改变世界的流行病  
**Epidemic Diseases that Changed Our World**

**助教**毋雅楠（[22211020068@m.fudan.edu.cn](mailto:22211020068@m.fudan.edu.cn)）

张可欣（[23211020221@m.fudan.edu.cn](mailto:23211020221@m.fudan.edu.cn)）

**目录**

[第一讲 概述 5](#_Toc166521991)

[一、我国公共卫生当前面临的挑战 5](#_Toc166521992)

[（一）公共卫生处于多元化时代 5](#_Toc166521993)

[（二）公共卫生的关注点 5](#_Toc166521994)

[二、流行病学基本概念 6](#_Toc166521995)

[（一）疾病流行的测量指标 6](#_Toc166521996)

[（二）疾病的流行强度 7](#_Toc166521997)

[（三）疾病分布 7](#_Toc166521998)

[第二讲 传染病流行特征及控制措施 8](#_Toc166521999)

[一、传染病流行的生物学基础 9](#_Toc166522000)

[（一）传染病传染过程的感染谱 9](#_Toc166522001)

[（二）传染病流行的环节 9](#_Toc166522002)

[（三）影响传染病流行过程的因素 10](#_Toc166522003)

[二、疾病预防和控制策略 10](#_Toc166522004)

[（一）三级预防和疾病自然史 10](#_Toc166522005)

[（二）疾病防控总策略 10](#_Toc166522006)

[（三）传染病的预防 11](#_Toc166522007)

[（四）传染病的控制 11](#_Toc166522008)

[（五）规划免疫与预防接种 12](#_Toc166522009)

[三、中国疾病预防控制体系 12](#_Toc166522010)

[第三讲 **SARS**流行与控制 13](#_Toc166522011)

[一、SARS的起源与传播 13](#_Toc166522012)

[（一）疫情的发现 13](#_Toc166522013)

[（二）疫情的扩散 13](#_Toc166522014)

[（三）疫情的结束 14](#_Toc166522015)

[二、SARS病原 14](#_Toc166522016)

[三、SARS流行特征 14](#_Toc166522017)

[（一）传染源 14](#_Toc166522018)

[（二）传播途径 14](#_Toc166522019)

[（三）人群易感性 15](#_Toc166522020)

[（四）流行特征 15](#_Toc166522021)

[四、SARS预防策略与措施 15](#_Toc166522022)

[五、SARS控制的思考 15](#_Toc166522023)

[六、SARS提示的公共卫生问题 16](#_Toc166522024)

[七、SARS余劫 16](#_Toc166522025)

[第四讲 霍乱 16](#_Toc166522026)

[一、霍乱概述 17](#_Toc166522027)

[二、霍乱病原学 17](#_Toc166522028)

[三、霍乱流行病学 18](#_Toc166522029)

[（一）传染源 18](#_Toc166522030)

[（二）传播途径 18](#_Toc166522031)

[（三）易感人群 18](#_Toc166522032)

[（四）防治原则 18](#_Toc166522033)

[四、霍乱流行史 19](#_Toc166522034)

[（一）从疫源地到全球化疾病 19](#_Toc166522035)

[（二）霍乱与污水处理 19](#_Toc166522036)

[（三）霍乱与医用盐溶液 20](#_Toc166522037)

[五、小结 20](#_Toc166522038)

[第五讲 艾滋病 20](#_Toc166522039)

[一、艾滋病概述 20](#_Toc166522040)

[二、艾滋病基本流行特征 20](#_Toc166522041)

[（一）中国范围内流行特征 21](#_Toc166522042)

[（二）上海市范围内流行特征 21](#_Toc166522043)

[三、艾滋病的起源 21](#_Toc166522044)

[四、艾滋病的治疗 21](#_Toc166522045)

[第六讲 鼠疫 21](#_Toc166522046)

[一、鼠疫的三次大流行 22](#_Toc166522047)

[（一）查士丁尼大瘟疫 22](#_Toc166522048)

[（二）黑死病 22](#_Toc166522049)

[（三）第三次大流行 22](#_Toc166522050)

[二、科学家发现鼠疫细菌的竞赛 22](#_Toc166522051)

[三、鼠疫概述 22](#_Toc166522052)

[（一）鼠疫杆菌概述 22](#_Toc166522053)

[（二）鼠疫临床类型 23](#_Toc166522054)

[四、鼠疫发生和流行机制 23](#_Toc166522055)

[（一）传染源 23](#_Toc166522056)

[（二）传播途径 24](#_Toc166522057)

[（三）人群易感性 24](#_Toc166522058)

[（四）流行病学特征 24](#_Toc166522059)

[五、鼠疫流行趋势 25](#_Toc166522060)

[六、鼠疫预防管理 25](#_Toc166522061)

[（一）管理传染源 25](#_Toc166522062)

[（二）切断传播途径 25](#_Toc166522063)

[（三）保护易感者 25](#_Toc166522064)

[（四）鼠疫的监测 25](#_Toc166522065)

[第七讲 埃博拉出血热 26](#_Toc166522066)

[一、对埃博拉病毒病的基本认识 26](#_Toc166522067)

[（一）埃博拉病毒病历史 26](#_Toc166522068)

[（二）埃博拉病毒病原学 26](#_Toc166522069)

[（三）流行特征 26](#_Toc166522070)

[（四）临床症状与体征 27](#_Toc166522071)

[（五）埃博拉病毒病的防治 27](#_Toc166522072)

[二、2014~2016年埃博拉疫情 27](#_Toc166522073)

[（一）疫情概述 27](#_Toc166522074)

[（二）疫情诊断 28](#_Toc166522075)

[（三）本次疫情特点与原因 28](#_Toc166522076)

[三、2018~2022年疫情 29](#_Toc166522077)

[第八讲 流行性感冒 29](#_Toc166522078)

[一、流感历史回顾 29](#_Toc166522079)

[（一）1918流感大流行 29](#_Toc166522080)

[（二）流感研究的历史 30](#_Toc166522081)

[二、流感病毒病原学 30](#_Toc166522082)

[（一）流感病毒基本结构 30](#_Toc166522083)

[（二）流感病毒的分类与命名 31](#_Toc166522084)

[（三）流感病毒宿主范围 31](#_Toc166522085)

[（四）流感病毒的抗原变异 31](#_Toc166522086)

[（五）流感病毒的生物学特性 31](#_Toc166522087)

[（六）流感病毒的感染、排出与免疫 31](#_Toc166522088)

[（七）流感临床特点 32](#_Toc166522089)

[（八）流感与普通感冒的异同 32](#_Toc166522090)

[三、流感流行过程 32](#_Toc166522091)

[（一）传染源 33](#_Toc166522092)

[（二）传播途径 33](#_Toc166522093)

[（三）人群易感性 33](#_Toc166522094)

[（四）流行影响因素 33](#_Toc166522095)

[四、流感流行特征 33](#_Toc166522096)

[（一）流感大流行 33](#_Toc166522097)

[（二）季节性流感与流感大流行的比较 34](#_Toc166522098)

[（三）流感大流行相关的指标 34](#_Toc166522099)

[五、流感的预防策略与措施 34](#_Toc166522100)

[（一）流感疫苗 34](#_Toc166522101)

[（二）抗病毒药物 35](#_Toc166522102)

[（三）疾病控制措施 35](#_Toc166522103)

[（四）流感流行病学监测 35](#_Toc166522104)

[六、新型流感 35](#_Toc166522105)

[第九讲 结核病 35](#_Toc166522106)

[一、结核病的历史 36](#_Toc166522107)

[（一）结核病的发现 36](#_Toc166522108)

[（二）结核病的研究和治疗历史 36](#_Toc166522109)

[（三）结核病的民间传说 36](#_Toc166522110)

[（四）结核病对人类社会发展的影响 36](#_Toc166522111)

[二、结核病的诊断和治疗 37](#_Toc166522112)

[三、结核病的流行 37](#_Toc166522113)

[（一）结核病全球防治 37](#_Toc166522114)

[（二）结核病流行的危险因素 37](#_Toc166522115)

[四、应对结核病的行动和策略 38](#_Toc166522116)

[（一）控制对策 38](#_Toc166522117)

[（二）中国应对结核病的努力 38](#_Toc166522118)

第一讲 概述

**授课教师**赵根明 教授（[gmzhao@shmu.edu.cn](mailto:gmzhao@shmu.edu.cn)）

2024.2.26

一、我国公共卫生当前面临的挑战

（一）公共卫生处于多元化时代

我国公共卫生当前面临多元挑战：

* 经济层面，人口老年化、城镇化与工业化；
* 慢性非传染病（如恶性肿瘤、脑卒中等）迅速增长、伤害和复旦日益突出；
* 再度肆虐（如性病、结核病等）、新发传染病（如新冠等）不断涌现；
* 突发公共卫生事件不断出现。

1. 人口老年化

一个社会中，若65岁以上老年人达到7%，则为老龄化社会；达到14%，则为严重老龄化社会。老年人比重从7%上升到14%，中国只用了18年，速率远超其他大部分发达国家。老龄人口的增加，导致社保、养老等资源的要求上升，慢性病成为对公共卫生的主要挑战之一。

目前，上海市的老龄人口比例约为30%；预计到2050年，中国大陆老龄人口可超4亿。

2. 突发公共卫生事件

2018年，长生生物狂犬病疫苗记录造假事件、长生生物全资子公司“百白破”疫苗“效价测定”不合规事件爆发。此后一段时间，社会对国产疫苗产生了普遍怀疑。

2001年“9·11”事件爆发后，“炭疽攻击事件”随之爆发，数封含炭疽病孢子的邮件被寄往美国的数个政府机关和媒体，导致多人感染炭疽病而死。这是一场生物恐怖事件。

在日本仙台，存在一套完整的应对海啸的撤离方案，避免或缓解了公共卫生危机；福岛核电站泄漏事件应对不力，导致了公共卫生危机。这是自然灾害引起的公共卫生事件。

（二）公共卫生的关注点

公共卫生关注传染病疾病、非传染性疾病、精神卫生、伤害等方面。

1. 传染病

从公共卫生角度来说，传染病可分为三类：固有传染病（如鼠疫、麻疹等）、“死灰复燃”病（如STD、TB等）、新发传染病（如HIV、SARs、埃博拉病毒、寨卡病毒、COVID-19、猴痘病毒等）。

2. 非传染病（慢性病）

非传染病是当前最主要的疾病负担，花费了大量卫生资源。非传染病不仅发生在城市和老年人，乡村和年轻患者的数量也在上升，即疾病年轻化。

目前，中国有2.7亿（25.2%）高血压患者、9240万（9.7%）糖尿病患者、占全部人口9.9%的慢性组织性肺病（COPD）患者，每分钟约7人被诊断为恶性肿瘤，每30秒至少有1人死于心脑血管疾病，每天诞生720人的缺陷儿。

心脑血管病、癌症和帕金森病是影响中国人寿命的三大“杀手”。在癌症中，又以肺癌死亡率最高，抽烟极易导致小细胞肺癌。空气环境污染、肥胖/超重、身体活动不足、不健康饮食、人口老龄化、吸烟等是慢性病的主要诱因。

期望寿命、婴儿死亡率和孕产妇死亡率是WTO用以衡量国家公共卫生健康水平的三大指标。2021年，上海市的该三项指标均达到了发达国家水平；然而，在2022和2023年，由于新冠疫情防控政策调整，2022年上海市民的期望寿命下降了约1.5岁，死亡高峰出现在2023年1月和2月。

在一次全国调查中，发现有约70%的高血压患者不知道自己有高血压；在知道自己有高血压的患者中，又有60%以上的患者经过治疗但没有控制住，有不到20%的患者没有治疗，还有约20%的患者治疗成功。

