

奥司他韦口服联合雾化吸入成功救治 H7N9 禽流感 1 例*

王亚辉**, 沈 锋***, 李 伟, 毕红英, 吴彦其, 李 亮, 喻文艺, 周小梅, 王迪芬
(贵州医科大学附院 重症医学科, 贵州 贵阳 550004)

[关键词] 禽流感; H7N9 病毒; 肺炎; 奥司他韦; 雾化吸入; 治疗学
[中图分类号] R512.99 [文献标识码] A [文章编号] 1000-2707(2018)12-1484-02
DOI:10.19367/j.cnki.1000-2707.2018.12.025

H7N9 禽流感病毒是来源于 H7N3、H7N9 及 H9N2 等病毒株的新型重组病毒^[1], 该病毒感染人后可引起急性呼吸道传染病, 表现为流感样症状、肺炎等, 重者可发生急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、感染性休克, 甚至多器官功能衰竭^[2]。中国自 2013 年首次发现 H7N9 禽流感病人以来^[3], 每年均有 H7N9 禽流感病毒感染患者的报道^[4-6], 尤其 2016-2017 年的冬春过渡季节在中国出现了第五次也是自 2013 年以来发病数最多的地区性流行^[7], 早发现、早诊断及早治疗仍是目前提高 H7N9 禽流感患者治愈率、降低病死率的关键^[8]。虽然已有 H7N9 禽流感病毒耐药现象发生, 但神经氨酸酶抑制剂仍是治疗 H7N9 禽流感最为肯定有效的药物^[9], 其中以奥司他韦最常用。动物实验表明, 与静脉给药比较, 雾化吸入奥司他韦可显著提高肺泡内药物浓度^[10], 但在人群中奥司他韦雾化疗效如何目前未见报道。2017 年 6 月使用奥司他韦口服联合奥司他韦雾化吸入成功救治了 1 例人 H7N9 禽流感肺炎患者, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

患者, 男, 33 岁, 发热、咽部疼痛, 体温最高 39.5℃、伴有寒战, 自服退热药效果不明显, 就诊于社区医院, 考虑上呼吸道感染, 予“头孢类抗生素, 左氧氟沙星”(具体不详)后热退, 后患者仍有间断发热; 2 d 后患者发热症状较前加重, 最高 40℃, 遂就诊于贵州医科大学附属白云医院, 行肺

部 X 线检查提示右下肺少许渗出, 考虑肺炎, 给予抗菌药物治疗 1 d 后仍高热, 感轻微咳嗽、气促, 肺部 CT 提示右下肺病变进展较快(图 1)。追问患者病史近 2 月来有频繁活禽接触, 高度怀疑感染禽流感, 故通知疾控中心人员取咽拭子送检; 7 h 后, 咽拭子标本检出致病性禽流感病毒 H7N9 亚型阳性, 立即以“人感染 H7N9 禽流感”转入重症医学科。转入时查体: 温度 38.8℃, 呼吸 12 次/min, 心率 85 次/min, 血压 113/62 mmHg; 神志清楚, 呼吸平稳, 双肺叩清音, 右下肺呼吸音低, 未闻及干湿性啰音。心脏及腹部查体无特殊, 四肢未见明显水肿。血常规: WBC $4.0 \times 10^9/L$, 中性粒细胞% 80.70%, 淋巴细胞绝对值 $0.68 \times 10^9/L$; PCT 正常, 肝肾功能、凝血功能及心肌酶学未见明显异常。转入诊断人感染 H7N9 禽流感及右下肺炎。

1.2 治疗经过

1.2.1 一般治疗 予严格单间隔离、心电监护、持续鼻导管吸氧、物理降温及营养支持, 乌司他丁减轻炎症反应, 丙种球蛋白增加抵抗力, 喜炎平注射液及连花清瘟胶囊清热解毒; 并加用莫西沙星抗细菌治疗, 疗程 6 d; 因 1,3-β-D 葡聚糖检测试验(G 试验)阳性, 加用伏立康唑抗真菌治疗, 疗程 9 d。

1.2.2 抗 H7N9 病毒治疗 (1) 奥司他韦胶囊(意大利 Roche S. p. A 公司) 150 mg 口服, 每日两次; (2) 在取得患者和家属同意并签署“知情同意书”后实施奥司他韦雾化治疗, 将奥司他韦 75 mg (1 粒) 捣碎后转入雾化器杯里, 加生理盐水 7 mL, 并充分搅拌后雾化(flexicare 口含型雾化器, 富利

*[基金项目] 贵州省留学人员择优资助科技创新项目[黔人项目资助合同(2016)19 号]; 贵州省教育厅创新群体重大项目[黔教合 ky 字(2016)034]; 贵州省科技计划项目[黔科合支撑(2017)2876]

** 贵州医科大学 2016 级硕士研究生
*** 通信作者 E-mail: doctorshenfeng@163.com

网络出版时间: 2018-12-22 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20181222.1447.014.html>

