

河南省流行性出血热的病原学研究和宿主动物的初步调查

严玉辰¹ 刘学礼² 陈化新¹ 张云鹏³ 王俊哲⁵ 王立峰⁶

董必军¹ 王树惠¹ 李大勤¹ 张玉琴¹ 张桂云¹ 甘粤怀⁴ 高守一¹

1981年1~6月,河南省16个县和洛阳、焦作两市首次发生流行性出血热(EHF)爆发流行,共报告8,138例,病死80例。临床症状以发热、皮下出血点和胃肠道症状为主,80%以上病人有蛋白尿。与国内其他地区EHF相比,病情较轻、病死率较低,而与日本大阪市EHF颇为相似^[1~3]。流行病学调查证明:当地鼠类优势种为褐家鼠(*R. norvegicus*);患者多在室内感染;从野外和室内捕获的褐家鼠部分查出EHF病毒抗原。说明褐家鼠可能是本次流行的主要传染源。本文报道河南省EHF与我国其他地区EHF病毒抗原的血清学比较,以及对当地褐家鼠和野外鼠类携带EHF病毒的检测结果。

材料和方法

一、EHF病毒抗原: 1.黑线姬鼠肺抗原:自四川EHF疫区捕获的黑线姬鼠免疫荧光(IF)阳性肺组织切片; 2.褐家鼠肺抗原:自河南和河北疫区捕获的褐家鼠IF阳性肺切片; 3.Vero细胞抗原:自陕西黑线姬鼠分离的A9株EHF病毒经A-549细胞传代(第18代)^[4]适应于Vero细胞; 4.呼肠弧病毒I、II、III型Hela细胞抗原。

二、血清:河南省、山东省和黑龙江省EHF病人血清分别由各省卫生防疫站和开封地区卫生防疫站提供。IF阻断试验所用的各种病毒抗血清见文献^[5]。

三、抗原制备方法和间接荧光抗体技术(IFAT):见文献^[5]。

四、鼠类带EHF病毒检查:剖取鼠肺组织冷冻切片,用河南省巩县和登封县以及黑龙江省EHF病人血清作IFAT检查。

结果

一、发病情况及临床表现:1981年1~6月洛阳、开封、新乡三地区16个县和焦作、洛阳市共发生EHF病人8,138例(表1),目前(81年下半年)仍有散发病例。临床表现主要为发热、皮肤出血点和胃肠道症状,81%病人出现蛋白尿。这些与其他地区的EHF症状相同,唯肾损害较轻微。

表1 河南省EHF的发病地区和流行强度

| 地区 | 病例数 | 发病率 | 病死数 | 病死率 |
|------|------|------------|-----|-------|
| 洛阳地区 | 3204 | 50.81/10万 | 28 | 0.87% |
| 开封地区 | 2064 | 41.54/10万 | 26 | 1.26% |
| 新乡地区 | 1687 | 31.19/10万 | 14 | 0.87% |
| 焦作市 | 695 | 153.94/10万 | 4 | 0.58% |
| 洛阳市 | 488 | 50.05/10万 | 8 | 1.64% |

二、河南疫区鼠类带EHF病毒抗原的检查:巩县疫区捕获的黑线姬鼠(56只)、褐家鼠(25只)以及黄胸鼠、小家鼠和黑线仓鼠(共29只)中,发现3只褐家鼠带有EHF病毒抗原,阳检率12.0%;其余鼠类包括黑线姬鼠均为阴性。通过检查说明,褐家鼠很可能是该地区EHF的主要传染源。

