



SARS 的治疗

严重急性呼吸综合征 (severe acute respiratory syndrome, SARS) 是新出现的感染性疾病, 对全球人类的健康构成了极大威胁。在 2003 年全球暴发流行期间, 受影响最严重的国家包括中国 (中国大陆、香港^[1] 和台湾^[2])、越南、加拿大^[3] 和新加坡^[4]。世界卫生组织于 2003 年 7 月 5 日宣布, SARS 最后的人群传播链在台湾被打破^[5], 这使得 2002 年 11 月中旬起源于中国南方而后于 2003 年 2 月下旬开始全球传播的 SARS 得以终止。基因分析结果显示, 在广州分离的 SARS 冠状病毒 (coronavirus, CoV) 与其他国家分离的病毒同源, 与传播到全球其他地方的 SARS-CoV 在种系发生上相匹配^[6]。至 2003 年 7 月 31 日, 全球 29 个国家和地区共报道疑似病例 8 098 例, 死亡 774 例 (9.6%)^[5]。

由于当时对 SARS 缺乏足够的认识, 在 2003 年暴发流行期间, SARS 的治疗是经验性的。对于 SARS, 目前除了支持治疗外还没有合适的治疗措施, 而且尚无任何干预治疗的前瞻性随机对照研究的报道。呼吸衰竭是 SARS 的主要并发症, 受感染的成人中将近一半会发生低氧血症, 20% ~ 36% 需入住 ICU, 另有 13% ~ 26% 可发展成 ARDS 而需用有创呼吸支持^[1,7-10]。

既往报道显示, 无创正压通气 (noninvasive positive-pressure ventilation, NPPV) 能有效治疗 SARS 患者的呼吸衰竭^[11,12]。在 2004 年第 9 期 CHEST

杂志上, Cheung 等报道了在 SARS 第二阶段发生急性呼吸衰竭时使用 NPPV 治疗的有效性和安全性^[7,10]。在医院环境中, 通过面罩给 20 名发生严重低氧性呼吸衰竭的非 COPD 患者进行 NPPV, 提供足够的气流和全套个人防护设备, 同时给 NPPV 呼出管道口加上病毒细菌过滤器, 结果 14 例患者 (70%) 避免了气管插管, 而且 ICU 入住时间较气管插管者明显缩短。由于 SARS 发病的第 8 ~ 10 天 SARS-CoV 排出量达到高峰, 故医护人员 (Health-care workers, HCWs) 在此期间尤其易受到病毒的感染^[7], 因此, 使用 NPPV 最大的顾虑是在诊治过程中医护人员是否受到 SARS-CoV 临床或亚临床感染。结果这 105 名医护人员中没有一名出现 SARS 的临床症状, 其中 102 名 (97%) SARS 血清学试验阴性, 3 名医护人员拒绝 SARS 血清学试验, 尽管可能性极小, 但其中 1 名不能完全排除与 NPPV 相关的 SARS 亚临床感染。然而有报道^[13] 表明, 在中国南方处理野生动物的人员中可出现 SARS-CoV 抗体而没有任何症状。这是一项回顾性研究, 样本例数较少且无对照, 作者被建议在 NPPV 应用于社区获得性肺炎 (community-acquired pneumonia, CAP) 所致呼吸衰竭方面提供更多的证据。Confalonieri 等^[14] 报道, NPPV 可降低严重 CAP 患者的气管插管率, 缩短 ICU 入住时间和降低 2 mo 病死率, 但这些受益人群主要是潜在的 COPD 患者。在一项排除了潜在 COPD 患者的前瞻性观察研究中, Jolliet 等^[15] 发现在最初的试验中, NPPV 可以增加 24 例 CAP 患者中 22 例的氧合和呼吸频率, 但

平均 1.3 d 后 66% 的患者需要气管插管,这主要是因为呼吸衰竭的加重所致。对于 SARS 患者, NPPV 易于耐受,这可能是与 SARS-CoV 肺炎的痰量较少有关^[1~4,10,16]。然而,由于存在通过面罩孔和气流循环造成污染气雾扩散致 SARS 感染的可能性,因此只有在对医护人员有足够的保护措施下才可开展 NPPV (如充分的通风,预防飞沫和直接接触,完善的个人防护设备等)。Cheung 等发现在 SARS 患者出现急性严重低氧性呼吸衰竭的早期应用 NPPV 可以降低气管插管率和 ICU 入住率。将 NPPV 的呼出管道口或氧气面罩上加上病毒细菌过滤器可以减少院内 SARS 的传播^[17]。

