

新型布尼亚病毒载量联合血小板计数、凝血酶时间 对发热伴血小板减少综合征患者预后的 临床价值研究

郭骥¹, 吕勇²

(1. 安徽医科大学附属巢湖医院 输血科, 安徽 巢湖, 238001;

2. 安徽省六安市疾病预防控制中心 急性传染病防治科, 安徽 六安, 237000)

摘要: 目的 探讨新型布尼亚病毒(SFTSV)载量联合血小板计数(PLT)、凝血酶时间(TT)在发热伴血小板减少综合征(SFTS)患者预后中的临床价值。方法 选取SFTS患者100例,根据预后情况分为生存组($n=77$)和死亡组($n=23$),比较生存组和死亡组患者临床一般资料、症状、PLT、凝血指标及SFTSV载量差异,并分析其对患者预后的影响。结果 死亡组发热持续时间长于生存组,差异有统计学意义($P<0.05$);死亡组发生消化道出血、神志改变、肾功能损害、心脏功能损害和弥散性血管内凝血(DIC)患者占比高于生存组,差异有统计学意义($P<0.05$);死亡组PLT低于生存组,而TT和活化部分凝血酶时间(APTT)长于生存组,差异有统计学意义($P<0.05$);死亡组SFTSV载量的拷贝数对数值 ≥ 5 的患者占比高于生存组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic回归分析显示,消化道出血、肾功能损害、心脏功能损害、DIC、PLT、TT和SFTSV载量是患者死亡的影响因素($P<0.05$),基于此构建的方程预测患者死亡的受试者工作特征(ROC)曲线的曲线下面积为0.919(95% CI: 0.860~0.977),灵敏度和特异度分别为95.70%和81.80%。结论 SFTS患者预后受消化道出血、肾功能损害、心脏功能损害、DIC、PLT、TT和病毒载量因素的影响,且基于影响因素构建的方程在预测患者预后方面有一定价值。

关键词: 发热伴血小板减少综合征; 预后; 新型布尼亚病毒; 载量; 血小板计数; 凝血酶时间

中图分类号: R 730.7; R 511; R 446 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2024)15-009-05 DOI: 10.7619/jcmp.20240907

Clinical value of novel bunyavirus load combined with platelet count and thrombin time on prognosis of fever patients complicating with thrombocytopenia syndrome

GUO Ji¹, LYU Yong²

(1. Department of Blood Transfusion, Chaohu Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Chaohu, Anhui, 238001; 2. Division for Communicable Disease Prevention and Control, Lu'an Center for Disease Control and Prevention of Anhui Province, Lu'an, Anhui, 237000)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV) load combined with platelet count (PLT) and thrombin time (TT) in predicting the prognosis of fever patients with thrombocytopenia syndrome (SFTS). **Methods** A total of 100 patients with SFTS were selected and divided into survival group ($n=77$) and death group ($n=23$) based on their prognosis. Clinical general information, symptoms, PLT, coagulation indexes, and SFTSV load were compared between the survival and death groups, and their impacts on prognosis of patients were analyzed. **Results** The duration of fever in the death group was longer than that in the survival group ($P<0.05$). The proportion of patients with gastrointestinal bleeding, altered mental status, renal impairment, cardiac impairment, and disseminated intravascular coagulation (DIC) was higher in the death group than in the survival group ($P<0.05$). PLT was lower in the death group than in the survival group, while TT and activated partial thromboplastin time (APTT) were longer in the death group ($P<0.05$). The proportion of patients with logarithm of copy

number for SFTSV load ≥ 5 was higher in the death group than in the survival group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that gastrointestinal bleeding, renal impairment, cardiac impairment, DIC, PLT, TT, and SFTSV load were factors influencing patients' mortality ($P < 0.05$). The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve of the equation predicting patients' mortality was 0.919 (95% CI, 0.860 to 0.977), with sensitivity and specificity of 95.70% and 81.80%, respectively. **Conclusion** The prognosis of SFTS patients is influenced by factors such as gastrointestinal bleeding, renal impairment, cardiac impairment, DIC, PLT, TT, and virus load. The equation constructed based on these influencing factors has certain value in predicting patients' prognosis.

