

· 临床论著 ·

发热伴血小板减少综合征并侵袭性肺曲霉病一例
及文献复习

程健 魏洪霞 池云 成聪 胡志亮 姚文虎

【摘要】 目的 提高对发热伴血小板减少综合征、侵袭性肺曲霉病及两病并发的临床特点的认识。**方法** 结合1例发热伴血小板减少综合征并侵袭性肺曲霉病患者的临床资料及文献复习,对本病的临床表现、实验室指标检查、影像学、诊断和治疗进行分析。**结果** 发热伴血小板减少综合征以发热伴全身乏力为主要表现,可出现肝、肾、心、凝血等多脏器多功能损伤,白细胞和血小板计数均减少。侵袭性肺曲霉病在难以取得病理的情况下,应紧密结合其高危因素、临床症状、影像学及痰培养、G试验和GM试验等做出临床诊断,尽早治疗以降低病死率。**结论** 发热伴血小板减少综合征并侵袭性肺曲霉病临床罕见,其发生可能由于发热伴血小板减少综合征急性期白细胞计数减少、免疫力低下,导致侵袭性肺曲霉病等机会性感染的发生。

【关键词】 发热伴血小板减少综合征;侵袭性肺曲霉病;综述文献

One severe fever case with thrombocytopenia syndrome and invasive pulmonary aspergillosis and review of the literatures CHENG Jian, WEI Hong-xia, CHI Yun, CHENG Cong, HU Zhi-liang, YAO Wen-hu. Department of Infection Diseases, The Second Hospital of Nanjing, Affiliated to Southeast University, Nanjing 210003, China
Corresponding author: WEI Hong-xia, Email: wghongxia@sina.com

【Abstract】 Objective To improve our understanding of the clinical features of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) and invasive pulmonary aspergillosis (IPA). **Methods** The clinical manifestations, laboratory tests, radiographic, diagnosis and treatment of SFTS with IPA were analyzed by the clinical data of a patient with both of the two diseases through the literature review. **Results** Fever and malaise were the main clinical manifestations of SFTS. Damage of multiple-organ (such as liver, kidney, heart and coagulation) and leukocytopenia and thrombocytopenia may occur. As it was hard to get the pathological data of lung, IPA should be diagnosed through risk factors, clinical symptoms, radiographic, sputum culture, serum galactomannan and plasma 1,3- β -D glucan measurement so as to start empirical antifungal treatment as early as possible and reduce the mortality. **Conclusions** The occurrence of SFTS with IPA is rare in clinic. Patient with SFTS may have hyp immunity and leukocytopenia in acute phase, leading to opportunistic infections, such as IPA.

【Key words】 Severe fever with thrombocytopenia syndrome; Invasive pulmonary aspergillosis; Review literature

发热伴血小板减少综合征(severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS)为近年新发的传染病,侵袭性肺曲霉病亦为临床少见疾病,两者合并出现鲜有报道。现分析本院诊断1例发热伴血小板减少综合征并发侵袭性肺曲霉病患者的临床特征、

实验室指标及影像学资料,并结合相关文献以提高对以上病种的认知,现报道如下。

资料与方法

一、临床资料

患者,男性,59岁,农民,居住于丘陵地带,于入院前20 d被可疑蜱虫咬伤左足,主诉“发热伴乏力、头痛5 d”于2011年7月15日入院。患者于入院前5 d无明显诱因下出现畏寒发热,热峰39℃,热

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.03.031

基金项目:江苏省卫生厅预防医学科研课题(No.Y2012073);南京市医学科技发展项目(NO.YKK12117)

