

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.12.008

· 论 著 ·

121 例二线抗结核药品不良反应分析

高利臣^{1,2,3}, 曹仕鹏¹, 鲁虹^{1,2}, 李玲^{1,2}, 李红丽^{1,2,3}, 罗亚春⁴

(1 长沙市中心医院, 湖南长沙 410004; 2 长沙市肿瘤医院, 湖南长沙 410004; 3 湖南科技大学生命科学学院, 湖南湘潭 411201; 4 湖南医药学院, 湖南怀化 418000)

[摘要] **目的** 探讨二线抗结核药品不良反应(ADR)发生的特点。**方法** 从某院 2017 年度 ADR 报告汇总表中选取二线抗结核药品所致 ADR 患者的病历, 对不同性别、年龄的患者 ADR 发生情况, ADR 类型以及患者各种 ADR 所涉及的器官系统及其主要临床表现、转归数据信息进行统计分析。**结果** 报告的 121 例二线抗结核药品 ADR 患者中, 男性占比较高(72 例, 59.50%), 年龄 >60 岁者居多(70 例, 57.85%)。引发 ADR 的药品剂型主要是注射剂型(80 例, 66.12%), 主要药品是莫西沙星(38 例, 31.40%)和左氧氟沙星(29 例, 23.96%)。ADR 累及的器官系统以全身性为主(69/128, 53.91%), 其次是中枢及外周神经系统(22/128, 17.19%)。严重的 ADR 患者 9 例(7.44%), 痊愈和好转的 ADR 患者 118 例(97.52%)。**结论** 使用二线抗结核药品 ADR 多发生于老年患者, 尤其以喹诺酮类药品的全身性损害和中枢及外周神经系统损害为主。在诊治过程中, 应及时对高危人群和主要治疗药品进行 ADR 监测和主动干预, 并作出应对处理。

[关键词] 二线抗结核药品; 药品不良反应; 用药安全性; 合理用药

[中图分类号] R969.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2018)12-1070-05

121 cases of adverse drug reaction of second-line anti-tuberculosis drugs

GAO Li-chen^{1,2,3}, CAO Shi-peng¹, LU Hong^{1,2}, LI Ling^{1,2}, LI Hong-li^{1,2,3}, LUO Ya-chun⁴

(1 Changsha Central Hospital, Changsha 410004, China; 2 Changsha Cancer Institute, Changsha 410004, China; 3 School of Life Science, Hunan University of Science and Technology, Xiangtan 411201, China; 4 Hunan University of Medicine, Huaihua 418000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the characteristics of adverse drug reaction (ADR) of second-line anti-tuberculosis (TB) drugs. **Methods** Case history of patients with ADR due to use of second-line anti-TB drugs was selected from the ADR report summary table of a hospital in 2017, the occurrence of ADR, types of ADR, patients' organ systems involved in ADR and the main clinical manifestations as well as prognostic data were analyzed. **Results** Of 121 patients with ADR due to second-line anti-TB drugs, 59.50% ($n=72$) were males, 57.85% ($n=70$) were aged more than 60 years. The main dosage which inducing ADR is injection type ($n=80$, 66.12%), the main drugs were moxifloxacin ($n=38$, 31.40%) and levofloxacin ($n=29$, 23.96%). The main organ system involved in ADR was systemic (69/128, 53.91%), followed by central and peripheral nervous system (22/128, 17.19%). 9 patients (7.44%) were with severe ADR, 118 patients (97.52%) were recovered and improved. **Conclusion** ADR due to use of second-line anti-TB drugs often occurs in elderly patients, the main damage are systemic and peripheral nervous system damage due to use of quinolones. In the course of diagnosis and treatment, the high-risk population and the main therapeutic drugs should be monitored and performed active intervention, and the corresponding measures should be taken.

