



Hemorrhagic Fever with
Renal Syndrome

肾综合征出血热

主编 白雪帆 徐志凯



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



Hemorrhagic Fever with
Renal Syndrome

肾综合征出血热

陈 永祥 主编

人民卫生出版社

肾综合征出血热

主 编 白雪帆 徐志凯

副主编 黄长形 王平忠 吴兴安

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

肾综合征出血热/白雪帆等主编. —北京:人民卫生出版社,2013. 1

ISBN 978-7-117-16447-4

I. ①肾… II. ①白… III. ①流行性出血热-肾病综合征-诊疗 IV. ①R512. 8

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 253615 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

肾综合征出血热

主 编: 白雪帆 徐志凯

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 46

字 数: 1120 千字

版 次: 2013 年 1 月第 1 版 2013 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-16447-4/R · 16448

定 价: 140.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

编者 (按姓氏笔画排序)

于代华	第四军医大学唐都医院	副教授/副主任医师
于海涛	第四军医大学唐都医院	博士
王 伟	第四军医大学唐都医院	博士
王九萍	第四军医大学唐都医院	教授/主任医师
王长军	南京军区军事医学研究所	副研究员
王平忠	第四军医大学唐都医院	副教授
王雅格	第四军医大学唐都医院	主管护师
龙宝光	南昌市第九医院	主任医师
白宪光	第四军医大学唐都医院	教授/主任医师
白雪帆	第四军医大学唐都医院	教授/主任医师
乔富渠	陕西省中医医院	主任医师
刘正稳	西安交通大学第一附属医院	教授/主任医师
刘泽富	第四军医大学唐都医院	教授
刘俊彬	第四军医大学西京医院	教授/主任医师
许荣放	西安市第八医院	主任医师
牟丹蕾	首都医科大学附属北京佑安医院	主任医师
孙永涛	第四军医大学唐都医院	教授/主任医师
孙志坚	南京医科大学第一附属医院	教授/主任医师
杜 虹	第四军医大学唐都医院	主治医师
杜德伟	第四军医大学唐都医院	副教授/副主任医师
李 彧	陕西省人民医院	博士
李光玉	美国德州大学医学分校	博士后
李宏亮	丹阳市人民医院	副主任医师
杨占秋	武汉大学医学病毒学研究所	研究员
杨守京	第四军医大学基础部	教授
杨欣国	第四军医大学唐都医院	教授/主任医师
杨栋强	第四军医大学唐都医院	硕士
连建奇	第四军医大学唐都医院	教授/主任医师
吴兴安	第四军医大学基础部	教授
余 璐	第四军医大学基础部	讲师

汪诚信	中国疾病预防控制中心	研究员
张云	南京军区军事医学研究所	研究员
张野	第四军医大学唐都医院	讲师/主治医师
张东军	丹阳市人民医院	主任医师
张成文	西安交通大学第一附属医院	教授/主任医师
张芳琳	第四军医大学基础部	教授
张国统	西安交通大学第二附属医院	教授/主任医师
陈念	南京医科大学第一附属医院	副教授/副主任医师
陈化新	中国疾病预防控制中心	研究员
林永焕	陕西省人民医院	主任医师
易建华	华中科技大学同济医学院附属协和医院	教授/主任医师
罗端德	华中科技大学同济医学院附属协和医院	教授/主任医师
季宝琴	第四军医大学唐都医院	教授/主任医师
金伯泉	第四军医大学基础部	教授
郝春秋	第四军医大学唐都医院	副教授/副主任医师
姜泓	第四军医大学唐都医院	博士
贾战生	第四军医大学唐都医院	教授/主任医师
徐哲	解放军第三〇二医院	博士
徐志凯	第四军医大学基础部	教授
翁亚丽	南京医科大学第一附属医院	教授/主任医师
翁景清	浙江省疾病预防控制中心	研究员
凌佳馨	武汉大学医学病毒学研究所	博士
黄长形	第四军医大学唐都医院	主任医师
黄湘虎	南京医科大学第一附属医院	教授/主任医师
章莉莉	南京医科大学第一附属医院	教授/主任医师
阎荣	第四军医大学西京医院	教授/主任医师
梁国政	西安市第八医院	主任医师
董关木	卫生部药品和生物制品检定所	研究员
蒋伟	第四军医大学唐都医院	博士
韩丹	西安交通大学第一附属医院	硕士
傅恩清	第四军医大学唐都医院	副教授/副主任医师
褚红梅	第四军医大学唐都医院	主管护师
雷鸣	西安市第八医院	副主任护师
潘蕾	第四军医大学唐都医院	副教授/副主任医师
薛江洲	丹阳市中医院	副主任医师

