

专家笔谈

新型布尼亚病毒感染研究进展*

南京医科大学第一附属医院 徐瑞瑞 李军 朱传龙*, 南京 210029

关键词 新型布尼亚病毒; 流行病学; 发病机制; 诊断; 治疗

中图分类号 R511 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20190301

新型布尼亚病毒即发热伴血小板减少综合征布尼亚病毒(sever fever with thrombocytopenia syndrome virus, SFTSV)是近年来被分离鉴定出的新病毒。该病毒感染人体引起的发热伴血小板减少综合征(sever fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS)以发热、血小板和白细胞减少为主要临床表现,多数病例有乏力,消化道症状,肌肉酸痛和淋巴肿大等临床症状。病情危重者可发生休克、呼吸衰竭、弥漫性血管内凝血等多脏器功能衰竭而死亡。SFTS 是一种新发出血热,为急性传染性疾病,SFTS 感染的全国平均死亡率为 5.3%^[1],在部分流行地区该病的病死率高达 30%。由于 SFTS 临床表现无特异性,易误诊,从而延误病情,导致疾病重症化甚至死亡。本文将从流行病学、发病机制、诊断与治疗等几个方面对新布尼亚病毒感染进行概述。

流行病学

2011 年 SFTSV 在我国被首次分离鉴定^[2]。迄今,我国已有多个省份报道了 SFTSV 感染病例。该病毒感染引起的 SFTS 为散发流行,有明显的地区聚集性,多发生在植被茂盛的丘陵地带和农村山区。SFTSV 感染发病的主要高峰期是 5~7 月,9 月是次高峰期,这与农作劳动的季节性具有一致性。人群对 SFTSV 普遍易感,但 SFTS 发病人群多为中老年农民。目前研究普遍认为蜱为 SFTSV 的主要传播媒介^[3~5],也有报道发现螨与牛虻体内携带 SFTSV^[6,7]。现公认的 SFTSV 传播途径为媒介传播,但聚集性疫情的报道提示该病毒亦可通过接触传播^[8,9],通过体液、血性分泌物直接接触以及气溶胶通过呼吸道传播均有报道^[10~12],目前人传人的机制仍需得到系统性的证实。

发病机制

病毒因素 SFTSV 为单股负链 RNA 病毒,其基因组含有大(L)、中(M)、小(S)3 个 RNA 环形片段。S 片段为双义链,编码核衣壳蛋白(nucleoprotein, NP)和一种非结构蛋白(nonstructural protein, NSs)。NP 可以将 SFTSV 的三个 RNA 基因组片段包裹,并与 RdRp 形成核糖核蛋白复合物(ribonucleoprotein complex, RNP),具有保护病毒不被核酸酶以及宿主免疫系统降解的作用,并且在病毒的转录和复制中扮演重要角色。卢静等^[13]对病毒的研究中发现,SFTSV 感染患者的血清中 NP 的蛋白抗原性很强,其特异性抗体可能为 SFTSV 感染产生的主要抗体。NP 与 NSs 可通过抑制 β 干扰素(IFN- β)和细胞核因子 κ B(NF- κ B)信号来抑制宿主细胞的抗病毒免疫反应,从而对宿主免疫逃逸^[14,15]。SFTSV 的 NSs 的 21 和 23 位点上的两个保守氨基酸参与宿主干扰素应答的抑制^[16]。M 片段编码膜蛋白前体(GP),随后经细胞内蛋白酶修饰成 Gn 和 Gc 两个膜蛋白。Gn 和 Gc 能够介导病毒的入侵,其中 Gn 能促进 SFTSV 的早期感染^[8]。He 等^[17]研究发现 SFTSV 基因的同源重组(homologous recombination, HR)主要发生在 M 片段,由于 M 段基因主要编码 Gn 和 Gc 蛋白,这将影响 SFTSV 的毒性以及致病性。SFTSV 基因的重排与部分感染患者的重症化倾向可能存在一定联系,这有待进一步证实。SFTSV 基因的 L 片段编码 RNA 聚合酶,主要主导病毒 RNA 的复制和 mRNA 的合成。

