

腺病毒肺炎的诊断及治疗进展

计花敏¹, 魏路清²(1.天津中医药大学,天津 300193;2.武警后勤学院附属医院呼吸内科,天津 300162)

摘要:近年来,随着腺病毒新的型别被发现,腺病毒肺炎逐渐成为国内外学者关注的热点。腺病毒肺炎的症状和体征与其他病毒性呼吸道疾病类似,其中急性发热、干咳、咽部明显充血是B55型腺病毒感染的主要特征。确诊主要依据病原的实验室检查和病毒分离,实时定量PCR方法检测病毒核酸是常用的检测方法。目前尚无有效治疗方法,以营养支持、对症治疗和免疫调节为主,利巴韦林、更昔洛韦和西多福韦等药物在体外具有强弱不等的抗腺病毒活性,以西多福韦的活性更好,但临床疗效仍待确定,需要更多的临床研究证明。

关键词:腺病毒肺炎;诊断;治疗

【文章编号】2095-3720(2015)10-0845-04 【中图分类号】R181.3 【文献标志码】B

DOI:10.16548/j.2095-3720.2015.10.032

Diagnosis and treatment of adenovirus pneumonia

Ji Hua-min, WEI Lu-qing(Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

Abstract:As the new type of adenovirus has been found in recent years, adenovirus pneumonia becomes more and more popular among domestic and international investigators. The signs and symptoms of adenovirus pneumonia are similar to those of other viral respiratory diseases. Type B55 adenovirus pneumonia is characterized by acute fever, dry cough and obvious pharyngeal hyperemia. The definite diagnosis is mostly based on the evidences of pathogenic laboratory examination and virus isolation. Real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-PCR) is a common method for detecting virus nucleotide. Until now, there are no specific therapies, therefore nutritional support, immune regulation and symptomatic treatment are major choices. Drugs, such as ribavirin, ganciclovir and cidofovir, have various effects against viral activity in vitro. The effect of cidofovir is better. The clinical therapeutic efficacy is still unsure, so further clinical studies are required.

Key words: Adenovirus pneumonia; Diagnosis; Treatment

人腺病毒(human adenovirus, HAdV)于1953年首次从手术切除的儿童腺体和扁桃体内分离出后,作为区域性、流行性和散发性感染在全世界不同年龄人群中都有发生,引起呼吸道、胃肠道、尿道和膀胱等多个系统与器官感染,易在密闭社区(如寄宿学校、日托中心和军队新兵中)暴发流行。临床研究表明,腺病毒已成为引起人类急性呼吸道感染的重要病原体之一。本文总结近年来腺病毒肺炎临床诊治资料,从腺病毒肺炎的病学特点、临床及影像学特征、以及诊治方面的相关进展进行分析,综述如下。

[收稿日期]2015-05-23; [修回日期]2015-09-21

[作者简介]计花敏,硕士在读,主要从事呼吸专业临床研究。

[通信作者]魏路清,博士,教授,主要从事呼吸专业临床研究。

1 病原学特点

1.1 腺病毒的结构、种类

人腺病毒(human adenoviruses, HAdV)是无包膜、二十面体对称结构的双链DNA病毒,直径为70~100 nm,有A~G 7个亚种和68个血清型^[1-3]。不同的血清型有不同的组织嗜性和感染相关的临床表现^[2,4],如血清3、7、21型已引起呼吸道疾病的流行或暴发型事件^[5]。

腺病毒感染的部位为上皮细胞,包括角膜上皮细胞、上呼吸道和下呼吸道的上皮内层以及尿道。感染细胞的过程是从腺病毒纤毛的头节区黏附到细胞表面的特异性受体开始的,即柯萨奇-腺病毒受体(CAR,柯萨奇B病毒和腺病毒共用),其表达水

平在介导腺病毒感染方面起着重要作用,即表达越高,提示组织器官越容易感染^[6,7]。

1.2 腺病毒的流行病学特征与致病特点

人腺病毒作为常见机会性感染病原体,可在人口密集社区和医院感染各年龄人群,最常发生在6个月至5岁儿童及细胞免疫受损(如器官移植接受者、HIV感染者、先天性免疫缺陷综合征)的人群。患者和隐性感染者是主要传染源。腺病毒感染的潜伏期,是从接触患者或病源开始,一般2~21 d,平均7~13 d,如55型腺病毒感染后潜伏期一般3~8 d(平均4~5 d),医学隔离观察期8 d。腺病毒感染全年均有发生,呼吸道感染常发生在冬季和早春^[6,8]。

