

重症人感染 H7N9 禽流感早期集束化治疗方案的设计与应用

王灵 房晓彬 杨勇灵 张郑平 周建林 杨劲松 刘凯凤 王振华

556000 贵州凯里,黔东南苗族侗族自治州人民医院重症医学科

通讯作者:王灵, Email: 463082910@qq.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.01.005

【摘要】 目的 自行设计重症人感染 H7N9 禽流感早期集束化治疗方案,并探讨其临床疗效及应用价值。方法 选择 2016 年 12 月 29 日至 2017 年 6 月 7 日贵州省 15 例重症人感染 H7N9 禽流感患者。以 2017 年 3 月 6 日至 2017 年 6 月 7 日为前瞻性观察期(集束化治疗组),以 2016 年 12 月 29 日至 2017 年 3 月 5 日为历史对照期(常规治疗组)。常规治疗组给予隔离、抗病毒、对症支持、中医中药等常规治疗;集束化治疗组在常规治疗基础上实施集束化治疗方案,包括隔离、抗病毒、呼吸支持、限制性液体管理、免疫调节、抑制炎症、抗菌药物、营养支持、预防医院获得性感染(HAP)、个体化镇静、急性肾损伤(AKI)和重度急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者应用连续性血液净化(CBP)及重症护理,同时成立集束化治疗小组,以保证各项措施顺利执行。观察两组性别、年龄、发病至确诊时间、急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分、入院时氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、重症医学科(ICU)住院时间、总住院时间及预后。集束化治疗与预后的相关性采用 Spearman 相关分析。绘制受试者工作特征曲线(ROC),分析集束化治疗的临床价值。结果 集束化治疗组(9 例)与常规治疗组(6 例)患者性别、年龄、发病至确诊时间、APACHE II 评分、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、ICU 住院时间及总住院时间差异均无统计学意义,但集束化治疗组死亡患者较常规治疗组明显减少(例:2 比 5, $\chi^2=3.225$, $P=0.041$)。相关性分析显示,重症人感染 H7N9 禽流感患者预后与是否接受集束化治疗具有明显的相关性($r=-0.875$, $P=0.018$)。ROC 曲线分析显示,非集束化治疗预测重症人感染 H7N9 禽流感患者死亡的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.938, 95% 可信区间(95%CI)=0.795~1.000, 敏感度为 88.88%, 特异度为 98.62%。结论 早期集束化治疗方案对重症人感染 H7N9 禽流感患者有明显疗效,可改善患者预后,降低病死率,值得临床推广应用。

【关键词】 人感染 H7N9 禽流感; 集束化治疗; 病死率; 重症

基金项目:黔东南苗族侗族自治州人民医院科技项目(20160011)

Design and application of bundle treatment plan in the early stage for severe human infection by avian influenza H7N9 Wang Ling, Fang Xiaobin, Yang Yongling, Zhang Zhengping, Zhou Jianlin, Yang Jingsong, Liu Kaifeng, Wang Zhenhua

Department of Intensive Care Unit, the People's Hospital of Qiandongnan Miao and Dong Autonomous Prefecture, Kaili 556000, Guizhou, China

Corresponding author: Wang Ling, Email: 463082910@qq.com

【Abstract】 Objective To design bundle treatment plan in the early stage for severe human infection by avian influenza H7N9, and explore its clinical efficacy and application value. **Methods** Fifteen patients with severe human infection by avian influenza H7N9 in Guizhou Province from December 29th, 2016 to June 7th, 2017 were enrolled. Patients admitted from March 6th, 2017 to June 7th, 2017 served as a prospective observation period (bundle treatment group), and those from December 29th, 2016 to March 5th, 2017 were selected as a historical control period (conventional treatment group). Conventional treatment group was given conventional treatment such as isolation, anti-virus, symptomatic treatment, and traditional Chinese medicine and so on. Bundle treatment group was given bundle treatment on the basis of conventional treatment, including isolation, anti-virus, respiratory support, restrictive fluid management, immunotherapy, inhibition of inflammation, antibiotic therapy, nutritional support, prevention of hospital acquired infection (HAP), individual sedation, continuous blood purification (CBP) for acute kidney injury (AKI) and severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients, and intensive care. A cluster of bundle treatment team was set up to ensure that all measures carried out smoothly. The gender, age, onset to diagnosis time, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) at admission, the length of intensive care unit (ICU) stay, total hospitalization time and prognosis of the two groups were observed. Correlation analysis between bundle therapy and prognosis was analyzed by Spearman correlation analysis. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn, and the clinical value of bundle treatment was analyzed. **Results** There was no significant difference in gender, age, onset to diagnosis time, APACHE II score, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, the length of ICU stay, or total hospitalization time between bundle treatment group ($n=9$) and conventional treatment group ($n=6$), but the death patients in the bundle treatment group was significantly fewer than those in conventional treatment group (cases:

