



世界卫生组织

人类甲型禽流感（H5N1 亚型）病毒感染的临床管理

2007 年 8 月 15 日更新的建议

引言

自 2003 年下半年以来，全球多个大陆普遍出现了家禽和野生鸟类感染高致病性甲型禽流感病毒[H5N1 亚型，以下简称 A (H5N1)]的现象，从而增加了人类暴露于 A (H5N1) 病毒的风险，并导致感染 A (H5N1) 病毒的人数不断增加(1)。2006 年 6 月，世界卫生组织(WHO)发布了关于 A (H5N1) 病毒感染的药物治疗建议(2, 3)。本文综述了常用的药物治疗方案和支持性治疗方案，并根据人类 A (H5N1) 病毒感染的现有知识提出了病例管理建议。2005 年 3 月，首届 *WHO 人类 H5N1 感染咨询会议* 在越南河内召开(4)；2007 年 3 月，第 2 届 *WHO 人类感染 H5N1 型高致病性禽流感病毒临床诊断会议* 在土耳其安塔利亚举行(5)。本指导意见是在综合各种公开出版物以及受到该病侵袭的国家在上述两次会议上提交的 A (H5N1) 禽流感病例报告的基础上编撰而成。

本文件将取代 2004 年出版的《WHO 关于甲型流感（H5N1）感染者临床管理指南(暂定)》，并作为《WHO 药物治疗指南》的补充(2, 3)。

在第二届 WHO 咨询会议期间召集了工作组会议，针对 A (H5N1) 感染者的临床管理提出建议并制订标准。该工作组的专家分别来自危重症医学、呼吸、感染、儿科、公共卫生等领域，以及有直接治疗 A (H5N1) 禽流感患者经验的临床医生。由于有关人类感染 A (H5N1) 病毒的资料有限，补充了季节性流感、相关的动物模型、其他呼吸道病毒感染（如 SARS）以及伴随的相关综合征（尤其是急性呼吸窘迫综合征，ARDS）的资料和经验，作为所提建议的基础。

本文件提出的建议适用于当前人类 A (H5N1) 病毒感染呈散发的现状。如果获得更多的资料或疾病的流行模式发生了改变，对本建议将进行适当修订。¹

¹ 请访问 WHO—EPR—Publications 网页，查询本文件的最新版本和其他新的出版物
<http://www.who.int/csr/resources/publications/en/index.html>

概况

截至 2007 年 8 月，全球报告有 300 多人感染了 A（H5N1）禽流感病毒，不过，目前对这种疾病的认识仍然相当有限。呼吸衰竭是感染 A（H5N1）禽流感病毒的住院患者的主要并发症。目前尚无标准化的方案可用于 A（H5N1）禽流感病毒感染者的临床管理，许多患者的病情迅速进展为 ARDS 和多器官衰竭。累计病死率约为 60%（1）。

为更好地了解疾病发展的过程、确定适宜的治疗方案，必须实现临床诊疗和抗病毒治疗的标准化。由于当前公共卫生领域缺乏相关资料，从 A（H5N1）禽流感病毒感染者收集到的资料缺乏一致性，仅仅依据 A（H5N1）禽流感病毒感染者的临床报告来制订建议存在诸多问题。

要深入了解该疾病并实现最佳病例管理，必须对不同区域和国家患者的临床资料和治疗资料合作共享。只要有可能，应该前瞻性地收集临床资料和病毒学监测标本，以确定治疗方案的效果。WHO 对此可提供协助。报告临床所见和治疗转归将对 WHO 开展风险评估和制订病例管理指导意见有极大帮助。本文件配有供临床医师使用的报告表的样表以及提交给 WHO 的详细联系办法（欲获取文件可登录：

www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/clinicalmanage07/en/index.html）。

临床管理建议提要

- 磷酸奥司他韦（oseltamivir，达菲，奥塞米韦）仍然是推荐使用的首选抗病毒治疗药物。观察资料表明，在 A（H5N1）病毒感染的早期阶段，应用磷酸奥司他韦可以降低患者死亡率。此外，由于 AH5N1 病毒会在体内长期继续复制，所以对疾病后期的患者仍应使用磷酸奥司他韦。
- 根据不同的情况（特别是对伴发肺炎或有进展性疾病的患者）可以考虑采用改良的磷酸奥司他韦治疗方案，包括 2 倍以上常规剂量、¹延长治疗时间以及与金刚烷胺或金刚乙胺联合治疗[在 A（H5N1）病毒很可能对金刚烷类敏感的国家]。理想地，这样的治疗应在前瞻性资料收集的情况下进行。
- 不应常规使用皮质激素，但对有感染性休克合并肾上腺功能不全需要用升压药的患者，²可考虑使用该药。然而，长期或大剂量使用皮质激素可导致 A（H5N1）禽流感患者发生机会性感染或其他严重不良事件。
- 不应该预防性地使用抗生素。但是，如出现肺炎，则依据已出版的社区获得性肺炎循证指南给以适当的抗生素治疗。如有条件，对疑似合并细菌性感染的 A（H5N1）禽流感患者，应根据微生物检验结果指导抗生素的使用。
- 如果条件允许，应在患者初诊时和在整个诊疗期间常规进行血氧饱和度监测（如脉冲血氧饱和度监测和动脉血气分析），对低氧血症要及时吸氧予以纠正。

¹ 即每日 2 次，每次 150 mg（成人剂量）。

² 可使血管收缩并维持或升高血压的药物，如去甲肾上腺素、肾上腺素或多巴胺。

- A（H5N1）病毒感染相关的 ARDS 治疗应依据已出版的感染相关性 ARDS 循证指南，特别注意肺保护性机械通气策略。

表 1. 用于人类 A（H5N1）禽流感病毒感染临床管理的治疗方法

推荐使用的治疗方法	策略
抗病毒药	磷酸奥司他韦是首选的治疗药物。可考虑改良的治疗方案（见正文）。
抗生素	遵循已出版的指南对社区获得性肺炎（CAP）给以经验性抗生素治疗 ¹ （如，2~3 天）；待微生物检验结果指导进一步用药。
氧疗	监测血氧饱和度，可使用鼻导管或面罩氧疗使 SaO ₂ 维持在 90% 以上；
IPPV (有创正压通气)	对 ARDS 应尽早予以 IPPV 干预。使用肺保护性通气策略，即低潮气量、低压通气以防止气压伤，并采用保守性液体管理。
小剂量全身皮质激素	适用于难治性感染性休克合并 ARDS 的患者[（如，氢化可的松，200 mg/d，分次静脉滴注（每隔 6 小时一次，每次 50 mg），用于成人）]。
解热镇痛药 (非甾体抗炎药)	对乙酰氨基酚（扑热息痛）口服或栓剂，一般足以使大多数病例退热。
感染的控制	只要有吸入感染性气溶胶(aerosols)的风险，使用防护口罩（N95、FFP2 或等效产品）、防护镜、防护服、手套，以及气源性传播防护室或负压室。
不推荐使用的治疗方法	策略
金刚烷单药疗法	如有神经氨酸酶抑制剂，则不推荐采用金刚烷胺或金刚乙胺单药疗法。在 H5N1 病毒可能对金刚烷敏感的地区，可考虑采用联合治疗的方法（见正文）。
预防性使用抗生素 ¹	一般来说，不推荐使用。
NPPV (无创正压通气)	一般来说，不推荐使用（见正文）。
全身皮质激素	中-大剂量皮质激素治疗的益处尚未得到证实，有潜在的副反应，故不推荐使用。

