

DOI: 10.13376/j.cbls/2015072

文章编号: 1004-0374(2015)05-0549-05



曹彬, 主任医师, 教授, 博士研究生导师(呼吸内科专业), 教育部长江学者特聘教授, 国家杰出青年科学基金获得者。中华医学会呼吸病学分会第九届青年委员会副主任委员, 中华医学会呼吸病学分会呼吸感染学组副组长兼秘书, 中华医学会北京感染病分会常委。师从我国著名呼吸病专家朱元珩教授和王辰教授。发表SCI论文65篇, 其中作为第一作者(包括共同第一作者)在 *New Engl J Med* 发表论著3篇。担任“国际流感和呼吸道病毒感染学会(ISIRV)”委员, *Clinical Respiratory Journal* 副主编, *International Journal of Infectious Diseases* 编辑指导委员会委员, 以及《中华医学杂志》、《中华结核和呼吸杂志》通讯编委。2014年获第十五届吴杨奖、第一届树兰医学青年奖、全国优秀科技工作者, 2012年获第十四届茅以升科学技术奖——北京青年科技奖, 2010年获教育部跨世纪优秀人才项目资助。

人禽流感H7N9、H5N1、H10N8临床特征

曹彬

(首都医科大学附属北京朝阳医院—北京呼吸疾病研究所, 北京 100020)

摘要: 人禽流感(human-avian influenza)是一种由禽流感病毒中某些亚型感染人所引起的急性呼吸道传染病, 目前能够感染人的禽流感病毒主要有H5、H7、H9和H10亚型。人感染禽流感病毒A(H5N1)、A(H7N9)、A(H10N8)与重症季节性流感临床表现相似, 主要表现为重症肺炎, 病死率高。人禽流感与重症季节性流感和重症新甲型H1N1流感患者有相同的危险因素, 如高龄、合并基础疾病等, 但人禽流感临床表现更重。

关键词: 人禽流感; 重症肺炎; 危险因素

中图分类号: Q939.4; R181.3² 文献标志码: A

Clinical features of human-avian influenza A (H7N9), A (H5N1) and A (H10N8)

CAO Bin

(Beijing Chao-Yang Hospital, Beijing Institute of Respiratory Medicine, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

Abstract: Human-avian influenza is a group of acute transmittable respiratory diseases caused by subgroups of avian influenza viruses, with the most common types of avian influenza A (H5N1), A (H7N9) and A (H10N8). The clinical features of human-avian influenza are similar to severe infections caused by seasonal influenza, that is, severe pneumonia with high mortality. Human-avian influenza also shares the similar risk factors with seasonal influenza, such as advanced age and underlying diseases.

Key words: human-avian influenza; severe pneumonia; risk factors

流行性感冒, 简称流感(influenza), 是由流感病毒引起的急性呼吸道传染病。流感病毒分为甲、乙、丙三型。依据其外膜血凝素(H)和神经氨酸酶(N)蛋白抗原性的不同, 目前可分为16个H亚型(H1~H16)和9个N亚型(N1~N9)。甲型流感病毒为人

收稿日期: 2015-03-16

基金项目: 国家自然科学基金项目(81070005/H0104, 81030032/H19, 81271840); 国家杰出青年科学基金项目(81425001/H0104)

通信作者: E-mail: caobin1999@gmail.com

与鸡、鸭、猪、马等共患，人和动物流感病毒之间的这种抗原性转换，更促发了甲型流感病毒的变异。20世纪人类曾发生过4次流感大流行，几乎都与这种抗原性转换有关。乙型常引起流感局部暴发，丙型主要以散发形式出现。

人禽流感(human-avian influenza)是一种由禽流感病毒中某些亚型病毒所引起的急性呼吸道传染病，它所表现出的临床症状随所感染病毒亚型不同而不同。目前能够感染人的禽流感病毒主要有H5、H7、H9和H10亚型。从事家禽养殖业者及其同地居住的家属，在发病前1周内到过家禽饲养、销售及宰杀等场所者，接触禽流感病毒感染材料的实验室工作人员以及与禽流感患者有密切接触的人员皆为高危人群。

