



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.12.023

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.12.023

## · 临床诊疗指南(解读) ·

## 《肾综合征出血热防治专家共识》解读

杨爱新 高志良 刘静

[关键词] 肾综合征出血热; 防治; 专家共识; 解读

[中图分类号] R512.99 [文献标识码] A

肾综合征出血热(HFRS)又称流行性出血热(EHF),是由汉坦病毒属(HV)的各型病毒感染引起的一种自然疫源性疾病,临床特征主要有发热、渗出、出血、低血压休克及肾脏损害,HFRS长期危害我国人民的生命健康。为了进一步规范和提高我国医务工作者对该病的诊疗水平,在《全国流行性出血热防治方案》(1997年)、《流行性出血热诊断标准》(WS278-2008)、《肾综合征出血热诊疗陕西省专家共识》(2019年)的基础上,结合最新研究成果,专家组经充分讨论形成《肾综合征出血热防治专家共识》(简称本共识),形成了17条推荐意见,对我国HFRS的预防、诊断和治疗提供了重要依据,并提出了尚待解决的问题,指明了未来几年我国HFRS的研究方向。为便于阅读和理解,现将本共识的重要内容做以下解读。

## 一、流行病学和预防

本共识更新了最新的流行病学数据,自1950年底至2020年底我国HFRS的累计报告人数达1 688 031例,死亡人数达48 260例,总病死率达2.86%,较1950年~2014年的病死率有所下降<sup>[1]</sup>。近20年来,我国HFRS的总体发病率明显下降,但部分地区疫情呈反复波动趋势,防疫工作仍然不能放松。HFRS作为一种传染性疾病,接种疫苗和防鼠灭鼠是预防的有效措施,专家共识对疫苗接种做了更详细的说明:接种的对象为流行区16~60岁人群,尤其是户外劳动者和从事HV试验研究的人员;接种疫苗为双价灭活疫苗;接种程序为每次1.0 ml,0、14天各接种1次,1年后应再加强免疫接种1次<sup>[2]</sup>;接种部位为上臂外侧三角肌内。

## 二、病原学和发病机制

目前已发现约24个血清型的HV<sup>[3,4]</sup>,能引起HFRS的HV有4型,分别是I型HV(HTNV)、II型汉城病毒(SEOV)、III型普马拉病毒(PUUV)及多布拉伐病毒-贝尔格莱德病毒(DOBV)。我国主要存在I型、II型和混合型,I型主要为野外黑线

姬鼠携带,引起的HFRS较重<sup>[4]</sup>;II型主要为褐家鼠携带,引起的HFRS病情相对较轻。HFRS的病理生理机制主要有3种:(1)病毒的直接作用:HV具有泛嗜性,能够在多个器官中增殖,并释放入血引起病毒血症及细胞结构、功能障碍<sup>[5]</sup>;(2)免疫损伤作用:病毒引起的III型变态反应是本病血管和肾脏损害的原因;(3)细胞因子和介质:病毒可诱发强烈的固有免疫应答和适应性免疫应答,多种免疫细胞及细胞因子和补体等参与了致病过程<sup>[6-7]</sup>。

## 三、临床特征

本共识延用了2019年陕西省专家共识的内容,主要介绍典型病例的“5期经过”(发热期、低血压休克期、少尿期、多尿期、恢复期)和特殊人群(儿童、老年人、妊娠期女性)的疾病特征。

## 1. 典型病程及临床表现

(1)发热期:一般持续4~6天,热退后病情加重,所以体温下降时更应该提高警惕。

(2)低血压休克期:出现在病程第3~7天,多数患者在发热末期或热退同时或热退后出现,持续1~3天,休克持续时间长短与病情轻重及治疗有关,所以本期要注意及早发现休克并及时处理。

(3)少尿期:一般出现于病程第5~8天,持续时间约为2~5天,少数可达2周以上。本病少尿期的高血容量综合征和出血更突出,而代谢性酸中毒及低钾多不严重,应该注意的是,与低血压休克期重叠的少尿应该与肾前性少尿相鉴别,若尿比重>1.20,尿钠<40 mmol/L,尿尿素氮与血尿素氮之比>10:1,应考虑肾前性少尿。

(4)多尿期:此期多出现于病程第9~14天,根据尿量和氮质血症情况可分为3期:移行期、多尿早期和多尿后期。本期要注意大量排尿甚至继发休克或感染的可能。

(5)恢复期:多数患者病后第3~4周开始恢复,一般需要1~3个月体力才能完全恢复。

## 2. 特殊人群的疾病特征

(1)儿童HFRS:儿童HFRS的发病率虽然较低<sup>[8]</sup>,预后较好<sup>[9]</sup>,但临床症状并不典型,因而疫区儿童如有发热症状,应行HV-IgM抗体检测和肾脏超声检查,以免漏诊并实现早期诊断。

