

· 临床论著 ·

深圳市首例甲型 H1N1 流感危重症 孕产妇临床报道

李慧涓 刘映霞 李国保 刘智 傅向东 刘艳 杨桂林 陈心春 周伯平

【摘要】 目的 探索孕产妇甲型 H1N1 流感危重型病例的临床特点及诊治经验。**方法** 深圳市首例甲型 H1N1 流感危重症孕产妇患者,应用奥司他韦和扎那米韦联合抗病毒治疗,早期机械辅助通气、抗菌药物、糖皮质激素、对症支持等综合治疗。采用荧光定量 RT-PCR 评价抗病毒治疗效果,动态放射学检查、血气分析、血常规和生化检查监测病情变化。**结果** 该孕产妇以高热、咳嗽、呼吸困难为主要症状,3 d 后进展为重症肺炎,合并急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。联合抗病毒治疗后,患者体内的病毒在短期内得到有效控制和清除;抗菌药物有效控制细菌感染;机械通气、激素及其他对症支持治疗有效控制了 ARDS。**结论** 孕产妇甲型 H1N1 流感病情重、进展快,易合并 ARDS 为其主要临床特征。早期迅速清除病毒、及时正确的机械通气、选择有效抗菌药物控制继发细菌感染是治疗成功的关键。激素类药物的使用值得进一步探索。

【关键词】 孕产妇;甲型流感,H1N1;肺炎,重症;呼吸窘迫综合征,急性;抗病毒药

Successful treatment of the first case of critical postpartum woman with influenza A(H1N1) in Shenzhen Li Hui-juan, LIU Ying-xia, LI Guo-bao, LIU Zhi, FU Xiang-dong, LIU Yan, YANG Gui-lin, CHEN Xin-chun, ZHOU Bo-ping. Shenzhen Third People's Hospital, Affiliated Hospital of Guangdong Medical College, Shenzhen 518020, China

Corresponding author: Zhou Bo-ping, Email: zhoubp@hotmail.com

【Abstract】 Objective To study the clinical features and therapeutic experience in pregnant and postpartum women with critical pandemic H1N1 infection. **Methods** Oseltamivir and Zanamivir were adopted in the first critical case of influenza A(H1N1) pregnant and postpartum woman, along with early mechanical ventilation, antibiotics, corticosteroids and comprehensive treatment. Fluorescence quantitative RT-PCR was used to evaluate the efficacy of antiviral treatments. The progresses of disease were monitored by radiological exams, blood-gas analysis, routine exams

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2011.01.009

基金项目:中医药治疗甲型 H1N1 流感的临床研究(200907001-2)

作者单位:518020 深圳,广东医学院附属深圳市第三人民医院感染科

通讯作者:周伯平,Email:zhoubp@hotmail.com

and biochemical examinations. **Results** The patient with high fever, cough, difficult breathing as the main symptoms, progressed to severe pneumonia in 3 days, and occurred acute respiratory distress syndrome (ARDS) during disease progress. H1N1 virus was cleared shortly after combined antiviral treatments. Bacterial infection was controlled effectively by antibiotic. ARDS was successfully controlled and dysfunction of immune system recovered after the comprehensive treatment with corticosteroids, mechanical ventilation and other measurements mentioned above. **Conclusions** Pregnant and postpartum women with influenza A (H1N1) often emerge severe features, rapid deterioration and ARDS combination. The comprehensive treatments including effective antiviral treatment at early phase, successful treatment of ARDS and prevention and control of secondary bacterial infection, are critical for recovery of the patient. The use of hormones should be explored further.

【Key words】 Pregnant and postpartum woman; Influenza A (H1N1); Pneumonia, severe; Respiratory distress syndrome, acute (ARDS); Antiviral agents

2009年3月墨西哥与美国先后出现甲型H1N1型流感,并在很短时间内席卷全球,特别是2009年下半年全球报道重症甲型H1N1型流感病例增多,病死率也随之上升。我国报道重症病例中7.5%为孕妇,死亡病例中孕妇占13.7%,远远高于一般人群。本院自2009年11月23日收治首例危重症甲型H1N1流感产妇以来,共收治危重症孕产妇13例,全部救治成功。在治疗过程中,本院在联合抗病毒治疗、机械通气、糖皮质激素的应用与继发肺部细菌感染的控制等方面进行了探索,并取得较好效果,现将首例危重症甲型H1N1流感产妇救治情况报道如下。

