



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.04.003

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.04.003

· 综述与讲座 ·

# 发热伴血小板减少综合征流行现状及诊疗新进展

彭真 尚佳

**[摘要]** 发热伴血小板减少综合征(SFTS)是一种传染性人畜共患病,属于出血热的一种,由布尼亚病毒科的一种新型白蛉病毒 SFTS 病毒(SFTSV)引起。出血热的主要症状是发热、血小板减少、白细胞减少和胃肠道异常。有时在非常严重的情况下,也可能发生全身器官衰竭,SFTS 患者的平均死亡率接近 10%。SFTS 发病机制尚未完全明确,目前仍无针对该病毒的治疗方法。保护自己不受感染最简单的方法是避免被蜱虫叮咬。目前,该疾病已经演变成为世界各国人类的严重健康问题。收集 SFTS 的流行病学资料,了解 SFTS 的疾病特点和诊疗进展,以帮助应对这种疾病。本综述将从流行病学史、发病机制、临床表现、诊断及鉴别诊断和治疗最新策略展开逐一阐述。

**[关键词]** 发热伴血小板减少综合征; 布尼亚病毒; 人畜共患病; 流行现状; 诊疗进展

**[中图分类号]** R512.99

**[文献标识码]** A

发热伴血小板减少综合征(SFTS)是一种急性发热性疾病,SFTS 病毒(SFTSV)通过蜱叮咬传播给人类,主要是由长角血蜱、龟甲钝齿螨、日本硬蜱和微裂头蜱叮咬,也有人际传播的报告。自中国首次报告了 1 例 SFTS 患者以来,患者数量也在不断增加。除了与 SFTSV 相关的健康问题不断增加这一事实外,人类 SFTS 的发病机制尚未完全明确,目前仍没有针对该病毒的治疗方法。保护自己不受感染的最简单方法是避免被蜱虫叮咬。因此,该疾病已经演变成为包括中国在内的世界各国人类的严重健康问题。为了控制疾病传播,我们仍需要不断更新对 SFTS 的认知,控制传染源、切断传播途径、保护易感人群,并重点加快疫苗和新药的研发。

## 一、流行病学

早在 2004 年夏天,山东潍坊有医院发现一些发热患者很特别,其出现高热,血液系统严重损伤,消化道症状明显,甚至进入恢复期仍有严重食欲不振、恶心、呕吐等表现,当时医院组织了上级专家会诊,但仍无法诊断,只能以“无形体病”进行治疗。2009 年 3 月下旬至 7 月中旬,湖北省和河南省农村地区报告了 1 种临床症状为发热、血小板减少、胃肠道症状、白细胞减少、首发病死率高达 30% 的新型传染病。2009 年 6 月,开

展了一项调查,以明确该疾病是由嗜吞噬细胞无形体或是其他病原体引起的。尽管临床症状被认为与人类无形体病相似,但在大多数患者的血液样本中均未检测到细菌 DNA 或针对这种细菌的抗体。相反,从患者血液中分离出了一种新型病毒。2010 年 4 月,国家疾病预防控制中心(CDC)在对无形体阴性的病例标本中检测到新型布尼亚病毒。2010 年 8 月,CDC 专家在 SFTS 患者的血清中分离到病毒,最终确定为新型布尼亚病毒并于 2012 年在新英格兰医学杂志上向全球报告了这类新型传染病<sup>[1]</sup>。该文从流行病学、临床和实验室检查结果以及包括病毒分离、病毒 RNA 检测、分子和血清学分析在内的若干证据,将这类疾病称作 SFTS,是由一种新发现的布尼亚病毒引起。

基于上述工作,中华人民共和国卫生部颁布了《发热伴血小板减少综合征防治指南(2010 版)》<sup>[2]</sup>,用于指导各级医疗机构开展 SFTS 的诊断和治疗,及时报告病例并做好个人防护工作,指导各级疾病预防控制中心开展流行病学调查、实验室检测和疫情防控工作及做好预防该病的公众健康教育工作。

