

发热伴血小板减少综合征相关脑病的研究进展

戴艳 黄丽丽 金柯 刘源

南京医科大学第一附属医院感染病科 210029

通信作者:刘源,Email: liuyuan@jsph.org.cn

【摘要】 发热伴血小板减少综合征(SFTS)相关脑病是新型布尼亚病毒(SFTSV)感染累及中枢神经系统引起的严重并发症,其发病机制复杂,死亡率高,尽早发现及及时诊治是改善该疾病预后的关键。本文就 SFTS 相关脑病的发病现状、发病机制、诊断及治疗的研究进展进行了综述,为该疾病未来的诊治及研究方向提供新的思路。

【关键词】 布尼亚病毒科感染;脑病;抗病毒治疗

基金项目: 国家自然科学基金(81871242);江苏省卫计委“科教强卫工程”青年医学人才项目(QN-RC2016606)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20200421-00135

Progress of severe fever with thrombocytopenia syndrome-associated encephalopathy

Dai Yan, Huang Lili, Jin Ke, Liu Yuan

Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Liu Yuan, Email: liuyuan@jsph.org.cn

【Abstract】 Severe fever with thrombocytopenia syndrome(SFTS)-associated encephalopathy is a neuropsychiatric syndrome caused by the infection of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV) involving the central nervous system. The pathogenesis of SFTS-associated encephalopathy is complex, and the mortality rate is high. Early detection and timely diagnosis and treatment is the key to improve the prognosis of this disease. In this article, the research progresses of the incidence, pathogenesis, diagnosis and treatment of SFTS-associated encephalopathy are reviewed, so as to provide new ideas for the future research of this disease.

【Key words】 *Bunyaviridae* infections; Encephalopathy; Antiviral treatment

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81871242); Jiangsu Provincial Health and Family Planning Commission “Science and Education and Health Project” Young Medical Talent Project(QNRC2016606)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20200421-00135

发热伴血小板减少综合征(SFTS)相关脑病是指新型布尼亚病毒(SFTSV)感染累及中枢神经系统(CNS)的一种严重并发症,至今无明确的定义。SFTS 相关脑病通常根据患者的临床表现、实验室检查、脑电图、影像学检查以及组织病理学检查等进行综合诊断^[1]。SFTS 患者出现 CNS 症状应警惕 SFTS 相关脑病。目前该并发症的发病机制并不十分明确,但其发生率较高,一旦出现此并发症,预示着病情进展为重症,预后不佳,故本文就 SFTS 相关脑病的发病现状、发病机制和诊疗的最新进展作一综述。

一、SFTS 相关脑病的发病现状

自 2007 年以来,我国安徽、河南、山东、湖北等地报道 SFTS 时发现部分合并 CNS 症状的患者预后较差^[2]。Li 等^[3]分析发现,出现 CNS 症状如昏迷、嗜睡、意识错乱、痉挛、烦躁不安是 SFTSV 感染患者死亡的独立危险因素,其死亡风险是无 CNS 表现者的 30 倍。19%~26% 的 SFTS 患者可出现 CNS 症状,其死亡率高达 44.7%^[3-5]。SFTS 相关脑病多发生在多器官功能损伤期,发病年龄更大,更易合并严重的出血倾向和肺部感染^[6]。

二、SFTS 相关脑病的发病机制

SFTS 相关脑病的发病除了与病毒的毒力和侵袭力有关,也与机体的免疫状态有关,此外,一些非免疫介导因素也参与了 SFTS 相关脑病的发病过程。

1. 病毒的直接侵袭

研究证实,SFTS 相关脑病患者脑脊液中存在 SFTSV,且血清病毒载量较无脑病患者更高^[6]。Park 等^[7]在病程第 5~7 天对 8 例 SFTS 相关脑病患者的脑脊液进行检测发现,6 例患者脑脊液中可检测到 SFTSV RNA,其拷贝数低于血清,而 Kim 等^[8]发现,在病程第 12 天时,脑脊液中病毒拷贝数高于血清,由此可见,SFTSV 具有嗜神经性。

