

流行病学调查研究 DOI: 10.11699/cyxh20130919

临床初期预测甲型 H1N1 流感肺炎方法的探讨

赵志伟¹, 张庆¹, 邢志俐², 张勃¹, 郑洪飞¹, 孙立新¹, 何权瀛³

(1. 承德医学院附属医院呼吸科, 承德 067000; 2. 天津泰达医院 ICU, 天津 300457; 3. 北京大学人民医院呼吸科, 北京 100044)

【摘要】目的:探讨甲型 H1N1 流感流行期间门诊医师在临床初期预测易患流感肺炎患者的方法。**方法:**将承德地区 2009 年 9 月-12 月全部确诊为新型甲型 H1N1 流感的 206 例患者集中免费收治于传染病医院, 确诊依据符合卫生部办公厅印发的《甲型 H1N1 流感诊疗方案(2009 第三版)》, 对以上病例就诊初期情况进行回顾性分析, 依据最终的影像学表现将患者分为肺炎组(51 例)和非肺炎组(155 例), 对 2 组患者的临床特征和辅助检查进行对照研究, 通过单因素筛选及多因素 logistic 回归分析确定易患肺炎的危险因素; 拟定预测甲型 H1N1 流感肺炎的评分系统并进行拟合优度检验。**结果:**将 2 组比较有统计学差异的因素进行多因素 logistic 回归分析显示, 首发症状有咳痰($OR=3.537, 95\%CI=1.016\sim 12.311$)、发病到就诊时间 >48 h($OR=19.525, 95\%CI=4.576\sim 83.309$)、乳酸脱氢酶 >250 U/L($OR=16.717, 95\%CI=5.484\sim 34.417$)、钾离子 <3.5 mmol/L($OR=7.332, 95\%CI=1.763\sim 49.709$)、谷草转氨酶 >40 U/L($OR=3.809, 95\%CI=1.008\sim 12.460$)、存在慢性肺部疾病($OR=61.003, 95\%CI=5.484\sim 34.417$)是甲型 H1N1 流感肺炎的独立危险因素(P 值均 <0.05); 接收者工作特征曲线下面积为 0.965($95\%CI=0.939\sim 0.992, P<0.001$); 根据以上危险因素制定预测评分系统并分级(低危 0~2 分、中危 3~4 分、高危 5~6 分、极高危 7 分)与实际肺炎病例吻合度良好, 判定系数 $R^2=0.916, P=0.043$ 。**结论:**未来甲型流感流行期间, 相关科室门诊医师可以通过患者首发症状情况、发病到就诊时间、乳酸脱氢酶数值、钾离子和谷草转氨酶数值、基础疾病情况进行综合评分从而预测易患肺炎的甲型流感患者。

【关键词】甲型 H1N1 流感; 肺炎; 危险因素; 预测评分

【中国图书分类号】R183.3

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-10-10

Methods of predicting influenza A(H1N1) pneumonia at early clinical stage

ZHAO Zhiwei¹, ZHANG Qing¹, XING Zhili², ZHANG Bo¹, ZHENG Hongfei¹, SUN Lixin¹, HE Quanying³

(1. Department of Respiratory, the Affiliated Hospital, Chengde Medical College;

