

埃博拉病毒病主要研究进展及援非实验室检测

刘玮 房彤宇 曹务春

【关键词】 埃博拉病毒病; 流行病学; 应急检测

The major progress on the Ebola virus disease study and international Ebola virus testing in Sierra Leone Liu Wei¹,

Fang Tongyu^{1, 2}, Cao Wuchun¹. 1 State Key Laboratory of Pathogen and Biosecurity, Beijing 100071, China; 2 The Chinese Mobile Laboratory Team in Sierra Leone

Corresponding author: Fang Tongyu, Email: fangty@bmi.ac.cn

This work was supported by a grant from the National Natural Science Foundation of China (No. 81222037).

【Key words】 Ebola virus disease; Epidemiology; Emergency detection

埃博拉病毒病是由埃博拉病毒感染引起的急性、出血性人兽共患传染病,是人类目前已知最为危险的传染病之一。该病死率最高可达90%,由于其对人类危害极大,《国际禁止生物武器公约》已将埃博拉病毒列为潜在的致死性生物战剂。2014年暴发的埃博拉疫情至今仍未平息,被定性为“埃博拉病毒史最致命性暴发”。WHO发出警告,同时呼吁全球各国积极投身到疫情的应对中^[1]。为加深对该病的科学认识,提高科学防控水平,现就埃博拉病毒病的流行病学、临床表现和诊断等方面的近期研究进展和我国应急检测队赴塞拉利昂进行国际救援活动情况进行介绍。

1. 流行病学史与疫情现状:埃博拉病毒于1976年在当时的扎伊尔(现为刚果金)首次被辨认,地点是在刚果河支流的埃博拉地区,病毒由此得名。埃博拉病毒可分为扎伊尔型、苏丹型、科特迪瓦型和莱斯顿型。除莱斯顿型对人致病外,其余3种亚型感染后均可导致人发病。1976年在扎伊尔有318人感染埃博拉病毒,其中280人在当局尚来不及控制疫情之前就已死亡。19年后同样在扎伊尔,315人感染埃博拉病毒。乌干达共发生了4次埃博拉病毒大暴发,其中最严重的疫情于2000年秋季发生在古鲁镇,超过了400人感染了苏丹型埃博拉,244人死亡,病死率约50%。

2014年暴发的埃博拉疫情,最初起源于2013年12月6日西非几内亚1名2岁儿童的死亡。实验室检测结果表明病原体为扎伊尔型埃博拉病毒,但基因序列分析显示其与既往

的扎伊尔型埃博拉病毒同源性为97%,存在一定的变异。几内亚的卫生部门和国际援助力量用近3个月才确定埃博拉病原体,此时病毒已广泛传播,到2014年3月,少数几个病例从几内亚输入到利比里亚和塞拉利昂,由于未被发现,埃博拉病毒迅速传播,并进入人口众多的首都和省座城市。西非国家刚刚从长期冲突和动荡中走出,卫生体系十分薄弱,缺乏人力和基础设施资源。与中非埃博拉传统流行地区相比,西非国家从未经历过埃博拉疫情,从政府到普通居民,从实验室到临床医生,均对埃博拉病毒病及其后果缺乏足够的认识,传统的殡葬仪式也加速了疫情的蔓延。WHO总干事于8月8日宣布疫情为国际关注的突发公共卫生事件。2014年8月,几内亚疫情稳中有降,但利比里亚和塞拉利昂的疫情加剧,其中,利比里亚8月每周新增病例近500人,但进入10月后持续下降,塞拉利昂则持续高发,10月之后每周新增病例超过500例,于11月中旬进入峰值,随着国际援助资源与力量的不断加大,疫情呈现缓和趋势,新增病例逐步开始下降,疫情得到显著控制。截止2015年7月1日,WHO共报道27 591例埃博拉感染,11 238例死亡,涉及几内亚、利比里亚、塞拉利昂、意大利、马里、尼日利亚、塞内加尔、西班牙、英国和美国10个国家^[2]。病例数和死亡人数均超过了之前所有疫情的总和。截止目前,塞拉利昂和几内亚的埃博拉疫情仍有反复,每周新增病例仍在10例左右,利比里亚虽然已于5月9日宣布埃博拉疫情结束,但7月初又有新发病例报道,西非地区埃博拉疫情防控仍任重道远。

