

新型布尼亚病毒感染致消化道大出血 1 例*

十堰市太和医院(湖北医药学院附属医院) 段芳芳 刘伯毅* 雷怀定 熊畅 尤辉 曾琴¹, 十堰 442000

关键词 布尼亚病毒感染; 发热; 血小板减少; 消化道大出血

中图分类号 R573.2

文献标识码 D

DOI 10.11768/nkjwzzzz20200422

新型布尼亚病毒, 又称发热伴血小板减少综合征病毒(severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus, SFTSV), 是 2009 年由我国学者首次从蜱虫体内发现并报道的一种新型 RNA 病毒^[1], 可导致以发热、血小板减少及多器官功能障碍为主要表现的临床综合征, 发病率及病死率较高, 预后差。该病毒感染后可导致肌痛^[2]、消化道出血^[3]、神经系统异常^[2]等临床表现, 本文报道 1 例新型布尼亚病毒感染致消化道大出血的病例。

患者男性, 61 岁, 农民, 有野外作业史, 否认近期蚊虫叮咬史。因“发热 4 天”于 2019 年 6 月 3 日就诊于十堰市太和医院, 患者 4 d 前无明显诱因出现发热, 具体体温不详, 发热以夜间为主, 发热前无明显畏寒、寒战, 无盗汗, 无咳嗽、咳痰, 无胸闷、胸痛, 伴纳差、乏力, 无恶心、呕吐, 无腹痛、腹泻, 无明显肌肉酸痛, 无头痛、头晕, 于当地医院查白细胞(WBC) $1.68 \times 10^9/L$, 淋巴细胞(LY) $0.3 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比(NE%) 35.2%, 嗜酸性粒细胞百分比(E0%) 0.1%, 淋巴细胞百分比(LY%) 17.5%, 血红蛋白(Hb) 132/L, 血小板(PLT) $45 \times 10^9/L$; 丙氨酸转氨酶(ALT) 127 U/L, 天门冬氨酸转氨酶(AST) 399 U/L, 白蛋白(Alb) 34 g/L, 行对症支持治疗, 症状缓解不明显, 后就诊于我院。入院体格检查: T 37.6℃, 脉搏 108 次/min, 呼吸 22 次/min, BP 112/75 mmHg, 血氧饱和度(SO₂) 98% (未吸氧)。神志清楚, 精神差, 体检合作, 皮肤、巩膜无黄染及出血点, 浅表淋巴结未触及肿大, 双肺呼吸音清, 未闻及明显干湿性啰音, 心律齐, 各瓣膜区未闻及病理性杂音, 腹平软, 无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未及, 双下肢不肿, 生理反射存在, 病理反射阴性。

入院后查血: WBC $2.83 \times 10^9/L$, NE% 64.8%, LY% 27.5%, E0% 0%, HGB 145 g/L, PLT $11 \times$

