

• 论著 •

甲型 H1N1 流感危重症临床特点及危险因素分析

于洪涛¹, 杨耀杰², 张庆宪³, 贾金广¹, 陈秋生⁴, 臧金平¹, 卢滨¹, 李飞¹, 安艳丽¹

(1. 郑州人民医院呼吸科, 河南 郑州, 450003; 2. 河南省传染病医院重症医学科, 河南 郑州 450061;

3. 郑州大学第一附属医院, 河南 郑州 450052; 4. 郑州市中心医院, 河南 郑州 450007)

【摘要】目的 了解甲型 H1N1 流感(甲流)危重症患者的临床特点, 分析其死亡相关危险因素。**方法** 采用多中心研究方法, 回顾性分析郑州市 4 家医院 2009 年 10 月至 2010 年 2 月住院的 128 例甲流危重症患者的临床数据, 比较存活组(110 例)与死亡组(18 例)患者的临床特点; 对年龄 >14 岁的成人患者, 以性别、是否妊娠、基础疾病数量、心率、平均动脉压、pH 值、动脉血氧分压(PaO₂)、氧合指数(PaO₂/FiO₂)、是否有呼吸衰竭、是否出现急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、单肺或双肺病变、是否使用糖皮质激素作为变量进行二元 Logistic 回归分析, 探讨甲流危重症患者死亡的相关危险因素。**结果** 128 例患者中孕妇病死率显著高于儿童和成人非孕妇患者[37.5%(6/16)比 12.5%(4/32)、10.0%(8/80), $P=0.044$ 和 $P=0.000$]。死亡组呼吸衰竭、ARDS、有创机械通气、有合并症的比例(分别为 83.3%、33.3%、66.7%、77.8%)及心率[(114±25)次/min]均显著高于生存组[37.3%、9.1%、12.7%、51.8%、(101±21)次/min]; pH 值、PaO₂(mm Hg, 1 mm Hg=0.133 kPa)、PaO₂/FiO₂(mm Hg)均显著低于生存组(pH 值: 7.149±0.404 比 7.398±0.157, PaO₂: 58.57±36.85 比 85.78±36.10, PaO₂/FiO₂: 118.17±105.52 比 259.25±174.91); 使用糖皮质激素的比例多于生存组(77.8%比 36.4%, $P<0.01$), 且使用时间(d)明显长于生存组(8.3±8.0 比 2.6±4.2, $P<0.05$)。Logistic 回归分析显示, 妊娠[相对比值比(OR)为 6.642, $P=0.011$]及 ARDS(OR=10.603, $P=0.001$)是成人甲流危重症患者的死亡危险因素。**结论** 在甲流危重症患者中, 孕妇的死亡比例高于其他患者; 有呼吸衰竭、特别是 ARDS 患者和需要机械通气治疗者、有合并症者的死亡比例显著增加; 死亡患者发病初期心率明显增快。糖皮质激素的过度使用可能不利于甲流危重症的控制。妊娠和 ARDS 是甲流危重症成人患者死亡的高危因素。

【关键词】 甲型 H1N1 流感; 危重症; 危险因素

中图分类号: R254.2; R511.7 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2011.03.005

Clinical characteristics and risk factors of severe patients with novel pandemic influenza A H1N1 YU Hong-tao*, YANG Yao-jie, ZHANG Qing-xian, JIA Jin-guang, CHEN Qiu-sheng, ZANG Jin-ping, LU Bin, LI Fei, AN Yan-li. * Department of Respiratory Disease, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450003, Henan, China

