

发热伴血小板减少综合征患者的血液及免疫系统损伤

孙娜¹ 陈志海²

【摘要】发热伴血小板减少综合征(SFTS)是以发热伴血小板减少为主要特征的新发传染病。临床表现常累及多个器官,其中以血液和免疫系统损伤较为常见。血液系统方面,患者血小板及白细胞数量明显减少,淋巴细胞及中性粒细胞等也出现不同程度减少,多项凝血指标异常提示凝血功能存在损伤;免疫系统方面,T淋巴细胞亚群、NK细胞及B细胞等多项细胞免疫指标异常,同时骨髓穿刺发现SFTS患者可能存在骨髓抑制及噬血细胞综合征。作为新发传染病,SFTS发病机制和早期诊断等尚存在争议,本文对SFTS患者血液和免疫系统在该疾病发展过程中的动态变化特点进行综述,为探讨SFTS病理机制和及时防治提供思路。

【关键词】发热伴血小板减少综合征;血液系统;凝血障碍;细胞免疫;噬血细胞综合征

Hematological and immune system damage in patients of severe fever complicated with thrombocytopenia syndrome Sun Na¹, Chen Zhihai². ¹Pharmacy Department, ²Clinical and Research Center of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China
Corresponding author: Chen Zhihai, Email: chenzhihai0001@126.com

【Abstract】Sever fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) is an emerging infectious disease characterized by fever and thrombocytopenia. Clinical manifestations involve multiple organs and systems, among which hematological and immune system injuries are more common. For the hematological system, the amount of platelets and leukocytes decreased significantly, and the lymphocyte and neutrophils also reduced in varying degrees. Many abnormal coagulation indicators suggested that the coagulation function was also damaged. For the immune system, there were abnormal cellular immune indicators including T lymphocyte subsets, NK cells and B cells. Bone marrow biopsy revealed that myelosuppression and hemophagocytic syndrome may still exist in SFTS patients. As an emerging infectious disease, it is still controversial in the pathogenesis and early diagnosis of SFTS. Therefore, the dynamic changes of hematological and immune system of SFTS patients during the development of the disease were summarized and analyzed in this review, thus providing a way to explore the pathological mechanism of SFTS and to prevent and cure in time.

【Key words】Sever fever with thrombocytopenia syndrome; Hematological system; Coagulation dysfunction; Cellular immunity; Hemophagocytic syndrome

发热伴血小板减少综合征是由发热伴血小板减少综合征病毒(sever fever with thrombocytopenia syndrome virus, SFTSV)感染引起的新发传染病,主要临床表现为发热、白细胞(white blood cell, WBC)和血小板(platelet, PLT)计数减少、胃肠功能紊乱以及肝肾功能异常等,重症患者可因多脏器衰竭而死亡。血液和免疫系统变化是SFTS常见的临床特征。近年来,多项研究探讨了SFTS患者血液系统及

免疫功能随病程变化的动态规律,现就相关研究进展进行综述,为该疾病早期诊断和发病机制研究提供依据。

一、SFTS血液系统损伤

(一) PLT和WBC计数下降

PLT和WBC计数减少在SFTS患者中普遍存在。Guo等^[1]对我国1 920例SFTS患者进行回顾性分析发现,97.4%患者PLT减少,94.0%患者WBC降低。徐晓雯等^[2]对21例SFTS死亡病例的数据收集发现,患者均存在PLT计数下降,81.0%(17例)患者WBC计数降低,其中38.1%(8例)患者WBC低于 $2.0 \times 10^9/L$ 。

PLT和WBC计数减少通常出现在SFTS急性期,多于恢复期好转。多项研究根据SFTS主要临床症状及实验室指标动态变化趋势对病程进行划分,尽管时间范围略有不同,但普

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.06.004

基金项目:北京市医院管理局临床医学发展专项(No. XMLX201502; ZYXLX201602)

作者单位:100015 北京;首都医科大学附属北京地坛医院药学部¹, 感染中心²

通信作者:陈志海, Email: chenzhihai0001@126.com

遍认为SFTS病程主要分为急性发热期、进展期和恢复期(晚期)3个阶段^[3-4];张文丽等^[5]对68例SFTS患者临床资料进行动态分析,结果入组患者均出现PLT计数下降,急性期、进展期和恢复期均值分别为 $40.7 \times 10^9/L$ 、 $40.0 \times 10^9/L$ 和 $123.0 \times 10^9/L$;67.65%患者WBC计数下降,急性期、进展期和恢复期均值分别为 $2.56 \times 10^9/L$ 、 $3.14 \times 10^9/L$ 和 $4.22 \times 10^9/L$ 。

