

· 病例报告 ·

## 新型布尼亚病毒感染 7 例临床分析及鉴别诊断要点

郭福玲<sup>1\*</sup>, 何伟<sup>2</sup>

(大连医科大学附属第一医院: <sup>1</sup> 干诊科, <sup>2</sup> 病案室, 大连 116021)

【关键词】新布尼亚病毒感染; 发热; 血小板减少; 流行病学

【中图分类号】R519.9

【文献标识码】B

【DOI】10.3724/SP.J.1264.2012.00220

发热伴血小板减少综合征 (severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS) 是以发热、血小板减少和多脏器功能损害为主要临床表现的一类疾病, 发病机制尚不明确<sup>[1]</sup>。2007 年以来, 我国河南、湖北、山东、安徽、江苏和辽宁等省陆续报告多例<sup>[2]</sup>。中国疾病预防控制中心研究表明, SFTS 可能是经蜱传播的一种自然疫源性疾病<sup>[3]</sup>, 并于 2010 年 5 月从患者血液中分离到病毒, 并确定及命名为发热伴血小板减少综合征布尼亚病毒 (SFTS virus, SFTSV)<sup>[4]</sup>。为探讨本病特点, 现将大连医科大学附属第一医院 2011 年确诊为新型布尼亚病毒感染的 7 例患者的临床资料进行回顾性分析。

### 1 临床资料

#### 1.1 一般资料

2011 年 7 月至 9 月 SFTS 患者中确诊为新型布尼亚病毒感染的 7 例住院病例。回顾性查阅、研究新型布尼亚病毒感染者的临床资料、实验室检查、治疗和转归。确诊者急性期血清送大连疾病预防控制中心, 采用实时 PCR 技术检测新型布尼亚病毒核酸。7 例患者中男 4 例, 女 3 例。年龄 52~85 岁。4 例有野外活动史。4 例明确蜱叮咬史, 2 例可疑蜱叮咬史 (1 例家中被虫咬 2 个斑丘疹, 不确定为蜱), 1 例淋雨史后发病 (不明确蜱叮咬史)。收治科别: 血液科、感染科、神经内科、中心重症监护病房。

#### 1.2 流行病学史

该组的 7 例患者 (金州 1 例, 普兰店 2 例, 普湾新区 1 例, 瓦房店 2 例) 均分布在大连市周边的 5 个县市区, 生活居住地为丘陵地区及山地的农村, 以从事农业生产的成年农民及无业村民为主; 发病前部分上山、野外活动及家中可疑蜱叮咬史; 患者发病时间集中在 7~9 月; 中老年发病; 7 例均为散发病例, 彼此无关联, 接触人员也无被感染史。

#### 1.3 临床表现

7 例患者均有发热 (体温 37.6~40.0℃) 伴头痛或头晕 3 例; 全身酸痛 1 例; 乏力 3 例; 厌食、恶心 5 例; 呕

吐 1 例; 呃逆 2 例; 腹胀、腹痛、腹泻 6 例; 腰痛 2 例; 尿少、尿痛 2 例; 干咳或咳痰 2 例; 腋下出血点、输液部位皮下血肿、周身瘀斑 4 例; 结膜充血、眼干及面部、颈部、胸前充血 2 例; 合并单、双侧腹股沟、颈部、腋下淋巴结肿大、疼痛 4 例; 触及脾大 2 例。神经系统表现主要是意识障碍、淡漠 4 例; 震颤、躁动、抽搐及四肢等部位不自主抖动伴肌张力增加 3 例; 计算力差 1 例; 颈强 1 例; Chaddock 症 (+) 2 例。

#### 1.4 实验室检查

血液一般检测: 7 例患者中均有白细胞、血小板下降。白细胞最低值 (0.68~2.4) × 10<sup>9</sup>/L, 血小板最低值 (29.41~92.00) × 10<sup>9</sup>/L。1 例先单纯血小板下降, 3 天后白细胞总数下降。

尿常规: 6 例尿蛋白 (+~++++), 3 例潜血 (+~++++), 2 例酮体 (+), 2 例尿糖 (++++).

