

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.11.003

· 论 著 ·

发热伴血小板减少综合征神经系统受累患者的临床特征

王 宁¹, 张 伟², 段建平³, 马艳丽³, 陈志海², 范天利³

(1 青岛大学研究生院, 山东 青岛 266071; 2 首都医科大学附属北京地坛医院, 北京 100015; 3 青岛市第六人民医院, 山东 青岛 266033)

[摘要] **目的** 分析发热伴血小板减少综合征(SFTS)神经系统受累患者的临床特征。**方法** 收集并回顾性分析 2016 年 1 月—2017 年 12 月青岛市第六人民医院收治的 SFTS 患者的临床资料。按照有无神经系统受累分为两组, 将两组患者的临床资料进行对照分析; 同时将神经系统受累的患者根据最终结局分为死亡组及存活组, 将两组患者的临床资料进行对照分析。**结果** SFTS 患者神经系统症状出现病程日数中位数为第 6 天。神经系统受累组患者与未受累组患者比较, 两组在年龄、皮肤瘀斑/严重出血倾向、C 反应蛋白、降钙素原、入院时 Ca^{2+} 、 CD4^+ 细胞、心肌酶谱(LDH、CK、CKMB、HBDH)、肺部炎症情况、肝功能(ALT、Alb、AST)、APTT 方面比较, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。神经系统受累患者, 死亡组与存活组之间比较, 在皮肤瘀斑、PLT 最低值、SFTSV-IgM 抗体转阳率、 CD3^+ 细胞数、 CD4^+ 细胞数、LDH、Alb、APTT 比较, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** SFTS 神经系统受累患者多数为高龄患者, 凝血功能、肝功能、心肌酶谱、免疫系统等损伤较重, 肺部感染比例高。SFTS 受累患者中死亡患者的凝血功能、免疫功能、肝功能、心肌酶谱受损较存活患者重。

[关键词] 发热伴血小板减少综合征; 脑炎; 多器官功能损害; 免疫紊乱

[中图分类号] R558+.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2018)11-0958-07

Clinical characteristics of patients suffered from nervous system involved severe fever with thrombocytopenia syndrome

WANG Ning¹, ZHANG Wei², DUAN Jian-ping³, MA Yan-li³, CHEN Zhi-hai², FAN Tian-li³ (1 Postgraduate School of Qingdao University, Qingdao 266071, China; 2 Capital Medical University Affiliated Beijing Ditan Hospital, Beijing 100015, China; 3 Qingdao Sixth People's Hospital, Qingdao 266033, China)

[Abstract] **Objective** To analyze clinical characteristics of patients suffered from nervous system involved severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS). **Methods** Clinical data of SFTS patients who were admitted to Qingdao Sixth People's Hospital between January 2016 and December 2017 were retrospectively analyzed. According to whether there was nervous system involvement, they were divided into two groups, clinical data of two groups of patients were compared and analyzed; SFTS patients with nervous system involvement were subdivided into death group and survival group according to the final outcome, clinical data of two groups were compared and analyzed. **Results** The median date of occurrence of neurological symptoms in SFTS patients was at day 6 of disease process. There were statistical differences in age, skin echymosis/severe bleeding tendency, C-reactive protein, procalcitonin, Ca^{2+} on admission, CD4^+ cell count, myocardial enzymes (LDH, CK, CKMB, HBDH), pulmonary inflammation, liver function (ALT, Alb, AST), and activated partial thromboplastin time (APTT) between nervous system involvement group and non-nervous system involvement group (all $P < 0.05$). Among patients with nervous system involvement, there were statistical differences in skin echymosis, the lowest value of PLT, positive rate of SFTSV-IgM antibody, CD3^+ cell count, CD4^+ cell count, LDH, Alb, and APTT between death group and survival group (all $P < 0.05$). **Conclusion** Most SFTS patients with nervous system involvement are elderly patients with seriously damaged coagulation function,

[收稿日期] 2018-03-28

[基金项目] 十三五国家科技重大专项(2017ZX10305501005); 北京市医院管理局临床技术创新项目(XMLX201502)

[作者简介] 王宁(1982-), 男(汉族), 山东省德州市人, 主治医师, 主要从事发热伴血小板减少综合征研究。

[通信作者] 范天利 E-mail: fantianli1@163.com; 陈志海 E-mail: chenzhilai0001@126.com

liver function, myocardial enzymes and immune system, proportion of pulmonary infection is high. Among SFTS patients with nervous system involvement, impairment of coagulation function, immune function, liver function, and myocardial enzymes in deceased patients are more serious than those in survivors.

