

湖北省鄂州市首例孕妇患 H5N1型人禽流感的临床报告

程丰^{1,2} 龚国富² 卫琴² 谢芳² 高国胜²

2010年 6月 4日卫生部公布湖北省鄂州市陈某为人感染高致病性禽流感 H5N1 确诊病例。为提高对本病的认识,现将诊治过程中的经验与教训总结如下。

资料与方法

一、病例资料 患者女, 22岁, 已婚, 孕 4月, 职业农民, 于 2010年 5月 21日无明显诱因发热, 为不规则热, 体温最高达 40℃, 伴少许咳嗽, 无明显鼻塞、流涕, 咽痛伴恶心纳差, 无腹痛、腹泻。在院外行抗感染治疗, 疗效欠佳。遂于 2010年 5月 27日以“发热待查, 中期妊娠”收入。体检: 体温 40℃, 血压 95/65 mmHg, 神清, 咽部充血, 双侧扁桃体 I° 红肿。双肺呼吸音清, 心律齐, 肝脾未及。右肾区叩击痛(±), 双下肢无肿浮。妊娠 4月余。28日 B超示右侧胸腔可见片状液性暗区, 可见浓密光带及光点回声。提示: 右侧胸腔积液。29日病情加重, 胸部 CT示右肺下叶可见大片状密度增高影, 余肺野可见散在斑片状密度增高影。提示: 双肺感染性病变。心电图提示: 1 窦性心动过速, 频发房性早搏。2 心电轴正常。3 部分导联 ST段改变。4 显著顺时针向转位。下午病情进一步加重, 行无创通气仍不能维持血氧, 故转入 ICU行气管插管术进一步治疗。31日请省人民医院专家会诊, 经鄂州市疾控中心(CDC)查咽拭子, 后送省疾控中心检测为 H5N1型禽流感病毒 RNA 阳性。6月 2日省卫生厅组织专家组会诊, 确诊为禽流感。6月 3日凌晨, 患者抢救无效死亡。6月 4日卫生部公布了该起疫情。

二、诊断标准 禽流感诊断标准符合人禽流感诊疗方案(2008版)^[2]。

三、外周血常规、生化及动脉血气变化 实验室检查外周血白细胞总数及淋巴细胞总数早期未见明显下降; 生化检查 ALT、AST、TBIL 早期未见升高。入院后病情进行性加重, CT示双肺感染性病变; 血气分析 PH、PaCO₂、PaO₂、血氧饱和度降低; 淋巴细胞计数降低; CK、LDH、AST 迅速升高。

四、病原学检查 中国疾病预防控制中心应用 RT-PCR 技术检测患者咽拭子, 禽流感病毒 H5N1 型特异性基因片段阳性。

五、影像学检查 胸部 CT示右肺下叶实变征, 支气管充气像明显。

讨论

一、临床特点 本例患者由 H5N1 型高致病性禽流感病毒引起并具有以下特点: 1 孕妇。2 起病前一周曾回出生地居住, 居住期间有活、病禽密切接触史, 多次食用过病死鸡的

鸡肉。3 急性起病, 进展迅速, 入院三天迅速出现呼吸衰竭。4 住院前治疗不规范。

二、诊治经验

1 在流行病学史不详的情况下, 根据临床表现、辅助检查和实验室检查结果, 特别是实验室检查结果, 可以确定诊断。在诊断人禽流感时, 应注意与 SARS 等其他病毒性和非典型病原(如军团杆菌、肺炎支原体、肺炎衣原体)等所致的肺炎进行鉴别^[1]。尤其是对中国疾病预防控制中心新近提出的“不明原因肺炎”病例, 更应提高警惕, 注意及时加以鉴别。

2 我国 23 例病例的年龄中位数为 29 岁(6~62 岁), 主要发生在青壮年, 大部分病例发生在农村或城市中的贫困人口, 都是社会的弱势群体, 应引起各级政府的高度关注和积极干预。要落实医疗机构的预检分诊, 加强医护人员的个人防护, 严格执行中国高致病禽流感 A/H5N1 病毒感染控制防控指南^[3], 防止院内感染。

3 人禽流感患者有相当比例发展为重症肺炎, 在短期内出现 ARDS, 如何及时甄别干预重症人禽流感患者, 对控制病情至关重要。人禽流感重症患者死亡的主要原因是 ARDS, 进而引发全身多脏器功能衰竭, 这就决定重症病例的治疗应采取呼吸支持治疗为主的综合治疗措施。

