

应重视重症病毒性肺炎导致的 急性呼吸衰竭

1. 病毒性肺炎日趋增多

病毒性肺炎 (viral pneumonia), 是指病毒所引起的肺炎, 由上呼吸道病毒感染、向下蔓延所致的肺部炎症。近年来, 病毒性肺炎在免疫功能正常宿主肺炎中所占比例不断增多。据 WHO 估计, 全球每年有 4.5 亿肺炎病例, 大约 400 万患者死于肺炎, 占总体 5700 万死亡人口的 7%。全球每年约有 2 亿人口发生获得性病毒性肺炎, 1 亿为儿童, 1 亿为成年人, 发病率最

高的是 5 岁以下儿童及 75 岁以上老年人；同时病毒变异较快，可能存在人际间传播，越来越被人们所重视。一旦免疫功能正常宿主发生病毒性肺炎，病情进展通常非常迅速，很快发展为急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome, ARDS）和多器官功能障碍（multiple organ dysfunction syndrome, MODS）。

病毒性感染也分为社区获得性及医院获得性，其中社区获得性肺炎病毒感染约占 10%，有些研究表明已达 40%。这些研究中，流感和鼻病毒最常见，随后是其他呼吸道病毒：副流感病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒、冠状病毒以及最新发现的人类偏肺病毒（human metapneumovirus）。这些病毒能引起严重的肺炎伴 ARDS，并需要机械通气治疗，然而精确的发病频率尚不清楚。其中可引起中或大范围流行并导致重症肺炎的呼吸道病毒以流感病毒为主，如在 2009 年暴发的 H5N1、H1N1，近年流行的 H7N9；另外在 2003 年暴发流行的新型冠状病毒（SARS）也可引起重症肺炎，出现 ARDS；近 2 年暴发流行的埃博拉病毒及 MERS-CoV 病毒均可引起重症肺炎及 ARDS。除此以外，其他病毒很少引起社区获得性重症肺炎。而医院内获得性

肺炎主要由疱疹病毒科引起，包括疱疹病毒（HSV）和巨细胞病毒（CMV）。HSV 常定植在 MV 患者的呼吸道中。与成年人有所不同，儿童的下呼吸道病毒感染则以腺病毒感染占首位。

肺炎和 ARDS 的发生在临床上联系非常紧密，肺部感染是 ARDS 发生的最主要的单个病因，肺炎患者由于通气损伤、脓毒血症等易导致 ARDS 的发生，而病毒是肺炎的重要病因。近年来，病毒性肺炎的发病率有逐年上升的趋势，而且易发生暴发流行，如 SARS、H1N1、H7N9 等病毒性肺炎在 ICU 重症肺炎患者中更不少见。ARDS 为多种原发疾病所引起的急性进行性缺氧性呼吸衰竭，发病机制至今未阐明。严重的肺部感染与脓毒血症是 ARDS 的首要病因，病毒感染性肺炎是重要的感染形式，也是 ARDS 的常见并发症之一。早期客观准确的病情评估和预后判断有助于识别高危患者，针对性采取有效措施，对于提高诊疗效果、改善预后有积极作用。

在一项社区获得性肺炎患者的病因荟萃研究中，病毒性肺炎的患者占到患者总数的 49%。而在其他相关研究中，病毒性肺炎患者也达到肺炎患者的

18% ~ 32%。重症病毒性肺炎并发中重度 ARDS 的患者病死率达 70%，提示此类患者预后较差，需要引起临床高度重视。存活组患者年龄显著小于死亡组患者，提示患者年龄偏大是预后不良的影响因素，这可能与老年患者在机体免疫力、器官功能等方面的下降有关。重症病毒性肺炎并发 ARDS 易引起多种并发症，如脓毒症、休克、合并细菌及真菌感染等，病情重。治疗难度大，需要长期住院，针对病因及对症支持治疗。

2. 免疫系统在病毒感染过程中既起保护作用也参与发病过程

目前对于病毒性肺炎的发病机制尚未完全了解，但研究发现，免疫系统除了起控制感染和促进机体恢复健康的保护性作用外，也参与了病毒的致病过程。病毒对于机体的损害程度取决于病毒的种类和数量，以及受侵害的宿主本身，在宿主的保护性机制中，细胞免疫所起的作用尤为重要，因此，细胞免疫功能受损的患者病毒感染后往往病情严重，病程长。呼吸道病毒侵犯呼吸道后刺激机体释放体液因子。同时，病毒感染还可以改变细菌的集落形成能力和增加其对气道的黏

