

中国成人流行性感冒诊疗规范急诊专家共识

中国医师协会急诊医师分会 中华医学会急诊医学分会 中国人民解放军急救医学

专业委员会 急救与创伤研究教育部重点实验室

通信作者: 于学忠, Email: yxz@medmail.com.cn; 陈玉国, Email: chen919085@126.com;

赵晓东, Email: zxd63715@126.com; 吕传柱, Email: lvchuanzhu@126.com; 陆一鸣,

Email: luyiming@rjh.com.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.10.006

流行性感冒 (influenza, 流感) 是由流感病毒引起的一种急性呼吸道传染病, 具有流行面广、传染性强以及发病率高特点, 其波及范围之广、造成的经济损失位于传染性疾病之首^[1]。全球每年约有 291 243 ~ 645 832 例病例死于季节性流感相关性呼吸道疾病^[2]。2010-2018 年美国季节性流感期间, 每年大约有 430 至 2300 万例流感病例就诊, 其中 14 万 ~ 96 万例病例接受住院治疗; 每年死于流感相关呼吸和循环疾病者为 1.2 万至 7.9 万例^[3]。2009-2010 年中国新型甲型 H1N1 流感大流行期间, 累计实验室确诊 1 275 885 例新型甲型 H1N1 流感病例, 其中 31 651 例接受住院治疗, 805 例患者死亡^[4]。近年来我国发生了多起人感染 H5N1 和 H7N9 禽流感疫情。截至 2018 年 7 月, 累计确诊 1 625 例 H7N9 禽流感病例, 其中 623 例死亡, 病死率为 38%^[5]。同时还有散发的人感染 H9N2、H5N6 和 H10N8 等禽流感报告, 且多为重症病例, 病死率极高^[6-8]。近年来国内外陆续发布了许多关于流感诊疗的指南与共识^[9-16], 但其中涉及流感急诊诊疗规范的内容则极少, 特别是国内尚无急诊科流感诊疗的相关指南与共识。

为此, 中华医学会急诊医学分会、中国医师协会急诊医师分会和中国人民解放军急救医学专业委员会组织国内急诊领域专家制定此共识, 以期制定符合急诊医学特色的流感诊治指导性文件, 进而提高急诊医师对流感患者早期识别、早期诊断和早期治疗能力, 降低流感对社会造成的巨大危害。

1 病原学

1.1 形态与结构

流感病毒是一种在自然界广泛分布的分节段单股负链 RNA 病毒, 属正黏病毒科, 常见形状为球形 / 卵形, 直径 80 ~ 120 nm, 平均直径 100 nm, 有包膜。新分离的或传代不多的病毒常呈丝体或杆状, 长短不一, 可达 4 000 nm。流感病毒的结构从内到外由核心、衣壳和膜组成, 包膜分为内、

外两层。内层为基质蛋白 (M1), 外层为脂质双层, 镶嵌有 两种突出病毒表面呈辐射状的糖蛋白刺突 (spike), 分别是柱状的血凝素 (hemagglutinin, HA) 和蘑菇状的神经氨酸酶 (neuraminidase, NA), 两者数量之比约为 4 : 1 ~ 5 : 1。

1.2 分型与变异

流感病毒依据核蛋白和基质蛋白 M1 抗原性的不同, 分为甲 (A)、乙 (B)、丙 (C) 和丁 (D) 四型, 在基因组结构、多肽组成、感染性和致病性等方面存在诸多差异, 其中仅甲、乙流感病毒可引起人类重要的临床疾病和季节性流行。甲型流感病毒又根据 HA 和 NA 蛋白抗原性不同进一步分为不同的亚型, 至今已鉴定出 18 个 HA 亚型, 11 个 NA 亚型^[13]。

甲型流感病毒是高突变病毒, 同一宿主细胞同时感染两种以上不同亚型的流感病毒时, 各自基因节段在子代病毒装配过程中可发生重配, 产生新型重组病毒。如 2009 年新型甲型 H1N1 流感的基因组包含有猪流感、禽流感和人流感 3 种流感病毒的基因片段^[13]。禽流感病毒属甲型流感病毒属。由于种属屏障的作用, 大多数禽流感病毒不会感染人类。如人致病性 H7N9 禽流感病毒由饲养的鸭和鸡传播的甲型 H7N9 流感病毒 (NA)、H7N7 流感病毒 (HA) 和 H9N2 流感病毒 (编码内部蛋白的基因片段) 多重重配而形成的新的亚型^[17]。流感病毒抗原性变异主要针对 HA 和 NA 基因, 包括抗原漂移和抗原转变两种形式, 与流感流行关系密切。乙型流感病毒抗原性比较稳定, 人类是其唯一的宿主, 可在局部地区流行。丙型流感病毒抗原性最稳定, 对人类危害较小。

1.3 稳定性

流感病毒对外界抵抗力不强, 对紫外线和热敏感。100℃ 1 min 或 56℃ 30 min 可被灭活。对目前临床常用消毒剂如乙醇、碘伏、碘酊等均敏感, 但耐低温和干燥, 真空干燥或 -20℃ 以下仍可存活。在 pH 值 < 5 或 > 9, 流感病毒亦很快被破坏。

2 流行病学

2.1 传染源

流感病例和隐性感染者是主要传染源。被感染的禽类动物也可能是一种传染源。从潜伏期末到急性期都有传染性,健康成人感染流感病毒后 3 ~ 5 h 即可释放病毒,病初 2 ~ 3 d 传染性最强,所呼出的每一个气溶胶微粒中均含有 10 万至 100 万个流感病毒。免疫功能受损病例排毒时间可超过 1 周,人感染 H5N1、H7N9 禽流感病例可达 1 ~ 3 周。

2.2 传播途径

主要通过咳嗽、咳痰和打喷嚏等飞沫传播,也可经口腔、鼻腔、眼睛等黏膜直接或间接接触传播。通过接触共用物品也可能引起感染。人感染禽流感主要通过直接接触受感染的动物或受污染的环境而获得。

2.3 易感人群

人群普遍易感,病后短期内有一定免疫力。由于流感病毒常常发生变异,故可反复感染。

2.4 重症病例高危人群

①妊娠或产后 2 周健康女性^[18-20]。② 65 岁及以上人群^[18,21]；③肥胖者(体质指数 > 30)^[22-23]；④伴有以下基础疾病者^[13]：慢性阻塞性肺病、心血管系统疾病(高血压除外)、肾病、肝病、血液系统疾病、神经系统及神经肌肉疾病、代谢性疾病(如糖尿病)以及免疫抑制者(如肿瘤、长期使用激素、免疫抑制剂或 HIV 病例)⑤长期居住于护理院或养老院者。

3 病理生理

主要表现为呼吸道纤毛上皮细胞呈簇状变性、坏死、溶解和脱落,上皮细胞化生,固有层黏膜细胞充血、水肿及单核细胞浸润等。新型甲型 H1N1、H5N1 和 H7N9 流感重症病例肺部病理改变基本相似^[9-11,24],表现为急性弥漫性肺泡损伤伴急性间质性肺炎,气管、支气管和肺泡上皮不同程度的坏死脱落,肺组织内中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞浸润,广泛微血栓和血栓形成,透明膜形成。随着病程发展,肺组织纤维化形成,细支气管及肺泡上皮增生,鳞状上皮化生,并且鳞状上皮化生的肺泡位于细支气管周围,呈灶状分布^[25]。并发脑病时表现为脑内血管阻塞、微血栓形成、血管周围出血和水肿,尤其以脑中线区深部核团、脑干部位显著,但无单核细胞浸润的炎症表现。并发心脏损害时可出现心肌细胞肿胀、间质出血,淋巴细胞浸润、坏死等炎症反应。

4 临床特征

4.1 季节性流感

季节性流感主要由新型甲型 H1N1、H3N2 和乙型流感病毒感染引起。潜伏期一般为 1 周以内,多为 1 ~ 3 d。典型的临床特征为急起高热、头痛、全身肌肉酸痛、乏

力和轻度呼吸道症状。起病急骤,前驱症状以发热、畏寒、咽痛为主,体温常在数小时至 24 h 内达高峰,可达 39 ~ 40℃,甚至更高或伴有寒颤,多伴有头痛、肌肉酸痛、乏力和食欲减退等全身症状,常有干咳、鼻塞、流鼻涕等呼吸道症状。部分病例可伴有眼结膜充血、胸骨后不适以及呕吐、腹痛、腹泻或便秘等胃肠道症状。部分病例还可诱发哮喘发作。少见症状有咯血、复发性眼眶疼痛等。少数病例可不伴有发热症状。无并发症者病程多呈自限性,病程第 3 ~ 4 天后体温逐渐消退,全身症状好转,但咳嗽和疲倦感可迁延日久,恢复常需 1 ~ 2 周。

重症病例病情进展迅速,主要表现为肺炎、急性呼吸窘迫综合征、急性肾损伤和淋巴细胞减少,可伴有脓毒症休克和多脏器功能不全。肺炎是流感最常见的并发症,分为原发性流感病毒性肺炎、继发性细菌性肺炎或混合性肺炎。一般病程第 2 ~ 4 天后出现,或治疗后病情短暂好转,但又重新出现发热、咳嗽、咳脓性痰、呼吸困难等症状,肺部有湿性啰音及肺实变体征。继发院内感染时病死率显著增加,主要死亡原因为严重低氧血症。罕见有中毒型流感,主要表现为高热、休克、呼吸衰竭、中枢神经系统损害及弥漫性血管内凝血等症状,病死率极高。

实验室检查:外周血白细胞计数一般正常或降低。重症流感病例淋巴细胞计数可明显降低($<800 \times 10^3/L$),且随着淋巴细胞减少而院内感染发生率相应增加,是继发院内感染的独立的危险因素^[28]。部分病例可见血钾降低,肌酸激酶、天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶以及肌酐等升高。合并细菌感染时外周血白细胞计数和中性粒细胞显著增多,病原菌以肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌(尤其耐甲氧西林金黄色葡萄球菌)以及流感嗜血杆菌等为主。合并非典型病原体感染时,常包括衣原体、支原体、嗜肺军团菌,真菌(曲霉菌)以及其他病毒(鼻病毒、冠状病毒、呼吸道合胞病毒、副流感病毒)。重症病例肺组织或分泌物标本培养病毒滴度高。

肺部影像学:病变广泛、多发,初期支气管血管周围、胸膜下实变影及磨玻璃影。动态变化快,可迅速进展为弥漫性病变^[26-27]。

4.2 人感染禽流感

人禽流感(human avian influenza, HAI)是指人接触禽流感病毒污染的排泄物或分泌物而感染并出现以呼吸道感染、黏膜充血等症状为主要表现的人禽共患疾病。甲型 H5N1、H7N9 和 H10N8 禽流感病毒感染人体后多引起重症肺炎,称为高致病性禽流感(HPAI)^[12]。

