

DOI: 10. 13288/j. 11-2166/r. 2018. 17. 021

## 标准与规范

# 中国登革热临床诊断和治疗指南



扫一扫下载指南全文

中华医学会感染病学分会, 中华医学会热带病与寄生虫学分会, 中华中医药学会急诊分会

## 1 前言

登革热是由登革病毒 (dengue virus, DENV) 引起的急性传染病, 是全球传播最广泛的蚊媒传染病之一。近年来, 我国登革热疫情逐渐由东南沿海地区向全国各地蔓延。我国登革热的临床及实验室特征与国外地方性流行地区报道有较大差异, 绝大多数患者为成人, 重症病例多为伴有基础疾病的老年人, 临床医师对登革热早期诊断及重症救治经验不足。为规范登革热的诊断、治疗和预防, 中华医学会感染病学分会、中华医学会热带病与寄生虫学分会和中华中医药学会急诊分会根据国内外最新的循征医学证据和 2009 年 WHO 新版《登革热诊疗与防控指南》<sup>[1]</sup>、2014 年国家卫生和计划生育委员会颁布的《登革热诊疗指南》<sup>[2]</sup> 及中华人民共和国卫生行业标准《登革热诊断》<sup>[3]</sup>, 于 2018 年组织国内有关专家制订了《中国登革热临床诊断和治疗指南》(以下简称指南)。

本指南旨在帮助临床医师在登革热诊断和治疗中做出合理决策, 但不是强制性标准, 也不可能涵盖或解决登革热诊治及管理中的所有问题。因此, 临床医师在面对具体患者时, 应根据自己的专业知识、临床经验和可利用的医疗资源制定合理的诊疗方案。

本指南中的证据等级分为 A、B 和 C 三个级别, 推荐等级分为 1 和 2 两个级别 (根据 GRADE 分级修订), 见表 1。

## 2 术语

DENV: 是登革热的病原体, 可分为 4 个血清

基金项目: 国家科技重大专项课题 (2017ZX103055001-003), 广东省科技专项资金项目 (2013A020229001, 2013A020229002), 广州市健康医疗协同创新重大计划项目 (201508020263, 201803040006), 广州市临床医学研究与转化中心试点建设项目 (2014Y2-00550)

\* 通讯作者: 王贵强, 北京大学第一医院感染科, 100034, Email: john131212@sina.com

表 1 推荐意见的证据等级和推荐等级

级别	详细说明
<b>证据级别</b>	
A 高质量	进一步研究不大可能改变对该疗效评估结果的信心
B 中等质量	进一步研究有可能对该疗效评估结果的信心产生重要影响
C 低质量	进一步研究很有可能影响该疗效评估结果, 且该评估结果很可能改变
<b>推荐等级</b>	
1 强推荐	充分考虑到了证据的质量、患者可能的预后情况及治疗成本而最终得出的推荐意见
2 弱推荐	证据价值参差不齐, 推荐意见存在不确定性, 或推荐的治疗意见可能会有较高的成本疗效比等, 更倾向于较低等级的推荐

型 (DENV-1、DENV-2、DENV-3、DENV-4)。

NS1 蛋白 (Non-structural protein 1, NS1): DENV 基因组编码的非结构蛋白 1, 在病毒感染的早期大量分泌于患者血清中, 可作为早期诊断的特异性指标。

抗体依赖感染增强作用 (antibody-dependent enhancement, ADE): 二次感染异型 DENV 可出现依赖抗体感染增强作用, 是重症发病机制之一。

输入性病例 (imported case) 和本地感染病例: 输入病例包括境外输入病例和境内输入病例两类。境外输入病例指发病前 14 天内到过登革热流行的国家或地区的病例。境内输入病例是指发病前 14 天内离开本县区 (现住址)、到过本县区外的登革热流行地区的病例。本地病例指发病前 14 天内未离开本县区 (现住址) 的登革热病例<sup>[4]</sup>。

地方性流行 (endemic): 登革热呈地方性流行的地区, DENV 在人群和媒介伊蚊间持续传播循环, 疫情连年不断; 成人多已被感染, 新发病例多为儿童; 可出现多种 DENV 血清型循环。

重症预警指征 (warning signs): 登革热可能发生重症的临床及实验室预警指标。

重症登革热 (severe dengue): 登革热的一种严重类型, 临床表现为严重出血、休克、严重脏器损伤等。

束臂试验 (tourniquet test): 又称为毛细血管脆性试验。在前臂屈侧肘弯下 4 cm 处画一直径 5 cm 的圆圈, 用血压计袖带束于该侧上臂, 先测定血压, 然后使血压保持在收缩压和舒张压之间, 持续 8 min 后解除压力。待皮肤颜色恢复正常时, 计数圆圈内皮肤出现新的出血点数, 新出血点 > 10 个为束臂试验阳性。

红细胞比容 (haematocrit, HCT): 又称红细胞压积, 指红细胞在血液中所占容积的比值。

输液过量 (fluid overload): 重症登革热患者如静脉补液过多、过快或补液种类不恰当导致呼吸困难、呼吸窘迫或急性肺水肿、大量胸腔积液和张力性腹水等表现。

