



Virus

细菌仍是成人社区获得性肺炎主要致病原

警惕某些社区获得性肺炎病原检测研究低估细菌检出率而夸大病毒检出率

▲医师报记者 裘佳



与会专家合影



刘又宁 教授



王睿 教授



贺蓓 教授



赖国祥 教授



高占成 教授



余丹阳 教授

由于 PCR 等检测技术的进步，病毒在成人社区获得性肺炎（CAP）中的检出逐渐增加。个别研究结果显示，其检出率甚至超过了细菌和肺炎支原体，使医生们产生误解，认为病毒被严重低估，在成人非呼吸道感染流行季节的 CAP 致病原中也占重要地位，进而过度提倡经验性抗病毒治疗，其结果必然是效果欠佳，更使患者承受额外的经济负担和药物不良反应风险。

为此，5 月 9 日，“病毒性感染在成人社区获得性肺炎中地位的探讨”专家顾问咨询会在京召开。中国人民解放军总医院刘又宁教授担任会议主席，王睿教授、解立新教授、余丹阳教授、高占成教授、贺蓓教授、赖国祥教授、倪文涛医生等专家参加会议并就病毒性感染在成人 CAP 中的确切地位及治疗理念展开了热烈的讨论，给出许多临床建议。

流行病学现状

国内外多数指南都认为肺炎链球菌仍是 CAP 最重要致病原

炎在免疫功能正常或抑制的个体均可罹患，大多发生在流行季节，婴幼儿、老人、原有慢性心肺疾病或妊娠女性的病情较重，甚至导致死亡。

2013 年修订版《儿童社区获得性肺炎管理指南》指出，病毒是儿童 CAP 主要致病原，这也是儿童 CAP 与成人 CAP 主要区别之一。英国指南也指出，30%~67% 儿童 CAP 患者由病毒引起，且在 < 1 岁的婴幼儿患者中比例更高。随着年龄的增加，呼吸道感染检出率下降。我国 2006 版 CAP 指南未将病毒列

为常见病原体，对于怀疑流感病毒感染患者一般并不推荐联合应用经验性抗病毒治疗，只有对于有典型流感症状（发热、肌痛、全身不适和呼吸道症状）、发病时间 < 2 d 的高危患者及处于流感流行期时，才考虑联合应用抗病毒治疗。2007 版 IDSA/ATS 指南指出，肺炎链球菌是主要病原体，呼吸道病毒则排在所有细菌之后。2009 版 BTS 指南也指出，肺炎链球菌是最常见的病原体，重症 CAP 患者常见病原体可能为嗜肺军团菌和金黄色葡萄球菌。

病毒在成人 CAP 的地位逐渐提升

近期，病毒在成人 CAP 的地位逐渐提升，特别是 2003 年 SARS 病毒、2009 年禽流感病毒（H5N1、H7N9）、新甲型 H1N1 流感病毒、MERS 等呼吸道病毒感染引起了人们对呼吸道感染所致肺炎的重视。有学者提

出，呼吸道病毒作为成人 CAP 致病原可能被低估。最近美国一项有权威的成人 CAP 病原学调查的研究结果似乎佐证了这种说法。该研究发表于《新英格兰医学杂志》，共纳入 2010 年 1 月至 2012 年 6

月的 2488 例患者。结果显示，有 38% 患者检出病原体，其中病毒占 23%，细菌仅占 11%，病毒检出率是细菌的 2 倍。该结果是否就此颠覆人们关于 CAP 致病原的传统认知？

世界各地流调显示细菌仍为成人 CAP 主要致病原

1980s~2010s 世界各地的流调显示，细菌为 CAP 主要病原体。成人 CAP 中，

细菌或病毒继发细菌感染占绝大多数，其次为非典型致病原。病毒流行时节，下呼

吸道病毒感染可能增加，也可有非流行季节散发的病毒性 CAP 病例，不能忽略。

流行病学调查

国外数据

1982~1983 年，英国成人 CAP 病原学研究发现，90% 成人 CAP 患者由细菌引起，其中肺炎链球菌最常见，约为 50%~60%。（Q J Med.1987;62:195）