作者单位:210003 南京市,东南大学附属第二医院感染科

通讯作者:魏洪霞, Email: wghongxia@sina.com

型不规则,无寒战,伴全身乏力、四肢肌肉酸痛,伴头痛,呈间断性隐痛,可自行缓解,无恶心、呕吐,至当地医院查头颅与胸部CT平扫均未见明显异常,拟“急性上呼吸道感染”予以“美洛西林/舒巴坦、乳酸左氧氟沙星”抗感染治疗后无好转。入院前2 d出现腹泻,约5次/d,为黄色稀便,未见黏液脓血,无里急后重,入院当天至南京市某三甲医院查血常规示白细胞(WBC)计数为 $2.7 \times 10^9/L$,嗜中性粒细胞(N)百分比为84.1%,血小板(PLT)计数为 $21 \times 10^9/L$,尿蛋白(4+),隐血(4+),肾功正常,拟“SFTS”转诊本院。病程中无咳嗽、咯痰,无胸闷、呼吸困难,无尿频、尿急、尿痛,食纳睡眠差,小便无明显异常。患者既往有高血压病史十余年,最高血压160/120 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kpa),间断口服“北京零号”,血压控制尚可。吸烟史约30年,20支/d。有哮喘病史。

二、入院查体

患者T: 38.5℃, P: 84次/min, R: 20次/min, BP 104/69 mm Hg。神志清楚,精神萎靡,全身未见皮疹、出血点,皮肤巩膜轻度黄染,右腹股沟触及一淋巴结 $0.5 \text{ cm} \times 1 \text{ cm}$,质软, I°, 轻触痛。颈软,双肺呼吸音粗,未闻及明显湿啰音,左下肺可闻及少许干啰音,心音有力,心律整齐,各心脏瓣膜区未闻及病理性杂音,腹软,无压痛与反跳痛,肝脾肋下未及,神经系统检查正常。

三、入院诊断

拟诊发热伴血小板减少综合征,高血压3级,极高危组。

四、患者入院后辅助检查

患者定期复查血常规:白细胞计数最低为 $1.75 \times 10^9/L$ (图1),嗜中性粒细胞计数最低为 $1.3 \times$

$10^9/L$,血红蛋白最低为88 g/L,血小板计数最低为 $16 \times 10^9/L$ (图2),嗜酸性粒细胞持续为0。尿蛋白(3+),尿隐血(3+),尿胆红素(3+)。便常规正常。定期复查血生化检查结果(表1):丙氨酸氨基转移酶(ALT)最高达320.8 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)最高达1598.8 U/L,白蛋白(ALB)最低为25 g/L,总胆红素(TBil)最高为70.7 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素(DBil)最高为49 $\mu\text{mol/L}$,乳酸脱氢酶(LDH)最高为2677 U/L,肌酸磷酸激酶(CPK)最高为2885 U/L,肌酸激酶MB同工酶(CK-MB)最高为81 U/L,心肌肌钙蛋白T(TnT)水平正常,肌钙蛋白I(TnI)(-),尿素氮(BUN)与肌酐(Cr)水平持续正常。以上提示患者肝功能损伤,心肌细胞损伤,肾脏损伤但肾功能正常。HBsAb阳性,余肝炎病毒标志物均呈阴性,排除病毒性肝炎。凝血酶原时间(PT)检测结果显示血液不凝,凝血酶原活动度(PCT)为71.4%,部分活化凝血酶原时间(APTT)为63.3秒,提示凝血功能异常。血沉(ESR)正常,C-反应蛋白(CRP)、肥达反应正常,血培养、粪培养与中段尿培养均阴性排除细菌感染。

五、患者入院后病情变化

初予患者“利巴韦林、痰热清”抗病毒,多西环素口服抗菌及保肝退黄、营养心肌、抑酸及支持等综合治疗。因患者白细胞计数进一步降低,入院第2天停用利巴韦林。入院后第3天江苏省CDC确认血清新型布尼亚病毒核酸检测阳性(PCR法),故新型布尼亚病毒感染致发热伴血小板减少综合征诊断明确,停用多西环素。入院第3天夜间,患者出现咳嗽、咯痰,咯暗红色血痰1次,伴气喘,