【Abstract】Objective To learn the clinical characteristics and risk factors associated with death of the critically ill patients with 2009 influenza A H1N1. **Methods** Retrospective analyses of clinical features of 128 hospitalized patients with critically ill influenza A H1N1 infection in four hospitals in Zhengzhou city in October 2009 to February 2010, including 110 survival cases and 18 dead cases, were conducted. Among patients >14 years of the sexual difference, pregnancy or non-pregnancy, the number of underlying diseases, heart rate, mean arterial pressure, pH, arterial partial pressure of oxygen (PaO₂), oxygenation index (PaO₂/FiO₂), incidence or no incidence of respiratory failure, presence or absence of acute respiratory distress syndrome (ARDS), unilateral or bilateral lung disease and with or without glucocorticoid administration were the variables, and the binary Logistic regression was applied to analyze the risk factors related to death of such patients. **Results** In 128 patients, the mortality of pregnant women was significantly higher than that of children or adult non-pregnant women [37.5% (6/16) vs. 12.5% (4/32), 10.0% (8/80), $P=0.044$ and $P=0.000$]. The incidences of respiratory failure, ARDS, using invasive ventilator, complications (83.3%, 33.3%, 66.7%, 77.8%) and heart rate [(114±25) bpm] in patients in non-survival group were significantly higher than those in patients of survival group [37.3%, 9.1%, 12.7%, 51.8%, (101±21) bpm]; however, pH, PaO₂(mm Hg, 1 mm Hg=0.133 kPa) and PaO₂/FiO₂(mm Hg) were significantly lower than those in survival patients (pH: 7.149±0.404 vs. 7.398±0.157, PaO₂: 58.57±36.85 vs. 85.78±36.10, PaO₂/FiO₂: 118.17±105.52 vs. 259.25±174.91). In the death group, the percentage of patients having used corticosteroids (77.8% vs. 36.4%, $P<0.01$) was higher and the time of administration (days, 8.3±8.0 vs. 2.6±4.2, $P<0.05$) longer than those in patients of survival group. Logistic regression analyses showed that in critically ill adult patients, pregnancy [odds ratio (OR)=6.642, $P=0.011$] and the occurrence of ARDS (OR=10.603, $P=0.001$) were the risk factors associated with the death of critically ill patients with influenza A H1N1. **Conclusion** In the critically ill patients with 2009 influenza A H1N1, the mortality of pregnant women is higher than other patients with such disease. Patients with respiratory failure, especially ARDS or patients in need of invasive ventilation, and patients with complications have an obvious higher mortality. In cases of the death group, the heart rate is increased obviously in the early stage. Excessive use of corticosteroids may not benefit to the control of the disease; pregnancy and ARDS are the risk factors of death in such patients.

【Key words】 Influenza A H1N1; Critically ill disease; Risk factor

甲型 H1N1 流感(甲流)是世界范围内的传染病,具有很高的发病率和病死率。研究危重症甲流的死亡危险因素,有助于对其进行分层,并针对具有不同死亡风险的危重症患者采取不同的治疗措施,对减少死亡具有积极的意义。目前关于甲流的危险因素研究多在危重症易患因素方面,而对于危重症甲流预后预测因素的报告很少,因此本研究中进行了甲流危重症临床特点分析及预后因素研究。

1 资料与方法

1.1 病例来源:采用回顾性分析方法,选择 2009 年 10 月至 2010 年 2 月郑州人民医院、河南省传染病医院、郑州大学第一附属医院、郑州市中心医院住院的 128 例甲流危重症患者,均经鼻咽拭子标本检测甲流病毒基因而确诊,符合卫生部制定的《甲型 H1N1 流感诊疗方案(2009 年第 3 版)》^[1]中的诊断标准及危重症的分型标准。

1.2 研究方法:按患者的预后分为生存组(110 例)和死亡组(18 例)。记录患者入院时的生命体征、基础疾病、症状、肝功能、肾功能、血常规、血气分析各项指标及使用干预措施的开始时间和方法。本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有治疗获得患者或家属知情同意。