2 vs. 5, $\chi^2 = 3.225$, $P = 0.041$). Correlation analysis showed that there was a significant correlation between the mortality and whether received bundle treatment or not in patients who infected by avian influenza H7N9 ($r = -0.875$, $P = 0.018$). ROC curve analysis showed that the area under the ROC curve (AUC) of non-bundle treatment for predicting the death in patients with severe human infection by avian influenza H7N9 was 0.938, 95% confidence interval (95%CI) was 0.795–1.000, the sensitivity was 88.88%, and the specificity was 98.62%. **Conclusions** Early bundle therapy has a significant effect on severe human infection by avian influenza H7N9, which can improve the prognosis and reduce the mortality of patients. It is worthy for clinical application.

【Key words】 Human infection by avian influenza H7N9; Bundle treatment; Mortality; Critical ill

Fund program: Science and Technology Project of the People's Hospital of Qiandongnan Miao and Dong Autonomous Prefecture (20160011)

人感染 H7N9 禽流感患者病情发展迅速^[1], 常快速进展为急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)^[2]、脓毒症、脓毒性休克, 甚至发生多器官功能障碍综合征 (MODS), 病死率高达 40%^[3], 如何有效治疗并降低病死率是亟需解决的问题。2017 年国家卫生和计划生育委员会颁布了《人感染 H7N9 禽流感诊疗方案 (2017 年第一版)》^[4], 此方案治疗部分主要提及抗病毒及对症支持治疗, 但没有提及具体支持治疗措施, 临床应用效果不理想, 仍有较多缺陷。有研究者对抗病毒抗体进行了初步探讨^[5], 但在国内尚未广泛生产和使用。目前我国人感染 H7N9 禽流感病死率仍然较高, 贵州省制定了重症人感染 H7N9 禽流感早期集束化治疗方案, 在缺乏抗病毒抗体情况下取得明显效果, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象: 选择 2016 年 12 月 29 日至 2017 年 6 月 7 日贵州省 15 例重症人感染 H7N9 禽流感患者, 其中黔东南苗族侗族自治州人民医院 5 例, 平塘县人民医院 2 例, 黔南苗族布依族自治州中医院 1 例, 黔南苗族布依族自治州人民医院 1 例, 贵州省人民医院 1 例, 遵义医学院附属医院 1 例, 兴义市人民医院 1 例, 贵州医科大学第二附属医院 1 例, 丹寨县人民医院 1 例, 雷山县人民医院 1 例。所有患者诊断符合国家卫生和计划生育委员会《人感染 H7N9 禽流感诊疗方案 (2017 年第一版)》中的诊断标准^[4], H7N9 核酸检测均为阳性, 为实验室确诊病例。

1.2 重症病例的判定标准: 符合下列 1 项主要标准或者 ≥ 3 项次要标准者即可诊断为重症病例^[4]: ① 主要标准: 需要气管插管机械通气治疗; 脓毒性休克经积极液体复苏后仍需要血管活性药物治疗。② 次要标准: 呼吸频率 ≥ 30 次/min; 氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 250 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa); 多肺叶浸润; 意识障碍和 (或) 定向障碍; 血尿素氮 (BUN) ≥ 7.14 mmol/L; ③ 收缩压 < 90 mmHg 需要积极液体复苏。

1.3 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准, 获得医院医学伦理委员会批准 (审批号: A2017030401), 集束化治疗方案均获得患者或家属知情同意。

