

# 呼吸内科疾病 诊断及处理

殷晓玲 ◎ 编著

# 呼吸内科疾病诊断及处理

殷晓玲 ◎ 编著



科学技术文献出版社  
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

· 北京 ·

## 图书在版编目(CIP)数据

呼吸内科疾病诊断及处理 / 殷晓玲编著. -- 北京: 科学技术文献出版社, 2018.5

ISBN 978-7-5189-4133-9

I. ①呼… II. ①殷… III. ①呼吸系统疾病—诊疗 IV. ①R56

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第063487号

## 呼吸内科疾病诊断及处理

策划编辑: 田文正 责任编辑: 周明理 责任校对: 赵 媛 责任出版: 张志平

---

出 版 者	科学技术文献出版社
地 址	北京市复兴路15号 邮编 100038
编 务 部	(010) 58882938, 58882087 (传真)
发 行 部	(010) 58882868, 58882874 (传真)
邮 购 部	(010) 58882873
官 方 网 址	www.stdp.com.cn
发 行 者	科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销
印 刷 者	北京虎彩文化传播有限公司
版 次	2018年5月第1版 2018年9月第2次印刷
开 本	787 × 1092 1/16
字 数	680千
印 张	28
书 号	ISBN 978-7-5189-4133-9
定 价	139.00元

---



版权所有 违法必究

购买本社图书, 凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责调换

# 前 言

呼吸系统疾病严重危害人民健康,一直是最主要的致死和致残的原因之一,近二十多年来得到了世界各国卫生工作者的高度重视。随着现代医学科技发展日新月异,循证医学成果不断推陈出新,各种新理论、新设备、新技术不断涌现,大大地提高了呼吸疾病的诊治水平。我们结合国内外参考资料撰写本书。本书主要介绍了各种呼吸系统疾病鉴别诊断与治疗,包括呼吸系统感染性疾病、气管支气管疾病、肺血管疾病、结缔组织病的肺部表现、胸膜疾病、纵隔疾病、膈肌疾病等。贴近临床,注重实用,对于拓展临床医师特别是青年医师思路、提高诊治水平很有裨益。适合呼吸科医师、研究生以及医学院校师生阅读参考。

本书在编写过程中,虽然力求做到写作方式和风格上的统一,但由于都是在繁忙的工作之余进行编写以及受我们的水平所限,错误和疏漏之处在所难免,恳请读者及同行指正,以供今后修订时完善。

编者

# 目 录

<b>第一章 呼吸系统感染性疾病</b> .....	(1)
第一节 急性上呼吸道感染 .....	(1)
第二节 急性气管-支气管炎 .....	(14)
第三节 急性细支气管炎 .....	(16)
第四节 肺脓肿 .....	(20)
第五节 肺部真菌病 .....	(24)
第六节 高传染性呼吸系统病毒感染 .....	(95)
第七节 肺寄生虫病 .....	(115)
第八节 肺结核与非结核分枝杆菌性肺病 .....	(138)
<b>第二章 气管支气管疾病</b> .....	(168)
第一节 慢性咳嗽 .....	(168)
第二节 上气道梗阻 .....	(182)
第三节 支气管哮喘 .....	(186)
第四节 慢性阻塞性肺疾病 .....	(210)
第五节 支气管扩张症 .....	(224)
第六节 肺不张 .....	(231)
第七节 弥漫性泛细支气管炎 .....	(239)
第八节 闭塞性细支气管炎 .....	(246)
第九节 气管支气管异物 .....	(250)
第十节 塑型性支气管炎 .....	(255)
<b>第三章 肺血管疾病</b> .....	(261)
第一节 肺血栓栓塞症 .....	(261)
第二节 肺血管炎 .....	(271)
第三节 肺动静脉瘘及肺血管畸形 .....	(280)
第四节 肺动脉高压的诊断和治疗 .....	(284)
第五节 肺源性心脏病 .....	(294)
<b>第四章 支气管和肺肿瘤</b> .....	(308)
第一节 支气管肺癌 .....	(308)
第二节 其他气管、支气管和肺部恶性肿瘤 .....	(327)
第三节 支气管、肺良性肿瘤 .....	(332)

第四节	肺转移性肿瘤 .....	(340)
<b>第五章</b>	<b>结缔组织病的肺部表现</b> .....	(345)
第一节	类风湿关节炎 .....	(345)
第二节	系统性红斑狼疮 .....	(351)
第三节	系统性硬化病 .....	(357)
第四节	多发性肌炎——皮肌炎 .....	(365)
第五节	混合结缔组织病 .....	(370)
第六节	干燥综合征 .....	(373)
第七节	结节性多动脉炎 .....	(375)
第八节	强直性脊柱炎 .....	(376)
<b>第六章</b>	<b>胸膜疾病</b> .....	(379)
第一节	结核性胸膜炎 .....	(379)
第二节	恶性胸腔积液 .....	(383)
第三节	类肺炎性胸腔积液及脓胸 .....	(388)
第四节	其他原因胸腔积液 .....	(394)
第五节	气胸 .....	(405)
第六节	恶性胸膜间皮瘤 .....	(413)
<b>第七章</b>	<b>纵隔疾病</b> .....	(420)
第一节	纵隔炎 .....	(420)
第二节	纵隔气肿 .....	(423)
第三节	纵隔疝 .....	(424)
第四节	纵隔占位性病变 .....	(425)
<b>第八章</b>	<b>膈肌疾病</b> .....	(433)
第一节	膈肌麻痹 .....	(433)
第二节	膈肌疝 .....	(434)
第三节	膈肌肿瘤和肿块 .....	(439)
<b>参考文献</b>	.....	(441)