$10^9/L$; ALT 234 U/L, AST 712 U/L, Alb 33.3 g/L, 肌酸激酶(CK) 10 227 IU/L, 肌酸激酶-同工酶(CK-MB) 132 IU/L, 乳酸脱氢酶(LDH) 1 454 IU/L, α -羟丁酸脱氢酶(HBDH) 860 IU/L; 活化的部分凝血活酶时间(APTT) 62.1 s, 凝血酶原时间(PT) 11.1 s, 凝血酶时间(TT) 11.2 s, D-二聚体(D-Dimer) 1 mg/L, 纤维蛋白原(Fbg) 2.67 g/L, 纤维蛋白原降解产物(FDP) 10.7 mg/L; 尿液分析: 蛋白卅, WBC 9.5/ μ L, RBC 547.5/ μ L, 红细胞直方图 70% 面积, 红细胞大小(RBC-P70Fsc) 118 ch, 红细胞前向散射光分布宽度(RBC-Fsc-DW) 18 ch, 大红细胞(L-RBC) 53.5, 小红细胞(S-RBC) 9; 心脏彩超示左室舒张功能减退, 射血分数(EF) 60%; 肝胆脾彩超示胆囊附壁强回声, 考虑胆囊壁间小结石或胆固醇结晶, 肝、脾、门静脉未见明显异常。输入 1 个单位血小板, 考虑患者可能为病毒感染, 加用奥司他韦、痰热清抗病毒, 还原型谷胱甘肽、异甘草酸护肝等对症支持治疗。6 月 5 日查 WBC $3.7 \times 10^9/L$, NE% 44.2%, LY% 30.7%, E0% 0%, HGB 119 g/L, PLT $11 \times 10^9/L$, ALT 165 U/L, AST 410 U/L, Alb 30.2 g/L, CK 6 278 IU/L, CK-MB 73 IU/L, LDH 1 212 IU/L, HBDH 762 IU/L; APTT 38 s, PT 10.6 s, TT 11.6 s, Fbg 4 g/L, FDP 1.65 mg/L; 再次输入 1 个单位血小板, 加用利巴韦林抗病毒、多西环素抗恙虫病、补液处理。6 月 6 日患者出现黑便, 查大便隐血为阳性, 6 月 8 日查 WBC $5.1 \times 10^9/L$, NE% 53%, LY% 35.4%, E0% 0.2%, RBC $2.76 \times 10^{12}/L$, HGB 85 g/L, PLT $95 \times 10^9/L$; ALT 102 U/L, AST 101 U/L; Alb 29.5 g/L, CK 607 IU/L, LDH 546 IU/L, HBDH 409 IU/L; 凝血功能正常, 于十堰市疾病预防控制中心检测人布尼亚病毒核酸: 3.86×10^4 拷贝/mL, 查人恙虫病抗体 Ig-M: 阴性, 行新鲜冰冻血浆输注。继续抗病毒、抗感染、抑酸护胃等对症支持治疗, 患者症状逐渐好转, 于 6 月 18 日出院。出院时患者无发热, 无黑便, 血常规、肝肾功能、激酶等指标基本恢复正常。

*基金项目: 十堰市太和医院院级基金项目(No:2019JJXM019)

¹ 十堰市太和医院(湖北医药学院附属医院)武当山分院

*通信作者: 刘伯毅, E-mail: liuboyi66@163.com

讨 论

SFTSV 为布尼亚病毒科白蛉病毒属。发热伴血小板减少综合征 (severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS) 则是由 SFTSV 引起, 以发热、血白细胞和血小板减少、多器官功能损害为特征。SFTS 属于一种自然疫源性疾病, 由蜱作为主要传播媒介, 可在人群中通过血液接触等进行传播, 但人-人传播潜伏期较蜱咬伤短, 症状轻, 早期诊治预后良好^[4]。该病主要发生于林区、丘陵等地带, 多发于春、夏季节, 潜伏期可能为 1~2 周, 部分患者发病前有明确的蜱虫叮咬史, 但大部分患者无蜱虫叮咬史, 其诊断需要依赖布尼亚病毒核酸检测^[5]。该病发病人群多为从事农业和林业生产的中老年农民, 可能与接触传染源的机会多有关, 男女发病率不同地区报道不同^[6], 病死率较高 (12%~30%)^[7]。本例患者居住于农村, 61 岁, 6 月份起病, 无喂养家禽史, 虽无明确蜱叮咬史, 但有明确的野外作业史, 与该病的流行病学特点符合。

患者感染该病毒后可表现为 SFTS, 多以发热、乏力等流感样症状为首发, 可伴发肌痛、淋巴结肿大、腹痛、消化道出血、神经系统异常等, 部分患者病情进展迅速, 可进展为多器官功能衰竭。研究报道 96 例 SFTS 患者中有 7 例发生了消化道出血, 发病率为 7.3%^[8]。研究报道, 一位 72 岁患者感染了 SFTSV 后出现呕血, 经胃镜检查发现存在胃溃疡^[3]。另有研究对 SFTSV 感染死亡患者进行尸检, 发现了消化道溃疡, 但发生溃疡组织中 SFTSV 检测为阴性。该患者既往无消化道溃疡病史, 也无近期服用非甾体激素药物史。该患者发生消化道溃疡可能并非为 SFTS 复制的直接结果, 而是病毒所致多器官功能损伤、弥散性血管内凝血、凝血功能异常等的一种或多种因素的共同结果^[9]。

实验室检查结果主要包括粒细胞及血小板的减少, AST、ALT、CK、LDH 等酶学指标显著升高, 凝血指标异常, 血 SFTSV 核酸检测阳性。研究报道 20 例以发热为首发症状, 伴有不同临床症状, 包括纳差、乏力及全身不适, 腹痛、腹泻、恶心、呕吐、呕血、黑便等消化道症状, 咳嗽、咳痰等呼吸道症状, 嗜睡、意识模糊等神经系统症状, 患者均伴有不同程度血小板、粒细胞减少, 激酶升高, SFTSV 核酸检测均为阳性^[10]。本例患者有发热、纳差、乏力不适, 粒细胞及血小板减少, 大便隐血为强阳性, 血红蛋白进行性降低, 血 SFTSV 核酸检测阳性, 诊断明确。遗憾的

