

· 临床论著 ·

恶性疟合并溶血尿毒综合征的诊疗探讨

王爱彬 田地 蒋荣猛 李辉 王琳 倪亮 徐艳利 宋蕊 卢联合 陈志海

【摘要】 目的 探讨恶性疟引起的溶血尿毒综合征(HUS)的诊断及治疗要点。方法 对本院2008至2014年13例恶性疟引起的溶血尿毒综合征患者的临床特点、辅助检查及治疗情况进行回顾性分析。结果 入组患者中男性12例,女性1例,年龄22~60岁,均符合恶性疟疾合并溶血尿毒综合征的诊断。其中10例合并脑型疟,1例合并消化道出血,2例出现呼吸循环衰竭。经抗疟原虫治疗、激素治疗、补液对症治疗以及呼吸机、血液透析滤过等,入组的13例患者中1例死亡,1例自动出院,11例治愈出院,其中5例因急性肾功能衰竭行血液透析滤过治疗肾功能恢复,随访11例治愈患者均未出现慢性肾功能损害,2例病例出现再燃。结论 疟疾的早期诊断及治疗,对控制溶血及阻止脏器损害具有重要作用;大剂量长疗程使用蒿甲醚可增强抗疟原虫效果,早期应用激素可有效阻止溶血,减轻肾脏损害,对严重溶血、急性肾功能衰竭病例应及时采取血液透析滤过治疗,以降低病死率。

【关键词】 恶性疟;溶血尿毒综合征;诊断;治疗

Diagnosis and treatment of hemolytic uremic syndrome in cases with Falciparum malaria Wang Aibin, Tian Di, Jiang Rongmeng, Li Hui, Wang Lin, Ni Liang, Xu Yanli, Song Rui, Lu Lianhe, Chen Zhihai. The Center of Infectious Diseases (National Clinical Key Specialty for Infection Diseases), Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Chen Zhihai, Email: chenzhihai001@126.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical features and therapeutic strategy for hemolytic uremic syndrome (HUS) associated with falciparum malaria. **Methods** The medical records of 13 patients with HUS who were admitted to Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from 2008 to 2014 were reviewed, retrospectively. The clinical features, auxiliary examination results and therapeutic strategy were assessed, respectively. **Results** Among the 13 cases, 12 cases were male and 1 was female; ages of the 13 patients were ranged from 22 to 60 years old. Every patient conformed to the diagnosis of HUS associated with falciparum malaria. There were 10 patients developed cerebral malaria, one case was secondary to gastrointestinal bleeding and 2 patients had respiratory and circulatory failure. After treatments of anti-malaria, hormone therapy, ventilator-assisted and continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF), etc, one patient died, one patient was discharged by his own accord, and 11 patients were cured with no chronic renal damage. Five patients with acute renal failure were recovered by CVVHDF. During the follow up visiting, two of them recrudesced. **Conclusions** Early diagnosis and treatment of malaria play important roles in hemolysis and organ damage. High-dose, long period of treatment with the artemether can strengthen resistance to malaria. Early application of hormone could prevent hemolysis and alleviate kidney damage effectively. In order to reduce mortality, patients who have severe hemolysis or acute renal failure should be treated with hemodiafiltration therapy in time.

【Key words】 Falciparum malaria; Hemolytic uremic syndrome; Diagnosis; Treatment

随着人员流动及劳务输出的不断增加,我国输入性疟疾呈上升趋势,且以恶性疟为主,而溶血

尿毒综合征(hemolytic uremic syndrome, HUS)是恶性疟最为严重的并发症之一,病死率极高。目前,恶性疟所引起的HUS临床报道较少,为提高医护人员对此类疾病的认识及增加救治经验,现将本院2008至2014年收治的13例恶性疟引起的HUS病例的临床资料报道如下。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2016.01.013

作者单位: 100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院感染性疾病诊疗中心、感染病科国家临床重点专科

通讯作者: 陈志海, Email: chenzhihai001@126.com

资料与方法

一、一般资料

2008年3月至2014年10月首都医科大学附属北京地坛医院收治恶性疟并发溶血尿毒综合征病例共13例,恶性疟诊断均符合2006年《中华人民共和国卫生行业标准——疟疾诊断标准》中关于恶性疟的诊断标准^[1],溶血尿毒综合征诊断符合^[2]:溶血性贫血、急性肾功能不全以及血小板减少,即实验室检查符合:①红细胞压积 $< 30\%$,色素 $< 100\text{ g/L}$,血涂片可见大量红细胞碎片,血乳酸脱氢酶 $> 460\text{ U/L}$;②血BUN $> 10\text{ mmol/L}$,Cr $> 104\text{ }\mu\text{mol/L}$;③血小板 $< 100 \times 10^9/\text{L}$ 。

