

• 论著 •

危重症甲型 H1N1 流感临床初期危险因素 早期快速识别探讨

刘青 潘晓东

【摘要】 目的 探讨提高临床急诊医师对甲型 H1N1 流感危重症病例的快速识别能力。方法 回顾性分析 65 例甲型 H1N1 流感重症病例初期的临床特征,采用成组比较的病例对照研究方法,通过单因素分析筛选及多因素 Logistic 回归分析确定危重症病例发生的高危因素;拟定预测危重症病例发生的预测重症甲型 H1N1 流感评分系统(PCIS)并进行拟合优度检验。结果 65 例甲型 H1N1 流感重症病例中危重症(22 例)和重症(43 例)两组年龄、合并 1 个以上基础疾病、存在慢性心血管疾病、合并肿瘤性疾病、咯痰、肌肉或关节酸痛、呼吸困难、入院时脉搏血氧饱和度(SpO₂) 8 个因素比较差异均有统计学意义。多因素 Logistic 回归分析显示,合并 1 个以上基础疾病[相对比值比(OR)=7.611,95%可信区间(95%CI)1.635~35.429]、肌肉或关节酸痛(OR=7.523,95%CI 1.462~38.716)、呼吸困难(OR=11.090,95%CI 1.373~89.565)、入院时 SpO₂<0.95(OR=8.088,95%CI 1.019~84.969)是发生危重症的独立危险因素(均 P<0.05);受试者工作特征曲线(ROC)下面积(AUC)为 0.922(95%CI 0.860~0.985,P=0.000)。PCIS 分级(低危 0~1 分、中危 2 分、高危 3 分、极高危≥4 分)与实际危重病例吻合度良好,判定系数(R²)为 0.940 6,P=0.030 1。结论 急诊临床医师可以根据基础疾病的多少、有无肌肉或关节酸痛、呼吸困难、入院时 SpO₂ 水平的综合评分(PCIS)早期快速识别易发生危重症甲型 H1N1 流感患者。

【关键词】 甲型 H1N1 流感; 危重症; 危险因素; 早期识别; 预测评分

Recognition of early risky factors in patients suffering from critical influenza A H1N1 LIU Qing*, PAN Xiao-dong. * Department of Emergency, Union Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian, China

Corresponding author: PAN Xiao-dong, Email: pxd77316@gmail.com

【Abstract】 Objective To investigate clinical risky factors and improve the ability to discover critically ill patients suffering from influenza A H1N1 in emergency department. Methods A retrospective study of 65 cases with severe influenza A H1N1 was conducted. Univariate analysis and multivariate Logistic regression analysis were used to identify independent predictors of critically ill cases. Goodness of Fit test was performed on an established clinical predicting scoring (prediction of critically ill with influenza score, PCIS) system. Results Univariate analysis showed that significant difference between critically ill and severe group consisted of eight factors including age distribution, more than one comorbidity, chronic cardiovascular disease, oncologic diseases, sputum, myalgia/arthritis, dyspnea and oxygen saturation at admission. A multivariate Logistic regression showed an association between development of critical illness and more than one comorbidity [odds ratio (OR) = 7.611, 95% confidence interval (95%CI) 1.635 - 35.429], myalgia/arthritis (OR = 7.523, 95%CI 1.462 - 38.716), dyspnea (OR = 11.090, 95%CI 1.373 - 89.565), and oxygen saturation < 0.95 at admission (OR = 8.088, 95%CI 1.019 - 84.969, all P < 0.05). The prognostic criteria had a good discriminative ability [area under receiver operating characteristic curve (AUC) was 0.922, 95%CI 0.860 - 0.985, P = 0.000]. The PCIS scoring system was established according to the level of four high risk factors. Low risk (PCIS 0 - 1), intermediate risk (PCIS 2), high risk (PCIS 3), and very high risk (PCIS ≥ 4) were categorized for predicting the occurrence of critical illness, and the Goodness of Fit test was good (R² = 0.940 6, P = 0.030 1). Conclusion Emergency physician can predict the development of critical condition in patients with influenza A H1N1 by using clinical characteristics including comorbidity, myalgia/arthritis, dyspnea, and oxygen saturation at admission, and it is helpful in making clinical decision.