Key words: fever with thrombocytopenia syndrome; prognosis; new bunyavirus; load; platelet count; thrombin time

发热伴血小板减少综合征(SFTS)是新发现的一种急性传染病,由蜱虫叮咬后感染新型布尼亚病毒(SFTSV)所致,亦可能通过患者体液传播,临床表现为发热、胃肠道不适、白细胞和血小板减少等,严重者可出现出血性并发症、意识障碍、休克、弥散性血管内凝血(DIC)等,病死率较高^[1-2]。SFTS好发于4~9月,感染SFTSV后,血小板可与病毒结合而被吞噬细胞吞噬,并激活机体免疫应答反应。目前,临床尚无治疗SFTSV感染的特效药物或疫苗,但早期诊断、早期对症治疗有助于改善预后^[3]。然而,目前尚缺乏灵敏度和特异度较高的实验室诊断和预后评估指标。血清SFTSV载量可反映感染程度;血小板计数(PLT)反映外周血的血小板数量,与凝血功能相关^[4];凝血酶时间(TT)则反映纤溶系统活性^[5]。鉴于SFTS可引起血小板减少和凝血功能障碍^[6],本研究通过探讨SFTSV载量联合PLT、TT变化,评估其在SFTS患者预后中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年3月—2023年8月治疗的SFTS患者100例为研究对象,其中男40例,女60例;年龄23~90岁,平均(64.40±13.43)岁。纳入标准:①符合《发热伴血小板减少综合征防治指南(2010版)》^[7]中的诊断标准者;②成年患者;③临床资料保存完整者。排除标准:①中途放弃治疗者;②既往有再生障碍性贫血等血液系统疾病者;③既往有自身免疫性疾病、肝肾疾病、恶性肿瘤等其他严重疾病者。根据治疗预后情况,将患者分为生存组77例和死亡组23例。所有患者均接受对症支持治疗,包括卧床休息、流

质或半流质饮食、生命体征监测、补充热量、纠正水电解质紊乱、利巴韦林抗病毒治疗,继发感染时选择敏感抗生素或广谱抗生素行抗感染治疗。PLT $< 30 \times 10^9/L$ 时输注血小板。

在医院病例管理系统中调取SFTS患者的资料,包括性别、年龄、体质量指数(BMI)、发病至入院时间、发热持续时间、临床症状、血常规、肝肾功能、心脏功能、凝血功能等,在感染二病区科室调取外送标本SFTSV核酸结果。比较2组患者上述指标的差异。

1.2 实验方法

所有患者均抽取外周血标本8 mL,分装于3支真空采血管,1支血液标本采用逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)法检测SFTSV核酸(7 500 荧光定量PCR仪购于美国ABI公司,试剂购于达安基因),病毒核酸检测下限为1 000 拷贝数/mL。1支血标本检测血常规(XN-2800全自动血细胞分析仪,试剂购自SYSMEX公司),记录PLT。1支血液标本检测凝血指标D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)、TT和活化部分凝血活酶时间(APTT)(CS5100全自动凝血分析仪,试剂购自SIEMENS公司)。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0软件对数据进行分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料采用[n(%)]表示,组间比较行 χ^2 检验;采用Logistic回归分析对影响因素进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生存组和死亡组临床一般资料及症状比较
死亡组发热持续时间长于生存组,消化道出

血、神志改变、肾功能损害、心脏功能损害和 DIC 发生例数占比高于生存组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 生存组和死亡组凝血指标和病毒载量比较