(2)老年HFRS:老年HFRS常合并其他基础疾病,容易出现并发症,重症及危重症型的发生率高,病情重,恢复慢,病死

基金项目:“十三五”国家科技重大专项(2018ZX10302204-002);国家自然科学基金资助项目(82170612);中华国际医学交流基金会中青年医学研究专项基金资助项目(Z-2019-35-2003)

作者单位:510630 广州,中山大学附属第三医院感染科

通讯作者:刘静,E-mail:liuj26@mail.sysu.edu.cn

率高<sup>[10]</sup>,且早期临床表现不典型,多为中、低热。所以对疫区老年患者也应该进行 HV-IgM 抗体检测。

(3) 妊娠合并 HFRS:应特别注意,妊娠期女性患 HFRS 的病情常较重,容易出现并发症,但目前尚未有资料发现 HV 对胎儿有致畸作用。对此类患者应该格外重视,密切观察孕妇及胎儿情况,如果胎儿宫内死亡,应该及时人工引产并注意清宫以防胎盘残留。

#### 四、诊断要点

HFRS 作为一种传染性疾病,需要结合流行病学史、临床表现、实验室检查结果综合诊断,可对患者行血常规、尿常规、肝肾功能、凝血功能、血气、HV 特异性抗体、斑疹伤寒出血热 IgM、肥达试验、伤寒 IgM、心电图、肾脏超声、胸部 CT 检查,进行辅助诊断、鉴别诊断、病情评估。2019 年陕西省专家共识对诊断的描述已经非常清楚,本共识在此基础上将患者分为疑似病例、临床诊断病例和确诊病例,同时详细列出了这 3 种病例的诊断标准,这种区分能够在一定程度上提高临床工作效率,确诊病例的必要条件是血清特异性 IgM 抗体阳性或从患者标本中检出 HV-RNA。抗体检测方法有酶联免疫吸附试验(ELISA)、免疫荧光法和免疫层析法等,但目前我国仅有胶体金免疫层析法获得批准被用于临床检测抗体,虽然 HV-RNA 检测具有重要的临床意义<sup>[11]</sup>,但其操作复杂,且国内尚缺乏商品化的临床检测试剂盒,因此较少应用于临床。

本共识较为突出地指出了早期识别重症患者的重要性,这对临床上及早地判断重症、采取积极措施、降低死亡率有一定帮助。重症预警指征为:体温  $>40^{\circ}\text{C}$  或发热病程  $>1$  周,恶心、呕吐频繁、剧烈,烦躁不安、谵妄或意识障碍,球结膜重度水肿,有明显出血倾向,白细胞计数  $>30 \times 10^9/\text{L}$ ,血小板计数  $<20 \times 10^9/\text{L}$ ,血清白蛋白  $<15 \text{ g/L}$ 。出现重症预警指征时,应密切观察患者的生命体征,监测血白细胞计数、血小板计数、血清白蛋白、血红蛋白等。重症患者出现急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、结膜出血、昏迷则提示预后不佳<sup>[12]</sup>。

#### 五、治疗要点

1. 发热的处理:建议以物理降温为主。相较于之前,本共识对糖皮质激素的使用较为谨慎,使用指征为出现重症预警或休克的患者,使用疗程为 3~5 天,一般不超过 7 天。

2. 液体治疗的注意事项:液体治疗是维持患者水电解质平衡和血压稳定的基本措施,贯穿于 HFRS 治疗的全过程。过快过量的液体输入可以加重心肺负荷,在急性肾损伤患者中,过度限制输液、快速或早期过量清除液体也可能导致低血容量和复发性肾损伤<sup>[13]</sup>,所以应该根据病程和病情变化调整输液种类、输液量和输液速度。

##### (1) 液体种类的选择

发热期以平衡盐、0.9% NaCl 溶液等晶体液为主,低血压休克期也是以晶体液为主,同时输注复方醋酸钠林格液、乳酸钠林格液等晶体液和人血白蛋白、新鲜血浆等胶体。胶体液不仅能补充血容量,而且能减轻外渗,防治有效循环血量的进一步减少。由于葡萄糖液不能起到外渗的液体回流至血液的作用,

