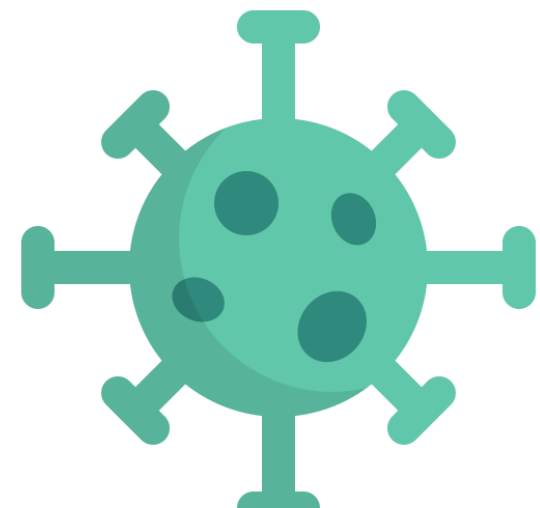


流感流行病學update

高醫附院 感染科 李雋元 醫師

2025/09/06



Mini Reporter

真的假的？台灣每年平均逾百人死於流感，中壯年也會重症？如何自保？



啟用 Wind
移至 [設定] 以

本次報告將解答哪些關於流感的關鍵問題？

1. 了解COVID-19疫情期間流感疫情的變化趨勢-探索大流行如何改變了傳統流感模式

2. 認識非藥物介入措施(NPI)對流感傳播的影響-評估防疫措施的
多重效益

3. 掌握流感病毒的基本特性及分類-理解不同型別流感病毒的特徵
與風險

4. 理解流感病毒的抗原變異機制及其對全球流行的影響-探討為何
流感能持續威脅人類健康

5. 識別流感的臨床表現、併發症及高風險族群-提升臨床診療與防
治策略

大綱

「COVID-19如何改變了流感的流行模式？」

「疫情期間其他呼吸道病毒的流行變化」

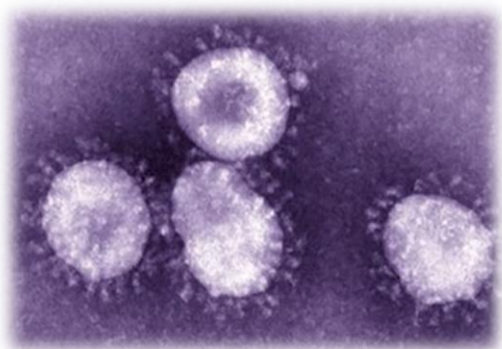
「後疫情時代的呼吸道感染趨勢與台灣現況」

「為什麼流感病毒能不斷威脅人類健康？」

「流感的臨床表現、併發症與混合感染」

Topic 1

COVID-19如何改變了流感的流行模式？



您認為COVID-19疫情對流感傳播的主要影響因素是什麼？





Travel restrictions



Environmental disinfection



Messaging on handwashing



Lockdowns

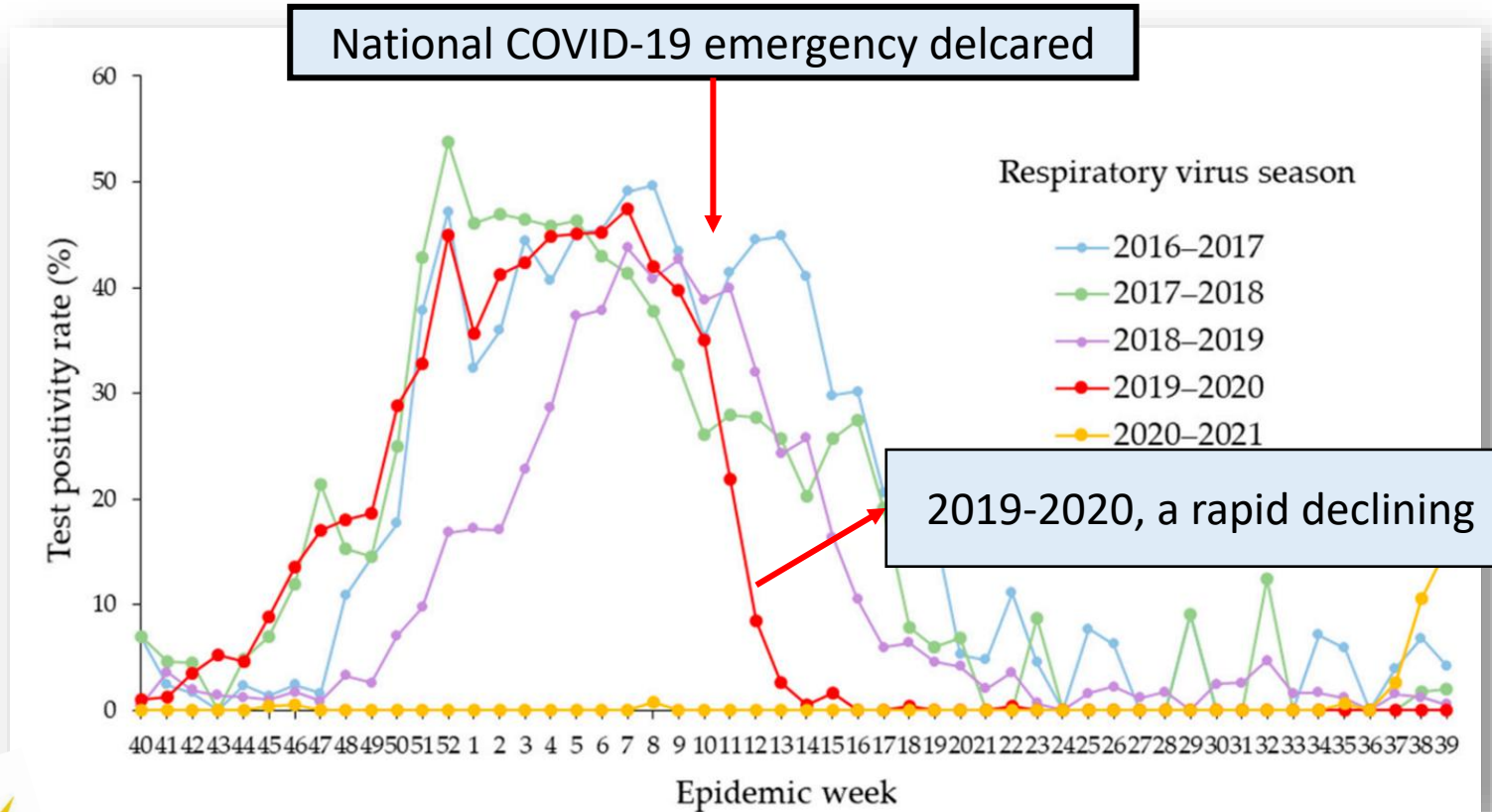


Physical distancing



Use of face coverings

相較於疫情前，在SARS-CoV-2疫情期間 (2019-2021年)流感的疫情有大幅下降



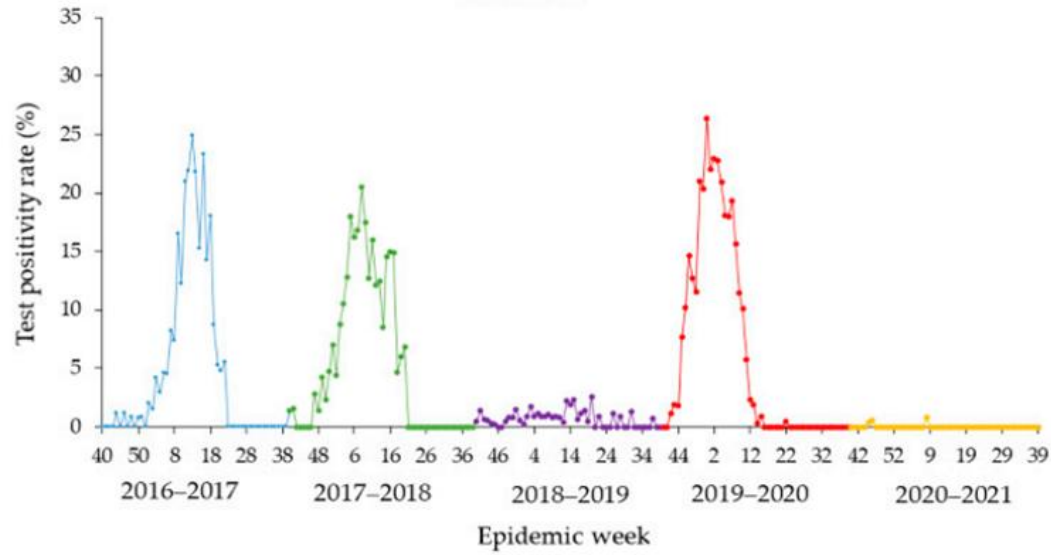
在美國，在SARS-CoV-2緊急狀態宣告和社區防控措施廣泛實施後的兩週內，包括關閉學校、保持社交距離和佩戴口罩，流感病毒的傳播急劇下降（儘管具體時間因地點而異）。



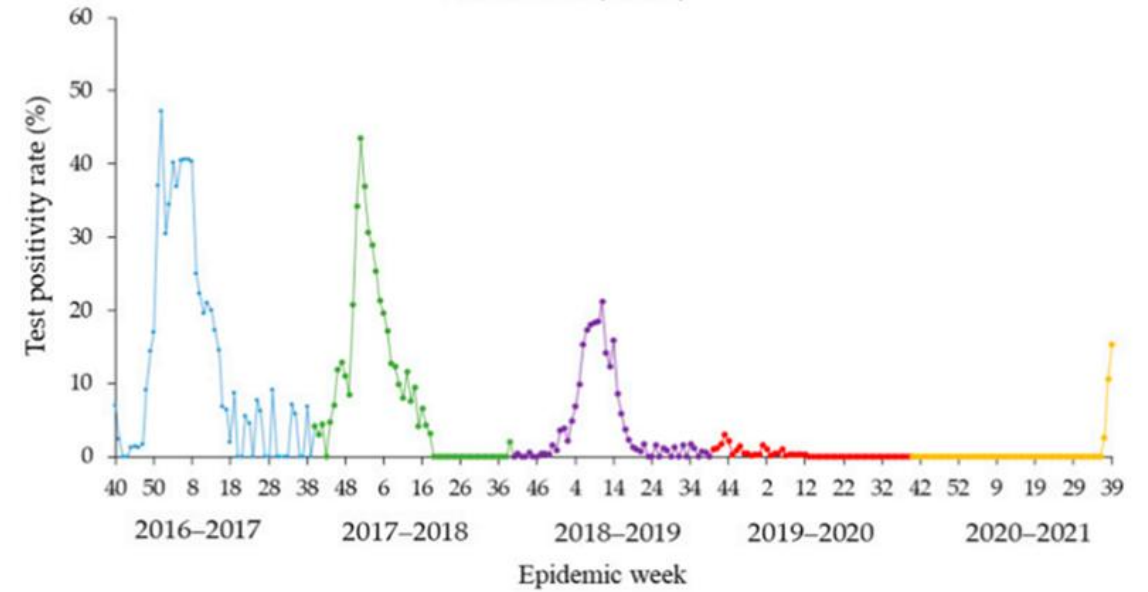
季節性呼吸道病毒活動的變化與 SARS-CoV-2 大流行期間實施的非藥物干預措施（NPI）之間存在密切關聯。非藥物干預措施可能作為一種有效的公共衛生工具，以減少季節性呼吸道病毒的傳播



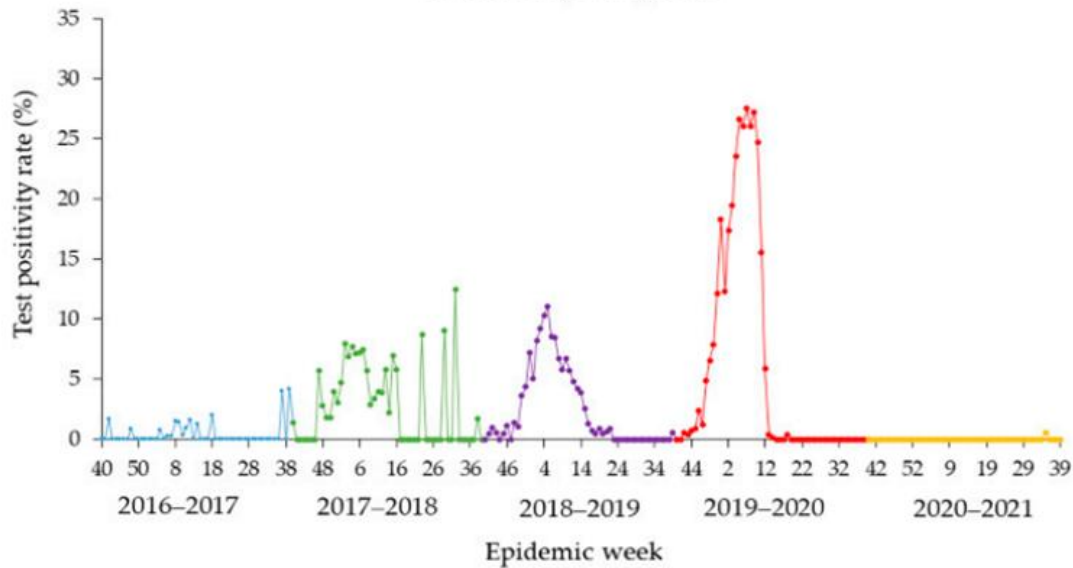
Influenza B



Influenza A(H3N2)



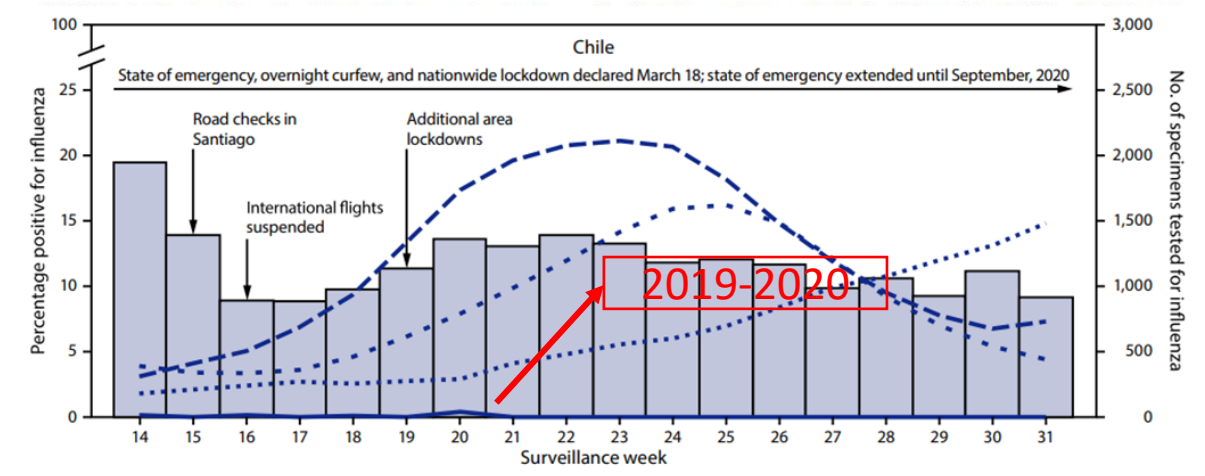
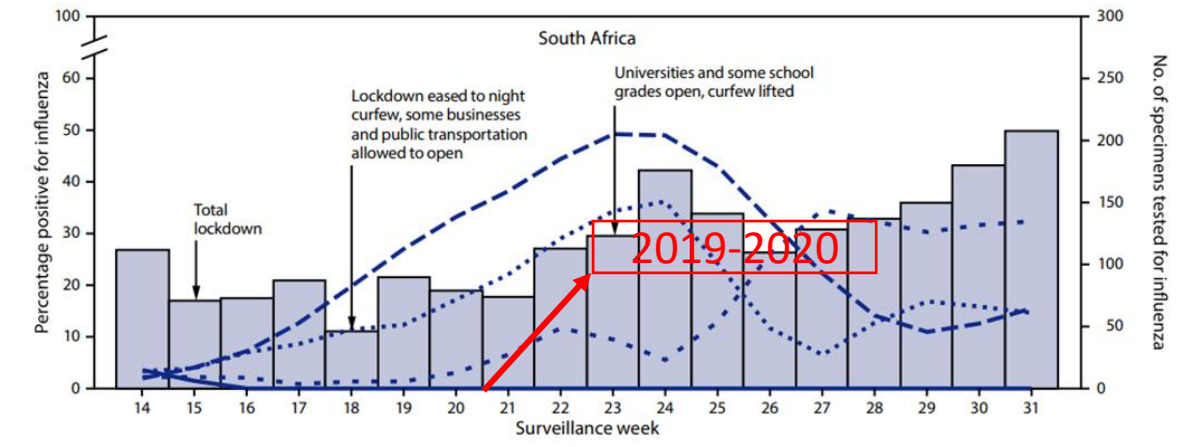
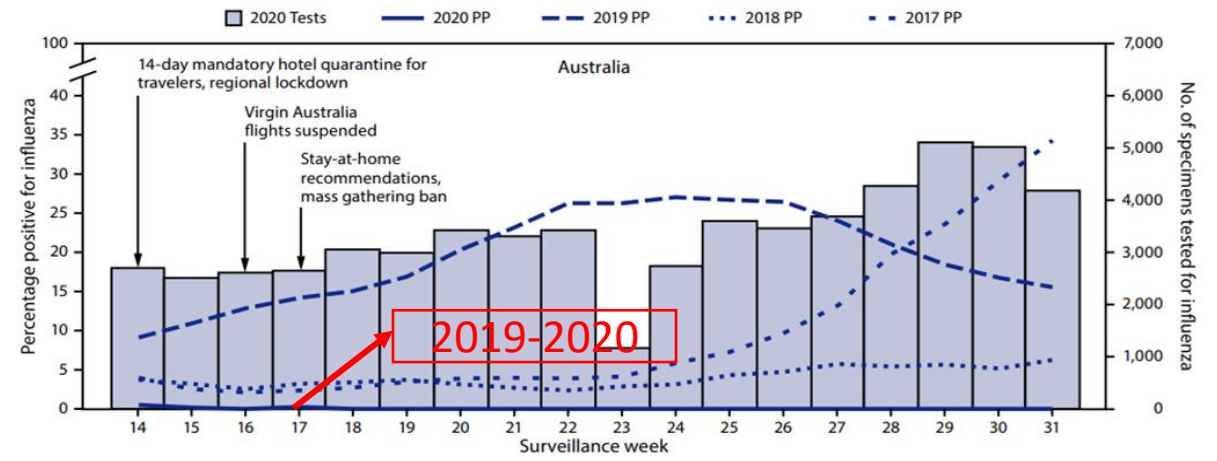
Influenza A(H1N1)pdm09



在H1N1, H3N2以及B型流感的疫情都可以看到在2019-2020年有顯著地下降



透過 FluNet 平台向世界衛生組織 (WHO) 報告的流感數據顯示，來自大洋洲 (澳大利亞)、南美洲 (智利) 和南部非洲 (南非) 三個具有可靠流感監測點的南半球國家，在 2020 年 6 月至 8 月期間，流感活動非常低，而這幾個月通常是南半球流感季節。



