

发热伴血小板减少综合征 36 例临床分析

金坤, 吴晓玲, 沈强, 李磊

(安徽省立医院感染病科, 安徽 合肥 230001)

摘要:目的 研究发热伴血小板减少综合征(severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS)的临床特点,进一步指导治疗。方法 选择 36 例在安徽省立医院住院治疗的 SFTS 患者作为观察对象,对其临床资料进行性回顾性分析。将其分为普通型及危重型,进一步了解年龄、血小板、白细胞计数、心肌酶谱、有无基础疾病等因素是否与疾病严重程度有相关性。结果 36 例均为急性起病,病程中均有发热,分别伴有畏寒寒战、纳差乏力、腹泻、咳嗽咳痰、腔道出血及出血倾向,14 例患者有不同程度的神经系统症状或体征。实验室检查提示血白细胞、中性粒细胞、血小板和白蛋白有不同程度下降,丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酸激酶(CK)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)升高,血浆凝血酶原时间测定(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)延长。血小板计数($PLT \leq 30 \times 10^9 \cdot L^{-1}$)、年龄 ≥ 60 岁和神经系统损害为危重症 SFTS 的高危因素。27 例患者病情好转后正常出院;8 例患者治疗效果尚可但因经济困难自动出院;1 例患者因预后差、家属放弃抢救自动出院。结论 发热伴血小板减少综合征临床表现多种多样,血小板计数、年龄和神经系统损害与患者疾病严重程度有关。

关键词: 布尼亚病毒科感染;血小板计数;白蛉病毒;肌酸激酶;发热伴血小板减少综合征

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.07.032

Clinical analysis of 36 cases of severe fever with thrombocytopenia syndrome

JIN Kun, WU Xiaoling, SHEN Qiang, LI Lei

(Department of infectious diseases, Anhui Provincial Hospital, Hefei, Anhui 230001, China)

Abstract: **Objective** To study the clinical characteristics of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) and to further guide the treatment. **Methods** Thirty-six patients with SFTS in Anhui Provincial Hospital were selected as the observation object, and the clinical data were retrospectively analyzed. All the patients were divided into the general type and the critically ill type. The correlation between the different indicators (age, platelet, leukocyte count, myocardial enzymes and basic disease) and severity of the SFTS was further evaluated. **Results** All the cases were acute onset, fever duration were accompanied by chills, chills, fatigue, anorexia, diarrhea, cough and expectoration, digestive tract bleeding and bleeding, 14 patients with varying degrees of neurological symptoms or signs. Laboratory examination showed that the white blood cells, neutrophil, platelets, albumin has decreased in varying degrees, ALT, AST, CK, CK-MB, PT, APTT. Among them, $PLT \leq 30 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, age ≥ 60 years old and neurologic damage were the high risk factor of the critical illness SFTS. 27 patients were discharged from the hospital after their condition improved, 8 patients were discharged automatically due to financial difficulties, and one patient was discharged from hospital automatically due to poor prognosis. **Conclusion** The clinical manifestations of SFTS are various. The PLT, age, and neurologic impairment are related to the severity of the disease.

Key words: Bunyaviridae infections; Platelet count; Phlebovirus; Creatine kinase; Severe fever with thrombocytopenia syndrome

2008 年以来我国部分地区,尤以中东部农村地

区,发现一些蜱虫叮咬引起的疾病,临床及实验室主要表现为发热,血小板减少,白细胞减少及肝肾功能损害,消化道反应,神经系统损害等,少数患者可因脏器功能损害导致死亡^[1]。经中国疾病预防控制中心