利巴韦林是一种体外对多种病毒有活性的核苷类似物,2003 年被广泛地应用于 SARS 的治疗^[1,3,4,7~11,18,19]。利巴韦林治疗 2 wk 后,59% 患者的血红蛋白从基线下降了 2 g / dL 以上,而且发现 36% 的患者出现了溶血性贫血^[19]。根据利巴韦林在治疗出血热病毒中使用的较高剂量,在大多数的 SARS 治疗中发现利巴韦林的高剂量与其毒性增加有关,包括转氨酶升高和心动过缓等^[3],然而利巴韦林在体外没有显著的抗 SARS-CoV 的活性^[20~22]。

通过基因谱分析发现 SARS-CoV 有多种酶靶点,包括蛋白酶^[23~25]。通过体外 48 h 的孵育,Chu 等^[26]发现 lopinavir 和利巴韦林分别在 4 和 50 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 浓度下具有抗 SARS-CoV 的活性,而 lopinavir 1 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 联合利巴韦林 6.25 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 时可抑制细胞病变,这种联合作用说明在体内两者具有协同抗 SARS-CoV 的作用^[26]。两项回顾性配对队列研究^[26,27]将 lopinavir (400 mg) / ritonavir (100 mg) (LPV/r) (Kaletra; Abbott Laboratories; Abbott Park, IL) 联合利巴韦林作为症状开始 5 d 内的初始治疗或呼吸症状加重后联合甲泼尼龙 (MP) 进行补救治疗,与单纯利巴韦林进行初始抗病毒治疗作比较,结果发现与接受标准治疗的对照组的总死亡率 15.6% 和气管插管率 11% 相比,初始治疗中加入 LPV / r 的总死亡率和气管插管率均降

低,分别为 2.3% 和 0%^[27]。其他的益处在于减少了 MP 的应用,降低了院内感染,降低了病毒负荷和增加了外周淋巴细胞计数等^[26]。然而,将 LPV / r 作为补救治疗的亚组并不优于对照组,而且 MP 用量较高^[27]。初始治疗中含有 LPV / r 的患者临床预后改善的原因可能是 lopinavir 的峰值血清浓度 (9.6 $\mu\text{g} / \text{mL}$) 和谷值血清浓度 (5.5 $\mu\text{g} / \text{mL}$) 对病毒均有抑制作用^[28]。

SARS 的第二阶段随着肺炎和低氧血症的发展,需静脉推注 MP (0.5 g / d) 以预防免疫病理性肺损伤^[1,7,10,12,18,19],依据是人自身的炎症反应可影响肺部疾病的进程^[7]。在临床进展期静脉推注 MP 有利于 2 wk 内患者体温好转和肺毛玻璃阴影吸收^[1,10,19]。应用糖皮质激素治疗是因为胸部 CT 影像显示该类肺炎具有闭塞性毛细支气管炎的放射学特点^[1,10,18,19,29],提示存在免疫反应因而激素治疗有效^[30]。肺组织病理特征主要是弥漫性肺泡损伤^[1,31],如多核肺泡细胞的出现,但也可以发现胸膜下存在闭塞性毛细支气管炎样损伤^[31]。SARS 第二阶段使用大剂量 MP 的目的就是抑制细胞因子诱导的肺损伤^[1,7,10,12,18,19]。Wong 等^[32]证实 SARS 发病至少 2 wk 后 T 辅助细胞 型细胞因子干扰素 (interferon, IFN)- γ 、炎症细胞因子白介素 (interleukin, IL) -1、IL-6 和 IL-12 有显著增高。化学因子谱检测显示 IL-8、单核细胞化学趋化蛋白 -1 和 IFN- γ 诱导蛋白 -10 明显增高。糖皮质激素治疗 5 ~ 8 d 后可显著降低 IL-8、单核细胞化学趋化蛋白 -1 和 IFN- γ 诱导蛋白 -10 的血清浓度。这些资料证实 T 辅助细胞 型细胞通过单核细胞 / 巨噬细胞和中性粒细胞聚集调节 SARS 患者的免疫和炎症反应^[32]。另外,由于在致死性 SARS 患者肺组织中可以发现吞噬血细胞现象,可见其肺泡中巨噬细胞占了白细胞的主要成分^[33]。细胞因子调节异常可导致吞噬血细胞作用^[34],激素干预可以调节细胞因子反应从而预防致死性后果^[35],这在 ARDS 的其他原因中曾被提出过。然而,一项回顾性研究^[36]显示,糖皮质激素的使用可增加 30 d 死亡率,但该研究并没有确立两者是否为