2. 研究进展:①流行病学:本次埃博拉疫情的年龄从1~100岁。发病主要集中在成年人,≥16岁的患者占确诊和疑似病例总数的79%。推测和暴露或接触机会有关。尚无资料表明不同性别间存在发病差异,也尚未发现埃博拉出血热发病有明显的季节性。该病患者以及感染该病的非人灵长类均可成为本病传染源。接触传播是埃博拉病毒最主要的传播途径。患者和感染动物的血液、唾液、汗液、精液及分泌物具有感染性,埃博拉病毒可经皮肤、呼吸道、结膜等途径或经性行为感染密切接触者^[3]。研究发现康复期的男性仍可能在康复后长达7周后通过其精液将病毒传给性伴侣^[4-5]。临床医务人员和实验操作人员是主要的高危人群。曾有报道,医护人员感染者占患者总数的25%^[6]。相对成年人来说,5岁以下儿童感染埃博拉的潜伏期较短,病死率较高^[7]。埃博拉病毒的自然储存宿主及其在自然界的自然循环方式还不是很清楚。以往研究发现黑猩猩、大猩猩、森林羚羊、猕猴、豪猪、蝙蝠可自然感染埃博拉病毒,扎伊尔型和莱斯顿型埃博拉病毒可以感染猪^[8]。而目前研究显示,非洲

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.09.026

基金项目:国家自然科学基金(81222037)

作者单位:100071 北京,病原微生物和生物安全国家重点实验室(刘玮、房彤宇、曹务春);中国援助塞拉利昂移动实验室检测队(房彤宇)

通信作者:房彤宇, Email: fangty@bmi.ac.cn

的果蝠很可能是这次暴发流行的自然储存宿主,当地居民可能由食用或接触携带埃博拉病毒的果蝠而被感染^[9]。②临床特征:研究表明,此次埃博拉病毒感染者的潜伏期通常为6~12 d。典型病例为急性起病,高热、畏寒、头痛、肌痛、恶心、结膜充血及相对缓脉。随后可出现恶心、呕吐、腹泻、黏液便或血便、皮疹等症状。其早期非特异性临床表现常被误诊为疟疾,伤寒或者同一地区流行的其他出血性疾病,例如沙拉热等。重症患者可有不同程度的出血表现,包括鼻、口腔、结膜、胃肠道、阴道、皮肤出血或咯血、血尿等。最终可能因血管受损引起的血压下降、休克和多器官衰竭而死亡,死亡多发生于发病后的7~12 d^[10-14]。病死率在不同地区变化不等。塞拉利昂报道临床病例的病死率高达74%^[10],而几内亚病例报告病死率为34%左右^[11]。研究发现年龄与病死率有显著相关性。45岁以上患者的病死率高达94%,显著高于21岁以下患者^[10]。不同性别间的病死率未发现显著差异。腹泻患者的病死率为94%,显著高于无腹泻患者的病死率(65%)。认为腹泻通过低钾血症,导致患者发生严重心律失常和死亡。研究发现,血液中病毒载量也影响患者的临床结局,每毫升血液埃博拉病毒数量超过1 000万个的患者存活率仅为6%,而低于10万个病毒数量的存活率为67%^[10]。此外,一项动物实验证明,促进血管修复和抗感染白细胞生成的相关基因(TIE1基因和TEK基因)的表达对小鼠感染埃博拉病毒后的结局有显著影响,从而推论人感染埃博拉病毒的临床结局可能受到个体遗传因素的影响^[15]。③诊断:埃博拉病毒的早期识别和诊断对于控制疫情扩散至关重要。临床上可以根据流行病学史,临床表现、临床检验和实验室检测做出相应的诊断。临床常规化验通常包括白细胞减少,中性粒细胞增多和核左移,并经常伴随淋巴细胞减少,出现异形淋巴细胞。血小板计数明显减少,凝血酶原时间和部分凝血酶原激酶时间延长,纤维蛋白降解产物增多,这些指标伴随着弥散性血管内凝血的出现和发展而变化。肝脏转氨酶常升高,且AST水平超过ALT。灌注不足可致急性肾损伤,可出现蛋白尿,伴随着肾损伤的加重,血尿素氮和肌酐可进行性升高^[10,12,16-17]。针对埃博拉病毒病的实验室诊断方法主要有两类,即病毒核酸或特异性抗原/抗体检测。一般发病两周内患者的血清、血浆或全血中可检测到病毒核酸,发病3~7 d标本检出率较高。快速检测试剂盒(ReEBOV)与RT-PCR的平行检测结果比较发现ReEBOV快速检测的灵敏度100%,特异度92%。快检试剂只需一滴血就可进行床旁检测,可以大大减少检测人员的感染风险,使决定疑似病例是否需要隔离的等待时间大大缩短^[18]。检测血清中特异性EBOV IgM和IgG抗体可诊断埃博拉病毒感染。IgM抗体阳性可确诊,单份血清IgG抗体阳性提示曾感染EBOV,双份血清IgG抗体阳转或恢复期滴度较急性期升高4倍或以上者可确诊。最早可从发病后2 d的患者血清中检出特异性IgM抗体,IgM抗体可维持2~3周,甚至数月^[3,6]。

