

DOI:10.13350/j.cjpb.230812

• 调查研究 •

2009-2019年四川省甘孜藏区流感流行病学 及病原学特征分析*

高海军^{1,2}, 蒲华思¹, 余江¹, 凌攀³, 段勇军¹, 张頔^{2**}

(1. 甘孜藏族自治州疾病预防控制中心, 四川康定 626000; 2. 中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所(国家热带病研究中心), 国家卫生健康委员会寄生虫病原与媒介生物学重点实验室, 世界卫生组织热带病合作中心, 国家级热带病国际联合研究中心; 3. 四川省疾病预防控制中心)

【摘要】 **目的** 探讨四川省甘孜藏族自治州(甘孜州)2009-2019年流感流行病学及病原学特征,为当地流感的科学防控提供参考。 **方法** 通过实时荧光 PCR 检测甘孜州 2009-2019 年 3 405 例流感样病例(Influenza-like illnesses, ILIs)的鼻咽拭子,分析流感流行病学及病原学特征。 **结果** 3 405 例 ILIs 中,PCR 检测阳性 862 例,阳性率为 25.32%。其中藏族病例阳性率为 32.72%,汉族病例阳性率为 22.80%,差异有统计学意义($\chi^2=33.594, P<0.01$);不同年龄组患者阳性率差异有统计学意义($\chi^2=134.308, P<0.01$),以 6~17 岁组阳性率较高,为 35.78%(463/1294)。2009 年甘孜州暴发甲型流感疫情,报告病例 393 例;2010-2017 年流感呈低水平流行,2018-2019 年呈上升趋势。流感流行的高峰期为每年冬春季(10 月份至次年 4 月份)。在甘孜州 18 个市县中,以康定市流感流行最为严峻,病例数占州病例数的 47.68%。在不同民族患者中,流感病毒亚型感染占比显著不同($\chi^2=16.603, P<0.01$),其中在藏族患者中季 H3 感染占 14.13%,汉族患者 H3 感染占 6.91%。流感病毒亚型构成比在不同年龄患者显著不同($\chi^2=43.46, P<0.01$),其中 H1N1 感染在 18~35 岁组占比较高,为 70.13%;季 H3 感染在 60 岁以上组占比较高,为 33.33%;乙型流感在 0~5 岁组占比较高,为 19.53%。在不同区县患者中,流感病毒亚型感染构成比显著不同($\chi^2=118.404, P<0.01$),其中 H1N1 在北路区县患者占比较高,为 90.59%;季 H3 在东路区县患者占比较高,为 19.35%;乙型感染在东路区县患者占比较高,为 15.67%。 **结论** 2009-2019 年甘孜州流感流行总体呈下降趋势,仍以冬春季高发,6~17 岁、康定市和藏族人群感染率较高,优势流行毒株为 H1N1 和季 H3。提示在流感高发期对重点地区和重点人群加强健康教育,提高疫苗接种率并监测毒株亚型转换,进一步控制流感疫情的爆发与流行。

【关键词】 甘孜藏族自治州;流感;流感病毒;流行病学;病原学

【中图分类号】 R373.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2023)08-0934-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2023 Aug;18(8):934-938.]

Epidemiological and etiological characteristics of influenza in Ganzi Tibetan regions of Sichuan from 2009 to 2019

GAO Haijun^{1,2}, PU Huasi¹, YU Jiang¹, LING Pan³, DUAN Yongjun¹, ZHANG Ting² (1. *Ganzi Tibetan Autonomous Prefecture Center for Disease Control and Prevention, Kangding 626000, Sichuan Province, China*; 2. *National Institute of Parasitic Diseases, Chinese Center for Disease Control and Prevention (Chinese Center for Tropical Diseases Research); NHC Key Laboratory of Parasite and Vector Biology; WHO Collaborating Centre for Tropical Diseases; National Center for International Research on Tropical Diseases*; 3. *Sichuan Center for Disease Control and Prevention*)***

