

## · 病例报告 ·

## 失代偿期肝硬化并发热伴血小板减少综合征 1 例

王光东 盛练芬 唐宽银 李楠 宋旭 王慧

山东省日照市人民医院感染科,日照 276800

通信作者:王慧,Email:whice1981@126.com

【关键词】肝硬化;发热伴血小板减少;硝苯地平;血小板生成素

DOI: 10.3760/ema.j.cn331340-20220608-00130

患者,男性,75岁,因“发热10余天”于2020年10月3日入住日照市人民医院。患者10余天前无明显原因及诱因出现发热,体温最高至38.5℃,腹胀、腹泻,同时伴有头晕头痛及腰背部疼痛,双手活动不利、震颤,时有干咳胸闷、心慌不适,活动后明显,无腹痛、寒战、恶心呕吐、胸痛等症状,于当地卫生室输液治疗(具体不详)3d,效果不佳,为进一步治疗就诊于日照市人民医院。患者此次入院前有高血压病史10年余,长期服用硝苯地平缓释片治疗,血压控制不佳;心律失常病史1年,未规律治疗。11个月前因“双下肢水肿、乏力半月”入我院,行血常规、肝肾功能、肝炎病毒、肝胆胰脾彩超等检查,诊断为“酒精性肝硬化失代偿期”,间断口服保肝药治疗。吸烟饮酒30余年,11个月前已戒酒。

患者入院体格检查:体温38.9℃,心率为80次/min,呼吸频率19次/min,血压158/94 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),神智清醒,呼吸急促,慢性肝病面容,皮肤黏膜未见黄染,巩膜未见黄染,未见皮疹及出血点,可见肝掌及蜘蛛痣。伸舌震颤,呼吸音清,未闻及干湿性啰音。心率82次/min,节律不齐,无杂音,腹部膨隆,无腹部压痛及反跳痛,未触及肝脏,未触及脾脏,无肝肾区叩击痛,墨菲征阴性,移动性浊音阳性,双下肢肌力正常,双下肢凹陷性浮肿。初步诊断:(1)感染性发热,疑似肺部感染;(2)酒精性肝硬化失代偿;(3)高血压病;(4)心律失常。实验室检查:血常规:WBC  $0.38 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞(NEUT)  $0.20 \times 10^9/L$ ,单核细胞(MONO)  $0.06 \times 10^9/L$ ,PLT  $31 \times 10^9/L$ ;肝功能:ALT 58 U/L,AST 122 U/L,GGT 128 U/L,TBil 11  $\mu\text{mol/L}$ ,降钙素原(PCT)0.52 ng/mL。上腹部增强CT:肝硬化、脾大、腹腔积液。颅脑磁共振:脑实质多发缺血灶、脑白质脱髓鞘改变、脑萎缩。入院后给予还原性谷胱甘肽、丁二磺酸腺苷蛋氨酸保肝,头孢哌酮钠舒巴坦钠抗感染治疗,口服硝苯地平缓释片降血压、重组人粒细胞集落刺激

因子升白细胞,呋塞米及螺内酯利尿等治疗。患者时有心慌胸闷,请心内科会诊后口服氯化钾缓释片、尼克地尔对症治疗。10月6日患者出现胸闷加重,行心电图检查提示快心室率房颤,再次请心内科紧急会诊给予胺碘酮转复心率,患者胸闷症状缓解。当日血常规结果显示,WBC、PLT持续下降,不符合肝硬化脾功能亢进所致,且所查心肌标志物、肌酸激酶等明显升高,考虑发热伴血小板减少综合征(SFTS)不排除,遂送新型布尼亚病毒核酸检测。住院期间患者反复发热,体温在38℃附近波动,仍有胸闷咳嗽,腹胀不适。10月7日新型布尼亚病毒(SFTSV)核酸检测结果提示阳性,病毒量约为 $10^7$ 拷贝/mL。考虑患者SFTS诊断明确,停用头孢哌酮钠舒巴坦钠,加用利巴韦林抗病毒治疗。10月8日患者出现反复恶心呕吐,仍有腹泻、食欲不振,给予对症治疗,体温逐渐下降,恢复正常范围。10月10日患者复查血常规PLT下降至 $17 \times 10^9/L$ ,并在当日出现明显咳嗽咳痰症状,双肺听诊广泛哮鸣音,请呼吸内科会诊后,完善肺部CT,CT未见明显肺部炎症,应用特步他林、布地奈德雾化吸入治疗,症状逐渐恢复。经积极综合对症支持治疗,患者病情逐渐恢复,于10月19日病情好转出院,出院时血常规WBC  $2.44 \times 10^9/L$ ,NEUT  $1.52 \times 10^9/L$ ,PLT  $114 \times 10^9/L$ 。患者在家中病情平稳,于10月26日门诊复诊,查血常规WBC  $3.12 \times 10^9/L$ ,NEUT  $2.10 \times 10^9/L$ ,PLT  $74 \times 10^9/L$ 。该患者的血常规细胞分类计数变化见表1,肝功能指标变化见表2。

## 讨 论

SFTS临床表现主要有发热,乏力、消化道症状,实验室检查可见WBC、PLT下降以及肝酶的改变等,流行集中于每年5—10月<sup>[1]</sup>。该患者在本次入院前11个月时因乏力纳差、查体发现血小板低,诊断为酒精性肝硬化。此次因发热10余天入

