

·诊疗技术·

发热伴血小板减少综合征重症患者的早期预警指标分析

林绿华, 张照如

(安徽医科大学附属巢湖医院感染科, 安徽 巢湖 238000)

摘要:目的 探讨发热伴血小板减少综合征(SFTS)重症患者的早期预警指标,为 SFTS 患者的早期干预提供预警。方法 回顾性分析 2019 年 5 月~2020 年 10 月安徽医科大学附属巢湖医院收治的 80 例确诊 SFTS 患者的临床资料,根据患者的病情进展及预后分为轻症组(42 例)和重症组(38 例),分析其流行病学资料,比较两组临床表现、实验室检查结果,运用多因素 Logistic 回归分析早期重症化预警因素。结果 80 例患者均为散发病例,发病时间呈全年散发,春夏季节多发,发病高峰主要集中在 5~9 月份,且所有患者均在发病后的 3~4 d 内入院治疗。重症组皮肤出血点,口腔出血,神志改变发生率高于轻症组,差异有统计学意义($P<0.05$)。重症组 ALT、AST、LDH、CK、CK-MB、淀粉酶、脂肪酶、肌酐、APTT、PT、D-二聚体高于轻症组,WBC、PLT 低于轻症组,差异有统计学意义($P<0.05$);重症组 SFTSV 核酸定量高于轻症组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic 回归分析显示,神志改变、血小板 $<50\times 10^9/L$ 、肌酶 >5 ULN、SFTSV 核酸定量 $>10^5$ copies/ml 具有早期预警作用。结论 神志改变、实验室指标和血清布尼亚病毒核酸定量异常升高是 SFTS 患者重症化早期预警的有效指标,应重点关注上述指标,于疾病早期对可能进展为重症的 SFTS 患者采取有效、积极的预防及治疗手段。

关键词:发热伴血小板减少综合征;布尼亚病毒核酸定量;免疫反应

中图分类号:R511

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.07.048

文章编号:1006-1959(2021)07-0167-04

Analysis of Early Warning Indicators for Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome

LIN Lv-hua,ZHANG Zhao-ru

(Department of Infectious Diseases,Chaohu Hospital,Anhui Medical University,Chaohu 238000,Anhui,China)

Abstract:Objective To explore the early warning indicators of severe patients with fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS), and to provide early warning for early intervention of SFTS patients.Methods The clinical data of 80 patients with confirmed SFTS admitted to Chaohu Hospital of Anhui Medical University from May 2019 to October 2020 were retrospectively analyzed.The patients were divided into mild group (42 cases) and severe group (38 cases) according to their disease progression and prognosis, and their epidemiological data were analyzed.The clinical manifestations and laboratory test results of the two groups were compared, and multivariate Logistic regression was used to analyze the early warning factors of severe illness.Results All 80 patients were sporadic cases. The onset time was sporadic throughout the year, and frequently occurred in spring and summer. The peak incidence was mainly concentrated in May to September, and all patients were admitted to the hospital within 3 to 4 d after the onset. The incidence of skin bleeding, oral bleeding, and mental changes in the severe group was higher than that in the mild group,the difference was statistically significant ($P<0.05$).Severe group ALT, AST, LDH, CK, CK-MB, amylase, lipase, creatinine, APTT, PT, D-dimer are higher than mild group, WBC and PLT are lower than mild group, the difference was statistically different ($P<0.05$);The quantitative nucleic acid of SFTSV in the severe group was higher than that in the mild group,the difference was statistically significant ($P<0.05$).Logistic regression analysis showed that mental changes, platelets $<50\times 10^9/L$, muscle enzymes >5 ULN, and SFTSV nucleic acid quantification $>10^5$ copies/ml have early warning effects.Conclusion Mental changes, laboratory indexes and abnormal increase of serum bunyavirus nucleic acid are effective indicators for early warning of severe SFTS. We should pay attention to the above indexes and take effective and active prevention and treatment measures for SFTs patients who may progress to severe disease in the early stage of the disease.

