

## • 焦点评论 •

DOI:10.3969/j.issn.1673-5501.2014.04.001

## 人感染埃博拉病毒的研究进展

陈英虎<sup>1</sup> 尚世强<sup>1</sup> 俞 蕙<sup>2</sup>

2014 年 3 月 23 日 WHO 宣布几内亚埃博拉病毒 (Ebola virus) 感染所致的埃博拉病毒病, 又称埃博拉出血热 (Ebola hemorrhagic fever, EHF) 暴发, 并在几内亚首都科纳克里和利比里亚和塞拉利昂的边界也出现 EHF 疑似病例<sup>[1]</sup>。感染者的血标本经 PCR 方法检测到埃博拉病毒, 从 L 基因的部分序列的初步结果表明与扎伊尔埃博拉病毒的同源性高<sup>[2]</sup>。至今包括几内亚、利比里亚和塞拉利昂西非国家发生人感染埃博拉病毒疫情暴发, 被定性为“埃博拉病毒史上最致命性暴发”, 尤其是 1 名美国籍感染者在 2014 年 7 月 20 日从利比里亚乘飞机来到尼日利亚, 并于 5 天后病故于拉各斯, 提示埃博拉病毒可能随感染者乘飞机扩散至世界各地, 2014 年 8 月 1 日 WHO 将西非地区人感染埃博拉病毒疫情应急响应级别提高至第 3 级 (最高级别)。

经全基因组测序以及系统进化的分析表明, 来自几内亚的埃博拉病毒是一种新型变异株, 形成一个独立的分支, 与已知的来自刚果和加蓬共和国的埃博拉病毒株有关联<sup>[2]</sup>。

## 1 埃博拉病毒病原学及致病机制

埃博拉病毒所致的 EHF 于 1976 年最先在扎伊尔发现。埃博拉病毒属丝状病毒科 (Filoviridae), 由核酸和蛋白质外壳组成, 直径约为 100 nm, 粒长度约 1 000 nm。埃博拉病毒呈长丝状体, 可呈杆状、丝状和“L”形等多种形态。基因组为不分节段的负链 RNA, 大小为 18.9 kb, 编码 7 个结构蛋白和 1 个非结构蛋白 (图 1)。埃博拉病毒可分为扎伊尔型、苏丹型、本迪布焦型、塔伊森林型和莱斯顿型 5 种亚型。除莱斯顿型对人致病外, 其余 4 种亚型感染后均可导致人发病, 致病性由强至弱为扎伊尔型、苏丹型、本迪布焦型和塔伊森林型, 并且前 3 种亚型曾引起人类 EHF 疫情暴发。

由于埃博拉病毒的高致死率和可通过接触传播, WHO



图 1 埃博拉病毒基因组结构示意图

将其列为对人类危害最严重的病毒之一 (第 4 级病毒), 即指在实验室进行病毒分离、感染病毒组织结构的实验操作时, 安全分级的最高等级。

埃博拉病毒在室温及 4℃ 存放 1 个月后, 感染性无明显变化, 60℃ 灭活病毒需要 1 h。埃博拉病毒对紫外线、γ 射线、甲醛、次氯酸、酚类等消毒剂和脂溶剂敏感。

从 2014 年几内亚 3 例 EHF 患者的样本中分离到埃博拉病毒全序列, 属于扎伊尔型, 3 个序列, 每 18 959 个核苷酸的长度, 具有数个多态性的变异, 分别位于 2124 (G > A, 同义)、2185 (A > G, np552 甘氨酸→谷氨酸)、2931 (A > G, 同义)、4340 (C > T, 同义)、6909 (A > T, sgp291 精氨酸→色氨酸) 和 9923 (T > C, 同义)。几内亚埃博拉病毒株与已知的来自刚果和加蓬共和国的埃博拉病毒株有 97% 的同源性。通过贝叶斯和最大似然法的全长序列系统进化分析显示 (图 2), 几内亚埃博拉病毒株是在埃博拉病毒分支中位于底部的独立分支<sup>[2]</sup>。不同埃博拉病毒亚型基因组核苷酸构成差异较大, 但同一亚型的病毒基因组相对稳定。埃博拉病毒扎伊尔型内的差异, P-距离很少超过 4%; 该次暴发与以往的埃博拉病毒扎伊尔型内差异 < 3%<sup>[3]</sup>。内质网的分子伴侣热休克蛋白 5 是埃博拉病毒相关的宿主蛋白, 对病毒复制至关重要, 可以作为治疗的靶点<sup>[4]</sup>。靶向病毒与宿主的 ppxy-Nedd4 接口的小分子探针具有广泛的抗 RNA 病毒作用<sup>[5]</sup>。