【Key words】 Influenza A H1N1; Critically ill; Risky factor; Early discrimination; Predicting system

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.01.011

基金项目:福建省高校杰出青年科研人才计划(JA10123)

作者单位:350001 福州,福建医科大学附属协和医院急诊科

(刘青),神经内科(潘晓东),感染病房(刘青、潘晓东)

通信作者:潘晓东,Email:pxd77316@gmail.com

回顾性分析本院 2009 年 11 月至 2010 年 1 月
收治住院的 65 例甲型 H1N1 流感患者的资料,筛选
出该病危重症发病初期的临床高危因素,并制定相
应的简易预测甲型 H1N1 流感危重症发生的评分系

统(PCIS),以期急诊科医师能够快速判断、识别这一新发传染病中的危重症病例,为及时进行下一步的临床决策提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象:65 例患者诊断符合卫生部标准^[1],其中重症 43 例,危重症 22 例。本研究经医学伦理委员会批准,受试者或家属知晓病情并对治疗方案签字同意。

1.2 研究方法:采用回顾性分析、成组比较的病例

对照研究方法,观察并记录全部病例中可能发展为危重症甲型 H1N1 流感的临床因素。包括:性别、年龄、基础疾病、妊娠、肿瘤、1 个月内是否接受化疗、确诊前症状持续时间、临床症状以及基础生命体征、脉搏血氧饱和度(SpO₂)等。

1.3 统计学方法:采用 SPSS 18.0 软件进行数据分析。计数资料用率(%)或相对构成比(%)表示,单因素分析采用 Fisher 精确概率法;计量资料以中位数(四分位间距)[M(Q_R)]表示,采用 Mann-Whitney

U 检验。对单因素分析筛选出的有统计学意义的自变量采用向前引入法多因素 Logistic 回归分析,并绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)、计算曲线下面积(AUC)。最后通过回归分析将危险分级与样本实测值之间进行拟合优度检验,并计算判定系数(R²)。统计推断的检验水准为 0.05。

2 结果

2.1 临床特征及其单因素分析(表 1)

2.1.1 临床特征:65 例患者中男 30 例,女 35 例;年龄 10 个月~67 岁,平均 16.80 岁;重症组年龄 10 个月~56 岁;危重症组年龄 3~67 岁。全部患者出现发热,确诊时体温 < 38 ℃者 13 例,2 例体温正常。重症组和危重症组患者在年龄、1 个以上基础疾病、慢性心血管疾病、肿瘤、咯痰、肌肉或关节酸痛、呼吸困难、入院时 SpO₂ 等指标比较差异有统计学意义(P < 0.05 或 P < 0.01);而性别、慢性肺部疾病、糖尿病、妊娠、