# 第一章 呼吸系统感染性疾病

## 第一节 急性上呼吸道感染

上呼吸道感染(upper respiratory tract infections, URTIs)是最常见的呼吸道感染性疾病,某些病种或病原体感染如流行性感冒具有较强的传染性。急性呼吸道感染常常由病毒引起,是先前健康的成人和儿童易患的最常见疾病。上呼吸道的解剖范围包括鼻腔-鼻窦、咽(鼻咽、口咽、喉咽)、喉和中耳以及隆突以上的气管部分,凡是这些部位的感染都属于 URTIs,因此 URTIs 不是一个疾病诊断,而是一组疾病。由于强调的侧面不一,不同专业关于 URTIs 的涵义并不完全一致。

病原体以病毒最常见,而细菌、支原体、衣原体、真菌、螺旋体亦有所见。RNA 病毒和 DNA 病毒均可引起此类感染,所产生的临床症状严重程度可表现为轻至感冒,重至肺炎或致死。每种病毒也可因宿主的年龄和免疫状态的不同,而表现为不同的临床症状。每一种与病毒感染相关的呼吸道症状,也可能由不同的病毒感染所致。

### 一、普通感冒

“普通感冒”(common cold)实际上并不是指单一的某种病毒感染,而是很多病毒性呼吸道疾病临床表现的一部分。感冒是一种急性上呼吸道感染中最常见病种,多呈自限性,但发生率高。在感冒高峰季节,成人平均发生 6~8 例/(千人·天),每人每年发生感冒 2~4 次。在儿童,感冒发生率更高,每年 6~8 次。

#### 【病原体】

感冒有关的病原体包括鼻病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒、流感病毒、副流感病毒、呼肠病毒(reovirus)、肠道病毒的柯萨奇 A21, A24, A1~10, ECH019, 20 等,详见第七章第一节。

#### 【流行病学】

普通感冒大多为散发性,在全世界范围内分布极普遍,热带地区少见。一般一年四季都可发生,冬春季节发病有增加倾向。气温、降雨量、湿度等气象条件的变化和感冒的发生未证实有显著的关系。但有观点认为气温的急剧变化可以增加呼吸道黏膜的敏感性,是引起感冒的诱因。

理论上,呼吸道病毒主要通过咳嗽和喷嚏为媒介,以呼吸道飞沫气溶胶传播,在人群密集的环境中更易发生感染。也可通过直接接触或间接接触而发生感染。自然条件下人是唯一的宿主,病原体是由人传染人的。在发病前 24 小时到发病后 2 天传染性最强,同一个病人鼻黏液的病毒滴度往往比咽部要高 10~100 倍。鼻黏膜对鼻病毒十分敏感,比下呼吸道敏感性大很多,但在一些无并发症的感冒人群也能在下呼吸道检出病毒。感染症状受宿主生理状况的

影响,过劳、抑郁、鼻咽过敏性疾病和月经期等均可加重症状。

### 【发病机制和病理】

大多数的普通感冒与鼻病毒感染有关,因此发病机制研究多以鼻病毒为主。病毒通过直接接触或飞沫传播,鼻病毒首先黏附于鼻咽部的受体,通常认为是腺样体淋巴上皮区域的 M 细胞含有的细胞间黏附分子-1(ICAM-1),并借鼻腔的黏液纤毛运动达到后鼻咽部,病毒迅速复制,并向前扩散到鼻道。鼻病毒感染时可能会出现 ICAM-I 表达上调的情况。用 1 个 TCID<sub>50</sub>(半数组织培养感染浓度)病毒感染人,经 24 小时,鼻分泌物中可发现少量病毒,48~72 小时病毒滴度上升到最高峰,并可持续释放病毒(shedding virus)一周以上,之后快速下降,大约感染 3 周后就无法检出。鼻分泌物的病毒滴度可达 300TCID<sub>50</sub>/ml,口咽分泌物和唾液的含量分别为 30TCID<sub>50</sub>/ml 和 10TCID<sub>50</sub>/ml。鼻腔上皮细胞活检及鼻腔分泌物的研究提示,感染大多局限于相对少数的鼻黏膜纤毛上皮细胞。在自然感染感冒的病人,可见鼻黏膜上皮细胞的脱落,但上皮的内层仍然保持完整,细胞边界的结构正常。由于病毒在 33℃ 左右复制最好,因此大部分鼻病毒复制发生在鼻咽部和鼻道。但有研究用原位杂交的方法也能从支气管切片中检测到鼻病毒 RNA,这可能与上呼吸道、气管和大支气管的温度与鼻腔相近有关,在机体深部 37℃ 的条件下病毒复制可能受限。鼻病毒感染并不伴有鼻黏膜淋巴细胞数量的显著增加,但在鼻黏膜和分泌物中多形核白细胞数量有明显的增多,可能与被感染细胞分泌的白介素 8(IL-8)的作用有关。因此,引起鼻病毒感冒症状的直接原因可能并不是病毒引起的细胞损伤,而是炎症介质在起重要作用。在感染早期,由于血管渗透性的增加,鼻分泌物中可出现高水平的血浆蛋白。在感染后期,腺体分泌物(乳铁蛋白、溶菌酶和分泌性免疫球蛋白 A)为主。在感冒期间鼻分泌物中激肽、白介素 1(IL-1)、白介素 6(IL-6)和 IL-8 水平增高,其中激肽和 IL-8 浓度与症状相关联。中耳内的促炎因子和细胞黏附分子的合成增加也可能参与感冒相关的中耳炎的发病过程。

