

# 越南甲型H1N1流感pdm09所致死亡病例的流行病学和临床特征

Phan Thanh Tinh<sup>a</sup>, Phan Trong Lan<sup>ab</sup>, Patel Mahomed<sup>a</sup> 和 Tran Minh Nhu Nguyen<sup>ac</sup>

通讯作者: Phan Thanh Tinh (e-mail: mdtinh@gmail.com)。

本文描述了2009年8月至2010年3月越南因甲型H1N1流感pdm09所致死亡病例的流行病学特征和临床特征。

在58例死亡病例中, 32例(55%)为30岁以下, 14例(24%)为孕妇; 45例(78%)至少患有一种基础性疾病, 包括慢性心脏病、慢性肾病、慢性肺病或为孕妇; 12例(21%)在发病当天就诊。在有治疗数据的36例中, 仅13例(36%)按WHO推荐要求在发病后2日内进行了抗病毒药物治疗。

越南因甲型H1N1流感pdm09所致死亡病例的流行病学和临床特征与其它国家类似。为了提高对未来流感大流行的准备和应对能力, 越南需要加强流感监测, 提高流感病毒实验室检测能力, 制定促进高危人群尤其是有基础性疾病的患者和孕妇及时就医以及抗病毒药物早期治疗的策略。

## 简介

甲型H1N1流感pdm09于2009年春首先在墨西哥出现<sup>[1]</sup>, 并随后迅速蔓延至全球。世界卫生组织(WHO)于2009年6月11日宣布该次流感事件是21世纪的首次流感大流行。截至2010年3月, 共计213个国家报告甲型H1N1流感pdm09实验室确诊病例, 相关死亡人数为17 483例<sup>[2,3]</sup>。

大流行流感于2009年6月初从胡志明市传入越南, 由来自疫情流行国家尤其是美国和澳大利亚的航空乘客引入。从8月份开始, 随着病毒逐步扩散到其它地区, 病例数不断增加。截至2010年3月, 越南共报告实验室确诊病例11 208例。为了加强准备、监测和应对能力, 我们对越南甲型H1N1流感pdm09死亡病例的流行病学特征及临床特征进行了回顾性研究, 以确定基础性疾病患者的比例以及医务人员使用抗病毒药物的情况。

## 方法

甲型H1N1流感pdm09疑似病例的定义为: 急性发热(>38°C)并伴有急性呼吸道感染症状, 且发病前一周内曾到过有甲型H1N1流感pdm09流行的地区或者与甲型H1N1流感pdm09实验室确诊病例有密切接触史。甲型H1N1流感确诊病例的定义为: 甲型H1N1流感pdm09疑似病例, 经real-time RT-PCR检测结果为阳性, 检测方法同美国疾病预防控制中心操作规范<sup>[4]</sup>。2009年8月至2010年3月期间, 甲型

H1N1流感pdm09死亡病例的定义为: 无论具体死亡原因为何, 所有死亡的甲型H1N1流感pdm09实验室确诊病例。之所以选择这个时段进行研究, 是因为已知的首例流感死亡病例发生于2009年8月, 从那时起直至2010年3月, 越南持续开展了以医院为基础的死亡病例强化监测。

在流感大流行应对期间, 越南建立了全国性强化的监测系统, 要求所有医院对全部急性呼吸道感染患者的鼻咽拭子标本进行采集。标本最初被送往由越南卫生部认可的四个参比实验室, 即位于河内的国家卫生和流行病学研究所、位于胡志明市的巴斯德研究所、位于芽庄的巴斯德研究所、位于邦美蜀的西原卫生和流行病学研究所。然而, 随着病例数的迅速增加, 2009年10月, 越南卫生部批准16家具有足够设施设备、有经过培训的实验室人员和标准操作程序的三级医院实验室开展RT-PCR确诊检测。此外, 自2009年10月的第一周起, 检测对象被限定为有严重并发症风险的患者(孕妇、慢性疾病患者、低龄儿童)以及有严重呼吸系统疾病的患者(在图1中标记为“限定对象检测”)。