1.4 研究方法: 以 2017 年 3 月 6 日至 2017 年 6 月 7 日为前瞻性观察期 (集束化治疗组), 以 2016 年 12 月 29 日至 2017 年 3 月 5 日为历史对照期 (常规治疗组)。常规治疗组给予隔离、抗病毒、对症支持、中医中药等常规治疗^[4]; 集束化治疗组在常规治疗基础上给予集束化治疗, 并成立重症人感染 H7N9 禽流感集束化治疗小组, 包括医师 5~8 名, 护理人员 5~6 名/床, 院感管理人员 1 名, 物资调配及保证人员 2~4 名, 保证各项措施顺利执行。观察两组患者性别、年龄、发病至确诊时间、急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、入院时 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、重症医学科 (ICU) 住院时间、总住院时间及预后, 分析早期集束化治疗方案与预后的关系。

1.5 集束化治疗方案

1.5.1 隔离治疗: 目前人感染 H7N9 禽流感是否人传人尚无定论, 所有患者均需隔离治疗。

1.5.2 抗病毒治疗: 所有患者均给予口服奥司他韦 75~150 mg, 每日 2 次, 或联合奥司他韦雾化吸入。

1.5.3 呼吸支持治疗: 所有患者均采用氧疗维持氧合, 出现呼吸衰竭需要机械通气者按中华医学会呼吸病学分会呼吸危重症医学学组 2016 年颁布的《急性呼吸窘迫综合征患者机械通气指南 (试行)》^[6] 实施保护性通气策略, 潮气量 ≤ 7 mL/kg, 采用压力控制通气 (PCV) 模式, 并酌情选择其他通气模式, 维持平台压 < 30 cmH₂O (1 cmH₂O = 0.098 kPa), 采用 PCV 模式进行间断肺复张, 观察血流动力学及呼吸状态, 肺泡充分复张后选择最佳呼气末正压 (PEEP)。

1.5.4 限制性液体管理: 限制液体入量, 以适当液体保持中心静脉压 (CVP) 在 4~6 mmHg, 根据 CVP 数值应用利尿剂。急性肾损伤 (AKI) 少尿患者使用利尿剂效果不佳时采取床旁血液净化超滤治疗, 以血乳酸为评价指标保证组织灌注, 维持液体负平衡;

部分存在组织灌注不足者,先充分扩容,组织灌注改善后再进行限制性液体管理。

1.5.5 免疫调节治疗:可选取免疫球蛋白或胸腺法新,也可二者联合使用,或者选用其他可改善免疫功能的药物。

1.5.6 抑制炎症治疗:给予乌司他丁或血必净注射液等抗炎药物抑制炎症介质释放,保护器官功能,或应用其他能减轻炎症反应的药物。

1.5.7 抗菌药物治疗:早期未明确细菌感染者不推荐使用抗菌药物,如出现白细胞、中性粒细胞比例及降钙素原(PCT)升高,则选择广谱抗菌药物,及时留痰培养并根据结果选用抗菌药物,密切监测疗效。

1.5.8 营养支持治疗:早期给予允许性低热量(83.71~104.65 kJ/kg),后期根据需要摄入热量,维持白蛋白>30 g/L,不能口服者予以鼻胃管进食。

1.5.9 医院获得性肺炎(HAP)的预防:严格无菌制度,注意无菌操作及手卫生,使用一次性吸痰管,机械通气者必要时进行声门下吸引,及时清除痰液及口腔分泌物,避免鼻插管,注意抗菌药物合理使用。

1.5.10 个体化镇静方案:机械通气患者均予以镇痛镇静治疗,病情恢复中患者逐渐降低镇痛镇静程度,以 Ramsay 镇静评分 2~3 分为目标。

1.5.11 连续性血液净化(CBP)治疗:AKI 及重度 ARDS 患者早期给予床旁连续性静脉-静脉血液透析滤过(CVVHDF)。经股静脉穿刺,置换液为自制配方,采用前稀释法,以枸橼酸抗凝为主要抗凝方式,每日持续 24 h,可根据病情调整为其他模式。

