

• 甲型 H1N1 流感影像学专题 •

甲型 H1N1 流感肺炎胸部 CT 表现半定量评分与病毒载量的相关性研究

邓莹莹, 陆普选, 杨桂林, 刘威龙, 刘映霞, 叶如馨, 马威, 周伯平

【摘要】 目的:探讨甲型 H1N1 流感肺炎的胸部影像表现及 HRCT 评分与病毒载量的相关性。**方法:**对 21 例甲型 H1N1 流感肺炎核酸检测阳性的患者进行甲型 H1N1 流感病毒载量测定,并进行胸部 CT 扫描(含 HRCT)检查,同时进行 CT 评分。观察 CT 表现及相应病毒载量变化,并进行统计学分析处理。**结果:**①21 例甲型 H1N1 流感肺炎患者于发病第 4 天 CT 评分均值最高为 5.9 分,以磨玻璃密度及实变影为主,于发病第 5 天病毒载量最高为 5.77copies/ml;②孕产妇及有基础疾病组入院初次病毒载量较无基础疾病组低(分别为 3.76copies/ml 和 5.02copies/ml),差异具统计学意义($P < 0.05$);③CT 评分孕产妇及有基础疾病组高于无基础疾病组(分别为 6.13 分和 3.38 分),但差异无统计学意义($P > 0.05$);④动态观察 10 例甲型 H1N1 流感肺炎患者中 7 例病毒转阴时间快于肺内病灶吸收时间,而 3 例年幼患者病毒转阴时间明显延长,肺内病灶吸收较快。**结论:**甲型 H1N1 流感肺炎的胸部 CT 表现半定量评分与病毒载量无明显相关性。成年患者临床症状的改善、病毒转阴时间快于肺内病灶的吸收时间,而儿童则相反。临床甲流相关性肺炎肺内病灶的吸收不等于病毒在体内完全消失,尤其是儿童。

【关键词】 甲型 H1N1 流感;肺炎;病毒载量;体层摄影术,X 线计算机

【中图分类号】 R511.7; R814.42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2010)09-0965-04

Correlative study of semi-quantitative score of chest CT findings and viral load in novel influenza A (H1N1) virus infection

DENG Ying-ying, LU Pu-xuan, YANG Gui-lin, et al. Department of Radiology, Shenzhen Third People's Hospital, Shenzhen 518020, P. R. China

【Abstract】 Objective: To evaluate the chest imaging findings and high resolution CT (HRCT) score in patients with novel influenza A (H1N1) pneumonia, and the relationship of imaging characteristics and viral load. **Methods:** 21 patients had influenza A (H1N1) pneumonia with positive nucleic acid test received viral load measurement, thoracic CT scanning (including HRCT) and CT score were performed. The CT findings and related viral load changes were observed and analyzed statistically. **Results:** ①of the 21 patients, the highest CT score was 5.9 points on the 4th day after onset of illness, ground-glass opacities (GGO) and consolidation were the major CT features. The highest viral load was up to 5.77copies/ml on the 5th day after onset; ②In pregnant women and patients with underlying diseases, the initial viral load was lower than those without underlying disease (3.76copies/ml vs 5.02copies/ml) with significant statistical difference ($P < 0.05$); ③The CT scores of pregnant women with underlying diseases were higher than those without underlying disease (6.13 points vs 3.38 points), yet with no significant statistical difference ($P > 0.05$); ④Follow-up observation of 10 patients with novel influenza A (H1N1) pneumonia, the viral clearance time preceded to the absorption time of pulmonary lesions in 7 patients, yet the viral clearance time in 3 pediatric patients was markedly prolonged with earlier absorption of pulmonary lesions. **Conclusion:** Pulmonary CT score had no obvious correlation with viral load in novel influenza A (H1N1) pneumonia patients. In adult patients, the improvement of clinical symptoms and viral clearance time preceded to absorption of pulmonary lesions, whereas which was the opposite in pediatric patients. It suggested that absorption of pulmonary lesions in influenza A (H1N1) pneumonia does not equal to the disappearance of virus in vivo, especially in children.

