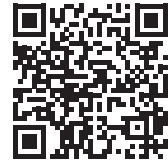


发热伴血小板减少综合征预后模型构建与验证



张亮亮^{1,2}, 肖文艳^{1,2}, 杨旻^{1,2}, 胡娟娟^{1,2}, 黄丽莎^{1,2}, 曹畅^{1,2},
张洋^{1,2}, 华天凤^{1,2}

1. 安徽医科大学第二附属医院重症医学二科 (合肥 230601)
2. 安徽医科大学第二附属医院心肺复苏与危重病实验室 (合肥 230601)

【摘要】目的 探究发热伴血小板减少综合征 (severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS) 患者预后的影响因素, 构建列线图预测模型并验证评价。**方法** 回顾性分析 2019 年 4 月至 2024 年 5 月于安徽医科大学第二附属医院住院治疗 SFTS 成人患者的临床资料, 根据院内生存情况分为生存组和死亡组。采用二元 Logistic 回归分析确定 SFTS 患者预后不良的独立危险因素并构建列线图预测模型, 使用 Bootstrap 法重复抽样 1 000 次进行验证, 采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线及其曲线下面积 (area under curve, AUC)、校准曲线和决策曲线评估列线图模型的区分度、校准度和临床适用性。**结果** 共纳入 271 例 SFTS 患者, 其中生存组 215 例, 死亡组 56 例。二元 Logistic 回归分析显示年龄 [OR=1.089, 95%CI (1.018, 1.166)], 病毒载量 [OR=2.047, 95%CI (1.192, 3.514)], 消化道出血 [OR=5.368, 95%CI (1.635, 17.625)], 肺部真菌感染 [OR=6.446, 95%CI (2.115, 19.645)], 血清铁蛋白 [OR=8.198, 95%CI (1.850, 36.340)] 是 SFTS 患者院内死亡的影响因素。列线图预测模型 AUC 值为 0.936 [95%CI (0.906, 0.965)], Bootstrap 法重复抽样 1 000 次后的 AUC 为 0.928 [95%CI (0.898, 0.960)], 校准曲线、决策曲线显示模型具有较好的一致性和净收益。**结论** 年龄、病毒载量、消化道出血、肺部真菌感染、血清铁蛋白是 SFTS 院内死亡的影响因素, 本研究构建的 SFTS 患者院内死亡风险的列线图预测模型可辅助临床识别高危患者, 具有一定的临床使用价值。

【关键词】 发热伴血小板减少综合征; 预后; 预测模型; 列线图; 影响因素

【中图分类号】 R 512.8 **【文献标识码】** A

Construction and validation of a prognostic model for severe fever with thrombocytopenia syndrome

ZHANG Liangliang^{1,2}, XIAO Wenyan^{1,2}, YANG Min^{1,2}, HU Juanjuan^{1,2}, HUANG Lisha^{1,2}, CAO Chang^{1,2},
ZHANG Yang^{1,2}, HUA Tianfeng^{1,2}

1. The Second Department of Critical Care Medicine, The Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China

2. The Laboratory of Cardiopulmonary Resuscitation and Critical Care Medicine, The Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China

Corresponding author: HUA Tianfeng, Email: huatianfeng@ahmu.edu.cn

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202408069

基金项目: 安徽省高校自然科学基金重大项目 (2023AH040375); 安徽省卫生健康委科研项目 (AHWJ2022b085); 安徽医科大学校科研基金 (2022xkj042)

通信作者: 华天凤, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: huatianfeng@ahmu.edu.cn

【Abstract】Objective To explore the risk factors for the prognosis of patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS), and establish and validate a nomogram prediction model. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of adult patients with SFTS admitted to the Second Hospital of Anhui Medical University from April 2019 to May 2024. Patients were divided into the survival group and death group according to their survival status in the hospital. Binary Logistic regression analysis was used to determine independent influencing factors for poor prognosis in SFTS patients, and then a nomogram prediction model was constructed. The differentiation, calibration and clinical applicability of the nomogram prediction model were evaluated using the receiver operating characteristic (ROC) curve, area under curve (AUC), calibration curve, and decision curve. **Results** A total of 271 SFTS patients were included, of which 215 were in the survival group and 56 in the death group. Binary Logistic regression analysis showed that age [OR=1.089, 95%CI(1.018, 1.166)], viral load [OR=2.047, 95%CI(1.192, 3.514)], gastrointestinal bleeding [OR=5.368, 95%CI(1.635, 17.625)], pulmonary fungal infection [OR=6.446, 95%CI(2.115, 19.645)], and serum ferritin [OR=8.198, 95%CI(1.850, 36.340)] were independent influencing factors for the poor prognosis of SFTS patients. The AUC value of the nomogram prediction model was 0.936[95%CI(0.906, 0.965)], and the AUC of the Bootstrap method after repeated sampling 1,000 times was 0.928[95%CI(0.898, 0.960)]. The calibration curve and decision curve showed that the model had good consistency and net returns. **Conclusion** Age, viral load, gastrointestinal bleeding, pulmonary fungal infection, and serum ferritin are the influencing factors for the poor prognosis of SFTS. The nomogram prediction model for the prognosis of SFTS patients constructed in this study can assist in clinical identification of high-risk patients, showing certain clinical value.

