

• 临床病例 •

1 例三期重叠肾综合征出血热救治体会

袁伟伟¹ 惠智艳¹ 贺芬¹ 郑艳妮¹ 陈延平² 沙海旺¹延安大学附属医院¹重症医学科,²感染病科, 陕西延安 716000

通信作者: 沙海旺, Email: shw1017@yeah.net

【摘要】 肾综合征出血热(HFRS)是由汉坦病毒属中各型病毒引起的一种自然疫源性疾病,宿主动物和传染源主要是小型啮齿动物(包括野鼠及家鼠等)。典型 HFRS 患者通常经历发热期、低血压休克期、少尿期、多尿期和恢复期 5 期过程,机体肾脏容易发生损害。延安大学附属医院 2019 年 5 月 18 日收治 1 例 HFRS 三期重叠患者,以“发热、头痛 3 d,乏力、嗜睡 1 d”之代诉入院。该患者潜伏期约 2 周,早期表现类似上呼吸道感染症状,出现发热、低血压休克、无尿三期重叠,并发意识障碍、弥散性血管内凝血(DIC)等多器官功能衰竭。按照脓毒性休克的液体复苏策略予以治疗,突破 HFRS 少尿期“量出为人”的观念,同时注重早期液体复苏治疗。经过积极救治,患者休克期持续约 48 h,昏迷和无尿持续 2 周后,意识逐渐清醒,尿量逐渐恢复,病情危重程度下降,器官功能衰竭得以纠正。

【关键词】 肾综合征出血热; 危重型; 三期重叠; 救治体会

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.04.023

Rescue experience in treatment of one patient with hemorrhagic fever and renal syndrome presenting 3-phase overlapping clinical manifestations

Yuan Weiwei¹, Hui Zhiyan¹, He Fen¹, Zheng Yanni¹, Chen Yanping², Sha Haiwang¹¹Department of Intensive Care Medicine, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi, China;²Department of Infection, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi, China

Corresponding author: Sha Haiwang, Email: shw1017@yeah.net

【Abstract】 Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is a natural focus disease caused by various types of hantavirus. The host animals and infectious sources are mainly small rodents (including wild mice and house mice). The typical HFRS patients usually go through 5 phases, such as fever, hypotension shock, oliguria, polyuria and recovery, and their kidneys are prone to damage. On May 18, 2019, a patient with above three-phase overlap of HFRS symptoms and signs was admitted to the Affiliated Hospital of Yan'an University and complained by other person of "fever, headache for 3 days, fatigue and sleepiness for 1 day". The incubation period of the patient was about 2 weeks. The early manifestations were similar to upper respiratory tract infection, with overlapping three phases of fever, hypotension shock and anuria, complicated with multiple organ failure such as disturbance of consciousness and disseminated intravascular coagulation (DIC). According to the fluid resuscitation strategy of septic shock, the concept of "measuring out for entering" in the oliguric stage of HFRS was broken through, and the early fluid resuscitation treatment was paid attention to. After active rescue and treatment, the shock period lasted for about 48 hours. After coma and anuria lasted for 2 weeks, the patient's consciousness gradually woke up, the urine volume was gradually recovered, the critical degree of the disease decreased, and the organ failure was corrected.

【Key words】 Hemorrhagic fever with renal syndrome; Critical type; Phase III overlapping; Experience of rescue

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.04.023

肾综合征出血热(HFRS)又称流行性出血热(EHF),是由汉坦病毒属中各型病毒引起的一种自然疫源性疾病,宿主动物和传染源主要是小型啮齿动物(包括野鼠及家鼠等)^[1]。传播途径主要为动物源性,病毒通过宿主动物的血液、唾液及尿液、粪便排出,属于乙类传染病。汉坦病毒广泛破坏全身小动脉、小静脉以及毛细血管^[2]。典型 HFRS 患者通常经历发热期、低血压休克期、少尿期、多尿期和恢复期 5 期过程,经过发热和出血后,机体肾脏容易发生损害。危重病例在发热期可同时出现休克及少尿,呈现三期重叠,患者病情严重、预后不良。现将延安大学附属医院成功救治的 1 例 HFRS 三期重叠病例报告如下。

