

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.17.035

甲型流感病毒合并肺部感染与非病毒性肺部感染的表现及治疗分析*

李晶晶 刘晓东[△] 肖峰 宋杨 季伟 周橙

(南京医科大学附属南京医院/南京市第一医院急诊科 江苏 南京 211100)

摘要 目的:通过与非病毒性肺部感染对比,分析甲型流感病毒合并肺部感染患者的常见临床实验检查及治疗效果,为经验性治疗甲型流感病毒提供一定依据。**方法:**选择2017年11月至2018年4月期间在我科接受治疗的已确诊存在甲型流感病毒合并肺部感染(A组)及非病毒性肺感染(B组)各25例,对于确诊的甲型流感患者给予奥司他韦抗病毒治疗一周外,两组均正常给予常规抗感染治疗,对比两组患者的炎症指标白细胞计数、中性粒细胞比例、C-反应蛋白及治疗天数、住院天数、症状消失时间、不良反应发生率。**结果:**两组患者的CT检查表现无统计学差异($P>0.05$),A组患者的白细胞计数水平明显低于B组,差异有统计学意义($P<0.05$),而两组患者的中性粒细胞比例及C反应蛋白水平差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者的治疗天数及住院天数差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者在体温恢复正常时间、咳嗽消失时间、肺部湿罗音消失时间、气促消失时间等比较差异无统计学意义($P>0.05$)。A组不良反应发生率为16.00%(4/25),B组不良反应发生率为12.00%(3/25),组间差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**甲型病毒性肺部感染常表现为血常规未见异常,常伴发不同程度炎症反应,除常规抗感染治疗外,口服抗病毒药物奥司他韦可促进疾病转归。

关键词:甲型流感病毒;肺部感染;非病毒性肺部感染;表现;治疗

中图分类号:R511.7;R563.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)17-3366-04

Manifestation and Treatment of Influenza A Virus with Pulmonary Infection and Non Viral Lung Infection*

LI Jing-jing, LIU Xiao-dong[△], XIAO Feng, SONG Yang, JI Wei, ZHOU Cheng

(Department of Emergency, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University/ Nanjing First Hospital, Nanjing, Jiangsu, 211100, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the common clinical examination and therapeutic effect of influenza A virus with pulmonary infection by comparing with non-viral pulmonary infection, so as to provide a basis for empirical treatment of influenza A virus. **Methods:** 25 patients with confirmed influenza A virus infection with lung infection (group A) and 25 patients with non-viral pulmonary infection (group B) were selected in our hospital from November 2017 to April 2018. Patients with confirmed influenza A were given oseltamivir antiviral therapy for one week, and both groups were given routine antiviral therapy. The inflammation indexes such as white blood cell count, neutrophil ratio, C-reactive protein and treatment day, hospitalization day, symptoms disappearing time and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** There was no significant difference in CT findings between the two groups ($P>0.05$). The white blood cell count in group A was significantly lower than that in group B ($P<0.05$). There was no significant difference in neutrophil ratio and C-reactive protein level between the two groups ($P>0.05$). There was no significant difference in the treatment days and hospitalization day between the two groups ($P>0.05$). There was no significant difference between the two groups in the body temperature returned to normal, cough disappear time, disappearance time of lung rales and shortness of breath ($P>0.05$). The incidence of adverse reactions was 16.00% (4/25) in group A and 12.00% (3/25) in group B, There was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Influenza A virus with pulmonary infection is often manifested as normal blood routine, often accompanied by varying degrees of inflammation, in addition to conventional anti-infective treatment, oral oseltamivir can promote the prognosis of the disease.

Key words: Influenza A virus; Pulmonary infection; Non viral lung infection; Manifestation; Treatment

Chinese Library Classification(CLC): R511.7; R563.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)17-3366-04

前言

流行性感冒是由流行性感冒病毒引起的急性呼吸道传染

病,由于流行性感冒病毒的易变性和不可预知性,常常造成流行性感冒的全面暴发^[1-3]。根据研究发现,可将流行性感冒病毒分为甲、乙、丙三型,其中甲型流感病毒的变异性最强,是导致

* 基金项目:江苏省临床医学科技专项课题(BL20152361)

作者简介:李晶晶(1984-),女,硕士,住院医师,研究方向:急诊急救,E-mail: 15951893798@126.com

[△] 通讯作者:刘晓东(1982-),男,硕士,主治医师,研究方向:急诊急救,E-mail: myseige@126.com

(收稿日期:2018-12-28 接受日期:2019-01-24)

