

of activity score DAS28-ESR and DAS28-CRP in patients with rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73 (Suppl 2):912.

[9] 张梅,黄延峰,梁大立,等. 抗 CCP 抗体、RF、CRP 和 ESR 检测在 RA 诊断中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2017,38(4):447-449.

[10] SOLAKOV P, KUZMANOVA S. Rheumatoid arthritis activity and dynamic of Anti-CCP antibodies, RF and laboratory dates during the therapy with etanercept or adalimumab[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(Suppl 2):654-667.

[11] 兰由玉,王友强,何成松. 五项检测指标在类风湿关节炎早期诊断中的临床价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2013, 23 (9):128-130.

[12] MACHADO P, CASTREJON I, KATCHAMART W, et al. Multinational evidence-based recommendations on how to investigate and follow-up undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(1):15-24.

[13] 林荣华,林养,吴春芳,等. 抗环瓜氨酸肽抗体等风湿四项联合检测对类风湿关节炎的诊断价值[J]. 沈阳医学院学报, 2017, 19(2):94-96.

[14] 余东阳,李真,余卉,等. AKA、CCP、RA33、RF、ESR 联合检测在类风湿性关节炎中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(7):880-882.

[15] 江裕,刘晖,曾泉文,等. 抗-CCP 抗体、RF 与 CRP 联合检测对类风湿性关节炎早期诊断研究[J]. 四川解剖学杂志, 2013, 21(3):13-15.

• 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 14. 044 (收稿日期:2017-10-29 修回日期:2018-02-03)

某院 1 例三日疟患者实验室检测结果分析

李 冉,叶 青

(广东省第二中医院检验科,广州 510095)

摘 要:目的 分析某院 1 例三日疟患者病史资料及实验室检查数据,探讨三日疟特征。方法 收集该患者临床资料,将该患者血样进行临床常规项目检测,分析疟疾除典型发病症状外实验室检测数据的特点。结果 该患者有多年反复发热,汗出热退病史,疟原虫快速诊断试纸(RDT)检测阳性,外周血涂片镜检查见三日疟原虫,经聚合酶链反应(PCR)确认为三日疟原虫;实验室常规检查结果显示血小板(PLT)和血红蛋白(Hb)降低,血液分析仪白细胞五分类散点图异常,C 反应蛋白(CRP)中度升高,肝肾功能未出现明显异常。结论 该患者为 1 例罕见的三日疟,对发热患者伴血液分析仪五分类散点图异常、不明原因 PLT 降低及贫血,CRP 中度升高应及时推片镜检;在疟疾疫情走低的情况下,应及时加强医务工作者对疟疾的认识。

关键词:三日疟原虫; 疟原虫快速诊断试纸; 聚合酶链反应
中图法分类号:R446. 5 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2018)14-2159-03

疟疾是一种以按蚊为传播媒介的严重危害人类健康的恶性传染性疾病,其发病率在全球致死寄生虫病中位居第一。据世界卫生组织统计,2016 年全球范围内仍有 91 个国家和地区流行疟疾,约 2. 12 亿新发病例,40 多万人死于疟疾感染^[1]。我国近年来报告的疟疾病例多为输入性,以恶性疟和间日疟为主,其次为卵形疟,三日疟较少^[2],三日疟原虫主要分布在热带和亚热带地区,以非洲东、西部为主,我国主要分布在南方山区^[3]。本院 2011—2017 年发现的 50 余例疟原虫阳性患者均为外籍输入性的恶性疟、间日疟及卵形疟,2018 年 1 月发现 1 例本地患者三日疟病例,现将病史等资料进行分析报道如下,以期提高广大医务工作者对三日疟的认识。

1 资料与方法

1. 1 一般资料 患者杨某,女,70 岁,广东四会人,近 10 年来长期居住于四会与广州,否认输血史、手术史,

否认已知疟疾史,多年前曾有数次目的地为东南亚国家(包括缅甸)的境外旅游史(具体时间不详)。患者自述出现反复发热已 5 年有余,每次症状为发热、发冷,汗出热退,伴有头痛,偶有腰痛;无关节疼痛、皮疹,无尿频、尿急、尿痛,最高体温达 39 ℃;发病间隔时间无明显规律,每年发病十几次,每次多以 13:00—15:00 点开始发热,发热持续约 3~5 h,继之汗出热退。以往因发热多次就诊于四会当地各级医疗机构及广州部分医疗结构,均按照感冒发烧给予抗炎退热治疗,具体用药不详,用药当天汗出热退,但病情多有反复。2018 年 1 月 5 日因多年反复发热来本院就诊查因。经询问病史,无明显诱因发热,伴寒战、头痛;查体体温 39. 7 ℃,心率 98 次/分钟,呼吸 20 次/分钟,血压 145/88 mm Hg。

