

流感样疾病的病原学与治疗及预后的关系

曹彬 李冉 刘颖梅 曹志新 耿秀琴 刘乐庭
卢洁 巫琳 崔树峰 白瑞婷 于常海 王辰

【摘要】 目的 了解北京地区“流感样疾病”的病原谱与抗菌药物治疗及预后的关系。方法 采用前瞻性队列研究方法,选取符合卫生部流感样疾病定义的发热门诊患者,留取咽分泌物进行细菌学和病毒学检测,调查患者的年龄、基础疾病、呼吸道症状、肺外表现和实验室检查,分析治疗和预后的关系。采用 SPSS 10.0 统计软件进行汇总分析。计量资料采用 t 检验或秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验,退热时间的影响因素采用 Cox 回归分析。结果 2006 年 12 月至 2007 年 4 月共入选“流感样疾病”患者 476 例,最终资料完整的 454 例纳入分析。除副流感嗜血杆菌外,流感病毒是最主要的致病原(197 例,43.4%),其他病原体少见。454 例患者的平均年龄为 (33 ± 13) 岁,男:女为 1.1:1,1 年内有流感疫苗接种史的 24 例(5.3%),接受抗菌药物治疗的 288 例(63.4%),无接受奥司他韦或金刚烷胺等抗流感病毒药物的患者。与流感病毒阴性组相比,流感病毒阳性组年龄较大、基础疾病较多,咳嗽、咽痛和全身症状的比例较高,但无统计学意义。流感病毒阳性组表现为流感综合征(体温 ≥ 39 °C,同时伴有咳嗽、咽痛、头痛或全身肌肉酸痛)的比例显著高于流感病毒阴性组。流感病毒阳性组 197 例中用抗菌药物治疗的 132 例(67.0%),抗菌药物治疗组外周血白细胞总数、中性粒细胞比例、血小板计数高于未用抗菌药物组;应用抗菌药物组的医疗费用比不用抗菌药物组约高 1 倍,但平均退热时间、症状缓解时间及复诊率无统计学意义。Cox 回归分析结果显示,白细胞和中性粒细胞百分比增高是退热时间延长的独立危险因素(OR 值分别为 1.049 和 1.014),但抗生素使用不影响退热时间。结论 在冬春季节北京地区“流感样疾病”的主要病原体是流感病毒;对于单纯“流感样疾病”,抗菌药物治疗不缩短病程,但费用却大大增加。因此,研究并制定流感样疾病诊断和治疗规范非常必要。

【关键词】 正黏病毒科; 抗菌药; 费用,医疗; 流感样疾病

The impact of antibiotic treatment in patients with influenza-like illness CAO Bin*, LI Ran, LIU Ying-mei, CAO Zhi-xin, GENG Xiu-qin, LAU Lok-ting, LU Jie, WU Lin, CUI Shu-feng, BAI Rui-ting, YU Chang-hai, WANG Chen. * Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Beijing Chaoyang Hospital, Beijing Institute of Respiratory Medicine, Capital Medical University, Beijing 100020, China
Corresponding author: WANG Chen, Email: cyh-birm@263.net

【Abstract】 **Objective** To study the etiology of influenza-like illness (ILI) in Beijing, and to investigate the impact of antibiotic treatment on outcomes. **Methods** This was a prospective cohort study. Patients with diagnosis of influenza-like illness were prospectively enrolled for study of bacterial and viral pathogens. Demographic characteristics, underlying diseases, respiratory and extrapulmonary symptoms, laboratory tests were also collected for analysis of relationship between drug therapy and outcomes. **Results** A total of 476 cases were enrolled between Dec. 2006 and Apr. 2007, of whom 454 cases were used for analysis. Influenza virus was the most common pathogen ($n = 197, 43.4\%$), with other pathogens rarely seen. The mean age of the patients was (33 ± 13) years, and the ratio of male to female was 1.1:1. Twenty four patients (5.3%) received influenza vaccine. The rate of antibiotic prescription after onset of illness was 63.4%, but none received antiviral drugs such as Oseltamivir and amantadine. Compared with influenza-

