

· 短篇及病例报道 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.18.036

重庆市首例人感染重型甲型(H7N9)禽流感 病例报道并文献复习

吴建国¹, 张雨^{2#}, 黄文祥^{2△}, 贾蓓²

(1. 重庆市奉节县人民医院感染科 404600; 2. 重庆医科大学附属第一医院感染科 400016)

[中图分类号] R511.7 [文献标识码] C [文章编号] 1671-8348(2018)18-2521-04

流感病毒依据其外膜血凝素(H)和神经氨酸酶(N)蛋白抗原性的不同,目前可分为 18 个 H 亚型(H1~H18)和 11 个 N 亚型(N1~N11)。H7N9 禽流感病毒为新型重配病毒,对禽类的致病力通常很弱,在禽类间易于传播且难以发现,增加了人感染的机会^[1]。H7N9 禽流感病毒是第一个可引起人类重症感染的低致病性禽流感病毒。人感染 H7N9 禽流感目前在中国第 5 次流行,截止 2017 年 6 月中国共有 1 463 例上报 WHO,病死率高达 49%。

人感染 H7N9 禽流感是由甲型 H7N9 禽流感病毒感染引起的急性呼吸道传染病,潜伏期多为 7~10 d。患者常出现发热、咳嗽、咳痰,可伴有头痛、肌肉酸痛、腹泻或呕吐等症状,其中重症病例常合并急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、脓毒性休克、多器官功能障碍综合征(MODS)。传染源为携带 H7N9 禽流感病毒的禽类、鸟类、受污染的土壤或地表水等。各地区因为旅游或者贸易交易来往频繁可导致人群感染的数量及范围增加,这也是第 5 次 H7N9 流行的新发趋势,重庆在前 4 次流行中均无病例,但随着第 5 次流行覆盖范围的扩大,重庆范围内也出现了 H7N9 感染病例,重庆市奉节县人民医院于 2017 年 3 月收治了重庆市首例人感染 H7N9 禽流感确诊病例。笔者对该病例的流行病学、临床特征进行了分析并复习相关文献,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 患者男性,66 岁,因“发热、咳嗽 8 d,加重 1 d”于 2017 年 3 月 4 日入奉节县人民医院感染科治疗。患者入院 8 d 前无明显诱因出现发热,无明显畏寒、寒战,伴咳嗽,咳出少量白色黏液痰,无明显胸痛、呼吸困难、喘憋等不适,继而出现咳嗽、咳痰加重,发热不缓解(38.8℃),伴喘息,活动后加重。入院 4 d 前于当地县中医院胸部 X 线片检查提示右下肺大片感染灶,给予抗感染及对症支持治疗,但病情逐渐加重。入院前 1 d 晚上出现呼吸急促,喘憋,血氧饱和度下降(血气分析 pH 值:7.436;二氧化碳分压:34.5 mm Hg;氧分压:16 mm Hg;氧饱和度:25%),高浓度吸氧后仍难以维持,复查胸部 CT 提示双肺感染,大片渗出,病灶较入院时明显增多,双肺弥漫分布斑片状

密度增高影,双肺部分实变,见图 1。遂转入奉节县人民医院感染科治疗。入院后查体,体温:38.6℃ 心率:94 次/分钟,呼吸:36 次/分钟,血压:153/84 mm Hg。急性热病容,皮温高,呼吸急促,双肺闻及广泛粗细湿罗音及哮鸣音,其余未见明显阳性体征。既往有高血压病史 10 余年,有明确活禽、死禽及屠宰等接触史。