[Key words] severe fever with thrombocytopenia syndrome; encephalitis; multiple organ dysfunction; immune disorder

[Chin J Infect Control, 2018, 17(11): 958 - 964]

2009 年 3 月底至 7 月中旬,我国湖北、河南等地出现了一组以发热、白细胞、血小板减少、胃肠道症状为主要临床表现的患者,少数患者可出现多器官功能损害,病死率最高可达 30%,这部分患者的临床诊断为发热伴血小板减少综合征(severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS)^[1-2]。我国疾病预防控制中心(CDC)在这部分患者的血液标本中分离出一种新型病毒,命名为发热伴血小板减少综合征病毒(severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, SFTSV),此后我国多个省份及日本、韩国、美国均有此病毒或类似病毒感染的报道^[3-6]。根据国际病毒命名委员会(ICTV)的最新报告,SFTSV 属于布尼亚病毒目,Phenuiviridae 病毒科,白蛉病毒属(Phlebovirus)。常见症状为发热、消化道症状、肌肉酸痛、寒战、凝血功能障碍以及淋巴结大,主要的实验室检查异常为肝酶谱、心肌酶谱等的升高以及白细胞、血小板的下降^[7-8],重症患者可出现多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),部分可并发脑炎。多项研究均提示出现神经系统症状,特别是早期出现神经系统受累是患者死亡的独立危险因素^[9-11],并发脑炎患者病死率高达 44.7%^[12]。目前新型布尼亚病毒感染导致的神经系统受累具体机制及临床特征尚不十分清楚,因此本研究对这部分患者的临床特征进行了归纳分析,希望能够为该类患者的诊断、治疗及预后的判断提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 收集 2016 年 1 月—2017 年 12 月青岛市第六人民医院收治的 SFTS 患者的临床资料,内容包括:一般资料(年龄、性别、有无蚊虫叮咬史、发热总时间、发热最高体温、既往病史),症状及体征(皮肤瘀斑/严重出血倾向、咳嗽/咳痰、意识障碍、肢体抽搐、腹痛、腹泻、乏力、肌肉酸痛、病理征、球结膜水肿、颜面潮红、淋巴结大等),辅助检查结果(血常规、肝功能、肾功能、心肌酶谱、血清淀粉酶、凝血功能、粪便常规、尿常规、T 细胞亚群检测、C 反应

蛋白、降钙素原、心电图、胸部 X 线片或胸部 CT,神经系统受累患者颅脑 MRI/CT)。

患者入院后连续监测的辅助检查结果取最高值或最低值代表患者组织或器官受损程度。例如,肝功能指标丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)等取病程中最高值代表肝细胞受损程度,血常规白细胞计数(WBC)、血小板(PLT)等指标以病程中最低值代表血细胞受损程度。

