

· 特别报道 ·

肾综合征出血热防治专家共识

中华预防医学会感染性疾病防控分会, 中华医学会感染病学分会

[摘要] 肾综合征出血热是一种全球分布的急性自然疫源性疾病, 我国是肾综合征出血热的高发地区之一, 该病长期危害我国人民的生命健康。中华预防医学会感染性疾病防控分会和中华医学会感染病学分会组织全国多学科专家, 依据国内外的研究成果, 并结合专家的实践经验, 经充分讨论形成本共识, 共包含 17 条针对预防和临床重要问题的推荐意见, 旨在进一步规范肾综合征出血热的预防、诊断和治疗, 以提高防治效果。

[关键词] 肾综合征出血热; 防治; 专家共识

[中国图书资料分类号] R512.8

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2021)03-0193-10

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.03.001

Expert consensus on prevention and treatment of hemorrhagic fever with renal syndrome

Infectious Disease Prevention and Control Branch of Chinese Preventive Medicine Association; Society of Infectious Diseases of Chinese Medical Association

Corresponding author. GAO Zhi-liang, E-mail: gaozl@21cn.com; WANG Gui-qiang, E-mail: john131212@sina.com; LIAN Jian-qi, E-mail: lianjq@fmmu.edu.cn

[Abstract] Hemorrhagic fever with renal syndrome is an acute zoonosis with a global distribution. China is one of the regions with a high incidence of hemorrhagic fever with renal syndrome, which has long endangered the lives and health of the Chinese people. The Infectious Disease Prevention and Control Branch of Chinese Preventive Medicine Association and the Society of Infectious Diseases of Chinese Medical Association organized national multidisciplinary experts, based on domestic and international research results and combined with experts' practical experiences, to reach this consensus after thorough discussion. This consensus contains 17 recommendations for prevention and clinically important issues, aiming to further standardize the prevention, diagnosis, and treatment of hemorrhagic fever with renal syndrome to improve its prevention and treatment.

[Key words] hemorrhagic fever with renal syndrome; prevention and treatment; expert consensus

肾综合征出血热 (hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS) 又称流行性出血热, 是由汉坦病毒 (Hantavirus) 引起的以啮齿类动物为主要传染源的自然疫源性疾病。HFRS 呈世界性分布, 在亚洲和欧洲多个国家和地区流行, 病死率较高, 是全球关注的公共卫生问题^[1-4]。中国是 HFRS 的高发地区之一^[5], 为规范 HFRS 的预防、诊断和治疗, 在《全国流行性出血热防治方案(1997年)》^[6]、《流行性出血热诊断标准》(WS 278-2008)^[7]和《肾综合征出血热诊疗陕西省专家共识》(2019年)^[8]的基础上, 结合最新研究成果, 经基础、预防和临床专家讨论研究, 形成此共识。

专家共识以成人作为主要患者人群进行编写, 儿童、老年人、妊娠期妇女等特殊人群诊疗应根据患者具体情况个体化处理。专家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。在面对具体患者时, 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。

一、流行病学与预防

(一) 流行病学

HFRS 的传染源是汉坦病毒的宿主动物, 主要为鼠类啮齿动物^[3]。携带病毒的鼠尿、粪、唾液等污染环境, 可形成尘埃或气溶胶被易感者吸入, 这是传播的主要方式; 还可通过消化道、接触传播, 也可能存在虫媒传播; 孕妇感染后, 病毒可经胎盘感染胎儿^[9]。

根据国家卫生健康委员会全国法定传染病月报数据及文献资料, 自 1950 年至 2020 年底, 中国已累计报告 HFRS 患者 1 688 031 例, 其中死亡 48 260 例, 每年病死率波动于 0.60% ~ 13.97%, 总病死率 2.86%^[10]。我国各省、自治区、直辖市都有 HFRS 发病。HFRS 全年各月均有发病, 呈春季和秋冬季 2 个发病高峰。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态势。流行区隐性感染率可达 3.5% ~ 33%, 与当地流行强度有关^[11]。患者以青壮年为主, 男

[通信作者] 高志良, E-mail: gaozl@21cn.com; 王贵强, E-mail: john131212@sina.com; 连建奇, E-mail: lianjq@fmmu.edu.cn

女比例约为3:1,职业以农民占多数^[12-13],在田间劳作、清理杂草秸秆和野外活动时容易感染。实验室研究人员也有感染病例^[14]。近年来,HFRS的发病率在年龄<15岁和年龄>60岁的人群中有增加趋势^[15]。

汉坦病毒感染后能刺激机体产生较高水平的抗汉坦病毒抗体,可获得持久免疫^[16]。尽管HFRS患者IgG抗体水平每10年衰降25%,但30年后仍在疫苗接种人群2倍以上的高位水平,衰降幅度不足以影响人体对汉坦病毒的免疫保护^[11]。

(二) 预防

近年来,我国部分监测点鼠密度/鼠带病毒率还较高,HFRS暴发的可能性依然存在。科学防鼠、灭鼠可降低疫情暴发风险。在疫区野外活动及进行实验研究时,应加强个人防护。20世纪90年代起,包含汉滩型和汉城型汉坦病毒的双价灭活疫苗在我国开始被应用于临床。接种对象为流行区16~60岁人群。接种程序分为基础免疫和加强免疫,基础免疫2剂次(第0、14d),在1年后加强1剂^[15]。HFRS双价疫苗具有良好的免疫原性,基础免疫2剂后即可获得很高的中和抗体(姬鼠型100%,家鼠型84.21%)和荧光抗体(94.74%)阳转率^[17]。完成基础免疫后可获得较高抗体水平,但接种5年后抗体水平下降明显,接种5~10年下降40%,10~20年下降60%以上^[11]。按程序接种HFRS疫苗7~8年后保护率下降到90%以下,因此在每7~8年有必要再加强1次^[11, 18-19]。接种疫苗是预防HFRS的有效措施,提高疫区人群疫苗接种率可有效控制HFRS的发病^[20]。

推荐意见1: 接种疫苗是预防HFRS的有效措施。对疫区16~60岁人群,尤其是户外劳动者和从事汉坦病毒实验研究的人员,宜接种双价灭活疫苗。接种部位和方式为上臂外侧三角肌肌内接种,每次1.0 ml,0、14 d各接种1次,1年后应再加强免疫1次。

二、病原学与发病机制

(一) 病原学

汉坦病毒属于布尼亚病毒目(Bunyvirales)、汉坦病毒科(Hantaviridae)的正汉坦病毒属(Orthohantavirus)。汉坦病毒形态呈圆形或卵圆形,平均直径为120 nm,有脂质外膜。基因组系单股负链RNA,分为L、M和S 3个片段,分别编码病毒的RNA聚合酶、包膜糖蛋白和核衣壳蛋白^[21-22]。汉坦病毒对一般的有机溶剂和消毒剂敏感;60℃ 10 min、紫外线照射(照射距离为

