

## · 临床论著 ·

# 59例老年发热伴血小板减少综合征 并发多器官功能障碍患者的临床分析

张海滨<sup>1</sup> 刘小伟<sup>2</sup> 倪秀莹<sup>2</sup> 赵利<sup>2</sup> 夏德全<sup>2</sup> 孙朝霞<sup>2</sup> 杨谦<sup>2</sup> 吴翠萍<sup>2</sup>

**【摘要】目的** 探讨老年发热伴血小板减少综合征(SFTS)发生多器官功能障碍(MODS)的临床特点。**方法** 收集59例老年SFTS患者资料进行回顾性分析,按预后分为存活组(50例)和死亡组(9例)。比较两组患者多器官功能损害的发生及转归,探讨影响其预后的相关因素。**结果** 59例患者均出现MODS,其中治愈者50例,病死9例,2例患者因病情危重放弃进一步治疗而自动出院(将自动出院病例归入死亡组),病死率为18.64%(11/59)。存活组与死亡组患者的心脏、肝脏、肾脏和脑等器官受损评分差异具有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ );随着器官损害数量增加,病死率随之增高。患者受损器官严重程度、男性、高热( $\geq 39.0^\circ\text{C}$ )、热程 $> 3$  d以及发病后就诊晚( $\geq 6$  d)等因素,与预后不良存在显著相关性。**结论** 器官损害严重度、男性、高热、热程及就诊时间延迟等是预后不良、死亡风险增加的危险因素。

**【关键词】** 发热伴血小板减少综合征; 老年; 多器官功能障碍

**Clinical analysis of 59 cases with fever and thrombocytopenia syndrome in elderly patients with multiple organ dysfunction syndrome** Zhang Haibin<sup>1</sup>, Liu Xiaowei<sup>2</sup>, Ni Xiuying<sup>2</sup>, Zhao Li<sup>2</sup>, Xia Dequan<sup>2</sup>, Sun Zhaoxia<sup>2</sup>, Yang Qian<sup>2</sup>, Wu Cuiping<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Department Ultrasound, <sup>2</sup>Department of Infectious Diseases, Yidu Central Hospital of Weifang, Qingzhou 262500, China

Corresponding author: Ni Xiuying, Email: sunnyying1210@126.com

**【Abstract】Objective** To investigate the clinical characteristics of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in elderly patients with fever and thrombocytopenia syndrome (SFTS). **Methods** The clinical data of 59 cases with SFTS in elderly patients were analyzed, retrospectively. The cases were divided into survival group (50 cases) and death group (9 cases) according to the prognosis. The occurrence and prognosis of multiple organ damage were analyzed, while the related indicators of the prognosis were explored. **Results** All the 59 patients had MODS, among whom, 50 cases were cured, and 9 cases died; and 2 cases were discharged from the hospital (divided into the death group). The mortality rate was 18.64% (11/59). Compared with the survival group, the injury severity scores of the heart, liver, kidney, brain and other organs of patients in death group were significantly higher, with significant differences (all  $P < 0.05$ ). With the increased number of organ damage, the fatality rate increased. The degree of damages of organs, male, high fever ( $\geq 39.0^\circ\text{C}$ ), fever duration  $> 3$  days and delay to the hospital ( $\geq 6$  days) were associated with the mortality. **Conclusions** The degree of organ damage, male, high fever, and the delay to the hospital were the risk factors to the poor prognosis and death.

**【Key words】** Fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS); Elderly; Multiple organ dysfunction syndrome (MODS)

发热伴血小板减少综合征(fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS)是近年来新发现的一种以发热伴有血小板减少、多器官功能损害为主要

特征的传染病,病原学为一种新型布尼亚病毒<sup>[1-3]</sup>。2010年我国首次报道了该病,目前已有10余个省市发现该病,共约2 500例患者<sup>[4]</sup>,日本和韩国也有少量病例报道<sup>[5]</sup>。SFTS病情较凶险,少数重症患者因多脏器功能衰竭而死亡<sup>[2-3, 6-7]</sup>。本研究回顾性分析了59例老年SFTS患者出现多器官功能障碍(multiple organ

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.01.015

作者单位: 262500 青州市,潍坊市益都中心医院B超室<sup>1</sup>、感染性疾病科<sup>2</sup>

通信作者: 倪秀莹, Email: sunnyying1210@126.com

dysfunction syndrome, MODS)的发展及转归,探讨影响预后的相关因素,为临床对该病的诊疗提供依据,现报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象的一般资料

