

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.12.007

· 论 著 ·

发热伴血小板减少综合征患者核衣壳蛋白特异性 IgM 水平与病情严重程度相关性的相关性

常海燕, 严晓敏, 张昭萍, 吴卫华, 贾 蓓, 吴 超

(南京医科大学鼓楼临床医学院, 江苏 南京 210008)

[摘要] **目的** 探讨核衣壳蛋白(N蛋白)特异性 IgM 抗体水平与发热伴血小板减少综合征(SFTS)疾病病情严重程度的相关性。**方法** 回顾性分析某三甲医院 30 例 SFTS 患者的临床特点及实验室检查结果, 比较 N 蛋白特异性 IgM(+)组与 N 蛋白特异性 IgM(-)组患者的临床特点及预后转归; 根据患者疾病严重程度分为轻症组和重症组, 比较轻症组患者与重症组患者 IgM 抗体滴度与发热伴血小板减少综合征病毒(SFTSV)RNA 载量的相关性; 从而观察分析 N 蛋白特异性 IgM 抗体滴度、SFTSV-RNA 载量与患者病情严重程度的相关性。**结果** N 蛋白特异性 IgM(-)组中有神经症状、死亡及重病例数均明显较 IgM(+)组多(均 $P < 0.05$); N 蛋白特异性 IgM 抗体水平与 SFTSV-RNA 载量、凝血酶原时间(PT)、乳酸脱氢酶(LDH)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)均呈负相关(r 值分别为 -0.495 、 -0.440 、 -0.367 、 -0.280 , 均 $P < 0.05$); 而与血小板(PLT)呈正相关($r = 0.335$, $P = 0.002$)。SFTSV-RNA 载量与 PT、LDH、AST 均呈正相关(r 值分别为 0.606 、 0.604 、 0.587 , 均 $P < 0.001$); 而与 PLT 呈负相关($r = -0.384$, $P < 0.001$)。发病第 10~13 天时轻症组患者 N 蛋白特异性 IgM 抗体滴度高于重症组患者($P < 0.05$)。**结论** N 蛋白特异性 IgM 抗体的出现及滴度的升高有助于 SFTSV 的清除, 且对患者凝血功能及肝损伤、心肌损伤有修复作用; N 蛋白特异性 IgM 抗体可能是预测患者预后的重要因素。

[关键词] 发热伴血小板减少综合征; 核衣壳蛋白特异性 IgM 抗体; 发热伴血小板减少综合征病毒

[中图分类号] R558⁺.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2018)12-1065-06

Correlation between level of nucleocapsid protein specific IgM antibody and severity of fever with thrombocytopenia syndrome

CHANG Hai-yan, YAN Xiao-min, ZHANG Zhao-ping, WU Wei-hua, JIA Bei, WU Chao
(Clinical College of Nanjing Medical University, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing 210008, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the correlation between level of specific IgM antibody of nucleocapsid protein (N protein) and severity of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS). **Methods** Clinical characteristics and laboratory detection results of 30 patients with SFTS in a tertiary first-class hospital were analyzed retrospectively, clinical characteristics and prognosis between patients in N protein specific IgM(+) group and N protein specific IgM(-) group was compared; patients were divided into mild disease group and severe disease group according to the severity of disease, correlation between IgM antibody titer and RNA load of SFTS virus (SFTSV) in patients in mild disease group and severe disease group was compared; correlation between N protein specific IgM antibody titer, SFTSV-RNA load, and severity of disease in patients were analyzed. **Results** The numbers of patients with neurological symptoms, death, and serious disease in N protein specific IgM(-) group were significantly higher than IgM(+) group (all $P < 0.05$); N protein specific IgM antibody level was negatively correlated with SFTSV-RNA load, prothrombin time (PT), lactate dehydrogenase (LDH), and aspartate aminotransferase (AST) ($r = -0.495$, -0.440 , -0.367 , -0.280 , respectively, all $P < 0.05$); while was positively correlated with platelets (PLT) ($r = 0.335$, $P = 0.002$). SFTSV-RNA load was positively correlated with PT, LDH, and AST ($r = 0.606$,

