

16 例甲型 H1N1 流感危重病例分析——附 2 例病理报告

周立新 李铁男 誉铁鸥 罗红涛 马明远 方滨 毛克江 胡维维 温伟标 邵劲松

【关键词】 甲型 H1N1 流感； 危重症； 呼吸衰竭； 组织病理学； 治疗

2009 年 10 月至 2010 年 1 月本院收治 16 例甲型 H1N1 流感确诊危重患者，现就诊治情况报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料：16 例患者来自感染科、儿科及重症监护病房 (ICU)，均符合甲型 H1N1 流感诊断标准^[1-2]。男 12 例，女 4 例；年龄 3~59 岁，平均 (23.7±19.4) 岁；急性生理学及慢性健康状况评分系统 I (APACHE I) 评分 (17.3±9.2) 分；5 例有基础疾病，平均 (1.8±1.7) 种疾病；妊娠 1 例，有吸烟史 3 例，原发性高血压 1 例，糖尿病 1 例，慢性阻塞性肺疾病 (COPD)/哮喘 1 例，应用免疫抑制剂 1 例。无接种流感疫苗者。

1.2 实验室检查资料：血常规、肝功能、电解质、C-反应蛋白、胸部 X 线片或 CT、T 细胞亚群、血气分析，记录白细胞计数、血小板计数 (PLT)、丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、胆红素、肌酸激酶 (CK)、乳酸脱氢酶 (LDH)、国际标准化比值 (INR)、肌酐 (Scr)、应用血管活性药物例数、平均心率、最低收缩压、氧合指数等，分别记录住院期间患者各项急性生理变量指标，综合临床

情况按照上述诊断标准进行病情评估，同时进行格拉斯哥昏迷评分 (GCS)、APACHE I 评分和感染相关器官功能衰竭评分系统 (SOFA) 评分。

1.3 统计学处理：采用 SPSS 11.0 统计软件，计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。

2 结果

2.1 机械通气和肺部并发症情况：7 例行机械通气支持治疗，通气前首次氧合指数 (107±95) mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)，吸入氧浓度 0.72±0.26，呼气末正压 (PEEP) 为 (9±5) cm H₂O (1 cm H₂O = 0.098 kPa)，平台压 (27±7) cm H₂O，血氧饱和度 0.87±0.14，潮气量 (7.7±3.1) ml/kg。第 1 日胸部影像学检查示双肺感染病灶或多发实变影 10 例，颈部皮下气肿 1 例，气胸 1 例，有 5 例曾使用气道压力释放通气模式治疗。肺部二重感染病原体主要包括：铜绿假单胞菌 4 例，嗜麦芽假单胞菌和洋葱假单胞菌各 2 例，恶臭假单胞菌 1 例，鲍曼不动杆菌 2 例，金黄色葡萄球菌 1 例，白色念珠菌 2 例。

2.2 器官功能障碍情况 (表 1)：入院时

有低钠血症 12 例 (75%)，初始 SOFA 评分 (4.6±2.0) 分，常见呼吸衰竭和循环衰竭，几乎所有危重病例都存在低氧血症；治疗 1 d 有 2 例需使用血管活性药物；有 3 例出现脑炎；心肌和肝脏损伤也较常见，但随病程均趋向好转。

2.3 病理变化：死亡病例中 1 例 X 线胸片示双肺渗出性病灶 (彩色插页图 1a)；肺组织活检示肺泡间隔纤维组织增生及玻璃样变性，散在淋巴细胞浸润 (彩色插页图 1b、1c)。另有 1 例 X 线胸片示双肺斑片状渗出病灶，双侧见皮下气肿影 (彩色插页图 2a、2b)；行尸体解剖示急性间质性肺炎、肝脏急性缺血坏死、胸腹腔及心包积液、脾和胸腺淋巴组织减少及变性、轻度脑水肿、双肾肾小管轻度水肿变性。其中，肺部镜下可见双肺肺泡弥漫性纤维组织增生增厚，有较多淋巴细胞浸润，支气管及肺泡上皮细胞变性脱落，肺泡腔内水肿液渗出，可见多核巨细胞反应，部分肺泡腔内见纤维素渗出伴透明膜形成及机化改变，部分区域间小灶纤维性坏死 (彩色插页图 2c~e)，其肾脏、肝脏、心脏病理变化见彩色插页图 2f~h。

