

期通过再次复查咽拭子、肛拭子及尿液标本,直至 SARS-CoV-2 核酸检测结果均为阴性解除隔离。李萍等^[12]报道了不同类型标本检测 SARS-CoV-2 核酸的情况,建议多样本类型核酸检测有助于排除 COVID-19。不同类型的 SARS-CoV-2 核酸标本检测结果显示,痰、粪便等标本中可以检测出 SARS-CoV-2,建议将粪便标本 SARS-CoV-2 核酸检测阴性作为排除 COVID-19 及治愈标准^[13]。SARS-CoV-2 在不同组织中感染显现出感染载量有区别^[14],本例患儿在肛拭子,特别是尿液中检测出 SARS-CoV-2,可能是由于患儿在治愈过程中 SARS-CoV-2 经肠道、尿道等代谢降解,由此推测,最终检测到并不完整的 SARS-CoV-2 核酸片段。本研究仅报道 1 例无症状感染 COVID-19 患儿,但其多类型标本 SARS-CoV-2 核酸检测均呈阳性,由于缺少与 COVID-19 重症患儿等临床症状和实验室检测结果的数据,还需进一步验证。

参考文献

[1] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)的通知[EB/OL]. (2020-08-19)[2020-09-16]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-08/19/content_5535757.htm.

[2] 徐宇明,宋璐,张爱明,等. 20 例儿童新型冠状病毒肺炎的临床特点[J/OL]. 武汉大学学报(医学版):1-6[2020-09-07]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?db-code=CAPJ&dbname=CAPJLAST&filename=HBYK20200827000&.v=HxIA8fEC1dUTT6moroLoprhgG1DFNAu3Is%25mmd2Bch%25mmd2FMYp2lHvnx7i%25mmd2Fi6NiTNVlbrDwK1>.

[3] 韩宁,杜凌遥,严丽波,等. 新型冠状病毒介导炎症反应的机制及治疗策略[J]. 生物医学工程学杂志,2020,37(4):572-578.

[4] 荣健,王文欣,颜迎新,等. 基于公共数据库挖掘的 ACE2 肺部表达差异及与新型冠状病毒肺炎的相关性的功能预

测[J]. 中华医院感染学杂志,2020,30(19):2881-2885.

[5] OMRANI A S, SAAD M M, BAIG K, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study[J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(11):1090-1095.

[6] Al-TAWFIQ J A, MOMATTIN H, DIB J, et al. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study[J]. Int J Infect Dis, 2014, 20(1):42-46.

[7] HART B J, DYALL J, POSTNIKOVA E, et al. Interferon- β and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays[J]. J Gen Virol, 2014, 95(3):571-577.

[8] 张利明,单志鸣,郭磊,等. 儿童新型冠状病毒肺炎 3 例分析[J]. 现代诊断与治疗,2020,31(11):1813-1814.

[9] 韩宁,杜凌遥,严丽波,等. 新型冠状病毒介导炎症反应的机制及治疗策略[J]. 生物医学工程学杂志,2020,37(4):572-578.

[10] 成举森,王志远,桑鑫泉,等. 谈中医对儿童新型冠状病毒肺炎的认识及预防[J]. 中医儿科杂志,2020,16(2):19-22.

[11] 戢太阳,陈全景,陈富超,等. 4 例儿童新型冠状病毒肺炎的临床特点和药物治疗分析[J]. 儿科药杂志,2020,26(4):24-27.

[12] 李萍,赵四林,陈煜枫,等. 2 例新型冠状病毒肺炎粪便 SARS-CoV-2 核酸阳性临床启示[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(4):385-388.

[13] 马志强,王霖,罗煜,等. COVID-19 患者粪便核酸检测结果特征及其临床意义[J]. 昆明医科大学学报,2020,41(3):128-131.

[14] 刘丽,王蜀鄂,曹世义,等. 109 例新型冠状病毒肺炎密切接触者感染情况分析[J]. 武汉大学学报(医学版),2021,42(3):359-363.