3. 我国第三批移动实验室检测队工作情况:作为疫情危害最严重、持续时间最长的西非国家,塞拉利昂在此次疫情

中损失最为惨重。该国家的首例病例出现于2014年5月26日,截止2015年6月24日,塞拉利昂共报道8 657例确诊病例,其中3 928例死亡。截止6月底,每周新增病例数仍在10例左右,塞拉利昂仍在为实现零病例努力。我国第三批移动实验室检测队于2015年1月赴塞拉利昂首都弗里敦执行援塞抗埃实验室检测任务,至2015年3月圆满完成了以埃博拉病毒检测为核心的各项任务。通过组织行前实战训练、优化工作流程、实行平行检测等多种措施的实施,确保检测准确率和24 h结果报送率均达到100%,检测样本总量位居塞拉利昂西部地区首位,并以全优的成绩通过WHO组织的国际检测实验室外部质量考核;先后派出10余名专家参加各种国际会议50余场,积极发出中国声音,全面融入了塞拉利昂防控体系;先后赴西区10余家国际检测实验室、埃博拉病毒病治疗中心和留观中心进行参观交流,全面了解国外应急救援的具体做法。这些援助有力地支援了塞拉利昂抗击埃博拉疫情的行动,对塞拉利昂打赢埃博拉歼灭战,遏制疫情的进一步恶化发挥了重要作用。此次救援活动中,检测队在完成核心检测任务的同时,对救援活动的工作方式、机制、经验和不足进行了深入思考和系统总结,并科学成文,在本期的专栏“援非抗埃经验交流”予以报道。

崔玉军等撰写的“移动生物安全三级实验室在埃博拉病毒检测中的应用与展望”对我国自主研发的移动生物安全三级实验室在任务期间遇到的问题 and 解决方案进行了回顾,并对实验室下一步改进更新及前出应用进行了探讨。这是该实验室首次被用于海外重大疫情的应对工作,其成功通过了恶劣条件下长达半年连续运行的考验,保障了埃博拉病毒样品检测任务圆满完成,该文对国产装备在国际救援中的应用进行了客观、系统评价,可对未来战争或者重大疫情应对中的救援活动保障提供宝贵信息。姜涛等撰写“塞拉利昂埃博拉病毒病疫情中13个国际检测实验室的比较以及对我国的启示”系统梳理了国际援助塞拉利昂的各检测实验室的基础情况,从“病毒检测技术、生物安全防护、实验室能力与机动能力建设”等方面进行了系统比较与分析,在此基础上提出了中国应急检测力量建设与欧美等国的差距与不足。预期可为推动我国公共卫生事件中应急检测能力建设提供借鉴与启示。毋庸置疑,国际合作救援模式和国际联防联控机制在成功防控埃博拉疫情中发挥了不可替代的作用。李春晓等在“塞拉利昂埃博拉病毒病疫情国际合作防控及对我国参与全球公共卫生行动的启示和借鉴”一文中,对国际合作模式下的经济援助、基础设施援建、防控管理体系建设及国际科研合作的地位和作用进行了深入阐述,对我国的生物安全防护和团队管理中的不足进行了剖析,进而对我国在将来的国际疫情防控救援中如何更好的发挥作用提出建议。这对于“后埃博拉时代”我国可能参与更多的国际事务将提供有益借鉴。高荣保等在“塞拉利昂埃博拉病毒病疫情国际联防联控机制分析”一文中对国际和我国针对此次塞拉利昂埃博拉疫情的联合应对策略进行了梳理和讨论,总结了联防联控机制在公共卫生应急事件中的应用,这些公共卫生领域的联

联防联控经验可为应对未来重大公共卫生事件提供借鉴和启示。在国际救援之外,塞拉利昂政府成立了一个新的对抗埃博拉病毒的组织——国家埃博拉响应中心(NERC),形成了一套自己的传染病防控体系开展工作。童贻刚等在“塞拉利昂埃博拉病毒病应急响应组织指挥体系”一文中对塞拉利昂NERC的组织结构、运行机制进行了详细介绍,对其在疫情防控中采取的“紧急动员—国际合作—全民宣教—司法介入—重点清除—重点隔离”等重点策略和措施进行了介绍。

综上所述,本栏目文章是科研人员对埃博拉疫情防控所进行的深入思考和科学总结。不仅提供了欧美等国公共卫生事件中应急检测的能力、组织与具体方法,也使我们对各国援塞实验室的检测技术、生物安全防护水平、机动性能有更为深入的认识,其先进经验将有效促进我国未来公共卫生事件的应急处置能力建设,为实现我国“走出去”战略积累宝贵经验。从中所发现的差距和不足也将助力于加强未来我国国际救援专业队伍的系统建设。

