

非免疫缺陷成人重症腺病毒肺炎致 ARDS 合并肝功能损害一例并文献复习

李静 赵寻 安伟伟 张童燕 郑偕扣 王秀娟

天津中医药大学第二附属医院 天津 300000

摘要：腺病毒感染多见于儿童患者。重症腺病毒感染多见于免疫力低下群体，非免疫缺陷成人重症腺病毒肺炎的病例较为少见。本文结合非免疫缺陷成人重症腺病毒感染致 ARDS 并严重肝功能损害的临床病例及文献复习，总结其临床特征，以提高临床对该病的认识，提高临床救治率。该文报道 1 例 40 岁男性患者既往体健，以高热，咳嗽为首发表现，病情进展迅速，一周内出现喘憋，I 型呼吸衰竭，重症肺炎，急性呼吸窘迫综合征（ARDS），同时合并严重肝功能损伤，行痰 NGS 检查发现人类哺乳动物腺病毒 B 组，明确为重症腺病毒感染，给予气管插管呼吸机辅助通气治疗，俯卧位通气以及积极抗病毒，糖皮质激素，免疫调节等治疗后患者一周内成功脱机拔管好转出院。

关键词：腺病毒；重症腺病毒肺炎；肝功能损害

引言

在近年来的临床研究中，腺病毒（adenovirus）感染已被公认为引发多种呼吸道疾病的原因之一，尤其在免疫缺陷患者中更为常见。然而，随着研究的深入，越来越多的文献报告显示，非免疫缺陷成人也可能出现腺病毒感染引发的重症肺炎，并进一步发展为急性呼吸窘迫综合征（ARDS）。这种情况的发生往往伴随着全身多器官功能障碍，其中肝功能损害是一个较为罕见但值得关注的并发症。腺病毒感染导致的肺炎和 ARDS 的治疗难度较大，病程凶险，预后不佳，尤其在伴发肝功能损害时，患者的病情复杂性更进一步增加。本研究通过对一例非免疫缺陷成人重症腺病毒肺炎致 ARDS 合并肝功能损害的病例进行回顾，结合现有的文献资料，以期为今后的临床诊治提供一定的参考依据。通过对文献的复习和个案分析，本文旨在进一步明确非免疫缺陷成人人群中腺病毒肺炎引发的 ARDS 及其肝功能损害的相关临床特点，并探讨有效的治疗策略。

1 一般资料

患者男性，40 岁，主因“间断发热咳嗽 10 天，加重伴喘憋 4 天”于 2024 年 1 月 14 日收入本院重症医学科。患者 10 天前无明显诱因出现发热，无寒战，伴有轻微咳嗽，最高体温 39.5℃，至当地诊所诊疗，予退热抗感染治疗（具体

不详），治疗效果不佳，仍有发热，咳嗽，1 月 10 日患者咳嗽加重，痰少，同时伴有活动后喘憋，乏力，遂至当地人民医院呼吸科住院治疗，住院期间查胸 CT 可见双下肺实变，炎症指标升高（具体不详），指氧饱和度 80%–90%（吸氧 8l/min）考虑肺炎，予退热，抗感染，化痰平喘等治疗，药用莫西沙星氯化钠注射液，头孢曲松，沐舒坦，多索茶碱等，治疗效果不佳，仍高热，体温最高 39℃，咳喘，1 月 14 日复查胸 CT 双肺实变较前加重，氧合差，故至我院急诊，考虑重症肺炎，收入我院重症医学科，入院时患者神清，发热，咳喘，无咽痛，痰少，黄粘痰，无寒战，无头晕头痛，无腹痛腹泻，无尿频尿急尿痛，无肉眼血尿，自觉乏力，纳差，二便可。患者既往体健，否认重大手术、输血史、药物和食物过敏史。个人史及家族史均无特殊。

2 方法

入院查体：体温 38℃，心率 86 次/分，呼吸 29 次/分，血压 114/78mmHg，血氧饱和度 88%（高流量吸氧，吸氧浓度 70%），神清，周身无皮疹机出血点，巩膜及皮肤轻度黄染，球结膜无充血水肿，双肺中上肺呼吸音粗，双下肺呼吸音低，双肺可闻及湿罗音，心率 86 次/分，心律齐，各瓣膜未闻及病理性杂音，腹软，无压痛反跳痛，双下肢无水肿。肌张力及肌力正常，病理征未引出。

