

感染性疾病诊治协同创新中心院士团队巨献
全球埃博拉病毒病最新研究成果

埃博拉病毒病

主 编 李兰娟
副主编 徐建国 高 福

EBOLA VIRUS DISEASE



ZHEJIANG UNIVERSITY PRESS
浙江大学出版社

浙江省重大科技专项重点社会发展项目“埃博拉出血热应急防控和诊治技术研究”(项目批准号 2014C03001)资助

国家自然科学基金重大项目“埃博拉应急研究”(项目批准号 81590760)资助

埃博拉病毒病

主 编 李兰娟

副主编 徐建国 高 福



ZHEJIANG UNIVERSITY PRESS
浙江大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

埃博拉病毒病 / 李兰娟主编. —杭州: 浙江大学出版社, 2015. 6

ISBN 978-7-308-14593-0

I. ①埃… II. ①李… III. ①流行性出血热—防治
IV. ①R512. 8

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 073384 号

埃博拉病毒病

主 编 李兰娟

副主编 徐建国 高 福

责任编辑 沈 敏 陈韶华

责任校对 蒋婉洁

封面设计 刘依群

出版发行 浙江大学出版社

(杭州市天目山路 148 号 邮政编码 310007)

(网址: <http://www.zjupress.com>)

排 版 杭州金旭广告有限公司

印 刷 浙江印刷集团有限公司

开 本 710mm×960mm 1/16

印 张 18.75

字 数 279 千

版 次 2015 年 6 月第 1 版 2015 年 6 月第 1 次印刷

书 号 ISBN 978-7-308-14593-0

定 价 38.00 元

版权所有 翻印必究 印装差错 负责调换

浙江大学出版社发行部联系方式 (0571)88925591; <http://zjdxcs.tmall.com>

序

随着经济全球化的不断深入发展,世界各国间的距离越来越短,人与人的距离越来越近,各国和各地区相互依存日益加深。经济全球化也预示着新发传染病的全球化。新世纪人类社会面临最广泛、最复杂、最艰巨的突发事件就是波及多国的突发新发传染病事件。这时,新发传染病不再仅仅是一个健康问题,而已成为一个有关社会稳定和人心安定的问题,对社会各个层面造成的影响难以估量。任何一个国家都不是绝对安全的,任何人都不能再对这一威胁熟视无睹。

自2013年12月以来,西非再次暴发了历史上最大规模的埃博拉病毒病疫情。此次疫情中,埃博拉病毒首次因人口流动跨境扩散至西非四个国家的多个地区,城市间传播成为主要特征,包括几内亚首都科纳克里、利比里亚首都蒙罗维亚等大城市。因涉及大量社区人口的跨边境流动,此次疫情成为迄今规模最大、病死人数最多的埃博拉病毒病疫情。应对2013年以来的这次疫情实践与既往明显不同,特别值得总结与反思。疫情扩散驱动人们对疾病的传染源、发病机制、药物以及试验伦理等方面的深入探索。埃博拉病毒病的防控实践为应对全球突发公共卫生事件提供了新的理论、应急体制、法制、预案和工作模式。

本书及时总结2013年以来埃博拉病毒病疫情的最新研究成果、防控经验和教训,深度挖掘存在的突出问题和原因,全面、系统地介绍了埃博拉病毒病的相关知识,对临床医务人员及疾病控制专业人员的实际工作具有很好的指导和借鉴意义,对我国传染病的预防、治疗和控制也将

会起到积极的推动作用。同时,对这次埃博拉病毒病疫情防控经验的反思,将会为保障人类健康和生命安全,从而促进社会和谐与经济持续发展提供可资借鉴的思路和工作模式。

Handwritten signature in black ink, appearing to read 'Han Qun' (韩昆).

