

# 新型布尼亚病毒感染患者临床特征及其预后因素分析

周诗君<sup>1</sup>, 夏国美<sup>1</sup>, 贺腾飞<sup>1</sup>, 徐梦园<sup>1</sup>, 叶珺<sup>1</sup>, 李旭<sup>2</sup>, 方皓舒<sup>3</sup>, 邹桂舟<sup>1</sup>, 张振华<sup>1</sup>

**摘要** 目的 通过分析新型布尼亚病毒感染患者的临床特征、流行病学特点及其预后影响因素,为该病的诊疗及防控提供参考依据。方法 收集 202 例确诊为新型布尼亚病毒感染患者的病例资料进行回顾性分析,根据患者的预后情况,分为存活组( $n=164$ )及死亡组( $n=38$ )。比较存活组和死亡组患者的一般资料、临床表现、实验室检查指标(24 h 内);针对两组资料在单因素分析基础上进行多因素 Logistic 回归分析,得出新型布尼亚病毒感染患者死亡的独立影响因素。结果 202 例新型布尼亚病毒感染患者,均为病毒核酸检测阳性和(或)病毒抗体检测阳性的病例,其中男性 86 例、女性 116 例,年龄 52~73( $62.8 \pm 10.6$ )岁;与死亡组比较,存活组年龄小、热程短,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );而两组病例性别、地区、职业、发病距离就诊时间、虫咬史等差异无统计学意义。两组患者临床症状(发热、颈亢、头痛、乏力、纳差、恶心、腹泻、呕吐、咳嗽、肌肉酸痛、寒战、淋巴结肿大、腹部不适等)差异均无统计学意义。死亡组合并急性胰腺炎、中枢神经系统损害、出血、心肌损害、心律失常比例明显高于存活组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。死亡组患者血液中病毒载量、铁蛋白、乳酸脱氢酶(LDH)等指标均明显高于存活组,而淋巴细胞计数、血小板、Th 细胞计数、IgM 阳性率均低于存活组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。其中,热程、年龄、淋巴细胞计数、活化部分凝血活酶时间(APTT)为患者死亡的独立影响因素。结论 新型布尼亚病毒感染患者年龄大、热程长、血液 APTT 明显延长、血液淋巴细胞计数低提示患者预后不良。

**关键词** 新型布尼亚病毒;发热伴血小板减少综合征;预后;影响因素

中图分类号 R 512.8

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2021)06-0942-06  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.06.020

2021-03-26 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81971875)

作者单位:<sup>1</sup> 安徽医科大学第二附属医院感染性疾病科,合肥 230601

<sup>2</sup> 安徽医科大学第一附属医院感染科,合肥 230022

<sup>3</sup> 安徽医科大学病理生理学教研室,合肥 230032

作者简介:周诗君,女,硕士研究生;

张振华,主任医师,教授,博士生导师,责任作者,E-mail: zzh1974cn@163.com;

邹桂舟,主任医师,副教授,硕士生导师,责任作者,E-mail: ayzouguzhou@sina.com.cn

2006 年安徽省报告了一种新发的传染病,2009 年我国成功从该类患者中分离出新型布尼亚病毒<sup>[1]</sup>。通常认为新型布尼亚病毒通过长角血蜱叮咬<sup>[2]</sup>引起发热伴血小板减少综合征(severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS),临床上多表现为发热、消化道不适、血小板减少等,重症患者多合并胰腺炎、心肌损害、凝血功能异常,甚至中枢神经系统病变等<sup>[3-4]</sup>,病死率 6%~30%<sup>[5]</sup>。目前,该疾病在中国大部分省市流行<sup>[6]</sup>,而安徽省作为高发地区,报告数量逐年增多,病死率高。为进一步总结该病在安徽省的临床特点,寻找影响其预后的危险因素,该研究对 202 例确诊患者的临床资料进行回顾性分析,探索影响预后的危险因素,尽早识别危重病例,及时给予干预、降低病死率,从而为临床诊疗工作提供参考依据。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 收集安徽医科大学第二附属医院 2015 年 5 月—2020 年 8 月收治的确诊新型布尼亚病毒感染患者 202 例,所有病例均符合 SFTS 防治指南(2010 版)<sup>[7]</sup>。本研究经安徽医科大学伦理委员会审核通过,均获得患者和(或)家属知情同意,并签署知情同意书。