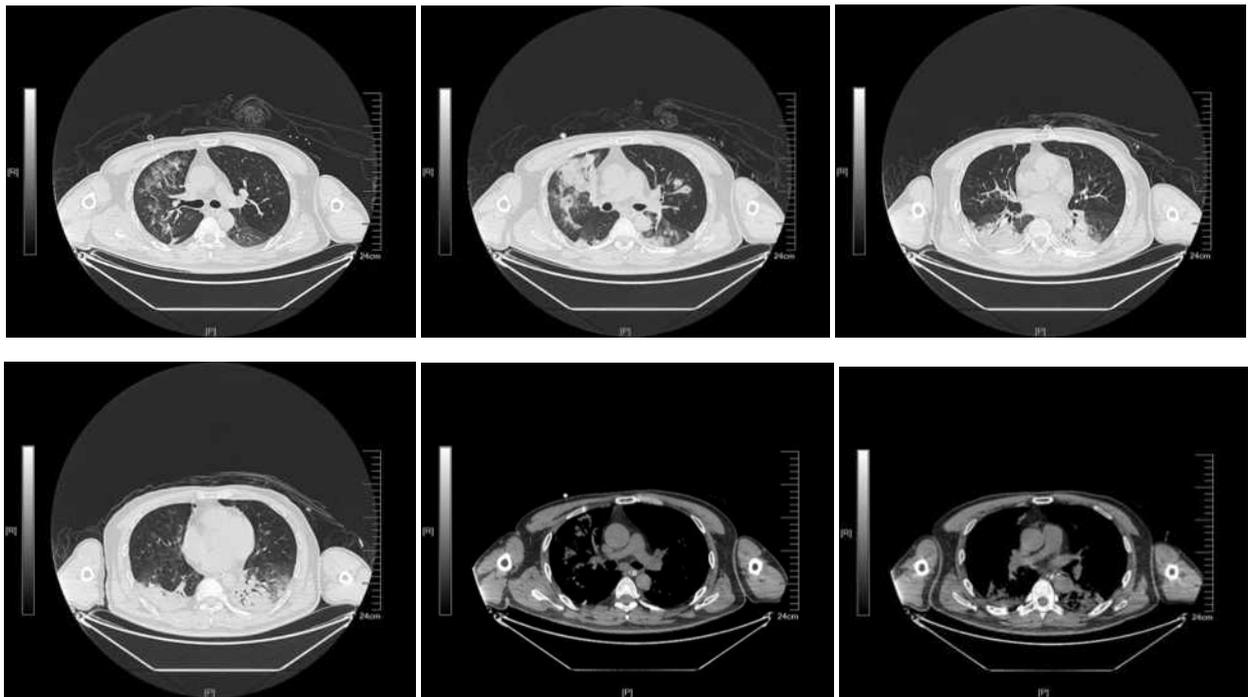
1月14日入院时实验室检查;提示炎症指标升高,肝功能损伤,血气分析:PH7.482,PCO₂ 26mmHg,PO₂49mmHg,Lac 0.9mmol/l,BE-2.7mmol/l, HCO₃⁻ 19.4mmol/l(吸氧浓度60%)。肺炎支原体抗体阴性。呼吸道感染病原体九联检阴性。肾功能结果正常,尿常规结果尿蛋白1+,余项结果正常。(炎症指标及肝功能等结果见图)

辅助检查:心脏,腹部及泌尿系彩超均未见异常。

考虑患者重症肺炎,追问患者有饲养孔雀史,结合患者胸部实变,考虑不排除鹦鹉热支原体感染,故予多西环素0.1g口服 Q12H,同时予美罗培南抗感染治疗,患者仍有持续高热,最高体温39.5℃,患者年轻男性,无基础病史,双肺感染重,氧合指数小于150,故1月15日行痰宏基因二代测序(NGS)检查。患者期间持续发热,喘憋加重,氧合指数持续下降小于100,1月15日夜问予气管插管呼吸机辅助通气,行肺保护性通气策略,PSIMV模式,PS14cmH₂O,PEEP 12 cmH₂O,f 15次/分,FI_O2 80%。患者重症肺炎,ARDS,予肌松及镇痛镇静治疗,同时行俯卧位通气治疗。