内 容 提 要

本书由我国从事肾综合征出血热和汉坦病毒研究的多位专家集体编撰而成,全面、系统地反映了国内外肾综合征出血热研究的现状和进展,包括病原学、流行病学、发病机制、临床表现、实验室检查、实验诊断和实验研究及其相关技术、诊断和鉴别诊断、治疗、并发症诊治、中医诊治、预防,还介绍了汉坦病毒肺综合征,并附有 1997 年国家卫生部颁布的《肾综合征出血热防治方案》等资料。本书结构严谨,资料新颖,内容翔实,融临床实践经验、理论研究成果和先进实验技术于一体,适合感染/传染病专业各级医师以及从事肾综合征出血热基础研究、教学和疾病防疫工作者阅读,对基层医师提高专业技术水平亦具有实际指导意义。

序 一

肾综合征出血热(HFRS)是由 WHO 确定、在全世界统一使用的名称;流行性出血热(EHF)则是在我国新修订的《传染病防治法》中使用的名称,是我国卫生防疫、疫情报告、医院及一般场合通用的病名。事实上,HFRS 这一名称在我国学术界早已普遍使用,本书使用“肾综合征出血热”这一名称是最合适的。因为它不仅为我国,也可为世界 HFRS 防治和研究提供参考,是与世界同行进行交流的载体。我国是世界 HFRS 第一大国,总结并展示在 HFRS 防治和研究方面的丰富经验具有特别重要的借鉴意义和实用价值。

HFRS 是严重威胁和危害我国人民生命健康和经济建设的病毒性传染病。本病发病急、病情复杂危重、病死率高,其流行高峰多在春秋农业大忙季节,也是一些工程野外施工的高峰季节,不仅会引起在野外劳作的人群恐慌,而且在其重疫区见病色变、因病致贫和家破人亡的悲剧也时有发生,严重影响我国工农业生产和社会主义经济建设。本病早在 1955 年就被国家定为法定报告传染病和国家重点防治疾病。改革开放 30 多年来,在有关部门重视和领导下,各级政府和医疗、防疫及相关研究机构积极开展对本病的防治和研究工作,取得一系列重大成果,在一定程度上控制了本病的发病和流行,并明显降低了病死率。13 年前,由我国著名传染病学家杨为松教授主编、国内部分从事 HFRS 防治研究专家参编的《肾综合征出血热》专著,对这个时段本病防治研究的成果及防治经验进行了全面总结,包括对本病流行规律及发病机理的阐述、实用技术和实践经验以及对国内外最新研究进展的介绍,是一本内容详尽优秀的大型参考书,对本病的防治研究及医疗人才培养等起到了很好的促进作用。

随着我国改革开放不断深入,国民经济得到蓬勃发展,国家对本病的投入也极大地增加,使本病的防治及研究取得实质性的进展,总体的研究水平得到极大的提高。国内主要疫区大规模的疫苗接种、其他综合性预防措施的实施以及城市化进程的加速,人民的生活、卫生条件也得到相应的改善和提高,在以上综合因素的影响下,肾综合征出血热的发病率已明显下降,季节性发病高峰也逐年减弱;与此同时,随着重症医学和救治设备的迅猛发展,危重型出血热的基础研究、临床监护和救治技术取得了长足的进步,病死率有所下降;在汉坦病毒和肾综合征出血热的基础研究方面(如疫苗、分子生物学和病理学等)也取得了一大批高新成果,又积累了丰富和成功的经验。但不容忽视的是,进入 21 世纪以来,本病的发病数没有明显减少,每年发病数持续停留在万例以上。虽然在 2008 年起连续三年降到万例以下(分别为 9696 例、8745 例、9536 例),病死率也有明显下降(达到 1% 以下)。但本病冬春季发病高峰仍比较明显,姬鼠型出血热仍是这些地区的主要类型,个别地区常年散发甚至出现暴发。原因是多方面的,需要重视和研究。显然,HFRS 仍是当前和今后几十年我国大部分高发地区需要重点防治的疾病。上级主管部门对此病十分重视,“十五”以来卫生部又组织