1 季节性流感与人禽流感

1.1 季节性流感

季节性流感的潜伏期一般为1~7 d，多数为2~4 d。上呼吸道感染最常见。突然起病，高热，体温可达39~40℃，可有畏寒、寒战，多伴头痛、全身肌肉关节酸痛、极度乏力、食欲减退等全身症状，常有咽喉痛、干咳，可有鼻塞、流涕、胸骨后不适等。颜面潮红，眼结膜外眦轻度充血。如无并发症呈自限性过程，多于发病3~4 d后高温逐渐消退，全身症状好转，但咳嗽、体力恢复常需1~2周。轻症者如普通感冒，症状轻，2~3 d可恢复。

流感后易成为重症病例的高危人群如下。(1) 妊娠期妇女；(2) 伴有以下疾病或状况者：慢性呼吸系统疾病、心血管系统疾病、肾病、肝病、血液系统疾病、神经系统及神经肌肉疾病、代谢及内分泌系统疾病、免疫功能抑制(包括应用免疫抑制剂或HIV感染等致免疫功能低下)、19岁以下长期服用阿司匹林者；(3) 肥胖者(体重指数 ≥ 30)；(4) 年龄 <5 岁的儿童；(5) 年龄 ≥ 65 岁的老年人^[1]。

重症病例的临床表现如下。(1) 流感病毒性肺炎：主要发生于婴幼儿、老年人、慢性心肺疾病及免疫功能低下者。发生肺炎者影像学检查可见肺内斑片状、多叶段渗出性病灶；进展迅速者，可发展为双肺弥漫的渗出性病变或实变，个别病例可见胸腔积液。常可发展成急性肺损伤(acute lung injury, ALI)或ARDS，病死率高。(2) 心脏损害：主要有心肌炎、心包炎。可有肌酸激酶(creatinine kinase, CK)、肌钙蛋白升高，心电图异常。重症病例可出现心力衰竭。(3) 神经系统损伤：包括脑脊髓炎、

横断性脊髓炎、无菌性脑膜炎、局灶性神经功能紊乱、急性感染性脱髓鞘性多发性神经根神经病(格林巴利综合征, Guillain-Barre syndrome)。(4) 肌炎和横纹肌溶解综合征：主要症状有肌无力、肾功能衰竭，CK升高。(5) 危重症患者可发展为多器官功能衰竭(MODF)和弥漫性血管内凝血(DIC)。(6) 继发细菌性肺炎：流感起病后2~4 d病情进一步加重，或在流感恢复期后病情反而加重，出现高热、剧烈咳嗽、脓性痰、呼吸困难，肺部湿性罗音及肺实变体征。外周血白细胞总数和中性粒细胞显著增多，以肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌或流感嗜血杆菌感染等为主^[2]。

1.2 新甲型H1N1流感

新甲型H1N1流感最早于2009年3月在墨西哥、美国和加拿大出现，并迅速向全球扩散，成为继1968年流感大流行以来新的全球大流感^[2]。据世界卫生组织统计：截至2010年3月，全球所有国家和地区都出现甲型H1N1流感病毒感染病例，死亡17 700例。

我国最早3例新甲型H1N1流感于2009年5月10日到15日确诊^[3]，均为北美留学生，年龄分别为30岁、18岁和19岁，2男1女。3例均于回国后1~3 d发病，表现为上呼吸道感染症状，包括：发热(38.8~39.4℃)、头痛及咽痛。发热持续时间2~3 d。虽然早期病例症状轻、预后好，但是2009年下半年开始重症和死亡病例逐渐增多，截至2010年3月，我国共确诊甲型H1N1流感127 000例，死亡793例。

与季节性流感相似，甲型H1N1流感潜伏期1~3 d，少数病例可达7 d。甲型H1N1流感临床谱多种多样，既可表现为体温正常的上呼吸道感染，也可表现为急性进展的致死性病毒肺炎。大多数病例有典型的流感样症状，表现为发热、咳嗽、咽痛和流鼻涕。大约8%~32%病例不发热。全身症状多见，如乏力、肌肉酸痛、头痛。恶心、呕吐和腹泻等消化道症状比季节性流感多见^[4]。

