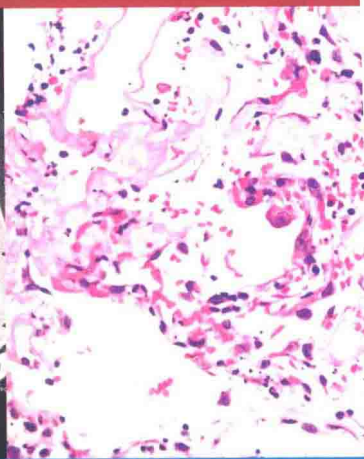
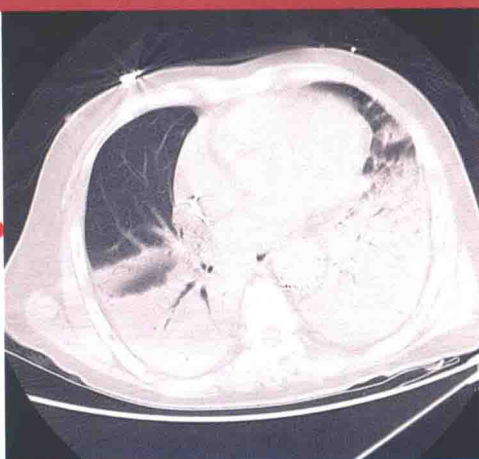
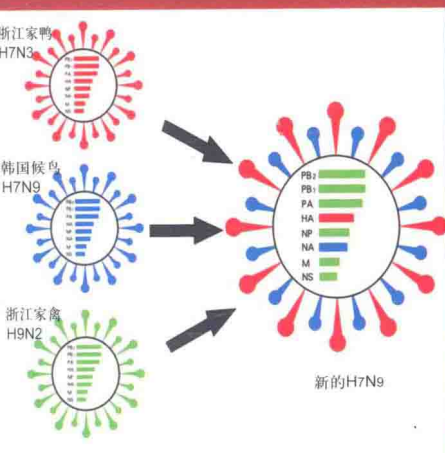


# 人感染H7N9禽流感

李兰娟 主编



科学出版社

# 人感染 H7N9 禽流感

李兰娟 主编



科学出版社

北 京

## 内 容 简 介

本书共分 14 章,内容包括 H7N9 禽流感的病原学、流行病学、发病机制、病理生理、临床诊治、疫苗研制、护理、院内感染的防控等,并且重点介绍了使用“四抗二平衡”的策略对重症患者进行治疗,融入了作者在抗击 H7N9 禽流感过程中的实践经验和研究成果。

本书图文并茂、资料新颖,可供感染科医生及卫生行政管理相关人员参考。

### 图书在版编目(CIP)数据

人感染 H7N9 禽流感 / 李兰娟主编. —北京:科学出版社,2015. 2

ISBN 978-7-03-043281-0

I. 人… II. 李… III. 禽病-流行性感-人畜共患病-防治  
IV. R511.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 025759 号

责任编辑:沈红芬 黄 敏 孙岩岩 / 责任校对:胡小洁

责任印制:肖 兴 / 封面设计:陈 敬

**科学出版社 出版**

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

**北京威通印刷股份有限公司 印刷**

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2015 年 2 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2015 年 2 月第一次印刷 印张:17 1/2

字数:400 000

**定价:98.00 元**

(如有印装质量问题,我社负责调换)

# 《人感染 H7N9 禽流感》编写人员

主 编 李兰娟  
编 者 (按姓氏汉语拼音排序)

陈 瑜(浙江大学)  
陈鸿霖(香港大学)  
陈佳佳(浙江大学)  
成 艳(浙江大学)  
方 强(浙江大学)  
冯志仙(浙江大学)  
冯子健(中国疾病预防控制中心)  
高 福(中国疾病预防控制中心)  
高海女(浙江大学)  
姜建杰(浙江大学)  
蒋天安(浙江大学)  
李长贵(中国食品药品检定研究院)  
李兰娟(浙江大学)  
梁伟峰(浙江大学)  
刘小丽(浙江大学)  
鲁海峰(浙江大学)  
吕龙贤(浙江大学)  
秦 川(中国医学科学院)  
秦 楠(浙江大学)  
任瑞琦(中国疾病预防控制中心)  
阮凌翔(浙江大学)  
盛吉芳(浙江大学)  
施丽萍(浙江大学)  
舒跃龙(中国疾病预防控制中心)  
汤灵玲(浙江大学)  
王军志(中国食品药品检定研究院)  
吴国琳(浙江大学)

吴南屏(浙江大学)  
项春生(浙江大学)  
徐鸿飞(浙江大学)  
徐小微(浙江大学)  
杨美芳(浙江大学)  
杨仕贵(浙江大学)  
杨益大(浙江大学)  
姚航平(浙江大学)  
余国友(浙江大学)  
俞 亮(浙江大学)  
袁国勇(香港大学)  
张景峰(浙江大学)  
章云涛(浙江大学)  
郑书发(浙江大学)  
周 蕾(中国疾病预防控制中心)  
朱秋红(浙江大学)  
学术秘书 高海女(浙江大学)

# 序 言

甲型 H7N9 禽流感病毒是一种全新的重组病毒,可以通过接触禽类的分泌物传染,但是禽类感染并不致病,导致监控困难。首例人感染 H7N9 禽流感病毒感染者于 2013 年 2 月在上海发现,之后数月,H7N9 禽流感病例迅速增多,波及我国 17 个省市,超过 30% 的病例死亡,对我国人民的健康造成了极大的威胁。我国科学家在 1 个月内就明确病原,并向世界卫生组织通报,同时在病毒溯源、流行病学、发病机制、临床救治、疫苗研制等方面的研究均取得巨大的突破,极大地缓解了民众的恐慌。这标志着从 SARS 以后,我国新突发传染病的应急救治能力得到了极大的提高。

