

初始在局部,在基底层和中间层上皮细胞复制,导致细胞破坏及启动宿主的炎症反应。感染细胞有特征性核内包涵体,有时病变处可见异常多个核细胞。在免疫功能正常人群,原发感染可能累及局部区域淋巴结,对于新生儿和其他免疫系统缺陷或免疫受损者,局部感染可能会导致病毒蔓延到多个器官,包括皮肤、肝、脑、肾上腺、肺。病毒也可能潜伏后再激活。内脏感染特征是受累部位破坏性凝固性坏死^[113]。HSV 肺炎死亡病例尸检发现肺部炎性浸润、实质坏死和出血^[114],伴疱疹性喉气管炎者病变部位可见坏死。

病毒会在感觉神经节中潜伏,并可终生间断复发感染,病变部位往往在受累节段的皮肤和黏膜。细胞免疫在 HSV 感染发挥重要作用,针对艾滋病和严重皮肤黏膜疱疹病毒感染患者的研究表明,CD4 和 CD8 T 细胞均有助于限制病毒复制及传播^[115]。

3. 临床疾病

(1) **急性疱疹性龈口炎、咽炎:**口腔和咽部疱疹病是 HSV-1 原发感染最常见疾病,表现为位于颊黏膜、舌、牙龈或口底的分散或聚集的囊泡和各种大小的溃疡(3~7mm)。病变通常表现为浅、白底、周围有薄边红斑的溃疡。在口和咽所累及的领域有明显疼痛及区域性淋巴结压痛、肿大。发热、乏力、经口进食减少可能会加重病情。病程一般长达 2 周。

(2) **慢性溃疡性咽炎及喉气管炎:**免疫功能低下患者,包括艾滋病患者,原发性和复发性 HSV 感染均可表现为口腔和上呼吸道黏膜的慢性侵袭性病程。特征性表现为出现直径 5~15mm 的溃疡,缓慢进展,相邻溃疡可融合,溃疡底部为白色或灰色。病变虽然表浅,但常引起疼痛并影响进食。疱疹性病变更有时表现在唇和面部皮肤上。感染可能蔓延至食管及下呼吸道,可能由于检查如气管插管或支气管镜操作导致。疱疹性气管支气管炎临床表现为呼吸困难、咳嗽、发热、寒战、大汗、胸痛、喘鸣、低血压和低氧血症^[116]。在老年患者中也可表现为支气管痉挛^[117]。

(3) **肺炎:**单纯疱疹病毒在先天性和围产期感染新生儿、恶性肿瘤、烧伤、器官移植和其他免疫功能受损患者可引起肺炎。单纯疱疹病毒肺炎出现在新生儿出生后 3~14 天,胸片表现为肺门和间质透亮度减低^[118]。其他相关表现包括血小板减少、弥散性血管内凝血、肝功能异常、水疱性皮肤病变以及抗菌治疗无效。感染婴儿、儿童和成人的病理提示该病可能是由于感染从气管支气管树直接延伸到肺或者是上呼吸道或泌尿生殖道皮肤黏膜病变的血行播散。胸部 CT 可见多个叶段或亚段磨玻璃影,但并无特异性^[119]。一项研究表明一半以上单纯疱疹病毒肺炎患者合并有其他病原肺部感染,包括细菌、念珠菌、曲霉、巨细胞病毒等^[114]。16 例疱疹性肺炎患者中经组织学证实 10 例存在疱疹性食管炎。部分病例为医院获得性感染^[120]。

单纯疱疹病毒下呼吸道感染也可发生急性呼吸窘迫综合征,其机制尚不明确,但下呼吸道单纯疱疹病毒感染与呼吸支持时间延长和晚期死亡率增加相关。机械通气患者下呼吸道分泌物常分离出 HSV,可能提示预后不良^[121,122],其机制是由于重症疾病导致 HSV 复发还是 HSV 感染直接导致死亡尚不清楚^[123,124]。

