

中国肾综合征出血热流行趋势及其防治对策

张永振 肖东楼 王玉 王洪霞 孙黎 陶晓霞 屈永刚

【摘要】 目的 总结和分析近 30 年中国肾综合征出血热(HFRS)的流行情况、疫区分布、类型及其流行特点。方法 收集 30 年来中国 HFRS 的发病死亡情况、疫区分布、类型及其流行强度进行总结和分析。结果 30 年间 HFRS 的流行出现两个快速上升期(1970~1975 年、1979~1986 年),使 HFRS 的发病数由 1970 年的 3295 例增加到 1986 年 115 804 例。20 世纪 90 年代中国 HFRS 的年发病数稳定在 4 万~6 万例。血清学方法检测证实全国各省(市)自治区均存在有汉坦病毒的疫源地,除青海与新疆两省区外,其他省(市)区均有发病。近年来,不但大中城市 HFRS 流行强度上升明显,而且疫情的季节分布发生变化。结论 中国 HFRS 的流行已出现新的流行特征。因此,应加强监测,采取综合防治措施预防控制汉坦病毒的传播。

【关键词】 肾综合征出血热;汉坦病毒;流行特征;防治对策

The epidemic characteristics and preventive measures of hemorrhagic fever with syndromes in China
ZHANG Yong-zhen*, XIAO Dong-lou, WANG Yu, WANG Hong-xia, SUN Li, TAO Xiao-xia, QU Yong-gang. *Institute for Infectious Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

【Abstract】 Objective To summarize and analyze the epidemic situation of hantaviruses including geographic distribution, types and prevalent intensity of epidemic areas of hantavirus for the last 30 years in China, and to discuss relative preventive measures. **Methods** Collecting and analyzing the data of hantaviruses epidemics in China. **Results** The annual number of cases of hantavirus disease rapidly increased from 3295 in 1970 to 115 804 in 1986 then sustained between 40 000 and 60 000 cases annually in the 1990 's and then decreased thereafter. The epidemic areas existed in all provinces except Qinhai and Xinjiang and there were the hospitalized cases of hantavirus disease reported in other provinces. In recent years, the prevalence of hantavirus infection had increased in some cities, and the seasonal distribution of the cases changed as well. **Conclusion** Data suggested that the new epidemic characteristics of hantaviruses had emerged in China suggesting that it was necessary to strengthen surveillance programs and to take comprehensive preventive measures for the control and prevention of hantaviruses in China.

【Key words】 Hemorrhagic fever with renal syndrome; Hantavirus; Epidemic characteristics; Preventive measures

人感染汉坦病毒后能导致两种严重的疾病:肾综合征出血热(HFRS)和汉坦病毒肺综合征(HPS)。HFRS 主要流行于欧亚大陆,而病死率高达 50% 的 HPS 主要流行于美洲大陆。作为新出现的和重新出现的病毒性传染病,汉坦病毒流行广泛,危害严重,已成为一个全球性的公共卫生问题^[1]。中国是受汉坦病毒危害最为严重的国家,近十年来年报告发病例数稳定在 4 万~6 万例,占世界报道病例数

的 90% 以上^[2,3]。感染流行的主要是 HFRS,是国家重点防治的传染病之一。本文依据全国 HFRS 监测资料,分析汉坦病毒的流行趋势及其特点,探讨 HFRS 的防治对策。

一、中国 30 年来 HFRS 的发病情况

从 1970 年至今 HFRS 的发病情况(图 1)及汉滩病毒的流行出现两个快速上升期。第一个上升期(1970~1975 年)使中国 HFRS 的发病数由 1970 年的 3295 例增加到 1975 年的 18 662 例,随后发病例数相对稳定。第二个高峰期在 1979 后,我国许多地区出现 HFRS 的爆发,发病例数快速上升,于 1986 年达到高峰,全国年发病例数达 115 804 例,发病率为 11.06/10 万。1986 年后疫情得到一定程度的控

基金项目:国家科技部科研院所社会公益研究专项资金重点资助项目(2001DIA40037)

作者单位:102206 北京,中国疾病预防控制中心传染病预防控制所(张永振、王玉、王洪霞、孙黎、陶晓霞、屈永刚);卫生部疾病控制司(肖东楼)

