文章编号:1000-5404(2011)16-1755-03

论著

甲型H1N1流感病毒性肺炎呼吸衰竭危险因素分析

夏俊波[1],任振义[1],朱 婧[2],王娇莉[1] (310006 杭州,杭州市第一人民医院:呼吸科[1],感染科[2])

[摘要] **目的** 分析我院收治的46例甲型H1N1流感病毒性肺炎(甲流肺炎)患者的临床特点,探讨其发展为呼吸衰竭的危险因素。**方法** 收集我院2009年10月至2010年1月收治的46例甲型H1N1流感病毒性肺炎患者的一般情况、症状、体征、实验室结果,治疗方案等资料,并分为呼吸衰竭组和非呼吸衰竭组。**结果** 14例甲流肺炎患者发生呼吸衰竭,其中1例自动出院。所有非呼吸衰竭患者痊愈。呼吸衰竭组与非呼吸衰竭组患者在呼吸困难(10例 *vs* 6例)、咯血(10例 *vs* 5例)、淋巴细胞减少(158±18)/μl *vs* (192±26)/μl、氧合指数(182±23)mmHg *vs* (426±45)mmHg、器官功能不全评分中位数(4 *vs* 1)、入院时胸片浸润影(2.3±1.3) *vs* (1.2±0.8)存在显著差异($P<0.01$)。与非呼衰竭组相比,呼吸衰竭组患者住院中位时间长(26 d *vs* 5 d, $P=0.000\ 1$)。多因素Logistic回归分析显示甲流肺炎患者发生呼吸衰竭与发病至首剂奥司他韦超过48 h,淋巴细胞计数≤600/μl,入院时SOFA评分≥4分,X线检查肺部浸润影≥75%相关。**结论** 发病至首剂使用奥司他韦超过48 h,淋巴细胞计数≤600/μl,入院时SOFA评分≥4分,X线检查肺部浸润影≥75%是甲流肺炎发生呼吸衰竭的危险因素。

[关键词] 甲型H1N1流感;肺炎;呼吸衰竭;危险因素
[中图法分类号] R563.1;R563.8;R181.32 [文献标志码] A

Risk factors for influenza A (H1N1) pneumonia with respiratory failure

Xia Junbo[1], Ren Zhenyi[1], Zhu Jing[2], Wang Jiaoli[1] ([1]Department of Respiratory Diseases, [2]Department of Infectious Diseases, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou, Zhejiang Province, 310006, China)

[**Abstract**] **Objective** To analyze the clinical features of 46 hospitalized patients with influenza A (H1N1) pneumonia and to study the risk factors for the development of respiratory failure. **Methods** Medical records of 46 hospitalized patients with influenza A (H1N1) pneumonia were collected and analyzed, including basic status, symptoms, physical signs, laboratory data, therapeutic regimens, *etc*. The patients were divided into two groups: a respiratory failure group and a non-respiratory failure group. **Results** Of the 46 patients, 14 developed respiratory failure, with 1 dead case. All of the non-respiratory failure patients survived. Presence of dyspnea (10 cases *vs* 6 cases), presence of hemoptysis (10 cases *vs* 5 cases), lymphopenia (158±18/μl *vs* 192±26/μl), PaO_2/FiO_2 ratio (182±23 mmHg *vs* 426±45 mmHg), SOFA score (4 *vs* 1), and score of infiltration on chest X-ray at admission (2.3±1.3 *vs* 1.2±0.8) were significantly different between the respiratory failure group and non-respiratory failure group ($P<0.01$). The patients with respiratory failure had longer ICU stay than those without respiratory failure (26 d *vs* 5 d; $P=0.000\ 1$). A multivariate logistic regression analysis showed a correlation between the development of respiratory failure and the following factors: SOFA score at admission ≥4, initial lymphocyte count ≤600/μl, duration from onset to initial administration of oseltamivir > 48 h, and infiltration on chest X-ray at admission ≥75%. **Conclusion** The risk factors for influenza A (H1N1) pneumonia with respiratory failure includes duration from onset to initial administration of oseltamivir >48 h, initial lymphocyte count ≤600/μl, SOFA score at admission ≥4, and infiltration on chest X-ray at admission ≥75%.

