

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.11.003

论著 · 临床研究

小儿肾综合征出血热临床特征分析

马宏伟¹ 乜铁建¹ 马永涛² 吴亚琼³ 贾战生¹ 白雪帆¹

(1. 西安第四军医大学唐都医院全军感染病诊疗中心, 陕西 西安 710038;
2. 开封市儿童医院 PICU, 河南 开封 475000; 3. 陕西师范大学生命科学院, 陕西 西安 710062)

[摘要] **目的** 总结小儿肾综合征出血热(HFRS)发病特点, 增强临床医师对此类疾病的认识, 减少误诊。
方法 回顾性分析 2009 年 1 月至 2012 年 12 月收治的 26 例小儿 HFRS 的临床资料。**结果** 患儿发病年龄多在 7~14 岁(23 例, 88%); 男女性别比为 1.89:1。患儿临床表现多样, 早期症状类似感冒, 病程中多有呕吐、腹痛等消化症状。实验室检查多见血小板改变, 影像学检查可见多浆膜腔渗出。突出的并发症是心肌损害。
结论 小儿 HFRS 多发生于学龄儿童, 且多见于男孩; 该病症状不典型, 初期应与感冒、阑尾炎等疾病鉴别。在补液治疗过程中需严密监控心功能指标, 预防心力衰竭的发生。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(11): 1091-1095]

[关键词] 肾综合征出血热; 临床特征; 儿童

Clinical characteristics of pediatric hemorrhagic fever with renal syndrome

MA Hong-Wei, NIE Tie-Jian, MA Yong-Tao, WU Ya-Qiong, JIA Zhan-Sheng, BAI Xue-Fan. Center of Infectious Diseases, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China (Bai X-F, Email: xfbai@fmmu.edu.cn)

Abstract: Objective To study the clinical characteristics of pediatric hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), and to improve its understanding so as to reduce the misdiagnosis. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 26 children with HFRS between January 2009 and December 2012. **Results** The age of disease onset was mainly distributed between 7 and 14 years (23 cases, 88%), and the male-to-female ratio was 1.89:1. The clinical manifestations of pediatric HFRS varied. The early symptoms resembled those of a cold, and in the course of HFRS, most patients developed digestive symptoms such as vomiting and abdominal pain. The laboratory examinations usually implicated platelet changes, and the imaging examinations revealed polyserous effusions. The prominent complication was myocardial injury. **Conclusions** Pediatric HFRS mainly occurs in school-age children, more commonly in males. HFRS does not have typical clinical manifestations or symptoms, so it should be distinguished from cold or appendicitis at the early stage. When applying the fluid replacement therapy, the cardiac function should be carefully monitored in case of heart failure.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(11): 1091-1095]

Key words: Hemorrhagic fever with renal syndrome; Clinical feature; Child

肾综合征出血热(hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS)是由布尼亚病毒科汉坦病毒属各型病毒引起的自然疫源性疾病, 在我国其致病病毒类型为汉滩型和汉城型^[1], 主要传染源为黑线姬鼠、褐家鼠等啮齿类动物^[2]。作为 HFRS 主要疫区, 我国每年发病人数为 5~10 万人, 约占全球总病例数的 85%^[3-4]; 陕西省西安市自 1956 年发现首

例 HFRS 患者以来一直是该病高发疫区, 且近年发病率呈上升趋势^[5]。该病以男性青壮年为主要发病人群, 成人患者 HFRS 有典型的三大主症, 即发热、出血和肾损害, 同时, “三痛”(头痛、腰痛、眼眶痛)和“三肿”(结合膜水肿、眼睑、颜面浮肿)表现突出^[6]。与之相比, 儿童发病率及病死率较低^[7], 临床表现不典型, 越期率高, 发病

[收稿日期] 2014-04-27; [接受日期] 2014-07-11

[基金项目] 973 项目(2012CB518905)。

[作者简介] 马宏伟, 男, 硕士研究生。

[通信作者] 白雪帆, 男, 主任医师, 教授。

初期极易误诊。国内小儿 HFRS 报道较少,本研究通过回顾性分析西安市唐都医院全军感染病诊疗中心收治的小儿 HFRS 病例,总结其临床表现、实验室及影像学检查结果、并发症等特点,供临床医师参考借鉴。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2009 年 1 月至 2012 年 12 月在唐都医院全军感染病诊疗中心住院治疗的 26 例 HFRS 患儿为研究对象。全部病例诊断、分型标准均符合中华人民共和国卫生部 1997 年 2 月 4 日颁发的《全国流行性出血热防治方案》^[4],并经血清特异性 IgM 抗体 (ELISA) 检验证实。