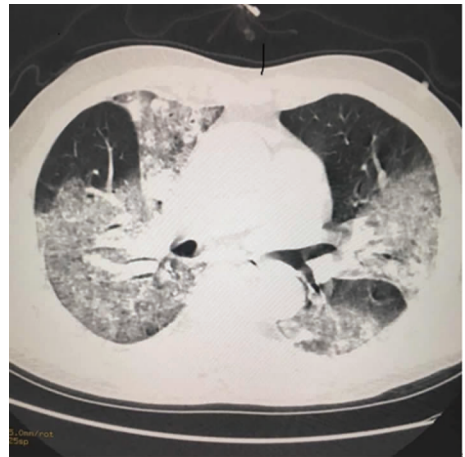


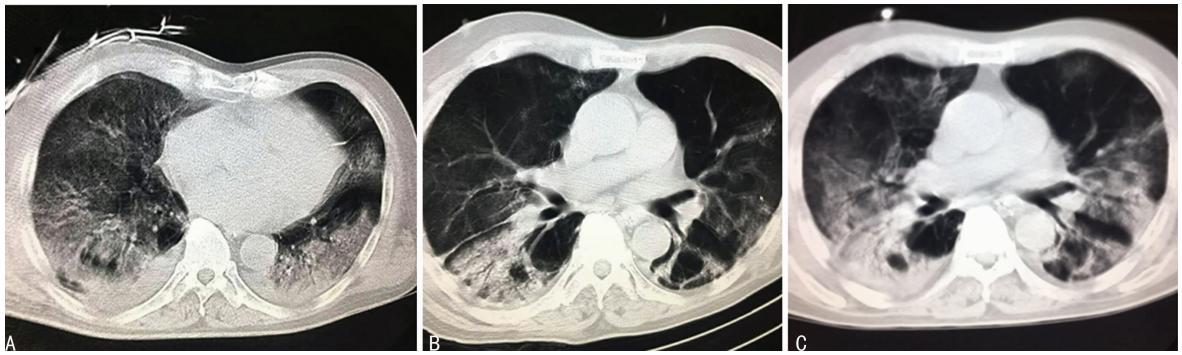
图 1 患者入院时胸部 CT 图像

1.2 辅助检查 血常规:白细胞 $3.72 \times 10^9/L$,红细胞 $4.1 \times 10^{12}/L$,血小板 $82 \times 10^9/L$,中性粒细胞比率 79%,淋巴细胞绝对值 $0.69 \times 10^9/L$;凝血功能:凝血酶原时间 11.5 s,活化部分凝血活酶时间 50.8 s,纤维蛋白原 4.36 g/L,D-二聚体 8.38 mg/L;红细胞沉降率:28.5 mm/h;血气分析:pH 值 7.5,二氧化碳分压 30.2 mm Hg,氧分压 47 mm Hg,钠离子 128 mmol/L,钾离子 3.7 mmol/L,钙离子 1.05 mmol/L,氧饱和度 87.1%;超敏 C-反应蛋白:40.89 mg/L。肝功能:丙氨酸氨基转移酶 224 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶 533 U/L,总蛋白 57.6 g/L,清蛋白 34.1 g/L。

1.3 诊断 根据患者临床表现及入院后立即采样(咽拭子及深部痰)送 H7N9 病毒核酸检测,县、市、国家疾病预防控制中心(CDC)均提示 H7N9 阳性,因患者合并 ARDS 及 MODS,故诊断为感染 H7N9 禽流感(重型)。