表 1 16 例甲型 H1N1 流感危重病例的器官功能不全表现 ($\bar{x} \pm s$)

时间	SOFA 评分 (分)	PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	最低收缩压 (mm Hg)	平均心率 (次/min)	肌酐 (μmol/L)	血小板计数 (×10 ⁹ /L)	胆红素 (μmol/L)
1 d	4.6±2.0(16)	183±109(16)	99±17(14)	111±22(16)	67.0±30.9(16)	172±77(16)	12.1±9.9(16)
3 d	3.9±2.5(16)	210±115(16)	102±21(13)	100±28(16)	73.2±37.9(9)	180±100(16)	14.9±17.0(10)
7 d	2.9±4.1(14)	221±118(11)	107±17(11)	101±33(14)	61.2±21.6(10)	367±220(14)	11.1±8.7(10)
14 d	2.8±5.2(9)	259±122(7)	103±10(5)	101±25(9)	66.4±63.0(7)	427±186(9)	9.4±3.6(8)

时间	白细胞计数 (×10 ⁹ /L)	AST (U/L)	ALT (U/L)	CK (U/L)	LDH (μmol·s ⁻¹ ·L ⁻¹)	INR	GCS (分)
1 d	8.5±6.1(16)	177±256(16)	229±717(16)	1 571±2 808(16)	20.4±36.0(16)	1.15±0.26(16)	12.8±4.4(16)
3 d	8.3±4.5(16)	158±206(10)	150±309(10)	2 461±4 740(13)	9.6±5.2(13)	1.08±0.08(12)	13.3±3.5(16)
7 d	9.6±4.0(14)	100±124(11)	134±246(11)	275±304(9)	8.5±6.9(9)	1.14±0.13(7)	13.2±3.7(14)
14 d	11.2±6.3(9)	99±158(8)	53±31(8)	47±12(5)	4.3±0.6(5)	1.30±0.38(5)	13.4±3.5(9)

注：SOFA 评分：感染相关器官功能衰竭评分系统评分，PaO₂/FiO₂：氧合指数，AST：天冬氨酸转氨酶，ALT：丙氨酸转氨酶，CK：肌酸激酶，LDH：乳酸脱氢酶，INR：国际标准化比值，GCS：格拉斯哥昏迷评分；1 mm Hg = 0.133 kPa；括号内为病例数

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.08.020 基金项目：广东省佛山市科技攻关项目 (201008033)

作者单位：528000 广东省中山大学附属佛山医院 ICU (周立新、李铁男、誉铁鸥、马明远、方滨、毛克江、温伟标、邵劲松)，感染科 (罗红涛)，病理科 (胡维维)

2.4 疾病的病程、治疗和结局:16 例起病至入院时间是 3.5 d(2.3~6.8 d),入院至入 ICU 时间 1.0 d(0.3~3.0 d)。使用抗生素治疗者 15 例,全部使用奥司他韦(达菲)治疗,治疗时间平均为 6.5 d(5.0~9.0 d),其中存活组和死亡组分别为 7.0 d 和 5.5 d;起病到开始服用达菲时间为 5.5 d,其中存活组和死亡组分别为 3.5 d 和 9.5 d。糖皮质激素治疗 8 例,其中 1 例因原发性肾上腺皮质功能减退症行替代治疗;无使用抗病毒血清(血浆)治疗者。4 例(25.0%)死亡患者入院至死亡平均时间为 8.0 d(5.8~41.0 d);16 例患者 14、28 和 60 d 病死率分别为 18.8%、18.8%和 25.0%。死亡者较存活者起病到开始服用达菲时间、ICU 停留时间相对较长。

3 讨论

2009 甲型 H1N1 流感重症患者多出现严重低氧血症或急性呼吸窘迫综合征(ARDS),需要高呼吸机条件进行机械通气治疗^[3]。有研究认为甲型 H1N1 流感引起 ARDS 导致的病死率与其他季节性流感重症患者相类似,但要高于严重急性呼吸综合征(SARS),且前者多发于素来健康状况相对较好的低龄人,而后者多发于老年人^[4-6]。本院收治的 16 例重症患者情况与之类似。