传染病诊治国家重点实验室主任、中国工程院院士李兰娟教授与她所领导的团队日夜奋战在抗击人感染 H7N9 禽流感的第一线,以其对传染病诊治研究的敏感性,进行了充分的顶层设计,在人感染 H7N9 禽流感的基础和临床方面均取得了很大的成绩:病原学研究确立了 H7N9 是禽传人;发现 H7N9 重症患者存在细胞因子风暴;联合国内 30 家医疗单位总结了 H7N9 禽流感的临床特征;创立了“四抗二平衡”治疗方案;首创人工肝清除细胞因子风暴效应,极大提高了救治成功率;成功研发 H7N9 疫苗株,结束了我国依赖国外疫苗株的历史。他们将自己的科研成果、临床救治体会及疾病控制管理经验加以总结,并收集大量的最新科研进展资料和各方面的经验,组织编写了《人感染 H7N9 禽流感》专著。相信这部专著必将为今后禽流感的防治工作发挥积极的指导作用,并成为各级疾病预防和临床诊治人员的重要参考书。

人感染 H7N9 禽流感这种疾病,目前正在不断研究、不断总结中,因而该书在撰写时可能会存在疏漏之处,这并不足为奇。我们更应该看到的是这个团队的研究人员和临床救治人员在取得这么大的成绩之后,不骄不躁,继续辛勤耕耘,将自己的成果及体会毫无保留地与他人共享的这种崇高的品德。我对此表示深深的敬意,并衷心祝贺《人感染 H7N9 禽流感》专著的出版。



2014 年 10 月于北京

# 前 言

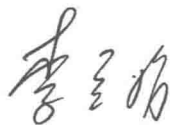
人感染 H7N9 禽流感是一种全新的急性呼吸道传染病,自 2013 年 2 月在我国上海和安徽两地发现以来,该病在我国 17 个省市迅速蔓延,截止到 2014 年 3 月,我国累计有 400 多名患者,病死率超过 30%。该病病死率高、危害大,并且存在有限的人传人现象,对人民的生命财产安全构成极大威胁。我国政府和世界卫生组织对本病的预防和控制、诊断和治疗等各个方面都给予了高度重视,采取了强有力的措施来减少重症患者和死亡患者的发生。

对于 H7N9 禽流感这一全新的传染病,从病原确定到传染源的锁定,仅仅用了不到 2 个月的时间,并且很快明确了传染的源头是活禽市场。我国政府随即果断关闭活禽交易市场,切断传播途径,大大减少了发病的人数,彰显了我国继 SARS 之后,在新发呼吸道传染病防控能力方面的全面提升。为了及时总结经验教训,迎战可能再次发生的 H7N9 禽流感的流行,我们组织参加 H7N9 禽流感一线防治和研究的专家、教授编写了本书,以便为各级疾病预防和临床工作者提供一本较全面与实用的工具书。

全书共分 14 章,内容涉及 H7N9 禽流感的病原学、流行病学、发病机制、病理生理、临床诊治、疫苗研制、护理、院内感染的防控等,对使用“四抗二平衡”的策略对重症患者进行治疗等内容做了重点介绍。

本书的撰写除了参考国内外已发表的大量相关文献外,还融入了编者在抗击 H7N9 禽流感过程中的实践经验和研究成果,旨在帮助读者在临床和研究中解决实际问题。

我们联合了感染性疾病诊治协同创新中心的多名禽流感研究领域顶尖的专家共同参与本书的编写。由于 H7N9 禽流感病毒是一种新发的病毒,其本质和临床救治尚处在不断探索的过程中,故书中难免存在不足之处,恳请广大读者批评指正,以便再版时予以完善。



2014 年 10 月

# 目 录

序言

前言

|                                          |      |
|------------------------------------------|------|
| 第一章 绪论 .....                             | (1)  |
| 第一节 甲型 H7N9 禽流感病毒的发现历程 .....             | (1)  |
| 第二节 甲型 H7N9 禽流感病毒的特性和致病性 .....           | (2)  |
| 第三节 甲型 H7N9 禽流感的临床特点和防治策略探讨 .....        | (5)  |
| 第四节 甲型 H7N9 禽流感的控制和管理策略 .....            | (7)  |
| 第二章 人感染 H7N9 禽流感疫情的演变和鉴定 .....           | (12) |
| 第一节 H7N9 禽流感病毒的发现和溯源 .....               | (12) |
| 第二节 H7N9 禽流感病毒的跨物种传播机制 .....             | (15) |
| 第三节 人感染 H7N9 禽流感病毒的结构特征及其基因变异 .....      | (20) |
| 第四节 人感染 H7N9 禽流感病毒的理化特性 .....            | (23) |
| 第五节 专家述评:对 H7N9 禽流感溯源和跨物种传播的思考 .....     | (24) |
| 第三章 人感染 H7N9 禽流感流行病学 .....               | (30) |
| 第一节 感染人群基本特征 .....                       | (31) |
| 第二节 疾病谱 .....                            | (32) |
| 第三节 宿主动物 .....                           | (34) |
| 第四节 感染来源和传播方式 .....                      | (35) |
| 第五节 传播力 .....                            | (35) |
| 第六节 人感染 H7N9 病例的传染期和传染性 .....            | (36) |
| 第七节 人群易感性与感染的危险因素 .....                  | (38) |
| 第八节 潜伏期 .....                            | (38) |
| 第九节 防控措施 .....                           | (39) |
| 第四章 H7N9 禽流感的发病机制 .....                  | (42) |
| 第一节 H7N9 禽流感病毒的直接作用机制 .....              | (42) |
| 第二节 H7N9 禽流感病毒感染的免疫应答机制 .....            | (44) |
| 第三节 H7N9 禽流感病毒感染的细胞因子风暴 .....            | (52) |
| 第四节 血管紧张素 II 与 H7N9 禽流感 .....            | (59) |
| 第五节 人感染 H7N9 禽流感继发细菌感染的机制 .....          | (62) |
| 第五章 H7N9 禽流感各脏器的病理生理和病理变化特征 .....        | (67) |
| 第一节 人感染 H7N9 禽流感患者肺的病理生理 .....           | (67) |
| 第二节 人感染 H7N9 禽流感患者肺的病理改变 .....           | (69) |
| 第三节 人感染 H7N9 禽流感患者肺外器官的病理改变与病理生理过程 ..... | (71) |
| 第六章 人感染 H7N9 禽流感临床表现和实验室检查 .....         | (74) |
| 第一节 H7N9 禽流感病毒感染的症状和体征 .....             | (74) |
| 第二节 H7N9 禽流感病毒感染的实验室检查 .....             | (76) |

