

· 指南/共识/方案 ·

《人感染禽流感诊疗方案（2024年版）》解读

韩冰, 蒋荣猛 (北京市感染性疾病质量控制和改进中心, 首都医科大学附属北京地坛医院感染中心, 北京 100015)

【摘要】 禽流感 (avian influenza) 是一种由甲型禽流感病毒引起的动物传染病, 主要影响禽类, 也可感染哺乳动物, 并在人类中偶有散发病例。人感染禽流感是一种由某些亚型禽流感病毒引起的急性呼吸道传染病, 具有较高的病死率和医疗负担。为规范人感染禽流感的诊疗工作, 国家卫生健康委员会制定了《人感染禽流感诊疗方案 (2024年版)》。本文基于该诊疗方案, 从疾病命名、早期识别、病原学诊断、规范治疗和多学科协作等方面进行了解读, 强调了疾病的统一命名为“人感染禽流感”, 以及流行病学史在早期诊断中的重要性。此外, 本文还探讨了核酸检测作为确诊标准的必要性, 介绍了新型抗病毒药物的应用, 指出了糖皮质激素治疗的潜在风险, 呼吁规范抗菌药物的使用, 并提出了重症病例救治时多学科协作的重要性。通过这些措施, 旨在提高诊疗质量, 降低重症率和病死率。

【关键词】 禽流感; 人感染禽流感; 诊疗方案; 解读

DOI: 10.19871/j.cnki.xfcrbzz.2024.05.018

【中图分类号】R511

Interpretation of the *Diagnosis and treatment scheme for human infection with avian influenza virus (2024 Edition)*

Han Bing, Jiang Rongmeng (*Beijing Center for Quality Control and Improvement of Infectious Diseases, Diagnosis and Treatment Center of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China*)

【Abstract】 Avian influenza is a zoonotic disease caused by the influenza A virus, primarily affecting birds but also capable of infecting mammals, with sporadic cases in humans. Human infection with avian influenza is an acute respiratory disease caused by certain subtypes of the avian influenza virus, associated with high mortality rates and significant healthcare burdens. To standardize the diagnosis and treatment of human infections with avian influenza, the National Health Commission has developed the *Diagnosis and Treatment Plan for Human Infection with Avian Influenza (2024 Edition)*. This paper provides an analysis of the plan, addressing key aspects such as disease nomenclature, early identification, etiological diagnosis, standardized treatment, and multidisciplinary collaboration. It emphasizes the importance of a unified disease nomenclature under “human infection with avian influenza” and the critical role of epidemiological history in early diagnosis. Additionally, the paper discusses the necessity of nucleic acid testing as the definitive diagnostic standard, introduces new antiviral therapies, highlights the potential risks associated with corticosteroid use, advocates for the appropriate use of antibiotics, and underscores the importance of multidisciplinary collaboration in managing severe cases. These measures are aimed at improving the quality of diagnosis and treatment, thereby reducing the severity and mortality rates associated with human infections with avian influenza.

【Key words】 Avian influenza; Human infection with avian influenza virus; Diagnosis and treatment scheme; Interpretation

基金项目: 1. 2024年首都卫生发展科研专项 (首发2024-1-2172); 2. 北京市高层次公共卫生技术人才建设项目学科带头人 (2022-学科带头人-01-02)

通信作者: 蒋荣猛, Email: 13911900791@163.com

引用格式: 韩冰, 蒋荣猛. 《人感染禽流感诊疗方案 (2024年版)》解读[J/CD]. 新发传染病电子杂志, 2024, 9 (5): 94-97. Han Bing, Jiang Rongmeng. Interpretation of the *Diagnosis and treatment scheme for human infection with avian influenza virus (2024 Edition)* [J/CD]. *Electronic Journal of Emerging Infectious Diseases*, 2024, 9 (5): 94-97.

禽流感 (avian influenza or bird flu) 是一种由甲型禽流感病毒引起的动物传染病, 主要发生在禽类, 也可发生在哺乳类动物, 在人际仅有散发病例报道^[1]。人感染禽流感 (human infection with avian influenza virus) 是一种由禽流感病毒中某些亚型病毒所引起的人急性呼吸道传染病。禽流感病毒感染人的事件可追溯到20世纪50年代美国的2名兽医被H7N5毒株感染而引发结膜炎^[2]。中国香港自1997年首次报道人感染H5N1禽流感病例后, 新亚型禽流感病毒感染人病例相继被发现, 如H7N4、H9N2和H7N9等^[3-6]。人感染禽流感病死率高, 医疗负担重。2024年, 美国首次发现奶牛感染H5N1亚型禽流感病毒, 并出现通过密切接触奶牛导致的人感染H5N1病例, 但临床症状较轻, 与以往的临床病例多较重有所不同^[7]。国家卫生健康委员会为进一步规范人感染禽流感病例诊治工作, 组织专家制定《人感染禽流感诊疗方案 (2024年版)》。本文基于该诊疗方案, 从疾病命名、早期识别、病原学诊断、规范治疗和多学科协作等五个方面的重点内容进行解读。

