

传染性非典型肺炎 (SARS) 诊疗方案



中华医学会



中华中医药学会

北京·2003年10月16日

传染性非典型肺炎(SARS)诊疗方案

目 次

关于推荐新修订的《传染性非典型肺炎(SARS)诊疗方案》的

通知	中华人民共和国卫生部 国家中医药管理局	1
传染性非典型肺炎(SARS)诊疗方案	中华医学会 中华中医药学会	3
按语		3
序		4
病原学		5
流行病学		8
发病机制		11
病理改变		11
实验室检查		14
影像学检查		18
临床特征		21
临床分期		22
诊断及鉴别诊断		23
治疗原则		25
恢复期患者的追踪和处理		29
儿童 SARS 的特点及诊疗注意事项		31
预防与控制		31
参考文献		35
《传染性非典型肺炎(SARS)诊疗方案》编写组成员名单		39

卫生部 文件 国家中医药管理局

卫医发〔2003〕286 号

关于推荐新修订的《传染性非典型肺炎 (SARS)诊疗方案》的通知

各省、自治区、直辖市卫生厅局，中医药管理局，新疆生产建设兵团卫生局：

为指导各地开展传染性非典型肺炎(以下简称非典)防治工作，及时控制疫情，保护公众健康和生命安全，维护社会稳定，今年上半年非典防治期间，卫生部在总结广东、北京等地诊疗经验的基础上，根据医学专家意见，曾经先后下发了《卫生部关于印发〈传染性非典型肺炎临床诊断标准(试行)〉的通知》(卫机发 8 号)和《卫生部办公厅关于印发新修订的传染性非典型肺炎临床诊断标准和推荐治疗方案及出院参考标准的通知》(卫发电〔2003〕40 号)(以

下简称两个《通知》)。

在全国非典防治取得阶段性重大胜利后,为巩固非典防治成果,进一步科学、规范地做好今后非典救治工作,卫生部、国家中医药管理局共同委托中华医学会和中华中医药学会等学术团体,组织有关专家认真总结国内以及其他国家和地区非典防治经验,并综合最新研究进展,对两个《通知》进行认真修订,形成了《传染性非典型肺炎(SARS)诊疗方案》。现推荐给你们,以指导各地非典救治工作。



主题词:卫生 医疗 通知

抄送:总后卫生部、部局直属有关单位、部属部管医院、中华医学会、中华中医药学会。

卫生部办公厅

2003年10月10日印发

校对:焦雅辉

传染性非典型肺炎(SARS)诊疗方案

【按语】 中华医学会和中华中医药学会接受卫生部与国家中医药管理局的委托,组织有关专家撰写了《传染性非典型肺炎(SARS)诊疗方案》,现予以登载。

本诊疗方案包括病原学、流行病学、发病机制、病理改变、实验室检查、影像学检查、临床特征、临床分期、诊断及鉴别诊断、治疗原则、恢复期患者的追踪和处理、儿童 SARS 的特点及诊疗注意事项、预防与控制 and 主要参考文献。本诊疗方案的通讯作者为中国工程院院士、中华医学会呼吸病学分会主任委员、《中华结核和呼吸杂志》总编辑、广州呼吸疾病研究所所长钟南山教授。

中华医学会 中华中医药学会

2003 年 9 月 30 日

序

自 2002 年 11 月广东地区出现首例传染性非典型肺炎(严重急性呼吸综合征, SARS)、继之国内出现疫情以来,我国和世界各国从事基础医学、临床医学和预防医学研究的科技工作者在 SARS 的病原学、流行病学、诊断、治疗及预防方面做了大量工作并取得了可喜的进展。卫生部曾于 2003 年 4 月制定了《传染性非典型肺炎临床诊断标准(试行)》和《传染性非典型肺炎推荐治疗方案》,该诊断标准和治疗方案当时在指导我国各地防治 SARS 方面起到了重要作用。为总结近一时期我国在 SARS 防治研究方面取得的经验,也为今冬明春 SARS 疫情可能重现做充分的准备,卫生部和国家中医药管理局委托中华医学会与中华中医药学会组织有关专家在原诊疗方案的基础上,撰写了《传染性非典型肺炎(SARS)诊疗方案》。本方案从病原学、流行病学、病理学、实验室检查、影像学检查及临床等方面进行了阐述,重点放在 SARS 的诊断和治疗。

本方案有以下特点。

1. 尽可能根据循证医学研究及回顾性研究的对比资料撰写,使方案的科学性更强。
2. 有关 SARS 疑似诊断、临床诊断及确定诊断的标准力争严谨,避免过多的误诊。
3. 着重反映近一时期 SARS 研究的新进展,其中在诊疗方面,特别是治疗方面,尽可能汇集专家的共识,而对临床疗效尚未肯定的防治手段不予推荐。
4. 重视患者疾病的全过程,包括出院后的随诊,尤其是患者出现的心理障碍及其防治。

SARS 对于人类是一种全新的传染病,目前对其传染源、发病机制、早期诊断、针对性药物治疗及预防(特别是疫苗研制)还远未阐明,因而本方案的内容不可避免存有缺陷甚至错误。我们希望通过全国医务工作者和科技工作者的共同努力,对本方案提出修改与补充,使之日臻完善,从而对我国 SARS 的防治起到更切实际的指导作用。

钟南山

传染性非典型肺炎是由 SARS 冠状病毒(SARS-CoV)引起的一种具有明显传染性、可累及多个脏器系统的特殊肺炎,世界卫生组织(WHO)将其命名为严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome,SARS)。临床上以发热、乏力、头痛、肌肉关节酸痛等全身症状和干咳、胸闷、呼吸困难等呼吸道症状为主要表现,部分病例可有腹泻等消化道症状;胸部 X 线检查可见肺部炎性浸润影;实验室检查外周血白细胞计数正常或降低;抗菌药物治疗无效是其重要特征。重症病例表现明显的呼吸困难,并可迅速发展成为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS)。截至 2003 年 8 月 7 日,全球累计发病例数为 8 422 例,依据报告病例计算的平均病死率达到了 9.3%。

病原学^[1-12]

