

· 特别报道 ·

重症发热伴血小板减少综合征诊治专家共识

陈广, 陈韬, 舒赛男, 马科, 王晓晶, 吴迪, 王洪武, 韩梅芳, 贾晓娟, 刘明远, 刘晓雷, 李媛媛, 张险峰, 廖家智, 方峰, 罗小平, 宁琴

[摘要] 自2010年以来, 发热伴血小板减少综合征(SFTS)发病率逐年增高。随着对SFTS诊疗能力的提高, 我国SFTS整体病死率下降, 但重症患者病死率仍较高。为提高对重症SFTS患者的临床救治能力, 国家重大公共卫生事件医学中心组织专家, 结合近十余年SFTS的基础与临床研究相关文献资料以及专家诊疗经验, 讨论并形成共识, 为进一步提高重症SFTS的临床救治成功率提供指导性意见。

[关键词] 发热伴血小板减少综合征; 重症; 诊断; 治疗; 共识

[中国图书资料分类号] R575.3; R589.8

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2022)05-0385-09

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2022.05.001

Expert consensus on diagnosis and treatment of severe fever with thrombocytopenia syndrome

CHEN Guang, CHEN Tao, SHU Sai-nan, MA Ke, WANG Xiao-jing, WU Di, WANG Hong-wu, HAN Mei-fang, JIA Xiao-juan, LIU Ming-yuan, LIU Xiao-lei, LI Yuan-yuan, ZHANG Xian-feng, LIAO Jia-zhi, FANG Feng, LUO Xiao-ping*, NING Qin*

National Medical Center for Major Public Health Events, Wuhan 430030, China

Department of Infectious Diseases, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

*Corresponding author. NING Qin, E-mail: qning@vip.sina.com; LUO Xiao-ping, E-mail: xpluo@tjh.tjmu.edu.cn

[Abstract] Since 2010, the incidence of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) has been increased. Owing the prognoses in diagnosis and treatment, the overall mortality of SFTS in China has decreased, while the mortality in critical SFTS patients is still high. In order to provide principles and wording procedures for clinicians to diagnose and treat critical SFTS, the National Medical Center for Major Public Health Events organized experts to discuss and compile this consensus based on their experience and up-to-date knowledge on SFTS.

[Key words] severe fever with thrombocytopenia syndrome; critical; diagnosis; treatment; 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。以成人感染为主, 近年来也有儿童感染病例报道。临床以发热伴血小板减少为主要特征, 少数患者病情危重且迅速发展为重型和危重型(统称为重症), 最终可因多脏器功能衰竭而亡^[1]。SFTSV主要通过蜱叮咬传播给人类, 与猫和狗等动物密切接触或人与人直接密切接触导致传播也有报告^[2]。从2004年到2009年, 我国山东、河南和湖北等地陆续报道以发热、白细胞和血小板减少为主要表现的病例。至

2010年8月, 由中国国家疾病预防控制中心首次从患者血清中分离到病毒, 最终确定为SFTSV。国家卫生部在2010年颁布了《发热伴血小板减少综合征诊疗方案》, 以规范该疾病的诊疗。近年来, SFTS发病率整体呈上升趋势, 2011—2021年, 全国共报道SFTS确诊病例12 953例^[3]。虽然国内SFTS病死率从2011年的10.58%降至2021年的5.07%^[3], 但重症患者病死率仍较高, 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%^[4]。日本和韩国等国家报道当地SFTS病死率也超过20%^[5]。因此, 对重症SFTS患者的救治, 是SFTS防治工作中的重要环节之一。鉴于重症SFTS病死率高, 且存在认知、诊治及防控问题, 并缺乏共识指南指导意见, 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、本中心十余年救治诊疗专家经验后形成本共识, 希冀为进一步规范SFTS诊疗, 提高重症SFTS的

[基金项目] “十四五”国家重点研发计划(2021YFC2600200)

[作者单位] 430030 武汉, 国家重大公共卫生事件医学中心(陈广、陈韬、舒赛男、马科、王晓晶、吴迪、王洪武、韩梅芳、廖家智、方峰、罗小平、宁琴); 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院感染科(陈广、陈韬、马科、王晓晶、吴迪、王洪武、韩梅芳、宁琴), 儿科(舒赛男、方峰、罗小平); 100101 北京, 中国科学院微生物研究所(贾晓娟); 130062 长春, 吉林大学人兽共患病研究所/人兽共患病研究教育部重点实验室(刘明远、刘晓雷、李媛媛); 430000 武汉, 湖北省疾病预防控制中心(张险峰)

[通信作者] 宁琴, E-mail: qning@vip.sina.com; 罗小平, E-mail: xpluo@tjmu.tjmu.edu.cn

临床救治成功率提供指导性意见。

1 病原学特征

SFTSV 是单股负链 RNA 病毒, 是布尼亚病毒科 (*Bunyaviridae*) 白蛉病毒属 (*Phlebovirus*) 的新成员^[1], 于 2019 年被国际病毒分类委员会更名为大别班达病毒 (*Dabie bandavirus*)。SFTSV 大体上呈球形, 直径 80 ~ 120 nm, 基因组包含 3 个单股负链 RNA 片段 (L、M 和 S), L 片段编码 RNA 依赖性 RNA 多聚酶; M 片段编码包膜糖蛋白 Gn 和 Gc^[6-7]; S 片段是 1 个双义 RNA, 通过双义编码策略编码核蛋白 N 和非结构蛋白 NSs。核蛋白包裹基因组 RNA, 组成的复合体进一步结合 L 蛋白, 形成活性转录酶/复制酶复合物。Gn 和 Gc 糖蛋白形成异源二聚体, 构成病毒体表面的棘突。糖蛋白介导受体结合与病毒进入细胞, 是中和体液免疫应答的靶点^[8]。SFTSV 对热敏感, 60 °C 30 min 能被完全灭活, 不耐酸, 对紫外线、乙醚、氯仿及甲醛等敏感, 对次氯酸等常用含氯消毒剂亦敏感^[1]。