4 及时应用奥司他韦、糖皮质激素、抗生素联合治疗。

有限的资料^[4]表明早期应用奥司他韦可降低病死率, 故对临床可疑病例, 在明确病原之前应尽早给予奥司他韦治疗。对于诊断较晚的病人仍应给予抗病毒治疗。目前世界卫生组织和我国卫生部已将妊娠妇女列为甲型 H1N1 流感的高危人群。CDC 认为对于患甲流的孕妇, 应用抗病毒药物治疗的益处也许大于对胎儿的可能不良影响, 对孕妇, 尤其推荐奥司他韦^[5]。而对于感染 A(H5N1) 的孕妇是否参照甲流孕妇执行, 需结合病人的病情严重程度、并发症和合并症发生情况及病人和家属的意愿等因素, 充分综合考虑。

应用糖皮质激素的目的在于抑制肺组织局部的炎症损伤, 减轻全身的炎症反应状态, 防止肺纤维化等, 目前其疗效在临床探索过程中, 一般不推荐使用; 如需使用可参照广州呼吸病研究所陈荣昌教授总结了 2003 年对 SARS 患者激素的使用所得到的结论^[6]。在临床状况控制好转后, 及时减量停用。

抗菌药物对于社区获得性肺炎而言, 在未明确病因时, 可根据当地社区获得性肺炎常见的感染病原及其耐药状况给予经验抗菌治疗, 给予内酰胺类联合大环内酯类或氟喹诺酮类抗菌药物治疗, 随后根据血培养和/或痰培养结果及临床表现及时调整方案; 已知感染病原及其药物敏感谱, 则可选择特异抗菌药物进行治疗。

综上所述, H5N1 型禽流感是一种以发热和肺部炎症为主要表现的新型传染病。目前而言, 最主要的传染源仍为被 A(H5N1) 感染的禽类动物, 尤其是散养家禽, 发病形势上呈高度散发。临床病例多数为年轻人和儿童, 主要发生在青壮

作者单位: 1 436000 湖北 鄂州, 湖北中医药大学检验学院 2006 级硕士研究生班

2 436000 湖北 鄂州, 鄂州市中心医院

年,大部分病例发生在农村或城市中的贫困人口,都是社会的弱势群体。临床多表现为重症病例,呼吸衰竭是最常见的并发症。发现晚、病情重、进展快、死亡率高是现阶段人感染高致病性禽流感的特点。在当前无特效治疗药物的情况下,早期发现疑似病例和对重症病例及时采取以机械通气为主的综合治疗措施,是降低病死率的关键环节。如何尽早发现患者并给予适当的治疗,改善预后,是我国临床医务工作者工作的重点和难点。需加强禽流感疫情监测,加强对基层医务人员的培训,预防疫情再次发生。

参考文献

- [1] WHO. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/(H5N1) Reported to WHO. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2008_01_15/en/index.html

- [2] 杨建宇. 人禽流感诊疗方案(2008版)[J]. 光明中医, 2009, 24(3): I-VII
- [3] 高占成, 余宏杰. 中国高致病性禽流感 A/H5N1 病毒感染控制专家建议[J]. 中国感染控制杂志, 2009, 8(2): 138-144
- [4] Schünemann HJ, Hill SR, Kakad M, et al. Transparent development of the WHO rapid advice guidelines[J]. PLoS Med 2007, 4(5): e119
- [5] 孙伟杰, 高雪莲. 妊娠期妇女 2009HN1 流感病毒感染——来自美国的报道[J]. 中华围产医学杂志, 2009, 12: 462
- [6] Chen C R, Tang X P, Tan S Y, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids: the guangzhou experience[J]. Chest, 2006, 129(6): 1441-1452

[收稿日期: 2010]

(上接 601 页)

肾等脏器纤维化模型中均有 TGF- β 过度表达,同时发现在纤维化的发生发展过程中,它与 CTGF 关系密切。然而 TGF- β 和 CTGF 细胞来源不完全相同,可分泌 TGF- β 的细胞更多,其作用范围也较 CTGF 广泛。CTGF 和 TGF- β 均显著增加 NRK (normal rat kidney) 成纤维细胞中型胶原、整合素 $\alpha 5$ 和纤维蛋白基因的转录,从而导致 ECM 中 FN 和胶原蛋白过度沉积。

