

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002664

重庆两江新区 201 例成人登革热临床特点分析

邓玲, 胡忠, 王进, 陈善婷

(两江新区第一人民医院呼吸与危重症医学科, 重庆 401120)

【摘要】目的:提高临床医师对登革热的认识水平。**方法:**回顾性分析 2019 年 8 月至 10 月两江新区第一人民医院确诊收治的 201 例登革热患者临床资料。计数资料采用卡方检验, 计量资料采用 t 检验。**结果:**201 例登革热患者中, 男性 97 例(48.26%), 女性 104 例(51.74%), >60 岁患者(老年组)40 例(19.90%)。主要临床表现为发热(99.00%)、乏力(85.07%)、肌肉酸痛(85.57%)。实验室检查显示, 多数患者有中性粒细胞减少(90.53%)、血小板减少(70.00%)、肝功能损害(30.00%)。老年组血小板下降发生率较青中年组高(66.67% vs. 85.25%, $P=0.04$)。此外, 老年组肝功能损害发生率较高(50.00% vs. 25.64%, $P=0.01$), 且肝功能损害更重。病原学检查显示, 本地感染患者均为基因 1 型, 2 例输入性病例分别为基因 2 型和基因 3 型。治疗主要以对症支持治疗, 多数为轻症, 预后好。**结论:**本次登革热流行主要为基因 1 型, 以发热、乏力、肌肉酸痛为典型临床表现, 多伴有中性粒细胞及血小板下降、肝功能损害, 老年患者更为明显, 需引起高度重视。

【关键词】登革热; 临床表现; 实验室检查; 治疗

【中图分类号】R531.9; R512.9; R183.5

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-03-20

Clinical features of 201 patients with dengue fever in Chongqing
Liangjiang New Area

Deng Ling, Hu Zhong, Wang Jin, Chen Shanting

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, First People's Hospital of Liangjiang New Area)

【Abstract】Objective: To improve clinician's understanding of dengue fever. **Methods:** The clinical data of 201 dengue fever patients admitted to the First People's Hospital of Liangjiang New Area from August to October, 2019 were retrospectively analyzed. Chi-square test was used for discontinuous variables, and t test was used for continuous variables. **Results:** Among 201 dengue fever patients, 97 (48.26%) were male, and 104 (51.74%) were female. The number of them over 60 years old was 40 (19.90%). The common manifestations included fever (99.00%), fatigue (85.07%), and myalgia soreness (85.57%). Laboratory examination showed that most patients had neutropenia (90.53%), thrombocytopenia (70.00%), and liver function damage (30.00%). The incidence of thrombocytopenia was higher in elderly patients than that in young and middle-aged patients (66.67% vs. 85.25%, $P=0.04$). In addition, the incidence of liver damage in the elderly patients was higher (50.00% vs. 25.64%, $P=0.01$), with more serious damage. Etiological examination showed that all patients' dengue virus RNA (DENV-RNA) were positive, the locally infected patients were genotype 1, and two imported patients were genotype 2 and genotype 3. All patients were treated by symptomatic support to prevent complications, most patients with mild symptoms and with good prognosis. **Conclusion:** In 2019, the epidemic of dengue fever in our district is mainly genotype 1, with fever, fatigue, myalgia soreness as typical clinical features, accompanied by neutropenia, thrombocytopenia and liver function damage, especially in elderly patients, which should be paid great attention to.

【Key words】 dengue fever; clinical feature; laboratory examination; therapy

登革热是由登革病毒引起的急性传染病, 主要通过白纹伊蚊和埃及伊蚊叮咬传播, 人群普遍易感,

是世界分布最为广泛的虫媒传染病之一。我国存在输入性病例及本地感染病例 2 种流行形式, 以广东省为主的沿海地区夏季常有本地感染病例的发生和暴发流行^[1-2]。重庆为内陆地区, 未见相关报道。2019 年夏秋季节重庆市登革热疫情主要集中于两江新区, 两江新区第一人民医院为本区收治登革热

