DOI:10.16016/j.1000-5404.201501158

特别报道

# 儿童埃博拉病毒病的诊治策略

陈 盛[1],毛 青[1],向德栋[1],钱德慧[2],戴 超[1],晏 玲[1],于佳平[3] (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];110003 沈阳,沈阳军区第202医院[3])

[摘要] 2014年在西非暴发了有史以来最严重的埃博拉疫情,大量儿童被埃博拉病毒感染且病死率极高。儿童埃博拉病毒病(Ebola virus disease, EVD)表现出与成人不同的临床特征,早期临床表现不具有特异性,RT-PCR检测是儿童EVD实验室诊断的金标准,纠正脱水及电解质紊乱、营养支持、预防和控制感染,防治休克及多器官功能衰竭等是当前行之有效的治疗策略。

[关键词] 埃博拉病毒病;儿童;临床特征;诊断;治疗
[中图法分类号] R725.129.9 [文献标志码] A

# Diagnosis and treatment strategies for Ebola virus disease in children

Chen Sheng[1], Mao Qing[1], Xiang Dedong[1], Qian Dehui[2], Dai Chao[1], Yan Ling[1], Yu Jiaping[3] (Medical Contingent of the Chinese PLA to Liberia; [1]Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038; [2]Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037; [3]No. 202 Hospital of PLA, Shenyang, Liaoning Province, 110003, China)

[**Abstract**] The 2014 Ebola virus epidemic in West Africa is the worst outbreak of this virus in history. A large number of children had been infected and had a very high mortality. Clinical features of Ebola virus disease (EVD) are quite different from children to adults. Early symptoms of EVD may be non-specific in children. Quantitative reverse transcription-PCR (RT-PCR) for the virus RNA is the diagnostic golden standard for the detection of the pathogen in children. Effective treatment strategies for EVD in children included the correction of dehydration and electrolyte imbalance, nutritional support, prevention and control of infection, and prevention of shock and multi-organ failure.

[**Key words**] Ebola virus disease; children; clinical features; diagnosis; treatment

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

2014年3月西非暴发了有史以来最为严重的埃博拉疫情,截至2015年1月16日,西非3个主要流行国家几内亚、利比里亚和塞拉利昂埃博拉病毒病(Ebola virus disease, EVD)的发病人数是21 373人,实验室确诊13 477人,死亡8 468人[1]。本次埃博拉爆发儿童的发病及死亡人数目前尚无确切数据。在1995年在扎伊尔暴发的EVD疫情中儿童比例为9%[2],2000-2001年在乌干达古卢暴发的EVD疫情中儿童所比例高达41%[3],2014年在几内亚暴发的EVD疫情中,儿童的比例为18%[4]。现有的关于EVD的临床资料绝大多数来自成人,儿童相对较少。然而,儿童并不是成人的缩影,儿童EVD与成人有着不同的特点与规律。笔者于2014年12月至2015年1月在利比里亚中国埃博拉治疗中心(Ebola Treatment Center, ETC)工作2月余,救治过确诊EVD患者5例,其中包括儿童2例,结合文献,现从临床特征、诊断及救治三方面来探讨儿童EVD的特点。

## 1 儿童EVD的临床特征

埃博拉病毒(Ebola virus, EBOV)最初来源于猩猩、果蝠等动物,直接接触或食用患病动物尸体可导致人感染发病,后经过直接接触EVD患者身体或体液(唾液、呕吐物、粪便、尿液、血液、精液等)造成EVD的广泛传播[5]。儿童主要是通过与患EVD的父母、保姆和亲戚等接触而感染。除此之外,患EVD母亲的母

[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.20150126.1921.002.html(2015-01-26)

乳中能检测到 EBOV,婴幼儿可通过进食母乳导致感染[6]。我们 ETC 收治的 2 例 EVD 确诊患儿均有明确的家族史,1 例 5 个月婴儿的父亲和哥哥死于 EVD,另 1 例 7 岁儿童的父亲死于 EVD。文献[3]报道女孩 EVD 的发病比男孩高,认为可能与非洲女孩通常需做家务和照顾患者有关。我们收治的 2 例 EVD 确诊患儿均为男性,结合儿童 EVD 常见的传播方式,我们认为儿童发病在性别上存在差距的可能性较小。