基金项目:国家科技攻关计划基金资助项目(2004BA519A72);国家高技术研究发展计划(863 计划)基金资助项目(2006AA02Z452)

作者单位:100020 首都医科大学附属北京朝阳医院感染和临床微生物科(曹彬、李冉、刘颖梅、耿秀琴、巫琳),北京市呼吸疾病研究所(曹志新、王辰);北京大学神经科学研究所(刘乐庭、卢洁、于常海);朝阳区疾病预防控制中心检验中心(崔树峰、白瑞婷)

通讯作者:王辰,Email: cyh-birm@263.net

negative patients, patients with influenza were older, had more underlying diseases and had greater severity of symptoms such as cough, sore throat, headache and myalgia (but with no statistical differences). The influenza syndrome ($T \geq 39^\circ\text{C}$ plus cough, sore throat and headache or myalgia) was more common in the influenza group compared to the influenza-negative patients ($P < 0.05$). The ratio of antibiotic prescription was 67% in the influenza group, and the total white blood cell and platelet count, percentage of neutrophils were higher in antibiotic treatment patients compared with non-antibiotic treatment patients ($P < 0.01$). The cost in patients who received antibiotics was twice as much as non-antibiotic treatment patients ($P < 0.05$), but the defervescence time and respiratory symptom alleviation time did not differ. Cox regression analysis showed that the total white blood count and the differentials (*OR* value 1.049 and 1.014, respectively), but not antibiotic use were the independent risk factors for longer defervescence time. **Conclusion** Influenza virus was the most common pathogen for adult patients with ILI in Beijing city during the winter and the spring seasons. Antibiotic treatment of adult patients with ILI did not improve illness resolution, while the cost was increased significantly.

【Key words】 Orthomyxoviridae; Anti-bacterial agents; Fees, medical; Influenza-like illness

流行性感冒(简称流感)是由流感病毒引起的急性呼吸道传染病,美国每年因流感住院的患者约 20 万,死亡 3.6 万人^[1-2]。流感通常以上呼吸道感染症状起病,从症状上很难与其他上呼吸道感染区分。在流感流行季节,如果患者发热(腋下体温 $\geq 38^\circ\text{C}$),伴咳嗽或咽痛,但没有病原学依据,根据卫生部 2006 年发布的《流感样病例暴发疫情报告及调查处理指南(试行)》的通知,临床只能诊断为“流感样疾病(influenza-like illness)”。

流行病学调查结果显示,急性上呼吸道感染由呼吸道病毒感染引起,包括流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、鼻病毒和副流感病毒^[3]。但美国的统计资料显示,无并发症的急性上呼吸道感染患者中 52% 的病例使用了抗菌药物^[4], 占所有门诊抗菌药物使用量的 10%^[5]。

与美国的情况类似,我国急性上呼吸道感染门诊使用抗菌药物的现象也很普遍,但抗生素治疗是否真的有效,至今国内还没有循证医学的证据。因此,在 2006 年 12 月至 2007 年 4 月,我们采用前瞻性队列研究的方法调查了北京朝阳医院发热门诊“流感样疾病”患者的病原学,并分析抗菌药物治疗对“流感样疾病”预后的影响。

对象与方法

一、对象与方法

1. 对象:2006 年 12 月 18 日至 2007 年 4 月 28 日北京朝阳医院发热门诊满足“流感样疾病”诊断标准的患者 476 例,每日有 2 位感染和临床微生物科高年资住院医师或主治医师出诊。