[收稿日期] 2018-04-18

[作者简介] 常海燕(1992-),女(汉族),河南省新乡市人,硕士研究生,主要从事肝炎发生发展分子生物学、传染性疾病及感染性疾病研究。

[通信作者] 吴超 E-mail:wuchao1962@163.com

0.604, 0.587, respectively, all $P < 0.001$); while was negatively correlated with PLT ($r = -0.384, P < 0.001$). On the 10–13 day of onset, the titer of N protein specific IgM antibody in patients in mild disease group was higher than that in patients in severe disease group ($P < 0.05$). **Conclusion** The presence and increase of N protein specific IgM antibody are helpful for clearance of SFTSV, and has a repairing effect on damage of coagulation function, liver and myocardial damage; N protein specific IgM antibody may be an important factor for predicting prognosis of patients.

[Key words] severe fever with thrombocytopenia syndrome; nucleocapsid protein specific IgM antibody; severe fever with thrombocytopenia syndrome virus

[Chin J Infect Control, 2018, 17(12): 1065–1069, 1074]

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(SFTS virus, SFTSV)引起的新发传染性疾​​病^[1-3]。在 SFTS 的发病过程中,活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、血清清蛋白水平、SFTSV-RNA 载量、年龄等已被证明是影响 SFTS 患者预后的独立危险因素^[4-6]。SFTSV-RNA 基因主要表达核衣壳蛋白(N 蛋白)、Gn 和 Gc 糖蛋白,其中 N 蛋白是最具免疫原性的抗原,N 蛋白特异性抗体在抗病毒过程中通常发挥着关键作用^[7-8]。然而,在 SFTSV 所致的 SFTS 发病过程中,N 蛋白 IgM 抗体的动态变化及与病情的关系尚不清楚。

本研究回顾性分析了 SFTS 患者 N 蛋白特异性 IgM(-)组与 IgM(+)组患者的临床症状,并分析了 N 蛋白特异性 IgM 抗体水平与实验室检查结果、病情严重程度的相关性,旨在为揭示 N 蛋白特异性 IgM 抗体在 SFTS 发病过程中的作用提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 1 月—2017 年 11 月在某院住院治疗的 SFTS 患者为研究对象。从病历系统中提取患者的住院信息(包括临床症状),从检验系统中获取其实验室检查结果。纳入标准:符合发热伴血小板减少综合征防治指南(2010 版)的标准:(1)急性病程,体温 $> 38^{\circ}\text{C}$;(2)有蜱虫接触史或与 SFTS 患者有密切接触史;(3)血小板或白细胞计数减少;(4)SFTSV 核酸阳性。纳入患者均自愿参与研究并签署知情同意书,且已征得南京鼓楼医院伦理管理委员会审批同意。

1.2 研究方法

1.2.1 病例分组

收集 30 例 SFTS 患者的临床症状及实验室结果,根据其在发病 2 周时 N 蛋白特异性 IgM 抗体定性结果将患者分为 IgM(+)组与

IgM(-)组;根据患者病情严重程度分为轻症组及重症组;重症患者的定义参考 Deng 等^[1]的研究,任何需要入住重症监护病房并且至少符合以下标准之一的患者均纳入重症患者组:(1)急性肺损伤或急性呼吸窘迫综合征;(2)心力衰竭;(3)急性肾衰竭;(4)脑炎;(5)休克;(6)败血症;(7)弥散性血管内凝血(DIC);(8)死亡。

1.2.2 试验方法

1.2.2.1 SFTSV-RNA 载量的检测

收集 SFTS 患者急性发病期(每隔 2 d)血清,使用 RNA 提取试剂盒(Qiagen, Hilden, Germany)从血清样品中提取 RNA,并以健康患者的血清作阴性对照,采用实时定量聚合酶链式反应(RT-PCR)试剂盒(BGI, 中国深圳)检测 SFTSV-RNA 载量。