埃博拉病毒引起人类致病的机制尚不完全清楚。病毒进入机体后, 可能在局部淋巴结首先感染单核细胞、巨噬细胞和其他单核吞噬系统的细胞。当病毒释放到淋巴或血液中, 可以引起肝脏、脾脏以及全身固定的或移动的巨噬细胞感染。感染的单核、巨噬细胞同时被激活, 释放大量的细胞因子和趋化因子, 包括肿瘤坏死因子。

埃博拉病毒可分泌一种糖蛋白<sup>[6,7]</sup>, 附着在埃博拉病毒表面。这种糖蛋白可以与宿主内皮细胞结合, 增加血管内皮细胞的通透性, 诱导表达内皮细胞表面黏附和促凝因子, 以及组织破坏后血管壁胶原暴露, 释放组织因子等, 最终导致 DIC。同时, 这种糖蛋白还可能抑制人体的免疫细胞。

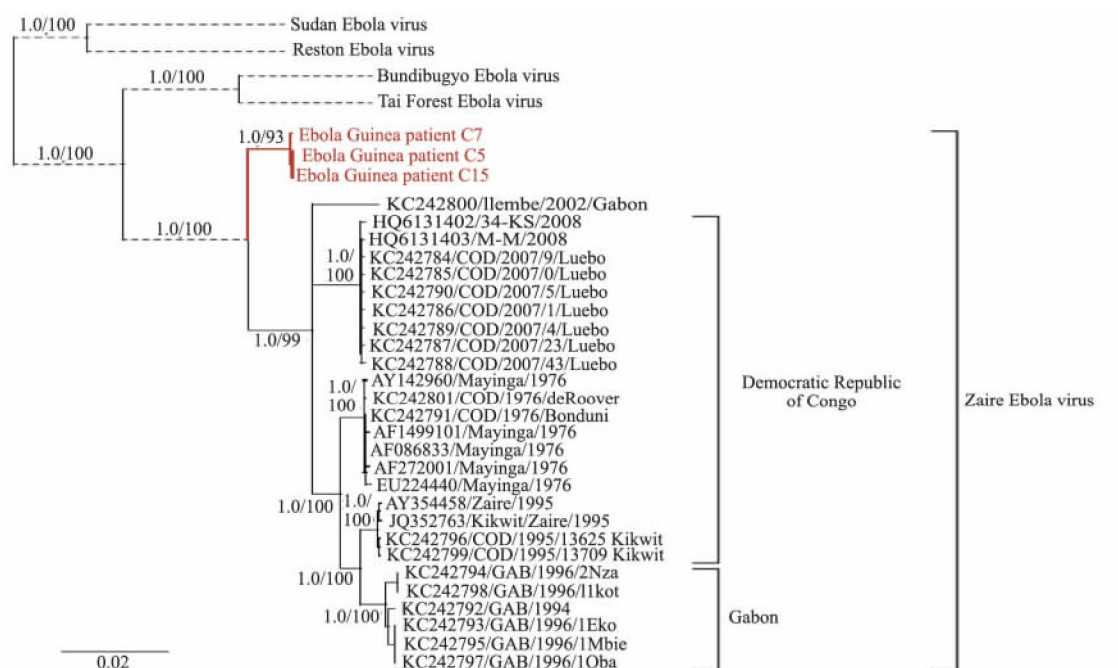


图2 埃博拉病毒基因进化树

## 2 埃博拉病毒流行病学特点

埃博拉病毒自1976年首次在苏丹棉花厂工人體內被发现以来,非洲多次流行,此次疫情的发生,再次使这一人与非人灵长类动物共患病的研究成为医学界和微生物学界关注的焦点之一。