2015年4月10日

前 言

埃博拉病毒病(Ebola virus disease)于1976年最早发现于苏丹南部和扎伊尔[现刚果(金)]的西北部地区,因后者疫情发生地靠近“埃博拉河”,且一部分患者出现出血症状,故又称埃博拉出血热(Ebola hemorrhagic fever)。在2014年之前,埃博拉病毒病还只是一种属于非洲偏远乡村的疾病,尽管尚无特效方法医治,但离我们非常遥远,病例数也多局限在个位数。然而到了2014年,埃博拉病毒病从乡村的热带雨林蔓延到了西非最大的城市中心,发病例数每周翻一番,这场疫情成为全世界迄今为止“和平年代的最大挑战”。为应对这一挑战,这一年医学和卫生领域专家从许多方面改写了以往关于埃博拉病毒病乃至绝大多数传染病的防控规则。

过去我们对出现症状者及其接触者采取追踪隔离的办法极其有效,因而成功遏制了此前每一场已知的埃博拉病毒病的暴发;但是在2014年的疫情中,在利比里亚、塞内加尔和几内亚,每个国家每天都有数以千计的感染者要救治,有数以万计的接触者需要追踪……我们以往遏制埃博拉病毒病的有效手段在目前的疾病规模下已经完全失效。

过去我们认为对于埃博拉病毒已经有一定了解,但是在2014年的疫情中,我们突然发现对于埃博拉病毒病的基础研究相当不足。例如,已有证据显示埃博拉病毒的自然宿主是非洲果蝠,但病毒跨物种传播到人或其他哺乳动物的过程不明确;至今医学界都还没有确定埃博拉病毒的中间宿主;这么多次埃博拉病毒病疫情暴发,尚没有一次能够定位病毒的来源;埃博拉病毒病患者的免疫学机制尚不明确,所识别的细胞表面受体也未最终确定;上述基础研究的缺失给药物以及疫苗研发带来极大的阻碍。当我们

满怀热情地决定投入到这些研究中去时,突然发现我们甚至还缺乏进行基础研究的最基本场所——四级生物安全防护(BSL-4)实验室。而这种实验室的建设并不是一个月或两个月的事情。

过去我们习惯了对于药物的临床试验要遵守伦理,严格监管,习惯了一个新药从研发到临床试验到上市花费十余年的时间,但在2014年的疫情中,我们突然发现如果还是墨守成规,我们将面临更大的伦理问题,那就是对人类生命的漠视。同时,谁来为这些药物的研发买单?仅仅作为国家的战略技术储备,这种动力似乎并不足以革命性地推动抗埃博拉病毒药物的研发。

现在我们能做的就是将这种疾病的研究尽可能多地展示给国内的同行,为我国应对国际突发公共卫生事件提供借鉴。为此,在徐建国院士、高福院士的共同组织下,我们联合了感染性疾病诊治协同创新中心的多名新发传染病研究领域顶尖的专家共同编写了本书(各部分执笔者具体见各章节末)。全书共分六章,内容涉及埃博拉病毒病的病原学、流行病学、发病机制、临床诊治、疫苗研发以及预防等。在印刷出版同时,我们为各章和更新频繁的数据、图片专门设置了二维码便于读者上网查阅最新内容。关于埃博拉病毒病的研究仍在进行当中,其疾病本质和临床救治策略尚处在不断探索的过程中,书中相关内容也需要不断充实和完善,恳请广大读者提出建议和评判,以便我们在今后的修订中不断完善。

李石娟

2015年3月15日

目 录

第 1 章 概 述	1
1 导 言	2
2 埃博拉病毒的发现及其思考	3
3 埃博拉病毒的传播途径以及对病毒防护措施的思考	5
4 埃博拉病毒病的发病机制及新认识	7
5 埃博拉病毒病治疗研究的现状以及涉及的伦理、利益问题	9
第 2 章 病原学	15
1 导 言	16
2 埃博拉病毒的发现	17
3 埃博拉病毒的分类、命名及生物学特征	19
4 埃博拉病毒分子生物学	22
第 3 章 流行病学	33
1 导 言	35
2 埃博拉病毒的动物宿主	36
3 埃博拉病毒的传播	52
4 埃博拉病毒病国际流行态势	56
5 与埃博拉病毒病疫情暴发相关的生态、经济、行为因素	76

第 4 章 发病机制	87
1 导 言	89
2 埃博拉病毒感染细胞的分子生物学机制	90
3 埃博拉病毒病的免疫学及病理学机制	94
4 用于埃博拉病毒病发病机制研究的动物模型	100
第 5 章 临床诊断与治疗	107
1 导 言	109
2 埃博拉病毒病的临床表现与分期	110
3 发生重症埃博拉病毒病以及患者死亡的相关因素	116
4 埃博拉病毒病的实验室检查	119
5 埃博拉病毒病的诊断	131
6 埃博拉病毒病的鉴别诊断	138
7 埃博拉病毒病的治疗	142
第 6 章 预 防	157
1 导 言	159
2 个体防护	160
3 埃博拉病毒疫苗	166
4 国际卫生检疫	173
5 医院内感染的预防控制	180
6 生物安全	189
附 录	195
附录 1 埃博拉出血热:旅行建议	196
附录 2 埃博拉出血热相关病例诊断和处置路径	198
附录 3 埃博拉出血热防控方案(第 2 版)	201
附录 4 埃博拉出血热诊疗方案(2014 年第 1 版)	210