2. 研究设计:采取前瞻性队列研究方法,研究者不干预临床治疗。除研究的设计者和负责病例入组的医生外,发热门诊首诊医生不了解本研究的内容

和目的。对于“流感样疾病”的用药没有特殊要求,首诊医生可以按照自己的用药习惯选择治疗药物。由 1 名对本研究内容不了解的护士完成随访。

3. 知情同意:本研究方案经过首都医科大学附属北京朝阳医院伦理委员会批准。所有入选患者均签署知情同意书。签署知情同意书由负责病例入组的医生负责。

4. 临床资料收集:(1) 首诊:包括一般资料(年龄、性别、基础疾病及 1 年内流感疫苗接种史),临床症状(体温、呼吸道症状及全身症状),体格检查(血压、心率及呼吸道症状),胸部影像学(肺部听诊有干、湿性啰音或胸膜摩擦音等下呼吸道感染体征的患者摄 X 线胸部正、侧位片),实验室检查(所有患者进行血常规检查,如果首诊大夫认为有必要可作尿常规、肝肾功能检查);(2) 随访方式及时间:大多数患者采用电话随访,部分患者复诊时随访,首诊后 3、7 和 14 d 随访,随访终点为患者症状完全缓解且恢复正常生活和工作。主要终点评价指标为退热时间(d)、呼吸道症状完全缓解时间(d)、是否复诊及总费用;次要终点评价指标为是否转院就诊、是否住院、是否使用抗菌药物、抗菌药物种类、解热镇痛药及抗流感病毒中成药。

二、“流感样疾病”的病原学调查

1. 呼吸道标本的采集:将 2 支软的、有杆的聚酯拭子插入鼻孔,每支拭子到达鼻咽部后方并在左侧停留数秒,然后缓慢旋转而出。1 支拭子头部放入装有裂解液的塑料试管内(病毒学检测),另 1 支放入空试管内(细菌学检测)。

2. 细菌学检测:在 2 h 内将咽拭子标本接种于血平皿、中国蓝及 XV 培养基,三区划线,35 $^\circ\text{C}$ 5% 的 CO_2 环境中孵育 24 h,挑选可疑菌落进行初步鉴定。用 MicroScan WalkAway 40(美国 Dade Behring

公司)进行细菌鉴定及药敏试验。

3. 病毒学检测:(1)方法 1(由北京大学神经科学研究所协助完成):采用依赖核酸序列的扩增技术-微孔板法(NASBA-MP)和反转录 PCR 技术,对其中是否含有流感病毒 A 基因进行确认。NASBA-MP 的具体方法:3 种酶(反转录酶、核糖核酸酶 H、噬菌体 T7 核糖核酸聚合酶)的靶标序列 41 °C 等温核酸扩增, RNA 扩增产物首先特异性地与捕获探针一端结合,后者的另一端能固定连接在微孔板上,随后加入的酶联检测探针再与被固定的扩增产物杂交,最后加入底物,产生的比色信号在 405 nm 波长下进行检测,这一检测读数与 RNA 的扩增产物量成正比。对其中的阳性样本,再进行 H5N1 禽流感病毒检测。流感病毒 B、副流感病毒、鼻病毒、呼吸道合胞病毒和冠状病毒的检测采用反转录 PCR 方法,进一步用 PCR 技术检测冠状病毒阳性病例 SARS 病毒的感染情况。用 PCR 技术检测腺病毒。对上述检测结果阳性的样本,通过测序对扩增检测的结果进行验证。(2)方法 2(由朝阳区疾病预防控制中心检验中心协助完成):用无菌镊子将咽拭子标本取出,在管壁反复挤压拭子头部,1000 r/min 离心 5 min,上清液直接接种于 Madin-Darby 犬肾细胞(MDCK 细胞),33~35 °C 孵育,72 h 后观察细胞病变的特征(CPE:细胞肿胀圆化,细胞间隙增大,细胞核固缩或破裂,严重时细胞部分或全部脱落)。当 CPE 出现(+++)~(++++)时进行收获,之后用红细胞凝集试验和红细胞凝集抑制试验(HAI)鉴定未知病毒。本试验中采用国家流感中心提供的流感标准参照抗原和抗血清:抗 A(H1N1)亚型血清、抗 A(H3N2)亚型血清、抗 B 型 Yamagata 系病毒血清、抗 B 型 Victoria 系病毒血清。标准参照血清对待检抗原的抑制效价 ≥20 时判定为阳性。