1.2.2.2 N 蛋白特异性 IgM 抗体定性检测

采用 ELISA 试剂盒(中山生物技术公司,中国广州)进行 IgM 抗体定性检测。首先取稀释后的血清样本 100 μL (样品稀释液 90 μL + 血清 10 μL)置于酶标孔,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 40 min,然后用洗涤液洗涤 6 次;每孔再加入 100 μL 酶结合物,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 40 min,然后再用洗涤液洗涤 6 次;每孔分别加入显色液 A 与显色液 B,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 15 min,在 450 nm 条件下测量光密度(OD)。如果样品的 OD 值大于阈值(截止值),相应的孔被认为阳性,否则为阴性。

1.2.2.3 N 蛋白特异性 IgM 抗体滴度的检测

采用传统的 ELISA 方法对血清进行 N 蛋白特异性 IgM 抗体(+)滴度测定。首先在 96 孔板中包被 N 蛋白 100 μL ,4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中过夜;然后用 0.1% Triton-X 的 PBS 洗涤液 200 μL 洗涤 5 遍,在 4% 乳清稀释缓冲液和 5% 奶粉的混合液 200 μL 中室温封闭 1 h,然后再洗涤 5 遍;加入不同稀释浓度(1:1 000、1:2 000、1:4 000、1:8 000、1:16 000、1:32 000、1:64 000)的样本血清 100 μL 在室温条件下孵育 1 h,再洗涤 5 遍;每孔中加入稀释的 IgM 抗体 100 μL 在室温条件下孵育 1 h;每孔中依次加入显色液 A、B 各 50 μL ,显色 3 min,最后加入 25 μL 终

止液使反应停止。用全自动多功能酶标仪 450 nm 处检测 OD 值,OD 值大于正常健康对照两倍的最大的稀释倍数被认为是最终 IgM 抗体滴度。

1.3 统计学分析 应用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用非参数检验;计数资料以率表示,组间比较采用卡方检验; $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义,所有检验均为双侧检验。

2 结果

2.1 患者基本情况 本研究共纳入患者 30 例,其中男性 10 例,女性 20 例,平均年龄 55(48,68)岁,其中高热($>39^{\circ}\text{C}$)患者 16 例(53.3%),淋巴结大患者 8 例(26.7%),病情严重患者 10 例(33.3%),死亡患者 5 例(16.7%)。

2.2 N 蛋白特异性 IgM 抗体滴度、SFTSV-RNA 的动态变化规律 发病第 3~6 天、第 7~9 天、第 10~13 天、第 14~20 天时 N 蛋白特异性 IgM 抗体滴度分别为 8 923(0,0)、22 688(0,16 000)、43 407(12 000,64 000)、31 764(14 000,48 000);IgM 抗体滴度在发病 14 d 内逐渐升高,发病 14 d 后开始下降;发病第 10 天有 15 例(50.0%)患者出现 IgM 抗体,发病第 14 天有 18 例(60.0%)患者出现 IgM 抗体。发病第 3~6 天、第 7~9 天、第 10~13 天、第 14~20 天时患者的 SFTSV-RNA 载量分别为 16 504 (0, 12 609)、1 814 763(0,54 528)、1 960 334(0,2 094)、415.65(0,82)copies/mL;在发病第 13 天时 15 例(50.0%)患者 SFTSV-RNA 得到清除,在发病第 14 天时有 17 例(56.7%)患者 SFTSV-RNA 得到清除。

2.3 N 蛋白特异性 IgM(+)组与 IgM(-)组患者临床特点比较 所有患者起病时均有发热,部分患者出现腹泻、头痛、咳嗽、淋巴结大、神经症状等,严重者甚至出现死亡。与 N 蛋白特异性 IgM(+)组

患者相比,IgM(-)组患者病情严重、出现精神症状者较多,且病死率高,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 SFTS 患者 N 蛋白特异性 IgM(+)组与 IgM(-)组患者的临床特点(例)

