

# 不明原因肺炎的诊断与治疗

陈林, 王保凤

马鞍山市人民医院发热门诊, 安徽 马鞍山 243000

**关键词:** 不明原因肺炎; 病毒; 非典型病原体; 诊断; 治疗

**中图分类号:** R 563.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2015)04-0534-06

目前,临床上不明原因肺炎(pneumonia of unknown aetiology, PUA)的比例依然很高。原源等<sup>[1]</sup>调查 1 506 份社区获得性肺炎患者住院病历,其中 442 例(29.35%)符合不明原因肺炎病例定义。不明原因肺炎病例定义为同时具备以下 4 条,不能明确诊断为其他疾病的肺炎病例:(1)发热(腋下体温 $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ );(2)具有肺炎的影像学特征;(3)发病早期白细胞总数降低或正常,或淋巴细胞分类计数减少;(4)经规范抗菌药物治疗 3~5 d(参照中华医学会呼吸病分会颁布的 2006 版“社区获得性肺炎诊断和治疗指南”<sup>[2]</sup>),病情无明显改善或呈进行性加重。该定义重在肺炎病原体不明,需要进一步排查病原体,尤其要排查传染性和流行性病原体,防止进一步传播。

引起肺炎的常见病原体有细菌、病毒、非典型病原体、立克次体和真菌等<sup>[3]</sup>。其中细菌性肺炎临床特征较明显;立克次体感染患者常有野外作业、家畜接触、节肢虫媒叮咬史,出现发热、皮疹等毒血症和多脏器受累表现;真菌感染常因患者有原发疾病较长时间使用广谱抗菌素、激素或免疫抑制剂。上述这几类微生物感染性肺炎通常较易诊断,且很少在人际传播或流行。而呼吸道病毒、肺炎支原体和肺炎衣原体、嗜肺军团菌引起的肺炎常缺乏临床特征和病原学特征,常给接诊医生带来诊断和治疗上的困惑,并且常发生暴发和流行,尤其是甲型流感病毒、冠状病毒等还可发生大流行,因此讨论它们的诊断和治疗具有现实意义。本文重点对病毒性肺炎(包括 SARS 和人禽流感)以及各种非典型病原体引起的肺炎,包括其流行病学、临床表现和实验室病原学检测做一概述。

## 1 PUA 的诊断

临床主要根据流行病学和临床表现特征进行综合分析诊断,确诊靠实验室病原学检测。

**1.1 病毒性肺炎(viral pneumonia)** 为了认识方便,可将呼吸道感染病毒分为流行性和特异性两类。流感病毒、冠状病毒由于不断地变异导致人群普遍易感而发生流行。其他病毒如副流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、疱疹病毒、麻疹病毒、巨细胞病毒等在大部分人群中已有相应的免疫屏障,一般不会导致流行,只在特定条件下感染并攻击肺组织发生肺炎。如小儿免疫系统尚未发育成熟,易于感染各种病毒并发肺炎,

麻疹、水痘、疱疹等患者可并发肺炎。成人受寒、劳累、雨淋,有慢性基础疾病,免疫功能减弱、抑制或缺陷等易于病毒感染并发肺炎。呼吸道病毒易于通过飞沫、气溶胶微粒、雾滴和污染用具进行传播。

病毒感染多发于冬春季节,流感易于暴发或流行。少部分患者病毒感染可发展为肺炎。患者全身流感样症状明显,如发热、头痛、咽痛、不同程度的咳嗽、伴全身乏力、肌肉关节酸痛等。特定病毒性肺炎还有肺外特殊表现,如麻疹、水痘、疱疹、巨细胞病毒感染时还有消化和神经系统炎症表现。病毒性肺炎早期肺部体征不明显,病理改变主要是肺间质的炎症,以后可发展到肺泡渗出。X 线胸片多见两肺中下野肺纹理增粗、模糊,沿肺纹理分布密度不均的斑片状模糊阴影<sup>[4]</sup>;有时出现磨玻璃样影,网状影、网状小结节影,间隔线(Kerley's lines)。胸部 CT 显示炎症区域常呈蜂窝状,其中散在小结节阴影<sup>[5]</sup>。患者白细胞总数大多减少,少数正常,白细胞比例有不同的变化。继发细菌感染后影像学检查多见支气管肺炎征象,白细胞总数及中性粒细胞明显增加。小儿、体弱、免疫功能减弱或受抑患者易发生重症肺炎和肺外并发症,出现持续高热、剧烈咳嗽、呼吸困难、呼吸衰竭、休克、心肌炎、心力衰竭、氮质血症和肾衰等。高传染性病毒患者(如 SARS)易发生急性呼吸窘迫综合征(ARDS),影像学检查见肺大片实变,胸部 CT 显示肺背部炎症更加明显。诊断:根据上述病毒流行病学资料和临床表现,排除其他病原体肺炎,可诊为病毒性肺炎疑似病例。对传染性病毒性肺炎疑似病例,首诊医生应按传染病要求向疾控中心报告,并采集呼吸道样本送病毒实验室检测。确诊有赖于病毒学检测:采集鼻咽拭子或鼻咽吸引物,气管内吸引物,支气管肺泡灌洗液(BALF)等呼吸道标本,荧光抗体检测(FA)病毒抗原、实时荧光 PCR 检测病毒核酸可早期诊断。血清免疫学检测,如补体结合试验、酶联免疫吸附试验(ELISA)等检测特异性抗体,急性期和恢复期双份血清标本抗体滴度 $\geq 4$  倍变化有诊断意义,但需要时间较长,无助于早期诊断。