1.4 治疗 入院后立即给予奥司他韦 150 mg 口服抗病毒,每天 2 次;亚胺培南 2 g,每 8 小时 1 次抗感

染;甲泼尼龙 80 mg,每 8 小时 1 次抗炎;去甲肾上腺



A:入院第 5 天;B:入院第 10 天;C:入院第 17 天

图 2 患者住院期间部分胸部 CT 图像

素维持血压及保肝、维持水电解质及酸碱平衡等治疗。请上级医院专家多次会诊后诊断为重型禽流感-H7N9 型,加用帕拉米韦 600 mg 静脉滴注,每天 1 次,联合抗病毒,经气管插管有创通气,持续血液滤过及血浆+清蛋白+免疫球蛋白等综合治疗后,患者病情逐渐稳定。入院第 11 天,加用氟康唑 200 mg 静脉滴注,每天 1 次,预防真菌感染。于入院第 12 天停用甲强龙,同日甲流病毒核酸检测仍阳性,继续予以帕拉米韦+奥司他韦联合抗病毒治疗。患者于入院 13 d 出现发热(体温 38.5℃),痰涂片提示革兰阴性杆菌及真菌孢子,血培养及痰培养阴性,更换抗感染方案后仍间断发热,入院 15 d 因患者复查 CT 提示肺部感染加重,同时存在明显低氧血症,经讨论后行气管切开呼吸机辅助呼吸。患者仍危重,在多种生命支持措施支持下,病情基本稳定,入院 19 d 后将患者转至三峡中心医院继续机械通气,奥司他韦联合帕拉米韦抗病毒,抗感染、抗真菌治疗,甲泼尼龙、乙酰半胱氨酸、吡非尼酮胶囊抗纤维化等治疗。3 月 30 日、4 月 1 日、4 月 4 日共 3 次 H7N9 禽流感病毒核酸检测阴性,于 4 月 5 日停用抗病毒药物。4 月 14 日脱呼吸机,改用鼻导管低流量吸氧,血氧饱和度维持在 93%~100%,于 4 月 21 日出院。

2 讨论

2.1 流行病学 既往研究表明,大部分感染 H7N9 禽流感病毒患者有明确的禽类接触史,在发病前 10 d 内接触过禽类或者到过活禽市场,特别是中老年男性为高危人群^[2-3]。部分患者无明确直接禽类接触史,但因交通发达,不排除禽类运输过程中带入、流动水源污染及间接接触可能性。高龄、罹患基础疾病患者身体抵抗力较差,一旦感染 H7N9 禽流感病毒,极有可能发展为重症^[4-5]。本例患者为老年男性,既往有高血压病史,独居,共养鸡 10 余只,其中 4 只病死,均自行处理后食用。该例患者确诊后,当地活禽市场流行病学调查显示:活禽 H7N9 污染率超过 30%,提示该患者为当地感染,其后在当地发现第 2 例病例。虽然当地活禽 H7N9 污染率高,但发病人数少,说明 H7N9 病毒只对某些特殊人群易感,这些人感染后发展为重症的可能性

较大。因此,有必要对经常接触活禽的人群进行监测,重点对发热人群进行 H7N9 禽流感筛查,力争早期发现病例,及时抗病毒治疗,降低病死率。

2.2 临床特点 浙江、上海、四川等地报道的人感染 H7N9 禽流感临床特征具有以下特点:潜伏期一般 7 d 以内,也可长达 10 d。最初表现为高热、咳嗽、咳痰、肌肉酸痛等流感样症状,早期抗生素疗效不佳。重症病例常进展迅速,一般在发病 3~7 d 出现重症肺炎,因 H7N9 禽流感病毒容易侵犯下呼吸道上皮细胞,诱发细胞因子级联反应,进一步出现 ARDS、休克及多器官功能衰竭。实验室检查可发现白细胞总数一般不高或降低,重症患者淋巴细胞及血小板计数降低。多有 C 反应蛋白、乳酸脱氢酶、肌酸激酶、天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶升高,肌红蛋白可升高。发生肺炎的患者肺内出现片状阴影。重症 H7N9 人禽流感所致病毒性肺炎磨玻璃影及肺实变为主要影像学征象,可有肺间质条索状、网织样、蜂窝样改变,可伴随多浆膜腔积液、纵隔淋巴结肿大及气胸、纵隔气肿等^[6-10]。患者早期双肺多发磨玻璃片影,后病变进展迅速,出现弥漫分布斑片状密度增高影、双肺下叶部分实变,并右肺上叶纤维化病灶及胸腔积液、心包积液。图 2A 示:双肺病灶较入院吸收减少,双侧胸膜腔积液稍增多,右肺上叶少许纤维增殖病灶及肺大泡;图 2B 示:双肺病灶较前吸收减少,右肺上叶前段少许纤维灶;图 2C 示:纤维灶较前增多。经治疗后患者肺部炎症吸收好转并成功拔管,患者出院时胸部平片示双肺病灶明显吸收减少,见图 3。但肺纤维化很难改变,出院后继续予以小剂量泼尼松改善肺纤维化,并逐渐减量,待以后康复和适应,后续治疗重点防治继发感染急性加重诱发呼吸衰竭等^[11]。