1. 2 方法

1. 2. 1 血涂片镜检 取患者乙二胺四乙酸二钾(ED-

TA-K₂)抗凝新鲜静脉全血制作厚薄血涂片,用甲醇固定薄片后,用 BASO 吉姆萨染液染色,采用清水浸泡法除去多余的染料,血涂片待干后镜检;薄片用于虫种鉴定,厚片用于计算数虫体密度。

1.2.2 快速诊断检测(RDT) 使用广州万孚生物技术股份有限公司生产的疟疾快速诊断胶体金法试剂盒(产品注册号:国械注准 20153400610;批号:W05470403WC)按照说明书对患者静脉全血血样进行检测。取 5 μ L 全血标本滴加于加样孔内,同时滴加 4 滴裂解液于试剂孔,15 min 内观察结果。检测区 T1 及质控区 C 各出现一条红色反应线,提示恶性疟感染;检测区 T1、T2 及质控区 C 均出现一条红色反应线,提示恶性疟感染,但不排除可能同时混合感染其他 3 种疟疾;检测区 T2 及质控区 C 各出现一条红色反应线,提示除恶性疟以外的其他 3 种疟疾中的 1 种或多种感染;仅质控区 C 出现一条红色反应线,为阴性;质控区 C 无红色反应线出现,为无效,应重测。

1.2.3 实验室常规项目检测 取患者 EDTA-K₂ 抗凝新鲜静脉全血,采用 SYSMEX XE-5000 全自动血液分析仪检测患者血常规;采集患者新鲜静脉全血置干燥管中,待血块自然收缩后,离心分离得到血清,用罗氏 702 全自动生化分析仪进行肝、肾功能和炎症因子 C-反应蛋白(CRP)的检测。

2 结 果

2.1 实验室检查

2.1.1 血涂片镜检 镜检采用厚薄血涂片法找到疟原虫,根据《疟疾诊断标准》(WS 259-2015)判定为三日疟。镜下可见三日疟原虫,形态多为配子体,亦可见滋养体及裂殖体。疟原虫虫体密度为 4 652/ μ L。

2.1.2 RDT 检测 检测区(T2)及质控区(C)各出现一条红色反应线,提示感染三日疟、卵形疟、间日疟的单项或混合感染。

2.1.3 仪器测血常规结果及镜检分类结果 患者血常规结果显示,白细胞计数(WBC)5.78 $\times 10^9$ /L,红细胞计数(RBC)3.98 $\times 10^{12}$ /L,血红蛋白(Hb)96 g/L,血小板(PLT)69 $\times 10^9$ /L,中性粒细胞(N)55.8%,淋巴细胞(L)19.2%,单核细胞(M)7.8%,嗜酸性粒细胞(Eo)17%。仪器报警提示 Eo 比例增高,PLT 减低;因患者结果中 PLT 首次(在本院检查)低于 100 $\times 10^9$ /L,且 Eo 升高而推片镜检。镜下可见 PLT 呈单个、散在分布,数量与仪器检测相符,可见三日疟原虫,但未见 Eo 明显升高,经人工镜检分类为 N 72%,L 20%,M 7%,Eo 1%。查看仪器 WBC 散点图发现散点图异常,Eo 染色不佳,Eo 与 N 中间间距变小甚至融合,与 Eo 比例真正增高的 WBC 散点图有差异。

2.1.4 患者肝、肾功能及 CRP 检测结果 患者 CRP 为 108 mg/L,呈中度升高;肝功能结果为丙氨酸氨基

转移酶(ALT)32.3 U/L,谷氨酰转移酶(GGT)97 U/L;肾功能结果为血尿素氮(BUN)6.29 mmol/L,血肌酐(CR)77.9 μ mol/L,患者并未出现严重的肝肾功能损害。

2.2 疾病转归 为进一步规范化治疗,嘱患者到广州市传染病医院(广州市第八人民医院)就诊。2018 年 1 月 9 日患者入院治疗,给予蒿甲醚 160 mg 肌肉注射,每 12 h 一次,治疗 5 d 后查血片未见疟原虫;1 月 18 日痊愈出院。经随访 2 月后无复发和再燃。