【Keywords】 Severe fever with thrombocytopenia syndrome; Prognosis; Prediction model; Nomogram; Influencing factors

发热伴血小板减少综合征 (severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS) 最早是在中国湖北及河南地区发现, 由大别班达病毒 (Dabie bandavirus, DBV) 感染引起的一种传染病^[1-2], 其临床特征是发热、血小板减少、白细胞减少、胃肠道症状和多器官功能障碍^[3]。SFTS 发病机制暂不明确, 尚无特效药及疫苗, 相关文献报道其死亡率为 5%~30%^[4]。鉴于 SFTS 对公共卫生的威胁, 世界卫生组织将其和埃博拉出血热列为需要优先关注的十大严重传染病之一^[5]。早期识别有预后不良风险的患者对于改善预后和指导治疗策略至关重要。目前对于 SFTS 的临床研究多旨在探究其死亡的危险因素, 大量研究表明, SFTS 患者的预后指标, 如病毒载量、中枢神经系统功能障碍、年龄等^[6-9], 可显著影响患者的预后。然而, 现有的基于危险因素构建的预测模型也存在一定局限性, 如仅包括实验室指标、临床指标少、预

测敏感度低等, 限制了这些模型的临床预测效能。基于此, 本研究从人口学特征、基础疾病、临床表现、并发症、实验室指标出发, 探究其独立危险因素, 构建模型以预测 SFTS 患者的预后, 以期为临床医生早期识别危重患者、及时启动个性化治疗改善患者预后提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以安徽医科大学第二附属医院 2019 年 4 月至 2024 年 5 月诊断的 SFTS 患者为研究对象。纳入标准: 根据《发热伴血小板减少综合征防治指南 (2010 版)》^[10], SFTS 感染诊断标准为急性发热伴血小板减少, 外周血检测布尼亚病毒 RNA 和 (或) 病毒特异性免疫球蛋白 (Ig) M 抗体阳性。排除标准: ①临床数据缺失严重的患者; ②合并免疫缺陷、恶性肿瘤、血液系

统疾病的患者；③既往有心、肺、肝、肾等脏器功能重度不全的患者。本研究已通过安徽医科大学第二附属医院医学研究伦理委员会审批（批号：YX2022-041）。

1.2 资料收集

回顾性收集 SFTS 患者的人口学特征、临床表现、入院生命体征、实验室检查结果。人口学特征包括年龄、性别、职业、基础疾病（高血压、糖尿病、脑卒中）；临床表现包括腹泻、急性胰腺炎、消化道出血、肺部真菌感染、败血症；入院生命体征包括体温、心率、呼吸频率、收缩压、舒张压；实验室检查结果包括血常规（白细胞、血红蛋白、血小板）、肝功能（谷草转氨酶、总胆红素）、肾功能（肌酐、尿素氮）、心肌酶谱（乳酸脱氢酶、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶 MB）、凝血功能（血浆凝血酶原时间、凝血酶时间、纤维蛋白原、D-二聚体）、电解质（血钾、总二氧化碳浓度）、炎症指标（降钙素原、C 反应蛋白、血清铁蛋白）、病毒载量。

病毒载量以实时定量逆转录聚合酶链反应检测，实时定量逆转录聚合酶链反应试剂盒引物和探针取自布尼亚病毒基因组 S 片段。正向引物为 5'TAAACTTCTGTCTTGCTGGCTCC3'，反向引物为 5'GGCAAGATGCCTTCACCA3'，探针为 5'CGCATCTTCACATTGAT3'，检出下限为 1 000 拷贝 /mL，将阴性结果的数据排除，统计时以 log₁₀ 转换计算。肺部真菌感染定义为临床诊断或拟诊，即痰培养出明确病原体或两次及以上半乳糖甘露聚糖实验阳性或肺部 CT 显示真菌感染征象^[11]。消化道出血定义为呕血、黑便、便血、大便隐血或呕吐物隐血 2+ 及以上。急性胰腺炎定义为满足以下两个及以上条件：急性上腹痛、淀粉酶或脂肪酶大于 3 倍上限值、影像学提示胰腺炎改变。败血症定义为血培养出明确病原体。血清铁蛋白（ng/mL）统计时以 log₁₀ 转换计算。以上指标均以入院首日或次日采集血样结果为准。

以院内结局为因变量，院内生存为生存组，院内死亡为死亡组。自动出院患者为病情危重，出现意识丧失、血流动力学不稳定或呼吸衰竭的患者，死亡风险极大，从结局上判断归于死亡结局。

1.3 统计学分析

采用 R 4.2.1 软件进行统计分析和作图。正态分布的计量资料以均值和标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，

非正态分布的计量资料以中位数和四分位距 [M (IQR)] 表示，组间比较采用独立样本 *t* 检验和 Mann-Whitney *U* 检验；计数资料以例数和百分比（*n*, %）表示，组间比较采用 χ^2 检验。缺失值大于 10% 的数据予以舍弃，缺失值小于 10% 的数据使用随机森林法进行填充，使用方差膨胀因子（VIF）进行共线性诊断，排除 VIF 值大于 5 的变量。比较生存组和死亡组的基线资料，采用二元 Logistic 回归分析确定 SFTS 患者预后不良的独立危险因素，并构建列线图。使用受试者工作特征（receiver operating characteristic, ROC）曲线及其曲线下面积（area under curve, AUC）、校准曲线、决策曲线对模型进行评价。采用 Bootstrap 法重复抽样 1 000 次对模型进行 ROC 曲线和校准曲线验证。以 *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入 271 例 SFTS 患者，其中男性患者 113 名（41.7%），女性患者 158 名（58.3%）；农民患者 220 名（81.2%），非农民患者 51 名（18.8%）；年龄在 32~91 岁之间；高血压患者 85 名（31.4%），糖尿病患者 19 名（7.0%），既往脑卒中患者 30 名（11.1%）。

生存组 215 例（79.3%），死亡组 56 例（20.7%）。死亡组患者较生存组年龄更大，入院时体温更高，心率及呼吸频率更快，更易患有高血压及脑卒中，更易合并急性胰腺炎、消化道出血、肺部真菌感染、败血症并发症（均 *P* < 0.05）；死亡组患者较生存组患者血小板计数更低，病毒载量、血清铁蛋白、肌酐、谷草转氨酶、乳酸脱氢酶、凝血酶原时间等指标结果更高（均 *P* < 0.05），见表 1。

2.2 Logistic 回归分析

以院内生存结局（死亡 =1，生存 =0）为因变量，对人口学特征、临床表现、入院生命体征及实验室检查变量进行单因素 Logistic 回归分析，将单因素 Logistic 回归分析有统计学意义的变量纳入多因素 Logistic 回归分析，筛选出 SFTS 患者预后独立影响因素作为预测因子纳入列线图预测模型。多因素 Logistic 回归分析结果显示，年龄 [OR=1.089, 95%CI (1.018, 1.166)]、血清铁蛋白 [OR=8.198, 95%CI (1.850, 36.340)]、病

