

蒙古2009大流行流感A(H1N1)死亡情况分析

Jantsansengeegiin Baigalmaa^{ab}, Tseasurengiin Tuul^{bc}, Badarchyn Darmaa^a和Erdenebaatariin Soyolmaa^a

通讯作者: Jantsansengeegiin Baigalmaa (e-mail: j_baigalmaa@yahoo.com)。

简介: 在大部分人群中, 2009大流行流感A(H1N1)[以下称A(H1N1)pdm09流感]通常只引发较温和的疾病, 但也有少数重症病例和死亡的报告。鉴于此前蒙古没有关于流感死亡的文献证据, 本文的目的是对A(H1N1)pdm09流感的死亡情况进行流行病学分析, 为国家制定流感预防控制战略提供建议。

方法: 我们从蒙古国家流感监测系统中, 选择2009年10月12日至2010年1月31日期间在医院死亡的确诊A(H1N1)pdm09流感病例作为研究对象, 计算A(H1N1)pdm09流感住院死亡病例的死亡率和病死率(CFR)。使用国家妊娠和慢性病比例, 估计这些病例发生A(H1N1)pdm09流感死亡的风险比。

结果: 研究期间, 共有29人死亡, 死亡率为1.0/10万, 5岁以下儿童和中年人群死亡率最高。粗CFR为2.2%。在所有死亡病例中, 62%至少有一种基础性疾病。大多数病例(62%)进行了抗病毒药物治疗, 但没有病例该治疗是在发病48小时以内进行的。死亡病例中妊娠、心血管病和慢性肝病所占比例, 要比全国人群中的比例高出5-50倍。

讨论: 本研究中得出的死亡率和粗CFR均高于其他研究结果。然而, 由于大流行期间蒙古诊断政策进行了调整, 本文结果可能高估了真实的死亡情况。妊娠、心血管病和慢性肝病是A(H1N1)pdm09流感死亡的危险因素。加强基于医院的流感监测, 对预测流感大流行的严重程度, 及时、恰当地采取应对措施十分重要。

2009大流行流感A(H1N1)[以下称A(H1N1)pdm09流感]于2009年4月最先出现在墨西哥和美国, 并扩散到全球, 很多国家在2009年至2010年间受到此次疫情的影响。尽管大多数A(H1N1)pdm09流感病例表现轻微^[1,2], 但也有重症病例和死亡。旨在揭开这种新型流感病毒的严重性和影响的一些研究表明, 此次流感大流行的粗病死率(CFR)总体较低^[3-5]。孕妇和患有基础性疾病的人出现重症甚至死亡的风险较高^[1]。

蒙古首例A(H1N1)pdm09流感病例发现于2009年10月12日, 疫情在2009年11月达到高峰, 此后开始逐渐下降, 并在2010年第3周降至监测阈值之下^[6-8]。蒙古以前没有关于流感死亡情况的文献证据。分析流感的死亡情况, 对于理解流感的严重性和影响, 指导制定预防控制策略十分重要。因此, 本文的目的是对蒙古A(H1N1)pdm09流感死亡病例的流行病学及临床特征进行描述。

方法

研究设计

本文开展了描述性流行病学研究, 研究对象为通过蒙古国家流感监测系统报告, 死亡日期在2009年10月12日至2010年1月31日期间, 实验室确诊A(H1N1)pdm09流感住院死亡病例。监测系统中报告的院外死亡病例未列入本研究, 因为无法获取这些病例的相

关资料。选择这个时间段进行研究, 是因为蒙古首例A(H1N1)pdm09流感病例报告于2009年10月12日, 疫情一直持续到2010年的第3周。

蒙古在全国150多个指定的流感样病例(ILI)监测哨点进行全年性的流感监测。I类监测哨点包括首都和其他七个人口密度较高省份、边境省份的家庭医生及区级医院, 以及位于首都的妇幼保健中心和国家传染病中心。ILI病例实行日报, 并对病例采集鼻咽拭子样本, 以进行病毒学分析。样本采集的数量取决于暴发或流行的情况。

II类监测哨点包括7个人口密度较低省份的家庭医生和综合性医院, 2个位于边境点的村庄和2个人口超过1万的村庄, 以及首都的2家三级医院和国家癌症中心。ILI病例实行周报, 仅在疑似聚集性病例时进行样本采集和病毒学检测。III类监测哨点包括另外7个省份的家庭医生和省综合性医院, ILI病例实行周报。