**1.1.1 传染性非典型肺炎(infectious atypical pneumonia)** 传染性非典型肺炎是由 SARS 冠状病毒(SARS-CoV)引起的具有明显传染性的严重肺炎,世界卫生组织(WHO)将其命名为严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)。其最早的传染源可能来自小型哺乳动物果子狸、鼬獾<sup>[6]</sup>。人可能在捕猎、动物交易或宰杀过程中感染病毒,进而在人间通过近距离呼吸道飞沫、气溶胶和手接触传播。有证

据显示患者粪便中有 SARS 病毒,因此不能排除经肠道传播的可能性<sup>[6]</sup>。目前研究认为 SARS 病毒诱导的免疫损伤是本病的主要发病机制,首先是肺部病变明显,肺泡及其周围血管内皮细胞广泛损伤,肺水肿及透明膜形成,导致 ARDS<sup>[7]</sup>。一份来自多中心的研究报告,SARS 的临床症状、体征、影像诊断学、实验室检测摘要见表 1~3<sup>[6]</sup>。

表 1<sup>[6]</sup> SARS-CoV 感染症状体征百分率 (%)

症状体征	成人	儿科*
无症状病毒定植	11.5	
发热	99.0~100.0	98.0~100.0
畏寒(寒颤)	55.0~90.0	14.5(8.1)
咳嗽	43.0~100.0	60.0~62.9
呼吸短促	10.0~80.0	
肌肉疼痛	20.0~60.9	17.7
萎靡/倦怠	35.0~70.0	6.5
头痛	11.0~70.0	11.3
咽喉痛	23.2~30.0	9.7
鼻炎	22.5	22.6
咳嗽	10.0~29.0	
恶心呕吐	10.0~19.6	41.0
腹泻	11.0~15.0	

注:\*儿科患者年龄 5.5 个月~8 岁。

表 2<sup>[6]</sup> 成人 SARS-CoV 感染影像学检查异常百分率

X 线胸片异常	78.3%~100%	靠 CT 发现浸润性病变
单侧病变	56.4%	87% 阳性 X 线胸片中 13% 靠胸部 CT 发现
进展性病变	90.0%	96% 阳性 X 线胸片中 4% 靠胸部 CT 发现

表 3<sup>[6]</sup> 成人 SARS-CoV 感染临床实验室检测结果

检测项目	检测结果
贫血	49% Hb 下降(2g/dl),76% 溶血性贫血
淋巴细胞减少	69.6%~90%,也有报告 98%(绝对数<1000/ml)
CD4 和 CD8	早期减少,低 CD4 和 CD8 计数,没有预兆(与入 ICU 或死亡相关)
白细胞减少	22%~34.1%,也有报告第 1 周 64%,有短暂白细胞减少(WBC<4.0×10 <sup>6</sup> /dl),2.5% 发展为短暂嗜中性粒细胞减少(绝对数<0.5×10 <sup>6</sup> /dl)
白细胞增多	61% 病人第 3 周 WBC>11.0×10 <sup>6</sup> /dl,嗜中性粒细胞绝对数增加预后不良
血小板减少	33.0%~44.0%(1 份报告血小板减少是轻度自限性的:血小板计数<4 万/ml),2.5% 血小板计数<5 万/ml
低钠血症	20.3%~60.0%
低钾血症	25.2%~47.0%
低钙血症	60.0%
ALT 升高	23.4%~56.0%
LDH 升高	47.0%~87.0%(LDH 峰值高预后差)
CPK 升高	19.0%~56.0%
APTT 升高	18.0%~42.8%
D-二聚体升高	45.0%(来自一个中心的报告)

实验室 SARS-CoV 检测:发病开始 3 d 逆转录-聚合酶链反应(rt-PCR)的敏感性是不够的。在发病开始 2 周,气管内标本和粪便标本 rt-PCR 诊断率分别是 66.7% 和 56.5%,鼻咽喉拭子、直肠拭子、鼻拭子、喉拭子、鼻咽部抽取物 rt-PCR 诊断

率是 29.7%~40%。喉洗液和尿液标本的诊断率较低,分别是 17.3% 和 4.5%。rt-PCR 阴性的标本病毒培养也没有阳性结果。某些病人发病 30 d 之后在呼吸道分泌物、粪便和尿液中 rt-PCR 仍能检测到 SARS-CoV。定量 rt-PCR 与氧饱和度下降、机械通气、腹泻、肝功能异常和死亡有对应关系。鼻咽部病毒量在出现症状 10 d 时达到峰值,然后开始下降,15 d 时低于初始水平。然而 2 周内患者病情却加重,似乎与病毒复制没有直接关系,更多的与感染免疫病理相关。粪便病毒量与腹泻有关,尿液病毒量与尿液分析异常相对应。