宿主因素 研究发现 SFTSV 感染患者急性期单核细胞数量降低,并且 TNF- α 产生受损^[18],提示 SFTSV 感染会造成先天免疫的破坏。同时 SFTSV 感染亦会引起适应性免疫功能损伤。相关研究发现 CD3⁺ 和 CD4⁺ T 淋巴细胞数量和功能在急性期和重症 SFTSV 感染患者中显著降低^[19]。另一项研究则发现与存活患者相比,在死亡患者中观察到 Th1、

*基金项目:国家自然科学基金(No:81770591);江苏省医学重点人才(No:ZDRCA2016007)

*通信作者:朱传龙, E-mail:zhuchuanlong@jsph.org.cn

Th2 和 Treg 数量减少,但 Th17 细胞数量无明显差异,T 淋巴细胞缺乏和 CD4 T 细胞亚群失衡可能在 SFTS 发病机制中起重要作用^[20]。有报道显示血小板源生长因子 B (platelet-derived growth factor-B, PDGFB) rs1800818 位点的基因多态性与 SFTSV 感染发病风险显著相关^[21],该发现为研究 SFTSV 感染患者普遍血小板降低的发病机理提供了一定的理论依据。亦有研究报道宿主细胞因子 IL-6 和 IL-10 水平与病毒载量、疾病的严重程度呈正相关^[22]。实验观察到 SFTSV 体外感染 Vero 细胞无明显的病变效应,但动物实验中常出现组织损伤,而患者血清中往往能检测到大量的 IL-10 和 RANTES,提示 SFTSV 感染造成的组织损伤可能与过度免疫炎症反应有关而不是病毒直接攻击靶细胞造成。在 SFTSV 感染期间,低至中等水平病毒血症的 SFTS 患者可以通过 RLR 和 TLR 信号传导途径的充分激活来增强 IFN- α 依赖性抗病毒应答从而提高存活率,而高水平病毒血症的 SFTS 患者,这些信号传导途径将过度活化。因此异常诱导的多种炎性细胞因子和趋化因子是一个重要的致死因素^[23]。另一项蛋白质组学研究显示内质网应激触发的未折叠蛋白反应 (UPR) 在 SFTSV 感染中具有潜在作用^[24]。Takaoki 等^[25]首次报道了 SFTSV 感染后皮肤组织中的嗜血现象,认为蜱叮咬区域可能是 SFTSV 复制并引发细胞因子风暴的地方之一。总之,SFTSV 感染的发病机制比较复杂,具体机制仍需进一步探索研究。

诊断和鉴别诊断

SFTSV 感染早期确诊是指导治疗、防止疾病传播和改善预后的关键。Sun 等^[26]研究发现患者从发病到确诊的时间间隔与死亡率相关,因此提高诊断水平对改善患者预后尤为重要。SFTSV 感染的诊断主要依赖流行病学特征,临床症状以及实验室检查,其确诊主要依靠实验室证据。实验室检查如果找到以下证据之一可基本确诊:①患者血清 SFTSV 核酸检测阳性。②血清免疫学检测阳性。③患者血清病毒分离培养阳性。该病要注意与蜱传疾病如莱姆病以及消化系统、血液系统疾病鉴别,尤其部分发生嗜血现象的患者需要排除恶性淋巴瘤、EB 病毒感染等。曾有回顾性研究发现该病被误诊为肾综合征出血热的报道^[27],也有 SFTS 发现早期的疑似病例曾被误诊为无形体病的报告,因此尤其注意与这些临床表现极为相似的疾病鉴别。

治 疗

SFTSV 感染目前没有特效的治疗手段。临床上的治疗策略主要以病原学治疗、对症支持治疗以及并发症治疗等联合治疗为主,同时需要注意根据患者的不同情况进行个体化调整。