1月16日痰NGS结果回报为人类哺乳动物腺病毒B组,检出序列数72839,相对丰度99.58%。考虑患者为重症腺病毒肺炎,调整治疗方案。停多西环素,予更昔洛韦0.25g静脉输液 Q12H,同时予甲龙80mg静脉输液 Q12h,丙种球蛋白10g静脉输液 QD*5天。期间多次行气管镜检查,气管镜下气道粘膜略充血水肿,气管内少量痰液。每日俯卧位通气治疗,同时行鼻肠管加强肠内营养支持,1月17日停肌松,继续镇痛镇静治疗,1月18日体温逐渐正常,炎症指标明显下降,肝功能逐渐好转,胆红素基本正常;患者氧合指数逐渐改善,逐渐下调呼吸机参数,减镇静镇痛。1月21日患者吸氧浓度降至40%,PEEP降至6 cmH₂O,患者神清,复查胸CT是双肺实变基本好转,右肺可见片状感染,停甲龙,予试脱机后患者氧合良好,氧合指数大于300,生命体征平稳,予成功脱机拔管,1月23日转普通病房继续治疗,1月27日好转出院。

附胸CT检查图片(1月21日胸CT图片)



附患者体温,肝酶,炎症指标及氧合指数变化趋势图,如下:

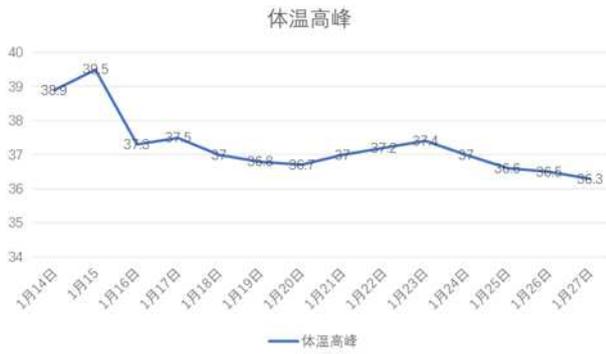


图1 患者住院期间体温高峰变化

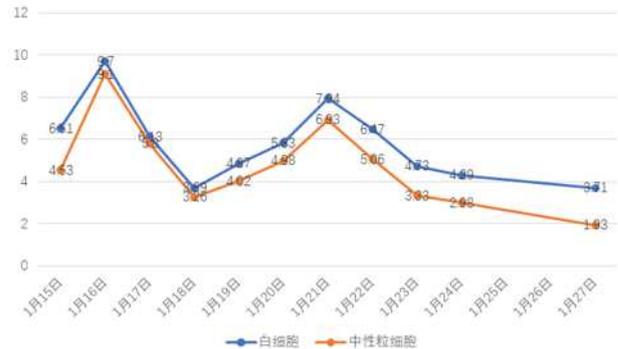


图4 白细胞及中性粒细胞变化



图2 肝功能相关指标变化



图5 降钙素原变化



图3 总胆红素变化



图6 淋巴细胞变化

图4, 5, 6, 7, 为患者相关炎症指标变化(白细胞, 降钙素原, 乳酸脱氢酶, 淋巴细胞)

