

传染性非典型肺炎的病因研究和 现场调查思路

罗会明 余宏杰 倪大新 殷文武 高立东 莫建军 杨维中
颜江瑛 梁国栋 曾光 李立明

2003年1月2日广东省卫生厅首次接到传染性非典型肺炎聚集性病例的报告,即日组织现场调查,之后国内其他部分省市自治区相继出现疫情。该类肺炎与已知的由肺炎支原体、肺炎衣原体、军团菌及常见的呼吸道病毒所致的非典型肺炎不同,其传染性强,病情较重、进展快,危害大。2003年4月16日,世界卫生组织(WHO)已公布经全球13个实验室联合攻关,确认引起本次传染性非典型肺炎的病原体为新型冠状病毒[严重急性呼吸道综合征(severe acute respiratory syndromes, SARS)病毒]。

一、疫情的基本特征

1. 临床特点:起病急,以发热为首发症状,多为高热,偶有畏寒;体温多高于 38°C ,并持续1~2周以上;可伴有头痛、关节酸痛、全身酸痛、乏力、胸痛、腹泻;可有咳嗽,多为干咳、少痰,偶有血丝痰,呼吸道症状不明显。常无上呼吸道感染的卡他症状。严重者出现呼吸加速,气促或进展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。肺部体征不明显,部分病例可闻及少许音,或有肺实变体征。

①外周血象:早期白细胞总数无明显增高。晚期合并细菌性感染时,白细胞总数可升高。部分病例血小板可减少。多数重症病例白细胞总数减少, CD_4 淋巴细胞减少。②肺部影像学:肺部有不同程度的片状、斑片状浸润性阴影或呈网状样改变,部分病例进展迅速,呈大片状阴影;常为双侧改变,阴影吸收消散较慢。患者肺部阴影与症状体征可不一致。

2. 流行病学特点:

(1)传染源:本病来源尚未明确。

①SARS患者:目前已知患者是本病的主要传染源。感染后约经过1~12天(平均4~5天)的潜伏

期,出现发热等症状,然后出现咳嗽,多为干咳、少痰。感染初期咳嗽症状明显,患者的传染性较强。潜伏期的传染性不详。排毒量与排毒时间一般与病情轻重呈正比关系。少数病例传染性特强,存在超传播者(super-spreader),即并非所有病例都有同等传播能力,有的病例排毒量大,排毒时间长,特别是咳嗽症状明显、行气管插管术时喷出飞沫量多者,可能是最危险的传播者。通常爆发中的“首发或首批”病例、流行中的早期病例传染性强、致病力也强,随着疫情的发展,大多数毒株毒力、传染性均减弱。但在流行的过程中,也存在病原发生变异,个别毒株的传染性、毒力会增强的可能性。

②病原携带者(隐性感染者):共同暴露于SARS病例后,部分人不发病,隐性感染的比例尚不清楚。隐性感染者在该病传播中的流行病学意义有待进一步研究。

③其他传染源:流行病学调查初步显示,广东省部分城市的首发病例为厨师或市场采购人员,以及少数聚集性病例中的“首例”,一定数量的散发病例没有同类病例密切接触史,由此推测本病可能存在其他传染来源,其中可能为动物源性传染病。传染源可能包含某种或几种动物,但具体不详,有待开展动物专题调查后进一步确定。

(2)传播途径:以近距离飞沫传播为主,也存在通过接触呼吸道分泌物传播的途径,可通过被污染的手、玩具等经口鼻而传播,是否存在其他途径尚不清楚。密切接触是指治疗或护理、探视病例,与病例共同生活;直接接触病例的呼吸道分泌物或体液。传播范围与病房环境、医疗经过、患者病情、暴露时间、医护或探访人员个人防护等因素关系密切。病房环境通风不良、患者病情危重、经过吸痰或气管插管抢救、医护或探访人员个人防护不当使感染危险性增加。

(3)易感人群:人群普遍易感。医护人员在治

疗、护理病例时,不得不近距离接触患者,成为本病的高危人群。病例的密切接触者也是本病的危险人群。

3. 流行病学分布:

(1) 疫区分布特点 我国内地疫情的地区分布可分为四种:①流行区(广东省疫情主要集中在珠江三角洲,不同城市之间的原发“首例”病例没有直接接触联系);②输入病例,并引起当地传播(山西省、北京市、内蒙古自治区等地首发病例为外地输入,引起医护人员及亲友继发发病,继而导致当地传播);③输入病例,未引起当地传播(湖南省、四川省等地发现输入性病例,但未发生继发病例);④未报告病例(可能未发生病例,也可能未发现疫情)。