1 疾病统一命名为人感染禽流感

2005年, 原国家卫生部发布的《人禽流感诊疗方案 (2005版修订版)》中, 人感染禽流感的定义为由禽流感病毒中某些亚型 (如H5、H6、H7、H9及H10等亚型病毒中的一些毒株) 感染人所引起的急性呼吸道传染病。至今发现能感染人的禽流感病毒亚型有H3N8、H5N1、H5N2、H5N6、H5N8、H6N1、H7N2、H7N3、H7N4、H7N5、H7N7、H7N9、H9N2、H10N3、H10N5、H10N7、H10N8等。基于H有18种、N有11种, 今后还会不断有新的亚型禽流感病毒感染人病例被发现。人感染高致病性禽流感和人感染H7N9禽流感在我国法定传染病名录中均被分为乙类, 其中人感染高致病性禽流感按甲类管理。2013—2017年我国连续发生5起人感染H7N9禽流感病毒疫情, 截至2017年5月, 我国28个省份共报告病例1416例, 其中559例死亡, 病死率约40%^[8]。2024年, 美国发现奶牛感染H5N1禽流感病毒, 并已造成至少13人感染^[9]。为进一步指导疾病规范诊疗, 国家卫生健康委员会发布《人感染禽流感诊疗方案 (2024年版)》。由于人感染不同亚型禽流感的临床经过、诊断、治疗和防控原则相同, 不可能因为发现一个新的亚型禽流感病毒感染人, 就重新制定针对该亚型禽流感的诊疗方案或防控方案。因此, 本次诊疗方案统一疾病名称为人感染禽流感。

2 强调早期识别的重要性

人感染禽流感早期临床表现与其他呼吸道病毒感

染较难区分, 多数以“流感样病例” (急性起病, 发热38℃, 伴咽痛或咳嗽之一症状) 为共同表现, 很难第一时间通过临床表现进行诊断和治疗。而早期诊断、早期抗病毒治疗对临床结局影响重大。就人感染禽流感早期诊断而言, 对流感样病例仔细询问流行病学史是诊断疑似病例的关键。流行病学史包括: ①发病前14d内, 接触或处理过禽 (尤其是病/死禽) 及未经熟制加工的禽/蛋制品, 或暴露于被禽的排泄物和分泌物污染的物品或环境。②发病前14d内, 曾经到过有活禽交易和/或宰杀的场所。③发病前14d内, 与人感染禽流感疑似或实验室确诊病例有过密切接触, 包括共同生活、居住或陪护等。④发病前14d内, 居住、生活、工作或到访过的地区曾出现异常病/死禽。⑤高危职业史: 从事禽类饲养、贩卖、屠宰、加工、医疗诊治等工作的职业人员; 可能暴露于禽流感病毒或潜在感染性材料的实验室职业人员; 未采取有效的个人防护措施, 处置动物禽流感疫情的人员; 未采取有效的个人防护措施, 诊治、护理、调查、处置人感染禽流感疑似或实验室确诊病例的医疗卫生专业人员。

然而, 人感染禽流感病例不常发生, 临床医生对流行病学史认知普遍不足。2013年, 我国发生第一波人感染H7N9禽流感疫情时, 患者发病到就诊中位时间为1d, 发病到奥司他韦使用中位时间为6d, 发病到确诊时间为8d, 多数病例错过最佳抗病毒治疗时间^[10]。因此, 本次诊疗方案重点强调流行病学史在人感染禽流感早期识别中的重要价值。

既往认为, 人感染禽流感主要与接触禽类有关。既往已有猪、虎、豹、猫、海豹、鲸鱼和马等哺乳动物感染禽流感病毒或发病的报道^[11], 但动物携带/感染禽流感病毒后传染人的情况较少。2024年, 美国发现H5N1禽流感病毒经感染的奶牛传播给奶牛场工人病例, 甚至后来出现猫感染事件, 说明该型病毒可能具有促进哺乳类动物之间感染和传播的特征, 未来不排除在动物或人之间进行有效的呼吸道传播而成为下一个X疾病可能^[12-13]。因此, 本次诊疗方案除关于传染源除病/死禽和携带禽流感病毒的健康禽类外, 首次提出“携带禽流感病毒的猪、牛等哺乳动物也是传染源, 感染禽流感病毒的人或其他动物也是可能的传染源”。

