

摘译

·国外指南与共识·

# 埃博拉和马尔堡病毒病的流行病学、发病机制和临床表现

(原文作者 Mike Bray, MD, MPH)

陈研 翻译 陈刚 审校

## 1 引言

埃博拉病毒和马尔堡病毒属于丝状病毒,均为人类感染的最致命病原体,可导致感染者急性起病并迅速进展为感染性休克。目前,在西非爆发的埃博拉疫情已造成约 70% 的患者死亡,而 2005 年非洲爆发的埃博拉及马尔堡病毒病的致死率则高达 80%~90%。对于埃博拉和马尔堡病毒病尚无特异性治疗措施,但对暴露后的预防及治疗研究已在灵长类动物实验上取得进展。

本文重点阐述埃博拉和马尔堡病毒病的流行病学、发病机制和临床表现,其中包括 2014 年西非地区埃博拉疫情新信息。

## 2 流行病学

**2.1 病毒宿主** 埃博拉丝状病毒最神秘的之处在于它们的自然宿主以及它们如何从自然宿主传播到野生猴类和人类。

在猴子将马尔堡病毒带入欧洲后,非人类灵长目动物最初被怀疑是病毒的宿主。但是,随后的研究表明猴子这类动物与人类一样脆弱,极易受到埃博拉丝状病毒的感染,从而进一步排除了其作为病毒永久宿主的可能性。

然而,有证据显示马尔堡和埃博拉病毒可能潜伏在小型的动物体内,它们是人类和其他灵长类动物的传染源。蝙蝠一直都是被高度怀疑的对象,因为在埃博拉疫情爆发的疫区常出现大量蝙蝠,且目前已知蝙蝠会携带其他致病性 RNA 病毒,如狂犬病病毒。

流行病学数据显示,接触蝙蝠和罹患丝状病毒疾病间存在很大关联。美国疾病预防控制中心(CDC)的科学家和他们的非洲同行经过多次的尝试后,终于在 2009 年从乌干达洞穴中捕捉的果蝠身上分离出了马尔堡病毒。该病毒呈现出相当大的遗传差异,提示其已在蝙蝠种群中存活了很长时间,该病毒的一些基因序列与 2007 年受感染矿工身上的病毒十分相似。

**2.2 传播** 实验表明,丝状病毒可以通过多种途径传播,包括经消化道、呼吸道或通过破损的皮肤侵入而传播。灵长类动物的眼睛和口只要接触到一小滴培养的病毒液体就可能被感染,从而推测,正常人的口或眼睛接触病毒感染患者污染的手就可能被感染。

**2.2.1 人传人** 正常人破损的皮肤或黏膜接触患者含有病毒的体液(如患者的血液、呕吐物、尿液、粪便、精液,也有可能是汗液),可导致病毒在人与人之间的传播。这种传播方式可导致疫情的爆发。非洲特殊葬礼中的洗礼方式使人直接与埃博拉出血热患者的尸体接触是导致埃博拉病毒蔓延的原因之一。流行病学研究发现,只有接触患者或他们的体液或尸体才有可能受到感染。医护人员若没做好防范有可能感染病毒。西非目前已有 370 名医护人员受到病毒感染,其中 50% 死亡,很大部分原因是缺乏防护设备并接触了未诊断的埃博拉病毒感染患者。虽然雾化的丝状病毒对实验室中的动物具有高度的传染性,但是尚未有记载证实埃博拉病毒能够通过空气传播。目前仅个案报道曾有医护人员在临床操作中吸入病毒气溶胶受到感染。在西非爆发埃博拉疫情前,埃博拉和马尔堡病毒疫情通常在几周或数月内便可得到控制。这是因为非洲热带雨林地区人烟稀少,罕有外来者,所以人与人之间传播机会较少。而此次西非爆发是由于感染者的活动范围扩大以及医疗隔离中心数量不足,导致病毒快速而大面积传播。

**2.2.2 与受感染动物接触** 人因接触受埃博拉病毒感染的动物(如狩猎、屠宰、处理生肉)而患病。1996 年,在加蓬的马伊布地区,19 人因食用了一只死去的黑猩猩而在短时间内出现严重症状。此后,又有多人因在狩猎时与受感染大猩猩或黑猩猩接触而患病。加热可灭活埃博拉病毒,为了预防感染,所有食物须经煮熟方可食用。除此之外,还需保持良好的基本卫生习惯(如与动物接触后应洗手、更衣、换鞋)。

