

中国一次甲型 H1N1 流感旅行团暴发疫情的密切接触者

干预和呼吸道标本筛检

周蕾, 冯云霞, 张伟东, 余宏杰

Translated issue of "Zhou L, Feng YX, Zhang WD, Yu HJ. Interventions and respiratory specimen screening of close contacts to control an outbreak of pandemic influenza A (H1N1) virus in a tour group, China, 2009. OSIR. 2010 Sep;3(2):6-11. <<http://www.osirjournal.net/issue.php?id=20>>".

Translated by Dr. Zhou Lei. Reviewed by Dr. Huai Yang.

2009 年 4 月中旬, 新甲型 H1N1 流感 (以下简称甲流) 迅速席卷全球, 截至 2010 年 5 月 9 日, 共 214 个国家累计报告 18,036 例死亡病例¹。根据流行病学数据, 甲流具有与季节性流感类似的传播方式², 主要通过处于传染期的病例的飞沫和密切接触传播, 临床表现与季节性流感也没有明显差异。然而, 在大流行的早期, 当该暴发疫情在传播扩散时^{3,4}, 快速反应和适当干预对于疫情的控制非常重要的。

2010 年 5 月 9 日, 四川省报告了中国大陆第 1 例甲流病例⁵。此后该省的病例数迅速升高, 2009 年 6 月 2 日至 8 日甲流暴发疫情发生在 30 名成员组成的旅行团内, 受到了广泛关注⁶。该暴发疫情发生后, 由疾控部门迅速实施的应急响应措施包括对密切接触者的追踪和实施 7 天医学观察。另外, 为控制疫情传播, 相关部门还开展了密切接触者呼吸道标本的筛检工作。本文对该旅行团甲流暴发控制所采取的措施的结果进行报道, 为将来的疫情处理提供参考依据和重要经验。

一、方法

(一) 暴发调查⁶

该旅行团于 2009 年 6 月 3 日从成都出发去往九寨沟, 在 6 月 5 日返回。在这 3 天的行程中, 空调大巴是接送游客去各个旅行地点的主要交通工具。大巴没有分配固定座位, 因此在每站停留后游客们有可能换座位。

指示病例在成都至九寨沟的航班上发病, 并在第二天和她的丈夫及女儿一起加入旅行团。她的大部分时间都与旅行团在一起。2009 年 6 月 5 日, 她由家人陪伴送往医院, 当天通过实验室确诊为甲流并接受了隔离治疗。

二代病例是与指示病例有过交谈的 9 名旅行团成员, 和 1 名非旅行团成员的航班乘客, 该乘客在飞机上与指示病例相隔 2 排座位。14 名没有与指示病例交谈的游客均

未发病。

(二) 病例定义和密切接触者的分类标准

为了更好的开展暴发调查和疫情控制, 疾控人员制定了病例定义并开展密切接触者追踪⁷。实验室确诊病例的感染期定义为发病前 1 天至发病后 7 天或症状消失时, 以二者中较长者为准⁸。对于本次暴发的指示病例, 传染期定义为 2009 年 6 月 1 日至 5 日, 5 日以后指示病例已被隔离。根据 WHO 的相关指南, 调查人员定义了 5 类可能的密切接触者: 卫生服务人员、家庭成员、游客、乘客和社交接触者⁹。为比较对密切接触者采取的不同干预措施, 根据对疾病传播风险的一般认识, 将这 5 类密切接触者分为 3 组:

第一组(卫生服务人员): 在缺少合适的个人防护装备下, 为确诊病例提供过直接诊疗服务的医生、护士或医院的工作人员。

第二组(家庭成员和游客): 在每天共同旅行时, 旅行团成员和导游较其他人员有更多机会通过身体直接接触、非直接的密切接触(<2 米)和面对面交谈的方式与旅行团的其他成员发生密切接触。家庭密切接触者定义为与确诊病例共同生活在一起的亲戚或家庭成员。