附录 5	口岸埃博拉出血热留观病例与疑似病例转运 工作方案	217
附录 6	埃博拉出血热病例标本送检、接收、检测和结果 报告反馈工作有关要求	220
附录 7	埃博拉出血热医院感染预防与控制技术指南 (第 1 版)	226
附录 8	埃博拉出血热个人防护指南	230
附录 9	埃博拉出血热流行病学调查方案(第 2 版)	248
附录 10	埃博拉出血热实验室检测方案(第 3 版)	256
附录 11	埃博拉病毒病患者空中医疗转运指南(中文版)	283

第 1 章 概 述

内 容 提 要

2013 年开始的这次埃博拉病毒病疫情,至今全球发病人数和病死人数已超过 1976 年发现该病以来历史总和,全球进入埃博拉病毒病的高度戒备状态。各国纷纷加大投入,在病毒的溯源、传播途径、发病机制以及治疗等方面不断加强研究,取得了很多新的突破。但是,该疾病仍然存在很多未解之谜,比如病毒的传染源究竟为何?人类如何进行合理的防护?人类感染该病毒后如何发病?治疗研究中涉及的伦理问题该如何解决等等。这些均需要全球科学家进行探索。



1 导 言

埃博拉病毒病 (Ebola virus disease) 又称埃博拉出血热 (Ebola hemorrhagic fever), 是一种急性出血性传染病, 主要通过接触传播, 临床表现为突起发热、肌肉酸痛、腹泻、出血和多脏器损害, 伴随外周血白细胞、血小板计数减少等特征。埃博拉病毒是人类历史上最致命的病毒之一, 人感染后病死率达 50%~90%。因此, 埃博拉病毒被世界卫生组织列为四级生物安全防护病毒, 同时也被视为生物恐怖主义的工具之一。

埃博拉病毒病于 1976 年第一次在西非地区暴发以来, 截至 2015 年 3 月 15 日, 已间断暴发 25 次。然而, 在近四十年的科学研究中, 科研人员并没能找到预防埃博拉病毒感染的方法, 没有预测其流行的扩散模型, 也没有标准的感染后治疗程序, 更没有疫苗。在 2014 年的这次疫情中, 患者病死率节节攀高。据世界卫生组织通报, 截至 2015 年 3 月 15 日, 非洲各国共报告了 24 701 例患者, 其中病死 10 194 例 (包括 100 多名医护人员), 病死人数超过过去 37 年因该病死亡的人数总和。目前, 全球已进入埃博拉病毒病高度戒备状态, 各国纷纷加强国境检疫措施, 进行病原检测的技术储备, 并制订防控、转运、医院感染控制等方案, 以应对本国可能的输入性病例 (包括将意外感染的援外人员接回国治疗)。此次疫情期间, 关于埃博拉病毒病的发病机制、治疗方法以及疫苗的研究也在不断深入, 取得了很多新的突破。然而, 这个令全球恐慌的疾病仍然存在很多未解之谜, 需要进一步探索。

2 埃博拉病毒的发现及其思考

1976年发现埃博拉病毒后,科学家认定这是一种人畜共患传染病,在自然界中存在不发病的储存宿主。然而,研究人员多次在流行区的各种动物中检测均未能发现该病毒,直至2005年才第一次在锤头果蝠(*Hypsignathus monstrosus*)、无尾肩章果蝠(*Epomops franqueti*)、小领果蝠(*Myonycteris torquata*)中同时发现了埃博拉病毒的RNA及抗体^[1]。尽管未能在果蝠中分离到活的病毒,但研究人员此后在非洲多个其他品种的蝙蝠中检测到了埃博拉病毒的抗体^[2],如黄毛果蝠(*Eidolon helvum*)、非洲小狐蝠(*Micropteropus pusillus*)、抱尾果蝠(*Rousettus amplexicaudatus*)、棕果蝠(*Rousettus leschenaulti*)等。在亚洲蝙蝠中也发现了埃博拉病毒的抗体^[3]。这些发现为果蝠是埃博拉病毒的自然宿主提供了更多的证据。尽管埃博拉病毒也能感染非人类灵长类动物(如大猩猩和黑猩猩),但普遍认为,非人类灵长类动物与人一样都是埃博拉病毒的偶然宿主,而非自然宿主^[4]。