¹使用抗生素以预防发生感染。

水杨酸类药物

在 18 岁以下的儿童和青少年，应避免使用水杨酸类药物（如阿司匹林和含阿司匹林的制剂），因其有引发瑞氏综合征（Reye Syndrome）的风险。

病例管理

1. 诊断

已经确认在动物中发生了 A（H5N1）禽流感病毒感染的国家或地区，对所有急性发热性呼吸道疾病患者鉴别诊断时，应考虑 A（H5N1）禽流感病毒感染的可能。同时，对任何可能曾经接触疑似或确诊的感染 A（H5N1）病毒患者或暴露于含该病毒标本者，在诊断时也应考虑本病。通常，A 型（H5N1）禽流感患者的体征和症状是非特异性的，需要详细询问接触史，例如：密切/直接接触病禽死禽、野生鸟类、其他重症患者；曾去 A（H5N1）禽流感活跃的地区旅行；在处理可能含有 A（H5N1）病毒标本的实验室中工作等(6)。

对单个患者进行诊断时，一般不推荐使用市售的、快速的、供治疗现场使用的检测方法。目前使用的检测方法对 A（H5N1）病毒感染者的敏感度低，而且快速检测结果阴性不能排除感染禽流感病毒的可能性（7），而阳性结果也不能将其与其他流感病毒的感染区分开来。供 H5N1 诊断用的标本应遵循 WHO 指导意见（8）收集，并在经认证具备 H5N1 诊断能力的实验室检验，如 WHO 合作中心或 H5 参比实验室（9）。从疑似 A（H5N1）禽流感患者采集多部位标本时（鼻腔、咽部标本、气管插管病人的气管内吸出物）最好在抗病毒治疗前采集，但不要因为标本采集而延误治疗。抗病毒治疗开始后还可采集呼吸道标本。同时立即通报公共卫生和医院主管部门。

2. 治疗场所

人感染 A（H5N1）禽流感病毒后通常迅速发展为肺炎，数天后出现呼吸衰竭。在医院治疗时，只要有可能，应在疾病初期对患者的临床状况，包括氧饱和度进行密切监测。一旦患者不再需要住院，可出院回家休养治疗。应教育指导患者家庭成员注意个人卫生并了解控制感染的方法，这点十分重要（详见 *Avian Influenza, Including Influenza A(H5N1), in Humans: WHO Interim Infection Control Guideline for Health Care Facilities and Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory diseases in health care, WHO interim guidelines*）（10, 11）。感染性病毒不仅已在呼吸道分泌物中检出，在血液、粪便和其他体液中也检出。对出院患者应通过家访或电话联系予以随访，以确保患者病情没有出现恶化或接触者中没有发生新发病例。A（H5N1）病毒在人体中的复制时间似乎较长，据记载可持续到发病后 15~17 天（4, 12, 13）。如果不使用皮质激素，免疫功能正常的 A（H5N1）病毒感染者可能会在发病 3 周内停止排出感染性病毒，但这还需要进一步的排毒资料予以证实。

3. 抗病毒治疗

3.1 磷酸奥司他韦

磷酸奥司他韦目前仅有口服制剂，仍为治疗A（H5N1）病毒感染的首选药物（2，3）。目前尚无关于磷酸奥司他韦或其他抗病毒药治疗A（H5N1）病毒感染者的对照临床试验资料。有限的观察性证据提示，早期使用磷酸奥司他韦治疗可能降低患者的死亡率（A Abdel-Ghafar, 个人通信, 2007）（14）。对疑似感染A（H5N1）病毒的患者根据临床情况,在病因获得确认前尽早开始治疗十分重要。一旦A（H5N1）疑似患者开始抗病毒治疗,应给予标准的5日疗程,除非是得出了其他诊断。两名A（H5N1）病毒感染初检呈阴性、采用磷酸奥司他韦治疗3天后好转的患者,在停用磷酸奥司他韦数日后出现了经实验室证实的A（H5N1）病毒相关性肺炎（A Naghdaliyev, 个人通信, 2007）。与无并发症的季节性流感不同,对于较晚期的感染A（H5N1）病毒患者也应给予磷酸奥司他韦治疗,因病毒复制的持续时间要比季节性流感更长（15）。

A（H5N1）禽流感与季节性流感比较,病毒复制水平更高、持续时间更长（12, 15）,目前还不清楚磷酸奥司他韦对A（H5N1）病毒感染的最佳治疗方案。磷酸奥司他韦治疗的标准剂量和疗程主要源于无并发症的季节性流感门诊患者的治疗研究。无并发症的季节性流感成人患者对较大剂量的磷酸奥司他韦（每日2次,每次150 mg）耐受良好,这是已获得批准的治疗方案,但未显示更好的临床或病毒学效果（16, 17）。A（H5N1）病毒感染的动物模型提示,增加磷酸奥司他韦的剂量并延长用药时间（8~10天,而不是5天）可更好控制病毒复制并获得较好的转归（18, 19）。然而,由于缺乏A（H5N1）病毒感染治疗的临床对照研究资料,还不能就不同于目前用于季节性流感的磷酸奥司他韦标准用药方案的其他用药方法提出肯定的推荐意见。因此,该抗病毒药疗法的用药时间应根据患者临床病程而定。如患者有持续发热且临床状况恶化,提示有持续的病毒复制;当然,也不排除混合细菌感染和其他院内并发症的可能性,对此应予以区别。如果在标准的5日疗程后未见临床改善,可将疗程再延长5日。