[**Key words**] H1N1 influenza; pneumonia; respiratory failure; risk factors

Corresponding author: Ren Zhenyi, E-mail: huxike123@yahoo.com.cn

[通信作者] 任振义,E-mail: huxike123@yahoo.com.cn

2009年3月,墨西哥、美国等地始发甲型H1N1流感疾病疫情,并以惊人的速度在全球流行[1]。截至2010年3月7日,我国内地31个省份共报告甲型H1N1流感确诊病例127 427例。其中死亡病例796例。在确诊甲型H1N1流感住院患者中,影像学检查提示发生肺炎的病例占40% ~66%,肺炎患者中22.9% ~42%可进展为呼吸衰竭甚至ARDS,需要无创或有创机械通气维持氧合。当前甲流疫情在欧洲再次爆发,我国香港、广东亦有死亡病例报道。为了解甲流肺炎病例的临床特点,探讨甲流肺炎患者发展为呼吸衰竭的危险因素,我们收集了我院收治的46例甲流肺炎患者临床资料,现分析报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例来源

杭州市第一人民医院2009年10月至2010年1月收治的46例甲型H1N1流感病毒性肺炎患者,均采用PR-PCR检测鼻咽拭子标本中甲型流感病毒通用M型基因,猪H1N1流感病毒NP基因和甲型H1N1流感病毒特异性HA基因阳性确诊[1],同时肺部影像学检查显示肺部浸润影。所有病例均符合卫生部制定的《甲型H1N1流感诊疗方案(2009年第3版)》的诊断和分型标准[2](纳入标准)。将患者分为呼吸衰竭组[入院时未吸氧$p(O_2)$<60mmHg]和非呼吸衰竭组[入院时未吸氧$p(O_2)$≥60 mmHg]。

1.2 方法

记录患者的一般情况、基础疾病、症状、体征。实验室检查包括:血常规中白细胞、淋巴细胞绝对值,C反应蛋白(CRP)、血沉、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、乳酸脱氢酶、肌酸激酶、动脉血气氧分压、痰培养结果。临床经过:住院时间,ICU住院时间,发病到第1次PCR检测阳性时间,发病到就诊时间,发病到使用奥司他韦时间。治疗经过:激素使用疗程和剂量,机械通气时间,静脉丙种球蛋白使用。

1.3 统计学分析

应用SPSS 12.0软件进行统计,计数变量例数少于5例采用Fisher精确概率法,其余的采用Pearson相关性分析χ^2检验。连续变量采用Mann-Whitney U检验。采用多元回归分析预测呼吸衰竭危险因素。

2 结果

2.1 人口学资料与基础状况

从2009年10月至2010年1月杭州市第一人民医院呼吸科、感染科、ICU共收治的46例甲型H1N1流感病毒性肺炎患者。男性28例,女性18例,成人43例,儿童3例,平均年龄28(9~81)岁,其中14例发生呼吸衰竭,占30%。46例甲流肺炎中,呼吸衰竭组与非呼吸衰竭组之间,除了妊娠状态(5例 *vs* 3例,$P=0.03$),肥胖、糖尿病、慢性肺病(哮喘、慢性阻塞性肺疾病、支气管扩张,陈旧性肺结核、间质性肺病)、心血管疾病(高血压、冠心病、心功能不全/衰竭)、肝硬化和肾功能不全、恶性肿瘤等基础状况均无显著差异($P>0.05$)。

2.2 甲流肺炎患者临床特征

甲流肺炎呼吸衰竭组与非呼吸衰竭组发病初期症状无显著差异,除了咯血(10例 *vs* 5例,$P=0.002$)和呼吸困难(10例 *vs* 6例 $P=0.002$)。入院时血常规检查,60%患者白细胞计数正常,22%患者有淋巴细胞减少(158±18)/μl *vs* (192±267)/μl,72%患者CRP升高,21%患者肝功能异常。4例呼吸衰竭患者肌酐轻度升高,但2组之间无显著差异($P=0.23$)。入院时32例患者动脉血气分析,其中非呼吸衰竭组有2例患者$p(O_2)$>50 mmHg;呼吸衰竭组与非呼吸衰竭组比较,两者之间氧合指数(182±23)mmHg *vs* (426±45) mmHg差异显著。呼吸衰竭组胸片浸润影评分显著高于非呼吸衰竭组[(2.3±1.3) *vs* (1.2±0.8),$P<0.01$]。呼吸衰竭组序贯器官功能不全评分显著高于非呼吸衰竭组(4 *vs* 1 , $P=0.0001$)。

