



世界卫生组织

执行委员会
第一一五届会议
议程项目 4.17

EB115/44
2005年1月20日

防备和应对流感大流行

秘书处的报告

1. 在 WHA56.19 号决议中，卫生大会表示关注普遍对流感大流行缺乏防备。决议敦促会员国拟定和实施国家防备计划，并要求总干事在防备大流行方面继续提供领导，尤其是通过加强全球流感监测。
2. 自 2004 年 1 月以来，对人类和动物健康都造成影响的事件使世界比 1968 年以来的任何时候都更加临近流感大流行。过去的大流行一直以病例暴发开始，但在流行病学和病毒学监测的支持下，2004 年期间的事件向世界发出了前所未有的警报，即大流行可能迫在眉睫。这些事件也为加强防备创造了前所未有的机会。
3. 鉴于流感病毒不断变化的性质，无法精确预见大流行发生的时间、致病菌株以及疾病的严重程度和国际影响。但是，有利于形成大流行病毒的条件是清楚明白的，而且越来越常见。因此，对所有国家而言，在世卫组织支持下作为一项紧迫事项采取或加强防备活动是明智的。

大流行的威胁

4. 在 2004 年 1 月开始担忧流感大流行可能迫在眉睫，当时泰国和越南报告了 H5N1 甲型流感病毒引起的禽流感造成的首例人患病例。这些病例与 2003 年开始并迅速影响亚洲八国¹在禽类中史无前例的高致病性 H5N1 禽流感暴发有直接联系；已具备大流行开始所需的所有先决条件，只有一项除外：有效的人际传播。

¹ 柬埔寨、中国、印度尼西亚、日本、老挝人民民主共和国、大韩民国、泰国和越南。

5. 发生了两波禽流感。最初在禽类中传播的 H5N1 造成 1.2 亿多禽类死亡或被屠杀，并伴有 35 例人患病例，其中 24 例死亡。人患病例从 2004 年 1 月至 2004 年 3 月仅在泰国和越南发生。在世卫组织支持下开展的流行病学调查把多数人患病例与直接接触家庭饲养而不是为商业目的饲养的鸡群中患病的鸡联系起来。

6. 在多数国家中开展了大规模的控制工作，目的是为了在禽类宿主中消灭病毒。在泰国和越南，禽类中最大规模的疾病暴发在接近 2004 年 3 月初时急剧减少。但是，在短暂的平静之后，疾病活动于 7 月开始增多，柬埔寨、中国、印度尼西亚、泰国和越南报告了新的疾病暴发。在 8 月，马来西亚报告了本国第一次疾病暴发。虽然第二波疾病中受影响的禽类数少得多（不足 100 万），但再次出现人患病例。从 8 月到 10 月，在泰国（5 例）和越南（4 例）总共报告了 9 例，其中 8 例死亡。在 12 月下旬，越南又报告了 1 例。

7. 这些病例包括 2004 年 9 月在泰国一个家族村落中报告了首例可能的人际传播。挨家挨户的强化监测未能发现此类传播的进一步病例，所以该事件似乎是孤立和有限的。

8. 截至 2005 年 1 月 5 日，H5N1 病毒已造成 45 例确诊的人患病例，其中 32 例死亡。在所有这些病例中，有两个突出的特征：病例绝大部分集中于原来健康的儿童和青年成人中，而且死亡率很高。对这种不寻常的疾病模式，目前尚无法做出解释。也不可能计算出可靠的个案死亡率，因为症状轻微的疾病可能在社区中发生但未被发现。

威胁的演变

9. 虽然第二波疾病暴发在受影响的人数和动物数方面远没有那么显著，但却显示了若干不同寻常的特征。这些特征得到近期流行病学和实验室研究结果的确认，显示病毒可能正在以越来越有利于造成大流行开始的方式演变。