[收稿日期] 2018-05-17

[基金项目] 湖南省科技重点研发计划项目(2016SK2066); 湖南省卫生计生科研计划课题(B2016214); 湖南省高层次卫生人才“225”工程药理学学科骨干人才培养计划(2017)

[作者简介] 高利臣(1975-), 男(汉族), 吉林省吉林市人, 副主任药师, 主要从事临床药理与药物警戒研究。

[通信作者] 高利臣 E-mail: 89206346@qq.com

[Key words] second-line anti-tuberculosis drug; adverse drug reaction; ADR; drug use safety; rational use of drug

[Chin J Infect Control, 2018, 17(12): 1070 - 1074]

结核病是严重威胁人类健康的公共卫生问题, 采用抗结核药品的化学治疗是控制结核病的主要手段^[1-2]。目前, 临床常用的二线抗结核药品有丙硫异烟胺片、对氨基水杨酸异烟肼片、硫酸阿米卡星注射液、莫西沙星(片、注射液)和左氧氟沙星(胶囊、注射液)等, 由于疗程长, 多需联合用药, 导致治疗中常出现药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)而影响治疗进程、治疗效果及用药安全^[3-5]。本文引用长沙市中心医院 2017 年二线抗结核药品 ADR 报告, 并对其进行统计、分析, 探寻二线抗结核药品所致 ADR 分布规律和特点, 为临床合理、安全及有效用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例纳入及排除标准 病例纳入标准:(1)入选病例为二线抗结核药品抗结核治疗;(2)引起 ADR 可疑药品中包含二线抗结核药品;(3)入选病例为该院 2017 年度 ADR 报告汇总病例。排除标准:(1)补充材料后确认非二线抗结核药品引发 ADR 的情况;(2)不能判定为二线抗结核药品引发 ADR 的其他情况。

1.2 ADR 相关定义 (1)ADR 定义:是指合格药品在正常用法用量情况下出现的与用药目的无关或意外的有害反应。(2)ADR 报告:是指 ADR 的发现、报告、评价和控制的过程。(3)新的 ADR:是指药品说明书中未载明的不良反应。(4)药品严重 ADR:是指因服用药品引起以下损害情形之一的反应。①引起死亡;②致癌、致畸、致出生缺陷;③对生命有危险并导致人体永久的或显著的伤残;④对器官功能产生永久损伤;⑤导致住院或住院时间延长。(5)ADR 累及器官系统部位损害定义:是指患者在二线抗结核药品抗结核治疗过程中出现可疑 ADR 反应, 并产生患者全身性(包括皮肤及其附件)、中枢及外周神经系统、消化系统、血液及造血系统、代谢系统、肝或泌尿生殖系统等部位损伤的临床反应。

1.3 ADR 判定标准 根据《药品不良反应报告和监测管理办法》, 按“肯定、很可能、可能、可能无关、待评价及无法评价”6 级分类, 可疑即报告。见表 1。

表 1 ADR 与临床用药相关性的判定标准

Table 1 Criteria for the correlation between ADR and clinical use of drugs

| 判断结果 | 判断指标 | | | | |
|------|-------------|---|----|---|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 肯定 | + | + | + | + | - |
| 很可能 | + | + | + | ? | - |
| 可能 | + | ± | ±? | ? | ±? |
| 可能无关 | - | - | ±? | ? | ±? |
| 待评价 | 需要补充材料才能评价 | | | | |
| 无法评价 | 评价的必须材料无法获得 | | | | |

1: 用药与不良反应/事件的出现有无合理的时间关系; 2: 反应是否符合该药已知的不良反应类型; 3: 停药或减量后, 反应/事件是否消失或减轻; 4: 再次使用可疑药品后是否再次出现同样反应/事件; 5: 反应/事件是否可用并用药的作用、患者病情的进展、其他治疗的影响来解释; +: 肯定; -: 否定; ±: 难以肯定或否定; ?: 情况不明

1.4 涉及 ADR 二线抗结核药品用药信息 二线抗结核药品 ADR 报告中的可疑药品共涉及 7 种二线抗结核药品, 见表 2。

表 2 二线抗结核药品发生 ADR 的药品用药信息

Table 2 Application information of second-line anti-TB drugs resulting of ADR

| 药品名称 | 用药方法 | 给药剂量 | 生产厂家 |
|------------|------|-----------|-------------|
| 丙硫异烟胺片 | 口服 | 0.2 g tid | 辽宁倍奇药业有限公司 |
| 对氨基水杨酸异烟肼片 | 口服 | 0.3 g tid | 辽宁倍奇药业有限公司 |
| 硫酸阿米卡星注射液 | 静脉滴注 | 0.4 g qd | 齐鲁制药有限公司 |
| 盐酸莫西沙星片 | 口服 | 0.4 g qd | 拜耳医药保健公司 |
| 盐酸莫西沙星注射液 | 静脉滴注 | 0.4 g qd | 南京优科制药有限公司 |
| 盐酸左氧氟沙星胶囊 | 口服 | 0.4 g qd | 扬子江药业集团有限公司 |
| 盐酸左氧氟沙星注射液 | 静脉滴注 | 0.4 g qd | 扬子江药业集团有限公司 |

