

IVIG治疗发热伴血小板减少综合征的临床结局分析

冯喃喃, 吕峰, 张健康, 饶建国*

安徽医科大学附属六安市人民医院感染科, 安徽 六安

收稿日期: 2026年6月9日; 录用日期: 2026年7月3日; 发布日期: 2026年7月9日

摘要

目的: 探讨静脉注射免疫球蛋白(IVIG)与发热伴血小板减少综合征(SFTS)患者临床结局之间的关联, 为临床治疗提供参考依据。方法: 纳入2021年4月至2023年12月于六安市人民医院住院的SFTS患者222例, 进行单中心回顾性队列研究。收集患者人口学资料、实验室指标及治疗信息, 以出院时临床状态为主要结局指标, 分为“好转”与“未愈”。采用倾向性评分匹配平衡基线混杂因素, 并在匹配前后分别构建多因素Cox比例风险模型, 评估IVIG治疗与不良结局风险之间的关联。结果: 222例患者中, IVIG治疗组87例, 非IVIG组135例。经1:1最近邻匹配后, 获得57对基线特征均衡的患者。多因素Cox回归分析显示, 匹配前IVIG治疗的风险比(hazard ratio, HR)等于0.265 ($P = 0.001$), 匹配后风险比等于0.352 ($P = 0.019$), 均小于1。在逐步调整性别、年龄、基础疾病、炎症指标、感染及治疗等因素后, IVIG治疗与不良结局风险之间的负向关联方向保持一致(HR范围为0.334~0.417), 但在完全校正模型中统计学显著性有所减弱。结论: IVIG治疗与SFTS患者不良临床结局风险降低呈相关趋势。由于本研究为单中心回顾性设计, 结论需前瞻性研究进一步验证。

关键词

发热伴血小板减少综合征, 静脉注射免疫球蛋白, 临床结局, 倾向性评分匹配, Cox比例风险模型

IVIG Therapy for Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome: A Clinical Outcome Analysis

Nannan Feng, Feng Lyu, Jiankang Zhang, Jianguo Rao*

Department of Infectious Diseases, Lu'an People's Hospital of Anhui Medical University, Lu'an Anhui

Received: June 9, 2026; accepted: July 3, 2026; published: July 9, 2026

*通讯作者。

文章引用: 冯喃喃, 吕峰, 张健康, 饶建国. IVIG 治疗发热伴血小板减少综合征的临床结局分析[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 762-771. DOI: 10.12677/acm.2026.1672584

Abstract

Objective: To investigate the association between intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy and clinical outcomes in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS), aiming to provide evidence for clinical management. **Methods:** This single-center retrospective cohort study enrolled 222 patients with SFTS hospitalized at Lu'an People's Hospital from April 2021 to December 2023. Demographic data, laboratory parameters, and treatment information were collected. The primary outcome was clinical status at discharge, categorized as "improvement" or "non-recovery". Propensity score matching (PSM) was employed to balance baseline confounders. Multivariate Cox proportional hazards models were constructed in both pre-match and post-match samples to evaluate the association between IVIG therapy and the risk of adverse outcomes. **Results:** Of the 222 patients, 87 received IVIG and 135 did not. After 1:1 nearest neighbor matching, 57 well-balanced pairs were obtained. Multivariate Cox regression analysis showed that IVIG therapy was associated with a reduced risk of adverse outcomes in both the pre-match (hazard ratio [HR] = 0.265, $P = 0.001$) and post-match (HR = 0.352, $P = 0.019$) samples. After sequential adjustment for sex, age, comorbidities, inflammatory markers, infection, and treatment-related factors, the direction of the negative association remained consistent (HR range: 0.334~0.417), although statistical significance was attenuated in the fully adjusted model. **Conclusions:** IVIG therapy showed a trend toward association with reduced risk of adverse clinical outcomes in patients with SFTS. Given the single-center retrospective design, these findings warrant validation in prospective studies.

