

· SARS 专论 ·

严重急性呼吸综合征及与老年多器官功能衰竭的关系

王士雯 李泱 李彦华 高伟 薛桥 邱萍 钱小顺 赵玉生 卢才义 谭端军

【摘要】 SARS 相关冠状病毒引起严重急性呼吸综合征(SARS)。该病毒在患者痰液中含有量最高,在咽喉部和血浆中分布较少,在患者粪便中可长时间存活。微尘和飞沫是主要传播途径。合并多种基础疾病的老年 SARS 患者易于发生老年多器官功能衰竭(MOFE)可能是其高病死率的主要原因。老年 SARS 患者启动 MOFE 的主要机制可能为组织细胞缺氧、血液中内毒素水平升高和全身炎症反应水平、老年人器官储备功能降低。

【关键词】 严重急性呼吸综合征; SARS 相关病毒; 老年多器官功能衰竭

Severe acute respiratory syndrome and multiple organ failure in the elderly

WAGN Shiwen, LI Yan, LI Yanhua, GAO Wei, XUE Qiao, QIU Ping,

QIAN Xiaoshun, ZHAO Yusheng, LU Caiyi, TAN Duanjun

Institute of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

【Abstract】 Severe acute respiratory syndrome (SARS) is caused by SARS-related coronavirus. The viral RNA concentration is high in sputum, while low in serum and throat swabs of the patients. Another feature of the virus is its long-term presence in patients' stool. The aged SARS patients with many concomitant diseases tend to develop multiple organ failure in the elderly (MOFE), which may account for the high mortality in the aged patients with SARS. The occurrence of MOFE in the aged SARS patients is thought to be related to several factors including the hypoxia of the tissues or cells, the high level of endotoxin in blood, and the impairment of organ function and systemic inflammatory reaction in the aged.

【Key words】 severe acute respiratory syndrome; SARS-associated coronavirus; multiple organ failure in the elderly

严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS),又名非典型肺炎(atypical pneumonia),是一种严重的呼吸道传染病,急性病死率达 6.9%。全世界 33 个国家和地区已有 7 447 人受到侵害,死亡 552 人^[1~5]。自 2002 年 11 月 16 日至 2003 年 5 月 13 日,我国发现 SARS 患者 5 086 例,病死 262 例。它不仅威胁着广大人民的身体健康和日常生活,而且使我国社会 and 经济发展蒙受巨大冲击。

1 SARS 的主要临床表现和病理生理学特征

SARS 由新的冠状病毒感染引起,发病率高、发

病急、传播快、易感人群普遍,并有较高的病死率^[6,7]。主要症状为发热、寒战、肌痛、咳嗽、呼吸困难、头痛、血氧不足等。胸片显示双侧肺阴影,肺组织弥散性损伤,包括细胞膜透明样改变,浸润性单核细胞间质炎症,小泡剥脱性间质肺炎,一些患者还有小气道坏死性炎症,小泡间质出现多核细胞,这些细胞的胞浆中含有大量空泡,并在细胞核周围附着^[8~11]。Lee 等^[12]对香港 138 例 SARS 患者研究发现,各症状发生的比例为:100%发热,73.2%寒战,60.9%肌痛,50%咳嗽、头痛,69.6%淋巴细胞降低,44.8%血小板减少,71.0%乳酸脱氢酶增加,32.1%肌酸激酶升高。另有报道 SARS 患者的 C-反应蛋白水平、血中 IgM 和 IgG 滴度增加。

2 SARS 的病因学分析

2.1 病原体的鉴别 美国疾病控制和预防中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)^[13]将

作者单位:100853 北京,解放军总医院老年心血管病研究所

作者简介:王士雯,女,教授,主任医师,解放军总医院老年心血管病研究所所长,中国工程院院士

通讯作者:王士雯,电话:010-66936761

香港等地 19 名 SARS 患者的血浆、血清、口咽液、鼻咽液、死者脏器分别在 Vero E6, NCIH292, MDCK, LLC-MK12 及 B95-8 细胞系中及 ICR 乳鼠脑组织和腹腔内进行培养,应用组织病理学、电镜、血清学、聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR)、逆转录-聚合酶链反应 (reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR) 和实时定量 PCR 等技术进行鉴定,同时以 CDC 血清库健康标本作为对照。结果显示,该病原体不同于任何已知的细菌、衣原体、支原体、真菌和病毒。进一步研究发现其属于冠状病毒科,但又不同于已知人类冠状病毒 229E 和 OC43,推测其为一新型的冠状病毒。

