

流行性感冒诊断与治疗指南(2011年版)解读

黎毅敏 杨子峰

文章编号: 1005-2194(2012)02-0105-04 中图分类号: R373.1⁺3 文献标志码: A

提要:2011年2月卫生部组织我国流感防治研究领域的专家制定并发布了《流行性感冒诊断与治疗指南(2011年版)》(以下简称《2011版指南》)。《2011版指南》从病原学、临床表现、诊断、治疗、预防等方面集中反映了流感的最新进展,强调了诊断和治疗。总体上说,《2011版指南》与先前卫生部发布的各类流感指南的基本原则一致,但是内容更加细化和全面,具有较强的临床指导性。本文就《2011版指南》的背景、定义、要点和特色作一解读。

关键词: 流行性感冒; 流感病毒; 指南

Reading on guidelines for diagnosis and treatment of influenza(2011 Edition). LI Yi-min, YANG Zi-feng. Guangzhou Institute of Respiratory Disease the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510120, China

Summary: In February 2011, the Ministry of Health called on experts in fields of influenza to design this new set of diagnosis and treatment guidelines(2011 edition). This guideline displayed the new progress in fields of etiology, laboratory diagnosis, clinical medicine, and disease control and prevention related to influenza. Also, it laid emphasis on diagnosis and treatment. In general, the new guideline has a consistent principle as previous editions, while the new one is more operative and comprehensive than those before. Therefore, the present review aimed to introduce its background, definition, main points and characteristics.

Keywords: influenza; influenza virus; guideline



黎毅敏,主任医师、教授、博士生导师。广州医学院第一附属医院、广州呼吸疾病研究所重症医学科教授。兼任中华医学会重症医学分会常务委员,广东省医学会危重病医学分会副主任委员,中国医师协会呼吸病学分会副主任委员,中国医师协会危重病学会常务委员,广东省医师协会重症医学分会副主任委员等职。承担多项国家、省自然科学基金项目与合作项目,曾获广东省科技进步一、二等奖多项。参与编撰多部学术专著。

承担多项国家、省自然科学基金项目与合作项目,曾获广东省科技进步一、二等奖多项。参与编撰多部学术专著。

1 背景

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。20世纪以来全球至少有4次流感大流行,其中3次据认为首发于我国。鉴于流感对公共卫生的持续危害,近年来,国外陆续发布

了一些流感防控方面的指南。2009年爆发新甲型H1N1流感后,4月世界卫生组织(WHO)迅即发布了《早期预警和应付建议草案》及《对未发生猪流感国家的初步建议—临床管理和公共卫生措施》,此外还在其网站发布了一系列关于甲型H1N1流感的指导文件,如《人感染新型甲型H1N1流感病毒的临床管理》和《大流行性流感的防范和应对》等。由于预计可能暴发全球性流感流行,美国感染病学会(IDSA)于2009年4月发布了《成人和儿童季节性流行性感冒的诊断、治疗、预防和公共机构暴发的处理指南》。英国、澳大利亚和日本等发达国家也陆续发布了针对流感诊断、治疗以及公共设施爆发管理的指南。这些指南主要依据各自国家,尤其是发达国家的具体情况,各有侧重,既有临床操作规范,也有公共卫生管理。虽然国外指南制定严谨,对我国流感的诊治有重要影响,但我国地域广阔横跨温带、亚热带和热带三个气候区,各地区经济发展不均一,加上流行的病毒型别以及耐药性地域特点,因此我国流感的诊治仍应立足于国情,进行具体分析。以近3年的我国与全球范围的流感流行情况为例,

作者单位: 广州医学院第一附属医院 广州呼吸疾病研究所 呼吸疾病国家重点实验室 广州 510120

电子信箱: dryiminli@vip.163.com

根据中国流感中心的信息,自2009年新甲型H1N1流感大流行后,2010年主要流行毒株为乙型流感(Victoria谱系)和季节性H3N2流感交替流行。2011年主要流行流感亚型为新甲型H1N1流感病毒和乙型流感病毒。这些主要流行株与当年WHO推荐的疫苗株抗原相似性均在87%以上。但从全球范围来看,我国与全球其他地区还是存在一些差异。2011年,在美国和日本新甲型H1N1流感不再是优势毒株,该病毒在南半球的流行模式已呈现出季节性。尤其应当引起流感专家及临床医生关注的新情况是2011年7月起,美国已发现12例散发的人感染新的甲型H3N2流感变异株病例,该变异株的8个片段基因中,7个基因来自在北美猪群中流行的已知H3N2病毒,只有M基因来自新甲型H1N1流感病毒,并可能具备人传人的潜力,而迄今其他国家尚无相关报道。

