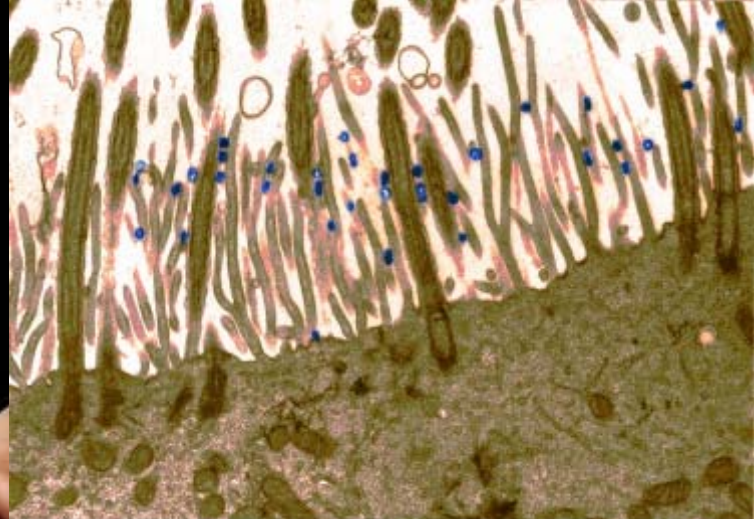


重症患者 治疗最佳实践



Stefan Gravenstein, MD, MPH

布朗大学医学教授

临床主任，罗得岛质量伙伴

目的

- 定义重症疾病
- 指导治疗的病理学病原学与治疗直接相关
- 重症疾病的治疗

重症疾病

- 原发性病毒性肺炎被公认为流感最严重的肺部并发症
 - 季节性流感中少见
 - 发生于甲型H1N1 流感1918年大流行和甲型H2N2流感1957年的大流行期间
 - 被认为是导致健康年轻人和某些亚群因流感死亡的主要原因。

Louria, D.B., et al.. J Clin Invest, 1959. **38**(1 Part 2): p. 213-65.

季节性和大流行流感的比较

季节性流感	大流行流感
原发性病毒性肺炎较少见	原发性病毒性肺炎较常见
细胞因子风暴限于年轻人	细胞因子风暴不限于年轻人
对多数年龄段的人群来说，病毒产生的肺破坏一般较局限	如果变为重症疾病，病情进展加快，肺部破坏加重
多数患者有免疫记忆	除了老年人，其他人群中几乎没有免疫记忆
细胞因子风暴在老年人中的幅度较小，持续时间比年轻人长	老年人中的细胞因子风暴幅度小于年轻人
老年人中死亡率较高：病毒性肺炎和血栓转归	年轻人、贫困者和肥胖者的死亡率较高：病毒性肺炎，肺损伤

Thompson, W.W., et al., JAMA, 2003. **289**(2): p. 179-86.

Falsey, A.R. and E.E. Walsh. Clin Infect Dis, 2006. **42**(4): p. 518-24.

Simonsen, L., et al., J Infect Dis, 1998. **178**(1): p. 53-60.

Kobasa, D., et al., Nature, 2004. **431**(7009): p. 703-7.