该冠状病毒的结构特征为:长 80~140nm,宽 20~40nm,细胞内含粗面内质网和囊泡,在胞浆膜表面聚集和粘附着成簇的颗粒,所以表面不光滑^[14]。因为在抗击 SARS 斗争中 Dr. Carlo Urbani 去世,因此,将该病毒命名为 Urbani SARS 相关冠状病毒或 SARS 相关冠状病毒 (SARS-associated coronavirus),见图 1。

Drosten 等^[15]用免疫荧光抗体检测也证实其为一种冠状病毒(图 2)。他们对康复期患者鼻咽、支气管分泌物及血清进行体外细胞、鸡胚卵和乳鼠脑内培养,并用 RT-PCR 鉴定发现其具有与副粘病毒、人冠状病毒 OC43 和 229E 等不同的新序列,认为是一个独立的冠状病毒,由于此标本源于 Frankfurt 家族,因此,将此病毒命名为 FFM-ic 冠状病毒。

2.2 新型冠状病毒的分子生物学鉴定 Ksiazek 等^[16]采用冠状病毒非特异性检测引物及 SARS 专属引物,用 PCR, RT-PCR 和实时定量 PCR 等分子生物学技术研究显示, SARS 相关冠状病毒由 405

个核苷片段组成,可以对一般冠状病毒的非特异检测引物 IN-2 和 IN-4 产生反应。对该病毒核苷序列简化树的内部分枝采用微矩阵分析证实,其具有不同于任何已知冠状病毒的结构,但它的氨基酸序列却与已知冠状病毒有 78% 的同源性。系统发生学分析显示,其与已知的 I, II, III 类冠状病毒家族没有密切关系。

Drosten 等^[15]采用 15 套不同的 RT-PCR 反应系列,在非特异性条件下,获得了 3 个新片段,其中 2 个片段长度约 300 个核苷,第 3 个为 90 核苷,分别被定义为 BNI-1 和 BNI-2,见表 1。

进一步的研究显示, BNI-1 序列约 39% 与猪冠状病毒 (NC-003045) 同源, 46% 与猪传染性痢疾病毒同源。用 PCR 技术对 Urbani SARS 相关冠状病毒和 BNI-1 的 RNA 扩增,显示 2 个片段的 RNA 分子非常相近,他们推测 Urbani SARS 相关冠状病毒与 BNI-1 可能是同一病毒基因,二者之间的关系见图 3。

2.3 新型冠状病毒在体内的分布及传播 定量 RT-PCR 显示病毒在痰中分布最高,每毫升痰约有近 1 亿个该病毒拷贝,提示,病毒最初潜伏于呼吸道。且发现痰中病毒浓度越高,患者病情越重。该病毒在咽喉部和血浆中分布较少,取有明显症状患者的血液,经超速离心浓缩的样本用 PCR 也可检测出该病毒,但含量较低。对康复期患者的检测发现该病毒可在粪便中长时间存活^[17],见表 2。

虽然确切传播机制尚不清楚,但 SARS 相关冠状病毒的传播与患者近距离接触密切相关,其中微尘和飞沫直接或间接的传播起到关键性作用,如同居一室,护理人员,与患者接触时没有防护的人员感