病原学治疗 虽然病原学治疗效果有待商榷,但早期的抗病毒治疗仍是需要的。有体外研究表明利巴韦林联合 I 型或者 II 型干扰素可显著降低 SFTSV 的感染,但缺乏体内研究数据,其确切治疗效果仍需进一步证实。Lu 等^[28]进行了一组 634 个样本量研究揭示了接受利巴韦林治疗的患者与未接受的患者相比,贫血和高淀粉酶血症的发生率明显升高。利巴韦林给药对血红蛋白减少和血液淀粉酶增加具有显著影响,但应用利巴韦林治疗 SFTS 并不能改善患者病死率,对住院死亡或非死亡患者的血小板计数、病毒载量亦无影响^[29]。利巴韦林在对预先感染的细胞不能有效抑制病毒的产生,但可以用于 SFTSV 暴露后预防,因此临床上在使用利巴韦林治疗时需酌情考虑。体外动物实验研究发现法匹拉韦能显著改善 SFTSV 感染小鼠的生存率和降低血清中病毒载量^[30],或可成为抗 SFTSV 感染治疗的潜力药物。多西环素是治疗人粒细胞无形体病的首选药物,人粒细胞无形体病临床表现与 SFTSV 感染极为相似,在未确诊病原体前可诊断性使用。

糖皮质激素治疗 糖皮质激素的使用需要慎重考虑。部分患者糖皮质激素使用不当会引起病情加重,延长病程,甚至恶化而死亡。有报道称早期应用地塞米松可抑制 SFTS 患者的免疫功能从而加速病情恶化^[31]。Kitao 等^[32]报道过 2 例 SFTS 合并噬血综合征患者,1 例口服泼尼松联合静脉输注免疫球蛋白治疗后完全康复,另 1 例用甲基泼尼松龙冲击治疗,患者病情仍继续加重最终死亡。刘均艳等^[33]对 56 例 SFTS 患者的临床资料分析,初步显示使用糖皮质激素并不能改善预后,并且增加了霉菌感染的机会。因此建议危重症患者,尤其免疫系统受损严重、合并细菌感染且未使用有效抗菌药物的患者,应尽量避免糖皮质激素的使用。

免疫治疗 SFTSV 感染危重患者均有不同程度的免疫系统损伤,早期使用免疫球蛋白对改善患者预后和降低病死率有一定作用。Li 等^[20]研究发现残存的 CD4 T 细胞群中 Th2 和 Th17 细胞百分比增加导致 Th2/Th1 和 Th17/Treg 比例异常,这些偏倚与 SFTS 的严重程度密切相关,表明早期免疫干预

治疗可改善疾病严重程度。Yamada 等^[23]的研究提出了针对炎症性体液因子治疗严重 SFTS 患者的新策略。由于 SFTSV 感染危重患者多发生细胞因子风暴,该病理改变是推进患者死亡的重要因素,因此针对炎症性体液因子治疗或将是扭转 SFTS 重症患者病情的一个关键突破口。Kim 等^[34]从 SFTSV 感染后恢复的患者血清中分离到一种命名为 Ab10 的抗体,该抗体能与 SFTSV 的 Gn 包膜糖蛋白反应,并且在体外和体内实验中保护宿主细胞和 A129 小鼠免于感染。并且,基于其表位,他们曾预测 Ab10 能够与已经鉴定的 272 个 SFTSV 分离株中的 247 个分离株的 Gn 糖蛋白结合,该发现有可能支持 Ab10 被开发成一种治疗剂,用以预防及治疗 90% 以上报告的 SFTSV 分离株的感染。

血浆置换 Oh 等^[35]报道 2 例病情进展迅速的重症患者经血浆置换联合利巴韦林治疗成功,另有报道一例患有 SFTS 并发 SFTS 相关性脑病的患者经血浆置换病情转归的案例^[36],而一项对血浆置换治疗 24 例的研究显示,早期血浆置换与 30 d 死亡率呈负相关^[37]。不过 Nakamura 等^[38]报道的病例中尽管采用了血浆置换和激素冲击联合治疗,但效果并不理想,考虑可能与患者病毒载量、血浆置换的时机有一定关系,也不能排除联合激素冲击疗法对治疗结果的影响。总之对于常规治疗无明显改善的患者或可考虑血浆置换。

对症支持治疗 SFTSV 感染病程主要分为潜伏期、发热期、多器官功能障碍期和恢复期。患者如果能顺利度过多器官功能障碍期,基本预后良好。因此,在多器官功能障碍期加强对患者的对症支持治疗对病情转归尤为重要。临床上可根据患者的病情表现给予相应的降温、升白细胞、止血、抑酸护胃、抗感染、输注血小板、血浆等治疗。该病重症患者多数伴有基础病,积极治疗基础病可有效改善预后。一项前瞻性研究发现高血糖可以增加 SFTS 患者疾病的严重程度,而对于合并慢性病毒性肝炎患者,观察到其具有相对较高的肝脏严重损伤和凝血时间的延长以及高出血率^[39]。这些发现表明治疗 SFTS 患者合并症对改善其预后有潜在益处。

