

(第二版)

肾综合征出血热和 汉坦病毒肺综合征 手册

主 编 / 李镐汪 查尔斯·凯里瑟 康 妮·史莫江

SHENZONGHEZHENG
CHUXUERRE HE
HANTANBINGDU
FEIZONGHEZHENG
SHOUCE



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

号 K69

肾综合征出血热和 汉坦病毒肺综合征手册

SHENZONGHEZHENGCHUXUERE HE
HANTANBINGDUFEIZONGHEZHENG SHOUCHE

(第2版)

主编 李镐汪
查尔斯·凯里瑟
康妮·史莫江
编译 宋 干 杭长寿
主审 洪 涛 李德新 梁米芳



人民军医出版社

People's Military Medical Press

北 京

图书在版编目(CIP)数据

肾综合征出血热和汉坦病毒综合征手册/宋干,杭长寿主
译.—2版—北京:人民军医出版社,2004.4

ISBN 7-80157-924-0

I. 肾... II. ①宋...②杭... III. ①肾综合征出血
热—手册②肾综合征—病毒—手册 IV. R692-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 042715 号

策划编辑:王 敏
版式设计:赫英华

加工编辑:郭永茂 责任审读:李 晨
封面设计:龙 岩 责任监印:陈琪福
出 版 人:齐学进

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店
通信地址:北京市复兴路 22 号甲 3 号 邮编:100842
电话:(010)66882586(发行部)、51927290(总编室)
传真:(010)68222916(发行部)、66882583(办公室)
网址:www. pmmp. com. cn

印刷:北京天宇星印刷厂 装订:腾达装订厂

开本:850mm×1168mm 1/32

印张:9 彩页:10 面 字数:207 千字

版次:2004 年 4 月第 2 版 印次:2004 年 4 月第 1 次印刷

印数:0001~3000

定价:25.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

电话:(010)66882585、51927252

内容提要

本手册由世界卫生组织病毒参考与研究合作中心（汉坦病毒）、峨山生命科学研究所编著，中国疾病预防控制中心病毒病所编译，全面介绍了肾综合征出血热和汉坦肺综合征病毒的分类、流行病学、病毒检测和血清学鉴定等多种方法，有关病毒检测的电子显微镜技术以及动物模型的建立等方面的理论知识和实用技术。内容先进，图文并茂，全面反映了目前世界各国对汉坦病毒感染防治研究的最新成果和诊治水平，可供基层及疾病控制单位医务人员以及医学院校师生参考阅读。

责任编辑 王 敏 于 哲 郭永茂

序

《肾综合征出血热手册》第1版是由李镐汪与 **Joel M. Dalrymple** 主编，旨在向有关实验室提供一个实验方法和技术的信息源。由于 **Joel** 的早逝，随后再版，根据需要补充和改写。

1993年美国“四角地区”汉坦病毒肺综合征的发现加速了对许多汉坦病毒与其啮齿动物宿主的联系及其地理分布的研究，推动了高度敏感的分子遗传学技术的发展，激发了汉坦病毒比较病理学的研究，也促进了诊断方法的改进和发展。因此，第2版与第1版有很大不同，它必然包含许多第1版所未能载入的信息。它提供了最新认识的南美的汉坦病毒及汉坦病毒病，并加快转向对汉坦病毒的全面研究。我们期望这一发现和发明的趋势能够继续下去。

主编感谢参加本书编写的各位专家（在本版不同部分列出），他们贡献的大量宝贵时间和技术专长，使许多人受益。这种合作精神可视为对 **Joel M. Dalrymple** 的怀念和持久的奉献。

李镐汪 M. D., Ph. D.

康妮·史莫江 Ph. D.

查尔斯·凯里瑟 Ph. D.

献 词

怀念 Joel McKeith Dalrymple

《肾综合征出血热手册》第1版由李镐汪与 Joel M. Dalrymple 主编。不幸的是，Joel 在此前去世，未能参加这第2版的编著。

Joel 于 1939 年出生在犹他州盐湖市，在犹他州大学攻读博士学位。1968 年参加美国陆军，在那里进行了他全部的专业工作。他最早在 Walter Reed 的陆军研究所 (WRAIR) 医疗服务队任上尉队长，随后，他作为文职人员先后在 WRAIR 及马里兰州 Ft. Detrick 的美国陆军传染病研究所工作。Joel 对病毒的生物学、分子生物学特征及其相互作用、疫苗研制以及对汉坦病毒的研究都曾作出很多贡献。由于他在 1992 年去世，在这些领域一度出现空白，而他的离去，对与他有过个人接触的人甚至留下更大的遗憾。