50 cm,照射时间为1 h)以及⁶⁰Co照射也可灭活病毒。目前已发现有约24个血清型的汉坦病毒^[3, 23],我国流行的汉坦病毒主要有2型,即汉滩病毒(Hantaan virus, HTNV)和汉城病毒(Seoul virus, SEOV)。HTNV也称为I型病毒,引起的HFRS病情较重^[24];SEOV也称为II型病毒,引起的HFRS病情相对较轻。

(二) 发病机制

汉坦病毒具有泛嗜性,进入人体后,在血管内皮细胞、骨髓、肝、脾、肺、肾和淋巴结等组织中增殖,并释放入血引起病毒血症。HFRS发热期和低血压休克期患者血中可检出汉坦病毒RNA,且汉坦病毒RNA载量与病情严重程度相关^[25]。

HFRS属于严重的全身炎症反应性疾病,炎症因子风暴在发病过程中发挥了重要作用^[26-27]。汉坦病毒直接致细胞病变作用较弱,但可引起受感染细胞结构和功能障碍^[28]。汉坦病毒感染后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、细胞因子、炎症因子和补体等参与了致病过程^[29-30]。

血管内皮受损导致的血管通透性增加和出血是最基本的病理变化,小血管内皮损伤导致血管壁的通透性增加,从而引起血管渗漏、血浆外渗,产生组织水肿、血液浓缩、低血容量、低血压、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)、休克等一系列病理生理变化^[2, 31-33]。有效循环血量减少、肾血流量不足,导致肾小球滤过率下降;肾素-血管紧张素增加、肾小球微血栓形成、抗原抗体复合物引起的基底膜损伤和肾小管损伤也是肾衰竭的重要原因。

三、临床特征

潜伏期一般4~45 d,多为7~14 d。

典型病例病程分为5期,包括发热期、低血压休克期、少尿期、多尿期和恢复期。病情重者前3期可重叠,轻型病例可缺少低血压休克期或少尿期。

(一) 病程及临床表现

1. 发热期:急性起病,体温38.0℃~40.0℃,发热期一般持续4~6 d。大部分患者伴头痛、腰痛、眼眶痛、全身肌肉关节酸痛,部分患者有恶心、呕吐和腹痛等消化道症状。第2~3病日起,患者可出现眼结合膜及颜面部、颈部和上胸部皮肤充血、潮红。软腭、腭垂及咽后壁黏膜充血、出血,眼结合膜出血。双侧腋下、前胸和肩背部等皮肤出血,针刺部位可有瘀斑。常出现眼结合膜和颜

面部水肿，可有渗出性腹水、胸水和心包积液。大部分患者有肾区叩击痛。

2. 低血压休克期：发病第3~7病日，常见于HTNV引起的HFRS患者，休克发生率约为5%~20%，持续时间数小时至数日不等。表现为心慌气短、头昏无力、四肢发凉、脉搏细速、甚至意识障碍，渗出体征突出，出血倾向明显，可合并DIC，少部分患者发生呼吸衰竭。休克出现越早，持续时间越长，病情越严重。部分患者经积极抗休克治疗24h仍不能逆转，成为难治性休克。难治性休克预后极差，是HFRS死亡的主要原因之一。

3. 少尿期：一般出现于第5~8病日，持续时间约2~5d，少数可达2周以上。少尿或无尿为此期最突出的表现。部分患者可出现高血容量综合征、严重氮质血症、代谢性酸中毒及电解质紊乱。皮肤、黏膜出血常加重，可伴有呕血、咯血、便血、血尿、脑出血和肾脏出血等。严重氮质血症患者出现嗜睡、烦躁、谵妄、甚至抽搐、昏迷等表现。

4. 多尿期：多出现于第9~14病日，大多持续1~2周，少数可长达数月。随着肾功能恢复，尿量逐渐增多，尿毒症及其相关并发症减轻。大量排尿患者易发生脱水、低血钾和低血钠，甚至发生二次休克而引起继发性肾损伤，重者可危及生命。

5. 恢复期：多数患者病后第3~4周开始恢复，恢复期1~3月，少数重症患者恢复时间较长，但很少超过6个月。肾脏功能逐渐好转，精神、食欲和体力亦逐渐恢复。少部分患者遗留有高血压。个别患者可遗留有慢性肾功能不全。

(二) 特殊人群疾病特征

1. 儿童HFRS：发病率低，约占HFRS发病总人数的10%^[34]。儿童HFRS全身中毒症状轻，临床表现不典型，可有消化系统、心脏、肺脏等损伤^[35]。儿童HFRS出血倾向和低血压休克较少，恢复快，预后较好^[36]。疫区儿童如有发热症状，行汉坦病毒IgM抗体检测和肾脏B超检查，有助于其HFRS的早期诊断。

2. 老年人HFRS：早期临床表现不典型，多为中、低热，少数患者无明显发热。老年人HFRS患者常合并其他基础疾病，易出现并发症，重型及危重型发生率高，病情重，恢复慢，病死率高^[37]。

3. 妊娠合并HFRS：妊娠期妇女患HFRS病情常较重，容易出现并发症，部分患者可因流产、死胎、DIC、阴道大出血而死亡^[38]。汉坦病毒可通过胎盘垂直传播使胎儿宫内感染，可导致流产、

死胎^[39-40]。

四、诊断

(一) 实验室诊断

1. 血常规：早期白细胞总数正常或偏低，第3~4病日后多明显增高。中性粒细胞比率升高，异型淋巴细胞增多。血小板计数在第2病日开始减低。多有血液浓缩，红细胞计数和血红蛋白明显上升。

2. 尿常规：在第2~4病日即可出现尿蛋白，且迅速增加，早期尿蛋白为“+”至“++”，重症患者可达“+++”至“++++”，在少尿期达高峰，可在多尿期和恢复期转阴。重症患者尿中可出现大量红细胞、透明或颗粒管型，肉眼血尿，有时可见膜状物。

3. 血生化检查：血尿素氮、血肌酐在发热期和低血压休克期即可上升，少尿期达高峰，估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)明显降低。心肌酶谱改变较为常见。ALT、总胆红素轻、中度升高，血清白蛋白降低。降钙素原可轻度升高。

4. 凝血和出血系列检查：HFRS合并DIC主要见于低血压休克期和少尿期。诊断标准参照中国弥散性血管内凝血诊断积分系统(CDSS)^[41]。DIC是一个复杂的动态病理过程，检验结果只反映这一过程的某一瞬间，动态检测和评分更有利于DIC的诊断。

5. 血清学检查：汉坦病毒特异性IgM抗体阳性可以确诊为现症或近期感染。但检测阴性亦不能排除HFRS，检测阴性的疑似病例可每日或隔日重复检测。随着病程进展，IgM检出率明显增加，第4~6病日阳性率超过90%，第7病日接近100%。少部分临床病例症状不典型，但特异性IgM抗体阳性。抗体检测方法包括ELISA法、免疫荧光法和免疫层析法等，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。

