

甲型 H1N1 流感专题

重症甲型 H1N1 流感病毒肺炎的临床和病理特征*

李冠华 张 力 李月川[△] 贾 玮 张冬睿 高淑连 赵 勇

摘要 目的:探讨危重症甲型 H1N1 流感病毒(甲流)肺炎患者的主要临床特点,分析其气道内分泌物及肺、心脏病理学改变与持续性低氧血症的关系。**方法:**回顾性分析入住呼吸重症监护病房(RICU)的 24 例危、重症甲流肺炎患者的临床资料。24 例均用抗病毒治疗(达菲剂量 75 或 150 mg)每日 2 次,24 例中 20 例用激素治疗,6 例行气管插管机械通气治疗。**结果:**24 例患者平均年龄(48.25±19.73)岁,孕产妇、肥胖及有慢性基础病者 15 例。进行性气短、咳嗽、肌肉酸痛是主要症状。双肺多发实变影 22 例(91.67%)。入院后 5 例气道内分泌物中蛋白质为 34.1~37.7 g/L,乳酸脱氢酶(LDH)为 792~1 890 U/L。白细胞计数为(0.722~1.470)×10⁹/L,中性粒细胞 0.21~0.44,单核细胞为 0.111~0.560,嗜酸粒细胞为 0.027~0.110,嗜碱粒细胞为 0.018~0.054。病理学变化有肺透明膜形成、肺泡腔塌陷、心肌细胞变性和心肌灶性坏死。气管插管机械通气支持治疗 6 例,死亡 5 例,病死率 20.83%。**结论:**气道内分泌物 LDH、蛋白质升高、炎性细胞增多是危重症甲流肺炎患者肺部病理损害的表现;机械通气支持治疗对于肺内广泛实变者效果不理想,且相关的并发症是部分患者病情加重或死亡的促发因素。

关键词 流感病毒 A 型, H1N1 亚型 流感, 人 肺炎, 病毒性 危重病 重症监护病房 呼吸, 人工 奥司他韦 病理学, 临床 肺 心脏

Clinical and Pathological Features of Severe Influenza A H1N1 Influenza Virus Pneumonia

LI Guanhua, ZHANG Li, LI Yuechuan, JIA Wei, ZHANG Dongrui, GAO Shulian, ZHAO Yong

Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Abstract Objective: To investigate the main clinical features of critically ill patients with influenza A (H1N1) influenza virus pneumonia, and the relationship between airway secretions and cardiopulmonary pathology change with continuous hypoxemia. **Methods:** The retrospective analysis was made in critically ill patients with H1N1 influenza virus pneumonia admitted to a respiratory intensive care unit(RICU). Twenty-four patients were all administrated antiviral drugs (oseltamivir 75/150 mg Bid). Twenty of them were subjected to application of hormonal therapy, and 6 of them with mechanical ventilation. **Results:** The average age of 24 patients was (48.25±19.73) years old. Fifteen of them were pregnant women, obesity and who suffered from chronic underlying diseases. The main symptoms of them were progressive shortness of breath, cough and myalgia. It was found by X-ray that 22 patients (91.67%) had multiple lung consolidation shadow. After admission, airway secretions were collected, and the protein concentration of which was 34.1-37.7 g/L in 5 cases. The concentration of l-lactate dehydrogenase(LDH) was 792-1 890 U/L. White blood cell count was (0.722-1.470)×10⁹/L, included 0.21-0.44 neutrophils, 0.111-0.560 mononuclear cells, 0.027-0.110 eosinophils, 0.018-0.054 basophils. Pathological changes of these patients were hyaline membrane formation, alveolar cavity collapse, myocardial cell degeneration and focal myocardial necrosis. Intubation and mechanical ventilation were performed in 6 cases, 5 of them dead and the mortality rate was 20.83%. **Conclusion:** The lung pathological damages were increased LDH and protein in airway secretions, and increased count of inflammatory cells. Effect of mechanical ventilation was not satisfied in part of patients who had diffuse lung consolidation in X-ray, and the related complications led to exacerbation or death in part of them.