资料与方法

一、一般资料

患者,女,28岁,孕2产1,居家,末次月经2009年3月13日,2009年11月21日开始出现发热、咳嗽、呼吸困难,22日上午去某医院检查,诊断为“晚期妊娠、重度子痫前期”、“甲型H1N1流感危重症、重症肺炎、I型呼吸衰竭”,于当日21:00急诊剖宫产术,次日转入本院治疗。

二、诊断标准

甲型H1N1流感危重症诊断标准符合国家卫生部颁发的甲型H1N1流感诊疗方案(试行第3版)。

三、病毒RNA检测

采集鼻咽拭子,样本处理方法参照《甲型H1N1流感病毒实验室检测技术方案》,采用QIAGEN公司出品的QIAamp病毒RNA微型试剂盒抽提病毒RNA,提取病毒RNA后用美国ABI7500定量PCR仪进行Realtime-PCR检测,得到的CT值与本院自制的标准品比较,计算出单位体积标本中病毒的拷贝数。

四、治疗

1. 抗病毒治疗:病程第2天即开始使用奥司他韦 75 mg, 2次/d, 第3日增量至 150 mg, 2次/d, 共 10 d。病程第4天联合应用扎那米韦 15 mg, 雾化吸入, 2次/d, 共 3 d。

2. 糖皮质激素的应用:病程第3天开始使用甲泼尼龙, 开始剂量为 160 mg/d, 次日减量为 80 mg/d, 此后逐渐减量, 总疗程为 4 d。

3. 抗感染治疗:病程第3天开始静脉使用亚胺培南 1.0 g, 1次/12 h, 联合莫西沙星 0.4 g, 1次/d, 病程第9天改为单用头孢哌酮钠舒巴坦(舒普深) 3.0 g, 1次/12 h 静脉滴注抗感染治疗, 总疗程 14 d。

4. 机械辅助通气治疗:病程第3天予以经口气管插管有创机械通气, 模式为 SIMV, 氧浓度 35%, 呼吸频率 10 次/min, 潮气量 0.41 L, 压力支持(PS) 8 cm H₂O, 呼气末正压(PEEP) 6 cm H₂O, 第4天更换为 BIPAP 模式, PS 10 ~ 12 cm H₂O, PEEP 9 cm H₂O, 吸氧浓度 40% ~ 42%, 潮气量波动在 490 ~ 736 ml, 平均压力 13 ~ 14 cm H₂O, 峰压 20 ~ 22 cm H₂O。第6天拔除气管插管, 无创呼吸机辅助呼吸 S 模式, 病程第11天脱离呼吸机。

结 果

一、临床特征和治疗经过

1. 流行病学:患者近期无外出, 其丈夫 3 d 前有发热, 但未就诊, 否认其他发热患者接触史, 否认甲型 H1N1 流感确诊患者接触史。

2. 临床特征及治疗经过:体温于入院第5天恢复正常, 影像学示入院第3天时病灶增多, 第6天开始吸收好转。

二、血常规与生化改变

淋巴细胞绝对值均显著降低, 随病情好转逐渐恢复正常, 见表1。入院后患者白蛋白显著降低, 肌酸肌酶显著升高, AST 轻度升高, 见表2。

表1 甲型 H1N1 流感患者病程中血常规变化

日期(年月日)	WBC($10^9/L$)	NEUT-R($10^9/L$)	LYMPH-R($10^9/L$)	RBC($10^{12}/L$)	HGB(g/L)	PLT($10^9/L$)
20091123	9.73	88.9	7	3.16	97	197
20091124	10.54	92.8	6.5	2.78	87	185
20091125	11.79	84.3	13.1	2.77	88	205
20091126	13.99	80.4	14.9	3.03	94	271
20091127	9.17	66.5	28	3.41	102	274
20091128	10.42	65.2	25.2	3.52	109	308
20091129	10.5	62.3	27.6	3.48	105	345
20091130	9.74	63.3	27.4	3.49	107	402
20091203	7.49	60.7	29.1	3.71	112	509

注:WBC:白细胞;NEUT-R:中性粒细胞;LYMPH-R:淋巴细胞;RBC:红细胞;HGB 血红蛋白;PLT:血小板

表2 甲型 H1N1 流感患者病程中血液生化指标变化

日期(年月日)	TP(g/L)	Alb(g/L)	AST(U/L)	CK(U/L)	CRP(mg/L)
20091124	47.0	26.0	47	920	111.6
20091125	44.5	24.0	35	576	—
20091126	48.8	24.6	45	411	—
20091127	53.9	27.6	44	—	62.3
20091128	55.3	31.2	31	81	—
20091129	60.2	31.4	28	54	—
20091130	67.3	33.1	24	42	—
20091203	68.3	33.3	16	37	9.6