6. 病原学检查：血清汉坦病毒RNA检测具有重要的临床意义^[42]。HFRS患者发病1周内血清汉坦病毒RNA的阳性检出率近乎100%^[43]。HFRS患者发热期和低血压休克期病毒载量明显高于少尿期，多尿期或恢复期检测多为阴性。荧光实时定量RT-PCR检测汉坦病毒灵敏度高，具有良好的线性关系和特异性、重复性^[44-45]；目前，国内尚缺乏商品化的临床检测试剂盒。

(二) 影像学诊断

1. 超声检查：观察肾脏的改变有助于HFRS

的早期诊断。超声检查主要表现为肾脏肿大且形态饱满,实质回声明显增粗、增强,肾髓质锥体回声减低,肾包膜与肾实质易分离,严重患者可有包膜下积液。超声检查有助于发现肾破裂、腹水、胸腔积液和肺水肿。

2. 放射影像学检查:一般行胸部CT检查,危重患者可在床旁拍摄胸部X线片。肺水肿较为常见,肺水肿在低血压休克期发生率为47%,在少尿期的发生率可达68%^[46]。有神经精神系统症状的患者可行头颅CT检查,有助于脑出血的诊断。

(三) 心电图检查

HFRS患者心电图异常较为普遍,以窦性心律失常和ST-T改变最常见,在少尿期和多尿期易发生窦性心动过缓。

(四) 临床诊断

根据流行病学史,临床表现及实验室检查,可分为疑似病例、临床诊断病例和确诊病例^[7]。

推荐意见2:具有以下特征者,可诊断为疑似病例。(1)发病前2个月内有疫区旅居史,或有鼠类或其排泄物、分泌物等的接触史;(2)有发热、乏力、恶心等消化道症状;(3)颜面、颈部和胸部皮肤潮红,有头痛、腰痛和眼眶痛等症状,球结膜充血、水肿,皮肤粘膜出血点,有肾区叩击痛等体征;(4)不支持其他发热性疾病诊断者。

推荐意见3:疑似病例出现下列表现之一者,为临床诊断病例。(1)血常规白细胞计数增高和血小板计数减低,出现异型淋巴细胞,血液浓缩;(2)有尿蛋白、尿中膜状物、血尿、血肌酐升高、少尿或多尿等肾损伤表现;(3)低血压休克;(4)典型病程有发热期、低血压休克期、少尿期、多尿期和恢复期等5期经过。

推荐意见4:确诊病例需在疑似或临床诊断基础上,血清特异性IgM抗体阳性,或从患者标本中检出汉坦病毒RNA,或恢复期血清特异性IgG抗体滴度比急性期有4倍以上增高,或从患者标本中分离到汉坦病毒。

(五) 早期识别重症病例的预警指征

HFRS患者发病早期的部分临床表现和实验室检测结果可作为识别重症病例的预警指征^[8, 38, 47-49],包括:(1)持续高热,发热超过1周;(2)严重恶心、呕吐等消化道症状;(3)烦躁不安、谵妄等精神异常或意识障碍;(4)球结膜重度水肿;(5)白细胞计数 $> 30 \times 10^9/L$,血小板计数 $< 20 \times 10^9/L$,血清白蛋白 $< 15 g/L$ 。出现上述重症预警指征时,应密切监测患者生命体征,尽早发现低血压休克、呼吸衰竭和大出血等,并及时处置;同时动态监

测血常规、血清白蛋白等实验室指标。休克的严重程度及持续时间、脏器出血、昏迷和ARDS可作为重症HFRS患者预后的独立影响因素^[50-52]。

推荐意见5:重症预警指征为,体温为 $40^\circ C$ 以上或热程超过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 $> 30 \times 10^9/L$,血小板计数 $< 20 \times 10^9/L$,血清白蛋白低于 $15 g/L$ 。

推荐意见6: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。

(六) 临床分型 按病情轻重可分为4型。

1. 轻型:体温 $39^\circ C$ 以下,有皮肤黏膜出血点,尿蛋白为“+”至“++”,无少尿和低血压休克。

2. 中型:体温 $39^\circ C \sim 40^\circ C$,球结膜水肿明显,皮肤、黏膜有明显瘀斑,病程中出现过收缩压低于 $90 mmHg$ ($1 mmHg=0.133 kPa$)或脉压差小于 $30 mmHg$,少尿,尿蛋白“++”至“+++”。

3. 重型:体温 $40^\circ C$ 以上,有神经系统症状,休克,少尿达5d或无尿2d以内。

4. 危重型:在重型基础上出现下列情况之一者,难治性休克,重要脏器出血,无尿2d以上,其他严重合并症如心力衰竭、肺水肿、呼吸衰竭、昏迷、继发严重感染。

五、治疗

(一) 治疗原则

早发现、早诊断、早治疗,结合我国各级医疗机构的救治能力,建议在就近的二级或三级医院治疗。以液体疗法和对症支持治疗为主,休克、少尿、出血和其他脏器损伤的防治是救治成功的关键。低血压休克患者宜就地组织抢救,减少搬运。重症患者病情复杂,病死率高,转入感染病专科或综合ICU可得到更好的救治。儿童、老年人、妊娠期妇女等特殊人群应根据其特点进行个体化处理。

(二) 治疗要点

1. 一般处理:卧床休息,鼓励患者进食清淡易消化的食物,每日摄入糖量不低于 $150 \sim 200 g$,以保证热量。发热期高热患者以物理降温为主。对乙酰氨基酚等退热药物可引起患者出汗,有可能加重有效循环血量不足,应慎用。阿司匹林和布洛芬有明显的抗血小板作用,可增加出血风险,应避免使用^[53-54]。积极预防、尽早诊断和治疗有助于控制继发感染。根据病原学结果合理选择抗菌药物,抗菌治疗应遵循抗菌药物使用的一般原

则, 避免使用氨基糖苷类等肾毒性药物。

推荐意见 7: 发热期患者以物理降温为主, 应避免使用阿司匹林、布洛芬退热, 慎用对乙酰氨基酚等发汗、退热药物。

2. 液体治疗: 液体治疗是维持 HFRS 患者血压稳定, 水、电解质和酸碱平衡的基本措施。在抗休克过程中, 过量的液体输入可加重心肺负荷, 亦可导致急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI)。在 AKI 患者中, 过度限制输液、快速或早期过量清除体液也可能导致低血容量和复发性肾损伤^[55]。因此, 应根据患者心肺负荷和肾脏功能调整输液量, 以维持液体平衡^[56]。依据病程分期, 选择补液种类、补液量。发热期和低血压休克期以平衡盐、生理盐水等晶体液为主。发热期每日输液 1000 ~ 2000 ml, 补充血管外渗液体和维持出入量平衡, 预防和减少休克发生; 低血压休克期补液量根据休克救治具体情况调整; 少尿期应限制补液量, 量出为入, 防治高血容量和心力衰竭、肺水肿等并发症; 多尿期补液量应少于出量。