【Abstract】 **Objective** To understand the epidemiological and etiological characteristics of influenza in Ganzi Tibetan Autonomous Prefecture (TAP) of Sichuan Province from 2009 to 2019, and provide scientific reference for prevention and control of influenza. **Methods** Nasopharyngeal swabs from 3 405 influenza-like illnesses (ILIs) in Ganzi TAP from 2009 to 2019 were detected using real-time quantitative PCR (RT-qPCR), and the epidemiological and etiological characteristics of influenza were investigated using the descriptive method. **Results** In 3 405 ILIs in Ganzi TAP from 2009 to 2019, the positive rate of influenza virus was 25.32% (862/3 405) by PCR method, and the positive rate in Tibetans (32.72%) showed a significant increase in comparison with that of Han Chinese (22.80%) ($\chi^2=33.594, P<0.01$); the positive rate was differed significantly among different age groups ($\chi^2=134.308, P<0.01$), and the highest rate was ob-

* **【基金项目】** 国家科技重大专项(No. 2018ZX10713001-004)。

** **【通讯作者】** 张 頔, E-mail: zhangting@nipd.chinacdc.cn

【作者简介】 高海军(1986-),男,陕西佳县人,博士,主管技师,主要从事感染性疾病诊断与预防控制研究。E-mail: ganzrcdc_ghj@163.com

served in age 6-17 at 35.78% (463/1294). In 2009, an outbreak of influenza A was occurred in Ganzi TAP with 393 cases, and then influenza was prevalent at a low level from 2010 to 2017, whilst an upward trend was occurred from 2018 to 2019; meanwhile, the peak season of influenza was in winter and spring (from October to April). In 18 counties of Ganzi TAP, Kangding city showed the most severe epidemic of influenza, accounting for 47.68%. In different ethnic groups, the composition of different sub-type of influenza virus showed a significant difference ($\chi^2 = 16.603, P = 0.01$), and the composition of H3N2 of Tibetan at 14.13% was significantly higher than that of Han at 6.91%. In addition, the composition of different sub-type of influenza virus in different age groups showed a significant difference ($\chi^2 = 43.46, P < 0.01$), and the highest composition of H1N1 was in the 18-35 age group at 70.13%, the highest composition of H3N2 was in the 60-plus age group at 33.33%, and the highest composition of B type of influenza virus was in the 0-5 age group at 19.53%. Furthermore, the composition of different sub-types of influenza virus in different counties showed a significant difference ($\chi^2 = 118.404, P < 0.01$), and H1N1 was highest in the Beilu counties at 90.59%, H3N2 was highest in the Donglu counties at 19.35%, and B type was highest in the Donglu counties at 15.67%. **Conclusion** The overall epidemic trends of influenza in Ganzi TAP of Sichuan from 2009 to 2019 posed a significant decline, in the Tibetans aged 6-17 in Kangding city with high incidence at winter and spring, and the dominant endemic strains were H1N1 and seasonal H3. Hence, to effectively prevent the outbreak and epidemic of influenza, it is necessary to strengthen health education for key areas and populations during the influenza season, and enhance the vaccination rate and monitor the transformation of subtypes of influenza virus.

【Key words】 Garzi Tibetan Autonomous Prefecture; Influenza; Influenza virus; Epidemiology; Aetiology

流行性感冒 (influenza) 即流感, 是流感病毒感染引起的一种呼吸道传染性疾病^[1]。该病毒属于正黏单链 RNA 病毒, 包括甲 (A)、乙 (B)、丙 (C) 和丁 (D) 型, 其中甲型和乙型最易引起人际传播, 常见的流行株为 H1N1 和 H3N2^[2-3]。研究表明, 流感每年季节性流行可引起 5% (15% 的全球人口感染, 造成的死亡病例数高达 29 万 (65 万^[3])。众所周知, 流感病毒主要经呼吸道飞沫和接触传播, 人群普遍易感, 其中 < 5 岁儿童感染率约为 58%, > 65 岁的感染者死亡率可达 86%^[4-5]。流感的季节性流行常常因地域差异、气候变化、人口密度、人群免疫力及防控策略等变化而变化^[6-7]。2014-2018 年我国西南部流感监测数据表明, 部分省 (区) 人群甲型流感病毒感染率高达 25.96% (45.51%)。流感流行具有明显的季节性, 主要发病季节为每年的 12 月至次年 1 月^[8]。

