

新型布尼亚病毒感染继发嗜血细胞综合征 1 例报道

周鑫, 朱建勇, 曾宪聪

湖北医药学院附属人民医院呼吸内科, 湖北 十堰 442000

关键词: 新型布尼亚病毒; 发热伴血小板减少综合征; 感染相关性嗜血细胞综合征**中图分类号:** R511 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2021)04-0531-03

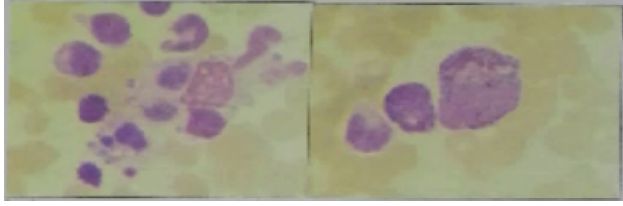
新型布尼亚病毒(severe fever thrombocytopenia syndrome virus, SFTSV)感染是近年来国内新发的一种传染性疾病,临床表现缺乏明显特异性,除发热外,易伴发血小板减少及多脏器功能损坏,病死率极高,早期与很多感染性疾病临床表现相似,极易导致误诊。本文报道1例SFTSV感染继发嗜血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS),以期为其他医疗机构在SFTSV感染诊治方面提供参考。

1 病例资料

患者,男性,57岁,农民,长期居住十堰市,既往体健,因“发热10余天”入院。患者自诉10d前无明显诱因出现发热,体温高达39.5℃,伴有头晕、乏力、纳差、全身多处酸痛、咳嗽、咳痰等症状,发病前日在田埂务农,否认被蚊虫叮咬,随后在当地医院治疗1周,效果欠佳,于2020年6月7日至湖北医药学院附属人民医院呼吸内科就诊。入院体检:T 38.6℃,HR 68次/min,R 22次/min,BP 107/64 mm Hg,脉氧饱和度95%(未吸氧),神志清楚,全身皮肤黏膜可见少量出血点及瘀斑,左侧大腿处可见皮损及焦痂;咽部充血,扁桃体稍大;双肺呼吸音粗,可闻及散在湿罗音。神经系统体检阴性,病理征未引出。辅助检查:入院查新型冠状病毒抗体阴性,新型冠状病毒核酸阴性;WBC $1.56 \times 10^9/L$,PLT $21 \times 10^9/L$;国际标准化比值(INR) 1.27,纤维蛋白原(FIB) 2.54 g/L,部分凝血活酶时间(APTT) 52.7 s,凝血酶时间(TT) < 60.0 s;BUN 11.6 mmol/L,肌酸激酶(CK) 3 441 IU/L, α -羟丁酸脱氢酶(HBDH) 680.0 IU/L,肌酸激酶同工酶(CK-MB) 92 U/L,AST 870.0 U/L,ALT 336.0 U/L,乳酸脱氢酶(LDH) 1 366.0 IU/L。大便常规:颜色黄褐色,性状软,潜血试验阳性(++)。尿常规:尿蛋

白+++/L,隐血+++ ,透明管形1/低倍视野(LPF)。降钙素原(PCT) 0.98 ng/ml,高敏C-反应蛋白(hs-CRP) 123 mg/L。血气分析:氧分压66.80 mm Hg,二氧化碳分压24.60 mm Hg,血氧饱和度93.70%。血液感染性疾病筛查:乙肝表面抗原(+),甲型流感、乙型流感抗原阴性。胸部CT:右肺感染性病变,双下肺膨胀不全,双侧胸腔少许积液。头颅CT:脑萎缩。全腹部CT平扫:脾稍大,胆囊、肝脏增大、胰腺未见明显异常。入院后行吸氧、抗感染、清热解毒、护肝降酶、能量支持、退热、雾化等对症支持治疗。并间断多次监测凝血功能及血常规,发现患者凝血功能异常且白细胞与血小板呈进行性下降趋势,与此同时开始补充血浆、升白细胞及血小板药物,并完善骨髓穿刺活检术,结果显示粒细胞比例增高,可见分类不明细胞,核大,偏位,量不等,有泡沫感,部分细胞空泡变性,可见骨髓细胞嗜血现象(图1)。与此同时完善可溶性CD25测定:4 943 pg/ml;自然杀伤细胞(NK)细胞活性65.42%,请血液内科会诊后考虑为感染继发的HPS,6月8日疾控中心血液检测行SFTSV及丛林斑疹伤寒检测回示:SFTSV核酸阳性,斑疹伤寒阴性。确定诊断为SFTSV感染继发HPS。当日晨起患者开始出现意识障碍,并发呼吸衰竭,血压、血氧饱和度进行性下降,查ALT 423.0 U/L,AST 1 140.0 U/L,CK 3 868 IU/L,HBDH 949.0 IU/L,酸性磷酸酶(ACP) 155.0 IU/L,CK-MB 10^4 U/L, γ 谷氨酰转肽酶(γ -GT) 179.0 U/L,LDH 1 822.0 IU/L,并进行性升高,且患者出现休克状态,随转至重症医学科继续治疗,予以单间隔离、加强抗感染(美罗培南、多西环素)、气管插管、抗病毒(利巴韦林)、降低颅内压、保护脏器、护肝降酶、血浆置换、输注免疫球蛋白、补充血小板等治疗。经过系统综合治疗,6月20日患者病情反复,呼