附力，降低黏液纤毛清除率和降低宿主细胞对细菌的吞噬能力。于是，宿主免疫防御能力的降低可进一步促使细菌感染在正常无菌部位如下呼吸道的形成。

病毒性肺炎起病急、病情进展快，常有轻度咳嗽、无痰等呼吸道症状和全身酸痛的全身表现。发热是其共有的临床特征，并有快速进展的呼吸困难，直至并发ARDS。影像学以肺间质病变为主，可伴有不同程度的肺实质改变，影像表现以磨玻璃影、碎石征、小片状或大片状实变为特征。这种临床特征与病毒性肺炎的病理特点有关。临床上常见的细菌性肺炎的病变主要在肺实质，表现为大叶肺炎或支气管肺炎。肺泡和细支气管内充满了炎性分泌物，而病毒性肺炎的病变主要发生在肺间质，表现为间质性肺炎，即肺泡间的结缔组织及细支气管结缔组织充血、水肿和炎性细胞浸润，导致肺泡壁增厚，而肺泡腔仅呈轻度的炎性改变，有少量的浆液及炎性细胞的渗出。

其病理解剖可见弥漫性肺泡损伤伴透明膜形成，斑片状间质淋巴细胞浸润，毛细支气管炎伴鳞状细胞化生以及肺充血伴不同程度出血。病毒性肺炎可很快并发ARDS。其病理生理表现为广泛不均质的小灶性肺

不张或肺泡萎陷导致的肺容积明显降低，严重的 ARDS 患者仅剩余 20% ~ 30% 肺泡参与通气，故称为“小肺”或“婴儿肺”。运用传统的机械通气方法时，会引起肺泡过度膨胀，并且 ARDS 患者的肺损伤分布具有不均一性，塌陷肺泡与正常肺泡之间的剪切力容易引起气压伤。

ARDS 因肺泡毛细血管膜通透性增加，间质渗透压升高及胶体渗透压下降，毛细血管流体压升高和间质流体静压降低。当间质液增加超过淋巴引流量时，形成肺间质水肿，当液体通过肺泡上皮屏障进入肺泡内时，形成肺泡水肿。ARDS 的另一项重要的病理生理特征是因肺表面活性物质（PS）缺乏和活性降低，使肺泡表面张力增加，导致肺顺应性降低，功能残气量减少，肺泡易塌陷，发生弥漫性肺不张，广泛的微肺不张，形成右至左的肺内分流，肺内流量的明显增加。此外，ARDS 还可因缺氧、多形核白细胞（PMN）和血小板在肺毛细血管内聚集，纤维蛋白栓子阻塞，以及血管收缩活性物质释放等使肺血管阻力升高，且升高幅度大而持久，严重者可发生右心功能不全。

ARDS 是机体对多种细胞因子和炎症介质的反应，

导致全身炎症介质大量释放，引发 MODS。首先，发病局部对感染或损伤产生细胞因子反应；其次，少量细胞因子进入血循环；最后，出现全身炎症反应为细胞因子所导致的大量末端器官和全部毛细血管壁受到破坏。因此，ARDS 的发病机制错综复杂，但其发生发展与众多细胞因子或炎症介质的综合作用密切相关。

发生 ARDS 肺组织病理标本大体观察：病变呈双侧肺分布，弥漫性肺泡损伤（diffuse alveolar damage, DAD）和充血性肺不张为 ARDS 的病理特征。光学显微镜观察：肺间质及肺泡水肿、肺泡弥漫性萎陷和肺毛细血管充血，透明膜形成，血小板和 PMN 在毛细血管内聚集和微血栓形成等。

3. 不同病毒感染的临床特点各不相同

病毒性肺炎的症状包括乏力、发热、无痰、咳嗽、肌痛、头痛，不同的病毒导致不同的症状。体征往往缺如。X 线检查肺部炎症呈斑点状、片状或均匀的阴影。白细胞总数可正常、减少或略增加。病程一般为 1 ~ 2 周。患者的基础疾病直接影响病毒性肺炎的预后，合并高龄、慢性肺部疾病、冠心病、高血压、糖尿病等慢