Table 1 Clinical characteristics of N protein specific IgM(+) group and IgM(-) group(No. of cases)

临床特点	IgM(+)组 (n=25)	IgM(-)组 (n=5)	χ^2	P
体温 $\geq 39^{\circ}\text{C}$	12	4	1.714	0.336
腹泻	7	1	1.136	1.000
头痛	11	2	0.027	1.000
咳嗽	12	1	1.330	0.335
淋巴结大	7	1	0.136	1.000
神经症状	6	4	5.880	0.031
病情严重	5	5	12.000	0.002
死亡	2	3	8.112	0.022

2.4 N 蛋白特异性 IgM 抗体滴度与 SFTSV-RNA 载量相关性 30 例 SFTS 患者按照病情严重程度分为轻症、重症两组;其中轻症组患者 20 例,重症组患者 10 例;死亡患者 5 例,均为重症组患者。两组患者在性别、年龄上比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。轻症组患者出院时 SFTSV-RNA 载量均转为阴性;重症组患者有 2 例在出院时 SFTSV-RNA 载量未见转阴,且 2 例患者均死亡。轻症组患者住院期间 N 蛋白特异性 IgM 抗体均为阳性,重症组患者有 3 例直至出院时 N 蛋白特异性 IgM 抗体仍为阴性,其中 2 例患者死亡,死亡时 SFTSV-RNA 载量很高。发病第 7~9 天时轻症组患者 N 蛋白特异性 IgM 抗体滴度高于重症组患者,但差异无统计学意义($P = 0.08$),SFTSV-RNA 载量低于重症组患者,差异也无统计学意义($P = 0.10$);发病第 10~13 天时轻症组患者 N 蛋白特异性 IgM 抗体滴度高于重症组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),SFTSV-RNA 载量低于重症组患者,但差异无统计学意义($P = 0.06$)。见图 1。

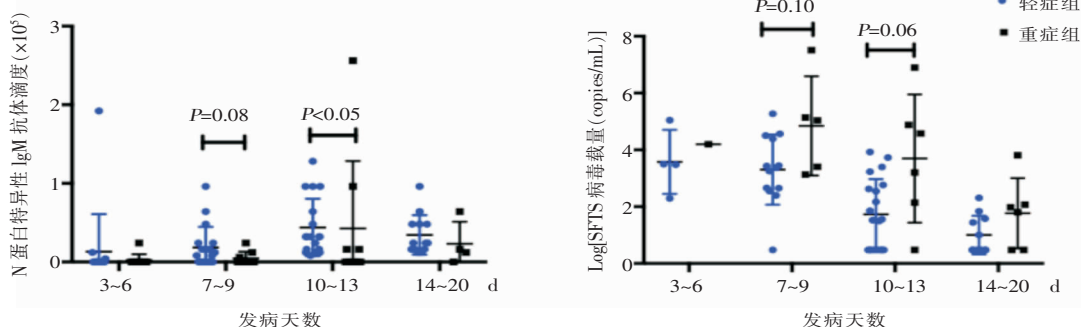


图 1 轻症组与重症组患者 N 蛋白特异性 IgM 抗体滴度及 SFTSV-RNA 载量的比较

Figure 1 Comparison of N protein specific IgM antibody titer and SFTSV-RNA load in mild and severe patients

