

(上接第19版)

重症流感



2017年入冬以来，各地相继进入流感季节性高峰，流感样病例就诊百分比和流感病毒检测阳性率均显著高于既往三年同期水平，重症病例也比往年明显增多。各地医疗机构诊疗压力增大。

如今，北京的流感形势也逐渐回落，但是，当回顾刚刚经历过的4个月时间，不禁要追问：究竟这场流感有何特点？关于重症流感救治，从事呼吸危重症的一线医务人员有何经验、体会？如何降低重症流感的病死率？为了更好地诠释这些问题本次大会特别策划了“重症流感专题”。

重症感染靶向治疗
梦想还是希望？

▲解放军总医院 解立新



解立新 教授

临床常用糖皮质激素、胸腺肽及丙种球蛋白等免疫调节药物治疗重症感染，但目前尚难以确定其疗效，学术界为此争论不休。究其原因，就是尚未明确感染最根本的问题。

感染最根本的问题是免疫反应和免疫失衡 近些年来，国内外有识之士已经开始意识到感染最根本的问题是免疫反应和免疫失衡，2016年初在JAMA杂志发布的Sepsis 3.0诊断标准中对Sepsis的定义为：脓毒症是宿主对感染反应失衡的威胁生命的脏器衰竭疾病。目前，有关感染与免疫的研究已成为临床热点，人们已经认识到感染是机体宿主对致病病原体产生的免疫反应，如果免疫反应严重失衡，可继发脏器衰竭疾病，甚至危及生命。

人体对抗感染的三道屏障 第一道是天然解剖屏障，包括人体皮肤、黏膜等，避免致病病原体进入体内；第二道是宿主免疫

屏障，也是非靶向免疫屏障，人体血液中的中性粒细胞、单核巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞等在第一时间进入感染部位，吞噬病原体，并释放前炎细胞因子（如IL-6，TNF- α 等）激活炎症反应，同时也会激活体液免疫；在此基础上，通过抗原提呈和炎症信号传递，激活适应性免疫——靶向免疫，即T淋巴细胞和B淋巴细胞，产生免疫应答和特异性抗体，机体对病原体产生免疫能力，最终完成免疫反应过程。

免疫失衡是重症感染患者病情加重甚至导致死亡的主要原因 如SARS、H7N9流感病毒感染患者，其早期病情加重死亡是由于病毒感染诱发机体过度免疫反应导致多器官功能不全而死亡，而由于大量炎症因子消耗和淋巴细胞凋亡等因素导致的免疫损伤、免疫抑制，是许多重症感染患者继发二重、三重感染的罪魁祸首。

研究显示，重症社区获得性肺炎患者如果IL-6和IL-10同时明显增高，则死亡风险增加20.52倍。重症社区获得性肺炎患者TNF- α 和IL-10在发病前1周一直处于高水平，而医院获得性感染患者表现为TNF- α 逐渐下降，IL-10水平逐渐升高，相

关研究结果已经证实院内菌血症感染患者IL-10/TNF- α 比值升高是独立的死亡危险因素。

这些研究结果表明，社区获得性感染患者多免疫功能正常，感染病原体后表现为宿主免疫过表达状态，而医院获得性感染患者多合并有基础疾病，或者有手术等创伤，宿主免疫功能已受到损伤，往往容易出现免疫抑制。这也是为什么主要起免疫抑制作用的糖皮质激素治疗重症社区获得性肺炎往往能够取得较好的疗效，而具有免疫增强作用的胸腺肽对医院获得性感染具有积极的作用，国内管向东等于2013年在Crit Care发表的临床研究结果显示，应用胸腺肽患者HLA-DR水平低于对照组，表明试验组患者病原体抗原提呈能力下降，提示存在免疫抑制。我们的研究也发现HLA-DR下降提示免疫抑制，并与死亡预后呈正相关。

因此，如果能够准确地监测重症感染患者免疫反应和免疫失衡的变化，把握感染与免疫失衡的脉搏，在此基础上进行有效干预，会有效逆转重症感染患者病情变化，改变目前感染越治越多、超级细菌到处蔓延、感染患者面临无药可治的窘境。破茧新生，另辟新径，注重感染与免疫平衡，当会有新的发现和新的突破。

1918 大流感
(1918.1~1920.12)

