

## 2例输入性卵形疟散点图异常对疟原虫的筛查作用\*

张 蓓, 邱建萍, 戚伟强, 胡香南, 胡绿荫 (上海市公共卫生临床中心医学检验科, 上海 201508)

**摘要:**目的 该文报道上海市公共卫生临床中心2014年9月份收治的两例境外输入性卵形疟患者的实验室诊断,并简单探讨自动血细胞分析仪散点图异常信息对疟疾筛查的意义。方法 2例患者抗凝外周血标本采用SYSMEX XT-4000i血细胞分析仪进行血细胞分析,同时制备厚薄血片显微镜镜检查疟原虫虫体。结果 2例患者的外周血中找到卵形疟原虫虫体,血细胞分析的散点图出现异常,中性粒细胞与嗜酸性粒细胞散点图之间的间距缩小或消失。结论 血细胞分析仪特征性的散点图异常在筛查卵形疟原虫上有一定的提示价值,与显微镜镜检相结合更可促进疟原虫形态学的诊断。

**关键词:**卵形疟;输入性;散点图

中图分类号:R382.31;R446.119 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2016)06-118-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2016.06.034

### Screening Effect of Scattergram Abnormality of Two Imported Plasmodium Ovale Malaria React to Plasmodium

ZHANG Bei, QIU Jian-ping, QI Wei-qiang, HU Xiang-nan, HU Lü-yin

(Department of Clinical Laboratory,

Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai 201508, China)

**Abstract:** **Objective** This paper reported the laboratory diagnosis of two imported Plasmodium ovale malaria patients in Shanghai Public Health Clinical Center in September 2014, aimed to explore the abnormal WBC scattergram as a clue to malaria screening. **Methods** Anticoagulant peripheral blood samples of the two patients were analyzed in SYSMEX XT-4000i hematology analyzer. Both thick and thin blood smear microscopic examination were included. **Results** Plasmodium ovale malaria parasites were found in peripheral blood smear of the two patients. There were abnormal WBC scattergram obtained from SYSMEX XT-4000i hematology analyzer, eosinophils distribution was located close to neutrophils or overlapping. **Conclusion** The presence of an abnormal WBC scattergram has a certain value to help the diagnosis of malaria, especially combine the blood smear microscopic examination which simplifies the diagnosis of Plasmodium.

**Keywords:** plasmodium ovale; imported; scattergram

疟疾是被按蚊叮咬或输入带疟原虫者的血液而感染所引起的虫媒传染病,表现为周期性规律发作,全身发冷、发热、多汗,长期多次发作后,可引起贫血和脾肿大,是世界性的严重威胁人类生命和健康的公共卫生问题。寄生于人体的疟原虫有四种,即间日疟原虫、恶性疟原虫、三日疟原虫和卵形疟原虫。《2012年全国疟疾疫情分析》报告指出我国临床疟疾诊断病例中,间日疟原虫和恶性疟原虫感染占39.7%和52.2%,卵形疟和三日疟少见,共占2.1%,主要为国外输入性病例<sup>[1]</sup>。近年来,随着经济的迅速发展和全球经济一体化进程的加快,前去非洲交流务工人员明显增多,输入性疟疾大幅增加,个别省份有输入性卵形疟病例报道,但上海市尚未见报道。本研究两个病例为非洲务工感染,回国后发病,在上海市公共卫生临床中心就诊,血涂片镜检查到疟原虫,并且都表现出全自动血细胞

分析仪散点图的异常,后经上海市疾病预防控制中心核酸分析确诊为卵形疟,治疗后痊愈。

#### 1 材料与方法

1.1 研究对象 病例1. 男性,34岁,职业工程管理,于2013年5月在喀麦隆援非工作中首次出现发热,口服青蒿素治疗好转,并于2014年8月22日返回中国。后发热(体温最高40.0℃),并有畏寒、寒战,当地医院考虑疟疾,9月9日转入我院治疗。入院时查血常规:RBC  $4.74 \times 10^{12}/L$ , Hb 148 g/L, PLT  $82 \times 10^9/L$ , WBC  $5.22 \times 10^9/L$ 。肝功能:总胆红素 57.6  $\mu\text{mol}/L$ , 直接胆红素 18.3  $\mu\text{mol}/L$ , 清蛋白 47.4 g/L; 肾功能:尿素氮 6.48 mmol/L, 肌酐 56.2  $\mu\text{mol}/L$ 。