SFTS危重患者与普通患者PLT和WBC计数下降程度差异有统计学意义。叶继斌等^[6]根据SFTS患者病情严重程度,将其分为普通型(多系统损伤型)和危重型(多系统衰竭型两类);Shin等^[7]对韩国32例SFTS患者研究显示,入组患者PLT和WBC计数均下降,其中普通组和危重组患者PLT中位数分别为 $47.5 \times 10^9/L$ 和 $34 \times 10^9/L$,差异有统计学意义($P = 0.054$);Hirofumi等^[8]对日本48例SFTS患者血常规分析显示,入组患者PLT和WBC计数均下降,普通组患者PLT和WBC均值分别为 $71 \times 10^9/L$ 和 $1.77 \times 10^9/L$,危重组患者PLT和WBC均值分别为 $42 \times 10^9/L$ 和 $1.29 \times 10^9/L$,其中两组患者PLT计数差异具有统计学意义($P = 0.004$)。

SFTS患者WBC计数下降通常先于PLT出现。徐哲等^[9]对422例SFTS患者临床资料分析显示,WBC计数一般于患者发病1~3 d内下降,WBC计数下降1~2 d后PLT计数开始下降。柴程良等^[10]对40例SFTS患者分析表明,WBC最低值出现于患者发病后1~14 d(平均5.45 d),PLT最低值出现在1~15 d(平均6.50 d),PLT最低值迟于WBC最低值出现;PLT和WBC计数进行性减少一直持续到发病14~15 d,部分病例在病情好转后仍伴PLT和WBC计数持续下降,且PLT下降持续时间更长。

(二)淋巴细胞、中性粒细胞、单核细胞及嗜酸性粒细胞均显著降低

除WBC总数减低外,SFTSV感染还可引起淋巴细胞、中性粒细胞、单核细胞及嗜酸性粒细胞计数的改变。Deng等^[11]对115例SFTS患者的临床研究表明,88例(76.5%)患者淋巴细胞减少,8例(7.0%)患者出现粒细胞缺乏。鲍舟君等^[12]研究发现,27例SFTS患者治疗前PLT、WBC、中性粒细胞及淋巴细胞均不同程度降低。Peng等^[13]对53例SFTS患者研究显示,与恢复期SFTS患者和健康志愿者相比,急性期SFTS患者单核细胞计数显著降低,推测单核细胞内的病毒复制引起细胞死亡,导致单核细胞亚群耗尽。徐哲等^[9]研究发现,422例患者中398例(94.31%)出现嗜酸性粒细胞减少,93例(22.04%)患者出现贫血。

(三)凝血功能障碍

SFTS患者可出现凝血功能异常,表现为活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)和凝血酶原时间(prothrombin time, PT)延长和纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)水平降低,以及D-二聚体(D-Dimer)升高。一项

422例SFTS病例研究显示^[14],161(38.3%)例患者APTT显著高于正常水平,103例患者TT延长,25例患者PT延长。另一项68例SFTS病例研究中^[15],44例(64.7%)患者出现APTT升高,且PT和TT均值均高于正常范围。鲍舟君等^[16]研究发现,27例SFTS患者治疗前PT、APTT和TT异常患者分别占38.09%、77.78%和85.19%,治疗10 d后,分别占22.22%、14.81%和29.63%,治疗后SFTS患者PT、APTT、TT基本恢复正常,但伴FIB增高;死亡组患者PT、APTT和TT均较治疗前延长,同时伴FIB显著降低。谢许冒等^[17]对164例SFTS患者分析发现,患者APTT和D-Dimer水平均显著升高,死亡组患者显著高于康复组($P < 0.01$);提示SFTS患者APTT、PT、TT、FIB和D-Dimer水平均受到影响。

