

R512.8
LLT

73934

流行性出血热防治手册

梁烈庭 编



C0141881



兰州军区后勤部卫生部

一九八五年五月

目 录

第一章 概 论

- 一、流行性出血热的定义…………… (1)
- 二、流行性出血热的历史及防治概况…………… (1)
- 三、流行性出血热的危害性及可防性…………… (2)

第二章 病 原 学

- 一、病原学研究的历史及进展…………… (4)
- 二、流行性出血热病毒的形态及物理特性的研究…………… (8)
- 三、病原学研究在临床上的应用…………… (9)
- 四、流行性出血热的病毒分离方法…………… (9)

第三章 流行病学

- 一、传染源…………… (13)
- 二、传播途径…………… (13)
- 三、易感性和免疫性…………… (14)
- 四、流行特征…………… (15)

第四章 病理解剖及发病机理

- 一、病理解剖
 - (一) 体表及各体腔的病理变化…………… (18)
 - (二) 各系统及重要脏器的变化…………… (19)

(三) 病理变化的特点·····	(21)
二、发病机理·····	(22)

第五章 临床表表

一、发热期·····	(28)
二、低血压期·····	(30)
三、少尿期·····	(33)
四、多尿期·····	(34)
五、恢复期·····	(36)

第六章 诊断和鉴别诊断

一、诊断的依据·····	(36)
二、早期诊断和处理·····	(37)
三、临床分型诊断·····	(40)
四、鉴别诊断·····	(42)
五、实验室诊断·····	(43)

第七章 治 疗

一、发热期的治疗·····	(48)
二、低血压期的治疗·····	(52)
三、少尿期的治疗·····	(56)
四、多尿期的治疗·····	(60)
五、恢复期的治疗·····	(61)

第八章 护 理

一、一般护理·····	(62)
-------------	--------

二、护理工作的重点·····	(62)
三、重症护理·····	(64)

第九章 预防方法

一、预防工作的基本原则·····	(65)
二、控制和消灭传染源·····	(65)
(一) 灭鼠工作的原则·····	(65)
(二) 灭鼠方法介绍·····	(66)
三、切断传播途径的措施·····	(75)
(一) 动物源性传播的措施·····	(75)
(二) 螨媒传播的措施·····	(75)
1. 灭恙螨的方法·····	(75)
2. 灭革螨的方法·····	(78)
四、个人防护·····	(79)
五、保防易感者·····	(80)
六、部队野外训练和作业的预防·····	(80)
七、降低病死率的预防·····	(81)
八、流行病预测及流行病学侦察·····	(81)

第一章 概 论

一、流行性出血热的定义

流行性出血热 (Epidemic hemorrhagic fever) 是出血热的一种。出血热是一组由虫媒病毒引起的一种自然疫源性传染病,临床上以发热、出血、休克为特征,根据临床及病理改变将出血热分为有肾综合征和无肾综合征两大类。近年根据传播途径不同分为四类;即:蜱媒出血热、蚊媒出血热、动物源性出血热及传播途径未明的出血热。其中动物源性出血热属于有肾综合征出血热;其余三类均为无肾综合征出血热。

在我国各地发生的出血热,根据临床表现和病理变化特征,大都属于有肾综合征的出血热,本手册专述这一类型的流行性出血热 (EHF)。

二、流行性出血热的历史和防治概况

流行性出血热 (EHF) 从本世纪三十年代发现以来,已有五十多年的历史。在我国1932年首次在黑龙江发现此病,其后逐年都有病例发生或流行。1935年驻我国东北地区的日本侵略军屡有本病发生,曾被称为“孙吴热”、“远东出血热”、“黑河热”、“虎林热”。1942年确定为一种独立的疾病,改称为流行性出血热 (EHF)

本病流行很广,亚洲的朝鲜、日本,苏联的远东地区,

欧洲的东欧和北欧地区以及南美等二十多个国家都有发生和流行。

在我国许多地区发现本病发生和流行，除早年东北北部及东部存在本病外，在我国原内蒙林区、陕西的秦岭山区，西安郊外渭河流域先后发现本病流行，以后在华中、华东及西南广大农业地区也发现本病，在一些大城市郊区也有本病流行。

