

## · 临床论著 ·

# 重症甲型 H1N1 流感并发急性呼吸窘迫综合征的临床特点及危险因素分析

张立成 张锦前 郭利民 郭嘉祺 张铭 蒲琳 熊号峰 向攀

**【摘要】目的** 分析重症甲型 H1N1 流感并发急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 的临床特点及危险因素。**方法** 采用回顾性研究方法分析 2009 年 10 月至 2010 年 2 月首都医科大学附属北京地坛医院收治的 28 例重症甲型 H1N1 流感并发 ARDS 患者的临床特征, 比较治愈组 (13 例) 和死亡组 (15 例) 患者的临床特点, 采用多变量 Logistic 回归分析其危险因素。**结果** 28 例患者中男性 14 例, 女性 14 例, 年龄 11 ~ 80 岁, 肥胖 6 例 (21%), 妊娠 5 例 (18%), 主要临床表现是高热、肌痛、呼吸困难及咯血痰。28 例患者都继发细菌或真菌感染。入组患者均给予机械通气、奥司他韦抗病毒及糖皮质激素治疗, 4 例 (14%) 患者给予体外膜肺氧合 (ECMO) 治疗; 治愈 13 例 (46%), 死亡 15 例 (54%)。89% (25/28) 患者血糖升高, 基础患有糖尿病 4 例患者死亡, 病死组患者白细胞计数及 APACHE II 评分显著升高, 死亡组继发消化道出血的比例显著高于治愈组, 差别有统计学意义。**结论** 咯血痰及 APACHE II 评分升高是重症甲型 H1N1 流感并发 ARDS 患者死亡的高危因素。

**【关键词】** 甲型 H1N1 流感; 重症; 临床特点; 危险因素

**Clinical characteristics and the analysis on the risk factors of severe influenza A H1N1 complicated with acute respiratory distress syndrome** ZHANG Licheng, ZHANG Jinqian, GUO Limin, GUO Jiazhen, ZHANG Ming, PU Lin, XIONG Haofeng, XIANG Pan. Department of Emergency, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: ZHANG Licheng, Email: zhang\_licheng@sohu.com

**【Abstract】Objective** To analyze the clinical characteristics and the risk factors of severe influenza A H1N1 complicated with acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** Total of 28 cases of severe influenza A H1N1 complicated with ARDS treated in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from October 2009 to February 2010 were collected. The clinical characteristic differences between the curing group (13 cases) and dead group (15 cases) were compared, and the risk factors were analyzed by multivariate logistic regression. **Result** There were 14 males and 14 females whose ages were between 11-80 years old, 6 (21%) cases of them were fatty and 5 (18%) cases of them were pregnancy. The main clinical appearances were high fever, muscle pain, dyspnea and bloody sputum. All of them were secondary infected by bacteria or fungi. All the patients were treated by mechanical ventilation, oseltamivir and glucocorticoid, and 4 (14%) cases of them were treated by extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). Among whom, there were 13 (46%) cases cured and 15 (54%) cases died. There were 89% (25/28) of the patients' glucose were elevated and 4 (14%) cases in the dead group were suffered from diabetes before. The number of WBC and the score of APACHE II in the dead group was much higher than the other group. The proportion of upper gastrointestinal tract hemorrhage secondarily in dead group was higher than the curing group, with significant difference. **Conclusion** Bloody sputum and high APACHE II score are the risk factors of death of severe influenza A H1N1 influenza complicated with ARDS.