表1 两组SFTS患者一般特征比较[M (IQR)]

Table 1. Comparison of general characteristics of SFTS patients in two groups[M (IQR)]

变量	VIF	生存组 (n=215)	死亡组 (n=56)	$t/\chi^2/Z$ 值	P值
一般资料					
男性*	1.314	82 (38.1)	31 (55.4)	5.418	0.020
农民*	1.119	178 (82.8)	42 (75.0)	1.765	0.184
年龄	1.540	67 (58, 73)	74 (68, 78)	-4.804	<0.001
高血压*	1.310	57 (26.5)	28 (50.0)	11.386	0.001
糖尿病*	1.137	14 (6.5)	5 (8.9)	0.398	0.528
脑卒中*	1.321	17 (7.9)	13 (23.2)	10.574	0.001
临床表现					
腹泻*	1.199	97 (45.1)	32 (57.1)	2.576	0.108
急性胰腺炎*	1.472	104 (48.4)	48 (85.7)	25.154	<0.001
消化道出血*	1.650	27 (12.6)	36 (64.3)	66.625	<0.001
肺部真菌感染*	1.730	31 (14.4)	41 (73.2)	78.723	<0.001
败血症*	1.325	10 (4.7)	9 (16.1)	8.888	0.003
入院生命体征					
体温 (°C)	1.376	37.0 (36.5, 38.0)	37.5 (36.8, 38.4)	-2.695	0.007
心率 (次/min)	2.231	78 (70, 87)	87 (76, 100)	-3.323	<0.001
呼吸频率 (次/min)	1.728	19 (18, 20)	20 (19, 20)	-2.695	0.012
收缩压 (mmHg) #	2.041	113 ± 18	121 ± 18	-2.821	0.006
舒张压 (mmHg)	1.897	69 (62, 74)	69 (63, 78)	-1.263	0.207
实验室指标					
病毒载量 (拷贝/mL) ‡	2.244	5 (3, 6)	6 (6, 7)	-7.630	<0.001
白细胞计数 (×10 ⁹ /L)	1.276	2.00 (1.46, 3.22)	2.32 (1.44, 3.22)	-0.735	0.735
血红蛋白 (g/L)	1.155	130 (119, 142)	130 (123, 149)	-0.905	0.366
血小板计数 (×10 ⁹ /L)	1.534	55 (39, 71)	41 (30, 55)	-3.117	0.002
谷草转氨酶 (U/L)	2.385	134 (68, 257)	296 (149, 571)	-2.129	<0.001
总胆红素 (μmol/L)	1.205	9.1 (7.1, 11.2)	10.0 (8.2, 13.4)	-2.129	0.033
肌酐 (μmol/L)	3.960	71 (57, 89)	116 (81, 138)	-6.831	<0.001
尿素氮 (mmol/L)	3.851	6.1 (4.8, 8.4)	10.6 (7.5, 14.8)	-6.261	<0.001
乳酸脱氢酶 (U/L)	4.033	429 (327, 727)	878 (535, 1 620)	-4.928	<0.001
肌酸激酶 (U/L)	4.215	300 (130, 741)	641 (228, 1 521)	-3.770	<0.001
肌酸激酶同工酶MB (U/L)	4.961	26 (17, 40)	39 (27, 61)	-3.945	<0.001
血浆凝血酶原时间 (s)	1.189	11.3 (10.4, 12.3)	12.1 (11.1, 13.2)	-3.585	<0.001
D-二聚体 (μg/mL)	2.039	2.2 (1.2, 5.3)	6.8 (2.8, 11.6)	-5.726	<0.001
凝血酶时间 (s)	3.007	21 (19, 24)	30 (23, 50)	-5.771	<0.001
纤维蛋白原 (g/L)	1.477	2.43 (2.10, 2.77)	2.14 (1.86, 2.53)	-3.239	0.001
钾 (mmol/L)	1.122	3.68 (3.45, 4.05)	3.99 (3.64, 4.41)	-3.046	0.002
总二氧化碳浓度 (mmol/L)	1.139	23.4 (21.3, 25.9)	21.7 (19.3, 24.8)	-2.894	0.004
降钙素原 (ng/mL)	1.978	0.13 (0.06, 0.26)	0.56 (0.17, 2.13)	-6.237	<0.001
C反应蛋白 (mg/L)	1.508	2 (1, 6)	8 (2, 20)	-4.431	<0.001
血清铁蛋白 (ng/mL) #‡	1.201	3.51 ± 0.56	4.18 ± 0.53	-8.035	<0.001

注: *计数资料以例数和百分比 (n, %) 表示; #正态分布的计量资料以均值和标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示; ‡结果经log₁₀转换计算。

载量 [OR=2.047, 95%CI (1.192, 3.514)]、消化道出血 [OR=5.368, 95%CI (1.635, 17.625)]、肺部真菌感染 [OR=6.446, 95%CI (2.115, 19.645)] 与 SFTS 患者死亡风险增高存在显著相关 (均 $P < 0.05$), 见表 2。年龄的 AUC 值为 0.708[95%CI% (0.633, 0.784)]；血清铁蛋白的

AUC 值为 0.806[95%CI% (0.741, 0.870)]；病毒载量的 AUC 值为 0.824[95%CI% (0.769, 0.878)]；消化道出血的 AUC 值为 0.759[95%CI% (0.679, 0.838)]；肺部真菌感染的 AUC 值为 0.794[95%CI% (0.721, 0.867)]，见表 3。

表2 SFTS患者一般特征单因素和多因素Logistic回归分析

Tabel 2. Univariate and multivariable Logistic analysis of general characteristics of SFTS patients