感染：

5 亿，占全球人口 1/3。

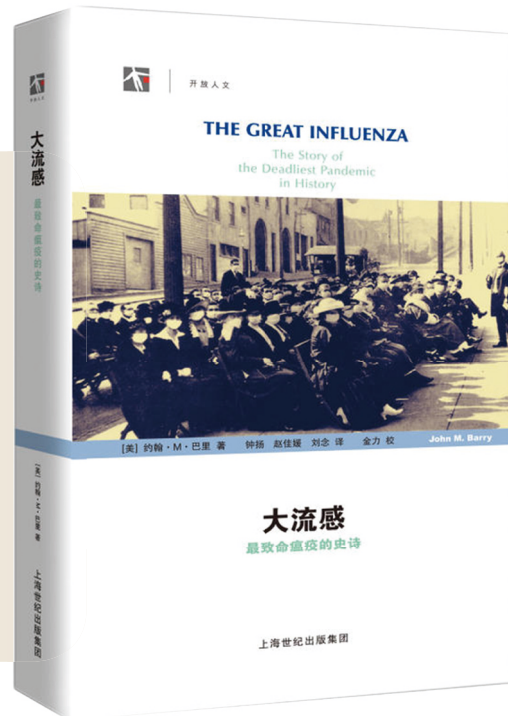
死亡：

估计 5000 万 ~1 亿 人口，

占全球人口 3~5%；

全球病死率：10%~20%；

25 周内死亡 2500 万。

詹庆元：共病 or 继发
敲响重症流感合并感染诊治的警钟

詹庆元 教授

“历史带来启示，《大流感》书中记载的1918年横扫世界的那次流感大流行，在历史上创下了致死人数最高的记录。”中日医院詹庆元教授指出，100年前的这些可怕的数据给当下的流感防治敲响了警钟！

“大流感”启示 100年间，人们对“大流感”的研究从未停止。詹教授介绍，留存的“大流感”患者病理标本以3类病理表现最为常见。其一，以支气管肺炎为主，与流感病毒入侵本身有关；其二，表现为肺组织的大面积坏死；其三，以弥漫性肺泡毛细血管损伤为主要表现，即急性呼吸窘迫综合征（ARDS）样改变为主。有研究对比了1918年和2009年两次流感爆发认为，造成大量患者死亡的原因是：一是“细胞因子风暴”引起的ARDS和多器官衰竭；二是合并细菌感染。

回顾 2017 流感 “与

往年相比，本次流感疫情更为凶猛，患者呈现年轻、病情重、合并感染多的特点。”詹教授指出，在2017~2018年的流感季节，中日医院呼吸与危重症医学科四部/五部共收治60多例重症流感患者，在已纳入统计的55例重症流感患者中，53例存在呼吸衰竭，16例需ECMO支持，这部分患者病情最为危重，尽管给予了足量足疗程的抗感染治疗，以及充分的支持治疗，病死率超过50%；28例需要有创通气，其中4例进行了气管切开，这部分患者平均年龄超过60岁，急性生理学及慢性健康状况（APACHE II）评分中位数高达20分，最终约一半的患者死亡，其中大部分合并院内感染；其余11例患者经抗病毒及无创通气或经鼻高流量氧疗后病情好转，这类患者入重症监护室（ICU）时的病情相对较轻，住ICU时间也最短，大多在1周内转出。

抗病毒治疗 不少患者在起病之初没有得到可靠的病原学结果，按照细菌性肺炎进行经验性治疗，使得流感的确诊时间较晚，抗病毒治疗也因此延迟。起始抗病毒治疗后，流感病毒核酸转阴所需时间从2天到25天不等，

中位数为9天。

合并感染 即“co-infection”。詹教授指出，超过一半患者在入ICU之初即存在细菌、真菌或其他病毒感染，包括甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌（MSSA）、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）、曲霉菌、巨细胞病毒、呼吸道合胞病毒等。其中以曲霉菌最为突出，共16例患者临床诊断出曲霉菌感染，其中9例患者的支气管肺泡灌洗液（BALF）培养出曲霉菌属，7例通过血与BALF半乳甘露聚糖（GM）试验以及影像学诊断。詹教授表示，出乎意料的是，年龄、BMI、糖尿病病史、淋巴细胞绝对值均不是曲霉菌感染的危险因素。流感病毒对呼吸道上皮细胞的破坏，以及免疫功能的打击，使重症流感患者成为曲霉菌的易感人群，这在临床工作中须引起特别重视。

总之，在流感高发秋冬季节，医务人员须加强对流感病毒感染的识别能力，从而做到早期诊断和治疗。开展规范的呼吸支持治疗，早期给予抗病毒治疗，同时高度警惕曲霉菌属等合并感染的诊治，是降低重症流感病死率的关键。

(下转第21版)



讲到学术亮点，听会者纷纷举起拍照记录

摄/陈惠