一、概述

2002 年 11 月在我国广东省部分地区悄然出现的 SARS,在经历了两个多月的始发期后,扩散到我国内地 24 个省、自治区、直辖市。在全球共波及亚洲、美洲、欧洲等 32 个国家和地区。自 2003 年 1 月以来,SARS 疫情引起了众多中外科学家的关注。作为疫情的首发地,中国科学家在排除了大量常见病因后,将目光集中到“新病原”的寻找上。2003 年 3 月 17 日,WHO 建立了全球网络实验室,开始了 SARS 病原的联合攻关。经过全球 9 个国家 13 个网络实验室的科学家从病毒形态学、分子生物学、血清学及动物实验等多方面研究,4 月 16 日 WHO 在日内瓦宣布,一种新的冠状病毒是 SARS 的病原,并将其命名为 SARS 冠状病毒。

经典冠状病毒感染主要发生在冬春季节,广泛分布于世界各地。该病毒包括三个群,第一、二群主要为哺乳动物冠状病毒,第三群主要为禽类冠状病毒。人冠状病毒有两个血清型(HCoV-229E, HCoV-OC43),是人呼吸道感染的重要病原,人类 20% 的普通感冒由冠状病毒引起。冠状病毒也是成人慢性气管炎急性加重的重要病因之一。基因组学研究结果表明,SARS-CoV 的基因与已知三个群经典冠状病毒均不相同,第一群病毒血清可与 SARS-CoV 反应,而 SARS 患者血清却不能与已知的冠状病毒反应。因此,作为一种新的冠状病毒,SARS-CoV 可被归为第四群(图 1)。

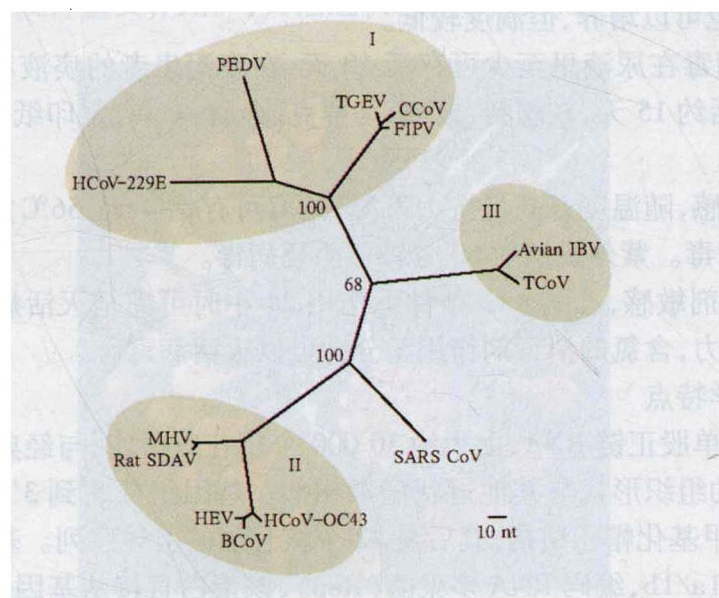


图 1 根据 RNA 多聚酶基因得到的冠状病毒进化树

二、形态结构

SARS-CoV 属冠状病毒科冠状病毒属,为有包膜病毒,直径多为 60 ~ 120 nm,包膜上有放射状排列的花瓣样或纤毛状突起,长约 20 nm 或更长,基底窄,形似王冠,与经典冠状病毒相似。病毒的形态发生过程较长而复杂,成熟病毒呈圆球形、椭圆形,成熟的和未成熟的病毒体在大小和形态上都有很大差异,可以出现很多古怪的形态,如肾形、鼓槌形、马蹄形、铃铛形等(图2),很容易与细胞器混淆。在大小上,病毒颗粒从开始的 400 nm 减小到成熟后期的 60 ~ 120 nm。在患者尸体解剖标本切片中也可见到形态多样的病毒颗粒。

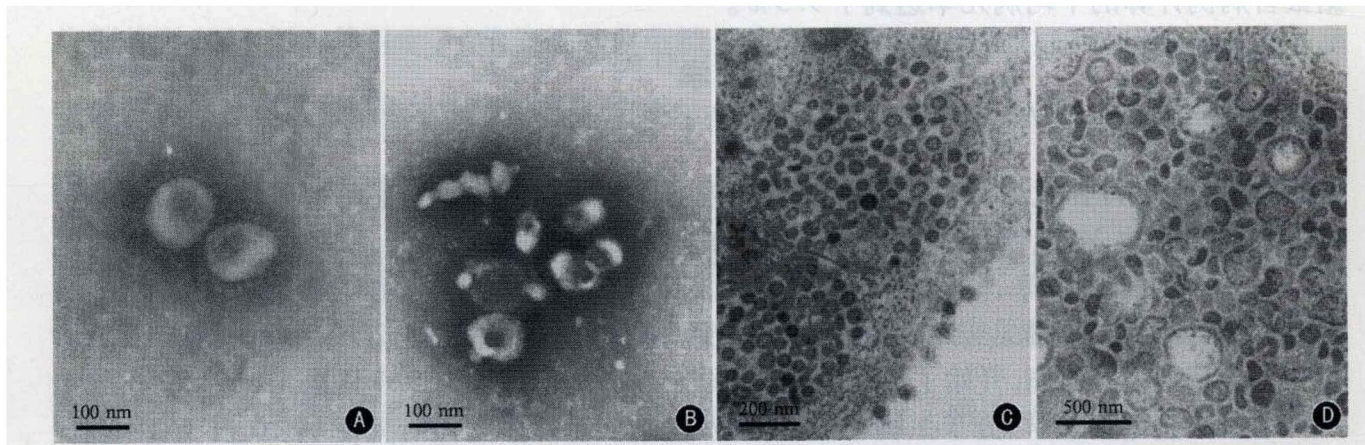


图2 SARS 冠状病毒的多形性(A、B 为负染电镜观察结果,C、D 为超薄切片电镜观察结果;B、D 示病毒的多形性)

三、生物学特性

病毒在细胞质内增殖,由 RNA 基因编码的多聚酶利用细胞材料进行 RNA 复制和蛋白合成,组装成新病毒并出芽分泌到细胞外。与以往发现的冠状病毒不同,利用 Vero-E6 或 Vero (绿猴肾细胞)细胞很容易对 SARS-CoV 进行分离培养,病毒在 37℃ 条件下生长良好,细胞感染 24 小时即可出现病变,可用空斑进行病毒滴定,早期分离株的培养滴度一般可达 1×10^6 pfu/ml 左右。在 RD(人横纹肌肿瘤细胞)、MDCK(狗肾细胞)、293(人胚肾细胞)、2BS(人胚肺细胞)等细胞系上也可以培养,但滴度较低。