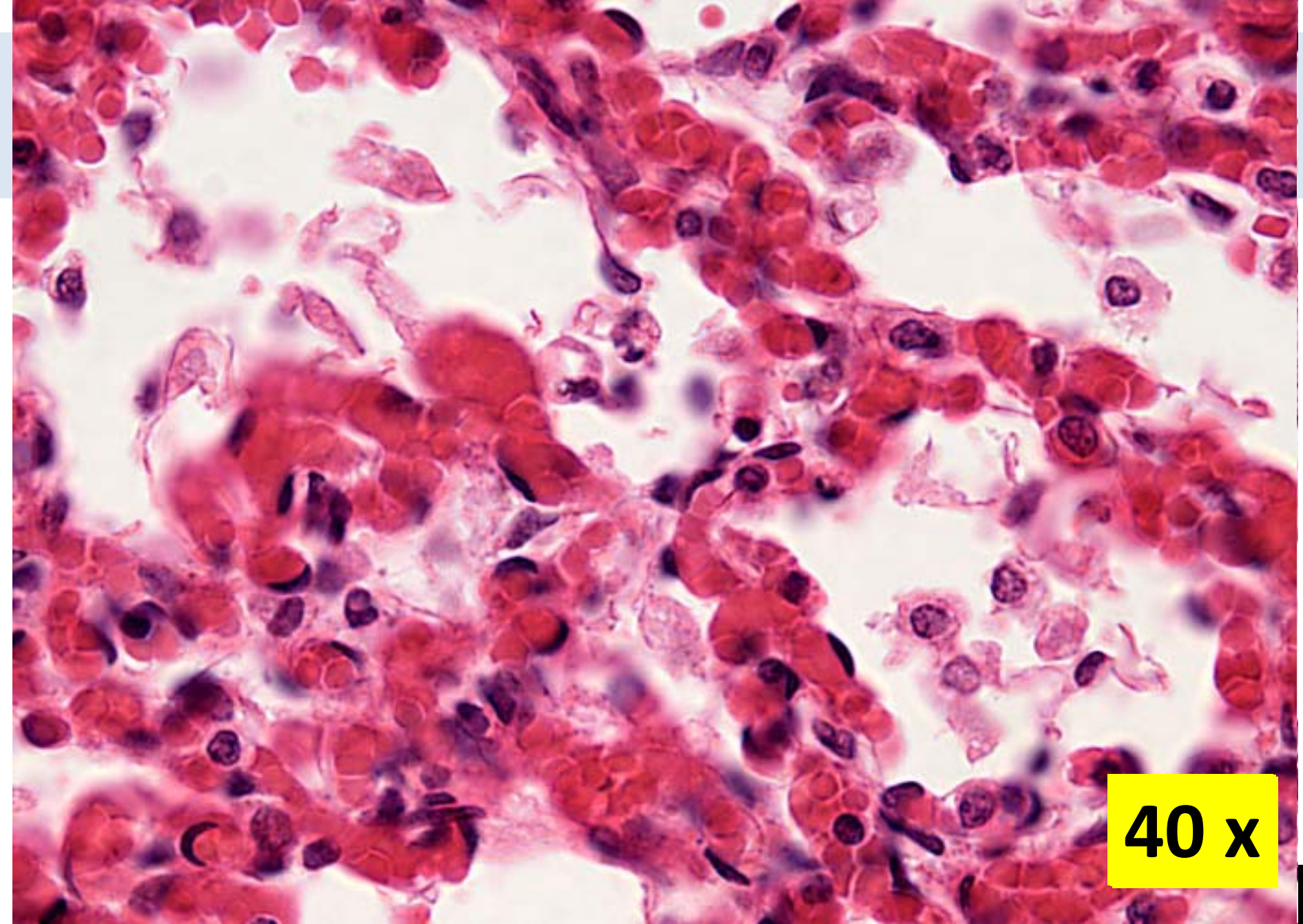
Dawood, F.S., et al., N Engl J Med, 2009. **360**(25): p. 2605-15.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2009. **58**(19): p. 521-4..

Rello, J., et al., Crit Care, 2009. **13**(5): p. R148.

病毒性肺炎

- 最初，弥漫性炎症和喉、气管及支气管水肿
 - 细胞浸润（淋巴细胞和组织细胞），纤毛柱状上皮脱落
- 后来，坏死性气管支气管炎
 - 支气管粘膜的溃疡和脱落
 - 肺泡毛细血管充血，肺泡内出血，肺泡腔隙充填（液体，纤维蛋白，渗出物），肺泡内壁衬有无非细胞透明膜
 - 间质炎症，肺泡破坏



40 x

临床流感

- 无并发症：无法与其他呼吸道病毒性感染区别
 - 咳嗽，头痛，发热，寒战，咽部刺激感，肌痛，乏力，食欲不振
 - 发热持续2-8天（平均，3天）
 - 咳嗽可持续数周
 - 支气管高反应性，小气道功能障碍
 - 如果原有哮喘或结构性疾病，会出现喘鸣
 - 消化道症状不常见，但幼儿例外

Dawood, F.S., et al., N Engl J Med, 2009. **360**(25): p. 2605-15.

