

流行性感合并急性呼吸衰竭患者的临床特征及预后分析

段甲利¹ 杨跃杰² 侯淑娅² 邢夏¹ 孙孟飞¹ 刘洋¹ 邢丽华¹

¹ 郑州大学第一附属医院呼吸与危重症医学科, 河南郑州 450052;

² 郑州市第六人民医院重症医学科, 河南郑州 450015

通信作者: 邢丽华, Email: xinglihua95088@163.com

【摘要】 目的 探讨流行性感合并急性呼吸衰竭(呼衰)患者的临床特征并分析影响预后的相关危险因素。方法 回顾性分析2018年1月至2020年1月郑州大学第一附属医院及郑州市第六人民医院重症医学科收治的流感合并急性呼衰患者的临床资料。根据预后将患者分为存活组和死亡组。分析两组患者的人口学特征、基础疾病、实验室检查、治疗以及预后相关指标;采用单因素和多因素 Logistic 回归分析影响流感合并急性呼衰患者死亡的危险因素,分析淋巴细胞和淋巴细胞亚群的相关性,并比较不同急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ(APACHE Ⅱ)和淋巴细胞计数(LYM)亚组患者生存率的差异。结果 104例流感合并急性呼衰患者中,64.4%(67例)有基础疾病,91.3%(95例)患者感染甲型流感病毒,患者住院病死率为39.4%(41例)。与存活组比较,死亡组患者呼吸频率(次/min:26.0±5.6比23.7±5.0)、入住重症监护病房(ICU)24h内APACHE Ⅱ评分(分:18.20±4.88比12.35±4.58)、降钙素原[PCT(μg/L):0.82(0.23, 4.63)比0.39(0.11, 0.92)]水平和心血管疾病比例[24.4%(10/41)比7.9%(5/63)]以及有创通气比例[63.4%(26/41)比17.5%(11/63)]均更高(均 $P<0.01$),氧合指数[$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa):131.8±34.5比181.7±31.6]、LYM($\times 10^9/\text{L}$):0.53±0.40比0.92±0.44)、血红蛋白[Hb(g/L):105.66±28.17比118.29±28.29]、血小板计数[PLT($\times 10^9/\text{L}$):135.12±85.40比199.81±110.11]、T淋巴细胞计数[个/ μL :181(131, 275)比319(238, 528)]、 CD4^+ 细胞计数[个/ μL :110(71, 161)比190(120, 311)]、 CD8^+ 细胞计数[个/ μL :71(33, 100)比121(81, 188)]均更低(均 $P<0.01$),总住院时间明显缩短[d:7.0(4.0, 11.0)比12.0(8.0, 20.0), $P<0.01$]。单因素分析显示:APACHE Ⅱ评分[优势比(OR)=1.207, 95%可信区间(95% CI)为1.094~1.332, $P<0.001$]、LYM(OR =0.070, 95% CI 为0.018~0.271, $P<0.001$)、Hb(OR =0.984, 95% CI 为0.970~0.999, $P=0.031$)、PLT(OR =0.992, 95% CI 为0.987~0.997, $P=0.003$)、T淋巴细胞计数(OR =0.996, 95% CI 为0.993~0.998, $P=0.001$)、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (OR =0.955, 95% CI 为0.938~0.972, $P<0.001$)是影响流感合并急性呼衰患者预后的危险因素;多因素 Logistic 回归分析提示:APACHE Ⅱ评分(OR =1.195, 95% CI 为1.041~1.372, $P=0.011$)、LYM(OR =0.063, 95% CI 为0.011~0.369, $P=0.002$)以及 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (OR =0.953, 95% CI 为0.933~0.973, $P<0.001$)是不良预后的独立危险因素。且当LYM $<0.65 \times 10^9/\text{L}$ 或APACHE Ⅱ评分 >14 分时,提示患者不良预后的风险显著增加。相关性分析显示:LYM与淋巴细胞亚群(T淋巴细胞、 CD4^+ T细胞和 CD8^+ T细胞)计数之间存在显著的正相关性(r 值分别为0.593、0.563、0.500, 均 $P<0.001$)。结论 流感合并急性呼衰患者病情严重,病死率高,入住ICU时的APACHE Ⅱ评分、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 以及LYM是影响患者预后的独立危险因素。

【关键词】 流行性感合并; 成人; 急性呼吸衰竭; 临床特征; 预后

基金项目:国家自然科学基金(82074212);河南省医学科技攻关计划省部共建项目(SB201901036)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200827-00598

Clinical characteristics and prognostic factors of adult patients with acute respiratory failure due to influenza infection

Duan Jiali¹, Yang Yuejie², Hou Shuyua², Xing Xia¹, Sun Mengfei¹, Liu Yang¹, Xing Lihua¹

¹Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan, China; ²Department of Intensive Care Medicine, the Sixth People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450015, Henan, China