死亡组 PLT 低于生存组,而 TT 和 APTT 长于

生存组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 死亡组 SFTSV 载量的拷贝数对数值 (\lg 拷贝数/mL) ≥ 5 的患者占比高于生存组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 生存组和死亡组临床一般资料及症状比较 ($\bar{x} \pm s$) [$n(\%)$]

指标	分类	死亡组 ($n=23$)	生存组 ($n=77$)	t/χ^2	P
性别	男	11 (47.83)	29 (37.66)	0.762	0.383
	女	12 (52.17)	48 (62.34)		
年龄/岁		65.58 \pm 12.21	63.11 \pm 10.54	0.950	0.344
体质指数/(kg/m ²)		22.10 \pm 2.03	22.01 \pm 2.11	0.181	0.857
发病至入院时间/d		4.49 \pm 1.02	4.80 \pm 1.04	-1.260	0.211
发热持续时间/d		9.10 \pm 0.82	7.22 \pm 1.00	8.220	<0.001
临床症状	纳差、乏力	13 (56.52)	36 (46.75)	0.676	0.411
	恶心、呕吐	4 (17.39)	12 (15.58)	<0.001	1.000
	咳嗽、咳痰	5 (21.74)	14 (18.18)	0.006	0.937
	腹泻	14 (60.87)	44 (57.14)	0.101	0.751
	肌肉酸痛	2 (8.70)	5 (6.49)	<0.001	1.000
	淋巴结肿大	7 (30.43)	21 (27.27)	0.088	0.767
	消化道出血	14 (60.87)	24 (31.17)	6.631	0.010
	神志改变	15 (65.22)	26 (33.77)	7.242	0.007
	肝功能损害	21 (91.30)	73 (94.81)	0.014	0.904
	肾功能损害	19 (82.61)	34 (44.16)	10.512	0.001
	心功能损害	22 (95.65)	36 (46.75)	17.384	<0.001
弥散性血管内凝血		17 (73.91)	21 (27.27)	16.352	<0.001

表 2 生存组和死亡组凝血指标和 SFTSV 载量比较 ($\bar{x} \pm s$) [$n(\%)$]

指标	死亡组 ($n=23$)	生存组 ($n=77$)	t/χ^2	P	
血小板计数/($\times 10^9/L$)	28.17 \pm 13.22	39.88 \pm 20.02	-2.634	0.007	
凝血酶时间/s	57.40 \pm 42.60	29.72 \pm 20.36	-4.313	0.001	
活化部分凝血活酶时间/s	58.96 \pm 10.12	41.90 \pm 10.50	-5.201	<0.001	
纤维蛋白原/(g/L)	3.41 \pm 0.82	2.83 \pm 0.79	-1.023	0.074	
D-二聚体/(mg/L)	10.69 \pm 13.58	4.46 \pm 8.72	-2.614	0.134	
SFTSV 载量的拷贝数对数值	≥ 5	21 (91.30)	45 (58.44)	8.523	0.004
	<5	2 (8.70)	32 (41.56)		

2.3 预后多因素分析

将发热持续时间、消化道出血、神志改变等指标作为自变量,是否死亡作为因变量,进行 Logistic 回归分析,赋值见表 3。结果显示,消化道出血、肾功能损害、心脏功能损害、DIC、PLT、TT 和 SFTSV 载量是患者死亡的影响因素 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.4 预测预后的价值

基于上述影响因素构建 Logistic 回归方程: $\text{Logit}(P) = 0.782 \times \text{消化道出血} + 0.905 \times \text{肾功能损害} + 0.887 \times \text{心脏功能损害} + 1.021 \times \text{DIC} - 0.762 \times \text{PLT} + 0.955 \times \text{TT} + 0.887 \times \text{SFTSV 载量} - 3.343$, 进行受试者工作特征 (ROC) 曲线分析。结果显

示,该方程预测患者死亡的 ROC 曲线的曲线下面积为 0.919 (95% CI: 0.860 ~ 0.977), 灵敏度和特异度分别为 95.70% 和 81.80%, 见图 1。

