

· 临床经验 ·

甲型 H1N1 流感重症患儿继发性免疫功能低下

盖建芳 冀湧 姚建宏

(山西省儿童医院内科重症监护室,山西 太原 030013)

[中图分类号] R725.6 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2010)10-0829-02

2009年,我国多个地区均有甲型 H1N1 流感病毒感染病例的报告,此次流感为一种新型呼吸道传染病,其病原为新型甲型 H1N1 流感病毒。流行病学观察已经提示,在流感大流行期间或大流行间期,儿童受大流感袭击的可能性最大,而在社区中流感病毒的早期传播集中于儿童人群,儿童因此可能成为疾病传播的媒介。既往研究表明,禽流感 H5N1 病毒感染可致 T 淋巴细胞数量下降^[1]。而目前对甲型 H1N1 流感病毒感染对患者免疫功能影响的研究甚少,为引起医务工作者对甲型 H1N1 流感免疫功能正确认识,探讨本病患者免疫功能变化特点及其对临床诊疗的指导作用,现将在我科住院确诊为甲型 H1N1 流感的 8 例重症患儿病例资料的免疫功能结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

男 5 例,女 3 例,年龄 3~12 岁,平均 7.6 岁。所有病例符合卫生部关于《甲型 H1N1 流感诊疗方案》(2009 年第三版)中确诊重症病例的诊断标准^[2]。起病 1~3 d 后住院。既往有 1 例患儿曾诊断为纤维素性支气管炎,1 例曾患反复上呼吸道感染和癫痫,1 例曾患手足口病和病毒性脑炎,1 例曾确诊为肾病综合征,1 例既往有免疫球蛋白减低史,余 3 例健康。5 例患儿有与发热病人接触病史。

1.2 临床症状及体征

8 例患儿均以发热、咳嗽和呼吸困难共存作为首发症状。典型症状及体征包括:呼吸快 8 例次,三凹征阳性 7 例次,肺部湿啰音 7 例次,喘鸣音 4 例次,呼吸音弱 3 例次,心率快 5 例次,心音低顿 4 例次,肝脏肿大 5 例次,口周发绀 8 例次,嗜睡 3 例次,

反复抽搐 1 例,病理反射均阴性。

1.3 实验室检查

全部病例鼻咽拭子检测甲型 H1N1 病毒核酸阳性。免疫检验(入院当日):IgG 显著减低 7 例,IgA 显著减低 8 例,IgM 减低 1 例。CD4⁺ 显著减低 8 例,CD8⁺ 显著减低 4 例,CD4⁺/CD8⁺ 减低 6 例,8 例自然杀伤细胞(NK)细胞均减低。血气分析示 8 例均为低氧血症、代谢性酸中毒,其中 I 型呼衰 2 例,II 型呼衰 6 例。床旁胸部 X 线片示有大片状浸润影者 7 例次,胸腔积液者 4 例次,肺部充气差者 3 例次。

治疗后 2 周复查,IgG 增高 3 例,正常 5 例;IgM 全部正常;IgA 恢复正常者 6 例,2 例接近正常值。CD4⁺ 细胞和 CD8⁺ 细胞均恢复正常,CD4⁺/CD8⁺ 基本恢复正常;8 例 NK 细胞均恢复正常。血常规 WBC 9.1~19.55×10⁹/L,平均 13.10×10⁹/L; N 0.68~0.90,平均 0.86; L 0.02~0.27,平均 0.09。胸部 X 线片示均恢复正常。

1.4 治疗及转归

全部病例入院后给予综合治疗:免疫治疗(大剂量免疫球蛋白 1 g/kg×2 d)、广谱抗生素抗感染(泰能+万古霉素+大扶康)、特异性抗病毒治疗(磷酸奥司他韦胶囊)、全肠外静脉营养液营养支持。气管插管机械通气 5 例,鼻塞 CPAP 3 例。其中 1 例患肾病综合征的患儿给予输注 H1N1 感染者恢复期血浆,100 mL/次,连续 2 次,以及退热、镇静、纠正电解质紊乱等综合治疗。8 例患儿均于治疗后第 2~5 天病情明显好转;其中 7 例治愈出院,1 例因严重肾脏疾病转入肾内科继续治疗。全部病例均抢救成功,无死亡病例,治疗效果良好。