推荐意见 8: 液体治疗是 HFRS 的基础治疗。补液种类、补液量及疗程依据病程和病情变化进行调整。

3. 液体复苏: 液体复苏是抢救 HFRS 休克的首要措施。应在 1 h 内快速输入液体 1000 ml, 如血压回升至基本正常, 其后 2 h 内输液 1000 ml。注意根据血压、平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP)、血红蛋白量、末梢循环、组织灌注及尿量的动态变化, 动态调整输液量和输液速度。血压基本稳定后仍然需要维持输液, 每小时为 200 ~ 300 ml, 直至血压稳定 6 h 以上。国际多中心随机对照临床试验表明, 脓毒性休克 (septic shock) 液体复苏时首选晶体液或胶体液, 对患者病死率无影响^[57]。Bansal 等^[58]对多项多中心随机对照研究^[59-63]的分析显示, 初始液体复苏选用晶体液与胶体液对脓毒症患者 28 ~ 30 d 的病死率无影响。由于 HFRS 休克常伴有严重的渗出症状, 所以胶体液对于治疗 HFRS 休克具有重要作用。HFRS 休克治疗推荐以平衡盐等晶体液为主, 也需要输注白蛋白、血浆和低分子右旋糖酐等胶体液^[64]。

液体复苏主要目标: ①收缩压达 90 ~ 100 mmHg; ② MAP 达 65 mmHg 以上; ③心率 < 100 次/min; ④微循环障碍纠正, 动脉血乳酸值 < 2 mmol/L; ⑤血红蛋白和红细胞压积接近正常。有监护条件的单位可开展中心静脉压和连续心输出量 (continuous cardiac output, CCO) 动态监测, 也可联合被动抬腿试验、床旁心肺超声、无创 CCO 监测等措施评

估容量状态。

推荐意见 9: 液体复苏是抗休克治疗的首要措施。液体复苏选用复方醋酸钠林格液、乳酸钠林格液等晶体液和人血白蛋白、新鲜血浆等胶体液, 以晶体液为主。先快后慢, 成人 2 ~ 3 h 输注约 3000 ml 液体。根据血压、MAP、血红蛋白、乳酸、末梢循环及尿量变化, 调整输液量和输液速度。

4. 血管活性药物: 休克患者在快速充分液体复苏 (成人 2 ~ 3 h 输注 3000 ml 液体) 血压不能恢复或恢复后血压再次下降者, 应及时使用血管活性药物, 以维持血压, 保障重要脏器的血液供应, 避免加重组织水肿。去甲肾上腺素和多巴胺均可升高 MAP, 与多巴胺相比, 去甲肾上腺素对心率和每搏量的影响较小, 能更有效地改善脓毒性休克患者的低血压状态^[65]。借鉴脓毒症休克治疗原则, 建议 HFRS 休克患者首选去甲肾上腺素, 对于快速性心率失常风险低或心动过缓的患者, 可将多巴胺作为替代药物^[66]。去甲肾上腺素的成人常用量, 开始以 8 ~ 12 $\mu\text{g}/\text{min}$ 速度静脉滴注, 可根据血压调整滴速; 维持量为 2 ~ 4 $\mu\text{g}/\text{min}$, 必要时可增加。

推荐意见 10: 休克患者液体复苏效果不佳时可使用血管活性药物。成人患者 2 ~ 3 h 输注超过 3000 ml 液体血压不能恢复或恢复后血压再次下降者, 可选用血管活性药物, 首选去甲肾上腺素, 剂量开始以 8 ~ 12 $\mu\text{g}/\text{min}$ 速度静脉滴注, 根据血压调整滴速, 维持量为 2 ~ 4 $\mu\text{g}/\text{min}$ 。

5. 糖皮质激素: 糖皮质激素有强大的抗炎作用, 但也会引起免疫抑制等不良反应, 应权衡利弊, 慎重使用。发热期渗出症状明显的患者可使用糖皮质激素抗炎, 以减少渗出。HFRS 患者早期使用糖皮质激素在降低病死率方面无明显差异, 但可减少因休克导致的死亡^[67]。随机对照研究显示, 糖皮质激素对治疗脓毒症休克有显著作用^[68-69]。HFRS 休克缺乏相关随机对照研究, 可参考脓毒症休克治疗, 在血流动力学目标不能达到时, 可以使用糖皮质激素。可用氢化可的松 100 mg, 静脉滴注, 1 ~ 2 次/d; 地塞米松 5 ~ 10 mg, 肌内注射或静脉滴注, 1 ~ 2 次/d; 甲泼尼龙 20 ~ 40 mg, 静脉滴注, 1 ~ 2 次/d; 疗程根据患者的病情而定, 通常使用 3 ~ 5 d, 一般不超过 7 d。

推荐意见 11: 慎用糖皮质激素。出现重症预警指征或休克的患者, 可使用氢化可的松等糖皮质激素。氢化可的松 100 mg 静脉滴注, 1 ~ 2 次/d; 疗程通常 3 ~ 5 d, 一般不超过 7 d。

6. 抗病毒: 汉坦病毒感染尚无特效抗病毒药

物,发病早期可选用利巴韦林抗病毒治疗。利巴韦林按每日10~15 mg/kg,分2次加入10%葡萄糖注射液250 ml中静脉滴注,每日总量不超过1500 mg,疗程一般不超过7 d。一项前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照的临床试验证明,静脉注射利巴韦林治疗HFRS,可显著降低进入少尿期和出血的风险,明显降低病死率^[70]。一项韩国的回顾性研究认为,早期使用利巴韦林可降低少尿发生率,降低透析需求^[71]。一项荟萃分析提示在HFRS病程早期应用利巴韦林后,可以提高HFRS患者存活率,但在汉坦病毒肺综合征患者中使用利巴韦林并不能降低病死率^[72]。

推荐意见 12: 发病早期患者可选用利巴韦林抗病毒治疗。利巴韦林按每日10~15 mg/kg,分2次加入10%葡萄糖注射液250 ml中静脉滴注,每日总量不超过1500 mg,疗程不超过7 d。

7. 促进利尿:利尿剂被广泛应用于严重AKI患者,不会增加肾衰竭患者的病死率^[73]。利尿剂可减轻AKI患者的容量负荷,有利于延缓使用肾脏替代治疗的时间^[74]。HFRS少尿期患者可使用利尿剂,首选呋塞米,宜从小剂量开始,以20~40 mg静脉推注,若2~4 h未排尿,可加大呋塞米用量至100~200 mg/次,每日2~4次。根据前1 d的尿量决定当日利尿剂用量,使每日尿量达约2000 ml即可,呋塞米总量通常不超过800 mg/d。托拉塞米等利尿药物也可使用。曾发生休克的患者,宜在血压稳定12~24 h后开始利尿,过早利尿可能会出现血压再次下降,甚至休克。

推荐意见 13: 少尿患者可使用利尿剂治疗。有休克的患者血压稳定12~24 h后开始利尿。利尿剂首选呋塞米,从小剂量开始,20~200 mg/次,每4~24 h一次,每日总量不超过800 mg。

