

发热伴血小板减少综合征 死亡危险因素及预警模型研究进展

葛子若, 田地, 陈志海

[摘要] 发热伴血小板减少综合征(severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS)是由发热伴血小板减少综合征病毒感染引起的一种蜱媒传染病。自该病发现以来,我国已有数千人患病,病死率可高达30%,目前发病范围仍在持续扩大。为更深入地了解该病临床特征,本文就近年来SFTS死亡危险因素及预警模型相关研究进展加以综述,以期SFTS的临床治疗及预后判断提供新的思路。

[关键词] 发热伴血小板减少综合征;死亡危险因素;预警模型

[中国图书资料分类号] R512.8

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2020)05-0462-04

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2020.05.019

Research progress on death risk factors and early warning model of severe fever with thrombocytopenia syndrome

GE Zi-ruo, TIAN Di, CHEN Zhi-hai*

The Second Department of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, 100015, China

*Corresponding author, E-mail: chenzhihai0001@126.com

[Abstract] Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) is a tick-borne infectious disease caused by severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. Since its discovery, the disease has sickened thousands of people in China and the fatality rate can reach up to 30%. At present, the scope of the disease is still expanding. In order to understand the clinical characteristics of the disease in more details, this paper reviews the research progress of death risk factors and early warning model with respect to SFTS, so as to provide new ideas for the clinical treatment and prognosis judgement of SFTS.

[Key words] severe fever with thrombocytopenia syndrome; death risk factor; early warning model

发热伴血小板减少综合征(severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS)是2010年在我国发现的由发热伴血小板减少综合征病毒(severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, SFTSV)引起的一种急性传染病^[1]。人类感染SFTSV后会出现发热、消化系统症状、淋巴结肿痛、PLT及WBC减少等一系列临床表现,部分患者会有中枢神经系统症状及出血表现,重症患者病情常快速进展并出现多脏器功能障碍、弥散性血管内凝血等并发症^[2-3],病死率可高达30%^[4]。自SFTSV在我国被首次发现后,韩国及日本也相继出现本土居民感染的报道^[5]。鉴于该病毒的广泛分布性、高致死率且缺乏对其有效的抗病毒药物,WHO于2017年将SFTS列入须优先考虑研究的新发传染病^[6-7]。该病自被发现至今,有关其死亡危险因素及预警模型的研究较少。死亡危险因素的明确,有效预测模型的建立对于SFTS患者病情严重程度及预后评价有重要意义。本文综述近年来SFTS死亡危险因素及预警模型相关研究进展,以期SFTS的临床治疗及预后判断提供依据。

[基金项目] “十三五”国家科技重大专项(2018ZX09711003)

[作者单位] 100015,首都医科大学附属北京地坛医院感染二科(葛子若、田地、陈志海)

[通信作者] 陈志海, E-mail: chenzhihai0001@126.com

1 死亡危险因素

SFTSV为泛嗜性病毒^[8],人类感染后可出现多器官损伤,重症患者临床表现复杂,病情常快速进展,因此,发现可靠、准确的死亡危险因素有助于高危患者的识别及预后评价,并可为SFTSV致病机制、病理生理改变等研究提供方向。目前SFTS死亡危险因素相关研究涵盖人口学特征、临床症状和体征及辅助检查等方面。

1.1 高龄与SFTS患者死亡结局的发生密切相关 老年患者器官功能受损,基础疾病多,机体代偿能力下降,在面对疾病打击时易出现多脏器功能衰竭。2012年有研究指出SFTS高风险人群为农民及高龄女性,这一结论不排除是由于上述人群感染后就诊时间较晚所致^[9]。此后多项研究均证明高龄与SFTS患者死亡结局的发生密切相关^[10-11]。老年患者免疫力低下,临床表现缺乏特异性,病情常隐匿进展,且该类患者对自身病情变化多不敏感,因此在对SFTS患者收治过程中,应更加重视该类患者,加强对症支持治疗。

1.2 危重症患者更易出现神经系统症状与出血表现 SFTS患者主要临床表现有发热、乏力及纳差等,发热期患者体温多高于38℃,重症患者可持续高热。危重者可出现中枢神经系统症状如肢体

抖动、抽搐、意识障碍及出血表现如皮肤瘀斑、牙龈出血、消化道出血等^[3, 12]。体格检查可发现蚊虫叮咬痕迹, 浅表淋巴结肿大及触痛等阳性体征。临床症状、体征能够直观反映患者疾病状况, 因此从中寻找出可用于判断预后的临床指标, 有助于危重症患者的早期识别。

