DOI:10.16016/j.1000-5404.201501145

特别报道

从埃博拉出血热到埃博拉病毒病:更新认识、科学救治



毛 青,杨智清,陈 盛,周丽娜,支 轶,向德栋 (中国人民解放军首批援利医疗队;400038 重庆,第三军医大学西南医院)

[摘要] 埃博拉病毒病(Ebola virus disease, EVD)在非洲流行已近40年,2014年3月开始的在西非三国大暴发流行是最严重的1次,截至2015年1月14日西非三国确诊病例为13 427例,其中塞拉利昂和几内亚病死率为41.03%(4 226/10 300)。同时大量病例的积累也丰富了我们对EVD的认识。中国人民解放军援利医疗队在利比里亚埃博拉治疗中心(Ebola Treatment Center,ETC)工作2个月,对EVD有了感性认识,发现目前治疗存在诸多困难,提出了病情轻重程度的分型标准及以疾病进展速度为依据分为"快速进展型"和"平稳型"的观点。后者有利于预后判断和及时施治。结合文献资料对未来防治EVD提出几点建议:在高流行国家建立具备临床检验实验室的长久性ETC,加强病理研究,提高床旁快速检验能力,加强生命支持,研制特殊专用设备,改进个人防护装备及研发无害、高效消毒剂等。

[关键词] 埃博拉病毒病;静脉补液;治疗;预防
[中图法分类号] R181.81;R512.99 [文献标志码] A

From Ebola haemorrhagic fever to Ebola virus disease: new knowledge and scientific rescue

Mao Qing, Yang Zhiqing, Chen Sheng, Zhou Lina, Zhi Yi, Xiang Dedong (Medical Contingent of the Chinese PLA to Liberia; Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] Ebola virus disease (EVD) was firstly reported almost 40 years ago in Africa. Since March 2014, a most widespread epidemic of EVD in history has been ongoing in several West African countries. Till this moment (January 14, 2015), a total of 13 427 confirmed cases have been notified, with a mortality of 41.03% (4 226/10 300) in Sierra Leone and Guinea. Meanwhile, numerous cases expand our understanding on EVD. The medical contingent of the Chinese PLA to Liberia established the China Ebola Treatment Center (ETC) has operated there for 2 months, and thus we obtained perceptual knowledge of EVD. However, we found that there are still many difficulties in the current treatment. We proposed a new classification criterion according to the severity of the disease, and divided EVD into 2 types based on its progression, that is, rapid progress EVD and stable EVD. This classification based on progression is very

[通信作者] 毛 青,博士,教授,主任医师,博士生导师,中国人民解放军首批援利比里亚医疗队首席专家。现任中华医学会肝病学分会和病毒学分会委员,中华医学会感染病学分会艾滋病学组委员,中华预防医学会微生态学分会委员,全军传染病学专业委员会副主任委员,重庆市医学会感染病专委会主任委员,重庆市学术技术带头人,Gastroenterology 和 Clinical Gastroenterology and Hepatology 审稿人,多家杂志编委。全军优秀博士学位论文获得者。1998-2000年和2004-2007年在美国 Johns Hopkins University 进修访问。先后主持了"973"课题1项,国家科技重大专项课题2项,其中1项为子课题,"十一五"国家科技支撑计划1项,国家自然科学基金7项,多项军队和重庆市重点项目等科研课题。获国家科技进步二等奖1项,军队科技进步二等奖2项,重庆市科技进步二等奖1项。在国内期刊上发表论文90余篇,在SCI收录期刊发表论文17篇,主编专著3部。电话:(023)68754141,E-mail:qingmao@tmmu.edu.cn

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150126.1926.005.html(2015-01-26)

helpful for the treatment of EVD. Combined with published literature, we also give a few suggestions on how to prevent and treat EVD in the future, such as, setting up permanent ETC with standard clinical laboratory in high prevalence countries, strengthening pathological studies, promoting rapid bedside test, enhancing life support therapy, developing special equipments, improving personal protective equipment (PPE) and developing harmless disinfectants, etc.