8. 血液净化:血液净化治疗主要包括间歇性血液透析(intermittent hemodialysis, IHD)和连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT),不具备上述条件的医院,可使用腹膜透析。血清肌酐上升至基础值300%以上或 $\geq 353.6 \mu\text{mol/L}$,或尿量 $< 0.3 \text{ ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$,持续24 h以上或无尿 $> 12 \text{ h}$ (即AKI 3级),AKI合并高分解代谢者(每天BUN上升 $\geq 10.5 \text{ mmol/L}$,血清肌酐上升 $\geq 76.8 \mu\text{mol/L}$)即可考虑行血液净化治疗^[75]。HFRS患者透析指征:少尿超过3 d或无尿1 d,经利尿治疗无效;尿量增加缓慢,氮质血症日趋严重,血尿素氮 $> 30 \text{ mmol/L}$;高血容量综合征伴肺水肿、脑水肿、尿毒症脑病等,可与药物治疗同时进行;严重电解质紊乱(血钾离子 $> 6.5 \text{ mmol/L}$,

血钠离子 $> 160 \text{ mmol/L}$ 或血钠离子 $< 125 \text{ mmol/L}$)。血液净化无绝对禁忌症,相对禁忌症主要包括:休克或收缩压低于80 mmHg,有严重出血或出血倾向,严重心肺功能不全,极度衰弱等,需权衡利弊后决定是否启动血液净化治疗。常见并发症:出血、凝血、溶血、低血压休克、失衡综合征、发热等。

目前IHD仍是最常用的血液净化治疗方式,根据患者氮质血症、血钾水平和血容量,以及分解代谢程度,选择每日或隔日透析1次,每次3~4 h。CRRT对血液动力学影响小,溶质清除率高,可清除炎性介质,适用于血流动力学不稳定、不宜搬动的危重HFRS患者。但是,CRRT可引起营养成分丢失,治疗药物被清除。无严重凝血机制紊乱的少尿期患者,可考虑普通肝素或低分子肝素抗凝;存在严重凝血机制紊乱者,建议使用枸橼酸体外抗凝或无抗凝剂方案^[76]。CRRT中需定期监测动脉血气、血常规、肾功、电解质及凝血指标。

推荐意见 14: 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IHD。血流动力学不稳定、不宜搬动的危重型患者优先选用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。

9. 出血的预防和治疗:HFRS病程中多个重要脏器都有可能发生出血,是患者死亡的原因之一,主要依靠内科止血。消化道大出血较为常见,可参照《急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2018,杭州)》^[77]进行治疗。肾破裂合并肾包膜下出血多发生于重型或危重型患者,超声和CT检查可明确肾破裂出血部位、类型和程度,此类患者常伴有血小板计数减少,凝血功能差,组织器官水肿,选择内科保守治疗或介入止血治疗。可选用2~3种止血药物联合,待出血停止后逐渐停药。一般需绝对卧床休息2~4周,过早下床活动会诱发再度出血。HFRS患者颅内出血主要有脑实质出血和蛛网膜下腔出血,病情凶险,预后差。疑诊颅内出血者应尽快行头颅CT检查,蛛网膜下腔出血者腰椎穿刺可见血性脑脊液;须警惕少数脑出血患者并发脑疝。肺部出血可试用垂体后叶素治疗,必要时可行支气管镜检查和治疗。

HFRS患者血小板减少的同时,常伴有出血倾向,参照美国输血协会输注血小板的原则^[78],建议血小板计数 $\leq 20 \times 10^9/\text{L}$ 时,输注血小板悬液治疗,预防出血。在大出血的情况下,即使血小板计数为 $20 \times 10^9/\text{L} \sim 50 \times 10^9/\text{L}$,也应输注血小板悬液。

推荐意见 15: 出现肾脏破裂、颅内出血、消化道大出血、肺部出血、阴道出血等出血情况时以内科治疗为主。内科治疗效果不佳,有介入治疗适应证者可行介入止血治疗。

推荐意见 16: 当患者血小板计数 $\leq 20 \times 10^9/L$ 伴出血倾向,建议输注血小板悬液。有活动性出血时,即使血小板计数为 $20 \times 10^9/L \sim 50 \times 10^9/L$,也应输注血小板悬液。

10. 综合救治: 控制液体总量和含钠液的输入可预防继发性肺水肿,血液透析和利尿对治疗肺水肿有效。患者出现气促,呼吸频率 $RR \geq 30$ 次/min,静息状态下指氧饱和度 $\leq 93\%$;氧合指数(FiO_2) ≤ 300 mmHg,应考虑是否有呼吸衰竭和/或 ARDS,依据病情和治疗效果行吸氧、高流量氧疗或呼吸机辅助呼吸。对 $FiO_2 \leq 200$ mmHg者,尽早使用无创或有创机械通气。少数患者在肾衰竭、休克和大出血的基础上,可发生 ARDS、意识障碍、心力衰竭,甚至多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。此类患者病情危重,变化快,病死率高,救治过程复杂、难度大,需要先进、完善的救治设施、设备和高水平的医疗护理团队,建议在二级医院综合 ICU 或三级医院救治。

推荐意见 17: 患者出现 ARDS、意识障碍、MODS 等危重症表现,建议在二级医院 ICU 或三级医院治疗。

六、出院标准

1. 主要症状消失,可下床活动,无缺氧表现,尿量基本恢复正常。

2. 血常规正常或仅有轻度贫血,尿常规正常或仅有少量尿蛋白,生化指标基本正常,心电图大致正常。

七、待解决的问题

1. 16 岁以下和 60 岁以上人群的疫苗接种。

2. 汉坦病毒的临床快速检测方法。

3. 血管损伤及血管渗漏的发生机制。

4. HFRS 难治性休克的治疗方法。

5. 肾脏损伤修复的治疗方法。

6. HFRS 肺损伤机制,以及如何提高呼吸衰竭的治愈率。

7. HFRS 凝血紊乱的发生机制,以及如何减少内脏出血发生率。

起草小组专家: 黄长形(空军军医大学唐都医院感染科)、姜泓(空军军医大学唐都医院感

染科)、白雪帆(空军军医大学唐都医院感染科)、张复春(广州医科大学附属市八医院感染病中心)、林炳亮(中山大学附属第三医院感染科)、王世文(中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所)、贾战生(西安国际医学中心医院感染肝病中心)、王敬军(陕西省疾病预防控制中心)、刘静(中山大学附属第三医院感染科)、党双锁(西安交通大学第二附属医院感染科)、赵英仁(西安交通大学第一附属医院感染科)、窦晓光(中国医科大学附属盛京医院感染科)、崔富强(北京大学公共卫生学院)、张文宏(复旦大学附属华山医院感染科)、连建奇(空军军医大学唐都医院感染科)、王贵强(北京大学第一医院感染科)、高志良(中山大学附属第三医院感染科)

参与共识制定的专家(按姓氏拼音排序):

