

· 标准与指南 ·

人感染 H7N9 禽流感诊疗方案(2014 年版)

中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会

【关键词】 流感病毒 A 型, H7N9 亚型; 人; 感染; 诊断; 治疗

Diagnostic and treatment protocol for human infections with avian influenza A (H7N9) (2014) National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China.

【Key words】 Influenza A virus, H7N9 subtype; Human; Infection; Diagnosis; Therapy

人感染 H7N9 禽流感是由 H7N9 禽流感病毒引起的急性呼吸道传染性疾病,其中重症肺炎病例常可合并急性呼吸窘迫综合征、感染性休克,甚至多器官功能衰竭。早发现、早报告、早诊断、早治疗,加强重症病例救治,注意中西医并重,是有效防控、提高治愈率、降低病死率的关键。

1 病原学

禽流感病毒属正黏病毒科甲型流感病毒属。甲型流感病毒颗粒呈多形性,其中球形直径 80~120 nm,有囊膜。基因组为分节段单股负链 RNA。依据其外膜血凝素(H)和神经氨酸酶(N)蛋白抗原性不同,目前可分为 16 个 H 亚型(H1~H16)和 9 个 N 亚型(N1~N9)。禽甲型流感病毒除感染禽外,还可感染人、猪、马、水貂和海洋哺乳动物。可感染人的禽流感病毒亚型为 H5N1、H9N2、H7N7、H7N2、H7N3 等,此次为 H7N9 禽流感病毒。该病毒为新型重配病毒,编码 HA 的基因来源于 H7N3,编码 NA 的基因来源于 H7N9,其 6 个内部基因来自于 H9N2 禽流感病毒。

禽流感病毒普遍对热敏感,对低温抵抗力较强,65℃ 加热 30 min 或煮沸(100℃)2 min 以上可灭活。病毒在较低温下可存活 1 周,在 4℃ 水中或有甘油存在的情况下可保持活力 1 年以上。

2 流行病学

2.1 传染源 目前已经在禽类及其分泌物或排泄物以及活禽市场环境标本中检测和分离到 H7N9 禽流感病毒,与人感染 H7N9 禽流感病毒高度同源。传染源可能为携带 H7N9 禽流感病毒的禽类。目前,大部分为散发病例,有个别家庭聚集发病现象,但尚无持续人际间传播的证据。

2.2 传播途径 具体途径可经呼吸道传播或密切接触感染禽类的分泌物或排泄物而获得感染;或通过接触病毒污染的环境传播至人;不排除有限的非持续的人传人。

2.3 高危人群 在发病前 1 周内接触过禽类或者到过活禽市场者,特别是老年人。

3 发病机制和病理

H7N9 禽流感病毒可以同时结合唾液酸 α -2,3 型受体(禽流感病毒受体)和唾液酸 α -2,6 型受体(人流感病毒受体),较 H5N1 禽流感病毒更易与人上呼吸道上皮细胞(唾液酸 α -2,6 型受体为主)结合,相对于季节性流感病毒更容易感染人的下呼吸道上皮细胞(唾液酸 α -2,3 型受体为主)。H7N9 禽流感病毒感染人体后,可以诱发细胞因子风暴,导致全身炎症反应,可出现急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、休克及多脏器功能衰竭。个别重症病例下呼吸道病毒可持续阳性至病程的 3 周以上。

4 临床表现

根据流感的潜伏期及现有人感染 H7N9 禽流感病例的调查结果,潜伏期一般为 3~4 d。

4.1 症状、体征和临床特点 患者一般表现为流感样症状,如发热、咳嗽、少痰,可伴有头痛、肌肉酸痛、腹泻等全身症状。重症患者病情发展迅速,多在发病 3~7 d 出现重症肺炎,体温大多持续在 39℃ 以上,出现呼吸困难,可伴有咯血痰。常快速进展为 ARDS、脓毒症、感染性休克,甚至多器官功能障碍,部分患者可出现胸腔积液等表现。

4.2 实验室检查

4.2.1 血常规 白细胞总数一般不高或降低。重症患者多有白细胞总数及淋巴细胞减少,可有血小板降低。

4.2.2 血生化检查 多有肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)、天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶升高,C 反应蛋白(CRP)升高,肌红蛋白可升高。