甘孜藏族自治州 (简称甘孜州) 作为我国第二大藏区 (康巴藏区) 的中心, 位于四川省西部, 即四川盆地向青藏高原的边缘地带, 平均海拔 3 500 m 以上, 常年气温低、气候干燥且昼夜温差大。该州幅员辽阔, 地广人稀, 医疗资源较为匮乏^[9]。目前, 甘孜州总人口约 120 万, 以大范围散居、小范围聚居为主, 其中藏族占 82% 以上^[9]。本研究对 2009-2019 年甘孜藏区流感监测结果进行分析, 旨在了解该地区流感的流行及病原学特征, 为优化流感的防控策略提供参考。

材料与方法

1 病例资料

流感样病例 (Influenza-like case, ILI) 资料来自 2009-2019 年甘孜州各流感监测点根据《全国流感监

测方案》^[10] 收集的个案调查, ILIs 定义: 体温 $\geq 38^\circ\text{C}$, 伴有咳嗽, 或咽疼痛和全身疼痛等症状的急性呼吸道感染病例。

2 标本

鼻咽拭子标本采自该时间段甘孜州辖区发病 3 d 内的 ILIs 病例。

3 主要仪器与试剂

自动核酸提取仪 (QIAcube[®] HT), 德国 QIAGEN 公司生产; 实时荧光 PCR 仪 (Real-time PCR) (BIO-RAD CFX96), 美国伯乐公司 (Bio-Rad Laboratories, Inc.) 生产; 甲型/乙型流感病毒 RNA 检测试剂盒 (荧光 PCR 法) (P503) 和甲型流感病毒 H1/H3 亚型 RNA 检测试剂盒 (荧光 PCR 法) (P509) 购自西安天隆科技有限公司。

4 检测方法

采用实时荧光 PCR 方法进行流感病毒及其亚型检测, 按照试剂盒说明书操作。

5 统计学分析

采用 GraphPad Prism 7.0、R 语言和 SPSS 22.0 软件进行作图与统计分析。计数资料采用频数表示, 组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 ILI 监测情况及 PCR 阳性率

2009-2019 年甘孜州 ILI 为 3 405 例, 其中男性占 53.95%, 女性占 46.05%; 藏族占 25.40%, 汉族占 74.60%。ILI 在各年龄段均有发生, 主要集中在 5~17 岁, 占 38%; 60 岁以上占比较少, 为 1.91%。3 405

例ILI中实时荧光PCR检测阳性862例,阳性率为25.32%。

2 流行病学特征

2.1 人群分布 在3405例ILI中,男性ILI阳性率25.80%,女性ILI阳性率为24.74%,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.501, P > 0.05$)。藏族ILI阳性率为32.72%,汉族ILI阳性率为22.80%,差异有统计学意义($\chi^2 = 33.594, P < 0.01$)。不同年龄组间阳性率差异有统计学意义($\chi^2 = 134.308, P < 0.01$),其中6~17岁组阳性率较高,为35.78%;36~60岁组阳性率较低,为13.79%(表1)。

表1 2009-2019年甘孜州流感病毒感染人群分布
Table 1 People distribution of influenza virus in Ganzr TAP from 2009 to 2019

变量 Variate	检查例数 No. of cases	阳性例数 No. of positive cases	阳性率(%) Positive rate	χ^2	P	
性别	男	1837	474	25.80	0.501	>0.05
	女	1568	388	24.74		
民族	藏	865	283	32.72	33.594	<0.01
	汉	2540	579	22.80		
年龄组 (岁)	0~5	743	169	22.75	134.308	<0.01
	6~17	1294	463	35.78		
	18~35	817	154	18.85		
	36~60	486	67	13.79		
	60~	65	9	13.85		

2.2 时间分布 2009-2019年甘孜州流感流行趋势分为3个阶段:2009年呈高流行态势,报告病例393例,均为甲型病例;2010-2017年呈低水平流行,报告病例185例,其中甲型占65.41%(121/185),乙型占34.59%(64/185);2018-2019年流感流行出现上升趋势,共报告病例284例,其中甲型占81.34%(231/284),乙型占18.66%(53/284)(图1A)。2009-2019年甘孜州流感流行具有明显的季节性,以冬春季为高发期(10月份至次年2月份),其中11月份为流行高峰,报告的258例流感病例中甲型占98.45%(254/258),乙型占1.55%(4/258)(图1B)。