变量	单因素Logistic分析			多因素Logistic分析		
	β值	OR值 (95%CI)	P值	β值	OR值 (95%CI)	P值
一般资料						
男性	-0.699	0.497 (0.274, 0.901)	0.021	0.307	1.360 (0.450, 4.105)	0.586
农民	-0.472	0.624 (0.309, 1.257)	0.187		-	
年龄	0.083	1.086 (1.048, 1.126)	<0.001	0.085	1.089 (1.018, 1.166)	0.014
高血压	1.020	2.772 (1.514, 5.076)	<0.001	1.140	3.128 (0.954, 10.255)	0.060
糖尿病	0.342	1.408 (0.485, 4.089)	0.530		-	
脑卒中	1.259	3.521 (1.592, 7.789)	0.002	-0.010	0.990 (0.209, 4.703)	0.990
临床表现						
腹泻	0.484	1.622 (0.896, 2.936)	0.110		-	
急性胰腺炎	1.857	6.404 (2.892, 14.179)	<0.001	0.768	2.156 (0.558, 8.332)	0.265
消化道出血	2.528	12.533 (6.354, 24.722)	<0.001	1.680	5.368 (1.635, 17.625)	0.006
肺部真菌感染	2.786	16.224 (8.030, 32.777)	<0.001	1.863	6.446 (2.115, 19.645)	0.001
败血症	1.368	3.926 (1.511, 10.198)	0.005	-0.726	0.484 (0.077, 3.020)	0.437
入院生命体征						
体温 (°C)	0.401	1.493 (1.098, 2.031)	0.011	0.464	1.590 (0.893, 2.831)	0.115
心率 (次/min)	0.039	1.040 (1.019, 1.061)	<0.001	0.037	1.038 (0.997, 1.080)	0.067
呼吸频率 (次/min)	0.353	1.424 (1.038, 1.953)	0.028	-0.100	0.905 (0.505, 1.624)	0.739
收缩压 (mmHg)	0.023	1.023 (1.007, 1.040)	0.006	-0.003	0.997 (0.966, 1.029)	0.842
舒张压 (mmHg)	0.026	1.026 (0.997, 1.056)	0.080		-	
实验室指标						
病毒载量 (拷贝/mL)	0.988	2.687 (2.001, 3.608)	<0.001	0.716	2.047 (1.192, 3.514)	0.009
白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	<0.001	1.000 (0.913, 1.095)	0.999		-	
血红蛋白 (g/L)	<0.001	1.000 (0.995, 1.004)	0.864		-	
血小板计数 ($\times 10^9/L$)	-0.019	0.981 (0.968, 0.995)	0.006	0.006	1.006 (0.976, 1.036)	0.706
谷草转氨酶 (U/L)	0.002	1.002 (1.001, 1.003)	<0.001	<0.001	1.000 (0.998, 1.002)	0.997
总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	0.043	1.044 (0.986, 1.104)	0.138		-	
肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	0.023	1.023 (1.014, 1.032)	<0.001	0.003	1.003 (0.983, 1.024)	0.750
尿素氮 (mmol/L)	0.212	1.236 (1.148, 1.331)	<0.001	0.066	1.068 (0.877, 1.301)	0.510
乳酸脱氢酶 (U/L)	0.001	1.001 (1.000, 1.001)	<0.001	-0.001	0.999 (0.998, 1.000)	0.080
肌酸激酶 (U/L)	<0.001	1.000 (1.000, 1.001)	0.052		-	
肌酸激酶同工酶MB (U/L)	0.009	1.009 (1.002, 1.015)	0.013	-0.003	0.997 (0.984, 1.010)	0.643
血浆凝血酶原时间 (s)	0.310	1.363 (1.109, 1.675)	0.003	0.149	1.161 (0.872, 1.545)	0.307

续表2

变量	单因素Logistic分析			多因素Logistic分析		
	β 值	OR值 (95%CI)	P值	β 值	OR值 (95%CI)	P值
D-二聚体 ($\mu\text{g/mL}$)	0.092	1.096 (1.046, 1.148)	<0.001	-0.045	0.956 (0.895, 1.022)	0.187
凝血酶时间 (s)	0.026	1.026 (1.014, 1.039)	<0.001	0.005	1.005 (0.975, 1.036)	0.761
纤维蛋白原 (g/L)	-0.947	0.388 (0.214, 0.703)	0.002	-0.428	0.652 (0.260, 1.638)	0.363
钾 (mmol/L)	0.012	1.012 (0.990, 1.034)	0.283	-	-	-
总二氧化碳浓度 (mmol/L)	-0.098	0.907 (0.839, 0.980)	0.014	0.018	1.018 (0.940, 1.103)	0.662
降钙素原 (ng/mL)	0.395	1.485 (1.110, 1.987)	0.008	0.029	1.029 (0.801, 1.321)	0.823
C反应蛋白 (mg/L)	0.011	1.011 (1.001, 1.022)	0.030	0.005	1.005 (0.983, 1.027)	0.686
血清铁蛋白 (ng/mL)	2.146	8.550 (4.437, 16.475)	<0.001	2.104	8.198 (1.850, 36.340)	0.006

表3 SFTS患者预测因子的诊断价值

Table 3. Diagnostic value of predictive factors of SFTS patients

变量	AUC值 (95%CI)	截断值	敏感度	特异度	诊断指数
年龄 (岁)	0.708 (0.633, 0.784)	72	0.643	0.702	0.345
病毒载量 (拷贝/mL)*	0.824 (0.769, 0.878)	6	0.804	0.749	0.552
血清铁蛋白 (ng/mL)*	0.806 (0.741, 0.870)	4	0.679	0.828	0.506
消化道出血	0.759 (0.679, 0.838)	-	0.643	0.874	0.517
肺部真菌感染	0.794 (0.721, 0.867)	-	0.732	0.856	0.588

注：*原始数据经log10转换计算。

2.3 列线图构建

以年龄、病毒载量、血清铁蛋白、消化道出血、肺部真菌感染作为预测因子构建列线图模型，见图1。年龄、病毒载量、血清铁蛋白为连续性变量，每一数值均对应相应变量评分；肺部