1.2 研究方法

根据患儿病历资料填写自拟调查表,对患儿一般情况、临床症状、伴随体征、5 期病程经过、实验室及影像学检查结果、并发症、血清降钙素原升高与病情程度相关性、低钙血症与病情程度相关性等情况进行回顾性调查。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件包进行数据处理与分析,组间率的比较采用 Pearson 卡方检验 (单侧 Fisher 确切概率法), $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

26 例患儿中,男 17 例 (65%),女 9 例 (35%),性别比为 1.89:1。患儿年龄 3~14 岁,其中 7 岁以下 3 例 (12%),7~14 岁 23 例 (88%)。根据《全国流行性出血热防治方案》分型标准^[4],轻型 10 例 (39%),中型 8 例 (30%),重型 6 例 (23%),危重型 2 例 (7%)。1 例危重型患儿死于少尿期;2 例患儿病初被误诊为阑尾炎。

2.2 临床症状

以发热首诊的患儿有 25 例 (96%);其中 37.3~38℃ (低热) 9 例 (36%),38.1~39℃ (中度热) 9 例 (36%),39.1~41℃ (高热) 7 例 (28%);热程最长 9 d。临床表现以头痛及消化道症状为主。1 例未发热患儿主诉右下腹痛、腹泻,病初误诊为

阑尾炎;2 例患儿伴有中枢神经系统症状,其中 1 例表现为一过性视物模糊、晕厥,另 1 例表现为烦躁、谵妄;另有 2 例患儿以呕吐为主诉入院。相关临床症状见表 1。

2.3 伴随体征

患儿“三红”的表现不典型,多表现为颜面潮红,咽部、软腭、球结膜充血出血;“三肿”的表现亦不明显,多为轻度水肿,易被忽略;单纯球结膜水肿少见;肾区叩击痛、腹部压痛阳性率高。相关伴随体征见表 2。

表 1 26 例患儿临床症状

临床症状	例数	百分比 (%)
首诊发热	25	96
三痛症状		
头痛	17	65
腰痛	10	38
眼眶痛	6	23
消化道症状		
恶心呕吐	15	58
腹痛	14	54
腹泻	4	15
纳差	3	12
呼吸道症状		
轻嗽	5	19
咽痛	3	12
中枢症状	2	8
非特异症状		
全身乏力	12	46
头昏头痛	6	23
肌肉酸痛	4	15
低血压休克	10	38

表 2 26 例患儿伴随体征

伴随体征	例数	百分比 (%)
“三红”		
颜面潮红	10	38
颈部潮红	3	12
胸部潮红	5	19
出血情况		
皮肤出血点	10	38
黏膜出血点	16	62
“三肿”		
球结膜水肿	2	8
眼睑水肿	10	38
面部水肿	15	58
其他体征		
肾区叩击痛	23	88
腹部压痛	14	54

注:患儿有咽部/软腭/球结膜充血出血即记为“黏膜出血点”。

2.4 5期病程经过

HFRS病程分为5期，即发热期、低血压休克期、少尿期、多尿期及恢复期^[8]。本组病例中，23例（88%）患儿出现越期现象，其中越过低血压休克期和少尿期12例，越过低血压休克期、少尿期、多尿期2例；3例重症病例发热期与低血压休克期重叠。

2.5 实验室检查

26例患儿的一般实验室检查基本符合HFRS疾病特点^[8]，即多数患儿白细胞和异型淋巴细胞增多，血小板偏低；但大多数患儿中性粒细胞和血红蛋白并不增高，部分患儿白细胞总数正常或偏低。患儿尿蛋白均为阳性，肝、肾功能检查多见异常（表3）。

