

严重急性呼吸综合征——挑战与征服

修燕 赵琦 姜庆五* 徐飏

中图分类号:R181.1

文献标识码:A

严重急性呼吸综合征 (severe acute respiratory syndrome, SARS), 又称传染性非典型肺炎, 目前认为是由 SARS 冠状病毒引起的急性呼吸系统传染病, 其病死率可能高达 15%。WHO 估计 SARS 的病死率根据感染年龄的不同在 0~50% 之间^[1]。

首例 SARS 病例出现在我国广东省。2002 年 12 月 6 日~2003 年 2 月 9 日, 广东省发现 305 例不明原因的急性呼吸综合征, 其中 5 例死亡^[2]。该病主要波及病人的家庭成员和医务人员。2 月下旬, 中国香港和越南相继爆发。3 月 10 日, 香港 Wales 医院 18 位医务人员发病。几天内, 该医院 50 余名医务人员出现发热症状^[3]。越南和香港的肺炎爆发, 几乎都是在医院的环境中, 医务人员是高危人群。3 月中旬, 新加坡和加拿大发现 SARS 病人, 3 月 12 日 WHO 发布神秘肺炎全球卫生警报。此后, 全球有 32 个国家和地区报告发现 SARS 病人, 截止 5 月 15 日, 全球累计病例已达 7 699 人。我国疫情最为严重, 在 WHO 报告的病例中有 2/3 发生在我国。

1 SARS 冠状病毒的发现

首先流行于我国广东省的非典型肺炎, 于 2003 年 2 月 11 日向全球报道。最初认为病原体可能是一种禽流感病毒: 2003 年 2 月 19 日, 研究者从中国香港一儿童病例中分离出一种禽流感病毒 (H5N1)。该病毒与起源于鸟类的流感病毒相似, 1997 年曾在香港引起人群疾病爆发。但是其后的研究排除了这一病原学推断。

大约同时, 中国报道在一个广东 SARS 死亡病例的组织中, 通过电镜发现衣原体。这个发现同样没有得到其他国家实验室的支持。

2003 年 3 月 17 日, WHO 召集来自 9 个国家的 13 个实验室成立多中心研究网络致力于 SARS 病原学研究和探索有效的诊断方法。该网络利用现代信息技术, 便于共享 SARS 病人的临床信息和生物标本。

研究中心通过固定的电话会议、安全网站交流 (最初每天一次) 信息, 加速了 SARS 的病原学研究。我国政府也投入大量人力、物力进行 SARS 临床治疗、预防以及实验室研究, 并于 3 月 28 日正式加入 WHO 研究网络。

2003 年 3 月下旬, 中国香港、德国和美国的实验室通过细胞分离培养、电镜检查、PCR 检测特殊基因序列以及微阵列技术、间接荧光免疫抗体实验等^[4-6], 发现一种新型冠状病毒是导致 SARS 的病原体。3 月 21 日, 香港大学的科学家从患者体内发现病毒, 初步认为这是冠状病毒。3 d 后, 美国 CDC 肯定了这个发现。2003 年 4 月 16 日在日内瓦会议上, 世界卫生组织正式宣布以前从未在人类和动物中发现的新型冠状病毒是 SARS 的病原。新病毒临时命名为 SARS-CoV。此后不久, 加拿大的实验室和疾病控制中心公布了新型冠状病毒的基因序列^[7,8], 表明该病毒不属于任何已知的冠状病毒株。之后对 SARS-CoV 的研究表明该病毒属于动物病毒, 其一般宿主尚不明, 该病毒穿越了种属的分界而感染了人类^[9]。

SARS-CoV 病毒属于巢状病毒科, 冠状病毒目, 冠状病毒属。成熟的冠状病毒具有病毒包膜, 多数是具有放射状棒状颗粒, 直径为 60~220 nm^[9,10]。对感染细胞的电镜观察显示: 冠状病毒在细胞膜边缘的细胞质和粗糙的内质网网状组织的囊腔中。细胞外的颗粒堆积成簇, 常沿着质膜表面分布。