(收稿日期:2020-09-17 修回日期:2021-05-21)

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.12.049

重庆地区骨髓涂片检查确诊 6 例黑热病回顾性分析

陈 谦¹, 李 清^{2△}

1. 重庆市云阳县人民医院检验科,重庆 404500;2. 重庆医科大学附属第一医院血液科,重庆 400016

关键词:黑热病; 骨髓检查; 利什曼原虫

中图分类号:R531.6

文献标志码:C

文章编号:1672-9455(2021)12-1821-04

黑热病又称内脏利什曼病,是由利什曼原虫引起,经白蛉叮咬传播的慢性地方性人畜共患传染病,

是利什曼病中的一种,利什曼病按临床表现可分为内脏利什曼病(黑热病)、皮肤利什曼病和皮肤黏膜利什

△ 通信作者, E-mail:724073217@qq.com。

本文引用格式:陈谦,李清. 重庆地区骨髓涂片检查确诊 6 例黑热病回顾性分析[J]. 检验医学与临床,2021,18(12):1821-1824.

曼病 3 种,主要分布于中国、印度、中东、非洲、拉美等地区^[1-2]。国家加大了防控力度,基本控制了该病在全国范围内的流行,目前主要集中在我国新疆、甘肃、四川等地区^[3-4]。近年来,该病在本地区时有发生,为此,本文对本院 2016—2020 年通过骨髓涂片检查检出利什曼原虫而确诊的 6 例重庆地区黑热病患者的临床资料进行回顾性分析,为本地区黑热病的诊治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016—2020 年在重庆医科大学附属第一医院(5 例)和重庆市云阳县人民医院(1 例)通过骨髓涂片检查检出利什曼原虫而确诊的 6 例黑热病患者临床资料。

表 1 6 例黑热病患者一般资料及临床特征

项目	陶某	谭某	胡某	刘某	祖某	周某
性别	男	男	男	男	男	男
年龄(岁)	52	50	68	30	46	17
居住地	四川泸州	重庆大足	甘肃陇南	重庆南川	重庆云阳	贵州遵义
接触疫区	新疆	新疆	甘肃	新疆	甘肃	甘肃
接触原因	务工	旅游	工作	务工	务工	务工
离开疫区时间	2015 年 9 月	2016 年 3 月	2017 年 2 月	2018 年 2 月	2018 年 9 月	2019 年 8 月
发病时间	2015 年 12 月	2016 年 4 月	2017 年 4 月	2018 年 4 月	2018 年 12 月	2020 年 7 月
确诊时间	2016 年 2 月	2016 年 5 月	2017 年 6 月	2018 年 5 月	2019 年 3 月	2020 年 8 月
主诉	发热 2+月	发热、手臂肿痛 1+月	发热、腹痛 2+月	发热 1+月	发热、咳嗽 3+月	发热 7 d,鼻衄 15 d,腹痛 12 d
体征	脾大	淋巴结、脾大	脾大	脾大	脾大	肝脾大

2.2 6 例黑热病患者实验室检查资料 6 例黑热病患者实验室检查指标均出现粒细胞系、红细胞系和巨核细胞系减低,即全血细胞减少,且以白细胞计数(WBC)减少显著,血小板(PLT)减少较明显,贫血多为轻度,部分伴感染指标 C 反应蛋白(CRP)升高;生化指标中清蛋白(ALB)降低及球蛋白(GLB)升高,部分患者见天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高,乳酸脱氢酶(LDH)升高,纤维蛋白原(Fbg)减低,提示部分患者伴肝功能损害。见表 2。

表 2 6 例黑热病患者实验室检查资料

项目	陶某	谭某	胡某	刘某	祖某	周某
WBC($\times 10^9/L$)	0.86	0.95	1.15	2.34	1.34	1.95
Hb(g/L)	95	100	88	96	93	90
PLT($\times 10^9/L$)	48	60	82	60	40	50
CRP(mg/L)	9.8	4.9	10.7	6.8	11.1	5.1
TP(g/L)	67	80	74	76	77	78

1.2 方法 对检出的 6 例黑热病患者的一般资料、临床特征、实验室检查及骨髓涂片检查结果等临床资料进行回顾性分析。

2 结果

2.1 6 例黑热病患者一般资料及临床特征 本地区诊断 6 例黑热病患者均为男性,年龄 17~68 岁,主要为外出务工、旅游回渝人员或外地输入人员,散在分布在本市各区县,均有疫区接触史,从离开疫区至发病有 1~4 个月间隔,1 例间隔 11 个月,从发病至确诊经过 1~3 个月,主要症状为发热及腹痛,个别有出血、咳嗽症状,均有脾大体征,个别有淋巴肿大及肝大。见表 1。