表1 患者病程中酶谱的变化

指标	第5天	第6天	第7天	第10天	第11天	第12天	第14天	第16天	第19天	第23天	第27天
TBil ($\mu\text{mol/L}$)	—	9.0	11.2	38.1	—	66.8	70.7	52.6	40.9	33.4	20.5
DBil ($\mu\text{mol/L}$)	—	6.2	8.6	32.6	—	49.0	43.0	—	—	24.7	14.8
ALB (g/L)	—	27.0	34.0	31.1	—	27.0	25.6	25.0	27.1	33.1	36.5
ALT (U/L)	60.0	128.0	152.5	320.8	—	177.4	88.5	51.2	27.7	14.9	14.4
AST (U/L)	112.0	317.0	460.0	1598.8	951.0	653.6	148.9	51.2	29.0	22.6	27.4
CHE (U/L)	—	—	4519.0	4704.0	—	4395.0	3255.0	2325.0	2410.0	3121.0	3830.0
γ -GT (U/L)	—	—	81.4	231.2	—	269.4	128.3	87.6	61.6	513.0	62.9
LDH (U/L)	—	1703.0	1145.0	2677.0	1786.0	1894.0	772.0	519.0	418.0	365.0	299.0
CK (U/L)	—	—	2885.0	—	1796.0	—	—	—	101.0	—	—
HBDH (U/L)	—	—	773.0	—	2018.0	—	—	—	338.0	—	—
CK-MB (U/L)	—	—	81.0	—	24.0	—	—	—	11.0	—	—

注:“—”:未检测

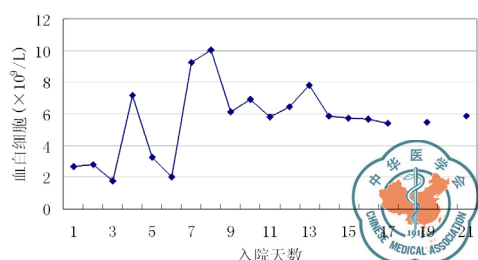


图1 患者入院后血白细胞变化

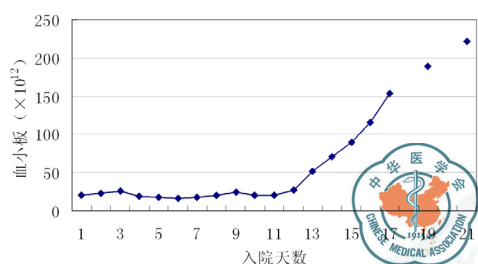
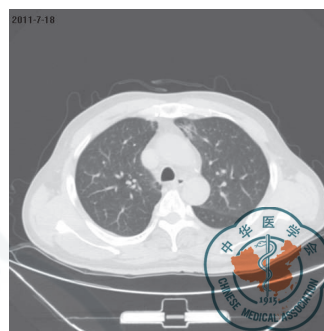


图2 患者入院后血小板计数的变化

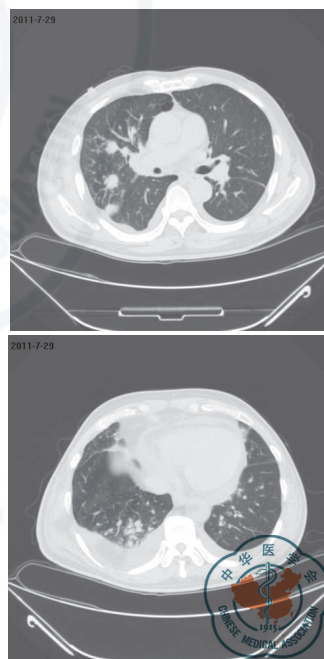
听诊双肺可闻及明显喘鸣音，次日胸部CT示左侧肺部上叶可见斑片状高密度影（图3），提示左肺上叶炎症，加用“莫西沙星”抗感染、“盐酸氨溴索”化痰、“氨茶碱”平喘治疗。入院第8天，体温降至正常，气喘明显改善，但仍咳嗽、咯痰。因第9天痰培养回报铜绿假单胞菌阳性（第12天再次痰培养回报铜绿假单胞菌阳性），复查胸部CT（图4）示左肺上叶炎症好转，于右肺出现新的病变，为多个高密度阴影伴少量胸腔积液，虽连续2次痰涂片均找到真菌，痰培养示曲霉菌生长，仍考虑铜绿假单胞菌所致医院获得性肺炎（HAP）可能性大，加用比阿培南抗感染治疗后咳嗽、咯痰虽未加重，但治疗5 d后的夜间，突发咯血，约10 ml余，次日复查胸部CT示右侧肺炎较前进展，伴双侧胸腔少量积液较前增多（图5）。再次痰涂片仍找到真菌，血清G试验（1, 3-β-D葡聚糖检测）为1302（正常值< 10），半乳甘露聚糖抗原检测（GM试验）阴性，治疗2周后复查血清GM试验为0.65（正常值< 0.5），考虑合并侵袭性肺曲霉病（invasive pulmonary aspergillosis, IPA）可能性大，故加用“伏立康唑”抗真菌及止血治疗，停用“莫西沙星”，次日无明显咯血，但痰中带血，抗真菌治疗5 d后痰中带血消失，7 d后复查胸部CT示两肺炎症与胸腔积液较前有所吸收（图6），11 d后咳嗽、咯痰明显改善，13 d静脉滴注后将伏立康唑改为口服并维持治疗。后多次复查痰培养均阴性，多次复查胸部CT示肺部病变较前逐渐好转吸收（图7），比阿培南治疗20 d后停用。经上述综合