**2.2.3 暴露于蝙蝠环境中** 接触蝙蝠的分泌物和排

泄物是感染马尔堡病毒的途径之一。刚果民主共和国和乌干达的两个马尔堡病毒感染病例便是由于在废弃金矿工作时,被蝙蝠传染。一个荷兰病例进一步支持了这个假设,患者为一名荷兰游客,因闯入乌干达一蝙蝠巢穴与蝙蝠发生接触而感染马尔堡病毒致死。其死亡6个月后,又有一名来自科罗拉多州的女游客因闯入同一个洞穴而受感染。患者出现不明原因的发热症状,随之出现肝炎、凝血功能障碍、脑病,恢复期的血清学检测证实其以前感染过马尔堡病毒。

**2.2.4 院内感染** 医疗处置措施在预防埃博拉和马尔堡疫情扩散方面起着重要作用。1976年曾发生过医源性感染致由点到面扩散的悲剧。当时,一名埃博拉病毒感染者在扎伊尔北部城镇雅布库的教会医院中接受治疗,医护人员在为每个发热患者注射疟疾疫苗时,在同一水盆中清洗注射器并重复使用,导致近100名患者感染埃博拉病毒而死亡。随后患者家属、医护人员、甚至入殓师也相继被感染。2005年在安哥拉爆发的马尔堡疫情的原因与1976年的疫情类似,病毒由于医务人员重复使用受污染的血库设备而扩散。1995年在刚果共和国首府基奎特则发生了另外一类医源性扩散的病例。一名埃博拉病毒病患者因腹痛住院而进行剖腹探查手术。所有实施手术的外科医生未戴防护呼吸面罩,吸入了患者血液气溶胶而被感染。埃博拉病毒感染患者一旦住院,病毒即可通过直接接触而在医护人员、其他患者及家属中传播。除了以上所述院内感染病例外,资料显示院内继发性感染的几率仍较低。1967年,在德国马尔堡,25名重症患者在接受治疗数周后,仅6例发生继发性感染,且无三级传播感染病例。在南非,参与治疗两名未知已感染马尔堡病毒患者的35名医护人员中仅1名被感染。1998年,曾接触一位未知已感染埃博拉病毒患者的300名南非医护人员中,仅有1名受感染。

国际医疗救援组织的协助对控制疫情发展起着重要作用。其防控策略是协助疫区医护人员确诊患者,帮助转运患者至医疗中心接受救治,对所有密切接触者进行追踪和医学观察,并严格执行感染防控措施。

**2.2.5 其他途径** 其他可能的传播途径包括:在生物安全等级4级(BSL-4)实验室中发生的意外感染。

将病毒作为生化武器使用。迄今为止,尚无证据表明蚊子和其他节肢动物是埃博拉病毒的携带者。否则,曾在中非爆发的埃博拉和马尔堡病毒疫情规模将更大且更难控制。

### 3 发病机制

埃博拉病毒可通过破损的黏膜、皮肤上的伤口或注射进入人体,并感染体内多种细胞,包括单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、内皮细胞、纤维母细胞、肝细胞、肾上腺皮质细胞以及上皮细胞。由于在病毒爆发期间难以展开临床研究,几乎所有关于马尔堡和埃博拉病毒发病机制的数据都来源于实验室小鼠、豚鼠及灵长类动物。

**3.1 进入细胞,破坏组织** 不论病毒通过哪种途径进入体内,其最先感染的是巨噬细胞和树突状细胞。埃博拉病毒在这两类“防御”细胞内仍大量复制,导致这两类细胞的坏死并向细胞外液释放更多的新病毒颗粒。病毒随后进一步侵袭局部淋巴结,发生新一轮复制,乃至蔓延至肝脏、脾脏、胸腺和其他淋巴组织的树突状细胞和巨噬细胞。

病毒在全身快速播散还得益于病毒本身对体内I型干扰素分泌的抑制。随着疾病的发展,肝细胞、肾上腺皮质细胞、纤维母细胞及其他细胞都会受到感染,从而导致大面积的组织坏死。

**3.2 全身炎症反应** 埃博拉丝状病毒不仅会导致大面积的组织坏死,还会通过促使受感染巨噬细胞和其他细胞释放细胞因子、趋化因子及其他促炎介质从而诱发全身性的炎症反应综合征。受感染的巨噬细胞可产生肿瘤坏死因子(TNF)、白介素(IL)1、IL-6,巨噬细胞趋化蛋白(MCP)-1和一氧化氮(NO)。在被埃博拉病毒感染的猕猴和非洲重症患者的血液样本中也曾发现过此类物质。坏死细胞的分解产物同样也会刺激释放类似介质。因此,发热、乏力、血管舒张、血管渗透性增加、低血压和休克并非是病毒的毒性造成的,而是宿主对病毒感染的反应。