Keywords

Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome (SFTS), Intravenous Immunoglobulin (IVIG), Clinical Outcome, Propensity Score Matching (PSM), Cox Proportional Hazards Model

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

发热伴血小板减少综合征(severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS)是由新型布尼亚病毒(SFTSV)感染引起的新发传染病,自2009年在我国首次报告以来,已在我国多个省份及东亚地区持续流行。临床表现以发热、血小板及白细胞减少为主要特征,重症患者可因多器官功能衰竭而死亡[1]-[4]。[5] [6] SFTS患者常伴有明显的免疫功能紊乱及炎症因子水平升高,表现为T淋巴细胞亚群、NK细胞及B细胞比例改变,提示过度免疫激活可能参与疾病进展过程。同时,凝血功能障碍在SFTS患者中也较常见,表现为活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)延长及D-二聚体升高等。这些病理生理改变与患者临床预后密切相关。

目前,SFTS尚无特异性抗病毒治疗药物,临床管理主要依赖支持治疗及并发症处理[7] [8]。近年来,靶向免疫调节的辅助治疗策略渐成热点。

静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)为多克隆抗体混合物,可提升IgG水平、中和病原体并调节免疫功能,在内源性抗体产生不足或功能受损时,IVIG还常用于抗体替代治疗及炎症或自身免疫性疾病的免疫调节[9]-[12]。[13]基础研究显示SFTSV的Gn蛋白通过与宿主细胞受体CCR2结合介导病毒进入细胞,而靶向Gn的特异性抗体可有效阻断这一过程。事实上,IVIG也已在多种病毒感染

染的临床治疗中得到应用,包括川崎病、急性感染性疾病等患者[14][15]。然而,目前 IVIG 在 SFTS 治疗中的临床价值仍存在争议,国内外研究结果不一致。部分回顾性研究提示 IVIG 治疗与病死率下降无显著关联,甚至有研究观察到接受 IVIG 治疗的患者预后更差[16][17];但也有研究提示,IVIG 可能在调节 SFTS 患者免疫功能紊乱、抑制过度炎症反应方面发挥积极作用[9][18]。

因此,本研究采用单中心回顾性队列设计,结合倾向性评分匹配及多因素 Cox 比例风险模型,探讨 IVIG 治疗与 SFTS 患者不良临床结局的相关性,为临床决策提供循证依据。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象与设计

本研究纳入 2021 年 4 月 1 日至 2023 年 12 月 31 日期间在安徽医科大学附属六安市人民医院住院的发热伴血小板减少综合征(SFTS)患者。所有患者均依据最新《发热伴血小板减少综合征诊疗共识》诊断标准确诊。

纳入标准:

(1) 符合 SFTS 诊断标准;(2) 住院期间临床资料完整;(3) 明确记录是否接受静脉注射免疫球蛋白(IVIG)治疗。

排除标准:

(1) 合并其他严重感染或免疫系统疾病影响预后判断;(2) 关键临床资料缺失;(3) 住院时间不足 24 小时者。

2.2. 数据收集与临床结局

通过医院电子病历系统收集患者的人口学资料、基础疾病情况、临床表现、实验室检查结果及治疗信息。主要结局指标为患者出院时临床状态,分为:

- 好转:临床症状明显缓解,实验室指标改善,病情稳定出院;
- 未愈(不良结局):临床症状未明显改善或出现病情进展。

本研究以“未愈”作为不良临床结局事件。

2.3. 实验室指标及处理

收集患者血液常规(白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、血小板等)、凝血指标(凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、D-二聚体等)、肝肾功能(谷丙转氨酶、谷草转氨酶、乳酸脱氢酶等)、炎症因子(C 反应蛋白、降钙素原、白细胞介素-6)等。所有指标均由医院实验室按照标准操作流程检测。

2.4. 治疗方案

由于静脉注射免疫球蛋白(IVIG)治疗发热伴血小板减少综合征(SFTS)的疗效尚不确定,且存在潜在的副作用,因此在充分告知患者及其家属治疗的益处和风险后,根据主治医师的个体建议以及患者及其家属的意愿,对部分患者实施了 IVIG 治疗。本研究中 IVIG 给药方案为:每日剂量 10~20 g,至少持续 3 天,或直至患者出院或 SFTS 病毒 RNA 检测不到为止,除非患者或其家属要求停止 IVIG 治疗。

本研究中 IVIG 的启动时机由临床医师根据患者个体情况决定,目前尚无公认的最佳给药时间窗标准。受回顾性研究设计所限和匹配后样本量的限制,发病至首次给药时间的记录难以全面获取,因此本研究未对治疗时机及治疗剂量进行亚组分析。除 IVIG 外,必要时还会给予抗病毒治疗(利巴韦林、阿昔洛韦)、对症治疗和支持治疗(包括保肝治疗、血小板输注、或重组人粒细胞集落刺激因子免疫调节治疗),

以及抗生素或糖皮质激素。接受上述任何治疗的患者被定义为非 IVIG 组，而接受 IVIG 治疗的患者则被定义为 IVIG 组。

2.5. 统计学分析

采用 R 语言(版本 4.3.2)进行统计分析，所有检验均为双侧检验，以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