【Key words】 Influenza A, H1N1; Pneumonia; Viral load; Tomography, X-ray computed

自 2009 年 4 月 25 日 WHO 正式确认新甲型 H1N1 流感暴发以来,该疾病在世界范围内迅速蔓延。世界卫生组织疫情通报^[1],截止到 2010 年 2 月 14 日,全球共有 212 个国家和地区发现并确认有甲型 H1N1 流感病例,其中包括 15921 例死亡病例。截至 2010 年

1 月 31 日,全国 31 个省份累计报告甲型 H1N1 流感确诊病例 12.6 万例,死亡病例 775 例。在死亡的病例中,以有基础疾病、肥胖及孕产妇等合并症者居多,死亡主要原因为严重肺炎导致 ARDS、呼吸衰竭及其他重要器官功能衰竭^[2]。因此,了解甲型 H1N1 流感肺炎及 ARDS 的预警因素,早期诊断和适当的干预治疗是避免重症肺炎发生的最好措施^[3]。对于甲型 H1N1 流感肺炎的影像学表现已有文献报道^[4],本文主要通

作者单位: 518020 广东,深圳市第三人民医院放射科(邓莹莹、陆普选、叶如馨、马威),肝病研究所(杨桂林、刘威龙),感染科(刘映霞)
作者简介: 邓莹莹(1983-),女,广西桂林人,硕士研究生,主要从事感染性疾病胸部影像诊断工作。
通讯作者: 陆普选, E-mail: lupuxuan@126.com

过对甲型 H1N1 流感肺炎表现与病毒载量的相关性进行研究,旨在探讨肺部损害程度与病毒载量、孕产妇及有基础疾病患者与单纯甲流肺炎病例的病毒载量以及肺部病灶吸收时间与病毒转阴时间之间的关系,研究结果将有助于甲型 H1N1 流感肺炎的临床科学治疗、疗效评价及判断预后。

材料与方法

1. 研究对象

回顾性分析 2009 年 5 月~2009 年 12 月期间我院收治并确诊为甲型 H1N1 流感肺炎患者 21 例,其中男 13 例,女 8 例,年龄 4~52 岁,平均 (18 ± 15) 岁,其中重症 19 例(含孕产妇 3 例),危重症 2 例。

2. 确诊标准

甲型 H1N1 流感的诊断和重症、危重症病例判定标准按照卫生部发布的《甲型 H1N1 流感诊疗方案(2009 年第三版)》。出现流感样临床表现、甲型 H1N1 流感病毒核酸检测阳性(荧光 real-time RT-PCR),并经专家组会诊而确立甲型 H1N1 流感诊断。根据影像学检查(X 线或 CT 检查)有肺炎征象作为入组标准。

3. 影像学检查

所有患者均进行胸部 X 线、CT 及 HRCT 扫描,至少行 2 次以上胸部 CT 扫描。其中 4 例行 3 次 CT 扫描。胸部 CT 扫描范围从肺尖到肺底肋膈角水平,对感兴趣区进行 HRCT 扫描。

4. CT 评分方法

CT 评分由 2 名副高以上的放射科医生回顾性分析影像学资料,共同商榷而定。通过 HRCT 定量分析方法^[5],半定量分析评估肺内病灶的形态、分布、范围,较客观地反映肺组织受损情况,描述征象包括:磨玻璃密度影、实变影、结节影、间质性损伤。将两肺分别分为上、中、下三部分,上部为气管隆突以上区域,中部为气管隆突与下肺静脉之间区域,下部为下肺静脉以下区域,对每个区域内不同 CT 征象(上述 4 个征象为 4 个变量)所占范围进行 5 级评分:0 级,正常肺组织,计为 0 分;1 级,病变面积<该层面 25%,计为 1 分;2 级,病变面积占该层面的 25%~50%,计为 2 分;3 级,病变面积占该层面的 50%~75%,计为 3 分;4 级,病变面积>该层面的 75%,计为 4 分。HRCT 评分通过视觉评估每个变量在每个区域累及的面积并评分,病变累及多个层面,将各层面分数累加再平均得到该区域评分(0~24 分),如两肺各个区域每个层面弥漫分布磨玻璃密度影,则计为 24 分。