3. 精神卫生

精神卫生疾患占全球疾病负担的12%。导致精神卫生疾患的危险因素呈上升趋势，抑郁、药物滥用、酗酒将是主要问题。

目前，我国应对精神疾患的能力较弱；13%的青少年具有显著的精神和行为问题；自杀发生率较高，尤其是在农村女性人群中（是15~34岁女性的首位死因）。

4. 伤害

伤害是我国居民第五位死亡原因和第一位潜在减寿年数（PYLL）疾病。我国自杀死亡居各国之首；车祸死亡率居全球前列；暴力和他杀均有上升趋势；跌落伤害是老年安全生活质量的最大威胁；窒息和淹溺分别是幼儿和儿童的主要死因。我们每年约70万人死于各类伤害和不少于2000万人因伤害需要急诊和入院治疗。

二、流行病学基本概念

（一）疾病流行的测量指标

1. 发病频率

**发病率**指一定时期内，特定人群中发生某病新病例的频率。发病频率反映了流行强度，常以年为计。可按不同特征分别计算，即发病专率。

“同时期暴露人口数”指的是易感人口数，不包括注射了疫苗从而形成免疫力的人口。

**罹患率**与发病率一样，也是测量新发病例的指标，但它常用于较小范围（如班级内部）或短期间的疾病流行，常以周、月为计。罹患率也反映流行强度。

**患病率**指某特定时间内总人口中某病新旧病例所占的比例。患病率通常用于计算慢性病。

**感染率**指在调查期间所检查的人群中某病现有感染者人数所占的比例。感染率检查的是感染，感染并不代表发病，例如新冠病毒核酸检测呈阳性但无症状的患者。

2. 死亡频率

**病死率**表示在一定时间内，患某病的病人中因该病而死亡者的比值。

（二）疾病的流行强度

**散发（sporadic）**指某病在某地区的发病率呈历年一般水平。

**流行（epidemic）**指某地区某病发病率显著超过历年散发水平。

**暴发（outbreak）**指在集体单位或小居民区短时间内突然发现许多病例的现象。

**大流行（pandemic）**指发病蔓延迅速，涉及地域广、人口多，在短期内可以越过省界、国界，甚至洲界，形成世界性流行。

（三）疾病分布

1. 人群分布

年龄、性别、职业、民族、宗教、婚姻、流动人口等是影响疾病人群分布的主要因素。

* **年龄：**一般来说，随年龄增长，大多数疾病的死亡率会上升；当然，也有与年龄关系不大的疾病，如流感；
* **性别：**通常男性死亡率高于女性，但某些疾病的发病率通常女性高于男性；
* **职业：**与感染机会或暴露于致病因素的机会不同有关，暴露机会的多少与劳动条件有关；职业还反映所处的社会经济地位和卫生文化水平；不同职业的体力劳动强度和精神紧张程度不同，在疾病的种类上也有不同的反映；
* **民族：**遗传因素；风俗习惯、生活习惯和饮食习惯差异；社会经济状况；居住地理环境、自然条件及社会条件；医疗卫生质量和水平；
* **宗教：**不同宗教有各自独立的教义、教规，因而对其生活方式也存在一定的影响；
* **婚姻：**婚姻状况不同对人的健康有明显的影响；近亲婚配也影响疾病的人群分布；
* **流动人口：**流动人口是传染病暴发流行的高危人群，是疫区和非疫区间传染病的传播纽带，对性传播疾病的传播起到了不可忽视的作用，也给儿童计划免疫的落实增加了难度。

2. 地区分布

地区分布包括国家间及国家内的分布、城乡分布、发病地区的聚集性、地方性等。

* **国家间与国家内的分布：**有些疾病只发生于世界某些地区；有些疾病虽在全世界均可发生，但其在不同地区的分布不一；疾病在同一国家内不同地区的分布也有差别；
* **城乡分布：**城市和农村在一些疾病上的发病和死亡有较大的不同；城市人口密度高，长期存在传染病的低水平流行；然而，若传染源到达农村，则很容易导致暴发或流行，因为农村人口通常没有对这种传染病的免疫力；
* **地区聚集性（clustering）：**提示致病因子存在，对探讨病因或采取相应措施具有参考性；
* **地方性（endemicity）：**某些疾病常存在某一地区或某一人群，无需从外地输入传染源，则该疾病具有地方性；意味着疾病与环境因素（如土壤、气候、水源等）有密切关系。

3. 时间分布

疾病的时间分布可能有短期波动、季节性、周期性、长期变异等特征。

* **短期波动：**与暴发相近，区别在于暴发常用于少量人群，而短期波动常用于较大数量的人群；
* **季节性：**疾病每年在一定季节内呈发病率升高的现象；严格的季节性多见于虫媒传播的传染病；部分疾病的季节性会升高；非传染病也可能存在季节性；
* **周期性：**指疾病发生频率经过一个相当规律的时间间隔，呈现规律性变化的状况；如痊愈后人群普遍具有免疫力，免疫力消退后又有一批人群感染，如此往复，直至低水平流行或基于疫苗的群体免疫；
* **长期变异（secular trend，长期趋势）：**指一个相当长的时间内（多为几年或几十年），观察探讨疾病的临床表现、发病率、死亡率的变化或它们同时发生的变化情况。

第二讲 传染病流行特征及控制措施

**授课教师**赵根明 教授（[gmzhao@shmu.edu.cn](mailto:gmzhao@shmu.edu.cn)）

2024.3.4

一、传染病流行的生物学基础

（一）传染病传染过程的感染谱

一个人接触了传染病的病原体，就称为暴露（exposure），可能有四种结果：无感染、临床感染（clinical infection）、亚临床感染（subclinical infection）、携带（carriage）。

临床感染或亚临床感染可能导致四个结果：死亡、发展出免疫力、携带、无免疫力。

不同的病原体，其感染谱也不同。传染病传染过程的感染谱可分为三类：

* **以隐性感染为主的传染过程（“冰山现象”）：**可检测出，但无症状——脊灰、乙脑；
* **以显性感染为主的传染过程**——水痘、麻疹；
* **以死亡为结局的传染过程**——狂犬病。

（二）传染病流行的环节

传染病流行的三个环节分别是：传染源、传播途径、易感人群。

1. 传染源

传染源是指体内有病原体生存、繁殖并且能排出病原体的人与动物。

一个**传染病病人**一般会经历潜伏期、症状期和恢复期。潜伏期是从病原体侵入机体至临床症状出现的这一段时间，期间可能出现隐性感染（无症状感染）；症状期是出现特异性症状与体症，症状可分为轻症、重症和危重症；。潜伏期的流行病学研究的意义非常大，可以追踪传染源、确定检疫和留验的实践、制订诊断标准。

**病原携带者**指无任何临床症状而能排出病原体的人，可分为潜伏期携带者、恢复期携带者（暂时性、慢性）和健康病原携带者。

此外，传染源还包括受感染的**动物**、节肢动物，以及其他有待阐明的传染源。

2. 传播途径

传播途径是指病原体更换宿主，在外环境中所经历的全过程。

传播途径包括经空气传播（飞沫、飞沫核和尘埃）、经水传播（饮水和疫水）、经食物传播、经接触传播（日常生活接触等）、经节肢动物传播、经土壤传播、经血液传播、垂直传播等。

3. 易感人群（人群易感性）

人群易感性是指人群作为一个整体对某种传染病容易感染的程度。

人群易感性升高的因素包括新生儿增加、易感人口迁入、免疫人口死亡、人群免疫力的自然消退等。人群易感性降低的因素包括预防接种、传染病流行、隐性感染等。

4. 疫源地

疫源地是在一定条件下，传染源向其周围传播病原体所能波及的范围。疫源地的范围取决于传染源活动范围、传播途径特点、人群免疫状态。

（三）影响传染病流行过程的因素

**自然因素：**气候、地理、土壤、动植物；对传染源、传播途径和易感者的影响；

**社会因素：**医疗、卫生、风俗习惯、宗教信仰、社会制度等，对某些传染病有明显的影响；对传染源、传播途径和易感者的影响。

二、疾病预防和控制策略

（一）三级预防和疾病自然史

从疾病自然史的角度看，一个人从染病到死亡，会经历疾病的易感期、亚临床疾病期、临床疾病期和康复期、残疾或死亡。

从公共卫生角度，在某个特定时间点，可以对疾病进行三级预防。第一级预防是病因预防，即在易感期发生，健康促进、健康保护；第二级预防是在疾病的潜伏期，早期发现、诊断治疗；第三级预防是在临床疾病期临床诊断之后，提升其生活质量，延长其寿命，对症治疗、康复治疗。

当然，仍有很多疾病的自然史并不明晰，为对其的预防造成了困难。

（二）疾病防控总策略

我国疾病预防和控制的总策略是：

以基层为重点，以改革创新为动力，预防为主、中西医并重，将健康融入所有政策，人民共建共享。

——全国卫生和健康大会（2016.8）

“预防为主”包括两个方面：全人群预防、高危人群预防。为了前移疾病防控，就要建立疾病监测系统，加强国际合作，从而建设健康中国。

1. 一级预防

一级预防要针对致病因子（危险因素）采取措施。根本措施是自我保健和健康教育。自我保健是在发病前期就进行干预，以增强人的健康状况，促进健康；健康教育是以教育手段促使人们主动采取有利于健康的行为（饮食控制、控烟、体育锻炼等），消除危险因素，预防疾病，促进健康。

一级预防还要保护和改善环境。要减轻工业三废（废气、废水、废渣）、生活三废（粪便、污水、垃圾）、农药化肥等的污染。

2. 二级预防

二级预防又称“三早”预防（早期发现、早期诊断、早期治疗），它是发病期所进行的防止或减缓疾病发展的主要措施。二级预防可采用普查、筛检、定期健康检查、高危人群重点项目检查，以及设立专科门诊等措施。

3. 三级预防

三级预防主要为对症治疗，防止病情恶化，减少病情的不良作用，防止复发转移，预防并发症和伤残。对已丧失劳动力或残废者，通过康复治疗，促进其身心方面早日康复，恢复劳动力，病而不残或残而不废，保存其创造精神价值和社会劳动价值的能力。

（三）传染病的预防

传染病的预防指在尚未出现疫情前，针对可能受病原体威胁的人群采取措施，或者针对可能存在病原体的环境、媒介昆虫、动物所采取的措施。措施包括改善卫生条件（环境卫生、食品卫生、职业卫生等）、健康教育、国境卫生检疫、免疫预防等。

国境卫生检疫是为了防止传染病由国外传入和国内传出，在国家的国际通航的港口、机场、陆地边境和国界江河口岸设立国境卫生检疫机关，对进出国境人员、交通工具、货物、行李和邮件等实施医学检查和必要的卫生处理。

（四）传染病的控制

1. 疫情管理

根据我国《传染病防治法》，传染病种类分为甲类（2，鼠疫、霍乱）、乙类（26+1）、丙类（11），共39+1种。

疫情的责任报告人是医疗保健人员、疾病控制人员。报告时限方面，甲类和部分乙类（艾滋病、肺炭疽、SARS、禽流感、新冠肺炎）报告时限是城镇2小时、农村6小时内；其他乙类和丙类报告时限是城镇6小时、农村12小时。

2. 对传染源的措施

对传染源的措施是指疫情发生后，采取防止扩散、尽快平息的措施。

* **病人：**早发现、早诊断、早报告、早隔离、早治疗；
* **病原携带者：**登记和管理，养成良好卫生习惯；
* **接触者：**检疫，期限在最长潜伏期内；
* 动物传染源。

3. 对传播途径的措施

对传播途径的措施是针对被传染源所污染的环境所采取的措施。

* **消毒：**用化学、物理、生物等方法杀灭或消除环境中致病性微生物的一种措施。分为预防性消毒和疫源地消毒（随时消毒、终末消毒）；
* 杀虫；
* **灭菌：**杀灭或消除环境中所有的微生物。

4. 对易感者的措施

对易感者的措施包括药物预防、个人防护、职业防护等。免疫预防是发生传染病时保护易感者的有效措施，分为主动免疫和被动免疫。

（五）规划免疫与预防接种

规划免疫是重要而有效的预防措施。根据疫情监测和人群免疫状况分析，按照规定免疫程序，有规划地利用疫苗进行预防接种，以提高人群免疫水平，达到控制或最终消灭针对性疾病的目的。规划免疫的主要手段是疫苗。我国的疫苗分为一类疫苗（国家规划、政府免费提供的疫苗）和二类疫苗（自费接种，一般是进口的疫苗）。