(1) 计量资料根据正态性检验分布情况处理：

- 正态分布：以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用独立样本 t 检验；
- 非正态分布：以中位数(四分位数 IQR)表示，组间比较采用秩和检验/Mann-Whitney U 检验。

(2) 计数资料以例(%)表示，组间比较采用 Pearson χ^2 检验；当期望频数 < 5 时采用 Fisher 精确检验。

考虑到临床实践中 IVIG 多用于病情较重患者，为减少 IVIG 使用选择偏倚，本研究采用倾向性评分匹配(PSM)方法构建基线特征相对均衡的比较队列。采用 1:1 最近邻匹配方式，卡钳值设为 0.2 倍倾向评分标准差。匹配后通过标准化均数差(standardized mean difference, SMD)评估变量平衡性， $SMD < 0.1$ 为平衡良好。

为评估 IVIG 治疗与 SFTS 患者临床结局的独立关联，在匹配前后分别构建多因素 Cox 比例风险模型。Cox 模型逐步调整人口学特征(模型 1)、基础疾病及炎症指标(模型 2)、感染及治疗相关因素(模型 3)。协变量选择基于临床相关性及单因素分析结果。结果以风险比(HR)及其 95%置信区间(confidence interval, CI)表示，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 基线特征与临床结局

纳入 222 例 SFTS 患者，其中好转组 159 例，未愈组 63 例。两组患者基线资料比较见表 1。

未愈组年龄显著高于好转组(68.52 ± 10.78 vs. 65.11 ± 10.83 岁, $P = 0.035$)，发热比例更高(82.5% vs. 67.3% , $P = 0.035$)，IVIG 使用率亦显著升高(84.1% vs. 51.6% , $P < 0.001$)。两组在性别、基础疾病(心血管疾病、高血压、糖尿病)、感染发生率、激素使用及预防用药类型分布上差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。尿蛋白阳性率未愈组较高(82.0% vs. 66.4%)，但差异仅接近显著性($P = 0.057$)；尿白细胞及血尿阳性率两组间无显著差异。

Table 1. Comparison of baseline characteristics and clinical outcomes in patients with fever and thrombocytopenia syndrome [n (%)]

表 1. 发热伴血小板减少综合征患者基线特征与临床结局比较[例(%)]

变量	水平	好转组(n = 159)	未愈组(n = 63)	统计量	P 值
性别	男性	68 (42.8)	27 (42.9)	$\chi^2 = 0.001$	1.000
	女性	91 (57.2)	36 (57.1)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)		65.11 $\pm$ 10.83	68.52 $\pm$ 10.78	t = 2.123	0.035 ^b
基础疾病					
心血管疾病	无	142 (89.3%)	57 (90.5%)	$\chi^2 = 0.001$	0.989 ^a
	有	17 (10.7%)	6 (9.5%)		

续表

高血压	无	100 (63.7%)	37 (60.7%)	$\chi^2 = 0.068$	0.794 ^a
	有	57 (36.3%)	24 (39.3%)		
糖尿病	无	150 (94.3%)	57 (90.5%)	$\chi^2 = 0.543$	0.461 ^a
	有	9 (5.7%)	6 (9.5%)		
临床表现					
发热	无	52 (32.7%)	11 (17.5%)	$\chi^2 = 4.425$	0.035 ^a
	有	107 (67.3%)	52 (82.5%)		
感染	无	72 (45.3%)	37 (58.7%)	$\chi^2 = 2.754$	0.097 ^a
	有	87 (54.7%)	26 (41.3%)		
治疗情况					
免疫球蛋白	有	82 (51.6)	53 (84.1)	$\chi^2 = 18.234$	<0.001 ^a
	无	77 (48.4)	10 (15.9)		
免疫球蛋白用药时间	>3 天	24 (0.20)	2 (1.0)	$\chi^2 = 5.5$	0.019 ^a
	≤3 天	96 (0.80)	0 (0)		
激素使用	未用	47 (29.6%)	10 (15.9%)	$\chi^2 = 3.743$	0.053 ^a
	使用	112 (70.4%)	53 (84.1%)		
预防用药	无	47 (29.6%)	10 (15.9%)	$\chi^2 = 4.968$	0.084 ^a
	1 类	40 (25.2%)	16 (25.4%)		
	2 类	72 (45.3%)	37 (58.7%)		
尿常规					
尿蛋白	阴性	50 (33.6%)	9 (18.0%)	$\chi^2 = 3.628$	0.057 ^a
	阳性	99 (66.4%)	41 (82.0%)		
尿细胞	阴性	140 (93.3%)	47 (92.2%)	-	1.000
	阳性	10 (6.7%)	4 (7.8%)		
血尿	阴性	132 (88.0%)	43 (84.3%)	$\chi^2 = 0.190$	0.663 ^a
	阳性	18 (12.0%)	8 (15.7%)		

