

·病例报告·

北京地区人巴贝虫感染者一例

王鹤 齐文杰

【摘要】目的 探讨人感染巴贝虫的临床特征、实验室检查及治疗方法。**方法** 回顾性分析首都医科大学附属北京友谊医院感染内科2017年8月28日收治的1例人感染巴贝虫并诱发噬血细胞综合征患者的病例资料和诊疗过程。**结果** 患者长期居住于北京,无疫区疫水等接触史,但有河北农村生产劳作史,随后出现发热、口渴、多尿、水肿并伴有白细胞、红细胞、血小板计数减低,黄疸,血钠、血氯下降等;血涂片及骨髓涂片:可见红细胞胞内体,疑似巴贝虫感染;及时给予患者相应抗菌药物,加用克林霉素后患者所有症状消失及实验室指标恢复至正常。**结论** 目前虽报道巴贝虫在我国北方蒙古边境、云南、东南沿海发病,但京津冀地区仍有部分散发病例,故尚需警惕,适时血涂片至关重要;巴贝虫感染亦可诱发噬血细胞综合征,易误诊为血液系统疾病,去除原发病是治疗关键。

【关键词】 巴贝虫;发热待查;噬血细胞综合征

A case report of human Babesia infection in Beijing Wang He, Qi Wenjie. Department of Infection Medicine, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China
Corresponding author: Wang He, Email: coffin_1985@sina.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical characteristics, laboratory examination and treatment of Babesia infection. **Methods** Data of diagnosis and treatment of a patient infected with Babesia and induced hemophagocytic syndrome in Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University on August 28th, 2017 were analyzed, retrospectively. **Results** The patient lived in Beijing and had no contact history of epidemic water, but had a history of labor in rural areas of Hebei Province, following by fever, thirst, polyuria, edema accompanied by decreased white blood cells, red blood cells, platelet count, blood sodium, jaundice and blood chlorine. Blood smear and bone marrow smear showed that erythrocyte endosomes and suspected Babesia infection. After timely administration of antibiotics and clindamycin, all the symptoms disappeared and laboratory indexes of the patient restored. **Conclusions** Although the disease is reported in Northern Mongolian border, Yunnan and Southeastern coast of China, but there are still some sporadic cases in Beijing-Tianjin-Hebei region, so we still should be vigilant about the disease, which is easy to be misdiagnosed as hematological diseases and timely blood smear is very important.

【Key words】 Babesia; Fever unknown origin; Hemophagocytic syndrome

巴贝虫感染是以硬蜱为传播媒介引发的血液原虫病,为人畜共患疾病。1957年南斯拉夫首次报道脾切除术后农民感染了巴贝虫,成为第一例报道的人类感染巴贝虫病例。巴贝虫种类很多,但可以感染人类的巴贝虫种类相对较少,目前认为牛巴贝斯虫、马巴贝斯虫、分歧巴贝斯虫和田鼠巴贝斯虫是4种常见可感染人类的种属。巴贝虫感染者临床表现可从完全无症状感染到重型感染。重型感染者病死率高达5%^[1],越来越多的医务工作者开始重视这种少见但易误诊且病死率相对较高的疾病。本文通过描述1例发热伴红细胞、白细胞和血小板计数下降并发噬血细胞综合

征的巴贝虫感染者诊疗过程,并进行相关分析。

一、病例资料

患者王某某,男,汉族,司机,居住于北京西城区,发热3 d入院。患者3天前受凉后出现发热,体温最高39℃,呈稽留热,伴畏寒、寒战,伴关节痛,头痛,无咳嗽、咯痰,无鼻塞、流涕,无盗汗,无腹痛、腹胀、腹泻,无尿频、尿急、尿痛,无皮疹,无口干、眼干、口腔溃疡,自服白加黑、头孢呋辛,体温未见下降。遂就诊于首都医科大学附属北京友谊医院急诊查血常规:白细胞(white blood cell, WBC)计数为 $1.57 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比(percentage of neutrophils, N%):74.6%,血红蛋白(hemoglobin, HGB):112 g/L,血小板(platelet, PLT)计数: $21 \times 10^9/L$,C-反应蛋白(C-reactive protein,