目前报道 SFTSV 共有 6 种基因型 (A ~ F), 在中国以基因型 F、A 和 D 为主势, 而基因型 B 在韩国和日本占优势^[9]。对韩国 SFTS 患者的血清或脑脊液 (CSF) 样本进行遗传和系统发育分析发现, 基因型 B-2 病毒株最为普遍且病死率最高 (43.8%), 其次是基因型 A 和 F^[10]。

2 流行病学特征

2.1 传染源 蜱可能是 SFTSV 的主要储存宿主和传播媒介, 家养脊椎动物如牛、羊和犬等也可能是储存宿主。人只是偶然宿主 (accidental host), 患者呼吸道分泌物、血液及被血污染的衣物可能具有传染性。在 SFTSV 流行区的动物血清学研究中, 牛、羊、狗、猪和鸡等动物被发现携带特异性抗 SFTSV 抗体^[11-14]; 在 SFTSV 感染猫的血清、眼拭子和唾液中可检出高水平 SFTSV RNA^[15]。

2.2 传播途径 本病主要通过蜱 (主要是长角血蜱, 日本硬蜱和微裂头蜱、龟甲钝齿螨等也有报道) 叮咬传播^[1, 16-17], 目前已有通过气溶胶^[18]或接触感染者血液或其他体液途径人际传播^[19-20]和猫狗等宠物-人之间传播^[21]的报道。

2.3 人群易感性和流行特征 人群普遍易感。在丘陵、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感染风险较高。在安徽省合肥市 5 个有 SFTS 流行的县进行健康人群 SFTSV 抗体筛查, 阳性率为 20.16%^[22], 提示该病存在轻型病例或隐性感染可能。

流行形式主要为散发, 部分地区高发, 呈现

一定地方性流行的特点。全年均可发病, 4 ~ 10 月为该病流行期, 5 ~ 7 月为发病高峰期。2011—2021 年, 中国大陆地区除海南、西藏、青海、宁夏 4 个省 (自治区) 无病例报告外, 其他 27 个省 (直辖市、自治区) 均有 SFTS 病例报告, 病例主要集中在山东、河南、安徽、湖北、辽宁、浙江及江苏 7 个省, 报告发病数 99.23%^[3]。在韩国^[23]、日本^[24]及越南^[25]等国家也有快速增长的病例报道。SFTS 流行地区多处于温带或亚热带气候区, 生态环境常见灌木丛、草地等植被类型覆盖的丘陵山地^[26]。本病的扩散和持续均受海拔、森林、作物和灌木高覆盖率以及候鸟栖息地附近的驱动, 还有不同的气象驱动因素。通过对迁徙候鸟的研究, 目前认为由候鸟运输的孤雌生殖亚洲长角血蜱在 SFTSV 的快速传播中起主要作用^[27]。

3 发病机制与病理改变

本病相关发病机制尚未完全明确。现有研究显示, SFTSV 在人类中传播主要通过携带病毒的蜱叮咬, 侵入人体后, SFTSV 再侵犯距叮咬伤口最近的淋巴结, 淋巴细胞 (尤其是 B 细胞) 是主要靶细胞^[28]。淋巴结肿大及坏死性淋巴结炎, 尤其是最接近蜱叮咬的区域淋巴结, 是 SFTS 的特征性表现。SFTSV 进一步复制后, 病毒进入体循环, 形成病毒血症, 进一步激活其他免疫细胞, 引起细胞因子风暴和严重炎症反应综合征^[29-30]。血小板减少是 SFTSV 感染的重要标志^[31]。血小板减少的机制可能是^[16]: (1) 病毒诱导凝血途径激活导致外周血小板消耗增加; (2) 全身炎症反应综合征导致严重的内皮损伤、继发凝血紊乱及弥散性血管内凝血 (DIC)^[32]; (3) 脾是 SFTSV 的主要靶器官和复制场所, 脾源性巨噬细胞清除被病毒黏附的血小板是血小板减少的主要原因。细胞因子风暴、内皮损伤及 DIC 可导致多器官功能障碍, 表现为心、肝、肾等脏器损伤相关血清标志物升高。

推荐意见 1

SFTSV 可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, 导致多器官功能衰竭, 重症患者病死率高, 早期识别尤为重要。

4 临床特征

4.1 临床表现与临床分期 本病潜伏期一般 7 ~ 14 d (平均 9 d)^[17], 最短有被蜱叮咬后 24 h 即出现发热的病例。少部分患者可呈无症状感染^[33-34]。根据疾病进展分为发热期、极期、缓解期和恢复期。

4.1.1 发热期 急性起病，主要有发热，体温多在 38℃ 左右，重者持续高热，可达 40℃ 以上，部分病例热程可达 10 d 以上，伴乏力、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。同时伴有血小板和白细胞减少，淋巴结肿大。此期可检测到高载量病毒。

