

2 例婴幼儿新型冠状病毒肺炎并发弥散性血管内凝血病例报道

程行锋 张芙蓉 熊瑞华 陈锋 陈洋 王文咏 韩杰 任洁 余晓龙 张冬梅 王慧珍

华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院重症医学科, 湖北武汉 430016

通信作者: 张芙蓉, Email: 792523496@qq.com

【摘要】 自 2019 年 12 月湖北省武汉市发生新型冠状病毒(2019-nCoV)感染流行以来,华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院重症医学科收治 2 例以肺外表现为首发症状的新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)患儿,1 例以腹泻、发热为首发症状,另 1 例以呕吐、果酱样血便伴发热、肠套叠为首发症状。2 例患儿在出现呼吸系统症状后病情进展迅速,均并发弥散性血管内凝血(DIC),经过积极治疗,现病情趋于平稳。

【关键词】 新型冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 儿童; 弥散性血管内凝血; 肺外表现

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.013

A case report of two children with corona virus disease 2019 complicated with diffuse intravascular coagulation

Cheng Xingfeng, Zhang Furong, Xiong Ruihua, Chen Feng, Chen Yang, Wang Wenyong, Han Jie, Ren Jie, Yu Xiaolong, Zhang Dongmei, Wang Huizhen

Department of Intensive Care Unit, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430016, Hubei, China

Corresponding author: Zhang Furong, Email: 792523496@qq.com

【Abstract】 Since December 2019, 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) related pneumonia outbreak has occurred in Wuhan, Hubei province. Department of Critical Care Medicine, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology recently admitted 2 children with corona virus disease 2019 (COVID-19) featured with extrapulmonary symptoms. The initial symptoms of one case were diarrhea and fever, and the other child had vomiting, jam-like bloody stool, fever, and intussusception. Both of them progressed rapidly after the occurrence of respiratory symptoms, with diffuse intravascular coagulation (DIC). The patients' conditions improved gradually and have become stable after treatment.

【Key words】 2019 Novel coronavirus; Corona virus disease 2019; Children; Diffuse intravascular coagulation; Extra-pulmonary symptoms

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.013

自 2019 年 12 月以来,湖北省武汉市发生了新型冠状病毒(2019-nCoV)感染流行,各年龄段病例均存在,目前临床数据有限。儿童病例以轻型为主,肺外表现报道甚少,重型病例更是少有。本院近日收治 2 例以肺外表现发病的新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)患儿,均参照国家卫生健康委员会发布的新冠肺炎诊疗方案治疗。2 例患儿病情早期不典型,1 例以腹泻、发热为首发症状,出现呼吸系统症状后病情进展迅猛,并发弥散性血管内凝血(DIC),经过 10 余天的治疗,患儿病情逐渐好转,目前病情稳定;另 1 例以呕吐、果酱样血便伴发热入院,肠套叠为首发症状,空气灌肠整复成功,诊疗过程中病情进行性加重,并发 DIC,经过 1 周余的治疗病情趋于平稳。现将这 2 例病例报告如下。

1 病例介绍

1.1 病例 1

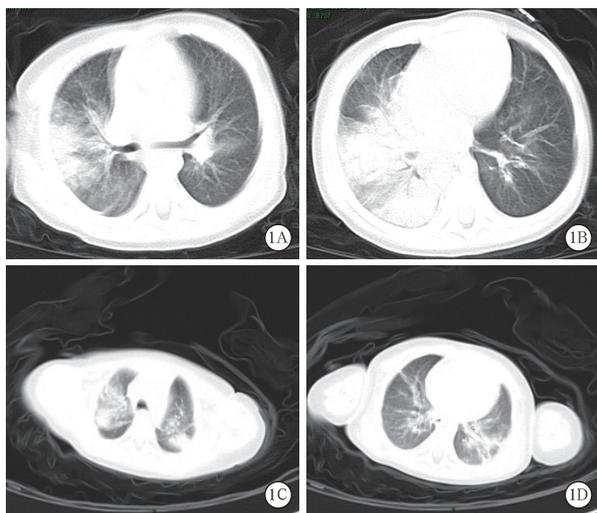
1.1.1 病史资料: 患儿男性,1 岁 2 月,因“解稀水样便、间断发热 6 d,呼吸急促半天”,于 2020 年 1 月