|      |                                          |       |
|------|------------------------------------------|-------|
| 第三节  | H7N9 禽流感病毒感染的临床分期和分型 .....               | (77)  |
| 第四节  | H7N9 禽流感重症和死亡病例的危险因素分析 .....             | (79)  |
| 第七章  | 人感染 H7N9 禽流感病原诊断方法 .....                 | (83)  |
| 第一节  | H7N9 禽流感病毒抗原筛查 .....                     | (83)  |
| 第二节  | H7N9 禽流感病毒核酸检测 .....                     | (85)  |
| 第三节  | H7N9 禽流感病毒血清学检测 .....                    | (87)  |
| 第四节  | H7N9 禽流感病毒分离 .....                       | (93)  |
| 第五节  | H7N9 禽流感诊断方法的思考和启示 .....                 | (97)  |
| 第八章  | 对人感染 H7N9 禽流感影像学改变的评价 .....              | (99)  |
| 第一节  | H7N9 禽流感病例肺部影像学改变的特征 .....               | (99)  |
| 第二节  | H7N9 禽流感病例肺部影像学改变与其他流感病毒病例之间的异同点 .....   | (108) |
| 第三节  | 人感染 H7N9 禽流感影像学特点的思考与启示 .....            | (110) |
| 第四节  | 超声在 H7N9 禽流感中的运用 .....                   | (111) |
| 第九章  | 人感染 H7N9 禽流感的诊断与鉴别诊断 .....               | (115) |
| 第一节  | 人感染 H7N9 禽流感的诊断 .....                    | (115) |
| 第二节  | 人感染 H7N9 禽流感的鉴别诊断 .....                  | (115) |
| 第三节  | 对人感染 H7N9 诊断和鉴别诊断的思考与启示 .....            | (116) |
| 第十章  | 人感染 H7N9 禽流感的治疗及评价 .....                 | (119) |
| 第一节  | 人感染 H7N9 禽流感的常规治疗 .....                  | (119) |
| 第二节  | 抗休克:各脏器功能的监测 .....                       | (127) |
| 第三节  | 抗低氧血症 .....                              | (135) |
| 第四节  | H7N9 禽流感合并细菌感染治疗 .....                   | (173) |
| 第五节  | 维持水、电解质平衡 .....                          | (178) |
| 第六节  | 维持肠道微生态平衡 .....                          | (181) |
| 第七节  | 其他治疗 .....                               | (193) |
| 第十一章 | 人感染 H7N9 禽流感疫苗研制过程中的热点问题 .....           | (209) |
| 第一节  | 流感疫苗概述 .....                             | (209) |
| 第二节  | H7N9 禽流感疫苗株的研发 .....                     | (215) |
| 第三节  | H7N9 禽流感疫苗株的雪貂安评试验 .....                 | (218) |
| 第四节  | 人感染 H7N9 禽流感疫苗的质量控制 .....                | (221) |
| 第五节  | H7N9 禽流感疫苗临床试验 .....                     | (224) |
| 第十二章 | H7N9 禽流感患者长期预后分析 .....                   | (231) |
| 第十三章 | 重症 H7N9 禽流感患者护理中存在的问题 .....              | (233) |
| 第十四章 | H7N9 禽流感救治中院内感染的防控思考 .....               | (241) |
| 附录一  | 典型病例分析 .....                             | (245) |
| 附录二  | 人感染 H7N9 禽流感诊疗方案(2014 年第 1 版) .....      | (248) |
| 附录三  | 人感染 H7N9 禽流感医院感染预防与控制技术指南(2013 年版) ..... | (254) |
| 附录四  | 人感染 H7N9 禽流感临床路径 .....                   | (257) |
| 附录五  | 人感染 H7N9 禽流感疫情防控方案(第 3 版) .....          | (261) |
| 附录六  | 《人感染高致病性禽流感标本采集及实验室检测技术方案》 .....         | (266) |

# 第一章 绪 论

人感染甲型 H7N9 禽流感是一种新的急性呼吸道传染病。本病由一种新型重配的 H7N9 病毒引起,主要通过密切接触禽类的分泌物传播,临床表现为急性发热、咳嗽、咳痰,并且迅速进展为急性呼吸窘迫综合征、外周血白细胞计数正常或降低、肌酶升高等。人感染甲型 H7N9 禽流感对人类健康构成严重威胁,我国目前将 H7N9 禽流感按照乙类传染病处置。相较 10 年前的 SARS,此次我国科学家在应对新发的 H7N9 禽流感方面显得更加从容。从 2013 年 2 月 19 日首例患者诊断到向世界卫生组织通报疫情,仅间隔 6 周。病毒确认以后仅仅 1 个月,由中国疾病控制中心牵头,临床医师、病毒学家和流行病学家共同参与撰写的关于“一种新型的人感染重组 H7N9 禽流感病毒”的报道,就在《新英格兰医学杂志》上在线发表。随后,浙江大学医学院附属第一医院等相关专家参与撰写的有关 H7N9 禽流感病毒溯源的研究报道在国际知名杂志《柳叶刀》上发表。此次我国应对 H7N9 禽流感疫情表现得开放、合作,彰显了我国对全球公共卫生高度负责的态度。

