

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.02.001

蒋荣猛 首都医科大学附属北京地坛医院主任医师,从事传染病临床工作 22 年,作为国家卫生和计划生育委员会临床专家参与了肺鼠疫、手足口病、登革热、禽流感等传染病的救治,参与制定鼠疫、手足口病、MERS、流感、埃博拉病毒病、禽流感、黄热病、寨卡病毒病等传染病相关诊疗方案。2014 年 11 月作为第一批中国公共卫生培训队队员赴塞纳利昂从事埃博拉出血热疫情防控工作 2 个月,2017 年 11 月赴马达加斯加协助当地从事鼠疫防控工作 3 周。

· 专家论坛 ·

流感不是“感冒” 应重视高危人群早期抗病毒治疗

Influenza is not a “common cold”, pay attention to early antiviral treatment in high risk population

蒋荣猛 (JIANG Rong-meng)

(首都医科大学附属北京地坛医院,北京 100069)

(Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

[关键词] 流感; 流感病毒; 感染; 高危人群

[中图分类号] R511.7 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2018)02-0093-04

一直以来,流行性感冒(流感)是全人类重要的公共健康问题,发病率可列为各种传染性疾病之首,每年季节性流行造成的疾病负担高。全球每年季节性流感相关死亡人数达 300 万例以上,我国南方和北方地区每年 5%~15% 的人群感染,因流感到医院就医者超过 50 万人,超额死亡者达到 20 万例。

1 流感 100 年之际,流感仍然是全人类重要的公共健康问题

公认的最早的流感大流行可追溯到 1510 年^[1]。1918 年和 1919 年甲型 H1N1 流感是最严重的一次大流行,导致世界范围内 5 000 万至 1 亿人死亡^[2-4]。1977 年以来,甲型 H1N1、甲型 H3N2 和乙型流感病毒常在同一时间内传播和流行^[5]。2009 年 3 月北美出现新型甲型 H1N1(人-猪-禽重配病毒)流感病毒,引起全球大流行,此后新型甲型 H1N1 流感病毒成为季节性流感的主要流行毒株^[6]。2013 年我国发现的人感染新型甲型 H7N9

禽流感病毒病例,病死率接近 40%^[7]。近年来新的感染人的流感病毒亚型不断被发现,如 H5N6、H10N8 等,病死率高达 40%~60%^[8-9]。

2018 年距离 1918 年西班牙流感大流行正好一百年,或许对人类有着特别的意义。2017—2018 年流感季是我国近十年来疫情最严重的一次。根据国家流感中心的数据,截至 2017 年 12 月 31 日,2017 年第 52 周,南、北方省份流感活动仍均处于冬季流行高峰水平,流感样病例就诊百分比和流感病毒检测阳性率均高于过去三年同期水平,流感活动水平仍呈现上升态势,目前检测到的主要流感病毒为 B(Yamagata)系^[10]。此次疫情活跃与我国流感监测敏感性增强有关,同时与整体人群疫苗接种率低、疫苗部分不匹配有关。世界卫生组织(WHO)推荐的 2017—2018 北半球流感疫苗组分,虽然四价疫苗包含有 B(Yamagata)系,但三价流感疫苗中恰恰没有 B(Yamagata)系(WHO 推荐的为 B/Brisbane/60/2008 样病毒)^[11-12],而我国目前尚无四价流感疫苗供应。

[收稿日期] 2018-01-10

[基金项目] 北京市医管局重点医学专业发展计划——新发突发传染病(编号:ZYLX201602)

[作者简介] 蒋荣猛(1971-),男(汉族),湖南省永州人,主任医师,主要从事呼吸道感染性疾病和布鲁菌病研究。

[通信作者] 蒋荣猛 E-mail:13911900791@163.com

2 流感不是“感冒”

由于流感病例数激增,流感重症病例明显增加,对各医院门急诊和重症监护病房(ICU)均造成一定的压力。研究^[12]表明,从收治重症流感的几个关键时间节点看,确诊流感的高风险患者中只有 37% 在最佳抗病毒治疗时机实际使用了抗病毒药物。2013—2017 年我国 H7N9 流感从发病到使用抗病毒药物的中位数时间为 5~6 d^[13],提示我们对流感的早期识别和尽早抗病毒治疗还有很大的努力空间。