Ludlow 等^[9]总结了嗜神经病毒侵袭大脑的几种发病机制,病毒可沿运动、感觉或自主神经元逆行轴突运输至脊髓和大脑,可通过嗅觉神经元经轴突传至嗅球,并沿嗅道传至其他脑区,可通过血脑屏障、血脑脊液屏障或脑膜脑脊液屏障进入大脑,也可通过直接感染内皮细胞或受感染的白细胞经过血脑屏障扩散进入脑实质。Winkler 等^[10]研究布尼亚病毒属拉克罗斯病毒(LACV)的小鼠模型发现,嗅球是小鼠中枢神经系统感染的最初区域,但并非病毒的轴突运输所致,而是由于嗅球等脑区的毛细血管经病毒激活后内皮受损,从而促使病毒侵犯脑组织,并提出毛细血管的“热点”学说。在此基础上,Westover 等^[11]通过研究 SFTSV HB29 株病毒感染的小鼠提出“血管渗漏”学说,他们发现组织与血清中伊文思蓝染料的比值随着病程进展逐渐上升,至病程第 4 天时,在肝和肾中可达到显著水平,且个别脑区可见明显上升。另外,Li 等^[12]研究 SFTSV 侵袭细胞的机制发现,在体外人脐静脉内皮细胞模型中,SFTSV 感染后可诱发血管内皮损伤,使其细胞之间间隙增加,导致屏障功能受损。

2. 免疫介导因素

除了 T 细胞、NK 细胞介导的细胞免疫功能紊乱以及 B 细胞介导的体液免疫缺陷外,病毒感染后在体内大量复制,机体产生过度的免疫应答引起的细胞/趋化因子风暴也可能参与了 SFTS 相关脑病的发病过程。

SFTSV 急性感染者病程早期外周血 CD4⁺T 细胞明显减少,CD8⁺T 细胞增高或变化不明显,伴有 NK 细胞明显减少,而重症患者外周血中的 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞数量进一步下降,NK 细胞则进一步升高,持续升高的 NK 细胞是重症 SFTS 的重要预测因素;以 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞为主介导的细胞免疫功能严重受损时,NK 细胞高度活化导致的免疫过度应答是导致重症患者机体多种组织器官损伤的重要病理基础^[13-14]。

重症 SFTS 患者较轻症患者外周血中 B 细胞升高得更明

显^[13]。B 细胞可进一步分化为浆母细胞,Takahashi 等^[15]发现 SFTS 急性感染早期外周血中的异型淋巴细胞即为浆母细胞,部分为浆细胞,分化成熟的浆细胞是 SFTSV 抗体的主要来源。最新的研究发现,在发病后 3 周内,死亡组浆母细胞占 B 细胞的比例较存活组更高,但为非功能性浆母细胞^[16]。死亡患者感染早期单核细胞的凋亡减少了 DC 的抗原提呈,影响了滤泡 CD4⁺T 细胞的分化和功能,是导致死亡患者病毒特异性体液免疫缺陷的主要原因。

SFTS 相关脑病患者脑脊液中可发现嗜血细胞,可见细胞/趋化因子风暴在 SFTS 相关脑病的发病过程中有着重要的作用^[17-18]。Nakamura 等^[19]报道了 3 例 SFTS 相关脑病患者经激素短程冲击后痊愈且无神经系统后遗症的病例,认为 SFTSV 感染引起的细胞/趋化因子风暴可间接导致 SFTS 患者的意识障碍。进一步研究 SFTS 相关脑病患者脑脊液中与血清中细胞/趋化因子的表达差异,Park 等^[7]发现脑脊液中单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和 IL-8 水平显著高于血清,余 IL-6、IL-10、巨噬细胞炎症蛋白-1 α (MIP-1 α)等差异表达却不显著。MCP-1 是调节单核巨噬细胞迁移和浸润的关键趋化因子之一^[20],而 IL-8 通过募集和激活中性粒细胞在急性炎症中起关键作用^[21]。王宁等^[6]认为,CNS 受累与血液中高细胞因子及高病毒载量密切相关,病毒感染导致的高细胞因子水平造成血管通透性增加,SFTSV 得以通过血脑屏障进入神经系统导致颅内感染,这可能是 SFTS 相关脑病发生的重要原因。

