

A-H1N1 肺部感染临床影像表现与病理机制

李宏军, 李宁, 金荣华, 吴昊, 梁连春, 李玉梅

【中图分类号】R511.7; R814.43; R814.42 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2010)01-0100-03

甲型流感病毒(A-H1N1)和乙型流感病毒由 8 段 890~2341 个核酸组成的单链 RNA 套膜病毒。现在只有 H1N1 和 H3N2 的亚型病毒在人类之间传播(图 1)。病毒复制传播的条件:进入人类身体内并进行复制、使人类生病、能容易地在人与人之间传播。A-H1N1 复制仅限于呼吸系统上皮细胞。当有病毒进入细胞,它会导致复杂的细胞病变,使柱状上皮细胞停止细胞本身的蛋白质合成,细胞缺少了本身必须的细胞蛋白而导致细胞的死亡。

A-H1N1 流感主要由受感染人的鼻和咽喉因咳嗽和打喷嚏所喷出的水点($>5\mu\text{m}$)以人传人方式传播^[1],这些微粒并不会停留在空中,而是必须有短距离的接触(最远 1~2m)作传播,传播也可以通过直接皮肤接触或间接接触呼吸系统分泌物(触摸被污染的表面后再触摸眼睛,鼻或口)^[1],患者在病症出现前 2 天至病症出现后 5 天传播病毒。潜伏期的猪源性流感病毒(swine-origin influenza virus, S-OIV)感染范围大约为 2~7 d^[1]。根据有关数据研究大多数患者的 S-OIV 感染病毒可能会提前 1 天出现症状,也可以在感染 5~7 d 后出现症状;免疫功能低下的幼儿或严重精神病患者,感染期可能延长^[1]。无临床症状的感染者是否为传染源还不明了,但值得研究^[1]。重症患者和死亡病例大多由于并发症的发生,包括初级病毒性肺炎,继发性细菌性肺炎(特别是 A 群链球菌,金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌)^[1]。临床出现呼吸困难、急性呼吸窘迫症候群及多重器官衰竭是患者致命的主要临床体征,从症状出现到死亡平均大约为 9 天。

A-H1N1 是一个特别容易发生变异的病毒、在甲型流感病毒变异的研究中,已认为对人类致病的新变异株很可能是在动物体内完成基因片段组合后侵袭人类的,可直接感染人体^[2]。在对 1918 年流感病毒基因片段的研究中就发现有猪流感和禽流感的相似基因,认为 1918 年甲 1 型的世界流感大流行是由于人流感病毒整合猪流感病毒的一段 DNA,形成能亲和人类的 H1N1 流感病毒而引起的。为此,有的专家认为禽流感病毒与人流感病毒基因重组后,将可能引起全球性大流行^[3]。也有学者提出禽类→人类→猪的模式“二次跨越”论:即在禽类动物间流行的禽流感病毒先跨越物种的界限,传给其他动物,如猪、马、鲸、貂等,而后再经过一次跨越,成为侵犯人类的病毒。还有学者主张“病毒基因混合器”论:因为现已知道人流感病毒和禽流感病毒都可迅速感染猪,猪本身起到一种“病毒基因混合器”的作用(将两物种的病毒株重组),这样就出现了含有人流感病毒基因的猪流感病毒,使这种病毒能在人体内增殖并传播。世界卫生组织推广实时定量 RT-PCR 检测,检测到季节性流感有 A、B、H1 基因,蛋白 H3 和禽流感 H5 病毒血清型^[4]。通过引物和探针检测的 A-H1N1 技术,核苷酸序列分析及系统

培养分析,确认患者的 A-H1N1 感染在狗肾细胞(madin-darby canine kidney, MDCK)中存在。扩增测序是反转录,其次通过 PCR 扩增产生重叠双链 DNA 扩增包含在流感病毒基因组中。大约每 200~250 个核苷酸的基因组退化,序列变异,是导致 A-H1N1 长期存在的原因。

临床表现:潜伏期一般在 7 天以内。起病急,早期与流感相似,典型的发热、全身不适、肌肉酸痛、咽喉痛、流涕和咳嗽,有些可见眼结膜炎,部分病例有恶心、腹痛、腹泻。持续高热者需特别注意^[5]。在墨西哥医院接受治疗 18 例 S-OIV 感染病例临床调查结果显示, S-OIV 感染是与死亡有关的严重疾病^[6]。其中大多数患者先前是健康的,有流感样症状期间 5~7 d 发生肺炎,在就诊第 1 天住院符合急性肺损伤或急性呼吸窘迫诊断标准的 7 例患者,均出现多系统器官功能衰竭^[6]。H1N1 多发病于老年人和儿童,有一半以上的患者年龄 13~47 岁,年龄分布类似 1918 年墨西哥流感大流行年龄分布情况^[6]。研究数据报告的 H1N1 病毒感染,大量的患者死亡与细菌感染有关,但有 14 个并发细菌感染患者,但几乎没有一个发生严重后果,可能是与住院前早期使用抗生素有关^[6]。