4.1.2 极期或器官衰竭期 起病后第 2 周仍可有发热期表现，非致死性病例血清病毒载量下降，但致死性病例仍保持较高水平。重症患者可发生多器官功能障碍^[35]，通常先累及肝脏和心脏，然后是肺、肾脏及胰腺等，甚至发生暴发性心肌炎、心功能衰竭、呼吸衰竭、横纹肌溶解综合征、胰腺损伤、急性肾功能衰竭等多脏器功能损伤或衰竭。重症患者可累及中枢神经系统，起病 4~5 d 即出现进行性神志障碍，发生脑膜脑炎；还可有出血倾向，表现为黏膜出血和/或 DIC。出血、神经系统受累、DIC、多器官衰竭和持续血小板数下降等提示病情重，死亡风险高。

4.1.3 缓解期 感染较轻或自限性患者可直接进入缓解期，这些患者的症状可能会在感染 1 周后消失，血清酶开始下降至正常水平。重症患者进入此期后，炎症反应逐渐减轻，脏器损伤逐步恢复。但少数患者可能出现继发感染（肺部曲霉菌感染较为常见）、深静脉血栓形成等并发症。

4.1.4 恢复期 体温恢复正常，病情改善，器官功能及实验室指标逐渐恢复正常。85% 的患者预后良好。

4.2 临床分型 根据症状及脏器损伤严重程度，可分为轻型、普通型、重型及危重型^[36]。

4.2.1 轻型 临床症状轻微，通常不伴或轻微血小板计数下降。

4.2.2 普通型 多见于中老年，可出现流感样症状及血小板计数轻度~中度下降（多 $> 75 \times 10^9/L$ ），并伴有肝酶和肌酶轻度升高，呈自限性，通常不发生相关并发症，预后良好。

4.2.3 重型 多见于老年患者，发热期持续时间长，血清 SFTSV 载量高，病毒血症持续时间长，血小板计数进行性下降，常低于 $50 \times 10^9/L$ ，并伴有明显全身炎症反应，肝脏、心肌、胰腺等多脏器功能损伤及明显凝血功能障碍相关表现。

4.2.4 危重型 多见于老年及存在基础疾病（如心脑血管疾病、慢性肺部疾病、糖尿病、慢性肝脏、肾脏疾病、肿瘤等）的患者，除具有上述重型患者的临床特征外，其特点为病情进展迅速，血小板进行性下降显著，常低于 $25 \times 10^9/L$ ，出血倾向明显，常伴有多脏器功能不全甚至多脏器功能衰竭、神志障碍及继发性噬血细胞性淋巴组织细胞

增生症，预后极差。

重型与危重型患者无明显界限，重型患者若治疗不及时或不得当，极易进展为危重型。湖北省 11 家三级医院 900 余例 SFTS 病例的回顾性研究发现，高龄、有基础疾病和 D-二聚体升高是 SFTS 患者死亡的高危因素。目前已有多个评分法来评估 SFTS 的严重程度及预测预后^[37-39]，而疾病分型标准因作者的见解而异，所提出模型的准确性和敏感性需要大样本的临床研究进一步验证。

推荐意见 2

重症 SFTS 患者的高危因素包括高龄、有基础疾病及有合并症等，病情进展迅速，预后极差，临床应密切关注重症患者的疾病进展。

4.3 并发症 重症 SFTS 患者由于细胞因子风暴、内皮损伤及 DIC 可能导致多器官功能障碍，可出现下列并发症：

4.3.1 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 (HLH) SFTS 患者出现继发性 HLH，与过度免疫激活及细胞因子风暴相关，导致疾病快速进展和预后不良。常见表现包括发热、肝脾大、皮疹、淋巴结肿大、神经系统症状、血细胞减少、血清铁蛋白水平高和肝功能异常。SFTS 相关继发性 HLH 的诊断，需要在没有相关遗传缺陷和/或家族史的情况下，参考 HLH-04 标准进行^[40]。

4.3.2 SFTS 相关病毒性心肌炎（轻度/重度心肌损伤）与 SFTSV 直接侵犯心肌细胞和继发免疫性损伤相关^[23]。合并轻度心肌损伤者仅有胸闷或胸痛、心悸、乏力等症状，心率增快（一般 < 120 次/min），心电图正常或轻度窦性心动过速，可有轻度心肌肌钙蛋白（cTnT1）升高。合并重度心肌损伤者常发生血压降低，甚至休克，心率增快（常 > 120 次/min）且与体温升高不相称；心电图可见各种类型心律失常包括室性或室上性期前收缩、室性或室上性心动过速、心房或心室颤动等，也可出现心动过缓、窦性停搏和传导阻滞，ST-T 改变较为常见，甚至可见 ST 段弓背抬高等类似急性心梗表现；血清 cTnTI 升高更为明显，其持续性增高提示预后不良；N 末端 B 型利钠肽原（NT-proBNP）水平常显著升高；超声心动图：即使左心室射血分数（LVEF）正常，也可能存在室壁增厚、轻度节段性运动功能减退（特别是下侧壁）、舒张功能障碍、组织多普勒成像提示轻度右心室功能障碍、心包积液和心肌回声异常等。在早期阶段，即使 LVEF 很低，左心室大小通常也正常，这种情况可能导致严重的每搏输出量减少和心动过速^[41]。

4.3.3 SFTS 相关脑炎 SFTS 患者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^[4, 42-43]。病变以脑水肿为主,病死率高达 44.7%^[4]。多数为高龄患者,多发生于起病后 5~7 d,病情越重者症状出现越早,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,常同时伴有心肌、肝肾、凝血系统、免疫系统等组织器官损伤及继发感染。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^[4, 44]。脑脊液中可检测到 SFTSV RNA,但病毒载量低于外周血^[44]。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 MRI 可见脑白质缺氧性改变。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^[42]。病情好转后意识恢复,尚未发现神经系统后遗症。