Key words influenza A virus, H1N1 subtype influenza, human pneumonia, viral critical illness intensive care units respiration, artificial oseltamivir pathology, clinical lung heart

2009 年 3 月起源于墨西哥和美国西南部的甲型 H1N1 流感是由变异后的新型甲型 H1N1 流感病毒所引起的急性呼吸道传染病,人群普遍易感。进入 2009 年 9 月、10 月以来,我国各地该类患者均逐渐增多,重症患者亦随之增多。本研究旨在探讨这

种新型病原体所致危重症患者的临床特征、气道分

* 天津市科技支撑计划重大项目(项目编号:09ZCGYSF04900)

作者单位:300070 天津医科大学(李冠华);天津市胸科医院胸内科(李冠华,张力,李月川,贾玮,张冬睿,高淑连,赵勇)

[△]通讯作者 E-mail:liyuechuandoctor@126.com

泌物蛋白和乳酸脱氢酶(LDH)水平、白细胞计数及分类特点、病理学表现等,为判断病情和治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 为 2009 年 11 月 11 日—12 月 5 日收入天津市胸科医院呼吸重症监护病房(RICU)、天津市卫生局医疗队 RICU,经病原学(咽拭子标本 2009 甲型 H1N1 RT-PCR 检测)确诊的危、重症甲型 H1N1 流感病毒肺炎(甲流肺炎)患者 24 例,诊断标准依据中华人民共和国卫生部甲型 H1N1 流感诊疗方案(2009 年试行版第三版)。24 例患者中男 14 例,女 10 例,年龄 21~80 岁,平均(48.25±19.73)岁;孕产妇 3 例(12.50%),其中孕妇 1 例,产妇产 2 例;肥胖者 2 例(8.33%);有 2 种以上慢性基础病者 10 例(41.62%),其中慢性阻塞性肺疾病(COPD)6 例,慢性肾病 3 例,慢性心功能不全 4 例,糖尿病 2 例,高血压 4 例。24 例中重症 8 例,危重症 16 例(66.67%)。24 例患者自发病至入院时间 1~9 d,平均(5.00±2.15) d;自入院至收入 RICU 时间 0~5 d(中位数 1 d),24 例中入院即为危重者 9 例(37.50%)。

24 例入 RICU 的主要症状为:发热 15 例(62.5%),咽痛 16 例(66.67%),咳嗽 19 例(79.17%),血丝痰 8 例(33.33%),黄脓痰 2 例(8.33%),血性泡沫痰 7 例(29.17%),肌肉酸痛 19 例(79.17%),进行性气短 20 例(83.33%)。24 例患者中,11 例收入 RICU 前应用达菲(磷酸奥司他韦)治疗在 2 d 以上,其中 9 例入院时体温正常。

胸部影像学特点:24 例入院时胸片表现为一侧肺部单一片状实变影 2 例,双肺多发结节状、片状实变影 15 例,双肺中、下野实变影 7 例,共同特点为累及双下肺、胸膜下为主,变化快。24 例中有胸部 CT 检查结果者 15 例,其中并发双侧胸腔积液者 4 例,入院时纵隔淋巴结肿大者 3 例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 (1)抗病毒治疗。24 例患者中 11 例入院前已应用达菲治疗,入院后继续应用,余 13 例入 RICU 后即刻开始服用达菲,75 mg 每日 2 次 6 例,150 mg 每日 2 次 7 例。(2)营养支持及对症治疗。(3)激素应用。肾上腺糖皮质激素 40~80 mg 12 h 1 次 16 例,80 mg 8 h 1 次 2 例,20 mg 12 h 1 次 2 例,应用时间 3~5 d。4 例未用糖皮质激素。(4)机械通气支持治疗。24 例中 6 例(25%)实施经口气管插管机械通气支持治疗。初始的呼吸机支持主要参数:吸氧浓度(FiO₂) 100%,呼气末正压(PEEP)均在 15 cm H₂O(1 cm H₂O=0.098 kPa)以上,压力支持通气(PSV)压力均在 22 cm H₂O 以上,吸气时间 1.3~1.5 s。

1.2.2 回顾性研究方法 整理患者的肺部影像学特征,气道分泌物蛋白和 LDH 水平,白细胞及分类,死亡患者的支气管黏膜、平滑肌、肺组织、心肌、肝脏的病理学特征,分析死亡原因。研究终点为患者出院或转入普通病房或死亡。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。计