**【Key words】** Influenza A H1N1; Severe; Clinical characteristics; Risk factor

2009年出现的新型甲型H1N1流感是由变异后甲型H1N1流感病毒引起的新型急性呼吸道传染病。新型流感病毒基因组由禽流感、猪流感和人流感病毒基因混合而成<sup>[1]</sup>。文献报道,新型甲型H1N1流感患者合并急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的病死率为15%~40%<sup>[2]</sup>。为明确新型甲型H1N1流感重症患者并发ARDS的临床特点及危险因素,对本院重症监护病房(ICU)2009年10月至2010年2月收治的28例确诊患者的临床资料进行回顾性分析,现报道如下。

## 资料与方法

### 一、一般资料

选择2009年10月至2010年2月首都医科大学附属北京地坛医院ICU收治的重症甲型H1N1流感并发ARDS的患者为研究对象。所有病例符合卫生部制定的《甲型H1N1流感诊疗方案(2009年第3版)》<sup>[3]</sup>中诊断标准及危重症的分型标准。ARDS诊断标准参见2006年中华医学会重症医学分会制

定的急性肺损伤(acute lung injury, ALI)/ARDS诊断和治疗指南<sup>[4]</sup>。

### 二、方法

根据病情转归,将入组的28例患者分为治愈组(13例)和病死组(15例)进行比较。采用回顾性分析方法收集患者的人口统计学资料,评估患者院前及住院期间是否具有流感样典型症状及并发症,监测实验室及影像学数据,抗病毒及抗菌药物前留取咽拭子进行H1N1病毒核酸检查,留取呼吸道分泌物和血标本进行细菌学检查。所有患者进行急性生理学与慢性健康状况评分系统(APACHE II)评分。记录了从出现临床症状到气管插管时间,机械通气时间,住院及住ICU时间,每1例死亡患者均详细分析其死亡原因。

### 三、统计学处理

采用SPSS 12.0软件进行统计学分析。正态分布计量资料组间比较采用独立样本 $t$ 检验,计数资料以率表示,采用卡方检验或Fisher精确概率法。用比值(odds ratio, OR)反映患者人口统计及临床特点。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

表1 两组患者的人群分布特征

| 人群特征                           | 治愈组(13例)    | 病死组(15例)    | $P$   |
|--------------------------------|-------------|-------------|-------|
| 性别[例(%)]                       |             |             | 0.500 |
| 男                              | 6(46)       | 8(53)       |       |
| 女                              | 7(54)       | 7(47)       |       |
| 年龄[岁,例(%)]                     | 34(15~80)   | 30(11~75)   | 0.590 |
| 年龄组(岁)                         |             |             | 0.639 |
| <20                            | 1(8)        | 1(7)        |       |
| 20~40                          | 8(61)       | 10(67)      |       |
| 41~60                          | 1(8)        | 2(13)       |       |
| 61~80                          | 3(23)       | 2(13)       |       |
| 种族或民族[例(%)]                    |             |             | 1.000 |
| 中国汉族                           | 13(100)     | 14(93)      |       |
| 外国人                            | 0(0)        | 1(7)        |       |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> )        | 25.5(17~33) | 24.4(18~40) | 0.947 |
| BMI分组[kg/m <sup>2</sup> ,例(%)] |             |             | 0.541 |
| 轻体重BMI(<18)                    | 1(8)        | 0(0)        |       |
| 健康体重BMI(18~25)                 | 5(39)       | 9(60)       |       |
| 超重BMI(25~30)                   | 4(31)       | 3(20)       |       |
| 肥胖BMI(>30)                     | 3(23)       | 3(20)       |       |

表2 两组患者的基础病情况比较[例(%)]