三、河南省EHF病人的血清学诊断:利用四川省黑线姬鼠肺EHF病毒抗原检测了河南巩县和登封县共20例病人双份血清,结果阳性19例,阳性率为95%(表2)。

从表2可见,5病日以内取血的7例病人

①中国医学科学院流行病学微生物学研究所

②黑龙江省卫生防疫站

③河南省卫生防疫站

④陕西省卫生防疫站

⑤开封地区卫生防疫站

⑥巩县卫生防疫站

表2 黑线姬鼠肺抗原检测河南 EHF病人双份血清结果

| 地区 | 病例号 | 第一份血清 | | 第二份血清 | |
|-----|-----|-------|--------|-------|--------|
| | | 病日 | 滴度 | 病日 | 滴度 |
| 巩县 | 13 | 13 | 1:320 | 96 | 1:320 |
| | 16 | 7 | 1:80 | 32 | 1:5120 |
| | 18 | 4 | 1:80 | 123 | 1:1280 |
| | 46 | 7 | <1:20 | 59 | 1:20 |
| | 47 | 7 | 1:320 | 59 | 1:320 |
| | 60 | 5 | <1:20 | 45 | 1:320 |
| | 73 | 13 | 1:320 | 44 | 1:1280 |
| | 80 | 5 | 1:20 | 70 | 1:5120 |
| | 91 | 7 | <1:20 | 36 | 1:320 |
| | 94 | 5 | <1:20 | 35 | 1:1280 |
| 登封县 | 565 | 3 | <1:20 | 38 | 1:5120 |
| | 576 | 16 | 1:320 | 50 | 1:320 |
| | 589 | 5 | 1:80 | 46 | 1:5120 |
| | 594 | 13 | 1:320 | 46 | 1:320 |
| | 602 | 9 | 1:5120 | 23 | 1:5120 |
| | 603 | 10 | 1:320 | 55 | 1:1280 |
| | 609 | 5 | <1:20 | 42 | 1:5120 |
| | 610 | 8 | 1:640 | 46 | 1:640 |
| | 614 | 7 | 1:1280 | 43 | 1:5120 |
| | 616 | 8 | 1:80 | 25 | 1:1280 |

的急性期血清中, 有 5 份为阴性($\leq 1:20$), 2 份为 1:80 阳性。而这 7 例病人的恢复期血清抗体均有 16~256 倍的滴度升高。第 23~123 病日的病人恢复期血清有 12 例抗体滴度为 1:1280~1:5120, 7 例为 1:320~1:640。恢复期血清抗体滴度增高 4 倍或以上者 13 例, 未增高者 6 例。

四、Vero 细胞、褐家鼠肺和黑线姬鼠肺 EHF 病毒抗原的比较: 为探讨河南 EHF 和其他地区 EHF 的血清学关系, 我们利用河南和黑龙江 EHF 病人双份血清来检测三种抗原(陕西 A9 EHF 病毒 Vero 细胞, 河南褐家鼠肺和四川黑线姬鼠肺)的特异性。从表 3 可以看出, 三种抗原检测的结果基本上是一致的, 说明两个鼠种所带 EHF 病毒和 A9 病毒在抗原性上是相近或相同的。表 4 指出, 用河南和河北的褐家鼠肺以及四川的黑线姬鼠肺 EHF 抗原检测 5 份病人恢复期血清的结果也是一致的, 进一步说明三者抗原性的相似或相同性。

褐家鼠肺、黑线姬鼠肺和 Vero 细胞三种

表3 Vero 细胞、褐家鼠肺和黑线姬鼠肺三种 EHF 抗原的比较

| 地区 | 病例号 | Vero 细胞抗原 | | 褐家鼠肺抗原 | | 黑线姬鼠肺抗原 | | |
|-----|------|-----------|--------|--------|--------|---------|--------|--------|
| | | 血清* | 血清* | 血清* | 血清* | 血清* | 血清* | |
| 河南省 | 16 | 1:320 | 1:5120 | 1:80 | 1:5120 | 1:1280 | 1:5120 | |
| | 巩县 | 18 | 1:320 | 1:1280 | 1:320 | 1:1280 | 1:80 | 1:1280 |
| | 60 | <1:20 | 1:320 | <1:20 | 1:320 | <1:20 | 1:320 | |
| | 64 | <1:20 | 1:1280 | <1:20 | 1:1280 | <1:20 | 1:1280 | |
| | 73 | 1:320 | 1:5120 | 1:320 | 1:1280 | 1:320 | 1:1280 | |
| | 80 | 1:20 | 1:5120 | <1:20 | 1:5120 | 1:20 | 1:5120 | |
| 登封县 | 589 | 1:320 | 1:5120 | 1:80 | 1:5120 | 1:80 | 1:5120 | |
| | 602 | 1:1280 | 1:5120 | 1:1280 | 1:1280 | 1:5120 | 1:5120 | |
| | 603 | 1:80 | 1:5120 | 1:320 | 1:1280 | 1:320 | 1:1280 | |
| | 614 | 1:320 | 1:5120 | 1:1280 | 1:1280 | 1:1280 | 1:5120 | |
| | 616 | 1:1280 | 1:5120 | 未作 | 未作 | 1:80 | 1:1280 | |
| | 黑龙江省 | 31 | 1:1280 | 1:5120 | 1:5120 | 1:5120 | 1:5120 | 1:5120 |
| | 33 | 1:320 | 1:5120 | 1:320 | 1:5120 | 1:320 | 1:5120 | |