通信作者:李磊,男,副主任医师,副教授,硕士生导师,研究方向为肝病学,E-mail:lilei0403@163.com

- [4] MULLINAX JE, ZAGER JS, GONZALEZ RJ. Current diagnosis and management of retroperitoneal sarcoma[J]. Cancer Control, 2011,18(3):177-187.
- [5] RAUT CP, SWALLOW CJ. Are radical compartmental resections for retroperitoneal sarcomas justified? [J]. Ann Surg Oncol, 2010,17(6):1481-1484.
- [6] 李玲,郎景和,樊庆泊,等. 原发性盆腔腹膜后肿瘤 36 例临床分析[J]. 中华妇产科杂志, 2014,49(11):838-841.
- [7] KLIMO P, RAO G, SCHMIDT RH, et al. Nerve sheath tumors involving the sacrum. Case report and classification scheme[J]. Neurosurg Focus, 2003,15(2):E12.
- [8] ERCAN M, AZIRET M, BAL A, et al. Pancreatic schwannoma;

- A rare case and a brief literature review[J]. Int J Surg Case Rep, 2016,22:101-104.
- [9] LOPES CV, ZEREU M, FURIAN RD, et al. Retroperitoneal schwannoma diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration[J]. Endoscopy, 2014,46 Suppl 1 UCTN:E287-E288. DOI: 10.1055/s-0034-1365816.
- [10] STRAUSS DC, QURESHI YA, HAYES AJ, et al. Management of benign retroperitoneal schwannomas: a single-center experience [J]. Am J Surg, 2011,202(2):194-198.
- [11] 张保中,于永,王飞,等. 原发性腹膜后神经鞘瘤的诊断与显微外科手术治疗[J]. 临床神经外科杂志, 2016,13(4):293-295.

(收稿日期:2017-07-24,修回日期:2018-03-29)

中心研究,确定“蜱虫病”的元凶为新型布尼亚病毒,2011年3月的《新英格兰杂志》刊登了这一研究成果^[2],该病毒属于布尼亚病毒科白蛉病毒属,被命名为发热伴血小板减少综合征(severe fever with thrombocytopenia syndrome,SFTS)布尼亚病毒,即新型布尼亚病毒。中国卫生部在同一年发布了“发热伴血小板减少综合征诊疗方案”^[3]。为进一步总结治疗经验,提高救治率,现对36例SFTS患者进行回顾性分析。报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料 2015年1月至2016年12月安徽省立医院感染病科收治36例SFTS患者,36例中男13例,女23例,年龄范围37~77岁,中位年龄60岁。36例患者均急性起病,均发病于夏秋季节,居住或工作于山区,林区,丘陵,发病前19例明确有蜱咬伤史。研究方案经过安徽省立医院伦理委员会审核并批准通过,研究仅收集患者的临床和实验室资料,取得患者的知情同意并签字。

1.2 诊断标准 参照中国卫生部《发热伴血小板减少综合征防治指南(2010版)》^[3],根据患者的流行病学史、临床表现和实验室检查,诊断为疑似病例。疑似病例具备以下之一者,诊断为确诊病例:①病毒核酸检测阳性;②病毒IgG抗体或恢复期滴度较急性期4倍以上增高;③分离到新型布尼亚病毒。

SFTS临床可分为普通型和危重型^[4]。普通型(多系统损伤型):具有卫生部《发热伴血小板减少综合征防治指南(2010版)》中诊断必备条件,且年龄<60岁,无基础疾病,无精神萎靡,消化道症状较轻,无出血症状;实验室检查中,血小板计数(PLT) $>30\times10^9\cdot\text{L}^{-1}$,白细胞计数 $>2.0\times10^9\cdot\text{L}^{-1}$,肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)<2倍正常值;住院时间短,预后较好。危重型(多系统衰竭型):①体温高达39℃,持续48~72h以上;②年龄>60岁;③有基础疾病;④神经系统症状(精神萎靡)突出;⑤ $\text{PLT}<30\times10^9\cdot\text{L}^{-1}$,伴有各种出血症状;⑥实验室检查中粒细胞计数 $\leq1.0\times10^9\cdot\text{L}^{-1}$,白细胞计数 $\leq2.0\times10^9\cdot\text{L}^{-1}$,CK、CK-MB、LDH等于2倍正常值或以上。具备上述3项或以上者,均可以按危重型救治,危重型住院时间3周以上,恢复期3~6个月,一般预后较差。

