

对传染性非典型肺炎的历史回顾及其研究中应注意的问题

陈化新

目前疫情肆虐的严重急性呼吸综合征(SARS)过去曾称为非典型性支气管炎肺炎、急性肺脏炎、急性感冒性肺炎、病毒性肺炎、良性界限性肺炎、原发性间质性肺炎、原发性非典型肺炎、非典型肺炎^[1]、原发性非典型滤过毒肺炎^[2]、非典型性肺炎^[3]、原发性异型(滤过病毒性)肺炎、滤过病毒性肺炎^[4]、原发性非典型性肺炎^[5]、原发的不正型性肺炎、原发的非正型性(病毒性)肺炎^[6]等。这些病名的含义,早在50年前,一些作者就将非病毒性肺炎,乃至病毒性肺炎中的流行性感冒滤过毒性肺炎等已经排除在外,剩下的只是病原未明之原发性非典型肺炎,即是目前流行的SARS。

SARS在50年前的文献中是这样描述的^[2]：“在过去十年中,曾有一种支气管炎盛行,一般均认为系因病毒,然未能从患者获得任何致病原,病者多系青年学生或成人或部队士兵,为一散发性病,与季节无关。然在军队中,亦可成为流行性。然从未有如流行性感冒之大流行现象,本症传染性并不甚强,然显能因接触而被染,常又见于医生及护士。”此病流行特点描述与目前流行的SARS多见于青壮年,病例既分散又具有聚集性,高危人群为医护人员等情况是一致的。文献中对SARS的病原是这样描述的^[2]：“为多种病原所致,而以滤过毒为主要可能,Dingle曾将患者之痰擦于健康者之喉部时可产生病症。滤过后其滤液仍有传染力,其所产生之症状,自轻度之上气道炎症以至典型之严重性非典型性肺炎,或虽有症状而无X光征者不等。”且磺胺类药物治疗无效。在磺胺类药物发明以后,特别在青霉素使用以来,对于分别病毒性肺炎和其他各种肺炎起了很大作用。磺胺类和青霉素等抗生素对病毒性非典型肺炎治疗无效。

2003年4月16日,世界卫生组织(WHO)正式确认冠状病毒的一个变种是引起SARS的病原体,并将其命名为SARS病毒。研究表明SARS病毒属于冠状病毒科的冠状病毒属^[7,8]。由美国和加拿大研究人员组成的两个研究小组在论文中证实,SARS病毒是一种全新的冠状病毒。他们发现,SARS病毒与其他三类已知的冠状病毒虽然总体结构相同,但在蛋白质的氨基酸结构上却存在差异。他们得出的结论是,SARS病毒是一种崭新的冠状病毒,而非某种已知冠状病毒的近期变种。我国有的专家认为,SARS病毒虽然外表与冠状病毒类似,亲缘关系未超出冠状病毒科界限,但由于蛋白基因及氨基酸的序列与其他冠状病毒有本质不同,因此可能不是其他冠状病毒的变异体,而是一种与冠状病毒类似,但早已独立存在、此前未被人类所认识的新病毒。

过去支持病毒所致传染性非典型肺炎的两个例子。例1:以患者呼吸道分泌物做成无菌的滤过液,喷入健康者的喉中,在12天的潜伏期后,约25%的被试者得到像自然染得的非典型肺炎。例2:从某些原发性异型肺炎患者肺及痰中可复见一种滤过性毒,在69例患者中,有42例血清抗体显著增加。有数个报告中称,从死于原发性异型肺炎患者的肺中复见滤过性毒^[4]。

回顾50年前^[2,4]乃至70年前^[6],一些作者认为非典型肺炎病原为未知的病毒所致的论点,迄今已得到证实是新的冠状病毒。

临床方面,过去曾记载,传染性非典型肺炎的潜伏期可能为1~21天^[2,4,6],有的记载约2~3周,人体实验证明为12天^[1]。最近资料提出一般为1~12天,多数患者在4~5天发病^[9]。临床症状^[1]:最初患者感到疲倦及周身无力,随即出现发热、畏寒、头痛、肌肉痛、咳嗽,大部分患者有很轻的呼吸困难等。发热1天至6~7周,平均10天左右;热度低者37.5℃,高者达42℃,大多数在38℃~40℃^[5]。咳