所以切忌单纯输注葡萄糖液。

(2) 输液量和输液速度的选择:本共识指出,发热期每日输液量为 1 000~2 000 ml;在抢救 HFRS 休克时,应该在 1 小时内快速输入液体 1 000 ml,如血压回升至基本正常,其后 2 小时内输液 1 000 ml,血压基本稳定后继续维持输液,每小时 200~300 ml,直至血压稳定 6 小时以上,补液时应检测患者血压、平均动脉压、血红蛋白量、末梢循环、组织灌注和尿量动态调整输液量和输液速度;少尿期应该限制补液量,量入为出;多尿期的补液量应该根据尿量而定,稍欠为宜。

3. 出血的防治:在 HFRS 病程中多个重要脏器都可能发生出血,是患者死亡的原因之一,应该予以重视。本共识建议当患者血小板计数  $\leq 20 \times 10^9/\text{L}$  并伴有出血倾向时,建议输注血小板悬液预防出血。如果有活动性出血时,即使血小板计数为  $20 \sim 50 \times 10^9/\text{L}$ ,也应该输注血小板悬液。当患者出现脏器出血时,应该首选内科止血治疗,内科治疗效果不佳时可选择介入治疗止血。

4. 休克的治疗:本共识在扩容、纠酸、血管活性药物、肾上腺皮质激素使用 4 个方面介绍了休克的治疗。纠正酸中毒常用 5% 碳酸氢钠静脉滴注,使用剂量需要参考血气分析结果,动脉血 pH  $>7.25$  时,通常不需要纠正酸中毒。休克患者液体复苏效果不佳时可使用血管活性药物,并且借鉴脓毒症休克治疗原则,分作用机理不同而分别使用去甲肾上腺素和多巴胺。

5. 抗病毒治疗:HV 感染尚无特效抗病毒药物,研究较多的抗病毒药物是利巴韦林。虽然俄罗斯的一项临床研究表明利巴韦林并不能降低普玛拉病毒的病毒载量<sup>[14]</sup>,但有临床研究表明早期使用利巴韦林能够降低病死率<sup>[15]</sup>和少尿发生率<sup>[16]</sup>,2019 年陕西专家共识和本共识都推荐在感染早期使用利巴韦林。也有其他抗病毒药物在研究中,如法匹拉韦<sup>[17]</sup>被证实能够降低仓鼠血液中新世界 HV 的病毒载量和抗原数量。

6. 血液净化的注意事项:本共识指出,血液透析类型的选择如下:肾衰竭及严重内环境紊乱患者应及时进行血液透析治疗,通常使用间歇性血液透析(IHD)。血流动力学不稳定、不宜搬动的危重型患者优先选用连续性肾脏替代治疗(CRRT)。存在严重凝血机制紊乱的患者建议使用枸橼酸体外抗凝或无抗凝剂透析方案。

#### 六、尚待解决的问题

待解决问题中,在 HFRS 的预防方面,本专家共识特别指出了 16 岁以下和 60 岁以上人群的疫苗接种问题;需要探索 HV 临床快速检查方法来辅助疾病的早期诊断;血管损伤和血管渗漏的发生机制不明及明确机制能够更加有效的治疗疾病;寻找肾脏损伤修复的治疗方法能够改善患者肾功能;明确 HFRS 肺损伤的机制,以及如何提高呼吸衰竭的治愈率;HFRS 凝血紊乱的发生机制,以及如何减少内脏出血发生。

综上所述,本共识参与的专家众多,汇集了各学科专家的智慧,进一步明确了疫苗的接种人群,对于糖皮质激素的使用更加谨慎。在商讨待解决的问题中,提出了较多发病机制方面的问题,指明了进一步研究的方向,以便更好的为诊治该疾病提供理论基础。需要指出的是,本共识是以成人作为主要患者人

群进行编写,儿童、老年人、妊娠期女性等特殊人群的诊疗应该根据患者的具体情况进行个体化处理。本共识主要针对常见共性问题提供推荐意见,未能涵盖 HFRS 防治过程中的所有问题。在面對具体患者时,需结合专业知识和医疗资源等具体情况,制定合理可行的诊疗方案。