在部分A（H5N1）病毒感染者中观察到,虽然早期给予标准剂量的磷酸奥司他韦治疗（发病后1~3天内）,患者病情仍然进展并最终死亡。在至少1例早期治疗的患者中出现了磷酸奥司他韦耐药（个人通信, N Duc Hien and A Abdel-Ghafar, 2007）（12）。此外,目前尚不能确定重症患者是否能充分吸收磷酸奥司他韦。有限的证据表明,在治疗期间出现的磷酸奥司他韦耐药似乎与持续的病毒复制和较差的预后有关（12）。目前还不清楚增加磷酸奥司他韦的剂量是否有助于减少耐药现象的出现。治疗A（H5N1）病毒感染者时,可根据患者具体情况确定是否增加剂量,尤其是在患者已出现肺炎或临床上有病情进展的证据时。尚未在儿童中进行大剂量磷酸奥司他韦安全性的观察。提高剂量后可能带来的风险和潜在的效益有待在儿科A（H5N1）禽流感患者中进行验证,因为目前并不清楚磷酸奥司他韦是否有可能在青少年中引发严重的神经精神症状（即便很罕见）（20, 21）。

在健康成人,磷酸奥司他韦在胃和小肠的吸收率很高（22）。虽然磷酸奥司他韦的吸收和转化成活性形态的过程在无并发症的季节性流感不受影响,但在重症流感患者中（其中很多人可能有胃滞留）以及有腹泻或胃肠道功能紊乱的A（H5N1）禽流感患者中,磷酸奥司他韦的生物利用度尚不明了。特别是鼻饲用的磷酸奥司他韦口服制剂,其吸收率如何

目前尚无相关资料。在有胃滞留的重症患者中，可考虑放置鼻-空肠管，但这是一项技术难度高的有创技术，其价值尚不确定。定时采集血浆标本¹（或常规临床监测的剩余血样），以供检测磷酸奥司他韦羧酸盐的水平，将有助于评估磷酸奥司他韦在感染A（H5N1）病毒且伴有疑似胃肠道功能紊乱的患者中的吸收情况。²

3.2 其他抗病毒药

神经氨酸酶抑制剂 有关其他抗病毒制剂治疗A（H5N1）禽流感是否有效的资料有限。扎那米韦是一种局部使用（吸入型）的制剂，在体外实验和A（H5N1）病毒[包括耐磷酸奥司他韦的A（H5N1）病毒（23）]感染的动物模型中均显示出很高的活性。但迄今尚未在人类A（H5N1）禽流感患者中进行过研究。在重症下呼吸道感染或肺外病变的患者中给予多大剂量的口腔吸入型扎那米韦是一个需要着重解决的问题。雾化扎那米韦已在一小部分患有季节性流感的住院患者中使用，显示出较好的耐受性，但其临床疗效不确定（24）。在给A（H5N1）禽流感患者雾化吸入时，应采取严格的医院感染控制措施，以防止A（H5N1）病毒通过雾滴传播（10，11）。肠外给药的神经氨酸酶抑制剂目前正处于临床观察开发阶段（如静脉内扎那米韦或帕拉米韦），其血液浓度高并且给药方式可靠。鉴于它们在A（H5N1）动物模型中的活性、对某些耐磷酸奥司他韦变异株的抑制作用（25）以及在初步人体研究中显示的良好耐受性（26，27），如果可以获得并经药品监督管理部门批准，肠外扎那米韦或帕拉米韦有望替代口服磷酸奥司他韦成为治疗人类A（H5N1）病毒感染的首选药物。

金刚烷类（金刚烷胺和金刚乙胺）从1997年香港（特别行政区）的经验来看，如A（H5N1）病毒对金刚烷敏感，早期用金刚烷胺治疗可取得临床疗效（2，28）。不过，季节性流感的金刚烷胺单药疗法极有可能迅速导致病毒耐药。从全球来看，大多数A（H3N2）和部分A（H1N1）流感病毒已对金刚烷耐药（29，30）。此外，目前许多A（H5N1）病毒分离物已显示原发耐药。如果有神经氨酸酶抑制可供使用，则不建议使用金刚烷胺或金刚乙胺。

联合疗法 临床前研究表明，磷酸奥司他韦和金刚烷（金刚烷胺和金刚乙胺）联合用药可增强抗病毒活性，减少出现耐药（31），并且在对金刚烷敏感的A（H5N1）型病毒感染的小鼠动物模型中显示出较强的抗病毒效应和较长的存活时间（与单药疗法相比），（32）尽管所感染的病毒对金刚烷不具有耐药性。基于上述观察，如所在地区A（H5N1）病毒可能对金刚烷敏感，在患者出现肺炎或临床状况恶化时，可考虑采用磷酸奥司他韦联合某种金刚烷的标准剂量治疗。A（H5N1）病毒分离物1系（柬埔寨、泰国和越南）和2.1系中的大多数（印度尼西亚）对金刚烷耐药（A Klimov，个人通信，2007）。只有在当地正在流行的A（H5N1）病毒（2.2系和2.3系）可能对金刚烷敏感的前提下，才可考虑采取这一联合疗法，并应尽可能采集呼吸道系列标本，进行病毒学监测。

免疫疗法 在A（H5N1）感染的动物模型中，使用抗H5N1特异性抗体[中和性单克隆抗体或多克隆血清（恢复期或免疫接种后）]显示出一定疗效（33，34，35）。从1918年

¹应使用草酸钾-氟化钠真空抗凝管（血糖管）来测量磷酸奥司他韦羧酸盐。（Lindegardh N et al. Importance of collection tube during clinical studies of oseltamivir. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 2007, 5:1835-1836).

² WHO can help arrange testing of such samples. WHO可协助安排此类标本的检测。

大流行的经验来看，早期给予恢复期血制品可能对肺炎患者有一定的治疗价值（36）。两例A（H5N1）禽流感患者接受磷酸奥司他韦和取自A（H5N1）病毒患者的恢复期血浆后得以存活（Z. Gao, 个人通信, 2007）（37）。如使用免疫疗法，应尽可能在有严密的临床和系列病毒学监测的对照试验条件下进行。

3.3 病毒学监测

在治疗期间，迅速降低上呼吸道A（H5N1）病毒的RNA载量与良好的预后相关。如果病毒持续复制（有时与耐药有关），可导致患者死亡（12）。通过RT-PCR检测对病毒学应答的实时监测可望指导治疗，但目前要成为常规还不现实。如有可能，应考虑采集系列呼吸道标本〔咽拭子，气管内吸出物（如可能）〕，分别在治疗前、治疗开始后第4~5日以及第7~8日检测A（H5N1）病毒，以分析病毒是否清除或持续存在以及耐药情况。如当地实验室不具备相应的检测能力，这些临床标本可送至国家认可实验室或暂时贮存供日后在国家认可实验室或WHO H5参比实验室分析。WHO可协助¹标本的转运并确定适宜的实验室。这些标本日后还可用于评估病毒原始敏感性和可能出现的耐药现象。