4. 诊断

疱疹性龈口炎的临床特点足够特异,能迅速做出准确诊断。其他导致类似口腔病变的疾病包括疱疹性咽峡炎、口疮性口炎、

Steven-Johnson 综合征和其他由于药物过敏和感染造成的黏膜疹。疱疹性咽峡炎病灶较小(1~3mm),水疱更常见,通常位于软腭,口腔溃疡较少、较深、范围局限。口疮性口炎的特点是周期性复发,而急性疱疹性龈口炎、咽炎则单次出现。当疱疹性咽炎呈渗出型时,必须与化脓链球菌、腺病毒、EB 病毒、白喉杆菌感染区分。急性疱疹性口腔炎的诊断可通过疱底的碎屑做瑞氏染色或吉姆萨染色(Tzanck 涂片)或碎屑或拭子培养。目前快速检测病毒抗原或核酸的技术已被广泛应用。

HSV 所致的慢性溃疡性咽炎具有特征性临床表现。白色病变可能与念珠菌病混淆,但鹅口疮是一种易于擦去的斑块,而不是溃疡,鹅口疮和慢性疱疹性咽炎可以共存于同一患者。口疮性口炎病变部位不常在咽后壁,且直径相对小(2~5mm),可与 HSV 所致咽炎鉴别。

疱疹性喉气管炎由于病变部位较远可能诊断比较困难。免疫功能受损患者有口腔、上呼吸道、面部皮肤疱疹病变时应高度怀疑本病,特别是气管插管后的患者。这些患者可行支气管镜对可疑区域采样行细胞学检查和病毒培养确诊。

免疫功能受损患者有原因不明的肺部阴影时应怀疑 HSV 肺炎,尤其当存在疱疹性喉气管炎或其他部位包括生殖器皮肤黏膜疱疹性病损时。HSV 肺炎的确诊依靠受累部位采样行病毒培养及 HSV 抗原或核酸检测。但此类患者很少行肺活检,很难获得合适样本进行培养和组织学检查^[114],可能的情况下应尽量获取活检标本。

5. 治疗和预防

目前尚无有效疫苗。免疫功能正常患者原发性疱疹性龈口炎口服阿昔洛韦治疗有效。单纯疱疹病毒性肺炎的治疗方案尚在评估,多数临床医师使用静脉注射阿昔洛韦治疗。免疫抑制患者慢性皮肤黏膜 HSV 感染,包括咽炎、喉气管炎,推荐及时行阿昔洛韦治疗控制局部感染及防止形成肺炎。阿昔洛韦的前药阿昔洛韦缬氨酸酯,即伐昔洛韦以及喷昔洛韦的前药泛昔洛韦,也是可治疗皮肤黏膜疱疹病毒感染的口服药物。

初始治疗为口服伐昔洛韦或静脉注射阿昔洛韦效果不佳的重症 HSV 感染应行抗病毒药物敏感试验,膦甲酸钠可能是最好的替代性疗法。研究证实,对血清阳性皮肤黏膜 HSV 感染的免疫抑制患者,如白血病骨髓移植患者或化疗患者,预防性静脉注射和口服阿昔洛韦可有效防止复发。

(六) 流感病毒

流感病毒属于正黏病毒科,分为三种不同的类型,即甲型、乙型和丙型流感病毒。三种病毒共同结构包括:宿主来源的包膜,对进出细胞起重要作用的包膜糖蛋白和分段单股负链 RNA 基因组。流感病毒标准命名包括流感病毒,初始分离地方、毒株代号和分离年份。例如 1934 年在 Puerto Rico 一名患者中分离出的甲型流感病毒株命名为 A/Puerto Rico/8/34。

流感病毒包膜糖蛋白包括血凝素(hemagglutinin, HA)和神经氨酸酶(neuraminidase, NA)。HA 介导病毒与宿主细胞表面糖蛋白或糖脂唾液酸(也是神经氨酸)结合,促使病毒进入细胞。NA 将末端唾液酸(神经氨酸)从宿主细胞上水解,使新产生的病毒颗粒从细胞中释放。甲型流感病毒中至少有 16 个抗原性不同 HA(H1~H16)和至少 9 个不同 NA(N1~N9)。因此甲型流

感病毒根据血凝素(H)和神经氨酸酶(N)不同进一步分为不同亚型(如 H1N1 或 H3N2)。感染流感病毒后长时获得同株病毒抵抗力。感染诱导产生全身和局部抗体,以及细胞免疫反应,均有助于感染恢复及对再感染抵抗。

1. 流行病学与传播途径

流感病毒通过含病毒的呼吸道分泌物传播。气溶胶和飞沫均有传染性,但控制感染一般是防止飞沫传播。在任何一半球温带,流感病毒均在冬季流行(北半球一般是十月到次年四月,南半球五月到次年九月),而在热带地区,流感可在全年出现。

