

借

孟继鸿 主 编
邱海波 副主编

东南大学出版社

SARS

基础与临床



SARS 基础与临床

SARS Ji Chu Yu Lin Chuang

主 编:孟继鸿

副 主 编:邱海波

学术秘书:潘 宁

编者(按姓氏笔画为序):

丁 福 邓 蕾 卢 晶 乔伟振 连燕舒 张兰芳 张红梅
张 莹 张斌霞 陈国兵 陈峻崧 邱海波 肖许蓉 杨松梅
杨瑞丽 孟继鸿 房雪峰 郑瑞强 赵枫姝 洪晓武 郭 薇
梁久红 程险峰 董 晨 赖建斌 翟理杰 潘 宁

图书在版编目(CIP)数据

SARS 基础与临床/孟继鸿主编. —南京:东南
大学出版社,2003.9

ISBN 7-81089-331-9

I. S... II. 孟... III. 重症呼吸综合征—研究
IV. R563.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 054950 号

SARS 基础与临床

出版发行 东南大学出版社
经 销 江苏省新华书店
出 版 人 宋增民
社 址 南京市四牌楼 2 号
邮 编 210096
印 刷 者 南京京新印刷厂
开 本 700mm×1000mm 1/16
印 张 10.75
字 数 210 千字
版 次 2003 年 9 月第 1 版 2003 年 9 月第 1 次印刷
定 价 19.80 元

东大版图书若有印装质量问题,请直接向发行科调换,电话:025-3795801。

序

今春,一种现在被称为“重症急性呼吸综合征”(SARS),我国亦称“传染性非典型肺炎”(非典)的疾病突如其来地侵袭我国,部分地区一度病例数剧增,且不断蔓延播散,对人民健康、经济发展和社会稳定造成严重威胁,大有“黑云压城城欲摧”之势。在党中央、国务院的坚强领导下,全国人民万众一心,团结奋斗,与这一新出现的传染病展开了一场惊心动魄的斗争,终于在较短的时间内取得了这场斗争的阶段性重大胜利,奏响了弘扬中华民族伟大精神的嘹亮凯歌。

今冬 SARS 会不会卷土重来?这是当前众人关注的问题。用历史的科学的观点来分析,新的传染病的不断出现是一种必然,新的传染病一旦出现也不会轻易被消灭。因此,我们不能心存侥幸,放松警惕,而应该加强防范,常备不懈。

人类要有效地防治并进而彻底战胜 SARS,就必须加强对这一疾病的研究,不断加深对这一疾病的认识。今春以来,包括我国在内的各国临床医学、流行病学专家和科研人员全面协作,联合攻关,已经在 SARS 的病原学、流行病学、发病机制、实验室诊断、临床救治以及预防控制等方面的研究中取得了显著进展,为做好当前和今后的 SARS 防治工作奠定了良好的基础。

为了及时展示 SARS 研究的进展,与同行们分享国内外专家的研究成果,东南大学医学院的孟继鸿教授和邱海波主任医师组织编写了《SARS 基础与临床》一书。孟教授在医学病毒学领域涉猎较广,造诣颇深。邱医师作为急救医学专家,在南京地区 SARS 集中收治医院亲身参与了 SARS 病人的救治工作。阅读之后,感到本书与近来已问世的有关 SARS 的书籍相比具有鲜明特色。较之以普及 SARS 防治知识为目的的书籍,本书更具专业性;较之侧重介绍 SARS 病原学或临床诊治或预防控制知识的书籍,本书内容更加系统全面;较之其他全面介绍 SARS 防治知识的书籍,本书又力求在专业和学术上更有深度;“SARS 典型病例与治疗方案”一章的编写,又使本书的临床救治内容别具一格。

作为一名具有传染病临床工作背景的公共卫生行政管理人员,我从《SARS 基础与临床》一书中获益匪浅。相信本书的出版,能为从事 SARS 防治工作的临床和科研工作者提供一本科学性、实用性、时效性都较好的参考书,并对我国 SARS 防治研究工作的深入开展起到一定的推动作用。

我以先睹本书为快,乐为之序,并推荐给广大读者。

黄祖瑚

2003 年 9 月于南京

前言

短短的几个月,重症急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)的疫情以超乎寻常的速度在世界范围内蔓延传播,对人民的身体健康和生命安全构成了严重威胁。到本书发稿的2003年6月5日,SARS已波及全球32个国家和地区,累计报告病例为8403例,死亡775人;中国内地有26个省份报告临床诊断SARS病例5329例,死亡人数达336人。面对这场突如其来的瘟疫,各国科学家携手合作,积极应对,通过日以继夜奋战,所得研究成果斐然,从基础到临床初步勾画出SARS的形貌,为控制SARS的肆虐奠定了基础。

