

## · 综 述 ·

## 流行性出血热传播途径研究进展

吴光华

流行性出血热 (EHF) 疫区面广, 发病多, 病死率高, 严重危害人民健康。长时期内, 由于病原体未定, 对传播途径的认识, 主要来自人体试验和流行病学分析结果。1978 年以来, 随着本病特异性检测方法的建立和病毒分离成功<sup>[1]</sup>, 寻找出一些敏感动物, 有了判断结果的科学指标, 使传播途径研究取得了明显的进展

目前对 EHF 传播途径存在着多途径的看法, 认为可能的传播途径有三类五种, 即: 动物源性传播 (包括通过伤口、呼吸道和消化道三种途径传播)、虫媒传播和垂直传播, 其中动物源性传播是主要的传播途径。

## 伤口传播

1940 年 Smorodintsev 等<sup>[2~3]</sup>用急性期病人的血、尿, 对 47 名志愿者进行肌注, 经 11~23 天潜伏期, 11 人发生了典型出血热症状。1980 年周乐明等<sup>[4]</sup>观察到 EHF 病毒 (EHFV) 抗原阳性黑线姬鼠的血、尿可通过伤口使实验鼠感染。1981 年李镐汪等<sup>[5]</sup>证明非疫区黑线姬鼠皮下接种朝鲜出血热病毒 (KHFV) 后 7~12 天出现病毒血症, 9~360 天尿中出现大量病毒, 12~40 天粪便中可有少量抗原。1983 年裘学昭等证明黑线姬鼠感染后 11~15 天尿中查到 EHFV, 13~35 天粪便中检出 EHFV。1984 年朱智勇等报告从接种 EHFV 的长爪沙鼠粪、尿中分离到 EHFV。但 1986 年李平佑等<sup>[6]</sup>以 KHFV 肌肉接种大白鼠断乳鼠, 从尿、粪中分离病毒未获成功。1986 年张云等<sup>[7]</sup>将 EHFV 抗原阳性黑线姬鼠的血、尿、粪涂布于布、纸、草片上, 在 pH6.5~7.5, 4~15℃ 条件下, 48 小时仍有感染性; 1987 年证明 1μl 血即可通过不显性表皮破损使实验鼠感染; 1987 和 1989 年分别对家鼠型和野鼠型 EHF 鼠间传播因素进行调查, 均认为以皮肤破损为主要因素。1988 年 Glass 等报告<sup>[8]</sup>将褐家鼠标记后释放再回收检测血清肾综合征出血热病毒 (HFRSV) 抗体, 抗体阳性率有伤口鼠为 33%, 无伤口鼠为 8%。孙长生等报

告, 1989 年西安某校实验人员中发生一起以大白鼠为传染源的 EHF 爆发流行, EHFV IgM 抗体的阳性率为 34.5% (10/29), 认为实验中被鼠咬伤和皮肤破损是主要危险因素。1990 年鲁志新等报告以 EHFV 悬液给 15 只豚鼠点眼, 豚鼠全部感染和发病, 证明 EHFV 可通过眼结合膜感染。1991 年陈化新等报告<sup>[9]</sup> EHFV 可通过划皮使实验鼠感染。1992 年汪桂清等对在湖北捕获的 224 只黑线姬鼠和褐家鼠进行皮肤破伤检查, 皮肤破伤鼠 EHFV 抗原、抗体阳性率分别为 24.6% 及 29.0%, 非常显著高于非皮肤破伤鼠的 9.0% 及 8.4%。