病理变化与病毒毒力和感染范围有关。一般在呼吸道上皮细胞检测不到明显的病理改变。但仍可出现一些炎症反应,呼吸道黏膜水肿、充血,出现渗液(漏出或渗出),多形核白细胞在感染早期即浸润鼻黏膜上皮细胞,但这种炎症仅在有症状的情况被观察到。修复较为迅速,一般不造成组织损伤。不同病毒可引起不同程度的细胞增殖和变性。鼻黏膜纤毛的破坏持续时间可达 2~10 周。当感染严重时,鼻窦、咽鼓管和中耳道可能被阻塞,造成继发感染。

### 【临床表现】

潜伏期 1~3 天不等,随病毒而异,肠病毒较短,腺病毒、呼吸道合胞病毒等较长。感冒大多呈自限性,成年患者病程的中位期大约是 7 天,大约有四分之一的人持续 2 周。多数认为普通感冒主要包括鼻咽和不同程度的咽炎症状。大多先有鼻和喉部灼热感,鼻黏膜变红、水肿,出现鼻塞、打喷嚏、流涕、全身不适和肌肉酸痛。症状在 48 小时达高峰,病人在发病前 1 天至发病后 5 天具有传染性。普通感冒通常不发热或仅有低热,尤其是鼻病毒或冠状病毒感染时。可有眼结膜充血、流泪、畏光、眼睑肿胀、咽喉黏膜水肿,频繁的咳嗽并常为阵发性或持续性。鼻腔分泌物初始为大量水样清涕,以后变为黏液性或脓性。黏脓性分泌物不一定表示继发细菌感染。咳嗽通常不剧烈,持续时间可达 2 周。脓性痰或严重的下呼吸道症状提示鼻病毒以外的病毒合并或继发细菌性感染。小儿感冒时,比成人的临床表现严重,发热可达 39℃ 以上,

可出现某些下呼吸道和消化道症状。

普通感冒并发症包括鼻旁窦和中耳的继发细菌感染,以及哮喘、慢性支气管炎、肺气肿的急性加重。感冒也常累及中耳,在成人病例中,感冒者大约有2%出现有症状的中耳炎,患儿比率更高。在伴渗出的中耳炎儿童病例中,大约有20%~40%在中耳液中检测到鼻病毒和其他普通感冒病毒。呼吸道合胞病毒、流感病毒和腺病毒的感染经常伴有中耳炎。

感冒伴有鼻旁窦异常,在77%的感冒病例可观察到鼻窦黏膜增厚或鼻窦渗出物。在自然发生的成人感冒病例中,仅在很少比例(0.5%~5%)的患者观察到急性鼻窦炎的临床表现。

鼻病毒还是成人或儿童的哮喘急性发作的主要原因。目前导致敏感性增加的机制仍不清楚,可能与机体对感染的免疫反应发生改变有关。鼻病毒感冒可能通过增强气道的过敏反应,如在受到抗原攻击后组胺的释放和嗜酸性粒细胞的募集,从而增加哮喘的发生。鼻病毒也已被证实为慢性阻塞性肺疾病急性加重的重要原因之一。

### 【诊断和鉴别诊断】

大多数的普通感冒与鼻病毒或其他微小RNA病毒感染有关,其他经常引起感冒的病原体还包括冠状病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒等,也偶有涉及其他多种病原。但引起感冒的病毒种类繁多,一般临床实验室不易开展病原诊断,因此常根据临床症状特点作出诊断,主要依据为:出现鼻炎、流鼻涕、打喷嚏、鼻塞、轻度咽炎和咳嗽等上呼吸道症状明显而全身症状相对较轻,并排除过敏性鼻炎等非感染性上呼吸道炎,即可作出诊断。

鉴别诊断:

#### 1. 流行性感

流行性感感染时,鼻炎症状不明显,全身不适、肌肉痛等症状多见(详细见流感部分)。

#### 2. 鼻腔疾病

①变应性鼻炎产生的症状和普通感冒最相似,而变应性鼻炎是一种非传染性的疾病,有典型的喷嚏、鼻漏和鼻塞症状,而且有明确的过敏史。学龄前儿童变应性鼻炎常与感染性鼻炎相混淆。然而症状持续2周以上提示应寻找感染以外的其他病因,除了喷嚏、鼻痒、流涕以及鼻塞,中、重度变应性鼻炎的儿童还可能会发展为呼吸音粗、反复清嗓、打鼾以及嗅觉、味觉丧失,在病史上充分了解儿童特应症家族史与特应症发展进程亦有助疾病的鉴别。②血管运动性鼻炎(特发性鼻炎):无过敏史,表现为上呼吸道对非特异性环境诱因如温度和湿度变化、暴露于吸烟和强烈气味时出现高反应性。根据病史以及无脓涕和痂皮等可与感染性鼻炎相鉴别。③萎缩性鼻炎:鼻腔异常通畅,黏膜固有层变薄且血管减少,嗅觉减退并有痂皮形成及臭味,容易鉴别。④鼻中隔偏曲、鼻息肉:鼻镜检查即可明确诊断。⑤急性鼻-鼻窦炎或鼻咽炎能较快地出现喉痛,脓性分泌物及白细胞增多。小儿多由链球菌感染引起咽充血,排出稀薄脓性分泌物,而中耳炎常在上呼吸道病毒感染过程中出现。在感冒的恢复期也常常合并有溶血性链球菌、肺炎球菌、流感杆菌等二次感染。