世界范围流感大流行的流感病毒^[4,5]。根据 WHO 公布信息,每年均有 5%-10% 成年人以及 20%-30% 儿童感染流行性感冒,可造成 25 万 -50 万人死亡^[6]。甲型流感病毒在临床上易导致合并肺部感染,加重对患者呼吸系统的损伤,导致患者出现呼吸困难,体温升高、咳嗽、痰量增多等呼吸道症状,严重影响患者的生命健康和生活质量^[7,9],因此有必要对患者采取积极有效的治疗措施以缓解患者的肺部感染症状。我院通过采用中国中帜星公司的呼吸道咽拭子病毒 RNA 检测方法检测甲型流感病毒合并肺部感染,并通过与非病毒性肺部感染对比,分析上述两类患者的临床表现及治疗效果,以期临床治疗甲型流感病毒合并肺部感染提供一定依据。报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 11 月至 2018 年 4 月期间在我院接受治疗的肺部感染患者 50 例为研究对象,按患者是否为病毒性合并肺部感染分为已确诊存在甲型流病毒合并肺部感染(A 组)及非病毒性肺感染(B 组)各 25 例。纳入标准:① 患者经实验室检查均确诊为肺部感染,明确符合社区获得性肺炎诊断,新近出现的咳嗽、咳痰,或原有呼吸道疾病症状加重,并出现脓性痰,伴或不伴胸痛;发热,肺部实变体征和(或)湿性啰音;② 白细胞计数 $>10 \times 10^9/L$,或 $<4 \times 10^9/L$,伴或者不伴核左移;胸部 X 线检查显示片状、斑片状浸润性阴影或间质性改变,伴或不伴胸腔积液;③ 患者表现为明显的呼吸道症状;④ 患者签署知情同意书,研究方案经医院伦理学委员会批准。排除标准:① 合并其他部位感染的患者;② 肺外结核、肺部肿瘤、非感染性肺间质性疾病、肺水肿、肺不张、肺栓塞、肺酸性粒细胞浸润症、肺血管炎等可建立临床诊断;③ 患者精神状态异常,不能配合研究过程的进行;④ 患者感染症状严重而转入其他科室治疗的。A 组:男性 12 例、女性 13 例,年龄 18~57 岁,平均年龄(37.89±10.23)岁,病程 1~10d,平均病程(5.89±1.97)d。B 组:男性 16

例、女性 9 例,年龄 19~60 岁,平均年龄(39.23±11.23)岁,病程 1~11d,平均病程(6.03±1.99)d,两组患者一般资料的差异比无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

两组患者在入院后 24 小时内立即给予行呼吸道咽拭子采集标本,并及时送至我院临床感染微生物实验室,其中痰涂片均未见真菌感染,并采用中国中帜星公司的呼吸道咽拭子病毒 RNA 检测方法检查感染科七项呼吸道检测:甲流、乙流、腺病毒、呼吸道合胞病毒、人副流感病毒、肺炎支原体、肺炎衣原体,甲流合并肺部感染组明确只有甲流感染,非病毒性肺部感染患者均检测为阴性,对于确诊的甲型流感患者在 48 小时内及时给与口服抗病毒奥司他韦 75mg/片,每日两次,治疗时间为一周,同时 24 小时内完善入院后的血液检测指标如炎症指标白细胞计数、中性粒细胞计数、C-反应蛋白等检查,治疗天数以及在院治疗好转出院(血常规及炎症指标明显恢复正常值,胸部 CT 明确病灶已吸收)为止。

1.3 观察指标

对两组患者的症状消失时间包括(体温恢复正常、咳嗽消失时间、肺部湿罗音消失时间、气促消失时间)、实验室生化指标水平包括(白细胞计数、中性粒细胞计数、C-反应蛋白)、不良反应发生率等指标进行检测对比。

1.4 统计学方法

本次研究使用 SPSS.25 统计学软件对数据进行分析与处理,计数资料以(n,%)形式表示,采用卡方检验,计量资料以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)的形式来表示,采用 t 检验,当 $P<0.05$ 时,代表两组数据差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的 CT 检查表现

两组患者的 CT 检查表现无统计学差异($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者的 CT 检查表现

Table 1 CT findings of two groups of patientsa

Groups	Real change	Grind glass	Void-free	Pleural effusion
Group A(n=25)	17	19	15	14
Group B(n=25)	14	16	19	10
χ^2	0.764	0.857	1.471	1.282
P	0.382	0.355	0.225	0.258