2. Intensive Care Unit, TEDA Hospital; 3. Department of Respiratory, People's Hospital of Peking University)

【Abstract】Objective: To investigate the methods of predicting susceptibility of influenza A(H1N1) pneumonia at early clinical stage in outpatient department. **Methods:** Totally 206 patients diagnosed as novel influenza A(H1N1) in Chengde area between September and December of 2009 were concentrated in Chengde Hospital for Infectious Diseases for free treatment. The diagnosis was consistent with the *Protocol for Diagnosis and Treatment of Influenza A(H1N1)(2009 3rd ed)* issued by the General Office of Ministry of Health. A retrospective study on the 206 cases was conducted. Based on the final imaging findings, these patients were divided into pneumonia group($n=51$) and non-pneumonia group($n=155$). Clinical characteristics and auxiliary examination were compared between the two groups; univariate analysis and multivariate logistic regression analysis were used to identify independent predictors of pneumonia; goodness of fit test was performed on an established clinical predicting scoring system. **Results:** Multivariate logistic regression analysis of the statistically significant factors demonstrated that: expectoration as initial symptom($OR=3.537, 95\%CI=1.016$ to 12.311), onset-to-treatment interval > 48 h($OR=19.525, 95\%CI=4.576$ to 83.309), lactic dehydrogenase > 250 U/L($OR=16.717, 95\%CI=5.484$ to 34.417), potassium ion <3.5 mmol/L($OR=7.332, 95\%CI=1.763$ to 49.709), aspartate aminotransferase > 40 U/L($OR=3.809, 95\%CI=1.008$ to 12.460) and presence of underlying diseases($OR=61.003, 95\%CI=5.484$ to 34.417) were the independent risk factors of influenza A(H1N1) pneumonia(all $P<0.05$). Area under receiver operating characteristic curve was 0.965($95\%CI=5.484$ to $34.417, P<0.001$). Prediction scoring system of pneumonia was established according to levels of six high risk factors: low risk(score 0-2), intermediate risk(score 3-4), high risk(score 5-6) and very high risk(score 7) and were categorized for predicting the occurrence of pneumonia illness. Goodness of fit test showed good results($R^2=0.916, P=0.043$). **Conclusions:** In the future, clinical physicians can predict the susceptibility of pneumonia in patients with influenza A(H1N1) by comprehensive scoring concerning initial symptom, onset-to-treatment interval time, level of serum potassium ion and aspartate aminotransferase and presence of underlying diseases.

作者介绍:赵志伟, Email: zhaoshiwei_1@126.com,

研究方向: 呼吸系统疾病。

通信作者:张庆, Email: zhangqing0668@sina.com。

基金项目:承德市科技局资助项目(编号: 20122175)。

ment interval time, level of serum potassium ion and aspartate aminotransferase and presence of underlying diseases.

【Key words】influenza A(H1N1); pneumonia; risk factor; predicting and scoring

甲型流感病毒通过抗原漂移每 1~2 年就会发生局部暴发,通过抗原转变,每 10~20 年就会出现世界范围内的大流行^[1]。当甲型流感大流行时,流感患者短期内大量出现,其中部分患者并发肺炎,甚至因重症肺炎死亡,若能早期发现易患肺炎的高危患者并给予及时诊治,将会降低肺炎的发生率和病死率。本研究对承德地区 2009 年 9 月-12 月全部确诊为新型甲型 H1N1 流感的 206 例患者进行分析,筛选出易患肺炎的危险因素,并制定出预测甲型 H1N1 流感肺炎的评分系统,为未来甲型 H1N1 流感流行期间门诊医师能够在临床早期预测易患肺炎的高危人群提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2009 年 9-12 月承德市共检出咽拭子 real-time PCR 病毒核酸检测阳性的新型甲型 H1N1 患者 206 例,实施住院隔离治疗,患者的诊断均符合卫生部办公厅印发的《甲型 H1N1 流感诊疗方案(2009 年第三版)》的诊断标准^[2]。患者来自承德市的 8 县 3 区,由承德市卫生局统一抽调呼吸科、急诊科、儿科的医护人员给予诊治。

1.2 实验室检测

Real-time PCR 检测由承德市疾病预防控制中心完成,初期咽拭子标本同时报送河北省和国家疾病预防控制中心验证;血常规采用日本西森美康 SYSMESE-2100 全自动血常规分析仪检测,生化采用日本 OLYMPUS-AU640 全自动生化分析仪检测,抽血时间为患者就诊后 24 h 内空腹采集。