表3 26例患儿实验室检查结果

检测	例数	百分比 (%)
血常规		
WBC $>10.0 \times 10^9/L$	21	81
WBC $<4.0 \times 10^9/L$	2	8
中性粒细胞 $>70\%$	7	27
异型淋巴细胞 $>1\%$	12	46
血小板 $<100 \times 10^9/L$	24	92
红细胞 $>6.0 \times 10^9/L$	2	8
血红蛋白 $>160\text{ g/L}$	2	8
尿蛋白		
(+)-(2+)	14	54
(3+)	12	46
肾功能		
血肌酐 $>133\text{ }\mu\text{mol/L}$ 或者 尿素氮 $>7.1\text{ mmol/L}$	19	73
肝功能		
谷草转氨酶或 谷丙转氨酶 $>40\text{ U/L}$	17	65
心肌功能		
乳酸脱氢酶升高	12	46
肌酸激酶升高	5	19
肌酸激酶同工酶升高	7	27
肌钙蛋白I升高	11	42
心电图异常	3	12
其他生化指标		
白蛋白 $<55\text{ g/L}$	16	62
血 $\text{Ca}^{2+}<2.00\text{ mmol/L}$	12	46
血 $\text{K}^+<3.5\text{ mmol/L}$	9	35
血 $\text{K}^+>5.5\text{ mmol/L}$	1	4
血清降钙素原 $\geq 0.5\text{ ng/mL}$	10	38

18例轻/中型患儿中，血清降钙素原升高7例（39%），8例重/危重型患儿中，血清降钙素

原升高3例（38%），两者血清降钙素原升高率比较差异无统计学意义（ $P=0.648$ ）。26例患儿中，发生低钙血症12例，其中轻/中型患儿（ $n=18$ ）发生8例（44%），重/危重型患儿（ $n=8$ ）发生4例（50%），两者低钙血症发生率差异无统计学意义（ $P=0.563$ ）。

2.6 影像学检查结果

心、肝、脾等影像学检查表现为渗出性炎症，并多伴有肺部感染。相关检查结果见表4。

2.7 并发症

相关并发症诊断标准参见文献^[9-12]。最常见的并发症是心肌损伤，其次是肺部感染，见表5。

表4 26例患儿影像学检查结果

影像学检查	例数	百分比 (%)
胸部X线/CT		
肺部阴影	11	42
B超		
脾大	6	23
腹腔积液	10	38
胸腔积液	4	15
肾包膜积液	9	35
心包积液	1	4
胆囊炎	3	12
阑尾炎	2	8

表5 26例患儿并发症发生情况

并发症	例数	百分比 (%)
心肌损伤	12	46
肺炎	8	30
中枢神经系统并发症	3	12
贫血	2	8

3 讨论

HFRS又称流行性出血热（epidemic hemorrhagic fever），以姬鼠属或家鼠属等啮齿类动物为主要传染源，经接触、呼吸道、消化道等方式传播，在亚洲、欧洲、非洲、美洲等世界各地流行的自然疫源性疾病^[1]。其发病机制与病毒直接作用和自身免疫病理损害有关；病毒本身的作用可直接损害毛细血管内皮细胞，造成广泛性的小血管损害，进而导致各脏器的病理损害和功能障碍；病毒抗原刺激机体免疫系统，引起I型和III型超敏反应^[4]。病程早期可能有I型变态反应参

与,表现为血清中 IgE 抗体增高,在病毒抗原诱导下,嗜碱性粒细胞和肥大细胞释放组织胺,由此引起小血管扩张、通透性增加、血浆外渗,形成早期充血、水肿等症状。Ⅲ型变态反应在疾病的发生发展中起着重要作用。免疫复合物形成并广泛沉积于小血管壁、肾小球、肾小管基底膜以及红细胞和血小板表面,激活补体系统,致全身小血管内皮细胞损伤,导致血管通透性增加,从而引起血浆外渗、血液浓缩、组织水肿、低血压、休克和急性肾功能不全^[13]。