腺病毒可引起轻微的感染症状,诱导机体产生较强的免疫反应,形成特异性中和抗体,免疫功能正常的患者(儿童或成人)可自愈,并能一定程度地保护机体免受同一血清型的腺病毒的再次感染,但再次感染可发生在严重免疫抑制的患者中。在感染早期(病初1~3 d)表现为病毒血症,可从患者血清和鼻、咽分泌物中检测到病毒核酸。发病1周后,患者体内的IgM开始产生,7~10 d IgG开始产生,随后逐渐升高,2周内症状缓解或消失^[4,9]。

1.3 腺病毒新型别的研究进展

凭借不断发展的DNA测序技术和生物信息分析方法,HAAdV的新型别HAAdV-53~67陆续被发现,新型腺病毒大部分是由同亚属的某两个或几个血清型同源重组而成,某些病毒重组后疾病谱发生了改变。HAAdV-55作为一个新型感染性疾病的病原体,最初被描述为是型间嵌合性11a型基因组,后于2006年在中国陕西省发生急性暴发性呼吸道感染中确认^[2,10,11]。2010年美国学者Walsh等在进行全基因序列比对分析发现,该病毒以B14型为基本骨架,插入了部分B11型的六邻体结构,故将其命名为B55型腺病毒^[12]。该重组型腺病毒具有HAAdV-11的中和抗原表位及HAAdV-14的致病性,且不与11型和14型血清起反应。其抵抗力强,在室温下一般可存活1周以上,低温下存活时间更长,故冬春季是55型腺病毒感染的高发季节,常通过呼吸道飞沫近距离传播^[8]。王辰等研究表明,HAAdV-55已经成为中国人群社区获得性肺炎的病因之一,但其临床症状、体征及化验检查与其他类型的腺病毒感染类似^[13]。由于人群缺乏对该型的特异性免疫力,免疫功能正常的青少年和成人普遍易感,特别是部队的新

兵。2005年新加坡发生了新兵55型腺病毒感染暴发,导致226人发病^[14];2012年初,河北某军营发生一起55型腺病毒感染暴发疫情,发病人数661人^[15]。鉴于许多呼吸道疾病的暴发与HAAdV-55有关,故对HAAdV-55的进一步监测与监控是非常必要的。

2 腺病毒肺炎的临床及影像学特征

2.1 临床症状及体征

腺病毒肺炎在临床上和其他病毒性肺炎症状相似,均有发热、咳嗽、咳痰、咽痛、咽充血、扁桃体及颈部淋巴结肿大等症状。典型的腺病毒肺炎一般表现为高热,体温大多在38.5℃以上,且热程较长,常见的体征包括咽充血、扁桃体肿大,肺部多无干湿罗音、偶可闻及哮鸣音及湿罗音,胸腔积液及肝脏肿大。B55型腺病毒感染的特征性表现为急性发热,体温一般在38℃~40℃,干咳、咽痛,咽部充血明显,患者一张嘴便可发现咽部“一片红”,俗称“血盆大口”,同时有淋巴滤泡增生,患者扁桃体增大并有白色分泌物^[8]。其肺外症状涉及心、肝、肾、消化道及神经系统,表现为肝脾肿大、腹痛腹泻、呕吐、烦躁、嗜睡等,部分患者还可出现明显呼吸困难、面色发绀、胸闷、心跳加速、血压下降等情况,伴有神经精神症状,表现为程度不一的失眠、烦躁、易怒,需警惕发展为重症肺炎^[16,17]。