解放前，国民党反动派不顾劳动人民的疾苦，因此，很少有人知道有流行性出血热这种病。解放后，在共产党和毛主席的领导下，不断加强流行性出血热的调查研究工作，通过调查研究，初步摸清了本病的主要疫区分布，流行特征、主要传染源鼠种；在螨类与本病的关系上作了大量调查研究，提出有关传播途径的分析，给防治工作提供了依据；在大面积疫区灭鼠、灭螨及对水利工地采取综合性防治措施后，有效地降低了发病率，积累了丰富的经验；在防治工作上，近几年来推广了“三早一就”（早发现、早休息、早治疗，就地治疗）的经验，采用中西医综合治疗，开办家庭病床等，提高了治愈率，大大减低死亡率，在防治流行性出血热工作中取得了很大成绩。

三、流行性出血热的危害性及它的可防性。

流行性出血热发病急、病情重、变化快、病程长，如果治疗不及时，死亡率比较高。

染病后，早期症状不明显，与感冒相似，病人常常认为不要紧，既不早期休息，也不及早治疗，甚至有的还坚持上班，参加重劳动，这样就容易延误病情。另一方面，在发病

初期，医生也较难诊断，常常当作感冒治疗，不以重视，容易造成误诊，两者常延误病情造成死亡。因此目前病死率较高，对部队和人民健康有较大的威胁，有人把它叫“老虎病”。

但是，只要我们认真贯彻“预防为主”的方针，做到“无病早防，有病早治”，做好灭鼠、灭螨工作，流行性出血热是一定能防、能治的，并不可怕。某县城关公社1965年以前，每年发生出血热病人50~100人，1965年以来每年坚持开展四次灭鼠运动，把田间老鼠大大减少，1972年只发生3名出血热病人，这就证明，只要发动群众，做好预防工作；就能控制发病。如果万一得了出血热，也能治好，关键在于早期发现病人，早期休息，早期治疗，就地治疗。如某县豆村大队的一名医生，认真抓好“三早一就”，设立家庭病床，早期发现病人，就地治疗，一年来治疗47名病人中，仅死亡3例，死亡率为6.4%。实践告诉我们，出血热并不是“老虎病”，也不是防无措施，治无好法，而是可防、可治、不可怕。

第二章 病原学

目前国内外大多数学者认为本病病原为一种病毒。主要根据是：（1）人体试验中，经过除菌滤器的患者血尿标本，经注射可使健康人发病；（2）对病毒以外病原菌（包括需氧菌、厌氧菌、钩端螺旋体、立克次体等）的检验和培养均为阴性。（3）临床上对已知病原菌感染有效的抗菌素及化学药物对本病均无疗效。

长期以来，本病病毒分离研究中均未获得成功，以致影响了本病发病机制、流行病学的研究，影响特异性诊断、治疗和预防工作的开展。但在病毒分离研究过程中，也有过阳性试验的报告，只是这些已分离出来的疑似毒株，因在传代和保存过程中消失，或因被无关病毒、细菌感染，或再次分离实验中不能被重复，而未能成功地解决这一难题。

近年来国内、外学者先后将本病毒采用动物分离病毒、鸡胚分离病毒、细胞分离病毒方法取得了重大进展，特别是70年代以来，对本病毒特异性抗原的发现，和病毒分离成功，及病毒形态、结构和理化特性的研究有了重大的突破，取得了新的进展。

一、病原学研究的历史及进展

流行性出血热的病原体最早于三十年代，在黑龙江两岸的我国及苏联边境地区曾大量地进行了病原体分离培养及有关血清学的研究，排除了细菌、钩端螺旋体或立克次体作为本病原的可能性。采用各种抗菌素对本病治疗无效，说明了本病可能由病毒引起。