臨床實踐要點



COVID-19期間的NPI(口罩佩戴、手部衛生和社交距離)措施有效減少了流感傳播，證實了這些公共衛生措施對呼吸道傳染病的廣泛效用



Topic 2

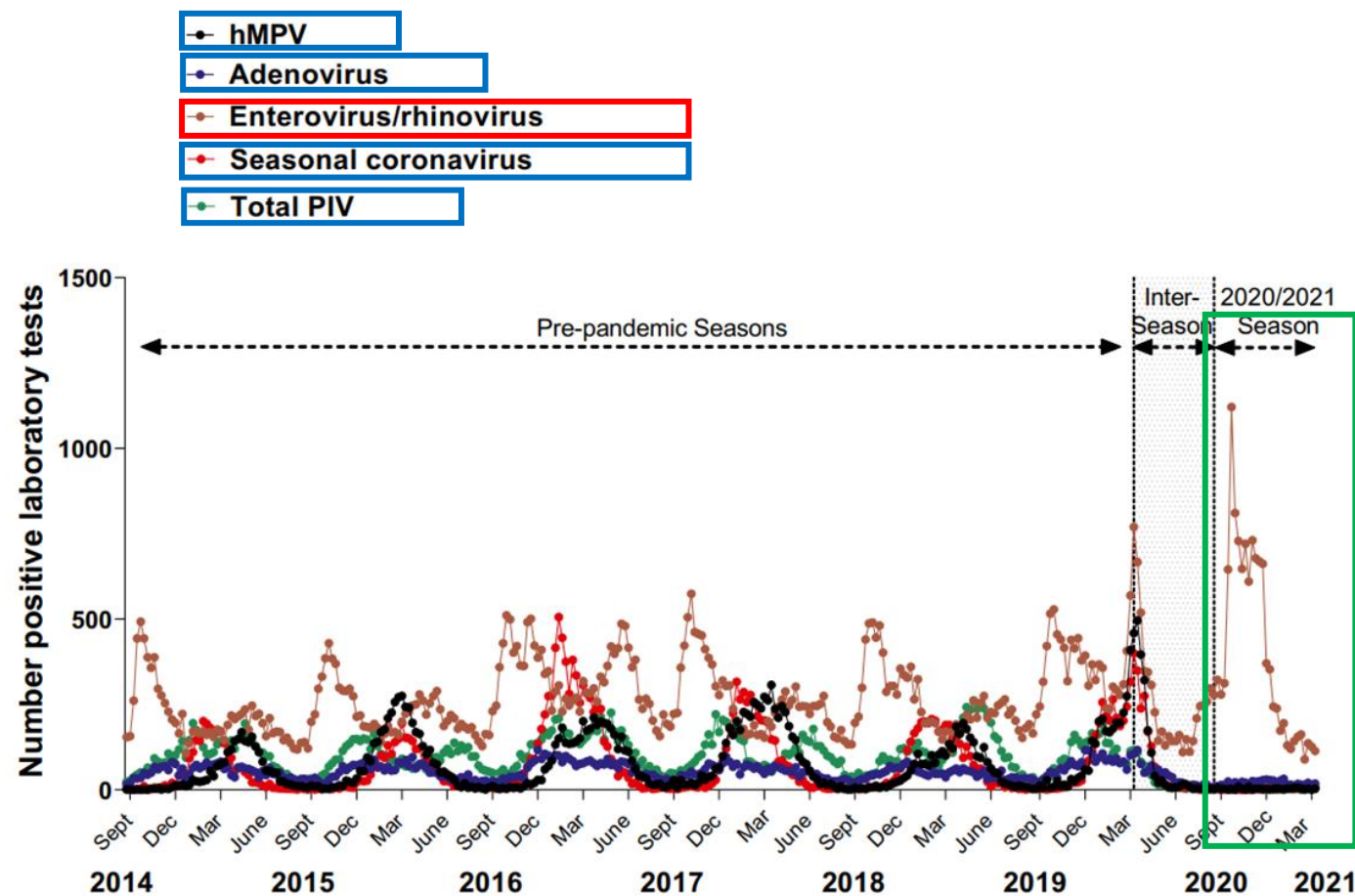
疫情期間其他呼吸道病毒的流行變化

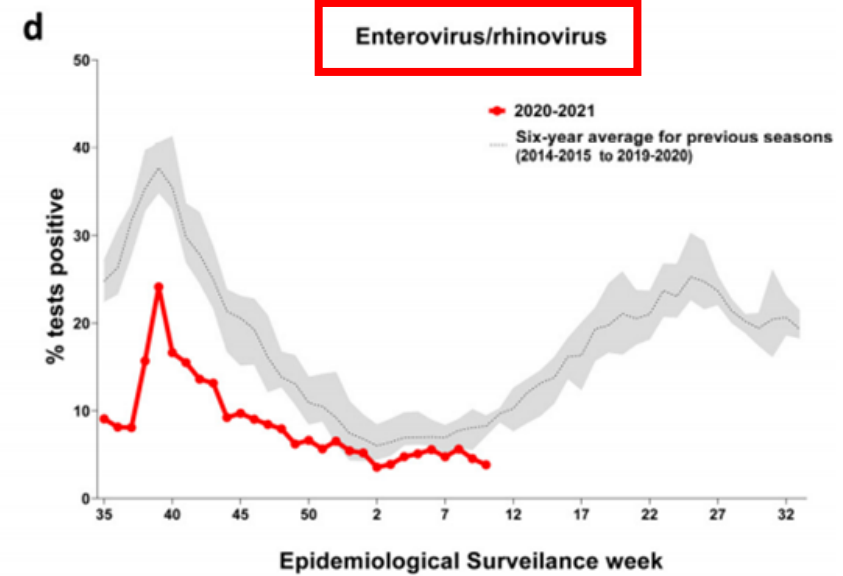
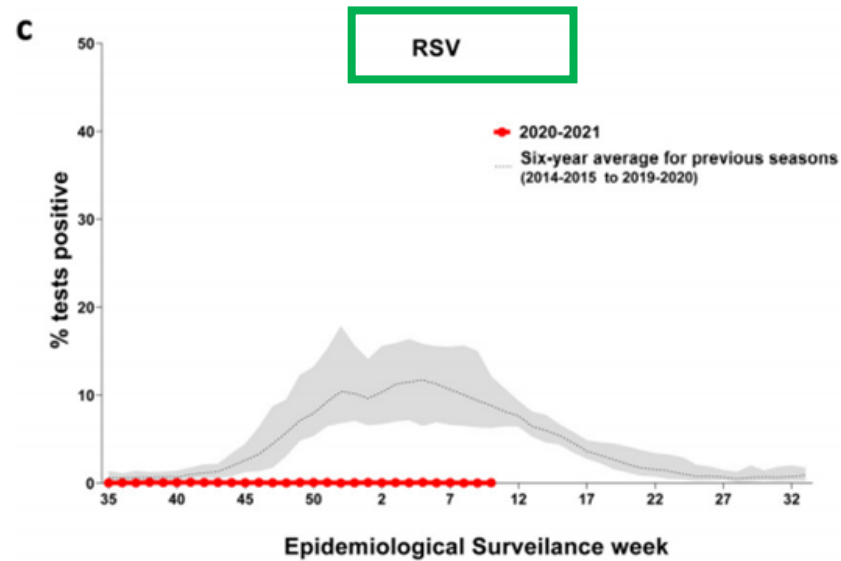
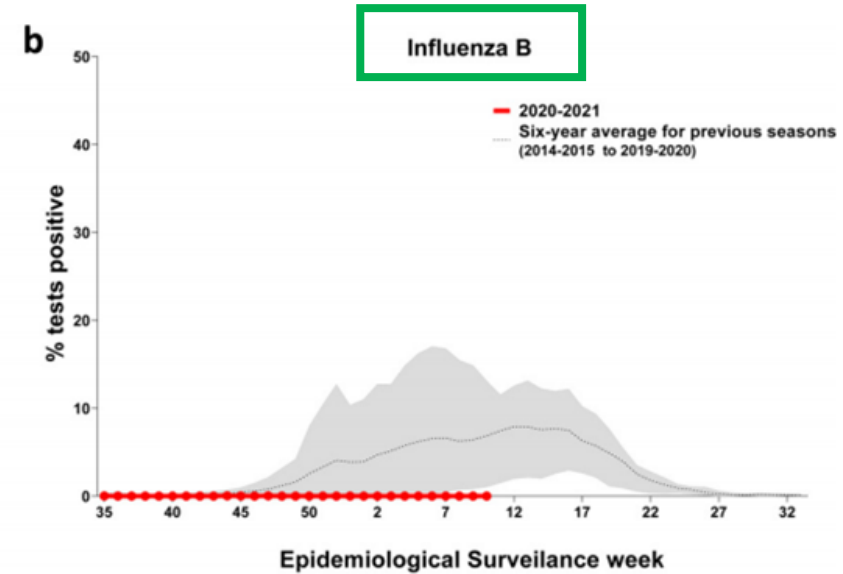
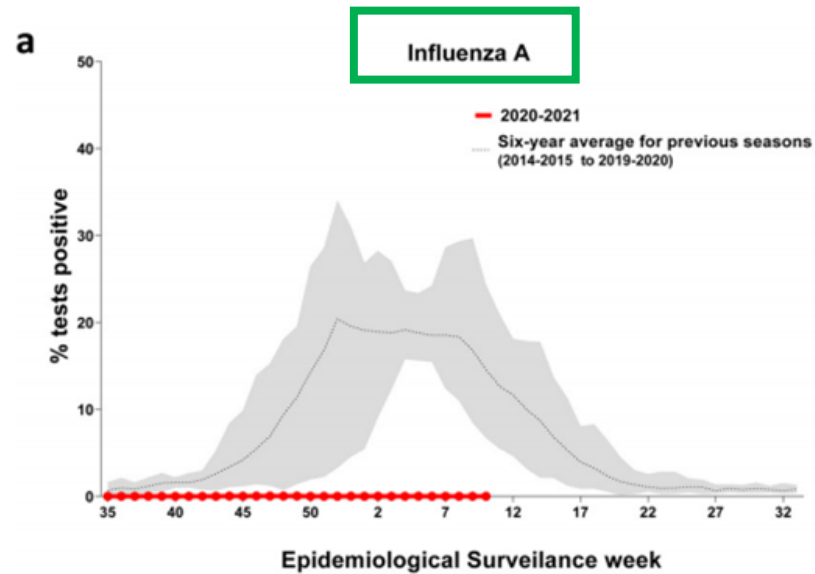
您猜測哪種呼吸道病毒在疫情
期間受影響最小？為什麼？

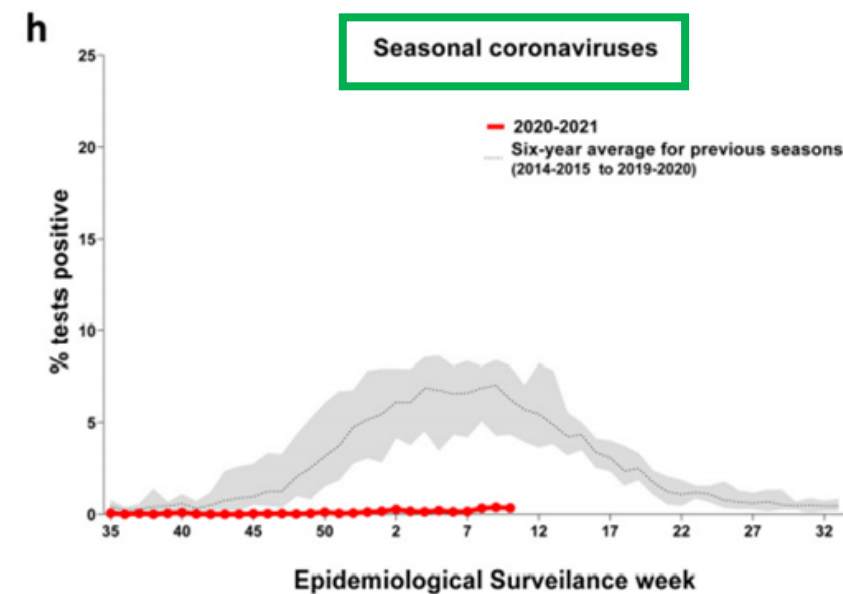
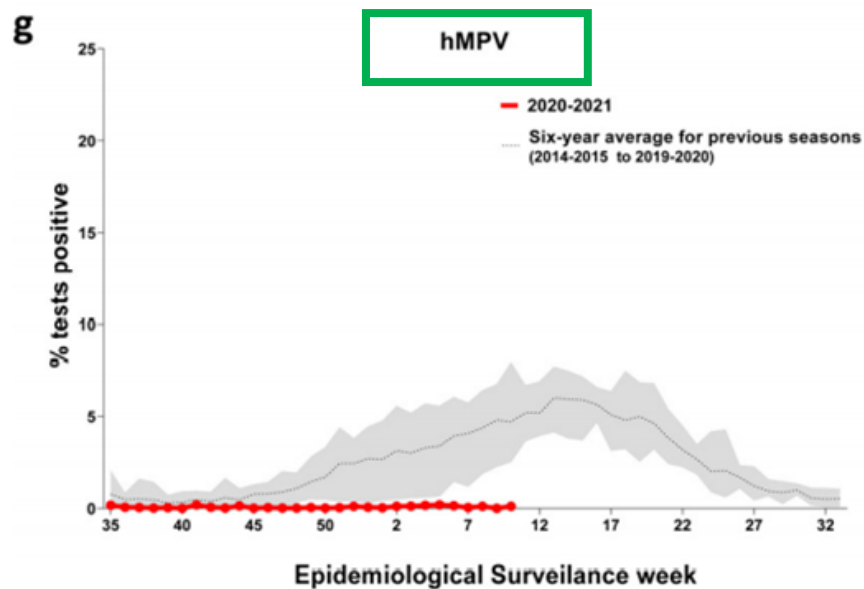
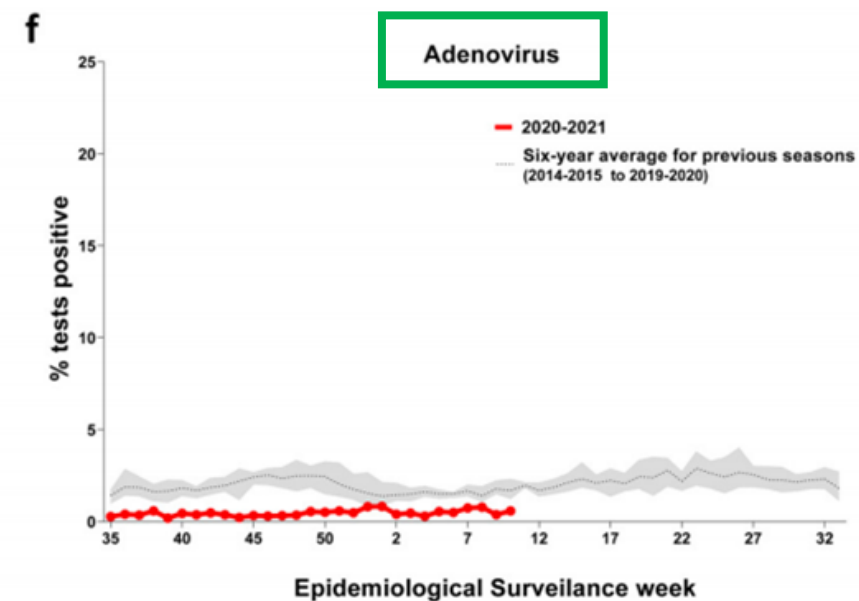
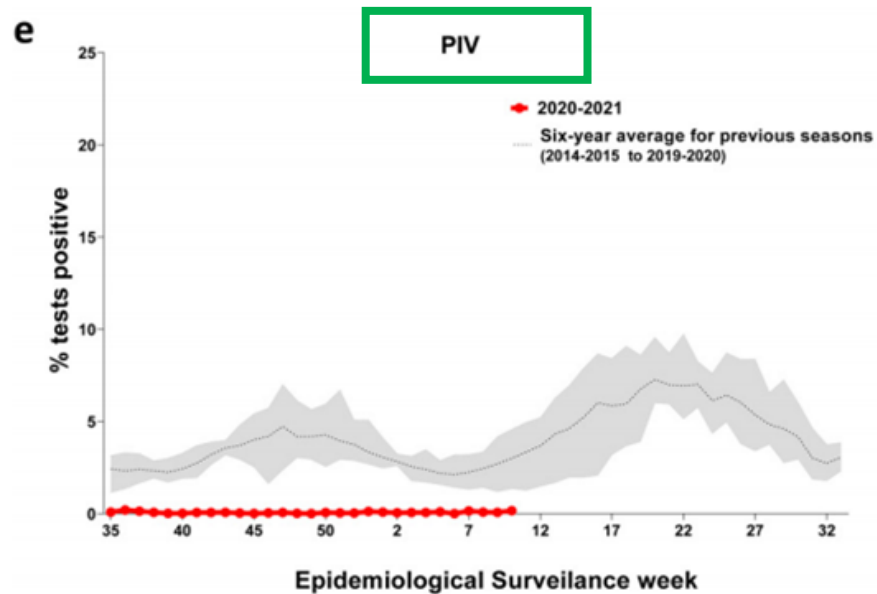
考慮各病毒的傳播途徑、宿主範圍、環境穩定性和感染部位



加拿大，我們可以看到其它的呼吸道病毒的 檢測數目是大幅下降的







**Table 1**

Average weekly testing numbers and percentage positive tests for non-SARS-CoV-2 respiratory viruses at sentinel laboratories in Canada for the 2020/21 season and 2014-2019 pre-pandemic seasons.

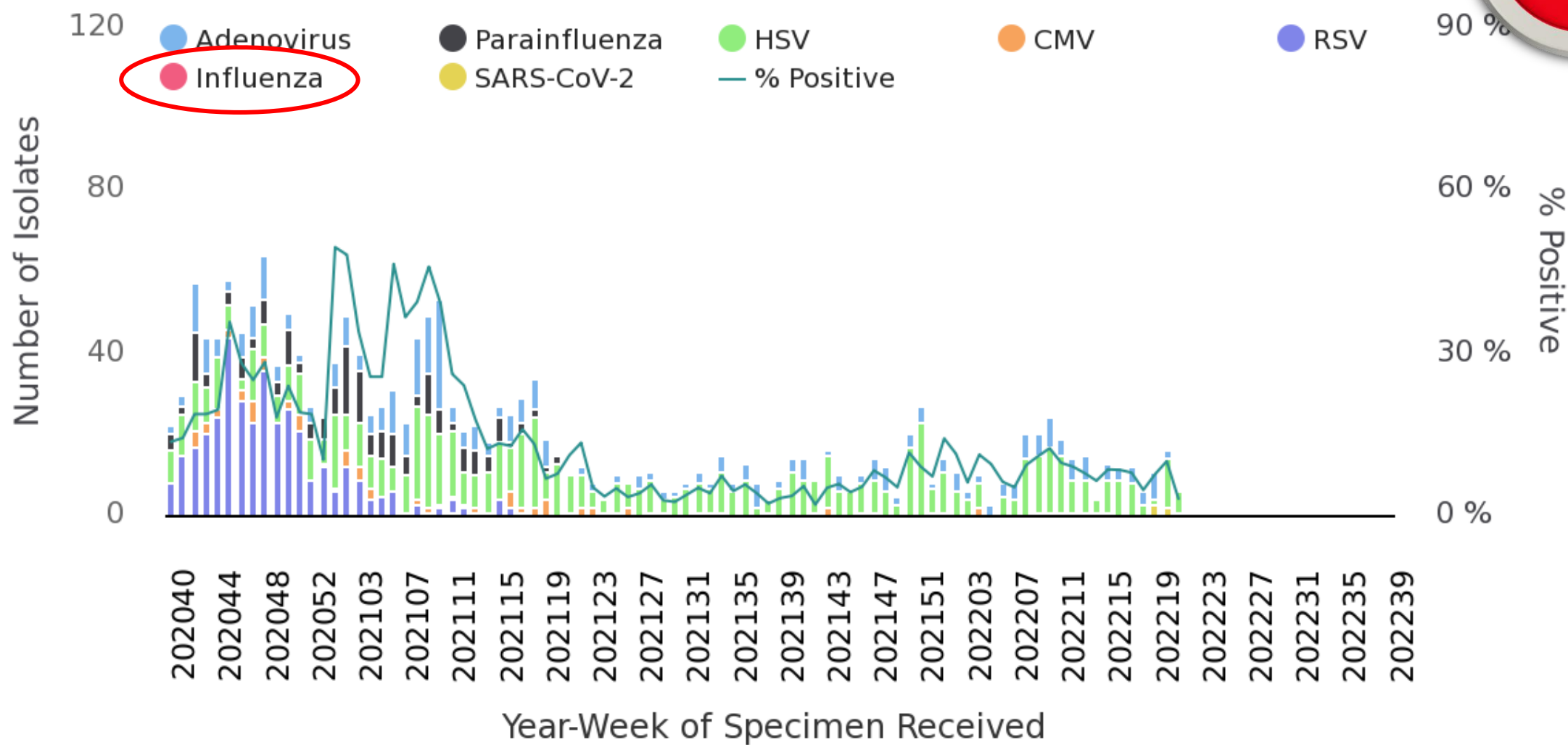
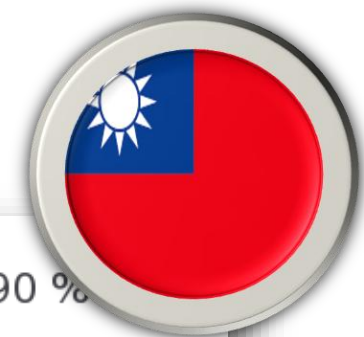
Virus	Pre-pandemic		2020/2021 season		Rate ratio of % positivity for 2020/2021 season versus pre-pandemic period (95% CI)*	p-value*
	Average weekly no. of laboratory tests (min-max)	Average weekly % positive tests(min-max)	Average weekly no. of laboratory tests(min-max)	Average weekly % positive tests (min-max)		
Influenza A	6982 (1311 - 17681)	10.40 (0.11 - 33.97)	12856 (4996 - 20971)	0.012 (0 - 0.04)	0.0015 (0.0009-0.0024)	<0.001
Influenza B	6892 (1311 - 17681)	2.60 (0 - 17.02)	12856 (4996 - 20971)	0.006 (0 - 0.04)	0.0028 (0.0012-0.0065)	<0.001
RSV	6207 (1327 - 16348)	5.96 (0.22 - 17.80)	8890 (4952 - 18413)	0.047 (0 - 0.10)	0.0169 (0.0122-0.0235)	<0.001
PIV	3242 (1155 - 7187)	3.09 (1.15 - 7.00)	4586 (2034 - 8486)	0.067 (0 - 0.20)	0.0190 (0.0144-0.0250)	<0.001
Adenovirus	3412 (1164 - 7207)	1.85 (0.85 - 3.34)	4551 (2039 - 7986)	0.460 (0.19 - 0.82)	0.2336 (0.2002-0.2725)	<0.001
hMPV	3263 (971 - 6890)	1.85 (0 - 6.74)	4578 (2077 - 8485)	0.074 (0 - 0.19)	0.0379 (0.0243-0.0592)	<0.001
Enterovirus/rhinovirus	2254 (595 - 5980)	17.05 (4.31 - 41.29)	4459 (1868 - 8334)	8.463 (3.56 - 24.12)	0.5331 (0.4795-0.5927)	<0.001
Coronaviruses**	2495 (815 - 6413)	3.16 (0 - 8.57)	3789 (2032 - 6743)	0.105 (0 - 0.38)	0.0275 (0.0186-0.0406)	<0.001