有关 SARS-CoV 病毒稳定性、对环境和消毒剂耐受力的研究一直在进行。初步结果显示: SARS 冠状病毒在粪便 (尿) 中于室温条件下存活 1~2 d, 腹泻病人粪便中存活 4 d 以上 (高 pH 时)。正常粪便中存活 6 h 以上, 在干燥的塑料表面存活达 48 h^[11]。

4 ℃ 和 -80 ℃ 环境下感染细胞培养到 21 d, 病毒浓度轻微减少, 表明该病毒比其他已知的人类冠状病毒的稳定性要强得多; 室温下每两天, 病毒下降 1 个数量级。加热到 56 ℃, SARS-CoV 活力迅速下降, 1 万单位的病毒在 56 ℃ 的温度下 15 min 可以杀灭。当暴露于一般的消毒剂 and 定影剂中时, 病毒失去感染力。

作者单位: 复旦大学公共卫生学院流行病学教研室, 上海 200032

* 通讯作者: E-mail: qwjiang@shmu.edu.cn

2 临床诊断与治疗

2.1 症状与体征 SARS 临床表现是非特异性的,与其他病原体如军团菌、支原体和衣原体引起的“非典型肺炎”的表现很相似。在 SARS-CoV 感染 2~10 d 后,病人出现发热($>38.0^{\circ}\text{C}$),同时伴随寒战、头痛、头昏、肌肉酸痛不适等症状^[3,12-15]。多痰、咽喉疼痛、流涕、恶心、呕吐以及腹泻不多见^[3]。体格检查显示绝大多数病人有发热,肺底部可听见吸气鸣音,一般没有呼吸困难。

2.2 实验室检查 白细胞、淋巴细胞、血小板减少,乳酸脱氢酶水平增高,天门冬氨酸转氨酶水平增高,肌氨酸激酶水平增加^[13-15]。白细胞下降主要是淋巴粒细胞减少。

2.3 胸片 在发热出现前,甚至整个临床病程中,胸片所见都可能是正常的。但发热出现时,多数病人胸片显示异常。典型的胸部 X 片表现首先是单侧、小片状阴影,1~2 d 后发展为双侧、弥漫性有空隙或者融合的浸润性阴影^[3]。

在中国香港的一项研究中,104 例患者中 59 例出现单侧单中心阴影,49 例有单侧肺多个病变或者双肺阴影,最后所有患者均可见肺部空洞改变。最初的胸片几乎与其他原因的支气管炎表现没有区别,未见胸腔积液、空洞以及肺门淋巴结肿大等。呼吸系统症状及肺部听诊与胸部 X 片表现严重程度不一致。一些临床表现恶化的患者,空洞现象可能在体积和范围上扩大,一般入院 7~10 d 后胸片表现加重^[3,15]。

香港的研究机构建议:胸片可能提供重要的诊断线索,尤其在病后 1 wk 左右,双肺出现弥漫性阴影,肺部透明度与呼吸系统破坏程度相关。

2.4 诊断 早期 SARS 很难与其他病毒感染相区别,诊断延误是 SARS 流行和蔓延的主要原因^[16]。SARS 患者诊断主要依靠非典型肺炎的临床表现以及与 SARS 患者或者疑似病人的接触史,特别是接触其呼吸道分泌物和/或其他体液。疑似病人诊断性检查应当包括胸片、血氧定量检查、血培养、痰格兰氏染色和培养、滤过性呼吸道病原体检测,尤其是 A、B 流感病毒和呼吸道合胞体病毒,也应该考虑尿的肺炎球菌和军团菌抗原实验^[14]。临床医生在明确诊断前应当保留患者的临床标本,如呼吸道分泌物、血液和血浆,以便进一步检查;收集每一个符合 SARS 定义的患者急性期和康复期(症状出现 21 d 以后)血清标本以备进一步确诊使用。

WHO 的 SARS 病人定义是:体温超过 38°C ,有下呼吸道症状,有 SARS 病人接触史或者 SARS 疫区旅行史。如果疑似病人具有:①胸片显现炎性渗出的