2.3 临床经过

发病到奥司他韦初始治疗中位数时间呼吸衰竭组明显高于非呼吸衰竭组(6 d *vs* 3 d, $P=0.001$)。呼吸衰竭组中发病到机械通气中位数时间为6 d,机械通气中位数时间为12(2~38) d。与非呼吸衰竭组相比,呼吸衰竭组患者住院中位时间长(26 d *vs* 5 d),$P=0.001$,7例患者出现继发感染,3例为鲍曼不动杆菌,2例为铜绿假单胞菌,1例为甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌,1例为肺炎链球菌,1例为双重革兰阴性杆菌。1例呼吸衰竭组患者死亡。

2.4 危险因素分析

采集呼吸衰竭组与非呼吸衰竭组具有统计学差异的变量进行多因素Logistic分析,结果显示:发病至首剂奥司他韦超过48 h,淋巴细胞计数≤600/μl,入院时SOFA评分≥4分,X线检查肺部浸润影≥75%均为甲流肺炎发生呼吸衰竭的独立危险因素($P<0.05$)(表1)。

3 讨论

呼吸衰竭是甲流肺炎患者病情危重,入住ICU,住院时间延长,预后差的主要原因,因此对甲流肺炎患者发生呼吸衰竭进行预测显得尤为重要。本研究通过回顾分析我院2009年11月至2010年1月设立专门病房收治的46例甲型H1N1流感肺炎(甲流肺炎)的临床资料和治疗经过进行多因素Logistic回归分析目的在于阐明明甲流肺炎发生呼吸衰竭的危险因素,从而减少住院时间和降低死亡率。

一般认为,早期使用神经氨酸酶抑制剂可以减轻新型甲型H1N1病毒感染的严重程度并可缩短病程,还可能有助于防止进而发展成重症并造成死亡[3-4]。本研究通过多因素Logistic回归分析发现发病至首剂使用奥司他韦超过48 h是发生呼吸衰竭的危险因素。国外文献报道危重症甲流患者从发病到首剂使用奥司他韦中位时间为3~6 d,均超过48 h,而且在48 h内使用奥司他韦的比例仅占39%[5],这也和我们的研究结果一致。因此,早期使用奥司他韦是减少患者发生呼吸衰竭的有效手段。

表1 甲流肺炎发生呼吸衰竭的危险因素分析

危险因素	单因素分析			多因素分析		
	OR	95% *CI*	*P*	*OR*	95% *CI*	*P*
年龄≥18岁	4.2	1.5~13.2	0.007	–	–	–
慢性肾脏功能不全	11.6	1.2~112.3	0.042	–	–	–
呼吸困难	4.2	1.2~11.7	0.007	–	–	–
咯血	4.6	1.8~10.5	0.006	–	–	–
淋巴细胞计数≤600/μl	3.4	1.2~9.8	0.024	10.5	2.7~52.6	0.004
氧合指数≤300 mmHg	6.8	1.6~38.3	0.021	–	–	–
X线检查肺部浸润影≥75%	7.8	2.4~24.8	0.000	8.4	2.8~56.2	0.022
发病至首剂奥司他韦超过48 h	18.6	2.6~132.4	0.000	16.1	1.3~20.7	0.007
入院时SOFA评分≥4分	28.0	6.8~267.5	0.000	27.4	4.6~38.5	0.012

一般认为，早期使用神经氨酸酶抑制剂可以减轻新型甲型H1N1病毒感染的严重程度并可缩短病程，还可能有助于防止进而发展成重症并造成死亡[3-4]。本研究通过多因素Logistic回归分析发现发病至首剂使用奥司他韦超过48 h是发生呼吸衰竭的危险因素。国外文献报道危重症甲流患者从发病到首剂使用奥司他韦中位时间为3~6 d，均超过48 h，而且在48 h内使用奥司他韦的比例仅占39%[5]，这也和我们的研究结果一致。因此，早期使用奥司他韦是减少患者发生呼吸衰竭的有效手段。

