

· 短篇论著 ·

重症甲型 H1N1 流感 38 例临床分析

江浩 金波 赵伟

【摘要】 目的 总结重症甲型 H1N1 流感患者的临床症状、实验室检查、影像学、治疗及转归,提高对该病的认识。方法 回顾性分析 2009 年 5 月至 2010 年 1 月南京第二医院经甲型 H1N1 流感病毒核酸检测确诊的 38 例患者的临床资料。结果 男 26 例,女 12 例,平均年龄 31 岁。有基础疾病者 25 例,包括高血压 9 例,脂肪肝 6 例,哮喘 4 例,糖尿病 3 例,剖宫产 2 例,慢性支气管炎 1 例。临床常见症状包括咳嗽、咳痰 38 例(100%),发热 36 例(94.7%),乏力肌肉酸痛 8 例(21.0%),咽痛 4 例(10.5%),咯血 4 例(10.5%)。实验室检查白细胞总数减低 11 例(29.5%),淋巴细胞计数减低 20 例(52.6%), $CD4^+$ T 细胞计数减低 20 例(52.6%), $CD8^+$ T 细胞计数减低 17 例(44.7%), $CD4/CD8 < 1.4$ 20 例(52.6%),乳酸脱氢酶增高 37 例(97.4%),白蛋白减低 20 例(52.6%),ALT 和 AST 升高 3 例(7.9%)。38 例患者肺部均有病变,双肺磨玻璃样改变 4 例(10.5%),多发斑片状实变 33 例(86.8%),双中下肺散在实变 20 例(52.6%),条索状阴影 1 例(2.6%)。所有患者均给予达菲抗病毒及抗生素治疗,23 例给予糖皮质激素治疗,疗程 ≥ 3 d,从发病到开始治疗的平均时间为 6.5 d,其中 31 例治疗有效,总有效率为 81.6%(31/38)。治疗有效者平均症状缓解时间为 3.3 d,胸部 CT 显示肺部病灶好转时间为 5.5 d。**结论** 重症甲型 H1N1 流感多发生于有基础疾病的患者,多伴有乳酸脱氢酶升高,胸部 CT 表现以两肺多发性斑片状实变(中下肺)为主。

【关键词】 流感病毒 A 型,H1N1 亚型; 重症; 达菲

甲型 H1N1 流感由一种新型的流感病毒所致,该病毒包含有禽流感、猪流感和人流感 3 种流感病毒的基因片断,可造成人与人之间广泛传播^[1-2]。至 2009 年 5 月份墨西哥已报道 4910 例确诊病例^[3],其中 85 例死亡。甲型 H1N1 流感已在全世界迅速蔓延,轻症甲型 H1N1 流感患者经积极治疗后可痊愈^[4],重症甲型 H1N1 流感患者的影像学可以呈现急性肺炎和急性间质性肺炎改变^[5],重症甲型 H1N1 流感患者流行病学资料、治疗及转归临床报道各异,现对南京第二医院 2009 年 5 月至 2010 年 1 月确诊的 38 例重症甲型 H1N1 流感患者的临床资料进行回顾性分析,以进一步加深对重症甲型 H1N1 流感的认识。

一、对象与方法

1. 研究对象:回顾性分析 2009 年 5 月至 2010 年 1 月南京第二医院南山分院经逆转录聚合酶链反应(reverse-transcriptase polymerase-chain-reaction,RT-PCR)确诊的 38 例重症甲型 H1N1 流感住院患者的临床资料。

2. 检测指标与方法:38 例患者入我院发热门诊后 30 min 内取鼻和口咽部拭子标本各 1 份,送南京市疾控中心采用 RT-PCR 检测甲型 H1N1 流感病毒核酸,甲型 H1N1 流感病毒 RNA 检测试剂盒由北京金豪公司生产。

3. 诊断标准:参照卫生部重症甲型 H1N1 流感诊疗方案(第三版),本组病例的诊断依据为:(1)有呼吸道症状和(或)全身症状;(2)胸部 CT 有肺炎征象;(3)甲型 H1N1 流感病毒核酸检测阳性。所有病例全部符合以上 3 项标准。

4. 疗效判断标准:(1)有效:症状、体征明显好转,鼻和口咽部拭子阴性,RT-PCR 检测甲型 H1N1 流感病毒核酸阴性,胸部影像学检查活动性病灶吸收 $\geq 25\%$;(2)无效:症状、体征无好转或加重,鼻和口咽部拭子阴性,RT-PCR 检测甲型 H1N1 流感病毒核酸阳性或阴性,胸部影像学病灶吸收 $< 25\%$ 或病灶增加。

5. 结果处理方法:采用回顾性研究的方法对患者的基础疾病、临床表现、实验室检查及影像学特征进行描述。各指标构成部分的例数以构成比表示,数据处理采取描述性统计方法。