真菌感染和消化道出血为二分类变量，阴性评分为0，阳性时对应相应变量评分，所有评分之和作为总分，可获得对应患者不良预后的发生率，总分越大，出现不良预后的风险越高。

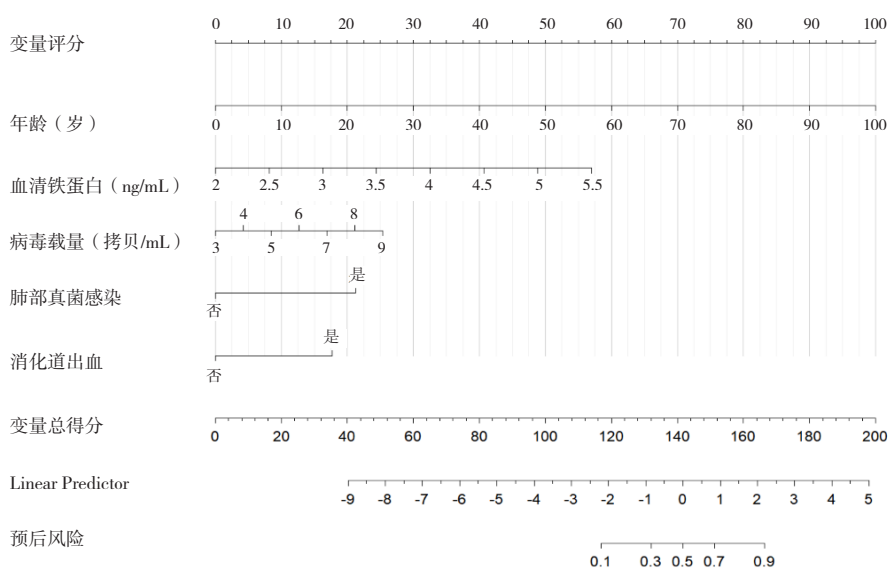


图1 SFTS患者预后的列线图模型

Figure 1. Nomogram prediction model of the prognosis of SFTS patients

2.4 列线图评价

该列线图模型预测 SFTS 患者预后时 ROC 曲线的 AUC 为 0.936[95%CI (0.906, 0.965)], 模型灵敏度为 0.893, 特异度为 0.847, 准确性为 0.856, 见图 2。Bootstrap 法对纳入 SFTS 患者数据重复抽样 1000 次验证后, AUC 为 0.928[95%CI (0.898, 0.960)], 灵敏度为 0.932, 特异度为 0.605, 准确性为 0.863, 见图 3。采用 Bootstrap 法重复抽

样 1000 次绘制校准曲线对模型一致性进行检验, 结果显示模型校正曲线与 Bootstrap 法校正曲线均在 45°理想曲线附近, 两者平均绝对误差为 0.018, 列线图的校准曲线和理想曲线拟合较好, 见图 4。临床决策曲线分析显示, 在阈值概率范围 0.1~0.7 时, 该模型曲线位于两条基准线上方, 表明该预测模型在临床上具有收益, 见图 5。

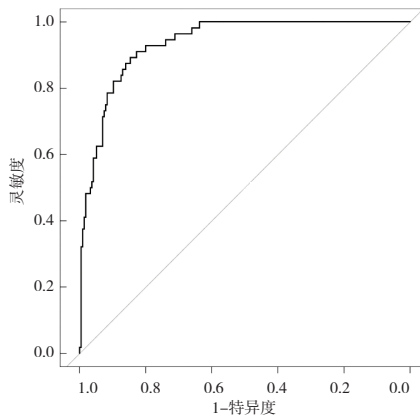


图2 SFTS患者预后列线图模型的ROC曲线

Figure 2. ROC curve of the prognostic nomogram model of SFTS patients

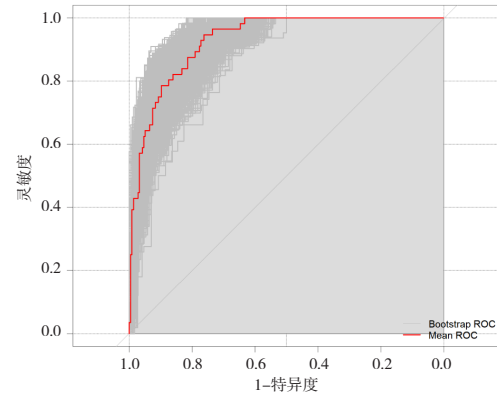


图3 Bootstrap法1000次抽样的列线图预测模型ROC曲线

Figure 3. ROC curve of nomogram prediction model using Bootstrap method with 1000 samplings

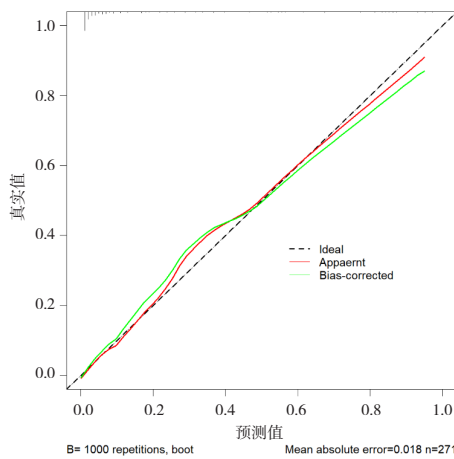


图4 SFTS患者预后列线图模型校准曲线

Figure 4. Calibration curve of prognostic nomogram model of SFTS patients

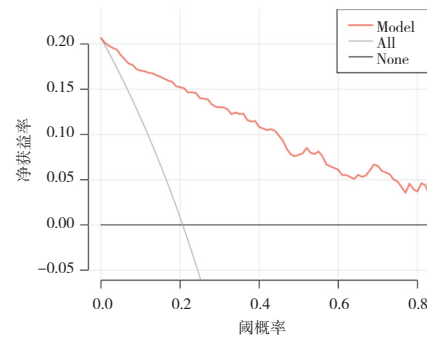


图5 SFTS患者预后列线图模型的临床决策曲线

Figure 5. Clinical decision curve of prognostic nomogram model of SFTS patients

3 讨论

SFTS 是以蜱为主要传播媒介的自然疫源性疾 病, 家养牲畜、野生动物均是其潜在宿主动物, 目前全球共有 5 个国家报道了确诊病例, 均为亚洲地区, 其中大部分病例分布在中国^[12-16]。SFTS 的临床病程差异很大, 一些症状轻微患者在支持