#### 3. 其他上呼吸道感染

通过流行病学调查,与其他呼吸道病毒相鉴别。

#### 4. 急性传染病

某些急性传染病(如麻疹、脑炎、流行性脑脊髓膜炎、脊髓灰质炎、伤寒、斑疹伤寒)和 I-nv

感染前驱期的上呼吸道感染。根据症状病史、动态观察和相关实验室检查,鉴别不难。

#### 5. 其他

对于那些局限于上呼吸道反复发作的情况,需要考虑过敏因素。

### 【治疗和预防】

治疗普通感冒的主要目的是缓解症状。

#### (一) 常用对症治疗药物

##### 1. 伪麻黄碱

作用于呼吸道黏膜  $\alpha$ -肾上腺素能受体,缓解鼻黏膜充血,对心脏和其他外周血管  $\alpha$ -受体作用甚微。减轻鼻塞,改善鼻腔通气,改善睡眠。但不宜长期应用,3~5 天为宜。

##### 2. 抗组胺药

非选择性抗组胺药如溴苯那敏、氯苯那敏和氯马斯汀,能缓解喷嚏和流鼻涕的症状,这些药可能有一些镇静作用。作用可能是由于这些药物的抗胆碱效能,选择性的 H<sub>1</sub> 受体拮抗剂治疗是无效的。

##### 3. 解热镇痛药

在发热和肌肉酸痛、头痛患者可选择。以对乙酰氨基酚(扑热息痛)最常用。应避免与抗 HIV 药物齐多夫定同时使用,阿司匹林反复应用会增加病毒排出量,而改善症状作用轻微,不予推荐。

##### 4. 镇咳剂

大多数没有在儿童感冒人群中进行过研究,因此可能存在不良反应,为保护咳嗽反射一般也不主张应用。但剧咳影响休息时可酌情应用,以右美沙芬应用较多。

#### (二) 可能有用的药物或疗法

##### 1. 维生素 C

作用不肯定。有报道感染第 1 天起服用高剂量维生素 C(8.0g/d)可缩短症状持续的时间,并减轻病情。但多数学者对此持否定态度。

##### 2. 葡萄糖酸锌锭剂(zinc gluconate)

尽管体外实验显示其可抑制鼻病毒复制所需的 33℃蛋白酶,也有临床对照试验表明症状持续时间缩短,但结果很不一致,且含片可能会造成口疮、反胃,鼻内使用可能会造成鼻刺痛和嗅觉丧失等不良反应。

##### 3. 呼吸加热湿化气

因为鼻病毒复制的最适宜温度是 33℃,故提倡呼吸加热湿化气治疗感冒。最初 1994 年的报道主观上迅速有效,但 1998 年进一步的试验显示并无效果。

#### (三) 抗病毒药物治疗

利巴韦林(ribavirin)对流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒有一定的抑制作用。1986 年,美国 FDA 批准使用雾化利巴韦林治疗 RSV 感染,仅限于儿童下呼吸道感染时,只有在发病初期使用才有好的效果。但利巴韦林对 RSV 感染儿童的治疗效果尚存争议。目前有一种抗鼻病毒新药普来可那立(pleconaril),主要通过和病毒颗粒的峡谷区域里的口袋结构结合,改变峡谷结构来避免与受体结合,使得病毒衣壳变得稳定而不能脱壳。在一项三期临床试验中,

此药口服能使感冒时间缩短 1 天,但是由于其能诱导细胞色素 P450 3A 同工酶,因此尚未在临床正式使用。其他呼吸道病毒目前尚无有效的抗病毒药物。也有广泛报道预防或治疗使用干扰素对鼻病毒感冒效果较好,可一定程度上预防感冒的发生并减轻症状。但是长程大剂量干扰素治疗令人不适。

#### (四) 抗生素的应用

一般不需要应用抗生素,尤其在儿童。在有细菌定植、呼吸道分泌物中中性粒细胞增加、出现鼻窦炎、中耳炎等并发症、COPD 基础疾病和感冒病程超过 1 周的患者可适当应用抗生素。

#### 【预防】

避免与感冒患者接触,经常彻底洗手,避免脏手接触口、眼、鼻。良好的个人卫生习惯可能可减少鼻病毒感冒的传播。维生素 C 常被提倡用作预防感冒,但严格设计的对照试验并未获得支持证据。

除了流感病毒外,可引起感冒的其他病毒都未有疫苗。虽然已有多种具有较强体外抗鼻病毒活性的药物进行了临床试验,但仅有鼻内给予干扰素预防和口服普来可那立治疗鼻病毒感冒有一些临床上有益的证据。

## 二、流行性感 冒

流行性感 冒(influenza)简称流感,是流感病毒引起的急性呼吸道传染病。流感病毒的主要特点为:抗原多变性、季节流行性强,以及对人群和社会都影响巨大。流感病毒在各个年龄组均可引起呼吸系统的感染性疾病,常可造成高死亡率,其中老人和慢性病患者是主要高发人群。

#### 【病原学】

甲、乙、丙型流感病毒均属于正黏病毒科,具有分节段的负链 RNA 基因组。甲、乙型流感病毒都带有 8 个不同的 RNA 节段,丙型流感只有 7 个 RNA 节段。3 个型别的流感病毒感染均可引起典型的流行性感 冒症状。

流感病毒中,只有甲型流感病毒具有亚型。血凝素(HA)和神经氨酸酶(NA)是流感病毒表面的两个主要糖蛋白。迄今动物流感病毒中共有 16 个 HA 亚型和 9 个 NA 亚型,但其中只有 3 个 HA 亚型(H1、H2、H3)和 2 个 NA 亚型(N1、N2)能感染人类并引起暴发。流感病毒的命名规则主要依据是:类型、分离地点、分离序列号和分离年份,还有一些流感病毒的名称中包括 HA 和 NA 的亚型[例如 A/Brisbane/10/2006(H3 N2)]。