第三类(旅客和社会密接): 旅客中的密切接触者定义为向确诊病例提供面对面服务的航班乘务员或与确诊病例同坐航班一排或前后三排的旅客。社会密接定义为除上述 4 类密切接触者外, 与处于传染期的指示病例或二代病例有任何时间长度的 2 米内的接触者, 包括巴士乘客、同事、饭店服务员和出租车司机。

(三) 密切接触者的追踪和医学观察

卫生服务人员中的密切接触者的信息在医院的现场调查过程中收集, 同时与病例访谈信息进行交叉核查。家庭密切接触者的信息通过与本人访谈直接获得。旅游团成

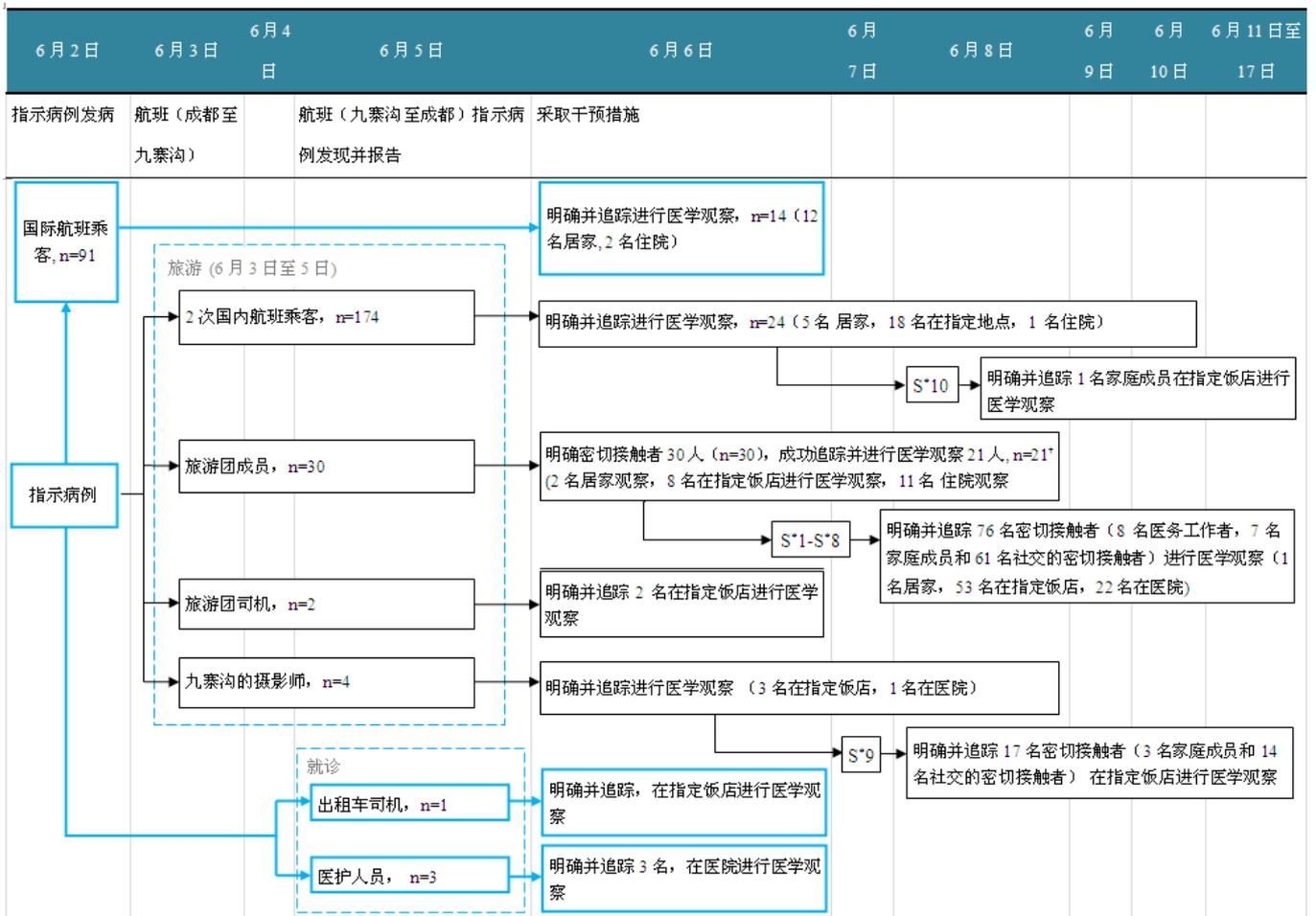
员中的密切接触者的信息是通过与访谈或向旅行社及相关机构索取。乘客和机组人员的信息通过机场和航空公司获得。

