

标准与讨论

重症发热伴血小板减少综合征诊治专家共识解读

朱莹¹ 李毓雯² 朱传龙¹

¹南京医科大学第一附属医院感染病科,江苏南京 210029;²南京医科大学第一附属医院儿科,江苏南京 210029



专家简介:朱传龙,医学博士、教授、主任医师、博士生导师。南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)感染病科主任。2024 年入选首届国家优秀青年医师。中国医师协会感染科医师分会委员、江苏省医学会肝病学会候任主委、江苏省医学会感染病学分会副主委、《中华肝脏病杂志》编委、《实用肝脏病杂志》编委、《中国热带医学》编委。全国统编教材《传染病学》第 10 版编委、《中国医学教育教学案例库/案例版数字教材(传染病学)》副主编。主持 20 项课题资助,包括国家自然科学基金 4 项、Gilead 肝病基金 1 项等。以第一或通讯作者发表论文 90 篇,包括 Gastroenterology、Journal of Hepatology、The Journal of Infectious Disease、Journal of Virology 等杂志。获得中华医学科技奖、教育部自然科学奖等省部级奖励 6 次,授权发明专利 4 项。在肝脏内科疾病、新发传染病等领域具有丰富的临床经验和造诣。

摘要 2022 年 10 月,国家重大公共卫生事件医学中心组织各领域专家共同讨论并制定发布了《重症发热伴血小板减少综合征诊治专家共识》(后简称共识),该共识从发热伴血小板减少综合征(SFTS)的病原学特征、流行病学特征、发病机制、临床特征、实验室检查、诊断、治疗、生物安全防护与预防等方面进行了详尽的阐述和推荐。本文就该共识中明的内容进行详细解读,以期提高我国对于重症 SFTS 患者的诊治能力。

关键词 发热伴血小板减少综合征;重症;诊断;治疗;共识解读

中图分类号 R558⁺.2 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250301

Expert insights: interpreting the consensus on diagnosing and treating severe fever with thrombocytopenia syndrome
ZHU Ying¹, LI Yu-wen², ZHU Chuan-long¹. ¹Department of Infectious Disease, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Nanjing 210029, China; ²Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Nanjing 210029, China

Corresponding author: ZHU Chuan-long, E-mail: zhuchuanlong@jsph. org. cn

Abstract In October 2022, the National Center for Major Public Health Events brought together leading experts to develop and release the Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome (SFTS). This consensus provides a thorough overview of SFTS, covering its etiology, epidemiology, pathogenesis, clinical features, diagnostic testing, treatment strategies, biosafety protocols, and prevention measures. This article delves into the key points of the consensus, offering insights to improve the diagnosis and management of severe SFTS cases in China.

Key words Severe fever with thrombocytopenia syndrome; Critical illness; Diagnosis; Treatment; Interpretation of consensus

发热伴血小板减少综合征(severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS)是一种由发热伴血小板减少综合征病毒(severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, SFTSV)引起的急性自然疫源

性人畜共患病,以发热、血小板减少和多器官功能衰竭为特征^[1]。自 2010 年我国首次从患者血清中分离出病毒以来,SFTS 的发病率逐年上升,随着医疗水平进步,SFTS 的整体病死率逐年下降。但据统

计,2011~2021 年全国报道 SFTS 确诊病例中^[2],重症 SFTS 患者病死率仍偏高,合并多脏器功能衰竭及中枢神经系统受累的 SFTS 患者病死率高达 44.7%^[3]。为了能早期识别重症患者,提高重症 SFTS 临床救治成功率,国家重大公共卫生事件医学中心组织临床医学、流行病学、病原微生物学、动物医学、生物安全和防护领域专家讨论论证,并咨询中华医学会感染病学分会、国家疾病预防控制中心及相关领域专家意见,结合近十余年 SFTS 的基础与临床研究相关文献资料以及救治诊疗专家经验后形成了《重症发热伴血小板减少综合征诊治专家共识》^[4](以下简称共识),本文将对该共识的重要内容进行解读。

一、病原学与流行病学

(一)病原学

SFTSV 是布尼亚病毒科(bunyaviridae)白蛉病毒属(phlebovirus)的一种虫媒病毒^[5],国际病毒分类委员会于 2019 年将其更名为大别班达病毒(dabie bandavirus)。SFTSV 是单股负链 RNA 病毒,基因组由 L、M、S 三个单股负链 RNA 片段构成,分别编码 RNA 依赖性 RNA 多聚酶、包膜糖蛋白 Gn 和 Gc、核蛋白 N 和非结构蛋白 NSs^[6,7]。SFTSV 不耐酸,对热、紫外线、乙醚、氯仿、甲醛及次氯酸等常用含氯消毒剂等敏感,可通过高温、紫外消毒、含氯消毒剂等进行灭活消毒^[1]。SFTSV 目前有 6 种基因型(A~F),我国以 F、A 和 D 三种基因型为主,在对韩国 SFTS 患者进行的遗传和系统发育分析中发现,基因型 B-2 病毒株最普遍且病死率最高,其次是基因型 A 和 F^[8]。