### 3 流行病学和预防

#### 3.1 流行病学

登革热患者、隐性感染者、带病毒的非人灵长类动物是登革热的主要传染源。登革热主要是经媒介伊蚊叮咬吸血传播。在我国传播媒介主要为白纹伊蚊和埃及伊蚊。人群普遍易感, 感染后有部分人发病<sup>[5-6]</sup>。DENV 后, 人体会对同型病毒产生持久的免疫, 但对不同型病毒不能形成有效保护。再次感染不同型别 DENV 会引发非中和性交叉反应抗体增加, 引起抗体依赖增强作用 (antibody dependent enhancement, ADE), 这是引起重症登革热发病的一个重要机制, 也是登革热疫苗研发的重要障碍之一<sup>[7]</sup>。

登革热是世界上分布最广的虫媒病毒病, 流行于全球热带及亚热带地区, 尤其是在东南亚、太平洋岛屿和加勒比海等 100 多个国家和地区<sup>[8]</sup>。登革热在过去的 50 年间发病率增加了 30 倍。据 WHO 估计全球约有 25 亿人口面临 DENV 感染风险, 每年 WHO 各成员国报告的病例数高达 320 万人, 已成为全球性的严重公共卫生问题和重大疾病负担<sup>[9-10]</sup>。

尚无证据表明我国存在登革热地方性流行区。境外输入病例常年可传入我国各地, 在华北以南、夏秋季伊蚊密度较高的季节, 可导致本地感染病例发生和暴发流行。我国存在输入性病例和本地感染病例两种流行形式, 输入性病例常年存在, 病例主要来源地为缅甸、老挝、菲律宾、泰国等东南亚国家和地区<sup>[11]</sup>。我国自 1978 年广东省佛山市暴发登革热流行以来, 广东、云南、海南、福建、广西、

浙江等省份曾发生登革热暴发或流行<sup>[11-12]</sup>。1989 年我国将登革热纳入乙类传染病疫情管理, 2013 年云南边境地区首次发生重症登革热爆发疫情<sup>[13]</sup>, 2014 年广东等省区爆发大规模登革热疫情, 全国报告病例 4.6 万余例, 并出现较多重症病例, 病死率为 1.3/万, 广东省等地区有呈现地方性流行的趋势<sup>[14-15]</sup>。近年来, 我国登革热疫情有从热带亚热带向温带北方内陆地区蔓延的趋势, 2013 年河南省、2017 年山东省均发生本地病例流行<sup>[12, 16]</sup>。

在东南亚等常年有登革热流行的国家, 登革热呈地方性流行, 发病人群以儿童、青少年为主, 老年人因已有多次感染, 因此会对 DENV 有一定的抵抗力, 发病人群中性别上表现为男性多于女性<sup>[17]</sup>。但我国登革热在各年龄组均有发病, 发病人群主要为 20~50 岁组, 而男女性别分布差异无统计学意义, 病例职业以家务、商业及待业为主<sup>[18]</sup>。

#### 3.2 预防<sup>[19]</sup>

登革热主要预防措施是防蚊灭蚊, 切断传播途径, 如杀灭成蚊, 清除伊蚊的孳生地, 做好个人防护, 穿长袖衣裤, 使用防蚊驱避剂等, 同时及早发现患者 (特别是发热 5 天内的患者), 并对患者实行防蚊隔离措施尤其重要。我国目前尚无登革热疫苗可用。

推荐意见 1: 本病目前没有可使用的疫苗, 早发现对防控有重大意义, 因此询问病例的流行病学史很重要 (B1)。

推荐意见 2: 发病 5 天内患者应采取防蚊隔离治疗措施, 同时医院收治病房周围要立即杀灭成蚊, 医务人员需穿长袖衣裤, 值班房安装纱门和纱窗等预防蚊虫叮咬 (C1)。

### 4 病原学和发病机制

#### 4.1 病原学

DENV 是登革热的病原体, 根据抗原性不同分为 4 个血清型 (DENV-1, DENV-2, DENV-3 和 DENV-4), 每种血清型 DENV 均可引起登革热和重症登革热<sup>[1]</sup>。DENV 属黄病毒科 (Flaviviridae) 黄病毒属 (Flavivirus), 黄病毒属成员还包括黄热病毒、西尼罗病毒、寨卡病毒、乙型脑炎病毒、蜱传脑炎病毒、圣路易脑炎病毒等重要人类病原体。DENV 基因组为长约 11kb 的单股正链 RNA, 两端为非编码区, 内部的单一开放读码框依次编码 3 种结构蛋白 (C、prM/M 和 E) 和 7 种非结构蛋白 (NS1、

NS2A、NS2B、NS3、NS4A、NS4B 和 NS5)。DENV 为球形颗粒，内部为由衣壳蛋白 C 和基因组 RNA 构成的核衣壳，外部为镶嵌有病毒结构蛋白 prM 和 E 的脂质双层膜，直径为 45 ~ 55nm<sup>[20]</sup>。NS1 蛋白是 DENV 编码的重要非结构蛋白，能够以细胞内、细胞膜和胞外分泌 3 种形式存在。临床研究发现，DENV 感染患者急性期血清中存在大量 NS1 蛋白，可作为早期实验室诊断的特异性指标<sup>[21]</sup>。

DENV 对热敏感。超声波、紫外线、0.05% 甲醛溶液、乳酸、高锰酸钾、龙胆紫等均可灭活病毒。病毒在 pH7 ~ 9 环境中最为稳定，在 -70℃ 或冷冻干燥状态下可长期存活。

