

新型甲型 H1N1 流感重症 17 例临床特征分析

李秀惠 夏章 田一梅 胡建华

【摘要】 目的 探讨新型甲型 H1N1 流感重症的流行病学特征、临床发病特点及治疗方法。
方法 对 2009 年 10 月至 2009 年 11 月北京佑安医院收治确诊的 17 例甲流患者的流行病学, 临床特征和治疗转归进行回顾性分析并总结。**结果** 17 例患者既往没有流感疫苗接种史, 有流感患者接触史者有 4 例, 占 23.5%, 既往健康者有 14 例, 占 82.35%。甲型 H1N1 流感重症年龄多发生于 2 岁到 12 岁少年儿童, 占本组病例 64.71%。临床症状高热有 16 例, 占 94.11%, 首发症状高热为主体温 39℃ 以上 10 例, 占本组病例 58.82%, 其中高热和咳嗽同时出现 5 例 (29.4%), 其次咳嗽有 7 例 (49.4%)。合并症主要是肺炎, 有 15 例 (88.2%), 多脏器功能不全 4 例 (23.5%), 有基础性疾病 4 例 (23.5%)。动态血生化检测及其他检查中肝功能异常者 9 例 (52.9%), 心肌酶谱异常者 7 例 (41.2%), 心电图异常者 9 例 (52.9%)。在出现症状到病毒阴转时间上, 多数在 2 到 7 天, 平均 (4.2 ± 1.67) 天; 在给予治疗到病毒阴转时间上, 多数在 1 到 4 天, 平均 (1.88 ± 1.78) 天。治疗方面使用中药加奥司他韦 7 例 (49.4%), 中药治疗 5 例 (29.4%), 未用中药或奥司他韦 3 例, 奥司他韦治疗 2 例 (11.8%)。治疗痊愈出院 16 例 (94.1%), 死亡 1 例。**结论** 新型甲型 H1N1 流感危重症发病年龄少年儿童多见, 首发症状高热、咳嗽, 肺炎是主要合并症。及时给予治疗, 绝大多数均能获得痊愈, 预后良好。

【关键词】 甲型 H1N1 流感; 流感重症患者; 临床病例; 临床特征

【中图分类号】 R373.1+3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-1749(2010)01-0013-05

Study of symptom of 17 severe patients with new-type influenza A (H1N1) LI Xiu-hui, XIA Zhang, TIAN Yi-mei, et al. Department of Integrated Tradition and Western Medicine, Beijing You'an Hospital affiliated to Capital University of Medical Science, Beijing, 100069, China

【Abstract】 Objective To study new-type influenza A (H1N1) patients' epidemiology, symptom and therapy. **Methods** To retrospectively study epidemiology, symptom and therapy of 17 severe cases with the disease in Beijing Youan Hospital from October to November 2009. **Results** All the cases had not had the vaccination. And among them, 4 cases (23.5%) contacted the patients with the disease, 14 cases (82.35%) were healthy before. Majority of the cases (10 cases, 58.82%) were 2 ~ 10 years old. 10 cases (58.82%) first had high fever above 39℃, among them 5 cases (29.4%) had cough synchronously, 7 cases (49.4%) had cough subsequently. The syndromes were pneumonia (15cases, 88.2%), MODS (4 cases, 23.5%), and other basic diseases (4 cases, 23.5%). As for biochemistry test and others, 4 cases (23.5%) were deviant in liver function, 7 cases (41.2%) deviant in cardiac muscle enzymes, 9 cases (52.9%) deviant in EKG. Among majority of the cases, the virus mark became negative after 2 ~ 7 days [mean: (4.2 ± 1.67) days] since the prodromal period, and after 1 ~ 4 days [mean: (1.88 ± 1.78) days] after treatment. Among them, 7 cases (49.4%) were treated with Chinese traditional medicine and tamifluy, 5 cases (29.4%) only with Chinese traditional medicine, 2 cases (11.8%) only tamifluy, and 3 cases (17.6%) with not Chinese traditional medicine or tamifluy. 16 cases (94.1%) left hospital after

作者单位:100069 首都医科大学附属北京佑安医院中西医结合科

作者简介:李秀惠(1960-),女,主任医师,教授,硕士生导师,北京市中医传染病重点学科带头人,中国中西医结合学会传染病专业委员会副主任委员,北京中医药学会感染病专业委员会主任委员。E-mail:lixihui@sohu.com

healing. **Conclusions** The severe cases, whose first symptoms was high fever and cough, and whose syndrome was pneumonia, came on mostly in infants. Majority of the cases could be healed with treatment.