Gai等^[13]对59例SFTS患者的临床症状统计分析发现, 死亡组中>90.0%的患者出现淡漠、昏睡、昏迷、肌肉震颤、抽搐等神经系统症状, >80.0%的患者有穿刺部位瘀血、弥散性血管内凝血、消化道或呼吸道出血等表现, 而存活组上述比例分别为<37.0%及4.2%, 由此认为中枢神经系统症状、出血为SFTS患者死亡结局的临床危险因素。此后, 多项临床研究证实了这一结论^[14-16]。日本有研究在1例SFTS死亡患者中枢神经系统中检测到SFTSV-N蛋白阳性的免疫母细胞, 显微镜下可见脑桥局灶性神经元变性, 扩张的微血管周围含有含铁血黄素的巨噬细胞, 血管周围炎症细胞浸润, 血管内纤维蛋白沉积, 表明SFTSV阳性细胞可浸润中枢神经系统血管腔内^[17]。方汉波等^[18]对28例SFTS患者的骨髓象研究发现, 23例患者造血功能降低, 18例患者巨噬细胞增多, 巨噬细胞比例 $\geq 0.5\%$ 组患者的外周血WBC、PLT均低于巨噬细胞<0.5%组患者, 提示SFTS患者PLT减少可能与骨髓造血功能减低及巨噬细胞吞噬增多相关。

除神经系统症状及出血表现外, 也有研究认为发热时间长、呼吸衰竭及合并下呼吸道感染同样为SFTS患者死亡的危险因素^[10-12]。值得注意的是夏国美等^[19]研究发现横纹肌溶解症的出现或许提示SFTS患者预后不良, 推测其机制可能与肌红蛋白堵塞肾小管导致急性肾损伤甚至急性肾功能衰竭相关。

1.3 生化酶学及凝血指标水平可反映SFTS疾病预后 SFTSV感染造成的多器官损伤除体现在临床症状及体征方面, 辅助检查指标也常出现相应改变。多项研究均发现, WBC、PLT、血肌酐 (serum creatinine, sCr)、CK、CK-MB、ALT、AST、LDH等酶学指标水平与SFTS患者预后密切相关^[5, 14, 16]。

此外, 凝血指标改变与SFTS疾病预后的相关性也被多项临床研究证实^[11, 20-21]。赵海燕等^[14]研究发现PT、APTT、凝血酶时间 (thrombin time, TT) 延长与SFTS患者死亡相关。蒋舒玉等^[22]指出APTT延长、D-二聚体升高可影响SFTSV感染者预后。SFTS患者凝血功能异常可能与PLT下降及SFTSV激活内源性凝血系统使凝血物质消耗过

多有关^[23]。随着感染得到控制, 病情好转, 凝血物质消耗减少, 各项凝血指标亦可逐渐恢复至基线水平, 因此, PT、APTT、D-二聚体或可作为监测SFTS患者病情变化及判断预后的敏感指标。

再者, 王巧玲等^[24]报道了SFTS患者病程中的心脏电生理活动异常表现, 认为早期心电图异常为SFTS患者死亡危险因素, 提示SFTSV或许能够通过影响心脏电生理活动进而改变疾病进程。有研究认为SFTS不同病程阶段的危险因素指标也不尽相同。Cui等^[2]发现SFTS病程早期PLT下降、病程中期AST水平升高以及病程晚期淋巴细胞比例降低、LDH水平升高为SFTS死亡预测指标。

1.4 病毒载量高低及机体免疫功能影响SFTS疾病进展 在病原学方面, 多项研究表明高SFTSV载量与SFTS患者死亡结局的发生密切相关^[3, 5, 18], 由此说明抗病毒治疗对SFTS患者有潜在益处。SFTSV感染可引起机体免疫损伤, 韩亚萍等^[25]指出CD3⁺、CD4⁺淋巴细胞显著减少, NK细胞、IL-6和IL-10水平增加, 可能是SFTS患者预后不良的重要指标, 强调了机体免疫功能及细胞因子在SFTS疾病进展过程中的作用。此外, 夏国美等^[19]的研究表明SFTS病程早期病毒特异性IgM抗体阴性往往预示疾病重症化, 死亡风险高, 推测可能是由于重症患者机体免疫较差所致。