实验室检验:病原学从呼吸道分泌物分离出 A-H1N1 流感病毒或应用 RT-PCR 检测病毒基因 A-H1N1,或血清中和实验抗体阳性并有滴度升高。血白细胞计数多数降低,少数继发细菌感染而升高。淋巴细胞大多降低,血小板正常。骨髓穿刺示细胞增生活跃,反应性组织细胞增生伴出血性吞噬现象。部分患者丙氨酸氨基转移酶升高。咽拭子细菌培养阴性。最稳定的实验室特点是乳酸脱氢酶水平增加,若肌酸激酶水平增加,最有可能是由于心肌炎。

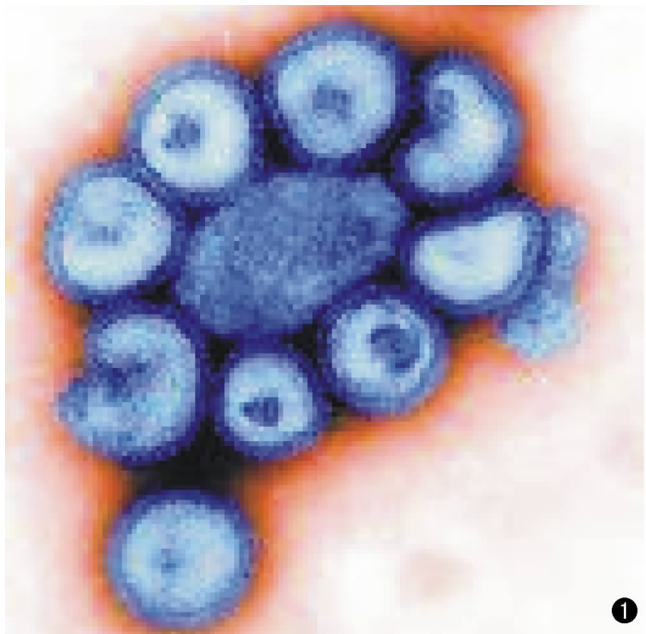


图 1 A-H1N1 电镜图片。

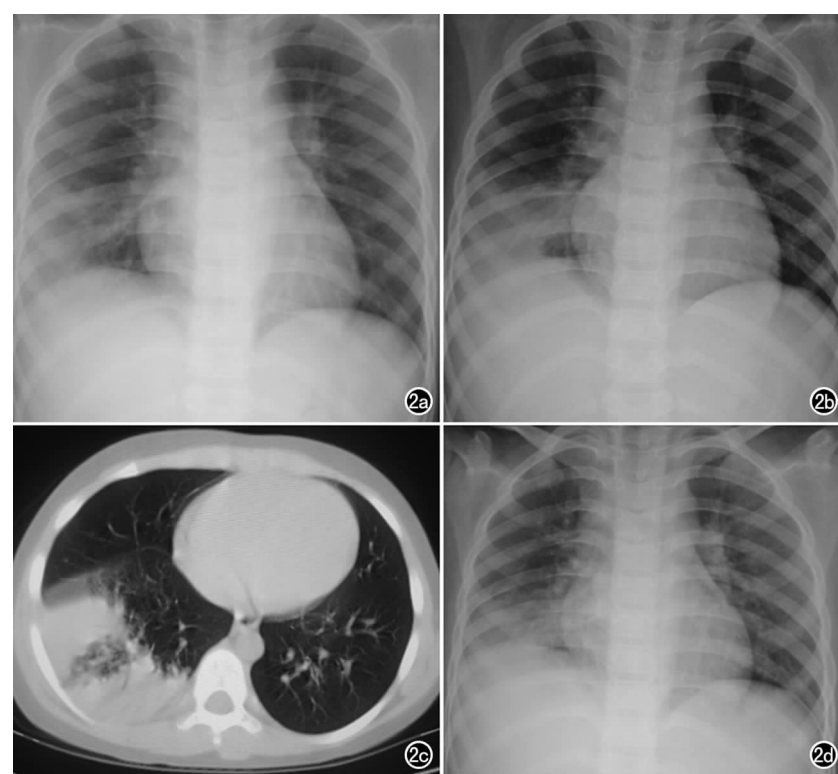


图 2 A-H1N1 流感。a) 入院第 2 天胸片示右肺肺泡渗出、融合成为云雾状模糊阴影,肋膈角模糊不清;b) 入院第 4 天胸片复查示右侧肺大片状致密实变阴影;c) 入院第 6 天胸部 CT 扫描示右下肺后段,外侧段肺组织致密实变影,其中可见含气肺组织影;d) 经治疗 10 天后胸片示右下肺病灶明显吸收。