但与季节性流感不同，2009年甲型H1N1流感还可在没有基础疾病的青壮年、肥胖人群和妊娠妇女等人群中引起严重的病毒性肺炎。病毒性肺炎症状包括：气短、呼吸困难、长时间发热、神志改变、咯血、脱水症状、呼吸道症状缓解后再次加重。重症病毒性肺炎急性进展很常见，多出现于起病后4~5 d，可导致严重低氧血症、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、休克、急性肾功能衰竭。少见的临床综合

征包括:病毒性脑炎或脑病,出现意识不清、癫痫、躁动等神经系统症状,以及急性病毒性心肌炎^[5]。

新生儿和婴儿典型流感样症状少见,但可表现为呼吸暂停、低热、呼吸急促、紫绀、嗜睡、喂养困难和脱水。儿童病例易出现喘息,部分儿童病例出现中枢神经系统损害。妊娠中晚期妇女感染甲型H1N1流感后多表现为气促,易发生肺炎、呼吸衰竭等。妊娠期妇女感染甲型H1N1流感后可导致流产、早产、胎儿宫内窘迫、胎死宫内等不良妊娠结局。

1.3 人禽流感

1997年首次在香港发生A(H5N1)禽流感导致人感染的新发呼吸道传染病,2003年后逐渐在多个国家出现新发病例,患病人群主要分布在亚、非、欧大陆,其中以中国和越南、印度尼西亚等东南亚国家为主。我国2005年10月确诊第一例A(H5N1)人禽流感病例。余洪杰教授总结26例A(H5N1)人禽流感,病死率为65%^[6]。

2013年3月在我国上海发现了一种重组的新型禽流感A(H7N9)导致人感染病例^[7]。截至2014年6月,报告给WHO的实验室确诊H7N9人感染病例450例,死亡165例。病例主要来自中国大陆(435例)、中国香港(10例)、中国台湾(4例)、马来西亚(1例)。

2013年11月世界首例人感染H10N8病例在我国江西南昌确诊,这是一例73岁老年女性,以发热、咳嗽和胸闷起病,很快进展为双肺炎,发病9d后死亡^[8]。之后在南昌又相继出现2例人感染H10N8散发病例。第二例是一位55岁女性,2014年1月起病,临床也表现为重症肺炎,经过积极治疗病情稳定。第三例为75岁男性,2014年2月起病,临床表现与前两个病例相似,发病6d后死于呼吸衰竭、肾功能衰竭和感染性休克。

人禽流感病例以散发为主,临床表现轻重不一,缺乏特异性,往往以重症肺炎为主。H5N1亚型潜伏期1~7d,通常为2~4d;H7N9亚型潜伏期1~15d,均值为5d。主要为发热,体温大多持续在39℃以上,可伴有流涕、鼻塞、咳嗽、咽痛、头痛、肌肉酸痛和全身不适等上呼吸道感染样症状。部分患者可有恶心、腹痛、腹泻、稀水样便等消化道症状。重症患者可出现高热不退,病情发展迅速,几乎所有患者都有临床表现明显的肺炎,可出现急性肺损伤、ARDS、肺出血、胸腔积液、全血细胞减少、多脏器功能衰竭、休克等多种并发症。胸部影像多表现为肺部片状阴影,重症患者肺内病变进展迅速,呈

毛玻璃样影及肺实变影像,病变后期为双肺弥漫性实变影,可合并胸腔积液。

高海女等总结分析了111例经过临床和实验室确诊的人感染H7N9禽流感的病例特征^[9]。结果发现:人感染H7N9禽流感平均年龄61岁,42.3%超过65岁以上,女性占31.5%。61.3%的患者有至少1种以上基础疾病,76.6%需要入住ICU,病死率为27.0%。入院时,发热和咳嗽是最常见的症状,97.3%有肺炎表现。典型的影像学发现是双肺多发毛玻璃影和实变影。88.3%的患者有淋巴细胞减少,73.0%有血小板减少。97.3%的患者接受了抗病毒药物治疗,起始治疗的时间平均为发病后的7d。RT-PCR检测病毒阴转的平均时间,从发病开始的11d(9~16d),从抗病毒药物治疗后6d(4~7d)。多因素分析显示,存在基础疾病是发生ARDS唯一相关的危险因素(比数比,3.42;95%可信限,1.21 to 9.70;P=0.02)。在出现症状后3d内使用神经氨酸酶抑制剂可明显减少患者发展为ARDS的几率。