**3.3 凝血功能障碍** 马尔堡和埃博拉病毒还会间接导致凝血功能障碍。被感染的巨噬细胞合成细胞表面组织因子(TF),从而激活外源凝血途径。同时,炎症介质也促使巨噬细胞合成TF。在两者同时影响下,丝状病毒感染早期症状随之出现,并快速发展,直至最终出现严重凝血功能障碍。在被埃博拉病毒感染24小时以内的猴子血液样本中,即可检测出D-二聚体,在埃博拉患者的血浆中也可检测出D-二聚体。在被感染次日,猕猴血浆中蛋白C活性降低,但因活化血小板附着在内皮细胞之上,直至第三或第四天血小板数量才开始减少。随着病情发展,病毒对肝脏造成的损害还会导致血浆中的凝血因子减少。

**3.4 获得性免疫系统受损** 埃博拉和马尔堡病毒使感染者获得性免疫功能受损,树突状细胞功能失效,

淋巴细胞的凋亡使这些病毒具有致命性。这类病毒会直接或间接地使特异性免疫反应失效。病毒主要在树突状细胞中进行复制,从而影响树突状细胞启动获得性免疫。体外研究表明,受感染细胞无法发育成熟且无法为原始淋巴细胞提呈抗原,这是埃博拉病毒感染患者直至死亡体内都无法产生针对病毒抗体的原因。获得性免疫受损也表现为大量淋巴细胞减少。淋巴细胞虽然没有被病毒感染,但是炎症因子和(或)缺乏来自树突状细胞支持信号导致淋巴细胞凋亡,此现象同样发生于感染性休克患者。然而,一项研究表明,在小鼠中,病毒特异性淋巴细胞仍会增殖,但因病毒特异性淋巴细胞增殖出现太晚,所以难以逆转死亡的结局。因此,探寻如何促进埃博拉病毒感染患者特异性淋巴细胞增殖是未来研究方向。

#### 4 临床表现

埃博拉和马尔堡病毒感染的临床表现相似,仅在严重程度和致死率方面有所不同。在埃博拉和马尔堡病毒被发现后的40多年里,已有大量的文献提及并总结回顾两种病毒的临床和实验室特征。尽管埃博拉和马尔堡病毒所致疾病被称为埃博拉和马尔堡出血热,但出血症状其实并不常见,通常只见于发病晚期。在西非爆发的疫情被人们称为埃博拉病毒病而非埃博拉出血热。下文简要列出了它们的临床表现。

**4.1 潜伏期** 患者通常在被感染8~10天(潜伏期为2~21天)后突然出现症状。潜伏期长短取决于患者被感染的方式(如经皮接触的潜伏期为6天,而直接接触则为10天)。尚无证据表明潜伏期患者具有传染性。但是,已有症状的患者血液和体液中都含有大量的病毒,因此对他们应做好必要的防范措施。

**4.2 症状和体征** 患者最初症状与普通感冒无异,但可能发展为多器官衰竭和感染性休克。有关埃博拉和马尔堡病毒病患者的重要临床表现如下:

**4.2.1 非特异性感冒症状** 埃博拉和马尔堡病毒病发病初期通常表现为突然的高烧、寒战和全身不适,也可能出现乏力、厌食、剧烈头痛及躯干和后背肌肉酸痛。高烧可能伴随心动过缓,症状类似伤寒,也常有干咳、咽炎、咽喉异物感等症状。

**4.2.2 皮疹** 在患病第5日至第7日,部分患者的脸、脖子、躯干和手上会出现弥漫性红斑、非瘙痒丘疹,这些皮疹会导致皮肤脱皮。

**4.2.3 胃肠道症状** 胃肠道症状和体征通常在发病几天后出现,如水样腹泻、恶心、呕吐和腹痛。

**4.2.4 出血** 发病初期通常没有出血症状,但随着病情的发展可出现皮肤瘀点、紫斑/瘀斑,静脉穿刺点渗血、黏膜出血等,在疾病终末期还常出现更明显的出血症状。

**4.2.5 其他症状** 埃博拉患者还会出现如呃逆、胸痛、呼吸困难、头痛、意识模糊、抽搐和(或)脑水肿。结膜充血和软腭红肿也是常见体征。怀孕患者可能会流产。

在未死亡病例中,患者常在出现首发症状约6~11天后好转。在恢复过程中,抗原-抗体复合物的形成可引起剧烈的关节痛和其他症状。死亡病例通常在初期就表现为更加严重的临床症状,随后发展为多器官衰竭和感染性休克。患者通常在发病6~16天后死亡。

#### 5 实验室检查结果

埃博拉和马尔堡病毒病患者通常会出现白细胞减少、血小板减少、转氨酶升高、肾功能和凝血功能异常。实验室检查还显示,患者还会出现血浆蛋白数量的锐减(毛细血管渗漏综合症的表现)和淀粉酶浓度的升高。