#### (一) 形态与结构

流感病毒的直径大约 120nm,被球状脂质包裹。在电镜下也能观察到丝状体的病毒。这种丝状体的流感病毒具有感染性,被认为在肺部的感染扩散过程中占主导。病毒表面包裹着 HA 和 NA 两种穗状的糖蛋白,病毒颗粒的包膜还有少量的 M2 蛋白,类脂膜下面尚有一层 M1 蛋白包围着核糖核蛋白(RNP)核心。这个核心含有 8 个 RNA 节段,这些节段含有 1 个或几个的病毒多聚酶复合物(PB1, PB2, PA)蛋白的基因拷贝,这些基因拷贝被病毒核蛋白分子所覆盖,其中甲型不同病毒蛋白和功能见表 1-1。甲、乙、丙 3 种流感病毒的基因组序列目前已全部测定。其中,甲型流感病毒有大约 13600 个核苷酸,乙型流感病毒有 14600 个核苷酸。

丙型流感病毒有大约 12900 个核苷酸。

表 1-1 甲型流感病毒 RNA 节段和蛋白的功能活性

RNA 节段	蛋白	蛋白大小(氨基酸)	功能活性
1	PB2	759	帽盖结构的结合,核酸内切酶
2	PB2	757	RNA 多聚酶
	PBI-F2	87	前细胞凋亡活性
3	PA	716	RNA 多聚酶,蛋白水解
4	HA	~560	附着受体,膜融合
5	NP	498	RNP 的结构成分,RNA 的核输入
6	NA	~450	NA/唾液酸酶活性,病毒释放
7	M1	252	结构蛋白,RNA 的核输出,病毒出芽
	M2	96	离子通道
8	NS1	~230	干扰素对抗物,可能对病毒的基因表达有作用
	NEP(NS2)	121	核输出因子

引自参考文献 4

## (二)抗原性

流感病毒不断改变其抗原性,使其可以在人类中持续传播并且难以预测。相对小的改变叫抗原漂移(antigenic drift),是编码 HA 或 NA 的基因节段逐步发生点突变。以甲型流感病毒为例,因为人群免疫程度的增加的选择压力,抗原重要区域内的氨基酸的改变在几年内逐步累积起来,导致了每隔 2~3 年就会有流行病学上重要的抗原漂移变异株出现。在 20 年时间里,HA 和 NA 的氨基酸替换以每年大约 0.5%~1%的速率发生。抗原改变主要发生在 HA1 多肽,以及分布在病毒表面的分子,并分成 5 个高变区。在有些流感病毒谱系中,有限的正快速进化的 HA1 密码子发生数量巨大的突变,所以这些谱系可能成为未来流行株的祖先。流行病学上重要的抗原漂移株通常在 HA 的 1 个或多个抗原位点发生突变,当这些突变引起抗原性的实质改变,这种漂移株就会流行。因为大量的敏感个体存在和引起显性感染的可能性很高,可导致这些变异株对人群中已存在的免疫力敏感性降低,并在人群中传播。H3 亚型出现抗原性变异株的速度要比 H1 亚型快,这种抗原性改变在乙型流感和丙型流感中并不显著。乙型流感病毒分为两个谱系,近年来这两个谱系以各种比例流行,分别是 B/Victoria/2/87 和 B/Yamagata/16/88。季节性流感病毒经历着频繁的重配,这些重配促进了病毒进化和基因多样性。

对于甲型流感病毒,HA 明显的改变,无论是否伴随有 NA 的变化,都称为抗原性转变(antigenic shift),这是由于获得了新的基因节段。抗原性转变可以在 2 个同种或异种的流感病毒感染同一个细胞发生的重配过程中出现。当这种病毒在没有免疫力的人群中被感染,就可能引起流感大流行。

### (三)理化特性和生物学特性

流感病毒的蛋白和 RNAs 很容易就被电离辐射、高 pH(>9)或低 pH(<5)、大约 50℃ 的温度等手段灭活。病毒的稳定性依赖于周围的培养基,包括培养基的蛋白浓度和离子强度。流感病毒是包膜病毒,因此对于所有能影响膜的试剂都敏感,这些试剂包括离子和非离子清洁剂、氯化剂和有机溶剂。在 4℃ 含有生理蛋白(白蛋白)的 PBS 溶液中,流感病毒能稳定存在几个月。另一方面,在多孔表面的病毒悬液干了以后,病毒会在 12 小时以内失活,而在无孔表面则是 24~48 小时以内失活。在低于 25% 或高于 80% 的相对湿度中,如果病毒液被雾化,感染性可以保持 24 小时或以上,在 50% 的相对湿度的环境下,病毒则不那么稳定。

#### 【流行病学】

流感病毒有全球性的分布,每年都会发生强度不一的暴发。突然暴发和感染性传播是流行性感的特点。这些特点与流感的潜伏期短以及发病初期呼吸道分泌物中病毒滴度高有关。潜伏期的平均天数为 2 天,一般为 1~5 天。

流感病毒主要在咳嗽、喷嚏、说话的过程中,通过空气散播飞沫在人际间传播。其他液滴、短距离的小颗粒气溶胶、手部受污染后自我感染等形式对于流感的传播的作用仍不确定。对于人类流感病毒,小颗粒(1~5 $\mu\text{m}$ )气溶胶暴露试验表明,人流感病毒感染人类所需的病毒量估计为 1~5TCID<sub>50</sub>。雪貂和豚鼠模型研究显示有通过气溶胶传播的证据。流感病毒的 RNA 很容易从污染物中被检测出来,而病毒本身在坚硬固体、无孔表面、较低的相对湿度和更冷的温度下可保持更长时间的感染性,但以污染物为媒介的传播方式对于流感病毒传播的重要性仍不清楚。