A(H5N1)和A(H7N9)肺部的病理改变与重症死亡甲型H1N1流感相似,主要病例改变为:急性弥漫性肺泡损伤(diffuse alveolar damage, DAD)伴急性间质性肺炎,气管、支气管和肺泡上皮均有不同程度的脱落,肺组织可见中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞浸润,广泛微血栓及小血管内血栓形成,肺泡壁及小气道表面广泛透明膜形成。随着病程延长,可见肺组织明显纤维化形成,并可见细支气管及肺泡上皮增生及鳞状上皮化生,而鳞状上皮化生的肺泡位于细支气管周围,呈灶状分布^[10]。

2 新型甲型H1N1流感肺炎与季节性流感肺炎的比较

2010年11月到2011年3月(流感季节),北京地区呈甲型H1N1流感和季节性H3N2流感并发展趋势。本课题组对此次流感流行期间引起肺炎的成人甲型H1N1流感患者和季节性流感患者的临床特点及急性期血清细胞因子、趋化因子进行了比较^[11]。研究发现,甲型H1N1流感肺炎组AST、LDH和CK三种血生化指标的显著高于季节性H3N2流感肺炎组,显示甲型H1N1流感肺炎患者心肌损伤程度重于季节性H3N2流感肺炎患者,甲型H1N1流感与以前遇到的流感病毒株相比更可能与严重心肌炎相关。

该研究结果还显示,不论是甲型H1N1流感肺炎,还是季节性H3N2流感肺炎患者血清中,前炎

症因子、趋化因子、Th1 相关因子、Th2 相关因子以及 Th17 相关因子水平均较正常对照显著升高,提示急性期大量细胞因子和趋化因子产生。在对甲型 H1N1 流感肺炎和季节性 H3N2 流感肺炎比较后发现,前者 IL-10、IL-12p70 水平高于后者 ($P<0.01$)。IL-10 是一种免疫调节因子,主要发挥免疫抑制效应,主要由 Th2 分泌;IL-12 主要通过 Th1 表达,能够调节 TCL 细胞、Th 细胞介导的获得性免疫和 NK 细胞的天然免疫应答。两者存在统计学差异,提示甲型 H1N1 流感肺炎 Th1 和 Th2 免疫可能略强于季节性 H3N2 流感肺炎。

3 人禽流感 A(H5N1)、A(H7N9)与重症甲型 H1N1 的比较

始发于 2013 年 3 月的人感染禽流感 H7N9 疫情给我国卫生、农业与经济带来了严峻而巨大的挑战。雪貂动物模型已证实, H7N9 病毒经鼻内接种可在上呼吸道有效复制,并可通过直接接触进行有效传播,通过气溶胶的传播效力较低。实验结果表明, H7N9 病毒在人间的传播能力介于高致病性禽流感 H5N1 病毒以及完全适应人间传播但毒力较低的季节性流感病毒 A(H3N2) 和甲型 H1N1 流感病毒 (pH1N1) 之间。

为进一步加深对人感染禽流感 H7N9 病毒病理机制的认识,由卫生部北京医院王辰院士和浙江大学李兰娟院士牵头,对人感染禽流感病毒 A(H7N9)、A(H5N1) 和甲型 H1N1 流感住院患者的临床特征进行了分析和比较^[12]。

该研究纳入了三组研究对象:(1)2013 年春季高峰发现的 123 例人感染禽流感病毒 A(H7N9) 住院病例;(2)我国 2003 年 11 月~2012 年 2 月和越南 2003 年 12 月~2009 年 3 月期间报告的人感染禽流感病毒 A(H5N1) 病例,共 119 例;(3)我国 2009 年底~2010 年初收治的 3 486 例重症甲型 H1N1 流感住院病例。研究结果显示,人感染禽流感病毒 A(H7N9) 患者的中位年龄为 63 岁,而人感染禽流感病毒 A(H5N1) 患者为 26 岁,重症甲型 H1N1 流感患者为 25 岁。与人感染禽流感病毒 A(H5N1) 和重症甲型 H1N1 流感患者相比,人感染禽流感病毒 A(H7N9) 的患者更多为男性。人感染禽流感病毒 A(H7N9) 患者合并有慢性基础疾病的比例最高。在人感染禽流感病毒 A(H7N9) 患者中,慢性心脏疾病与住院风险的增加有关。人感染禽流感病毒 A(H7N9) 和人感染禽流感病毒 A(H5N1) 患者入院