【Key Words】 Influenza A (H1N1); Severe patients with influenza; Clinical cases; Symptom

自 2009 年 3 月起在墨西哥、美国发现新型甲型 H1N1 流感患者以来,该病已经在全世界范围内大流行^[1]。进入秋冬季后,该病在中国流行人群出现重症、危重症和死亡病例,较夏季流行的温和自限性 H1N1 流感有明显重症化倾向。北京佑安医院作为收治甲型 H1N1 流感重症患者定点医院,于 2009 年 10 月至 2009 年 11 月收治了确诊的 17 例危重症患者,现将临床资料总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

患者 17 例均为 2009 年 10 月至 2009 年 11 月期间首都医科大学附属北京佑安医院住院并确诊的危重症、重症患者,全部来自北京地区。资料中男性 13 例,女性 4 例,年龄最大 62 岁,最小 2 岁,平均年龄 16.76 岁,其中 2 岁到 12 岁 11 例,占本组病例

64.71%,20 岁到 40 岁者 4 例(23.53%),50 岁以上 2 例(11.76%),有明确流感病例接触史 4 例(23.5%),4 例有基础病分别是急性淋巴细胞白血病、慢性肺气肿、慢性支气管炎和 2 型糖尿病、风湿性关节炎和 2 型糖尿病。见表 1。危重症 5 例,重症 12 例。

1.2 确诊标准

按照卫生部甲型 H1N1 流感诊疗方案(2009 年第三版)中诊断重症与危重症标准,实验室确定为甲型 H1N1 流感病毒核酸检测阳性^[2-3],并经专家组会诊而确立诊断。

1.3 治愈出院标准^[4]

体温正常,流感样症状消失 ≥ 3 天,无并发症,临床情况稳定;流感样症状消失后,次日起连续 2 天(每天 1 次)咽拭子甲型 H1N1 流感病毒核酸检测均为阴性。

1.4 观察指标与方法

表 1 17 例甲型 H1N1 流感重症、危重症患者一般资料

病例编号	性别	年龄(岁)	流感接触史	基础病	并发症	住院天数
1	女	2	无	急性淋巴细胞白血病	肺炎	7
2	男	3	有	无	无	5
3	男	5	有	慢性肺气肿	肺炎,双侧皮下气肿,2 型呼衰,心功能不全	8
4	女	6	无	无	肺炎	5
5	男	6	无	无	肺炎,急性肺损伤	5
6	男	6	无	无	肺炎,血尿	7
7	男	8	无	无	肺炎	2
8	男	8	无	无	肺炎	5
9	男	10	无	无	肺炎	3
10	男	10	无	无	肺炎,病毒性脑炎	4
11	男	12	无	无	肺炎	11
12	男	22	有	无	无	5
13	女	20	无	无	肺炎	5
14	男	38	无	无	双肺炎,2 型呼衰,心功能不全,肺水肿,肾功能不全,肝功异常,急性休克	6
15	男	23	有	无	双肺感染	4
16	女	62	无	慢性支气管炎,2 型糖尿病	肺炎,呼衰,心衰,上消化道出血	3
17	男	50	无	风湿性关节炎,2 型糖尿病	肺部感染,AIDS,休克,急性肾功不全,多脏器功能衰竭	1

上述患者分别记录患者年龄、性别、体重、总住院天数、每天记录患者咽拭子病毒定性情况,即病毒转阴时间(即从发病出现临床症状到病毒转阴时间和药物治疗到病毒转阴时间)、患者发病时的最高体温(所有患者体温均为腋下体温)。记录治疗前与出院前两次血常规、肝功能、心肌酶谱、胸片等项目。

2 结果与分析

2.1 高危因素

从表 1 中可以看出,17 例甲型 H1N1 流感危重症重症患者属于高危人群有 5 例。

在年龄分布上 5 岁以下有 3 例(17.64%),6 岁有 3 例(17.64%),参照甲型 H1N1 流感诊疗方案(2009 年第三版)对较易成为重症病例的高危人群界定的年龄 <5 岁的儿童(年龄 <2 岁更易发生严重并发症),本组资料也支持低年龄组的高危人群更容易发展为甲型 H1N1 流感重症。

从有基础疾病的 4 例(占 23.6%)分析,儿童 1 例急性淋巴性白血病,1 例慢性肺气肿,大于 50 岁患者 1 例慢性支气管炎和 2 型糖尿病,1 例风湿性关节炎和 2 型糖尿病。