27 日急诊入院。入院前 6 d 患儿无明显诱因出现解黄色稀水样便,每日 4~5 次,量中,伴呕吐物为胃内容物 3 次,家长感觉其发热,但未测,无咳嗽、咳痰,无抽搐。遂就诊于当地诊所,输液治疗 3 d,解稀水样便好转,体温正常,但出现精神反应欠佳及食欲下降,继续观察。入院前 1 d 下午患儿出现呼吸急促、费力,再次出现发热,最高 37.9 ℃,以“大叶性肺炎、呼吸衰竭、胃肠炎”经急诊收入重症医学科。

入院后查体:体温 36.5 ℃,脉搏 146 次/min,呼吸频率 46 次/min,血压 120/80 mmHg(1 mmHg≈0.133 kPa);嗜睡,全身浅表淋巴结未扪及肿大,咽充血,双侧扁桃体无肿大,颈软;双侧呼吸运动对称,双肺可闻及湿啰音;心律齐,心音有力,心脏各听诊区均未闻及病理性杂音;腹部外形正常,全腹柔软,肝脏肋下触及 2 cm,脾脏肋下未触及;四肢末梢循环差,毛细血管充盈时间(CRT)5~6 s(双足底)。患儿个人史无特殊;常住武汉市区,家属诉无新冠肺炎接触史。

1.1.2 辅助检查结果

1.1.2.1 胸部影像学(图1):入院时肺部影像学呈大片状模糊影,经过10d的治疗肺部病灶明显吸收。



注:入院当日双肺纹理增强,可见广泛片状模糊影,右侧为甚,双肺野透亮度减低,双侧胸内壁上见带状密度增高影(A、B);治疗10d后双肺纹理增强、模糊,双肺上叶尖段、右肺中叶及左肺下叶外带胸膜下见片状致密影混杂磨玻璃影,内见支气管气相,右肺下叶支气管束增粗,小叶间隔增厚(C、D)

图1 1例新冠肺炎患儿胸部CT

1.1.2.2 病原学:呼吸道病毒九项IgM检测(嗜肺军团菌血清1型、肺炎支原体、Q热立克次体、肺炎衣原体、腺病毒、呼吸道合胞病毒、甲型流感病毒、乙型流感病毒、副流感病毒1/2/3型)均为阴性,EB病毒及巨细胞病毒检测均为阴性。结核芯片及T细胞斑点试验(T-SPOT)均为阴性。反复多次气管内外痰培养均为阴性。连续2次血培养未检出细菌生长。粪常规,粪沙门、志贺菌,粪轮状病毒/腺病毒联合检测均为阴性。2020年1月27日及1月29日连续2次咽拭子2019-nCoV核酸检测为阴性,1月30日咽拭子2019-nCoV核酸检测为阳性。

1.1.2.3 血常规(表1):患儿入院后,随时间延长,白细胞计数(WBC)及血小板计数(PLT)呈下降趋势,病情得到改善后WBC及PLT恢复正常。

1.1.2.4 凝血功能(表2):短期内PLT下降,D-二聚体升高,活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)延长;经过治疗后PLT恢复,D-二聚体下降,APTT、PT恢复。依据中国弥散性血管内凝血诊断积分系统(CDSS)^[1],可诊断为DIC。