## 第一节 甲型 H7N9 禽流感病毒的发现历程

2013 年 2 月,上海复旦大学附属第五医院收治了 2 名重症肺炎患者。第一名患者是一位 87 岁的男性,2 月 18 日发病,3 月 4 日死亡。第二名患者是一位 27 岁的男性,2 月 27 日发病,3 月 10 日死亡。两名患者起病早期均有发热和呼吸道症状,5~10 日后,患者进展为重症肺炎,最终死亡。

根据 2008 年建立的全国呼吸道感染性疾病诊断监测网的要求,上海市公共卫生中心的病原诊断和生物安全实验室作为全国 16 个监测点之一,立即对采集的血样、咽拭子标本、痰标本进行了病原学检测,先后排除了季节性 H1N1 和 H3N2 流感、人感染高致病性禽流感(H5N1)、严重急性呼吸道综合征 SARS 病毒及新冠病毒。仅发现甲型流感病毒 H7 亚型为可疑阳性,NA 亚型无法确定。2013 年 3 月 13 日,安徽一名 35 岁的女性患者同样表现为进展迅速的双肺炎症,标本送安徽省疾病控制和预防中心进行检测,同样发现甲型 H7 亚型阳性,而 NA 亚型无法确定。2013 年 3 月 25 日这 3 名患者的标本送到中国疾病控制和预防中心进行进一步病毒亚型分析。结果发现病毒的血凝素片段与甲型流感病毒 H7 高度同源(94.8%),而神经氨酸酶片段与甲型流感病毒 N9 高度同源(94.2%)。MP、NP、PA、PB1、PB2 与 H9N2 病毒有 97%~99% 的同源性。中国卫生和计划生育委员会组织专家对疾病的临床表现、实验室结果、流行病学资料进行了综合分析,确定患者感染了一种全新的 H7N9 禽流感病毒。中国政府根据《国际卫生条例(2005)》向世界卫生组织通报情况,公布病毒基因序列,与世界卫生组织流感合作中心和其他实验室共享病毒。

## 第二节 甲型 H7N9 禽流感病毒的特性和致病性

H7N9 亚型在家禽中只是一种低致病性禽流感病毒,但当其病毒基因突变进而感染人类后却出现高致病性,为什么对肺组织的损害特别迅速且严重,这个问题亟待解决。目前研究认为可能有以下几方面原因。

### 一、病毒的多态性与靶器官的亲 and 性

禽流感病毒的致病性主要通过两种表面糖蛋白起作用,即血凝素(hemagglutinin, HA)与神经氨酸酶(neuraminidase, NA)。HA 的作用是通过与宿主细胞上的唾液酸受体结合而进入细胞,在细胞内复制成病毒颗粒后则在 NA 作用后释出细胞,形成新的感染周期。早已证明 H5N1 禽流感病毒 HA 发生 Q226L 置换( $\text{Gln} \rightarrow \text{Leu}$ )造成了与人类结合的能力,成为高致病性。而新型 H7N9 病毒在 226 位点又如何呢?研究证明上海株仍保留了谷氨酰胺,而大多数安徽株均存在 Q226L 置换,因此,安徽株可能对人类受体亲和力和更强。对两株 NA 又进行了比较,发现在其 N9 关键位点(294 氨基酸)上存在差异,即安徽株为精氨酸(R),而上海株为赖氨酸(K),带有 K294 的 N9 蛋白病毒复制活性低于带有 R294 的 N9 蛋白病毒,对抗病毒药物容易产生耐药性。上述研究结果提示新型禽流感病毒具有多态性,感染不同株的病毒其致病力也有所差异。

此外香港研究者利用体外培植的人类呼吸道组织进行研究,认为 H7N9 病毒比其他禽流感病毒更易感染人体呼吸道,并发现对肺部Ⅱ型肺泡上皮细胞的损害最为严重,因而造成肺组织再生、修复障碍。

### 二、免疫病理损害

一般而言,病毒感染后靶器官的组织损害,往往由于病毒诱导机体免疫反应加重所致。研究者认为禽流感病毒能使感染者血液中浆细胞样的树突细胞(DC)、组织中血管内皮细胞、增殖的上皮细胞、单核细胞、巨噬细胞和  $\text{CD8}^+\text{T}$  细胞等释放出大量的细胞因子,在对抗病毒感染中起到相应的调节作用。但值得注意的是,过量表达的细胞因子,即所谓“细胞因子风暴(cytokine storm)”也会介导机体产生严重的免疫病理损伤,可造成肺部间质炎症和(或)急性呼吸窘迫综合征及继发性噬血细胞综合征(secondary hemophagocytic syndrome, sHPS)和(或)多器官损害的结果。禽流感病毒可以引发人类致死性的免疫病理损害,已在 H5N1 亚型感染发病机制研究中基本证实,也见于 H7N9 禽流感病毒感染的肺炎患者。下文将会对“细胞因子风暴”及继发性噬血细胞综合征两种特征性的概况进行阐述。

