

成人流行性感冒诊疗规范急诊专家共识 (2022 版)

中国医师协会急诊医师分会 中华医学会急诊医学分会 中国急诊专科医联体
北京急诊医学学会 解放军急救医学专业委员会

通信作者: 徐军, Email: xujunfree@126.com; 朱华栋, Email: zhuhudong1970@126.com; 吕传柱, Email: lvchuanzhu@126.com; 赵晓东, Email: zxd63715@126.com; 陆一鸣, Email: luyiming@rjh.com.cn; 于学忠, Email: yxz@medmail.com.cn

指南共识注册编号: PREPARE-2022CN649

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.01.005

流行性感冒 (influenza, 简称流感) 是一种由流感病毒引起的、具有高度传染性的急性呼吸道疾病, 每年都会在全球范围内引起季节性疫情, 并能引发不可预测的大流行, 具有较高的发病率, 对人类健康构成了巨大的威胁^[1]。在我国, 基于国家流感样疾病监测哨点医院的数据估计, 每年有 340 万病例因流感样疾病就诊^[2], 门诊病例总经济负担为 464~1 320 元/例, 住院病例总负担为 9 832~25 768 元/例^[3], 平均每年约有 8.81 万 (95%CI: 8.42 万~9.20 万) 例流感相关呼吸系统疾病导致死亡, 占呼吸系统疾病死亡的 8.2% (95%CI: 7.8%~9.6%)^[4]。

《中国成人流行性感冒诊疗规范急诊专家共识》于 2019 年发表^[5], 迄今 3 年余。2022 年中国医师协会急诊医师分会、中华医学会急诊医学分会、中国急诊专科医联体和北京急诊医学学会组织国内急诊领域专家对共识进行了更新: (1) 推荐使用 PICO-65 标准早期识别流感潜在重症化高危人群; (2) 更新了抗流感病毒药物; (3) 鉴于抗流感病毒的中药或中成药具有多靶点、耐药性低和退热效果佳等特点, 因此增加了中药抗流感病毒的临床应用策略与方案; (4) 规范疫苗接种策略, 强调疫苗在预防流感中的重要作用。

本共识英文文献检索以 Pubmed、MEDLINE 和 Cochrane 数据库为基础, 检索词 “influenza” “influenza virus” “human avian influenza” “viral pneumonia” “influenza-associated acute respiratory distress syndrome” 与 “ED (Emergency Department)”, 以 AND、OR 进行组合。中文文献检索以中国知网、万方数据库、维普数据库为基础, 使用 “季节性流感” “高致病性禽流感” “流感病毒” “病毒性肺炎” 进行补充检索。排除动物实验研究以及与不相关的研究。根据证据质量, 结合风险利弊、结论可推广性、适宜性和资源利用等方面, 本共识采用推荐分级的评估、制定与评

价 (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation, GRADE) 工作组制定的证据质量分级和推荐强度标准确定推荐意见和等级^[6]。见表 1。

表 1 本共识推荐内容证据等级与推荐等级说明

等级	说明
证据等级	
I (高等级)	高质量的随机对照临床研究 (RCT)、权威指南以及高质量系统综述和 Meta 分析
II (中等级)	有一定研究局限性的 RCT 研究 (如无隐藏分组、未设盲、未报告失访)、队列研究、病例系列研究及病例对照研究
III (低等级)	病例报道、专家意见
推荐等级	
A (强推荐)	该方案大多数患者、医生和政策制定者都会采纳
B (中度推荐)	该方案多数人都会采纳, 但仍有部分人不采纳, 要结合患者具体情况做出体现其价值观和意愿的决定
C (弱推荐)	证据不足, 需要患者、医生和政策制定者共同讨论决定

1 病原学

1.1 形态与结构

流感病毒是一种包膜病毒, 属于正粘病毒科, 由节段性、单股、负链核糖核酸 (-ssRNA) 基因组组成, 能够附着在宿主细胞表面糖蛋白上。流感病毒的结构从内到外由核心、衣壳和包膜组成, 包膜分为内、外两层。内层为基质蛋白 (M1), 外层为脂质双层, 镶嵌有两种突出表面的重要糖蛋白: 柱状的血凝素 (hemagglutinin, HA) 和蘑菇状的神经氨酸酶 (neuraminidase, NA), 两者数量之比约为 4 : 1~5 : 1, 在感染的发病机制中起关键作用^[7]。

1.2 分型与特点

流感病毒依据核蛋白和基质蛋白 M1 抗原性的不同, 分为甲 (A)、乙 (B)、丙 (C) 和丁 (D) 四型, 其特点

见表 2。

表 2 流感病毒病原学分型和特点

分型	特点
甲 (A)	
HA 亚型 H1-H18	H1N1 和 H3N2 是目前人类主要的季节性流感毒株
NA 亚型 N1-N11	禽流感病毒属于甲型流感病毒, 对人类健康的主要威胁是 H5N1 和 H7N9 ^[8] 在人群中可造成季节性流行 ^[9]
乙 (B)	在人类中只引起轻微的呼吸道疾病 ^[10]
丙 (C)	
丁 (D)	尚未发现对人类具有致病性 ^[10]

2 流行病学

流感病毒的季节性传播因地理位置、人口规模和不同气候区域而不同。我国大陆地域辽阔, 流感流行呈现高度多样化。高纬度地区特点是每年冬季流行、时间短、强度大, 而中低纬度地区呈现半年或全年周期性流行。

2.1 传染源

流感确诊病例和隐性感染病例是主要传染源, 被感染的禽类动物也可能是一种传染源^[11]。健康成人感染季节性流感病毒, 潜伏期 1~3 d。鼻咽分泌物中的病毒一般在症状出现前 24 h 开始排出, 在发病后 2~3 d 达到高峰, 5~7 d 内下降, 感染 H5N1/H7N9 禽流感时排毒时间可达 1~3 周, 免疫功能低下人群, 病毒可能会在呼吸道持续存在数周或数月^[12]。

2.2 传播途径

呼吸道分泌物飞沫传播、直接或间接接触传播和微小颗粒传播^[13]。

2.3 易感人群

人群普遍易感, 患病后短期内有一定免疫力。由于流感病毒常常发生变异, 可反复感染。

推荐意见 1: 流感多在冬春季发病, 因地域差异亦可全年发病。

3 病理生理

主要表现为呼吸道纤毛上皮细胞呈簇状变性坏死、溶解和脱落, 上皮细胞化生, 固有层黏膜充血、水肿及单核细胞浸润等。重症病例肺部病理改变基本相似^[14-16], 常表现为急性弥漫性肺泡损伤伴急性间质性肺炎, 气管支气管和肺泡上皮不同程度的坏死脱落, 肺组织内中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞浸润, 广泛微血栓和血栓形成, 透明膜形成。随着病程发展, 肺组织纤维化形成, 细支气管及肺泡上皮增生, 鳞状上皮化生, 并且鳞状上皮化生的肺泡位于细支气管周围, 呈灶状分布^[17]。并发脑病时表现为脑内血管阻塞、微血栓形成、血管周围出血和水肿, 尤其以脑中线区深部核团、脑干部位显著。并发心脏损害时可出现心肌细胞肿胀、间质出血、淋巴细胞浸润、坏死等炎症反应。

4 临床特点

4.1 季节性流感

季节性流感主要由甲型 H1N1、H3N2 和乙型流感病毒感染引起。潜伏期多为 1~3 d。典型的临床特征为急骤起病, 高热、头痛、全身肌肉酸痛、乏力和轻度呼吸道症状。体温常在数小时至 24 h 内达高峰, 可达 39~40 °C, 甚至更高或伴有寒颤, 可伴有干咳、鼻塞、流涕等呼吸道症状^[18-21]。部分病例可伴有眼结膜充血、胸骨后不适以及呕吐、腹痛、腹泻或便秘等胃肠道症状。无并发症者病程多呈自限性, 第 3~4 天后体温逐渐消退, 全身症状好转, 但咳嗽和疲倦感可迁延多日, 恢复常需 1~2 周。

重症病例常进展迅速, 主要表现为肺炎、急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)、急性肾损伤、脓毒性休克和多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[20-21]。肺炎是流感最常见的并发症, 分为流感病毒性肺炎、继发性细菌性肺炎或混合性肺炎。一般在病程第 2~4 天之后出现, 或治疗后病情短暂好转, 又重新出现发热、咳嗽、咳脓痰、呼吸困难等症状, 肺部有湿性啰音及肺实变体征; 继发院内感染时病死率显著增加。流感可导致慢性基础疾病 (如心力衰竭、心肌梗死、脑卒中、糖尿病、慢性阻塞性肺病、哮喘、肾功能异常) 急性加重^[18]。与健康同龄人群相比, 有慢性基础疾病的患者感染流感后病情更重, 死亡风险是健康人群的 11.3 倍^[18]。

4.1.1 特殊人群 妊娠或产后 4 周内女性感染流感病毒后容易发展为重症, 出现肺内肺外严重并发症, 发生机制主要与 Th2 细胞参与的严重全身炎症反应有关^[22]。临床表现有高热、咳嗽咳痰、咳血性痰、气促、胸闷等症状, 可伴有腹痛、阴道出血等。孕中晚期病例易发生肺炎, 可迅速出现呼吸困难、ARDS、呼吸衰竭, 甚至 MODS, 病死率较高。研究表明, 早、中、晚期孕妇感染流感入院率分别为非妊娠女性的 2.9 倍、3.4 倍及 7.9 倍^[23], 不良妊娠结局有流产、早产、胎儿窘迫及胎死宫内等^[14]。

4.1.2 实验室检查 外周血白细胞计数一般正常或降低。重症流感病例淋巴细胞计数可明显降低 ($<800 \times 10^3/L$), 且随着淋巴细胞减少而院内感染发生率相应增加, 是继发院内感染的独立危险因素^[24]。部分病例可见肌酸激酶、天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶等升高。合并细菌感染时外周血白细胞计数和中性粒细胞显著增多。

流感合并细菌感染, 病原菌以肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌以及流感嗜血杆菌等为主^[25]; 合并非典型病原体感染时, 病原菌常包括衣原体、支原体、嗜肺军团菌、真菌以及其他

病毒（鼻病毒、冠状病毒、呼吸道合胞病毒、副流感病毒）；重症病例肺组织或分泌物标本培养病毒滴度高^[25-26]。

推荐意见 2：流感患者常有发热、肌肉疼痛、头痛、倦怠等全身症状，而咽痛、流涕和鼻塞等局部症状轻微。流感病毒引发多种并发症，并加重慢性基础疾病。（证据等级 II，推荐强度 B）

4.2 人感染禽流感

人禽流感（human avian influenza, HAI）是指人接触禽流感病毒污染的排泄物或分泌物而感染并出现以呼吸道感染、黏膜充血等症状为主要表现的人禽共患疾病。甲型 H5N1、H5N6 和部分 H7N9 禽流感病毒感染人体后多引起重症肺炎，称为高致病性禽流感^[27]。