報告指出，2020/2021 年度大多數季節性呼吸道病毒的季節性流行病的陽性率大幅下降。

這種顯著的下降可能與疫情期間實施的多層次公共衛生措施有關。

腸病毒/鼻病毒和腺病毒受NPI影響較小，可能與其傳播特性和環境穩定性有關



臨床實踐要點

-  不同呼吸道病毒對NPI措施的敏感性各異，需針對性設計防控策略
-  腸病毒/鼻病毒等對環境消毒措施較不敏感，應加強手部衛生和接觸控制
-  季節性冠狀病毒與SARS-CoV-2傳播特性相似，其防控經驗可相互借鑒



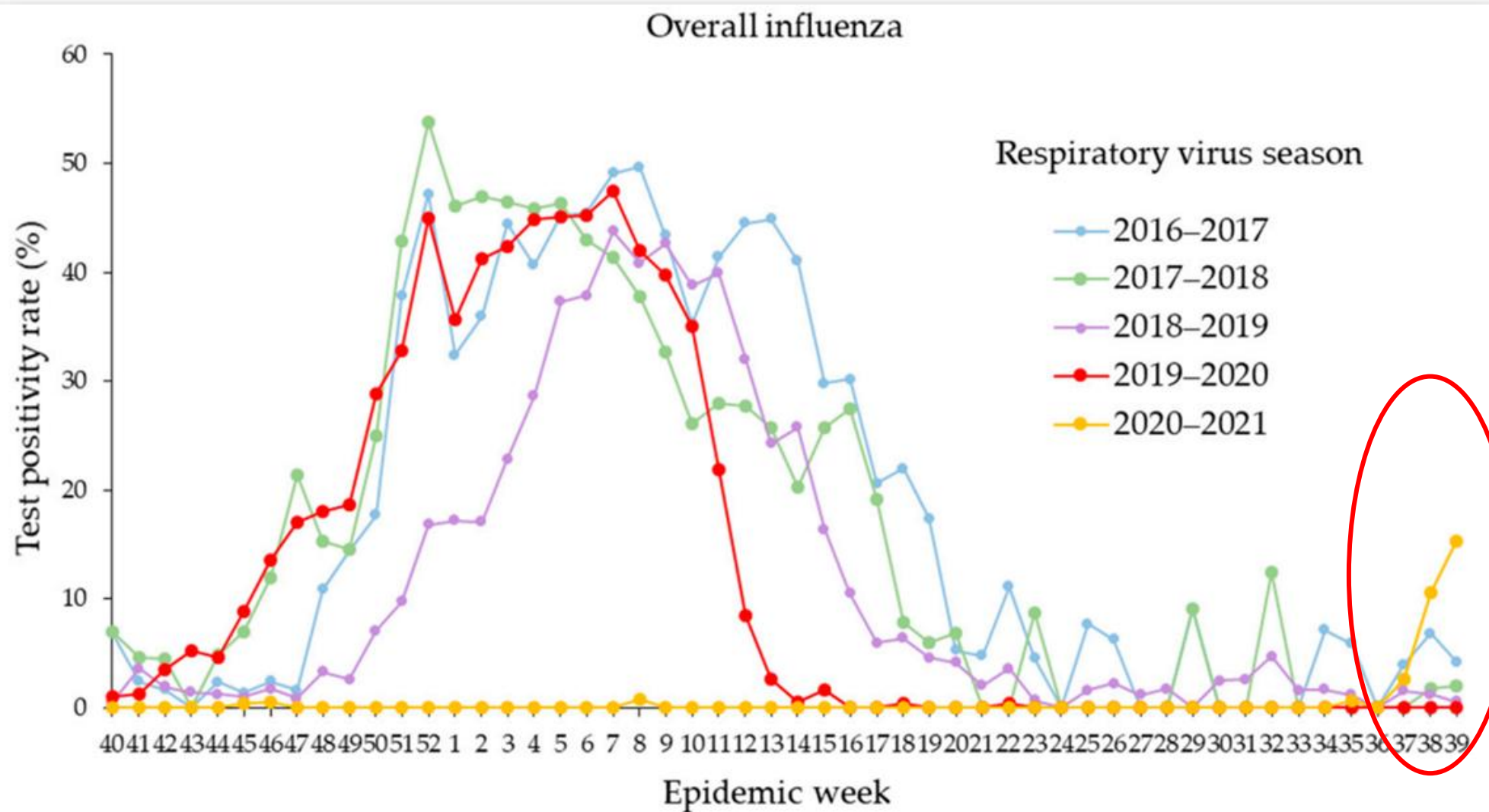
Topic 3

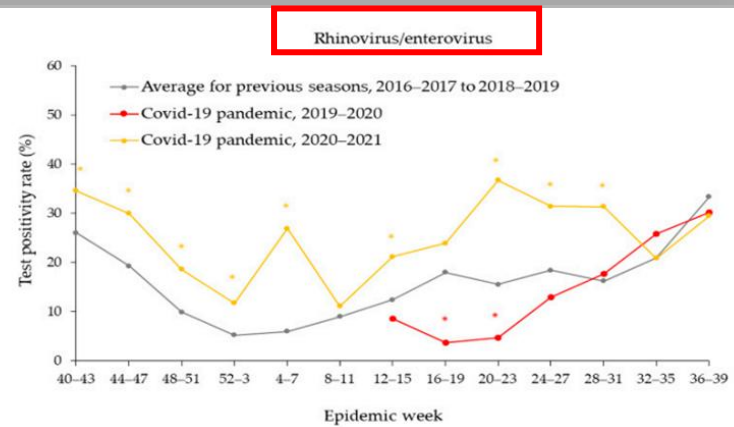
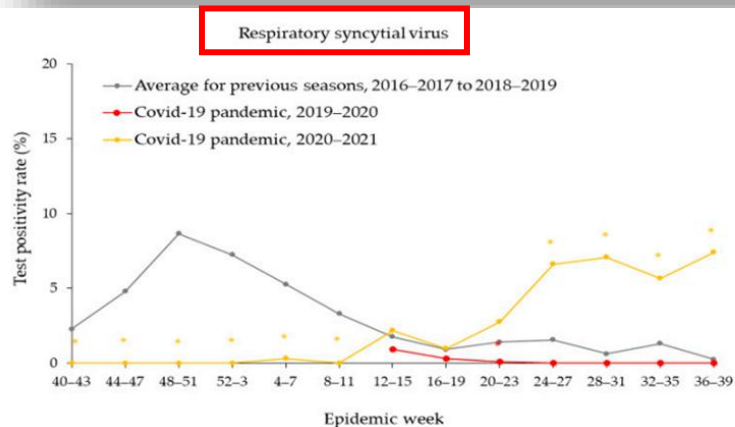
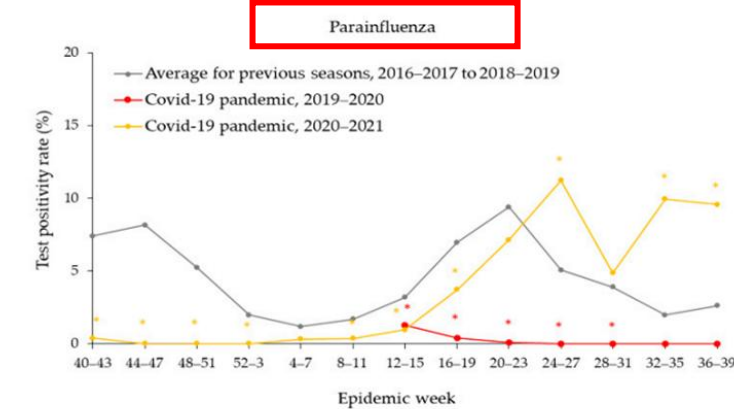
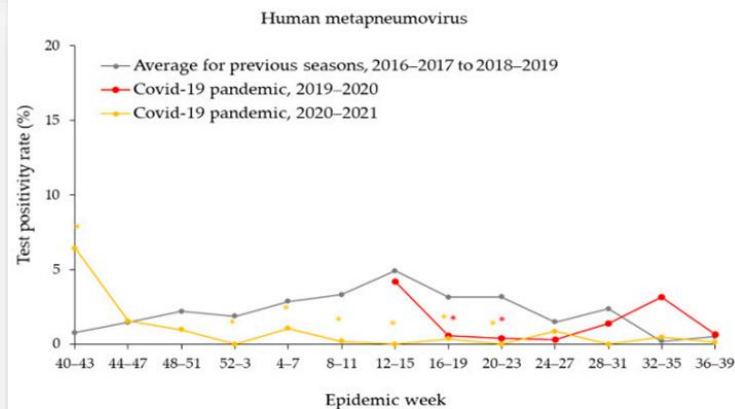
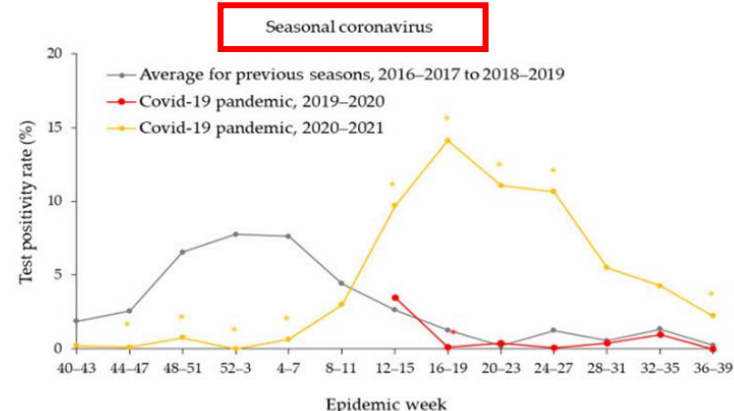
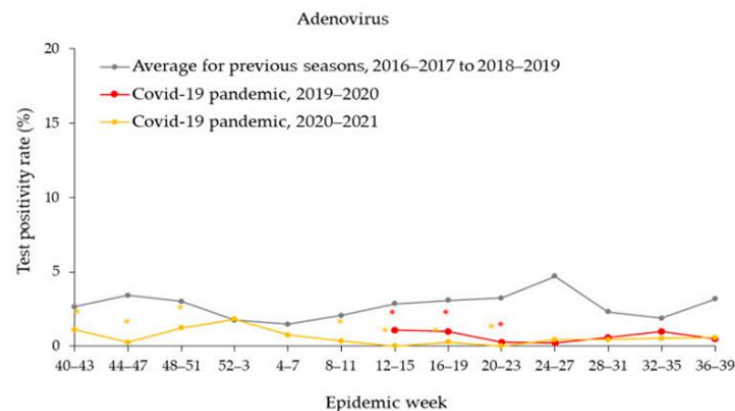
後疫情時代的呼吸道感染趨勢與台灣現況

您認為COVID-19疫情解禁後對 流感疫情會有甚麼影響？

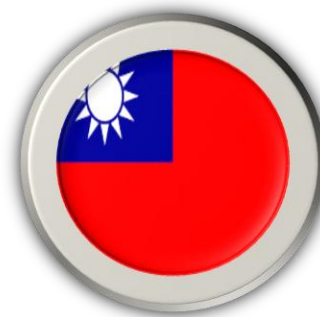


考慮人群免疫力變化、病毒變異、社交活動恢復和防疫措
施放寬等因素



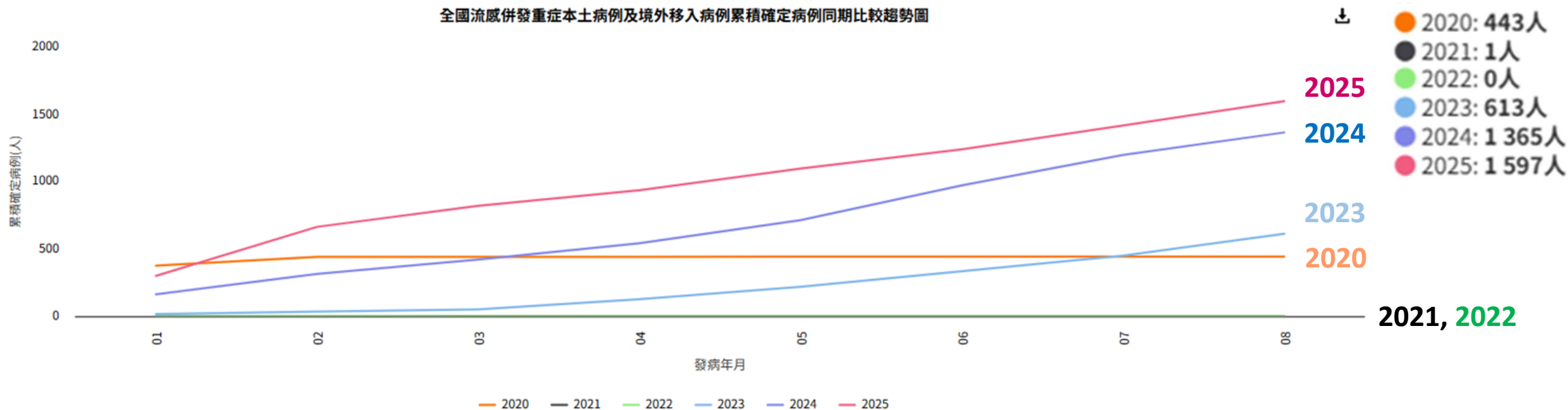


隨著隔離政策的鬆綁，許多呼吸道病毒(seasonal coronavirus, parainfluenza, RSV, rhinovirus/enterovirus) 的疫情有復燃的跡象。



在台灣，2025年流感重症的病例累積 狀態已經恢復到疫情前的狀態

全國流感併發重症本土病例及境外移入病例累積確定病例同期比較趨勢圖



全國流感併發重症本土病例及境外移入病例確定病例同期比較趨勢圖

台灣2025年流感重症病例已超過2020年水平，顯示流感活動已完全恢復並可能出現反彈

您的醫療院所是否已經觀察到流感病例回升？



臨床實踐要點

 隨著防疫措施放寬，流感疫情已逐漸恢復至疫情前水平

 人群免疫力可能因近年接觸減少而下降，增加感染風險

 醫療機構應做好季節性流感高峰期的人力和物資準備

 加強對高風險族群的疫苗接種宣導與覆蓋率提升



Topic 4

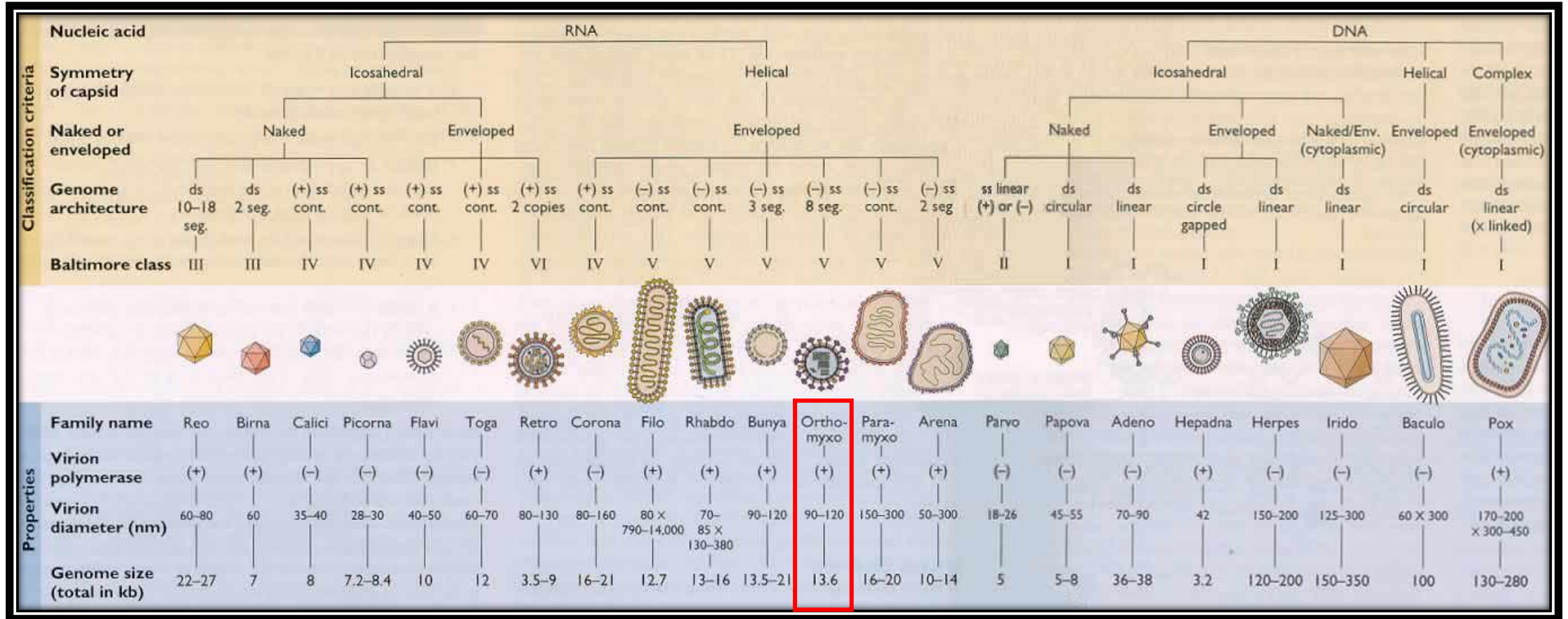
為什麼流感病毒能不斷威脅人類健康？

為什麼我們要特別關注流行性感冒病毒，尤其是A型流感？

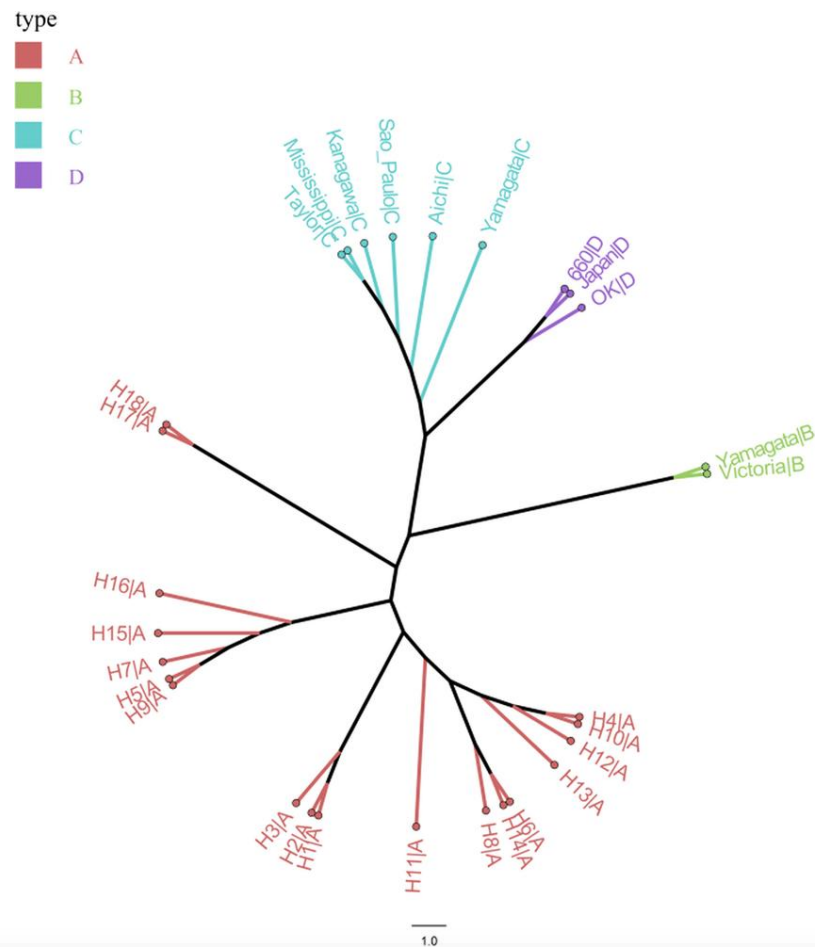


思考流感病毒的基因組特點、宿主範圍和抗原變異能力

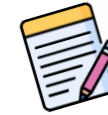
病毒分類



流感病毒為RNA病毒，屬正黏液病毒科 (*Orthomyxoviridae* family)



Phylogenetic tree of Influenza viruses based on PB2 sequences



- 流感病毒可以分為：type A、type B、type C、type D:
 - 只有type A、type B、type C會感染人類。
 - Type C流感很罕見，只會造成輕微的上呼吸道感染。
 - D型目前僅知感染豬與牛

TABLE 1 Different types of influenza virus

Type of influenza	Symptoms	Affect	Subgroups	Epidemiology
A	Mild to severe	Animal and human	Divided based on the antigenic properties (16 hemagglutinin and 9 neuraminidase)	Widespread
B	Mild	Only human	Not classified by subtype	Not cause pandemics
C	Mild	Human and some animals	Not classified by subtype	Not cause epidemics
D	Mild	Animals, unknown in human	Not classified by subtype	Not widespread

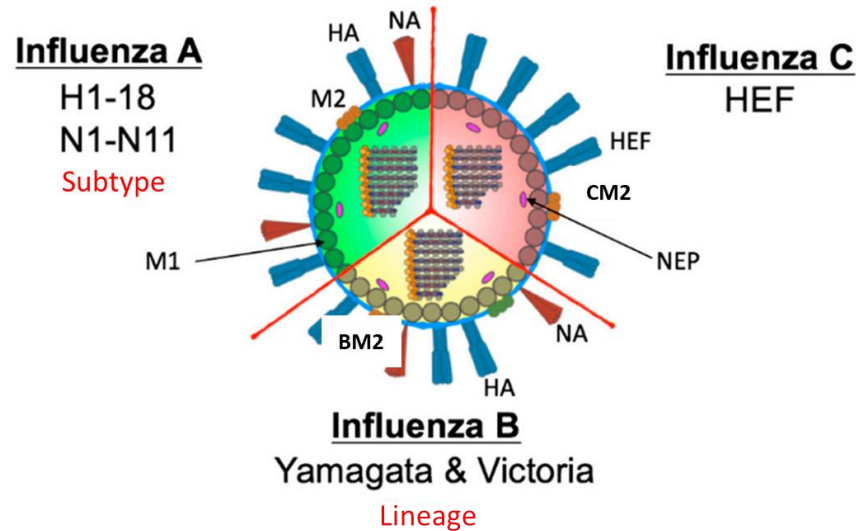
Virol J. 2021 Nov 22;18(1):230.