儿童 EVD 的潜伏期仍为 2 ~ 21 d,以 8 ~ 10 d 最为常见,潜伏期内并无传染性,当临床症状出现后才能感染其他人[7]。根据我们的临床经验,认为 Chertow 等[8]对 EVD 的分期从总体上也符合儿童 EVD 的发病规律,能指导儿童 EVD 的临床诊治。由此我们参考 Chertow 等[8]对分期的描述,结合儿童 EVD 的发病特点,总结儿童 EVD 的临床表现为:①发热期:在发病后的 0 ~ 3 d,主要表现为发热、精神差、食欲减退,年长儿可诉头痛、背痛、胸痛、腹痛或咽痛等,此期具有非特异性,和儿童普通感冒及其他常见的传染病难以鉴别。成人 EVD 发热比例虽然较高,但存在少数不发热病例[9-10],而儿童 EVD 患者 100% 出现发热[3,7],我们收治的 2 例儿童患者均有发热。②胃肠症状期:出现在发病的 3 ~ 10 d,主要表现为食欲下降、恶心、呕吐、腹泻,年长儿可诉腹部疼痛,此期可继续伴有发热期的临床表现。病情较轻的儿童也可以不进入胃肠道症状期,仅有发热表现,但持续时间较长,一般 >7 d。大多数儿童具有胃肠道症状[3],严重者可因吐泻迅速出现脱水、休克和多器官功能衰竭,文献[11]报道在 ETC 住院的 EVD 患者,存活者平均住院时间为 12 d,病死者平均住院时间仅为 4 d,由此可见此期是 EVD 救治的关键期。由于儿童体液储备及血容量较成人少,更容易因吐泻而脱水,在此期应积极干预,防止病情恶化。我们收治的婴儿在发病第 9 天时出现腹泻加重,并迅速进入休克期,后因多器官功能衰竭抢救无效死亡。另外 1 例儿童在加强肠内营养的同时予以口服补液盐(oral rehydration salts, ORS)口服治疗顺利渡过此期,逐渐好转治愈出院;③休克或恢复期:出现在发病的 7 ~ 12 d,一部分患儿在胃肠症状期后病情加重出现休克,表现为意识减弱或昏迷、脉细、少尿、无尿或呼吸急促等,休克的出现是病情极度恶化的重要标志,也是疾病的转折点,大多数患儿会继发多器官功能衰竭而死亡。另一部分患儿可由胃肠症状期进入到恢复期,表现为消化道症状逐渐减轻、食欲增加、精神好转,这些患儿往往预后较好,绝大部分能够存活;④并发症期:出现在发病的 10 d 后,表现为胃肠道出血、继发感染、脑膜脑炎、持续神经认知功能异常。并发症的出现是 EVD 患儿晚期死亡的重要原因,应引起儿科医生警惕和重视。此外,呼吸道症状在儿童 EVD 患者中较为常见,轻者仅表现为单声咳嗽,重者可出现气促、发绀等,这主要与疾病本身和继发感染的严重程度相关。我们救治的 2 例患儿在病程中均出现咳嗽,但程度较轻,经止咳及抗感染治疗 3 ~ 5 d 后缓解。EVD 患儿出现出血或中枢神经系统症状较少见[3],文献[3]报道仅有 16% 的 EVD 患儿出现出血症状,脏器出血代表了病情的恶化,而仅有皮肤和针刺部位的出血并非预示疾病不可逆转。

EVD 患儿预后差,具有极高的病死率,在这次西非暴发的 EVD 疫情中,截至 2014 年 9 月,所有 EVD 患者的病死率为 70.8%,15 岁以下儿童的病死率为 73.4%,15 ~ 44 岁 EVD 患者的病死率为 66.1%,44 岁以上患者的病死率为 80.4%[11]。而来自 2000 - 2001 年乌干达 EVD 疫情报道也同样证实了儿童尤其是 5 岁以下儿童具有更高的患病与死亡风险[4,7]。因此,儿童、孕妇和老人被称为“最易被 EBOV 攻击的对象”[8]。