Treanor, J.J., *Influenza Virus*. In: Principles and Practice of Infectious Disease, ed. G. Mandell, Bennett, JE, Dolin, R. Vol. 2. 2005, Philadelphia, PA: Churchill Livingstone. p 2060

流感与免疫功能受损

- 流感临床表现可能更细微，仅表现为卡他性鼻炎
- 与此类似，老年人可能没有典型的发热症状，仅表现出倦怠、意识模糊、食欲不振和咳嗽
- Th1缺陷（如HIV感染）患者中的流感肺炎和呼吸道并发症不常见

发生重症疾病的危险因素

- 孕妇，特别是孕期的最后3个月内
- 2岁以下的幼儿
- 有慢性肺病（包括哮喘）的人
- 儿童的神经系统疾病
- 病态肥胖
- 弱势群体

重症肺炎

- 原发性病毒性或继发性细菌性肺炎
 - 早期是病毒性肺炎，几天后是病毒性+细菌性的混合型肺炎，或只是细菌性（继发性肺炎）。
- 预测大流行流感的严重度
 - 年轻，氧饱和度下降，呼吸速率 >25 ，合并腹泻，或低血压
 - ? LDH, CPK, 肌酐, CRP, 降钙素原升高
- 肺炎严重度评估
 - 肺炎严重度指数 (PSI) ; CURB65

Rello, J., et al., Crit Care, 2009. **13**(5): p. R148.

Rothberg, M.B., et al. Am J Med, 2008. **121**(4): p. 258-64.

Fine, M.J., et al., N Engl J Med, 1997. **336**(4): p. 243-50.

Lim, W.S., et al.. Thorax, 2003. **58**(5): p. 377-82.

重症肺炎到 ARDS

- 进展到ARDS包括多小叶肺泡不透明影
- 2-5天典型的流感后，是快速进行性发展进展的呼吸困难和低氧血症
- 排痰性咳嗽：稀薄，血性，少量细胞
- 低氧血症进展到呼吸衰竭，气管插管，机械通气，经常仅在住院1天后出现

Rello, J., et al., Crit Care, 2009. **13**(5): p. R148.

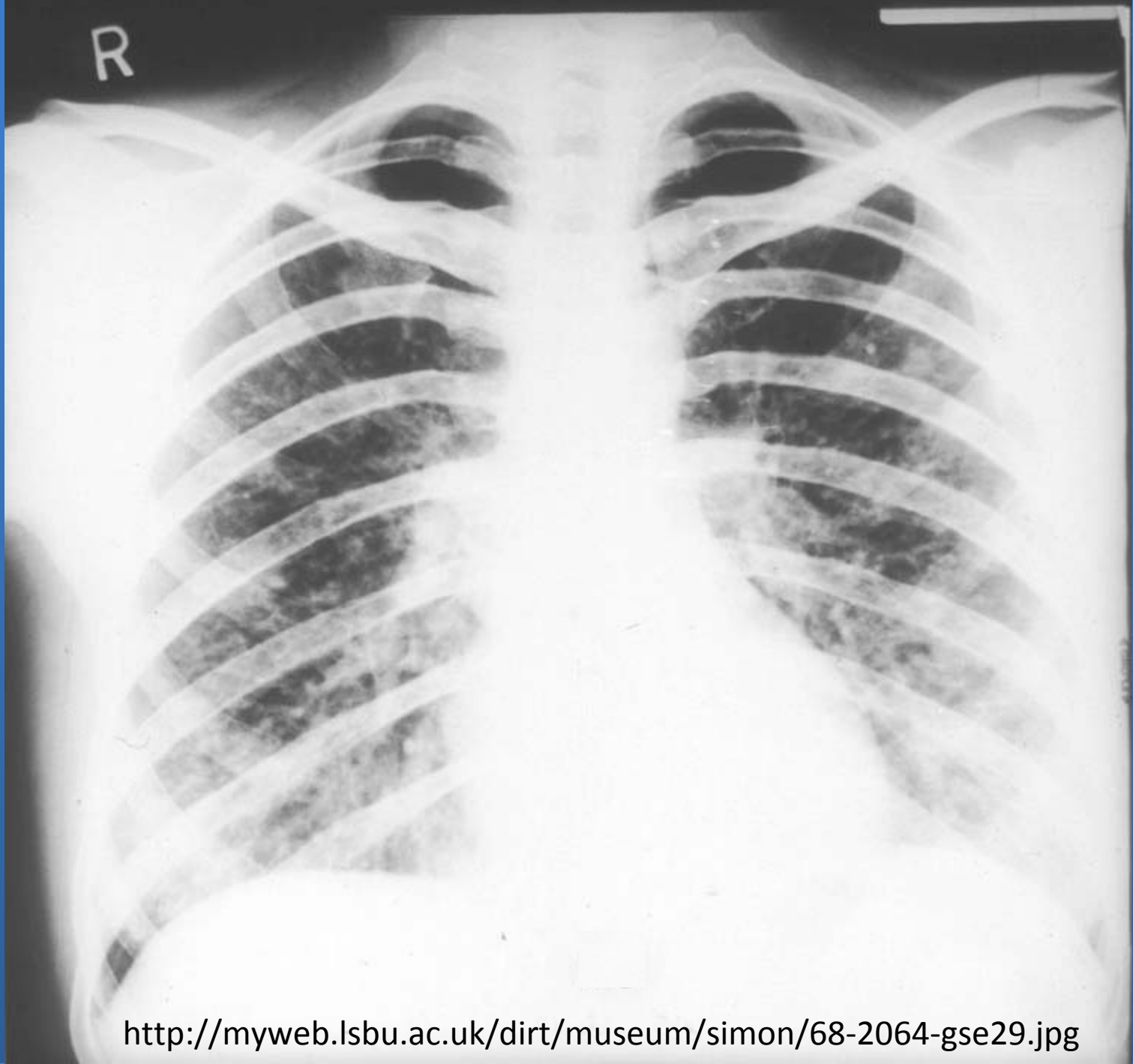
Oseasohn, R., L. et al., N Engl J Med, 1959. **260**(11): p. 509-18.