表 3 赋值表

因素	符号	赋值情况
死亡	Y	否=0, 是=1
发热持续时间	X1	<9 d=0, ≥ 9 d=1
消化道出血	X2	无=0, 有=1
神志改变	X3	无=0, 有=1
肾功能损害	X4	无=0, 有=1
心脏功能损害	X5	无=0, 有=1
DIC	X6	无=0, 有=1
PLT	X7	<30 $\times 10^9/L=0$, $\geq 30 \times 10^9/L=1$
TT	X8	<47 s=0, ≥ 47 s=1
APTT	X9	<67 s=0, ≥ 67 s=1
SFTSV 载量的拷贝数对数值	X10	<5=0, $\geq 5=1$

表 4 Logistic 回归分析结果

因素	β	SE	Walds	P	OR(95% CI)
发热持续时间	0.332	0.283	1.376	0.794	1.394(0.800 ~ 2.427)
消化道出血	0.782	0.201	15.136	<0.001	2.186(1.474 ~ 3.241)
神志改变	0.283	0.275	1.059	0.887	1.327(0.774 ~ 2.275)
肾功能损害	0.905	0.231	15.349	<0.001	2.472(1.572 ~ 3.887)
心脏功能损害	0.887	0.263	11.375	<0.001	2.428(1.450 ~ 4.065)
DIC	1.021	0.263	15.071	<0.001	2.776(1.658 ~ 4.648)
PLT	-0.762	0.228	11.170	<0.001	0.467(0.299 ~ 0.730)
TT	0.955	0.301	10.066	<0.001	2.599(1.441 ~ 4.688)
APTT	0.335	0.271	1.528	0.724	1.398(0.822 ~ 2.378)
SFTSV 载量	0.887	0.282	9.893	<0.001	2.428(1.397 ~ 4.220)
常数项	-3.343	0.881	14.399	<0.001	—

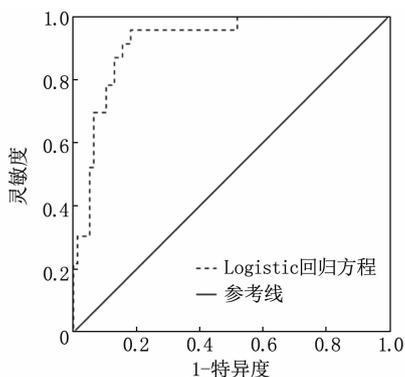


图 1 ROC 曲线图

3 讨论

SFTS 是一种新发现的传染病,其病原体为 SFTSV,常通过蜱虫叮咬传播,也可通过体液接触传播^[8],潜伏期 1~2 周,已在中国河南、湖北、山东、安徽等 20 多个省份出现^[9]。目前,尚无治疗 SFTS 的特效药物。因此,临床一般采用休息、生命体征监测、血浆输注或血小板、退热、抗病毒、预防继发性感染等对症处理,多数患者预后良好,但也有部分患者病情严重、进展迅速而死亡^[10]。据文献^[11]报道,全球范围内 SFTS 的病死率为 6%~30%,中国 SFTS 的病死率约为 11.22%,其病死率的差异与各个国家和地区的种族、地理分布、气候环境以及医疗技术水平之间差异有关。

SFTS 已成为严重危害公共卫生健康的新型传染病,寻找影响 SFTS 患者预后的危险因素已成为临床研究的热点问题。周诗君等^[12]对 202 例确诊为 SFTSV 感染患者的资料进行回顾性分析,结果发现,年龄大、发热持续时间长、血液 APTT 延长、血液淋巴细胞计数低的患者预后不良。周麟玲等^[13]研究发现,昏迷、出血、心房颤动、快速心室率、肾损伤等并发症的出现提示预后

