

60例儿童肾综合征出血热患者的临床特点及重型高危影响因素

邓慧玲¹ 张玉凤¹ 刘宇阳¹ 张瑜¹ 王小燕¹ 王军¹ 袁娟¹ 余鹏博²

【摘要】目的 分析儿童肾综合征出血热(HFRS)的临床特点及重型病例的危险因素,以指导该病的早识别、早诊断和早治疗。**方法** 选取2010年1月至2016年12月西安市儿童医院临床诊断的儿童肾综合征出血热患儿共60例,分析其临床资料特点,并采用多因素Logistic回归分析明确重型病例的危险因素。**结果** 入组60例患儿临床表现均有发热,且消化道症状发生率高,肾综合征出血热的“三红”、“三痛”典型表现发生率并不高。实验室指标检查显示:入组患儿白蛋白异常、尿蛋白异常、降钙素原、白细胞及血小板计数异常率较高。多因素Logistic回归分析结果显示,PLT < 30 × 10⁹/L ($\chi^2 = 34.75$, $P < 0.001$)、ALT > 500 U/L ($\chi^2 = 27.30$, $P < 0.001$)、PCT > 25 ng/ml ($\chi^2 = 8.45$, $P = 0.02$)、尿蛋白阳性 ($\chi^2 = 11.32$, $P < 0.001$)和Scr > 250 μmol/L ($\chi^2 = 7.89$, $P < 0.001$)共5个影响因素的回归系数与病情严重程度相关,均具有统计学意义。**结论** 儿童肾综合征出血热临床表现不典型,无特异性表现,容易漏诊误诊,临床医师应该提高警惕;PLT、ALT、PCT、Scr显著异常及尿蛋白阳性是重型HFRS的危险因素。

【关键词】 肾综合征出血热;临床特点;重型病例;相关因素

Clinical characteristics of 60 children with hemorrhagic fever complicated with renal syndrome and the risk factors of severe cases Deng Huiling¹, Zhang Yufeng¹, Liu Yuyang¹, Zhang Yu¹, Wang Xiaoyan¹, Wang Jun¹, Yuan Juan¹, Yu Pengbo². ¹Department of Infectious Diseases, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, China; ²Institute of Virology, Shaanxi Provincial Center for Diseases Control and Prevention, Xi'an 710054, China

Corresponding author: Yu Pengbo, Email: denghuiling70@126.com

【Abstract】Objective To investigate the characteristics of clinical data of children with hemorrhagic fever complicated with renal syndrome and the risk factors of severe cases, and to guide the early identification, diagnosis and treatment of the disease. **Methods** Total of 60 patients with hemorrhagic fever complicated with renal syndrome in Xi'an Children's Hospital from January 2010 to December 2010 were collected. The clinical data were analyzed and the risk factors of severe cases were analyzed by multivariate Logistic regression. **Results** The 60 children all had fever, and the incidence rate of gastrointestinal symptoms was high, but the incidence of typical “three red” and “three pain” in children was not high. In laboratory tests, there were high percentage of abnormal albumin, urine protein, procalcitonin, white blood cells and platelet count in 60 cases. Multivariate Logistic regression analysis showed that PLT < 30 × 10⁹/L ($\chi^2 = 34.75$, $P < 0.001$), ALT > 500 U/L ($\chi^2 = 27.30$, $P < 0.001$), PCT > 25 ng/ml ($\chi^2 = 8.45$, $P = 0.02$), urine protein ($\chi^2 = 11.32$, $P < 0.001$), Scr > 250 μmol/L ($\chi^2 = 7.89$, $P < 0.001$) were all associated with disease severity, with significant differences. **Conclusions** The clinical manifestations of children hemorrhagic fever complicated with renal syndrome were not typical and specific, so clinicians should be vigilant. PLT, ALT, PCT, Scr and urinary protein were the risk factors of severe HFRS.

【Key words】 Hemorrhagic fever with renal syndrome, Clinical features, Severe case; Relevant factor

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.02.010

基金项目: 西安市科学技术局医疗卫生研究项目 (No. 2016052SF/YX08); 陕西省科技统筹创新工程计划项目 (重点产业创新链) (No. 2016KTZDSF02-04); 国家卫生和计划生育委员会公益性行业科研专项项目 (No. 201502020)