制,发病数开始下降。20 世纪 90 年代 HFRS 的疫情依然严重,年发病数虽再没有超过高峰期的 1986 年,但年发病数波动较大。2000 年与 2001 年全国 HFRS 与呈上升趋势的 1999 年相比有所下降,2001 年全国报告发病例数与 2000 年相比基本持平。

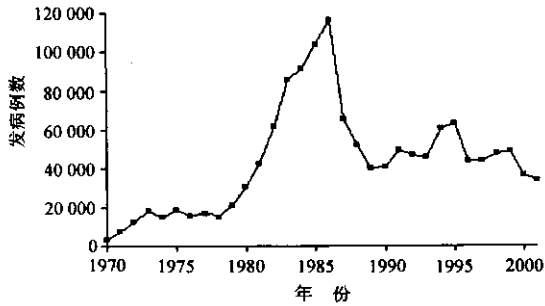


图1 中国不同年度 HFRS 的发病例数

从图 2 可以看出 1970~1973 年 HFRS 死亡数随着发病数的升高而快速增加,病死率分别为 11.32%、12.98%、10.31%、10.16%,为 30 年来的高峰期。1974~1991 年,死亡数仍随着发病数的上升而增加,但病死率开始下降,由 1974 年的 9.22% 下降到 1991 年的 2.68%。1991 年以后,随着诊断与治疗水平的提高,尽管发病数一直处于较高的水平,但死亡数显著下降,病死率降到了 2.00% 以下。

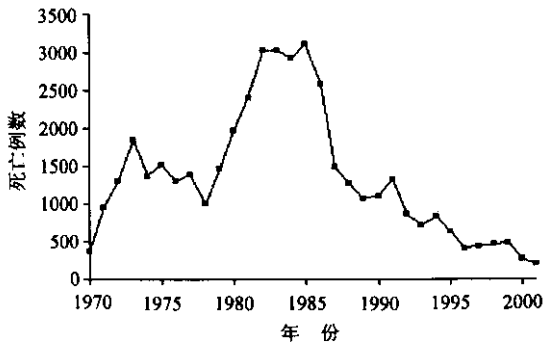


图2 中国不同年度 HFRS 的死亡例数

二、疫区分布、类型及其流行强度

1. 中国汉坦病毒的疫区分布与类型:汉坦病毒主要是经啮齿类动物传播感染人类,因此啮齿动物的生态地理分布决定了汉坦病毒的疫源地分布及其类型。经过全国各监测点近 20 年对宿主动物的监测与 1984~1988 年开展的全国地理流行病学研究^[4]发现,全国各省(市)自治区均存在汉坦病毒的宿主动物,并经血清学检测证实均存在有汉坦病毒的疫源地,除青海与新疆两省区外,HFRS 在全国其他省(市)自治区均有发病。

汉坦病毒有相对严格的宿主动物特异性,宿主

动物的种群构成决定了疫源地的类型。国外的科学家对分离自各种宿主动物和患者的毒株进行分析,发现汉坦病毒至少存在 20 个以上的血清型/基因型,而且每型病毒均来自不同的啮齿类动物^[5]。中国目前发现 73 种脊椎动物能自然感染汉坦病毒。其中哺乳类 61 种、鸟类 8 种、爬行类 2 种、两栖类 2 种。我国有如此多种类的宿主动物能感染汉坦病毒,而且汉坦病毒感染也主要发生在我国,这就意味着我国可能存在多种血清型/基因型的汉坦病毒。但由于检测方法与诊断试剂的限制,以及对病原、血清学分型监测开展不够,各省(市)还没有开展基因分型,至今我国仅报告有 I 型汉滩病毒与 II 型汉城病毒。

近 20 年的监测发现,对于大部分的疫源地,在野外数量最多及带病毒率最高的宿主动物是黑线姬鼠,居民区数量最多与带病毒率最高的宿主动物是褐家鼠;其次,数量较多、带病毒率较高的宿主动物还有以家栖为主的小家鼠、黄胸鼠,野栖的黄毛鼠、大仓鼠、黑线仓鼠等;此外,林区的大林姬鼠和实验用大白鼠也可成为 HFRS 的传染源^[6]。因此,我国各省(市)自治区的疫源地除个别疫区外,大部分可能是以 I 型汉滩病毒或 II 型汉城病毒为主的复合型疫区。另外,杭长寿、姚智慧等以及全国重点实验室所开展的分子流行病学研究也表明,在中国 I 型汉滩病毒至少存在 9 个亚型,II 型汉城病毒至少存在 6 个亚型^[7,8]。