流感流行季节发病率及死亡率升高,通常用超额肺炎率、超额住院率和超额死亡率来评估流感季节性流行的严重程度,在美国流感每年导致多达 51 000 人死亡^[125]。青年人发病率最高,而老年人死亡率最高。发病率和死亡率在有基础疾病(包括肺部基础疾病,如支气管哮喘或慢性阻塞性肺疾病)患者中更高。小于 2 岁健康儿童流感相关的住院率相当高,与合并有高危因素年长儿童的住院率相似^[126,127]。

抗原变异幅度大是流感病毒的特点,也是流感病毒持续流行的原因。抗原变异主要涉及病毒的两个表面糖蛋白 HA 和 NA,有抗原漂移和抗原转换两种形式。抗原漂移变异幅度小,导致 HA 五个主要抗原位点中一个或更多的氨基酸变化^[128]。抗原转变是指 HA 或 NA 替换为新型 HA 或 NA,这些病毒是“新”病毒,人类对其没有特异性免疫,可导致世界范围大流行。20 世纪流感大流行包括 1918 年 H1N1 大流行、1957 年 H2N2 大流行和 1968 年 H3N2 大流行。大量监测信息表明,这些新型 HA 和 NA 基因是禽甲型流感病毒与流行中人流感病毒整合的结果^[129]。

自 1997 年来,禽流感病毒从鸟类直接传染人类引起流感暴发的的事件时有发生。虽然禽流感人传人尚未出现,但 H5N1^[130]和 H7N9^[131]等仍有引起大流行的可能。2009 年春,出现了一株含有猪、鸟、人流感病毒基因的新 H1N1 病毒,该病毒 HA 来源于猪流感病毒。虽然新型病毒(pH1N1)仍是一种 H1N1 病毒,但其抗原与 1977 年流行的人 H1N1 病毒不同,该 HA 与 20 世纪初出现,并在大约 1918 年被导入猪类流感病毒的人 H1 病毒密切相关,该病毒没有经历过抗原变异,因此年长成人相对幸免,主要感染儿童、青年和 50 岁以下成年人。

虽然多种抗原亚型属于甲型流感病毒,乙型流感病毒也同样有明显的抗原变异。目前在传播中的乙型流感病毒有抗原性不同的两系,分别为“Yamagata”和“Victoria”系。因两系之间的抗体无相互中和能力,所以目前流感疫苗包含此两系病毒抗原。(见下文)

2. 发病机制

人流感病毒感染一般局限于呼吸道。病毒接种后潜伏期为 18~72 个小时不等,接种剂量与潜伏期长短相关。病毒脱落在发病初期最明显,在儿童可持续 5~7 天甚至更长。免疫功能低下患者,特别是实体器官或造血干细胞移植受者,病毒排毒期可延长至数周或数月^[132]。

流感患者行支气管镜检查通常发现喉、气管、支气管弥漫性炎症,以及一系列组织学改变,包括柱状上皮细胞空泡变性和脱落,暴露基底细胞层^[133,134]。一般组织学改变在气道远端

更为突出。感染恢复与上皮细胞层再生和化生相关。致命的流感病毒肺炎表现为弥漫性肺泡损伤及肺泡表面透明膜形成,肺泡内含有水肿液、纤维蛋白、脱落上皮细胞和炎性细胞(如图 32-8A~D)。

既往健康非哮喘患者感染流感病毒(非肺炎)常有肺功能异常,包括用力呼吸流速降低、肺阻力增加、密度相关性用力呼吸流速降低、直径小于 2mm 小气道阻力增加^[135,136],以及支气管激发试验阳性^[135],伴有一氧化碳弥散率异常^[137]和肺泡-动脉氧分压差异常^[138]。肺功能受损可在临床恢复后持续数周。支气管哮喘及慢性阻塞性肺疾病患者合并流感可致用力肺活量和 FEV1 急剧下降。急性流感患者受空气污染物如硝酸盐刺激会引起支气管收缩^[139]。