量资料统计前进行正态性检验,符合正态分布者以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,偏态分布者以中位数表示。

2 结果

24 例中 16 例(66.67%)痊愈出院或病情稳定转普通病房治疗基础病,入住 RICU 时间 3~12 d,平均(6.6±2.5)d;2 例因基础病危重、1 例肺部病灶稳定但氧合仍差,继续留住 RICU;死亡 5 例(20.83%)。

2.1 氧合指数(PaO₂/FiO₂) 24 例入住 RICU 时氧合指数 53.7~380.9 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),5 例氧合指数>300 mm Hg 者均为重症患者;3 d 后 23 例氧合指数 36.2~394 mm Hg(入院 1 d 内死亡 1 例,5 例>300 mm Hg 者亦均为重症患者)。

2.2 合并细菌感染及体液免疫情况 23 例中入院后呼吸系统细菌感染 5 例,真菌血流感染 2 例(白色念珠菌)。24 例中 6 例入院后查体液免疫,其中血 IgE 244~3 330 mg/L,中位数为 748 mg/L。

2.3 气道内分泌物生化、细胞学检测结果 入院后 24 例中 5 例检测气道内分泌物的蛋白质含量 34.1~37.7 g/L,LDH 792~1 890 U/L,白细胞计数(0.722~1.470)×10⁹/L,中性粒细胞 0.21~0.44,单核细胞 0.111~0.560,嗜酸性粒细胞 0.027~0.110,嗜碱性粒细胞 0.018~0.054。入院 3 d 时 5 例气道内分泌物白细胞计数为(1.022~2.450)×10⁹/L,中性粒细胞 0.33~0.74,单核细胞 0.081~0.430。

2.4 死亡患者的病情特点及原因 5 例死亡患者均为男性,病情特点见表 1。5 例均为气管插管机械通气支持者,自入院至入住 RICU 的时间 0~3 d,入 RICU 后均立即行气管插管机械通气支持治疗。机械通气前均存在血白蛋白水平低、LDH 水平升高、PaO₂/FiO₂<100 mm Hg。机械通气支持治疗 1 d 后 4 例(1 例插管后 6 h 死亡)血白蛋白水平均进一步下降,其中 1 例轻度升高,考虑与输白蛋白有关;LDH 1 例轻度下降,3 例升高,PaO₂/FiO₂ 与 1 d 前比较无明显变化;4 例胸部影像学均有不同程度的好转,其中 1 例双肺野基本清晰,显示出胸部影像学改变与氧合指数明显不一致。5 例死亡患者中 1 例死于机械通气治疗 6 h 时突发左侧张力性气胸,该患者为右全肺炎性实变;1 例于机械通气 3 d 后死于心脏骤停,该患者机械通气治疗后 18 h 胸片表现即明显好转,33 h 后双肺阴影基本吸收,机械通气前后胸片见图 1、2;1 例于机械通气支持治疗第 14 天死于张力性纵隔气肿、右侧气胸,伴多脏器功能衰竭;

1 例于机械通气第 13 天脱机试验阶段,因血流性真菌败血症,肾功能、心功能衰竭死亡;1 例上机第 6 天胸片显示肺内阴影基本全部吸收,机械通气前后胸片见图 3、4,但氧合指数持续低于 100 mm Hg,于机械通气治疗第 12 天始反复发生纵隔气肿、右侧气胸 3 次,住院第 30 天,心脏骤停死亡。

表 1 5 例死亡患者机械通气前、通气后 1 d 主要临床特点

序 号	年龄 (岁)	基础 病	ALB(g/L)		LDH(U/L)		PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	
			通气前	通气后 1 d	通气前	通气后 1 d	通气前	通气后 1 d
1	21	肥胖	32.0	30.3	975	1442	48.2	55.3
2	50	-	26.0	-	343	-	55.8	-
3	63	-	34.9	31.0	620	901	66.0	31.2
4	79	高血压	29.1	24.3	646	563	37.6	63.8
5	41	-	30.4	31.8	538	725	33.8	44.9