虽然“*Influenza*”在我们的教科书、法定传染病报告、诊疗指南、诊断标准中都称“流行性感冒”,虽然后面紧跟一句将之简称为“流感”,但由于其核心词是“感冒”(感冒即 *common cold*, 俗称“伤风”,是急性上呼吸道感染的一种临床类型),往往容易被人误以为“流行性感冒”不过是“感冒”而已,导致对此病认识不足,就诊不及时。

可感冒不同于“流感”,感冒临床症状轻,主要表现为打喷嚏、鼻塞、流清水样鼻涕,部分也可咳嗽、咽干、咽痒或有烧灼感,很少发热,很少出现并发症,传染性也弱,一般 5~7 d 痊愈。患过“感冒”的人通常不会影响体力、食欲,正常工作和学习很少受到影响。但“流感”(Influenza)却大不一样,见表 1。

表 1 流感和普通感冒的主要区别

项目	流感	普通感冒
致病原	流感病毒	鼻病毒、冠状病毒等
流感病原学检测	阳性	阴性
传染性	强	弱
发病的季节性	有明显季节性(我国北方为 11 月至次年 3 月多发)	季节性不明显
发热程度	多高热(39~40℃),可伴寒战	不发热或轻、中度热,无寒战
发热持续时间(d)	3~5	1~2
全身症状	重,头痛、全身肌肉酸痛、乏力	轻或无
病程(d)	5~10	5~7
并发症	可合并肺炎、中耳炎、心肌炎、脑膜炎或脑炎	少见

流感起病主要表现为发热、头痛、肌痛和全身不适,体温可达 39~40℃,可有畏寒、寒战,多伴全身肌肉关节酸痛、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,眼结膜充血^[14-15];部分以呕吐、腹痛、腹泻为特点,常见于感染乙型流感的儿童^[16]。

虽然无并发症流感大多为自限性,多于发病 3~4 d 后体温逐渐消退,全身症状好转,但部分因出现肺炎等并发症可发展至重症流感,少数重症病例病情进展快,可因急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和/或多脏器衰竭而死亡。重症流感主要发生在老年人、年幼儿童、孕产妇或有慢性基础疾病者等高危人群,亦可发生在一般人群。如 2009 年新型甲型 H1N1 流感有相当比例的重症病例是没有基础疾病的青壮年人群。因此,有流感高危因素或症状无好转的患者要及时就诊,早期接受抗病毒治疗,减少并发症发生。

肺炎是流感最常见的并发症^[17],其他并发症有神经系统损伤、心脏损害、肌炎、横纹肌溶解综合征和脓毒性休克等^[18-19]。流感并发的肺炎可分为原发性流感病毒性肺炎、继发性细菌性肺炎或混合性肺炎。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,肺部湿性啰音及肺实变体征。

神经系统损伤包括脑炎、脑膜炎、急性坏死性脑病、脊髓炎、吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barre syndrome)等。需要关注的是,流感所致的急性坏死性脑病起病急,往往在发病后数天昏迷,预后差^[20]。

3 对重症流感的高危人群要尽早使用抗病毒药物治疗

在流感流行季节,一定要加强对重症流感高危人群的重视。流感高危人群^[17,21]包括:(1)年龄<5 岁的儿童(年龄<2 岁更易发生严重并发症);(2)年龄≥65 岁的老年人;(3)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(高血压除外)、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人类免疫缺陷病毒感染等致免疫功能低下);(4)肥胖者[体重指数(*body mass index*, BMI)>30, BMI = 体重(kg)/身高(m)²];(5)妊娠期妇女。

目前,使用的抗流感病毒药物主要是神经氨酸酶抑制剂,该类药物作用于神经氨酸酶,通过水解唾液酸与细胞之间的糖苷键抑制新一代病毒的释放,不仅可以防止病毒在呼吸道的进一步传播,减少病毒排出,降低传染性,有利于流感流行的控制,而且可以减轻中毒症状、缩短病程、减少并发症的发生,从而减少住院和死亡人数。