4.2.3 病原学及相关检测 抗病毒治疗之前必须采集呼吸道标本送检(如鼻咽分泌物、口腔含漱液、呼吸道分泌物、气管吸出物),气管深部咳痰或气管吸出物检测阳性率高于上呼吸道标本。有病原学检测条件的医疗机构应尽快检测,无病原学检测条件的医疗机构应留取标本尽快送指定机构检测。

4.2.3.1 核酸检测 对可疑患者呼吸道标本采用 real-time PCR(或普通 RT-PCR)检测 H7N9 禽流感病毒核酸,在人感染 H7N9 禽流感病毒病例早期识别中宜首选核酸检测。对

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2014.01.001

引用格式:中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 人感染 H7N9 禽流感诊疗方案(2014 年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2014, 7:1-3.

重症病例应定期行呼吸道分泌物核酸检测,直至阴转。有人工气道者优先采集气道内吸取物(ETA)。

4.2.3.2 甲型流感病毒抗原检测 呼吸道标本甲型流感病毒抗原快速检测阳性。仅适用于没有核酸检测条件的医疗机构作为初筛实验。

4.2.3.3 病毒分离 从患者呼吸道标本中分离 H7N9 禽流感病毒。

4.2.3.4 动态检测急性期和恢复期双份血清 H7N9 禽流感病毒特异性抗体水平呈 4 倍或以上升高。

4.3 胸部影像学检查 发生肺炎的患者肺内出现片状阴影。重症患者病变进展迅速,常呈**双肺多发磨玻璃影及肺实变影像,可合并少量胸腔积液**。发生 ARDS 时,病变分布广泛。

4.4 预后 人感染 H7N9 禽流感重症患者预后差。影响预后的因素可能包括患者年龄、基础疾病、并发症等。

5 诊断与鉴别诊断

5.1 诊断 根据流行病学接触史、临床表现及实验室检查结果,可作出人感染 H7N9 禽流感的诊断。在流行病学史不详的情况下,根据临床表现、辅助检查和实验室检测结果,特别是从患者呼吸道分泌物标本中分离出 H7N9 禽流感病毒,或 H7N9 禽流感病毒核酸检测阳性,或动态检测双份血清 H7N9 禽流感病毒特异性抗体水平呈 4 倍或以上升高,可作出人感染 H7N9 禽流感的诊断。

5.1.1 流行病学史 发病前 1 周内接触禽类及其分泌物、排泄物或者到过活禽市场,或者与人感染 H7N9 禽流感病例有流行病学联系。

5.1.2 诊断标准

5.1.2.1 疑似病例 符合上述临床表现,甲型流感病毒抗原阳性,或有流行病学史。

5.1.2.2 确诊病例 符合上述临床表现,或有流行病学接触史,并且呼吸道分泌物标本中分离出 H7N9 禽流感病毒或 H7N9 禽流感病毒核酸检测阳性或动态检测双份血清 H7N9 禽流感病毒特异性抗体水平呈 4 倍或以上升高。

5.1.2.3 **重症病例** 符合下列任一条标准,即诊断为重症病例:

(1) X 线胸片显示为多叶病变或 48 h 内病灶进展 > 50% ;

(2) 呼吸困难,呼吸频率 > 24 次/min;

(3) 严重低氧血症,吸氧流量在 3 ~ 5 L/min 条件下,患者血氧饱和度(SpO_2) $\leq 92\%$;

(4) 出现休克、ARDS 或多器官功能障碍综合征(MODS)。

易发展为重症的危险因素包括:

(1) 年龄 > 60 岁;

(2) 合并严重基础疾病或特殊临床情况,如心脏或肺部基础疾病、高血压、糖尿病、肥胖、肿瘤、免疫抑制状态、孕妇等;

(3) 发病后持续高热($T > 39^\circ C$) 3 d 及 3 d 以上;

(4) **淋巴细胞计数持续降低**;

(5) CRP、LDH 及 CK 持续增高;

(6) 胸部影像学提示肺炎。

出现以上任一条情况的患者,可能进展为重症病例或出现死亡,应当高度重视。

5.2 鉴别诊断 应注意与人感染高致病性 H5N1 禽流感等其他禽流感、季节性流感(含甲型 H1N1 流感)、细菌性肺炎、传染性非典型肺炎(SARS)、中东呼吸综合征(MERS)、腺病毒肺炎、衣原体肺炎、支原体肺炎等疾病进行鉴别诊断。鉴别诊断主要依靠病原学检查。