[**Key words**] Ebola virus disease; intravenous fluid therapy; treatment; prevention

Corresponding author: Mao Qing, E-mail: qingmao@tmmu.edu.cn

埃博拉病毒病(Ebola virus disease, EVD),既往称为埃博拉出血热(Ebola haemorrhagic fever, EHF)。自1976年同时在刚果民主共和国Yambuku埃博拉河附近的一个村庄和苏丹Nzara暴发以来,已间断在非洲流行近40年。包括此次2014年3月开始的西非三国大暴发流行在内,共计暴发25次。之前的24次流行波及7个国家(地区),共有病例2 387例,死亡1 158例:其中*Zaire*型暴发流行14次,病死率79.1%(1 098/1 388);*Sudan*型暴发流行7次,病死率53.8%(426/792);既往最严重一次暴发流行于2000年发生在乌干达,共有425人患病,死亡224人[1]。此次暴发流行不仅是EVD流行史上波及面最大、传播速度最快、患病人数和死亡人数最多的一次,也是人类历史上具有严重危害的传染病暴发流行事件之一,截至2015年1月14日西非三国确诊病例为13 427例,其中塞拉利昂和几内亚病死率为41.03%(4 226/10 300)[2]。但一方面由于既往流行仅局限于非洲、且疫情并不十分严重,未引起全世界高度重视;另一方面非洲医疗水平及研究能力有限,加之由于EVD严重危害医务人员生命安全,使得医生不能正常工作,影响了对病情的观察。因此目前对EVD的认识,包括发病机制、临床表现、治疗方案到个人防护和预防控制等都在逐渐完善中。2014年11月14日,中国人民解放军援利医疗队来到利比里亚蒙罗维亚SKD体育场,建立了中国埃博拉治疗中心(Ebola Treatment Center, ETC),至今圆满完成了2个月的工作任务,对EVD有了感性认识,结合查阅文献资料,在此谈谈我们的几点思考和建议。

1 对EVD传播方式和潜伏期是否具有传染性的认识

明确可以传播埃博拉病毒(Ebola virus, EBOV)的方式主要是通过接触传播,其次近距离接触喷溅物也可传播[3]。EBOV入侵的门户主要有眼、鼻、口腔黏膜及破损的皮肤。患者的血液、分泌物(唾液、精液等)、排泄物(粪便、尿液)或被患者体液污染的物品(衣物、床单等)均具有传染性,用于患者的医疗用品同样具有强传染性。尽管有动物实验表明EBOV可以非直接接触方式感染共笼饲养的动物[4],但在此次暴发流行中并无明确空气传播的直接证据[5]。此外,没有证据表明蚊子或其他昆虫能传播EBOV。因此,医务人员防护的重点是在头部。

潜伏期与发病从表象上可以截然分开,但机体内的病毒载量却是一个连续递增的过程。多数传染病潜伏期、尤其是潜伏期末都具有传染性,只是弱于发病以后。因此理论上讲EVD潜伏期可能具有传染性,但目前仍未发现潜伏期传染人的事实证据[6-7];同时起病初期患者体内病毒载量低,甚至部分患者外周血中不能检出EBOV。美国CDC拟定的《实验室检测临时指南》指出,若病程72 h内,即使实时RT-PCR(reverse transcription polymerase chain reaction)检测结果是阴性,仍然不能排除EBOV感染[8]。我们收治的5例确诊患者有3例是第2次检测出阳性,分别为病程的第4和第5天。此外,有研究发现病程后期传染性更强,发病后4 d死亡的患者传染性较强,提示重症患者起病后早期其传染性较高[9]。我们认为EVD患者潜伏期不具备传染性,轻症患者病程早期传染性低。因此,采用监测体温来发现和控制传染源是阻断EBOV传播简便、有效的方法。

2 从埃博拉出血热到埃博拉病毒病名称改变的启示

此次EVD大暴发前的37年,EBOV感染被称为EHF。可能原因:①既往病例多为散发,跨度时间37年,70.8%(17/24)单次发病人数<70例,5次发病人数<10例[1];②医疗条件差,患者就诊过晚处于终末期,医务人员观察到的多为终末期症状;③由于医务人员感染率高,影响医生对病情的准确观察。2014年4月WHO正式将EBOV感染的名称改为EVD[10],表明对EBOV感染有了全新的认识。此次大暴发流行的大宗病例报道显示常见症状包括发热、极度虚弱、呕吐、腹泻、厌食、头痛、腹痛、关节痛、肌肉痛和咽痛等,出血症状少见,约7%[11]。我们收治的确诊患者主要表现为高热>39 ℃(5例)、腹泻(4例)、呕吐(4例)、虚弱(5例),仅1例婴儿患者有消化道出血表现。因此,出

表1 EVD的临床分期[12]

