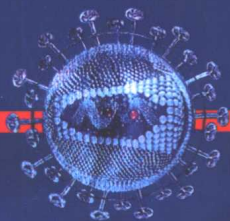


SARS的

基础与临床

SARS DE JICHU YU LINCHUANG



杨 泽 / 主编



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

SARS 的基础与临床

SARS DE JICHU YU LINCHUANG

主 编 杨 泽

编 者(以姓氏笔画为序)

王忠芳	研究生	卫生部临床检验中心
韦 勇	主治医师	广西壮族自治区江滨医院
史晓红	副教授	卫生部北京医院
朱小泉	医 生	卫生部北京医院
刘 燕	研究生	卫生部北京医院
李宁华	教 授	卫生部北京医院
李金明	教 授	卫生部临床检验中心
杨 泽	教 授	卫生部北京医院
林凤如	教 授	卫生部北京医院
郭 玮	教 授	中国药品生物制品检定所

人 民 军 医 出 版 社

Peoples Military Medical Press

北 京

图书在版编目(CIP)数据

SARS 的基础与临床/杨泽主编. —北京:人民军医出版社,
2003. 7

ISBN 7-80157-952-6

I. S… II. 杨… III. 重症呼吸综合征-诊疗 IV. R563.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 041254 号

主 编:杨 泽

出 版 人:齐学进

策划编辑:秦素利

加工编辑:黄栩兵

责任审读:余满松

版式设计:赫英华

封面设计:吴朝洪

出 版 者:人民军医出版社

地址:北京市复兴路 22 号甲 3 号,邮编:100842

电话:(010)66882586、66882585、51927258

传真:68222916,网址:www.pmmp.com.cn

印 刷 者:北京天宇星印刷厂

装 订 者:腾达装订厂

发 行 者:新华书店总店北京发行所发行

版 次:2003 年 7 月第 1 版,2003 年 7 月第 1 次印刷

开 本:787mm×1092mm 1/32

印 张:5.125

字 数:110 千字

印 数:0001~3000

定 价:12.00 元

内 容 提 要

本书由中国卫生部北京医院、卫生部临床检验中心、中国药品生物制品检定所的专家教授联合编写,共分 12 节,较为系统地介绍了 SARS 的流行病学、病因学、发病机制、病理生理改变、临床表现、实验室检查、诊断和鉴别诊断、治疗原则、治疗方案、治愈出院参考标准和香港医政署推荐的治疗方案、中医中药治疗、各种场所和各类人员预防 SARS 的措施或指导原则,以及 SARS 病毒的识别、确定、证实过程和检测方法、基因组研究进展等。本书参考国内外大量文献,包含 41 幅珍贵的 SARS 患者肺组织病理切片及电镜照片、痰液与 VeroE₆ 细胞培养图片、X 线胸片、CT 胸片、SARS 病毒图片、流行病学分析等图片,非常适合医护人员、流行病学、传染病学及相关专业各类研究人员、各级各类卫生行政人员、卫生防疫人员阅读参考。

责任编辑 秦素利 黄翔兵

前 言

2002 年 11 月 16 日以来,中国内地广东、北京、山西、内蒙古、河北等 26 个省市、自治区,中国香港、台湾地区以及全球 30 多个国家相继出现了一种未知的严重急性呼吸系统传染性疾病,世界卫生组织(WHO)于 2003 年 3 月将其命名为严重急性呼吸道综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS),我国称“传染性非典型肺炎”(简称非典)。WHO 分别将其定义为:①疑诊病例(suspect case of SARS):患有病因不明的呼吸道疾病;发热($>38^{\circ}\text{C}$)、畏寒、呼吸系统症状,如干咳、呼吸急促和困难、头痛、全身不适;发病时间在 2003 年 2 月 1 日以后;发病 10 d 内到过 SARS 流行地区或与 SARS 患者有密切接触史。②确诊病例(probable case of SARS):疑诊病例 X 线胸片有肺实变或尸检结果证实。