1.3 评价指标方法 血常规、尿常规、大便常规、肝肾功能、电解质、血糖、凝血象、心肌酶谱、乳酸脱氢酶、心电图、全胸片或胸CT、腹部B超或CT、头颅CT等检查。入院时和出院后4周复诊抽取血清保存于-80℃冰箱中,送至安徽省疾病预防控制中心

心,采用ELISA和间接免疫荧光方法检测新型布尼亚病毒血清特异性抗体。

1.4 统计学方法 应用SPSS 17.0统计软件进行统计学分析,普通组和严重组患者间的定性资料采用Fisher确切概率法(总样本量<40)进行比较,并用logistic回归进一步探索影响疾病严重程度的影响因素, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病毒抗体检测结果 入院时,全部患者同时检测血清新型布尼亚病毒抗体IgM和IgG,其中23例两者均为阳性,9例IgM阳性而IgG阴性,4例两者均为阴性。出院后复诊,13例IgG阴性患者转为阳性。

2.2 临床表现 SFTS患者各项临床表现的发生情况详见表1。患者均为急性起病,首发症状均为发热,其中入院时最低37.8℃,最高39.8℃,部分伴有畏寒寒战。其他的主要临床表现为纳差乏力35例,恶心呕吐18例,咳嗽咳痰13例,3例患者肺CT提示肺炎(其中2例为间质性肺炎),腹泻14例,出血16例(其中6例为大便潜血阳性,6例尿潜血阳性,1例月经量明显增多,3例皮肤有瘀点瘀斑)。重症患者还有神经系统改变(15例),表现为14例反应迟钝,表情淡漠;1例烦躁不安,胡言乱语,类似病毒性脑炎的表现,曾经转ICU治疗,后病情稳定后转回我科,好转出院;其中8例伴有神经、精神症状患者头颅CT未见明显异常。

表1 发热伴血小板减少综合征36例临床表现

临床表现	例数	发生率/%
发热	36	100
纳差乏力	35	97
恶心呕吐	18	50
咳嗽咳痰	13	36
腹泻	14	39
黑便	6	17
血尿	6	17
皮肤出血点	3	9
神志改变	15	42

2.3 实验室检查 SFTS患者的实验室检查结果详见表2。几乎所有的患者(95%)存在血小板不同程度的降低,最低值低至 $8.1\times10^9\cdot\text{L}^{-1}$ 。81%的患者存在白细胞降低,尤以中性粒细胞降低明显。肝功能、心肌酶谱异常的患者比例均在60%以上,转氨酶升高,且天门冬氨酸氨基转移酶(AST)>丙氨酸氨基转移酶(ALT),同时CK、CK-MB、LDH等心

肌酶也升高明显。尿素氮及肌酐稍有所升高,无少尿或急性肾功能衰竭患者,且肾功能能自行恢复。血浆凝血酶原时间测定(PT)和活化部分凝血活酶时间(APTT)延长,16例患者有出血倾向,尿常规、大便常规中潜血阳性。部分患者有电解质紊乱,其中有21例患者(59%)存在低钙血症。

表2 发热伴血小板减少综合征36例实验室检查结果				
检查项目	异常例数	比例/%	最高值	最低值
PLT	34	95	$160.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$	$8.1 \times 10^9 \cdot L^{-1}$
WBC	29	81	$8.7 \times 10^9 \cdot L^{-1}$	$0.91 \times 10^9 \cdot L^{-1}$
N	29	81	$4.8 \times 10^9 \cdot L^{-1}$	$0.03 \times 10^9 \cdot L^{-1}$
ALT	25	70	$331 U \cdot L^{-1}$	$11 U \cdot L^{-1}$
AST	33	92	$1220 U \cdot L^{-1}$	$9 U \cdot L^{-1}$
ALB	27	75	$40.6 g \cdot L^{-1}$	$22.6 g \cdot L^{-1}$
CK	24	67	$4143 U \cdot L^{-1}$	$63 U \cdot L^{-1}$
CK-MB	23	64	$351 U \cdot L^{-1}$	$14 U \cdot L^{-1}$
LDH	25	70	$5928 U \cdot L^{-1}$	$300 U \cdot L^{-1}$
Bun	6	17	$11.48 mmol \cdot L^{-1}$	$1.59 mmol \cdot L^{-1}$
Cr	1	3	$122 \mu mol \cdot L^{-1}$	$23 \mu mol \cdot L^{-1}$
K	4	12	$4.48 mmol \cdot L^{-1}$	$3.1 mmol \cdot L^{-1}$
Na	8	23	$145 mmol \cdot L^{-1}$	$123 mmol \cdot L^{-1}$
Ca	21	59	$2.45 mmol \cdot L^{-1}$	$1.63 mmol \cdot L^{-1}$
PT	6	17	17.9 s	10.2 s
APTT	7	20	84.60 s	24.60 s