注：“a”数据以例数(%)表示，采用 Pearson 卡方检验，组间两两比较。“b”数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用两独立样本 t 检验；“-”表示无统计量。

3.2. 实验室指标比较

与好转组相比，未愈组呈现更显著的炎症反应、肝功能损伤及凝血功能障碍。见表 2。例如，未愈组

白细胞计数(3.54 ± 2.49 vs. $2.61 \pm 2.25 \times 10^9/L$, $P = 0.002$)和白介素-6 水平(0.21 ± 0.22 vs. 0.07 ± 0.07 pg/mL, $P < 0.001$)明显升高, 血小板计数显著降低(45.86 ± 21.66 vs. $62.94 \pm 31.81 \times 10^9/L$, $P < 0.001$)。此外, 未愈组患者年龄更大、发热比例更高, 且 IVIG 使用率更高, 提示临床实践中 IVIG 多用于病情较重者, 存在治疗选择偏倚, 需进一步采用倾向性评分匹配等方法校正混杂因素。

Table 2. Comparison of core laboratory indicators among patients with fever and thrombocytopenia syndrome with different clinical outcomes ($\bar{x} \pm s$)

表 2. 不同临床结局的发热伴血小板减少综合征患者核心实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

变量	好转组(n = 159)	未愈组(n = 63)	t 值	P 值
血常规				
白细胞($\times 10^9/L$)	2.61 ± 2.25	3.54 ± 2.49	-2.678	0.008 ^a
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	1.63 ± 1.82	2.76 ± 2.23	-3.812	<0.001 ^a
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	1.26 ± 0.53	0.84 ± 0.43	5.643	<0.001 ^a
血小板($\times 10^9/L$)	62.94 ± 31.81	45.86 ± 21.66	4.286	<0.001 ^a
肝功能				
谷丙转氨酶(U/L)	92.54 ± 97.62	147.83 ± 261.98	-2.289	0.023 ^a
谷草转氨酶(U/L)	179.53 ± 191.88	417.17 ± 576.30	-4.512	<0.001 ^a
乳酸脱氢酶(U/L)	571.65 ± 346.66	1228.89 ± 1442.17	-5.876	<0.001 ^a
凝血功能				
凝血酶原时间(s)	12.27 ± 1.10	13.67 ± 2.83	-4.876	<0.001 ^a
活化部分凝血活酶时间(s)	50.28 ± 11.88	66.77 ± 27.59	-5.765	<0.001 ^a
D-二聚体(mg/L)	2.44 ± 2.19	6.55 ± 6.11	-6.543	<0.001 ^a
炎症因子				
白介素-6 (pg/mL)	0.07 ± 0.07	0.21 ± 0.22	-6.432 ^a	<0.001 ^b
C 反应蛋白(mg/L)	10.54 ± 23.93	11.88 ± 21.44	-0.376	0.707 ^a

注：“a”数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验; “b”数据方差不齐, 采用 t 检验。IL-6: 白介素-6。

3.3. 倾向性评分匹配结果

匹配前, IVIG 组与非 IVIG 组在年龄、高血压、感染、激素治疗、预防用药、淋巴细胞计数、血小板计数、碱性磷酸酶、球蛋白、乳酸脱氢酶、乳酸、活化部分凝血活酶时间、D-二聚体、白介素-6 等多个指标上存在显著差异(P 均<0.05), 详见表 1、表 2。经 PSM 后, 共获得 57 对患者, 匹配后大多数协变量差异减小, 整体基线特征趋于均衡。尽管个别实验室指标仍存在轻度差异, 但总体上匹配有效降低了治疗选择偏倚, 见表 3。

Table 3. Comparison of patients in the non-IVIG and IVIG groups before and after propensity score matching [n (%)]
表 3. 倾向性评分匹配前后非 IVIG 组和 IVIG 组患者比较[例(%)]

