

73 例肾综合征出血热患者急诊救治阶段的临床特征*

王蕾¹ 刘善收¹ 张利军² 马妮¹ 范颖楠¹ 杨茗贺³ 李琳⁴

[摘要] **目的:**肾综合征出血热是一种急性自然疫源性疾病,低血压休克期和少尿期的患者多伴有代谢性酸中毒和肾脏功能障碍,重症者合并弥散性血管内凝血而危及生命,需要急诊抢救;然而部分患者“三红三痛”症状不典型,导致初诊正确率低和治疗的延误。分析出血热患者急诊救治阶段的临床特征和存在的问题,有助于优化出血热的早期救治策略。**方法:**本研究纳入一家三级甲等区域中心医院急诊科 2015 年 1 月—2021 年 12 月收治的出血热患者。调查流行病学和急诊救治阶段的临床资料,包括患者典型症状、微循环功能、凝血功能、肾脏损伤、初诊正确率、抗病毒用药、急诊科治疗时间和患者预后等信息。比较轻症与重症、首诊正确与后续修正诊断组患者的临床特征。**结果:**①本组出血热患者共 73 例,平均年龄(44.6±17.5)岁,男性占 71.2%,秋冬季发病占 63.0%。39.7%的患者有明确或可疑鼠类接触史,确诊病例占 86.3%;随访 90 d,2 例(2.7%)患者死亡。②急诊救治阶段平均 17(10,42) h,24.7%就诊时无“三红三痛”症状,仅 12.3%出现 3 个以上典型症状。67.1%患者血乳酸>2.0 mmol/L,34.2%患者血小板最低值<20×10⁹/L,50.7%的患者接受 CRRT 治疗,6.9%的患者入室 24 h 内接受抗病毒治疗。③初诊正确率仅为 23.3%,初诊正确组患者尿蛋白≥(+++)占比 76.5%,尿隐血≥(+++)占比为 88.2%。首次检验 PLT 19×10⁹/L,血清白蛋白 28.47 g/L,均显著低于后续修正诊断组。④重症患者 56 例(76.7%),首次检验肌酐 335.9 μmol/L,血乳酸 4.3 mmol/L,均显著高于轻症组(*P*<0.05)。76.8%的重症患者超声检查提示肾周积液,76.8%尿隐血≥(+++)。**结论:**出血热患者急诊救治阶段仅少数有“三红三痛”典型症状,首诊正确率低,延误抗病毒治疗。秋冬季接诊发热伴肾脏损伤、血小板和白蛋白显著降低的患者时,急诊医生应尽早完善出血热抗体检验,优化早期综合救治措施以改善患者预后。

[关键词] 肾综合征出血热;急诊救治阶段;流行病学资料;初诊正确率;早期救治策略优化

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2023.01.004

[中图分类号] R512.8 **[文献标志码]** A

Clinical characteristics of 73 patients with hemorrhagic fever with renal syndrome at emergency treatment stage

WANG Lei¹ LIU Shanshou¹ ZHANG Lijun² MA Ni¹ FAN Yingnan¹
YANG Minghe³ LI Lin⁴

(¹Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of PLA Air Force Medical University, Xi'an, 710032, China; ²Department of Emergency, Xi'an Daxing Hospital; ³Third Student Brigade, School of Basic Medical Science, PLA Air Force Medical University; ⁴Department of Emergency, Qin Huang Hospital)

Corresponding author: LI Lin, E-mail: qhjlzilin@163.com

Abstract Objective: Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is an acute natural focus disease. Patients in hypotensive shock stage and oliguria stage are often accompanied by metabolic acidosis and renal dysfunction. The severe patients, accompanied by disseminated intravascular coagulation, are life-threatening and require emergency rescue. However, the symptoms of "three reds and three pains" in some patients are not typical, resulting in low accuracy of initial diagnosis and delayed treatment. Analyzing the clinical characteristics and existing problems in the emergency treatment stage of hemorrhagic fever patients is helpful to optimize the early treatment strategy of hemorrhagic fever. **Methods:** Patients with hemorrhagic fever admitted to the emergency department of a tertiary class A regional central hospital from January 2015 to December 2021 were enrolled in this study. We investigated the clinical data at the stage of epidemiological and emergency treatment, including patient's typical symptoms, microcirculation function, blood coagulation function, kidney damage, accuracy of initial diagnosis,

*基金项目:陕西省自然科学基金基础研究项目(No:2020JQ-466)

¹空军军医大学第一附属医院急诊科(西安,710032)

²西安大兴医院急诊科

³空军军医大学基础医学院学员三大队

⁴西安市秦皇医院急诊科

通信作者:李琳,E-mail:qhjlzilin@163.com

引用本文:王蕾,刘善收,张利军,等.73 例肾综合征出血热患者急诊救治阶段的临床特征[J].临床急诊杂志,2023,24(1):16-23. DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2023.01.004.