1 病例资料

患者男性,60 岁,延安市富县人,农民。以“发热、头痛 3 d,乏力、嗜睡 1 d”之代诉入院。

入院 3 d 前,患者无明显原因出现发热、头痛,体温最高

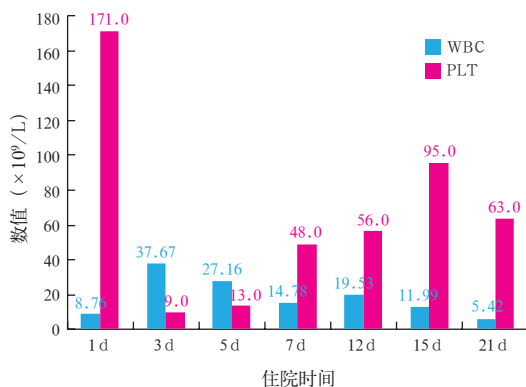
达 38.8 ℃,症状逐日加重,伴全身疼痛、乏力、畏寒、腹泻,双上肢可见出血点,于当地医院救治,头颅和胸部 CT 以及心电图检查未见明显异常,考虑“上呼吸道感染”,建议回家口服药物治疗,当晚出现高热,体温达 40.5 ℃,腋下和下肢出现出血点,遂于 2019 年 5 月 18 日至本院急诊就诊。

入院查血常规:白细胞计数(WBC) $8.76 \times 10^9/L$,中性粒细胞比例(NEU%) 70.6%,血红蛋白(Hb) 161.0 g/L,血小板计数(PLT) $171.0 \times 10^9/L$,降钙素原(PCT) 0.60 μg/L,尿蛋白 ++,心肌酶水平升高,在普通内科治疗 6 h 后,患者出现嗜睡、少尿(约 10 mL/h),仍有发热。查体:血压 90/50 mmHg (1 mmHg ≈ 0.133 kPa),脉搏 140 次/min,嗜睡,球结膜轻度水肿,四肢及腋下可见散在出血点,按压不褪色。复查血常规:WBC $37.67 \times 10^9/L$,NEU% 75.6%,Hb 174.0 g/L,PLT $9.0 \times 10^9/L$,PCT 16.68 μg/L;凝血功能:凝血酶原活动度(PTA) 42.7%,活化部分凝血活酶时间(APTT) 130.2 s,国际

标准化比值(INR) 1.62,纤维蛋白原(Fib) 1.7 g/L,纤维蛋白原降解产物(FDP) 151.16 mg/L, D-二聚体 111.86 mg/L;肾功能及电解质指标:血肌酐(SCr) 186.0 $\mu\text{mol/L}$,血尿素氮(BUN) 15.2 mmol/L,钠离子(Na^+) 131.0 mmol/L,钙离子(Ca^{2+}) 1.69 mmol/L,血糖(Glu) 8.7 mmol/L;心肌酶谱:肌酸激酶(CK) 494 U/L, α -羟丁酸脱氢酶(HBDH) 15 330 U/L。考虑诊断:HFRS 发热期。给予抗病毒、利尿以及量出为入补液治疗。

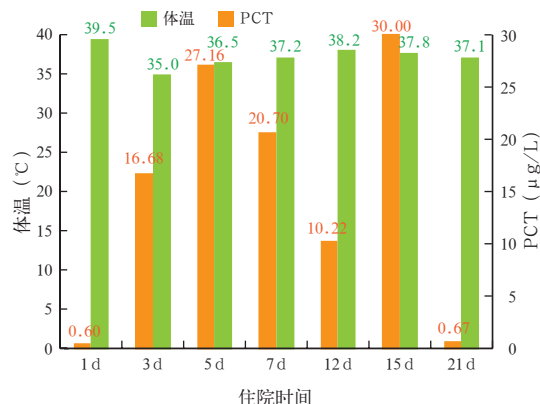
治疗 12 h 后,患者血压 80/50 mmHg,脉搏 140 次/min,意识障碍加深,球结膜重度水肿,双下肢逐渐出现花斑,尿量仅 25 mL/h。复查血常规:WBC $44.67 \times 10^9/\text{L}$, NEU% 69.3%, Hb 190.0 g/L, PLT $11.0 \times 10^9/\text{L}$;肾功能及电解质指标:SCr 347.0 $\mu\text{mol/L}$, BUN 19.4 mmol/L, Na^+ 130.0 mmol/L, Ca^{2+} 1.48 mmol/L, Glu 14.0 mmol/L;血气分析:pH 7.53, 血二氧化碳分压(PCO_2) 7.8 mmHg, 血氧分压(PO_2) 140 mmHg, 血乳酸(Lac) 3.8 mmol/L, 剩余碱(BE) -17.1 mmol/L。考虑诊断:HFRS 三期重叠、脓毒性休克,随即转入重症监护病房(ICU)诊治。