3 讨 论

疟疾是严重危害人民健康和生命安全的重要传染病之一,世界卫生组织将疟疾、艾滋病、结核病列为全球三大公共卫生问题。在多年的努力下,我国疟疾年发病人数已由建国初期的 3 000 万例降低到现在以输入性疟疾为主的几千例,取得了显著成效。随着经济贸易的繁荣及人口流动性加大,近年来输入性疟疾多有报道,且以恶性疟为主,三日疟较少。该病例为广东籍疟疾患者,且为少见的三日疟,患者多年反复就诊于多家医疗机构,均未得到正确诊疗。

三日疟寄生的红细胞略小,大滋养体常呈带状,有时可见圆形或卵形,色素较粗大,常沿边缘分布;裂殖体小于正常红细胞,裂殖子通常为 6~12 个,常排列为菊花状,聚集中央;配子体常呈圆形,有 1 个深红或淡红色的核位于一侧或中央,有深褐色疟色素均匀散在。本病例薄血膜中可见到配子体、滋养体及裂殖体。三日疟的潜伏期通常为 30 d,但有文献报道,因感染原虫数量或株的不同、人体免疫力的差异,感染方式的不同均可导致潜伏期的不同^[4]。资料表明,三日疟原虫感染后可能终身带虫,在人体内潜伏期可达数年至数十年,并可在人体骨髓内存活 20~30 年后引起疟疾发作^[5]。由于三日疟原虫在红细胞内发育时间较长,成熟裂殖子数量较少,故在发病早期,外周血涂片检查容易漏检,患者无法及时得到正确诊疗,导致患者长期带虫^[6]。若血液中疟原虫数目不多,患者不一定出现疟疾症状,或症状不典型,这种长潜伏期的患者容易影响医务人员对病情的判断。再加上各地疟疾疫情走低,本地疟疾极少,尤其是罕见的三日疟,容易导致医务工作者忽略疟疾存在的可能性;疟原虫镜检受采血时间、制片、染色及实验室人员技术水平等诸多因素的制约,也有可能导致结果报告假阴性的存在^[7]。

三日疟患者平均虫体密度为 1 416 个/ μ L^[8],而该患者达 4 652 个/ μ L,且病程较长,但并未出现严重的肝肾功能损害,这点与其他文献报道的输入性疟疾多有肝肾损害不同^[9],亦未发展为重症疟疾,这可能一方面与三日疟原虫感染的都是较衰老的红细胞有关,另一方面也有可能是患者多次发作,长期带虫,免

疫耐受力增强而导致。

疟疾患者除了发作时典型的高热、寒战、汗出热退症状外,诸多文献报道,患者实验室检查也有较为特异的表现。疟疾患者因疟原虫感染,侵犯红细胞,导致红细胞破坏过多出现贫血现象,而红细胞碎片和疟原虫代谢产物刺激机体,引起肝脾充血肿大,机体免疫反应增强,导致脾功能亢进,而脾亢时脾脏的过分阻留作用又可导致血小板减少。本例患者 WBC 正常,CRP 升高,PLT 和 Hb 降低,这与陈冰等^[10]、张文萍等^[11]、李力等^[12]对疟疾患者实验室检测项目特征的研究相符,也与本院历年来发现的 50 多例输入性疟疾实验室检测结果一致。故不明原因发热患者,伴不明原因 PLT 降低,同时 WBC 正常或降低,CRP 升高,Hb 降低的患者,应高度怀疑疟疾,行疟原虫检测。

另外该例疟疾患者血常规检测中 Eo 升高,查看五分类直方图发现 WBC 散点图出现异常,Eo 和 N 间距变小,镜检复核发现为 Eo 假性升高。这与戴燕等^[13]的研究一致,故实验室检查人员应在 SYSMEX XE-5000 血细胞分析仪提示 Eo 增高伴 WBC 五分类散点图异常,而未得到显微镜证实时,考虑有疟原虫感染。不同品牌及型号的血细胞分析仪对疟原虫的检测结果有一定差异。林红等^[14]报道贝克曼的 LH750 血液分析仪检测疟原虫患者血液时,在非 WBC 区域可出现明显颗粒团的异常散点图,且单核细胞平均体积(MMV)及单核细胞体积分布宽度(MVD)增大;樊玉书^[15]报道贝克曼 AC·T5diff 血液分析仪检测疟原虫患者标本时 WBC 散点图间距变小,Eo 比例升高。这也再次表明血常规镜检复核的重要性,提示异常标本一定要按照血常规的复检规则进行复检,及时发现异常。