在诊治过程中我们也发现慢性基础疾病与预后密切相关,4 例死亡患者均存在严重的慢性基础疾病。在死亡者中 1 例考虑并发肺栓塞,结合表中显示的 PLT 有增高趋势,提示对危重患者进行适宜的抗血小板聚集和抗凝治疗防止血栓栓塞并发症发生是必要的。同时,对于存在严重慢性基础疾病的患者要加强肺脏以外其他器官功能的支持。从表 1 可以看出,循环、心肌和肝脏易出现损害,而 SOFA 评分简单易行,被证实是流感重症患者中是一个有益于准确判断预后的指标,在甲型 H1N1 流感重症病例的抢救过程中也应该定期对基础疾病和病情危重程度进行评估^[7]。抗病毒治疗、器官支持和对症治疗是危重症甲型 H1N1 流感患者治疗的 3 个关键措施。发病后及时服用达菲,能有效控制发热、减轻症状,有利于降低过激的免疫反应,从而减轻免疫病理学损伤。本组患者均服用达菲抗病毒治疗,持续时间较指南^[2]常规 5 d 疗程稍有延长,存活组起病到开始服用达菲时间明显早于死亡组,而存活组

使用时间较死亡组疗程更长(最长使用时间达 14 d),说明对病情特别危重者,予以适当延长其疗程是适当甚至必要的。机械通气支持治疗是改善缺氧的一项重要措施。本组 7 例患者行机械通气治疗,尽管有的患者胸部影像学表现在短时间内有明显的好转,但是氧合指数无明显改善,这与国外报道结果^[8-9]相同。对于机械通气难以改善的低氧血症患者,国外报道体外膜肺氧合(ECMO)可以有效改善机械通气治疗无效的低氧血症^[10]。国内也有报道认为,对危重症患者通过 ECMO 治疗实施肺休息、提供有效的肺功能辅助保护策略,可为患者过渡到适宜呼吸机辅助的状态创造条件及改善预后^[11-12]。

甲型 H1N1 流感病理学改变是以肺部原发灶为主,其他器官除了病毒的直接损害外,多是继发于缺氧损害所致的病理异常进而出现功能衰竭。2 例病理结果均提示肺部间质病变明显,符合大多病毒感染引起的间质性肺炎特点,患者存在肺泡内渗出,透明膜形成、肺泡上皮细胞增生和间质纤维化等 ARDS 病理特征改变,与 Soto-Abraham 等^[13]早期报道和国内孙甲君等^[14]报道死亡后肺穿刺病理检查示慢性纤维间质性肺炎表现相一致。巴西学者 Mauad 等^[15]在一项 21 例尸体解剖研究中发现,甲型 H1N1 流感病理学改变可归为 3 种类型:以肺泡和间质水肿、肺泡腔内见纤维素性渗出伴透明膜形成,各种炎性细胞浸润为特征的经典性弥漫性肺泡损伤;伴大量出血成分的弥漫性肺泡损伤;以细支气管壁坏死、大量中性粒细胞在细支气管腔内积聚、肺实质炎症反应明显为特征的坏死性细支气管炎。但从致病病原学角度看,甲型 H1N1 流感病理改变并不具备特异性。

本研究中存活患者在 ICU 的停留时间短于死亡患者,提示需 ICU 治疗的患者如不能早日撤机及转出 ICU 则死亡可能性增大、预后不良。

参考文献

[1] World Health Organization. Global Alert and Response (GAR)—pandemic (H1N1) guidance documents [EB/OL]. [2010-02-24]. http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/diagnostic_recommendations/en/.
 [2] 卫生部办公厅. 甲型 H1N1 流感诊疗方