2.3 治疗方案

2.3.1 抗病毒治疗 疑似感染 H7N9 禽流感病毒的患者应尽早应用抗流感病毒药物。目前推荐使用神经氨酸酶抑制剂,包括奥司他韦、帕拉米韦、扎那米韦等,抗病毒药物应及早、足量应用于患者,一般疗程为 5~7 d,重症患者可适当增加剂量及延长疗程^[12]。本例患者入院后采用奥司他韦 150 mg 口服(每天 2

次) + 帕拉米韦 0.6g 静脉滴注(每天 1 次)抗病毒, 抗病毒治疗 16 d 后送检标本病毒核酸检测仍为阳性。于抗病毒治疗第 27、29、32 天共 3 次 H7N9 禽流感病毒核酸检测阴性, 于 4 月 5 日停用抗病毒药物, 共抗病毒治疗 33 d。该病毒经市 CDC 测序分析发现与长江三角洲地区流行株相同, 且无耐药位点。再次说明早期抗病毒治疗非常重要, 起病 48 h 后抗病毒治疗的效果不佳。帕拉米韦是目前美国食品药品监督管理局(FDA)唯一批准的可静脉注射的抗流感病毒药物, 对改善患者的依从性和对无法耐受口服药物的患者有非常重要的作用^[13]。研究表明, 有的患者虽然早期即抗病毒治疗, 最后仍发展为重症并对抗病毒药物产生耐药性, 一些死亡病例可能就是由于单一药物抗病毒, 所以重症患者联合用药对增强疗效和降低耐药性, 改善预后非常重要^[14]。糖皮质激素可以促进病毒耐药, 本例患者抗病毒初期就联合给予甲泼尼龙 10 d, 病毒持续阳性可能与此有关, 糖皮质激素的使用还会增加继发感染的机会、延长住院时间和增加流感患者的病死率, 因此尽快减低剂量可能有利于病情的改善和患者预后^[15]。

患者治疗中期开始出现发热, 同期白细胞、中性粒细胞百分比、降钙素原(PCT)均较前升高, 虽血培养及痰培养阴性, 仍应首先考虑细菌感染。笔者在治疗初期使用亚胺培南抗感染, 但当时细菌感染的证据不充分, 其应用可造成菌群失调、易位及二重感染等, 应吸取经验教训。在考虑发热原因时, 需同时关注和寻找非感染因素, 如反应热、激素撤退反应等, 对于新发现收治的患者应尽量控制液体量, 避免入量增加, 加重呼吸衰竭或诱发心力衰竭; 斟酌频繁支气管灌洗的利弊; 减少不必要的操作以免引发感染。



图 3 患者出院时胸部平片

2.3.2 多学科联合救治 本例患者为重庆首例人感染 H7N9 禽流感, 疑似诊断时便启动应急预案, 请院内禽流感诊治专家组会诊, 初检阳性后 1 d 内全市专家组成专家组并及时会诊, 制订出初步治疗方案。在专家组的指导下予奥司他韦 + 帕拉米韦抗病毒, 甲泼

尼龙、质子泵抑制剂, 亚胺培南等抗感染, 丙种球蛋白提升免疫力, 维持电解质和内环境稳定, 营养支持, 持续正压通气支持等综合治疗。患者老年男性, 合并高血压, 治疗过程中长期卧床, 发生深静脉血栓及肺栓塞、医院感染等风险极高, 以上并发症均需及时专科处理。病程中患者右下肢深静脉血栓形成, 及时专家会诊并行下肢深静脉血栓介入治疗术, 避免了临床诊断或治疗不及时造成截肢、肺栓塞甚至死亡的严重后果。对于 H7N9 禽流感的救治, 单纯靠感染科的技术力量和设施远远不够, 需要多学科联合对患者进行全面系统的救治。