2.3 地区分布 2009-2019年甘孜州18个县均有流感病例报告,但各县的阳性病例数不同,其中以康定、泸定和理塘较多,分别为411例、41例和32例。康定甲型流感病例数占全州病例数的46.31%(345/745),乙型占56.41%(66/117);泸定县甲型流感病例数占全州的5.37%(40/745),无乙型流感病例报告;理塘县甲型流感病例数占全州的4.30%(32/745),无乙型流感病例报告(图2)。

3 病原学特征

2009-2019年甘孜州流行的流感病毒不同亚型在不同性别中的构成比无明显不同($\chi^2 = 0.888, P >$

0.05);在不同民族间的构成比显著不同($\chi^2 = 16.603, P < 0.01$),其中季H3感染藏族占14.13%(40/283),高于汉族的6.91%(40/579)。不同年龄组中各亚型构成比显著不同($\chi^2 = 43.46, P < 0.01$),其中H1N1感染占比以18~35岁较高,为70.13%(108/154);0~5岁占比较低,为45.56%(77/169)。季H3在60岁以上组占比较高,为33.33%(3/9);在18~35岁中最低,为10.39%(16/154)。乙型在0~5岁占比较高,为19.53%(33/169),而在60岁以上组中未检出。在不同区县(东路、南路和北路区县)中,不同亚型的构成比显著不同($\chi^2 = 118.404, P < 0.01$)。其中,H1N1感染在北路区县占比较高,为90.59%(77/85);东路区县占比较低,为55.15%(359/651)。季H3在东路区县占比较高,为19.35%(126/651);北路片区占比较低,为1.18%(1/85)。乙型在东路区县占比较高,为15.67%(102/651);南路区县占比较低,为2.54%(3/118)(表2)。

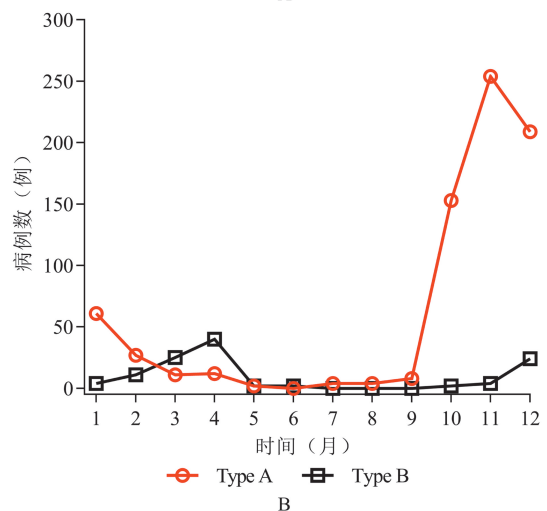
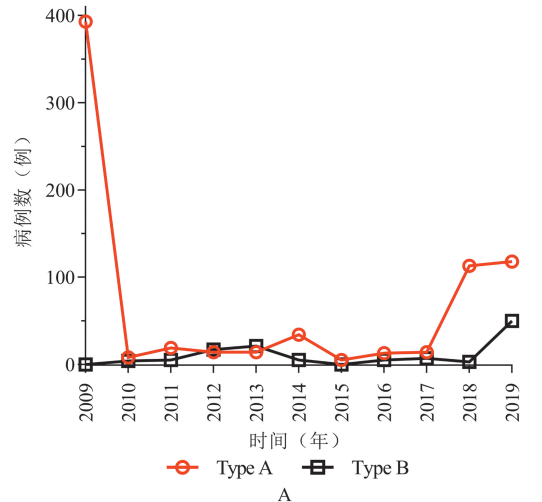


图1 2009-2019年甘孜州流感病毒流行时间分布
Fig. 1 Time distribution of influenza virus in Ganzr TAP from 2009 to 2019