**诊断标准:**参照 SFTS 防治指南(2010 版)。流行病学史包括流行季节、有山区、野外作业史或旅游史,或发病前 2 周有蜱虫叮咬史;临床表现包括发热、乏力、纳差不适等,实验室检查外周血白细胞计数及血小板计数减少。确诊需要具备下列条件之一:① 新型布尼亚病毒核酸检测阳性;② 新型布尼亚病毒免疫球蛋白 M (immunoglobulin M, IgM) 抗体阳性;免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 抗体阳性或恢复期效价较急性期升高 4 倍以上;③ 分离到新型布尼亚病毒。

**1.2 研究方法** 收集的临床资料包括患者的一般资料、临床表现、实验室指标(24 h 内)。其中实验室指标包括血液相关检测,如血常规、炎症指标、生化指标、病毒载量、心肌梗死标志物、淀粉酶、脂肪酶、凝血功能、血电解质、以及尿液相关检测如尿常

规等。所有患者的血常规、凝血功能、炎症指标等指标采用本院检验科相关设备进行分析检测,相关设备分别是: Sysmex XE-2100 血液分析仪(日本希森美康公司); CS5100 全自动血液凝固分析仪、AU5800 全自动生化仪(美国贝壳曼公司); 西门子 BN II 全自动蛋白分析仪; Cobas E411 电化学发光分析仪(瑞士罗氏公司)等; 所有送检患者血清新型布尼亚病毒核酸(severe fever with thrombocytopenia syndrome virus rna, SFTSV RNA)和(或)新型布尼亚病毒特异性抗体(布尼亚病毒特异性 IgM、IgG 抗体)均送至康圣环球医学特检集团进行检验; 其中,尿蛋白采用干化学法进行检测,根据干化学法试纸的显色程度分为 + ~ + + + +; 病毒核酸检测下限为 1 000 拷贝数/ml。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行统计分析,采用偏度-峰度检验对数据进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  描述,两组间的差异采用独立样本  $t$  检验,非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距) [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示,采用 Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料以频数(%)表示,采用  $\chi^2$  检验。研究新型布尼亚病毒感染患者死亡发生的影响因素时,在单因素分析的基础上进行多因素 Logistic 回归分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组新型布尼亚病毒感染患者一般资料比较

202 例新型布尼亚病毒感染患者,均是病毒核酸检测或抗体检测为阳性的确诊病例,其中男性 86 例、女性 116 例,年龄 52 ~ 73 ( $62.8 \pm 10.6$ ) 岁。存活组年龄 33 ~ 72 ( $61.5 \pm 10.5$ ) 岁,死亡组年龄 42 ~ 84 ( $68.3 \pm 9.5$ ) 岁,二者差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。两组病例的性别、地区、职业、出现症状后的就诊时间、有无虫咬史等比较差异均无统计学意义。

**2.2 新型布尼亚病毒感染患者流行病学特征** 该院收治的 202 例患者,均为散发病例,70% 以上患者发病地区主要分布在大别山(淮阳山)地区,其中桐城市 36 例(17.8%)、肥西县 32 例(15.8%)、金寨县 31 例(15.3%)、舒城县 29 例(14.3%)、庐江县 22 例(10.8%); 其他少数病例分别是滁州市 11 例(5.4%)、合肥市区 6 例(2.9%)、岳西县 6 例(2.9%)、枞阳县 5 例(2.4%)、巢湖市 5 例(2.4%)、霍山县 5 例(2.4%)、六安市区 4 例(1.9%)、潜山县 3 例(1.4%)、太湖县 2 例

(0.9%)、肥东县 2 例(0.9%)、宿松县 1 例(0.4%)、长丰县 1 例(0.4%)、淮南市仅 1 例(0.4%)。统计患者发病时间在 3 月—11 月,77.7% 患者发病集中在 5 月—9 月。95.5% 患者生活在丘陵、山区的农民,有少部分患者为市区工作人员及待业以及退休人员,但均有野外接触史。仅 32.67% 患者有明确的蜱虫叮咬史,部分患者存在山蛭叮咬病史。