作者介绍: 邓玲, Email: camellia421@126.com,

研究方向: 呼吸感染及危重症。

通信作者: 陈善婷, Email: 395177962@qq.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20201014.1241.012.html>
(2020-10-14)

的定点医院。本文通过分析此次流行期间登革热的临床特点,以期提高临床医师对登革热的早期诊断及治疗。

1 研究方法

1.1 研究对象

选取 2019 年 8 月至 10 月两江新区第一人民医院确诊登革热患者 201 例为研究对象,其中门诊 130 例,住院 71 例。诊断依据为《2018 版中国登革热临床诊断和治疗指南》^[2]。根据流行病学史、临床表现及实验室检查结果可确诊登革热。

1.2 病原学检查

1.2.1 登革病毒抗体 IgM 和 IgG 检测 取患者急性期和恢复期双份血清,采用免疫层析法检测登革病毒 IgM 和 IgG 抗体。

1.2.2 NS1 抗原检测 留取患者血液标本,采用胶体金法检测登革病毒 NS1 抗原,检测试剂盒由万孚生物技术有限公司提供。

1.2.3 登革病毒核酸及血清学分型检测 登革病毒感染急性期,取患者血液标本用反转录 RT-PCR 及基因测序法进行病毒分型检测。检测试剂盒由万孚生物技术有限公司提供。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行描述性统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。计数资料采用卡方检验,计量资料采用 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 流行病学

2.1.1 一般情况 确诊登革热患者 201 例,其中男性 97 例 (48.26%),女性 104 例 (51.74%)。年龄 16~91 岁,平均年龄 44 岁,青中年组 (16 岁 $\leq$ 年龄 $\leq$ 60 岁) 161 例 (80.10%),老年组 (年龄 >60 岁) 40 例 (19.90%)。男女比例没有统计学差异,前 3 位基础疾病为高血压 (16 例, 7.96%)、糖尿病 (9 例, 4.48%)、脂肪肝 (7 例, 3.48%),老年组合并基础疾病明显高于中青年组,有统计学差异 ($P<0.05$)。见表 1。

2.1.2 流行区域 最初主要为两江新区天宫殿丁香路 200-201 号、随后大竹林街道、九曲河、人和街道均有散发。

2.1.3 接触史 有 2 例患者发病前 1 周有东南亚国家旅游史,其余 199 例 (99.00%) 为本地居民,多有明确蚊虫叮咬史,发病前有密切家族接触史。

2.2 临床表现

201 例患者中,发热患者 199 例 (99.00%),多为 39℃ 以上的持续性高热,最高体温为 42℃,热程 2~7 d。有 2 例患者无发热,分别以消化道症状及皮疹就诊于消化内科及皮肤科,血常规提示白细胞及血小板均降低,登革病毒核酸检测为基因 1 型。其余乏力 (171 例, 85.07%)、全身肌肉酸痛 (172 例, 85.57%)、纳差 (67 例, 33.33%) 发生比例较高。部分患者消化道症状明显,57 例 (28.36%) 有恶心、干呕;39 例 (19.40%) 出现腹泻、腹痛;21 例 (10.45%) 有咯血、黑便等少量出血倾向。此外,58 例患者 (28.86%) 出现皮疹,主要为四肢、躯干为主的点状出血疹或红色斑疹,少部分患者伴瘙痒,多发生在热退后。青中年组与老年组临床特点比较无统计学差异,见表 2。

2.3 实验室检查

201 例患者全部由区疾控中心进行病毒核酸检测及基因分型,1 例泰国旅游期间发病的患者为基因 3 型;1 例马来西亚归来的患者为基因 2 型;其余 199 例 (99%) 均为基因 1 型。有 102/150 (68.00%) 进行 NS1 抗原检测并为阳性;38/90 (42.22%) 进行 IgM 抗体检测为阳性;15/90 (16.67%) 进行 IgG 抗体检测为阳性。

