

国外流行性出血热研究近况

——世界卫生组织召开东地中海地区、东南亚地区和西太平洋地区病毒性出血热研究国际会议情况

中国医学科学院流行病学微生物学研究所 高守一

世界卫生组织于1980年3月10~14日在印度新德里召开东地中海地区、东南亚地区和西太平洋地区病毒性出血热研究的国际学术会议。出席会议的有来自缅甸、中国、埃及、斐济、印度、印度尼西亚、伊拉克、日本、南朝鲜、巴基斯坦、沙特阿拉伯、斯里兰卡、苏丹、泰国和美国等15个国家的临时顾问(24人)和观察员(3人)以及来自世界卫生组织总部及其有关地区办事处的秘书(8人)和智囊团成员(5人)共40人。会议主要报告和讨论九种病毒性出血热病：登革出血热(DHF)；基孔肯雅出血热(CHF)；克里米亚-刚果出血热(C-CHF)；裂谷热(RVF)；黄热(YF)；朝鲜出血热(KHF)即肾脏综合征出血热(HFRS)，我国称流行性出血热(EHF)；拉萨热(LF)；马堡出血热(MHF)和埃勃拉出血热(EHF)。大会上着重报告这些疾病在临床、实验诊断和流行病学方面的研究进展，大会和分组会上展开讨论，提出需要进一步研究的问题和建议，以及开展国家间和地区的技术合作。

在过去十年中，在上述三个地区看到的病毒性出血热病更为经常。这些出血热虽是一组无关的病毒病，但各病提出的许多问题却是类似和有关的。病毒性出血热有较高的发病率，涉及许多国家、甚至几个地区，同时还存在病人传入到非地方性地区的危险，病原学诊断的困难以及人传人散播病毒的可能性。因此，这些病已成为公共卫生方面的新问题[1]。有关流行性出血热方面，会上有南朝鲜、朝鲜大学医学院病毒病研究所所长李镐汪(HW Lee)，日本国立预防卫生研究所病毒与立克次体部部长大谷明(A Oya)和美国陆军传染病医学研究所病毒学系主任GA Eddy分别作了KHF的流行病学[2]、城市发病情况[3]和临床方面的报告。笔者作为临时顾问出席会议，作了题为“中国病毒性出血热的病原分离”[4]的发言，介绍我国流行性出血热和新疆出血热的病毒分离情况。通过会议和会下交流，着重对流行性出血热进行了解，现将各国代表在大会中有关本病的发言和讨

论内容综合汇报如下：

一、命名问题：

会议首先提出有关流行性出血热的命名问题，认为朝鲜出血热这个名称并不恰当。因为朝鲜出血热病毒(KHFV)分布地区相当广泛，整个北部欧亚大陆和部分的南部欧亚大陆都有其存在，甚至西半球也有。本病的其他名称还有：1913年在俄国发现的肾脏综合征出血热；1931年在中国东北发现的孙吴热，后来称为流行性出血热；1934年在斯堪的纳维亚发现的流行性肾病(Nephropathia epidemica)；苏联和一些欧洲国家，也称本病为出血性肾病肾炎(Haemorrhagic nephroso-nephritis)。这次会议上仍称为KHF，但建议将来在某个会议上要为本病命一新名，新名应包含本病明显损害肾脏的内容。

二、临床类型和实验诊断：

病人中约三分之一具有本病特有的连续的几个病期：潜伏期(7~46天，平均15天)，发热期(5天)。低血压期(3天)，少尿期(4天)，多尿期(5天)，和恢复期(4~6周)。三分之二的病人呈中等和轻症病情，主要表现为发热和上呼吸道的症状和体症，很少损害肾脏。

本病诊断要从三个方面来考虑：临床表现、抗体检查和病毒分离与鉴定。血清学诊断是用间接荧光抗体技术(IFAT)来检查KHFV的抗体。所用的抗原有两种：一是感染的黑线姬鼠肺，它含有KHFV的特异抗原；一是最近发现的感染KHFV的A549人肺癌传代细胞。在检查抗体上这两种抗原效果相同。

三、病毒分离：

李镐汪介绍他们于1976年从地方性疫区捕获的黑线姬鼠朝鲜亚种(*Apodemus agrarius* subsp *coreae*)肾和肺组织中发现一种抗原。用IFAT证明它能特异地与KHF病人恢复期血清起反应，称为朝鲜抗原，并于1978年分离到KHF的病原体[5]。1974~79年期间，他们利用黑线姬鼠从野生的朝鲜黑线姬鼠共分离出KHFV120株，并从16例急性期病人的血液中也

分离出同样病毒。这种病原体不仅在黑线姬鼠体内，而且在体外，在人癌传代细胞株中成功地进行增殖。KHFV能通过0.1微米，但不能通过0.05微米的滤膜，并对氯仿敏感。大谷明介绍，梅内(Umenai)和石田(Ishida)成功地利用A549细胞或北里大学田口(Taguchi)建立的R66人胚肺传代细胞来分离和传代这种病原体。感染的细胞可出现某些病理改变，并且可用恢复期病人血清IFAT予以证实。