4.2.1 甲型 H5N1 禽流感 潜伏期 1 周以内。发病初期为流感样症状，体温 38.0℃ 以上，伴有咳嗽咳痰，可为血性痰。重症病例短时间内迅速进展成 ARDS、急性呼吸衰竭，可并发心力衰竭，病死率高。少数病例出现烦躁、谵妄等精神神经症状。实验室检查：大部分病例有淋巴细胞减少、血小板减少和转氨酶升高，重症病例可见白细胞明显降低。病理研究结果表明，H5N1 病毒可通过胎盘屏障感染胎儿，并可在胎儿肺内大量复制^[22-23]。

4.2.2 甲型 H7N9 禽流感 主要发生于我国冬春两季，各年龄段均可发病，多为男性，多伴有基础疾病。部分病例有明确的活禽接触史。潜伏期平均 5 d。临床特征为发热、畏寒、咳嗽、肌肉酸痛、气短、胸闷、恶心等。重症病例发展迅速，多在病程第 3~7 天发展成重症肺炎，伴有持续高热、咯血痰和呼吸困难，常快速进展为 ARDS、脓毒性休克和 MODS。实验室检查：早期外周血白细胞总数一般不高或降低，重症病例可见淋巴细胞和血小板减少。血生化检查可见乳酸脱氢酶、肌酸激酶、天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、肌红蛋白升高。继发细菌感染时以革兰氏染色阴性杆菌（鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯杆菌）为主，且存在侵袭性曲霉菌感染风险^[28]。

4.3 肺部影像学

流感性肺炎病变广泛、多发、多样性，初期支气管血管周围、胸膜下实变影及磨玻璃影；动态变化快，可迅速进展为弥漫性病变^[29]。感染高致病性禽流感 H5N1 流感病毒、H7N9 流感病毒，肺部影像学主要表现为双肺弥漫性浸润影。疾病早期（发病 3 d 左右）可见单个肺段或肺叶内局限性片状高密度影，呈肺实变或多发磨玻璃状改变。短期内可进展为大片状或融合斑片状影，其间见“支气管充气征”，累及多个肺叶或肺段，严重时呈“白肺”样改变。发生 ARDS 时，肺部广泛受累^[28]。病情好转后，肺内病灶 2 周左右开始逐渐吸收，大部分炎症影吸收较快。部分

病例在疾病后期出现肺间质改变或纤维化，表现为网格状、小叶间隔增厚及纤维索条影^[30]。

推荐意见 3：流感患者出现肺部影像学表现，往往提示病情危重，需住院治疗或监护病房救治。不同亚型的流感病毒感染，其肺部影像学表现不具备特异性，病变程度和范围与病情严重程度相关。（证据等级 II，推荐强度 B）

4.4 重症流感肺外并发症

4.4.1 神经系统并发症 与流感相关的神经系统表现有流感相关性脑病、瑞氏（Reyes）综合征、吉兰-巴雷（Guillain Barre）综合征、横断性脊髓炎、脑脊髓炎、无菌性脑膜炎和脑炎等，发病机制不明确。流感相关性脑病是指急性流感过程中伴随中枢神经系统功能障碍的一种临床综合征，包括急性坏死性脑病、急性脑病伴双相性癫痫发作和脑炎/脑病伴可逆性脾脏病变。依据症状出现的时间分为急性、亚急性或晚期；发病男性多于女性，儿童比成人多见。临床表现多样，发热、惊厥、癫痫发作、意识障碍、头痛、定向障碍、行为迟缓、震颤、言语表达不清、失语症、视力障碍等^[31]。可见血小板减少和凝血功能异常，60% 病例脑电图显示为全面性或弥散性慢活动，90% 病例脑脊液检查细胞数和蛋白含量正常，9%~16% 病例脑脊液 PCR 或培养可见流感病毒。脑磁共振成像检查未见明显异常的病例预后相对良好。急性坏死性脑病影像学特征主要有：(1) 对称性、多灶性脑损害，以双侧丘脑受累为特征，基底核、脑干均可受累。脑磁共振成像呈长 T1、T2 信号，弥散加权成像显示中央弥散受限的多发坏死灶；(2) 弥散性脑皮质受累和弥散性脑水肿^[32]。

4.4.2 心血管并发症 主要有急性心力衰竭、急性缺血性心脏病、急性心肌炎，多在病毒感染后 4~7 d 出现，严重者出现急性暴发性心肌炎^[33-34]。查体可见与发热不相称的窦性心动过速以及心脏扩大、肝肿大等充血性心力衰竭体征，以及严重的心律失常。部分病例临床症状隐匿，直至发展为扩张型心肌病。近年来屡有乙型流感病毒导致急性心肌炎、暴发性心肌炎的病例报道^[35]。

4.4.3 噬血细胞性淋巴组织细胞增多症（haemophagocytic lymphohistio cytosis, HLH） 又称为噬血细胞综合征，是淋巴细胞和巨噬细胞过度活化导致炎症反应失调而引起的高细胞因子血症，危及生命。临床症状和体征具有非特异性，表现为长期高热、肝脾肿大和全血细胞减少，可见肝功能异常、神经系统症状（如癫痫发作、脑膜炎、意识障碍）、皮疹、肺功能下降和淋巴结肿大等^[36]。HLH 临床诊断参照 ASH-2009 诊断标准^[37]。HLH 发作的中位时间为 23 d，病死率高达 89%^[30]，死亡原因为难治性休克和 MODS。

4.4.4 其他 急性肾损伤、急性肾小球肾炎、微小病变和

急性肾小管间质性肾炎；肌炎及横纹肌溶解综合征；弥散性血管内凝血，罕见有中毒型流感。

5 病原学检测

主要病原学检测方法有病毒抗原检测、病毒核酸检测、病毒分离和血清学检测。

5.1 标本采集

从患者的呼吸道采样是识别流感病毒感染最常用的方法。已用于临床检测的样本，包括鼻咽拭子、口咽拭子、鼻清洗液和鼻吸液、肺泡灌洗液。来自鼻咽的样本被认为对病毒检测具有最高的敏感度，但获得这些样本可能对患者造成不适，需要采集人员经过专门培训^[38]。

鼻咽拭子和鼻咽抽吸物是最佳的流感检测样本^[39]。鼻咽拭子采样时插入深度等于从鼻孔到耳垂的距离（鼻根长度），或直到鼻咽（深度约 14 cm）；前鼻拭子采样是对中鼻甲或前鼻孔进行取样，深度 ≥ 5 cm^[40]；鼻抽吸是指在粘液收集器中收集鼻腔抽吸粘液^[41]。成人的鼻咽抽吸物和鼻咽拭子的样本敏感度高于口咽拭子^[42]。有研究发现，口咽拭子和前鼻拭子联合使用与单一鼻咽样本的敏感度相当，同时患者接受程度较高^[43]。肺泡灌洗液样本对病毒检测具有较高的敏感度和特异度^[44]。

5.2 检测方法

5.2.1 病毒核酸检测 用于早期诊断，采用逆转录 PCR 或实时荧光定量 PCR 检测标本中的流感病毒核酸，特异性和敏感性极高，并能快速区分病毒类型和亚型，一般在 4~6 h 内获得结果。病毒核酸检测比抗体检测或病毒培养更敏感、更快捷^[45]，已经成为流感病毒流行病学研究和临床诊断测试的主要检测方法^[25]。

5.2.2 病毒抗原检测 快速抗原检测主要是针对流感病毒抗原免疫测定。快速抗原检测灵敏度为 50.0%~70.0%^[46]，特异度为 90.0%~95.0%^[6]。与 PCR 核酸检测相比，快速抗原检测灵敏度相对较差^[46]。快速抗原检测存在着灵敏度和特异度不一致的问题，并且不能区分甲型流感病毒亚型，但简单快捷是它能够做到即时检验以及家庭使用的优势^[47]。

5.2.3 血清学检测 使用血清学诊断技术，例如血凝抑制试验、酶免疫试验、补体固定和中和试验^[19]，检测流感抗体仍然是传统的流感诊断方法。动态检测急性期和恢复期双份血清流感病毒特异性 IgM 和 IgG 抗体滴度，恢复期血清 IgG 抗体滴度较急性期有 4 倍或以上升高时有回顾性诊断意义，对早期诊断帮助不大^[26]。

5.2.4 病毒分离 尽管病毒培养需要时间，但是多年来毒株分离培养一直是确诊流感病毒的金标准之一^[48]，病毒培养大约需要 10~14 d^[19, 49]。

推荐意见 4：首选上呼吸道鼻咽样本进行 RT-PCR 检测流感病毒核酸。在条件允许的情况下，推荐不同的检测方法组合应用。（证据等级 II，推荐强度 B）

6 流感的急诊诊断与鉴别诊断（图 1）

6.1 诊断原则

与其他类型病毒感染相比，呼吸道流感病毒感染的临床症状、一般实验室检查，影像学表现无特异性，因此需结合流行病学病史和病原学检测进行急诊诊断。流感病毒特异性抗体灵敏度低、假阴性率高，不常规用于急诊诊断^[26, 50-52]。

6.2 诊断标准

6.2.1 疑似诊断

无明确流感流行病学史，符合临床表现中任何 2 条 + 辅助检查中任何 1 条；或有流感流行病学史中的任何 1 条，且符合临床表现中的任何 2 条^[53-54]。

（1）流感的流行病学病史：①流感季节发病；②发病前 7 d 内曾到过流感暴发疫区；③有与确诊或疑似流感病例密切接触史；④有禽类动物接触史。

（2）临床表现：①发热，体温 ≥ 37.8 °C；②新发呼吸系统症状或加重，包括但不限于咳嗽、喉咙痛、鼻塞或流鼻涕等；③新发全身症状或加重，包括但不限于肌痛、头痛、出汗、发冷或疲劳乏力等。

（3）辅助检查：①外周白细胞和淋巴细胞计数正常或减少；②肺部 X 线片或胸部 CT 疑似病毒性肺炎表现。

6.2.2 临床诊断

疑似诊断病例，排除其他导致流感样表现的疾病，可做出临床诊断。

6.2.3 流感的确诊

疑似和临床诊断病例，需积极进行病原学筛查，满足以下任何 1 条，即可确诊。①流感病毒抗原检测阳性；②流感病毒核酸检测阳性；③流感病毒分离培养阳性；④恢复期血清的流感病毒特异性 IgG 抗体水平较急性期升高 ≥ 4 倍。

6.2.4 鉴别诊断

（1）其他类型病毒感染：流感的临床症状无特异性，应与普通感冒等鉴别，流感与普通感冒部分症状类似。通常流感病例全身症状重，而普通感冒一般由鼻病毒、冠状病毒或副流感病毒等引起，全身症状较轻，呼吸道局部症状较重，一般不伴有寒颤，为自限性疾病，并发症少。鉴别诊断主要依据流行病学史和病原学检查结果。

