

· 综述 ·

Nipah 病毒性脑炎流行病学研究进展

鲁向锋 汪志国 王滨有

从 1998 年 9 月至 1999 年 5 月在马来西亚 Perak, Negeri Sembilan 和 Selangor 三个州爆发了病毒性脑炎, 总共有 265 人患病, 其中 105 例死亡, 病死率近 40%, 患者大部分为养猪场工人, 与此同时, 这些患者所在猪场的一些猪也出现了呼吸和神经系统症状。1999 年 3 月间, 新加坡一家屠宰场的 11 名工人发生了脑炎或肺炎, 其中 1 例死亡^[1,2]。该病发病凶险, 死亡率高, 引起了广泛的恐慌。研究证明, 引起这种病毒性脑炎爆发的病原体是一种新副粘病毒, 该病毒首次从马来西亚 Perak 州 Nipah 镇的一个死亡病例中分离得到, 所以命名为 Nipah 病毒。本文拟通过回顾 Nipah 病毒性脑炎爆发过程来阐明其流行病学特征。

1. 新病毒的发现: 早在 1997 年 1 月, Perak 州 Ipoh 市猪场的几名工人因患病毒性脑炎住院, 1998 年 2 月又有 3 例猪场工人患病毒性脑炎, 到 2 月底脑炎病例逐渐增多。该病的潜伏期一般为 1~3 周, 患者出现发热、头痛, 伴有脑炎症状, 一些患者随后死亡。由于马来西亚历年有乙型脑炎(乙脑)发生, 同时一些患者的血液及脑脊液中含有乙脑病毒抗体, 因此 1998 年 11 月马来西亚卫生行政当局宣布在 Ipoh 市发生乙脑流行, 并将其当成乙脑来控制, 在猪场及周围房舍喷撒大量灭蚊剂, 并对数万人接种乙脑疫苗。但此病非但没有停止流行, 反而波及到 Negeri Sembilan 和 Selangor 州。该国的医学科学家开始怀疑此病可能不是乙脑, 并发现有以下疑点: 该病毒可致猪死亡, 而猪感染乙脑病毒后只是带毒并不致死, 该病毒使成人死亡, 而乙脑大部分使儿童死亡; 此病只侵犯与猪有密切接触的人, 而这些患者家庭中其他成员却都健康, 不符合蚊传疾病模式; 接种过乙脑疫苗的人仍患此病。

1999 年 3 月马来西亚大学 Lam 教授和 Chua 博士从 Negeri Sembilan 州 Nipah 镇 1 例病毒性脑炎的死亡患者体内分离到 1 株病毒, 该病毒颗粒为 120~500 nm, 符合副粘病毒形态特征, 通过美国疾病预防控制中心(CDC)进一步研究证实该病毒与 1994 年在澳大利亚发现的 Hendra 病毒(Hendra 病毒系澳大利亚马中的马麻疹样病毒)核苷酸序列同源性强于任何其他的副粘病毒科已知种属, 认为这两种病毒属于副粘病毒科新的种属^[3]。此后, 从新加坡脑炎病例体内和病猪体内中都分离到相同核苷酸序列的病毒, 因此可以确定这两次脑炎爆发是由 Nipah 病毒引起的。

2. 传染源: 由于大部分患者为猪场的男性工人, 因此在爆发早期就怀疑该脑炎是通过猪传播的。实验室检查发现, 猪体内含有 Nipah 病毒, 通过免疫组化试验检测发现猪的肺

和肾都显示 Nipah 抗原阳性^[3], Middleton 等^[4]进行了 Nipah 病毒感染猪的动物模型研究, 发现感染了病毒的猪无论有无症状, 其鼻和咽部都分离出了 Nipah 病毒。这些研究结果证实了猪作为传染源的可能性。