1.1.2.5 其他检查(表3):入院初期炎症指标呈升高趋势,经治疗后逐渐下降,符合病情改变;降钙素原(PCT)升高不明显。

表1 1例新冠肺炎患儿血常规检查各细胞成分变化趋势

日期	WBC ($\times 10^9/L$)	中性粒细胞计 数($\times 10^9/L$)	中性粒细胞 比例(%)	淋巴细胞计 数($\times 10^9/L$)
1月27日	11.96	7.77	65.0	2.48
1月28日	9.09	4.58	50.5	3.27
2月1日	14.55	10.49	72.1	3.27
2月4日	7.99	3.88	48.7	3.36
2月9日	10.26	6.31	61.4	2.53

日期	淋巴细胞 比例(%)	单核细胞计 数($\times 10^9/L$)	单核细胞 比例(%)	PLT ($\times 10^9/L$)
1月27日	20.7	1.69	14.1	184
1月28日	35.9	1.23	13.5	61
2月1日	22.5	0.77	5.3	54
2月4日	42.0	0.58	7.2	108
2月9日	24.7	1.31	12.8	241

注:WBC为白细胞计数,PLT为血小板计数

表2 1例新冠肺炎患儿凝血功能变化

日期	PLT ($\times 10^9/L$)	D-二聚体 (mg/L)	PT (s)	APTT (s)	FIB (g/L)	CDSS (分)
1月27日	184		14.3	31.8	2.47	
1月28日	61	5.27	未凝聚	未凝聚	1.60	8
1月30日	42	1.17	19.9	未凝聚	1.56	
2月4日	108	3.95	13.2	33.0	1.46	
2月8日	223	2.72	15.1	28.5	1.22	

注:PLT为血小板,PT为凝血酶原时间,APTT为活化部分凝血活酶时间,FIB为纤维蛋白原,CDSS为中国弥散性血管内凝血诊断积分系统;空白代表无此项

表3 1例新冠肺炎患儿各项炎症因子水平变化

日期	CRP(mg/L)	PCT($\mu g/L$)	IL-6(ng/L)	IL-10(ng/L)
1月27日	24.80	0.43	120.31	33.38
1月28日	69.10	2.66	177.86	26.85
1月31日	59.70	0.66	65.86	3.95
2月6日	3.61	0.06	4.64	2.48

注:CRP为C-反应蛋白,PCT为降钙素原,IL-6为白细胞介素-6,IL-10为白细胞介素-10

1.2 病例2

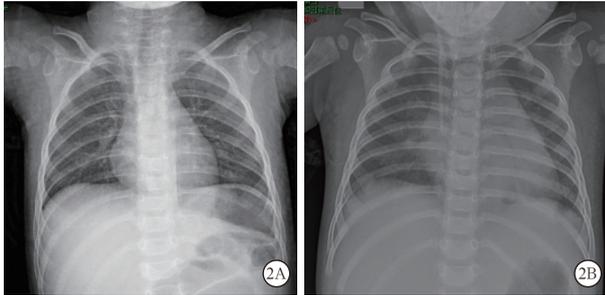
1.2.1 病史资料:患儿女性,11月。因“呕吐伴果酱样血便30h”,于2020年2月2日13:00入院。30h前患儿出现呕吐白色胃内容物,每日7~8次,量中,解少许果酱样血便3次,伴发热,体温最高达38.6℃,精神欠佳,无腹泻、无流涕、无咳嗽、无咳痰表现,于本院门诊行腹部超声检查,以“肠套叠”收入普外科。

入院后查体:体温36.9℃,脉搏100次/min,呼吸频率26次/min;意识清楚;双侧呼吸运动对称,双肺未闻及干湿啰音;心律齐,心音有力,心脏各听诊区均未闻及病理杂音;腹部外形正常,全腹柔软,无压痛、反跳痛,腹部未触及包块,肝脾肋下未触及。患儿个人史无特殊,否认外伤史,2019年11月