不良,高 SFTSV 载量 SFTS 患者年龄、病毒载量、PLT、乳酸脱氢酶以及 APTT 水平可作为评估患者死亡风险的指标。

本研究发现,死亡组发热持续时间长于生存组,消化道出血、神志改变、肾功能损害、心脏功能损害和 DIC 发生患者的占比高于生存组;死亡组 PLT 低于生存组,而 TT 和 APTT 长于生存组;死亡组 SFTSV 载量的拷贝数对数值 ≥ 5 患者占比高于生存组。这一结果提示,发热持续时间长、伴消化道出血、神志改变、肾功能损害、心脏功能损害和 DIC、凝血时间延长、病毒载量大的 SFTS 患者预后更差。这是由于 SFTSV 进入体内后可与血小板结合,而人体吞噬细胞可选择性吞噬与 SFTSV 结合的血小板,造成血小板急剧减少,诱发 DIC,引起出血、溶血、微循环障碍等不良后果。血小板降低可增大消化道出血、肺出血、脑出血等出血性并发症的风险^[14]。SFTSV 感染后可激活机体固有免疫、获得性免疫功能,激活淋巴细胞,分泌大量的趋化因子、炎症细胞因子,引起炎症因子风暴,影响体温调节中枢的功能而导致发热^[15]。发热持续的时间较长、病毒载量高的患者机体免疫炎症反应更加严重,可引起全身炎症反应综合征和心、肝、肾等多器官功能障碍,最终导致预后不良。

Logistic 回归分析发现,消化道出血、肾功能损害、心脏功能损害、DIC、PLT、TT 和病毒载量是患者死亡的影响因素,该方程预测患者死亡的 ROC 曲线的曲线下面积为 0.919(95% CI: 0.860 ~ 0.977),灵敏度和特异度分别为 95.70% 和 81.80%。这一结果提示,合并消化道出血、肾功能损害、心脏功能损害、DIC、PLT 低、TT 和病毒载量高是 SFTS 患者死亡的危险因素,其用于预测 SFTS 患者死亡具有良好的灵敏度和特异度。本

研究通过分析死亡患者和存活患者的病毒载量及凝血功能相关指标总结出 SFTS 预后不良的危险因素,构建预测模型,并证实该模型具有较好的预测价值。然而,由于本研究纳入病例数较少,且为单中心的回顾性分析,可能存在数据偏倚,今后需纳入更多病例进一步进行多中心的前瞻性研究以验证该预测模型的临床价值。