Corresponding author: Xing Lihua, Email: xinglihua95088@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical characteristics and prognostic predictors of adult patients with acute respiratory failure due to influenza infection. **Methods** A retrospective analysis was performed on adult patients with acute respiratory failure due to confirmed influenza infection admitted to intensive care units (ICU) of the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University and the Sixth People's Hospital of Zhengzhou between January 2018 and January 2020. The subjects were divided into survival and death groups according to whether the patients died before discharge. Demographic and clinical data including underlying conditions, laboratory variables, therapy and prognostic factors of hospital mortality between the two groups were analyzed. The risk factors of mortality were evaluated by univariate and multivariate Logistic regression analysis. Then, the correlation between lymphocyte (LYM) count and LYM subsets

were analyzed. The survival rates of different acute physiologic and chronic health evaluation II (APACHE II) and LYM level subgroups were compared. **Results** A total of 104 patients were enrolled. Among them, 67 cases (64.4%) had underlying conditions, 91.3% of the patients (95 cases) were infected by influenza A virus, and the hospital mortality rate was 39.4% (41 cases). Compared with survival group, the patients of death group had higher respiratory rate (times/min: 26.0 ± 5.6 vs. 23.7 ± 5.0), APACHE II score (18.20 ± 4.88 vs. 12.35 ± 4.58), procalcitonin [PCT ($\mu\text{g/L}$): 0.82 (0.23, 4.63) vs. 0.39 (0.11, 0.92)], higher percentage of cardiovascular disease [24.4% (10/41) vs. 7.9% (5/63)] and invasive mechanical ventilation [63.4% (26/41) vs. 17.5% (11/63), all $P < 0.01$], but had lower oxygenation index [$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa): 131.8 ± 34.5 vs. 181.7 ± 31.6] at ICU admission, LYM ($\times 10^9/\text{L}$: 0.53 ± 0.40 vs. 0.92 ± 0.44), hemoglobin [Hb (g/L): 105.66 ± 28.17 vs. 118.29 ± 28.29], platelet count [PLT ($\times 10^9/\text{L}$): 135.12 ± 85.40 vs. 199.81 ± 110.11], T lymphocyte count [cells/ μL : 181 (131, 275) vs. 319 (238, 528)], CD4^+ count [cells/ μL : 110 (71, 161) vs. 190 (120, 311)] and CD8^+ count [cells/ μL : 71 (33, 100) vs. 121 (81, 188), all $P < 0.01$]. Patients of death group also had a shorter length of hospital stay [days: 7.0 (4.0, 11.0) vs. 12.0 (8.0, 20.0), $P < 0.01$]. Univariate analysis showed that APACHE II score [odds ratio (OR) = 1.207, 95% confidence interval (95%CI) was 1.094–1.332, $P < 0.001$], LYM (OR = 0.070, 95%CI was 0.018–0.271, $P < 0.001$), Hb (OR = 0.984, 95%CI was 0.970–0.999, $P = 0.031$), PLT (OR = 0.992, 95%CI was 0.987–0.997, $P = 0.003$), T lymphocyte count (OR = 0.996, 95%CI was 0.993–0.998, $P = 0.001$) and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (OR = 0.955, 95%CI was 0.938–0.972, $P < 0.001$) were the risk factors for the prognosis of influenza patients with acute respiratory failure. Further multivariate Logistic analysis also showed that APACHE II score (OR = 1.195, 95%CI was 1.041–1.372, $P = 0.011$), LYM (OR = 0.063, 95%CI was 0.011–0.369, $P = 0.002$) and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (OR = 0.953, 95%CI was 0.933–0.973, $P < 0.001$) were the predictors of mortality. Moreover, patients with peripheral blood LYM $< 0.65 \times 10^9/\text{L}$ or APACHE II score > 14 had a higher risk of poor outcome. There were significantly positive correlation between LYM and LYM subsets (T lymphocyte, CD4^+ and CD8^+ lymphocyte, r value was 0.593, 0.563, and 0.500, respectively, all $P < 0.001$). **Conclusions** Influenza patients with acute respiratory failure were critically ill and had a high mortality rate. APACHE II score, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ and LYM at ICU admission were independent risk factors affecting the prognosis of patients.

【Key words】 Influenza virus infection; Adult; Acute respiratory failure; Clinical characteristics; Prognosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82074212); Key Medical Technologies R&D Program of Henan Province (SB201901036)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200827-00598

流行性感冒(流感)是由流感病毒引起的急性呼吸道传染病,是流感季节影响人群健康的重要因素,虽然轻症流感患者的病情有自限性,但部分患者容易发展为重症及危重症,且病死率很高,年龄及患有基础疾病等是发生重症流感的高危因素^[1]。目前有关成人流感合并急性呼吸衰竭(呼衰)的研究报道较少,本研究通过对重症监护病房(ICU)成人流感合并急性呼衰患者的临床特征及预后进行分析,以期提高人们对危重症流感的进一步认识。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用回顾性研究方法,选择2018年1月至2020年1月流感季节收住于郑州大学第一附属医院和郑州市第六人民医院ICU的成人流感患者104例为研究对象。所有患者均行流感病毒抗原检测(咽拭子)或流感病毒核酸检测[标本为痰液或支气管肺泡灌洗液(BALF)]结果阳性,且合并急性呼衰。