目前韩国<sup>[3]</sup>、日本<sup>[4]</sup>均有 SFTS 病例记录。东亚国家 SFTS 患者数量每年均增加;不过大部分病例仍在中国,主要分布在河南、山东、安徽、湖北、辽宁、浙江和江苏省,这 7 个省份涵盖了我国 99.3% 的报告病例。其中河南省病例报告数量居首位(46.4%,4 132/8 899),其次为山东省(44.8%,3 990/8 899)、安徽省(25.6%,2 274/8 899)和湖北省(20.9%,1 856/8 899),大多数

病例来自山区或丘陵地区,有明显地域特点。河南省 97.6% (2 714/2 781) 的报告病例来自信阳市,而信阳市 88.9% (2 414/2 714) 的报告病例来自于本市的光山县、商城县、浉河区、平桥区和新县。山东省 86.3% (2 731/3 164) 的病例集中在烟台 (24.9%, 679/2731)、威海 (16.3%, 446/2 731)、泰安 (12.5%, 340/2 731)、济南 (11.1%, 303/2 731)、潍坊 (8.8%, 239/2 731)、临沂 (7.5%, 206/2 731)、青岛 (5.3%, 145/2 731)<sup>[5]</sup>。韩国<sup>[6]</sup>和日本<sup>[7]</sup>的回顾性研究也发现大部分病例在发病前去过丘陵和林地,丘陵地区是主要的疾病流行地区。

在 2011~2012 年期间,中国报告了大约 2 047 例 SFTS 病例,包括来自中国东部和中部地区 206 个县市的 129 例死亡病例,死亡率约 10%<sup>[8]</sup>;2012 年韩国也发现了死亡病例<sup>[3]</sup>;2013 年 4 月,日本也报告了 11 例 SFTS 病例,其中 7 例死亡<sup>[9]</sup>。由于缺乏有效的治疗方法,目前患者主要采用保守治疗策略。因此,该病的死亡率仍然很高<sup>[6,10]</sup>。

## 二、发病机制

引起 SFTS 的病毒 SFTSV 为单股负链 RNA,在遗传学上属于白蛉病毒属,该组病毒没有非结构蛋白(NSs),蜱是其常见的节肢动物载体<sup>[11]</sup>。SFTSV 颗粒直径为 80~120 nm,有 L、M 和 S 基因组片段。L 段编码依赖于病毒 RNA 的 RNA 聚合酶(RdRp)的 2 084 个氨基酸,触发病毒 RNA 的复制和转录。M 段编码糖蛋白 Gn 和 Gc 前体的 1 073 个氨基酸,这些糖蛋白负责病毒颗粒的形成,使其附着在靶细胞上。最后,S 段通过双叉转录方式编码核衣壳蛋白(N)和 NSs。

SFTSV 的致病机制尚不清楚,炎症细胞因子在病毒性疾病的发病机制中发挥重要作用<sup>[12-13]</sup>。根据布尼亚病毒的致病性推测,SFTSV 阻止了宿主的免疫应答,通过扰乱患者的健康状况抑制免疫功能,有利于继发感染的增加,表现为病毒的剧烈复制和多器官衰竭。免疫调节功能是由自然杀伤细胞通过产生各种细胞因子来实现的,自然杀伤细胞数量主要在 SFTSV 急性期和严重感染期增加<sup>[14]</sup>。

不平衡的细胞因子有 3 种不同的模式<sup>[12]</sup>。首先,白细胞介素(IL)-1RA、IL-6、IL-10、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、单核细胞趋化蛋白(MCP)-1 在严重 SFTS 患者中较为丰富,严重 SFTS 患者和恢复期幸存者中 IL-1 $\beta$ 、IL-8 和巨噬细胞炎症蛋白 1 $\alpha$  和 1 $\beta$  水平升高。这些细胞因子水平的变化与血清中病毒载量有关,在 SFTS 发病中起重要作用。此外,细胞因子与临床特征有关。如 MCP-1 可引起进行性肾衰竭、肝脏炎症和纤维化<sup>[15-16]</sup>;IL-8 参与进行性肾衰竭,增加血管通透