生化检测: 7 例均有肝功能异常, 血丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 升高 (76~1172 U/L), 天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 升高 (179~1053 U/L); 2 例血尿素氮 (9.6~10.7 mmol/L) 增高; 3 例肌酸激酶升高 (248~3180 IU/L); 3 例患者行淀粉酶、脂肪酶检查, 其中 2 例脂肪酶升高 (485~1036 U/L), 1 例淀粉酶升高 (169 U/L); 4 例患者行肌酸激酶同工酶检查, 其中 1 例升高 (3.72 μg/L); 7 例均表现有多种电解质紊乱, 出现不同程度的低钠、低钾、低氯、低钙血症等; 2 例血糖升高。

凝血四项检测: 7 例中凝血酶原时间延长 3 例, 活化部分凝血活酶时间延长 3 例, 凝血酶时间延长 2 例, 纤维蛋白原升高 2 例 (4.01~4.6 g/L), 纤维蛋白原下降 1 例。

其他检测: 3 例骨穿检查示继发感染及粒细胞减少伴血小板减少骨髓象; 4 例红细胞沉降率增快 (16~24 mm/h); 3 例 C-反应蛋白升高 (23.6~92.5 mg/L); 3 例甲状腺功能检查: 2 例促甲状腺素 (thyroid stimulating hormone, TSH)、游离 T<sub>3</sub> (free T<sub>3</sub>, FT<sub>3</sub>)、游离 T<sub>4</sub> (free T<sub>4</sub>, FT<sub>4</sub>) 降低; 腹部彩超: 脾大 2 例; 1 例痰培养阴性; 3 例血培养阴性; 6 例行心电图检查, 其中 3 例 T 波改变; 5 例行头颅 CT

检查,其中 3 例脑白质脱髓鞘改变;1 例行头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查,脑白质脱髓鞘改变;3 例胸部 X 线片提示双肺纹理紊乱及胸膜增厚;2 例胸部 CT 检查提示支气管炎、肺气肿及双肺纹理紊乱,双侧胸水(少量);所有患者均行肥达-外斐试验、布鲁氏菌抗体、肝炎病毒标记物、出血热抗体检测,均为阴性。

### 1.5 诊断、治疗及预后

7 例患者急性期血清经大连疾病预防控制中心采用实时 PCR 技术检测,结果显示,新型布尼亚病毒核酸均阳性,确诊为新型布尼亚病毒感染;主要治疗措施无特异性,根据不同患者的临床表现给予针对性治疗,如利巴韦林、喜炎平、地塞米松、抗生素、重组人粒细胞刺激因子、补液、纠正离子紊乱、保肝、输注血小板等不同组合对症治疗。2 例出现皮下血肿、周身瘀斑的患者,同时伴严重的神经系统表现,病情进展快导致死亡(1 例放弃治疗)。5 例患者出院前或出院后 1 个月内复查、复诊临床及血常规肝肾功能、电解质等基本恢复正常。

## 2 讨论

本组病例为分布于大连市周边 5 个县市区丘陵地区及山地的居民;7 例均为散发病例;发病时间集中在 7~9 月;年龄 52~85 岁,比一些报道的年龄偏大(46~)。<sup>5,6]</sup>发病前仅 4 例有明确蜱叮咬史、野外活动史;有 2 例自诉淋雨后发病,后经回忆确认 1 例有蜱叮咬史,1 例不明确。总之,淋雨可能为诱因,导致抵抗力降低而发病。所以除了蜱叮咬之外可能还有其他的传播途径,有待进一步证实<sup>[6]</sup>

在临床表现方面,因 SFTSV 具有泛嗜性,对血液系统、心肌、肝、肾、肺、消化道均有侵犯,本组患者也不同程度的出现发热伴头疼、头晕、乏力、胃肠道症状、全身酸痛等感染中毒症状,合并单、双侧腹股沟、颈部、腋下淋巴结肿大、疼痛,肝、肾、心脏、血液等多系统受累及白细胞、血小板减少和多器官功能损害等一般临床表现,严重者可因多器官衰竭导致死亡<sup>[3,7]</sup>,但仍具不同特点,总结如下。