续表 2 6 例黑热病患者实验室检查资料

项目	陶某	谭某	胡某	刘某	祖某	周某
ALB(g/L)	24	22	25	30	32	26
GLB(g/L)	43	58	49	46	45	52
AST(U/L)	22	31	73	28	45	96
LDH(U/L)	182	226	687	338	721	1 325
Fbg(g/L)	2.1	1.9	1.3	2.0	1.6	1.2

注: Hb 为血红蛋白、TP 为总蛋白。

2.3 6 例黑热病患者骨髓涂片检查资料 6 例黑热病患者骨髓涂片检查除均检出利什曼原虫(无鞭毛体)外,骨髓粒细胞系、红细胞系和巨核细胞系增生及粒细胞/红细胞比值(简称粒红比)基本正常,淋巴细胞比例多数正常,但患者谭某淋巴细胞比例明显增高且伴形态异常:胞体及核质比增大,部分可见核仁呈母细胞化,流式细胞术检测该患者淋巴细胞表型正常;浆细胞、单核组织细胞比例不同程度增高,如患者

祖某浆细胞比例达 6.0%，以成熟浆细胞为主，部分伴噬血现象，见表 3、图 1、2。

表 3	6 例黑热病患者骨髓涂片检查资料					
项目	陶某	谭某	胡某	刘某	祖某	周某
增生程度	活跃	活跃	活跃	活跃	活跃	活跃
粒细胞系比例(%)	51.5	40.0	56	51.5	53	48.5
红细胞系比例(%)	24	20.5	25.5	28.5	25	30.0
粒红比	2.15	1.95	2.20	1.81	2.12	1.62
巨核数量(个/片)	28	43	41	49	84	52
淋巴细胞比例(%)	12.0	32.5	12.5	10.5	13.0	12.0
浆细胞比例(%)	3.5	3.0	2.5	4.0	6.0	3.5
单核组织细胞比例(%)	9.0	4.0	3.5	5.5	3.0	6.0
噬血现象	+	+	-	+	-	-

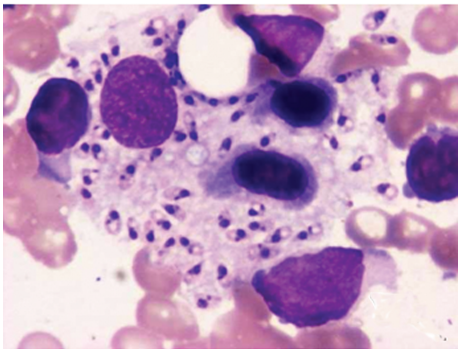


图 1 患者谭某骨髓淋巴细胞(×1 000)

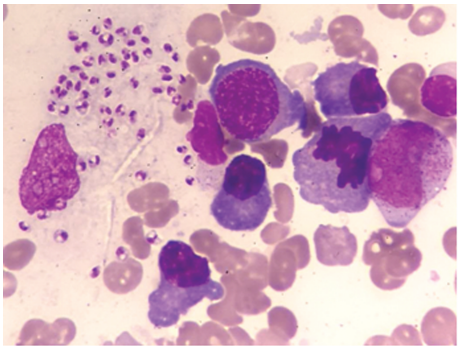


图 2 患者祖某骨髓浆细胞(×1 000)

3 讨 论

黑热病为人畜共患的慢性地方性传染病，过去主要流行于长江以北地区，目前主要流行于我国新疆、甘肃、四川等地区^[4]。黑热病的传播途径是当白蛉吸允被感染的人畜血液时，利什曼原虫便进入白蛉体内，发育繁殖成鞭毛体，7 d 后白蛉再次叮咬人体时，将鞭毛体注入患者体内，破坏中性粒细胞，并导致机体单核-巨噬细胞大量增生，损害肝脾淋巴结，即可引起发病^[5]。利什曼原虫主要寄生在患者血液、肝、脾、骨髓和淋巴结中，感染者可有不规则发热，多呈双峰热，常见脾肿大，可伴或不伴肝、淋巴结肿大，实验室检查常见全血细胞减少、ALB 降低、GLB 升高，但这

些表现并非黑热病所特有，容易引起误诊而耽误治疗^[6]。而对于黑热病治疗，采用葡萄糖酸锑钠可获得极好疗效，但未经有效治疗的患者致死率可达 95%^[7]，因此对该病要早诊断、早治疗。