表1显示,1976至2014年在非洲发生的EHF疫情,病死率多位于25%~90%。2014年这一次疫情是历史上病例数最多的1次,这次暴发开始于2013年12月几内亚东部的森林地区(盖凯壮、马桑达和吉西杜古),首发病例是1例2岁患儿,于2013年12月6日死亡<sup>[3]</sup>。2014年4月30日,在利比里亚出现7例EHF临床病例,其中2例死亡<sup>[8]</sup>。截至2014年8月4日,来自西非的4个国家(几内亚、利比里亚、塞拉利昂和尼日利亚)共暴发1711例EHF病例,死亡932例,病死率54%<sup>[9]</sup>。来自WHO网站全球预警与反应(GAR)的数据显示(图3),2014年EHF累计发病例数增幅没有放缓,病死率较流行初期稍有下降,稳定在60%左右。

感染埃博拉病毒的人和灵长类动物为EHF传染源,已知黑猩猩可以作为首发病例的传染源,但多数暴发无法查出患者从何处感染,首发病例与续发病例均可作为传染源而造成流行。

自然储存宿主为蝙蝠科的果蝠,尤其是锤头果蝠、富氏前肩头果蝠和小领果蝠,但埃博拉病毒在自然界的自然循环方式尚不清楚。2014年暴发埃博拉病毒扎伊尔型与非洲中部以往发现的埃博拉病毒有差异,在人群EHF疫情地点附近的果蝠里发现埃博拉病毒序列,但以前没有感染人类,意味着EHF是一种人畜共患病,蝙蝠是一个储存宿主<sup>[3]</sup>。相关政府已禁止销售和烹饪蝙蝠。

表1 1976至2014年EHF疫情

年份	国家	分型	病例数 (n)	死亡数 (n)	病死率 /%
2014 <sup>1)</sup>	几内亚、利比里亚、扎伊尔型 塞拉利昂、尼日利亚		1 711	932	54
2012	刚果民主共和国	本迪布焦型	57	29	51
2012	乌干达	苏丹型	7	4	57
2012	乌干达	苏丹型	24	17	71
2011	乌干达	苏丹型	1	1	100
2008	刚果民主共和国	扎伊尔型	32	14	44
2007	乌干达	本迪布焦型	149	37	25
2007	刚果民主共和国	扎伊尔型	264	187	71
2005	刚果共和国	扎伊尔型	12	10	83
2004	苏丹	苏丹型	17	7	41
2003 <sup>2)</sup>	刚果共和国	扎伊尔型	143	128	90
2003 <sup>3)</sup>	刚果共和国	扎伊尔型	35	29	83
2001~2002	刚果共和国	扎伊尔型	59	44	75
2001~2002	加蓬	扎伊尔型	65	53	82
2000	乌干达	苏丹型	425	224	53
1996	南非(前加蓬)	扎伊尔型	1	1	100
1996 <sup>2)</sup>	加蓬	扎伊尔型	31	21	68
1996 <sup>4)</sup>	加蓬	扎伊尔型	60	45	75
1995	刚果民主共和国	扎伊尔型	315	254	81
1994	科特迪瓦	塔伊森林型	1	0	0
1994	加蓬	扎伊尔型	52	31	60
1979	苏丹	苏丹型	34	22	65
1977	刚果民主共和国	扎伊尔型	1	1	100
1976	苏丹	苏丹型	284	151	53
1976	刚果民主共和国	扎伊尔型	318	280	88

Notes 1) 截至2014年8月4日;2) 1~4月;3) 11~12月;4) 7~12月



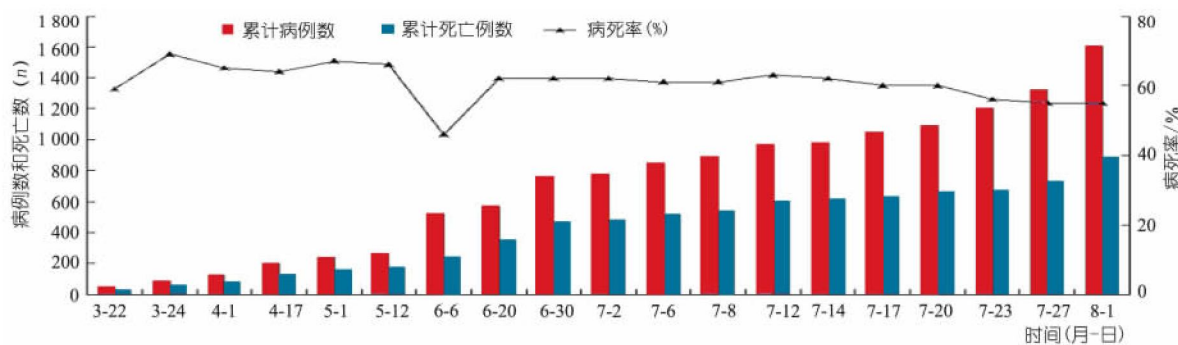


图3 2014年西非4国EHF发病情况(截至2014年8月1日)

