

• 甲型 H1N1 流感治疗 •

# 9 例甲型 H1N1 流感肺炎合并急性呼吸窘迫综合征患者的诊治体会

武俊平 吴琦 杜钟珍 孙昕 李莉 李建国 杨洋

【关键词】 甲型 H1N1 流感； 急性呼吸窘迫综合征； 肺炎，病毒性

从 2009 年 4 月开始，甲型 H1N1 流感已经蔓延到世界多个国家，截止到 2009 年 7 月 6 日为止，122 个国家累计报道死亡 429 例，病死率为 0.45%<sup>[1]</sup>。2009 年 10 月开始，我国内地病例数骤然升高，累计病例总数为 69 160 例，死亡数为 53 例<sup>[2]</sup>。疾病的主要受累部位是肺部，易引起病毒性肺炎、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)，甚至死亡。回顾性分析总结本院救治的 9 例甲型 H1N1 流感病毒性肺炎合并 ARDS 重症患者的临床特征，以期为提高对危重症患者的早期识别及救治提供一些经验。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料：9 例患者为 2009 年 9 月 19 日至 11 月 17 日在本院住院治疗的确诊重症甲型 H1N1 流感病毒性肺炎合并 ARDS 者，其中男 6 例，女 3 例；年龄 18~62 岁，中位年龄 48 岁。4 例患者既往有基础疾病，包括 1 例扩张型心脏病，2 例高血压(其中 1 例合并脑梗死后遗症)，1 例为多发性骨髓瘤(表 1)。

表 1 9 例甲型 H1N1 流感病毒性肺炎合并 ARDS 患者的基础特征

基础特征	病例数(例(%))
年龄	5~17 岁 0(0)
	18~49 岁 6(67.7)
	50~65 岁 3(33.3)
	>65 岁 0(0)
症状和体征	发热 9(100.0)
	咳嗽 9(100.0)
	血痰 7(77.8)
	呕吐 0(0)
	呼吸困难 6(67.7)
	寒战 2(22.2)
	咽痛 3(33.3)
	腹泻 0(0)
	精神状态改变 2(22.2)
	全身乏力 3(33.3)

注：ARDS：急性呼吸窘迫综合征

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.

2010.03.013

作者单位：300350 天津市海河医院呼吸科，天津市呼吸疾病研究所

通信作者：吴琦，Email: wqw572004@yahoo.com.cn

1.2 诊断标准：经咽拭子或气管镜分泌物病毒核酸检测阳性确诊，均符合国家卫生部公布的甲型 H1N1 流感诊疗方案(2009 年第 3 版)中危重症病例标准<sup>[3]</sup>：①呼吸衰竭；②感染中毒性休克；③多器官功能不全；④存在其他需进行监护治疗的严重临床症状。患者的氧合指数小于 200 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。

1.3 观察指标：入院时患者的症状、体征；影像学改变；实验室检查结果；细菌学培养；治疗情况及结果。

## 2 结果

2.1 临床表现：高热(体温>38.5℃)，同时伴有咳嗽、呼吸困难。7 例出现血性泡沫痰，2 例出现畏寒，3 例咽痛，2 例意识改变；无恶心、呕吐等胃肠道症状。

2.2 疾病转归：截止到 2009 年 11 月中旬为止，6 例患者已经康复出院，住院时间 9~60 d，中位时间 15 d。1 例病情恶化者入院后 4 d 出现气胸和纵膈气肿，需采用体外膜肺氧合(ECMO)技术进行体外呼吸辅助支持治疗。2 例患者死亡，其中 1 例为 18 岁健康女性，入院时出现气胸，入院后 11 d 因出现脓气胸死亡；另 1 例 36 岁男性，既往存在扩张型心脏病，入院后 8 d 出现肺曲霉菌二重感染和顽固性低氧血症后死亡。

2.3 实验室检查结果(表 2)：入院时所

有患者乳酸脱氢酶(LDH)增高(6.26~15.03 μmol·s<sup>-1</sup>·L<sup>-1</sup>)；氧合指数 49~293 mm Hg，中位数为 103 mm Hg；7 例患者白细胞计数(WBC)正常或减少[(1.69~8.43)×10<sup>9</sup>/L]，7 例患者淋巴细胞比例(L)减少，5 例血小板计数(PLT)减少，9 例转氨酶升高[天冬氨酸转氨酶(AST)65~1 000 U/L，丙氨酸转氨酶(ALT)44~1 000 U/L]，其他实验室检查均在正常范围。