嗽先为阵发性干咳,随着病程进展咳嗽带有粘液或粘液脓液痰或带血丝^[2]。体征^[1]肺部叩诊实音,听诊呼吸声变粗或低,早期或有干性音或捻发音,以后即变成湿性音。X线片显示广泛的肺炎变化——患处呈现各种深度不同的阴影;实变区多见肺根,所以阴影越向外越变浅;肺炎区的边缘不整,界线不清;病变以在肺下叶为最常见,上、中两叶也可受累,仅一叶肺受累者约占半数。病变阴影维持时间不等,平均为2周,短者仅数日,长者可达7~8周。外周血象^[1]绝大多数患者的白细胞总数正常,分数也正常。治疗^[1]无特殊疗法,以休息及护理为主,以症状疗法为辅。磺胺类药物、青霉素、链霉素及氯霉素等对该病无效。

鉴于以往文献描述的原发性非典型肺炎的情况与目前流行的SARS的临床主要表现并无显著差别,有人认为该病是一种“新病”,其实早在70年前就已被发现^[6],只是流行强度较弱,流行范围较小,或与其他肺炎混淆和病原体未分离成功罢了。

SARS临床上表现为急性呼吸道综合征(或症候群),该综合征可由多种病原体引起。故首先应排除已知病原所致同样(或相似)症候群的以下疾病^[1,2]然后才能诊断为SARS。①细菌病:包括浸润性肺结核、肺炎双球菌性肺炎、溶血链球菌性肺炎、金黄色葡萄球菌性肺炎、弗利兰德杆菌性肺炎、流行性感菌性肺炎、肺炎链球菌病、布鲁氏杆菌病、伤寒、肺炎型鼠疫、肺炭疽、军团病等^[10]。②螺旋体病:包括肺型钩端螺旋体病^[10]。③真菌病:包括肺隐球菌病、组织胞浆菌病、肺念珠菌病、原发性肺孢子菌病、马内青霉病、肺孢子丝菌病、放线菌病^[10]。④立克次体病^[10]:包括地方性(鼠型)斑疹伤寒、Q热(肺伤寒^[3])等。⑤衣原体病:包括鹦鹉热、鸟疫^[10]。⑥支原体病:包括支原体肺炎^[9]。⑦病毒病:包括麻疹肺炎^[1]、流行性感菌肺炎^[1]、汉坦病毒肺炎^[11]、腺病毒感染(急性呼吸道疾病、婴幼儿肺炎)、副流感病毒肺炎或上呼吸道感染、呼吸道合胞病毒肺炎或毛细支气管炎或上呼吸道感染、人冠状病毒(229E、OC43)呼吸道感染、巨细胞病毒感染(婴儿、幼年儿童)^[12]、亨得拉病毒感染、尼帕病毒感染、梅塔肺炎病毒感染^[9]等。⑧寄生虫病:包括蛔虫病、弓形虫病、巴贝西虫病、肺吸虫病、卡氏肺孢子虫病^[10]等。⑨非传染性疾病:包括肺水肿、肺栓塞、肺膨胀不全、肺癌、肉样瘤病、矽肺、Loeffler综合征^[1]等。

为更有针对性地防治SARS,在流行病学调查、病原学研究和临床诊断中,应注意以下诸问题。

1.对所有的确诊病例、疑似病例和密切接触者进行个案流行病学调查中,注意发现完整的传播链,为预防控制疫情蔓延采取措施提供依据。除患者作为传染源外,还应注意了解患者曾与哪些动物接触密切。因为冠状病毒科的病毒,主要来源于家禽、家畜和其他一些野生脊椎动物。应着重进一步研究和查明引起SARS的病毒有多少个血清型或基因型,并查清其来源。只有搞清了病原,明确了传染源(包括有没有宿主动物和动物传染源)、感染场所和主要传播途径,方能更有效的预防和控制该病。