10. 证据表明 H5N1 病毒现在已在亚洲某些地方形成地方病，已在禽类中确立永久性的生态龛位。将继续存在进一步发生人患病例的危险以及出现大流行病毒的机会。在一段时间内对病毒样本进行比较的研究显示 H5N1 型病毒对禽类逐步更具致病性，而且现在比过去更加耐活，在环境中可生存的时间延长了若干天。证据进一步显示 H5N1 病毒正在扩大其哺乳动物宿主的范围。例如，最近显示该病毒在以前认为对任何甲型流感病毒引起的疾病无易感性的物种中，包括被捕获的老虎（*Pantera tigris*）和用实验方法感染的家猫，可造成严重疾病和死亡。

11. 另一项令人惊奇的发现是在死亡候鸟身上检出了高致病性 H5N1 病毒。野生水禽是所有甲型流感病毒的自然贮主并自古以来一直以均衡进化的方式携带这些病毒，并不呈现症状或病死。最近，已显示无症状的家鸭可排泄高致病性 H5N1 病毒，从而说明它们在维持传播方面具有重要的隐蔽作用。由于这些鸭子可排泄大量致命的病毒但无可见疾病的警告迹象，所以很难向农村居民提供关于如何避免接触的现实建议。家鸭作为 H5N1 病毒隐蔽贮主的角色可有助于解释为什么近期的若干人患病例不能追踪到与患病禽类的接触。

12. 在农村，多数家庭喂养自由活动的成群禽类，而且鸡鸭自由混合。目前在这种地方的禽类中集中暴发的禽流感尤其令人担忧，特别是因为各家依靠这些禽类获得收入和食物。这种疾病暴发可能不被发现，很难控制并增加了人类接触的可能性，儿童在有禽类的地方玩耍或家庭屠宰或清理禽类供食用时可发生接触。

威胁的评估

13. 综合起来，疾病生态学和病毒行为方面的这些变化为大流行病毒的出现创造了多种机会，可能是在发生重新分类的事件之后，人类或猪同时感染人类和禽类病毒期间两种病毒之间交换基因材料时，或者通过更渐进的适应性突变过程。无人能预见目前的形势将如何演化。但是，专家们爽快地一致认为 H5N1 病毒显示了显著的大流行潜力。由于该病毒现在已形成地方病，实现这种潜力的可能性增加了。

14. 上个世纪的三次大流行中，在 1957 年和 1968 年开始的大流行造成了大量病例，总死亡人数估计超过 300 万，多数为幼儿、老年人和原本患有慢性病者。形成鲜明对比的是，1918 年的大流行可能造成 4000 多万人死亡，主要是年龄为 15 至 35 岁者。不能完全理解造成这种异常致死率的原因。

15. 目前的情况可能与导致 1918 年大流行的情况相似。从禽类病毒到类人类病毒的逐步调整、疾病的严重程度、疾病集中见于年轻和健康人身上以及除继发细菌性肺炎（对抗生素有反应）之外发生原发性病毒肺炎，都显示 H5N1 病毒与 1918 年的病毒之间具有相似之处。但是，不应忘记禽类流感病毒在获得点燃大流行所需的更强的传播能力时可能会丧失致病性。与防备计划更相关的是，H5 亚型病毒可能从未在人类中传播，至少肯定在当今世界人口生活的年代中是这样的；对类似 H5N1 大流行病毒的人口易感性是普遍的。

16. 专家们把大规模流行的流感视为由一种自然发生的病原体造成的最重大全球公共卫生紧急情况之一。虽然不能预见这一事件发生的时间，但一旦出现具有适当特征的病

毒，就肯定会形成迅速的国际传播。在历史上，疾病大流行沿海洋航线传播，在 6 至 8 个月内完成全球传播。严重急性呼吸道综合征（SARS）显示，沿国际航空路线传播可显著缩短时间。国际传播的速度对死亡率没有直接影响，但如果世界上很多地方几乎同时发生疾病暴发，就可影响应对能力。成功地控制了严重急性呼吸道综合征的许多公共卫生干预措施对传播性强得多、潜伏期很短并可在出现症状前传播的疾病将无效。除了使需要卫生保健的病例数突然增多之外，疾病的迅速蔓延通常造成卫生保健及其它关键服务工作者严重缺少。在今天密切相互关联和相互依赖的世界中，造成的社会和经济混乱可能更大。出于这些原因，必须尽一切努力利用当前独特的机会加强防备。