**2.3 新型布尼亚病毒感染患者临床症状及合并症比较** 所有患者发病至入院时间为 1 ~ 15 ( $5.53 \pm 2.18$ ) d,病死率为 18.8%。202 例确诊患者中,200 例患者出现发热,死亡组发热时间为 2 ~ 16 d,平均 10.0 ( $7.7, 11.2$ ) d,存活组发热时间为 1 ~ 24 d,平均 17.0 ( $5.0, 10.0$ ) d,两组热程比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ); 86 例患者合并浅表淋巴结肿大,大部分患者伴乏力、恶心、纳差、畏寒、寒战、腹泻等症状,两组病例上述症状比较差异无统计学意义。其中,合并肝功能损害 186 例(92.0%)、胰腺炎 145 例(71.7%)、中枢神经系统(central nervous system, CNS)损害 31 例(15.3%)、出血 44 例(21.7%)、心肌损害 121 例(59.9%)、心律失常 43 例(21.2%)。死亡组合并胰腺炎 36 例(94.7%)、中枢神经系统损害 19 例(50%)、出血 17 例(44.7%)、心肌损害 37 例(97.3%)、心律失常 16 例(42.1%); 存活组合并胰腺炎 109 例(66.4%)、中枢神经系统损害 12 例(7.3%)、出血 27 例(16.4%)、心肌损害 84 例(51.2%)、心律失常 27 例(16.4%); 两组上述合并症发生率差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表 1。

**2.4 两组新型布尼亚病毒感染患者实验室检查的比较** 实验室检查中,死亡组的血清铁蛋白、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶 MB、肌钙蛋白 I、淀粉酶、脂肪酶、肌酐、血浆凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间(active partial thromboplastin time, APTT)等指标,均明显高于存活组; 而淋巴细胞计数、血小板计数、Th 细胞(T helper cell, Th)计数明显低于存活组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。所有病毒载量低于检测下限的患者全部存活,死亡组病毒载量明显高于存活组。202 例患者中,所有患者送检了核酸检测,1 例核酸检测结果缺失,143 例送检了相关抗体检测,其中 57.3% 患者 IgM 阳性,3.4% 患者 IgG 阳性; 其中死亡组 IgM 阳性率(37.5%),明显低于存活组(61.3%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表1 死亡组和存活组患者一般资料及临床表现比较 [n( % )]