4.3.4 侵袭性肺曲霉病 已在重型患者中观察到侵袭性肺曲霉病 (invasive pulmonary aspergillosis, IPA)^[45],多数无使用糖皮质激素或长时间使用广谱抗菌药物治疗等导致真菌感染的高危因素。南京鼓楼医院一项回顾性研究显示,91 例 SFTS 患者中有 29 例 (31.9%) 存在 IPA^[46]。有报道,在长角血蜱头部携带的病原检测中发现曲霉^[47],我们也在 SFTSV 感染早期的患者外周血中通过宏基因组二代测序 (mNGS) 发现烟曲霉序列,提示蜱叮咬可能导致曲霉直接入血而致感染。SFTS 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,动脉血气提示严重低氧血症,常伴二氧化碳潴留。若为合并 SFTS 相关脑病患者,因意识障碍导致排痰能力差,可加重呼吸衰竭。部分患者经及时抗真菌治疗及经鼻高流量氧疗,病情可逐渐缓解至恢复。少数患者病情加重,需要机械通气。部分危重症患者发生曲霉假膜气管支气管炎或气管支气管树样广泛炎症,可导致气道压升高,短时间内机械通气对此类患者氧合情况的改善有限。

推荐意见 3

重症 SFTS 患者可发生 HLH、SFTS 相关性病毒性心肌炎、SFTS 相关脑炎、IPA 等多种并发症致病情加重和复杂化而导致不良预后。

5 实验室检查

5.1 病原学检查

5.1.1 核酸检查 采用逆转录 PCR 或实时荧光定

量 PCR 法检测到血清中病毒特异性核酸;或通过 mNGS 法检测到新型布尼亚病毒基因序列,可确诊 SFTSV 感染。在急性期,所有存活患者血清病毒载量将逐渐下降,并在症状发作后 7~12 d 内无法检测到;而死亡患者从发病到死于本病期间一直保持高水平病毒血症^[48]。

5.1.2 病毒分离 取患者急性期血清标本,经处理后可采用 Vero、Vero E6 等细胞或其他敏感细胞分离病毒,用实时荧光定量 PCR 检测病毒核酸或用 ELISA 或免疫荧光法检测病毒抗原予以鉴定。患者血清中分离到病毒可确诊。

5.1.3 特异性抗体 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 和免疫荧光法检测 SFTSV 特异性 IgG 抗体。观察到抗体阳转或恢复期抗体滴度较急性期 ≥ 4 倍增高者,可确认为新近感染。

临床上采用实时荧光定量 PCR 或 mNGS 法检测 SFTSV 核酸较为实用;抗体检测多用于初筛、回顾性分析或流行病学调查;病毒分离不适用于临床。

5.2 血细胞和骨髓检查

5.2.1 血常规 可有白细胞减少 ($< 4 \times 10^9/L$) 和血小板减少 ($< 100 \times 10^9/L$);重症患者可见严重粒细胞缺乏 ($< 0.5 \times 10^9/L$) 和严重血小板减少 ($< 50 \times 10^9/L$)。起病后 4~8 d,可出现异型淋巴细胞。

5.2.2 淋巴细胞亚群 外周血 $CD3^+CD4^+$ 细胞计数和 NK 细胞 ($CD3^+CD16^+CD56^+$) 计数在发热期逐渐下降,到极期降至最低,之后随病情缓解逐渐恢复正常;而 $CD3^+CD8^+$ 细胞则一直维持正常或轻度升高。重型及危重型患者 $CD3^+CD4^+$ 细胞计数在发热期和极期降低更为显著。异型淋巴细胞多为浆母细胞,部分为浆细胞^[48]。

5.2.3 骨髓细胞学 其特点为粒系细胞增生,浆细胞比例正常或稍高;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。

5.3 其他检查

5.3.1 血生化检测 患者可出现不同程度的肝酶、乳酸脱氢酶、肌酶、胰酶、肌红蛋白、肌钙蛋白和铁蛋白升高。血生化检测异常与炎症反应介导的脏器损伤相关。

5.3.2 凝血功能 活化部分凝血活酶时间 (APTT) 和凝血酶时间 (TT) 延长,纤维蛋白原降解产物 (FDP) 和 D-二聚体浓度上升,血栓分子标志物血栓调节蛋白 (TM)、凝血酶-抗凝血酶 III 复合物 (TAT)、纤溶酶- $\alpha 2$ 纤溶酶抑制剂复合物 (PIC)、组织纤溶酶原激活物-纤溶酶原激活物抑制剂-1 复合物 (t-PAIC) 浓度均增高。研究发现, SFTSV

感染可导致患者血中类肝素物质（硫酸乙酰肝素）增多，提示血管内皮受损，同时，硫酸乙酰肝素有助于介导病毒进入细胞，因此，其水平升高可能与病情严重程度相关。

5.3.3 炎症因子 有不同程度的铁蛋白升高，铁蛋白与预后呈负相关。重型及危重型患者在发热期和极期有明显的细胞因子风暴，干扰素 γ (IFN- γ)、白细胞介素-2 (IL-2)、IL-2R、IL-8、IL-6等明显升高，这些细胞因子变化有明显时相特征，首先是IL-10，IL-12和IL-23等免疫抑制细胞因子在感染早期急剧升高，随后是炎症性细胞因子风暴，导致细胞因子介导的器官损伤。

