

流行性感 冒临床诊断和治疗指南(2004 年修订稿)

中华医学会呼吸病学分会

一、前言

流行性感 冒(influenza, 简称流感)是由流行性感 冒病毒引起的急性呼吸道传染病,是人类面临的主要公共健康问题之一。1918 年,20 世纪第一次流感世界大流行死亡人数达 2 000 万,比第一次世界大战死亡人数还多,病毒株是 H₁N₁,以后陆续在 1957 年(H₂N₂)、1968 年(H₃N₂)、1977 年(H₁N₁)均有大流行。据统计,流感每年的发病率为 10%~30%,其流行病学的特点是:突然暴发,迅速蔓延,播及面广。流感流行具有一定的季节性。我国北方常发生于冬季,而南方多发生在冬夏两季。流感发病率高,人群普遍易感^[1]。

流感病毒上有 3 种蛋白突起,即血凝素(H)、神经氨酸酶(N)和 M₂ 蛋白。根据抗原性不同,流感病毒分为甲、乙、丙 3 型。甲型流感常导致流行,能引起世界性大流行;乙型常引起局部暴发;丙型主要以散发形式出现。由于流感病毒抗原性变异较快,所以人类无法获得持久的免疫力。

流感临床症状较重,起病急骤,并发症发生率高,特别是肺炎,可引起死亡,死者大多为年迈体弱和幼年多病或有慢性基础病者。至今尚无特效药治疗流感,流感的控制关键是预防。对上述人群进行流感疫苗接种是控制流感的主要措施之一。人群接种后能产生免疫力,但对新的变异病毒株无保护作用,为此,需要不断更新流感疫苗。目前认为抗流感病毒治疗是控制流感流行的手段之一,而早期诊断对开展有效特异性病原治疗有重要意义。其次是发病 48 h 内应用抗流感病毒药物,目前有离子通道 M₂ 阻滞剂(金刚乙胺、金刚烷胺)和神经氨酸酶抑制剂(奥司他韦、扎那米韦)。上述药物可减轻症状,缩短病程和阻断传播^[2]。我国是流感高发区,20 世纪 4 次大流行中有 3 次起源于我国。为提高对流感的早期诊断水平,并早期治疗、减少大流行对社会造成的巨大损害,制定切实可行且适合广大临床医师使用的流感诊治指南具有重要的意义。

二、病原学^[1,3,4]

流感病毒呈多形性,其中球形直径为 80~120 nm,有囊膜,甲型流感病毒囊膜上有 3 种突起:H、N 和 M₂ 蛋白。

流感病毒属正黏病毒科,流感病毒属,基因组为分节段、单股、负链 RNA。根据病毒颗粒核蛋白(NP)和基质蛋白(M₁)抗原及其基因特性的不同,流感病毒分为甲、乙、丙 3 型。于 1901 年分离出第 1 株甲型流感病毒,1955 年之前称之为真性鸡瘟病毒(fowl plague virus, FPV),现称为禽 H₇N₇ 亚型流感病毒,而人甲型流感病毒于 1933 年才被发现,乙型和丙型流感病毒分别于 1940 和 1947 年被发现。

根据其表面抗原(H 和 N)及其基因特性的不同,甲型流感病毒又分成许多亚型。至今已发现甲型流感病毒的血凝素有 15 个亚型(H₁₋₁₅),神经氨酸酶有 9 个亚型(N₁₋₉)。它们均可从禽中分离到。然而,至今发现能感染人病毒株的血凝素仅有 H₁、H₂、H₃、H₅、H₇ 和 H₉ 亚型,神经氨酸酶有 N₁、N₂、N₃、N₇,可能还有 N₈ 亚型。

甲型流感病毒命名法可用公式表示之:型别/宿主/分离地点/毒株序号(指采样时标本号)/分离年代(血凝素亚型神经氨酸酶亚型),如 A/马/黑龙江/1/89(H₃N₈),但宿主是人,就不必写出,如 A/京科/1/68(H₃N₂)。乙型和丙型流感病毒命名法同甲型流感病毒,但无亚型划分,如 B/京科/1/87、C/猪/京科/32/81。