1.5 数据分析 应用 SPSS 23.0 软件对数据资料进行描述性分析。

2 结果

2.1 基本情况 在报告的二线抗结核药品 ADR 中, 121 例患者男性 72 例(59.50%), 女性 49 例(40.50%); 年龄为 15~98 岁, 其中 >60 岁者占 57.85%。ADR 患者的性别与年龄分布情况见表 3。

2.2 ADR 的药品剂型及给药途径分布 引发 121 例患者 ADR 的二线抗结核药品剂型中, 主要是注射剂, 其中静脉滴注 77 例, 占 63.64%; 鞘内给药 2 例, 占 1.65%; 静脉注射 1 例, 占 0.83%。由口服制剂引起者 41 例, 占 33.88%。

表 3 二线抗结核药品发生 ADR 患者的性别与年龄分布

Table 3 Distribution of gender and age of patients with ADR due to use of second-line anti-TB drugs

| 年龄(岁) | 男性 | 女性 | 合计 | 构成比(%) |
|-------|----|----|-----|--------|
| 11~ | 4 | 4 | 8 | 6.61 |
| 21~ | 4 | 6 | 10 | 8.26 |
| 31~ | 6 | 3 | 9 | 7.44 |
| 41~ | 5 | 4 | 9 | 7.44 |
| 51~ | 9 | 6 | 15 | 12.40 |
| >60 | 44 | 26 | 70 | 57.85 |
| 合计 | 72 | 49 | 121 | 100.00 |

2.3 ADR 的药品种类及构成比 121 例患者 ADR 报告中,可疑药品共涉及 7 种二线抗结核药品,分别是丙硫异烟胺片、对氨基水杨酸异烟肼片、硫酸阿米卡星注射液、盐酸莫西沙星片、盐酸莫西沙星注射液、盐酸左氧氟沙星胶囊和盐酸左氧氟沙星注射液。引发患者 ADR 的药品主要为莫西沙星(31.40%),其次为左氧氟沙星(23.96%),详见表 4。

2.4 ADR 累及的器官系统及其主要临床表现 使用二线抗结核药品的患者,121 例 ADR 中最容易发生的 ADR 以全身性损害(包括皮肤及其附件损害)为主,占 ADR 报告的 53.91%;其次是中枢及外周神经系统损害,占 ADR 报告的 17.19%。ADR 累及的器官系统及其主要临床表现见表 5。

表 5 使用二线抗结核药品的患者 ADR 累及的器官系统及其主要临床表现

Table 5 Organ system and main clinical manifestations involved in ADR in patients receiving second-line anti-TB drugs

| 累及器官或系统 | 例数 | 构成比(%) | 主要临床表现(例) |
|-----------|-----|--------|--|
| 全身性 | 69 | 53.91 | 皮肤瘙痒(40)、皮疹(34)、发热(7)、高热(5)、心慌(3)、多汗(3)、气促(2)、过敏性休克(2)、过敏性皮炎(1)、药物性皮炎(1)、过敏反应(1)、水疱(1) |
| 中枢及外周神经系统 | 22 | 17.19 | 头晕(8)、胡言乱语(5)、精神症状(5)、兴奋(3)、耳鸣(1)、幻觉(1)、视物旋转(1)、意识模糊(1)、四肢抽搐(1)、躁动(1)、烦躁不安(1)、睡眠差(1) |
| 消化系统 | 17 | 13.28 | 恶心(12)、呕吐(4)、腹痛(4)、纳差(4)、腹泻(1)、腹胀(1)、胃部不适(1) |
| 血液及造血系统 | 7 | 5.47 | 白细胞减少(5)、血小板减少(2)、静脉炎(1) |
| 代谢系统 | 7 | 5.47 | 关节疼痛(4)、肌肉酸痛(2)、足跟肌腱疼痛(1)、双足疼痛(1)、下肢乏力(1) |
| 肝脏 | 5 | 3.90 | 肝转氨酶升高(5)、肝功能损害(1)、胆红素升高(1) |
| 泌尿生殖系统 | 1 | 0.78 | 肾功能受损(1) |
| 合计 | 128 | 100.00 | - |