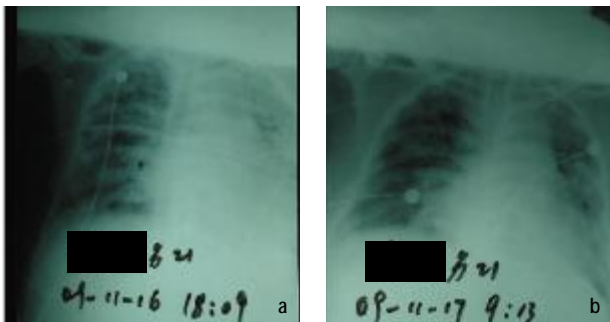
序 号	胸部影像学表现		其他器官	住监护 时间
	机械通气前	机械通气后 1 d		
1	双肺肺泡实变影, 双侧胸水	双肺野基本清晰	肾衰; 多源性心律失常	3 d
2	右肺实变影, 支气管充气征, 左肺散在片状影	-	完全右束支传导阻滞	6 h*
3	双肺斑片实变影	双肺斑片实变影	肾衰	7 d
4	双肺多发片状实变影	双肺多发片状实变影	真菌败血症(白色念珠菌)	14 d
5	右肺实变影, 左中下肺野实变影	右侧脓气胸, 右肺外带可见肺纹理, 左肺透光度增加	多源性心律失常	30 d

* 例 2 入院 6 h 后死亡。ALB: 血清白蛋白; -: 无



可见双肺渗出影

图 1 例 1 患者机械通气前胸片



机械通气 18 h 后右肺野可见支气管血管鞘增粗, 边界模糊(图 a); 机械通气 33 h 后(图 b)

图 2 例 1 患者机械通气后胸片



图 3 例 5 患者机械通气前胸片



图 4 例 5 患者机械通气后 6 d 时胸片

2.5 病理学特征 (1)气道:气道内分泌物标本示单核细胞体积明显增大,细胞核染色不均匀,松散,细胞融合多见,见图 5。纤支镜直视下钳夹气道黏膜标本可见少量炎细胞浸润;气道平滑肌细胞变性肿胀、核肥大,见图 6、7。(2)肺脏:肺泡壁毛细血管扩张、淤血,间隔增宽,肺泡腔内可见透明膜形成,肺泡腔含气减少。II 型上皮细胞增生,见图 8。以上改变与肺源性成人急性呼吸窘迫综合征(ARDS)完全一致。(3)心肌:非特异性心肌炎改变,心肌细胞变性,肌横纹不清,肌浆凝聚,肌间少量炎细胞浸润,肌间隙增宽,可见均匀粉染液,局灶性变性坏死,见图 9。(4)肝脏:肝细胞浊肿空泡脂肪变性,汇管区少量淋巴单核炎细胞浸润,见图 10。气道黏膜和平滑肌、肺脏、心脏、肝脏组织细胞的损伤和坏死是多脏器功能衰竭的病理基础,也是许多甲流肺炎患者血中 LDH 等酶显著升高的原因之一。

3 讨论

3.1 临床特征 本组结果显示:(1)重症、危重症甲流患者以青中年为主,无明显性别差异,有慢性基础疾病,尤其是 COPD、心功能不全、慢性肾脏疾病、

肥胖及孕产妇感染后易发展为危重症,本组为 62.5% (15/24),与国外报道相近^[1-2]。(2)发病后经过 1~9 d (平均 5 d)的相对平稳期(院外治疗)后,快速出现以进行性低氧血症为主要表现的呼吸衰竭,部分患者合并多脏器功能衰竭,原有基础病复发加重。本组 16 例危重患者住 RICU 3 d 后,部分患者胸部影像学表现有好转,但氧合指数仍未改善,与入院时比较无明显变化。顽固性低氧血症的基础是肺内广泛炎性实变所致的肺内分流增加、肺泡毛细血管膜增厚所致的氧弥散障碍,符合 ARDS 的表现。同时部分患者由于心肌受损存在氧输送障碍。(3)血清白蛋白迅速下降和 LDH 水平的明显升高是危重者的突出表现。本组 5 例死亡者中,仅 1 例在治疗次日 LDH 轻度下降,血清白蛋白降低与机体的消耗、病毒复制、免疫细胞及免疫物质(如抗体)大量产生,从而对氨基酸的需求增加有关,同时也与肝功能受损,合成能力下降以及白蛋白渗出至血管外组织有关,尤其是大量血性泡沫痰者。