注:“—”表示未检测;TP:血清总蛋白,Alb:血清白蛋白,AST:天门冬氨酸氨基转移酶,CK:肌酸激酶,CRP:C型反应性蛋白

三、影像学改变

患者入院时胸片提示严重的肺部感染,经积极治疗后,肺部病灶明显吸收,影像学变化详见图1。

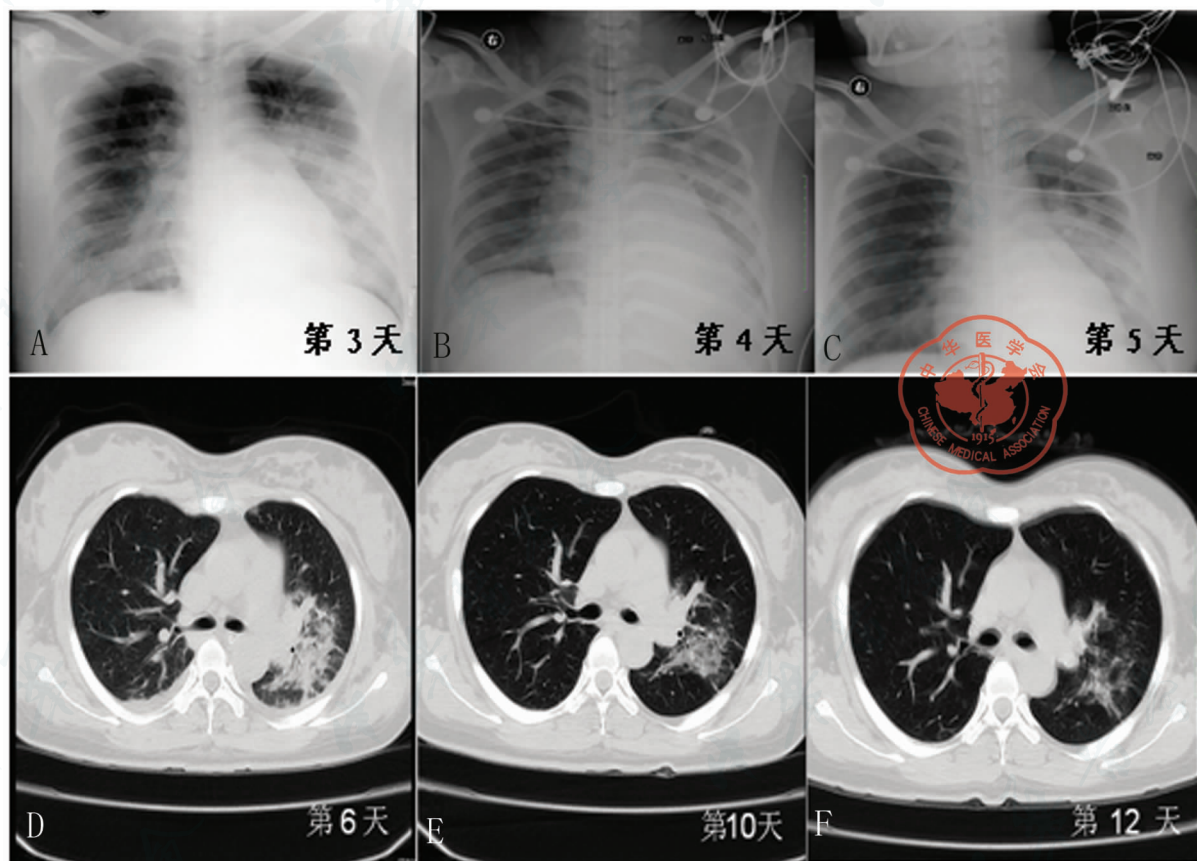


图1 甲型 H1N1 患者胸片以及 CT 改变

注:A:病程第3天双肺见广泛斑片状阴影;B、C:病程分别第4和第5天见肺部广泛渗出实变,较前有增多;D:第6天肺CT示双肺大片致密实变影,左肺更甚,两侧胸膜腔内见少量液体;E:第10天CT示部分病灶密度变淡,范围缩小,胸水消失;F:第12天CT示两肺病灶进一步吸收好转