1.1.1 纳入标准:①依据《流行性感冒诊疗方案(2019年版)》^[2]满足流感的确诊标准:有新发热、咳嗽、全身不适等呼吸系统症状,流感病毒抗原或核酸检测阳性;②合并急性呼衰的诊断标准:海平面、静息状态下呼吸空气时的动脉血氧分压(PaO_2) < 60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),伴或不伴有

动脉血二氧化碳分压(PaCO_2) > 50 mmHg;或在氧分压状态下患者动脉血氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) < 300 mmHg也可诊断为呼衰。满足诊疗方案中以下情况之一者为危重病例:①呼衰;②急性坏死性脑病;③脓毒性休克;④多器官功能不全;⑤出现其他需进行监护治疗的严重临床情况。

1.1.2 排除标准:①年龄 < 18 岁;②不满足上述流感及呼衰诊断标准;③入院24 h内死亡或出院;④病例资料不完整。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经本院伦理批准(审批号:2020-KY-446),对患者采取的治疗和检测取得过患者或家属的知情同意。

1.2 研究分组:根据出院时病情转归将患者分为生存组(63例)和死亡组(41例)。

1.3 资料收集:收集研究周期内满足纳入标准的104例患者的临床资料,包括患者一般特点、人口统计学资料(如性别、年龄等)、基础疾病、入住ICU后24 h内急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II)、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、部分实验室指标(如血常规、炎症标志物、淋巴细胞亚群等)以及治疗方法和ICU住院时间等影响患者预后的相关资料。

1.4 统计学分析:使用SPSS 22.0统计软件分析数据,符合正态分布的连续性变量以均数 \pm 标准差

($\bar{x} \pm s$)表示,使用独立样本 t 检验;非正态分布的连续性资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,使用 Mann-Whitney 检验。分类计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 检验。组间生存率的比较使用 Kaplan-Meier 生存曲线以及 Log-Rank 检验。通过二元逐步 Logistic 回归分析法分析影响不良预后的独立危险因素,用优势比(OR)值、 P 值以及 95% 可信区间(95%CI)表示分析结果。所有检验均为双尾检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般特征及临床特点(表1):共纳入 104 例危重症流感合并呼吸衰竭患者,其中男性 64 例,女性 40 例;中位年龄 56.5(20.0, 90.0)岁;67 例(64.4%)患者有基础疾病,其中 32 例(30.8%)有两种及以上

合并症,高血压为最常见的基础疾病,糖尿病、心脏疾病次之。所有患者中 95 例感染甲型流感病毒,8 例感染乙型流感病毒,有 1 例同时感染甲型和乙型流感病毒。与存活组比较,死亡组患者入住 ICU 时呼吸频率、APACHE II 评分、心血管疾病比例及降钙素原(PCT)水平更高,而 PaO_2/FiO_2 、淋巴细胞计数(LYM)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)以及淋巴细胞亚群计数均明显降低(均 $P < 0.05$)。而两组男性比例、年龄、年龄 > 65 岁比例、体重指数(BMI)及合并症、基础疾病、流感病毒类型比例、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEU)、白蛋白、D-二聚体、C-反应蛋白(CRP)、乳酸脱氢酶(LDH)、B 型脑钠肽(BNP)、 $CD4^+/CD8^+$ 比值比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 1 ICU 内流行性感冒合并急性呼吸衰竭不同预后患者的一般特征以及临床特点比较