1940年苏联Smorodintsev氏用早期病人的血液、尿液为材料，对47名“志愿者”作了人体传染试验，有11人得了轻型的典型出血热。并证明病原材料可通过滤菌器。

1942年日本战犯北野政次等在我国东北孙吴地区捕到的40只黑线姬鼠采集到203只耶氏革螨（*Laelaps jeffmari vifzfhum*）制成悬液，经滤菌器后，注入黑线姬鼠，25天后将该鼠杀死，取肝、脾、肾研碎制成悬液，皮下注入人体（伪称“猿猴”），19天后发病，再用病人血注入另一健康

人体，12天后发病，症状与典型出血热相同。将发病早期病人的血清与恢复期病人血清混合后再注入健康人体，则不引起发病。

1951~1955年苏联学者Цымаков等对需作发热治疗的精神病人患者进行传染试验，用从疫区野鼠采集的革螨制成悬液，肌肉注射引起发病，发现有自然带毒现象。试验中计算潜伏期为12—16天。用传染材料攻击，证明病后有免疫。

1955年原中国科学院病毒系用一例发病36小时死亡患者肾脏标本卵黄囊接种6—8天鸡胚，引起规律性死亡，初步用补体结合试验证明有特异性抗原产生，但传至第六代不能继续。

1958年安徽省卫生防疫站与上海生物制品研究所用豚鼠腹腔感染病人血液等材料，引起动物发病及产生典型出血热病变，最长者传到19代，病死动物内脏制成抗原，用恢复期血清检查补体结合抗体，阳性率达84.5%，实验因污染沙门氏学而中断。

1959年中国科学院流行病研究所在东北疫区利用大白猪乳猪，腹腔、鼻腔及皮下接种急性期患者的血液，4—14天后动物发病死亡，有4株传到5代，用恢复期血清试验可中和，以后未见重复。

1964年苏联Авакян等用鸡胚成纤维细胞、人胚肾及猪胚肾细胞感染病人材料后，在头2—3代见到细胞病变，表现为弥漫性或灶性分布的圆细胞。发现病毒可在鸡胚成纤维细胞上繁殖。

1965~1966年西安医学院将发热期病人血清接种于7—9日龄鸡胚尿囊中，经48小时检查，发现鸡胚有充血、出血

及死亡，且有 $1/3$ 之胚体出现小出血点，少数鸡胚出现黄疸、水肿或畸形，感染鸡胚尿液、羊水与恢复期血清进行补体试验呈阳性反应。

1965年Casals等，将病人的血或尿接种到猪胚肾细胞或纤维细胞后，用结合异硫氰酸荧光黄的病人恢复期血清两种球蛋白染色，80—90%细胞显示特异性荧光。

1968年苏联Gavrilyuk等用异硫氰酸荧光黄和罗丹明硫氟化物免疫荧光对比染色法，在接种急性期患者的血清人肾细胞培养中，观察到特异性荧光反应及动态变化：接种三小时后细胞核边缘荧光开始增强，7—8小时后细胞浆中出现单个荧光颗粒，24小时核周围细胞浆荧光颗粒变明显。反应在5—7天最强，9—10天消失，此法分离病毒株传到12代，病毒滴度为 10^3 — 10^4 ，用间接血凝试验证明病毒的存在，但未见重复证实的报导。

1971年陕西流行性出血热防治工作队，采取患者发病第四天的血液标本一份（71—1），于分离血清后接种鸡胚，并通过鸡胚连续传代，观察到，患者材料在传代过程中能引起鸡胚发生以出血性为主的一系列损害，鸡胚在不同代次中发生充血、出血、水肿、出血斑、及坏死灶等；把标本接种于兔肾细胞单层培养，第五天至七天，细胞颗粒增多，核变形、圆缩、脱落，经传四代，再转接种于鸡胚继续传代，同样观察到上述相同的病变。将分离的可凝毒株与患者恢复期血清进行补体结合试验，从中选取阳性材料继续传代，可传65代，再重复进行补体结合试验，毒株持续保持其特异性。

