

DOI:10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20194143

· 论 著 ·

内脏利什曼病死亡病例的临床分析

李小丽,王 非,王 磊,郑晓燕,黄敏君,李晶晶,贾永根,邹 洋

(首都医科大学附属北京友谊医院 北京热带医学研究所热带病防治研究北京市重点实验室,北京 100050)

[摘 要] **目的** 了解内脏利什曼病死亡病例的临床特点及实验室指标变化特征。**方法** 分析北京友谊医院 2013 年 1 月—2018 年 6 月 4 例内脏利什曼病死亡患者的临床资料,比较患者实验室指标的差异。**结果** 4 例内脏利什曼病患者的病程 3~12 个月,患者均出现了多脏器的损伤,其中 3 例肝、脾大,2 例出现中枢神经系统的损伤。4 例患者利什曼原虫 IgG 抗体为阳性,骨髓涂片中均找到了利杜体。4 例患者外周血常规的三系明显降低,清蛋白明显降低,球蛋白升高;4 例患者的血清钠离子含量低于 135 mmol/L。**结论** 内脏利什曼病患者出现病程长,多脏器损伤,累及中枢神经系统,外周血常规三系显著降低,低蛋白血症,以及低钠血症均提示预后差,病死率高。

[关 键 词] 内脏利什曼病;利什曼原虫;低蛋白血症;低钠血症;预后

[中图分类号] R531.6

Clinical analysis on death cases of visceral leishmaniasis

LI Xiao-li, WANG Fei, WANG Lei, ZHENG Xiao-yan, HUANG Min-jun, LI Jing-jing, JIA Yong-gen, ZOU Yang (Beijing Key Laboratory of Tropical Disease Control and Research, Beijing Institute of Tropical Medicine, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

[Abstract] **Objective** To understand the clinical characteristics and changes in laboratory indicators of patients died of visceral leishmaniasis (VL). **Methods** Clinical data of 4 patients died of VL in Beijing Friendship Hospital from January 2013 to June 2018 were analyzed, differences in laboratory indicators were compared. **Results** Disease course of 4 cases of VL ranged from 3 to 12 months, all patients had multiple organ damage, including 3 cases with hepatomegaly and splenomegaly, 2 cases with central nervous system damage. IgG antibodies of leishmania were positive in 4 patients, Leishman-Donovan body was found in bone marrow smears. Routine peripheral blood test results in 4 patients decreased significantly, albumin decreased significantly and globulin increased; level of serum sodium ion in 4 patients was lower than 135 mmol/L. **Conclusion** Long disease course, multiple organ damage, involvement of central nervous system, significant reducing in peripheral blood routine test results, hypoproteinemia, and hyponatremia in patients with VL all indicate poor prognosis and high mortality.

[Key words] visceral leishmaniasis; leishmania; hypoproteinemia; hyponatremia; prognosis

内脏利什曼病(visceral leishmaniasis)亦称黑热病(kala-azar),是由利什曼原虫(Leishmania)引起的一种传染病,其传播媒介为白蛉。内脏利什曼病主要在印度、非洲及南美洲等地区流行,影响着贫困地区人们的健康,而且具有高度的潜在危害性,被

世界卫生组织列入被忽视的热带病^[1]。我国此病有明确的流行区域,虽然 1958 年内脏利什曼病被宣布消灭,但近年来,新疆、甘肃、内蒙、陕西、山西和四川等省份呈现散发态势^[2]。内脏利什曼病是一种累及脾、肝、骨髓、淋巴结、肾、消化系统、呼吸系统、循环

[收稿日期] 2018-08-07

[基金项目] 国家自然科学基金(81702018);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(2015-3-010);热带病防治研究北京市重点实验室开放课题项目(2017-3-3);首都医科大学校自然(PYZ2017010)

[作者简介] 李小丽(1980-),女(汉族),山西省太原市人,主治医师,主要从事热带病及寄生虫病的诊治及其病原体的基础研究。

[通信作者] 邹洋 E-mail: zouyang1027@163.com

系统等多脏器、多系统损伤的疾病,其临床表现复杂且多样,如不治疗病死率可高达 95%^[3]。因此,本研究对 2013 年 1 月—2018 年 6 月确诊的 4 例内脏利什曼病死亡患者的临床资料进行分析,以明确内脏利什曼病的临床特点和感染后实验室检测指标的变化特征,以期提高临床医生的诊治水平,正确诊治并判断预后,减少误诊,降低病死率。