3. 非免疫介导因素

有研究发现,SFTSV 通过 Ca²⁺依赖性的方式感染细胞,Ca²⁺内流对于 SFTSV 复制起关键作用,血清 Ca²⁺水平过低会增加死亡风险^[22]。Deng 等^[4]也提出 SFTS 相关脑病可能与代谢异常和中毒性脑病相关。

三、SFTS 相关脑病的诊断

1. 临床表现

SFTS 患者一般症状为发热、恶心呕吐、头痛等,于病程 2~14 d 可出现 CNS 表现,以病程 5~7 d 较多发^[3, 5, 23],病情越重者 CNS 症状出现越早^[24]。在各种 CNS 表现中,意识错乱最常见,其次是抽搐、烦躁、嗜睡和昏迷^[3, 5],也可表现为口齿不清、肌肉震颤、惊厥和癫痫等^[4, 7, 24],尚未发现患者留有 CNS 后遗症。除以上典型表现外,部分合并 SFTS 脑膜炎患者还可出现脑膜刺激征,如颈强直、克氏征、布氏征阳性等^[9]。

2. 实验室检查

SFTS 脑病患者可出现白细胞及血小板下降,肝酶、乳酸脱氢酶、肌酸激酶升高,部分患者会表现为嗜血细胞综合征^[17, 25],即除发热、血细胞减少、肝酶升高外,还可出现血清铁蛋白及可溶性 IL-2 受体升高,骨髓出现嗜血细胞现象。脑脊液多表

现为细胞数、葡萄糖及蛋白均正常,部分患者可出现细胞数增多^[4,7],少数脑炎患者也有葡萄糖及蛋白升高的异常表现^[5]。SFTS 相关脑病除了血清 SFTSV RNA 检测阳性,可分离出 SFTSV 外,脑脊液中也可检测出 SFTSV RNA^[4-5,7]。有学者研究发现,中性粒细胞凋亡后可通过形成胞外杀菌网络(NETs)继续消灭病原体^[26]。血清 NETs 水平在 SFTS 疾病进展过程中呈现出动态变化,血清中 NETs 的标记物无细胞 DNA (cfDNA)的水平与血小板和中性粒细胞水平成反比,cfDNA>711.7 ng/mL 可作为 SFTS 相关脑病的重要预测因子^[27]。

3. 脑电图及影像学检查

SFTS 相关脑病患者脑电图多正常,脑炎患者急性期时脑电图出现异常变化,包括弥漫性和局灶性慢活动,恢复期可消失。多数 SFTS 相关脑病患者磁共振成像(MRI)正常,部分脑炎患者 MRI 可有皮质的广泛异常信号,伴有皮质水肿^[6],也可出现白质的局部或弥漫性病变^[4],恢复期可消失。有文献报道脑病发病第 2 天 MRI 可出现可逆性胼胝体压部(SCC)综合征的表现^[29],其特征包括局限于 SCC 或局限于 SCC 和额叶白质的可逆病变,T2 加权成像、液体衰减反转恢复、弥散加权成像序列上呈高信号,在 T1 加权成像序列上,具有低表观扩散系数值,呈低或等强信号,且对比无增强^[28]。该患者在发病第 5 天时,SCC 病变自行消失。

4. 组织病理学检查

SFTS 患者组织病理学特征为 SFTSV 核蛋白(NP)阳性的全身淋巴组织坏死性淋巴结炎^[18,29],且淋巴结 SFTSV RNA 阳性,不限于心、肝、脾、肾等组织。脑病患者镜下可见脑桥的局灶性神经元细胞变性,在延伸的微血管周围有含铁血黄素巨噬细胞,血管周围有炎症细胞浸润和血管内纤维蛋白沉积,CNS 也可见噬血细胞^[18]。

四、SFTS 相关脑病的治疗方法及前景

至今尚无针对 SFTS 相关脑病的特异性治疗手段,临床主要以退热、输注血浆和血小板、升白细胞以及防治并发症等对症支持治疗为主,除常见的抗病毒治疗外,最新研究表明,短程激素联合丙种球蛋白冲击、血浆置换以及输注中和抗体等治疗手段在 SFTS 相关脑病的患者中也已得到了极大的应用。