所有密切接触者的暴露信息均与病例访谈信息交叉核查。社会密接的信息通过相关机构获得,比如密接者工作的大巴和出租车公司、确诊病例曾工作或访问的地方、或病例曾使用的交通工具人员等。随后,疾控中心工作人员和已确定的密切接触者进行,并在电话通话中对信息进行交叉核查。如果没有电话号码,疾控中心工作人员会尝试对密切接触者进行入户调查。

一些密切接触者在指定地点,如医院或饭店,进行7天的医学观察,并在医学观察期内完成问卷调查,经过培

训的疾控工作人员收集每一个密切接触者的社会人口学和暴露史等信息。一些密切接触者则接受7天的居家医学观察,他们的相关信息通过面对面或电话访谈获得。

密切接触者若在7天内出现发热或呼吸系统症状,则考虑为甲流的疑似病例,疑似病例的定义是发热(37.5°C),伴或不伴近期出现至少一种以下症状:流涕、鼻塞、咽痛、或咳嗽。确诊病例的定义为符合疑似病例的定义且其呼吸道标本通过rRT-PCR检测诊断为甲流感染。疑似病例会立即被送往指定医院病安置在单独的房间或,可能的话,有负压的房间,以进行隔离和抗病毒治疗。所有提供服务的医护人员按照标准的预防规范采取密切接触和呼吸道感染控制措施,比如佩戴N95口罩¹⁰。



* S 代表 2 代病例。

† 21 名旅行团成员中, 9 (43%) 人未能在其返家前成功追踪和进行医学观察, 因为这 9 名游客是在发现指示病例的同一天离开成都的。他们的去向如下, 2 人去往辽宁省, 2 人去往重庆市, 2 人去往新疆省, 2 人去往湖北省, 1 人去往新加坡。调查组分别联系了当地卫生部门, 对他们的健康状况进行随访。在离开四川省的 9 人中, 8 人立即接受了由当地省疾控中心组织的为期 7 天的居家或指定饭店医学观察, 没有人在医学观察期内出现症状。去往新加坡的 1 人未追踪到, 为此, 四川省疾控中心通知了外事机构, 以便新加坡卫生机构能对其进行追踪和医学观察。

图 1: 2009 年中国一次甲型 H1N1 流感旅行团暴发疫情的密切接触者组成及追踪流程图

（四）呼吸道标本筛检

为确定感染的病原体和做出明确的诊断，此次暴发控制对所有的密切接触者连续地采集咽拭子。第 1 份咽拭子在调查对象被确定为密切接触者时采集。其他的咽拭子在医学观察时期采集。

所有将进行甲流检测的标本按照标准规程保存在无菌的病毒运输介质中。RNA 提取后使用带有甲流特定引物和探针的 rRT-PCR 进行检测。这些检测工作在四川省疾控中心的 II 级生物安全实验室进行。

（五）统计分析

连续性变量计算中位数和极差值，3 组密切接触者的中位数比较采用 Wilcoxon 秩和检验。按照二项分布计算阳性率百分比和 95% 可信区间。每组密切接触者的频数和百分数的计算和比较采用卡方检验；当格子数期望值 < 5 时，采用 Fisher's 精确概率法。所有的统计检验是双侧检验，显著水平 α 为 0.05。