三、统计学方法

研究数据由 1 位不参加发热门诊和随访工作的住院医生录入 Excel 表。采用 SPSS 10.0 统计软件进行汇总分析。单因素分析:对计量资料采用 *t* 检验(正态分布)或秩和检验(Mann-Whitney *U*, 非正态分布),对计数资料采用 χ^2 检验,退热时间的影响因素采用 Cox 回归分析。以 $P \leq 0.05$ 作为有显著性差异的判定标准。

结 果

一、“流感样疾病”的病原学

476 例中剔除临床资料不完整的 11 例及“社区

获得性肺炎”11 例,454 例纳入最终分析,其中 389 例用方法 1 检测,65 例仅用方法 2 检测。476 例“流感样疾病”患者病原学诊断流程和结果见图 1。

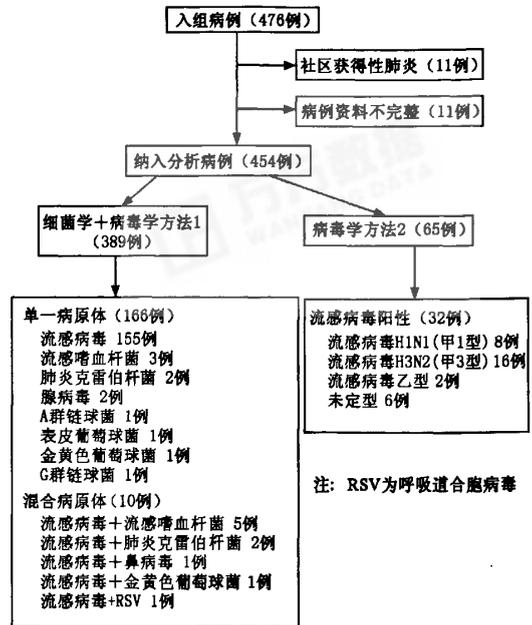


图 1 476 例“流感样疾病”患者病原学诊断流程和结果

二、“流感样疾病”的临床特征

454 例“流感样疾病”中,流感病毒阳性 197 例(43.4%)。平均年龄(33 ± 13)岁,男 237 例,女 217 例,1 年内有流感疫苗接种史 24 例(5.3%),见表 1。接受抗菌药物治疗的 288 例(63.4%),前 4 位抗菌药物分别为左氧氟沙星、头孢菌素(头孢拉定、头孢唑啉、头孢克洛)、克林霉素及大环内酯(阿奇霉素、罗红霉素)类。无接受神经氨酸酶抑制剂(奥司他韦)或金刚烷胺等抗流感病毒药物的患者。

与流感病毒阴性组相比,流感病毒阳性组年龄较大,基础病较多,但差异无统计学意义。发热伴有咳嗽的比例流感病毒阳性组较阴性组高(66%, 58%),但差异无统计学意义。咽痛和全身症状(包括头痛、全身肌肉酸痛)的比例流感病毒阳性组较高,流感综合征(体温 ≥39 °C,同时伴有咳嗽、咽痛、头痛或全身肌肉酸痛)的比例流感病毒阳性组显著高于流感病毒阴性组($\chi^2 = 6.174, P < 0.05$)。

