

· 经验交流 ·

1 例 H7N9 禽流感病毒感染患者的救治

苏士成 赵星海 赵波 程刚 郭新瑛 李红 沈雪芳 蔡敏

2013 年 2 月及 3 月, 在上海及安徽省出现的 3 例重症肺炎患者, 经检测为 H7N9 禽流感病毒感染, 其特征表现为肺炎快速进展、呼吸衰竭、呼吸窘迫、病死率高^[1]。Li 等^[2]报告国内确诊的 82 例 H7N9 感染患者中死亡 17 例, 病死率 21%。现报告本院收治的 1 例 H7N9 确诊病例的临床特征及治疗经过。

1 病例报告

患者女性, 20 岁, 既往体健, 否认禽类接触史。因咳嗽、咳痰伴发热 6 d, 于 2013 年 4 月 12 日入院。患者 4 月 6 日出现咳嗽、咳痰, 发热, 体温最高达 39.5 °C, 自行口服感冒药后仍然咳嗽, 咳痰, 体温不降; 4 月 10 日 22:00 在本院急诊查血白细胞计数(WBC) $3.9 \times 10^9/L$, 中性粒细胞比例(N) 0.851, 淋巴细胞比例(L) 0.105; 心肌酶谱: 乳酸脱氢酶(LDH) 647 U/L, 肌酸激酶(CK) 206 U/L, 肌钙蛋白阴性; X 线胸片示两肺纹理增多(见图 1a), 给予克林霉素抗感染、热毒宁清热解毒处理。4 月 11 日 09:00 复测体温 39.4 °C, 给予巴米尔口服退热。4 月 12 日 09:00 复诊咳嗽、咳痰剧烈, 夜间不能平卧, 血丝痰, 体温 38.3 °C; 肝功能: 天冬氨酸转氨酶(AST) 43 U/L, LDH 1 432 U/L; 动脉血气分析(未吸氧): pH 值 7.46, 氧分压(PaO₂) 51 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 二氧化碳分压(PaCO₂) 29 mmHg, HCO₃⁻ 20.6 mmol/L; 乳酸 1.2 mmol/L; 血常规: WBC $3.8 \times 10^9/L$, N 0.716, L 0.250, 血小板计数(PLT) $58 \times 10^9/L$; X 线胸片示: 两肺炎症, 肺动脉段突出(见图 1b); 胸部 CT 示: 两肺炎症(左肺为甚), 左肺下叶局部膨胀不全(见图 1c)。门诊给予吸氧、奥司他韦抗病毒、莫西沙星注射液抗感染、盐酸氨溴索化痰、皮下注射惠尔升白细胞等处理, 以重症肺炎、I 型呼吸衰竭收入院。入院查体: 体温 38.9 °C, 脉搏 102 次/min, 呼吸频率 24 次/min, 血压 101/55 mmHg; 意识清, 精神稍萎, 咳嗽、咳痰, 痰黄量多, 痰中带有血丝, 被迫坐位, 口唇微绀, 两肺呼吸音粗, 两肺可闻及明显湿啰音; 舌红, 苔黄腻,

脉弦; 心率 102 次/min, 律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音; 腹平软, 肝脾于肋下未触及肿大, 双下肢无凹陷性水肿。入院后给予奥司他韦抗病毒, 利奈唑胺、莫西沙星抗感染, 氨溴索化痰, 热毒宁清热, 复方氨基酸营养支持等对症处理。中药清热化痰止咳, 方药组成: 银花 15 g, 连翘 15 g, 淡竹叶 15 g, 牛蒡子 10 g, 薄荷 3 g, 芦根 30 g, 石膏 30 g, 知母 10 g, 生甘草 6 g, 前胡 10 g, 鱼腥草 30 g, 枇杷叶(包煎) 20 g。

治疗期间患者体温下降, 4 月 14 日复查胸部 CT 示: 两肺病灶明显进展(见图 1d); 查咽拭子: H7N9 阳性。请地市级专家组会诊, 诊断: H7N9 禽流感, 重症肺炎。转上级医院, 给予吸氧、间断无创通气支持, 继续给予奥司他韦抗病毒, 甲泼尼龙、乌司他丁抑炎, 头孢地嗪抗感染, 迈普新、日达仙提升免疫力, 维持电解质和内环境稳定, 营养支持等治疗。4 月 18 日胸部 CT 示: 两肺斑片状实变影明显吸收(见图 1e)。4 月 19 日取患者咽拭子送往省疾病预防控制中心复测为 H7N9 阴性。4 月 21 及 24 日复查胸部 CT 示两肺实变灶较前进一步吸收。在治疗过程中患者体温逐渐下降, 血气分析提示 PaO₂ 逐渐上升(见图 2); 发病初期血常规示 WBC 低, 治疗后 WBC 升高, 抗感染治疗后则逐渐恢复正常(见图 2)。