二、结果

这是中国大陆发生的首起旅行团甲流暴发疫情。从 2009 年 6 月 6 日至 8 日，共确定了 172 名密切接触者。其中，163 (95%) 在 2009 年 6 月 17 日前成功追踪并进行医学观察（图 1 和表 1）。

在医学观察期内，11 名密切接触者出现症状，诊断为疑似病例；其中 10 (91%) 例确诊为二代病例。余下 1 例疑似病例为 26 岁女性，是第 6 例二代病例的朋友，并和指示病例参加了同一个旅行团。

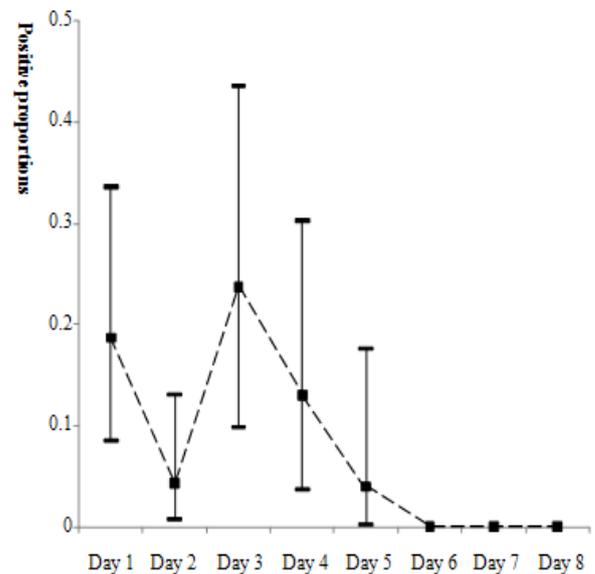
在医学观察期间，该疑似病例没有出现发热，在最后一次暴露后的第 2 天开始出现咳嗽。一共对其采集了 3 份咽拭子标本，采集时间分别为最后一次暴露后的第 2 天、第 4 天和第 5 天。在所有的标本检测为阴性后，她排除了甲流。

在 163 名成功追踪并进行了医学观察的密切接触者中，122 (75%) 名密切接触者至少采集 1 份咽拭子，距最后一次暴露到检测的时间间隔均数为 2 天(范围为 1-8 天)。

总共采集了 181 份咽拭子，样本数按最后一次暴露距采样检测的时间间隔为 1 天至 8 天的分布为 32(18%)，46(25%)，21(12%)，23(13%)，25(14%)，7(4%)，23(13%)和 4(2%)。在 122 名密切接触者中，分别有 34(28%)名和 10(8%)名密

切接触者连续采集了 2 份和 3 份咽拭子。不采集咽拭子或不采集第 2 份咽拭子的原因包括密切接触者拒绝或未成功追踪到密切接触者。

10 名二代病例共采集了 17 份咽拭子。3 组密切接触者的阳性比例分别为 0/11(0.0)，8/32(0.38)，2/120(0.02)。这 17 份咽拭子按最后一次暴露距采样检测时间间隔为 1 至 5 天的分布为 6(35%)，2(12%)，5(29%)，3(18%)和 1(6%)，其时间分布趋势显示，在间隔时间 1 (0.19) 天时检测阳性率较高，间隔时间为 2 (0.04) 天时迅速下降，在间隔时间为 3 (0.24) 天时又明显上升到峰值，间隔时间大于 3 天时开始下降，在间隔时间为 6 天处阳性比例降至 0(图 2)。



误差线代表 95% 可信区间。

图 2: 2009 年中国一次甲型 H1N1 流感旅行团暴发疫情中 122 名密切接触者咽拭子标本阳性比例

三、讨论

旅行团成员来自全国不同省，有可能在短暂旅行结束后造成疾病广泛而迅速地传播。这是加速疾病传播风险的很特别的方式。此次暴发疫情发生在该病病毒传入我国的早期，由于旅行团在疾病传播过程中的重要作用，开展密切接触者追踪和集中医学观察是一项有效的干预措施。同时也为建立详细的疾病传播模型提供关键信息和专业数据。