1.3 研究方法

按照患者最终的影像学表现,将患者分为肺炎组 51 例和非肺炎组 155 例,将可能发展至肺炎的患者就诊最初情况

包括性别、年龄、体质指数、基础疾病、妊娠与生产、发病到就诊时间、职业、首发症状、血常规、血生化进行对比研究。年龄采用分段对比的方法,年龄分为 0~岁、6~岁、45~岁、≥60 岁。本研究仅 5 例患者年龄 ≥60 岁且均为肺炎患者,将 45~岁和 ≥60 岁合为 1 组,即 ≥45 岁年龄段。

1.4 统计学处理

资料采用双人双输入,使用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析。计数资料用构成比(%)表示。单因素分析:构成比的比较用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法;多因素分析采用向前引入法多因素 logistic 回归分析,并绘制接收者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线、计算曲线下面积(area under curve, AUC)。通过回归分析,将危险级别与实际肺炎患者发生率进行拟合优度检验,并计算判定系数(R^2)。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧)。

2 结果

2.1 2 组患者临床特征的对比

年龄 0~岁和 45~岁、首发症状为咳嗽、咳痰、呼吸困难、发病到就诊 >48 h、剖宫产后、存在基础疾病、职业为学龄前、农民、无业及离退休、其他,以上因素肺炎组患者比例高于非肺炎组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$),为易患肺炎的可能危险因素(表 1)。

2.2 2 组患者血常规和血生化的对比

肌酐 >97 mmol/L 的患者比例 2 组比较差异无统计学意义($P=0.698$)。其余各项 2 组比较均为肺炎组患者比例高于非肺炎组,差异有统计学意义(均 $P<0.01$,表 2)。

2.3 多因素分析

以是否患肺炎为因变量,以上述有统计学意义的因素为自变量,对年龄、基础疾病、职业及白细胞数量进行哑变量处理;进行向前引入法多因素 logistic 回归分析($\alpha_{\text{进入}}=0.05, \alpha_{\text{退出}}=0.10$)。最终获得首发症状有咳痰、发病到就诊时间 >48 h、乳酸脱氢酶 >250 U/L、钾离子 <3.5 mmol/L、天冬氨酸转氨酶 >

表 1 2 组患者临床特征的对比 (n, %)

Tab.1 Comparison of clinical features between two groups (n, %)

分组	男	年龄(岁)			首发症状					
		0~	6~	45~	发热	咳嗽	咳痰	咽痛	呼吸困难	头痛
肺炎组(n=51)	31(60.8)	12(23.5)	25(49.0)	14(27.5)	33(67.4)	43(84.3)	31(60.8)	6(11.8)	10(19.6)	2(3.9)
非肺炎组(n=155)	106(68.4)	6(3.9)	147(94.8)	2(1.3)	142(91.6)	104(67.1)	41(26.5)	31(20.0)	1(0.6)	28(18.3)
χ^2 值	0.996	18.597	58.459	36.660	21.732	5.566	19.895	1.766	27.299	6.564
P 值	0.318	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.018	<0.001	0.184	<0.001	0.010
分组	发病到就诊 > 48 h	体质指数 ≥ 30 kg/m ²	剖宫 产后	基础疾病		职业				
				肺部疾病	其他疾病	学生	学龄前	农民	无业及离退休	其他
肺炎组(n=51)	48(94.1)	7(13.7)	3(5.9)	8(15.7)	5(9.8)	10(19.6)	13(25.4)	11(21.6)	11(21.6)	6(11.8)
非肺炎组(n=155)	45(29.0)	10(6.5)	0(0.0)	1(0.6)	3(1.8)	132(85.2)	11(7.1)	3(1.9)	4(2.6)	5(3.2)
χ^2 值	65.641	2.682	9.252	20.779	6.365	77.000	12.613	23.352	20.493	5.535
P 值	<0.001	0.139	0.015	<0.001	0.024	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.029

表 2 2 组患者血常规和血生化情况的对比 (n, %)

Tab.2 Comparison of blood routine and biochemical indexes between two groups (n, %)