4.2.1 甲型 H5N1 禽流感 潜伏期 1 周以内。发病初期表现为流感样症状,如头痛、咽痛、流鼻涕、肌痛和腹泻。常有发热($>38.0^\circ\text{C}$),伴有咳嗽、咳痰,痰量多变、可为血腥痰。重症病例表现为呼吸急促、呼吸困难,短时间内

可迅速进展成急性呼吸窘迫综合征 (ARDS), 甚至急性呼吸衰竭, 病死率高。少数病例有单侧或双侧胸腔积液, 或伴有烦躁、谵妄等精神神经症状。并发心力衰竭时, 部分病例心尖部可闻舒张期奔马律。

实验室检查: 大部分病例有淋巴细胞减少、血小板减少和转氨酶升高, 重症病例可见白细胞明显降低。

肺部影像学: 主要表现为双肺弥漫性浸润影。疾病早期 (发病 3 d 左右) 可见单个肺段或肺叶内局限性片状高密度影, 呈肺实变或磨玻璃状改变。短期内可进展为大片状或融合斑片状影, 其间见“支气管充气征”, 累及多个肺叶或肺段, 严重时呈“白肺”样改变。病情好转后, 肺内病灶 2 周左右开始逐渐吸收, 大部分炎症影吸收较快。部分病例在疾病后期出现肺间质改变或纤维化, 表现为网格状、小叶间隔增厚及纤维索条影^[9,29]。

4.2.2 甲型 H7N9 禽流感 主要发生于我国冬春两季, 截止至本共识定稿时, 共发生了 5 次疫情。各年龄段人群均可发病, 70% 病例为男性, 且多伴有基础疾病。绝大部分病例有明确的活禽接触史。潜伏期 1 ~ 10 d, 平均 5 d。第 1 ~ 4 次疫情临床特征为发热、咳嗽、虚弱、肌肉酸痛、气短、胸闷、恶心等。第 5 次疫情临床特征为发热、畏寒、咳嗽、肺炎。重症病例病情发展迅速, 多在病程第 3 ~ 7 天时发展成重症肺炎, 伴有持续高热、咯血痰和呼吸困难, 常快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒性休克和多脏器功能不全。少数病例可为轻症, 仅表现为发热伴上呼吸道感染症状。

实验室检查: 早期外周血白细胞总数一般不高或降低, 多有 C 反应蛋白增高。重症病例可见淋巴细胞和血小板减少。血生化检查可见乳酸脱氢酶、肌酸激酶、天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶升高, 肌红蛋白可升高。继发细菌感染时以革兰氏染色阴性杆菌 (鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯杆菌) 为主, 且存在侵袭性曲霉菌感染。

肺部影像学: 重症病例病变进展迅速, 常呈双肺多发磨玻璃影及肺实变影像, 可合并少量胸腔积液。发生急性呼吸窘迫综合征时, 病变分布广泛^[30-31]。

4.3 重症流感肺炎并发症

重症流感病例起病初期可能仅表现为轻症流感, 但一旦转为重症则病情迅速进展, 肺炎并发症发生率虽相对较低, 但病死率极高, 故急诊医师需要提高警惕, 及时完善相关检查, 早诊断, 早治疗。

4.3.1 噬血细胞性淋巴组织细胞增多症 噬血细胞性淋巴组织细胞增多症 (haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) 又称为噬血细胞综合征, 是一种危及生命的临床综合征, 是淋巴细胞和巨噬细胞过度活化导致炎症反应失调而引起的高细胞因子血症。临床症状和体征具有非特异性, 主要表现为长期高热、肝脾肿大和全血细胞减少, 其他还可见肝功能异常、神经系统症状 (如癫痫发作、脑膜炎、意识障碍)、皮疹、肺

功能下降和淋巴结肿大等^[32]。有研究认为^[33-35], 重症流感继发 HLH 是病例发生多脏器功能衰竭和死亡的主要机制, 且大都需要呼吸和循环支持, 可在骨髓、脾脏和 (或) 淋巴结中找到噬血细胞增多的证据^[36]。HLH 的临床诊断依据 ASH-2009 诊断标准^[37]: ①噬血细胞性淋巴组织细胞增生症的分子诊断 (HLH) 或 X 连锁淋巴组织增生综合征 (XLP); ②或满足以下 4 项中 3 项以上: 发热、脾肿大、血细胞减少 (最少 2 个细胞系减少) 或肝炎; ③同时满足以下 4 项中 1 项以上: 噬血、铁蛋白升高、sIL2R α 升高或 NK 功能缺失或非常减少; ④支持 HLH 诊断的其他结果: 高甘油三酯血症、低纤维蛋白原血症以及低钠血症。HLH 发作的中位数时间是 23 d, 病死率高达 89%^[35], 死亡原因为难治性休克和多脏器功能衰竭。

4.3.2 神经系统并发症 流感神经系统并发症主要有流感相关性脑病 (influenza associated encephalopathy, IAE)、脑炎、脑膜炎、脊髓炎、吉兰-巴雷综合征、瑞氏综合征和帕金森病症状, 其中最常见的是 IAE, 发病机制不明确。IAE 是指急性流感过程中伴随中枢神经系统功能障碍的一种临床综合征, 包括急性坏死性脑病 (acute necrotizing encephalopathy, ANE)、急性脑病伴双相性癫痫发作和晚期扩散和轻度脑炎/脑病伴可逆性脾脏病变。依据神经系统症状出现时间可分为急性、亚急性或晚期。68% 病例为男性, 中位年龄为 46 岁 (范围 20 ~ 86 岁), 临床表现多样, 最常见的是发热、惊厥、癫痫发作以及意识模糊, 还可能有昏迷、嗜睡、头痛、定向障碍、行为迟缓、震颤、语无伦次、言语表达不清、失语症、谵妄、视力障碍等^[38]。实验室检查: 可见血小板减少和凝血功能异常。60% 病例脑电图显示为全面性或弥散性慢活动。90% 病例脑脊液检查细胞数和蛋白含量正常, 9% ~ 16% 病例脑脊液 PCR 或培养可见流感病毒。影像学特征主要有以下两类: ①对称性、多灶性脑损害, 以双侧丘脑受累为特征, 基底核、脑干均可受累。病变区 CT 呈低密度, 磁共振成像 (MRI) 呈长 T1、T2 信号, 弥散加权成像 (DWI) 显示中央弥散受限的多发坏死灶, 此类型即为急性坏死性脑病 (ANE)。②弥散性脑皮质受累和弥散性脑水肿^[39]。脑脊液或脑 MRI 检查未见明显异常的病例预后良好。

4.3.3 心血管并发症 流感心血管并发症主要有心力衰竭急性加重和急性缺血性心脏病, 急性心肌炎相对较少。急性心肌炎发病机制与病毒直接侵犯心肌有关, 临床特征无特异性, 易多变, 多在感染后 4 ~ 7 d 出现, 主要表现为与心功能不全相关的急性症状, 包括气短、呼吸困难、胸痛、晕厥、低血压、心律失常、心包积液和心脏压塞等, 严重者出现急性暴发性心肌炎^[40-42]。查体可见与发热不相称的窦性心动过速以及心脏扩大、肝肿大等充血性心力衰竭体征。部分病例临床隐匿, 直至发展为扩张型心肌病。部分病例发病第 6 天至第 14 天时可出现心包积液^[43]。肌钙蛋

白异常升高者相对少见，多可恢复。大多数病例病情较轻，自限性。部分病例病情可危重，病死率显著增加^[44-46]。

4.3.4 肾脏并发症 流感肾脏并发症主要有急性肾损伤、急性肾小球肾炎、微小病变和急性肾小管间质性肾炎。急性肾损伤临床特征为肾功能在短时间（48 h）内急剧进行性下降，血肌酐绝对值增加 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ ，7 d 内升高至基线 1.5 倍以上，或者尿量减少（ $<0.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ ，持续至少 6 h）。发生机制可能与横纹肌溶解介导的肾损伤、血容量不足致肾灌注减少、严重感染相关脓毒症的血管舒张状态致急性肾小管坏死（ATN）等多种因素有关^[47]。存活者肾功能多数能完全恢复。

4.3.5 肌炎及横纹肌溶解综合征 文献报道^[48-49]，重症流感病例横纹肌溶解综合征的发生率为 9.5%。临床特征有肌肉压痛、肌无力、不能站立、肌酸激酶升高、肌红蛋白尿以及急性肾损伤，严重者可出现多脏器功能衰竭和弥漫性血管内凝血（DIC），甚至死亡。

4.3.6 弥散性血管内凝血（DIC） 主要表现为出血、栓塞及微血栓衰竭，血小板及各种凝血因子水平低下，纤溶酶原含量显著减少，血小板及凝血因子激活的分子标志物显著增加。

4.3.7 脓毒性休克 主要表现为高热、休克及多脏器功能不全等。

4.4 特殊人群流感

4.4.1 65 岁及以上人群 老年人由于免疫系统功能退化，以及常存在心肺以及糖尿病等基础疾病，感染流感后临床症状多较严重，病情进展迅速，肺炎发生率高，可见气胸、脓胸，使用机械通气治疗和入住 ICU 的机率以及死亡风险较普通人群显著增高。易出现肺外受累，如皮疹、凝血异常、脑炎、心脏损伤、横纹肌溶解、急性肾损伤以及血糖控制不佳等，或仅表现为脏器功能减退。心脏损伤主要有肌酸激酶升高、心电图异常、病毒性心肌炎、心包炎、心力衰竭以及急性心肌梗死等^[11]。存在慢性心功能不全时易出现急性肺水肿。部分病例临床表现可不典型，无发热症状。多因素相关分析显示：年龄 ≥ 65 岁 [$OR=2.74, 95\%CI(1.07 \sim 7.01)$]、糖尿病 [$OR=2.74, 95\%CI(1.01 \sim 7.46)$]和急性肾损伤并发症 [$OR=14.69, 95\%CI(1.34 \sim 161.38)$]是与流感病例病情严重程度相关的独立因素^[50]。

4.4.2 妊娠女性 由于机体免疫功能和生理变化，妊娠或产后两周女性感染流感后多为重症，容易出现心肺和其他器官的并发症，发生机制主要与 Th2 细胞参与的严重全身炎症反应有关^[51]。临床表现有发热、体温常超过 39°C ，鼻塞流涕、咳嗽咳痰、咳血性痰、气促以及胸闷等症状，可有腹痛、阴道出血等。孕中晚期病例易发生肺炎，可迅速进展出现呼吸困难、急性呼吸窘迫综合征、呼吸衰竭，甚至多脏器功能衰竭，病死率较高。研究^[52]表明，妊娠女性病例并发心肺损害时

需要住院的比例随孕周增加显著升高，且合并心肺慢性疾患时，早中晚孕期的入院率分别为无合并症妊娠女性的 2.9 倍、3.4 倍及 7.9 倍。不良结局有流产、早产、胎儿窘迫及胎死宫内等不良妊娠结局^[10]。病理研究结果表明，H5N1 病毒可通过胎盘屏障感染胎儿，并可在胎儿肺内大量复制。