1. 抗病毒治疗

利巴韦林和法匹拉韦均为核苷类广谱抗病毒药物。通过横断面研究体外实验表明,利巴韦林以剂量依赖的方式抑制 SFTSV 的复制^[30]。Li 等^[3]通过前瞻性研究发现,仅在病毒载量低于 10^6 拷贝/mL 时,利巴韦林可将病死率从 6.25%降低至 1.16%。但 Liu 等^[31]通过横断面研究发现,利巴韦林对患者病死率、SFTSV 病毒载量、血小板计数无显著改善,甚至血小板

较未使用利巴韦林组更低。对于法匹拉韦,不仅体外实验证明其以剂量依赖的方式抑制 SFTSV 复制,而且目前已在小鼠模型中证明腹腔注射及口服法匹拉韦均能避免 SFTS 小鼠的死亡^[32-33]。

最新研究表明,钙通道阻滞剂如盐酸贝尼地平 and 硝苯地平在体内和体外也能抑制病毒复制,可降低急性及重症 SFTS 患者的病毒载量,明显降低 CNS 等并发症的发生风险,可大幅降低病死率,但需注意其扩张血管等不良反应^[22]。故对于高血压患者,给予适量的钙通道阻滞剂可增强病毒清除,改善 SFTS 相关脑病患者的临床结局。

2. 短程激素联合丙种球蛋白冲击

Kim 等^[34]报道 2 例 SFTS 相关脑病患者在病程第 5~6 天出现脑病表现时应用激素(地塞米松 10 mg/m²,5~7 d)联合丙种球蛋白(总量 1 g/kg,分 3 天等量输注 24 h)冲击治疗后病情缓解,该研究提出联合丙种球蛋白可改善因 CD4⁺T 细胞减少所致的免疫抑制。Nakamura 等^[19]同样报道 3 例 SFTS 相关脑病患者使用短程激素冲击(甲基泼尼松龙 500 mg/d,1~3 d,序贯以泼尼松龙 10 mg/d,2~3 d)可有效地减轻炎症风暴。需要注意的是,并非激素剂量越大越好,因为激素冲击会加重免疫抑制,研究发现 2 例接受激素冲击治疗的患者尸检时均发现肺部真菌感染^[29],故在进行激素冲击时应选择合适的时机及剂量,避免加重免疫抑制造成机会感染,从而进一步加重病情。

3. 血浆置换(PE)

SFTS 相关脑病患者进行 PE 可减轻细胞/趋化因子风暴,对于进展快速的重症 SFTS 患者,治疗性 PE 可以清除血浆中的大量细胞因子及大分子毒素,有助于患者症状的改善、器官功能的恢复及病毒载量的下降,一项多中心研究发现,早期(病程 7 d 内)进行 PE 较非 PE 组显著延长了 SFTS 患者生存时间,降低了 30 d 死亡率^[35]。

4. 中和抗体

抗体可与病毒-宿主细胞受体相互作用位点结合,阻断病毒与宿主细胞之间的相互作用。NP 是 SFTSV 中最具免疫原性的病毒抗原,NP 特异性 IgM 的滴度与病毒载量、凝血功能障碍和肝损伤呈负相关^[36]。研究表明,输注含 IgG 的 SFTS 患者恢复期血浆可明显降低患者血浆病毒载量,改善 SFTS 相关脑病的患者预后^[37]。最新体内外研究表明,抗体 Ab10 可与 Gn 结合抑制病毒与宿主细胞的细胞膜融合,并不受宿主细胞受体突变的影响,该抗体有望成为 90% SFTSV 分离株的治疗抗体^[38]。

5. 高压氧治疗

高压氧治疗可以通过清除氧自由基,改善脑细胞缺氧状

态,促进脑细胞代谢,加快受损脑细胞恢复,从而发挥神经保护作用,研究表明^[39-40],在病毒性脑炎患儿中,高压氧辅助治疗可以降低体内炎症反应水平,抑制氧化应激,明显改善临床症状和疗效。因此,高压氧在 SFTS 相关脑病治疗中的神经保护作用值得我们进一步探索。

