

• 甲型 H1N1 流感治疗 •

高原地区甲型 H1N1 流感危重患者救治特点分析

王毅 鲁燕云 郑俊 达娃 平措 大达珍

【摘要】 目的 探讨高原地区甲型 H1N1 流感重症、危重症患者的救治特点。方法 选择本院 2009 年 10 月 10 日至 12 月 19 日重症监护病房(ICU)收治的 8 例甲型 H1N1 流感患者,重症 4 例、危重症 4 例。经抗病毒、抗生素、激素、增强免疫功能、调节水和电解质平衡及对症支持、机械通气治疗后,分析高原地区甲型 H1N1 流感的治疗特点。结果 8 例患者均给予抗病毒药奥司他韦、抗生素莫西沙星加头孢曲松或头孢哌酮治疗;液体补充应掌握宁干勿湿的原则;3 例重症和 3 例危重症患者给予氢化可的松,1 例危重症患者给予甲泼尼龙;7 例患者根据病情给予丙种球蛋白。4 例患者行无创机械通气,给予双水平气道正压通气(BiPAP)或持续气道正压通气(CPAP),病情得到有效控制;1 例危重症患者因病情需要行有创机械通气,初期行同步间歇指令通气(SIMV)+压力控制通气(PCV)+高呼气末正压(PEEP)通气模式,后改为自主呼吸模式+压力支持通气(PSV)+低 PEEP 行脱机前治疗,最终成功拔除气管插管脱离有创通气治疗。8 例患者均治愈出院。结论 对高原甲型 H1N1 流感重症、危重症患者应短期、足量、规范应用激素,及早给予无创机械通气治疗。

【关键词】 甲型 H1N1 流感; 危重症; 高原地区; 临床救治特点分析

Treatment of critically ill influenza A H1N1 patients in plateau region WANG Yi, LU Yan-yun, ZHENG Jun, DA Wa, PING Cuo, DA Da-zhen. Tibet Autonomous Region Intensive Care Unit for Influenza A H1N1, Second People's Hospital of Tibet Autonomous Region, Lasa 850001, Tibet Autonomous Region, China

【Abstract】 Objective To discuss the strategy of treatment of critically ill influenza A H1N1 patients in plateau region. Methods Four seriously ill and 4 critically ill patients suffering from influenza A H1N1 were admitted to the intensive care unit during October 10th through December 19th 2009. They were treated with antivirus drug, antibiotics, corticosteroid, measures to enhance immune function, fluid and electrolyte supplementation, symptomatic treatment, and mechanical ventilation. With their clinical data the distinguishing features in the treatment of these patients were analyzed. Results Oseltamivir as an antivirus drug, and moxifloxacin together with ceftriaxone or cefoperazone were given to all the patients. Fluid replacement was controlled to avoid over hydration. Corticosteroid was administered to 3 seriously ill patients and 3 critically ill patients. Methylprednisolone was given to 1 critically ill patient. γ -globulin was given to 7 patients. Four patients underwent atraumatic mechanical ventilation with bi-level positive airway pressure (BiPAP) or continuous positive airway pressure (CPAP) with good result. Owing to deterioration in respiratory function, traumatic mechanical ventilation was instituted in a critically ill patient, primarily with synchronized intermittent mandatory ventilation (SIMV)+pressure support ventilation (PSV)+high positive end expiratory pressure (PEEP). The condition of the patient was improved, and ventilation modality was changed to spontaneous respiration+PSV+low PEEP before weaning. Finally the patient was weaned from respirator successfully. All the 8 patients survived and discharged from the hospital. Conclusion Short term, full dosage of corticosteroid should be given to seriously ill and critically ill influenza A H1N1 patients according to specification, and atraumatic mechanical ventilation should be installed early in the treatment.