是, 本例患者并未行消化内镜检查明确出血部位。治疗上以对症支持为主, 重点是对 SFTS 病程中出现的血象异常、肝功能受损、低蛋白血症等的处理。早期的抗病毒治疗是决定患者预后及存活的关键。目前没有特异性的抗病毒药物, 利巴韦林作为广谱抗病毒药物, 可干扰病毒 RNA 代谢, 指南推荐使用^[11]。利巴韦林以剂量依赖性的方式降低 SFTSV 滴度, 增加利巴韦林的浓度, 可降低细胞病变效应。韩国一项研究显示, 血浆置换治疗 SFTS 可以取得显著的疗效, 血浆置换可以降低 SFTS 病死率^[12]。提示对于某些病情进展迅速的患者, 可以早期行血浆置换治疗, 从而改善预后。是否使用激素仍无定论, 糖皮质激素抑制免疫系统, 可能加重病情进展, 而同时使用增强免疫的药物可能会取得较好疗效。Kim 等^[13]报道 2 例 SFTS 患者, 经静脉应用免疫球蛋白联合糖皮质激素治疗后完全好转。此外, 患者急性期血液中病毒载量的高低与其转归预后有关。研究发现, 急性期血液中病毒载量 $>10^8$ 拷贝/ml 时, 患者大多死亡, 而幸存患者病毒载量平均值一般在 10^5 拷贝/ml 的水平^[14]。本例患者血清中病毒载量为 10^4 拷贝/mL。

参 考 文 献

- 1 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.
- 2 张晓婷, 汪春娟, 关鸿志. 新型布尼亚病毒脑炎一例 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51 (8): 627-629.
- 3 Kaneyuki S, Yoshikawa T, Tani H, et al. Ulcerative Lesions with Hemorrhage in a patient with severe fever with thrombocytopenia syndrome observed via upper gastrointestinal endoscopy [J]. Jpn J Infect Dis, 2016, 69 (6): 525-527.
- 4 Huang D, Jiang Y, Liu X, et al. A Cluster of Symptomatic and Asymptomatic Infections of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Caused by Person-to-Person Transmission [J]. Am J Trop Med Hyg, 2017, 97 (2): 396-402.
- 5 Wilkinson KM, Krige A, Brearley SG, et al. Thoracic Epidural analgesia versus Rectus Sheath Catheters for open midline incisions in major abdominal surgery within an enhanced recovery programme (TER-SC): study protocol for a randomised controlled trial [J]. Trials, 2014, 15 (1): 400.
- 6 王建跃, 邬辉, 全振东, 等. 发热伴血小板减少综合征流行病学研究进展 [J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37 (2): 294-298.
- 7 Liu S, Chai C, Wang C, et al. Systematic review of severe fever with thrombocytopenia syndrome: virology, epidemiology, and clinical characteristics [J]. Rev Med Virol, 2014, 24 (2): 90-102.
- 8 沈毅. 新 (型) 布尼亚病毒感染患者的临床及预后分析 [J]. 临床研究, 2019, 17 (3): 1.

(下转第 352 页)