1.5.12 密切监护及重症护理:重视患者细微病情

变化,动态监测患者器官功能及感染等指标变化趋势,及时报告、讨论和处理,重视患者心理护理及康复训练^[7]。

1.6 统计学方法:应用 SPSS 22.0 软件统计处理数据。采用 Kolmogorov-Smirnov 法对计量资料进行正态性检验,正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,方差齐时两两比较采用 LSD 检验,方差不齐时采用 Tamhane T_2 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。集束化治疗与预后的相关性采用 Spearman 相关分析。绘制受试者工作特征曲线(ROC),分析集束化治疗的临床价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况(表 1):15 例患者中男性 12 例,女性 3 例;年龄 38~79 岁,平均(50.4±11.0)岁;发病至确诊时间 4~15 d,平均(7.9±3.5)d;APACHE II 评分 8~33 分,平均(20.0±8.0)分;PaO₂/FiO₂ 为 49.4~214.3 mmHg,平均(125.2±44.5)mmHg;ICU 住院时间 1~68 d,平均 12.0(3.0, 15.0)d;总住院时间 1~83 d,平均 14.0(3.0, 21.0)d;2 例合并糖尿病,1 例合并高血压;10 例接受机械通气治疗(其中 1 例为无创机械通气);住院期间死亡 7 例,存活 8 例。所有患者均在贵州省三甲医院专家全程指导下治疗,政府保证物资供应及人员调配,各病例治疗能力相同。

表 1 15 例重症人感染 H7N9 禽流感患者病例资料

例序	性别	年龄(岁)	发病至确诊时间(d)	APACHE II 评分(分)	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	合并症	机械通气	集束化治疗	ICU 住院时间(d)	总住院时间(d)	预后
例 1	女	49	4	23	122.0	糖尿病	是	否	14	14	死亡
例 2	男	51	6	26	128.0	无	是	否	3	3	死亡
例 3	女	79	7	11	119.8	糖尿病	是	否	21	28	存活
例 4	男	50	5	33	74.3	无	是	否	1	1	死亡
例 5	男	45	10	21	88.6	无	是	否	15	15	死亡
例 6	男	51	8	23	130.0	无	是	否	12	12	死亡
例 7	男	41	10	8	214.3	无	否	是	12	12	存活
例 8	男	39	4	33	49.4	无	是	是	2	2	死亡
例 9	男	43	6	10	176.4	无	否	是	9	20	存活
例 10	男	53	14	13	168.7	无	否	是	9	20	存活
例 11	男	60	15	14	83.1	无	否	是	10	21	存活
例 12	男	62	11	25	81.7	高血压	是	是	68	83	存活
例 13	男	38	7	22	147.0	无	是	是	2	2	死亡
例 14	女	57	8	24	134.0	无	是	是	17	24	存活
例 15	男	38	4	14	161.5	无	否	是	12	12	存活

注: APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II, PaO₂/FiO₂ 为氧合指数, ICU 为重症医学科; 1 mmHg=0.133 kPa

表2 不同治疗方案两组重症人感染 H7N9 禽流感患者临床资料比较

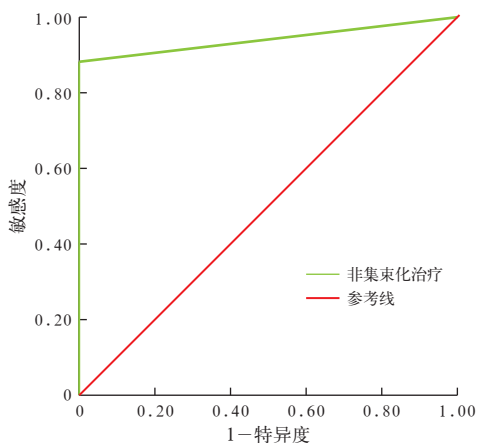
组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	发病至确诊 时间(d, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	ICU 住院时间 [d, M(Q _L , Q _U)]	总住院时间 [d, M(Q _L , Q _U)]	死亡 (例)
		男性	女性							
常规治疗组	6	4	2	54.2±12.4	6.7±2.2	22.8±7.2	110.4±23.2	13.0(2.5, 16.5)	13.0(2.5, 18.2)	5
集束化治疗组	9	8	1	47.9±10.0	8.8±4.0	18.1±8.3	135.1±53.5	10.0(5.5, 14.5)	20.0(7.0, 22.5)	2
$\chi^2/t/U$ 值		0.156		1.085	-1.168	1.140	-1.056	-0.629	-1.065	3.225
P 值		0.525		0.297	0.264	0.275	0.310	0.542	0.309	0.041