2.5 不同药品 ADR 累及的器官系统 121 例 ADR 患者中,最容易发生 ADR 的二线抗结核药品是莫西沙星和左氧氟沙星,所诱发的 ADR 涉及全身性(包括皮肤及其附件)、中枢及外周神经系统、消化系统、代谢系统、血液及造血系统。其中以全身性损害为主,50 例,占 ADR 全身性损害的 72.46%,占 ADR 器官

表 4 121 例二线抗结核药品 ADR 患者可疑药品使用情况及构成比

Table 4 Application and constituent ratios of second-line anti-TB drugs used by 121 patients with ADR

| 药品名称 | 使用例数 | 构成比(%) | 药品名称 | 使用例数 | 构成比(%) |
|-------|------|--------|--------------|------|--------|
| M | 38 | 31.40 | F+H+L | 1 | 0.83 |
| F | 29 | 23.96 | M+L+H | 1 | 0.83 |
| A | 4 | 3.30 | L+H+Z | 1 | 0.83 |
| I | 2 | 1.65 | I+E+Z+R | 2 | 1.65 |
| P | 2 | 1.65 | M+E+A+H | 2 | 1.65 |
| I+M | 2 | 1.65 | F+H+Z+E | 1 | 0.83 |
| P+M | 2 | 1.65 | F+H+Z+R | 1 | 0.83 |
| M+H | 2 | 1.65 | I+F+Z+E+L | 3 | 2.48 |
| F+Z | 2 | 1.65 | M+其他 | 6 | 4.96 |
| F+L | 1 | 0.83 | F+其他 | 4 | 3.30 |
| F+H | 1 | 0.83 | I+B+其他 | 1 | 0.83 |
| I+F | 1 | 0.83 | I+L+E+其他 | 1 | 0.83 |
| I+B | 1 | 0.83 | F+H+R+其他 | 1 | 0.83 |
| I+L | 1 | 0.83 | E+H+R+Z+其他 | 1 | 0.83 |
| I+A+L | 2 | 1.65 | I+F+A+B+Z+其他 | 3 | 2.48 |
| F+H+A | 2 | 1.65 | | | |

P:丙硫异烟胺片;I:对氨基水杨酸异烟肼片;A:硫酸阿米卡星注射液;M:莫西沙星;F:左氧氟沙星;Z:吡嗪酰胺片;E:盐酸乙胺丁醇片;L:利福喷丁胶囊;B:利福布汀胶囊;R:利福平;H:异烟肼片;其他:各类非抗结核药品

系统损害的 39.06%;其次是中枢及外周神经系统损害,20 例,占 ADR 中枢及外周神经系统损害的 90.91%,占 ADR 器官系统损害的 15.63%;再次是消化系统损害,16 例,占 ADR 消化系统损害的 94.12%,占 ADR 器官系统损害的 12.50%。不同药品所致 ADR 累及的器官系统损害情况见表 6。

表 6 使用不同二线抗结核药品所致 ADR 累及的器官系统损害情况(例)

Table 6 Organ system damage involved in ADR resulting from use of different second-line anti-TB drugs (No. of cases)

| 药品名称 | 全身性 | 中枢及外周神经系统 | 消化系统 | 代谢系统 | 血液及造血系统 | 肝脏 | 泌尿生殖系统 | 合计 |
|------------|-----|-----------|------|------|---------|----|--------|-----|
| 莫西沙星 | 26 | 17 | 8 | 2 | 1 | 2 | 0 | 56 |
| 左氧氟沙星 | 24 | 3 | 8 | 4 | 3 | 2 | 0 | 44 |
| 对氨基水杨酸异烟肼片 | 10 | 1 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 15 |
| 阿米卡星 | 5 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 9 |
| 丙硫异烟胺片 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| 合计 | 69 | 22 | 17 | 7 | 7 | 5 | 1 | 128 |

2.6 ADR 的类型及转归 121 例 ADR 患者中,新的严重的 ADR 者 1 例,为盐酸莫西沙星片引起患者血小板减少,停药后血小板恢复正常,患者好转;严重的 ADR 者 8 例,分别为盐酸左氧氟沙星注射液、硫酸阿米卡星注射液和对氨基水杨酸异烟肼片引起的 3 例高热,盐酸莫西沙星注射液和硫酸阿米卡星注射液引起的 2 例过敏性休克,盐酸莫西沙星引起的 2 例精神症状及硫酸阿米卡星注射液引起的 1 例肾功能损害,经停药对症处理,患者均好转和痊愈;一般的 ADR 者 112 例。121 例 ADR 患者中,痊愈和好转占 97.52%。见表 7。