凯医疗用品有限公司),每日雾化两次。

2 结果

2.1 主要生命体征及实验室结果

入院后体温仍有波动,最高 39.3℃,第 5 天后逐渐降至 38℃ 以下并趋于稳定,呼吸频率、心率及血压等在治疗期间无明显波动。外周血 WBC 总数曾一度降低至 $4 \times 10^9/L$ 以下、很快恢复至正常水平,淋巴细胞绝对值也逐渐恢复正常;谷丙转氨酶 (ALT) 及谷草转氨酶 (AST) 治疗中仅一过性

轻度异常,但很快转为正常;患者治疗中动脉血氧合情况均较稳定,其余指标无明显变化。

2.2 肺部病变及咽拭子复查情况

每日复查胸部平片,右下肺实变影逐渐吸收;治疗第 6 天及第 8 天两次复查咽拭子,H7N9 核酸检测均为阴性,故解除隔离。第 7 天奥司他韦口服减量为 75 mg、每日两次、第 9 天减为 75 mg/d、连续观察 5 d,患者体温、呼吸、氧合及一般情况均稳定,于第 11 天停用奥司他韦口服及雾化治疗。治疗第 13 天复查胸部 CT 提示右下肺病灶基本吸收 (图 1),治疗后第 17 天康复出院。

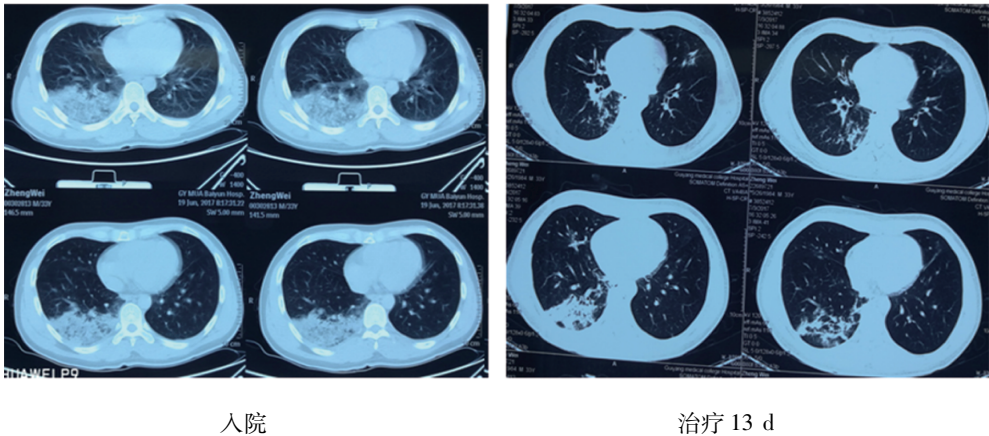


图 1 入院时及治疗 13 d 时 H7N9 禽流感患者 CT 表现

Fig. 1 CT findings of H7N9 avian influenza patients at hospitalization and 13 d after treatment

3 讨论

该患者收入院时从呼吸、氧合、血压及心率等虽然未到达重型病例^[8],但从入院时胸部 X 线及次日的肺 CT 来看,病情进展迅速,持续高热,提示病情具有潜在风险。而患者在起病第 4 天即被确诊为 H7N9 禽流感并当即给予奥司他韦抗病毒口服治疗,治疗开始时间要早于以往报道的病例^[3-5],因此认为该患者在以后的治疗中病情均保持相对稳定,与及时正确诊断和及时正确治疗有密切关系。值得注意的是,由于 H7N9 禽流感病毒在低温下易于存活及繁殖,故 H7N9 多发于冬春季^[3-5]。但该例 H7N9 禽流感发生在夏季 (6 月 15 日),从发病季节来看实属少见。因此,凡有活禽接触史近期出现发热、咳嗽、肺炎及外周血象不高者,均应警惕禽流感病毒感染^[8]。

基于雾化吸入扎那米韦成功治疗 H1N1 流感病毒感染病例的报道^[11],在取得患者本人及家属同意并签署“知情同意书”的情况下,在奥司他韦口服基础上尝试奥司他韦雾化吸入。结果在治疗

第 3 天体温降至正常,以后均处于正常范围,患者一般情况明显好转,第 7 天及第 9 天两次取样复查 H7N9 核酸均为阴性,提示至少在治疗后第 7 天就已经转阴,其转阴时间短于国内报道的 12 ~ 14 d 的期限^[5]。目前对于奥司他韦雾化的作用机理尚不清楚。从目前有限的动物实验结果分析,奥司他韦雾化吸入与静脉给药比较,尽管两者血药浓度类似,但雾化吸入奥司他韦可明显提高肺泡局部的药物浓度^[10]。由于奥司他韦不易穿过细胞膜,故雾化吸入后其在肺泡停留时间较长,可能提高药物的作用效果和作用时间,同时这一特性也可能成为影响奥司他韦口服治疗效果的潜在因素^[12]。由于奥司他韦雾化吸入进入血液量相对较少,可能还有利于减轻该药的副作用^[10]。从该患者在雾化治疗中未出现气道痉挛、恶心、呕吐、腹痛、腹泻及头晕等不良反应来推测,奥司他韦雾化吸入可能较为安全。但因是个案病例,不能除外较短的转阴时间与雾化无关而纯属于巧合现象,同时雾化该药的安全性需要进一步大量临床病例的观察证实。

(下转第 1488 页)