2.4 影像学改变(图 1~2)：入院时 1 例患者有右肺为主的实变影和磨玻璃样渗出影，8 例表现为多个肺叶渗出影。7 例患者 24 h 内影像学渗出病变进展面积超过 50%；另 2 例入院即出现双肺弥漫渗出影。从症状出现到影像学异常平均时间为 6 d(3~7 d)，影像学的主要特点是磨玻璃影和实变影。

2.5 治疗(表 3)：所有患者住院后即给予奥司他韦 300 mg/d，连续 5 d；同时给予甲泼尼龙 2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>，连续 3 d，平均使用时间为 7 d(5~20 d)。6 例患者支气管内分泌物培养阳性，其中 3 例次为曲霉菌，4 例次为金黄色葡萄球菌，1 例次为鲍曼不动杆菌，这些患者均给予利奈唑胺、卡泊芬净、头孢哌酮/舒巴坦抗炎治疗。没有细菌学证据的患者也给予预防性抗菌治疗。

表 2 9 例甲型 H1N1 流感病毒性肺炎合并 ARDS 患者实验室检查结果

例序	WBC (×10 <sup>9</sup> /L)	N	L	PLT (×10 <sup>9</sup> /L)	AST (U/L)	ALT (U/L)	LDH (μmol·s <sup>-1</sup> ·L <sup>-1</sup> )	CK-MB (U/L)
例 1	15.61	0.92	0.04	47	158	178	9.90	15
例 2	11.60	0.76	0.13	221	76	46	13.81	22
例 3	3.28	0.80	0.07	104	1 000	1 000	15.03	41
例 4	1.69	0.70	0.20	45	153	44	11.39	18
例 5	4.47	0.82	0.13	73	109	101	11.79	10
例 6	3.17	0.57	0.38	76	123	115	13.91	13
例 7	6.87	0.91	0.06	167	104	44	11.91	8
例 8	8.43	0.86	0.11	88	80	89	6.26	20
例 9	4.25	0.83	0.15	116	65	46	10.84	12

注：ARDS：急性呼吸窘迫综合征，WBC：白细胞计数，N：中性粒细胞比例，L：淋巴细胞比例，PLT：血小板计数，AST：天冬氨酸转氨酶，ALT：丙氨酸转氨酶，LDH：乳酸脱氢酶，CK-MB：肌酸激酶同工酶

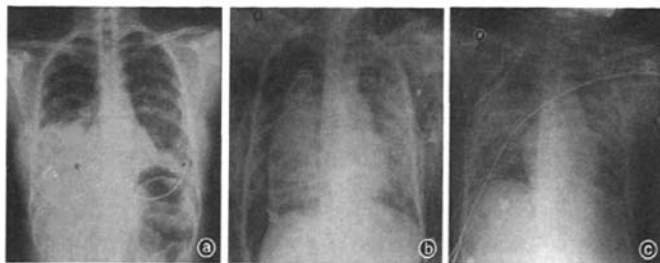


图 1 1 例 18 岁女性甲型 H1N1 流感死亡患者 X 线胸片 入院时显示右肺中下野有边界不清渗出影(a);入院后 9 d(机械通气后 6 d)出现右侧气胸(b);入院后 12 d 出现肺内渗改变明显进展(c)



图 2 1 例 25 岁男性经有创机械通气治疗后治愈甲型 H1N1 流感患者胸片 入院时 X 线胸片(临床症状出现后 3 d)示左下肺野渗出影(a);临床症状出现后 7 d X 线胸片(b)和 CT(d)示左肺和右中下肺野有渗出影;临床症状出现后 13 d X 线胸片(c)和 CT(e)示渗出影明显吸收

3 讨论

从 2009 年 9 月 14 日至 11 月 17 日,天津市海河医院收治的 45 例确诊甲型 H1N1 流感患者中有 9 例出现病毒性肺炎合并 ARDS 并需有创机械通气治疗,