Key words:Severe fever with thrombocytopenia syndrome;Bunyavirus nucleic acid quantification;Immune reaction

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(severe fever with thrombocytopenia syndrome virus,SFTSV)引起一种新发传染病,该病主要临床症状包括发热伴血小板(PLT)减少、多器官功能损害,病死率高达 30%^[1,2]。该病已在我国 23 个省流行,发病人数呈逐年上升趋势,其不仅通过蚊虫叮咬传播,而且存在人与人之间的传播报道,严重威胁着人民的生命健康^[3,4]。目前临床缺乏 SFTS 患者向重症发展的早期预警指标,若能综合评价临床表现、实验室检查结果,对 SFTS 患者的病情进行

作者简介:林绿华(1993.9-),女,安徽潜山人,硕士,主要从事传染病学研究

通讯作者:张照如(1962.11-),男,安徽怀宁人,本科,主任医师,主要从事传染病学研究

早期预警与预后评估,对于提高患者的生存率具有十分重要的意义。因此,本研究对安徽医科大学附属巢湖医院近年收治的 SFTS 患者进行回顾性分析,探讨 SFTS 重症患者的早期预警指标,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 5 月~2020 年 11 月安徽医科大学附属巢湖医院住院确诊的 80 例 SFTS 患者,纳入标准:依据 2010 年发热伴血小板减少综合征诊治指南中的诊断标准^[5],包括流行病学史、临床表现和实验室检测结果进行诊断:病例标本 SFTSV 核酸检测阳性、病例标本检测 SFTSV IgG 抗体阳转或恢复期滴度较急性期 4 倍以上增高者、病例标本分离到 SFTSV、具有流行病学史(流行季节在丘陵、林区、山地等地工作、生活或旅游史等或发病前 2 周

内有被蜱叮咬史)、入院时体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 且有乏力等症状、入院时血常规检查提示血小板及白细胞(WBC)降低、SFTSV核酸检测阳性。排除标准:住院期间检查结果不完善的患者和72 h内自动出院及死亡的患者。

1.2 方法 收集患者的流行病学资料和临床资料,包括性别、年龄、临床症状、体征和实验室相关指标[WBC、PLT、降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸磷酸激酶(CK)、肌激酶同工酶(CK-MB)、淀粉酶、脂肪酶、肌酐、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、TT、D-二聚体]、SFTSV核酸定量和特异性血清IgG、IgM抗体。根据患者基本情况、住院期间病情进展及预后分为轻症组和重症组^[3,4],具体分组标准如下:轻症组:体温低于 39°C ,轻度乏力,全身不适,肌肉酸痛,有明显的恶心、呕吐、腹泻等消化道症状,WBC下降,PLT高于 $50 \times 10^9/\text{L}$,谷ALT、AST、LDH低于5 ULN(正常值上限),住院时间 < 2 周好转出院患者。重症组:体温高于 39°C ,极度乏力、食欲不振,精神萎靡,皮肤瘀斑,可出现下颌、四肢等部位不自主运动伴肌张力增高及嗜睡、神志恍惚、昏迷等神经系统症状,PLT低于 $50 \times 10^9/\text{L}$,AST、ALT、LDH高于5 ULN,合并呼吸衰竭、肾脏衰竭等并发症,住院时间 > 2 周者。

1.3 统计学方法 使用SPSS 26.0统计软件进行数据分析,正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,偏态分布的计量资料以 $[M(P_{25}, P_{75})]$,组间比较采用秩和检验。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。采用多因素Logistic回归分析早期重症化预警因素。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 流行病学资料 80例患者均为散发病例,其中4例(5.00%)有被蜱虫叮咬史;50例(62.50%)为农民,其中30例(60.00%)为茶农;发病前均有野外活动