尽管“非典型肺炎”或“非典”这个名字在我国已深入人心,但它曾给我们带来太多的疑惑、不该的麻痹、甚至生命的代价,而且与现代医学的诊断水平和科学地位也不相符。因此在该病尚未统一命名的情况下,我们建议称“重症急性呼吸综合征”,不称“非典型肺炎”;称“SARS”而不称“非典”。

为了及时展现和交流国内外SARS研究领域的成果和信息,借鉴国外AIDS Weekly, Hepatitis Weekly等形式,我们创办了国内首家SARS专业网站(www. SARS Weekly. net),在掌握大量SARS研究资料的基础上,我们编写了本书。全书共分为8章,主要介绍了SARS的病原学、流行病学、免疫学、病理学、临床诊断与治疗、预防与控制以及SARS实验室和临床安全工作要点等相关内容,还专门邀请了工作在临床第一线的医学专家撰写了“SARS典型病例与治疗方案”,希望能以学术参考书的形式给科研、防疫、检验、卫生管理人员、临床医护工作者以及政府官员的工作带来方便和帮助。同时本书也可作为医药学院开设SARS课程的教材。

鉴于人类对于SARS的了解还只是冰山一角,又受到编者水平和撰稿时间的限制,本书难免存在错误和不妥之处,恳请读者不吝指正!

章一《SARS基础与临床》一书是所有编写人员集体努力的结晶。全书的编写和出版得到了东南大学各级领导的支持和鼓励,得到了东南大学出版基金的资助,得到了东南大学出版社的帮助,在此一并致以深深的感谢!我们还要特别感谢江苏省卫生厅副厅长、江苏省传染病专业学会副主任委员黄祖瑚教授为本书作序!

孟继鸿 邱海波

2003年6月6日于南京

目 录

绪论	(1)
第一节 人类与传染病的斗争	(1)
第二节 SARS 研究的重要历程	(3)
第三节 SARS 研究中的重要问题	(7)
第四节 关于 SARS 的更多思考	(9)
第一章 SARS 的病原学	(12)
第一节 冠状病毒	(12)
一、冠状病毒的生物学特征	(12)
二、冠状病毒的分类及致病性	(16)
第二节 SARS 病毒	(18)
一、基因结构	(18)
二、病毒复制	(21)
三、基因序列变异及基因组系统发生分析	(21)
四、编码蛋白	(23)
五、SARS 病毒的抵抗力	(29)
第三节 SARS 病毒细胞培养和动物模型	(30)
一、SARS 病毒的细胞培养	(30)
二、SARS 动物模型和 SARS 病毒动物宿主	(32)
第二章 SARS 的流行病学	(36)
第一节 SARS 流行的三个环节	(36)
一、传染源	(36)
二、传播途径	(38)
三、人群易感性	(40)
第二节 SARS 流行特征	(42)
一、流行概况	(42)
二、三间分布	(43)
三、SARS 流行的影响因素	(47)
四、SARS 流行病学数学模型	(47)
第三节 SARS 的分子流行病学	(49)
一、SARS 病毒突变与种系进化关系分析	(49)

二、SARS 病毒的基因型及地理分布	(50)
三、SARS 分子流行病学研究的展望	(52)
第三章 SARS 的免疫和病理变化	(56)
第一节 机体免疫系统对病毒的作用	(56)
一、非特异性免疫	(56)
二、特异性免疫应答	(58)
第二节 病毒对机体的作用	(60)
一、病毒对宿主细胞的直接损伤	(60)
二、病毒引起的免疫病理损伤	(62)
第三节 SARS 的病理改变	(64)
一、SARS 的可能发病机制	(65)
二、病理改变	(65)
第四章 SARS 实验室和临床安全工作指南	(69)
第一节 SARS 实验室安全指南	(69)
第二节 SARS 临床工作安全要点	(71)
一、门诊防护原则	(71)
二、隔离病区防护原则	(73)
三、医护人员防护指导原则	(75)
四、消毒工作指导原则	(76)
五、SARS 患者出院指导	(77)
第五章 SARS 的临床表现与诊断	(79)
第一节 SARS 的临床表现	(79)
一、SARS 的临床表现和实验室检查	(79)
二、SARS 的并发症	(80)
第二节 SARS 的诊断标准	(83)
一、WHO SARS 诊断标准	(83)
二、中华人民共和国卫生部 SARS 诊断标准	(84)
三、美国 CDC 公布的 SARS 诊断标准	(85)
第三节 SARS 的影像学诊断	(87)
一、检查方法及选择	(87)
二、SARS 基本病变的影像学表现	(87)
三、鉴别诊断	(89)
四、患者出院时的影像学原则	(90)
五、摄片工作中控制感染的措施	(91)
第四节 SARS 的实验室诊断	(91)