(2) 时间分布:不同城市之间有各自的高峰,广州市发病高峰在2月上旬,3月份以后发病数得到有效控制,报告病例数显著减少。广州以外的城市分别表现为一次高峰。

(3) 人群分布:全国报告病例数中,各种职业人群均有发病,其中医务人员所占比例高达25.5%。性别间发病无差异。各年龄组人群均有发病,但以青壮年(20~49岁)为主(约占80%)。死亡病例中,老年人比例较大(60岁以上者约占41%),老年人病死率显著高于低年龄组。

二、病例定义

在病原尚不明确、特异的诊断方法尚未建立时,病例的诊断只能依靠流行病学、症状体征、临床检验以及肺部影像学结果,而没有实验室确诊方法。任何定义都是不完善的,都难免导致漏诊误诊。鉴于该病的传染性强,疑似病例都应采取隔离措施,如果病例定义导致太多的假阳性,可能过分加大隔离工作的社会负担和个人负担,相反如果导致太多的假阴性,就会造成疫情蔓延。因此,确定病例定义时需选择损失尽可能小的界定。

确定监测病例定义的原则一般为:简便、明确,可操作性强。尽可能搜寻符合条件的病例,及时采取措施达到预期目的(合理治疗减少病死率,及时发现,早报告,早隔离,早治疗,预防控制疫情蔓延)。目的不同,定义的界定范围也必然有所不同。实际工作中,病例的定义需强调时间、地点、人群等。

随着对该病的认识逐渐深入,病例的定义必然逐步完善,我国卫生部、WHO和美国疾病预防控制中心曾多次调整SARS病例的定义。WHO的病例定义的主要思路局限在输入并引起爆发的认识基础

上,最初目的是及时发现输入病例并控制继发传播。我国采取的病例定义,既照顾到了有本地传播的地区,又考虑到了输入病例的可能性。

除地方性流行或者输入造成当地传播的地区外,确定疑似病例或临床诊断病例时应强调流行病学史。因而在确定病例定义的同时,也应明确定义流行病学史(密切接触、流行区、当地传播等)。

监测病例分疑似病例(suspect case)、临床诊断病例(probable case)、确诊病例三类。在临床随诊过程中,注意排除细菌性或真菌性肺炎、肺结核等其他疾病完全能解释的肺部疾患。由于采用的是症状诊断以及排除诊断法,因此病例报告将会随着病程进展时间而有所调整。这就意味着原先报告的病例在进一步的调查和随访后,疑似病例可能会成为临床诊断病例,临床诊断病例也可能被排除掉。在实验室检测技术建立后,可能对所有病例重新进行分类。

三、流行病学病因及病原学病因

2003年3月12日,WHO发出SARS警报后,组织13个实验室成立全球实验室网络,共同研究探索病原,于4月16日已确定新型冠状病毒(SARS病毒)为此次疫情的病原。

1. 流行病学病因:在人类认识过程中,其自身的能力总是有限的。随着对非典型肺炎的认识逐步深入,人们能发现导致该病发病增加的因素——流行病学病因,即使在病原尚不明确的情况下,也可以采取针对性的控制措施,尽力控制疫情蔓延。

确定流行病学病因的标准有:病因关联的时间顺序;关联的强度;剂量-反应关系;暴露与疾病分布的一致性;关联的可重复性;关联的合理性;终止效应。

在此次疫情病原尚未明确时,我们已经发现近距离传播是该病的主要传播途径,初步分析了影响传播的危险因素,实践证明通过采取针对呼吸道传染病综合防治措施是行之有效的。

2. 病原学病因:

(1) 感染性肺炎的致病原:包括细菌(肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、军团菌等)、支原体、衣原体、病毒(流感病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒、副流感病毒等)、真菌。

(2) 不明原因传染病病原的检测思路及检测方法:对于每一例非典型病例以及一起非典型肺炎的流行,要找出致病原,并不是一件十分容易的事。寻找不明原因传染病病原的思路,实践中常可归纳为:

①排除法:对于疑似、烈性、后果可怕的以及公众非常关心的病因,尽早采取可靠的检测手段予以排除。如,在流行初期,专业人员经过检测结合流行病学、临床学分析及,及早排除了肺鼠疫、肺炭疽、钩端螺旋体病、汉坦病毒肺综合征、流感或禽流感等,这一方面有利于深入探寻病原,也有利于及时稳定人心。

