

# 肾综合征出血热患者实验室指标对重症患者的预警价值及模型构建

段小霞 刘军芳 杨琴琴 刘杰 武波 马志琴 符浩雪 王琦  
空军军医大学唐都医院急诊科, 西安 710038  
通信作者: 王琦, Email: wqdarkduke@163.com

**【摘要】目的** 分析肾综合征出血热患者急诊入院时实验室指标对临床危重症患者的预警价值。**方法** 本研究采用回顾性病例对照研究, 分析空军军医大学唐都医院急诊科 2021 年 1 月至 2022 年 1 月收治的肾综合征出血热患者临床资料和实验室检查结果, 根据患者实验室指标及临床症状分为轻、中、重、危重组, 将轻、中组纳入轻症组, 重、危重组纳入重症组, 并进行回顾性分析。比较两组一般资料和实验室指标, 进一步对有统计学意义的指标进行多因素分析, 采用多因素 Logistic 回归分析筛选出重症患者的独立危险因素, 绘制受试者工作特征 ROC 曲线评估模型的预测价值。**结果** 164 例 HFRS 患者中重症组 50 例, 轻症组 114 例。重症组血清 WBC、AST、ALT、Cr、BUN、DD、PCT 水平均高于轻症组, 血清 PLT、ALB、PTA 水平均低于轻症组, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。进行二元多因素 logistic 回归分析筛选出 WBC、PLT、PCT 是患者进展为危重症的独立影响因子 (均  $P < 0.05$ )。并建立重症 HFRS 的预测模型:  $\text{logit}(P) = -0.321 + 0.040 \text{WBC} (\times 10^9/\text{L}) - 0.045 \text{PLT} (\times 10^9/\text{L}) + 0.086 \text{PCT} (\text{ng}/\text{mL})$ 。进一步分析 WBC、PLT、PCT 对重症 HFRS 预警效能, 计算 ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.779, 0.842, 0.862, 最佳阈值分别为  $10.435 \times 10^9/\text{L}$ 、 $41.5 \times 10^9/\text{L}$ 、 $2.97 \text{ng}/\text{mL}$ 。联合检测 AUC 为 0.900, 敏感度为 88.0%, 特异度为 82.5%, 特异度优于单个实验室检查指标的检测。**结论** HFRS 实验室指标对重症患者识别有一定临床意义, 其中的指标血清 WBC、PLT、PCT 指标是重症 HFRS 的危险因素, 为重症 HFRS 患者临床诊治及预后提供理论依据。

**【关键词】** 肾综合征出血热; 实验室指标; 预警价值

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2024.07.020

## Early warning value and model construction of laboratory indexes of patients with hemorrhagic fever with renal syndrome to severe patients

Duan Xiaoxia, Liu Junfang, Yang Qinqin, Liu Jie, Wu Bo, Ma Zhiqin, Fu Haoxue, Wang Qi  
Department of Emergency, Tangdu Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710038, China  
Corresponding author: Wang Qi, Email: wqdarkduke@163.com

**【Abstract】Objective** To analyze the early warning value of laboratory examination on admission of patients with hemorrhagic fever with renal syndrome to critically ill patients. **Methods** In this study, a retrospective case-control study was used to analyze the clinical data and laboratory examination results of patients with hemorrhagic fever with renal syndrome admitted to the emergency department of Tangdu Hospital of Air Force Medical University from January 2021 to January 2022. According to the patient's laboratory indexes and clinical symptoms, the patients were divided into mild, moderate, severe and critical groups. The general data of the two groups were compared, and the independent risk factors of critically ill patients were screened by multi-factor logistic regression analysis, the predictive model of severe HFRS patients was constructed, and the ROC curve was drawn. **Results** Of the 164 patients with HFRS, 50 were in the severe group and 114 in the mild group. The serum levels of WBC, AST, ALT, Cr, BUN, DD and PCT in the severe group were higher than those in the mild group, while the levels of PLT, ALB and PTA in the severe group were lower than those in the mild group. Multiple logistic regression analysis showed that WBC, PLT and PCT were independent influencing factors for the progression of

