

个案报道

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003414

重庆市首例新型布尼亚病毒感染案例报道

邬文燕¹, 智深深¹, 胡谢飞¹, 李丽娟¹, 张媛媛¹, 姚海², 李维¹
(重庆大学附属中心医院/重庆市急救医疗中心 1. 检验科; 2. 骨科, 重庆 400014)Report on the first confirmed case of novel bunyavirus infection
in Chongqing, ChinaWu Wenyan¹, Zhi Shenshen¹, Hu Xiefei¹, Li Lijuan¹, Zhang Yuanyuan¹, Yao Hai², Li Wei¹(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Orthopaedic Surgery,
Chongqing University Center Hospital / Chongqing Emergency Medical Center)

【中图分类号】R373.3

【文献标志码】B

【收稿日期】2023-06-25

发热伴血小板减少综合征(severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS)是由新型布尼亚病毒(severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, SFTSV)引起的一种传染病,多由蜱虫叮咬所导致,具有较强的传染性。患者病情进展较快,临床症状以发热伴血小板和血细胞减少、伴不同程度的胃肠道症状为主,部分患者可伴有神志不清等神经系统症状^[1]。2009年SFTSV首次在中国被发现,是一种新发传染病,临床报道较少。本文报告重庆市首例因蜱虫叮咬导致SFTSV感染的病例,旨在提高医务人员对此疾病的认识,同时讨论相关治疗方案在SFTSV感染诊治方面的疗效评价。

1 病例资料

患者,女,74岁,因“纳差、乏力5 d”于2023年6月3日收入我院肿瘤血液科。入院5 d前患者无明显诱因出现纳差、食欲下降伴全身乏力,进食后呕吐少量胃内容物,无喷射性呕吐。患者自诉发热,最高体温38℃,不伴畏寒、寒颤、咳嗽、咳痰等症状。当地医院血常规提示:血细胞三系减低,白细胞 0.59×10^9 个/L,血红蛋白95 g/L,血小板 51×10^9 个/L,予以补液、降温等对症处理无明显好转,诊断考虑“白血病?”。为明确全血细胞减少原因,收入重庆大学附属中心医院肿瘤血液科。患者既往体健,从事务农及畜牧养殖(牛)工作,自诉有蜱虫接触史,居住环境中偶可见蜱虫爬行。

作者介绍:邬文燕,Email:wwy_86@163.com,

研究方向:病原微生物感染与耐药机制研究。

通信作者:李维,Email:liwei0111@163.com。

基金项目:重庆市中青年医学高端人才工作室资助项目(编号:ZQNYXGDRCGZS2019008);重庆市渝中区基础研究与前沿探索资助项目(编号:20210169);重庆市科卫联合医学科研资助项目(编号:2021MSXM238)。

优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240119.1626.033

(2024-01-23)

2 治疗经过

入院查体:生命体征平稳,全身可见散在红色皮疹,压之褪色,左下腹可见1蜱虫附着,立即移除,蜱虫头部及体部完整,虫体约8 mm(图1),蜱虫附着处可见2 cm × 2 cm皮下红肿,中间可见针刺样瘀点(图2)。腹部平坦,肠鸣音约每分钟3~4次,无压痛、反跳痛及肌紧张,Murphy征(-),双下肢无水肿。入院辅助检查:白细胞 0.49×10^9 个/L,中性粒细胞 0.29×10^9 个/L,红细胞 3.72×10^{12} 个/L,血红蛋白109 g/L,血小板 48×10^9 个/L,活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)55.6 s, PCT 0.48 ng/mL,白蛋白34.8 g/L,丙氨酸氨基转移酶(alaninetransaminase, ALT)255 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST, aspartate aminotransferase)615 U/L,总T淋巴细胞数91个/ μ L, CD8⁺ 30个/ μ L, CD4⁺ 46个/ μ L,白细胞介素10(interleukin-10, IL-10)13.81 pg/mL, α -干扰素72.46 pg/mL, γ -干扰素90.87 pg/mL,余无明显异常。胸部CT提示:双上肺少许实性结节,双上肺后叶分对称性絮状影,建议随访。上下腹及盆腔CT提示:中腹部肠系膜根部脂肪间隙稍模糊,并少许渗出影,考虑脂膜炎,肝左内叶下段囊性变。诊断:①全血细胞减少原因待查:新型布尼亚病毒感染?造血系统疾病,再障、白血病、MDS?②粒细胞缺乏伴感染;③肝功能不全;④低蛋白血症;⑤凝血功能异常;⑥双肺结节。因发现蜱虫附着于患者左下腹,考虑蜱虫相关性疾病,送检宏基因组二代测序技术(metagenomics next-generation sequencing, mNGS)及蜱虫叮咬相关抗体检测查找病原学依据,同时完善骨髓穿刺检查及骨髓活检,排除血液系统疾病;患者粒细胞缺乏, PCT轻度升高,白蛋白降低,CT提示腹腔内有渗出,警惕发生腹膜炎,予以头孢哌酮舒巴坦3 g q8h联合奥硝唑0.5 g bid抗感染;予以口服甘草酸铵胶囊150 mg tid保护患者肝细胞膜,改善肝脏功能;人免疫球蛋白2.5 g qd及胸腺法新1.6 mg qd提高免疫力;葡萄糖、氨基酸补液,口服肠内营养粉剂营养支持治疗;患者凝血功能异常,密切观察患者出血倾向,必要时血小板输注。