### 参 考 文 献

- [1] Jiang H, Du H, Wang LM, et al. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2016, 6: 1.
- [2] 杭长寿,解燕乡,席玥,等. 关于肾综合征出血热疫苗的临床研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2006, 20(4): 423-425.
- [3] Jiang H, Zheng X, Wang L, et al. Hantavirus infection: a global zoonotic challenge [J]. Virol Sin, 2017, 32(1): 32-43.
- [4] Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of the etiologic agent of Korean Hemorrhagic fever [J]. J Infect Dis, 1978, 137(3): 298-308.
- [5] 罗端德,曾令兰,蔡淑清,等. 流行性出血热病毒对正常人骨髓细胞致病变作用[J]. 中华传染病杂志, 1994, 12(3): 131-133.
- [6] Jiang H, Wang PZ, Zhang Y, et al. Hantaan virus induces toll-like receptor 4 expression, leading to enhanced production of beta interferon, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha [J]. Virology, 2008, 380(1): 52-59.
- [7] Wang PZ, Li ZD, Yu HT, et al. Elevated serum concentrations of inflammatory cytokines and chemokines in patients with haemorrhagic fever with renal syndrome [J]. J Int Med Res, 2012, 40(2): 648-656.
- [8] Dzagurova TK, Tkachenko EA, Ishmukhametov AA, et al. Severe hantavirus disease in children [J]. J Clin Virol, 2018, 101: 66-68.
- [9] Echterdiek F, Kitterer D, Alscher MD, et al. Clinical course of hantavirus-induced nephropathia epidemica in children compared to adults in

Germany-analysis of 317 patients [J]. Pediatr Nephrol, 2019, 34(7): 1247-1252.

- [10] 李长春,何志军,周柱亮,等. 老年肾综合征出血热 89 例 [J]. 中华传染病杂志, 2005, 23(3): 208-209.
- [11] 姜泓,王丽梅,杜虹,等. 汉坦病毒感染者血清病毒 RNA 的临床意义 [J]. 病毒学报, 2020, 36(2): 322-327.
- [12] Du H, Wang PZ, Li J, et al. Clinical characteristics and outcomes in critical patients with hemorrhagic fever with renal syndrome [J]. BMC Infect Dis, 2014, 14: 191.
- [13] Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury [J]. Nat Rev Nephrol, 2014, 10(1): 37-47.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.

(收稿日期: 2021-09-17)

(本文编辑: 周三凤)

### · 读者 · 作者 · 编者 ·

## 2021 年 12 期《临床内科杂志》综述与讲座——“多发性骨髓瘤的现代治疗”栏目导读

多发性骨髓瘤(MM)是一种恶性克隆浆细胞疾病,多发于老年,目前仍难以治愈,几乎所有患者最终都可能复发。近 20 年来各种新药广泛应用已使 MM 患者生存从 3~5 年延长至约 8~10 年。本期“综述与讲座”栏目特别邀请华中科技大学同济医学院附属协和医院血液内科邹萍教授为“多发性骨髓瘤的现代治疗”专栏组稿,邀请该领域的资深专家撰稿。随着 MM 生物学认识的加深,近年来其诊断与治疗取得了较大进步,首都医科大学附属北京朝阳医院血液科陈文明教授撰写的《多发性骨髓瘤诊治进展》从 MM 诊断技术的进展、预后评估体系的进展、治疗进展 3 个方面逐一论述;多发性骨髓瘤髓外病变(EMD)是浆细胞瘤穿透骨皮质或在骨骼以外部位形成的软组织肿物,是骨髓瘤更为侵袭性的生物学行为,北京协和医院血液科庄俊玲教授撰写《髓外病变——多发性骨髓瘤的另一面》,对 EMD 的定义、发生率、发病机制、预后及治疗进行了详细论述,以期进一步改善 EMD 患者预后;系统性淀粉样变性是一种罕见的淀粉样蛋白在细胞外沉积引起全身多器官和组织功能障碍的异质性疾病,心脏是最常受累的器官之一,其病变严重程度决定患者预后,华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科兰晓莉教授撰写的《PET/MRI 在系统性淀粉样变性诊断中的应用》分别从正电子发射断层扫描(PET)、磁共振成像(MRI)及一体化 PET/MRI 分别对系统性淀粉样变性的诊断价值逐一进行了综述;诱导治疗序贯自体造血干细胞移植(ASCT)是 MM 的标准治疗策略之一,新药的应用使得 MM 患者的生存预后得到了明显改善,华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科李春蕊教授在《新药时代自体造血干细胞移植在骨髓瘤治疗中的地位》一文中对新药诱导治疗提高 ASCT 前缓解率、ASCT 与新药治疗疗效比较、单次移植或串联移植、ASCT 后使用新药提高巩固及维持治疗疗效及挽救性 ASCT 5 个方面进行阐述。限于篇幅,更多精彩内容请参阅本期杂志“综述与讲座”栏目各篇文章。

您可登陆万方数据库、中国知网、维普网及本刊官方网站(www.lcnkzz.com)搜索本期杂志。感谢您持续关注《临床内科杂志》!