预防接种指的是利用生物制品将抗原或抗体注入机体，使人体获得对某些疾病的特异性抵抗力，保护易感人群，以预防传染病。预防接种是预防、控制、甚至消灭传染病的重要措施，是实施规划免疫的重要组成部分。

预防接种中，主动免疫是用病原微生物或其代谢产物制成的生物制品，接种（口服、注射等）机体，产生特异性兔疫。其种类包括减毒活疫苗、灭活疫苗、类毒素、亚单位疫苗、合成肽疫苗、结合疫苗、基因工程疫苗、mRNA疫苗、多联多价疫苗等。天花是世界上首个由疫苗消灭的病毒。脊髓灰质炎、麻疹等传染病的消灭工作也通过疫苗取得了长足进展，但迄今尚未被完全消灭。

被动免疫是将含有抗体的血清或其制剂注入机体，使机体立即获得现成抗体而受到保护。其种类包括免疫血清、免疫球蛋白等。

目前，上海已实现疫苗全过程追溯中心建设，实现“受种者、疫苗、接种服务”信息统一对应、数据实时共享，功能全面覆盖、信息保证安全的综合应用。

三、中国疾病预防控制体系

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **级别** | **行政机构** | **医疗卫生机构** |
| 中央政府 | 国家卫生健康委 | 中国医学科学院  中国疾控中心  中国医科大学 |
| 省、市、自治区 | 省/市/自治区卫生厅 | 综合/专科医院  省疾控中心  妇幼医院 |
| 市/区 | 市/区卫生局 | 综合/专科医院  市/区疾控中心  妇幼医院 |
| 区县 | 区/县卫生局 | 医院  区县疾控中心  妇幼医院 |
| 乡镇 | 三级卫生健康网络  （县、乡镇、村） | 镇医院 |
| 村 | 村卫生所 |

目前，我国还有一些长期困扰公共卫生的问题：

* 新发和再发传染病；
* 环境污染和生态破坏；
* 心脑血管病、恶性肿瘤、糖尿病、COPD等；
* 精神疾病不断增加；
* 艾滋病和性病所带来的社会问题；
* 伤害、自杀和暴力所引起的危害；
* 严重的烟草危害和吸毒问题；
* 长期被忽视的职业卫生问题；
* 妇女、儿童和其他弱势群体的公共卫生问题；
* 中国发展不平衡和城市化带来的公共卫生问题；
* 农村、流动人口的公共卫生问题。

第三讲 **SARS**流行与控制

**授课教师**赵根明 教授（[gmzhao@shmu.edu.cn](mailto:gmzhao@shmu.edu.cn)）

2024.3.11

严重急性呼吸道综合征（SARS）是21世纪新发生的传染病。从2002年11月到2003年7月，全球发病数为8099，死亡数为774，病死率（CFR）为9.6%。在这轮疫情中，我国内地的病死率远低于香港、台湾、新加坡等地，体现了我国的收治能力和公共卫生水平。

一、SARS的起源与传播

（一）疫情的发现

2003年1月中旬，广东省中山市CDC报告：近期多家医院收治了病因不明的急性呼吸道传染病。省调查组调查后首次提出：“病因未明的传染病，可人传人。”初步认为接触传播或短距离的飞沫传播，媒介传播的可能性不大。

2003年1月2日，广东省河源县卫生局报告2例重症肺部感染病人，导致7名医务人员先后发病。回顾性调查显示：2002年11月16日广东省佛山市也曾发生1例类似病例，其后5名家属相继感染发病；2002年12月10日，名叫黄杏初的广东河源农民因发烧住进了医院，他是至今有据可查的第一位非典病人，也是后来被学界命名为SARS的病毒的起点。随后在中山市、广州市也有类似病例报告

世界卫生组织（WHO）于2003年2月14日出版的疫情周报中首次报告：中国广东省出现“急性呼吸综合征（acute respiratory syndrome, ARS）”。

（二）疫情的扩散

2003年3月1日，对北京来说是一个黑色的日子。凌晨1时，27岁的山西籍女子于某由于多日持续高烧，呼吸困难，在山西省人民医院呼吸科主任的“亲自护送”下住进了解放军总医院。“非典”也正式进入北京。于某虽来自山西，而她的“肺炎”源自广东

2003年4月20日，时任卫生部部长张文康、北京市市长孟学农被免职。新上任的卫生部常务副部长高强坦率承认，北京疫情已经十分严重。截至4月18日，北京已经确诊“非典”患者339例、疑似病人402例（而在4天前，官方公布的数字是37例）。

随后，疫情开始在全国蔓延：吉林出现首例输入型病例，紧接着是河北、辽宁……建一所临时性的传染病医院，已成为当时北京市当时的不二选择——于是就出现了小汤山医院。

2003年2月28日，在越南河内首先发现一例“成人呼吸窘迫综合征”（adult respiratory distress syndrome）患者，参与救治的医务人员中7人感染发病。之后在中国香港、加拿大、新加坡、中国台湾等地相继有类似病例报道，并有参与救治的多名医务人员感染发病。

2003年3月15日，WHO将这种疾病正式命名为“严重急性呼吸综合征”（severe acute respiratory syndrome, SARS）。4月8日，我国将该病命名为传染性非典型肺炎（communicable atypical pneumonia, CAP），并列为乙类法定传染病管理。4月16日，WHO宣布该病的病原体为一种新型冠状病毒——SARS冠状病毒，以前从未在人类身上发现。

（三）疫情的结束

2003年6月20日，最后一批18名非典患者从北京小汤山的“非典医院”里走出来。4天后，WHO宣布，北京不再属于“非典”疫区。

二、SARS病原

SARS的病原体是SARS冠状病毒，因其在电子显微镜下的形态貌似宋代官员的官帽而得名。SARS的病原体一度捉摸不透。它曾被怀疑是禽流感（H5N1）、衣原体或副黏液病毒。

SARS的病原学研究经历了以下过程：

* **3月17日：**WHO成立10个国家的13个实验室组成 SARS病原学研究实验室网络；
* **3月27日：**香港大学首先对外公布检测到冠状病毒，并送美国CDC等网络实验室鉴定；
* **4月12日：**加拿大率先公布SARS冠状病毒全部基因序列，美国也随后测定出SARS冠状病毒全部基因序列，并与加拿大公布的序列基本一致；
* **4月16日：**荷兰动物学家利用猴子进行动物实验，SARS冠状病毒完全符合科赫原则；
* **4月16日：**WHO宣布本次传染性非典型肺炎的病原为SARS冠状病毒。

三、SARS流行特征

（一）传染源

病人是SARS的主要传染源，出现症状时即有传染性，其传染性强弱与病情轻重有一定关系；其中有少数病例传染性很强，被称为“超级传播者”。普遍认为，SARS只有位于发病期的病人才有传染性，而在潜伏期和恢复期没有。

动物也是SARS的传染源。野生果子狸粪便中发现SARS病毒，与人类冠状病毒高度相关。10名野生动物经营者血清SARS抗体，5人阳性。首发病例多为从事与动物接触有关职业，部分社区散发的SARS病例未发现与病人的接触史。3家野生动物批发销售市场的508人血清中66人SARS抗体阳性，其中又以经常接触果子狸、山猪、兔子和蛇的人员甚高。

（二）传播途径

飞沫是最肯定、最重要的传播途径，也是家庭内和医院内感染的主要途径之一。

实验室感染也是SARS的传播途径之一。在2003年SARS疫情得到控制之后，在2004年，还发生了新加坡研究人员实验室感染，以及3~4月中国CDC病毒所实验室感染。

（三）人群易感性

人群对SARS病毒普遍易感，发病主要与密切接触有关，慢性疾病、年长患者病死率较高。

（四）流行特征

SARS从医院感染开始，早期医务人员感染率高。局部聚集性和散发病例并存。在人口密集的大、中城市流行。始于冬春季，结束于夏季。采取有效措施能控制流行。

医院感染高发的可能原因包括：对SARS的认识不足（新发传染病），综合医院缺乏收治条件（导致院内感染），信息交流不畅、应急反应慢，医务人员未得到及时的培训，医院感染管理工作基础薄弱（人员数量、业务水平、感染管理及措施落实等）。尤其是医院中的病毒往往高度耐药。

四、SARS预防策略与措施

“五早”——早发现、早诊断、早报告、早隔离、早治疗；医院设发热门诊；机场、车站、海关等过境处对出入人员体温监测，及时发现病人和疑似病人。

**隔离**十分重要。临床诊断病人与疑似病人应分别住不同的病区。隔离区的要求包括：

* 划分污染区、半污染区和清洁区；
* 在半污染区内穿工作衣裤、鞋、帽、口鼻罩；
* 进入污染区要着完整的防护服。

病人应隔离到临床表现完全消失后5~7天。

**接触者管理。**密切接触者均应实施医学观察或适当的管理与隔离，隔离或医学观察通常为14天，这是基于SARS的最长潜伏期来确定的。

**医务人员防护。**采取三级防护为主的综合防护原则，主要对象包括临床、实验室、流行病学调查和疫情监测人员。

**消毒。**消毒的对象包括空气、地面和物体表面、医疗用品、病人排泄物和分泌物、病人的便器和浴盆、病人用过的救护车推车和轮椅等。然而，也存在“过度消毒”的问题：一是无法证明消毒用品能杀灭病毒；二是吸入过量的消毒用品可能会导致个人健康问题。

其他措施包括建立和完善疾病监测与管理体系，以及开展宣传教育。

五、SARS控制的思考

SARS流行初期，面对新发传染病，政府措施不当，局面混乱，危机得不到缓解；个人的观点和传言变为新闻事实；前景持续暧昧模糊；专家学者的评论符合媒体的需求。

SARS的传播模式是以医院为中心的传播，以及以家庭为中心的传播。此外，还有中央空调系统与通风设备的污染。

对新发传染病，最关键、最有效的措施是对传染源的隔离、切断传播途径，以及保护易感人群。

SARS疫苗的研发进展迅速，2003年4月1日，中国成为第一个批准SARS疫苗进入临床研究的国家。疫苗上市有四道必需程序：

* **一期：**人数较少，主要观察疫苗是否安全，接种后是否产生免疫力，实验对象严格隔离，受到密切监控；
* **二期：**对象数百人，主要研究和评估不同剂量、针次、间隔时间的疗效差异；
* **三期：**对象增至数千人，观察大样本下疫苗的效果和安全性，需对照组来证明疫苗是否有保护作用；
* **四期：**疫苗进入市场。但关非万无一失，监控投放市场可能出现的问题。

六、SARS提示的公共卫生问题

SARS是一种尚未被人类认识的新型传染病，在疫情发生初期，我们对疫情的预警机制不健全，应对准备不充分，信息传递不通畅，应急处理不完善，防治工作有些被动。

——高强《东盟与中日韩非典型肺炎防治高级国际研讨会开幕词》

对于以上问题，公共卫生投入不足是主要根源。SARS以前，卫生事业费占财政支出的比重逐年下降。上世纪80年代平均为3.1%，2002年下降到1.7%。公共卫生投入结构不合理。公卫事业费约占总卫生事业费的12%，而多数发达国家公共卫生事业费占总卫生事业费的比例已达50%左右

SARS以前，我国农村卫生投入严重不足，公共卫生应急体系几乎一片空白。三级医疗网濒临解体，1/3的乡镇卫生院基本瘫痪，1/3仅能维持生计，1/3能够发展。农村合作医疗覆盖率仅有10%左右，农民抵御重大疾病灾害的能力十分脆弱。