1.3 统计学方法:用 EPI data 3.1 软件录入数据,用 SPSS 15.0 软件统计分析。计数资料用 Fisher 检验;计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用方差分析。对年龄>14 岁的成人患者,参照王彤^[2]介绍的方法,根据临床和流行病学情况,拟定以性别、是否妊娠、基础疾病数量、心率、平均动脉压、pH 值、动脉血氧分压(PaO₂)、氧合指数(PaO₂/FiO₂)、是否有呼吸衰竭(呼衰)、是否出现急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、单肺或双肺病变、是否使用糖皮质激素作为变量进行二元 Logistic 回归分析,寻找死亡危险因素。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料:128 例患者年龄 8 个月~79 岁;其中男 77 例,年龄(28.5±20.4)岁;女 51 例,年龄(28.5±16.4)岁,其中孕妇 16 例。死亡 18 例,病死率 14.1%,其中男 9 例,女 9 例。14 岁以下儿童组病死率为 12.5%(4/32);成人组非孕妇病死率 10.0%(8/80)、孕妇病死率 37.5%(6/16),孕妇病死率显著高于儿童及非孕妇($\chi^2=4.042, P_1=0.044; \chi^2=14.000, P_2=0.000$)。16 例孕妇中,9 例终止妊娠,其中 1 例经阴道分娩,1 例使用产钳,7 例实施剖宫产,死亡 5 例;7 例未终止妊娠,死亡 1 例。128 例患者平均发病时间(6.1±3.6) d。发热 110 例(占 85.9%),咳嗽、咯痰 107 例(占 83.6%),胸闷 41 例(占 32.0%)。57 例无基础疾病(占 44.5%);71 例有基础疾病(占 55.5%),其中合并 1 种疾病 32 例,2 种 17 例,3 种或以上 22 例。

2.2 不同预后患者基线资料

2.2.1 一般资料及临床特征(表 1):两组患者性别、年龄构成及发病时间、体温比较差异均无统计学意义(均 P>0.05),具有可比性。死亡组临床症状及基础疾病均少于生存组,呼衰、ARDS、有创机械通气、有合并症者的比例及心率等均显著高于生存组(P<0.05 或 P<0.01)。

2.2.2 实验室检查结果比较(表 2):死亡组 pH 值、PaO₂、PaO₂/FiO₂ 均较生存组显著下降(均 P<0.05);其余实验室检查指标均无明显差异。

2.2.3 治疗措施(表 3):使用奥司他韦、糖皮质激素、恢复期血清及对症综合治疗。分析两组前 3 种治疗措施的情况显示:生存组与死亡组使用奥司他韦及恢复期血清的患者比例、使用时机(开始时间)和使用时间比较差异无统计学意义(均 P>0.05);死亡组使用糖皮质激素的比例高于生存组,使用时间较生存组明显延长(P<0.01 和 P<0.05)。

表 1 不同预后甲流危重症患者一般资料及临床特征比较

组别	例数	性别(例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	发病时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	体温 ($\bar{x} \pm s$, °C)	临床症状(例)				基础疾病(例)		
		男	女				发热	咳嗽、咯痰	胸闷	无	1 种	2 种	3 种以上
生存组	110	68	42	28.2±18.9	6.3±3.8	37.5±1.02	94	93	30	53	29	15	13
死亡组	18	9	9	29.9±18.9	4.9±2.2	37.6±1.02	16	14	11 ^a	4 ^a	3 ^a	2 ^a	9 ^a

组别	例数	心率($\bar{x} \pm s$, 次/min)	平均动脉压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	肺炎【%(例)】		呼衰 【%(例)】	ARDS 【%(例)】	机械通气【%(例)】		FiO ₂	有合并症 【%(例)】
				单侧	双侧			有创	无创		
生存组	110	101±21	92±14	13.6(15)	80.0(88)	37.3(41)	9.1(10)	12.7(14)	12.7(14)	0.42±0.23	51.8(57)
死亡组	18	114±25 ^b	88±29	0 (0)	88.9(16)	83.3(15) ^a	33.3(6) ^a	66.7(12) ^a	5.6(1)	0.58±0.26	77.8(14) ^b