史;发病时间呈全年散发,春夏季节多发,发病高峰主要集中在5~9月份,共有40例,占50.00%;所有患者均在发病后的3~4 d内入院治疗。

2.2 一般资料 80例患者中男性36例(45.00%),女性44例(55.00%),年龄29~85岁,平均年龄68(64,75)岁;合并有高血压20例(25.00%),慢性乙型病毒性肝炎1例(1.25%),慢性肾炎1例(1.25%),糖尿病2例(1.25%)。其中轻症组男性19例,女性23例;重症组男性17例,女性21例,两组性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。年龄 > 60 岁患者中,轻症组27例(64.20%),重症组32例(84.20%),两组年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 两组临床症状和体征比较 重症组皮肤出血点,口腔出血,神志改变发生率高于轻症组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组纳差乏力、恶心呕吐、腹泻、黑便、咳嗽咳痰、肌肉酸痛、淋巴结肿大发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 两组临床症状和体征比较 $[n(\%)]$

症状和体征	轻症组($n=42$)	重症组($n=38$)	χ^2	P
纳差乏力	32(76.10)	35(92.10)	3.713	0.054
恶心呕吐	10(23.80)	9(23.60)	0.000	0.990
腹泻	17(40.40)	17(44.70)	2.755	0.097
黑便	6(14.20)	8(21.00)	0.633	0.426
咳嗽咳痰	8(19.00)	7(18.40)	0.005	0.943
肌肉酸痛	11(26.10)	17(44.70)	3.016	0.082
皮肤出血点	5(11.90)	20(52.60)	15.402	0.001
口腔出血	3(7.10)	10(26.30)	5.389	0.020
淋巴结肿大	18(42.80)	22(51.90)	0.488	0.485
神志改变	2(4.70)	18(47.30)	19.315	0.001

2.4 两组实验室指标比较 重症组ALT、AST、LDH、CK、CK-MB、淀粉酶、脂肪酶、肌酐、APTT、PT、D-二聚体高于轻症组,WBC、PLT低于轻症组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组PCT、CRP比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

表2 两组实验室指标比较 $[M(P_{25}, P_{75})]$

项目	轻症组($n=42$)	重症组($n=38$)	Z	P
WBC($\times 10^9/\text{L}$)	2.55(1.69, 3.50)	1.99(1.66, 2.67)	2.400	0.006
PLT($\times 10^9/\text{L}$)	53.00(43.00, 71.00)	35.00(25.00, 50.00)	28.297	0.001
PCT(ng/ml)	0.99(0.29, 1.35)	1.56(0.78, 2.48)	1.011	0.312
CRP(mg/L)	44.58(16.66, 95.58)	45.11(15.10, 83.37)	0.967	0.333
ALT(U/L)	123.00(71.00, 432.00)	167.00(96.00, 345.00)	16.920	0.001
AST(U/L)	234.00(131.00, 537.00)	593.00(351.00, 833.00)	62.678	0.001
LDH(U/L)	655.00(489.00, 875.00)	2075.00(1453.00, 2567.00)	193.332	0.001
CK(U/L)	467.00(324.00, 746.00)	4152.00(2799.00, 12641.00)	159.932	0.001
CK-MB(U/L)	16.90(13.50, 23.20)	53.60(30.00, 87.80)	32.867	0.001
淀粉酶(U/L)	218.00(143.00, 357.00)	365.00(224.00, 689.00)	53.086	0.001
脂肪酶(U/L)	1494.00(530.00, 1754.00)	1597.00(959.00, 2071.00)	60.864	0.001

表2(续)