表 7 121 例 ADR 患者 ADR 的类型及转归

Table 7 Types and prognosis of ADR in 121 patients with ADR

| 项目 | 例数 | 构成比(%) |
|-----------|-----|--------|
| ADR 类型 | | |
| 新的严重的 ADR | 1 | 0.83 |
| 严重的 ADR | 8 | 6.61 |
| 一般的 ADR | 112 | 92.56 |
| ADR 转归 | | |
| 痊愈 | 48 | 39.67 |
| 好转 | 70 | 57.85 |
| 未好转 | 1 | 0.83 |
| 不详 | 2 | 1.65 |

3 讨论

ADR 是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的或意外的有害反应^[6]。在 121 例二线抗结核药品 ADR 患者中,男性多于女性,比例为 1.47:1,基本上与结核男患者的男女比例一致(男女性别比为 1.5~2.1:1)^[7],可能与男性结核病的发病率较高有关^[8]。究其原因,可能是男性承载的社会和经济压力大,感染发病机会多,出现的 ADR 也随之增多;也可能与女性体内药动学的差异及其生理周期等相关^[9]。随着我国人口老龄化,老年结核病患者明显增加^[10]。本资料显示,>60 岁的

ADR 患者 70 例,占 ADR 报告的 57.85%。老年结核病患者因生理老化,各系统功能衰退,机体耐受性差,对抗结核药物的吸收和代谢能力降低,故 ADR 发生率高^[11-13]。

本研究中,导致 ADR 发生最多的药物剂型是注射剂,其中由静脉滴注引起者 77 例。严重的 ADR 有 9 例,包括 2 例中枢及外周神经系统反应,3 例高热,2 例过敏性休克,1 例肾功能受损,1 例血小板减少。虽然全部 ADR 患者都有好的临床转归,但是注射用药较口服用药者有更高的危险性,在临床使用的时候,需进行 ADR 实时监测和主动干预,并及时作出应对措施。导致 ADR 较多的药品是莫西沙星和左氧氟沙星,分别占 ADR 报告的 31.40%和 23.96%。因氟喹诺酮类药物既可以口服、肌肉注射、静脉注射,也可以进行局部用药,因此,其 ADR 在全身和局部均可以发生^[14],主要引起全身性(包括皮肤及其附件)、中枢及外周神经系统、代谢、肝脏、血液及造血等系统的 ADR。

在 121 例 ADR 中,过敏性症状排第一,临床表现包括皮肤瘙痒、皮疹、斑丘疹、过敏性皮炎、过敏性休克等。二线抗结核药物产生的 ADR 主要是以药物及其代谢产物作为半抗原物质,在体内与蛋白质结合成为全抗原,刺激机体产生抗体,发生过敏反应,药疹、药物性肝炎、血液系统损害等均可能与过敏反应有关^[15-17]。中枢及外周神经系统损害排第二,主要由莫西沙星和左氧氟沙星引起,临床表现包括头晕、胡言乱语、兴奋、耳鸣、幻觉、视物旋转、意识模糊、四肢抽搐、烦躁不安、睡眠差等。消化系统损害排第三,也主要由莫西沙星和左氧氟沙星引起,临床表现包括恶心、呕吐、腹痛、腹泻、腹胀、纳差、胃部不适等。

综上所述,临床常用二线抗结核药品 ADR 以老年患者居多,其中莫西沙星和左氧氟沙星 ADR 发生率较高,主要以全身性损害和中枢及外周神经系统损害为主。二线抗结核药品 ADR 损害常涉及

多个器官系统,临床表现多种多样。在二线抗结核药品使用过程中,临床医生、药师、护理人员均需做好临床监测,一旦出现 ADR 症状,须及时停药,采取适当应对措施处理 ADR 症状,以保证二线抗结核药品临床使用的合理性和安全性。

[参 考 文 献]