登革热患者骨髓抑制明显,最常见为白细胞及血小板减少,发生于病程的 1~10 d,平均在第 4 天达最低值。发生中性粒细胞降低者 153 例 (90.53%),青中年组与老年组均值分别为 1.88 ± 1.19 、 2.17 ± 1.74 ,没有统计学差异 ($P=0.090$)。血小板减少患者 133 例 (70.00%),青中年组与老年组人数分别为 104 例 (66.67%)、29 例 (85.25%),有统计学差异 ($P=0.040$),老年组发生血小板降低者较青中年组高。其次,肝脏损害也是登革热的常见并发症之一。青中年组与老年组肝功能损害发生率分别为 25.64% (40 例)、50.00% (17 例),有统计学差异 ($P=0.010$)。且老年组天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 升高幅度较青年组明显 (110.38 ± 83.15 vs. 82.84 ± 68.51 ,

表 1 青中年组与老年组一般情况比较 ($n, \%$)

一般项目	青中年组 ($n=161$)	老年组 ($n=40$)	合计 ($n=201$)	χ^2 值	P 值
中位年龄/岁	38	69	44	—	—
性别					
男	75 (46.58)	22 (55.00)	97 (48.26)	0.910	0.340
女	86 (53.42)	18 (45.00)	104 (51.74)	—	—
基础疾病					
高血压	5 (3.11)	11 (27.50)	16 (7.96)	—	0.000
冠心病	0 (0.00)	3 (7.50)	3 (1.49)	—	0.000
心律失常	1 (0.62)	4 (10.00)	5 (2.49)	—	0.010
糖尿病	3 (1.86)	6 (15.00)	9 (4.48)	—	0.000
脂肪肝	2 (1.24)	5 (12.50)	7 (3.48)	—	0.000

$P=0.040$),提示老年患者肝功能损害程度较青年组更重,且 2 组中均发现 AST 升高幅度较丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase,ALT)明显。此外,肌酸激酶(creatinine kinase,CK)升高者 81 例(42.63%),CK>1 500 IU/mL 者 2 例,均为肌痛症状明显,CK 升高于早期,1~2 d 可迅速恢复正常。胸片检查提示有胸腔积液的患者为 6/70(8.57%),均为少许积液。见表 3、表 4。

2.4 治疗及转归

急性期卧床休息,昆虫隔离,密切观察各项生命体征,予以降温、补液等对症支持治疗。老年患者病程中使用重组人粒细胞集落刺激因子提升中性粒细胞更为积极,青中年组与老年组使用人数分别为 35 例(21.74%)、15 例(37.50%),有统计学差异($P=0.040$)。当血小板 $<30 \times 10^9$ 个/L 或者伴有明

显消化道出血时,有 8 例(3.81%)患者使用白介素-11 提升血小板。当 AST 升高 $\geq$ 正常值 2 倍,使用还原性谷胱甘肽等护肝药的患者共 44 例(20.95%),青中年组与老年组使用人数分别为 32 例(19.88%)、12 例(30.00%),没有统计学差异($P=0.050$)。81 例(38.57%)使用炎琥宁或阿昔洛韦抗病毒治疗,青中年组与老年组使用人数分别为 53 例(32.92%)和 27 例(67.50%),有明显统计学差异($P=0.000$),说明老年组抗病毒药物使用率较青中年组高,见表 5。

201 例患者均康复,无死亡患者。除 1 例 70 岁男性为重症登革热患者,有高血压、冠心病基础疾病,表现为高热、大汗,伴低血压休克、血小板降低及血尿,予以抗病毒、补液、维持血压稳定等对症处理,患者康复出院,其余 200 例患者均为轻症,治疗效果好。

表 2 青中年组与老年组主要临床表现比较 (n,%)

临床表现	青中年组 (n=161)	老年组 (n=40)	χ^2 值	P 值
发热、畏寒	160 (99.38)	39 (97.50)	0.030	0.860
乏力	139 (86.33)	32 (80.00)	1.010	0.310
纳差	49 (30.43)	18 (45.00)	3.060	0.080
肌肉酸痛	140 (86.96)	32 (80.00)	1.260	0.260
咳嗽	33 (20.50)	5 (12.50)	0.870	0.350
恶心、呕吐	50 (31.10)	7 (17.50)	2.900	0.090
腹泻、腹痛	34 (21.12)	5 (12.50)	1.020	0.310
咯血、鼻出血	10 (6.21)	5 (12.50)	1.040	0.310
皮疹	50 (31.10)	8 (20.00)	1.910	0.170
黑便	5 (3.11)	1 (2.50)	0.000	1.000