【Key words】 Influenza A H1N1; Critical ill; Plateau region; Analysis of clinical treatment

西藏拉萨地区地处我国青藏高原(海拔 3 670 m),从 2009 年 9 月 2 日在本市墨竹工卡县出现首例甲型 H1N1 流感本土病例开始到 10 月 2 日出现首例死亡病例后,该病迅速在当地流行。10 月 10 日至 12 月 19 日本院重症监护病房(ICU)共收治 8 例甲型 H1N1 流感

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.03.009

作者单位:850001 拉萨,西藏自治区第二人民医院,西藏自治区甲型 H1N1 流感重症监护病区

重症患者,现就其特点及救治经验进行总结分析,报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例来源:2009 年 10 月 10 日至 12 月 19 日被确诊的甲型 H1N1 流感重症、危重症住院患者 8 例。

1.2 诊断标准与临床分型:按卫生部公布的甲型 H1N1 流感诊疗方案(2009 年第 3 版)^[1]予以诊断及临床分型。

1.3 方法:将 8 例甲型 H1N1 流感重症与危重症患者的临床资料和有关数据导入 Excel 数据库,经 SPSS 8.0 统计软件

进行分析处理。

2 结果及分析

2.1 一般资料:8 例患者中重症、危重症各占 50%,其中 25%有基础疾病史,25%为世居者,移居者占多数(75%),性别各占 50%,均为中青年,病死率为 0。

2.1.1 临床表现:发热、乏力多为首发症状,但高热较少见且热型不等,上呼吸道卡他症状在发病初期多不典型。呼吸系统受损和低氧血症表现较为突出,重症、危重症患者病情进展迅速,常并发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。本组患者

ARDS 发生率为 50%, 且临床症状、体征常与 X 线检查结果存在差异。X 线胸片和胸部 CT 检查早期常为两肺纹理增粗或两肺外带见毛玻璃样改变, 随之可出现一个肺叶的渗出性阴影表现, 但在 2~3 d 后可迅速累及双肺或多个肺叶, 且多为间质渗出或肺实变改变^[2]。

2.1.2 血气分析与氧合指数的改变:高原地区 ARDS 病理生理特点是迅速发生, 极其严重的低氧血症。在高原, 健康成年人, 尤其是移居者, 虽然可通过心肺功能的代偿使动脉血氧分压 (PaO_2) 及动脉血氧饱和度 (SaO_2) 维持在一个较高的水平, 但仍然低于平原地区相同人群的 PaO_2 ^[3]。甲型 H1N1 流感危重症患者出现 ARDS 时, 高原外环境低氧加上机体内环境缺氧所产生的叠加作用, 即可导致极其严重的低氧血症, 进而使机体完全处于失代偿状态, 特别是肺的通气、弥散功能严重障碍, PaO_2 明显下降, 处于氧离曲线的陡峭部分, 从而引起 SaO_2 急剧下降。本组救治患者中, PaO_2 40~55 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), SaO_2 0.60~0.85。最严重患者的 PaO_2 和 SaO_2 降到了极低的程度, 分别为 PaO_2 30 mm Hg 和 SaO_2 0.51 的限值, 在高原地区移居与世居的健康人群虽处于低氧环境中, 但可通过心肺等功能的代偿使氧合指数维持在正常范围内^[4]。当甲型 H1N1 流感危重症患者出现 ARDS 时, 氧合指数在 173.9~280.3 mm Hg, 其中最低者降至 151.7 mm Hg。4 例重症患者虽然 $\text{PaO}_2 \leq 60$ mm Hg、氧合指数 230.0~280.0 mm Hg, 却没有自觉或他觉呼吸困难的表现。

2.2 治疗及结果

2.2.1 抗病毒治疗:8 例患者均给予奥司他韦 150 mg 口服, 每日 2 次, 直至患者复查咽拭子病毒转阴后停药。

2.2.2 抗生素的应用:一般选用能覆盖社区获得性感染的病原菌及非典型病原体 (衣原体、支原体) 的抗生素予以治疗, 如莫西沙星 0.4 g 静脉滴注 (静滴), 每日 1 次, 加头孢曲松或头孢哌酮 3 g 静滴, 8 h 1 次。

