DOI:10.16016/j.1000-5404.201501147

特别报道

5例埃博拉病毒病患者的临床特征分析

向德栋[1],支 轶[1],杨智清[1],陈 盛[1],钟 华[1],王 涛[1],邱 阳[1],何 静[1],戴 超[1],钱德惠[2],黎 黎[2],毛 青[1] (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[1];400037 重庆,第三军医大学新桥医院[2])

[摘要] **目的** 分析5例埃博拉病毒病(Ebola virus disease,EVD)确诊患者的诊治情况,为更好地防治EVD提供科学依据。**方法** 2014年12月5日至2015年1月17日在利比里亚中国埃博拉治疗中心(Ebola Treatment Center, ETC)收治5例EVD确诊患者,对其流行病学资料、症状、体征、实验室检查及治疗转归情况进行分析。**结果** 本次确诊的5例患者,其中3例为家庭聚集性发病;有3例患者首次埃博拉病毒核酸检测为阴性,第2次复检为阳性;临床表现以发热、乏力、呕吐、腹泻等为主,少有出血相关症状及体征;通过尽早采取退热、补液等对症、支持治疗,3例患者康复出院,2例死亡。**结论** 对有明确密切接触史但首次埃博拉核酸检测阴性的患者,必须于72 h后复检;治疗上目前仍以对症支持治疗为主,治疗的重点是纠正水、电解质紊乱,维持内环境稳定,预防并发症的发生。

[关键词] 埃博拉病毒病;病例分析;治疗
[中图法分类号] R184.6;R44;R512.99 [文献标志码] A

Clinical features of Ebola virus disease: report of 5 cases

Xiang Dedong[1], Zhi Yi[1], Yang Zhiqing[1], Chen Sheng[1], Zhong Hua[1], Wang Tao[1], Qiu Yang[1], He Jing[1], Dai Chao[1], Qian Dehui[2], Li Li[2], Mao Qing[1] (Medical Contingent of the Chinese PLA to Liberia; [1]Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038; [2]Xingqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] **Objective** To analyze the diagnosis and treatment of 5 cases of confirmed Ebola virus disease (EVD) and provide scientific basis for better prevention and treatment of the disease. **Methods** Clinical data of 5 confirmed EVD patients admitted in our Ebola Treatment Center(ETC) from December 5, 2014 to January 17, 2015 were collected in this study. Their epidemiological history, symptoms, signs, laboratory results and treatment outcome were retrospectively analyzed. **Results** EVD showed obvious family aggregation, with 3 patients from 2 families in the cohort. There were 3 cases who were negative to PCR test for the first time, but positive for the second time. The most common symptoms were fever, fatigue, vomiting and diarrhea, with few bleeding-related symptoms and signs. Though early symptomatic and support treatment, such as antifebrile and infusion therapies, 3 patients were fully recovered and discharged, and the other 2 died. **Conclusion** For the suspected patients with contact history but negative PCR result for the first time, another test must be taken in 72 h later. Support therapies are commonly applied in the treatment of EVD, focusing on correcting water and electrolyte disorders, maintaining homeostasis, and preventing complications.

[**Key words**] Ebola virus disease; case analysis; treatment

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

[通信作者] 毛 青,E-mail:qingmao@tmmu.edu.cn

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150126.1923.003.html(2015-01-26)

埃博拉病毒病(Ebola virus disease,EVD)是由埃博拉病毒(Ebola virus,EBOV)引起的一种急性烈性传染病,人主要通过接触患者或感染动物的血液、体液、分泌物和排泄物等而感染,临床表现主要为突起发热、乏力、呕吐、腹泻和多脏器损害,病死率可达50%~90%。此次流行于西非的EVD疫情已持续10个月,疑似、可能和确诊EVD人数超过2万,死亡人数超过8 000人,是历史上规模最大的一次EVD疫情爆发[1]。中国人民解放军援助利比里亚埃博拉病毒病治疗中心(Ebola Treatment Center,ETC)自2014年12月5日至2015年1月17日共收治EVD疑似、可能患者64例,根据流行病学资料、临床表现和实验室检查结果,最终确诊EVD患者5例,其中2例死亡,3例经治疗后痊愈出院。现将5例确诊EVD患者的临床特征进行总结分析。