“权大于法”的不良风气掩盖了一些重大疫情流行的真相，增加了传播的危险。……1989年制定了传染病防治法，但在虚报政绩、报喜不报忧的不良风气干扰下，一些地方政府和职能机构在有可能产生地区公共安全震荡的疫情面前，仍然习惯于采取“捂盖子”的行动。……SARS的传播冲击了一些政府职能机构这种不良作风，一批责任领导的撤职就是一个警告。

——《文汇报》

综上所述，SARS对社会的影响包括：对健康及生命的威胁，防治代价巨大，对经济、贸易的影响，对社会稳定的影响，对政治、外交的影响，引起社会恐慌等。

七、SARS余劫

超级传播者现象之所以产生，人为因素大于生物因素。人为因素以疫情早期对新的疾病不认识、病人运送（传染源的移动）、防护不严的医护人员为主。

预防过度也在消毒、个人防护等方面存在。

上海的SARS确诊病例很少，但疑似病例很多。疑似病例中有相当一部分是密切接触者。

SARS存在过度诊断的问题，存在一部分“假阳性”的情况（如病人为了寻求免费治疗，托关系使自己被诊断为SARS）。生物现象政治化，北方比南方严重，后期比前期严重。

SARS后的2年，出现了许多“非因公”非典后遗症患者。他们的相同特征包括股骨头坏死、肺纤维化、抑郁症等。

第四讲 霍乱

**授课教师**赵琦 副教授（[zhaoqi@shmu.edu.cn](mailto:zhaoqi@shmu.edu.cn)）

2024.3.25

霍乱被称为“世界上最恐怖的疾病”，是“摧毁地球的最可怕瘟疫之一”。然而，也有学者认为，霍乱是世界上最容易治疗的疾病。霍乱的流行在一定程度上也带来了城市建设的新变革，尤其是下水道等污水处理工程；霍乱还新兴了一门新的学科，受到了微生物相关无数的褒奖。

一、霍乱概述

霍乱（cholera）是一种烈性肠道传染病，是WHO规定的国际检疫传染病之一，也是我国法定甲类传染病（俗称“二号病”）。

霍乱由霍乱弧菌污染水和食物而引起传播。一个人在摄入受到污染的食物或水之后12小时至5天内出现症状。临床上以起病急骤、剧烈泻吐、排泄大量米泔水样肠内容物、脱水、肌痉挛、少尿和无尿为特征。脱水和少尿会导致毒素无法被排出体外。严重者可因休克、尿毒症或酸中毒而死亡。

霍乱对儿童和成人都有影响。

多数感染了霍乱弧菌的病人不出现任何症状（即隐性感染），然而这种细菌在感染后的1~10天内,会出现在病人的粪便中并被排泄到周围的环境之中，这样就有可能感染他人。有症状的病人中，多数会出现轻度或中度症状，而少部分病人会出现急性水样腹泻，并伴有严重脱水。如不经治疗，可导致死亡。

二、霍乱病原学

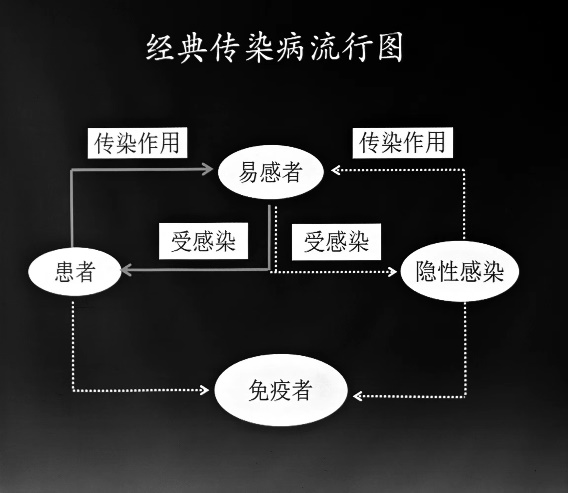
霍乱弧菌呈革兰氏阴性，菌体短小呈逗点状；有单鞭毛，利于穿透屏障、进入体内、快速繁殖。

霍乱弧菌兼性厌氧，营养要求不高，耐碱不耐酸（pH7.4~9.6）（人体内肠道是碱性环境），能在无盐环境中生长，生长温度16~42℃，以37℃为宜，繁殖速度快（8~12min一代）。

霍乱弧菌菌体抗原（O）耐热，O抗原特异性高，有群特异性和型特异性两种抗原，是霍乱弧菌分群和分型的基础；鞭毛抗原（H）不耐热，各种霍乱弧菌的H抗原大多相同。O抗原可作如此细分：

霍乱弧菌产生三种毒素

* I型毒素：内毒素，为霍乱菌疫苗免疫的主要成分；
* II型毒素：为外毒素，霍乱肠毒素，是最强烈致泻毒素，有抗原性；
* III型毒素：发病作用上意义不大。



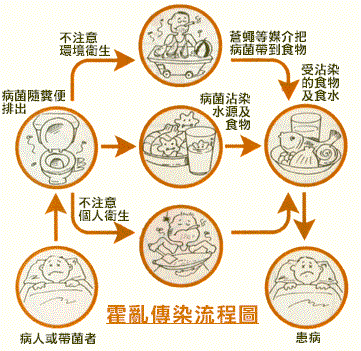
三、霍乱流行病学

（一）传染源

病人和带菌者是霍乱的传染源。

* **病人：**轻、中、重（93%、5%、2%）。
* **带菌者：**
  + 潜伏期带菌（1-2天）；
  + 病后带菌（三个月内为恢复期带菌，三个月以上为慢性带菌，国内报道400天，国外报道10年）；
  + 健康带菌（7天），病人的密切接触者60~80%感染者无症状。

（二）传播途径



（三）易感人群

人群普遍易感，病后普遍有免疫力。霍乱有季节性和地区性。

（四）防治原则

霍乱的防治以预防为主。人群的菌苗（非口服菌苗、口服灭活菌苗、口服活菌苗）预防接种，可获良好效果。治疗主要为及时补充液体和电解质及（在必要的情况下）应用抗生素。

四、霍乱流行史

时至今日，世界范围内共发生了七次霍乱世界大流行。其中，古典生物型引起六次世界大流行；埃尔托生物型引起第七次世界大流行；专家预测O139有可能引起第八次世界大流行。

（一）从疫源地到全球化疾病

霍乱有3个疫源地：

* **印度恒河三角洲（O1群，古典生物型）：**六次世界性大流行，1817~1923年；
* **印尼苏拉威西岛（O1群，埃托生物型）：**第七次世界大流行，始于1961年；
* **孟加拉湾（O139，Beolgal）：**始于1992年，危害相同。

南亚各文明的宗教（主要是印度教）朝圣与霍乱流行有关，恒河是印度教的“圣河”，人群的聚集和水体的污染极易导致大规模传染，堪称“因信成疫”。19世纪欧洲国家的全球殖民扩张，也使得霍乱得以从南亚传染至全球，造成了全球性流行。

牛津大学历史学家马克·哈里森指出，19 世纪霍乱大流行既是全球化的结果，也是全球化进一步深化的原因。正是由于经济、贸易、人口等的全球性流动，才导致霍乱的全球性蔓延。由于霍乱的全球性蔓延才使得国际性的经济、政治、医疗卫生等的合作成为可能，最终促使人类在面对共同命运的时候协调反应、加强对话。他还将19世纪分为三个阶段：

* **全球化：**第一波霍乱的爆发与传播（19世纪20~30年代）；
* **全球化格局中的疾病传播：**霍乱的再次爆发（19世纪40~50年代）；
* 帝国的危机与国际卫生合作（19世纪60~90年代）。

霍乱传入中国是在1820年（嘉庆二十五年），从中国沿海向内陆传播。

霍乱还影响了相当多的文学作品，如《霍乱时期的爱情》《面纱》《屋顶上的轻骑兵》等。例如，在《霍乱时期的爱情》中，男主人公阿里萨因为对费尔米娜痴情，“腹泻，吐绿水，失去了辨别方向的能力，还常常突然昏厥”，让他的母亲误以为他得了霍乱。

所有的霍乱病例都是发生在贫民区……设备齐全的殖民地时期的房屋有带粪坑的厕所，但拥挤在湖边简易窝棚里的人，却有三分之二在露天便溺。粪便被太阳晒干，化作尘土，随着十二月凉爽宜人的微风，被大家兴冲冲地吸进体内……

……霍乱流行的头两周，公墓就已人满为患。

——加西亚·马尔克斯《霍乱时期的爱情》

（二）霍乱与污水处理

1854年，英国伦敦的宽街爆发了霍乱，当时认为霍乱是通过空气传播的。而医生约翰·斯诺则认为其是通过水传播的，并通过在地图上绘制死亡例和水源地位置进行了研究，提出是某个水源的供水管破裂，导致下水道污水倒灌导致了水源污染。他建议当地官员卸掉取水处的把手，从而停止受污染的供水，在那之后不久霍乱就得到了控制。斯诺也被誉为“流行病学之父”。

在宽街霍乱爆发后不久，伦敦就继续了城市下水道的建设。

霍乱期间的一系列病源的流行病学调查，使欧洲一些国家，特别是在英国，对饮水的供应和污水处理等有关问题非常重视，在英国开展了清洁水源运动，并由此开创了“公共卫生学”这一医学门类。1892年，在威尼斯举行的国际会议上，人们为防治霍乱国际公约订出防疫规章。

（三）霍乱与医用盐溶液

霍乱与医用盐溶液的发展有重要关系。19 世纪30 年代，第二次世界霍乱大流行蔓延至欧洲，威廉·布鲁克·奥·肖尔西首次提出通过静脉注射盐溶液补充病人血容量；托马斯·拉塔进行了临床应用，由此开始了盐溶液的临床应用。生理盐水、平衡盐溶液、复方氯化钠溶液、乳酸钠林格注射液都是医用盐溶液。

五、小结

* 霍乱是急性肠道传染病，能引起剧烈腹泻。
* 霍乱发病急、传播快、波及范围广、能引起世界大流行。
* 霍乱的菌型转变会引起新的流行高峰。
* 防治形势严峻，防治工作艰巨，应引起我们高度重视。

第五讲 艾滋病

**授课教师**张铁军 教授

2024.4.8

一、艾滋病概述

艾滋病，即获得性免疫缺陷综合征（Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS）由人类免疫缺陷病毒（Human Immunodeficiency Virus, HIV，俗称“艾滋病病毒”）引起。感染HIV将可能（而不一定）导致AIDS。HIV只在人与人之间传播，主要侵犯人体免疫系统。目前还没有能完全消灭艾滋病病毒的药物，因此艾滋病的预防最重要。

每年12月1日是世界艾滋病日，这一天的设立是为了提高公众对AIDS在全球传播的意识，并对死于该疾病的人表示哀悼。2023年12月1日是第36个世界艾滋病日，当年中国的宣传主题是“凝聚社会力量，合力共抗艾滋”。

2022年，全球范围内预计有3900万艾滋病病毒携带者，新增130万艾滋病感染者，因艾滋病死亡人数约63万；在<15岁的未成年人中，约有150万艾滋病感染者，新增13万艾滋病感染者，因艾滋病死亡人数约8.4万。每天约有3600例新增艾滋病感染，其中约50%都在撒哈拉以南非洲，约有360例是15岁以下未成年人，而约有3200例是15岁以上成年人（约46%是女性，约30%是15~24岁的年轻人，约18%是15~24岁的年轻女性）。

艾滋病传播途径以性传播为主。异性性传播是当前影响我国艾滋病流行的最主要因素，西南和新疆等部分省份以异性性传播为主，多种性传播并存。

二、艾滋病基本流行特征

（一）中国范围内流行特征

1. 全国疫情整体保持低流行状态，但部分地区流行程度较高；
2. 经静脉吸毒和经母婴传播降至较低水平，经性传播成为主要传播途径；
3. 各地流行模式存在差异，中老年人、青年学生等重点人群疫情上升明显；
4. 存活的感染者和病人数明显增多，发病人数增加。