吸衰竭加重,家属放弃治疗出院。患者入院后血常规、心肌酶、肝功能、凝血功能变化见表1~表4。



注:提示巨核细胞成熟障碍,骨髓细胞嗜血现象(瑞氏染色,×100)。

图1 骨髓活检病理

表1 患者入院后血常规变化情况

日期	WBC ($\times 10^9/L$)	中性粒细胞 百分数(%)	淋巴细胞百 分数(%)	血红蛋白 浓度(g/L)	PLT ($\times 10^9/L$)
6月7日	1.56	68.6	30.8	142	21
6月8日	1.53	54.9	37.3	139	23
6月9日	1.82	59.9	39.0	37	49
6月10日	10.80	71.0	24.0	147	34
6月11日	12.14	76.8	18.1	99	23
6月12日	4.25	85.1	8.9	76	35

表2 患者入院后心肌酶变化情况

日期	CK (IU/L)	HBDH (IU/L)	CK-MB (U/L)	LDH (IU/L)
6月7日	3 441	680	92	1 366
6月8日	3 932	1 208	182	2 350
6月9日	3 841	902	115	1 443
6月10日	1 432	561	45	800
6月11日	782	336	24	472

表3 患者入院后肝功能变化情况

日期	ALT (U/L)	AST (U/L)	γ -GT (U/L)	白蛋白 (g/L)	球蛋白 (g/L)
6月7日	336.0	870.0	79.0	33.9	26.0
6月9日	478.0	245.0	124.0	32.0	24.1
6月10日	222.0	510.0	81.0	34.0	18.9
6月11日	120.0	272.0	57.0	27.3	22.8

表4 患者入院后凝血功能变化情况

日期	PT (s)	INR	FIB (g/L)	APTT (s)	TT (s)
6月7日	14.9	1.28	2.2	73.1	61.9
6月8日	13.8	1.27	2.54	52.7	60.0
6月9日	14.6	1.25	2.35	68.8	46.2
6月10日	11.9	1.02	2.13	43.3	61.5

2 讨论

SFTSV感染所致的发热伴血小板减少综合征(SFTS)是由蜱叮咬后引发的人畜共患的急性传染性疾疾病^[1],有文献报道SFTSV的人际传播可能与血液或呼吸道分泌物的接触有关,有存在家族聚集性发病趋势^[2],主要临床特征是发热,血小板、白细胞减少,胃肠道症状以及中枢神经系统等表现,病死率高达

16.2%~30%^[3-4],还有研究发现SFTSV病毒感染多发生在50岁以上的中老年人,其中以农民多见,好发于春夏季节,多发生于山地、丘陵地带^[5-6],Niu、王宁等^[6-7]研究发现重症SFTSV感染易引起凝血功能、肝酶、肌酶及全身免疫机制的破坏。虽然本例患者未能行病毒定量检测,但从患者病情进展情况及各项检测指标来看,可以料想到其感染SFTSV病毒载量水平相对较高,其多器官功能受损程度与病毒载量及病毒感染水平成正相关性^[8]。设想在SFTSV感染机体后,病毒载量快速的升高,调动机体免疫细胞的异常活化,导致大量炎症因子释放,进一步加重脏器损伤;机体又通过负反馈调节抑制过度炎症反应,当重症感染时这种平衡机制破坏后即形成所谓的“炎症因子风暴”,其级联效应会导致更严重的免疫功能失衡和更广泛的脏器损伤。