| 指标                                      | 死亡组( n = 38 )     | 存活组( n = 164 )   | $t/\chi^2/Z$ 值 | P 值    |
|-----------------------------------------|-------------------|------------------|----------------|--------|
| 性别                                      |                   |                  | 0.004          | 0.948  |
| 男                                       | 16( 42.1 )        | 70( 42.6 )       |                |        |
| 女                                       | 22( 57.8 )        | 94( 57.3 )       |                |        |
| 年龄( 岁 $\bar{x} \pm s$ )                 | 68.3 $\pm$ 9.5    | 61.5 $\pm$ 10.5  | 3.661          | <0.001 |
| 地区                                      |                   |                  | 2.975          | 0.562  |
| 合肥                                      | 11( 28.9 )        | 57( 34.7 )       |                |        |
| 六安                                      | 14( 36.8 )        | 55( 33.5 )       |                |        |
| 安庆                                      | 9( 23.6 )         | 44( 26.8 )       |                |        |
| 滁州                                      | 4( 10.5 )         | 7( 4.2 )         |                |        |
| 淮南                                      | 0( 0.0 )          | 1( 0.6 )         |                |        |
| 职业                                      |                   |                  | 0.216          | 0.642  |
| 农民                                      | 37( 97.3 )        | 157( 95.7 )      |                |        |
| 非农民                                     | 1( 2.6 )          | 7( 4.2 )         |                |        |
| 发病距就诊天数<br>[ d M( $P_{25}$ $P_{75}$ ) ] | 6.0( 4.7, 7.0 )   | 5.0( 4.0, 7.0 )  | -0.971         | 0.331  |
| 热程<br>[ d M( $P_{25}$ $P_{75}$ ) ]      | 10.0( 7.7, 11.2 ) | 7.0( 5.0, 10.0 ) | -3.408         | 0.001  |
| 虫咬史                                     | 14( 36.8 )        | 52( 31.7 )       | 0.370          | 0.543  |
| 临床症状                                    |                   |                  |                |        |
| 发热                                      | 38( 100.0 )       | 162( 98.7 )      | 0.468          | 0.494  |
| 寒战                                      | 29( 76.3 )        | 109( 66.4 )      | 1.174          | 0.279  |
| 颈亢                                      | 7( 18.4 )         | 16( 9.7 )        | 0.493          | 0.483  |
| 头痛                                      | 7( 18.4 )         | 35( 21.3 )       | 0.160          | 0.689  |
| 乏力                                      | 34( 89.4 )        | 135( 82.3 )      | 1.156          | 0.282  |
| 纳差                                      | 35( 92.1 )        | 151( 92.0 )      | 0.000          | 0.995  |
| 恶心                                      | 14( 36.8 )        | 80( 48.7 )       | 1.767          | 0.184  |
| 腹泻                                      | 19( 50.0 )        | 77( 46.9 )       | 0.115          | 0.735  |
| 呕吐                                      | 8( 21.0 )         | 41( 25.0 )       | 0.262          | 0.609  |
| 咳嗽                                      | 5( 13.1 )         | 16( 9.7 )        | 0.383          | 0.536  |
| 肌肉酸痛                                    | 8( 21.0 )         | 35( 21.3 )       | 0.003          | 0.955  |
| 淋巴结大                                    | 20( 52.6 )        | 66( 40.2 )       | 1.936          | 0.164  |
| 腹部不适                                    | 21( 55.2 )        | 98( 59.7 )       | 0.257          | 0.612  |
| 合并症                                     |                   |                  |                |        |
| 胰腺炎                                     | 36( 94.7 )        | 109( 66.4 )      | 14.280         | <0.001 |
| 肝损害                                     | 37( 97.3 )        | 149( 90.8 )      | 1.795          | 0.180  |
| CNS 损害                                  | 19( 50.0 )        | 12( 7.3 )        | 43.264         | <0.001 |
| 出血                                      | 17( 44.7 )        | 27( 16.4 )       | 12.106         | 0.001  |
| 心肌损害                                    | 37( 97.3 )        | 84( 51.2 )       | 29.982         | <0.001 |
| 心律失常                                    | 16( 42.1 )        | 27( 16.4 )       | 12.106         | 0.001  |

**2.5 影响患者死亡预后的多因素 Logistic 回归分析** 研究新型布尼亚病毒感染患者死亡发生的影响因素时,将死亡预后作为因变量,先行单因素分析,得出差异有统计学意义的因素(  $P < 0.05$  )。针对上述因素,剔除样本量少的因素,排除样本量少对结果的干扰;纳入虽没有发现差异有统计学意义,但临床上观察到与预后密切关系的变量;故最终纳入患者年龄、热程、入院 24 h 内淋巴细胞计数、血小板计数、天冬氨酸氨基转移酶、LDH、肌酸激酶同工酶 MB、淀粉酶、脂肪酶、APTT、病毒载量为自变量,建立多元 Logistic 回归模型,结果显示最后进入模型的

且有统计学意义的变量主要有热程、年龄、淋巴细胞计数、APTT。提示上述指标均可认为是患者死亡的独立影响因素(  $P < 0.05$  )。见表 3。

### 3 讨论

近年来中国多个省市报道了 SFTS 病例<sup>[6]</sup>,日本、韩国、美国等其他地区也陆续报道了相关病例<sup>[8-10]</sup>。在中国,病例主要集中在长角血蜱流行的中部地区<sup>[5]</sup>,由于蜱虫载体和动物宿主的基因突变、重组,新型布尼亚病毒正经历着快速地进化<sup>[11]</sup>,广泛地流行、跨物种传播和较高的病死率,使得 SFTS 已经成为世界上重大的公共卫生问题。