(二)流行病学

SFTSV 的主要储存宿主和传播媒介是蜱,以长角血蜱为主,日本硬蜱、微裂头蜱和龟甲钝齿螨等也有报道^[9,10]。除此以外,牛、羊、猪及猫犬等家养脊柱动物也可能是储存宿主。SFTSV 主要通过蜱虫叮咬传播,也可能通过气溶胶或接触感染者血液、气道分泌物、被血污染的衣物和猫狗等宠物-人之间传播^[11,12]。

共识指出 SFTS 易感高危人群主要包括丘陵、山地、森林等地区生活、生产的居民和劳动者以及户外活动的旅游者,高发地区健康人群中有可能存在轻型或隐性感染人群^[13]。SFTS 具有一定地方流行性,4~10 月为该病流行期,5~7 月为发病高峰期。SFTS 流行地区多处于温带或亚热带气候区,该病的扩散受气候、海拔、森林灌木覆盖率等影响,共识指

出候鸟在栖息地迁徙中对传染源长角血蜱起到主要的运输作用^[14],促使 SFTSV 的快速播散。2011~2021 年,中国大部分地区均有病例报道,主要集中在山东、河南、安徽、湖北、辽宁、浙江及江苏 7 个省^[2],海外国家中韩国、日本及越南的发病率也在快速增长。

二、发病机制及病理变化

有关本病的发病机制目前尚未完全明确,共识指出 SFTSV 诱导机体产生细胞因子风暴、严重炎症反应综合征和凝血异常^[15,16],导致多器官功能衰竭,可表现为心、肝、肾等脏器损伤相关血清标志物升高。SFTSV 通过携带病毒的蜱虫叮咬侵入人体,侵犯距叮咬最近的淋巴结,攻击淋巴细胞(尤其是 B 细胞)^[17],形成淋巴结肿大及坏死性淋巴结炎,成为 SFTS 的特征性表现。病毒在体内进行复制后进入体循环,形成病毒血症,诱导激活进一步的免疫反应。血小板减少的机制可能是^[9]:①血小板消耗增多,包括病毒诱导凝血途径激活及全身炎症反应综合征导致的内皮损伤,继发性凝血紊乱和弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)。②血小板清除增多,脾是 SFTSV 的主要靶器官和复制场所,脾源性巨噬细胞对被病毒粘附的血小板清除作用是血小板减少的主要原因。

三、临床分期与分型

该共识细化了 SFTS 的临床分期和分型,为个体化治疗提供依据。

(一)临床分期

根据疾病进展将 SFTS 病程分为发热期、极期、缓解期和恢复期。发热期以全身病毒血症为主要表现,包括发热、乏力、全身酸痛、头痛、食欲缺乏以及恶心、呕吐和腹泻等消化道症状,伴有白细胞和血小板减少,淋巴结肿大。其中重者可出现持续高热,体温高达 40℃ 以上,部分热程可达 10d 以上。此期可检测到高载量病毒。极期可与发热期部分重叠,重症患者发生多器官功能衰竭,称为器官衰竭期,通常先累及肝脏和心脏,然后是肺、肾脏及胰腺等。当重症患者发生出血、神经系统受累、DIC、多器官衰竭和持续血小板数下降等均提示病情危重,死亡风险高,可检测到病毒载量持续升高。缓解期表现为症状逐渐消失,血清酶逐步下降,重症患者可表现为炎症反应、脏器损伤逐渐减轻恢复,少数患者在此期间有继发感染、深静脉血栓形成等并发症的出现。恢复期表现为机体各项机能恢复至正常水平,85% 患者预后良好。

(二)临床分级

共识根据症状及脏器损伤严重程度将疾病分为轻型、普通型、重型及危重型^[18],见表1。其中重型与危重型无明显界限,统称为重症,重型患者病情控制不佳极易进展为危重型。重症患者易发生噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis,HLH)、SFTSV 相关心肌炎、SFTSV 相关脑炎、侵袭性肺曲霉病(invasive pulmonary aspergillosis,IPA)等多种并发症导致病情加重和复杂化。共识指出高龄、有基础疾病(如糖尿病、心血管疾病)及有合并症等是 SFTS 患者重症化的高危因素^[19],需加强病情监测,目前已有多个评估 SFTS 严重程度和预后的方法被提出,但因研究者认定的分型标准不尽相同,模型的准确性和敏感性需要进一步验证。

(三)儿童 SFTS

共识中提出了儿童 SFTS 的概念,儿童 SFTS 的发病率低、潜伏期短以及病情较轻,目前暂无儿童死亡病例^[20]。儿童 SFTS 一般可追问至蜱虫叮咬史或 SFTS 患者密切接触史^[21],临床表现与成人类似,极少出现神经系统累及、出血、多器官功能衰竭等重症患者表现,预后大多良好。