一、标本的采集和运送	(91)
二、电镜检查	(92)
三、分子生物学检测	(92)
四、病毒分离鉴定	(95)
五、抗体测定	(95)
六、实验室检测结果分析	(97)
第五节 SARS 的鉴别诊断	(98)
一、SARS 与感染性疾病的鉴别诊断	(98)
二、SARS 与原发性支气管肺癌的鉴别诊断	(103)
三、SARS 与其他疾病的鉴别诊断	(104)
第六章 SARS 的治疗	(107)
第一节 一般治疗	(107)
一、一般治疗	(107)
二、发热的处理	(107)
三、支持治疗	(107)
第二节 氧疗与机械通气支持	(108)
一、一般处理	(108)
二、氧气疗法	(108)
三、无创机械通气支持	(108)
四、有创机械通气	(109)
第三节 病因治疗	(109)
一、抗病毒治疗	(110)
二、其他抗病毒疗法	(111)
三、抗生素治疗	(111)
第四节 免疫治疗	(111)
一、糖皮质激素	(111)
二、免疫调节剂	(113)
三、免疫球蛋白	(113)
第五节 SARS 的中医诊治	(113)
一、温病学说和丰富的诊治经验	(114)
二、病因与病机	(114)
三、辨证施治	(115)
第六节 SARS 严重并发症的治疗	(120)
一、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的治疗	(120)
二、血气胸的治疗	(122)

三、弥漫性肺间质纤维化的治疗	(123)
四、呼吸衰竭的治疗	(123)
第七节 SARS 危重患者的监测和护理	(124)
一、SARS 危重患者的监测	(124)
二、SARS 危重患者的护理	(130)
第七章 SARS 典型病例与治疗方案	(135)
第一节 SARS 典型病例	(135)
第二节 南京 SARS 治疗初步方案	(142)
一、一般患者	(142)
二、重症患者	(143)
第八章 SARS 的预防与控制	(147)
第一节 SARS 的预防	(147)
一、SARS 的一般预防措施	(147)
二、SARS 的特异性预防	(148)
第二节 SARS 的控制	(151)
一、加强疫情管理	(151)
二、防疫措施	(153)
附表 1	(159)
附表 2	(162)

绪 论

第一节 人类与传染病的斗争

重症急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)传染性强,病死率高,数月内波及全球 30 多个国家和地区,被称为本世纪第一场瘟疫。在医学高度发达的今天,传染病再次引起人们的极大恐慌。世界卫生组织(WHO)发出全球警报,各个国家纷纷加强检疫。

回顾历史,鼠疫、天花、霍乱、伤寒、疟疾、结核病等疾病都曾危害人类的健康。为了生存,人类也一直在同各种各样的传染病做着顽强的斗争,在实践中不断探索,积累了丰富的经验。这些经验在今天的 SARS 防治中得到了充分的运用。

一、切断传播途径,控制鼠疫

鼠疫曾数次在世界范围内大流行,使人类遭受了空前的打击。清代乾隆年间的师道南在《天愚集·鼠死行》篇中写道:“东死鼠,西死鼠,人见死鼠如见虎,鼠死不几日,人死如圻堵……”,生动描述了当时鼠疫猖獗流行的凄惨情景。

虽然当时人们对鼠疫的病因还没有正确认识,但对其症状的严重性和传染性已有了初步的了解,采取了许多预防措施,有些与目前 SARS 的防护如出一辙:医生穿一种可以遮盖全身的长袍作为防护服,手上戴大手套,鼻前系海绵,上面吸满了溶有丁香和肉桂粉的醋;病室保持空气流通,并将醋罐放置室内;人群密集处用醋熏蒸消毒;患者严格隔离,不得探视;禁止举行殡葬仪式,尸体须在郊外远处埋葬。这些举措无疑对控制疫情蔓延起到了一定作用。