性疾病者预后不佳。

不同病毒感染有着不同的临床特点，以下分别进行阐述。

(1) 呼吸道常见病毒：病毒感染多发生于冬、春季节，可散发或流行。

呼吸合胞病毒 (RSV)：呼吸道合胞病毒是一种 RNA 病毒，属副黏液病毒科。该病经空气飞沫和密切接触传播。多见于新生儿和 6 个月以内的婴儿。潜伏期 3 ~ 7 天。婴幼儿症状较重，可有高热、鼻炎、咽炎及喉炎，以后表现为细支气管炎及肺炎。少数患儿可并发中耳炎、胸膜炎及心肌炎等。成年人和年长儿童感染后，主要表现为上呼吸道感染。

人类疱疹病毒 (HHV)：临床上将与人类有关的疱疹病毒称为人类疱疹病毒 (human herpes virus, HHV)。HSV 基因组可编码 100 多种多肽，已知至少有近 10 种系病毒的晚期蛋白与病毒感染和破坏细胞密切相关；HSV 主要有两个血清型：HSV-1 和 HSV-2。临床症状：初次感染虽多无临床症状，但常转变为潜伏感染。HSV-1 感染引起的散发性致死性脑炎，病程进展快、病死率高。但免疫性强，可以持续多年。HSV 支气管肺

炎的临床症状非特异性，常类似于细菌性肺炎：发热、低氧血症和脓性支气管分泌物。龈口炎、口唇疱疹性溃疡或即使更小的损伤常伴有 HSV 支气管肺炎。因此，寻找这种机械通气患者口唇的病损，尤其在 ARDS 患者应提示 HSV 支气管肺炎作为 ARDS 的病因。

巨细胞病毒 (CMV)：CMV 具有典型的疱疹病毒形态与结构，被感染的细胞肿大，并有巨大的核内包涵体。人类是 CMV 的惟一宿主，感染非常普遍，初次感染多在 2 岁以下，大多呈隐性或潜伏感染，但在一定条件下侵袭多个器官和系统产生严重疾病。儿童和成年人的 CMV 感染多是无症状的。在成年人可引起单核细胞增生样综合征；在免疫功能缺陷患者，潜伏的病毒可以复活并导致非常严重的感染。

(2) 禽流感病毒。流感病毒可分为甲 (A)、乙 (B)、丙 (C) 三型，禽流感病毒，属于甲型流感病毒。至今发现能直接感染人类的禽流感病毒亚型有：H5N1、H7N1、H7N2、H7N3、H7N7、H9N2 和 H7N9 亚型。其中，高致病性 H5N1 亚型和 2013 年 3 月在人体上首次发现的新禽流感 H7N9 亚型最受关注。

禽流感病毒属于正黏病毒科 RNA 病毒，其中

H5N1 为国家卫计委新传染病防治法中规定报告的法定传染病，又称人感染高致病性禽流感。近年来，H5N1 高致病性禽流感在家禽中常有暴发，造成巨大的经济损失，并偶尔传给人类，在局部地区引起集中感染或散发病例。大部分 H5N1 亚型流感病毒感染者都有禽类接触史。近几年的一些研究表明，在实验室环境下，有可能制造出能够特异性结合 α -2, 6 受体，并能在哺乳动物间通过空气传播的 H5N1 突变体病毒。H7N9 禽流感病毒能够在雪貂间发生有效的接触传播，但空气传播能力很有限。H7N9 病毒还在不断的演变当中，有可能引发流感大流行。因此，监测 H7N9 病毒的演化，尤其是可能引起跨种传播的关键氨基酸的变异，对于流感大流行的预警具有重要意义。

目前，H5N1 感染数据显示，潜伏期从 2 ~ 8 天不等，最长甚至有可能达到 17 天。WHO 目前建议进行现场调查和患者接触者监测时以 7 天为潜伏期；初期症状包括 38℃ 以上的高热和其他流感样症状，也曾有患者报告过腹泻、呕吐、腹痛、胸痛及鼻出血和牙龈出血等早期症状。

H5N1 亚型病毒感染患者症状重、起病急，几乎

所有患者的起始症状是高热（高于 38°C ），绝大多数有咳嗽、气急、头痛、肌肉酸痛和全身不适，重症患者病程进展迅速，可表现为明显肺炎症状，出现 ARDS、肺出血、胸腔积液、多脏器功能衰竭、休克等。CT 早期表现为多叶段实变影及磨玻璃影，其内可见充气支气管征。恢复期 CT 主要表现为实质性病变与间质性病变并存，并出现毁损肺组织缩小、肺气肿等改变。恢复后期及随访期间主要以间质性病变为主。