注:血小板计数即 PLT、白细胞计数即 WBC、粒细胞计数即 N、丙氨酸氨基转移酶即 ALT、天门冬氨酸氨基转移酶即 AST、肌酸激酶即 CK、肌酸激酶同工酶即 CK-MB、乳酸脱氢酶即 LDH、血尿素氮即 Bun、血肌酐即 Cr、血钠即 Na、血钙即 Ca、血浆凝血酶原时间测定即 PT、活化部分凝血活酶时间即 APTT

2.4 疾病严重程度的评判指标 按照临床分型标准,36例患者可分为普通组(18例),危重组(18例)。不同组的评判指标对比情况详见表3,其中 $PLT \leq 30 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、年龄 ≥ 60 岁、神经系统损害几方面比较,两组差异有统计学意义(均 $P < 0.05$), $CK \geq 2 UN$ 、 $LDH \geq 2 UN$ 两组间差异无统计学意义。logistic 回归结果见表4。

表3 发热伴血小板减少综合征36例病情程度评判的指标/例			
项目	普通组 (n=18)	危重组 (n=18)	P 值
T $\geq 39^{\circ}C$	9	12	0.50
$PLT \leq 30 \times 10^9 \cdot L^{-1}$	3	10	0.04
年龄 ≥ 60 岁	4	15	<0.01
基础疾病	2	4	0.66
神经系统损害	2	13	<0.01
$N \leq 1.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$	8	10	0.74
$WBC \leq 2.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$	5	9	0.31
$CK \geq 2 UN$	9	15	0.08
$CK-MB \geq 2 UN$	9	14	0.16
$LDH \geq 2 UN$	10	16	0.06

表4 发热伴血小板减少综合征36例病情程度评判指标的logistic 回归分析					
变量	回归系数	Wald值	P 值	OR 值	95% CI
$PLT \leq 30 \times 10^9 \cdot L^{-1}$	3.18	4.38	0.04	23.98	1.22~470.33
年龄 ≥ 60 岁	3.23	5.58	0.02	25.14	1.73~365.05
神经系统损害	4.34	7.12	<0.01	76.83	3.17~1864.26

注:因变量(1=严重组,0=普通组),自变量1($1 = PLT \leq 30 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, $0 = PLT \geq 30 \times 10^9 \cdot L^{-1}$),自变量2($1 = 年龄 \geq 60$ 岁, $0 = 年龄 \leq 60$ 岁),自变量3($1 = 存在神经系统损害$, $0 = 不存在神经系统损害$)

2.5 临床治疗方案 ①一般治疗:包括绝对卧床休息,流质、半流质饮食,鼓励患者进食,危重型患者行吸氧、心电监护等。②对症治疗:发热者推荐物理降温,慎用退热药物。③支持治疗:普通型者给予维生素、氨基酸、脂肪乳等维持水电解质平衡, $N < 1.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 者予集落刺激因子(G-SCF)皮下注射,可重复使用,直至WBC接近正常;危重型者 $PLT < 30 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,及时输注血小板。④病原学治疗:发热伴血小板减少患者早期予利巴韦林及多西环素联合应用。⑤抗菌药物:针对不同的感染部位加用头孢或喹诺酮类抗生素,对于严重感染的患者甚至应用 β -内酰胺类抗菌药物。⑥对于尿常规、大便潜血阳性的患者,但临床无血尿、黑便等表现,仅予以一般预防出血处理;有肝功能及心肌酶谱高的患者予以保肝,降酶,营养心肌,改善心肌供血;电解质紊乱的予以纠正,保证水电平衡;神经系统损害的予以脱水降颅压,积极排除脑血管意外,肿瘤等疾病。