案(2009 年第 3 版) [EB/OL]. [2010-05-06]. http://www.gov.cn/gzdt/2009-10/13/content_1437636.htm.
 [3] Spronk PE, Schultz MJ. Mechanical ventilation in critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1). JAMA, 2010,303:939-940.
 [4] 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.
 [5] Oliveira EC, Lee B, Colice GL. Influenza in the intensive care unit. J Intensive Care Med, 2003,18:80-91.
 [6] Fowler RA, Lapinsky SE, Hallett D, et al. Critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. JAMA, 2003,290:367-373.
 [7] Christian MD, Hawryluck L, Wax RS, et al. Development of a triage protocol for critical care during an influenza pandemic. CMAJ, 2006,175:1377-1381.
 [8] Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. JAMA, 2009,302:1872-1879.
 [9] Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico. JAMA, 2009,302:1880-1887.
 [10] Bishop JF, Murnane MP, Owen R. Australia's winter with the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus. N Engl J Med, 2009,361:2591-2594.
 [11] 徐磊,杜钟珍,高心晶,等. 体外膜肺氧合支持下甲型 H1N1 流感的肺保护策略探讨. 中国危重病急救医学, 2010, 22:150-152.
 [12] 段大为,李彤,秦英智,等. 体外膜肺氧合在甲型 H1N1 流感患者肺功能支持中的应用. 中国危重病急救医学, 2010, 22:161-163.
 [13] Soto-Abraham MV, Soriano-Rosas J, Diaz-Quit6nez A, et al. Pathological changes associated with the 2009 H1N1 virus. N Engl J Med, 2009, 361:2001-2003.
 [14] 孙甲君,李琛,吴大玮,等. 成人甲型 H1N1 流感伴呼吸衰竭 18 例分析. 中国危重病急救医学, 2010, 22:156-160.
 [15] Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD, et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. Am J Respir Crit Care Med, 2010,181:72-79.
 (收稿日期:2010-05-25)
 (本文编辑:李银平)

硫化氢对脂多糖诱导大鼠肺动脉反应性和损伤的影响

(正文见 465 页)

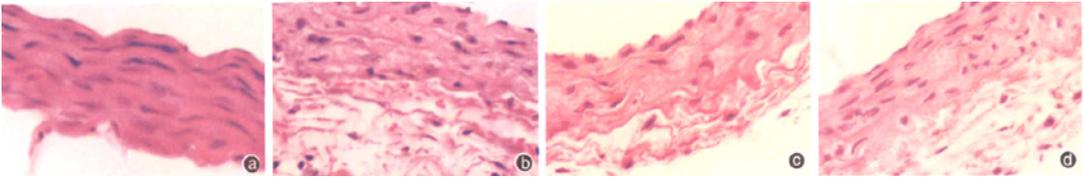


图1 光镜下观察各组大鼠肺动脉组织形态学改变。对照组(a)血管内皮细胞完整,排列连续,平滑肌层结构整齐;脂多糖(LPS)组(b)内皮细胞肿胀、脱落,内皮下弹力纤维断裂,平滑肌细胞水肿;硫化氢(H₂S)供体硫化氢钠(NaHS)+LPS组(c)组织结构损伤较LPS组(b)明显改善;NaHS+生理盐水(NS)组(d)与对照组(a)相比无明显变化。HE ×400

N-乙酰半胱氨酸对高氧肺损伤保护机制与p38 丝裂素活化蛋白激酶途径的相关性研究

(正文见 469 页)