病例2. 男性,28岁,自由职业,2014年6月于几内亚工作期间出现发热,蒿甲醚治疗两日后好转,但出现肌肉疼痛症状。9月18日返沪后,再次

\* 基金项目:上海市卫生和计划生育委员会青年基金(20154Y0169)。

作者简介:张 蓓(1983—),女,学士,主管技师,主要研究方向为疟疾流行病学研究。

通讯作者:胡绿荫, Tel:021-37990333, E-mail: hulying@shaphc.org。

出现发热,体温最高 38.5℃,隔日体温再升高。我院拟“发热待查:疟疾?”收治入院。入院时查血常规:RBC  $4.22 \times 10^{12}/L$ , Hb 133 g/L, PLT  $79 \times 10^9/L$ , WBC  $4.96 \times 10^9/L$ 。肝功能:总胆红素 73.8  $\mu\text{mol}/L$ , 直接胆红素 29.4  $\mu\text{mol}/L$ , 清蛋白 42.5 g/L; 肾功能:尿素氮 5.15 mmol/L, 肌酐 71.9  $\mu\text{mol}/L$ 。

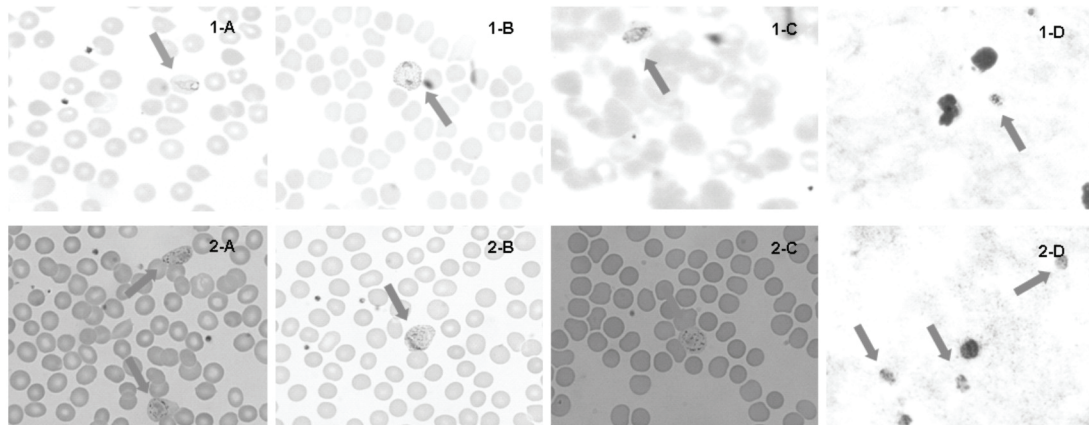
1.2 试剂与仪器 SYSMEX XT-4000i 五分类血细胞分析仪(日本希森美康公司),试剂、校正品和质控品均为原装配套试剂。显微镜为日本奥林巴斯 CX-51 型,血涂片染色采用珠海贝索公司的瑞士-吉姆萨染液。上海疾控生物科技有限公司生产的疟原虫抗原检测试剂盒(胶体金法)。

1.3 方法 患者 EDTA 抗凝外周血在 SYSMEX XT-4000i 五分类血细胞分析仪上以自动进样模式检测。取一滴患者 EDTA 抗凝外周血制备厚薄血片,待厚血片彻底溶血后与薄血片一起做瑞士吉姆

萨染色。于  $10 \times 100$  油镜下观察疟原虫虫体。

## 2 结果

2.1 显微镜镜检及原虫抗体检测结果 例1血涂片油镜下见疟原虫滋养体、裂殖体和配子体,见图1(1-A,1-B,1-C,1-D),原虫密度 1 466/ $\mu\text{l}$ ;例2血涂片见大量疟原虫配子体,见图1(2-A,2-B,2-C,2-D),原虫密度 7 061/ $\mu\text{l}$ 。被卵形疟原虫寄生的红细胞可呈卵圆形、梭形或泪滴形,略胀大,边缘不整齐呈锯齿状或一端似扫帚状等。滋养体阶段细胞核粗大明显呈紫红色,胞浆粗壮,可有空泡,亦可出现阿米巴样伪足,薛氏小点可见,疟色素深棕色;裂殖体阶段虫体呈圆形或卵圆形,细胞核呈分裂状,不成熟的裂殖体可以含有 2 个以上裂殖子不规则排列;配子体阶段被寄生红细胞胞体涨大,虫体呈圆形或椭圆形位于细胞中央,薛氏小点可见,疟色素深棕色,红细胞略涨大。