以上研究结果证明鼠感染 EHFV 后, 其血、尿、粪排出体外后在外环境中仍有传染作用, 微量血即可通过不显性皮肤破伤使实验鼠感染, 表明通过伤口传播较易实现。

## 呼吸道传播

1940 年 Smorodintsev 等<sup>[2~3]</sup>用急性期病人的血、尿给志愿者经鼻吸入、咽头 (下鼻甲及扁桃体) 涂布, 均未引起显性感染。1962 年 12 月莫斯科 Gamaleya 流行病研究所从 HFRS 疫区捕到小林姬鼠 (*Apodemus sylvaticus*) 等大量啮齿动物, 带回实验室两周后, 在工作人员中发生 HFRS 127 例<sup>[10]</sup>。1981 年李镐汪等<sup>[5]</sup>证明实验鼠接种 KHFV 后 12~360 天在肺中有 KHFV 抗原存在, 接种后 360 天仍可发生水平传播。1987 年罗兆庄等报告一实验室 2 名实验人员感染 EHF, 经检测, 该实验室大白鼠 EHFV 抗原阳性率为 23.4% (11/47), 并从该实验室的空气中分离出 1 株 EHFV; 1987~1990 年<sup>[11]</sup>将攻毒组和对照组大白鼠分别饲养于饲养架的下层和上层, 饲养于同一室内不同天数后, 对照组鼠血中 EHFV 抗体的阳性率分别为: 第 34 天 30.0%, 第 54 天 50.0%, 第 136 天 90.0%, 并于第 34 天从室内采集的气溶胶中分离出 1 株 EHFV。1988 年 Nuzum



等<sup>[12]</sup>证明大白鼠用 Hantaan, Seoul 及 Puumala 3 株 HFRSV 气溶胶通过呼吸道均可感染, 但感染剂量均较大, 用空斑形成单位 (PFU) 计量, ID<sub>50</sub> 分别为 0.5、0.7 和 0.3, 分别较肌注感染剂量大 71、233 和 18 倍。1989 年张云等<sup>[13]</sup>证明 EHFV 气溶胶在 230 (±5) ID<sub>50</sub>/m<sup>3</sup> 时, 黑线姬鼠吸入 20 分钟可被感染。1991 年陈化新等报告 EHFV 可通过滴鼻使实验鼠受染。1990~1992 年张云等观察到: 大白鼠吸入荧光标记的 EHFV 气溶胶 5 天左右即可在肺巨噬细胞和外周血白细胞内检测到 EHFV 抗原; 10 天左右在吸入感染大白鼠的心、肺、肾、肝和脾脏用反转录-PCR 扩增技术检测到 EHFV-RNA。1992 年陶开华等报告将接种 EHFV 的大白鼠和对照大白鼠置于同一室内的不同侧饲养架上, 在接种组鼠体内检出 EHFV 抗原后第 15 天, 从对照组鼠体内即可检测出 EHFV 抗原, 并从室内采集的气溶胶中分离到 2 株 EHFV。1993 年车风翔等报告<sup>[14]</sup>HFRSV 雾化 30 分钟回流液病毒存活 50%; 该病毒气溶胶乳小鼠吸入 0.065PFU 全部感染, 从乳小鼠脏器组织分离出 HFRSV; 病毒耐雾化能力较强并在空气中可存活 90 分钟; 感染鼠可产生病毒气溶胶并引致正常动物的空气传播感染。1993 年鹿建春等报告将带毒鼠、受染鼠分别置于上风向和下风向的饲养箱内, 两箱相接, 结果各种受试鼠血清抗体 (IgG) 均不同程度地呈现阳性, 最高效价达 1:160。1993 年李劲松等报告用 EHFV H<sub>8205</sub> 株感染乳小鼠, 乳小鼠吸入 0.024PFU 病毒就发生感染。感染后各脏器 EHFV 抗原检测为阳性的时间: 肺 4 小时~21 天, 脑和肾 2~21 天, 脾 3~21 天, 肝和胸腺 5~21 天, 心 7~21 天。1993 年美国新发现一种被命名为汉坦病毒肺综合征的急性传染病, 以双侧肺间质浸润及呼吸道衰竭为特征, 病死率高达 60% 以上。从鹿鼠肺及病人肺组织中分离到汉坦病毒肺综合征病毒, 未发现由人传人现象。推测是由于与宿主动物排泄物和唾液接触, 通过污染的气溶胶吸入感染。