为寻找敏感动物，南朝鲜试验过25种动物，在接种病毒后，用IFAT检查。结果仅在黑线姬鼠的组织中发现病毒，所有动物均未出现任何症状。但在接种病毒后，黑线姬鼠、小白鼠、大白鼠、豚鼠、家兔和猴都能产生抗KHF的特异抗体。

会下询问李镐汪有关KHFV分离问题，他特别强调以下几点：

1. 实验动物方面：用于KHFV分离和传代的黑线姬鼠必须来自非疫区。这方面他们是有不少经验教训的。他说，看来整个朝鲜半岛捕获的黑线姬鼠都不能用，因为半岛已无可靠的非疫区。最后发现只有济州岛(朝鲜半岛南端的一个孤立小岛)，才是真正无KHF的非疫区。自该岛捕的黑线姬鼠最适于做这项工作，目前已能人工繁殖，并提供给日本北海道雌雄各5只。李说，从中国的情况看，海南岛如有黑线姬鼠可能与济州岛的情况相似。实验用黑线姬鼠以半年至一年龄为宜；体重大的比小的好。

2. 检查方法方面：目前IFAT是检查KHFV的最好方法。他认为其他方法如反相血凝等都不如IFAT好，所需的设备条件：①荧光显微镜强调Leitz的最好用，其次是AO出品的，使用垂直照明(落射光)；②切片要用带有冷冻台(Cryostat)和冷刀器(Cryocut)的切片机；③优质的异硫氰酸荧光素(FITC)标记的羊抗人血清和羊抗鼠血清(美国Hyland Co或Cappel Co出品)。

3. 病毒增殖动态：KHFV在黑线姬鼠肺组织中增殖动态变化是有规律的。病毒接种于鼠肺内，经7天潜伏期之后进入病毒血症期(第7~11天)，随后抗原滴度逐渐上升，第17~20天达最高峰。一般在接种后20天处死动物进行传代，为长期观察可继续饲养一年。KHFV在黑线姬鼠肺内可存活200天，肾内也可达150天。他说，这种增殖动态相当稳定，每次传代都如此。如果感染14天以后抗原滴度即行消失，定有其他问题。这样的滴度变化可能是鼠中其他病毒所致。

人患病后血清中出现对KHFV的中和抗体和免

疫荧光抗体。一般在发病第一周内出现，第二周末达到高峰，并可持续存在达36年。病毒的感染性可被恢复期血清所中和。

四、流行病学方面：

1. 感染率与感染类型：在南朝鲜用查抗体的方法得知，非地方性地区和地方性地区的居民中，抗体阳性率分别为1.0%和3.8%。在一个KHF高发地方性地区，患病率可达0.8%，性别之间无差异。KHF的亚临床与临床类型之比为1:1。

2. 传播途径：现有证据表明，KHFV是通过尿、唾液、也可能通过粪便在啮齿动物中间传播。尚未从病毒血症期间啮齿动物的体外寄生物找到KHFV。进一步的证据说明，多种啮齿动物都可能成为这种病毒的宿主一媒介。被KHFV感染并可作为宿主的啮齿动物包括：黑线姬鼠、黑家鼠(*R. rattus*)和欧洲棕背䶄(*Clethrionomys glareolus*)。业已证明，这种病毒比较稳定，在鼠间传播以及从鼠传给人都很可能是经过气溶胶来传播的。

3. 流行类型：过去认为本病只是发生在农村，近年来在日本和南朝鲜，在城市(如大阪和汉城)和一些研究机构中也发生流行。因此，KHF已有三种流行类型：①农村型；②城市型；③实验动物型。后两型在日本最为突出，一个是在大城市中心的居民中发生，一个是在研究单位的实验动物室工作人员中发生。

(1) 城市型流行：1960年田村(Tamura)在日本第二大城市、大阪市中心的梅田区居民中发现一种过去不了解的发热性疾病。此病连续发生达6年之久，至少有63例病人。其临床经过同25年前在中国东北以及五十年代初在朝鲜报导的“流行性出血热”甚为相似，只是症状轻些。大部分病人在病后10~14天完全恢复，无后遗症，仅有一例于病后6天死于休克。田村对本病的诊断，最近得到李镐汪的证实。李检查10份大约10年前患过本病的人血清，查出KHF的特异抗体。据田村报告，本病全年均可发生，但以冬春季为最多。病人年龄在14~58岁之间，18~35岁者居多。本病一般为散发，在个别家庭中也有多发的。病人大多都是住房拥挤且不卫生地区的居民，住房和下水道内有许多老鼠奔跑。因此怀疑老鼠可能是本病病原体的携带者。进一步的调查表明，黑家鼠和褐家鼠(*R. norvegicus*)可能是人感染的来源。