4.4.3 慢性基础疾病患者群 慢性基础疾病减弱人体免疫功能，导致感染流感风险显著上升，肺炎发病率明显增加。与健康同龄人群相比，其感染流感后病情更严重，可诱发加重原有疾病，死亡风险是健康人群的 11.3 倍。

4.5 不同类型流感病毒共感染

目前临床已发现并经实验室证实部分禽流感病例与季节性流感病毒存在共感染的情况^[53-54]，如甲型 H7N9 禽流感共感染季节性甲型 H1N1 流感型、甲型 H3N2 流感或乙型流感^[53]。

5 病原学检测

5.1 急诊病原学标本采集技术

快速鉴定流感病毒亚型对及时救治感染病例以及制定有效的流感情防控措施有着至关重要的作用。发病 3 天内呼吸道标本检测阳性率较高。有创机械通气病例应尽快采集气管内吸引物或支气管肺泡灌洗液，而不应当常规采集非呼吸道标本（如血、血浆、血清、脑脊液、尿和大便等）行流感检测^[55]。急诊采集病原学标本时除无菌操作外，应严格执行个人防护措施，以防交叉感染。详细急诊病原学标本采集技术见图 1。

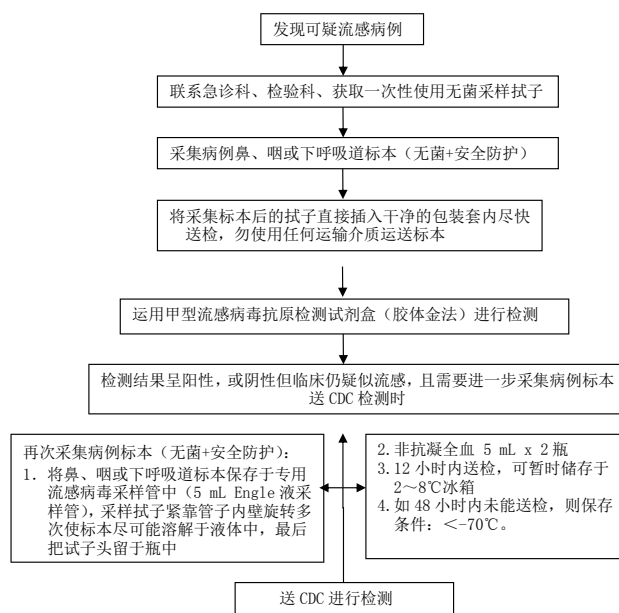


图 1 急诊病原学标本采集技术

5.2 病原学检测方法

主要病原学检测方法有病毒抗原检测、病毒核酸检测、病毒分离和血清学检测。

5.2.1 病毒抗原检测 主要用于急诊早期筛查诊断，采

用快速诊断试剂检测所采集的标本，数 h 内可获得检测结果，缺点是不能区分甲型流感病毒亚型。该方法敏感性主要取决于标本质量、流感病毒亚型、病毒滴度以及采集技术^[56-57]。大量研究表明^[58-62]，快速诊断试剂筛查季节性流感和新型甲型 H1N1 流感病毒敏感性分别为 40% ~ 80%，和 10% ~ 70%。H7N9 禽流感病例上呼吸道标本中病毒含量较低，不同类型快速诊断试剂筛查敏感性介于 35% ~ 51%^[63]。病毒抗原检测的假阴性结果较假阳性结果更为常见，尤其是在流感季节，因而对于阴性结果不能排除疑似患者的流感诊断。检测结果需结合流行病学史和临床症状进行综合判断。

5.2.2 病毒核酸检测 用于早期诊断，采用逆转录 PCR (RT-PCR) 或实时荧光定量 PCR (quantitative real-time PCR) 检测标本中的流感病毒核酸，特异性和敏感性极高，并能快速区分病毒类型和亚型，一般在 4 ~ 6 h 内获得结果。有研究报道^[64-65]认为病毒核酸检测是甲型 H7N9 禽流感和新型甲型 H1N1 流感病例首选的诊断方法。一项调查研究发现^[64]，2009 年新型甲型 H1N1 流感大流行期间，526 例流感样症状病例中有 48 例病例呼吸道标本实时逆转录 PCR 检测呈阳性，检测结果呈阴性病例中约有 1/3 病例实施了 Real Accurate Respiratory RT-PCR 检测，结果发现有 2 例病例流感病毒检测呈阳性，提示病毒核酸检测阴性时仍不能完全除外甲型流感病毒感染。

5.2.3 病毒分离 毒株分离培养，是流感病毒确诊的“金标准”。采用鸡胚或猴肾细胞 (MDCK 细胞) 接种病例呼吸道标本。3 ~ 4 d 后取鸡胚囊液或细胞上清液做血凝实验或实时荧光定量 PCR 检测确定阳性结果。该方法操作技术要求高且耗时久，不适用于流感病毒的早期快速诊断。在流感流行季节，具有典型流感样症状病例快速抗原诊断和免疫荧光法检测均呈阴性时也可行病毒分离检测^[10]。

5.2.4 血清学检测 动态检测急性期和恢复期双份血清流感病毒特异性 IgM 和 IgG 抗体滴度，恢复期血清 IgG 抗体滴度较急性期有 4 倍或以上升高时有回顾性诊断意义，对病例的早期诊断意义不大^[10]。

6 流感急诊早期诊断策略

6.1 诊断标准

6.1.1 诊断依据 主要依据流行病学、临床表现和病原学检查结果。流行病学^[13,66]是指发病前 7 d 内病例曾到过流感爆发疫区；或与确诊（或疑似）流感病例共同生活或有密切接触史；或有与禽类动物接触史；或曾到过活禽市场。

6.1.2 流感样症状 流感流行季节，有典型流感样临床症状，但无流行病学证据和病原学检测结果。

6.1.3 临床诊断 有流感样临床症状，有流行病学证据或流感快速抗原检测阳性，且排除其他致流感样疾病。

6.1.4 确诊诊断 有流感样临床症状，病原学（病毒核酸、病毒分离或血清学）检测呈阳性。

6.2 诊断程序

7.2.1 识别潜在的可疑急诊流感病例 临床经验表明，重症流感患者在发现时多已延误了数日。因此，早发现、早诊断是提高流感治愈率，降低病死率的关键^[13]。急诊医师应及时依据病例流行病学史和临床表现，判断是否为潜在的可疑流感病例，并识别出重症流感高危人群。在流感季节，急诊发热病例伴有以下情况之一时，应考虑可疑流感：①伴有咳嗽、咽痛等急性呼吸系统症状；②近期有明确的活禽接触史或活动场所已有人患病或活动场所有多人出现相似流感样症状，外周血中性粒细胞计数正常或轻度增高，可伴有 LDH 增高；③原有肺部疾病急性加重；④肺影像学表现（肺 CT）符合病毒性肺炎。老年人新出现呼吸系统症状或原有呼吸系统症状加重，以及重症病例出现发热或低体温也应考虑流感的可能^[67]。

7.2.2 流感急诊早期筛查流程 所有可疑急诊流感病例，均应尽早启动流感急诊早期筛查流程。建议采用急诊流感纸片法快速筛查可疑病例。筛查流程包括流感流行季节和非流感流行季节两个途径。详细流程见图 2。对于有条件的急诊科，应积极开展敏感性更高的病毒核酸检测。

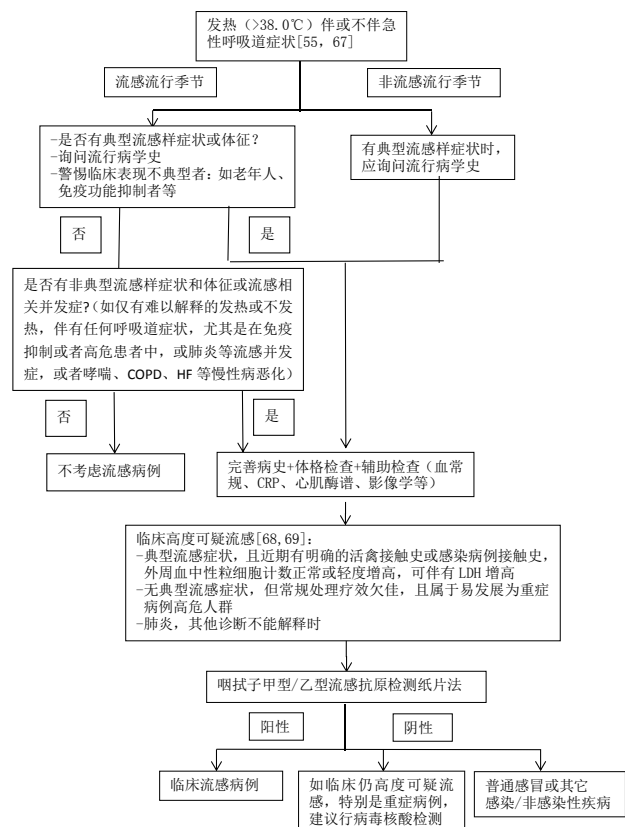


图 2 急诊流感纸片法（咽拭子甲型/乙型流感抗原检测）筛查流程
6.2.3 启动疾病预防控制中心 (CDC) 病原学检查流程 对不明原因重症社区获得性肺炎病例满足以下条件时需及时启

动 CDC 病毒核酸检测：①抗感染治疗无效，不能用常见细菌或真菌性感染解释时；②连续 2 次及 2 次以上甲型/乙型流感抗原检测纸片法呈阳性，需要 CDC 进一步确诊流感的；③抗原检测纸片法连续阴性，但临床高度怀疑，需要 CDC 行病毒核酸检测。流程见图 3。

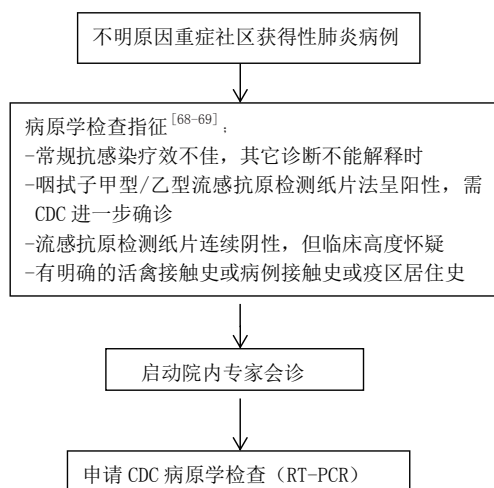


图 3 启动 CDC 病原学检查流程

6.2.4 重症流感病例的诊断 对于重症流感高危人群，如出现以下情况时应警惕重症流感可能：①体温 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ 持续超过 3 d；②明显头痛、头晕、肌肉酸痛、疲乏；③食欲极差、进食明显减少、呕吐、腹泻；④明显咳嗽、咳痰、咽痛；⑤流感症状持续 3 d 未见缓解，加重或缓解后再度出现。