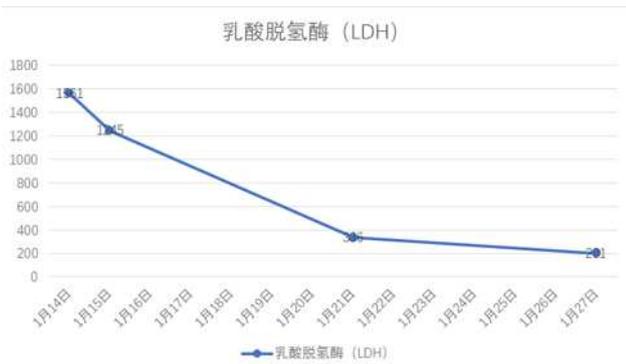


图7 乳酸脱氢酶变化

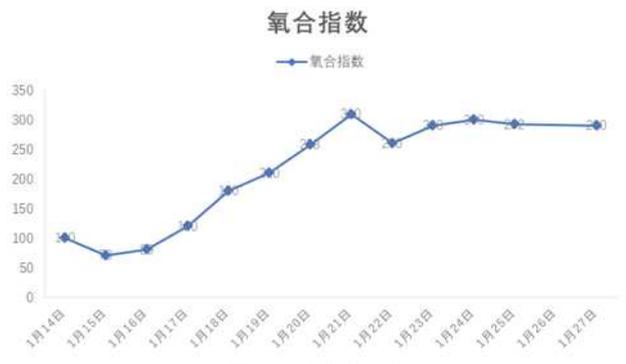


图8 氧合指数变化

3 结论

人腺病毒 (human adenovirus, HadV) 是一种无包膜的双链 DNA 病毒, 分为 7 组 (A ~ G 组), 目前已经发现 90 种型别, 包括血清型和基因型。不同型别 HadV 的组织嗜性不一致, B 组中的 3、7、11、14、16、21、50、55 型, C 组中的 1、2、5、6 型, D 组中的 59 和 84 型, E 组中的 4 型, 均累及呼吸道。腺病毒在温带及寒温带地区以冬春季多见, 热带及亚热带地区以夏季常见。在北方地区, 2-4 月腺病毒肺炎发病率较高。

人腺病毒是成人社区获得性肺炎 (community acquired pneumonia, CAP) 重要病原体^[1]。其可通过气溶胶、粪口传播及其污染物传播。很少见的是出生时暴露于宫颈分泌物和实体器官移植, 尤其是肝脏和肾脏移植者多见。腺病毒可以在环境表面上长时间存活, 因为它对脂质消毒剂具有抵抗力, 但可被高温、95% 乙醇, 甲醛及漂白剂灭活 [2,3]。腺病毒感染潜伏期 2 天到 2 周左右, 潜伏的腺病毒可能存在于淋巴组织, 肾实质或其他组织多年, 无症状携带腺病毒可能持续数周或数月。腺病毒常引起上呼吸道症状, 如咽痛, 咽

痒等, 而肺炎和腹泻在婴儿中最致命。年龄较大的儿童也最常出现上呼吸道感染症状, 而咽结膜炎 (红眼病、非化脓性游泳池结膜炎)、出血性膀胱炎和肠系膜淋巴结炎临床也较常见^[4]。流行性角膜结膜炎 (造船厂结膜炎) 和 ARDS 是年轻新兵的主要表现^[5]。免疫功能低下的患者易除出现上述疾病表现, 亦可发生, 肝脏, 心肌以及血液系统等其他器官损伤的表现。更严重者可发生噬血细胞性淋巴组织细胞增多症^[6]。需要机械通气的重症肺炎和死亡最常见于免疫功能低下者, 但也有免疫功能正常的成人的报道^[7,8]。

免疫功能正常患者的腺病毒性肺炎表现为胸部 CT 扫描结果为胸膜下和支气管血管周围实变, 伴或不伴周围磨玻璃影, 以及大量肺实变和胸腔积液是进展为 ARDS 的危险因素^[9]。本例患者以发热咳嗽起病, 病情进展迅速, 胸部 CT 也是以双侧多个肺叶实变为主要表现, 与文献中重症肺炎表现一致, 所以当非免疫缺陷成人患者腺病毒感染肺部影像学出现实变时要警惕向重症肺炎进展的可能性, 如患者出现高热不退, 咳嗽加重甚至活动后喘促时要注意复查胸部 CT 及血气变化, 同时进行积极抗病毒治疗, 如肺部出现多肺叶实变, 应及时行机械通气治疗, 氧合改善不明显者早期行俯卧位通气治疗, 有研究建议, 病毒载量监测是疾病严重程度的潜在预测指标, 如果正压通气失败, 及早应用 ECMO 可改善患者预后^[7]。

本例患者入院即存在严重肝功能损害, 胆红素升高, 但患者肝脏 B 超未发现异常, 肝炎病毒系列未见异常, 既往无嗜酒史, 本例患者排除嗜肝病毒, 分析其肝功能损害与腺病毒感染相关, 有临床报道各类播散性病毒, 如 EB 病毒, 巨细胞病毒, 疱疹病毒及腺病毒均可累及肝脏, 导致肝功能损害^[10]。有研究肝移植患者中腺病毒感染率 8%-18%, 腺病毒肝炎的发病率 1.9%-2.9%^[11]。非肝移植以及非免疫缺陷患者孤立性爆发性腺病毒感染所致肝衰竭非常罕见。肝炎病因探究中, 有研究报道在肝炎患者血清和粪便中可分离出各型腺病毒, 肝活检证实肝细胞有腺病毒颗粒存在, 说明腺病毒可直接损害肝细胞。有研究报道腺病毒血清 1, 3, 5, 7 型存在嗜肝性, 容易导致肝功能损伤^[12,13]。