由于神经氨酸酶抑制剂阻止新合成的病毒释放,而对已有的病毒却无作用,神经氨酸酶抑制剂抗病毒作用的时间窗非常短。研究^[22-23]表明,在发病后 48 h 内使用抗病毒治疗可减少流感并发症,降低住院患者的病死率,缩短住院时间,发病时间超过 48 h 的重症患者依然能从抗病毒治疗中获益。因此,WHO、美国疾病控制与预防中心(CDC)以及我国流感相关诊治指南均一致推荐^[24-28]:重症流感高危人群及重症患者,应尽早(发病 48h 内)给予抗流感病毒治疗,不必等待病毒检测结果;如果发病时间超过 48 h,症状无改善或呈恶化倾向时也应进行抗流感病毒治疗。无重症流感高危因素的患者,发病时间不足 48 h,为缩短病程、减少并发症也可以抗病毒治疗。目前,可用的药物为 3 种神经氨酸酶抑制剂,口服奥司他韦、吸入扎那米韦以及静脉制剂帕拉米韦。神经氨酸酶抑制剂对甲型和乙型流感病毒均有活性。儿童、孕妇应用也是安全的。奥司他韦用于所有年龄的患者,包括婴儿(按体重)的治疗。奥司他韦通常疗程为 5 d,重症病例可能需要更长疗程。扎那米韦为吸入剂,用于治疗 7 岁或以上的儿童和成人。帕拉米韦为静脉注射剂,适用于无法接受吸入或口服的患者,一次 300 mg 或 600 mg(儿童按体重),15~30 min 内完成输注。轻症患者 1d,重症患者 1~5 d。

离子通道 M2 阻滞剂金刚烷胺和金刚乙胺仅对甲型流感病毒有效,但目前监测资料显示,甲型流感病毒对其耐药,不建议使用^[22]。

4 疫苗接种是预防流感最有效的措施

接种流感疫苗可以显著降低接种者罹患流感和发生严重并发症的风险。推荐 6 个月至 5 岁的儿童、65 岁以上成年人、孕妇、医务人员、免疫抑制、哮喘、糖尿病或心脏病等重症流感高危人群接种流感疫苗,而且需每年接种流感疫苗^[29]。

对未接种疫苗或接种疫苗后尚未获得免疫力的重症流感高危人群、流感患者的密切接触者可采取药物预防,如奥司他韦、扎那米韦^[23]。

此外,可以采取综合性个人防护措施,如经常用洗手液和清洁的流动水洗手,用快速手消毒剂消毒手,避免触摸眼睛、鼻或口;保持室内空气流通;在流感高峰期,避免前往人多拥挤或空气流通不佳的公共场所;避免接触有流感样症状的患者,必要时正确佩戴外科口罩。

[参考文献]