#### 4.2 发病机制

DENV 经伊蚊叮咬侵入人体后，在单核-吞噬细胞系统增殖后进入血液循环，形成第一次病毒血症，然后再定位于网状内皮系统和淋巴组织中，在外周血单核细胞、组织中的巨噬细胞和肝脏的库普弗细胞内复制到一定程度，再次进入血液循环，引起第二次病毒血症。DENV 与机体产生的特异性抗体结合形成免疫复合物，激活补体系统和凝血系统，导致血管通透性增加，血管扩张、充血，血浆蛋白及血液有形成分外渗，引起血液浓缩、出血和休克等病理生理改变。最近研究表明，DENV 感染引起的细胞免疫作用及其产生的各种细胞因子介导免疫反应，影响病程进展及疾病的转归。同时病毒可抑制骨髓中白细胞和血小板生成，导致白细胞及血小板减少。出血机制可能是血小板减少及其功能障碍、凝血因子消耗所致<sup>[6 20]</sup>。

由于缺乏理想的动物模型，重症登革热发病机制至今尚未完全阐明。所有 4 种血清型 DENV 均能引起重症登革热。DENV 二次感染所致的 ADE、细胞因子风暴、病毒毒力变异等宿主因素与病毒因素在重症登革热发病机制中发挥重要作用<sup>[22-26]</sup>。

重症登革热的病理生理改变主要是血管通透性增加和血浆外渗，并无明显的毛细血管内皮细胞损伤。血浆外渗是重症登革热的主要临床表现，在热退期，血浆大量进入腔隙中，血容量减少，血液浓缩，HCT 增加，血压下降，最终导致休克。休克是由血浆外渗导致血容量减少的低血容量性休克，末端血管收缩导致肢端冰凉，高舒张压和脉压差降低，在休克代偿期舒张压的升高是为了维护心肌的灌注<sup>[6 20]</sup>。

#### 5 病程和临床表现<sup>[1-2 27]</sup>

登革热的潜伏期一般为 1 ~ 14 天，多数 5 ~ 9 天。登革热是一种全身性疾病，临床表现复杂多

样。典型的登革热病程分为 3 期，即发热期、极期和恢复期。根据病情严重程度，登革热分为普通登革热和重症登革热两种临床类型。多数患者表现为普通登革热，可仅有发热期和恢复期，仅少数患者发展为重症登革热。

##### 5.1 病程及临床表现

5.1.1 发热期 患者通常急性起病，首发症状为骤起高热，可伴畏寒，24 小时内体温可达 40℃。除发热外，患者还可出现以下症状：头痛，眼眶痛，全身肌肉、骨骼和关节疼痛，乏力，恶心、呕吐以及纳差，腹痛，腹泻等胃肠道症状。发热期一般持续 3 ~ 7 天。于病程第 3 ~ 6 天在颜面、四肢出现充血性皮疹或点状出血疹，典型皮疹为四肢的针尖样出血点，或融合成片的红斑疹，其中可见有散在小片的正常皮肤，如红色海洋中的岛屿，简称“皮岛”等。可出现不同程度的出血现象，如皮下或黏膜出血、注射部位瘀点瘀斑、牙龈出血、鼻衄及束臂试验阳性等。

5.1.2 极期 极期通常出现在病程的第 3 ~ 8 天。此时期，部分患者可因毛细血管通透性增加导致明显的血浆渗漏，可出现腹部剧痛、持续呕吐、球结膜水肿、四肢渗漏征、胸腔积液和腹水等，症状严重者可引起休克，出现如低体温、心动过速、四肢湿冷、脉搏细弱、脉压缩小或测不到血压等表现。随着休克加重和持续，发生代谢性酸中毒、多器官功能障碍和弥散性血管内凝血等，实验室检查可表现为进行性白细胞减少以及血小板计数迅速降低、HCT 升高以及白蛋白下降等。少数患者无明显的血浆渗漏表现，但仍可出现严重出血（如皮下血肿、消化道出血、阴道出血、颅内出血、咯血、肉眼血尿等），严重者可出现胸闷、心悸、心律失常、端坐呼吸，气促、呼吸困难，嗜睡、烦躁、谵妄、抽搐、昏迷、行为异常、颈强直，腰痛、少尿或无尿，深度黄疸等严重脏器损害的表现。重症登革热患者死亡通常发生于极期开始后 24 ~ 48 小时。

5.1.3 恢复期 极期后的 2 ~ 3 天，患者病情好转，胃肠道症状减轻，白细胞及血小板计数回升，进入恢复期。部分患者可见针尖样出血点，可有皮肤瘙痒。

##### 5.2 重症登革热的高危人群

1) 老人、婴幼儿和孕妇；2) 伴有糖尿病、高血压、冠状动脉性心脏病、消化性溃疡、哮喘、慢性肾病及慢性肝病等基础疾病者；3) 伴有免疫缺陷病者。

### 5.3 早期识别重症病例的预警指征

1) 退热后病情恶化或持续高热一周不退; 2) 严重腹部疼痛; 3) 持续呕吐; 4) 胸闷、心悸; 5) 昏睡或烦躁不安; 6) 明显出血倾向(黏膜出血或皮肤瘀斑等); 7) 少尿; 8) 发病早期血小板快速下降; 9) 血清白蛋白降低; 10) HCT 升高; 11) 心律失常; 12) 胸腔积液、腹水或胆囊壁增厚等。