同时，不同类型病毒混合感染也较为常见。以新型冠状病毒（COVID-19）为例，其与流感病毒共感染病例约在 0.3% 左右，部分报道高达 3%^[55-57]。目前已证实禽流感病例与季节性流感病毒存在共感染的情况^[58-59]，如甲型 H7N9

禽流感共感染季节性甲型 H1N1 流感、甲型 H3N2 流感或乙型流感^[58]。鉴别流感与其他类型病毒感染以及混合感染主要依赖于病原学检测结果。仔细询问流行病学史可辅助鉴别诊断。

(2) 非病毒性病原体感染：各类病原体感染，如细菌、支原体、衣原体等均可引起发热、呼吸道和全身性症状，在临床早期与流感的鉴别较为困难。此外，流感合并细菌感染的比例高达 18%~34%^[60-63]。合并细菌感染的流感患者降钙素原水平明显高于非细菌感染患者^[61]。由于混合感染的高发生率，降钙素原水平升高并不意味着无流感病毒感染^[64]，临床早期急诊诊断仍依赖于病史、实验室检查、肺部影像学综合判断，病原学检查有利于明确诊断。

(3) 非感染性疾病：非感染性疾病如风湿免疫系统疾病、肿瘤和药物热等也可引起发热和呼吸系统表现，临床上需注意鉴别。

推荐意见 5：临床上需高度警惕流感病毒合并其他类型病原体混合感染，积极进行病原学的诊断与鉴别诊断。(证据等级 II，推荐强度 B)

7 流感的严重程度分层

7.1 普通型

有流感样症状，但无肺部和肺外器官累及。

7.2 重型

流感病例符合以下情况之一时，诊断为重症流感^[65]：(1) 持续高热大于 3 d，伴有剧烈咳嗽，咳脓痰、血痰，或胸痛；(2) 呼吸频率快，呼吸困难，口唇紫绀；(3) 神志改变：反应迟钝、嗜睡、躁动、惊厥等；(4) 严重呕吐、腹泻，出现脱水表现；(5) 合并肺炎；(6) 原有基础疾病明显加重；(7) 需要住院治疗的其他临床情况。

7.3 危重型

流感病例满足以下条件之一时，诊断为危重型流感^[15, 65-67]：(1) 进展性呼吸衰竭，需进行机械通气治疗；(2) 休克；(3) 急性坏死性脑病；(4) 多脏器功能不全；(5) 其他需进行监护治疗的严重临床情况。

7.4 流感重症高危人群的早期识别

流感病例，满足 PICO-65 标准中 1 条及以上，即可认为是重症高危人群。(1) Pregnancy：妊娠或产后 4 周女性^[68-70]；(2) Immune deficiency：免疫功能低下人群^[71]。肿瘤以及免疫功能抑制或缺陷(如长期使用激素或免疫抑制剂、HIV 病例，尤其是 CD4+T 细胞 <200 × 10⁶/L)；(3) Comorbidities：伴有以下基础疾病病例^[72]：慢性呼吸系统疾病(如哮喘、气管肺发育不良、囊性纤维化、慢性支气管炎和肺气肿)、心血管系统疾病(高血压病除外)、肾病、肝病、血液系统疾病、影响呼吸道分泌物清除能力的神经系统和神经肌肉疾病(如认知功能障碍、脊髓损伤、癫痫发作、神经肌肉障碍和脑瘫)、代谢及内分泌系统疾病；(4) Obeseness：肥胖病例(体重指数 >30 kg/m²)^[73-75]；(5) 65 岁及以上人群^[68-69]。

7.5 流感重症的预警标志物

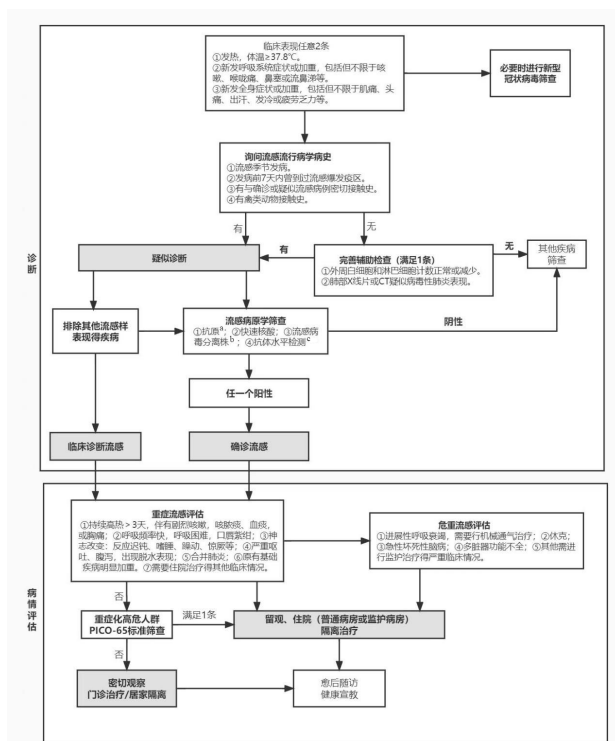
研究发现，与乙型流感相比，甲型流感患者 A (H1N1) pdm09、H3N2 发生病毒性肺炎的概率更高，但 ARDS 的发生率差别无统计学意义^[76]。另有研究分析甲型流感患者 A (H1N1) pdm09 患者血清 IgM 水平与预后呈负相关^[77]。在 H5N1 甲型流感患者病毒 RNA 水平与重症化和死亡率呈正相关^[78]。此外，炎症相关标志物，如白细胞和高水平的中性粒细胞胞外杀菌网络等也被证实是患者重症化和死亡的标志物^[79-80]。但上述标志物均缺乏多中心、大样本临床验证。

推荐意见 6：临床上需要对流感患者进行严重程度分层，以选择合适的治疗场所。目前尚无流感重症化可靠的预警生物标志物，推荐使用 PICO-65 标准识别流感重症化高危人群。(证据等级 II，推荐强度 B)

8 流感的治疗

8.1 基本原则

早发现、早报告、早诊断、早治疗，重视对危重病例的积极救治。中西医并重，辨证论治。



^a 抗原阴性不能完全排除流感；^b 流感病毒分离一般不作为急诊诊断；^c 恢复期血清的流感病毒特异性 IgG 抗体水平较急性期升高 ≥ 4 倍，常用于回顾性分析

图 1 流感诊断和病情评估流程

推荐意见 7: 流感治疗原则一旦诊断, 尽早治疗, 重视重症及危重症病例的病情评估。中西医并重, 充分发挥中医药特色优势, 辩证论治。(证据等级 II, 推荐强度 B)

8.2 抗流感病毒药物

8.2.1 神经氨酸酶抑制剂 (neuraminidase inhibitors, NAI) NAI 的作用机制是选择性抑制病毒包膜上神经氨酸酶的活性, 进而阻断病毒颗粒从被感染的宿主细胞脱落, 阻止病毒在宿主细胞间扩散和体内复制。目前国内已上市的有奥司他韦、扎那米韦和帕拉米韦氯化钠注射液, 对甲型 H1N1、甲型 H3N2 和乙型流感有较高的敏感性, 对 H5N1 和 H7N9 禽流感有抑制作用。临床应用策略与方案见表 3。

(1) 奥司他韦: 临床研究表明, 发病 48 h 内使用奥司他韦对流感病例均有显著疗效, 可缩短病程至少 30%, 降低并发症发生率, 使甲型 H1N1 和 H5N1 重症病例病死率下降 50%^[81-82]。此外, 对于非肥胖和肥胖流感患者, 代谢物奥司他韦羧酸盐的分布体积差异无统计学意义, 因此, 对于肥胖流感患者仅需按照标准剂量给药^[83]。

(2) 扎那米韦: 临床研究表明, 与安慰剂相比, 应用扎那米韦可显著缩短流感病例症状持续时间和住院治疗时间, 但并发症有明显增加^[84-85]。扎那米韦不能减少流感并发症或降低住院率和病死率。

(3) 帕拉米韦: 临床研究表明, 与奥司他韦比较, 静滴 300 mg 帕拉米韦氯化钠注射液治疗季节性流感疗效相当, 且严重不良反应的发生率差异无统计学意义^[86-87]。

(4) 药物安全性: 奥司他韦、扎那米韦和帕拉米韦均被美国药品食品管理局归为妊娠期 C 类药物, 意味着尚未进行对照试验来评估其在妊娠期间的安全性, 亦尚未见对妊娠女性和胎儿严重不良反应的研究报告^[88-89]。

(5) 耐药性: 现有的临床研究数据显示, 约 1%~1.5% 的 A (H1N1) pdm09 分离株对奥司他韦具有耐药性, 主要是由于神经氨酸酶蛋白中的 H275Y 突变所致, 而对于 A (H3N2) 型和乙型流感病毒菌株, 奥司他韦的耐药性一直在较低水平^[90-91]。对于免疫功能低下的流感病例, 奥司他韦在治疗早期即可能产生耐药性, 而扎那米韦、帕拉米韦罕有耐药性报告。

8.2.2 血凝素抑制剂 目前国内已上市的血凝素抑制剂主要有阿比多尔。阿比多尔通过靶向 HA, 抑制流感病毒脂膜与宿主细胞的融合阻断病毒进入靶细胞, 进而抑制病毒的复制^[92-93]。体外实验表明, 阿比多尔对甲型流感病毒具有抑制作用^[92, 94]。临床应用策略与方案见表 3。

盐酸阿比多尔是由前苏联药物化学研究中心研制的非核苷类广谱抗病毒药物^[95], 口服给药后, 主要在肝脏和小肠代

谢, CYP3A4 是其代谢酶^[96]。阿比多尔通过抑制病毒增殖和增强人体免疫功能的双重机制发挥抗病毒作用^[97]。

俄罗斯一项历时 5 年的双盲随机对照研究发现阿比多尔治疗组 ($n=181$) 对流感和感冒导致的临床症状有加速缓解作用^[98]。一项回顾性研究评估阿比多尔和奥司他韦两组流感患者在症状出现 48 h 内启动抗病毒治疗, 总病程、发热和卡他症状可缩短 2.0~3.3 d, 两者效果相当^[99]。国内阿比多尔流感 III 期临床研究入组 232 例患者, 结果显示阿比多尔组缩短病程 1 d, 不良事件发生率显著低于安慰剂组^[100]。孕妇及哺乳期妇女、严重肾功能不全者慎用。65 岁以上老人用药安全性尚不明确。

8.2.3 RNA 聚合酶抑制剂 目前国内已上市有玛巴洛沙韦和法维拉韦, 主要通过抑制病毒核糖核蛋白的 PA 和 PB1 亚基, 进而抑制 mRNA 合成。临床应用策略与方案见表 3。

(1) 玛巴洛沙韦: 玛巴洛沙韦是前体药物, 口服给药后, 主要通过芳基乙酰胺脱乙酰酶作用, 在胃肠道、肠上皮细胞和肝脏中转化为其活性代谢物巴洛沙韦。巴洛沙韦通过抑制病毒基因 RNA 聚合酶复合物中聚合酶酸性蛋白的核酸内切酶活性, 抑制病毒从宿主细胞中获得宿主 mRNA 5' 端的 Cap 结构, 产生抗甲型及乙型流感病毒作用^[21]。该药物在人体中主要通过胆汁途径经粪便排泄。