入住 ICU 后给予补液扩容、利尿治疗。患者意识障碍加深,呈浅昏迷,休克血压状态,心率增至 160 次/min,皮肤花斑继续增多,伴寒战,体温下降至 35.0 $^{\circ}\text{C}$,脉搏血氧饱和度(SpO_2)下降至 0.50 左右,心脏 B 超检查提示左室收缩及舒张功能减低,射血分数(EF) 0.39。出血热免疫球蛋白 M(IgM)抗体阳性,明确诊断。留置中心静脉导管并加快补液,使用升温毯,给予去甲肾上腺素 $4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 和多巴胺 $20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 抗休克,输注血浆、血小板和冷沉淀,行气管插管机械通气,血滤置管行连续性肾脏替代治疗(CRRT)。治疗 2 d 后,患者体温逐渐回升至正常,血压逐渐恢复正常,液体正平衡约 10 000 mL,仍然无尿,停用镇静药物后患者意识仍呈浅昏迷状态,继续行 CRRT 治疗,开始增加脱水、输血小板和血浆治疗。治疗 10 d 后,患者尿量开始恢复,停用 CRRT,同时 PLT 水平开始升高, WBC 和 PCT 等炎症指标逐渐下降至接近正常水平(图 1~2);2 周后患者意识逐渐清醒,尿量约 100 mL/h,病情危重程度下降,器官功能衰竭得以纠正(图 3)。



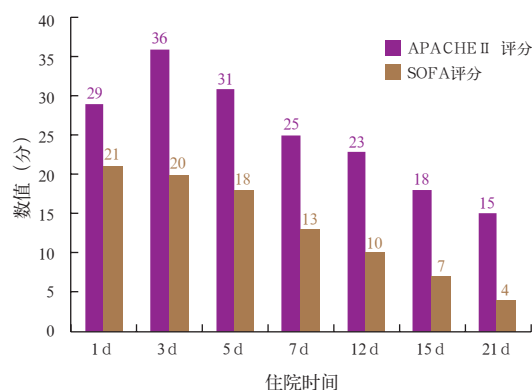
注: HFRS 为肾综合征出血热, WBC 为白细胞计数, PLT 为血小板计数

图 1 1 例 60 岁男性三期重叠 HFRS 患者入院后 WBC 和 PLT 水平变化



注: HFRS 为肾综合征出血热, PCT 为降钙素原

图 2 1 例 60 岁男性三期重叠 HFRS 患者入院后 PCT 和体温变化



注: HFRS 为肾综合征出血热, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分

图 3 1 例 60 岁男性三期重叠 HFRS 患者入院后 APACHE II 评分和 SOFA 评分变化

本研究符合医学伦理学标准,并经本院医学伦理委员会(审批号: 2020034),所有治疗和检测均获得过患者或家属的知情同意。

2 讨论

2.1 HFRS 的临床特点: HFRS 是我国广泛分布的一种人畜共患疾病,存在明显的发病高峰季节,根据疫区类型的不同分为双峰型和单峰型,即 3 月至 5 月以及 11 月至次年 1 月发病。我国老疫区病例在逐渐减少,但新疫区不断出现^[3]。2001 年报道延安市首例本地病例,近 19 年累积报告病例 230 余例,分布于延安市各区县^[4]。感染病毒后有 7~46 d 的潜伏期,患者的典型临床表现为发热、充血、出血、低血压休克及肾脏损伤,由于早期表现复杂,临床误诊率高,轻型、非典型及新发疫区患者更容易被误诊和漏诊^[5]。确诊病例需在疑似或临床诊断的基础上,血清特异性免疫球蛋白 M(IgM)抗体呈阳性,或恢复期血清特异性 IgG 抗体效价较急性期升高 4 倍以上,或从患者标本中分离出汉坦病毒。危重型患者在短时间内可出现急性肾衰竭、休克、酸中毒、出血及多器官功能衰竭,严重者可发生死亡^[6-7]。因此,在 HFRS 流行季节,若患者出现不明原因高热,伴头痛、腰痛、皮肤出血点,要高度警惕 HFRS 的发生,尽早至感染科就诊。该病