2023 年 6 月 6 日, mNGS 结果回报, 患者血液中检出 SFTSV, 序列数 2。重庆市疾控中心血浆抗体检测及 qPCR 结果均提示检出 SFTSV (Ct 值 31.89), 未检出伯疏螺旋体, 立克次体、无形体、巴尔通体。骨髓涂片提示骨髓受抑制, 反应性淋巴细胞占 5%, 无恶性血液系统疾病表现; 骨髓活检提示: 骨髓有核细胞增生大致正常, 粒/红比大致正常, 未见幼稚细胞及浆细胞明显增多 (图 3、图 4)。入院 4 d 后, 患者仍诉进食困难、进食后呕吐症状未缓解, 肠鸣音减弱, 入院后一直未解大便。根据目前患者病情, 拟经胃镜安置鼻胃空肠管, 行肠内营养灌注, 同时予以奥美拉唑 40 mg qd 抑酸、生长抑素减少胰液分泌、胃管注药莫沙比利 5 mg tid 调节胃肠道蠕动, 乳果糖软化大便。入院 5 d 后, qPCR 复检患者 SFTSV 病毒载量, 病毒核酸载量较前有降低 (Ct 值 37.41)。入院 7 d 后, 患者排便, 大便常规提示隐血阳性, 查见真菌及钩虫卵 (图 5), 立即予以氟康唑 200 mg qd 抗真菌治疗, 阿苯达唑抗钩虫治疗。随访血常规提示: 全血细胞减少情况好转, 白细胞 3.11×10^9 个/L, 血小板 134×10^9 个/L, 红细胞 3.11×10^{12} 个/L, 肝功能检测 ALT、AST, 均明显下降, AST 下降幅度更显著 (图 6), APTT、白介素及干扰素恢复正常。患者入院 10 d 后, 精神状态明显好转, 未再发热, qPCR 复检 SFTSV, Ct 值大于检出限, 未再检出病毒。入院 12 d 后, 患者自主进食无腹痛、腹泻、呕吐, 无明显咳嗽、咳痰、肝功能恢复正常, 炎症指标明显下降, 停用甘草酸铵胶囊及抗生素, 继续予以口服琥珀酸亚铁纠正贫血。入院后 15 d, 再次 qPCR 复检 SFTSV, Ct 值大于检出限, 提示患者病毒复燃可能性低, 于 2023 年 6 月 20 日好转出院。

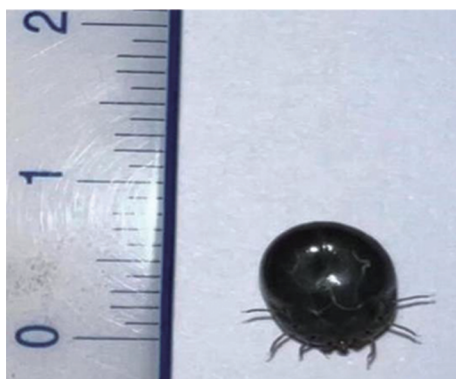


图 1 患者腹部抓取的完整蜱虫 (约 8 mm × 8 mm)

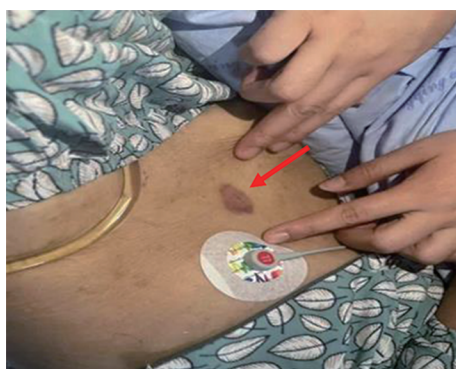


图 2 患者被蜱虫叮咬后皮下红肿 (约 2 cm × 2 cm)