2.2 辅助检查

血液生化检查提示有肝肾功能损害,其中肝功能异常以丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶尤其是乳酸脱氢酶升高以及血白蛋白降低为特点^[9],腹部超声检查提示肝脾肿大。血液系统表现为凝血功能异常、血小板降低及贫血。腺病毒感染可引起心肌酶不同程度的升高,应常规做心电图及心肌酶学检查,以排除心肌炎的诊断。由于腺病毒感染的引起的细胞因子激活和免疫炎症反应强于其他病毒,属于少数会引起白细胞计数升高的病毒性肺炎^[5,18,19],若合并细菌感染,也可导致白细胞计数升高,故外周白细胞计数可正常、升高或降低,淋巴细胞比例下降,单核细胞比例升高。如果中性粒细胞升高、淋巴细胞降低并伴有明显的血小板降低,提示患者感染更严重。CRP、PCT水平均升高。血培养可排除血流感染,痰培养、支气管肺泡灌洗液等可排除继发细菌感染^[20-22]。

2.3 影像学表现

腺病毒肺炎的特点是坏死性气管炎和肺泡炎,肺

的组织病理学特征包括弥漫性肺炎、支气管上皮细胞的坏死、单核细胞浸润的毛细支气管炎和透明膜的形成等^[7],成人和儿童的影像学表现特点类似,最常见的胸片表现为单侧或双侧肺实质浸润影,分布不均匀,右上肺或左下肺较常见^[20,23]。胸部CT以多肺叶受累的肺实变为主要特征,常密度较高、边缘模糊、强度均匀,其内可见空气支气管征,并伴多发的斑片影、絮状影或磨玻璃影,病变严重者可累及双肺。亦可有胸膜增厚和少量胸腔积液,严重者可出现纵隔气肿、气胸和皮下气肿及纵隔淋巴结肿大^[17,18,24]。永久性肺部损害包括闭塞性毛细支气管炎、支气管扩张症、慢性肺炎、单侧透明肺综合征^[18,25,26]。

3 腺病毒肺炎的诊断及治疗进展

3.1 诊断

腺病毒感染的诊断主要以临床症状、流行病学情况和接触史为依据,但确诊腺病毒感染必须借助病原的实验室检测和分离,病原体通常是从有呼吸道感染的患者口咽拭子中获得,也可从咽喉分泌物、鼻咽液、血液及各种活检标本中分离^[8]。

HA₁AdV检测方法大体概括为两类:免疫学方法和分子生物学方法。分子生物学方法主要包括聚合酶链反应、多重PCR、巢式PCR、实时定量PCR等^[4]。病毒分离是诊断腺病毒的金标准,但PCR检查比传统病毒培养和病毒抗原检测更敏感。如腺病毒55实验室检测包括咽拭子实时定量PCR法检测55型腺病毒核酸阳性、血清55型腺病毒特异性IgM抗体阳性或急性期与恢复期双份血清标本55型腺病毒IgG抗体滴度升高4倍以上^[8]。

3.2 鉴别诊断

腺病毒肺炎的临床表现通常与其他微生物引起的症状类似,临床医生应当警惕,如果胸片提示部分浸润性肺炎且抗生素治疗效果不佳,应考虑腺病毒所致。腺病毒感染需要与普通上呼吸道感染、流行性感、细菌性肺炎、肺炎支原体或衣原体肺炎、传染性非典型肺炎、军团菌性肺炎、其他病毒性肺炎、肺结核进行鉴别^[8,9,18]。