现已证明 SARS 系 SARS 病毒引起的一种严重、急性呼吸系统疾病。该病毒是冠状病毒家族的新成员,以前从未在人类中被发现。它属于一种单正链 RNA 病毒,基因组序列全长 29 727 个核苷酸,与其他冠状病毒有相似的基因组结构。由于其病因及发病机制尚未完全明了,目前尚无特效药物可以预防和治疗,且人群普遍易感,因此,近距离与患者交谈或接触后,极易感染,且以广泛肺实变为基本病理改变,以极度呼吸困难为临床症状特征,病情进展十分迅速,以至直接威胁生

命。由于 SARS 危害的严重性和人群的高度易感性,如防范措施不到位,局部“暴发”流行的事件时有发生。自从 2002 年 11 月份在我国广东省佛山市发现首例 SARS 患者以来,到 2003 年 2 月 11 日广东全省感染了 SARS 305 例,其中死亡 5 例。2003 年 2 月 26 日~2003 年 3 月 12 日,香港和越南相继出现 SARS 患者,当地有大批医务人员因为密切接触 SARS 患者而受到了传染。为此,WHO 于 2003 年 3 月 12 日向全球发出了 SARS 流行的警报。从 2003 年 3 月 12 日~2003 年 5 月上旬,已有 32 个国家和地区向 WHO 报告了 SARS 疫情。截止 2003 年 5 月 8 日,WHO 疫情统计:全世界已有 SARS 6903 例,其中死亡 495 例,病死率 15%左右,且年龄越大、原有疾病越严重,病死率越高。65 岁以上老年患者病死率高达 50%。

面对 SARS 的肆虐和迅速扩散,党中央、国务院和中央军委及时采取果断措施,号召全国军民奋力抗“非典”,用短短 1 周时间新建了北京小汤山 SARS 传染病医院,从全军抽调 1 200 名医护人员支援北京的抗“非典”斗争。有充分的理由相信,在党中央领导下,全国各族人民、各界人士和衷共济,共同努力,一定会夺取抗击“非典”斗争的最后胜利,赢得经济建设的持续、稳步发展,迎来国泰民安的光明未来。

杨 泽

2003 年 5 月

目 录

第一节 流行病学	(1)
一、患病率及病死率	(1)
二、病原体	(3)
三、传染源	(6)
四、传播途径	(7)
五、流行特征	(9)
第二节 流行趋势分析	(10)
一、流行趋势尚未控制	(10)
二、当前不容忽视的问题	(16)
三、SARS 流行的发展趋势	(20)
第三节 病因学	(24)
一、分类	(24)
二、形态和结构	(25)
三、分子病毒学	(27)
四、抗原性分析	(32)
第四节 发病机制	(33)
一、肺炎	(33)
二、急性呼吸窘迫综合征	(34)
第五节 病理生理改变	(36)
一、正常肺组织的解剖生理	(36)
二、病毒感染的免疫病理	(37)
三、抗病毒免疫	(39)



四、肺炎分类	(40)
五、肺炎的基本病理特点	(41)
六、SARS 的肺部病理	(42)
七、SARS 病理变化的结局	(46)
第六节 临床表现	(47)
一、临床分期	(47)
二、症状与体征	(48)
三、辅助检查	(50)
第七节 实验室检查	(52)
一、生物安全防护规则	(52)
二、标本的采集和处理	(55)
三、检测方法及测定结果的意义	(60)
四、实验室废弃物的处理	(63)
第八节 诊断	(66)
一、中国国家卫生部试行标准	(66)
二、WHO 诊断标准	(68)
三、美国疾病防治中心诊断意见	(69)
四、影像学诊断标准	(73)
第九节 鉴别诊断	(75)
一、掌握诊断标准	(75)
二、与相关病史、症状、体征的鉴别	(76)
三、与辅助检查结果鉴别	(78)
四、与肺炎的鉴别	(79)
五、SARS 与一般肺炎的区别	(80)
六、与肺结核的鉴别	(81)
第十节 治疗	(83)
一、治疗研究展望	(83)