杜德伟(空军军医大学唐都医院肾脏内科)、杜虹(空军军医大学唐都医院感染科)、樊万虎(西安交通大学第一附属医院感染科)、傅恩清(空军军医大学唐都医院呼吸和危重医学科)、郝春秋(空军军医大学唐都医院感染科)、郝森旺(空军军医大学唐都医院血液科)、黄玉仙(复旦大学附属华山医院感染科)、李红兵(渭南市中心医院感染性疾病科)、李进(深圳市第三人民医院办分室)、李沛(空军军医大学唐都医院感染科)、李兴旺(首都医科大学附属北京地坛医院感染性疾病诊疗中心)、李亚绒(西安市儿童医院感染科)、李燕平(陕西省传染病院感染科)、李用国(重庆医科大学附属第一医院感染科)、李智伟(中国医科大学附属盛京医院感染科)、刘海玲(咸阳市中心医院感染科)、刘洪艳(沈阳市第六人民医院感染科)、刘拉羊(西安交通大学第二附属医院感染科)、刘小莹(咸阳市中心医院感染科)、刘正稳(西安交通大学第一附属医院感染科)、马立宪(山东大学齐鲁医院感染病科)、宁博(宝鸡市中心医院感染科)、王峰(吉林大学第一医院感染症科)、王九萍(空军军医大学西京医院感染性疾病科)、王凯(山东大学齐鲁医院肝病科)、王临旭(空军军医大学唐都医院感染科)、王平忠(空军军医大学唐都医院感染科)、王雪莲(中国医科大学附属盛京医院感染科)、徐志凯(空军军医大学基础医学院微生物与病原生物学教研室)、易建华(华中科技大学同济医学院附属协和医院感染性疾病科)、张鸿(陕西省人民医院感染性疾病科)、张颖(空军军医大学唐都医院感染科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

【参考文献】

- [1] Wu J, Wang DD, Li XL, *et al.* Increasing incidence of hemorrhagic fever with renal syndrome could be associated with livestock husbandry in Changchun, northeastern China [J/OL]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14:301 (2014-06-03) [2021-02-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4050097/pdf/1471-2334-14-301.pdf>.
- [2] 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 (2016-02-03) [2021-02-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4737898/pdf/fcimb-06-00001.pdf>.
- [3] Jiang H, Zheng X, Wang L, *et al.* Hantavirus infection: a global zoonotic challenge [J]. *Virol Sin*, 2017, 32(1):32-43. DOI: 10.1007/s12250-016-3899-x.
- [4] Schmaljohn C, Hjelle B. Hantaviruses: a global disease problem [J]. *Emerging Infect Dis*, 1997, 3(2):95-104. DOI: 10.3201/eid0302.970202.
- [5] Sun L, Zou LX. Spatiotemporal analysis and forecasting model of hemorrhagic fever with renal syndrome in mainland China [J]. *Epidemiol Infect*, 2018, 146(13):1680-1688. DOI: 10.1017/S0950268818002030.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 全国流行性出血热防治方案[EB/OL]. (1997-02-04) [2021-02-24]. <https://law.lawtime.cn/d490579495673.html>.
- [7] 中华人民共和国卫生部. WS 278-2008 流行性出血热诊断标准[S]. 北京: 中国标准出版社, 2008:1-11.
- [8] 陕西省卫生健康委员会, 空军军医大学唐都医院. 肾综合征出血热诊疗陕西省专家共识[J]. *陕西医学杂志*, 2019, 48(3):275-288. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2019.03.001.
- [9] 杨为松, 张文彬, 白雪帆, 等. 流行性出血热病毒抗原在感染胎儿脏器中分布的研究[J]. *中华传染病杂志*, 1988, 6(2):128-129.
- [10] 陈化新. 中国肾综合征出血热20世纪取得的成就与展望[J]. *中国媒介生物学及控制杂志*, 2001, 12(5):388-396. DOI: 10.3969/j.issn.1003-4692.2001.05.025.
- [11] 王敬军, 魏菁, 马长安, 等. 肾综合征出血热自然感染和人工免疫后的抗体形成[J]. *中华疾病控制杂志*, 2014, 18(5):387-390. DOI: CNKI:SUN:JBKZ.0.2014-05-006.
- [12] 黄立勇, 周航, 殷文武, 等. 2010年中国肾综合征出血热监测及疫情分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(7):685-691.
- [13] Zhang S, Wang S, Yin W, *et al.* Epidemic characteristics of hemorrhagic fever with renal syndrome in China, 2006-2012 [J/OL]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14:384 (2014-07-01) [2021-02-24]. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-384>.
- [14] 尹萍, 李志军. 实验室人员因动物实验感染流行性出血热九例[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2007, 25(7):428-429. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2007.07.019.
- [15] 马超锋, 余鹏博, 李恒新, 等. 中国肾综合征出血热流行现状及免疫策略[J]. *中华预防医学杂志*, 2014, 48(12):1039-1042. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2014.12.004.
- [16] 陈桂兴, 刘淑芳. 肾综合征出血热特异性抗体调查研究[J]. *中国媒介生物学及控制杂志*, 2002, 13(3):210-211. DOI: 10.3969/j.issn.1003-4692.2002.03.018.
- [17] 邢玉芳, 李德新, 王世文. 肾综合征出血热疫苗研究进展及免疫效果评价[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2008, 22(1):68-70. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2008.01.024.
- [18] Yu PB, Tian HY, Ma CF, *et al.* Hantavirus infection in rodents and haemorrhagic fever with renal syndrome in Shaanxi province, China, 1984-2012 [J]. *Epidemiol Infect*, 2015, 143(2):405-411. DOI: 10.1017/S0950268814001009.
- [19] 王敬军, 魏战臻, 魏菁, 等. 陕西省肾综合征出血热疫区人群国产疫苗免疫远期效果分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(3):309-312.
- [20] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2006.04.043.
- [21] Hall PR, Leitão A, Ye C, *et al.* Small molecule inhibitors of hantavirus infection [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(23):7085-7091. DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.09.092.
- [22] Avšič-Županc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 21S:e6-e16. DOI: 10.1111/1469-0691.12291.
- [23] Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever [J]. *J Infect Dis*, 1978, 137(3):298-308. DOI: 10.1093/infdis/137.3.298.
- [24] Song G. Epidemiological progresses of hemorrhagic fever with renal syndrome in China [J]. *Chin Med J*, 1999, 112(5):472-477.
- [25] Yi J, Xu Z, Zhuang R, *et al.* Hantaan virus RNA load in patients having hemorrhagic fever with renal syndrome: correlation with disease severity [J]. *J Infect Dis*, 2013, 207(9):1457-1461. DOI: 10.1093/infdis/jis475.
- [26] Garanina E, Martynova E, Davidyuk Y, *et al.* Cytokine storm combined with humoral immune response defect in fatal hemorrhagic fever with renal syndrome case, Tatarstan, Russia [J]. *Viruses*, 2019, 11:601. DOI: 10.3390/v11070601.
- [27] Khaihoullina SF, Levis S, Morzunov SP, *et al.* Serum cytokine profiles differentiating hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome [J]. *Front Immunol*, 2017, 8:567. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00567.
- [28] 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作用[J]. *中华传染病杂志*, 1994, 12(3):131-133. DOI: 10.1007/BF02007173.
- [29] 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- α [J]. *Virology*, 2008, 380(1):52-59. DOI: 10.1016/j.virol.2008.07.002.
- [30] 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. DOI: 10.1177/147323001204000227.
- [31] Gavrilovskaya IN, Gorbunova EE, Mackow NA, *et al.* Hantaviruses direct endothelial cell permeability by sensitizing cells to the vascular permeability factor VEGF, while angiotensin 1 and sphingosine 1-phosphate inhibit hantavirus-directed permeability [J]. *J Virol*, 2008, 82(12):5797-5806. DOI: 10.1128/JVI.02397-07.
- [32] Gorbunova EE, Gavrilovskaya IN, Pepini T, *et al.* VEGFR2 and Src kinase inhibitors suppress Andes virus-induced endothelial cell permeability [J]. *J Virol*, 2011, 85(5):2296-2303. DOI: 10.1128/JVI.02319-10.
- [33] Hayasaka D, Maeda K, Ennis FA, *et al.* Increased permeability of human endothelial cell line EA.hy926 induced by hantavirus-specific cytotoxic T lymphocytes [J]. *Virus Res*, 2007, 123(2):120-127. DOI: 10.1016/j.virusres.2006.08.006.
- [34] Dzagurova TK, Tkachenko EA, Ishmukhametov AA, *et al.* Severe hantavirus disease in children [J]. *J Clin Virol*, 2018, 101:66-68. DOI: 10.1016/j.jcv.2018.01.018.
- [35] 马宏伟, 乜铁建, 马永涛, 等. 小儿肾综合征出血热临床特征分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2014, 16(11):1091-1095. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.11.003.
- [36] 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. DOI: 10.1007/s00467-019-04215-9.
- [37] 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. DOI: 10.3760/