- [1] Morens DM, Taubenberger JK, Folkers GK, et al. Pandemic influenza's 500th anniversary[J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 51(12): 1442 - 1444.
- [2] Morens DM, Fauci AS. The 1918 influenza pandemic: insights for the 21st century[J]. *J Infect Dis*, 2007, 195(7): 1018 - 1028.
- [3] Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, et al. Initial genetic characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus[J]. *Science*, 1997, 275(5307): 1793 - 1796.
- [4] Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918 - 1920 "Spanish" influenza pandemic[J]. *Bull Hist Med*, 2002, 76(1): 105 - 115.
- [5] Kendal AP, Schieble J, Cooney MK, et al. Co-circulation of two influenza A (H3N2) antigenic variants detected by virus surveillance in individual communities[J]. *Am J Epidemiol*, 1978, 108(4): 308 - 311.
- [6] World Health Organization. Evolution of a pandemic A(H1N1) 2009, April 2009 - August 2010, 2nd edition[EB/OL]. (2017 - 12)[2018 - 1]. http://www.who.int/influenza/resources/publications/evolution_pandemic_Ah1n1/en/.
- [7] World Health Organization. WHO risk assessments of human infection with avian influenza A (H7N9) virus [EB/OL]. (2014 - 1)[2018 - 1]. http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/Risk_Assessment/en/.
- [8] Yang ZF, Mok CK, Peiris JS, et al. Human infection with a novel Avian influenza A(H5N6) virus[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(5): 487 - 489.
- [9] 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[J]. *Lancet*, 2014, 383(9918): 714 - 721.
- [10] 中国国家流感中心. 中国流感流行情况概要(截至 2017 年 12 月 31 日)[EB/OL]. (2017 - 12)[2018 - 1]. http://ivdc.chinacdc.cn/cnic/zyxz/lgz/b/201801/t20180108_157998.htm.
- [11] World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017 - 2018 northern hemisphere influenza season[EB/OL]. (2017 - 3)[2018 - 1]. http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2017_18_north/en/.
- [12] Stewart RJ, Flannery B, Chung JR, et al. Influenza antiviral prescribing for outpatients with an acute respiratory illness and at high risk for influenza-associated complications during five influenza seasons-United States, 2011 - 2016[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, Oct 23[Epub ahead of print].
- [13] Zhou L, Ren R, Yang L, et al. Sudden increase in human infection with avian influenza A(H7N9) virus in China, September-December 2016 [J]. *Western Pac Surveill Response J*, 2017, 8(1): 6 - 14.
- [14] Loeb M, Singh PK, Fox J, et al. Longitudinal study of influ-

- enza molecular viral shedding in Hutterite communities[J]. *J Infect Dis*, 2012, 206(7): 1078 - 1084.
- [15] Cohen YZ, Dolin R. Influenza[M]//Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al. *Harrison's principles of internal medicine*, 19th ed, New York, McGraw Hill Book Company, 2015: 1209.
- [16] Paul Glezen W, Schmier JK, Kuehn CM, et al. The burden of influenza B: A structured literature review[J]. *Am J Public Health*, 2013, 103(3): e43 - e51.
- [17] Memoli MJ, Athota R, Reed S, et al. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs non-immunocompromised hosts[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(2): 214 - 224.
- [18] Goenka A, Michael BD, Ledger E, et al. Neurological manifestations of influenza infection in children and adults; results of a National British Surveillance Study[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(6): 775 - 784.
- [19] Vellozzi C, Iqbal S, Broder K. Guillain-Barre syndrome, influenza, and influenza vaccination; the epidemiologic evidence [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(8): 1149 - 1155.
- [20] Mungaomklang A, Chomcheoy J, Wacharapluesadee S, et al. Influenza virus-associated fatal acute necrotizing encephalopathy; role of nonpermissive viral infection? [J]. *Clin Med Insights Case Rep*, 2016, 9: 99 - 102.
- [21] Centers for Disease Control and Prevention. People at high risk of developing flu-related complications[EB/OL]. (2017 - 8) [2018 - 1]. http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm.
- [22] Fiore AE, Fry A, Shay D, et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza — recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2011, 60(1): 1 - 24.
- [23] Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, et al. Oseltamivir treatment for influenza in adults; a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Lancet*, 2015, 385(9979): 1729 - 1737.
- [24] Centers for Disease Control and Prevention. Influenza antiviral medications; summary for clinicians [EB/OL]. (2017 - 3) [2018 - 1]. <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>.
- [25] Uyeki TM. Influenza[J]. *Ann Intern Med*, 2017, 167(5): ITC33 - ITC48.
- [26] Ghebrehewet S, MacPherson P, Ho A. Influenza[J]. *BMJ*, 2016, 355: i6258.
- [27] Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B; systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials[J]. *BMJ*, 2003, 326 (7401): 1235.
- [28] 中国医师协会呼吸医师分会. 合理应用抗流行性感病毒药物治疗流行性感冒专家共识(2016 年)[J]. *中华内科杂志*, 2016, 55(3): 244 - 248.
- [29] World Health Organization. Influenza[EB/OL]. (2017 - 12) [2018 - 1]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>.

(本文编辑:左双燕)