## 6 实验室和影像学诊断<sup>[1-3 27]</sup>

### 6.1 实验室诊断

6.1.1 血常规 白细胞和血小板计数减少, 血小板计数下降幅度与病情严重程度成正比。HCT 升高提示血液浓缩<sup>[28]</sup>。

6.1.2 血生物化学检查 半数以上患者出现丙氨酸氨基转氨酶(ALT)和门冬氨酸氨基转氨酶(AST)轻度到中度升高, 且AST的升幅较ALT明显。部分患者B型钠尿肽(BNP)、心肌酶谱、肌钙蛋白、血肌酐升高等<sup>[28]</sup>。

6.1.3 病原学及血清学检测 应在病程早期进行DENV核酸或NS1抗原、或IgM/IgG抗体检测, 有条件可进行病毒分型和病毒分离<sup>[29-30]</sup>。具体检测方法及其意义如下: 1) 应用IgM捕捉酶联免疫吸附试验(Mac-ELISA)检测DENV IgM抗体。意义: IgM抗体阳性, 表示患者新近感染DENV, 适用于登革热早期诊断。2) 应用间接ELISA检测DENV IgM抗体。意义: 表示患者新近感染DENV, 适用于登革热早期诊断。3) 酶联免疫法检测DENV NS1抗原。意义: 阳性结果表示患者新近存在DENV感染, 适用于登革热早期诊断。4) 用免疫荧光法(FA/IFA)检测DENV IgG抗体。意义: 阳性结果只能说明受检者可能曾存在DENV感染, 但血清抗体效价达1:80或以上者有诊断参考意义, 若恢复期血清抗体效价比急性期血清抗体效价有4倍或以上增长可确诊最近存在DENV感染。5) TaqMan探针实时荧光PCR检测DENV RNA。意义: 此法为一种灵敏、特异、快速、低污染的DENV RNA检测方法, 可定性或定量检测登革热患者早期血清中的DENV。6) 反转录聚合酶链反应(RT-PCR)技术检测DENV RNA及型别鉴定。意义: 此法可对早期病例进行DENV的检测及分型鉴定, 基因扩增产物可进一步急性序列测定和分析。7) C6/36白纹伊蚊细胞分离DENV。意义: 从患者血液、组织或成蚊中分离出DENV, 可确诊存在DENV感染, 经鉴定可确定病毒型别。

临床标本的采集、保存及运送是关系到实验室

检测结果准确性的重要环节, 对于病毒分离及病毒核酸检测尤为重要。尽量采集患者急性期和恢复期双份血清, 分别用无菌非抗凝管采集静脉血2~5ml, 标本应在4℃保存, 并在24小时内送实验室分离血清。实验室接到标本后, 应尽快进行检测。对于不能及时进行病原学检测的血清可冰冻于-70℃低温保存, 并尽量避免反复冻融; 对于血清学研究的标本应放在-20℃保存。

### 6.2 影像学诊断

1) 胸腹部CT检查可发现胸腔积液、心包积液、腹水, 少数病例发现皮下血肿或渗出等; X线检查可有心脏扩大。2) 腹部B超可发现胆囊壁增厚, 腹水及肝脾肿大; 心脏B超可发现心肌搏动减弱, 严重者心脏扩大, 左心射血分数降低。3) 头颅CT和核磁共振可发现脑水肿、颅内出血等。

### 6.3 心电图检查

可发现各种心律失常, 传导阻滞及非特异性ST段抬高, T波倒置等。

推荐意见3: 发病1~5天内血液中检测出DENV核酸及NS1抗原, 或分离出DENV可确诊(A1)。

推荐意见4: 发病早期检出IgM提示急性感染(B1)<sup>[29]</sup>。

推荐意见5: 发病1周内检出IgG提示二次感染(B1)<sup>[31]</sup>。

推荐意见6: 胸腹部CT或B超检查发现胸腔积液、腹水及心包积液等提示血浆渗漏(A1)。

## 7 临床诊断<sup>[1-3 27 32]</sup>

根据患者的流行病学资料、临床表现、病原学、血清学、实验室及影像学检查结果, 可将DENV感染分为以下几种。

### 7.1 登革热

近期曾到过登革热流行区、居住地或工作地有登革热病例; 有发热, 伴乏力、厌食、恶心, 头痛、肌肉及骨关节痛, 皮疹和出血倾向等临床表现; 白细胞和(或)血小板减少; DENV IgM抗体、NS1抗原或DENV核酸阳性。

### 7.2 重症登革热

在登革热诊断标准基础上出现下列严重表现之一者。

7.2.1 严重出血 皮下血肿, 肉眼血尿, 咯血, 消化道出血、阴道出血及颅内出血等。

7.2.2 休克 心动过速、肢端湿冷、毛细血管充盈时间延长>3秒、脉搏细弱或测不到、脉压差减小,

血压下降 [ ( <90/60 mmHg , 1 mmHg = 0.133 kPa) , 或较基础血压下降 20% ] 或血压测不到等。

7.2.3 严重器官损伤 急性呼吸窘迫综合征 ( acute respiratory distress syndrome , ARDS) 或呼吸衰竭, 急性心肌炎或急性心力衰竭, 急性肝损伤 ( ALT 或 AST 大于 1000U/L) , 急性肾功能不全, 脑病或脑炎等重要脏器损伤。

### 7.3 实验室确诊病例

疑似病例或临床诊断病例, 急性期血液 DENV NS1 抗原或病毒核酸检测阳性, 或分离出 DENV , 或恢复期血清特异性 IgG 抗体滴度比急性期有 4 倍以上增长或转阳。

