

DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2020.04.19

117 例发热伴血小板减少综合征患者临床特征分析

谭婷婷¹, 徐志晔¹, 王森¹, 吴迪², 沈瀚¹ (1. 南京大学医学院附属鼓楼医院检验科, 南京 210008; 2. 南京医科大学康复医学院, 南京 210029)

摘要:目的 分析 117 例发热伴血小板减少综合征(SFTS)患者的临床特征,为早期识别诊断重症 SFTS、降低病死率提供参考依据。方法 回顾性分析 2010 年 10 月至 2018 年 12 月在南京大学医学院附属鼓楼医院就诊的 117 例 SFTS 患者,将患者分为生存组(92 例)和死亡组(25 例),比较两组患者发热期、多器官功能障碍综合征(MODS)期的临床表现、实验室检查结果和新型布尼亚病毒载量的差异。结果 死亡患者年龄[(59.72±14.34)岁]大于生存患者[(48.20±20.23)岁]($t=2.959, P<0.05$)。死亡患者高热、呕吐、中枢神经系统症状(包括神志改变、肌肉震颤、昏迷等)、出血性症状(包括皮肤出血、肺出血、牙龈出血等)、MODS 等的发生率高于存活患者($P<0.05$)。在第 0~6 天发热期,死亡患者血液 APTT 与存活患者相比延长幅度更大,新型布尼亚病毒载量更高($P<0.05$)。在第 7~13 天 MODS 期,死亡患者血液标本中的 CK、CK-MB、ALT、AST、LDH、BUN、APTT 和 TT 与存活患者相比升高幅度更大, Ca 下降幅度更大,新型布尼亚病毒载量更高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 血清 CK、CK-MB、ALT、AST、LDH、BUN、APTT、TT 和新型布尼亚病毒载量明显升高, Ca 明显下降的患者预后较差,应引起高度重视,加强对重症患者的临床监测,降低病死率。

关键词:发热伴血小板减少综合征;新型布尼亚病毒;临床特征;死亡;新发传染性疾病

中图分类号:R446.5

文献标志码:A

发热伴血小板减少综合征(severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS)是一种由新型布尼亚病毒(SFTS bunyavirus, SFTSV)引起的新发自然疫源性疾病,其临床症状主要表现为急性发热、外周血小板减少、消化道和中枢神经系统等症状,少数重症患者可迅速出现多器官功能衰竭而导致死亡,病死率高达 10.00%~25.71%^[1-2]。本文通过对 117 例 SFTS 患者的实验室检查结果和临床表现进行综合分析,探讨 SFTS 的危险因素,为早期识别诊断重症 SFTS、降低病死率提供参考依据。

1 材料与方 法

1.1 研究对象 收集 2010 年 10 月至 2018 年 12 月南京大学医学院附属鼓楼医院就诊的 SFTS 患者共 117 例,其中,男性 60 例,女性 57 例,年龄 28~74 岁。诊断标准:根据中华人民共和国卫生部发布的《发热伴血小板减少综合征防治指南(2010 版)》中的诊断标准^[3],结合患者的流行病学史(如在流行季节有山区、丘陵等地生活、旅游史,或有家畜接触史,蚊虫叮咬史)、临床表现(如急性发热、消化道和中枢神经系统等症状)、实验室检测结果(如血小板减少,白细胞减少,新型布尼亚病毒核酸结果为阳性,或新型布尼亚病毒 IgG 抗体转为阳性)进行诊断。排除癌症、血液病、全身性疾病及感染因素明确的其他传染病。按照入院后 2 周内是否因 SFTS 导

致死亡,把患者分为生存组和死亡组 2 组,其中生存组 92 例,死亡组 25 例。本研究方案由南京大学医学院附属鼓楼医院伦理委员会批准(2008022)。

1.2 仪器与试剂 XE-5000 全自动血细胞分析仪、CS-5100 全自动凝血分析仪(日本 Sysmex 公司),AU5421 全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司),7500 荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司)。活化部分凝血活酶时间(APTT)和凝血酶时间(TT)试剂(日本 Sysmex 公司),肌酸磷酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)试剂(四川迈克公司),乳酸脱氢酶(LDH)试剂(北京莱帮公司),血尿素氮(BUN)试剂(协合梅迪克斯株式会社),钙(Ca)试剂(上海复星长征公司),SFTSV 核酸实时 PCR 检测试剂(德国 Qiagen 公司)。