性<sup>[17]</sup>。此外,SFTS 出血热症状是由肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  引起的,TNF- $\alpha$  导致血管舒张,内皮细胞通透性增加<sup>[18]</sup>。血小板减少症是由脾脏巨噬细胞吞噬 SFTSV 附着的血小板,这种脾脏清除结合病毒的血小板在 SFTS 患者血小板减少症的发病中具有重要作用。SFTSV 在体内各种类型的细胞中复制。其中,受感染的单核细胞避免凋亡,几乎保持完整,因此,SFTSV 可以通过他们从淋巴引流进入血液循环,引起病毒血症。

## 三、临床表现

SFTS 的潜伏期为 5~14 天,受病毒载量或感染门户的影响<sup>[19]</sup>。蜱虫咬痕通常不会出现焦痂(和恙虫病鉴别),多数患者有发热、胃肠道表现(如恶心、呕吐、腹痛、腹泻)和神经系统症状(如精神状态改变)。大多数 SFTS 患者的实验室检查结果为血小板减少(大部分  $30 \sim 60 \times 10^9/L$ ,重症患者更低)和白细胞减少( $1 \sim 3 \times 10^9/L$ ),伴 ALT、AST 和碱性磷酸酶(ALP)水平升高和急性肾损伤。此外,乳酸脱氢酶(LDH)和铁蛋白水平也升高,活化部分凝血活酶时间(APTT)延长,蛋白尿伴或不伴血尿。胸部 X 线片检查结果可以表现为心脏肿大,伴或不伴心包积液和伴毛玻璃影的斑片状实变,这有助于 SFTS 与恙虫病的早期鉴别,后者在胸部 X 线片上以间质性肺炎为特征。

严重 SFTS 患者多在发病 2 周内死于多器官功能衰竭(MOF),包括发病第 2 周发生急性肾损伤、心肌炎、心律失常和脑膜脑炎<sup>[20]</sup>。从发病到死亡的平均时间为 9 天<sup>[21]</sup>。大部分文献报道 SFTS 的病死率为 6%~21%。不良预后因素包括高龄、精神状态改变、血清 LDH 和 AST 水平升高、APTT 延长、血清病毒 RNA 载量高<sup>[22]</sup>。其中,有报道称病毒 RNA 载量与细胞因子、LDH、AST、血尿素氮(BUN)水平相似,可为 SFTS 患者的治疗方案或预后提供相关信息<sup>[23]</sup>。SFTS 患者继发细菌或真菌感染也有报道,如观察到白细胞增多,应考虑继发感染的可能性。Bae 等<sup>[24]</sup>报道 36% (16/45) 的 SFTS 患者入住重症监护病房(ICU),56% 患者在中位时间 8 天内出现侵袭性肺曲霉病(IPA)。此外,伴有 IPA 的 SFTS 患者死亡率高于无 IPA 患者<sup>[25]</sup>。

## 四、诊断及鉴别诊断

SFTS 是一种隐匿性较强的疾病,传染病相关专业的临床医生对该病的诊断率较高,有时需要进行多项检查来与出血热、肾综合征、登革热、血小板减少症、伤寒、钩端螺旋体病及人无形体病相鉴别。若患者在流行地区(如中国中东部、韩国农村地区和日本南部)有蜱叮咬史,则应怀疑该病。

SFTSV 感染的早期诊断对患者生存至关重要。SFTS 的临床表现如发热、血小板计数低和白细胞计数低是非特异性的,其他蜱传疾病如恙虫病和无形体病也会引发类似症状<sup>[20,26]</sup>。因此,明确诊断需要借助实验室检查。

SFTSV 感染性疾病的详细确诊需要从患者各种样本中分离出 SFTSV,以及从患者的血液或血清中检测 SFTSV 的 RNA 或抗体。病毒的分离是 SFTSV 感染的充分证据,但用于实验室诊断的病毒分离目前很难应用于临床,因为该操作需在生物安全级别 3 级(BSL 3)的实验室进行,大约需 2~5 天,一般科研用途较多。