科学界虽然已经锁定果蝠为埃博拉病毒的传染源,但是对于这种病毒为何在果蝠中存在而不致其发病,以及如何实现跨种传播的机制仍不清楚。而研究果蝠是如何抵御病毒侵袭的机制将会带来人类对埃博拉病毒病治疗研究的巨大突破。另外一个不容忽视的问题是,目前埃博拉病毒共有五种亚型,但在果蝠中仅发现扎伊尔型和莱斯顿型,而未发现苏丹型、本迪布焦型及塔伊森林型。后三种亚型的埃博拉病毒来自哪里?如果循着果蝠传染给人的思路来解释,在非洲赤道地区,人类与果蝠的接触非常密切,很多地区甚至捕猎果蝠作为食物,人类感染埃博拉病毒的机会应该很多,但总体来说非洲人群中埃博拉病毒病发病例数较少。因此只能假定果蝠中的埃博拉病毒平时并不感染人,只在合适的时机,比如果蝠怀孕、改变了食物来源等,病毒被激活后才感染人。这种假设可以解释为何埃博拉病

毒病不多见以及疫情暴发呈现周期性的特点。但是对于病毒激活的机制、传播的途径仍需进一步研究。同时研究者需要考虑可能还存在其他储存宿主,比如2009年科学家在菲律宾的猪中曾经发现过莱斯顿埃博拉病毒^[5]。

发现果蝠是埃博拉病毒的传染源在埃博拉病毒病研究史上有着里程碑式的意义。基于此,科学家可以进行多方面的探索:①建立全球监测系统监测动物的发病,以此来预测人群中的发病,勾画出病毒分布的生物地理边界以及宿主的范围,同时这也有利于在动物中发现新病毒^[6];②开发更多灵敏的、无创的方法来监测果蝠,比如监测果蝠的粪便、尿液或者唾沫,这样无需宰杀果蝠即可判断其是否潜在感染埃博拉病毒,而且可以从流行病学角度观察果蝠如何排出病毒以及是否周期性排出病毒,这些信息可能比知道果蝠是否存在埃博拉病毒感染更加重要;③在基因水平了解宿主对病毒的免疫反应以及宿主与病毒的相互作用,从而解释果蝠不发病的原因,同时发现其他潜在宿主;④进一步了解果蝠是如何排出埃博拉病毒,病毒又是以何种方式和途径跨种传播的,从而指导人类采取合适的方式避免暴露在病毒之下^[7]。

3 埃博拉病毒的传播途径以及对病毒 防护措施的思考

埃博拉病毒具有高传染性和高致死率的特点,人类须以四级生物安全防护标准进行防护。医护人员与患者接触、实验室人员进行实验操作时必须严格执行个人防护措施,且实验必须在四级生物安全防护实验室内完成。四级生物安全防护实验室在全球范围内十分稀少,这也限制了埃博拉病毒病基础研究的深入开展。但可靠的消毒隔离措施、良好的个人防护和政府充分重视可以有效控制该病流行,因此有专家认为,埃博拉病毒病即使传入发达国家,其流行的可能性也非常小,因为发达国家有完备的隔离病房以及个人防护装备。

埃博拉病毒主要通过感染患者的血液、呕吐物、排泄物和其他分泌物传播,从受污染的针管及其他材料直接或间接感染,这通常与家庭成员或健康护理时密切接触有关;有极少数患者在并无明显接触史的情况下也感染埃博拉病毒,这使得人们怀疑存在空气传播的可能,但尚无确切依据。科学家曾将4只猴子放在装有6头感染了埃博拉病毒的猪的围栏中,中间以8英寸(约20厘米)的缓冲区隔离,结果其中2只猴子感染了埃博拉病毒,证实埃博拉病毒在该动物实验中存在空气传播^[8]。但是,这个结果并不能直接应用于人,因为埃博拉病毒感染猪后主要侵犯肺部,猪表现为较多的咳嗽、咳痰,从而导致空气传播。而人感染埃博拉病毒的靶器官是肝脏,病毒主要存在体液和排泄物中,导致接触传播。而且上述实验仅仅8英寸(约20厘米)的缓冲区也不能证明埃博拉病毒可以通过气溶胶形式进行长距离的传播。