1.3 方法 收集 117 例 SFTS 患者的临床资料,包括症状和体征、实验室检测结果等。WBC 和血小板计数(blood platelet count, PLT)技术采用 XE-5000 全自动血细胞分析仪检测,使用电阻抗法;APTT 和 TT 采用 CS-5100 全自动凝血分析仪检测,使用凝固法;CK、CK-MB、ALT、AST、LDH、BUN 和 Ca 采用 AU5421 全自动生化分析仪检测,CK 用磷酸肌酸底物法,CK-MB 用免疫抑制法,ALT 用丙氨酸底物法,AST 用天门冬氨酸底物法,LDH 用 IFCC 速率法, BUN 用尿素酶 UV 法, Ca 用邻甲酚酞络合酮法。在

作者简介:谭婷婷,1986 年生,女,主管技师,硕士,主要从事临床检验工作。

通信作者:沈瀚,主任技师,硕士, E-mail: shenhan@sina.com。

ABI 7500 荧光定量 PCR 仪上用实时荧光逆转录 PCR 法进行 SFTSV 核酸检测,由江苏省疾病预防控制中心完成。正向引物:5'-GGGTCCCTGAAGGAGT TGTAAG-3',反向引物:5'-TGCCTTCACCAAGACTA TCAATGT-3'。反应参数:50 ℃ 30 min,1 个循环;95 ℃ 15 min,1 个循环;95 ℃ 15 s,60 ℃ 45 s,40 个循环,收集荧光信号。阳性样本参考值为 FAM 通道检测的 Ct 值 \leq 38;HEX/VIC 通道检测的 Ct 值 \leq 35。

1.4 统计学分析 用 SPSS 22.0 统计软件进行。计数资料用频数或率表示,组间比较用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)描述,组间比较用独立样本 *t* 检验和单因素方差分析;非正态分布的计量资料用中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较用 Mann-Whitney *U* 法进行非参数检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

表 1 SFTS 两组患者临床表现的比较 [$n(\%)$]

临床表现		死亡组($n=25$)	存活组($n=92$)	χ^2	<i>P</i> 值
一般症状	体温 >39 ℃	13(52.00)	28(30.43)	4.016	0.045
	乏力	22(88.00)	82(89.13)	0.025	0.873
	头痛	10(40.00)	30(32.61)	0.477	0.490
	肌肉酸痛	9(36.00)	27(29.35)	0.408	0.523
胃肠道症状	纳差	24(96.00)	86(93.48)	0.222	0.637
	恶心	16(64.00)	41(44.57)	2.972	0.085
	呕吐	12(48.00)	13(14.13)	13.422	<0.001
	腹泻	14(56.00)	35(38.04)	2.604	0.107
淋巴结症状	淋巴结肿大	10(40.00)	35(38.04)	0.032	0.858
中枢神经系统症状	神志改变	17(68.00)	24(26.09)	15.171	<0.001
	肌肉震颤	13(52.00)	2(2.17)	43.665	<0.001
	昏迷	23(92.00)	2(2.17)	94.404	<0.001
出血性症状	皮肤出血	12(48.00)	18(19.57)	8.336	0.004
	肺出血	6(24.00)	3(3.26)	11.908	0.001
	牙龈出血	16(64.00)	13(14.13)	26.224	<0.001
	便血	4(16.00)	10(10.87)	0.491	0.483
多器官功能障碍综合征(MODS)		25(100.00)	22(23.91)	47.352	<0.001

2.3 SFTS 两组患者实验室检查结果的动态变化比较 117 例患者血液标本主要表现为 WBC、PLT 和 Ca 降低,CK、CK-MB、ALT、AST、LDH、BUN、APTT 和 TT 升高。在第 0~6 天发热期,死亡患者的 APTT 与存活患者相比延长幅度更大($P<0.05$),其他组指标差异无统计学意义($P>0.05$)。在第 7~13 天 MODS 期,与存活患者相比,死亡患者的 CK、CK-MB、ALT、AST、LDH、BUN、APTT 和 TT 明显升高,死亡患者的

2.1 SFTS 人群分布 在 117 例 SFTS 临床诊断病例中,死亡组年龄(59.72 ± 14.34)岁,生存组年龄(48.20 ± 20.23)岁,差异有统计学意义($t=2.959, P<0.05$)。死亡组住院天数(9.16 ± 3.22)d,生存组住院天数(20.32 ± 4.75)d,差异有统计学意义($t=-13.734, P<0.05$)。

2.2 SFTS 两组患者临床表现比较 117 例患者均为急性起病,大部分有发热、乏力、纳差、恶心等症状。与存活患者相比,死亡患者的临床症状相对更重。死亡患者高热(体温 >39 ℃)、呕吐、中枢神经系统症状(包括神志改变、肌肉震颤、昏迷等)、出血性症状(包括皮肤出血、肺出血、牙龈出血等)、多器官功能障碍综合征(multiorgan dysfunction syndrome, MODS)等的发生率高于存活患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