因果关系。糖皮质激素的长期使用可增加如弥漫性真菌疾病^[37]和骨非血管性坏死等并发症的危险性,因而糖皮质激素应用的最佳剂量、时机和疗程尚有待进一步研究。

由于对病毒的自然免疫反应 型 IFNs 如 IFN- α 产生较早。 型 IFNs 在体外可抑制包括 SARS-CoV 在内的许多病毒 RNA 和 DNA^[22,38-40]。多伦多的一项非对照研究^[41]显示, IFN- α 联合糖皮质激素可改善氧饱和度,更快地促进肺毛玻璃阴影吸收以及降低肌酸激酶的水平。实验发现 IFN 的亚型 β -1b、 α -n1、 α -n3 和人白细胞 IFN- α 在培养基中能完全抑制 SARS-CoV 的细胞毒作用^[22]。通过猕猴实验发现相对于未使用组,在 SARS-CoV 感染前预防性应用 IFN- α 可明显降低病毒复制和分泌、 型肺泡细胞病毒抗原的表达和肺损伤,而 SARS-CoV 感染后应用 IFN- α 的作用介于感染前应用与不应用者之间^[42]。这些发现支持 IFNs 治疗 SARS 的临床研究。

还有其他几种治疗措施也值得进一步研究。甘草根中的活性成分甘草甜素在体外有抑制 SARS-CoV 的作用^[21]。SARS 患者恢复期血清含有中和 SARS 病毒的抗体,可在治疗其他 SARS 患者中有临床价值^[43]。一种腺病毒疫苗可诱导恒河猴产生很强的特异性 SARS-CoV 免疫反应,这有望用于开发抗 SARS-CoV 保护性疫苗^[44]。有证据表明, SARS-CoV 感染是通过 S1 蛋白与血管转化酶-2 受体结合开始的^[45]。已经鉴定了一种高亲和力的人单克隆抗体 (huMab) 具有拮抗被称为 80R 的 SARS-CoV S1 蛋白,并且在体外和体内试验中都显示具有很强的中和病毒活性的作用^[46]。huMab 80R 能有效地中和 SARS-CoV,抑制表达 S 蛋白的细胞与表达 SARS-CoV 受体血管转化酶-2 的细胞形成多核细胞。huMab 80R 可能是紧急预防和治疗 SARS 的有效病毒入侵抑制剂^[46]。

早期实验室确诊 SARS 患者有助于早期隔离患

者从而减少院内感染。在发病第 1 周通过逆转录多聚酶链反应 (reverse transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR) 检测尿标本、鼻咽分泌物和粪标本的阳性率较低,而血清学检测可能需要 28 d 诊断率才能达到 90% 以上^[7]。优化 RNA 提取方法和应用定量实时 RT-PCR 技术后,发病 3 d 内通过鼻咽分泌物标本早期诊断 SARS 率可提高至 80%^[47]。在 SARS 感染第 1 周内,通过实时 RT-PCR 定量地检测血液中 SARS-CoV 的 RNA 含量的检测阳性率达 75% ~ 80%^[48-50]。

通过旅游导致 SARS 全球暴发和流行已过去 1 y, 尽管新加坡^[51]和中国台湾^[52]的实验人员以及最近中国广东^[53,54] 4 名居民再次出现 SARS 感染,但没有大的暴发和继发流行。然而我们在处理新出现的传染病时决不可掉以轻心,在 SARS 再次出现之前,还需进行不同治疗措施的随机对照研究。

David S.C. Hui, MD, FCCP

Joseph J.Y. Sung, MD, PhD

Shatin, Hong Kong

(李爱武 译;刘锦铭 校)

Dr. Hui is Associate Professor and Head of the Division of Respiratory Medicine, Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital. Dr. Sung is Chairman and Chair Professor, Department of Medicine and Therapeutics, Chinese University of Hong Kong.