患者多为中青年,平均年龄 38 岁,从症状出现到就诊平均时间为 7 d。尽管 9 例患者中有基础疾病者占大部分,但也提示患有甲型 H1N1 流感的健康青年人群病情也可恶化直至死亡。90%的季节性

流感相关性死亡病例发生在年龄大于 65 岁人群<sup>[4]</sup>。但本研究显示,6 例危重症患者年龄均小于 49 岁,这种现象出现的原因可能是中青年人群易感染此种甲型 H1N1 流感病毒<sup>[5]</sup>。

甲型 H1N1 流感的临床表现与季节性流感极为相似,主要临床表现为高热、干咳,高热多为稽留热,对于解热镇痛药治疗效果不佳<sup>[6]</sup>。但是大部分患者干咳合并有血痰,这可能是病毒侵袭肺泡上皮细胞后损伤肺泡-毛细血管屏障而有血性泡沫痰<sup>[7]</sup>。尽管本组患者中未发现有多个器官功能损伤,但是增高的 LDH 和心肌激酶提示心血管系统和横纹肌功能受累<sup>[8]</sup>,其主要原因可能是低氧血症所致。2 例死亡患者主要是由于顽固性低氧血症和并发脓气胸所致,这与 H5N1 流感主要死亡原因为多个器官功能衰竭有所不同<sup>[9-10]</sup>。这也许就是顽固性低氧血症是甲型 H1N1 流感病毒性肺炎治疗的难点所在。墨西哥使用 ECMO 治疗危重症甲型 H1N1 流感合并 ARDS,其救治成功率高于其他疾病引起的 ARDS<sup>[11]</sup>。本组中有 1 例病情恶化患者使用 ECMO 治疗取得了很好的效果。

9 例患者气管镜分泌物培养均在入院后 24 h 内获取,4 例患者合并细菌感染,主要是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌。3 例患者行有创机械通气后 7 d 出现肺部曲霉菌二重感染,其原因可能是由于入院后给予广谱抗生素和糖皮质激素所致。目前对于甲型 H1N1 流感病毒性肺炎患者是否早期使用抗生素仍存在争议。早在 1918 年流感大流行时,大多数死亡原因是由于合并细菌感染<sup>[12]</sup>。美国有关儿童流感相关性死亡的资料显示,流感可以增加细菌合并感染的机会,主要是由于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌引

表 3 9 例甲型 H1N1 流感病毒性肺炎合并 ARDS 患者临床特征及治疗

例序	年龄(岁)	性别	既往史	影像学表现	气管镜分泌物培养结果	治疗药物			住院时间(d)
						激素	抗生素	抗病毒	
例 1	59	男	脑梗死、高血压	双肺浸润	鲍曼不动杆菌,金葡萄	用	美罗培南、莫西沙星	用	60
例 2	25	男	无	双肺弥漫浸润	曲霉菌	用	头孢哌酮/舒巴坦	用	34
例 3	18	女	无	右肺中下肺野	金葡萄	用	左氧氟沙星、去甲万古霉素、美罗培南	用	12
例 4	36	男	扩张型心肌病	双肺浸润,以右侧为主	金葡萄	用	去甲万古霉素	用	9
例 5	49	男	高血压	双肺散片状浸润	曲霉菌	用	卡泊芬净	用	16
例 6	23	女	无	双肺散片状浸润	无	用	哌拉西林/他唑巴坦	用	11
例 7	40	男	无	双肺散片状浸润	无	用	头孢哌酮/舒巴坦	用	17
例 8	62	男	无	双下肺野散片状浸润	无	用	头孢哌酮/舒巴坦	用	15
例 9	57	女	多发性骨髓瘤	双肺浸润	曲霉菌	用	卡泊芬净	用	12

注:ARDS:急性呼吸窘迫综合征,金葡萄:金黄色葡萄球菌

起<sup>[13]</sup>。本组结果提示危重症甲型 H1N1 流感患者易合并金黄色葡萄球菌感染。但是 2009 年新公布的甲型 H1N1 流感合并细菌感染的趋势尚未确定。有关甲型 H1N1 流感患者使用抗生素的时机和疗程需要进一步研究。Sebastian 等<sup>[14]</sup>提出不推荐预防性使用抗生素。当确诊肺炎后, 抗生素的使用原则应该与社区获得性肺炎相似。糖皮质激素对甲型 H1N1 流感的作用目前仍存在争议。在急性病毒性肺炎后期机体免疫反应出现的炎症因子如干扰素、肿瘤坏死因子、白细胞介素-1、白细胞介素-6 等均可介导造成肺组织损伤<sup>[15]</sup>。