四、实验室检查

共识推荐重症患者需密切监测外周血/骨髓细胞学、血生化、凝血功能、炎症因子以及血清 SFTSV 载量。

(一)病原学检查

SFTS 的病原学检查包括核酸检查、病毒分离和特异性抗体,临床常用实时荧光定量聚合酶链式反应(polymerase chain reaction,PCR)或宏基因组二代测序(metagenomics next-generation sequencing,

mNGS)法检测 SFTSV 核酸,是确诊 SFTS 的主要依据。酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)和免疫荧光法检测 SFTSV 特异性 IgG 抗体多用于初筛、回顾性分析及流行病学调查。而病毒分离因对技术要求较高、时间较长,不适用于临床常规开展。

(二)血细胞及骨髓细胞学

SFTS 患者的外周血细胞检查常表现为白细胞减少($<4\times10^9/L$)和血小板减少($<100\times10^9/L$),同时伴有淋巴细胞亚群计数变化,包括血 $CD3^+CD4^+$ 细胞计数和自然杀伤(NK)细胞($CD3^+CD16^+CD56^+$)计数降低,一般在极期降至最低,随着病毒逐渐恢复正常计数。而重症患者可表现为严重粒细胞缺乏($<0.5\times10^9/L$)和严重血小板减少($<50\times10^9/L$), $CD3^+CD4^+$ 细胞计数下降更为显著,可出现异形淋巴细胞,多为浆母细胞,部分为浆细胞^[22]。SFTS 患者的骨髓细胞学以粒系细胞增生为主,重症浆细胞占 B 细胞的比例明显增高,常可发现组织细胞吞噬血细胞现象。

(三)炎症因子

铁蛋白有不同程度的升高,铁蛋白水平与疾病预后呈负相关。重症患者在发热期或极期发生细胞因子风暴,表现为干扰素 γ (interferon- γ ,IFN- γ)、白细胞介素(interleukin,IL)-2、IL-2R、IL-8、IL-6 等明显升高^[23],感染早期以免疫抑制细胞因子急剧升高为主,如 IL-10、IL-12 和 IL-23 等,随后是炎症性细胞因子风暴,最终介导相关脏器的损伤。

(四)其他

血生化中表现为肝酶、乳酸脱氢酶、肌酶、胰酶、肌红蛋白、肌钙蛋白和铁蛋白升高,其升高程度与炎症反应介导的脏器损伤程度密切相关。

表1 SFTS 分型

分型	临床表现	实验室检查	并发症	预后
轻型	临床症状轻微	通常不伴或轻微血小板计数下降	无相关并发症	良好
普通型	多见于中老年,流感样症状;自限性病程	血小板计数轻度~中度下降(多 $>75\times10^9/L$);肝酶、肌酶轻度升高	通常不发生相关并发症	良好
重型	多见于老年;发热期持续时间长,全身炎症反应明显	血清 SFTSV 载量高;血小板进行性下降(常 $<50\times10^9/L$)	多脏器功能损伤(肝脏、心肌、胰腺等);凝血功能障碍	较差
危重型	多见于老年及基础疾病(心脑血管疾病、慢性肺部疾病、糖尿病、慢性肝肾疾病、肿瘤等)患者;病情进展迅速,出血倾向明显	血小板进行性显著下降(常 $<25\times10^9/L$)	多脏器功能不全/衰竭;神志障碍;继发性噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症	极差

SFTSV 侵入机体后诱导激活凝血途径,使得机体凝血功能呈现如下:①活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)和凝血酶时间(thrombin time, TT)延长;②纤维蛋白原降解产物(fibrin/fibrinogen degradation products, FDP)和 D-二聚体浓度上升;③血栓分子标志物血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)、凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物(thrombin-antithrombin complex, TAT)、纤溶酶- α_2 纤溶酶抑制剂复合物(recombinant human plasmin- α_2 -plasmininhibitor complex, PIC)、组织纤溶酶原激活物-纤溶酶原激活物抑制剂-1 复合物(tissue plasminogen activator-plasminogen activator inhibitor-1 complex, t-PAIC)浓度均增高。一种类肝素物质——硫酸乙酰肝素被发现在 SFTS 患者血中增多,硫酸乙酰肝素作为血管内皮受损的标志物,介导病毒进入细胞,可能与 SFTS 病情严重程度有关。

此外,半数以上病例呈现不同程度的尿蛋白,少数出现尿潜血或尿红细胞阳性。

五、诊断与鉴别诊断

(一)诊断

共识提出了基于流行病学史、临床表现和病原学检测的综合诊断标准,明确了临床诊断和确诊的标准,强调了病原学检测在确诊中的重要性。符合流行病学特征(流行季节在丘陵、林区、山地等地有工作、生活、旅游史等或发病前 2 周内被蜱叮咬史)和临床表现的患者,确诊需要具备下列情况之一:①病例标本 SFTSV 核酸检测阳性;②病例标本检测 SFTSV 特异性 IgG 抗体阳转或恢复期抗体水平较急性期 4 倍以上增高;③病例标本分离到 SFTSV。