分组	WBC < 4 (× 10 ⁹ 个/L)	WBC > 10 (× 10 ⁹ 个/L)	L < 0.8 (× 10 ⁹ 个/L)	PLT < 100 (× 10 ⁹ 个/L)	Hb < 110 g/L	ALB < 35 g/L	AST > 40 U/L	ALT > 40 U/L
肺炎组(n=51)	17 (33.3)	7 (13.7)	16 (31.4)	11 (21.6)	9 (17.6)	12 (23.5)	40 (78.4)	18 (35.3)
非肺炎组(n=155)	30 (19.4)	3 (1.9)	23 (14.8)	7 (4.5)	2 (1.3)	2 (1.3)	51 (32.9)	19 (12.3)
χ ² 值	4.250	11.549	6.835	13.993	20.311	29.962	32.254	13.820
P 值	0.039	0.003	0.009	0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

分组	LDH > 250 U/L	CK > 195 U/L	CK-MB > 40 U/L	K ⁺ < 3.5 mmol/L	Na ⁺ < 135 mmol/L	Ca ²⁺ < 1.75 mmol/L	GLU > 6.4 mmol/L	CRE > 97 mmol/L
肺炎组(n=51)	36 (70.6)	20 (39.2)	9 (17.6)	20 (39.2)	13 (25.5)	7 (13.7)	11 (21.6)	8 (15.7)
非肺炎组(n=155)	7 (4.5)	32 (20.6)	3 (1.9)	31 (20.0)	12 (7.7)	6 (3.9)	5 (3.2)	28 (18.1)
χ ² 值	101.426	7.013	17.267	7.606	11.336	6.303	18.023	0.150
P 值	< 0.001	0.008	< 0.001	0.006	0.001	0.001	< 0.001	0.698

注:WBC:白细胞;L:淋巴细胞;PLT:血小板;Hb:血红蛋白;ALB:白蛋白;AST:谷草转氨酶;ALT:谷丙转氨酶;LDH:乳酸脱氢酶;CK:肌酸激酶;CK-MB:肌酸激酶同工酶;GLU:葡萄糖;CRE:肌酐

表 3 变量说明与赋值

Tab.3 Variable descriptions and assignments

变量	赋值
年龄(岁)	6~=1, 0~=2, 45~=3
基础疾病	无=1, 非肺部慢性疾病及剖宫产后=2, 慢性肺部疾病=3
发病到入院时间	≤48 h=1, >48 h=2
首发症状发热	无=1, 有=2
咳嗽	无=1, 有=2
咳痰	无=1, 有=2
呼吸困难	无=1, 有=2
头痛	无=1, 有=2
职业	学生=1, 学龄前=2, 农民=3, 无业及离退休=4, 其他=5
白细胞(×10 ⁹ 个/L)	4~10=1, <4=2, >10=3
淋巴细胞(×10 ⁹ 个/L)	0.8~4.0=1, <0.8=2
血小板(×10 ⁹ 个/L)	100~300=1, <100=2
血红蛋白(g/L)	110~160=1, <110=2
白蛋白(g/L)	35~55=1, <35=2
谷草转氨酶(U/L)	≤40=1, >40=2
谷丙转氨酶(U/L)	≤40=1, >40=2
乳酸脱氢酶(U/L)	90~250=1, >250=2
肌酸激酶(U/L)	24~195=1, >195=2
肌酸激酶同工酶(U/L)	0~40=1, >40=2
钾离子(mmol/L)	3.5~5.5=1, <3.5=2
钠离子(mmol/L)	135~145=1, >145=2
钙离子(mmol/L)	1.75~2.97=1, <1.75=2
空腹血糖(mmol/L)	3.9~6.1=1, >6.1=2