接触传播是本病重要的传播方式,通过接触 EHF 患者和被感染动物的各种体液、分泌物、排泄物及其污染物传播。患者血液中可维持很高的病毒载量,医院内传播是导致 EHF 暴发流行的重要因素<sup>[10]</sup>。截至 2014 年 5 月 1 日,共报告 EHF 239 例(160 例死亡),其中有 27 名为医务工作者(死亡 18 例)<sup>[11]</sup>。有动物实验表明,恒河猴吸入直径 1  $\mu\text{m}$  左右含埃博拉病毒的气溶胶 4~5 d 后发病,因此认为埃博拉病毒可通过气溶胶传播。患者的精液中可分离到病毒。但尚未证实有通过性传播和空气传播的病例。

人类对埃博拉病毒普遍易感,发病主要集中在成年人,与暴露或接触机会多有关。尚无资料表明不同性别间存在发病差异。目前尚未发现 EHF 发病有明显的季节性<sup>[10]</sup>。

### 3 临床诊断与治疗

1977 年 Emond 等<sup>[12]</sup>报道了 1 例 1976 年的 EHF 病例,该病例起病后症状、体征、治疗和转归的重要临床信息时间轴如图 3 所示。该例 EHF 患者是埃博拉病毒感染轻症病例,没有发生皮肤黏膜和内脏出血。从感染病毒至发病的