注:FiO₂,吸入氧浓度;与生存组比较,^aP<0.01,^bP<0.05;1 mm Hg=0.133 kPa

基金项目:河南省郑州市科技发展计划项目(2010SFXM150)

作者简介:于洪涛(1958-),男(汉族),山东省人,主任医师,Email,yuhongtao@126.com。

表 2 不同预后甲流危重症患者实验室基线特征比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	WBC($\times 10^9/L$)	L	BPC($\times 10^9/L$)	pH 值	PaO ₂ (mm Hg)	PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)
生存组	110	8.59±10.14	0.338±0.216	176.16±82.34	7.398±0.157	85.78±36.10	259.25±174.91
死亡组	18	9.40±5.52	0.228±0.170	137.70±64.81	7.149±0.404*	58.57±36.85*	118.17±105.52*
组别	例数	ALT(U/L)	LDH($\mu\text{mol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$)	Cr($\mu\text{mol/L}$)	CRP(mg/L)	PT(s)	APTT(s)
生存组	110	48.01±69.81	6.21±3.54	82.44±102.30	42.00±55.82	15.77±20.25	47.60±59.98
死亡组	18	51.13±71.58	7.32±4.99	58.89±38.39	85.15±69.23	12.93±2.60	38.35±6.97

注:WBC,白细胞计数,L,淋巴细胞比例,BPC,血小板计数,ALT,丙氨酸转氨酶,LDH,乳酸脱氢酶,Cr,肌酐,CRP,C-反应蛋白,PT,凝血酶原时间,APTT,活化部分凝血活酶时间;与生存组比较,* $P < 0.05$

表 3 不同预后甲流危重症患者干预措施比较

组别	例数	奥司他韦			糖皮质激素			恢复期血清		
		使用率 [% (例)]	开始时间 ($\bar{x} \pm s, d$)	使用时间 ($\bar{x} \pm s, d$)	使用率 [% (例)]	开始时间 ($\bar{x} \pm s, d$)	使用时间 ($\bar{x} \pm s, d$)	使用率 [% (例)]	开始时间 ($\bar{x} \pm s, d$)	使用时间 ($\bar{x} \pm s, d$)
生存组	110	98.2(108)	6.3±4.3	7.0±3.3	36.4(40)	1.9±1.1	2.6±4.2	10.9(10)	3.3±4.6	1.7±0.7
死亡组	18	88.9(16)	5.5±2.6	12.0±6.3	77.8(14)*	1.5±0.7	8.3±8.0 ^b	22.2(4)	5.7±4.2	1.7±0.6

注:与生存组比较,* $P < 0.01$,^b $P < 0.05$

2.3 死亡相关危险因素(表 4);Logistic 回归分析结果显示,妊娠及 ARDS 为甲流危重症患者死亡的相关危险因素($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$)。

表 4 甲流危重症患者死亡高危因素 Logistic 分析

因素	β 值	χ^2 值	P 值	OR 值
妊娠	1.893	6.401	0.011	6.642
ARDS	2.361	11.635	0.001	10.603
常数	-6.972	20.733	0.000	

注:OR,相对比值比;空白代表无此项

3 讨论

本研究中主要选取了患者入院时的一些客观参数作为变量,目的是揭示与甲流危重症预后相关的因素。结果显示甲流危重症患者 93.0% 并发肺炎,且 81.2% 的患者并发双侧肺炎,表明合并双侧肺炎是甲流危重症的重要特征,但本研究中未显示出单侧肺炎与双侧肺炎在病死率上的差异。甲流危重症患者症状以发热、咳嗽、咯痰为主;Jain 等^[3] 研究结果显示,发热占 95%,咳嗽、咯痰占 88%,胸闷占 60%,与本研究结果相近,但胸闷差别较大,可能与胸闷是主观表现,不同种族的人对胸闷的理解和感受不同有关。本组危重症患者中有基础疾病者较多,其中 55.5% 的患者有 1 种以上的基础疾病。李华和马如存^[4] 对青海省 75 例重症甲流患者的研究显示,54.7% 有基础疾病,与本研究的数据基本一致。但关于基础疾病与甲流危重症的关系目前还不清楚。