1 对象与方法

1.1 研究对象 首都医科大学附属北京友谊医院 2013 年 1 月—2018 年 6 月收治的 4 例内脏利什曼病患者,均为死亡病例。收集患者的性别、年龄、民族、流行病学史(疫源地、发病季节、发病至确诊时间)、临床表现、既往史,以及入院期间血常规、肝功能、电解质、利什曼原虫 IgG 抗体、HIV 抗体及骨髓涂片等实验室检验结果和影像学资料。

1.2 诊断标准 参考《中华人民共和国卫生行业标准(WS 258-2006):黑热病诊断标准》,即有疫区流行病学史及临床症状,同时骨髓中查见利杜体为确诊病例。

1.3 试剂及仪器 Giemsa 染液、rk39 免疫层析试条法检测利什曼原虫 IgG 抗体(美国 INbios INS025 Kalazar Detect™ Rapid Test)、蔡司 Axio Scope A1 显微镜。

1.4 检测方法

1.4.1 Giemsa 染色镜检 采集患者骨髓液制作标准骨髓涂片,将其干燥、固定后使用 Giemsa 染色,再用蔡司 Axio Scope A1 显微镜镜检利什曼原虫(放大倍数×1 000)。

1.4.2 免疫学检测 使用 rk39 免疫层析试条法对 4 例患者血样进行检测。取 20 μL 血清垂直加入检测卡,然后垂直滴加 150 μL 捕获缓冲液,10 min 内判读结果。

1.5 统计学处理 患者临床症状、体征及实验室结果等数据和资料,用 Excel 2010 建立数据库,应用 SPSS 19.0 软件进行描述性分析。

2 结果

2.1 一般资料 4 例患者均为男性,年龄 44~74 岁,均为汉族。患者均来自农村,地区分布为甘肃 1 例,安徽 1 例(发病前在甘肃打工),山西阳泉 2 例。发病季节为 3、8、10、11 月。

2.2 临床表现 4 例患者病程长短不一,但临床表现有相似之处,发热 3 例,最高体温为 39~40℃,均为不规则热型,乏力、纳差 2 例,意识障碍(幻觉、胡言乱语、嗜睡) 2 例。其他包括腹胀、腹痛、咳嗽、头晕等症状。常见体征为肝、脾大,双下肢肿胀,以及出血(口唇、鼻、血便、皮下出血点)。见表 1。

表 1 4 例内脏利什曼病患者临床表现
Table 1 Clinical manifestations of 4 patients with visceral leishmaniasis

病例	年龄 (岁)	疫源地	病程数 (个月)	症状	最高体温 (℃)	体征	累及脏器或系统	既往史
1	44	山西阳泉	12	发热、乏力、纳差、咳嗽、咳痰、腹痛、头痛、意识障碍	40	嗜睡,出血(口唇、鼻、血便、皮下出血点),双侧睾丸肿胀,肝、脾大	肝、脾、骨髓、肾、胃肠、呼吸系统、神经系统、循环系统	糖尿病、高血压
2	49	甘肃	8	乏力、头晕、腹胀	36.4	肝、脾大,双下肢水肿	肝、脾、骨髓、肺、血液系统、淋巴结	结核性胸膜炎、心脏卵圆孔未闭
3	49	甘肃	3	发热、鼻出血	39	肝、脾大,出血(鼻、皮下出血点),双下肢可凹性水肿	肝、脾、骨髓、肺部、血液系统	左肾透明细胞癌
4	74	山西阳泉	3	发热、乏力、纳差、意识障碍	39	髂部及骶尾部褥疮	骨髓、神经系统、呼吸系统、循环系统	糖尿病、胃穿孔切除术

2.3 全血细胞检测结果 4 例患者多次复查血常规均提示白细胞、红细胞及血小板明显降低,其中白细胞可低至 0.7×10⁹/L,最高未超过 2.78×10⁹/L[正常值(3.50~9.50)×10⁹/L]。血小板最低可至

8×10⁹/L,最高未超过 77×10⁹/L[正常值(125~350)×10⁹/L]。4 例患者亦有贫血表现,血红蛋白降低,波动于 49~77 g/L[正常值(130~175)×10⁹/L]。见表 2。

2.4 血清蛋白结果 4 例患者的血清清蛋白均降低,最低可至 16 g/L,最高不超过 24.8 g/L(正常值为 40.0~55.0 g/L)。血清球蛋白,4 例患者中有 3 例明显增高,最高可升高至 81 g/L(正常值为 20.0~40.0 g/L)。见表 2。