3. 临床疾病

典型流感潜伏期为 1~2 天,后突然起病。全身症状包括发热、畏寒或寒战、头痛、肌痛、乏力、厌食。典型的呼吸系统症状包括干咳、咽痛、鼻塞和流涕。老年人可仅表现为发热、乏力,无任何特征性呼吸道症状。成人流感患者症状多种多样,其中发热合并咽痛或咳嗽患者病毒培养阳性率高。

首次记录原发流感病毒肺炎是 1957—1958 年流感大流行暴发期间。该病以典型流感症状起病,随后迅速出现发热、咳嗽、呼吸困难、发绀,病变累及双肺(图 32-9、电子图 32-6 和电子图 32-7),有时表现为急性肺损伤或急性呼吸窘迫综合征(电子图 32-8)。H1N1 流感(“猪来源”)无特异性表现,胸片可正常或接近正常,也可表现为双肺多发阴影(电子图 32-9)或类似非感染性急性肺损伤影像。胸部 CT 可见多发磨玻璃影及实变,可为周边分布,类似于机化性肺炎(电子图 32-9B~E),另可见小结节(电子图 32-10A 和 B)、磨玻璃影界限模糊及线状或网格状影(电子图 32-10C)及肺叶实变(电子图 32-10D)。流感病毒肺炎患者痰涂片革兰染色阴性,痰细菌培养仅生长正常菌群,而病毒培养甲型流感病毒高滴度阳性。此类患者抗菌药物治疗不佳,死亡率高。

继发细菌性肺炎是流感主要的并发症(图 32-8C、电子图 32-11),表现为流感好转后 4~14 天再次出现发热,伴咳嗽、咳痰及查体或胸片发现肺实变等细菌性肺炎表现。最常见合并的细菌是肺炎链球菌,包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant staphylococcus, MRSA)在内的金黄色葡萄球菌感染率也显著升高^[140,141]。患者可出现病毒和细菌混合性肺炎。流感病毒和细菌双重感染被认为是 1918 流感大流行时死亡的主要原因^[142]。

既往有基础疾病是患者出现流感性肺炎及其他并发症从而需要住院甚至死亡的高危因素(表 32-4)。近年来一些新的危险因素逐步被发现,包括累及呼吸肌的神经肌肉疾病^[143],2009 年流感大流行时肥胖也是一种高危因素^[144,145]。另外 2009 年大流行证明妊娠期及产后期的女性住院率及死亡率较高^[146,147]。

4. 诊断

可通过对呼吸道标本中流感病毒抗原免疫学检查进行快速诊断,这种检查试剂盒很容易买到^[147a](见第 17 章),与细胞培养和病毒核酸扩增相比这些试验根据标本及病毒株不同,敏感性在 40%~80% 之间。一般来说成人及老年人的敏感性低于儿