5. 病毒载量的测定

自住院当天开始,每天采集患者鼻咽拭子或气管

吸取物标本,采用实时荧光定量 PCR(Real-time, PCR)方法进行甲型 H1N1 流感病毒 RNA 检测,至连续两天检测阴性为止。检测试剂来源于上海超世生物科技有限公司。提取病毒 RNA 后用美国 ABI7500 定量 PCR 仪进行检测。按照 109→108→107→106→105→104→103 copies/ml 进行稀释,以 50copies/ml 设为阴性对照,将拷贝数转换为 10 的对数值。

6. 统计学方法

统计学分析采用 SPSS 11.5 统计软件进行分析处理。计数资料用均数±标准差($M \pm SD$)表示,采用 Spearman 相关分析两组数据有无直线相关关系,对于两组连续变量,使用非参数 Mann-Whitney U 检验比较组间差异有无统计学意义,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床症状

所有患者均有咳嗽症状,发热 6 例(5 例患者起病时有发热,入院后未见发热),以中高热为主,气促 4 例,咽痛、流涕症状各 2 例,1 例表现为腹泻及呕吐。既往有基础疾病 6 例,包括支气管炎、支气管哮喘、糖尿病、手足口病等。2 例危重症病例因并发呼吸衰竭使用呼吸机辅助呼吸。实验室检查:C 反应蛋白升高为 (25.75 ± 32.45) mg/l,外周血白细胞数、淋巴细胞及中性粒细胞百分比、肌酸激酶均值在正常范围内。

2. 胸部 HRCT 表现及评分

胸部 CT 主要影像表现为磨玻璃密度影、实变影及混合影(图 1~3),15 例(71.4%,15/21)累及双肺、以胸膜下分布(38.1%,8/21)为主。

21 例患者进行 52 次胸部 CT 检查(间隔 2~5 d)并予以评分,发现发病第 4 天病变累及范围最大,CT 评分最高为 5.90 分;发病 8~12 d 内评分稍降低,分别为 5.26 分、5.27 分,但变化幅度不大,此时病灶相对稳定;发病 12 d 以后有一个明显的转折期,大部分患者体温下降,两肺病灶逐渐吸收消散;发病 3~6 周,渗出性病灶明显吸收达 81.25%以上,CT 评分最低为 1.25(图 4),肺内残留部分病灶,此时 HRCT 表现以肺间质增生、纤维化改变等间质性病变为主。

进一步分析孕产妇及有基础疾病组(6.13 分)与无基础疾病组(3.38 分)入院后首次 CT 评分,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3. 病毒载量的动态检测

本研究 21 例甲型 H1N1 流感肺炎患者检测病毒载量 55 次。治疗前首次病毒载量均值为 4.88 分;将孕产妇及有基础疾病者共 8 例列为一组,其余 13 例列为无基础疾病组,前组病毒载量低于后组,分别为