除了追踪和管理密切接触者，其他的干预措施同样是必要和互补的，比如加强监测、出入境健康筛查、疫苗接种和抗病毒药物的化学预防。每一种干预在特定情形下都有优

Table 1: 2009 年中国一次甲型 H1N1 流感旅行团暴发疫情 3 组密切接触者的干预措施和呼吸道标本筛检比较

干预措施和呼吸道标本筛检	全体 (N=172)	医护人员 (N=11)	旅行团和家庭成员 (N=41)	乘客和社会密接 (n=120)	P 值
成功追踪的密切接触者比例, n (%)	163 (95)	11 (100)	32 (78)	120 (100)	<0.001*
医学观察					
居家 (%)	20 (12)	0 (0)	2 (6)	18 (15)	
指定饭店(%)	103 (63)	1 (9)	15 (47)	87 (73)	
医院 (%)	40 (25)	10 (91)	15 (47)	15 (12)	<0.001*
集中管理(%)	143 (88)	11 (100)	30 (94)	102 (85)	0.182*
出现症状的密切接触者(%)	11 (7)	0 (0)	9 (28)	2 (2)	<0.001*
医学观察时采集密切接触者的咽拭子	122 (75)	6 [†] (55)	21 [‡] (66)	95 [§] (79)	0.013*
仅 1 份咽拭子(%)	78 (64)	6 (100)	7 (33)	65 (68)	
2 份咽拭子(%)	34 (28)	0 (0)	5 (24)	29 (31)	
3 份咽拭子(%)	10 (8)	0 (0)	9 (43)	1 (1)	
2 份或更多份咽拭子(%)	44 (36)	0 (0)	14 (67)	30 (32)	<0.001*
末次暴露距第 1 次采集咽拭子的间隔天数, 中位数 (四分位间距)	2 (1, 8)	1 (1, 3)	1 (1, 2)	2 (1, 8)	<0.001
末次暴露距第 2 次采集咽拭子的间隔天数, 中位数 (四分位间距)	5 (2, 7)	NA ^{¶¶}	3 (2, 6)	5 (3, 7)	0.132
末次暴露距第 3 次采集咽拭子的间隔天数, 中位数 (四分位间距)	4 (3, 7)	NA ^{¶¶}	4 (3, 7)	6	0.400
甲流阳性, n (%)	10 (8)	0 (0)	8 (38)	2 (2)	<0.001*

* 3 组密切接触者频数比较采用卡方检验；在某格期望数小于 5 时采用 Fisher 精确概率法。

[†] 仅 6 名医护人员的标本进行了 rRT - PCR 检测。其他 5 名医护人员采集了急性期血清，HI 检测结果阴性。

[‡] 在二代病例的密切接触者中，5 名旅行团成员和 6 名家庭成员的密切接触者拒绝采集咽拭子。

[§] 在 25 名社交密切接触者中，包括 6 名同事、5 名大巴或出租车司机及 14 名室友，拒绝采集咽拭子。

^{||} 3 类密切接触者中位数检验采用 Wilcoxon 秩和检验。

^{¶¶} NA 表示没有该数据

病例数也增加了,包括实际未感染甲流的人,这将降低监测的特异性并增加医护人员的工作负荷。在此次甲流暴发疫情发生时,因为没有针对甲流的有效疫苗,加之有效的抗病毒药物短缺,因此仅采取了非药物干预措施,如洗手、增加社会距离、风险沟通和旅行筛查和限制。

呼吸道标本筛检是此次暴发疫情控制中的一项特别措施。连续进行标本采集和检测能及时明确密切接触者的诊断,证实干预措施的效果并提供排毒时间规律的相关信息。在此次暴发中,在指示病例的密切接触者中发现了10名二代病例,而在二代病例的密切接触者中没有发现病例。无症状的病例没有造成他人的传染,这与季节性流感无症状病例的感染率为33%是不同的¹¹。