上述各项研究分析的死亡危险因素除病毒载量外, 还涵盖了血液、凝血、肝、肾、循环及免疫系统等多方面, 因此在临床诊治过程中应注意SFTS相关的各系统实验室指标异常及在不同阶段的动态变化, 对指标明显改变或恢复欠佳者应加强关注, 警惕并发症出现或病情快速进展。

2 预警模型

除利用单项临床指标评价SFTS患者病情及预后外, 近年来有些研究纳入多种SFTS相关的死亡危险因素, 并据此制定SFTS临床评分公式。多指标预警模型的建立不但可以消除干扰因素的影响, 而且还能提高诊断效能, 达到较好的预测效果^[25]。

Xiong等^[26]回顾了179例SFTS患者入院临床特征, 发现4项主要的SFTS死亡危险因素, 并由此制定评分公式, 即SFTS指数=5×神经系统症状评分+4×呼吸系统症状评分+3×lg病毒载量-2×ln单核细胞%-7。该模型预测病死率的ROC曲线下面积 (area under the ROC curve, AURC) 为0.964, 高于仅纳入病毒载量预测病死率的AURC (0.913), 在病毒载量较高 (>10⁴ 拷贝/ml) 的患者中2者差别更加显著 (0.936

vs. 0.821), 由此表明该模型有较好的预测性。此外, 该研究还发现模型的预测指数水平与 SFTS 患者的病死率呈正相关, 所有 SFTS 指数 > 24 的患者均死亡, SFTS 指数 < 7 的患者病死率仅为 1.9%, 而 SFTS 指数在 16 ~ 23 之间的患者病死率则明显高于总病死率 (68.2% vs. 19.0%)。山东一项研究曾指出部分 SFTS 患者入院初期并未出现神经系统症状, 因此用神经系统症状预测预后会延误对高危患者的强化治疗^[27]; 而 SFTSV RNA 检测复杂, 结果有滞后性, 不适合用于预测患者的预后。因此, 该研究在比较了 241 例患者的基线年龄、生化及血液学指标后, 分析出年龄、AST、sCr 和中性粒细胞百分比 (neutrophil percent, NEU%) 是 SFTS 患者死亡危险因素, 并建立预测模型, 即模型指数 (M) = 0.145 × 年龄 (岁) + 0.003 × AST (U/L) + 0.022 × sCr (μmol/L) + 0.053 × NEU%。同年 Yang 等^[28] 根据意识状态评分 (15-GCS 评分)、LDH、APTT、经皮脉搏氧饱和度 4 个参数制定 SFTS 评分, 每个参数的评分按严重程度分为 6 个等级, 分别为 0、2、4、6、8、10, 并指出与快速急诊内科评分和急性生理及慢性健康状况评分相比, 该评分系统能更有效地判断 SFTS 患者的预后。2018 年 Li 等^[15] 对 2096 例患者进行前瞻性研究, 根据年龄、中枢神经系统症状、LDH、AST、尿素氮及 NEU 共 6 个变量制定了临床评分公式用于 SFTS 预后早期评价。

SFTS 患者病情严重程度一定程度上能够反映预后, 目前有关 SFTS 疾病预警模型的研究较少, 各模型侧重的临床指标存在较大差异, 临床医师缺乏对患者病情的客观评价工具, 不利于 SFTS 重症患者早期识别及预后判断。因此, 建立能够准确反映疾病严重程度的预警模型具有重要现实意义。

目前对 SFTS 的研究仍处于起步阶段, 致病机制及疾病发展过程尚不明确。患者的病死率高, 病情进展快, 目前无疫苗及有效抗病毒药物用于治疗, 且近年来我国 SFTS 发病区域逐渐扩大, 病例数逐渐增加。因此, 明确死亡危险因素、建立统一预警模型对于评价 SFTS 患者预后有着重要作用, 有助于早期识别潜在重症患者, 及时给予强化治疗, 进而提高重症患者的生存率, 控制疾病进展及改善预后。