制定“出血热诊断标准”等行业标准及“防治方案”和“监测方案”,中华医学会感染病学分会也已启动了“肾综合征出血热防治指南”的编撰工作,这些行业标准、方案和指南的出台和实施,不仅将规范该病的防治,而且有助于进一步降低该病的发病率与病死率及至基本控制该病的发生。在这种形势下,有必要对近十余年的 HFRS 防治、研究成果和进展进行总结,对《肾综合征出血热》专著进行修订再版,这也是完成健康中国 2020 年战略目标的具体行动。

本版主编白雪帆教授,曾任第四军医大学第二附属医院传染病科主任、传染病学国家重点学科及全军感染病诊疗中心负责人。他师承杨为松教授,近三十年专注于 HFRS 的诊治和研究,同时带动了其所在学科的发展建设,使其成为我国有名的临床病毒学研究和传染病防治基地,还培养了一大批在肾综合性出血热、病毒性肝炎和艾滋病等传染病研究上作出了突出成绩的研究生,成为该领域研究的后备人才。白雪帆教授目前兼任中华医学会感染病学分会常委和自然疫源性疾病学组组长、热带病与寄生虫学分会常委等学术职务,并兼任《中华传染病杂志》等十余部杂志的编委。他与同校任职,在乙型脑炎、肾综合征出血热等研究中卓有成就的徐志凯教授联合主编,同时邀请了国内数十位知名的临床、流行病及免疫学等方面专家及一批年富力强、学有所长的年轻学者参编,耗时近一年,完成了此书的修订和再版。新版专著汇总了他们各自多年来的研究成果和新经验,增加了一些新内容,使本书内容更具有权威性和先进性。本次再版,注意删减了一些陈旧过时的内容,增加国内外最新进展及公认的学术新观点,特别是近十年国内外的研究成果,补充了不少图表和有用的附录,做到图文并茂。本书总字数近一百万,是一部涵盖了本病新进展的优秀的大型参考书,有很好的学习和参考价值。本书可供从事本病和有关传染病防治研究人员、临床医生、医科大学传染病教学及研究生等参考使用。

我们衷心祝贺这一优秀大型学术参考书新版的出版!

杭长寿 宋干

2011 年 10 月 1 日于北京

序 二

肾综合征出血热(HFRS)是由汉坦病毒属病毒(Hantaviruses)引起的急性传染病。我国自1984年开始,先后在全国30个省(自治区、直辖市)建立了48个全国HFRS监测点。连续17年(1984~2000)的监测,在人间疫情、血清学、宿主动物、传播途径、流行因素、疫源地和疫区的调研及预防控制效果评价和流行趋势预测等诸方面,积累了大量的研究数据;我国自主研制的肾综合征出血热疫苗,已在疫区进行了数千万人的免疫接种,这些均为减少和控制本病的发生和流行作出了重要贡献。

肾综合征出血热(HFRS)的主要临床表现为发热、低血压休克、出血和肾衰竭。近二十年对此病发病机制的研究取得了许多新的进展,相继发现了 $\beta 3$ 整合素这一致病性汉坦病毒的受体,发现了一些与病毒致病密切相关的结构和特征,初步确定了汉坦病毒部分代表性毒株的T细胞和B细胞表位,初步探讨了参与固有免疫和获得性免疫的细胞和分子如树突状细胞、Toll样受体等在HFRS/HPS发病中的作用,揭示了汉坦病毒感染发病过程中与免疫和炎症应答相关的若干信号转导通路和信号转导分子。