值得注意的是,与成人患者典型的三大主症(发热、出血、肾损害)、三痛症状(头痛、腰痛、眼眶痛)、三肿体征(结合膜水肿、眼睑及颜面浮肿)和三怪现象(发热伴有酒醉样、不吃不喝反见“胖”、体温下降反遭殃)^[6]相比,小儿 HFRS 症状、体征大多不典型,在诊断方面容易发生误诊和漏诊。本研究中误诊病例均以右下腹痛伴恶心、呕吐为主诉,B超提示阑尾炎收入普外。后体查见双上肢及胸前出现散在针尖样出血点,考虑 HFRS 转入传染科。两例患儿分别于11月初和1月初发病,正值 HFRS 流行之初和之末,医务人员对 HFRS 警惕性下降;加之小儿 HFRS 症状不典型,腹痛腹泻、纳差、恶心呕吐等消化道症状表现突出,因此误诊为阑尾炎。

对于小儿 HFRS 的治疗,应针对各期病理生理变化,进行以液体疗法为主的综合性预防性治疗;把好三关,即休克、少尿和出血关。发热期注意退热,并应用抗渗出、抗出血、抗病毒药物。低血压休克期以平衡盐为主,晶胶比3:1,视情况使用白蛋白,足量、迅速扩充血容量,同时依据血气,应用5% NaHCO₃(剂量<600 mL/24 h)纠正酸中毒。少尿期重点在维持水、电解质、酸碱和热量等内环境平衡,有相关指征^[14]时应用血液透析;在血压稳定12~24 h后开始,首选速尿促进利尿。多尿期需维持水、电解质平衡,防治继发呼吸道和泌尿道感染。恢复期要注重补充营养,逐步恢复工作;定期复查肾功能、血压和垂体功能;积极治疗后遗症,如高血压、贫血、慢性肾功能不全等。本研究26例患儿经过积极救治,25例全愈出院,1例危重型患儿病故于少尿期。该患儿入院诊断为 HFRS 危重型。在治疗过程中患儿出现咳粉红色泡沫痰等急性左心衰、肺水肿的临床表

现,经吸氧、强心、利尿等抢救措施治疗无效病故。该患儿入院时已进入少尿期,但仍有发热,提示存在感染;血压虽不低,但四肢冰冷等说明其已处于休克早期。心肌酶谱及心电图提示心肌损伤,加之肺部感染、补液所致循环血量增加等诱因,最终诱发急性左心衰和肺水肿。此病例提示在抗病毒、抗感染、补液抗休克治疗的同时,应加强对心肌功能、血气的监测,及时调整补液量,改善心肌功能,维持电解质平衡,避免患儿急性心力衰竭的发生。

本研究对26例 HFRS 患儿的临床资料的综合分析,发现小儿 HFRS 有如下特征:(1)多发于学龄期男性儿童。(2)症状不典型,早期易误诊。小儿免疫系统不完善,病毒所致Ⅰ型、Ⅲ型变态反应不如成人强烈,因而“三红”“三肿”“三痛”等临床表现并不明显;早期误诊率高,多误诊为感冒、急性胃肠炎、阑尾炎、心肌炎等。

(3)全身中毒症状较轻,消化道症状显著。以呕吐多见,其次为恶心、厌食等,个别有剧烈腹痛,需与外科急腹症相鉴别。(4)越期率高,病死率低。小儿 HFRS 低血压休克期、少尿期发生率低,持续时间短,多数从发热期直接进入多尿期甚至恢复期;危重症及并发症少,病程短,预后好。

(5)患儿外周血中性粒细胞和血红蛋白多正常,异型淋巴细胞出现机会较大,绝大多数早期出现血小板计数下降;超过半数患儿肝肾功能检查异常。(6)成人 HFRS 影像学检查可见脾大、肾周渗出、腹水等改变^[15],小儿 HFRS 相关结果与成人并无显著差别。部分病例初诊时B超提示阑尾炎;另有少数患儿有胆囊炎征象。(7)本例突出的并发症是病毒性心肌损伤,加之在治疗过程中需要大量补液,易诱发心力衰竭,需引起临床重视。一次心电图发现心肌损伤的敏感度差,根据以往文献可行心肌炎动态心电图早期对心肌损伤进行诊断^[16]。(8)以往有文献报道血清降钙素原升高与 HFRS 病情严重程度有关^[17],而本研究显示,轻/中型患儿血清降钙素原升高率与重/危重型患儿比较差异无统计学意义。(9)以往有文献报道低钙血症的发生与 HFRS 病情严重程度有关^[18],而本研究显示,轻/中型患儿低钙血症发生率与重/危重型患儿发生率与差异并无统计学意义。