室温 24℃ 下病毒在尿液里至少可存活 10 天,在腹泻患者的痰液和粪便里能存活 5 天以上,在血液中可存活约 15 天,在塑料、玻璃、马赛克、金属、布料、复印纸等多种物体表面均可存活 2 ~ 3 天。

病毒对温度敏感,随温度升高抵抗力下降,37℃ 可存活 4 天,56℃ 加热 90 分钟、75℃ 加热 30 分钟能够灭活病毒。紫外线照射 60 分钟可杀死病毒。

病毒对有机溶剂敏感,乙醚 4℃ 条件下作用 24 小时可完全灭活病毒,75% 乙醇作用 5 分钟可使病毒失去活力,含氯的消毒剂作用 5 分钟可以灭活病毒。

四、分子生物学特点

病毒基因组为单股正链 RNA,由大约 30 000 个核苷酸组成,与经典冠状病毒仅有约 60% 同源性,但基因组的组织形式与其他冠状病毒相似。基因组从 5' 到 3' 端依次为:5'-多聚酶-S-E-M-N-3'。5' 端有甲基化帽子结构,其后是 72 个核苷酸的引导序列。基因组 RNA 约 2/3 为开放阅读框架(ORF)1a/1b,编码 RNA 多聚酶(Rep),该蛋白直接从基因组 RNA 翻译,形成多蛋白前体,后者进一步被病毒主要蛋白酶 3CL^{pro} 切割,主要负责病毒的转录和复制。Rep 的下游

有 4 个 ORF, 分别编码 S、E、M 和 N 四种结构蛋白, 它们从亚基因组 mRNA 中翻译, 亚基因组 mRNA 以不连续转录的机制合成, 其转录由转录调控序列 (TRS) 起始, 后者的保守序列为 AAACGAAC。基因组 3' 端有 polyA 尾 (图 3)。

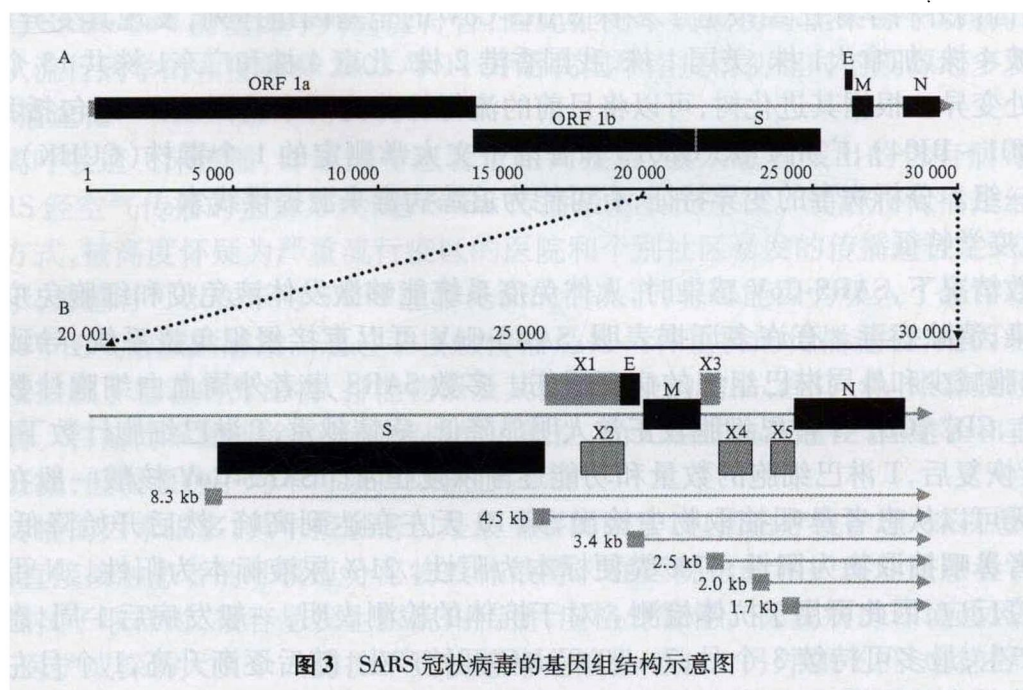


图 3 SARS 冠状病毒的基因组结构示意图

病毒包膜为双层脂膜, 外膜蛋白包括糖蛋白 S、M 和小衣壳 E 蛋白。M 糖蛋白与其他冠状病毒糖蛋白不同, 仅有短的氨基末端结构域暴露于病毒包膜的外面。长而弯曲的螺旋状核衣壳结构由单一分子的基因组 RNA、多分子的碱性 N 蛋白以及 M 蛋白的羧基末端组成。病毒的模拟结构如图 4 所示。S 蛋白负责细胞的黏附、膜融合及诱导中和抗体, 相对分子质量大约 150 000 ~ 180 000, 包括胞外域、跨膜结构域以及短羧基末端的胞质结构域。在经典冠状病毒中, E 蛋白和 M 蛋白可能组成最小的装配单位, E 蛋白对病毒的组装发挥关键作用, M 蛋白对于病毒核心的稳定发挥重要作用。与其他冠状病毒不同的是, 在 S 和 E 之间 (X1-274aa, X2-

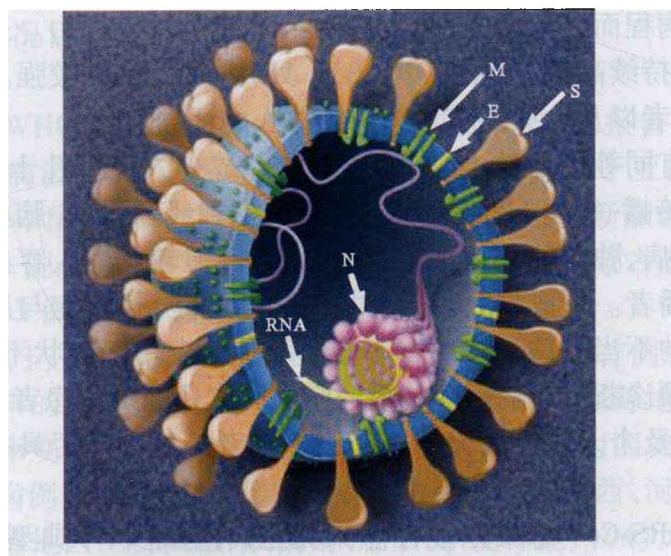


图 4 SARS 冠状病毒的结构示意图

154aa)以及M和N(X3-63aa,X4-122aa,X5-84aa)之间有多于50个氨基酸的多肽潜在编码序列,M和N之间还有少于50个氨基酸的多肽潜在编码序列。同源性搜索结果表明,这些潜在多肽与任何其他蛋白都没有序列的相似性。