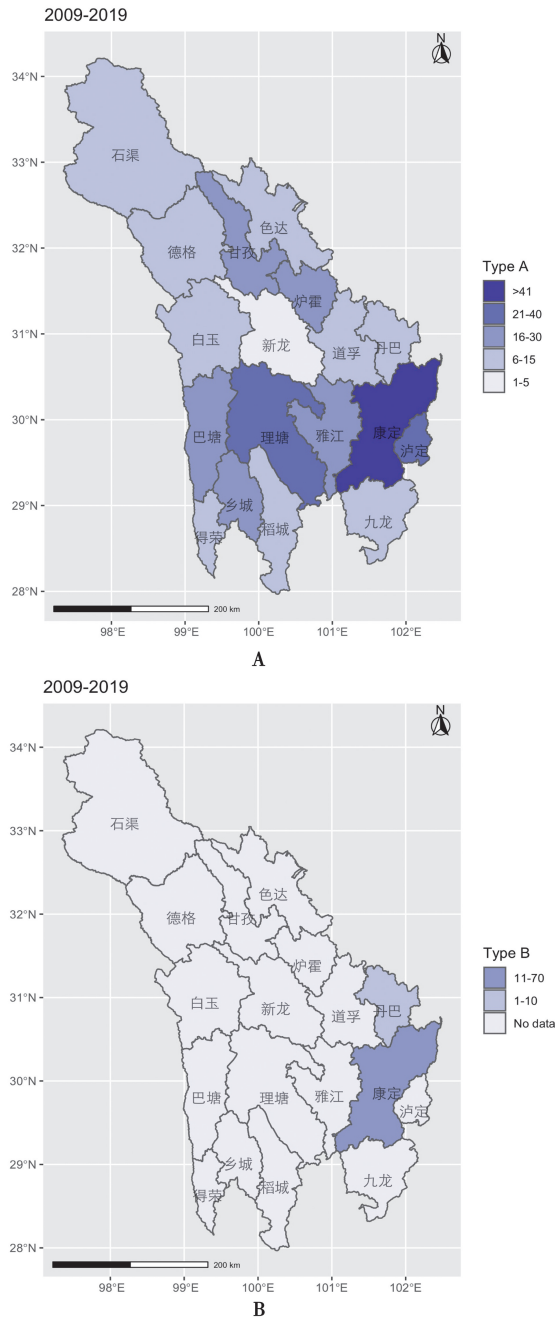


图 2 2009-2019 年甘孜州流感病例地区分布
Fig. 2 Region distribution of influenza in Ganzi TAP from 2009 to 2019

讨论

在不同自然因素和社会因素的影响下,流感病毒呈现出高度可变性和不确定性,促使流感的季节性大流行,造成严重的疾病负担,也使流感的科学防控面临诸多挑战^[4]。因此,监测流感病毒变异及其亚型转换是流感科学防控的关键策略。

四川甘孜州 2009-2019 年流感流行主要由甲型流感病毒引起,其中 H1N1 是优势流行毒株(占 66.71%),与四川其它地区同时间段监测结果相似^[11-12]。2009 年甘孜州暴发甲型 H1N1 流感疫情,报

告病例数居历年最高,与当年全国甲型 H1N1 流感大流行趋势基本一致^[13]。甘孜州 2010-2017 年流感呈持续低水平流行,可能与 2009 年流感大流行后甘孜州持续提高人群流感疫苗接种率、提升流感监测能力和完善监测平台、增设监测点及扩大监测范围等密切相关。然而,2018-2019 年流感病例数量增多,与祝小平等^[12]报道的四川省流感流行趋势基本一致,可能与甘孜州近几年均未有流感大范围流行及人群免疫力水平低等有关,其原因有待进一步探究。

表 2 2009-2019 年甘孜州流感病毒分型特征
Table 2 Typing characteristics of influenza virus in Ganzi TAP from 2009 to 2019

变量 Variate	甲型感染例数 No. of influenza A cases			乙型感染例数 ^a No. of influenza B cases	χ^2	P
	H1N1	季节性 H3 Seasonal H3	未分型 Others			
性别	男	276	40	93	0.888	>0.05
	女	221	40	75		
民族	藏	168	40	46	16.603	0.01
	汉	329	40	122		
年龄 (岁)	0~5	77	48	11	43.460	<0.01
	6~17	266	84	60		
	18~35	108	16	12		
	36~60	41	11	2		
	60~	5	3	1		
	东路 ^b	359	126	64		
区/县	南路 ^c	70	4	41	118.404	<0.01
	北路 ^d	77	1	3		
				4		