HPS作为一种免疫系统过度激活的高炎症反应综合征,可分为原发性与继发性两大类,前者常见于儿童,多为常染色体隐性遗传性疾病,后者见于成人,多与感染、肿瘤、风湿免疫病、药物等因素有关^[9];HPS的预后取决于原发病的诊疗程度,本例引起患者HPS的原因考虑与SFTSV感染有关,则为感染相关性嗜血细胞综合征(infection-associated haemophagocytic syndrome, IAHS),该患者发热持续时间较长,全身炎症反应明显。有文献报告IAHS可能是由于感染时机体NK细胞功能失调,CD8⁺细胞过度增生,巨噬细胞持续活化,抗炎和促炎因子的发生,而引起的一系列临床特征和实验室指标改变^[10]。虽然该患者治疗无误,处理措施得当,但最终因病情凶险,迅速恶化加重多器官功能衰竭。

目前由SFTSV感染导致的SFTS尚无特异有效治疗措施^[11],据报道,法匹拉韦在动物感染模型中可有效治疗SFTSV感染^[12-13],对人类患者目前以抗病毒、抗感染、保护脏器等综合治疗为主,力求尽早对其进行有效医治,改善症状,降低死亡率^[14]。对于重症SFTSV感染引起的多器官功能受损者还需要尽早进行血浆置换、血液透析、人工体外膜肺技术等方法^[15-16],首先确保患者生命体征和内环境的稳定,维持更多的脏器功能,为多学科诊治和后续精准治疗赢得充足的时间。另外,从本例可以看出,由于SFTSV感染引起的机体细胞因子风暴的级联效应与疾病的严重程度密切相关,那么感染导致的IAHS可能是该患者疾病进展严重程度的一个关键因素。因十堰地处秦巴山区,出现SFTSV感染的机会可能更大,目前由于SFTSV感染继发的HPS为本地区报道第1例,

可以为开展十堰地区 SFTSV 感染流行病学调查及临床诊疗相关疾病积累宝贵的经验。

参考文献

- [1] Zhan JB, Wang Q, Cheng J, et al. Current status of severe fever with thrombocytopenia syndrome in China [J]. *Virol Sin*, 2017, 32(1): 51-62.
- [2] Jung IY, Choi W, Kim J, et al. Nosocomial person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(5): 633. e1-633. e4.
- [3] Gowen BB, Hickerson BT. Hemorrhagic fever of bunyavirus etiology: disease models and progress towards new therapies [J]. *J Microbiol*, 2017, 55(3): 183-195.
- [4] Silvas JA, Aguilar PV. The emergence of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2017, 97(4): 992-996.
- [5] 朱娜玲, 唐伟平, 程明基, 等. 发热伴血小板减少综合征布尼亚病毒研究进展 [J]. *中国热带医学*, 2018, 18(3): 282-288.
- [6] Niu G, Li J, Liang M, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus among domesticated animals, China [J]. *Emerg Infect Dis*, 2013, 19(5): 756-763.
- [7] 王宁, 张伟, 段建平, 等. 发热伴血小板减少综合征神经系统受累患者的临床特征 [J]. *中国感染控制杂志*, 2018, 17(11): 958.
- [8] 韩亚萍, 董莉, 孔练花, 等. 病毒载量和细胞因子在发热伴血小板减少综合征致病机制中的作用 [J]. *中华传染病杂志*, 2014,

32(9): 538-544.