3 结 论

目前, H7N9 大部分为散发病例, 在发病前 10 d 内接触过禽类或者到过活禽市场者, 特别是中老年人为高危人群。本例患者为老年男性, 病前 1 周有明确活禽、死禽暴露史, 起病急, 病情进展快, 先出现上呼吸道感染症状, 5 d 后发现肺炎, 7 d 后发展为 ARDS 及 MODS。组织市内外感染科、呼吸内科、重症医学科、血管外科等多学科的专家组成专家组联合对患者进行救治, 经抗病毒、抗感染及生命支持等全面系统的治疗后最终成功救治。人感染 H7N9 禽流感病死率高, 应提高认识、及早抗病毒及综合治疗, 其中抗病毒药物的联合应用及充足的疗程对重症病例的救治有着非常重要的意义。

早发现、早诊断是本病及时治疗及取得良好预后、降低病死率的关键。多数病例在发病 5~10 d 后才被考虑为疑似病例, 且病情明显加重后才入住有救治条件的医院, 错过了抗病毒治疗的最佳应用时机, 致使病死率居高不下。本例患者入院时已有 8 d 病程, 在院外均按“感冒”“肺炎”等治疗, 使用多种抗生素效果不佳, 病情加重延误治疗。因此, 在流行的季节, 接诊的医疗机构需保持警觉性, 对疑似病例及时送检, 以便早发现和早抗病毒治疗。患者首次就诊的医院往往是基层医院, 首诊的医生做到早发现、早诊断尤为重要, 当就诊患者有流感样症状, 且可能有禽类接触史时一定要及时上报和送检。在本例患者治疗期间, 该院还收治 2 例 H7N9 禽流感疑似病例, 及时隔离患者并采样送检, 排除人感染 H7N9 禽流感后解除隔离。

综上所述, 本例患者为重庆市首例人感染 H7N9 禽流感患者, 及时采用了联合抗病毒及多学科联合救治优化治疗方案、流程, 使患者得到及时有效的全面系统救治、减少并发症的发生。在临床诊疗过程中, 各级临床医生均要有鉴别早期疑似病例的能力。对于有流感样症状者, 需保持警惕, 及时送检, 减少漏诊。对于高度疑似人感染 H7N9 禽流感患者, 可以考虑及早抗病毒治疗, 无需等待病毒核酸结果。同时应加强对公众的人感染 H7N9 禽流感相关知识的宣传教育, 以便患者及时就诊。

(致谢: 感谢奉节县人民医院、三峡中心医院、重

庆医科大学附属第一医院、重庆市人民医院、重庆市公共卫生中心、陆军军医大学新桥医院、四川省华西医院的感染、呼吸、重症监护室及重庆医科大学附属第二医院血管外科的医务工作者对本例患者的全力救治。)

参考文献

- [1] CHEN Y, LIANG W, YANG S, et al. Human infections with the emerging avian influenza A H7N9 virus from wet market poultry: clinical analysis and characterisation of viral genome[J]. *Lancet*, 2013, 381(9881):1916-1925.
- [2] 陈剑杰, 陈颖峰, 董晓莲, 等. 浙江省德清县 1 例人感染 H7N9 禽流感病例流行病学调查与分析[J]. *疾病监测*, 2017, 32(1):82-85.
- [3] GAO H N, LU H Z, 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.
- [4] ZHOU L, REN R, OU J M, et al. Risk factors for influenza A (H7N9) disease in China, a matched case control study, October 2014 to April 2015[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2016, 3(3):182.
- [5] 王春丽, 李永东, 易波, 等. 宁波市人感染 H7N9 禽流感病例流行病学及临床特征分析[J]. *中国人兽共患病学报*, 2016, 32(2):169-172.
- [6] 夏洪韬, 曹霖, 何正光, 等. 四川省首发六例人感染 H7N9 禽流感重症患者的临床特征分析[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2017, 16(2):103-108.
- [7] LU S, ZHENG Y, LI T, et al. Clinical findings for early human cases of influenza A (H7N9) virus infection,

Shanghai, China[J]. *Emerg Infect Dis*, 2013, 19(7):1142-1146.