critically ill patients. The predictive model of severe HFRS was established as follows:  $\text{logit}(P) = -0.321 + 0.040 \text{ WBC} (\times 10^9/\text{L}) - 0.045 \text{ PLT} (\times 10^9/\text{L}) + 0.086 \text{ PCT}(\text{ng}/\text{mL})$ . The early warning efficacy of WBC, PLT, And PCT for severe HFRS was further analyzed. The area under the ROC curve (area under curve, AUC) was 0.779, 0.842, 0.862, and the optimal threshold was  $10.435 \times 10^9/\text{L}$ ,  $41.5 \times 10^9/\text{L}$  and  $2.97 \text{ ng}/\text{mL}$ , respectively. The AUC of joint detection is 0.900, the sensitivity is 88.0%, and the specificity is 82.5%, which is better than that of a single laboratory. . **Conclusions** HFRS laboratory indexes have certain clinical significance for the identification of critically ill patients, in which serum WBC, PLT and PCT indexes are the risk factors of severe HFRS, which provides a theoretical basis for clinical diagnosis, treatment and prognosis of severe HFRS patients.

【**Keywords**】 hemorrhagic fever with renal syndrome; laboratory index; Early warning value

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2024.07.020

肾综合征出血热 (hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS) 也称流行性出血热 (epidemic hemorrhagic fever), 是由汉坦病毒科 (Hantaviridae) 正汉坦病毒属 (*Orthohantavirus*) 的各型病毒引起的, HFRS 呈世界性分布, 在亚洲和欧洲多个国家和地区流行的一种自然疫源性疾病, 在我国主要以黑线姬鼠、褐家鼠等啮齿类动物为主要传染源<sup>[1-2]</sup>。陕西省西安市自 1955 年发现首例 HFRS 患者以来, 一直是中国 HFRS 高发区<sup>[3]</sup>, 自 20 世纪 90 年代以来出血热双价灭活疫苗的问世, 可以有效控制疫区 HFRS 的发病<sup>[1,4]</sup>, 但 HFRS 发病仍呈季节性或暴发性出现。HFRS 病情急、变化快, 并发症多, 病死率高, 早期识别重症出血热, 早期临床干预, 可以降低病死率。已有专家共识对 HFRS 进行临床分期和分型<sup>[5]</sup>, 但实验室指标对病情的预警价值尚有一定局限性, 仍需进一步整合及多样本、多中心研究, 发现更有价值的指标对 HFRS 的预后进行早期预警。本研究对临床资料和实验室指标进行整合, 筛选出 HFRS 重症患者的早期预警指标并建立模型, 为 HFRS 的诊治提供新的理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究对 2021 年 1 月 1 日至 2022 年 1 月 31 日就诊空军军医大学唐都医院急诊科的 HFRS 患者进行回顾性分析。以 2021 年《肾综合征出血热防治专家共识》<sup>[1]</sup> 中的临床诊断病例和确诊病例为标准。排除标准: 排除符合《肾综合征出血热防治专家共识》中的疑似病例标准、年龄 <14 岁、合并其他肾脏疾病、肝脏疾病、血液系统疾病、自身免疫病、肿瘤疾病、使用抗凝药物者、以及临床资料不完整的病例, 最终纳入 164 例 HFRS 患者。分组依据: 参照 2019 年《肾综合征出血热诊疗陕西省

专家共识》<sup>[5]</sup>, 将患者分为轻型、中型、重型和危重型, 为进一步研究重症组患者的危险因素, 将轻型与中型定义为轻症组, 重型与危重型定义为重症组。本研究通过空军军医大学唐都医院伦理委员会审批批准 (批号: TDLL-第 202404-03 号)。

### 1.2 研究方法

收集 HFRS 患者的临床资料及实验室指标, 患者临床资料包括年龄、性别等一般资料, 实验室检查包括血常规、肝肾功电解质、凝血系列、降钙素原、C 反应蛋白等实验室指标, 均为急诊科入院时首次采集标本结果。采样结果均送往唐都医院急诊检验科, 其中白细胞计数 (WBC)、中性粒细胞百分比 (NEU%)、C 反应蛋白 (CRP) 采用日本希森美康全自动分析以及配套试剂, 谷丙氨基酸转移酶 (alanine aminoacid transferase, ALT)、天冬氨酸氨基酸转移酶 (aspartate aminoacid transferase, AST)、白蛋白 (ALB)、血肌酐 (Cr)、尿素氮 (BUN) 采用美国奥林多干化学法检测, 凝血酶原活动度 (PTA)、D 二聚体 (DD) 采用日本希森美康仪器及配套试剂检测, 降钙素原 (PCT) 采用美国赛默飞时间分辨荧光免疫分析仪检测。采用胶体金免疫层析法检测 HFRS 患者 IgM 和 IgG 抗体。