PLT、APTT和D-Dimer等凝血功能参数为SFTS动态监测及预后判断的敏感性指标。一项SFTS重症及死亡危险因素分析^[18]显示,对SFTS进行多因素分析表明,PLT计数 ≤ 40 ml和APTT ≥ 66 s为重症SFTS患者危险因素;对重症SFTS患者进行单因素分析表明,APTT延长可增加死亡风险。另一项研究^[19]也得到相似结论,认为PLT、APTT和D-Dimer均为影响SFTS预后的危险因素。

SFTS患者凝血功能异常可能与多种因素有关^[15, 17, 20]:首先,研究发现SFTS患者APTT、PT、TT和PLT计数呈显著负相关,SFTS患者PLT下降导致凝血物质消耗,APTT、PT和TT显著延长;同时SFTSV感染严重还可造成机体血管内皮细胞损伤,内皮下胶原纤维暴露,促使PLT聚集和XII因子激活,启动内源性凝血系统,造成凝血物质消耗过多;另外,随着PT延长,FIB消耗增多,进一步导致凝血时间延长;而随着患者病情好转,PLT计数增加,感染得到控制,FIB消耗逐渐减少,各项凝血功能指标亦逐渐恢复正常。

二、SFTS细胞免疫损伤

(一) T淋巴细胞亚群、NK细胞及B细胞均受到不同程度影响

SFTSV感染可引起以T淋巴细胞、CD4⁺ T细胞、CD8⁺ T细胞及NK细胞为主的淋巴细胞亚群变化,SFTS患者有明显的细胞免疫损伤,且损伤程度与病情轻重、临床分期有关,急性期及危重型SFTS患者免疫损伤严重。

1. SFTSV感染可导致T淋巴细胞计数和比例降低:Sun等^[21]研究显示,SFTS患者较健康志愿者T淋巴细胞比例显著降低,分别为60.7%和73.3%;其中SFTS危重患者与普通型患者T淋巴细胞比例差异具有统计学意义,分别为56.3%和61.9%($P < 0.05$);死亡组患者T淋巴细胞比例更低(为45.2%)。刘艳芳等^[22]研究发现SFTS不同阶段均出现T淋巴细胞比例降低,其中急性期和恢复期T淋巴细胞比例分别为53.34%和63.08%,差异有统计学意义($P < 0.001$)。

韩亚萍等^[23]研究显示SFTS死亡组患者T淋巴细胞计数显著减少,与健康对照组差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2. $CD4^+$ T淋巴细胞比例及计数减少在SFTS患者中较为常见:孙立平等^[24]研究显示, SFTS患者 $CD4^+$ T细胞比例为33.2%,显著低于健康对照组(38.6%);且 $CD4^+$ T细胞比例变化与临床分期和严重程度有关,急性期和恢复期 $CD4^+$ T细胞比例分别为27.6%和34.2%, SFTS普通患者、危重患者和死亡患者的 $CD4^+$ T细胞比例分别为33.6%、30.0%和23.0%,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。韩亚萍等^[23]研究发现, SFTS痊愈组患者 $CD4^+$ T细胞在发病第5天和第7天表达水平显著降低,病程第9天开始逐渐恢复,至第11天基本恢复正常水平;死亡组患者 $CD4^+$ T细胞计数始终呈显著减少状态。姚艳珍等^[25]研究显示, SFTS患者 $CD4^+$ T细胞与WBC计数变化相关, $CD4^+$ T细胞在病毒感染早期呈下降趋势,较WBC下降更为明显。

3. SFTSV感染还可导致T淋巴细胞亚群中 $CD8^+$ T细胞计数升高,并导致 $CD4^+/CD8^+$ 倒置:刘艳芳等^[22]发现SFTSV感染可显著降低 $CD4^+$ T细胞,升高 $CD8^+$ T细胞,并导致 $CD4^+/CD8^+$ 倒置,引起严重的细胞免疫损伤。但也有研究显示^[24],与健康志愿者相比, SFTS患者 $CD8^+$ T细胞和 $CD4^+/CD8^+$ 无统计学差异($P = 0.584, 0.392$)。