医院以标准表格的形式向省级预防医学中心报告所有甲型H1N1流感pdm09实验室确诊死亡病例, 省级预防医学中心再将表格提交给相应地区的卫生和流行病学研究所或者巴斯德研究所, 后者进一步将表格提交给位于河内的越南卫生部传染病控制局。表格中的数据包括身份识别和人口学信息、发病时间、首次就诊时间、基础疾病情况、是否怀孕、抗病毒药物

<sup>a</sup> 越南现场流行病学培训项目。

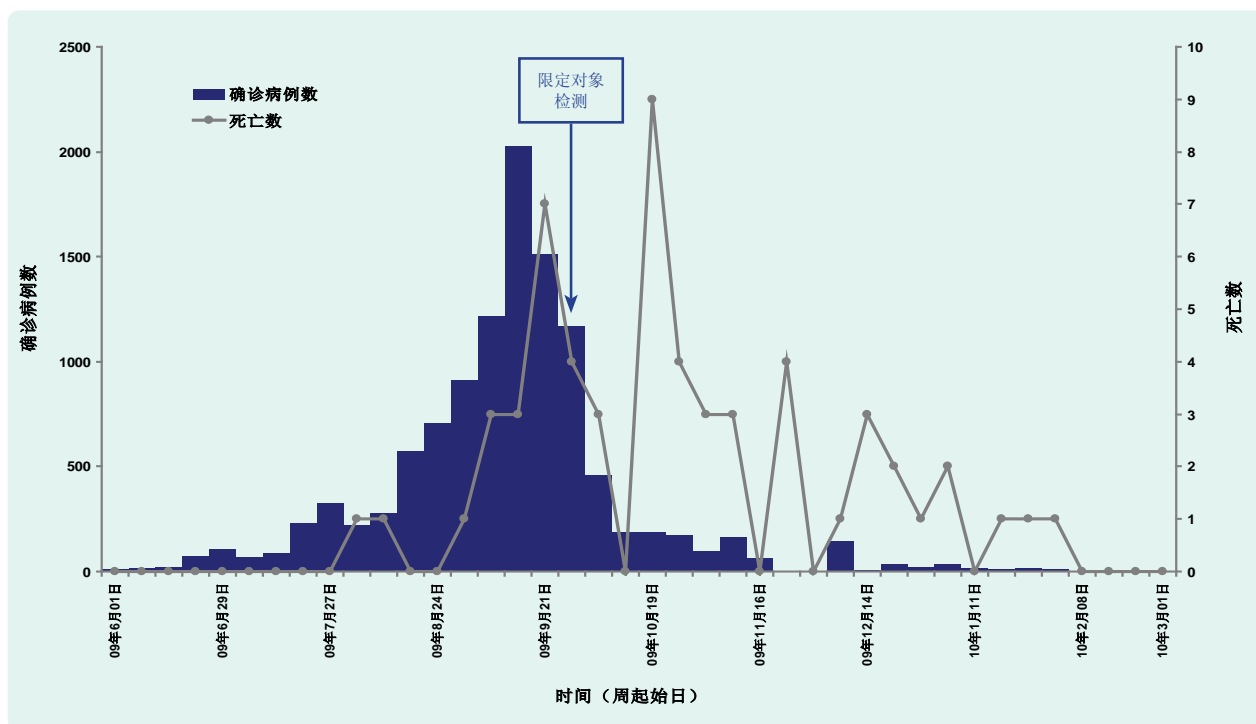
<sup>b</sup> 越南卫生部预防医学总局。

<sup>c</sup> 世界卫生组织驻越南代表处, 河内。

投稿日期: 2011年8月8日; 刊发日期: 2012年2月14日

doi: 10.5365/wpsar.2011.2.3.003

图1. 2009年6月至2010年3月越南甲型H1N1流感pdm09实验室确诊病例及死亡病例 (n=58) 发病时间分布



治疗情况、死亡日期和地点、医学检查报告和死亡证明等等。

计算死亡率时，分母使用的是2009年越南人口普查的总人口数，即8580万人。

## 结果

### 越南甲型H1N1流感pdm09死亡病例情况

2009年8月，越南中部省份庆和省报告了越南首例甲型H1N1流感pdm09实验室确诊死亡病例。截至2010年3月，越南共报告甲型H1N1流感pdm09死亡病例58例，全国总死亡率为0.7/100万。