### 1.3 统计学方法

采用 Excel 进行数据录入, 采用 SPSS 25.0 进行统计学分析。连续性资料呈正态分布的计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 两组间比较采用样本 *t* 检验; 对不符合正态分布的计量资料用中位数 (上下四分位数)  $[M(Q_1, Q_3)]$  表示, 两组间比较采用秩和检验。计数资料以例数和百分数 (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验, 应用二分类多因素 Logistic 回归分析筛选实验室检查指标对重症 HFRS 的独立危险因素, 构建早期预警参数模型。绘制受试者操作特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC 曲线),

分析各实验室检查指标对重症 HFRS 的预测效能, 计算曲线下面积 (area under the curve, AUC) 并得出最佳阈值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料及实验室指标分析

164 例 HFRS 患者中轻型 44 例, 中型 70 例, 重型 29 例, 危重型 21 例, 其中死亡患者 15 例, 均为危重型患者。重症比例为 30.49% (50/164), 病死率 9.15% (15/164)。重症组血清 WBC、AST、ALT、Cr、BUN、DD、PCT 水平均高于轻症组, 血清 PLT、ALB、PTA 水平均低于轻症组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。轻重症组间年龄、性别、NEU%、CRP 水平差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 实验室指标与重症 HFRS 的多因素 Logistic

表 1 重症组与轻症组 HFRS 患者的临床资料和实验室检查指标比较

Table 1 Comparison of clinical data and laboratory examination indexes of HFRS patients between severe group and mild group

项目	轻症组 (n=118)	重症组 (n=46)	统计 值	P 值
男 (例, %)	91 (79.82%)	44 (88.00%)	1.596	0.206
年龄 (岁) <sup>a</sup>	46.00 (31.75, 61.00)	47.50 (32.75, 58.25)	-0.046	0.963
WBC ( $\times 10^9/L$ ) <sup>a</sup>	10.17 (6.94, 16.31)	18.47 (12.16, 29.83)	-5.680	<0.001
NEU (%) <sup>a</sup>	69.05 (53.08, 75.85)	69.40 (63.85, 79.00)	-1.584	0.113
PLT ( $\times 10^9/L$ ) <sup>a</sup>	57.50 (37.75, 86.00)	23.50 (13.00, 38.50)	-6.964	<0.001
ALB (g/L) <sup>b</sup>	35.12 $\pm$ 7.09	29.71 $\pm$ 5.63	4.768	<0.001
AST (U/L) <sup>a</sup>	72.50 (51.50, 136.50)	187.50 (105.25, 503.00)	-6.014	<0.001
ALT (U/L) <sup>a</sup>	55.50 (37.75, 80.00)	95.00 (54.00, 183.25)	-4.298	<0.001
Cr ( $\mu\text{mol/L}$ ) <sup>a</sup>	156.65 (87.65, 314.63)	259.15 (176.25, 382.00)	-3.258	<0.001
BUN (mmol/L) <sup>a</sup>	8.64 (5.80, 18.57)	16.56 (11.52, 19.98)	-3.686	<0.001
PTA (%) <sup>b</sup>	83.94 $\pm$ 16.28	73.00 $\pm$ 20.30	3.665	<0.001
DD ( $\mu\text{g/mL}$ ) <sup>a</sup>	3.78 (2.38, 6.49)	5.11 (3.17, 10.72)	-2.061	0.039
PCT (ng/mL) <sup>a</sup>	1.39 (0.59, 3.32)	8.12 (4.02, 25.33)	-7.376	<0.001
CRP (mg/L) <sup>a</sup>	19.99 (11.46, 28.07)	22.45 (14.41, 31.85)	-1.451	0.147