结合流行病学调查,采集临床诊断病例、疑似病例、密切接触者和周围健康人群血清标本;采集临床诊断病例双份血清、分泌物、排泄物;收集尸体肺、脾、肝等脏器标本;一旦发现可疑染疫动物时,要采集肺等脏器标本和血标本,并做好超低温(或低温)保存,尽快送到指定实验室检测,以求获得病原学、血清学证据,以及确定非发病人群隐性感染情况等。

为保护工作人员和周围人群安全,进实验室前要安全着装,血清学检测前,被检原血清等标本要经56℃~60℃,30min灭活病毒。血清学检测操作要在P2级实验室内进行;分离病毒(发病早期血、分泌物、排泄物、肺等脏器)工作必须在P3级实验室内进行。

2.SARS的病原学还有许多问题需要研究解决。因为已知冠状病毒种类较多,应继续研究和确定冠状病毒的种类构成,尽快查明SARS病毒有无宿主动物和动物传染源。目前所知,冠状病毒科病毒能引起多种脊椎动物和人的疾病。该科病毒有2个属,即冠状病毒属和隆病毒属。已发现的冠状病毒属病毒有人呼吸道冠状病毒、人肠道冠状病毒、鸡传染性支气管炎病毒、猪传染性胃肠炎病毒、猪流行性腹泻病毒、猪血凝性脑脊髓炎病毒、小鼠肝炎病毒、火鸡蓝冠状病毒、新生犊牛腹泻冠状病毒、幼驹胃肠炎冠状病毒、犬冠状病毒、猫传染性腹膜炎冠状病毒、大鼠冠状病毒、大鼠涎泪腺炎冠状病毒、水貂冠状病毒、兔冠状病毒^[13]等。已知的隆病毒属病毒有伯尔尼病毒、布里达病毒和人类隆病毒等,其病原学意义尚不清楚^[13]。

3.在确诊SARS之前,应从临床学、病原学和流行病学等方面,排除上述传染性和非传染性相似症候群的疾病。临床诊断为SARS的确诊病例和疑似

病例,应采用特异性诊断方法核实,计算临床诊断符合率。

4. 临床诊断要注意以下几点:疫区逗留史或与患者接触史;主要临床症状与体征;血象变化;肺X线片情况;磺胺类、青霉素等抗生素治疗有无效果等^[1]。

参 考 文 献

- 1 杨宜. 编著. 急性传染病学. 北京:人民卫生出版社,1955. 207-212.
- 2 东北人民政府卫生部. 大学丛书内科学. 东北医学图书出版社, 1951. 230-263.
- 3 尼古劳. 病毒学. 程一雄, 郭成周, 魏文彬, 等译. 北京:人民卫生出版社,1958. 4.
- 4 华北军区卫生部译. 希氏内科学. 华北医刊社, 1950. 118-119.

- 5 张孝骞, 邓家栋, 顾寿白, 等, 主编. 内科学及护理. 北京:人民卫生出版社, 1953. 96-97.
- 6 陈超常. 译. 传染病之部. 西塞尔内科学. 上册. 龙门联合书局出版, 1955. 49-56.
- 7 Peiris J, Lai S, Poon L, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. Lancet 2003; 361:1319-1325.
- 8 Falsey AR, Walsh EE. Novel coronavirus and severe acute respiratory syndrome. Lancet 2003; 361:1312-1313.
- 9 中国疾病预防控制中心编. 传染性非典型肺炎防治培训教材. 北京:中国协和医科大学出版社, 2003.
- 10 于恩庶, 徐秉锟. 主编. 中国人兽共患病学. 第2版. 福州:福建科学技术出版社, 1996.
- 11 杨为松. 主编. 肾综合征出血热. 北京:人民卫生出版社, 1999.
- 12 黄祯祥. 主编. 医学病毒学基础及实验技术. 北京:科学出版社, 1990.
- 13 殷震, 刘景华. 主编. 动物病毒学. 第2版. 北京:科学出版社, 1997. 671-703.