推荐意见 7: 登革热诊断依据: 近期有登革热流行病学史; 有发热, 伴乏力、肌肉及骨关节痛、皮疹和出血倾向等临床表现, 或有白细胞和 ( 或) 血小板减少; DENV IgM 抗体、NS1 抗原或 DENV 核酸阳性, 或恢复期血清特异性 IgG 抗体滴度比急性期有 4 倍以上增长或阴转阳 ( A1) 。

推荐意见 8: 重症登革热诊断依据: 在登革热诊断标准基础上出现下列严重表现之一者: 严重出血 ( 包括但不限于皮下血肿, 肉眼血尿, 咯血, 消化道出血、阴道出血及颅内出血等); 休克; 严重器官损伤包括 ARDS 或呼吸衰竭, 急性心肌炎或急性心力衰竭, 急性肝损伤 ( ALT 和或 AST >1000 IU/L) , 急性肾功能不全, 脑病或脑炎等 ( A1) 。

## 8 治疗原则<sup>[1,19,27,32-33]</sup>

治疗原则是早发现、早诊断、早防蚊隔离、早治疗。目前登革热尚无特效的抗病毒治疗药物, 主要采取对症支持治疗、一般处理及预防性治疗等措施。

### 8.1 一般处理

1) 卧床休息, 清淡半流饮食; 2) 防蚊隔离至退热及症状缓解; 3) 监测神志、生命体征、液体入量、尿量, 血常规、肝肾功能、心肌酶及重症预警指征等。

### 8.2 对症治疗

8.2.1 退热 以物理降温为主, 可以用温水擦浴; 高热患者不能耐受时可给对乙酰氨基酚治疗。慎用乙酰水杨酸 ( 阿司匹林) 、布洛芬和其它非甾体抗炎药物 ( NSAIDs) , 避免加重胃炎或出血。

8.2.2 补液 出汗较多或腹泻者, 根据患者脱水程度给予补液治疗, 以口服补液为主。对于有恶心和厌食症状的患者可以通过少量多次口服补液来补充。口服补液盐或汤和果汁均可以防止电解质失衡。慎

用碳酸饮料, 避免引起生理应激相关的高血糖症。对频繁呕吐、进食困难或血压低的患者, 应及时静脉输液, 可予等渗液如 0.9% 氯化钠溶液等输注。

8.2.3 镇静止痛 可给予安定等对症处理。

8.2.4 老年人、孕妇、伴有基础疾病者应及时住院诊治, 并给予密切观察及补液治疗。

8.2.5 根据患者意愿给予中医药辨证治疗。

推荐意见 9: 动态监测体温、白细胞、血小板、HCT、血糖、尿量、出入量、肝肾功能等 ( A1) 。

推荐意见 10: 老人、孕妇及有严重基础疾病者, 建议及时住院诊治 ( B1) 。

推荐意见 11: 不推荐使用现有的抗病毒药物 ( B2) 。

推荐意见 12: 加强支持对症治疗, 可改善预后 ( A1) 。

推荐意见 13: 以口服补液为主 ( A2) 。

推荐意见 14: 有重症预警指征者及时补液治疗, 可预防病情进展 ( B1) 。

推荐意见 15: 登革热伴血小板显著减少者, 不推荐输注血小板 ( A1) 。

推荐意见 16: 中医药辨证治疗 ( B2) 。

## 9 重症登革热的治疗<sup>[1,27,32,34-36]</sup>

重症登革热患者需住院治疗, 密切监测神志、尿量及生命体征, 有条件监测血乳酸水平。危重病例需转 ICU 治疗。对出现严重血浆渗漏、休克、ARDS、严重出血或其他重要脏器功能障碍者应积极采取相应治疗措施。

### 9.1 补液原则

重症登革热补液原则是维持良好的组织器官灌注。同时应根据患者 HCT、血小板计数、电解质、尿量及血流动力学情况随时调整补液的种类和数量。在维持良好的组织器官灌注和尿量达约 0.5ml/ ( kg · h) 的前提下, 应控制静脉补液量。当血浆渗漏率减少、病程接近极期结束时, 应逐步减少静脉补液量。

### 9.2 抗休克预防和治疗

出现休克时应尽快进行液体复苏治疗, 初始液体复苏以等渗晶体液为主 ( 如 0.9% 氯化钠溶液等) , 对初始液体复苏无反应的休克或更严重的休克可加用胶体溶液。同时积极纠正酸碱失衡。液体复苏治疗无法维持血压时, 应使用血管活性药物; 严重出血引起休克时, 应及时输注红细胞或全血等。有条件可进行血流动力学监测以指导治疗。

对重症登革热的高危人群补液治疗是关键。如

果患者有重症登革热的预警指征或血浆渗漏表现, 早期静脉补液治疗可能会减轻疾病严重程度, 合理补液可减少休克发生。

对发生严重血浆外渗尤其是伴有低蛋白血症者可及时给予输注人血白蛋白治疗, 预防休克的发生或进展。

重症登革热应监测乳酸, 以动态乳酸值改善作为监测指标, 对于液体复苏与血管活性药物使用策略具有重要意义。

### 9.3 出血的预防和治疗

1) 出血部位明确者, 如严重鼻衄给予局部止血。胃肠道出血者给予制酸药。慎用有创检查或肌肉注射以免发生出血风险, 尽量避免插胃管、尿管等侵入性诊断及治疗;