于本院行泪囊疏通术,平素身体良好。常住武汉市区,家属诉无新冠肺炎接触史及感染史。

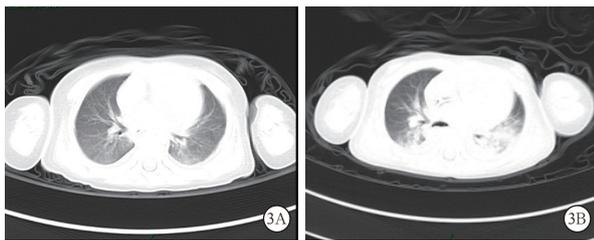
1.2.2 辅助检查结果

1.2.2.1 胸部影像学(图 2~3):病程初期肺部影像学不典型,后出现磨玻璃样改变的新冠肺炎典型影像学表现。



注:入院时双肺未见明显实质性浸润,心膈正常(A);入院 2 d 肺纹理增强,肺野内中带沿肺纹理分布见斑片状模糊影,左下肺病灶融合成片,心影大小、形态正常(B)

图 2 1 例新冠肺炎患儿胸部 X 线片



注:入院 2 d 双肺纹理增强,右肺下叶及左肺可见小片状致密影(A);入院 7 d 双肺纹理增强,分布尚均匀,双肺见斑片状磨玻璃影及大片状实变影,部分病灶内见充气支气管影(B)

图 3 1 例新冠肺炎患儿肺部 CT

1.2.2.2 病原学:呼吸道病毒九项 IgM 检测均为阴性,EB 病毒及巨细胞病毒检测均为阴性。结核芯片及 T-SPOT 均为阴性。痰培养阴性。连续 2 次血培养未检出细菌生长。粪常规,粪沙门、志贺菌,粪轮状病毒/腺病毒联合检测均为阴性。2020 年 2 月 5 日和 2 月 7 日咽拭子 2019-nCoV 核酸检测均为阳性。

1.2.2.3 血常规(表 4):感染加重,WBC、中性粒细胞计数进行性下降,感染好转后 WBC 及中性粒细胞计数上升,PLT 仍低。

1.2.2.4 凝血功能(表 5):病情加重,PLT 迅速下降,D-二聚体异常升高,PT、APTT 延长,纤维蛋白原(FIB)先升高后降低。2 月 4 日、2 月 9 日 3 次血浆置换,2 月 4 日开始每日连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)12~16 h。依据 CDSS^[1],可诊断为 DIC。

1.2.2.5 炎症指标(表 6):疾病加重感染指标及炎症指标异常升高,后经抗感染治疗,感染指标及炎症指标好转。

表 4 1 例新冠肺炎患儿血常规变化

日期	WBC ($\times 10^9/L$)	中性粒细胞计 数($\times 10^9/L$)	中性粒细胞 比例(%)	淋巴细胞计 数($\times 10^9/L$)
2月2日	5.69	0.98	17.2	4.57
2月4日	3.27	2.08	63.6	1.06
2月6日	2.77	1.80	65.0	0.51
2月9日	12.18	9.42	77.3	1.80

日期	淋巴细胞 比例(%)	单核细胞计 数($\times 10^9/L$)	单核细胞 比例(%)	PLT ($\times 10^9/L$)
2月2日	80.5	0.12	2.1	378
2月4日	32.4	0.11	3.4	29
2月6日	18.7	0.46	16.6	16
2月9日	14.8	0.93	7.7	14

注:WBC 为白细胞计数,PLT 为血小板计数

表 5 1 例新冠肺炎患儿凝血功能监测情况

日期	PLT ($\times 10^9/L$)	D-二聚体 (mg/L)	PT (s)	APTT (s)	FIB (g/L)	CDSS (分)
2月2日	378		11.0	21.1	2.65	
2月4日	29	40.34	22.1	76.0	3.08	9
2月6日	16		15.3	69.7	1.29	
2月8日	68		12.6	30.6	1.66	6

注:PLT 为血小板计数,PT 为凝血酶原时间,APTT 为活化部分凝血活酶时间,FIB 为纤维蛋白原,CDSS 为中国弥散性血管内凝血诊断积分系统;空白代表未测