CRP): 65 mg/L, 尿常规细菌12/μl, 酮体+, 潜血++, 蛋白质+/-。泌尿系超声: 未见异常, 胸片示: 双下肺炎症不排除。

随后就诊于本院血液科, 复查WBC: $1.6 \times 10^9/L$, N%: 1.9%, HGB: 109 g/L, PLT: $26 \times 10^9/L$, 网织红细胞比例 (reticulocyte percentage, RET%): 1.78%, 考虑“病毒感染”, 予利巴韦林、利可君口服, 体温仍波动于38~39℃。为进一步治疗入院。患者发病以来精神不佳, 食欲差。

患者既往否认各种慢性病、传染性疾病、手术及过敏史。每3~4个月到河北衡水老家, 有从事农业生产经历, 无特殊婚育史。

二、诊疗过程

1. 入院时查体: 体温: 38.8℃; 脉搏: 106次/min; 呼吸: 20次/min; 血压: 150/60 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。神志清, 精神弱, 双眼睑红色淤点, 眼睑水肿, 余全身未见异常。急查血常规: WBC: $0.98 \times 10^9/L$, HGB: 97 g/L, PLT: $17 \times 10^9/L$ 。生化指标: 白蛋白 (albumin, ALB) 为33.4 g/L, 直接胆红素 (direct bilirubin, DBil): 9.71 μmol/L, 间接胆红素 (indirect bilirubin, IBil): 13.67 μmol/L, 血钠: 123.0 mmol/L, 血氯: 95 mmol/L, 天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST): 41.3 U/L, 乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH): 456 U/L。凝血功能正常。

2. 入院诊断: 发热待查、病毒感染? 肺部感染? 泌尿系感染? 白细胞减少症、贫血、血小板减少症、肝功能不全、低白蛋白血症、高血压病? 低钠、低氯血症。

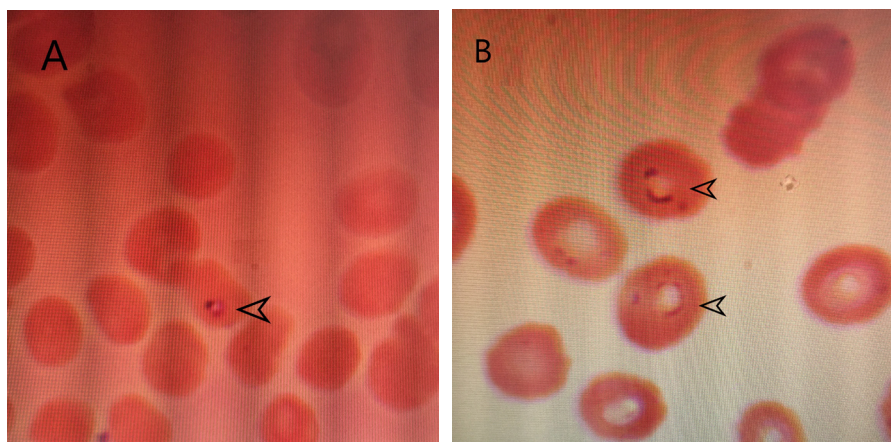
3. 治疗: 经验性给予拉氧头孢、米诺环素联合阿昔洛韦进行抗炎、抗病毒治疗。患者体温仍持续高热 (39℃~40℃), 次日复查血常规: WBC: $0.71 \times 10^9/L$, PLT: $13 \times 10^9/L$, 粒细胞计数仅为 $0.02 \times 10^9/L$ 。故将抗菌药物更换为亚胺培南西司他丁钠、去甲万古霉素、氟康唑、米诺环素及阿昔洛韦联合治疗, 并完善骨髓穿刺检查加用盐酸小檗胺片以提高外周血白细胞数量以及升血小板等对症治疗。

4. 完善相关检查: 尿常规: 潜血+, 便潜血: 阴性, 末梢血涂片: 共计数白细胞30个, 其中杆状核粒细胞12个, 分叶核粒细胞3个, 淋巴细胞10个, 单核细胞5个。网织红细胞绝对值 $0.0273 \times 10^{12}/L$, 网织红细胞百分比1.18%。复查 Na^+ : 121.6 mmol/L, Cl^- : 95 mmol/L。中性粒细胞碱性磷酸酶测定: 共数中性粒细胞10个, 碱性磷酸酶染色10个。降钙素原0.29 ng/ml, 红细胞沉降率38 mm/1 h。HIV、梅毒、HBV、HCV相关指标均无异常, T、B淋巴细胞亚群: 总T淋巴细胞 ($CD3^+T$): 94.10%, 细胞毒/杀伤T淋巴细胞 ($CD8^+T$): 49.54%, 自然杀伤性淋巴细胞 ($CD16^+CD56^+T$): 1.65%, B淋巴细胞 ($CD19^+$):