二、一般治疗方法.....	(85)
三、对症与支持治疗原则.....	(85)
四、国家卫生部推荐的治疗方案.....	(86)
五、国家卫生部治愈出院参考标准.....	(87)
六、香港医政署推荐的治疗方案.....	(88)
七、中医中药治疗.....	(91)
八、SARS 患者肠内或肠外营养支持	(92)
第十一节 预防措施	(94)
一、传染病通用预防措施.....	(94)
二、SARS 病毒的稳定性和抵抗力	(96)
三、公众预防 SARS 的措施或指导原则	(96)
第十二节 SARS 冠状病毒的识别、确定和证实	(102)
一、SARS 病毒的识别和确定	(102)
二、SARS 冠状病毒的验证	(118)
第十三节 研究进展.....	(133)
一、检测方法研究进展	(133)
二、基因研究进展	(138)
附录 最新进展摘录.....	(147)
附录 1 患非典后自身产生抗体会攻击自己	(147)
附录 2 科学家揭示非典传播五大特点未发现 潜伏期会传染	(148)
附录 3 非典病人住院怎样治疗? 要闯过三道鬼门关	(149)
附录 4 港刊报道非典暴露人性 7 大弱点需及时治除	(152)

第一节 流行病学

SARS, 又称严重急性呼吸道综合征(SARS), 是指 2002 年底以来, 在世界部分国家和我国局部地区发生的、原因不明、主要以近距离空气飞沫和密切接触传播的呼吸道传染病。最近, WHO 宣布, 引起本次 SARS 的病原体是冠状病毒科新变种, 为 SARS 病毒, 是人类迄今还未完全认识的新型冠状病毒。主要临床表现为肺炎, 在家庭和医院有显著的聚集传染现象。它与已知的由肺炎支原体、肺炎衣原体、军团菌及常见的呼吸道病毒所致的非典型肺炎不同, 其传染性强、病情较重、进展快、危害大。

一、患病率及病死率

全国非典型肺炎防治组分析得出的结论是: ①青壮年易得“非典”, 医务人员发病率最高, 其次是离退休人员(图 1-1)。②从职业分布来看, 医务人员发病率为最高, 是我国平均发病率的 38 倍(图 1-2)。③在“非典”病例中年龄越大病死率越高, 学生与儿童病死率很低。我国“非典”发病率以青壮年居高, 这可能与他们在社会和家庭中工作生活负担较重, 接触病源较频繁有关, 也可能与其免疫系统的易感性有关。

根据加拿大、中国内地、香港地区、新加坡及越南最新统计数字, WHO 对 SARS 病死率的最初估测进行了修改, 根据

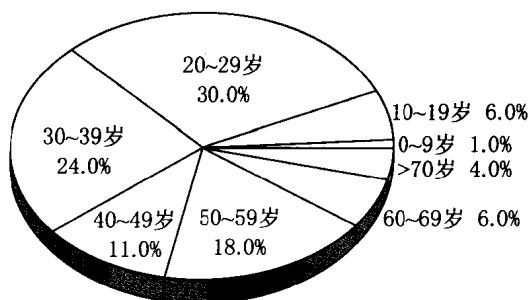


图 1-1 中国内地 SARS 患者年龄分布
(卫生部网站 2003 年 5 月 2~6 日资料)

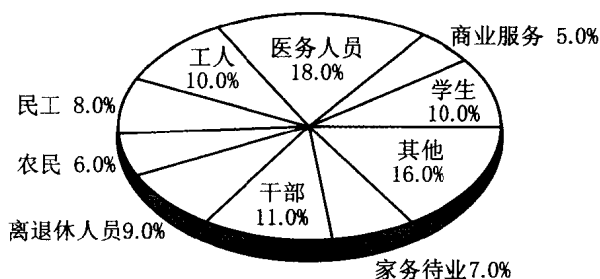


图 1-2 中国内地 SARS 患者职业或群体分布
(卫生部网站 2003 年 5 月 2~6 日资料)