Walsh, E.E., et al., J Am Geriatr Soc, 2002. **50**(9): p. 1498-503.

Rothberg, M.B., et al., Am J Med, 2008. **121**(4): p. 258-64.

原发性流感肺炎：影像学检查

- 胸壁X片
 - 与肺水肿类似
 - 肺门周围不透明影（通常在下叶）
 - 胸腔积液
- CT扫描
 - 区别原发性病毒性肺炎和支气管炎、间质性肺炎
 - 肺栓塞（与流行性甲型H1N1流感并发）
- ECHO– 排除心包心肌炎



<http://myweb.lsbu.ac.uk/dirt/museum/simon/68-2064-gse29.jpg>



病毒性肺炎. 磨玻璃影/空气支气管



流行性甲型H1N1流感疾病

- 流行性甲型H1N1流感合并细菌性感染的报告日益增多
 - 77例致命性病例中的29%
- 最常见：
 - 肺炎链球菌
 - 金黄色葡萄球菌
 - 化脓性葡萄球菌
- 疾病中位持续时间为6天

实验室诊断

- rRT-PCR 猪流感试剂盒-数小时
- 病毒培养：数天（如采用spin amp, 则约2天）
- DFA-数小时，相比rRT-PCR, 敏感性为93%
- 快速抗原检测-数小时，对季节性流感的敏感性为63%，对大流行甲型H1N1流感不太敏感
- 合并咳嗽、发热和<48小时症状： ppv 79%流感

<http://www.cdc.gov/h1n1flu/specimencollection.htm>

<http://www.who.int/wer>.

Pollock, N.R., et al., Clin Infect Dis, 2009. **49**(6): p. e66-8.

Faix, D.J., et al., N Engl J Med, 2009.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2009. **58**(30): p. 826-9.

Monto, A.S., Gravenstein S. Arch Intern Med, 2000. **160**(21): p. 3243-7.

治疗：支持疗法

- 多数原发性流感肺炎需要通气支持
- 通过通气保护降低死亡率
 - 潮气量 ≤ 6 ml/kg 预测体重
 - 平台气道压力目标 ≤ 30 cm 水柱
 - 维持足够的液体平衡
 - 早期炎症，补充血容量
 - 后期，保守性液体管理
- 重症，难治性：ECMO 支持和针对ARF的 持续肾脏替代疗法

Dellinger, R.P., et al., Crit Care Med, 2004. **32**(3): p. 858-73.

N Engl J Med, 2000. **342**(18): p. 1301-8.

Hollenberg, S.M., et al., Crit Care Med, 2004. **32**(9): p. 1928-48.

Wiedemann, H.P., et al., N Engl J Med, 2006. **354**(24): p. 2564-75.

Rivers, E.P., N Engl J Med, 2006. **354**(24): p. 2598-600.