五、结语

SFTS 相关脑病进展迅速,病死率高,发病机制尚不明确,临床医师应综合评估患者病情,及时制定治疗方案防止病情恶化,随着研究的逐步深入以及新的治疗药物的出现,相信患者的预后将会得到改善,SFTS 相关脑病的病死率将会得到有效降低。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium[J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(8):1114-1128. DOI: 10.1093/cid/cit458.
- [2] 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. Yuan C, Cui N, Wang BJ, et al. Clinical analysis of 253 patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. Chin J Mod Med, 2011, 21(27): 3413-3417.
- [3] 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. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30293-7.
- [4] 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0080802.
- [5] 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. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.08.001.
- [6] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.11.003. Wang N, Zhang W, Duan JP, et al. Clinical characteristics of patients suffered from nervous system involved severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. Chin J Infect Cont, 2018, 17(11): 958-964. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.11.003.
- [7] Park SY, Kwon JS, Kim JY, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome-associated encephalopathy/encephalitis[J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24(4): 432.e1-432.e4. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.09.002.
- [8] Kim UJ, Kim DM, Kim SE, et al. Case report: detection of the identical virus in a patient presenting with severe fever with thrombocytopenia syndrome encephalopathy and the tick that bit her[J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1): 181. DOI: 10.1186/s12879-018-3092-y.
- [9] Ludlow M, Kortekaas J, Herden C, et al. Neurotropic virus infections as the cause of immediate and delayed neuropathology[J]. Acta Neuropathol, 2016, 131(2): 159-184. DOI: 10.1007/s00401-015-1511-3.
- [10] Winkler CW, Race B, Phillips K, et al. Capillaries in the olfactory bulb but not the cortex are highly susceptible to virus-induced vascular leak and promote viral neuroinvasion[J]. Acta Neuropathol, 2015, 130(2): 233-245. DOI: 10.1007/s00401-015-1433-0.
- [11] Westover JB, Hickerson BT, Van Wettene AJ, et al. Vascular leak and hypercytokinemia associated with severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in mice[J]. Pathogens, 2019, 8(4): 158. DOI: 10.3390/pathogens8040158.
- [12] Li XK, Zhang SF, Xu W, et al. Vascular endothelial injury in severe fever with thrombocytopenia syndrome caused by the novel bunyavirus[J]. Virology, 2018, 520: 11-20. DOI: 10.1016/j.virol.2018.05.001.
- [13] 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. DOI: 10.1007/s10238-013-0259-0.
- [14] 韩亚萍, 陈念, 金柯, 等. 严重发热伴血小板减少综合征疾病程度的相关实验室指标筛选[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(1): 49-54. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2015.01.013. Han YP, Chen N, Jin K, et al. The severity predictive index selection of severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. Chin J Lab Med, 2015, 38(1): 49-54. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2015.01.013.
- [15] Takahashi T, Suzuki T, Hiroshige S, et al. Transient appearance of plasmablasts in the peripheral blood of Japanese patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. J Infect Dis, 2019, 220(1): 23-27. DOI: 10.1093/infdis/jiz054.
- [16] 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. DOI: 10.1038/s41467-018-05746-9.
- [17] Kawaguchi T, Matsuda M, Takajo I, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome with myocardial dysfunction and encephalopathy: A case report[J]. J Infect Chemother, 2016, 22(9): 633-637. DOI: 10.1016/j.jiac.2016.01.022.
- [18] Kaneko M, Shikata H, Matsukage S, et al. A patient with severe fever with thrombocytopenia syndrome and hemophagocytic lymphohistiocytosis-associated involvement of the central nervous system[J]. J Infect Chemother, 2018, 24(4): 292-297. DOI: 10.1016/j.jiac.2017.10.016.
- [19] 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. DOI: 10.1016/j.jiac.2017.11.004.