2.2.3 激素的应用:1 例重症患者在治疗中因病情较轻, 未予以激素治疗; 1 例危重症患者给予甲泼尼龙 240 mg 静滴, 每日 1 次; 其余 3 例重症和 3 例危重症患者均予以氢化可的松 200 mg 静滴, 每日 1 次。激素治疗时间除 1 例 2 周停药

外, 其余 6 例患者均为 1 周停药。

2.2.4 增强免疫, 调节水、电解质平衡及支持治疗:8 例患者中, 除 1 例未给予丙种球蛋白治疗外, 其余 7 例均根据其病情给予丙种球蛋白 5~10 g 静滴, 每日 1 次, 同时给予能全力 500~1 000 ml 鼻饲, 每日 1 次。但对甲型 H1N1 流感重症与危重症患者的液体补充应掌握宁干勿湿的原则, 每日补液量应只大于出量 500~800 ml。

2.2.5 机械通气治疗:在 8 例患者中, 5 例使用了机械通气, 其中 4 例为无创通气, 另 1 例为有创通气。采用无创通气治疗的患者, 根据疾病的改变, 分别予以双水平气道正压通气 (BiPAP) 或持续气道正压通气 (CPAP) 治疗, 两种通气模式均根据患者各自实际情况设定通气的具体参数。BiPAP 或 CPAP 设定吸气压 6~20 cm H_2O (1 cm H_2O = 0.098 kPa), 呼气压 4~10 cm H_2O , 吸入氧浓度 (FiO_2) 0.30~1.00。经交替通气治疗后, 4 例病情危重患者分别于 3、5、8、8 d 得到有效控制。无创通气治疗无效者在入院 15 d 时给予有创通气治疗, 初始行有创通气治疗时给予较强的镇静药物, 选择同步间歇指令通气 (SIMV) + 压力控制通气 (PCV) + 高呼气末正压 (PEEP) 通气模式; 参数设定: 潮气量 6 ml/kg, 呼吸频率 16 次/min, 吸气压和呼气压均为 15 cm H_2O , 触发灵敏度 -2 cm H_2O , CPAP 模式的 FiO_2 0.30~1.00。在救治过程中根据患者病情的改变随时调整参数, 最终将 SIMV + PCV + 高 PEEP 通气模式改为自主呼气模式 + 压力支持通气 (PSV) + 低 PEEP 模式进行脱机前治疗, 并根据患者具体情况逐渐减少吸气压和呼气压, 延长脱机训练时间, 最终使患者成功拔管脱离有创通气治疗。

3 讨论

新型甲型 H1N1 流感是由禽流感、猪流感和人流感 3 种变异后的流感病毒所引起。因既往未出现过, 故人群普遍易感, 患者病情多较轻, 少数病情较严重且进展迅速 (在高原地区此点尤为突出), 患者可因重症肺炎合并 ARDS、多器官功能障碍综合征 (MODS) 等导致死亡。但目前报道该病的病死率不高, 仅为 0.1%~0.4%^[2]。本组有 50% 的患者由急性肺损伤 (ALI) 发展至 ARDS, 其比例虽明显高于其他非典型肺炎, 但病死率却低于传染性非典型肺炎 (SARS) 所

致 ARDS 病死率 0.7%^[5]。

3.1 高原地区甲型 H1N1 流感的特点:高原地区的低氧环境本身就可以导致肺损伤的发生^[6], 其当甲型 H1N1 流感重症与危重症患者因病毒感染等引起 ALI 时, 处于低氧环境中的患者却可以从一个对平原地区看来并不十分严重的感染, 在高原地区可闪电般发病, 短时间内恶化, 并迅速波及心、脑、肝、肾等多个器官, 导致严重损伤, 甚至因损伤不可逆而死亡。这本身就体现了高原地区甲型 H1N1 流感重症与危重症所形成的特殊性。ALI/ARDS 往往是 MODS 的前奏, 而 ALI 在 ARDS 或 MODS 的发生发展中起着十分重要的启动作用^[6]。这方面的研究从国际上看也仅仅是起步, 但我国高原地区, 相关医学工作者却注意到了这一问题, 且逐步认识到, 在高原地区各种原因所致的 ALI/ARDS、MODS 在发病机制及临床表现方面均有其自身的一些特殊规律^[6-8]。