治疗患者于入院后第12天头痛消失，白细胞计数治疗6 d后复常，血小板计数于治疗14 d后复常，尿常规于第12天复常，凝血功能于第9天恢复正常，肝功能与心肌酶于入院1周后逐渐好转，消化道症状于入院2周后逐渐好转。于入院第28天出院，继续口服伏立康唑治疗，总疗程10周后体力完全恢复，CT示肺部病变基本吸收后停用，至今未复发。



注：左肺上叶炎症

图3 入院第4日胸部CT

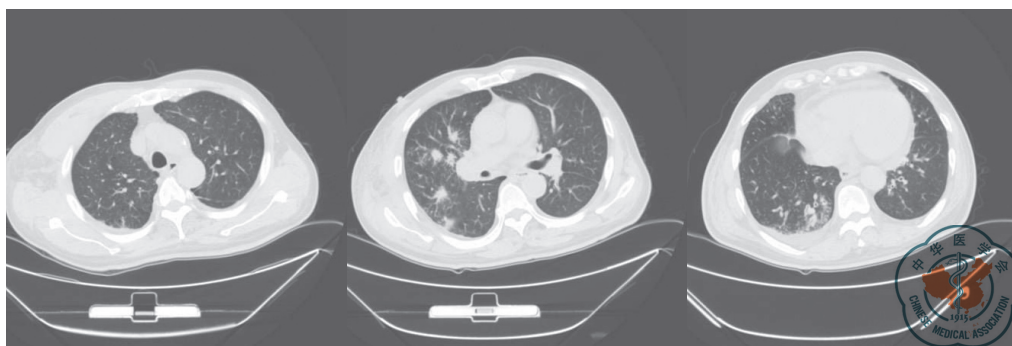


注：右肺炎症较前进展（上）；两侧胸腔积液较前增多（下）

图5 入院第15日患者胸部CT

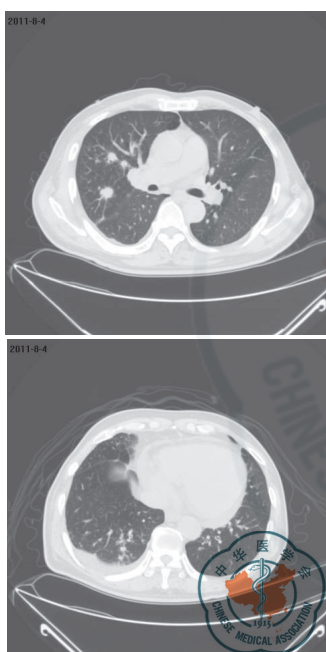
讨 论

SFTS是以发热伴血小板减少为主要临床表现的感染性疾病，其中少数重症病例可因多脏器受损而救治无效死亡，目前已证实为新型布尼亚病毒科白岭病毒属的一种新病毒所致^[1]。该病毒传播媒介尚不明确，蜱叮咬可能为传播途径之一。通过对一组聚集性病例分析，Bao等^[2]、陶文元等^[3]认为该病可能通过接触患者的血或血性分泌物造成人与人之间