17. 到 2004 年 5 月，据认为，国际公共卫生应对的三项相辅相成的目标为：避免疾病大流行，控制在人类中的暴发并预防其进一步蔓延，开展必要研究，以改进防备和应对工作，包括针对大流行病毒立即研制疫苗。此后的事态发展迫使人们重新考虑这项目标。

18. 避免疾病大流行的希望最初寄托于杀灭动物宿主身上的病毒。尽管做出了大规模的控制努力，疾病在家禽中的暴发仍在继续。对近来病例的现场调查表明，农民及其家人属于高危群体。受影响国家的政府必须适应农村的做法，向这些人宣传应予避免的危险行为。调查表明，最近的一些病例与农村贫困农民的某种习惯做法是有联系的，他们在家禽出现发病迹象或开始死亡时，就会宰食家禽。迅速发现并宰杀受感染的家禽是至关重要的。如果发现病情较晚，患者治愈的机会就减少了。研制大流行病毒疫苗的工作已经取得进展，但与目前局势的紧迫性还不适应。

防备措施

19. 疫苗是预防流感和在大流行期间减轻流感的健康后果的最重要的干预手段。2004 年 11 月，世界卫生组织召开了一次会议，探讨如何加速研制大流行病毒疫苗¹。各大流感疫苗制造商都出席了会议。会议特别审议了该行业、管制当局、政府和世界卫生组织需要做哪些事情，以迅速并尽可能大量生产此类疫苗。

20. 若干制造商参与了研制大流行病毒疫苗，正在推行各类短期和长期战略。由于几乎每年都要针对季节性流感生产一种新疫苗，该行业和管制机构都很熟悉研制疫苗、获得特许和生产的有关步骤。然而，H5N1 病毒带来了一些特殊问题，包括其对制药场所人员的威胁，其对胚胎阶段鸡蛋的致命后果，以及目前疫苗生产的标准媒介物。具体问题涉及更为复杂的生产技术、提高生物安全要求、专利技术的知识产权、不良反应的责任和一些管制问题。

¹ 世界卫生组织、流感疫苗制造商、国家特许机构和政府代表关于流感大流行疫苗的非正式会议（日内瓦，2004 年 11 月 11 日至 12 日）。总结报告可在以下网址上读取：http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2004_3/en/。

21. 如会议期间所商定的，所有这些问题都可通过政府、制药业和学术界的协同努力来加以解决。这方面的作用和责任已经界定。一些解决办法取决于公共资金；另一些要求对研究工作给予支持；还有一些解决办法将得益于世界卫生组织进行的国际协调。为争取时间，会议确定了当下可开展的一些活动，这些活动将为迅速获得经销许可和在流行病暴发时生产安全和有效的疫苗奠定基础。

22. 最大的问题在于供应不足，难以满足全球需要。制造能力是有限的，无法迅速扩大。如果疾病大流行现在就暴发，没有哪个公司可以达到其生产指标。WHA56.19号决议指出，更好地利用疫苗医治季节性流行病将有助于确保制造能力满足今后疾病大流行期间的需要，并制定了在季节性流行病期间提高老龄人口覆盖率的目标。尽管据认为，这一方针是扩大各类流感疫苗制造基础的最佳长期战略，但当下还需要更为切近的解决办法。

23. 对调查哪些战略有助于更经济地利用抗原给予了高度优先考虑。皮内接种可能将疫苗供应扩大若干倍。将辅药列入疫苗配方可增强低剂量抗原的效力，进而最大限度地利用有限的抗原供应和有限的制造能力。此类战略预示着没有制造设施的国家很有希望获得大流行病毒疫苗。在疾病大流行暴发时，制药商将停止生产三联季节性疫苗（针对三种菌株进行防护），着手制造仅仅针对大流行病毒的单价疫苗，从而在既定时间内，可以大大增加所生产的药剂数量。然而，需要两份疫苗才能保证保护非免疫人口。