指标	合计 (n=104)	存活组 (n=63)	死亡组 (n=41)	χ^2/t t 值	P 值	指标	合计 (n=104)	存活组 (n=63)	死亡组 (n=41)	t/ χ^2 值	P 值
一般特征						实验室指标					
男性[% (例)]	61.5 (64)	65.1 (41)	56.1 (23)	0.847	0.358	WBC ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	9.24 \pm 4.69	9.28 \pm 4.22	9.12 \pm 5.39	0.104	0.918
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	56.5 \pm 16.3	54.6 \pm 17.3	59.2 \pm 14.2	-1.409	0.162	NEU ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	7.92 \pm 4.48	7.89 \pm 4.12	7.96 \pm 5.04	-0.085	0.932
年龄 > 65 岁 [% (例)]	38.5 (40)	34.9 (22)	43.9 (18)	0.847	0.358	LYM ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	0.77 \pm 0.46	0.92 \pm 0.44	0.53 \pm 0.40	4.634	< 0.001
BMI ($kg/m^2, \bar{x} \pm s$)	23.45 \pm 2.41	23.80 \pm 2.34	22.93 \pm 2.45	1.809	0.073	Hb (g/L, $\bar{x} \pm s$)	113.31 \pm 28.80	118.29 \pm 28.29	105.66 \pm 28.17	2.229	0.028
呼吸频率 (次/min, $\bar{x} \pm s$)	24.6 \pm 5.3	23.7 \pm 5.0	26.0 \pm 5.6	-2.218	0.029	PLT ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	174.31 \pm 105.50	199.81 \pm 110.11	135.12 \pm 85.40	3.187	0.002
PaO_2/FiO_2 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	162.0 \pm 40.8	181.7 \pm 31.6	131.8 \pm 34.5	8.922	< 0.001	白蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$)	30.32 \pm 5.00	30.60 \pm 4.80	29.90 \pm 5.30	0.723	0.472
APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	14.66 \pm 5.50	12.35 \pm 4.58	18.20 \pm 4.88	-6.204	< 0.001	D-二聚体 [mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	1.97 (0.84, 3.50)	1.97 (0.74, 3.40)	1.97 (0.84, 4.70)	-0.772	0.440
合并症 [例 (%)]						CRP (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	79.94 \pm 49.95	72.58 \pm 48.86	91.25 \pm 50.08	-1.886	0.062
无	37 (35.6)	25 (39.7)	12 (29.3)	1.175	0.278	PCT [$\mu g/L$, $M(Q_L, Q_U)$]	0.51 (0.14, 1.59)	0.39 (0.11, 0.92)	0.82 (0.23, 4.63)	-2.558	0.011
一种	35 (33.7)	18 (28.6)	17 (41.5)	1.844	0.174	LDH [$\mu mol \cdot s^{-1} \cdot L^{-1}$, $M(Q_L, Q_U)$]	6.6 (4.4, 9.3)	6.3 (4.0, 9.0)	432 (269.5, 659.0)	-1.294	0.196
两种及以上	32 (30.8)	20 (31.7)	12 (29.3)	0.072	0.592	BNP [ng/L, $M(Q_L, Q_U)$]	1 065 (255, 3 660)	795 (141, 2 775)	1 630 (482, 3 882)	-1.909	0.056
基础疾病 [% (例)]						T 淋巴细胞计数 [个/$\mu L, M(Q_L, Q_U)$]					
高血压	31.7 (33)	33.3 (21)	29.3 (12)	0.189	0.663	CD4 ⁺ 细胞计数 [个/ $\mu L, M(Q_L, Q_U)$]	275 (177, 434)	319 (238, 528)	181 (131, 275)	-4.514	< 0.001
糖尿病	14.4 (15)	14.3 (9)	14.6 (6)	0	1.000	CD4 ⁺ 细胞计数 [个/ $\mu L, M(Q_L, Q_U)$]	145 (90, 238)	190 (120, 311)	110 (71, 161)	-4.344	< 0.001
肺部疾病	9.6 (10)	9.5 (6)	9.8 (4)	0	1.000	CD8 ⁺ 细胞计数 [个/ $\mu L, M(Q_L, Q_U)$]	96 (62, 154)	121 (81, 188)	71 (33, 100)	-4.026	< 0.001
心血管疾病	14.4 (15)	7.9 (5)	24.4 (10)	5.448	0.020	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值	1.585 (1.115, 2.120)	1.585 (1.110, 2.100)	1.585 (1.105, 2.550)	-0.655	0.512
肾脏疾病	11.5 (12)	9.5 (6)	14.6 (6)	0.635	0.425	治疗 [% (例)]					
血液系统疾病	3.8 (4)	1.6 (1)	7.3 (3)	2.205	0.138	使用激素	67.3 (70)	69.8 (44)	63.4 (26)	0.466	0.495
剖宫产后	1.9 (2)	1.9 (2)	0 (0)	1.327	0.249	抗病毒药物治疗	100.0 (104)	100.0 (63)	100.0 (41)		
实体肿瘤	2.9 (3)	4.8 (3)	0 (0)	1.175	0.156	有创通气	35.6 (37)	17.5 (11)	63.4 (26)	22.884	< 0.001
其他	3.8 (4)	1.6 (1)	7.3 (3)	2.205	0.138	CRRT	15.4 (16)	14.3 (9)	17.1 (7)	0.148	0.700
流感病毒类型 [例 (%)]						ICU 住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]					
甲型	95 (91.3)	58 (92.1)	37 (90.2)	0.104	0.747		7 (4, 10)	7 (4, 10)	6 (4, 10)	1.151	0.250
乙型	8 (7.7)	5 (7.9)	3 (7.3)	0.013	0.908	总住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]					
甲型和乙型	1 (1.0)	0 (0)	1 (2.5)	1.552	0.213		9.5 (6.0, 16.5)	12.0 (8.0, 20)	7.0 (4.0, 11.0)	-3.936	< 0.001

注:ICU 为重症监护病房,BMI 为体重指数, PaO_2/FiO_2 为氧合指数,APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II,WBC 为白细胞计数,NEU 为中性粒细胞计数,LYM 为淋巴细胞计数,Hb 为血红蛋白,PLT 为血小板计数,CRP 为 C-反应蛋白,PCT 为降钙素原,LDH 为乳酸脱氢酶,BNP 为 B 型脑钠肽,CRRT 为连续性肾脏替代治疗;1 mmHg=0.133 kPa;空白代表无此项