重庆虽非黑热病流行区，但近年来黑热病在本地区仍时有发生。此次调查两所医院近 5 年共检出 6 例，1 例来自非主城区基层二级医院，5 例来自主城区三级综合性医院，具有重庆地区代表性，能代表本地黑热病发病及检出情况。总体来看，近 5 年两院合计年均骨穿量约 5 000 例次，年均检出黑热病 1.2 例，检出率低，不排除存在漏诊病例，但仍能反映出黑热病在本地区为散发偶发状态。通过对此 6 例黑热病患者的一般资料、临床特点、实验室检查及骨髓涂片检查等资料进行回顾性分析，此 6 例黑热病患者均为男性输入性病例(可能与男性外出务工人员较多有关)，均有流行区接触史，3 例为本地区外出务工、旅游居民，2 例为邻近地区(四川、贵州)来本院就诊的务工人员，1 例为流行区至本地区暂住人员，因此，随着社会人员流动增加，可能使本病在本地区检出增加。

此 6 例黑热病患者以发热、腹痛及脾肿大为主要症状体征，主要实验室检查特征为全血细胞减少、白蛋白降低、球蛋白升高，部分伴肝功能损害，与该病特征相符，但从发病至确诊经过 1~3 个月时间，直至通过骨髓涂片检出利什曼原虫才确诊，表明该病初次诊断困难，极易漏诊误诊，原因如下：(1)本病从感染至发病有一定潜伏期，此 6 例患者在离开流行区 1~11 个月后发病，而潜伏期在此时间之上，患者发病就诊时可能并未及时向医生交流疫区接触史，医生对该病的警惕性不足，导致诊断方向未及时向黑热病考虑；(2)该病临床及实验室检查特征性不明显，易考虑为其他系统疾病，极易误诊；(3)实验室技术人员认识不足，即使进行了骨髓穿刺检查，仍未能检出病原体，导致漏诊，例如患者谭某即由外院骨髓涂片检查因淋巴细胞增多伴形态异常，初步考虑诊断淋巴瘤转至本院，本院复检骨髓检出利什曼原虫确诊为黑热病，并进一步流式细胞学检查排除淋巴瘤。因此，在非流行区加强医务人员对黑热病的认识和警惕性对诊断该病有至关重要的作用^[8]。

依据文献^[9]诊断标准并结合患者流行病学、临床表现和实验室检查诊断黑热病并不困难，其中骨髓涂片发现利什曼原虫和或 rk39 免疫层析试纸条法检测(+)可确诊本病，可见骨髓涂片检查检出病原体是黑热病诊断的“金标准”，是最常用的病原学检查方法。本研究 6 例黑热病均由骨髓涂片检出利什曼原虫而确诊，同时发现此 6 例黑热病均伴浆细胞、单核组织细胞增高，部分见噬血现象及淋巴细胞增高，正

因有这些伴随改变,对骨髓涂片检出病原体可能造成干扰,有时易考虑为其他系统甚至血液系统恶性疾病,如淋巴瘤、噬血细胞综合征等而造成误诊,加之发病初期骨髓中原虫密度低、检查者水平有限,使骨髓涂片阳性率低于 rk39 免疫层析试纸条法^[7];另一方面,骨髓穿刺的有创性和给患者带来的不良体验,使骨穿在基层医院开展率低,需要更简便易行的筛检方法。rk39 免疫层析试条法是运用较多的一种快速诊断方法,该法采用利什曼原虫类 Kinesin 基因中编码 39 个氨基酸的重组基因片段产物 rk39 为抗原制备而成,具有较高的特异度和灵敏度,是适用于在基层推广应用的一种快捷检测黑热病的免疫学诊断方法^[10-11]。当然,也需考虑到黑热病在本地区发病率低,常规储备 rk39 免疫层析试条可能存在试纸条易过期等现实问题,因此,结合骨髓涂片检查和 rk39 免疫层析试条法是筛查、诊断黑热病的必要方法。另外,其他一些检测方法如最近报道的基于免疫传感器快速检验也是值得期待和有前途的方法^[12]。

综上所述,重庆地区黑热病呈输入性散发偶发状态,临床表现及实验室检查缺乏特异性,易漏诊误诊,应加强本地区医务人员对该病的警惕性和认识,结合流行病学,对疑似黑热病者应及时行骨髓涂片检查或 rk39 免疫层析试纸条法检测,减少漏诊误诊,使该病患者得到及时诊治。