目前,针对 SFTSV 的快速检测已经开发出逆转录-交叉引物恒温扩增技术(RTCPA)结合垂直流可视化检测的快速检测方法,该方法简便、不需要仪器,适用于即时检测<sup>[27]</sup>。

逆转录实时荧光定量聚合酶链式反应(RT real-time PCR)检测患者发病第 1 周血清中的病毒 RNA 是一种高度敏感和特异地诊断 SFTS 的实验室诊断工具<sup>[28]</sup>。由于 SFTSV 患者之间存在相当大的遗传差异,Huang 等<sup>[29]</sup>开发符合中国人的 SFTSV 核苷酸序列的逆转录-环介导等温扩增(RT-LAMP)技术,以 99% 的敏感度和 100% 的特异度快速鉴别新的布尼亚病毒。

间接免疫荧光技术(IFA)或酶联免疫吸附试验(ELISA)可在发病 7 天后检测血清中病毒特异性免疫球蛋白(Ig)M 和 IgG,不适用于早期诊断,IgM 抗体阳性、IgG 抗体的血清转化或恢复期滴度较急性期至少增加 4 倍可诊断为新发感染<sup>[30]</sup>。

## 五、治疗

### 1. 抗病毒治疗

尽管需要进一步的研究来开发 SFTS 的特异性治疗方法,但这一领域已经取得了相当大的研究进展。抗病毒药物(包括利巴韦林、Favipiravir、六氯苯、钙通道阻滞剂、2-氟-2-脱氧胞苷、咖啡酸、阿莫地喹和干扰素等)对 SFTSV 的抑制效力均有文献报道。

(1)利巴韦林:该药疗效有一定争议,且有致贫血这个血液系统的不良反应,并不常规推荐,一般在联合治疗方案中使用。Li 等<sup>[31]</sup>对 2011 年 4 月~2017 年 10 月诊断为 SFTS 的 2 096 例患者进行了一项前瞻性观察研究,发现低病毒载量( $<1 \times 10^6$  copies/ml)患者接受利巴韦林治疗时,病死率从 6.25% 下降至 1.16%。然而在使用利巴韦林治疗的病毒载量  $>1 \times 10^6$  copies/ml 的患者中,没有观察到相同的效果。因此,作者建议应尽快使用利巴韦林来对抗 SFTSV 感染。

(2)Favipiravir:Favipiravir(T-705)是日本开发的一种吡嗪衍生物和抗病毒药物,具有广泛的抗病毒效

果,最近的几项动物实验和体外细胞实验均报道了 favipiravir 对 SFTS 的抗病毒作用<sup>[32]</sup>。2021 年的一项非随机的、非受控的、单臂的研究报道了 favipiravir 在人体实验中的有效性和安全性<sup>[33]</sup>,不过还需要进一步的随机临床试验证实。

(3)钙离子拮抗剂(CCBs):该药是临床常用降压药,在近几年被发现具有抗病毒作用,回顾性临床资料显示 CCBs 在体外和体内均对 SFTSV 的复制有显著作用<sup>[34]</sup>。该研究的体外试验发现,盐酸贝尼地平或硝苯地平可通过降低病毒诱导的  $\text{Ca}^{2+}$  内流抑制 SFTSV 复制。进一步在 C57BL/6 小鼠和人源化小鼠模型中分析这两种钙离子拮抗剂的抗病毒作用,发现其对入源化小鼠模型具有降低病毒载量、增加血小板计数、降低病死率的治疗效果。后期可考虑以前瞻性的方式评估 CCBs 在 SFTS 中的抗病毒疗效。对于临床使用,需仔细考虑对患者的风险收益价值,因为过量使用 CCBs 发生不良反应的风险较高,如水肿、肝损害和死亡。用于小鼠体内研究的剂量( $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )远远高于一般用于人类的剂量( $0.2 \sim 1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )。尽管如此,这些研究结果均表明 CCBs 对 SFTS 患者有潜在的治疗效果。