急诊流感病例符合以下情况之一时，诊断为重症流感^[13]：

①持续高热 $> 3\text{ d}$ ，伴有剧烈咳嗽，咳脓痰、血痰，或胸痛；②呼吸频率快，呼吸困难，口唇发绀；③神志改变：反应迟钝、嗜睡、躁动、惊厥等；④严重呕吐、腹泻，出现脱水表现；⑤合并肺炎；⑥原有基础疾病明显加重。

6.2.5 危重症流感病例的诊断 急诊流感病例满足以下条件之一时，诊断为危重症流感^[11,13,70-71]：①进展性呼吸衰竭，需要行机械通气治疗；②积极液体复苏后仍持续低血压，需要使用血管活性药物维持平均动脉压 $\geq 65\text{ mmHg}$ ；③急性坏死性脑病；④多脏器功能不全；⑤死亡病例。

6.3 鉴别诊断

流感的临床症状无特异性，上呼吸道感染最常见。应注意与普通感冒、细菌性肺炎、SARS、传染性单核细胞增多症、巨细胞病毒感染、军团菌肺炎、衣原体肺炎和支原体肺炎等鉴别。流感与普通感冒部分症状相似，但有些症状有所区别。通常流感病例全身症状重，而普通感冒一般由鼻病毒、冠状病毒或副流感病毒等引起，全身症状较轻，呼吸道局部症状较重，主要表现为咽痛、鼻塞、打喷嚏、流鼻涕以及咳嗽，不伴发热或有轻、中度发热，无寒颤，为自限性疾病，并发症少。鉴别主要依据流行病学史和病

原学检查结果。

7 病情严重程度评估

7.1 首次就诊时病情评估

所有可疑、临床诊断或确诊流感病例急诊首次就诊时，均应详细评估病情，评估内容包括性别、年龄、体质指数、生命体征、症状和体征、原有基础疾病以及实验室和影像学检查结果，判断病例有无重症流感高危因素以及下呼吸道感染等。然后根据评估结果将病例分为单纯流感病例（无重症流感高危因素无并发症）、伴有重症流感高危因素的流感病例（无并发症）、合并哮喘病例以及合并下呼吸道感染病例等。对孕妇病例还应及时评估胎儿生命体征状况。流感病例首次就诊病情评估流程见图 4。

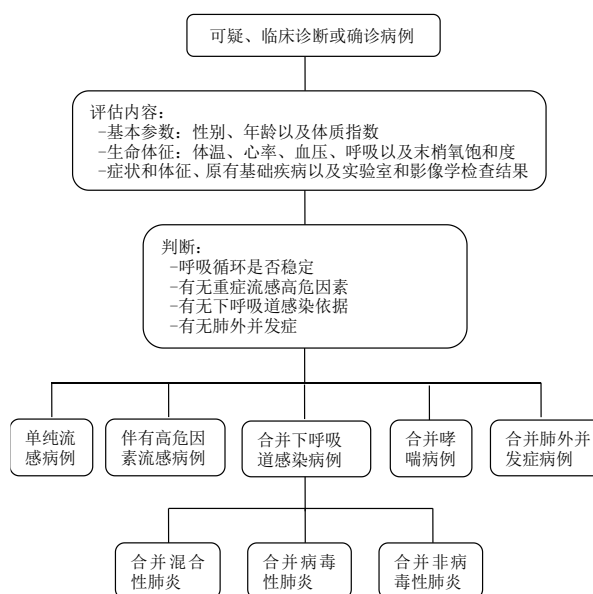


图 4 流感病例首次就诊病情评估流程

7.2 重症及危重症病例病情评估

重症及危重症流感病例可运用以下方法评估病情严重程度：①运用 PSI、CURB-65 评估下呼吸道感染严重程度，氧合指数评估肺损伤程度。调查研究发现^[72]，甲型 H1N1 流感病例入院第 1 天氧合指数为 150 ~ 235 时病死率为 53.5%，随着氧合指数的降低，病例病死率逐渐增加，氧合指数 < 150 时病死率高达 71.42%。②运用脓毒症相关序贯器官衰竭（SOFA）或 APACHE- II 评分系统评估病例整体病情严重程度，并预测病例结局。③及时完善相关检查，参照肺外并发症诊断标准，评估病例是否合并有肺外并发症。部分重症流感患者可能没有严重呼吸道症状，但合并了急性心肌损伤、肾损伤、横纹肌溶解或脑病。

7.3 病情再评估

合并有下呼吸道感染病例，未行流感筛查或筛查结果呈阴性，出现抗感染疗效不佳且病情进展迅速时，应及时

重新评估病情,明确是否为重症流感病例。疑似或确诊流感病例出现下列情况时应重新评估病情,明确是否合并有细菌感染或其他可能:①发病伊始即表现为严重病症病例(如重症肺炎、呼吸衰竭、高血压和发热);②抗病毒治疗后病情好转但又出现恶化的病例;③连续抗病毒治疗 3 ~ 5 d 后病情仍未见好转病例。

8 治疗

8.1 基本原则

早发现、早报告、早诊断、早治疗,重视对危重症病例的积极救治,中西医并重^[13],充分发挥中西医各自的优势。重症病例应尽早启动经验性抗病毒治疗,无需等待检验结果;同时避免盲目或不恰当使用抗菌药物。

8.2 隔离与报告

对临床诊断和确诊病例应及时予以隔离,并按照各级各类医疗机构传染病防治管理要求及时报告。对重症病例,最好转移至有隔离、监护和救治条件的医疗单位接受综合治疗。非住院病例应居家隔离,保持房间通风,避免家庭成员之间交叉感染。老年病例需要密切观察病情变化。

8.3 抗流感病毒药物

8.3.1 抗病毒药物

8.3.1.1 神经氨酸酶抑制剂 神经氨酸酶抑制剂(NAI)主要通过抑制神经氨酸酶的天然底物唾液酸竞争,选择性抑制病毒包膜上神经氨酸酶的活性,阻断酶活性位点,进而阻断病毒颗粒从被感染宿主细胞脱落,阻止病毒在宿主细胞间扩散,从而减少病毒在体内的复制。WHO 和美国 CDC 推荐其为抗流感病毒一线治疗药物^[12],对新型甲型 H1N1、甲型 H3N2 和乙型流感有着很高的敏感性,对 H5N1 和 H7N9 禽流感也有抑制作用。联合使用抗病毒药物不能使病例临床获益^[73-74]。规范、足量、及早、足疗程使用有助于避免流感病毒耐药病毒株的出现。

目前临床上常见神经氨酸酶抑制剂主要有奥司他韦、扎那米韦和帕拉米韦氯化钠注射液,其中使用最为广泛的为奥司他韦,其临床应用方法以及肾功能不全时剂量选择详见表 1、2。

(1) 奥司他韦:是唯一口服的神经氨酸酶抑制剂,作为一种前体药,主要在胃和小肠吸收,通过肝酯酶快速转化为活性形式奥司他韦羧酸盐(GS4071)。口服后 3 ~ 4 h 达最高血药浓度,在体内可以定向分布至肺部、支气管、鼻窦、中耳等部位。经肾以羧酸原药的形式排泄,半衰期为 6 ~ 10 h。适用于所有甲型流感病例,但抗病毒的时间窗非常有限,对已经合成的病毒无效,最佳时间窗是发病 48 h 内。临床研究表明^[87-91],奥司他韦可使流感患者症状缓解时间缩短 21%,病情严重程度减轻 38%,并发症下降 44%,住院率下降 63%;发病 48 h 内使用时可使甲型 H1N1 和 H5N1 重症病例病死率下降 50%。

表 1 神经氨酸酶抑制剂临床应用策略与方案

	奥司他韦	扎那米韦	帕拉米韦氯化钠注射液
适应证	所有甲型流感病例	无奥司他韦或肾功能不全、孕妇等特殊人群以及重症或疾病进展病例 ^[12]	重症病例、无法接受吸入或口服神经氨酸酶抑制剂的病例和对其他神经氨酸酶抑制剂疗效不佳或产生耐药的病例 ^[76]
剂型	口服制剂	吸入剂	静脉制剂
治疗推荐剂量	WHO 推荐:75 mg/次,2 次/d,疗程 5 d。重症病例治疗剂量和疗程需加倍	每次 10 mg,2 次/d。重症病例疗程可延长至 10 d 以上。	300 ~ 600 mg, 静脉滴注,1 次/d。重症疗程:5 d 以上。
剂量调整	肝功能不全病例以及妊娠女性无需调整剂量	肝功能不全病例以及妊娠女性无需调整剂量	肌酐清除率为 10 ~ 30 mL/min 时需相应调整剂量
不良反应	恶心、呕吐、头痛,部分病例应警惕会出现精神障碍并发症	可能会诱发支气管痉挛	支气管肺炎、咳嗽、眩晕、头痛、失眠、疲劳等
禁忌证	对奥司他韦过敏或药物的任何成分过敏	对扎那米韦或乳糖过敏者	对帕拉米韦及其同类药物过敏者
注意事项	可能会有突发呼吸困难加重	老年病例可能无法平稳吸入	特殊个体应用时应注意监测心电图指标

表 2 肾功能不全时推荐奥司他韦治疗剂量(成人和 13 岁及以上)^[86]

肌酐清除率 (mL/min)	口服奥司他韦, 连续 5 d
>60 mL/min ^a	75 mg, 2 次/d
31 ~ 60 mL/min ^a	30 mg, 2 次/d
11 ~ 30 mL/min ^a	30 mg/d
≤ 10 mL/min ^a	30 mg 1 次
血液透析 (HD) ^a	30 mg 1 次, 然后每次血液透析后予以 30 mg
腹膜透析 ^a	30 mg 1 次
血液透析滤过 ^b	30 mg/d
1 ~ 1.8 L/h exchange rate	
血液透析滤过 ^b	30 mg/d
1.9 ~ 3.6 L/h exchange rate	
血液透析滤过 ^b	75 mg, 2 次/d
> 3.6 L/h exchange rate	

注:^a2017 年 1 月产品特性更新摘要;^b有关血液透析滤过和肾功能衰竭的建议基于专家意见;肾功能损害时给药剂量可能与肾脏药物手册不同,本文中上述剂量信息与制造商提供的产品特性摘要一致

目前,国产磷酸奥司他韦胶囊于 2019 年初通过了国家药监局组织的仿制药质量和疗效一致性评价。耐药性方面,流感病毒对奥司他韦的耐药率总体保持在极低水平^[75-78]。监控数据显示^[79],2013-2017 年我国大陆流行的 A(H3N2) 亚型流感毒株对奥司他韦依然敏感,分离的毒株中未发现对神经氨酸酶的抑制作用减弱。安全性方面,2011 年荷兰《国际医药风险与安全杂志》曾组织“奥司他韦安全性高端论坛”,并刊登了对奥司他韦安全性再聚焦的相关文章,相关专家一致认为目前尚没有明确证据可否定奥司他韦的安全性。