| 基础病       | 治愈组(13例) | 病死组(15例) | $P$   |
|-----------|----------|----------|-------|
| 慢性阻塞性肺疾病  | 1(8)     | 1(7)     | 1.000 |
| 肺大泡       | 0(0)     | 1(7)     | 1.000 |
| 冠心病       | 1(8)     | 1(7)     | 1.000 |
| 肺心病       | 1(8)     | 0(0)     | 0.464 |
| 糖尿病       | 0(0)     | 4(27)    | 0.102 |
| 慢性肾功能衰竭   | 0(0)     | 1(7)     | 1.000 |
| 妊娠        | 3(23)    | 2(13)    | 0.639 |
| 胸廓畸形      | 0(0)     | 1(7)     | 1.000 |
| 智力障碍      | 0(0)     | 1(7)     | 1.000 |
| 骨髓增生异常综合征 | 0(0)     | 1(7)     | 1.000 |
| 失代偿期肝硬化   | 0(0)     | 1(7)     | 1.000 |
| 慢性乙型肝炎    | 0(0)     | 1(7)     | 1.000 |
| 甲状腺机能亢进   | 0(0)     | 1(7)     | 1.000 |
| 肝豆状核变性    | 0(0)     | 1(7)     | 1.000 |
| 高血压       | 2(15)    | 3(20)    | 1.000 |
| 萎缩性关节炎    | 1(8)     | 0(0)     | 0.464 |
| 脑血栓       | 1(8)     | 0(0)     | 0.464 |

## 结 果

### 一、人群分布特征

本研究共收集 28 例感染甲型 H1N1 流感并发 ARDS 患者, 其中男性 14 例, 女性 14 例, 平均年龄 31 岁 (11 ~ 80 岁), 2 例患者年龄小于 18 岁。96% (27/28) 病例是汉族。超重及肥胖患者 13 例 (46%)。治愈 13 例 (46%), 死亡 15 例 (54%), 20 ~ 40 岁年龄组发病及死亡比例最高。治愈组及病死组在性别构成, 年龄分组及身体质量指数 (body mass index, BMI) 分组方面差异无统计学意义, 见表 1。

### 二、基础疾病

入组的 28 例患者均存在基础疾病, 居前 3 位

是糖尿病、妊娠及高血压。糖尿病患者 4 例, 全部死亡。同时有两种及以上基础疾病的 10 例, 治愈组 4 例, 病死组 6 例, 见表 2。

### 三、临床症状及体征

入组患者均有发热, 体温均超过 38 °C, 病死组体温超过 40 °C 的患者比例 (53%) 高于治愈组 (31%)。96% 患者有咳嗽, 肌痛或关节痛 82%, 呼吸困难的占 89%, 出现血性痰的占 57%, 病死组中出现血性痰患者比例高于治愈组, 见表 3。

### 四、实验室数据及影像学

两组患者白细胞计数比较差异有统计学意义, 尤其是计数 > 10 个/mm<sup>3</sup>。淋巴细胞计数普遍降低, CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数降低 27 例 (96%), CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数降低 25 例 (89%)。25 例患者血糖

表 3 两组患者临床症状及体征的比较 [例 (%)]

| 项目        | 治愈组 (13 例) | 病死组 (15 例) | P     |
|-----------|------------|------------|-------|
| 体温 (°C)   |            |            | 0.479 |
| 38 ~ 39   | 4 (31)     | 3 (20)     |       |
| 39.1 ~ 40 | 5 (38)     | 4 (27)     |       |
| > 40      | 4 (31)     | 8 (53)     |       |
| 咳嗽        | 12 (92)    | 15 (100)   | 0.464 |
| 血性痰       | 4 (31)     | 12 (80)    | 0.020 |
| 流涕        | 0 (0)      | 1 (7)      | 1.000 |
| 寒战        | 9 (69)     | 7 (47)     | 0.276 |
| 头痛        | 5 (39)     | 7 (47)     | 0.718 |
| 肌痛或关节痛    | 12 (92)    | 11 (73)    | 0.333 |
| 呼吸困难      | 11 (85)    | 14 (93)    | 0.583 |
| 腹泻        | 3 (23)     | 3 (20)     | 1.000 |
| 咽喉痛       | 4 (31)     | 5 (33)     | 1.000 |
| 恶心呕吐      | 4 (31)     | 2 (13)     | 0.372 |
| 胸痛        | 1 (8)      | 0 (0)      | 0.464 |
| 咽部充血      | 4 (31)     | 6 (40)     | 0.705 |
| 扁桃体肿大     | 3 (23)     | 3 (20)     | 1.000 |
| 浅表淋巴结肿大   | 2 (15)     | 1 (7)      | 0.583 |