目前,国内外科学家已经报道了多株SARS-CoV的全基因组序列,发现其变异程度不高,来自新加坡4株、加拿大1株、美国1株、我国香港2株、北京4株和广东1株共13个毒株中发现了129处变异。根据其进化树,可以将目前的流行株分为两个基因组:一组包括我国北京4个毒株(BJ01~BJ04)、广州1株(GZ01)和香港中文大学测定的1个毒株(CUHK),其他毒株属于另外一组。分析病毒的变异特征,有可能为追踪病毒来源提供线索。

五、免疫学特征

大多数情况下,SARS-CoV感染时,人体免疫系统能够激发体液免疫和细胞免疫反应并逐渐控制感染、清除病毒。有许多证据表明,SARS-CoV可以直接侵犯免疫系统,导致患者淋巴细胞、白细胞减少和外周淋巴组织的病理损伤。多数SARS患者外周血白细胞计数正常或降低,而 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ T淋巴细胞较正常人明显降低,病情越重,T淋巴细胞计数下降越明显。SARS患者恢复后,T淋巴细胞的数量和功能逐渐恢复正常。SARS-CoV核酸一般在临床症状出现后5天可以从患者鼻咽抽取物中检出,第10天左右达到高峰,然后开始降低;21天时,47%的患者鼻咽抽取物为阳性,67%粪便标本为阳性,21%尿液标本为阳性。N蛋白能诱发较强的免疫反应,因此可用于抗体检测。对于抗体的检测表明,一般发病后1周,患者体内的IgM开始产生,最多可持续3个月;7~10天IgG开始产生,随后逐渐升高,1个月左右抗体滴度达到高峰并全部阳转,至患者恢复后6个月仍持续高水平阳性。SARS是一种新发疾病,人群普遍易感,流行病学资料表明,SARS-CoV主要引起显性感染,尚缺少亚临床感染的证据。本次SARS流行后,并未在人群中形成免疫保护屏障,人群仍普遍易感,检测患者血清中SARS-CoV特异性抗体有助于临床诊断。

流行病学^[13-22]

一、传染源

现有资料表明,SARS患者是最主要传染源。极少数患者在刚出现症状时即具有传染性。一般情况下传染性随病程而逐渐增强,在发病的第2周最具传播力。通常认为症状明显的患者传染性较强,特别是持续高热、频繁咳嗽、出现ARDS时传染性较强。退热后传染性迅速下降,尚未发现潜伏期患者以及治愈出院者有传染他人的证据。

并非所有患者都有同等传播效力,有的患者可造成多人甚至几十人感染(即超级传播现象),但有的患者却未传播一人。老年人以及具有中枢神经系统、心脑血管、肝脏、肾脏疾病或慢性阻塞性肺病、糖尿病、肿瘤等基础性疾病的患者,不但较其他人容易感染SARS,而且感染后更容易成为超级传播者。造成超级传播的机制还不清楚,但肯定与所接触的人群对该病缺乏起码的认识以及防护不当有关。其中有一些超级传播者由于症状不典型而难以识别,当二代病例发生后才被回顾诊断。影响超级传播的其他因素还取决于患者同易感者的接触程度和频次、个人免疫功能以及个人防护情况等。超级传播者的病原是否具有特殊的生物学特征尚不清楚。

已有研究表明,SARS-CoV感染以显性感染为主,存在症状不典型的轻型患者,并可能有隐性感染者,但较少见。尚未发现隐性感染者的传染性。一般认为,症状不典型的轻型患者不

是重要的传染源。

已有本病的病原可能来源于动物的报道,并在果子狸、山猪、黄獭、兔、山鸡、猫、鸟、蛇、獾等多种动物经聚合酶链反应(PCR)或血清学检测获得阳性结果。有人检测发现,从果子狸分离的病毒与 SARS-CoV 的基因序列高度符合,因此推测本病最初可能来源于动物。但上述研究还不能从流行病学的角度解释 2002 年 11 月后我国华南疫情初起时的疫源地多发的现象。

二、传播途径

近距离呼吸道飞沫传播,即通过与患者近距离接触,吸入患者咳出的含有病毒颗粒的飞沫,是 SARS 经空气传播的主要方式,是 SARS 传播最重要的途径。气溶胶传播是经空气传播的另一种方式,被高度怀疑为严重流行疫区的医院和个别社区暴发的传播途径之一,其流行病学意义在于,易感者可以在未与 SARS 患者见面的情况下,有可能因为吸入了悬浮在空气中含有 SARS-CoV 的气溶胶所感染。通过手接触传播是另一种重要的传播途径,是因易感者的手直接或间接接触了患者的分泌物、排泄物以及其他被污染的物品,经口、鼻、眼黏膜侵入机体而实现的传播。目前尚不能排除经肠道传播的可能性,尚无经过血液途径、性途径和垂直传播的流行病学证据,但在预防中均不可以掉以轻心。

影响传播的因素很多,其中接触密切是最主要的因素,包括治疗或护理、探视患者;与患者共同生活;直接接触患者的呼吸道分泌物或体液等。在医院抢救和护理危重患者、吸痰、气管插管以及咽拭子取样时,很容易发生医院内传播,应格外警惕。医院病房环境通风不良、患者病情危重、医护或探访人员个人防护不当使感染危险性增加。另外如飞机、电梯等相对密闭、不通风的环境都是可能发生传播的场所。改善通风条件,良好的个人卫生习惯和防护措施,会使传播的可能性大大降低。

尚无证据表明苍蝇、蚊子、蟑螂等媒介昆虫可以传播 SARS-CoV。

三、人群易感性

一般认为人群普遍易感,但儿童感染率较低,原因尚不清楚。SARS 症状期病人的密切接触者都是 SARS 的高危险人群。医护人员和患者家属与亲友在治疗、护理、陪护、探望患者时,同患者近距离接触次数多,接触时间长,如果防护措施不力,很容易感染 SARS。

感染 SARS 病原后,已证实可以产生体液免疫,已有观察到发病 6 个月时血清抗 SARS-CoV IgG 仍呈强阳性的报道,但其持续时间及其对机体的保护作用,以及流行病学意义均有待深入研究。细胞免疫状况目前仍无明确报道。