(2) 帕拉米韦氯化钠注射液:是一种新型环戊烷类抗流感病毒药物,以原型药从肾脏清除,半衰期 7.7 ~ 20.8 h,感染 24 h 或 48 h 后注射单剂量药物能保护小鼠免受致死性 H1N1 和 H3N2 病毒的打击,同时肌肉注射能有效预防 H5N1。研究表明^[80,83]:静滴 300 mg 或 600 mg 帕拉米韦治疗季节性流感时疗效和安全性良好。鉴于帕拉米韦氯化钠注射液有限的临床应用数据,其仅适宜作为无法接受口服给药治疗的流感患者的替代治疗方案,并应在临床应用时应密切观察其不良反应。

(3) 扎那米韦:N-乙酰神经氨酸的 4-脱氧-4-胍基类似物,被美国食品药品监督管理局批准用于 7 岁以上人群,无口服制剂,仅能用于经鼻吸入给药,平均有 10% ~ 20% 被吸收,1 ~ 2 h 达最高血药浓度,生物利用度仅 2%,约 90% 以原型经尿液排泄,半衰期约为 3 h。临床研究^[84-85]表明:应用扎那米韦可显著缩短流感病例症状持续时间和住院治疗时间,但并发症有明显增加。扎那米韦不能减少流感并发症或降低住院率和病死率^[15]。

8.3.1.2 M2 离子通道阻滞剂 作用机制是通过阻断流感病毒 M2 离子通道抑制病毒复制,仅对甲型流感病毒有抑制作用,包括金刚烷胺和金刚乙胺(rimantadine)两种。由于流感病毒已对其产生耐药突变,不建议临床使用。

8.3.2 应用指征^[55] 所有急诊临床诊断或确诊流感病例,不论是否有流感疫苗接种史,出现下列情况之一时,应予以抗病毒治疗:①就诊前 2 d 内新发的流感病例;②易发展为重症病例的高危人群;③与流感高危人群(尤其是严重免疫抑制者)有日常接触;④重症或危重症流感病例;⑤伴有其他重症或进展性疾病的病例;⑥健康服务提供者。

8.3.3 应用时机 所有具有应用指征的急诊非重症流感病例,病原学确诊后应及时给予抗病毒治疗。

急诊重症流感病例应在发病 48 h 内启动抗病毒治疗,无需等待病原学确诊结果^[11-12,75,87]。发病超过 48 h 的急诊重症病例,仍需予以抗病毒治疗^[12,75],延迟启动抗病毒治疗与病毒排毒时间延长以及不良预后有关。

对于不明原因急诊肺部感染重症病例,即使病毒核酸检测为阴性亦应该经验性给予抗病毒治疗,直至病情稳定。

抗病毒治疗疗程一般为 5 ~ 7 d,疗程结束后如病例病情仍很严重、有病毒复制依据或有免疫抑制状态时,可考虑延长抗病毒疗程^[11-12]。如病例忘记使用抗病毒药物时,应尽快补用单次剂量,但如果离下次使用时间不超过 2 h,可不补用,遵医嘱使用下个剂量即可。

8.4 中医药

中医药是我国宝贵的传统医药,防治流感时具有一定的特色和优势。从中医理论上讲,流感属于中医学的疫病、温病、时行感冒范畴。中医药抗流感的基本原理是“祛邪”与“扶正”,从整体上改善机体状态,减轻病理损害,具有多靶点抗病毒、耐药性低和退热效果佳等特点,在近年来多次流感流行中发挥了重要作用,积累了丰富的临床实践经验。临床研究表明^[92-96],中药治疗在缓解病例流感症状、缩短住院时间以及不良反应等方面有一定作用。2011 年 8 月国际著名期刊《Ann Intern Med》发表了由中国学者进行的传统中药汤剂(麻杏石甘汤和银翘散加减方)治疗新型甲型 H1N1 流感的临床研究^[97],该研究在国际上首次采用规范、严格的现代循证医学研究方法,结果显示,中药汤剂可以显著降低新型甲型 H1N1 流感病例发热持续时间。2017 年连续二项多中心、双盲、双模拟、随机对照临床研究^[97-98]显示,明确有效单体成分群组成和分子作用机制的注射液(热毒宁)针对甲型和乙型流感能快速退热,缓解恶寒、咽痛、乏力等症状,且耐受性良好,未见严重不良反应。

8.5 临床各型流感的治疗

8.5.1 流感样症状 原则上仅予以支持对症处理,消除病例恐慌心理。以对症治疗为主,原则上使用一种药物即可。西药如酚麻美敏制剂、氨酚伪麻美芬制剂、氨咖黄敏制剂等,或中成药如银翘解毒类、双黄连类口服制剂等。

8.5.2 季节性流感 治疗原则:予以抗流感病毒治疗,改善病例流感症状。严重咳嗽时可予以止咳祛痰药物。

单纯流感病例:仅予以支持对症处理,但如果急诊医师判断病例有发展并发症风险时,应尽早予以奥司他韦、热毒宁注射液等抗病毒治疗。

伴有重症流感高危因素病例:应尽早予以抗流感病毒治疗,密切观察病情变化,警惕发展并发症风险。

高热持续不退病例:不能捂汗,可予以物理降温,多饮温开水。在予以抗流感病毒治疗基础上,可酌情加用改善病例流感高热症状的退热药物。

合并哮喘:在常规平喘治疗方案的基础上,加用抗流感病毒药物^[95-96]。

合并非病毒性肺炎:予以抗感染治疗,尽早给予抗流感病毒药物,以减少 MODS 等的发生。如病情迅速进展为 ARDS 时,按照重症流感病例处理。

合并病毒性肺炎:按照重症流感病例处理。

8.5.3 重症流感 在流感流行季节,所有进展迅速的不明

原因急诊重症肺炎病例和确诊禽流感病例均要按照重症流感进行诊治。

治疗原则:应尽早施以抗病毒、抗休克、器官功能支持、纠正低氧血症、维持水电解质酸碱平衡、防治 MODS 以及加强营养支持等综合措施。合并细菌感染时及时予以抗感染治疗。器官功能支持治疗包括呼吸支持治疗、连续肾脏替代治疗、体外膜氧合和早期胃肠道营养支持等^[97]。

抗流感病毒治疗:发病 48 h 内尽早给予抗流感病毒治疗。

呼吸支持治疗:予以及时、进阶的呼吸支持策略。

肺外并发症治疗:①噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH):目前无统一共识和标准。少量成功案例报道:奥司他韦联合类固醇、免疫球蛋白以及血浆置换^[97]或地塞米松联合依托泊苷^[98]或治疗流感相关 HLH 时可能有效。有研究报道^[34],早期足量应用依托泊苷可显著提高 H5N1 禽流感病例的生存率。②流感相关性脑病(IAE):目前无特异性治疗措施,关键是早期发现、早期治疗。临床研究表明^[99-102]:大剂量激素冲击联合乌司他丁和低温麻醉(34 ~ 36℃)或联合免疫球蛋白或联合大剂量抗病毒药物对 IAE 治疗可能有效,如并发 DIC 或 MODS 时,推荐血浆置换疗法消除各种炎性细胞因子。金刚烷胺可加速脑损伤的恢复。对症支持治疗措施包括监测颅压、呼吸支持、抗惊厥发作、防治脑水肿及颅高压等。抗惊厥治疗药物有咪唑安定、安定、水合氯醛、鲁米那、丙泊芬、丙戊酸钠以及肌松剂。呼吸支持时避免过度通气,不可使用允许性高碳酸血症。

糖皮质激素:目前糖皮质激素(glucocorticoid, GC)治疗重症肺炎时完全有益的结论仅来源于小样本随机对照研究^[103-104]。GC 抗炎作用机制是有效抑制肺组织局部炎性介质的产生和炎性细胞活化,进而减轻肺损伤,改善氧合,阻止肺纤维化,并减轻机体全身炎症反应状态,但可继发耐药的细菌或侵袭性真菌感染,导致死亡风险显著增加。国内一项病例对照研究显示^[105],288 例住院 H7N9 病毒性肺炎病例(年龄 58(45 ~ 68)岁,男性占 69.8%),其中 204(70.8%)例接受大剂量激素辅助治疗,COX 回归分析显示大剂量激素延长甲型 H7N9 病毒性肺炎患者病毒排毒时间,增加 30/60 d 病死率。2018 年 IDSA 流感指南推荐^[55]:除非有相关临床指征,不应使用激素治疗流感病例。基于 SARS 成功经验国内学者推荐^[106-107]:成人重症流感病例病程早期满足以下情况时可考虑使用 GC:①短期内肺部病变进展迅速,氧合指数<300 mmHg,且有进一步下降趋势;②脓毒症合并有肾上腺皮质功能不全。推荐方案:氢化可的松 200 mg/次,每日 1 次;甲强龙 80 mg/次,每日 2 ~ 3 次。疗程 3 ~ 5 d,一般不超过 1 周。使用时要注重疗程短、小剂量和个体化。

注射用人免疫球蛋白:目前尚缺乏有效的循证医学证

据,不应该常规使用。

病原学监测:应定期行呼吸道分泌物核酸检测,直至阴转。

对症支持治疗:如重视营养支持,注意预防和治疗胃肠功能衰竭。纠正内环境紊乱,尤其是水电解质紊乱以及代谢性酸中毒。

8.6 妊娠女性治疗

在流感流行季节,在排除其他病因后,妊娠女性感染流感后应尽早给予奥司他韦或扎那米韦抗病毒治疗,不必等待同时病原学检测结果。发病 2 d 内未行抗病毒治疗的妊娠女性病死率明显增加^[11]。同时应尽早予以氧疗,必要时予以呼吸机支持,同时维持机体内环境稳定、保胎、防治并发症以及加强营养支持等支持对症处理。密切观察病情变化,定期对病例的全身状况以及胎儿宫内状况进行综合评估,及时住院诊治。孕妇行胸部影像学检查时注意做好对胎儿的防护。一项前瞻性观察性研究表明^[108],妊娠期间使用扎那米韦和磷酸奥司他韦对胎儿和妊娠是安全的,未发现明显不良妊娠结局。对磷酸奥司他韦上市后的资料分析显示^[109],2 128 例妊娠流感病例使用磷酸奥司他韦抗病毒治疗,流产和早产发生率均低于同期孕妇(包括感染和未感染流感病毒的孕妇),胎儿的出生缺陷也与药物无关。

9 院内防护

9.1 规章制度

严格执行国家卫生健康委员会《流感预防与控制技术指南》中各项规定,制定急诊流感预防管理制度与流程,并认真落实。

9.2 病例防护

在就诊区域以醒目方式宣传流感的预防知识、就诊流程、注意事项以及预防措施等,提高流感病例及其陪同人员的防护意识,正确防护,减少疾病传播风险。流感流行季节急诊候诊室内应常规放置一次性医用防护口罩,发热、咳嗽病例来诊后予以佩戴手术手套。病例打喷嚏或咳嗽时,如未佩戴医用防护口罩,需要使用纸巾、毛巾等遮住口鼻,咳嗽或打喷嚏后洗手,尽量避免触摸眼睛和口鼻。医用防护口罩能有效阻止经空气传播的直径≤5 μm 的感染因子,可持续应用 6 h ~ 8 h,遇污染或潮湿,受到患者血液、体液污染后,应及时更换。

