

第二届国际肾综合征出血热会议纪要

第二届国际肾综合征出血热(HFRS)学术会议于1992年10月26日~28日在北京召开。这次会议由中华医学病毒学会和世界卫生组织肾综合征出血热研究中心联合主办,共有206名中外专家学者参加(中方152名,来自25个省市;外方54名,来自韩国、美国、日本、加拿大、德国、法国、俄罗斯、瑞典、挪威、芬兰、比利时、南斯拉夫、新加坡、香港等14个国家和地区)。参加展销的国内外厂家共7家。会议收到论文300篇,被选作会议报告和交流的有176篇。

在举行开幕式后进行特邀学术演讲。10月27日到28日上午分三组进行论文报告,内容:第一组:分子病毒学、病毒形态学、病理生理学和发病机理;第二组:流行病学、疫苗研制;第三组:诊断、治疗。10月28日晚举行闭幕式。

被邀请学术演讲的有:Ho-Wang Lee教授讲HFRS的历史背景、Hanta病毒和HFRS的地理分布;宋干教授讲中国的HFRS现况和主要研究趋向;C. Yong Kang教授讲Hanta病毒的分子生物学;洪涛教授讲HFRS病毒的形态学和形态发生学;J. Lahdevirta教授讲HFRS的临床表现;Bo Niklasson教授讲HFRS的诊断;C. Schmaljohn教授讲HFRS的重组痘苗病毒疫苗。

分子病毒学的研究进展

引起HFRS的病原体是Bunya病毒科Hanta病毒属中的Hantaan病毒, Seoul病毒和Puumala病毒。Hantaan病毒在亚洲和欧洲引起重型HFRS, Seoul病毒在亚洲引起中等型HFRS, Puumala病毒在欧洲引起轻型HFRS。构建了5套属特异的寡核苷酸引物和4套血清型特异的引物,用于聚合酶链反应对HFRS病毒株进行分型。Hantaan病毒有3个型, Seoul病毒有3个型, Puumala病毒有2个型。用聚合酶链反应进行基因分型的方法简便、特异和实用,特别是使用非同位素(photobiotin或digoxigenin)标记。

近来在南斯拉夫发现,有两个在生物学性质和基因性质方面不同的Hanta病毒(Hantaan病毒和Belgrade病毒)引起重型HFRS。Belgrade病毒是

从两例病人的血和尿分离出来的。对G2-编码区的核苷酸序列分析指出, Belgrade病毒与从斯洛文尼亚捕获的*Apodemus flavicollis*分离出来的Dobrava病毒基本相同,提示Belgrade病毒在自然界中的啮齿动物储存宿主之一是*Apodemus flavicollis*。

对Puumala病毒进行了分子生物学研究,并用于诊断和发病机理的研究;还对Puumala病毒进行了序列分析。

病毒形态学和形态发生学的研究进展

在HFRS病毒的分子结构和形态学结构及其与功能的关系得到更详细的认识。在HFRS病毒形态发生学和功能表位图谱的研究中取得成就。用改进的组织化学方法和免疫胶体金电子显微镜法,对从HFRS病人和受Hantaan病毒感染的实验动物的各种脏器收集的系列活检标本中Hantaan病毒的体内定位获得更多的资料,

对一例HFRS病人尸体的肾进行免疫电子显微镜观察,发现在肾组织中有完整的Hantaan病毒颗粒和与病毒有关的结构,表明Hantaan病毒直接侵袭这个主要的靶器官,造成损伤。

病理生理学和发病机理的研究进展

Hantaan病毒对肝的直接作用是引起HFRS病人肝损伤的主要因素。HFRS病人的肾损伤与肾小管中定位的Hantaan病毒密切相关。HFRS病人的血小板损伤与Hantaan病毒的特异性免疫复合物有关。宿主细胞免疫调节功能紊乱可能在HFRS的发病机理中起作用。对HFRS的免疫病理学及细胞和体液免疫应答的改变进行了观察。在免疫缺陷的小鼠(SCID小鼠)和免疫抑制的小鼠(Cyclophosphamide处理的成龄小鼠)中进行的Hantaan病毒感染实验提示,有可能用为动物模型研究HFRS的发病机理。