表 3 青中年组与老年组主要实验室检查人数的比较 (n,%)

项目	青中年组 (n=156)	老年组 (n=34)	χ^2 值	P 值
中性粒细胞减少/(10^9 个 $\cdot$ L $^{-1}$)	124 (79.49)	29 (85.25)	0.290	0.590
$\geq 1.0, < 3.5$	95 (60.89)	24 (70.59)	1.120	0.290
< 1.0	29 (18.60)	5 (14.71)	0.080	0.770
血小板减少/(10^9 个 $\cdot$ L $^{-1}$)	104 (66.67)	29 (85.25)	4.610	0.040
$\geq 30, \leq 100$	99 (63.46)	25 (73.53)	1.250	0.260
< 30	5 (3.21)	4 (11.76)	2.830	0.050
ALT 升高	40 (25.64)	17 (50.00)	7.890	0.010
AST 升高	40 (25.64)	17 (50.00)	7.890	0.010
CK 升高	62 (39.74)	19 (50.00)	2.970	0.090

表 4 青中年组与老年组主要实验室检查均数的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	青中年组 (n=156)	老年组 (n=34)	t 值	P 值
白细胞/(10^9 个 $\cdot$ L $^{-1}$)	3.01 ± 1.46	3.10 ± 1.99	-5.170	0.110
中性粒细胞/(10^9 个 $\cdot$ L $^{-1}$)	1.88 ± 1.19	2.17 ± 1.74	-1.160	0.090
血小板/(10^9 个 $\cdot$ L $^{-1}$)	96.22 ± 39.58	96.32 ± 42.42	-0.130	0.810
血红蛋白/(g $\cdot$ L $^{-1}$)	138.83 ± 16.14	140.09 ± 14.86	-0.420	0.700
ALT/(U $\cdot$ L $^{-1}$)	53.33 ± 44.81	73.07 ± 59.12	-1.850	0.100
AST/(U $\cdot$ L $^{-1}$)	82.84 ± 68.51	110.38 ± 83.15	-1.730	0.040
总胆红素/(μ mmol $\cdot$ L $^{-1}$)	9.36 ± 3.55	10.85 ± 4.30	-1.810	0.380
CK/(U $\cdot$ L $^{-1}$)	199.84 ± 241.19	251.53 ± 371.86	-0.660	0.210
肌酸激酶同工酶/(U $\cdot$ L $^{-1}$)	14.57 ± 5.55	16.22 ± 7.46	-0.970	0.560

表 5 青中年组与老年组主要使用药物的比较 (n, %)

药物	青中年组 (n=161)	老年组 (n=40)	χ^2 值	P 值
重组人粒细胞集落刺激因子	35 (21.74)	15 (37.50)	4.260	0.040
利可君	3 (1.86)	1 (2.50)	0.000	1.000
白介素-11	5 (3.11)	3 (7.50)	0.670	0.410
护肝宁/还原性谷胱甘肽	32 (19.88)	12 (30.00)	3.700	0.050
炎琥宁/阿昔洛韦	53 (32.92)	27 (67.50)	15.990	0.000

3 讨 论

登革热有季节性及地方分布特性,东南亚、南美洲等国家是登革热的地方性流行地区,我国广东等沿海地区常有登革热流行^[3],此次重庆地区登革热流行有多方面因素^[4]:①全球气候变暖,适宜的湿度与风速增加了登革热感染风险;②除环境因素外,旅居等流行病史也对疾病传播起重要作用。随着经济贸易发展,更多海外人士到重庆参观交流,两江新区毗邻江北机场、火车北站等交通要塞,增加了登革热输入性病例的感染风险;③两江新区的城市化和建筑业的快速发展有助于登革热的快速传播。最近研究表明,登革热疫苗仍处于不成熟阶段^[5]。因此,早期发现疾病,消灭传染源,防止蚊虫叮咬,对预防该病至关重要。本研究分析总结该区登革热的临床特征,为早期诊断及治疗提供依据,减少重症患者及死亡患者发生率。