antiviral drugs, emergency department treatment time, and patient prognosis. The clinical characteristics of mild and severe patients, correct initial diagnosis and subsequent modified diagnosis were compared. **Results:** ① There were 73 patients with HFRS in this group with an average age of (44.6 ± 17.5) years, 71.2% of whom were male, and 63.0% of whom were infected in autumn and winter. 39.7% of the patients had definite or suspected contact history with rodents, and 86.3% of the confirmed cases. After 90 days of follow-up, 2 patients (2.7%) died. ② In the emergency treatment stage, the average time of emergency treatment was 17 (10, 42) hours. 24.7% of patients had no symptoms of "three reds and three pains", and only 12.3% had more than three typical symptoms. 67.1% of patients with blood lactic acid >2.0 mmol/L, 34.2% of patients with the lowest platelet $<20 \times 10^9$ /L, 50.7% of patients received CRRT treatment, and 6.9% of patients received antiviral treatment within 24 hours after admission. ③ The correct rate of initial diagnosis was only 23.3%, of which 76.5% were urinary protein content \geq (+++), and 88.2% were urinary occult blood content \geq (++). PLT 19×10^9 /L, serum albumin 28.5 g/L and emergency treatment time (10 h) of the patients with correct initial diagnosis were significantly lower than those of the patients with modified diagnosis. ④ The creatinine (335.9 μ mol/L), blood lactic acid (4.3 mmol/L) were significantly higher in 56 patients with severe disease (76.7%) than those in the mild group ($P < 0.05$). 76.8% of severe patients showed perirenal effusion and 76.8% urinary occult blood content \geq (++). **Conclusion:** Only a few patients with hemorrhagic fever have typical symptoms of "three reds and three pains" in the emergency treatment stage. The accuracy of the first diagnosis is low, and antiviral treatment is delayed. In autumn and winter, when receiving patients with fever accompanied by kidney damage and significant reduction of platelet and albumin, emergency physicians should arrange the test of hemorrhagic fever antibody as soon as possible to optimize early comprehensive treatment measures to improve the prognosis of patients.

Key words hemorrhagic fever with renal syndrome; emergency treatment stage; epidemiological data; initial diagnosis accuracy; optimization of early clinical treatment

肾综合征出血热(hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS)又称流行性出血热,是由汉坦病毒引起的以啮齿类动物为主要传染源的自然疫源性疾病^[1-2]。HFRS呈世界性分布,中国是受危害最为严重的国家之一^[3-4]。陕西省的发病率和病死率在全国均排第2位,特别是关中地区为该病的高发区^[5-6]。

最新《肾综合征出血热防治专家共识》指出流行性出血热典型病例有5期病程,分别是发热期、低血压休克期、少尿期、多尿期和恢复期^[5]。前3阶段病情危重为急性进展期,后2阶段相对平稳为康复期。低血压休克期出现在病程第3~7天,少尿期出现于病程第5~8天,患者多伴有低血压休克,代谢性酸中毒,严重氮质血症和不同程度的意识障碍,重者出现弥散性血管内凝血,需要急诊抢救。然而部分患者急诊阶段“三红三痛”症状不显著,初诊正确率偏低,延误抗病毒治疗,不利于早期阻断疾病的进展。分析出血热患者急诊救治阶段的临床特征和存在的问题,有助于优化出血热的早期救治策略。

近年部分学者开展流行病学研究,提供了HFRS的三间分布资料^[7],但较少涉及急诊救治关键阶段临床特征的分析。本课题开展单位为陕西省综合实力较强的三甲医院,医院急诊科主要接收关中地区的急危重症患者。笔者注意到近年接诊的流行性出血热患者症状不典型,主管医生常因只孤立分析发热、血小板减少、代谢性酸中毒或肾脏损伤的原因,不能第一时间做出正确诊断;往往需

要上级医生查房或全院会诊的提示,完善出血热抗体检验后才得以修正诊断,延误了抗病毒药物使用。确诊和治疗的延后,不利于早期控制病情,延长了救治时间,也增加了医疗隐患。

为了更好地掌握HFRS的流行病学特点和急诊救治阶段的临床特征,课题组统计分析我院首诊73例患者急诊救治阶段的流行病学资料,包括患者症状体征,实验室检验和影像学检查结果,出血热抗体阳性率及治疗时间和最终预后。按照疾病轻重和首诊是否正确分组,探究有助于急诊医生早期识别重症出血热患者的临床特征,为优化出血热早期救治策略提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本课题纳入2015年1月—2021年12月我院急诊科和重症监护病房收治的流行性出血热患者。临床研究遵守《赫尔辛基宣言》,患者个人信息和临床资料仅做科学研究使用。该研究获空军军医大学第一附属医院(西京医院)伦理委员会批准(No: KY20212172)和临床试验备案(No: NCT05229328)。

纳入标准:符合肾综合征出血热诊断,参考最新版《肾综合征出血热防治专家共识》^[8];出现发热症状 <24 h,我院首诊,未在其他医疗单位治疗;年龄10~90岁,无严重慢性病史。排除标准:临床资料不全或随访脱失的患者。

1.2 诊断和分型标准

肾综合征出血热患者分为疑似病例、临床诊断病例和确诊病例。疑似病例是指发病前2个月内

有鼠类接触史;有发热、乏力、恶心、“三红三痛”症状和典型体征,不支持其他发热性疾病诊断。临床诊断病例是指疑似病例出现下列至少一项临床表现:血小板计数减低,出现异型淋巴细胞;有尿蛋白、尿隐血、肌酐升高等肾损伤表现;典型 5 期病程,包括发热期、低血压休克期、少尿期、多尿期和恢复期。确诊病例是指在疑似或临床诊断病例基础上,患者血清特异性 IgM 抗体阳性,或恢复期特异性 IgG 抗体滴度比急性期增高 4 倍以上。