4. 除T淋巴细胞亚群外, SFTS患者还存在NK细胞和B细胞变化: SFTS患者与健康志愿者外周血淋巴细胞亚群活性的对比显示^[21],与健康志愿者相比, SFTS患者NK细胞比例显著升高;与SFTS恢复期和普通型患者相比,急性期SFTS和危重患者NK细胞水平更高。韩亚萍等^[23]研究显示, SFTS痊愈组患者在感染早期NK细胞显著升高,发病第9天开始各项指标逐渐恢复; SFTS死亡组则表现为NK细胞持续升高。姚艳珍等^[25]研究显示, NK细胞与WBC计数呈负相关,可能因NK细胞出现一定的反应性增高,起到抗病毒作用。此外, Liu等^[26]研究发现, SFTS患者预后不良组患者的B细胞百分比显著高于恢复组($P < 0.01$),提示体液免疫在患者病情严重时可被激活,产生抗体并增强吞噬功能。

5. SFTSF感染机体后可引起细胞免疫过度活化,导致T细胞亚群数量变化。易小玲^[27]研究证实, SFTSV感染导致机体调节性T细胞强烈应答, $CD4^+$ T细胞显著下降,最终造成细胞免疫功能损伤。韩亚萍等^[23]研究显示,痊愈组SFTS患者急性期 $CD4^+$ T细胞计数减少和 $CD8^+$ T细胞计数增加,恢复期逐渐恢复正常,显示疾病早期机体内 $CD4^+$ T细胞活化后耗竭以及激活 $CD8^+$ T细胞清除病毒的过程,此免疫应答利于患者的临床康复;死亡组SFTS患者 $CD4^+$ T和 $CD8^+$ T细胞均存在过度活化和耗竭,使机体产生严重的多器官免疫损伤。孙立平^[24]研究推测, SFTS患者细胞免疫功能削弱, NK细胞在对抗SFTSV感染中发挥主要作用,但SFTS

恢复期,细胞免疫指标水平显著回升, NK细胞下降,提示SFTSV感染引起暂时性细胞免疫抑制,可能与免疫系统攻击细胞导致其耗竭有关,随着病情好转细胞免疫功能可逐渐恢复。

异常免疫反应可能是导致SFTS患者器官、组织免疫损伤的因素之一。Deng等^[28]研究证实, SFTSV主要通过刺激Th1细胞使机体产生免疫反应以对抗病毒侵袭。T淋巴细胞数量下降提示机体内参与细胞免疫反应的活性细胞不足,细胞免疫功能低下;而 $CD4^+$ T细胞减少,免疫系统功能抑制加剧,可能是SFTS病情加重的原因; NK细胞是固有免疫的重要组成部分,被证实参与机体早期抗病毒反应^[29]。一项对SFTS患者T淋巴细胞表面活化因子研究显示^[30],在SFTS病程中,淋巴细胞表面CD69等活化标志高表达时,患者临床症状亦进行性加重,随着T细胞早期活化标志CD69水平逐渐恢复正常,外周血中WBC和PLT计数也逐渐回升;提示正常情况下, T细胞及其亚群数量相对稳定,产生适度的免疫应答,但SFTSV侵入后,免疫应答平衡被打破,导致T细胞亚群表达异常及比例失调,器官及组织免疫受损。

(二) SFTS患者骨髓象改变

1. SFTS引起外周血细胞减少的机制尚不明确,感染所致骨髓抑制为目前研究重点之一。一项28例SFTS患者骨髓象研究显示^[31],其中23例患者骨髓有核细胞增生减低或增生极度减低,多数患者粒、红、巨核三系造血细胞增生减低;粒细胞比例相对增高,24例患者存在粒系细胞成熟障碍;红系细胞降低或显著降低;巨核细胞数量大多偏少或正常,巨核细胞产PLT功能均较差;淋巴细胞比例以正常或增高为主,部分患者涂片可见或偶见I型异型淋巴细胞,25例患者可见巨噬细胞,22例患者伴有噬血现象;该研究认为, SFTS患者WBC计数下降可能是粒系增生减低、细胞成熟障碍和巨噬细胞吞噬粒细胞共同作用的结果,而PLT减少与巨核细胞再生不良及巨噬细胞吞噬作用有关。另一项研究^[32]对13例SFTS患者的血象、骨髓象进行分析,发现大部分病例(9/13)存在骨髓增生减低,增生减低者造血细胞受到抑制;7例患者骨髓中出现噬血细胞;同时患者血清中出现大量增高的炎症性趋化因子,提示患者体内过度强烈的免疫应答对骨髓有一定抑制。与上述结果不同,另一项对比了SFTS患者、急性再生障碍性贫血患者及健康志愿者的骨髓标本的研究显示^[33], SFTS患者与志愿者骨髓性质相似,与急性再生障碍性贫血患者骨髓特点明显不同,说明SFTS患者骨髓再生能力正常,故推测SFTS患者WBC和PLT下降与骨髓性质改变无关,而SFTSV感染引起外周器官损伤和循环中抗-PLT出现可能是外周血细胞改变的主要原因。