参考文献

- [1] 管立人,高春花.利什曼病及其防治[J].中国寄生虫学与寄生虫病杂志,2018,36(4):418-425.
- [2] ZIJLSTRA E E. Visceral leishmaniasis: a forgotten epidemic[J]. Arch Dis Child, 2016, 101(6): 561-567.
- [3] 张鹏,沈兆媛,张亚萍,等.我国内脏利什曼病流行病学特征与防治研究现状[J].西北国防医学杂志,2019,40(11):703-708.
- [4] 廖志武,王善青.我国 2000—2019 年主要热带病的流行与防治概况[J].中国热带医学,2020,20(3):193-201.
- [5] 袁宏,唐红,张跃新.中国利什曼原虫感染诊断和治疗专家共识[J].中华传染病杂志,2017,35(9):513-518.
- [6] 赵荣荣,李敏,邓永东,等.内脏利什曼病患者 46 例流行病学及临床特征分析[J].中华传染病杂志,2018,36(6):366-369.
- [7] 张丽萍,张富南.黑热病 166 例病例流行病学与临床分析[J].寄生虫病与感染性疾病,2010,8(4):181-186.
- [8] 刘永峰,杨国嵘.成人黑热病 21 例误诊分析[J].卫生职业教育,2019,37(20):143-144.
- [9] 汪俊云,高春花.《黑热病诊断标准》解读[J].中国血吸虫病防治杂志,2017,29(5):541-543.
- [10] 张富南,肖宁,陈漪澜. rk39 免疫层析试纸条检测黑热病效果评价[J].中国热带医学,2008,8(5):710-711.
- [11] 陈曦阳,杨柳莹,赵仪,等.探讨骨髓检查和 rk39 试纸条方法对临床黑热病表现症患者检测效果[J].标记免疫分析与临床,2017,24(11):1252-1253.
- [12] CORDEIRO T A R, MARTINS H R, FRANCO D L, et al. Impedimetric immunosensor for rapid and simultaneous detection of chagas and visceral leishmaniasis for point of care diagnosis[J]. Biosens Bioelectron, 2020, 169(1):112573.
- [13] 管立人,高春花.利什曼病及其防治[J].中国寄生虫学与寄生虫病杂志,2018,36(4):418-425.
- [14] 金超,杜锡林,鲁建国.甲胎蛋白对索拉菲尼治疗进展期肝细胞癌的预后评价[J].现代肿瘤医学,2015,32(18):2705-2709.
- [15] HE C, PENG W, LIU X, et al. Post-treatment alpha-fetoprotein response predicts prognosis of patients with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(31):16557.
- [16] 熊书名,郭飞宇,杨军,等. AFP 在肝癌术后患者生存预后中的价值[J/CD]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2019, 8(5):444-447.
- [17] MA W J, WANG H Y, TENG L S. Correlation analysis of preoperative serum alpha-fetoprotein (AFP) level and prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC) after hepatectomy[J]. World J Surg Oncol, 2013, 11(1):212-230.
- [18] 甘雨,田娜娜,陈华辉,等.原发性肝癌患者 AFP 浓度与临床特点及预后的相关性[J].中华肿瘤防治杂志,2016,23(14):958-962.
- [19] MAHMUD N, JOHN B, TADDEI T H, et al. Pre-transplant alpha-fetoprotein is associated with post-transplant hepatocellular carcinoma recurrence mortality [J]. Clin Transplant, 2019, 33(7):13634.
- [20] 何运,罗嘉,陈攀,等.原发性肝癌患者 1838 例预后因素分析[J].肿瘤学杂志,2017,23(09):789-793.
- [21] 谭妮,郑海平,欧超.肝癌根治术治疗原发性肝癌患者的术后生存率及预后影响因素分析[J].现代肿瘤医学, 2019, 27(5):826-829.
- [22] GURAKAR A, MA M, GARONZIK-WANG J, et al. Clinicopathological distinction of low-AFP-secreting vs. high-AFP-secreting hepatocellular carcinomas [J]. Ann Hepatol, 2018, 17(6):1052-1066.
- [23] LI L, CHEN J, XU W, et al. Clinical characteristics of hepatocellular carcinoma patients with normal serum alpha-fetoprotein level: a study of 112 consecutive cases [J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2018, 14(5):336-340.

(收稿日期:2020-10-30 修回日期:2021-05-20)

(收稿日期:2020-09-04 修回日期:2021-05-30)