以上研究结果表明 EHFV 通过呼吸道感染所需剂量较大, 一般情况下不易实现。但室内在带毒鼠密集并大量排毒的情况下, 所形成的气溶胶可经吸入感染, 甚至引起流行。

### 消化道传播

1940 年 Smorodintsev 等<sup>[2~3]</sup>用急性期病人的血、尿对志愿者经胃探测器接种胃肠道, 未引起显性感染。1980 年周乐明等用 EHFV 抗原阳性鼠的血、尿

给实验鼠灌胃未能感染。1981 年李镐汪等<sup>[5]</sup>证明黑线姬鼠接种 KHFV 后 9~40 天在唾液中、12~46 天在腮腺中可检出 KHFV 抗原。1986 年李平佑等<sup>[6]</sup>证明大白鼠接种 KHFV 后 10~14 天从唾液中排毒。蔡增林等 1985~1987 年<sup>[15]</sup>以 Balb/c 鼠进行 EHFV 经口感染, 使实验鼠受染并从脑、肺中分离到 4 株 EHFV; 用 EHFV 给豚鼠灌胃也获得阳性结果。1990 年报告将 EHFV 滴加于水、米饭、馒头中, 置于 15℃、20℃ 48 小时, EHFV 仍存活并具有较强的传染性。1990 年周进平等报告对山东家鼠型 EHF 病人 139 例进行病例对照研究, 结果提示主要通过污染食物和接触宿主动物的方式传播。1990 年李世清等用 EHFV A<sub>537</sub> 株感染发病的乳鼠尿液感染乳小白鼠, 以口腔滴入组和皮肤破损组感染率最高, 分别为 5/5 和 4/5。1991 年陈化新等报告 EHFV 可通过口饲使实验鼠受染。另据流行病学调查资料, 野鼠型 EHF 高度的散发性、严格的地区性不支持消化道传播。

以上实验室和现场研究结果为消化道传播提供了依据。消化道感染需要的条件和在传播中的重要性, 有待进一步研究查明。

### 虫媒传播

本世纪 40 年代根据人体实验结果, 提出了虫媒传播的依据。近年对 HFRSV 形态及生化研究结果, 证明本病病毒的形态大小和特征类似布尼亚病毒科 (Bunyaviridae) 病毒, 而该科的已知病毒均属虫媒, 因而引起对虫媒传播的进一步注意, 其中以对革螨和恙螨的研究较多。

一、革螨传播: 1942 年北野政次等<sup>[16]</sup>在我国东北从 40 只疫区黑线姬鼠采集 203 只耶氏厉螨 (*Laelaps jettmari*) 制成悬液, 皮下注射人体, 经 12 天发病, 次日取其血液感染另一个人, 同样引起发病。1944~1945 年间 Chumakov 等<sup>[17]</sup>对需发热治疗的精神病人进行感染试验, 用从疫区野鼠巢穴采集的巢搜血革螨 (*Haemogamasus nidi*)、格氏血厉螨 (*Haemolaelaps glasgowi*) 及淡黄赫刺螨 (*Hirstionyssus isabellinus*) 分别制成悬液, 肌注人体, 经 12~16 天后引起发病。

国内对革螨与传播野鼠型和家鼠型 EHF 关系研究的主要结果如下。

1. 与传播野鼠型 EHF 的关系: 格氏血厉螨和厩真厉螨 (*Eulaelaps stabularis*) 为 EHF 疫区黑线姬鼠鼠窝的优势螨种, 季节分布主要属秋冬型与野鼠型