### 2. 免疫治疗

(1)糖皮质激素:严重的 SFTS 可导致病情迅速恶化,患者易死于 MOF、大出血和败血性休克。这个致病过程的关键是细胞因子风暴。考虑到 SFTS 的发病机制,临床医生认为类固醇是抑制严重 SFTS 患者免疫系统的一种治疗选择。Kim 等<sup>[35]</sup>报道了韩国 2 例类固醇联合静脉注射免疫球蛋白(IVIG)成功治疗 SFTS 的病例。Nakamura 等<sup>[36]</sup>报道了日本 3 例 SFTS 合并脑病患者使用类固醇治疗有效。糖皮质激素治疗可能会增加患者继发感染的机会,尤其是真菌感染,因为 SFTS 患者本身就可能继发真菌感染,且有证据证实,继发真菌感染的 SFTS 患者病情较重,死亡率高。基于这种情况,我们并不推荐糖皮质激素作为 SFTS 的常规治疗药物,尤其是症状出现后 5 天内以及病情轻的患者<sup>[37]</sup>。

(2)IVIG:IVIG 通过触发补体激活、病毒中和、抗体依赖性细胞毒性和调理作用,在各种病毒性疾病的 治疗中发挥重要作用。基于 SFTS 发病机制中免疫抑制及炎症因子紊乱机制,我们认为 IVIG 有助于减少 SFTS 患者病毒载量,抑制 SFTSV 传播,并有效抑制细胞因子风暴。但目前仅有少量在严重 SFTS 患者中应用 IVIG 成功的病例报道,IVIG 在 SFTS 患者中的作用机制尚未完全明确,还需要临床数据进一步证实。

(3)血浆置换:基于 SFTS 细胞因子风暴的发病机制,血浆置换可能是去除细胞因子的一种可能的拯救

疗法。韩国学者对这种疗法研究较多,他们发表了多篇病例报道来说明该疗法的有效性,在重症新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)中我们也有采用血浆置换及血液滤过治疗的病例报道<sup>[38]</sup>,该病例报道也是基于新冠肺炎发病中炎症因子风暴的参与,且取得了较好的疗效。但血浆置换作为一种标准疗法在 SFTS 治疗中被采用还有待临床试验证实其有效性及安全性,也需要明确 SFTS 患者需要血浆置换治疗的指征。

(4)新型治疗方法:单克隆抗体作为一种新型治疗方法,被认为有希望用于 SFTS 的治疗。但目前对该药物的研究仅在体外动物和细胞实验中开展,若想在临床应用,可能还需要很长一段时间。

综上所述,在过去十几年里,各国对 SFTSV 进行了识别和诊断,掌握其所致疾病的一些流行病学特征,如该病多发生在东亚国家,且病例数量逐年增加,但其他进展不多。目前,控制 SFTSV 的主要途径是阻止病毒传播及保护易感人群免受蜱叮咬,避免直接接触感染,疫苗和药物等新疗法是未来研究的主要领域。

## 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] 中华人民共和国卫生部. 发热伴血小板减少综合征防治指南(2010版)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2011, 4(4):193-194.
- [3] Kim KH, Yi J, Kim G, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2012[J]. *Emerg Infect Dis*, 2013, 19(11):1892-1894.
- [4] 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.
- [5] 李佳宸,王玉娜,赵静,等. 发热伴血小板减少综合征流行病学研究进展[J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(12):2226-2233.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Li Y, Zhou H, Mu D, et al. Epidemiological analysis on severe fever with thrombocytopenia syndrome under the national surveillance data from 2011 to 2014, China[J]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2015, 36(6):598-602.
- [9] Sharma D, Kamthania M. A new emerging pandemic of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) [J]. *Virusdisease*, 2021, 32(2):1-8.
- [10] Sun J, Lu L, Wu H, et al. The changing epidemiological characteristics of severe fever with thrombocytopenia syndrome in China, 2011-2016[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):9236.
- [11] Palacios G, Savji N, Travassos da Rosa A, et al. Characterization of the Uukuniemi virus group (Phlebovirus; Bunyaviridae): evidence for seven distinct species[J]. *J Virol*, 2013, 87(6):3187-3195.
- [12] Sun Y, Jin C, Zhan F, et al. Host cytokine storm is associated with disease severity of severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. *J Infect Dis*, 2012, 206(7):1085-1094.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Zoja C, Garcia PB, Remuzzi G. The role of chemokines in progressive renal disease[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2009, 14:1815-1822.
- [16] Wasmuth HE, Tacke F, Trautwein C. Chemokines in liver inflammation