我国政府卫生部门以及医学界一直十分重视流感的研究和诊治规范制定,参照国外结合本国实际,中华医学会呼吸病学会在2002和2004年陆续制定了《流行性感冒临床诊断和治疗指南(草案)》和《流行性感冒临床诊断和治疗指南(2004年修订版)》,2004年卫生部组织制定了《人禽流感疫情预防控制技术指南(试行)》,2009—2010年陆续制定了《甲型H1N1流感诊疗方案》及其相关的《甲型H1N1流感医院感染控制技术指南(试行)》以及《社区甲型H1N1流感暴发流行控制工作方案(试行)》等一系列指导性文件。它们的制定对我国临床广大医生对流感的诊治水平,促进流感的研究,降低我国各类流感的病死率起到很好的作用。然而随着流感的持续演变,对流感诊断治疗方法的进展不断更新,应急性的针对某一种流感制定种类繁多的推荐或指南,常常使临床医师感到热点太多而目不暇给,也无法适应新的临床常规诊治需求。为了适应新的形势,卫生部医政司组织我国呼吸界和流行病学研究等领域十余位专家集思广益,对近年来发表的相关文献、研究成果和国内外指南进行复习、评估,在此基础上制定了《流行性感冒诊断与治疗指南(2011年版)》指南,力图为临床医生提供一部内容全面、规范化和具可操作性的规范,并在2011年《中华结核和呼吸杂志》第10期刊出。

2 整体框架和定义

《2011版指南》分8个部分。主要包括前言、病原学、流行病学、发病机制和病理、临床表现和实验

室检查、诊断、鉴别诊断和治疗等方面,《2011版指南》较为全面,内容翔实,突出实用并结合国情。一方面和过往国内指南比较,《2011版指南》除了基本保留了2002年版《流行性感冒临床诊断和治疗指南(草案)》和甲型H1N1流感指南等的所有内容和结构,体现了连续性,另外增加了病原学、流行病学、发病机制和病理等三个部分,其中治疗方面新内容较多,增加了重症病例治疗和中医治疗,另外预防也新增了中医部分。先前的国内指南以往大多针对某一类流感制定,如对季节性流感、高致病禽流感或甲型H1N1流感等。本次《2011版指南》主要讨论了甲型和乙型流感病毒引起的季节性流感,也包括了新甲型H1N1流感和人禽流感。因为甲乙型流感、新甲型H1N1流感及人禽流感等实际上均属流感,因而在诊断、治疗方面具有许多共性,将其统一讨论更易于推广和具有通用参考价值。目前国内文献或文件对“swine-originated H1N1”、“swine influenza”、“pandemic 2009 H1N1”、或“pandemic H1N1”译法尚未统一,采用“甲型H1N1流感”、“猪流感”或“新甲流H1N1”者均有,《2011版指南》均统一为“新甲型H1N1流感”。译法的统一将有利于今后临床科室在流感研究的总结、分析以及相互的比较等。由于流感在流行病学上最显著特点为:突然暴发,迅速扩散,季节性强。指南为此专门描述了散发、爆发、流行和大流行等流行病学术语的定义。

3 《2011版指南》的要点

3.1 流感病原学、流行病学、发病机制和病理的基本知识和最新研究进展 需要注意在婴幼儿流感以及人H5N1禽流感病例中,可出现长达1~3周的长期排毒期,免疫缺陷患者也可能出现相应的延长排毒。这些流行病学方面的新进展将有助于临床医师掌握特殊流感病例的管理和隔离措施。针对新甲型H1N1流感流行期间屡有重症病例的报道,强调了重视重症病例高危人群的概念。

3.2 临床表现和实验室检查 《2011版指南》的临床表现部分主要阐述了流感症状的特征,细化了不同人群的临床表现形式,增加了特殊人群的临床表现。诸如一般儿童可能表现为轻型流感,但婴幼儿流感样症状不典型。老年人因多有呼吸系统和心血管系统原发病,因此病情较重。妊娠妇女易于发展成为重症病例,2009年美国起初确诊的死亡病例中有6%是孕妇,但孕妇在普通人群中所占比例只有1%。免疫缺陷人群也易于出现肺炎,病死率高。增

加了重症病例的临床表现内容,除了流感病毒性肺炎外,还需注意心脏损害、神经系统损害及肌炎和横纹肌溶解综合征等肺外表现。指南列出了各类并发症的临床特点和诊断线索,包括继发性细菌学肺炎和其他病原菌感染所致肺炎以及其他病毒性肺炎等,这对临床医师进一步认识和熟悉流感的不同临床表现很有帮助。

实验室病原学检查方面,除了病毒分离、核酸检测以及血清抗体检测外,随着病毒抗原快速检测方法的建立并逐步进入临床应用,增加了可供临床门诊或病房进行检测使用的快速抗原检测方法,有助于对流感的早期发现和治疗。但对结果解释必须综合分析患者的流行病史和临床症状,临床医师需有对流感流行期和非流行期可能存在的假阳性和假阴性的考虑。