疾病阶段	发病时间(d)	临床特征
早期发热期	0~3	发热,乏力,疲劳,身体疼痛
胃肠道症状	3~10	主要表现:上腹部疼痛,恶心,呕吐,腹泻 伴随:持续发热,乏力,头痛,结膜充血,胸痛,腹痛,关节痛,肌痛,打嗝,谵妄
休克或恢复	7~12	休克:意识减弱或昏迷,脉细,少尿,无尿,呼吸急促 恢复:消化道症状改善,口服摄入增加,能量增加
后期并发症	≥10	胃肠道出血,继发感染,脑膜脑炎,持续神经认知功能异常

表2 原EVD分型标准

分型	标准
轻型	确诊患者,体温≤39 ℃,症状轻,生活能自理,无明显器官受损
中型	确诊患者,体温>39 ℃,症状较重,且有加重趋势,生活不能自理,有1个器官受损表现
重型	确诊患者,体温>39 ℃,病情危重,重度虚弱、卧床,可有血压下降和多个器官受损表现

表3 修改后EVD分型标准

分型	标准
轻型	体温≤39 ℃,症状轻,无器官受损表现;或体温>39 ℃,腹泻、呕吐轻,但仍无器官受损表现
中型	体温>39 ℃,症状较重,腹泻、呕吐5~10次/d,且有加重趋势,有另1个器官受损表现
重型	体温>39 ℃,腹泻、呕吐频繁,重度虚弱、卧床,血压下降和≥3个器官受损表现,如神经系统损害、呼吸衰竭、内脏出血等

血并非像肾综合征出血热那样是主要症状。这对临床医生接诊患者时进行鉴别诊断具有十分重要的指导价值。

3 关于EVD临床分期、分型到预后判断的认识

关于EVD的临床分期、分型尚无统一标准。Chertow等[12]分析此次西非暴发流行病例,按病情发展过程将该病分为4个阶段(表1)。我们认为这个分期的方法是目前较为科学和容易操作的,但未提出分型标准。

我们在出发前的准备期,通过阅读文献并结合其他传染病分型方法,以体温为主要依据,制定了EVD病情严重程度划分的标准(表2),可谓纸上谈兵,诊治患者后发现与实际有诸多不符。主要是症状描述不足,不够具体。这里做适当修改补充,供参考(表3)。

病程7~10 d是EVD患者的关键转折点,有报道581例EVD患者分析发现通常发病后3~4 d入院。死亡通常发生在患者入院后3~4 d内[13]。经验表明,尽早给予静脉补液的治疗可提高患者的生存率,因此,提前预测患者的发展趋势有利于准确施治。从Chertow等[12]提出的分期中可以看出,患者7 d后可能恢复或加重,重要的是要在病程的早期作出判断。通过文献复习并结合我们收治患者的具体情况,我们提出以疾病进展速度为依据分型,这有利于预后判断和及时施治,即分为"快速进展型"和"平稳型"。"快速进展型"表现为持续高热,原有症状进行性加重,并且在1~2 d内出现新器官受累症状;而"平稳型"可有持续发热,但其他症状进展缓慢,如腹泻次数无明显增加等。我们收治的2例死亡患者入院后2 d内即出现频繁腹泻、呕吐、呼吸衰竭、精神障碍等。

4 目前治疗的困局和疑惑

由于目前仍没有特异有效的抗EBOV的药物,根据多个国际组织运行ETC的经验,WHO推荐的治疗原则是口服或静脉补液、维持电解质平衡、维持血压、控制体温和治疗并发症等综合对症支持治疗,同时由于西非地区为疟疾高流行区,在不能完全排除疟疾时同步进行抗疟治疗。目前对是否进行静脉补液仍存在争论,多数观点认为应该进行静脉补液,但无国界医生组织(Médecins Sans Frontières,MSF)认为静脉补液并不能显著改善患者预后,反而有增加医务人员感染风险的可能,同时由于不能对患者进行24 h护理,静脉补液可能会给患者带来不利影响。更为关键的是由于传染性极强,缺乏实验室检查的支撑,医生仅凭临床症

状难以作出准确判断。对电解质的具体水平、酸碱失衡状况、失水程度、凝血功能、肝肾等重要器官功能状况等全身情况难以评估,因此治疗就成了“盲人摸象”,难以做到精准化,甚至难以避免误用药物。此外,由于西非国家经济欠发达,医疗设施及药品奇缺,医生常常面临“手无寸铁”和“巧妇难为无米之炊”的局面。