表 4 两组患者实验室数据和影像学特征的比较

| 项目                                       | 治愈组 (13 例)       | 病死组 (15 例)      | P     |
|--|------------------|-----------------|-------|
| 白细胞计数 [个/mm <sup>3</sup> , 例 (%)]        |                  |                 | 0.001 |
| > 10                                     | 2 (13)           | 11 (74)         |       |
| 4 ~ 10                                   | 11 (87)          | 2 (13)          |       |
| < 4                                      | 0 (0)            | 2 (13)          |       |
| 淋巴细胞计数 [个/mm <sup>3</sup> , 例 (%)]       |                  |                 | 0.084 |
| > 5                                      | 0 (0)            | 0 (0)           |       |
| 1 ~ 5                                    | 1 (7)            | 6 (40)          |       |
| < 1                                      | 12 (93)          | 9 (60)          |       |
| CD4 T 淋巴细胞计数 [个/mm <sup>3</sup> , 例 (%)] |                  |                 | 0.464 |
| 706 ~ 1125                               | 1 (8)            | 0 (0)           |       |
| < 706                                    | 12 (93)          | 15 (100)        |       |
| CD8 T 淋巴细胞计数 [个/mm <sup>3</sup> , 例 (%)] |                  |                 | 0.226 |
| 323 ~ 806                                | 0 (0)            | 3 (20)          |       |
| < 323                                    | 13 (100)         | 12 (80)         |       |
| 血糖 [mmol/L, 例 (%)]                       |                  |                 | 0.583 |
| > 6.44                                   | 11 (85)          | 14 (93)         |       |
| 3.5 ~ 5.2                                | 2 (15)           | 1 (7)           |       |
| < 3.5                                    | 0 (0)            | 0 (0)           |       |
| C-反应蛋白 (mg/L)                            | 122.08 ± 102.581 | 171.06 ± 172.81 | 0.380 |
| PaO <sub>2</sub> :FiO <sub>2</sub>       |                  |                 | 0.912 |
| Median                                   | 121              | 104             |       |
| Range                                    | 61 ~ 187         | 50 ~ 195        |       |
| APACHE II                                |                  |                 | 0.016 |
| Median                                   | 17               | 21              |       |
| Range                                    | 8 ~ 26           | 14 ~ 33         |       |
| 胸部影像学 [例 (%)]                            |                  |                 | 0.333 |
| 局部片状实变影                                  | 12 (92)          | 15 (93)         |       |
| 磨玻璃影                                     | 4 (31)           | 1 (7)           |       |

升高,无患者出现低血糖。APACHE II评分平均19(8~33)分,病死组患者显著高于治愈组,差异具有统计学意义。氧合指数及C-反应蛋白计数两组差异无统计学意义。27例患者胸片检查示局部片状实变影,5例出现典型磨玻璃影,见表4。

#### 五、继发感染

所有患者都出现继发性细菌或真菌感染,培养物来源于患者血、痰、胸腔积液及留置导管。共培养出18种细菌菌株,2种耐药菌株,鲍曼不动杆菌,粪肠球菌是感染率最高的细菌菌株。耐药菌是卡他

莫拉菌,泛耐药鲍曼不动杆菌,产生耐药菌患者均死亡。真菌2种,白色假丝酵母菌和烟曲霉菌。一种细菌感染8例,两种及以上细菌感染16例,细菌真菌混合感染11例。其中肺部感染28例,胸腔感染2例,深静脉置管感染3例。两组患者在感染病原菌种类、数量及部位上差异无统计学意义,见表5。

#### 六、病程特点及治疗情况

治愈组与病死组患者在病程持续时间、住院及住ICU时间上差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );在症状出现到发生ARDS时间、发热持续