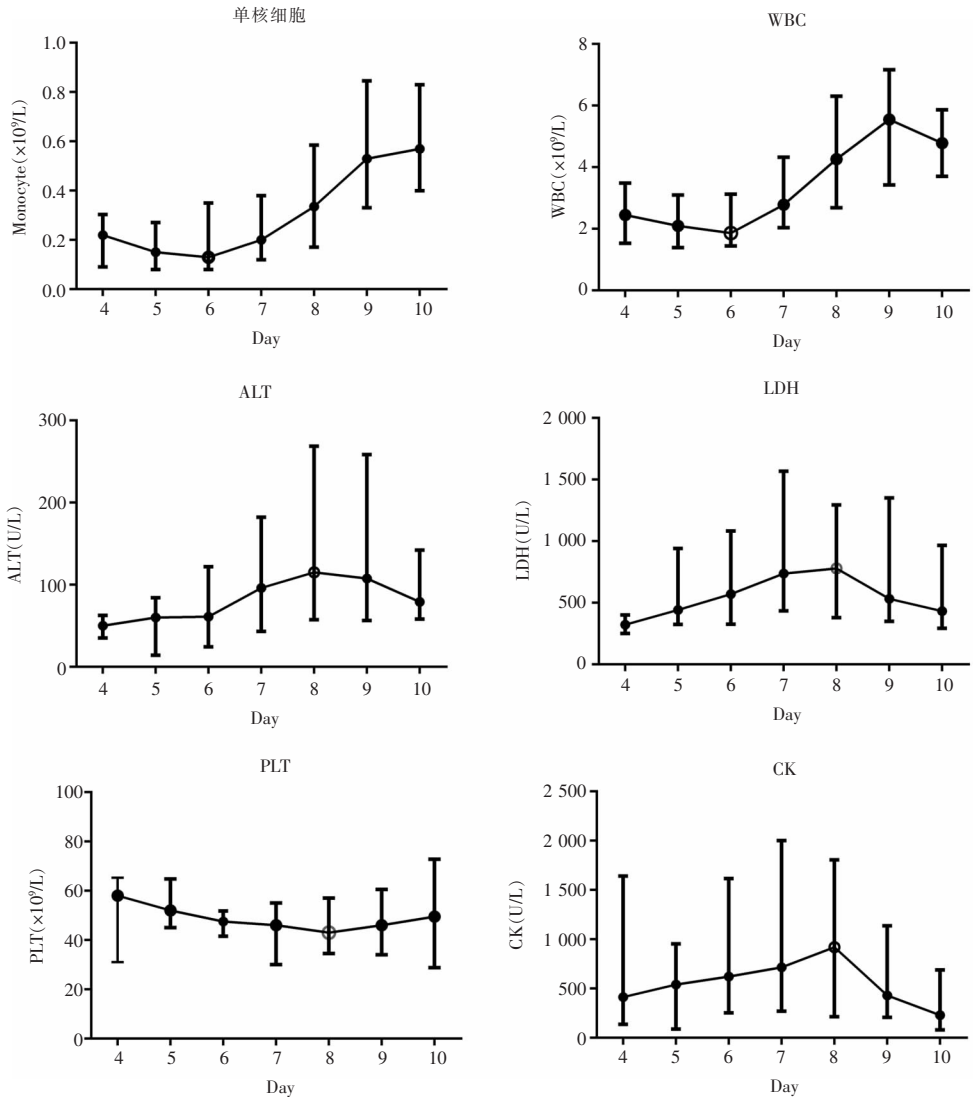
1.2 研究方法 根据患者有无神经系统受累,分为神经系统受累组及未受累组;死亡患者全部为神经系统受累患者,神级系统受累患者根据最终结局分为死亡组及存活组。对不同分组患者的临床特征进行病例对照研究。

1.3 诊断标准 SFTS 诊断标准参考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)^[2],诊断标准为:(1)新型布尼亚病毒核酸检测或 IgM 抗体阳性;(2)有发热、血小板、白细胞减少、肝功能、心肌损害、乏力等典型症状。神经系统受累表现包括:言语不清、下颌、四肢等部位不自主震颤,肌张力增高、球结膜水肿及嗜睡、谵妄、神志恍惚或昏睡、昏迷、肢体抽搐等^[2,9,12-13]。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,图片编辑采用 GraphPad Prism 6.0 软件。正态资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用 t 检验;非正态资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;分类资料比较采用 χ^2 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SFTS 患者一般资料 共收集 44 例 SFTS 患者的临床资料,其中男性 22 例,女性 22 例,年龄 30~78 岁,平均(59.05 ± 10.96)岁。其中神经系统受累患者 19 例,未受累患者 25 例。SFTS 患者单核细胞最低值(中位数)、WBC 最低值(中位数)出现时间为病程第 6 天,PLT 最低值(中位数)、ALT、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)最高值(中位数)出现时间为病程第 8 天。详见图 1。



注:各项指标以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, X 轴为病程日数

图 1 44 例 SFTS 患者单核细胞、WBC、PLT、ALT、LDH、CK 动态变化

Figure 1 Dynamic changes in monocyte, WBC, PLT, ALT, LDH, and CK in 44 SFTS patients

除常见的肝功能、心肌、肾功能、凝血功能受损外,10 例患者出现血清淀粉酶升高,血清淀粉酶水平平均 < 300 U/L,1 例患者腹部彩超诊断为胰腺炎。患者肾功能受损表现为尿蛋白、尿潜血阳性及血尿素氮(BUN)、肌酐(CREA)轻度升高,随病情发展,大部分患者尿蛋白、尿潜血逐渐消失,BUN、CREA 亦短期内恢复正常(< 3 d)。1 例患者出现腰大肌水肿,病情稳定后转院行外科手术治疗,经随访预后良好。在部分既往无肺部疾病病史的患者中,肺部 CT 或 X 线提示明确的肺部炎症,见图 2。所有患者粪便常规、心电图均无明显异常。