注: WBC 为白细胞计数, NEU 为中性粒细胞百分比 (%), PLT 为血小板计数, ALB 为白蛋白, AST 为天冬氨酸氨基转移酶, ALT 为谷丙氨酸氨基转移酶,  $\text{Ca}^{2+}$  为钙离子, Cr 为肌酐, BUN 为尿素氮, PTA 为凝血酶原活动度, DD 为 D 二聚体, PCT 为降钙素原, CRP 为 C 反应蛋白; <sup>a</sup> 为  $M(Q_1, Q_3)$ , <sup>b</sup> 为  $\bar{x} \pm s$

#### 回归分析

以 HFRS 临床分型 (轻 / 重症) 为因变量, 排除年龄和性别影响, 以各项实验室检查指标为自变量, 根据单因素分析结果进行二元多因素 Logistic 回归分析, 筛查出 WBC、PLT、PCT 是患者进展为重症的独立危险因素 (均  $P < 0.05$ )。基于 WBC、PLT、PCT 构建重症 HFRS 的预测模型为:  $\text{logit}(P) = -0.321 - 0.045\text{PLT} (\times 10^9/L) + 0.086\text{PCT} (\text{ng/mL}) + 0.040\text{WBC} (\times 10^9/L)$  (P 为预测患者进展为重症的概率值,  $\text{logit}(P)$  为预测指数)。见表 2。

### 2.3 实验室指标在重症 HFRS 的 ROC 曲线分析

根据多因素回归分析结果构建 WBC、PLT、PCT 的预测模型, 并绘制 ROC 曲线验证其效能。分别分析 WBC、PLT、PCT 及三个指标联合检测对重症 HFRS 的预警效能, 得出其 ROC 曲线下面积 AUC 分别为 0.779, 0.842, 0.862, 最佳阈值分别为  $10.435 \times 10^9/L$ 、 $41.5 \times 10^9/L$ 、 $2.97 \text{ ng/mL}$ , 联合检测 AUC 为 0.900, 敏感度为 88.0%, 特异度为 82.5%, 特异度优于单个实验室检查指标的检测。见表 3、图 1。

表 2 实验室检查指标在重症 HFRS 上的二元多因素 logistic 回归分析

Table 2 Bivariate multivariate logistic regression analysis of laboratory indexes on severe HFRS

指标	B	SE	P 值	Wald 值	OR 值	95%CI	
						下限	上限
WBC	0.050	0.025	0.043	4.101	1.051	1.002	1.104
PLT	-0.042	0.013	0.001	10.188	0.959	0.935	0.984
ALB	-0.044	0.047	0.350	0.873	0.957	0.872	1.050
AST	0.000	0.001	0.447	0.750	1.000	0.999	1.002
ALT	-0.002	0.002	0.447	0.577	0.998	0.994	1.002
Cr	-0.004	0.003	0.155	2.020	0.996	0.991	1.001
BUN	0.032	0.060	0.590	0.290	1.033	0.918	1.161
PTA	-0.013	0.016	0.414	0.666	0.987	0.957	1.018
DD	0.000	0.012	0.990	0.000	1.000	0.977	1.024
PCT	0.101	0.030	0.001	11.491	1.106	1.043	1.172
常数	2.300	2.148	0.284	1.147	9.979	—	—

注: WBC 为白细胞计数, PLT 为血小板计数, ALB 为白蛋白, AST 为天冬氨酸氨基转移酶, ALT 为谷丙氨酸氨基转移酶,  $\text{Ca}^{2+}$  为钙离子, Cr 为肌酐, BUN 为尿素氮, PTA 为凝血酶原活动度, DD 为 D 二聚体, PCT 为降钙素原。B 为回归系数, SE 为标准误, Wald 值为瓦尔登指数, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

表 3 PLT、AST、PCT 及联合检测在重症 HFRS 上受试者操作特征曲线分析

Table 3 Analysis of operating characteristic curve of subjects with PLT, AST, PCT and combined detection on severe HFRS