流行病学证据也显示, 在流行期各地区猪场之间的病毒传播中, 带病毒猪的流动起到了关键作用(图 1)。脑炎患者最初只是局限于 Perak 州, 由于一些猪销售到 Negeri Sembilan 州 Sikamat 地区, 1998 年 12 月当地开始出现脑炎病例。1999 年 1 月 Perak 州的大量没有发病的猪被低价出售到全国各地, 结果在 3 月 Negeri Sembilan 州 Bukit Pelanduk 地区出现脑炎爆发的流行高峰, 并且进一步扩散到 Selangor 州 Sepang 地区。新加坡的屠宰场也因进口了马来西亚的猪而发生了脑炎的流行。5 月在对马来西亚全国猪场的猪进行全面的监测中, 发现没有出现脑炎病例的 Malacca, Penang 和 Johor 三个州也发现 Nipah 病毒抗体阳性的猪。而凡是没有接受过外来猪的猪场, 即使距离受感染的猪场很近, 也没有发现 Nipah 阳性的猪。猪场之间病毒传播的主要方式是经过口鼻传播, 此外, 带病毒狗或猫的闲逛、共用猪的精子 and 被污染的运猪车也可能在各地猪场之间中起到病毒传播的作用。

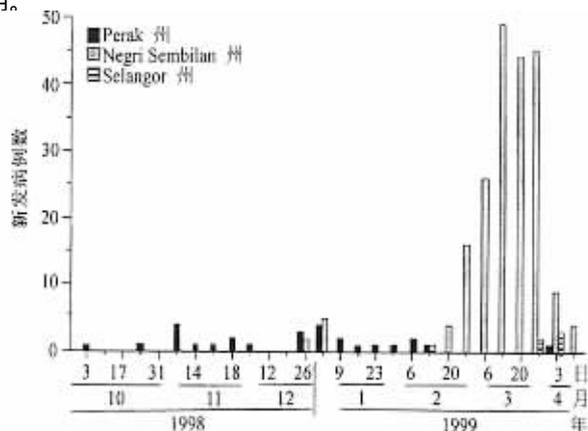


图1 1998~1999年马来西亚 Perak, Negeri Sembilan 和 Selangor 州 Nipah 病毒每周新发病例数

马来西亚的少数感染者在患病之前与猪并无接触史, 这提示可能还存在其他的传染源。爆发期间的狗和猫组织中都分离到 Nipah 病毒^[2,3], 流行区的猫、狗、羊、马血清学监测也都可发现 Nipah 阳性抗体。Middleton 等^[4]对 Nipah 病毒感染猫的动物模型研究中也发现猫的尿液和口咽部含有 Nipah 病毒, 所以怀疑病毒可能通过这些动物直接传染人, 但是这种假设的可能性还需进一步流行病学研究加以证实。

3. 自然宿主: 已经发现蝙蝠体内含有 Hendra 病毒^[5], 所以怀疑 Nipah 病毒也可能存在于蝙蝠体内。经过对蝙蝠的监测, 研究人员在脑炎流行区的两种以水果为食的蝙蝠体内检测到 Nipah 病毒的中和抗体^[6,7], 随后从其中一种称为海岛飞狐(Island flying-foxes, *Pteropus hypomelanus*)蝙蝠的尿液中分离到了 Nipah 病毒, 并且在被蝙蝠啃食过的水果中也发现含有 Nipah 病毒, 表明 Nipah 病毒也存在于蝙蝠的唾液中, 因此认为, 这种海岛飞狐可能是 Nipah 病毒的自然宿主。猪可能因摄取了蝙蝠的尿液或咀嚼过的食物而被感染并成为病毒的贮存宿主, 然后再感染人类, 但这种假设还需通过实验室和流行病学研究进一步证实。Barker^[8]最近在 Hendra 病毒研究中发现一种寄生于蝙蝠的扁虱(硬蜱属) 可能在病毒由蝙蝠到马的传播中起到关键作用, 这为 Nipah 病毒的传播机制研究提供新的思路。

近年来已经从各种蝙蝠体内分离到 40 多种不同的病毒, 这些病毒中相当一部分属于人兽共患病病毒, 它们可能并不使蝙蝠发病但可以引起人类发病, 病毒可以在蝙蝠体内通过突变或重组孕育出多种引起人类新传染病的病毒, 当这些病原体转移到新的宿主时就会引发新的疾病, 因此应该认识到蝙蝠可能是人类一些新发传染病的“罪魁祸首”。目前已经从蝙蝠中分离到 4 种新的副粘病毒——Hendra 病毒、Nipah 病毒、Menangle 病毒、Tioman 病毒, 其中前三种已经确认可以引起人兽共患病。