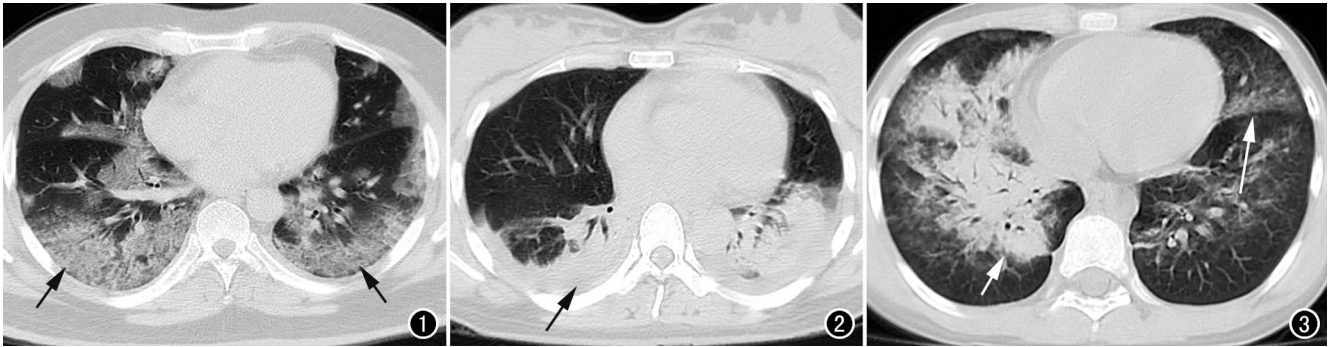


图 1 男,44 岁,危重症患者,两肺各叶散在分布较多磨玻璃密度影(箭),以胸膜下及支气管周围多见,呈地图样,CT 评分 11 分,病毒载量 4.13 copies/ml。图 2 产妇,23 岁,剖宫产后,两肺下叶见大片致密实变影(箭),内见充气支气管征,CT 评分 6 分,病毒载量 1.70 copies/ml。图 3 男,11 岁,右肺中叶及下叶大片实变影(短箭),内见充气支气管征,周围肺野及左肺见散在磨玻璃密度影(长箭),CT 评分 10 分,病毒载量 5.74 copies/ml。

3.76 copies/ml 和 5.02 copies/ml,差异具有统计学意义($P=0.046<0.05$),即孕产妇及有基础疾病者入院初次病毒载量较无基础疾病者低。进一步搜集 10 例病例资料完整的患者,进行病毒载量动态观察,发现抗病毒治疗后,病毒载量逐渐下降(图 5),病毒载量高峰期为发病后 5.4 天,发病后第 13 天(7~25 d)转阴,病毒持续阳性时间为 8 天(3~20 d)。

4. 肺部 HRCT 评分与病毒载量的相关性

对孕产妇和合并基础疾病的 8 例病例与相应时间的病毒载量进行相关分析(相差不超过 2 天),相关性无统计学意义($P>0.05$)(图 6)。病毒载量与 CT 评分的动态变化不一致,缺乏规律性。分析 10 例资料完整患者的病毒载量与 CT 评分的变化关系,7 例病毒转阴时间快于肺内病灶吸收时间,而 3 例年幼肺炎患者病毒阳性时间较长(发病后 12 天),慢于肺内病灶的吸收(发病后 18 天)。并对 21 例患者进行不同分组,统计肺部 CT 评分及病毒载量情况(表 1)。

表 1 21 例患者肺部 CT 评分与病毒载量

变量	CT 评分	病毒载量 (copies/ml)	例数
年龄(岁)			
>45	2.50±0.70	4.67±1.35	2
≤45	4.63±3.58	4.90±2.23	19
性别			
男	4.31±3.07	5.43±1.78	13
女	4.63±4.24	3.97±2.48	8
合并症			
有	5.40±3.91	5.33±1.36	5
无	4.13±3.38	4.73±2.35	16
基础疾病			
有	6.00±4.98	4.72±2.23	6
无	3.80±2.60	4.94±2.18	15
孕产妇			
是	7.00±1.00	3.36±2.68	3
非	4.00±3.55	5.13±2.01	18

讨 论

新甲型 H1N1 流感出现至今约一年时间,全球大

暴发流行、年轻患者易感且易进展为重症肺炎等特点引起人们关注。由于肺炎是重症甲型 H1N1 感染的常见表现,因此加强对甲型 H1N1 流感或疑似患者的 CT 检查成为了解患者病情的快速、有效的手段。病毒载量代表体内复制病毒的数量,其高低反映机体受病毒侵袭的严重程度,并提供病毒-宿主相互关系等重要信息。

