

· 综述 ·

老年人病毒性肺炎鉴别诊断

孙丹册¹, 孙军平², 宋康兴^{3*}

(¹首都医科大学附属北京安贞医院心血管内科, 北京 100029; 解放军总医院第一医学中心:²呼吸内科,³心血管内科, 北京 100853)

【摘要】 2019年12月武汉报道多起新型冠状病毒肺炎。引起该疾病的病毒是单股正链RNA病毒, 具有较强传染性, 可感染多种动物和人。其临床特征与严重急性呼吸综合征(SARS)、A/H5N1禽流感、腺病毒肺炎及甲型H1N1流感等病毒性肺炎类似, 不易鉴别。本文综述了上述病毒性肺炎的流行病学、临床表现、实验室及影像学检查方面的共性与特异性, 对临床病例诊断及鉴别有一定指导作用。

【关键词】 老年人; 新型冠状病毒肺炎; 病毒性肺炎; 鉴别诊断

【中图分类号】 R330.24; R184

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.03.048

Differential diagnosis of viral pneumonia in the elderly

SUN Dan-Ce¹, SUN Jun-Ping², SONG Kang-Xing^{3*}

(¹Department of Cardiology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China; ²Department of Respiratory Medicine, ³Department of Cardiology, First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 In December 2019, dozen of cases of respiratory illness caused by a novel coronavirus were reported in Wuhan, Hubei Province, China. The identified virus, named as 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), is single-stranded positive sense RNA, and can infect a variety of animals and people because of its strong infectivity. The clinical features of the novel coronavirus-infected pneumonia are similar to those of severe acute respiratory syndrome (SARS), A/H5N1 avian influenza adenovirus pneumonia, and A H1N1 influenza, and thus, the disease is not easy to be distinguished. In this paper, we review the commonalities and specificities in epidemiology, clinical manifestations, laboratory results and radiological features among above mentioned viral pneumonia, and hope to provide guidance to the diagnosis and differential diagnosis of clinical cases.

【Key words】 aged; coronavirus disease 2019; viral pneumonia; differential diagnosis

This work was supported by the Key Project of Military Logistics Research (BHJ15J003) and the Major Project of Military Logistics Research (ALB18J002).

SUN Dan-Ce and SUN Jun-Ping are co-first authors who contributed equally to this work.

Corresponding author: SONG Kang-Xing, E-mail: skxxn123@163.com

武汉华南海鲜市场于2019年12月报道多起原因不明肺炎, 经相关机构研究证实为新型冠状病毒感染引起的急性呼吸道传染病, 国际分类病毒委员会将该病毒命名为SARS-CoV-2或2019-nCoV^[1], 世界卫生组织将该疾病命名为新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)^[2]。截至2020年2月11日, 我国内地共报告72 314例病例, 其中确诊病例44 672例(61.8%)。在确诊病例中年龄在30~79岁的人群占比86.6%, 其中>60岁的老年

组占比31.2%, 且确诊病例中死亡事件主要发生在>60岁的患者^[3]。此外, 武汉当地关于COVID-19病例报告分析显示, 老年人感染该病毒可引起多种严重的可致命的呼吸系统并发症^[4]。这说明对于该疾病老年人易感性高, 有慢性基础性疾病者预后较差。因此, 早期识别患有COVID-19的老年人至关重要。

然而病毒性肺炎的临床特征无明显特异性, SARS-CoV-2引起肺炎的临床表现与严重急性呼吸

收稿日期: 2020-02-25; 接受日期: 2020-02-30

基金项目: 军队后勤科研重点项目(BHJ15J003); 军队后勤科研重大项目(ALB18J002)

孙军平, 为共同第一作者

通信作者: 宋康兴, E-mail: skxxn123@163.com

系统综合症冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)等引起的肺炎临床表现相似,难以鉴别^[5]。早期研究表明,SARS-CoV-2可能不如SARS-CoV严重,但是,随着发病人数增加迅速以及越来越多的人际传播证据表明,该病毒比后者更具传染性^[6,7]。因此,早期依据患者的流行病学史、临床特征和实验室结果初步鉴别老年人感染的病原体十分重要。本文旨在分析老年患者不同种类病毒性肺炎的流行病学、临床特征和实验室检查等方面的差异,找出各自特异性,为临床医师诊断治疗提供线索。