四、流行特征

1. 地区分布:根据 WHO 2003 年 8 月 7 日公布的疫情,全球共报告 SARS 临床诊断病例 8 422 例,死亡 916 例,发病波及 32 个国家和地区。病例主要分布于亚洲、欧洲、美洲等地区。亚洲发病的国家主要为中国(包括内地和台湾、香港、澳门地区)、新加坡等。中国内地总发病数达 5 327 例,死亡 349 例。病例主要集中在北京、广东、山西、内蒙古、河北、天津等地。其中北京与广东共发病 4 033 例,占全国总病例数的 75.7%。

最初病例报告来源于广东省河源市,经回顾性调查,目前认为首例病例发生在广东省佛山市,是目前已知全球最早的病例。其后远程传播到山西、四川、北京等地,再向全国其他地区扩散。根据 2002~2003 年疫情发生和传播情况,可将我国内地分为四类地区:(1)本地流行区(广东等地);(2)输入病例,并引起当地传播地区(北京、内蒙、山西、河北、天津等地);(3)输入病例,未引起当地传播地区(上海、山东、湖南、辽宁、宁夏等地);(4)无报告病例地区(海南、云南、贵州、青海、西藏、新疆、黑龙江等地)。根据目前掌握的资料,其传播过程见图 5。



图5 中国内地 SARS 传播过程示意图

2. 时间分布:已知的首例病例于2002年11月发生于我国广东省佛山市,到2003年2月,SARS已呈现全球流行的态势。发病主要集中在2003年3月中旬至5月中旬。6月份疫情得到有效控制。

我国内地从广东省内最初的局部暴发,至3月上旬迅速蔓延到全国各地。根据截至2003年8月16日的疫情发布(最后病例发病时间为6月11日),共有24个省、自治区、直辖市先后报告发生SARS临床诊断病例。现有资料表明,广东省佛山、河源等市和广西省河池市,均在早期出现了原发性病例,在这些城市的首例病例之间未发现相互传播的证据。广东省的SARS发病高峰为2月份,其他地区主要流行时间在4月初到5月中旬左右,主要与传染源输入的时间有关。

3. 人群分布:该病患者以青壮年为主。根据中国内地5327例资料统计,主要发病年龄在20~60岁之间,占总发病数的85%,其中20~29岁病例所占比例最高,达30%;15岁以下青少年病例所占比例较低,9岁以下儿童病例所占比例更低。

男女性别间发病无显著差异。人群职业分布有医务人员明显高发的特点。医务人员病例占总病例的比例高达20%左右(个别省份可高达50%左右)。在流行后期,由于医护人员防护措施得力,医护人员发病数以及构成逐渐减少。有8.6%的病例为学生,均为散发,未发现学校学生集中发病的情况。早期广东省病例调查显示,部分无同类患者接触史的病例为与野生动物接触的人员,如厨师、采购员等。

4. 死亡病例分布特点:2002~2003年流行中,我国SARS的死亡率为0.024/10万,病死率为7%。老年人所占比例较大(60岁以上患者的病死率为11%~14%,其死亡人数约占全部死亡人数的44%)。随着年龄增加,病死率也增加,合并其他疾病如高血压病、糖尿病、心脏病、肺气肿及肿瘤等疾病的患者病死率高。

五、自然与社会因素的影响

1. 自然因素:从目前的资料看,不利于空气流通以及迫使人们室内集聚的环境条件,有利于传染源传播病原体。根据越南、加拿大、我国台湾等地的资料,SARS流行时当地已不是“冬春”季节,且气温较高。季节因素与SARS在人与人之间的传播似无直接关系。至于气象条

件、季节性、地理条件、生态环境等与 SARS 发病的关系,尚需进一步观察。

2. 社会因素:人口密度高、流动性大、卫生条件差、不良的卫生习惯,均有利于疾病的传播。人口集中、交通便利、医疗资源丰富的大城市,常因患者就诊相对集中,容易造成 SARS 的暴发和流行。医院内感染的预防控制措施不力、医护人员的个人卫生习惯和防护措施不当等,有利于发生医院内传播。此次流行中,患者通过现代化交通工具的流动和迁移,成为 SARS 远距离传播的原因。

发病机制^[23-33]

SARS 是一种新近由 SARS-CoV 引起的传染病,人们对其发病机制的了解还不清楚,得到的一些线索主要来自 SARS 死亡病例的尸体解剖资料、超微结构研究、核酸水平的 SARS-CoV 检测和 SARS 患者的临床资料。认识的许多方面仍属推测,而且不可避免地还会受到治疗措施的影响。

SARS-CoV 由呼吸道进入人体,在呼吸道黏膜上皮内复制,进一步引起病毒血症。被病毒侵染的细胞包括气管支气管上皮细胞、肺泡上皮细胞、血管内皮细胞、巨噬细胞、肠道上皮细胞、肾脏远段曲管上皮细胞和淋巴细胞。肺泡上皮细胞和肺血管内皮细胞受累可损伤呼吸膜血气屏障的完整性,同时伴有炎症性充血,引起浆液和纤维蛋白原的大量渗出,渗出的纤维蛋白原凝集成纤维素,进而与坏死的肺泡上皮碎屑共同形成透明膜。

机体对 SARS-CoV 感染的反应可表现为肺间质内有巨噬细胞和淋巴细胞渗出,激活的巨噬细胞和淋巴细胞可释放细胞因子和自由基,进一步增加肺泡毛细血管的通透性和诱发成纤维细胞增生。受损的肺泡上皮细胞脱落到肺泡腔内可形成脱屑性肺炎,且肺泡腔内含有多量的巨噬细胞,增生脱落的肺泡上皮细胞和巨噬细胞可形成巨细胞。就巨细胞表型来说,主要为肺泡上皮细胞源(AE1/AE3 阳性),少数为巨噬细胞源(CD₆₈ 阳性)。巨细胞的形成可能与 SARS-CoV 侵染有关。因为体外实验证明,SARS-CoV 感染可使 Vero 细胞融合形成合体细胞。肺脏的以上改变符合弥漫性肺泡损伤(diffuse alveolar damage, DAD)的渗出期变化。病变严重或恢复不良的患者随后出现 DAD 的增殖期和纤维化期的变化,增生的细胞包括肌纤维母细胞和成纤维细胞,并产生 I 型和 III 型胶原纤维。肠道上皮细胞和肾脏远段曲管上皮细胞被 SARS-CoV 侵染,一方面可解释部分临床患者的消化道症状,另一方面也可能在疾病的传播途径方面有一定意义。