1-A,1-B,1-C;2-A,2-B,2-C为薄血片中原虫形态。1-D,2-D为厚血片中原虫形态。1-A:原虫大滋养体,1-B:原虫裂殖体,其它:原虫配子体。

图1 两例卵形疟原虫形态

疟原虫抗原检测试剂盒检测结果为阴性,因该试剂盒仅针对恶性疟原虫和间日疟原虫抗原,故卵形疟标本检测结果为阴性。患者标本送上海市疾病预防控制中心复核血片并核酸检测均确诊为卵形疟。

2.2 血细胞分析仪检测结果 两例卵形疟患者的抗凝外周血标本在血细胞分析仪上检测时出现了散点图异常,见图2(1-A,2-A),中性粒细胞与嗜酸性粒细胞的间距缩小甚至消失。例2外周血标本的中性粒细胞与嗜酸性粒细胞的间距消失,仪器报警无法分类(图2.2-A),后手工分类计数报告白细胞分类结果。两例患者接受抗疟治疗结束后,其外周血涂片厚、薄血片中均未找到疟原虫虫体,这时患者血标本再次在血细胞分析仪上检测,中性粒细胞与嗜酸性粒细胞的间距恢复正常(图2.1-B,2-

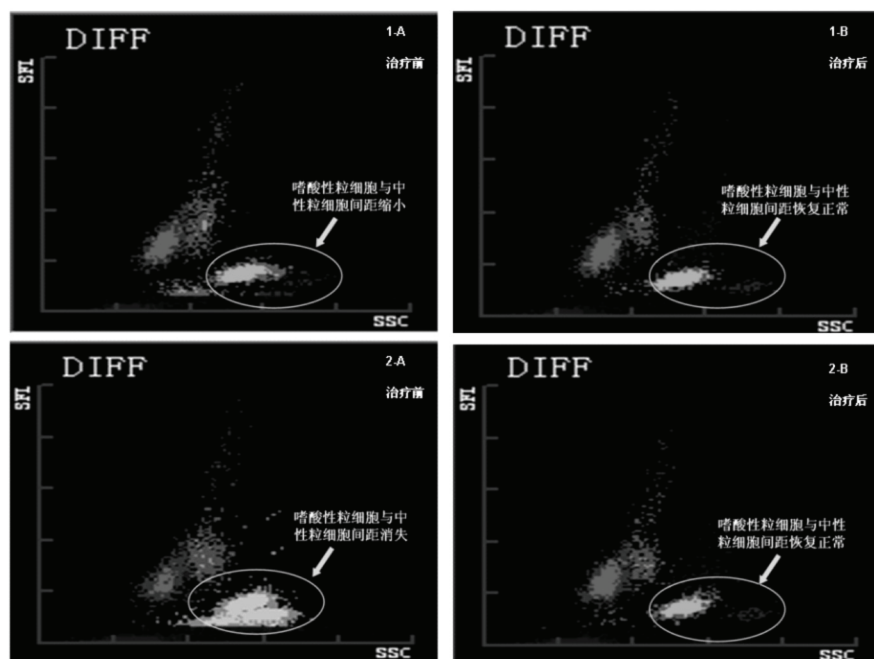
B)。

3 讨论 本文报道为非洲中西部国家喀麦隆和几内亚的输入性卵形疟病例,患者在入院治疗前都有抗疟史,再次发病不能排除为首次感染后治疗不彻底而引起的复发,因此医生在接诊境外务工返回的发热患者时,应考虑到疟疾。本文的两位患者在明确卵形疟诊断后,经青蒿琥酯注射治疗,症状控制后再用伯氨喹杀灭配子体,最后康复出院。

目前疟疾的快速诊断主要靠基层医院制备厚、薄血涂片显微镜检查疟原虫,厚血片查找疟原虫虫体,薄血片鉴定虫体的种类和阶段,同时选用疾病预防控制中心提供的疟原虫抗原检测试剂盒检测患者外周血中的间日疟抗原和恶性疟抗原。然而,实际工作中如果患者体内感染的疟原虫虫体较少或者感染的是卵形疟、三日疟时,容易漏检。因

此临床实验室工作人员须对每位可疑患者标本制备厚薄血膜筛查虫体,并辅以疟原虫抗原检测或PCR基因分析,这样不仅可以降低基层医院工作人员的疟疾镜检漏检率,而且镜检时比较有针对性,可以缩短时间。但是,疟原虫抗原检测试剂盒只能选择性的检测间日疟抗原和恶性疟抗原,三日疟和卵形疟易造成漏诊。因此,对于高度怀疑疟疾