变量	水平	匹配前				匹配后			
		非 IVIG 组 (n = 135)	IVIG 组 (n = 87)	统计量	P 值	非 IVIG 组 (n = 57)	IVIG 组 (n = 57)	统计量	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)		68.18 $\pm$ 8.89	62.83 $\pm$ 12.83	t = 3.399	0.001 ^b	66.35 $\pm$ 9.35	66.07 $\pm$ 11.43	t = 0.144	0.886 ^b
	有	11 (8.1)	12 (13.8)			4 (7.0)	12 (21.1)		
高血压	无	72 (55.0)	65 (74.7)	$\chi^2 = 7.909$	0.005 ^a	29 (50.9)	39 (68.4)	$\chi^2 = 2.952$	0.086 ^a
感染	无	78 (57.8)	31 (35.6)	$\chi^2 = 9.515$	0.002 ^a	26 (45.6)	27 (47.4)	$\chi^2 = 0.000$	1.000 ^a
	有	57 (42.2)	56 (64.4)			31 (54.4)	30 (52.6)		
激素使用	未用	61 (45.2)	58 (66.7)	$\chi^2 = 8.972$	0.003 ^a	35 (61.4)	35 (61.4)	$\chi^2 = 0.000$	1.000 ^a
	使用	74 (54.8)	29 (33.3)			22 (38.6)	22 (38.6)		
预防用药	无	27 (20.0)	30 (34.5)	$\chi^2 = 10.838$	0.004 ^a	16 (28.1)	14 (24.6)	$\chi^2 = 0.184$	0.912 ^a
	1 类	30 (22.2)	26 (29.9)			15 (26.3)	16 (28.1)		
	2 类	78 (57.8)	31 (35.6)			26 (45.6)	27 (47.4)		
尿细胞	阴性	114 (96.6)	73 (88.0)	—	0.024 ^c	47 (94.0)	44 (83.0)	—	0.124 ^c
	阳性	4 (3.4)	10 (12.0)			3 (6.0)	9 (17.0)		
实验室指标 ($\bar{x} \pm s$)									
淋巴细胞计数 ($\times 10^9/L$)		1.07 $\pm$ 0.50	1.29 $\pm$ 0.57	t = -2.773	0.006 ^b	1.11 $\pm$ 0.52	1.30 $\pm$ 0.64	t = -1.685	0.095 ^b
嗜酸性粒细胞 计数($\times 10^9/L$)		0.01 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.02	t = -2.237	0.027 ^b	0.01 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.02	t = -1.425	0.157 ^b
血小板 ($\times 10^9/L$)		49.16 $\pm$ 23.97	71.95 $\pm$ 33.69	t = -5.481	<0.001 ^b	49.05 $\pm$ 23.95	68.04 $\pm$ 35.73	t = -3.332	0.001 ^b
谷草转氨酶 (U/L)		287.12 $\pm$ 340.00	183.16 $\pm$ 383.54	t = 2.057	0.041 ^b	260.52 $\pm$ 275.99	221.48 $\pm$ 463.76	t = 0.545	0.587 ^b
血淀粉酶 (倍数)		2.47 $\pm$ 0.95	2.02 $\pm$ 1.05	t = 3.234	0.001 ^b	2.30 $\pm$ 0.90	2.04 $\pm$ 1.19	t = 1.316	0.191 ^b
白蛋白(g/L)		34.03 $\pm$ 5.49	37.03 $\pm$ 6.42	t = -3.549	<0.001 ^b	34.31 $\pm$ 4.77	35.72 $\pm$ 5.26	t = -1.500	0.136 ^b
球蛋白(g/L)		28.68 $\pm$ 5.80	26.17 $\pm$ 5.38	t = 3.258	0.001 ^b	28.42 $\pm$ 5.78	26.08 $\pm$ 5.61	t = 2.185	0.031 ^b
白蛋白/球蛋白		1.24 $\pm$ 0.35	1.47 $\pm$ 0.38	t = -4.400	<0.001 ^b	1.26 $\pm$ 0.32	1.44 $\pm$ 0.41	t = -2.603	0.011 ^b
空腹血糖 (mmol/L)		8.03 $\pm$ 5.03	6.35 $\pm$ 2.63	t = 3.224	0.001 ^b	7.54 $\pm$ 3.64	6.83 $\pm$ 2.93	t = 1.131	0.261 ^b
乳酸脱氢酶(U/L)		884.21 $\pm$ 1031.52	554.64 $\pm$ 440.11	t = 3.259	0.001 ^d	798.78 $\pm$ 689.97	612.61 $\pm$ 502.63	t = 1.627	0.107 ^b