②直接查找:针对可能存在的新病原,积极采用先进手段直接寻找病原。

(3)如何确定某种病原是否是该疾病的致病原:由于是症状诊断,报告的病例尤其是散发病例难免混杂感染其他病原,要确定分离到的病原是否是导致本次疫情流行的病因,理想的判定标准应符合 Henle-Koch 条件:在相应疾病患者中总能检出该病原体(必要病因);在其他疾病的患者中不能检出该病原体(充分病因);能从相应疾病患者中分离到该病原体,传过几代的培养物能引起实验动物患相同疾病,能从患该病动物中分离到相同病原体。很少有病原能符合全部条件,如丙型肝炎病毒尚未能建立动物模型。因而在实际应用中可简单归纳为:从一定数量的患者中分离到该种病原体,大多数病例感染发病后能产生针对该病原的抗体,用该病原作为病因能较好的解释该病的临床学、流行病学特点(合理性),可以解释大部分病例。分析检测结果一定要结合临床学、流行病学资料综合分析,也一定要有对照、比较的概念。对照比较既可以是恢复期抗体水平比急性期有4倍增长,也可以是病例的抗体水平显著高于非病例。

在本次疫情病因研究过程中,国内外曾做出几种病因假设:禽流感病毒、衣原体、副粘病毒、冠状病毒等。WHO的实验室网络研究结果表明只有冠状病毒符合 Henle-Koch 条件。

3.个体诊断与群体诊断:本次报告的 SARS 病例是一类综合征,症状诊断及报告病例是在散发基础上的多起爆发。一起聚集性病例的病原应该只存在一种病因,散发病例可能存在多种致病原,不同起爆发的致病原相同的可能性较大。在一起不明原因的爆发调查中,不太可能用一种疾病解释所有病例,除非病例的定义能非常明确或精确。只要能用某种诊断解释大部分病例,就可以说它就是该病流行的病因。流行病学医生既要关注“特殊病例”的特殊之处,又要强调或者更关注群体诊断、群体预防、群体控制。

四、疫情监测报告

在此之前,由于 SARS 不是我国《传染病防治法》中规定的报告和管理的传染病,为尽快预防控制疫情的发生和蔓延,应建立主动监测报告系统,临时将其纳入法定管理传染病,按规定时限和程序,加强监测报告工作。各级医疗机构和卫生工作人员应严格按照病例定义,如发现可能病例或疑似病例时,要按规定时限及时报告当地县级疾病预防控制机构。填报“病例报告登记一览表”(主要内容为病例的基本资料、发病就诊时间、基本临床特征、流行病学史等),首先电话报告相关内容,然后将报告登记表及时传至疾病预防控制中心。

为了及时掌握疫情发展趋势,在发生流行时,要加强疫情报告管理,各级医疗卫生单位要及时发现和报告新发的病例和转院病例,如实行疑似病例报告或零病例报告等日报制度。指定收治 SARS 患者的医疗机构,要每日报告入院、上呼吸机、转归(出院、转院、死亡等)病例等医疗服务指标。

五、现场调查

1.分级调查处理:医疗机构负责 SARS 病例、疑似病例的报告登记工作,协助疾病预防控制机构开展调查和取检工作。县级疾病预防控制中心接到疑似病例报告,要及时组织力量核实诊断,调查处理,并将调查情况上报市级疾病预防控制中心和同级卫生行政部门。市级、省级、国家疾病预防控制中心要加强指导基层机构和直接参与现场调查工作。

2.现场调查:组织现场调查的目的是控制疫情蔓延。

(1)流行病学调查:疾病预防控制机构负责 SARS 病例或疑似病例的调查工作,并在可能波及的范围内开展疑似病例的搜索,追溯传染源,同时开展传染源、传播途径及暴露因素等调查。

由于现场调查涉及面广,通用的病例个案表的设计原则是在收集基本信息的前提下,力求简便、明确、可操作,不求全。另根据不同的目的设计针对性不同的调查表开展专题调查(病例对照研究、队列研究等)。

病例个案调查主要内容为基本情况、发病情况、治疗情况、接触者情况等,重点对患者的接触史进行详细的调查,特别是发病前接触同类病例的情况、与动物及外环境接触情况,以便发现可能的感染来源线索。

(2)标本的采集及实验室检测:在现场调查过程中,要注意采集病例早期的鼻咽拭子、漱口液等标

本,采集病例的急性期、恢复期双份血清,采集死亡病例的肺组织等。为了解疾病流行的规律和传染来源,应注意采集病例密切接触者的有关检材及在疫情流行的不同时期采集健康人和动物的相关检材。每日采集患者和接触者的漱口液,检测病毒,以确定传染源和传染期。