1971年Gavrilyuk和Smorodintsev报导了病人血接种于人胚肾细胞培养分离出病毒，这种毒株接种于猪肾细胞中

培养传代，直接用荧光抗体技术检查，证明病毒的存在。接着他们又报告用直接和间接荧光技术对比染色，研究了流行性出血热病毒在人胚肾细胞中繁殖动态，从高价免疫兔血清得到本病毒特异的、标志荧光素的丙种球蛋白，可用于本病的实验诊断。但后来未见有继续报导。

1976年南朝鲜李镐汪等在总结以往各家研究失败原因的基础上，采用免疫荧光技术，以朝鲜出血热（KHF）病人恢复期血清，检查了本病流行地区捕获的黑线姬鼠（朝鲜亚种）的各种内脏发现肺和肾，特别是肺脏的冰凍切片中存在免疫荧光抗原。李等进一步用抗原阳性的黑线姬鼠肺组织切片检查本病患者的早期及恢复期22份血清，抗体滴度呈4倍或以上的增长，从而确定了此抗原的特异性，并完成了用于本病诊断的血清学试验。

1978年李镐汪等首次分离到朝鲜出血热（KHF）病毒，对本病病原研究作了重大突破，并为本病特异性诊断提供了可靠的实验室方法。

1981年我国学者严玉晨等和宋干等应用免疫荧光反应阳性的疫区黑线姬鼠肺组织悬液接种于非疫区黑线姬鼠，分离到能稳定传代的出血热病毒，并由血清证实了其特异性。目前国内外已将本病病原学研究的成就用于本病的特异性诊断和广泛应用于流行病学调查。

1981年Leepw等将朝鲜出血热，接种于大白鼠，种后10天开始，鼠血清出现特异抗体持续高滴度60天以上，且于接种后14~64天鼠肺组织中出现特异抗原。KHF病毒适应于实验动物，给本病动物研究提供了方便条件。

1981年French等首次用人肺癌肺泡上皮细胞体外繁殖

本病毒成功。并可重复证实有特异性荧光，这项实验成功开创了在感染细胞中用免疫荧光抗体技术研究出血热抗原的方法。

二、流行性出血热病毒的形态、性状及理化特性研究。

EHF病毒分离虽已于1978年获得成功，但该病毒的形态和理化特性则迟迟未能明确。各学者曾陆续发表各自的研究结果，但互有参差，有的是被证明了其他病毒。

1978年南朝鲜李镐汪等在汉坦河流首次从黑线姬鼠分离到本病病毒取名为汉坦病毒（Han taan virus）。该病毒与KHF急性病人血中分离到的病毒是一种病毒。1982年李镐汪等报导了汉坦病毒的特征是：本病毒是小RNA病毒，球形，能通过100nm但不能通过50nm的微孔滤器，估计其直径约75nm；对去氧胆酸盐（0.1%）、乙醚、氯仿、丙酮、苯、乙醇70%、0.5%碘、0.5NHCl、0.05NNaONaO₂均敏感；56℃加温30分钟及紫外线照射均灭活；本病毒对黑线姬鼠的感染在PH 7—9条件下稳定，而在PH 5以下完全被灭活；在4—20℃条件下病毒相对稳定，而在37℃以上很快被灭活。我国宋干等1982年对EHF病毒一般性状研究所得的结果与李镐汪的相似，但在PH 3条件下4℃与37℃处理1小时仅部分灭活。在细胞培养中，5—碘去氧尿苷（5—IuDR）对病毒繁殖无抑止作用，证明病毒为有膜的RNA病毒。

McCormick及White等1982年同时报导了汉坦病毒（76—118株）电镜下形态的结果。该病毒为球形至卵圆形颗粒，直径95nm（80~110nm），具有一层外膜，表面有