值得一提的是,人们认识到了行政手段在控制和预防传染病中的重要作用。1374 年威尼斯首先颁布法规,所有来往客商中已感染或有感染嫌疑者一律不准进城。1377 年亚得里亚东海岸的拉古萨共和国颁布了对海员的管理规定,指定距城市与海港相当远的地方为登陆地,所有被疑为受鼠疫传染的人,须在空气新鲜、阳光充足的环境里停留 30 天后才准入境;与外来旅客接触者也要隔离。1383 年法国马赛特设海港检疫站。我国于 1873 年 7 月首先在上海、厦门海港实施检疫,1930 年 3 月成立全国海港检疫管理处。

19 世纪末,流行病学调查揭示了鼠疫的传播途径;20 世纪初,鼠疫的病原体——鼠疫杆菌被发现。在人类对鼠疫的病原体、流行环节、传播方式、预防措施都有了比较系统的了解后,通过大规模灭鼠、控制疫源地、改善公共卫生和居住环境

等措施,20 世纪后半叶人类终于在世界范围内控制了鼠疫的流行。现在鼠疫虽然非常罕见,但仍未绝迹。1994 年印度就发生了由呼吸道传播的肺鼠疫流行。

正是有了这些宝贵经验,人类才能够及时采取隔离、检疫等措施防止 SARS 的进一步蔓延。不仅如此,人们正在采取更为主动的方式——研制疫苗来预防 SARS,这方面最成功的经验来自于人类和天花的斗争。

二、接种疫苗,消灭天花

天花是历史上另一种对人类造成极大危害的烈性传染病,传染性很强,死亡率极高,世界各地几乎都有流行。与 SARS 相似,天花也是由病毒引起,没有特效治疗药物。人类之所以能彻底战胜天花,靠的就是“疫苗”这把“利剑”。

中国古代的医家发现,患过天花的幸存者不再患此病,由此发明了人痘接种法。清代朱奕的《种痘新法》描述了人痘苗的选育方法:“其苗传种愈久,药力提拔愈清,人工之选炼愈熟,火毒汰尽,精气独存,所以万全而无害也。”这完全符合现代制备疫苗的科学原理。

人痘接种法很快远传海外,传到英国成为牛痘接种法产生的基础。由于牛痘接种法比人痘接种法更安全、简便,逐渐取代了人痘接种法。随着牛痘免疫接种在世界范围内广泛开展,人类经过近 180 年的努力,WHO 于 1980 年正式宣布全世界消灭天花,成为现代医学史上最辉煌的典范和成就之一。

免疫接种方法现在已被用来预防许多传染病,成为人类与传染病作战的有力武器,也是当前 SARS 研究的重要方向之一。人们期待着 SARS 疫苗的早日问世,然而即使开发出有效疫苗,是否能够彻底消灭 SARS 仍然不得而知,因为对于大多数病毒性疾病,特别是病原体易于变异的病毒性疾病,常常需要人类付出长期艰苦的努力。

三、预测变异,开发新疫苗

进入 20 世纪后,越来越多的病毒性传染病成为人类的主要对手,其中历史最悠久、分布最广泛的当属流感病毒引起的流行性感冒(简称“流感”)。流感流行的显著特点是突然暴发,迅速蔓延,影响面广,发病率高,并伴有较高的死亡率。尤其是甲型流感病毒,曾引起多次世界性大流行。“高变异性”产生新的亚型是流感病毒的突出特点。因此,自 1918 年开始,流感研究一直围绕着流感病毒的抗原变异问题,如“新的亚型如何产生”“抗原变异有什么规律”,并希望通过预测下次变异而及时发出警告,开发、生产新的疫苗用于疾病预防。

禽流感是近年来颇受关注的特殊流感,一直受到家禽养殖业的高度重视。1997 年,香港暴发的禽流感轰动全球,18 人感染,6 人死亡,两天内全港 130 万只鸡全部被销毁。时至今日,在禽类中暴发禽流感仍会引起人们惊慌,但事实证明绝大多数禽流感病毒都不会感染人类,即使是 1997 年香港的禽流感病毒在人与人之间的传播效率也是极为低下的。但是,禽流感病毒是如何突破“物种屏障”感染人