2. 疫区的流行强度:长期的监测表明,除青海与新疆两省区外,HFRS 在全国其他省(市)自治区均有发病,但主要分布在山东、河北、辽宁、吉林、黑龙江、湖南、陕西、浙江、江苏、安徽、江西、河南、湖北、四川、贵州等省。上述各省在 1995 年前的年报告发病例数在 1000 例以上。1995 年后,江苏、安徽、河南、湖北、四川、贵州六省的年报告发病例数在 1000 例以下。HFRS 在我国主要疫区不同时期的发病情况见图 3。

与 2001 年的发病数相比,2002 年山东、安徽、江西、河南、湖南等省疫区发病例数有不同程度的下降。但天津、河北、内蒙、辽宁、黑龙江、江苏、广东、四川、云南、陕西、甘肃等省(市、自治区)与 2001 年相比发病数明显增加,上述各省 HFRS 发病例数分别比 2001 年增加了 10.48%、23.07%、167.00%、7.82%、7.87%、4.50%、32.00%、41.25%、21.95%、11.03%、4.92%。

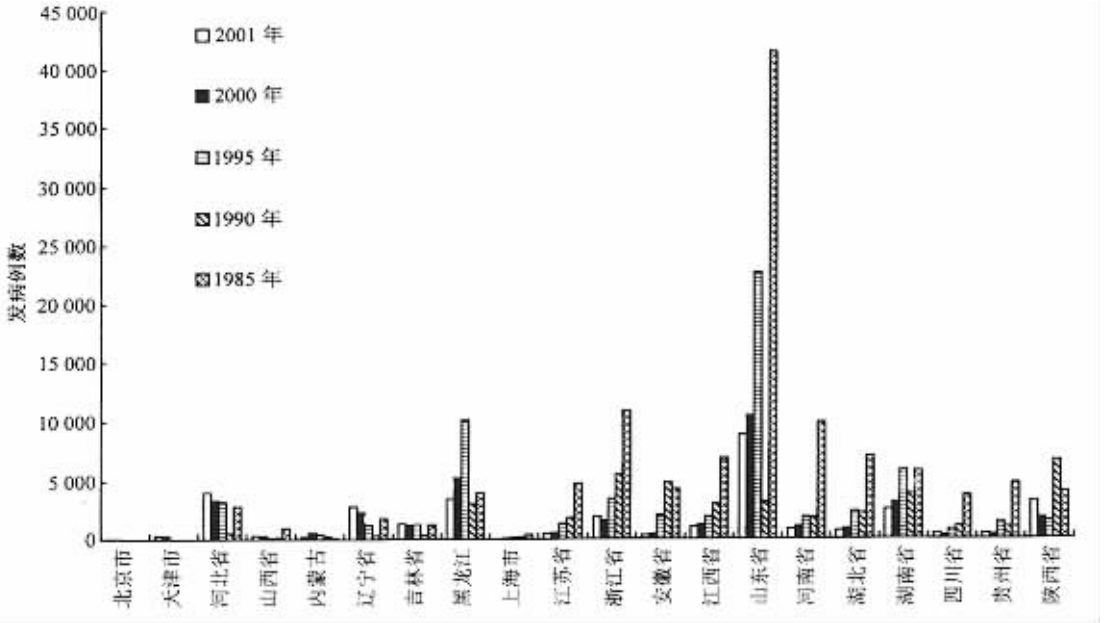


图3 中国 HFERS 主要疫区不同年份发病情况

三、中国近年来 HFERS 的流行特点

1. HFERS 疫情处于动态的相对稳定期 :中国 HFERS 的流行在 20 世纪 70 与 80 年代经历两个快速上升期 ,于 1986 年到达高峰后 ,并于 1994~1995 年再次上升。这表明 HFERS 在我国的爆发具有一定的周期性 约 10 年出现一次大的流行。但至今我们对引起这种周期性流行的原因研究不够。1996 年以后 HFERS 发病数虽有小的上升,但相对稳定,并出现了缓慢下降的趋势。2000~2001 两年的全国年报告总发病例数低于 40 000 例。然而,从近 5 年来各疫区的发病情况看,虽然高发疫区(如山东与黑龙江等省)下降显著,其他疫区[如山西、内蒙古、江苏、安徽、江西、河南、湖北等省(区)]发病例数有一定程度下降或略有下降,但相当一部分省(市)自治区(河北省等)的发病例数上升明显。另外,尽管部分省(市)的年总发病例数下降明显或相对稳定,但值得注意的是随着现有疫区的范围不断扩大,新疫区还时有出现。上述这些情况表明我国的 HFERS 疫情处于动态的相对稳定期。