在过去超过 300 年的时间里,可能有至少 6 次的流感大流行暴发,包括在 20 世纪 3 次有详细记录的大流行(表 1-2)。它们的出现间隔并没有很明确的规律性,而且在各敏感年龄组中都有高致病率的特点,尤其是年轻人,通常死亡率会明显升高。大流行一般在全球范围内传播 6~9 个月。过去大流行的传播速度跟人类交通模式和速度有关,而且不考虑季节因素,但是现在的交通模式的改变,将来大流行的传播速度必定会更迅速。有时可能会出现和第二波感染,甚至是和第三波感染紧紧相差几个月的情况。

表 1-2 甲型流感病毒的大流行及其重要的流感事件

出现年份	流行时间(年)	病毒亚型	流行事件名称	美国的估计死亡率	流行特点
1889	? 28	H3N2 <sup>a</sup>	高	在欧洲估计死亡人数在 270000~360000	
1918	39	H1N1	西班牙流感	548000	可能源自禽类
1957	11	H2N2	亚洲流感	86000	与禽类重配
1968	正在流行	H3N2	香港流感	34000	与禽类重配
1976	<1	H1N1	猪流感	1 人死亡	在 1 个美军基地内暴发

出现年份	流行时间(年)	病毒亚型	流行事件名称	美国的估计死亡率	流行特点
1977	正在流行	H1N1	苏联流感或俄罗斯流感	忽略不计	早期流行株的重新出现
1997,2003	正在家禽中流行	H5N1	禽流感	无数据	首次证实禽类-人传播
2009	正在流行	H1N1	新甲型 H1N1 流感	无准确数据	21 世纪第一次流感大流行

\* 病毒的亚型并没有确定,只是根据回顾性研究经历过该次大流行的老年人血清,推测该病毒可能的亚型。

在流感大流行期间,一般人群的累计发病率经常超过 50%。老年人的发病频率一般比较低,可能因为他们之前接触过相关的病毒,但是老年人和幼儿的病死率通常是最高。尽管如此,1919 年大流行引起 30 岁以下的年轻人死亡率升高。而高于 30 岁的人群有相对低的死亡率,推测可能是由于在 1889 年以前已经有过一种 H1 亚型流感病毒在人群中传播,导致年龄较大的人群对 1918 年流感病毒具有部分的免疫力。1918 年流感大流行期间的死亡率,不同国家间有大于 30 倍的差异,同一国家的地方之间有大约 4 倍的差异,在美国的情况也是如此。与非流感暴发的时期相比,1957 年暴发的大流行和直到 1968 年仍在继续的轻微流行引起死亡率上升。20 世纪的每次流感大流行,小于 65 岁的人群都会出现很大一部分与流感有关的死亡病例(1918 年大于 99%,1957 年 36%,1968 年 48%),而在随后的十年里面只有很少的一部分死亡病例。与之相反,1977 年重现的 H1N1 亚型流感病毒与 20 年前传播的病毒基本相同,它经过了 20 年后重现,主要感染小于 25 岁的年轻人和引起微不足道的超额死亡率。

### 【发病机制和病理】

呼吸道黏膜是最初的感染部位,甲型流感病毒、乙型流感病毒吸附于含有唾液酸受体的细胞表面,通过血凝素 HA 结合上皮细胞的唾液酸糖链启动感染。嗜人类流感病毒的  $\alpha_2,6$ -连接受体存在于上、下呼吸道,主要是在支气管上皮组织和肺泡 I 型细胞,而嗜禽流感病毒的  $\alpha_2,3$ -连接受体存在于远端细支气管,肺泡 2 型细胞,肺泡巨噬细胞。流感病毒通过细胞内吞作用进入胞内体,被裂解的 HA 经由酸性 pH 触发,引起构象变化,变成融合的形式。这个过程有利于病毒和胞内体的膜融合。在病毒包膜上含有 M2 多肽的离子通道也在胞内体中被酸性 pH 激活。这个过程导致质子内流入病毒体内部,可能使得 M1 蛋白从 RNP 核心解离,最后使 RNP 释放到胞质(脱壳)。在整个脱壳的过程中,新进入的病毒颗粒的 RNA(vRNA)始终和病毒蛋白相连,并作为 RNP,穿过核膜孔复合体进入细胞核。

病毒脱壳并将 RNP 转运到细胞核后,其基因组开始在细胞核内进行转录和复制。进入细胞核的病毒 RNP 是病毒的 RNA 依赖 RNA 多聚酶的模板,经催化后产生两种不同类型的病毒 RNA: mRNA 和与模板 RNA 互补的全长 RNA 拷贝(cRNA)。这个 cRNA 成为病毒 RNA(vRNA)的复制模板,导致病毒 RNA 拷贝的产生。将 RNAs 装配和折叠入感染性的病毒需要几个细胞分区的参与。病毒的 P 蛋白和 NP 蛋白有特定的核定位信号,所以它们能进入胞核,在胞核内它们和病毒 RNAs 组成 RNPs。胞核释放这些 RNPs 同样需要依赖 M1、核输出蛋白(NEP)。胞核内 M1 与病毒 RNPs 结合后,通过与 NEP 的相互作用,促使它们输出胞核。

RNPs 输出到细胞质,它们在胞质膜的病毒糖蛋白 HA 和 NA 下进行装配。M1 在感染性

病毒的装配和出芽过程起决定性的作用。病毒颗粒从胞质膜出芽,而 NA 清除病毒与细胞膜之间的唾液酸,避免病毒间的聚集,以及病毒在细胞表面的停留。一旦病毒颗粒到了细胞外,NA 就会进一步清除呼吸道黏液中的唾液酸,便于病毒颗粒能到达其他的上皮细胞。