40 U/L、存在慢性肺部疾病是甲型 H1N1 流感肺炎的独立危险因素(P 值均<0.05)(表 3、4);预测准确性AUC 为 0.965(95% CI=0.959~0.992,P<0.001)(图 1)。

2.4 甲型 H1N1 流感肺炎危险因素评分系统和拟合优度检验
根据甲型 H1N1 流感肺炎的危险因素拟定预测肺炎发

生的评分系统,并对依据评分系统的分级与实际危重症患者发生率采用回归分析的拟合优度检验,显示出较好的吻合度(R²=0.916,P=0.043),见表 5、6。

表 4 甲型 H1N1 流感肺炎危险因素多因素 logistic 回归分析结果

Tab.4 Multivariate logistic regression analysis of risk factors for influenza A H1N1 pneumonia

因素	Wald χ ²	P 值	OR	95%CI
首发症状有咳痰	3.940	0.047	3.537	1.016~12.311
发病到就诊时间>48 h	16.115	<0.001	19.525	4.576~83.309
乳酸脱氢酶>250 U/L	16.717	<0.001	26.282	5.484~34.417
钾离子<3.5 mmol/L	7.332	0.007	7.789	1.763~49.709
谷草转氨酶>40 U/L	3.809	0.049	3.544	1.008~12.460
基础疾病	7.090	0.029		
慢性肺部疾病	6.850	0.009	61.003	2.808~1 325.309
其他慢性病及剖宫产后	0.038	0.579	1.957	0.183~20.918

注:OR 值,优势比;95%CI:95%可信区间;空白代表无此项

表 5 甲型 H1N1 流感肺炎危险因素评分

Tab.5 Risk scoring of influenza A H1N1 pneumonia

项目	分类	分值(分)
基础疾病	无	0
	非慢性肺部疾病及剖宫产后 慢性肺部疾病	1 2
首发症状咯痰	无	0
	有	1
乳酸脱氢酶	≤250 U/L	0
	> 250 U/L	1
钾离子	3.5 ~5.5 mmol/L	0
	< 3.5 mmol/L	1
发病到就诊 时间	≤48 h	0
	> 48 h	1
谷草转氨酶	≤40 U/L	0
	> 40 U/L	1

表 6 评分系统评估甲型 H1N1 流感肺炎危险级别与实际肺炎比例的拟合优度检验

Tab.6 Goodness-of-fit test of scoring system assessing risk level of influenza A H1N1 pneumonia and proportion of actual pneumonia

危险级别	危险评分 (分)	实际肺炎患者发生的比例 [例/例 (%)]	吻合度 (R ²)	P 值
低危	0~2	0/102 (0.0)	0.916	0.043
中危	3~4	18/67 (26.9)		
高危	5~6	31/33 (93.9)		
极高危	7	2/2 (100.0)		

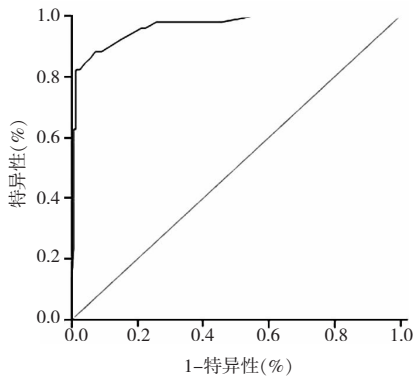


图 1 甲型 H1N1 流感肺炎危险因素的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of risk factors for influenza A H1N1 pneumonia

3 讨论

2009 年 4 月在美国和墨西哥爆发了新型甲型 H1N1 流感。2009 年 6 月 11 日世界卫生组织宣布全球大流行^[3]。2009 年 9 月甲型 H1N1 流感开始在承德流行。本次流感最常见的并发症为肺炎,是引起危重症和死亡的主要原因^[4]。20 世纪曾出现 4 次甲型流感的大流行,均造成人群发病率和死亡率的增加。当流感大流行时,短期内患者大量出现,大部分重症患者为肺炎患者,门诊医师能够在临床初期识别易患肺炎患者,并给予相应治疗对改善预后十分重要^[5]。