2.2 两组患者的白细胞计数、中性粒细胞比例及 C 反应蛋白水平

A 组患者的白细胞计数水平明显低于 B 组,差异有统计学

意义($P<0.05$),而两组患者的中性粒细胞比例及 C 反应蛋白水平差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 两组患者的白细胞计数、中性粒细胞比例及 C 反应蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of white blood cell count, neutrophil proportion and C reactive protein level in two groups of patients($\bar{x} \pm s$)

Groups	White blood cell count($\times 10^9/L$)	Neutrophil proportion(%)	C reactive protein(mg/L)
Group A(n=25)	8.36±3.72	80.17±8.78	86.95±18.21
Group B(n=25)	15.53±7.28	84.14±6.81	82.23±19.61
t	4.385	1.786	1.517
P	0.000	0.088	0.148

2.3 两组患者的治疗天数及住院天数

($P>0.05$),见表 3。

两组患者的治疗天数及住院天数差异均无统计学意义

表 3 两组患者的治疗天数及住院天数比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of treatment days and hospitalization days between two groups of patients($\bar{x} \pm s$)

Groups	Treatment days(d)	Hospitalization days(d)
Group A(n=25)	5.28± 1.67	10.60± 6.00
Group B(n=25)	5.63± 1.83	10.54± 2.81
t	0.706	0.045
P	0.481	0.961

2.4 两组患者症状消失时间对比

音消失时间、气促消失时间等比较差异无统计学意义($P>0.05$),

两组患者在体温恢复正常时间、咳嗽消失时间、肺部湿罗 见表 4。

表 4 两组患者症状消失时间对比($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of symptom disappearance time between two groups of patients($\bar{x} \pm s$)

Groups	Body temperature returned to normal(d)	Cough disappear time(d)	Disappearance time of lung rales(d)	Shortness of breath(d)
Group A(n=25)	1.28± 0.67	2.98± 0.95	3.19± 0.95	3.60± 1.02
Group B(n=25)	1.43± 0.73	2.76± 0.82	3.11± 0.89	3.54± 1.11
t	0.757	0.877	0.307	0.199
P	0.453	0.385	0.706	0.843

2.5 不良反应发生率比较

A 组不良反应发生率为 16.00%(4/25),B 组不良反应发生率为 12.00%(3/25), 组间差异无统计学意义($\chi^2=0.166, P=0.683$)。

3 讨论

自 20 世纪以来,1918 年西班牙大流感、1957 年亚洲大流感和 1968 年香港大流感均是全球史上记录在案的流感大流行,21 世纪大流感出现于 2009 年 3 月墨西哥、美国,在 2 个月左右席卷了全球 74 个国家^[10]。2009 年再次出现流感大爆发,我国亦未能幸免,当时美国疾病预防控制中心(CDC)首次分离出流感病毒 "A/California/04/2009(H1N1)",同年 4 月 30 日 WHO 宣布将使用 "influenza A/H1N1"(甲型 H1N1 流感)一词来代替此前提到的 "猪流感" 一词,而该流感的病原体实际上是一种新的甲型 H1N1 流感病毒,是猪流感、禽流感和人流感三种流感病毒基因重组后产生的新病毒株^[11]。甲型流感病毒诊断明确是所有治疗中最重要一环,中国中帆星公司针对病毒复制的特点,并采用病毒 RNA 检测手段,通过采集感染早期患者的上呼吸道咽拭子,便可快速检测出甲型流感病毒的存在,定量检测出甲流病毒含量,并具有高度灵敏性、特异性特点^[12-14]。在今年冬季全国流感再次爆发,全国各院急诊人数急剧上升,一线医师治疗压力不可忽视,尤其对于早期甄别出甲流患者及早期抗病毒治疗,此时能快速明确及治疗甲流患者可有效预防流感大爆发。同样的,有学者发现快速甲流诊断试验可有助于避免 10.7% 的住院治疗,也有助于制定奥司他韦和患者隔离的处方^[15-17]。因此,本次研究回顾性分析已明确的甲型流感病毒合