2.5 重症患者中死亡患者与存活患者 IgM 抗体和 SFTSV-RNA 载量特征 重症组患者按预后分为存活组和死亡组。存活组患者与死亡组患者在发病第 3~6 天、第 7~9 天、第 10~13 天、第 14~20 天时 N 蛋白特异性 IgM 抗体滴度分别为 48 000 VS 0、15 000 VS 7 200、96 000 VS 64 000、26 666 VS 12 000;存活组患者在发病第 3~6 天 SFTSV-RNA 载量为 15 771 copies/mL,存活组患者与死亡组患者在发病第 7~9 天、第 10~13 天、第 14~20 天时 SFTSV-RNA 载量分别为 8 093 673 VS 28 358 018、22 823 VS 18 905 345、39 VS 3 285 copies/mL。与存活组患者相比,死亡组患者 N 蛋白特异性 IgM 抗体滴度低于存活组患者,SFTSV-RNA 载量高于存活组患者,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.6 N 蛋白特异性 IgM 抗体滴度、SFTSV-RNA

载量与实验室结果相关性 采集 30 例 SFTS 住院患者发病后不同时间阶段(第 0~2 天、第 3~6 天、第 7~9 天、第 10~13 天、第 14~20 天)的血清,检测其 SFTSV-RNA 载量、N 蛋白特异性 IgM 抗体滴度、凝血功能指标、肝病酶学及心肌酶谱。检测结果显示 N 蛋白特异性 IgM 抗体水平与 SFTSV-RNA 载量、凝血酶原时间(PT)、乳酸脱氢酶(LDH)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)均呈负相关(r 值分别为 -0.495 、 -0.440 、 -0.367 、 -0.280 ,均 $P<0.05$);而与血小板(PLT)呈正相关($r=0.335$, $P=0.002$)。SFTSV-RNA 载量与 PT、LDH、AST 均呈正相关(r 值分别为 0.606 、 0.604 、 0.587 ,均 $P<0.001$);与 PLT 呈负相关($r=-0.384$, $P<0.001$)。见图 2。