(二)鉴别诊断

SFTS 需要与具有发热伴血小板减少的感染性与非感染性疾病相鉴别,包括登革热、肾综合征出血热、其他出血热、钩端螺旋体病、恙虫病、细菌性败血症等感染性疾病,血小板减少性紫癜、淋巴瘤等非感染性疾病。部分疾病可能仅凭临床表现难以与 SFTS 区分,主要通过流行病学史、抗原抗体、核酸检测等方法进行鉴别。蜱活动区域发生的病例,尤其需要鉴别蜱媒传染病,比如经蜱叮咬传播的几种立克次体病,包括斑疹热、Q 热、流行性斑疹伤寒等,主要通过病原学检测鉴别。

六、治疗

SFTS 尚无特异性的抗病毒治疗手段,目前治疗原则以对症支持治疗为主,加强营养,重症患者宜收

入感染重症监护病房,密切监测生命体征及尿量等,早期发现并积极处理并发症。谨慎使用糖皮质激素,不推荐常规使用,必要时使用血液净化治疗。

(一)对症支持治疗

病毒感染消耗大量机体能量,共识指出 SFTS 治疗需要重视营养支持,保证足量的热量、蛋白摄入,维持水、电解质和酸碱平衡,出现神志障碍或严重胰腺损伤者,需要及时建立肠内营养支持。如经评估后消化道出血风险大,需要禁食水者,应建立静脉通路给予足够的肠外营养支持,并注意补充水溶性和脂溶性维生素。针对病程中存在血小板显著降低($<30 \times 10^9/L$)伴出血风险高的患者,应及时给予输注血小板或应用血小板生成素(thrombopoietin, TPO)或 TPO 受体激动剂。严重粒细胞缺乏患者可应用集落刺激因子刺激造血干细胞增殖分化。

(二)抗病毒治疗

共识总结了目前可能对 SFTSV 具有抑制作用的抗病毒药物的研究进展,包括利巴韦林、法匹拉韦和钙通道拮抗剂等。利巴韦林是一种具有广谱抗病毒活性的核苷酸类似物。虽然在体外研究中能够观察到其对 SFTSV 明显抑制作用,但只限于早期应用^[24],并且可能伴有贫血和高淀粉酶血症等不良反应^[25],因此本共识建议谨慎使用利巴韦林。法匹拉韦是一种靶向 RNA 依赖性 RNA 聚合酶的新型广谱抗病毒药物,该药目前在日本主要适应证为新型和复发型流行性感。在法匹拉韦治疗 SFTS 多项临床研究中,应用法匹拉韦对存活患者的临床症状均有所改善,可能出现肝功能异常及失眠等不良反应^[26]。并且有研究发现法匹拉韦治疗对低病毒载量患者疗效显著,对高病毒载量患者疗效未见明显差异^[27]。而重症 SFTS 常表现为病毒载量持续升高,法匹拉韦可能只适用于轻型或普通型患者的治疗。钙通道拮抗剂中,盐酸贝尼地平 and 硝苯地平被证实体外对 SFTSV 复制具有抑制作用,通过减少病毒诱导的 Ca^{2+} 内流抑制 SFTSV 的复制,降低病毒载量,增加血小板计数,降低 SFTS 病死率^[28]。已有回顾性研究表明硝苯地平治疗 SFTS 不仅能够有效降低病死率,还能降低患者呕血的发生率^[29],提升重症 SFTS 患者存活的可能性。

(三)糖皮质激素

糖皮质激素作为临床上使用最为广泛而有效的抗炎和免疫抑制剂,可以在重型/危重型患者发生细胞因子风暴和全身炎症反应综合征阶段酌情使用,但有研究表明糖皮质激素治疗会提高 SFTS 并发症

的发生率且不提高生存率^[30,31],有继发细菌或真菌感染的可能,故临床上不推荐常规使用糖皮质激素。

(四)血液净化

共识指出血液净化治疗在重型/危重型 SFTS 患者的救治中起到重要作用,当重症 SFTS 患者血液内的毒素、细胞因子、炎症物质严重蓄积,超出体内免疫机制及外来药物的清除能力,血液净化治疗可以通过连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)、血浆置换及炎症因子吸附等方式协助清除并维持内环境稳态。

七、常见并发症的诊断与治疗

共识详细讨论了重症 SFTS 常见的并发症(继发性 HLH、SFTSV 相关心肌炎、脑炎及 IPA)的诊断和治疗策略,并提出合并严重并发症的患者应尽早转入重症监护病房,系统化的并发症管理方案有助于降低重症患者的死亡率。