类的?有的学者认为:人流感病毒和禽流感病毒都可迅速感染猪,猪起到“混合器”的作用,即人流感病毒和禽流感病毒在猪身上发生了重组。

SARS 在很多方面和禽流感存在相似之处:呼吸道传播,会引起严重的肺部炎症;也很可能是动物源性,由于病毒发生某种变异而突破“物种屏障”感染人类。SARS 会不会像流感一样,周期性的流行,还需要时间的检验。

四、新发/再现传染病

20 世纪中叶以来,传染病的格局发生了巨大变化,表现为经典传染病发病率显著降低,新发/再现传染病(emerging/re-emerging infectious diseases, EIDs)不断增多。其中艾滋病(AIDS)是新发传染病的典型例子,自 1981 年美国报告首例患者后至 2000 年,全世界感染 HIV 的人数增至 1.5 亿,估计每 12 秒就有一名新患者,已成为全世界关注的医学和社会问题。AIDS 对中国而言是一种传入性疾病,1985 年发现首例,目前在我国已进入快速增长期。

结核病可作为再现传染病的代表。结核病一度已受到控制,但在 20 世纪末卷土重来。1993 年,WHO 宣布将结核病列为需要紧急应对的全球性公共卫生问题。造成结核病发病率上升的原因很多,如卡介苗(BCG)的预防效果在不同人群中有很大差别;抗生素的滥用使结核杆菌的耐药性明显增加;诊断的不准确和延误增加了扩散机会;AIDS 患者中的结核杆菌感染率高等。

此外,由于人类更多地进入先前非人类居住区以及对病原载体的控制不力,导致新老动物源性疾病的发病不断增加。国际旅游、城市化也促进了传染病的传播,SARS 的暴发流行就是一个典型例证。人类与传染病的斗争又增添了新的对象。

第二节 SARS 研究的重要历程

一、SARS 的确定

2002 年 11 月 16 日,广东省突然出现一种传染性急性呼吸道疾病,并迅速蔓延,至 2003 年 2 月 9 日广东省佛山、广州、河源、江门、深圳、中山等 6 个城市报告了 305 例患者,其中 5 例死亡。WHO 于 2 月 11 日、14 日在疫情消息中发布简短通报,称广东发生的传染病为“急性呼吸道综合征”。中国卫生部派出调查组与广东省卫生厅共同调查此传染病,称发生在广东的传染病为“非典型肺炎”,排除了炭疽、肺鼠疫、螺旋体病和出血热。

2003 年 2 月 22 日,香港出现 SARS 患者,这位 64 岁的内地医生入院前曾入住香港京华酒店,并在此传染了来自世界各地的十余人,有报道称其为香港绝大部分病例以及加拿大、越南、新加坡、美国、爱尔兰和随后出现的德国病例的传染源。2003 年 3 月 4 日,一名曾到过该酒店的 26 岁香港居民被香港威尔士亲王医院收治。2003 年 3 月 4 日起接触过此患者的医务人员、医学院学生、探视者及其家属

相继发病,至3月25日,香港威尔士亲王医院共收治 SARS 患者 156 名,均与该患者有直接或间接接触史。

2003 年 2 月 26 日,越南河内的一家医院收治了越南的首例 SARS 患者。这位 48 岁的中美混血商人在香港从事进出口贸易,曾到过香港京华酒店,抵达越南不久就因不明原因的肺炎入院就诊。参与治疗这位患者的 WHO 传染病学专家 Carlo Urbani(卡洛·乌尔巴尼)及时向越南政府和 WHO 报告,并首次使用“重症急性呼吸综合征(SARS)”这一名称。不幸的是 11 天后他也染上 SARS,于 3 月 29 日在泰国曼谷不治病逝,终年 46 岁。为了纪念他,美国疾病控制和预防中心(CDC)将他们经过全序列测定的一株 SARS 病毒命名为 Urbani 株。

此后,WHO 及世界各地都将该病称为重症急性呼吸综合征(SARS)。不过,中国内地流行的不明原因的呼吸道疾病仍被称做“非典型肺炎”(简称“非典”),直至 3 月 26 日,WHO 的 5 人工作小组将“非典”与 SARS 作了系统对比后才正式确定,“非典型肺炎”与 SARS 是同一种疾病。2003 年 4 月 16 日,SARS 病原确定后,WHO 在新闻发布会上将全球范围内流行的这种传染性非典型肺炎正式命名为重症急性呼吸综合征,简称 SARS。