1 COVID-19

目前SARS-CoV-2传染源与宿主均无明确证实,传播途径与SARS类似,主要经呼吸道飞沫和密切接触传播,且在相对封闭的环境中长时间暴露于高浓度气溶胶情况下存在经气溶胶传播的可能,因此医护人员在一定程度上存在较大感染的风险。

SARS-CoV-2主要通过血管紧张素转化酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)受体结合侵入人体而致病,但与SARS侵犯肺内上皮细胞不同。根据最新《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》(试行第六版)可知,SARS-CoV-2可以从感染者鼻拭子和咽拭子中检测出来,说明上呼吸道是病毒的常见部位。更重要的是,该病毒在患者处于无症状潜伏期就可继续感染他人^[8],所以对已确诊COVID-19患者的密切接触者进行医学观察时,要注意隔离症状出现前14 d潜伏期内的密切接触者^[7];有疫区接触史、目前无临床症状的人也应做好隔离,出现症状应立刻就医。

1.1 临床症状

COVID-19常见临床表现为发热、咳嗽、肌肉疼痛、乏力等全身症状,近半数患者会随着病情进展出现呼吸急促,而咳嗽、头痛、喉咙痛、流涕等呼吸道感染症状不如上述全身症状常见^[4]。在武汉市金银潭医院99例确诊病例回顾性研究中^[4],入院时大部分患者首发症状为发烧(83%)或咳嗽(82%),近半数患者入院平均8 d后产生呼吸困难的症状。仅1%~2%患者出现腹泻和恶心呕吐的消化道症状。多数患者就诊时同时存在多种症状,而同时有≥3种症状的患者不足15%。具体特点如下:(1)常见临床症状不典型。COVID-19常见临床表现与SARS相似,相关临床数据统计显示^[4,5,9-12],一些症状具有鉴别意义。其一,COVID-19患者发热程度不典型,首发症状不全是发热;而SARS患者发热为首发

症状,比例高达99%~100%,且为持续发热,一般高于38℃。其二,SARS患者常见畏寒/寒战症状(15%~73%),而目前尚未统计到该症状的COVID-19患者。其三,SARS消化道症状更突出,据报道SARS患者出现过大规模水样腹泻的症状^[13]。(2)合并多种并发症。COVID-19常见并发症有急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、急性心脏损伤、继发感染等^[14]。在目前统计的COVID-19导致的死亡病例中,多器官功能障碍为重要死因。此外,≥60岁的患者多存在基础疾病,并发ARDS预后差^[3]。部分患者肾功能指标异常^[4,14],肾功能不全可能影响机体多器官功能。(3)老年人继发感染预后差。老年人患COVID-19后易继发细菌/真菌感染,且感染不易控制,若进一步加重可导致感染性休克^[4]。患者的愈后除与病原体等致病因素有关,同时还与宿主的免疫状态有关。老年人免疫功能低下,合并继发感染预后较差。因此,在感染2019-nCoV时,应及时合理应用抗生素预防感染并加强免疫支持治疗^[4]。

1.2 实验室检查

(1)淋巴细胞减少提示预后不良,而重症患者淋巴细胞数目呈进行性减少。COVID-19患者实验室指标改变类似于SARS,即病毒攻击T淋巴细胞,淋巴细胞减少程度与疾病严重程度正相关,且提示预后不良。部分患者出现肝酶、肌酶和肌红蛋白升高可能提示靶器官损伤,也可能是药物作用。部分患者红细胞沉降率和C-反应蛋白升高,降钙素原正常;继发细菌感染时降钙素原升高。值得注意的是,重症患者有弥散性血管内凝血倾向,D-二聚体升高,外周血淋巴细胞进行性减少,同时患者炎症因子和铁蛋白显著增高,这可能与炎症免疫反应增强有关^[14]。(2)肺部CT随疾病严重程度改变,这是重要的诊断指标。在有限的病例统计中可以观察到,与SARS可呈现假阴性胸片不同,COVID-19患者胸部CT图像异常阳性率高,双侧肺受累常见,病灶多位于肺外带,严重者可出现肺实变,但胸腔积液少见。CT图像中呈现的病灶侵及范围影响疾病严重程度:轻症患者典型CT表现为双侧毛玻璃样浑浊和胸膜下病灶;重症患者典型CT表现为双侧多发性小叶和亚段病灶,但在恢复期病灶消失,CT仅表现为双侧毛玻璃样浑浊^[14]。基于这种高阳性率和特征性改变,胸部CT可作为协助诊断COVID-19的重要指标之一。