Ca 下降幅度更大,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.4 SFTS 两组患者病毒载量动态变化比较 在第 0~6 天发热期,死亡患者的平均病毒载量高于存活患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。在第 7~13 天 MODS 期,死亡患者的平均病毒载量也高于存活患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 SFTS 两组患者实验室检查结果的动态变化比较 [($\bar{x}\pm s$) 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

检测时间	指标	死亡组	存活组	Z 或 t	P 值	
第 0~6 天发热期	CK(U/L)	801(254,4 531)	512(189,2 031)	-0.255	0.799	
	CK-MB(U/L)	42(16,180)	31(12,49)	-0.485	0.628	
	WBC($\times 10^9/L$)	1.1(0.7,7.7)	1.8(1.0,3.1)	-0.074	0.941	
	PLT($\times 10^9/L$)	48.12 \pm 22.31	59.30 \pm 25.33	0.866	0.390	
	ALT(U/L)	122.1(79.1,680.3)	82.3(35.2,160.5)	-1.309	0.190	
	AST(U/L)	699.2(156.1,2 016.6)	156.9(56.1,412.9)	-1.608	0.108	
	LDH(U/L)	2 210(851,5 621)	912(623,1 821)	-1.082	0.279	
	BUN(mmol/L)	11.65 \pm 5.69	6.54 \pm 3.01	1.029	0.308	
	Ca(mmol/L)	2.01 \pm 0.11	2.05 \pm 0.09	-0.360	0.720	
	APTT(s)	65.24 \pm 20.25	49.71 \pm 11.94	2.390	0.020	
	TT(s)	35.6(19.5,49.2)	24.2(21.2,29.6)	-1.086	0.278	
	第 7~13 天 MODS 期	CK(U/L)	1 642(899,6 012)	435(200,1 324)	-2.011	0.044
		CK-MB(U/L)	79(35,135)	25(13,65)	-2.478	0.013
WBC($\times 10^9/L$)		4.7(2.9,6.8)	5.9(3.1,13.2)	-0.860	0.390	
PLT($\times 10^9/L$)		38(32,61)	47(34,78)	-0.793	0.428	
ALT(U/L)		161.2(129.5,478.4)	99.1(51.6,172.3)	-2.258	0.024	
AST(U/L)		854.6(612.3,1 563.1)	132.5(95.6,421.3)	-2.538	0.011	
LDH(U/L)		3 523(1 647,15 617)	699(412,1 138)	-3.628	<0.001	
BUN(mmol/L)		7.9(4.2,17.2)	3.9(2.7,5.6)	-2.849	0.004	
Ca(mmol/L)		1.75 \pm 0.31	2.15 \pm 0.21	2.675	0.010	
APTT(s)		70.5(54.1,180.5)	41.2(35.1,49.3)	-3.151	0.002	
TT(s)		117.3(45.1,131.7)	33.1(18.5,29.4)	-3.023	0.003	

表 3 SFTS 两组患者平均病毒载量动态变化的比较

分组	第 0~6 天发热期	第 7~13 天 MODS 期
死亡组(log ₁₀ copies/mL)	5.90 \pm 2.45	4.81 \pm 1.23
存活组(log ₁₀ copies/mL)	4.23 \pm 1.81	3.97 \pm 1.13
t	-4.256	-3.408
P	<0.001	<0.001

3 讨论

SFTS 作为新发传染病,起病凶险,病情严重,进展迅速,病死率高^[1-2]。本研究中 SFTS 患者的病死率为 21.37%,与既往报道^[1-2]相接近。该病传播途径目前尚未明确,多考虑与蜱虫和家畜叮咬有关,也有人人与人之间传播的病例报道^[4-5]。自 2009 年首次发现 SFTS 以来,在我国湖北、浙江、山东和江苏等地均出现过暴发流行趋势^[6]。SFTS 无特异性临床表现,无特效治疗药物,对重症患者误诊率和漏诊率高,只有早期识别诊断、早期干预治疗,才能有效降低病死率,改善预后。

本研究显示,死亡患者年龄[(59.72 \pm 14.34)岁]大于生存患者[(48.20 \pm 20.23)岁],说明高龄可能是导致死亡的危险因素之一,高龄人群免疫力低下,并且多伴有基础疾病,合并感染 SFTSV 后,疗效较差,病死率高,该结果与国内研究^[7]相一致。本研究发现,SFTS 患者病情严重程度不一,大部分以发热为首发症状,继而出现乏力、纳差、恶心、全身酸痛等非特异性临床症状,而死亡患者的中枢神经系统症状和出血性症状比生存患者严重,提示这些临