2. 大中城市流行强度上升明显 :从 2001 年与近年来的疫情看,一些大中城市 HFERS 的流行强度上升明显或疫情依然严重。出现了疫情向大中城市扩展的流行趋势,呈现出“农村包围城市”的严峻形势。不但在城乡结合部,而且在大城市的市中心位置也同有汉滩病毒的传播。另外,除人间疫情增多外,部分大中城市的实验动物中也出现了汉滩病毒的流行。由于大中城市在我国政治、经济、文化发展中的

重要作用,应引起国家有关部门及地方政府的高度重视,并应作为工作重点,查明 HFERS 在城市的流行特点及其影响因素。

3. 疫情的季节变化 :不同时期全国 HFERS 月发病数分布情况见图 4。长期以来,我国 HFERS 患者主要受 I 型汉滩病毒与 II 型汉城病毒感染的危害。汉滩病毒疫区,以黑线姬鼠为主要传染源,流行高峰季节在冬季;汉城病毒感染及其疫区,以褐家鼠为主要传染源,流行高峰季节主要在春季^[6]。但从 2000 与 2001 年各月的发病例数可以看出,除冬季外,其他季节的月分布差异不明显。这表明在我国流行的汉坦病毒有可能已发生或正在发生变化。另外,值得注意的是 1980 年以后,全国 9 月份的发病数最低。

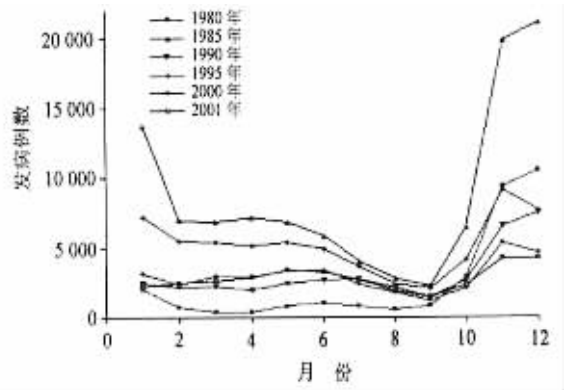


图4 中国 HFERS 病例的月分布

4. 汉坦病毒基因型监测 :我们在开展汉滩病毒的分子流行病学研究中,在不同地区发现了汉坦病

毒抗体检测阳性,肝损害严重(ALT 或 AST :500~8000 U ;Tbil :32~246 $\mu\text{mol/L}$)、肺损害严重的病例,以及消化道症状严重的病例增多等临床现象。另外 2001 年在部分城市的实验动物中出现汉坦病毒流行时,也仅查出了抗汉坦病毒抗体,没有查出汉坦病毒的抗原。这些现象与近年来的研究结果表明,尽管我国流行的汉坦病毒可能主要为黑线姬鼠携带的汉滩型与褐家鼠携带的汉城型病毒,但可能还存在着一些其他型别或新型汉坦病毒。这些病毒可能受到宿主动物及地理生态环境等条件的限制,在我国并没有广泛流行,或已有流行但用现在的分型方法(诊断试剂)未能检测到。另外,无论是汉滩型还是汉城型病毒可能还存在着更多的亚型。

四、防制对策

1. 加强监测,明确疫情:对 HFRS 人间疫情、人群感染和动物感染及其带病毒情况进行流行病学调查与监测,探索疫源地和疫区类型及其演变规律,分析疫情动态和发展趋势,对疫情进行预测预报,将为制定针对性强的防治对策与措施提供科学依据,有助于提高防治效果,减少发病、控制流行,降低病死率。