（二）上海市范围内流行特征

1. 上海市艾滋病疫情维持低流行水平。2022报告的感染者人数分别较2021年及2020年同期下降28.9%和18.8%；
2. 上海市报告的艾滋病病毒感染者仍以男性为主。报告的男性感染者1093例，占90.9%，与去年同期持平；
3. 经性途径传播仍是上海市艾滋病的主要感染途径，且仍以男性同性性传播为主。在报告发现的艾滋病病毒感染者中，经性传播占94.9%；男性同性传播占性传播途径的53.9%；
4. 上海市已连续13年无母婴传播病例报告；
5. 上海市艾滋病治疗覆盖率达到90%以上、艾滋病治疗成功率达到98%以上。

艾滋病当前仍是一个值得关注的流行病。艾滋病严重威胁人群健康，尤其是青壮年的人口；耗费医疗资源；影响社会的稳定；影响国家的安全。

三、艾滋病的起源

艾滋病病毒被认为最初来自非洲中西部的灵长类动物。在美国《科学》杂志上报告说，艾滋病病毒-1型M组的共同祖先最早出现于1920年左右的金沙萨，那个时候刚果（金）叫做扎伊尔，是比利时的殖民地，金沙萨则叫做利奥波德维尔。

1920年至1960年间，一场“完美风暴”促成艾滋病病毒-1型M组在当时的刚果（金）流行，相关因素包括城市人口增长、繁忙的运输网络、性交易增加以及未经消毒的注射行为等，其中最关键的是铁路系统。该国殖民时期的记录表明，上世纪40年代末期，每年超过100万人途经当时中非最大的城市金沙萨乘火车出行。

四、艾滋病的治疗

艾滋病目前医学无法治愈。1996年发现鸡尾酒疗法（高效抗逆转录病毒治疗）以后，一开始只能将病人寿命延长8年；2000年时，基本上能延长生命30年以上；到2010年能延长寿命到50年以上。

数据显示，2014年，接受抗艾滋病病毒（HIV）药物治疗的人数超过了感染这种病毒的人数。这是自27年前抗逆转录病毒药物问世以来，接受抗艾滋病病毒治疗的人数首次超过艾滋病病毒感染的人数。

第六讲 鼠疫

**授课教师**胡屹 副教授

2024.4.15

烈性传染病也有历史，也是历史的一部分，但它的历史常常被历史学家忽略。科学家们在寻找预防治疗方法，努力将其消灭的时候，也很少认真考虑其来龙去脉。烈性传染病史的关键问题是，该病自古就存在，由于某种环境的改变而光顾人类社会？还是由于某种变异而出现新的品种？

一、鼠疫的三次大流行

（一）查士丁尼大瘟疫

鼠疫的第一次大流行被称为“查士丁尼大瘟疫”，其起源于541年，从埃及培鲁沁传染至拜占庭帝国，导致了帝国1/3人口死亡，严重影响了拜占庭帝国的经济。541~717年，鼠疫扩散到西欧与不列颠，由法国传染至爱尔兰与不列颠西部，导致2500万人死亡。

（二）黑死病

第二次鼠疫大流行即黑死病，发生于14~15世纪，其由蒙古草原传染至中国，再传染至欧洲、非洲。黑死病导致了30%的中国人口死亡，欧洲30%到60%的人口死亡，全球人口由4.5亿下降到3.5亿。这一轮鼠疫流行到1700年才结束，期间定期在欧洲流行，每次流行中死者以10万计。

1346年~1350年：欧洲人口急剧下降，死亡率高达30%。黑死病被认为是蒙古人通过商船带到欧洲的——1347年，克里米亚与墨西拿（西西里岛）间的贸易船上带来被感染的黑鼠或跳蚤，不久便漫延到威尼斯。1348年，疫情又传到法国、西班牙和英国。1348~1350年，向东传至德国和斯堪的纳维亚。1351年，传到俄罗斯西北部。

欧洲有约2500万人死亡，欧亚非则共约5,500万至7500万人死亡。

（三）第三次大流行

第三次大流行，又称为香港大流行，其1855年始于中国，1955年结束。首波流行于中国，死亡1200万人。1894年，印度大鼠疫；1910~1911年中国东北大鼠疫。在1860年前后战乱中的中国，瘟疫已遍地流行；除霍乱外，安徽等地也发生了鼠疫；远离战乱的云南也爆发鼠疫，死亡200多万。关内民众东北大迁移也造成了东北地区的鼠疫大流行。

二、科学家发现鼠疫细菌的竞赛

19世纪末是细菌学发展的黄金时代。在香港大流行期间，法国微生物学家亚历山大·耶尔森和日本微生物学家北里柴三郎先后来到香港，进行鼠疫病原体相关的研究。两人发现鼠疫杆菌的先后已无从考证，但北里柴三郎的研究结果存在事实性错误，故目前普遍认为是耶尔森发现了鼠疫杆菌。

三、鼠疫概述

（一）鼠疫杆菌概述

鼠疫杆菌分类归属为肠杆菌科、耶尔森菌属、鼠疫耶尔森菌种。其分为两个亚种：Yersinia pseudotuberculosis pestise和Y. pseudotuberculosis pseudotuberculosis。鼠疫耶尔森菌为两端钝圆，两极浓染的椭圆形小杆菌，长1~1.5μm,宽0.5~0.7μm，有荚膜，无鞭毛，无芽胞，不活动。

鼠疫杆菌为兼性需氧、厌氧菌。普通培养基上生长良好，培养的最适温度是28℃~30℃，最适pH是6.9~7.2，24~48h形成典型的小菌落。

鼠疫杆菌有两个重要抗原：

* **荚膜FI抗原：**抗原性较强，特异性较高，有白细胞吞噬作用；
* **毒力V/W抗原：**V抗原是蛋白质，可使机体产生保护性抗体，W抗原为脂蛋白，不能使机体产生保护力。

鼠疫杆菌有两类主要毒素：

* **外毒素（毒性蛋白质）：**鼠疫杆菌存活期间产生；
* **内毒素（脂多糖）：**鼠疫杆菌死亡后释放，主要发挥作用的毒素。较其他G-菌内毒素毒性强，能引起发热、DIC、组织器官内溶血、中毒性休克、局部及全身施瓦茨曼反应。

鼠疫杆菌抵抗力较弱，对光、热、干燥及一般消毒剂均较敏感。在潮湿、低温与有机物内存活时间则较久，在痰和脓液中可存活10~20天，在蚤粪中可存活1个月，在尸体中可存活数周至数月。

（二）鼠疫临床类型

鼠疫的临床类型可分为腺鼠疫、败血症型鼠疫和肺鼠疫，分别攻击淋巴、血液和肺部。

腺鼠疫最为常见，表现为急性淋巴结炎，腹股沟淋巴结最常累及，往往因继发败血症或肺炎而死亡。腺鼠疫潜伏期为2~8天，若有预防性接种则潜伏期可能更长。

败血症型鼠疫多继发于肺鼠疫或腺鼠疫，其为最凶险的类型，起病急骤，导致寒战、意识不清、感染性休克、广泛皮肤出血和坏死。

肺鼠疫可以原发，也可能继发于腺鼠疫，其起病急，高热及全身毒血症症状。全身皮肤发绀呈黑紫色，故有“黑死病”之称。

四、鼠疫发生和流行机制

鼠疫的主要宿主是啮齿类动物，节肢类动物也是其传播媒介。由于节肢类动物以血为食，故其在叮咬啮齿类动物后就会感染节肢类动物。鼠疫杆菌在其消化道内大量繁殖，导致食物无法通过消化道，其会更加奋力吸吮血液，从而将细菌散播到健康个体皮肤的表面和血液中。

鼠疫杆菌在人体中的扩散途径一般是“淋巴结→血液系统→肺”，因此一般先后发生腺鼠疫、败血症型鼠疫和肺鼠疫。肺鼠疫会导致患者咳嗽、吐痰，从而传播鼠疫。

（一）传染源

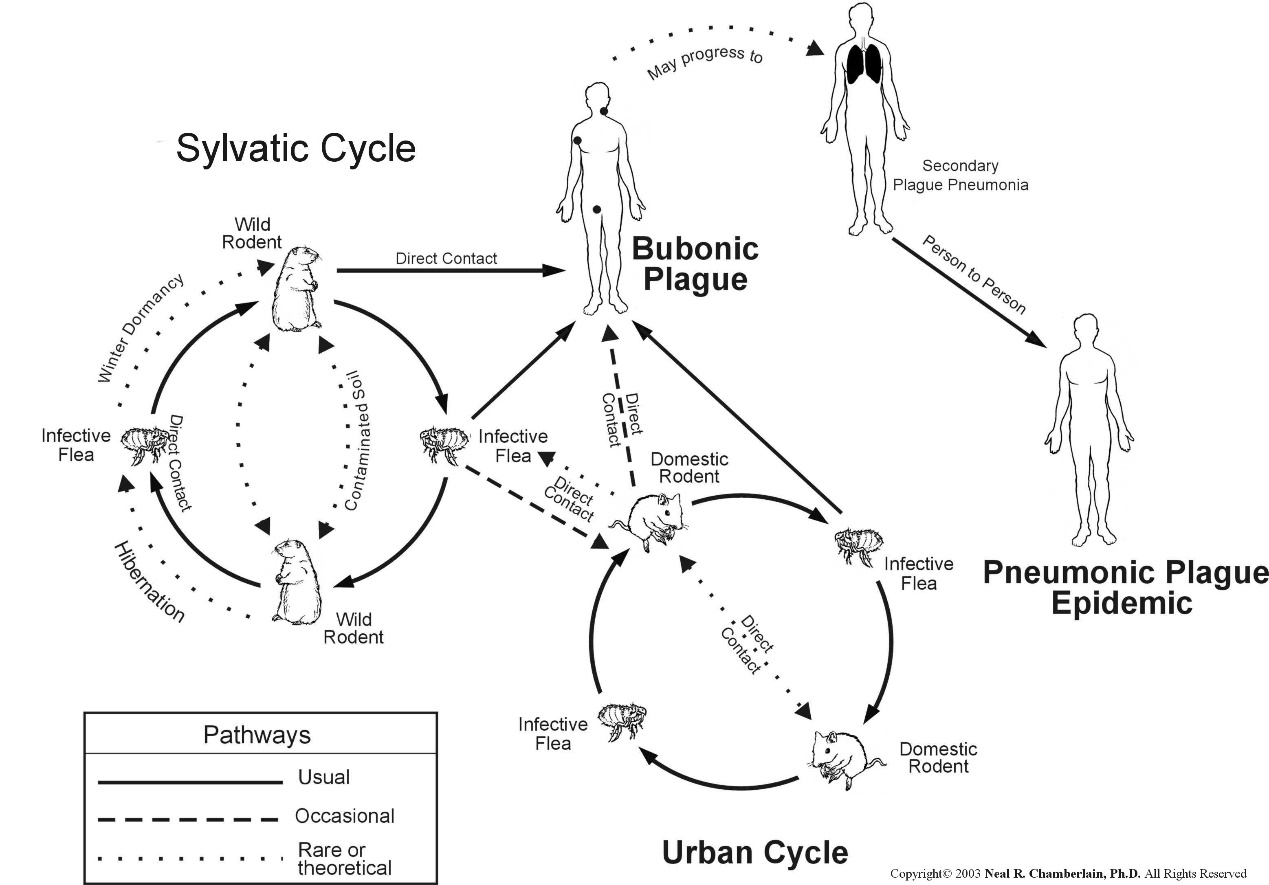
鼠疫的传染源是啮齿类动物，如旱獭、野鼠、家鼠等。肺鼠疫的患者也是传染源。鼠疫的宿主分为以下三类：

* **主要宿主：**在长期保存鼠疫菌中起决定性作用的宿主；
* **次要宿主：**在疫源地中参加鼠疫流行，但不起主要作用的温血动物；
* **偶然宿主：**疫源地中有些数量比较少的啮齿类和食肉动物。