三、抗菌药物治疗对“流感样疾病”预后的影响

197 例流感病例中接受抗菌药物治疗的 132 例(67.0%),按照是否接受抗菌药物治疗分组,两组的预后情况见表 2。

用抗菌药物组外周血白细胞总数、中性粒细胞

表 1 流感病毒阳性组和流感病毒阴性组的临床资料比较

项目	流感病毒阳性组(197例)	流感病毒阴性组(257例)	检验值	P 值
年龄(岁) ^a	34 ± 14	32 ± 12	1.680	0.094
性别(男/女,例)	106/91	131/125	0.310	0.579
流感疫苗接种史(例)	11	13	0.028	0.866
抗菌药物(例,%)	132(67.0)	156(60.7)	1.911	0.167
基础疾病(例,%)	17(8.6)	12(4.7)	2.975	0.085
最高体温(℃) ^a	38.4 ± 0.6	38.4 ± 0.6	0.522	0.602
症状(例,%)				
咳嗽	130(66.0)	150(58.0)	2.742	0.098
咯痰	93(47.2)	122(47.5)	0.009	0.925
鼻塞	48(24.4)	69(26.8)	0.359	0.549
流鼻涕	77(39.1)	108(42.2)	0.510	0.546
咽痛	152(77.2)	184(71.6)	1.793	0.181
胸闷、气短	11(5.6)	20(7.8)	0.790	0.374
头痛、全身酸痛	152(84.9)	199(77.4)	0.005	0.945
流感综合征(例) ^b	19	10	6.174	0.013
实验室检查				
白细胞($10^9/L$) ^a	7.8 ± 3.3	8.0 ± 3.5	0.631	0.528
中性粒细胞 ^a	0.78 ± 0.09	0.78 ± 0.09	0.134	0.972
淋巴细胞($10^9/L$) ^a	1.11 ± 0.48	1.13 ± 0.44	0.444	0.657
血小板($10^9/L$) ^a	186 ± 48	187 ± 54	0.262	0.793

注:^a $\bar{x} \pm s$;^b流感综合征:体温 $\geq 39^\circ C$,同时伴有咳嗽、咽痛、头痛或全身肌肉酸痛

比例、血小板总数高于不用抗菌药物组(F 值为 5.68 和 5.58, $P < 0.01$)。用抗菌药物组的治疗费用比不用抗菌药物组高 1 倍($F = 2.54$, $P < 0.05$),但平均退热时间、症状缓解时间及复诊率无明显区别。

四、退热时间的影响因素

对 454 例“流感样疾病”进行 Cox 回归分析,研究退热时间的影响因素(表 3),结果显示,血白细胞和中性粒细胞增高是退热时间延长的独立危险因素(OR 值分别为 1.049 和 1.014),抗生素的使用对退热时间无影响。

讨 论

综合医院“流感样疾病”应用抗生素比例高是一个不争的事实,但是抗生素真的有效吗?本研究结果显示,454 例“流感样疾病”患者中,流感病毒阳性率为 43.4%,其中部分病例进行了流感病毒分型,甲 3 型(N3N2)占 50.0%,甲 1 型(H1N1)占 25.0%,其他包括未分型(18.8%)和乙型(6.2%)。其他“流感样疾病”的病原学包括流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯杆菌、金黄色葡萄球菌、链球菌、腺病毒、鼻病毒及呼吸道合胞病毒。咽部分离到副流感嗜血杆菌的比例较高,但通常认为副流感嗜血杆菌是上呼吸道的正常定植菌,不是真正致病菌,临床意义不大^[6-7]。

表 2 197 例流感病毒检测阳性病例抗菌药物治疗和预后的关系

项目	应用抗菌药物组(132例)	不应用抗菌药物组(65例)	检验值	P 值
年龄(岁) ^a	35 ± 15	33 ± 13	0.929	0.354
性别(男/女,例)	67/65	39/26	1.497	0.221
基础疾病(例,%)	11(8.3)	6(9.2)	0.038	0.845
流感疫苗接种史(例)	8	3	0.173	0.678
最高体温(℃) ^a	38.4 ± 0.6	38.4 ± 0.6	0.296	0.767
症状(例,%)				
咳嗽	89(66.0)	41(58.0)	0.367	0.545
咯痰	62(47.2)	31(47.5)	0.009	0.924
鼻塞	33(24.4)	15(26.8)	0.087	0.768
流鼻涕	53(39.1)	15(42.2)	0.191	0.662
咽痛	104(77.2)	48(71.6)	0.603	0.437
胸闷、气短	7(5.6)	4(7.8)	0.060	0.806
头痛、全身酸痛	97(84.9)	55(77.4)	3.060	0.080
实验室检查				
白细胞($10^9/L$) ^a	8.7 ± 3.5	6.0 ± 1.8	5.680	<0.001
中性粒细胞 ^a	0.80 ± 0.08	0.73 ± 0.09	5.580	<0.001
淋巴细胞($10^9/L$) ^a	1.1 ± 0.5	1.1 ± 0.4	0.042	0.966
血小板($10^9/L$) ^a	191 ± 49	176 ± 43	2.10	0.037
药物治疗				
非甾体抗炎药(例,%)	108(81.8)	48(73.8)	1.680	0.195
抗流感病毒中成药(例,%)	95(72.0)	48(73.8)	0.916	0.844
退热时间(d) ^a	3.3 ± 1.6	3.0 ± 1.8	1.050	0.298
呼吸道症状消失时间(d) ^a	6.0 ± 3.2	5.4 ± 2.8	1.340	0.182
复诊(例,%)	11(8.3)	11(16.9)	3.720	0.054
治疗花费(元) ^a	255 ± 372	125 ± 150	2.540	0.012