* 第一份 # 第二份

EHF 病毒抗原的 IF 特征也基本相同。在细胞

质内呈现小而致密的颗粒性荧光(图 1、2、3)。在

表4 褐家鼠和黑线姬鼠EHF病毒抗原检测病人恢复期血清结果

| 地区 | 病例号 | 河南褐家鼠肺抗原 | 河北褐家鼠肺抗原 | 黑线姬鼠肺抗原 |
|-----|-----|----------|----------|---------|
| 河南 | 602 | 1:5120 | 1:5120 | 1:5120 |
| 山东 | 31 | 1:5120 | 1:5120 | 1:5120 |
| | 33 | 1:1280 | 1:1280 | 1:5120 |
| 黑龙江 | 31 | 1:5120 | 1:5120 | 1:5120 |
| | 33 | 1:5120 | 1:5120 | 1:5120 |

表5 免疫荧光阻断试验

| 阻断试验用免疫血清 | EHF病人恢复期血清(602)稀释度 | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|------|-------|--------|--------|--------|------|-------|--------|--------|
| | *1:20 | 1:80 | 1:320 | 1:1280 | 1:5120 | **1:20 | 1:80 | 1:320 | 1:1280 | 1:5120 |
| 1. KHF病毒免疫血清 | + | ± | ± | ± | - | + | + | - | - | - |
| 阳性对照 | 卅 | 卅 | ++ | + | + | 卅 | ++ | + | + | - |
| 2. 呼肠孤病毒多价免疫血清 | 卅 | 卅 | ++ | + | + | 卅 | 卅 | ++ | + | - |
| 阳性对照 | 卅 | 卅 | ++ | ++ | + | 卅 | ++ | + | + | - |
| 3. 类似环状病毒免疫血清 | 卅 | 卅 | ++ | + | + | 卅 | ++ | ++ | + | + |
| 阳性对照 | 卅 | 卅 | ++ | + | + | 卅 | ++ | + | + | - |

* 河北褐家鼠肺EHF病毒抗原

** 河南褐家鼠肺EHF病毒抗原

抗原与KHF病毒在抗原性上相近或相同,属于同一种出血热病毒。

为进一步排除呼肠孤病毒的可能性,我们用呼肠孤病毒I、II、III型Hela细胞抗原检查了16例河南巩县、登封县EHF病人双份血清,结果从9例查出I型呼肠孤病毒抗体(1:20~1:80),阳性率为56.2%,但双份血清无动态表现。II、III型抗体均未查出,故可排除抗体滴度是由呼肠孤病毒所引起。

讨 论

一、1981年1~6月在河南一些地区首次爆发EHF的流行。本病感染主要在室内或在居民区周围。这些场所鼠类优势种是褐家鼠。我们对疫区捕获的各种鼠类做带毒检查,发现3只褐家鼠肺组织带有EHF病毒,阳性率达12.0%,其他鼠类包括黑线姬鼠均为阴性,说明褐家鼠是该地区EHF流行的主要传染源,这与我国其他地区的EHF传染源为黑线姬鼠不同^[5]。六十年代初,日本大阪市EHF流行的传染源为褐家鼠和黑家鼠^[1,3,6]。南朝鲜汉城的褐家鼠血清也曾查出KHF抗体^[7]。

Vero细胞质内充满颗粒大小不等的特异荧光颗粒,细胞的感染率可达百分之百。

五、IF阻断试验:为进一步证明褐家鼠肺EHF抗原的特异性,利用朝鲜出血热(KHF)病毒免疫血清和其他病毒免疫血清进行IF阻断试验。表5可见,除KHF病毒免疫血清可以阻断特异性IF出现外,其他抗病毒血清均为阴性。说明河南、河北褐家鼠肺组织EHF病毒

褐家鼠是城市和农村家屋内优势鼠类,是和人群共生的一种鼠类,有季节性家野迁移的习惯,并且有可能随运输将疫区带毒鼠带进非疫区,造成疫区扩大。可以推测,褐家鼠与疫源地固有的鼠类接触密切,可从带毒野鼠感染EHF病毒,形成以褐家鼠为主要传染源的爆发流行。因此,对褐家鼠已成为EHF传染源的问题应引起足够重视。

二、利用黑线姬鼠肺EHF病毒抗原诊断河南登封和巩县各10例病人双份血清,阳性率达95%。用同一鼠肺抗原检测江西、山东、黑龙江、陕西、吉林、四川等省的EHF病人双份血清或单份血清,结果与河南病人血清相比,不论抗体出现时间还是抗体滴度水平和动态上,均看不出明显差别^[8]。初步证明,河南EHF与上述各地区的EHF似由同一种EHF病毒所引起。