确诊感染靠血清学检测 SARS-CoV 的核膜蛋白(N 蛋白),通过间接 ELISA 试剂盒和间接免疫荧光检测(IFA)完成,ELISA 和 IFA 结果总是倾向于一致,在发病第 2 周血清学检测阳性率是 8.3%。rt-PCR 阳性率是 64% 的同样一些病人双份血清学检测阳性率是 96.2%。表面增强激光解吸离子化-蛋白质芯片系统检测发现 95% 的 SARS 患者有相似的生物蛋白配置。由于特定的蛋白生物学特征,敏感性和特异性范围分别是 95%~97%,97%~100%。WHO 给出 SARS 疑似病例定义:(1)发热>38℃或发热超过 48 h;(2)X 线胸片上有符合肺炎的新的浸润;(3)畏寒,或咳嗽,或肌痛,或暴露史;(4)有关 SARS-CoV 的 1 条或更多的阳性检测结果。

SARS 的诊断:临床诊断主要靠流行病学依据,呼吸道症状明显和呼吸窘迫,外周血白细胞计数不高,胸部 X 线检查炎症进展迅速,血气分析显示进行性加重的低氧血症。确诊靠实验室 SARS 病毒阳性检测结果。

1.1.2 人禽流感(human avian influenza) 自 1997 年以来,H5N1 流感病毒持续在亚洲繁衍。2004 年初 H5N1 流感病毒变异型在韩国、日本、越南、泰国、柬埔寨、老挝、印尼和中国至少 8 个国家传播。这些病毒对于家禽,特别是小鸡具有高致病性,并使成千上万的鸟类死亡。越南,柬埔寨,泰国发生了人禽流感病例,诊断 100 例人禽流感(主要是儿童),死亡 54 例<sup>[8]</sup>。病禽主要通过粪便排放病毒,污染环境。人密切接触病禽及其环境,经消化道和呼吸道感染病毒。潜伏期一般在 7 d 之内,患者起初大多有流感样症状,部分有恶心呕吐、腹痛腹泻;重症患者多有肺炎,病情可迅速发展,出现 ARDS 和多器官损伤表现。血白细胞、淋巴细胞和血小板不同程度减少。X 线胸片由肺段或肺叶斑片状阴影迅速扩展实变。近年来研究显示,严重的致死性禽流感是病毒在呼吸道复制触发大量细胞因子进入血液,如白介素 2、白介素 6、 $\gamma$ -干扰素等,从而造成多器官功能损伤<sup>[9]</sup>。实验室病毒核酸检测结果显示,感染人的禽流感病毒亚型为 H5N1、H9N2、H7N7、H7N3 等,其中 H5N1 病毒致病严重,患者病死率高,因此是高致病性禽流感病毒<sup>[3]</sup>。马鞍山市今年 4 月份发生 1 例确诊 H7N9 禽流感病例,患者最后呼吸衰竭合并多器官功能衰竭死亡,所有患者密切接触者均未被传染。

诊断:禽流感时期,患者有明确禽类接触史,7 d 之内出现流感样症状,临床要想到人禽流感的可能性。病毒抗原及基因检测可检测甲型流感病毒核蛋白抗原(NP)或基质蛋白(MI)、禽流感病毒 H 亚型抗原<sup>[3]</sup>。采集呼吸道合格标本实验室 rt-PCR 检测到禽流感病毒特异性 H 抗原基因,如 H5 基因

可早期确诊。

1.2 肺炎支原体和衣原体肺炎 (Mycoplasmal and Chlamydia pneumonia) 一份来自中国城市成人社区获得性肺炎 (CAP) 665 例病原学多中心调查,在 610 例同时进行了细菌培养和血清学检测的患者中,肺炎支原体是最常见的病原体,阳性率为 20.7% (126 例),肺炎衣原体 6.6% (40 例)。肺炎支原体感染在 CAP 中占据重要地位<sup>[10]</sup>。同样,Zubairi 等<sup>[11]</sup>报告 CAP 124 例病人中病原体被确认 44 例 (35.4%),最常见的病原体也是肺炎支原体 (21.17%),其次是肺炎衣原体 (15.12%)。肺炎支原体肺炎和肺炎衣原体肺炎二者临床表现相似,均好发于秋冬季,学龄儿童和青壮年,通过飞沫传播,散发或在聚集场所流行 (如学校、军营),出现呼吸道炎症症状,全身症状较轻,通常预后良好。少数病情严重,有肺外并发症。血常规检查,白细胞总数大多在正常范围。X 线胸片多表现为节段性肺炎,从肺门向外伸展,肺下野多见。严重者可出现大片实变影。X 线胸片预测病原体是有限的,但在确定何种程度的肺炎和检测并发症如胸腔积液方面有好的应用价值<sup>[12-14]</sup>。两者的临床区别见表 4。呼吸道标本用复合 PCR 区别二者病原体具有重要意义<sup>[15]</sup>。

表 4 肺炎支原体和衣原体肺炎临床区别

临床表现	肺炎支原体肺炎	肺炎衣原体肺炎
皮疹	多见	未见
咳嗽	刺激性呛咳,黏痰	持续干咳
鼻炎 <sup>[14]</sup>	少见	多见
声音嘶哑 <sup>[14]</sup>	少见	多见
CRP 增高 <sup>[14]</sup>	较少	较多
AST 增高 <sup>[14]</sup>	较少	较多
少量胸腔积液 <sup>[14]</sup>	较多	较少
X 线胸片征象 <sup>[13]</sup>	先间质后肺泡渗出	先肺泡后间质渗出
肺体征与影像关系 <sup>[3,9]</sup>	体征少影像明显	较为一致
恢复期肺阴影吸收 <sup>[3,9]</sup>	延迟 2~3 周以上	延迟较短