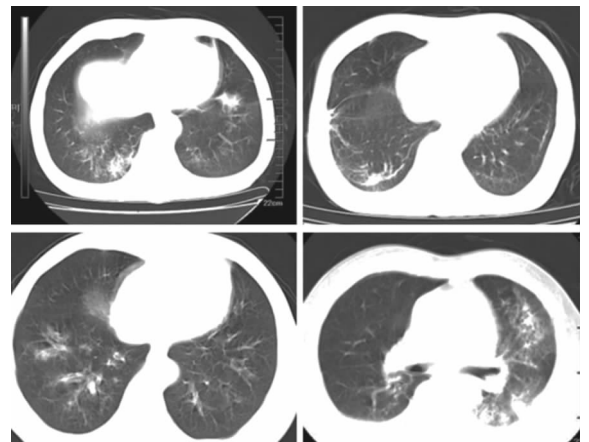
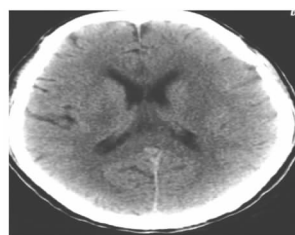


图 2 4 例肺炎患者胸部 CT 图谱

Figure 2 Chest CT images of 4 patients with pulmonary infection

2.2 神经系统受累患者一般资料 19 例神经系统受累患者神经系统症状出现时间中位数为第 6 天。其中,10 例患者入院时即存在神经系统症状,9 例入院后出现神经系统症状。19 例患者全部存在不同程度的意识障碍及球结膜水肿,6 例出现言语模糊不清、下颌抖动,9 例患者出现全身或部分肢体抽搐(其中 3 例肢体抽搐出现在患者意识状态改变之前),3 例患者病理征阳性,1 例患者体格检查颈抵抗阳性。神经系统受累的患者中 11 例完成颅脑 CT 检查,未发现颅内出血灶。1 例右利手患者出现肢体抽搐及昏迷,意识恢复后出现运动性失语,头部 CT 无出血灶,见图 3;其颅脑 MRI 提示患者左侧额叶、顶叶、颞叶、枕叶异常信号;随患者神经系统症状消失,其语言能力逐渐恢复正常,发病后 2 个月随访

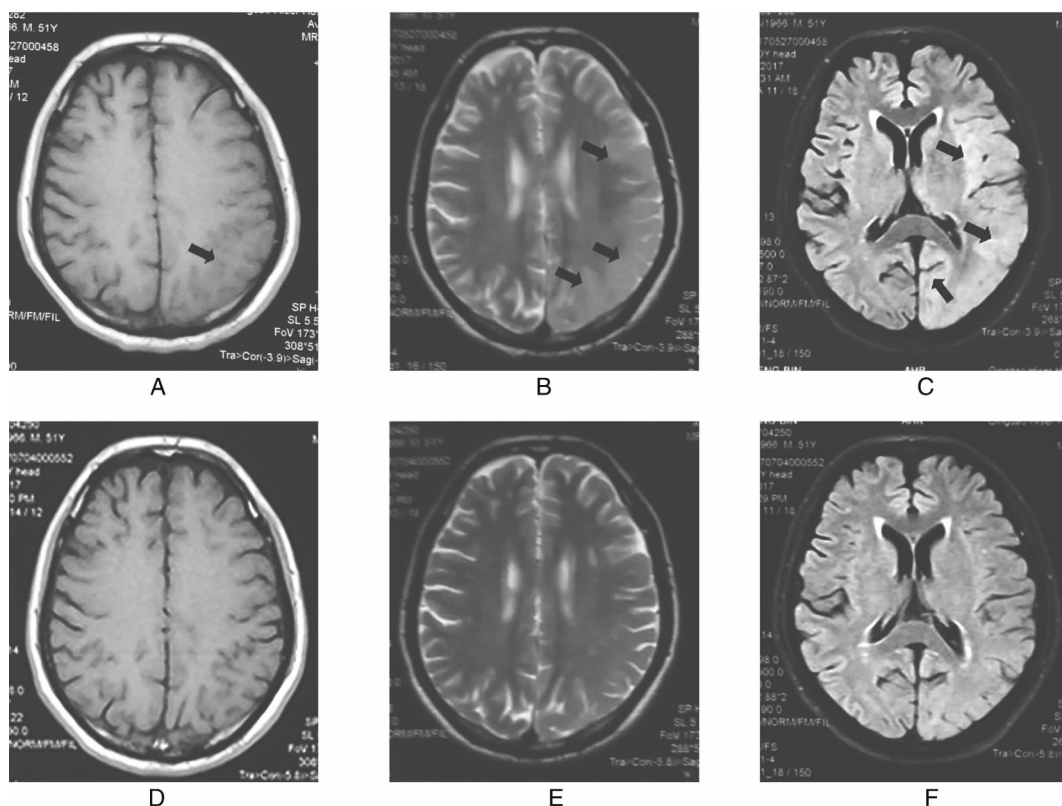
MRI 异常信号消失,见图 4;胶体金法检测其血清 SFTS 病毒 IgM、IgG 抗体均强阳性。