表 1 2009 年 11 月至 2010 年 1 月本院 65 例甲型 H1N1 流感患者的人口统计学特征和临床特征

指标	全体(65 例)	危重症(22 例)	重症(43 例)	P 值
男:女	30:35	9:13	21:22	0.605 9
平均年龄[M(Q _R),岁]	16.80 (0.83,67.00)	33.80 (3.00,67.00)	13.57 (0.83,56.00)	0.001 5
年龄 ≤5 岁[例(%)]	22(33.8)	3(13.6)	19(44.2)	0.012 6
6~13 岁[例(%)]	15(23.1)	4(18.2)	11(25.6)	
14~17 岁[例(%)]	1(1.5)	0(0)	1(2.3)	
18~49 岁[例(%)]	18(27.7)	10(45.5)	8(18.6)	
50~64 岁[例(%)]	6(9.2)	2(9.1)	4(9.3)	
≥65 岁[例(%)]	3(4.6)	3(13.6)	0(0)	
基础疾病 无基础疾病[例(%)]	23(35.4)	0(0)	23(53.5)	<0.000 1
慢性肺部疾病[例(%)]	3(4.6)	2(9.1)	1(2.3)	0.262 7
慢性心血管疾病[例(%)]	4(6.2)	4(18.2)	0(0)	0.010 8
糖尿病[例(%)]	5(7.7)	3(13.6)	2(4.6)	0.326 2
1 个以上基础疾病[例(%)]	22(33.8)	16(72.7)	6(14.0)	<0.000 1
妊娠[例(%)]	9(13.8)	4(18.2)	5(11.6)	0.473 4
肿瘤[例(%)]	18(27.7)	14(63.6)	4(9.3)	<0.000 1
接受化疗* 是[例(%)]	13(20.0)	10(45.5)	3(6.9)	1.000 0
否[例(%)]	5(7.7)	4(18.2)	1(2.3)	
症状 发热[例(%)]	65(100.0)	22(100.0)	43(100.0)	1.000 0
咳嗽[例(%)]	57(87.7)	21(95.5)	36(83.7)	0.248 4
咯痰[例(%)]	50(76.9)	13(59.1)	37(86.0)	0.027 1
咽喉痛[例(%)]	36(55.4)	12(54.5)	24(55.8)	1.000 0
肌肉或关节酸痛[例(%)]	16(24.6)	10(45.5)	6(14.0)	0.012 8
呼吸困难[例(%)]	11(16.9)	9(40.9)	2(4.6)	0.000 5
咯血[例(%)]	3(4.6)	2(9.1)	1(2.3)	0.262 7
腹泻[例(%)]	5(7.7)	0(0)	5(11.6)	0.172 7
生命体征 体温≥39 ℃[例(%)]	37(56.9)	9(40.9)	28(65.1)	0.071 3
脉搏>100 次/min[例(%)]	33(50.8)	11(50.0)	22(51.2)	1.000 0
呼吸频率>20 次/min[例(%)]	37(56.9)	14(63.6)	23(53.5)	0.597 3
低血压 ^b [例(%)]	10(15.4)	5(22.7)	5(11.6)	0.286 5
入院时 SpO ₂ ≤0.90[例(%)]	4(6.2)	4(18.2)	0(0)	0.010 8
0.90~0.95[例(%)]	6(9.2)	5(22.7)	1(2.3)	0.014 6
≥0.95[例(%)]	55(84.6)	13(59.1)	42(97.7)	0.000 1
确诊前症状持续时间 <24 h[例(%)]	12(18.5)	3(13.6)	9(20.9)	0.736 6
24~48 h[例(%)]	11(16.9)	6(27.3)	5(11.6)	0.162 3
48~72 h[例(%)]	8(12.3)	2(9.1)	6(14.0)	0.706 3
72~96 h[例(%)]	14(21.5)	3(13.6)	11(25.6)	0.349 2
≥96 h[例(%)]	20(30.8)	8(36.4)	12(27.9)	0.573 5

注:* 代表 1 个月内接受化疗;^b 代表收缩压低于 90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),舒张压低于 60 mm Hg;SpO₂:脉搏血氧饱和度

发热、咳嗽、咽喉痛、咯血、腹泻、入院时生命体征、确诊前症状持续时间等因素比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.1.2 就诊情况:全部病例可追溯到门诊就诊者共 45 例(<14 岁 33 例, ≥14 岁 12 例),其中曾就诊过急诊科者 37 例(<14 岁 33 例, ≥14 岁 4 例),占 82.2%。

2.1.3 转归:死亡 3 例,其余 62 例均治愈出院。

2.2 多因素分析(表 2;图 1):以发展为危重症的病例为因变量,对上述筛选的 8 个因素进行非条件 Logistic 逐步回归分析,结果进一步证实,合并有 1 个以上基础疾病、肌肉或关节酸痛、呼吸困难、入院时 $SpO_2 < 0.95$ 是易发展为危重症的 4 个独立危险因素(均 $P < 0.05$)。预测准确性的 ROC 曲线显示 AUC 为 0.922 [渐近线 95%可信区间 (95%CI) 0.860~0.985, $P = 0.000$]。

表 2 危重症甲型 H1N1 流感危险因素多因素

Logistic 回归分析

项目	β 值	SE	χ ² 值	P 值	OR 值	95%CI
1 个以上基础疾病	2.030	0.785	6.690	0.010	7.611	1.635~35.429
肌肉或关节酸痛	2.018	0.836	5.829	0.016	7.523	1.462~38.716
呼吸困难	2.406	1.066	5.096	0.024	11.090	1.373~89.565
入院时 SpO_2	2.090	1.200	3.901	0.048	8.088	1.019~84.969
常数项	-2.759	0.673	16.800	0.000	0.063	