- [20] Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview[J]. J Interferon Cytokine Res, 2009, 29(6): 313–326. DOI: 10.1089/jir.2008.0027.
- [21] Harada A, Sekido N, Akahoshi T, et al. Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation[J]. J Leukoc Biol, 1994, 56(5): 559–564.
- [22] 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. DOI: 10.1038/s41422-019-0214-z.
- [23] 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. DOI: 10.3201/eid2110.141928.
- [24] Xu X, Sun Z, Liu J, et al. Analysis of clinical features and early warning indicators of death from severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. Int J Infect Dis, 2018, 73: 43–48. DOI: 10.1016/j.ijid.2018.05.013.
- [25] Kaneko M, Maruta M, Shikata H, et al. Unusual presentation of a severely ill patient having severe fever with thrombocytopenia syndrome: a case report[J]. J Med Case Rep, 2017, 11(1): 27. DOI: 10.1186/s13256-016-1192-0.
- [26] Jenne CN, Wong CH, Zemp FJ, et al. Neutrophils recruited to sites of infection protect from virus challenge by releasing neutrophil extracellular traps[J]. Cell Host Microbe, 2013, 13(2): 169–180. DOI: 10.1016/j.chom.2013.01.005.
- [27] Zhang Y, Song R, Shen Y, et al. High levels of circulating cell-free DNA are associated with a poor prognosis in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. Clin Infect Dis, 2020, 70(9): 1941–1949. DOI: 10.1093/cid/ciz553.
- [28] Renard D, Castelnovo G, Campello C, et al. An MRI review of acquired corpus callosum lesions[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85(9): 1041–1048. DOI: 10.1136/jnnp-2013-307072.
- [29] Hiraki T, Yoshimitsu M, Suzuki T, et al. Two autopsy cases of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) in Japan: a pathognomonic histological feature and unique complication of SFTS[J]. Pathol Int, 2014, 64(11): 569–575. DOI: 10.1111/pin.12207.
- [30] Lee MJ, Kim KH, Yi J, et al. *In vitro* antiviral activity of ribavirin against severe fever with thrombocytopenia syndrome virus[J]. Korean J Intern Med, 2017, 32(4): 731–737. DOI: 10.3904/kjim.2016.109.
- [31] 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. DOI: 10.1093/cid/cit530.
- [32] Saijo M. Pathophysiology of severe fever with thrombocytopenia syndrome and development of specific antiviral therapy[J]. J Infect Chemother, 2018, 24(10): 773–781. DOI: 10.1016/j.jiac.2018.07.009.
- [33] Tani H, Komeno T, Fukuma A, et al. Therapeutic effects of favipiravir against severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in a lethal mouse model: Dose-efficacy studies upon oral administration[J]. PLoS One, 2018, 13(10): e0206416. DOI: 10.1371/journal.pone.0206416.
- [34] 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. DOI: 10.3851/IMP3036.
- [35] Oh WS, Yoo JR, Kwon KT, et al. Effect of early plasma exchange on survival in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome: a multicenter study[J]. Yonsei Med J, 2017, 58(4): 867–871. DOI: 10.3349/ymj.2017.58.4.867.
- [36] Wang G, Chang H, Jia B, et al. Nucleocapsid protein-specific IgM antibody responses in the disease progression of severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. Ticks Tick Borne Dis, 2019, 10(3): 639–646. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2019.02.003.
- [37] Park SY, Choi W, Chong YP, et al. Use of plasma therapy for severe fever with thrombocytopenia syndrome encephalopathy[J]. Emerg Infect Dis, 2016, 22(7): 1306–1308. DOI: 10.3201/eid2207.151791.
- [38] 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. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007375.
- [39] 陈香红, 曾培培, 彭帮旺. 高压氧辅助治疗病毒性脑炎患儿的临床疗效观察[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2019, 26(4): 352–354. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2019.04.001. Chen XH, Zeng PP, Peng BW. Clinical observation of hyperbaric oxygen assisted treatment of children with viral encephalitis[J]. Chin J Naut Med & Hyperbar Med, 2019, 26(4): 352–354. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2019.04.001.
- [40] 彭淼云. 分析高压氧联合功能针对性锻炼在重症病毒性脑炎治疗中的作用[J]. 心电图杂志(电子版), 2020, 9(3): 121–122. Peng MY. Analysis of the role of hyperbaric oxygen combined with functional targeted exercise in the treatment of severe viral encephalitis[J]. Journal of Electrocardiogram (Electronic Edition), 2020, 9(3): 121–122.

(收稿日期:2020-04-21)