2 讨论

流感病毒是呼吸道感染的重要病原体,在全球

[收稿日期]2010-03-22;[修回日期]2010-05-26
[作者简介]盖建芳,男,博士,医师。

范围内呈年度内和年度间周期流行。甲型流感病毒属正粘病毒,在我国流行的主要是 H1N1 亚型,呼吸道上皮细胞是 H1N1 亚型流感病毒侵犯的首要部位。流感病毒感染通常局限在气道和支气管,但严重时可蔓延至毛细支气管和肺泡,可引起严重的并发症,如广泛的肺水肿和急性呼吸窘迫综合征,以大量的肺泡内单核细胞浸润及肺泡出血为特点^[3]。CD4⁺ T 细胞可能介导肺组织的免疫病理损伤。既往研究表明,禽流感重症病例可发生淋巴细胞减少及以肾和心脏功能失调为代表的多器官功能衰竭,高致病性病毒在非呼吸道器官复制的证据很少,所以多器官的累积预示着免疫应答的失调^[4]。

机体免疫功能的强弱,是导致疾病发生的一个重要因素。根据人外周血 T 淋巴细胞表面分子受体的表达不同,主要分为三大亚群:CD3⁺ T 淋巴细胞、CD4⁺ T 淋巴细胞和 CD8⁺ T 淋巴细胞。CD4⁺ T 淋巴细胞主要作用为辅助性 T 细胞,调节体液免疫和细胞免疫;而 CD8⁺ T 淋巴细胞是抗病毒感染的主要效应细胞。有资料显示,在抗流感病毒感染过程中,CD4⁺ T 细胞通过放大 CD8⁺ T 细胞及 B 细胞应答,发挥着重要作用^[5-6]。另外 NK 细胞是一类重要的淋巴细胞,能自然杀伤许多病毒感染的靶细胞^[7],同时活化的 NK 细胞可能直接行使抗原提呈功能,从而促进 T 细胞免疫应答^[8]。在本研究 8 例甲型 H1N1 流感儿童中,5 例有发热接触史,但是并不是所有有接触史的人都会发病,究其原因可能和患者当时的免疫状态有一定关系。在 8 例患儿的免疫系列检查中,IgG 显著减低占 7/8,全部病例 IgA 和 CD4⁺ 显著减低,CD8⁺ 显著减低占 4/8,CD4⁺/CD8⁺ 减低占 6/8,全部病例 NK 细胞均减低,提示患儿入院当时的免疫功能是明显低下的。治疗后 2 周复查:IgG 增高 3 例,正常 5 例;IgM 全部正常;IgA 恢复正常者 6 例,2 例接近正常值。CD4⁺ 细胞和 CD8⁺ 细胞均恢复正常,CD4⁺/CD8⁺ 基本恢复正常;

8 例 NK 细胞均正常。复查结果提示,甲型 H1N1 流感病毒感染是导致患儿患病后免疫功能降低的重要原因。患病后患儿免疫功能迅速下降,是甲型 H1N1 流感病毒重症感染引起病情急剧恶化的原因之一。甲型 H1N1 流感病毒感染和免疫功能降低互为因果,共同加剧了甲型 H1N1 流感病毒重症感染患儿病情恶化。

本研究对甲型 H1N1 流感病毒感染的治疗,是在综合治疗的基础上,给予每个患儿个体化的治疗方案。大剂量免疫球蛋白的应用,可能是阻断甲型 H1N1 流感病毒重症感染病情进一步恶化的措施之一。由于病例有限,尚需更大样本的临床研究来进一步证实。

[参 考 文 献]

[1] 卫生部. 甲型 H1N1 流感诊疗方案(2009 年第三版)[S]. 北京. 2009.

[2] 王颖彦, 刘忠华, 张钰, 赵维波, 吴琼, 李文德, 等. 禽流感 H5N1 病毒感染 BALB/c 小鼠的细胞免疫动态变化[J]. 中国实验动物学报, 2005, 13(S1): 46.

[3] Hsieh YC, Wu TZ, Liu DP, Shao PL, Chang LY, Lu CY, et al. Influenza pandemics: past, present and future[J]. J Formos Med Assoc, 2006, 105(1): 1-6.

[4] de Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, Hien VM, Smith GJ, Chan TN, et al. Fatal outcome of human influenza A(H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia[J]. Nat Med, 2006, 12(10): 1203-1207.

[5] Brown DM, Roman E, Swain SL. CD4⁺ T cell responses to influenza infection[J]. Semin Immunol, 2004, 16(3): 171-177.

[6] Powell TJ, Brown DM, Hollenbaugh JA, Charbonneau T, Kemp RA, Swain SL, et al. CD8⁺ T cells responding to influenza infection reach and persist at higher numbers than CD4⁺ T cells independently of precursor frequency[J]. Clin Immunol, 2004, 113(1): 89-100.

[7] 程峰, 熊涛, 李自力, 许青荣. 抗病毒免疫[J]. 动物医学进展, 2000, 21(4): 180-182.

[8] Hanna J, Mandelboim O. When killers become helpers[J]. Trends Immunol, 2007, 28(5): 201-206.

(本文编辑:邓芳明)