时的症状和体征相似,但人感染禽流感病毒 A(H7N9) 患者更常见发热、咳嗽和咯血。与重症甲型 H1N1 流感住院患者相比,人感染禽流感病毒 A(H7N9) 和人感染禽流感病毒 A(H5N1) 患者出现白细胞降低、血小板减少、谷丙转氨酶升高、肌酸激酶升高、C-反应蛋白和乳酸脱氢酶水平升高的比例更高。人感染禽流感病毒 A(H7N9) 患者的住院时长明显高于另两组患者,人感染禽流感病毒 A(H7N9)、H5N1 和重症甲型 H1N1 流感患者发病至死亡的中位时间分别为 18 d、11 d 和 15 d。

总之:(1)季节性流感和新甲型 H1N1 的主要临床表现形式是上呼吸道感染,可自愈;但是,人感染禽流感病毒 A(H5N1)、A(H7N9)、A(H10N8) 却主要表现为重症肺炎,病死率高;(2)人禽流感与重症季节性流感和重症新甲型 H1N1 流感患者有一些相同的危险因素,如高龄、合并基础疾病等,但人禽流感临床表现更重;(3)对于患有慢性基础疾病的高危人群感染流感病毒,应针对性接种疫苗预防干预和早期进行抗病毒治疗,但是接种疫苗预防人禽流感尚不成熟。

[参考文献]

- [1] 中华人民共和国卫生与计划生育委员会. 流行性感冒诊断与治疗指南(2011年版)[EB/OL]. (2014-08-05). <http://www.moh.gov.cn/mohyzs/s3585/201103/50776.shtml>
- [2] Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med*, 2010, 362: 1708-19
- [3] Cao B, Li XW, Shu YL, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of 3 early cases of influenza A pandemic (H1N1) 2009 virus, People's Republic of China. *Emerg Infect Dis*, 2009, 15: 1418-22
- [4] Cao B, Li XW, Mao Y, et al. Clinical features of the initial influenza A H1N1 2009 cases in China. *N Engl J Med*, 2009, 61: 2507-17
- [5] Bai L, Gu L, Cao B, et al. Clinical features of pneumonia caused by influenza A (H1N1) virus in Beijing, China. *Chest*, 2011, 139: 1156-64
- [6] Yu H, Gao Z, Feng Z, et al. Clinical characteristics of 26 human cases of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus infection in China. *PLoS One*, 2008, 3(8): e2985
- [7] Gao R, Cao B, Hu Y, et al. Human infection with a novel avian- origin influenza A (H7N9) virus. *N Engl J Med*, 2013, 368: 1888-9
- [8] Chen H, Yuan H, Gao R, et al. Clinical and epidemiological characteristics of a fatal case of avian influenza A H10N8 virus infection: a descriptive study. *Lancet*, 2014, 383: 714-21

- [9] Gao HN, Lu HZ, Cao B, et al. Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection. *N Engl J Med*, 2013, 368: 2277-85
- [10] Gu J, Xie Z, Gao Z, et al. H5N1 infection of the respiratory tract and beyond: a molecular pathology study. *Lancet*, 2007, 370: 1137-45
- [11] Yang SQ, Qu JX, Wang C, et al. Influenza pneumonia among adolescents and adults: a concurrent comparison between influenza A (H1N1) pdm09 and A (H3N2) in the post-pandemic period. *Clin Respir J*, 2014, 8(2): 185-91
- [12] Wang C, Yu H, Horby PW, et al. Comparison of patients hospitalized with influenza A subtypes H7N9, H5N1, and 2009 pandemic H1N1. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(8): 1095-103