治疗：抗病毒药物

- 抗病毒药物：开始ASAP，特别是高危患者
 - 早期开始 = 较大受益
 - 对住院患者的益处
 - 即使没有在48小时内开始（只是益处较小）
 - 生存率改善
- 担心如果没有流感，会产生耐药
 - 如果没有流感感染，没有发生耐药的药物压力
 - 开始经验性治疗是合理的-无需等到实验室检查结果出来后再开始

抗病毒药物：作用机制

- 金刚烷类（金刚烷胺，金刚乙胺）
 - 与受体结合，阻断甲型流感M2离子通道蛋白
 - 阻止受感染细胞内的病毒复制
- 神经氨酸酶抑制剂（奥司他韦，扎那米韦）
 - 干扰受感染宿主细胞释放子代病毒
 - 减少细胞之间及整个呼吸道内的感染扩散

Aoki F, et al. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51:123-129.
Bright RA, et al. *JAMA.* 2006;295:891-894.

治疗： 抗病毒药物

- 这两种神经氨酸酶抑制剂都对2009年这种新的大流行性甲型流感病毒毒株有效
- 奥司他韦75mg每日2次，持续5天
 - 肌酐清除率低时减量，除非在接受血液透析
 - 重症肺炎，持久性症状，临床减退：考虑剂量加倍，延长疗程
- Relenza 10 mg吸入，每日2次，持续5天
 - 按需使用支气管扩张剂
 - 可替代口服药物