H7N9 禽流感是一种新型的尚未纳入我国法定报告传染病监测报告系统的发病凶险的禽流感，感染患者起初表现为流感样症状，如发热、咳嗽、少痰，可伴有头痛、肌肉酸痛和全身不适，患者肺内出现片状影像，重症患者病变进展迅速，呈双肺多发磨玻璃影及肺实变影像，可合并少量胸腔积液；发生 ARDS 时，病变分布广泛，患者病情发展迅速，多在 5～9 天出现重症肺炎，体温大多持续在 39°C 以上，呼吸困难，可伴有咳血痰；可快速进展为 ARDS、脓毒症感染性休克，甚至多器官功能障碍，部分患者可出现纵隔气肿、胸腔积液等。

(3) 埃博拉病毒。埃博拉病毒 (Ebola virus,

EBOV) 又译作伊波拉病毒, 是一种十分罕见的病毒。1976 年在苏丹南部和刚果(金)的埃博拉河地区发现它的存在后, 引起医学界的广泛关注和重视, “埃博拉”由此而得名。埃博拉病毒病是一种能够引发埃博拉出血热的人畜共患烈性传染病, 病死率甚至高达 90%, 因其高致病性和高病死率, WHO 已将其列为生物安全四级病原; EBOV 不仅可经患者体液直接或间接接触感染皮肤伤口, 还可以通过气溶胶感染呼吸道黏膜等多种途径侵入人体; 目前, 尚无有效的治疗手段和疫苗用于 EBOV 感染。

EBOV 归属于丝状病毒科, 自 1976 年首次在扎伊尔发现 EBOV 以来, 在近 40 年间, EBOV 积累了大量突变, 目前从人类和非人类灵长动物中共分离出了 5 种亚型。扎伊尔埃博拉病毒(ZEBOV) 对人类具有最高的致病性和传染性, 而雷斯顿埃博拉病毒(RESTV) 对人类不致病, 却对其他灵长类动物有致死性, 它们的氨基酸序列差异甚至高达 40%。

目前普遍认为, EBOV 主要通过皮肤直接或间接与感染者的体液(唾液、汗液、粪便、尿液、泪液、乳汁和精液) 进行人际间传播。此外, 有研究表明,

EBOV 还可经气溶胶途径传播。

本病潜伏期为 2 ~ 21 天, 一般为 5 ~ 12 天, 目前资料表明在潜伏期无传染性。患者急性起病, 迅速出现高热、畏寒、极度乏力、头痛、肌痛、咽痛及结膜充血等症状, 并可出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻、黏液便或血便。有些患者出现剧烈水样腹泻, 导致严重脱水症状。皮疹患者在病程第 5 ~ 7 天时皮肤可能会出现弥漫性的红色斑丘疹, 通常涉及面部、颈部、躯干和上肢皮肤。病程第 3 ~ 4 天后可进入极期, 患者出现持续高热, 感染中毒症状及消化道症状加重, 有不同程度的出血, 包括皮肤黏膜出血、呕血、咯血、便血、血尿等。严重者可出现意识障碍, 危重患者可出现低血压、低血容量休克等, 多在发病后 2 周内死于出血及多器官功能衰竭。死亡病例通常在发病初期出现更严重的临床表现, 出现严重出血倾向、无尿、呃逆和呼吸急促时提示预后不良。

(4) 新型冠状病毒 (MERS-CoV)。中东呼吸综合征 (Middle East respiratory syndrome, MERS) 是一种由新型冠状病毒引起的病毒性呼吸道疾病, 该病毒于 2012 年首次在沙特阿拉伯得到确认, 其潜伏期为

2 ~ 14 天, 应早发现、早诊断、早隔离、早治疗。典型病例常呈现发热、咳嗽和气短等症状, 在检查中经常发现肺炎表现。

HCoV-EMC 2012 是第 6 种发现可以感染人类的冠状病毒, 属于网巢病毒目冠状病毒科的冠状病毒属; 潜伏期一般为 3 ~ 4 天, SRAS 潜伏期最长为 12 天, MERS-CoV 潜伏期估计为 9 ~ 12 天, MERS-CoV 感染可引起发热、咳嗽、气促和呼吸困难等急性呼吸道重症感染症状, 常伴有急性肾衰竭; 最常见的症状为发热、咳嗽气促和呼吸困难; 在免疫抑制人群中尚可引起腹泻等症状。