美国是目前唯一应用腺病毒疫苗的国家, 目前仅用于军方, 且仅批准应用的为针对 4 型和 7 型腺病毒的疫苗^[14]。这些是非灭活口服肠溶的疫苗, 在预防军事训练营中流行性呼吸系统疾病是安全有效的。有文献数据显示应用腺病毒疫

苗2年后,军队中腺病毒疾病的负担下降了100倍^[15]。

鉴于轻症腺病毒感染患者,尚无特异性治疗方法。大多数措施为支持性治疗。抗病毒治疗通常用于任何形式的免疫功能低下的患者、接受实体器官或干细胞移植的患者以及患有播散性或重症感染的患者。目前最常用的药物是西多福韦,它是目前体外抗腺病毒最有效的活性药物,为胞嘧啶的核苷酸类似物,可抑制病毒复制及合成。腺病毒感染西多福韦的治疗及用量文献报道有两种方案,包括每1至2周一次5mg/kg或每周两次1mg/kg,治疗持续时间不定(数周至数月)取决于临床反应和症状的持续性以及病毒载量情况^[16,13],不良反应包括肾毒性、骨髓抑制和葡萄膜炎,补液和丙磺舒可最大限度地减少肾毒性^[17,18,19]。因无法获取西多福韦,本例患者抗病毒应用更昔洛韦。国内多个临床报道更昔洛韦可有效治疗腺病毒感染及其并发症^[20,21],亦有报道应用利巴韦林治疗重症腺病毒感染的成功病例^[22,9]。此外免疫调节治疗在重症腺病毒感染中发挥重要的作用,大量临床研究表明人免疫球蛋白可有效抑制抗原抗体复合物,同时抑制肺泡渗出,改善机体炎症反应,提高机体免疫力^[23,24,25]。

综合文献复习并结合该病例,笔者认为非免疫缺陷成人患者亦可发生腺病毒重症肺炎,甚至急性呼吸窘迫征,并合并严重肝功能损伤,当成人患者出现不明原因快速进展的肺炎时,甚至合并肝功能异常或多脏器功能损害时,应考虑到腺病毒感染的可能性,应尽早进行相应病原学检测,一旦确诊,应及时予抗病毒,免疫调节,激素以及呼吸机支持等积极治疗,以提高临床救治率。

参考文献:

[1] Lewis PF, Schmidt MA, Lu X, et al. A community-based outbreak of severe respiratory illness caused by human adenovirus serotype 14 [J]. *J Infect Dis*, 2009, 199 (10): 1427 - 1434.

[2] Garnett CT, Erdman D, Xu W, Gooding LR. Prevalence and quantitation of species C adenovirus DNA in human mucosallymphocytes. *J Virol* 2002;76(21):10608 - 10616

[3] Bil-Lula I, Ussowicz M, Rybka B, et al. Hematuria due to adenoviral infection in bone marrow transplant recipients. *Transplant Proc* 2010;42(9):3729 - 3734

[4] Walls T, Hawrami K, Ushiro-Lumb I, Shingadia D, Saha V, Shankar AG. Adenovirus infection after pediatric bone marrow transplantation: is treatment always necessary? *Clin Infect Dis*

2005;40(9): 1244 - 1249

[5] Filho EP, da Costa Faria NR, Fialho AM, et al. Adenoviruses associated with acute gastroenteritis in hospitalized and community children up to 5 years old in Rio de Janeiro and Salvador, Brazil. *J Med Microbiol* 2007;56(Pt 3):313 - 319

[6] Mehta RS, Smith RE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): a review of literature [J]. *Med Oncol*, 2013, 30(4):740.

[7] 张晓辉, 黄建安, 陈澄. 三例非免疫缺陷出现急性呼吸窘迫综合征的重症腺病毒肺炎患者临床诊治 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2022, 21 (12): 861-866.

[8] 张谨, 赵大海. 非免疫缺陷成人重症腺病毒 B 组 55 型肺炎 1 例 [J]. *临床肺科杂志*, 2020, 25 (03): 480-482.