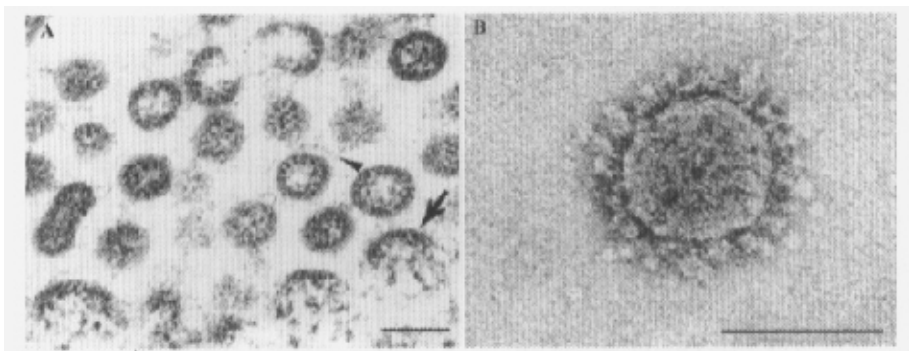


图 1 SARS 相关冠状病毒超微结构

注:A:箭头指示粗面内质网和表面由螺旋核蛋白组成的特征环;B:病毒颗粒带有螺旋核蛋白样和棒状结构。线段长度示 100nm。

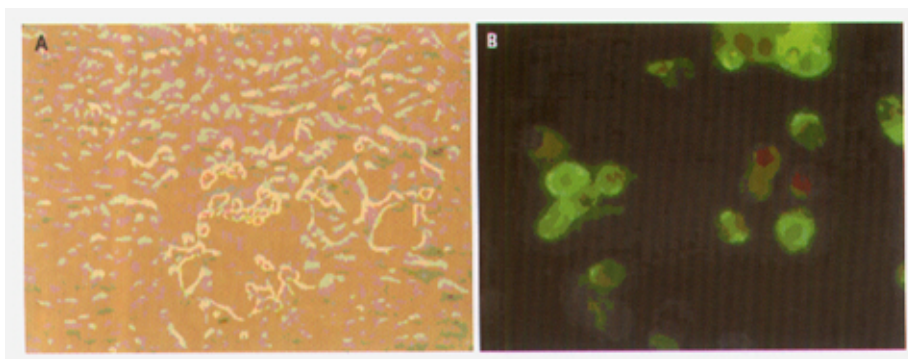


图 2 Vero E6 细胞上培养的 SARS 相关冠状病毒(A:40×,B:荧光照片 400×)

表 1 冠状病毒 BNI-1 的分子生物学特征

核苷序列				
TACCGTAGAC	TCATCTCTAT	GATGGGTTC	AAAATGAATT	ACCAAGTCAA
TGGTTACCT	AATATGTTTA	TCACCCGCGA	AGAAGCTATT	CGTCACGTTC
GTGCGTGGAT	TGGCTTTGAT	GTAGAGGGCT	GTCATGCAAC	TAGAGATGCT
GTGGTACTA	ACCTACCTCT	CCAGCTAGGA	TTTTCTACAG	GTGTAACTT
AGTAGCTGTA	CCGACTGGTT	ATGTTGACAC	TGAAAATAAC	ACAGAAATCA
CCAGAGTTAA	TGCAAAACCT	CCACCAGGTG	ACCAGTTTAA	ACATCTTATA
氨基酸序列				
YRRLISMGMF	KMNYQVNGYP	NMFITREEAI	RHVRAWIGFD	VEGCHATRDA
VGTNLPQLQG	FSTGVNLVAV	PTGYVDTENN	TEFTRVNAKP	PPGDQFKHLI

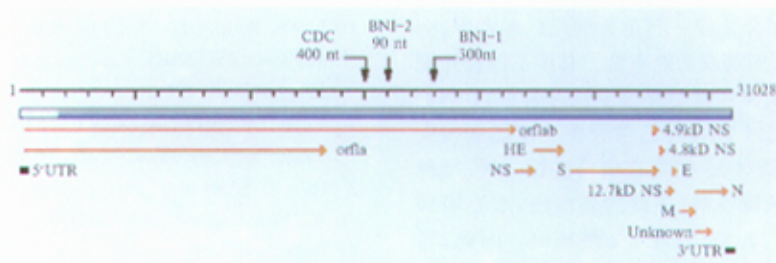


图 3 新型冠状病毒的基因组示意图

注:棕色箭头指示基因翻译方向,黑色箭头指示新型冠状病毒片段所处位置;CDC:Urbani SARS 相关冠状病毒片段;BNI-1, BNI-2:Ksiazek 等鉴定冠状病毒片段;UTR:非翻译区;orf:开放阅读框;NS:非结构蛋白;HE:红细胞凝集酶糖蛋白;S:插入糖蛋白;M:膜糖蛋白;N:核蛋白。

染率明显高于其他人。

3 SARS 与老年多器官功能衰竭 (multiple organ failure in the elderly, MOFE) 的关系

3.1 SARS 与老年多器官功能衰竭的相关性 虽然报道 SARS 涉及到 18 个月至 78 岁的所有人群,但对已有资料的多元分析表明,每增加 10 岁, SARS

发病率可增加 1.8 倍,且两个年龄段之间的差异具有极显著性意义($P < 0.01$)^[18,19]。北京市公布的疫情显示,老年人病死率明显高于其他年龄段的患者,在因 SARS 致死的患者中,≥65 岁的老年人占 30%。可见老年人不仅是 SARS 的重要易患人群,而一旦感染,其病死率也明显高于其他患者。因此,老龄与遗传性易患体质、伴有基础病变、免疫力低下等因素已成为 SARS 的危险因子^[20]。老年人呼吸