本组病例中男性12例,女性1例;年龄22~60岁,中位年龄44岁,发病至明确诊断时间为4~20 d(中位时间8 d),四季均有发病。

二、临床表现

本组病例均有持续或间断高热,伴有不同程度畏寒、寒战;均出现不同程度的急性血管内溶血及氮质血症表现;10例患者在HUS基础上合并脑型

疟,2例患者合并呼吸循环衰竭,其中1例患者同时出现昏迷、呼吸衰竭、严重溶血、出血、无尿多种并发症,详见表1。

三、辅助检查

1. 实验室检查:入组患者均表现为多脏器损害,血常规表现为血红蛋白均下降,且多为中重度贫血(92.4%)、血小板下降;肾功能不全;肝功能、生化异常等,详见表2。

2. 影像学检查:13例患者均经腹部超声检查,其中9例提示脾大,10例提示双肾弥漫下病变。13例均经胸部X线检查:4例提示炎症改变,并有1例出现胸腔积液。

3. 病理检查:6例患者行骨穿检查,其中4例见到疟原虫环状体或子孢子;4例提示骨髓巨核细胞减少及成熟障碍;5例提示骨髓内幼红细胞增生明显增多,粒红比例下降或倒置;1例提示营养不良性贫血。

四、治疗及预后

入院后全部病例均采取综合治疗措施,即抗疟原虫治疗、溶血尿毒综合征治疗及其他并发症治疗相结合,具体治疗如下:

1. 抗疟原虫治疗:入院后均给予蒿甲醚注射液肌肉注射治疗,首剂320 mg,此后160 mg/次,1次/d,连用4 d,总量为960 mg,联合双氢青蒿素哌喹片(科泰复,双氢青蒿素40 mg + 磷酸哌喹320 mg/片)2片/次,此后于第8、24和32 h各服用1次,以上治疗为1个疗程。此后根据体温、血色素变化及血涂片疟原虫变化情况决定总疗程,期间在血涂片阴性而临床仍存在发热、溶血情况下,结合荧光定量PCR法确定是否完全杀灭疟原虫。

其中8例患者经1个疗程治疗后体温持续正常,血涂片疟原虫持续阴性,溶血停止。3例患者治疗1个疗程后达到体温正常、血色素稳定、血涂片疟原虫2次以上阴性,但停药后2~3 d出现再燃,再次应用蒿甲醚治疗,蒿甲醚治疗总量1 920 mg,其中1例达到体温正常,血涂片疟原虫持续阴性,溶血停止。1例治疗两个疗程后血涂片疟原虫持续阴性,荧光定量PCR法检测阴性,加用肾上腺皮质激素治疗仍存在发热及溶血,故再次蒿甲醚治疗,治疗总量达2 560 mg,该患者后转院治疗;1例患者入院第3日死亡,为未完成1个疗程。

2. 溶血尿毒综合征治疗:主要包括对症支持稳定内环境、应用激素、输血及血小板、进入ICU

表1 13例恶性疟疾合并HUS的主要症状及体征

症状和体征	例 (%)
症状	
畏寒、发热	13 (100.0)
肌肉疼痛	7 (53.8)
头晕、头痛	10 (76.9)
呕吐	7 (53.8)
黑便	1 (7.7)
昏迷	2 (15.4)
癫痫发作	1 (7.7)
腹痛	1 (7.7)
酱油尿	13 (100.0)
少尿	4 (30.8)
无尿	3 (23.1)
呼吸困难	2 (15.4)
体征	
超高热	3 (23.1)
低血压	2 (15.4)
黄疸	8 (61.5)
贫血貌	5 (38.5)
皮肤黏膜出血	1 (7.7)
颈抵抗	6 (46.2)
肺部病变	2 (15.4)
肝脾肿大	10 (76.9)