带着深深的思念及回忆，我们郑重地将此书献给我们的朋友——杰出的科学家 Joel M. Dalrymple，作为对他由衷的怀念。

康妮·史莫江 Ph.D
查尔斯·凯里瑟 Ph.D
李镐汪 M.D, Ph.D

中文版译序

李镐汪教授等编著的这一新版“手册”，以其全新的形式和内涵、突出的权威性和实用性吸引了我国众多学者的关注。尽管我们不久前出版了由我国学者编著，适合我国基层防疫和医务人员应用的《流行性出血热防治手册》第2版（人民卫生出版社，1998），但为了使我国 HFRS 的防治研究更好地与国际接轨，取长补短，虚心学习国外同行在他们长期防治 HFRS 实践和研究中积累的宝贵经验，我们决定将其翻译出来，并编印成中文版。

本版手册具有以下特点：①内容较全面：包括了世界上不同型别的致病 HV（HTN，DOB，SEO，PUU）感染所引起的各种临床类型的 HFRS 及新发现的 HV-SNV 引起的 HPS。②由不同国家在不同临床型 HV 感染防治研究领域有丰富经验的专家参加编写，体现了世界各国在 HV 感染防治研究有关方面的经验及特长。③内容较新：包括了新建立提供使用的病原学和分子生物学技术，如免疫组织化学染色法、原位杂交技术、遗传学方法、电子显微镜技术、PCR-ELISA 等。

本书与《流行性出血热防治手册》第2版一样，内容新、技术方法较全面、具体，不仅适合基层医疗及疾病控制单位在肾综合征出血热防治中的参考使用，也可作为基层医务及疾病控制人员的培训教材，并可供有关业务行政领导开展对本病防治及医学院校教学的参考。

中文版书后增加了“螨类媒介研究技术和方法”。在我国，HFRS 除了动物源性传播为其主要传播方式外，其病原 HV 存在螨类媒介传播已经由我国学者初步证实。但遗憾的是，这一在 HFRS 防治上有着重要意义的研究迄今未被国际同行所



认同。我们衷心希望我国学者在这一方面长期实践所积累起来的技术经验将有助于 HV 螨媒问题的早日完满解决。

十分感谢本书英文版主编李镐汪教授同意我们将本书译出，出版其中文版。编译者组织了本书的翻译及部分章节的翻译，并对译稿进行了初步审改。全书的审校主要由洪涛院士承担，李德新教授与梁米芳教授参加了部分章节的审校。本书出版得到人民军医出版社领导的大力支持及出版社有关编审人员的具体帮助，谨在此表示衷心感谢。时间较紧，疏漏不当之处，恳请有关专家和读者批评指正。

宋干

中国疾病预防控制中心

病毒病预防控制所

2004 年 3 月

前 言

我很高兴得知《肾综合征出血热与汉坦病毒肺综合征手册》第2版即将出版。名为《肾综合征出血热手册》的第1版于1989年出版，是1993年在美洲大陆发现汉坦病毒肺综合征(HPS)之前。

第1版记录了1976年李镐汪首次在韩国分离鉴定汉坦病毒后，在流行病学、病毒学、临床诊断与处理，以及实验诊断方面所取得的成就。由于其后这种病毒在世界许多地区被发现，该手册向世界各国分送，供公共卫生官员和研究人员使用，大大加快了许多国家对汉坦病毒的研究，并对本病的控制作出了重要贡献。

20世纪90年代在汉坦病毒研究方面取得多项成就，包括应用分子生物学技术的诊断方法；新汉坦病毒，包括引起新临床型汉坦病毒感染——HPS的辛诺柏病毒的发现；汉坦病毒灭活疫苗的改进及基因工程疫苗的研究。这一手册第2版反映了这一领域进展的快速步伐，并包括了在汉坦病毒研究第2个10年间各个方面深入研究的成果。

我特别欢迎这个第2版是因为预防和控制新发现疾病是WHO重点任务之一。今天，全世界每年有约150 000例HFRS住院病人，100例HPS住院病人。尽管HPS病例数尚少，但这一新型汉坦病毒感染却引起了国际上的巨大关注。