二、结果

1. 一般资料:本组 38 例,男 26 例,女 12 例,年龄 6~56 岁,平均年龄 31 岁。25 例患者在罹患甲型 H1N1 流感前有基础疾病,包括高血压 9 例,脂肪肝 6 例,哮喘 4 例,糖尿病 3 例,剖宫产 2 例,慢性支气管炎 1 例。从发病到确诊及开始治疗的平均时间为 6.5 d。

2. 症状和体征:38 例患者均有咳嗽、咳痰;发热 36 例(94.7%),体温波动于 37.5~40.1℃;乏力肌肉酸痛 8 例(21.0%);咽痛 4 例(10.5%);咯血 4 例(10.5%)。

3. 实验室检查:入院时白细胞总数减低 $[(0.6 \sim 3.7) \times 10^9/L]$ 11 例(29.5%)、淋巴细胞计数减低 $[(0.16 \sim 1.94) \times 10^9/L]$ 20 例(52.6%)。

/L] 14 例(52.6%); $CD4^+$ T 计数减低(47~369 个/ μ l) 20 例(52.6%)、 $CD8^+$ T 细胞计数减低(18~238 个/ μ l) 17 例(44.7%), $CD4/CD8 < 1.4$ (0.56~1.35) 20 例(52.6%), 1 例产妇 $CD4^+$ T/ $CD8^+$ T: (188 个/ μ l)/(119 个/ μ l), 2 例糖尿病 $CD4^+$ T/ $CD8^+$ T 分别是:(213 个/ μ l)/(127 个/ μ l)、(52 个/ μ l)/(34 个/ μ l); 乳酸脱氢酶增高(272~4000 U/L) 37 例(97.4%)、白蛋白减低(21~33 g/L) 20 例(52.6%)、ALT 和 AST 升高(50~339 U/L) 3 例(7.9%)。

4. 胸部 CT 表现: 38 例患者肺部均有病变, 双肺磨玻璃样改变 4 例(10.5%)、多发斑片状实变 33 例(86.8%), 双中下肺散在实变 20 例(52.6%)、条索状阴影 1 例(2.6%)。

5. 治疗结果: 所有患者均给予达菲抗病毒(75 mg, bid \times 5 d) 及抗生素(头孢曲松) 治疗, 23 例给予糖皮质激素治疗, 疗程 ≥ 3 d, 从发病到开始治疗的平均时间为 6.5 d, 其中 31 例治疗有效, 总有效率为 81.6%。治疗有效者平均症状缓解时间为 3.3 d, 胸部 CT 肺部病灶吸收时间为 5.5 d。7 例患者治疗无效, 胸部 CT 显示病灶未有明显吸收, 其中 4 例胸部 CT 显示病灶较前增多, 5 例患者咳嗽、咳痰症状未有缓解。

三、讨论

甲型 H1N1 流感的发病者群多为青壮年, 与季节性流感的易感人群主要是老年人和儿童不同。妊娠期妇女^[6]、有慢性基础疾病、免疫功能抑制(包括应用免疫抑制剂或 HIV 感染等致免疫功能低下)、19 岁以下长期服用阿司匹林者、肥胖者、年龄 < 5 岁的儿童及年龄 ≥ 65 岁的老年人较易发展成为重症甲型 H1N1 流感, 本组确诊的重症甲型 H1N1 流感患者中慢性支气管炎 1 例、孕妇 2 例、糖尿病 3 例、哮喘 4 例, 这 10 例患者中 3 例存在免疫功能抑制, $CD4^+$ T 及 $CD8^+$ T 淋巴细胞计数减低; 另有 11 例患者无甲型 H1N1 流感的高危因素, 免疫功能正常。提示无甲型 H1N1 流感高危因素及免疫功能正常的患者发生重症甲型 H1N1 流感应引起临床的关注。Giamarellos-Bourboulis 等^[7] 报道, 甲型 H1N1 流感病毒感染患者适应性免疫反应的特征是 $CD4$ 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的减少伴 T 调节淋巴细胞的增多, 导致患者固有免疫破坏易于感染肺炎球菌。无甲型 H1N1 流感高危因素及免疫功能正常患者发生重症甲型 H1N1 流感的原因不清楚, 是感染甲型 H1N1 流感病毒后出现免疫抑制, 还是患者本身免疫平衡破坏有待进一步探讨。

重症甲型 H1N1 流感的症状、体征无特异性, 与普通感冒不易鉴别。本文 38 例患者的主要症状为咳嗽、咳痰、发热; 8 例乏力肌肉酸痛, 4 例咽痛、4 例咯血。Rogelio 等^[3] 报道 8 例确诊的重症甲型 H1N1 流感患者入院时乳酸脱氢酶均升高, 其中 10 例患者肌酸激酶升高, 11 例患者淋巴细胞减少。本组 38 例患者中 37 例乳酸脱氢酶升高, 14 例淋巴细胞减少, 与文献报道相符; 重症甲型 H1N1 流感患者乳酸脱氢酶易升高的原因, 是流感病毒侵犯肺泡上皮, 还是引起全身多脏器损害从而导致乳酸脱氢酶升高, 有待进一步研究。提示对于具有流感样症状的患者, 乳酸脱氢酶均同时升高, 需警惕重症甲型 H1N1 流感的发生, 需结合患者的流行病学、症状及实验室检查, 早期发现, 避免病情加重。