作者单位: 710003 西安市, 西安市儿童医院感染二科¹; 710003 西安市, 陕西省疾病预防控制中心病毒所²

通信作者: 余鹏博, Email: denghuiling70@126.com

肾综合征出血热(hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS)是由布尼亚病毒科的汉坦病毒(hanta virus, HV)感染引起,是一种以鼠类为主要宿主和传染源的自然疫源性疾​​病,临床表现以发热、出血和肾功能损害为特征,该病病情重、发展快、病死率高,属法定报告的乙类传染病,是我国最严重的虫媒传染病之一^[1-2]。我国是受HFRS感染最严重的国家之一,本病在我国分布范围广、疫区类型复杂,主要分布于东北三省、河北、山东及陕西等地,而陕西省是重灾区之一^[1, 3]。多年来防控HFRS主要以疫苗为主,但16岁以下儿童、青少年人群发病率不属于疫苗接种范围,且近年来该人群呈显著上升趋势,因此,及时掌握儿童HFRS病例的临床症状特点及高危因素,对降低病死率有重要意义^[3]。

本研究采用回顾性分析对2010年至2016年西安市儿童医院确诊的60例HFRS患儿的临床资料进行分析,分析重症HFRS患儿的临床特点及影响病情的相关因素,现报道如下。

资料与方法

一、临床资料

收集2010年1月至2016年12月西安市儿童医院临床诊断的60例HFRS患儿的临床资料,回顾性分析其病历资料。参照中华人民共和国卫生部颁发的《全国流行性出血热防治方案》中的诊断及分型标准^[4],60例入选患儿经陕西省疾病预防控制中心实验室检测其流行性出血热特异性IgM抗体均为阳性;同时排除认知功能障碍、严重肝肾疾病、自身免疫系统疾病等患儿。其中男40例,女20例,平均年龄为(8.13±2.84)岁。

满足下列任何一项指征的患者纳入HFRS重型组,无以下任何一项指征的患儿纳入HFRS轻症组:①体温≥40℃,全身中毒症状严重,伴或不伴中毒性精神症状;②出现休克表现;③有皮肤瘀斑和腔道出血者;④少尿持续≥5d或无尿≥2d。

二、方法

采用回顾性分析方法调查经西安市儿童医院就诊的HFRS患儿的临床资料,主要包括患儿临床特点及实验室检查两方面。

1. 临床特点除分析患儿性别、发病年龄、发病季节、居住地特点外,还包括有无发热、头

痛、恶心、呕吐、腹痛及腹泻等临床表现,出血、充血等体征,是否给予呼吸机支持、血液净化等治疗及患儿的预后。其中,出血体征是指口腔黏膜、腋下、前胸部及后背部等部位出现出血点、瘀斑、瘀点等,充血体征是指眼结膜、颜面部、颈胸部等处皮肤充血发红,重症患者看似醉酒貌。

2. 实验室指标:尿标本中:尿蛋白、尿隐血阳性;血标本中:血胆红素(total bilirubin, TBil) > 20 μmol/L, 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT) > 50 U/L, 白蛋白(albumin, ALB) < 35 g/L, 血肌酐(serum creatinine, SCr) > 133 μmol/L, 降钙素原(procalcitonin, PCT) > 0.1 ng/ml, 超敏C-反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, CRP) > 10 mg/L, 白血细胞(white blood cell, WBC) > 12 × 10⁹/L, 血小板(platelet, PLT) < 100 × 10⁹/L, 凝血酶原时间(prothrombin time, PT) > 14 s等。

三、统计学处理

采用SPSS 17.0统计软件进行统计分析。患者的年龄、性别及实验室检查数据均为计数资料,统计分析采用卡方检验。HFRS重型影响因素分析采用多因素Logistic回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、发病季节特点

60例HFRS患儿中,1~3月、4~6月、7~9月、10~12月发病病例分别为5例(8.3%)、7例(11.7%)、4例(6.7%)和44例(73.3%),即不同季节儿童HFRS发病情况不同;提示每年10~12月为儿童HFRS发病高峰期。

二、60例儿童HFRS患者的临床特点与检测指标

1. 性别分布:男性患儿40例,女性患儿20例,男女比例为2:1。

2. 年龄分布:年龄为2.25~12.5岁,平均年龄为(8.13±2.86)岁,5~10岁儿童为主要发病人群。

3. 居住地:儿童HFRS农村、郊区发病人数:城市发病人数=11:1,农村、郊区是儿童HFRS的高发区。

4. 疾病分型：重型患儿13例，轻型患儿47例，儿童HFRS主要是轻症，重症发生率低。

5. 临床表现、体征及实验室检查结果：60例病例均有发热（100%），体温最高可达41℃；消化道症状发生率高：恶心、呕吐患儿44例（73.33%），腹痛、腹泻患儿46例（76.67%），见表1；实验室检查指标：ALB < 35 g/L者44例（73.33%），PCT > 0.1 ng/ml者51例（85%），WBC > $12 \times 10^9/L$ 者46例（76.67%），PLT < $100 \times 10^9/L$ 者35例（58.33%），尿蛋白阳性患儿50例（80%），上述5项检查结果异常率较高，见表2。而其他临床表现，如成人患者典型临床表现：三红（即脸、颈和上胸部发红，占58.33%）、三痛（即头痛、眼眶痛、腰痛，占21.67%）体征及检查结果异常的发生率较低，对患儿早期诊断价值不大。