### 三、细胞因子风暴

在人感染 H7N9 禽流感重症患者发病机制方面,李兰娟等研究团队首次提出了人感染

H7N9 禽流感重症患者存在“细胞因子风暴”现象。该研究团队在 2013 年疫情发生初期,通过对多名重症 H7N9 病例的外周血清检测发现在感染急性期均存在多种细胞因子显著升高的现象,出现了类似 SARS 患者中存在的“细胞因子风暴”现象,而轻症患者无此现象,并提出了重症患者的发病机制可能与细胞因子介导的严重炎症反应有关。“细胞因子风暴”的概念是 Ferrara 等于 1993 年在阐述“移植物抗宿主病”发生机制一文中首次提出的,直至 2005 年 H5N1 禽流感病毒感染人类造成高病死率才引起医学界对这一发病机制的关注。研究者发现禽流感病毒所致肺炎患者促炎细胞因子的过度或失控,引起患者体液中多种细胞因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8、IL-12、IFN- $\alpha/\beta/\gamma$ 、IP-10、MCP-1 等释放显著增加。Chil 等应用多重微珠免疫试验(multiplex-microbead immunoassays)检测 H7N9 禽流感患者血清标本细胞因子及趋化因子,结果显示 IP-10、IL-6、IL-17 及 IL-2 均增加,尤其是 IL-6 与 IP-10 在危重患者中比非危重患者中增加更显著。Shen 等对比观察了 18 例 H7N9 禽流感患者血浆中的各种细胞因子,认为 IL-6>97pg/ml 和 IL-8>40pg/ml 者,其预后较差。据 Wang 等报道感染 H7N9 禽流感病毒的患者,血液中 IL-6 和 IL-8 水平比正常人高 10 倍,IL-10 和巨噬细胞炎性 MIP-1 $\beta$  水平也增高,支气管肺泡灌洗的标本也发现细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-8 的浓度比正常高 1000 倍,而体液中 MIP-1 $\alpha$  和 MIP- $\beta$  高 100 倍。Wu 等应用流式微珠阵列方法对 27 例 H7N9 禽流感患者血清标本进行细胞因子检测,结果显示与正常对照比较,IL-6、IL-8 和 IL-10 显著增加,而 IL-2 并无差别;同时发现 CD38<sup>+</sup>或者 Tim-3<sup>+</sup>T 细胞比例明显增加,而 HLA-DR<sup>+</sup>和 Tim-3<sup>+</sup>单核细胞比例明显减少。大量细胞因子作用在抗原(病毒)载量最高的肺组织上,可引发呼吸窘迫综合征或呼吸衰竭,并浸润各器官而发展为多器官衰竭。而免疫细胞的紊乱与疾病后期继发的细菌感染与疾病进一步恶化有关。

近来研究发现,禽流感病毒性肺炎严重程度与 CXC 型趋化因子——干扰素诱导蛋白(interferon-inducible protein 10, IP-10)水平高低密切相关。动物实验证明,甲型流感病毒感染的单核细胞或巨噬细胞能分泌 IP-10,IP-10 与其受体(CXCR3)相结合,可诱导激活 T 细胞、NK 细胞和血中单核细胞产生各种细胞因子而造成肺炎与呼吸衰竭。

研究者根据临床 APACHE-II 评分将 H7N9 患者分成重症组与轻症组两组进行免疫学特征的比较。研究发现,与轻症组患者相比,重症组患者常见外周血淋巴细胞减少并伴随 T 细胞和单核细胞减少。其中,在重症组患者外周血中 HLA-DR 在 CD14<sup>+</sup>细胞的表达均显著降低。更为重要的是,HLA-DR 在 CD14<sup>+</sup>细胞的表达水平与 H7N9 感染后患者疾病的严重程度呈负相关。此外,虽然轻症组和重症组患者外周血中单核细胞的吞噬能力相似,但重症组患者单核细胞的抗原提呈能力较低。这提示 H7N9 患者的严重程度可能与抗原提呈能力密切相关。

另外有研究发现,在 H7N9 感染者发病第 2 周的血管紧张素 II 的曲线下面积是 0.875,比 CRP、肺炎严重指数和 SMART-COP 能更好地预测患者的死亡,可用于临床作为重症化患者的预警。

## 四、体液免疫应答

人感染 H7N9 病毒后,多数患者可产生特异性的血凝抑制抗体,少部分感染呈现隐性感染状态。李兰娟等研究团队在疫情的早期对 45 例 H7N9 确诊病例的血凝抑制抗体进行检

测,发现 H7N9 确诊病例具有较高的抗体阳性率(60%)和抗体滴度,且存活病例组的抗体滴度明显高于死亡病例组,这提示较高的抗体滴度的存在可能改善 H7N9 禽流感患者的临床结局。该研究团队对 H7N9 禽流感暴发地区的普通人群及职业暴露人群(活禽宰杀人员)进行的流行病学调查发现,在发生疫情附近的活禽市场,活禽宰杀人员的 H7N9 禽流感血清抗体阳性率高达 6.3%,这类人群的咽拭子核酸检测均为阴性,而普通人群中 H7N9 禽流感的血清抗体均为阴性,这提示 H7N9 感染来源主要是活禽市场,且 H7N9 病毒在职业暴露人群中有一定的隐性感染率。

## 五、继发性噬血细胞综合征

继发性噬血细胞综合征是一种由病毒等感染引发的多器官、多系统受累而又进行性加重伴免疫功能紊乱的巨噬细胞增生性疾病。临床表现有发热、脾大、肝功能损害、血细胞减少、高三酰甘油血症、高铁蛋白血症、超量的细胞因子及自然杀伤细胞活性降低或消失等,并在骨髓、脾或淋巴结中发现噬血现象。已有多篇甲型流感病毒(H5N1、H1N1、H7N9)相关性噬血细胞综合征论文报道。据 Beutel 等报道,2009 年 25 例危重甲型流感病毒(H1N1)感染患者中有 9 例诊断为继发性噬血细胞综合征(发生率为 36%),其中死亡 8 例,病死率为 89%,而与无继发性噬血细胞综合征的 16 例危重患者(病死率为 25%)比较,有显著差异。