表 6 1 例新冠肺炎患儿感染指标和炎症指标检测情况

日期	CRP (mg/L)	PCT ($\mu g/L$)	IL-6 (ng/L)	IL-10 (ng/L)	铁蛋白 ($\mu g/L$)
2月3日	13.8				
2月4日	202.0	>100.00	3868.86	329.93	1179.11
2月8日		75.58	26.46	114.91	4111.83
2月9日	47.1	17.16	43.69	7.88	922.44

注:CRP 为 C-反应蛋白,PCT 为降钙素原,IL-6 为白细胞介素-6,IL-10 为白细胞介素-10;空白代表未测

1.3 诊疗经过

例 1 入院后考虑为疑似 2019-nCoV 感染病例,入住本院 ICU 隔离病房,入院监测动脉血气分析,氧合指数(OI) < 100 mmHg,表现为嗜睡、无尿、循环差、CRT 5~6 s(双足底)、心率快、血压高,休克代偿期,予气管插管保护性通气策略,扩容等抗休克,干扰素、拉氧头孢抗感染,丙种球蛋白冲击,甲泼尼龙 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,病情发展测动脉血乳酸最高达 7.0 mmol/L ,需要多巴胺 $15 \mu \text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 、多巴酚丁胺 $15 \mu \text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 、去甲肾上腺素 $0.6 \mu \text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 共同维持血压,呼吸机给氧浓度 95%,呼气末正压(PEEP) $12 \text{ cmH}_2\text{O}$ ($1 \text{ cmH}_2\text{O} \approx 0.098 \text{ kPa}$),呼气峰压(PIP) $38 \text{ cmH}_2\text{O}$,经皮血氧饱和度波动维持在 90% 左右,穿刺部位可见大片瘀血,检查凝血指标符合 DIC 诊断^[1],给予肝素,输注血浆等血制品,联合应用血浆置换及连续性肾脏替代治疗(CRRT)。经

过 10 余天的治疗,停用血管活性药物,患儿循环稳定,尿量可,撤机拔管成功,鼻导管给氧下呼吸平稳,凝血功能正常。

例 2 入院收住本院胃肠外科病房,考虑肠套叠,空气灌肠整复成功,返回胃肠外科治疗,治疗过程中逐渐有气促、循环差等表现,术后 28 h 转入 ICU。患儿表现为意识障碍加重、负压吸引大量咖啡渣样胃内容物、无尿、循环差等,监测血生化出现肝脏、肾脏、心脏、凝血等多个系统损伤。考虑患儿既往无基础病史,手术前后一般情况尚可,且“肠套叠”整复过程顺利,短期内病情进展如此快,出现多器官功能障碍,除了“肠套叠”是否合并有其他感染值得考虑。目前武汉是新型冠状病毒流行季节,追问病史,患儿父亲几天前有发热病史,自愈。给患儿行肺部 CT 检查提示有斑片状改变,取咽拭子进行 2019-nCoV 核酸检测,纳入疑似病例,予以隔离,给予美罗培南、万古霉素抗菌,干扰素抗病毒,丙种球蛋白 2 g/kg 治疗的基础上,加用乌司他丁抗炎,联合血浆置换 + CVVH 等综合治疗,咽拭子 2019-nCoV 核酸检测回报阳性,目前病情趋于稳定。

2 讨论

目前 2019-nCoV 感染儿童病例报道少,小于 3 岁者更少。既往报道中,确诊的儿童病例均有 2019-nCoV 接触史^[2-3],而本次报告的例 1 并无确切接触史,考虑原因可能为周围人群中存在单纯性或隐性感染病例传播所致。