0.37%。24 h尿量6.3 L, 尿钾24 h定量为56.70 mmol/L, 尿钾浓度为9.00 mmol/L, 尿钠浓度为133.0 mmol/L, 尿氯浓度为141.0 mmol/L, 24 h尿钠定量为837.9 mmol/L, 24 h尿氯定量为888.3 mmol/L。血浆卧位位醛固酮水平、皮质醇浓度 (凌晨0时、上午8时、下午4时3个检测时间点) 水平、痰涂片、痰培养、流感病毒 (咽拭子)、呼吸道九联检 (嗜肺军团菌、肺炎支原体、Q热立克次体、肺炎衣原体、腺病毒、呼吸道合胞病毒、甲型流感病毒、乙型流感病毒和副流感病毒1、2和3型)、病毒七项 (柯萨奇病毒抗体、EB病毒抗体、巨细胞病毒抗体、单纯疱疹I型、II型病毒抗体、腺病毒7、11抗体)、内毒素、巨细胞病毒核酸 (cytomegalovirus DNA, CMV DNA)、肺炎支原体、肺炎衣原体、嗜肺军团菌、出血热抗体、肥达-外斐反应、布鲁杆菌虎红实验、抗-莱姆病检测、T-SPOT、PPD、抗结核抗体、G实验、痰尿便标本涂片镜下观察结核分枝杆菌和真菌、痰尿真菌培养、甲状腺功能、抗核抗体谱 (antinuclear antibody, ANA)、免疫印迹法 (extractable nuclear antigen, ENA)、抗-中性粒细胞胞浆谱 (antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)、抗-心磷脂、抗-环瓜氨酸肽、RF、抗链“O”、免疫球蛋白+补体、Coomb's (抗-人球蛋白) 及BCR-ABL融合基因等均正常, 铁蛋白: 4 763.00 ng/ml, 可溶性CD25 (sCD25): 8 245 pg/ml。首次骨髓穿刺细胞学: 骨髓增生略低下, 全片偶见噬血细胞。骨髓穿刺病理结果: 骨髓造血组织增生略低下, 部分区域巨核细胞数量增多, 产板型巨核细胞所产生的血小板减少, 未见明确肿瘤性病变。胸部CT提示: 双肺少许小结节, 考虑炎症。腹盆腔CT提示: 肝多发囊肿、前列腺增大。腹部超声提示: 肝囊肿, 左肾囊肿。泌尿系超声提示: 前列腺增生。随后1周患者体温仍居高不下, 波动于39℃~40℃, 同时血常规指标 (白细胞、红细胞、血小板) 变化不明显, 仍为三系减低表现, 广谱抗菌药物方案无效, 与家属沟通后行PET-CT检查: ①内骨髓弥漫性氟代脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) 代谢增高, 同机CT未见明显密度异常; 双侧肺门及纵膈内多发小淋巴结, 部分FDG代谢增高; 脾大; 综上所述, 结合病史, 考虑与感染性病变、发热及白细胞、红细胞和血小板计数减低相关; ②双肺尖及右下肺索条及磨玻璃密度影, 考虑炎性病变; 右肺中叶实性小结节, FDG未见异常代谢, 建议观察; ③肝脏多发小囊肿; ④前列腺体积增大伴钙化; ⑤余躯干及脑部PET/CT检查未见明显异常代谢征象。

三、诊断依据

患者完善检查后仍无法明确诊断, 根据患者家属提供其有河北农村劳作史, 故1周后行外周血涂片Giemsa染色, 可见红细胞胞内体 (图1), 高度怀疑巴贝虫感染, 随后借阅第1次骨髓穿刺涂片, 染色后可见巴贝虫体。目前认为镜



注：图中可见红细胞内环状深染物，高度可疑巴贝虫虫体

图1 红细胞内体吉姆萨Giemsa染色 ($\times 1\,000$)