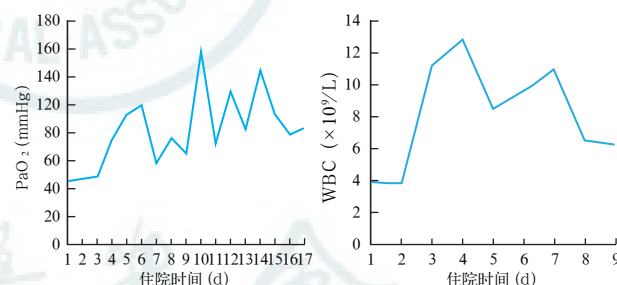


图 2 1 例 20 岁女性 H7N9 流感病毒感染患者发病后动脉血氧分压(PaO₂)、白细胞计数(WBC)的变化

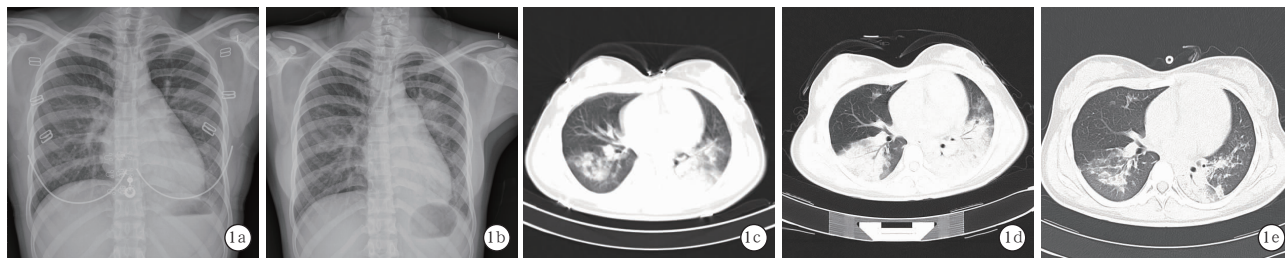


图 1 1 例 20 岁女性 H7N9 流感病毒感染患者 2013 年 4 月 10 日 X 线胸片示两肺纹理增多(a); 12 日 X 线胸片示两肺斑片状渗出、左肺明显(b), 胸部 CT 示左肺下叶斑片状实变阴影, 右肺下叶背段少许斑片状实变阴影(c); 14 日胸部 CT 示左肺下叶及右肺下叶病灶进展, 为斑片状实变阴影, 内见支气管充气征(d); 18 日胸部 CT 示两肺斑片状实变阴影明显吸收(e)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.01.013

作者单位: 215300 江苏, 南京中医药大学附属昆山市中医医院肺病科(苏士成、李红、蔡敏), 急诊科(赵星海、赵波、程刚、沈雪芳), 重症医学科(郭新瑛) 通信作者: 蔡敏, Email: kszyym@163.com

2 讨论

流感病毒可分为甲(A)、乙(B)、丙(C)3型,其中甲型流感依据流感病毒血凝素蛋白(HA)的不同可分为1~16种亚型,根据病毒神经氨酸酶蛋白(NA)的不同可分为1~9种亚型,HA不同亚型可以与NA的不同亚型之间相互组合形成不同的流感病毒^[3-4]。甲型流感病毒可分为高致病性甲流(HPAI)病毒及低致病性甲流(LPAI)病毒,禽中暴发的H7亚型因为高致病性而受到广泛关注^[5]。禽类特别是水禽是所有这些流感病毒的自然宿主,H7N9亚型流感病毒以往仅在禽间发现,在捷克、西班牙、荷兰、日本等地曾发生过禽间暴发疫情^[6],但未发现过人的感染情况。以往的人类H7感染病例症状多较轻,常表现为结膜炎或一般的流行性感,稍重的如下呼吸道感染需住院治疗^[7-8]。曾报道仅有1例感染H7病毒死亡的患者,是因为感染了高致病的H7N7病毒^[9]。而此次确诊的82例H7N9感染患者中,死亡17例,病死率21%^[2],表明H7N9较以往的H7N7感染毒性强。

Li等^[2]报告的82例H7N9患者中,平均年龄63岁,73%为男性,84%为城市居民,76%有家禽接触史,从发病到住院平均时间4.5d,从发病到发展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)平均8d,从发病到抗病毒治疗(口服奥司他韦)平均6d(4月3日之前平均为9d)。本例患者为年轻女性,工人,无活禽接触史,从发病到入院为6d,从发病到口服奥司他韦为6d,从发病到呼吸衰竭、轻度ARDS为6d。