1997年WHO预防和控制汉坦病毒感染工作组会议在韩国汉城峨山生命科学研究所召开。会议参加者的结论是：有关汉坦病毒研究的技术和知识的传播迫切需要加强。无疑，这个



肾综合征出血热和汉坦病毒肺综合征手册

手册第2版的面世对加强这种技术和知识的传播是重要的一步。

我愿向筹备这一版的主编及对这一优秀出版物作出贡献的所有人们表示祝贺。

韩湘泰

WHO 西太平洋地区办事处主任

**Manual of Hemorrhagic
fever with Renal Syndrome
and
Hantavirus Pulmonary Syndrome**

**Editors: Ho Wang Lee M. D. , Ph. D.
Charles Calisher Ph. D.
Connie Schmaljohn Ph. D.**

**WHO Collaborating Center for Virus Reference
and Research (Hantaviruses)
Asan Institute for Life Sciences, Seoul**

目 录

第一章 绪论	(1)
一、新汉坦病毒与其原始宿主的关系	(2)
二、一种新的临床综合征和可能存在的人-人间传播	(3)
三、抗病毒治疗	(5)
四、人和鼠中感染的检查和测定	(5)
第二章 WHO 病毒参考和研究合作中心 (汉坦病毒)	(7)
第三章 汉坦病毒的分类	(11)
第四章 HFRS 与 HPS 的临床表现和治疗	(17)
一、HFRS (汉滩病毒和汉城病毒) 的临床表现和治疗	(17)
二、HFRS (普马拉病毒) 的临床表现和治疗	(26)
三、HPS 的临床表现和治疗	(31)
第五章 流行病学和动物流行病学	(37)
一、亚洲的 HFRS	(37)
二、欧亚大陆的 HFRS: 俄罗斯与前苏联各共和国	(46)
三、欧洲的 HFRS	(58)
四、巴尔干的 HFRS	(60)
五、美洲的 HPS	(62)
第六章 病毒分离	(74)
一、分离材料的准备	(74)
二、标本的处理和保存	(76)
第七章 病毒检测和血清学鉴定	(79)



一、间接免疫荧光抗体试验 (IFAT)	(79)
二、酶联免疫吸附试验 (ELISA)	(82)
三、空斑测定和空斑减少中和试验 (PRNT)	(86)
四、检测抗原和抗体的免疫染色试验	(94)
五、免疫过氧化物酶中和试验	(97)
六、血球凝集 (HA) 和血球凝集抑制试验 (HI)	(99)
七、免疫黏附血凝试验 (IAHT)	(102)
八、高密度颗粒凝集试验 (HDPa)	(105)
九、免疫吸附试验	(107)
十、重组蛋白印迹法与滤纸条印迹法检测汉坦病毒	(112)
第八章 用遗传学方法进行病毒的检测和鉴定	(122)
一、逆转录-聚合酶链反应 (RT-PCR)	(122)
二、PCR-ELISA	(128)
第九章 病理学、免疫组织化学和原位杂交	(133)
一、汉坦病毒肺综合征的病理学和免疫组织化学	(133)
二、非同位素性原位杂交	(140)
第十章 汉坦病毒电子显微镜技术 (EM)	(153)
一、引言	(153)
二、电镜操作技术	(154)
三、汉坦病毒形态的主要特征	(156)
第十一章 动物模型	(161)
一、肾综合征出血热 (HFRS) 的啮齿类动物模型	(161)
二、岸鼠 (<i>Clethrionomys glareolus</i>)-PUUV 的 实验动物模型	(165)
三、猴类在汉坦病毒研究中的应用	(170)

第十二章 实验室和现场的安全性·····	(175)
一、暴露的危险性·····	(175)
二、汉坦病毒的稳定性·····	(176)
三、对实验室处理汉坦病毒的建议·····	(179)
四、建议采用的设备和措施·····	(180)
五、现场的安全性·····	(181)
第十三章 实验用啮齿动物种群·····	(183)
一、引言·····	(183)
二、实验室啮齿动物种群中的病毒传播·····	(184)
三、诊断·····	(184)
四、实验室感染的预防和控制·····	(185)
第十四章 标准试剂·····	(187)
一、标准病毒和抗原·····	(187)
二、标准抗体·····	(189)
第十五章 表目录·····	(191)
第十六章 图目录·····	(193)
第十七章 参考文献·····	(195)
附录 A 作者名录与通信地址·····	(244)
附录 B 螨类媒介作用研究技术和方法·····	(248)
一、革螨·····	(248)
二、恙螨·····	(257)