临床分型包括轻型,中型,重型和危重型。轻型:体温 39℃ 以下,有皮肤黏膜出血点,尿蛋白(-~+)。中型:体温 39~40℃,球结膜水肿明显,皮肤、黏膜有明显瘀斑,有短暂休克表现,少尿,尿蛋白(+~++)。重型:体温 40℃ 以上,休克伴神经系统症状,尿蛋白≥(+++),少尿期达 5 d 或无尿期 2 d 以内。危重型:重型出现至少一项危及生命表现,包括难治性休克,重要脏器出血,无尿期 2 d 以上,其他严重合并症如心力衰竭、肺水肿致呼吸衰竭、昏迷、继发严重感染^[5,8]。本课题将轻型和中型患者归入轻症组,重型和危重型患者归入重症组。

我们关注的急诊救治阶段,是指流行性出血热的低血压休克期和少尿期,一般对应病程的第 3~8 天。该阶段患者具有下列特征:血压下降出现意识障碍、血小板降低引起皮肤黏膜甚至重要脏器出血、代谢性酸中毒和严重氮质血症,肾脏损伤伴重度蛋白尿和血尿。此时期患者病情危急,需要接受紧急抢救,此类患者多在急诊科进行抢救治疗。

1.3 研究方法和内容

本研究为回顾性病例对照研究。采用问卷调查形式,由急救中心组织院内传染病学专家和急诊医师共同确定调研内容,包括患者性别、年龄、发病年份、季节、发病到来院时间,急诊科治疗时间、典型症状、首次血常规、尿常规、炎症指标,心肝肾脏器功能、凝血功能,出血热抗体、超声检查和首次抗感染用药以及预后等详细临床资料。印制统一格式的问卷,接诊医师负责填写并核实信息,指定专人汇总分析数据。比较轻症与重症患者,初诊正确与后续修正诊断组患者的临床特征,探索 HFRS 患者急诊治疗阶段的优化方案。

1.4 统计学方法

本研究检测数据均由经过培训的工作人员采集和录入。用 SPSS 22.0 软件做统计分析,Graphpad prism 8.0 软件作图。定性数据用率表示, Fisher 确切概率法比较率的组间差异。定量数据进行 Shapiro-Wilk 检验判断是否符合正态分布,符合正态分布的数据以 $\bar{X} \pm S$ 表示,非正态分布的数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。不同组患者数据比较,采用 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验。以 $P < 0.05$

表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 73 例出血热患者的一般流行病学资料

本组纳入 73 例患者,临床诊断病例 10 例(13.7%),确诊病例 63 例(86.3%)。男 52 例(71.2%),女 21 例(28.8%);年龄 13~82 岁,平均(44.6±17.5)岁,<60 岁的中青年患者有 54 例,占 74.0%。2017 年病例最多为 17 例,2019 年次之为 14 例;秋冬季发病患者数最多,分别为 26 例和 20 例,共占 63.0%;夏季最少,仅 12 例占比 16.4%。见图 1。

经仔细追问患者详细病史,共 29 例(39.7%)患者明确或可疑有鼠类接触史;本组患者均未接种出血热疫苗。发病 90 d 随访,71 例(97.3%)患者存活,2 例(2.7%)死亡。

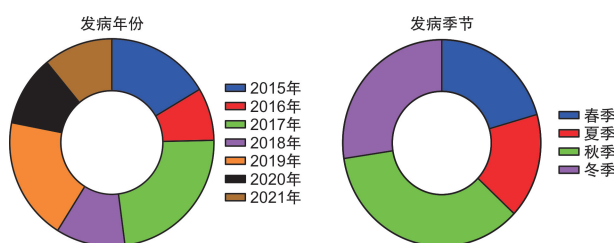


图 1 73 例流行性出血热患者发病年份构成和季节构成

2.2 流行性出血热患者急诊救治阶段的临床特征

发病到来诊时间为 4(3, 6.5) h, 17 例轻症, 56 例(76.7%)重症。急诊予以纠正低血压、酸中毒、电解质紊乱和凝血功能障碍,完善相关检查明确诊断,病情平稳后转至传染病专科治疗。急诊科平均治疗时间为 17(10, 42) h, 最短 3 h, 最长 7 d。见表 1。

18 例(24.7%)患者未出现典型的“三红三痛”症状, 29 例(39.7%)出现 1 个典型症状, 17 例(23.3%)有 2 个, 仅 9 例(12.3%)出现 3 个或 3 个以上典型症状。24 例(2.9%)患者入室平均动脉压 < 80 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 提示存在低血压休克合并重要脏器灌注不足。49 例(67.1%)患者血乳酸 > 2.0 mmol/L, 提示大部分患者有效循环量不足合并微循环功能障碍。

患者凝血时间平均为 12.5 s, 部分凝血酶原活化时间为 47 s; 25 例(34.2%)患者血小板 < 20 × 10⁹/L, 9 例(12.3%)患者出现黑便或痰中带血; 34 例(46.6%)患者尿隐血(++), 15 例(20.6%)尿隐血(+++)。说明患者合并不同程度的凝血功能障碍, 急诊予以及时补充单采血小板和新鲜冰冻血浆后好转。