2 SARS

SARS-CoV属冠状病毒β属,果子狸和貉等野

生动物是其宿主之一^[15],蝙蝠可能为其自然宿主^[16]。确定的主要传播途径为人与人的近距离飞沫传播、直接接触和间接接触传播^[17],可能通过气溶胶传播及尿液、汗液接触传播^[18]。SARS-CoV 感染人体后潜伏期为 2~14 d,需要隔离与出现症状的 SARS 感染者密切接触过的人群。

2.1 发病机制

冠状病毒致病机理类似,SARS-CoV 致病过程为病毒与 ACE2 受体结合,侵及气管上皮细胞和肺泡上皮细胞,引起过度免疫反应和急性肺损伤^[19]。SARS-CoV 感染可促进多种细胞因子生成,其中趋化因子干扰素诱导蛋白-10(interferon-inducible protein-10, IP-10)表达增高,激活 JAK/STAT 信号转导通路,导致免疫应答损伤肺部^[20]。

2.2 临床表现

(1)畏寒和寒战是 SARS 患者特征性症状。临床数据统计显示^[5,9-12],99%~100%患者首发症状为发热,近半数有咳嗽和肌肉疼痛症状。除此之外,患者还可出现胃肠道症状和呼吸困难。老年人(>60岁)由于机体免疫功能失调,发热等症状可不典型,但可出现整体健康水平下降、营养不良等状况^[13,21]。(2)并发症可见 ARDS 且病死率高,少见肾功能损伤。ARDS 是 SARS 常见并发症,但其发生率较禽流感低,约 25%的成年 SARS 患者合并 ARDS^[22]。此外,在 SARS 回顾性病例研究中发现,肾功能不全在 SARS 患者中少见^[12]。

2.3 实验室检查

(1)淋巴细胞减少是 SARS 的重要诊断依据。病毒性肺炎由于病毒侵及 T 淋巴细胞,一般都会导致淋巴细胞计数减少,且淋巴细胞下降越早、下降程度越大,表示疾病严重程度越大。此外,患者还可出现白细胞和血小板减少,及乳酸脱氢酶、天冬氨酸转氨酶、肌酸激酶升高的现象^[5]。(2)SARS 患者影像学表现多样,随疾病进展而改变,肺部高分辨率 CT(high resolution ratio CT, HRCT)可早期诊断。大多数患者在发热 1~5 d 内 X 线胸片显示病变,早期(1~3 d)X 线胸片多表现为双肺片状或团块状浸润影,边缘不清,呈网状阴影;CT 扫描可见肺内局灶性实变伴空气支气管征和磨玻璃样改变。肺部病变进展迅速,吸收缓慢(多数超过 14 d)。但是,20%~25%不典型 SARS 患者胸片未见异常^[16,23]。肺部 HRCT 可早期发现肺部透明膜组织,有助于早期诊断^[24]。

3 人禽流感

禽流感 A/H5N1 病毒在自然界中广泛存在,我

国爆发的禽流感病毒主要来源于鹅^[25]。与 SARS 主要以人-人飞沫传播不同的是,禽流感主要以直接的禽类-人呼吸道传播为主,病前 1 周接触患病禽类是主要的危险因素。有报道称,禽流感存在聚集性发病的情况,但发病成员有共同暴露史,因此缺乏确切的人传人证据^[26,27]。

人禽流感发病机制尚不明确,有研究报道认为,该病毒可能感染主要表达 $\alpha 2-3$ 糖苷唾液酸受体的 2 型肺泡上皮细胞和巨噬细胞,从而导致发病^[28,29]。

禽流感多急性起病,早期临床表现可有发热、流涕、鼻塞、咳嗽、咽痛等。无 SARS 特征性症状(畏寒/寒战)。禽流感病程较短,一般 2~3 d。然而禽流感并发 ARDS 比例高于 SARS,80%以上患者可迅速进展为 ARDS,50%左右可发展为多器官功能衰竭^[30],病死率高达 50%^[31]。