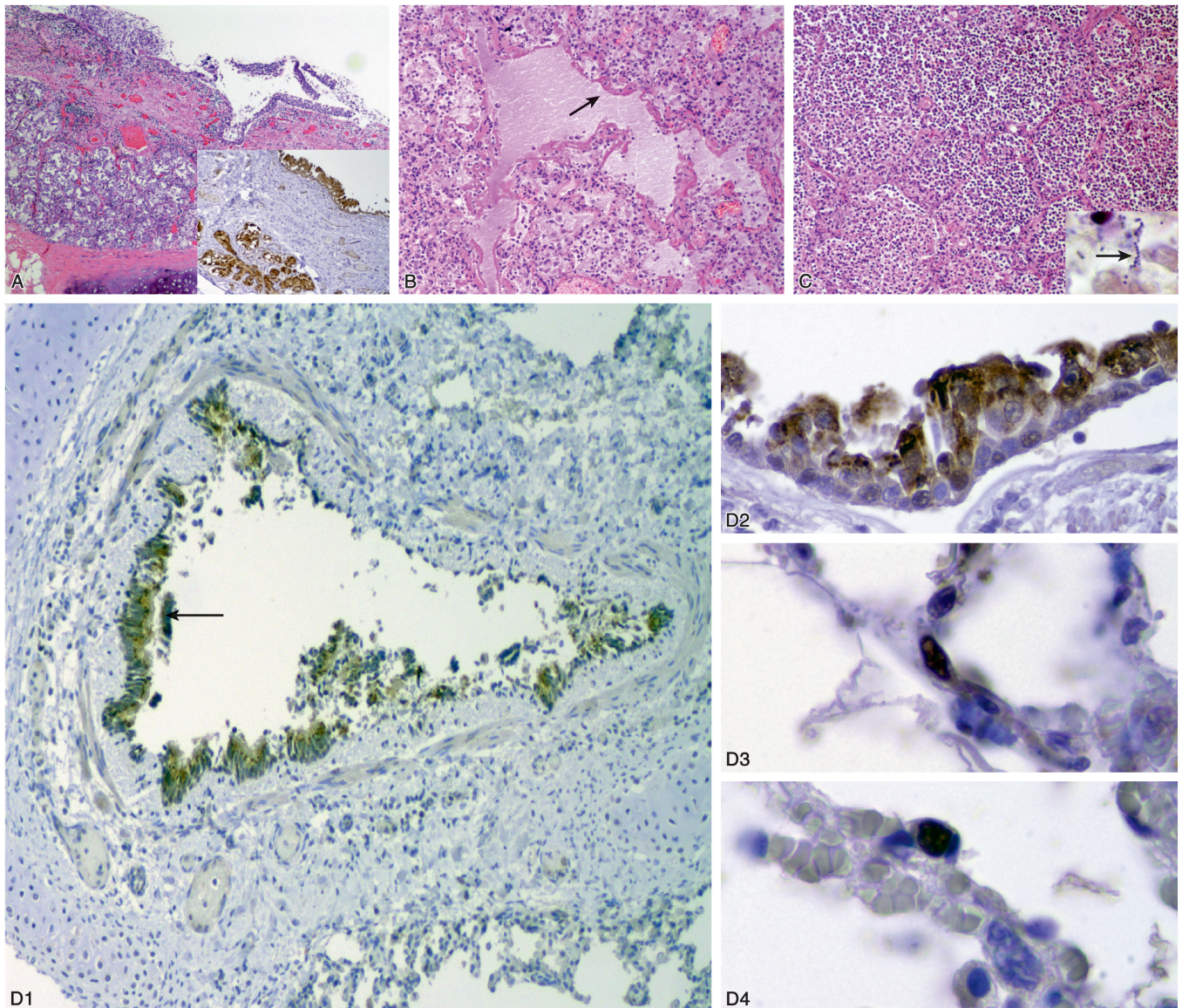


图 32-8 2009 H1N1 甲型流感病毒肺炎。A. 急性坏死性气管炎及气管黏膜下腺体炎症 (H&E×400 原始放大率)。插入图片为流感病毒免疫组化染色。在 H&E 染色背景下病毒抗原被染成红棕色, 呼吸道上皮细胞及黏液腺呈明显着色。B. 尸检肺组织示弥漫性肺泡损伤, 肺泡管与邻近肺泡间透明膜 (箭头) 形成。肺泡内含水肿液、纤维蛋白、脱落的上皮细胞和炎性细胞 (H&E×100 原始放大率)。C. 继发细菌性肺炎, 肺泡内大量中性粒细胞浸润 (H&E×100 原始放大率)。插入图片为 Brown-Hoppps 革兰染色示呈链状的链球菌或肺炎球菌 (箭头) (×1000 原始放大率)。D1. 流感病毒免疫组化染色。H&E 染色背景下病毒抗原被染成红棕色。箭头所指的是流感病毒抗原阳性的支气管上皮细胞。D2. 急性坏死性支气管炎伴炎症细胞浸润 (×100 原始放大率)。D3 和 D4. 细支气管流感病毒免疫组化染色。细支气管上皮中纤毛细胞和基底细胞中可见流感病毒抗原阳性细胞 (×400 原始放大率)。I 型 (D3) 及 II 型 (D4) 肺泡上皮细胞流感病毒免疫组化染色 (×1000 原始放大率)。(来自 Gill JR, Sheng ZM, Ely SF, et al: Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections. *Arch Pathol Lab Med* 134(2):235-243, 2010. Fig 1).



图 32-9 季节性甲型流感。胸部正位片示双肺多发的以肺门及下肺为主的支气管血管束增粗及结节影。(Courtesy Michael Gotway, MD.)