到目前为止,中国多个省市报道了确诊病例,但报告病例数以河南、山东、安徽、湖北最高,以大别山地区为中心,向周围地区辐射。针对该病的临床研究见有报道,但因地域差异、样本量有限,其流行病学特征、发病机制、传播途径以及影响其预后的高危因素尚不十分明确。该研究统计了近 5 年该院收治的安徽省来自各市新型布尼亚病毒感染患者病例资料,所有入选病例是病毒核酸检测阳性或病毒抗体检测阳性的确诊患者,具有很好的代表性,是近年来相关报道中进行的一项时间跨度长、连续、样本量大的回顾性研究。研究表明大部分病例发病地区集中在大别山地区,发病高峰在 5 月—8 月份;发病人群绝大多数为农民,仅 32.67% 患者有明确的蜱虫叮咬史,部分患者存在山蛭叮咬病史,因此提示新布尼亚病毒的传播途径除了蜱叮咬、接触患者的血液或血性分泌物外,可能还存在其他感染的途径,如山蛭叮咬。该研究统计的病死率为 18.8%,略高于平均水平,分析可能存在原因主要有:一是该院接诊的患者大部分为基层医院转诊患者,往往发病距就诊时间长,症状重,故危重症患者比例高;其次,部分轻症患者入院后拒绝行相关抗体及核酸检测,从而未纳入统计,故病死率偏高;另外,近年来病毒可能存在变异,致病性增强,病死率逐年增高,总病死率增高。研究中观察到 99% 患者出现发热,绝大多数患者出现畏寒、恶心、纳差不适等非特异性症状,但两组上述临床表现等均无明显差异,这提示难以仅通过临床表现去判断患者预后情况,但患者在合并胰腺炎、出血、心肌损害、中枢神经系统损害时,往往提示病情危重,这与过去报道的情况基本一致<sup>[12-13]</sup>;患者年龄大、热程长、淋巴细胞计数低、APTT 延长提示预后不良。

该研究显示新型布尼亚病毒核酸检测在参考值

表2 死亡组和存活组患者实验室指标(入院 24 h)比较 [ $M(P_{25} P_{75})$ ]