5.3.4 尿常规 半数以上病例出现尿蛋白(+)~(+++)，少数病例出现尿潜血或尿红细胞(+)~(+++)。

推荐意见 4

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。

6 诊断与鉴别诊断

6.1 依据流行病学史（流行季节在丘陵、林区、山地等地工作、生活或旅游史等或发病前2周内被蜱叮咬史）、临床表现和病原学检测结果进行诊断。

6.1.1 临床诊断 具有上述流行病学史、发热等临床表现且外周血血小板和白细胞降低者可做出临床诊断。

6.1.2 确诊 需要具备下列之一者：（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。

6.2 鉴别诊断

6.2.1 登革热 其主要特征包括发热、血管通透性增加、出血表现和显著的血小板减少($\leq 10 \times 10^9/L$)。登革热病毒由埃及伊蚊传播，潜伏期为4~7d。通过血清学方法和抗原及核酸检测可鉴别诊断。

6.2.2 肾综合征出血热 由汉坦病毒引起，以发热、血小板减少、出血、低血压休克、少尿无尿或急性肾损伤等为主要表现。汉坦病毒通过吸入或接触啮齿动物粪便或尿的气溶胶传播。通过血清学方法和抗原及核酸检测可鉴别。

6.2.3 其他出血热 通过症状可能难以将埃博拉出血热和马尔堡出血热等其他出血热与SFTSV相区别，但通过流行病学史及血清学方法可鉴别。

6.2.4 钩端螺旋体病 表现为发热、寒战、肌痛、

结膜充血和头痛。不太常见的症状和体征包括咳嗽、恶心、呕吐、腹泻、腹痛和黄疸。该病通过暴露于动物尿液、污水或污染土壤传播，全世界均有发生，尤其是南亚、东南亚和南美洲。通过血清学方法可诊断该病。

6.2.5 恙虫病 又称为丛林斑疹伤寒，由恙虫病东方体引起，表现为发热伴头痛、厌食和不适，叮咬处皮肤出现焦痂或溃疡为其特征，还常见皮疹、淋巴肿大和肝脾大。在亚洲和北澳大利亚，该病由幼螨（恙螨）传播。潜伏期为6~20d。通过血清学或PCR检测可诊断该病。若患者精神状态改变、白细胞减少、血小板减少而C-反应蛋白正常，则提示为SFTS。

6.2.6 立克次体病 主要是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。上述疾病从临床表现上难于区别，需要通过病原学检查鉴别。

6.2.7 其他疾病 发热伴血小板减少也常见于细菌性败血症、血小板减少性紫癜、淋巴瘤等疾病，可通过流行病学史、临床表现与相关实验室检查以鉴别。

推荐意见 5

通过流行病学史、临床特征及SFTSV核酸检测可确诊SFTS。需要鉴别具有发热伴血小板减少的感染性与非感染性疾病，尤其是蜱活动区域，需要鉴别其他蜱媒传染病。

7 治疗

7.1 对症支持治疗 本病尚无特异性抗病毒治疗手段，故以对症支持治疗为主。患者应当卧床休息，密切监测生命体征及尿量等，重症患者宜收入感染重症监护病房。应给予充分的营养支持，保证足量的热量、蛋白摄入，维持水、电解质和酸碱平衡。对于神志障碍或者严重胰腺损伤患者，在充分评估消化道出血风险的前提下，及时置入鼻胃或鼻肠营养管进行肠内营养支持。对于临床确实需要禁食水者，应给予足够的静脉营养支持，并注意补充水溶性和脂溶性维生素。血小板显著降低($< 30 \times 10^9/L$)并有出血倾向者，可输注血小板，或使用血小板生成素(TPO)或TPO受体激动剂。严重粒细胞减少($< 0.5 \times 10^9/L$)者，可酌情使用重组粒细胞集落刺激因子。

7.2 抗病毒治疗 尽管目前没有特异性抗病毒药物，但一些体外试验及临床研究显示，有些药物可能对SFTSV具有抑制作用。研究较多的包括利巴韦林、法匹拉韦、钙通道拮抗剂等，其他药

物如咖啡酸片、阿莫地喹、IFN- γ 等也有相关研究报道^[49]。

7.2.1 利巴韦林 是一种具有广谱抗病毒活性的核苷酸类似物。在体外研究中,早期应用利巴韦林对感染 Vero 细胞的 SFTSV 有明显抑制作用;而感染 72 h 后再使用利巴韦林,这种抑制作用明显减弱^[50-51]。但国内多个临床研究并未观察到利巴韦林治疗对改善 SFTS 临床结局有明显效果;同时,接受利巴韦林治疗的患者贫血和高淀粉酶血症的发生率明显高于未接受利巴韦林治疗者^[52]。因此,建议谨慎使用利巴韦林治疗 SFTS。

7.2.2 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,于 2014 年 3 月在日本批准上市,用于治疗新型和复发型流行性感冒。在临床研究中,日本一项多中心非随机、非对照单臂试验^[53]收集有关法匹拉韦治疗 SFTS 的安全性和有效性数据。所有 26 例患者口服法匹拉韦(首日负荷量为 1800 mg, 2 次/d, 随后 800 mg, 2 次/d, 共 7~14 d), 其中 23 例纳入统计分析。结果显示,有 4 例在 1 周内死于多器官衰竭(28 d 病死率: 17.3%)。存活患者对口服法匹拉韦的耐受性良好。大约 20% 的患者发生不良反应(肝功能异常和失眠)。所有第 2~10 d 存活患者的临床症状都有所改善。死亡患者的 SFTSV RNA 水平显著高于幸存者($P=0.0029$)。在我国的一项随机双盲的临床研究中^[54], 在 SFTSV 低病毒载量亚组(RT-PCR 循环阈值 ≥ 26)中,法匹拉韦治疗将病死率从 11.5% 降至 1.6% ($P=0.029$), 而在高病毒载量亚组(RT-PCR 循环阈值 < 26)中未观察到组间差异。