高原地区由于其特殊的低气压、低氧环境, 在甲型 H1N1 流感确诊病例中, 部分病例一旦出现重症或危重症时, 其疾病发展和演变较平原地区进展呈现出更为迅速, 病情更为严重、更易出现并发症的复杂改变, 且重症或危重症患者实验室检查时常出现难以置信的结果, 如血气分析的改变较平原地区更为明显, 部分检查结果已经明显超过了平原地区临床诊断的标准。在平原地区, $\text{PaO}_2 \leq 60$ mm Hg 应考虑呼吸衰竭, 本组 8 例重症、危重症患者 PaO_2 40~55 mm Hg、 SaO_2 0.60~0.85, 其中最严重者 PaO_2 30 mm Hg、 SaO_2 0.51; 4 例重症患者虽然 $\text{PaO}_2 \leq 60$ mm Hg, 氧合指数 230.0~280.0 mm Hg, 却无自觉或他觉呼吸困难; 而 4 例危重症患者均存在 ARDS 改变, 氧合指数为 173.9~280.3 mm Hg, 其中最低降至 151.7 mm Hg。上述检查结果为我们在临床工作中怎样去结合本地区实际的自然环境情况, 综合分析并最终确定患者疾病严重程度和施救原则, 提出了值得深思的问题。

3.2 高原地区甲型 H1N1 流感的药物治疗: 在本组甲型 H1N1 流感重症与危重症患者的救治中, 经过大家的共同探讨, 明确提出高原地区 H1N1 流感治疗中应注意的几个原则: ①关于激素的使用: 短期、足量、规范使用激素以抗炎, 而激素治疗中如何去选择其种类各家说法

均不一致,但笔者认为,选用一般的即可(如氢化可的松 200 mg,每日 1 次,即可达到抗炎目的),用药 7 d 即可停药,延长停药时间易导致糖代谢和电解质紊乱的发生。②关于抗生素的选用:本地区也有不同于其他地区的认识。拉萨地区与内陆其他地区比较而言,其抗生素使用的剂量、种类远远不如其他地区多。虽然本地区的确也存在抗生素滥用的问题,但就其程度来说远远不如其他内陆地区,临床工作中极少见到多重耐药菌引起的感染性疾病,故在本组重症与危重症患者救治时,除 1 例患者使用了较高档、昂贵的抗生素之外,其他患者均予以一般抗生素治疗,也均达到了较好的治疗或预防感染的目的。③关于是否在救治中选用抗真菌(或霉菌)感染的药物治疗问题:本组患者在救治中除 2 例在痰培养结果中发现有致病真菌感染而选用了氟康唑 100 mg 静滴、每日 1 次,或氟立康唑 100 mg 静滴、每日 1 次治疗外,其他患者均未给予上述药物治疗。④营养支持及免疫增强剂的应用:本组甲型 H1N1 流感重症与危重症患者的救治中这些治疗措施与其他地区相似。

3.3 高原地区甲型 H1N1 流感机械通气治疗的策略:对于甲型 H1N1 流感重症、危重症患者应及早给予机械通气治疗,以减少患者异常的呼吸运动,防止肺泡进一步萎陷,改善氧合功能,纠正低氧血症。使用时应根据患者的具体情况选择无创或有创通气治疗。