该患者发病初期有高热,血常规提示白细胞、淋巴细胞下降,血小板减少,病情进展快,从发病至I型呼吸衰竭仅6d,经抗病毒及抗感染治疗后患者体温逐渐下降,PaO₂逐渐上升,白细胞因病程中升白细胞治疗及期间合并细菌感染而出现升高,经治疗逐渐下降恢复正常。住院初期(发病8d)复查胸部CT示两肺病灶较前进展,给予奥司他韦抗病毒,甲泼尼龙、乌司他丁抑炎,头孢地嗪抗感染,迈普新、日达仙提升免疫力,维持电解质和内环境稳定,营养支持,间断无创通气支持等综合治疗,治疗后于发病12d复查胸部CT示两肺病症明显吸收;复查H7N9病毒转阴,预后良好。H7N9病毒对金刚烷类抗病毒药耐药,早期奥司他韦抗病毒可以减轻病症^[2]。

另外,中药清热化痰止咳起到一定的辅助作用。临床研究表明,清热祛痰中药治疗甲型流感有效^[10]。此例患者为温热之邪侵犯肺卫,痰热蕴生所致。吴鞠通云“凡病温者,始于上焦,在手太阴”,即是指温热邪气易犯肺脏;卫表郁闭,肺失清肃,故发热、咳嗽;痰热内盛,耗津灼络,故痰黄量多,痰中带有血丝;治当辛凉透散以畅其表,清泄肺热并消其痰,宣降肺气以复其清肃。方药取银翘散、白虎汤之意,旨在辛凉透表,清泻火热。银花、连翘二味芳香清解,辛凉透邪,复芳香避秽;薄荷、牛蒡子疏风热而利咽喉;竹叶清泄上焦以除烦,芦根清肺生津;结合苔脉,可知该患者已有温病邪热内传气分之象,已无脉浮之表证,故方中加入石膏、知母以解肌退热,清热除烦,并使热清而津不伤,否则恐有动血耗血之虑;鱼腥

草、枇杷叶均为清肺热,消咳痰之效药,酌情入伍,以增药力。有研究表明,经中、低剂量疏风宣肺方和中剂量解表清里方治疗后,可调节特异性免疫应答中的辅助性T细胞1/2(Th1、Th2)细胞因子的平衡,恢复宿主免疫平衡,主要通过激活宿主细胞免疫发挥作用,从而达到抗流感的目的^[11]。动物实验证实,流感病毒感染后在宿主细胞内增殖即成为带有病毒抗原的靶细胞,并激活自然杀伤细胞毒性信号转导通路的相关基因表达增加,被自然杀伤细胞识别并杀伤;疏风宣肺方和解表清里方均可下调自然杀伤细胞中表达上调的差异基因,下调机制与其能明确减少流感病毒性肺炎体内靶抗原、减弱自然杀伤细胞识别活化作用有关^[12]。

人感染H7N9流感病毒病死率高,提高认识、及早抗病毒治疗是降低病死率的关键。应提倡中西医结合治疗,有利于改善患者的预后。

参考文献

- [1] Gao R, Cao B, Hu Y, et al. Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus [J]. N Engl J Med, 2013, 368(20): 1888-1897.
- [2] Li Q, Zhou L, Zhou M, et al. Preliminary Report: Epidemiology of the Avian Influenza A (H7N9) Outbreak in China [J/OL]. N Engl J Med, 2013 [2013-05-27]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23614499>. [published online ahead of print April 24, 2013].
- [3] Fouchier RA, Munster V, Wallensten A, et al. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls [J]. J Virol, 2005, 79(5): 2814-2822.
- [4] 于洪涛, 杨耀杰, 张庆宪, 等. 甲型H1N1流感危重症临床特点及危险因素分析 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18(3): 142-145.
- [5] Spackman E. A brief introduction to the avian influenza virus [J]. Methods Mol Biol, 2008, 436: 1-6.
- [6] Nagy A, Cerníková L, Krivda V, et al. Digital genotyping of avian influenza viruses of H7 subtype detected in central Europe in 2007-2011 [J]. Virus Res, 2012, 165(2): 126-133.
- [7] Ostrowsky B, Huang A, Terry W, et al. Low pathogenic avian influenza A (H7N2) virus infection in immunocompromised adult, New York, USA, 2003 [J]. Emerg Infect Dis, 2012, 18(7): 1128-1131.
- [8] Anon. Avian influenza A/ (H7N2) outbreak in the United Kingdom [J]. Euro Surveill, 2007, 12(5): E070531.2.
- [9] Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(5): 1356-1361.
- [10] 王萍, 朱敏立, 宋海晶, 等. 新型甲型H1N1流感聚集性发病患者的临床特点和诊治体会 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2010, 33(6): 419-421.
- [11] 刘琪, 顾立刚, 卢娜娜, 等. 疏风宣肺、解表清里方药对流感病毒性肺炎小鼠辅助性T细胞1/2平衡调节的研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20(1): 1-4.
- [12] 卢娜娜, 刘琪, 顾立刚, 等. 流感病毒性肺炎小鼠自然杀伤细胞毒性相关信号转导通路差异基因表达及两种不同治法中药方剂的调控作用研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(6): 322-326.

(收稿日期: 2013-06-13)

(本文编辑: 李银平)