病理变化主要是,支气管病理检查发现呼吸道上皮细胞和纤毛簇脱落的变性现象、上皮细胞的假化生、固有层的水肿、充血,以及单核细胞浸润等病理变化。致命的流感病毒性肺炎中,全部的病理变化包括出血,肺炎和严重气管支气管炎。病理的特点是伴随有纤毛上皮脱落、纤维蛋白渗出、炎性细胞浸润、肺透明膜形成、肺泡内和支气管内出血、间质性水肿、单核细胞浸润的支气管和细支气管坏死。后期改变还包括弥漫性肺泡损害,淋巴球肺泡炎,化生上皮再生,甚至是大范围的纤维化。肺炎的程度与细胞介导的免疫反应有关,在小鼠模型中,通过加强某些 T 淋巴细胞的传导可以使肺炎程度加重,但是免疫病理反应对疾病起多大程度作用仍未清楚。流感死亡病例经常出现其他器官病变,尸体解剖发现,1/3 以上出现弥漫性充血、脑水肿以及心肌发炎肿胀、间质出血、心肌细胞坏死、淋巴细胞浸润。

### 【临床表现】

典型的流感病毒感染可引起明显的全身症状,包括发热、身体不适、头痛、肌痛,以及咳嗽的呼吸道症状和经常咽痛。常可出现高热,持续性发热或间歇性发热。常见的症状有咽部充血和结膜充血,颈淋巴结肿大,以及鼻分泌物的清除,但研究显示这些症状一般是非特异的。成人发热和全身症状的消除,一般需 3~5 天,但呼吸道症状会增加,包括干咳,胸骨灼热和鼻塞。早期中性粒细胞轻微增多及淋巴细胞轻微减少,然后中性粒细胞减少。流感病毒感染与急性相蛋白,血清淀粉样蛋白 A 和 C 反应蛋白升高有关,老年住院患者尤为显著。急性流感感染能使患者精神萎靡、反应变慢。

康复往往比较缓慢,咳嗽和身体不适通常持续 2~4 周。流感可能会导致一过性肺功能障碍(小气道功能障碍等),可能与恢复期病人的乏力及耐力下降有关。临床上吸烟者患流感的频率和严重程度明显较高。有报道,过敏患者感染流感,会出现急性症状的严重程度增加、支气管恶化、恢复期推迟的情况。患者发病前的心理状态与病情恢复的时间相关,疾病的严重程度也和病毒的亚型有关;感染 H3N2 亚型的病人与 H1N1 亚型的病人相比较,出现呼吸道症状,肺功能改变及求诊的频率似乎更高。

成人中有 3.5% 的感冒与丙型流感病毒有关,并可导致支气管炎和流感样疾病,以及一系列症状包括发热性鼻炎、细支气管炎和小儿性肺炎。流涕和咳嗽被认为是最常见的症状,可持续数周。

暴发中的临床和流行病学方面的信息常成为流感病毒临床诊断的依据。在社区暴发中出现发热和咳嗽的成人一般被认为是疑似病例,最后通过病原学方法确认的病例可达到 80%。没有发热、咳嗽、鼻塞的情况下,流感的可能性很小。当流感发病率低,或患者为 5 岁以下儿童的时候,临床诊断常容易导致漏诊,因为流感导致的急性呼吸道症状与呼吸道合胞病毒、副流感病毒及腺病毒等病毒感染引起的症状相似。

### 【并发症】

流感并发症较为常见,可以表现为上呼吸道(中耳炎和鼻窦炎)及下呼吸道(支气管炎、哮喘和肺炎)症状,先前的慢性疾病恶化(哮喘、慢性阻塞性肺部疾病、囊性纤维化、充血性心力衰

竭)也可出现。成人最常见的并发症是支气管炎,也发生在20%的保健患者及中耳炎儿童患者身上。成人流感与大约10%的社区获得性肺炎有关。有气道反应或慢性阻塞性肺疾病的病人,流感是加重疾病的一个重要原因,大部分与肺功能恶化有关,通常持续不超过3个月。伴随FEV<sub>1</sub>(第1秒内用力呼气容积)持续减少2~9天,大部分临床有明显流感症状的患者会出现哮喘加重的情况。流感病毒感染与囊性纤维化病人的住院增多及疾病进程相关,包括肺活量降低。

### (一)肺部并发症

#### 1.病毒性肺炎

甲型流感病毒在那些有基础疾病的患者和原来健康成人中可引起严重的原发性病毒性肺炎。在1918年,大约15%~20%患有流感的年轻人罹患肺炎,死亡率在30%或以上。大多数致命病例的肺部或血液中都检测出致病细菌。1957年大流行期间,大约30%的致死病例患有流感病毒性肺炎或支气管炎,但没有细菌共感染。具有X线浸润斑块的轻度病毒性肺炎较严重的原发性流感病毒性肺炎更常见,儿童尤其。在流行期间,后者发生在2%~18%的肺炎住院成人中。超过90%的病例与甲型流感病毒感染有关,并且大部分确诊病例患者超过40岁。潜在的心肺疾病、风湿性心脏病(特别是二尖瓣狭窄)、恶性肿瘤、器官移植、接受糖皮质激素或细胞毒治疗、怀孕以及艾滋病感染都已被确定为罹患病毒性肺炎的风险因素。尽管如此,仍有接近40%的病例发生于没有任何基础疾病的人群。