注: 颅脑 CT 未见出血灶

图 3 1 例神经受累患者急性期颅脑 CT 图谱

Figure 3 Craniocerebral CT image of one patient with nervous system involvement at acute stage



注:图 A、B、C 均为患者发病后 1 个月的颅脑 MRI,在 T1WI(A)、T2WI(B)及 FLAIR(C)图像中左侧皮质可见广泛异常信号(箭头标示),三幅图像中可见脑皮质沟回减少,提示皮质水肿。图 D、E、F 均为患者发病后 2 个月 MRI,异常信号大部分消失,此时患者基本恢复正常,语言能力基本恢复

图 4 1 例神经系统受累患者颅脑 MRI 图谱

Figure 4 Craniocerebral MRI of one patient with nervous system involvement

2.3 SFTS 神经系统受累组及未受累组患者基本资料比较 两组患者在性别、有无蚊虫叮咬史、既往高血压、糖尿病、冠心病病史、发病至入院时间、发热

最高体温方面比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),神经系统受累组患者年龄大于未受累组患者 ($P < 0.05$)。详见表 1。

表 1 SFTS 神经系统受累组及未受累组患者的基本资料比较

Table 1 Comparison of basic data of SFTS patients between nervous system involvement group and non-nervous system involvement group

基本信息	神经系统未受累组 (n = 25)	神经系统受累组 (n = 19)	t/χ ²	P
年龄(岁)	55.48 ± 10.99	63.74 ± 9.22	2.642	0.012
性别(男/女,例)	13/12	9/10	0.093	0.761
蜱虫叮咬史(例)	7	5	0.015	0.901
既往高血压(例)	7	5	0.015	0.901
既往糖尿病(例)	4	4	-	0.710*
既往冠心病(例)	2	5	-	0.210
发病至入院时间(d)	6.24 ± 1.66	7.11 ± 2.71	-1.308	0.198
发热最高体温(℃)	39.16 ± 0.56	38.98 ± 0.38	1.181	0.244

* :采用 Fisher 确切检验

2.4 SFTS 神经系统受累组与未受累组患者的临床资料比较 神经系统受累组患者与未受累组患者在咳嗽/咳痰、淋巴结大、SFTSV-IgM 抗体阳转率、血淀粉酶、腹泻、腹痛、恶心/呕吐、肌肉酸痛、颜面潮红、外周血 WBC 最低值、PLT 最低值、IgM、IgG、CD3⁺ 细胞数、CD8⁺ 细胞数、BUN、CREA、凝血时间(PT)、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体等方面比较,差异均无统计学意义(均 P>0.05)。两组患者在皮肤瘀斑/严重出血倾向、肺部炎症、C 反应蛋白(CRP)、PCT、入院时 Ca²⁺、CD4⁺ 细胞数、心肌酶谱 LDH、CK、肌酸激酶同工酶(CKMB)、羟丁酸脱氢酶(HB-DH)、ALT、AST、Alb、凝血活酶时间(APTT)方面比较,差异均有统计学意义(均 P<0.05)。详见表 2。