总之,在 HFRS 流行季节,若出现发热、腹痛、

呕吐等表现无法用感冒、胃肠炎、阑尾炎等病解释,同时不排除患儿有鼠类粪便接触史,应仔细对患儿进行体查,及时行血、尿常规及相关生化检查。如发现颜面潮红、球结合膜水肿、皮肤、黏膜充血出血,同时伴有血小板下降、心肌酶谱升高、肝肾功能损害,应考虑小儿 HFRS 的可能。在治疗小儿 HFRS 过程中,要高度重视心肌损害并发症,注意检测各项心功能指标,补液量需根据患儿心功能情况及时调整,预防急性心力衰竭的发生。有文献报道,2004~2006 年陕西省西安市试点乡镇人群中疫苗流行病学保护率达到 100%^[19],因而接种 HFRS 疫苗是减少小儿 HFRS 发病率的有力措施。

[参 考 文 献]

- [1] Wang W, Wang MR, Lin XD, et al. Ongoing spillover of Hantaan and Gou hantaviruses from rodents is associated with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in China[J]. PLoS Negl Trop Dis. 2013, 7(10): e2484.
- [2] Jonsson CB, Figueiredo LT, Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease[J]. Clin Microbiol Rev. 2010, 23(2): 412-441.
- [3] Chen HX, Qiu FX, Dong BJ, et al. Epidemiological studies on hemorrhagic fever with renal syndrome in China[J]. J Infect Dis. 1986, 154(3): 394-398.
- [4] 杨为松. 肾综合征出血热 [M]. 北京: 人民军医出版社, 1999.
- [5] 李劲松, 陈志军, 侯铁军, 等. 西安市肾综合征出血热的危险因素研究 [J]. 中华疾病控制杂志, 2013, 17(7): 564-566.
- [6] 刘泽富, 白雪帆, 何文革, 等. 肾综合征出血热 2263 例 [J]. 中华传染病杂志, 2003, 21(5): 365-368.
- [7] Bi P, Tong S, Donald K, et al. Climatic, reservoir and occupational variables and the transmission of haemorrhagic fever with renal syndrome in China[J]. Int J Epidemiol. 2002, 31(1): 189-193.
- [8] 杨绍基, 任红. 传染病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [9] 陆再英, 钟南山. 内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [10] 欧阳修殷, 何龙明. 小儿营养不良类型与小儿贫血程度的关系 (附 560 例分析) [J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(34): 5472.
- [11] 陈新旺, 郭榕. 小儿肾综合征出血热中枢神经系统功能障碍 (附 20 例分析) [J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2000, 11(3): 232-234.
- [12] 李萍, 马素芳. 小儿肾综合征出血热伴心肌损害 36 例报告 [J]. 临床儿科杂志, 1999, 17(3): 146-147.
- [13] Vaheri A, Strandin T, Hepojoki J, et al. Uncovering the mysteries of hantavirus infections[J]. Nat Rev Microbiol. 2013, 11(8): 539-550.
- [14] 邱吉凤. 小儿肾综合征出血热 57 例诊疗分析 [J]. 中国医师杂志, 2009, 11(4): 504-505.
- [15] 戴小平, 彭德昌, 汪建辉, 等. 肾综合征出血热的腹部 CT 表现 [J]. 放射学实践, 2014, 29(1): 69-72.
- [16] 王锐, 师廷明, 普平, 等. 儿童心肌炎动态心电图监测临床价值探讨 [J]. 中国当代儿科杂志, 2007, 9(3): 213-215.
- [17] 汪明明, 孙玉秋, 史兆章, 等. 肾综合征出血热患者血清降钙素原测定的临床意义 [J]. 山东医药, 2001, 41(23): 40-41.
- [18] 吴新军. 肾综合征出血热并发低钙血症 120 例分析 [J]. 浙江临床医学, 2009, 11(8): 853-854.
- [19] 陈志军, 龚建人, 蔡正华. 西安市出血热疫苗接种控制出血热疫情效果分析 [J]. 职业与健康, 2008, 24(13): 1281-1283.

(本文编辑: 邓芳明)