- [9] 噬血细胞综合征中国专家联盟, 中华医学会儿科学分会血液学组. 噬血细胞综合征诊治中国专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(2): 91-95.
- [10] Liu C, Li M, Wu X, et al. Type 2 familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in half brothers [J]. *Medicine*, 2018, 97(30): e11577.
- [11] 葛子若, 田地, 陈志海. 发热伴血小板减少综合征的临床特征与分期和分型研究进展 [J]. *中国医药*, 2020, 15(7): 1149-1152.
- [12] Saijo M. Severe fever with thrombocytopenia syndrome: epidemiology, pathophysiology, and development of specific treatment and prevention measures [J]. *Rinsho Ketsueki*, 2018, 59(10): 2255.
- [13] Tani H, Fukuma A, Fukushi S, et al. Efficacy of T-705 (Favipiravir) in the treatment of infections with lethal severe fever with thrombocytopenia syndrome virus [J]. *mSphere*, 2016, 1(1): e00061-15.
- [14] Li H, Lu QB, Xing B, et al. Epidemiological and clinical features of laboratory-diagnosed severe fever with thrombocytopenia syndrome in China, 2011-17: a prospective observational study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(10): 1127-1137.
- [15] 王平, 陈启江, 金伟盛, 等. 血浆置换联合亚低温治疗新型布尼亚病毒感染并发脑炎一例 [J]. *中华传染病杂志*, 2019, 37(5): 304-305.
- [16] 徐瑞端, 李军, 朱传龙. 新型布尼亚病毒感染研究进展 [J]. *内科急危重症杂志*, 2019, 25(3): 177-180.

收稿日期: 2020-11-10 修回日期: 2020-12-09 编辑: 王海琴

(上接第 530 页)

>5 cm 的患者, 是否需要手术切除仍然存在争议, 但对于随访期间出现类似本例的急性腹痛及失血性休克的情况时应考虑 FNH 并发出血的可能。

FNH 为肝脏良性肿瘤, 预后良好, 术后复发病例少见。陈伶俐等^[11]在对 173 例 FNH 患者随访过程中仅发现 2 例术后复发。本例患者术后 2 年余出现 FNH 复发, 考虑其复发原因可能与肝内原本畸形的动脉或手术后肝内血流动力学变化、导致肝细胞内氧供变化相关^[12]。

参考文献

- [1] Bieze M, Busch ORC, Tanis PJ, et al. Outcomes of liver resection in hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia [J]. *HPB*, 2014, 16(2): 140-149.
- [2] 孙健, 王捷. 肝脏局灶性结节性增生诊断及规范化治疗 [J]. *中国实用外科杂志*, 2013, 33(9): 742-745.
- [3] 安松林, 赵爱民, 荣维淇, 等. 肝脏局灶性结节性增生的临床诊治分析 [J]. *中华普通外科杂志*, 2019, 34(5): 453-454.
- [4] Srinivasa S, Lee WG, Aldameh A, et al. Spontaneous hepatic haemorrhage: a review of pathogenesis, aetiology and treatment [J]. *HPB*, 2015, 17(10): 872-880.

- [5] 贾昌俊, 戴朝六, 卜献民, 等. 肝脏局灶性结节性增生 21 例的诊断与治疗 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2013, 20(5): 553-554.
- [6] Becker YT, Raiford DS, Webb L, et al. Rupture and hemorrhage of hepatic focal nodular hyperplasia [J]. *Am Surg*, 1995, 61(3): 210-214.
- [7] 孙建宇, 谢昆, 田孝东, 等. 肝脏局灶性结节性增生的诊断与治疗 [J]. *中华普通外科杂志*, 2012, 27(4): 292-294.
- [8] Roncalli M, Sciarra A, Tommaso LD. Benign hepatocellular nodules of healthy liver: focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2016, 22(2): 199-211.
- [9] 赖佳明, 罗焯, 冯仕庭, 等. 肝脏局灶性结节性增生的诊疗策略 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2017, 24(5): 529-532.
- [10] Nykänen T, Peltola E, Sallinen V, et al. Transcatheter arterial embolization in hepatic tumor hemorrhage [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2019, 54(7): 917-924.
- [11] 陈伶俐, 纪元, 许建芳, 等. 肝脏局灶性结节性增生 238 例临床病理分析 [J]. *中华病理学杂志*, 2011, 40(1): 17-22.
- [12] Chung E, Park CH, Kim J, et al. Recurrence of multiple focal nodular hyperplasia in a young male patient [J]. *Korean J Gastroenterol*, 2014, 64(1): 49-53.

收稿日期: 2020-09-09 修回日期: 2020-11-01 编辑: 王国品