(1)本组病例发热时间约 7~15d 左右,潜伏期不明确<sup>[8]</sup>。(2)患者消化道症状较重,厌食、恶心 5 例,呕吐 1 例,呃逆 2 例,腹胀、腹痛、腹泻 6 例。(3)结膜充血、眼干及面部、颈部、胸前充血 2 例。(4)淀粉酶、脂肪酶升高 3 例。(5)触及脾大 2 例。(6)尿酮体(+), 血糖(++++) 2 例。(7)腰痛、尿少、尿痛 2 例。(8)合并单、双侧腹股沟、颈部、腋下淋巴结肿大、疼痛 4 例。(9)呼吸系统症状普遍,其中干咳或咳痰 2 例,胸片提示双肺纹理紊乱及胸膜增厚 3 例,胸部 CT 提示支气管炎、肺气肿及双肺纹理紊乱,双侧少量胸水 2 例。(10)7 例患者肝脏均有较重损害。(11)肾功损害较轻,尿蛋白(+~++++) 6 例,但仅 2 例血尿素氮 9.6~10.7mmol/L,肌酐无 1 例升高。(12)心脏损害不重,仅 3 例表现有心电图 T 波改变。(13)本组除 1 例患者病史中有被虫咬 2 个斑丘疹外(不确定为蜱),余未观察到皮疹

及黄疸<sup>[6]</sup>。(14)与刘庆辉等<sup>[1]</sup>报道不同,本组有 3 例 C-反应蛋白升高(23.6~92.5 mg/L)。(15)2 例 TSH、FT3 及 FT3、FT4 降低,是否说明有甲状腺功能的损害需进一步验证。(16)6 例有神经系统表现,主要是意识障碍、淡漠、震颤、躁动、抽搐及四肢等部位不自主抖动伴肌张力增加、计算力差、颈强、Chaddock(+ )等,4 例头 MRI 及 CT 检查提示脑白质脱髓鞘改变,提示脑膜及脑实质的损害,但病变性质是否是病毒直接损害或病毒诱导的自身免疫反应需进一步验证。(17)血液系统损害严重,本组 7 例均有明显的白细胞、血小板减少,出血倾向较明显,腋下出血点、输液部位皮下血肿、周身瘀斑 4 例,其中 2 例死亡患者均有明显的皮下血肿、周身瘀斑,同时神经系统表现也很严重。1 例先误诊为脑膜脑炎收于神经内科,2d 后确诊并死于感染性休克、弥散性血管内凝血;另 1 例因病情太重放弃治疗,死于家中。说明有淤血伴神经系统症状的患者病情多较重,病死率高。然而与报道<sup>[3,9]</sup>明显不同的是,2 例年龄最大、既往状况最差的患者病情反而最逍遥(85 岁患者,既往胃大部切除及胆囊切除史;75 岁患者,既往喉鳞状细胞癌术后),是否与病后机体免疫力增强有关有待进一步证实。

治疗上,虽有报道利巴韦林对布尼亚病毒有抑制作用<sup>[10]</sup>,但本组仅 3 例(其中 1 例死亡)应用利巴韦林,总体以对症、综合支持治疗为主。各项治疗无规律可循。对预后的影响主要取决于临床症状的轻重。

由于该病为新发的疑难、少见疾病,病情表现复杂、多样且危重、又无特异的临床症状<sup>[2]</sup>。虽有一些病例报道,然而很多医师特别是非感染科医师对此病认识不够、缺乏经验,造成多科室之间转诊,延误病情,最后患者出现多器官衰竭、死亡的例子已有报道。因此,在对该病的诊断中,需要有全面的临床知识和经验的积累,必须找到特异性诊断的证据。该病重点应注意与以下疾病鉴别。