注:^a $\bar{x} \pm s$

表 3 影响退热时间因素的 Cox 回归分析

因素	P 值	OR 值	OR 的 95% 可信区间
年龄(岁)	0.906	1.000	0.992 ~ 1.007
性别	0.979	0.997	0.817 ~ 1.217
基础疾病	0.457	0.847	0.547 ~ 1.312
体温(℃)	0.322	0.920	0.779 ~ 1.085
咳嗽	0.475	1.086	0.865 ~ 1.364
咯痰	0.263	0.884	0.713 ~ 1.097
外周血白细胞($\times 10^9/L$)	0.009 ^a	1.049	1.012 ~ 1.088
中性粒细胞比例	0.042 ^a	1.041	1.001 ~ 1.028
抗生素	0.088	0.813	1.001 ~ 1.028
非甾体抗炎药	0.359	0.880	0.67 ~ 1.157

注:^a以 $P \leq 0.05$ 作为有显著性差异的判定标准

本研究结果显示,454 例“流感样疾病”患者接受抗菌药物治疗的比例为 63.2%,其中流感病毒阳性组使用抗菌药物的比例高达 67%。但预后分析却发现,应用抗菌药物并没有达到预期效果,即退热时间、呼吸道症状持续时间及复诊率均未明显改善,但费用却增加了 1 倍。Cox 回归分析结果也证实抗生素并不能影响退热时间,这一研究结果与近期欧

洲的一项调查结果一致^[8]。Paterson 等^[9]回顾性分析 336 例接受抗生素治疗的急性呼吸道感染患者,结果显示,对于急性上呼吸道感染,每 4000 例次使用抗生素的患者中只能避免 1 次感染相关的并发症(如肺炎),因此,对于急性上呼吸道感染患者,抗生素治疗意义不大,反而可能出现药物不良反应且费用及细菌耐药性增加等不良后果。2007 年,英国卫生部与英国胸科协会及英国呼吸病协会联合发布了在流感大流行时“流感样疾病”的诊疗指南^[10],该指南中指出,既往健康、不伴有下呼吸道感染的患者不推荐使用抗菌药物。

上个世纪末,英国发起了全国性降低门诊抗生素处方的“运动”,从 1994 年到 2000 年,急诊呼吸道感染抗生素的处方量下降了 45%,但到 2000 年仍有 47% 的上呼吸道感染患者使用了抗生素^[11]。通过对门诊医生的调查发现,患者不切实际的心理预期(希望当天退热、不耽误学习和工作)、患者和家属的压力以及在门诊没有足够的时间给患者解释不用抗菌药物的道理,是导致临床医生对上呼吸道感染患者使用抗菌药物的原因^[12]。

本研究结果显示,外周血白细胞和中性粒细胞增高也是促使医生使用抗生素的原因。本研究中,流感病毒阳性患者外周血白细胞高于 $10 \times 10^9/L$ 或中性粒细胞高于 0.80,其中 77 例(77/87)应用了抗生素,但是与不应用抗生素的患者相比,退热时间、症状缓解时间和复诊率没有差别。Cox 回归分析结果显示,白细胞和中性粒细胞增高是退热时间延长的独立危险因素,说明对于单纯“流感样疾病”,血白细胞数及其分类不是应用抗生素的可靠指标^[13]。