73 例患者血清肌酐平均值为 293.0 μmol/L, 胱抑素 C 为 2.84 mg/L, 提示存在肾脏功能损伤。

28 例 (38.4%) 患者出现少尿期, 其中 9 例 (12.3%) 为无尿。20 例 (27.4%) 患者尿蛋白 ≤ (++) , 30 例患者尿蛋白 (++++), 23 例 (31.5%)

尿蛋白 (++++), 见图 2。37 例 (50.7%) 患者急诊科治疗期间接受 CRRT 治疗。

表 1 73 例出血热患者的临床资料和轻重症患者组间比较

项目	总体 (n=73)	轻型+中型 (n=17)	重型+危重型 (n=56)	组间比较	
				t/Z	P
年龄/岁	44.63±17.52	49.76±19.67	43.07±16.69	1.39	0.169
急诊治疗时间/h	17(10,42)	20(13.5,60)	17(9.25,34)	1.01	0.310
循环功能					
收缩压/mmHg	115.55±20.16	137.41±16.84	108.91±16.03	6.35	<0.001
舒张压/mmHg	72.12±11.23	80.18±6.74	69.68±11.22	3.65	<0.001
血乳酸/(mmol·L ⁻¹)	3.52(1.7,5.48)	1.3(0.77,2.21)	4.29(2.63,6.16)	4.65	<0.001
脑钠肽/(pg·mL ⁻¹)	916.6(314,2032)	771(221,1776)	1919(1107,3995)	2.47	0.014
肾脏功能					
肌酐/(μmol·L ⁻¹)	292.93±198.15	151.29±94.65	335.93±201.77	-3.64	0.001
胱抑素 C/(mg·L ⁻¹)	2.84±1.51	1.87±0.86	3.14±1.54	-3.24	0.002
血清白蛋白/(g·L ⁻¹)	31.15±5.15	34.9±6.04	30.01±4.29	3.72	<0.001
入室 24 h 尿量/mL	560(200,1210)	1500(925,2300)	445(197.5,750)	-4.58	<0.001
凝血功能					
血小板计数/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	25(17,53.5)	50(27,169.5)	22.5(15,45.25)	3.68	<0.001
纤维蛋白原/(mg·L ⁻¹)	16.78(10.57,22.68)	11.56(7.01,19.37)	17.69(11.77,23.32)	1.99	0.047
凝血时间/s	12.46±2.41	13.04±3.06	12.29±2.19	1.11	0.273
部分凝血酶原活化时/s	47(35,55.2)	33.5(27.35,40.23)	50.8(38.3,59.6)	4.41	<0.001
肝脏功能					
总胆红素/(μmol·L ⁻¹)	19.1(12.3,24.2)	21.8(10.35,26.25)	18.75(12.53,24.3)	0.12	0.901
直接胆红素/(μmol·L ⁻¹)	9.3(6.8,13.65)	10.1(5.45,13.4)	9.1(7.4,13.95)	0.56	0.575
丙氨酸氨基转移酶/(U·L ⁻¹)	74(47.5,108)	31(22.5,48.5)	88.5(66.25,115)	-5.57	<0.001
门冬氨酸氨基转移酶/(U·L ⁻¹)	116(71.5,191)	53(32.5,91)	135(92.5,229.75)	-4.83	<0.001
炎症反应					
白细胞计数/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	14.87±6.32	10.63±4.51	16.16±6.25	3.39	0.001
中性粒细胞/%	0.67±0.13	0.69±0.12	0.67±0.13	0.57	0.570
淋巴细胞/%	0.67±0.13	0.19±0.11	0.22±0.09	0.95	0.347
降钙素原/(ng·mL ⁻¹)	2.66(1.15,4.75)	2.13(0.68,3.65)	2.66(1.26,4.81)	1.29	0.199

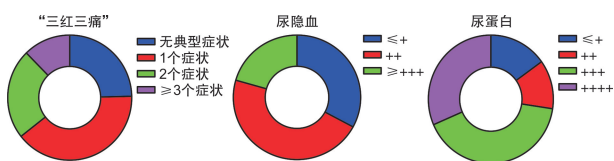


图 2 73 例出血热患者典型症状和尿蛋白尿隐血含量

仅 17 例患者首次诊断即明确为 HFRS, 首诊正确率为 23.3%; 44 例 (60.3%) 患者入室血尿常规和肝肾功能检验报告提示可能存在流行性出血热, 主管医生完善出血热抗体检验后明确诊断; 其他 12 例 (16.4%) 患者症状体征及辅助检查结果均不典型, 经过三级查房或全院会诊后进一步检查才确诊。5 例 (6.9%) 患者入室 24 h 内接受了抗病毒治疗; 其他患者首先接受抗休克、纠正酸中毒和肾脏保护等综合治疗措施, 明确诊断后才开始抗病毒治疗。

2.3 首诊正确和修正诊断组患者的临床特征比较

初诊正确组患者入室尿常规检测尿隐血 ≥ (++) 者占比为 88.2%, 显著高于后续修正组 (60.8%)。初诊正确组 76.5% 患者尿蛋白 ≥ (++) , 有鼠类接触史者 52.9%, 出现 1 个及以上典型症状者 82.4%, 以上指标均高于修正诊断组, 但差异无统计学意义, 见表 2。初诊正确组患者首次检验时平均 PLT 为 19 × 10⁹/L, 血清白蛋白 28.5 g/L, 急诊治疗时间 10 h, 均显著低于修正诊断组。肌酐、ALT、血乳酸和 WBC 均高于修正诊断组, 但差异无统计学意义。见图 3。