流感病毒,尤其甲型流感病毒,其表面抗原,特别是 H 抗原具有高度易变性,以此逃脱机体免疫系统对它的记忆、识别和清除,使人体经受了一次又一次流感的侵袭。流感病毒抗原性变异形式有两种:一种为抗原性飘移(antigenic drift),主要是由于编码 H 或 N 蛋白基因一系列点突变(point mutation)的积累和人群免疫压力的影响,导致了 H 或 N 蛋白分子上抗原位点氨基酸的替换;另一种为抗原性转变(antigenic shift),它只在甲型流感病毒中发生,发生机理至今尚未弄清。

禽与人流感病毒在理化和生物学特性方面存在

一些差异。如:禽流感病毒对外界环境抵抗力较强,在冷环境和粪便中病毒活性至少能存活 3 个月,在 22 ℃ 水中能存活 4 d,在 0 ℃ 能存活 30 d 以上,56 ℃ 3 h 才可灭活,然而,65 ℃ 加热 30 min 或煮沸(100 ℃)2 min 就可灭活,在 pH 4.0 条件下具有一定的抵抗力,可在水禽胃肠道复制,由粪便排出体外,基因特性具有地区性差异。

三、流行病学^[1,3,4]

流感在流行病学上最显著的特点为:突然暴发,迅速蔓延,波及面广,具有一定的季节性,一般流行 3~4 周后会自然停止(世界性大流行通常有 2~3 个流行波),发病率高,除 H₅N₂ 亚型人禽流感外,病死率不高,多发于青少年,通常恢复快,不留后遗症。但流感于每次流行后,在人群中总要造成不同程度的超额死亡,死者多为年迈体衰,年幼体弱或合并有慢性疾病的患者。

1. 传染源:主要为流感患者和隐性感染者。人禽流感主要是患禽流感或携带禽流感病毒的鸡、鸭、鹅等家禽及其排泄物,特别是鸡。野禽是否是源头及禽流感患者是否也是传染源之一,至今仍不清楚。

2. 传播途径:主要是通过空气飞沫和直接接触。人禽流感是否还可通过消化道或伤口传播,至今尚缺乏证据。

3. 易感人群:人对流感病毒普遍易感,新生儿对流感及其病毒的敏感性与成年人相同。一般认为人对禽流感病毒均缺乏免疫力,青少年发病率高,儿童病情较重。与不明原因病死家禽或感染、疑似感染禽流感禽密切接触的人员为高暴露人群。然而,至今尚未发现从事与活禽密切接触职业的人群发病率高,也未发现护理禽流感患者的医务人员发病。

4. 季节性:一般多发于冬季。在北半球温带地区,每年活动高峰在 1~2 月份;南半球温带地区每年活动高峰在 5~9 月份;热带地区多发于雨季。我国北方每年流感活动高峰一般均发生在当年 11 月底至次年的 2 月底,而南方除冬季活动高峰外,还有一个活动高峰(5~8 月份)。然而,流感大流行可发生在任何季节。

5. 周期性:流感大流行发生,在时间上不存在周期性。但从现有资料来看,每次大流行之间间隔均在 10 年以上。

四、临床表现

流感的潜伏期一般为 1~3 d。起病多急骤,症状变化较多,主要以全身中毒症状为主,呼吸道症状

轻微或不明显。发热通常持续 3~4 d,但疲乏虚弱可达 2~3 周。根据临床表现可分为单纯型、肺炎型、中毒型、胃肠型。

通常急性起病,有畏寒、高热、头痛、头晕、全身酸痛、乏力等中毒症状,可伴有咽痛、流涕、流泪、咳嗽等呼吸道症状。少数病例有食欲减退,腹痛、腹胀、呕吐和腹泻等消化道症状。