胸部 X 线或 CT 检查提示肺部炎症和或急性呼吸窘迫综合征 ARDS 有助于诊断。根据病情的不同阶段可表现为单侧至双侧的肺部影像学改变, 主要特点为胸膜下和基底部分布, 磨玻璃影为主, 可出现实变影。

4. 病毒感染性肺炎应重视防控

急性感染性疾病对人类健康构成的威胁越发令人担忧, 现今全球经济活动非常活跃, 病原体很容易从本地播散到异地, 这给急性感染性疾病的防控带来极

大困难，随着社会进步，医疗环境变迁，感染性疾病呈现日益复杂多变的趋向，新的病原体不断被发现，如 2013 年的 H7N9 感染。流行趋势尚无法预知，临床医师要时刻了解感染性疾病流行动态，尽早预防和控制感染，对暴发性流行性疾病有所警惕，最大限度控制急性感染病进程，减轻其危害程度。

抗病毒治疗和糖皮质激素的使用（包括使用药物、剂量和时间点）都有待进一步研究，这是一个国际性难题。

有证据显示，对于 H5N1，某些抗病毒药物尤其是奥司他韦，能够降低病毒复制的持续时间，并提高存活的可能。甲型 H7N9 流感病毒对神经氨酸酶抑制剂（奥司他韦及扎那米韦）敏感，而对其他抗病毒药物如金刚烷胺利巴韦林耐药；对于 SARS、埃博拉病毒、MERS-CoV 等引起的肺炎或 ARDS，尚无特效治疗药物，因此应采取综合治疗（combined treatment）原则，主要包括支持与对症处理。

疫苗接种是预防和控制传染病最为常规和有效的方法：包括灭活疫苗（inactivated vaccine）、活疫苗（living vaccine）、重组载体疫苗（recombinant carrier

vaccine)、亚单位疫苗 (subunit vaccine)、核酸疫苗 (nucleic acid vaccine)。一旦出现流感高发季节需要我们做到：将所有疑似患者以传染病对待，高度重视；做好防护措施，戴口罩和护目镜；病室内通风；保证工作人员安全。

综上所述，病毒性肺炎是由上呼吸道病毒感染、向下蔓延所致的肺部炎症。本病一年四季均可发生，但大多见于冬春季节，可暴发或散发流行。病毒性肺炎的发生与病毒的毒力、感染途径以及宿主的年龄、免疫功能状态等有关。病毒性肺炎为吸入性肺炎，通过人与人的飞沫传播，主要是由上呼吸道病毒感染向下蔓延所致，常伴有气管-支气管炎，偶可见接触传播、粪口传播、尘埃传播。

由于新的病毒不断涌现，病毒不断变异重组，而且绝大多数病毒无特效药，加之预防困难（疫苗开发缓慢，难度大；随着全球化交流日益增加造成病毒传播快，控制难；对出现的新病毒缺少流行病学资料，传播途径，传染性等的认识等），使病毒感染性疾病成为人类健康的巨大挑战。

病毒感染的早期诊断非常重要：临床以支持治疗

和抗病毒治疗为主;而且要重视对病毒性疾病的防护和控制,加强监测,重视临床干预研究。做到早期发现、早期诊断、早期治疗,使其对人类的危害降到最低。

参考文献

1. Zhang Q, Zhao Z W, Xing Z L, et al. Analysis of the risk factors for influenza A (H1N1) pneumonia-Biomed Rep, 2013, 1 (5): 723-726.

2. Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. Thorax, 2008, 63 (1): 42-48.

3. Alain Combes, Jean-Louis. Virus-induced acute respiratory distress syndrome ; Epidemiology, management and outcome. Presse Médicale, 2011, 40 (12Pt2): e561-568.

4. Luyt CE, Combes A, Nieszkowska A, et al. Viral infections in the ICU. Curr Opin Crit Care, 2008, 14 (5): 605-608.

5. Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. Crit Care Med, 2007, 35 (3): 755-762.

6. 孙丽霞, 黄敬孚, 张华. 天津地区小儿下呼吸道感染病毒病原谱的探讨. 中国现代医学杂志, 2004, 14 (24): 129-130.