在既往健康和流感相关并发症高风险的成人/青少年流感患者中开展 RCT 结果显示^[101-102], 玛巴洛沙韦缩短流感症状缓解时间, 与奥司他韦相当; 在改善乙流症状方面优于奥司他韦, 流感症状改善时间缩短 27.1 h ($P=0.025$), 病毒排毒停止时间较奥司他韦缩短 48 h ($P<0.001$); 与奥司他韦相比较, 玛巴洛沙韦在降低家庭内 (二代) 传播更有优势 (奥司他韦 24.1% vs. 玛巴洛沙韦 17.9%, $OR=1.45$), 提示其在治疗病例的同时能够降低家庭 (二代) 传播^[103-104]。

目前关于玛巴洛沙韦在孕妇、免疫功能低下、患有严重疾病的流感患者中临床数据尚不充分。

(2) 法维拉韦: 法维拉韦主要通过特异性抑制流感病毒 RNA 聚合酶复合物中的 PB1 发挥抗病毒作用^[105-106]。

推荐意见 8: 抗流感病毒药物分为 NAI、血凝素抑制剂、RNA 聚合酶抑制剂, 对目前流行的甲型和乙型流感病毒均具有着较高的敏感性, 且安全性良好。现有的临床研究数据不支持联合给药或者双倍剂量治疗季节性流感病例。(证据等级 II, 推荐强度 B)

8.2.4 抗病毒药物应用时机^[54] 流感病例病原学确诊后应及时给予抗病毒治疗。普通型流感 (非妊娠女性) 病例, 无重症高危因素者, 需充分评估抗病毒治疗的风险和收益。由于在真实世界中, 流感检测结果可能延迟, 有研

究建议及时进行经验性奥司他韦治疗。与较晚开始或不使用 NAI 治疗相比,入院后立即开始治疗可将患者住院时间减少 19%^[107-108]。

急诊重症流感病例应在发病 48 h 内启动抗病毒治疗,无需等待病原学确诊结果^[105-106, 109-110]。发病超过 48 h 的急诊重症病例,仍需予以抗病毒治疗^[106, 109],延迟启动抗病毒治疗与病毒排毒时间延长以及不良预后有关。抗病毒治疗疗程一般为 5~7 d,疗程结束后如果病情仍很严重、有病毒复制依据或有免疫抑制状态时,可考虑延长抗病毒疗程至 10~14 d^[105-106]。有条件者应考虑行 NAI 流感耐药性检测^[83]。目前尚未确定流感危重患者抗流感治疗的最佳疗程,但对临床病程较长的流感患者再次进行病毒学检测有助于指导抗病毒治疗的时间。

推荐意见 9: 急诊重症流感病例或满足 PICO-65 标准中 1 条及以上有重症流感高危因素的流感样病例应尽早给予经验性抗流感病毒治疗,发病 48 h 内进行抗病毒治疗可减少并发症、降低病死率,缩短住院时间。发病时间超过

48 h 的重症患者,依然可以从抗病毒治疗中获益。非重症且无重症流感高危因素的患者应充分评价风险和收益,考虑是否给予抗病毒治疗。(证据等级 II, 推荐强度 B)

8.3 特殊人群抗病毒治疗

8.3.1 妊娠女性 在流感流行季节,妊娠女性或产后 4 周内出现流感样症状,或确诊流感后,不管病程长短,排除其他可能病因后,应尽快给予标准剂量的奥司他韦抗病毒治疗。免疫功能低下妊娠病例确诊流感后应尽早给予标准剂量奥司他韦抗病毒治疗,并适当延长治疗时间,同时需要警惕耐药性可能。一项前瞻性观察性研究表明^[111],妊娠期间使用扎那米韦和奥司他韦对胎儿和妊娠是安全的,未发现明显不良妊娠结局。对奥司他韦上市后的资料分析显示^[112],2 128 例妊娠流感病例使用奥司他韦抗病毒治疗,流产和早产发生率均低于同期孕妇(包括感染和未感染流感病毒的孕妇),胎儿的出生缺陷也与药物无关。

8.3.2 免疫功能低下患者 有免疫功能低下等重症高危因素者,在起病 48 h 内,立即启动抗病毒治疗;病程超过

表 3 神经氨酸酶抑制剂、血凝素抑制剂和 RNA 聚合抑制剂临床应用策略与方案

项目	奥司他韦	扎那米韦	帕拉米韦	阿比多尔	玛巴洛沙韦
适应症	所有甲型流感病例、乙型流感	无奥司他韦时或肾功能不全、孕妇等特殊人群以及重症或疾病进展病例 ^[27]	重症病例、无法接受吸入或口服 NAI 的病例和对其他 NAI 疗效不佳或产生耐药的病例 ^[113]	甲型和乙型流感病例	12 周岁及以上普通型甲型和乙型流感病例
剂型	口服制剂	吸入剂	静脉制剂	口服制剂	口服制剂
半衰期	6~10 h	3 h	7.7~20.8 h	10.5 h	高加索受试者: 79.1 h 中国受试者: 99.7 h
代谢途径	通过肝酯酶快速转化为活性形式奥司他韦羧酸酯,经肾以羧酸原药的形式排泄	约 90% 以原型药经肾脏排泄	以原型药从肾脏清除	经肝脏和小肠代谢,主要代谢酶是 CYP3A4,其与细胞色素 3A4 抑制剂和诱导剂存在相互作用 ^[96] ,主要以原型从粪便排泄	胃肠道、肠上皮细胞和肝脏中转化为活性代谢物巴洛沙韦,主要通过胆汁途径经粪便途径排泄
治疗剂量和方法	75 mg/次, 2 次/d, 疗程 5 d, 重症病例治疗剂量和疗程需加倍	10 mg/次, 2 次/d, 疗程 5 d, 重症病例疗程可延长至 10 d 以上	300~600 mg, 静脉滴注, 1 次/d, 疗程 5 d 以上。	200 mg/次, 3 次/d, 疗程为 5 d	体重 40~80 kg, 单次口服 40 mg; 体重 ≥ 80 kg, 单次口服 80 mg
剂量调整	老年人、轻度或中度肝损伤以及妊娠女性无需调整剂量, 肾功能不全病例需根据肌酐清除率相应调整剂量。	肝肾功能不全以及妊娠女性无需调整使用剂量	肌酐清除率为 10~30 mL/min 时需相应调整剂量	严重肾功能不全者慎用或遵医嘱	轻中度肝损害(Child-Pugh A-B 级)及肾损害(肌酐清除率 ≥ 50 mL/min), 无需调整剂量; 重度肝肾损害者以及妊娠及哺乳期用药尚无数据
不良反应	恶心、呕吐、头痛, 部分病例可能会出现精神障碍并发症	可能会诱发支气管痉挛	支气管炎、咳嗽、眩晕、头痛、失眠、疲劳等	恶心、腹泻、头晕和血清转氨酶升高	不良事件: 腹泻(3%)、恶心(2%)、支气管炎(3%)、鼻窦炎(2%)、头痛(1%)
禁忌证	对奥司他韦过敏或药物的任何成分过敏	对扎那米韦或乳糖过敏者	对帕拉米韦及其同类药物过敏	对阿比多尔过敏	对玛巴洛沙韦或任何辅料过敏
注意事项	可能会有突发呼吸困难加重 对于机械通气病例, 经胃管给药后可被充分吸收 ^[114]	老年病例可能无法平稳吸入	特殊病例应用时应注意监测心电图指标	孕妇及哺乳期妇女、严重肾功能不全者、有窦房结病变或者不全的患者慎用	上市后用药有超敏反应病例报导

48 h, 亦需要给予抗病毒治疗。不管病程长短, 均应及时启动抗病毒治疗; 奥司他韦治疗无效时或者已使用奥司他韦预防仍然发病时, 可使用扎那米韦代替; 有条件时进行奥司他韦耐药性检测。

在流感合并免疫功能低下患者中, 呼吸道中流感病毒复制时间可能会延长, 耐药频率可能更高, 尽早 (尤其是发病后 48 h 内) 行抗流感治疗可使患者临床获益, 其治疗可以延长至 10 d 或更长时间^[83]。对于免疫功能低下的流感患者, NAI 治疗 7~10 d 后, RT-PCR 核酸检测结果持续呈现阳性者, 或流感症状无改善者, 应考虑行 NAI 流感耐药性检测, 或充分评估是否合并呼吸道其他病原体感染^[83]。

8.4 中医药治疗

中医药是我国宝贵传统医药。目前临床常见的抗流感作用的中成药以及经典汤药疗效不逊于西药, 在缓解流感症状、缩短住院时间以及不良反应和经济负担等方面具有一定优势。

中医学认为流感属外感类疾病, 其发热为外感发热, 以六经辨证或卫气营血辨证治疗。中医治疗流感分轻症、重症和恢复期辨证治疗。中医药可以单独使用, 也可配合西药联合使用。临床应用策略与方案见表 4。妊娠期妇女也可参考此方案, 但要避免使用妊娠禁忌药。