与使用抗菌药物比例高达 60% 以上形成鲜明对比的是,流感病例均未给予抗病毒药物。研究结果显示,发病 48 h 内服用奥司他韦可缩短病程,且可以减少鼻窦炎、中耳炎和肺炎等并发症的发生^[14]。既然抗流感病毒治疗有效,但是为什么临床医生不使用抗病毒药呢?可能有以下原因:(1)临床医生不习惯应用抗流感病毒药物;(2)医院药房没有金刚烷胺和金刚乙胺,奥司他韦的供应既少,价格又非常昂贵(成年人 75 mg, 2 次/d, 疗程 5 d, 价格 276 元),限制了抗病毒药物的临床应用;(3)抗病毒治疗需要病原学结果的支持,但是目前临床缺少流感病毒抗原快速检测手段,研究结果表明,在门、急诊开展流感快速诊断后,医生使用抗病毒药的比例显著增加,而抗菌药物的比例下降。

当然,本研究也存在不足:(1)本研究不是随机

对照研究,而是采用了前瞻性队列的研究方法,研究者不干预临床医生的用药习惯。入选的“流感样疾病”患者的特点为青壮年(平均年龄 33 岁)、基础疾病少、无并发症、适合门诊治疗及无需住院治疗,因此,本研究结果仅适用于上述人群;(2)本研究是单中心研究,结论还需要多中心研究结果加以验证。

志谢 首都医科大学公共卫生与家庭医学学院郭秀花教授、北京大学第三医院赵一鸣教授给予医学统计方面的指导,北京大学神经科学研究所于浩采集咽拭子标本,北京朝阳医院感染和临床微生物科栗方、黎斌斌、王珊珊进行细菌的分离和鉴定

参 考 文 献

- [1] Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA*, 2004, 292; 1333-1340.
- [2] Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*, 2003, 289: 179-186.
- [3] Gonzales R, Bartlett JC, Besser RE, et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults: background. *Ann Emerg Med*, 2001, 37: 698-702.
- [4] Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA*, 1997, 278: 901-904.
- [5] McCaig LF, Hughes JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA*, 1995, 273: 214-219.
- [6] 陈东科, 赵丽, 张秀珍. 嗜血杆菌在儿童及老年人上呼吸道中的分布调查. *临床检验杂志*, 2000, 18: 359-360.
- [7] Bandi V, Apicella MA, Mason E, et al. Nontypeable *Haemophilus influenzae* in the lower respiratory tract of patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164: 2114-2119.
- [8] Carrat F, Schwarzinger M, Housset B, et al. Antibiotic treatment for influenza does not affect resolution of illness, secondary visits or lost workdays. *Eur J Epidemiol*, 2004, 19: 703-705.
- [9] Paterson I, Johnson AM, Islam A, et al. Protective effect of antibiotics against serious complications of common respiratory tract infections: retrospective cohort study with the UK General Practice Research Databases. *BMJ*, 2007, 335: 982-987.
- [10] British Infection Society, British Thoracic Society, Health Protection Agency. Pandemic with an influenza-like illness during an influenza Pandemic flu: clinical management of patients. *Thorax*, 2007, 62 Suppl 1: 1-46.
- [11] Ashworth M, Latinovic R, Charlton J, et al. Why has antibiotic prescribing for respiratory illness declined in primary care? A longitudinal study using the general practice research database. *J Public Health (Oxf)*, 2004, 26: 268-274.
- [12] Britten N, Ukoumunne O. The influence of patients' hopes of receiving a prescription on doctors' perceptions and the decision to prescribe: a questionnaire study. *BMJ*, 1997, 315: 1506-1510.
- [13] Stolz D, Christ-Crain M, Gencay MM, et al. Diagnostic value of signs, symptoms and laboratory values in lower respiratory tract infection. *Swiss Med Wkly*, 2006, 136: 434-440.
- [14] Couch RB. Prevention and treatment of influenza. *NEJM*, 2000, 343: 1778-1787.

(收稿日期: 2007-11-27)

(本文编辑: 李文慧)