四、抗病毒治疗效果

抗病毒治疗第6天(病程第7天),甲型 H1N1 流感病毒载量显著减低,第7天(病程第8天)后完全检测不出,见图2。

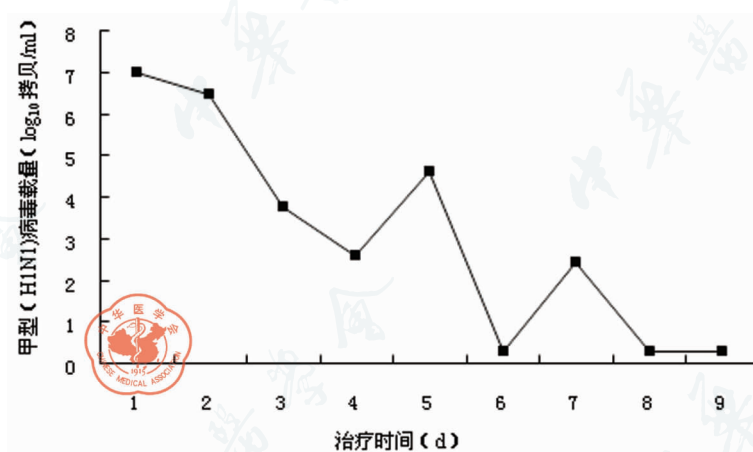


图2 甲型 H1N1 流感患者抗病毒治疗后病毒载量变化

五、机械辅助通气治疗效果

经机械辅助通气后氧合指数逐渐恢复正常,第6天拔出气管插管,予以无创呼吸机 S 模式辅助呼吸 IP:8 cm H₂O, EP:5 cm H₂O, F:0 次/min。第7天改为鼻导管吸氧,见图3。

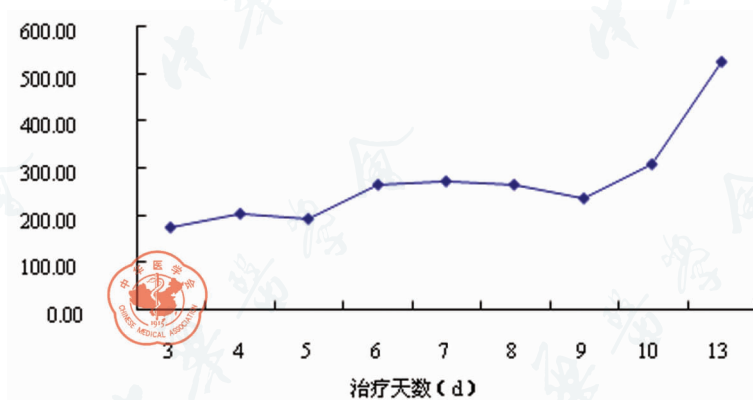


图3 甲型 H1N1 流感患者氧合指数变化

讨 论

孕妇是感染甲型 H1N1 流感病毒的高危人群,患病后近 1/3 患者易出现呼吸衰竭等严重并发症,病死率明显高于普通人群,多死于重症肺炎及随后出现的急性呼吸窘迫综合征^[1,2]。其原因为:(1)大多数(95%)孕妇合并甲型流感处在妊娠中晚期^[3],这是因为妊娠中晚期时,孕妇的子宫增大,膈肌升高,向上挤压横隔膜,腹式呼吸受限,胸式呼吸代偿性增加以维持肺功能。一旦感染流感病毒,肺部

出现炎症,就使得胸式呼吸减弱,腹式呼吸受限,肺功能降低。肺舒张的空间减少了,肺活量因此减低。这些变化使得孕妇更容易感染病毒,病情也会比较重^[4],并可导致早产、胎儿宫内窘迫、胎死宫内,甚至导致孕产妇死亡。(2)医者对孕妇用药安全表示担忧,不能及时进行抗病毒等治疗,往往耽误了病情。因此,对妊娠合并甲型 H1N1 流感的患者,如何早期诊断、早期治疗是医护人员面临的严峻问题。

本院对危重症甲型流感的救治经验提示早期抗病毒治疗非常重要。药物对孕妇确实可能有潜在的危害。但如果将这种“可能性损害”与甲型流感病毒对母亲和胎儿造成的影响进行权衡,及早治疗所获得的益处要远远大于甲型流感的潜在危害。孕妇一旦确诊为甲型流感,要及早进行抗病毒治疗。在起病 48 h 内使用神经氨酸酶抑制剂——奥司他韦或扎那米韦可明显减轻症状、控制病情,有限的研究数据显示,即使超出 48 h 用药,奥司他韦也能降低病死率^[5,6]。虽然目前抗病毒药物在妊娠期间的安全性资料并不多^[7,8],但美国疾病预防控制中心临时指导手册指示对于确诊、疑似及可能的甲型 H1N1 流感患者都应接受 5 d 抗病毒治疗。本例患者抗病毒治疗 4 d 后仍可检测到较高病毒载量,加用扎那米韦后病毒载量迅速下降,3 d 后病毒核酸转阴,病情逐渐好转。本研究前期对 30 例甲型 H1N1 流感患者研究显示,66.7% 患者在奥司他韦抗病毒治疗 4 d(病程 6 d)内病毒核酸转阴,2 例在奥司他韦 5 d 疗程结束后仍可检测到病毒核酸,换用扎那米韦 2 d 后病毒核酸转阴^[9]。说明扎那米韦单用或联合奥司他韦治疗对病毒转阴有肯定疗效,对危重症患者疗程可酌情延长至 10 d。本例患者病情加重后及时行剖宫产手术也是抢救成功的原因之一。