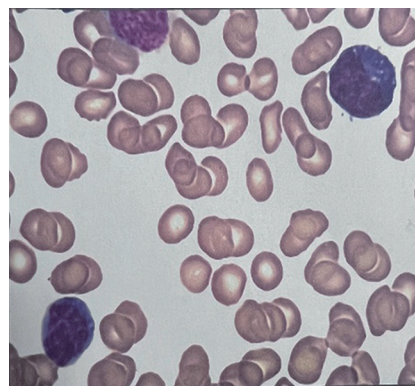


图 3 骨髓涂片瑞氏染色 (10 × 100 倍)

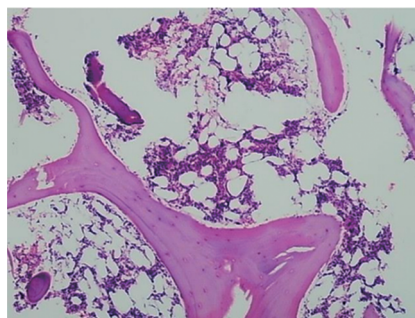


图 4 骨髓活检 HE 染色 (10 × 100 倍)

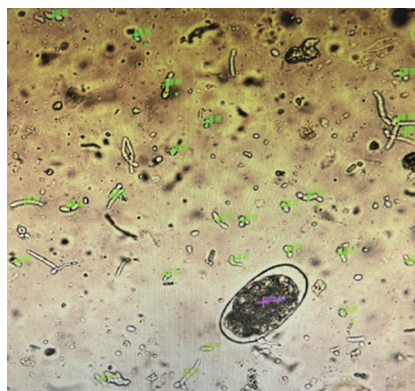


图 5 钩虫卵与真菌 (10 × 100 倍)

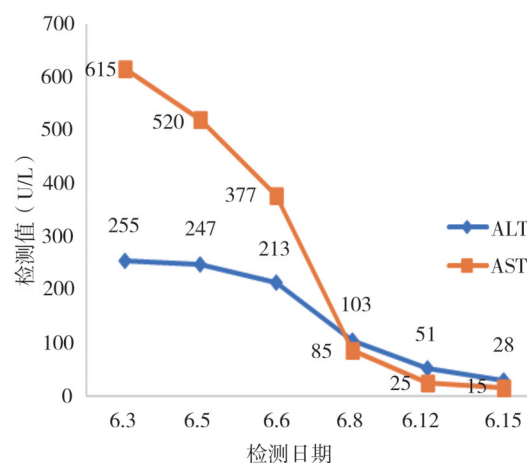


图 6 ALT 与 AST 变化趋势图

3 讨论

本例患者为重庆市首例因蜱虫叮咬导致的 SFTSV 感染病例。SFTSV 是一种虫媒传播疾病,病原体为布尼亚病毒科白蛉病毒属的新病毒,潜伏期 1~2 周^[2]。2010 年起相继出现在我国河南、湖北、山东等 11 个省的山区及丘陵地带,多发生于春、夏季,典型表现为发热伴白细胞和血小板减少,少数患者可出现多脏器功能损害^[3]。本文患者久居我市郊县,地处植被茂盛的农村山区,多年来主要从事畜牧养殖业。患者外院就诊时,体温轻度升高伴全血细胞减少,首诊考虑为血液系统疾病待查。入院后,腹部查体发现有蜱虫附着,结合患者发病季节、居住环境及全血细胞减少,主要诊断应考虑新型布尼亚病毒感染(发热伴血小板减少综合征)。目前 SFTSV 感染患者主要发病机制尚不完全清楚,有报道显示,血小板源生长因子 B(platelet derived growth factor B, PDGFB) rs1800818 位点的基因多态性与 SFTSV 感染发病风险显著相关,该发现为研究 SFTSV 感染患者普遍血小板降低的发病机理提供了一定的理论依据^[4]。本例患者出现全身散在红色皮疹,凝血功能检查提示 APTT 显著延长,可能与 SFTSV 感染后精氨酸代谢紊乱有关,2018 有研究指出,低精氨酸血症是导致凝血功能障碍的潜在机制;该报道亦指出,精氨酸代谢异常也是导致细胞免疫功能障碍的潜在机制^[5],严重的细胞免疫功能障碍多提示患者预后不良^[6]。本例患者在发病初期,T 细胞及 NK 细胞绝对计数均明显降低,针对此种病情特点,本研究早期使用了免疫球蛋白积极改善患者的预后。有研究指出,SFTSV 感染危重患者多发生细胞因子风暴,细胞因子风暴是 SFTSV 患者出现全身多个组织器官损伤的主要原因,是推进患者死亡的重要因素^[7-8]。基于此,有研究者提出针对炎性体液因子治疗可能是改变 SFTSV 重症患者病情的关键点,目前认为早期使用血浆置换和使用丙种球蛋白治疗是最有效的方式,糖皮质激素是否可使用,现仍存在争议^[9]。本病例中,我们实施了细胞因子监测,结果显示仅在疾病初期出现白介素及干扰素轻度升高,因此我们仅使用免疫球蛋白治疗而未使用血浆置换。本例患者未出现细胞因子进行性升高,可能是患者未发生全身多器官功能衰竭,仅出现肝功能异常的主要原因。目前,针对 SFTSV 病原学没有特异性抗病毒药物,有研究报道利巴韦林作为广谱的抗病毒药物,主要通过干扰病毒 RNA 代谢,早期用于抗病毒治疗,但其确切的治疗效果仍待进一步研究^[10]。与其它 SFTS 的典型报道不同,本例患者入院检查表现为全血细胞减少,可能与本病例患者合并了钩虫感染有关,利巴韦林给药对血红蛋白降低具有显著影响,因此本例患者并未使用利巴韦林抗病毒治疗。此外,蜱虫也是立克次体及人粒细胞无形体的传播媒介,诊断 SFTS 时,需判断有无合并存在这类疾病的可能,必要时联用四环素类药物。本例患者通过 mNGS 及特异性抗体检测,均未发现以上微生物感染的病原学依据,因此未进行相关治疗。根据本例患者的治疗经验,以后的诊疗活动还需关注患者是否合并了寄生虫感染。