床表现如高热(体温>39℃)、呕吐、神志改变、肌肉震颤、昏迷、皮肤出血、肺出血、牙龈出血等可以作为判断病情严重程度的参考指标,该结果与国内外研究^[8-9]相一致。

SFTS 的临床过程可大致分为 3 个阶段:发热期、MODS 期和恢复期。发热期是指发病的第 0~6 天,是 SFTS 的急性感染期;随着病情逐渐加重,SFTS 快速进入 MODS 期(第 7~13 天),这也是影响预后并导致患者死亡的主要时期;发病 2 周后,存活组患者进入恢复期,临床症状逐渐好转,各项指标逐渐恢复正常^[10]。但是 SFTS 患者的临床表现差别很大,严重程度不一,从无症状的隐性感染到多脏器功能衰竭和死亡,并不是每个患者都会全部经历完这 3 个阶段。生存组有的患者会发展到 MODS 阶段(本研究的 92 例患者中有 22 例经历 MODS),有的仅表现为轻度的实验室检查异常和器官功能损伤,经过对症治疗和支持治疗,这些患者逐渐进入恢复阶段。本研究的死亡组 25 例患者,病情严重,全部在进入 MODS 阶段后治疗失败而死亡。李文^[11]发现重症 SFTS 患者的病毒载量高于轻症患者,高病

毒载量是预测其死亡的相关高危因素。Choi 等^[5]指出 APTT>66 s 是预测患者死亡的独立危险因素。本研究发现,在整个病程中,死亡患者的平均病毒载量均高于存活患者;在急性期,死亡患者的 APTT 延长幅度明显大于存活患者,提示 APTT 可作为早期识别重症患者的重要指标;在第 2 阶段,死亡患者的 CK、CK-MB、ALT、AST、LDH、BUN、APTT 和 TT 均明显高于存活患者,死亡患者的 Ca 明显低于存活患者,进一步提示持续的高病毒载量会使死亡患者的心、肝、肾功能损害更严重,难以恢复。与此同时,CK、CK-MB、ALT、AST、LDH、BUN、APTT 和 TT 明显升高、Ca 明显降低也可以作为判断病情严重程度的参考指标。

综上所述,当重症患者存在高龄、高热(体温>39℃)、呕吐、神志改变、肌肉震颤、昏迷、皮肤出血、肺出血、牙龈出血临床表现,高病毒载量、CK、CK-MB、ALT、AST、LDH、BUN、APTT 和 TT 明显升高、Ca 明显降低等情况时需要高度重视,常提示患者预后不良,病死率高。因此,熟练掌握 SFTS 的临床特点,对早期诊断治疗重症患者、降低病死率具有非常重要的临床意义。

4 参考文献

[1] 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.

- [2] 韩常新, 孙艾军, 蒲春文, 等. 新型布尼亚病毒感染致发热伴血小板减少综合征的流行病学特征及预后影响指标分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(2): 171-174.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 发热伴血小板减少综合征防治指南(2010 版)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2011, 4(4): 193-194.
- [4] Gai Z, Liang M, Zhang Y, *et al.* Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through blood contact [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2012, 54(2): 249-252.
- [5] Choi SJ, Park SW, Bae IG, *et al.* Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in South Korea, 2013-2015[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, 10(12): e0005264.
- [6] 吴慧, 张云智. 发热伴血小板减少综合征布尼亚病毒的研究进展[J]. *中国热带医学*, 2017, 17(2): 198-202.
- [7] 李亚丽, 刘靓雯, 王丽, 等. 发热伴血小板减少综合征 146 例的临床特点及危险因素分析[J]. *中华传染病杂志*, 2019, 37(4): 226-230.
- [8] Park SW, Ryou J, Choi WY, *et al.* Epidemiological and clinical features of severe fever with thrombocytopenia syndrome during an outbreak in South Korea, 2013 - 2015 [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2016, 95(6): 1358-1361.
- [9] 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.
- [10] 毛雪兰, 邓宝成. 重症发热伴血小板减少综合征临床特征分析[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(24): 2979-2984.
- [11] 李文. 发热伴血小板减少综合征流行病学特点与临床特征分析[J]. *中国病原生物学杂志*, 2017, 12(9): 901-904.

(收稿日期:2020-02-03)

(本文编辑:刘群)