2.5 电解质变化 4 例患者均出现低钠血症,Na⁺ 的浓度最低可至 111 mmol/L(正常值为 137.0~147.0 mmol/L)。见表 2。

2.6 骨髓病原体检查 4 例患者骨髓涂片中均找到利什曼原虫无鞭毛体,证实均为内脏利什曼原虫感染,见表 2 及图 1A。

2.7 免疫学检查 采静脉血行利什曼原虫 IgG 抗

体检测,4 例患者均为阳性。HIV 抗体检测均为阴性。见表 2。

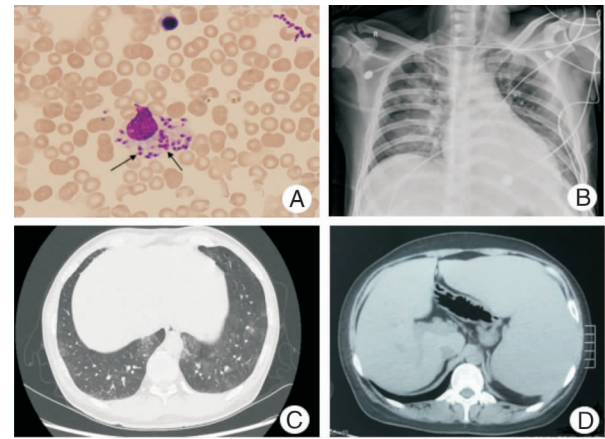
2.8 影像学检查 胸部 X 线检查:1 例双肺斑片影及斑点影;1 例右肺大片状实变影;1 例右上肺野可见条索影,右肺门增大;1 例胸部 CT 可见肺部间质性病变。腹部超声检查中 3 例脾大,2 例肝大,1 例肝脏密度欠均匀,肝脾大小正常。1 例腹部 CT 提示肝增大。见图 1B~D。

2.9 误诊情况 4 例患者初诊时均被误诊,从发病到明确诊断间隔 3~12 个月,2 例误诊肺炎,其余 2 例分别被误诊为菌血症、噬血细胞综合症。

表 2 4 例内脏利什曼病患者实验室检查结果

Table 2 Laboratory findings in 4 patients with visceral leishmaniasis

病例	白细胞 (×10 ⁹ /L)	血红蛋白 (g/L)	血小板 (×10 ⁹ /L)	清蛋白 (g/L)	球蛋白 (g/L)	血清钠 (mmol/L)	骨髓找利 杜体	利什曼 IgG 抗体	HIV 检测
1	2.64(2.52,2.78)	53.8(49,64)	25.14(17,33)	20.42(16,24.5)	48.32(35.6,59.2)	134(129,144)	可见	阳性	阴性
2	0.91(0.7,1)	66.5(63,72)	64(52,77)	20.1(17,24.8)	75.6(70.9,81)	130(128,132)	可见	阳性	阴性
3	1.37(0.9,1.8)	66.2(62,71)	12(8,15)	22(19,24.5)	68(65,71)	130(128,132)	可见	阳性	阴性
4	1.72(1.19,2.63)	73(69,77)	46(37,55)	23.5(22.9,24.5)	33.8(31.5,36.4)	119(111,125)	可见	阳性	阴性



A:患者骨髓涂片可见利杜体(箭头所指,×1 000); B:X 线提示右肺部病变; C:胸部 CT 可见肺部间质性病变; D:腹部 CT 提示肝、脾增大

图 1 内脏利什曼病患者骨髓涂片、胸部 X 线、CT 及腹部 CT 结果

Figure 1 Bone marrow smear, chest X ray, chest CT, and abdominal CT for patients with visceral leishmaniasis

3 讨论

内脏利什曼病的临床表现多样而复杂,常被误

诊为再生障碍性贫血,肝炎、慢性胃炎等消化系统疾病,以及上呼吸道、肺部感染等呼吸系统疾病。本组患者发病时表现为发热、咳嗽、腹痛等不典型症状,在初次就诊时均被误诊,经过 3~12 个月才得以确诊。疾病诊治的延误导致患者的病情加重、恶化,增加其病死率,即使给予葡萄糖酸锑钠的治疗,仍无法逆转病程,挽回生命。何芳^[4]报道的 46 例黑热病患者中,有 3 例因入院前的病程较长,合并严重并发症而死亡。因此,早期诊断,缩短患者的病程,可降低内脏利什曼病患者的病死率。

内脏利什曼病是一个累及多脏器、多系统的疾病^[5]。本组病例中的患者均存在多系统、脏器的损伤,除常见的肝、脾、骨髓及淋巴结外,还出现了累及胃肠、呼吸、神经、循环等系统的损伤,与利什曼原虫的作用机制密切相关。引起内脏利什曼病的病原体利什曼原虫,其无鞭毛体侵入单核吞噬细胞后不会被杀死,反而可以在细胞内进行繁殖。吞噬细胞被胀破后,释放出的无鞭毛体又被其他吞噬细胞所吞噬,继续繁殖。单核吞噬细胞系统包括结缔组织巨噬细胞、肝库普弗细胞、神经组织小胶质细胞等,全身各脏器系统均存在被利什曼原虫损伤的可能。苏桂华等^[6]报道 228 例儿童黑热病中,4 例患儿出现