4. 其他药物干预措施

4.1 抗生素

多数A（H5N1）病毒感染住院治疗的患者，初诊时有影像检查证实的肺炎。通常患者就诊时病因并不明确。由于确定社区获得性肺炎（CAP）的病因学需要一段时间，因此，应参照最新出版的全国性、国际性或专家小组制订的CAP治疗指南进行经验性抗生素治疗（文献38）。对入住ICU的患者，抗生素治疗需包括β-内酰胺类抗生素（头孢噻肟、头孢曲松、或氨苄西林/舒巴坦）加阿奇霉素或氟喹诺酮类的联合疗法（38）。不推荐对此类患者使用氟喹诺酮单药。抗生素的选择还要兼顾局部小环境的致病菌种类和药物敏感性。CAP的诊断通常包括血培养，痰涂片革兰氏染色和痰培养。根据局部小环境的致病菌和患者的接触史，可选用其他诊断性检测技术。

如果实验室检查没有发现CAP的细菌学证据，且诊断性检测证实存在A（H5N1）病毒感染，则可停止经验性抗生素治疗。然而，此前的抗生素治疗可能给微生物学检查带来一定的困难，从而影响这一治疗决策。对根据流行病学证据和/或临床特征疑似A（H5N1）病毒感染，但诊断性检测A（H5N1）病毒和CAP的病原体均呈阴性的患者，建议针对这两种可能，继续维持治疗等待进一步的微生物学检查，包括反复的上呼吸道和下呼吸道（如有条件,如气管内吸出物、痰、或需要时支气管肺泡灌洗液）取样送检得出结果（8）。

对不典型病例，即首发症状为发热，突出的胃肠道症状，或脑炎继发肺炎（39，40），或在发病头几天没有肺炎，不推荐使用抗生素。

对A（H5N1）病毒感染者不应当使用预防性抗生素，因临床疗效不确定，且可能形成耐药菌株并导致副作用。不过，流感病毒感染[包括A(H5N1)病毒感染]以及机械通气支持

¹见 http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/labtestsMarch07web.pdf。

增加了患者获得细菌性感染的可能性，表现为初始治疗改善后病情又出现恶化，发热迁延和难治性病程，或呼吸道分泌物改变。临床应高度怀疑这些感染性并发症，并通过呼吸道分泌物革兰氏染色和细菌培养予以确诊。抗生素的选择应根据局部小环境的致病菌种类和药物敏感性覆盖可能的病原体，如葡萄球菌、链球菌和院内革兰氏阴性杆菌。

4.2 免疫调节剂

全身皮质激素 全身皮质激素常用于治疗 A(H5N1) 疾病所致的急性肺损伤 (ALI/ARDS)，出发点是考虑到这类药物具有抗炎和抗纤维化的作用 (4, 41, 42, 43)。不过，迄今为止，其临床疗效并不确切，且多数接受过全身性皮质激素治疗的 A (H5N1) 病毒感染者业已死亡。当然，上报资料不完整，剂量和用药时机差别很大，以及其他混淆因素使这些发现难以解释。一项在越南 A (H5N1) 病毒感染者的小型随机研究发现，所有 4 例曾接受皮质激素治疗的患者均已死亡 (4)。迄今尚未发表过在 A (H5N1) 病毒感染的动物模型中进行的相关研究。因此，对皮质激素使用的推荐意见只能参考其它类似的综合征 (如 ARDS、败血症和 SARS) 的资料和文献。

皮质激素已被用于治疗其他呼吸道病毒性疾病。虽然皮质激素使用广泛，但并没有明确的证据表明对 SARS 患者具有临床疗效 (44)。有一项研究发现，SARS 患者静注氢化可的松后，第 2 周和第 3 周血浆 SARS-CoV RND 浓度比发病第 1 周仅接受安慰剂的 SARS 患者高 (45)。其他随机对照试验发现，皮质激素在 RSV¹ 和鼻病毒性疾病患者中使病毒廓清延迟 (46, 47, 48, 49)。这些研究提示，早期使用皮质激素使一些呼吸道病毒性疾病的病毒复制延长。此外，在 SARS 和其他疾病的患者中使用皮质激素出现了缺血性骨坏死和精神障碍等不良反应 (50, 51)。

大量的临床试验探讨了皮质激素是否能预防与 A (H5N1) 病毒感染无直接关系的急性肺损伤 (ALI) /ARDS (52, 53)，以及在早期和晚期 (纤维化) ALI/ARDS 的疗效。迄今未发现皮质激素能提高生存率 (54, 55)。大剂量使用皮质激素增加了继发感染的风险 (56, 57) 和感染相关的死亡率 (52)。近期一项小型试验报告称，小剂量较长时间使用甲强龙可能对早期 ARDS 有一定益处，但远期存活率并没有明显增加 (58)。这些发现有待更大规模的研究验证。美国国家心肺和血液研究所 (NHLBI)² ARDS 网络近期开展了一项随机安慰剂—对照研究，探讨甲强龙 (MP) 治疗 ARDS 的效果。在 ARDS 病程至少一周时进入观察的病人，MP 治疗组第 1 个月的脱机天数增加、无休克日增加、ICU 住院天数缩短。但是，在发生 ARDS 后 13 天及以后进入观察的患者中，MP 治疗组的 60 天和 180 天死亡率增加。与安慰剂组相比，MP 治疗的患者脱机后更容易再度上机，更易发生神经肌肉无力。总体来看，现有的证据不支持使用 MP 治疗早期或晚期 ALI/ARDS (59)。

有报道发现 A (H5N1) 病毒感染者可发生低血压和感染性休克 (42, 43)。大剂量皮质激素对与 A (H5N1) 病毒感染无关的感染性休克没有任何疗效 (52, 60)。然而，也有数项研究报告，感染性休克时肾上腺功能相对低下，SBP³ < 90 mmHg，充分补液后无改善，需心肌收缩药或血管收缩药支持 (61, 62, 63)。在对一项前瞻性研究进行回顾分析

¹ 呼吸道合胞病毒

² 见 <http://www.nhlbi.nih.gov/>

³ Systolic blood pressure, 收缩压

后发现，在感染性休克伴早期ARDS且短期促皮质素试验无反应的亚群中，小剂量皮质激素治疗7天，28天死亡率有显著降低。不过，对促皮质素试验有反应的患者，预后是相同的（61，64）。因此，可考虑采用替代剂量的皮质激素（等效于200~300mg/d氢化可的松，分次给予；常与50μg/d氟氢可的松联用，成人剂量）来治疗A（H5N1）病毒感染者的持续性感染性休克。

