

# 流感的治疗和预防

李素

西南医科大学附属中医医院 四川 泸州 646000

**摘要:** 每当流感季节来临时, 医务人员都面临巨大的挑战, 如菌株的变化、高危并发症的发生、疫苗的效力及抗病毒药物的研究进展。医疗机构是流感大规模暴发的高危环境, 且一旦暴发, 后果往往较一般情况更为严重。现结合目前对于流感研究的最新进展, 全面回顾流感相关知识, 在此基础之上着重说明流感预防中的注意事项。

**关键词:** 流感; 预防医学; 疫苗

流感病毒属于正黏病毒科, 是单负链RNA病毒, 通过呼吸道传播, 曾多次引起全球流感大流行, 每次流行都造成了严重的人力和物力的损失。据世界卫生组织报道: 每年流感全球流行可引起300~500万人发病, 导致2~5万人死亡, 受到流感感染的人口约20%~40%, 且流感导致的死亡率也在增加。2009年3月在墨西哥暴发的甲型H1N1流感, 传播迅速, 世界卫生组织于2009年6月11日便将全球流感疫情警戒等级提高到了第六级。2013年3月在中国暴发的H7N9禽流感, 截至5月30日有132人感染, 33人死亡。目前, 临床上常用的流感的治疗和预防方法是药物治疗和接种疫苗, 药物多为口服药, 疫苗的接种多为肌肉注射。流感病毒的感染和病毒的复制主要发生在上呼吸道上皮细胞, 病毒一般不入血, 但常引起机体局部的炎症反应和全身性反应。局部治疗和预防可以利用呼吸道黏膜的免疫作用, 对病毒的感染和复制起到一定的抑制作用, 减轻局部炎症反应。呼吸道黏膜不仅是呼吸道病毒入侵机体的主要门户, 也是机体防御病毒感染的重要部位。覆盖着一层假复层纤毛柱状上皮细胞, 纤毛不停的摆动, 具有机械的屏障作用, 呼吸道黏膜上皮的杯状细胞和粘液腺的上皮细胞能分泌粘液, 通过纤毛活动和上皮细胞分泌的粘液可以阻挡和排除外界有害的刺激因子。呼吸道黏膜部位有游走的或固定的吞噬细胞, 其能够吞噬病原微生物; 且黏膜下层丰富的淋巴网能够阻留和破坏病原微生物。正常人的呼吸道黏膜上皮细胞由于接受某些病毒的隐性感染, 常含有一定量的干扰素, 可对病毒发生干扰作用。因此, 流感病毒的局部治疗和预防即呼吸道黏膜给药的用药方法可以作为今后抗流感研究的一个重要方向, 如鼻腔给药, 其使用方便, 可随时自行给药, 患者依从性好。

## 一、流感及流感防治存在的问题

流感病毒属于正黏病毒科, 流感病毒属有包膜、分节段的单股负链RNA病毒。根据其内部核蛋白(nucleoprotein, NP)和基质蛋白(matrixprotein, MP)抗原性的不同可将其分为A、B、C3种类型。流感病毒表面的血凝素(hemagglutinin, HA)蛋白介导与细胞表面受体结合及膜融合过程, 在流感病毒感染宿主细胞过程中具有重要作用。流感病毒表面HA蛋

白与其受体结合特性的转变成为其跨物种传播的先决条件。其中A型流感病毒的危害最大, 曾在过去几十年间数次引起严重的全球疫情, 其中在人类中流行最致命性的2个亚型分别为H1N1和H3N2, 其他亚型偶有散发感染的报道, 如H5、H9亚型。流感病毒复制需要宿主细胞因子和细胞信号通路的参与, 因此干扰病毒与细胞之间的相互作用可以达到抑制流感病毒复制的目的; 同时流感病毒感染初期会引起宿主的天然免疫应答, 因此早期诱导调节宿主的天然免疫机制同样可以防御流感病毒的感染。目前针对流感病毒宿主靶点的药物研发, 可以为流感的防治带来新的希望。目前流感防治当中面临一些新的挑战, 比如不断有新的流感变异株出现, 人群的普遍易感是造成暴发流行的重要原因, 免疫易感人群的增多, 很多国家不能普遍接种流感疫苗, 人们对接种疫苗的担心、流感抗病毒药耐药的出现以及疫苗的有效性等都是流感预防当中的问题。