二、建立全球协作

SARS 在几个月内席卷全球,速度惊人,但更令人惊叹的是世界各国均对 SARS 做出及时反应。WHO 和美国 CDC 共同调整全球的应对策略,WHO 在疾病的流行过程中不断监测、汇总统计信息,及时向世界发布疫情通报,介绍最新研究进展,针对不同人群提出各种建议,公布诊断、处理标准,在多个国家设立 SARS 工作组,特别在对学术界以及各国政府的指导、协调上起到了核心作用。

2003 年 3 月 12 日,WHO 正式发布“关于非典型肺炎的全球警报”,总结了河内、香港和广东的流行情况、患者症状,并强调尽管病原未明,但三地的流行多发生在医院内,医务人员的风险最高。WHO 建议“非典型肺炎”患者必须隔离治疗,同时将所有可疑病例一起上报国家卫生部门。WHO 与相关国家政府保持密切联系,并提供流行病学、实验室和临床支持,以保证对疾病流行进行恰当的调查、报告和

控制。

2003 年 3 月 14 日,美国 CDC 启动突发事件控制中心以支持 WHO 对 SARS 作出的快速反应。WHO 官员发出邀请后 24 小时内,美国 CDC 调查人员马上加入在亚洲国家设立的 SARS 工作组,美国 CDC 的实验室、流行病中心、通信处、后勤处全方位支持 SARS 工作组的工作。

2003 年 3 月 15 日,除越南河内及中国香港、广东外,加拿大、印度尼西亚、菲律宾、新加坡、泰国都报告了 SARS 可疑病例,传播速度快得惊人。为此,WHO 对旅行者、航空公司和机组人员发出紧急警告,并提供 SARS 的主要症状和处理方法。WHO 认为:SARS 已经在世界范围内威胁人类健康,全球必须联合起来,寻找

病原,治疗患者,切断传播。

2003年3月17日,WHO召集了9个国家的11个实验室组成多中心协作组,进行SARS诊断研究。3月28日中国内地2个实验室也加盟该协作组。其成员如下:

德国 热带医学 Bernhard Nocht 研究所(与法兰克福大学和汉堡大学病毒研究所协作)

美国 国家疾病控制和预防中心(CDC)

荷兰 国家流感中心

中国香港特别行政区 公共卫生实验中心病毒所

中国 广州市疾病预防控制中心

法国 巴斯德研究所

日本 国家传染病研究所病毒性疾病和疫苗控制部

加拿大 人口公共卫生部国家微生物实验室

英国 公共卫生实验室公共卫生服务中心

中国香港特别行政区 香港大学医学院病理学中心和玛丽女王医院

中国 疾病预防控制中心病毒所

中国香港特别行政区 香港中文大学医学院微生物系病毒学实验室和威尔士亲王医院

新加坡 General 医院病毒学分部

协作组借助现代通讯手段,实时共享SARS最新研究成果。协作组每天对研究结果进行评估,改进研究策略,从而立即确认研究结果。各成员单位能够在安全网络上分享病毒的电镜照片、用于病毒鉴别的基因序列、不同病毒株以及来自患者和尸检的各种标本。来自同一患者的标本可以同时被几个实验室分析,然后实时分享结果。这个汇集了各国领先实验室智力资源的网络只为一个目标:找出SARS的病原体并建立快速准确的诊断方法。事实证明,这个协作组的工作极富成效,世界各地顶尖实验室和专家都把各自的利益放在一边,并肩与人类共同的敌人作战,在不到两周的时间内成功确定SARS的病原体为新的冠状病毒。

也是在2003年3月17日,中国卫生部向国际社会求援,WHO开始派工作组准备赴华。自此,中国正式开始加入全球协作。

2003年3月20日,WHO建立了全球SARS诊断和治疗合作系统,在这个系统中,来自亚洲、欧洲和北美洲等SARS流行国家的医生们通过两天一次的电话会议交流意见,这些医生或者拥有处理SARS病例的第一手资料,或者是罕见传染病的诊断、处理专家。他们主要从病例资料特别是X线片中获取信息,进行讨论,分享经验,制定治疗指导和出院标准。

2003年3月26日,WHO组织全球13个国家的80位医生举行电话会议,讨论

总结 SARS 的临床特征和治疗方法,并在网上公布了 SARS 处理的基本流程,这些结果随着研究的深入被不断更新。

2003 年 3 月 26 日,WHO 在中国的 SARS 工作组经过比较及进一步讨论,认为“非典型肺炎”就是 SARS。中国开始执行 WHO 推荐的病例处理方法以减少 SARS 的进一步传播,并向 WHO 提供了各省市的发病报告和患者的血清标本,后者供 WHO 的多中心协作组鉴定 SARS 病原体。