4. 传播途径: 为进一步分析 Nipah 病毒性脑炎的传播途径及其危险因素, 流行病学工作者进行了细致的流行病学研究。马来西亚科研人员对 1999 年 1~4 月以脑炎就诊的患者和在猪场生活和工作且无临床症状的工人进行了血清学检测^[9], 共得到 110 例 Nipah 抗体阳性者, 这些抗体阳性者平均年龄为 38 岁(9~76 岁), 75%(82 例) 是男性, 95%(105 例) 阳性者在猪场工作或生活, 92%(101 例) 与猪近距离接触(1 m 以内) 或者接触过猪的尿液或粪便, 8%(9 例) 与猪无直接接触或只是有限接触(其中 3 例无猪场生活或工作史, 5 例生活在猪场附近, 1 例在猪场从事混配饲料工作)。值得注意的是在猪场生活和工作无临床症状的 344 人中检测到 30 例 Nipah 抗体阳性者, 说明本次爆发存在隐性感染者。

研究人员把 Nipah 抗体阳性者作为病例组, 生活或工作在没有发现脑炎患者的猪场的抗体阴性者作为社区猪场对照组, 生活或工作在有脑炎病例发生的猪场的抗体阴性者作为病例猪场对照组。病例组与社区猪场对照组比较结果发现, Nipah 病毒的感染与猪场病(或死) 猪的增加显著相关($OR = 5.52$; 95% $CI : 2.84 \sim 10.7$), 猪场的病(或死) 狗($OR = 1.89$; 95% $CI : 0.83 \sim 4.31$) 和病(或死) 鸡($OR = 1.07$; 95% $CI : 0.24 \sim 4.81$) 差异虽无显著性, 但病例组所在猪场的病(或死) 鸡和病(或死) 狗的数量多于对照组。病例组与猪场对照组比较显示直接接触病猪与感染显著相关($OR = 5.56$; 95% $CI : 2.07 \sim 15.3$), 其中喂养猪、给猪注射或治疗、人工受孕、助产和处理死猪等工作是受感染的高危行

为, 而从事淋洗猪舍和给猪洗澡等通常不直接接触猪的工作与感染无关。以上研究结果说明, 密切接触猪、尤其病猪的人容易感染 Nipah 病毒, 患者可能是接触了感染猪的排泄物或呼吸道分泌物而被感染。

新加坡研究人员也对新加坡屠宰工人感染的危险因素进行了病例对照研究^[10], 屠宰场抗体阳性的工人(13 例) 作为病例组, 屠宰场随机选择的抗体阴性的工人(41 名) 作为对照组。所调查的屠宰场分为两个区: 过磅区和屠宰区。运来的猪要进行过磅然后赶到猪圈, 由赶猪工人负责, 在屠宰区猪依次要进行电击、倒挂、放血、屠宰等工序。研究结果表明, 所有 13 例感染者都暴露于活猪(100%), 显著高于对照组(63% , $P = 0.01$)。赶猪是与感染显著相关的工种($P = 0.04$)。过磅区的病例接触猪尿(86%) 及粪(100%) 的比率显著高于对照组(分别为 36%、41% , $P = 0.035$ 、 $P = 0.008$), 这结果说明接触活猪的排泄物和呼吸道分泌物是感染病毒的危险因素。

目前还没有发现因卖猪肉、食入病猪肉而发生感染的病例, Premalatha 等^[11]对有脑炎爆发的猪场周围的 28 名卖猪肉者进行了血清学检验, 发现仅有 1 例抗体阳性, 而他从事屠宰工作。这说明接触生、熟猪肉感染病毒的危险性十分低。