早期的典型表现为“寒热脸红酒醉貌,头痛乏力像感冒,皮肤黏膜出血点,呕吐腹泻蛋白尿”。早期症状类似感冒,野外工作者和农民是高发人群。在疫源地积极开展疫苗接种,可避免或减少发病,降低疫情的发生风险^[8]。

2.2 CRRT 在 HFRS 患者休克期、无尿期的治疗作用:液体治疗是维持 HFRS 患者血压稳定以及水、电解质和酸碱平衡的基本措施。在抗休克过程中,过量的液体输入可加重机体心肺负荷,亦可导致急性肾损伤(AKI)。在 AKI 患者中,过度限制输液、快速或早期过量清除体液也可能导致低血容量和复发性肾损伤^[9]。因此,应根据患者的心肺负荷和肾脏功能调整输血量,以维持液体平衡。而在重症患者中,液体目标管理较为困难,容量过多或容量不足均会加重患者器官功能衰竭,增加病死率。随着血液透析技术的不断成熟,CRRT 治疗 HFRS 休克期并发肾衰竭取得了显著效果,为患者争取到更多肾脏功能恢复的时间。CRRT 治疗可以有效清除患者体内多余的水分,减少或防止肺部及颅脑水肿的发生;清除患者体内代谢废物,有效防止毒素蓄积,从而加快细胞修复进程;同时血液透析还能纠正肾脏的病理改变,降低患者对蛋白质及各种营养物质的摄入标准,从而降低器官损伤风险,促进肾脏内受损细胞的修复与再生^[10-11]。尤其是对脓毒症相关性急性肾损伤(SA-AKI)患者早期启动 CRRT 可以缩短 CRRT 持续时间,提供更好的器官支持,为治疗赢得宝贵的时间^[12]。

CRRT 治疗在该患者三期重叠过程中的作用主要体现在 3 个方面:①有效减轻了病毒、毒素、炎性因子等对肾脏的持续损伤,持续、稳定调控氮质血症以及水和电解质、酸碱平衡;②有效控制病毒感染后诱发的“炎症风暴”,直接物理清除细胞因子和炎性因子^[13],减轻了感染及休克所致的全身炎症反应,改善微循环和细胞摄氧能力,从而改善组织氧利用,避免发生多器官功能衰竭;③CRRT 可以持续清除过多的容量和毒性物质,使得在治疗急性重症肾功能衰竭伴血流动力学不稳定过程中可以游刃有余地选择液体和药物,打破肾衰竭患者对补液和肾毒性药物的限制。

综上所述,血液透析治疗 HFRS 合并肾衰竭的临床效果确切,可有效改善患者肾功能,缓解临床症状,获得早期器官功能保护,值得临床推广应用^[14]。HFRS 患者合并肾衰竭以及严重水、电解质和酸碱平衡紊乱时,应及时进行血液透析治疗,通常使用间歇性血液透析。血流动力学不稳定、不宜搬动的危重型患者优先选用 CRRT 治疗。在血液净化治疗过程中注意血小板及凝血功能的监测,存在严重凝血机制紊乱的患者建议使用枸橼酸体外抗凝透析方案^[15]。

2.3 该病例特点及诊疗体会:该患者潜伏期约 2 周,早期表现类似上呼吸道感染,2 次就诊均被误诊。患者发热期持续 5 d,同时出现难治性休克和无尿,即发热、低血压休克、无尿三期重叠,并发意识障碍、弥散性血管内凝血(DIC)等多器官功能衰竭,疾病进展速度及危重程度在延安市发生的 HFRS 病例中极为罕见。经过积极救治,患者休克期持续约 48 h,昏迷和无尿持续 2 周后,意识和尿量才逐渐恢复。HFRS 患者一旦发生难治性休克,预后极差,是其死亡的主