【参考文献】

- Lei XY, Liu MM, Yu XJ. Severe fever with thrombocytopenia syndrome and its pathogen SFTSV [J]. *Microbes Infect*, 2015, 17(2):149-154.
- Cui N, Bao XL, Yang ZD, et al. Clinical progression and predictors of death in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome in China [J]. *J Clin Virol*, 2014, 59(1):12-17.
- Liu MM, Lei XY, Yu XJ. Meta-analysis of the clinical and laboratory parameters of SFTS patients in China [J]. *Virol J*, 2016, 13(1):198. DOI: 10.1186/s12985-016-0661-9.
- Zhan J, Wang Q, Cheng J, et al. Current status of severe fever with thrombocytopenia syndrome in China [J]. *Virol Sin*, 2017, 32(1):51-62.
- Chen YX, Jia B, Liu Y, et al. Risk factors associated with fatality of severe fever with thrombocytopenia syndrome: a meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(51):89119-89129.
- Rodríguez-Morales AJ, Ramírez-Jaramillo V, Patiño-Barbosa AM, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome - a bibliometric analysis of an emerging priority disease [J]. *Travel Med Infect Dis*, 2018, 23:97-98.
- Mehand MS, Millett P, Al-Shorbaji F, et al. World Health Organization methodology to prioritize emerging infectious diseases in need of research and development [J]. *Emerg Infect Dis*, 2018, 24(9). DOI: 10.3201/eid2409.171427.
- 朱娜玲, 唐伟平, 程明基, 等. 发热伴血小板减少综合征布尼亚病毒研究进展 [J]. *中国热带医学*, 2018, 18(3):282-288.
- Xiong WY, Feng ZJ, Matsui T, et al. Risk assessment of human infection with a novel bunyavirus in China [J]. *Western Pac Surveill Response J*, 2012, 3(4):61-66.
- 刘均艳, 冯江, 李阿利, 等. 发热伴血小板减少综合征布尼亚病毒感染患者临床诊治及死亡危险因素分析 [J]. *中国医师进修杂志*, 2018, 41(5):429-433.
- 杨振东, 秦书理, 赵普宇, 等. 发热伴血小板减少综合征重症及死亡危险因素的 Logistic 回归分析 [J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2015, 42(2):115-119.
- Guo CT, Lu QB, Ding SJ, et al. Epidemiological and clinical characteristics of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) in China: an integrated data analysis [J]. *Epidemiol Infect*, 2016, 144(6):1345-1354.
- Gai ZT, Zhang Y, Liang MF, et al. Clinical progress and risk factors for death in severe fever with thrombocytopenia syndrome patients [J]. *J Infect Dis*, 2012, 206(7):1095-1102.
- 赵海燕, 孙静, 严晓敏, 等. 发热伴血小板减少综合征患者的临床特点及死亡相关危险因素分析 [J]. *中华传染病杂志*, 2016, 34(1):15-18.
- Li H, Lu QB, Xing B, et al. Epidemiological and clinical features of laboratory-diagnosed severe fever with thrombocytopenia syndrome in China, 2011-17: a prospective observational study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(10):1127-1137.
- Kaneko M, Shikata H, Matsukage S, et al. A patient with severe fever with thrombocytopenia syndrome and hemophagocytic lymphohistiocytosis-associated involvement of the central nervous system [J]. *J Infect Chemother*, 2018, 24(4):292-297.
- Kaneko M, Shikata H, Matsukage S, et al. A patient with severe fever with thrombocytopenia syndrome and hemophagocytic lymphohistiocytosis-associated involvement of the central nervous system [J]. *J Infect Chemother*, 2018, 24(4):292-297.
- 方汉波, 李世波, 庄晓玲, 等. 发热伴血小板减少综合征 28 例骨髓象特征分析 [J]. *中华临床感染病学杂志*, 2016, 9(3):260-264.
- 夏国美, 邹桂舟, 叶璐, 等. 安徽地区发热伴血小板减少综合征临床特征及预后影响因素分析 [J]. *安徽医学*, 2018, 39(7):854-857.
- 曾庆球, 王秋景, 张剑静, 等. 发热伴血小板减少综合征死亡危险因素分析 [J]. *中华传染病杂志*, 2017, 35(6):336-340.
- 邓宝成. 发热伴血小板减少综合征临床特征、重症和死亡相关危险因素及细胞因子和趋化因子表达的研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2013.