1991~2001 年，多国 CAP 病原学研究结果表明，肺炎链球菌是各国 CAP 的主要病原体，在菌血症肺炎中约占 2/3。（Lancet.2003 Dec 13;362:1991）

1998~2003 年，日本 CAP 病原学研究评估了成人 CAP 门诊患者和住院患者病原学构成，门诊患者中的主要病原体为肺炎链球菌和肺炎支原体，住院患者中主要病原体为肺炎链球菌、流感嗜血杆菌及肺炎支原体。门诊和住院患者的病毒所占比例均偏低，< 5%。（J Med Microbiol.2005;54:395）

2003~2004 年，西班牙 CAP 病原学研究前瞻纳入非免疫缺陷成人住院 CAP 340 例，其中 198 例进行了病原学评估，病原学检出率 57%，其中肺炎链球菌 29%，病毒 23%，细菌、病毒混合感染 10%。（Antivir Ther.2006;11:351）

2004~2005 年，瑞典 CAP 病原学研究纳入成人 CAP 患者 184 例，病原学检出率为 67%，其中肺炎链球菌 38%、病毒 29%；细菌、病毒混合感染 25%。与西班牙研究结果相似。（Clin Infect Dis.2010;50:202）

2004~2006 年，加拿大 CAP 病原学研究一项前瞻研究，纳入 300 例非免疫缺陷成人住院 CAP 患者，193 例进行了病原学评估，病原学检出率 39%，细菌 20%（肺炎链球菌占 7.3%），病毒 15%；细菌、病毒混合感染 8%。（Chest.2008;134:1141）

2007~2010 年，荷兰 CAP 病原学研究，肺炎链球菌为主要致病菌，病毒检出率为 23%。（Neth J Med.2013;71:418）

国内数据

2009~2012 年，以广州市 11 个区（县级市）的 14 家大型综合性医院作为肺炎病例监测哨点医院，开展 CAP 病例监测，4 年共监测就诊病例 18982223 例，单一感染病原体类型构成中细菌所占比例最大，为 65.25%（10 821/16 585），其次为支原体 [13.54%（2245/16 585）]、病毒 [9.01%（1494/16585）]。（中华预防医学杂志 .2013;47:1089）

2010~2012 年，北京市某项 CAP 流调，纳入北京市 12 家医院的 954 例非免疫缺陷 CAP 患者，病原学检出率 41.2%，细菌 12%（肺炎链球菌占 7.3%），病毒 27.5%，病毒检出率高于细菌检出率。这与《新英格兰医学杂志》结果相类似。（BMC Infect Dis.2015;15:89）

重症 CAP

2005~2006 年，智利研究在 104 例重症 CAP 患者发现，肺炎链球菌和嗜肺军团菌是重症 CAP 患者的主要病原体，病毒引起的重症 CAP 患者不足 10%。（Chest.2014;145:290）

2003~2010 年，西班牙研究发现，有 33.7% 患者检出肺炎链球菌，病毒检出率不足 10%。（Crit Care.2011;15:R209）

2008~2010 年，芬兰研究在 45 例检出病原的重症 CAP 中，24 例检出病毒（49%），其中 5 例患者可能是仅由病毒引起的重症 CAP，19 例患者为病毒和细菌混合感染。（Clin Infect Dis.2014;59:62）

2010~2011 年，韩国重症 CAP 研究，细菌检出率为 35.9%，病毒检出率为 36.4%。（Am J Respir Crit Care Med.2012;186:325）

北大人民医院对不同时点成人重症 CAP 预后及病原体变迁研究表明，2000~2006 年重症 CAP 患者尚无明确病毒引起重症 CAP 诊断，2006 年后由病毒引起的重症 CAP 患者开始逐渐上升。（中华医学杂志 .2017;97:332）

诊断

生物标记物和胸部 X 线或利于细菌与病毒肺炎鉴别

临床区分细菌性肺炎与病毒性肺炎在肺炎的管理中有重要意义。降钙素原（PCT）是无活性的降钙素（前体物质），可指导 CAP 治疗中抗菌药应用。细菌和创伤可导致 PCT 升高，而病毒不会导致 PCT 升高或仅导致轻微升高。