下检查到巴贝虫原虫虫体是诊断该病的金标准。

遂将抗菌药物调整为克林霉素，并逐步停用去甲万古霉素、阿昔洛韦、氟康唑、盐酸米诺环素，亚胺培南西司他丁钠（泰能），患者病情开始好转，体温峰值逐步下降，改为午后低热。入院2周后复查骨髓穿刺：粒细胞系统、红细胞系统增生活跃；巨核细胞系成熟障碍；部分淋巴细胞形态不典型；可见噬血现象；发现可疑巴贝虫样物体。病理报告提示红细胞胞内体，证实了此前诊断。同时为明确是否合并其他血液系统疾病请血液科会诊，会诊考虑患者存在发热，白细胞、红细胞和血小板计数减低，铁蛋白升高，骨髓可见噬血现象，sCD25升高，诊断噬血细胞综合征成立。但患者目前使用克林霉素治疗后体温有所下降，炎症因子风暴无明显加重，暂予观察，建议积极治疗原发病，原发病治愈后可中断噬血过程，暂不予特殊干预。随后继续给予克林霉素静脉输注3周（患者住院4周），并逐步将亚胺培南西司他丁钠改为头孢吡肟，入院21天后改为口服头孢地尼序贯治疗至出院。

患者在院治疗1个月，症状好转后出院，本科门诊持续随访1个月，出院前体温、尿量恢复正常，水肿消退，其他症状完全消失，出院前再次复查外周血涂片：未见巴贝虫体。出院前复查血常规：WBC: $2.16 \times 10^9/L$, HGB: 78 g/L, PLT: $1.07 \times 10^{11}/L$ 。生化指标Na: 137.1 $\mu\text{mol/L}$, Cl: 104 mmol/L, 低钠、低氯均得以纠正。24h尿量为28L，尿K⁺: 16.70 mmol/L，尿Na⁺: 80.00 mmol/L，尿Cl⁻: 89.00 mmol/L，24 h尿K⁺定量46.76 mmol/L，24 h尿Na⁺定量224.0 mmol/L，24 h尿氯定量249.2 mmol/L。出院后半月复查血常规：WBC: $3.54 \times 10^9/L$, HGB: 90 g/L, PLT: $168 \times 10^9/L$ 。肝、肾功能相关指标及电解质水平均正常。入院时所有症状（发热、畏寒、寒战，关节痛，头痛等）均消失。

讨论 巴贝虫属于原生动物亚界、顶端（顶器）复合门、孢子虫纲、梨浆（型）虫亚纲、梨浆（型）虫目、巴

贝科、巴贝虫属。长约1.5~2.5 μm ，呈戒指状、阿米巴样或逗点状，偶有伪足，细胞质较致密，有空泡，是哺乳类动物的致病性原虫^[2]，人巴贝虫感染多是通过蜱虫叮咬，也可由输血（通过输血传播的巴贝虫又被称为沉默虫）、垂直传播感染^[3]，有病例报道巴贝虫感染者可合并莱姆病病原体伯氏疏螺旋体，以及引起人体单核细胞或粒细胞增多的埃立克体感染^[4]。巴贝虫感染在全球广泛分布，主要集中在欧洲及美洲，但近年来我国云南、内蒙、河北、台湾等地均陆续有报道^[5-7]。

目前认为人感染巴贝虫后，潜伏期数天至数周，最长可达6周^[8]，临床表现轻重不一，有的无任何症状，而有的为致死性疾病，以发热、寒战、头疼、血小板减少、轻度至重度溶血性贫血、白细胞减少、黄疸、肝脏和脾脏肿大为主要表现，全身症状包括肌肉疼痛、嗜睡、出汗、关节疼痛、腰腹痛、厌食、乏力、恶心、呕吐等，但常缺乏特异性。本例患者存在发热、寒战、全身关节肌肉疼痛、粒细胞减少、血小板减少及贫血，同时胆红素升高，尿常规可见潜血阳性，这均符合巴贝虫感染表现。较多研究均报道患者病情轻重多与肝硬变、脾切除、免疫功能低下（如HIV感染者、恶性肿瘤、免疫抑制剂应用、激素应用、病毒感染时免疫低下状态）有关，患者往往病情较重，预后不良^[9]。而本例患者并不具备以上症状，可能与该患者预后较好相关。

有文献证实当红细胞感染率超过10%时，患者会出现溶血性贫血和黄疸^[10]，而本例患者从血涂片可看到感染的红细胞数量尚较少，故其虽然出现溶血性贫血以及胆红素升高，但并不严重，与文献报道一致。