心率增快意味着体温升高、休克或心脏功能损害。本研究结果显示,死亡组与存活组间年龄及体温构成无差异,因此心率增快可以排除年龄及体温升高因素的影响,心率增快可能暗示着甲流危重症患

者存在休克或心脏功能损害等并发症,因此,心率增快对甲流危重症患者预后具有重要意义。

目前关于 PaO₂ 与死亡关系的报道少见。本研究结果显示,PaO₂ 及 PaO₂/FiO₂ 是甲流危重症患者重要的死亡预测因子,故患者一旦出现低氧血症或 PaO₂/FiO₂ 偏低就必须予以足够的重视。PaO₂ 下降预示已出现或即将出现呼衰,甚至 ARDS,对预后不利,尤其是有多种疾病的患者。已有研究表明,合并 ARDS 是新型甲流死亡的高危因素^[5]。Nin 等^[6] 的研究表明,顽固性低氧血症、多器官功能衰竭、休克是甲流危重症患者死亡的主要原因。本研究结果表明,呼衰、ARDS、使用有创机械通气的死亡构成比增加,与 Mauad 等^[7] 和周立新等^[8] 发现的结果一致。本研究结果还表明,具有较多合并症且 pH 值异常的甲流危重症患者具有较高的死亡风险,对于具有此类特征的患者需要密切监测动脉血气。

糖皮质激素在死亡组的使用比例明显高于生存组,且使用时间显著延长。提示目前使用糖皮质激素的方法和剂量在甲流危重症治疗中无明显的优势。孙甲君等^[9] 的研究也显示,小剂量、短疗程激素的使用未能显示出在救治甲流危重症中的益处。我们认为糖皮质激素的过度使用也可能不利于疾病的控制。本研究中未发现使用甲流恢复期血清在死亡组和生存组之间有差异,也许与样本量较小有关,希望今后通过更大样本分析寻找更可靠的结论。

神经氨酸酶抑制剂奥司他韦在甲流治疗中具有重要作用。本研究发现在两组患者奥司他韦使用率均较高,表明国内非常重视抗病毒药物的使用。

ARDS 是甲流危重症的严重并发症。Li 等^[10] 研

究发现,ARDS 是季节性流感危重患者住院死亡的独立危险因素。本研究发现 ARDS 是甲流危重症患者死亡的重要预测因子,因此必须对甲流危重症患者进行动脉血气监测,一旦出现 ARDS,提示具有很高的死亡风险,需要及时予以机械通气支持。

目前诸多研究认为:由于孕妇体内免疫系统的改变或其他原因,是新型甲流的易感因素,且易发展为危重症^[11]。本研究中通过 Logistic 回归分析发现,妊娠亦是甲流危重症患者死亡的重要因素。孕妇接种疫苗是重要的预防措施;如果孕妇怀疑或确诊有甲流病毒感染,需尽早口服奥司他韦。

综上所述,本研究结果表明:在甲流危重症患者中,孕妇、呼衰、特别是 ARDS 和需要使用有创机械通气治疗患者、有合并症的患者病死率都增加;死亡组患者发病初期的心率明显增快;糖皮质激素的过度使用可能不利于甲流危重症的控制;对甲流恢复期血清在危重症患者中的治疗价值尚需进一步评价;妊娠和 ARDS 是成人发生死亡的高危因素。

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]. [2010-10-21]. http://www.gov.cn/gzdt/2009-10/13/content_1437636.htm.