日本非典型性肺炎临床诊断指南标准<sup>[16]</sup>:(1)患者年龄 < 60 岁;(2)没有或只有轻微基础疾病;(3)持续咳嗽;(4)有限的胸部听诊异常;(5)没有痰,或不能很快确定病原体;(6)周围血白细胞计数 < 10 000/L。所有这些标准都使用多元回归分析被证明是有效的。基于四个或更多的标准诊断非典型肺炎的敏感性和特异性是 77.0% 和 93.0%。

实验室病原体检测:非典型病原体培养分离是诊断的金标准,但是培养条件和技术条件要求高,时间长,不能作为临床常规。血清学检测特异性抗体是目前常用的技术。补体结合试验和微量免疫荧光抗体试验 (MIF) 分别是检测肺炎支原体和肺炎衣原体感染最常用的血清学检测方法。单份血清肺炎支原体抗体 IgM 滴度  $\geq 1:64$ ,肺炎衣原体抗体 IgM 滴度  $\geq 1:32$ ,急性期和恢复期双份血清抗体滴度有 4 倍以上变化可确诊。二者感染后 IgM 抗体分别要到 2、3 周后才能测出,IgG 出现更晚,所以血清学检测适于回顾性诊断。聚合酶链反应 (PCR) 已从单纯 PCR 发展到实时荧光 PCR,检测病原体感染敏感度和特异度高,时间快捷,可早期诊断。陈宏斌等<sup>[17]</sup>提供的数据:以培养为金标准,实时荧光 PCR 法检测肺炎支原体的敏感度和特异度分别为 100% 和 95.4%。该试验可在 2 h

内完成。胡元生等<sup>[18]</sup>选择 198 例 CAP 患者中临床证实的 45 例肺炎支原体感染者的痰液、血清标本,分别经肺炎支原体培养、肺炎支原体核酸 PCR 扩增和血清学检测 IgM 和 IgG。结果:三种方法检测肺炎支原体的阳性率分别为 44.4%、71.1% 和 86.7%。PCR 法与培养法比较、血清学与培养法比较、PCR 法与血清学比较,差异有统计学意义。结论:PCR 和血清学检测是肺炎支原体诊断的有效手段。

目前,PCR 法已经用于检测口咽拭子、鼻咽拭子、BALF 和痰标本中的肺炎衣原体<sup>[17]</sup>。Lienard 等<sup>[19]</sup>报告 PCR 检测 65 份衣原体标本,61 份阳性 (阳性率 93.8%),48 份儿童肺炎衣原体肺炎鼻咽拭子 PCR 成功测序 45 例,阳性测序率也是 93.8%。Poikonen 等<sup>[20]</sup>在人类上皮细胞内培养肺炎衣原体,其包含体的数量和肺炎衣原体/人类基因组比显著相关 ( $r = 0.978, P < 0.001$ ),因此推荐用人类上皮细胞培养,定量 rt-PCR 检测肺炎衣原体。蛋白质组学的应用可以使血清学诊断试剂盒得到开发,从而给肺炎衣原体感染提供可靠的敏感性和特异性诊断,甚至可以区别这种病原体感染的不同阶段<sup>[21]</sup>。

1.3 嗜肺军团菌感染 (L pneumophila infection) 军团菌感染常发展为重症肺炎,病死率高,与诊断延迟及治疗药物不当有关。因此,了解其发病特点及诊断方法,早期确诊、及时治疗、降低病死率是临床医生面临的当务之急<sup>[22]</sup>。

军团菌普遍存在于自然界水和土壤环境,可在人工水系,如喷泉、温泉、热水管道系统、空调冷却塔等生长。人感染来自污染的水源,人吸入含军团菌的水气溶胶微粒为感染途径。随着空调普及和各种水浴增多,军团菌的发病率可能会出现上升趋势。2004 年 8 月在瑞典发生一起军团菌病的爆发,一个冷却塔被认为是可能的传染源。爆发期间当地医院肺炎患者有 3~6 倍的增加。在 7 周内 15 例 LD 通过尿抗原和/或痰培养被诊断,另外 15 例患者通过血清学检测被确诊<sup>[23]</sup>。另外,吸烟,有 COPD、糖尿病、肾脏病等慢性病,免疫功能低下、抑制或缺陷患者是嗜肺军团菌感染的危险因素<sup>[24]</sup>。嗜肺军团菌感染轻者仅有流感样症状 (pontiack fever, 庞提克热),重者是以军团菌肺炎为主的全身炎症性疾病。庞提克热临床症状类似于流感,常有发热、畏寒,咽痛,腹泻,乏力,肌痛和关节酸痛等,血白细胞数正常,X 线检查无肺炎表现,一般为自限性感染,一周左右可好转。军团菌肺炎症状较重,典型表现有:(1)高热,体温可超过 40℃,相对缓脉;(2)咳嗽少痰,偶带血丝;(3)常有胸痛伴气短;(4)常伴腹泻;(5)可有神经系统症状如意识模糊、嗜睡等;(6)重症病例常有低钠血症<sup>[25]</sup>;肾脏受累可出现氮质血症。如果患者免疫力低下还可发生多种肺外器官炎症,死于多器官功能衰竭。X 线检查肺部开始呈现局灶性斑片状阴影,可迅速发展为多个肺叶浸润,约 1/3 病例有少到中量胸腔积液。免疫低下患者可出现肺脓肿和空洞。比嘉太教授介绍实变及磨玻璃影为军团菌肺炎 CT 的主要表现;58.3% 病例伴胸腔积液<sup>[22]</sup>。外周血白细胞数大多正常,也可增加。尿中可出现蛋白及红细胞。实验室检测:目前军团菌病的诊断是基于其生物表型 (培养,血清抗体检测,尿抗原检测) 和基因分型方法如 PCR<sup>[26]</sup>。