2.2 治疗及预后(表1):所有患者在入住ICU 24 h内均接受奥司他韦或帕拉米韦抗病毒治疗以及经验性应用广谱抗菌药物,在治疗过程中有70例接受激素(甲泼尼龙)治疗,37例进行有创机械通气,16例行连续性肾脏替代治疗(CRRT)。两组患者使用激素、抗病毒药物治疗以及CRRT比例比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);而死亡组进行有创通气比例显著高于存活组($P<0.01$);死亡组总住院时间较存活组明显缩短($P<0.01$)。

2.3 预后相关危险因素分析

2.3.1 单因素分析(表2):单因素分析结果显示,APACHE II评分、LYM、Hb、PLT、T淋巴细胞计数、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 是影响ICU流感合并急性呼吸衰竭患者预后的危险因素(均 $P<0.05$)。

因素	单因素分析			多因素分析		
	OR值	95%CI	P值	OR值	95%CI	P值
年龄	1.018	0.993~1.044	0.162			
APACHE II评分	1.207	1.094~1.332	<0.001	1.195	1.041~1.372	0.011
LYM	0.070	0.018~0.271	<0.001	0.063	0.011~0.369	0.002
Hb	0.984	0.970~0.999	0.031			
PLT	0.992	0.987~0.997	0.003	0.993	0.985~1.001	0.093
PCT	1.048	0.992~1.107	0.094			
T淋巴细胞计数	0.996	0.993~0.998	0.001			
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	0.955	0.938~0.972	<0.001	0.953	0.933~0.973	<0.001
CRP	1.008	1.000~1.016	0.066			

注:ICU为重症监护病房,OR为优势比,95%CI为95%可信区间,APACHE II为急性生理学与慢性健康状况评分II,LYM为淋巴细胞计数,Hb为血红蛋白,PLT为血小板计数,PCT为降钙素原, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 为氧合指数,CRP为C-反应蛋白;空白代表无此项

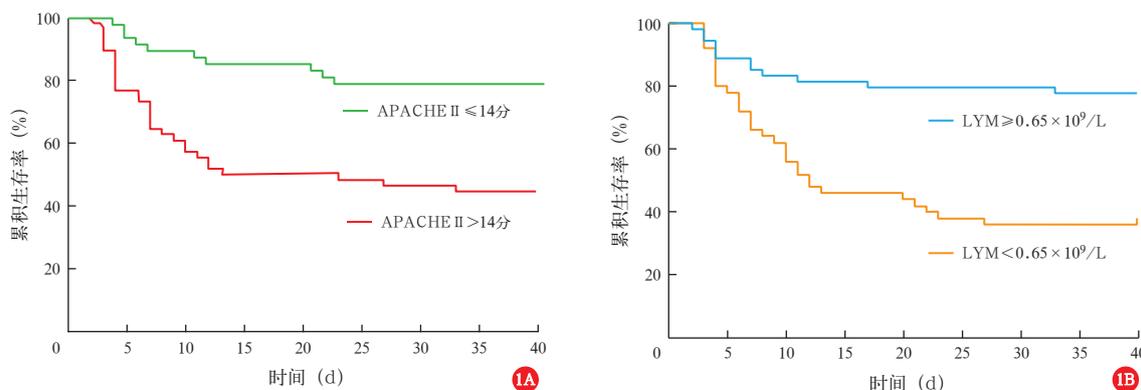
2.3.2 多因素 Logistic 回归分析:将单因素分析中有统计学意义的指标纳入二元 Logistic 回归分析,结

果显示,入住ICU后24 h内APACHE II评分、LYM和 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 是影响ICU内流感合并急性呼吸衰竭患者预后的独立危险因素。当LYM截断值为 $0.65 \times 10^9/\text{L}$ 时, $\text{LYM}<0.65 \times 10^9/\text{L}$ 和 $\text{LYM} \geq 0.65 \times 10^9/\text{L}$ 亚组生存率比较差异有统计学意义, $\text{LYM}<0.65 \times 10^9/\text{L}$ 者的死亡风险明显高于 $\text{LYM} \geq 0.65 \times 10^9/\text{L}$ 者($P<0.001$;图1A);同时,当入住ICU 24 h内APACHE II评分的截断值为14分时,APACHE II评分 ≥ 14 分和 <14 分亚组间生存率比较差异有统计学意义,APACHE II评分 ≥ 14 分患者的死亡风险明显高于APACHE II评分 <14 分者($P<0.001$;图1B)。

2.3.3 相关性分析:淋巴细胞与淋巴细胞亚群(T淋巴细胞、 CD4^+ T细胞和 CD8^+ T细胞)计数之间均呈显著正相关(r 值分别为0.593、0.563、0.500,均 $P<0.001$)。