| 指标                                          | 死亡组( $n=38$ )                  | 存活组( $n=164$ )                | $Z/\chi^2/t$ 值 | $P$ 值  |
|---------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------|--------|
| SFTSV RNA [lg( 拷贝数/ml) $\mu/N$ ( % ) ]      |                                |                               | 33.001         | <0.001 |
| <3                                          | 0/37( 0.0)                     | 31/164( 18.9)                 |                |        |
| 3~4                                         | 11/37( 29.7)                   | 94/164( 57.3)                 |                |        |
| 5~6                                         | 23/37( 62.1)                   | 37/164( 22.5)                 |                |        |
| $\geq 7$                                    | 3/37( 8.1)                     | 2/164( 1.2)                   |                |        |
| IgM( + ) [ $n/N$ ( % ) ]                    | 9/24( 37.5)                    | 73/119( 61.3)                 | 4.462          | 0.031  |
| IgG( + ) [ $n/N$ ( % ) ]                    | 0/24( 0.0)                     | 5/119( 4.2)                   | 1.045          | 0.307  |
| 尿蛋白 [ $n/N$ ( % ) ]                         |                                |                               | 4.359          | 0.360  |
| ( - )                                       | 2/30( 6.6)                     | 19/146( 13.0)                 |                |        |
| +                                           | 4/30( 13.3)                    | 37/146( 25.3)                 |                |        |
| ++                                          | 10/30( 33.3)                   | 38/146( 26.0)                 |                |        |
| +++                                         | 10/30( 33.3)                   | 42/146( 28.7)                 |                |        |
| ++++                                        | 4/30( 13.3)                    | 10/146( 6.8)                  |                |        |
| 白细胞( $\times 10^9/L$ )                      | 1.79( 1.33 2.65)               | 2.08( 1.46 3.45)              | -1.386         | 0.160  |
| 中性粒细胞( $\times 10^9/L$ )                    | 1.07( 0.65 2.11)               | 1.17( 0.72 1.90)              | -0.158         | 0.874  |
| 淋巴细胞( $\times 10^9/L$ )                     | 0.42( 0.27 0.56)               | 0.55( 0.40 0.94)              | -2.876         | 0.004  |
| 血红蛋白( g/L $\bar{x} \pm s$ )                 | 125.05 $\pm$ 17.03             | 130.07 $\pm$ 18.62            | -1.522         | 0.129  |
| 血小板计数( $\times 10^9/L$ )                    | 36.50( 21.75 47.25)            | 50.00( 36.00 70.75)           | -3.618         | <0.001 |
| C-反应蛋白( mg/L )                              | 6.70( 3.84 16.18)              | 3.92( 1.20 10.70)             | -2.800         | 0.005  |
| 血沉( mm/h )                                  | 13.00( 5.00 23.50)             | 8.00( 3.00 8.00)              | -1.115         | 0.265  |
| 降钙素原( ng/ml )                               | 0.44( 0.20 1.11)               | 0.19( 0.09 0.34)              | -3.781         | <0.001 |
| 铁蛋白( ng/ml )                                | 25 308.00( 3 808.50 41 280.00) | 4 852.50( 2 178.50 11 606.50) | -2.790         | 0.005  |
| 丙氨酸氨基转移酶( U/L )                             | 100.50( 58.00 140.00)          | 73.00( 43.00 126.25)          | -2.044         | 0.041  |
| 天冬氨酸氨基转移酶( U/L )                            | 417.00( 155.00 504.75)         | 155.00( 86.25 287.75)         | -3.899         | <0.001 |
| 总胆红素( $\mu\text{mol/L}$ )                   | 8.95( 6.20 11.62)              | 8.95( 7.10 12.07)             | -0.576         | 0.565  |
| 白蛋白( g/L )                                  | 29.15( 24.77 32.05)            | 31.75( 28.82 34.25)           | -3.003         | 0.003  |
| LDH( U/L )                                  | 947.50( 554.75 1 419.00)       | 559.00( 374.50 840.50)        | -3.737         | <0.001 |
| 肌酸激酶( U/L )                                 | 545.00( 298.00 1 754.00)       | 367.50( 150.50 838.00)        | -2.539         | 0.010  |
| 肌酸激酶同工酶 MB( U/L )                           | 38.00( 28.00 70.00)            | 28.00( 21.00 46.75)           | -3.540         | <0.001 |
| 肌钙蛋白 I( ng/ml )                             | 0.28( 0.12 2.31)               | 0.07( 0.03 0.19)              | -4.782         | <0.001 |
| 淀粉酶( $\mu\text{mol/L}$ )                    | 166.00( 102.50 239.50)         | 107.00( 69.25 184.50)         | -2.744         | 0.006  |
| 脂肪酶( $\mu\text{mol/L}$ )                    | 474.00( 281.75 1 011.75)       | 263.50( 130.00 536.25)        | -3.217         | 0.001  |
| 肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )                     | 95.50( 66.50 122.25)           | 72.00( 57.00 92.00)           | -3.364         | 0.001  |
| 尿素氮( mmol/l )                               | 6.91( 5.28 10.75)              | 5.34( 4.08 7.07)              | -3.719         | <0.001 |
| 血浆凝血酶原时间( s )                               | 12.65( 11.95 13.30)            | 11.90( 11.10 12.90)           | -2.843         | 0.004  |
| APTT( s $\bar{x} \pm s$ )                   | 70.46 $\pm$ 25.07              | 48.79 $\pm$ 15.17             | 5.110          | <0.001 |
| Na <sup>+</sup> ( mmol/L $\bar{x} \pm s$ )  | 136.93 $\pm$ 5.32              | 136.09 $\pm$ 5.50             | 0.859          | 0.391  |
| K <sup>+</sup> ( mmol/L $\bar{x} \pm s$ )   | 3.92 $\pm$ 0.62                | 3.71 $\pm$ 0.51               | 2.163          | 0.032  |
| Ca <sup>2+</sup> ( mmol/L $\bar{x} \pm s$ ) | 1.88 $\pm$ 0.16                | 1.93 $\pm$ 0.14               | -1.821         | 0.070  |
| Mg <sup>2+</sup> ( mmol/L $\bar{x} \pm s$ ) | 0.77 $\pm$ 0.15                | 0.81 $\pm$ 0.14               | -1.230         | 0.220  |
| T 淋巴细胞( 个/ $\mu\text{l}$ )                  | 264.00( 138.00 508.00)         | 431.00( 247.25 891.00)        | -1.904         | 0.057  |
| Th( 个/ $\mu\text{l}$ $\bar{x} \pm s$ )      | 139.77 $\pm$ 106.28            | 369.60 $\pm$ 277.51           | -4.298         | <0.001 |
| 抑制性 T 细胞( 个/ $\mu\text{l}$ )                | 134.00( 49.00 293.50)          | 166.00( 97.25 343.75)         | -1.083         | 0.279  |
| B 淋巴细胞( 个/ $\mu\text{l}$ )                  | 212.00( 69.00 921.00)          | 153.00( 73.00 260.00)         | -0.814         | 0.415  |
| 自然杀伤细胞( 个/ $\mu\text{l}$ )                  | 119.00( 60.00 202.00)          | 122.00( 82.00 206.00)         | -0.167         | 0.867  |