续表

乳酸脱氢酶/血小板	25.39 ± 33.25	10.78 ± 12.17	t = 4.618	<0.001 ^d	26.18 ± 38.28	12.89 ± 14.12	t = 2.420	0.018 ^d
活化部分凝血活酶时间(s)	58.07 ± 22.45	49.52 ± 9.63	t = 3.596	<0.001 ^d	52.64 ± 15.95	50.94 ± 10.34	t = 0.623	0.535 ^b
D-二聚体(mg/L)	4.36 ± 4.36	2.39 ± 3.44	t = 3.178	0.002 ^d	3.29 ± 3.43	2.98 ± 4.10	t = 0.362	0.719 ^b
血小板/白蛋白	1.56 ± 1.44	1.95 ± 0.88	t = -2.458	0.015 ^d	1.43 ± 0.72	1.89 ± 0.93	t = -2.925	0.004 ^b
D-二聚体/白蛋白	0.14 ± 0.15	0.07 ± 0.12	t = 2.988	0.003 ^d	0.10 ± 0.11	0.09 ± 0.15	t = 0.362	0.718 ^b
活化部分凝血活酶时间/白蛋白	1.75 ± 0.81	1.38 ± 0.39	t = 4.133	<0.001 ^d	1.59 ± 0.60	1.45 ± 0.42	t = 1.316	0.192 ^b
CD4 ⁺ T 细胞计数 (cells/μL)	165.76 ± 163.87	289.99 ± 291.26	t = -2.310	0.025 ^d	182.22 ± 164.90	255.54 ± 313.44	t = -1.057	0.298 ^d
CD8 ⁺ T 细胞计数 (cells/μL)	139.09 ± 116.99	234.86 ± 251.52	t = -2.125	0.039 ^d	143.04 ± 117.87	192.54 ± 186.07	t = -1.156	0.255 ^d

注：“a”数据为计数资料，组间比较采用 χ^2 检验；“b”数据方差齐性，采用两独立样本 t 检验；“c”数据理论频数 <5，采用 Fisher 确切概率法；“d”数据方差不齐，采用 t 检验(Cochran & Cox 近似 t 检验)。P < 0.05，差异有统计学意义。

3.4. 构建多因素 Cox 比例风险模型

在匹配前后队列中分别构建多因素 Cox 比例风险模型，见表 4。

采用多因素 Cox 回归模型逐步调整协变量(模型 0：仅 IVIG；模型 1：+性别、年龄；模型 2：+心血管病、高血压、糖尿病、发热、CRP；模型 3：+感染、激素、抗菌药物)。匹配前，HR 从模型 0 的 0.265 (95%CI: 0.134~0.522, P = 0.001)逐步变化至模型 3 的 0.334 (95%CI: 0.149~0.751, P = 0.008)；匹配后，HR 从模型 0 的 0.352 (95%CI: 0.147~0.844, P = 0.019)变化至模型 3 的 0.374 (95%CI: 0.129~1.082, P = 0.069)。所有模型中 HR 均<1，方向一致，提示 IVIG 与不良结局风险降低呈相关趋势。匹配后完全校正模型显著性减弱，可能与样本量减少及残余混杂有关。

Table 4. Cox regression analysis
表 4. Cox 回归分析

模型	未匹配		匹配	
	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
模型 0	0.265 (0.134~0.522)	0.0001	0.352 (0.147~0.844)	0.0193
模型 1	0.291 (0.146~0.581)	0.0005	0.344 (0.139~0.849)	0.0207
模型 2	0.370 (0.167~0.821)	0.0144	0.417 (0.145~1.200)	0.1048
模型 3	0.334 (0.149~0.751)	0.008	0.374 (0.129~1.082)	0.0695

注：模型 0 只有免疫球蛋白；模型 1 在模型 0 的基础上增加性别和年龄；模型 2 在模型 1 的基础上增加冠心病、高血压、糖尿病、发热、C 反应蛋白；模型 3 在模型 2 的基础上增加感染、激素使用、抗菌药使用。

4. 讨论

本研究基于单中心回顾性队列,采用倾向性评分匹配与多因素 Cox 回归分析,发现 IVIG 治疗与 SFTS 患者不良临床结局风险降低呈相关趋势,但匹配后完全校正模型中统计学显著性减弱。