巴贝虫患者多为居住于农村的居民，或者有从事农业生产史，或者到农村的游客，多以露营为主，患者多有蜱虫叮咬史，但绝大部分患者无法确认有蚊虫叮咬史。巴贝虫有较强的宿主特异性，但在一定条件下，种系不相近的

宿主间也可发生交叉感染^[11]。例如,犬巴贝虫可以感染乳鼠,切除脾脏的个体可以感染异种巴贝斯虫;多种动物源巴贝虫(如田鼠巴贝虫、牛巴贝虫、马巴贝虫等)可以感染人,而这种宿主特异性可能与蜱虫叮咬嗜好相关。本病例患者有农业生产史,虽可明确在农业生产过程中发生过蚊虫叮咬,但不能确定为蜱虫。

巴贝虫病的诊断对其治疗以及防止疾病传播至关重要,急性感染患者的血涂片显微镜检查是重要手段,但慢性隐性感染者镜检无效或不现实,需以更精准的方法如免疫学方法或PCR法等通用引物进行大规模初筛,以达到控制疾病传播目的。目前认为镜下检测到巴贝虫原虫虫体是诊断该病的金标准,而这要求临床医生能识别血液自动分析仪无法辨别的正常红细胞和被巴贝虫感染的红细胞,且读片医生必须有丰富经验,从而可以与其他胞内体感染相区别。此为显微镜检法不能得到广泛推广的原因^[12-14]。本病例的诊断是本院热带病研究所栗邵刚老师凭借多年经验通过Giemsa染色法,于末梢血薄层涂片以及骨髓涂片中均找到并证实。近年来免疫学方法、分子生物学方法也被广泛应用于临床,但是均有一定缺陷,成本较高,对实验人员及设备要求均较高,且存在较高的假阴性与假阳性率^[15]。

人巴贝虫感染治疗指南推荐首选肌内注射克林霉素。对早产婴儿接受输血而感染微小巴贝虫者,可加用奎宁。对已摘除脾脏的成人患者,可用肌内注射克林霉素,同时口服奎宁。单用克林霉素肌注或与奎宁口服配伍使用,既能迅速退热,又能减少原虫血症,是近年来用于治疗微小巴贝虫所致人巴贝虫病的安全有效药物。硫酸奎宁与氯喹配伍使用亦有疗效。同时一般治疗包括有高热剧痛者予以解热、镇痛处理。有明显溶血者可予输血。本例患者单用克林霉素效果确切,因此未加用奎宁或者氯喹等药物,在治疗后复查血涂片正常^[16]。

本病例患者出现一过性多尿,在巴贝虫感染者中并不常见。文献有报道狗(拉布拉多犬)感染犬小焦虫后出现多饮、多尿、小肠泻、纳差等症状^[17],该病例报道发现巴贝虫感染后可导致红细胞破碎,出现一过性肾小管损伤,甚至肾小管坏死,从而出现水、钠重吸收障碍,导致宿主出现多尿、低钠、低氯症状,以及口渴、多饮等症状,而长期消耗又可导致蛋白水平下降。有报道称巴贝虫感染可致人肾小管坏死,以及急性肾脏损伤,尿中还会出现巨噬细胞^[18-19]。因此,考虑该患者可能因巴贝虫感染导致红细胞破碎后的肾小管一过性损伤,从而出现多尿、低钠、低氯血症以及尿中钠、氯升高等表现,治疗后上述症状均得以缓解。

而考虑噬血细胞综合征诊断,但其主要诱发因素为巴贝虫感染,在去除原发病以后,患者白细胞、红细胞和血小板计数回升,噬血现象消失,脾脏大小恢复正常,因

此巴贝虫感染是诱发噬血细胞综合征的原发性疾病,亦反向证明噬血细胞综合征在去除原发病,抑制炎症因子风暴后,病情可以得到控制并逆转。近年研究也提示巴贝虫感染可诱导宿主血小板活化^[20]。

综上,人巴贝虫感染是临床少见疾病,需仔细询问患者个人史,旅居史以及蜱虫叮咬史是诊断关键,但并非必要条件,很多患者可能不能确定被蜱虫叮咬过^[21],因此在收治不明原因发热患者,需常规行血涂片检测,明确是否存在红细胞胞内体等,而目前认为克林霉素治疗此病为首选,必要时可加用奎宁。绝大部分巴贝虫感染者预后相对较好,少部分重症患者预后不良,而巴贝虫感染是否与血液系统疾病相关,需要进一步观察以明确。