2.4 轻症和重症出血热患者的临床特征比较

重症患者入室首次检验时心肝肾脏器损伤指标和炎症细胞数显著增高, 肾脏指标中肌酐 335.9 μmol/L 和胱抑素 C 3.1 mg/L, 肝脏指标 ALT 88.5 U/L, AST 135 U/L, 循环系统功能血乳酸

4.3 mmol/L 和 BNP 1919 pg/mL,凝血指标 FDP 17.69 mg/L 和 APTT 50.8 s,炎症指标 WBC $16.2 \times 10^9/L$ 。重症组患者的以上指标均显著高于轻症组($P < 0.05$),见图 4。

重症组出现 2 个或更多“三红三痛”症状的患者占比 42.9%,显著高于轻症组(11.8%)。

87.5%重症患者入室尿蛋白 $\geq(+++)$,远高于轻症组(23.5%);76.8%重症患者隐血 $\geq(++)$,也显著高于轻症组(35.3%)。重症患者超声检查提示肾周积液阳性者占 76.8%,胸腔积液阳性占 73.2%,均高于轻症组,见表 3。

表 2 初诊正确与修正诊断组出血热患者临床特征的比较

例(%)

临床特征	初诊正确(n=17)	后续修正(n=56)	P
急诊治疗时间/h	10(3.5,20.5)	19.5(11.25,66)	0.010
血小板计数/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	19(12.5,38.5)	32.5(17.5,56.25)	0.048
白蛋白/ $(g \cdot L^{-1})$	28.47 \pm 4.48	31.96 \pm 5.10	0.013
肌酐/ $(\mu mol \cdot L^{-1})$	327.59 \pm 162.65	282.41 \pm 207.89	0.414
血乳酸/ $(mmol \cdot L^{-1})$	3.52(2.1,4.95)	3.4(1.34,5.59)	0.634
谷氨酸转氨酶/ $(U \cdot L^{-1})$	78(50.5,107)	72.5(44.25,108)	0.589
白细胞计数/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	17.23 \pm 8.26	14.16 \pm 5.49	0.079
“三红三痛”症状			0.062
无典型症状	3(17.6)	15(26.8)	
1个典型症状	4(23.5)	25(44.6)	
2个典型症状	5(29.4)	12(21.4)	
3个典型症状	5(29.4)	4(7.1)	
疾病程度			0.606
轻症	4(23.5)	13(23.2)	
重症	13(76.5)	43(76.8)	
鼠类接触史			0.261
无明确接触史	8(47.1)	36(64.3)	
有或可疑接触史	9(52.9)	20(35.7)	
肾脏超声			0.075
无肾损伤	9(52.9)	15(26.8)	
肾脏损伤	8(47.1)	41(73.2)	
尿蛋白			0.254
+	1(5.9)	10(17.9)	
++	3(17.6)	6(10.7)	
+++	5(29.4)	25(44.6)	
++++	8(47.1)	15(26.8)	
尿隐血			<0.001
+	2(11.8)	22(39.3)	
++	3(17.6)	31(55.4)	
+++	12(70.6)	3(5.4)	