9.3 医护人员防护

加强对医务人员的宣传、培训,提高其自我防护意识和防护能力。在自愿基础上为医务人员接种流感疫苗。合理安排工作时间,做到劳逸结合。在岗时均要严密做好个人防护,重视手卫生的作用。每次接触患者后立即进行手清洗和消毒。手消毒用 0.3 ~ 0.5% 碘伏消毒液或快速手消毒剂(洗必泰醇、新洁尔灭醇、75% 酒精等)揉搓 1 ~ 3 min。接触被感染病例血液、体液、分泌物或排泄物污染的

物品时应戴手套,脱去手套后也应立即洗手。接触重症流感病例时个人防护装备包括手套、鞋套、防护服、护目镜和呼吸保护装备 N95 口罩。佩戴个人防护装备顺序:隔离服、N95 口罩、护目镜和手套。去除个人防护装备顺序:手套、护目镜、隔离服和 N95 面罩。在佩戴或去除个人防护装备之前和之后均要立即执行手卫生。进入隔离病房时穿干净的隔离服,离开时,应立即取下并丢弃。在门口或接待室去除个人防护装备,离开病房并关上门后取下 N95 口罩。实施气管插管、吸痰、雾化治疗和纤维支气管镜检查等高风险程序时,最好佩戴全面型呼吸防护器^[110]。

9.4 预防性使用抗流感病毒药物指征

抗病毒药物不应用于常规或广泛使用于暴露前的预防。流感流行季节,暴露前需要抗流感病毒化学预防的人群包括:首先是流感并发症高危人群(流感疫苗效果不佳或无疫苗)、流感并发症极高危人群(造血干细胞或肺移植手术后 6~12 个月内)、短期内疫苗未起效的人群、暂时无法接种疫苗的人群,以及流感风险岗位的工作人群如急诊医护人员等,应在暴露后 48 h 内预防性使用抗病毒药物。如果暴露时间超过 48 h,预防用药改为全剂量经验性抗病毒治疗,持续用药直到整个流感活动消失。当出现症状时,应开展流感检测,并调整抗病毒药物为治疗剂量。用于预防的神经氨酸酶抑制剂包括口服的奥司他韦和吸入扎那米韦等^[55]。

10 流感疫苗

接种流感疫苗是目前公认的对高危人群唯一效果明显的预防措施。适用人群^[111-112]:大于 6 个月的儿童和成人。易发展为重症病例的高危人群、准备在流感季节怀孕的女性以及医务人员为优先接种对象。通常推荐 9~10 月份进行接种。妊娠女性孕期前 12 周内避免接种流感疫苗^[112]。健康成人接种流感疫苗后有效预防流感感染可能性为 59%~83%^[113]。短期不良反应主要表现为局部反应,如接种部位红晕、肿胀、硬结、疼痛以及烧灼感等,全身反应主要有发热、头痛、嗜睡、乏力、肌痛、周身不适、恶心、呕吐、腹痛以及腹泻等。大多数病例症状较轻微,几天内自行消失,极少出现重度反应。长期接种流感疫苗是安全的,仅部分流感疫苗由于含有硫柳汞导致其安全性存在一定争议。目前仍无证据表明硫柳汞对受其暴露的婴儿、儿童以及成人有明显的毒性作用^[114-115]。

加强医务人员和公众对流感和疫苗预防的认识,改进临床预防实践,推动临床医生对流感疫苗预防接种的认识并推荐给高危人群。

11 小结

本共识是根据现有文献、指南以及专家的临床经验制定,阐述了流感病毒病原学、流行病学、流感的危害及流感的诊断、治疗和预防等方面的内容。对临床医师,尤其

是急诊医师在如何诊断流感、重症高危人群的识别及抗病毒药物应用给予指导和推荐。我们期待未来有新的循证医学证据来更新此共识。治疗流感不仅需要临床一线急诊医师的早诊断与早治疗,避免重症流感及并发症的发生,更是需要多学科相互协作共同努力,以降低流感对社会造成的巨大危害。

《中国成人流行性感冒诊疗规范急诊专家共识》制订专家组成员(以姓氏笔画排序)

于学忠(北京协和医院) 马岳峰(浙江大学医学院附属第二医院) 马渝(重庆院前急救医疗中心) 方邦江(上海中医药大学附属龙华医院) 卢中秋(温州医学院附属第一医院) 田英平(河北医科大学附属二院) 吕传柱(急救与创伤教育部重点实验室,海南医学院) 吕瑞娟(山东大学齐鲁医院) 朱华栋(北京协和医院) 朱继红(北京大学人民医院) 刘志(辽宁中国医大一院) 叶静(上海交通大学医学院附属瑞金医院) 李小刚(湖南湘雅医院) 张劲松(江苏省人民医院) 张茂(浙江大学医学院附属第二医院) 张国强(北京中日友好医院) 陆一鸣(上海交通大学医学院附属瑞金医院) 陈玉国(山东大学齐鲁医院) 陈晓辉(广州医科大学附属第二医院) 范西真(安徽省立医院) 林兆奋(上海长征医院) 周荣斌(中国人民解放军陆军总医院) 赵晓东(中国人民解放军总医院第四医学中心) 赵剡(武汉大学中南医院) 赵敏(中国医科大学盛京医院) 冒山林(复旦大学附属华山医院北院) 秦历杰(河南省人民医院) 聂时南(解放军东部战区总医院) 柴艳芬(天津医科大学总医院) 徐峰(山东大学齐鲁医院) 郭树彬(首都医科大学朝阳医院) 曹钰(四川大学附属华西医院) 彭鹏(新疆医科大学附属第一医院) 蒋龙元(中山大学孙逸仙纪念医院) 童朝阳(复旦大学附属中山医院) 曾红科(广东省人民医院) 熊旭东(上海中医药大学附属曙光医院) 潘曙明(上海交通大学医学院附属新华医院) 魏捷(武汉大学人民医院)

参 考 文 献

- [1] Loregian A, Mercorelli B, Nannetti G, et al. Antiviral strategies against influenza virus: towards new therapeutic approaches [J]. Cell Mol Life Sci, 2014,71 (19):3659-3683. DOI : 10.1007/s00018-014-1615-2.
- [2] Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study [J]. Lancet, 2018, 391 (10127):1285-3000. DOI : 10.1016/S0140-6736(17)33293-2.
- [3] Centers for Disease Control and Prevention. Disease Burden of Influenza. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/index>.

- html Accessed on November 8, 2018.
- [4] 徐翠玲, 闪华, 张彦平, 等. 2009-2010 年中国内地甲型 H1N1 流感确诊病例流行特征分析 [J]. 疾病监测, 2011,26 (10):780-784. DOI : 10.3784/j.issn.1003-9961.2011.10.008.
- [5] Mostafa A, Abdelwhab EM, Thomas C, et al. Zoonotic potential of influenza A viruses:A comprehensive overview [J]. Viruses, 2018, 10 (9):497-535. DOI : 10.3390/v10090497.
- [6] Zhang R, Chen T, Ou X, et al. Clinical, epidemiological and virological characteristics of the first detected human case of avian influenza A(H5N6) virus [J]. Infect Genet Evol, 2016;40:236-242. DOI : 10.1016/j.meegid.2016.03.010.
- [7] Chen HY, Yuan H, Gao R, et al. Clinical and epidemiological characteristics of a fatal case of avian influenza A H10N8 virus infection: a descriptive study [J]. Lancet, 2014, 383 (9918):714-721. DOI : 10.1016/S0140-6736(14)601111-2.
- [8] Jin Y, Yu D, Ren H, et al. Phylogeography of avian influenza A H9N2 in China [J]. BMC Genomics, 2014, 15:1110. DOI : 10.1186/1471-2164-15-1110.
- [9] 人禽流感专家组. 中国高致病性禽流感 A/H5N1 病毒感染病例临床管理专家共识 (草案) [J]. 中华结核和呼吸病学杂志, 2009, 32 (5):329-334. DOI : 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2009.05.005.
- [10] 国家卫生和计划生育委员会. 流行性感胃诊疗方案 (2018 年版) [J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(2):181-184. DOI : 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.02.020.
- [11] 卫生部流行性感胃诊断与治疗指南编撰专家组. 流行性感胃诊断与治疗指南 (2011 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(10): 725-734. DOI : 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2011.10.004
- [12] Fiore AE, Fry A, Shay D, et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza-recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP)[J]. MMWR Recomm Rep, 2011, 60(1): 1-24. DOI : 10.1016/j.annemergmed.2011.07.007.
- [13] 国家卫生和计划生育委员会. 人感染 H7N9 禽流感诊疗方案 (2017 年第 1 版) [J]. 中国病毒病杂志, 2017, 7(1):1-4. DOI : 10.3969/j.issn.1007-8134.2017.01.001.
- [14] 中华医学会呼吸病学分会. 流行性感胃抗病毒药物治疗与预防应用中国专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96 (2) : 85-90. DOI : 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.02.002
- [15] 中国医师协会呼吸医师分会. 合理应用抗流行性感胃病毒药物治疗流行性感胃专家共识 (2016 年) [J]. 中华内科杂志, 2016, 55 (3) : 244-248. DOI : 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.03.021.
- [16] 中国中西医结合学会传染病专业委员会. 人禽流感感中西结合诊疗共识 [J]. 中华传染病杂志, 2016, 34 (11) : 641-647. DOI : 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2016.11.001.
- [17] Lam TT, Wang J, Shen Y, et al. The genesis and source of the h7n9 influenza viruses causing human infections in China. Nature [J]. 2013, 502 (7470):241-244. DOI : 10.1038/nature12515.
- [18] 姜慧, 于德山, 阮峰, 等. 中国 10 省 (市) 流感成年人住院病例的临床特征及重症危险因素分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36 (3) : 216-221. DOI : 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.03.006
- [19] Pfitscher LC, Cecatti JG, Pacagnella RC, et al. Severe maternal morbidity due to respiratory disease and impact of 2009 H1N1 influenza A pandemic in Brazil: results from a national multicenter cross-sectional study [J]. BMC Infect Dis, 2016, 16:220. DOI : 10.1186/s12879-016-1525-z.
- [20] Katz MA, Gessner BD, Johnson J, et al. Incidence of influenza virus infection among pregnant women: a systematic review [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2017, 17 (1):155. DOI : 10.1186/s12884-017-1333-5.
- [21] Feng L, Shay DK, Jiang Y, et al. Influenza-associated mortality in temperate and subtropical Chinese cities, 2003-2008 [J]. Bull World Health Organ, 2012, 90 (4):279B-288B. DOI : 10.2471/BLT.11.096958.
- [22] Fezeu L, Julia C, Henegar A, et al. Obesity is associated with higher risk of intensive care unit admission and death in influenza A (H1N1) patients: a systematic review and meta-analysis [J]. Obes Rev, 2011, 12 (8):653-659. DOI : 10.1111/j.1467-789X.2011.00864.x.
- [23] Segaloff HE, Evans R, Arshad S, et al. The impact of obesity and timely antiviral administration on severe influenza outcomes among hospitalized adults [J]. J Med Virol, 2018, 90 (2):212-218. DOI : 10.1002/jmv.24946.
- [24] 中国国家流感中心. 流感监测周报 [R / OL] http://www.chinaivdc.cn/cnic/zyzx/lqzb/201706/t20170612_144031.htm. [2017-06-12].
- [25] Gu J, Xie Z, Gao Z, et al. H5N1 infection of the respiratory tract and beyond: a molecular pathology study [J]. Lancet, 2007, 370:1137-1145. DOI : 10.1016/S0140-6736(07)61515-3
- [26] Chinese center for Disease Control and Prevention. Technical guidelines for the application of seasonal influenza vaccine in China(2014-2015) [R]. Beijing, 2014.
- [27] Uyeki TM. Preventing and controlling influenza with available interventions [J]. N Engl J Med. 2014, 370 (9):789-791. DOI : 10.1056/NEJMp1400034.
- [28] Zhou F, Li H, Gu L, et al. Risk factors for nosocomial infection among hospitalized severe influenza A(H1N1) pdm09 patients [J]. Respir Med, 2018, 134:86-91. DOI : 10.1016/j.rmed.2017.11.017.
- [29] Lai S, Qin Y, Cowling BJ, et al. Global epidemiology of avian influenza A(H5N1) virus infection in humans, 1997-2015: a systematic review [J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16 (7):e108-e118. DOI : 10.1016/S1473-3099(16)00153-5.
- [30] Su S, Gu M, Liu D, et al. Epidemiology, Evolution, and pathogenesis of H7N9 influenza viruses in five epidemic waves since 2013 in China [J]. Trends Microbiol, 2017, 25 (9):713-728. DOI : 10.1016/j.tim.2017.06.008.
- [31] Sha J, Chen X, Ren Y, et al. Differences in the epidemiology and virology of mild, severe and fatal human infections with avian influenza A (H7N9) virus [J]. Arch Virol, 2016, 161 (5):1239-1259. DOI : 10.1007/s00705-016-2781-3.