2) 严重出血者伴血红蛋白低于 7 g/L, 根据病情及时输注红细胞;

3) 严重出血伴血小板计数  $< 30 \times 10^9 / L$ , 可输注新鲜血小板。登革热伴血小板显著下降但无明确出血者, 给予输注血小板治疗不能预防出血及改善预后。

### 9.4 重要脏器损害的治疗

1) 急性心肌炎和急性心功能衰竭, 应卧床休息, 持续低中流量吸氧, 保持大便通畅, 限制静脉输液及输注速度。存在频发的房性或室性早搏时, 根据患者的情况给予抗心律失常药物治疗。发生心力衰竭时首先予利尿处理, 保持每日液体负平衡在 500 ml ~ 800 ml, 注意避免血压低于 90/60 mmHg。此类患者多次口服或静脉给予强心苷类药物 (地高辛) 有诱发心肌缺血加重及心律失常的风险。

2) 脑病和脑炎, 降温、吸氧, 控制静脉输血量及输注速度。根据病情给予甘露醇或利尿剂静脉滴注以减轻脑水肿。出现中枢性呼吸衰竭应及时给予辅助通气支持治疗。

3) 急性肾功能衰竭, 可参考急性肾损害标准进行分期, 及时予以血液净化治疗。

4) 肝衰竭, 部分患者可发生严重肝损伤, 如出现肝衰竭, 按肝衰竭常规处理。

### 9.5 输液过量的诊断与处理

如果补液的速度或量掌握不当, 可能引起输液过量, 这将导致出现大量胸腔积液和腹水, 甚至脑水肿, 是引起重症登革热患者出现 ARDS 的常见原因。引起呼吸窘迫的其他原因包括急性肺水肿、休克造成的严重代谢性酸中毒和急性呼吸窘迫综合征。

1) 引起输液过量的因素包括静脉补液过多或过快; 补液种类不恰当, 如在血浆渗漏期选择低渗

液体; 严重出血患者, 不恰当地给予过量静脉补液; 不恰当地输注新鲜冰冻血浆、浓缩血小板和冷沉淀; 血浆渗漏好转后 (退热期后 24 ~ 48 小时) 仍持续静脉补液; 有基础疾病如先天性或缺血性心脏病、慢性肺病及慢性肾病。

2) 输液过量的临床特征为呼吸窘迫, 呼吸困难, 气促, 三凹征; 哮鸣音; 大量胸腔积液, 张力性腹水; 颈静脉压升高; 急性肺水肿; 顽固性休克等。

3) 影像学辅助诊断: 胸部 X 光片可显示心脏增大、胸腔积液、腹水导致膈肌上抬, 不同程度“蝴蝶翅膀”的表现、克利 B 线提示补液过量和肺水肿。

4) 输液过量的治疗方案: 立即吸氧; 减少或停止补液; 根据病情调整静脉补液的速度和量; 利尿治疗, 根据病情给予小剂量速尿 0.1 ~ 0.5 mg/kg, 2 ~ 3 次/日; 监测血清钾及血氧, 如出现低钾血症或高血压及时对症处理, 必要时给予呼吸支持。

推荐意见 17: 动态监测神志、血压、心率、尿量、HCT、血红蛋白、血小板计数、血氧饱和度等对病情严重性评估及指导治疗有益 (A1)。

推荐意见 18: 重症登革热伴有乳酸明显升高提示器官灌注不足, 预后不良 (B2)。

推荐意见 19: 重症登革热以静脉补液为主, 但要防止输液过量 (A1)。

推荐意见 20: 发生输液过量应吸氧、减少或停止补液, 利尿治疗 (A1)。

推荐意见 21: 严重出血伴血小板显著减少者, 输注新鲜血小板治疗, 可改善预后 (B2)。

推荐意见 22: 严重出血且血红蛋白低于 7g/L 输注红细胞, 可改善预后 (B2)。

推荐意见 23: 血浆渗漏明显且伴低蛋白血症者及时输注人血白蛋白或血浆, 可减少休克发生 (B2)。

推荐意见 24: 重症登革热慎用有创检查或肌肉注射, 以免发生出血风险 (B1)。

推荐意见 25: 慎用糖皮质激素 (B2)。

推荐意见 26: 发生 ARDS、急性心肌炎 (重型)、急性肾衰、多器官功能障碍综合征 (MODS) 等脏器严重损伤转 ICU 治疗 (A2)。

## 10 中医药辨证论治方案

登革热病属于中医学的“瘟疫”范畴, 可参照温病学“疫疹”“湿温”“暑温”“伏暑”等病证辨证论治<sup>[37]</sup>。

### 10.1 发热期

温热郁湿，卫气同病<sup>[38-39]</sup>

临床表现：发病初期，发热，头痛、腰痛、肌肉疼痛，恶寒，无汗，乏力、倦怠，多伴恶心、干呕、纳差、腹泻。部分患者可见皮疹。舌象脉象：舌质红或淡红，舌苔腻或厚，脉滑数。治法：清热化湿，解毒透邪。参考方药：甘露消毒丹、达原饮等加减。香薷、藿香、葛根、青蒿（后下）、羌活、白蔻仁、半夏、滑石（包煎）、赤芍、茵陈、草果、甘草。用法：水煎服，日一剂。加减：见皮疹者加紫草；口渴者加生地黄；发热明显者加柴胡。中成药：藿香正气系列制剂等。