项目	轻症组(<i>n</i> =42)	重症组(<i>n</i> =38)	<i>Z</i>	<i>P</i>
肌酐(U/L)	84.00(60.00,121.00)	131.00(92.00,265.00)	30.461	0.001
APTT(s)	47.90(43.80,53.40)	66.50(55.40,94.70)	38.573	0.001
PT(s)	12.30(11.80,13.00)	13.10(12.20,14.00)	8.997	0.001
TT(s)	23.80(19.80,27.40)	58.70(31.30,182)	31.552	0.001
D-二聚体(U/L)	4.55(2.48,21.60)	10.93(7.86,17.03)	5.487	0.001

表3 SFTS患者轻症组与重症组入院首诊时SFTSV核酸定量及抗体比较[M(*P*₂₅, *P*₇₅), *n*]

组别	SFTSV核酸(<i>n</i> =80, copies/ml)	IgM抗体(<i>n</i> =49)		IgG抗体(<i>n</i> =49)	
		阳性	阴性	阳性	阴性
轻症组	4.83(4.20,5.07)	11	11	0	22
重症组	5.91(5.38,6.62)	7	20	1	26
统计值	<i>Z</i> =7.539	$\chi^2=3.023$		/	
<i>P</i>	0.001	0.082		1.000*	

注:*为Fisher确切概率法

2.5 两组血清SFTSV核酸定量和特异性抗体比较
重症组SFTSV核酸定量高于轻症组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组血清特异性抗体IgM和IgG比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

2.6 多因素Logistic回归分析早期重症化预警指标
将患者是否重症作为因变量(轻症=0,重症=1),将皮肤出血、口腔牙龈出血、神志改变、SFTSV核酸定量 $>10^5$ copies/ml、白细胞 $<1.0\times 10^9/L$ 、血小板 $<50\times 10^9/L$ 、肌酶 >5 ULN、乳酸脱氢酶 >5 ULN,APTT延长 >10 s作为自变量纳入多因素Logistic回归分析,采用输入方法筛选变量,结果显示神志改变、血小板 $<50\times 10^9/L$ 、肌酶 >5 ULN、SFTSV核酸定量 $>10^5$ copies/ml具有早期预警作用,见表4。

表4 SFTS患者早期重症化预警指标Logistic回归分析

因素	<i>P</i>	<i>OR</i>	95%CI
神志改变	0.009	0.018	0.001~0.367
血小板 $<50\times 10^9/L$	0.049	0.028	0.001~0.988
肌酶 >5 ULN	0.002	0.001	0.000~0.070
SFTSV核酸定量 $>10^5$ copies/ml	0.001	0.085	0.022~0.329

3 讨论

SFTS作为一种新发传染病,患者通常以不明原因发热为首发症状就诊,起病急,病死率高,与许多病毒感染相似,目前该病的治疗没有特效药物,也没有疫苗,主要依靠早期诊断、对症支持治疗和及时处理并发症^[7,8]。该病轻症患者预后较好,而重症患者病情进展迅速,易出现多器官衰竭,病死率高^[9,10]。因此,早期识别患者是否具有重症化倾向尤为重要。

本研究结果显示,80例患者均为散发病例,其中4例(5.00%)有被蜱虫叮咬史,50例(62.50%)为农民,其中30例(60.00%)为茶农,发病前均有野外活动史;发病时间呈全年散发,春夏季节多发,发病高峰主要集中在5~9月份,共有40例,占50.00%;