(收稿日期 2003-04-16)

(本文编辑:段江娟)

· 疾病控制 ·

浙江省台州市 1990 ~ 2001 年麻疹监测

张宗祥

1990 ~ 2001 年全市共上报麻疹 3 138 例,年平均发病率为 4.93/10 万。麻疹疫苗(麻苗)使用前麻疹发病呈自然流行状态,年均发病率达 1 222.46/10 万。麻苗使用后,随着计划免疫工作的不断进展,特别是实现计划免疫“三个 85%”目标后,接种率和接种质量不断提高,麻疹发病率呈明显的阶段性下降,年平均发病率从 1 222.6/10 万下降到 226.7/10 万,直至上个世纪末进一步下降到 4.93/10 万。说明麻苗接种,提高和维持较高的接种率水平,是预防和控制麻疹发病流行的主要措施。

麻苗普遍免疫后麻疹的发病流行特征:①发病率大幅度下降,与使用麻苗前相比下降了 99.6%,无死亡病例;发病周期延长不明显,似有 7 年一次发病周期。②各县、市、区麻疹发病率曲线均呈不同程度的波浪型下降趋势,两波峰点间隔 7 ~ 8 年的有椒江、黄岩、临海、温岭、仙居等地,县、市、区;间隔 2 ~ 3 年的有玉环、三门两县,天台县呈单峰型,这与易感人群积累速度有关。若 2 ~ 3 个县、市、区的发病峰波重合,则全市发病率出现明显的提升。③麻疹发病仍有明显的季节高峰,流行季节明显推迟,1990 ~ 1995 年发病高峰在 4 月份,占病例总数的 24.4%,比麻苗使用前 15 年推迟 1 个月;1996 ~

2001 年发病高峰位于 5 月份,占病例总数的 24.8%,比原来推迟 2 个月。④如表 1(不包括 1995 年数据)所示,麻疹发病年龄向两头推移,预防、控制和消除麻疹面临新的挑战。4 ~ 7 岁组麻疹病例占总病例的比例最高,达 30.5%,有必要将 7 岁麻疹复种提前到 4 岁进行。麻苗发病以散居儿童最多见,占麻疹总病例的 36.7%,其次为学生、农民和托幼儿童,分别占 25.4%、16.8% 和 13.0%。

1990 年以后麻苗接种率提高并维持在 95% 以上水平,麻疹发病率呈波浪型下降趋势,但两者并没有出现相关关系($r = -0.17, P > 0.05$),与早期随接种率提高和发病率下降呈明显的相关关系不同,说明在接种率较高的今天,接种率和发病率之间的关系很难在短期中得到反映。从麻疹发病的免疫史来看,1990 ~ 1994 年 8 月龄至 7 岁麻疹病例中已接种麻苗的占 40.2%,1996 ~ 2001 年提高到 66%,8 ~ 14 岁从 28.7% 提高到 54.5%。有专家估算若在易感人群 100% 发病的情况下,麻苗接种率达到 90% 时,则病例总数中接种过麻苗而发病的比例为 31%。说明台州市当前麻苗接种率达 95% 是可信的。

表 1 浙江省台州市 1990 ~ 2001 年不同阶段麻疹发病年龄分布

年份	< 8 月龄		8 月龄 ~ 3 岁		4 ~ 7 岁		8 ~ 14 岁		≥ 15 岁		合计	
	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)
1990 ~ 1994	50	2.9	203	11.6	628	36.0	485	27.8	379	21.7	1 745	100.0
1996 ~ 2001	100	7.9	184	14.4	292	23.0	187	14.7	508	40.0	1 271	100.0
合计	150	5.0	387	12.8	920	30.5	672	22.3	887	29.4	3 016	100.0