### 10.2 极期

10.2.1 毒瘀交结，扰营动血<sup>[40]</sup> 临床表现：热退，或发热迁延，烦躁不寐，口渴，可见鲜红色出血样皮疹，多伴鼻衄，或牙龈出血，咯血、便血、尿血、阴道出血。舌象脉象：舌红，苔黄欠津，脉洪大或沉细滑数。治法：解毒化瘀，清营凉血参考方药：清瘟败毒饮加减。生石膏、生地黄、水牛角、金银花、黄连、黄芩、赤芍、茜草、牡丹皮、栀子、青蒿、甘草。用法：水煎服，日一剂。加减：神志昏迷、谵妄、抽搐者加用紫雪散、安宫牛黄丸等。

10.2.2 暑湿伤阳，气不摄血<sup>[41]</sup> 临床表现：热退或发热迁延，乏力倦怠，皮疹隐隐，或见暗色瘀斑，多伴鼻衄，牙龈出血，咯血、便血、尿血、阴道出血。舌象脉象：舌暗苔腻，脉细弱无力。治法：温阳、益气、摄血。参考方药：附子理中汤合黄土汤加减。灶心黄土、制附片、党参、炮姜、黄芩、荆芥炭、炒白术、炙甘草。用法：水煎服，日一剂。

10.3 恢复期：余邪未尽，气阴两伤<sup>[42]</sup> 临床表现：发病后期，多见乏力倦怠，恶心，纳差，口渴，大便不调，多见皮疹瘙痒。舌象脉象：舌淡红，苔白腻，脉虚数。治法：清热化湿，健脾和胃。参考方药：竹叶石膏汤合生脉饮。竹叶、南沙参、薏苡仁、山药、半夏、芦根、麦冬、生稻麦芽、砂仁、西洋参、甘草。用法：水煎服，日一剂。

### 11 待解决的问题<sup>[11 43-45]</sup>

- 1) 重症登革热相关客观预警作用的生物学标志物研究。
- 2) 人源性单克隆中和抗体的临床转化医学研究。
- 3) 登革热特殊人群如老人、孕妇、合并基础疾病及免疫缺陷患者的临床特征及处理。
- 4) 开展中医药治疗登革热前瞻性随机对照临

床研究。

- 5) 研发新的抗病毒药物及疫苗。
- 6) 二次感染异型 DENV 的判断方法。
- 7) 重症登革热发病机制研究。
- 8) 开展卫生经济学研究，评估中国登革热的疾病负担。

起草小组专家（排名不分先后，按姓氏笔画排序）：王贵强、卢洪洲、刘清泉、李兴旺、张复春、何剑峰、赵鸿、唐小平、秦成峰、盛吉芳、彭劼

参与指南讨论及建议专家（排名不分先后，按姓氏笔画排序）：王建、王融冰、李太生、李智伟、李德新、何艳、周红宁、宓余强、赵彩彦、侯金林、倪武、殷文武、黄燕、蔡卫平、魏来

征询意见汇总：洪文昕

文献检索：任祖宁、赵令斋

### 参考文献

- [1] World Health Organization. Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control [EB/OL]. (2009-10-01) [201801-01]. <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>.
- [2] 国家卫生计生委. 登革热诊疗指南(第2版) [EB/OL]. (2014-10-11) [201801-01]. <http://www.nhpc.gov.cn/yzygj/s3593g/201410/d417aa2e783949e48f8a7366d7fdfac.shtml>.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 登革热诊断标准[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [4] 中国疾病预防控制中心. 中国疾病预防控制中心关于印发登革热防治技术指南的通知[Z]. 中疾控传防发(2014)360号.
- [5] KULARATNE SA. Dengue fever [J]. BMJ, 2015, 351: h4661. doi: 10.1136/bmj.h4661.
- [6] 张复春, 杨智聪. 登革热[M]. 北京: 科学出版社, 2008.
- [7] MURPHY BR, WHITEHEAD SS. Immune response to dengue virus and prospects for a vaccine [J]. Annu Rev Immunol, 2011, 29: 587-619. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-401315.
- [8] BHATT S, GETHING PW, BRADY OJ, et al. The global distribution and burden of dengue [J]. Nature, 2013, 496(7446): 504-507.
- [9] SHEPARD DS, UNDURRAGA EA, HALASA YA, et al. The global economic burden of dengue: a systematic analysis [J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(8): 935-941.
- [10] CASTRO MC, WILSON ME, BLOOM DE. Disease and economic burdens of dengue [J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(3): e70-e78.
- [11] 张复春. 中国登革热现状[J]. 新发传染病电子杂志, 2018, 3(2): 65-66.
- [12] 张萌, 何剑锋. 登革热流行趋势研究进展[J]. 新发传