TGF- β 刺激多种细胞分泌 CTGF,其诱导 CTGF 表达的机制尚不完全清楚。Holmes 等^[12]发现在 CTGF 启动子序列的 168-175 位有一个反应元件(SRE),其 DNA 基序为 CAGACGGA,该基序可被 Smad3 和 Smad4 识别结合,可显著上调 TGF- β 刺激后 CTGF 启动子活性。其次有研究发现 cAMP/PKA 通路对 TGF- β 诱导的 CTGF 表达起负项调控作用^[13];MAPK(丝裂原激活蛋白激酶)也可通过使 R-Smads 分子连接区某些位点磷酸化等机制拮抗 TGF- β 的信号传递过程^[14]。而过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor) 则通过减少 TGF- β 刺激的 Smad3 过度表达,抑制 CTGF 启动子活性^[15]。

目前的研究已经证实了 CTGF 在肺纤维化的发病机制占据非常重要的位置,但其具体的发病机理尚不完全清楚。而 CTGF 在肺纤维化早期,尚未出现胶原沉积等病理改变之前即可出现表达高峰,并持续肺纤维化整个发生过程的特点,将为临床早期诊断肺纤维化提供理论依据,而针对 CTGF 的治疗也将为肺纤维化的治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Bork P. The modular architecture of a new family of growth regulators related to J. FEBS Lett 2003, 327(2): 125-130
- [2] Bradhan DM, Igarashi A, Potter R, et al. Connective tissue growth factor: a cysteine-rich mitogen secreted by human vascular endothelial cells is related to the SRC-induced immediate early gene product CEF-10[J]. J Cell Biol 2007, 114(6): 1285-1294
- [3] Omar BS, Wemer A, Gamier M, et al. Connective tissue growth factor: Friend or foe[J]? Atheroscler Thromb Vasc Biol 2007, 17(8): 1483-1489
- [4] Frazier K, Williams S, Kothapalli D, et al. Stimulation of fibroblast cell growth, matrix production and granulation tissue formation by connective tissue growth factor[J]. J Invest Dermatol 2006, 107(3): 404-411
- [5] Shimoto T, Nakanishi T, Nishida T, et al. Connective tissue growth fac-

tor induces the proliferation, migration and tube formation of vascular endothelial cells *in vitro* and angiogenesis *in vivo* [J]. J Biochem Tokyo 2009, 126(1): 137-145.

- [6] Twigg SM, Joly AH, Chen MM, et al. Connective tissue growth factor/IGF-binding protein-related protein-2 is a mediator in the induction of fibronectin by advanced glycosylation end-products in human dermal fibroblasts[J]. Endocrinology, 2006, 143(4): 1260-1269
- [7] Chen CC, Chen N, Lau LF. The angiogenic factors Cyr61 and connective tissue growth factor induce adhesive signaling in primary human skin fibroblasts[J]. J Biol Chem, 2007, 276(13): 10443
- [8] Hishikawa K, Omar BS, Tanner FC, et al. Connective tissue growth factor induces apoptosis in human breast cancer line MCF7[J]. J Biol Chem, 2008, 274(52): 37461-37466
- [9] Lasky JA, Ortiz LA, Tonthat B, et al. Connective tissue growth factor mRNA expression is upregulated in bleomycin-induced lung fibrosis[J]. Am J Physiol 2008, 275(2 Pt 1): L365-371
- [10] Allen JE, Knight RA, Bloor CA, et al. Enhanced insulin-like growth factor binding protein-related protein 2 (connective tissue growth factor) expression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary sarcoidosis[J]. Am J Respir Cell Mol Biol 2009, 21(6): 693-700
- [11] Pan LH, Yamachi K, Uzuki M, et al. Type II alveolar epithelial cells and interstitial fibroblasts express connective tissue growth factor in IPF[J]. Eur Respir J 2007, 17(6): 1220-1227
- [12] Holmes A, Abraham DJ, Susan S, et al. CTGF and SMADs: Maintenance of scleroderma phenotype is independent of SMADs signaling[J]. J Biol Chem, 2007, 276(14): 10594-10601
- [13] Kothapalli D, Hayashi N, Grotendorst GR. Inhibition of TGF-beta-stimulated CTGF gene expression and anchorage-independent growth by Camp identifies a CTGF-dependent restriction point in the cell cycle[J]. FEBS J 2008, 12(12): 1151-1161
- [14] Chen MM, Lan A, Abraham JA, et al. CTGF expression is induced by TGF-beta in cardiac fibroblasts and cardiac myocytes: a potential role in heart fibrosis[J]. J Mol Cell Cardiol 2006, 32(10): 1805-1819
- [15] Fu M, Zhang J, Zhu X, et al. Peroxisome proliferators-activated receptor gamma inhibits transforming growth factor beta-induced connective tissue growth factor expression in human aortic smooth muscle cells by interfering with Smads[J]. J Biol Chem, 2007, 276(49): 45888-45894

[收稿日期: 2010-07-19]