Correspondence to: David S.C. Hui, MD, FCCP, Department of Medicine & Therapeutics, Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, 30-32 Ngan Shing St, Shatin, New Territories, Hong Kong; e-mail dschui@cuhk.edu.hk

参 考 文 献

- 1 Lee N, et al. N Engl J Med 2003; 348:1986-1994
- 2 Twu SJ, et al. Emerg Infect Dis 2003; 9:718-720

- 3 Booth CM, *et al.* JAMA 2003; 289:2801-2809
- 4 Hsu LY, *et al.* Emerg Infect Dis 2003; 9:713-717
- 5 World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. Available at: http://www.who.int/csr/sars/country/table2003_09_23/en/. Accessed August 9, 2004
- 6 Zhong NS, *et al.* Lancet 2003;362:1353-1358
- 7 Peiris JS, *et al.* Lancet 2003; 361:1767-1772
- 8 Chan JW, *et al.* Thorax 2003; 58:686-689
- 9 Tsui PT, *et al.* Emerg Infect Dis 2003; 9:1064-1069
- 10 Hui DS, *et al.* Chest 2003; 124:12-15
- 11 So LK, *et al.* Lancet 2003; 361:1615-1617
- 12 Nhung NS, *et al.* Am J Respir Crit Care Med 2003;168:7-9
- 13 Guan Y, *et al.* Science 2003; 302:276-278
- 14 Confalonieri M, *et al.* Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:1585-1591
- 15 Jolliet P, *et al.* Intensive Care Med 2001; 27:812-821
- 16 Hui DS, *et al.* Respiriology 2003;8(Suppl):S20-S24
- 17 Somogyi R, *et al.* Chest 2004; 125:1155-1157
- 18 Ho JC, *et al.* Am J Respir Crit Care Med 2003; 168:1449-1456
- 19 Sung JJ, *et al.* Thorax 2004; 59:414-420
- 20 Cyranoski D. Nature 2003; 423:4
- 21 Cinatl J, *et al.* Lancet 2003; 361:2045-2046
- 22 Tan EL, *et al.* Inhibition of SARS coronavirus infection *in vitro* with clinically approved antiviral drugs. Emerg Infect Dis [serial online] April 2004. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol10no4/03-0458.htm>. Accessed August 9, 2004
- 23 Rota PA, *et al.* Science 2003; 300:1394-1399
- 24 Marra MA, *et al.* Science 2003; 300:1399-1404
- 25 Anand K, *et al.* Science 2003; 300:1763-1767
- 26 Chu CM, *et al.* Thorax 2004; 59:252-256
- 27 Chan KS, *et al.* Hong Kong Med J 2003;9:399-406
- 28 Hurst M, *et al.* Drugs 2000; 60:1371-1381
- 29 Wong KT, *et al.* Radiology 2003; 228:395-400
- 30 Epler GR. Arch Intern Med 2001; 161:158-164
- 31 Tse GM, *et al.* J Clin Pathol 2004; 57:260-265
- 32 Wong CK, *et al.* Clin Exp Immunol 2004; 136:95-103
- 33 Nicholls JM, *et al.* Lancet 2003; 361:1773-1778
- 34 Fisman DN. Emerg Infect Dis 2000; 6:60-68
- 35 Lai KN, *et al.* J Pathol 2003; 199:496-508
- 36 Tsang OT, *et al.* Emerg Infect Dis 2003; 9:1381-1387
- 37 Wang H, *et al.* N Engl J Med 2003; 349:507-508
- 38 Ahmed R, *et al.* In: Paul WE, ed. Fundamental immunology. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1999; 1295
- 39 Sperber SJ, *et al.* J Interferon Res 1989; 9:285-293
- 40 Cinatl J, *et al.* Lancet 2003; 362:293-294
- 41 Loutfy MR, *et al.* JAMA 2003; 290:3222-3228
- 42 Haagmans BL, *et al.* Nat Med 2004; 10:290-293
- 43 Pearson H, *et al.* Nature 2003; 424:121-126
- 44 Gao W, *et al.* Lancet 2003; 362:1895-1896
- 45 Li W, *et al.* Nature 2003; 426:450-454
- 46 Sui J, *et al.* Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101:2536-2541
- 47 Poon LL, *et al.* J Clin Virol 2003;28:233-238
- 48 Ng EK, *et al.* Clin Chem 2003; 49:1976-1980
- 49 Ng EK, *et al.* Clin Chem 2003;49:2085-2088
- 50 Grant PR, *et al.* N Engl J Med 2003; 349:2468-2469
- 51 World Health Organization. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore: update 2. Available at: http://www.who.int/csr/don/2003_09_24/en/. Accessed August 9, 2004
- 52 World Health Organization. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Taiwan, China. Available at: http://www.who.int/csr/don/2003_12_17/en/. Accessed August 9, 2004
- 53 Parry J. BMJ 2004; 328:65
- 54 World Health Organization. New case of laboratory confirmed SARS in Guangdong, China- Update 5. Available at: http://www.who.int/csr/don/2004_01_31/en/. Accessed August 9, 2004

【英文原件请参阅 *CHEST* 2004; 126: 670-674】