登革病毒有 1~4 种血清型,基因 1~3 型均可在我国检出,但基因 1 型为我国登革热感染的主要流行株^[6]。文献报道单一血清型感染的患者多为非重症,但基因 2 和 3 型重症登革热的发生率较高。2013 年云南省、2014 年广东省重症登革热患者增加与基因 2 型及基因 3 型流行增多有关^[7-8]。本区 2 例境外输入病例分别为基因 2 型和基因 3 型,发病年轻,无基础疾病,皮疹及消化道症状较明显,骨髓抑制明显,但经对症处理后恢复正常,未发展至重症,其余本地感染病例均为基因 1 型。本区患者极少数检测出 IgG 抗体阳性,轻症患者多,除与血清型有关外,也与初次感染未引起抗体依赖增强作用有关^[2]。

Chen D 等^[9]对广州地区 2014 年至 2018 年登革热与其他发热性疾病的比较研究发现,登革热最常见的临床表现为发热(100%)、肌痛(34.77%)、头

痛(25.56%)、皮疹(13.25%),发病年龄以中老年为主,而其他发热性疾病最常见的临床表现为咽部充血(27.24%)及腺样体炎(21.26%),发病年龄以儿童及青少年为主,甚至认为肌痛为登革热较特异性临床表现。本区登革热发病年龄以青中年为主,可能与该年龄段患者参加社会活动更积极、防蚊虫意识弱有关。本研究病例符合典型登革热临床表现,少部分患者有咯血、鼻出血、黑便等出血倾向。国外文献报道,青年患者发热及出疹发生率较老年组高^[10];而本研究未观察到此现象。重症登革热的病理特征为血管通透性增加,血液中有形成分外渗,更易发生出血和低血压休克。重症化除与基因类型有关外,与年龄及是否合并基础疾病有关。李曼^[11]对 1 004 例登革热患者特征分析发现,高血压(22.29%)、糖尿病(9.05%)为前 2 位基础疾病,老年患者合并基础疾病发生率高,更易重症化^[12]。洪文昕等^[8]研究也有相似发现,合并糖尿病和高血压患者发生重症登革热的风险是无糖尿病和高血压患者的 2.1 倍。这些结果提示高龄或合并基础疾病患者更需密切监测和积极的支持治疗。

血液系统损害及肝脏损害为登革热常见并发症。文献报道,登革热患者发生白细胞、血小板减少明显高于其他发热性疾病^[9]。不同年龄段骨髓抑制程度略有不同,Lye DC 等^[12]对 1 971 例患者的实验室检查分析,>60 岁的老年患者不易发生白细胞降低,但血小板减少较青年组更明显。本研究也有相似发现,老年组发生血小板降低比例较青中年组高,青中年组中性粒细胞下降均值较老年组低,但没有统计学差异。这可能与样本量小有关,有待扩大样本量进一步检验。在登革病毒感染期,肝脏受累的发机制甚少,登革病毒诱导肝细胞凋亡可能涉及多种机制,包括病毒和肝细胞的免疫应答、低血压缺氧损害肝细胞、细胞体液因子的作用等。与国外

文献报道不同,本区老年组肝功能损害发生率较青中年组高,且肝功能损害程度更重。

登革病毒常用的 3 种检测方法各有优势。抗体 IgM 和 IgG 持续时间长,检测便捷,与 NS1 抗原检测相比其敏感性低,易漏诊,可用于恢复期效果评价。NS1 抗原检测快速、阳性率>50%,较核酸比较无法分型,可用于早期筛查。登革热病毒核酸检测敏感度约为 61.54%,特异度高达 100%,可用于确诊及基因分型^[9]。