EHF 一致。60 年代以来,孟阳春等<sup>[18]</sup>用解剖镜观察、原子示踪法及对流免疫电泳法证明多种革螨可通过小白鼠完整皮肤叮刺吸血和组织液。70 年代,南京军区军事医学研究所、安徽省卫生防疫所证明格氏血厉螨等可通过人的完整皮肤叮刺吸血。1980 年周乐明等证明格氏血厉螨和厩真厉螨可通过叮刺将 EHFV 抗原传播给实验鼠。1981 年李镐汪等报告<sup>[5]</sup>将从疫区黑线姬鼠采集的 25 350 只螨、4820 只虱和 85 只蚤制成悬液,分别接种非疫区黑线姬鼠,未分离到病毒。1983 年何亦祥等报告从鼠体革螨分离到 EHFV。1984 年兰明扬等<sup>[19]</sup>证明厩真厉螨可实验感染 EHFV;孟阳春等<sup>[20]</sup>进一步证明该种螨可通过叮刺将 EHFV 传播给实验鼠。同年,张云等证明格氏血厉螨有 EHFV 的自然感染。1985 年李法卿等<sup>[21]</sup>证明格氏血厉螨和厩真厉螨能自然感染、叮刺传播和经卵传递 EHFV。1987 年张云报告在 EHF 疫区从黑线姬鼠鼠窝中检出的格氏血厉螨和厩真厉螨数量与鼠 EHFV 抗原、抗体阳性率呈正相关;从同窝鼠和革螨中分离的 EHFV,经单克隆抗体检测两者的抗原性一致,表明在鼠螨之间已构成相互传播的关系。研究结果表明:这两种螨对在野鼠间传播 EHF 和维持疫源地方面起了重要的作用。由于这两种螨为巢穴型寄生的兼性吸血螨,与人接触机会不多,且叮刺能力不强,故在鼠人间传播的重要性可能不大。

2. 与传播家鼠型 EHF 的关系:柏氏禽刺螨 (*Ornithonyssus bacoti*) 主要在家鼠、家禽窝巢和体外寄生,属专性吸血螨。1984 年兰明扬等证明该种螨可实验感染 EHFV,孟阳春等进一步证明该种螨可通过叮刺将 EHFV 传播给实验鼠。1987 年诸葛洪祥等<sup>[22]</sup>报告该种螨可叮刺传播和经卵传递 EHFV。同年,冯心亮等报告 1986 年河南扶余县发生 EHF 爆发流行,病人多有明显螨咬史,发病人数随螨性皮炎的增加而增加,终止而终止,认为该种螨起着重要的媒介作用。研究结果表明:柏氏禽刺螨可作为家鼠型 EHF 鼠间的传播媒介,并兼有储存宿主的作用。由于室内常有该种螨游离,又系专性吸血,对在鼠人间传播 EHF 可能有一定的作用。

此外,1987 年董必军等报告从耶氏厉螨(即巴氏厉螨 *L. pavlovskyi*)、上海真厉螨 (*Eulaelaps shanghaiensis*),诸葛洪祥等报告从鼠腭毛厉螨 (*Tricholaelaps myonyssognathus*) 分离到 EHFV。1990 年兰明扬等报告从毒棘厉螨 (*L. echidninus*) 分离到 EHFV。

二、恙螨传播:1954 年 Traub 等<sup>[23]</sup>根据流行病学资料提出恙螨是 KHF 的可疑传播媒介。70 年代,陕西省卫生防疫站<sup>[24]</sup>在该省调查,根据小盾纤恙螨 [*Leptotrombidium (L.) scutellare*] 为 EHF 疫区黑线姬鼠体外的优势螨种,季节消长与发病曲线一致等流行病学证据,提出该种螨为 EHF 的可疑传播媒介。确定一种恙螨为媒介,除流行病学证据外,尚须证明它能自然感染、叮刺传播和经卵传递 EHFV 三项内容。1988~1990 年,南京军区军事医学研究所和陕西省预防医学研究所对这三项内容进行了研究<sup>[25~26]</sup>。结果从游离螨幼虫(用小黑板从 EHF 疫区草地采集)和子代螨幼虫(EHF 疫区土中采集的成虫所产卵孵出)均分离到 EHFV,用这些幼虫叮刺小白鼠乳鼠能使鼠感染 EHFV。根据恙螨一生仅幼虫叮刺而且只饱食一次,螨带有的病原体只能通过经卵传递由后代传播的特点,本研究所用幼虫未曾叮刺过,但从这些幼虫能直接分离到 EHFV,用这些幼虫叮刺乳鼠能使鼠感染 EHFV,表明这些幼虫有 EHFV 的自然感染并能经叮刺传播,而幼虫自然感染的 EHFV 又只能是经卵传递而来。这些结果证明:小盾纤恙螨能自然感染、叮刺传播和经卵传递 EHFV,具有作为 EHF 传播媒介的条件;在某些疫区,小盾纤恙螨对在鼠间传播 EHF 和保持疫源地起重要作用,对在鼠—人间传播 EHF 可能也有一定的作用。