注: APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II, PaO₂/FiO₂ 为氧合指数, ICU 为重症医学科; 1 mmHg=0.133 kPa

2.2 不同治疗方案两组临床资料比较(表2): 两组患者性别、年龄、发病至确诊时间、APACHE II 评分、PaO₂/FiO₂、ICU 住院时间、总住院时间比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$), 但集束化治疗组死亡患者较常规治疗组明显减少($P<0.05$)。

2.3 相关性分析: 通过赋值, 集束化治疗=1、非集束化治疗=0, 死亡=1、存活=0, 进行相关性分析, 结果显示, 重症人感染 H7N9 禽流感患者预后与是否接受集束化治疗明显相关($r=-0.875, P=0.018$)。

2.4 ROC 曲线分析(图1): 非集束化治疗预测患者死亡的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.938, 95% 可信区间(95%CI)=0.795~1.000, 敏感度为 88.88%, 特异度为 98.62%, 提示是否接受集束化治疗对判断重症人感染 H7N9 禽流感患者预后具有较高准确性。



注: ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图1 非集束化治疗预测重症人感染 H7N9 禽流感患者死亡的 ROC 曲线

3 讨论

目前尚无人感染 H7N9 禽流感疫苗^[8], 治疗方案尚存在较多缺陷, 需探索新的微生物学检验技术用于传染病的快速诊断^[9], 并寻求更好的治疗方案^[10]。在高病死率的背景下, 研究早期有效的治疗方案显得尤为重要。鉴于既往对脓毒症、ARDS 的治疗经验, 需要针对重症人感染 H7N9 禽流感患者设立一系列能有效降低病死率的治疗措施, 并将其

组合成“治疗套餐”, 指导临床治疗, 从而提高治愈率。重症人感染 H7N9 禽流感的临床表现符合脓毒症^[11], 呼吸系统方面的表现也符合 ARDS, 在目前有关脓毒症及 ARDS 集束化治疗^[12]思路的启发下, 我们制定了重症人感染 H7N9 禽流感早期集束化治疗方案, 包括隔离、抗病毒、呼吸支持、限制性液体管理、免疫调节、抑制炎症、抗菌药物、营养支持、预防 HAP、个体化镇静、AKI 和重度 ARDS 患者应用 CBP 及重症护理, 并成功应用于临床。

人感染 H7N9 禽流感是由 H7N9 亚型禽流感病毒引起的新型急性呼吸道传染病, 抗病毒仍然是首选治疗措施。神经氨酸酶对 H7N9 具有选择性的抑制作用, 口服后在肠道完全吸收, 要求在病因确诊前尽早应用。有研究提示, 早期应用磷酸奥司他韦治疗可能降低患者的病死率^[13], 加用雾化吸入可强化抗病毒疗效。也有研究表明, 输注含 H7N9 恢复期患者血浆, 疗效会更加显著^[14]。早期 H7N9 禽流感对肺部的影响主要是导致 ARDS^[15], 呼吸衰竭是重症患者早期主要死亡原因, 而呼吸支持是 ARDS 最重要的治疗措施之一^[16], 原则上给予氧疗, 重症患者常需要机械通气, 并采取保护性通气策略^[17]。有研究显示, ARDS 患者炎症反应及免疫失衡导致下呼吸道微生态菌群失调, 反之的微生态菌群紊乱会加剧局部及全身炎症反应, 两者相互作用并形成正反馈而引起恶性循环, 导致病情进展^[18-19]。H7N9 禽流感患者在早期即可发生各种感染, 需密切监测, 在无病原学证据前可以考虑应用广谱抗菌药物, 但在病情改善后应根据检测结果及时停用。由于重症人感染 H7N9 禽流感患者血浆中有较高水平的促炎性细胞因子和趋化因子^[18], 出现“炎症风暴”, 患者容易出现休克甚至 MODS; 乌司他丁及血必净注射液等具有广泛的抗炎作用, 可抑制炎性介质释放, 并有器官保护功能^[20]。液体治疗仍然是多数危重症患者治疗成功的关键, 患者早期表现为呼吸困难、肺水肿, 需要采取液体负平衡措施, 减轻肺水肿, 增加氧交换, 同时需要利尿, 甚至床旁连续性肾脏替代治