3.3.1 无创通气:甲型 H1N1 流感重症、危重症患者的特点是气促、胸闷明显,但意识相对较清醒,且发病以中青年为主,气道分泌物极少。因此,较早使用

面罩(鼻型或口鼻型)实施无创正压通气是行之有效的治疗方法之一。采用无创正压通气治疗时,一般选用 BiPAP 或 CPAP 模式,具体 CPAP 模式吸气压、呼气压参数设定均从 4 cm H₂O 开始,然后根据每例患者的不同情况逐渐上调压力至 12~14 cm H₂O 为宜;FiO₂ 从 1.00 开始给予,然后根据情况逐渐下调 FiO₂ 值,直至可以达到较理想的 PaO₂ 和 SaO₂ 水平。过高的 CPAP 压力可引起气胸或纵隔气肿等气压伤,同时还应注意在治疗过程中的连续性,避免被救治患者机体的氧供出现较大波动。从本组患者的救治经验可以看出,在高原地区,比较理想的 CPAP 压力水平应选择在 7~12 cm H₂O。在 BiPAP 模式下,吸气压定为 6~15 cm H₂O,呼气压定为 4~10 cm H₂O,FiO₂ 初起 1.00,以后根据情况逐渐下调 FiO₂ 值,直至可以达到理想的 PaO₂ 和 SaO₂ 水平。经无创通气治疗后病情无缓解者或不能耐受无创通气治疗者,应及时进行有创通气治疗。

3.3.2 有创通气:有创通气治疗需在镇静状态下先予以气管插管后方可实施。常用 SIMV+PCV+高 PEEP 通气模式。参数可设定为:呼吸频率 16 次/min、潮气量 6 ml/kg、吸呼比 1:1~1.5、触发灵敏度-2 cm H₂O、FiO₂ 0.30~1.00、吸气压 6~20 cm H₂O、呼气压 4~10 cm H₂O(BiPAP),或者可将吸气压和呼气压均改为 6~18 cm H₂O(CPAP)。然后根据患者的具体病情将机械通气模式改为自主呼吸模式+PSV+低 PEEP 模式进行脱机前训练,并且在逐渐减少吸气压和呼气压后给予脱机并拔除气管插管。

综上所述,对于甲型 H1N1 流感重症、危重症患者的救治应做到早期识别诊断、早期监护施救,且采用以综合支持治疗为主要原则的救治措施,方可达到较理想的救治目的。

参考文献

- [1] 卫生部办公厅. 甲型 H1N1 流感诊疗方案(2009 年第 3 版)[EB/OL]. [2009-10-13]. http://www.gov.cn/gzdt/2009-10/13/content_1437636.htm.
- [2] Cao B, Li XW, Mao Y, et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. N Engl J Med, 2009, 361: 2507-2517.
- [3] 孙东明, 张海明, 顾玉海, 等. 高原地区肺源性心脏病急性发作期患者氧动力学变化的临床研究. 中国危重病急救医学, 1999, 11: 109-111.
- [4] 杨生岳, 冯恩志, 赵宁伟, 等. 氧疗对高原慢性肺源性心脏病呼吸衰竭患者呼吸肌疲劳的恢复作用. 中国危重病急救医学, 1999, 11: 653-655.
- [5] 徐远达, 黎毅敏, 刘晓青, 等. 回归分析重症传染性非典型肺炎的临床治疗经过. 广东医学, 2004, 3: 108-110.
- [6] 张世范, 张德海, 刘惠萍, 等. 多脏器功能障碍评分系统: 一种适应于中度高原地区 ARDS/MODS 的诊断标准. 中国危重病急救医学, 2005, 17: 217-222.
- [7] 杨生岳, 冯恩志, 索玉梅, 等. 高原慢性肺源性心脏病急性加重期患者周围性水肿发生机制的研究. 中国危重病急救医学, 1999, 11: 99-101.
- [8] 杨生岳, 冯恩志, 索玉梅, 等. 高原慢性肺源性心脏病急性加重期呼吸衰竭潮气末二氧化碳分压监测价值的研究. 中国危重病急救医学, 2000, 12: 53.