时间分布：死亡数从2009年8月开始逐步上升，并于2009年9月底达到高峰，同期实验室确诊病例也平行上升；但在其后3周死亡数急剧下降（见图1）。死亡数下降与实验室确诊病例数下降是一致的。一周后，越南卫生部建议无需再对所有急性呼吸道疾病患者进行甲型H1N1流感pdm09实验室检测。随后，死亡数又急剧上升，并于2009年10月底至11月初达到了第二个高峰。

年龄和性别分布：58例死亡病例的年龄范围是10月龄至64岁，中位数为29岁。30岁以下有32例（55%），50岁以下有49例（84%），5岁以下儿童有7例（12%）。女性有35例（60%）（见图2）。

发病与初次就诊时间间隔：58例死亡病例中，12例（21%）在发病当天就诊（见图3），其中8例有基础性疾病，4例为孕妇，其中1名孕妇有哮喘。另有10例（17%）在发病后第1-2天就诊，7例（12%）在发病后第3天就诊。10例（17%）在发病后第4天就诊，其余19例（33%）在发病后4天以上就诊。

初次就诊的医院：2例（4%）在社区和私人诊所，18例（31%）在地区级或市级医院，28例（48%）在省级医院，10例（17%）在三级医院。

### 基础性疾病

58例死亡病例中，45例（78%）患有至少一种基础性疾病（见图4）。年龄在50岁以上的10例病例中，9例（90%）患有基础性疾病；20至49岁的30例病例中，24例（80%）患有基础性疾病；20岁以下的18例病例中，12例（67%）患有基础性疾病。这45例患有基础性疾病病例的发病至死亡平均时间间隔是10天，而另外13例无基础性疾病病例的发病至死亡平均时间间隔是12天。

58例死亡病例中的36例（62%）有关于抗病毒药物（达菲）治疗的数据。其中，仅有13例（36%）在发病后2天内就诊并按WHO推荐<sup>[5]</sup>在此期间内进行了抗病毒药物治疗。在发病后2天内就诊的另外9例治疗数据缺失。在发病后2天以上就诊的病例中，23例进行了抗病毒药物治疗，另13例治疗数据缺失。