7.2.3 钙通道拮抗剂 通过筛选发现盐酸贝尼地平 and 硝苯地平在体外对 SFTSV 复制具有抑制作用。这种机制不影响病毒结合、融合和出芽。体内外研究结果表明,盐酸贝尼地平或硝苯地平可通过减少病毒诱导的 Ca^{2+} 内流来抑制 SFTSV 复制;并可通过降低病毒载量、增加血小板计数以降低病死率^[49]。回顾性研究显示,接受硝苯地平治疗的 SFTS 患者病死率较普通 SFTS 患者显著降低。同时,使用硝苯地平的 SFTS 患者中呕血的发生频率也较低^[55]。

7.3 糖皮质激素治疗 多个研究结果显示,糖皮质激素治疗增加 SFTS 并发症发生率且不提高生存率,因此不推荐将糖皮质激素作为 SFTS 的常规治疗^[56-57]。但对于重型/危重型患者,在高细胞因子期或全身炎症反应综合征期可酌情使用。糖皮质激素可用于治疗 SFTSV 诱发的 HLH, 同时可有效治

疗伴随的高细胞因子血症,但需要密切关注继发细菌和/或真菌感染的可能。

7.4 血液净化治疗 血液净化治疗可去除血液中内毒素或其他病原体相关的分子模式、血液中炎症因子及细胞因子诱导物质、毒素等,有助于维持水电解质酸碱平衡,在重型/危重型 SFTS 患者的救治中起到重要作用。主要采用的方式是 CRRT (CVVHDF 模式)、血浆置换及炎症因子吸附。

7.5 常见并发症的治疗

7.5.1 HLH 的治疗 可根据病情及疾病进展速度,采用个体化的治疗手段。可给予糖皮质激素地塞米松 10 mg/m², 并联合静脉注射免疫球蛋白 (IVIG, 0.3~0.5 mg/kg/d) 治疗^[58-59], 依据 SOFA 评分 ≥ 3 分,可考虑给予依托泊苷治疗^[60]。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^[58]。依托泊苷剂量可参考 HLH-94 方案,根据病情可将依托泊苷给药频率从每周 2 次减少到每周 1 次,并同时降低剂量,从 150 mg/m² 减少到 50~100 mg/m²^[59]。建议每 2~3 d 进行 HLH 相关指标评估和调整治疗方案。

7.5.2 SFTSV 相关心肌炎的治疗 应尽快将患者收入或转至感染科重症监护室 (ICU), 予以特别监护,主要包括: (1) 严密监测和控制出入水量; (2) 严密监测心电图、血氧饱和度和血压; (3) 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; (4) 床旁超声心动图,因病情变化快可一日多次,评估心腔大小、室壁运动状态及左心室射血分数改变; (5) 有创血液动力学检测,包括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监测 (PiCCO) 监测等。对症及支持治疗包括: 改善心肌能量代谢,可给予磷酸肌酸、辅酶 Q10、曲美他嗪等; 注意液体量应量出为入,匀速补充,避免过快的大量补液,以及液体的大进大出; 高热时可物理降温或糖皮质激素治疗,不建议应用非甾体类抗炎药。对于血液动力学不稳定的暴发性心肌炎患者应尽早进行循环支持; 主动脉内气囊反搏术可减少暴发性心肌炎血液动力学不稳定患者血管活性药物的使用,帮助患者度过急性期^[61]。

7.5.3 SFTSV 相关脑炎的治疗 出现意识障碍者需要尽快转入感染科 ICU, 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。应尽量减少血压的大幅波动,由于低血压(尤其伴有低氧血症时)可引起反应性血管舒张和颅内压升高,应特别注意避免低血压。根据综合病情使用升压药物,维持平均动脉压 > 60 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)^[62]。对于 SFTS 患者出现神智障碍,可行头颅 CT 以排

除颅内出血；除非有充分的必要性，不推荐进一步影像学检查及脑脊液检查。

7.5.4 IPA 的治疗 (1) 抗真菌治疗：初始治疗推荐伏立康唑或艾沙康唑单药治疗。对于重度侵袭性曲霉病患者，推荐使用伏立康唑+棘白菌素类联合治疗^[63]。所有接受伏立康唑治疗者应监测血清药物谷浓度（推荐在开始治疗 5 d 后检测）。伏立康唑的目标血清谷浓度为 1 ~ 6 μg/ml^[64]。对于因严重反应不能耐受或出现严重肝毒性患者，或者考虑到唑类与其他药物发生相互作用时，可换用两性霉素 B 脂类制剂^[65]。(2) 对症治疗：出现低氧血症者推荐经鼻高流量吸氧进行氧疗。若达到呼吸衰竭的标准，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。推荐行纤维支气管镜肺泡灌洗术，既能满足病原微生物送检，又能在直视下清理气管/支气管内分泌物。

推荐意见 6

重症 SFTS 患者应给予重症监护；目前尚无特效抗病毒药物，以支持对症治疗为主，加强营养；早期发现并积极处理并发症；谨慎使用糖皮质激素，适时使用血液净化治疗。

推荐意见 7

继发性 HLH 可依据 HLH 诊断标准，做到早发现及早诊断；可根据 HLH-94 方案采用个体化的治疗手段，密切监测对治疗的反应并及时调整治疗方案。

推荐意见 8

重症 SFTS 患者可并发不同程度的病毒性心肌炎，可按照病毒性心肌炎常规治疗，应密切监测相关指标并给予心肌保护性治疗。

推荐意见 9

SFTS 患者出现意识障碍者应进行重症监护，尽快给予气道保护和通气支持、管理颅内压升高和纠正电解质失衡。除头部 CT 或 MRI 平扫之外，不推荐常规行其他影像学检查以及脑脊液检查。