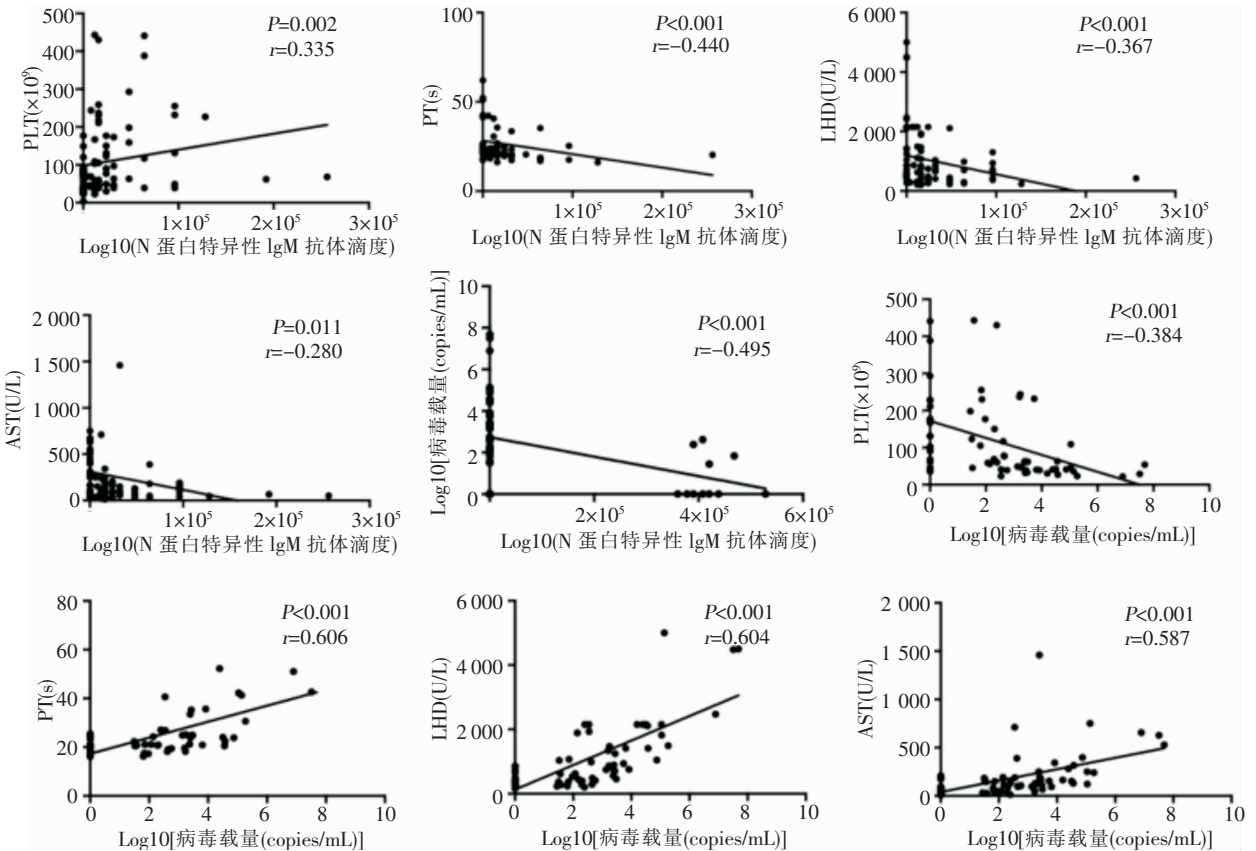


图 2 N 蛋白特异性 IgM 抗体滴度、SFTSV-RNA 载量与实验室结果相关性

Figure 2 Correlation of N protein specific IgM antibody titer, SFTSV-RNA load, and laboratory results

3 讨论

抗体靶向治疗是治疗传染病的一种有效可行的

方法,其用于呼吸道合胞病毒和埃博拉病毒感染的治疗均已取得了一定成果。近些年,已经通过诱导中和抗体获取流感病毒疫苗^[9]。目前,SFTS 尚无特效疗法,主要以支持治疗为主,本病相关的诊治研

究相对较少^[10]。SFTS 患者预后较差,约有 12.7%~20.6% 患者出现死亡^[11-13],因此,急需更多研究分析 SFTS 特异性抗体在发病过程中的作用。

近年来,有研究^[7-8]发现 SFTSV RNA 基因编码 7 种蛋白质,其中有 3 种重要的抗原蛋白,即 N 蛋白、Gn 和 Gc 糖蛋白。Gn 和 Gc 糖蛋白由 M 片段编码的前体蛋白切割产生,其主要作用是负责受体结合和膜融合以介导病毒进入宿主细胞,而 N 蛋白主要集中在诊断及检测 SFTS 方面。

本研究发现,在急性感染阶段 SFTSV 特异性体液应答在急性感染期主要是 N 蛋白特异性抗体应答,而只有少数患者具有 Gn 或 Gc 低滴度特异性抗体应答。本研究中近 50% 患者 N 蛋白特异性 IgM 抗体出现中位时间为发病第 10 天,与其他研究^[14]基本一致。在裂谷热病毒(RVFPV)或托斯卡纳病毒感染患者中,N 蛋白是急性感染期和恢复期间负责产生 IgM 和 IgG 的主要抗原^[7, 15-17]。

本研究还发现 N 蛋白特异性 IgM 抗体可能直接或间接地起到减轻 SFTS 疾病严重程度的作用。首先,研究发现在急性感染阶段缺乏 N 蛋白特异性 IgM 抗体的患者 SFTSV-RNA 载量较高,且病情较为严重。与无 N 蛋白特异性 IgM 抗体应答的患者相比,诱导 IgM 抗体应答的患者疾病进展相对较轻。重要的是,N 蛋白特异性 IgM 抗体应答的水平也与实验室结果改变相关。随着 N 蛋白特异性 IgM 应答的出现,SFTSV-RNA 得到快速清除,患者凝血功能、肝功能、心肌功能得到恢复,且 N 蛋白特异性 IgM 抗体应答较早的患者恢复相对较快。