3.3 诊断 规范化的诊断是《2011版指南》的一个重点,这需要广大医生深刻理解和掌握。随着新甲型H1N1流感向季节性流感的演变,取消了针对新甲型H1N1流感关于疑似病例、临床诊断病例以及确诊病例的定义及其相关的临床分类处理原则。由于我国不同地区社会经济及生活水平不一致,一些基层医院设备和技术条件不足,临床医疗机构的病毒检测水平参差不齐,决定了广大基层医院仍然主要依赖临床诊断。强调临床医师应重视考虑使用流行病学资料作为诊断流感的主要依据之一。根据流感流行期间和任何期间两种情况进行临床诊断的考虑。在流行季节,要充分考虑一些可能感染流感病毒的提示因素,包括发热和呼吸道症状;在任何时期,只要到过流行地区或暴发的公共场所,当出现急性发热和呼吸道症状时就要考虑流感。采集标本后要尽快检测,但根据病毒临床检测尚不普及的国情,不提倡无前提或无条件情况下作病原学检查,但为了确保在一些明确诊断与否会对临床处理产生影响的病例的确诊,指南提出了宜积极安排病原学检查的情况。确诊标准基本延续了先前的指南,对于重症和危重病例,本版指南统一为重症流感判断标准,有关标准涵盖了《甲型流感H1N1诊疗方案(2010年版)》中有关指征。鉴别诊断方面,由于流感临床表现本身无特异性,起病初期常有上呼吸道感染症状,常与普通感冒和其他类型上呼吸道感染相鉴别。但部分病例随着病情进展可能会有合并气管-支气管炎需要急性气管-支气管炎鉴别,合并肺炎还需与其他肺炎鉴别。还需注意到应与伴有发热的非感染性疾病相鉴别。

3.4 治疗 基本原则与我国之前指南基本相同。避免盲目或不恰当使用抗菌药物,惟有在流感继发细菌学肺炎、中耳炎和鼻窦炎等时才有使用抗生素指征。对于抗病毒药物的使用,目前仍是以M2离子通道抑制剂和神经氨酸酶(NA)抑制剂为主,其中国际上公认的两种NA抑制剂(磷酸奥司他韦和扎纳米韦)均已成功进入中国内地,《2011版指南》对这些药物进行了介绍,即使流感病程常具自限性,但还应重视尽早使用这类药物对缓解流感症状、缩短病程、降低并发症发生率等临床益处,尤其是对于有并发症高危因素的患者。本次指南也关注到流感病毒耐药的新动态。近年来我国和全球几乎100%的季节性甲型流感病毒(H1N1、H3N2)和2009年甲型H1N1流感病毒对烷胺类药物耐药。美国、日本等国家报道超过90%的季节性甲型流感病毒(H1N1)对奥司他韦耐药,WHO西太平洋地区的监测数据也显示中国的季节性甲型H1N1流感病毒(2008—2009年度)的奥司他韦耐药株的比例已达28%。耐药性极大困扰着现有抗流感病毒药物治疗,也足见流感药敏方面知识更新的迫切性。《2011版指南》建议临床医师在用药时尽可能的掌握国家流感中心的公开监测信息动态,结合本地实际选用敏感药物。但实际上我国在病毒亚型鉴定和耐药监测不普及的情况下,作为全国性指南必须考虑到不同地区及国情,因此也提出了经验用药的建议,可以考虑使用可能有效也相对便宜的抗病毒作用的药物,减少经济支出。甲型流感可选用扎纳米韦、磷酸奥司他韦、金刚乙胺和金刚烷胺;乙型流感病毒可选用磷酸奥司他韦或扎纳米韦。

对于重症住院患者的治疗也是一个关注重点,病因学治疗十分重要,抗病毒治疗越早越好,磷酸奥司他韦可加倍剂量(例如成人150 mg,每日2次)和疗程(>5 d)。虽然没有可靠的证据评价这种疗法对于严重流感疾病的疗效。但有限的人H5N1禽流感治疗经验提示加倍剂量和延长疗程策略可能是合适的和有益的,患者也能耐受。此外,因国外已有扎纳米韦注射剂型,对于重症病例是否可以考虑静脉注射扎纳米韦,《2011版指南》也提出了建议,但前提是需要在国家食品药品监督管理局获得相关最新的注册和临床试验信息以资参考后才可使用。临床医生加深对上述药物的药理、临床疗效和安全性的认识,有利于提高临床治愈率,降低病死率。重症流感病例往往进展迅速,病情凶险和社会影响较大,《2011版指南》除了对抗病毒药物治疗外,还对重症