(一)继发性 HLH

SFTS 相关继发性 HLH 在排除相关遗传缺陷和/或家族史情况下,可以依据 HLH-04 标准进行诊断^[32]。

继发性 HLH 的出现预示着疾病快速进展和预后不良,HLH 的治疗需要根据病情与进展速度随时进行评估和调整,可给予糖皮质激素地塞米松(dexamethasone, DEX)10 mg/m²并联合静脉注射免疫球蛋白[intravenous immunoglobulin, IVIG, 0.3 ~ 0.5 mg/(kg·d)]治疗。在 HLH-94 方案中^[33],依托泊苷是一线核心药物。临床上常用序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)评估危重症患者器官障碍或衰竭程度^[34],共识认为当 SOFA 评分≥3 分,可考虑给予依托泊苷(etoposide, VP-16)治疗^[35]。若 SFTS 患者伴重度 HLH 并有器官功能障碍或器官衰竭者应立即给予依托泊苷,具体剂量及用药频率可参考 HLH-94 方案,并根据病情及时进行调整。对于 HLH 累及中枢神经系统患者,病情允许情况下可予鞘内注射甲氨蝶呤和 DEX 治疗。有前瞻性临床试验表明,多柔比星、VP-16 和甲泼尼龙(DEP)方案可以作为一种安全有效的挽救性方案治疗难治性 HLH^[36]。虽然异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)被认为是原发性 HLH 的根治性方案,但对于原发病治疗效果不佳或疗效不能持续的继发性 HLH,也可考虑行 allo-HSCT 治疗^[37]。

此外,有关 HLH 的靶向及免疫治疗研究近年来也相继展开。靶向治疗包括:①依托伐单抗,一种专为抑制 IFN-γ 的单克隆抗体,在临床应用中展现了

良好的疗效^[38]。②芦可替尼,一种 JAK1/2 抑制剂,相关研究表明,应用芦可替尼与糖皮质激素联合治疗继发性 HLH 患者疗效良好^[39]。③其他细胞因子抑制剂如阿那白滞素、托珠单抗等也被应用于 HLH 的靶向治疗,其中阿那白滞素在继发性 HLH 的治疗中表现出显著疗效^[40],而托珠单抗治疗后的感染性并发症发生率较高^[41],需谨慎使用。免疫治疗研究中,阿伦单抗被认为能够有效提高难治性 HLH 患者接受 allo-HSCT 治疗的成功率和总体生存率^[42]。

(二)SFTSV 相关心肌炎

SFTSV 可以通过直接侵犯心肌细胞和间接诱导免疫反应损伤心肌引发病毒性心肌炎,造成不同程度的心肌损伤。轻度心肌损伤以胸闷、胸痛、心悸、乏力等临床症状为主,心电图阴性或有轻度窦性心动过速(心率<120 次/min),可有轻度心肌肌钙蛋白 T(cardiac troponin T, cTnT)升高。重度心肌损伤常伴有血流动力学不稳定,表现为血压下降、心率增快(常>120 次/min)且与体温升高不相称,甚至休克。心电图可表现为各类心律失常,以 ST-T 段改变最为常见,甚至可能出现类心肌梗死的弓背向上抬高型 ST 段。实验室检查以血清 cTnT、N 末端 B 型利钠肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)显著升高为主,其中 cTnT 水平持续升高提示预后不良。

SFTS 相关心肌炎的治疗主要包括:①严密监测生命体征,必要时建立有创血流动力学监测,如有创动脉血压及中心静脉压、肺毛细血管楔压或脉搏指示连续心输出量(pulse indicator continuous cardiac output, PiCCO)监测等。②严格监测和控制出入量,量出为入,对于血流动力学不稳定的暴发性心肌炎患者,避免过快的大量补液以及液体的大出大入,应尽早进行循环支持,其中主动脉内球囊反搏术可有效辅助心脏泵血^[43,44],以减少血管活性物质的使用,加快患者恢复。③密切监测血常规、心肌酶、肝肾功能、电解质、凝血功能、血乳酸、血气等各项实验室指标,及时行床边超声心动图以评估心功能。④对症支持治疗,高热时宜应用物理降温或糖皮质激素,避免使用出血风险大的非甾体类抗炎药。常规应用改善心肌能量代谢类药物,如磷酸肌酸、辅酶 Q10、曲美他嗪等。

(三)SFTSV 相关脑炎

SFTSV 相关脑炎主要表现为头痛和不同程度意识障碍,部分患者可出现脑膜刺激征,症状出现的早晚提示病情的危重程度,症状越早病情越重。病变

以脑水肿为主,发病机制可能是病毒感染诱导高细胞因子水平造成血管通透性增加,使 SFTSV 得以通过血脑屏障侵入神经系统,故脑炎与血液中细胞因子及病毒载量密切相关^[45,46]。合并脑炎的 SFTS 患者病死率高,且高龄患者占多数。SFTSV 相关脑炎的辅助检查包括:①脑脊液检测有白细胞和中性粒细胞百分比升高,葡萄糖正常或稍高,氯基本正常,蛋白增高,IgG 水平可升高,脑脊液中可检测到 SFTSV RNA,但病毒载量低于外周血。②脑部影像学检查大多无明显异常,少数合并脑出血者可见相应影像学改变。重症患者磁共振成像(MRI)可见脑白质缺氧性改变。③脑电图大多正常,少数可见弥漫性或局灶性慢波活动,恢复期可消失。但考虑 SFTS 相关脑炎患者有不同程度的神志障碍,本共识不推荐除头颅 CT 或 MRI 平扫之外的其他影像学检查及脑脊液检查。