尽管有许多先进的技术可

检测出病毒，但这些技术仍无法确定病毒是否是真正的致病原。病毒所致 CAP 与细菌性肺炎在影像学上有一定的区别，如住往累及二肺呈弥漫性分布，但并非界线分明，若想进一步依据影像学改变区分病毒的种类几乎不可能。

CAP 呈动态性变化，生物

标记物和胸部 X 线的浸润现象仅是肺炎动态变化中某一时刻的快照。一些随访研究发现，经过 12~24 h 后，这些临床特征与之前相比可能完全不同。所以，对于难以确诊 CAP 病原体的患者及重症 CAP 患者推荐积极行下呼吸道样本采集，其参考价值更大些。

专家讨论

CAP 常规病原学检测或低估了肺炎链球菌等苛氧菌分离率

专家们就文献结果和临床实践，进行了相关讨论。聚合酶链式反应（PCR）是当前病毒检测主要方法，但存在局限。首先，上下呼吸道病毒分布不同，而下呼吸道标本不易获取，其次，其敏感性过高，特异性差，无法区分携带与感染、容易扰乱视线，夸大病毒的作用。CAP 患者咽拭子病毒 PCR 阳性不代表就是病毒性 CAP，临床诊断应根据当时当地流行病学、患者相关危险因素、临床特点等综合判断。如果采用 PCR 技术作流调，必须设健康对照组，否则其结果难以让人相信。

我国 2016 年 CAP 指南指出，口咽和鼻咽拭子核酸检测可作为将流感病毒确诊为 CAP 病原学诊断依据的描述亟待商榷。如果是在流行季节，作为临床诊断的参考可能会更好些。在其引用的参考文献中并未提及呼吸道病毒与病毒性

肺炎的关系。

早在 1999 年《美国医学杂志》已公布研究显示，对未检测出病原体的 CAP 患者，应用经胸壁穿刺抽吸物继续行病原学检测，病原体构成发生变化，常规检查特别是痰细菌培养与肺活检病原学检查的符合率很低，常规痰培养阴性的 CAP 患者，经肺活检后仍有相当一部分能检出肺炎链球菌。常规方法可能低估了肺炎链球菌等苛氧菌的分离率。

相当部分 CAP 患者未检出致病原的原因可能为采取标本前多数 CAP 患者已用过抗菌药，加上从标本采集到运送、分离培养等过程中技术不过关，肺炎链球菌在我国多数实验室分离率很低。对于那些苛氧菌分离率很低，病毒核酸检测阳性率又很高的 CAP 研究结果，不能轻易相信，一定要究其原因！

对于《新英格兰医学杂志》

发表的美国 CDC 研究结果不能过于迷信，该研究的检测方法主要是核酸检测（鼻咽拭子 PCR）。痰标本收集较少，合格痰标本更少，导致细菌检测结果偏倚较大。研究中病原体整体分离率较低，仅 38% 患者检出病原体，其中病毒占 23%，细菌占 11%。文献报道大部分病毒性 CAP 的病原体为流感病毒，而美国 CDC 研究结果为鼻病毒，所以此研究结果存在较大问题。

此研究对于上呼吸道感染能否代表下呼吸道肺炎未做出明确解释，若不能，则结果就很难确定。由于此研究纳入患者样本较大，持续研究时间为 2 年，又在《新英格兰医学杂志》发表和美国 CDC 机构的正式发表，致使此结果对大家认知造成较大的影响。在刚刚召开过的第三届 IDSC 年会上，加拿大著名学者 Grossman 教授对此也提出了异议。