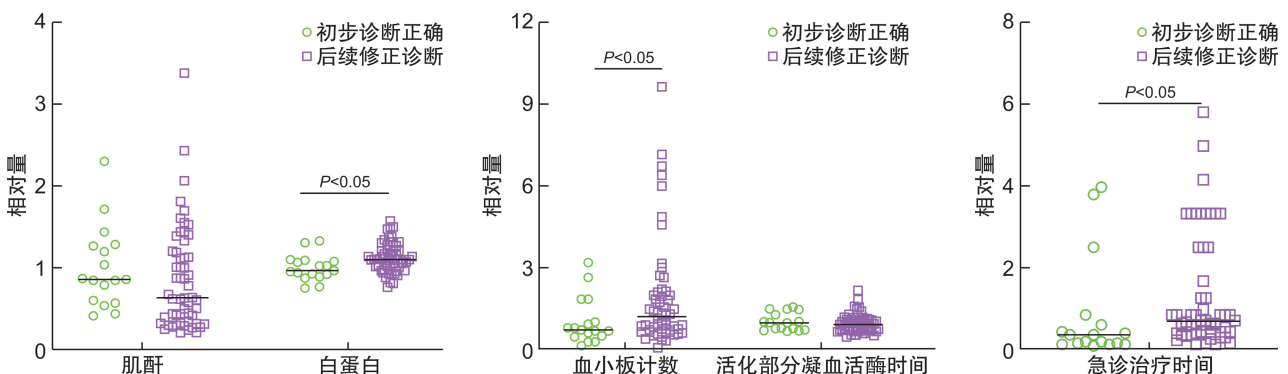


图 3 初诊正确与修正诊断组出血热患者临床特征的比较

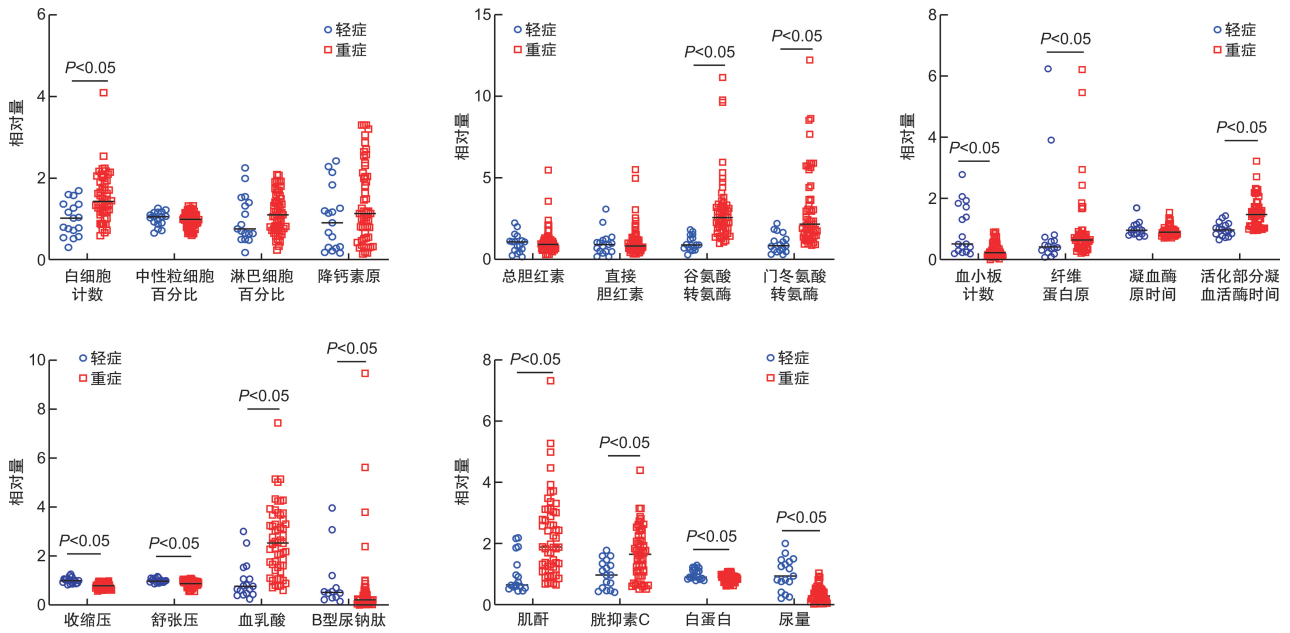


图 4 轻重症组出血热患者检验结果比较

表 3 轻重症组出血热患者临床特征的比较

临床特征	轻症 (n=17)	重症 (n=56)	P
例 (%)			
“三红三痛”症状			0.014
无典型症状	9(52.94)	9(16.07)	
1 个典型症状	6(35.29)	23(41.07)	
2 个典型症状	2(11.76)	15(26.79)	
3 个典型症状	0	9(16.07)	
肾脏超声			0.003
无肾损伤	11(64.71)	13(23.21)	
肾周积液	6(35.29)	43(76.79)	
胸腔积液			0.004
无胸腔积液	10(58.82)	15(26.79)	
单侧胸腔积液	6(35.29)	19(33.93)	
双侧胸腔积液	1(5.89)	22(39.29)	
尿蛋白			<0.001
+	7(41.18)	4(7.15)	
++	6(35.29)	3(5.36)	
+++	3(17.65)	27(48.21)	
++++	1(5.89)	22(39.29)	
尿隐血			0.007
+	11(64.71)	13(23.21)	
++	5(29.41)	29(51.79)	
+++	1(5.89)	14(25.0)	
初诊正确与否			0.327
初次诊断正确	2(11.76)	15(26.79)	
后续修正诊断	15(88.24)	41(73.21)	

3 讨论

肾综合征出血热是以鼠类为主要传染源,由汉坦病毒引起的急性传染病,属于乙类传染病。国内 HFRS 的流行病学特点表现为患病率高、危重病例多且病死率高^[9]。2004—2009 年全国大多数省份

HFRS 疫情呈下降趋势^[10],但陕西省疫情一直在高位运行,且 2012 年达到近 14 年发病最高峰^[6]。本课题组调查陕西省区域中心医院急诊科 2015—2021 年接诊的 73 例 HFRS 患者,2017 年和 2019 年人数最多,发病率同样未显示出显著的下降趋势。患者以中青年男性为主,多秋冬季发病,与以往报道的全国性以及西北地区流行病学特点一致^[7,11-12]。

肾综合征出血热患者急诊救治阶段的显著特征是明确有鼠类接触史的患者占比少,且临床症状不典型^[13],首诊正确率低^[14-15],重症患者比例高。本组就诊时无任何“三红三痛”典型症状的患者比例达 24.7%,详细追问病史后有明确或可疑有鼠类接触史者也仅 39.7%,且 73 例患者未接种出血热疫苗。本组患者首诊正确率仅 23.3%,重症患者占比高达 76.7%,仅 6.9%在 24 h 内接受抗病毒治疗;病死率为 2.7%,高于全国平均数据 0.98%^[6]。国内也有学者报道具有典型“三红三痛”临床表现的病例仅占 28.4%,典型 5 期临床病程的病例仅有 21.2%^[9]。近年来相当一部分患者未能早期就诊,临床表现不典型又不利于医生正确诊断,部分患者容易被误诊或延误治疗^[10]。HFRS 病程进展较快,若不及时有效治疗将会严重危及患者健康,所以早期诊断及治疗非常重要^[16-17]。以上均提示需要加强培训提高临床医生对该疾病的认识,优化现行临床救治策略,争取做到早发现早诊断早治疗,提高临床救治效果。