脑炎的治疗原则以尽早进行气道保护和通气支持、管理颅内压升高和纠正电解质失衡为主。病程中尽量减少血压的大幅波动,避免因低血压引起反应性血管舒张和颅内压升高的情况发生,必要时使用升压药物,维持平均动脉压 >60 mmHg(1 mmHg $=0.133$ kPa)。一般患者病情好转后意识恢复,尚无遗留神经系统后遗症的报道。

(四)IPA

重症 SFTS 患者易合并 IPA,患者肺部可闻及散在细湿啰音,伴或不伴干啰音,指脉氧饱和度下降,之后病情迅速进展至呼吸困难和呼吸衰竭,动脉血气常表现Ⅱ型呼吸衰竭。若同时合并 SFTS 相关脑病,因意识障碍导致排痰能力差,可加重呼吸衰竭,预后不良。IPA 通常发生在免疫系统受损的患者^[47],高危因素包括使用糖皮质激素类免疫抑制治疗或长期使用广谱类抗菌药物治疗等,而有研究观察到多数 SFTS 合并 IPA 患者并无相关高危因素^[48]。据报道,在长角血蜱头部携带的病原检测中发现曲霉^[49],同时在 SFTSV 感染早期的患者外周血中通过 mNGS 也发现烟曲霉序列,推测蜱叮咬导致 SFTSV 和曲霉同时入血形成混合感染,故临床需高度警惕 IPA,尽早识别 IPA 的发生并及时启动治疗对改善患者预后至关重要。

IPA 的治疗主要包括抗真菌治疗和对症支持治疗,初始抗真菌推荐首选伏立康唑或艾沙康唑单药治疗^[50],使用伏立康唑期间需监测血药浓度谷浓度(推荐在开始治疗 5d 后检测),伏立康唑的目标血清谷浓度为 $1 \sim 6 \mu\text{g/mL}$ 。如发生严重反应不能耐

受或产生严重肝毒性,可考虑换用两性霉素 B 脂类制剂^[51],具有广谱抗菌活性。对于重度侵袭性曲霉病患者,推荐使用伏立康唑联合棘白菌素类抗真菌药(如卡泊芬净、米卡芬净等)。此外,烟曲霉特异性嵌合抗原受体(*aspergillus fumigatus* specific chimeric antigen receptor, Af-CAR) T 细胞治疗作为一种创新的免疫疗法,在体外和体内的临床前模型中显示出直接抗真菌作用和激活巨噬细胞的能力^[52,53],为 IPA 的治疗提供了新思路。IPA 的对症支持治疗围绕通气支持展开,如发生呼吸衰竭,建议尽早气管插管呼吸机辅助通气治疗,推荐给予小潮气量及个体化适度增加呼气末正压,同时结合俯卧位通气,以改善患者氧合情况。推荐加强使用雾化治疗,可交替使用两性霉素 B 和乙酰半胱氨酸局部雾化给药,以缓解患者支气管局部阻塞。推荐必要时行纤维支气管镜下肺泡灌洗术,既能完善病原学送检明确诊断,也能通过肺泡灌洗清理气道分泌物。

八、生物安全防护和预防

共识强调了 SFTSV 的高致病性、生物安全防护和预防的重要性,国家卫健委多次将 SFTSV 列为高致病性病原微生物,且人群普遍易感。目前群众对该疾病缺乏足够的认知,所以共识表明对高发地区人群尤其是具备疾病重症化高危因素的人群,应积极开展健康宣教和生物安全防控技能科普,这些举措是防控该病传播和流行的前置措施。让群众了解病毒的传播方式、感染途径、患者体液及分泌物等接触性物品的有效消毒方法等,提高防病意识,能在日常生活中采取基本的生物安全防护措施。该共识提出了针对医护人员和患者的详细防护措施,包括个人防护和院内防控。

(一)个人防护

户外活动时注意个人防护,防止蜱叮咬。携带宠物出行时,需仔细检查宠物体表是否有蜱附着,及时做好清理和消杀。蜱常附着在人体头皮、腰部、腋窝、腹股沟及脚踝下方等部位,一旦发现有蜱叮咬,需及时处理蜱虫残留,家中备有或外出时可随时携带含氯消毒剂或 75% 乙醇,使用 75% 乙醇涂在蜱的体部使其头部放松或死亡,后使用尖头镊子小心取下蜱,或用烟头轻轻烫蜱露在体外部分,使其头部自行慢慢退出。切忌生拉硬拽,避免蜱头部残留在皮肤里。蜱虫叮咬部位及时予碘酒或 75% 乙醇消毒,尽早就医随诊,观察临床症状。