2. SFTS继发噬血细胞综合征(hemophagocytic

lymphohistiocytosis, HLH)也是SFTS患者血液系统改变的原因之一。HLH是由多种原因引起的单核-巨噬细胞系统失控性激活增生,分泌大量炎症因子导致机体处于炎症状态,并伴有噬血现象的一组临床综合征,主要表现为发热及肝脾淋巴结肿大等,可引起全血细胞减少,以病毒感染导致继发性HLH多见^[34-35]。李世波等^[36]对32例SFTS患者进行骨髓穿刺发现,其中25例患者符合继发HLH诊断,有噬血现象者占78.1%,噬血特点以巨噬细胞吞噬红细胞和PLT最常见(60%),同时还可看到巨噬细胞吞噬PLT或粒细胞;夏云金等^[37]在12例SFTS患者骨髓细胞学检查中发现骨髓增生活跃,并伴有巨核细胞成熟障碍,噬血组织细胞吞噬红细胞、WBC和PLT。王青等^[38]等在6例SFTS患者的骨髓细胞涂片中观察到吞噬型组织细胞吞噬成熟红细胞、PLT及粒细胞等造血细胞现象。尽管SFTSV感染继发HLH多以散发为主,但Kim等^[39]认为,噬血现象可能是SFTS患者普遍存在的骨髓特点,HLH为引起SFTS患者WBC和PLT计数急剧下降的重要原因。

三、小结

目前SFTS致病机制尚不清楚,患者血液系统动态变化与病毒复制和免疫细胞的变化趋势一致,提示病毒复制和宿主免疫反应可能在SFTS病情发展变化中发挥重要作用^[40-41]。SFTS患者血液系统及免疫系统的动态变化,还与病情轻重、临床分期密切相关。因SFTS为新发传染病,发病机制和早期诊断等尚存在争议;进一步探讨其病理机制和临床转归等对疾病及时防治有重要意义。