推荐意见 10

重症 SFTS 患者易并发 IPA，并可在无免疫抑

制治疗和无广谱抗菌药物应用等高危因素情况下发生，临床需高度警惕。治疗包括静脉及局部使用抗真菌药物治疗和呼吸支持。

8 生物安全防护和预防

SFTSV 在国家卫健委《人间传染的病原微生物名录》2006 版和 2021 征求意见稿中均列为高致病性病原微生物。目前尚无有效疫苗^[66]用于预防。因此，当前在该病高发地区积极开展健康宣教和生物安全防护技能科普是防控该病传播和流行的前置措施。通过宣教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，从而提高防病意识，并能在日常生活中采取一些基本的生物安全防护措施。

户外活动时应注意个人防护，防止蜱叮咬。携带宠物外出时，除做好个人防护外，还应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，可用 75% 乙醇涂在蜱身上，使蜱头部放松或死亡；而后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。取出后，用碘酒或 75% 乙醇进行局部擦拭消毒，并及时就医随诊，观察临床症状。家中备有或外出时可随时携带含氯消毒剂或 75% 乙醇等。

患者或携带病毒动物的血液或血性分泌物具有传染性。有出血表现者应尽量安排单间隔离。做好患者血液、分泌物、排泄物及被其污染的环境和物品的有效消杀，可采取高温、高压、含氯消毒剂等方式进行消毒处置。

重点疫情发生地区要做好疫情监测，预防聚集性疫情，尤其是院内感染的发生。加强医护人员生物安全培训，提高人员生物安全防护意识、掌握个人防护技能及风险控制措施。医务及陪护人员在接触患者血液、体液、分泌物、排泄物等时应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。

规范出院制度，避免濒临死亡确诊病例提前出院，规范 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。

9 儿童 SFTS

儿童 SFTS 的发病率显著低于成人, 2011—2021 年全国最新流行病学数据显示, 0~4 岁年龄组发病率: 男性为 0.04/10 万, 女性为 0.038/10 万, 无儿童死亡病例^[3]。发病年龄最小为 1 岁^[67]。儿童病例可追溯到蜱叮咬史, 或有新型布尼亚病毒感染家庭成员的密切接触史^[68]。与成人相比较, 儿童经蜱叮咬感染者的潜伏期更短, 临床表现与成人相似, 但病情较轻, 除有发热伴头痛、乏力、食欲下降等非特异表现以及肝酶增高与外周血白细胞和血小板计数降低之外, 常见血红蛋白和血清白蛋白轻度降低, 极少发生神经系统受累、出血以及肾损伤等重症表现, 预后大多良好。

10 展 望

重症 SFTS 患者病情进展迅速, 常合并多脏器功能衰竭, 病死率高。重症 SFTS 患者的救治是 SFTS 防治工作中的重点。全面提升重症 SFTS 的临床救治能力, 需加强对以下科学问题的重点研究和攻关: (1) SFTSV 的致病和疾病重症化机制; (2) 疾病重症化的早期生物标记物; (3) 疾病进展与预后的预测模型; (4) 临床救治方案创新技术开发和方案优化; (5) 相关疫苗与抗病毒药物的研发; (6) 救治场景生物安全与规范。