作为一种急性危重传染病,HFRS快速早期诊断对提高救治成功率无疑非常重要。在当前国内外广泛使用的间接免疫荧光试验(IFAT)、IgM抗体捕获酶联免疫吸附法(ELISA)、免疫胶体金技术的基础上,新的检测方法如RT-PCR、基因芯片技术等已开始用于汉坦病毒抗原抗体及病毒核酸的检测,这将进一步提高HFRS的早期诊断水平。

相对于病原学、流行病学和发病机制的研究进展,该类疾病特别是HFRS的临床诊治研究近十年进展不多。由于HFRS多散在发生,且主要在农村和城镇周边地区的中小医院救治,因此难以组织开展较大样本的多中心、随机、双盲和对照的临床研究,对各种治疗药物和治疗方案的评价仍缺少高质量的循证医学的证据。有关HFRS发病机制仍然有许多空白需要研究,如可用于早期预警和病情判断的分子标志物和生物标志物谱,阻断或减轻血管渗漏的药物以及新型抗病毒药物。临床危重患者的监测和救治水平也需要进一步引进和采用新的技术加以提高,如连续性肾脏替代治疗(CRRT)技术治疗出血热急性肾衰,低血压休克的血流动力学监测,新型呼吸支持技术治疗出血热呼吸衰竭及急性呼吸窘迫综合征,建立和应用新型指标监测凝血障碍(DIC和继发性纤溶亢进)等。

由已故杨为松教授主编的《肾综合征出血热》专著出版于“九五”末期,至今已历13年,与乙型脑炎等若干危重型传染病相似,肾综合征出血热仍是当前和今后几十年我国部分省区发病率和病死率较高、需要重点防治的传染病,非常有必要对近十四年肾综合征出血热的病原学、流行病学、发病机制、临床诊断治疗和预防控制等进展进行总结,对前版专著进行修订和再版,将有助于进一步降低该病的发病率与病死率。

本书对前版各主要章节进行了较多的更新和补充,比较全面地反映了国内外的新进展及学术新观点,特别是近十余年国内外的研究成果。特别值得指出的是,本书两位主编——白雪帆教授和徐志凯教授均系国内当前该领域的学术带头人,两位教授分别师承杨为松教授和汪美先教授,长期坚持从事汉坦病毒和肾综合征出血热的研究,在本病的基础和临床研究方面取得了丰硕的创新成果。参与本书编著的既有汪诚信、陈化新、张成文、罗端德、孙志坚、林永焕等老一代为本病防治研究贡献毕生的专家,也有许多工作在出血热防治研究一线的中青年学者和专家。

相信此书的再版能够推动我国 HFRS 的基础和防控策略研究,提高预防控制和临床诊治水平,为保障人民生命健康、建立和谐社会、促进国民经济的快速发展作出新的贡献。

翁兴华 王贵强

2012 年 1 月 20 日

前 言

肾综合征出血热是由汉坦病毒引起的一种急性自然疫源性疾病,分布于亚、欧、非洲和美洲 55 个国家和地区,主要集中在亚欧部分国家。在我国,本病的流行地区仍在不断扩大,目前除新疆和澳门外,其余省(直辖市、自治区和特区)均有病例报道。据不完全统计,截至 2010 年末,全世界累计报告病例达 1 893 555 例。中国报告的病例数已达 1 585 942 例,占全球总病例数的 83.75%。

肾综合征出血热病原型别较多,疫区仍在不断扩大,传播途径广泛,发病机制复杂,临床表现多样,病情危重易变,并发症多而难治,病死率居高不下,直接危害人民的生命健康和经济建设。

党和政府历来重视本病的防治研究,特别是改革开放以来,各地医疗、卫生、科研和防疫机构的科技工作者不断取得高水平的研究成果,积累了丰富的疾病防控、临床诊治及实验研究经验,为本病防治作出了巨大的贡献。为了进一步提高对本病的认识水平和防治能力,特邀请全国有关专家和部分从事研究工作的中青年医师、研究生及护理人员共六十余人,共同协作,分题编写,完成了 1999 年 2 月出版的《肾综合征出血热》专著的编修,部分章节有大的更新,甚至全部重新撰写。