- 染病电子杂志, 2018, 3(2): 72-74.
- [13] ZHANG FC, ZHAO H, LI LH, et al. Severe dengue outbreak in Yunnan, China, 2013 [J]. *Int J Infect Dis*, 2014, 27: 4-6. doi: 10.1016/j.ijid.2014.03.1392.
- [14] LAI S, HUANG Z, ZHOU H, et al. The changing epidemiology of dengue in China, 1990-2014: a descriptive analysis of 25 years of nationwide surveillance data [J]. *BMC Med*, 2015, 13: 100. doi: 10.1186/s12916-015-0336-4.
- [15] SHEN SQ, WEI HX, FU YH, et al. Multiple Sources of Infection and Potential Endemic Characteristics of the Large Outbreak of Dengue in Guangdong in 2014 [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16913. doi: 10.1038/srep16913.
- [16] HUANG XY, MA HX, WANG HF, et al. Outbreak of dengue Fever in central China, 2013 [J]. *Biomed Environ Sci*, 2014, 27(11): 894-897.
- [17] SHARP TM, TOMASHEK KM, READ JS, et al. A New Look at an Old Disease: Recent Insights into the Global Epidemiology of Dengue [J]. *Curr Epidemiol Rep*, 2017, 4(1): 11-21.
- [18] ZHANG F, TANG X, HU X, et al. A clinical, epidemiology and virological study of a dengue fever outbreak in Guangzhou, China-2002-2006 [J]. *Dengue Bulletin*, 2007, 31: 10-18.
- [19] Global strategy for dengue prevention and control, 2012-2020. WHO, 2012.
- [20] 秦鄂德, 秦成峰, 姜涛. 登革病毒与登革病毒病 [M]. 北京: 科学出版社, 2008.
- [21] MULLER DA, YOUNG PR. The flavivirus NS1 protein: molecular and structural biology, immunology, role in pathogenesis and application as a diagnostic biomarker [J]. *Antiviral Res*, 2013, 98(2): 192-208.
- [22] ROTHMAN AL. Immunity to dengue virus: a tale of original antigenic sin and tropical cytokine storms [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(8): 532-543.
- [23] HALSTEAD SB. Dengue [J]. *Lancet*, 2007, 370(9599): 1644-1652.
- [24] GUZMAN MG, HARRIS E. Dengue [J]. *Lancet*, 2015, 385(9966): 453-465.
- [25] ST JA, ABRAHAM SN, GUBLER DJ. Barriers to pre-clinical investigations of anti-dengue immunity and dengue pathogenesis [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11(6): 420-426.
- [26] SCRETON G, MONGKOLSAPAYA J, YACOUB S, et al. New insights into the immunopathology and control of dengue virus infection [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(12): 745-759.
- [27] 张复春. 登革热的诊断与治疗 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [28] KALAYANAROOJ S, VAUGHN DW, NIMMANNITYA S, et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness [J]. *J Infect Dis*, 1997, 176(2): 313-321.
- [29] SIMMONS CP, FARRAR JJ, NGUYEN V, et al. Dengue [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(15): 1423-1432.
- [30] HUNSPERGER EA, YOKSAN S, BUCHY P, et al. Evaluation of commercially available diagnostic tests for the detection of dengue virus NS1 antigen and anti-dengue virus IgM antibody [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2014, 8(10): e3171.
- [31] MULLER DA, DEPELSENAIRE AC, YOUNG PR. Clinical and Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infection [J]. *J Infect Dis* 2017, 215(suppl\_2): S89-S95.
- [32] Handbook for clinical management of dengue. WHO, 2012.
- [33] LYE DC, ARCHULETA S, SYED-OMAR SF, et al. Prophylactic platelet transfusion plus supportive care versus supportive care alone in adults with dengue and thrombocytopenia: a multicentre, open-label, randomised, superiority trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10079): 1611-1618.
- [34] 洪文昕, 王建, 邱爽, 等. 121 例成人重症登革热的临床特征及救治体会 [J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2016(3): 333-336.
- [35] 广东省重症登革热诊疗指引(2014 年第 2 版). 广东省卫生和计生委员会, 2014.
- [36] 应若素, 王建, 洪文昕, 等. 广东省 2014 年登革热暴发病流行的临床和实验室特点 [J]. *中华传染病杂志*, 2014(12): 719-723.
- [37] 马家驹, 王玉光, 谭行华, 等. 探析 2014 年登革热之中医证治 [J]. *环球中医药*, 2014(12): 934-936.
- [38] 韩凡, 莫锦, 覃小兰, 等. 从 257 例病例中探讨登革热的中医临床辨治 [J]. *广州中医药大学学报*, 2014(6): 855-859.
- [39] 叶志中, 刘南, 余锋, 等. 210 例登革热患者中医证候分析 [J]. *广州中医药大学学报*, 2015, 32(1): 15-18.
- [40] 张沛, 谭行华, 张复春, 等. 377 例登革热中医症候特点分析 [J]. *中华中医药杂志*, 2015(7): 2532-2534.
- [41] 刘领弟, 刘娇, 林路平, 等. 345 例登革热中医证候学特征及病因病机分析 [J]. *中国中医急症*, 2016(7): 1316-1318.
- [42] 郭世俊, 蔡海荣, 黄永莲, 等. 2014 年广州大学城登革热的临床特征分析 [J]. *广州中医药大学学报*, 2015, 32(5): 796-798.
- [43] KATZELNICK LC, COLOMA J, HARRIS E. Dengue: knowledge gaps, unmet needs, and research priorities [J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(3): e88-e100.
- [44] LOW JG, OOI EE, VASUDEVAN SG. Current Status of Dengue Therapeutics Research and Development [J]. *J Infect Dis*, 2017, 215(suppl\_2): S96-S102.
- [45] HALSTEAD SB. Critique of World Health Organization Recommendation of a Dengue Vaccine [J]. *J Infect Dis*, 2016, 214(12): 1793-1795.

[编辑: 焦 爽]