除螨类外,1987 年董必军等报告<sup>[27]</sup>从不等单蚤 (*Monopsyllus anisus*) 和缓慢细蚤 (*Leptopsylla segnis*),1988 年李世清等报告从开皇客蚤 (*Xenopsyllus anisus*) 和缓慢细蚤分离出 EHFV。它们的媒介意义尚不清楚。1991 年董必军等报告 EHFV 在不等单蚤和缓慢细蚤体内不能增殖,属于机械性携带。

## 垂直传播

1980 年杨为松等<sup>[28]</sup>从患 EHF 孕妇流产死婴的肝、肾、肺中分离出 EHFV,证明 EHFV 可经胎盘感染胎儿。1986 年刘江秋等<sup>[29]</sup>报告 Ba1b/c 鼠可通过孕鼠胎盘将 EHFV 传给胎鼠;1987 年和 1989 年报告从 EHF 疫区捕获黑线姬鼠和褐家鼠的孕鼠及其胎鼠分离出 EHFV,进一步证明 EHFV 可经胎盘感染。

以上实验室和现场研究结果证明在人间和鼠间存在 EHF 的垂直传播。

目前对 EHF 传播途径的研究结果表明:EHFV 较易通过伤口实现传播;EHFV 在气溶胶和食物中达到一定剂量时,可以通过呼吸道和消化道传播;革



螨和恙螨在鼠间传播和保持 EHF 疫源地有重要意义,有些种类对在鼠人间传播可能也有一定的作用;垂直传播对保持自然疫源地有一定的重要性。

现有对 EHF 传播途径的认识多来自动物单一途径的实验观察,而现场多途径的全面调查和综合分析资料尚少。因此,需要加强现场多途径的综合性调查研究,以弄清两型 EHF 在鼠间尤其是鼠人间的传播途径及在不同情况下的主要和次要传播途径,这对 EHF 的流行病学和预防有重要的指导意义和实用价值。