3 讨论

流感作为每年感冒流行季节的常见疾病,有较高的发病率和病死率,据研究报告,全球每年约有10亿人感染流感病毒,同时约有50万例死亡^[3],而且在有高危因素的人群中流感发展为重症以及造成死亡的比例更高,如高龄、患有基础疾病以及使用免疫抑制剂等都是流感重症化的危险因素^[1,4],重症及危重症流感患者病情严重且预后不良,提高对重症及危重症流感的临床认识有助于提高患者的生存率,改善患者预后。本研究通过对104例流感合并呼吸衰竭危重症患者的临床资料分析显示,其中约64.4%的患者至少有一种基础疾病,感染甲型流感病毒的患者占绝大部分(91.3%),患者住院病死率为39.4%。与存活组比较,死亡组患者的APACHE II评分、PCT更高,而 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、淋巴细胞计数、Hb、PLT及淋巴细胞亚群数均更低;多因



注:ICU为重症监护病房,APACHE II为急性生理学与慢性健康状况评分II,LYM为淋巴细胞计数

图1 ICU内流行性感冒合并急性呼吸衰竭患者不同APACHE II评分(1A)和LYM(1B)亚组累积生存率比较

素回归分析表明, PaO₂/FiO₂ 下降、淋巴细胞计数减少以及 APACHE II 评分升高是患者死亡的独立危险因素。既往研究表明, 宿主因素, 如年龄 (<5 岁或 >65 岁)、有慢性基础疾病(呼吸系统疾病、心血管疾病、糖尿病等)、免疫力低下或抑制以及妊娠是影响病情严重程度和导致患者病死率增加的危险因素^[4]。本研究显示, 高血压、糖尿病、心血管疾病、肾脏疾病以及肺部疾病是最常见的合并症, 且死亡组患者有心血管疾病的比例显著高于存活组。有研究表明, 慢性肺部疾病和血液系统疾病是影响预后的危险因素^[5]。本研究中可能由于患有肺部疾病和血液系统疾病的患者数较少, 因此存活组与死亡组肺部疾病和血液系统疾病的比例差异无统计学意义。

多因素 Logistic 回归分析显示, APACHE II 评分、LYM 和 PaO₂/FiO₂ 是影响患者预后的独立危险因素。APACHE II 评分被广泛用于 ICU 患者疾病严重程度判断及作为预后预测的相关因子。研究表明, APACHE II 评分对于 ARDS、脓毒症、重症肺炎等疾病预后有良好的预测能力^[6-8]。本研究同样提示, APACHE II 评分对危重症流感患者的疾病严重程度以及预后也具有较好的预测价值。APACHE II 评分的升高是预后不良的危险因素^[9]。本研究显示, APACHE II 评分 >14 分的患者死亡风险显著增加, 而 Ho 等^[10]研究发现, APACHE II 评分 >20 分是影响重症流感患者预后的独立危险因素。本研究同时显示, PaO₂/FiO₂ 也与患者疾病严重程度及预后相关。研究显示, 住院流感患者中有 50% 合并肺炎、呼衰等复杂情况^[11], 且 PaO₂/FiO₂ <300 mmHg 或 <150 mmHg 时均会增加流感患者的死亡风险^[10, 12]。

外周血 LYM 减少是流感患者常见的实验室异常指标, 且是成人流感早期诊断较可靠的实验室标志物; 同时, LYM 也是用来鉴别流感与其他流感样疾病的相关指标^[13-14]。然而, 目前有关 LYM 对流感患者预后影响的研究较少, 尤其对于危重症患者。本研究显示, 危重症患者 LYM 明显降低, 同时淋巴细胞亚群计数也低于正常参考值范围, 且淋巴细胞与淋巴细胞亚群之间呈显著正相关。此外, LYM <0.65 × 10⁹/L 患者病死率显著高于 LYM >0.65 × 10⁹/L 者; 多因素 Logistic 回归分析亦表明, LYM 降低是患者病死率升高的危险因素, Zhou 等^[15]研究发现, 低淋巴细胞血症 (<0.8 × 10⁹/L) 是重症流感患者发生院内感染的独立危险因素, 同时, Shi 等^[16]对流感肺炎住院患者的研究显示, 低淋巴细胞血症也是患者入住

ICU 及死亡的预测因子。Lalueza 等^[17]研究发现, 在病程中 LYM <0.3 × 10⁹/L 的流感患者预后不良。相比而言, 本研究显示, 入住 ICU 24 h 内 LYM 为预测危重症流感患者预后相关因子, 入住 ICU 24 h 内 LYM <0.65 × 10⁹/L 提示患者可能预后不佳, 因而可以早期识别具有潜在危险因素的危重症患者并及时给予相应干预措施, 从而改善危重症患者预后, 降低病死率。