肺炎表现,②急性呼吸窘迫综合征,③不明原因呼吸系统疾病导致死亡,尸检发现无明确原因的急性呼吸系统病理学表现,则可认为是 SARS 病例^[17]。

美国 CDC 的 SARS 病人定义中,增加了 SARS 冠状病毒感染的实验室标准^[18]。

WHO 将疑似病人定义为:①2002 年 12 月 1 日以后具有下列表现:高热($>38^{\circ}\text{C}$)和咳嗽或者呼吸困难,同时在症状出现前 10 d 有下列一种或者几种暴露史:与 SARS 病人或者疑似病人密切接触史;SARS 疫区旅游史;居住在 SARS 流行区。②2002 年 12 月 1 日后,不明原因的呼吸道疾病死亡,未做尸体解剖,并在症状出现前 10 d 有上述暴露史。

由于目前 SARS 采用排除诊断法,因此,报告的病例随着时间推移可能发生改变。

2.5 治疗 迄今为止,SARS 尚无有效的治疗方法。对于进行性加重的患者,应加强护理和对症治疗。利巴韦林和激素是过去两个月里最常用的治疗药物。利巴韦林是广谱抗病毒药,具有抗 RNA 病毒的作用,一般认为 SARS 患者的症状改善是由于利巴韦林和激素的联合作用的结果^[3,14,15],该方面报道主要来自香港。一些临床医生使用小于香港医生推荐的激素剂量治疗时未见症状改善^[16]。实施治疗时同时应给予患者抗溃疡预防,注意检测血红蛋白、网状细胞、血糖以及血钾浓度。由于利巴韦林具有致畸作用和其他很多方面副作用,如导致严重的溶血性贫血等^[19],因此,即使在香港,是否将利巴韦林继续作为 SARS 治疗方案的一部分,也一直有所争议,该疗法的有效性有待深入评价。

钟南山院士提出 4 条有效的治疗经验:①病人出现流感样症状时,采用中西医结合方法,清热解毒治疗有效;②胸片肺纹理或活组织病理改变酷似纤维化改变时及时用大剂量糖皮质激素;③病人出现缺氧呼吸困难时,及早采用无创通气;④对中后期严重免疫功能低下者,关注继发感染^[20]。血清疗法是正在实验中的一种治疗方法,其疗效有待研究观察,目前主要用于病情发展较快,有生命危险的患者以及患病孕妇。虽然尚无通过血液传播 SARS 的临床报道,但在理论上将不能排除血液传播的可能性,因此恢复期患者的血清宜在治愈 3 个月后采集和使用。

2.6 预后 在小部分康复的患者中,发现不同程度的肺组织纤维化。该变化的生理学机制尚不清楚。SARS 患者真正完全恢复比较困难。无论如何,长期预后尚需要长时间监测。

3 流行病学

与其它传染病一样, SARS 的流行必须具备 3 个环节, 即传染源、传播途径和易感人群。只有 3 个环节共同存在, 而且在一定的自然因素(如气候条件等)和社会因素(如人口流动等)作用下, 才能形成流行过程。

3.1 传染源 目前认为 SARS 患者(probable case)是主要的传染源, 其临床症状期的传染性强, 潜伏期以及恢复期也有传染性, 但较临床期要弱^[21]。疑似病人(suspect case)的传染源意义因其最终的诊断而异。

3.2 传播途径 SARS 的传播途径还不完全明了。大多数新感染的病例发生在与患者密切接触的人群(如家庭成员, 医务工作者或者其他一些未采取预防措施者)的事实提示: 病毒主要通过近距离飞沫、直接或者间接接触传播^[22]。患者的呼吸道分泌物中病毒浓度高, 在康复期患者的粪便中发现少量病毒 RNA^[4], 因此粪便可能是潜在的传播途径之一。除飞沫之外其他形式的空气传播似乎不是主要的传播途径, 但是一些病例中传播迅速值得重视, 尤其是起源于香港的宾馆^[23]和淘大花园居民区的 SARS 爆发表明, 除了飞沫之外, 其他形式的空气传播的可能性目前尚不能排除。不能排除血液传播的可能^[24]。

3.3 人群易感性 SARS-CoV 是新发现的一种冠状病毒, 人群普遍易感。有研究显示在 SARS 病人中, 15 岁以下儿童很少, 其临床症状也较成人和青少年轻, 原因不明。

3.4 流行特征(以下资料来源于 WHO 和中国卫生部疫情报告)