多脏器功能衰竭而死亡。内脏利什曼病的患者累及的脏器或系统越多,病死率越高。

徐俊梅等^[7]研究表明,在儿童内脏利什曼病中,中枢神经系统并不受累。而本组 4 例成年病例中,有 3 例患者出现中枢神经系统的症状,其中 2 例表现为意识障碍(瞻望及胡言乱语)。国内学者虽未提及成年人内脏利什曼病是否有中枢神经系统的受累,但有文献中提到患者有头晕、头痛等症状^[8]。虽然内脏利什曼病患者的神经系统表现甚为罕见,但有学者提出此病可以累及神经系统,其中包括中枢神经系统和周围神经系统。中枢神经则表现为脑膜炎的症状,而周围神经系统的损伤表现为双足灼烧感、足下垂、耳聋^[9]。个案报道显示,在 10 岁患儿脑脊液中发现了无鞭毛体,16 月龄内脏利什曼病患儿头颅核磁显示脑萎缩,以白质萎缩为著^[10-11]。利什曼原虫侵入神经系统的方式未知,其作用机制还需进一步去探究。本组患者在发病初期即出现中枢神经系统表现,与其高病死率可能存在一定的关系,所以在临床工作中遇到此类患者,考虑内脏利什曼病的同时也要警惕其高病死率的风险。

全血细胞的减少,伴有肝、脾大是临床考虑内脏利什曼病的重要线索。脾功能的亢进,加重外周血常规三系的降低。本研究中有 3 例患者存在不同程度的肝、脾大。同时 4 例患者外周血的白细胞、血红蛋白及血小板水明显降低,与高芹等^[12]研究内脏利什曼病患者 96% 的病例出现外周血常规三系减低的结果一致。本组病例中,患者的白细胞可低至 $0.7 \times 10^9/L$,血红蛋白 49 g/L,血小板为 $8 \times 10^9/L$,而刘真真等^[13]报道的未死亡患者,49% 的白细胞 $> 2 \times 10^9/L$,91% 的血红蛋白 > 60 g/L 及 95% 的血小板 $> 20 \times 10^9/L$,推测利什曼原虫病患者的血常规三系降低的幅度越大,其死亡风险越高,当然仍需进一步扩大样本量去验证。因此,内脏利什曼病患者外周血常规三系降低的同时伴有肝、脾大,是内脏利什曼病的重要临床特征。三系降低得越明显,死亡的风险越高,预后越差。

低蛋白血症是内脏利什曼病常见的表现之一,肝功能紊乱,合成的清蛋白减少及肠道病变造成清蛋白吸收障碍,均可造成血清中清蛋白的降低。本研究中患者均存在血清清蛋白降低的表现,血清清蛋白减少,有效渗透压减低,使组织间水分潴留,出现不同程度的水肿。4 例患者中 3 例出现双下肢及睾丸皮肤的水肿。血清清蛋白也是机体营养状况的指标之一,本组病例中 1 例患者因长期的营养状况

低下,发展到后期氮负平衡,皮下脂肪和骨骼肌显著消耗,患者日益消瘦,长期卧床,致使身体的低垂部位形成褥疮,创面经久不愈。清蛋白的水平与内脏利什曼病的严重程度密切相关,文献^[14]报道低蛋白血症及其所致的水肿是内脏利什曼病患者死亡的重要危险因素。一项队列研究^[15]显示,血清清蛋白低于 25g/L 是内脏利什曼病预后差的重要因素。因此,血清清蛋白水平可作为一种预测指标,判断重症患者的预后。

本组 4 例患者均存在低钠血症,与国外报道一致,在内脏利什曼病中低钠血症的发生率达 90% 以上^[16]。巴西一项研究显示,285 例内脏利什曼病患者,34 例死亡患者的血钠平均为 (130.6 ± 5.4) mmol/L。死亡患者与非死亡患者低钠血症的发生率分别为 41.9%、24.1% ($P = 0.035$)^[17],说明低钠血症是内脏利什曼病死亡的高风险因素。此病中低血钠症发生的机制较为复杂,可包括患者呕吐,腹泻,体液丢失过多;或组织间隙中液体集聚,水钠储留,而出现低钠血症;也可以是激素分泌水平的改变,肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活,激素分泌的增加,引起体内水和钠的潴留。本组 4 例患者低蛋白血症的同时存在低钠血症,这种现象在肾病综合征、肝硬化、蛋白丢失性的胃肠道疾病,以及充血性心力衰竭的患者中也常伴随出现。内脏利什曼病的低蛋白血症可能加重或促进低血钠症的出现,可能与其生理基础相关,清蛋白在表面为负电荷,可以吸引带正电荷的钠离子,当清蛋白降低,这种吸引的作用降低。低蛋白血症与低血钠症的伴随出现与内脏利什曼病死亡高度相关^[17],因此,临床中需要高度关注此类患者。