的患者,即使排除恶性疟和间日疟,基层工作人员还是要在镜检时多下功夫,增加三日疟和卵形疟疟原虫形态学知识的学习,以免遗漏诊,并对晚上或节假日标本建立上级检验人员复检制度。另外,制备疟原虫血片时可选用姬姆萨染液,其染色可使虫体结构清晰,颜色鲜亮,提高检出率,染色效果要优于瑞士-吉姆萨复合染液。



1-A,1-B为患者1治疗前和治疗后的SYSMEX ST-4000i血细胞分析仪白细胞分类散点图;2-A,2-B为患者2治疗前和治疗后的仪器白细胞分类散点图。DIFF:白细胞分类散点图,SSC:侧向散射光强度,SFL:侧向荧光强度。

图2 两例卵形疟患者治疗前后仪器白细胞分类散点图

两例患者的外周血在SYSMEX 4000i全自动血细胞分析仪上检测时,均不同程度的出现散点图异常,并伴血小板下降。血小板减少是疟疾最常见、最早出现的血像改变。其血小板减少可能与脾脏巨噬细胞吞噬血小板功能亢进及骨髓巨核细胞成熟障碍有关<sup>[2]</sup>。近年来,各种先进的血细胞分析仪在各级医院普遍使用,有发热史,血细胞减少及脾肿大,临床疑似疟疾的患者使用血细胞分析仪进行白细胞分类时,要注意白细胞散点图的变化,尤其是嗜酸性粒细胞异常散点图的报警<sup>[3,4]</sup>。散点图异常的原因可能是吞噬了疟色素的中性粒细胞,其侧向角散射光强度改变,从而显示在嗜酸性粒细胞的散点图位置上。同样,国外研究学者认为血液分析仪中的散点图在疟疾诊断中有相当重要的筛选意义,例如血细胞分析仪的某些组合模式,如DIFF+WBC/BASO+RET等特征性散点图组合模式对于疟疾诊断的灵敏度和特异度达到86%~97%和81%~98%,因此出现有意义的散点图时,应用显微镜仔细观察血液涂片<sup>[5~7]</sup>。本文两例患者的

带虫量有较大差异,患者1原虫密度1466/ $\mu\text{l}$ ,远远少于患者2的原虫密度7061/ $\mu\text{l}$ 。在散点图的表现上看,患者1的散点图只出现中性粒细胞与嗜酸性粒细胞的间距缩小,而患者2的散点图中中性粒细胞与嗜酸性粒细胞间距完全消失,可能与患者2体内吞噬疟色素的中性粒细胞明显较前者多相关,该现象也进一步证实散点图异常在疟疾诊断筛查中的价值。

总之,及时准确的实验室检查可以在第一时间向临床医生提供诊断治疗依据,切断传染源控制疟疾的传播。因此,实验室工作人员在涂片显微镜镜检查找疟原虫的同时,还需要重视自动血细胞分析仪上特征性的散点图异常报警在筛查疟原虫上的重要价值。

#### 参考文献:

- [1] 夏志贵,丰俊,周水森. 2012年全国疟疾疫情分析[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2013, 31(6): 413-418.

(下转123页)