6. 预后：HFRS患儿随着病情进展，给予血液净化及呼吸机支持等治疗，但仍有患儿救治失败死亡，且病死率较高，死亡原因为多脏器功能衰竭。本研究入组60例患儿，其中死亡4例（6.7%）、治愈56例（93.3%）。

表1 入组 HFRS 患儿的临床表现

项目	例数	构成比 (%)
发热		
有	60	100.00
无	0	0.00
头痛、眼眶痛、腰痛任一种症状		
有	13	21.67
无	47	78.33
抽搐		
有	4	6.67
无	56	93.33
恶心、呕吐		
有	44	73.33
无	16	26.67
腹痛、腹泻		
有	46	76.67
无	14	23.33
充血体征		
有	36	60.00
无	24	40.00
出血体征		
有	35	58.33
无	25	41.67

三、重型HFRS患儿影响因素的多因素Logistic回归分析

以HFRS病情轻重为应变变量（0 = 轻症HFRS，1 = 重型HFRS），以年龄、性别、居住地、头痛、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、充血体征、WBC、PCT、PLT、ALT、TB、白蛋白（ALB）、SCr、CRP、PT、尿蛋白、尿隐血作为自变量进行多因素Logistic回归分析。结果显示，PLT < $30 \times 10^9/L$ ($\chi^2 = 34.75$, $P < 0.001$)、ALT > 500 U/L ($\chi^2 = 27.30$, $P < 0.001$)、PCT > 25 ng/ml ($\chi^2 = 8.45$ 、

表2 入组 HFRS 患儿的实验室指标检查

项目	例数 (例)	构成比 (%)
ALT (U/L)		
> 50	25	41.67
≤ 50	35	58.33
TB (μmol/L)		
> 20	7	11.67
≤ 20	53	88.33
ALB (g/L)		
< 35	44	73.33
≥ 35	16	26.67
Cr (μmol/L)		
> 133	29	48.33
≤ 133	31	51.67
CRP (mg/L)		
> 10	33	55.00
≤ 10	27	45.00
PCT (ng/ml)		
> 0.1	51	85.00
≤ 0.1	9	15.00
WBC		
> $12 \times 10^9/L$	46	76.67
≤ $12 \times 10^9/L$	14	23.33
PLT		
< $100 \times 10^9/L$	35	58.33
≥ $100 \times 10^9/L$	25	41.67
PT (s)		
> 14	20	33.33
≤ 14	40	66.67
尿隐血		
有	19	31.67
无	41	68.33
尿蛋白		
有	48	80.00
无	12	20.00

$P = 0.02$)、尿蛋白阳性 ($\chi^2 = 11.32$ 、 $P < 0.001$) 和 $\text{Scr} > 250 \mu\text{mol/L}$ ($\chi^2 = 7.89$ 、 $P < 0.001$) 均为 HFRS 重型患儿发病的危险因素, 详见表3。

讨 论

肾综合征出血热 (HFRS) 是自然疫源性传染病, 由汉坦病毒感染所致, 老鼠 (黑线姬鼠) 为该病主要传染源, 可经多种途径传播给人。HFRS 临床表现复杂多样, 病情轻重不一, 典型病例病程分为5期, 依次为: 发热期、低血压期、少尿期、多尿期和恢复期。本病危害严重, 是全球性公共卫生问题, 该病发病机制尚未完全明确, 考虑可能与被感染细胞的功能和结构损害有关, 同时与病毒感染诱发机体免疫应答, 各种细胞因子的释放导致机体免疫损伤亦有关联^[5-7]。HFRS 的病理特点为全身小血管广泛性损害, 血管壁受损后通透性增高, 造成组织或器官水肿, 导致出现全身皮肤黏膜的充血或出血, 如脸部、颈部和上胸部发红 (即“三红”) 和皮肤的出血点、瘀斑, 同时会累及肝、肾、脾、脑等毛细血管丰富的脏器, 导致脏器功能损伤甚至衰竭; 当病毒侵袭神经系统时, 会引起严重的头痛、眼眶痛、腰痛症状 (即“三痛”), 除上述典型表现外还有部分患者出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻以及全身关节痛等临床表现; 若病情继续进展, 患者继而出现低血压、休克和少尿等多脏器功能衰竭表现^[8-9]。