## 六、感染者个体遗传因素及携带基因 IFITM3 表型的相关性

某些感染禽流感病毒患者的临床表现特别严重,迅速进展为中重度的急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)。研究发现发生中重度 ARDS 的危险因素包括:年龄 $\geq 65$ 岁,至少存在一种基础疾病,淋巴细胞计数低于 $1000/\text{cm}^3$ ,天冬氨酸氨基转移酶水平高于 $40\text{ U/L}$ ,肌酸激酶水平高于 $200\text{ U/L}$ ,以及患者疾病发作到接受奥司他韦或帕拉米韦治疗的时间大于 3 日。研究者尚发现人类个体对抗甲型流感病毒能力与遗传因素及携带一种特殊蛋白基因 IFITM3(IFN-induced transmembrane protein 3,干扰素诱导跨膜蛋白 3)表型差异有关。据 Quinones-Parra 等通过动物和人类研究提示,具有 H7N9 禽流感病毒肽呈现的人类白细胞抗原(HLAs)等位基因(占人口的 16%~57%),其交叉反应性 CD8<sup>+</sup>T 细胞对再感染会发生强烈应答,且与种族相关。又有 Everitt 等研究发现,少数人群携带一种“IFITM3 基因”,这种基因可以阻止禽流感病毒体进入细胞质,从而抑制病毒复制,当这种基因发生变异(SNP rs12252-C 等位基因),可造成严重的病毒性疾病过程。据 Zhang 等对国内甲型流感(H1N1/09)患者检测结果,发现重型患者中 C/C 占 69%,轻型患者 C/C 只占 25%,提示带有 IFITM3 C/C 变异者比带有 T/C、T/T 变异者临床症状严重得多,血浆中细胞因子(IL-6、IL-8、MIP-1 $\beta$ 等)水平也高(图 1-1B 和图 1-1C)。但这种基因变异很少出现在白种人身上,可频繁地出现在中国汉族人中(图 1-1A)。因此,研究者建议对感染者筛查 IFITM3 表型,这有助于接受更合适的治疗。

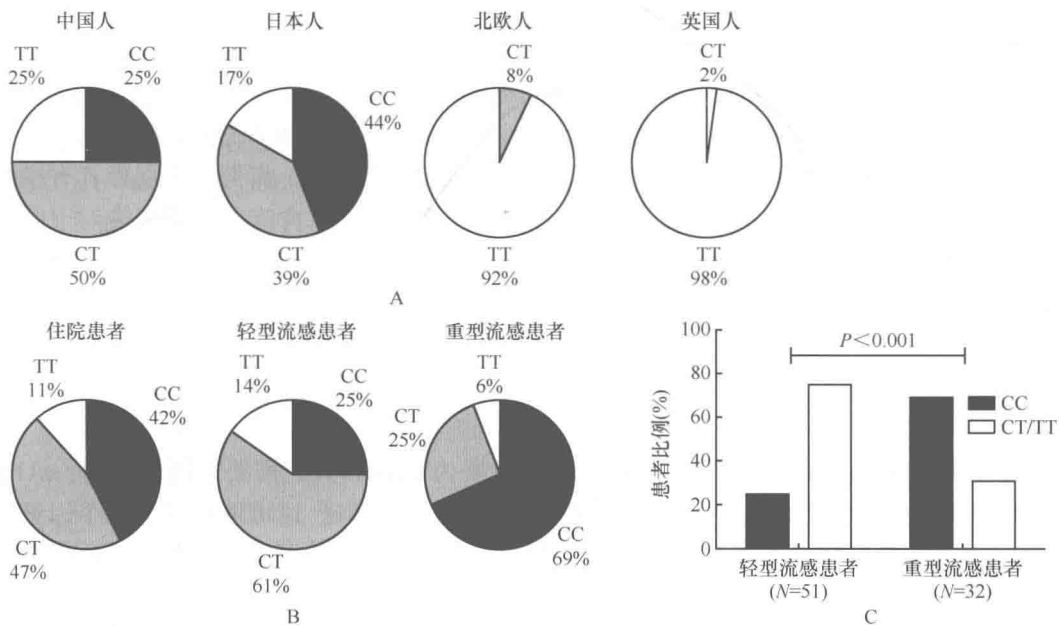


图 1-1 IFITM3 变异,SNP rs12252-C 等位基因携带率与流感病毒感染的相关性比较

A. 4 种人群 1000 个等位基因率的比较;B、C. 北京佑安医院甲型流感轻型、重型住院患者等位基因携带率的比较

H7N9 病毒亚型在家禽中只是一种低致病性禽流感病毒,但发生病毒基因突变后而感染人类,却出现高致病性,其机制目前尚未完全阐明。我国科学家在 H7N9 禽流感病毒的溯源、跨宿主传播、免疫病理及临床救治等方面都有了新的突破,尤其对以肺部为主的多系统损害的发病机制正在逐渐认识,我国科学家也第一次尝试在疾病快速进展、并且检测到细胞因子风暴的重症 H7N9 禽流感患者中使用人工肝支持系统清除细胞因子。但由于禽流感病毒不断变异,其致病性、感染能力、与受体结合能力、对靶器官破坏能力及与免疫系统的互动等方面可能处于动态演变过程中。因此,加强对这类新发传染病的病原学特性及对人类致病性的研究仍至关重要,这将对疾病的防治有重要指导意义。

### 第三节 甲型 H7N9 禽流感的临床特点和防治策略探讨

#### 一、H7N9 禽流感病例临床特点分析

此次 H7N9 禽流感病例主要为老年人,男女比例为 2 : 1,一半以上的病例有活禽接触史,基于有确切接触时间的病例推测潜伏期约为 1 周。携带 H7N9 禽流感病毒的禽类或者被该病毒污染的环境是本次疫情的传染源。至于该病毒是否会如 SARS 一样“人传人”,从目前的资料来看,绝大多数是散发病例,但也存在个别家庭聚集病例,因此存在有限的“人传人”现象。