本研究还表明, 与存活组比较, 死亡组患者 Hb 及 PLT 水平更低。有研究表明, 贫血或 Hb 减少也会增加患者不良预后的风险, 贫血在增加流感患者住院率的同时, 也会增加住院患者院内感染发生的风险^[5, 15]。此外, 本研究多因素 Logistic 回归分析也显示, PLT 降低亦是不良预后相关的潜在危险因素。最新研究表明, 血小板的活化以及参与炎症反应通路调节的失衡可影响患者预后, 血小板除传统认知的 G 蛋白耦联介导的凝血前反应、血小板活化聚集以及颗粒释放外, 血小板同时也表达多种模式识别受体 (Toll 样受体、C 型凝集素受体等), 通过血小板的活化并参与免疫和炎症反应网络来应对包括病毒在内病原体的感染^[18-20]。一项针对脓毒症患者 PLT 水平动态变化与预后关系的研究表明, 出现持续性或获得性 PLT 减少对脓毒症患者预后有较高的临床预测价值, PLT 持续减少患者预后不良的风险显著增加^[21]。然而 PLT 水平对流感患者预后判断的临床价值仍值得进一步研究。

本研究具有一定的局限性。首先, 本研究为回顾性研究, 混杂因素可能会影响研究结果的准确性, 比如存在选择偏倚; 其次, 本研究患者虽然来自两家医院的 ICU, 但研究样本数有限, 因此需要更大样本量的前瞻性研究来验证结果的可靠性; 最后, 由于回顾性收集资料的局限性, 本研究并未对患者进行流感病毒病原体亚型(如甲型 H3N2、H1N1)的分组探讨, 未来需要进行不同流感病毒亚型方面的研究。

综上所述, 本研究流感合并急性呼衰患者的病情重, 病死率高, 入住 ICU 时的 APACHE II 评分、PaO₂/FiO₂ 以及 LYM 是预测患者预后的独立危险因素。而且, 当 LYM <0.65 × 10⁹/L 或 APACHE II 评分 >14 分时, 提示患者不良预后的风险显著增加, 需要临床医师早期识别并积极干预。此外, PLT 的减少也可能是影响患者预后的潜在危险因素, 未来仍需要前瞻性的临床研究来进一步证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Krammer F, Smith G, Fouchier R, et al. Influenza [J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4 (1): 3. DOI: 10.1038/s41572-018-0002-y.
- [2] 中华人民共和国国家健康委员会, 国家中医药局. 流行性感冒诊疗方案(2019年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12 (6): 451-455. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.06.003. National Health Commission of the People's Republic of China, State Administration of Traditional Chinese Medicine. Protocol for diagnosis and treatment of influenza (2019 version) [J]. Chin J Clin Infect Dis, 2019, 12 (6): 451-455. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.06.003.
- [3] Paules C, Subbarao K. Influenza [J]. The Lancet, 2017, 390 (10095): 697-708. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30129-0.
- [4] Chow EJ, Doyle JD, Uyeki TM, et al. Influenza virus-related critical illness: prevention, diagnosis, treatment [J]. Crit Care, 2019, 23 (1): 214. DOI: 10.1186/s13054-019-2491-9.
- [5] Ono S, Ono Y, Matsui H, et al. Factors associated with hospitalization for seasonal influenza in a Japanese nonelderly cohort [J]. BMC Public Health, 2016, 16 (1): 922. DOI: 10.1186/s12889-016-3602-z.
- [6] Dai Q, Wang S, Liu R, et al. Risk factors for outcomes of acute respiratory distress syndrome patients: a retrospective study [J]. J Thorac Dis, 2019, 11 (3): 673-685. DOI: 10.21037/jtd.2019.02.84.
- [7] Omar W, Elsayed M. Mortality prediction of microalbuminuria in septic patients [J]. Open Access Maced J Med Sci, 2019, 7 (23): 4048-4052. DOI: 10.3889/oamjms.2019.633.
- [8] Yu H, Luo J, Ni Y, et al. Early prediction of extubation failure in patients with severe pneumonia: a retrospective cohort study [J]. Biosci Rep, 2020, 40 (2) [2020-07-20]. [published online ahead of print January 28, 2020].
- [9] Álvarez-Lerma F, Marín-Corral J, Vilà C, et al. Characteristics of patients with hospital-acquired influenza A (H1N1) pdm09 virus admitted to the intensive care unit [J]. J Hosp Infect, 2017, 95 (2): 200-206. DOI: 10.1016/j.jhin.2016.12.017.
- [10] Ho YC, Wang JL, Wang JT, et al. Prognostic factors for fatal adult influenza pneumonia [J]. J Infect, 2009, 58 (6): 439-445. DOI: 10.1016/j.jinf.2009.03.007.
- [11] Loubet P, Samih-Lenzi N, Galtier F, et al. Factors associated with poor outcomes among adults hospitalized for influenza in France: a three-year prospective multicenter study [J]. J Clin Virol, 2016, 79: 68-73. DOI: 10.1016/j.jcv.2016.04.005.
- [12] Papadimitriou-Olivgeris M, Gkikopoulos N, Wüst M, et al. Predictors of mortality of influenza virus infections in a Swiss ospital during four influenza seasons: role of quick sequential organ failure assessment [J]. Eur J Intern Med, 2020, 74: 86-91. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.12.022.
- [13] Cunha BA. Diagnostic significance of relative lymphopenia [J]. Infect Dis Pract, 2008, 32: 728-730. DOI: 10.1086/644496.
- [14] Mohan SS, McDermott BP, Cunha BA. The diagnostic and prognostic significance of relative lymphopenia in adult patients with influenza A [J]. Am J Med, 2005, 118 (11): 1307-1309. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.06.018.
- [15] Zhou F, Li H, Gu L, et al. Risk factors for nosocomial infection among hospitalised severe influenza A (H1N1) pdm09 patients [J]. Respir Med, 2018, 134: 86-91. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.11.017.
- [16] Shi SJ, Li H, Liu M, et al. Mortality prediction to hospitalized patients with influenza pneumonia: PO₂/FiO₂ combined lymphocyte count is the answer [J]. Clin Respir J, 2017, 11 (3): 352-360. DOI: 10.1111/crj.12346.
- [17] Lalueza A, Folgueira D, Díaz-Pedroche C, et al. Severe lymphopenia in hospitalized patients with influenza virus infection as a marker of a poor outcome [J]. Infect Dis (Lond), 2019, 51 (7): 543-546. DOI: 10.1080/23744235.2019.1598572.
- [18] Koupenova M, Vitseva O, MacKay CR, et al. Platelet-TLR7 mediates host survival and platelet count during viral infection in the absence of platelet-dependent thrombosis [J]. Blood, 2014, 124 (5): 791-802. DOI: 10.1182/blood-2013-11-536003.
- [19] Guo L, Feng K, Wang YC, et al. Critical role of CXCL4 in the lung pathogenesis of influenza (H1N1) respiratory infection [J]. Mucosal Immunol, 2017, 10 (6): 1529-1541. DOI: 10.1038/mi.2017.1.
- [20] Hottz ED, Bozza FA, Bozza PT. Platelets in immune response to virus and immunopathology of viral infections [J]. Front Med (Lausanne), 2018, 5: 121. DOI: 10.3389/fmed.2018.00121.
- [21] 周志刚, 谢云, 冯铁男, 等. 血小板计数短期动态变化对 ICU 脓毒症患者预后的临床预测价值: 一项成人的回顾性队列研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (3): 301-306. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20190909-00069. Zhou ZG, Xie Y, Feng TN, et al. Clinical predictive value of short-term dynamic changes in platelet counts for prognosis of sepsis patients in intensive care unit: a retrospective cohort study in adults [J]. Chin Crit Care Med, 2020, 32 (3): 301-306. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20190909-00069.