性治疗下康复, 而另一些患者则迅速发展为严重疾病导致死亡^[17], 早期识别有不良预后风险的患者对于指导治疗策略和改善预后至关重要。但目前关于 SFTS 预后预测模型还相对较少, 本研究以年龄、病毒载量、血清铁蛋白、消化道出血、肺部真菌感染为预测因子, 构建了预测 SFTS 患者预后的列线图模型, 且该模型表现出了良好的

区分度、校准度和临床适用性。

既往研究开发了部分与 SFTS 预后相关的预测模型。Fang 等^[18]使用年龄、多器官功能障碍综合征、活化部分凝血活酶时间和 D-二聚体为预测因子构建 SFTS 死亡风险预测模型, AUC 为 0.873。一项多中心研究指出, C 反应蛋白与淋巴细胞比值可预测 SFTS 患者的死亡结局, 其 AUC 为 0.878, 并以年龄、活化部分凝血活酶时间、C 反应蛋白与淋巴细胞比值为预测因子构建列线图模型, 训练集与验证集的 AUC 分别为 0.898 和 0.890^[19]。此外, Zhang 等^[20]纳入年龄、血清凝血酶原时间、血清凝血酶时间、血清碳酸氢盐构建 SFTS 危重型预测模型, AUC 为 0.806, 但该模型并未进行验证。

与既往研究相似, 本研究发现高龄与 SFTS 患者死亡率独立正相关, 死亡组患者的年龄普遍大于生存组, 这可能与高龄患者的器官储备功能较差和较高的并发症有关^[21]。高病毒载量是 SFTS 患者致命结局的一个危险因素^[22-24], 与本研究结果一致。相关研究指出 SFTS 的发病机制与高病毒载量及细胞因子炎症反应相关^[25-26]。布尼亚病毒通过糖蛋白受体介导进入巨噬细胞和树突状细胞, 自然杀伤细胞通过产生细胞因子发挥免疫调节作用, 在急性期自然杀伤细胞比例增高, CD3⁺CD4⁺T 淋巴细胞比例减低, 最终导致细胞因子风暴^[27-28]。此外, 高水平的病毒载量可增加患者出现神经系统症状的风险, 导致其不良结局^[29]。

本研究发现消化道出血作为患者预后的独立危险因素, 表现出良好的预测价值。在出现消化道出血的 63 例患者中, 大部分患者表现为呕血或便血, 死亡组比例远高于生存组, 这可能与死亡组患者较低的血小板水平以及布尼亚病毒破坏血管内皮细胞增加血管通透性相关^[30-31]。SFTS 患者的血小板通过焦亡、凋亡、坏死和自噬被破坏, 高病毒载量可能使血小板感染病毒的概率增加, 损害血小板活化并加速血小板耗竭, 导致出血风险增加, 进一步加重患者病情^[32]。

SFTS 患者常合并有感染, 尤其是侵袭性肺部真菌感染 (invasive pulmonary fungal infection, IPFI), 对生存和治疗构成严重威胁^[33]。目前黄曲霉菌被发现是各种节肢昆虫的病原真菌, 科学家已多次从蜱虫体内分离该病原体^[34-36], 因此黄曲霉菌可能是通过蜱虫叮咬人体随 SFTS

病毒一起进入人体加重感染。死亡患者的淋巴细胞损伤或消耗更严重, 提示获得性免疫损伤更严重^[37], 这也可以解释 SFTS 患者合并肺部真菌感染后死亡率明显升高。一项多中心回顾性研究指出, 发病至入院时间、疾病严重状态、吸烟史、自身免疫性疾病及静脉注射免疫球蛋白是发生 IPFI 的独立危险因素, 在肺部感染的 SFTS 患者中, 白细胞计数 $< 2.09 \times 10^9/L$ 和 CD3⁺CD4⁺T 淋巴细胞计数 $< 104.0/\mu L$ 可独立预测 IPFI^[38]。因此, 在治疗过程中须尽早监测这些指标, 完善早期病原体检测, 根据结果早期进行抗真菌治疗。

本研究发现血清铁蛋白与 SFTS 患者的预后密切相关。血清铁蛋白是一种铁储存蛋白, 是由铁蛋白重链和铁蛋白轻链两个亚基组成的一种 24 聚体中空铁蛋白^[39], 作为铁状态的指标被广泛应用。除此之外, 铁蛋白还作为一种急性期蛋白, 是诊断病毒和细菌感染的一种炎症指标, 在细菌性败血症中通常不升高, 仅在几种病毒感染中升高, 包括登革热、病毒性肝炎等^[40-42]。病毒可以特异性靶向调节参与铁稳态的蛋白质, 引起宿主细胞铁代谢失衡, 诱导炎症和癌症的发生^[43-44]。目前铁蛋白在 SFTS 中的研究较少, 机制尚不明确。本研究发现, SFTS 作为一种病毒性感染, 血清铁蛋白水平均表现出不同程度的升高。本研究对数据经 log10 转换计算后发现, 死亡组的血清铁蛋白水平远高于生存组, 其 OR 值为 8.198, 远高于其余 4 个预测因子。因此, 血清铁蛋白水平可以作为 SFTS 患者预后指标, 临床中应尽早动态监测血清铁蛋白水平, 并研究其水平升高影响 SFTS 患者预后的机制。

本研究存在一定的局限性。首先, 本研究仅纳入了单中心的回顾性数据, 样本量有限, 尽管使用 Bootstrap 法对模型进行了验证, 模型的效能仍缺乏外部数据的验证。其次, 活化部分凝血活酶时间、神经系统症状等预测因子未纳入分析, 可能影响模型的预测效能。一项空间聚类分析指出, 我国的 SFTS 主要分布于长白山地区、胶东半岛、泰山地区和淮阳山四个地理群^[45], 因此未来的研究可针对以上不同的地理环境人群对模型进行外部验证, 并纳入新的预测因子或生物标志物以提高模型的预测效能。