表 32-4 流感疫苗接种目标人群*

出现流感肺炎并发症的高危人群

- 6~59 个月儿童
- 年龄 ≥ 50 岁人群
- 患慢性肺疾病(包括哮喘)或心血管疾病(除单纯性高血压),肾脏疾病,肝脏疾病,神经疾病,血液疾病或代谢性疾病(包括糖尿病)的儿童及成年人
- 免疫抑制(包括应用免疫抑制药物或 HIV 感染)的人群
- 流感季节妊娠或准备妊娠的女性
- 长期进行阿司匹林治疗及流感病毒感染后可能发生瑞氏综合征的(6 个月~18 岁)儿童及青少年
- 养老院及长期护理机构的居住者
- 美国印第安人/阿拉斯加本地人
- 重度肥胖人群(BMI ≥ 40)

有较大机会将流感病毒传播给高危人群的群体

- 医疗卫生人员
- 年龄 ≤ 59 个月(或 5 岁)儿童及年龄 ≥ 50 岁成人的日常接触人员(包括儿童)及看护人员,尤其是年龄 < 6 个月儿童的疫苗接种者
- 出现流感肺炎严重并发症高危人群的日常接触人群(包括儿童)及看护人员

* 推荐对年龄 ≥ 6 个月且无禁忌证的人群每年常规进行流感疫苗接种

来自推荐概要:Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—(ACIP)—United States, 2013-14. Influenza Prevention and Control Recommendations <http://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/2013-summary-recommendations.htm>

童,因为儿童标本中有更多病毒及高浓度抗原^[148]。另外,敏感度在患病早期更高,因为早期为病毒排毒高峰。

近来分子诊断技术包括实时逆转录 PCR 方法被广泛运用,

这部分内容在 17 章会详细介绍。这类检测多可同时检测多种呼吸道病原,提高了对呼吸道病毒感染和合并感染的认识^[148a]。在流感流行季节,大多有典型症状的病例可临床诊断,无需病原学确诊。但如果病原学结果将影响后续临床治疗,如抗病毒药物使用、是否需要抗菌药物,以及是否需要控制感染,则应进行诊断试验^[149]。

病毒也可以从鼻拭子、鼻分泌物,咽拭子、痰或支气管肺泡灌洗标本中分离。感染 3 天内病毒培养阳性率可达 90%^[150]。

5. 治疗和预防

(1) 疫苗:目前有两种疫苗可用于流感预防。灭活疫苗由来源于鸡胚或细胞培养中提取的部分纯化 HA 和 NA 组成,有时来源于昆虫细胞产生的纯化重组 HA。目前的疫苗可同时预防 H1N1、H3N2 和乙型流感病毒的 1 个或 2 个系。灭活疫苗可肌肉注射或皮内注射,主要诱导体内产生抗体,也可以诱导起保护作用的细胞免疫反应。灭活疫苗可用于各年龄段,对鸡蛋过敏是鸡胚培养疫苗的相对禁忌证。一般来说,疫苗对于可食用鸡蛋及含蛋食物的人是安全的,必要时高敏人群可以进行脱敏治疗^[151],或者使用非鸡胚培养疫苗。

疫苗接种后约 90% 健康成人体内 HA 抑制抗体升高。已注射过流感疫苗或感染过相关病毒亚型者只需接种单剂量疫苗,未接触者(包括从未接种过流感疫苗或上一季首次接种单剂量疫苗的 9 岁以下儿童^[152])需要接种双剂量疫苗。老年人及免疫抑制患者接种疫苗效果减弱。

如果疫苗和流行病毒的抗原匹配,灭活疫苗将保护约 70%~90% 健康人群^[153,154]。高危人群疫苗保护效果的前瞻试验很少。对 60 岁以上人群,灭活疫苗能有效预防约 58% 流感,对 70 岁以上人群约 29% 有效^[155],但此研究对流感感染确诊方法为血清学检测,可能低估了疫苗有效率。

观察性研究表明灭活疫苗预防流感病毒急性呼吸道感染有效率在 40%~60%,老年人及抗原不匹配时有效率更低。提高灭活疫苗的有效率可尝试使用高剂量及疫苗佐剂。

减毒活疫苗通过鼻内给药引起上呼吸道无症状感染,并诱发一系列模拟自然感染的免疫反应^[156,157]。此类疫苗儿童耐受性好、有效率高,但会增加 2 岁以下儿童喘息的发生率。减毒活疫苗在成人中同样有效,可降低实验室确诊流感比例,减少流感样疾病的发病率^[158]。尽管疫苗在慢性肺疾病患者和老年人中耐受性良好,但是年长接种者较少产生免疫反应,该疫苗尚未被允许用于 49 岁以上人群。