近年来我国时有三日疟的报道,主要为长期潜伏的三日疟^[16]、口岸输入性^[17]及外务工所致的输入性三日疟的病例^[6],也有本地三日疟的报道^[18]。而根据三日疟原虫的特点,本病例应为 1 例长期潜伏的三日疟,但来源尚不明确,需进一步做相关调查。近年来随着我国疟疾疫情得到有效的控制,临床医生往往会忽略疟疾的可能性,通过该病例延误诊断的原因提示还需要加强对基层医生及检验人员的培训。对于高度怀疑、初检阴性的病例,应在不同时间多次采血检测,也可将标本送至上级检测机构进行检测,确保及时诊断和治疗,而检验人员也应充分了解该疾病的特点及其临床实验室特征,熟练掌握实验室血细胞分析仪的功能特性,以便快速准确地发现可疑标本,及时准确检测并反馈给临床。

参考文献

[1] World Health Organization. World Malaria Report 2016

[R]. Geneva: WHO Press, 2016.

[2] 张丽,丰俊,张少森,等. 2016 年全国疟疾疫情分析[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2017, 35(6): 515-519.

[3] 齐小秋, 卫生部疾病预防控制局. 疟疾防治手册[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 23.

[4] 曹慎,王琳,朱民,等. 上海市一例三日疟病例的溯源调查[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2016, 34(2): 150-153.

[5] 尚乐园,李东方,冯石献,等. 河南省基本消灭疟疾地区疟疾流行特点与监测方法研究报告[J]. 中国寄生虫病防治杂志, 1995, 8(1): 43.

[6] 王用斌,李瑾,孔祥礼,等. 山东省首例输入性三日疟病例报告[J]. 中国病原生物学杂志, 2013, 8(12): 4-5.

[7] WANG B O, HAN S S, CHO C, et al. Comparison of microscopy, Nested-PCR, and Real-Time-PCR assays using High-Throughput screening of pooled samples for diagnosis of malaria in asymptomatic carriers from areas of endemicity in Myanmar[J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(6): 1838-1845.

[8] 李春富,聂仁华,刘慧,等. 缅甸佤帮北部萨尔温江流域 5 例三日疟病例报告[J]. 中国热带医学, 2008, 8(12): 2125.

[9] 于永敏,王勇鸣,冯煦. 输入性恶性疟疾 26 例实验室检测分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(20): 2408-2409.

[10] 陈冰,叶兆萍,诸兴桂. 疟疾感染患者全血细胞计数结果变化研究[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(22): 3257-3258.

[11] 张文萍,蓝贵勉,杨曼影,等. 疟疾患者外周血常规指标变化的临床意义[J]. 热带医学杂志, 2017, 17(5): 600-603.

[12] 李力,宁更献,王立静,等. 输入性恶性疟疾临床特点、治疗方案与预后的分析[J]. 河北医药, 2016, 38(21): 3290-3292.

[13] 戴燕,潘志文,张志英,等. XE-2100 血细胞分析仪嗜酸粒细胞异常散点图报警筛选疟原虫感染的研究[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(7): 763-766.

[14] 林红,徐岁,邵雷,等. LH750 血细胞分析仪异常散点图与单核细胞体积参数在疟原虫感染筛查中的应用探讨[J]. 中国医师进修杂志, 2011, 34(18): 34-36.

[15] 樊玉书. AC·T5diff 血液分析仪异常粒细胞增高对疟原虫感染的提示[J]. 医学信息, 2010, 23(11): 4333-4334.

[16] 张丽,周水森,丰俊,等. 2014 年全国疟疾疫情分析[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2015, 34(5): 319-326.

[17] 何纬,石莹,田绿波,等. 四川口岸首例输入性三日疟病例分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2017, 12(8): 773-775.

[18] 林常勇,陈朱,王善青,等. 海南省三亚市一起罕见的当地三日疟疫情分析及处置[J]. 中国热带医学, 2016, 16(5): 481-484.

(收稿日期:2018-01-28 修回日期:2018-03-23)