疗(CRRT)。此外,还需要密切监护及重视患者细微病情变化,动态监测患者器官功能及感染状态指标的变化趋势,及时处理异常指标及维持呼吸循环稳定是康复基础,本院成立了集束化治疗小组,可保证各项措施顺利执行。

本研究结果显示:集束化治疗组与常规治疗组在性别、年龄、发病至确诊时间、APACHE II 评分、PaO₂/FiO₂、ICU 住院时间和总住院时间方面差异无统计学意义,但集束化治疗组死亡患者较常规治疗组明显减少;相关性分析显示,重症人感染 H7N9 禽流感患者预后与是否采取集束化治疗明显相关;非集束化治疗预测患者死亡的 AUC 为 0.938,敏感度为 88.88%,特异度为 98.62%,提示进行集束化治疗具有重要的临床意义。

综上所述,集束化治疗方案是在经验治疗的基础上总结归纳出来的诊疗思路,旨在规范抢救流程,提高治愈率,指导临床治疗。本研究通过前瞻性与历史对照的方法显示,集束化治疗较常规治疗具有明显优势,可明显改善重症人感染 H7N9 禽流感患者预后,建议临床推广使用。但是本研究病例数相对较少,集束化治疗方案的确切疗效仍需大样本研究进一步验证。

志谢 感谢贵州省禽流感疫情防控专家组施贤清、傅小云、沈锋、杜鹃、叶贤伟、陈涛等省级专家给予的工作指导及帮助,感谢贵州省各级卫生和计划生育委员会及各级医院给予的大力支持,感谢黔东南州人感染 H7N9 禽流感治疗专家组为本研究提出的宝贵建议

参考文献

[1] Zhou J, Wang D, Gao R, et al. Biological features of novel avian influenza A (H7N9) virus [J]. Nature, 2013, 499 (7459): 500–503. DOI: 10.1038/nature12379.

[2] 聂成,曾振国,左玮,等.人感染 H7N9 禽流感并发急性呼吸窘迫综合征患者血管外肺水指数变化研究[J].中华危重病急救医学, 2013, 25 (8): 460–462. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.08.003.

Nie C, Zeng ZG, Zuo W, et al. Study of changes in extravascular lung water index of patients suffered from H7N9 avian influenza with acute respiratory distress syndrome [J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25 (8): 460–462. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.08.003.

[3] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1304459.

[4] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.人感染 H7N9 禽流感诊疗方案(2017 年第一版)[J].中华临床感染病杂志, 2017, 10 (1): 1–4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2017.01.001. National Health and Family Planning Commission of China. Diagnostic and treatment protocol for human infections with avian influenza A (H7N9) 2017 (version 1) [J]. Chin J Clin Infect Dis, 2017, 10 (1): 1–4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2017.01.001.

[5] Jackson LA, Campbell JD, Frey SE, et al. Effect of Varying Doses of a Monovalent H7N9 Influenza Vaccine With and Without AS03 and MF59 Adjuvants on Immune Response: A Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2015, 314 (3): 237–246. DOI: 10.1001/jama.2015.7916.

[6] 中华医学会呼吸病学分会呼吸危重症医学学组.急性呼吸窘迫综合征患者机械通气指南(试行)[J].中华医学杂志, 2016, 96 (6): 404–424. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.06.002. Respiratory Critical Care Medicine Group of Respiratory Diseases

Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome (trial) [J]. Natl Med J China, 2016, 96 (6): 404–424. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.06.002.