治疗： 抗病毒药物

- 金刚烷类（金刚烷胺，金刚乙胺）
 - 对大流行性甲型H1N1流感无效
 - 金刚乙胺与免疫调节作用相关

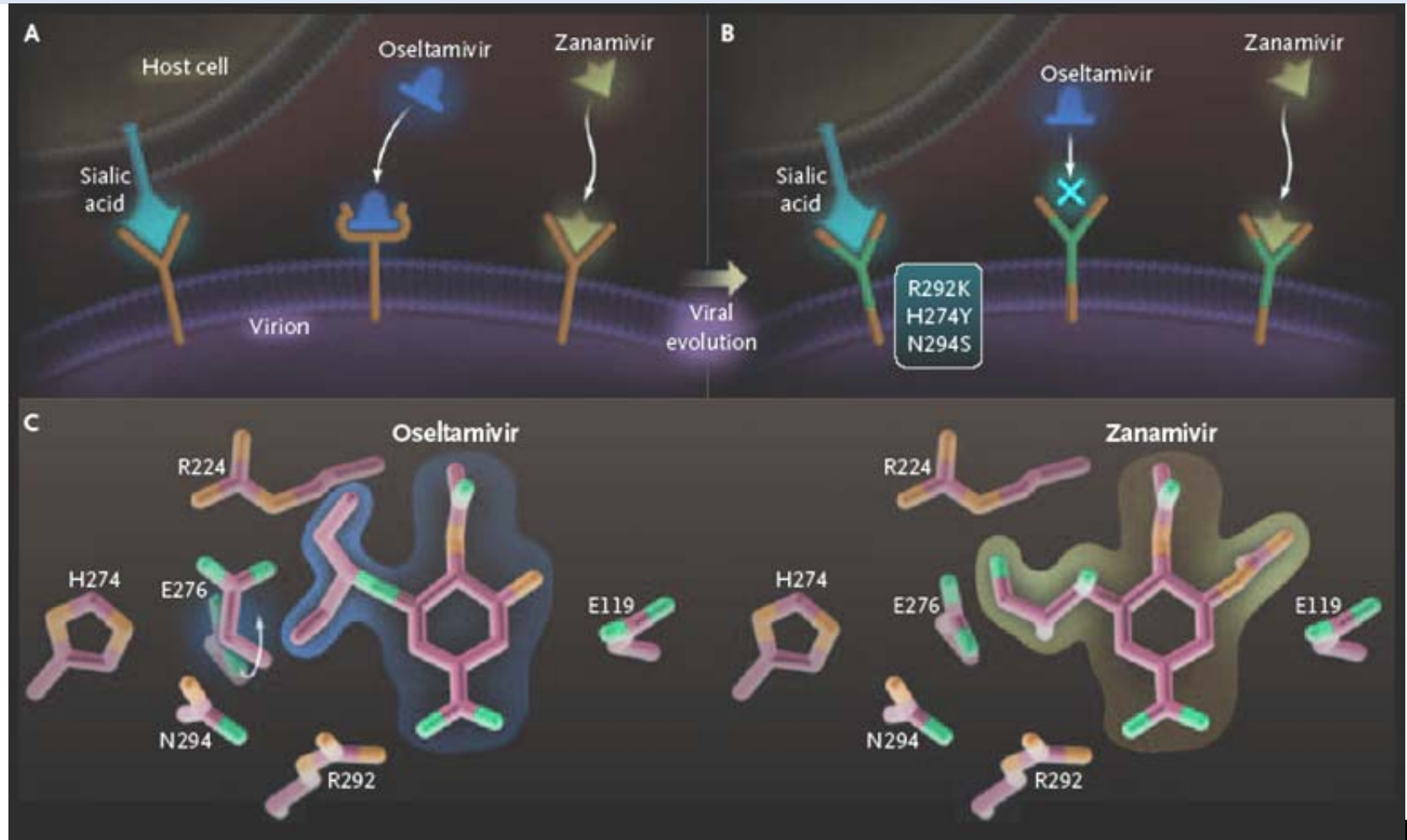
抗病毒药物耐药

- 金刚烷类
 - 对季节性甲型H3N2流感和流行性流感无效
- 神经氨酸酶抑制剂
 - 毒性比金刚烷类小
 - 奥司他韦耐药
 - 季节性甲型H1N1流感中普遍
 - 流行性甲型H1N1流感中散发
 - 扎那米韦耐药
 - 到目前为止，尚无自然发生耐药的报告

http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_antiviral_use_20090925/en/.

Fiore, A.E., et al.. MMWR Recomm Rep, 2008. **57**(RR-7): p. 1-60.

NI 耐药机制



Moscona A. *N Engl J Med.* 2005;353:2633-2636.

来自临床试验的神经氨酸酶抑制剂交叉耐药数据

突变体	亚型	选择药物	奥司他韦 Resistance Osetamivir 耐药 (倍 数改变)	扎那米韦 Resistance Zanamivir 耐药 (倍 数改变)	传播的可 能性
Mutant	Subtype	Selected By	(fold-shift)	(fold-shift)	Potential For Transmission
292K	A/N2	Oseltamivir	R (>8000)	R (4-25)	Unlikely 不可能
152K	B	Zanamivir	R (13-76)	R (10-148)	Unlikely 不可能
274Y*	A/N1	Oseltamivir	R	S	Possible 可能
119V	A/N2	Oseltamivir	R	S	Possible 可能 未知
198N	B	Oseltamivir	R	S	Not known

*据报道，见于越南用奥司他韦治疗的禽流感病例中

Gubareva LV. *Virus Res.* 2004;103:199-203.

Wetherall NT. *J Clin Microbiol.* 2003;41:742-750.

抗病毒治疗：总结

- 未知病因
 - 奥司他韦加金刚烷类
或
 - 扎那米韦
- 已知病因
 - 季节性甲型H3N2流感：奥司他韦或扎那米韦
 - 季节性甲型H1N1流感：金刚烷或扎那米韦
 - 乙型流感：奥司他韦或扎那米韦
 - 流行性甲型H1N1流感：奥司他韦或扎那米韦

抗病毒治疗告诫

- 在临床难治性病例中，有报告对以下治疗产生应答
 - 金刚烷与神经氨酸酶抑制剂联合治疗（虽然有耐药）
 - 剂量加倍
- 如果病情需要住院，即使症状发生48小时后也应开始治疗
- 不要等到实验室确诊后再开始治疗：不要担心会产生耐药

细菌性二重感染

- 还应治疗合并的细菌性二重感染
 - 针对最常见的病原体使用抗生素
 - 肺炎链球菌，化脓性葡萄球菌，金黄色葡萄球菌
 - 抗菌谱覆盖耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（如果您所在的环境中有这种细菌）

考虑其他选择

- 糖皮质激素
 - 有争议，在美国非常规推荐药物
- 免疫调节治疗
 - 他汀类，氯喹和贝特类
 - 有争议，但现在有人使用这些药物

结论

- 虽然罕见，但大流行性流感引起的原发性流感肺炎有很高的死亡率
- 标志是迅速进展为重症疾病
- 早期开始治疗，不要等到实验室确诊后再开始
- 治疗合并感染
- 通气支持和补液
- 考虑辅助治疗

致谢

Jordi Rello, MD, PhD

- 西班牙Tarragona, IISPV. CIBERES. Joan XXIII大学
医院, 重症监护科

Aurora Pop-Vicas, MD, MPH

- 美国罗德岛州, 布朗大学, 罗德岛纪念医院传染病科