推荐意见 10: 抗流感病毒的中药或中成药具有多靶点、

表 4 流感的中医药应用策略与方案

项目	轻症				重症		恢复期
	风热犯卫	风寒束表	表寒里热	热毒袭肺	毒热壅盛	毒热内陷 内闭外脱	气阴两虚 正气未复
症状	发病初期, 发热或未发热, 咽红不适, 轻咳少痰, 口干; 舌尖尖红, 苔薄或微腻, 脉浮数	发病初期, 恶寒, 发热或未发热, 无汗, 身痛头痛, 鼻塞, 流涕, 鼻涕; 舌质淡红, 苔薄, 脉浮紧	恶寒, 发热, 头痛, 身体酸痛, 咽痛, 鼻塞, 流涕, 口渴; 舌质红, 苔薄或黄, 脉数	高热, 咳喘, 痰粘、痰黄、咯痰不爽, 口渴喜饮, 咽痛, 目赤; 舌质红, 苔黄或腻, 脉滑数	高热不退, 烦躁不安, 咳嗽, 喘促短气, 少痰或无痰, 便秘腹胀; 舌质红绛, 苔黄或腻, 脉弦滑数	神识昏蒙, 唇甲紫暗, 呼吸浅促, 或咯吐血痰, 或咯吐粉红色血水, 胸腹灼热, 四肢厥冷, 汗出, 尿少; 舌红绛或暗淡, 脉微细	神倦乏力, 气短, 咳嗽, 痰少, 纳差; 舌质淡, 少津, 苔薄, 脉弦细
治疗 方法	疏风解表, 清热解毒	辛温解表	解表清里	清热解毒, 宣肺化痰	解毒清热, 通腑泻肺	益气固脱, 泻热开窍	益气养阴
基本 方药	银翘散加减	麻黄汤加味	大青龙汤加减	麻杏石甘汤加减	宣白承气汤加味	参附汤加减	沙参麦门冬汤加减
	金银花 15 g, 连翘 15 g, 桑叶 10 g, 菊花 10 g, 桔梗 10 g, 牛蒡子 15 g, 芦根 30 g, 薄荷 10 g, 荆芥 10 g, 生甘草 3 g, 芥子 10 g, 佩兰 10 g; 咳嗽重加炒杏仁 10 g, 炙枇杷叶 10 g; 腹泻加黄连 6 g, 葛根 15 g; 咽痛重加锦灯笼 9 g, 玄参 15 g	麻黄 6 g, 炒杏仁 10 g, 桂枝 10 g, 葛根 15 g, 羌活 10 g, 紫苏叶 10 g, 炙甘草 6 g; 咳嗽咳痰加前胡 10 g, 炙紫菀 10 g, 浙贝母 10 g; 夹湿者加藿香 15 g, 苍术 10 g	麻黄 9 g, 炒杏仁 10 g, 生石膏 45 g, 知母 10 g, 浙贝母 10 g, 桔梗 10 g, 黄芩 15 g, 全瓜蒌 30 g, 生甘草 10 g; 便秘加大黄 (后下) 5 g, 厚朴 10 g	麻黄 9 g, 生石膏 45 g, 炒杏仁 10 g, 全瓜蒌 30 g, 知母 15 g, 鱼腥草 30 g, 葶苈子 15 g, 黄芩 15 g, 浙贝母 10 g, 生大黄 (后下) 6 g, 丹皮 12 g; 高热神昏加安宫牛黄丸 1 粒; 喘促重伴有汗出乏力者加西洋参 15 g, 五味子 12 g	生晒参 30 g, 黑顺片 (先煎) 10 g, 山萸肉 30 g, 生大黄 (后下) 10 g, 上方水煎 10 g。上方水煎汤送服安宫牛黄丸半丸~1 丸, 1 日 2 次; 必要时加安宫牛黄丸 1 粒; 喘促重伴有汗出乏力者加西洋参 15 g, 五味子 12 g	沙参 15 g, 麦冬 15 g, 五味子 10 g, 浙贝母 10 g, 炒杏仁 10 g, 青蒿 10 g, 炙枇杷叶 10 g, 焦三仙各 10 g; 舌苔厚腻加芦根 30 g, 藿香 10 g, 佩兰 10 g	
常用 中成药	金花清感颗粒、连花清瘟胶囊 (颗粒)、清开灵颗粒 (胶囊、软胶囊、片)、疏风解毒胶囊、银翘解毒丸 (颗粒、胶囊、软胶囊、片) 等	九味羌活丸 (颗粒)、正柴胡饮颗粒、感冒清热颗粒 (胶囊) 等	连花清瘟胶囊 (颗粒)、金花清感颗粒等	连花清瘟胶囊 (颗粒)、金花清感颗粒、疏风解毒胶囊、银黄口服液 (颗粒、胶囊、片) 等	可静脉使用中成药如热毒宁注射液、喜炎平注射液、血必净注射液等	根据辨证可静脉使用参附注射液、生脉注射液、参脉注射液	-
服用 方法	水煎口服; 轻症患者每日 1 剂, 煎煮 2~3 次, 早晚各 1 次或 1 日 3 次				重症患者可每日 2 剂, 每剂煎 2 次, 6 h 1 次。重症患者留置胃管或鼻肠管则鼻饲给药; 特殊患者还可结肠给药	恢复期患者每日 1 剂, 煎 2 次, 早晚各 1 次	

耐药性低和退热效果佳等特点, 根据临床表现辨证论治。在缓解流感症状, 减少重症和缩短住院时间等方面具有一定优势。(证据等级 II, 推荐强度 B)

8.5 其他药物治疗

糖皮质激素的抗炎作用能够有效减轻机体全身炎症反应状态, 但可继发侵袭性曲霉菌感染, 导致死亡风险显著增加。国内一项病例对照研究显示^[112], 大剂量激素延长甲型 H7N9 病毒性肺炎患者病毒排毒时间, 增加 30 d 和 60 d 病死率。2018 年 IDSA 流感指南^[83]推荐: 除非有相关临床指征, 不常规推荐使用激素治疗流感病例。

8.6 轻症流感对症治疗

8.6.1 发热及疼痛 对乙酰氨基酚(又称醋氨酚或扑热息痛)和非甾体抗炎药对于流感相关的发热和疼痛有缓解作用, 可以短期应用。不良反应有:(1)加重消化道症状, 尤其是合并有胃、十二指肠溃疡等消化系统疾病的患者, 可能会引发消化道出血、穿孔;(2)大量出汗后导致低血容量性休克, 建议充分评估流感患者的容量状态, 适当补充晶体液后, 再使用解热镇痛药物。

8.6.2 咳嗽 流感相关的急性咳嗽, 不推荐单用非甾体抗炎药(包括布洛芬和对乙酰氨基酚), 可加抗组胺药(如苯海拉明)和祛痰药(如乙酰半胱氨酸和羧甲司坦)镇咳。

对于 >18 岁的患者, 若流感相关的急性咳嗽无法耐受, 建议选用中药制剂或右美沙芬镇咳。若效果仍然不佳, 建议布桂嗪(别名: 福尔可定、吗啡啡啡)对症治疗 5 d, 布桂嗪属于中枢性镇咳药, 直接作用于延髓咳嗽中枢。在体内不转化为吗啡, 成瘾性小^[115]。

8.6.3 腹泻 流感相关的急性腹泻, 不推荐使用强力的止泻药、抑制或者杀灭肠道细菌的抗生素。建议使用口服盐溶液, 充分补液, 补充肠道益生菌, 使用蒙脱石散。

8.6.4 咽喉疼痛 流感相关的急性咽喉疼痛, 临床上常用的方法包括中成药含片; 雾化吸入等。需要警惕流感引发的急性咽峡炎。

8.7 重症流感的治疗

重症流感病例的治疗原则: 尽早予以抗流感病毒、抗休克治疗、加强器官功能支持、纠正低氧血症、以及加强肠内外营养支持等综合措施。器官功能支持是决定重症流感患者转归的重要因素^[44]。器官功能支持治疗包括呼吸支持、连续肾脏替代治疗、早期胃肠道营养支持以及体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)等^[44]。

重症流感病例会出现急性成人 ARDS, 重度呼吸衰竭。重症流感病例在机械通气效果不佳的情况下, 可尽早使用 ECMO。ECMO 可快速纠正重症流感患者的低氧血症及高碳酸血症, 为原发病的治疗提供时间窗; 在改善氧合的同时,

允许降低机械通气的支持力度, 实现“肺休息”和肺保护目的^[44]。建议超声检查确定 ECMO 治疗模式, 常规选择静脉-静脉 ECMO 模式。重度流感合并循环衰竭常规治疗无效时, 可考虑转为静脉-动脉 ECMO 模式提供血流动力学支持。

推荐意见 11: 重症流感病例常出现呼吸衰竭、心功能衰竭、休克以及多脏器功能不全等严重的并发症。器官功能支持时机和有效性是决定重症流感患者转归的重要因素。建议对呼吸衰竭的重症流感病例在机械通气效果不佳的情况下, 尽早使用 ECMO。(证据等级 II, 推荐强度 B)

8.8 肺内肺外并发症的治疗

8.8.1 肺内并发症治疗 (1) 肺炎是流感最常见的并发症。IDSA 推荐留取病原学标本后, 在抗病毒治疗的基础上根据常见致病菌经验性选择抗生素。(2) 合并支气管哮喘, 在常规平喘治疗方案的基础上, 加用抗流感病毒药物^[116-117]。一项国内的 RCT 研究表明, 对于流感诱发慢性阻塞性肺疾病急性发作患者, 在常规用药基础上加用盐酸阿比多尔可使得 AECOPD 发作频率显著降低^[118]。

8.8.2 肺外并发症治疗 (1) 流感相关性脑病: 目前无特异性治疗措施, 关键是早期发现、早期治疗。临床研究表明, 大剂量激素冲击联合乌司他丁和亚低温(34~36℃)或联合免疫球蛋白或联合大剂量抗病毒药物可能有效^[119-121]。(2) 噬血细胞性 HLH: 目前无统一共识和标准。少量成功案例报道, 奥司他韦联合类固醇、免疫球蛋白以及血浆置换^[122]或地塞米松联合依托泊苷^[123]或治疗流感相关 HLH 时可能有效。

9 隔离与报告

临床诊断和确诊流感病例应及时隔离, 并按照各级各类医疗机构传染病防治管理要求及时报告。重症病例建议转移至有隔离、监护和救治条件的医疗单位接受综合治疗。非住院病例应居家隔离, 避免家庭成员之间交叉感染。老年病例需要密切观察病情变化。

10 预防流感

10.1 疫苗在预防流感中的重要作用

接种疫苗是预防流感最有效的手段和最具成本效益的方法。目前应用的流感疫苗主要有三种, 即“灭活”疫苗、冷适应型“减毒活疫苗”和“重组 HA”疫苗。自 20 世纪 90 年代以来, 基于 DNA 的流感疫苗一直在积极研究, 近两年针对 COVID-19 的疫苗研究方案也为流感疫苗研发打开了新的思路^[124]。

现有数据支持目前的建议, 即为高危人群(孕妇、6 个月至 5 岁的儿童、老年人和患有基础疾病的人)在每年

秋季接种一次流感疫苗^[125-126]。理想情况下,疫苗在 10 月底之前接种,并在整个流感季节向所有未接种人群提供疫苗。卫生保健工作者和护理人员也应每年秋季接种疫苗,减少流感病毒传播给脆弱人群的可能性。

接种流感疫苗可有效减少流感相关门诊、住院和死亡人数,继而降低医保费用,产生明显的经济效益^[125-126]。据估计,2017—2018 年期间,流感疫苗接种在全世界范围已预防 710 万例发病,减少了 10.9 万例住院治疗病例和 8 000 例死亡病例^[127]。

推荐意见 12: 接种疫苗是预防流感最有效手段和最具成本效益的方法。推荐高危人群(孕妇、6 个月至 5 岁的儿童、老年人和患有基础疾病的人),卫生保健工作者和护理人员在每年秋季接种一次流感疫苗。(证据等级 II,推荐强度 B)

10.2 高危人群暴露后紧急预防

预防流感分为暴露前预防和暴露后预防。抗病毒药物不能代替流感疫苗在预防流感中的作用,仅是未接种流感疫苗或接种流感疫苗后尚未获得免疫能力的重症高危人群暴露后的紧急临时预防措施。流感流行季节,以下人群暴露后可考虑使用奥司他韦或玛巴洛沙韦预防流感:(1)未接种或接种流感疫苗后未获得稳定免疫力(接种后 2 周内)的重症高危人群以及与重症高危人群有密切接触的卫生保健人员或医护人员;(2)接种疫苗后难以获得有效免疫力的严重免疫缺陷人群;(3)对于极高危人群(例如器官移植患者),可考虑在流感暴发季节使用奥司他韦进行暴露前预防,研究表明连续用药 6 周安全有效^[83]。