注: SpO_2 : 脉搏血氧饱和度, OR 值: 相对比值比, 95%CI: 95%可信区间; 空白代表无此项

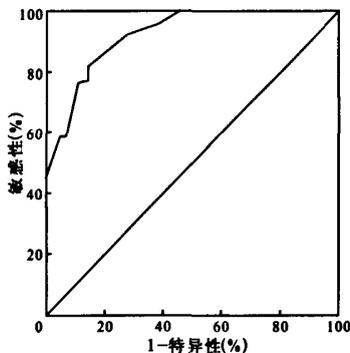


图 1 危重症甲型 H1N1 流感危险因素受试者工作特征曲线

2.3 危重症甲型 H1N1 流感高危因素评分系统的拟定及拟合优度检验(表 3~4):本研究中根据确定高危因素的分级水平,进一步拟定 PCIS。对 PCIS 的分级(低危 0~1 分、中危 2 分、高危 3 分、极高危 ≥4 分)与实际危重症患者发生率采用回归分析的拟合优度检验,结果显示其吻合度良好($R^2 = 0.9406$, $P = 0.0301$)。

表 3 PCIS 的危险因素评分

项目	分类定义	得分	项目	分类定义	得分
基础疾病	无	0 分	入院时 SpO_2	≥0.95	0 分
	1 个	1 分		0.90~0.95	1 分
	≥2 个	2 分		≤0.90	2 分
呼吸困难	无	0 分	肌肉或关节酸痛	无	0 分
	有	1 分		有	1 分

注: PCIS: 预测甲型 H1N1 流感危重症发生的评分系统, SpO_2 : 脉搏血氧饱和度

表 4 PCIS 估计危重症甲型 H1N1 流感危险级别的拟合优度检验

危险级别	PCIS 评分(分)	实际危重症患者发生的比例(例/例%)	吻合度(R^2)	P 值
低危	0~1	0/34(0)	0.9406	0.0301
中危	2	8/16(50.0)		
高危	3	7/ 8(87.5)		
极高危	≥4	7/ 7(100.0)		

注: PCIS: 预测甲型 H1N1 流感危重症发生的评分系统

3 讨论

自 2003 年严重急性呼吸综合征(SARS)流行以来,在各级医院成立了以发热门诊为代表的传染病诊治隔离点。但由于人员安排等原因,仍有众多的可疑传染病患者首诊于急诊科。本组资料中有 82.2% 的患者曾就诊于急诊科,如此高比例与本院儿童发热门诊由急诊儿科承担有关,剔除儿童患者,则有 1/3 的患者就诊过急诊科。因此,急诊医师一样无法回避如何识别新传染病的问题。

典型的流感一般认为有高热、咳嗽、全身酸痛等,而本组资料中值得注意的是:有 20% 的患者确诊时体温 $< 38^\circ C$,其中 1 例危重症患者确诊时体温已恢复正常;而出现肌肉或关节酸痛者仅 24.6%。一组对美国 272 例甲型 H1N1 流感住院患者的分析结果发现,有 5% 的患者无发热,而表现有肌肉酸痛者约 36%^[2]。北京朝阳医院的曹彬等^[3]回顾我国 2009 甲型 H1N1 流感最初 426 病例的临床特征也发现,31.5% 的患者体温在 $37.3 \sim 38.0^\circ C$,出现肌肉酸痛者仅 10.1%。说明甲型 H1N1 流感患者出现典型流感样症状的并不多,因此,要提高诊断的准确性,最重要的是要提高对当地新发传染病的警觉性并及时进行相关的病原学检测。

由于急诊医学的特点,要求急诊医师在最短的时间内,用最少的临床资料,通过最敏捷的临床思维,做出果断的医疗决策。而新发传染病中,不少疾病发展迅猛,急诊医师通常无法及时进行生化、病原学以及影像学等全面检查以判断病情,因此,如何及

时快速识别新发传染病中的危重患者,无疑是急诊医师面临的新挑战。本组重症甲型 H1N1 流感患者单因素分析显示:年龄、合并 1 个以上基础疾病、存在慢性心血管疾病、合并肿瘤性疾病、咯痰、肌肉或关节酸痛、呼吸困难、入院时 SpO₂ 水平成为发生危重症病例的高危因素;而性别、慢性肺部疾病、糖尿病、妊娠、发热、咳嗽、咽喉痛、咯血、腹泻、入院时生命体征、确诊前症状持续时间等因素并不能将发展为危重症的患者从全部重症患者中区分出来。多因素 Logistic 回归分析最终证实:合并 1 个以上基础疾病、肌肉或关节酸痛、呼吸困难、入院时 SpO₂ < 0.95 是易发生危重症甲型 H1N1 流感的 4 个独立危险因素。相类似的报道指标之一是一组对美国 272 例甲型 H1N1 流感住院患者的回顾性分析,其结果显示“气促与哮喘(呼吸困难)”是患者是否入住重症监护病房(ICU)差异最大的指标^[2]。国内曹彬等^[3]回顾性分析显示,延长奥司他韦(达菲)抗病毒时间的危险因素包括:年龄(<14 岁)和男性患者,其也是较为严重患者预后不良的危险因素。李华和马如存^[4]以及孙甲君等^[5]报道,孕产妇、肥胖、合并肺炎等在重症患者中占很高的比例,但这些指标并不能将危重症患者识别出来。