表 2 SFTS 神经系统受累组与未受累组患者临床资料的比较

Table 2 Comparison of clinical data of SFTS patients between nervous system involvement group and non-nervous system involvement group

项目	神经系统未受累组 (n = 25)	神经系统受累组 (n = 19)	χ ² /Z/t	P
皮肤瘀斑/严重出血倾向(例)	2	11	12.910	<0.001
肺部炎症(例)	7	13	5.439	0.008
咳嗽/咳痰(例)	8	6	0.001	0.976
淋巴结大(例)	7	5	0.015	0.901
SFTSV-IgM 抗体阳转(例)	20	11	2.534	0.111
血淀粉酶升高(例)	4	6	-	0.287*
腹泻(例)	6	2	-	0.433*
腹痛(例)	4	0	-	0.122*
恶心/呕吐(例)	4	6	-	0.287*
肌肉酸痛(例)	4	4	-	0.701*
颜面潮红(例)	0	3	-	0.073*
WBC 最低值(×10 ⁹ /L)	1.48(1.25, 2.44)	1.50(1.24, 1.74)	-0.037	0.971
PLT 最低值(×10 ⁹ /L)	43(35.00, 53.50)	29(19.00, 39.00)	1.660	0.097
IgM(g/L)	1.00 ± 0.34	1.11 ± 0.33	-1.106	0.316
IgG(g/L)	9.44 ± 2.60	10.56 ± 3.97	-1.131	0.264
CRP(mg/L)	5.20(1.55, 12.55)	10.30(5.00, 20.00)	-2.030	0.042
PCT(ng/L)	0.13(0.04, 0.225)	0.31(0.11, 0.87)	-2.002	0.045
入院时 Ca ²⁺ (mmol/L)	1.93 ± 0.13	1.76 ± 0.17	3.699	0.001
CD3 ⁺ 细胞数(个/mL)	1 105.92 ± 447.91	857.44 ± 498.36	1.695	0.098
CD4 ⁺ 细胞数(个/mL)	509.35 ± 210.28	326.87 ± 127.24	3.099	0.003
CD8 ⁺ 细胞数(个/mL)	536.17 ± 281.63	492.44 ± 399.14	0.673	0.679
BUN(mmol/L)	4.00(3.05, 5.35)	5.30(3.70, 9.20)	-1.636	0.102
CREA(μmol/L)	70(55.50, 87.00)	68(54, 117)	0.995	0.320
LDH(U/L)	426(286, 580.5)	1 120(777, 2 492)	-3.815	<0.001
CK(U/L)	231(113, 806)	753(353, 2 975)	-2.903	0.004
CKMB(U/L)	22(16.5, 29.5)	29(22, 53)	-2.431	0.015
HBDH(U/L)	311(2 14.5, 444)	789(388, 1 704)	-3.921	<0.001
ALT(U/L)	61(30, 83.5)	194(60, 278)	-2.850	0.004
AST(U/L)	92(57.5, 145.5)	360(130, 1 048)	-3.720	<0.001
Alb(g/L)	32.55 ± 3.21	30.13 ± 3.50	2.457	0.018
PT(s)	11.69 ± 1.15	11.40 ± 1.32	0.771	0.445
Fib(g/L)	2.63 ± 1.13	2.10 ± 0.77	1.766	0.085
D-二聚体(mg/L)	0.57(0.39, 1.1)	0.95(0.46, 2.9)	-1.671	0.095
APTT(s)	37.85 ± 8.75	48.11 ± 14.17	2.779	0.005

* :采用 Fisher 确切检验

2.5 神经系统受累死亡与存活患者比较 SFTS 患者总体病死率 18.18%(8/44),8 例均为神经系统受累患者,其中男性 2 例,女性 6 例。最终死亡原因:2 例为呼吸衰竭(考虑肺部感染引起),2 例为心力衰竭,2 例为严重出血、失血性休克,1 例为多脏器功能衰竭,1 例为败血症、弥散性血管内凝血(DIC),死亡患者病程中均未出现脑疝表现。出现神经系统症状至死亡时间最短为 1 d,最长为 6 d,中位时间为

3.5 d。神经系统受累存活患者出院时均意识清晰,出院后 1 个月随访,均无后遗症(如肢体偏瘫、语言障碍等)。神经系统受累患者不同结局分组比较中,在皮肤瘀斑/严重出血倾向、SFTSV-IgM 抗体转阳率、PLT 最低值、LDH、CD3⁺ 细胞数、CD4⁺ 细胞数、Alb、APTT 方面比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。详见表 3。