注: SFTSV RNA、IgM( + )、IgG( + )、尿蛋白采用  $\chi^2$  检验; Hb、APTT、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup>、Th 采用  $t$  检验; 其余指标均采用 Mann-Whitney  $U$  检验

表3 新型布尼亚病毒感染患者发生死亡的多因素 Logistic 回归分析

| 因素     | $\beta$ | SE    | Wald   | OR 值  | 95% CI         | P 值    |
|--------|---------|-------|--------|-------|----------------|--------|
| 热程     | -0.161  | 0.071 | 5.168  | 0.852 | 0.741 ~ 0.978  | 0.023  |
| 年龄     | -0.068  | 0.027 | 6.386  | 0.934 | 0.886 ~ 0.985  | 0.012  |
| 淋巴细胞计数 | 1.301   | 0.625 | 4.334  | 3.674 | 1.079 ~ 12.508 | 0.037  |
| APTT   | -0.058  | 0.016 | 13.611 | 0.944 | 0.915 ~ 0.973  | <0.001 |

范围之内的患者均存活,死亡组病毒载量明显高于存活组。夏国美等<sup>[14]</sup>研究显示 IgM 抗体阳性率明显低于存活组,该研究通过大样本的统计进一步证实了这点,提示高病毒载量、IgM 阴性患者往往预后不良,IgM 抗体阳性率较低的原因可能与死亡组出现 IgM 阳性的时间滞后有关。两组发病距离入院的时间无差异,但死亡组入院时淋巴细胞、Th 细胞计数明显低于存活组,而两组总 T 淋巴细胞、抑制 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、NK 细胞计数无统计学差异。分析可能原因:死亡组患者体液及细胞免疫较存活组低下,感染病毒后难以及时做出免疫应答并产生相关抗体;死亡组病毒毒株毒力更强,攻击患者的细胞及体液免疫,继发体液及细胞免疫功能低下,难以清除病毒,产生持续性病毒血症,继发持续性多脏器损害。

此外,本研究中有 2 例特殊的非典型的确诊病例。其中 1 例患者因发热伴腹泻就诊,患者来自疫区,临床表现典型,送检血清新型布尼亚病毒核酸及相关抗体检测均提示阳性,但病程中监测血小板计数一直维持在正常范围。第 2 例是来自疫区合并骨髓增生异常综合征患者,白细胞计数明显升高、合并血小板减少,其他伴随症状不典型,而送检血清病毒核酸检测为阳性。这提示对于流行性季节来自疫区的患者,有典型临床表现但没有发生血小板减少、或者临床症状不典型,但合并血小板减少的患者仍需提高警惕,应排除其他系统合并症引起的血象干扰。另外,在皖北地区流行的恙虫病,多表现为发热、皮疹、多脏器功能损害<sup>[15]</sup>,部分病例与新型布尼亚病毒感染难以鉴别。因此,临床接触到可疑病例,应及时进行病毒核酸或相关抗体检测,以尽快明确诊断、谨防漏诊。而对于年龄大、病毒载量高、合并重要脏器严重损害的患者,尽早使用丙种球蛋白冲击治疗,同时注意兼顾各脏器损害情况,改善患者的预后,提高存活率。

目前新型布尼亚病毒感染暂无特效药治疗,只能以对症支持治疗为主,危重患者往往合并多脏器功能损害,即使积极治疗,病死率仍高。该研究目前主要将确诊病例分为死亡组及存活组,对比其临

床资料差异来寻找其导致死亡的高危因素,而未对其进行地域以及感染季节以及治疗进行详细分组,研究其对患者预后影响;虽然本研究样本量相对较多,但仍存在一些指标缺失,这对研究结果有一定影响。在后续临床研究中,可继续监测随访所有病例以及新发病例,定期监测其相关指标变化。同时,在死亡病例中,是否存在特殊的 SFTSV 毒株或毒力因子,拟在后期通过分析两组患者病毒全基因组序列,比较不同毒株的致病性病毒差异以及影响其毒力的特殊致病位点,从而探索该病毒的遗传学和生物学特性,为研发疫苗以及特效药提供依据。