采集呼吸道标本、胸水、血液、骨髓液等细菌培养,分离出军团菌可确立诊断。但嗜肺军团菌在普通培养基中不生长,最适宜的培养基是活性炭-酵母浸出液琼脂,其次是 F-G 琼脂培养基,3~5 d 后可见生长菌落。但培养基制作复杂,培养困难,阳性率甚低。尿抗原测定法在欧美及日本等国家已广泛应用,该方法简便易行,但仅能检测嗜肺军团菌血清 1 型。Javed 等<sup>[27]</sup>研究儿童和成人肺炎患者 113 例,采集临床样本(血液、尿液、鼻咽部抽吸物、支气管肺泡灌洗液、痰等)培养,进行 ELISA 试验和尿抗原测定。设立 44 名健康对照组,血清样本也经抗军团菌抗体(IgG、IgM 和 IgA)的筛查。结果显示 113 例肺炎患者培养了 51 份呼吸道液体样本全部阴性,31 例血清学阳性(27.43%),抗军团菌抗体 IgG、IgM 和 IgA 阳性率分别是 7.96%、15.92% 和 11.5%。在对照组,血清反应阳性为 9.09%(4/44),IgA 阳性 3 例,IgM 和 IgG 阳性 1 例。尿抗原阳性率是 17.69%。结论:在军团菌培养阴性时,血清学检测和尿抗原检测可能是有价值的。

血清学检测方法和标准:常用 IFA 检测,也可直接荧光抗体染色(DFA),或用嗜肺军团菌抗体 IgM/IgG 检测试剂盒(ELISA 法),方便快捷。患者发病约 2 周左右可检出抗体,单份血清抗体效价 $\geq 1:128$  有意义;推荐急性期和恢复期双份血清检测嗜肺军团菌抗体,滴度在 4 倍以上变化可诊断。血清转化要 3~6 周以上时间,所以不能早期诊断。实时荧光 PCR 法可以检测痰、尿和血液中军团菌的 DNA,即使标本中军团菌 DNA 极少也能快速诊断。有研究采用 PCR 法扩增 16S rRNA 基因和 mip 基因检测痰和 BALF 中的军团菌,结果显示 PCR 法具有较好的敏感度和特异度。

诊断:患者临床表现无特异性,采集痰液和气管内吸出物革兰染色查找军团菌难以着色,仅见少量中性粒细胞,做普通培养嗜肺军团菌不能生长,所以其感染诊断常很困难。临床应注意军团菌肺炎的特点,如暴露于污染军团菌气溶胶的病史(淋浴、温泉、喷泉等)、高热、缓脉、腹泻、快速进展性肺炎伴多器官炎症表现、呼吸道标本革兰染色不能发现病原体、 $\beta$ 内酰胺类和氨基糖甙类药物治疗无效,对疑似病例应积极进行军团菌病原学检查以确诊<sup>[22]</sup>。

#### 1.4 诊断小结

1.4.1 临床诊断 PUA 实验室病原学诊断需要时间,临床医生要先做出临床病原学的预诊,以便治疗。(1)临床医生碰到 PUA,首先要详细询问流行病学史,对传染病疑似病例要及时与疾控中心联系进行流行病学调查,采集可能包含病原体的样本尽快进行实验室病原学检测,排查传染病。(2)流行病期,患者有流行病原体暴露史,临床表现符合流行病,可诊为流行病疑似病例。如流感流行期发生肺炎,患者全身流感样症状重而肺部体征少,应首先考虑流感病毒性肺炎可能。如有禽类、野生动物或病毒感染者等接触史,应诊为疑似病例。(3)有经常呼吸道感染的儿童,或有明确的病毒感染患者(如麻疹、水痘、疱疹等),或免疫功能低下者有呼吸道病毒感染表现(如上感),其肺炎病原体可能是病毒。(4)学龄儿童或青壮年,聚集场所多发病例,发热,刺激性呛咳或干咳症状突出、声音嘶哑,不典型肺炎伴少量胸腔积液,排除病毒感染肺炎,