救治着墨较多,包括了呼吸支持、循环支持、肾脏支持以及糖皮质激素治疗等内容。之前的《甲型 H1N1 流感诊疗方案(2010 年版)》对重症和危重症病例,提出可在保证医疗安全前提下,考虑使用流感近期康复者血浆或免疫接种者免疫血浆进行治疗,但这类疗法仍缺乏循证医学依据,临床应用也不普遍,因此最后未将其写入本次指南。中医治疗部分,不再仅仅是经验性总结。本次指南中的中药疗效研究(银翘散加麻黄桂枝汤和莲花清瘟胶囊)也有国内两个较大样本的循证医学研究结果,值得鼓励和推广。

3.5 预防 预防流感最有效的手段仍是接种疫苗,且必须与当前流行毒株的型别基本匹配,高危人群应当优先接种。机构内爆发流行时应积极进行病原学检测和采取必要隔离措施,降低进一步传播风险。考虑到流感病毒变异很快,而疫苗的研发和生产则相对滞后的现实,如 H1N1 流感疫苗的研制,即使国家一再缩短审批环节和时间,也是在流感爆发半年后才上市。提出了预防性用药的原则。由于药物预防不能代替疫苗接种,也可能引起不必要的耐药性产生,建议抗流感病毒药物预防只能作为没有接种疫苗或接种疫苗后尚未获得免疫能力的高合并症风险人群的紧急临时措施。

4 结语

《2011 版指南》为流感的诊断、检测与药物治疗、预防提供了操作规范,希望能达到指导日常临床诊治工作的作用。本次指南遵循国际标准和最新进展,很大程度参考了 WHO、美国、日本等机构或国家的最新指南;又与国内具体实践相结合,总结了我国医学界近年来在季节性流感、人禽流感及新甲型 H1N1 流感等重大呼吸道传染防治方面的经验和成果。《2011 版指南》与先前卫生部发布的各类流感指南的基本原则一致,但是内容更加细化和全面,具有较强的临床指导性。

总的来说,此次制定的指南具有以下特点:(1) 过往国内分别针对季节性流感、人禽流感和新甲型 H1N1 流感单独制定诊疗方案或指南,因此常常有一定应急性和被动性,不利于融会贯通,考虑到上述三者均属流感,在诊断、治疗方面具有许多共性,将三者统一在一部综合性指南中,有利于临床医师了

解和掌握流感的诊疗规律,更为主动以应付不断来袭的新发流感。(2) 本次指南是在对近年(大多近 10 年)发表国内外权威文献和国内外多部流感指南进行系统分析的基础上制定的,反映了最新的流感研究进展和综合性成果。本版指南与国内先前发布的各类流感指南原则一致,只是进一步细化和全面描述,而且在合理吸收国外指南精华基础上,充分考虑我国国情。国外指南选择用药方案都是基于美国、日本或欧洲各国的具体情况,这与我们国情有很多不同。比如指南中对磷酸奥司他韦的耐药性,国内和国外都不一样,针对先前的季节性甲型流感美国和日本(季节性流感耐药率可高达 100%)对于季节性甲型流感已不再首选磷酸奥司他韦而更为推荐扎纳米韦,但是国内由于一直没有普及使用这类药物,故仍有较高的药敏性,所以我们并没有完全照搬国外的指南。(3) 十分重视诊断与治疗,而且描述十分详细,有很强的实用指导价值。《2011 版指南》简明介绍了流感流行期和任何时期的诊断标准,进一步需要作病原学诊断的标准,临床医师如何合理解释快速抗原检测结果,确诊的标准,重症流感的判断标准;如需应用抗病毒治疗如何选择抗病毒药物,包括用药指征、剂量和用法、最佳时机等,重症治疗的原则是如何。这些内容既与 WHO 及其他国家指南相衔接,又是对目前我国流感临床诊治现状的进一步拓展和补充。

然而必须承认,指南仍有一些不足之处,与国外指南存在一定的差距。《2011 版指南》为了尽可能的描述详细,篇幅叙述较长,可能不是很便于阅读和记忆。其次国外指南对于最新文献进行分析,对每条建议或结论的支持证据标明了级别和出处,与之相比,国内制定的指南还比较粗糙、笼统和不够细化,这也与我国国情有关。最关键的不足就是缺少国内相关临床研究资料的支持,我国各类流感流行病学资料、实验室诊断资料、治疗学资料等也很不完整,更缺乏多中心、大样本的调查数据。但是这些不足有赖于我国医学同道们通过更多的临床实践和研究,进一步完善和丰富指南内容,为更好的诊治流感提供更好的临床指引。最终实现国内流感指南的每段话或每条建议的推荐都能有我国自己的坚实的循证医学依据,而且兼具中国特色。

2012-01-04 收稿 本文编辑:张建军