6 治疗

6.1 隔离治疗 对疑似病例和确诊病例应尽早隔离治疗。

6.2 对症治疗 可吸氧,根据缺氧程度可采用鼻导管、开放面罩及储氧面罩进行氧疗。高热者可进行物理降温,或应用解热药物。咳嗽咳痰严重者可给予**复方甘草片、盐酸氨溴索、乙酰半胱氨酸、可待因等止咳祛痰药物**。

6.3 抗病毒治疗 应尽早应用抗流感病毒药物。

6.3.1 抗病毒药物使用原则

(1) 在使用抗病毒药物之前应留取呼吸道标本。

(2) **抗病毒药物应尽量在发病 48 h 内使用**。

重点在以下人群中使用:

① 人感染 H7N9 禽流感病例;

② 甲型流感病毒抗原快速检测阳性的流感样病例;

③ 甲型流感病毒抗原快速检测阴性或无条件检测的流感样病例,具有下列情形者,亦应使用抗病毒药物:

A. 与疑似或确诊病例有密切接触史者(包括医护人员)出现流感样症状;

B. 聚集性流感样病例;

C. 1 周内接触过禽类的流感样病例;

D. 有慢性心肺疾病、高龄、妊娠等情况的流感样病例;

E. 病情快速进展及临床上认为需要使用抗病毒药物的流感样病例;

F. 其他不明原因肺炎病例。

(3) 对于临床认为需要使用抗病毒药物的病例,即使发病超过 48 h 也应使用。

6.3.2 神经氨酸酶抑制剂

6.3.2.1 **奥司他韦**(Oseltamivir) 成人剂量 75 mg, 2 次/d, 疗程 5 ~ 7 d, 重症病例剂量可加倍, 疗程可延长一倍以上。1 岁及以上年龄的儿童患者应根据体质量给药: 体质量不足 15 kg 者, 予 30 mg, 2 次/d; 体质量 15 ~ 23 kg 者, 予 45 mg, 2 次/d; 体质量不足 23 ~ 40 kg 者, 予 60 mg, 2 次/d; 体质量大于 40 kg 者, 予 75 mg, 2 次/d。对于吞咽胶囊有困难的儿童, 可选用奥司他韦混悬液。

6.3.2.2 **帕拉米韦**(Peramivir) 重症病例或无法口服者可用帕拉米韦氯化钠注射液, 成人用量为 300 ~ 600 mg, 静脉滴注, 1 次/d, 1 ~ 5 d, 重症病例疗程可适当延长。目前临床应

用数据有限,应严密观察不良反应。

6.3.2.3 扎那米韦(Zanamivir) 成人及 7 岁以上青少年用法:2 次/d,间隔 12 h;每次 10 mg(分 2 次吸入)。

6.3.3 离子通道 M2 阻滞剂 目前监测资料显示所有 H7N9 禽流感病毒对金刚烷胺(Amantadine)和金刚乙胺(Rimantadine)耐药,不建议使用。

6.4 中医药辨证论治

6.4.1 疫毒犯肺,肺失宣降证(疑似病例或确诊病例病情轻者)

症状:发热,咳嗽,少痰,头痛,肌肉关节疼痛。舌红苔薄,脉数滑。

治法:清热解毒,宣肺止咳。

参考处方和剂量:银翘散合白虎汤

金银花 30 g、连翘 15 g、炒杏仁 15 g、生石膏 30 g、知母 10 g、桑叶 15 g、芦根 30 g、青蒿 15 g、黄芩 15 g、生甘草 6 g 水煎服,每日 1~2 剂,每 4~6 h 口服一次。

加减:咳嗽甚者加枇杷叶、浙贝母。

中成药:可选择疏风解毒胶囊、连花清瘟胶囊、金莲清热泡腾片等具有清热解毒,宣肺止咳功效的药物。

中药注射液:痰热清注射液、喜炎平注射液、热毒宁注射液、血必净注射液、参麦注射液。

6.4.2 疫毒壅肺,内闭外脱证(临床表现高热、ARDS、感染性休克等患者)