文献报道^[8], 28 例甲型 H1N1 流感患者胸部影像学示: 斑片状实变 14 例(50%)、磨玻璃样改变 7 例(25%), 70% 病例以下肺为主。本组患者胸部 CT 发现, 38 例患者肺部均有病变, 为多发病灶。双肺磨玻璃样改变 4 例(10.5%)、多发斑片状实变 33 例(86.8%), 双中下肺散在实变 20 例(52.6%)、条索状阴影 1 例, 与文献报道相符。分析甲型 H1N1 流感病毒感染时, 早期易引起气管支气管黏膜淋巴细胞浸润, 纤毛柱状上皮脱落, 气管及支气管水肿, 继而侵犯肺实质, 导致肺泡毛细血管充血, 肺泡内出血, 肺泡腔隙充填(液体、纤维蛋白、渗出物), 肺实变和渗出。提示对于有流感样症状患者, 胸部 CT 出现斑片状实变(中下肺)时, 除考虑常规病毒感和细菌感染外, 需警惕甲型 H1N1 流感可能, 早期诊断。

本组 38 例患者均给予达菲抗病毒(75 mg, bid \times 5 d) 及抗生素治疗, 23 例给予糖皮质激素治疗, 疗程 ≥ 3 d, 从发病到开始治疗的平均时间为 6.5 d, 其中 31 例治疗有效, 总有效率为 81.6%。文献报道^[7,9], 世界卫生组织关于流感病毒药物治疗, 提出有肺炎感染危险的患者一旦出现肺部症状和体征应尽早使用达菲, 症状出现后 48 h 内抗病毒效果较好; 而甲型 H1N1 流感患者较易出现肺炎球菌感染, 出现病毒和细菌混合感染, 及时足量的抗菌素治疗对于甲型 H1N1 流感患者同样重要。本组患者从发病到开始使用达菲治疗的平均时间为 6.5 d, 尽管超过推荐治疗时间, 但治疗有效率较高, 提示甲型 H1N1 流感抗病毒治疗非常重要, 即便超过指南推荐黄金治疗时间也需要使用。本组病例中 23 例给予糖皮质激素治疗, 1 例患者在治疗过程中出现曲霉感染, 经积极抗真菌治疗后好转。甲型 H1N1 流感患者接受大剂量糖皮质激素可能会导致机会性感染增多, 进入 ICU 和死亡的可能性较不使用糖皮质激素患者明显增高^[10-11], 因此对于甲型 H1N1 流感患者是否需要接受糖皮质激素治疗存在不同意见, 有学者指出^[12] 肾上腺抑制和支气管痉挛患者可能是合适应用病例。

参 考 文 献

- [1] Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. N Engl J Med, 2009, 360:2605-2615.
- [2] Kerr JR. Swine influenza. J Clin Pathol, 2009, 62:577-578.
- [3] Rogelio PP, Daniela de la RZ, Mauricio H, et al. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. N Engl J Med, 2009, 361:680-689.
- [4] 王清波, 赵伟. 南京地区甲型 H1N1 流感 56 例临床分析. 东南大学学报: 医学版, 2009, 28:464-466.
- [5] 罗宏, 范梦柏, 宋承平, 等. 新型甲型 H1N1 流感重症患者肺部影像学变化及临床特点. 中华结核和呼吸杂志, 2010, 33:415-418.

- [6] Janice KL, Meileen A, Denise JJ, et al. Severe 2009 H1N1 Influenza in Pregnant and Postpartum Women in California. *N Engl J Med*, 2009, 362: 27-35.
- [7] Giamarellos-Bourboulis EJ, Raftogiannis M, Antonopoulou A, et al. Effect of the novel influenza A (H1N1) virus in the human immune system. *PLoS One*, 2009, 4: e8393.
- [8] Prachi PA, Sandro C, Ella AK. Chest Radiographic and CT Findings in Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus (S-OIV) Infection. *AJR*, 2009, 193: 1488-1493.
- [9] World Health Organization (WHO). WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. August 20, 2009. http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/.
- [10] World Health Organization (WHO). Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009; November, 2009. http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management_h1n1.pdf.
- [11] Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1935-1944.
- [12] Patel M, Dennis A, Flutter C, et al. Pandemic (H1N1) 2009 influenza. *Br J Anaesth*, 2010, 104: 128-142.

(收稿日期: 2011-02-09)

(本文编辑: 戚红丹)

江浩, 金波, 赵伟. 重症甲型 H1N1 流感 38 例临床分析 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2011, 5(8): 2378-2380.