虽然目前对埃博拉病毒的传播途径已比较明确(直接接触传播),但包括负责遣送患者回国的西方政府机构在内的大多数卫生机构,均采用应对空气传播性疾病的防护措施^[9]。对埃博拉病毒的过度防范可使卫生救援

人员安心,但全呼吸道防护设备昂贵、舒适性差,且大多数已经发生疫情的国家经济上难以负担。在塞拉利昂,普通民众甚至难以承担简单的手套和消毒液的费用。一副一次性手套 2 000 里昂(约合 0.44 美元),免洗消毒液 13 000 里昂(约合 2.89 美元),如此计算,戴上几个小时就要换下的一次性手套在塞拉利昂足够买两块面包了,个人防护物品对于大部分西非普通民众来说完全是奢侈品。医护人员穿着引人注目的防护服和面罩的形象,可能也是引起西非一些社区公众恐慌的原因。如果因此导致人们逃离疫区,可能反而加大疫情蔓延扩散的风险。事实上西非国家在 2014 年的疫情中已多次发生患者逃离隔离区的事件。

世界卫生组织总干事陈冯富珍博士在 2014 年 8 月 20 日《新英格兰医学杂志》(*New England Journal of Medicine*)在线发布的一篇文章中指出,贫困作为单一且最重要的因素,可以解释为何此次埃博拉病毒病疫情波及范围如此之大、情况如此之严重以及遏制疫情如此之艰难^[10]。恐惧也是遏制疫情的最大阻碍,负面情绪可能会破坏疫情监测和治疗工作。由于该病更多是通过直接接触传播的,因此目前在西非需要合理、有效地使用防护装备。

4 埃博拉病毒病的发病机制及新认识

人感染埃博拉病毒后的发病机制研究目前非常欠缺,部分原因是因为病例均在偏远地区。目前,有研究者在啮齿动物豚鼠和小鼠中开展了一系列埃博拉病毒病发病机制的研究,但是从哺乳动物中分离的病毒在啮齿动物中并不能引起典型的埃博拉病毒病,因此需要对动物进行一系列的适应性改良^[11]。目前豚鼠和小鼠可以用于抗病毒药物和待选疫苗效果的初筛试验,基因工程小鼠可以用来研究宿主和病毒的相互作用。但无论如何,啮齿类动物中病毒的发病机制研究总是不如在非人类灵长类动物中的研究可靠。因此,在讨论发病机制的时候,必须交代研究是在何种动物中实施的。

埃博拉病毒是一种泛嗜性的病毒,可以感染多种细胞类型以及人体各系统器官,尤以肝脏、脾脏损害为著。在非人类灵长类动物中的研究表明,单核吞噬细胞系统尤其吞噬细胞是病毒首先攻击的靶细胞,这些细胞从感染部位通过淋巴系统向局部淋巴结迁徙,通过血液向肝脏、脾脏迁徙,然后从脾脏和淋巴结向其他组织迁徙,导致病毒全身扩散,同时也造成这些抗原提呈细胞无法将信息传递给T淋巴细胞,使得T淋巴细胞无法对该病毒形成有效的应答,导致抗体应答缺失,最终病毒得以在人体内大量繁殖^[12]。同时患者血清中白细胞介素-2、白细胞介素-10、肿瘤坏死因子 α 、一氧化氮、 γ 干扰素和 α 干扰素水平明显升高^[13]。这些细胞因子和炎性介质增多导致机体免疫失衡,是促成疾病进展的原因之一。其中一氧化氮的异常增多会导致机体一系列的病理性改变,包括淋巴细胞的凋亡、组织损伤和血管壁完整性丧失^[14]。如何使这些细胞因子/炎性介质重新进入稳态是今后埃博拉病毒病治疗的焦点,可能有助于改善埃博拉病毒感染者的致命性预后。

病毒干扰人体免疫系统的另一佐证是它可以抑制I型干扰素的合成。干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF-3)是调节I型干扰