2003 年 3 月 28 日,中国正式加入 WHO 的多中心协作组,向 WHO 开放 SARS 流行的详细记录。WHO 认为,研究 SARS 最大的困难之一就是对疾病特点缺乏了解。中国的数据能够帮助人们了解 SARS 在人群中的传播方式,以及不同地区流行严重程度不同的原因。

2003 年 4 月 12 日,WHO 将北京列为 SARS 流行地区,并强调应加强疾病监视、病源追踪、病例处理与报告。4 月 14 日,中国报告了 106 例 SARS 新病例,山西省最多(47 例)。

2003 年 4 月 20 日,中国政府报告北京当天新增 109 例新病例(此前北京共报道 37 例),同时撤换卫生部部长和北京市市长,宣布缩短“五一”长假,以减少人员大范围流动,做好 SARS 的防治工作,降低 SARS 的传播几率。此后,中国一直将防治“非典”作为首要任务。

中国拥有最多的 SARS 病例,最长的流行时间,最大量的易感人群和最丰富的治疗经验,有了中国防治 SARS 的坚定决心和彻底参与,才能建立真正意义的全球协作。事实上加入全球协作后,中国的 SARS 流行也逐步得到了控制。

在整个世界已被称做“地球村”的今天,国际联系密切,人口高度流动,传染病流行速度快、控制难度大。而防治 SARS 的经验向我们证明,建立全球协作是控制传染病的必要手段。

三、确定 SARS 病原体

寻找病原体是建立诊断方法、设计治疗方案及开发疫苗的基础,对了解传染病流行环节,切断传播也起到重要作用。寻找 AIDS 的病原体花了人类两年时间,而 SARS 的病原体在短短几个月内就得到确定,当然其过程并非一帆风顺。

2002 年 11 月至 2003 年 2 月,广东暴发“非典型肺炎”流行,最初怀疑可能由禽流感病毒造成,因为 2 月 19 日,研究人员从香港的一名儿童身上分离到了一株禽流感病毒(H5N1),但禽流感病毒很快被排除。

2003 年 2 月 20 日,中国卫生部称,通过电镜观察,科学家从两名“非典型肺炎”死者肺部发现衣原体,认为造成这次流行的可能是衣原体。但该结果未被其他实验室证实。当时有些中国学者认为,从临床症状和对治疗的反应来看,造成这次流行的更像某种病毒。

自 2003 年 3 月 17 日 SARS 多中心协作组建立后,各个实验室都投入到寻找

SARS 病原体的紧张工作之中。2 天后,WHO 宣布,所有实验室都未检测到任何已知的致病细菌或病毒,强烈提示引起 SARS 的很可能是一种全新的还未在人类身上发现的病原体。同时中国香港和德国的两个实验室都通过电镜从 SARS 患者标本中观察到了类似副黏病毒家族的病毒颗粒,怀疑副黏病毒可能是 SARS 的病原体。随后的几天内副黏病毒被作为高度怀疑对象。而加拿大的实验室在标本中发现了人间质肺炎病毒。不过,后来的实验并不支持这些发现。

2003 年 3 月 22 日香港的实验室在电镜下发现冠状病毒样颗粒,美国也从患者标本的细胞培养物中发现冠状病毒样颗粒,并在同一份标本获得人间质性肺炎病毒 PCR 阳性结果。

2003 年 3 月 27 日,WHO 宣布,研究结果日趋明朗,认为冠状病毒是 SARS 的主要病原体,但要以 Koch 法则予以验证,最后结果指日可待。

2003 年 4 月 1~9 日,荷兰的实验室用分离到的冠状病毒感染灵长类动物,动物出现与 SARS 患者相似的症状,说明冠状病毒基本符合 Koch 法则,而其他的病原体和冠状病毒重叠感染可能会加重病情。美国用 ELISA 方法从发病 20 天的患者血清中检测到该病毒抗体。更多实验室在非洲绿猴肾细胞 Vero E6 中分离到该冠状病毒。后来,香港的实验室通过食蟹猴动物实验进一步证实新发现的病原体符合 Koch 法则。加拿大、美国及我国的香港、北京等实验室相继完成了对这种冠状病毒的全基因组序列测定,各实验室一致认为,引起人类 SARS 的病原体是冠状病毒的一个新种。