3.3 治疗进展

腺病毒感染目前仍无特效药物,临床上应以对症支持、提高机体免疫力和针对并发症的治疗为主。

3.3.1 一般治疗 多休息、多饮水、避免劳累,加强营养支持,注意维持水、电解质及酸碱平衡,密切观察病情变化,定期复查血常规、尿常规、血电解质、肝

肾功能、心肌酶谱、胸部影像学检查、心电图等,必要时查动脉血气。

3.3.2 对症治疗 给予降温、退热、镇咳,补液、补充钠钾等电解质。

3.3.3 抗病毒治疗 利巴韦林、更昔洛韦和西多福韦等药物在体外具有强弱不等的抗腺病毒活性,因此可能对治疗有效,临床应用仍存在争议。利巴韦林为一种强的单磷酸次黄嘌呤核苷脱氢酶抑制剂,阻碍病毒核酸的合成,具有广谱抗病毒活性,对DNA和RNA病毒均有抑制作用,但对处于传播腺病毒高发期的患者,效果不明显,且临床评价不一^[17,27]。西多福韦是一种新型的胞嘧啶核苷磷酰基甲醚衍生物的广谱抗病毒药物,能抑制DNA病毒的复制,在感染的细胞内通过形成二磷酸核苷类似物,与正常的核苷竞争性整合入病毒DNA,最终导致核酸链的延伸终止,在体外试验中有很好的抗AdV活性,是很好的药物治疗剂,许多关于骨髓移植和器官移植受者的研究表明,西多福韦的疗效较好。西多福韦只能用于静脉注射,标准剂量是5 mg/kg,1~2周/次,或1 mg/kg,2次/周,依据临床症状及AdV是否彻底清除确定治疗持续时间;不良反应包括肾毒性、骨髓抑制和葡萄膜炎,应严密监测肾功能(血清肌酐和尿蛋白)^[6]。更昔洛韦可在体外对抗AdV,仍未用于治疗AdV感染^[28],但国内有关于更昔洛韦用于儿科腺病毒肺炎的报道^[29]。

3.3.4 糖皮质激素治疗 可用于重症腺病毒肺炎合并急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征的患者,X线胸片检查显示多发或大片阴影、短期内进展迅速,或严重中毒症状(热性惊厥、昏迷、休克、40℃以上的持续高热等)。在临床使用中也存在争议,具体剂量可根据病情及个体差异调整,应同时给予制酸剂和胃黏膜保护剂,并注意骨缺血性改变和继发感染,如细菌和(或)真菌感染,结核患者须警惕原已稳定病灶的复发和播散^[9]。

3.3.5 免疫调节治疗 胸腺肽、干扰素、丙种球蛋白等能提高机体抵抗力,加速清除呼吸道中腺病毒,促进疾病恢复,可酌情使用。蒲开彬通过临床对照试验得出结论,丙种球蛋白可调节腺病毒肺炎患儿免疫功能,加速清除呼吸道中腺病毒,从而促进疾病恢复并改善预后,不良反应包括皮肤潮红、恶心、呕吐、头痛、呼吸急促等^[30]。干扰素雾化吸入治疗腺病毒肺炎,对改善发热、喘憋症状疗效显著^[31]。

3.3.6 抗菌药物使用 合并细菌感染,可经验性地给予广谱抗生素治疗,或依据药敏试验选择抗菌药物。

3.3.7 中医中药治疗 使用静脉或口服中药制剂,或依据临床症状辨证施治、灵活用药。

3.3.8 严重并发症的治疗 须动态观察病情,加强监护,及时给予吸氧或呼吸机辅助通气,加强营养支持和器官功能保护,注意水、电解质和酸碱平衡,预防和治疗继发感染,及时处理并发症。