由此可见,内脏利什曼病患者出现病程长,多脏器损伤,累及中枢神经系统,外周血三系降低,低蛋白血症,以及低钠血症均与临床预后密切相关,是引起死亡的危险因素,临床医生在工作中要提高对黑热病多系统、多脏器损伤的认识,拓宽自己的诊疗思路,同时及时发现患者临床表现及指标的变化,重视其警示作用,给予正确诊治并判断预后。

[参 考 文 献]

- [1] Hotez PJ, Pecoul B, Rijal S, et al. Eliminating the neglected tropical diseases: translational science and new technologies [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, 10(3): e0003895.
- [2] Lun ZR, Wu MS, Chen YF, et al. Visceral leishmaniasis in China: an endemic disease under control [J]. *Clin Microbiol*

- Rev, 2015, 28(4): 987–1004.
- [3] Silva Junior GB, Barros EJ, Daher Ede F. Kidney involvement in leishmaniasis-a review[J]. Braz J Infect Dis, 2014, 18(4): 434–440.
- [4] 何芳. 儿童黑热病 46 例临床分析[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(3): 191–194.
- [5] Georgiadou SP, Stefanos A, Spanakos G, et al. Current clinical, laboratory, and treatment outcome characteristics of visceral leishmaniasis: results from a seven-year retrospective study in Greece[J]. Int J Infect Dis, 2015, 34: 46–50.
- [6] 苏桂华, 李修萍. 黑热病 31 例误诊原因分析[J]. 临床误诊误治, 2010, 23(10): 959–960.
- [7] 徐俊梅, 邹洋. 儿童黑热病的诊治及分析[J]. 中国医刊, 2015, 50(11): 108–110.
- [8] 吴红卫, 李书武, 胡丹, 等. 黑热病流行病学及临床特征分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2013, 10(3): 88–89, 93.
- [9] Petersen CA, Greenlee MH. Neurologic manifestations of leishmania spp. infection[J]. J Neuroparasitology, 2011, 2, pii: N110401.
- [10] Prasad LS, Sen S. Migration of Leishmania donovani amastigotes in the cerebrospinal fluid[J]. Am J Trop Med Hyg, 1996, 55(6): 652–654.
- [11] Diniz LM, Duani H, Freitas CR, et al. Neurological involvement in visceral leishmaniasis: case report[J]. Rev Soc Bras Med Trop, 2010, 43(6): 743–745.
- [12] 高芹, 刘焱斌, 钟册俊, 等. 137 例内脏利什曼病患者临床分析[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2013, 31(2): 135–137.
- [13] 刘真真, 唐光敏, 叶慧, 等. 黑热病 79 例临床诊治回顾性分析[J]. 临床荟萃, 2015, 30(3): 316–318.
- [14] Belo VS, Struchiner CJ, Barbosa DS, et al. Risk factors for adverse prognosis and death in American visceral leishmaniasis: A Meta-analysis[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2014, 8(7): e2982.
- [15] Mourão MV, Toledo A Jr, Gomes LI, et al. Parasite load and risk factors for poor outcome among children with visceral leishmaniasis. A cohort study in Belo Horizonte, Brazil, 2010–2011[J]. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2014, 109(2): 147–153.
- [16] Agenor Araújo Lima Verde F, Araújo Lima Verde F, De Francesco Daher E, et al. Renal tubular dysfunction in human visceral leishmaniasis (Kala-azar)[J]. Clin Nephrol, 2009, 71(5): 492–500.
- [17] Daher EF, Soares DS, Filho SL, et al. Hyponatremia and risk factors for death in human visceral leishmaniasis: new insights from a cross-sectional study in Brazil[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 168.

(本文编辑:左双燕)

本文引用格式:李小丽,王非,王磊,等. 内脏利什曼病死亡病例的临床分析[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(2): 115–119. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20194143.

Cite this article as: LI Xiao-li, WANG Fei, WANG Lei, et al. Clinical analysis on death cases of visceral leishmaniasis[J]. Chin J Infect Control, 2019, 18(2): 115–119. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20194143.