第一章 绪 论

肾综合征出血热 (HFRS) 最早的历史记载, 在中国可追溯到 1 000 年前, 现代对它最早的描述已有 60 年, 国际上对汉坦病毒 (HV) 原型病毒株的描述仅 20 余年, 而本手册初版至今才 8 年。我们正面临科学技术大发展、人类知识高速增长的时代, 这给了解发生在全球温带地区的人兽共患病毒病的信息提供了条件。迄今在亚洲和欧洲 HFRS 仍不断有暴发或流行, 每年总发病数可达 5 万~10 万。在本病疫区采取疫苗接种和防鼠灭鼠措施控制发病是非常重要的。近年在美洲国家发现的汉坦病毒肺综合征 (HPS), 成为对各类汉坦病毒感染的流行病学和分子生物学研究的一个重要的推动力。1989 年后由于 PCR 这一新技术的推广应用, 促进了 HV 研究的飞速发展和人们对这两类 HV 感染认识的明显提高。同时, 由于某些汉坦病毒的高致病性, 常见引起高病死率的急性疾病, 在医学和生物科学发达国家引起关注和震惊、促使人们将它们与许多热带病毒病进行比较, 借以阐明涉及人兽共患病毒自然史的复杂的变异因素。这是一项十分复杂而又艰巨的任务, 但是除了通过此种比较研究, 更好的解决方案是没有的。上述任务的解决对医学的影响之大是可想而知的。它涉及如何面对汉坦病毒的挑战, 新版手册对有效应对这方面的挑战将是非常有用的。

本手册第 1 版出版后, 对汉坦病毒至少有 4 个方面的问题



是新被认识或明显提高了认识的，也是在本手册中被确认或论及的。我愿在此对 4 个方面问题逐一提出一些讨论和展望。

一、新汉坦病毒与其原始宿主的关系

过去 5 年中，在美洲和欧亚大陆从啮齿动物分离的汉坦病毒数明显增多。1993 年 HPS 在美国西南部暴发，伴随着应用 PCR 筛选保守基因片段所需要引物的快速研发，后者在分离病毒这一过程中提供了必要的工具。事实上，Calisher 与 Schmaljohn 在本书病毒分类一章已列出 23 种 HV，其中 11 种已知可引起人类急性疾病。两位作者在新发现的汉坦病毒属 (HV) 一节对病毒种的讨论中提出，许多病毒株还很难培养，或尚不能培养，或增殖病毒不够安全，对它们还需进一步作全面了解。他们明确地指出，一些毒株还仅被作为临时分类。确定一个病毒种需根据定量测定决定其感染免疫的特异性及病毒中和性毒粒表位的表型差异。此种测定对许多新被认知的汉坦病毒来说，现时还不可能，或不现实。作者引证新近发表的一篇有关对一个仅有遗传学资料的毒种应当做些什么的建议应建议指出，美国虫媒病毒委员会 SIRACA 分委会已拟出建议，包括“进化树的一致性”，但它未发表。看来后者应当尽早形成公开的文件提供使用，同时赶快举行扩大的国际性会议进行正式讨论。而对此类毒株的“临时性”，应明显标注于各种病毒分类图表中，直至对有关测过序基因的表型表达有更多的了解。

Calisher 与 Schmaljohn 提示，现在已有较充分证据表明，汉坦病毒与各相关啮齿动物宿主共演化。但他们提醒，啮齿动物本身的遗传性及其种系形成也可能出现大的波动，因此，对早期资料提示的一种动物可能不只是一种遗传性不同的汉坦病



毒的原始宿主，应当考虑上述情况。因为哺乳动物学家，由于其本身原因，现在也同病毒学家一样有兴趣收集并在很低温度下保存动物组织和血液标本，似可肯定在下个 5 年将会看到有更多汉坦病毒增加到临时病毒表内，其中至少有少数对人有致病性。我们还应认识到，从一种鼯鼠分离的索塔帕拉雅病毒 (Thottapalayam virus) 可以作为探求此组病毒进化树的另一起始点。

二、一种新的临床综合征和 可能存在的人-人间传播

HPS 是一种急性、暴发性的、常常引起死亡，伴有明显的肺部渗出的疾病，1993 年 5 月第一份临床标本采后几天内即被确定它是由一种汉坦病毒感染引起的，并在几天后查出鹿鼠 (*Peromyscus maniculatus*) 是该病毒的主要携带者。Koster 及 Levy 简明地总结了现时对 HPS 临床的认识 (它是已发表的汉坦病毒病临床方面最好的有所比较的一个章节)，但也留给我们许多未能回答的问题。尽管 Sharif Zaki 作了细致的和非常好的免疫组织化学研究，很少留下未明确的问题，但是这种汉坦病毒现命名为辛诺柏病毒 (Sin Nombre virus)，是根据它的发现像是一种曲折的历程，故以 Sin Nombre (无名) 这一临时名字称呼。它主要在患者肺毛细血管内皮细胞繁殖，Albuquerque 组的研究者以有力的证据表明，病人死亡是因心脏在无典型病理损伤情况下出现心力衰竭引起的。一种物质如此损害了致死性感染者的心脏功能指标 (cardiac index)，那是因为病人血液乳酸盐升高达到了危及生命的水平。至少有两例 HPS 病人戏剧性地被救活了，那是由于应用皮质外机械性输氧迅速减少血中的乳酸盐才在数分钟内恢复了正常心脏功