### 参 考 文 献

- 1 Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J Infect Dis*, 1978, 137(3): 298.
- 2 Smorodintsev AA, Al'tshuler IS, Dunaevskii MI, et al. Etiology and clinical observations of hemorrhagic nephrose-nephritis. *Moscow Medgiz*, 1944, 26.
- 3 宋 干. 见: 于丹萍, 宋干编. 流行性出血热. 北京: 人民卫生出版社, 1983, 21~29, 57~67.
- 4 周乐明, 吴光华, 丁世昌, 等. 流行性出血热传播途径的初步研究. *解放军医学杂志*, 1981, 6(4): 206.
- 5 Lee HW, Lee PW, Baek LJ, et al. Intraspecific transmission of Hantaan virus, the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever, in the rodent *Apodemus agrarius*. *Am J Trop Med Hyg*, 1981, 30(5): 1106.
- 6 Lee PW, Yanagihara R, Gibbs CJ, et al. Pathogenesis of experimental Hantaan virus infection in laboratory rats. *Arch Virol*, 1986, 88(1~2): 57.
- 7 张云, 张炳根, 赵学忠, 等. 流行性出血热抗原在外环境中抗原性和感染性的实验观察. *解放军预防医学杂志*, 1990, 8(1): 21.
- 8 Glass GE, Childs JE, Korch GW, et al. Association of intraspecific wounding with hantaviral infection in wild rats (*Rattus norvegicus*). *Epidem Infect*, 1988, 101(2): 459.
- 9 陈化新, 唐家权, 刘蓉琿, 等. 中国肾综合征出血热自然疫源地结构和传播机理 IV. 肾综合征出血热传播机理的研究. *中国媒介生物学及控制杂志*, 1991, 2 (特刊 1 号): 20.
- 10 Casals J, Hoogstraal H, Johnson KM, et al. A current appraisal of hemorrhagic fevers in the U. S. S. R. *Amer J Trop Med Hyg*, 1966, 15(5): 751.
- 11 罗兆庄, 王以银, 刘廷芳, 等. 气溶胶在实验动物间传播流行性出血热的作用. *安徽医学*, 1991, 12(5): 7.
- 12 Nuzum EO, Rossi CA, Stephenson EH, et al. Aerosol transmission of Hantaan and related viruses to laboratory rats. *Am J Trop Med Hyg*, 1988, 38(3): 636.
- 13 张云, 赵学忠, 窦蕊, 等. 流行性出血热病毒气溶胶实验感染黑线姬鼠的初步报告. *中国公共卫生学报*, 1989, 8(3): 164.
- 14 车凤翔, 孟令英, 陈振生, 等. 肾综合征出血热病毒气溶胶动物实验感染研究. *解放军预防医学杂志*, 1993, 11(1): 22.
- 15 蔡增林, 徐慧文, 康成贵, 等. 流行性出血热经口传播的研究. *中国公共卫生*, 1988, 7(2,3): 85.
- 16 北野政次. 关于流行性出血热的研究. *日本传染病学会杂志*, 1944, 18 (6, 7, 8): 303.
- 17 Chumakov MP. Studies of virus hemorrhagic fevers. *J Hyg Epid Microb Immunol*, 1963, 7(2): 125.
- 18 孟阳春, 兰明扬, 周志园, 等. 应用对流免疫电泳测定革螨的食性. *昆虫学报*, 1980, 23(1): 9.
- 19 兰明扬, 孟阳春, 周洪福, 等. 从革螨分离流行性出血热病毒的实验研究. *江苏医药*, 1984, 10(10): 6.
- 20 孟阳春, 周洪福, 兰明扬, 等. 革螨传播流行性出血热的实验研究. *中华流行病学杂志*, 1985, 6(4): 213.
- 21 李法卿, 吴光华, 孟鹤雁, 等. 革螨自然感染、叮刺传播和经卵传递流行性出血热病毒的实验研究. *中华流行病学杂志*, 1986, 7(4): 200.
- 22 诸葛洪祥, 孟阳春, 兰明扬, 等. 柏禽刺螨叮刺传播和经卵、经卵传递流行性出血热病毒的实验研究. *中华流行病学杂志*, 1987, 8(6): 336.
- 23 Traub R, Marshall H, Lawrence WH, et al. Potential vectors and reservoirs of hemorrhagic fever in Korea. *Am J Hyg*, 1954, 59: 291.
- 24 陕西省流行性出血热防治工作队. 流行性出血热传播媒介的调查报告. *陕西新医药*, 1975, (1): 47, (2): 30, (3): 28.
- 25 张云, 史江, 窦蕊, 等. 小盾纤恙螨自然感染、叮刺传播和经卵传递流行性出血热病毒的研究. *中华流行病学杂志*, 1992, 13(1): 16.
- 26 吴光华, 张云, 赵学忠, 等. 小盾纤恙螨在流行性出血热传播中的作用. *中华医学杂志*, 1992, 72(8): 481.
- 27 董必军, 左广芬, 王媛, 等. 首次从不等单蚤体内分离一株流行性出血热病毒. *中华流行病学杂志*, 1987, 8(4): 200.
- 28 杨为松, 白宪光, 张文彬, 等. 流行性出血热病毒经人体胎盘传播及其在人胎部分脏器定位的研究. *中国公共卫生*, 1987, 6(2): 85.
- 29 刘江秋, 李忠义, 沈宝军, 等. 流行性出血热病毒在疫区鼠间垂直传播的首次证实. *病毒学杂志*, 1989, 4 (4): 336.

(收稿: 1994-09-04 修回: 1994-09-23)