肺炎型:多发生在 2 岁以下的小儿,或原有慢性基础疾病者。特点是在发病后 24 h 内出现高热、烦躁、呼吸困难、咳血痰和明显发绀。两肺可有呼吸音减低、湿啰音或哮鸣音,但无肺实变体征。X 线胸片可见双肺广泛小结节性浸润,近肺门较多,肺周围较少。上述症状可进行性加重,应用抗菌药物无效。病程 1 周至 1 个月余,大部分患者可逐渐康复,也可因呼吸循环衰竭在 5~10 d 内死亡。

婴儿流感的临床症状往往不典型,可见高热惊厥。部分患儿表现为喉-气管-支气管炎,严重者出现气道梗阻现象。新生儿流感虽少见,但一旦发生常呈败血症表现,如嗜睡、拒奶、呼吸暂停等,常伴有肺炎,病死率高。

一般预后良好,常于短期内自愈。婴幼儿、老年人和合并有慢性基础疾病者,预后较差。个别患者可并发副鼻窦炎、中耳炎、喉炎、支气管炎、肺炎等。

五、诊断

流行病学资料是诊断流感的主要依据之一,结合典型临床表现不难诊断^[5],但在流行初期,散发或轻型的病例诊断比较困难。确诊往往需要实验室检查。主要诊断依据如下。

1. 流行病学史:在流行季节,一个单位或地区出现大量上呼吸道感染患者或医院门诊、急诊上呼吸道感染患者明显增加。

2. 临床症状:急性起病,畏寒、高热、头痛、头晕、全身酸痛、乏力等中毒症状。可伴有咽痛、流涕、流泪、咳嗽等呼吸道症状。少数病例有食欲减退,伴有腹痛、腹胀、呕吐和腹泻等消化道症状。婴儿流感的临床症状往往不典型,可见高热惊厥;部分患儿表现为喉-气管-支气管炎,严重者出现气道梗阻现象;新生儿流感虽少见,但一旦发生常呈败血症表现,如嗜睡、拒奶、呼吸暂停等,常伴有肺炎,病死率高。

3. 辅助检查^[1]:(1) 外周血象:白细胞总数不高或偏低,淋巴细胞相对增加,重症患者多有白细胞总数及淋巴细胞下降。(2) 胸部影像学检查:重症患者胸部 X 线检查可显示单侧或双侧肺炎,少数可伴

有胸腔积液等。(3)病毒特异抗原及其基因检查:取患者呼吸道标本或肺标本,采用免疫荧光或酶联免疫法检测甲、乙型流感病毒型特异的核蛋白(NP)或基质蛋白(M₁)及亚型特异的血凝素蛋白。还可用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)法检测编码上述蛋白的特异基因片段。(4)病毒分离:从患者呼吸道标本(如鼻咽分泌物、口腔含漱液、气管吸出物)或肺标本中分离出流感病毒。(5)通过增殖将第(4)项中采集的标本接种到马达犬肾(MDCK)细胞过夜增殖后,进行第(3)项中有关检查。(6)血清学检查:急性期(发病后 7 d 内采集)和恢复期(间隔 2~3 周采集)双份血清进行抗体测定,后者抗体滴度与前者相比有 4 倍或以上升高,有助于确诊和回顾性诊断[注:测 H₅ 亚型病毒株抗体需用微量中和实验或特异性高的酶联免疫吸附测定法(ELISA);微量中和实验需在生物科学实验室 3(BSL₃)实验室内进行;高致病性禽流感病毒分离与传代也需在 BSL₃ 实验室内进行^[4]]。

4. 诊断分类:疑似病例:具备流行病学史和临床症状;确诊病例:满足疑似病例标准,同时实验室检查符合上述第(3)或(4)或(5)或(6)中任何一项。

六、鉴别诊断

除流感病毒外,多种病毒、细菌等病原体,亦可引起类似症状,如呼吸道合胞病毒、鼻病毒、腺病毒、副流感病毒、冠状病毒,以及肺炎支原体、衣原体和嗜肺军团菌感染等。临床均表现为不同程度的畏寒、发热、乏力、头痛、肌痛、咳嗽、咳痰、胸闷和气促,称为流感样疾病(influenza like illness, ILI)。虽不易区分,但某些临床特点可提供参考。确诊需依据实验室检查,如病原体分离、血清学检查和核酸检测。