由于人群对甲型 H1N1 流感病毒普遍易感,重症病例病情发展迅速,并可进展为危重症,早发现、

早诊断无疑成为防控与有效治疗的关键^[6]。本研究中根据确定的高危因素的水平分级,进一步拟定了 PCIS。PCIS 的分级与实际危重症病例的发生率之间拟合优度检验显示出良好的吻合度。因此笔者认为,尝试在尚未进行化验、影像学等辅助检查之前,应用简易的评分系统(PCIS)就可以对初发的危重症流感病例做出快速、准确的评估和判断,以此进一步进行临床决策,例如是否需要立即入住 ICU。

由于本研究中危重症病例样本量的有限性以及甲型 H1N1 流感发病流行的特殊性,PCIS 还需通过临床实践的进一步检验。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Cao B, Li XW, Mao Y, et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med*, 2009, 361:2507-2517.
- [4] 李华, 马如存. 青海省 75 例重症甲型 H1N1 流感患者临床分析. *中国危重病急救医学*, 2010, 22:164-165.
- [5] 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.
- [6] 王莹. 浅议甲型 H1N1 流感的治疗与防控. *中国中西医结合急救杂志*, 2009, 16:368.

(收稿日期:2010-08-28) (本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

进行与脓毒症相关的临床及动物实验时应考虑实验误差及相关临床风险因素

动物实验直接影响后期临床应用研究,承认实验误差以及相关临床风险的存在,有助于临床医师在阅读以往研究文献时做出客观的预期。加拿大学者对过去关于脓毒症的文献综述进行了系统性评价,以确定这些文献是否纳入了实验误差及相关临床风险因素。研究对象选择美国《医学检索》(MEDLINE)及荷兰《医学文摘》(EMBASE)数据库中 167 篇关于脓毒症动物及临床研究的 45 篇综述文献,评审者分别选取引文及摘要,然后确定其是否纳入了实验误差及相关临床风险。结果显示:只有 1 篇文献纳入实验误差及相关临床风险,2 篇文献符合系统性综述的标准。80% 的文章则围绕脓毒症的病理生理、诊断或多样性治疗等话题展开叙述;89% 的文章同时包含动物实验及临床研究;27% 的文章则作出了该前期实验研究同样适用于临床的明确预测。研究人员得出结论:临床实验是在前期动物实验研究基础上进行的,但是以往绝大多数研究人员却没有纳入实验误差及相关临床风险这类因素。

姚甲瑞,编译自《Crit Care Med》,2010,38:2401-2408;胡森,审核

血浆蛋白水平可作为肺部重症疾病患者肺血管通透性和损伤程度的标志

近日,荷兰学者对存在肺部严重疾病患者的血浆蛋白含量诊断价值进行研究。以往研究表明急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)可致血管通透性增加,导致血浆蛋白外漏,因此他们认为血浆蛋白水平可能预示肺血管通透性的变化。研究中选择 83 例行机械通气维持呼吸的 ALI/ARDS 患者,其中脓毒症患者 18 例。83 例患者均静脉给予晶体液或胶体液以维持恒定肺毛细血管楔压/中心静脉压。在液体治疗前后检测血浆白蛋白和转铁蛋白含量,并测定醛-转铁蛋白肺渗漏指数;用美欧 ARDS 专题讨论会(AECC)标准和肺损伤评分法检测液体治疗的影响。结果:ARDS 患者的血浆白蛋白和转铁蛋白含量比非肺损伤患者和 ALI 患者低 30%,蛋白含量与肺渗漏指数和肺损伤评分呈负相关,与是否存在脓毒症、疾病严重程度和液体治疗无关。由此研究人员认为:以 AECC 标准或肺损伤评分联合低蛋白血症(<17.5 g/L)和低转铁蛋白血症(<0.98 g/L)两个判定标准,可提高肺血管通透性的预测价值,增加诊断精确度。

刘先奇,编译自《Crit Care Med》,2010-11-04(电子版);胡森,审核