**5.1 白细胞减少** 白细胞减少通常表现为淋巴细胞减少,伴随中性粒细胞计数增高,未成熟细胞比例上升。例如,1967年爆发的马尔堡疫情中,许多患者的白细胞数量急剧减少,可检出未成熟白细胞,外周血白细胞计数甚至降低到1000/微升。从患者的血液涂片中可检出未成熟中粒细胞和异常淋巴细胞,包括类浆细胞和免疫母细胞。

**5.2 血小板减少** 患者血小板计数通常为50 000~100 000/ $\mu\text{l}$ ,一般在发病后6~8天降到最低值。

**5.3 转氨酶异常** 丝状病毒可造成多灶性肝脏坏死。血液检测结果显示马尔堡病毒病患者天冬氨酸转氨酶(AST)和丙氨酸转氨酶(ALT)升高且前者的升高幅度明显高于后者,在发病后6~8天AST升至最高。死亡病例AST升高水平高于非死亡病例。

**5.4 凝血功能异常** 患者常出现凝血酶原时间(PT)和部分凝血酶时间(PTT)延长,纤维蛋白降解产物增多,从而导致弥散性血管内凝血(DIC)。这些改变在重症和死亡患者中尤为显著。

**5.5 肾功能紊乱** 患者常出现蛋白尿,随着病情的发展可出现肾功能不全。

#### 6 预后因素

某些临床和实验室检查结果可预测患者预后。

有效血容量减少、代谢异常及氧输送障碍通常提示预后不良,上述异常的患者可出现呼吸急促、无尿、谵妄、昏迷和不可逆性休克等症状和体征。此外,若患者血液持续出现高浓度或升高的埃博拉病毒RNA,其极有可能死亡。

病毒感染的幸存者通常在发病第2周出现好转迹象。在这些患者中,随着特异性抗体的出现,病毒血症逐渐消失。

一些新的生物标志物也可预测埃博拉患者病情的转归。例如,促炎细胞因子与病毒血症、出血程度及死亡相关。而可溶性CD40配体则与患者存活可能性相关。然而,这些生物标志物的实用性仍有待考证,因此尚未正式投入临床应用。

## 7 病毒存活期

以下实例证明埃博拉和马尔堡病毒可在体液(如精子和母乳)中存活一段时间。

(1)对1995年刚果民主共和国首府基奎特疫情中约40名幸存者进行随访调查,通过RT-PCR检测病毒RNA序列,病毒在男性精液中存在最长可达3个月,其中1名幸存者在患病82天后病毒恢复传染性。在1967年爆发的马尔堡疫情中,1名患者通过性交将残存在精子中的病毒传给了他人。

(2)通过对导致2000年乌干达古卢地区疫情爆发的苏丹型埃博拉病毒病患者样本进行分析,发现即使在血液中已不能检测出埃博拉病毒,但在母乳中仍能检测到。两名儿童因被喂食带有病毒的母乳而被感染死亡。

## 8 康复期

埃博拉和马尔堡病毒病的康复期较长。患者在康复期表现为虚弱、疲劳、体重无法恢复,通常还会出现病毒攻击汗腺细胞和皮肤细胞而导致的大面积脱皮、脱发。

## 9 总结和建议

(1)埃博拉和马尔堡丝状病毒均为最致命的病原体。中非地区爆发的大面积疫情致死率高达80%~90%。

(2)基于埃博拉和马尔堡病毒的临床表现,如凝血功能障碍、毛细血管渗漏综合症以及休克,它们被归类为“出血热病毒”。

(3)西非此次爆发的是有史以来规模最大的埃博拉疫情,病毒种类为扎伊尔型。此前的埃博拉疫情发生地几乎都位于中非,而此次疫情于2013年末始于西非的几内亚,并于2014年3月被世界卫生组织确认。随后疫情蔓延至利比里亚、塞拉利昂、尼日利亚、塞内加尔。

(4)人与人之间的传播条件是与含有病毒的血液和体液直接接触。

(5)埃博拉和马尔堡丝状病毒的宿主仍未明了。越来越多的证据表明各类蝙蝠可能是向人类和野生灵长类动物传播病毒的来源。

(6)除造成大面积组织损伤外,埃博拉和马尔堡丝状病毒还通过感染巨噬细胞,促其释放细胞因子、趋化因子及其他促炎介质而诱发全身炎症反应综合症。

(7)潜伏期通常为8~10天,但也可能扩大至2~21天。

(8)埃博拉和马尔堡病毒病患者起病突然,且在初期呈现非特异性症状如发烧、全身不适、肌肉酸痛。随着病情的发展,患者可出现更严重的虚脱、昏迷、低血压症状。凝血功能障碍通常表现为结膜出血、易淤青及静脉穿刺处出血不止。

(9)埃博拉病毒可在体液(如精液和母乳)内存活一段时间。目前有1例通过性交将残存在精液中的病毒传染给他人的报道。