实验室指标	最佳阈值	AUC	P 值	敏感度 (%)	特异度 (%)	95%CI	
						下限	上限
WBC ( $\times 10^9/L$ )	10.435	0.779	<0.001	90.0	52.6	0.705	0.853
PLT ( $\times 10^9/L$ )	41.500	0.842	<0.001	71.8	80.0	0.804	0.920
PCT (ng/mL)	2.970	0.862	<0.001	88.0	71.9	0.778	0.906
联合检测	0.299	0.900	<0.001	88.0	82.5	0.851	0.950

## 3 讨论

HFRS 是一种严重的全身炎症反应性疾病, 血管内皮受损导致的血管通透性增加和出血是该病最基本的病理生理变化, 炎症风暴致各脏器细胞结构和功能障碍, 最终可能出现多脏器病理生理改变<sup>[1,6-7]</sup>, 陕西是我国 HFRS 集中疫区之一, 每年发病人数超 1000 以上, 病死率居全国前五<sup>[8]</sup>,

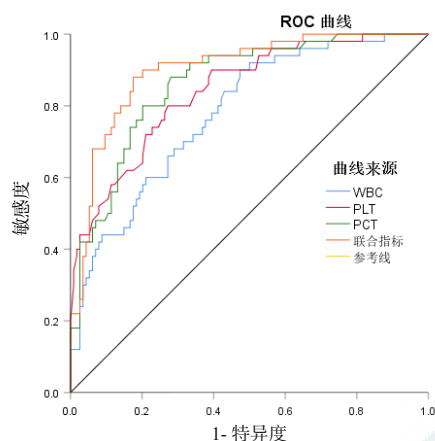


图 1 PLT、AST、PCT 及联合检测在诊断重症 HFRS 的受试者操作特征曲线

Fig 1 Receiver operating characteristic curve of PLT, AST, PCT and combined detection in the diagnosis of severe HFRS

发病年龄主要集中在 15~60 岁之间，以青壮年男性为主，男女比例 3 : 1，本研究轻重症 HFRS 发病年龄与其一致，轻症组性别比与其大致一致，重症组男女比 5.5 : 1，考虑可能与样本较少或就诊人群分布有关，但仍然显示男性发病高于女性。为 HFRS 更好的救治，已有专家共识根据 HFRS 发病早期临床特征及实验室指标进行临床分型，为早期预警及预后提供参考标准<sup>[1,5]</sup>，纳入体温、尿蛋白、血压、休克及多脏器功能衰竭进行分型，将 HFRS 分为轻、中、重、危重型，本研究依照此标准进行分型，由于危重及重症组患者病情预后差，数据较少，更好的早期发现重症患者并早期干预，故将轻中组定义为轻症组，重危重组定义为重症组，同时分析各项实验室指标在重症 HFRS 上的早期预警价值，筛选出 WBC、PLT、PCT 等预测效能最佳指标并建立预测模型。

本研究中重症组血清 WBC、Cr、BUN、DD、PCT 水平均高于轻症组，且与病情严重程度呈正相关，与既往研究结果<sup>[9-11]</sup>一致，但 CRP 与本研究不一致，考虑与感染因素有关，但仍需要更大样本证实。研究<sup>[9,11]</sup>显示 ALT 在轻重症组间差异无统计学意义，本研究显示 ALT、AST 重症组升高，差异有统计学意义，但并非重症患者的独立危险因素，仍需更大样本及多中心研究进一步证实。本研究结果与最近西安市 206 例儿童 HFRS 研究结果也一致，AST、ALT 随着分级升高<sup>[12]</sup>。PLT、ALB、PTA 水平均低于轻症组，且与病情严重程度呈负相关，与既往研究<sup>[9,13]</sup>一致，其中 PTA 研

究中未提及，本研究中显示有统计学意义，仍需进一步研究及探讨其预警价值。本研究进行二元多因素 logistic 回归分析出指标 WBC、PLT、PCT 是重症 HFRS 的危险因素，并建立模型预测重症 HFRS，同时分析 WBC、PLT、PCT 在重症 HFRS 上的最佳阈值。