虽然疫苗中病毒在接种数日后可能会恢复活性,尤其在儿童,但极少见传染性^[159]。减毒活疫苗对于医务工作者是安全的,但对接触免疫抑制患者的医务工作者需小心并加强患者防护。

灭活疫苗及减毒活疫苗的随机对照试验表明减毒活疫苗在儿童中效率更高。接受减毒活疫苗儿童流感累计发病率可减少 50%^[160]。类似的对照试验表明灭活疫苗对于成人有效率稍高^[161],大量队列研究也认为灭活疫苗对于成人,尤其是之前已经接种过疫苗的人群较减毒活疫苗更有效^[162]。

此前,美国和其他国家在预防流感方面重点将疫苗应用于流感感染高风险者(如表 32-4 中所述)和这些高危人群的密切接触。这些推荐较复杂且难以实现,导致疫苗接种率低于预

期。此外儿童普遍接种疫苗可能会减少流感传播。目前,美国和许多其他国家已采取了一种普遍疫苗接种的方针,所有人群每年都需要接种流感疫苗。多数机构对与患者密切接触的医务人员强制接种。

无论是由接种疫苗或自然感染引起的甲型流感病毒抗体应答,均主要是针对参与宿主细胞结合 HA 蛋白的“球状头部”区域。HA 这一区域频繁变异及氨基酸替换使新变异病毒能够逃逸原有病毒抗体的识别。由于新抗原变异病毒经常出现,需要每年研发和推行新的流感疫苗。每年新流感疫苗研发的费用及复杂需求促使研发以血凝素保守结构域为靶点的疫苗,而不再是针对多变的球状头部,虽然这类疫苗被证实有部分受试者中产生了中和抗体,但尚无生产此类疫苗的确切计划^[163-165]。

(2) 抗病毒治疗:有两类抗病毒药目前可用于流感治疗和预防,即 M2 抑制剂(M2 inhibitors, M2Is)金刚烷胺和金刚乙胺(金刚烷类)和神经氨酸酶抑制剂(neuraminidase inhibitors, NAIs)奥司他韦和扎那米韦。M2 蛋白分布在病毒包膜离子通道上,对病毒进入宿主细胞起关键作用。M2 抑制剂金刚烷类药物特异性封闭甲型流感病毒 M2 蛋白的离子通道,但对乙型流感病毒无效。接受该药物治疗的患者容易产生耐药,尤其是儿童^[166],免疫抑制患者在结束治疗后仍有长时间耐药病毒排出^[167]。由于某种未知原因,20 世纪前 10 年有耐金刚烷类甲型流感病毒(H3N2)的出现及传播^[168],pH1N1 病毒亦耐药。所以 M2I 类药物对目前流行流感病毒无效,可能今后会再次出现敏感病毒株。

因为神经氨酸酶对病毒释放及扩散必不可少,NAIs 是体内及体外流感病毒的强力抑制剂。乙型流感病毒不如甲型流感病毒敏感,但在临床可到达的药物浓度下仍较敏感。目前已知的九个神经氨酸酶亚型禽流感病毒均对 NAIs 敏感。虽然扎那米韦和奥司他韦有相同的作用机制和抗病毒活性,它们有不同的药理性质。扎那米韦不是口服用药,使用吸入装置吸入。奥司他韦磷酸盐是一种口服高生物利用度乙酯型前药,迅速从胃肠道吸收,肝脏中酯酶将其转化为活性代谢产物奥司他韦羧酸盐,代谢产物以原形形式由肾小管分泌至尿液排出体外,血清半衰期为 6~10 小时。

奥司他韦的主要不良反应为胃肠道不适,约 10%~15% 患者发生,可能是由于胃中药物快速释放引起的刺激,与食物同服可以显著降低恶心发生率。扎那米韦的不良不良反应发生率与安慰剂组一致,然而上市后发现,吸入扎那米韦可能与流感患者支气管痉挛相关,尤其是本身患有气道疾病的患者。急性支气管痉挛有时是严重甚至致命的。