5 未来防治EVD的建议

5.1 建立具备临床检验实验室的长久性ETC

EVD近40年的流行史已经证明,EVD是不可能被完全消灭的。根本原因是它是动物源性传染病,自然界存在自然宿主(可能为果蝠)[14],故又称为自然疫源性传染病。此外,灵长类动物如猴、猿、蝙蝠等,也可感染EBOV,成为感染人类的传染源。因此,长期的防控策略是每个高流行国家根据疾病流行情况,建立一个适当规模的长久性ETC,作为治疗患者和控制传染源的基地。其设计应充分借鉴此次多国和国际组织建设ETC的经验,并配有病毒检测实验室和常规血液生化实验室,以满足救治患者的需要。

5.2 加强病理研究,指导临床救治

病理改变是全面了解发病机制的基础,进而指导临床治疗。已有研究发现EVD患者肝细胞中有EBOV大量复制[15],但似乎与临床表现不相符。由于EVD的强烈致病性及对医务人员的威胁,导致对EVD的认识仍存在许多问题,并不清楚临床症状与组织器官病理损害之间的对应关系。因此,必须加强病理研究,进一步明确EBOV的致病特征、主要受累器官、各种临床症状的根本病因等,从而使治疗有的放矢。

5.3 提高床旁快速检验能力,使诊疗有的放矢,加强生命支持

对EVD来说,静脉补液虽然不像霍乱那样是决定性的治疗措施,但是已成为现阶段有效的治疗手段。如前所述,目前静脉补液存在诸多问题,今后必须以血液生化检查结果为依据,个性化补充,包括补液量、电解质种类等。同时由于EVD存在多器官损害、甚至功能衰竭,因此需要有针对性的生命支持措施。在发达国家治疗的几例危重症患者经机械通气、透析等措施治疗后均得以康复,便证实了这一观点[16-17]。因此,即时检验(point-of-care testing, POCT)的应用有助于EVD的救治。在这次实践中我们采用胶体金法对所有患者进行了床旁疟疾诊断检测,但由于条件有限,未进行肝、肾功能及其他酶学检查。

5.4 研制特殊设备,降低医疗风险

由于EVD对医务人员造成极大的威胁,而救治患者又是医务人员的天职,解决矛盾的办法之一就是改进医疗设备和用品。患者血液、体液和排泄物具有强烈传染性,为了减少对医疗器材及工作人员的污染,应开发更多无创性诊疗设备、非接触诊疗设备。同时由于需要实验检查支撑才能对病情作出准确判断,也应研制小型化、便携式、多功能、快速、所需样本微量的检验设备,尤其还需要考虑密闭、防喷溅的功能,以减少对实验室环境的污染。

5.5 改进个人防护装备,提高工作效率

大量事实证明,个人防护装备(personal protection equipment, PPE)能有效保护医务人员。目前WHO、MSF和中国疾病预防控制中心(center for disease control and prevention, CDC)等都颁布了最新的防控EVD的PPE装备和穿脱指南,总体上大同小异。我们经过实践发现,目前的PPE主要存在以下问题:①由于强调防水性,就损失了透气性。医务人员穿戴完全套PPE后内部温度迅速升高,导致大量体液丢失,虽然已有带动力送风器装置的PPE,除了价格昂贵外,其增添的重量仍给医务人员增加负担和体力消耗;②N95口罩在戴上初期性能良好,但随着工作时间的延长,约1 h后将被呼出和蒸发的水分浸湿,透气性下降,甚至完全丧失,医务人员出现严重缺氧状态。因此,研制具有N95同样功能同时不吸附水分的口罩是当务之急;③目前的PPE全套装备较为笨重,这增加了医务人员的体能消耗,降低实际工作时间,同时也严重影响医务人员进行医疗操作的灵敏性和准确性。因此,临床及社区防疫工作需要新型材料、高性能PPE装备。