【参考文献】

- [1] Jones M, Harrach B, Ganac RD, *et al.* New adenovirus species found in a patient presenting with gastroenteritis[J]. *J Virol*, 2007, 81(11):5978-5984.
- [2] Ghebremedhin B. Human adenovirus: Viral pathogen with increasing importance[J]. *European Journal of Microbiology and Immunology*, 2014, 4(1):26-33.
- [3] Punsinee S, Thaweesak C, Champim V, *et al.* Molecular characterization of human adenovirus infection in Thailand, 2009-2012[J]. *Virology Journal*, 2013, 10(193):1186-1196.
- [4] 高文娟,金玉,段招军. 人腺病毒的研究进展[J]. *病毒学报*, 2014, 30(2):193-199.
- [5] Chau SK, Lee SL, Peiris MJ, *et al.* Adenovirus respiratory infection in hospitalized children in Hong Kong: serotype-clinical syndrome association and risk factors for lower respiratory tract infection[J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173(3):291-301.
- [6] JP Lynch, Michael Fishbein, Marcela Echavarria. Adenovirus. 2011[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2011, 32(4):494-510.
- [7] 陈娜娜,向冬喜,郑丛龙. 腺病毒及其研究进展[J]. *大连医科大学学报*, 2010, 32(5):586-590.
- [8] 尹红,王善雨. 腺病毒55型感染的流行病学特征与预防控制[J]. *中国当代医学*, 2012, 19(17):13-15.
- [9] 蒲开彬,黄英,舒畅,等. 静脉用丙种球蛋白辅助治疗儿童重症腺病毒肺炎回顾性分析[J]. *临床儿科杂志*, 2014, 32(5):449-452.
- [10] 黄国虹,徐文波. 腺病毒新型别的研究进展[J]. *病毒学报*, 2013, 29(3):342-348.
- [11] Zhu Z, Zhang Y, Xu S, *et al.* Outbreak of acute respiratory disease in China caused by B2 species of adenovirus type 11[J]. *J Clin Microbiol*, 2009, 47(3):697-703.
- [12] Walsh MP, Seto J, Jones MS, *et al.* Computational analysis identifies human adenovirus type 55 as a re-emergent acute respiratory disease pathogen[J]. *J Clin Microbiol*, 2010, 48(3):991-993.
- [13] Wang C, Cao B, Huang GH, *et al.* Emergence of Community-Acquired Adenovirus Type 55 as a Cause of Community-Onset Pneumonia[J]. *CHEST*, 2014, 145(1):79-86.
- [14] Kajon AE, Dickson LM, Metzgar D, *et al.* Outbreak of febrile respiratory illness associated with adenovirus 11a infection in a singapore military training camp[J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 48(4):1438-1441.
- [15] 霍东辉,袁正泉,陈文亮,等. 一起55型腺病毒暴发疫情的流行病学调查[J]. *解放军预防医学杂志*, 2013, 31(6):551.
- [16] 杜芳,黄英,舒畅,等. 小儿重症腺病毒肺炎混合感染及高危因素分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(5):375-378.
- [17] 张志强,翟永志,陈歆,等. 成人腺病毒B组55型重症肺炎11例诊治分析[J]. *中国全科医学*, 2013, 16(12B):4200-4203.
- [18] 李燕,何玲,陈欣,等. 56例儿童重症腺病毒肺炎的胸部CT表现特点[J]. *第三军医大学学报*, 2012, 34(6):558-560.
- [19] 郭泽丽. 儿童腺病毒肺炎的临床特点分析及治疗[J]. *中国医药指南*, 2013, 11(16):451-452.
- [20] Lu MP, Ma LY, Zheng Qi, *et al.* Clinical characteristics of adenovirus associated lower respiratory tract infection in children[J]. *World J Pediatr*, 2013, 9(4):346-349.
- [21] Chen WW, Nie WM, Xu W, *et al.* Cross-sectional study of the relationship of peripheral blood cell profiles with severity of infection by adenovirus type 55[J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14(147):1186-1197.
- [22] 杨爱云. 腺病毒肺炎严重并发症与后遗症的诊疗体会[J]. *医学信息*, 2009, 22(8):1632-1633.
- [23] Semin C, Kyung Soo L, Tae Sung Kim, *et al.* Adenovirus-pneumonia in adults: radiographic and high-resolution findings in five patients[J]. *AJR*, 2006, 186(5):1288-1293.
- [24] 涂波,谢杨新,张昕,等. 121例成人55型腺病毒肺炎胸部CT影像学分析[J]. *传染病信息*, 2014, 27(1):49-51.
- [25] 梁金鑫,曲东,任晓旭,等. 儿童腺病毒肺炎临床及相关危险因素分析[J]. *中国全科医学*, 2012, 10(8):1169-1171.
- [26] 陈云丽. 腺病毒感染50例临床分析与治疗[J]. *中国医药指南*, 2010, 8(36):240-242.
- [27] 赵春洪,张志强,翟永志,等. 青壮年腺病毒B组55型重症肺炎临床特征分析[J]. *解放军医学院学报*, 2014, 35(7):663-666.
- [28] Ison MG. Adenovirus infections in transplant recipients[J]. *Clinical infectious diseases*, 2006, 43(3):331-339.
- [29] 鲁礼荣. 更昔洛韦治疗腺病毒肺炎42例[J]. *中国医药指南*, 2013, 11(9):212-213.
- [30] 蒲开彬,黄英,舒畅,等. 静脉用丙种球蛋白辅助治疗儿童重症腺病毒肺炎回顾性分析[J]. *临床儿科杂志*, 2014, 32(5):449-452.
- [31] 刘俊峰. 干扰素雾化治疗儿童腺病毒肺炎60例疗效观察[J]. *医药论坛杂志*, 2013, 34(10):127,132.

(责任编辑:高洁)