表 3 SFTS 神经系统受累患者不同结局分组比较

Table 3 Comparison between deceased and survived nervous system involved SFTS patients

项目	死亡组($n=8$)	存活组($n=11$)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄(岁)	63.63 ± 9.13	63.82 ± 9.72	-0.044	0.966
性别(男/女,例)	2/6	7/4	-	0.170*
皮肤瘀斑/严重出血倾向(例)	8	3	-	0.003*
SFTSV-IgM 抗体转阳(例)	2	9	-	0.024*
PLT 最低值($\times 10^9/L$)	21.5(12, 29.5)	32(24, 51)	-1.984	0.047
LDH(U/L)	2 390(1 009, 2 668)	885(400, 1 667)	2.064	0.039
CD3 ⁺ (个/mL)	555.25 ± 252.12	1 098.72 ± 523.26	-2.69	0.016
CD4 ⁺ (个/mL)	195.25 ± 94.52	460.27 ± 87.82	-6.29	<0.001
Alb(g/L)	28.15 ± 3.10	31.45 ± 3.21	-2.24	0.039
APTT(s)	55.79 ± 12.91	42.53 ± 12.78	2.224	0.040

*:采用 Fisher 确切检验

3 讨论

SFTS 患者危重症多、病死率高,目前临床中尚无特异性治疗手段,以对症支持治疗为主。Yang 等^[14]通过对 268 例 SFTS 患者进行前瞻性观察发现,在 SFTS 病程第 6 天血清病毒载量最高时,外周血 WBC 降至最低,血常规 PLT 最低值、血清酶学指标如 ALT、LDH、CK 等最低值分别出现在病程的第 9、12、9、9 天,这一结果与本研究各项指标化趋势基本吻合。在本研究中,患者外周血单核细胞数在病程第 6 天最低,神经系统受累患者出现神经系统症状的中位时间也是病程第 6 天,与文献^[9,12]研究中神经系统症状出现的时间基本一致(中位时间病程第 5 天)。Qu 等^[15]的研究发现人单核细胞对 SFTSV 易感,被感染的 THP-1 单核细胞胞质中发现病毒抗原,而单核细胞形态完整、未出现凋亡。Peng 等^[16]的研究结果也发现 SFTS 患者中急性期单核细胞下降程度与患者血液中病毒载量呈正相关。正常抗感染免疫中,人体免疫系统的适度活化最终将清除病原体,随着患者体内病原体的消失,患者逐渐康复。在部分疾病特别是病毒感染性疾病中,会出现免疫细胞的异常活化,导致细胞因子风暴

的产生,从而加重对机体组织器官的损伤。我们认为 SFTS 患者病程早期外周血单核细胞下降是由于单核细胞穿过内皮细胞向外周组织或免疫器官中迁移所致,而这一过程导致机体组织器官中的病毒载量进一步升高。患者出现神经系统症状的时间与 WBC、单核细胞降至最低点时间重合,提示神经系统受累与血液中细胞因子及病毒载量密切相关。推测病毒感染导致的高细胞因子水平造成血管通透性增加,SFTSV 得以通过血脑屏障进入神经系统导致颅内感染,从而出现一系列脑炎症状。

出现神经系统症状的患者多数为高龄患者,凝血功能、肝功能、心肌功能、免疫系统等组织器官损伤较重,肺部感染比例高,CRP、PCT 等指标较高提示继发感染,考虑继发感染与患者病程中 WBC 降低有关。既往曾有文献^[17-18]报道,SFTS 患者 CT 发现额叶出血及脑室出血,本研究中 11 例患者出现神经系统症状后行颅脑 CT 检查未发现颅内出血。其中 1 例患者急性期出现下巴抽搐、言语含糊不清、肢体抽搐、昏迷等神经系统症状,经甘露醇、呋塞米脱水降颅压等治疗后,恢复期出现运动性失语,行 MRI 检查提示左侧额、顶、颞、枕叶广泛异常信号影,考虑病毒感染引起的脑、实质损伤。出院后该患者语言功能逐渐恢复,发病后 2 个月复查 MRI 异常