综上所述,在接诊发热伴血小板降低的患者过程中,应仔细查体并询问患者是否存在相关流行病学病史,不可忽略 SFTSV 感染的可能,针对疑似病例应尽早采用免疫学、mNGS 等先进的检测技术快速诊断。近年来 SFTSV 感染有增多趋

势,全国平均死亡率 5.3%,在部分流行地区病死率高达 30%^[11],目前无特异的治疗方法且尚待开发有效的疫苗,对症支持治疗维持重要脏器功能与早期使用免疫球蛋白仍是最有效的治疗方式。新型布尼亚病毒感染是我国乙类传染病,主要传播途径为蜱虫叮咬,目前未发现明确人际传播证据,急性期患者血液可能具有传染性,无出血表现的患者需实施标准预防,有出血表现的患者,尽量采用单间隔离且张贴明显标识,做好患者的环境物表与诊疗用品消毒^[12]。

参考文献

- [1] 徐瑞瑞,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.
- [2] Xu RR, Li J, Zhu CL. Advances in severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus infection[J]. J Crit Care Intern Med, 2019, 25(3): 177-180.
- [3] Cheng J, Zhang L, Hu B, et al. Prevalence and molecular phylogenetic analysis of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in domestic animals and rodents in Hubei Province, China[J]. Virol Sin, 2019, 34(5):596-600.
- [4] Hu B, Cai K, Liu M, et al. Laboratory detection and molecular phylogenetic analysis of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in Hubei Province, central China[J]. Arch Virol, 2018, 163(12): 3243-3254.
- [5] Zhang XA, Guo CT, Lu QB, et al. The platelet derived growth factor-B polymorphism is associated with risk of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Chinese individuals[J]. Oncotarget, 2016, 7(22):33340-33349.
- [6] Li XK, Lu QB, Chen WW, et al. Arginine deficiency is involved in thrombocytopenia and immunosuppression in severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. Sci Transl Med, 2018, 10(459): eaat4162.
- [7] Li MM, Zhang WJ, Weng XF, et al. CD4 T cell loss and Th2 and Th17 bias are associated with the severity of severe fever with thrombocytopenia syndrome(SFTS)[J]. Clin Immunol, 2018, 195:8-17.
- [8] 张文宏,翁心华. 新发布尼亚病毒引起的发热伴血小板减少综合征:老问题,新发现[J]. 中华传染病杂志,2012,30(5):257-258.
- [9] Zhang WH, Weng X. Newly released fever with thrombocytopenia syndrome caused by Nyavirus: Old problem, new findings[J]. Chin J Infect Dis, 2012, 30(5):257-258.
- [10] Liu JW, Wang L, Feng ZL, et al. Dynamic changes of laboratory parameters and peripheral blood lymphocyte subsets in severe fever with thrombocytopenia syndrome patients[J]. Int J Infect Dis, 2017, 58:45-51.
- [11] Yoo JR, Kim SH, Kim YR, et al. Application of therapeutic plasma exchange in patients having severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. Korean J Intern Med, 2019, 34(4):902-909.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.

(责任编辑:李青颖)