3.4.1 地区分布 SARS 病例分布于全球 32 个国家和地区, 主要集中在中国的内地、香港、台湾及新加坡和加拿大(疫情更新参见 <http://www.who.int/csr/sars/en/>)。我国疫情相对比较严重, 全国内地有 26 个省、市、自治区报告疫情, 病例主要集中北京、广东、山西、内蒙古、河北和天津, 更新资料参见卫生部疫情报告。中国内地病例分布网络地理信息系统参见 <http://www.chinacdc.net.cn/feiyan/gis/default.html>。

3.4.2 人群分布 各年龄人群均可发病, 其中以中青年为主, 儿童和老人较少, 可能是不同年龄人群感染机会不同导致的。死亡则以 50 岁以上患者为多。

性别分布基本无差异, 男女均可患病。天津卫生局 5 月 12 日公布的疫情分析显示: 报告的病例中 68.1% 为女性。北京 5 月 7 日首次公布的报告病例中, 男性占 50.34%, 女性 49.66%, 基本持平。总之, 性别分布特征可能存在职业因素影响, 尚需要更多的疫情数据支持。

SARS 可感染不同职业人群, 北京截止 5 月初报告的病人中, 职业划分, 排在前三位的分别是医务人员

(17.66%)、干部职工(12.07%)和离退休人员(10.44%)。目前, 山西、内蒙古和河北的民工和农民感染有上升趋势。山西病例中学生的比例有所上升。

4 SARS 的控制

对任何传染病疫情, 只要掌握其流行规律、控制传染源和切断传播途径, 即使在原因不明, 不具备特异性的预防、诊断、治疗措施的情况下, 也可以在相当程度上控制其流行。SARS 也不例外。根据 WHO 的疫情报告, 世界各地发生的 SARS 多为输入型, 东南亚有病例的输入, 但没有成为疫区, 一方面是气候有利于控制疫情, 另一方面是由于采取了及时有效的管理措施。目前, 世界各个国家与地区正根据当地 SARS 流行特点、卫生服务体系特点和人群生活习惯等, 积极采取有效的措施控制疫情发展。其中不乏成功控制 SARS 的国家和地区。

4.1 越南 在 2 月 23 日第一个输入型病例进入越南至今短短两个月内, 就成功控制了疫情, 成为第一个宣布控制 SARS 的国家。WHO 将越南采取主动措施发现和预防 SARS 的做法概括为 6 点: 尽早发现 SARS 患者、了解其行踪及接触者; 将患者在医院有效隔离; 很好地保护治疗 SARS 的医护人员; 对疑似病人进行全面检查和隔离; 对国际旅行者进行出境检疫; 向其他政府和国际性权威机构及时通报, 共享信息。

4.2 加拿大 具体措施为①以隔离作为防止 SARS 传播的主要手段; ②及时启动应急程序, 为防“非典”扩散提供必要的保证; ③加强宣传工作, 使公众能及时了解“非典”防治的知识和途径, 并向公众提供直接的咨询服务; ④及时向社会公布病情传播情况。4 月 28 日世界卫生组织将多伦多从旅游警示地区中去除。

4.3 中国香港 取得目前的成绩, 主要是采取了有效的公共卫生措施, 对民众施以积极的公共卫生教育, 同时研究好的治疗方法, 并和大陆、WHO 及国际社会进行合作。由于最初的感染主要发生在医院, 香港卫生署特别加强了对医院的控制, 对医务人员进行培训, 建立感染控制网络。

4.4 中国上海 积极吸取广东、香港、北京的经验教训, 在疫情没有蔓延至上海时就建立了相应的防范体系, 加强了出入境检疫、做好医务人员的防护。同时在输入型病例进入上海后, 及时地对病例、疑似病例以及接触人群开展治疗、隔离防护, 并迅速开展流行病学调查, 有效地预防了疾病的蔓延。上海市各级政府的高度重视和高效运作是取得成功的关键, 而各级卫生部门加强协作, 积极开展有效的健康宣教, 提高人民的卫生知识和自我防病意识也是重要原因之一。另外, 上