24. 流感疫苗的制造能力集中在澳大利亚、欧洲、日本和北美。疫苗的研制是由各公司和政府进行的，但对疫苗的需求是全球性的。预期在疾病大流行发生时，拥有制造设备的国家将在全国管制生产。

25. 防治 H5 病毒亚型的抗原可大量生产和储存。预先储存大流行病毒疫苗是不可能的，因为疫苗必须与大流行病毒的实际菌株相匹配，必须等待其出现时才能生产。

26. 抗病毒药物可预先储存，在当下和在疾病大流行暴发时具有重要但不同的作用。但由于成本很高，供应有限，这些作用受到限制。使用抗病毒药物，有三个机会，据认为，一些抗病毒药物对防治 H5N1 感染人类是有效的。第一个机会是，可使用药物，治疗 H5N1 感染病人，防止包括家人和医务人员在内的密切接触感染，这一点目前已经付诸实施。由于所有抗病毒药物都需要在症状出现不久使用，一个关键的问题是病例有可能发现得较晚。

27. 使用抗病毒药物的第二个机会是当监测表明病毒的传染性开始变得更加强烈。对发生了一系列病例的社区的全体成员用药，可能阻止病毒进一步强化其传染性，或延缓疾病的国际性传播。

28. 第三次机会是在宣布暴发疾病大流行时。在可以接种疫苗之前，抗病毒药物将是减少发病率和死亡率的主要医疗干预手段，这是疾病大流行暴发时的当务之急。一些国家目前正在储存抗病毒药物，此类预先订购预期将推动扩大今后的生产能力。能力的扩大将使世界可能对今后任何流感病毒造成的大流行作出更有力的反应。

29. 存在广泛的非医药干预手段，例如改善个人卫生、隔离、追踪接触者和限制旅行，都有可能在疾病大流行暴发时减少传染机会，延缓国际传播速度。这些措施对所有国家都是适用的。在疾病大流行期间考虑采用这些措施非常重要，因为它们将是扩大疫苗供应之前的主要防护手段。世界卫生组织发表了有关建议，涉及在从疾病大流行暴发前局势到宣布疾病大流行等不同阶段的 30 多种非医药干预措施¹。作为这些措施的重要性的另一个标准，在疾病大流行暴发时国际传播的任何程度的减缓都有助于为增加供应争取时间，所争取到的每一天都意味着可生产 500 万份疫苗。

30. 世界卫生组织 2004 年 12 月举行的另一次磋商，对世界卫生组织《流感大流行防备计划》提出了若干修正²。本文件构成了多数国家防备计划的依据，是一种分阶段的方针，按照这一方针，相继发生的流行病事件启动了一系列国家和国际活动，包括研制疫苗的必要活动。所作修正考虑到了增设的警报级别，以及在动物暴发疾病造成大流行威胁时所需要开展的活动，它对经历了动物暴发禽流感的国家尤其有用。

31. 鉴于目前局势的严重性，所有国家都需要开展防备活动。在受影响国家，对频繁发生呼吸道疾病保持高度警惕提供了一种早期预警机制，对所有国家都很重要。目前，疾病大流行还未暴发，是国际协作，加强防备，加速研制疫苗的最佳时机。

执行委员会的行动

32. 已请委员会注意本报告。

= = =

¹ 世界卫生组织关于流感大流行暴发之前和暴发期间优先考虑公共卫生干预手段的协商会（日内瓦，2004 年 3 月 16 至 18 日），文件 WHO/CDS/CSR/RMD/2004.9 可在以下网址读取：http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/consultation/en/。

² 流感大流行计划、世界卫生组织的作用及国家和区域计划指导方针（日内瓦，2004 年 4 月），文件 WHO/CDS/CSR/EDC/99.1 可在以下网址读取：http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_EDC_99_1/en/。