(2) 实验室感染：南朝鲜和日本报告了多起实验室感染。朝鲜报告的感染许多都是很轻的或亚临床的，少数严重。传播途径可能是通过气溶胶。病毒的

来源可能是鼠尿和唾液。感染仅在动物群实验室中发生，并不发生于细胞培养实验室。朝鲜发生的实验室感染所涉及的啮齿动物首先是黑线姬鼠，而日本发生的实验室感染都与实验用的大白鼠有关。后来发现这些大白鼠感染了KHFV。实验室感染虽无死亡病例，但有些病人病情严重。从那时起，这些大白鼠的已知来源已被清除。

最近在日本的一些大学实验动物室的研究人员中，发生一种伴有肾脏综合征的类似疾病，1975年又在仙台，1976年在新泻，1976~77年在和歌山，1977~78年又在仙台以及1978年在神户均发生过本病。病情一般轻微，病后2~3周恢复，不留后遗症。1979年川又(Kawamata)在总结日本医学机构和某些农业机构发生本病的情况时指出，13个机构的46例病人血清标本经李镐汪实验室检查，33例发现KHF抗体。这些病人大部分都有接触实验室啮齿动物的历史。最后将一部分实验大白鼠和小白鼠的血清标本送至李镐汪实验室以检查有无KHF感染。所得结果是：①在一部分常用实验大白鼠的血清中查出KHF抗体。②在无特殊病原体(SPF)大白鼠中未查出抗体。③可能通过飞沫传染造成大白鼠中KHF感染，感染后10天大白鼠开始排泄病毒，并持续排毒约2周。④实验室小白鼠也可能受到感染。

实验室感染的防制措施：1980年石田和梅内报告，自从采取下列措施以后，已有8个月，在实验大白鼠中未再发现感染：①所有可能被KHF感染的实验大白鼠全部处死。②用福尔马林消毒动物室两次。③重建动物房，防止野生啮齿类进入。④仅用无特殊病原的大白鼠做实验。⑤定期检查血清标本，以测定有无KHF抗体。⑥进入动物室的人员，要特别注意采取换衣服、用消毒液洗手等防护措施。

4. KHFV的地理分布：关于KHFV的分布情况，仍然不清楚。应用KHFV作抗原进行IFAT，已在苏联、瑞典[6]、芬兰[7]、日本[8、9]和中国[10、11]的本病恢复期病人中查出抗体。从来自印度、巴基斯坦、阿富汗、伊朗、希腊、哥伦比亚和阿拉斯加等地的正常人血清中也发现了抗体。这些结果提示，从抗原性角度看，KHFV或密切有关的病原体在全世界许多地区的分布比我们现在认识到的要广泛得多。最严重的病人发生在东亚，而世界其他地区的感染不很严重。据推测，轻症和重症病人都可能以尚未认识的形式，在全世界许多地区发生。

五、建议：

会议分组进行讨论并向WHO和各有关当局提出建议。关于KHF所提建议如下：

1. 应选定具有必要设备的实验室对KHF进行血清流行病学调查。这些有利条件可以帮助诊断可疑病人。

2. 从动物传播给人的途径需要进一步研究。目前看来，气溶胶似乎是最可能的方式，但在其他可能途径上所获的证据还不是结论性的。

3. 关于家鼠种属所起的作用需要更多的研究。已知家鼠具有借远洋船舶散布到世界各地的能力，因而通过家鼠，KHFV可能很容易地获得一个世界性和城市的分布。关于实验动物群被野生啮齿动物引入KHF感染的问题，必须继续不断地予以监视。

4. 迫切需要一种本病的动物模型。关于疫苗问题，应首先建立区分毒株与疫苗株的方法以及检定免疫原性的方法。

5. 交换有关KHF和类似疾病的新老资料，增强对本病可能成为世界性公共卫生问题的认识。

6. 各种病毒性出血热的急性期病人血中都有病毒和病毒抗原，WHO应当主持和促进敏感和快速的抗原检查方法的研究，其中包括薄层免疫试验(TIA)，酶联免疫吸附试验(ELISA)、免疫荧光和其他直接方法等。

7. WHO应帮助绘制KHF和其他出血热的全球地理分布的地图，为此要建立IFAT的“点玻片”(Spot slides)方法，将几种病毒合并在一起，制成多价玻片，这将大大提高其对可疑病人的快速诊断价值。

参 考 文 献

1. Report of a meeting on research in viral haemorrhagic fevers of the Eastern Mediterranean, South-East Asian & Western Pacific Regions, New Delhi, 10-14 March 1980. WHO SEARO, New Delhi, November 1980.
2. Lee HW: Meeting on research in viral haemorrhagic fevers of the Eastern Mediterranean, South-East Asian and Western Pacific Regions. New Delhi, 10-14 March 1980.
3. Oya A: Ibid, 1980.
4. Gao Shouyi: Ibid, 1980.
5. Lee HW et al: J Infect Dis 137:298-308, 1978.
6. Svedmyr A et al: Lancet 1:100, 1979.
7. Lee HW et al: Lancet 1:186, 1979.
8. Umenai T et al: Lancet 1:1314-16, 1979.
9. Lee HW et al: Biken J 22:41-45, 1979.
10. Lee PW et al: Lancet 1:819-20, 1980.
11. Lee PW et al: Lancet 1:1025-26, 1980.