HFRS 是由汉坦病毒科汉坦病毒属的汉坦病毒引起的，以急性肾脏损伤、血管通透性增加和凝血功能异常为特征。研究机制显示由于血管通透性增加、PLT 减少和不同器官内皮细胞感染导致的免疫反应增强的一系列反应，PLT 减少和凝血改变是所有汉坦病毒感染的特征，已有研究显示 PLT 及凝血指标与 HFRS 病情严重程度有关<sup>[14-15]</sup>，PLT 水平越低，HFRS 患者病情越严重，同时和出血倾向有关，本文 PLT 的阈值与刘大维<sup>[13]</sup>研究一致。炎症风暴过程中多种免疫细胞、炎症因子、补体均参与致病过程，已有研究发现 WBC、PCT、CRP、IL-6/8/10/18、转化生长因子- $\beta$ 3 ( $\beta$ -3)、胰岛素样生长因子结合蛋白 7、血清可溶性尿激酶型纤溶酶原激活剂受体 (SuPAR) 和 C-X-C 基序趋化因子配体 10 (CXCL10) 等因子均参与其中<sup>[15-16]</sup>，PCT 是不同细胞在炎症刺激下分泌的降钙素激素的前体，它的增加与 HFRS 患者的疾病严重程度、继发细菌感染和死亡率有关，PCT>0.26 ng/mL 提示病情危重，PCT>0.36 ng/mL 死亡风险增加<sup>[17]</sup>，本研究结果 PCT>2.97 ng/mL 提示病情危重可能性大，应早期进行临床干预治疗。在没有内毒素的情况下，肿瘤坏死因子- $\alpha$  和白介素 6 可以诱导 PCT 的产生，已证实肾综合征出血热患者的肿瘤坏死因子- $\alpha$  和白介素 6 浓度升高<sup>[18]</sup>。本研究联合检测可以明显提高特异性，为早期临床干预争取更多时间，提高 HFRS 的预后。

本研究对急诊入院 HFRS 患者实验室指标进行简单分析，发现入院时 WBC、PLT、PCT 是重症 HFRS 的独立危险因素，联合检测明显提高特异性，为 HFRS 临床诊治提供一定参考。但本研究尚有局限性，一方面研究为回顾性研究，部分数据缺失可能导致一定偏倚，且未进行感染源分类，尚不明确不同汉坦病毒属感染之间是否有差异，另一方面本研究样本量来源单一，危重及死亡病例量为小样本，有一定偏倚，未对实验室指标进行动态监测分析，Pal 等<sup>[19]</sup>、詹家焱等<sup>[20]</sup>对入院 HFRS 实验室指标进行序贯监测，但入院时

急诊患者的入院指标对急诊分诊及进一步治疗起决定性作用, 急诊早期指标的预警价值仍有一定意义。但仍需大样本多中心研究进一步验证, 同时后期需要进一步随访患者预后得出更有价值的结论。另外本文纳入实验室指标仍具有局限性, 仅筛选出部分有意义指标, 需要进一步多中心、大样本、前瞻性研究筛查出更有意义指标对 HFRS 进行早期预警。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 段小霞、刘军芳、马志琴: 研究设计、统计分析、论文撰写; 段小霞、符浩雪、刘杰、杨琴琴、武波: 数据收集及整理、统计分析; 段小霞、刘杰: 研究设计、论文修改; 王琦: 研究设计、论文指导