本研究发现轻症患者在住院期间均出现 N 蛋白特异性 IgM 应答,且出现应答时间较早、滴度较高;而重症患者出现 N 蛋白特异性 IgM 应答较晚、滴度较低;因此,N 蛋白特异性 IgM 抗体滴度定量检测有助于临床医生评估病毒清除率和患者临床预后。对于无 N 蛋白特异性 IgM 抗体应答或具有低水平 IgM 抗体滴度的 SFTS 患者需要重视并给予积极有效的治疗策略。

综上所述,本研究发现 SFTS 患者病情严重程度与 N 蛋白特异性 IgM 抗体水平相关,且 IgM 抗体产生可能是病情得到较快缓解的原因之一。本研究发现高滴度 N 蛋白特异性 IgM 抗体的出现有利于改善 SFTS 疾病的病情,有利于 SFTSV 的清除,并有助于凝血功能、肝功能、心肌功能的恢复。SFTS 患者可以常规进行 N 蛋白特异性 IgM 抗体滴度的检测,可能有助于预测 SFTS 患者的临床

预后。此外,N 蛋白特异性 IgM 抗体可能可作为治疗重症 SFTS 患者的方法,从而降低病死率。本文的局限性主要是本研究为单中心研究,且纳入患者人数少;但 N 蛋白特异性 IgM 抗体是否可以预测患者死亡,可以通过扩大样本量进行进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Jia B, Yan X, Chen Y, et al. A scoring model for predicting prognosis of patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2017, 11(9): e0005909.
- [5] Wang L, Zou Z, Hou C, et al. Score risk model for predicting severe fever with thrombocytopenia syndrome mortality[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 42.
- [6] Xiong S, Zhang W, Li M, et al. A simple and practical score model for predicting the mortality of severe fever with thrombocytopenia syndrome patients[J]. Medicine, 2016, 95(52): e5708.
- [7] Magurano F, Nicoletti L. Humoral response in Toscana virus acute neurologic disease investigated by viral-protein-specific immunoassays[J]. Clin Diagn Lab Immunol, 1999, 6(1): 55 - 60.
- [8] Tani H, Shimojima M, Fukushi S, et al. Characterization of glycoprotein-mediated entry of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus[J]. J Virol, 2016, 90(11): 5292 - 5301.
- [9] 邹婷婷, 张智洁, 杨松, 等. 流感病毒感染小鼠肺巨噬细胞 Dll1 和 MHC-I 表达研究[J]. 中国感染控制杂志, 2014, 13(8): 449 - 453.
- [10] Zhang X, Liu Y, Zhao L, et al. An emerging hemorrhagic fever in China caused by a novel bunyavirus SFTSV[J]. Sci China Life Sci, 2013, 56(8): 697 - 700.
- [11] Luo LM, Zhao L, Wen HL, 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 - 1776.
- [12] Chen Y, Jia B, Huang R, et al. Occupational severe fever with thrombocytopenia syndrome following needle-stick injury [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2017, 38(6): 760 - 762.

多个器官系统,临床表现多种多样。在二线抗结核药品使用过程中,临床医生、药师、护理人员均需做好临床监测,一旦出现 ADR 症状,须及时停药,采取适当应对措施处理 ADR 症状,以保证二线抗结核药品临床使用的合理性和安全性。

[参 考 文 献]

- [1] Qi FF, Lei C, Li FW, et al. Deciphering the late steps of rifamycin biosynthesis[J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 2342.
- [2] Feng L, Lu J, Cheng J, et al. Human PXR modulates hepatotoxicity associated with rifampicin and isoniazid co-therapy[J]. *Nat Med*, 2013, 19(4): 418 - 420.
- [3] 董方亮. 我院抗结核药致不良反应 92 例报告分析[J]. *中国药房*, 2014, 25(42):3994 - 3995.
- [4] Nambiar R, Shah D, Ajbani K, et al. Evaluation of pyrosequencing for extensive drug resistance-defining anti-tuberculosis drugs for use in public healthcare[J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2018, 110: 86 - 90.
- [5] Osei-Wusu S, Amo Omari M, Asante-Poku A, et al. Second-line anti-tuberculosis drug resistance testing in Ghana identifies the first extensively drug-resistant tuberculosis case[J]. *Infect Drug Resist*, 2018, 11: 239 - 246.
- [6] 包南. 35 例一线抗结核药品不良反应的临床分析[J]. *中国当代医药*, 2013, 20(31): 133,137.
- [7] 李琦, 孙莹, 段亚倩. 409 例主要抗结核药不良反应文献分析[J]. *中国药房*, 2018, 19(8): 620 - 621.
- [8] 徐颺, 修燕. 结核病与性别[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2002,