(1)流行性出血热。符合 SFTS 的临床表现,但确诊依赖于特异性实验诊断即流行性出血热病毒抗体 IgG 和 IgM 的检测。(2)伤寒。重症的伤寒病例可有类似的表现,其确诊依赖于特异性实验诊断即肥达反应试验及血或骨髓伤寒杆菌培养。(3)急性白血病。发病时可表现白细胞及血小板减少、合并感染等类似 SFTS 的临床表现,但骨髓或血常规检查原始细胞增多。(4)恶性组织细胞病。是异常组织细胞增生所致的恶性疾病。临床有高热、肝、脾、淋巴结肿大,全血细胞减少(有贫血)。该病临床表现多样,缺乏特异性,需结合实验室检查综合分析做出诊断。以骨髓或血片中发现异形组织细胞或多核巨组织细胞最有价值。(5)血栓性血小板减少性紫癜。该病典型者具备发热、血小板减少、微血管病性溶血性贫血、肾脏受损、神经精神症状五联征。有贫血,血片中红细胞形态异常,破碎红细胞增多等特征性表现。(6)狼疮脑病。多见于女性。可有发热、血小板减少、贫血、肾脏受损,神经、精神症状等类似 SFTS 的临床表现。但确诊依赖于特异性狼疮相关抗体的检查等。

通过对上述病例的观察和讨论,我们强调有该病流

行病学史的患者出现不明原因发热,应及时到医院就诊。接诊医师需仔细检查患者浅表淋巴结,特别是腹股沟淋巴结下群,动态观察白细胞、血小板、尿常规、肝酶、肌酶水平等,有助于早诊断、早治疗。有淤血伴神经系统症状的患者病情较重,病死率较高,应特别重视。总之,该病起病急,重症者易发生多器官功能损害。提高对该病的认识,可以降低误诊率。

#### 【参考文献】

- [1] 刘庆辉,刘建贞. 新型布尼亚病毒感染 17 例临床观察[J]. 中华内科杂志, 2011, 50(9): 785-786.
- [2] 张永振,周敦金,熊衍文,等. 中国淮阳地区由新布尼亚病毒引起的出血热[J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(3): 216-220.
- [3] 卫生部办公厅关于印发《发热伴血小板减少综合征防治指南(2010 版)》的通知[S/OL]. 2010, <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohwsyjbg/s8348/201010/49272.htm>.
- [4] 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.
- [5] 马亦林. 人类感染新型布尼亚病毒近况[J]. 中华临床感染病杂志, 2011, 4(5): 259-261.
- [6] 李世波,薛川,丁贤军,等. 浙江省新型布尼亚病毒感染重症病例的临床特征及流行病学分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2011, 4(5): 262-263.
- [7] Pepin 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.
- [8] 陈华忠,吴伟梯,徐建人,等. 浙江省首例蜱叮咬感染新布尼亚病毒诊治分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2011, 4(4): 195-196.
- [9] 袁春,崔宁,王炳军,等. 253 例发热伴血小板减少综合征的临床表现特征[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(27): 3413-3417.
- [10] Gowen BB, Wong MH, Jung KH, *et al.* *In vitro* and *in vivo* activities of T-705 against arenavirus and bunyavirus infections[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(9): 3168-3176.

(编辑:任开环)

## · 消 息 ·

### 欢迎订阅《中华老年心脑血管病杂志》

《中华老年心脑血管病杂志》是由解放军总医院主管、主办的医学专业学术期刊。1999 年 12 月创刊,2000 年纳入国家科技统计源期刊。2004 年 4 月被确定为中国医药卫生核心期刊,同年 10 月获全军期刊优秀学术质量奖。主要报道老年心脏疾病、脑部疾病、血管系统疾病的临床诊断及治疗等相关内容,包括临床研究、基础研究、影像学、遗传学、流行病学、临床生化检验与药物、手术和介入治疗以及有关预防、康复等。主要栏目有指南与共识、专家论坛、述评、临床研究、基础研究、循证医学荟萃、继续教育园地、综述、病例报告、短篇报道、经验交流、读者·作者·编者等,是一本具有可读性和指导性的杂志。本刊为月刊,大 16 开本,96 页,铜版纸印刷,每期订价 15.00 元,全年 180.00 元。邮发代号:2-379,国内统一刊号:CN 11-4468/R,国际标准刊号:ISSN 1009-0126。欲订本刊的单位及读者请到各地邮局办理订购手续或直接汇款至本刊编辑部。

地址:100853 北京市复兴路 28 号《中华老年心脑血管病杂志》编辑部

电话:010-66936463

E-mail:zhlnxnxg@sina.com.cn

网址:<http://www.zhlnxnxg.com.cn>