表 1 失代偿期肝硬化合并发热伴血小板减少综合征患者血常规细胞分类计数变化( $\times 10^9/L$ )

日期	白细胞	中性粒细胞	淋巴细胞	单核细胞	血小板
10月3日	0.30	0.20	0.12	0.06	31
10月4日	1.76	1.36	0.24	0.16	31
10月6日	0.93	0.56	0.25	0.12	19
10月7日	2.04	1.42	0.30	0.32	15
10月10日	2.31	1.66	0.23	0.41	17
10月14日	1.94	1.47	0.15	0.31	59
10月16日	2.80	2.19	0.21	0.38	83
10月19日	2.44	1.52	0.56	0.35	114
10月26日	3.12	2.10	0.64	0.20	74

表 2 失代偿期肝硬化合并发热伴血小板减少综合征患者肝功能指标变化

日期	ALT(U/L)	AST(U/L)	白蛋白(g/L)	TBil( $\mu\text{mol/L}$ )
10月4日	58	122	34.60	11
10月10日	60	192	27.30	21.40
10月14日	41	63	33.30	32.90
10月19日	59	62	39.60	35.90

院,入院后发现 WBC 及 PLT 明显下降。因患者有慢性酒精性肝病史,肝硬化失代偿期,WBC 及 PLT 下降首先考虑肝硬化合并脾大或长期饮酒中毒所致,发热可能是慢性肝病合并其他部位感染,如肺部感染、自发性腹膜炎等。患者双手及伸舌震颤体征,也首先考虑可能与患者长期饮酒导致脑病有关。随着入院后的进一步检测和临床观察,发现该病例 WBC 及 PLT 进行性下降,并伴有肌酸激酶、心肌酶等升高,这在单纯的肝硬化合并普通感染中少见,遂进行了 SFTSV 核酸检测,进而确诊。

据研究报道,高龄、精神状态改变、乳酸脱氢酶及 AST 升高、以及高病毒载量等是 SFTS 患者预后差的危险因素<sup>[2-4]</sup>。该患者 SFTS 并失代偿期肝硬化、高血压、心脏疾患、高龄,预期患者可能会有不良结局,但经过综合治疗后,病情逐渐恢复,顺利出院,回顾性分析可能存在以下几个关键因素:(1)患者因高血压病长期服用降压药物硝苯地平,该药是在近几年被发现有抗病毒作用,文献复习显示钙离子通道阻滞剂在体外和体内均对 SFTSV 的复制有显著作用<sup>[5]</sup>。(2)SFTS 患者死亡的主要原因是合并多器官衰竭,主要是急性肾衰竭、心肌炎及恶性心律失常、脑膜脑炎等<sup>[6-7]</sup>。患者存在心律失常病史,入院后及时请心内科会诊后服用尼克地尔,以及对快速房颤的及时处理,可能避免了患者恶性心律失常的发生。(3)在疾病发展过程中,肝功能未出现明显的恶化,未见肝硬化急性失代偿并发症如肝性脑病、消化道出血、肝肾综合征等发生,考虑相对于呼吸循环及神经系统,该病致肝脏受累积程度可能

小一些。

SFTS 患者 PLT 减少主要是由脾脏巨噬细胞吞噬 SFTSV 附着的 PLT<sup>[8]</sup>。对于肝硬化患者,PLT 减少的病理生理机制主要与血小板生成素(TPO)合成减少和脾功能亢进有关,此例患者在病情初期及进展期出现 PLT 明显下降,恢复期大幅度上升,病情完全恢复后 PLT 又逐渐降低至发病前状态,其机制需要进一步研究探讨。此类患者 PLT 减少是否为一种保护性因素,也需要考虑。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 王光东:酝酿和设计实验,起草文章;盛练芬:实施研究,对文章的知识性内容作批评性审阅;唐宽银、李楠:采集数据,分析、解释数据;宋旭、王慧:论文指导

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 发热伴血小板减少综合征防治指南(2010 版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2011,4(4):193-194. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2011.04.001.
- [2] Choi SJ, Park SW, Bae IG, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome in South Korea, 2013-2015[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2016,10(12):e0005264. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005264.
- [3] Li H, Lu QB, Xing B, et al. Epidemiological and clinical features of laboratory-diagnosed severe fever with thrombocytopenia syndrome in China, 2011-17: a prospective observational study[J]. Lancet Infect Dis, 2018,18(10):1127-1137. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30293-7.
- [4] Wang L, Wan G, Shen Y, et al. A nomogram to predict mortality in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome at the early stage-A multicenter study in China[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2019,13(11):e0007829. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007829.
- [5] Li H, Zhang LK, Li SF, et al. Calcium channel blockers reduce severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV) related fatality[J]. Cell Res, 2019,29(9):739-753. DOI: 10.1038/s41422-019-0214-z.
- [6] Miyamoto S, Ito T, Terada S, et al. Fulminant myocarditis associated with severe fever with thrombocytopenia syndrome: a case report[J]. BMC Infect Dis, 2019,19(1):266. DOI: 10.1186/s12879-019-3904-8.
- [7] Park SY, Kwon JS, Kim JY, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome-associated encephalopathy/encephalitis[J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24(4): 432.e1-432.e4. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.09.002.
- [8] Jin C, Liang M, Ning J, et al. Pathogenesis of emerging severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in C57/BL6 mouse model[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012,109(25):10053-10058. DOI: 10.1073/pnas.1120246109.