11 院内感染防控措施^[54]

(1) 落实门急诊预检分诊制度,做好患者分流。提供手卫生、呼吸道卫生健康宣教工作和咳嗽礼仪指导。有呼吸道症状的患者及陪同人员应当佩戴医用外科口罩。(2) 医疗机构应当分开安置流感疑似和确诊患者,患者外出检查、转科或转院途中应当佩戴医用外科口罩。限制疑似或确诊患者探视,防止住院患者交叉感染。(3) 在就诊区域以醒目方式宣传流感的预防知识、就诊流程和注意事项。加强病房通风,并做好诊室、病房、办公室和值班室等区域物体表面的清洁和消毒。(4) 医务人员上岗时严格按照标准预防原则,并根据暴露风险做好相应的个人防护。尤其在给可疑或确诊流感病例做气管插管、肺泡灌洗、胸腔穿刺等操作时应加强个人防护。(5) 医务人员出现发热或流感样症状时,及时进行流感筛查。疑似或确诊流感的医务人员,应当隔离治疗,不可带病工作。(6) 按照要求处理医疗废物,患者转出或离院后进行终末消毒。

执笔人: 吕菁君(武汉大学人民医院)、赵光举(温州医科大学附属第一医院)、赵宏宇(中国医科大学附属盛京医院)、丁邦晗(中药执笔人,广东省中医院)徐胜勇(北京协和医院)、冒山林(复旦大学附属华山医院北院)

本专家共识受北京急诊医学学会的资金资助,资助主要用于组织专家组成员开会、讨论、修订等。专家共识的形成未受到资助方的影响。

声明: 本专家共识是基于当前的临床证据、循证医学证据以及专家意见,仅为急诊临床诊疗成人流行性感胃提供指导,不作为任何医疗纠纷及诉讼的法律依据

《成人流行性感胃诊疗规范急诊专家共识》(2022 年版)制订专家组成员(以姓氏笔画排序):

丁邦晗(广东省中医院)、于学忠(北京协和医院)、王大燕(中国疾控中心病毒病所国家流感中心)、马岳峰(浙江大学医学院附属第二医院)、邓颖(哈尔滨医科大学附属第二医院)、卢中秋(温州医科大学附属第一医院)、田英平(河北医科大学附属二院)、吕传柱(四川省医学科学院·四川省人民医院)、吕菁君(武汉大学人民医院)、朱华栋(北京协和医院)、朱海燕(解放军总医院第一医学中心)、李湘民(中南大学湘雅医院)、李小民(江苏省连云港市第一人民医院)、刘树元(解放军总医院第六医学中心)、刘清泉(北京中医医院)、张茂(浙江大学医学院附属第二医院)、张忠德(广东省中医院)、张秋彬(海南医学院第二附属医院)、刘励军(苏州大学附属第二医院)、何小军(浙江大学医学院附属第二医院)、孙鹏(华中科技大学武汉协和医院)、陆一鸣(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、陈玉国(山东大学齐鲁医院)、陈晓辉(广州医科大学附属第二医院)、陈峰(福建省立医院)、陈英杰(汕头大学医学院第一附属医院)、钱传云(昆明医科大学第一附属医院)、金魁(中国科学技术大学附属第一医院)、周荣斌(解放军陆军总医院)、周宁(湛江中心人民医院)、赵晓东(解放军总医院第四医学中心)、赵剡(武汉大学中南医院)、赵刚(华中科技大学武汉协和医院)、赵敏(中国医科大学附属盛京医院)、赵光举(温州医科大学附属第一医院)、赵宏宇(中国医科大学附属盛京医院)、邢吉红(吉林大学第一医院)、郭舜奇(汕头市中心医院)、冒山林(复旦大学附属华山医院北院)、秦历杰(河南省人民医院)、聂时南(解放军东部战区总医院)、柴艳芬(天津医科大学总医院)、徐峰(山东大学齐鲁医院)、徐军(北京协和医院)、徐胜勇(北京协和医院)、谈定玉(江苏省苏北人民医院)、崇巍(中国医科大学附属第一医院)、曹钰(四川大学华西医院)、杨建中(新疆医科大学第一附属医院)、蒋龙元(中山大学孙

逸仙纪念医院)、商德亚(山东第一医科大学附属省立医院)、曾俊(四川省医学科学院·四川省人民医院)、彭鹏(新疆医科大学第一附属医院)、裴俏(中国急救医学杂志)、魏捷(武汉大学人民医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1285-1300. DOI:10.1016/S0140-6736(17)33293-2.
- [2] Feng LZ, Feng S, Chen T, et al. Burden of influenza-associated outpatient influenza-like illness consultations in China, 2006-2015: a population-based study[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2020, 14(2): 162-172. DOI:10.1111/irv.12711.
- [3] 吴双胜, 马春娜, 张莉, 等. 北京市成年流感样病例就诊行为及其经济负担研究[J]. *国际病毒学杂志*, 2019, 26(2): 82-86. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2019.02.003.
- [4] Li L, Liu YN, Wu P, et al. Influenza-associated excess respiratory mortality in China, 2010-15: a population-based study[J]. *Lancet Public Health*, 2019, 4(9): e473-e481. DOI:10.1016/S2468-2667(19)30163-X.
- [5] 中国医师协会急诊医师分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国人民解放军急救医学专业委员会, 等. 中国成人流行性感冒诊疗规范急诊专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(10): 1204-1217. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.10.006.
- [6] Balshem H, Helfand M, Schünemann H J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 401-406. DOI:10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.
- [7] Moghadami M. A narrative review of influenza: a seasonal and pandemic disease[J]. *Iran J Med Sci*, 2017, 42(1): 2-13. DOI:10.1038/srep15314.
- [8] Uyeki TM, Cox NJ. Global concerns regarding novel influenza A (H7N9) virus infections[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(20): 1862-1864. DOI:10.1056/NEJMp1304661.
- [9] Sharabi S, Drori Y, Micheli M, et al. Epidemiological and virological characterization of influenza B virus infections[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0161195. DOI:10.1371/journal.pone.0161195.
- [10] Zhao LC, Xia HZ, Huang JJ, et al. Features of nuclear export signals of NS2 protein of influenza D virus[J]. *Viruses*, 2020, 12(10): 1100. DOI:10.3390/v12101100.
- [11] Paules C, Subbarao K. Influenza[J]. *Lancet*, 2017, 390(10095): 697-708. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30129-0.
- [12] Gooskens J, Jonges M, Claas EC, et al. Prolonged influenza virus infection during lymphocytopenia and frequent detection of drug-resistant viruses[J]. *J Infect Dis*, 2009, 199(10): 1435-1441. DOI:10.1086/598684.
- [13] Asadi S, Gaaloul Ben Hnia N, Barre RS, et al. Influenza A virus is transmissible via aerosolized fomites[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4062. DOI:10.1038/s41467-020-17888-w.
- [14] 李佳, 徐钰, 陈余清, 等. 中国高致病性禽流感 A/H5N1 病毒感染患者的临床与预后[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2009, 32(05): 335-341.
- [15] 国家卫生和计划生育委员会, 国家中医药管理局. 流行性感冒诊疗方案(2018年版)[J]. *中国感染控制杂志*, 2018, 17(2): 181-184. DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2018.02.020.
- [16] 卫生部流行性感冒诊断与治疗指南编写专家组. 流行性感冒诊断与治疗指南(2011年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(10): 725-734. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2011.10.004.
- [17] Gu J, Xie ZG, Gao ZC, et al. H5N1 infection of the respiratory tract and beyond: a molecular pathology study[J]. *Lancet*, 2007, 370(9593): 1137-1145. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61515-3.
- [18] Centers for Disease Control and Prevention. Influenza (flu): clinical signs and symptoms of influenza[EB/OL]. (2019-03-08)[2022-11-22]. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/clinical.htm>.
- [19] Cox NJ, Subbarao K. Influenza[J]. *Lancet*, 1999, 354(9186): 1277-1282. DOI:10.1016/S0140-6736(99)01241-6.
- [20] Lorber B. Bacterial lung abscess[M]//Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Amsterdam: Elsevier, 2015: 855-859. DOI:10.1016/b978-1-4557-4801-3.00071-0.
- [21] Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza[J]. *Am J Med*, 2008, 121(4): 258-264. DOI:10.1016/j.amjmed.2007.10.040.
- [22] McAlister VC. H1N1-related SIRS? [J]. *CMAJ*, 2009, 181(9): 616-617. DOI:10.1503/cmaj.109-2028.
- [23] Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA[J]. *Lancet*, 2009, 374(9688): 451-458. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61304-0.
- [24] Zhou F, Li H, Gu L, et al. Risk factors for nosocomial infection among hospitalised severe influenza A (H1N1)pdm09 patients[J]. *Respir Med*, 2018, 134: 86-91. DOI:10.1016/j.rmed.2017.11.017.
- [25] Spencer S, Thompson MG, Flannery B, et al. Comparison of respiratory specimen collection methods for detection of influenza virus infection by reverse transcription-PCR: a literature review[J]. *J Clin Microbiol*, 2019, 57(9): e00027-e00019. DOI:10.1128/JCM.00027-19.
- [26] Chen MI, Barr IG, Koh GC, et al. Serological response in RT-PCR confirmed H1N1-2009 influenza a by hemagglutination inhibition and virus neutralization assays: an observational study[J]. *PLoS One*, 2010, 5(8): e12474. DOI:10.1371/journal.pone.0012474.
- [27] Fiore AE, Fry A, Shay D, et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2011, 60(1): 1-24.
- [28] Sha JP, Chen XW, Ren YJ, et al. Differences in the epidemiology