- detection of urinary endotoxin for the diagnosis of gram-negative bacteria infection in urinary system [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2014, 29 (6): 59-62.
- [3] 王树花, 张 芳. 动态浊度法测定尿液内毒素含量可快速诊断 G<sup>-</sup> 菌泌尿系统感染 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2010, 31 (14): 2277-2278.
- Wang SH, Zhang F. Dynamic turbidity method of determination of bacterial endotoxin in the urine can be rapid diagnostic G<sup>-</sup> bacteria urinary tract infections [J]. Journal of Qiqihar Medical College, 2010, 31 (14): 2277-2278.
- [4] 王 坤. 细菌内毒素检测在 ICU 病区感染性疾病患者中的应用价值 [J]. 中国当代医药, 2014, 21 (2): 125-126.
- Wang K. The application value of detection of bacterial endotoxin in patients with infectious disease in ICU ward [J]. China Modern Medicine, 2014, 21 (2): 125-126.
- [5] 赵文杰, 周洪兴, 曹 琦, 等. 血浆 D-二聚体与内毒素水平判断非小细胞肺癌患者预后的意义 [J]. 临床检验杂志, 2012, 30 (5): 340-342.
- Zhao WJ, Zhou HX, Cao Q, et al. The plasma D-dimer and endotoxin level to judge the prognosis of patients with non-small cell lung cancer [J]. Journal of Laboratory Medical and Clinical, 2012, 30 (5): 340-342.
- [6] 郁 峰. 血清降钙素原和内毒素检测在小儿 SIRS 的意义 [J]. 中国现代医生, 2013, 51 (5): 62-64.
- Yu F. Application of measuring the serum levels of procalcitonin and endotoxin in children with systemic inflammatory response syndrome [J]. Chinese Modern Doctors, 2013, 51 (5): 62-64.
- [7] 周洪兴, 赵文杰, 张 平, 等. 尿液内毒素定量检测对泌尿系统革兰阴性菌感染的诊断价值研究 [J]. 检验医学与临床, 2014, 11 (4): 441-442.
- Zhou HX, Zhao WJ, Zhang P, et al. Significance of quantitative detection of urinary endotoxin for the diagnosis of gram-negative bacteria infection in urinary [J]. Laboratory Medicine and Clinical, 2014, 11 (4): 441-442.
- [8] 孙东明, 董巧丽, 杨小巍, 等. 内毒素、C-反应蛋白、血培养对儿童脓毒症早期诊断的意义 [J]. 实用预防医学, 2012, 19 (4): 594-595.
- Sun DM, Dong QL, Yang XW, et al. Significance endotoxin, C-reactive protein, and hemoculture for early diagnosis of sepsis in pediatrics [J]. Practical Preventive Medicine, 2012, 19 (4): 594-595.
- [9] 甄拴平, 李莉萍, 王 华, 等. 降钙素原、白细胞介素-6 及内毒素对儿童全身炎症反应综合征早期诊断价值研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2012, 27 (6): 70-72, 75.
- Zhen SP, Li LP, Wang H, et al. Study on procalcitonin, interleukin-6 and endotoxin for the early diagnosis of children with systemic inflammatory response syndrome [J]. Journal of Modern Laboratory Medical, 2012, 27 (6): 70-72, 75.
- [10] 左 勇. 呼吸道感染患者血浆内毒素水平测定的临床价值 [J]. 检验医学与临床, 2011, 8 (7): 862-863.
- Zuo Y. Plasma endotoxin levels determine the clinical value of respiratory tract infection patients [J]. Laboratory Medicine and Clinical, 2011, 8 (7): 862-863.

收稿日期: 2015-06-17

修回日期: 2016-10-23

(上接 120 页)

- Xia ZG, Feng J, Zhou SS. Malaria situation in the People's Republic of China in 2012 [J]. Chinese Journal of Parasitology and Parasitic Diseases, 2013, 31 (6): 413-418.
- [2] 韩乐强. 疟疾临床血液学特征 [J]. 中国社区医师 (医学专业), 2012, 14 (2): 103, 105.
- Han LQ. Haematology characteristic of clinical malaria [J]. Chinese Community Doctors, 2012, 14 (2): 103, 105.
- [3] 王剑超, 张永为, 黄晨静, 等. 血液分析仪 VCS 技术用于疟原虫诊断的探讨 [J]. 临床检验杂志, 2008, 26 (5): 370.
- Wang JC, Zhang YW, Huang CJ. Discussion of the diagnosis of Plasmodium using blood analyzer VCS technique [J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2008, 26 (5): 370.
- [4] 戴 燕, 潘志文, 张志英, 等. XE-2100 血细胞分析仪嗜酸粒细胞异常散点图报警筛选疟原虫感染的研究 [J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31 (7): 763-766.
- Dai Y, Pan ZW, Zhang ZY, et al. Screening of infection of malaria parasite with atypical eosinophil distributions in the WBC scattergram and alarm in Sysmex XE-2100 hematology analyzer [J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2008, 31 (7): 763-766.
- [5] Campuzano-Zuluaga G, Hanscheid T, Grobusch MP. Automated haematology analysis to diagnose malaria [J]. Malar J, 2010, 9 (1): 346.
- [6] Campuzano-Zuluaga G, Alvarez-Sanchez G, Escobar-Gallo GE, et al. Design of malaria diagnostic criteria for the Sysmex XE-2100 hematology analyzer [J]. Am J Trop Med Hyg, 2010, 82 (3): 402-411.
- [7] Mubeen KH, Devadoss CW, Rangan RA, et al. Automated hematology analyzers in diagnosis of plasmodium vivax malaria: an adjunct to conventional microscopy [J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2014, 6 (1): e2014034.

收稿日期: 2015-11-30

修回日期: 2016-08-15