总之，大剂量皮质激素治疗 A（H5N1）病毒感染伴发肺炎或 ARDS 没有明确的临床疗效，反而可能导致严重的副反应，尤其出现是免疫抑制后 A（H5N1）病毒复制增强和继发感染以及骨骼肌肉的副作用。故大剂量类固醇激素不宜用于 A（H5N1）疾病的治疗。在治疗顽固性感染性休克时，可根据现行指南考虑采用较低剂量的类固醇激素，但其在儿科感染性休克的疗效尚不明确（65）。

其他免疫调节药物 A（H5N1）禽流感患者的血浆中有较高水平的促炎性细胞因子和趋化因子，且与上呼吸道病毒水平具有相关性（15）。有假设认为，这种“过强”或“失调”的宿主应答可以导致器官损伤和严重的A（H5N1）相关患病率/死亡率。细胞因子失调参与了脓毒血症和感染性休克的发病过程（66，67）。然而，多种免疫调节药物，如NSAIDs¹、生长激素、抗TNF²等，在治疗脓毒血症的疗效方面没有得到证实。目前尚无人类或相关的动物模型资料支持将这些药物用于A（H5N1）病毒感染。他汀类药物治疗脓毒血症目前正在评估中，但对CAP的疗效没有得到证实（68）。尚没有免疫调节药物治疗A（H5N1）病毒感染的临床对照研究。因此，建议对疗效未经证实的免疫调节药物不宜用于治疗A（H5N1）疾病。只有在A（H5N1）病毒感染者中进行严格的临床前研究明确某种免疫调节药物具有潜在的价值和安全性后，才能探索此类干预措施对于治疗A（H5N1）感染的效果。

解热镇痛药常用于 A（H5N1）病毒感染者，以减轻发热、肌痛和关节痛。在儿童和青少年（18岁以下）中应避免使用水杨酸类药物（包括阿司匹林和含阿司匹林的药品），因可能引发瑞氏综合征（见表1）。

4.3 噬血细胞现象（haemophagocytosis）和静脉免疫球蛋白

数例尸解报告证实，在死亡的 A（H5N1）病毒感染者中发现反应性噬血细胞现象（69，70），因此有人提出是否可以用细胞毒性药物依托泊苷来治疗 A（H5N1）疾病伴淋巴组织细胞增生性噬血综合征（haemophagocytic lymphohistocytosis, HLH）（71）。目前，A（H5N1）病毒感染者中出现噬血细胞现象的几率和预后尚未确定。HLH 的诊断标准包括：发热，脾大，全血细胞减少，高甘油三脂血症，低纤维蛋白原血症，骨髓、脾或淋巴结的噬血细胞增多，NK 细胞功能低下或消失，高铁蛋白血症，以及可溶性 CD25 水平升高（72）。进行经验性治疗前必须满足诊断标准。如 A（H5N1）病毒感染伴有嗜血细胞现象，可考虑静脉使用免疫球蛋白（ivIG）治疗。同时监测 ivIG 可能出现的并发症，如对肾功能的影响，血管栓塞事件（73，74，75）。鉴于潜在的风险，使用更强的免疫抑制剂治疗 A（H5N1）病毒感染相关的嗜血细胞现象，需请血液专科医师会诊。

¹ Non-steroidal anti-inflammatory drugs e.g. paracetamol, ibuprofen. 非甾体抗炎药，如对乙酰氨基酚、布洛芬

² Tumour necrosis factor 肿瘤坏死因子

5. 重症患者的支持疗法

A (H5N1) 病毒感染常引发严重、快速进展的呼吸衰竭，对 A (H5N1) 病毒感染伴 ALI/ARDS 患者的支持治疗非常重要。许多患者发生多器官衰竭，其中相当多的患者需要积极的器官支持。支持性治疗包括及时有效的氧疗和通气支持，尽最大可能减少气压伤，提供充足的肠内营养，防止并及时治疗院内感染，防止深静脉血栓形成和胃肠道出血，提供良好的护理。相关内容在重症脓毒血症和感染性休克的管理指南均有详细介绍 [如：Surviving Sepsis Campaign (76); 指南 2004 版(65)，目前正在更新)]。

5.1 氧疗

氧疗对中度和重度 A (H5N1) 禽流感患者的成功管理是必不可少的。应及早识别并纠正低氧血症，避免低氧血症的危害，改善预后。如可能，对初诊患者测定血氧饱和度，并在随后诊疗过程中对血氧饱和度进行系列监测。如不具备监测条件，对有呼吸窘迫临床表现的 A (H5N1) 感染者[如呼吸频率加快（年龄校正后）、意识状态改变（嗜睡或躁动）]给予氧疗。应特别注意识别儿科患者低氧血症的早期征象。如有监测血氧饱和度的条件，SaO₂应维持在 90%以上。

鼻导管给氧不能实现高流量氧疗，因此仅适合于轻度低氧血症的患者。重度低氧血症的患者需要通过面罩高流量给氧（例如 10 L/min）。有些患者很难依从面罩氧疗，因此需要护理人员（及患儿家长）的密切配合。不同制氧机输出的氧浓度和氧流量可能存在很大差异，不足以纠正重度低氧血症。如果病房没有管道氧，可使用大容量氧气瓶。WHO 从 1979 年即将氧气列入基本药品目录，但在有些国家仍未普遍供应。如无法获得医用氧，可使用工业用氧（通过面罩给氧），其前提是工业用氧符合本国的相关指南（77）。

5.2 通气支持

无创正压通气 (NPPV) NPPV 是 COPD 急性加重¹和心源性肺水肿的通气支持备选方案；对没有血流动力学改变的早期 ALI 患者，NPPV 也可作为过渡手段。但是，不建议经鼻或经面罩 NPPV 常规用于 A (H5N1) 病毒感染者的呼吸衰竭。此类患者发生 ARDS 的频率高，而且血流动力学不稳定和多器官衰竭都是 NPPV 的禁忌证。此外，NPPV 还有产气溶胶的潜在风险（见第 7.1 节）。NPPV 曾作为呼吸衰竭的临时措施用于 2 例 A (H5N1) 病毒感染者，没有引发院内感染，但这 2 例后来接受了有创通气支持（70，78）。如果临床医务人员决定用 NPPV，而且 2 个小时内临床状况没有改善，或未达到满意的血氧饱和度，应尽快改用有创正压通气 (IPPV)（见下文）。