在以前的流感大流行期间,甲型流感合并细菌混合感染导致较高的病死率。常见的细菌有肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌和链球菌 A 等革兰阳性球菌^[10,11],2009 年甲型 H1N1 合并细菌感染导致死亡的资料尚缺乏,为此研究人员从美国 8 个州收集了 77 例平均年龄为 22 岁的甲型流感重症死亡病例,尸检结果也证实在甲型 H1N1 流感死亡病例的肺组织标本里发现了细菌感染,部分病例为细菌合并感染,主要细菌仍然是以肺炎链球菌为首的革兰阳性球菌。对于此例患者,妊娠晚期感染甲型流感病毒并且进展为危重症,危及母婴的生命。在血培养结果出来前,医者根据经验用药,选用抗菌谱广的碳青霉烯类的硫霉素类抗菌药物(泰能)和抗菌谱覆盖了全部呼吸道主要致病菌的超广谱喹诺酮类药物(莫西沙星)。尽管多次血培养、痰培养检查无阳性结果,但患者使用抗菌药物治疗后,体温迅速恢复正常,咳嗽、咳痰症状改善,CRP 显著下降,影像学结果也提示肺部阴影明显吸收。为避免二重感染,医者在使用抗菌药物期间逐步阶梯治疗直到病情好转。此外,本院吸取抢救 SARS 和禽流感危重症患者的经验^[12],给此患者使用了机械辅助通气、皮质激素减轻炎症反应、人免疫球蛋白以增加机体免疫功能、减轻脑水肿、强心、制酸等对症治疗及营养支持等综合治疗。通过积极治疗后,患者炎症减轻,血常规、生化各指标恢复正常,氧合指数上升,肺部阴影较以前

明显吸收。临床事实证明,及时终止妊娠、早期迅速清除病毒、及时正确的机械通气、选择有效抗菌药物控制继发细菌感染是治疗成功的关键。由于病例数少,激素和免疫调节剂的正确使用值得进一步探索。

参 考 文 献

- 1 Rasmussen SA, Jamieson DJ, Bresee JS. Pandemic influenza and pregnant women. *Emerg Infect Dis*, 2008, 14(1):95-100.
- 2 Satpathy HK, Lindsay M, Kawwass JF. Novel H1N1 Virus infection and pregnancy. *Postgrad Med*, 2009, 121(6):106-112.
- 3 Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, et al. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med*, 2010, 362(1):27-35.
- 4 Mangtani P, Mak TK, Pfeifer D. Pandemic H1N1 infection in pregnant women in the USA. *Lancet*, 2009, 374(9688):429-430.
- 5 Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*, 2009, 374(9688):451-458.
- 6 Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR Recomm Rep*, 2008, 57(RR-7):1-60.
- 7 Freund B, Gravenstein S, Elliott M, et al. Zanamivir: a review of clinical safety. *Drug Saf*, 1999, 21(4):267-281.
- 8 Ward P, Small I, Smith J, et al. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 55(Suppl 1):i15-i21.
- 9 刘映霞, 杨大国, 谢靖婧, 等. 深圳市流感确诊病例流行病学及临床特征. *中华传染病杂志*, 2009, 27(10):582-585.
- 10 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(7):962-970.
- 11 Brundage JF, Shanks GD. Deaths from bacterial pneumonia during the 1918-19 influenza pandemic. *Emerg Infect Dis*, 2008, 14(8):1193-1199.
- 12 刘水腾, 周伯平, 杨大国, 等. 深圳市首例 H5N1 型人禽流感临床报告. *中华传染病杂志*, 2007, 25(1):29-34.

(收稿日期:2010-06-24)

(本文编辑:孙荣华)

李慧涓, 刘映霞, 李国保, 等. 深圳市首例甲型 H1N1 流感危重症孕产妇临床报道[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*, 2011, 5(1):53-59.