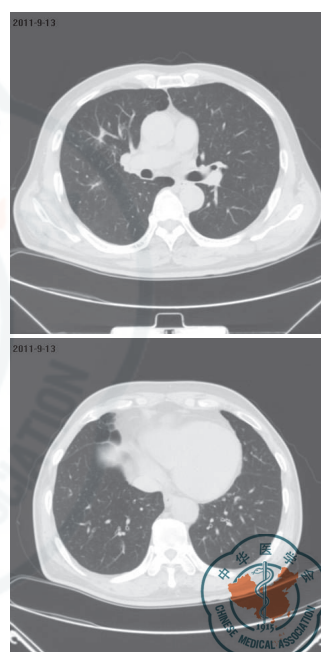
注：左肺上叶炎症较前好转（左）；右肺见多个高密度阴影（中）；两侧胸腔积液（右）

图4 入院第11日患者胸部CT



注：右侧肺炎较前吸收（上）；两侧胸腔积液较前减少（下）

图6 伏立康唑治疗第6日患者胸部CT



注：右侧肺炎明显吸收（上）；两侧胸腔积液基本吸收（下）

图7 伏立康唑治疗第46日患者胸部CT两侧胸腔积液基本吸收

的传播。近年来，亦有聚集性病例的报道^[4]。SFTS临床表现无特异性，主要表现为发热、乏力、消化道症状（恶心、呕吐等），部分病例有头痛、肌肉酸痛、腹泻等；查体常有颈部及腹股沟等浅表淋巴结肿大伴压痛、上腹部压痛及相对缓脉；实验室指标检查常见外周血白细胞与血小板计数减少、尿常规异常（蛋白尿、血尿）、肝功能与心肌酶异常、低钠血症^[5-7]。大多数患者预后良好，既往有基础疾病，老年患者，出现精神、神经症状，出血倾向明显和低钠血症等提示病重，预后较差。本病尚无特异性疗法，主要为对症支持治疗；体外实验结果提示利巴韦林对该病毒有抑制作用，临床治疗中可以试用^[5,8]。本例患者发热伴头痛、全身肌肉酸痛，有消化道症状（食欲不振，腹泻），局部淋巴结肿大，经江苏省疾病预防控制中心确认血清新型布

尼亚病毒核酸检测阳性，明确诊断为SFTS，予以积极对症与营养支持治疗后，患者体温、消化道症状、白细胞与血小板计数、肝功能和心肌酶水平均逐渐恢复正常。

IPA是一种临床上少见的肺部感染性疾病，绝大部分为继发性，原发性较为罕见，近年来随着广谱抗菌药物、免疫抑制剂、肿瘤化疗药物、器官移植与免疫缺陷患者的增多，其发病率呈增高趋势且病死率较高^[9-10]。该患者系新型布尼亚病毒感染，病初即出现血白细胞低下，最低为 $1.75 \times 10^9/L$ ，至病程第7天才恢复正常；再加上该病毒可能致机体在急性期免疫功能低下而造成真菌感染。根据宿主因素、临床特征、微生物学与组织病理学，目前可以将肺曲霉菌病的诊断分为拟诊、临床诊断与确诊3种类型^[11]。本例患者处于SFTS急性期，在支气