综上所述, 年龄、血清铁蛋白、病毒载量、肺部真菌感染、消化道出血可以作为预测 SFTS

患者不良预后的独立影响因素, 构建的预后预测模型能较好的识别 SFTS 患者发生不良预后的风险, 表现出了良好的区分度、校准度和临床适用性, 对 SFTS 不良预后的早期识别和治疗具有一定的参考价值。

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. DOI: [10.1056/NEJMoa1010095](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1010095).
- 2 Hughes HR, Adkins S, Alkhovskiy S, et al. ICTV virus taxonomy profile: Peribunyaviridae[J]. *J Gen Virol*, 2020, 101(1): 1–2. DOI: [10.1099/jgv.0.001365](https://doi.org/10.1099/jgv.0.001365).
- 3 Yang T, Huang H, Jiang L, et al. Overview of the immunological mechanism underlying severe fever with thrombocytopenia syndrome (Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2022, 50(3): 118. DOI: [10.3892/ijmm.2022.5174](https://doi.org/10.3892/ijmm.2022.5174).
- 4 Casel MA, Park SJ, Choi YK. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus: emerging novel phlebovirus and their control strategy[J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(5): 713–722. DOI: [10.1038/s12276-021-00610-1](https://doi.org/10.1038/s12276-021-00610-1).
- 5 Mehand MS, Millett P, Al-Shorbaji F, et al. World Health Organization methodology to prioritize emerging infectious diseases in need of research and development[J]. *Emerg Infect Dis*, 2018, 24(9): e171427. DOI: [10.3201/eid2409.171427](https://doi.org/10.3201/eid2409.171427).
- 6 Gong L, Zhang L, Wu J, et al. Clinical progress and risk factors for death from severe fever with thrombocytopenia syndrome: a multihospital retrospective investigation in Anhui, China[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2021, 104(4): 1425–1431. DOI: [10.4269/ajtmh.20-0270](https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0270).
- 7 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](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30293-7).
- 8 Miao D, Liu MJ, Wang YX, et al. Epidemiology and ecology of severe fever with thrombocytopenia syndrome in China, 2010–2018[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(11): e3851–e3858. DOI: [10.1093/cid/ciaa1561](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1561).
- 9 Wang M, Huang P, Liu W, et al. Risk factors of severe fever with thrombocytopenia syndrome combined with central neurological complications: a five–year retrospective case–control study[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 1033946. DOI: [10.3389/fmicb.2022.1033946](https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1033946).
- 10 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. [Ministry of Health, PRC. Guideline for prevention and treatment of sever fever with thrombocytopenia syndrome (2010 vesrion)[J]. *Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases*, 2011, 4(4): 193–194. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2011.04.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2011.04.001).
- 11 Azar MM. A diagnostic approach to fungal pneumonia: an infectious diseases perspective[J]. *Chest*, 2024, 165(3): 559–572. DOI: [10.1016/j.chest.2023.10.005](https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.10.005).
- 12 Kim YR, Yun Y, Bae SG, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection, South Korea, 2010[J]. *Emerg Infect Dis*, 2018, 24(11): 2103–2105. DOI: [10.3201/eid2411.170756](https://doi.org/10.3201/eid2411.170756).
- 13 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. DOI: [10.1093/infdis/jit603](https://doi.org/10.1093/infdis/jit603).
- 14 Tran XC, Yun Y, Van An L, et al. Endemic severe fever with thrombocytopenia syndrome, Vietnam[J]. *Emerg Infect Dis*, 2019, 25(5): 1029–1031. DOI: [10.3201/eid2505.181463](https://doi.org/10.3201/eid2505.181463).
- 15 Win AM, Nguyen YTH, Kim Y, et al. Genotypic heterogeneity of orientia tsutsugamushi in scrub typhus patients and thrombocytopenia syndrome co–infection, Myanmar[J]. *Emerg Infect Dis*, 2020, 26(8): 1878–1881. DOI: [10.3201/eid2608.200135](https://doi.org/10.3201/eid2608.200135).
- 16 Zohaib A, Zhang J, Saqib M, et al. Serologic evidence of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus and related viruses in Pakistan[J]. *Emerg Infect Dis*, 2020, 26(7): 1513–1516. DOI: [10.3201/eid2607.190611](https://doi.org/10.3201/eid2607.190611).
- 17 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. DOI: [10.3201/eid1911.130792](https://doi.org/10.3201/eid1911.130792).
- 18 Fang K, Song X, Bo J. A nomogram to predict mortality in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 10627. DOI: [10.1038/](https://doi.org/10.1038/)