收集2011年11月至2015年6月本院收治的老年SFTS患者共59例,其中男性36例,女性23例,年龄在60~81岁,平均年龄为65.87岁。按患者的预后划分为存活组和死亡组,其中存活组患者50例,死亡组患者9例。

### 二、临床诊断标准

所有病例诊断均符合2010年10月我国卫生部办公厅印发的《发热伴血小板减少综合征防治指南(2010版)》<sup>[8]</sup>。入组病例血样送山东省疾病预防控制中心经PCR检测证实。MODS综合征诊断标准参照1995年全国危重症急救医学学术会议上修订的病情分期以及严重程度评分标准,器官功能受损期定为1分,衰竭早期定为2分,衰竭期定为3分<sup>[9]</sup>。

### 三、患者的治疗

患者入院后均嘱卧床休息,流食或半流食,密切监测生命体征等一般处理。给予利巴韦林抗病毒治疗,早期足量应用丙种球蛋白以阻断病情进展,应用止血药物预防出血,及对症支持、维持水电解质、酸碱平衡、保护器官功能治疗,血小板计数低于 $30 \times 10^9/L$ 时给予输注血小板,白细胞明显下降者(低于 $2 \times 10^9/L$ ),应用粒细胞集落刺激因素治疗,继发细菌、真菌感染者,应当选敏感抗菌药物治疗;同时给予基础疾病的治疗。

### 四、统计学处理

采用SPSS17.0软件进行统计分析,患者的性

别、血小板计数、体温、热程、就诊时间等为计数资料,采用 $\chi^2$ 检验;受损器官严重程度评分为计量资料且呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 $t$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、入组患者脏器障碍的发生

59例老年SFTS患者均出现了MODS,其中2个脏器受损者0例,3个脏器受损者9例,4个脏器受损者25例,5个脏器受损者9例,6个以上脏器功能受损者16例,死亡者9例,总病死率为15.25%,出现MODS患者的病死率亦为15.25%。在心脏、肝脏、肾脏和脑等器官受损评分,且较存活组相比,死亡组患者器官受损程度更加严重,差异具有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ ),见表1。

### 二、59例患者多器官功能受损数量与病死率的相关性

59例患者中以4个脏器受损比例最多,约占42.37%(25/59),且随着受损器官数目增多,病死率增高,6个以上脏器受损患者病死率高达50%(8/16),详见表2。

### 三、影响预后的相关因素分析

统计结果分析显示,性别、发病后入院时间及MODS危重度评分与患者的预后显著相关,其中男性、发病后 $\geq 6$  d入院以及高累计器官受损评分为SFTS预后不良的高危因素,详见表3。

## 讨 论

SFTS是一种新发现的人兽共患传染病,近年来在我国河南、湖北、山东、安徽等多个省份均有

表1 59例MODS患者受损器官评分( $\bar{x} \pm s$ )

受损器官	存活组(50例)	死亡组(9例)	$t$ 值	$P$ 值
心脏	$0.48 \pm 0.49$	$2.16 \pm 1.34$	2.660	0.001
肝脏	$1.07 \pm 0.27$	$3.12 \pm 0.97$	2.649	0.001
肾脏	$0.21 \pm 0.38$	$1.12 \pm 0.87$	2.702	0.001
脑	$0.47 \pm 0.71$	$1.05 \pm 0.59$	2.687	0.001
肺脏	$0.51 \pm 0.78$	$1.78 \pm 1.02$	2.784	0.001
胃肠道	$0.35 \pm 0.21$	$1.03 \pm 0.88$	2.762	0.001
外周循环	$0.21 \pm 0.40$	$1.68 \pm 1.03$	2.823	0.001
凝血机制	$1.93 \pm 0.81$	$1.97 \pm 0.93$	1.427	0.160
累计总评分	$5.23 \pm 1.91$	$13.81 \pm 2.15$	2.673	$< 0.001$

报道<sup>[10-12]</sup>, 其病原体为新型布尼亚病毒, 最有可能的传播宿主是蜱, 部分患者有明确蜱虫叮咬史<sup>[13-14]</sup>。新型布尼亚病毒对人体各器官组织具有泛嗜性, 可致多脏器组织受损。此病主要临床表现为发热, 热程可达10余天, 重者可持续高热, 常伴极度乏力、明显纳差、恶心和呕吐等症状<sup>[15-16]</sup>, 部分可有头痛、肌肉酸痛、腹泻等, 少数病例病情危重, 出现意识障碍、皮肤瘀斑、消化道出血、肺出血等, 可因休克、呼吸衰竭、弥漫性血管内凝血 (disseminated or diffuse intravascular coagulation, DIC) 等多脏器功能衰竭死亡<sup>[8]</sup>, 病情凶险、病死率高, 部分地区可高达30%<sup>[17]</sup>。