- [32] Esteban YM, de Jong JLO, Teshler MS. An overview of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Ann.* 2017,46 (8):e309-e313. DOI : 10.3928/19382359-20170717-01.
- [33] Suzuki S, Tanaka A, Fukuda Y, et al. Successful treatment of seasonal influenza A (H3N2) infection-related hemophagocytic lymphocytosis in an elderly man [J]. *Kansenshogaku Zasshi*, 2016, 90 (1):77-82. DOI : 10.11150/kansenshogakuzasshi.90.77
- [34] Henter JI, Chow CB, Leung CW, et al. Cytotoxic therapy for severe avian influenza A(H5N1) infection [J].*Lancet*, 2006, 367 (9513) : 870-873. DOI : 10.1016/S0140-6736(06)68232-9.
- [35] Beutel G, Wiesner O, Eder M, et al. Vires-associated hemophagocytic syndrome as a major contributor to death in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection [J]. *Crit Care*, 2011, 15 (2): R80. DOI : 10.1186/cc10073.
- [36] Schuler G, Zhang M, Fall N, et al. Whole-exome sequencing reveals mutations in genes linked to hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome in fatal cases of H1N1 influenza [J]. *J Infect Dis*, 2016, 213 (7): 1180-1188. DOI : 10.1093/infdis/jiv550.
- [37] Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2009, 127-131. DOI : 10.1182/asheducation-2009.1.127.
- [38] Meijer WJ, Linn FH, Wensing AM, et al. Acute influenza virus-associated encephalitis and encephalopathy in adults: a challenging diagnosis [J]. *JMM Case Rep*, 2016, 3 (6): e005076. DOI : 10.1099/jmmcr.0005076.
- [39] Mcswiney P, Pumama J, Komberg A, et al. A severe neurological complication of influenza in a previously well child [J].*BMJ Case Rep*, 2014, 2014.p II :bcr2014206930. DOI : 10.1136/bcr-2014-206930.
- [40] Onitsuka H, Imamura T, Miyamoto N, et al. Clinical manifestations of influenza a myocarditis during the influenza epidemic of winter 1998-1999 [J].*J Cardiol*, 2001, 37(6):315-324.
- [41] Ito N, Sato M, Momoi N, et al. Influenza a H1N1 pdm09-associated myocarditis during zanamivir therapy [J]. *Pediatr Int*, 2015, 57 (6) : 1172-1174. DOI : 10.1111/ped.12712.
- [42] Ukimura A, Satomi H, Ooi Y, et al. Myocarditis associated with influenza A H1N1 pdm2009 [J]. *Influenza Res Treat*, 2012, 2012 : 351979. DOI : 10.1155/2012/351979.
- [43] Wang J, Xu H, Yang X, et al. Cardiac complications associated with the influenza viruses A subtype H7N9 or pandemic H1N1 in critically ill patients under intensive care [J]. *Braz J Infect Dis*, 2017, 21 (1):12-18. DOI : 10.1016/j.bjid.2016.10.005.
- [44] Warren-Gash C, Bhaskaran K, Hayward A, et al. Circulating influenza virus, climatic factors, and acute myocardial infarction: a time series study in England and Wales and Hong Kong [J]. *J Infect Dis*, 2011, 203(12):1710-1718. DOI : 10.1093/infdis/jir171.
- [45] Warren-Gash C, Hayward AC, Hemingway H, et al. Influenza infection and risk of acute myocardial infarction in England and Wales: a CALIBER self-controlled case series study [J]. *J Infect Dis*, 2012, 206 (11):1652-9. DOI : 10.1093/infdis/jis597.
- [46] Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review [J]. *Lancet Infect Dis*, 2009, 9 (10):601-610. DOI : 10.1016/S1473-3099(09)70233-6.
- [47] Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, et al. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection [J]. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017, 11 (5):372-393. DOI : 10.1111/irv.12470.
- [48] Takayanagi N, Tokunaga D, Kubota M, et al. Community-acquired pneumonia with rhabdomyolysis [J]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*, 2005, 43 (12) : 731-735.
- [49] Fadila MF, Wool KJ. Rhabdomyolysis secondary to influenza infection: a case report and review of the literature [J]. *N Am J Med Sci*, 2015, 7 (3): 122-124. DOI : 10.4103/1947-2714.153926.
- [50] Ishiguro T, Kagiya N, Uozumi RC, et al. Clinical Characteristics of Influenza-Associated Pneumonia of Adults: Clinical Features and Factors Contributing to Severity and Mortality [J]. *Yale J Biol Med*, 2017,90 (2):165-181.
- [51] Vivian C, McAlister. H1N1-related SIRS [J].*CMAJ*, 2009, 181 (9):616-617. DOI : 10.1503/cmaj.109-2028.
- [52] Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA [J]. *Lancet*, 2009, 374:451-458. DOI : 10.1016/S0140-6736(09)61304-0.
- [53] Li J, Kou Y, Yu X, et al. Human Co-Infection with Avian and Seasonal Influenza Viruses, China [J]. *Emerg Infect Dis*. 2014, 20 (11):1953-1955. DOI : 10.3201/eid2011.140897.
- [54] Zhu Y, Qi X, Cui L, et al. Human co-infection with novel avian influenza A H7N9 and influenza A H3N2 viruses in Jiangsu province [J], China. *Lancet*. 2013,381 (9883):2134. DOI : 10.1016/S0140-6736(13)61135-6.
- [55] Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 68(6):895-902. DOI : 10.1093/cid/ciy866
- [56] Cruz AT, Demmler-Harrison GJ, Caviness AC, et al. Performance of a rapid influenza test in children during the H1N1 2009 influenza a outbreak [J]. *Pediatrics*, 2010, 125: e645-e650. DOI : 10.1542/peds.2009-3060.
- [57] Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al. Seasonal influenza in adults and children-diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin. Infect. Dis*, 2009, 48(8): 1003-1032. DOI : 10.1086/598513.
- [58] Drexler JF, Helmer A, Kirberg H, et al. Poor clinical sensitivity of rapid antigen test for influenza a pandemic (H1N1) 2009 virus [J]. *Emerg Infect Dis*, 2009, 15(10):1662-1664. DOI : 10.3201/eid1510.091186.
- [59] Gordon A, Vide E, Saborio S, et al. Diagnostic accuracy of a rapid influenza test for pandemic influenza A H1N1 [J]. *PLoS ONE*, 2010, 5(4) :e10364. DOI : 10.1371/journal.pone.0010364.