治疗

仅在流感流行季节对疑似流感病毒感染 CAP 患者行抗流感病毒治疗

目前除流感病毒外，针对其他呼吸道病毒并没有理想治疗药物，抗流感病毒药（奥司他韦等）早期应用对上呼吸道感染有效，但还缺乏治疗流感病毒 CAP 确切有效的证据。

美国、英国、欧洲等主流成人 CAP 指南均未推荐抗病毒治疗。我国 2016 年 CAP 指南仅推荐在流感季节，对疑似流感病毒感染的 CAP 患者行抗病毒治疗。

各国指南推荐的 CAP 治疗方案仍为经验性抗菌治疗。其中呼吸喹诺酮类药物能同时覆盖肺炎链球菌和肺炎支原体，成为多个指南一线推荐方案。

抗病毒药物

针对呼吸道病毒的有效抗病毒药物较少

王睿教授介绍了呼吸道感染常见病毒及相应抗病毒药物。常见抗呼吸道病毒药物包括广谱抗病毒药、抗 RNA 病毒药和抗 DNA 病毒药，大多数抗病毒药为抗 RNA 病毒药（表 1）。

常用抗呼吸道病毒药物如奥

司他韦，并无治疗肺炎适应证。利巴韦林也仅限于治疗呼吸道合胞病毒（RSV）引起的肺炎等。现有的抗呼吸道病毒药物用于治疗 CAP，没有证据显示确切有效。此外，需警惕抗呼吸道病毒药物的不良反应。

表 1 常见抗呼吸道病毒药物说明书适应症

常见抗病毒药物	说明书适应症
利巴韦林	用于呼吸道合胞病毒引起的病毒性肺炎与支气管炎。
金刚烷胺	在临床上能有效预防和治疗各种 A 型流感病毒的感染。在流感流行期采用本品做预防药，保护率可达 50%~79%，对已发患者，如在 24 h 内给药，能有效地治疗由于 A 型流感病毒引起的呼吸道症状。
金刚乙胺	成年患者和 12 岁以上的青少年患者，治疗由 A 型和 B 型流感病毒引起的流感。
扎那米韦	用于成人和 1 岁及以上儿童的甲型和乙型流感治疗（能有效治疗甲型和乙型流感，但乙型流感的临床应用数据尚不多）；用于成人和 13 岁及以上青少年的甲型和乙型流感的预防。
奥司他韦	用于成人和 1 岁及以上儿童的甲型和乙型流感治疗（能有效治疗甲型和乙型流感，但乙型流感的临床应用数据尚不多）；用于成人和 13 岁及以上青少年的甲型和乙型流感的预防。
帕拉米韦	用于甲型或乙型流感，患者应在首次出现症状 48 h 以内使用。

专家讨论

各国指南推荐 CAP 经验用药均为抗菌药

利巴韦林说明书表示利巴韦林适应症仅针对呼吸道合胞病毒引起的呼吸道感染，但利巴韦林广谱用药特点会给人们造成误解。CMV 抗病毒有效，但不属于呼吸病毒。目前，针对呼吸道病毒的有效抗病毒药物较少。

神经氨酸酶抑制剂用于流感病毒或禽流感病毒引发的早期感染（48 h 内）有效。有研究发现，神经氨酸酶抑制剂对 1 周内流感病毒或禽流感病毒感染患者可减少病毒载量，能否降低死亡率尚有疑问，但在 1 周后的患者治疗效果减弱。我国流感病毒或禽流感病毒感染

患者接受抗病毒治疗平均在 5 d 以上。多数研究表明，神经氨酸酶抑制剂可减少病毒载量。但上呼吸道感染患者 48 h 内用药才有效，对禽流感感染患者 5 d 以上使用抗病毒药是否能降低死亡率存在异议。轻症上呼吸道感染病毒感染存在自限性，在 2 d 以后就没有用药的必要，但对禽流感使用应该有些许疗效。各国指南推荐 CAP 经验用药均为抗菌药，如喹诺酮类、β 内酰胺类、大环内酯类等。无对抗病毒用药的推荐，其原因可能是难以确定病毒是致病原，也无有效的抗病毒药可用。

病毒

病毒在成人 CAP 发病中的意义仍不清楚，上呼吸道标本病毒核酸检测阳性并不能用来确定 CAP 致病原。对那些常见苛氧菌分离率过低，病毒核酸检测阳性率很高的研究报告，不能轻易相信，一定要先究其原因。目前各国指南推荐的 CAP 经验治疗都为抗菌治疗，很少涉及抗病毒。现有抗病毒药品种与疗效都十分令人满意，因此盲目提倡提高经验治疗时抗病毒药应用率是错误的。