- [2] 王彤. 医学统计学与 SPSS 软件应用. 北京, 北京大学医学出版社, 2008, 204-211.
- [3] 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(20):1935-1944.
- [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(3):164-165.
- [5] Louie JK, Acosta M, Winter K, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California. *JAMA*, 2009, 302(17):1896-1902.
- [6] Nin N, Soto L, Hurtado J, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with 2009 influenza A (H1N1) virus infection with respiratory failure requiring mechanical ventilation. *J Crit Care*, 2011, 26(2):186-192.
- [7] Maud 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(1):72-79.
- [8] 周立新, 李铁男, 曹铁鹏, 等. 16 例甲型 H1N1 流感危重症例分析——附 2 例病理报告. *中国危重病急救医学*, 2010, 22(8):505-506.
- [9] 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(3):156-160.
- [10] Li G, Yilmaz M, Kojicic M, et al. Outcome of critically ill patients with influenza virus infection. *J Clin Virol*, 2009, 46(3):275-278.
- [11] Bozzo P, Djokanovic N, Koren G. H1N1 influenza in pregnancy, risks, vaccines, and antivirals. *J Obstet Gynaecol Can*, 2009, 31(12):1172-1175.

(收稿日期:2011-02-24)

(本文编辑:李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国中西医结合急救杂志》对作者署名的一般要求

同时具备以下 3 项条件者方可署名为作者:①参与选题和设计,或参与资料的分析与解释者;②起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者;③能对编辑部的修改意见进行核修,在学术上进行答辩,并最终同意该文发表者。

仅参与研究项目资金的获得或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。对文章中的各主要结论,均必须至少有 1 位作者负责。作者中如有外籍作者,应征得本人同意,并在投稿时向编辑部提供相应证明材料。集体署名的文稿,在题名下列出署名单位,并于文末列出整理者姓名,并须明确该文的主要负责人,在论文首页脚注通信作者姓名、单位、邮政编码及 Email 地址。通信作者一般只列 1 位,由投稿者确定。如需注明协作组成员,则于文末参考文献前列出协作组成员的单位及姓名。作者的具体排序应在投稿前即确定,在编排过程中不应再改动,确需改动时必须出示单位证明。

《中国中西医结合急救杂志》对计量单位及数字的要求

《中国中西医结合急救杂志》执行 GB 3100~3102-1993《量和单位》中有量、单位和符号的规定及其书写规则,具体写作方法可参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》。注意单位名称与单位符号不可混用。组合单位符号中表示相除的斜线多于 1 条时应采用负数幂的形式表示,组合单位中斜线和负数幂亦不可混用,例如:ng/kg/min 应采用 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式,不宜采用 $\text{ng}/\text{kg} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式。在叙述中应首先列出法定计量单位数值,括号内写旧制单位数值;如果同一计量单位反复出现,可在首次出现时注出法定与旧制单位换算系数,然后只列法定计量单位数值。参量及其公差均需附单位,当参量与其公差的单位相同时,单位可只写 1 次,即加圆括号将数值组合,置共同单位符号于全部数值之后。例如:“75.4 ng/L \pm 18.2 ng/L”可以表示为“(75.4 \pm 18.2) ng/L”。量的符号一律用斜体字,如吸光度(旧称光密度)的符号“A”。根据国家质量技术监督局和卫生部联合发出的质技监局量函[1998]126 号文件《关于血压计量单位使用规定的补充通知》,凡是涉及人体及动物体内的压力测定,可以使用 mm Hg 或 cm H₂O 为计量单位,但首次出现时应注明 mm Hg 或 cm H₂O 与 kPa 的换算系数(1 mm Hg=0.133 kPa, 1 cm H₂O=0.098 kPa)。

对于数字的表示,本刊执行 GB/T 15835-1995《出版物上数字用法的规定》。公历世纪、年代、年、月、日、时刻和计数、计量均用阿拉伯数字。百分数的范围和偏差,前一个数字的百分符号不能省略,例如:5%~95%不能写成 5~95%,(50.2 \pm 0.6)%不能写成 50.2 \pm 0.6%。附带尺寸单位的数值相乘,按下列方式书写:4 cm \times 3 cm \times 5 cm,不能写成 4 \times 3 \times 5 cm³。