病理机制:A-H1N1 病毒是肺损害的主要原因;损害机制包括直接损害呼吸道上皮细胞,肺泡是病毒的靶细胞,可导致肺组织弥漫性纤维化及肺泡的损伤,出现肺泡充血,水肿,表面渗出黏稠液体,小支气管及细支气管可出现泡沫样渗出液及胸腔内混有大量纤维素浆液。香港对两例死亡患者的病理学检查结果显示,组织学改变以反应性噬血细胞综合征为突出特征^[7]。其他发现包括伴有纤维化的弥漫性肺泡损伤、广泛肝小叶中心坏死、急性肾小管坏死、淋巴细胞功能衰竭^[7]。可溶性 IL-2 受体、IL-6、干扰素 γ 升高^[7]。因此认为,肺泡是病毒的靶细胞,病毒在呼吸道复制,而高细胞因子是由反应性噬血细胞综合征所致^[7]。这一发现提示,A-H1N1 病毒感染的发病机制可能与人流感病毒的 H1~H3 亚型不同^[7]。

影像表现:影像学检查有助于肺部损害的客观评估及并发症的早期诊断,对 A-H1N1 感染者预后至关重要。根据国外研究结果显示若感染 A-H1N1,延误治疗时机可致病甚至死亡,WHO 公布全球 A-H1N1 感染病死率可达 6.4%。因此,对于 A-H1N1 所致肺部相关并发症影像学表现的病理演变机制有必要进行大样本研究,总结规律,有利于早期诊断。

新英格兰杂志报道 18 例 H1N1 患者 X 线诊断为肺炎,多发生于两下肺,表现为双边片状肺泡渗出,融合(主要是肺基底段)、网状或结节状阴影(间质性渗出)、肺部炎性实变,少数伴胸腔积液^[6]。笔者搜集 1 例 X 线胸片及 CT 扫描显示右下肺段早期表现为肺纹理增粗及点状渗出,融合成薄雾状小叶性浸润,随着病情进展,右下肺段呈大片状实变阴影,累及肺外带,膈肌上界模糊不清,肋膈角变钝,两侧肺门增大模糊,CT 断层

扫描示右下肺后段致密实变影,其中可见含气肺组织影,边界模糊不清。经治疗后病灶可很快吸收(图 2)。大多数轻症病例预后良好,部分病例病情进展迅速,肺炎进行性发展、导致呼吸窘迫综合征、呼吸衰竭、心衰竭和肾衰竭、感染性休克等多脏器衰竭而致死亡。

鉴别诊断:临床上应注意与流感、普通感冒、细菌性肺炎、传染性非典型肺炎(severe acute respiratory syndromes, SARS)、传染性单核细胞增多症、巨细胞病毒感染、衣原体肺炎、支原体肺炎等疾病进行鉴别诊断。

综上所述,对于 A-H1N1 病毒的确认技术已经成熟,A-H1N1 病毒经呼吸道传播,肺泡是 A-H1N1 的靶细胞,可导致肺组织弥漫性纤维化及肺泡损伤,出现肺泡水肿,大量的小叶性炎性渗出、融合,影像显示片状模糊阴影,随着病情的进展,肺间质组织受累及,肺泡内含气量减少,出现肺组织实变及纤维化,影像显示大片状致密的密度增高影,周围显示模糊不清。对于 A-H1N1 所致肺部相关并发症影像学表现的病理演变机制研究,目前国内外缺乏大样本研究,并且国内属研究空白,加强对该课题的深入研究有益于临床及时观察和客观评估病情进展情况,有效控病情,对降低病死率有重大意义;并且在提高人类公共卫生健康等方面,都具有深远意义。

参考文献:

- [1] Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans[J]. N Engl J Med, 2009, 360(25): 2605-2615.
- [2] Lindsey R. Baden, Jeffrey M. Drazen, Patricia A. Kritek, et al. H1N1 Influenza A Disease-Information for Health[J]. N Engl J Med, 2009, 360(25): 2666-2667.
- [3] Yuen KY, Chan PK, Peiris M, et al. Clinical Features and Rapid Viral Diagnosis of Human Disease Associated with Avian Influenza A H5N1 Virus[J]. Lancet, 1998, 351(5): 467-471.
- [4] Mungall BA, Xu X, Klimov A. et al. Assaying susceptibility of avian and other influenza A viruses to zanamivir: comparison of fluorescent and chemiluminescent neuraminidase assays[J]. Avian Dis, 2003, 47(3): 1141-1144.
- [5] Jordan H, Mosquera M, Nair H, et al. Swine-origin Influenza A (H1N1) Virus infections in a School, New York City, April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009, 58(17): 470-472.
- [6] Rogelio Perez-Padilla, Daniela de la Rosa-Zamboni. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico[J]. NEJM. org, 2009, 361(7): 1056-1066.
- [7] To KF, Chan PK, Chan KF, et al. Pathology of Fatal Human Infection Associated with Avian Influenza A H5N1 Virus[J]. J Med Virol, 2001, 63(3): 242-246.

(收稿日期: 2009-06-22)