HFRS 病情凶险, 病死率高, 既往研究显示本病以青壮年人群为主, 对儿童流行性出血热关注较少; 近年来, 本病在低年龄组 (< 16 岁) 患者中发病率呈上升趋势^[10], 故现分析本院既往收治的60例 HFRS 患儿的临床特点及实验室检查两方面临床资料, 从而提高 HFRS 的早期识别率, 降低 HFRS 误诊率, 利于临床医生对本疾病早发现、早治疗, 改善患儿预后。

本研究结果发现, 秋冬季为流行性出血热的

发病高峰, 以农村、郊区患儿居多, 发病高峰年龄为5~10岁儿童, 且轻症患儿占多数, 与既往研究结果一致^[11-12]。根据本院救治经验, 本病患儿往往无明显低血压及少尿期, 仅有发热期, 热退后症状消失, 与成人患者热退病重不同^[13]。入组60例患儿均有发热, 消化道症状发生率高, 但成人典型的“三红” (58.33%) 和“三痛” (21.67%) 表现发生率并不高; 另外, 白细胞计数、C-反应蛋白、PCT 升高及 PLT 计数降低的发生率较高; 尿常规异常率高, 以尿蛋白阳性为主; 肾脏、肝脏功能损害较血、尿常规异常发生率较低。既往研究认为, 肾脏富含毛细血管, 在病程中最易被侵袭, 且往往是受损最严重的器官, 几乎所有患者均会出现肾功能损伤^[14-15], 但本研究结果显示, 部分患儿并未出现肾功能损伤, 与以往研究对儿童 HFRS 的研究结果一致; 同时, 以往研究发现 HFRS 患儿消化道症状明显且持续较长时间, 如恶心、呕吐、腹泻和腹痛等^[11, 13, 16], 与本研究报道一致。

HFRS 儿童患者临床表现多样但均缺乏特异性, 易误诊为其他多见病, 故在流行性出血热发病高峰期, 有可疑或者明确鼠类接触史, 初期以高热伴或不伴有消化道症状为主要表现的患儿, 临床医生应该考虑到流行性出血热的可能, 对患儿常规进行血、尿常规及肝肾功能检查, 会对疾病诊断有提示作用。

另外, 本研究通过对年龄、性别、WBC 计数等指标进行多因素 Logistic 回归分析后发现, $\text{PLT} < 30 \times 10^9/\text{L}$ 、 $\text{ALT} > 500 \text{ U/L}$ 、 $\text{PCT} > 25 \text{ ng/ml}$ 、尿蛋白阳性、 $\text{Scr} > 250 \mu\text{mol/L}$ 均为 HFRS 重型患者的危险因素, 与既往研究一致^[17-18]。其中, 血小板计数减少与病毒及其毒素抑制骨髓巨核细胞成熟障碍有关, 另外, 与全身小血管受损致 PLT 大量消耗亦密切相关^[19-20]。ALT 是反映肝功能的指标, 既往研究表明汉坦病毒感染具有泛嗜性, 在 HFRS 患者肝脾、心脏、肾脏、淋巴结、神经系统等组织中均可检测到

表3 HFRS 重型影响因素的多因素 Logistic 回归分析

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
$\text{PLT} < 30 \times 10^9/\text{L}$	0.88	0.16	34.75	0.00	2.26	1.78~3.32
$\text{ALT} > 500 \text{ U/L}$	0.49	0.08	27.30	0.00	1.62	1.36~1.95
$\text{PCT} > 25 \text{ ng/ml}$	1.25	0.15	8.45	0.02	3.35	2.62~4.24
尿蛋白阳性	0.56	0.25	11.32	0.00	1.76	1.28~2.36
$\text{Scr} > 250 \mu\text{mol/L}$	1.98	0.49	7.89	0.00	6.53	1.67~25.19

汉坦病毒抗原,并且检测阳性率由高到低依次为肝、肾、肺、胃、肠、心、脾等^[21],这与该病的病理特点相符,肝脏富含小血管易受累,姜杰等^[17,22]研究发现,HFRS患者肝脏损伤程度与病情严重程度有关,ALT越高则HFRS病情越重,与本研究结果一致。PCT是严重细菌性炎症和真菌感染的特异性指标,也是反映脓毒症和炎症活动有关的多脏器功能衰竭的可靠指标^[23];HFRS患儿PCT水平显著增高并不特异性提示合并细菌感染,亦可能有其他影响因素。而与汉坦病毒感染激活多条炎症通路释放细胞因子,这些细胞因子直接刺激和诱导PCT释放有关^[24]。尿蛋白阳性及血肌酐升高均是肾脏损伤的表现。