5.6 研发无害、高效消毒剂,保障医务人员安全

现在西非各国ETC及实验室均是使用较高浓度的含氯消毒液进行喷洒、洗手等,已被证明是行之有效的方法。但由于氯对人体黏膜具有较强的损伤作用,医务人员进入污染区工作后常出现咳嗽、咯血、流涕、哮喘、眼痛、结膜充血出血等。引起空气中氯浓度高的原因很多,其中喷洒是重要的原因之一。它可使氯浓度短时间内剧增。但实际工作中手及全身喷洒是最为重要的消毒手段,每个进入污染区工作的医务人员将喷洒5~10次,若进行终末消毒喷洒的次数和量将倍增。换句话说,不可能通过减少消毒剂用量、牺牲安全性来减低氯对医务人员的危害。虽然双氧水也是高效消毒剂,但在ETC的实践中尚无充分证据证明它的有

效性,也无使用经验。此外,高效可减少消毒过程消耗的时间,提高PPE的保护效能,更好的保护医务人员。因此急需研发高效、无害的消毒剂。

5.7 ETC对环境污染亟待解决

由于污染区的医疗用品具有极高的传染性,因此绝大多数物品均为一次性使用。目前所有ETC采用焚烧的方式进行处理,排放大量有害物质,加之大量含氯消毒液的排放,对空气和土壤均造成较大污染,亟待解决。

参考文献:

[1] WHO. Chronology of previous Ebola virus disease outbreaks [EB/OL](2014-09-30)[2015-01-26]. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/en/.

[2] WHO. Ebola response roadmap——Situation reports [EB/OL][2015-01-26]. http://www.who.int/csr/disease/Ebola/situation-reports/en/.

[3] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Transmission [EB/OL] (2014-11-28) [2015-01-26]. http://www.cdc.gov/vhf/Ebola/transmission/index.html.

[4] Wong G, Qiu X, Richardson J S, *et al*. Ebola virus transmission in Guinea pigs[J]. J Virol, 2015, 89(2): 1314-1323.

[5] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Why Ebola is Not Likely to Become Airborne[EB/OL](2014-11-28)[2015-01-26]. http://www.cdc.gov/vhf/Ebola/transmission/index.html.

[6] WHO. Ebola virus disease: Fact sheet N° 103 [EB/OL](2014-09-30)[2015-01-26]. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/en/.

[7] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Epidemiologic Risk Factors to Consider when Evaluating a Person for Exposure to Ebola Virus [EB/OL] (2014-10-20) [2015-01-26]. http://www.cdc.gov/vhf/Ebola/exposure/risk-factors-when-evaluating-person-for-exposure.html.

[8] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidance for specimen collection, transport, testing, and submission for persons under investigation (PUIs) for Ebola virus disease (EVD) in the United States[EB/OL](2014-10-20)[2015-01-26]. http://www.cdc.gov/vhf/ebola/healthcare-us/laboratories/specimens.html.

[9] Yamin D, Gertler S, Ndeffo-Mbah M L, *et al*. Effect of Ebola progression on transmission and control in liberia[J]. Ann Intern Med, 2015, 162(1): 11-17.

[10] WHO. Ebola virus disease: background and summary[EB/OL](2014-04-03)[2015-01-26]. http://www.who.int/csr/don/2014_04_Ebola/en/.

[11] Dallatomasinas S, Crestani R, Squire J S, *et al*. Ebola outbreak in rural West Africa: epidemiology, clinical features and outcomes[J]. Trop Med Int Health, 2015, [Epub ahead of print].

[12] Chertow D S, Kleine C, Edwards J K, *et al*. Ebola virus disease in West Africa——clinical manifestations and management[J]. N Engl J Med, 2014, 371(22): 2054-2057.

[13] Ansumana R, Jacobsen K H, Idris M, *et al*. Ebola in Freetown Area, Sierra Leone——A Case Study of 581 Patients [J]. N Engl J Med, 2014, [Epub ahead of print].

[14] Leroy E M, Kumulungui B, Pourrut X, *et al*. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus[J]. Nature 2005; 438(7068): 575-576.

[15] Martines R B, Ng D L, Greer P W, *et al*. Tissue and cellular tropism, pathology and pathogenesis of Ebola and Marburg viruses[J]. J Pathol, 2015, 235(2): 153-174.

[16] Kreuels B, Wichmann D, Emmerich P, *et al*. A case of severe Ebola virus infection complicated by gram-negative septicemia[J]. N Engl J Med, 2014, 371(25): 2394-2401.

[17] Wolf T, Kann G, Becker S, *et al*. Severe Ebola virus disease with vascular leakage and multiorgan failure: treatment of a patient in intensive care[J]. Lancet, 2014, [Epub ahead of print].

(**收稿**:2015-01-20;**修回**:2015-01-26)

(编辑 王 红,冷怀明)