更详尽的数据和更可靠的方法,目前,WHO 估计 SARS 病死率在 0%~50%之间波动。SARS 在某地的病死率由于各人病情的不同而不同,年龄和同时患有其他疾病是影响病死率的最重要因素;年龄越大,原有疾病,如高血压、心脏病、糖尿病等越严重,病死率越高。根据 WHO 收集的数据,估计<24 岁病死率<1%,25~44 岁为 6%,45~64 岁为 15%,65 岁



以上为 50%。总体病死率为 14%~15%。

二、病原体

2003 年 3 月 17 日,WHO 建立了全球主要实验室协作网,争取早日确定 SARS 病原体。开始时,实验室的病原搜索范围集中在副黏病毒科和冠状病毒科病毒。早期,实验室一致把目标锁定为冠状病毒。WHO 病毒学家、流行病学家 Klaus Stohr 说:协作网很多实验室的资料显示,冠状病毒是 SARS 的主要病原体。这种病毒不同于以前已知的感染人或动物的冠状病毒科的病毒。多数国家 SARS 病人标本的发现是一致的。经细胞培养已分离出病毒并很快确定了病毒。病原体的最后结论必须符合郭霍法则(Koch's postulate)的标准。这方面的实验工作目前在荷兰的一个实验室进行。2003 年 3 月 21 日,香港大学的专家宣布分离出很可能是 SARS 病原体的一种新的病毒。它是通过细胞培养和电镜发现的。当时还未弄清楚是何种病毒。较早以前,美国疾病控制中心(CDC)研究者们已找到了冠状病毒为 SARS 病原体的有力证据。此后,WHO 网络的许多实验室使用美国 CDC 提供的细胞分子检测方法来确认各国 SARS 病人标本中有冠状病毒的存在。由于各地大量 SARS 确诊病例标本的共享,大大加快了协作网实验室的工作进展。四个实验室正在对病毒进行测序分析。测序结果将有助于对病毒分类,并改善目前分子诊断的手段。同时可以找到指导制定特异性预防措施和治疗方法。目前除重症监护和支持医护外,没有效果肯定的改善 SARS 病人预后的治疗方案。协作网的专家们推测,这是一种全新的病毒,或是至今还未发现的冠状病毒科的变种。



2003 年 4 月 14 日,美国疾病预防控制中心宣称:已经对被认为是引起严重急性呼吸症的全球流行原因的冠状病毒的基因组进行了排序。他们的基因排序结果与同期加拿大的一个实验室的排序结果几乎一样。美国疾病预防控制中心的科学家们说,其中最大的区别在于他们的排序结果有 15 个额外的核苷,而这将是继续开展排序工作的重大开端。这一排序结果是在由 10 名科学家及许多技术员的共同努力下,用 12 d 时间后完成的。他们将其中一个严重急性呼吸症病例的咽部分泌物,在非洲绿猴肾细胞中连续进行细胞培养,以复制冠状病毒的核糖核酸。新的基因排序共有 29 727 个核苷,且在冠状病毒的典型的核糖核酸界值之内。该病毒家族成员一般有 29 000~31 000 个核苷。美国疾病预防控制中心主任 Julie Gerberding 博士指出,确定一种新型病毒的基因排序对于疾病的治疗和预防都是十分重要的。利用有关基因排序的信息,可以进行有关抗病毒药物学实验室研究;开发研制疫苗,并有助于研究诊断性测试技术,以早期确诊。美国疾病预防控制中心的科学家们还与全美国各个学院机构的冠状病毒学专家们进行了密切、有效的合作。正如 William Bellini 博士所说,这是一个由科学家们组成的活跃的工作团体,通过这项研究,科学家们都将自己的知识和专长贡献出来了。美国和加拿大的研究结果几乎是相同的,虽然这些样品是从在不同国家受感染的不同的个体中采集到的,但研究表明其病毒来源可能是共同的。美国疾病预防控制中心的官员强调,对于病毒的分析工作还远远没有完成。由于冠状病毒能够快速地进行变异,科学家们需要将由细胞培养分离得到的病毒,与从严重急性呼吸症患病组织中所获得的病毒进行比较。William Bellini 博士说,现在人们所要做的工作就是查明,实验室中所