所有患者均在发病后的3~4 d内入院治疗。在临床表现方面,SFTS患者发病早期呈不规则热,后为稽留热,重症组皮肤出血点,口腔出血,神志改变发生率高于轻症组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组纳差乏力、恶心呕吐、腹泻、黑便、咳嗽咳痰、肌肉酸痛、淋巴结肿大发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),与既往研究具有一致性^[11,12]。且多因素Logistic回归分析显示,神志改变($OR=0.018$,95%CI:0.001~0.367)具有早期预警作用,提示早期出现神志改变的SFTS患者病情重症化的风险增加。此外,两组早期均存在外周血白细胞和血小板降低,且重症组下降程度高于轻症组($P<0.05$),且多因素Logistic回归分析显示,当血小板 $<50\times 10^9/L$ 时,患者重症化风险增加($OR=0.028$,95%CI:0.001~0.988)。重症组ALT、AST、LDH、CK、CK-MB、淀粉酶、脂肪酶、肌酐、APTT、PT、D-二聚体高于轻症组,差异有统计学差异($P<0.05$),与既往研究结果一致^[13]。多因素分析显示,当病程早期患者出现肌酶升高大于5 ULN($OR=0.001$,95%CI:0.000~0.070)时,患者出现重症化的风险增加。SFTSV核酸定量检测结果显示,重症组入院早期核酸定量高于轻症组,差异有统计学意义($P<0.05$);且多因素Logistic回归分析显示,当患者SFTSV核酸定量 $>10^5$ copies/ml($OR=0.085$,95%CI:0.022~0.329)时,患者出现重症化的风险增加,可能是由于高病毒载量可诱发机体更强烈的免疫反应^[14],导致病情向重症发展。但两组血清特异性抗体IgM和IgG比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

综上所述,当SFTS患者早期出现神志改变、肌酶升高 >5 ULN,血小板 $<50\times 10^9/L$,SFTSV核酸定量 $>10^5$ copies/ml时,需警惕SFTS患者向重症化进展的

(下转第173页)

(上接第 169 页)

风险。由于临床上 SFTS 患者发病机制不清楚,病情进展迅速,且本研究为单中心回顾性研究,纳入的病例数量有限,目前的预警评估系统可能存在敏感性与特异性不足等问题,仍需要纳入更多病例数量进行更为规范与深入的多中心、大样本临床研究,早日为临床提供更理想的预警评估系统,从而更好地指导临床实践。

参考文献:

- [1]Yu XJ,Liang MF,Zhang SY,et al.Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China [J].N Engl J Med,2011,364(16):1523-1532.
- [2]Li H,Lu QB,Xing B,et al.Epidemiological and clinical features of laboratory-diagnosed severe fever with thrombocytopenia syndrome in China,2011-17:aprospective observational study[J].Lancet Infect Dis,2018,18(10):1127-1137.
- [3]Jung IY,Choi W,Kim J,et al.Nosocomial person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome[J].Clin Microbiol Infect,2019,25(5):633.e1-633.e4.
- [4]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.
- [5]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):193-194.
- [6]Deng BC,Zhou B,Zhang SJ,et al.Clinical features and factors associated with severity and fatality among patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus infection in northeast China[J].PLoS One,2013,8(11):e80802.
- [7]Liu W,Lu QB,Cui N,et al.Case-fatality ratio and effectiveness of ribavirin therapy among hospitalized patients in china who had severe fever with thrombocytopenia syndrome[J].Clin Infect Dis,2013,57(9):1292-1299.
- [8]Takayama-Ito M,Saijo M.Antiviral Drugs Against Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome Virus Infection [J].Front Microbiol,2020(11):150.
- [9]Goronzy JJ,Weyand CM.Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines [J].Nat Immunol,2013,14(5):428-436.
- [10]Martin GS,Mannino DM,Moss M.The effect of age on the development and outcome of adult sepsis [J].Crit Care Med,2006,34(1):15-21.
- [11]李亚丽,刘靛雯,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(4):226-230.
- [12]王宁,张伟,段建平,等.发热伴血小板减少综合征神经系统受累患者的临床特征[J].中国感染控制杂志,2018,17(11):958-964.
- [13]He Z,Wang B,Li Y,et al.Severe fever with thrombocytopenia syndrome:a systematic review and meta-analysis of epidemiology,clinical signs,routine laboratory diagnosis,risk factors,and outcomes[J].BMC Infect Dis,2020,20(1):575.
- [14]夏国美,邹桂州,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].安徽医学杂志,2018,36(7):854-857.

收稿日期:2021-01-13;修回日期:2021-01-28

编辑/王海静