有创正压通气(IPPV) 对 A (H5N1) 病毒感染伴 ARDS 的患者建议采用有创正压通气作为通气支持模式。IPPV 对于 A (H5N1) 禽流感患者的适应证与其它病因的肺炎相同。需接受 IPPV 的重症 A (H5N1) 病毒感染者，应转入具备与该疾病相当条件的医疗机构。要向医护人员提供充分培训，使他们熟悉如何管理呼吸衰竭和多器官功能衰竭的患者，掌握自身和病人家属的防护技术。

¹ Chronic obstructive pulmonary disease 慢性阻塞性肺病

在非 A (H5N1) 病毒感染伴 ARDS 的患者, 低潮气量低压通气策略已被证明可降低死亡率 (79)。肺保护性通气策略包括最大限度降低潮气量 (目标: 6 ml/kg 体重), 平台压不超过 30cm H₂O)。应调整呼吸频率以控制呼吸性酸中毒, 不刻意强调动脉二氧化碳分压 (PaCO₂)。可使用任何给氧浓度 (FiO₂), 使动脉血氧饱和度 (SaO₂, 脉冲血氧饱和度监测仪) >88%, 或动脉血氧分压 (PaO₂) > 55 mmHg (7.3kPa)。适当水平的呼气末正压 (PEEP) 实现肺泡复张。目前尚没有证据表明此类患者吸入较高浓度氧会发生氧中毒。

A (H5N1) 病毒感染重症患者似有较多的气胸发生 (80), 气压伤的问题在大容量 IPPV 尤为关注。肺复张和 PEEP 水平不能改善非 A (H5N1) 病毒感染 ARDS 患者的预后 (81, 82, 83)。目前, 在 ARDS 的管理中尚无标准的肺复张指导建议, 因此, 我们也没有针对 A (H5N1) 流感病毒感染伴 ARDS 肺复张提出建议。肺复张对个别患者可能有一定作用, 主管医师应注意根据病人肺部不同部位病变的具体情况做出治疗决策。

5.3 ALI/ARDS 的非通气治疗

在脓毒血症或感染性休克的早期, 当前规范的治疗 (64, 75) 包括积极补液, 及早给予器官-系统支持, 充分的氧疗 (84)。不过, 在发生 ALI/ARDS 的患者中, 与开放性补液策略相比, 保守性液体管理策略可以增加脱机天数, 改善氧合。不过, 有一项大型规模临床试验表明总体死亡率并无改变 (85)。在低蛋白血症的肺损伤患者中, 用白蛋白和利尿治疗可改善呼吸生理指标, 不过仍缺少关于预后方面的资料 (86)。

其它几种药物包括表面活性剂 (儿科 ALI 患者例外) (87)、磷酸二酯酶抑制剂和一氧化氮均不能改善 ARDS 患者的预后 (88)。其他潜在的 ALI 新药, 如活化蛋白 C、对肺泡液体具有清除作用的 β 肾上腺素受体激动剂, 正在研发之中 (88)。此外, 针对脓毒血症早期治疗的研究也在进行中。虽然尚不能肯定这些研究结果是否可以直接应用于治疗 A (H5N1) 疾病, 但可以提示哪些干预措施可能是有效的, 以及明确哪些干预措施不适用于本病。在获得这些资料之前, 建议不要在 A (H5N1) 疾病治疗中使用未经验证的药物。

6. 其它需要注意的问题

有关免疫功能低下者 (如 HIV 感染者或孕妇) 感染 A (H5N1) 病毒的临床病例经验相当有限。六例确诊 A (H5N1) 疾病的孕妇中, 4 人已经死亡, 其中 1 例接受了皮质激素治疗但未使用抗病毒药; 2 例自然流产, 但存活了下来 (J Gu, A Abdel-Ghafar, and J Farrar, 个人通信, 2007) (78)。对孕妇应以抗病毒药治疗为主 (2, 3), 辅以支持性治疗。

7. 感染控制问题/隔离设施

所有直接或密切¹接触疑似或确诊的 A (H5N1) 病毒感染者的医护人员应遵守适当的防护措施²。在对 A (H5N1) 病毒感染者实施会产生气溶胶的操作时, 医护人员应佩戴防

¹在 1 米的距离内

² 详见 *Avian Influenza, Including Influenza A(H5N1), in Humans: WHO Interim Infection Control Guideline for Health care Facilities*. (http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/infectioncontrol1/en/index.html)

护镜、防护服、手套和经美国职业安全与卫生研究所（NIOSH）认证的防护口罩（N95、EU FFP2 或等效产品）。此外，操作应在具备气源性传播防护措施的操作室内（机械通气或自然通风的操作室应至少每小时换气 12 次，并保证气流安全性）、通气良好的单间或负压室内（如有条件）进行。

7.1 通气支持期间特殊的感染控制问题

较早的一些研究提示，气管内插管以及 NPPV 和氧疗可能是 SARS 院内传播的危险因素。当然，在这些研究中，间断使用个人防护设备（PPE）也是一个重要的混杂变量（89, 90, 91）。面罩氧疗也有可能扩散感染性气溶胶（92, 93）。有呼气口和高效过滤器（HEPA）的面罩可以减少气溶胶的生成（94）。N95 防护口罩通过增设一个多管阀组（单向进气阀、进氧孔和贮氧袋）可得到改良。经改良的 N95 防护口罩可提高吸入氧气的浓度，同时保持有效的过滤和隔离能力，在临床上等效于纯氧面罩(95)。

如有条件，呼吸机的出气口应连接HEPA过滤器，并使用密闭式气管内吸痰装置，以减少感染性气溶胶的生成和扩散。需要着重指出的是，为最大限度减少发生院内感染的风险，应在施行氧疗或NPPV期间保持病房充分通风。如要使用NPPV，尽可能用配有头盔和呼气口HEPA过滤器的密闭式系统。

参考文献

1. World Health Organization. Update: WHO-confirmed human cases of avian influenza A (H5N1) infection, 25 November 2003–24 November 2006. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82:41–48.
2. World Health Organization. *WHO Rapid Advice Guidelines on pharmacological management of humans infected with avian influenza A (H5N1) virus*. May 2006.
http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/pharmamanagement/en/index.html accessed July 2007
3. Schünemann H, et al. WHO Rapid Advice Guidelines for pharmacological management of sporadic human infection with avian influenza A (H5N1) virus. *Lancet Infectious Diseases*, 2007, 7:21–31.
4. Writing Committee of the World Health Organization Consultation on Human Influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *New England Journal of Medicine*, 2005, 353:1374–1385.
5. World Health Organization. *The Second WHO Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus*. March 2007.
http://www.who.int/csr/disease/influenza/meeting2007_03_19/en/index.html accessed July 2007
6. World Health Organization. *WHO guidelines for investigation of human cases of avian influenza A(H5N1)*. January 2007.
http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_EPR_GIP_2006_4/en/index.html accessed July 2007
7. World Health Organization. *WHO recommendations on the use of rapid testing for influenza diagnosis*. July 2005.
http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/rapid_testing/en/index.html accessed July 2007
8. World Health Organization. *Collecting, preserving and shipping specimens for the diagnosis of avian influenza A(H5N1) virus infection*. October 2006.
http://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/WHO_CDS_EPR_ARO_2006_1/en/index.html accessed July 2007
9. World Health Organization. *WHO reference laboratories for diagnosis of influenza A/H5 infection*. May 2006
http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/referencelabs/en/ accessed July 2007
10. World Health Organization. *Avian Influenza, Including Influenza A(H5N1), in Humans: WHO Interim Infection Control Guideline for Health Care Facilities*. May 2007.
http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/infectioncontrol1/en/index.html accessed July 2007