由于 DAD 和弥漫性肺实变致血氧饱和度下降,以及血管内皮细胞损伤等因素所引起的弥漫性血管内凝血,常常造成多器官功能衰竭而导致患者死亡。

SARS 患者末梢血淋巴细胞减少,特别是 CD₄⁺ 细胞数减少,而且有证据表明 SARS-CoV 直接感染淋巴细胞,可能与 SARS-CoV 的细胞毒性作用以及诱导细胞凋亡作用有关。虽然 SARS 患者的体液免疫反应似乎正常,但从 SARS 患者恢复期血清有明显的治疗作用的角度看,SARS-CoV 感染也会不同程度地影响患者的体液免疫反应。SARS-CoV 影响细胞免疫和体液免疫反应在 SARS 发生发展过程中起一定作用,至少意味着细胞免疫和体液免疫损伤的患者预后较差。

病理改变^[23-33]

有关 SARS 活检和尸检的材料有限,故对其病理改变的认识还很有限。基于目前的尸检

和少量支气管活检材料,SARS 主要累及肺和免疫器官如脾和淋巴结,其他脏器如心、肝、肾、肾上腺、脑等也可出现不同程度的损害。

肺:一般均明显膨隆、肿大,重量增加(图6)。除继发感染者外,胸膜一般尚较光滑,暗红色或暗灰褐色。胸腔可无或有少量积液。肺组织切面以均匀实变者居多,可累及全肺各叶,似大叶性肺炎的肝样变期,色红褐或暗紫。继发感染者可有大小不等的脓肿形成。肺血管内可见血栓,部分病例可出现局部区域的肺梗死。在部分病例中可见肺门淋巴结肿大。

光镜观察:肺的病变通常比较弥漫,几乎累及所有肺叶。主要表现为弥漫性肺泡损伤的改变。依据病变时期的不同可有如下表现:病程 10 天左右的病例主要为肺水肿(图7)、纤维素渗出、透明膜形成(图8)、肺泡腔内巨噬细胞积聚和增生的Ⅱ型肺泡上皮细胞脱落到肺泡内所形成的脱屑性肺炎及灶性肺出血等病变。这不仅在尸检标本可见,而且在经纤维支气管镜肺活检材料中也可见到(图9)。部分增生的肺泡上皮相互融合,呈合体状多核巨细胞。在增生的肺泡上皮及渗出的单核细胞胞质内可见病毒包涵体。随着病变的进展,在病程超过3周的病例常可见到肺泡内渗出物的机化、透明膜的机化(图10)和肺泡间隔的纤维母细胞增生。二者不断融合,最终形成肺泡的闭塞和萎缩(图11),导致全肺实变。仅部分病例出现明显的纤维增生,导致肺纤维化甚至硬化。肺内小血管常可见到纤维素性微血栓。以上病变在不同的患者可有很大的差异,即使在同一患者的肺内也可见到不同时期的病变。部分病例,尤其是长期治疗的患者,常可见到散在的小叶性肺炎甚至大面积真菌感染,其中以曲霉菌感染最为常见。继发性感染可累及到胸膜,造成胸腔积液、胸膜粘连甚至发生胸膜腔闭塞。

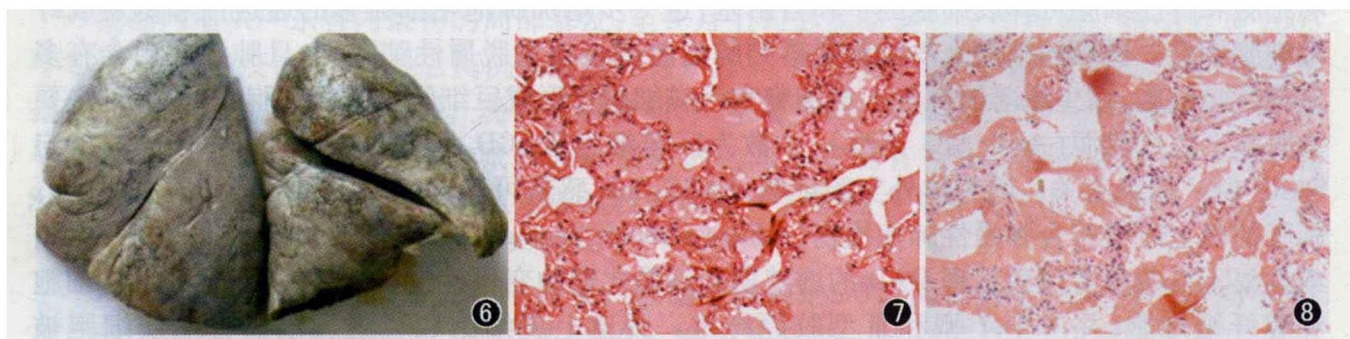


图6 SARS 患者的肺标本,示全肺明显膨胀、实变 图7 SARS 患者早期肺改变:肺水肿,肺泡腔内充满富含纤维素的水肿液 图8 SARS 患者肺改变:透明膜,示肺泡内大量透明膜形成

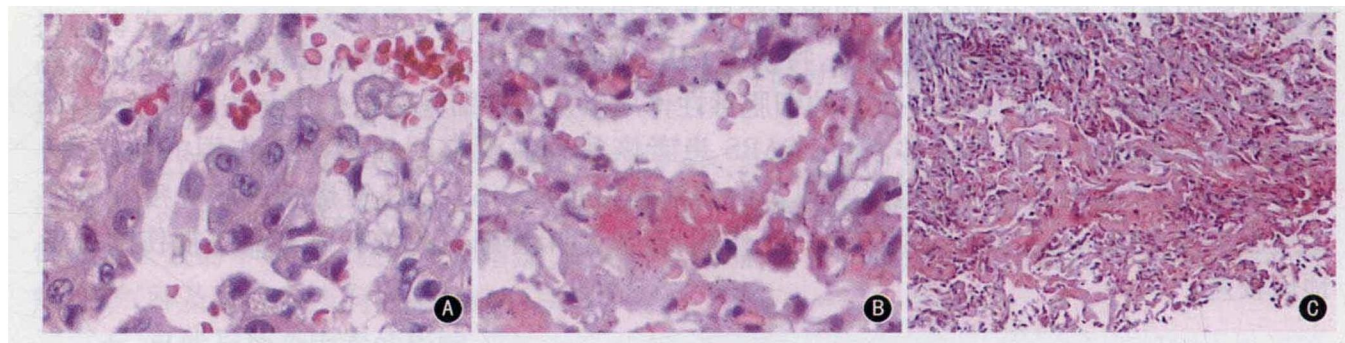


图9 患者男性,41岁,发热3天,2002年12月23日入院,2002年12月25日发展为呼吸困难,行纤维支气管镜肺活检,1周后确诊,肺活检见肺泡上皮细胞脱落,少量出血(A),肺泡透明膜形成(B),纤维母细胞增生(C)