综上所述, SFTS 患者预后受 SFTSV 载量、PLT、TT 等因素影响,基于影响因素构建的方程在预测患者预后方面有一定临床价值。

参考文献

- [1] 杨鑫, 武永祥, 冷昱, 等. 两起发热伴血小板减少综合征聚集性疫情流行病学及病原学分析[J]. 遗传, 2023, 45(11): 1062-1073.
 - [2] 王晗, 赵立凡, 孙刚, 等. 2012—2021 年常州市发热伴血小板减少综合征流行特征及聚集性疫情分析[J]. 寄生虫与医学昆虫学报, 2023, 30(1): 1-5.
 - [3] 霍雪平, 刘贞君, 谢琴秀. 重症发热伴血小板减少综合征预警指标分析[J]. 新发传染病电子杂志, 2023, 8(5): 41-45.
 - [4] OTSUKA Y, SHIRAKABE A, ASAYAMA T, *et al.* Successful treatment of thrombocytopenia, anasarca, fever, reticulin myelofibrosis/renal insufficiency, and organomegaly syndrome using plasma exchange followed by rituximab in the intensive care unit[J]. J Med Cases, 2021, 12(12): 474-480.
 - [5] SUZUKI T, SATO Y, SANO K, *et al.* Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus targets B cells in lethal human infections[J]. J Clin Invest, 2020, 130(2): 799-812.
 - [6] RYU S, CHOI J K, ACHANGWA C, *et al.* Temporal dynamics of serum perforin and granzymes in three different clinical stages of virus-induced severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. Am J Trop Med Hyg, 2023, 109(3): 554-558.
 - [7] 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.
 - [8] 黄晓霞, 杜珊珊, 李阿茜, 等. 2018—2021 年中国发热伴血小板减少综合征流行特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2024, 45(1): 112-116.
 - [9] WILLIAMS H M, THORKESSON S R, VOGEL D, *et al.* Structural insights into viral genome replication by the severe fever with thrombocytopenia syndrome virus L protein[J]. Nucleic Acids Res, 2023, 51(3): 1424-1442.
 - [10] KIM C M, KIM D M, YUN N R. Clinical usefulness of nested reverse-transcription polymerase chain reaction for the diagnosis of severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. Am J Trop Med Hyg, 2021, 105(4): 999-1003.
 - [11] YUN M R, RYOU J, CHOI W, *et al.* Genetic diversity and evolutionary history of Korean isolates of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus from 2013-2016[J]. Arch Virol, 2020, 165(11): 2599-2603.
 - [12] 周诗君, 夏国美, 贺腾飞, 等. 新型布尼亚病毒感染患者临床特征及其预后因素分析[J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(6): 942-947.
 - [13] 周麟玲, 贾荣娟, 董崇林, 等. 高新型布尼亚病毒载量发热伴血小板减少综合征患者 141 例的临床特征及预后影响因素分析[J]. 中华传染病杂志, 2020, 38(9): 578-583.
 - [14] 朱立雨, 张春, 张炜, 等. 重症新型布尼亚病毒感染的临床特征及死亡危险因素探讨[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(10): 1172-1175.
 - [15] 马于琪, 梁明明, 尹华发. 新型布尼亚病毒感染的临床特征及预后影响因素分析[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(23): 3231-3236.
- (本文编辑:周冬梅 钱锋;校对:陆文娟)

(上接第 8 面)

- [20] JIANG X J, MA C Y, GAO Y B, *et al.* Tongxinluo attenuates atherosclerosis by inhibiting ROS/NLRP3/caspase-1-mediated endothelial cell pyroptosis[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 304: 116011.
 - [21] TANG Y S, ZHAO Y H, ZHONG Y, *et al.* Neferine inhibits LPS-ATP-induced endothelial cell pyroptosis via regulation of ROS/NLRP3/Caspase-1 signaling pathway[J]. Inflamm Res, 2019, 68(9): 727-738.
 - [22] 赵雯, 张勇, 张波, 等. 红花黄色素调节 NF- κ B/NLRP3 信号通路对心肌梗死大鼠心肌细胞焦亡和炎性损伤的影响[J]. 河北医学, 2023, 29(1): 25-31.
 - [23] 马迪, 张秀静, 王威, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤含药血清调控 NLRP3/Caspase-1 通路介导心肌细胞焦亡的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 9(2): 183-187, 204.
 - [24] 张杼惠, 曹蛟, 刘蓉芳, 等. 基于 ROS/TXNIP/NLRP3 通路的柴胡三参胶囊对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌细胞焦亡的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(5): 114-120.
 - [25] JIA Y F, CUI R X, WANG C, *et al.* Metformin protects against intestinal ischemia-reperfusion injury and cell pyroptosis via TXNIP-NLRP3-GSDMD pathway[J]. Redox Biol, 2020, 32: 101534.
 - [26] YAN H L, LUO B, WU X Y, *et al.* Cisplatin induces pyroptosis via activation of MEG3/NLRP3/caspase-1/GSDMD pathway in triple-negative breast cancer[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(10): 2606-2621.
 - [27] JIANG S Q, ZHANG H, LI X, *et al.* Vitamin D/VDR attenuate cisplatin-induced AKI by down-regulating NLRP3/Caspase-1/GSDMD pyroptosis pathway[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2021, 206: 105789.
- (本文编辑:梁琥 钱锋;校对:周娟)