## 二、流感局部治疗的研究

流感病毒主要吸附纤毛上皮细胞以及含-2, 6半乳糖苷唾液酸丰富的气管和支气管上皮细胞, 若将药物经局部给药直接作用于纤毛上皮细胞以及气管和支气管上皮细胞, 从而减少流感病毒的传播。现在研究比较多的黏膜给药的药物有干扰素、纳米金属和一些中药。干扰素是一种可以抑制病毒复制的细胞因子, 其作用于细胞的干扰素受体, 经信号转导等一系列生化过程, 激活细胞基因表达多种抗病毒蛋白, 从而实现对病毒的抑制作用。临床上常用干扰素的剂型多为肌肉或静脉注射给药, 但其对病毒引起的局部皮肤或黏膜感染的体内半衰期短, 增加其给药量会对机体产生较大的副作用。马天舒等研究表明, rhIFN-2b滴鼻剂能增强小鼠的NK细胞的活性, 刺激机体产生分泌型IgA的含量升高, 显著提高机体的免疫力。因此, 干扰素的局部给药对流感的治疗具有现实意义。用小剂量干扰素经口腔喷洒给药作用于小鼠, 证实小剂量干扰素口腔局部给药能够预防和治疗流感病毒的感染; 重组IFN-2b含片经口腔黏膜给药15d时, 明显降低流感病毒所致的小鼠死亡率, 并明显延长其存活时间, 并且肺部病变程度明显减轻。杭州中心血站成功试制了人白细胞干扰素滴鼻剂并通过了

鉴定, 其对流感治疗的显效率为 47.8%, 总有效率为 89.4%。重组人干扰素  $\alpha$ -2a 滴鼻剂在 100 万 IU/mL 及其以上浓度对小鼠流感病毒性肺炎有明显的治疗作用。纳米医学研究在生物医疗领域具有广阔的应用前景, 国内外关于纳米银在抗菌作用方面的研究报道很多。目前, Fujimori Y 等研究发现, 纳米碘化铜粒子溶于水溶液经鼻腔给药后对 2009 年的 H1N1 甲型流感病毒具有抗病毒活性; 并且纳米碘化铜粒子的抗流感病毒活性呈剂量依赖性。电子自旋共振光谱分析显示纳米碘化铜粒子在水溶液中能够产生羟自由基, 从而起到抗病毒活性; SDS-PAGE 分析证实, 纳米碘化铜颗粒能够降解流感病毒表面的血凝素和神经氨酸酶使病毒失活。