监测系统中ILI病例定义为: 突然发热, 体温在38°C以上, 伴有咳嗽或咽痛, 排除其它疾患。每一例ILI病例需要收集的信息包括: 详细居住地址、发病日期、就诊医疗保健机构名称、就诊日期、实验室确认状态以及病毒亚型。

在2009年10月12日蒙古确认首例A(H1N1)pdm09流感病例后, 要求对所有到医疗保健机构就诊的ILI病例进行鼻咽拭子样本的采集。拭子样本被送往

^a 蒙古乌兰巴托国家传染病中心。

^b 蒙古乌兰巴托国家癌症中心。

^c 蒙古乌兰巴托蒙古现场流行病学培训项目。

投稿日期: 2011年10月14日; 刊发日期: 2012年8月31日

doi: 10.5365/wpsar.2010.1.1.006

国家传染病中心的病毒实验室，使用实时逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)进行确诊，实验所用引物、探针和操作方案均由美国疾病预防控制中心提供^[7]。然而，由于在此后三周内ILI病例报告数激增，超出了病毒实验室的诊断能力，卫生部调整了病毒学诊断策略，仅对高危人群(孕妇、有严重急性呼吸道感染的幼儿以及患有慢性病的人)开展检测。

数据收集和分析

对于国家流感监测系统报告的A(H1N1)pdm09流感死亡病例，我们使用预先设计的问卷对相关医疗档案进行回顾性调查，收集补充信息。每一个死亡病例均收集其社会人口学资料，包括教育、就业、体重、身高、吸烟、饮酒，以及病例的临床过程资料，包括体征、发病日期、病程中的并发症、基础性疾病，以及是否进行过抗病毒药物治疗。

我们从蒙古国家统计局获取了2009年中期人口资料，包括年龄、性别以及生活地区、家庭、就业等社会因素，用于计算以人群为基础的A(H1N1)pdm09流感死亡率，其定义为：研究期间每10万人口中死于A(H1N1)pdm09流感的病例数。

因为无法获取非死亡病例危险因素的资料，死亡病例与非死亡病例相比的相对危险性无法计算。作为替代，我们将死亡病例的危险因素同报告的国家流行率资料进行比较。国家吸烟和饮酒率资料来自于蒙古2009年针对非传染性疾病危险因素流行率的STEPS调查^[9]，国家妊娠比率及慢性病患病率来自蒙古卫生部2009年9月至2010年2月每月的发病率和死亡率报告。根据身高和体重数据计算体质指数(BMI)，即用体重(公斤)除以身高(米)的平方。

所有分析均使用EpiInfo3.5.2软件。用卡方检验比较死亡病例和一般人群中吸烟、饮酒率以及BMI的差异。对妊娠、心血管病和慢性肝病，我们计算了流行率风险比(RR)，即妊娠、心血管病和慢性肝病在A(H1N1)pdm09流感死亡病例中的比例除以其在总人群中的比例，并计算了RR的95%可信区间(CI)。

因为三周后仅对高危人群开展实验室检测，所以，总病例数不得而知。因此，CFR是以每个研究月份的住院死亡病例数除以当月的实验室确诊病例数得出，以百分比形式报告。

因为本研究是暴发应急响应工作的一部分，无需进行伦理审查。

结果

2009年10月12日至2010年1月31日期间，全国流感监测系统共报告实验室确诊病例1322例，死亡29例。在此期间的总死亡率为1.0/10万，粗病死率(CFR)为2.2%，各研究月份从0.6%至6.1%不等(见图1)。

人口学特征

死亡病例年龄为5个月至61岁，中位数年龄为35岁。基于人群的死亡率以5岁以下儿童最高(2.3/10万)，其次为45–59岁人群(1.7/10万)。女性和男性之间的死亡率无显著性差异($P=0.4$) (见图1)。

虽然死亡率最高的是农村居民(1.5/10万)，其次为城市居民(1.0/10万)和省级中心(0.3/10万)，但不同地理区域之间的死亡率未见显著性差异($P=0.06$)。按照家庭类型进行比较，尽管传统家庭的死亡率为1.4/10万，非传统家庭为0.7/10万，但两者未见显著性差异($P=0.07$)。20例适于进行就业状况分析(不包括儿童、军人、学生及退休人员)的死亡病例中，未就业人员的死亡率(12.0/10万)与就业人员的死亡率(0.8/10万)之间差异具有统计学意义($P\leq 0.05$) (见表1)。