本研究发现,甲型 H1N1 流感肺炎的发生与性别和体质指数无关,在一些报道中,体质指数 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 被认为是甲型 H1N1 患者发展至重症的危险因素^[6],但本研究肺炎组与非肺炎组在体质指数 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 的患者比例上无统计学差异,考虑与地区差异有关。通过单因素分析发现,甲型 H1N1 流感肺炎的易患因素可能与年龄、疾病的首发症状、发病到就诊时间、剖宫产后、存在基础疾病和职业有关,这与指南的描述是比较一致的。而且本研究发现肺炎患者更容易出现血常规及血生化的异常,可能与肺炎患者更容易因病毒感染造成全身炎症反应从而引起了全身脏器和肌肉组织的损伤有关^[7]。但是以上危险因素间相互混杂,相互影响,无法对患者进行综合判断。本研究进一步行多因素分析,找出了首

发症状有咳痰、发病到就诊 $>48 \text{ h}$ 、乳酸脱氢酶 $>250 \text{ U/L}$ 、钾离子 $<3.5 \text{ mmol/L}$ 、谷草转氨酶 $>40 \text{ U/L}$ 、存在慢性肺部疾病是甲型 H1N1 流感肺炎的独立危险因素。通过预测诊断准确性的 ROC 曲线证实,模型的诊断准确度较高;利用 logistic 回归模型的预测功能,依据独立危险因素建立预测甲型 H1N1 流感肺炎的评分系统,且依据此评分系统的分级与实际肺炎病例的发生率之间拟合优度检验吻合度良好。本研究认为,应用评分系统可以及时发现易患肺炎患者。在临床工作中对于分级为高危和极高危的患者应给予高度重视。

由于承德市政府将承德地区确诊患者集中收治于承德市传染病医院,免费住院治疗,所有患者由相同的专家组成员和同一批医护人员给予诊治,并得到卫生行政部门的支持配合,因此最大限度地避免了偏倚,客观地代表了本地区情况。但是本研究为单中心研究且甲型流感病毒的变异较强,甲型 H1N1 流感肺炎危险因素评分系统是否适用于未来甲型 H1N1 流感大流行时的临床应用还需要通过临床实践进一步检验。

参 考 文 献

- [1] Sompayrac L.病毒学概览[M].北京:化学工业出版社,2005,9:42-43.
- [2] How pathogenic viruses work[M].Beijing:Chemical Industry Press,2005,9:42-43.
- [3] 卫生部办公厅.甲型 H1N1 流感诊疗方案(2009 年第 3 版)[EB/OL].[2009-10-13].http://www.gov.cn/gzdt/2009-10/13/content_1437636.htm.
- [4] China Ministry of Health.Protocols for diagnosis and treatment of influenza A(H1N1)(2009,3rd ed)[EB/OL].[2009-10-13].http://www.gov.cn/gzdt/2009-10/13/content_1437636.htm.
- [5] No authors listed.New influenza A(H1N1) virus: global epidemiological situation[J].Wkly Epidemiol Rec,2009,84(25):249-257.
- [6] Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic(H1N1) 2009 Influenza,Bautista E,Chotpitayasunondh T,et al.Clinical aspects of Pandemic 2009 Influenza A(H1N1)virus infection[J].N Engl J Med,362(18):1708-1719.
- [7] 代冰,温华,谭伟,等.新型甲型 H1N1 流感重症和危重病例 75 例临床分析[J].中国实用内科杂志,2010,30(1):6-9.
- [8] Dai B,Wen H,Tan W,et al.Clinical analysis of 75 severe and critical patients with novel influenza A (H1N1)[J].Chinese Journal of Practical Internal Medicine,2010,30(1):6-9.
- [9] ANZIC Influenza Investigators,Webb S A,Pettila V,et al.Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand[J].N Engl J Med,2009,361(20):1925-1934.
- [10] Dominguez-Cherit G,Lapinsky S E,Macias A E,et al.Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico[J].JAMA,2009,302(17):1880-1887.

(责任编辑:冉明会)