J Med Virol. 2021 Aug;93(8):4638-4646.

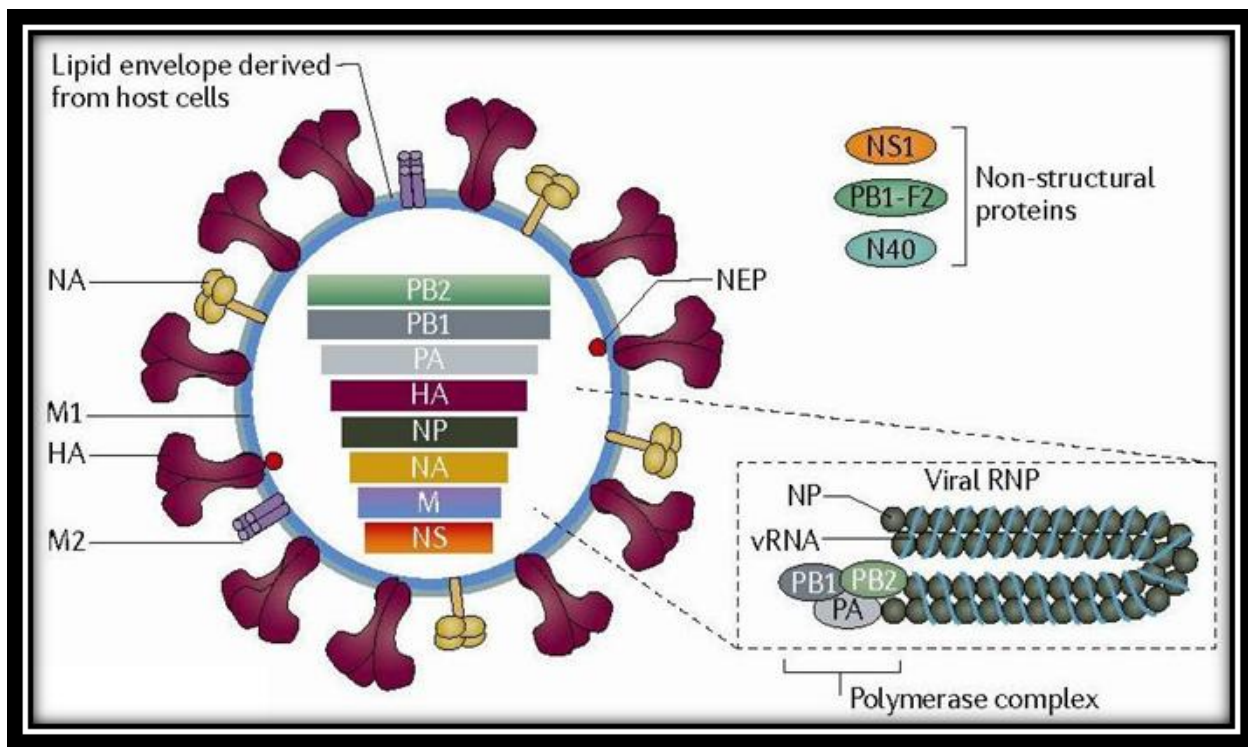
Curr Biol. 2024 Aug 5;34(15):R716-R721.

流感病毒的基本構造及分型

Influenza Virus Types



- 正黏液病毒科 (Orthomyxoviridae)
- 基因體含8段 (A、B型) 或7段 (C、D型) 單股RNA
- 依NP及M蛋白可分為A型、B型、C型及D型
 - A型：人畜共通，會感染人類、哺乳動物與鳥類
 - B型：只會感染人類
 - C型：感染人類後不造成明顯臨床症狀
 - D型：目前僅主要感染豬與牛，對人類是否有致病性仍未知
- A型流感又可依外套膜上的HA與NA 2種糖蛋白分為各種分型
 - 血球凝集素 (Hemagglutinin, HA) ，共有18種
 - 神經胺酸酶 (Neuraminidase, NA) ，共有11種



- PB1, PB2, PA 節段編碼的是RNA聚合酶 (RNA polymerase)
- HA 節段負責編碼血球凝集素
- NP 節段負責編碼核蛋白 (nucleoprotein)
- NA 節段編碼的是神經胺酶
- M 節段編碼基質蛋白
- NS 節段編碼的是具有剪接RNA (RNA splicing) 功能的非結構蛋白 (nonstructural protein)



- A型可依表面抗原血球凝集素 (H 抗原) 及神經胺酸酉每 (N 抗原) 的不同，還可分為許多亞型：
 - 其中H 抗原亞型共有18 種，為H1-H18。
 - N 抗原亞型共11 種，為N1-N11。

B 型及C 型流感病毒則不區分亞型

	A型流感病毒	B型流感病毒	C型流感病毒
基因結構	有八個基因片段	有八個基因片段	有七個基因片段
病毒體結構	11個蛋白質	11個蛋白質	9個蛋白質
抗原變異種類	Antigenic drift, antigenic shift	Antigenic drift	Antigenic drift
抗原變異性	變異性 大 , 可能會發生抗原性大變異, 會產生一個新的病毒株	抗原變異性較 穩定	抗原性非常穩定
自然界宿主	人, 豬, 馬, 禽鳥類, 哺乳動物	人, 海豹	人, 豬
引起疾病嚴重度	高危險群感染後容易引發嚴重併發症, 且所引起之症狀最嚴重	引起症狀較A型輕微, 通常會於老年人及幼童等高危險群發生嚴重併發症	症狀較輕微, 甚至無症狀
發生流行程度	易發生變異, 如出現一種新的病毒亞型, 將會引起	引可能發生” Antigenic drift”, 故恐會引起地	無季節性

- A 型流感病毒除了感染**人類**, 還可能出現**跨物種**間的傳播, 如豬、馬、雞、鴨等, 而 B 型則至今**只**曾出現在人類 (其餘只有在雪貂和海豹有表現出對B型流感的敏感性)。
- 只有**A型**與**B型**可以引起大規模的季節性流行。



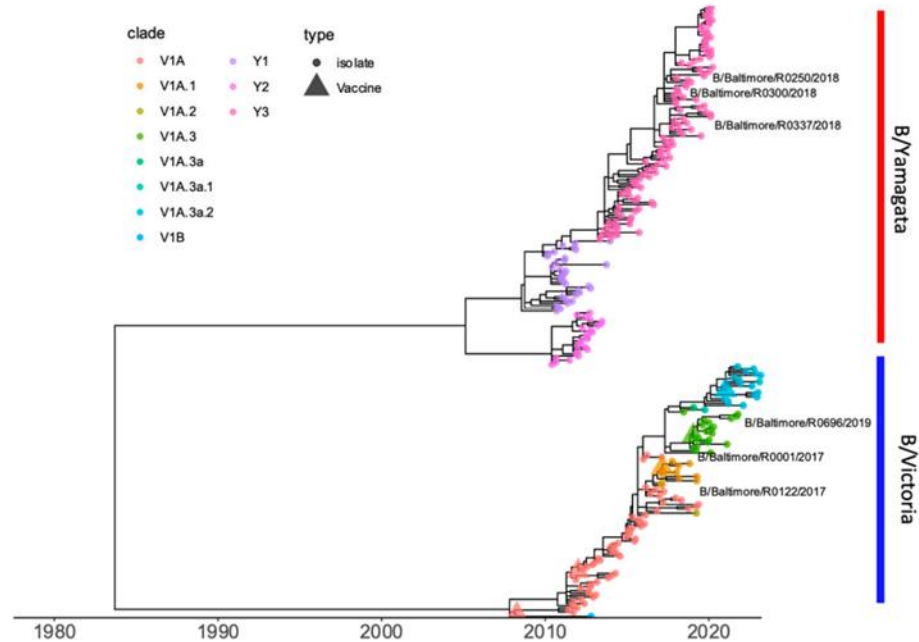
B型流感可以分為Victoria以及Yamagata lineage。中位比例占流感個案數為23.4%



我們納入了 2000 至 2018 年間發生在三十一個國家的超過 180 萬例流感案例。我們計算了由B 型流感及其譜系引起的病例比例，確定了A 型流感和 B 型流感流行的時間，比較了 B/Victoria 和 B/Yamagata 病例的年齡分佈，並評估了三價疫苗在譜系層級上的不匹配頻率。



B)



- B型流感病毒造成的病例中位比例為23.4%，在熱帶國家顯著高於溫帶國家（邊界統計顯著性， $p = 0.060$ ）。
- B型流感在每七個季度中約有一個季度是主要病毒類型。
- 在溫帶國家，B型流感流行平均比A型流感遲三週；在熱帶地區則沒有一致的模式。
- 兩個B系在全球造成的流感B病例比例相似，但B/Yamagata在溫帶較多，B/Victoria在熱帶較多（ $p = 0.048$ ）。
- 幾乎所有國家中，B/Yamagata患者顯著年齡較大。
- 在溫帶國家，疫苗不匹配的比例在溫帶為40%的季度，而在熱帶則為30%的季度。

A型流感病毒有甚麼獨特之處？

跨物種間的感染

流感病毒抗原多變性



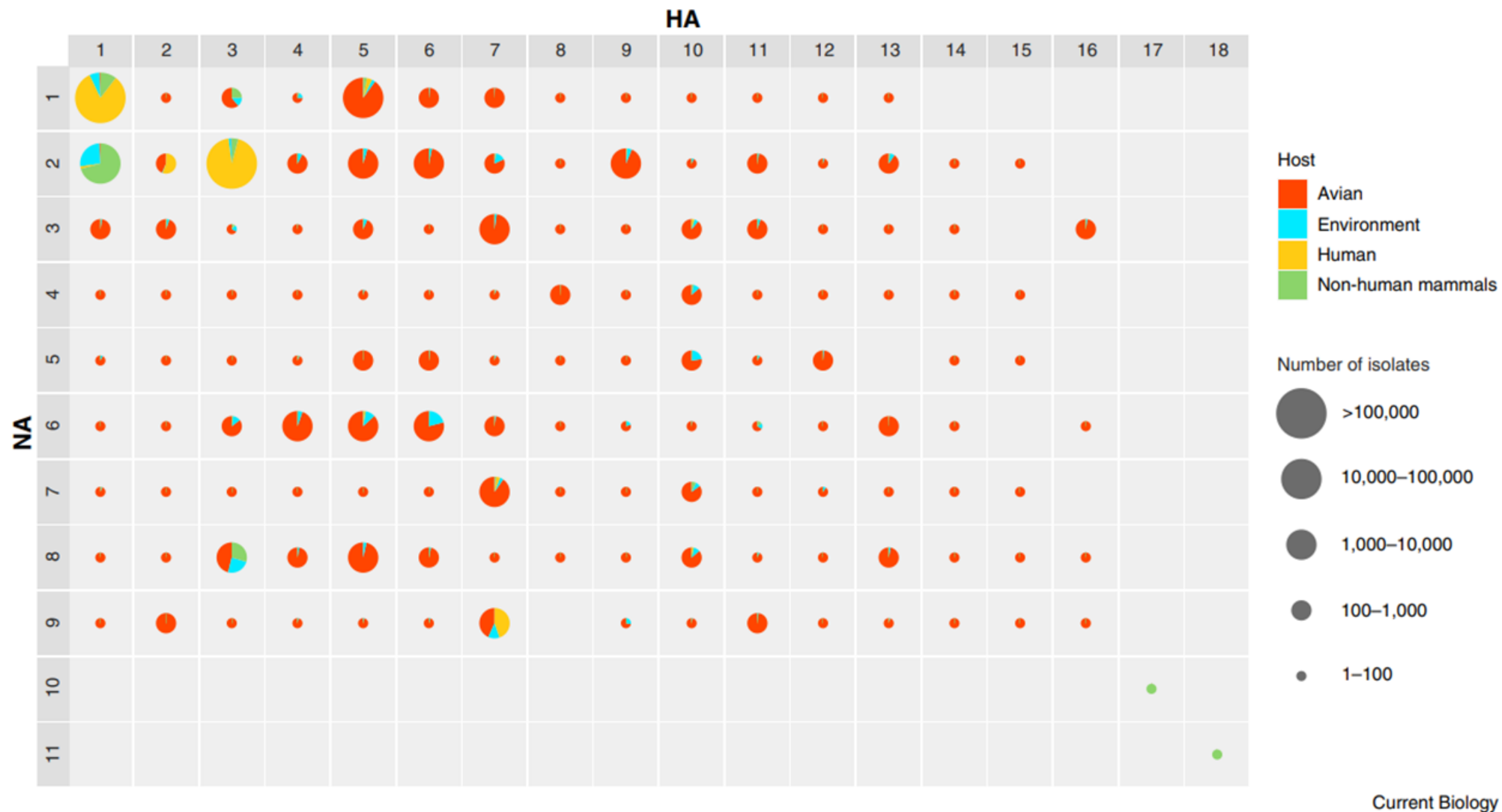


Figure 2. The host distribution of influenza A viruses.

The x-axis represents the H1–H18 subtypes of HA genes. The y-axis represents the N1–N11 subtypes of NA genes. The pie chart shows the sequence characteristics of the combination HxNy of HA and NA subtypes for influenza A viruses. Regarding pies, different colors represent the host origins, and the size of the pie is proportional to the number of sequences for each subtype. Data about sequences of influenza A viruses were downloaded from the GISAID database on November 7, 2023.

野生水禽是A型流感病毒的天然宿主

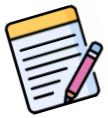
短頸野鴨



綠頭鴨

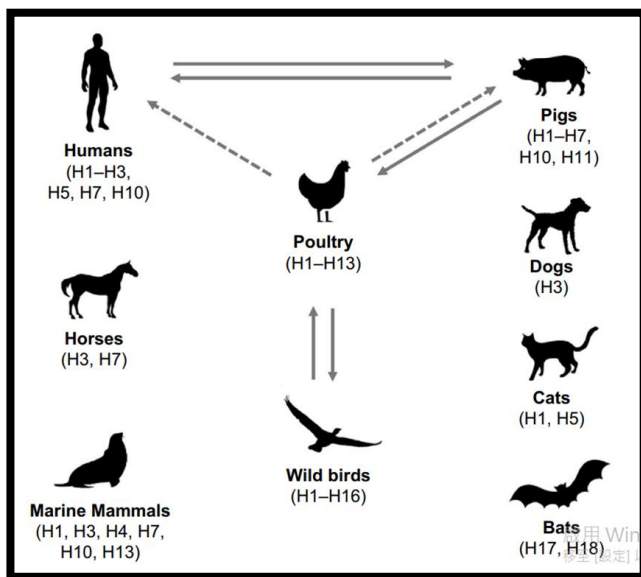


銀鷗

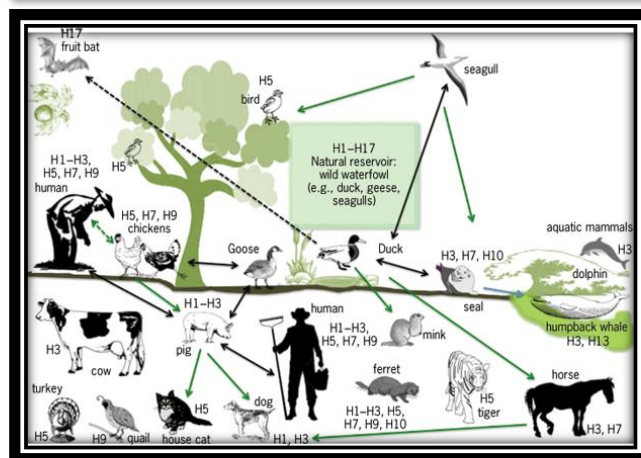


- 水鳥 (aquatic waterfowl) 是A型流感病毒的天然宿主，在牠們身上可以分離出大部分的亞型，通常感染的水鳥並不會有症狀。
- 絕大多數AIV在水禽中持續，感染多為無症狀，超過133種不同HxNy型別發現於水鳥
- 病毒在水鳥的腸道內繁殖，藉由季節性的遷徙，將流感病毒帶到世界各地，經由糞口傳播的途徑傳染給當地的家禽，或更進一步傳染給當地其它的動物。

經過長時間的候鳥遷徙、攜帶病毒感染不同宿主，並持續在物種間演化，目前多種A型流感病毒亞型已能感染**不同物種**。



- 候鳥為AIV長距離傳播者：候鳥，特別是水禽，會攜帶禽流感病毒無症狀遷徙，短期內可長距離擴散病毒。
- 野鳥持續將病毒跨區引入：例如2021年底及2022年初，歐洲野禽把高致病性H5N1再度帶入北美洲。
- 候鳥遷徙路徑形成地理與生態隔離：歐亞與美洲AIV族群有地理分化，偶見基因交流；不過病毒也可能因感染導致部分體弱個體死亡，進一步影響擴散路徑與傳播。
- 跨物種傳播潛能：死亡或帶病野鳥可能被肉食陸生哺乳動物（如狐狸）掠食，間接促進病毒進入養禽系統及其他動物界。



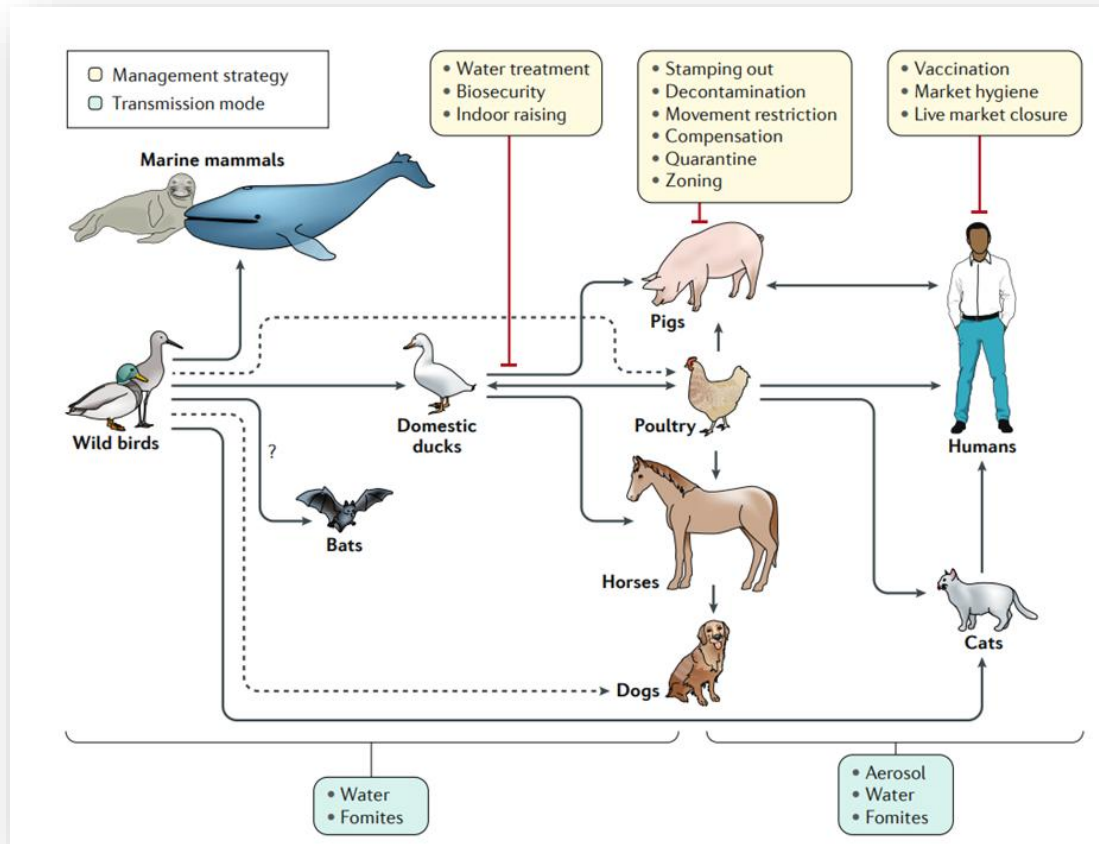
- 其中最常見的亞型包括**H1-H3**，主要感染**哺乳類動物**，以及**H5、H7、H9**，主要感染**家禽**。

Curr Biol. 2024 Aug 5;34(15):R716-R721.