本组研究的 21 例肺炎病例中,孕产妇及基础病患者 8 例,无基础病患者 13 例,对这两组患者的病毒载量进行了检测研究,发现孕产妇及有基础疾病患者的病毒载量低于无基础疾病组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。一般认为有基础疾病免疫功能低下患者,由于控制病毒复制的能力降低或者相关的免疫病理损伤^[6],可导致病毒大量的复制,患者体内病毒载量应该增高。但本组患者病毒载量却低于无基础疾病组,其原因可能由于孕产妇及有基础疾病肺炎患者,入院前有较长的病程,而甲型 H1N1 流感病毒载量高峰期多为发病 1~2 d 内^[7,8],持续 6~8 d。孕产妇及基础病患者入院后检测病毒载量时其病程已在中后期,病毒载量处于下降的阶段,所以低于无基础疾病组。

通过对本组 21 例肺炎患者胸部 CT 动态观察,发现发病后第 4 天肺部损伤达最高峰(CT 评分均值为 5.9 分),以片状渗出性实变影为主。发病后第 8~11 天,CT 评分开始下降,表明渗出性病灶开始吸收,但变化范围不大。发病后第 12 天 CT 评分下降明显,发病第 18~41 天病灶吸收达 80% 以上,CT 评分为 1.5 以下,表明在此阶段肺内实质性及渗出性病灶大部分已吸收,表现为纤维条索及肺间质增生改变。同时我们还观察到甲流肺炎成年患者病毒载量高峰期为发病后 5.4 天,肺部损伤 CT 评分最严重时为发病后第 4 天,可见病程早期甲型 H1N1 流感肺炎患者病毒载量

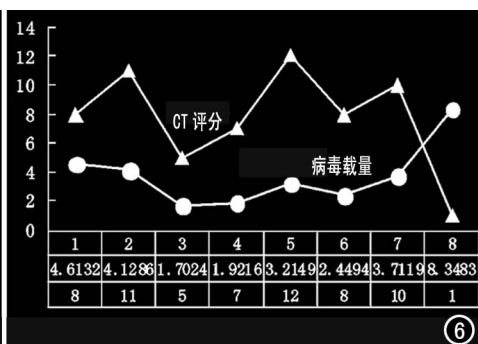
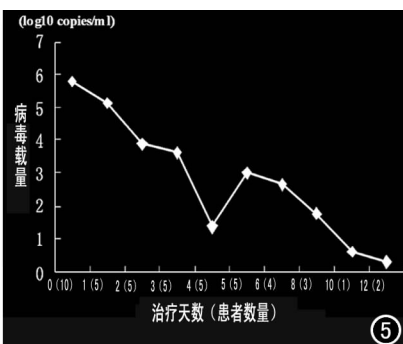
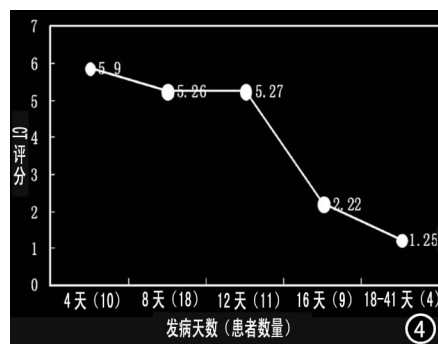


图 4 10 例甲型 H1N1 流感肺炎患者 CT 评分的动态变化。图 5 10 例甲型 H1N1 流感肺炎患者治疗后病毒载量动态变化。图 6 8 例孕产妇和基础疾病患者首次病毒载量与 CT 评分。