参 考 文 献

- 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.
- 徐小雯,姜梅,刘靖宇.发热伴血小板减少综合征21例死亡病例分析[J]. *传染病信息*,2016,29(1):41-43.
- 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*,2010,206(7):1095-1102.
- Cui N, Bao XL, Yang ZD, et al. Clinical progression and predictors of death in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome in China[J]. *J Clin Virol*,2014,59(1):12-17.
- 张文丽,宋蕊,沈毅,等.发热伴血小板减少综合征多脏器损伤的临床研究[J]. *传染病信息*,2015,28(4):234-237.
- 叶继斌,胡传松,陈远山,等.发热伴血小板减少综合征临床观察-附22例病例分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2012,6(3):249-250.
- 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.
- Hirofumi K, Takuya Y, Tomoe S, et al. Epidemiological and clinical features of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan, 2013-2014[J]. *PLoS One*,2016,11(1):e0165207.
- 徐哲,崔宁,陈威巍,等.422例发热伴血小板减少综合征临床特点分析[J]. *传染病信息*,2015,28(1):28-32.
- 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.
- Deng BC, Zhou B, Zhang SJ, 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.
- 鲍舟君,陈冬冬,徐岳军,等.舟山海岛严重发热伴血小板减少综合征血常规及凝血功能分析[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*,2014,28(6):472-475.
- Peng C, Wang H, Zhang WJ, 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.
- 马勇,杨振东.422例发热伴血小板减少综合征主要实验室检测结果的特征分析[J]. *中国伤残医学*,2014,22(17):142-143.
- 周麟玲,刘博,常爱娜,等.新型布尼亚病毒感染68例临床特征及预后分析[J]. *中华传染病杂志*,2015,33(2):75-78.
- 鲍舟君,陈冬冬,徐岳军,等.舟山海岛严重发热伴血小板减少综合征血常规及凝血功能分析[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*,2014,28(6):472-475.
- 谢许冒,张利娟,刘芬,等.发热伴血小板减少综合征临床特征与预后影响因素分析[J]. *中华传染病杂志*,2017,35(1):31-34.
- 邓宝成.发热伴血小板减少综合征临床特征,重症和死亡相关危险因素及细胞因子和趋化因子表达的研究[D]. 辽宁:中国医科大学,2013.
- 蒋舒玉,吕菁君,魏洁,等.新型布尼亚病毒感染致发热伴血小板减少综合征预后相关性分析[J]. *中华急诊医学杂志*,2015,24(4):380-385.
- 赵海燕,孙静,严晓敏,等.发热伴血小板减少综合征患者的临床特点及死亡相关危险因素分析[J]. *中华传染病杂志*,2016,34(1):15-18.
- Sun L, Hu Y, Niyonsaba A, et al. Detection and evaluation of immunofunction of patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. *Clin Exp Med*,2014,14(4):389-395.
- 刘艳芳.发热伴血小板减少综合征患者急性期及恢复期细胞免疫功能的初步研究[D]. 四川:华中科技大学,2013.
- 韩亚萍,周东辉,翁亚丽,等.发热伴血小板减少综合征患者外周血淋巴细胞亚群变化特点[J]. *中华检验医学杂志*,2012,35(9):826-833.
- 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]. 四川:华中科技大学,2013.
- 姚燕珍,鲍舟君,李世波.舟山海岛严重发热伴血小板减少综合征淋巴细胞亚群及CD25表达特征动态分析[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*,2014,34(5):359-363.
- Liu JW, Wang L, Feng ZL, et al. Dynamic changes of laboratory parameters and peripheral blood lymphocyte subsets in severe fever with thrombocytopenia syndrome patients[J]. *Int J Infect Dis*,2017,58:45-51.
- 易小玲.发热伴血小板减少综合征发病机制的初步研究[D]. 四川:华中科技大学,2015.
- Deng BC, Zhang SJ, Geng YZ, et al. Cytokine and chemokine levels in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome virus[J]. *PLoS One*,2012,7(7):e41365.

- [29] Lee SH, Miyagi T, Biron CA. Keeping NK cells in highly regulated antiviral warfare[J]. Trends Immunol, 2007, 28(6):252-259.
- [30] 韩亚平, 李军, 张永祥, 等. T淋巴细胞活化在严重发热伴血小板减少综合征疾病发展中的作用[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2013, 29(6):637-641.
- [31] 方汉波, 李世波, 庄晓玲, 等. 发热伴血小板减少综合征28例骨髓象特征分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2016, 9(3):260-264.
- [32] 孙荣同, 高胜海, 李彬彬, 等. 发热伴血小板减少综合征的血象及骨髓象分析[J]. 检验医学, 2014, 29(7):738-740.
- [33] Xing QT, Chen FZ, Song XG, et al. A study of cytological changes in the bone marrow of patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e83020.
- [34] 张滔, 陈建行, 熊梅. 噬血细胞综合征研究进展[J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(23):1938-1941.
- [35] Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Annu Rev Med, 2012, 63:233-246.
- [36] 李世波, 王秋景, 方汉波, 等. 新布尼亚病毒感染继发噬血细胞综合征患者的临床及预后分析[J]. 浙江医学, 2016, 38(24):1993-1996.
- [37] 夏云金, 龙志国, 刘瑜, 等. 新型布尼亚病毒感染相关噬血细胞综合征12例临床分析[J]. 临床内科杂志, 2013, 30(7):487-488.
- [38] 王青, 李伯利, 陈葆国, 等. 发热伴血小板减少综合征六例患者骨髓形态学特点及其临床意义[J]. 中华传染病杂志, 2015, 33(5):266-270.
- [39] Kim NH, Kim KH, Lee SJ, et al. Bone marrow findings in severe fever with thrombocytopenia syndrome: prominent haemophagocytosis and its implication in haemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. J Clin Pathol, 2016, 69(6):537-541.
- [40] Weng YL, Chen N, Han YP, et al. Clinical and laboratory characteristics of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Chinese patients[J]. Braz J Infect Dis, 2014, 18(1):88-91.
- [41] 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.
- (收稿日期: 2018-04-25)
(本文编辑: 孙荣华)

孙娜, 陈志海. 发热伴血小板减少综合征患者的血液及免疫系统损伤[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018, 12(6):538-542.