管哮喘得到控制的情况下痰培养先后报道铜绿假单胞菌和曲霉菌生长,虽首先考虑铜绿假单胞菌所致肺炎,但在抗菌治疗后咳嗽咯痰虽未加重,却出现咯血,且肺部CT提示病灶进展,多次痰涂片均找到真菌,血清G试验强阳性,GM试验治疗后阳性(治疗前为阴性可能与试验有关),加用伏立康唑治疗后病情逐渐改善,故临床诊断IPFI成立。因该病确诊困难且病死率高,故不及时治疗会导致临床预后差,但过度治疗又会给患者造成不必要的经济负担,所以究竟何时开始抗真菌治疗一直是困惑临床医生的难题。相对于细菌性肺炎而言,肺部真菌感染者咯血与胸腔积液较多见,而影像学表现特异性较差,经典晕轮征与新月征仅见于少数肺曲霉病患者^[12]。近年来,有研究表明根据血清半乳甘露聚糖(GM)检测结果诊断侵袭性肺曲霉病有较高的特异性与敏感性^[13-15]。本例患者在治疗初期血清GM试验阴性,而抗真菌治疗两周后血清GM试验弱阳性,可能与试验的敏感性相关,临床高度怀疑曲霉菌感染者应多次检测。目前推荐伏立康唑为治疗侵袭性肺曲霉病的首选方案^[16]。本例患者临床诊断IPFI后立即予以伏立康唑抗真菌治疗,效果显著,临床表现与影像学检查均逐渐好转。

总之,侵袭性肺曲霉病起病隐匿、临床表现与肺部影像学呈多样性、痰液易污染、肺部组织活检难以常规开展等,均易致本病被误诊或延迟诊断。而新型布尼亚病毒所致SFTS患者在急性期血白细胞明显低下,且可能一过性免疫功能低下,均易导致IPA的发生,临床上应高度警惕,及时有效地治疗可降低该类患者的病死率。

参 考 文 献

- 1 Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N Engl J Med*, 2011, 364(16):1523-1532.

- 2 Bao CJ, Guo XL, Qi X, et al. A family cluster of infections by a newly recognized bunyavirus in eastern China, 2007: further evidence of person-to-person transmission. *Clin Infect Dis*, 53(12):1208-1214.
- 3 陶文元, 陶欣. 新型布尼亚病毒感染致发热伴血小板减少综合征8例报告. *江苏大学学报(医学版)*, 2012, 21(1):91-92.
- 4 张昭萍, 周文三, 孙静, 等. 新型布尼亚病毒致发热伴血小板减少综合征12例临床分析. *江苏医药*, 2012, 38(5):583-584.
- 5 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)[EB/OL]. [2010-10-09]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohw-syjbgs/s3578/201010/49266.htm>.
- 6 崔宁, 杨振东, 王炳军, 等. 发热伴血小板减少综合征169例临床研究. *中华内科杂志*, 2012, 51(10):755-758.
- 7 魏洪霞, 成骢, 池云, 等. 新型布尼亚病毒感染六例临床分析. *中华临床感染病杂志*, 2012, 5(6):367-368.
- 8 Gown BB, Wong MH, Jung KH, et al. In vitro and in vivo activities of T-705 against arenavirus and bunyavirus infections. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(9):3168-3176.
- 9 Cornet M, Fleury L, Maslo C, et al. Epidemiology of invasive aspergillosis in France: a six-year multicentric survey in the Greater Paris area. *J Hosp Infect*, 2002, 51(4):288-296.
- 10 Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis*, 2001, 32(3):358-366.
- 11 中华医学会呼吸病学分会感染学组, 中华结核和呼吸杂志编辑委员会. 肺真菌病诊断和治疗专家共识. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(11):821-834.
- 12 刘又宁, 余丹阳, 孙铁英, 等. 中国1998年至2007临床确诊的肺真菌患者的多中心回顾性调查. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(2):86-90.
- 13 Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(10):1417-1427.
- 14 赵蓓蕾, 文昱婷, 吕沛华, 等. 血清半乳甘露聚糖检测诊断侵袭性肺曲霉病的实验研究. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(11):839-843.
- 15 涂军伟, 朱芳, 朱以军. 血清半乳甘露聚糖联合1, 3-β-D葡聚糖在侵袭性肺曲霉病诊断中的价值. *中华临床感染病杂志*, 2012, 5(5):261-263.
- 16 Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al. American Thoracic Society Fungal Working Group. An official American thoracic society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(1):96-128.

(收稿日期: 2013-07-27)

(本文编辑: 孙荣华)

程健, 魏洪霞, 池云, 等. 发热伴血小板减少综合征并侵袭性肺曲霉病一例及文献复习[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2013, 7(3): 451-455.