患者病史和症状不足以明确诊断时,临床医生常借助实验室检验和影像学资料来降低误诊漏诊率。我们尝试分析了初诊正确组患者的临床特征,发现尿常规中隐血 ≥ (++) 占比为 88.2%,显著

高于修正诊断组。入室首次血常规 PLT $19 \times 10^9/L$, 血清白蛋白 28.5 g/L, 均低于修正诊断组。首诊正确组急诊治疗时间 10 h 后转传染病科继续治疗, 修正诊断组延长至 19.5 h。提示临床门诊急诊治疗过程中常用的血常规和尿常规结果, 有助于出血热的诊断。有学者也报道临床医生分析发热病因时, 综合考虑血小板、肌酐和尿蛋白结果, 可提高出血热的确诊率^[18]。此外, 酶联免疫吸附试验检测 HFRS 患者出血热 IgM 抗体, 灵敏度高, 特异度较强, 可为临床早期诊断提供依据^[19]。抗体检测方法还包括免疫荧光法和免疫层析法等, 后者临床应用最广泛。本组患者出血热抗体阳性率为 86.3%, 略高于国内专家报道数据(患者肾综合征出血热病毒 IgM 及 IgG 阳性率为 74.4%)^[20]。血清汉坦病毒 RNA 检测也具有重要的临床意义, 可惜国内尚缺乏商品化的临床检测试剂盒。值得注意的是, 超声和 CT 检查提示的肾脏损伤征象有助于 HFRS 的早期诊断, 为患者早期诊断及病情变化提供参考, 临床使用价值高^[21]。

早期诊断出血热的目的在于精准识别并救治重症患者, 我们进一步探讨出血热重症患者的临床特征。本组重症患者首次检验时肌酐 $335.9 \mu\text{mol/L}$, 胱抑素 C 3.1 mg/L, ALT 88.5 U/L, AST 135 U/L, 均显著高于轻症组($P < 0.05$)。重症患者尿隐血也更显著。HFRS 主要病理变化是血管内皮受损导致的血管通透性增加和出血, 产生组织水肿、血液浓缩、低血容量、低血压、弥散性血管内凝血、休克等一系列病理生理变化, 损伤肾脏和肝脏^[8,13]。超声检查提示 76.8% 重症患者伴有肾周积液, 73.2% 伴有单侧或双侧胸腔积液。国内其他学者报道出血热患者肾周渗出 80.8%, 胸腔积液及肺不张 69.2%^[20], 与我们的数据相近。外周血中性粒细胞数目联合肌酐和 APTT, 也可用来预测 HFRS 病情危重程度^[22]; 还有学者报道降钙素原、超敏 C-反应蛋白与 PLT 联合有助于评估 HFRS 病情^[23]。

流行性出血热患者预后受多因素影响, 年龄 > 60 岁、有心肝肾病史、低蛋白血症、脏器损害 ≥ 3 个的患者死亡风险更高^[24]。主管医生需根据 HFRS 死亡危险因素, 对重点患者针对性地采取加强监护措施、脏器综合支持治疗、及时使用抗病毒药物。汉坦病毒感染尚无特效药物, 陕西专家共识和全国共识都推荐感染早期使用利巴韦林^[5,8]。有临床研究表明早期使用利巴韦林能够降低病死率和少尿发生率^[25-26], 虽然一项临床研究表明利巴韦林并不能降低病毒载量^[27]; 有研究证实法匹拉韦能够降低鼠类血液的汉坦病毒载量^[28]。本组病例中入院 24 h 内接受抗病毒治疗的 5 例患者, 其中 3 例使用利巴韦林, 2 例使用更昔洛韦。其余患者完善相关

检验和影像资料以及出血热抗体结果后, 临床医生综合分析明确了诊断, 然后根据指南使用利巴韦林抗病毒治疗。疾病的预防也需要引起我们的重视, 多项地区性流调资料提示 HFRS 疫苗具有良好的免疫效果^[29], 但国内人群疫苗接种率普遍较低^[10,30]。本组患者均未接种疫苗, 提示卫生管理部门还需扩大宣传, 鼓励疫情高发区人群接种疫苗。