实验室检查发现,人禽流感与 SARS 类似,同样存在淋巴细胞和血小板减少,而乳酸脱氢酶升高常提示预后不佳^[26]。胸片同样表现为间质性肺炎,但病变进展更迅速,X 线胸片可见大片磨玻璃样影和肺实变影。

4 腺病毒肺炎

腺病毒作为机会性病原体长期存在于人群中,可通过飞沫、消化道粪口途径或密切接触传播^[32]。腺病毒感染冬春季多发,呈地方性散发趋势。我国发生过数起腺病毒呼吸道疫情爆发事件,且发病率和病死率比较高。

4.1 致病机制

腺病毒致病特点取决于病毒感染过程:病毒主要通过感染眼鼻黏膜、侵及呼吸道引起急性角膜炎和急性呼吸系统感染。该病毒也可通过血液循环形成病毒血症引起炎症免疫反应,导致组织损伤。

4.2 临床特征

腺病毒目前已知血清型 55 个,其中 A~G 型可感染人类^[33]。我国报道最常见的呼吸道感染腺病毒中 4 型、7 型和 14 型最常见^[32,34]。其中腺病毒 7 型占近 20%,引起的呼吸系统感染症状较重,发展成肺炎的比率也较高。此外,腺病毒还可累及眼部,造成角膜、结膜感染损伤;同时消化系统和泌尿系统累及常见。老年人等免疫功能低下的人群感染症状严重,可转成重症或危重病例导致死亡。

4.3 实验室检查

以 7 型腺病毒肺炎患者为例,其肺部无明显阳性体征,部分患者可闻及湿啰音。少数患者合并低氧血症,肌酸激酶升高。胸部影像学可见斑片状渗

出或实变影, 双肺各叶段均可受累。

5 甲型 H1N1 流感

甲型 H1N1 流感最初于墨西哥发生并迅速蔓延^[35]。该疾病因含有猪流感、禽流感和人流感 3 种流感病毒基因片段, 可以在人与人之间传播。传播途径与普通流感类似, 主要为飞沫传播, 也通过手接触感染性分泌物而接触口鼻传播。该病毒传染期是确诊病例发病前 1 d 至发病后 7 d, 幼儿传染期可能更长。针对该疾病, 我国卫生部颁布了甲型 H1N1 流感诊疗方案, 把年龄 ≥ 65 岁作为重症病例高危人群^[36], 应及时确诊, 早期治疗。

5.1 临床表现

甲型 H1N1 患者中, 发热和咳嗽、呼吸困难等呼吸系统症状是常见症状; 有相当比例的患者合并流涕、咽痛等上呼吸道感染和全身症状; 患者主要阳性体征有肺部啰音、咽部充血和紫绀^[37,38]。有研究分析发现, 我国患者消化道症状发生比例低于美国^[39]。另外, 老年患者中发现住院当日呼吸频率和心率增快则提示预后不良; 存在基础疾病是影响症状严重程度和预后的重要因素。

5.2 实验室检查

老年甲型 H1N1 重症患者白细胞计数正常、偏高或偏低。出现肝功能异常(谷丙转氨酶和胆红素异常)和血小板下降、氧合指数异常等情况提示患者预后不良。胸部影像学显示, 大部分甲型 H1N1 患者存在肺炎病变影, 重症患者呈磨玻璃和实变密度的片状阴影, 双肺病变多见。

6 小结

上述五种病毒性肺炎的明确诊断依赖于病毒的核酸检测, 临床诊断依赖于流行病学史、临床表现和实验室检查及影像学检查。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》(试行第六版)中将 COVID-19 分为轻型、普通型、重型和危重型 4 个级别。危重症患者中, 60 岁以上老年人占比最高。更重要的是, 高龄是病毒性肺炎预后不良的独立危险因素, 因此对于老年人患者的早期识别及明确诊断至关重要。

病毒性肺炎临床症状无明显特异性, 一旦出现相应的临床症状和实验室指标变化, 应立即隔离并结合肺部影像学表现及流行病学史, 尽早进行病毒核酸 RNA 的 RT-PCR 检测, 尽早明确病原体并给予治疗。对于老年患者在给予积极的抗感染抗病毒治疗的同时, 需要加强对症支持治疗和基础疾病治疗, 以求降低老年患者病死率, 改善病毒性肺炎预后。