SFTS 重症患者常伴显著炎症反应及多器官功能损害。高龄、基础疾病、炎症指标升高、淋巴细胞减少及凝血异常均为预后不良因素[6] [19]-[26]。本研究中未愈组肝功能、凝血及炎症指标异常更为显著,与既往一致。IVIG 具免疫调节和抗炎作用,已用于多种病毒感染[11] [12] [14]。但其在 SFTS 中的疗效尚存争议。[16] (eBioMedicine)在总体人群中未发现 IVIG 显著改善预后; [17] (Viruses)多中心研究亦未观察到生存获益。相反, [27] (Virology Journal)在高危亚组中发现 IVIG 与死亡风险下降相关; [18]前瞻性研究提示乌司他丁联合 IVIG 可改善 ICU 住院时间、血小板水平及器官功能。结论差异可能与纳入标准、病情严重程度、治疗时机及统计方法不同有关。

真实世界中 IVIG 多用于病情较重患者,存在选择偏倚。本研究通过 PSM 尽量控制混杂,匹配后协变量趋于平衡,HR 方向一致,结果具有一定稳定性。

本研究也存在局限性:首先单中心回顾性设计,残余混杂难以完全排除。匹配后两组血小板仍有显著差异(68.04 vs. 49.05, $P = 0.001$), IVIG 组基线病情相对较轻,可能高估疗效;其次匹配后样本量有限,统计效能下降;再次临床结局依赖住院评估,可能受评价方式影响。因此,本研究结果为统计学关联,而非因果关系。

目前 SFTS 缺乏特异性抗病毒治疗,免疫调节探索具有现实意义。结合本研究及既往分层分析,IVIG 在高危、炎症反应显著的患者中可能具有临床价值。未来需多中心前瞻性研究进一步验证。

声 明

本研究经六安市人民医院伦理委员会批准(审批号:2024LL(研)018)。因研究为回顾性分析,免除知情同意。

基金项目

安徽省教育厅重点项目,2024AH050673,皖西地区人群感染蜱传疾病的病原谱研究,2025/01-2027/01。

参考文献

- [1] 发热伴血小板减少综合征诊疗方案(2023 年版) [J]. 中国感染控制杂志, 2024, 23(7): 918-920.
- [2] 彭学芳. 发热伴血小板减少综合征患者外周血免疫细胞变化特征研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 军事科学院, 2023.
- [3] Seo, J.W., Kim, D., Yun, N., et al. (2021) Clinical Update of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome. *Viruses*, **13**, Article 1213. <https://doi.org/10.3390/v13071213>
- [4] Sun, H., Hu, Q., Lu, S., Yang, Y., Zhang, L., Long, J., et al. (2025) Current Status of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in China (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, **56**, 1-17. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2025.5610>
- [5] Yang, T., Huang, H., Jiang, L. and Li, J. (2022) Overview of the Immunological Mechanism Underlying Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, **50**, Article No. 118. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2022.5174>
- [6] Seo, J.W., Lee, Y.M., Tamanna, S., et al. (2024) Analysis of Changes in Viral Load and Inflammatory Cytokines, as Well as the Occurrence of Secondary Infections, in SFTS Patients Treated with Specific Treatments: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Viruses*, **16**, Article 1906. <https://doi.org/10.3390/v16121906>
- [7] Song, L., Zou, W., Wang, G., Qiu, L. and Sai, L. (2024) Cytokines and Lymphocyte Subsets Are Associated with Disease Severity of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome. *Virology Journal*, **21**, Article No. 126. <https://doi.org/10.1186/s12985-024-02403-0>