(3)不同阶段调查的重点应不同:根据 SARS 病例可能的感染地点,将病例分类为社区获得、医院获得,进一步分析感染的细节。根据不同类型的病例的构成,确定预防控制工作的重点。在分析过程中,要注意分别比较分析聚集性病例、散发病例“三间分布”的异同。

本次疫情流行的初期,主要表现为医院内、家庭局部爆发,所以调查工作的重点应是调查爆发的原因,有针对性地控制爆发,特别是控制医院内感染。随着疫情的发展,爆发疫情逐渐得到控制,疫情主要表现为“散在”发生为主,调查的重点应是加强鉴别诊断核实,尤其是病原学检测技术建立应用后,要重点对新发病例进行病原学的鉴别诊断,同时对确定的 SARS 病例,要重点调查其感染来源,以便采取针对性的措施进一步预防控制该病的发生和蔓延。

由于病原已经确定,疫情预防控制工作除继续加强传染源管理(确诊病例或疑似病例的隔离等),切断传播途径外,应迅速建立快速检测技术,研究抗病毒药物,研制疫苗将成为预防控制 SARS 的工作重点。开展血清流行病学调查(感染谱:隐性、显性感染)以及动物感染调查已成当务之急。

近期,我国 SARS 疫情的现场调查工作可采取分类指导的原则:对早期发病地区(如广东省)或者目前传播严重的地区应重点开展或进一步完善流行病学调查工作,进一步摸清流行规律,分析估计流行趋势,直接为预防控制服务。

①开展影响流行的因素调查。尽管影响 SARS 流行的因素尚未完全明了,但初步分析有以下几点:不同毒株的传染性、致病力可能不同,少数毒株的传染性、致病力极强;传染源的远距离传播:国际航空旅行增多,病原在国家之间、地区之间通过旅行者而传播,导致了流行活动的显著增加,输入病例可能引起当地传播,病原的来源尚不清,有可能存在动物源性或者外环境中存在致病原,因而广东省以外的地区除存在引入并导致地方传播的可能性外,始终存在本地原发导致传播的可能;社会因素方面,如人口

密度高及不良居住卫生条件、生活习惯和缺乏卫生知识,有利于疫情蔓延,医院感染的预防控制措施以及医护人员的个人防护措施不落实等有利于发生医院内传播。采用前瞻性研究或者病例对照研究方法,调查引起医院内高发的危险因素,分析医院内接触 SARS 病例的医护人员感染发病情况及其危险因素,针对高发人群,采取有效措施,预防控制疫情发生。

②指示病例(index case)的流行病学调查采用病例对照研究,调查指示病例可能的感染来源、危险因素、续发病例情况(传染性?)、密切接触者感染情况。

③开展病例对照研究,调查分析早期病例、新发尤其是散发病例的危险因素,调查感染来源,找到“源头”,明确是否存在疫源动物,有针对性地控制病原的起源。

④采用地理信息系统(GIS)分析病例(尤其是散发病例)的时间空间分布,探索传播规律。

⑤开展血清流行病学调查,了解健康人群感染 SARS 病毒及密切接触者的感染发病情况。

⑥开展动物感染调查、外环境 SARS 病毒污染情况调查。

⑦调查患者或隐性感染者的带毒或排毒情况(排毒量、排毒期)。

⑧既往“非传染性”非典型肺炎的背景资料,分析本次散发病例与既往背景病例的异同。

3.控制效果的评价:除了爆发性流行外,“非典型肺炎”病例是常见的,某地在 SARS 出现爆发性流行高峰后,散发病例总会不断出现,如何判断疫情已经告一段落,是否可以解除警报?如何评价控制措施的效果?预防措施效果常用的评价指标包括罹患率、二代发病率、流行持续时间。输入性病例隔离治疗后,患者隔离治疗痊愈出院,所有的密切接触者在 2 周内没有出现同类病例,就可以认为,该输入性病例没有造成第二代传播。已经发生 SARS 的流行区,有效控制家庭或医院内爆发,散发病例发病水平持续维持在低水平,就可以认为爆发疫情得到有效控制。疫情警报的解除,需要在查明病原、明确病原的“源头”后,有效地针对“源头”开展工作——清除传染源、清除病原,综合评估后作出。目前对此尚无法确定。

(收稿日期:2003-04-25)

(本文编辑:张林东)