1. 普通感冒:普通感冒可由多种呼吸道病毒感染引起。除注意收集流行病学资料以外,通常流感全身症状比普通感冒重,而普通感冒呼吸道局部症状更突出,二者临床表现鉴别见表 1。

2. 严重急性呼吸综合征(SARS)^[6]:SARS 是由 SARS 冠状病毒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,临床上以发热、乏力、

头痛、肌肉关节疼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,实验室检查示外周血白细胞计数正常或降低,抗菌药物治疗无效。重症病例则表现为明显呼吸困难,并迅速发展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。根据流行病学史,临床症状和体征,一般实验室检查,胸部 X 线影像学变化,配合 SARS 病原学检测阳性,排除其他疾病,可做出 SARS 的诊断。

3. 肺炎支原体感染:发热、头痛、肌痛等全身症状较流感轻,呛咳症状较明显,或伴少量黏痰。胸部 X 线检查可见两肺纹理增深,并发肺炎时可见肺部斑片状阴影等间质肺炎表现。痰及咽拭子标本分离肺炎支原体可确诊,但技术要求较高,检出率低。血清学检查对诊断有一定帮助。核酸探针或 PCR 有助于早期快速诊断,但对实验室有严格要求。

4. 衣原体感染:发热、头痛、肌痛等全身症状较流感轻,可引起鼻窦炎、咽喉炎、中耳炎、气管-支气管炎和肺炎。实验室检查可帮助鉴别诊断,包括病原体分离、血清学检查和 PCR 检测。

5. 嗜肺军团菌感染:夏秋季发病较多,并与空调系统及水源污染有关。起病较急,畏寒、发热、头痛等,全身症状较明显,呼吸道症状表现为咳嗽、黏痰、痰血、胸闷、气促,少数可发展为 ARDS;呼吸道以外的症状亦常见,如腹泻、精神症状,以及心功能和肾功能障碍,胸部 X 线检查示炎症浸润影。呼吸道分泌物、痰、血培养阳性可确定诊断,但检出率低。呼吸道分泌物直接荧光抗体法(DFA)检测抗原核液和核酸探针与 PCR 检查,对早期诊断有帮助。血清、尿间接免疫荧光抗体测定,亦具诊断意义。

七、治疗

(一)流感治疗的基本原则

1. 隔离患者,流行期间对公共场所加强通风和空气消毒。

2. 及早应用抗流感病毒药物治疗:抗流感病毒药物治疗只有早期(起病 1~2 d 内)使用,才能取得最佳疗效。

表 1 流感与普通感冒临床症状的鉴别

种类	发热	头痛	全身疼痛	疲乏、虚弱	鼻塞、喷嚏、咽痛	胸部不适及咳嗽	并发症
普通感冒	少见	少见	轻微	轻微	常见	轻度至中度	少见
流感	常为高热(39~40)持续 3~4 d	显著	常见且严重	早期出现,显著,可持续 2~3 周	有时伴有	常见,可能严重	支气管炎、肺炎,可威胁生命

3. 加强支持治疗和预防并发症:休息、多饮水、注意营养,饮食要易于消化,特别对于儿童和老年患者更应重视。密切观察和监测并发症,抗生素仅在明确或有充分的证据提示继发细菌感染时才考虑应用。

4. 合理应用对症治疗药物:早期应用抗流感病毒药物大多能有效改善症状。病程已晚或无条件应用抗病毒药物时,可对症治疗,应用解热药、缓解鼻黏膜充血药物、止咳祛痰药物等(表 2)^[7]。

儿童忌用阿司匹林或含阿司匹林药物以及其他水杨酸制剂,因为此类药物与流感的肝脏和神经系统并发症,即 Reye 综合征相关,偶可致死。

(二) 抗病毒化学治疗药物

抗流感病毒化学治疗药物现有离子通道 M₂ 阻滞剂和神经氨酸酶抑制剂两类(表 3)^[7]。前者包括金刚烷胺(amantadine)和金刚乙胺(rimantadine);后者包括奥司他韦(oseltamivir)和扎那米韦(zanamivir)。