(二)院内防控

SFTS 患者的血液、体液、分泌物、排泄物均具有

一定传染性,做好医护人员生物安全宣教,医护及陪护人员在接触时需进行有效的个人防护,如佩戴防护帽、一次性医用口罩、双层手套、隔离衣、鞋套。进行患者体液及感染性材料可能发生喷溅的操作时,可采取加强型防护,如进行重症患者护理和抢救过程中,从事气管插管或其他可能接触患者血液或血性分泌物的操作时,应佩戴护目镜或防护面屏。对于有出血征象的患者应尽量安排单间隔离治疗,对其血液、分泌物、排泄物及污染的环境和物品进行充分有效的消杀,可采取高温、高压、含氯消毒剂等方式进行消毒处置。共识指出医院需规范出院制度和 SFTS 死亡患者遗体处置措施和完善殡葬制度,做好全过程消杀和危废物处置工作,保证医护人员、环境和社会的安全。

九、总结

本共识在重症 SFTS 的流行病学、发病机制、诊断标准、治疗策略、生物安全防护和预防措施等多个方面提供了系统性指导。重症 SFTS 患者的救治是 SFTS 防治工作中的重点,强调早期识别重症高危患者、动态监测并发症及个体化治疗的重要性,为临床医生提供了更具操作性和针对性的治疗指导,有助于进一步降低重症患者的病死率,改善患者的预后。目前 SFTS 发病及重症化机制不明,未来的基础与临床研究应着眼于探索机制、挖掘疾病重症化的早期生物标志物、建立规范化预测模型、开发新的临床救治方案和技术以及研制疫苗和特异性抗病毒药物等。

参考文献

- 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.
- 岳玉娟, 任东升, 鲁亮. 2010-2021 年中国发热伴血小板减少综合征流行病学分析[J]. *疾病监测*, 2024, 39(7): 824-830.
- 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.
- 陈广, 陈韬, 舒赛男, 等. 重症发热伴血小板减少综合征诊治专家共识[J]. *传染病信息*, 2022, 35(5): 385-393.
- 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.
- Wu Y, Zhu Y, Gao F, et al. Structures of phlebovirus glycoprotein Gn and identification of a neutralizing antibody epitope[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(36): E7564-E7573.
- Halldorsson S, Behrens AJ, Harlos K, et al. Structure of a phleboviral envelope glycoprotein reveals a consolidated model of membrane fusion[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(26): 7154-7159.
- Yun SM, Park SJ, Kim YI, et al. Genetic and pathogenic diversity of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV) in South Korea[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(2): e129531.
- Casel MA, Park SJ, Choi YK. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus: emerging novel phlebovirus and their control strategy[J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(5): 713-722.
- Liu Q, He B, Huang SY, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, an emerging tick-borne zoonosis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(8): 763-772.
- Yoo JR, Lee KH, Heo ST. Surveillance results for family members of patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. *Zoonoses Public Health*, 2018, 65(8): 903-907.
- 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.
- You E, Wang L, Zhang L, et al. Epidemiological characteristics of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Hefei of Anhui Province: a population-based surveillance study from 2011 to 2018[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2021, 40(5): 929-939.
- Zhang X, Zhao C, Cheng C, et al. Rapid spread of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus by parthenogenetic Asian long-horned ticks[J]. *Emerg Infect Dis*, 2022, 28(2): 363.
- Deng B, Zhang S, Geng Y, et al. Cytokine and chemokine levels in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome virus[J]. *PloS One*, 2012, 7(7): e41365.
- Kwon JS, Kim MC, Kim JY, et al. Kinetics of viral load and cytokines in severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. *J Clin Virol*, 2018, 101: 57-62.
- Park A, Park SJ, Jung KL, et al. Molecular signatures of inflammatory profile and B-cell function in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. *mBio*, 2021, 12(1): e02583-20.
- 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.
- Ding F, Guan XH, Kang K, et al. Risk factors for bunyavirus-associated severe fever with thrombocytopenia syndrome, China[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2014, 8(10): e3267.
- 陈秋兰, 朱曼桐, 陈宁, 等. 2011-2021 年全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*, 2022, 43(6): 852-859.
- Zhu CH, Xu D, Liu W, et al. Pediatric huaiyangshan virus infection: a case report with literature review[J]. *IDCases*, 2017, 9: 21-24.
- Song P, Zheng N, Liu Y, et al. Deficient humoral responses and disrupted B-cell immunity are associated with fatal SFTSV infection[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3328.
- Liu MM, Lei XY, Yu H, et al. Correlation of cytokine level with the severity of severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. *Virol J*, 2017, 14: 1-6.
- Shimajima M, Fukushi S, Tani H, et al. Effects of ribavirin on severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in vitro[J]. *Jpn J Infect Dis*, 2014, 67(6): 423-427.
- Lu QB, Zhang SY, Cui N, et al. Common adverse events associated with ribavirin therapy for Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome[J]. *Antiviral Res*, 2015, 119: 19-22.