### 参考文献

- [1] Yu X J, Liang M F, Zhang S Y, et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(16): 1523-32.
- [2] Luo L M, Zhao L, Wen H L, et al. Haemaphysalis longicornis ticks as reservoir and vector of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in China [J]. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21(10): 1770-6.
- [3] Cui N, Liu R, Lu Q B, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus-related human encephalitis [J]. *J Infect*, 2015, 70(1): 52-9.
- [4] Liu Q, He B, Huang S Y, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, an emerging tick-borne zoonosis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(8): 763-72.
- [5] 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.
- [6] Liu S, Chai C, Wang C, et al. Systematic review of severe fever with thrombocytopenia syndrome: virology, epidemiology, and clinical characteristics [J]. *Rev Med Virol*, 2014, 24(2): 90-102.
- [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): 193-4.
- [8] Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, et al. The first identification and retrospective study of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan [J]. *J Infect Dis*, 2014, 209(6): 816-27.
- [9] Kim K H, Yi J, Kim G, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2012 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2013, 19(11): 1892-4.
- [10] McMullan L K, Folk S M, Kelly A J, et al. A new phlebovirus associated with severe febrile illness in Missouri [J]. *N Engl J Med*,

- 2012, 367(9): 834–41.
- [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): 2599–603.
- [12] 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): 578–83.
- [13] 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): 171–4.
- [14] 夏国美, 邹桂舟, 叶 珺, 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): 854–7.
- [15] 刘 静, 李家斌. 135 例恙虫病临床特征及器官损伤相关因素分析[J]. *安徽医科大学学报*, 2018, 53(8): 1311–3.

## Clinical characteristics and prognostic factors of patients infected with novel Bunyavirus

Zhou Shijun, Xia Guomei, He Tengfei, et al

(Dept of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

**Abstract Objective** To provide references for the diagnosis, treatment, prevention and control of the disease by analyzing the clinical characteristics, epidemiological characteristics and prognostic factors of patients infected with novel Bunyavirus. **Methods** Retrospective analysis was performed on 202 patients infected with novel Bunyavirus. According to the prognosis of the patients, the patients were divided into the survival group ( $n = 164$ ) and the death group ( $n = 38$ ). The general data, clinical manifestations, and laboratory test indicators of patients in the survival group and the death group (within 24 hours) were compared. Multivariate Logistic regression analysis was conducted on the basis of univariate analysis for the two groups of data, and the independent influencing factors of mortality of patients infected with Bunyavirus were obtained. **Results** Among the 202 confirmed cases, 86 were male and 116 were female, aged 52 ~ 73 ( $62.8 \pm 10.6$ ) years. The survival group was significantly younger than the death group, and the heat course was significantly longer than that of the survival group ( $P < 0.05$ ). However, there was no statistically significant difference between the two groups in terms of gender, region, occupation, onset distance to visit the doctor, insect bite history, etc. There was no significant difference in clinical symptoms (fever, hyperneckiness, headache, fatigue, insufficiency, nausea, diarrhea, vomiting, cough, muscle aches, shivers, lymph node enlargement, abdominal discomfort, etc.) between the two groups. The proportion of acute pancreatitis, central nervous system damage, bleeding, myocardial damage and arrhythmia in the death group was significantly higher than that in the survival group ( $P < 0.01$ ). In the death group, viral load, ferritin, lactic dehydrogenase (LDH) and other indicators were significantly higher than those in the survival group, while lymphocyte count, platelet count, Th cell count and IgM positive rate were all lower than those in the survival group ( $P < 0.01$ ). Among them, thermal course, age, lymphocyte count and active partial thromboplastin time (APTT) were independent influencing factors of death. **Conclusion** The older the age, the longer the heat course, the longer the APTT and the lower the lymphocyte count, the worse the prognosis of the patients infected with the novel Bunyavirus.

**Key words** new type of Bunyavirus; fever with thrombocytopenia syndrome; prognosis; factor