图2. 2009-2010年越南甲型H1N1流感pdm09死亡病例 (n=58) 的年龄和性别分布

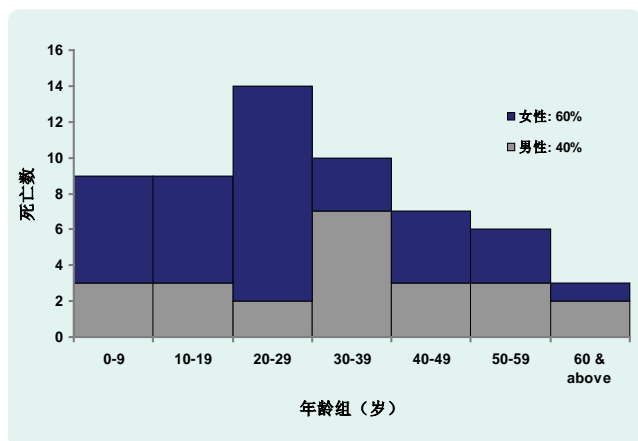


图3. 2009-2010年越南甲型H1N1流感pdm09死亡病例 (n=58) 发病至初次就诊时间间隔

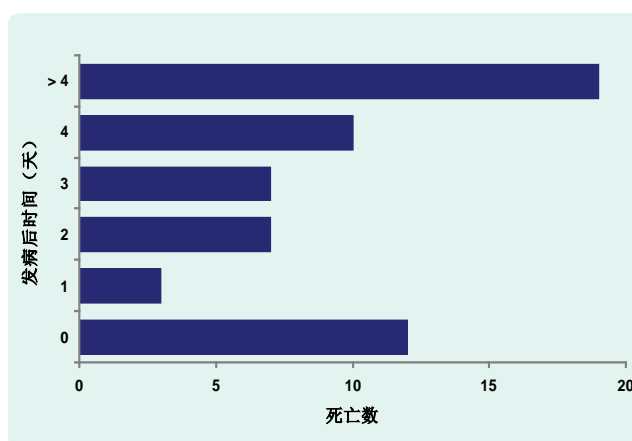
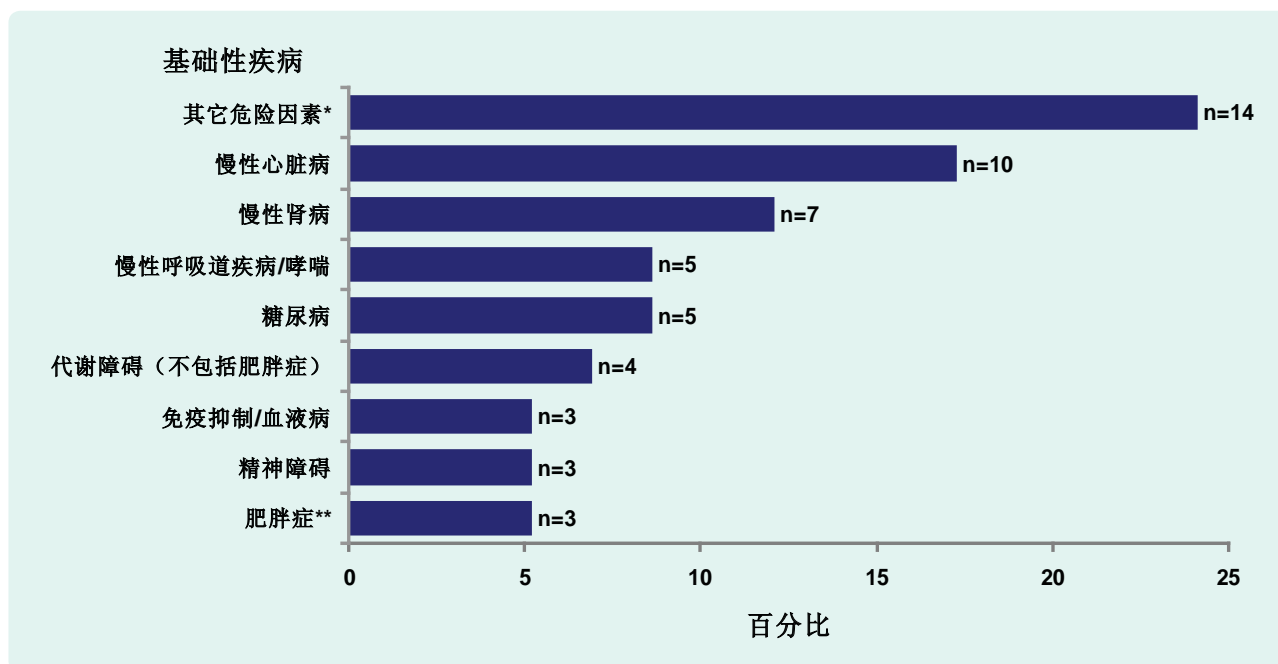