标本检测阳性率在最后一次暴露距采样检测的时间间隔为1天和3天时非常高,在6天时降至0。该发现与以往研究一致,以往研究发现绝大多数病例在症状出现前1天至症状出现后5-7天,或到症状消失时这段时间会排出病毒^{2,12}。

不能找到密切接触者进行调查或采集咽拭子会降低实施密切接触者追踪和及时采集呼吸道标本这一措施的可能效果。就该暴发而言,9名旅客没有追踪到,35名密切接触者拒绝进行呼吸道标本的采集。降低了我们明确在无症状的密切接触者中甲流感染情况的观察能力。

总的来说,旅行团代表是一个特殊的有着迅速传播疾病风险的特定团体。如果一种新发或再发传染病发生在一个旅行团中,必须采取迅速有效的防疫措施,包括全面的密切接触者追踪和对所有密切接触者进行医学观察。

及时采集和检测呼吸道样本有助于早期发现无症状病例,不过需要设计完善的研究来进一步评价该措施的效果。

参考文献

1. WHO. Pandemic (H1N1) 2009 - update 100. 2010 May 14 [cited 19 May 2010]. <http://www.who.int/csr/don/2010_05_14/en/index.html>.
2. Zimmer S, Burke D. Historical perspective - emergence of influenza A (H1N1) viruses. *N Engl J Med.* 2009;361:279-85.
3. Jordan HT, Mosquera MC, Nair H, France AM, Swine Flu Investigation Team, EIS officers. Swine-origin influenza A (H1N1) virus infections in a school-New York City, April 2009. *MMWR* 2009;58:1-3.
4. Cutler J, Schleihauf E, Hatchette TF, Billard B, Gaynor WC, Davidson R, et al. Investigation of the first cases of human-to-human infection with the new swine-origin influenza A (H1N1) virus in Canada. *CMAJ.* 2009;181:159-163. Epub 2009 Jul 20.
5. Bin C, Xingwang L, Yuelong S, Nan J, Shijun C, Xiayuan X, et al. National influenza A pandemic (H1N1) 2009 clinical investigation group. Clinical and epidemiologic characteristics of 3 early cases of influenza A pandemic (H1N1) 2009 virus, People's Republic of China. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:1418-1422.
6. Han K, Zhu X, He F, Liu L, Zhang L, Ma H, et al. Lack of airborne transmission during outbreak of pandemic (H1N1) 2009 among tour group members, China, June 2009. *Emerg Infect Dis.* 2009 Oct;15(10):1578-81.
7. Ministry of Health of China. Diagnostic and treatment protocol of pandemic 2009 H1N1. 2009 Oct 13 [cited 22 Jan 2010]. <<http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohyzs/s3586/200910/43111.htm>>.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for clinicians on identifying and caring for patients with swine-origin influenza A (H1N1) virus infection. 2009 [cited 6 Jul 2009]. <<http://www.cdc.gov/h1n1flu/identifyingpatients.htm>>.
9. World Health Organization. WHO technical advice for case management of influenza A (H1N1) in air transport. 2009 May 13 [cited 6 Jul 2009].

<[http://www.who.int/ihr/travel/A\(H1N1\)_air_transport_guidance.pdf](http://www.who.int/ihr/travel/A(H1N1)_air_transport_guidance.pdf)>.

10. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for infection control for care of patients with confirmed or suspected novel influenza A (H1N1) virus infection in a healthcare setting. 2009 [cited 6 Jul 2009].
<http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines_infection_control.htm>.

11. Guinard A, Grout L, Durand C, Schwoebel V. Outbreak of influenza A (H1N1)v without travel history in a school in the Toulouse District, France, June 2009. *Euro Surveill* 2009;14(27).
12. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaitre M, Cauchemez S, Leach S, et al. Timelines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol* 2008;167:775-85.