注:^a 未获得分型信息;^b 包括康定、泸定、丹巴、九龙、道孚和炉霍县;^c 包括雅江、理塘、巴塘、乡城、稻城和得荣县;^d 包括甘孜、新龙、白玉、德格、色达和石渠县。

Notes:^a indicates no sub-typing information;^b includes Kangding, Luding, Danba, Jiulong, DaoFu and Luhuo county;^c includes Yajiang, Litang, Batang, Xiangcheng, Daocheng and Derong county;^d includes Ganzi, Xinlong, Baiyu, Dege, Seda and Shiqu county.

众所周知,气象因素(如温度和湿度)是流感活动强弱变化的重要因素,如冬季低温是我国区域性流感发病态势变化差异的重要因素^[8,14-15]。甘孜州高寒、干燥且昼夜温差大,年平均气温仅为 8℃左右^[9,16]。本研究中甘孜州 2009-2019 年流感流行的季节性变化显著,冬春季高发(10 月份至次年 4 月份),与当地特殊的年气温变化(每年 10 月份至次年 4 月份之间的高频率强降雪导致境内气温持续降低)有关,因此应加强流感病毒的季节性监测并加大对重点人群的宣传教育力度,做好流感的科学精准防控。

流感的暴发流行与人群密度及活动频度、人群免疫力水平、毒株抗原变异及当地防控策略等均密切相关^[17-18]。目前,甘孜州累计人口约 120 万,其中藏族约占 82%^[16]。2009-2019 年甘孜州藏族人群流感病毒阳性率明显高于汉族,可能与藏族人群密度和交往频度高及其疫苗接种率低(对自费疫苗接种的认识不高)等有关。另外,在 6(17 岁人群中,流感病毒阳性率明显高于其他年龄组,与文献报道^[17,19]相一致,这可能

与该类人群(学生)长期进行封闭式聚集性活动有关,提示今后需重点加强当地学生中的流感监测。甘孜州幅员面积 15.3 万 km², 辖区人口以大范围散居、小范围聚居, 下辖 18 个市县中, 以东路区县(包括康定、泸定、丹巴、九龙、道孚和炉霍县)人口数最多且密集, 人群活动频繁, 降雨量大^[8,15], 而本研究中, 东路区县流感流行强度显著高于南路和北路区县, 表明流感在低温低湿和人口密集区易出现高度流行态势, 与文献报道^[8,20]相类似, 提示在流感高发期需加强东路区县的流感监测。

2009-2019 年甘孜州流行的流感毒株亚型在不同性别中并未表现出显著差异, 与国内其它地区的监测结果基本一致^[18], 可能与流感毒株亚型对性别选择性不强有关。此外, 本研究显示流感病毒不同亚型的构成比在藏族和汉族中明显不同, 即藏族 ILI 中季 H3 感染构成比显著高于汉族, 可能与藏族人群接种流感疫苗(H3N2)后产生的免疫力低有关, 其原因有待进一步探究。流感病毒不同亚型感染构成比在不同年龄组 ILI 中也明显不同, 如 H1N1 在 18~35 岁组较高, 季 H3 在 3~5 岁组较高, 而未分型在 6~17 岁较高, 与既往研究相似^[18,21], 可能与不同年龄段人群接种流感疫苗后出现的抗原反应性强弱不等有关^[22], 提示不同年龄段人群接种流感疫苗后需及时监测血清中相应抗体的转阳率, 以切实提升流感疫苗的接种率。

综上所述, 2009-2019 年甘孜州流感流行以冬春季高发, H1N1 为优势流行毒株, 不同亚型毒株的流行与民族、年龄和气候环境变化等有密切关系, 因此应掌握流感不同流行毒株亚型转换与流感疫苗接种和流感活动水平等的关系, 针对重点人群加强健康教育, 提高疫苗接种率, 降低流感发病率。