- [22] 蒋舒玉, 吕菁君, 魏捷, 等. 新型布尼亚病毒感染致发热伴血小板减少综合征预后相关性分析 [J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24(4):380-385.
- [23] 孙娜, 陈志海. 发热伴血小板减少综合征患者的血液及免疫系统损伤 [J]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版), 2018, 12(6):25-29.
- [24] 王巧玲, 李潇丹, 孙林林, 等. 291例发热伴血小板减少综合征患者生存分析 [J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2018, 45(1):18-21.
- [25] 韩亚萍, 陈念, 金柯, 等. 严重发热伴血小板减少综合征疾病程度的相关实验室指标筛选 [J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(1):49-54.
- [26] Xiong S, Zhang WJ, Li MY, *et al.* A simple and practical score model for predicting the mortality of severe fever with thrombocytopenia syndrome patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(52). DOI: 10.1097/MD.0000000000005708.
- [27] 王莉, 刘祥忠, 林青. 实验室指标对发热伴血小板减少综合征患者预后的预测价值 [J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2017, 44(6):370-373.
- [28] Yang B, Wang X, Li Y, *et al.* A newly established severity scoring system in predicting the prognosis of patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2017, 242(1):19-25.

(2019-09-09 收稿 2020-09-10 修回)

(本文编辑 闫晶晶)

• 病例报道 •

5例误诊为包虫患者的临床资料分析

张佳斌, 李丽昕, 王增蕾, 张宇, 白瑛, 于雁宾, 孙艳玲, 刘振文, 王洪波

[摘要] 包虫病又称棘球蚴病, 是一种人兽共患病。本病呈全球性分布, 尤其在以畜牧业为主的国家较为流行, 我国属于包虫病高发地区之一。近年来, 我中心对藏区包虫病患者开展了积极救治, 本文通过对藏区包虫病患者救治期间发生的5例误诊病例进行总结, 分析误诊原因, 以进一步提高临床医生对非典型包虫病诊断的准确率。

[关键词] 包虫病; 误诊

[中国图书资料分类号] R532.32

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2020)05-0465-05

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2020.05.020

Analysis of clinical data of 5 patients misdiagnosed as echinococcosis

ZHANG Jia-bin, LI Li-xin, WANG Zeng-lei, ZHANG Yu, BAI Ying, YU Yan-bin, SUN Yan-ling, LIU Zhen-wen, WANG Hong-bo*

Department of General Surgery, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, 100050, China

Department of Hepatobiliary Surgery, Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

ZHANG Jia-bin and LI Li-xin are the first authors who contributed equally to the article

*Corresponding author, E-mail: chfwhb@sina.com

[Abstract] Echinococcosis, also known as hydatid disease, is a zoonotic disease. This disease is distributed globally and specifically prevalent in countries predominated by animal husbandry. China is one of the regions with high incidence of echinococcosis. Within recent years, our center has initiated proactive treatment measures for echinococcosis patients in Tibetan areas. In this paper, 5 cases with echinococcosis in Tibetan areas who are misdiagnosed during treatment period are summarized and the reasons for misdiagnosis are analyzed in order to further improve the accuracy of clinicians in the diagnosis of echinococcosis.

[Key words] echinococcosis; misdiagnosis

包虫病又称棘球蚴病, 是一种古老的人兽共患病。本病呈全球性分布, 尤其在以畜牧业为主的国家较为流行, 我国属于包虫病高发地区之一。消化道是包虫病感染的主要途径^[1], 人直接误食

或接触虫卵污染的饮用水或食物后, 虫卵通过血管流入门静脉, 进而到达肝脏, 因此包虫病在肝脏发病率最高, 约占70%^[2]。大部分包虫病容易做出明确诊断, 但仍有25%为非典型病变表现^[3], 较难与其他疾病进行鉴别, 极易出现误诊。我中心作为救治藏区贫困家庭肝包虫患者的定点医院, 自2015年12月—2020年1月共筛查来自青海、西藏的占位性病变患者291例, 排除2例(原发性肝癌1例、肝血管瘤1例), 术前通过影像学检查诊断包虫病患者共计289例。其中有5例[肝

[基金项目] 国家卫生健康委包虫病防治研究重点实验室项目(2020WZK2009)

[作者单位] 100050, 首都医科大学附属北京友谊医院普外科(张佳斌); 100039 北京, 中国人民解放军总医院第五医学中心肝胆外科(李丽昕、张宇、白瑛、于雁宾、孙艳玲、刘振文); 100730 北京, 中国医学科学院基础医学研究所(王增蕾)

前两位作者对本文有同等贡献, 均为第一作者

[通信作者] 王洪波, E-mail: chfwhb@sina.com