图4. 2009-2010年越南甲型H1N1流感pdm09死亡病例 (n=58) 的基础性疾病情况



\* 病例可能患有一种以上基础性疾病; 分类中“其它因素”包括关节炎、疟疾、Down's 综合症、乙型肝炎和脊髓灰质炎后遗症。

\*\* 肥胖症定义为身体质量指数大于或等于30。

58例死亡病例中的33例 (55%) 使用了呼吸机。从发病到开始使用呼吸机的平均时间间隔是5天。

### 怀孕

35例女性死亡病例中, 14例 (40%) 为孕妇, 年龄介于15至39岁之间, 中位数为24岁。14例孕妇中, 8例 (57%) 患有基础性疾病, 包括心脏病、肾病、慢性肺炎及其他代谢紊乱; 10例 (71%) 处于妊娠晚期, 其余4例 (29%) 处于妊娠中期。

### 讨论

2009年8月至2010年3月, 越南共报告甲型H1N1流感pdm09死亡病例58例, 总死亡率为0.7/100万。死亡病例以中青年为主, 多数患有基础性疾病或为孕妇。发病后2天内就诊的22例死亡病例中, 仅13例按WHO推荐在发病后2天内接受了抗病毒药物达菲治疗, 其中, 有7例孕妇在发病后2天内就诊, 6例孕妇在发病后2天内接受了达菲治疗。

越南甲型H1N1流感pdm09的总死亡率低于北半球其它国家所报道的2.2-3.3/100万（除了日本为0.2/100万<sup>[6]</sup>）。本研究得出的死亡率较低，正如下文局限性分析中所述，最可能的解释是由于死亡数被低估所致。

58例死亡病例中，49例（84%）年龄低于50岁，过半数（55%）年龄低于30岁。这与其它报告一致<sup>[6,7,8,9]</sup>，这种主要发生于青壮年死亡的现象与以往美国季节性流感90%以上的死亡发生于65岁以上年龄组<sup>[10]</sup>形成鲜明对比。这种现象可能反映了年龄队列因素的影响，即老年人可能由于以前接触过抗原相似的流感病毒株获得免疫保护，从而不易引发重症<sup>[11]</sup>。

58例死亡病例中，45例（78%）患有基础性疾病，这一发现也与其它国家的经验相似。例如在英国和希腊，分别有72%和82%的甲型H1N1流感pdm09死亡病例有至少一种基础性疾病危险因素<sup>[8,9]</sup>。在法国，超过半数的死亡病例有基础性疾病危险因素，包括肥胖症，而对季节性流感而言，肥胖症通常不属于死亡危险因素<sup>[7]</sup>。但是，我们在研究中有可能高估了患有基础性疾病者的比例，因为从2009年10月起，进行实验室流感检测的对象被有选择性地建议为患有基础性疾病的病例或重症病例。

35例女性死亡病例中，14例（40%）为孕妇。英国有报告称妊娠属于死亡危险因素<sup>[8]</sup>，而希腊无类似报告<sup>[9]</sup>。美国的一项研究也表明妊娠属于死亡危险因素，但是与发病后4天以上才进行抗病毒药物治疗者相比，在发病后2天内接受抗病毒药物治疗可降低死亡风险<sup>[12]</sup>。

虽然8月底至9月底死亡数变化的趋势反映了确诊病例数的上升，但我们无法解释9月底到10月中旬死亡数为何大幅下降。原因可能为医务人员并未收集这段时期内所有重症死亡病例的标本送实验室检测。有趣的是，在同一时期，实验室确诊流感病例数也开始下降，而这一现象发生在流感疫情在全国迅速蔓延并停止对所有急性呼吸道症状患者进行实验室检测之前。实验室确诊病例数下降的原因可能包括：当人们明显认识到该病症状较轻时到医院就诊者减少，以及实验室无法持续超负荷地承受对所有标本进行检测。2009年10月底至11月初死亡数的急剧上升则可能反映了将检测优先性放在了大量有严重并发症风险的病例，如孕妇、慢性病患者、低龄儿童和重症患者。

本研究的主要局限性是，越南甲型H1N1流感pdm09的死亡病例数可能被低估了，但是对这

一假设并没有进行正式评估。造成低估的原因可能包括：缺乏对死于流感但没有进行实验室检测的病例的报告机制，或者是未能对后期死亡的所有重症病例进行检测（没有对不明原因死亡的病例进行尸检）。另一个局限性是在发病后2天内就诊的22例病例中，有9例缺乏是否接受抗病毒药物治疗的数据，因此无法进一步分析医务人员是否及时提供了抗病毒药物治疗。