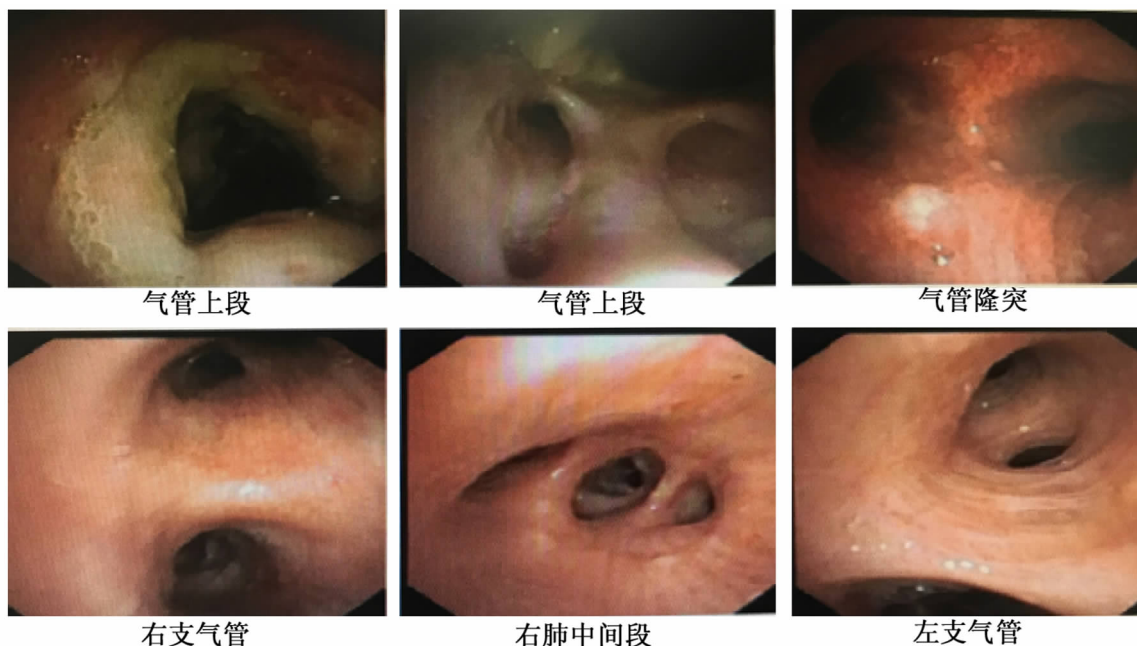


图1 电子支气管镜所见

吸入性肺炎,严重可出现窒息死亡。早期禁食,胃肠减压,抗感染治疗,补液。大瘘孔者宜早期进行手术治疗,根据病情作瘘管修补、切除和/或食管重建。中后期给鼻肠管饮食或短期胃造瘘术,以便保证营养支持和控制吸入性肺炎。目前有支架植入术及外科修补术,也有使用房间隔缺损封堵器进行封堵治疗气管食管瘘的方法^[5]。鉴于新疆地区的医疗水平,主要采用保守的治疗方法加胃造瘘术,但患者住院时间长,费用高,严重气管食管瘘的患者预后差,本例患者最终选择了放弃。

参考文献

- 1 Reed ME, Mathisen DJ. Tracheoesophageal fistula[J]. Chest surgery clinics of North America, 2003, 13(2): 271-289.
- 2 Rao SV, Boralkar AK, Jirvankar PS, et al. Tracheoesophageal Fistula following Endotracheal Intubation for Organophosphorus Poisoning[J]. J Assoc Physicians India, 2016, 64(12): 84-85.
- 3 武元星;朱光发;刘双. 呼吸内科留置人工气道的并发症与气管切开时机选择的回顾性分析[J]. 心肺血管病杂志, 2017, 36(5): 360-363.
- 4 董飞林. 机械通气相关的气管食管瘘 5 例分析[D]. 浙江大学, 2009: 1-26.
- 5 Ersoz H, Nazli C. A new method of tracheoesophageal fistula treatment: Using an atrial septal defect occluder device for closure-The first Turkish experience[J]. General thoracic and cardiovascular surgery, 2018, 66(11): 679-683.

(2019-04-19 收稿 2020-05-13 修回)

(上接第 345 页)

- 9 Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, et al. The first identification and retrospective study of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan[J]. JID, 2014, 209(6): 816-827.
- 10 宋世会, 代永安. 新型布尼亚病毒感染 20 例重症患者临床分析[J]. 内科急危重症杂志, 2014, 20(3): 164-166.
- 11 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.
- 12 Oh WS, Yoo JR, Kwon KT, et al. Effect of Early Plasma Exchange on Survival in Patients with Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome: A Multicenter Study[J]. Yonsei Med J, 2017, 58(4): 867-

871.

- 13 Kim UJ, Kim DM, Ahn JH, et al. Successful treatment of rapidly progressing severe fever with thrombocytopenia syndrome with neurological complications using intravenous immunoglobulin and corticosteroid[J]. Antivir ther, 2016, 21(7): 637-640.
- 14 Zhang YZ, He YW, Dai YA, et al. Hemorrhagic fever caused by a novel Bunyavirus in China: pathogenesis and correlates of fatal outcome[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(4): 527-533.

(2019-07-10 收稿 2020-05-17 修回)