临床信息

所有病例(100%)都有符合病例定义的发热，其次是咳嗽(89.7%)和呼吸短促(65.5%)，而较少出现的是咽痛(10.3%)、腹泻(6.9%)和呕吐(6.9%)。没有病例出现皮疹、打喷嚏等体征。

所有病例都有临床并发症，其中诊断患有肺炎的27例(93.1%)，患有急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的15例(57.1%) (见表2)。

病例从出现症状到就诊的时间间隔中位数为3天(范围：0–14天)，从出现症状到住院的平均时间为5天(范围：0–20天)，从出现症状到死亡的中位数时间为9.5天(范围：2–25天)。18例(62.1%)病例曾口服奥司他韦(达菲)治疗，但所有病例均未能在建议的出现症状后48小时内进行抗病毒药物治疗。

与人群流行率比较

21例死亡病例有吸烟和饮酒状况的资料，分析显示A(H1N1)pdm09流感死亡病例与国家总人群比较，吸烟率(分别为23.8%和27.5%， $P=0.7$)和饮酒率

图1. 2009年10月12日至2010年1月31日蒙古A(H1N1)pdm09流感实验室确诊病例和粗病死率

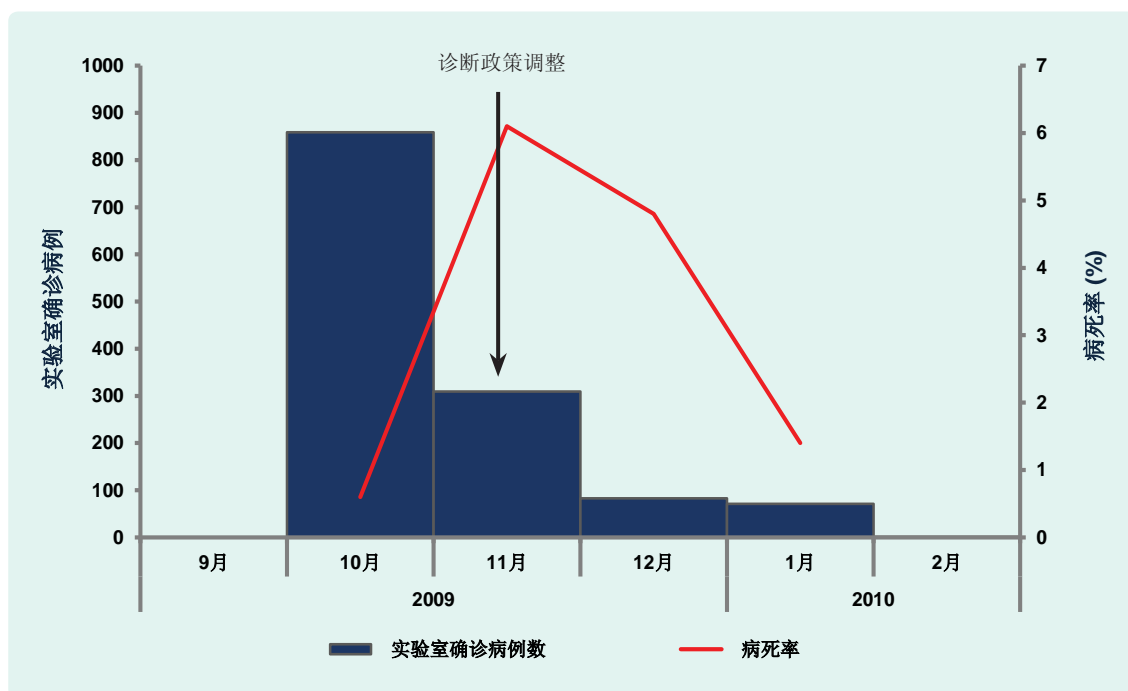


表1. 2009年10月至2010年1月蒙古A(H1N1)pdm09流感死亡病例的人口学特征和死亡率

变量	病例		死亡率 (1/10万)	P值
	病例数	%		
年龄组				
5岁以下	6	20.7	2.3	
5-24岁	4	13.8	0.4	
25-44岁	12	41.4	1.4	
45-59岁	6	20.7	1.7	
60岁及以上	1	3.4	0.6	
性别				0.40
男性	12	41.4	0.9	
女性	17	58.6	1.2	
地理分布				0.06
城市	11	37.9	1.0	
省级中心	2	6.9	0.3	
农村	16	55.2	1.5	
家庭类型				0.07
非传统型	10	34.5	0.7	
传统型*	19	65.5	1.4	
就业情况				< 0.05
就业人口	8	27.6	0.8	
未就业人口	12	41.4	12.0	
其他(儿童、军人、学生、退休)	9	31.0	-	
教育情况				-
小学和中学	12	41.4	-	
学院	6	20.7	-	
大学	5	17.2	-	
儿童	6	20.7	-	