2.2 临床表现

高热是甲型 H1N1 流感危重症和重症首发症状和最主要临床表现之一,本组患者有 16 例出现高热(体温 38.6~40℃),占 94.1%,平均发热持续时间 3.6 天。这与今年我国夏季流行的甲型 H1N1 流感高热患者仅占 20.1%(62/308,北京佑安医院资料,论文待发表)有明显不同。10 例发热为首发症状的患者体温都在 39℃ 以上,占本组病例 58.8%,其中高热和咳嗽同时出现有 5 例(29.4%),其次首发咳嗽后发热者有 7 例(49.4%),咳嗽到出现发热时间 2~7 天不等,平均 4.7 天,7 例体温都在 38.6℃ 以上,但超过 39℃ 以上者仅有 3 例。咳嗽并有痰者 10 例(58.8%),其中痰粘 7 例(痰粘黄 4 例),痰白粘或稀而量多 4 例。有喘憋症状者 5 例(29.4%),这似乎提示出现咳嗽,痰粘或痰稀而量多继而发热者容易发展为重症,其他症状有乏力 8 例,纳差 4 例,腹泻 3 例(1 例严重便失禁),便干 3 例,恶心 2 例,呕吐 2 例,少气 3 例,流涕 4 例,咽痛 4 例,寒战 3 例。与我国今年夏季流行的甲型 H1N1 流感患者相比较,出现了重症危重症病例,患者体温高、咳嗽咳痰和乏力明显的特点。

2.3 并发症

并发症主要是肺炎,胸部 X 光片报告有肺炎 15 例(88.2%),其中双侧肺炎 10 例,胸水 3 例。多脏器功能不全 4 例(23.5%),全部有 2 型呼衰和心功能不全,1 例为儿童,3 例为 38 岁以上成人。在这 4 例多脏器功能不全患者中合并肾功不全 2 例,肝功能异常 3 例,心肌酶异常 4 例,感染性休克 2 例,上消化道出血 1 例。其他 13 例患者中合并血尿 1 例,病毒性脑炎 1 例,成人急性肺损伤 1 例,肝功异常 7 例,6 例检测了心肌酶谱全部异常。上述资料提示:甲型 H1N1 流感危重症和重症的主要合并症是肺炎,但病变累及肝脏功能,心肌功能异常也很突出。危重症患者合并多脏器、多系统损伤,也是导致死亡的主要原因。

2.4 实验室检查

2.4.1 病毒转阴时间

甲型 H1N1 流感危重症、重症患者主要是感染 H1N1 流感病毒所引起的一系列临床表现,因此在临床实验室中,主要检测咽拭子病毒阴转情况作为甲流治愈的标准。本组病例在出现症状到病毒阴转时间上,多数在 2 到 7 天,平均 4.2 天;在给予治疗到病毒阴转时间上,多数在 1 到 4 天,平均 1.88 天。病毒消失时间与轻症患者相似,但重症患者病情在病毒消失后仍然持续加重,显然病毒感染可能仅仅是病情加重或原有基础病诱发加重的原因,病毒是否直接造成脏器组织持续损害及损伤机理还有待进一步研究。

2.4.2 外周血细胞分析

17 例甲型 H1N1 流感确诊患者入院前均行血常规检查,其中外周血白细胞计数 5 例高于正常值上限,最高是 $11.9 \times 10^9/L$,复查后 1 例恢复正常,3 例没有改变。2 例白细胞计数低于正常值下限,最低是 $3.45 \times 10^9/L$,治疗后恢复正常。血小板异常 7 例,1 例降低至 $28 \times 10^9/L$,5 例升高,最高为 $441 \times 10^9/L$,且 3 例均在治疗后出现血小板升高现象。

2.4.3 血液生化检查

14 例检查了肝功能,10 例肝功能异常。其中,治疗前丙氨酸转氨酶(ALT)异常 2 例,最高值 166U/L,平均值 45.56 U/L;治疗后异常 3 例,最高值 252U/L,平均值 85.2 U/L。治疗前天门冬氨酸转氨酶(AST)异常 8 例,最高值 207U/L,平均值 111.18 U/L;治疗后异常 4 例,最高值 788U/L,平均值 140.5 U/L。治疗前总胆红素(TB)异常 2 例,最

高值 38.2 $\mu\text{mol/L}$, 平均值 15.1 $\mu\text{mol/L}$; 治疗后异常 2 例, 最高值 134.8 $\mu\text{mol/L}$, 平均值 28.9 $\mu\text{mol/L}$ 。需要说明的是治疗后 ALT、AST 最高值出自死亡的患者报告。