- [1] Qi FF, Lei C, Li FW, et al. Deciphering the late steps of rifamycin biosynthesis[J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 2342.
- [2] Feng L, Lu J, Cheng J, et al. Human PXR modulates hepatotoxicity associated with rifampicin and isoniazid co-therapy[J]. *Nat Med*, 2013, 19(4): 418 - 420.
- [3] 董方亮. 我院抗结核药致不良反应 92 例报告分析[J]. *中国药房*, 2014, 25(42):3994 - 3995.
- [4] Nambiar R, Shah D, Ajbani K, et al. Evaluation of pyrosequencing for extensive drug resistance-defining anti-tuberculosis drugs for use in public healthcare[J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2018, 110: 86 - 90.
- [5] Osei-Wusu S, Amo Omari M, Asante-Poku A, et al. Second-line anti-tuberculosis drug resistance testing in Ghana identifies the first extensively drug-resistant tuberculosis case[J]. *Infect Drug Resist*, 2018, 11: 239 - 246.
- [6] 包南. 35 例一线抗结核药品不良反应的临床分析[J]. *中国当代医药*, 2013, 20(31): 133,137.
- [7] 李琦, 孙莹, 段亚倩. 409 例主要抗结核药不良反应文献分析[J]. *中国药房*, 2018, 19(8): 620 - 621.
- [8] 徐鸢, 修燕. 结核病与性别[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2002,

25(10): 618 - 620.

- [9] 翟新文. 我院 96 例抗结核药品不良反应报告分析[J]. *中国中医药咨讯*, 2010, 2(16): 53 - 54.
- [10] 吴红梅. 396 例老年结核住院治疗临床分析[J]. *中国实用医药*, 2011, 6(1): 13 - 14.
- [11] 何伟. 老年肺结核抗结核治疗致不良反应 230 例分析[J]. *健康周刊*, 2017(4): 70 - 71.
- [12] Ota M, Kato S. Risk of tuberculosis among air passengers estimated by interferon gamma release assay: survey of contact investigations, Japan, 2012 to 2015[J]. *Euro Surveill*, 2017, 22(12), pii: 30492.
- [13] Hijikata M, Matsushita I, Hang NT, et al. Age-dependent association of mannose-binding lectin polymorphisms with the development of pulmonary tuberculosis in Viet Nam[J]. *Hum Immunol*, 2014, 75(8): 840 - 846.
- [14] 吕红霞, 成淑莲, 刘军锋. 氟喹诺酮类抗生素不良反应 108 例临床分析[J]. *临床肺科杂志*, 2011, 16(6): 881 - 884.
- [15] 龙明立, 刘芳群, 曾建国, 等. 90 例抗结核药物不良反应调查[J]. *药物流行病学杂志*, 2014, 23(4): 27 - 30.
- [16] Van der Walt M, Lancaster J, Odendaal R, et al. Serious treatment related adverse drug reactions amongst anti-retroviral naïve MDR-TB patients[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e58817.
- [17] Lehloenyana RJ, Wallace J, Todd G, et al. Multiple drug hypersensitivity reactions to anti-tuberculosis drugs: five cases in HIV-infected patients[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(9): 1260 - 1264.

(本文编辑:文细毛)

(上接第 1069 页)

- [13] Zhang YZ, He YW, Dai YA, et al. Hemorrhagic fever caused by a novel Bunyavirus in China: pathogenesis and correlates of fatal outcome[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(4): 527 - 533.
- [14] Lu QB, Cui N, Hu JG, et al. Characterization of immunological responses in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome: a cohort study in China[J]. *Vaccine*, 2015, 33(10): 1250 - 1255.
- [15] Martin-Folgar R, Lorenzo G, Boshra H, et al. Development and characterization of monoclonal antibodies against Rift Valley fever virus nucleocapsid protein generated by DNA immunization[J]. *mAbs*, 2010, 2(3): 275 - 284.
- [16] Fafetine JM, Tijhaar E, Paweska JT, et al. Cloning and ex-

pression of Rift Valley fever virus nucleocapsid (N) protein and evaluation of a N-protein based indirect ELISA for the detection of specific IgG and IgM antibodies in domestic ruminants[J]. *Vet Microbiol*, 2007, 121(1-2): 29 - 38.

- [17] Jansen van Vuren P, Potgieter AC, Paweska JT, et al. Preparation and evaluation of a recombinant Rift Valley fever virus N protein for the detection of IgG and IgM antibodies in humans and animals by indirect ELISA[J]. *J Virol Methods*, 2007, 140(1-2): 106 - 114.

(本文编辑:孟秀娟、陈玉华)