行血液透析滤过治疗及呼吸机支持治疗。

(1) 稳定内环境治疗: 根据患者情况给予对症退热, 积极补液改善循环, 早期应用低分子右旋

表2 13例恶性疟疾合并HUS主要辅助检查

项目	例 (%)
血常规	
白细胞	
< $4.0 \times 10^9/L$	5/13 (38.5)
> $10 \times 10^9/L$	3/13 (23.0)
血色素最低水平	
30 ~ 60 g/L	3/13 (23.0)
60 ~ 90 g/L	9/13 (69.2)
90 ~ 120 g/L	1/13 (7.6)
血小板最低水平	
< $10 \times 10^9/L$	2/13 (15.4)
(10 ~ 30) $\times 10^9/L$	2/13 (15.4)
(30 ~ 90) $\times 10^9/L$	9/13 (69.2)
网织红细胞升高	5/8 (62.5)
肾功能	
肌酐清除率	
50 ~ 70 ml/h	3/13 (23.0)
31 ~ 50 ml/h	4/13 (30.8)
11 ~ 20 ml/h	3/13 (23.0)
5 ~ 10 ml/h	1/13 (7.4)
< 5 ml/h	2/13 (15.4)
Coombs 试验阴性	6/6 (100.0)
生化指标	
ALT 最高水平	
40 ~ 80 U/L	5/13 (38.5)
> 80 U/L	2/13 (15.4)
乳酸脱氢酶	
215 ~ 1 000 U/L	5/13 (38.5)
> 1 000 U/L	8/13 (62.5)
总胆红素	
17 ~ 34 mmol/L	5/13 (38.5)
34 ~ 170 mmol/L	7/13 (53.8)
> 170 mmol/L	1/13 (7.7)
CRP 升高	11/11 (100.0)
降钙素原最高水平	
0.5 ~ 10 ng/ml	2/9 (22.2)
10 ~ 200 ng/ml	5/9 (55.5)
> 200 ng/ml	2/9 (22.2)
红细胞沉降率升高	6/6 (100.0)
尿常规	
尿潜血阳性	11/13 (84.6)
尿蛋白阳性	9/13 (69.2)
尿胆红素阳性	8/13 (61.5)

糖苷减轻血小板栓塞, 应用碳酸氢钠纠酸, 适当利尿治疗, 还原型谷胱甘肽抗氧化保护细胞膜。

(2) 肾上腺皮质激素治疗: 在除外严重细菌、真菌感染及活动或非活动结核病前提下, 共10例患者使用激素治疗(甲基强的松龙80 mg/d或地塞米松10 mg/d)。

其中7例患者在入院当日或次日, 即因为发现严重溶血及血小板减少和(或)肾功能异常便给予激素治疗, 其中4例用药后2~3 d出现血色素稳定, 乳酸脱氢酶下降并正常, 血小板计数上升, 应用激素时间5 d症状缓解后停用; 2例因严重溶血、急性肾功能衰竭应用激素当日或次日转入ICU行CHVVF治疗; 1例患者入院第3日因放弃治疗而死亡。

3例患者在抗疟治疗7~10 d后, 反复多次血涂片未见疟原虫, 荧光定量PCR法检测阴性的前提下, 仍持续出现发热、溶血、血小板下降、肾功能损害, 考虑合并免疫性溶血, 开始给予激素治疗, 其中2例患者治疗2 d后溶血停止, 治疗5~7 d停药; 1例患者经激素治疗后溶血可停止, 但反复出现激素减量后再次发热、酱油尿、血色素下降等溶血情况, 转至外院继续治疗, 随访了解该患者在外院继续激素治疗, 共应用甲强龙20余日后溶血停止。

(3) 输血治疗: 7例重度贫血(HGB< 60 g/L)者给予同型红细胞输注, 2例血小板减少(PLT< $30 \times 10^9/L$)者给予血小板输注。

(4) 入住ICU治疗: 5例危重患者进入ICU治疗。3例因严重溶血和(或)严重氮质血症行血液透析滤过治疗后, 溶血停止, 肾功能逐渐恢复, 2例患者因脑型疟及肺型疟疾出现呼吸循环衰竭行呼吸机支持治疗而痊愈。

3. 其他并发症的治疗: 13例患者均给予抗菌药物预防或治疗感染, 对于7例患者合并脑型疟疾患者给予甘露醇脱水治疗。

4. 预后: 本研究中11例患者临床治愈, 1例因放弃治疗而死亡, 其中2例出现再燃再次住院治疗, 1例自动出院, 随访在外院经长疗程肾上腺皮质激素治疗后治愈; 存活患者均未出现慢性肾脏系统及血液系统后遗症。