小 结

SFTSV 感染在我国逐年增多,日渐成为一个严重的公共卫生问题。由于对其致病机制并未完全阐明,传播途径亦未完全了解,目前没有有效的疫苗可以预防,也没有特异的治疗方法。因此在加强公共

卫生宣传教育的同时,需加快对该病毒以及其致病机理的研究。临床医生需积极进行经验交流,不断提高诊治水平,来共同应对 SFTSV 感染的威胁。

参 考 文 献

- 1 Zhan J, Wang Q, Cheng J, et al. Current status of severe fever with thrombocytopenia syndrome in China [J]. *Virology*, 2017, 32 (1): 51-62.
- 2 Yu XJ, Liang MF, Fau - Zhang S-Y, Zhang SY, Fau - Liu Y, et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364 (16): 1523-1532.
- 3 Cui F, Cao HX, Fau - Wang L, Wang L, Fau - Zhang S-F, et al. Clinical and epidemiological study on severe fever with thrombocytopenia syndrome in Yiyuan County, Shandong Province, China [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2013, 88 (3): 510-512.
- 4 Yun Y, Heo ST, Kim G, et al. Phylogenetic analysis of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in south Korea and migratory bird routes between China, South Korea, and Japan [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2015, 93 (3): 468-474.
- 5 Jo YS, Kang JG, Chae JB, et al. Prevalence of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in ticks collected from national parks in Korea [J]. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 2019, 19 (4): 284-289.
- 6 刘洋, 黄学勇, 杜燕华, 等. 河南发热伴血小板减少综合征流行区蜱类分布及媒介携带新布尼亚病毒状况调查 [J]. *中华预防医学杂志*, 2012, 46 (6): 500-504.
- 7 王庆奎, 葛恒明, 李志锋, 等. 从革螨和恙螨中检测到发热伴血小板减少综合征病毒核酸 [J]. *中国媒介生物学及控制杂志*, 2012, 23 (5): 452-454.
- 8 Jiang XL, Zhang S, Jiang M, et al. A cluster of person-to-person transmission cases caused by SFTS virus in Penglai, China [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2015, 21 (3): 274-279.
- 9 王彦丽, 刘沛. 发热伴血小板减少综合征人传人传播患者临床特征分析 [J]. *中国全科医学*, 2017, 20 (6): 745-747.
- 10 Chen H, Hu K, Zou J, et al. A cluster of cases of human-to-human transmission caused by severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus [J]. *Int J Infect Dis*, 2013, 17 (3): e206-208.
- 11 Wang Y, Deng B, Zhang J, et al. Person-to-person asymptomatic infection of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus through blood contact [J]. *Intern Med*, 2014, 53 (8): 903-906.
- 12 Gong Z, Gu S, Zhang Y, et al. Probable aerosol transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in southeastern China [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2015, 21 (12): 1115-1120.
- 13 卢静, 李川, 张福顺, 等. 发热伴血小板减少综合征布尼亚病毒结构蛋白和非结构蛋白表达研究 [J]. *病毒学报*, 2011, 27 (6): 515-520.
- 14 Chaudhary V, Zhang S, Yuen K S, et al. Suppression of type I and type III IFN signalling by NSs protein of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus through inhibition of STAT1 phosphorylation and activation [J]. *J Gen Virol*, 2015, 96 (11): 3204-3211.
- 15 Ning Y J, Feng K, Min Y Q, et al. Disruption of type I interferon signaling by the nonstructural protein of severe fever with thrombocy-