- 26 Suemori K, Saijo M, Yamanaka A, et al. A multicenter non-randomized, uncontrolled single arm trial for evaluation of the efficacy and the safety of the treatment with favipiravir for patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome [J]. *PLoS Negl Trop Diseases*, 2021, 15(2): e0009103.
- 27 Li H, Jiang XM, Cui N, et al. Clinical effect and antiviral mechanism of T-705 in treating severe fever with thrombocytopenia syndrome [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 145.
- 28 Takayama-Ito M, Saijo M. Antiviral drugs against severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 150.
- 29 Li H, Zhang LK, Li SF, et al. Calcium channel blockers reduce severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV) related fatality [J]. *Cell Res*, 2019, 29(9): 739-753.
- 30 Kawaguchi T, Umekita K, Yamanaka A, et al. Corticosteroids may have negative effects on the management of patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome: a case-control study [J]. *Viruses*, 2021, 13(5): 785.
- 31 Jung SI, Kim YE, Yun NR, et al. Effects of steroid therapy in patients with severe fever with Thrombocytopenia syndrome: A multicenter clinical cohort study [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2021, 15(2): e0009128.
- 32 Henter JI, Horne AC, Aricó M, et al. HLH - 2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2): 124-131.
- 33 Henter JI, Aricó M, Egeler RM, et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Med Pediatr Oncol*, 1997, 28(5): 342-347.
- 34 Lambden S, Laterre PF, Levy MM, et al. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials [J]. *Crit Care*, 2019, 23: 1-9.
- 35 Hines MR, von Bahr Greenwood T, Beutel G, et al. Consensus-based guidelines for the recognition, diagnosis, and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill children and adults [J]. *Crit Care Med*, 2022, 50(5): 860-872.
- 36 Wang Y, Huang W, Hu L, et al. Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2015, 126(19): 2186-2192.
- 37 Ehl S, Astigarraga I, Von Bahr Greenwood T, et al. Recommendations for the use of etoposide-based therapy and bone marrow transplantation for the treatment of HLH: consensus statements by the HLH steering committee of the histiocyte society [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(5): 1508-1517.
- 38 Locatelli F, Jordan MB, Allen C, et al. Emapalumab in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(19): 1811-1822.
- 39 Keenan C, Nichols KE, Albeituni S. Use of the JAK inhibitor ruxolitinib in the treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 614704.
- 40 Eloiseily EM, Weiser P, Crayne CB, et al. Benefit of anakinra in treating pediatric secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(2): 326-334.
- 41 Dufranc E, Del Bello A, Belliere J, et al. IL6-R blocking with tocilizumab in critically ill patients with hemophagocytic syndrome [J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 166.
- 42 Marsh RA, Allen CE, McClain KL, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(1): 101-109.
- 43 蒋建刚, 汪璐芸, 陈琛, 等. 中国成人暴发性心肌炎诊断和治疗指南解读 [J]. *内科急危重症杂志*, 2024, 30(2): 109-116.
- 44 Maccioli GA, Lucas WJ, Norfleet EA. The intra-aortic balloon pump: a review [J]. *J Cardiothorac Anesth*, 1988, 2(3): 365-373.
- 45 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.
- 46 Wang C, Gong L, Zeng Z, et al. Genome-based analysis of SFTSV causing severe encephalitis with brain lesions [J]. *J Neurovirol*, 2020, 26(2): 181-187.
- 47 Ledoux MP, Guffroy B, Nivoix Y, et al. Invasive pulmonary aspergillosis [C]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2020, 41(1): 80-98.
- 48 Sakaguchi K, Koga Y, Yagi T, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome complicated with pseudomembranous aspergillus tracheobronchitis in a patient without apparent risk factors for invasive aspergillosis [J]. *Intern Med*, 2019, 58(24): 3589-3592.
- 49 Futagami T, Mori K, Kadooka C, et al. Chromosome-level genome sequence of aspergillus puulauensis MK2, a fungus isolated from a dead hard tick [J]. *Microbiol Resour Announce*, 2021, 10(36): 10.1128/mra.00372-21.
- 50 Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(2): 81-89.
- 51 Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(6): 408-415.
- 52 Seif M, Kakoschke TK, Ebel F, et al. CAR T cells targeting aspergillus fumigatus are effective at treating invasive pulmonary aspergillosis in preclinical models [J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(664): eabh1209.
- 53 马明鑫, 刘婉莹, 肖毅. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗过程中真菌感染的预防与治疗 [J]. *内科急危重症杂志*, 2024, 30(2): 164-167.

(2025-03-06 收稿)