棘突，病毒的梯度离心密度为 $1.17-1.19\text{g/ml}$ 。认为与布尼雅病毒（Bunyaviridae）相符。我国洪涛等用免疫电镜技术对中国EHF病毒A₁株和轻型出血热病毒R₂₇株进行了观察，结果表明，两者的形态学无明显的差别，与上述McCormick等观察结果相似，但病毒颗粒较大，（ $110-160\text{nm}$ ）。病毒的结构中具有3节段RNA基因组。符合布尼雅病毒的特征。

1983年蔡保健等报导了EHF病毒电镜下的繁殖观察：病毒颗粒的外层有一包膜，膜内有一透明环，于病毒中心部位可见蛋白颗粒及纤维丝，并可按病毒蛋白颗粒结合的疏密程度分为大（直径 $120-160\text{nm}$ ）与小（ $101-150\text{nm}$ ）两种，少数病毒直径大的达 200nm ，小的至 80nm 。经负染色的病毒有一层较厚的膜，表面有规则的小突起。于感染后第七天的细胞中可见线粒体肿胀，内质网扩大，胞质内出现空胞等变化，空泡边缘有类似病毒蛋白颗粒聚集。病毒主要是单个散在于细胞质中膜状物边缘。电镜下看到EHF病毒在感染细胞的胞膜内有装配病毒的包膜，并以发芽的形式将成熟的病毒释放至细胞外部。

三、病原学研究在临床诊断上的应用

目前，国内外已将本病病原学的研究成就广泛应用于本病的特异性诊断，并广用于流行病学调查。

（一）应用于特异性血清早期诊断。

1. 间接免疫荧光技术。这方法应用普遍。

方法（1）：采用抗原阳性黑线姬鼠肺脏，进行冰冻后切片。（或采用感染出血热病毒的A-549细胞或VeroE-6

细胞涂片)作为抗原片,以测定患者血清中的特异抗体。阳性者可在感染的细胞浆内查见数量多,而亮度较强的荧光颗粒。患者免疫荧光抗体于发热期即开始出现,高峰见于病程第2—3周,然后缓慢下降。

根据第四军医大学附属二院传染科杨为讼等1982年报告应用疫区黑线姬鼠肺组织切片检测流行性出血热病人恢复期血清60份标本,阳性率86.7%。

方法(2): Leepw 1982年12月报导,采取EHF血清抗体阳性的鼠肺制成切片,用来检测患者血清中(或鼠肺中)的特异荧光抗原。作为早期诊断病人或探索疫源地野鼠感染情况。

方法(3): 采用免疫荧光IgM抗体法及免疫荧光IgG抗体法以检测患者血清中的特异性IgM荧光抗体及IgG荧光抗体。发现以IgM荧光抗体出现最早,可自第1、2病日开始呈阳性反应。对早期诊断具有重要意义。

晚近,国外已将酶联免疫吸附技术(ELISA)及固相放射免疫技术,用于本病的血清学诊断。这两种方法敏感度高,而且适宜于大批标本的检测,对流行病学调查有重要意义。

2. 中国科学院流行病研究所用鸡胚成纤维细胞分离病毒,待细胞出现病变时,用培养液作抗原,检测患者血清(抗体)进行琼脂扩散试验呈阳性反应。

3. 西安医学院和陕西防疫站将早期病人血清接种于兔肾上皮细胞,传至3—5代出现细胞浆中颗粒增多,胞核变形,细胞固缩,脱落。将病变明显的肾细胞材料转种于鸡胚,引起鸡胚发生出血性病变并检出特异性抗原,用以检测

患者EHF抗体，以助诊断。

四、流行性出血热病毒的分离方法

目前流行性出血热病毒分离方法有如下三种：

(一) 用动物分离病毒：在流行性出血热病毒分离工作中，国内外曾应用过的动物有：小白鼠、大白鼠、家兔、豚鼠、地鼠、黑线姬鼠、东方田鼠、欧洲棕背鼯、猫、非洲貂、狗、小鸭、乳猪、马、恒河猴、非洲猿猴、狒狒等，这些动物对流行性出血热病毒大多缺乏感受性，只有棕背鼯、东方田鼠、猫、豚鼠等少数动物实验中出现过阳性报告。