2.6 预后 经积极治疗,27例患者病情好转后正常出院,8例患者治疗效果尚可但因经济困难自动出院,1例患者因预后差、家属放弃抢救自动出院。

3 讨论

2007年以来,我国安徽、河南、湖北等省相继报告多例发热伴白细胞减少、血小板减少、胃肠道症状、出血倾向等多器官功能损害为主要表现的感染性病例,严重者甚至因多器官衰竭导致死亡。该病春夏季多发,部分患者有明确的蜱虫叮咬史。引起了社会各界的广泛关注和国内外学者们的浓厚兴趣,2010年,中国疾病预防控制中心经追踪研究,发现该病原体为一种新型布尼亚病毒,并初步认定SFTS与该病毒感染有关^[2]。

本组共36例,入院时有23例患者血清新型布尼亚病毒抗体IgM和IgG均为阳性,可以明确诊断;9例仅有IgM阳性,说明为新近感染;4例两者均为阴性,虽然排除了流行性出血热、无形体、埃立克体、斑点热等多种立克次体病的可能,但仅仅能诊断为

疑似病例。出院后跟踪回访,13 例 IgG 阴性患者转为阳性,从而明确诊断。36 例患者均急性起病,全部患者均有发热的症状,一半以上的患者均有纳差乏力、恶心呕吐的消化道症状,接近一半的患者有神志改变,因布尼亚病毒具有泛嗜性,可侵及人体多个器官组织,包括血液系统、心脏、肝脏、肾脏、肺脏、消化道等多个器官,导致多脏器损害^[5],本组病例报道的临床症状与该文献报道相同。

PLT 减少是本病的特征性改变,本组研究中 95% 的患者出现 PLT 均减少,且下降幅度大,最低值为 $8.1 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。引起粒巨两系减少的原因目前尚不清楚,是否为病毒感染,导致一过性抑制骨髓造血功能^[6]。但是大多数患者随着病情的恢复,PLT 会自行恢复至正常,少数患者在 PLT 低于 $20 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,且有明确自发性出血倾向时才考虑血小板的输注。肝功能检测大多数患者 AST 和 ALT 升高,且 AST 升高较 ALT 显著,提示入院时即存在较严重的肝细胞实质损害;75% 患者出现低蛋白血症,考虑肝功能损害,引起肝脏合成蛋白能力减少,同时由于长期发热,消耗太多,引起白蛋白偏低,一般予以血浆,白蛋白等支持处理后,可逐步恢复正常。

临床研究发现发热伴血小板减少综合征患者的 AST、CK、CK-MB、LDH 普遍异常,特别是 CK、CK-MB 明显升高,且病情越重,心肌酶谱异常越明显^[7-8]。我们的研究中提示超过 92%、67%、64%、70% 的患者分别有 AST、CK、CK-MB、LDH 的异常,其中普通组和危重组患者的 CK > 2 UN、LDH > 2 UN 差异明显,但差异无统计学意义,考虑为样本数较少所致,说明 CK、LDH 升高可能更容易出现在危重患者中。我们推测心肌细胞可能是新型布尼亚病毒的重要靶细胞,临床应予以重视,动态监测心肌酶谱,同时合理应用营养心肌的药物。本研究还发现 $PLT < 30 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,年龄 ≥ 60 岁,神经系统损害,在普通组和危重组患者中差异有统计学意义,可以作为判断病情程度的指标,Liu 等^[9]的研究表明,高龄、意识障碍、高乳酸脱氢酶、高 CK 对于预测本病死亡有重要价值。