本书内容涵盖肾综合征出血热的病原学、流行病学、发病机制、临床表现、实验室检查、实验诊断和实验研究及其相关技术、诊断和鉴别诊断、治疗、并发症诊治、中医诊治、预防及汉坦病毒肺综合征,共计 13 章近一百万字。并将 1997 年 2 月国家卫生部颁发的《肾综合征出血热防治方案》等 7 篇资料附后,以便临床和科研工作者参考借鉴。

本书融理论研究成果、临床实践经验和先进实验技术于一体,体现权威性,突出先进性、科学性和实用性,比较全面系统地反映了国内外汉坦病毒及肾综合征出血热防治研究的现状和进展,是一部具有先进水平的医学专著。

由于编撰人员学识造诣不尽一致,写作风格各有千秋,加之编写时间紧促及经验不足,缺点、错误之处在所难免,祈盼专家及同道批评斧正。

编者

2012 年 8 月

目 录

第一章 概述	1
第二章 病原学	11
第一节 汉坦病毒的命名和分类	12
第二节 汉坦病毒的一般生物学和理化特性	13
第三节 汉坦病毒的基因组结构及特性	16
第四节 汉坦病毒的蛋白及其特性	18
第五节 汉坦病毒的形态及形态发生学	22
第六节 汉坦病毒的复制	25
第七节 病毒的进化与变异	29
第三章 流行病学	34
第一节 宿主动物和传染源	34
第二节 传播途径	48
第三节 人群易感性和免疫力	52
第四节 地理分布	56
第五节 疫源地和疫区类型	63
第六节 流行特征	65
第七节 分子流行病学研究	73
第四章 发病机制和病理	87
第一节 发病机制	87
第二节 病理变化	123
第三节 病理生理	136
第五章 临床表现	173
第一节 潜伏期和前驱症状	173
第二节 主要临床表现与病程经过	173
第三节 病程各期的临床表现	174
第四节 临床定度和分型	186

第五节 多系统受累和病后残余损害	193
第六章 实验室检查	206
第一节 血常规检查	206
第二节 尿常规检查	210
第三节 骨髓象检查	212
第四节 血液生物化学检查	213
第五节 出、凝血机制检查	215
第六节 免疫功能检查	219
第七节 肝功能检查	223
第八节 心电图检查	224
第九节 微循环、血液流变学及血浆渗透压的改变	226
第十节 内分泌功能检查	228
第十一节 血气和酸碱分析	236
第十二节 其他检查	254
第七章 实验诊断和实验研究相关技术	259
第一节 常用实验器材的准备	259
第二节 病毒的分离与鉴定	261
第三节 血清学检测技术	264
第四节 汉坦病毒基因检测	295
第五节 抗体的基因工程及其研究技术	308
第六节 细胞免疫及其测定	326
第七节 常用动物实验	334
第八节 单克隆抗体的制备	339
第九节 实验室安全与防护	343
第八章 诊断与鉴别诊断	358
第一节 早期特征性临床表现	358
第二节 早期诊断及其临床意义	359
第三节 特殊临床表现	360
第四节 鉴别诊断	362
第九章 治疗与监护	374
第一节 发热期的治疗	374
第二节 低血压休克期的治疗	383
第三节 少尿期的治疗	410

第四节 多尿期的治疗	426
第五节 恢复期的治疗	427
第六节 血液净化治疗	428
第七节 重症监测	453
第八节 护理	463
附录:成人严重感染与感染性休克血流动力学监测与支持指南(2006 年)	473
第十章 并发症的诊治	484
第一节 出血	484
第二节 继发感染	488
第三节 肺部并发症	491
第四节 心脏并发症	505
第五节 神经系统并发症	510
第六节 自发性肾破裂	519
第七节 高渗性非酮症糖尿病(高血糖)昏迷	524
第八节 腺垂体功能减退症	526
第九节 垂体性尿崩症	530
第十一章 中医诊断与治疗	533
第一节 病名及病属	533
第二节 病因病机	534
第三节 辨证诊断	537
第四节 中医治法	540
第五节 中药针剂的应用经验	549
第十二章 预防	554
第一节 流行病学调查和监测	554
第二节 宿主动物及其防制	568
第三节 蜱类媒介及其防制	578
第四节 一般性防护	588
第五节 疫苗的研制与应用	590
第十三章 汉坦病毒肺综合征	612
附录一 世界汉坦病毒自然感染脊椎动物种类及其分布	627
附录二 汉坦病毒及其相关疾病的网站	658
附录三 全国流行性出血热防治方案	660