在 10 例检测了心肌酶患者中全部出现异常。肌酸激酶(CK)治疗前平均值 388.75 U/L, 治疗后 304.6 U/L, 肌酸激酶同工酶(CK-MB)治疗前平均值 23.95 U/L, 治疗后 29.26 U/L, 乳酸脱氢酶(LDH)治疗前平均值 410.55 U/L, 治疗后 394.40 U/L, 羟丁酸脱氢酶(HBDH)治疗前平均值 296.55 U/L, 治疗后 335.0 U/L。

上述资料分析看出, 甲型 H1N1 流感重症危重症患者肝功能、心肌损伤在治疗 3~5 天后仍有加重趋势, 可能说明甲型 H1N1 流感重症危重症患者肝功能、心肌损伤是渐进性、持续性的, 需要积极抢救治疗并密切观察病情变化。

2.4.4 胸部 X 光片和心电图

胸部 X 光片报告肺炎有 15 例(88.2%), 其中双侧肺炎 10 例, 胸水 3 例。9 例复查了第二次胸部 X 光片, 报告肺炎开始吸收时间在 2 天 1 例, 3 天 4 例, 4 天 2 例, 5 天 1 例, 7 天 1 例, 平均 3.78 天, 2 例出院胸片提示心肺未见异常, 肺部炎症完全吸收。

心电图异常者 9 例(52.9%)中报告窦性心动过速 5 例, 窦律不齐 2 例, 窦性心动过缓 1 例。ST 抬高、QT 延长 1 例。

本组资料表明重症患者多合并肺炎, 且肺部炎症可在 3~4 天开始吸收。但由于本组资料缺少患者肺部炎症完全吸收时间的随访, 不能确定重症患者肺部炎症与长期预后的关系。本组患者没有心脏病基础, 心电图异常表现为窦性心动过速、窦律不齐等, 可能与患者高热症状有关。

2.5 治疗与转归

注意休息, 加强营养, 多饮水。对于病情较重, 体温高患者给予磷酸奥司他韦胶囊(Oseltamivir, 国药准字 J20040058, 上海罗氏制药有限公司生产)治疗, 小儿 45 mg/次, 成人 75 mg/次, 2 次/天, 共 3~5 天。同时部分患者按照卫生部专家组制定的“甲型 H1N1 流感诊疗方案(2009 年试行版第三版)^[2]辨证论治, 即给予中药生石膏、知母、大黄、瓜蒌、浙贝母、杏仁、薄荷、金银花、连翘、丹皮、西洋参、山萸肉加减, 1 天 1 剂, 水煎服, 分 2~3 次服用; 或鲜竹沥口服液, 共 3~5 天。所有患者在上述治疗同时, 如合并细菌感染, 给予相关抗生素。

经上述处理后, 16 例甲流患者痊愈出院, 1 例死亡者为 50 岁并有风湿性关节炎和 2 型糖尿病基础病。

另外从表 1 也显示住院天数 < 5 天有 11 例(64.7%), 平均住院 4.91 天。中医辨证以热毒壅肺为主证型, 使用中药加奥司他韦胶囊 7 例(49.4%), 中药治疗 5 例(29.4%), 未用中药或奥司他韦胶囊 3 例, 奥司他韦胶囊治疗 2 例(11.8%)。虽然本组观察病例较少, 但初步显示中药治疗和中西医结合治疗是降低病死率的有效方法。

3 讨论

2009 年 3 月墨西哥和美国等先后发生甲型 H1N1 流感, 同年 4 月 30 日中国卫生部宣布将其纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病。新型甲型 H1N1 流感病毒包含有猪流感、禽流感和人流感三种流感病毒的基因片段^[5-6]。科学家分析了 4 月下旬的数据, 显示 H1N1 病毒的危险性相当于曾夺走 200 万人生命的 1957 年流感, 但其致死性远没有 1918 西班牙流感高^[7]。美国疾病预防控制中心(CDC)^[8]对美国境内最初的 642 名甲型 H1N1 型流感确诊患者进行分析, 感染者中 60% 是 18 岁及以下人群, 最常见症状是发热和咳嗽。在我国, 特别是进入秋冬季以来, 甲型 H1N1 流感疫情从沿海向全国、从城市向农村扩散, 由输入病例为主变为本土为主, 由散发病例向聚集疫情发展, 由学校学生向机关成人多发发展。较夏季患者病情有加重, 重症、危重症病例增多, 是否与病毒变异有关尚未得到证实。

本组重症、危重症病例患者中属于甲型 H1N1 流感诊疗方案(2009 年第三版)界定的较易成为重症病例的高危人群有 5 例, 但从年龄界定本组 5 岁以下有 3 例(17.64%), 但 6 岁也有 3 例(17.64%), 总体看 12 岁以下患者占本组病例的 64.71%。所以, 是否就以 5 岁年龄为界判断重症病例的高危人群, 笔者认为应该根据临床病情客观分析判断。