3.2 气道内分泌物生化和组织学检查 本组 5 例气道内分泌物中蛋白含量、LDH 水平高,是气道、肺内炎症损伤所致,同时,大量的蛋白质和炎性细胞破坏后的碎片沉积在末梢气道和肺泡内,势必阻塞气道,导致肺泡透明膜的形成,进一步加重低氧血症。气道内分泌物中大量的中性粒细胞和单核细胞的出现是病毒感染支气管上皮及肺泡上皮后非特异性免疫反应的结果。本组结果显示气道分泌物中单核细胞体积显著增大,出现融合等变化,是单核细胞被甲流病毒感染的表现。被感染的单核细胞快速产生肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-8 等促炎因子及趋化因子,促进宿主的免疫应答,这一过程是机体清除病毒所必需的,但大量的细胞因子和炎性介质的释放所产生的“免疫风暴”会加重病情并造成致死性的气道、肺部及肺外脏器的损伤^[3],如本组患者中气道平滑肌、心肌、肝脏的损伤是病毒所致的免疫损伤。肺部的病理学改变则是这种损伤和病毒破坏的共同结果。中性粒细胞、单核细胞死后对组织的破坏也起着重要作用。本组 5 例患者入院时气道内分泌物中出现嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞及血中 IgE 升高,提示感染甲流后呼吸系统可能出现 I 型超敏反应。这也可能是感染甲流后,机体产生的一种多系统免疫应答。

3.3 治疗 抗病毒治疗、生命支持和对症治疗是重症甲流患者治疗的 3 个关键措施。发病后及时服用

有效的抗病毒药物(达菲),能在几天内控制由于病毒感染所致的发热,减轻症状。本组 11 例患者入 RICU 2 d 前已服用达菲,尽管病情危重,但 9 例体温正常。应用敏感的抗病毒药物能快速有效地抑制病毒复制,消减体内的病毒载量,有利于降低过激的免疫反应,从而减轻免疫病理性损伤。各种生命支持措施的应用是为了尽量保证机体生理学的稳定,为清除病毒,减轻脏器损害提供保证。

气管插管机械通气支持治疗是力求改善缺氧的一项重要措施。本组 6 例患者行机械通气治疗,尽管有的患者胸部影像学表现在短时间内有明显的好转,但是 PaO₂/FiO₂ 无明显改善,这与国外报道结果相同^[4-5]。本研究病理结果显示甲流肺炎患者肺内的改变以解剖分流和气体弥散障碍为主,这是机械通气难以改善低氧血症的原因。对此类患者,国外报道体外膜肺氧合(ECMO)可以有效地改善机械通气治疗无效的低氧血症^[6]。对于机械通气治疗有效的患者,应尽量避免和及时处理与机械通气相关的并发症,本组 5 例死亡患者有 3 例发生了纵膈气肿、气胸,其中 2 例的死亡与这种并发症的发生有直接关系。对于肺内炎性病灶范围广泛、氧合指数无改善者,行气管切开插管机械通气支持治疗,有助于降低并发纵膈气肿后对循环和呼吸的影响。

(图 5-10 见插页)

参考文献

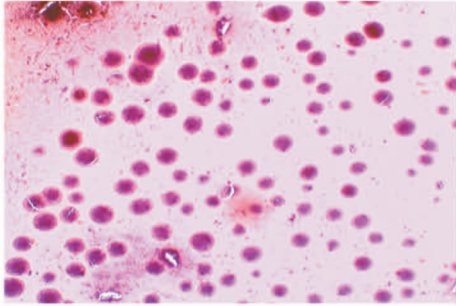
- [1] Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April-June 2009 [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(11):1935-1944.
- [2] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infections - Chicago, Illinois, April-July 2009 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2009, 58(33):913-918.
- [3] Kobasa D, Takada A, Shinya K, et al. Enhanced virulence of influenza A viruses with the haemagglutinin of the 1918 pandemic virus [J]. *Nature*, 2004, 431(7009):703-707.
- [4] Anand K, Ryan Z, Ruxandra P, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada [J]. *JAMA*, 2009, 302(17):1872-1879.
- [5] Guillermo DC, Stephen E, Lapinsky MB, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico [J]. *JAMA*, 2009, 302(17):1880-1887.
- [6] Bishop JF, Murnane MP, Owen R. Australia's winter with the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus [J]. *N Engl J Med*, 2009, 25 [Epub ahead of print]