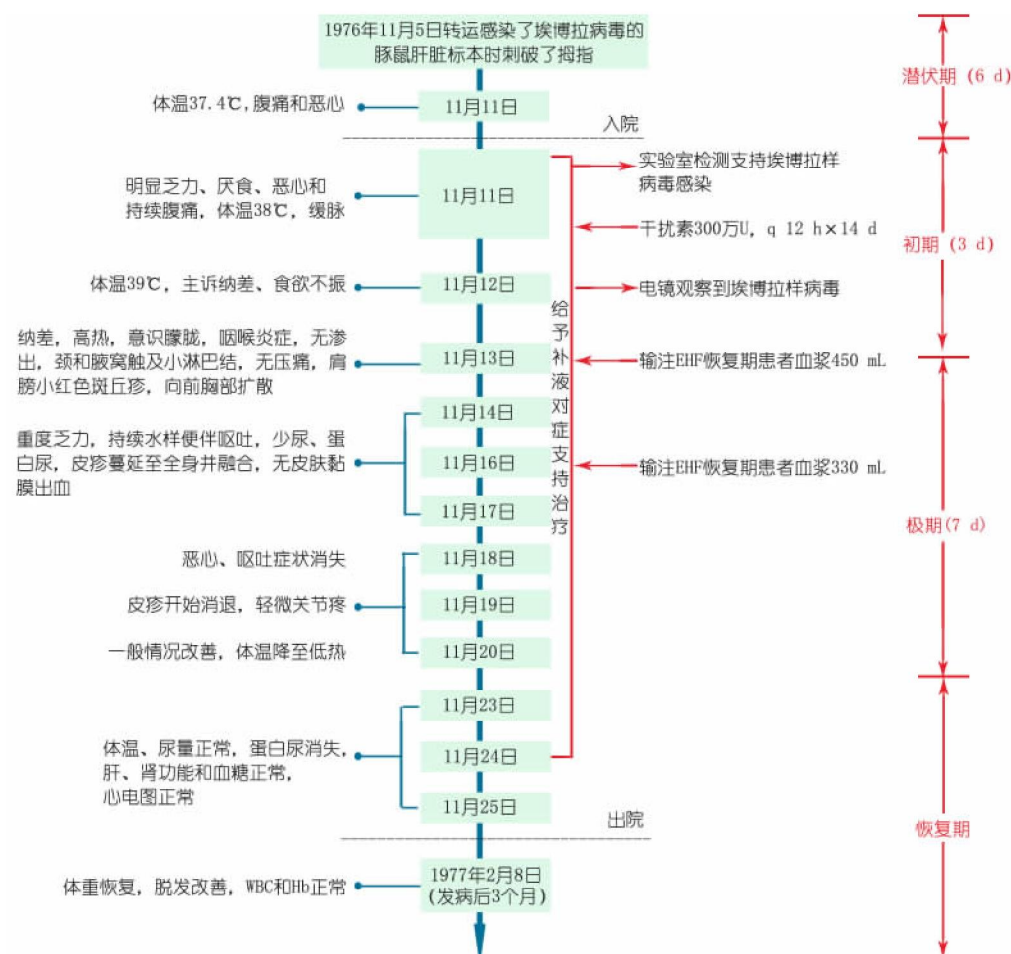


图3 1例EHF患者的重要临床信息时间轴



潜伏期为6 d,病程初期(第3天)主要临床表现是发热、乏力、厌食、恶心、腹痛、皮疹;第4天进入极期,出现高热、重度乏力、呕吐、腹泻、意识改变、少尿、蛋白尿,持续4 d后病情逐渐控制;体温逐渐降至正常,呕吐、恶心症状消失,皮疹消退;进入恢复期(第10天),尿量正常,蛋白尿消失。治疗上患者在病初就应用了干扰素,在病程第3和6天输注了EHF恢复期患者血浆,这些措施似乎阻止了该病例发生出血等危重情况。但单从1例EHF患者的治疗效果和经验尚难得出干扰素或(和)EHF恢复期患者血浆对EHF有效的结论。

EHF潜伏期为2~21 d,一般为5~12 d,医学观察期限为自末次暴露之日起21 d。初始表现为发热、头痛、关节/肌肉和腹痛、伴有腹泻和呕吐;早期EHF容易与其他热带病(疟疾、登革热)相混淆,至终末出血期才出现具有特征性的内脏和皮下出血、呕血和眼睛充血。如果失血过多,可导致肾功能衰竭、呼吸困难/衰竭、低体温、休克、DIC和死亡<sup>[3,13]</sup>。

1976年苏丹暴发EHF疫情<sup>[14]</sup>,284例EHF病例,死亡151例(病死率53%)。报告的183例EHF患者病初症状与流感相似,均有发热、头痛、关节和肌肉痛,随后出现腹泻(81%)、胸痛(83%)、呕吐(53%)、咽痛或咽干(63%)、皮疹(52%)、出血(71%),其中死亡组91%,存活组50%)。死亡者的病程为8.5 d。

1995年刚果民主共和国发生315例EHF患者,文献报道<sup>[15]</sup>其中103例有病史记录的病例中死亡84例(81.6%),存活19例。临床表现与典型的EHF相同,但在死亡组和存活组临床症状发生率有统计学意义的包括:关节痛或肌痛(死亡组50%,存活组79%, $P=0.022$ )、咳嗽(死亡组7%,存活组26%, $P=0.028$ )、呼吸急促(死亡组31%,存活组0, $P=0.027$ )、咯血(死亡组0,存活组11%, $P=0.033$ )。EHF死亡组平均病程10.1 d<sup>[16]</sup>,存活组急性病程为2周,2周后为恢复期,主要症状有关节痛和结膜炎。

根据流行病学资料以及临床表现可做出临床疑似病例诊断,确诊主要依靠病原学检测,一般发病后1周内分离到埃博拉病毒,或检测到埃博拉病毒核酸和抗原,最早在发病2 d患者的血清中检测出特异性IgM抗体,IgM抗体可维持数月,发病后7~10 d可检测出IgG抗体<sup>[10]</sup>。

发现EHF可疑患者应采取严格的隔离措施,收治在负压隔离病房。目前治疗主要是对症支持治疗,无特效抗病毒药物,干扰素和利巴韦林不能抑制埃博拉病毒,EHF恢复期患者的血浆没有治疗作用。目前市场上尚无特异性治疗药物,这类药物均处于临床前研究阶段,包括最有前景的基于RNA干扰技术<sup>[17]</sup>的TKM-Ebola,考虑到安全因素而需要更多的数据,在2014年6月3日被美国FDA叫停I期临床试验。来自7个国家的25个实验室的单克隆抗体被

用来检测哪个单抗能中和埃博拉病毒,但同样没有能进入I期临床试验<sup>[18,19]</sup>。在非人灵长类动物中,一些埃博拉病毒的单克隆抗体在病毒暴露后有保护作用,某些单抗在暴露后72 h内有100%的保护作用,某些单抗在出现发热症状,并RT-PCR检测到埃博拉病毒核酸后仍有效<sup>[19,20]</sup>。