- j.issn:1000-6680.2005.03.021.
- [38] 白雪帆, 徐志凯. 肾综合征出血热[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013:192-193.
- [39] 杨为松, 白宪光, 张文彬, 等. 流行性出血热病毒经人体胎盘传播及其在人胎部分脏器定位的研究[J]. 中国公共卫生学报, 1987, 6(2):85-89. DOI: CNKI:SUN:ZGGW.0.1987-02-011.
- [40] Lu DH, Jiang H, Lian JQ. Hantavirus infection during pregnancy[J]. Virol Sin, 2020, 19:1-9. DOI: 10.1007/s12250-020-00300-8.
- [41] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 弥散性血管内凝血诊断中国专家共识(2017年版) [J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(5):361-363. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.05.001.
- [42] 姜泓, 王丽梅, 杜虹, 等. 汉坦病毒感染患者血清病毒RNA的临床意义[J]. 病毒学报, 2020, 36(2):322-327. DOI: 10.13242/j.cnki.bingduxuebao.003628.
- [43] 邱建明, 董泽平, 杭长寿, 等. 应用反转录-套式PCR方法检测肾综合征出血热病人血清中的汉坦病毒特异性RNA. 病毒学报, 1997, 13(2):119-125.
- [44] Pang Z, Li A, Li J, et al. Comprehensive multiplex one-step real-time TaqMan qRT-PCR assays for detection and quantification of hemorrhagic fever viruses [J]. PLoS One, 2014, 9(4):e95635 (2014-04-21) [2021-02-24]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095635>.
- [45] Jiang W, Yu HT, Zhao K, et al. Quantification of Hantaan virus with a SYBR green I-based one-step qRT-PCR assay [J/OL]. PLoS One, 2013, 8(11):e81525 (2013-11-21) [2021-02-24]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081525>.
- [46] 魏玉兰, 王其军, 李爱玲, 等. 肾综合征出血热肺水肿的CT诊断价值[J]. 转化医学电子杂志, 2016, 3(2):21-22. DOI: CNKI:SUN:ZHDZ.0.2016-02-009.
- [47] 刘泽富, 白雪帆, 何文革, 等. 肾综合征出血热 2263 例[J]. 中华传染病杂志, 2003, 21(5):365-368. DOI: 10.3760/j.issn:1000-6680.2003.05.024.
- [48] Wang M, Wang J, Wang T, et al. Thrombocytopenia as a predictor of severe acute kidney injury in patients with Hantaan virus infections [J]. PLoS One, 2013, 8(1):e53236 (2013-01-02) [2021-02-24]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053236>.
- [49] Kim YO, Yoon SA, Ku YM, et al. Serum albumin level correlates with disease severity in patients with Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome [J]. J Korean Med Sci, 2003, 18(5):696-700. DOI: 10.3346/jkms.2003.18.5.696.
- [50] Du H, Li J, Jiang W, et al. Clinical study of critical patients with hemorrhagic fever with renal syndrome complicated by acute respiratory distress syndrome [J/OL]. PLoS One, 2014, 9(2):e89740 (2014-02-24) [2021-02-24]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089740>.
- [51] Du H, Wang PZ, Li J, et al. Clinical characteristics and outcomes in critical patients with hemorrhagic fever with renal syndrome [J/OL]. BMC Infect Dis, 2014, 14:191 (2014-04-08) [2021-02-24]. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-191>.
- [52] Du H, Li J, Yu HT, et al. Early indicators of severity and construction of a risk model for prognosis based upon laboratory parameters in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome [J]. Clin Chem Lab Med, 2014, 52(11):1667-1675. DOI: 10.1515/cclm-2014-0016.
- [53] El-Mashad AE, El-Mahdy H, El Amrousy D, et al. Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates [J]. Eur J Pediatr, 2017, 176(2):233-240. DOI: 10.1007/s00431-016-2830-7.
- [54] Driver B, Marks DC, van der Wal DE. Not all (N)SAID and done: effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol intake on platelets [J]. Research and practice in thrombosis and haemostasis, 2019, 4(1):36-45. DOI: 10.1002/rth2.12283.
- [55] 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. DOI: 10.1038/nrneph.2013.232.
- [56] Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, et al. Fluid balance and acute kidney injury [J]. Nat Rev Nephrol, 2010, 6(2):107-115. DOI: 10.1038/nrneph.2009.213.
- [57] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014) [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(6):401-426. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.06.021.
- [58] Bansal M, Farrugia A, Balboni S, et al. Relative survival benefit and morbidity with fluids in severe sepsis - a network meta-analysis of alternative therapies [J]. Curr Drug Saf, 2013, 8(4):236-245. DOI: 10.2174/15748863113089990046.
- [59] SAFE Study Investigators, Finfer S, Bellomo R, et al. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study [J]. BMJ, 2006, 333(7577):1044 (2006-10-13) [2021-02-24]. <https://doi.org/10.1136/bmj.38985.398704.7C>.
- [60] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis [J]. N Engl J Med, 2008, 358(2):125-139. DOI: 10.1056/NEJMoa070716.
- [61] Guidet B, Martinet O, Boulain T, et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study [J]. Crit Care, 2012, 16(3):R94. DOI: 10.1186/cc11358.
- [62] McIntyre LA, Fergusson D, Cook DJ, et al. Fluid resuscitation in the management of early septic shock (FINES): a randomized controlled feasibility trial [J]. Can J Anaesth, 2008, 55(12):819-826. DOI: 10.1007/BF03034053.
- [63] Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis [J]. N Engl J Med, 2012, 367(2):124-134. DOI: 10.1056/NEJMoa1204242.
- [64] Malbrain MLNG, Langer T, Annane D, et al. Intravenous fluid therapy in the perioperative and critical care setting: Executive summary of the International Fluid Academy (IFA) [J/OL]. Annals of intensive care, 2020, 10:64(2020-5-24)[2021-02-24]. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00679-3>.
- [65] Agrawal A, Gupta A, Consul S, et al. Comparative study of dopamine and norepinephrine in the management of septic shock [J]. Saudi journal of anaesthesia, 2011, 5(2):162-166. DOI: 10.4103/1658-354X.82784.
- [66] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018) [J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(9):567-588. DOI: CNKI:SUN:ZZLC.0.2018-09-001.
- [67] Sayer WJ, Entwistle G, Uyeno B, et al. Cortisone therapy of early epidemic hemorrhagic fever: a preliminary report [J]. Ann Intern Med, 1955, 42(4):839-851. DOI: 10.7326/0003-4819-42-4-839.
- [68] Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone [J]. Crit Care Med, 1998, 26(4):645-650. DOI: 10.1097/00003246-199804000-00010.
- [69] Briegel J, Forst H, Haller M, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study [J]. Crit Care Med, 1999, 27(4):723-732. DOI: 10.1097/00003246-199904000-00025.
- [70] 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. DOI: 10.1093/infdis/164.6.1119.