表 2 冠状病毒在体内的分布特点

样 本	取样时间(d)	实时 RT-PCR
病例 1		
痰	9	1.0×10^{11} 个拷贝/L
咽喉拭子	9	$< 8.0 \times 10^5$ 个拷贝/L
鼻拭子	9	$< 8.0 \times 10^5$ 个拷贝/L
血浆*	9	$< 1.9 \times 10^5$ 个拷贝/L
支气管	11	4.1×10^8 个拷贝/L
粪便	25	+
病例 2		
痰	3	6.3×10^7 个拷贝/L
咽喉拭子	3	-
鼻拭子	3	-
血浆*	3	-
粪便	19	+

注: * 2ml 血浆经超速离心浓缩后样本

系统结构和功能减退,气道纤毛细胞减少,分泌物不易排除,肺间质免疫力下降,为 SARS 相关冠状病毒的侵入提供了条件。并且老年人的多种器官发生增龄性退行性改变,各器官的代偿能力明显下降,处于功能不全边缘的器官,当 SARS 相关冠状病毒感染时更易遭受打击,发生 MOFE。MOFE 的特点是诱发因素较轻,但一经发生,病情进展迅速,短时间内可出现 ≥ 2 个的器官功能衰竭,最终导致死亡。因此,笔者认为老年 SARS 患者合并基础疾病可能是高病死率的主要原因。Lee 等^[12]报道的 138 例患者中,有 19 例存在合并症。而在 5 例死亡患者中,全部合并重要器官疾病或功能不全。其中 1 例合并慢性心力衰竭,2 例合并骨髓纤维变性综合征,1 例合并酒精样肝硬化,1 例合并乙型肝炎。在北京市疫情报告中,朱宗涵对 55 例死亡病例进行分析,发现有 70.9% 合并基础疾病(主要为高血压、冠心病和糖尿病)。其中 20.5% 合并 ≥ 2 种疾病。因此,当 SARS 患者合并重要器官功能不全时,病情更严重,并发症更多,病死率更高。

3.2 SARS 引起或加重老年多器官功能衰竭的可能机制 SARS 引起的肺部病理生理改变可能通过如下机制启动或加重其他器官功能障碍^[21-23]: ① 目前认为细胞内缺氧是形成多器官功能不全的最终途径, SARS 相关冠状病毒引起呼吸功能障碍,造成各组织细胞缺氧,同时机体高热使代谢增加,致细胞变性、坏死,最终成为器官功能衰竭的基础; ② 血液中内毒素水平升高和全身炎症反应是 MOF 的主要原因, SARS 相关冠状病毒可引起肺间质病变,肺组织弥散性损伤。肺部感染不仅是内毒素重要来源,也是炎性因子如 TNF, IL-1, IL-6 等产生的场所。炎

性因子急剧增加将加重各器官功能损害; ③ 老年人多个器官代偿能力及功能储备衰退,部分器官处于功能不全的临界状态或失代偿状态,这些器官很易受到病毒的侵害。因此,有人推测 SARS 相关冠状病毒可能直接损害重要器官,造成功能障碍。但确切的机制尚待研究。

4 对于 SARS 认识的局限性

SARS 作为一种新的传染疾病,对于它的认识才刚刚开始,上述结果还有待完善,由于 SARS 病毒传播广泛,对于 SARS 的完整特征、病因学及与其他病原体交叉感染的情况,均需进一步研究证明之。对于 SARS 造成老年人高病死率的确切机制也有待深入研究。

目前,对 SARS 尚无规范的治疗标准,有效治疗方法还在探索中。作者依据对 MOFE 20 多年的临床救治经验和大量基础研究发现,以高度的敏锐性密切关注老年患者重要器官功能的改变,尽早预测各器官可能出现的功能不全或衰竭,并进行综合性治疗,可能是减缓病情恶化、降低病死率的重要措施之一。我们相信随着大家的共同努力,一定可以控制并最终消灭 SARS。