Infect Drug Resist. 2017 Apr 20;10:121-134.

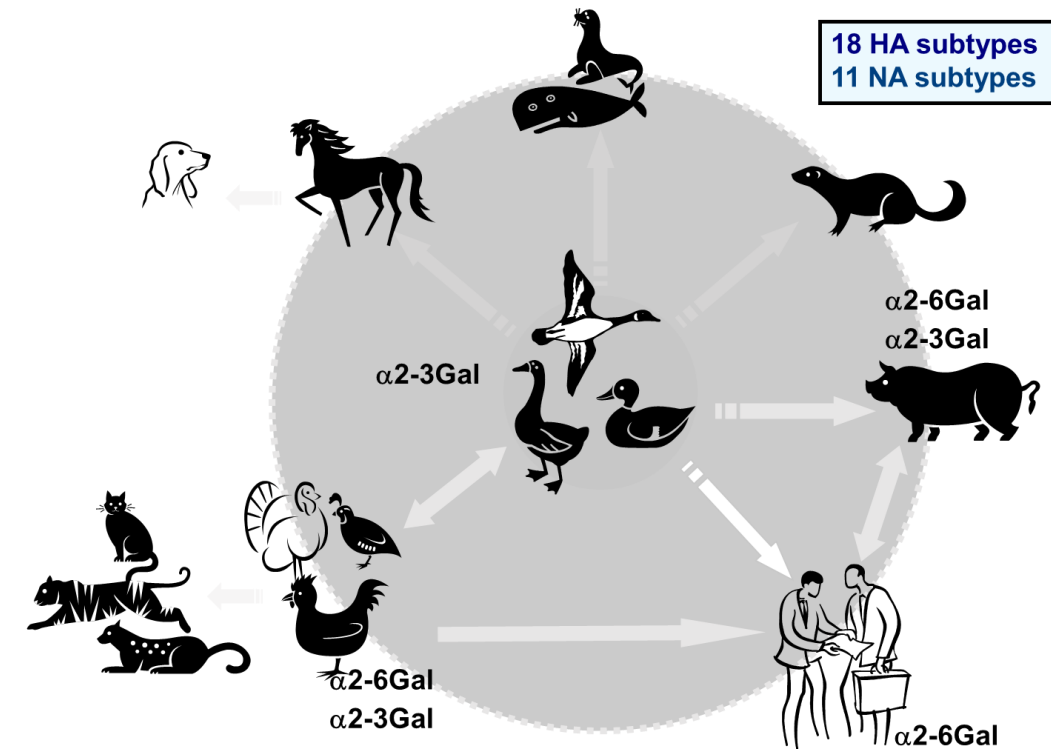
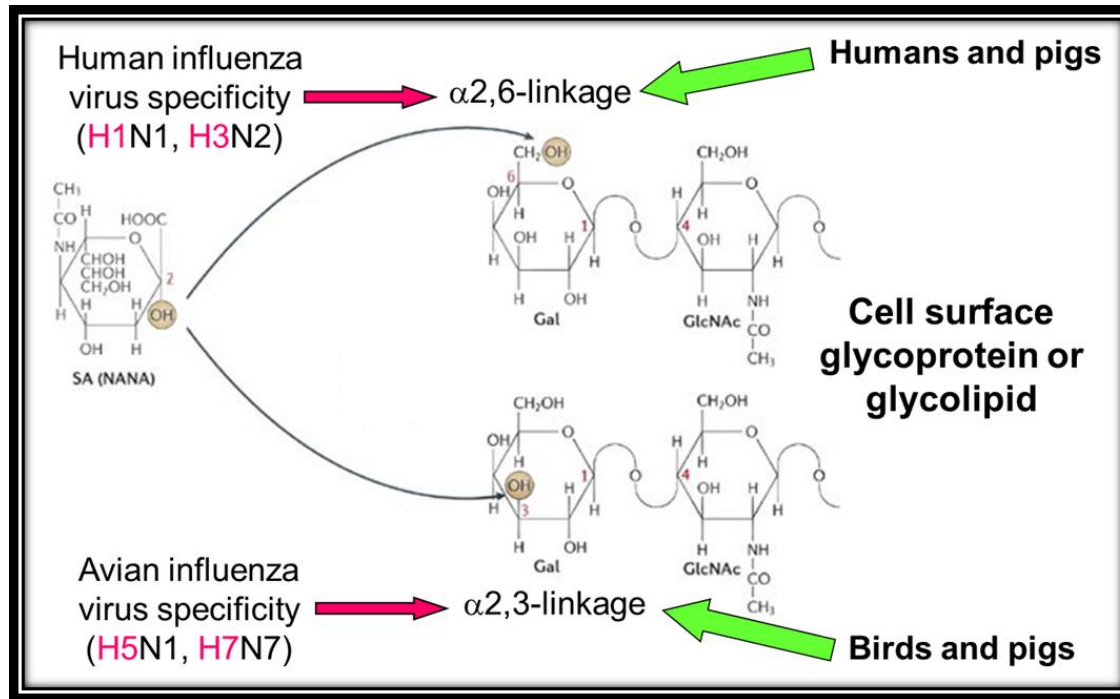
<http://www.accessscience.com/search.aspx?rootID=802694>

A型流感病毒如何從野鳥傳播至人類呢？



- 流感病毒A型主要源自**水生野鳥宿主**，並可經由水或物體表面傳播至海洋哺乳動物及家養鴨等禽類。
- 這些病毒可透過汙染的水傳播至其他禽類，例如家禽，或是通過野鳥直接傳播。
- 透過「後院」養殖或者活禽市場，鴨類與其他物種間的傳播亦可發生，進而影響到商業養殖場。
- 人類可通過氣溶膠、汙染物或水感染來自家禽或豬隻的流感病毒，但通常不會導致人際間的進一步傳播。
 - 若要實現動物流感病毒在人類間的持續傳播，還需要經過進一步的病毒適應。

Sialic acid的鍵結決定了流感病毒HA受器的連結



流感病毒藉由**血球凝集素HA**和宿主細胞的表面接受器**唾液酸 (sialic acid)**結合，進而與細胞膜融合，感染宿主細胞。

—鳥類的呼吸道細胞的唾液酸是以 **$\alpha 2,3$** 方式與半乳糖結合 (SA $\alpha 2,3$ Gal)，只能和**禽流感病毒**結合。
—而人類呼吸道細胞的唾液酸是以 **$\alpha 2,6$** 方式和半乳糖結合 (SA $\alpha 2,6$ Gal)，只能和**人類流感病毒**結合。

這種病毒與接受器的結合是有**專一性**的，也是流感病毒感染為何會有物種障礙的原因之一。

流感病毒抗原多變性

- 流感病毒的一個很重要的特徵是具有**抗原改變**的能力。

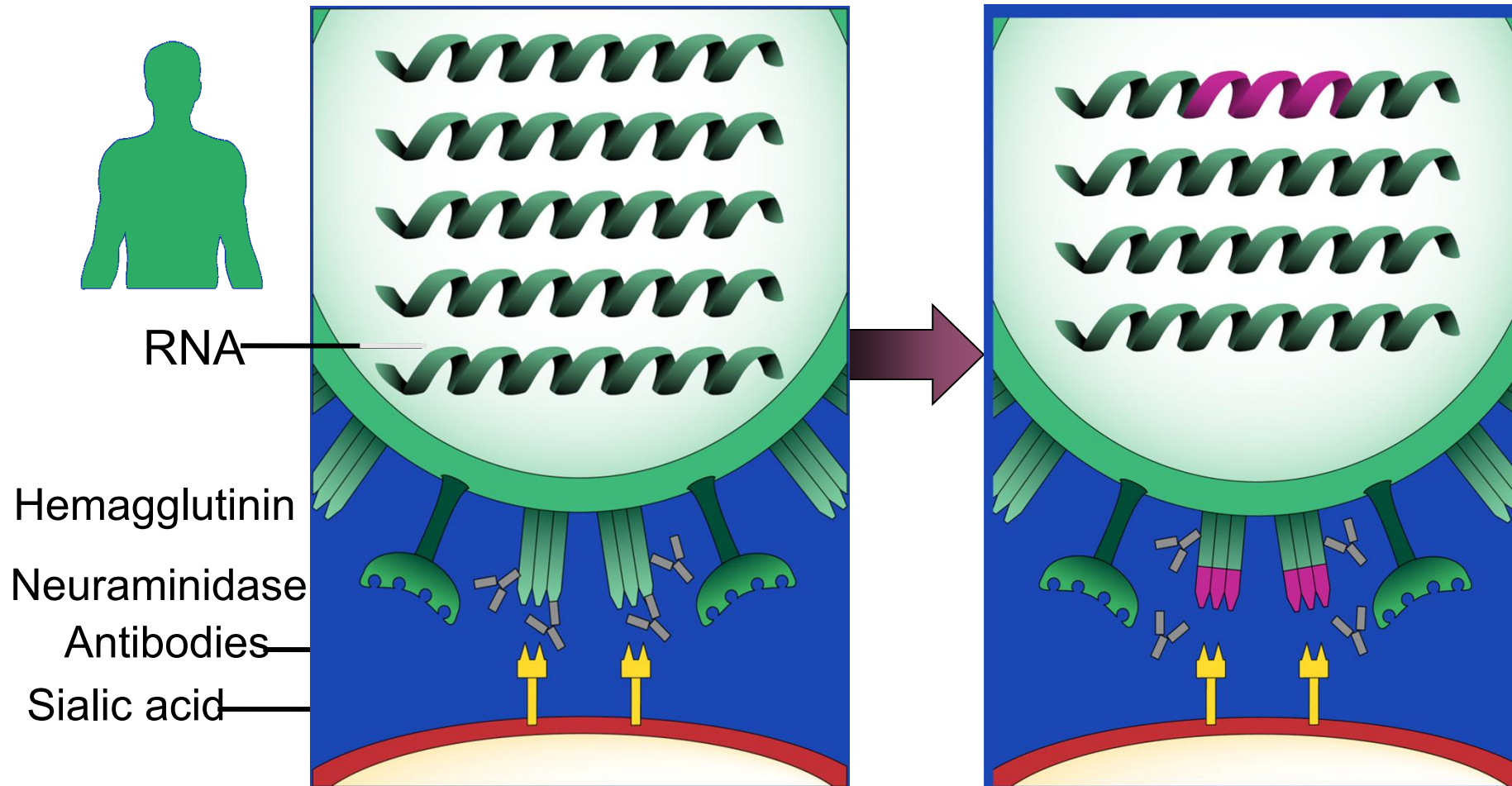
抗原的漂變 (Antigenic Drift)

抗原性轉變 (Antigenic Shift)

- 抗原的漂變 (Antigenic Drift) :

- 是在病毒的HA/NA上緩慢、相對上持續的過程，又稱為抗原的連續性變異。
- 病毒基因複製所累積的點突變 (point mutation) 所導致，進而產生新的strain。
- 在A型以及B型流感皆有可能。
- 因為這新的strain導致之前的抗體無法提供完全的保護力，所以流感疫苗必須時時更新。

抗原的漂變 (Antigenic Drift)

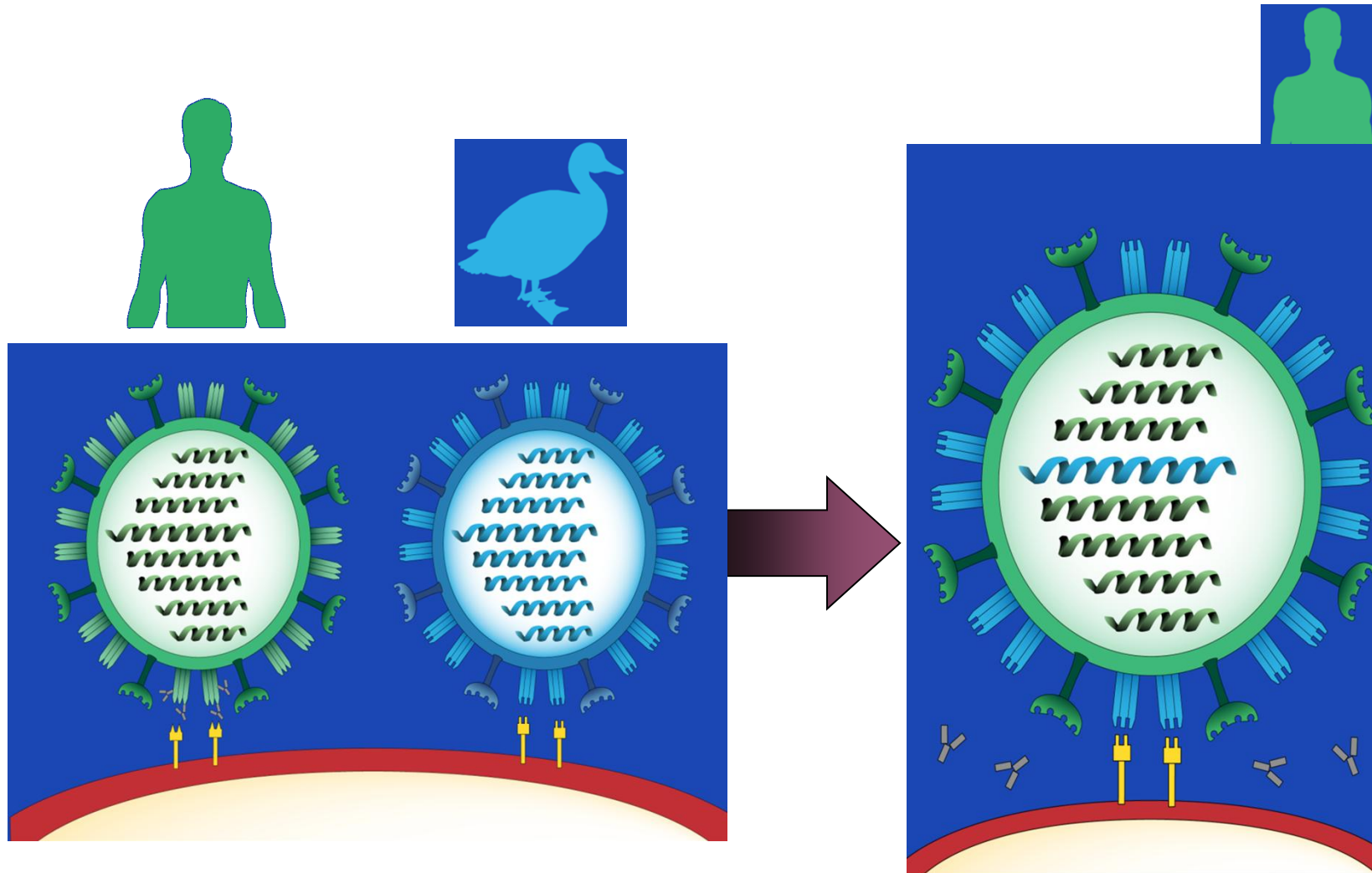


血球凝集素 (Hemagglutinin) 神經胺酸酶 (Neuraminidase) 抗體 (Antibody)

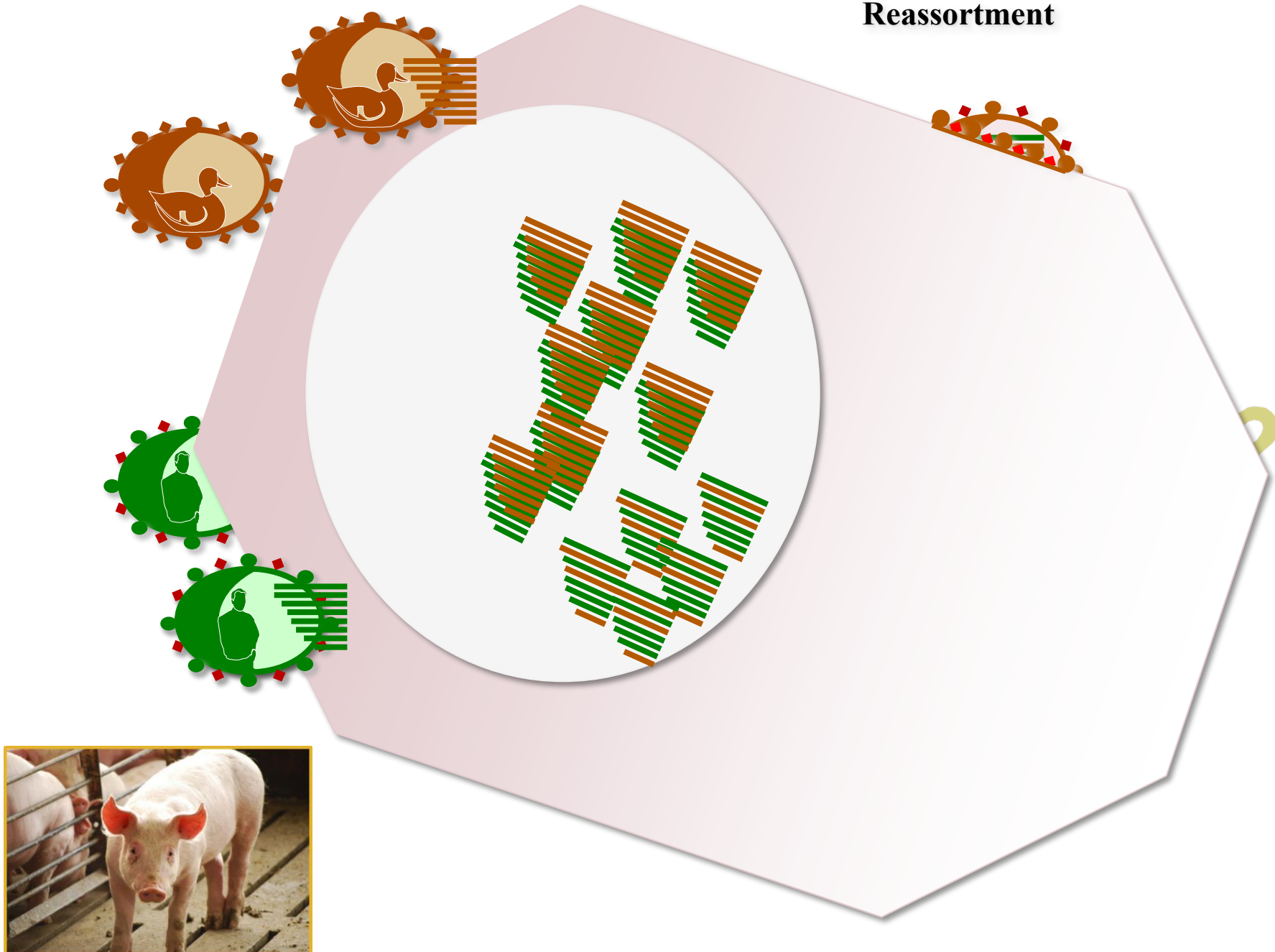
- 抗原性轉變 (Antigenic Shift) :

- 是一較劇烈、突然的過程，又稱為抗原的不連續性變異。
- 只有A型流感會。
- 當某一A型流感病毒株帶有在人類已許久沒有流通的HA/NA蛋白時在人類間出現時，便可能造成pandemic。
- 可能的機轉為：
 - 涉及基因段的互換，例如當不同來源的病毒株同時感染同一宿主時，病毒於複製過程就可能產生基因段互換及重新排列組合 (reassortment)。
 - 從動物身上(豬、鳥等)的病毒株直接感染人，而沒有經過基因重組。
 - 某一病毒株從某一動物身上(鳥)經由中間宿主(豬)傳到人身上。