文献报道 2019-nCoV 感染儿童病例主要表现为咳嗽、流涕等上呼吸道感染症状^[2-3],胸部 CT 提示磨玻璃样改变或双肺纹理增强,咽拭子 2019-nCoV 核酸检测为阳性,症状多在 1 周后恢复,症状通常较轻,重型者少见^[3-5],尚未见合并 DIC 的病例报道。本次报告的例 1 患儿首发表现为腹泻及发热等消化道症状;例 2 患儿因“肠套叠”收入院,该患儿虽空气灌肠复位成功,但病情仍进展迅速,可能原因之一是由于 2019-nCoV 感染,肠功能紊乱诱发“肠套叠”^[6-7],以“肠套叠”为首发症状。2 例患儿均在病程中出现了 DIC,经积极给予抗感染、低分子肝素抗凝、输注凝血因子、联合血浆置换及 CRRT 等综合治疗^[1, 8-9],例 1 患儿 DIC 在短期内得以纠正,病情平稳;例 2 患儿现趋于好转。

综上所述,本次报告的 2 例患儿提示,要重视以肺外表现发病的有 2019-nCoV 接触史的患儿管理,针对此类患儿,即使以肺外表现入院,无论有无肺部

相关症状,均建议行 2019-nCoV 相关检测。本报道还显示,以肺外表现发病的新冠肺炎患儿病情进展速度似乎比以肺部表现发病的患儿快;此外,积极抗感染、肝素抗凝、输注凝血因子、联合血浆置换及 CRRT 对此类患儿有效。

随着对 2019-nCoV 肺炎认识的不断深入,可能会出现更多的儿童 2019-nCoV 感染重症病例,本报告可能对此类重症病例的诊治有参考价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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. Thrombus and Hemostasis Group, Hematology Branch, Chinese Medical Association. Consensus of Chinese experts on diagnosis of disseminated intravascular coagulation (version 2017) [J]. Chin J Hematol, 2017, 38(5): 361-363. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.05.001.
- [2] 蔡洁皓, 王相诗, 葛艳玲, 等. 上海首例儿童新型冠状病毒感染[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(2): 86-87. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.02.002. Cai JH, Wang XS, Ge YL, et al. Shanghai's first new coronavirus infection in children [J]. Chin J Pediatrics, 2020, 58(2): 86-87. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.02.002.
- [3] 湖北省医学会儿科学分会, 武汉医学会儿科学分会, 湖北省儿科医疗质量控制中心. 湖北省儿童新型冠状病毒感染诊疗建议(试行第一版)[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(2): 96-99. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2020.02.003. Pediatric Branch of Hubei Medical Association, Pediatric Branch of Wuhan Medical Association, Pediatric Medical Quality Control Center of Hubei. Recommendation for the diagnosis and treatment of novel coronavirus infection in children in Hubei (trial version 1) [J]. Chin J Contemp Pediatrics, 2020, 22(2): 96-99. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2020.02.003.
- [4] World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection is suspected: interim guidance [EB/OL]. [2020-02-18]. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/178529/WHO_MERS_Clinical_15.1_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- [5] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J/OL]. N Engl J Med, 2020 [2020-02-18]. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017. [published online ahead of print January 24, 2020].
- [6] Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis [J/OL]. J Med Virol, 2020, 92(4): 418-423 [2020-02-18]. DOI: 10.1002/jmv.25681. [published online ahead of print February 7, 2020].
- [7] 何时军, 单小鸥, 黄爱蓉, 等. 小儿肠套叠和嵌顿疝致脓毒性休克的临床分析[J]. 中国小儿急救医学, 2008, 15(5): 467-469. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2008.05.023. He SJ, Shan XO, Huang AR, et al. Clinical analysis of septic shock induced by intussusception or incarceration hernia in children [J]. Chin Pediatr Emerg Med, 2008, 15(5): 467-469. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2008.05.023.
- [8] Levi M. Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation [J]. Int J Lab Hematol, 2018, 40 Suppl 1: 15-20. DOI: 10.1111/ijlh.12830.
- [9] Boral BM, Williams DJ, Boral LI. Disseminated intravascular coagulation [J]. Am J Clin Pathol, 2016, 146(6): 670-680. DOI: 10.1093/ajcp/aqw195.

(收稿日期: 2020-02-18)