* 传统家庭指蒙古包，是一种木架结构、外有毛毡覆盖、可移动的住所，多在传统的蒙古游牧民族中使用。大多数农村蒙古人以及首都一些地区的居民仍然生活在这种传统住所中。

表2. 2009年10月至2010年1月蒙古A(H1N1)pdm09流感死亡病例的症状、并发症和基础性疾病 (n = 29)

症状和体征	病例数	%
发热	29	100.0
咳嗽	26	89.7
胸痛	8	27.6
呼吸短促	19	65.5
全身不适	19	65.5
肌肉疼痛	7	24.1
头痛	5	17.2
喉咙痛	3	10.3
腹泻	2	6.9
呕吐	2	6.9
流鼻涕	2	6.9
其他(流鼻血、意识模糊、寒颤、皮疹、打喷嚏)	6	20.6
并发症	29	100.0
肺炎	27	93.1
ARDS	15	51.7
弥漫性血管内凝血	2	6.9
肝功能不全	6	20.7
肾功能不全	1	3.4
至少1种基础性疾病	18	62.1
心血管病	7	24.1
妊娠	7	24.1
慢性肝病	5	17.2
血液系统疾病	3	10.3
其他疾病*	3	10.3
慢性肺病	2	6.9
过敏	1	3.4

* 术后、多脏器功能异常和患有强直性脊柱炎的低出生体重儿

(分别为28.6%和38.6%， $P=0.3$)均无统计学显著差异。

11例死亡病例有身高和体重资料，其中45.4%BMI为过重，18.2%BMI为肥胖。蒙古全人群BMI过重和肥胖的比例分别为27.3%和12.5%，死亡病例与全人群相比，BMI过重和肥胖的比例均无统计学显著差异(分别为 $P=0.2$ 和 $P=0.6$)。

所有死亡病例中，62.1%的人至少有一种基础性疾病，其中最多见的是心血管病(CVDs)(24.1%)，其次是妊娠(24.1%)和慢性肝病(17.2%)(见表2)。与全人群中的流行率相比，心血管病的风险比为5.6(95%CI: 2.4–13.2)，妊娠的风险比为50.4(95%CI: 21.5–118)，慢性肝病的风险比为14.3(95%CI: 5.5–37.5)。

讨论

2009年10月12日至2010年1月31日期间，蒙古A(H1N1)pdm09流感总死亡率为1.0/10万，高于其他国家的调查结果，如越南为0.7/100万^[10]，日本为0.7/100万^[11]。

在我们的研究中，A(H1N1)pdm09流感年龄别死亡率以5岁以下儿童最高，其次是45–59岁人群，这与其他研究结果类似。日本的一项研究结果表明，严重并发症常见于5岁以下儿童和30岁以上人群^[11]。德国的一项研究也发现在儿童中观察到相当数量的重症患者^[12]。本研究死亡病例的年龄中位数为35岁，这与其他国家死亡病例的年龄基本吻合。越南死亡病例的年龄中位数为29岁^[10]，英国为39岁^[3]，南非的一项研究记录的死亡患者年龄中位数为33岁^[13]。

在所有死亡病例中，62%的死者至少有一种基础性疾病，与越南报告的78%^[10]和英国报告的64%^[4]一致。我们发现，妊娠、慢性心血管病和慢性肝病是A(H1N1)pdm09流感死亡病例中最常见的基础性疾病。A(H1N1)pdm09流感死亡病例中妊娠、慢性心血管病和慢性肝病的比例比一般人群中的比例要高出5至50倍。英国的一项研究发现，与普通人群相比，孕妇在死亡病例中的比例较高，所以具有较高的死亡风险^[2,3]。其他国家如美国和南非也有孕妇患病后迅速恶化和死亡的记载^[13,14]。在我们的研究中，半数以上的死亡病例曾接受了抗病毒药物治疗，但都没能在推荐的发病后48小时内使用。其他研究也表明大多数重症及死亡病例未能及时进行抗病毒药物治疗^[4,13]。