要考虑支原体或衣原体肺炎可能(有鸟类接触史易感染鹦鹉热衣原体)。(5)肺炎患者有暴露于污染的水气溶胶的病史(如淋浴、温泉、喷泉、空调等)、高热和相对缓脉、精神差、伴腹泻、进展性肺炎和呼吸困难、肺外多器官炎症、低钠血症、呼吸道标本革兰染色未发现病原体等均提示嗜肺军团菌肺炎,应尽快治疗,因为该病易于向重症发展<sup>[28]</sup>。(6)血白细胞总数,在病毒性肺炎患者多减少,在支原体和衣原体肺炎患者多正常,而在军团菌肺炎患者多增加。(7)影像学征象:病毒性肺炎以间质性病变为主,高致病性病毒可导致肺大片实变;支原体和衣原体肺炎多为节段性渗出,较少进展;军团菌肺炎为进展性肺炎,有脓肿和空洞倾向。

1.4.2 实验室病原学检测 非典型病原体培养分离和核酸鉴定是诊断的金标准,但是所有非典型病原体培养均较困难。实时荧光 PCR 可早期诊断。免疫荧光检测抗原也可早期诊断但敏感度较低,血清特异性抗体(IgM、IgG)检测常用,但是需要时间较长。目前多重 PCR 技术和蛋白质芯片技术使诊断水平大大提高。多重 PCR 技术:在 1 个反应管中加入多对引物来扩增不同靶基因的核苷酸片段,从而筛选临床标本中可能存在的多种病原体。Loens 等采用实时多重 PCR 法同时检测呼吸道标本中的肺炎支原体、肺炎衣原体和军团菌,引物根据这三类病原体的 16S rRNA 序列设计。与单独应用实时 PCR 法比较,特异度相同,敏感度稍低,但其更快速、高通量<sup>[17]</sup>。表面增强激光解吸离子化-蛋白质芯片系统是新发展蛋白质组平台。该系统蛋白质芯片经过表面增强(化学或生化处理)能与某一类蛋白质特异结合。血清、细胞或者组织裂解液、尿、脑脊液等复杂的生物学样品匀浆液都可以直接上样于蛋白质芯片表面。孵育后洗涤,特异的蛋白因化学或生化的特性与芯片结合而分离。经“芯片读码器”得到与芯片结合的蛋白质质谱图,从而快速检测生物标志物。

## 2 PUA 的治疗

对于 PUA 病例实验室病原学诊断需要时间,应尽快根据流行病学和临床资料进行初始经验治疗。

2.1 抗病毒药物治疗 对于轻度病毒感染主要是对症和支持治疗,一般不推荐经验性联合使用抗病毒药物。病毒性肺炎患者病情一般较重,主张应用抗病毒药物治疗,静脉给药。利巴韦林具有广谱抗病毒活性,包括呼吸道合胞病毒、腺病毒、副流感病毒和流感病毒。某些特定的病毒性肺炎如水痘、疱疹、巨细胞病毒性肺炎可选用阿昔洛韦、更昔洛韦或阿糖腺苷抑制病毒<sup>[3]</sup>。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,考虑联合应用抗病毒治疗<sup>[24]</sup>。抗流感病毒药物除利巴韦林外还有 M2 离子通道抑制剂和神经氨酸酶(NA)抑制剂,前者药物有金刚烷胺和金刚乙胺,用于预防和治疗甲型流感病毒敏感株;后者如奥司他韦、扎那米韦,对甲型和乙型流感病毒都有效<sup>[9]</sup>。推荐中医辨证辅助治疗病毒性感染,包括流行性病毒。郭秀荣等<sup>[29]</sup>用奥司他韦联合痰热清或热毒宁治疗流感样病例 188 例,可降低体温、缓解呼吸道症状、肌痛、疲乏等,缩短病程,其疗效优于单纯用奥司他韦( $P < 0.05$ )。

“非典”期间应用激素治疗 SARS 积累了大量的经验,激素是一把“双刃剑”,既有良好的抗炎抗病毒作用,也有免疫抑制作用,不利于抗病毒。尤其是股骨头坏死,使临床应用谨慎起来。Xu 等<sup>[30]</sup>对 2002 年 12 月至 2003 年 12 月广东省收治的 SARS 临床数据库进行分析,评价激素和免疫调节剂对重症 SARS 患者的作用。选取确诊患者 402 例,再按卫生部重症诊断标准筛选出 358 例,按激素应用剂量分为小剂量组(<80 mg/d)、中剂量组(80~320 mg/d)、大剂量组(>320 mg/d),对是否应用激素做 Logistic 和 Cox 回归分析。结果:激素对死亡概率和瞬时的死亡强度无统计学意义,但能显著缩短生存患者的住院时间,同时应用丙种球蛋白、胸腺肽、干扰素等免疫调节剂具有协同作用。Prabakaran 等<sup>[31]</sup>报告最近发现了一些强大的完全人类单克隆抗体(hmAbs)有可能预防和治疗 SARS 冠状病毒、戊型肝炎病毒和尼帕病毒感染。结构分析提供了深入的受体识别和抗体中和分子生物学机制,并建议这些抗体单独或联合使用可能对抗异质性和易变性病毒,这是一个重大的课题。de Wilde 等<sup>[32]</sup>报告把人类冠状病毒 229 e 和鼠肝炎病毒在细胞内培养,微摩尔低浓度的无细胞毒的环孢菌素强烈影响 SARS-CoV 的复制,显然强劲的抑制 GFP 报告基因表达,其子代滴度呈 4 个对数级下降。环孢菌素针对多重感染治疗时,SARS-CoV RNA 和蛋白质结合体几乎检测不到,提示阻止了早期复制。