Chua 等^[12]从 Nipah 病毒感染者的鼻咽部和尿液中都分离到了 Nipah 病毒, 这一结果使人怀疑病毒可能通过患者的分泌物在人与人之间传播, 但是迄今为止流行病学调查显示人与人之间的密切接触不会造成传播。Mounts 等^[13]调查了 338 例暴露于病人的医护人员, 他们在发现 Nipah 病毒之前, 都没有采取防护措施, 但随访未发现脑炎病例, 血清学检查仅发现 3 例医护人员 IgG 阳性, 但 IgM 和抗-Nipah 病毒的中和抗体为阴性, 因此认为这些结果可能是假阳性, 这说明 Nipah 病毒在人与人之间传播的危险性是非常低的。

5. 防治对策: 根据研究结果, 马来西亚政府从 1999 年 3 月开始采取强制措施, 关闭了所有 Nipah 病毒感染的养猪场, 杀掉了近 890 000 头猪, 禁止猪在境内的运输, 并要求猪场的工作人员着防护服装及防护设备上岗。新加坡则关闭了所有的屠宰场, 停止从马来西亚进口猪及猪肉制品, 以上措施的实施使 Nipah 病毒性脑炎迅速得到有效控制。

到目前为止, 没有发现 Nipah 病毒性脑炎的再次流行, 但世界各地都存在着蝙蝠—猪—人类的生物链, 因此发生 Nipah 病毒性脑炎的可能性依然存在。进一步深入研究 Nipah 病毒型脑炎流行规律和传播机制, 开展对不明原因的病毒性脑炎的监测仍然具有非常重要的意义。

参 考 文 献

- 1 CDC. Outbreak of Hendra-like virus—Malaysia and Singapore, 1998-1999. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1999, 48: 265-269.
- 2 CDC. Update: outbreak of Nipah virus—Malaysia and Singapore, 1999. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1999, 48: 335-337.
- 3 Chua KB, Bellini WJ, Rota PA, et al. Nipah virus: a recently emergent deadly paramyxovirus. Science, 2000, 288: 1432-1435.

- 4 Middleton D, Westbury H, Morrissy C, et al. Experimental Nipah virus infection to pigs and cats. *J Comp Pathol* 2002, 126: 124-136.
- 5 Halpin K, Young PL, Field HE, et al. Isolation of Hendra virus from pteropid bats: a natural reservoir of Hendra virus. *J Gen Virol*, 2000, 81: 1927-1932.
- 6 Chua KB, Koh CL, Hooi PS, et al. Isolation of Nipah virus from Malaysian Island flying-foxes. *Microbes Infect*, 2002, 4: 145-151.
- 7 Yob JM, Field H, Rashdi AM, et al. Nipah virus infection in bats (order Chiroptera) in peninsular Malaysia. *Emerg Infect Dis*, 2001, 7: 439-441.
- 8 Barker SC. The Australian paralysis tick may be the missing link in the transmission of Hendra virus from bats to horses to humans. *Med Hypotheses*, 2003, 60: 481-483.
- 9 Parashar UD, Sunn LM, Ong F, et al. Case-control study of risk factors for human infection with a new zoonotic paramyxovirus Nipah virus, during a 1998-1999 outbreak of severe encephalitis in Malaysia. *J Infect Dis* 2000, 181: 1755-1759.
- 10 Chew MH, Arguin PM, Shay DK, et al. Risk factors for Nipah virus infection among abattoir workers in Singapore. *J Infect Dis*, 2000, 181: 1760-1763.
- 11 Premalatha GD, Lye MS, Ariokasamy J, et al. Assessment of Nipah virus transmission among pork sellers in Seremban, Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2000, 31: 307-309.
- 12 Chua KB, Lam SK, Goh KJ, et al. The presence of Nipah virus in respiratory secretions and urine of patients during an outbreak of Nipah virus encephalitis in Malaysia. *J Infect* 2001, 42: 40-43.
- 13 Mounts AW, Kaur H, Parashar UD, et al. A cohort study of health care workers to assess nosocomial transmissibility of Nipah virus, Malaysia, 1999. *J Infect Dis* 2001, 183: 810-813.