3 强调核酸检测进行确诊

目前, 针对季节性流感病毒设计的抗原检测试剂, 对禽流感病毒诊断阳性率低, 易造成漏诊, 主要与禽流感病毒可能发生变异和受体结合位点 $\alpha-2, 3$

唾液酸受体主要分布于下呼吸道有关。2022年制定的《呼吸道感染标本采集及检测专家共识》推荐对拟诊禽流感的患者,应采集呼吸道标本进行核酸检测^[14]。对于以上呼吸道症状为主的患者,可选择鼻咽拭子或口咽拭子;出现下呼吸道症状时,应选择深部痰、肺泡灌洗液等标本送检。在本次诊疗方案中,明确规定核酸检测阳性是确诊标准,和季节性流感不同,抗原检测不作为人感染禽流感的诊断依据。同时,应对常见的人感染禽流感病毒亚型进行核酸检测和分类收治,如H5N1、H7N9和H5N6等。

2023年北京市冬春呼吸道感染流行季病原谱靶向测序研究显示,即使是流感流行季,流感病毒是发热门诊就诊患者感染最常见的病原体,其比例也只占45.84%,仍有大量其他病原体感染^[15]。因此,进行精确病原学诊断是实现包括流感、人感染禽流感及其他呼吸道病原体感染早识别、早诊断、早治疗、早隔离和分流的关键。

4 强调规范治疗

4.1 抗病毒治疗

鉴于各级各类医疗机构人感染禽流感病毒检测能力不足,本次诊疗方案在强调根据流行病学史进行疑似病例诊断同时,也强调对疑似病例应尽早经验性给予抗病毒治疗,不必等待病毒检测结果。同时也首次在神经氨酸酶抑制剂、血凝素抑制剂外,将RNA聚合酶抑制剂纳入诊疗方案。本次诊疗方案的核心内容是强调人感染禽流感早期识别和及时抗病毒治疗,减少重症的发生概率。

4.2 激素治疗

细胞因子风暴被认为是重症流感的重要发病机制^[16],因此,糖皮质激素曾一度被用来抑制炎症反应,以期提高重症流感患者的存活率。然而,随着糖皮质激素治疗重症流感和人感染H7N9禽流感病例临床研究的深入,发现激素的使用并没有显著改善低氧血症和临床预后,患者死亡风险反而更高^[17]。即使在疾病早期阶段(机械通气治疗3d内)接受糖皮质激素治疗,也同样增加死亡风险。人感染H7N9禽流感病毒回顾性病例研究也是同样的研究结论^[18]。因此,在更有力的临床证据证实糖皮质激素治疗重症流感和人感染禽流感有效之前,不推荐糖皮质激素用于人感染禽流感的治疗。

4.3 抗菌药物治疗

流感合并或继发细菌感染,更容易导致重症的发生^[19]。但需要注意的是,无论是季节性流感还是人感染禽流感病例,在发病早期,尤其是无重症高危因

素者,继发细菌和真菌感染可能性不大。但是,各级临床机构对病毒性肺炎患者抗菌药物存在过度使用现象。一项回顾性研究显示,2010—2017年,北京地区166例成人非重症病毒性肺炎病原学诊断明确的患者中,163例(98.3%)患者接受抗菌药物治疗,仅3例没有使用抗菌药物^[20]。因此,本次诊疗方案强调有继发细菌感染征象时方可使用抗菌药物,应避免盲目或不恰当使用抗菌药物,尤其是联合使用广谱抗菌药物,从而导致药物选择性耐药菌发生。

5 重症病例救治强调多学科协作

本次诊疗方案对重型和危重型病例的治疗提出了具体推荐意见,尤其是呼吸支持、循环支持及急性肾损伤和肾替代治疗部分。同时,也有中医治疗方案推荐。医疗机构在诊治重型和危重型患者时,应注重多学科协作,如感染科、呼吸科、重症医学科和中医科等,集思广益,协调制定最佳治疗方案。