表5 两组患者的继发感染病原菌种类[例(%)]

| 病原菌种类             | 治愈组(13例) | 病死组(15例) | P     |
|-------------------|----------|----------|-------|
| 嗜麦芽寡养单胞菌          | 2(15)    | 0(0)     | 0.206 |
| 埃希杆菌              | 2(15)    | 0(0)     | 0.206 |
| 鲍曼不动杆菌            | 4(31)    | 2(13)    | 0.372 |
| 金黄色葡萄球菌           | 2(15)    | 1(7)     | 0.583 |
| 莫拉克斯菌             | 1(8)     | 0(0)     | 0.464 |
| 屎肠球菌              | 1(8)     | 0(0)     | 0.464 |
| 克雷伯杆菌             | 1(8)     | 1(7)     | 1.000 |
| 粪肠球菌              | 5(38)    | 5(33)    | 1.000 |
| 卡他莫拉菌             | 0(0)     | 2(13)    | 0.484 |
| 阴沟肠杆菌             | 1(8)     | 0(0)     | 0.464 |
| G <sup>+</sup> 球菌 | 1(8)     | 5(33)    | 0.173 |
| G <sup>-</sup> 球菌 | 0(0)     | 2(13)    | 0.484 |
| G <sup>-</sup> 杆菌 | 0(0)     | 2(13)    | 0.484 |
| 表皮葡萄球菌            | 1(8)     | 2(13)    | 1.000 |
| 头状葡萄球菌            | 1(8)     | 0(0)     | 0.464 |
| 溶血葡萄球菌            | 1(8)     | 0(0)     | 0.464 |
| 产气肠杆菌             | 1(8)     | 0(0)     | 0.464 |
| 泛耐药鲍氏不动杆菌         | 0(0)     | 2(13)    | 0.484 |
| 酪黄/母鸡肠球菌          | 1(8)     | 0(0)     | 0.464 |
| 白色假丝酵母菌           | 5(38)    | 5(33)    | 1.000 |
| 烟曲霉菌              | 0(0)     | 1(7)     | 1.000 |

表6 两组患者的病程特点和治疗情况

| 病程特点及治疗             | 治愈组(13例) | 病死组(15例) | P     |
|---------------------|----------|----------|-------|
| 病程持续时间(d)           |          |          | 0.000 |
| M                   | 34       | 15       |       |
| R                   | 21~64    | 4~34     |       |
| 症状出现到发生ARDS时间(d)    |          |          | 0.735 |
| M                   | 5        | 6        |       |
| R                   | 3~14     | 3~14     |       |
| 发热持续时间(d)           |          |          | 0.970 |
| M                   | 8        | 9        |       |
| R                   | 2~22     | 2~28     |       |
| ICU住院时间(d)          |          |          | 0.028 |
| M                   | 14       | 9        |       |
| R                   | 7~35     | 1~25     |       |
| 机械通气时间(d)           |          |          | 0.709 |
| M                   | 8        | 9        |       |
| R                   | 3~22     | 1~24     |       |
| 住院时间                |          |          | 0.000 |
| M                   | 29       | 9        |       |
| R                   | 11~58    | 1~25     |       |
| 症状出现到给予奥司他韦治疗时间(d)  |          |          | 0.355 |
| M                   | 6        | 6        |       |
| R                   | 2~16     | 2~14     |       |
| 奥司他韦治疗天数(d)         |          |          | 0.787 |
| M                   | 5        | 5        |       |
| R                   | 5~10     | 1~19     |       |
| 奥司他韦治疗剂量(mg)        |          |          | 0.505 |
| M                   | 300      | 300      |       |
| R                   | 150~300  | 75~300   |       |
| 症状出现到给予糖皮质激素治疗时间(d) |          |          | 1.000 |
| M                   | 6        | 6        |       |
| R                   | 2~14     | 2~16     |       |
| 糖皮质激素治疗天数(d)        |          |          | 0.204 |
| M                   | 3        | 3        |       |
| R                   | 3~12     | 1~3      |       |
| 糖皮质激素治疗剂量(mg)       |          |          | 0.112 |
| M                   | 120      | 160      |       |
| R                   | 80~240   | 80~320   |       |