总之, 秋冬季为流行性出血热高发季节, 急诊医生接诊发热伴肾脏损伤, 血小板和白蛋白显著降低的患者时, 应警惕 HFRS, 及时完善出血热抗体检验以明确诊断。重症休克患者伴有凝血功能障碍, 多合并心肝肾多脏器损伤, 需尽早采取脏器保护措施并使用利巴韦林抗病毒治疗。卫生管理人员需加强宣教, 扩大出血热高发区的疫苗接种率, 提高临床医生对该疾病的认识, 做到早发现早诊断早治疗, 通过优化早期临床救治策略提高患者预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 杨爱新, 高志良, 刘静. 《肾综合征出血热防治专家共识》解读[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(12): 862-864.
- [2] Tariq M, Kim DM. Hemorrhagic fever with renal syndrome: literature review, epidemiology, clinical picture and pathogenesis[J]. Infect Chemother, 2022, 54(1): 1-19.
- [3] Liang W, Gu X, Li X, et al. Mapping the epidemic changes and risks of hemorrhagic fever with renal syndrome in Shaanxi Province, China, 2005—2016 [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 749-758.
- [4] 王芹, 李建东, 张全福, 等. 2014 年全国肾综合征出血热监测总结和疫情分析[J]. 疾病监测, 2016, 31(3): 192-199.
- [5] 黄长形, 姜泓, 白雪帆, 等. 肾综合征出血热诊疗陕西省专家共识[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(3): 275-288.
- [6] 刘天, 童叶青, 刘漫, 等. 2004—2017 年全国肾综合征出血热变化趋势分析[J]. 中国人兽共患病学报, 2022, 38(6): 515-522, 547.
- [7] 宇应涛, 郭争社, 董雯婷, 等. 2003—2019 年西安市某三级甲等医院肾综合征出血热患者特征分析[J]. 中国卫生统计, 2021, 38(1): 100-103.
- [8] 中华预防医学会感染性疾病防控分会, 中华医学会感染病学分会. 肾综合征出血热防治专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2021, 39(5): 257-265.
- [9] 高君兰, 于健, 王之余, 等. 74 例肾综合征出血热的流行病学及临床特征分析[J]. 大连医科大学学报, 2019, 41(6): 521-524.
- [10] 王姿欣, 孙玉兰, 陈艳伟, 等. 2015—2020 年北京市肾综合征出血热流行病学特征分析[J]. 中国人兽共患病学报, 2022, 38(3): 256-259.
- [11] 何月悦. 流行性出血热流行特征和预防控制措施分析[J]. 中国实用医药, 2022, 17(17): 182-184.
- [12] 朱妮, 刘峰, 邱琳, 等. 2011—2015 年陕西省肾综合征

- 出血热时空聚集性分析[J]. 现代预防医学, 2017, 44(9):1537-1540, 1552.
- [13] 杨冰心, 陈小雪, 邢燕, 等. 3例表现为急性胰腺炎的肾综合征出血热的诊断思路及文献复习[J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(4):328-330.
- [14] 彭昱, 李铁丰, 陈梅, 等. 立克次体感染伴发脾动脉畸形破裂1例[J]. 中华地方病学杂志, 2022, 41(8):677-678.
- [15] 支晓丽, 戴仲秋. 细菌性肝脓肿误诊为肾综合征出血热10例分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(33):189, 198.
- [16] 鲁柏涛, 赵鸣雁. 104例肾综合征出血热流行病学及临床特点的回溯性分析[J]. 中华地方病学杂志, 2015, 34(10):769-772.
- [17] 张国明, 何溪, 刘昶权, 等. 53例肾综合征出血热的临床特征及误诊分析[J]. 岭南急诊医学杂志, 2021, 26(4):352-355.
- [18] 郝俊峰, 王丹, 朱海宁. 血常规和尿常规检查在流行性出血热早期诊断应用的效果观察[J]. 健康大视野, 2020(7):39.
- [19] 赵禹. 流行性出血热 IgM 抗体实验室检测结果分析[J]. 中国现代医生, 2020, 58(12):147-149.
- [20] 刘畅, 毛国群, 杨光钊, 等. 78例肾综合征出血热多器官损害的临床特征及影像学表现[J]. 放射学实践, 2021, 36(2):206-210.
- [21] 胡兰苹. 肾综合征出血热患者 CT 表现及改变及临床应用价值研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2022, 20(7):121-123.
- [22] 张克恭, 张野, 武小青, 等. 中性粒细胞与肾综合征出血热危重化关系临床研究[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(6):695-698, 703.
- [23] 张茹辉, 潘俊均, 洪江. 降钙素原、超敏 C-反应蛋白、D-二聚体与血小板联合检测在肾综合征出血热诊断中的应用[J]. 中国社区医师, 2021, 37(11):110-111.
- [24] 杨凯. 流行性出血热患者死亡危险因素的分析[J]. 护理实践与研究, 2022, 19(2):200-203.
- [25] Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome[J]. J Infect Dis, 1991, 164(6):1119-1127.
- [26] Rusnak JM, Byrne WR, Chung KN, et al. Experience with intravenous ribavirin in the treatment of hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea[J]. Antiviral Res, 2009, 81(1):68-76.
- [27] Malinin OV, Platonov AE. Insufficient efficacy and safety of intravenous ribavirin in treatment of haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus[J]. Infect Dis(Lond), 2017, 49(7):514-520.
- [28] Safronetz D, Falzarano D, Scott DP, et al. Antiviral efficacy of favipiravir against two prominent etiological agents of hantavirus pulmonary syndrome[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(10):4673-4680.
- [29] 张峰典, 张颖, 李文娟, 等. 两种工艺制备双价肾综合征出血热灭活疫苗的安全性及免疫原性评价[J]. 中国生物制品学杂志, 2022, 35(2):129-132, 137.
- [30] 王艳旭, 吴晓敏, 李明春, 等. 肾综合征出血热疫苗接种认知及影响因素分析[J]. 中国初级卫生保健, 2021, 35(1):72-74.

(收稿日期:2022-09-09)