本研究存在一些局限性。如住院病例资料不完整，经常缺少疾病发病情况和具体用药时间和剂量

等治疗方面的信息。由于诊断政策调整为仅对高危人群开展病毒学检测，作为分母的实验室确诊病例被低估了。反映在我们的研究中就是死亡率和CFR均高于其他研究^[3,10,11]和其他北半球国家^[12]的结果，他们观察到的CFR普遍较低。此外，我们以死亡病例作为分子，以实验室确诊病例作为分母，计算粗CFR，所以这也很可能高估了实际的CFR。最后，我们分析的死亡病例样本量也很小。

尽管存在这些局限性，我们的研究发现幼儿和中年成人病死率最高，这与其他研究结果一致。此外，我们发现妊娠和慢性病是蒙古A(H1N1)pdm09流感死亡的危险因素。

要快速和有效地应对流感大流行，应加强基于医院的流感监测。及时对重症和死亡病例进行分析并反馈相关结果，对预测疫情的严重程度十分重要，而这恰恰是蒙古ILI监测系统的薄弱环节。基于医院的流感监测系统，能捕获流感相关的住院和死亡病例情况，这就有助于监测流行趋势及掌握流感相关重症的特点。在流行/大流行期间，还可通过监测从医院收集高危人群、临床结局、治疗有效性、干预和死亡等其它资料。这类信息可提供许多方面的证据，包括确定疫苗接种和抗病毒治疗的优先人群，医院病床管理，以及估计疫情的严重程度。

利益冲突

无申报。

经费

无。

引用本文地址:

Jantsansengeegiin B et al. Analysis of fatal outcomes from influenza A(H1N1)pdm09 in Mongolia. *Western Pacific Surveillance and Response Journal*, 2012, 3(3):43–48. doi: 10.5365/wpsar.2010.1.1.006

参考文献:

1. *Evolution of Pandemic A (H1N1) 2009, April 2009 – March 2010*. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599924_eng.pdf, accessed 13 October 2010).
2. Nguyen-Van-Tam JS et al. Risk factors for hospitalization and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave, May–September 2009. *Thorax*, 2010, 65:645–651. doi:10.1136/thx.2010.135210 pmid:20627925
3. Pebody RG et al. Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 and mortality in the United Kingdom: risk factors for death, April 2009 to

- March 2010. *Euro Surveillance: European Communicable Disease Bulletin*, 2010, 15(20):pii=19571. PMID:20504388
- Donaldson LJ et al. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 2009, 339:b5213. doi:10.1136/bmj.b5213 PMID:20007665
 - McCallum L, Partridge J. Epidemiological characteristics of influenza A(H1N1) 2009 pandemic in the Western Pacific Region. *Western Pacific Surveillance and Response Journal*, 2010, 1(1):5–11. doi:10.5365/wpsar.2010.1.1.008
 - Nukiwa N et al. Evaluating influenza disease burden during the 2008–2009 and 2009–2010 influenza seasons in Mongolia. *Western Pacific Surveillance and Response Journal*, 2011, 2(1):16–22. doi:10.5365/wpsar.2010.1.1.004
 - Burmaa A et al. Epidemiologic description of pandemic influenza A(H1N1) 2009 registered in Mongolia. *Mongolian Journal of Infectious Diseases*, 2010, 5(36).
 - Nyamadawa P et al. The first wave of influenza A(H1N1) 2009 pandemics in Mongolia. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 5(Suppl 1):159–194.
 - Mongolian STEPS survey on the prevalence of noncommunicable disease risk factors-2009*. Geneva, World Health Organization and Mongolia Ministry of Health, 2010 (http://www.who.int/chp/steps/2009_STEPS_Report_Mongolia.pdf, accessed 15 July 2010).
 - Tinh PT 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
 - Kamigaki T, Oshitani H. Epidemiological characteristics and low case fatality rate of pandemic (H1N1) 2009 in Japan. *PLoS Currents Influenza*, 2009, 1:RRN1139. doi:10.1371/currents.RRN1139 PMID:2797432
 - Altmann M et al. Severe cases of pandemic (H1N1) 2009 in children, Germany. *Emerging Infectious Diseases*, 2011, 17:186–192. PMID:21291587
 - Louie JK et al.; California Pandemic (H1N1) Working Group. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *The New England Journal of Medicine*, 2010, 362:27–35. doi:10.1056/NEJMoa0910444 PMID:20032319
 - Archer BN et al. Interim report on pandemic H1N1 influenza virus infections in South Africa, April to October 2009: Epidemiology and factors associated with fatal cases. *Euro Surveillance: European Communicable Disease Bulletin*, 2009,14(42):pii=19369. PMID:19883549