关于SFTS病毒的致病机制尚不明确, 现有研究表明SFTS病毒在体外感染非洲绿猴肾细胞系并不导致明显的细胞病变效应, 病毒感染人类和动物后, 由机体固有免疫细胞激活产生的炎症介质在收到病毒感染时发挥重要作用<sup>[18]</sup>。虽然SFTS病毒并不直接攻击靶细胞, 但研究发现患者预后与病毒载量及其消减有关<sup>[19]</sup>。而有关免疫应答在SFTS病毒感染过程中的作用以及对SFTS患者预后的影响还有待于进一步研究<sup>[20]</sup>。

SFTS病毒对人体各组织器官具有泛嗜性, 并且人群对SFTS病毒普遍易感, 以中老年患者居多, 老年人随着年龄增长出现器官老化、功能低下、免疫功能障碍, 且常伴有多种慢性疾病,

SFTS发生时各器官可在短时间内续贯发生功能障碍, 因此, 老年患者发生多脏器功能损害者十分常见。由此可见, 高龄是感染SFTS最终发生MODS且病死率高的重要因素<sup>[21]</sup>。此前亦有研究提示, SFTS患者的年龄与MODS或病死率有直接相关性。

多数患者在入院后24 h内即可出现MODS, MODS是预后不良的重要标志<sup>[22]</sup>。本研究中59例老年患者均出现MODS, 证实了MODS在SFTS患者中的高发生率。受损器官数量越多、病情越重, 病死率则越高。器官损害多以轻中度为主, 容易受损的器官有心脏、肝脏、胃肠道和肾脏等。神经系统、外周循环及凝血机制障碍较其他器官损害发生率低, 但其一旦受累病情危重, 则死亡风险增高。

本研究分析了MODS危重度评分与病情危重程度的相关性, 结果显示死亡组患者累计器官受损评分较存活组差异具有统计学意义。此外, 本研究结果显示, 男性、高热 ( $T \geq 39.0^{\circ}\text{C}$ )、热程  $> 3\text{ d}$  以及发病后就诊时间越晚 ( $\geq 6\text{ d}$ ) 以及高累计器官受损评分为老年SFTS的高危因素, 提示病情危重, 预后不良, 这与许多文献报道结论基本一致, Jie等<sup>[23]</sup>研究显示, 高Marshall评分、老年及低血小板计数是本病发展为MODS的高危因素, 同时可作为本病危重死亡的预测因素。崔宁等<sup>[24]</sup>研究指出危重症患者主要见于60岁以上老年人, 神经系统、循环系统症状及呼吸困难、咯血表现突出, 且合并有严重的血小板减少, AST、LDH以及肌酐和尿素氮水平明显升高者, 因此, 密切监测上述指标的变化趋势对判断预后和治疗具有重要的临床意义。

目前SFTS病例的救治尤其是危重病例, 缺乏有效的治疗手段<sup>[25]</sup>, 因此, 掌握危重型患者的病情特点及相关的危险因素对于判断患者预后及其治疗具有重要的意义。本研究所有病例在治疗早期

表2 59例患者中多器官功能受损数量与病死率

受损器官 (个)	发生例数	死亡例数	病死率 (%)
2	0	0	0.00
3	9	0	0.00
4	25	0	0.00
5	9	1	11.11
$\geq 6$	16	8	50.00

表3 影响 SFTS 预后的相关因素

项目	存活组 (50例)	死亡组 (9例)	统计量	P值
性别			$\chi^2 = 54.872$	0.002
男性	22	9		
女性	28	0		
血小板计数 $\leq 30 \times 10^9/\text{L}$	6	3	$\chi^2 = 12.326$	0.130
体温 $\geq 39.0^{\circ}\text{C}$ , 热程 $> 3\text{ d}$	28	9	$\chi^2 = 44.576$	0.020
发病后 $\geq 6\text{ d}$ 入院	16	9	$\chi^2 = 51.765$	0.000
合并基础疾病	24	9	$\chi^2 = 50.192$	0.017
MODS患者累计器官受损评分 ( $\bar{x} \pm s$ )	$5.23 \pm 1.91$	$13.81 \pm 2.15$	$t = 3.468$	$< 0.001$