2.2 其他抗菌药物治疗 大环内酯类、喹诺酮类、四环素类抗菌药物对肺炎支原体、肺炎衣原体、嗜肺军团菌均有覆盖治疗作用。利福平治疗嗜肺军团菌感染有效,对衣原体感染也有一定疗效。18 岁以下少年儿童患者选择大环内酯类抗菌素。严重者可选择上述药物联合治疗。建议有效疗程在 2 周左右,如果考虑嗜肺军团肺炎,通常要治疗 2~3 周<sup>[24]</sup>。除抗感染治疗以外,对症治疗,中药清热解毒,营养支持等均很重要。痰热清既能清热解毒又有排痰作用,是西药无法比拟的。

然而近几年来,在一些国家出现了肺炎支原体耐药的报告,如日本、中国、德国<sup>[33-36]</sup>。已经确认耐药菌株 23 s rRNA 基因 V 区 2063 和 2064 号位发生了 A-to-G 的转换,分离的这些耐药菌株红霉素最低抑菌浓度大大升高<sup>[35-36]</sup>。然而新的大环内酯类抗菌素对于典型和非典型病原体耐药菌都有积极的和切实的疗效(如克拉霉素、泰利霉素)<sup>[37]</sup>。克拉霉素治疗儿童支原体或衣原体肺炎显效相当于红霉素,然而,克拉霉素的耐受性明显优于红霉素<sup>[38]</sup>。

### 3 展望

值得关注的是随着人类生活方式的变化,人类与各种生物的相互作用越来越频繁,新的致病微生物或致病微生物的变异株造成人类新的感染或流行将成必然,尤其是新的病毒性疾病对人类的威胁令人担忧。传统的化学诊断与治疗永远跟不上病原微生物的变化,分子生物学的进展将解决病原学诊断的新问题,继核酸检测技术发展之后蛋白质组学检测技术已崭露头角,用核酸芯片和蛋白芯片将更加方便快捷地做出病原学诊断;免疫学进展也将为人类疾病的预防、诊断和治

疗做出新的贡献。

### 参考文献

- [1] 原源,张宏英,高占成.中国“不明原因肺炎”预警病例现状及其临床研究[J].中国感染控制杂志,2011,10(5):321-325.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会.社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J].中华结核和呼吸杂志,2006,29(10):651-655.
- [3] 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2014:42,53,50.
- [4] 胡春洪.门急诊放射影像解图手册[M].南京:江苏科学技术出版社,2006:126.
- [5] 金征宇.医学影像学[M].北京:人民卫生出版社,2005:191.
- [6] Cleri DJ, Ricketti AJ, Vernaleo JR. Severe acute respiratory syndrome (SARS)[J]. Infect Dis Clin North Am, 2010, 24(1):175-202.
- [7] 李兰娟,任红.传染病学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:120.
- [8] Webster RG, Guan Y, Poon L, et al. The spread of the H5N1 bird flu epidemic in Asia in 2004[J]. Arch Virol Suppl, 2005(19):117-129.
- [9] 钟南山,刘又宁.呼吸病学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2012:475,409,391.
- [10] 刘又宁,陈民钧,赵铁梅,等.中国城市成人社区获得性肺炎 665 例病原学多中心调查[J].中华结核和呼吸杂志,2006,29(1):3-8.
- [11] Zubairi AB, Zafar A, Salahuddin N, et al. Atypical pathogens causing community-acquired pneumonia in adults[J]. J Pak Med Assoc, 2012, 62(7):653-656.
- [12] Boersma WG, Daniels JM, Löwenberg A, et al. Reliability of radiographic findings and the relation to etiologic agents in community-acquired pneumonia[J]. Respir Med, 2006, 100(5):926-932.
- [13] 孟庆学,田军,王军峰,等.实用放射诊断学[M].北京:中国医药科技出版社,2013:72.
- [14] Puljiz I, Kuzman I, Dakovic-Rode O, et al. Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae pneumonia; comparison of clinical, epidemiological characteristics and laboratory profiles[J]. Epidemiol Infect, 2006, 134(3):548-555.
- [15] Basarab M, Macrae MB, Curtis CM. Atypical pneumonia[J]. Curr Opin Pulm Med, 2014, 20(3):247-251.
- [16] Ishida T, Miyashita N, Nakahama C. Clinical differentiation of atypical pneumonia using Japanese guidelines[J]. Respiriology, 2007, 12(1):104-110.
- [17] 陈宏斌,王辉.非典型病原体的实验室检测技术及其临床应用前景[J].中华结核和呼吸杂志,2010,33(7):540-543.
- [18] 胡元生,温和,周银娣,等.三种肺炎支原体检测方法的比较[J].临床输血与检验,2008,10(1):9-11.
- [19] Lienard J, Croxatto A, Aebly S, et al. Development of a new chlamydiales-specific real-time PCR and its application to respiratory clinical samples[J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(7):2637-2642.
- [20] Poikonen K, Lajunen T, Silvennoinen-Kassinen S, et al. Quantification of Chlamydia pneumoniae in cultured human macrophages and HL cells: comparison of real-time PCR, immunofluorescence and ELISA methods[J]. APMIS, 2010, 118(1):45-48.
- [21] Villegas E, Sorlózano A, Gutiérrez J, et al. Serological diagnosis of