本研究中使用糖皮质激素的主要目的是抑制细胞因子的“瀑布样”释放, 减少肺损伤。但需要强调的是使用糖皮质激素的前提是有效的抗病毒药物可以充分抑制病毒复制, 否则会适得其反。由于本研究中 9 例患者服用抗病毒药物时间均在症状出现 48 h 后, 错过了其最佳治疗时机, 虽然抗病毒治疗仍有效<sup>[16-17]</sup>, 但是其有效程度仍未知, 所以对于临床症状超过 48 h 后开始使用抗病毒药物的患者使用糖皮质激素时需要权衡利弊、慎重使用。

影像学检查在甲型 H1N1 流感中是必不可少的诊疗工具。9 例患者入院时影像学检查提示肺炎, 最常见的影像学特点是双侧或右侧中下肺野为主的渗出影, 主要表现为实变或磨玻璃影<sup>[18]</sup>。本组患者影像学检查显示主要为实变和磨玻璃影混合存在。影像学改变发生在症状出现后 3~7 d, 中位时间 6 d, 这也提示甲型 H1N1 流感患者最易在症状出现后 1 周内并发病毒性肺炎, 所以在此期间, 甲型 H1N1 流感患者应密切观察病情变化, 提高病毒性肺炎早期诊治的意识。5 例患者入院后尽管使用了抗病毒药物和糖皮质激素, 但是影像学结果提示 48 h 内从仅累及 2 个肺叶进展到全肺叶, 表明疾病起病急、进展迅速。影像学显示病灶吸收与氧合指数密切相关, 随着病灶的吸收, 氧合指数逐渐好转。因此, 影像学 and 氧合指数可能是评估该疾病的重要指标。

总之, 甲型 H1N1 流感病毒性肺炎可以引起严重疾病, 甚至死亡。尽管甲型 H1N1 流感病毒性肺炎进展快, 病死率高, 但如果不出现并发症或基础疾病恶

化, 影像学显示病灶在短期内可以完全吸收, 预后还是良好的。甲型 H1N1 流感病毒性肺炎易合并金黄色葡萄球菌和曲霉菌感染, 但本组患者中未发现其与死亡有直接关联。这也提示合并细菌感染可能不是该病主要的致死原因, 顽固低氧血症的纠正可能是治疗关键。

参考文献

[1] Centers for Disease Control and prevention. 2008 - 2009 influenza season week 32 ending August 15, 2009 [EB/OL]. [2009-09-29].

[2] 中国疾病预防控制中心. 卫生部甲型 H1N1 流感防控工作信息通报 [EB/OL]. [2009-11-15]. <http://www.chinacdc.net.cn/n272442/n272530/n273736/n273781/n4624704/index.html>.

[3] 卫生部办公厅. 甲型 H1N1 流感诊疗方案 (2009 年第 3 版) [EB/OL]. [2009-10-13]. [http://www.gov.cn/gzdt/2009-10/13/content\\_1437636.htm](http://www.gov.cn/gzdt/2009-10/13/content_1437636.htm).

[4] 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.

[5] National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Use of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. MMWR Recomm Rep, 2009, 58: 1-8.

[6] 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.

[7] Kuiken T, Taubenberger JK. Pathology of human influenza revisited. Vaccine, 2008, 26: D59-66.

[8] Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. N Engl J Med, 2009, 361: 680-689.

[9] Phua J, Badia JR, Adhikari NK, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? A systematic review. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 179: 220-227.

[10] Davies A, Jones D, Bailey M, et al.

Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome. JAMA, 2009, 302: 1888-1895.

[11] Abe M, Higuchi T, Okada K, et al. Clinical study of influenza-associated rhabdomyolysis with acute renal failure. Clin Nephrol, 2006, 66: 166-170.

[12] Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. J Infect Dis, 2008, 198: 962-970.