在鼠疫疫源地，鼠疫菌主要通过蚤类在宿主动物间传播。我国已发现59种节肢动物可以自然感染鼠疫菌，包括51种蚤类、4种蜱类、2种螨类、2种虱类。

（二）传播途径

鼠疫的传播途径如下图：



鼠疫可以通过皮肤、飞沫（呼吸系统）、消化道传播。

（三）人群易感性

鼠疫对人类普遍易感，可以通过疫苗接种获得短期免疫。存在比例极低的隐性感染人群。病愈后可获得长久免疫。

（四）流行病学特征

鼠疫属于自然疫源性的疾病，在世界各地都存在鼠疫的自然疫源体（如上文提及的动物宿主）。因此，在人类社会中鼠疫流行前，会出现啮齿类动物之间的鼠疫流行。鼠疫的自然疫源地的判定标准是：

1. 具有适宜的景观；
2. 主要动物宿主，其种群覆盖度高，密度高且稳定；
3. 主要宿主的主要媒介，蚤指数应≥1；
4. 主要宿主或其主要体外寄生虫体内检出鼠疫菌。

由此，可以将鼠疫的自然疫源地分为三类：

1. 疫情稳定性疫源地：如呼伦贝尔高原蒙古旱獭疫源地；
2. 疫情活跃性疫情地：如青藏高原喜马拉雅旱獭疫源地；
3. 疫情偶发性疫源地。

鼠疫具有季节性。自然界多发于5~6月，此时温度、湿度上升，植被增加，啮齿类动物和节肢类动物数量也随之增加；人类社会中多在自然界后发，约发于6~9月；肺鼠疫多发于10~11月，此时气温下降，人的活动范围更多聚集在室内，容易导致感染。

鼠疫的流行因素包括气候因素和跨物种传播。人类活动无限制的扩张也可能导致鼠疫的扩散，如东北大鼠疫就是大量捕猎旱獭（旱獭皮可以被伪造成当时在欧洲流行的貂皮的样子）的结果。

五、鼠疫流行趋势

上世纪中叶以来，世界鼠疫疫情呈上升趋势。在我国，鼠疫流行水平一直较低，2000年左右出现了一波小规模的鼠疫疫情。

动物鼠疫流行病学的特点是长时间的间断性以及经过一段时间的间歇期后再次爆发流行的突然性。影响因素包括宿主和媒介（数量）、病原体（自然弱毒的出现）、自然和人为因素；非生物因素，主要是地理因素，如水文、地质、气象和太阳黑子活动等。

六、鼠疫预防管理

（一）管理传染源

注意灭鼠、灭蚤；加强疫情监测；加强病人分泌物与排泄物管理；加强疫源地的监测。

（二）切断传播途径

加强国际检疫和交通检疫；对来自疫区的车、船、飞机进行严格检疫并且灭鼠灭蚤；对可疑旅客应隔离检疫。

（三）保护易感者

进入疫区的医护人员应做好个人防护；注意预防接种。

（四）鼠疫的监测

鼠疫的监测大致上分为两类：主动监测（如中国、俄罗斯）、被动监测（如美国）。我国监测鼠疫的方式是根据全国鼠疫监测工作方案，鼠疫疫源地的动物鼠疫监测以固定监测点为主。

监测的内容包括：

* **宿主动物监测：**主要监测啮齿类宿主动物的异常情况、种群结构、密度、季节变动等方面的内容。
* **媒介监测：**动物鼠疫的主要传播媒介为蚤类，蚤类的种群数量、生态习性、季节消长直接关系到动物鼠疫发生、流行的时间和强度。
* **病原学和血清学监测：**鼠疫监测的重要部分，可为确定或追溯鼠疫发生，探索鼠疫自然疫源地鼠疫菌保存机制和预测预报等服务
* **其他监测：**鼠疫流行是病原体、宿主、媒介、人文环境和地理环境相互作用的结果

针对鼠疫的疾控信息主要是避免在鼠疫疫源地接触鼠及旱獭，特别是病死旱獭——具有感染鼠疫的风险；避免对这些动物接触、剥皮、煮食；避免去鼠疫感染者家中看望，或前去为鼠疫死亡者吊唁。

第七讲 埃博拉出血热

**授课教师**陆一涵 副教授（[luyihan@fudan.edu.cn](mailto:luyihan@fudan.edu.cn)）

2024.4.22

一、对埃博拉病毒病的基本认识

（一）埃博拉病毒病历史

1976年，南苏丹Nzara、刚果民主共和国Yambuku同时暴发疫情，首次确认埃博拉病毒病（EVD）。刚果疫情发生在埃博拉河附近的一处村庄，该病由此得名。埃博拉病毒病的平均病死率约为50%，在以往疫情中病死率从25%到90%不等

2014~2016年西非疫情是有史以来规模最大、最复杂的疫情。本次疫情出现的病例和死亡数字超过以往疫情的总和。疫情在国家之间蔓延：首先在几内亚发生，随后通过陆路边界传到塞拉利昂和利比里亚。

（二）埃博拉病毒病原学

埃博拉病毒属于丝状病毒科，不分节段的单股负链RNA病毒；呈多形性，一般呈长丝状，有时有分支；直径大约为80~100 nm，平均长度约1000 nm；有脂质包膜，表面有8~10 nm长的纤突；由一个螺旋形核糖核衣壳复合体构成，含负链线性RNA和4个毒粒结构蛋白。

埃博拉病毒对热有中度抵抗力。其在血液样本或尸体中可存活数周；4℃存放5周其感染性保持不变；60℃灭活需要1小时；100℃灭活需要5分钟。

埃博拉病毒对紫外线、γ射线、甲醛、次氯酸、酚类等消毒剂和脂溶剂敏感。

目前，埃博拉病毒已发现6种亚型：扎伊尔型（EBOV，对人致病性最强，曾引起暴发）、苏丹型（SUDV，对人致病性次之，曾引起暴发）、本迪布焦型（BDBV，对人致病性再次之，曾引起暴发）、塔伊森林型（TAFV，对黑猩猩致病性强，对人似较弱）、雷斯顿型（RESTV，引起猴类致死但尚未引起人类疾病）、邦巴里型（Bombali，蝙蝠体内发现，可能可以感染人类）。

（三）流行特征

1. 传染源

埃博拉病毒的自然宿主是果蝠。埃博拉病毒的感染可分为灵长类动物感染和人间原发感染，感染的灵长类动物与人类就是传染源。人与人之间还会进行人间传播。

2. 传播途径

接触传播是最主要的传播途径：直接接触病人的体液或血液感染。家庭和社区内感染发生于护理、葬礼时；医院内感染发生于治疗/护理病人时。

尚未证实有通过空气传播和性传播的病例发生。

3. 易感人群

人群普遍易感，主要集中在成年人。高风险人群包括医护人员、与患者密切接触者，以及与死者尸体有直接接触的送葬者。

（四）临床症状与体征

埃博拉病毒病的潜伏期为2~21天，一般为8~10天。潜伏期没有传染性。

埃博拉病毒病的临床症状包括：急性起病、高热、畏寒、极度乏力、肌痛、头痛和咽痛（干期）；伴恶心、呕吐、腹痛、腹泻、粘液便或血便、皮疹。3~4天出现持续高热，感染中毒症状和消化道症状加重，有不同程度的内出血和外出血（湿期）。严重者可出现意识障碍、休克及多脏器受累，多在发病后2周内死于出血、多脏器功能障碍。病理改变是皮肤、粘膜、脏器出血，多器官可见灶性坏死。

（五）埃博拉病毒病的防治

1. 埃博拉病毒病的治疗

目前尚无有效药物治疗埃博拉病毒病。疫苗可预防扎伊尔型EBOV。治疗埃博拉病毒病，首先需要隔离患者；可以进行补液和对症治疗等支持性护理；可以使用单克隆抗体（mAb114和REGN-EB3）进行抗病毒治疗。

2. 埃博拉病毒病的预防和控制

**野生动物与人传播风险：**接触受到感染的果蝠、灵长类、森林羚羊或豪猪，以及食用此类动物的生肉。处理动物时应当戴上手套并且穿上其他适当防护服，动物产品（血和肉）应当在食用前彻底煮熟。

**人际间传播风险：**直接或者密切接触有EVD症状者，尤其是接触体液在家照护病人时，应戴上手套和适当的个人防护装备。探视住院病人以及在家照顾病人之后，要定时洗手

**其他疫情控制措施：**及时安全埋葬死者；对所有接触者实施21天健康监测，将健康人员与病人分开；保持良好卫生的重要性，并保持环境清洁。

二、2014~2016年埃博拉疫情

（一）疫情概述

2014~2016年埃博拉疫情是20世纪70年代发现埃博拉病毒以来最大的一次流行。疫情在几内亚、塞拉利昂、利比里亚集中流行，并蔓延到了尼日利亚等周边国家，以及美国、英国、西班牙、意大利等欧美国家。

此次疫情的传播动力学参数如下：

* 病毒特征、临床过程、传播特点与既往类似
* **病死率：**70.8%
* **潜伏期：**11.4天（2-21天）
* **基本再生数（R0）：**几内亚1.71，利比里亚1.83，塞拉利昂2.02
* **实际再生数（R）：**几内亚1.81，利比里亚1.51，塞拉利昂1.38
* **发病到入院：**5.0±4.7天
* **代际间距：**15.3天
* **住院时间：**6.4天

（二）疫情诊断

此次疫情的诊断标准是：

* **留观病例：**具备流行病学史中任何一项的发热患者（体温>37.3℃）
  + 来自疫区或21天内有疫区旅行史
  + 21天内接触过来自或曾到过疫区的发热者
  + 21天内接触过患者及其血液、体液、分泌物、排泄物或尸体等
  + 接触过被感染的动物
* **疑似病例：**具备流行病学史中任何一项，且符合以下三种情形之一者
  + 体温≥38.6℃，严重头痛，肌肉痛，呕吐，腹泻，腹痛
  + 发热伴不明原因的出血
  + 不明原因猝死
* **确诊病例：**留观或疑似病例经实验室检测符合下列情形之一者
  + 核酸检测阳性
  + 病毒抗原检测阳性
  + 分离到病毒
  + 血清特异性抗体检测

埃博拉病毒病需要与其他疾病作鉴别诊断，包括：马尔堡出血热、克里米亚刚果出血热、拉沙热和肾综合征出血热等其他病毒性出血热；恶性疟；伤寒；病毒性肝炎、钩端螺旋体病、斑疹伤寒、单核细胞增多症等。

（三）本次疫情特点与原因

1. 疫情特点

* 持续时间长；
* 规模最大、范围最广；
* 跨国界、跨洲际传播；
* 城市和农村均有流行；
* 医护人员感染严重。

2. 疫情原因

* 首次在西非国家发生，缺乏处置经验；
* 医疗卫生服务能力、环境卫生、丧葬习俗、宗教信仰影响（一位因EVD病死的草药医生葬礼与多达365例EVD死亡病例存在流行病学关联）；
* 跨境人员流动频繁；
* 疫区分布在人口密集区域。

三、2018~2022年疫情

2019年7月17日，WHO总干事宣布刚果民主共和国EVD疫情为“国际关注的突发公共卫生事件”。九个邻国存在较高传播风险，尤其是乌干达、卢旺达、布隆迪、南苏丹。

此次疫情的应对措施包括：

* 首次多药物随机对照试验；
* rVSV-ZEBOV紧急批准使用：刚果民主共和国、布隆迪、加纳、赞比亚；
* 提高社区对防疫措施的接受度；
* 保护卫生防疫人员（仅2019年，发生390余起袭击事件）；
* 改善卫生设施的感染防控措施；
* 加强地方卫生系统，以及对康复患者的综合治疗和支持。

对此次疫情的风险评估是：

* 通过跨境旅行造成相邻地区国家传播的风险高；
* 相距稍远的非洲地区存在中等风险；
* 非洲以外国家传播风险低；
* WHO不建议对受疫情影响国家采取全面的旅行或贸易限制措施。