附录四	中华人民共和国卫生行业标准——流行性出血热诊断标准	669
附录五	全国肾综合征出血热监测方案(试行)	683
附录六	中药治疗流行性出血热的临床研究和治疗原则	702
附录七	英汉词汇和缩略语	707

第一章 概述

肾综合征出血热(HFRS)和汉坦病毒肺综合征(HPS)均是由汉坦病毒属病毒(Hantaviruses)引起的急性传染病。HFRS的病原体——汉滩病毒(HTNV)、汉城病毒(SEOV)、普马拉病毒(PUUV)和多布拉伐病毒(DOBV)等主要分布于有着几千年文明历史的欧亚大陆,国际上称为旧世界汉坦病毒(Hantavirus in old world);而辛诺柏病毒(SNV)、安第斯病毒(ANDV)等HPS的病原体主要分布于仅有几百年文明史的南北美洲新大陆,故称为新世界汉坦病毒(Hantavirus in new world)。两类疾病虽然在病原、主要病变部位、临床表现和诊治方法等方面有所不同,但是其病原体均属于汉坦病毒属,基因组结构和功能大多相同,基本病理改变均为小血管和毛细血管渗漏(capillary leakage),少数HFRS可以表现为呼吸功能衰竭为主,而少数南美国家的HPS病例可伴有明显的肾功衰竭。这里,我们仅回顾一下汉坦病毒的发现简史,并简介该领域近年研究的若干进展,作为本书阅读的导引。

一、病原学

近年研究证明,汉坦病毒病的流行可能已有一百五十余年的历史,但是自1936年至1975年的四十年间,多国的科学家分离本病原的尝试均告失败。据汉坦病毒发现者——韩国Lee HW(李镐汪)教授回忆,他们自20世纪70年代初开始汉坦病毒的分离研究。1971年6月8日,他们首次自韩国出血热(KHF)的地方性疫区——Songnaeri,捕获了可疑的动物宿主——黑线姬鼠,并建立了啮齿类动物的现场研究基地(field station)。该地仅在1971年10~11月便发生了9例KHF病例。至1974年,他们证明KHF患者在其疾病进展过程中,血清IgM和IgG抗体的滴度逐渐增加,这促使他们尝试应用间接免疫荧光技术在患者和疫区啮齿类动物的脏器中寻找可与恢复期患者的血清IgG抗体发生反应的特异性抗原。1975年11月,他们首次发现疫区黑线姬鼠的肺组织中有一种可与恢复期患者血清反应的特异性抗原,研究结果于1976年6月以摘要形式首先发表,1976年7月4日病毒分离成功,并于1980年命名为汉滩病毒,因研究现场位于Songnaeri附近的汉滩河而得名。1980年4月23日,李镐汪教授等又从首尔(汉城)市一新发KHF患者工作的公寓楼捕获的褐家鼠肺组织中分离到一种新的汉滩样病毒,其后被命名为汉城病毒。

在2010年5月于希腊雅典举行的第八届国际汉坦病毒、HFRS和HPS学术会议上,李镐汪教授做了“汉坦病毒病和发现汉坦病毒(History of Hantavirus Diseases and Hantavirus Hunting)”的专题报告,认为他率领的科研小组之所以能够最终发现和成功分离出汉坦病毒,得益于以下几点:①锲而不舍的研究精神(“I do not give up the research work”),在最初长达近六年的现场和实验研究中,尝试了各种组织培养细胞、实验动物和诊断标本均一无所获;