综上,儿童HFRS临床表现不典型,容易漏诊、误诊,当HFRS患儿实验室指标出现上述异常时,提示患儿病情可能会继续进展,应重视重型HFRS的预警指标,针对儿童HFRS,要减少误诊率,早诊断、早治疗,降低其病死率,从而提高患儿的生活质量。

参 考 文 献

- [1] 余向华,张孝和,倪庆翔,等.鼠传疾病流行病学研究进展[J].中国媒介生物学及控制杂志,2015,26(6):634-636.
- [2] 王连魁.肾综合征出血热临床研究进展[J].中华地方病学杂志,2017,36(9):698-702.
- [3] 马超锋,余鹏博,李恒新,等.中国肾综合征出血热流行现状及免疫策略[J].中华预防医学杂志,2014(12):1039-1042.
- [4] 杨为松主编.肾综合征出血热[M].北京:人民军医出版社,1999,(9):11-13.
- [5] Jonsson CB, Figueiredo LTM, Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease[J]. Clin Microbiol Rev,2010,23(2):412-441.
- [6] Sadeghi M, Eckerle I, Daniel V, et al. Cytokine expression during early and late phase of acute Puumala, hantavirus infection[J]. BMC Immunology,2011,12(1):65.
- [7] 邹默,邓璐,张赫男.肾综合征出血热发病机制的研究现状[J].医学综述,2011,17(17):2666-2668.
- [8] 王丽娜,韩增磊,李晓斐.肾综合征出血热患者外周血T淋巴细胞亚群的变化及意义[J].检验医学,2015,30(1):58-60.
- [9] 中华人民共和国卫生部.流行性出血热防治方案(试行)[J].中华传染病杂志,1988,6(3):188-192.
- [10] 刘继锋,相晓妹,马超锋,等.2011-2013年西安市肾综合征出血热流行特征分析[J].现代预防医学,2015,42(9):1553-1554.
- [11] 赵悦.儿童流行性出血热36例分析[J].中国医师杂志,2010,12(1):97-98.
- [12] 吕耀青,王烨,杜虹,等.儿童肾综合征出血热31例临床分析[J].临床医学研究与实践,2017,2(10):95-97.
- [13] 马宏炜,仇铁建,马永涛,等.小儿肾综合征出血热临床特征分析[J].中国当代儿科杂志,2014,16(11):1091-1095.
- [14] 陈珊莹,吴彼得,连学坚,等.肾综合征出血热诊治体会[J].中国全科医学,2010,13(5):523-524.
- [15] 薛静.探讨血常规和尿常规检查在流行性出血热早期诊断中的应用[J].中国保健营养,2017,27(4):155.
- [16] 钟玉,黄婷.儿童肾综合征出血热误诊为胃肠炎2例分析[J].中国误诊学杂志,2012,12(5):1134-1134.
- [17] Du H, Li J, Yu HT, et al. Early indicators of severity and construction of a risk model for prognosis based upon laboratory parameters in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome[J]. Clin Chem Lab Med,2014,52(11):1667-1675.
- [18] Yu Z, Zhou N, Li A, et al. Performance assessment of the SAPS II and SOFA scoring systems in Hanta virus hemorrhagic fever with renal syndrome[J]. Int J Infect Dis,2017,63(C):88-94.
- [19] 余真君,赵小瑜,江挺,等.肾综合征出血热重型患者相关因素分析[J].浙江预防医学,2017,29(1):73-75.
- [20] 涂上卿,程娜.肾综合征出血热患者实验室指标变化特点[J].临床合理用药杂志,2017,10(5):94-95.
- [21] 吴李贤,叶一农,白红莲,等.佛山地区流行性出血热的临床特点及预后影响因素的研究[J].国际医药卫生导报,2014,20(15):2310-2313.
- [22] 姜杰,程春红.肾综合征出血热合并肝损害72例临床分析[J].中国实用医药,2012,7(12):158-159.
- [23] 向攀,赵红心,王芳,等.肾综合征出血热患者降钙素原测定的临床价值[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2015,9(6):28-30.
- [24] Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy[J]. J Intens Care,2017,5(1):51.

(收稿日期:2017-08-25)

(本文编辑:孙荣华)

邓慧玲,张玉凤,刘宇阳,等.60例儿童肾综合征出血热患者的临床特点及重型高危影响因素[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2018,12(2):150-154.