目前无预防埃博拉病毒的疫苗,最有前景的一个疫苗(VSV-based vaccines)目前处于I期临床试验阶段,该疫苗将感染牲畜的病原体水痘性口炎病毒中的一个基因被埃博拉病毒的糖蛋白所替换,对动物感染埃博拉病毒扎伊尔型具有完全的保护作用<sup>[18]</sup>。也有多个以腺病毒为基础疫苗的动物实验正在开展<sup>[18]</sup>。

尤其需要特别强调的是由于埃博拉病毒的高致病性,主要能通过接触患者或动物的体液、呕吐物、分泌物、排泄物而传播,因此,医护人员以及与学生密切接触者要做好足够的接触和呼吸道防护,避免与患者的血液和体液发生任何接触,以及在没有防护的情况下与可能受到感染的环境发生直接接触。对患者的体液、血液、分泌物、使用过的注射器、针头、各种穿刺针和插管等,均应用焚烧或高压蒸汽彻底消毒。

由于历次的EHF流行均受到医疗的干扰,目前对埃博拉病毒流行的自然过程尚不清楚。在流行病学建模的基础上,从既往的EHF暴发的数据产生了基本再生数( $R_0$ )为2.7(95% CI:1.9~4.1),与流感类似<sup>[21]</sup>。目前EHF累计病例数仍处于稳步上升阶段。埃博拉病毒疫情是否会走出非洲尚有待观察,但对这种高致病性病毒却不能掉以轻心。

## 参考文献

- [1] WHO. Ebola virus disease in Guinea. [http://www.who.int/csr/don/2014\\_03\\_23 Ebola/en/](http://www.who.int/csr/don/2014_03_23 Ebola/en/)
- [2] Baize S, Pannetier D, Oestereich L, et al. Emergence of Zaire Ebola Virus Disease in Guinea - Preliminary Report. *N Engl J Med*, 2014 Apr 16
- [3] Gatherer D. The 2014 Ebola virus disease outbreak in West Africa. *J Gen Virol*, 2014, 95(Pt 8): 1619-1624
- [4] Patrick Reid S, Shurtleff AC, Costantino JA, et al. HSPA5 is an essential host factor for Ebola virus infection. *Antiviral Res*, 2014, 109C: 171-174
- [5] Han Z, Lu J, Liu Y, et al. Small-molecule probes targeting the viral PPxY-host nedd4 interface block egress of a broad range of RNA viruses. *J Virol*, 2014, 88(13): 7294-306
- [6] Yang ZY, Duckers HJ, Sullivan NJ, et al. Identification of the Ebola virus glycoprotein as the main viral determinant of vascular cell cytotoxicity and injury. *Nat Med*, 2000, 6(8): 886-889
- [7] Sullivan NJ, Peterson M, Yang ZY, et al. Ebola virus glycoprotein toxicity is mediated by a dynamin-dependent protein-trafficking pathway. *J Virol*, 2005, 79(1): 547-553
- [8] WHO. Ebola virus disease in Liberia. [http://www.who.int/csr/don/2014\\_03\\_30 Ebola\\_lbr/en/](http://www.who.int/csr/don/2014_03_30 Ebola_lbr/en/)
- [9] WHO. Ebola virus disease update - West Africa. [http://www.who.int/csr/don/2014\\_08\\_04 Ebola/en/](http://www.who.int/csr/don/2014_08_04 Ebola/en/)
- [10] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 埃博拉出血热防控方案. <http://www.chinapop.gov.cn/jkj/s3578/201407/530a2d22409249a7a5fbd51f0117b32.shtml>