参 考 文 献

- [1] Farrar JJ, Piot P. The Ebola emergency—Immediate action, ongoing strategy[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(16): 1545–1546.
- [2] WHO. Ebola data and statistics[EB/OL]. [2015-06-06]. <http://apps.who.int/gho/data/view Ebola-sitrep Ebola-summary-latest?lang=en>.
- [3] Tseng CP, Chan YJ. Overview of Ebola virus disease in 2014[J]. *J Chin Med Assoc*, 2015, 78(1): 51–55.
- [4] Christie A, Davies-Wayne GJ, Cordier-Lasalle T, et al. Possible sexual transmission of ebola virus-liberia, 2015 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2015, 64(17): 479–481.
- [5] Mackay IM, Arden KE. Ebola virus in the semen of convalescent men[J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(2): 149–150.
- [6] Goeijenbier M, van Kampen JJ, Reusken CB, et al. Ebola virus disease: a review on epidemiology, symptoms, treatment and pathogenesis[J]. *Neth J Med*, 2014, 72(9): 442–448.
- [7] WHO Ebola Response Team, Agua-Agum J, Ariyaratna A, et al. Ebola virus disease among children in West Africa[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(13): 1274–1277.
- [8] National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Technical guidelines for hospital infection control and prevention of ebola hemorrhagic fever (1st ed)[EB/OL]. (2014-09-02) [2015-06-06]. <http://www.moh.gov.cn/yzygj/s3585/201409/9557274683254890be157de8c1d77bdf.shtml>. (in Chinese)
- [9] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 埃博拉出血热医院感染预防与控制技术指南(第1版)[EB/OL]. (2014-09-02) [2015-06-06]. <http://www.moh.gov.cn/yzygj/s3585/201409/9557274683254890be157de8c1d77bdf.shtml>.
- [9] Vogel G. Infectious disease. Are bats spreading Ebola across sub-Saharan Africa?[J]. *Science*, 2014, 344(6180): 140.
- [10] Schieffelin JS, Shaffer JG, Goba A, et al. Clinical illness and outcomes in patients with Ebola in Sierra Leone[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(22): 2092–2100.
- [11] Bah EI, Lamah MC, Fletcher T, et al. Clinical presentation of patients with Ebola virus disease in Conakry, Guinea[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(1): 40–47.
- [12] Baize S, Pannetier D, Oestereich L, et al. Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(15): 1418–1425.
- [13] Maganga GD, Kapetshi J, Berthet N, et al. Ebola virus disease in the Democratic Republic of Congo[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(22): 2083–2091.
- [14] Chertow DS, Kleine C, Edwards JK, et al. Ebola virus disease in West Africa—clinical manifestations and management [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(22): 2054–2057.
- [15] Rasmussen AL, Okumura A, Ferris MT, et al. Host genetic diversity enables Ebola hemorrhagic fever pathogenesis and resistance[J]. *Science*, 2014, 346(6212): 987–991.
- [16] Fowler RA, Fletcher T, Fischer WA, et al. Caring for critically ill patients with ebola virus disease. Perspectives from West Africa [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(7): 733–737.
- [17] Ansari AA. Clinical features and pathobiology of Ebolavirus infection[J]. *J Autoimmun*, 2014, 55: 1–9.
- [18] Broadhurst MJ, Kelly JD, Miller A, et al. ReEBOV Antigen Rapid Test kit for point-of-care and laboratory-based testing for Ebola virus disease: a field validation study [J]. *Lancet*, 2015, doi:10.1016/S0140-6736(15)61042-X.

(收稿日期:2015-06-29)

(本文编辑:王岚)

中华流行病学杂志第七届编辑委员会通讯编委名单

(按姓氏汉语拼音排序)

陈曦(湖南)	党少农(陕西)	窦丰满(四川)	高婷(北京)	高立冬(湖南)	还锡萍(江苏)	贾曼红(云南)
金连梅(北京)	荆春霞(广东)	李琦(河北)	李十月(湖北)	李秀央(浙江)	林玫(广西)	林鹏(广东)
刘莉(四川)	刘玮(北京)	刘爱忠(湖南)	马家奇(北京)	倪明健(新疆)	欧剑鸣(福建)	潘晓红(浙江)
彭晓旻(北京)	彭志行(江苏)	任泽舫(广东)	施国庆(北京)	汤奋扬(江苏)	田庆宝(河北)	王丽(北京)
王璐(北京)	王金桃(山西)	王丽敏(北京)	王志萍(山东)	武鸣(江苏)	谢娟(天津)	解恒革(海南)
严卫丽(上海)	阎丽静(北京)	么鸿雁(北京)	余运贤(浙江)	张宏伟(上海)	张茂俊(北京)	张卫东(河南)
郑莹(上海)	郑素华(北京)	周脉耕(北京)	朱益民(浙江)	祖荣强(江苏)		