电镜观察:肺泡上皮明显肿胀,线粒体及内质网明显空泡变性。肺泡上皮细胞增生,尤以Ⅱ型上皮增生明显。增生的Ⅱ型上皮细胞胞质板层小体减少,粗面内质网及滑面内质网均大量增生、扩张,扩张的内质网池内有电子密度增高的蛋白分泌物,部分扩张的内质网内可见群集的、大小一致的病毒颗粒,表面有细小的花冠状微粒,颗粒大小约 60 ~ 120 nm。间质血管内皮细胞肿胀、空泡变性。

免疫器官的病变:

脾:部分 SARS 病例的脾可肿大,而部分患者可见脾脏缩小。部分病例标本切面可见脾泥。显微镜下脾小体不清,脾白髓萎缩,淋巴细胞稀疏,数量减少;红髓充血,出血、坏死明显(图 12),组织细胞增多。

淋巴结(腹腔淋巴结及肺门淋巴结):部分病例可见到淋巴结肿大。镜下几乎所有检查的淋巴结淋巴滤泡均有不同程度的萎缩或消失,淋巴细胞分布稀疏,数量减少(图 13)。血管及淋巴窦明显扩张充血,窦组织细胞明显增生。部分病例可见出血及坏死。

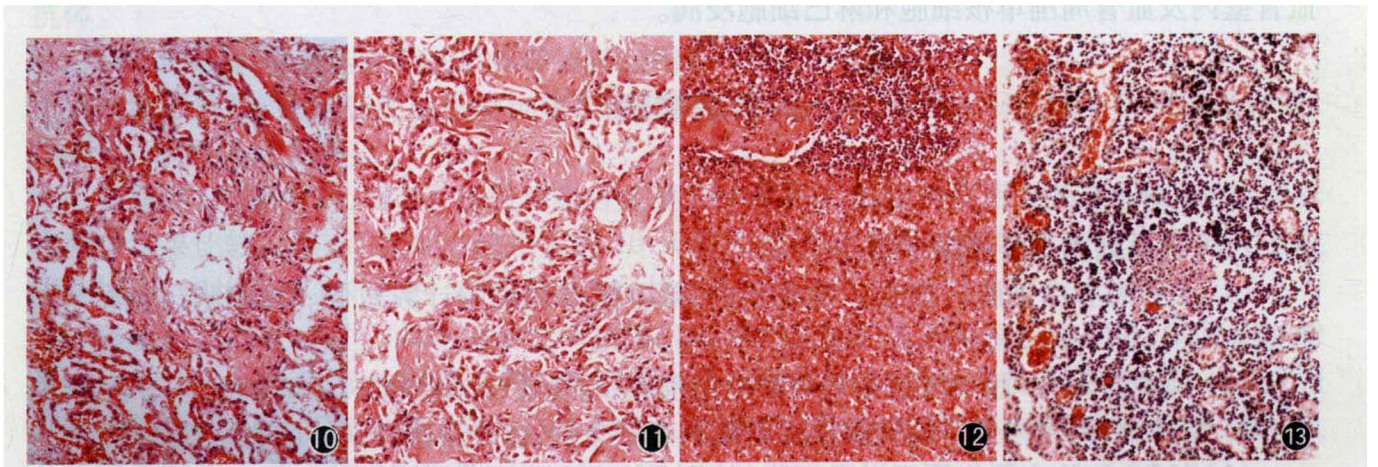


图 10 SARS 患者肺改变:肺泡内透明膜出现机化 图 11 SARS 患者肺改变:肺泡内渗出物机化及肺泡间隔内纤维母细胞增生致肺泡闭塞 图 12 SARS 患者脾改变:白髓萎缩,淋巴细胞稀疏,红髓充血、出血 图 13 SARS 患者淋巴结改变:淋巴滤泡萎缩,淋巴窦及血管扩张

其他器官的改变:

心:SARS 患者心脏的肥大比较常见,一般表现为左右心均匀性增厚。心肌间质水肿较明显,间质可有散在淋巴细胞及单核细胞浸润。部分病例可见到心肌细胞空泡变性、灶性心肌炎改变或心肌小灶性坏死。严重的继发感染如真菌感染也可累及到心脏。

肝:多数病例可见到肝细胞轻度水样变性、灶性脂肪变性和肝细胞索解离。小叶内 Kupffer 细胞明显增生。汇管区有少量淋巴细胞浸润。部分病例可见到明显的中央静脉周围肝细胞坏死。

肾:大部分病例可见肾小球明显充血,肾小管上皮细胞变性。部分病例肾小球毛细血管内可见广泛的纤维素性血栓,部分病例可见髓质内小灶状坏死及淋巴细胞和单核细胞浸润。肾间质血管扩张充血。部分病例可见到因继发感染所致的小化脓灶,偶见血管炎。

肾上腺:部分病例可见肾上腺皮髓质灶性出血、坏死、淋巴细胞浸润、皮质束状带细胞空泡变性和/或类脂含量减少。

脑:脑组织可见不同程度的水肿,部分病例脑内可见到散在的神经元缺血性改变,严重者

甚至可见脑组织坏死。部分神经纤维可出现脱髓鞘改变。

骨髓:多数患者造血组织中粒系及巨核细胞系统细胞数量相对减少,部分病例红系细胞呈小灶状增生。

胃肠道:胃、小肠和结肠各段黏膜下淋巴组织减少,淋巴细胞稀疏,间质水肿。部分病例胃可见表浅的糜烂或溃疡。

胰腺:间质血管充血,部分病例间质有轻度纤维组织增生和淋巴细胞浸润。外分泌腺泡萎缩,酶原颗粒减少,部分胰岛细胞变性。

胆囊:未见明显病变。

睾丸:部分病例生精细胞变性,生精现象减少。可见间质血管扩张、出血。

前列腺、子宫、卵巢及输卵管:未见明显病变。

除此之外,部分病例在肺、心、肝、肾、脑、肾上腺、横纹肌等可见到以小静脉为主的小血管炎病变。表现为血管壁及血管周围的水肿、血管内皮细胞肿胀和凋亡、血管壁纤维素样坏死、血管壁内及血管周围单核细胞和淋巴细胞浸润。