(2009-12-21 收稿 2009-12-25 修回)

(本文编辑 李国琪)

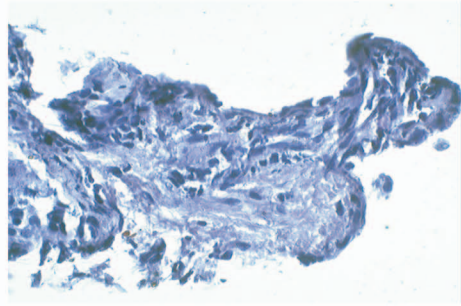
重症甲型H1N1流感病毒肺炎的临床和病理特征

(正文见32页)



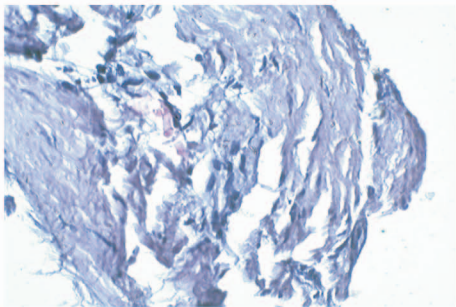
可见多量大单核细胞，部分融合，细胞核松散，细胞体积较正常单核细胞大几十倍

图5 例1入院当天气道分泌物 (HE×100)



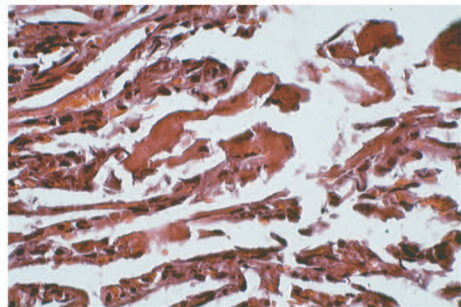
支气管黏膜、黏膜下组织可见少量炎细胞浸润

图6 例1入院当天纤支镜活检气道黏膜标本1(HE×100)



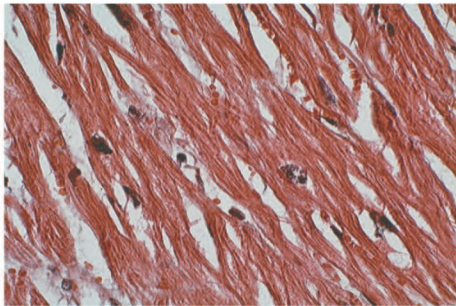
可见黏膜下平滑肌细胞变性肿胀，核肥大

图7 例1入院当天纤支镜活检气道黏膜标本2 (HE×100)



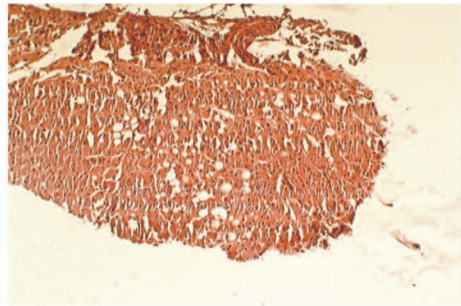
肺泡壁毛细血管扩张、淤血，间隔增宽，肺泡腔内可见透明膜形成，肺泡腔含气减少。II型上皮细胞增生

图8 例1心跳停止即刻肺病理 (HE×100)



非特异性心肌炎改变：心肌细胞变性肌横纹不清，肌浆凝聚，肌间少量炎细胞浸润，肌间隙增宽，可见均匀粉染液，局灶性变性坏死

图9 例1心跳停止即刻心肌病理 (HE×100)



肝细胞浊肿空泡脂肪变性，汇管区少量淋巴单核炎细胞浸润

图10 例1心跳停止即刻肝脏病理 (HE×100)