第八讲 流行性感冒

**授课教师**张涛 副教授（[tzhang@shmu.edu.cn](mailto:tzhang@shmu.edu.cn)）

2024.5.6

一、流感历史回顾

（一）1918流感大流行

1918~1919年西班牙流感重度大流行，导致全球约7亿人（当时世界人口约17亿）感染，2000万~4000万人死亡（H1N1），被称为“历史上的瘟疫”。

据信，1918流感大流行的第一例病例是于堪萨斯州（Kansas）哈斯克尔县（Haskell）发生的。

这是一片充满极端的土地……到了夏天，火辣辣的太阳似乎可以把大草原晒白，高温烘烤着地面，热浪令光线也在扭曲颤动。到了冬天,奇怕的狂风横扫几百公里，将风寒指数拽至-50℃，整个地区仿佛被冰冻起来，如西伯利亚大草原般寒冷萧瑟。还有风暴，从龙卷风到令人完全迷失方向的暴风雪在整个地区肆虐。这些自然界的极端现象每季都发生，但有一种极端事件只出现了一次。

一种新的流感病毒早在1918年就发源于此。

——约翰·巴里《大流感——最致命瘟疫的史诗》

1918年1月末2月初的病人症状主要为剧烈头痛、身体疼痛、高热、干咳。随后很多牧场出现了同类病人。3月中旬，疾病似乎消失了。

迈纳——一位行医多年的乡村医生，接受过当时刚刚兴起的病菌学说的培训，在办公室内建立一个实验室，学习使用抗毒素治疗白喉和破伤风。迈纳投稿*Public Health Reports*，提出“严重型流感”的警报。

1918年3月4日，兵营Funston Camp的炊事员得了流感，三周内几千人患病，1100多住院，237肺炎，38人死亡。

整场1918流感大流行，死亡人数保守估计2100万，也可能高达5000万。主要死亡人口是20~40岁的青壮年，约占8%~10%的青年人。流感感染者的死亡率为2~20%，一般流感的死亡率仅为0.1%。流感大流行前25周内导致2500万人死亡，而因HIV/AIDS死亡同样的人数则花了25年。

……水兵可怕的症状。他们当中很多人浑身是血，但这些血不是外伤所致，大部分是鼻血，有些还咳血，另一些人耳朵出血。有些人咳嗽非常厉害，死亡后的尸体解剖表明：剧烈的咳嗽甚至导致他们的腹肌和肋软骨断裂。还有很多人受剧痛的折磨而发烧、说胡话，几乎所有尚能交流的人都抱怨说头疼，就好像有人在他们眼睛后方拼命将一根楔子敲进脑袋似的。他们还觉得身体剧痛无比，甚至连骨头都快痛断了。有几个人呕吐。一些水兵皮肤颜色异常，有些人唇边或指尖发青，还有少数几个人浑身发黑，根本看不出他到底是白人还是黑人。他们看上去几乎就是黑色的。

——约翰·巴里《大流感——最致命瘟疫的史诗》

除了1918年的大流行之外，历史上还有几次流感大流行。1957年亚洲流感大流行首发于亚洲（中国贵州），流行株为H2N2，发病率为15%~30%左右，但病死率不高。1968年香港流感大流行首发于香港，流行株为H3N2，发病率和病死率都不高。

（二）流感研究的历史

流感大流行已有几个世纪，开始认为是流感嗜血杆菌和其它细菌引起的。1931年，Shope把猪流感的病原材料接种于健康猪而引起发病，是人类对流感病毒研究的开端。1933年, Smith, Andrewes和Laidlaw用雪貂从发生在英国的病人中成功分离出流感病毒，雪貂感染流感后症状酷似病人，至今仍是流感研究的良好动物模型，对流感研究起了推进作用。

1940年代，已经观察到血凝现象；随后发现鸡胚培养方法，使得流感病毒成为最容易研究的病毒之一。1940年，Francis和Magill分别从流感病人中分离出一种与以前的流感病毒不同的病毒，因此把以前的流感病毒称为甲(A)型，将新分离的称为乙(B)型。1949年，Taylor发现了丙(C)型流感病毒。1970年代，分为正粘和副粘病毒科。

二、流感病毒病原学

（一）流感病毒基本结构

流感病毒在结构上可分为三层。外层上有血凝素和神经氨酸酶抗原，中间层为类脂质和膜蛋白，内层为基因组和核蛋白。

外层上有血凝素抗原（HA），主要功能是识别宿主细胞膜上的受体，介导毒粒囊膜与细胞膜融合，从而造成感染，是唯一能诱导机体产生中和抗体、起到保护作用的抗原；HA是变异较大的一种蛋白，流感病毒通过其变异来逃避宿主免疫系统。外层上还有神经氨酸酶抗原（NA），与HA共同决定流感病毒的亚型特异性；NA是一种水解酶，可通过水解宿主细胞膜表面糖蛋白末端的唾液酸，促使病毒颗粒从受染细胞表面释放出去，对病毒感染的扩散起促进作用；NA产生的抗体不具中和作用，仅能限制病毒繁殖量。

中间层有类脂质和膜蛋白（MP），维持着病毒外形和保护内层核衣壳。这些是流感病毒的型特异性抗原，不发生变异，是区别甲、乙、丙三型流感病毒的主要依据之一。

内层中存在着病毒基因组，为7~8个阶段单链RNA，决定了流感病毒易发生变异和不同毒株间易发生基因重组的特性。核蛋白（NP）是可溶性抗原，具有型特异性，也是区别甲、乙、丙三型流感病毒的主要依据之一。此外，内层中也有少量其他蛋白。

（二）流感病毒的分类与命名

根据M蛋白和NP蛋白的差异，可分为甲（A）、乙（B）、丙（C）。甲型根据HA和NA抗原性不同，可分为HA（H1~H16）、NA（N1~N9）。乙型、丙型至今未发现亚型。

甲型流感病毒的命名内容和顺序是：型别/宿主/分离地点/毒株编号/分离年代（HA抗原亚型和NA抗原亚型）。若宿主是人则可省略不写，其他宿主必须注明。如A/equine/Miami/1/63(H3N8)、A/HongKong/156/97(H5N1)。

乙型和丙型流感病毒的命名法与甲型相同，但由于没有HA和NA亚型的划分，故后面无亚型注明，如乙/沪防/1/77，丙/猪/京科/10/81等。

（三）流感病毒宿主范围

野鸭等候鸟和水禽是甲型流感病毒的保存宿主，其会传播病毒至一些哺乳类动物（如猪等），也会传染给其他禽类（如鹌鹑、鸡等），这些就是其中间宿主。猪是最主要的中间宿主。这些中间宿主会再把病毒传染给人类，人类之间再进行传染。

（四）流感病毒的抗原变异

抗原漂移（antigenic drift）是指流感病毒内部经常发生的小变异，HA/NA漂移独立发生，是量变的过程。

抗原转变（antigenic shift）是指甲型流感病毒的表面抗原HA和/或NA完全发生了变异，形成新的亚型，是抗原的质变。

甲型流感病毒的抗原变异性最强，常常因此而引起世界性大流行。乙型流感病毒的抗原变异性较小，可引起中等流行或局部暴发。丙型流感病毒的抗原性比较稳定，仅引起成人中散发或婴儿感染。

（五）流感病毒的生物学特性

流感病毒不耐热，56℃30分钟、100℃ 1分钟即可灭活病毒的感染性和酶活性。在低温下病毒较稳定，4℃可存活数周，在冷冻真空干燥可较长期保存。病毒在pH7.0～8.0范围内较稳定，pH<5.0或大于9.0时病毒感染力即被破坏。

干燥、紫外线、X射线、日光等均能灭活流感病毒。对乙醇、乙醚、汞、氯、酚、福尔马林、氯仿等化学物质敏感。抗生素对流感病毒无效。

（六）流感病毒的感染、排出与免疫

流感病毒感染人体后，气管粘膜的清除能力降低，增加细菌感染的风险。病毒复制只发生在呼吸道，病毒血症少见。

病毒排出在24~48小时达到高峰，然后快速下降；5~10天后很少或无法检测。儿童和免疫缺陷患者病毒排出时间更长。

流感病毒一般由呼吸道粘膜侵入而引起感染，其潜伏期短，因此，血清抗体预防感染的作用有限，初次感染后免疫不持久。抗原变异+（亚）型株、型免疫特异性可能导致多次不同（亚）型和变种的反复感染。

（七）流感临床特点

流感的潜伏期一般为1~3天，最短仅数小时。

流感起病急骤。全身症状包括全身酸痛（肌肉痛、关节痛等）、发热、畏寒、疲劳。呼吸道症状包括咳嗽、打喷嚏、咽痛、鼻塞、流鼻涕。并发症包括细菌感染、Reye综合征（常见于2~16岁的儿童，尤其是长期服用阿司匹林者。开始时患者出现恶心、呕吐，继而出现中枢神经系统症状，如嗜睡、昏迷或谵妄，并出现肝脏肿大，但无黄疸。ALT、AST、LDH和血氨均增高）。

流感各症状的持续时间是：发热3~4天，全身症状1~2周。

（八）流感与普通感冒的异同

流感与普通感冒在名称、传播途径、临床表现等方面有相似之处。

流感与普通感冒的差异主要在两方面：

* **病原体的区别：**流感是由流感病毒引起的，普通感冒的致病原为多达数百种不同病原体，包括病毒、细菌等，常为鼻病毒，此外，副流感病毒、腺病毒、RSV、冠状病毒、偏肺病毒也会导致普通感冒。
* **流行情况：**流感常发生局部甚至大范围暴发流行，周期性和季节性也是它的特点。而普通感冒一般不会引起大流行。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **项目** | **流感** | **普通感冒** |
| 发热 | 普遍 | 少见 |
| 头痛 | 普遍 | 少见 |
| 全身疼痛 | 常见 | 轻微 |
| 全身极度乏力 | 很早出现且明显 | 一般不会出现 |
| 鼻塞 | 有时会 | 常见 |
| 流鼻涕 | 有时会 | 常见 |
| 咽喉疼痛 | 有时会 | 常见 |
| 咳嗽 | 轻微或中度干咳 | 普遍且严重 |
| 并发症 | 肺炎、心肌炎、支气管炎 | 鼻窦充血或耳痛 |
| 致病原 | 流感病毒 | 细菌、支原体、病毒上百种病原 |

三、流感流行过程

（一）传染源

病人是主要传染源。从潜伏期末即有传染性，发病初期传染性最强。传染期一般5～ 7天，体温正常后不再排毒。隐性感染者排毒时间短，排毒量不大，是次要传染源。但隐性感染者在流行期和非流行期均大量存在，人数常比病人多，其活动如常，不受限制，易在人群中起传播作用。

动物方面，猪可能是人流感病毒的一个贮存宿主，也可能成为人流感病毒与禽流感病毒重组的场所。此外，鸟禽类，以及牛、马、狗等家畜也可能成为传染源。

（二）传播途径

飞沫传播是流感传播的最基本和主要途径。通过病毒污染的茶具、食具、毛巾等间接传播也有可能。传播速度和广度与人口密度有关。

（三）人群易感性

人群对未曾感染过的流感病毒普遍易感。感染后对同一抗原型可获不同程度的免疫力，所产生的抗体可维持1~2年。甲、乙、丙三型之间无交叉免疫性。

易感性无男女性别差异；新生儿和婴幼儿易感性较高，感染后症状较重，病死率高；老年人易感性一般较低；但对于新变异毒株，成人与婴幼儿的易感性相同。

（四）流行影响因素

* **温度和湿度：**低温高湿-病毒，寒冷-人体；
* **人口密度：**流感受居住条件和人口密度的影响较大；
* **交通条件与人口流动：**易引起流感的快速传播；
* **其他：**动物性因素等。

四、流感流行特征

流感每年流行。流行有季节性规律：在温带区域的冬季期间达到高峰；在有些热带国家，流感病毒全年流行，雨季有一、两次高峰。每年的流感病毒流行株均会发生一定的变异，多数是由于抗原漂移所致。大变异或新流行株可以导致流行强度增加。