【参考文献】

- [1] Gorbalenya AE. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses, a statement of the Coronavirus Study Group[J]. *BioRxiv*, 2020. DOI: 10.1101/2020.02.07.937862. [Epub ahead of print].
- [2] Organization WH. Home care for patients with suspected novel coronavirus (nCoV) infection presenting with mild symptoms and management of contacts; interim guidance[EB/OL]. [2020-01-20]. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330671/9789240000896-chi.pdf>.
- [3] 中国疾病预防控制中心新型冠状病毒肺炎应急响应机制流行病学组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(2): 145-151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.02546450.2020.02.003. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Mechanism Epidemiology Group, Chinese Center of Disease Control and Prevention. Epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus pneumonia[J]. *Chin J Epidemiol*, 2020, 41(2): 145-151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.02546450.2020.02.003.
- [4] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 702. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- [5] Lee N, Hui D, Wu A, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(20): 1986-1994. DOI: 10.1056/NEJMoa030685.
- [6] Wang C, Horby PW, Hayden FG, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern[J]. *Lancet*, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9. [Epub ahead of print].
- [7] Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission; a study of a family cluster[J]. *Lancet*, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9. [Epub ahead of print].
- [8] Bai Y, Yao LS, Wei T, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19[J]. *J Am Med Assoc*, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.2565. [Epub ahead of print].
- [9] Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(20): 1977-1985. DOI: 10.1056/NEJMoa030666.
- [10] Hsu LY, Lee CC, Green JA, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore: clinical features of index patient and initial contacts[J]. *Emerg Infect Dis*, 2003, 9(6): 713. DOI: 10.3201/eid0906.030264.
- [11] Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area[J]. *J Am Med Assoc*, 2003, 289(21): 2801-2809. DOI: 10.1001/jama.289.21.JOC30885.
- [12] Hui DS, Wong PC, Wang C. SARS: clinical features and diagnosis[J]. *Respirology*, 2003, 8: S20-S24. DOI: 10.1046/j.1440-1843.2003.00520.x.
- [13] Fisher DA, Lim TK, Lim YT, et al. Atypical presentations of SARS[J]. *Lancet*, 2003, 361(9370): 1740. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13336-3.
- [14] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. [Epub ahead of print].