1 资料与方法

1.1 病例来源

2014年12月5日至2015年1月17日在利比里亚首都蒙罗维亚,中国ETC门诊共接诊患者111例,病房收治EVD疑似、可能患者64例。前期收治患者较多,高峰发生在2014年12月下旬,其后收治人数逐步下降。在院患者通过严密隔离、缜密排查,最终确诊EVD患者5例。

1.2 诊断标准

按照中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会颁布的《埃博拉出血热诊疗方案》[2],确定诊断依据为:(1)流行病学资料:来自于疫区,或3周内有疫区旅行史,或有与患者、感染动物接触史;(2)临床表现:起病急、发热、头疼、呕吐、恶心、腹泻、全身肌肉或关节疼痛等;牙龈出血、鼻出血、结膜充血、淤点和紫斑、血便及其他出血症状;(3)实验室检查:①从患者标本中检出埃博拉病毒RNA;②病毒抗原阳性;③血清特异性IgM抗体阳性;④恢复期血清特异性IgG抗体滴度比急性期有4倍以上增高;⑤从患者标本中分离到埃博拉病毒。

1.3 分析指标

5例EVD患者的流行病学史、主要症状、体征、实验室检查、治疗及临床转归情况。

2 结果

2.1 一般资料

5例EVD患者,其中男性2例,女性3例。年龄最小5个月,最大31岁。职业分布为公司职员、农民和学生,5例患者均非医务人员。患者起病后平均4.2(2~8)d入院。住院时间4~23 d,平均14.8 d。5例确诊患者均无基础性疾病。2例死亡病例为5个月男性患儿和23岁女性,从发病到死亡分别为7 d和11 d,中位死亡时间9 d(表1)。

2.2 流行病学史

确诊患者均来自利比里亚首都蒙罗维亚及周边地区,其中有2例发病前21 d内接触过EVD确诊患者,2例接触过EVD可能患者;2例患者在过去21 d内,家中有亲属因EVD死亡,1例家中有亲属不明原因死亡。本次确诊的5例患者,其中3例为家庭聚集性发病,呈明显的家庭聚集现象。人数最少的家庭3人发病,最多者4人发病(表2)。

表1 5例EVD确诊患者的一般临床资料

病例	性别	年龄	婚姻	职业	起病时间	入院时间	出院时间	住院天数(d)	出院情况
病例1	女性	21岁	已婚	农民	2014-12-14	2014-12-21	2015-01-12	23	治愈
病例2	男性	5个月	未婚	无	2014-12-19	2014-12-21	2014-12-29	9	死亡
病例3	男性	7岁	未婚	学生	2014-12-19	2014-12-21	2015-01-12	23	治愈
病例4	女性	23岁	已婚	农民	2014-12-19	2014-12-22	2014-12-25	4	死亡
病例5	女性	31岁	已婚	职员	2014-12-28	2014-12-29	2015-01-12	15	治愈

表2 5例EVD确诊患者的流行病学史

病例	性别	年龄	过去21 d内接触过患者	过去21 d内家中有亲属死亡	过去21 d内参加过死者葬礼	过去21 d内去疫区旅行过
病例1	女性	21岁	是	是	是	否
病例2	男性	5个月	是	是	是	否
病例3	男性	7岁	是	是	是	否
病例4	女性	23岁	是	否	否	否
病例5	女性	31岁	否	否	否	否

表3 5例EVD确诊患者的主要临床症状和体征

病例	发热	乏力	呕吐	腹泻	厌食	头痛	关节痛	腹痛	咽喉痛	肌肉痛	胸痛	咳嗽	打嗝	眼黄	消化道出血	其他部位出血
病例1	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	否	是	是	否	否	否
病例2	是	是	是	是	是	否	是	是	是	否	是	是	否	否	是	否
病例3	是	是	否	否	是	是	否	否	否	否	否	是	否	否	否	否
病例4	是	是	是	是	是	否	否	否	否	否	否	否	否	否	否	否
病例5	是	是	是	是	否	是	是	否	是	否	否	是	否	否	否	否