[9] 尹辉明, 邱飞, 谌绍林等. 成人重症腺病毒肺炎的临床特点与诊疗分析 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2021, 20 (06): 424-426.

[10] 邵晓冬, 林浩, 郭晓钟. 成人腺病毒感染致肝内胆胆汁淤积为主要表现的多器官损害一例并文献复习 [J]. *中华临床医师杂志 (电子版)*, 2013, 7 (06): 2727-2729.

[11] Cimsit B, Tichy EM, Patel SB, et al. Treatment of adenovirus hepatitis with cidofovir in a pediatric liver transplant recipient. *Pediatr Transplant*, 2012, 16: E90-93.

[12] Ison MG, Green M; AST Infectious Diseases Community of Practice. Adenovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(4, Suppl 4):S161 - S165

[13] Echavarría M. Adenoviruses in immunocompromised hosts. *Clin Microbiol Rev* 2008;21(4):704 - 715

[14] Kuschner RA, Russell KL, Abuja M, et al; Adenovirus Vaccine Efficacy Trial Consortium. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of the live, oral adenovirus type 4 and type 7 vaccine, in U.S. military recruits. *Vaccine* 2013;31(28):2963 - 2971

[15] Radin JM, Hawksworth AW, Blair PJ, et al. Dramatic decline of respiratory illness among US military recruits after the renewed use of adenovirus vaccines. *Clin Infect Dis* 2014;59(7):962 - 968

[16] Yusuf U, Hale GA, Carr J, et al. Cidofovir for the treatment of adenoviral infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Transplantation* 2006;81(10):1398 - 1404

- [17] Keswani M, Moudgil A. Adenovirus-associated hemorrhagic cytitis in a pediatric renal transplant recipient. *Pediatr Transplant* 2007;11(5):568 - 571
- [18] Doan ML, Mallory GB, Kaplan SL, et al. Treatment of adenovirus pneumonia with cidofovir in pediatric lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2007;26(9):883 - 889
- [19] Florescu MC, Miles CD, Florescu DF. What do we know about adenovirus in renal transplantation? *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(8):2003 - 2010
- [20] 王煦, 闫虹. 更昔洛韦治疗小儿腺病毒感染性心肌炎的临床疗效及对心肌酶的影响分析 [J]. *社区医学杂志*, 2017, 15 (08): 74-75.
- [21] 王雅波, 陈诚, 张蓉等. 成人腺病毒感染重症肺炎2例 [J]. *中国乡村医药*, 2020, 27 (21): 44-45.
- [22] 耿玉青, 王雪峰, 曹静. 银翘白虎汤联合利巴韦林治疗小儿急性上呼吸道腺病毒感染的疗效及对血清 TNF- α 、CRP 及 IL-6 的影响 [J]. *中国中医急症*, 2018, 27 (04): 601-603+607
- [23] 肖志刚, 陈爱萍, 肖宗浩. 人免疫丙种球蛋白不同给药方式治疗重症腺病毒肺炎的疗效分析 [J]. *中国实用医药*, 2021, 16 (27): 142-145.
- [24] 金骥翔, 陈冰蓉. 免疫球蛋白联合抗病毒药物治疗腺病毒肺炎患儿的临床疗效和对 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36 (14): 3246-3249.
- [25] 陈颖萍, 马冬梅, 刘国华等. 更昔洛韦联合人免疫球蛋白治疗小儿腺病毒肺炎的临床研究 [J]. *中国医药指南*, 2018, 16 (23): 83.

作者简介:

李静 (1985—), 女, 硕士, 天津中医药大学第二附属医院 ICU, 副主任医师, 长期从事中西医结合治疗急危重症的临床研究, 在中西医结合治疗脓毒症, 重症肺炎, 急性呼吸窘迫综合征及多重耐药菌感染方面具有丰富的临床经验。

通讯作者: 赵寻, 男, 硕士, 天津中医药大学第二附属医院 ICU, 主任医师, 长期长期从事中西医结合治疗急危重症的临床研究, 在中医药治疗重症肺炎, 多重耐药菌感染, 危重患者胃肠功能障碍, 急性肾衰, 难治性心衰等方面具有丰富的临床经验。

基金项目:

天津市教委科研计划项目 2021KJ156。