注: M: 中位数, R: 范围



时间上差异无统计学意义。所有患者住院后均给予奥司他韦抗病毒治疗,治疗剂量为75 mg/次或150 mg/次,2次/d;从症状出现到给予奥司他韦治疗最短时间2 d,平均抗病毒治疗天数为5 d(1~19 d)。所有患者均给予糖皮质激素治疗,治疗剂量 $1\sim 1.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,平均治疗天数3 d(1~12 d)。因并发ARDS,所有患者给予机械通气治疗,在治疗开始时间及治疗持续时间上治愈组及病死组差异无统计学意义。4例患者给予机械通气治疗氧和不能改善后接受体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)治疗,见表6。

#### 七、并发症及致死原因

28例患者共出现20种并发症,出现率最高的是肾功能衰竭7例,消化道出血5例,治愈组与病死组在并发消化道出血上差异有统计学意义。本组病例15例死亡,死亡原因,6例为多系统器官功能衰竭综合征(multiple organ dysfunction failure, MODF),4例为难治性呼吸衰竭,3例为败血症,颅内出血及肺出血各1例,见表7。

#### 八、死亡相关危险因素

Logistic回归分析结果显示病程中出现咳血痰及APACHE II评分升高为重症甲型H1N1流感并发ARDS患者死亡的高危因素,见表8。

## 讨 论

甲型H1N1流感是一种新型病毒,与季节性流感不同,危重症病例多见于青壮年。本组病例平均年龄31岁,高峰集中于20~40岁,较季节性流感人群年轻,与国外报道相似<sup>[5]</sup>。老年人感染甲型H1N1流感的风险较低,可能与体内具有对新型流感病毒起作用的抗体有关。生物学证据显示,60岁以上的人比中青年人对甲型H1N1流感病毒有更强的交叉抗体作用<sup>[6]</sup>。病例中肥胖者比例占21%,妊娠妇女占18%,妊娠晚期患者占80%,死亡病例中肥胖、妊娠患者分别占20%和13%,与国内外报道是一致的。本组病例都存在基础疾病。前3位的疾病是糖尿病、妊娠及高血压。提示存在慢性疾病人群是本次疾病危重症病例出现的高危人群。糖尿病患者4例,全部死亡,25例患者出现血糖升高,无患者出现低血糖。因此,在临床工作中更应该关注糖尿病患者,加强血糖监测,及时处理增高的血糖。

本组患者均为急性起病,主要临床症状为发热、咳嗽、咯血性痰、肌肉关节疼痛及呼吸困难。所有患者体温均超过38℃,病死组体温超过40℃的患者比例(53%)高于治愈组(31%)。与季节性流感相比,甲型H1N1流感患者更易出现呼吸困难,

表7 两组患者的并发症和致死原因[例(%)]