#### 参 考 文 献

- [1] 中华预防医学会感染性疾病防控分会, 中华医学会感染病学分会. 肾综合征出血热防治专家共识 [J]. 中华传染病杂志, 2021,39(5):257-265. DOI:10.3760/cma.j.cn311365-20210224-00067.
- [2] Jiang H, Zheng XY, Wang LM, et al. Hantavirus infection: a global zoonotic challenge[J]. Virol Sin, 2017, 32(1): 32-43. DOI: 10.1007/s12250-016-3899-x.
- [3] 李雪, 刘昆, 谷旭, 等. 渭河流域 2005—2015 年肾综合征出血热流行特征及环境危险因素分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(9): 1159-1164. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.09.004.
- [4] 邢远, 马超锋, 蔡正华, 等. 西安市疫区人口肾综合征出血热疫苗覆盖率及接种策略研究 [J]. 中华地方病学杂志, 2016, 35(9): 677-680. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4255.2016.09.013.
- [5] 陕西省卫生健康委员会, 空军军医大学唐都医院. 陕西省卫生健康委员会, 空军军医大学唐都医院. 肾综合征出血热诊疗陕西省专家共识 [J]. 陕西医学杂志, 2019,48(3):275-288. DOI:10.3969/j.issn.1000-7377.2019.03.001.
- [6] Gavrillovskaia IN, Gorbunova EE, Mackow NA, et al. Hantaviruses direct endothelial cell permeability by sensitizing cells to the vascular permeability factor VEGF, while angiopoietin 1 and sphingosine 1-phosphate inhibit hantavirus-directed permeability[J]. J Virol, 2008, 82(12): 5797-5806. DOI: 10.1128/JVI.02397-07.
- [7] Jiang H, Du H, Wang LM, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome: pathogenesis and clinical picture[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2016, 6: 1. DOI: 10.3389/fcimb.2016.00001.
- [8] 宇应涛, 郭争社, 董雯婷, 等. 2003—2019 年西安市某三级甲等医院肾综合征出血热患者特征分析 [J]. 中国卫生统计, 2021, 38(1): 100-103. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3674.2021.01.026.
- [9] Yang Z, Hu QM, Feng ZP, et al. Development and validation of a nomogram for predicting severity in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome: a retrospective study[J]. Open Med, 2021, 16(1): 944-954. DOI: 10.1515/med-2021-0307.
- [10] Fan XD, Liu ZT, Fu SQ, et al. Platelet distribution width at first day of hospital admission in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome caused by hantaan virus may predict disease severity and critical patients' survival[J]. Dis Markers, 2018, 2018: 9701619. DOI: 10.1155/2018/9701619.
- [11] 谢青, 李曾, 李金强, 等. 实验室检查指标在重症肾综合征出血热患者中的早期预警价值分析 [J]. 中华传染病杂志, 2022, 40(5): 288-292. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20210809-00286.
- [12] Li RN, Sun JK, Chen YT, et al. Clinical and laboratory features and factors predicting disease severity in pediatric patients with hemorrhagic fever with renal syndrome caused by Hantaan virus[J]. J Med Virol, 2023, 95(1): e28339. DOI: 10.1002/jmv.28339.
- [13] 刘大维. 肾综合征出血热患者急性期凝血功能的检测分析 [J]. 中华卫生杀虫药械, 2021, 27(6): 540-543. DOI: 10.19821/j.1671-2781.2021.06.016.
- [14] Laine OK, Koskela SM, Outinen TK, et al. Plasma pentraxin-3 and coagulation and fibrinolysis variables during acute Puumala hantavirus infection and associated thrombocytopenia[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2014, 25(6): 612-617. DOI: 10.1097/MBC.000000000000117.
- [15] Noack D, Travar M, Mrdjen V, et al. Serum markers associated with disease severity in a Bosnian hemorrhagic fever with renal syndrome cohort[J]. Viruses, 2022, 14(7): 1377. DOI: 10.3390/v14071377.
- [16] Lee GY, Kim WK, No JS, et al. Clinical and immunological predictors of hemorrhagic fever with renal syndrome outcome during the early phase[J]. Viruses, 2022, 14(3): 595. DOI: 10.3390/v14030595.
- [17] Fan XD, Deng H, Sang J, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome caused by hantaan virus[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2018, 8: 129. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00129.
- [18] Linderholm M, Ahlm C, Settergren B, et al. Elevated plasma levels of tumor necrosis factor (TNF)-alpha, soluble TNF receptors, interleukin (IL)-6, and IL-10 in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome[J]. J Infect Dis, 1996, 173(1): 38-43. DOI: 10.1093/infdis/173.1.38.
- [19] Pal E, Korva M, Resman Rus K, et al. Sequential assessment of clinical and laboratory parameters in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome[J]. PLoS One, 2018, 13(5): e0197661. DOI: 10.1371/journal.pone.0197661.
- [20] 詹家焱, 杜虹, 胡海峰, 等. 肾综合征出血热患者常规实验室指标的动态变化分析与预测价值评估 [J]. 中华传染病杂志, 2023,41(2):128-136. DOI:10.3760/cma.j.cn311365-20220422-00142.

(收稿日期: 2023-08-23)

(本文编辑: 张斯龙)