得到的病毒与引起疾病的病毒是否完全相符合。

中国科学院北京基因组学研究所在完成 1 株冠状病毒的全基因组测序之后,将其与加拿大、美国和香港科学家完成的 4 株冠状病毒全基因组测序结果进行了对比分析,并将这一成果的论文发表在 5 月 2 日《科学通报》电子版上。据报道,此前,中国科学院北京基因组学研究所通过与军事医学科学院的合作,完成了对取自北京 SARS 患者的一株冠状病毒的全基因组测序。这是继加拿大、美国和香港科学家之后的又一重要成果。北京基因组学研究所完成北京这株病毒全基因组测序的基础上,对 it 和另外四株病毒的基因序列进行了比较和分析,SARS 病毒全基因组测序对于确定 SARS 病原,分析病毒传播和发病机制具有重要意义,因为它能为开发诊断试剂、疫苗和预防、治疗药物提供重要的信息。北京基因组学研究所的科学家们在对军事医学科学院的专家们分离出的这株 SARS 病毒全基因组的测序中发现,SARS 病毒是由一种相对稳定的 RNA 病毒特有蛋白质(RNA-dependent RNA polymerase)和另外五种蛋白质组成的。RNA 特有蛋白质在 SARS 病毒中所占比例为 2/3,这是所有病毒都具有的维持其活性的基本蛋白质,其变异性较小。但中国科学家在同其他四株已测定病毒的比较中发现,SARS 病毒的 S 蛋白质(spike protein)和 M 蛋白质(membrane protein)具有极强的变异性。这两个蛋白质是帮助病毒进入人体细胞,使病毒与人体反应,导致病变的第一帮凶。在 5 株病毒中,S 蛋白质和 M 蛋白质的变异点位达到 31 个,其中有 9 个点位的变异都能在 2 株或 3 株病毒的基因组序列中得到印证。这说明 SARS 病毒具有极强的变异能力,这意味着研究 SARS 疫苗可能会同研究流感疫苗一样困难重重。5 株病毒的种类学比



较表明,来自北京的这株病毒和已测定的香港的 2 株病毒之一非常相近,而另外一株香港病毒与加拿大发现的病毒相似,来自美国的 SARS 病毒则和其他 4 株都非常不同。科学家将 SARS 病毒和已知的 17 种人类和动物冠状病毒进行了比较,这 17 种冠状病毒包括来自人类的 4 种、鸟类的 4 种、啮齿动物的 2 种和来自家养牲畜和宠物的 7 种。但目前还没有迹象表明,SARS 病毒同这些冠状病毒有关联。目前,北京基因组学研究所正在同时进行 10 株 SARS 病毒的全基因组测序。这株全基因组测序的病毒是军事医学科学院的科学家们从北京 1 例死亡的 SARS 患者肺部组织解剖切片中获得,并分离出来的。另外,这个研究所还完成了军事医学科学院提供的另外 3 株在北京发现的病毒和 1 株在广州发现的病毒的基因组序列草图。

三、传 染 源

SARS 病人为主要传染源。SARS 潜伏期为 2~12d,通常在 4~5d。WHO 根据实验室检验的结果对 SARS 的定义进行了修正。很多实验室在探测 SARS 病毒和病毒抗体的过程中建立了一系列的诊断实验,但是现有的所有实验都是各有利弊。因此,WHO 仍然建议临床医师不要由于等待实验室结果或者受阴性结果的影响而漏诊,以至放松对疑似病人的管理,给切断传染源带来负面影响。因此,SARS 病毒检测阴性结果不能视为排除 SARS 可能病例或可疑病例的依据。相反,如果实验室检查结果可靠,说明清晰,阳性检测结果有助于 SARS 病例的管理。病毒检测结果阳性表明病人正在排放病毒或其基因物质,说明该病人具有传染的危险性。