11. World Health Organization. *Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory diseases in health care. WHO Interim Guidelines, June 2007.* http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CD_EPR_2007_6/en/index.html accessed July 2007
12. de Jong M et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *New England Journal of Medicine*, 2005, 353:2667–2672.
13. Uiprasertkul M et al. Influenza A H5N1 replication sites in humans. *Emerging Infectious Diseases*, 2005, 11:1036-1041.
14. Sedyaningsih E et al. Clinical features of avian influenza A(H5N1) infection in Indonesia, July 2005 – April 2007. Abstract Book: Options for the Control of Influenza VI 2007, Abstract P1532:329.
15. de Jong M et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nature Medicine*, 2006, 12:1203–1207.
16. Treanor J et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283:1016–1024.
17. Nicholson K et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet*, 2000, 355:1845–1850.
18. Yen H et al. Virulence may determine the necessary duration and dosage of oseltamivir treatment for highly pathogenic A/Vietnam/1203/04 influenza virus in mice. *Journal of Infectious Diseases*, 2005, 192:665–672.
19. Govorkova E et al. Efficacy of oseltamivir therapy in ferrets inoculated with different clades of H5N1 influenza virus. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 2007, 51:1414–1424.
20. Department of Health and Human Services, U.S. Food and Drug Administration, 2006. Safety Alerts for drugs, biologics, medical devices, and dietary supplement, Tamiflu (oseltamivir phosphate) <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#tamiflu> accessed July 2007
21. Okumura A et al. Oseltamivir and delirious behavior in children with influenza. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006, 25:572.
22. Oo C et al. Pharmacokinetics and delivery of the anti-influenza prodrug oseltamivir to the small intestine and colon using site-specific delivery capsules. *International Journal of Pharmaceutics*, 2003, 257:297–299.
23. Le Q et al. Avian flu: isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature*, 2005, 437:1108.

24. Ison M et al. Safety and efficacy of nebulized zanamivir in hospitalized patients with serious influenza. *Antiviral Therapy*, 2003, 8:183–190.
25. Mishin V, Hayden F, Gubareva V. Susceptibilities of antiviral-resistant influenza viruses to novel neuraminidase inhibitors. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 2005, 49:4515–4520.
26. Cass L, Efthymiopoulos C, Bye A. Pharmacokinetics of zanamivir after intravenous, oral, inhaled or intranasal administration to healthy volunteers. *Clinical pharmacokinetics*, 1999, 36(Sup1):1-11.
27. Calfee D et al. Safety and efficacy of intravenous zanamivir in preventing experimental human influenza A virus infection. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 1999, 43:1616–1620.
28. Chan P. Outbreak of avian influenza A(H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clinical Infectious Diseases*, 2002, 34(Suppl 2):S58–64.
29. Bright RA et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A(H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. *Lancet*, 2005, 366:1175–1181.
30. Deyde V et al. Surveillance of resistance to adamantanes among influenza A(H3N2) and A(H1N1) viruses isolated worldwide. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196:249–257.
31. Ilyushina N et al. Combination chemotherapy, a potential strategy for reducing the emergence of drug-resistant influenza A variants. *Antiviral Research*, 2006, 70:121–131.
32. Ilyushina N et al. Amantadine-oseltamivir combination therapy for H5N1 influenza virus infection in mice. *Antiviral Therapy*, 2007, 12:363-370.
33. Lu J et al. Passive immunotherapy for influenza A H5N1 virus infection with equine hyperimmune globulin F(ab')₂ in mice. *Respiratory Research*, 2006, 7:43.
34. Hanson B et al. Passive immunoprophylaxis and therapy with humanized monoclonal antibody specific for influenza A H5 hemagglutinin in mice. *Respiratory Research*, 2006, 7:126.
35. Simmons CP et al. Prophylactic and therapeutic efficacy of human monoclonal antibodies against H5N1 influenza. *PLoS Medicine*, 2007, 4(5): e178.
36. Luke T et al. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Annals of Internal Medicine*, 2006, 145:599–609.
37. Kong L. Successful treatment of avian influenza with convalescent plasma. *Hong Kong Medical Journal*, 2006, 12:489.
38. Mandell L et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 44(Suppl 2):S27-72.

39. de Jong M et al. Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *New England Journal of Medicine*, 2005, 352:686-691.
40. Apisarnthanarak A et al. Atypical avian influenza (H5N1). *Emerging Infectious Diseases*, 2004, 10:1321-1324.
41. Yuen K et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet*, 1998, 351:467-471.
42. Chotpitayasunondh T et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerging Infectious Diseases*, 2005, 11:201-209.
43. Hien TT et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *New England Journal of Medicine*, 2004, 350:1179-1188.
44. Stockman L, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Medicine*, 2006, 3:e343.
45. Lee N et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *Journal of Clinical Virology*, 2004, 31:304-309.
46. Buckingham S et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of dexamethasone in severe respiratory syncytial virus (RSV) infection: effects on RSV quantity and clinical outcome. *Journal of Infectious Diseases*, 2002, 185:1222-1228.
47. Gustafson L et al. Oral prednisone therapy in experimental rhinovirus infections. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1996, 97:1009-1014.
48. Puhakka T et al. The common cold: effects of intranasal fluticasone propionate treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1998, 101:726-731.
49. Domachowske J et al. Glucocorticoid administration accelerates mortality of pneumovirus-infected mice. *Journal of Infectious Diseases*, 184:1518-1523.
50. Hong N, Du X. Avascular necrosis of bone in severe acute respiratory syndrome. *Clinical Radiology*, 2004, 59:602-608.
51. Lee D et al. Factors associated with psychosis among patients with severe acute respiratory syndrome: a case-control study. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39:1247-1249.
52. Bone R et al. Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. *Chest*, 1987, 92:1032-1036.
53. Luce J et al. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *American Review of Respiratory Disease*, 1988, 138:62-68.
54. Bernard G et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 1987, 317:1565-1570.