(收稿日期: 2010-01-26)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

禽流感关键基础科学问题研究获多项原创性成果

2010 年 1 月,由中国科学院微生物研究所高福研究员主持完成的国家自然科学基金重大项目“禽流感关键基础科学问题研究”顺利通过结题验收,获得了特优的综合评价。项目组通过 5 年的潜心研究,获得以下结果:阐明了近年来流感病毒在多种动物和人中的分子流行病学特征与进化变异规律;解析了 H5N1 病毒 RNA 聚合酶部分亚基的结构,发现了 PA 亚基的新功能,为抗流感病毒药物设计提供了潜在的新靶点;发现了流感病毒 NS1 蛋白在调控蛋白激酶 R(PKR)信号通路中的作用;首次报道了流感病毒感染引起人肺上皮细胞自噬,发现自噬抑制剂可以抑制流感病毒的复制;鉴定了第一个具生物学功能的 H5N1 病毒细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)表位,为进一步研究病毒感染与宿主细胞免疫应答、生物标记诊断与新型疫苗研发提供了新的信息;基于病毒膜融合机制,设计和筛选出一种能抑制流感病毒膜融合的多肽抑制剂;发现了 H5N1 病毒可以通过胎盘进行母婴传播,人肠道细胞存在禽流感病毒 α -2,3 半乳糖苷唾液酸受体。该研究共发表论文 49 篇,其中 2 篇发表于 *Nature*, 1 篇发表于 *Lancet*, 共申请 13 项专利,其中 1 项国际专利。该项目在禽流感病毒分子流行病学、病毒蛋白结构与功能、感染机制与免疫应答、禽流感病毒感染人的特点与传播途径等方面都取得了原创性的结果,为进一步开展流感基础研究、流感疫苗的研制、药物开发提供了新的思路。

(马杰 李银平 整理)

作者：[王毅](#)，[鲁燕云](#)，[郑俊](#)，[达娃](#)，[平措](#)，[大达珍](#)，[WANG Yi](#)，[LU Yan-yun](#)，[ZHENG Jun](#)，[DA Wa](#)，[PING Cuo](#)，[DA Da-zhen](#)

作者单位：[西藏自治区第二人民医院, 西藏自治区甲型H1N1流感重症监护病区, 拉萨, 850001](#)

刊名：[中国危重病急救医学](#) [ISTIC](#) [PKU](#)

英文刊名：[CHINESE CRITICAL CARE MEDICINE](#)

年，卷(期)：2010, 22 (3)

参考文献(8条)

1. 卫生部办公厅 [甲型H1N1流感诊疗方案\(2009年第3版\)](#) 2009
2. 张世范;张德海;刘惠萍 [多脏器功能障碍评分系统:一种适应于中度高原地区ARDS/MODS的诊断标准](#)[期刊论文]-[中国危重病急救医学](#) 2005(4)
3. 徐远达;黎毅敏;刘晓青 [回归分析重症传染性非典型肺炎的临床治疗经过](#) 2004(03)
4. 杨生岳;冯恩志;赵宁伟 [氧疗对高原慢性肺源性心脏病呼吸衰竭患者呼吸肌疲劳的恢复作用](#)[期刊论文]-[中国危重病急救医学](#) 1999(11)
5. 孙东明;张海明;顾玉海 [高原地区肺源性心脏病急性发作期患者氧动力学变化的临床研究](#)[期刊论文]-[中国危重病急救医学](#) 1999(11)
6. Cao B;Li XW;Mao Y [Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A\(H1N1\)virus infection in China](#) 2009
7. 杨生岳;冯恩志;索玉梅 [高原慢性肺源性心脏病急性加重期呼吸衰竭潮气末二氧化碳分压监测价值的研究](#)[期刊论文]-[中国危重病急救医学](#) 2000(12)
8. 杨生岳;冯恩志;索玉梅 [高原慢性肺源性心脏病急性加重期患者周围性水肿发生机制的研究](#)[期刊论文]-[中国危重病急救医学](#) 1999(11)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgwzbjyx201003009.aspx