因此, SARS 可疑病例, 如实验室结果(病毒分离结果或 PCR)阳性应被视为可疑病例, 并及时上报和隔离观察、治疗。

四、传播途径

SARS 病例最早于 2002 年的 11 月 16 日出现于广东省佛山市。有人据此认为广东省佛山市就是 SARS 的发源地, 但证据显然不足。因为来源地的确认, 需要经过科学论证。发源地确认方法之一就是通过对发生在其他地区感染的病毒基因与首发生地病毒基因相似性来确定。现在公布的 SARS 病毒序列虽已有数个, 但建立 SARS 基因库需要收集世界各地的标本进行测序, 然后通过确定基因离散程度来确定传染源和传播范围。因此, 现在确定发源地还为时尚早。

SARS 病毒的传播, 最初观察认为主要是通过亲密接触, 飞沫传播。但是, 香港淘大花园出现了 321 例 SARS 急性聚集性感染, 加拿大的一些地方也出现了此类情况。提示病毒可能不只是飞沫这种近距离传播方式, 可能还存在环境传染源问题。香港淘大花园 321 例急性感染者中, 20% 的病例需要密切监护, 而通常的 SARS 病人只有 10% 需要密切监护, 提示几种可能: 一是该群体受到了高载量的病毒感染, 或是高度暴露于一个环境传染源, 或是感染的病毒是高度变异。因为该病毒所属的冠状病毒科病毒本身变异就很快。冠状病毒即便是细胞培养, 也可能出现变异后的多株病毒。因此, 目前发现的两种人类冠状病毒和 10 种动物冠状病毒, 很容易与狗、猫等动物感染的过滤性病毒发生结合、重组。

WHO 协作实验室的科学家, 首次报告了由 WHO 的 SARS 项目组在香港、日本和德国的协作实验室进行的



SARS 病毒在不同环境载体上存活时间的研究结果,指出,如与原来预计的一样,SARS 病毒在干燥的塑料表面存活时间接近 48 h。

科学家已对 SARS 病毒在粪便中的存活时间进行了研究。香港研究的结果表明,粪便中的病毒至少可以存活 2 d,在尿中至少存活 24 h。香港的另一个实验室发现,腹泻病人粪便中的病毒可以存活 4 d,但这些粪便比正常的粪便的酸度低,由于对 SARS 病毒感染的剂量现在还不能确定,因此,粪-口传播途径到底处于什么地位还需要进一步研究。

最新的研究结果再次表明了经常、正确地洗手和良好消毒措施对预防 SARS 病毒感染的重要性,但飞沫传播仍然是最重要的传播方式。良好的个人卫生,包括经常洗手对 SARS 疫区的人们非常重要,尤其是对那些与可疑病例接触者。

SARS 病毒有可能会通过粪便、尿和呼吸道分泌物传播。因此,以前关于 SARS 通过环境载体传播的推断,是基于对已知的能感染人类的冠状病毒可引起普通感冒的认识得出的。WHO 现在认为,SARS 病毒不同于已知的人或动物的冠状病毒,并将进一步研究针对 SARS 病毒的特异性感染控制措施。WHO 还注意到,SARS 病毒即使在采取了严格消毒和预防措施的医院里,依然有医护人员感染的现象。

由于人群对 SARS 普遍易感,且可能主要是通过近距离空气飞沫、接触病人呼吸道分泌物和与病人密切接触传播,如与病人有密切接触的家属、医务人员及探视病人的亲友中发病率较高,故早期诊断、早期隔离、早期治疗、对密切接触者进行严密的医学隔离观察是切断传播途径的重要措施。注射康复病人的血清或疫苗接种可获得免疫力。