- print].
- [15] Guan Y, Zheng B, He Y, *et al.* Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China[J]. *Science*, 2003, 302(5643): 276–278. DOI: 10.1126/science.1087139.
- [16] Li W, Shi Z, Yu M, *et al.* Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses[J]. *Science*, 2005, 310(5748): 676–679. DOI: 10.1126/science.1118391.
- [17] 杨化兵, 于哲学. 传染性非典型肺炎防治培训教材[M]. 北京: 人民军医出版社, 2003.
- Yang HB, Yu ZX. Training Materials for Prevention and Treatment of SARS [M]. Beijing: People's Military Medical Press, 2003.
- [18] Ding Y, He L, Zhang Q, *et al.* Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways[J]. *J Pathol*, 2004, 203(2): 622–630. DOI: 10.1002/path.1560.
- [19] 芮伟, 张其鹏, 石磊, 等. SARS 冠状病毒基因组, 蛋白质与侵入宿主细胞过程研究近况[J]. *中华医学杂志*, 2003, 83(15): 913–921. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2003.11.005.
- Rui W, Zhang QP, Shi L, *et al.* Recent progress in SARS coronavirus genome, protein and invasion of host cells[J]. *Natl Med J China*, 2003, 83(15): 913–921. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2003.11.005.
- [20] Jiang Y, Xu J, Zhou C, *et al.* Characterization of cytokine/chemokine profiles of severe acute respiratory syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(8): 850–857. DOI: 10.1164/rccm.200407-857OC.
- [21] Wong KC, Leung KS, Hui M. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in a geriatric patient with a hip fracture: a case report[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2003, 85(7): 1339–1342. DOI: 10.1016/S0020-1383(02)00348-0.
- [22] Chan J, Ng C, Chan Y, *et al.* Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS)[J]. *Thorax*, 2003, 58(8): 686–689. DOI: 10.1136/thorax.58.8.686.
- [23] Wong K, Antonio GE, Hui DS, *et al.* Severe acute respiratory syndrome: radiographic appearances and pattern of progression in 138 patients[J]. *Radiology*, 2003, 228(2): 401–406. DOI: 10.1148/radiol.2282030593.
- [24] Wong K, Antonio GE, Hui DS, *et al.* Thin-section CT of severe acute respiratory syndrome: evaluation of 73 patients exposed to or with the disease[J]. *Radiology*, 2003, 228(2): 395–400. DOI: 10.1148/radiol.2283030541.
- [25] Xu X, Subbarao K, Cox NJ, *et al.* Genetic characterization of the pathogenic influenza A/Goose/Guangdong/1/96 (H5N1) virus: similarity of its hemagglutinin gene to those of H5N1 viruses from the 1997 outbreaks in Hong Kong[J]. *Virology*, 1999, 261(1): 15–19. DOI: 10.1006/viro.1999.9820.
- [26] Abdel-Ghaffar A, Chotpitayasunondh T, Gao Z, *et al.* Writing committee of the second World Health Organization Consultation on clinical aspects of human infection with avian influenza A (H5N1) virus. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(3): 261–273. DOI: 10.1056/NEJMra0707279.
- [27] Wang H, Feng Z, Shu Y, *et al.* Probable limited person-to-person transmission of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus in China[J]. *Lancet*, 2008, 371(9622): 1427–1434. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60493-6.
- [28] Van RD, Munster VJ, De WE, *et al.* H5N1 virus attachment to lower respiratory tract[J]. *Science*, 2006, 312(5772): 399–399. DOI: 10.1126/science.1125548.
- [29] Nicholls J, Chan M, Chan W, *et al.* Tropism of avian influenza A (H5N1) in the upper and lower respiratory tract[J]. *Nat Med*, 2007, 13(2): 147–149. DOI: 10.1038/nm1529.
- [30] Yu H, Gao Z, Feng Z, *et al.* Clinical characteristics of 26 human cases of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus infection in China[J]. *PLoS One*, 2008, 3(8): e2985. DOI: 10.1371/journal.pone.0002985.
- [31] Beigel JH, Farrar J, Han AM. Avian influenza A (H5N1) infection in humans[J]. *New Engl J Med*, 2005, 353(13): 1374–1385. DOI: 10.1056/NEJMra052211.
- [32] Yang Z, Zhu Z, Tang L, *et al.* Genomic analyses of recombinant adenovirus type 11a in China[J]. *J Clin Microbiol*, 2009, 47(10): 3082–3090. DOI: 10.1128/JCM.00282-09.
- [33] Walsh MP, Seto J, Jones MS, *et al.* Computational analysis identifies human adenovirus type 55 as a reemerging acute respiratory disease pathogen[J]. *J Clin Microbiol*, 2010, 48(3): 991–993. DOI: 10.1128/JCM.01694-09.
- [34] 谢杨新, 涂波, 陈威巍, 等. 80 例成人腺病毒 B 组 55 型感染临床分析[J]. *传染病信息*, 2013, 26(1): 45–47. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2013.01.011.
- Xie YX, Tu B, Chen WW, *et al.* Clinical characteristics of 80 hospitalized cases of human adenovirus type 55 infection[J]. *Infect Dis Inf*, 2013, 26(1): 45–47. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2013.01.011.
- [35] Steel J, Staeheli P, Mubareka S, *et al.* Transmission of pandemic H1N1 influenza virus and impact of prior exposure to seasonal strains or interferon treatment[J]. *J Virol*, 2010, 84(1): 21–26. DOI: 10.1128/JVI.01732-09.
- [36] 钟南山, 李兰娟, 王辰, 等. 甲型 H1N1 流感诊疗方案 (2009 年第 2 版)[J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(36): 2526–2528. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0376-2491.2009.36.003.
- Zhong NS, Li LJ, Wang C, *et al.* Diagnosis and treatment plan for influenza A (H1N1) (version 2, 2009)[J]. *Natl Med J China*, 2009, 89(36): 2526–2528. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0376-2491.2009.36.003.
- [37] Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, *et al.* Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada[J]. *J Am Med Assoc*, 2009, 302(17): 1872–1879. DOI: 10.1001/jama.2009.1496.
- [38] Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, *et al.* Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico[J]. *J Am Med Assoc*, 2009, 302(17): 1880–1887. DOI: 10.1001/jama.2009.1536.
- [39] Cao B, Li XW, Mao Y, *et al.* Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China[J]. *New Engl J Med*, 2009, 361(26): 2507–2517. DOI: 10.1001/jama.2009.1496.