参 考 文 献

- 1 Li TS, Buckley TA, Yap FH, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS): infection control. *Lancet*, 2003, 361:1386.
- 2 Eaton L. SARS could still affect the United Kingdom, Health Secretary warns. *BMJ*, 2003, 326:948.
- 3 Parry J. SARS may have peaked in Canada, Hong Kong, and Vietnam. *BMJ*, 2003, 326:947.
- 4 Dixon B. Editors sound the SARS alarm bells. *Curr Biol*, 2003, 13:R339-R340.
- 5 Benitez MA. Beijing doctor alleges SARS cases cover-up in China. *Lancet*, 2003, 361:1357.
- 6 Cyranoski D, Abbott A. Apartment complex holds clues to pandemic potential of SARS. *Nature*, 2003, 423:3-4.
- 7 Vogel G. SARS outbreak. Modelers struggle to grasp epidemic's potential scope. *Science*, 2003, 300:558-559.
- 8 Falsey AR, Erdman D, Anderson LJ, et al. Human meta pneumovirus infections in young and elderly adults. *J Infect Dis*, 2003, 187:785-790.
- 9 Charatan F. Explosion of Internet advertisements for protection against SARS. *BMJ*, 2003, 326:900.
- 10 Yang W. Severe acute respiratory syndrome (SARS): infection control. *Lancet*, 2003, 361:1386-1387.

- 11 Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med*, 2003, 348:1977-1985.
- 12 Lee N, Hui D, Wu A, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med*, 2003, 348:1986-1994.
- 13 From the Centers for Disease Control and Prevention. Update: outbreak of severe acute respiratory syndrome worldwide, 2003. *JAMA*, 2003, 289:1918-1920.
- 14 Poutanen SM, Low DE, Henry B, et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med*, 2003, 348:1995-2005.
- 15 Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*, 2003, 348:1967-1976.
- 16 Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*, 2003, 348:1953-1966.
- 17 Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet*, 2003, 361:1319-1325.
- 18 Parry J. SARS shows no sign of coming under control. *BMJ*, 2003, 326:839.
- 19 Clark J. Fear of SARS thwarts medical education in Toronto. *BMJ*, 2003, 326:784.
- 20 Hazelton PR, Gelderblom HR. Electron microscopy for rapid diagnosis of infectious agents in emergent situations. *Emerg Infect Dis*, 2003, 9:294-303.
- 21 Fink MP. Reactive oxygen species as mediators of organ dysfunction caused by sepsis, acute respiratory distress syndrome, or hemorrhagic shock; potential benefits of resuscitation with Ringer's ethyl pyruvate solution. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2002, 5:167-174.
- 22 Slotman GJ. Prospectively validated prediction of physiologic variables and organ failure in septic patients: The Systemic Mediator Associated Response Test (SMART). *Crit Care Med*, 2002, 30:1035-1045.
- 23 Fukumoto K, Pierro A, Spitz L, et al. Differential effects of neonatal endotoxemia on heart and kidney carnitine palmitoyl transferase I. *J Pediatr Surg*, 2002, 37: 723-726.

(收稿日期:2003-05-13)

(本文编辑:周宇红)

· 征稿 ·

严重急性呼吸道综合征(SARS)已对世界各国人民和广大医务人员的生命和健康造成了严重威胁。在这个特殊时期,本刊许多编委及老年医学专家承担着两条战线的特殊战斗,即同老年慢性疾病的斗争和传染病“非典”的斗争。大家知道,许多老年人伴有慢性疾病,抵抗力低,一旦感染 SARS 病毒则病程长,传染性强,病死率高,因此,我们应对控制老年人 SARS 工作引起高度重视。

《中华老年多器官疾病杂志》全体编委及杂志编辑部全体工作人员与全国人民一道奋力抗击 SARS,愿以实际行动投入和支援这场斗争,我们拟向战斗在抗击 SARS 第一线上的广大医务人员及全国人民提供有关各地在防治 SARS 工作中的经验和教训,组织对防治 SARS 工作有一定的指导意义的稿件,并尽快随后刊登。

《中华老年多器官疾病杂志》编委会及编辑部号召全体编委及老年医学专家及广大抗击 SARS 的一线医务工作者在各自的岗位上积极投入 SARS 防治工作,并从中总结出防治 SARS 的临床研究、基础研究、病例报告等优秀论文,论文最好能与老年多器官功能衰竭有关。本刊愿为战胜抗击 SARS 攻坚战尽到我们的微薄之力。

最后祝大家身体健康,工作愉快!

《中华老年多器官疾病杂志》编辑委员会
编辑 部

2003 年 6 月 2 日