25(10): 618 - 620.

- [9] 翟新文. 我院 96 例抗结核药品不良反应报告分析[J]. *中国中医药咨讯*, 2010, 2(16): 53 - 54.
- [10] 吴红梅. 396 例老年结核住院治疗临床分析[J]. *中国实用医药*, 2011, 6(1): 13 - 14.
- [11] 何伟. 老年肺结核抗结核治疗致不良反应 230 例分析[J]. *健康周刊*, 2017(4): 70 - 71.
- [12] Ota M, Kato S. Risk of tuberculosis among air passengers estimated by interferon gamma release assay: survey of contact investigations, Japan, 2012 to 2015[J]. *Euro Surveill*, 2017, 22(12), pii: 30492.
- [13] Hijikata M, Matsushita I, Hang NT, et al. Age-dependent association of mannose-binding lectin polymorphisms with the development of pulmonary tuberculosis in Viet Nam[J]. *Hum Immunol*, 2014, 75(8): 840 - 846.
- [14] 吕红霞, 成淑莲, 刘军锋. 氟喹诺酮类抗生素不良反应 108 例临床分析[J]. *临床肺科杂志*, 2011, 16(6): 881 - 884.
- [15] 龙明立, 刘芳群, 曾建国, 等. 90 例抗结核药物不良反应调查[J]. *药物流行病学杂志*, 2014, 23(4): 27 - 30.
- [16] Van der Walt M, Lancaster J, Odendaal R, et al. Serious treatment related adverse drug reactions amongst anti-retroviral naïve MDR-TB patients[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e58817.
- [17] Lehloenyana RJ, Wallace J, Todd G, et al. Multiple drug hypersensitivity reactions to anti-tuberculosis drugs: five cases in HIV-infected patients[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(9): 1260 - 1264.

(本文编辑:文细毛)

(上接第 1069 页)

- [13] Zhang YZ, He YW, Dai YA, et al. Hemorrhagic fever caused by a novel Bunyavirus in China: pathogenesis and correlates of fatal outcome[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(4): 527 - 533.
- [14] Lu QB, Cui N, Hu JG, et al. Characterization of immunological responses in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome: a cohort study in China[J]. *Vaccine*, 2015, 33(10): 1250 - 1255.
- [15] Martin-Folgar R, Lorenzo G, Boshra H, et al. Development and characterization of monoclonal antibodies against Rift Valley fever virus nucleocapsid protein generated by DNA immunization[J]. *mAbs*, 2010, 2(3): 275 - 284.
- [16] Fafetine JM, Tijhaar E, Paweska JT, et al. Cloning and ex-

pression of Rift Valley fever virus nucleocapsid (N) protein and evaluation of a N-protein based indirect ELISA for the detection of specific IgG and IgM antibodies in domestic ruminants[J]. *Vet Microbiol*, 2007, 121(1-2): 29 - 38.

- [17] Jansen van Vuren P, Potgieter AC, Paweska JT, et al. Preparation and evaluation of a recombinant Rift Valley fever virus N protein for the detection of IgG and IgM antibodies in humans and animals by indirect ELISA[J]. *J Virol Methods*, 2007, 140(1-2): 106 - 114.

(本文编辑:孟秀娟、陈玉华)