信号基本消失,半年随访时无任何后遗症。其他 10 例神经系统受累患者康复出院后均恢复正常,无偏瘫等后遗症。我们认为 SFTSV 病毒感染导致的神经系统病变以细胞水肿为主,与乙型脑炎及狂犬病导致的脑炎病理特征不同^[19-20]。

本研究中大部分 SFTSV 检测为定性检测,但通过少数患者病毒定量检测发现,病毒载量近似的患者中,胶体金法检测 IgM 阳性甚至是弱阳性的患者其预后比病程中 SFTSV-IgM 未阳转的患者预后好,提示 SFTSV-IgM 可能是保护性抗体,这一点与在动物试验中恢复期抗血清对实验小鼠的保护作用^[21]结果相一致。19 例神经系统受累患者中死亡组与存活组患者指标的差异,反映了死亡患者凝血功能、免疫功能、肝功能、心肌酶谱受损较重,但死亡患者无 1 例出现脑疝等严重颅内高压表现,提示通过加强对患者器官功能的支持治疗并适时使用抗菌药物能够延长患者生存期,从而争取血清 IgM 特异性抗体阳转的机会,降低病死率。

SFTS 作为一种传染性强、病死率高的新发传染病,逐渐成为危害我国人民生命健康的严重的公共卫生问题,其发病机制、治疗等均需要进一步深入研究。鉴于免疫因素在 SFTS 患者病情转归中的重要作用,除积极寻找特异性抗病毒药物外,免疫治疗有可能成为提高 SFTS 患者生存率的突破口。

[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] 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.
- [3] Li DX. Severe fever with thrombocytopenia syndrome: a newly discovered emerging infectious disease[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2015, 21(7): 614 - 620.
- [4] 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 - 827.
- [5] Kim KH, Yi J, Kim G, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2012[J]. *Emerg Infect Dis*, 2013, 19(11): 1892 - 1894.
- [6] McMullan LK, Folk SM, Kelly AJ, et al. A new phlebovirus associated with severe febrile illness in Missouri[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(9): 834 - 841.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Gai Z, Zhang Y, Liang M, 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.
- [10] Deng B, Zhou B, Zhang S, 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.
- [11] Shin J, Kwon D, Youn SK, et al. Characteristics and factors associated with death among patients hospitalized for severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2013[J]. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21(10): 1704 - 1710.
- [12] Cui N, Liu R, Lu QB, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus-related human encephalitis[J]. *J Infect*, 2015, 70(1): 52 - 59.
- [13] 袁义美, 崔宁, 袁春. 发热伴血小板减少综合征命名、临床分期及分型的建议[J]. *中华传染病杂志*, 2016, 34(1): 57 - 58.
- [14] Yang ZD, Hu JG, Lu QB, et al. The prospective evaluation of viral loads in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. *J Clin Virol*, 2016, 78: 123 - 128.
- [15] Qu B, Qi X, Wu X, et al. Suppression of the interferon and NF- κ B responses by severe fever with thrombocytopenia syndrome virus[J]. *J Virol*, 2012, 86(16): 8388 - 8401.
- [16] Peng C, Wang H, Zhang W, et al. Decreased monocyte subsets and TLR4-mediated functions in patients with acute severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS)[J]. *Int J Infect Dis*, 2016, 43: 37 - 42.
- [17] 尚振德, 孙密密, 孙即奎, 等. 发热伴血小板减少综合征并发脑室出血及侵袭性肺曲霉病一例临床分析[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2017, 11(1): 101 - 104.
- [18] 杜丽, 徐家立, 叶民, 等. 伴有颅内出血的发热伴血小板减少综合征 1 例; 中华医学会神经病学分会第七届全国中青年神经病学学术大会论文汇编[C]. 西安, 2014.
- [19] Morita K, Nabeshima T, Buerano CC. Japanese encephalitis[J]. *Rev Sci Tech*, 2015, 34(2): 441 - 452.
- [20] Mrak RE, Young L. Rabies encephalitis in humans: pathology, pathogenesis and pathophysiology[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1994, 53(1): 1 - 10.
- [21] Shimada S, Posadas-Herrera G, Aoki K, et al. Therapeutic effect of post-exposure treatment with antiserum on severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) in a mouse model of SFTS virus infection[J]. *Virology*, 2015, 482: 19 - 27.

(本文编辑:曾翠、陈玉华)