病人一般先出现流感前综合征,随后出现咳嗽加重、呼吸急促、呼吸困难及典型的急性呼吸窘迫综合征。从发病到出现呼吸困难时间间隔不等(<1~20天),大多数患者在1~4天内恶化。有大约一半的患者有痰,三分之一表现咯血。革兰染色的痰涂片可能显示有丰富的粒细胞,少量细菌。病程一般超过1~4天,最后可导致严重呼吸衰竭。胸部X线非特异性,常表现为双侧、弥漫中低度肺浸润。虽然辅助通气技术改善了严重病例的情况,但死亡率平均仍约为50%。存活病人在2~3周以内的临床症状会改善。幸存者可能发展为组织肺炎闭塞性细支气管炎,肺间质纤维化和慢性功能障碍。

#### 2.继发性细菌性肺炎

在流行的两次暴发之间,继发性细菌性肺炎约占流感相关死亡的25%,在1957年和1968年流行期间发现患有致命性肺炎的病人中,70%存在继发性细菌性肺炎。发热、呼吸道症状加重或咳脓痰产生显示患者可能合并细菌性感染,但有时也会出现细菌或病毒-细菌混合性肺炎的情况。少有报道真菌感染尤其是曲霉菌感染,最常见的细菌病原体流感并发症是肺炎链球菌,金黄色葡萄球菌占继发性细菌感染的12%~25%或以上,常见菌还有流感嗜血杆菌、B溶血性链球菌A群、革兰阴性杆菌和脑膜炎双球菌感染。重症肺炎球菌肺炎包括脓胸、肺脓肿,与原来健康儿童感染的流感有关。在1957年的大流行,金黄色葡萄球菌双重感染是流感相关的呼吸道疾病致死最常见原因,不论年龄或先前是否得过流感,死亡率都在28%~48%之间。金黄色葡萄球菌的某些菌株和其他细菌分泌蛋白酶切割HA受体,增强了流感病毒的感染性,并在动物中可诱导严重的病毒细菌合并性肺炎。在儿童和成人中,出现越来越多的社区获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺炎,这种肺炎多与流感有关,而且是严重甚至是致命的。先前的流感与肺炎支原体的发生或军团菌的感染没有相关性。

## (二) 肺外并发症

其他罕见的(<1%的病例)并发症包括一系列中枢神经系统症状(脑炎或脑病、脑膜炎、脊髓炎和多发性神经炎),急性腮腺炎、心肌炎和心包炎、急性肌炎、横纹肌溶解与肌红蛋白尿急性肾功能衰竭和弥散性血管内凝血、关节炎和史蒂文斯-约翰逊综合征。与流感相关的横纹肌溶解症,肌酸磷酸激酶升高可达 10000IU/ml,并极少导致隔室综合征。亚临床心电图改变,包括 T 波倒置和相关的超声心动图异常,这些症状通常在 15%患有明显无流感并发症的患者持续 2 周或更短的时间。严重的心脏损害表现为急性心衰、心脏压塞或积液、致命性心律失常,并极少与病毒从心肌、血液中的恢复有关。患有肝脏疾病的患者有可能发生肝功能失代偿。

急性中枢神经系统表现包括(疾病)突然发作、昏迷、精神错乱、伸肌痉挛和颅内压增高。病毒很少从脑脊液或脑中分离。流感脑炎始于发病后 1~3 周,它是一个脱髓鞘和血管病变的自身免疫过程。患者可出现发热,意识减少或昏迷,连同淋巴细胞异常增多,及脑电图弥漫放缓。脑病症状的消除需 2~25 天,偶发局灶性脑炎。流感与迟发型埃科诺莫病、脑炎后帕金森综合征有关。

中毒性休克综合征,可能在感染流感后 1 周内出现,并且与呼吸道传染,包括鼻窦炎、肺炎或小结肠炎,及产毒金黄色葡萄球菌或链球菌 A 群有关。流感暴发的同时,脑膜炎球菌病侵袭风险也增加,这可能与病毒诱导黏膜损伤、抑制免疫反应有关,脑膜炎球菌病患者通常在流感病毒感染后 2 周内发生。甲型流感病毒和乙型流感病毒感染与茶碱毒素清除的减缓有关。

### 【诊断和鉴别诊断】

因为流感的临床表现并无特异性,与许多急性发热伴有呼吸道炎症的疾病相似,给临床诊断带来一定困难。因此确诊往往依赖于实验室诊断。

#### (一) 临床诊断

本病的典型症状是发病突然,有发热,头疼,恶寒,肌肉疼痛,倦怠,咳嗽,鼻塞,咽炎,颊面潮红,结膜充血症状。这些症状与普通感冒以及急性扁桃体炎有类似之处。

#### (二) 实验室诊断

病毒学检查能比较准确地确定病原。检查内容包括:①利用细胞培养方法(常用 MDCK 细胞)从病人呼吸道标本(包括鼻咽喉拭子、鼻抽吸物或盥洗液、痰和气管抽吸液)中分离到流感病毒。②从呼吸道标本中检测到流感病毒颗粒特异的病毒蛋白成分,可以在 1~4 小时内完成,主要使用免疫荧光、酶免疫测定、放射性免疫测定、时间分辨荧光免疫分析等方法。③利用 RT-PCR 方法,从呼吸道标本中检测流感病毒 RNA。④患者恢复期血清中抗流感病毒抗体滴度比急性期高升高 4 倍或以上。

#### (三) 鉴别诊断

需要鉴别诊断的疾病最主要是普通感冒,一般来说,流感的全身症状比普通感冒重;流行病学史有助于鉴别;普通感冒的流感病原学检测阴性,常常可找到相应的感染病原证据。表 1-3 列出两者的鉴别要点。