参 考 文 献

- [1] Pérez de León AA, Strickman DA, Knowles DP, et al. One health approach to identify research needs in bovine and human babesioses: workshop report[J]. *Parasit Vectors*,2010,3(1):36.
- [2] Scott JD, Scott CM. duncani has widespread distribution across Canada[J]. *Healthcare (Basel)*,2018,6(2):49.
- [3] Tonnetti L, Eder AF, Dy B, et al. Transfusion-transmitted Babesia microti identified through hemovigilance[J]. *Transfusion*, 2009,49(12):2557-2563.
- [4] Haapasalo K, Suomalainen P, Sukura A, et al. Fatal babesiosis in man, Finland, 2004[J]. *Emerg Infect Dis*,2010,16(7):1116-1118.
- [5] 杨宇,高艳菲,曹阳,等. 内蒙古满洲里口岸地区2012-2014年蜱携带病原体调查[J]. *中国媒介生物学及控制杂志*,2018,29(2):147-150.
- [6] 胡刚,方志强,王建成,等. 中国-尼泊尔边境樟木口岸蜱类携带病原体调查研究[J]. *寄生虫与医学昆虫学报*,2016,23(3):164-168.
- [7] 欧阳榕,陈朱云,林耀莹,等. 福建省1例人巴贝虫病的诊断与鉴定[J]. *中国人兽共患病学报*,2018,34(5):108-110.
- [8] Paparone P, Paparone PW. Variable clinical presentations of babesiosis[J]. *Nurse Pract*,2018,43(10):48-54.
- [9] 陈小光,李学荣,吴忠道. 巴贝虫和巴贝虫病的研究进展[J]. *国际医学寄生虫病杂志*,2012,39(1):45-49.
- [10] Herwaldt B, Persing DH, Prrcigout EA, et al. A fatal case of babesiosis in Missouri: identification of another piroplasm that infects humans[J]. *Ann Intern Med*,1996,124(7):643-650.
- [11] Rozej-Bielicka W, Stypułkowska-Misiurewicz H, Gołąb E. Human babesiosis[J]. *Przegl Epidemiol*,2015,69(3):489-94, 605-608.
- [12] Primus S, Akoolo L, Schlachter S, et al. Screening of patient blood samples for babesiosis using enzymatic assays[J]. *Ticks Tick Borne Dis*,2018,9(2):302-306.
- [13] Herman JH, Ayache S, Olkowska D. Autoimmunity in transfusion babesiosis: A spectrum of clinical presentations[J]. *J Clin Apher*,2010,25(6):358-361.
- [14] Annoscia G, Latrofa MS, Cantacessi C, et al. A new PCR assay for the detection and differentiation of Babesia canis and Babesia vogeli[J]. *Ticks Tick Borne Dis*,2017,8(6):862-865.

- [15] Lempereur L, Shiels B, Heyman P, et al. A retrospective serological survey on human babesiosis in Belgium[J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21(1):96. e1-7.
- [16] Szczepi0rk0wski ZM, Winters JL, Bandarenko N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice evidencebased approach from the Apheresis Applications Committce of the American Society for Apheresis[J]. J Clin Apher, 2010, 25(3):83-177.
- [17] Slade DJ, Lees GE, Berridge BR et al. Resolution of a proteinuric nephropathy associated with Babesia gibsoni infection in a dog[J]. J Am Anim Hosp Assoc, 2011, 47(6):e138-144.
- [18] Luciano RL, Moeckel G, Palmer M, et al. Babesiosis-induced acute kidney injury with prominent urinary macrophages[J]. Am J kidney Dis, 2013, 2(4):801-805.
- [19] Sriwijitalai W, Wiwanitkit V. Human babesiosis, renal failure, and dialysis: A summary and comment on forgotten disease[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2018, 29(2):481-482.
- [20] 潘智华, 郑辰, 陈家旭, 等. 田鼠巴贝西虫感染致宿主血小板活化初步研究[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2018, 29(1):24-27.
- [21] 雷永良, 王晓光, 姚立农, 等. 人感染巴贝西原虫个案分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2012(3):651-652.
- (收稿日期: 2019-01-13)
(本文编辑: 孙荣华)

王鹤, 齐文杰. 北京地区人巴贝虫感染者一例[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版), 2019, 13(6):519-523.