致谢咨询专家组: 王福生 高福 金宁一 李德新 李太生 王贵强

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突

[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] Jia B, Wu W, Huang R, *et al.* Characterization of clinical features and outcome for human-to-human transmitted severe fever with thrombocytopenia syndrome [J]. *Infect Dis (Lond)*, 2018, 50(8):601–608.
- [3] 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. *中华流行病学杂志*, 2022, 43(6):852–859
- [4] 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.
- [5] Seo JW, Kim D, Yun N, *et al.* Clinical update of severe fever with thrombocytopenia syndrome [J]. *Viruses*, 2021, 13(7).
- [6] 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 U S A*, 2017, 114(36):e7564–e7573.
- [7] 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 U S A*, 2016, 113(26):7154–7159.
- [8] Yuan F, Zheng A. Entry of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus [J]. *Virol Sin*, 2017, 32(1):44–50.
- [9] Yun SM, Park SJ, Park SW, *et al.* Molecular genomic characterization of tick- and human-derived severe fever with thrombocytopenia syndrome virus isolates from South Korea [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017, 11(9): e0005893.
- [10] 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).
- [11] Jiao Y, Zeng X, Guo X, *et al.* Preparation and evaluation of recombinant severe fever with thrombocytopenia syndrome virus nucleocapsid protein for detection of total antibodies in human and animal sera by double-antigen sandwich enzyme-linked immunosorbent assay [J]. *J Clin Microbiol*, 2012, 50(2):372–377.
- [12] Kang JG, Cho YK, Jo YS, *et al.* Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in dogs, South Korea [J]. *Emerg Infect Dis*, 2019, 25(2):376–378.
- [13] Park SC, Park JY, Choi JY, *et al.* Experimental infection of dogs with severe fever with thrombocytopenia syndrome virus: pathogenicity and potential for intraspecies transmission [J]. *Transbound Emerg Dis*, 2021.
- [14] Chen C, Li P, Li KF, *et al.* Animals as amplification hosts in the spread of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Infect Dis*, 2019, 79:77–84.
- [15] Park ES, Shimojima M, Nagata N, *et al.* Severe fever with thrombocytopenia syndrome phlebovirus causes lethal viral hemorrhagic fever in cats [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):11990.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Moon J, Lee H, Jeon JH, *et al.* Aerosol transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus during resuscitation [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2019, 40(2):238–241.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Kirino Y, Ishijima K, Miura M, *et al.* Seroprevalence of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in small-animal veterinarians and nurses in the Japanese prefecture with the highest case load [J]. *Viruses*, 2021, 13(2).
- [22] 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.
- [23] Yoo JR, Heo ST, Song SW, *et al.* Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in ticks and SFTS incidence in humans, South Korea [J]. *Emerg Infect Dis*, 2020, 26(9):2292–2294.
- [24] Kobayashi Y, Kato H, Yamagishi T, *et al.* Severe fever with thrombocytopenia syndrome, Japan, 2013–2017 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2020, 26(4):692–699.
- [25] Tran XC, Yun Y, Van An L, *et al.* Endemic severe fever with thrombocytopenia syndrome, Vietnam [J]. *Emerg Infect Dis*, 2019, 25(5):1029–1031.
- [26] Miao D, Liu MJ, Wang YX, *et al.* Epidemiology and ecology of severe fever with thrombocytopenia syndrome in China, 2010–2018 [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(11):e3851–e3858.
- [27] Zhang X, Zhao C, Cheng C, *et al.* Rapid spread of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus by parthenogenetic Asian longhorned ticks [J]. *Emerg Infect Dis*, 2022, 28(2):363–372.
- [28] 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).
- [29] 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.
- [30] 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
- [31] Li XK, Dai K, Yang ZD, *et al.* Correlation between thrombocytopenia and host response in severe fever with thrombocytopenia syndrome [J] . PLoS Negl Trop Dis, 2020, 14(10):0008801.
- [32] Ding YP, Liang MF, Ye JB, *et al.* Prognostic value of clinical and immunological markers in acute phase of SFTS virus infection [J] . Clin Microbiol Infect, 2014, 20(11):0870–878.
- [33] 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.
- [34] Li H, Lu QB, Xing B, *et al.* Epidemiological and clinical features of laboratory–diagnosed severe fever with thrombocytopenia syndrome in China, 2011–17: a prospective observational study [J] . Lancet Infect Dis, 2018, 18(10):1127–1137.
- [35] Gai ZT, Zhang Y, Liang MF, *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.
- [36] 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, 23(1):57–58.
- [37] 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.
- [38] He F, Zheng X, Zhang Z. Clinical features of severe fever with thrombocytopenia syndrome and analysis of risk factors for mortality [J] . BMC Infect Dis, 2021, 21(1):1253.
- [39] Wang X, Lin L, Zhao Z, *et al.* The predictive effect of the platelet–to–lymphocyte ratio (PLR) and the neutrophil–to–lymphocyte ratio (NLR) on the risk of death in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS): a multi–center study in China [J] . Ann Transl Med, 2021, 9(3):208.
- [40] Henter JI, Horne A, Arico M, *et al.* HLH–2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J] . Pediatr Blood Cancer, 2007, 48(2):124–131.
- [41] Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, *et al.* Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy: an expert consensus document [J] . Circ Heart Fail, 2020, 13(11):e007405.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] Xu Y, Shao M, Liu N, *et al.* Clinical feature of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS)–associated encephalitis/encephalopathy: a retrospective study [J] . BMC Infect Dis, 2021, 21(1):904.
- [45] 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.
- [46] Xu Y, Shao M, Liu N, *et al.* Invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome: a retrospective study [J] . Int J Infect Dis, 2021, 105:646–652.
- [47] 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 Announc, 2021, 10(36):e0037221.
- [48] 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.
- [49] Takayama–Ito M, Saijo M. Antiviral drugs against severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection [J] . Front Microbiol, 2020, 11:150.
- [50] Zhang Y, Miao W, Xu Y, *et al.* Severe fever with thrombocytopenia syndrome in Hefei: clinical features, risk factors, and ribavirin therapeutic efficacy [J] . J Med Virol, 2021, 93(6):3516–3523.
- [51] 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
- [52] 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.
- [53] 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 Dis, 2021, 15(2):e0009103.
- [54] 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.
- [55] 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.
- [56] 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).
- [57] 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.
- [58] La Rosee P. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults [J] . Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2015, 2015:190–196.
- [59] La Rosee P, Horne A, Hines M, *et al.* Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults [J] . Blood, 2019, 133(23):2465–2477.
- [60] 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.
- [61] Ihdahid AR, Chopra S, Rankin J. Intra–aortic balloon pump: indications, efficacy, guidelines and future directions [J] . Curr Opin Cardiol, 2014, 29(4):285–292.
- [62] Rubiano AM, Figaji A, Hawryluk GW. Intracranial pressure management: moving beyond guidelines [J] . Curr Opin Crit Care, 2022, 28(2):101–110.
- [63] 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.
- [64] Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan–Akdagli S, *et al.* Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID–ECMM–ERS guideline [J] . Clin Microbiol Infect, 2018, 24 Suppl 1:e1–e38.
- [65] 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.
- [66] Yoshikawa T. Vaccine development for severe fever with thrombocytopenia syndrome [J] . Viruses, 2021, 13(4).
- [67] 康镕, 唐晓燕, 许汴利, 等. 河南省 2007–2011 年发热伴血小板减少综合征流行特征分析 [J] . 中华预防医学杂志, 2012, 46(2):106–109.
- [68] Zhu CH, Xu D, Liu W, *et al.* Pediatric huaiyangshan virus infection: case report with literature review [J] . IDCases, 2017, 9:21–24.