1. 离子通道 M₂ 阻滞剂:对甲型流感病毒有活性,抑制其在细胞内的复制。在发病 24~48 h 内使用,可减轻发热和全身症状,减少病毒排出,防止病毒扩散。

用法和剂量:见表 4,疗程 5~7 d。金刚烷胺在肌

酞清除率 50 ml/min 时酌情减少用量,必要时停药。肌酐清除率 < 10 ml/min 时金刚乙胺应减为 100 mg/d;对老年和肾功能减退患者应监测不良反应。

不良反应:中枢神经系统有神经质、焦虑、注意力不集中和轻微头痛等,其发生率金刚烷胺高于金刚乙胺。胃肠道反应主要表现为恶心和呕吐,这些不良反应一般较轻,停药后大多可迅速消失。

2. 神经氨酸酶抑制剂:奥司他韦是一种口服、高选择性流感病毒神经氨酸酶抑制剂,国内外研究均证明它能有效治疗和预防甲、乙型流感,在普通人群和患有慢性心、肺基础疾病的高危人群,于流感发病 48 h 内早期使用均可以明显缩短症状持续时间和减轻症状严重程度,降低并发症发生率,并显示明显减少家庭接触者流感二代发病率^[2,8-10]。

用法和剂量:奥司他韦:成人 75 mg,每天 2 次,连服 5 d,应在症状出现 2 d 内开始用药。儿童按体重给药:体重 15 kg 者用 30 mg;16~23 kg 者用 45 mg;24~40 kg 者用 60 mg;>40 kg 者用 75 mg。6 岁以下儿童不推荐使用。肾功能不全的患者肌酐清除率 < 30 ml/min 时,应减量至 75 mg,每天 1 次。

不良反应:奥司他韦不良反应少,一般为恶心、呕吐等消化道症状,也有腹痛、头痛、头晕、失眠、咳嗽、乏力等不良反应的报道。

表 2 流感和流感样疾病对症治疗药物

药物	可解除症状							
	发热	头痛或其他疼痛	充血	鼻窦压痛	流涕	流泪	咳嗽	咽痛
镇痛退热药								
对乙酰氨基酚(paracetamol)	√	√		√				√
阿司匹林(aspirin)	√	√		√				√
布洛芬(ibuprofen)	√	√		√				√
缓解充血药								
伪麻黄碱(pseudoephedrine)			√	√				
萘甲唑啉(鼻眼净)(naphazoline)			√	√				
羟甲唑啉(oxymetazoline)			√	√				
苯肾上腺素(新福林)(phenylephrine)			√	√				
镇咳药								
右美沙芬(dextromethorphan)								√
抗组胺药								
氯苯那敏(扑尔敏)(chlorpheniramine)				√	√	√	√	√
苯海拉明(diphenhydramine)				√	√	√	√	√
氯雷他定(loratadine)				√	√	√		
复方制剂								
对乙酰氨基酚/伪麻黄碱/右美沙芬	√	√	√	√	√	√	√	√
对乙酰氨基酚/右美沙芬/氯苯那敏	√	√	√	√	√	√	√	√

注:(1)早期应用抗化学治疗药物大多能较快缓解流感症状,对症状不重者不一定使用上述药物,对年老体弱者应警惕镇痛退热引起出汗过多和虚脱;(2)儿童忌用阿司匹林(包括阿司匹林或水杨酸制剂),据认为此类药物与流感的肝脏和神经系统并发症即 Reye 综合征可能存在相关性

表 3 常用的抗流感病毒药物

抗流感病毒药物	适 应 证			
	甲型流感		乙型流感	
	治疗	预防	治疗	预防
奥司他韦 (oseltamivir)	√	√	√	√
扎那米韦 (zanamivir)	√		√	
金刚烷胺 (amantadine)	√	√		
金刚乙胺 (rimantadine)	√	√		