利用EHF病人双份血清,检测陕西A9株EHF病毒Vero细胞抗原、河南褐家鼠肺抗原和四川黑线姬鼠肺抗原的特异性。从抗体滴度来看,三种抗原基本相同。虽然褐家鼠EHF病毒的毒力可能有所下降,以致病人临床症状轻微,

但它引起病后抗体滴度水平仍然是相当高的。

河南、河北褐家鼠肺EHF病毒抗原的IF阻断试验证明,特异的IF只能被KHF病毒免疫血清所阻断,而不能被呼肠孤病毒和类似环状病毒免疫血清所阻断。Lee等指出,用KHF病毒鼠肺抗原检测20份大阪出血热病人恢复期血清,其中19份阳性^[9]。不难看出,河南EHF不仅与我国其他地区的EHF病毒抗原性相近或相同,与日本大阪EHF、南朝鲜KHF的病毒抗原也是相近或相同的。

三、河南EHF的临床症状主要是发热、皮肤出血点和伴有胃肠道症状,肾损害比较轻微,但有81%病人出现蛋白尿。日本大阪市EHF的临床经过也比较轻,病情有两个阶段,即发热期和蛋白尿期,发热期的主要特征为胃肠道症状(恶心、呕吐、腹泻),接着进入蛋白尿期。大多数病人在病后10~14天恢复^[1~3]。河南EHF的临床经过较我国其他地区EHF为轻,这可能是由于EHF病毒传入褐家鼠,并在其体内适应传代造成病毒毒力发生改变所致。

小 结

1981年1~6月,河南省16县2市首次发生EHF流行。用EHF病毒的Vero细胞抗原、黑线姬鼠肺抗原和褐家鼠肺抗原检测病人双份

血清证明,本病病原与国内其他地区的EHF病毒在抗原性上一致,与日本大阪EHF和南朝鲜KHF病毒也是相似或相同的。

自河南疫区捕获的鼠类带毒检查初步证明,仅褐家鼠带有EHF病毒,作为城市和农村家屋内外优势种的褐家鼠可能是本病的主要传染源。河南EHF的病情较轻,病死率较低,可能是由于在自然界中EHF病毒通过褐家鼠传代而导致病毒毒力有所下降。但病后血清抗体出现情况,与黑线姬鼠作为传染源的EHF病人相比,没有明显差异。

(后记:文章写成后得知,河南省开封地区卫生防疫站于中牟县捕获的8只黑线姬鼠中查出一只携带EHF抗原)

参 考 文 献

1. Tamura M: Biken J, 7:79, 1964.
2. Oya A: Urban Incidence of KHF in Japan, Meeting on Research in Viral Haemorrhagic Fevers of the Eastern Mediterranean, South-East Asian and Western Pacific Regions, New Delhi, 10-14 March 1980.
3. 高守一: 中华流行病学杂志, 2(4): 284, 1981.
4. 严玉辰等: 中国医学科学院学报, 4(2): 67, 1982.
5. 陈化新等: 中华流行病学杂志, 3(4): 193, 1982.
6. 北野政次: 日本医事新报, 2021: 15, 1963.
7. Lee PW et al: Infect Immunity, 31: 334, 1981.
8. 严玉辰等: 我国流行性出血热主要疫区病人血清抗体调查, 待发表资料.
9. Lee HW et al: Biken J, 22: 41, 1979.

狂狼咬伤人畜致病情况及防治效果观察

湖北省鄂城县卫生防疫站 陈树本

狂狼伤人致病者国内尚少报道,81年我县发生一起狂狼伤人致病的疫情,现报告如下:

我县近年来狂犬伤人日益增多,自79年至今已有疫情报告1,858人。81年7月中突有一只狂狼跑到订祖公社湾村,到处咬人及家畜,共咬伤31人(男24,女7),发病4人,皆死亡;咬伤猪9头,3头发病死亡;牛4头,3头发病死亡;家犬2只,1只发病死亡。

咬伤部位以头、面、颈部最多占51.6%。潜伏期

平均3~4周。临床表现较典型,4例病人中有一例表现为麻痹型狂犬病。

对头、面、颈、手指部位咬伤者,除一般外伤处理外,于三天内使用武汉生物制品所生产的精制抗狂犬病血清肌肉注射后再用该所生产的组织培养人用狂犬病佐剂疫苗(简称佐苗)于当天、3、7、15、30天各注射一针,再隔日一针共加强三针。对27例受伤者按上法注射后无一例发病,而单用佐苗注射的4人皆发病死亡。