在疾病的治疗方面,除了一般治疗、对症治疗和支持治疗外,考虑到新型布尼亚病毒感染和无形体感染临床症状相似^[10],且后种疾病进展快,死亡率高,因此本室对明确的发热伴血小板减少患者早期联合应用利巴韦林及多西环素针对病原学进行治疗,但是利巴韦林作为广谱抗病毒药,虽然体外实验证实具有一定抑制布尼亚病毒的作用^[9],但是临床无明确推荐意见。此外,考虑到患者免疫力较差,一旦继发细菌感染,真菌感染,病情一旦进展会不可逆,故一般多加用抗菌药物^[11],对于严重感染的患

者甚至应用 β -内酰胺类抗菌药物,我们认为积极的抗感染治疗有利于患者病情的恢复。通过我科的精心治疗,27 例患者正常出院,8 例患者虽治疗效果尚可但因经济困难自动出院,回当地医院继续治疗,仅 1 例危重患者因病情预后不佳自动出院。

SFTS 的病原特点、发病机制、诊疗方案等还需要更深入的研究,尤其是对于危重患者,掌握危重患者的病情特点及相关的危险因素对于早干预、早判断、早治疗非常重要,便于我们进行正确的临床决策,最大限度地降低病死率,改善预后。目前认为 SFTS 媒介与蚊虫叮咬有关,另外可以通过接触感染者的血液及血性分泌物引起人和人之间的传播,并且已经得到证实^[12-13]。此病尚无有效的疫苗预防,广大医务工作在临床工作中要注意防范。

参考文献

- [1] 李昱,周航,牟笛,等. 中国 2011-2014 年发热伴血小板减少综合征流行特征分析[J]. 中华流行病学杂志,2015,36(6): 598-602.
- [2] YU XJ, LIANG MF, ZHANG SY, et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China[J]. N Engl J Med, 2011,364(16):1523-1532.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 发热伴血小板减少综合征防治指南(2010 版)[J]. 中华临床感染病杂志,2011,4(4):193-194.
- [4] 叶继斌,胡传松,陈远山,等. 发热伴血小板减少综合征临床观察——附 22 例病例分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2012,6(3):249-250. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.03.018.
- [5] PPEIN M, BOULOY M, BIRD BH, et al. Rift Valley fever virus (Bunyaviridae: Phlebovirus): an update on pathogenesis, molecular epidemiology, vectors, diagnostics and prevention[J]. Vet Res, 2010,41(6):61.
- [6] 刘丹丹,孙光. 新型布尼亚病毒感染引起的发热伴血小板减少的临床研究[J]. 中国科技信息,2013,(22):183-184.
- [7] 吴翠萍,赵利,曹显刚. 发热伴血小板减少综合征心肌酶谱动态变化的临床研究[J]. 临床输血与检验,2015,17(5):389-391.
- [8] 魏艳艳,邹桂舟,叶晔,等. 新型布尼亚病毒感染致发热伴血小板减少综合征临床特点及血常规和血清酶学分析[J]. 安徽医药,2016,20(5):903-907.
- [9] LIU W, LU QB, CUI N, et al. Case-fatality ratio and effectiveness of ribavirin therapy among hospitalized patients in china who had severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. Clin Infect Dis, 2013,57(9):1292-1299.
- [10] 张慧玲,孙永,王建军. 庐江县新型布尼亚病毒及人粒细胞无形体疫源地调查[J]. 中华疾病控制杂志,2015,19(3):273-276.
- [11] 崔宁,杨振东,王炳军,等. 发热伴血小板减少综合征 169 例临床研究[J]. 中华内科杂志,2012,51(10):755-758.
- [12] GONG Z, GU S, ZHANG Y, et al. Probable aerosol transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in southeastern China[J]. Clin Microbiol Infect, 2015,21(12):1115-1120.
- [13] JIANG XL, ZHANG S, JIANG M, et al. A cluster of person-to-person transmission cases caused by SFTS virus occurred in Peng-lai, China[J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21(3): 274-279.

(收稿日期:2017-05-14,修回日期:2018-04-08)