并肺部感染患者的常见临床实验检查及治疗效果,为经验性治疗甲型流感病毒提供一定依据。

本研究发现甲型流感病毒合并肺部感染与非病毒性肺部感染对比,血常规中白细胞计数存在统计学意义($P<0.05$),前组白细胞计数基本处于正常范围,而后组数值普遍升高,但两组在中性粒细胞百分比及 C- 反应蛋白却不存在统计学意义($P>0.05$),两组患者在炎症反应程度相当,说明两组患者肺部感染的炎症反应程度类似,这也说明了甲流合并肺部感染,不仅单纯病毒感染,往往存在相应的细菌感染,在行抗病毒治疗时,应根据患者具体情况行个体化抗感染治疗,通过胸部 CT 明确的肺部感染早期患者,同时合并血常规中白细胞正常,需注意完善甲型流感监测,及早行抗流感病毒治疗,防止病情加重及恶化^[18-20]。血常规中的白细胞计数及中性粒细胞的增多或降低往往提示机体遭受到感染、创伤、出血、中毒、肿瘤及自身免疫性疾病可能^[21-23]。C- 反应蛋白是机体遭受创伤或感染后的肝脏合成的反应非特异性标志物,作为急性时相蛋白,在炎症开始数小时就升高,48H 即可达到峰值,随后病变消退、组织、结构和功能的恢复到正常水平,不受放化疗及皮质激素治疗的影响,临床上通常用作炎症感染的诊断指标^[24-26]。目前抗病毒药物中神经氨酸酶抑制剂(奥司他韦和扎那米韦、帕拉米韦)和 M2 蛋白抑制剂(金刚烷衍生物)为流感常见的抗病毒药物^[27,28]。根据报道,早期使用奥司他韦抗病毒治疗,每天 150 mg,共服用一周疗程,可有效治疗甲流^[29-30]。本研究中甲流合并肺部感染患者在确诊甲流早期即口服奥司他韦一片,时间为一周疗程,结果发现甲型流感病毒合并肺部感染与非病毒性肺部感染患者在院治疗天数不存在统计学意义($P>0.05$),说明甲型流感病

毒合并肺部感染患者在常规抗感染治疗中同时给予抗病毒治疗可促进疾病转归,有效缩短住院时间,防止病情进一步治疗,同时入选患者均已排除重症肺炎及其他疾病等影响可能,口服75 mg 奥司他韦仍然可有效治疗甲流患者。目前对于重症肺炎合并甲型流感病毒治疗用量尚未有更多资料可参考。

综上所述,甲型病毒性肺部感染常表现为血常规未见异常,常伴发不同程度炎症反应,除常规抗感染治疗外,口服抗病毒药物奥司他韦可促进疾病转归。

参考文献(References)