- [8] Qian, X.H., Zhang, Y., Cheng, Z.L., *et al.* (2026) Immune Checkpoint TIM-3 Defines Hyperactivated NK Cells and Predicts Fatal Outcome in Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, **20**, e0013928.
- [9] Liu, Y., Tong, H., He, F., Zhai, Y., Wu, C., Wang, J., *et al.* (2023) Effect of Intravenous Immunoglobulin Therapy on the Prognosis of Patients with Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome and Neurological Complications. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1118039. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1118039>
- [10] Salehi, H., Salehi, M., Adibi, N., *et al.* (2013) Comparative Study between Ribavirin and Ribavirin plus Intravenous Immunoglobulin against Crimean Congo Hemorrhagic Fever. *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, **18**, 497-500.
- [11] Charles-Schoeman, C., Schessl, J., Bata-Csörgő, Z., Dimachkie, M.M., Griger, Z., Moiseev, S., *et al.* (2025) Predictors of Response to Intravenous Immunoglobulin in Patients with Dermatomyositis: The Proderm Study. *Rheumatology*, **64**, 3767-3776. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaf070>
- [12] Bayry, J., Ahmed, E.A., Toscano-Rivero, D., Vonniessen, N., Genest, G., Cohen, C.G., *et al.* (2023) Intravenous Immunoglobulin: Mechanism of Action in Autoimmune and Inflammatory Conditions. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **11**, 1688-1697. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.04.002>
- [13] Zhang, S., Shang, H., Han, S., Li, J., Peng, X., Wu, Y., *et al.* (2025) Discovery and Characterization of Potent Broadly Neutralizing Antibodies from Human Survivors of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome. *eBioMedicine*, **111**, Article 105481. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105481>
- [14] Shen, Y., Feng, Z., Wang, Z., Wang, X., Luo, C. and Liu, Q. (2024) Efficacy of Azithromycin Combined with Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Refractory Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia in Children: A Meta-analysis. *BMC Pediatrics*, **24**, Article No. 678. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-05150-x>
- [15] Broderick, C., Kobayashi, S., Suto, M., Ito, S. and Kobayashi, T. (2023) Intravenous Immunoglobulin for the Treatment of Kawasaki Disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2023**, CD014884. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd014884.pub2>
- [16] Zhang, S.S., Du, J., Cui, N., *et al.* (2023) Clinical Efficacy of Immunoglobulin on the Treatment of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome: A Retrospective Cohort Study. *eBioMedicine*, **96**, Article 104807. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104807>
- [17] Zhai, Y., Li, H., Xia, P., Jiang, Y., Tong, H., Zhou, D., *et al.* (2024) Intravenous Immunoglobulin-Based Adjuvant Therapy for Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *Journal of Medical Virology*, **96**, e70017. <https://doi.org/10.1002/jmv.70017>
- [18] 罗宁, 李梦蝶, 许明, 等. 乌司他丁联合免疫球蛋白对 ICU 发热伴血小板减少综合征患者的影响[J]. 医药论坛杂志, 2023, 44(1): 86-89.
- [19] 胡婷婷, 黄东辉, 王国宁, 等. 病毒 RNA 载量与血清细胞因子、趋化因子水平对发热伴血小板减少综合征患者严重程度及预后的评估价值[J]. 医药前沿, 2025, 15(20): 47-50+54.
- [20] 郭骥, 吕勇. 新型布尼亚病毒载量联合血小板计数、凝血酶时间对发热伴血小板减少综合征患者预后的临床价值研究[J]. 实用临床医药杂志, 2024, 28(15): 9-13.
- [21] Hou, H., Chen, R., Jiang, Y., *et al.* (2025) Autoantibody Profiles and Prognostic Significance in Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome (SFTS) Patients. *Journal of Medical Virology*, **97**, e70266.
- [22] Du, Q., Yu, J., Chen, Q., Chen, X., Jiang, Q., Deng, L., *et al.* (2024) Clinical Characteristics and Influencing Factors of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Complicated by Viral Myocarditis: A Retrospective Study. *BMC Infectious Diseases*, **24**, Article No. 240. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09096-4>
- [23] He, F., Zheng, X. and Zhang, Z. (2021) Clinical Features of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome and Analysis of Risk Factors for Mortality. *BMC Infectious Diseases*, **21**, Article No. 1253. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06946-3>
- [24] Guo, L. and Jiang, H. (2025) Relationship between Cytokine Level and Viral Load in Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome. *Open Forum Infectious Diseases*, **12**, ofaf712. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaf712>
- [25] Wang, M., Huang, P., Liu, W., *et al.* (2022) Risk Factors of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Combined with Central Neurological Complications: A Five-Year Retrospective Case-Control Study. *Frontiers in Microbiology*, **13**, Article 1033946.
- [26] Wang, L., Xu, Y., Zhang, S., Bibi, A., Xu, Y. and Li, T. (2022) The AST/ALT Ratio (de Ritis Ratio) Represents an Unfavorable Prognosis in Patients in Early-Stage SFTS: An Observational Cohort Study. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article 725642. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.725642>
- [27] Yang, K., Quan, B., Xiao, L., Yang, J., Shi, D., Liu, Y., *et al.* (2025) Establishment and Validation of a Dynamic Nomogram to Predict Short-Term Prognosis and Benefit of Human Immunoglobulin Therapy in Patients with Novel Bunyavirus Sepsis in a Population Analysis Study: A Multicenter Retrospective Study. *Virology Journal*, **22**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1186/s12985-025-02651-8>