【参考文献】

- [1] Tsilibary EP, Charonis SA, Georgopoulos AP. Vaccines for Influenza [J]. *Vaccines*, 2021, 9(1):47.
- [2] 吴巨龙, 宋绍霞, 刘倜, 等. 2018-2020 年山东省甲型 H1N1 流感病毒 NA 基因变异和耐药分析[J]. *中国病原生物学杂志*, 2021, 16(5):577-581.
- [3] Madewell ZJ, Chac on-Fuentes R, Jara J, et al. Knowledge, attitudes, and practices of seasonal influenza vaccination in postpartum women, Honduras [J]. *PloS One*, 2021, 16(2):e0246385.
- [4] 李飒, 刘思家, 朱爱琴, 等. 中国流感死亡负担研究系统综述[J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53(10):1049-1055.
- [5] 郑建东, 张慕丽, 彭质斌, 等. 中国 2014-2018 年法定报告流感确诊发病和死亡病例分析[J]. *国际病毒学杂志*, 2020, 27(1):6-10.
- [6] 李垚, 梁丁元, 穆云松, 等. 甲型流感的流行与防控分析及其对新冠肺炎疫情的启示[J]. *环境科学研究*, 2020, 33(7):1562-1570.
- [7] Kang M, Tan X, Ye M, et al. The moving epidemic method applied to influenza surveillance in Guangdong, China [J]. *Internat J Infect Dis*, 2021, 104:594-600.
- [8] 郭倩, 陈涛, 周罗晶. 季节性流感与气象因素相关性的系统评价[J]. *疾病监测*, 2020, 35(12):1081-1087.
- [9] 高海军, 张颀, 许光荣, 等. 四川省甘孜藏族自治州新型冠状病毒肺炎病例流行病学特征分析[J]. *疾病监测*, 2020, 35(9):793-797.
- [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 全国流感监测方案(2017年版)[EB/OL]. (2017-04-01). <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=ed1498d9e64144738cc7f8db61a39506>
- [11] 黄婷, 程秀伟, 周丽君, 等. 2004-2016 年四川省流感暴发疫情流行病学分析[J]. *现代预防医学*, 2018, 45(4):591-595, 599.
- [12] 祝小平, 刘伦光, 陈秀伟, 等. 2010-2018 年四川省流行性感胃时空流行特征分析及其短期预测[J]. *预防医学情报杂志*, 2020, 36(9):1097-1102.
- [13] 傅俊杰, 戴启刚, 霍翔, 等. 2011-2019 年江苏省不同亚型流感病毒流行特征差异分析[J]. *疾病监测*, 2020, 35(11):992-997.
- [14] 栾桂杰, 周脉耕. 中国 2004-2016 年冬季低温与流感发病的相关性研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(3):368-372.
- [15] 张智芳, 王晓欢, 梁小洁, 等. 流行性感胃[J]. *中国人兽共患病学报*, 2020, 36(7):593-598.
- [16] 高海军, 郑金鑫, 莫筱瑾, 等. 2011-2019 年甘孜藏族自治州手足口病流行病学及病原学特征分析[J]. *中国病原生物学杂志*, 2021, 16(3):261-265.
- [17] 刘琳琳, 韩诗, 余晓, 等. 2016-2019 年湖北省流感疫情及病原学监测分析[J]. *疾病监测*, 2020, 35(12):1105-1109.
- [18] 钟舒怡, 成艳辉, 李茂, 等. 性别和年龄对人群流感疫苗免疫应答的影响[J]. *中国疫苗和免疫*, 2020, 26(6):618-621.
- [19] 方琪, 郑育驯, 许瑶珊, 等. 广东省揭阳市 2016-2020 年外环境禽流感病毒监测[J]. *中国热带医学*, 2021, 21(2):177-180.
- [20] Nypaver C, Dehlinger C, Carter C. Influenza and Influenza Vaccine: A Review [J]. *J Midwifery Women's Health*, 2021, 66(1):45-53.
- [21] 苏建婷, 吴双胜, 杨鹏, 等. 北京市 2007-2013 年季节性流感和 2009 年甲型 H1N1 流感大流行的死亡负担研究[J]. *国际病毒学杂志*, 2018, 25(3):145-149.
- [22] 舒跃龙, 文思敏. 流感疫苗保护效果的影响因素研究进展[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2021, 59(5):1-7.

【收稿日期】 2023-02-18 【修回日期】 2023-05-03