- [11] WHO. Ebola virus disease, West Africa –update. [http://www.who.int/csr/don/2014\\_05\\_02 Ebola/en](http://www.who.int/csr/don/2014_05_02 Ebola/en)
- [12] Emond RT, Evans B, Bowen ET, et al. A case of Ebola virus infection. *Br Med J*, 1977, 2(6086): 541-544
- [13] Feldmann H. Ebola –A Growing Threat? *N Engl J Med*, 2014 May 7
- [14] Report of a WHO/International Study Team. Ebola haemorrhagic fever in Sudan 1976. *Bull World Health Organ*, 1978, 56(2): 247-270
- [15] Bwaka MA, Guimard Y, Katwiri KR, et al. Ebola hemorrhagic fever in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: clinical observations in 103 patients. *J Infect Dis*, 1999, 179(S1): 1-7
- [16] Kortepeter MG, Bausch DG, Bray M. Basic clinical and laboratory features of filoviral hemorrhagic fever. *J Infect Dis*, 2011, 204(S3): 810-816
- [17] Geisbert TW, Lee AC, Robbins M, et al. Postexposure protection of non-human primates against a lethal Ebola virus challenge with RNA interference: a proof-of-concept study. *Lancet*, 2010, 375(9729): 1896-1905
- [18] Enserink M. Infectious diseases. Ebola drugs still stuck in lab. *Science*, 2014, 345(6195): 364-365
- [19] Wong G, Qiu X, Olinger GG, et al. Post-exposure therapy of filovirus infections. *Trends Microbiol*, 2014, 22(8): 456-463
- [20] Reardon S. Ebola treatments caught in limbo. *Nature*, 2014, 511(7511): 520
- [21] Legrand J, Grais RF, Boelle PY, et al. Understanding the dynamics of Ebola epidemics. *Epidemiol Infect*, 2007, 135(4): 610-621

(收稿日期: 2014-03-07 修回日期: 2014-05-25)  
(本文编辑: 张崇凡)

### 复旦大学附属儿科医院 2014 年国家级继续医学教育项目

项目名称	项目编号	负责人	学分	举办日期
儿童听力筛查诊断干预新技术研讨班	备案项目	许政敏	10	9 月 1 ~ 5 日
儿童急救生命支持与模拟培训	2014-06-04-020	陆国平	10	9 月 2 ~ 6 日
小儿吸入麻醉进展	备案项目	王 炫	10	9 月 3 ~ 7 日
小儿泌尿外科腹腔镜临床应用学习班	备案项目	毕允力	10	9 月 6 ~ 10 日
儿科病理进展	备案项目	陈 莲	10	9 月 13 ~ 17 日
全国儿童肾脏病诊断及治疗新进展	备案项目	徐 虹	10	9 月 25 ~ 30 日
儿童孤独症早期诊治实用技术学习班	2014-06-04-016	徐 秀	10	10 月 5 ~ 9 日
小儿危重复杂先心的诊断和治疗	2014-06-04-012	贾 兵	10	10 月 7 ~ 14 日
儿童癫痫综合防治与康复新进展	备案项目	王 艺	10	10 月 8 ~ 12 日
全身运动 (GMs) 评估及高危儿管理高级培训班	备案项目	杨 红	10	10 月 12 ~ 16 日
儿科临床药理及遗传药理学的前沿技术与研究进展	2014-02-04-003	李智平	10	10 月 13 ~ 17 日
儿童血液肿瘤疾病标准化诊治进展学习班	2014-06-01-039	翟晓文	10	10 月 15 ~ 19 日
小儿肝胆外科疾病临床诊治进展	备案项目	郑 珊	10	10 月 15 ~ 19 日
如何报告高质量的临床研究论文: 临床流行病学写作规范解读	2014-15-01-027	张崇凡	10	10 月 16 ~ 19 日
儿童营养与生长发育相关诊治技术新进展	2014-06-04-013	彭咏梅	10	10 月 16 ~ 20 日
上海 DMD 转化医学和康复护理国际研讨会	备案项目	李西华	10	10 月 17 ~ 21 日
全国儿童皮肤血管瘤诊治和激光治疗进展学习班	2014-06-04-015	王榴慧	6	10 月 20 ~ 22 日
儿童心理行为量表学习班	备案项目	徐 秀	10	10 月 20 ~ 28 日
儿童呼吸系统疾病高级学习班	备案项目	王立波	10	10 月 24 ~ 29 日
全国儿童皮肤病诊治进展学习班	备案项目	周莲宝	10	11 月 2 ~ 6 日
小儿胸部疾病的诊断和治疗	2014-06-02-003	贾 兵	10	11 月 10 ~ 15 日
儿科影像诊断新技术和新进展	2014-09-01-047	乔中伟	10	11 月 12 ~ 16 日
儿童内镜诊治技术新进展	备案项目	黄 瑛	10	12 月 1 ~ 6 日