- and fibrosis[J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30(3):215-225.
- [17] Petreaca ML, Yao M, Liu Y, et al. Transactivation of vascular endothelial growth factor receptor-2 by interleukin-8 (IL-8/CXCL8) is required for IL-8/CXCL8-induced endothelial permeability[J]. *Mol Biol Cell*, 2007, 18(12):5014-5023.
- [18] Seynhaeve AL, Vermeulen CE, Eggermont AM, et al. Cytokines and vascular permeability: an in vitro study on human endothelial cells in relation to tumor necrosis factor- $\alpha$ -primed peripheral blood mononuclear cells[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2006, 44(1):157-169.
- [19] Seo JW, Kim D, Yun N, et al. Clinical Update of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome[J]. *Viruses*, 2021, 13(7):1213.
- [20] Miyamoto S, Ito T, Terada S, et al. Fulminant myocarditis associated with severe fever with thrombocytopenia syndrome: a case report[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1):266.
- [21] Ding F, Zhang W, Wang L, et al. Epidemiologic features of severe fever with thrombocytopenia syndrome in China, 2011-2012[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(11):1682-1683.
- [22] Kato H, Yamagishi T, Shimada T, et al. Epidemiological and Clinical Features of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan, 2013-2014[J]. *PLoS One*, 2016, 11(10):e0165207.
- [23] Hwang J, Kang JG, Oh SS, et al. Molecular detection of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV) in feral cats from Seoul, Korea[J]. *Ticks Tick Borne Dis*, 2017, 8(1):9-12.
- [24] Bae S, Hwang HJ, Kim MY, et al. Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients With Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(7):1491-1494.
- [25] 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.
- [26] Kim MC, Chong YP, Lee SO, et al. Differentiation of Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome From Scrub Typhus[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66(10):1621-1624.
- [27] Cui L, Ge Y, Qi X, et al. Detection of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus by reverse transcription-cross-priming amplification coupled with vertical flow visualization[J]. *J Clin Microbiol*, 2012, 50(12):3881-3885.
- [28] Sun Y, Liang M, Qu J, et al. Early diagnosis of novel SFTS bunyavirus infection by quantitative real-time RT-PCR assay[J]. *J Clin Virol*, 2012, 53(1):48-53.
- [29] Huang XY, Hu XN, Ma H, et al. Detection of new bunyavirus RNA by reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification[J]. *J Clin Microbiol*, 2014, 52(2):531-535.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] Takayama-Ito M, Saijo M. Antiviral Drugs Against Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome Virus Infection[J]. *Front Microbiol*, 2020, 11:150.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Kim UJ, Kim DM, Ahn JH, et al. Successful treatment of rapidly progressing severe fever with thrombocytopenia syndrome with neurological complications using intravenous immunoglobulin and corticosteroid[J]. *Antivir Ther*, 2016, 21(7):637-640.
- [36] Nakamura S, Azuma M, Maruhashi T, et al. Steroid pulse therapy in patients with encephalopathy associated with severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. *J Infect Chemother*, 2018, 24(5):389-392.
- [37] 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.
- [38] 彭真, 宁会彬, 李宽, 等. 人工肝血液净化系统治疗新型冠状病毒肺炎六例的疗效[J]. *中华传染病杂志*, 2020, 38(6):329-332.

(收稿日期:2022-02-14)

(本文编辑:余晓曼)