- [8] 陈炜, 陈金强, 鲁君敏, 等. 3 例人感染 H7N9 禽流感重症病例临床特征分析[J]. *预防医学*, 2016(10):1031-1033.
- [9] 赵凤德, 孙伟, 许靖, 等. 108 例人感染 H7N9 禽流感病例临床特点分析[J/CD]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2013, 6(5):79-80, 82.
- [10] 黄湘荣, 曾政, 陆普选, 等. 12 例人感染 H7N9 禽流感病毒性肺炎的临床影像学分析[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2014, 12(2):8-11.
- [11] 孙兵, 孟自力, 洪永青, 等. 7 例 H7N9 禽流感肺炎随访影像学, 肺功能特点分析[J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(5):927-929.
- [12] 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 1 版)[J]. *中国病毒病杂志*, 2017, 30(1):1-4.
- [13] ALAME M M, MASSAAD E, ZARAKET H. Peramivir: a novel intravenous neuraminidase inhibitor for treatment of acute influenza infections[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7:450.
- [14] DUNNING J, BAILLIE JK, CAO B, et al. Antiviral combinations for severe influenza[J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(12):1259-1270.
- [15] HUI D S, LEE N, CHAN P K. Adjunctive therapies and immunomodulatory agents in the management of severe influenza[J]. *Antiviral Res*, 2013, 98(3):410-416.

(收稿日期:2018-01-02 修回日期:2018-03-10)

(上接第 2517 页)

- 术后深部手术切口感染的危险因素分析[J]. *中华外科杂志*, 2015, 53(5):345-348.
- [5] TOSUN B, ERDEMIR C, YONGA O, et al. Surgical treatment of thoracolumbar tuberculosis: a retrospective analysis of autogenous grafting versus expandable cages[J]. *Eur Spine J*, 2014, 23(11):2299-2306.
- [6] 张宏其, 尹新华, 黎峰, 等. 脊柱结核手术治疗并发症及相关危险因素的探讨[J]. *中国矫形外科杂志*, 2014, 22(1):20-27.
- [7] 张勇, 张凯, 黄世龙. 胸腰椎结核前路手术的并发症及其防治[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2015, 25(19):133-135.
- [8] WU P, WANG X Y, LI X G, et al. One-stage posterior procedure in treating active thoracic spinal tuberculosis: a retrospective study[J]. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2015, 41(2):189-197.
- [9] LING T, LIU L, YANG X, et al. Revision surgery for spinal tuberculosis with secondary deformity after treatment with debridement, instrumentation, and fusion[J]. *Eur Spine J*, 2015, 24(3):577-585.
- [10] ZENG H, SHEN X, LUO C, et al. Comparison of three surgical approaches for cervicothoracic spinal tuberculo-

sis: a retrospective case-control study[J]. *J Orthop Surg Res*, 2015, 10(3):100-102.

- [11] 瞿东滨, 金大地, 陈建庭, 等. 脊柱结核一期手术治疗的围手术期并发症分析[J]. *中华外科杂志*, 2007, 45(18):1230-1232.
- [12] SHEN X, LIU H, WANG G, et al. Single-stage posterior-only approach treating single-segment thoracic tubercular spondylitis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9):11051-11059.
- [13] LI J, LI X L, ZHOU X G, et al. Surgical treatment for spinal tuberculosis with bilateral paraspinal abscess or bilateral psoas abscess: one-stage surgery[J]. *J Spinal Disord Tech*, 2014, 27(8):E309-314.
- [14] 王锡阳, 周炳炎, 李伟伟, 等. 脊柱结核手术治疗的并发症原因分析及防治[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2010, 20(12):993-997.
- [15] 潘思维. 前后方融合、后路内固定治疗胸腰椎结核一期的临床疗效及安全性评价[J]. *中国实用医刊*, 2015, 42(2):108-109.

(收稿日期:2018-01-12 修回日期:2018-03-20)