(收稿日期: 2020-08-27)

• 科研新闻速递 •

二肽基肽酶-1 抑制剂 Brensocatib 治疗支气管扩张疗效显著

—— 一项 II 期随机临床试验

支气管扩张患者经常会出现急性加重发作, 这被认为与中性粒细胞引起的炎症反应有关。在缓解期, 支气管扩张患者痰液的中性粒细胞丝氨酸蛋白酶(包括中性粒细胞弹性蛋白酶)活性和含量增加, 而且会在病情加重时进一步增加。Brensocatib (INS 1007) 是二肽基肽酶-1 (DPP-1) 的可逆性抑制剂, DPP-1 是负责激活中性粒细胞丝氨酸蛋白酶的酶。为此, 有学者进行了一项 II 期随机、双盲、安慰剂对照试验。研究人员将上一年中出现至少 2 次急性加重发作的支气管扩张患者以 1:1:1 的比例随机分配在接受安慰剂、10 mg Brensocatib 或 25 mg Brensocatib (每日 1 次、持续 24 周) 治疗的 3 组中。主要评价指标为首次急性加重发作的时间; 次要评价指标为急性加重发作的比例和痰液中性粒细胞弹性蛋白酶活性; 同时还对其安全性进行了评价。结果显示, 在 256 例患者中, 有 87 例被分配接受安慰剂治疗, 82 例接受了 10 mg Brensocatib 治疗, 87 例接受了 25 mg Brensocatib 治疗。首次急性加重发作的第 1 个中位时间在安慰剂组中为 67 d, 在 10 mg Brensocatib 组中为 134 d, 在 25 mg Brensocatib 组中为 96 d。与安慰剂相比, Brensocatib 治疗明显延长了首次急性加重发作的时间 (10 mg Brensocatib 组 $P=0.03$, 25 mg Brensocatib 组 $P=0.04$)。与安慰剂组相比, 10 mg Brensocatib 组出现急性加重发作的风险比 (HR) = 0.58, 95% 可信区间 (95% CI) 为 0.35 ~ 0.95; 25 mg Brensocatib 组出现急性加重发作的 $HR=0.62$, 95% CI 为 0.38 ~ 0.99。在 24 周的治疗期内, 2 种 Brensocatib 剂量组痰液中性粒细胞弹性蛋白酶的活性均较基线值降低。Brensocatib 组牙齿和皮肤不良事件发生率均显著高于安慰剂组。研究者由此认为, 用 Brensocatib 治疗支气管扩张患者 24 周, 可有效降低中性粒细胞丝氨酸蛋白酶活性, 改善疗效。

罗红敏, 编译自《N Engl J Med》, 2020, 383: 2127-2137