鉴于我国 HFRS 新的流行特点及其流行趋势,以及病毒的变异可能会产生毒力很强的毒株,尚未流行的汉坦病毒也会因地理生态条件的改变而发生流行。因此,除常规监测外,还应进行专题监测,开展汉坦病毒的分子流行病学调查。弄清在我国除存在已查明的 I 型汉滩病毒与 II 型汉城病毒外,是否还存在着在欧美等国家流行的新汉坦病毒(尤其是引起 HPS 的病毒)及其分布;查明引起临床上出现非典型 HFRS 病例的病原,是否是由新型病毒或 I 型汉滩病毒与 II 型汉城病毒的变异毒株引起;明确 I、II 型病毒的亚型、地理分布及其演变进化动态;加强在大中城市 HFRS 的监测,查明其汉坦病毒流行的主要型别(亚型)及流行特点,揭示城市 HFRS 发病率上升的因素;建立我国汉坦病毒的遗传数据库和分子流行病学监测数据库。根据汉坦病毒的遗传多样性、进化特征、演变动态及其流行特点,预测我国未来 HFRS 的流行趋势。

2. 灭鼠防鼠,控制宿主动物的密度:HFRS 是以啮齿类动物传播为主的自然疫源性疾,灭鼠防鼠是防治 HFRS 的成功经验与主要措施。在 1985~1986 年 HFRS 流行最严重的时期,采取以灭鼠防鼠为主的综合防治措施,使我国 HFRS 的疫情

得到了控制。也正是长期坚持灭鼠防鼠,使得 HFRS 的疫情保持相对稳定,没有出现更大的流行。目前 HFRS 的防制要根据疫区类型及其当地的地理生态条件,开展科学灭鼠防鼠。以 II 型汉城病毒为主的疫区要针对褐家鼠、黄胸鼠和小家鼠在居民区内灭鼠;I 型汉坦病毒疫区及复合型疫区针对黑线姬鼠、褐家鼠、黄胸鼠、小家鼠等,在居民区内及其附近的野外灭鼠。

3. 免疫接种:疫苗是预防传染病的有效措施之一。目前国内供应的 HFRS 疫苗有出血热沙鼠肾细胞 I 型灭活疫苗、出血热乳鼠脑纯化 I 型灭活疫苗、出血热地鼠肾细胞 II 型灭活疫苗以及出血热双价灭活疫苗。上述疫苗经过流行病学调查表明,接种疫苗后,机体能产生特异的中和抗体具有预防作用,还未发现免疫增强感染现象^[9]。应在重点疫区、重点人群中开展 HFRS 疫苗的预防接种。然而,由于至今还未研究成功汉坦病毒感染的动物模型,现使用的疫苗也未有充分的动物保护力实验。另外,疫苗接种后出现局部炎症反应,以及动物实验出现免疫增强感染现象等。因此,仍需进一步加强现有疫苗的保护力效果及副作用强度的研究及验证,以及加强新一代疫苗的研制。

参 考 文 献

- Nichol ST, Arikawa J, Kawaoka Y. Emerging viral diseases. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97:12411-12412.
- McCaughy C, Hart CA. Hantaviruses. J Med Microbiol, 2000, 49: 587-599.
- Schmaljohn CS, Hjelle B. Hantaviruses: a global disease problem. Emerg Infect Dis, 1997, 3:95-104.
- 陈化新, 王钊, 汤双振, 主编. 中国流行性出血热监测. 北京: 北京科学技术出版社, 1991. 8-33.
- Lee HW, Calisher C, Schmaljohn CS. Manual of hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome. Seoul: WHO collaborating center for virus reference and research (Hantaviruses). Asian institute for life sciences, 1998. 13-16.
- 陈化新. 中国肾综合征出血热监测. 中华流行病学杂志, 2002, 23:63-66.
- Wang H, Yoshimatsu K, Ebihara H, et al. Genetic diversity of hantavirus isolated in China and characterization of novel hantaviruses isolated from *Niviventer confucianus* and *Rattus*. Virology, 2000, 278:332-345.
- 姚智慧, 董关木, 俞永新, 等. 汉坦病毒 Z10 株 M 片段全基因序列分析. 中华微生物学和免疫学杂志, 2000, 20:531-535.
- 陈化新, 罗兆庄, 张家驹, 等. HFRS 疫苗预防效果和免疫策略研究. 中国公共卫生, 1999, 15:585-588.

(收稿日期:2002-11-10)

(本文编辑:尹廉)