海市及时修改制定了部分法规,加强了对 SARS 的管理与控制。自首例病例报告以来,上海市政府、各高校和科研机构积极开展各种科研活动,加大科研投入,为制定合理的防治措施提供了有力的依据。

5 结语

SARS 的出现,使我国的公共卫生体系和疾病控制面临新的挑战。我国人口众多,卫生体系薄弱,人口的流动性强,增加了 SARS 控制的难度。有人将 SARS 的控制比喻成一场没有硝烟的战争,又有人称之为“真正的与疾病抗争的人民战争”。SARS 的控制,已经成为公民参与的公众行为。守望相助、众志成城是胜利的保障。

参 考 文 献

[1] WHO Update 49: SARS case fatality ratio, incubation period[EB/OL]. May 7, 2003. <http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003-05-07a/en/>

[2] WHO, WER 7/2003. Acute respiratory syndrome, China. [EB/OL]. March 12, 2003. <http://www.who.int/csr/don/2003-03-12/en/>

[3] Lee N, Hui D, Wu A, *et al.* A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348: 1986 - 1994.

[4] Drosten C, Gunther S, Preiser W, *et al.* Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome[EB/OL]. *N Engl J Med*, 2003, 348: 1967 - 1976.

[5] Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, *et al.* A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348: 1953 - 1966.

[6] Peiris JSM, Lai ST, Poon LLM, *et al.* Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome[J]. *Lancet*, 2003, 361: 1319 - 1325.

[7] Marra MA, Jones SJ, Astell CR, *et al.* The Genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science*, 2003, 300: 1399 - 1404.

[8] Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, *et al.* Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome[J]. *Science*, 2003, 300: 1394 - 1399.

[9] Ludwig B, Kraus FB, Allwinn R, *et al.* Viral zoonoses - A threat under control[J]. *Intervirology*, 2003, 46: 71 - 78.

[10] Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, *et al.* Prospective study of the clinical progression and viral load of SARS associated coronavirus pneumonia

in a community outbreak[EB/OL]. <http://www.who.int/csr/sars/prospectivestudy/en/index.html>.

[11] WHO. First data on stability and resistance of SARS coronavirus compiled by members of WHO laboratory network [EB/OL]. <http://www.who.int/csr/sars/survival-2003-05-04/en/index.html>.

[12] CDC. Preliminary clinical description of severe acute respiratory syndrome[J]. *MMWR*, 2003, 52: 255 - 256.

[13] Peiris J, Lai S, Poon L, *et al.* Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome[J]. *Lancet*, 2003, 361: 1319 - 1325.

[14] Poutanen SM, Low DE, Henry B, *et al.* Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348: 1948 - 1951.

[15] Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, *et al.* A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348: 1948 - 1951.

[16] Hsu LY, Lee CC, Green JA, *et al.* Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore: clinical features of index patient and initial contacts[EB/OL]. <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/volno6/03-0264.htm>.

[17] WHO. Case definitions for surveillance of severe acute respiratory syndrome(SARS)[EB/OL]. <http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/en/>

[18] CDC. Updated interim surveillance case definition for severe acute respiratory syndrome (SARS)"[EB/OL]. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5217a5.htm>

[19] Koren G, King S, Knowles S, *et al.* Ribavirin in the treatment of SARS: a new trick for an old drug[J]. *CMAJ*, 2003, 168. Published online on Apr. 25, 2003. <http://SARS.Reference.com/link.php?id=3>.

[20] 田晓清. SARS 临床诊治现状——钟南山[N]. *中国医学论坛报*. 2003, 4 月.

[21] 北京积水潭医院呼吸科专家做客实录[EB/OL]. http://news.sohu.com/57/09/news_208670957.shtml.

[22] Seto WH, Tsang D, Yung R, *et al.* Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS)[J]. *Lancet*, 2003, 361: 1519 - 1520.

[23] CDC. Update: Outbreak of severe acute respiratory syndrome - worldwide[J], 2003. *MMWR* 2003, 52: 241 - 248.

[24] WHO. WHO recommendations on SARS and blood safety [EB/OL]. <http://www.who.int/csr/sars/guidelines/bloodsafety/en/ptint.html>.

(收稿日期:2003-05-23 编辑:庄兆农)

向抗击 SARS 的医疗卫生工作者致敬