- Chlamydia pneumoniae infection: limitations and perspectives [J]. *J Med Microbiol*, 2010, 59 (Pt 11): 1267 - 1274.
- [22] 陈愉, 李澎, 赵立. 第一届中日非典型肺炎学术研讨会会议纪要 [J]. *中国实用内科杂志*, 2010, 30 (10): 964.
- [23] Hugosson A, Hjorth M, Bernander S, et al. A community outbreak of Legionnaires' disease from an industrial cooling tower; assessment of clinical features and diagnostic procedures [J]. *Scand J Infect Dis*, 2007, 39 (3): 217 - 224.
- [24] 中华医学会呼吸病学分会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南 [J]. *中国实用乡村医生杂志*, 2013, 20 (2): 11 - 15.
- [25] 北京协和医院. 感染性疾病诊疗常规 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 234.
- [26] Rokosz N, Rastawicki W, Zasada AA, et al. Microbiological diagnosis of respiratory infections caused by Legionella pneumophila [J]. *Pneumonol Alergol Pol*, 2010, 78 (1): 54 - 59.
- [27] Javed S, Chaudhry R, Passi K, et al. Sero diagnosis of Legionella infection in community acquired pneumonia [J]. *Indian J Med Res*, 2010, 131: 92 - 96.
- [28] Takayanagi N, Ishiguro T, Matsushita A, et al. Severe complications and their outcomes in 65 patients with Legionella pneumonia [J]. *Nihon Kokyoku Gakkai Zasshi*, 2009, 47 (7): 558 - 568.
- [29] 郭秀荣, 杨阳, 宋敬华, 等. 痰热清或热毒宁联合奥司他韦治疗流感样病例疗效分析 [J]. *中国中医药科技*, 2014, 21 (3): 336 - 337.
- [30] Xu YD, Jiang M, Chen RC, et al. Evaluation of the efficacy and safety of corticosteroid in the treatment of severe SARS in Guangdong province with multi-factor regression analysis [J]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2008, 20 (2): 84 - 87.
- [31] Prabakaran P, Zhu Z, Xiao X, et al. Potent human monoclonal antibodies against SARS CoV, Nipah and Hendra viruses [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2009, 9 (3): 355 - 368.
- [32] de Wilde AH, Zevenhoven-Dobbe JC, van der Meer Y, et al. Cyclosporin A inhibits the replication of diverse coronaviruses [J]. *J Gen Virol*, 2011, 92 (Pt 11): 2542 - 2548.
- [33] Morozumi M, Takahashi T, Ubukata K. Macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae; characteristics of isolates and clinical aspects of community-acquired pneumonia [J]. *J Infect Chemother*, 2010, 16 (2): 78 - 86.
- [34] Miyashita N, Maruyama T, Kobayashi T, et al. Community-acquired macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae pneumonia in patients more than 18 years of age [J]. *J Infect Chemother*, 2011, 17 (1): 114 - 118.
- [35] Cao B, Zhao CJ, Yin YD, et al. High prevalence of macrolide resistance in Mycoplasma pneumoniae isolates from adult and adolescent patients with respiratory tract infection in China [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 51 (2): 189 - 194.
- [36] Dumke R, von Baum H, Lück PC, et al. Occurrence of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae strains in Germany [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2010, 16 (6): 613 - 616.
- [37] Basarab M, Macrae MB, Curtis CM. Atypical pneumonia [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2014, 20 (3): 247 - 251.
- [38] Lee PI, Wu MH, Huang LM, et al. An open, randomized, comparative study of clarithromycin and erythromycin in the treatment of children with community-acquired pneumonia [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2008, 41 (1): 54 - 61.

收稿日期: 2014 - 12 - 02 修回日期: 2014 - 12 - 21 编辑: 石嘉莹

(上接第 533 页)

- [27] Ho-Pham LT, Nguyen ND, Nguyen TT, et al. Association between vitamin D insufficiency and tuberculosis in a Vietnamese population [J]. *BMC Infect Dis*, 2010, 10: 306.
- [28] Koo HK, Lee JS, Jeong YJ, et al. Vitamin D deficiency and changes in serum vitamin D levels with treatment among tuberculosis patients in South Korea [J]. *Respirology*, 2012, 17 (5): 808 - 813.
- [29] 牟金金, 杨敏, 徐珽. 维生素 D 受体基因多态性与结核易感性和治疗反应的关系 [J]. *世界临床药物*, 2012, 33 (1): 50 - 53.
- [30] 陈雪融, 冯玉麟, 唐晓燕, 等. 维生素 D 受体基因多态性对中国藏族肺结核病人排菌情况的影响 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2006, 5 (1): 42 - 45.
- [31] 杨本付, 韩长磊. 维生素 D 受体基因多态性与肺结核关系的 Meta 分析 [J]. *中国热带医学*, 2006, 6 (8): 1347 - 1349.

收稿日期: 2014 - 12 - 26 编辑: 王国品