(收稿日期 2003-05-22)

(本文编辑:尹廉)

· 疾病控制 ·

一起戊型肝炎爆发的调查

印惠俊 高秀媛 史如晶 蔡金妹 张源源 王慧芬 倪秀云 王奇

2002 年 1 月 4 日至 4 月 13 日,北京铁路局某单位发生一起戊型肝炎(戊肝)爆发,流行时间 56 天,33 人患病,流行病学调查结果报告如下。

1. 对象与方法 33 例患者作为病例组,选择年龄、性别、工作性质相同的同一单位未发病的 72 人作为对照组。将发生戊肝的单位作为暴露组,选择工作性质相同的未发生戊肝的另一单位作为未暴露组。填写统一的流行病学调查表格,调查发病的临床症状体征及爆发前 2 个月的外出史、饮食、饮水史,与肝炎患者接触史、单位及家庭密切接触者情况,检测抗-HAV IgM、HBsAg、抗-HCV IgM、抗-HEV IgM、抗-HEV IgG、HEVRNA 及丙氨酸转氨酶(ALT)。调查单位饮食、饮水等卫生学情况。

2. 结果 暴露组食堂工作人员经血清学检测发现 4 例抗-HEV IgG 阳性,其中 2 例 ALT 异常。采用 PCR 技术检测血清,1 例食堂修理师 HEVRNA 阳性。未暴露组食堂有工作人员 35 人,血清学检测均阴性,ALT 检测均正常。

首例患者就诊收住院治疗,1 月 16、18、19、22、28 日陆续出现 5 例患者。1 月 30 日对暴露组 1453 人体检,2 月 5~7 日复检,查出抗-HEV IgM 阳性、抗-HEV IgG 阳性、ALT > 100 IU/L 4 例,抗-HEV IgM 阳性、抗-HEV IgG 阳性、ALT 40~100 IU/L 23 例,共计 33 例。查出单纯抗-HEV IgG 阳性 77 例。戊肝罹患率为 2.27%,HEV 感染率为 7.57%。HEV 合并 HBV 重叠感染率为 6.06%。经检测未暴露组 HEV 感染率为 0.44%。

发病最小年龄为 30 岁,最大 60 岁,发病以 45~ 岁年龄

组最高,罹患率为 4.3%,其次为 50~ 岁年龄组罹患率为 3.7%。男性发病 31 例,女性发病 2 例, χ^2 检验两性发病差异有统计学意义($\chi^2 = 14.65, P < 0.01, OR = 2.23$)。病例组与对照组比较,暴露凉拌菜与未暴露两者患病的差异有统计学意义($\chi^2 = 62.70, P < 0.01; OR = 5.25, 95\% CI: 3.51 \sim 7.85$);两组与肝炎患者接触史比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 33.64, P < 0.01; OR = 31.21, 95\% CI: 8.12 \sim 119.93$)。暴露组与未暴露组 HEV 感染率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 16.33, P < 0.01; RR = 17.26, 95\% CI: 2.41 \sim 124.82$)。大部分患者自觉症状轻微,未去医院就诊,经检测才发现肝脏功能异常。观察未例戊肝患者出现后一个最长潜伏期(75 天),无二代病例发生,爆发终止。

3. 讨论 本次戊肝爆发食源性传播可能性很大,危险因素系食用不洁饮食。依据为:①炊事员中有 HEV 感染,感染后有的感染者为亚临床和隐性感染,HEV 可随粪便排出,且作为传染源难以发现。戊肝的潜伏期长,能够检测到阳性食物标本的可能性很小。②运输部门罹患率最高(9.6%),调查发现,该部门每餐饮食专门由 1 名送餐员配送,送餐员自 2002 年 9 月调走。该送餐员经体检查出抗-HEV IgG 阳性,表明既往有 HEV 感染,并具有 HEV 传播的危险性。③采取对 HEV 感染者隔离治疗,停止供应凉拌菜,加强餐炊具的消毒等措施后,发病停止,无二代病例出现。本次爆发亦不能排除日常生活接触传播本病的可能性。

(本文承中国协和医科大学张孔来教授、夏冬燕博士指导,特此感谢)

(收稿日期 2003-11-27)

(本文编辑:张林东)