- [60] Diederens BM, Veenendaal D, Jansen R, et al. Rapid antigen test for pandemic (H1N1) 2009 virus [J]. *Emerg Infect. Dis*, 2010, 16 (5):897-898. DOI : 10.3201/eid1605.091574.
- [61] CDC. Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for detection of novel influenza A (H1N1) Virus-United States, 2009 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2009, 58 (30):826-829.
- [62] Chartrand C, Leeftang M.M, Minion J, et al. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: A meta-analysis [J]. *Ann. Intern. Med*, 2012,156 (7):500-511. DOI : 10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00403.
- [63] Chen Y, Wang D, Zheng S, et al. Rapid diagnostic tests for identifying avian influenza A(H7N9) virus in clinical samples [J]. *Emerg Infect Dis*, 2015,21 (1):87-90. DOI : 10.3201/eid2101.140247.
- [64] Ganzenmueller T, Kluba J, Hilfrich B, et al. Comparison of the performance of direct fluorescent antibody staining, a point-of-care rapid antigen test and virus isolation with that of RT-PCR for the detection of novel 2009 influenza A (H1N1) virus in respiratory specimens [J]. *J Med Microbiol*, 2010, 59 (6):713-717. DOI : 10.1099/jmm.0.017244-0.
- [65] Wang XR, Gu LL, Shi JZ, et al. Development of a real-time RT-PCR method for the detection of newly emerged highly pathogenic H7N9 influenza viruses [J]. *J Integ Agr*, 2017, 16 (9): 2055-2061. DOI : 10.1016/S2095-3119 (17)61655-1.
- [66] Wu ZQ, Zhang Y, Zhao N, et al. Comparative Epidemiology of Human Fatal Infections with Novel, High (H5N6 and H5N1) and Low (H7N9 and H9N2) Pathogenicity Avian Influenza A Viruses [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2017, 14 (3) :263. DOI : 10.3390/ijerph14030263.
- [67] Trampuz A, Prabhu RM, Smith TF, et al. Avian influenza: a new pandemic threat? [J]. *Mayo Clin Proc*, 2004,79 (4):523-530. DOI : 10.4065/79.4.523.
- [68] Centers for Disease Control and prevention. Influenza (Seasonal). Guide for considering influenza testing when influenza viruses are circulating in the community[EB/OL].[2017-12-28].<https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/consider-influenza-testing.htm>
- [69] Centers for Disease Control and prevention. Influenza avian Interim Guidance on Case Definitions for Investigations of Human Infection with Avian Influenza A (H7N9) Virus in the United States[EB/OL].[2017-12-28].<https://www.cdc.gov/flu/avianflu/h7n9/case-definitions.htm>.
- [70] Leung YH, To MK, Lam TS, et al. Epidemiology of human influenza A(H7N9) infection in Hong Kong [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2017,50(2):183-188. DOI : 10.1016/j.jm.ii.2015.06.004.
- [71] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016,315 (8):762-774. DOI : 10.1001/jama.2016.0288.
- [72] Sahasrabhojney V, Game PD, Chand D, et al. SpO₂/FiO₂ ratio: a prognostic marker for influenza patients [J]. *Int J Res Med Sci*, 2015, 3 (12):3830-3832. DOI : 10.18203/2320-6012.ijrms20151451.
- [73] Wang Y, Quo Q, Yan Z, et al. Factors Associated With Prolonged Viral Shedding in Patients With Avian Influenza A (H7N9) Virus Infection [J]. *J Infect Dis*, 2018, 217 (11):1708-1717. DOI : 10.1093/infdis/jiy115.
- [74] Beigel JH, Bao Y, Beeler J, et al. Oseltamivir, amantadine, and ribavirin combination antiviral therapy versus oseltamivir monotherapy for the treatment of influenza: a multicenter double-blind, randomized phase 2 trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17 (12):1255-1265. DOI : 10.1016/S1473-3099(17)30476-0.
- [75] Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data [J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2 (5):395-404. DOI : 10.1016/S2213-2600(14)70041-4.
- [76] Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, et al. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Lancet*, 2015,385 (9979):1729-1737. DOI : 10.1016/S0140-6736 (14)62449-1.
- [77] Adisasmito W, Chan PK, Lee N, et al. Effectiveness of antiviral treatment in human influenza A(H5N1) infections: analysis of a global patient registry [J]. *J Infect Dis*, 2010, 202 (8):1154-1160. DOI : 10.1086/656316.
- [78] CDC. 2008-2009 Influenza Season Week 38 ending September 26, 2009[R]. Centers for Disease Control and Prevention; 2009a.
- [79] Matsuzaki Y, Mizuta K, Aoki Y, et al. A two-year survey of the oseltamivir-resistant influenza A (H1N1) virus in Yamagata, Japan and the clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir [J]. *Virol J*, 2010, 7:53. DOI : 10.1186/1743-422X-7-53.
- [80] Pizzorno A, Abed Y, Boivin G. Influenza drug resistance [J]. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 2011, 32 (4):409-422. DOI : 10.1055/s-0031-1283281.
- [81] Pizzorno A, Bouhy X, Abed Y, et al. Generation and characterization of recombinant pandemic influenza A (H1N1) viruses resistant to neuraminidase inhibitors [J]. *J Infect Dis*, 2011, 203 (1):25-31. DOI : 10.1093/infdis/jiq010.
- [82] 黄维娟, 谭敏菊, 李希妍, 等. 2013 ~ 2017 年中国大陆流行的 A (H3N2) 亚型流感病毒对神经氨酸酶抑制剂的敏感性分析 [J]. *病毒学报*, 2018 (6):793-799.
- [83] Kohno S, Yen MY, Cheong HJ, et al. Phase III randomized, double-blind study comparing single-dose intravenous peramivir with oral oseltamivir in patients with seasonal influenza virus infection [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55 (11):5267-5276. DOI : 10.1128/AAC.00360-11.
- [84] Hsu J, Santesso N, Mustafa R, et al. Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Ann Intern Med*, 2012, 156 (7):512-524. DOI : 10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00411.
- [85] Cole JA, Loughlin JE, Ajene AN, et al. The effect of zanamivir treatment on influenza complications: A retrospective cohort study [J]. *Clin Ther*, 2002, 24 (11):1824-1839. DOI : 10.1016/s0149-2918 (02)80082-0.
- [86] Public Health England (2019) PHE guidance on use of antiviral agents for the treatment and prophylaxis of seasonal influenza[R]. Version 9.1, January 2019.
- [87] Chartrand C, Leeftang MM, Minion J, et al. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2012, 156 (7):500-511. DOI : 10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00403.

- [88] 陈晓蓉, 杨宗国, 陆云飞, 等. 人感染 H7N9 禽流感流行性感冒的中西医结合治疗及预后分析 [J]. 中华传染病杂志, 2014, 32 (1): 26-30. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2014.01.008.
- [89] 于斌, 陈佳, 厉启芳, 等. 清热解毒药物治疗流行性感冒疗效的 meta 分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33 (17): 1451-1454.
- [90] 蔡林利, 蒋红丽, 樊涛, 等. 连花清瘟胶囊治疗流行性感冒疗效和安全性的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12 (11): 1396-1403.
- [91] 宣文. 关于应用中医药防治人感染高致病性 H5N1 禽流感的可行性分析 [J]. 上海中医药杂志, 2006, 40 (1): 18-19. DOI: 10.3969/j.issn.1007-1334.2006.01.007.
- [92] 马羽萍, 郭雅玲, 康立, 等. 中药治疗甲型 H1N1 流感疗效分析 [J]. 陕西中医, 2010, 31 (10): 1351-1353. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2010.10.055.
- [93] Wang C, Cao B, Liu QQ, et al. Oseltamivir compared with the Chinese traditional therapy maxingshigan-yinqiaosan in the treatment of H1N1 influenza: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155 (4): 217-225. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.1999.1.041.
- [94] Liu Y, Mu W, Xiao W, et al. Efficacy and safety of Re-Du-Ning injection in the treatment of seasonal influenza: results from a randomized, double-blinded, multicenter, oseltamivir-controlled trial [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (33): 55176-55186. DOI: 10.18632/oncotarget.19220.
- [95] Okada T, Morozumi M, Matsubara K, et al. Characteristic findings of pediatric inpatients with pandemic (H1N1) 2009 virus infection among severe and non severe illnesses [J]. *J Infect Chemother*, 2011, 17 (2): 238-245. DOI: 10.1007/s10156-010-0115-z.
- [96] Sposato B, Croci L, Canneti E, et al. Influenza A H1N1 and severe asthma exacerbation [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2010, 14 (5): 487-490. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2009.11.011.
- [97] 中国医师协会急诊医师分会, 中国急诊感染联盟. 2015 年中国急诊社区获得性肺炎临床实践指南 [J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24 (12): 1324-1344. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2015.12.004.
- [98] Beutel G, Wiesner O, Eder M, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome as a major contributor to death in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection [J]. *Crit Care*, 2011, 15 (2): R80. DOI: 10.1186/cc10073.
- [99] Nakamura M, Yamanaka G, Kawashima H, et al. Clinical application of rapid assay of interleukin-6 in influenza-associated encephalopathy [J]. *Dis Markers*, 2005, 21 (4): 199-202. DOI: 10.1155/2005/671609.
- [100] Alsolami A, Shiley K. Successful treatment of influenza-associated acute necrotizing encephalitis in an adult using high-dose oseltamivir and methylprednisolone: case report and literature review [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2017, 4 (3): ofx145. DOI: 10.1093/ofid/ofx145.
- [101] Bergamino L, Capra V, Biancheri R, et al. Immunomodulatory therapy in recurrent acute necrotizing encephalopathy ANE1: is it useful? [J]. *Brain Dev*, 2012, 34(5): 384-391. DOI: 10.1016/j.braindev.2011.08.001.
- [102] Tabarki B, Thabet F, Al Shafi S, et al. Acute necrotizing encephalopathy associated with enterovirus infection [J]. *Brain Dev*, 2013, 35 (5): 454-457. DOI: 10.1016/j.braindev.2012.07.001.
- [103] Choi SM, Boudreault AA, Xie H, et al. Differences in clinical outcomes after 2009 influenza A/H1N1 and seasonal influenza among hematopoietic cell transplant recipients [J]. *Blood*, 2011, 117(19): 5050-5056. DOI: 10.1182/blood-2010-11-319186.
- [104] Quispe-Laime AM, Bracco JD, Barberio PA, et al. H1N1 influenza A virus-associated acute lung injury: response to combination oseltamivir and prolonged corticosteroid treatment [J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36 (1): 33-41. DOI: 10.1007/s00134-009-1727-6.
- [105] Cao B, Gao H, Zhou B, et al. Adjuvant Corticosteroid Treatment in Adults With Influenza A (H7N9) Viral Pneumonia [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44 (6): e318-28. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001616.
- [106] Chen RC, Tang XP, Tan SY, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoid: the Guangzhou experience [J]. *Chest*, 2006, 129 (6): 1441-1452. DOI: 10.1378/chest.129.6.1441.
- [107] 刘凯雄, 瞿介明. 糖皮质激素在甲型 H1N1 流感中的应用探讨 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2010, 9 (3): 226-227. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6205.2010.03.002.
- [108] Dunstan HJ, Mill AC, Stephens S, et al. Pregnancy outcome following maternal use of zanamivir or oseltamivir during the 2009 influenza A / H1N1 pandemic: a national prospective surveillance study [J]. *BJOG*, 2014, 121 (7): 901-906. DOI: 10.1111/1471-0528.12640.
- [109] Wollenhaupt M, Chandrasekaran A, Tomianovic D. The safety of Osetamivir in pregnancy: an updated review of post-marketing data [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2014, 23 (10): 1035-1042. DOI: 10.1002/pds.3673.
- [110] Centers for Disease Control and prevention. Avian Influenza. Interim Guidance for Infection Control within Healthcare Settings When Caring for Confirmed Cases, Probable Cases, and Cases under Investigation for Infection with Novel Influenza A Viruses Associated with Severe Disease [EB/OL]. <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/novel-flu-infection-control.htm>.
- [111] Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2018-19 Influenza Season [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2018, 67 (3): 1-20. DOI: 10.15585/mmwr.r6703a1.
- [112] 中国疾病预防控制中心. 中国流感疫苗预防接种技术指南 (2018-2019) [R].
- [113] Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12 (1): 36-44. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70295-X.
- [114] Singh RK, Dhama K, Karthik K, et al. A Comprehensive Review on Equine Influenza Virus: Etiology, Epidemiology, Pathobiology, Advances in Developing Diagnostics, Vaccines, and Control Strategies [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1941. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01941.
- [115] Barregard L, Rekić D, Horvat M, et al. Toxic kinetics of mercury after long-term repeated exposure to thimerosal-containing vaccine [J]. *Toxicol Sci*, 2011, 120 (2): 499-506. DOI: 10.1093/toxsci/kf009.

(收稿日期: 2019-08-25)

(本文编辑: 何小军)