[13] Finelli L, Fiore A, Dhara R, et al. Influenza-associated pediatric mortality in the United States: increase of *Staphylococcus aureus* coinfection. Pediatrics, 2008, 122: 805-811.

[14] Sebastian MR, Lodha R, Kabra SK. Swine origin influenza (swine flu). Indian J Pediatr, 2009, 76: 833-841.

[15] 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.

[16] Agarwal PP, Cinti S, Kazerooni EA. Chest radiographic and CT findings in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) infection. AJR Am J Roentgenol, 2009, 193: 1488-1493.

[17] McGeer A, Green KA, Plevneshi A, et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. Clin Infect Dis, 2007, 45: 1568-1575.

[18] Hanshaoworakul W, Simmerman JM, Narueponjirakul U, et al. Severe human influenza infections in Thailand: oseltamivir treatment and risk factors for fatal outcome. PloS One, 2009, 4: e6051.

(收稿日期: 2010-01-06)  
(本文编辑: 李银平)

• 广告目次 •

- ① 广东天普药业: 天普洛安…… (封二)
- ② 珠海健帆: 血液灌流器…… (插页)
- ③ 天津生化制药: 琥珀珀可…… (插页)
- ④ 廊坊爱尔: 炭肾…… (插页)
- ⑤ 恩华药业: 力月西…… (插页)
- ⑥ 第一制药: 克倍宁…… (封三)
- ⑦ 天津红日药业: 心血净注射液…… (封底)

## 会

作者: 武俊平, 吴琦, 杜钟珍, 孙昕, 李莉, 李建国, 杨洋  
作者单位: 天津市呼吸疾病研究所, 天津市海河医院呼吸科, 300350  
刊名: 中国危重病急救医学 ISTIC PKU  
英文刊名: CHINESE CRITICAL CARE MEDICINE  
年, 卷(期): 2010, 22(3)

## 参考文献(18条)

1. [Morens DM;Taubenberger JK;Fauci AS Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza:implications for pandemic influenza preparedness](#)[外文期刊] 2008(7)
2. [Hanshaoworakul W;Simmerman JM;Narueponjirakul U Severe human influenza infections in Thailand:oseltamivir treatment and risk factors for fatal outcome](#)[外文期刊] 2009
3. [McGeer A;Green KA;Plevneshi A Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario,Canada](#) 2007
4. [Abe M;Higuchi T;Okada K Clinical study of influenza-associated rhabdomyolysis with acute renal failure](#) 2006
5. [Davies A;Jones D;Bailey M Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A\(H1N1\)acute respiratory distress syndrome](#) 2009
6. [Thompson WW;Shay DK;Weintraub E Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States](#) 2003
7. [卫生部办公厅 甲型H1N1流感诊疗方案\(2009年第3版\)](#) 2009
8. [中国疾病预防控制中心 卫生部甲型H1N1流感防控工作信息通报](#) 2009
9. [Centers for Disease Control and prevention 2008-2009 influenza season week 32 ending August 15,2009](#) 2009
10. [Phua J;Badia JR;Adhikari NK Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? A systematic review](#) 2009
11. [Perez-Padilla R;de la Rosa-Zamboni D;Ponce de Leon S Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A\(H1N1\)in Mexico](#)[外文期刊] 2009(7)
12. [Kuiken T;Taubenberger JK Pathology of human influenza revisited](#)[外文期刊] 2008
13. [Jain S;Kamimoto L;Bramley AM;et al Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009](#) 2009
14. [National Center for Immunization and Respiratory Diseases Use of influenza A\(H1N1\)2009 monovalent vaccine:recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices \(ACIP\),2009](#) 2009
15. [Agarwal PP;Cinti S;Kazerooni EA Chest radiographic and CT findings in novel swine-origin influenza A\(H1N1\)virus\(S-OIV\)infection](#) 2009
16. [Tsang KW;Ho PL;Ooi GC A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong](#) 2003
17. [Sebastian MR;Lodha R;Kabra SK Swine origin influenza\(swine flu\)](#) 2009
18. [Finelli L;Fiore A;Dhara R Influenza-associated pediatric mortality in the United States:increase of Staphylococcus aureus coinfection](#) 2008

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zgwzbjyx201003013.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgwzbjyx201003013.aspx)