与肺部损害基本一致。在动态观察病毒载量变化及肺部病灶吸收时间的过程中发现,多数病毒转阴时间快于肺内病灶吸收时间。但本组 3 例 4~7 岁无基础患儿,于发病 12 天左右肺内病灶基本吸收,而病毒转阴时间约为发病后 18 天。提示年幼者排毒时间较长,肺内病灶吸收则相对较快,这与成年肺炎患者有较明显差别。这些发现与之前季节性流感的研究相似^[9,10],至发病第 5 天,病毒载量普遍偏低或检测不到,但年幼者病毒可持续存在 21 天^[11]。导致这一状况的原因有诸多因素^[12],包括如耐药病毒株的存在,或个体免疫功能的差异而使得药物吸收和代谢障碍,使机体未能有效地清除甲型 H1N1 流感病毒等。因此,临床上在评价甲型 H1N1 流感肺炎患者疗效时,应注意肺内病灶的吸收不等于病毒在体内完全消失,尤其是儿童。病毒转阴后,肺部病变可能持续加重,显然病毒感染仅仅是病情加重或原有基础病诱发的可能原因,病毒是否直接造成肺组织持续损害及损伤机制还有待进一步研究。

总之,甲型 H1N1 流感的胸部影像检查的重要价值在于显示有无病变、病变范围及动态变化情况,认识其影像学表现能有效地进行鉴别诊断,结合临床与流行病学资料能提高甲型 H1N1 流感肺部病变诊断的符合率。病毒载量的动态检测对患者的病情发展判断、治疗指导、预后评估均有重要意义。但病毒载量及其动态变化与临床症状、影像学表现的关系比较复杂,还需进一步深入研究。

参考文献:

- [1] World Health Organization. Pandemic (H1N1) 2009-update 83. Laboratory-confirmed cases of pandemic (H1N1) 2009 as officially reported to WHO by States Parties to the IHR (2005) as 15 January 2010. http://www.who.int/csr/don/2010_01_15/en/index.html. 2010-01-15
- [2] Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico[J]. N Engl J Med, 2009, 361(7): 680-689.
- [3] Gómez-Gómez A, Magaña-Aquino M, Christian A, et al. Severe pneumonia associated with pandemic (H1N1) 2009 outbreak, San Luis Potosí, Mexico[J]. Emerg Infect Dis, 2010, 16(1): 27-34.
- [4] 邓莹莹, 陆普选, 刘映霞, 等. 甲型 H1N1 流感肺炎的胸部 CT 表现及动态变化特点[J]. 中国医学影像技术, 2010, 26(6): 66-69.
- [5] Casarini M, Ameglio F, Alemanno L, et al. Cytokine levels correlate with a radiologic score in active pulmonary tuberculosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 159(1): 143-148.
- [6] Peiris J, Chu C, Cheng V, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study[J]. Lancet, 2003, 361(9371): 1767-1772.
- [7] To KK, Chan KH, Li IW, et al. Viral load in patients infected with pandemic H1N1 2009 influenza A virus[J]. J Med Virol, 2010, 82(1): 1-7.
- [8] Li IW, Hung IF, To KK, et al. The natural viral load profile of patients with pandemic swine-origin influenza A H1N1 2009 (pH1N1) and the effect of oseltamivir treatment[J]. Chest, 2010, 137(4): 759-768.
- [9] Hayden FG, Fritz R, Lobo MC, et al. Local and systemic cytokine responses during experimental human influenza A virus infection relation to symptom formation and host defense[J]. J Clin Invest, 1998, 101(3): 643-649.
- [10] World Health Organization Writing Group. Nonpharmaceutical interventions for pandemic influenza, international measures[J]. Emerg Infect Dis, 2006, 12(1): 81-87.
- [11] Hall CB, Douglas RG Jr, Geiman JM, et al. Viral shedding patterns of children with influenza B infection[J]. J Infect Dis, 1979, 140(4): 610-613.
- [12] Hurt AC, Emest J, Deng YM. Emergence and spread of oseltamivir-resistant A (H1N1) influenza viruses in Oceania[J]. Antiviral Res, 2009, 83(1): 90-93.

(收稿日期: 2010-05-11 修回日期: 2010-07-05)