2.3 临床症状和体征

分析5例确诊患者,发热、乏力、呕吐、腹泻、厌食、头痛、关节痛是本次暴发EVD的主要症状。5例患者均有发热(100%),表现为高热>39 ℃,体温波动范围在37.8~40.2 ℃。乏力5例(其中5个月患儿表现为精神萎靡);呕吐4例;腹泻4例;厌食4例;头痛3例;关节痛3例;腹痛2例;咽喉痛2例;肌肉痛1例;胸痛1例,打嗝1例;仅5个月患儿有消化道出血表现。1例呼吸衰竭。4例患者出现不同程度的咳嗽症状,但仅有1例为入院时伴有咳嗽(21岁女性),另3例在院期间出现,经通风、对症处理后迅速缓解,考虑与含氯消毒剂刺激有关。另外,有1例女性患者出现月经,经量、颜色与平时无异;1例哺乳期女性患者出现乳房胀痛。死亡患者病情进展迅速,恢复患者进展相对缓慢,未出现多器官衰竭(表3)。

2.4 实验室检验结果

限于当地条件及EVD的特殊性,我们无法开展血常规、尿常规、肝肾功等常规实验室检验项目。用疟原虫检测试剂盒(胶体金法)在床旁做了疟疾的检测。5例确诊患者血液标本均送至利比里亚国家参考实验室进行检测,埃博拉病毒PCR检测结果为阳性。值得一提的是,其中3例患者,首次埃博拉病毒检测为阴性,48 h后第2次复检呈阳性,考虑与第1次送检时病毒载量低有关。5例患者查疟原虫,结果均为阴性。

2.5 治疗情况

目前,针对EVD仍没有特效药物,根据WHO推荐及我们临床工作中的经验,治疗上以退热、补液、维持电解质平衡、预防继发性感染及并发症的对症支持等治疗为主。

2.5.1 退热 5例患者均出现高热,3例成年人发热首选复方对乙酰氨基酚片,疗效不佳时换用洛芬待因缓释片。2例儿童退热使用对乙酰氨基酚混悬滴剂。

2.5.2 口服或静脉补液 除1例7岁患儿,其余4例患者均早期进行静脉补液,以林格氏液和糖水为主。3例成人液体量2 000~3 000 mL/d,1例5个月患儿根据体质量,补液量为90~150 mL/kg,使用含1/4~2/3张力的液体。同时,给予口服补液盐(oral rehydration salts, ORS)1 000~2 000 mL/d,分次口服。

2.5.3 抗生素治疗 5例患者均使用抗生素治疗,主要为预防继发性感染,使用阿奇霉素,7岁患儿予以口服阿莫西林。

2.5.4 止泻 视腹泻症状,严重者用蒙脱石散口服,可加用盐酸小檗碱(黄连素)。

2.5.5 止吐 呕吐严重患者可用多潘立酮(胃复安)。

2.5.6 止痛、镇静 疼痛严重可逐级给予盐酸曲马多片、盐酸曲马多注射液等。成人镇静安定10 mg口服,1次/晚。

2.5.7 营养支持 营养粉40 g,口服,3次/d;葡萄糖粉补充热量。

2.5.8 并发症处理 纠正低血压,注意保护重要器官功能,若出现多器官损害及时给以相应治疗。1例患儿抢救时予以吸氧、下胃管等处置。

2.5.9 抗疟治疗 因所在地利比里亚为疟疾高发区,在患者不能完全排除疟疾时,应用双氢青蒿素哌喹片同时治疗。

2.5.10 心理治疗 通过病房实时监控对讲系统,及时沟通,消除患者紧张、恐惧心理。尊重患者宗教信仰,派社工到病房进行心理疏导。

2.6 转归

5例确诊EVD患者,2例因入院时病情危重,进展迅速,经抢救无效死亡。3例患者经积极救治后,痊愈出院。

3 讨论

EBOV属于丝状病毒属,分为5个亚型,此次疫情的病原体为致死率最高的扎伊尔型埃博拉病毒(*Zaire* EBOV),病死率高。传播途径主要是直接接触患者体液,潜伏期为2~21 d。尽管有动物实验表明该病可通过经鼻吸入致病并以非直接接触方式感染共笼饲养的动物,但在临床工作和文献[3]报道中并无空气传播的证据。

EVD的早期症状与其他病毒感染类似,以流感样症状为主。我中心5例患者均出现发热、头痛、肌痛等表现。考虑EBV具有器官、组织泛嗜性,疾病后期可出现多种器官损害的表现。其中消化道损害最为明显,我中心4例患者出现腹泻、呕吐。由于血管内皮的