55. Meduri G et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 1998, 280:159–165.
56. Sprung C et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. A prospective, controlled study. *New England Journal of Medicine*, 1984, 311:1137–1143.
57. Wang H et al. Fatal aspergillosis in a patient with SARS who was treated with corticosteroids. *New England Journal of Medicine*, 2003, 349:507–508.
58. Meduri G et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS results of a randomized controlled trial. *Chest*, 2007, 131:954–963.
59. Steinberg K et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354:1671–1684.
60. Cronin L et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Critical Care Medicine*, 1995, 23:1430–1439.
61. Annane D et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *Journal of the American Medical Association*, 2002, 288:862–871.
62. Keh D et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2003, 167:512–520.
63. Annane D et al. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*, 2004, 329:480.
64. Annane D, Sebille V, Bellissant E, for the Ger-Inf-05 Study group. Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine*, 2006, 34:22–30.
65. Dellinger R et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine*, 2004, 32:858–873.
66. Dinarello C. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. *Chest*, 1997, 112(6 Suppl):321S–329S.
67. Bone R, Grodzin C, Balk R. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*, 1997, 112:235–243.
68. Majumdar S et al. Statins and outcomes in patients admitted to hospital with community acquired pneumonia: population based prospective cohort study. *British Medical Journal*, 2006, 333:999.
69. To K et al. Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus. *Journal of Medical Virology*, 2001, 63:242–246.

70. Peiris J et al. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet*, 2004, 363:617–619.
71. Henter J et al. Cytotoxic therapy for severe avian influenza A (H5N1) infection. *Lancet*, 2006, 367:870-873.
72. Henter J-I et al. Review: HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*, 2007, 48:124–131.
73. Dalakas M, Clark W. Strokes, thromboembolic events, and IVIg: rare incidents blemish an excellent safety record. *Neurology*, 2003, 60:1736–1737.
74. Hefer D, Jaloudi M. Thromboembolic events as an emerging adverse effect during high-dose intravenous immunoglobulin therapy in elderly patients: a case report and discussion of the relevant literature. *Annals of Haematology*, 2004, 83:661–665.
75. Marie I et al. Intravenous immunoglobulin-associated vena cava thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*, 2006, 96:849–851.
76. Society of Critical Care Medicine. *Surviving Sepsis Campaign*. 2004.
<http://www.survivingsepsis.org> accessed July 2007
77. World Health Organization. *Oxygen therapy for acute respiratory infections in young children in developing countries. Review of the use of oxygen therapy*, 1993.
http://www.who.int/child-adolescent-health/New_Publications/CHILD_HEALTH/WHO_ARI_93.28.htm#1 accessed July 2007
78. Shu Y, Yu H, Li D. Lethal avian influenza A (H5N1) infection in a pregnant woman in Anhui Province, China. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354:1421–1422.
79. The ARDS Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2000, 342:1301–1308.
80. Gruber P, Gomersall C, Joynt G. Avian influenza (H5N1): implications for intensive care. *Intensive Care Medicine*, 2006, 32:823–829.
81. Brower R et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2004, 351:327–336.
82. Brower R et al. Effects of recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome ventilated with high positive end-expiratory pressure. *Critical Care Medicine*, 2003, 31:2592–2597.
83. Gattinoni L et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354:1775–1786.
84. Rivers E et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine*, 2001, 345:1368–1377.

85. The ARDS Network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354:2564–2575.
86. Martin G et al. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Critical Care Medicine*, 2005, 33:1681–1687.
87. Willson D et al. Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 2005, 293:470–476.
88. Calfee C, Matthay M. Nonventilatory treatments for acute lung injury and ARDS. *Chest*, 2007, 131:913–920.
89. Fowler R et al. Transmission of severe acute respiratory syndrome during intubation and mechanical ventilation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2004, 169:1198–1202.
90. Hugonnet S, Pittet D. Transmission of severe acute respiratory syndrome in critical care: do we need a change? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2004, 169:1177–1178.
91. Yu IT et al. Why did outbreaks of severe acute respiratory syndrome occur in some hospital wards but not in others? *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 44:1017–1025.
92. Hui DS et al. Airflows around oxygen masks: A potential source of infection? *Chest*, 2006, 130:822–826.
93. Hui DS et al. Exhaled air dispersion during oxygen delivery via a simple oxygen mask. *Chest*, 2007, 132:540–546.
94. Somogyi R et al. Dispersal of respiratory droplets with open vs closed oxygen delivery masks: implications for the transmission of severe acute respiratory syndrome. *Chest*, 2004, 125:1155–1157.
95. Mardimae A et al. Modified N95 mask delivers high inspired oxygen concentrations while effectively filtering aerosolized microparticles. *Annals of Emergency Medicine*, 2006, 48:391–399.

附录 1

文件起草小组

John Beigel	National Institutes of Health, Maryland, United States of America
Julian Bion	University of Birmingham and University Hospital Birmingham Foundation Trust, United Kingdom
Jean-Daniel Chiche	Hôpital Cochin, Paris, France
Zhancheng Gao	Peking University People's Hospital, Beijing, China
Frederick Hayden	WHO Global Influenza Programme, WHO, Geneva, Switzerland (Secretariat of Consultation)
David S Hui	The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China.
Simon Mardel	Leicester Royal Infirmary, Leicester, United Kingdom
Nikki Shindo	WHO Global Influenza Programme, WHO, Geneva, Switzerland (Secretariat of Consultation)
Herbert Wiedemann	Cleveland Clinic, Ohio, United States of America

外部评阅人

Abdel-Nasser Abdel-Ghafar	Ministry of Health and Population, Cairo, Egypt
Menno de Jong	Oxford University Clinical Research Unit, Ho Chi Minh City, Viet Nam
Jeremy Farrar	Oxford University Clinical Research Unit, Ho Chi Minh City, Viet Nam
Elena Govorkova	St. Jude Children's Research Hospital, Tennessee, United States of America
Peter Horby	Oxford University Clinical Research Unit, National Institute for Infectious and Tropical Diseases, Hanoi, Viet Nam
Arnold Monto	University of Michigan School of Public Health, Michigan, United States of America
Angus Nicoll	European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, Sweden
Hitoshi Oshitani	Tohoku University, Sendai, Japan
Masato Tashiro	National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan
Tim Uyeki	Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, United States of America
Robert Webster	St. Jude Children's Research Hospital, Tennessee, United States of America
KY Yuen	University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China