以45–64岁年龄组最高(14.2)，在色楞格省以25–44岁年龄组最高(10.2)。这说明成年人群的ILI发病率较以前有所上升。这可能是由于在大流行流感病毒成为主要流行株时，大量易感人群的存在导致出现了更多的ILI病例，但也可能是由于2009–2010年度流行期开展的大量宣传使人们的求医行为发生改变所致。虽然在上述流行季节接种疫苗很少，抗病毒治疗也只是在大流行期间才开展，但是在整个研究期间没有出现死亡病例，而且确诊的SARI病

表5. 确诊流感的SARI病例年龄分布

	2008–2009 年度流行期	2009–2010 年度流行期
0–11 月	4	1
1–4 岁	7	9
5–9 岁	1	0
10–14 岁	0	3
15–24 岁	1	4
25–44 岁	0	0
45–64 岁	0	0
65 岁及以上	0	0
合计	13	17

例数也保持稳定。老年人群中较低的ILI发病率可能解释蒙古流感相关SARI病例严重性较低的原因；但是，鉴于登记的SARI病例数较少，我们仍需要开展进一步的研究。

本研究存在一些不足之处。由于实验室能力所限，特别是在大流行期间，有几个星期没有能采集所有ILI病例及SARI病例的样本，这可能导致分析时的低估。因为我们基于有限的实验室结果来确定流感流行期，并确定了20%的流感阳性比例界值，因此我们可能短估了流感流行期，从而低估了ILI病例数。尽管存在这些不足，本项研究结果显示巴嘎诺尔区采集的样本流感阳性比例为17%、色楞格省为18%，这些与其他研究所显示的10–19%的结果一致^[12–14]。

我们观察到儿童的ILI发病率最高，特别是5岁以下儿童；SARI病例比率最高的也是这个年龄组。其它感染如呼吸道合胞病毒和鼻病毒感染也可能导致该年龄组出现ILI，因此有必要对流感阴性的样本进行其他病原体的检测，以更明确地估计疾病负担。我们相信，本研究结果显示幼小儿童对于流感具有高感染可能，这样可引导更多家长予以关注。这种意识的提高

表6. 流感阳性的SARI病例特征及其临床病程

	2008–2009 年度流行期 (n = 13 例)	2009–2010 年度流行期 (n = 17 例)
年龄中位数 (范围)	1 岁 (1 月–20 岁)	4 岁 (6 月–22 岁)
男/女性别比	0.9	0.8
基础性疾病	2 例	3 例
抗病毒药物治疗	0 例	5 例
氧气治疗	0 例	3 例
通气治疗	1 例	0 例
从发病至住院平均时间间隔	5.5 天	5.2 天
平均住院时间	7.2 天	5.8 天

将激励蒙古国个人在流感流行期采取非药物干预措施（如手的卫生）。然而，要更准确地揭示蒙古的流感疾病负担，并制定如疫苗接种规程等干预策略，还需要在城市地区以及对更多严重病例开展进一步研究，以观察流感感染的严重程度。

利益冲突：

无申报。

经费来源：

本研究的监测部分由美国/蒙古合作协议项目U50/CCU024411“流感监测网络发展项目”提供经费支持，对此作者表示感谢。

致谢

作者感谢乌兰巴托市巴嘎诺尔区和色楞格省有关医院和家庭医疗机构的医生和助手，感谢他们收集病例信息并采集样本。作者也感谢国家传染病中心国家流感中心的助理们，感谢他们负责将数据录入数据库。

引用本文地址：

Nukiwa N et al. *Western Pacific Surveillance and Response Journal*. 2011, 2(1):16–22. doi:10.5365/wpsar.2010.1.1.004.

参考文献：

- Serfling RE, Sherman IL, Houseworth WJ. Excess pneumonia-influenza mortality by age and sex in three major influenza A2 epidemics, United States, 1957–58, 1960 and 1963. *American Journal of Epidemiology*, 1967, 86:433–441. PMID:6058395
- Thompson WW, Comanor L, Shay DK. Epidemiology of seasonal influenza: use of surveillance data and statistical models to estimate the burden of disease. *The Journal of Infectious Diseases*, 2006, 194 Suppl 2:S82–91. doi:10.1086/507558 PMID:17163394
- Choi K, Thacker SB. An evaluation of influenza mortality surveillance, 1962–1979. II. Percentage of pneumonia and influenza deaths as an indicator of influenza activity. *American Journal of Epidemiology*, 1981, 113:227–235. PMID:6258427
- Chiu SS et al. Influenza-related hospitalizations among children in Hong Kong. *The New England Journal of Medicine*, 2002, 347:2097–2103. doi:10.1056/NEJMoa020546 PMID:12501221
- Assaad F, Cockburn WC, Sundaresan TK. Use of excess mortality from respiratory diseases in the study of influenza. *Bulletin of the World Health Organization*, 1973, 49:219–233. PMID:4546520
- Anchlan D et al. Previous H1N1 influenza A viruses circulating in the Mongolian population. *Archives of Virology*, 1996, 141:1553–1569. doi:10.1007/BF01718254 PMID:8856033
- Tang JW et al. Comparison of the incidence of influenza in relation to climate factors during 2000–2007 in five countries. *Journal of Medical Virology*, 2010, 82:1958–1965. doi:10.1002/jmv.21892 PMID:20872724
- Hampson AW. Epidemiological data on influenza in Asian countries. *Vaccine*, 1999, 17 Suppl 1:S19–23. doi:10.1016/S0264-410X(99)00100-0 PMID:10471175
- CDC protocol of realtime RT-PCR for influenza A(H1N1)*. Atlanta, Centers for Disease Control and Prevention, Updated 2009 Oct 6; cited 2009 Apr 28. (http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/CDCRealtimeRT-PCR_SwineH1Assay-2009_20090430.pdf, accessed on 26 October 2010).
- Alexander B et al. Influenza related excess mortality estimates among all cause deaths in Mongolia, 2004–2007. *International Journal of Infectious Diseases*, 2008, 12 Supplement 1:e90. doi:10.1016/j.ijid.2008.05.225
- Lemaitre M, Carrat F. Comparative age distribution of influenza morbidity and mortality during seasonal influenza epidemics and the 2009 H1N1 pandemic. *BMC Infectious Diseases*, 2010, 10:162. doi:10.1186/1471-2334-10-162 PMID:20534113
- Mardy S et al. Influenza activity in Cambodia during 2006–2008. *BMC Infectious Diseases*, 2009, 9:168. doi:10.1186/1471-2334-9-168 PMID:19828051
- Nguyen HT et al. Vietnam National Influenza Surveillance and Evaluation Team. National influenza surveillance in Vietnam, 2006–2007. *Vaccine*, 2009, 28:398–402. doi:10.1016/j.vaccine.2009.09.139 PMID:19853073
- Zaman RU et al. Influenza in outpatient ILI case-patients in national hospital-based surveillance, Bangladesh, 2007–2008. *PLoS ONE*, 2009, 4:e8452. doi:10.1371/journal.pone.0008452 PMID:20041114