6 总结

针对流感样病例询问有无禽类接触或禽类环境暴露等流行病学史、早期核酸检测和早期抗病毒治疗、抗菌药物合理使用和重症多学科救治是影响人感染禽流感诊疗质量的四大关键环节。2023年,国家感染性疾病医疗质量控制中心制定的4个流行性感胃质量控制指标同样适用于人感染禽流感诊治质量管理,如抗流感病毒药物使用前流感病原学诊断阳性率、门诊流感患者抗菌药物使用率、住院流感患者抗菌药物使用率和住院流感重症患者病死率或流感全因死亡率^[21]。建议各级医疗机构在人感染禽流感诊治质量管理时,参照执行。

参考文献

- [1] 陆普选. 全球首发于中国的人禽流感流行病学与临床影像学特点[J/CD]. 新发传染病电子杂志, 2017, 2(2): 124-126.
- [2] KURTZ J, MANVELL RJ, BANKS J. Avian influenza virus isolated from a woman with conjunctivitis[J]. Lancet, 1996, 348(9031):901-902.
- [3] 金秋燕, 张璐西, 杨磊, 等. 全球首例人感染H7N4禽流感病毒性肺炎的CT表现[J/CD]. 新发传染病电子杂志, 2018, 3(1): 45-48.
- [4] 侯文忠, 张倩倩, 罗彩梅, 等. 全球首例人感染H9N2亚型禽流感病毒肺炎的临床影像学描述性研究[J/CD]. 新发传染病电子杂志, 2016, 1(1):18-22.
- [5] 施睿峰, 施纯子, 马倩, 等. 临床影像学在人感染H7N9禽流感诊治中的价值[J/CD]. 新发传染病电子杂志, 2016, 1(1):50-52.
- [6] 邓莹莹, 黄华, 袁静, 等. 人感染H7N9禽流感病毒性肺炎临床影像学诊断及疗效评价[J/CD]. 新发传染病电子杂志, 2017, 2(1): 46-49.
- [7] UYEKI TM, MILTON S, ABDUL HAMID C, et al. Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Virus Infection in a Dairy Farm Worker[J]. N Engl J Med, 2024, 390(21):2028-

- 2029.
- [8] 韩迪迪, 韩春霞, 李璐钰, 等. 中国2013—2017年人感染H7N9禽流感的流行病学特征 [J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(1): 44-46.
- [9] LOOI MK. Bird flu:Human cases in US rise to 13 following poultry farm outbreak[J]. BMJ, 2024,386:q1691.
- [10] WANG X, JIANG H, WU P, et al. Epidemiology of avian influenza A H7N9 virus in human beings across five epidemics in mainland China, 2013-17:an epidemiological study of laboratory-confirmed case series[J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(8):822-832.
- [11] PLAZA PI, GAMARRA-TOLEDO V, EUGUÍ JR, et al. Recent Changes in Patterns of Mammal Infection with Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Virus Worldwide[J]. Emerg Infect Dis, 2024, 30(3):444-452.
- [12] EISFELD AJ, BISWAS A, GUAN L, et al. Pathogenicity and transmissibility of bovine H5N1 influenza virus[J]. Nature,2024, Epub ahead of print.
- [13] 程雁鹏, 张振, 舒跃龙, 等. 基于“同一健康”理念的重点传染病综合监测体系建设专家共识[J/CD]. 新发传染病电子杂志, 2023, 8(4): 69-79.
- [14] 呼吸道传染病标本采集及检测专家委员会. 呼吸道传染病标本采集及检测专家共识[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2022, 16(4):217-228.
- [15] HAN B, LI XM, LI R, et al. Epidemiological surveillance of acute respiratory infections based on targeted metagenomic next generation sequencing during the flu season after COVID-19 pandemic in Beijing[J]. J Infect, 2024, 89(1):106188.
- [16] GU Y, ZUO X, ZHANG S, et al. The Mechanism behind Influenza Virus Cytokine Storm[J]. Viruses, 2021, 13(7):1362.
- [17] LIEM NT, TUNG CV, HIEN ND, et al. Clinical features of human influenza A (H5N1) infection in Vietnam:2004-2006[J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(12):1639-1646.
- [18] 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):e318-328.
- [19] KLEIN EY, MONTEFORTE B, GUPTA A, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection:a systematic review and meta-analysis[J]. Influenza Other Respir Viruses, 2016, 10(5):394-403.
- [20] JIANG R, HAN B, DOU C, et al. Analysis of antibiotic usage for viral community-acquired pneumonia in adults[J]. Front Med. 2021,15(1):139-143.
- [21] 国家感染性疾病医疗质量控制中心. 流行性感冒诊治质量改进专家共识[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2023, 17(6):372-378.

【收稿日期】 2024-06-25