广泛受损,大量促炎因子的释放,血管通透性增加,大量体液向体外和组织间隙丢失,造成有效血容量不足。所以低血容量休克在重症患者中常见。我中心2例死亡患者均出现难以纠正的低血压。内环境紊乱也是临床中常出现的问题,限于生物安全性和检验设施的限制,在非洲开展的ETC只能给予简单的液体支持。呼吸道症状早期少见,3例存活患者住院期间均有干咳,原因氯气刺激,改善通风后好转,但有报道咳嗽发生的发生率高达40%,是否与氯气刺激有关尚待明确。重症患者可出现肺水肿导致的呼吸功能衰竭。与以往各次疫情爆发的情况稍有不同,我中心收治的患者均未出现明显的自发性出血,其他ETC报道的比例也仅为7%[4]。其可能原因是出血多发生于EVD终末期,是多器官功能衰竭的非特异性表现。病理学研究提示EVD在肝细胞中大量复制,而在骨髓中,特别是针对巨核细胞没有明确的特异性损害也支持这一分析[5]。

EVD病死率高,重症患者进展迅速,我中心2例死亡患者从病情恶化到死亡时间不超过48 h。从起病到死亡时间为7、11 d,其他ETC的报道多数死亡发生于发病后14 d内,出现呼吸系统、神经系统、出血症状的患者病死率较高[6]。EBV可通过干扰患者体内的Ⅰ型和Ⅱ型干扰素反应、抗原递呈、T细胞依赖的B细胞反应、体液免疫、细胞免疫等诸多免疫事件,导致患者体内的病毒免疫逃逸和天然以及适应性免疫的抑制,最终导致EVD特征性的严重免疫功能失调和"细胞因子风暴"。动物病理学研究也发现死亡动物的病毒感染细胞周围基本看不到免疫细胞的聚集,而存活动物则可见到围绕感染细胞由多种免疫细胞组成的屏障[7]。EVD的这些致病特点决定了其高病死率和重症患者病程进展迅速的特点。

基于安全性考虑,所有标本于指定实验室行埃博拉病毒核酸PCR检验。既往资料显示,EVD患者的实验室表现包括:肝功能损害、肾功能损害,重症患者外周血病毒载量高,粒细胞升高,淋巴细胞和血小板减少。外周血病毒抗原和核酸可在起病3~7 d后检测到。IgM抗体最早2 d后可测出,持续30~168 d;IgG抗体6~18 d出现,持续3~5年。所有患者需行至少2次检验,值得注意的是,我中心有3例患者于第2次检查时方为阳性,可能与患者处于疾病的不同阶段有关。

尽管包括单克隆抗体鸡尾酒疗法、新型核苷类似物以及康复者血清在内的部分实验取得了突破[8],但目前临床仍无明确有效的抗病毒治疗方法。所以,我中心的治疗方案仍以支持治疗为主,辅以解热、镇痛、预防感染等治疗。治疗的重点是纠正水、电解质的紊乱,维持内环境的稳定。死亡患者中1例入院时已有休克表现,另1例为5个月大患儿,在有限的条件下救治难度大。而后送至欧洲、美国的患者,通过强化支持治疗,高级生命支持手段(机械通气、肾脏替代治疗)可以显著提高该病的治愈率[9]。对于静脉补液的问题,我们的原则是患者有明显脱水或脱水趋势,口服补液无法纠正时,应积极、充分地静脉补液。5例患者中有4例接受了静脉补液。因EVD除了发热、腹泻、呕吐引起脱水以外,还合并有血管内皮细胞的广泛损害和重要脏器功能的损害,病情更复杂,所以不宜与霍乱的治疗简单类比。在无检验结果和高级生命支持手段支撑的情况下,无原则的扩大静脉补液指征可能会造成患者的医源性损害,也会增加医护的工作量和感染风险,所以扩大、甚至神话静脉补液的做法值得商榷。

参考文献:

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

[2] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 埃博拉出血热诊疗方案[EB/OL](2014-08-15)[2015-01-26]. http://www.moh.gov.cn/jkj/s3577/201408/4df4931fb9174219813f3fcd0f54f65e.shtml.

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

[4] 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].

[5] 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.

[6] 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].

[7] Wong G, Kobinger G P, Qiu X. Characterization of host immune responses in Ebola virus infections[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2014, 10(6): 781-790.

[8] Qiu X, Kobinger G P. Antibody therapy for Ebola: is the tide turning around?[J] Hum Vaccin Immunother, 2014, 10(4): 964-967.

[9] 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 02)

(编辑 王 红,冷怀明)