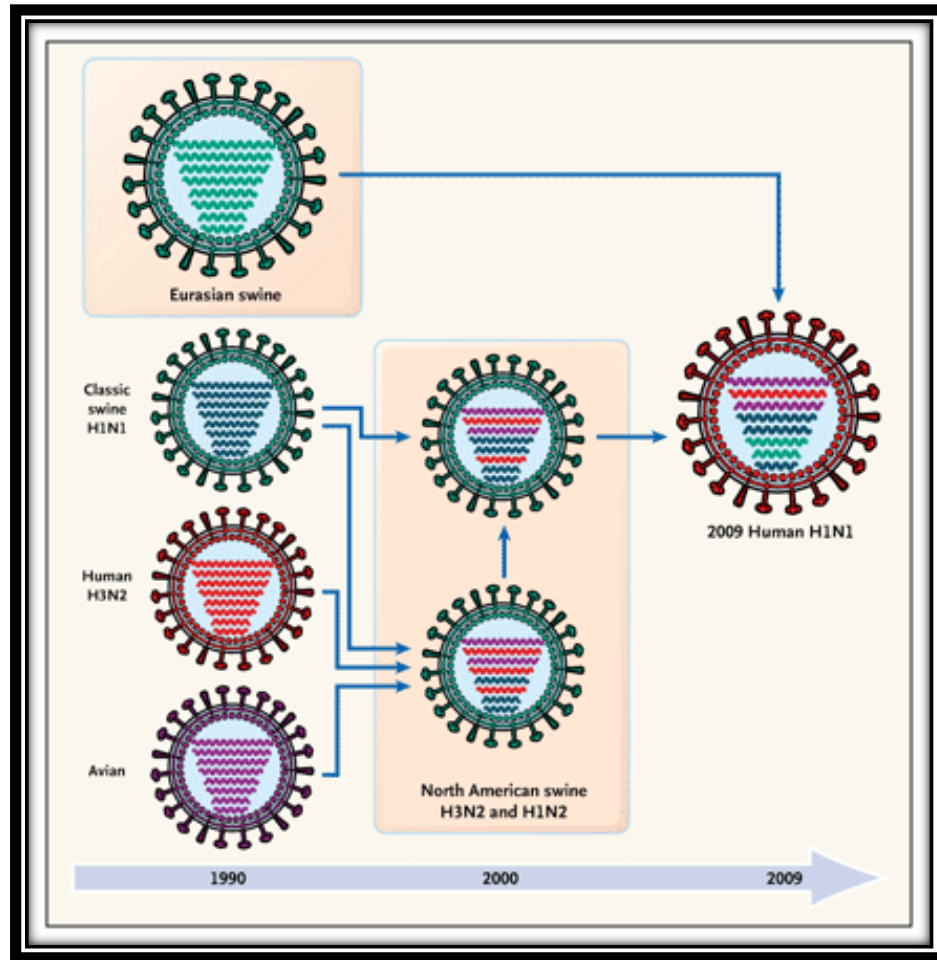
抗原性轉變 (Antigenic Shift)



Reassortment

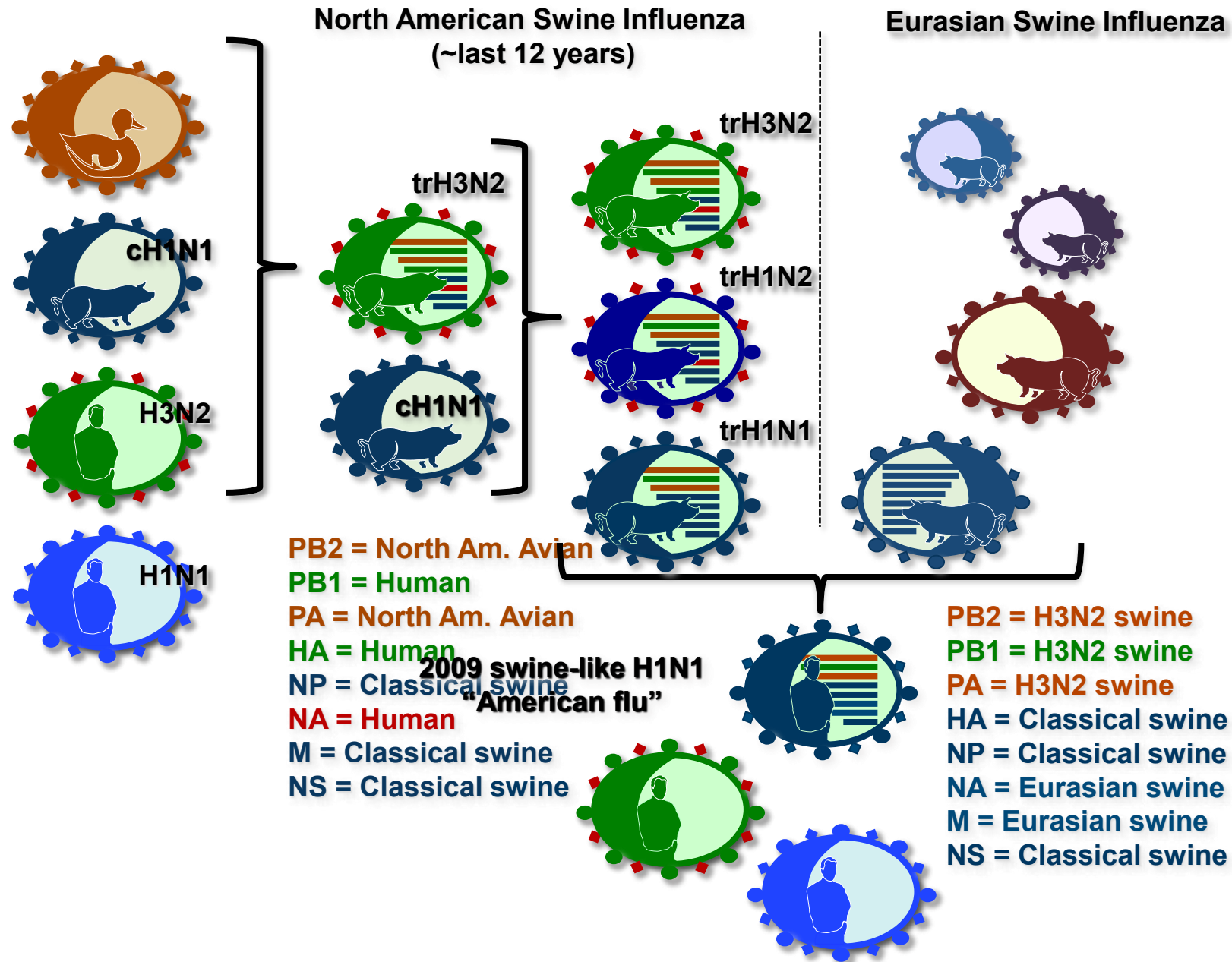


Origin of 2009 pandemic H1N1 influenza strain “quadruple reassortant”

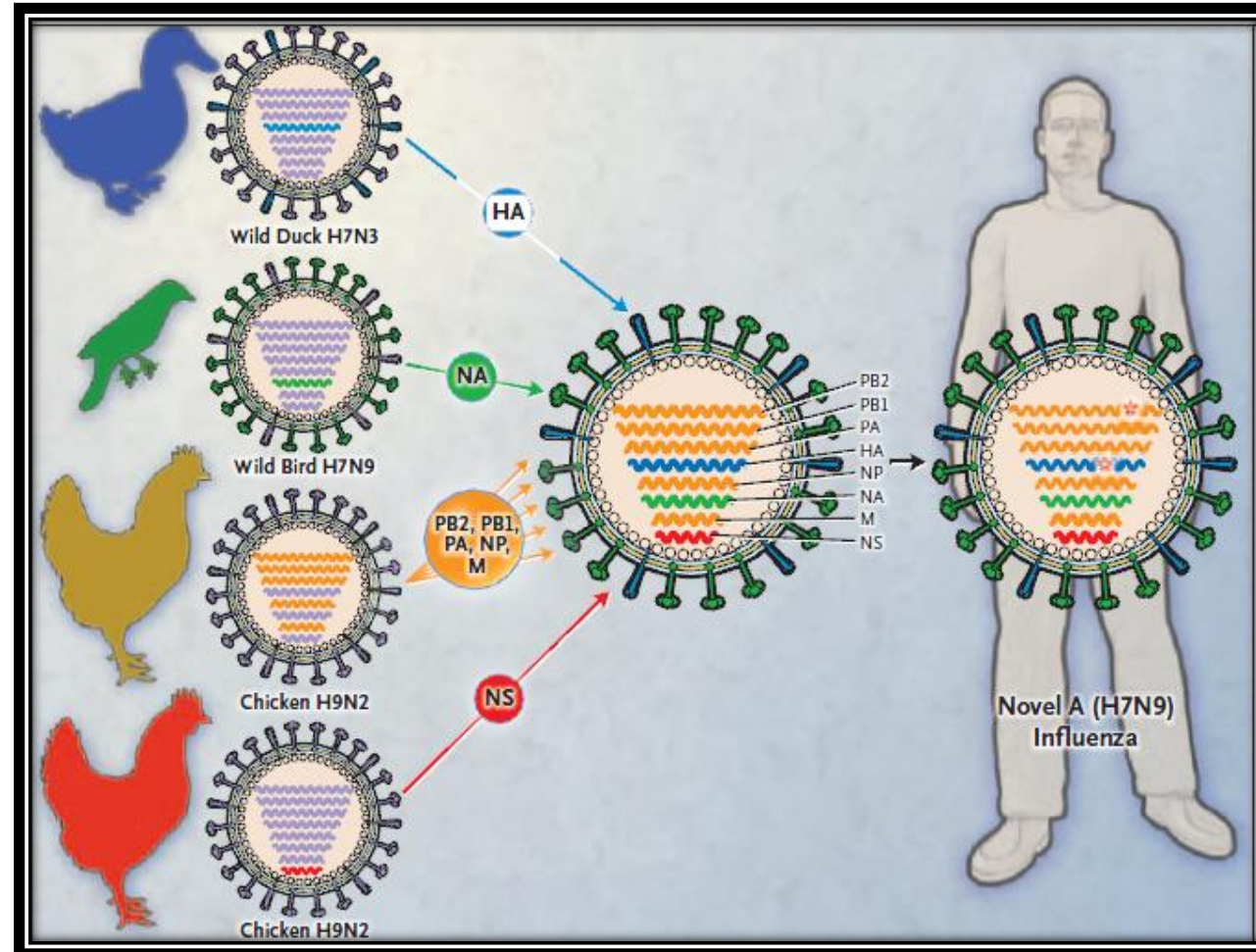


- 2009的新型流感病毒其祖先可能早在1998年之前已存在北美豬群，但僅有少量流傳，且已是人，禽及豬流感病毒基因型三重組株（triple reassortant）
- 與後來傳入北美豬群的歐亞形似禽型（Avian-like）豬流感病毒發生基因重排組，形成現有可傳播至人類身上且在人類之間大流行的病毒基因組態（gene constellation）

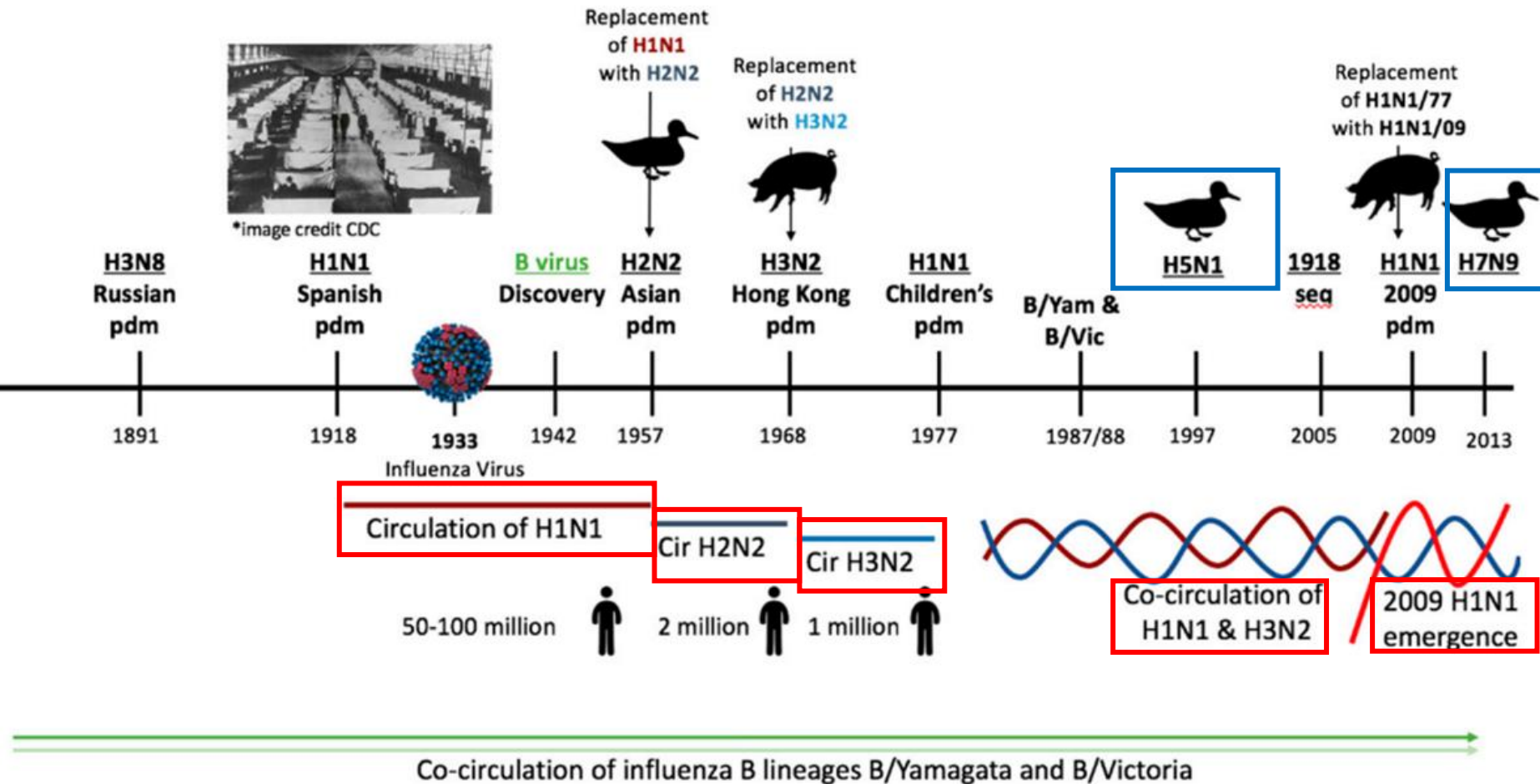
Pandemic Influenza 2009 - Natural history of swine influenza



Origin of the novel avian influenza A H7N9 virus



在過去100年人類經歷了四次流感的全球大流行



- 大流行病毒與AIV有密切關聯：
 - 部分過去流感大流行病毒（如1957 H2N2、1968 H3N2、2009 H1N1新流感），其基因成分源自於家禽或野生鳥類AIV與人類或豬流感病毒的重組事件。
- 基因重組歷程：
 - 如1957年H2N2人類流感病毒獲得了鳥源H2、N2和PB1基因
 - 1968年H3N2則自H3 AIV取得HA與PB1基因
 - 2009年H1N1大流行病毒更由多來源，多次重組形成。

Table 1. Pandemic influenza A viruses since the 20th century.

Pandemic	Subtype	Duration	Deaths	Epidemic
1918 Flu	H1N1	1918–1919	51–81 million	1918–2009
1957 Flu	H2N2	1957–1958	1–4 million	1957–1968
1968 Flu	H3N2 ^b	1968–1970	~2 million	1968–present
1977 Flu	H1N1	1977	~0.7 million	1977–2009
Swine Flu	H1N1 ^{b,c}	2009–2010	0.15–0.575 million	2009–present

The major flu pandemics are listed by their common names, subtype, and peak pandemic years. Deaths represent the pandemic-stage deaths, and epidemic phase represents the period during which the descendants of pandemic strains (seasonal flu strains) continued to circulate in humans. ^aThe 1977 Flu is a descendant of the 1918 Flu. ^bAfter the pandemics, H1N1 and H3N2 influenza viruses continue to circulate in humans as seasonal flu. ^cThe descendant H1N1 viruses of the Swine Flu have replaced the 1918 Flu-like H1N1 in humans since 2009.

其它曾感染過人類的新型A型流感亞型

- 不同亞型流感病毒對人類的感染力及所造成疾病嚴重度不相同，目前曾造成人類嚴重疾病的亞型包括於1997年首次出現的H5N1流感，及2013年發現的H7N9流感，其致死率分別約為60%及30%。
- 另有些流感病毒亞型感染人類後僅引發輕微症狀或無症狀，例如H7N3流感及H9N2流感等。

病毒亞型	西元年	個案數(死亡數)	發生國家	臨床症狀
H3N2v	2011~	340 (1)	United States	類似季節性流感
H5N1	1997	18 (6)	起始於Hong Kong，近5年集中於	類流感、 嚴重肺炎
	2003	2 (1)	Bangladesh, Cambodia, China, Egypt	
	2003~	641 (380)	Indonesia, Vietnam等6國	
H5N6	2013	1 (1)	China	類流感、 嚴重肺炎
H6N1	2013	1 (0)	Taiwan	類流感、輕微肺炎
H7N2	2002	1	United States (Virginia)	結膜炎、類流感
	2003	1	New York	
	2007	4	United Kingdom	
H7N3	2004	2	Canada (British Columbia)	結膜炎、類流感
	2006	1	United Kingdom	
H7N7	1996	1	United Kingdom	多為結膜炎、類流感， 一名獸醫出現 嚴重肺炎 後死亡
	2003	89 (1)	Netherlands	
H7N9	2013~	450 (158)	China, Hong Kong, Taiwan, Malaysia	類流感、 嚴重肺炎
H9N2	1999	2	Hong Kong	類流感
	2003	1	Hong Kong	
	2007	1	Hong Kong	
	2008	1	China	
H10N7	2004	2	Egypt	結膜炎、類流感
	2010	2	Australia	
H10N8	2013	3 (2)	China	類流感、 嚴重肺炎

臨床實踐要點



流感病毒的一個很重要的特徵是具有抗原改變的能力。

- 抗原的漂變 (Antigenic Drift) → 季節性流感的主要機轉
- 抗原性轉變 (Antigenic Shift) → 可能會引起全世界的大流行



A型流感的重要性在於其可能會形成跨物種間的傳遞。

- 因為豬的呼吸道同時表現出鳥禽與人類的流感受器，所以豬就像是一個“mixing vessels”，可以讓不同物種間的A型流感產生重組。



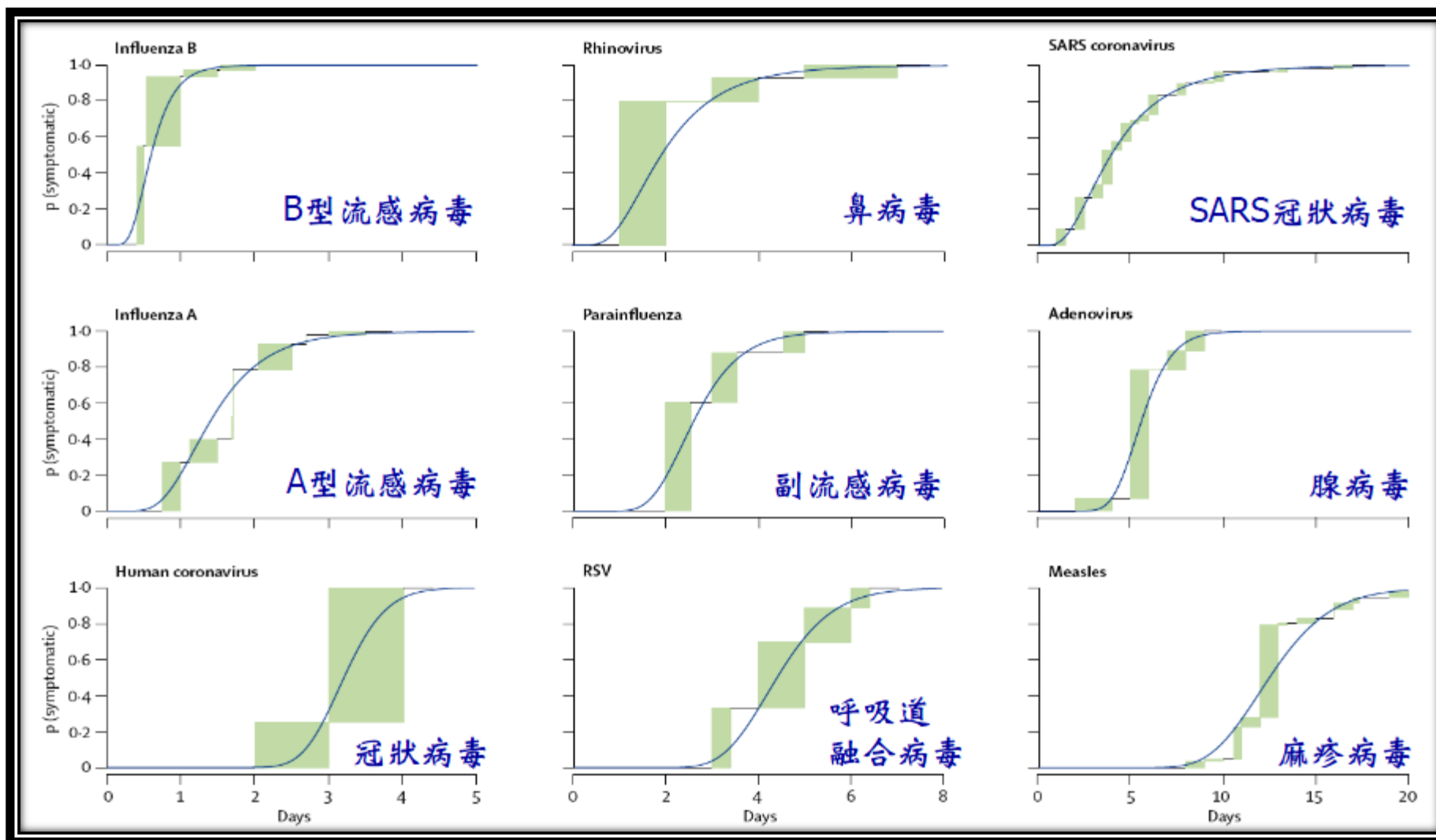
流感病毒的抗原變異能力是其持續威脅公共衛生的關鍵，尤其A型流感的跨物種傳播潛力更需警惕。