本次 H7N9 禽流感病例中绝大部分为重症,病死率超过 30%,与越南和泰国等地报道的 H5N1 预后相近。症状主要集中在下呼吸道,基本无鼻塞、流涕、咽痛等上呼吸道症状。大部分患者初期表现为流感样症状,有的患者有畏寒、高热、肌肉酸痛、食欲缺乏,早期无咳

嗽、咳痰;后期重症患者病情发展迅速,表现为重症肺炎,有气急和痰中混血,痰为粉红色,非痰中带血丝,与结核引起的咯血有明显不同。绝大部分气急的患者短时间内发展成急性呼吸窘迫综合征(ARDS),提示对于气急的患者,需要警惕重症化,并及早采取有效的方法来阻断。重症患者可同时表现为休克、脓毒症、急性肾损伤等。部分患者有病毒性腹泻的典型表现,水样便,2~5次/日,1~2日,自限,但发生率远远低于H5N1病例。个别患者有横纹肌溶解表现,但未见在H7N7亚型感染中常见的结膜炎。H7N9禽流感病毒感染对下呼吸道的偏好性显示病毒在下呼吸道的复制效率可能更高,对患者痰液及下呼吸道分泌物的检测较咽拭子检测有更高的阳性率。

## 二、H7N9 禽流感病例自然病史的思考

对目前的病例进行分析发现患者从起病到发展为ARDS大约需要1周的时间,ARDS到死亡的时间也约为1周,提示疾病起病非常急,进展非常迅速,这可能与以下三个因素有关:①人体普遍缺乏针对此次H7N9亚型禽流感病毒的抵抗力;②患者年龄普遍偏大,平均年龄大约为60岁,且基础疾病较多,如高血压、糖尿病、冠心病、心肌病等;③患者从起病到接受抗病毒治疗,平均时间超过7日,错过了最佳治疗时间,有些患者直至死亡也未接受抗病毒治疗。既往季节性流感中的经验提示抗病毒治疗在防止重症化中起到了重要的作用,48小时内给药非常关键。既往的研究也发现与未经治疗的患者相比,起病以后5日内给药,患者的病死率也大为下降。泰国的一项研究发现奥司他韦治疗与患者的生存显著相关。因此,对于H7N9禽流感患者,只要确诊,就必须立即给予抗病毒治疗。

## 三、危重症 H7N9 患者救治的争议

在重症患者的临床救治中,临床医师面临着一个有争议的话题,包括人工肝的使用是否有价值,体外膜肺氧合(ECMO)的使用指征如何,激素是否可以使用,抗菌药物如何合理选用等。在这次疫情中严重的低氧血症是导致患者死亡的直接原因,不少患者即使采用以小潮气量通气为核心的肺保护性通气策略,仍无法维持有效通气和氧合。对于这类患者该如何进一步救治是一个难题。根据此次H7N9禽流感的发病机制,我们制定了重症病例的诊治原则,即“四抗”(抗病毒治疗,抗休克治疗,抗低氧血症、抗多器官衰竭治疗,抗感染治疗)和“两平衡”(维持水电解质酸碱平衡和调节人体微生态平衡)。

研究证明,H7N9感染与SARS及H5N1一样存在细胞因子风暴,尤其是干扰素 $\gamma$ 和IP-10升高明显,它是引起ARDS及多器官衰竭(multiple organ failure, MOF)的重要原因。以血浆置换和血液滤过为核心的人工肝技术在肝衰竭的治疗中已证明能够有效清除细胞因子,补充营养物质,改善电解质紊乱,维持体内环境平衡稳定,阻止疾病的发展。但是在重症H7N9禽流感患者中,使用人工肝是否能够遏制肺损伤,达到逆转重症的目的呢?根据此次的基础研究结果,结合既往在肝衰竭中的应用经验,浙江大学医学院附属第一医院创造性地使用了人工肝治疗H7N9禽流感危重症患者。第一例患者是从重症医学专家的角度来看毫无抢救希望的危重症患者,对其采取机械通气的同时联合人工肝及ECMO治疗,经过5日治疗,患者病情逐步好转,脱离人工肝、EMCO及呼吸机,并最终康复出院。

ECMO 在维持氧合和通气的同时,实现了肺休息和保护,可以为损伤肺的修复赢得时间和机会。国家卫生和计划生育委员会制定的《人感染 H7N9 禽流感医疗救治专家共识》中有关 ECMO 应用的指征为:经过积极的机械通气治疗,包括采用挽救性治疗措施后,仍未能达到满意的氧合;在呼气末正压(PEEP)15~20cmH<sub>2</sub>O(1cmH<sub>2</sub>O=0.098kPa)条件下,氧合指数(OI)<80mmHg(1mmHg=0.133kPa)和(或)pH<7.2(呼吸性酸中毒引起),持续6小时以上。此标准可以作为参考,但部分重症患者病情发展迅速,机械通气治疗根本无法维持氧合,可以马上行 ECMO 治疗。在2009年甲型 H1N1 流感流行期间,国内外都有使用 ECMO 成功救治严重氧合功能障碍危重患者的报道,但是应用后的总体病死率仍在50%以上。人工肝联合 ECMO,一方面可以在源头上控制细胞因子风暴;另一方面可以让受损的靶器官休养生息,这是否可以提高危重症患者的抢救成功率,有待进一步的验证。