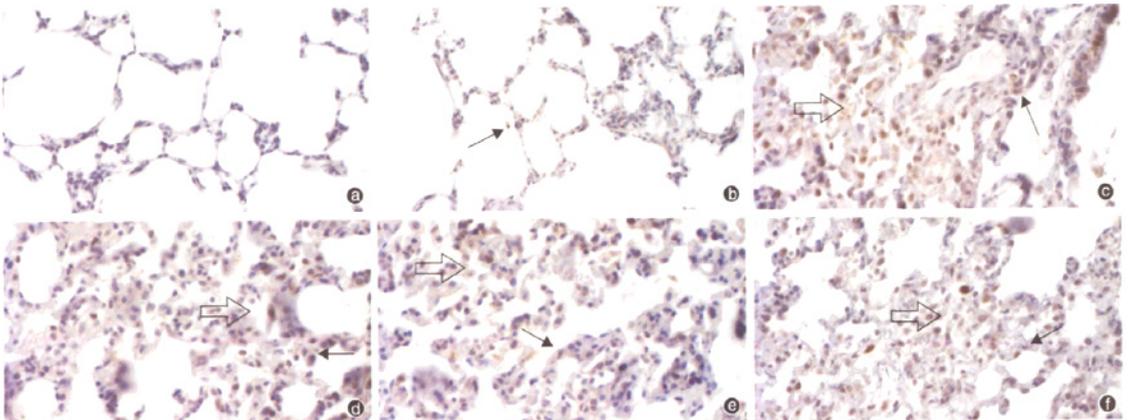


图2 镜下观察各组大鼠肺组织磷酸化p38 丝裂素活化蛋白激酶(p-p38MAPK)表达及分布的变化。阴性对照(a)显示正常肺泡;空气对照组(b)肺泡上皮细胞有少量p-p38MAPK阳性表达;高氧暴露组(c)在肺泡上皮细胞、气道上皮细胞、浸润的淋巴细胞、中性粒细胞均有较强的强阳性表达,尤其在炎性细胞高表达;高氧+N-乙酰半胱氨酸(NAC)干预组(d)阳性细胞表达较高氧暴露组(c)显著降低;高氧+p38MAPK特异性抑制剂(SB203580)干预组(e)在肺泡上皮细胞、炎性细胞有少量阳性表达;高氧+NAC+SB203580联合干预组(f)在浸润炎性细胞及肺泡上皮细胞有少量阳性表达,但较高氧暴露组(c)明显减少;→示肺泡上皮细胞,⇒示浸润炎性细胞。免疫组化 ×400

16 例甲型 H1N1 流感危重病例分析——附 2 例病理报告

(正文见 505 页)

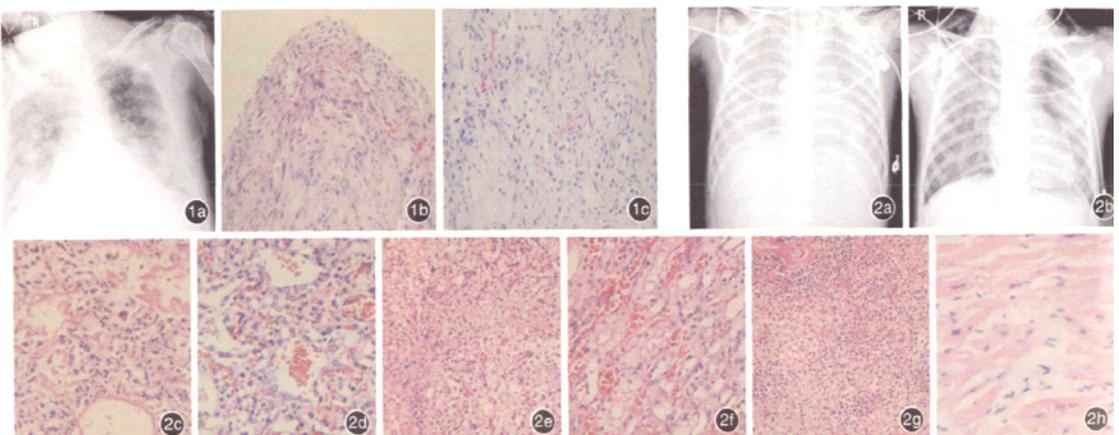


图1 1例50岁男性患者于入院21d(起病后28d)X线胸片及肺活检病理观察结果。X线胸片示双肺渗出性病灶,以右肺和左下肺较多(a);光镜下观察肺泡上皮细胞增生,肺泡隔纤维组织增生及玻璃样变性(b,HE ×100),并散在淋巴细胞浸润(c,HE ×200)。图2 1例3岁女性患儿X线胸片和尸体解剖病理观察。入院时(起病后8d)X线胸片示双肺斑片状渗出病灶,双侧颈部可见皮下气肿影(a);死亡当日(起病后16d)X线胸片示双肺弥漫性渗出病灶,双肺野透亮度明显减低(b);光镜下观察肺泡上皮细胞变性、坏死与脱落,透明膜形成(c,HE ×200),肺泡隔毛细血管瘤增生,充血、出血,淋巴细胞浸润,肺泡腔出血(d,HE ×400),肺泡上皮细胞变性、坏死与脱落,肺泡隔纤维组织增生及淋巴细胞浸润(e,HE ×100);肾小管上皮细胞水肿变性,间质血管扩张充血(f,HE ×200);肝细胞变性、坏死,肝小叶结构消失,汇管区大量淋巴细胞浸润(g,HE ×100),心肌纤维稍有水肿(h,HE ×200)