肾功能受损患者奥司他韦剂量应减少至每日一次 75mg(肌酐清除率在 15~30ml/min,预防治疗剂量为隔日一次 75mg)。没有关于该药用于更严重肾功能受损患者的数据,同样也没有肝功能受损患者使用奥司他韦的数据。临床上尚未发现明显的药物相互作用。由于药物通过肾小管分泌清除,丙磺舒可将其血清活性代谢物浓度提高两倍,然而服用丙磺舒患者并非一定需要调整剂量。与西咪替丁、阿莫西林或对乙酰氨基酚合用对血清奥司他韦或奥司他韦羧酸盐水平没有影响^[169]。扎那米韦无明显全身吸收,无需减量。

两种 NAIs 在症状出现 48 小时内用药,对于甲型及乙型流感病毒均有效,可减轻疾病持续的时间,促进更早进行工作及日

常活动。数据分析显示及时治疗可降低流感并发症发生率及降低抗菌药物使用率和住院率^[170]。目前只有奥司他韦可用于 5 岁以下儿童,其剂量为 0~8 个月儿童 3mg/kg,9~11 个月儿童 3.5mg/kg,每日两次持续 5 天可达治疗效果。研究表明儿童患者耐受性良好,可将甲流症状持续时间缩短 36 小时^[170a,171]。NAIs 也被成功用于季节性流感或接触预防。

最初,健康成人中 NAIs 与安慰剂相比没有减少流感并发症的发生。然而,荟萃分析表明早期接受扎那米韦^[172]和奥司他韦^[170,173]治疗的患者流感并发症发病率显著降低。早期治疗 pH1N1 也被证实对减少并发症有益。对于住院患者^[174,175],监测数据表明,发病前 5 天进行治疗提高住院患者的生存率^[176]。数据也表明接受治疗的儿童并发症发生率降低^[177]。

NA 与药物结合部位的突变已经导致耐药病毒株产生^[178,179],根据突变部位不同,病毒可能仅对某一种抑制剂耐药^[180]。NA 耐药突变可能与突变导致的酶活性显著降低相关^[181,182]。既往已治疗儿童分离出耐药病毒株更常见^[183]。突变可导致含 N1 病毒对奥司他韦耐药^[184],这种耐药在 pH1N1 大流行前季节性 H1N1 病毒株中常见。目前大多数季节性流感病毒对抗病毒药敏感,偶有含 N1 耐药病毒株的报道,因此进一步监测是必要的。

虽然抗病毒治疗的作用最初是缩短无并发症健康成人患病的持续时间,但此类人群通常不是抗病毒治疗的首要人群。目前推荐应用抗病毒药物的人群为重症流感高危人群,或有严重疾病或需要住院的人群^[149]。治疗应尽早,但即使是延迟治疗对住院患者仍是有益的。

治疗需机械通气的流感患者较为困难。奥司他韦经鼻胃管给药是有效的,扎那米韦和尚在实验中的 NAIs 帕拉米韦静脉制剂可以在签署协议下使用。

(七) 麻疹病毒

麻疹病毒属于副黏病毒科麻疹病毒属,结构类似副流感病毒和呼吸道合胞病毒。其表面糖蛋白包括一种介导细胞黏附的血凝素,一种在细胞膜融合及病毒侵入细胞内过程中起作用的融合蛋白 F,无神经氨酸酶。细胞表面分子 SLAM(信号淋巴细胞活化分子)是病毒进入易感细胞的受体^[185]。此外,补体调节蛋白 CD46 也可作为受体,特别是对于疫苗病毒株^[186]。通过单克隆抗体检测,目前只发现了一种野生麻疹病毒血清型。人是麻疹病毒的唯一自然宿主。

1. 流行病学与传播途径

全世界范围均有麻疹病毒,但其传播模式取决于人口密度和后天免疫的程度。在疫苗应用之前,温带地区每 2~5 年有 3~4 个月麻疹流行期^[187]。除了孤立地区之外,大多数人在 20 岁之前感染,90% 病例见于 10 岁之前。感染后获得终生免疫,但也可能有无症状再感染。

麻疹病毒具有高度传染性,即使是在经过高强度获得性免疫人群中仍可传播。这种高度传染性似乎是因为其既可通过小颗粒气溶胶进行空气传播又可通过接触被污染物传播。低湿度下气溶胶内的病毒感染性持续几个小时,即使没有与感染患者面对面接触也可引起感染^[188]。麻疹病毒潜伏期通常为 9~14 天,在成人中可能更长。患者在前驱症状后期最具传染性,此时