- s41598-024-60923-9.
- 19 Qian F, Zhou W, Liu Y, et al. High C-reactive protein to lymphocyte ratio predicts mortality outcomes of patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome: a multicenter study in China[J]. *J Med Virol*, 2023, 95(2): e28546. DOI: [10.1002/jmv.28546](https://doi.org/10.1002/jmv.28546).
 - 20 Zhang Y, Zhong P, Wang L, et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with SFTS[J]. *J Infect Public Health*, 2023, 16(3): 393–398. DOI: [10.1016/j.jiph.2023.01.007](https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.01.007).
 - 21 Wang L, Wan G, Shen Y, et al. A nomogram to predict mortality in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome at the early stage—a multicenter study in China[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2019, 13(11): e0007829. DOI: [10.1371/journal.pntd.0007829](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007829).
 - 22 Gerrard SR, Li L, Barrett AD, et al. Ngari virus is a Bunyamwera virus reassortant that can be associated with large outbreaks of hemorrhagic fever in Africa[J]. *J Virol*, 2004, 78(16): 8922–8926. DOI: [10.1128/JVI.78.16.8922-8926.2004](https://doi.org/10.1128/JVI.78.16.8922-8926.2004).
 - 23 Niu G, Li J, Liang M, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus among domesticated animals, China[J]. *Emerg Infect Dis*, 2013, 19(5): 756–763. DOI: [10.3201/eid1905.120245](https://doi.org/10.3201/eid1905.120245).
 - 24 Hayasaka D, Nishi K, Fuchigami T, et al. 18F-FDG PET imaging for identifying the dynamics of intestinal disease caused by SFTSV infection in a mouse model[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(1): 140–147. DOI: [10.18632/oncotarget.6645](https://doi.org/10.18632/oncotarget.6645).
 - 25 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. DOI: [10.1093/infdis/jis452](https://doi.org/10.1093/infdis/jis452).
 - 26 Hu LF, Wu T, Wang B, et al. The regulation of seventeen inflammatory mediators are associated with patient outcomes in severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 159. DOI: [10.1038/s41598-017-18616-z](https://doi.org/10.1038/s41598-017-18616-z).
 - 27 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. DOI: [10.1016/j.antiviral.2015.04.006](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.04.006).
 - 28 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](https://doi.org/10.1007/s10238-013-0259-0).
 - 29 Wang M, Huang P, Liu W, et al. Risk factors of severe fever with thrombocytopenia syndrome combined with central neurological complications: a five-year retrospective case-control study[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 1033946. DOI: [10.3389/fmicb.2022.1033946](https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1033946).
 - 30 Yu CI, Becker C, Metang P, et al. Human CD141⁺ dendritic cells induce CD4⁺ T cells to produce type 2 cytokines[J]. *J Immunol*, 2014, 193(9): 4335–4343. DOI: [10.4049/jimmunol.1401159](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401159).
 - 31 Jeong EJ, Song JY, Lim CS, et al. Viral shedding from diverse body fluids in a patient with severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. *J Clin Virol*, 2016, 80: 33–35. DOI: [10.1016/j.jcv.2016.04.018](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.04.018).
 - 32 Fang Y, Shen S, Zhang J, et al. Thrombocytopenia in SFTS due to platelets with altered function undergoing cell death pathways[J]. *J Infect Dis*, 2024, 12: jiae355. DOI: [10.1093/infdis/jiae355](https://doi.org/10.1093/infdis/jiae355).
 - 33 Yao L, Shi Y, Fu J, et al. Risk factors for invasive pulmonary aspergillosis in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome: a multicenter retrospective study[J]. *J Med Virol*, 2024, 96(5): e29647. DOI: [10.1002/jmv.29647](https://doi.org/10.1002/jmv.29647).
 - 34 Arreguin-Perez CA, Miranda-Miranda E, Folch-Mallol J, et al. Complete genome sequence dataset of entomopathogenic *Aspergillus flavus* isolated from a natural infection of the cattle-tick *Rhipicephalus microplus*[J]. *Data Brief*, 2023, 48: 109053. DOI: [10.1016/j.dib.2023.109053](https://doi.org/10.1016/j.dib.2023.109053).
 - 35 Arreguin-Perez CA, Miranda-Miranda E, Folch-Mallol JL, et al. Identification of virulence factors in entomopathogenic *Aspergillus flavus* isolated from naturally infected *Rhipicephalus microplus*[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(8): 2107. DOI: [10.3390/microorganisms11082107](https://doi.org/10.3390/microorganisms11082107).
 - 36 Turnbull IF, Smith DR, Sharp PJ, et al. Expression and secretion in *Aspergillus nidulans* and *Aspergillus niger* of a cell surface glycoprotein from the cattle tick, *Boophilus microplus*, by using the fungal *amdS* promoter system[J]. *Appl Environ Microbiol*, 56(9): 2847–2852. DOI: [10.1128/](https://doi.org/10.1128/)

- aem.56.9.2847–2852.1990.
- 37 Wang L, Wan G, Shen Y, et al. A nomogram to predict mortality in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome at the early stage—a multicenter study in China[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2019, 13(11): e0007829. DOI: [10.1371/journal.pntd.0007829](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007829).
- 38 Zuo Y, Wang H, Huang J, et al. Pulmonary infection in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome: a multicentre observational study[J]. *J Med Virol*. 2023, 95(4): e28712. DOI: [10.1002/jmv.28712](https://doi.org/10.1002/jmv.28712).
- 39 Sun X, Hong Y, Gong Y, et al. Bioengineered ferritin nanocarriers for cancer therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 7023. DOI: [10.3390/ijms22137023](https://doi.org/10.3390/ijms22137023).
- 40 Singh V, Yeoh BS, Xiao X, et al. Interplay between enterobactin, myeloperoxidase and lipocalin 2 regulates *E. coli* survival in the inflamed gut[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7113. DOI: [10.1038/ncomms8113](https://doi.org/10.1038/ncomms8113).
- 41 Soundravally R, Agieshkumar B, Daisy M, et al. Ferritin levels predict severe dengue[J]. *Infection*, 2015, 43(1): 13–19. DOI: [10.1007/s15010-014-0683-4](https://doi.org/10.1007/s15010-014-0683-4).
- 42 Mao W, Hu Y, Lou Y, et al. Abnormal serum iron markers in chronic hepatitis B virus infection may be because of liver injury[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 27(2): 130–136. DOI: [10.1097/MEG.0000000000000247](https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000247).
- 43 Schmidt SM. The role of iron in viral infections[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2020, 25(5): 893–911. DOI: [10.2741/4839](https://doi.org/10.2741/4839).
- 44 Laham N, Ehrlich R. Manipulation of iron to determine survival: competition between host and pathogen[J]. *Immunol Res*, 2004, 30(1): 15–28. DOI: [10.1385/IR:30:1:015](https://doi.org/10.1385/IR:30:1:015).
- 45 Zhang X, Liu Y, Zhao L, et al. An emerging hemorrhagic fever in China caused by a novel bunyavirus SFTSV[J]. *Sci China Life Sci*, 2013, 56(8): 697–700. DOI: [10.1007/s11427-013-4518-9](https://doi.org/10.1007/s11427-013-4518-9).

收稿日期: 2024 年 08 月 23 日 修回日期: 2024 年 10 月 10 日
本文编辑: 李绪辉 曹越

引用本文: 张亮亮, 肖文艳, 杨旻, 等. 发热伴血小板减少综合征预后模型构建与验证[J]. 医学新知, 2024, 34(10): 1099–1109. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202408069](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202408069).
Zhang LL, Xiao WY, Yang M, et al. Construction and validation of a prognostic model for severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2024, 34(10): 1099–1109. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202408069](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202408069).