表 4 金刚烷胺和金刚乙胺用法和剂量

药名	年龄(岁)			
	1~9	10~12	13~16	65
金刚烷胺	5 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ (最高 150 mg/d) 分 2 次	100 mg 每天 2 次	100 mg 每天 2 次	10 mg/d
金刚乙胺	不推荐使用	不推荐 使用	100 mg 每天 2 次	100 mg 或 200 mg/d

3. 中医中药治疗: 早期用药, 辨证施治。可按辨证分别选择清热、解毒、化湿、扶正祛邪等不同治则和处方及中成药。

八、预防^[3]

1. 隔离患者, 流行期间对公共场所加强通风和空气消毒。

2. 流行期间减少大型集会及集体活动, 接触者应戴口罩。

3. 接种灭活流感疫苗: 在流感好发季节, 给易感染流感的高危人群和医务人员接种疫苗。

高危人群包括: (1) 年龄 > 65 岁; (2) 有慢性肺或心血管系统疾病成人和 > 6 个月儿童 (包括哮喘); 肾功能障碍; 免疫功能抑制 (包括药物性) 者; 妊娠中期以上孕妇等。

不良反应包括注射局部疼痛, 偶见发热和全身不适。

4. 应用抗流感病毒药物: 明确或怀疑某部门流感暴发时, 对所有非流感者和未进行疫苗接种的医务人员给予金刚烷胺、金刚乙胺或奥司他韦进行预防性治疗, 时间持续 2 周或流感暴发结束后 1 周。

参加编写和修订人员 (按姓氏笔画为序): 王爱霞 邓伟吾 刘又宁 何礼贤 陆权 林江涛 郭元吉 钱桂生

附录: 散发、暴发、流行及大流行的定义^[1,3]

散发: 一般在非流行期间, 病例在人群中呈散在零星分布。各病例在发病时间及地点上没有明显的联系。

暴发: 一个集体或小地区在相当短时间内突然发生很多流感病例。

流行: 在较大地区内流感发病率明显超出当地同期发病率水平。流感流行时发病率一般为 5% ~ 20%。

大流行: 大流行是由于新亚型毒株出现, 人群普遍地缺乏免疫力, 疾病传播迅速, 流行范围超出国界和洲界。通常发病率为 30% ~ 50%。世界性流感大流行常有 2 ~ 3 个波, 通常第一波持续时间短, 发病率高; 第二波持续时间长, 发病率低, 有时还有第三波。第一波主要发生在城市和交通便利的地方, 第二波主要发生在农村及交通闭塞地区。

参 考 文 献

- 郭元吉, 程小雯. 流行性感冒病毒及其实验技术. 北京: 中国三峡出版社, 1997. 5-42, 64-69, 185-189.
- 李龙芸, 蔡柏蕾, 王孟昭, 等. 磷酸奥司他韦治疗流行性感冒的多中心临床研究. 中华内科杂志, 2001, 40: 838-842.
- Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ. Textbook of influenza. London: Balck Well Science, 1998. 29-93, 181-207.
- 郭元吉. 禽流感. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2002. 422-430.
- Zambon M, Hays J, Webster A, et al. Diagnosis of influenza in the Community: relationship of clinical diagnosis to confirmed virological, serologic, or molecular detection of influenza. Arch Intern Med, 2001, 161: 2116-2122.
- 中华医学会, 中华中医药学会. 传染性非典型肺炎 (SARS) 诊疗方案. 中华医学杂志, 2003, 83: 173-175.
- American Lung Association. Guidelines for the prevention and treatment of influenza and the common cold. 2002. Available from: URL: <http://www.lungusa.org/site/pp.asp>
- 林江涛, 于学忠, 崔德健, 等. 磷酸奥司他韦治疗高危人群流行性感冒的多中心临床随机对照研究. 中华结核和呼吸杂志, 2004, 27: 455-459.
- 胡善联, 林江涛, 于学忠, 等. 磷酸奥司他韦治疗流行性感冒的成本效果分析. 中华医学杂志, 2004, 84: 1664-1667.
- Treanor JJ, Hayolen FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza; a randomized controlled trial. JAMA, 2000, 283: 1016-1024.

(收稿日期: 2004-10-26)

(本文编辑: 王娟)