方法是采早期病人的血清或血液接种于实验动物，进行病毒分离。但由于实验室条件及技术条件要求很高，且手续繁杂，因此不宜于临床诊断之用，多用于实验室的研究工作。

(二) 用鸡胚分离病毒。

Smorodintsev等用发病第2—5天病人血清和去纤维血接种在6—7日龄鸡胚的尿囊腔或卵黄囊内，经5—6天后检查，可见接种鸡胚较对照组发育缓慢，胚体充血，出血，用恢复期病人的血清作补体结合试验有特异性抗原存在。

国内西安医学院(1965年)将发热期病人血清接种于7—9日龄鸡胚尿囊中，经48—72小时检查，发现鸡胚比对照组小，充血、出血及死亡，感染的鸡胚尿液、羊水与恢复期血清进行补体结合试验呈阳性反应。

(三) 用细胞分离病毒。

目前国内外对流行性出血热分离培养采用过的细胞有：

人胚肾细胞、人胚肝细胞、人胚肌皮细胞，鸡胚肾细胞、鸡胚肝细胞、鸡胚成纤维细胞，小白鼠乳鼠肾细胞、猪肾细胞、猪胚肾细胞、豚鼠肾细胞、牛胚肾细胞、兔肾细胞、鼠肾细胞、软骨瘤细胞、神经纤维母细胞等。以上各种细胞分离病毒的结果，大多数细胞都不能使病毒繁殖，仅在几种细胞培养有时能检出病毒的存在，但滴度较低，传代困难。实际中曾出现过阳性的有：

1964年Avakyan等将病人的血和髓的肾血接种于鼠胚成纤维细胞、人胚肾细胞、分离出病原体能被病人的恢复期血清中和。

1964年Belayeva等报告在传代猪胚肾细胞培养中，用荧光技术在恢复期血清内球显示出来阳性。

1965年苏联学者用病人血接种猪胚肾细胞、人胚肾细胞获得繁殖。

1978年南朝鲜李镐汪等把病人血接种于黑线姬鼠的、肾、肺组织，形成特异性荧光抗原。

以上的分离方法有一定的结果，但都没有完善，有待进一步去探索。

第三章 流 行 病 学

流行性出血热是一种自然疫源性疾病。目前由于病原学许多问题尚未得到完善的解决，因此，有关本病的传染源、传播途径等问题，尚未能得到充分的阐明。

一、传 染 源

流行出血热的传染源是鼠类，主要是黑线姬鼠。其理由如下：（1）经调查发现，我国各疫区中以黑线姬鼠占绝对优势；（2）黑线姬鼠的繁殖密度与迁移习性与流行性出血热流行季节相一致。（3）流行地区经过大量灭鼠以后，鼠密度大量下降，发病率也明显下降或不出现病例。（4）在流行季节中黑线姬鼠先发生本病流行，病死鼠组织中有流行性出血热的病理变化。（5）患者发病与鼠类接触有密切关系。（6）有人在黑线姬鼠肺和其组织中找到本病的抗原和病原体。

黑线姬鼠体型小，脊背毛是黑的，看起来好像一条黑线，喜爱在潮湿地方，多在水稻区或多草地区的田埂、土坎、水沟、河堤、丘陵边缘等处穴居。繁殖能力强，多在五、六月或八、九月繁殖，一年可生四、五窝，一窝7—8只，或10多只。有的地方，除黑线姬鼠外，还怀疑仓鼠、褐色家鼠有可能也是本病传染源。基本上可排除人和家畜动物作为传染源的作用。

二、传 播 途 径

本病的传播途径至今尚未明确，是一个长期研究未获得解决的难题。目前有虫媒传播和动物源性（即破损皮肤伤口接触感染）等说法：

（一）虫媒传播。

据国内多年调查研究材料认为流行性出血热主要是通过寄生在黑线姬鼠身上的革螨恙螨叮咬传染的。其理由是：