实验室检查^[34-42]

一、外周血象

1. 外周血细胞分析诊断标准:

(1)多数患者白细胞计数在正常范围内,部分患者白细胞计数减低。白细胞计数参考值范围为 $(4 \sim 10) \times 10^9/L$ 。

(2)大多数 SARS 患者淋巴细胞计数绝对值减少,呈逐步减低趋势,并有细胞形态学变化。

2. 结果解释:国内外不同文献报道的结果有所差别,造成这些差别的可能原因如下。

(1)SARS-CoV 主要作用于淋巴细胞(特别是 T 淋巴细胞),使外周血淋巴细胞数减低,而淋巴细胞在白细胞总数中占的比例较低(参考值范围为 0.20 ~ 0.40),除非淋巴细胞明显减少,SARS 患者的白细胞不会受到明显的影响,但此时淋巴细胞绝对值会有明显变化。另外,白细胞还受其他因素影响,如 SARS 患者合并感染时,中性粒细胞(占白细胞的 50% 以上)增高可使白细胞明显升高。因此,初诊 SARS 患者,观察淋巴细胞绝对值的变化可能更有诊断意义。

(2)文献报道,诊断淋巴细胞减低的临界值(cut-off 值)为 $1.2 \times 10^9/L$ 。淋巴细胞绝对值 $< 0.9 \times 10^9/L$ 可作为诊断 SARS 的辅助诊断指标; $(0.9 \sim 1.2) \times 10^9/L$ 为可疑; $> 1.2 \times 10^9/L$ 不支持 SARS 诊断。

(3)值得指出的是,在 SARS 疫情中,多数实验室进行血细胞分析使用的是电阻法血细胞分析仪,其血细胞分类的原理是基于白细胞形态正常,根据细胞大小产生的脉冲大小进行细胞分类计数。换言之,只有细胞形态正常才能保证白细胞分类计数相对准确。根据对 200 多例 SARS 或“疑似”患者血涂片的观察,发现淋巴细胞和中性粒细胞均有中毒性变化及细胞体积的变化,约 60% 以上有“核凝”、“核固缩”和胞质中含中毒颗粒及空泡,70% 以上的中性粒细胞有“核脊突”,这会影响仪器分类的准确性。因此在进行血细胞分析时,在做好防护条件下应重视血细胞显微镜检查,或使用高档“五分类”血细胞分析仪进行检查。

二、SARS 特异性抗体

1. 特异性抗体检测标准:符合以下两者之一即可判断为 SARS:(1)平行检测进展期血清

抗体和恢复期血清抗体发现抗体阳转。(2) 平行检测进展期血清抗体和恢复期血清抗体发现抗体滴度 4 倍及以上升高。

2. 技术说明:

(1) 方法: WHO 推荐酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunoabsorbent assay, ELISA) 或免疫荧光试验 (immunofluorescence assay, IFA) 作为血清 SARS-CoV 抗体检测方法。

(2) 双份血清标本: SARS 感染血清学诊断双份血清标本是最可靠的。注意尽可能早地采取进展期标本。

(3) 平行检测: 进展期和恢复期血清标本平行检测是非常重要的。ELISA 法检测时应将双份血清标本置于同一块酶免疫反应板内, IFA 法检测时应将双份血清标本置于同一张玻片, 这样检测抗体滴度才有可比性。

(4) 检测抗体的种类: 国内目前 SARS-CoV 抗体检测包括 IgG、IgM 或总抗体, 其中任何一种抗体发生阳转或 4 倍及以上升高, 均可诊断 SARS。因 IgG 抗体持续时间较长, 最好检测 IgG 抗体。

(5) 试剂盒: 应有国家有关机构颁发的应用许可证。

3. 结果解释: 检测进展期血清抗体和恢复期血清抗体, 发现抗体阳转或 4 倍及以上升高, 诊断 SARS-CoV 近期感染。

根据 WHO 的资料, ELISA 法检测患者血清 SARS-CoV 抗体时使用发病 21 天后的血清标本所得结果比较可靠, 而 IFA 法使用发病 10 天后的血清标本所得结果比较可靠。绝大多数 SARS 患者症状出现 1 个月内, 应可测出 IgG 抗体。

需要注意的是, 有些 SARS 患者血清抗体 (IgG 和/或 IgM) 在进展期已为阳性, 恢复期血清没有 4 倍及以上升高, 但这些患者双份血清存在高滴度的抗体, 可结合临床进行诊断。未检测到 SARS-CoV 抗体, 不能排除 SARS-CoV 感染。血清学抗体检测不作为早期诊断依据, 检测及分析结果时应考虑试剂盒的质量。

三、SARS-CoV RNA

1. SARS-CoV RNA 阳性判断标准: 应用 PCR 方法, 符合下列三项之一者可判断为检测结果阳性。

(1) 至少需要两个不同部位的临床标本检测阳性 (例: 鼻咽分泌物和粪便)。

(2) 收集至少间隔 2 天的同一种临床标本送检检测阳性 (例: 2 份或多份鼻咽分泌物)。

(3) 在每一个特定检测中对原临床标本使用两种不同的方法, 或重复 PCR 方法检测阳性。

2. PCR 检测结果的确认:

(1) 使用原始标本重复 PCR 试验;

(2) 在第二个实验室检测同一份标本。

3. 实验室检测的几个问题: 对 PCR 检测有如下要求。

(1) 使用 PCR 方法进行 SARS-CoV 检测的实验室应该有 PCR 工作经验。应采用质控程序并确认一个合作实验室, 以便于对阳性结果进行交叉核对。

(2) 对 SARS-CoV 特异性 PCR 试验阳性结果的确认应采用严格的标准, 特别是在低流行区。

(3) SARS-CoV 检测用试剂盒应具有国家有关机构颁发的许可证, 应包括已公布的对照、PCR 引物及工作流程, 应使用权威机构提供的 RNA 样本作为阳性 RNA 对照。