要原因之一^[16],患者在无尿合并严重低血压休克时,应该打破 HFRS 少尿期限制液体策略,按照脓毒性休克的液体复苏策略予以治疗,突破 HFRS 少尿期“量出为人”的观念,同时应注重早期液体复苏治疗,并借助一切可利用的手段,通过反复评估血流动力学状态来判断是否需要进一步输注液体。

此患者病情进展快,在发热期的同时迅速出现少尿和难治性休克,三期重叠治疗难度增加,要求在使用液体复苏、血管活性药物时避免肺水肿、心力衰竭的发生,复苏初期就要有严格的液体目标管理及精准的血流动力学监测手段;同时要给予 CRRT 治疗保证内环境稳定、清除炎性介质以及呼吸机维持通气。综合治疗、严密监测以及高端仪器设备支持是患者得以成功救治的关键。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zou LX, Chen MJ, Sun L. Haemorrhagic fever with renal syndrome: literature review and distribution analysis in China [J]. Int J Infect Dis, 2016, 43: 95-100. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.01.003.
- [2] 黄春鸿. 110 例流行性出血热的诊治分析 [J]. 心理医生, 2016, 22 (25): 22-23.
- [3] Wu GJ, Xia ZC, Wang FT, et al. Investigation on risk factors of haemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in Xuancheng City in Anhui Province, mainland China [J]. Epidemiol Infect, 2020, 148: e248. DOI: 10.1017/S0950268820002344.
- [4] 陈延平, 张莉, 杨晓娟, 等. 延安地区首次发生本地肾综合征出血热 4 例报告 [J]. 陕西医学杂志, 2002, 31 (9): 856-857. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2002.09.062.
- [5] 负相华. 不典型流行性出血热 5 例分析 [J]. 中国误诊学杂志, 2007, 7 (25): 6157-6158. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6647.2007.25.187.
- [6] 朱元祺, 贾楠, 田清武, 等. 青岛市流行性出血热的汉坦病毒检测和其基因型的研究 [J]. 中国实验诊断学, 2017, 21 (9): 1504-1506. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2017.09.006.
- [7] 王永峰, 杨敏, 马勤利, 等. 白细胞 VCS 参数在流行性出血热早期诊断中的应用 [J]. 中国实验诊断学, 2017, 21 (8): 1386-1389. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2017.08.034.
- [8] 杨海, 王春娟, 靳玲. 试论肾综合征出血热(HFRS)地理分布、演化和成因 [J]. 地方病通报, 2006, 21 (5): 85-87. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3711.2006.05.036.
- [9] Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury [J]. Nat Rev Nephrol, 2014, 10 (1): 37-47. DOI: 10.1038/nrneph.2013.232.
- [10] 施叶萍, 李婷婷, 吴莉. 肾衰竭合并难治性高血压患者采用血液透析及灌注治疗方案的疗效观察 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14 (19): 2955-2957. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.19.055.
- [11] Hoste EA, De Corte W. Implementing the kidney disease: improving global outcomes/acute kidney injury guidelines in ICU patients [J]. Curr Opin Crit Care, 2013, 19 (6): 544-553. DOI: 10.1097/MCC.000000000000039.
- [12] 吴相伟, 叶继辉, 孙敏, 等. CRRT 启动时机与脓毒症相关性 AKI 患者预后的关系 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (11): 1352-1355. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200304-00206.
- [13] 毛恩强. 浅谈新型冠状病毒肺炎“细胞因子风暴”的防治 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 27 (2): 134-136. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.02.002.
- [14] 宋琳, 贺郎秋, 方志雄, 等. 血液透析治疗流行性出血热并肾衰竭的临床效果 [J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11 (27): 131-133. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2018.27.066.
- [15] 杜虹, 李璟, 郑荣, 等. 肾综合征出血热连续性肾脏替代治疗及肝素抗凝的应用研究 [J]. 解放军医药杂志, 2014, 26 (4): 46-49. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2014.04.014.
- [16] 陕西省卫生健康委员会, 空军军医大学唐都医院. 肾综合征出血热诊疗陕西省专家共识 [J]. 陕西医学杂志, 2019, 48 (3): 275-288. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2019.03.001.

(收稿日期: 2020-11-23)