流行病学的研究进展

基本了解清楚关于HFRS和Hanta病毒的流行病学历史和全世界分布。HFRS病毒的自然疫源地分布

HFRS的存在已在30个以上的国家和地区得到血清学证明,发病率较高的地方性流行区主要在中国、俄罗斯、韩国、南斯拉夫、芬兰等国。主要的储存宿主和传染源是啮齿动物目,包括鼠科、仓鼠科,特别是鼠科姬鼠属中的一些种和鼠属以及仓鼠科田鼠亚科中的鼯属。在中国,有三个类型地方性流行区,即姬鼠型、家鼠型和混合型。基本阐明地方性流行区的景观结构和动物区系的特征与自然疫源地的关系。证实HFRS和储存宿主分布的不均衡性、可变性和相对稳定性以及地方性流行区演变的一些规律。证明HFRS流行的强度、周期性和季节性依赖于主要储存宿主啮齿动物的密度及其Hantaan病毒携带率;人类和啮齿动物群的免疫状况也可以起作用。对HFRS的大量流行病学监测和控制已取得好的效果,特别是对流行趋势的预测和使发病率下降。

在多种传播途径的研究中取得了很大的成就。对通过螨传播的问题,在中国的几个机构进行了多年大量的研究。在分组会议中报告了通过螨传播和经螨卵传递Hantaan病毒的强有力的依据,进行了讨论,并建议对这个传播途径问题组织国际合作以进一步验证,特别是螨将Hantaan病毒从啮齿动物传播给人类的作用。

疫苗研制的进展

在中国,有三种实验性灭活疫苗,第一种(MGK)是用感染了Z₁₀Hantaan病毒的蒙古沙土鼠肾细胞培养制备的。第二种(GHK)是用感染了L₉₉Seoul病毒的金黄色地鼠肾细胞培养制备的。第三种(MB)是用感染了LR₁Hantaan病毒的小鼠脑纯化制备的。MGK疫苗和MB疫苗是用β-propiolactone灭活的。GHK疫苗是用formalin灭活的。这三种疫苗都能在实验动物中诱生中和抗体,并能对抗Hantaan病毒,产生保护小鼠作用。这三种疫苗在人类试用已得到批准。MGK疫苗已在2500名志愿人员中接种。在初次疫苗接种二个剂量后,接种者中80%~100%产生抗体;接种三个剂量后,接种者中90%~100%产生中和

抗体。Seoul病毒单价的GHK疫苗和Seoul病毒与Hantaan病毒双价的GHK疫苗分别试用于12名和200名志愿人员。单价GHK疫苗引起的中和抗体阳转率是80%~100%;双价GHK疫苗对Seoul病毒引起的中和抗体阳转率和对Hantaan病毒引起的分别是100%和66.7%~88.2%。MB疫苗试用于210名志愿人员,中和抗体阳转率是100%。这三种疫苗都只产生轻微副作用。

在韩国,用感染了HFRS病毒的乳小鼠或乳地鼠脑制备灭活疫苗。在接种二次后,接种者中91%~95%产生抗体。在1989~1991年期间,对居住在同一地区同一年龄组的82823名成人接种者和18420名成人未接种者(对照)进行了流行病学研究。接种组的HFRS发生率显著地低于未接种组($P < 0.01$)。保护指数平均是93%。对居住在HFRS地方性流行区中的120000人进行了免疫接种。

诊断研究的进展

应用基因重组核蛋白的抗原,分别用固相酶免疫法和μ-链捕捉ELISA法检测HFRS病人的抗体,具有灵敏度高、特异性强的特点;后者的灵敏度和特异性都达到100%;提示基因重组核蛋白的抗原在诊断方面具有很好的发展前景。发展了一种沉淀反应法检查抗原,用于HFRS病人的早期诊断,具有简便、快速、经济的特点,适于基层应用。应用高密度颗粒凝集试验快速诊断Hantaan病毒和Puumala病毒感染,具有较高的特异性和灵敏性。

治疗研究的进展

应用病人自体血液经紫外线照射后回输的方法,对HFRS进行早期治疗,取得较好的疗效。试用自由基拮抗剂、维生素C和E、辅酶Q等治疗,得到较好效果。有些报告使用一些中药治疗,获得较好疗效。有的报告使用钙离子阻滞剂等治疗HFRS病人。

(丘福禧 段树学供稿)