争议最大的还是激素的使用。多项研究认为激素在甲型 H1N1 流感的治疗中不但无效,反而有害。但是也有支持的观点,如动物实验中发现糖皮质激素的使用可以减轻 H1N1 病毒导致的肺损伤,并改善预后。在1520例甲型 H1N1 流感患者中的研究发现,对于有哮喘基础疾病的患者,入院前曾经使用激素,可使病死率下降。这提示在特定的患者中,在特定阶段,使用激素可能有益。浙江大学医学院附属第一医院根据 H7N9 禽流感的发病特征、影像学特点及细胞因子水平,将此次 H7N9 禽流感的病程分为四期,分别为早期、进展期、极期及好转期,在特定的阶段如进展期,可以尝试小剂量、短时间地应用激素,对阻断病程进展可能有利,而发展到极期,则需果断停药。当然分期使用的理论还需要进一步充实和验证。

由于 H7N9 禽流感早期鉴别诊断困难,绝大部分患者入院时已使用过抗菌药物,有些甚至使用了碳青霉烯类抗菌药物及抗真菌药物,这直接导致了二重感染,增加了后续治疗的难度。但在本次疫情中,患者从起病到确诊大约需要1周,在早期无法鉴别的情况下,短时间使用针对社区获得性肺炎的抗菌药物如氟喹诺酮类药物是必要的,如果患者同时伴有细菌性肺炎则不至于延误病情,这对病毒性肺炎也起到鉴别诊断的作用。但是,对于社区获得性肺炎不推荐无限制地升级抗菌药物。对于年龄偏大、有较多基础疾病、疾病进展迅速、常规抗菌药物无效的患者,应考虑到病毒性肺炎的可能,必须采取相应的措施进一步求证。

重症患者容易出现微生态失衡,导致严重的继发感染。建议采用尽早开通肠内营养,予鼻饲灌注米汤等流质食物,以避免肠道细菌屏障功能障碍导致的细菌易位二重感染;也可应用微生态调节剂,如口服酪酸梭菌活菌片(米雅)或整肠生胶囊等。

## 第四节 甲型 H7N9 禽流感的控制和管理策略

甲型 H7N9 禽流感疫情的流行蔓延对我国经济发展造成了巨大影响,如果不能及时控制,将会影响社会稳定。因此,甲型 H7N9 禽流感防治工作不仅是一个公共卫生问题,更是一个国家安全问题。以下几点可以应对疫情的发展。

### 一、关闭活禽交易市场,监测及控制传染源

人感染 H7N9 禽流感病毒与其他禽流感病毒的一个显著不同点是其并不引发禽类流感

疫情。因此,我们不能对其进行有效的追踪控制。但是,我们可以从禽类及活禽生存环境(如活禽交易市场)中分离出病毒。活禽交易市场的开放是禽流感疫情发生、发展的一个重要因素。从两次疫情的防控经验来看,关闭活禽市场是一项非常有效的措施。关闭活禽市场 1 周,大约一个潜伏期以后,新发病例明显下降,故建议永久性关闭活禽市场。加强对禽类转运、贩售的管理,从社会、经济、文化、生物和环境层面多管齐下,采取分类指导和管理策略重构活禽市场体系。只有关闭活禽交易市场,同时加强禽间禽流感的监测,才能在源头上抑制禽流感疫情的进一步发展。

一旦发现禽流感疫情,必须按照《动物检疫法》有关规定进行处理。对病鸡群进行严格隔离、封锁、扑杀、销毁,对鸡场进行全面清扫、清洗、彻底消毒。对死禽及禽类废弃物应销毁或深埋。养殖人员及所有相关人员、与家禽或人禽流感患者有密切接触史者做好防护工作并加强监测,一旦出现流感样症状,应及时采集患者的鼻咽部分泌物、漱口液、痰或气管吸出物和血清送至指定实验室,进行核酸快速检测、病毒分离和抗体检测,尽快明确诊断,同时应采取相应的防治措施。有条件者可在 48 小时内口服抗病毒药物。

## 二、普及 H7N9 禽流感病毒知识,做到早发现、早报告、早诊断、早治疗

卫生部门等相关部门应积极开展疫情监测,针对公众和社会关注的热点问题,积极做好疫情防控知识宣传和风险沟通,指导并促进公众养成良好的卫生习惯,尤其要加强对从事活禽养殖、屠宰、贩卖、运输等行业人群的健康教育和风险沟通工作。

大约 70% 的患者在基层医院首诊,调查发现 H7N9 禽流感患者从发病到确诊的平均时间约为 5 日,提示基层医院对于该病认识仍不足,并且存在使用利巴韦林或阿昔洛韦治疗流感的认识误区。建议基层医院开展甲型流感快速筛查,对于近期有活禽接触史或频繁在活禽市场活动的、年龄大于 50 岁、有基础疾病的人群应当提高警惕,加强检测。强调即使病毒检测为阴性,如果白细胞降低并且胸部 X 线片提示有肺炎,也需要及时抗病毒治疗,做到早期发现、早期诊断及早期治疗。治疗首选奥司他韦,重症病例可以使用帕拉米韦。对全国 156 例病例进行深入调查研究发现,在发病 48 小时内开始抗病毒治疗,则急性呼吸窘迫综合征的发生率低。如果不能在 48 小时内抗病毒治疗,5 日内开始抗病毒治疗,患者仍可获益,表现在急性呼吸窘迫综合征的发生率比 5 日以后开始抗病毒治疗的病例下降 20% 以上。

## 三、完善突发公共卫生事件应急体制,提升应对能力

虽然目前人感染 H7N9 禽流感病例呈散发状态,也还没有足够支持病毒人传人的证据,但是一旦病毒发生变异,人际间传播并非不可能,且到时将暴发人感染 H7N9 禽流感的大规模流行。

因此,政府及卫生部门应高度重视流感大流行的应对工作,加强公共卫生应急体系和能力建设,加大流感疫情监测、疫苗、抗病毒药物技术和生产能力储备投入。在 2009 年 H1N1 流感大流行期间,我国政府启动了由卫生部、国家质量监督检验检疫总局、农业部等国务院相关委办局组成的联防联控体制,这一体制对于 H1N1 流感大流行的控制起到了至关重要