文献[6-7]报道淋巴细胞减少是甲型H1N1流感病毒感染的重要标志，但甲型H1N1病毒感染数量与淋巴细胞减少量之间是否存在线性相关还有待研究。本研究发现淋巴细胞计数≤600/μl是甲流肺炎发生呼吸衰竭的危险因素，提示甲流患者外周血淋巴细胞数量与病情严重程度存在关联，但是淋巴细胞减少导致呼吸衰竭的具体机制还有待阐明。研究[8]发现危重患者突出表现为$CD4^+$T细胞计数持续的明显降低，提示H1N1流感病毒对细胞免疫有影响，特别在危重患者中对免疫系统的摧毁作用，或可作为一项评估病情轻重的指标。

器官功能不全(sepsis-related organ failure，SOFA)评分越低的患者死亡率越低，SOFA为4分以下患者死亡率不超过10%[9]。与细菌性肺炎所致呼吸衰竭患者SOFA评分相比，甲流患者并发呼吸衰竭患者SOFA评分明显偏低。

肺部浸润影像相应病理改变为肺泡渗出及其周围组织炎症细胞浸润。这种病理改变导致动静脉分流增加，出现通气/血流比值失衡，严重者出现呼吸衰竭[10]。本研究发现肺部浸润影≥75%是甲流肺炎发生呼吸衰竭的危险因素。肺部浸润影面积大小与发生呼吸衰竭相关性还有待进一步研究。

咯血是甲流患者临床表现之一，主要表现为粉红色泡沫痰。甲流肺炎患者并发呼吸衰竭时发生咯血的几率较非呼吸衰竭患者明显增多，这说明炎症损伤重，累及毛细血管，造成大量红细胞漏出。甲流患者出现呼吸困难，主要为低氧血症所致。本组研究中呼吸衰竭组中表现为呼吸困难的患者明显高于非呼吸衰竭，因此，甲流患者出现呼吸困难，并且呈进行性加重，应早期给予无创或有创机械通气，改善氧合指数，降低死亡率。

本研究发现发病至首剂奥司他韦超过48 h，淋巴细胞计数≤600/μl，入院时SOFA评分≥4分，X线检查肺部浸润影≥75%是甲流肺炎并发呼吸衰竭危险因素。入院后争取在48 h内使用奥司他韦，监测外周血淋巴细胞数量，SOFA评分，胸片检查有助早期识别容易发生呼吸衰竭患者，给予积极处理，有可能降低死亡率。

参考文献：

[1] 钟静，黄平，倪汉忠，等. 新型甲型H1N1流感毒株NA基因特征和进化[J] 第三军医大学学报，2010，32(15)：1675-1677.
[2] 中华人民共和国卫生部. 甲型H1N1流感诊疗方案(2009年)[M]. 第3版. 北京：中华人民共和国卫生部，2009：1-5.
[3] Jain S，Kamimoto L，Bramley A M，*et al*. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States，April-June 2009[J]. N Engl J Med，2009，361(20)：1935-1944.
[4] Meschi S，Selleri M，Lalle E，*et al*. Duration of viral shedding in hospitalized patients infected with pandemic H1N1[J]. BMC Infect Dis，2011，11：140.
[5] Perez-Padilla R，de-la-Rosa-Zamboni D，Ponce-de-Leon S，et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico[J]. N Engl J Med，2009，361(7)：680-689.
[6] Cunha B A，Pherez F M，Schoch，-P. Diagnostic importance of relative lymphopenia as a marker of swine influenza (H1N1) in adults[J]. Clin Infect Dis，2009，49(9)：1454-1456.
[7] Zarogoulidis P，Kouliatsis G，Papanas N，*et al*. Long-Term Respiratory Follow-up of H1N1 Infection[J]. Virol J，2011，8(1)：319.
[8] 陈红，张玲，刘亚玲，等. 危重症甲型H1N1流感24例临床特点及预后分析[J]. 临床荟萃，2010，25(15)：1344-1347.
[9] Maeda N，Uede T. Swine-origin influenza-virus-induced acute lung injury：Novel or classical pathogenesis?[J]. World J Biol Chem，2010，1(5)：85-94.
[10] 徐胜生，简平，周旸，等. 15例新型甲型H1N1流感肺炎患者胸部CT及X线表现[J]. 第三军医大学学报，2010，32(20)：2242-2245.

(**收稿**：2011-04-12；**修回**：2011-05-10)
(编辑 王 红)