(下转第 212 页)

抑制,但是仍有可能出现疾病进展甚至严重不良事件。有研究发现,自发或通过抗病毒药物治疗达到血清HCV RNA持续阴性的患者外周血淋巴细胞和肝组织中仍存在HCV RNA^[18-19]。另一方面,现有检测方法的精度和HCV基因组缺陷表达也可能导致HCV RNA假阴性的出现^[20]。

本研究尚存在病例数较少、随访时间相对较短的局限,尤其是DLC患者不足20例,计算得到的百分率代表性较差。但这些数据初步表明,DAA治疗对于各个疾病阶段的HCV感染者均有较好的安全性和SVR率。但合并肝硬化的患者HCV RNA转阴速度显著慢于无肝硬化患者。另外,对于肝硬化患者,即使病毒持久抑制,仍须定期监测肝脏生化指标、肿瘤学标志物及影像学结果,警惕严重并发症和肿瘤发生风险。

【参考文献】

- [1] WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee [A]. In: Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. Geneva: World Health Organization 2015, 2015.
- [2] Liu Z, Wei X, Chen T, et al. Characterization of fibrosis changes in chronic hepatitis C patients after virological cure: a systematic review with meta-analysis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017, 32(3):548-557.
- [3] Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, et al. Oral direct-acting agent therapy for hepatitis C virus infection: a systematic review [J]. Ann Intern Med, 2017, 166(9):637-648.
- [4] Maughan A, Ogbuagu O. Pegylated interferon alpha 2a for the treatment of hepatitis C virus infection [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2018, 14(2):219-227.
- [5] 杨甲, 饶慧瑛. 抗病毒治疗对慢性丙型肝炎肝纤维化和肝硬化的影响 [J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(3):175-178.
- [6] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015年版) [J]. 传染病信息, 2016, 29(1):1-19.
- [7] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2019年版) [J]. 中国病毒病杂志, 2020, 10(1):26-46.
- [8] Heim MH. Innate immunity and HCV [J]. J Hepatol, 2013, 58(3):564-574.
- [9] Forns X, Lee SS, Valdes J, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir

for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial [J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(10):1062-1068.

- [10] Wyles D, Poordad F, Wang S, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C virus genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: a partially randomized phase 3 clinical trial [J]. Hepatology, 2018, 67(2):514-523.
- [11] Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection [J]. N Engl J Med, 2015, 373(27):2599-2607.
- [12] Zeuzem S, Soriano V, Asselah T, et al. Efficacy and safety of faldaprevir, deleobuvir, and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection and advanced liver fibrosis or cirrhosis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(2):1282-1291.
- [13] Younossi ZM, Stepanova M, Charlton M, et al. Patient-reported outcomes with sofosbuvir and velpatasvir with or without ribavirin for hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis: an exploratory analysis from the randomised, open-label ASTRAL-4 phase 3 trial [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2016, 1(2):122-132.
- [14] Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis [J]. N Engl J Med, 2015, 373(27):2618-2628.
- [15] Fernández Carrillo C, Lens S, Llop E, et al. Treatment of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis and predictive value of model for end-stage liver disease: analysis of data from the Hepa-C registry [J]. Hepatology, 2017, 65(6):1810-1822.
- [16] Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection [J]. N Engl J Med, 2014, 370(20):1889-1898.
- [17] Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, et al. Real-world effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir in 4,365 treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C-infected patients [J]. Hepatology, 2016, 64(2):405-414.
- [18] Watanabe H, Saito T, Shinzawa H, et al. Spontaneous elimination of serum hepatitis C virus (HCV) RNA in chronic HCV carriers: a population-based cohort study [J]. J Med Virol, 2003, 71(1):56-61.
- [19] Wang Y, Rao H, Chi X, et al. Detection of residual HCV-RNA in patients who have achieved sustained virological response is associated with persistent histological abnormality [J]. EBio Medicine, 2019, 46:227-235. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.07.043.
- [20] Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C [J]. J Hepatol, 2014, 61(1 Suppl):S58-S68.

(2021-03-09 收稿 2021-04-25 修回)

(本文编辑 赵雅琳)

(上接第201页)

- [71] 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. DOI: 10.1016/j.antiviral.2008.09.007.
- [72] Moreli ML, Marques-Silva AC, Pimentel VA, et al. Effectiveness of the ribavirin in treatment of hantavirus infections in the Americas and Eurasia: a meta-analysis [J]. Virusdisease, 2014, 25(3):385-389. DOI: 10.1007/s13337-014-0219-7.
- [73] Uchino S, Doig GS, Bellomo R, et al. Diuretics and mortality in acute renal failure [J]. Crit Care Med, 2004, 32(8):1669-1677. DOI: 10.1097/01.ccm.0000132892.51063.2f.
- [74] Cerda J, Sheinfeld G, Ronco C. Fluid overload in critically ill patients with acute kidney injury [J]. Blood Purif, 2010, 29(4):331-338. DOI: 10.1159/000287776.
- [75] Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al. Acute kidney injury,

mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients [J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(11):3365-3370. DOI: 10.1681/ASN.2004090740.

- [76] 杜虹, 李璟, 郑荣, 等. 肾综合征出血热连续性肾脏替代治疗及肝素抗凝的应用研究 [J]. 解放军医药杂志, 2014, 26(4):46-49. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2014.04.014.
- [77] 《中华内科杂志》, 《中华医学杂志》, 《中华消化杂志》, 等. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2018年, 杭州) [J]. 中华消化杂志, 2019, 39(2):80-87. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.02.002.
- [78] Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB [J]. Ann Intern Med, 2015, 162(3):205-213. DOI: 10.7326/M14-1589.

编后语 编辑部对所刊载内容未作编辑加工