（一）流感大流行

流感大流行不可预见，没有规律，可间隔10~40年；以甲型流感病毒为主，往往由新出现的流感毒株引起全球的流行；很少人具有免疫力，人群普遍易感，从而导致新病毒很容易广泛传播，且容易造成更严重的疾病。

总之，流感大流行给我们的经验教训是：

* 发生不可预见，不总是发生在冬季；
* 每次大流行间变化很大（死亡率，疾病严重程度和受威胁人群等）；
* 快速流行，病例迅速增长，一般按周统计；
* 一般流行高峰出现在6~8周；
* 关键的教训：不可预见性。

（二）季节性流感与流感大流行的比较

|  |  |
| --- | --- |
| **季节性流感** | **流感大流行** |
| 每年都面临的公共卫生问题 | 很少但无法预见地出现在人群中 |
| 人群通常会有一定的免疫力 | 人群普遍缺乏免疫力 |
| 婴幼儿和老年人属高危人群 | 全人群都受到威胁，包括健康成年人 |

（三）流感大流行相关的指标

由于流感流行所造成的超过预期的死亡率，或超过相近的几个非流行年同期的平均死亡率的部分，称为超额死亡率。

流感病例的死亡，常常是由于并发肺炎所致。肺炎与流感死亡率，或肺炎与流感死亡数占总死亡的比例的升高也常被作为发生流感流行的指标。

五、流感的预防策略与措施

应对流感大流行的措施包括疫苗、抗病毒药物和其他疾病预防措施。

（一）流感疫苗

一般而言，只有到大流行后期才可能有疫苗可用。流感疫苗一般有灭活疫苗和活疫苗。灭活疫苗中又分为全病毒疫苗、裂解疫苗（一种用物理化学方法部分或完全裂解处理的流感病毒无菌悬液。接种对象为6月龄以上人群）和亚单位疫苗（一种经处理后主要由流感病毒血凝素和神经氨酸酶抗原制成的无菌悬液。接种对象为6月龄以上人群）。

流感疫苗具有病毒株（种）特性，不同毒株间不具有交叉免疫作用。季节性流感疫苗必须根据WHO每年发布的疫苗组份推荐建议而进行改变；流感大流行疫苗生产用病毒株及疫苗检验用参考品均来源于WHO流感参考和研究合作中心。

流感疫苗是一种应用于正常人群的预防生物制品，且每年均需免疫接种。流感疫苗具有较严格的季节性，所以疫苗生产、检定、销售是在与时间赛跑，需4~6个月完成审批、生产与销售。

原则上，接种单位应为≥6月龄所有愿意接种疫苗的人提供免疫服务。优先推荐患流感后并发症发生风险较高的人群，以及有较大机会将流感病毒传播给高危人群的人员接种。患流感后发生并发症风险较高的人群包括：

* 5岁及以下儿童，尤其是2岁及以下的婴幼儿；
* 60岁及以上老年人；
* 心血管疾病（除高血压）、慢性呼吸系统疾病、肝肾功能不全、血液病、神经系统疾病、神经肌肉功能障碍、代谢病（包括糖尿病）等慢性病患者；
* 患有免疫抑制疾病或免疫功能低下的成人和儿童（包括药物或HIV感染引起的免疫抑制）；
* 18岁以下青少年长期接受阿司匹林治疗者；
* 长期居住在养老院和慢性病康复机构的人员；
* 孕妇及计划在流感季节怀孕的妇女。

（二）抗病毒药物

抗病毒药物在流行早期可能是唯一可用的医疗对策。但抗病毒药物往往没有足够的数量，效果不确定。美国的目标是储备足够治疗25%美国人口的抗病毒药物。

（三）疾病控制措施

* **隔离：**限制并隔离传染病感染者；
* **检疫：**对传染病的接触者进行检疫或医学观察，必要时限制或隔离；
* **自我保护：**加强自我防护，远离感染者或可能的感染者；
* **限制或停止群众性活动如集市、集会等：**减少人与人之间的互动，以减少疾病传播的风险；
* 停工、停业、停课。

其他减少疾病传播的方法包括遵守咳嗽礼仪（咳嗽、喷嚏时掩口鼻）、洗手等。

（四）流感流行病学监测

我国对流感的流行病学监测包括疫情监测和病原学监测。疫情监测有门急诊流感样病例哨点监测、流感暴发疫情监测等；病原学监测包括网络实验室病原监测、流感病毒变异监测、人群免疫状况监测等。大致如下：

* 门急诊ILI哨点监测系统
  + 556医院，411网络实验室
  + 监测流感活动强度、病原学变化，推荐疫苗株
* ILI/ARI暴发报告
  + 事件报告、病原检测
* 国家法定报告传染病监测系统
  + 季节性流感为丙类，禽流感和甲流为乙类
* 不明原因肺炎监测报告
* 住院SARI哨点监测

六、新型流感

新型流感主要指的是禽流感，如1997年香港流感（H5N1）、1998年香港流感（H9N2）、2003年荷兰流感（H7N7）、2013.3中国流感（H7N9）、2013.11中国流感（H10N8）、2014.5中国流感（H5N6）等。2003年底~2018年3月2日，全球报告人禽流感确诊病例860例，其中死亡 454例（病死率52.7%），分布于亚洲、非洲的16个国家/地区。

第九讲 结核病

**授课教师**王伟炳 教授（[wwb@fudan.edu.cn](mailto:wwb@fudan.edu.cn)）

2024.5.13

一、结核病的历史

（一）结核病的发现

结核病（Tuberculosis, TB）是一种历史悠久的疾病：最早明确记载18000年前，于野牛上发现。结核病可能是从牛传染至人的，也可能是人直接感染的。在中东新石器时代骨骼（7000 BC）中发现了结核病的迹象，说明史前人类具有TB；古埃及木乃伊的脊椎骨中（3000~2400 BC）也发现了结核病的迹象。

结核杆菌出现于大约7万年前，伴随着解剖学上的现代人从非洲迁出，并随着新石器时代人口密度的增加而扩大。在希腊，希波克拉底在公元前460发现TB，认为其是该时代传播最快的疾病（实际上是天花）；在南美洲，公元前750年，Paracas-Caverna文明已发现了TB；在北美洲则是随着哥伦布到来使得TB传播。

（二）结核病的研究和治疗历史

1020年时，欧洲人认为TB是一种传染病，通过接触土壤和水传播。主要防控方式有隔离，治疗方式则是食物疗法。

（结核病的治疗方式）用薄酒浸泡的狼肝、用青草喂养的母猪的猪油，或用肉汤浸泡的母驴肉。

——老普林尼（罗马自然学家）

1838~1845年期间，John Croghan将TB病人带到山洞治疗，认为温度和山洞中流通的空气可以治疗TB，但病人都在一年内死去；1854年，德国Görbersdorf开设了第一家TB疗养院。

1882年，科赫首先由肺结核病人痰中发现了结核杆菌，并且证实结核病的病原是结核杆菌；但他不承认牛结核和人结核的相似性，延迟了感染牛奶作为传染源的认识。

（三）结核病的民间传说

工业革命之前（18世纪），结核病被称为“吸血病”“消耗病”——一名患者死去，家庭内其他成员会得病；病人仿佛被抽取生命，出现眼红、浮肿、皮肤苍白、低热、咯血（被解释为“吸血需要”）等症状。

19世纪，结核病被罗曼蒂克化了。TB被认为可以产生欣快感（Spes phthisica），据信作家可以在疾病的进程中获得创作的灵感，死前获得灵感的爆发。因此，这段时间，结核病也被称为“浪漫病”。

这段时间内，结核病的症状被描述为“面色苍白、身体消瘦、一阵阵撕心裂肺的咳嗽……”，其本身则被称为“痨病”“白色瘟疫（The White Plague）”。19世纪的许多文学家和艺术家患有结核病，如济慈、肖邦、契诃夫、史蒂文生、勃朗特姐妹等。

昏暗的灵堂展开白色死亡的阴影  
无形的腐败埋伏在门口，静候着  
跟踪他前往她阴暗居处的最后途程

——雪莱《阿多尼》

（四）结核病对人类社会发展的影响

工业革命与结核病的传播有密切关系：大规模城市化、拥挤的工厂、营养不良、大气污染等都是结核病传染的重要因素。同样，结核病首次爆发（18世纪中期~19世纪中期）在英国——第一个工业化国家。随后则是法国、德国、意大利、俄罗斯等国。

有人认为，结核病是一种社会性疾病，显现了传统医学方法不能解决的问题。它是社会组织结构缺陷的结果，也是个人行为过失的结果。

二、结核病的诊断和治疗

对TB的临床诊断的方式主要有三种：细菌培养、结核菌素皮试、抗酸染色镜检。肺结核是结核病最常见的表现形式，也是最重要的流行病形式。

1921年，用于免疫TB的BCG疫苗（卡介苗）首次在法国使用；但直到二战时，其才被美国/英国/德国广泛接受。

1943年，Selman A. Waksman发现了链霉素，其被用于治疗TB，实验结果为80%治愈、20%未治愈。随后，对TB就逐步取消了住院治疗。

1946年，对氨基水杨酸、结核胺投入治疗；1950年，乙胺丁醇投入治疗；1951年，异烟肼投入治疗；1952年，吡嗪酰胺投入治疗；1955年，环丝氨酸投入治疗；1956年，乙硫异烟胺、卡那霉素投入治疗；1962年，卷曲霉素投入治疗；1965年，利福平投入治疗。

三、结核病的流行

（一）结核病全球防治

1980年末，WHO仅两位工作人员负责全球的TB控制，当时普遍认为结核病化疗的发展决定了结核病很快就不再是公共卫生的一个重要问题，但很少有人清醒地认识到在发展中国家的贫困人群中TB仍具有重大公共卫生意义。

20世纪90年代，纽约出现了一次TB爆发，病例大于350个，其TB几乎耐所有一线药物，患者几乎都感染HIV。1993年4月，世界卫生组织宣布全球处于结核病紧急状态；1995年，世界卫生组织与其他国际组织一起倡议，提高世界防治结核病日的影响力，以引起公众对结核病问题的关注。每年3月24日是世界防治结核病日。

全球范围内，结核病是十大死亡原因之一，也是最主要的单一致命传染病，2020年全球大约有1000万例结核病患者。中国是全球第二大结核病高负担国家，占全球所有发病病例的8.5%（2020年）。

（二）结核病流行的危险因素

肺结核的发生和传播与当地人群的经济收入、人口密度及流动性、营养状况、医疗卫生条件、空气质量、气象条件等因素高度相关，即与该地区社会和自然环境密切相关。

TB/HIV会出现合并感染。TB/HIV合并感染将加剧结核病在中国的流行程度：截至2019年底，我国报告存活艾滋病感染者95.8万，其中半数最终会发生活动性肺结。

近年来出现了耐多药的结核病（MDR-TB），其产生的原因可能是间断治疗或中断治疗、抗生素滥用等。

结核病与流动人口有密切关系。观光旅游、国际旅行及移民都有助于TB的传播；在很多发达国家结核病患者中至少有一半是来自外来人口；美国结核病患者中有三分之一人口是外来人员 ；发达国家中其他流动人口，如流浪者，他们感染结核病的危险性还在上升。WHO告诫：一旦流动人口问题进入紧急状态，结核病将成为首要公共卫生问题。

四、应对结核病的行动和策略

（一）控制对策

控制结核病的对策，关键在于病例发现、活动性结核病人的成功治疗、病原体监测，以及疫苗的广泛接种。对于发展中国家，一套被称为DOTS（Directly Observed Treatment, Short course）的方案被推出，包括政治承诺、痰涂片显微镜检查、药品供应、监测系统、直接督导下有效化疗方案的应用等。

（二）中国应对结核病的努力

中国当前的结核病疫情控制形势是：患病率、发病率、耐药率居高不下；脆弱人群包括流动人口、HIV感染、合并慢性病、老年人；MDR-TB产生的主要原因是不规则服药。

应对结核病的中国经验是：政府承诺、免费治疗、宣传教育。

中国在TB方面改善病人发现的分析和行动如下：