讨 论

近年来, 我国输入性疟疾呈增多趋势, 多为非洲及南美洲务工回国人员, 如本组病例均有南部

非洲国家旅居史,年龄以中壮年为主,男性多于女性,与外出务工人员组成相符合。由于此类患者在境外感染疟疾回国发病,造成其发病无明显季节性,加之本病在我国部分地区罕见,尤其发生在北方的冬季,临床误诊较常见,如本组死亡病例发病至确诊时间长达3周。一方面因临床医生对其临床特点认识不足,忽视对流行病学史的询问,另外是因为临床多采用传统的镜检法,耗时长、病原分型鉴别不易,而且易受检测者个人因素的影响,在疟原虫密度较低时($< 50/\mu\text{l}$)更易漏诊^[3-4],因此,对来自疫区的出现高热寒战的患者应结合其他新型检测手段如荧光定量PCR法及胶体金免疫层析法,有助于早期诊断、分型,从而及早开始抗疟原虫治疗。

南部非洲恶性疟最多见,而溶血尿毒综合征为其最严重并发症之一,病死率可达20%~30%^[5],HUS最早由Gasser于1955年报道,临床特点为微血管性溶血性贫血、急性肾功能衰竭和血小板减少的三联综合征。分为典型性和非典型性两大类。前者系以胃肠炎为先驱病的HUS,多由产志贺毒素(shiga toxin, STx)的大肠埃希菌引起,即STx-HUS。而后者是指不以胃肠炎为先驱病的HUS,多种疾病均可引起^[2]。恶性疟所引起的HUS即属于此类,其发病的机制以及治疗措施较其他原因引起的HUS有其自身特点。本组病例均以高热起病,伴溶血性贫血、血小板减少及肾功能损害,符合HUS的诊断标准。恶性疟引起HUS的原因尚不清楚。大量红细胞破坏可能为启动因素,红细胞大量破坏及其随后所引起的一系列机体反应是造成继发HUS的主要原因,也是导致多脏器损害的主要原因,本组病例中重度贫血比例高达92.4%。本研究发现,疟原虫感染的不同阶段引起溶血性贫血的机制有所不同。急性感染期导致溶血的主要原因是而行疟疾疟原虫大量增殖于不同阶段的红细胞,造成短期内大量红细胞成批破坏。本组病例部分患者外周血荧光定量PCR检查疟原虫达到 10^7 拷贝/ml,镜鉴红细胞疟原虫感染率达约70%,若不及时行抗疟治疗,可在发病24 h内造成体内20%~50%的红细胞溶解,从而造成机体严重损害^[6]。但有3例患者在持续抗疟原虫治疗后,仍出现持续的溶血及肾脏损害,血涂片镜检及荧光定量PCR检查均无疟原虫感染证据,同时经库姆试验检测阴性除外了自身免疫性溶血性贫血。此3例患者后经较大剂量肾上腺皮

质激素治疗后好转,提示在病程后期发生的溶血可能存在与感染后炎症氧化应激反应及自身免疫紊乱有关^[7]。

造成血小板减少原因复杂,多认为消耗性血小板减少为主要原因。然而本研究共6例患者行骨髓穿刺检查,其中4例显示骨髓巨核细胞减少、成熟障碍,提示骨髓抑制可能是血小板减少的另一重要原因。因疟原虫可以激活单核巨噬细胞使其吞噬功能加强,同时,被激活的巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子(TNF),TNF又增强巨噬细胞活性。另一方面TNF对造血具有负向调控作用,抑制骨髓造血^[8-9]。其次本组13例均存在不同程度脾大,考虑疟疾可引起继发性脾功能亢进,血小板被摄入脾脏内破坏增加,同样是致使外周血液血小板显著减少原因之一。此外,有研究也提示疟原虫作为抗原刺激机体免疫系统有可能产生血小板抗体也是导致血小板下降的原因之一^[10]。

至于急性肾功能衰竭,本组病例研究较少,复习同类资料分析原因:①疟原虫及其代谢产物作用于机体,通过神经系统引起血管运动障碍而损害肾脏;②由于大量血管内溶血所致的大量血红蛋白进入肾曲管及集合管可产生阻塞;③通过免疫介导引起的免疫复合物型肾损害;④血液高凝在肾小管内产生凝血和肾小管内血栓形成。可能不同的机理在不同的病例中单独或共同起作用^[11]。