- [1] Chen H, Zheng X, Nicholas J, et al. Single-walled carbon nanotubes modulate pulmonary immune responses and increase pandemic influenza A virus titers in mice[J]. *Virol J*, 2017, 14(1): 242
- [2] 徐琦,何蕾,罗鹏,等.流行性感冒病毒监测及检测技术的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(33): 6597-6600
- [3] Fox J, Barbour S, Junco SJ. Central nervous system laboratory-confirmed influenza meningo-encephalitis treated with peramivir[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 52(4): 517-518
- [4] Sambala EZ, Mdo A, Banda R, et al. Burden of seasonal influenza in sub-Saharan Africa: a systematic review protocol[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(10): e022949
- [5] Lee SW, Lee S, Sheen YH, et al. Erratum: Seasonal Cycle and Relationship of Seasonal Rhino- and Influenza Virus Epidemics with Episodes of Asthma Exacerbation in Different Age Groups[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2018, 10(6): 722-723
- [6] Shi B, Zhan XM, Zheng JX, et al. Identifying key bird species and geographical hotspots of avian influenza A (H7N9) virus in China[J]. *Infect Dis Poverty*, 2018, 7(1): 97
- [7] Martínez-Alarcón L, Ríos A, Ramis G, et al. Impact of 2009 Pandemic H1N1 Influenza A Virus on Veterinary Students' Perception of Xenotransplantation[J]. *Transplant Proc*, 2018, 50(8): 2291-2295
- [8] Wang L, Jiang H, Shen SM, et al. Inhibition of autophagy and chemokine induction by sphingosine 1-phosphate receptor 1 through NF- κ B signaling in human pulmonary endothelial cells infected with influenza A viruses[J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0205344
- [9] Li R, Yuan B, Xia X, et al. Tree shrew as a new animal model to study the pathogenesis of avian influenza (H9N2) virus infection[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2018, 7(1): 166
- [10] Passah A, Arora S, Damle NA, et al. Occurrence of Subacute Thyroiditis following Influenza Vaccination [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2018, 22(5): 713-714
- [11] Allen JD, Ray S, Ross TM. Split inactivated COBRA vaccine elicits protective antibodies against H1N1 and H3N2 influenza viruses[J]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e0204284
- [12] Enkhtaivan G, Maria John KM, Pandurangan M, et al. Extreme effects of Seabuckthorn extracts on influenza viruses and human cancer cells and correlation between flavonol glycosides and biological activities of extracts[J]. 2017, 24(7): 1646-1656
- [13] Traxler S, Bischoff AC, Saß R, et al. VOC breath profile in spontaneously breathing awake swine during Influenza A infection [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14857
- [14] Mazzetti A, Neary JD. Outcome Switching in Triple Therapy in Influenza A (H3N2) Infection: An Open-label Randomized, Controlled, Phase IIb/III Trial[J]. *Chest*, 2018, 154(4): 998-999
- [15] Wakamiya S, Kawai Y, Aramaki E. Twitter-Based Influenza Detection After Flu Peak via Tweets With Indirect Information: Text Mining Study[J]. *JMIR Public Health Surveill*, 2018, 4(3): e65
- [16] Wang S, Zhang L, Zhang R, et al. Identification of two residues within the NS1 of H7N9 influenza A virus that critically affect the protein stability and function[J]. *Vet Res*, 2018, 49(1): 98
- [17] Wang B, Wang K, Meng P, et al. Design, synthesis, and evaluation of carboxyl-modified oseltamivir derivatives with improved lipophilicity as neuraminidase inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(21): 3477-3482
- [18] Schmid MA, González KN, Shah S, et al. Influenza and dengue virus co-infection impairs monocyte recruitment to the lung, increases dengue virus titers, and exacerbates pneumonia [J]. *Eur J Immunol*, 2017, 47(3): 527-539
- [19] Mirzaei SG, Shoushtari A, Nouri A. Development and Evaluation of Real-Time RT-PCR Test for Quantitative and Qualitative Recognition of Current H9N2 Subtype Avian Influenza Viruses in Iran [J]. *Arch Razi Inst*, 2018, 73(3): 177-182
- [20] The Lancet. Preparing for seasonal influenza [J]. *Lancet*, 2018, 391(10117): 180
- [21] 王芳,钱渊,邓洁,等.2004至2017年北京地区儿童流行性感冒样病例中甲型流行性感冒的流行特征 [J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(6): 429-434
- [22] Tungatt K, Dolton G, Morgan SB, et al. Induction of influenza-specific local CD8 T-cells in the respiratory tract after aerosol delivery of vaccine antigen or virus in the Babraham inbred pig [J]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(5): e1007017
- [23] Jain S, George PJ, Deng W, et al. The parasite-derived rOv-ASP-1 is an effective antigen-sparing CD4⁺T cell-dependent adjuvant for the trivalent inactivated influenza vaccine, and functions in the absence of MyD88 pathway[J]. *Vaccine*, 2018, 36(25): 3650-3665
- [24] Morton B, Nweze K, O'Connor J, et al. Oxygen exchange and C-reactive protein predict safe discharge in patients with H1N1 influenza[J]. *QJM*, 2017, 110(4): 227-232
- [25] Herbig KH, Hanus I, Schunk M, et al. Elevated Values of C-Reactive Protein Induced by Imported Infectious Diseases: A Controlled Cross-Sectional Study of 11,079 Diseased German Travelers Returning from the Tropics and Subtropics [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2016, 95(4): 938-944
- [26] Cinemre H, Karacer C, Yücel M, et al. Viral etiology in adult influenza-like illness/acute respiratory infection and predictivity of C-reactive protein[J]. *J Infect Dev Ctries*, 2016, 10(7): 741-746
- [27] Ehrenstein V, Kristensen NR, Monz BU, et al. Oseltamivir in pregnancy and birth outcomes[J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 519
- [28] Sakai Y, Kawaguchi A, Nagata K, et al. Analysis by metadynamics simulation of binding pathway of influenza virus M2 channel blockers [J]. *Microbiol Immunol*, 2018, 62(1): 34-43
- [29] Fang S, Qi L, Zhou N, et al. Case report on alimentary tract hemorrhage and liver injury after therapy with oseltamivir: A case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(38): e12497
- [30] Yang Y, Li S, Wong G, et al. Development of a quadruple qRT-PCR assay for simultaneous identification of highly and low pathogenic H7N9 avian influenza viruses and characterization against oseltamivir resistance[J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 406