|                 | 治愈组(13例) | 病死组(15例) | P     |
|-----------------|----------|----------|-------|
| 并发症             |          |          |       |
| 消化道出血           | 0(0)     | 5(33)    | 0.044 |
| 肾功能衰竭           | 2(15)    | 7(47)    | 0.114 |
| 肝功能衰竭           | 0(0)     | 2(13)    | 0.484 |
| 缺血性肝病           | 0(0)     | 1(7)     | 1.000 |
| 药物性肝炎           | 1(8)     | 0(0)     | 0.464 |
| 妊娠心脏病           | 0(0)     | 1(7)     | 1.000 |
| 妊娠症 子痫前期        | 0(0)     | 1(7)     | 1.000 |
| 感染中毒性休克         | 0(0)     | 2(13)    | 0.484 |
| 败血症             | 2(15)    | 0(0)     | 0.206 |
| 急性左心衰竭          | 0(0)     | 1(7)     | 1.000 |
| 皮下及纵膈气肿         | 1(8)     | 2(13)    | 1.000 |
| 气胸              | 0(0)     | 1(7)     | 1.000 |
| 支气管胸膜瘘          | 0(0)     | 1(7)     | 1.000 |
| 溶血性尿毒综合征        | 0(0)     | 1(7)     | 1.000 |
| 贫血              |          |          |       |
| 正常细胞正常色素性贫血     | 2(15)    | 0(0)     | 0.206 |
| 溶血性贫血           | 0(0)     | 1(7)     | 1.000 |
| 脑梗塞             | 1(8)     | 0(0)     | 0.464 |
| 过敏性皮炎           | 1(8)     | 0(0)     | 0.464 |
| CMV感染           | 0(0)     | 1(7)     | 1.000 |
| 胎死宫内            | 1(8)     | 0(0)     | 0.464 |
| 死亡原因            |          |          |       |
| 多系统器官功能衰竭(MODF) |          | 6(39)    |       |
| 难治性呼吸衰竭         |          | 4(27)    |       |
| 败血症             |          | 3(20)    |       |
| 肺出血             |          | 1(7)     |       |
| 颅内出血            |          | 1(7)     |       |

表8 高危因素 Logistic 回归分析

| 项目        | P     | OR 值  | 范围             |
|-----------|-------|-------|----------------|
| APACHE II | 0.010 | 16.70 | 3.29 ~ 84.82   |
| 咯血痰       | 0.014 | 4.518 | 1.359 ~ 15.020 |

本组患者呼吸困难所占比例为 89%。另一个显著不同是咯血痰,一般出现在病程第 3 天,本组中 16 例出现咯血痰者中 15 例出现呼吸困难(94%)。咯血痰究竟是甲型 H1N1 流感病毒直接肺部损伤所致,还是因并发 ARDS 导致,目前还不明确,但对于危重症病例早期识别具有重要的意义。病死组患者中白细胞计数  $> 10 \times 10^9/L$  患者 11 例(74%),显著高于治愈组 2 例(13%),升高原因考虑与继发严重感染有关。淋巴细胞计数普遍降低,  $CD4^+$  T 淋巴细胞计数降低 27 例(96%),  $CD8^+$  T 淋巴细胞计数降低 25 例(89%),提示细胞免疫功能受到严重抑制。C-反应蛋白两组患者均显著升高,与病毒感染引起机体内皮细胞分泌大量细胞因子,从而导致过度的炎症反应,即“细胞因子风暴”(cytokine storm)<sup>[7]</sup>有关。国内外文献报道,氧合指数是甲流危重症患者重要的死亡预测因子。本组病例所有患者均有严重低氧血症,但氧合指数降低程度两组比较差别无显著意义。APACHE 评分是目前国内外危重症评分系统中应用最广泛的评分系统,其应用价值在临床工作中得到广泛证实<sup>[8]</sup>。APACHE 分值与病死率之间存在显著正相关关系,即分值越高,病死率越高,其预测病死率的正确率达 86%。本组资料显示,病死组患者 APACHE II 评分显著高于治愈组,表明病死组患者生理状况更差、病情更危重。甲型 H1N1 流感可导致肺组织弥漫性纤维化及肺泡损伤,出现肺泡充血、水肿,大量的炎性渗出、融合。随着病情进展,肺间质组织受累及,肺泡内含气量减少,出现肺组织实变及纤维化。本组资料胸片显示,27 例患者局部出现片状实变影,5 例出现典型磨玻璃影。文献报道,20%~30% 患者在病程后期继发细菌性肺炎<sup>[9]</sup>,最常见病原菌为肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌和化脓性葡萄球菌<sup>[10]</sup>。而本组资料则不同,入组 28 例患者在病程不同时期均出现继发性细菌或真菌感染,鲍曼不动杆菌,粪肠球菌是感染率最高的细菌菌株,真菌两种,即白色假丝酵母菌和烟曲霉菌。所有培养物来源于痰、血、胸水及导管,治愈组及病死组阳性培养率相近。因此,对于重症患者除做到良好的气道管理,空气环境消毒及严格的无菌操作外,还应加强体温、血象以及分泌物培养,从而尽早发现继发感染并根据药敏给予抗菌治疗。