目前登革热尚无特效治疗药物,主要为对症支持治疗,抗病毒是否有效存在争议。文献报道无论是抗病毒治疗还是免疫调节治疗均不能减少发病率及改善预后。但也有不少国内文献指出,早期使用抗病毒药物,如阿昔洛韦可缩短热程,在改善白细胞及血小板下降方面有积极影响^[13]。本研究发现老年组抗病毒药物使用率较青中年组高,但并没有分层分析疗效是否存在差异,下一步可扩大样本量分析抗病毒的疗效差异。

综上所述,此次重庆地区登革热流行有以下特点:①为本地感染及输入病例的混合流行,未发现二代登革热传播患者;②人群普遍易感,以聚集性发病为主;③好发于夏秋季节;④临床表现符合典型登革热病程;⑤老年登革热患者血小板下降、肝功能损害更明显;⑥轻症患者多,预后好。临床医师应该提高对登革热疾病的认识,早期发现、及时诊断、切断传播途径,给予对症支持治疗,多数预后良好。

参 考 文 献

- [1] Guzman MG, Harris E. Dengue[J]. Lancet, 2015, 385(9966):453-465.
- [2] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会热带病与寄生虫学分会, 中华中医药学会急诊分会, 等. 中国登革热临床诊断和治疗指南[J]. 传染病信息, 2018, 31(5):385-392.
Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Society of Tropical Diseases and Parasitology, Chinese Society of Traditional Chinese Medicine, et al. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of dengue fever in China[J]. Infect Dis Inform, 2018, 31(5):385-392.
- [3] 应若素, 王 建, 洪文昕, 等. 广东省 2014 年登革热暴发流行的临床和实验室特点[J]. 中华传染病杂志, 2014, 32(12):719-723.
Ying RS, Wang J, Hong WX, et al. Clinical and laboratory features of patients with dengue fever during the outbreak in Guangdong in 2014 [J]. Chin J Infect Dis, 2014, 32(12):719-723.
- [4] Murray NEA, Quam MB, Wilder-Smith A. Epidemiology of dengue: past, present and future prospects[J]. Clin Epidemiol, 2013, 5:299-309.
- [5] Wilder-Smith A, Gubler DJ. Public Health. Dengue vaccines at a crossroad[J]. Science, 2015, 350(6261):626-627.
- [6] Sang SW, Wang SS, Lu L, et al. The epidemiological characteristics and dynamic transmission of dengue in China, 2013[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2016, 10(11):e0005095.
- [7] Zhang FC, Zhao H, Li LH, et al. Severe dengue outbreak in Yunnan, China, 2013[J]. Int J Infect Dis, 2014, 27:4-6.
- [8] 洪文昕, 王 建, 邱 爽, 等. 121 例成人重症登革热的临床特征及救治体会[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2016, 37(3):333-336.
Hong WX, Wang J, Qiu S, et al. Clinical features and management of 121 adult patients with severe dengue[J]. J Sun Yat Sen Univ Med Sci, 2016, 37(3):333-336.
- [9] Chen DM, Zhang YJ, Wu XQ, et al. A survey of clinical and laboratory characteristics of dengue fever epidemic from 2014 to 2018 in Guangzhou, China[J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(1):70-81.
- [10] Guzman MG, Gubler DJ, Izquierdo A, et al. Dengue infection[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2:16055.
- [11] 李 曼. 云南瑞丽市 2014-2017 年登革病毒基因型及临床特征研究[D]. 大理:大理大学, 2019.
Li M. Genotypes and clinical characteristics of dengue virus in Ruili city, Yunnan province, 2014-2017[D]. Dali:Dali University, 2019.
- [12] Lye DC, Lee VJ, Sun Y, et al. The benign nature of acute dengue infection in hospitalized older adults in Singapore[J]. Int J Infect Dis, 2010, 14(5):e410-e413.
- [13] 叶 子, 黄应雄, 蒋 鹏, 等. 2014 年广州地区 158 例登革热住院患者临床特征分析[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(4):300-305.
Ye Z, Huang YX, Jiang P, et al. Analysis of clinical characteristic of 158 inpatients with dengue fever in Guangzhou area during the 2014 epidemic[J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27(4):300-305.

(责任编辑:唐秋姗)