[7] 江榕,陈霞,汤睿,等.人感染 H7N9 禽流感重症患者重症监护病房的护理管理体会[J].中华危重病急救医学, 2013, 25 (6): 379. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.06.016. Jiang R, Chen X, Tang R, et al. Nursing management experience of patients with infected with H7N9 avian influenza in intensive care unit [J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25 (6): 379. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.06.016.

[8] Qi Y, Fan H, Qi X, et al. A novel pyrosequencing assay for the detection of neuraminidase inhibitor resistance-conferring mutations among clinical isolates of avian H7N9 influenza virus [J]. Virus Res, 2014, 179: 119–124. DOI: 10.1016/j.virusres.2013.10.026.

[9] 王金良.新传染病的快速诊断要求发展微生物学检新技术[J].实用检验医师杂志, 2009, 1 (1): 2–5. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2009.01.002. Wang JL. Rapid diagnosis of new infectious diseases requires development of new microbiological testing techniques [J]. Chin J Clin Pathol, 2009, 1 (1): 2–5. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2009.01.002.

[10] Gautret P, Gray GC, Charrel RN, et al. Emerging viral respiratory tract infections: environmental risk factors and transmission [J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14 (11): 1113–1122. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70831-X.

[11] 王绍红,刘金涛,罗海丽,等.集束化治疗成功救治重症人感染 H7N9 禽流感患者[J].中华危重病急救医学, 2017, 29 (5): 473–476. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.05.017. Wang SH, Liu JT, Luo HL, et al. A case of the severe human infection by avian influenza H7N9 was rescued successfully by the sepsis bundle [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29 (5): 473–476. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.05.017.

[12] 岳茂奎,刘芙蓉,赵蕾,等.集束化治疗中/重度急性呼吸窘迫综合征的多中心临床研究[J].中华危重病急救医学, 2015, 27 (7): 601–605. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.07.012. Yue MK, Liu FR, Zhao L, et al. A multicenter clinical study of bundle treatment for moderate or severe acute respiratory distress syndrome [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (7): 601–605. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.07.012.

[13] Gao HN, Lu HZ, Cao B, et al. Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection [J]. N Engl J Med, 2013, 368 (24): 2277–2285. DOI: 10.1056/NEJMoa1305584.

[14] Hung IF, To KK, Lee CK, et al. Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A (H1N1) infection [J]. Chest, 2013, 144 (2): 464–473. DOI: 10.1378/chest.12-2907.

[15] Hui DS, Lee N, Chan PK. Adjunctive therapies and immunomodulatory agents in the management of severe influenza [J]. Antiviral Res, 2013, 98 (3): 410–416. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.03.019.

[16] 虞竹溪,徐颖,陈鸣,等.人感染 H7N9 禽流感合并急性呼吸窘迫综合征患者的临床特征分析[J].中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (6): 636–639. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.06.020. Yu ZX, Xu Y, Chen M, et al. An analysis of clinical characteristics of human infection with H7N9 avian influenza complicated by acute respiratory distress syndrome [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (6): 636–639. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.06.020.

[17] Gattinoni L, Quintel M. Fifty Years of Research in ARDS Why Is Acute Respiratory Distress Syndrome So Important for Critical Care? [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 194 (9): 1051–1052. DOI: 10.1164/rccm.201604-0662ED.

[18] Dickson RP, Singer BH, Newstead MW, et al. Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome [J]. Nat Microbiol, 2016, 1 (10): 16113. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.113.

[19] 郝昱芳,耿立霞.脓毒症中介质的最新研究进展[J].中华危重病急救医学, 2016, 28 (2): 188–192. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.021. Hao YF, Geng LX. The latest research advance in media involved in sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (2): 188–192. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.021.

[20] 杨立山,韩凤玉,吴嘉荔,等.血必净治疗脓毒症患者的机制及转归[J].中国中西医结合急救杂志, 2016, 23 (4): 368–372. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.04.008. Yang LS, Han FY, Wu JL, et al. Study on mechanism and outcome of Xuebijing for treatment of patients with sepsis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2016, 23 (4): 368–372. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.04.008.

(收稿日期: 2017-08-14)