Topic 5

流感的臨床表現、併發症與混合感染

呼吸道病毒感染的潛伏期



流感的症狀

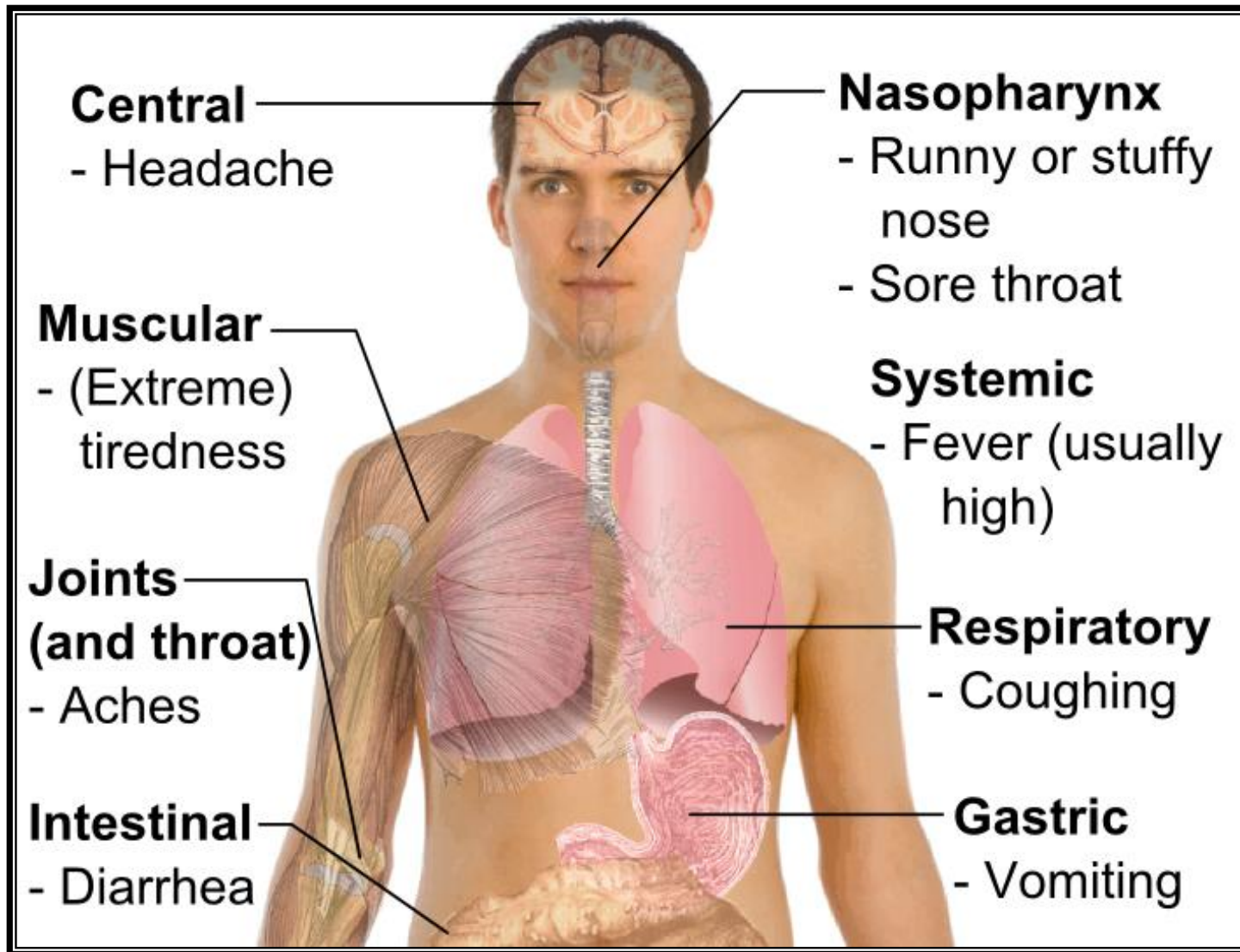


Table 1. Comparing and Contrasting Symptoms of Influenza, COVID-19, Common Cold, and Seasonal Allergies				
Upper Respiratory Illness Symptoms	Influenza	COVID-19	Common Cold	Seasonal Allergies
Cough	Present	Present, dry	Present (mild to moderate)	Present (mild)
Fever with or without chills	Present	Present	Rare	Absent
Fatigue	Present	Present	Some	Absent
General malaise	Present	Present	Present	Absent
Shortness of breath or difficulty breathing	Present	Present	Absent	Absent
Sore throat	Present	Uncommon	Present	Some
Congestion or runny nose	Present	Present	Present	Present
Headache	Present	Present	Rare	Present
Joint pain	Present	Not reported	Absent	Absent
Myalgia	Present	Present	Absent	Absent
Ocular symptoms (itchy, red, swollen, eyes)	Absent	Absent	Present	Present
Rhinorrhea	Absent	Not reported	Present	Present
Sneezing	Absent	Not reported	Present	Present
Earaches	Absent	Not reported	Some	Present
New loss of taste or smell	Absent	Present	Absent	Absent
Nausea and/or vomiting	Rare	Some	Absent	Absent
Diarrhea	Rare	Some	Absent	Absent
Confusion	Absent	Some	Absent	Absent

Sources: Dykewicz et al,⁴⁵ Eccles,⁴⁶ Jiang et al.

WHO definitions of disease severity for influenza



Non-severe influenza

- 不複雜、非重症的流感通常表現為突然出現的咳嗽、頭痛、肌肉和關節疼痛、極度疲倦、喉嚨痛及流鼻水，可伴有或不伴有發燒。多數人在一週內就能自行退燒並緩解其他症狀，無需接受醫療處置。凡未符合任何重症標準者，即歸類為輕度流感。

Severe influenza

- 流感病毒亦可能引發重症，例如敗血症、敗血性休克、重症肺炎、急性呼吸窘迫症候群（ARDS）、多重器官衰竭，或使既有慢性病惡化，甚至導致死亡。此類情況通常需要住院治療，在一些嚴重或危重病例中，還需給予氧氣、機械通氣（侵入式或非侵入式）及／或升壓藥物治療。
- 若患者感染致死率較高或重症風險尚未明朗的新型A型流感，即使未符合上述重症標準，也應視為「重症流感」。

流感病程之可能病程



如何快速辨識需要住院的
流感高風險患者？



流感可能會^有那些併發症以及誰是併發症的高風險族群呢？

Complications of Influenza

Cardiovascular²⁶

Cerebrovascular accidents
Ischemic heart disease
Myocarditis

Hematologic²⁶

Hemolytic uremic syndrome
Hemophagocytic syndrome
Thrombotic thrombocytopenic purpura

Musculoskeletal^{19,26}

Myositis
Rhabdomyolysis

Neurologic²⁶

Acute disseminated encephalomyelitis
Encephalitis
Guillain-Barré syndrome
Postinfluenza encephalopathy (neurologic symptoms occurring after resolution but within 3 weeks of primary infection)
Reye syndrome
Transverse myelitis

Ocular²⁶

Conjunctivitis (most common)
Optic neuritis
Retinopathy
Uveal effusion syndrome

Pulmonary^{8,25,27}

Acute respiratory distress syndrome
Diffuse alveolar hemorrhage
Hypoxic respiratory failure
Primary viral pneumonia

Secondary bacterial pneumonia

Renal²⁶

Acute kidney injury (e.g., acute tubulointerstitial nephritis, glomerulonephritis, minimal change disease)
Multiorgan failure

TABLE 5 Individuals at the highest risk of influenza complications

Adults aged 65 years and older

Children aged 4 years old and younger

Women who have delivered babies ≤ 14 days ago

Pregnant women during influenza season

Residents of long-term care facilities

People with cardiovascular, pulmonary, renal, and neurologic disorders

Individuals with a weakened immune system due to HIV or AIDS and cancers

Children 6 months to 18 years old receiving long-term aspirin medications

Persons with a body mass index (BMI) over 40 or more

Alaska Natives and American Indians

Abbreviations: AIDS, acquired immune deficiency syndrome; HIV, human immunodeficiency virus.

流感患者住院的風險因子

- 住院高風險族群指至少具備一項主要危險因子（勝算比 $OR > 2.0$ ）的患者，包括：
 - 年齡 65 歲以上：
 - 研究顯示，年齡每增加 10 歲，發展為重症的風險上升 1.72 倍；每增加 20 歲則上升 2.94 倍。納入分析的病患年齡中位數為 57 歲，因此將 65 歲訂為非重症患者轉為重症的合理高風險門檻。
 - 免疫功能低下
 - 心血管疾病
 - 神經系統疾病；
 - 慢性呼吸道疾病。
- 極高住院風險族群則包括以下情形：
 - 年齡 85 歲以上
 - 任意年齡但同時具有多項主要危險因子。

流感最常見的共同感染菌種是肺炎鏈球菌 和金黃色葡萄球菌。

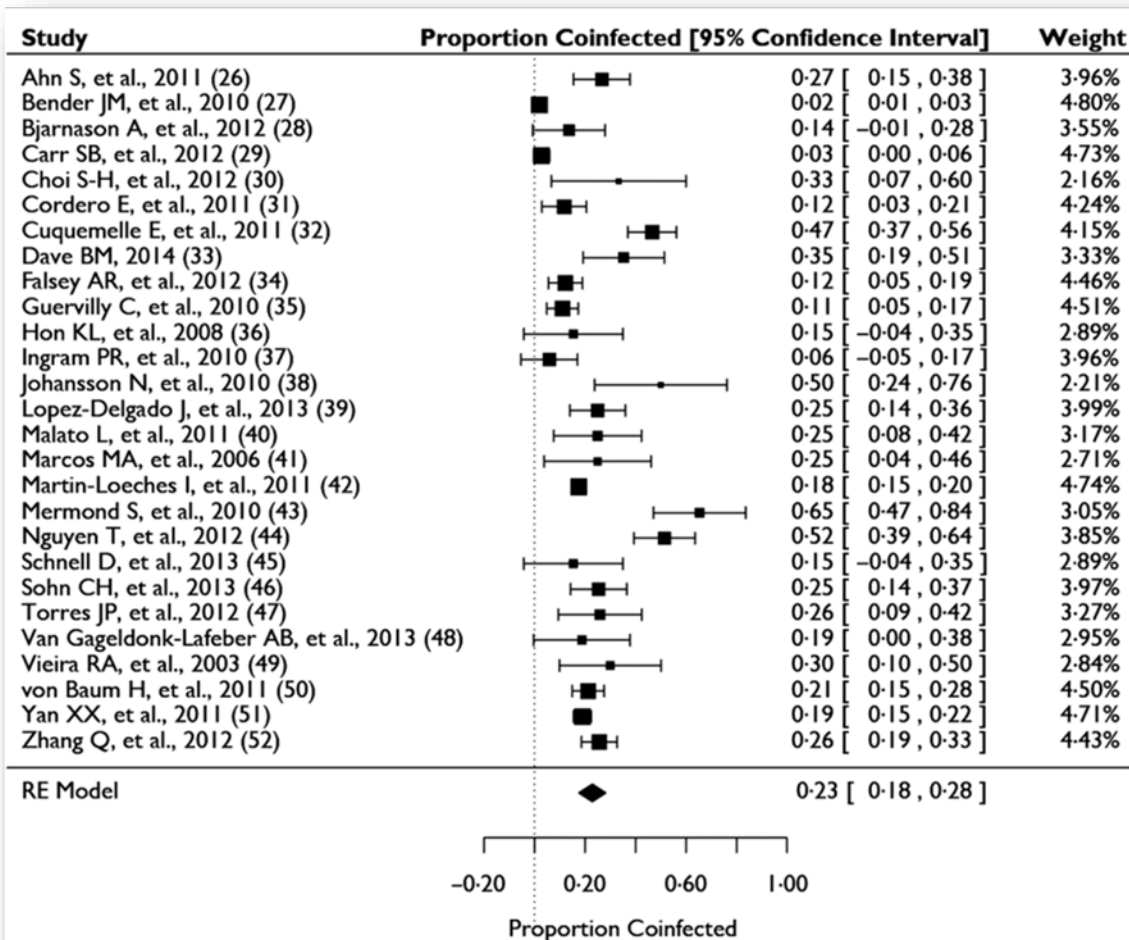


Figure 3. Frequency of bacterial coinfection in hospitalized patients with laboratory confirmed influenza.

共同感染的定義：

- 在呼吸道分泌物、痰液或無菌部位（例如菌血症）中識別出的急性細菌感染。

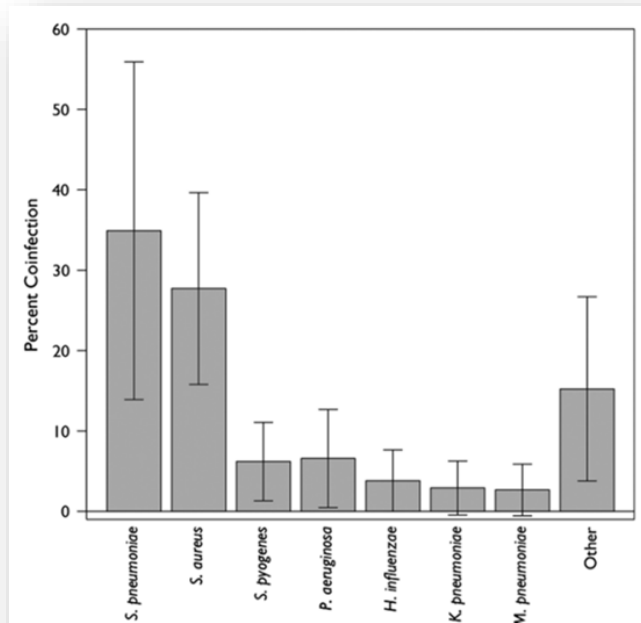


Figure 4. Percent of laboratory confirmed influenza infections that were coinfecting by each bacterial species.



- 這些研究報告的共同感染率從2%到65%不等，顯示結果的高度異質性，無法找到顯著影響共同感染的研究特徵。
- 最常見的共同感染菌種是肺炎鏈球菌(35%, 95% CI, 14% - 56%) 和金黃色葡萄球菌(28%, 95% CI, 16% - 40%)。

流感患者同時伴隨細菌感染的比例約為20.3%。
~會有較高的死亡率、ICU住院率，以及呼吸器使用率~

Table 1. Meta-estimates of the prevalence of influenza bacterial co-infection and OR of death for influenza bacterial co-infection compared to influenza single-infection

	Prevalence of bacterial co-infection			OR of death for bacterial co-infection		
	n	Prevalence, % (95% CI)	P-value	n	OR (95% CI)	P-value
All studies	63	20.3 (16.0-25.4)		20	2.55 (1.88-3.44)	
Subgroup analyses						
Age group						
<18 y	15	23.0 (13.8-35.7)	0.99	2	2.41 (0.72-8.00)	-
>18 y	21	22.5 (16.5-30.0)	Ref	9	2.11 (1.74-2.56)	Ref
Unstratified	27	16.5 (12.2-22.0)	0.18	9	3.39 (1.77-6.54)	0.19
Time period						
Pre-pandemic	8	11.7 (3.8-30.6)	0.08	1	NA	-
During-pandemic	15	16.3 (9.2-27.2)	0.32	6	1.91 (0.89-4.11)	0.21
Post-pandemic	18	22.5 (15.7-31.3)	Ref	6	2.77 (2.25-3.42)	Ref
Unstratified	22	26.1 (20.5-32.5)	0.55	7	1.88 (1.57-2.26)	0.005
Study design						
Prospective	31	23.0 (18.0-28.9)	Ref	8	2.83 (1.46-5.50)	Ref
Retrospective	29	18.7 (12.4-27.1)	0.36	10	2.55 (2.08-3.12)	0.95
Mixed design	3	11.6 (2.0-46.1)	-	2	2.22 (0.64-7.68)	-
Setting						
ED	8	19.6 (12.5-29.2)	0.84	2	1.70 (0.55-5.23)	-
General ward	42	17.3 (12.6-23.3)	Ref	12	2.83 (1.68-4.78)	Ref
ICU	13	28.1 (21.3-36.1)	0.12	6	1.93 (1.63-2.29)	0.99

OR – odds ratio, ED – emergency department, ICU – intensive care unit, CI – confidence interval, Ref – reference group

Study	No. of deaths for influenza single-infection (%)	No. of deaths for bacterial co-infection (%)	OR (95%CI)
Ahn, S et al, 2011	6 (13.6)	4 (25)	2.11 [0.51, 8.75]
Anania, V. G et al, 2020	1 (2.0)	7 (12.5)	6.86 [0.81, 57.86]
Cillóniz, C et al, 2012	9 (10.5)	3 (7.1)	0.66 [0.17, 2.57]

Study	No. of single influenza infection admitted to ICU (%)	No. of influenza-bacterial co-infection admitted to ICU (%)	OR (95%CI)
Abelenda-Alonso, G et al, 2020	31 (31.6)	18 (32.7)	1.05 [0.52, 2.13]
Beumer, M. C et al, 2019	29 (16.8)	16 (61.5)	7.94 [3.28, 19.25]
Cillóniz, C et al, 2012	24 (27.9)	14 (33.3)	1.29 [0.58, 2.86]
Damasio, G. A et al, 2015	12 (31.6)	10 (38.5)	1.35 [0.48, 3.85]

Study	No. of single influenza infection requiring MV (%)	No. of influenza-bacterial co-infection requiring MV (%)	OR (95%CI)
Abelenda-Alonso, G et al, 2020	13 (13.3)	11 (20)	1.63 [0.68, 3.95]
Cillóniz, C et al, 2012	9 (10.5)	9 (21.4)	2.33 [0.85, 6.41]
Cuquemelle, E et al, 2011	26 (47.3)	36 (75)	3.35 [1.44, 7.76]
Dhanoa, A et al, 2011	3 (8.3)	3 (21.4)	3.00 [0.53, 17.09]
Martin-Loeches, I et al, 2011	311 (58.2)	78 (69)	1.60 [1.04, 2.47]
Rodríguez, A. H et al, 2016	624 (80.4)	163 (83.2)	1.20 [0.80, 1.82]
Teng, F et al, 2019	19 (11.3)	12 (29.3)	3.25 [1.42, 7.40]
von Baum, H et al, 2011	4 (3.2)	0 (0)	0.39 [0.02, 7.51]
RE model (df = 7, P = 22.3%)			1.78 [1.26, 2.51]
Test for overall effect: z = 3.28 (P<0.01)			

Figure 4. Forest plot of the OR of requirement of MV for influenza bacterial co-infection compared to influenza single-infection.