2003 年 4 月 16 日,WHO 正式宣布,引起 SARS 的是一种新型冠状病毒。该病毒被 WHO 和各个实验室命名为“SARS 病毒”。

SARS 病毒的成功鉴定使科学家们充满信心地面对 SARS 的挑战,人类从隔离、检疫这些被动预防措施中大踏步前进,开始向特异性治疗和研制疫苗这些现代干预策略努力。确定 SARS 病原体是全球协作的重要成果。SARS 事件进一步证明,全球合作是人类抵抗不断出现的新疾病的有效方法。

第三节 SARS 研究中的重要问题

2003 年 5 月 15 日,以“SARS 病毒与传染性非典型肺炎”为主题的第 203 次香山科学会议在北京召开。与会专家本着学术平等的原则,就当前 SARS 科研中存在的问题进行了广泛交流,并对今后 SARS 防治的研究工作提出了一些建设性意见。

一、基因组与蛋白质组学

世界各国有关 SARS 病毒的生物学研究正在深入进行。血清学试验证明,从我国不同地区 SARS 患者取得的标本分离出的病毒与 SARS 关系十分密切,为其主

要病原体。2003 年 4 月 16 日 WHO 正式宣布冠状病毒为 SARS 病原体,同日我国科学家测出 SARS 病毒 BJ-01 株序列,基因组大小为 29.7~29.8kb,与国际上公布的序列同源性达 99% 以上。

对 SARS 病毒基因组重要编码产物的生物学功能研究也在紧张进行。目前已确定 SARS 病毒的 5 个蛋白包括 RNA 聚合酶及四种结构蛋白 S、M、E、N。S、N 和 M 蛋白的主要抗原部分基因工程表达已成功。已发展了以基因重组产物为抗原的高效、特异的诊断试剂,该试剂不仅能检测人体内的抗体,还能检测动物体内的抗体流行情况,为追踪病源打下了基础。有关 SARS 病毒蛋白质功能的进一步研究有赖于基因组学与蛋白质组学等多学科的紧密合作。

下一步对 SARS 病毒生物学的重点是了解其遗传稳定性和变异规律,对病毒特有的蛋白质进行分析以及开展入侵宿主细胞和复制机制的研究。其研究结果对 SARS 病原体的检测、疾病的诊断以及疫苗和药物的研制至关重要。

二、流行病学机制

目前 SARS 流行病学研究面临的主要问题是:SARS 病毒的来源,有无动物宿主,有无“帮凶”病原体及其与“元凶”的关系,疾病传播链不同的群体的发病特点与机制,不同条件下病毒存活时间与稳定性,环境因素在 SARS 传播过程中的作用等。

三、早期检测、临床诊断与致病机理

目前已有多种方法用于 SARS 的早期检测与临床诊断,但均存在着不同程度的缺陷,临床上急需快速、特异、灵敏的早期检测技术与方法。

有关 SARS 病毒致病机理的研究显示,患者的临床症状与大量细胞因子的产生有关,即 SARS 病毒侵入人体后可能侵犯单核-巨噬细胞系统产生超抗原,其后免疫系统过度激活。同时,临床观察表明,患者 T 淋巴细胞下降,而且 $CD4^+$ 与 $CD8^+$ T 细胞同时明显下降;此外,儿童感染率较低且症状较轻,可能也与人体免疫系统的反应有关。因此,人体免疫系统对 SARS 病毒的反应机制有待进一步探讨。

四、临床分型、分期与治疗

SARS 临床上分两型。暴发型:产生严重肺渗出与过敏性血管炎,传染性极强且很难抢救。普通型:分为 3 期,第 I 期为发热病毒血症期;第 II 期为抗原抗体反应期,此期症状较重,抗原引起变态反应,肺部 X 线片显示病理变化。第 I、II 期各 7 天左右;第 III 期为恢复期,一般 7 天,长则可达两个月。国内尚未见复发感染的病例。

临床专家建议对患者实行早期氧疗并限制活动,早期小剂量短程激素治疗以控制免疫病理反应,同时使用抗病毒类药物,防止疾病向重症发展。在患病中期和恢复期需预防激素带来的并发症,特别是预防细菌、衣原体类微生物合并感染,此时应使用大剂量抗生素,并给予患者支持疗法,坚持在患者住院期间的任何时候(包括如厕、转运时等)保证氧气供给,防止突然死亡。加强基础病的治疗,尤其要