现有数据显示,早期应用神经氨酸酶抑制剂(磷酸奥司他韦)会降低重症发生率以及改善预后<sup>[11]</sup>。本组资料所有患者住院后均给予奥司他韦抗病毒治疗,但在两组疗效对比上无差异,考虑与治疗时机

偏晚有关。因此,对于临床高度疑似感染甲型 H1N1 流感病例不必等待病毒核酸检测结果,尽早抗病毒治疗。两组病例均给予糖皮质激素治疗,但未能显示出糖皮质激素在甲型 H1N1 流感危重症病例救治中的优势,此点与孙甲君等<sup>[12]</sup>报道一致。激素能否减轻甲型 H1N1 流感的肺部炎性渗出、避免肺纤维化发生、提高危重症患者生存率尚不能定论。患者病程中出现并发症几率最高的是肾功能衰竭及消化道出血,其中两组消化道出血差异具有统计学意义,出血原因考虑与严重感染导致急性应激及血小板下降有关。本组患者 15 例死亡,死亡原因依次为 MODF、难治性呼吸衰竭、败血症、颅内出血及肺出血。

Logistic 回归分析显示,患者出现咯血痰及 APACHE II 评分升高为重症甲型 H1N1 流感并发 ARDS 患者死亡的高危因素。此外,基础患有糖尿病,持续超高热,白细胞计数升高及并发消化道出血的患者亦具有较高的死亡风险。

本研究为回顾性研究,具有一定的局限性。把甲型 H1N1 流感危重症患者与并发 ARDS 患者合并分析,故临床资料统计上可能存在一些重叠或偏移。

## 参考文献

- 1 Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans [J]. N Engl J Med, 2009, 360(25): 2605-2615.
- 2 Jaber S, Conseil M, Coisel Y, et al. ARDS and influenza A (H1N1): patients' characteristics and management in intensive care unit. A literature review [J]. Ann Fr Anesth Reanita, 2010, 29(2): 117-125.
- 3 中华人民共和国卫生部办公厅. 甲型H1N1流感诊疗方案(2009年第3版) [EB/OL]. 2010. <http://www.Moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohyzs/s3586/200910/43111.htm>.
- 4 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006) [J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(12): 706-710.
- 5 The ANZIC Influenza Investigators. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand [J]. N Engl J Med, 2009, 361(20): 1925-1934.
- 6 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine [J]. Morb Mortal Wkly Rep, 2009, 58(19): 521-524.
- 7 Us D. Cytokine storm in avian influenza [J]. Mikrobiyol Bul, 2008, 42(2): 365-380.
- 8 Bohuon C. A brief history of procalcitonin [J]. Intensive Care Med, 2000, 26(2): 140-148.
- 9 World Health Organization. Clinical management of human infection with pandemic 2009: revised guidance [EB/OL]. [2009-11-30]. [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical\\_management/en/index.html](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management/en/index.html).
- 10 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) [J]. Morb Mortal Wkly Rep, 2009, 58(38): 1071-1074.
- 11 卢洪洲. 2009年甲型H1N1流感大流行重症病例的治疗 [J]. 传染病信息, 2009, 22(5): 257-300.
- 12 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 [J]. 中国危重病急救医学, 2010(3): 156-160.

(收稿日期: 2014-02-01)

(本文编辑: 孙荣华)