(2~3 d内)大剂量应用丙种球蛋白、早期应用广谱敏感抗菌药物、必要时输血小板及应用集落刺激因子以及维持水电解质、酸碱平衡、保持足够热量、积极治疗基础疾病等治疗措施,取得了良好的疗效。因此,临床医师应提高对SFTS的认识,熟悉掌握此病临床表现,发生发展机制、诊断要点、治疗及预后,尤其是对SFTS危重症病例要做到早发现、早诊断、早治疗,最大可能的降低患者病死率,改善其预后。

### 参 考 文 献

- [1] 吕沐天,孙颖,刘沛,等.发热伴血小板减少综合征布尼亚病毒研究进展[J].微生物学杂志,2013,35(2):86-88.
- [2] 许华茹,常彩云,隋庆梅,等.2011-2014年发热伴血小板减少综合征病例临床和流行病学特征分析[J].中国预防医学杂志,2017,18(1):57-59.
- [3] 孙立平,童巧霞,揭盛华.发热伴血小板减少综合征研究进展[J].中国媒介生物学及控制杂志,2014,30(1):87-89.
- [4] 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.
- [5] Yoshikawa T, Shimajima M, Fukushi S, et al. Phylogenetic and geographic relationships of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in China, South Korea, and Japan[J]. J Infect Dis, 2015, 212(6):889-898.
- [6] Zhang XS, Liu Y, Zhao L, et al. An emerging hemorrhagic fever in China caused by a novel bunyavirus SFTSV[J]. Sci China(Life Sci), 2013, 10(08):697-700.
- [7] 丛丽娟.蓬莱市人民医院发热伴血小板减少综合征53例临床分析[J].传染病信息,2015,28(1):32-35.
- [8] 中华人民共和国卫生部.卫生部办公厅关于印发《发热伴血小板减少综合征防治指南(2010版)》的通知[J].中国医药生物技术,2010,5(6):418.
- [9] 王今达,王宝恩.多脏器功能失常综合征(MODS)病情分期诊断及严重程度评分标准(经庐山'95全国危重病急救医学学会讨论通过)[J].中国危重病急救医学,1995,7(6):346-347.
- [10] 齐上,庞为,宋丽华.2011-2012年大连市发热伴血小板减少综合征病例监测分析[J].医学动物防制,2014,30(6):681-682.
- [11] 柴程良,孙继民,林君芬,等.浙江省发热伴血小板减少综合征病例临床与流行病学特征分析[J].中国预防医学杂志,2012,13(12):904-907.
- [12] 袁春,崔宁,王炳军,等.253例发热伴血小板减少综合征的临床表现特征[J].中国现代医学杂志,2011,21(27):3413-3417.
- [13] 牛国宇.发热伴血小板减少综合征病毒(SFTSV)宿主与媒介的调查研究[D].中国疾病预防控制中心,2013.
- [14] 姜晓林.“发热伴血小板减少综合征”病毒传播媒介及宿主调查研究[D].山东大学,2012.
- [15] 冯文清,雷志华,潘声旺.发热伴血小板减少综合征“重灾区”病例临床及流行病学特征分析[J].泸州医学院学报,2013,36(6):591-596.
- [16] 王黎源.发热伴血小板减少综合征的临床特征研究[D].安徽医科大学,2014.
- [17] 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.
- [18] 李德新.发热伴血小板减少综合征布尼亚病毒概述[J].中华实验和临床病毒学杂志,2011,25(2):81-84.
- [19] Gai ZT. Clinical progress and risk factors for death in severe Fever with thrombocytopenia syndrome patients[J]. J Infect Dis, 2012, 206(7):1095-1102.
- [20] Qing-Bin L, Ning C, Jian-Gong H, 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.
- [21] 尤爱国,杨建华,杜燕华,等.2012~2013年河南省发热伴血小板减少综合征流行特征及病原学监测分析[J].中国病原生物学杂志,2014,9(6):552-555.
- [22] 孙立平.发热伴血小板减少综合征临床相关危险因素及致病机制的初步研究[D].华中科技大学,2013.
- [23] Jie S, Zhou Y, Sun L, et al. Close correlation between development of MODS during the initial 72 h of hospitalization and hospital mortality in severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. J Huazhong U Sci-Med, 2013, 33(1):81-85.
- [24] 崔宁,杨振东,王炳军,等.发热伴血小板减少169例临床分析[J].中华内科杂志,2012,51(10):755-757.
- [25] 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(1):19-27.

(收稿日期:2015-10-16)

(本文编辑:孙荣华)

张海滨,刘小伟,倪秀莹.59例老年发热伴血小板减少综合征并发多器官功能障碍患者的临床分析[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2017,11(1):69-72.