从我们在夏季观察的 308 例患者发病过程来看, 有些患者是入院前体温就达到最高, 入院时体温下降, 也有一部分患者从入院时低热到入院后体温逐渐上升到最高, 因此我们判定甲型 H1N1 流感发病经历发病期, 体温持续期, 恢复期三个过程。

本组资料显示 17 例重症、危重症病例患者中 16 例高热,占 94.11%,首发症状高热 39℃ 以上占 58.82%,其次咳嗽,咳痰粘稠或稀白量多,气短喘憋等呼吸道症状也很突出,部分患者伴有乏力及消化道症状如纳差,腹泻(1 例严重便失禁),便干,恶心,呕吐等,反映了重症、危重症患者发病初期临床症状就比较严重,如果病后 3 天仍有高热、咳痰、气短喘憋应该警惕病情有重症化发展。这些特点与轻症患者有明显区别。

本组资料显示重症患者主要并发症是肺炎(双侧更多见),危重症病例主要是多脏器功能不全,特别是合并 2 型呼衰和心功能不全,血生化检测多数患者有心肌酶谱异常、肝功能异常和外周血白细胞计数异常。提示甲型 H1N1 流感危重症和重症的主要合并症是肺炎,但也有严重肝功能、心肌功能受损害,危重症患者合并多脏器、多系统损伤是导致死亡的主要原因。

甲型 H1N1 流感危重症、重症患者经过治疗可以实现病毒转阴,病毒阴转时间与轻症患者相似,但重症患者病情在病毒消失后仍然持续加重,是病毒直接造成脏器组织持续损害还是病毒感染诱发或加重了原有基础病有待进一步研究。

甲流重症患者表证期以风热袭表、正气受损为特点,但表证期很短,病情迅速进入到里证期,表现热毒壅肺、热毒闭肺、甚至热入营血迫血妄行而出血的特点。所以在治疗开始就注意去邪兼有扶正,应用了西洋参、山萸肉等扶正之品,收到较好临床疗效。

本文由于分析病例较少,尚难涵盖甲型 H1N1 流感危重症、重症的临床特点,有待扩大样本后进一步分析。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Swine flu illness in the United States and Mexico-update2 [DB/OL]. (2009-04-26). <http://www.who.int/csr/don/2009-04-26/en/index.html>.
- [2] 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)[J]. 传染病信息,2009,22(3):1-3.
- [3] D. J. Faix, S S Sherman, S H Waterman. Rapid-Test Sensitivity for Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans[J]. N Engl J med, 2009,10(1056):1-2.
- [4] 卫生部甲型 H1N1 流感临床专家组. 甲型 H1N1 流感确诊病例出院标准(试行)[J]. 中华医学杂志,2009,89(25):1734.
- [5] World Health Organization. Infection-like illness in the United States and Mexico-update2 [DB/OL]. WHO Epidemic and Pandemic Alert and Response. (2009-02-24). <http://www.who.int/csr/don/2009-04-24/en/index.html>.
- [6] Gavin J D Smith, Dhanasekaran Vijaykrishna, Justin Bahl, Samantha J. Lycett, Michael Worobey, Oliver G. Pybus, Siu Kit Ma, Chung Lam Cheung, Jayna Raghvani, Samir Bhatt, J S Malik Peiris, Yi Guan, Andrew Rambaut, et al. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic-near-final version. Nature advance online publication 11 June 2009 | doi:10.1038/nature08182; Received 24 May 2009, Accepted 4 June 2009, Published online 11 June 2009.
- [7] CDC. Swine influenza A (H1N1) infection in two children-southern California, March-April 2009. MMWR 2009, 58:400-2.

(收稿日期:2009-12-18)

(本文编辑:张磊)

· 信息之窗 ·

本刊 2010 年重点号选题预告

经环球中医药杂志编委会研究,确定了本刊 2010 年全年 6 期重点号选题:

第 1 期(本期,已出版) 甲型 H1N1 流感专题

第 2 期(3 月 6 日出刊) 中医外科专题

第 3 期(5 月 6 日出刊) 身心疾病与情志病专题

第 4 期(7 月 6 日出刊) 中医儿科专题

第 5 期(9 月 6 日出刊) 中医妇科专题

第 6 期(11 月 6 日出刊) 中医肝病专题

本刊欢迎广大读者不拘体裁,积极投稿,对于围绕重点号选题的论著和综述文章,本刊将优先发表。