- and virology of mild, severe and fatal human infections with avian influenza A (H7N9) virus[J]. *Arch Virol*, 2016, 161(5): 1239-1259. DOI:10.1007/s00705-016-2781-3.
- [29] Uyeki TM. Preventing and controlling influenza with available interventions[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(9): 789-791. DOI:10.1056/NEJMp1400034.
- [30] Lai SJ, Qin Y, Cowling BJ, et al. Global epidemiology of avian influenza A H5N1 virus infection in humans, 1997-2015: a systematic review of individual case data[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(7): e108-e118. DOI:10.1016/S1473-3099(16)00153-5.
- [31] Meijer WJ, Linn FH, Wensing AM, et al. Acute influenza virus-associated encephalitis and encephalopathy in adults: a challenging diagnosis[J]. *JMM Case Rep*, 2016, 3(6): e005076. DOI:10.1099/jmmcr.0.005076.
- [32] McSwiney P, Purnama J, Kornberg A, et al. A severe neurological complication of influenza in a previously well child[J]. *BMJ Case Rep*, 2014, 2014: bcr2014206930. DOI:10.1136/bcr-2014-206930.
- [33] Ito N, Sato M, Momoi N, et al. Influenza A H1N1 pdm09-associated myocarditis during zanamivir therapy[J]. *Pediatr Int*, 2015, 57(6): 1172-1174. DOI:10.1111/ped.12712.
- [34] Wang JJ, Xu H, Yang XJ, et al. Cardiac complications associated with the influenza viruses A subtype H7N9 or pandemic H1N1 in critically ill patients under intensive care[J]. *Braz J Infect Dis*, 2017, 21(1): 12-18. DOI:10.1016/j.bjid.2016.10.005.
- [35] Hékimian G, Jovanovic T, Bréchet N, et al. When the heart gets the flu: Fulminant influenza B myocarditis: a case-series report and review of the literature[J]. *J Crit Care*, 2018, 47: 61-64. DOI:10.1016/j.jcrc.2018.06.001.
- [36] Centers for Disease Control and Prevention. Role of Laboratory Diagnosis of Influenza[EB/OL]. (2019-03-08)[2022-11-22]. <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/labrole.htm>.
- [37] Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders[J]. *Hematology*, 2009, 2009(1): 127-131. DOI:10.1182/asheducation-2009.1.127.
- [38] Irving SA, Vandermause MF, Shay DK, et al. Comparison of nasal and nasopharyngeal swabs for influenza detection in adults[J]. *Clin Med Res*, 2012, 10(4): 215-218. DOI:10.3121/cm.2012.1084.
- [39] Wright PF, Neumann G, Kawaoka Y, Orthomyxoviruses//Knipe DM, Howley PM. *Fields virology*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 1719-1721.
- [40] Liu T, Li N, Dong NN. How to obtain a nasopharyngeal swab specimen[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(3): e14. DOI:10.1056/NEJMc2015949.
- [41] World Health Organization. Collecting, Preserving and Shipping Specimens for the Diagnosis of Avian Influenza A (H5N1) Virus Infection Guide for Field Operations[EB/OL]. (2006). https://www.who.int/ihr/publications/CDS_EPR_ARO_2006_1/en/index.html.
- [42] Spencer S, Gaglani M, Naleway A, et al. Consistency of influenza A virus detection test results across respiratory specimen collection methods using real-time reverse transcription-PCR[J]. *J Clin Microbiol*, 2013, 51(11): 3880-3882. DOI:10.1128/JCM.01873-13.
- [43] LeBlanc JJ, Heinstein C, MacDonald J, et al. A combined oropharyngeal/nasopharyngeal swab is a suitable alternative to nasopharyngeal swabs for the detection of SARS-CoV-2[J]. *J Clin Virol*, 2020, 128: 104442. DOI:10.1016/j.jcv.2020.104442.
- [44] Uyeki TM, Hui DS, Zambon M, et al. Influenza[J]. *Lancet*, 2022, 400(10353): 693-706. DOI:10.1016/S0140-6736(22)00982-5.
- [45] Steining C, Kundi M, Aberle SW, et al. Effectiveness of reverse transcription-PCR, virus isolation, and enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of influenza A virus infection in different age groups[J]. *J Clin Microbiol*, 2002, 40(6): 2051-2056. DOI:10.1128/JCM.40.6.2051-2056.2002.
- [46] Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal rapid diagnostic testing for Influenza: information for clinical laboratory directors[EB/OL]. (2019-02-04)[2022-11-22]. <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/rapidlab.htm>.
- [47] Lucas PM, Morgan OW, Gibbons TF, et al. Diagnosis of 2009 pandemic influenza A (pH1N1) and seasonal influenza using rapid influenza antigen tests, San Antonio, Texas, April-June 2009[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(suppl_1): S116-S122. DOI:10.1093/cid/ciq027.
- [48] Treanor JJ. Influenza virus[M]//Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Disease*. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 2060.
- [49] López Roa P, Catalán P, Giannella M, et al. Comparison of real-time RT-PCR, shell vial culture, and conventional cell culture for the detection of the pandemic influenza A (H1N1) in hospitalized patients[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2011, 69(4): 428-431. DOI:10.1016/j.diagmicrobio.2010.11.007.
- [50] Centers for Disease Control and Prevention. Interim recommendations for clinical use of Influenza diagnostic tests during the 2009-10 Influenza season[EB/OL]. (2009-07-29)[2022-11-22]. http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/diagnostic_tests.htm.
- [51] Pollock NR, Duong S, Cheng AN, et al. Ruling out novel H1N1 influenza virus infection with direct fluorescent antigen testing[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(6): e66-e68. DOI:10.1086/644502.
- [52] Mahony JB. Detection of respiratory viruses by molecular methods[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2008, 21(4): 716-747. DOI:10.1128/CMR.00037-07.
- [53] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药局办公室. 关于印发流行性感 冒 诊 疗 方 案 (2018 年 版 修 订 版) 的 通 知 [EB/OL]. (2018-11-19)[2022-11-22]. <http://www.nhc.gov.cn/zxygj/s7653/201811/ddcb7962b5bc40fa8021009b8f72e8a7.shtml>.
- [54] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 《流行性感 冒 诊 疗 方 案 (2020 年 版) 》 修 订 说 明 [EB/OL]. (2020-11-04)[2022-11-22]. <http://www.nhc.gov.cn/zxygj/s7652m/202011/4669b15fd1f247b9bf977de7bad261eb.shtml>.
- [55] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area[J]. *JAMA*, 2020, 323(20): 2052-2059. DOI:10.1001/jama.2020.6775.

- [56] Ding Q, Lu PP, Fan YH, et al. The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(9): 1549-1555. DOI:10.1002/jmv.25781.
- [57] Burrell S, Hausfater P, Dres M, et al. Co-infection of SARS-CoV-2 with other respiratory viruses and performance of lower respiratory tract samples for the diagnosis of COVID-19[J]. *Int J Infect Dis*, 2021, 102: 10-13. DOI:10.1016/j.ijid.2020.10.040.
- [58] Li J, Kou Y, Yu XF, et al. Human co-infection with avian and seasonal influenza viruses, China[J]. *Emerg Infect Dis*, 2014, 20(11): 1953-1955. DOI:10.3201/eid2011.140897.
- [59] Zhu YF, Qi X, Cui LB, et al. Human co-infection with novel avian influenza A H7N9 and influenza A H3N2 viruses in Jiangsu Province, China[J]. *Lancet*, 2013, 381(9883): 2134. DOI:10.1016/S0140-6736(13)61135-6.
- [60] Sarda C, Palma P, Rello J. Severe influenza: overview in critically ill patients[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2019, 25(5): 449-457. DOI:10.1097/MCC.0000000000000638.
- [61] Pfister R, Kochanek M, Leygeber T, et al. Procalcitonin for diagnosis of bacterial pneumonia in critically ill patients during 2009 H1N1 influenza pandemic: a prospective cohort study, systematic review and individual patient data meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2014, 18(2): R44. DOI:10.1186/cc13760.
- [62] Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States[J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(5): 1487-1498. DOI:10.1097/CCM.0b013e3182416f23.
- [63] ANZIC Influenza Investigators, Webb SA, Pettilä V, et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(20): 1925-1934. DOI:10.1056/NEJMoa0908481.
- [64] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原 (PCT) 急诊临床应用的专家共识 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2012, 21(09): 944-951. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2012.09.005.
- [65] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 人感染 H7N9 禽流感诊疗方案 (2017 年第一版)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2017, 10(1):1-4. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2017.01.001.
- [66] Leung YH, To MK, Lam TS, et al. Epidemiology of human influenza A (H7N9) infection in Hong Kong[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2017, 50(2): 183-188. DOI:10.1016/j.jmii.2015.06.004.
- [67] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 762-774. DOI:10.1001/jama.2016.0288.
- [68] 姜慧, 于德山, 阮峰, 等. 中国 10 省 (市) 流感成年人住院病例的临床特征及重症危险因素分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(3): 216-221. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.03.006.
- [69] Pfister LC, Cecatti JG, Pacagnella RC, et al. Severe maternal morbidity due to respiratory disease and impact of 2009 H1N1 influenza A pandemic in Brazil: results from a national multicenter cross-sectional study[J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16: 220. DOI:10.1186/s12879-016-1525-z.
- [70] Katz MA, Gessner BD, Johnson J, et al. Incidence of influenza virus infection among pregnant women: a systematic review[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2017, 17(1): 192. DOI:10.1186/s12884-017-1333-5.
- [71] Aoki FY, Allen UD, Mubareka S, et al. Use of antiviral drugs for seasonal influenza: foundation document for practitioners-Update 2019[J]. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can*, 2019, 4(2): 60-82. DOI:10.3138/jammi.2019.02.08.
- [72] Wang C, Cao B, Liu QQ, et al. Oseltamivir compared with the Chinese traditional therapy maxingshigan-Yinqiaosan in the treatment of H1N1 influenza: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(4): 217-225. DOI:10.7326/0003-4819-155-4-201108160-00005.
- [73] Feng LZ, Shay DK, Jiang Y, et al. Influenza-associated mortality in temperate and subtropical Chinese cities, 2003-2008[J]. *Bull World Health Organ*, 2012, 90(4): 279-288B. DOI:10.2471/BLT.11.096958.
- [74] Fezeu L, Julia C, Henegar A, et al. Obesity is associated with higher risk of intensive care unit admission and death in influenza A (H1N1) patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Obes Rev*, 2011, 12(8): 653-659. DOI:10.1111/j.1467-789X.2011.00864.x.
- [75] Segaloff HE, Evans R, Arshad S, et al. The impact of obesity and timely antiviral administration on severe influenza outcomes among hospitalized adults[J]. *J Med Virol*, 2018, 90(2): 212-218. DOI:10.1002/jmv.24946.
- [76] Park JE, Ryu Y. Transmissibility and severity of influenza virus by subtype[J]. *Infect Genet Evol*, 2018, 65: 288-292. DOI:10.1016/j.meegid.2018.08.007.
- [77] Justel M, Socias L, Almansa R, et al. IgM levels in plasma predict outcome in severe pandemic influenza[J]. *J Clin Virol*, 2013, 58(3): 564-567. DOI:10.1016/j.jcv.2013.09.006.
- [78] Jong MDD, Simmons CP, Thanh TT, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia[J]. *Nat Med*, 2006, 12(10): 1203-1207. DOI:10.1038/nm1477.
- [79] Tang BM, Shojaei M, Teoh S, et al. Neutrophils-related host factors associated with severe disease and fatality in patients with influenza infection[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3422. DOI:10.1038/s41467-019-11249-y.
- [80] Xie Y, Yu Y, Zhao LL, et al. Specific cytokine profiles predict the severity of influenza A pneumonia: a prospectively multicenter pilot study[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 9533044. DOI:10.1155/2021/9533044.
- [81] Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group[J]. *JAMA*, 2000, 283(8): 1016-1024. DOI:10.1001/jama.283.8.1016.
- [82] Adisasmito W, Chan PK, Lee N, et al. Effectiveness of antiviral treatment in human influenza A (H5N1) infections: analysis of a Global Patient Registry[J]. *J Infect Dis*, 2010, 202(8): 1154-1160.