- penia syndrome virus via the hijacking of STAT2 and STAT1 into inclusion bodies[J]. *J Virol Methods*, 2015, 89(8): 4227-4236.
- 16 Moriyama M, Igarashi M, Koshiba T, et al. Two conserved amino acids within the NSs of severe fever with thrombocytopenia syndrome phlebovirus are essential for anti-interferon activity[J]. *J Virol Methods*, 2018, 92(19): pii: e00706-00718.
 - 17 He CQ, Ding NZ. Discovery of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus strains originating from intragenic recombination [J]. *J Virol*, 2012, 86(22): 12426-12430.
 - 18 Peng C, Wang H, Zhang W, 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.
 - 19 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.
 - 20 Li MM, Zhang WJ, Weng XF, et al. CD4 T cell loss and Th2 and Th17 bias are associated with the severity of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) [J]. *Clin Immunol*, 2018, 195: 8-17.
 - 21 Zhang XA, Guo CT, Lu QB, et al. The platelet derived growth factor-B polymorphism is associated with risk of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Chinese individuals [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22): 33340-33349.
 - 22 韩亚萍, 董莉, 孔练花, 等. 病毒载量和细胞因子在发热伴血小板减少综合征致病机制中的作用[J]. *中华传染病杂志*, 2014, (9): 538-544.
 - 23 Yamada S, Shimajima M, Narita R, et al. RIG-I-like receptor and toll-like receptor signaling pathways cause aberrant production of inflammatory cytokines/chemokines in a severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection mouse model [J]. *J Virol*, 2018, 92(13): pii: e02246-02217.
 - 24 Zhang LK, Wang B, Xin Q, et al. Quantitative proteomic analysis reveals unfolded-protein response involved in severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection [J]. *J Virol*, 2019, 93(10): pii: e00308-00319.
 - 25 Sato T, Nishida H, Goto M, et al. Cutaneous histopathology of the tick-bite region in severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. *J Dermatol*, 2019, 46(5): 409-412.
 - 26 Sun J, Gong Z, Ling F, et al. Factors associated with severe fever with thrombocytopenia syndrome infection and fatal outcome[J]. *Sci Rep*, 2016, (6): 33175.
 - 27 Qi R, Qin XR, Wang L, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome can masquerade as hemorrhagic fever with renal syndrome[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2019, 13(3): e0007308.
 - 28 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.
 - 29 Liu W, Lu QB, Cui N, et al. Case-fatality ratio and effectiveness of ribavirin therapy among hospitalized patients in china who had severe fever with thrombocytopenia syndrome [J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(9): 1292-1299.
 - 30 Tani H, Fukuma A, Fukushi S, et al. Efficacy of T-705 (Favipiravir) in the Treatment of Infections with Lethal Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus[J]. *mSphere*, 2016, 1(1): pii: e00061-00015.
 - 31 Gai Z, Liang M, Zhang Y, et al. Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through blood contact [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(2): 249-252.
 - 32 Kitao A, Ieki R, Takatsu H, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome presenting as hemophagocytic syndrome: two case reports [J]. *Springerplus*, 2016, (5): 361.
 - 33 刘均艳, 冯江, 李阿利, 等. 发热伴血小板减少综合征布尼亚病毒感染患者临床诊治及死亡危险因素分析[J]. *中国医师进修杂志*, 2018, 41(5): 429-433.
 - 34 Kim KH, Kim J, Ko M, et al. An anti-Gn glycoprotein antibody from a convalescent patient potentially inhibits the infection of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus [J]. *PLoS Pathog*, 2019, 15(2): e1007375.
 - 35 Oh WS, Heo ST, Kim SH, et al. Plasma exchange and ribavirin for rapidly progressive severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. *Int J Infect Dis*, 2014, (18): 84-86.
 - 36 Choi S, Kim MC, Kwon JS, et al. Case report: use of plasma exchange followed by convalescent plasma therapy in a critically ill patient with severe fever and thrombocytopenia syndrome-associated encephalopathy: cytokine/chemokine concentrations, viral loads, and antibody responses[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2018, 99(6): 1466-1468.
 - 37 Yoo JR, Kim SH, Kim YR, et al. Application of therapeutic plasma exchange in patients having severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. *Korean J Intern Med*, 2017.
 - 38 Nakamura S, Iwanaga N, Hara S, et al. Viral load and inflammatory cytokine dynamics associated with the prognosis of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection: An autopsy case [J]. *J Infect Chemother*, 2019, 25(6): 480-484.
 - 39 Zhang SF, Yang ZD, Huang ML, et al. Preexisting chronic conditions for fatal outcome among SFTS patients: An observational Cohort Study[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2019, 13(5): e0007434.

(2019-06-05 收稿)