综上所述，本研究结果显示，越南甲型H1N1流感pdm09死亡病例的临床特征和流行病学特征与其它国家类似。越南在本次疫情中的主要教训是，在加强监测和防控以应对各种传染病特别是那些具有流行风险的传染病的多重挑战时，也需要加强流感的监测和防控。根据本研究，越南必须制定加强流感样病例监测、促进流感高危人群及时就医以及抗病毒药物早期治疗的策略，并给予经费支持。近年来，在国内专家及国际伙伴的合作下，越南已经制定并实施了一系列策略，以应对上述挑战。

### 利益冲突

无申报。

### 经费

无。

### 引用本文地址：

Tinh PH et al. Epidemiological and clinical characteristics of patients who died from Influenza A(H1N1)pdm09 in Viet Nam. *Western Pacific Surveillance and Response Journal*, 2012, 3(1):6–11. doi: 10.5365/wpsar/2011.2.3.003.

### 参考文献：

1. *Influenza-like illness in the United States and Mexico*. Geneva, World Health Organization, 24 April 2009 ([http://www.who.int/csr/don/2009\\_04\\_24/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2009_04_24/en/index.html), accessed 16 January 2012).
2. Global Alert and Response (GAR). *Situation updates - Pandemic (H1N1) 2009*. Geneva, World Health Organization, 2009 (<http://www.who.int/csr/disease/swineflu/updates/en/index.html>, accessed 16 January 2012).
3. Influenza H1N1 Statement by Director-General, Dr Margaret Chan. Geneva, World Health Organization, 27 April 2009 ([http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1\\_20090429/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_20090429/en/index.html), accessed 16 January 2012).
4. *CDC protocol of real-time RT-PCR for swine influenza A/H1N1*, 28 April 2009. Geneva, World Health Organization, 2009 ([www.who.int/csr/resources/publications/](http://www.who.int/csr/resources/publications/)

- swineflu/CDCrealtimerTPCRprotocol\_20090428.pdf, accessed 16 January 2012).
5. *Recommended use of antivirals – Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 8*. Geneva, World Health Organization, 21 August 2009 ([http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1\\_use\\_antivirals\\_20090820/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_use_antivirals_20090820/en/index.html), accessed 16 January 2012).
  6. Kamigaki T, Oshitani H. Epidemiological characteristics and low case fatality rate of pandemic (H1N1) 2009 in Japan. Version 16. *PLoS Currents Influenza*, 2009, 2009:21. doi:10.1371/currents.RRN1139 pmcid:PMC2797432
  7. Vaillant L et al.; epidemic intelligence team at InVS. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. *Eurosurveillance*, 2009, 14:pii19309. pmid:19712643
  8. Pebody RG et al. Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and mortality in the United Kingdom: risk factors for death, April 2009 to March 2010. *Eurosurveillance*, 2010, 15(20):pii=19571. pmid:20504388
  9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Deaths and hospitalizations related to 2009 pandemic influenza A(H1N1) - Greece, May 2009–February 2010. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2010, 59:682–686. pmid:20535092
  10. Fowlkes AL et al. Epidemiology of 2009 pandemic influenza A(H1N1) deaths in the United States, April–July 2009. *Clinical Infectious Diseases*, 2011, 52 Suppl 1:S60–S68. doi:10.1093/cid/ciq022 pmid:21342901
  11. Chowell G et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *The New England Journal of Medicine*, 2009, 361:674–679. doi:10.1056/NEJMoa0904023 pmid:19564633
  12. Siston AM et al.; Pandemic H1N1 Influenza in Pregnancy Working Group. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *Journal of the American Medical Association*, 2010, 303:1517–1525. doi:10.1001/jama.2010.479 pmid:20407061