流感會造成不同表現的肺炎

TABLE
165-4

Comparative Features of Pulmonary Complications of Influenza

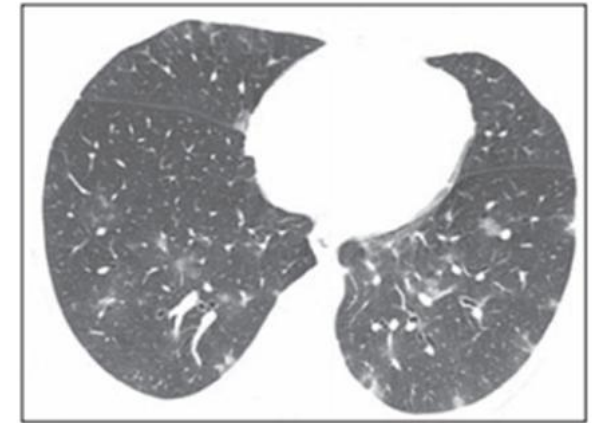
	<i>Primary Viral Pneumonia</i>	<i>Secondary Bacterial Pneumonia</i>	<i>Mixed Viral and Bacterial Pneumonia</i>	<i>Localized Viral Pneumonia</i>
Setting	Cardiovascular disease; pregnancy; young adult	Age, >65 y; pulmonary disease	Any associated with A or B	?Normal
Clinical history	Relentless progression from classic 3-day influenza	Improvement, then worsening after 3-day influenza	Features of both primary and secondary pneumonia	Continuation of classic 3-day syndrome
Physical examination	Bilateral findings, no consolidation	Consolidation	Consolidation	Area of rales
Sputum bacteriology	Normal flora	<i>Pneumococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>H. influenzae</i>	<i>Pneumococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>H. influenzae</i>	Normal flora
Chest radiography	Bilateral findings	Consolidation	Consolidation	Segmental infiltrate
White blood cell count	Leukocytosis with shift to left	Leukocytosis with shift to left	Leukocytosis with shift to left	Usually normal
Isolation of influenza virus	Yes	No	Yes	Yes
Response to antibiotics	No	Yes	Often	No
Mortality	High	Low	Variable	Very low

病毒性肺炎常見的電腦斷層表現

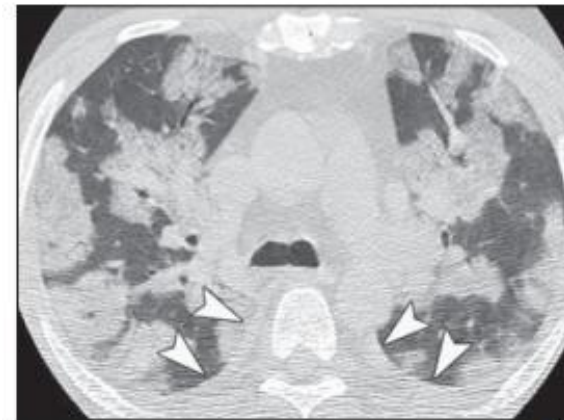
- The imaging findings seen in patients with H1N1 infection include:
 - Consolidations
 - Ground-glass opacities
 - Interlobular septal thickening
 - Small nodules
 - Findings suggestive of small airways disease



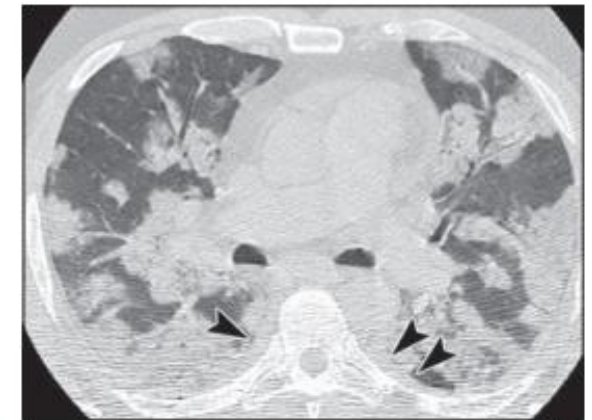
A



B



A



B

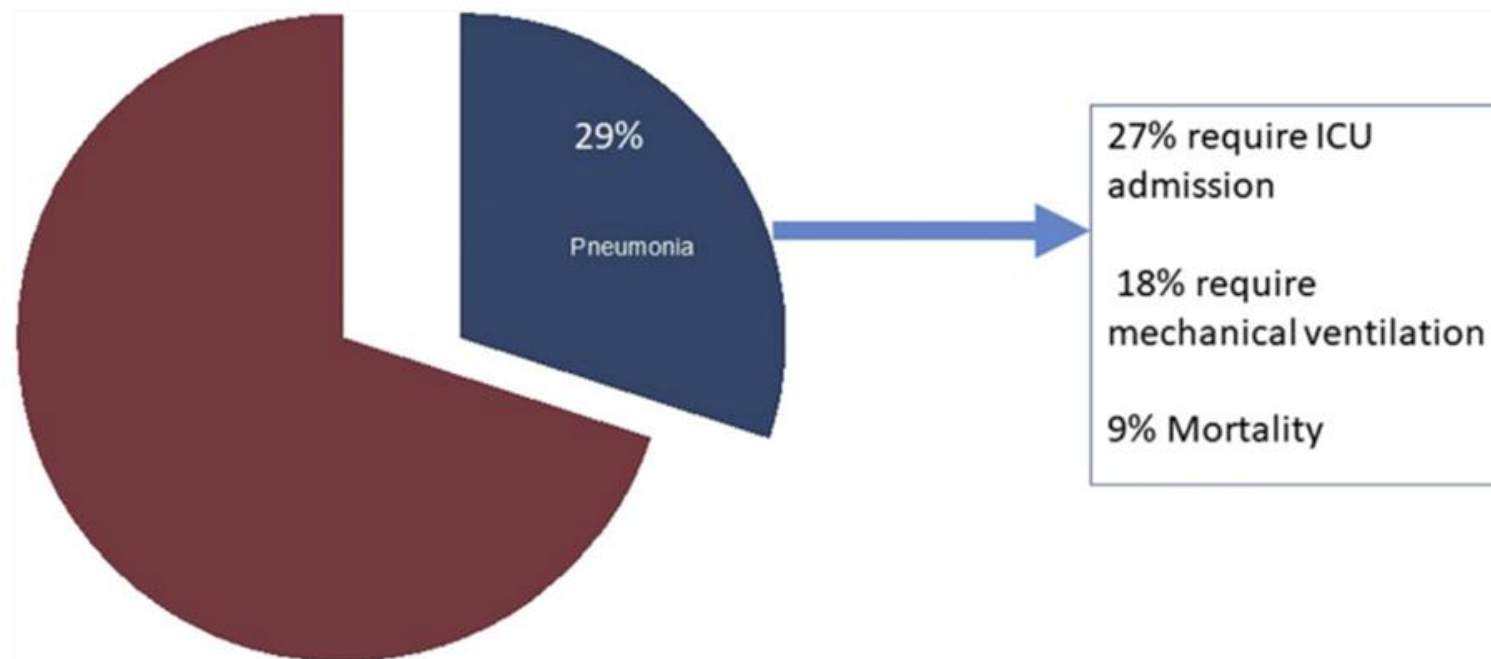


Fig. 2. Proportion of pneumonia and associated outcomes in patients admitted to the hospital with influenza infection. (Data from Garg S, Jain S, Dawood FS, et al. Pneumonia among adults hospitalized with laboratory-confirmed seasonal influenza virus infection-United States, 2005-2008. BMC Infect Dis 2015;15:369.)



在流感季期間，美國因肺炎與流感所致的死亡率約占全部死亡的 **5.6% 到 11.1%**。在一項針對經實驗室確診並住院的流感患者所做的世代研究中，合併肺炎者與未合併肺炎者相比，更可能需要入住加護病房（27% vs 10%）、接受機械通氣（18% vs 5%），且死亡率也較高（9% vs 2%）。

依然要注意「SARS-CoV-2」與「流感」的共同感染 (2.45%)



We systematically searched the Web of Science, PubMed, Scopus, Embase, The Cochrane Library, and CNKI for studies published between January 01, 2020, and May 31, 2023.

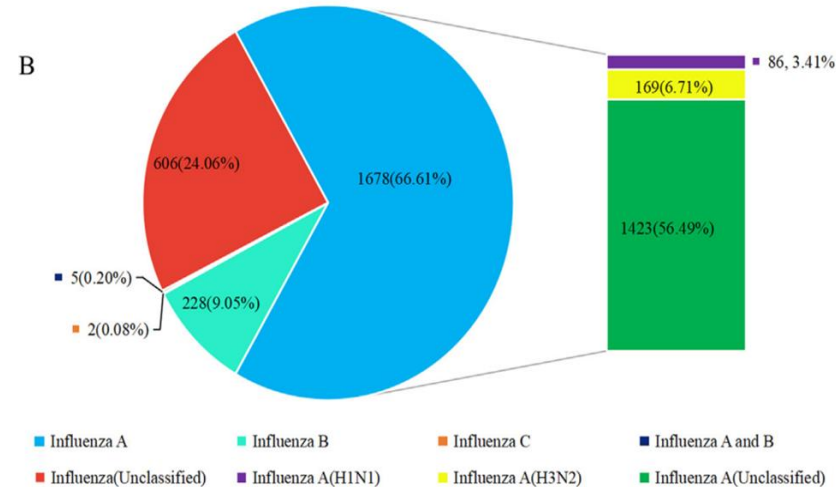
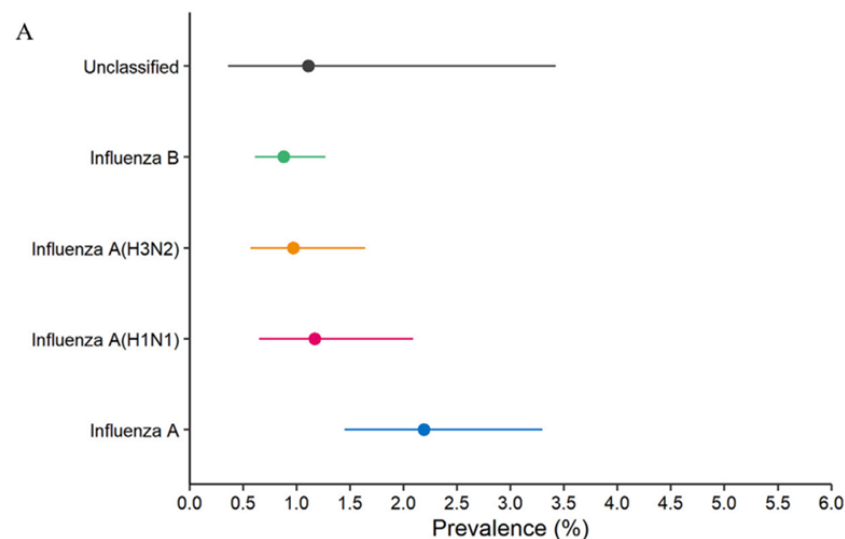


Figure 3. The prevalence and proportion of different influenza viruses in patients diagnosed with COVID-19. A, prevalence; B, proportion.



- 共包括95篇共62,107名COVID-19患者的研究。流感病毒共感染的合併流行率為2.45% (95%置信區間[CI]: 1.67-3.58%)，其中流感A比例較高。
- 與僅感染SARS-CoV-2的患者相比，共同感染A型流感的患者出現較嚴重的結果，包括重症監護病房收治[OR = 2.20, 95% CI: 1.68-2.87, P < 0.001]、機械通氣支持[OR = 2.73, 95% CI: 1.46-5.10, P = 0.002]和死亡率[OR = 2.92, 95% CI: 1.16-7.30, P = 0.022]。

Table 1

Meta-analysis of the prevalence of coinfection in subgroups.

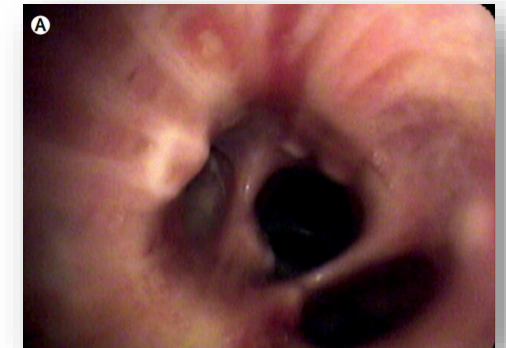
Subgroup	Category	Number of studies	Number of patients	Proportion of coinfection (95% confidence interval),%	P-value	I ²
Gender	Male	42	17,084	3.54 (1.92-6.50)	0.643	97%
	Female	43	15,956	4.30 (2.43-7.63)		98%
Age	<18	20	2426	5.42 (2.76-10.65)	0.442	92%
	18-59	16	8469	2.51(0.87-7.21)		96%
	≥60	19	5619	3.44(1.41-8.41)		95%
Region	Africa	4	6101	1.18(0.51-2.72)	<0.001	45%
	Asia	45	14,619	6.68(4.20-10.64)		98%
	Europe	23	15,544	2.00(1.35-2.95)		76%
	North America	20	25,281	0.44(0.18-1.14)		98%
Season	South America	3	562	1.51(0.78-2.95)	<0.001	0%
	Spring	34	20,296	1.56(0.84-2.88)		97%
	Autumn	7	625	5.77(1.98-16.84)		93%
	Winter	33	9495	8.30(4.91-14.03)		98%
Stage of pandemic	Pre-Delta phase	76	29,423	2.45(1.56-3.86)	0.162	97%
	Delta phase	6	1628	2.57(0.65-10.23)		93%
	Omicron phase	7	6143	3.96(1.88-8.34)		97%
Sample Size	<50	20	558	7.20(3.97-13.06)	0.003	67%
	50-99	16	1185	3.61(1.64-7.91)		90%
	100-499	38	8740	2.90(1.63-5.16)		95%
	500-999	7	5199	0.69(0.12-4.04)		94%
	≥1000	14	46,425	0.77(0.25-2.39)		99%
Severity of illness	Outpatient	9	3153	6.26(4.63-8.46)	<0.001	29%
	Non-intensive care unit inpatient	15	2007	4.46(1.95-10.19)		95%
	Intensive care unit inpatient	13	1108	8.72(3.41-22.33)		90%
	Dead	8	389	36.67(28.22-47.65)		61%
All studies	—	95	62,107	2.45(1.67-3.58)	—	99%

Notes: I² values > 50% indicate substantial heterogeneity.

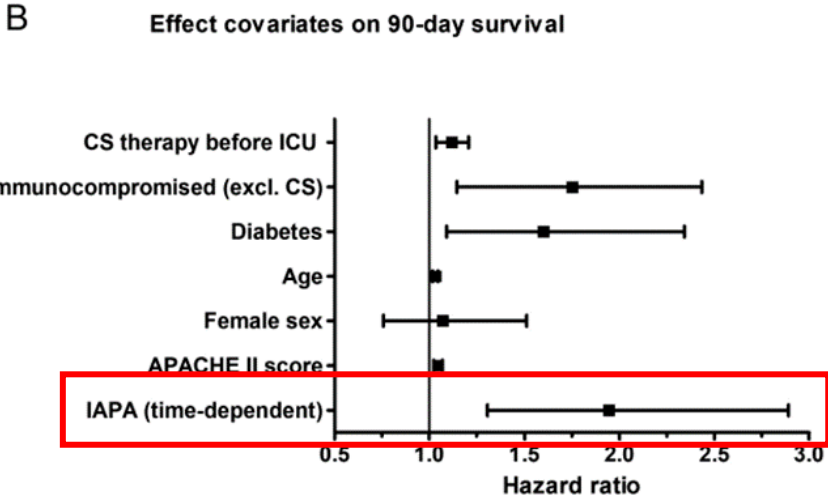
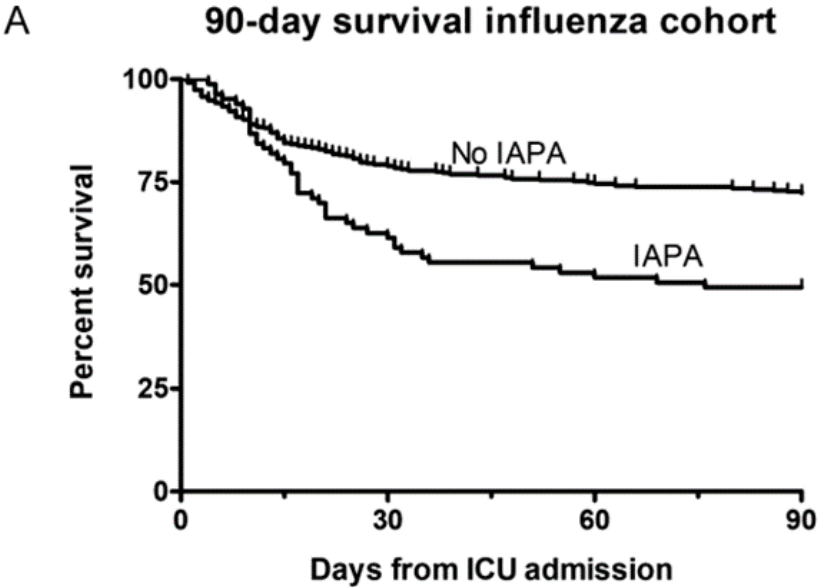
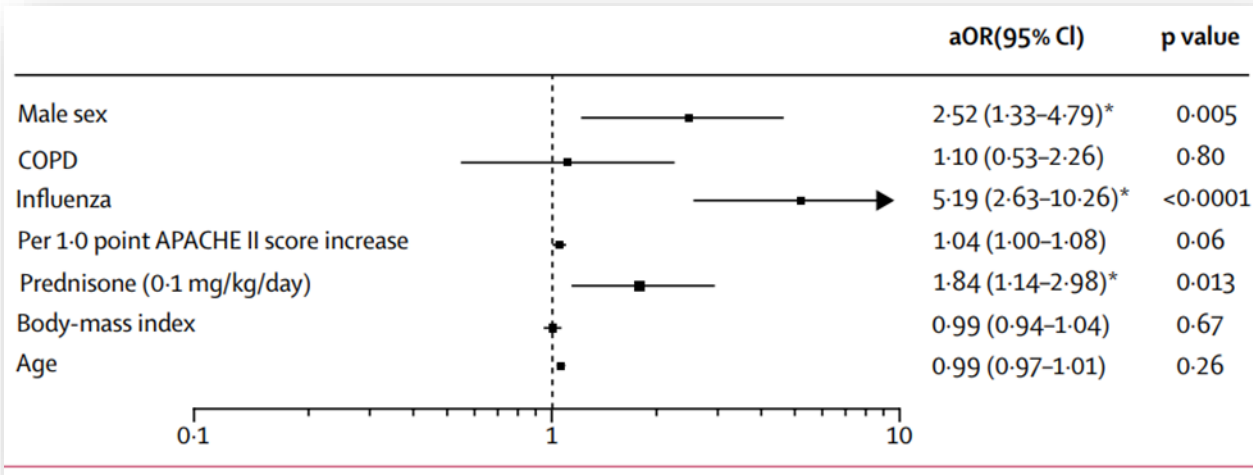
The frequency of influenza and IPA coinfection

References	Location	Influenza Season
Schauwvlieghe, et al. (2018) [5]	Belgium and The Netherlands	2009–2016
Wauters, et al. (2012) [10]	Belgium	2009–2011
van de Veerdonk, et al. (2017) [6]	The Netherlands	2015–2016
Huang, et al. (2020) [11]	China	2017–2019
Ku, et al. (2017) [9]	Taiwan	2015–2016
Coste, et al. (2021) [13]	France	2009–2018
Schwartz, et al. (2020) [14]	Canada	2014–2019
Martin-Loeches, et al. (2017) [15]	Spain	2009–2015
Sharma, et al. (2020) [16]	United States	2005–2014
Wu, et al. (2017) [12]	Taiwan	2016–2019

Findings
19% of influenza-infected patients were diagnosed with IPA, IPA was associated with 51% mortality
23% of influenza-infected patients were diagnosed with IPA
16% of influenza-infected patients were diagnosed with IPA
31% of influenza-infected patients were diagnosed with IPA, IPA was associated with 58% mortality
17% of influenza-infected patients were diagnosed with IPA, IPA was associated with 66% mortality
5.3% of influenza-infected patients were diagnosed with IPA
7.2% of influenza-infected patients were diagnosed with IPA
7.2% of influenza-infected patients were diagnosed with IPA
0.17% of influenza-infected patients were diagnosed with IPA



Forest plots of risk factors for the development of invasive pulmonary aspergillosis



臨床實踐要點



流感併發症與共同感染是導致重症和死亡的主要原因



肺炎鏈球菌和金黃色葡萄球菌是最常見的細菌性共同感染



流感後侵襲性麴菌感染在重症患者中發生率可達5-23%，死亡率高達50-66%



高風險族群應優先接種流感疫苗



Take Home Message

COVID-19疫情期間實施的NPI措施同時有效抑制了流感等呼吸道病毒的傳播，證實這些公共衛生措施的廣泛效用

隨著NPI措施放寬，流感疫情已逐漸恢復至疫情前水平，醫療機構需做好應對準備

流感病毒的抗原變異能力和跨物種傳播潛力是其持續威脅公共衛生的關鍵因素

流感併發症與共同感染（特別是肺炎鏈球菌、金黃色葡萄球菌及侵襲性麴菌感染）是導致重症和死亡的主要原因

高風險族群（65歲以上長者、免疫功能低下者、心血管疾病患者等）應優先接種流感疫苗並及早診治