症状:高热,咳嗽,痰少难咯,憋气,喘促,咯血,或见咯吐粉红色泡沫痰,伴四末不温,四肢厥逆,躁扰不安,甚则神昏谵语。舌暗红,脉沉细数或脉微欲绝。

治法:解毒泻肺,益气固脱。

参考处方和剂量:宣白承气汤合参黄汤

生大黄 10 g、全瓜蒌 30 g、炒杏仁 10 g、炒葶苈子 30 g、生石膏 30 g、生栀子 10 g、虎杖 15 g、莱菔子 15 g、山萸肉 15 g、西洋参 15 g

水煎服,每日 1~2 剂,每 4~6 h 口服或鼻饲一次。

加减:

高热、神志恍惚、甚至神昏谵语者,上方送服安宫牛黄丸;肢冷、汗出淋漓者加炮附子、煅龙骨、煅牡蛎;

中成药:可选择参麦注射液、参附注射液、痰热清注射液、血必净注射液、喜炎平注射液、热毒宁注射液。

6.4.3 以上中药汤剂、中成药和中药注射液不作为预防使用,应早期使用中西医结合治疗。

6.5 加强支持治疗和预防并发症 注意休息、多饮水、增加营养,给予易消化的饮食,维持水电解质平衡。如出现明显低钠血症,应积极补充氯化钠。对于低钾血症,应给予氯化钾、门冬氨酸钾等补钾治疗。须密切观察病情,监测并预防并发症。抗菌药物应在明确继发细菌感染时有充分证据提示继发细菌感染时使用。

6.6 重症病例的治疗 具体参照《人感染 H7N9 禽流感医疗救治专家共识》重症病例的治疗部分。

7 医院感染防控

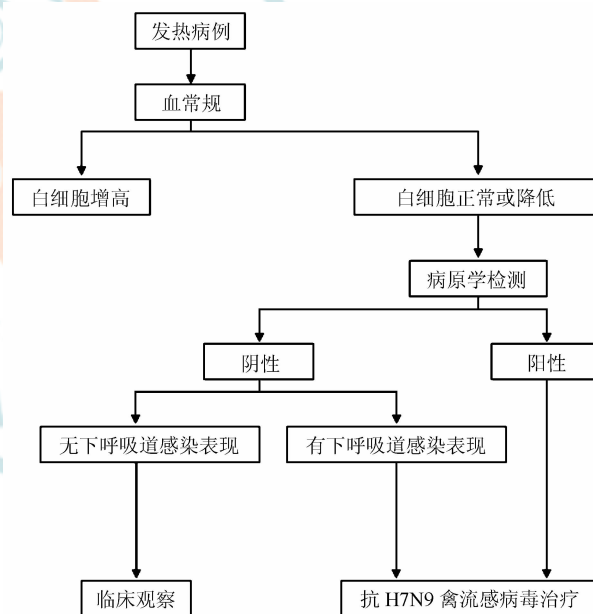
严格规范收治人感染 H7N9 禽流感患者医疗机构的医院感染防控措施。遵照标准预防的原则,根据疾病传播途径采取防控措施。具体措施依据《人感染 H7N9 禽流感医院感染预防与控制技术指南(2013 年版)》的相关规定。

8 转科或出院标准

(1)因基础疾病或合并症较重,需较长时间住院治疗的患者,待人感染 H7N9 禽流感病毒核酸检测连续 2 次阴性后,可转出隔离病房进一步治疗。

(2)体温正常,临床症状基本消失,呼吸道标本人感染 H7N9 禽流感病毒核酸检测连续 2 次阴性,可以出院。

附件:



注:对于血常规检查白细胞不高或者降低的病例,应当行甲型流感或 H7N9 禽流感病原学检测。

1. 具备 PCR 检测条件的,应行 H7N9 或 H7 核酸检测。
2. 不具备 PCR 检测条件的,可先行甲型流感病毒抗原检测。
3. 甲型流感或 H7N9 禽流感病原学检测阳性,抗病毒治疗;病原学检测虽为阴性,但临床高度怀疑的病例,仍应当行抗病毒治疗。

图 1 有疫情地区人感染 H7N9 禽流感早检早治流程图

(收稿日期:2014-01-26)

(本文编辑:金建华)