- DOI:10.1086/656316.
- [83] Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(6): 895-902. DOI:10.1093/cid/ciy874.
- [84] Cole JA, Loughlin JE, Ajene AN, et al. The effect of zanamivir treatment on influenza complications: a retrospective cohort study[J]. *Clin Ther*, 2002, 24(11): 1824-1839. DOI:10.1016/s0149-2918(02)80082-0.
- [85] Hsu J, Santesso N, Mustafa R, et al. Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Ann Intern Med*, 2012, 156(7): 512-524. DOI:10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00411.
- [86] Kohno S, Yen MY, Cheong HJ, et al. Phase III randomized, double-blind study comparing single-dose intravenous peramivir with oral oseltamivir in patients with seasonal influenza virus infection[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(11): 5267-5276. DOI:10.1128/AAC.00360-11.
- [87] Pizzorno A, Abed Y, Boivin G. Influenza drug resistance[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2011, 32(4): 409-422. DOI:10.1055/s-0031-1283281.
- [88] Xie HY, Yasseen AS 3rd, Xie RH, et al. Infant outcomes among pregnant women who used oseltamivir for treatment of influenza during the H1N1 epidemic[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 208(4): 293.e1-293.e7. DOI:10.1016/j.ajog.2013.01.015.
- [89] Graner S, Svensson T, Beau AB, et al. Neuraminidase inhibitors during pregnancy and risk of adverse neonatal outcomes and congenital malformations: population based European register study[J]. *BMJ*, 2017, 356: j629. DOI:10.1136/bmj.j629.
- [90] Tandel K, Sharma S, Dash PK, et al. Oseltamivir-resistant influenza A (H1N1)pdm09 virus associated with high case fatality, India 2015[J]. *J Med Virol*, 2018, 90(5): 836-843. DOI:10.1002/jmv.25013.
- [91] Centers for Disease Control and prevention. Interim guidance on testing and Specimen collection for patients with suspected infection with novel influenza a viruses with the potential to cause severe disease in humans[EB/OL]. (2022-03-08)[2022-11-22]. <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/severe-potential.htm>
- [92] Kadam RU, Wilson IA. Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(2): 206-214. DOI:10.1073/pnas.1617020114.
- [93] Nasser ZH, Swaminathan K, Müller P, et al. Inhibition of influenza hemagglutinin with the antiviral inhibitor arbidol using a proteomics based approach and mass spectrometry[J]. *Antivir Res*, 2013, 100(2): 399-406. DOI:10.1016/j.antiviral.2013.08.021.
- [94] Liu Q, Xiong HR, Lu L, et al. Antiviral and anti-inflammatory activity of arbidol hydrochloride in influenza A (H1N1) virus infection[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(8): 1075-1083. DOI:10.1038/aps.2013.54.
- [95] Blaising J, Polyak SJ, Pécheur EI. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update[J]. *Antivir Res*, 2014, 107: 84-94. DOI:10.1016/j.antiviral.2014.04.006.
- [96] Deng P, Zhong DF, Yu KT, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of the antiviral drug arbidol in humans[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(4): 1743-1755. DOI:10.1128/AAC.02282-12.
- [97] Leneva IA, Falynskova IN, Makhmudova NR, et al. Umifenovir susceptibility monitoring and characterization of influenza viruses isolated during ARBITR clinical study[J]. *J Med Virol*, 2019, 91(4): 588-597. DOI:10.1002/jmv.25358.
- [98] Pshenichnaya NY, Bulgakova VA, Lvov NI, et al. Clinical efficacy of umifenovir in influenza and ARVI (study ARBITR)[J]. *Ter Arkh*, 2019, 91(3): 56-63. DOI:10.26442/00403660.2019.03.000127.
- [99] Leneva IA, Burtseva EI, Yatsyshina SB, et al. Virus susceptibility and clinical effectiveness of anti-influenza drugs during the 2010-2011 influenza season in Russia[J]. *Int J Infect Dis*, 2016, 43: 77-84. DOI:10.1016/j.ijid.2016.01.001.
- [100] 王孟昭,蔡柏藩,李龙芸,等.阿比朵尔治疗流行性感冒的随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床研究[J].*中国医学科学院学报*, 2004, 26(3): 289-293.
- [101] Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(10): 913-923. DOI:10.1056/NEJMoa1716197.
- [102] Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y, et al. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(10): 1204-1214. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30004-9.
- [103] Komeda T, Takazono T, Hosogaya N, et al. Comparison of household transmission of influenza virus from index patients treated with baloxavir marboxil or neuraminidase inhibitors: a health insurance claims database study[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(11): e859-e867. DOI:10.1093/cid/ciaa1622.
- [104] Ikematsu H, Hayden FG, Kawaguchi K, et al. Baloxavir marboxil for prophylaxis against influenza in household contacts[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(4): 309-320. DOI:10.1056/NEJMoa1915341.
- [105] Mifsud EJ, Hayden FG, Hurt AC. Antivirals targeting the polymerase complex of influenza viruses[J]. *Antiviral Res*, 2019, 169: 104545. DOI:10.1016/j.antiviral.2019.104545.
- [106] Wang YM, Fan GH, Salam A, et al. Comparative effectiveness of combined favipiravir and oseltamivir therapy versus oseltamivir monotherapy in critically ill patients with influenza virus infection[J]. *J Infect Dis*, 2020, 221(10): 1688-1698. DOI:10.1093/infdis/jiz656.
- [107] Venkatesan S, Myles PR, Bolton KJ, et al. Neuraminidase inhibitors and hospital length of stay: a Meta-analysis of individual participant data to determine treatment effectiveness among patients hospitalized with nonfatal 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection[J]. *J Infect Dis*, 2020, 221(3): 356-366. DOI:10.1093/infdis/jiz152.
- [108] Katzen J, Kohn R, Houk JL, et al. Early oseltamivir after hospital admission is associated with shortened hospitalization: a 5-year

- analysis of oseltamivir timing and clinical outcomes[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(1): 52-58. DOI:10.1093/cid/ciy860.
- [109] Pizzomo A, Bouhy X, Abed Y, et al. Generation and characterization of recombinant pandemic influenza A (H1N1) viruses resistant to neuraminidase inhibitors[J]. *J Infect Dis*, 2011, 203(1): 25-31. DOI:10.1093/infdis/jiq010.
- [110] Carrat F, Duval X, Tubach F, et al. Effect of oseltamivir, zanamivir or oseltamivir-zanamivir combination treatments on transmission of influenza in households[J]. *Antivir Ther*, 2012, 17(6): 1085-1090. DOI:10.3851/IMP2128.
- [111] Dunstan HJ, Mill AC, Stephens S, et al. Pregnancy outcome following maternal use of zanamivir or oseltamivir during the 2009 influenza A/H1N1 pandemic: a national prospective surveillance study[J]. *BJOG*, 2014, 121(7): 901-906. DOI:10.1111/1471-0528.12640.
- [112] Wollenhaupt M, Chandrasekaran A, Tomianovic D. The safety of oseltamivir in pregnancy: an updated review of post-marketing data[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2014, 23(10): 1035-1042. DOI:10.1002/pds.3673.
- [113] Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, et al. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Lancet*, 2015, 385(9979): 1729-1737. DOI:10.1016/S0140-6736(14)62449-1.
- [114] Emily Rowe MBBS F, Ng PY, Chandra T, et al. Seasonal human influenza: treatment options[J]. *Curr Treat Options Infect Dis*, 2014, 6(3): 227-244. DOI:10.1007/s40506-014-0019-z.
- [115] Ing Lorenzini K, Desmeules J, Piguet V. Is pholcodine a dangerous cough suppressant? [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2015, 32(11): 749-750. DOI:10.1097/EJA.0000000000000306.
- [116] Okada T, Morozumi M, Matsubara K, et al. Characteristic findings of pediatric inpatients with pandemic (H1N1) 2009 virus infection among severe and nonsevere illnesses[J]. *J Infect Chemother*, 2011, 17(2): 238-245. DOI:10.1007/s10156-010-0115-z.
- [117] Sposato B, Croci L, Canneti E, et al. Influenza A H1N1 and severe asthma exacerbation[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2010, 14(5): 487-490.
- [118] Titova ON, Petrova MA, Shklyarevich NA, et al. Efficacy of Arbidol in the prevention of virus-induced exacerbations of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Ter Arkh*, 2018, 90(8): 48-52. DOI:10.26442/terarkh201890848-52.
- [119] Nakamura M, Yamanaka G, Kawashima H, et al. Clinical application of rapid assay of interleukin-6 in influenza-associated encephalopathy[J]. *Dis Markers*, 2005, 21(4): 199-202. DOI:10.1155/2005/671609.
- [120] Alsolami A, Shiley K. Successful treatment of influenza-associated acute necrotizing encephalitis in an adult using high-dose oseltamivir and methylprednisolone: case report and literature review[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2017, 4(3): ofx145. DOI:10.1093/ofid/ofx145.
- [121] Bergamino L, Capra V, Biancheri R, et al. Immunomodulatory therapy in recurrent acute necrotizing encephalopathy ANE1: is it useful? [J]. *Brain Dev*, 2012, 34(5): 384-391. DOI:10.1016/j.braindev.2011.08.001.
- [122] 中国医师协会急诊医师分会, 中国急性感染联盟. 2015 年中国急诊社区获得性肺炎临床实践指南 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24(12): 1324-1344. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2015.12.004.
- [123] Beutel G, Wiesner O, Eder M, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome as a major contributor to death in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection[J]. *Crit Care*, 2011, 15(2): R80. DOI:10.1186/cc10073.
- [124] Grohskopf LA, Alyanak E, Ferdinands JM, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the advisory committee on immunization practices, United States, 2021-22 influenza season[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2021, 70(5): 1-28. DOI:10.15585/mmwr.rr7005a1.
- [125] Rondy M, El Omeiri N, Thompson MG, et al. Effectiveness of influenza vaccines in preventing severe influenza illness among adults: a systematic review and meta-analysis of test-negative design case-control studies[J]. *J Infect*, 2017, 75(5): 381-394. DOI:10.1016/j.jinf.2017.09.010.
- [126] Boddington NL, Pearson I, Whitaker H, et al. Effectiveness of influenza vaccination in preventing hospitalization due to influenza in children: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(9): 1722-1732. DOI:10.1093/cid/ciab270.
- [127] Centers for Disease Control and Prevention. Summary of the 2017-2018 influenza season[EB/OL]. (2019-09-05)[2022-11-22]. <https://www.cdc.gov/flu/about/season/flu-season-2017-2018.htm>.

(收稿日期 : 2022-11-07)

(本文编辑 : 何小军)