### 三、流感预防

疫苗接种是预防流感病毒感染最有效的措施。大量研究和许多国家长期实践结果证明, 接种流感疫苗是预防流感及其并发症的最有效手段, 可显著降低受种者罹患流感及流感相关并发症的风险, 同时还可以减少患流感后传染给他人的风险。国外相关研究结果表明, 1~15 岁儿童接种流感疫苗的保护效力为 77%~91%; 65 岁以下成人接种流感疫苗可减少 87% 与流感相关的住院事件; 60 岁以上老人接种流感疫苗后, 保护流感相关呼吸道疾病的效力为 58%; 老年人接种流感疫苗, 可减少 27%~70% 的流感和肺炎相关的住院事件。1.2013 年, Kostova 等。2. 报道由于疫苗接种, 2005 年至 2011 年 6 年间流感数量减少 110 万~500 万, 住院患者减少 7700~40400 例。美国疾病控制与预防中心的免疫咨询委员会 (ACIP) 推荐 6 个月以上儿童每年接种流感疫苗, 如果疫苗缺乏时, 可推荐一些特定人群接种疫苗。ACIP 还推荐与高危人群接触的健康工作者和家庭成员接受疫苗接种, 因为如果这些人感染后可传染给高危人群, 同样建议怀孕母亲接种疫苗, 可对出生后婴儿起到保护作用。流感病毒的抗原易变性, 且不同变异株所诱导的抗体对不同毒株无交叉保护作用或保护作用较弱, 因此, 世界卫生组织 (WHO) 每年都会根据全球监测结果, 推荐更换疫苗毒株, 因此, 流感疫苗需每年接种才能获得有效保护。目前, 流感疫苗在我国属二类疫苗, 由公民自费自愿接种。各级疾病预防控制中心应依据《疫苗流通和预防接种管理条例》的有关规定, 积极组织开展流感疫苗接种知识的宣传教育活动, 提高公众和医疗卫生人员对流感危害及疫苗作用的认识, 逐步扩大人群尤其是高危人群的疫苗覆盖率, 使越来越多的人获得疫苗的保护。疫苗有效性问题每年都不一样。个体的年龄、

免疫状态、流行株均会影响疫苗有效性。如老年人对疫苗反应较年轻人或儿童差。最近的 H3N2 流感流行季节, 整体疫苗接种后患者数减少 44%, 但超过 65 岁以上的老人仅减少 19% [15]。目前疫苗的种类较多, 有减毒活疫苗及灭活疫苗”, 有 4 价 (H1N1、H3N2 和 2 种乙型流感病毒)、三价疫苗 (H1N1、H3N2 和 1 种乙型流感病毒), 有肌肉、皮内注射、鼻内等接种方式, 目前还有细胞培养及人工合成的疫苗, 均可用于医疗机构的疫苗接种, 但对于有严重免疫缺陷的患者以及与此类患者密切接触的医护人员, 建议接种流感灭活疫苗。对于正在预防性应用抗病毒药物的患者来说, 减毒活疫苗的效果会下降, 因此建议接种流感灭活疫苗。

### 四、结语

流感病毒经呼吸道传播, 能够引起严重的呼吸道疾病, 有时甚至导致死亡。因其变异快, 控制其危害仍是医学界的一项艰巨的任务。总之, 每一个流感季节对我们都是新的挑战: 新的病毒出现, 新的易感高危人群, 疫苗有效性的变异以及抗病毒药耐药性产生。医疗工作人员与公共卫生人员应紧密合作预防流感并减少并发症及降低病死率。无论是否在流感流行季节, 医务人员都要提高警惕, 诊治病例时应注意呼吸道疾病的筛查, 同时要注意重症病例的甄别和救治。作为医护人员更要提高对流感病毒的认识、积极接种疫苗, 做好自身保护, 才能全身心地投入到医疗工作中。加大力度做好宣传普及工作, 从而提高患者及家属的依从性, 配合医务人员做好隔离及防护工作, 保证医疗工作井然有序的运行, 最终在流感的预防和救治上才能占得先机。

### 参考文献:

- [1] 马天舒, 贾玉红, 葛迎春, 等. 重组人干扰素  $\alpha$ -2b 滴鼻剂对小鼠免疫功能影响的研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2009, 30(4): 264-266.
- [2] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童流感诊断与治疗专家共识 (2015 年版) [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(17): 1296—1303. DOI:10.3760/cma.jissn.2095-428X.2015.17.005.
- [3] 中国疾病预防控制中心. 流感预防控制技术指导意见 (2008 版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(12): 948—950.
- [4] 蒋为民, 田建明, 王妍, 等. 重组人  $\alpha$ -2b 干扰素含片药理学试验 [J]. 中国生化药物杂志, 2006, 27(1): 32-34.