本研究入组患者中除1例因治疗较晚而死亡外,其他11例患者均救治成功,提示针对病原的早期治疗及激素应用是救治成功的关键措施。及时应用抗疟药物可减少疟原虫对红细胞的破坏,并减少疟色素释放,由此阻断一系列免疫反应,减轻自身免疫性因素所致的溶血加重和减轻对肾脏的损害。对于重症疟疾患者,世界卫生组织推荐两种或以上抗疟药联合治疗^[12]。本院以蒿甲醚作为主要抗疟原虫药物,其毒副作用少,可速效、高效杀灭红细胞内期疟原虫,有效控制溶血及症状发作。但由于一些国家已出现青蒿素衍生物类药物耐药,主要体现在疟原虫中位清除时间延长^[13-14]。因此,本研究多采用两倍以上剂量治疗并根据临床变化调整疗程,多数病例在1个疗程中出现体温正常,血涂片阴性,而部分在外院一开始给予常规剂量治疗的患者未能阻断病情进展。在本组病例中,10例在出现难以控制的严重溶血(无论急性期还是恢复期)、血小板减少和肾功能损害时,可给予肾上腺皮质激素

治疗,虽然使用剂量目前尚无明确规定,笔者建议剂量为 $1\sim 3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,经此治疗有效减轻了炎症及免疫因素对溶血的加重作用。

对于出现严重溶血合并急性肾功能衰竭患者,早期透析治疗可清除炎症介质、改善微循环、维持机体内环境平衡、减少并发症出现,从而降低HUS的病死率。但对于重症患者,尤其是出现生命体征不稳定以及血液动力学改变的患者,无法耐受透析治疗,此类患者可选择血液透析滤过治疗,除能有效清除中分子物质外,更有助于血液动力学的稳定^[15]。本组5例严重氮质血症行血液透析滤过治疗患者愈后良好。

HUS是恶性疟的严重并发症,病死率高,早期诊断及有效治疗对控制溶血及阻止脏器损害起重要作用,荧光定量PCR法结合传统镜检方法,可减少漏诊,为疟疾早期诊断及抗疟药物使用提供依据;早期应用激素可有效阻止溶血减轻肾脏损害,对严重溶血、急性肾功能衰竭病例应及时采取血液透析滤过治疗,可降低病死率。

参 考 文 献

- 1 中华人民共和国卫生部. 疟疾诊断标准. 中华人民共和国卫生行业标准[S]. WS259-2006:3-5.
- 2 李志辉. 溶血尿毒综合征的诊断和治疗[J]. 实用儿科临床杂志,2011,26(5):386-388.
- 3 焦炳欣, 华文浩, 陈志海, 等. 三种检测方法在疟疾诊断和疗效中的应用评估[J]. 中国医药导报,201,27:98-102.
- 4 焦炳欣, 郭杰, 陈志海, 等. 荧光定量PCR技术在疟疾诊断中的应用[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2012,6(4):308-311.
- 5 陈灏珠主编. 实用内科学[M]. 12版. 北京:人民卫生出版社,2005,5,652-660.
- 6 姜新春. 重症恶性疟疾192例临床分析[J]. 中国医学创新,2010,7(15):45-48.
- 7 Nanda NK, Das BS. Presence of pro-oxidants in plasma of patients suffering from falciparum malaria[J]. Trans R Soc Trop Med Hyg,2000,94(6):684-688.
- 8 Lacerda MV, Mourão MP, Coelho HC, et al. Thrombocytopenia in malaria:who cares?[J]. Mem Inst Oswaldo Cruz,2011,8,106(Suppl 1):52-63.
- 9 区德锦, 邹春燕, 黄亚铭. 疟疾患者血小板减少及其机制探讨[J]. 中华传染病杂志,2012,30(6):382-384.
- 10 陈万新, 樊丽华, 刘军, 等. 29例疟疾病人的外周血象及骨髓象分析[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志,2003,21(5):292-294.
- 11 邹洋, 冯曼玲. 疟疾合并肾功能受损临床分析[J]. 中国热带病学,2010,10(4):464-478.
- 12 World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria, second edition[EB/OL]. 2012. <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codcch=462&codcol=80&codlan=1>.
- 13 Sá JM, Chong JL, Wellems TE. Malaria drug resistance: new observations and developments[J]. Essays Biochem,2011,51:137-160.
- 14 Al-Harthi SA. Malaria drug resistant:current situation with reference to Saudi Arabia[J]. J Egypt Soc Parasitol,2011,12,41(3):553-564.
- 15 易著文, 张辉. 溶血尿毒综合征发病机制及诊治进展[J]. 实用儿科临床杂志,2011,26(18):1385-1387.

(收稿日期: 2014-04-27)

(本文编辑: 孙荣华)

王爱彬, 田地, 蒋荣猛, 等. 恶性疟合并溶血尿毒综合征的诊疗探讨[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2016,10(1):57-61.