## 2 儿童 EVD 的诊断

早期尤其是在休克和多器官损伤出现前对儿童 EVD 作出及时的诊断,对于儿童 EVD 的救治具有重要的意义。儿童 EVD 早期临床表现为非特异性,如发热、恶心、呕吐和腹泻等,这与许多儿童常见病如急性上呼吸道感染、肠炎等症状相似。除此之外,在非洲地区儿童 EVD 也容易与其他儿童常见的传染病混淆,如伤寒、疟疾、非洲锥虫病和霍乱等,这为 EVD 的早期诊断增加了难度。美国疾病预防控制中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)认为应对具有以下两大特征的儿童持高度怀疑的态度:①临床上出现发热、虚弱、呕吐、腹痛、腹泻、严重头痛、肌肉痛或有不明原因出血等任一症状;②具有流行病学的危险因素,如在发病前的 21 d 内患儿本人或其父母、保姆、亲戚等有过与 EVD 患者接触的病史[12]。这就要求儿科医务工作者在诊疗过程中必须提高警惕,尤其需详细询问患儿本人或与患儿亲密接触过的人近期是否到过 EVD 暴发流行的地区或与 EVD 患者是否有过接触。除此之外,对疑似患者应尽快开展 EVD 特异性的实验室检查,有条件的实验室还应开展伤寒、疟疾、非洲锥虫病和霍乱等相关检查,这更有利于 EVD 患儿的诊断。

针对 EBOV 的实验室诊断方法主要有两类,即:反转录 PCR(reverse transcription PCR, RT-PCR)法检测病毒核酸和酶联免疫法(ELISA 法)检测病毒颗粒或抗原、特异性抗体。RT-PCR 检测病毒核酸是儿童 EVD 实验室诊断的金标准[13],在血液中只有当症状出

现3 d后才能检测出,如在起病3 d内采集的血标本检测阴性,不能完全排除EBOV感染,需再次采样检测[14]。抗原检测也可以作为一个确诊实验,但在疾病早期敏感性差[15]。EBOV IgM和IgG抗体检测在早期诊断EVD方面作用有限,主要用于评估患者过去是否被EBOV感染[16]。

## 3 儿童EVD的救治

目前尚无防范EVD的疫苗用于人类,在人体中测试的两种疫苗包括cAd3-ZEBOV疫苗及rVSV-ZEBOV疫苗,虽然在动物中证实了具有安全性和有效性,但人体还处于临床试验阶段。目前国际上也没有已批准上市的治疗儿童EVD的特效药物,一些药物包括ZMapp和TKM Ebola等正处于研发和临床试验阶段。当前对儿童EVD行之有效的治疗策略主要以对症和支持治疗为主,包括纠正脱水及电解质紊乱、营养支持、控制感染,防治休克及多器官功能衰竭等[17]。

### 3.1 纠正脱水及电解质紊乱

纠正脱水及电解质紊乱已被证实是救治EVD患者的重要措施[8]。大多数儿童EVD患者存在不同程度的消化道症状,由于儿童体液储备较成人少,大量吐泻容易出现脱水及电解质紊乱(包括低钠血症、低钾血症、低钙血症等,同时还应警惕低血糖)。临床上首先应密切观察病情,包括患儿每日的饮食状况、呕吐和大小便的次数与数量,有条件的还应监控患儿体质量,尽可能准确地计算出患儿每日的出入量,查体时应准确评估患儿的脱水程度。在治疗上,发热的患儿如体温>38.5 ℃予以美林或泰诺林退热,有呕吐者可予以吗丁啉止吐,有腹泻者可予以思密达止泻。在纠正患儿脱水方面,如果患儿仅为轻度脱水且胃肠道功能及精神良好,可在继续饮食的基础上予以ORS液治疗。需要强调的是,由于儿童尤其是婴幼儿EVD进展十分迅速,一旦出现胃肠道症状加重或精神变差,不必等到中度脱水,需立即进行静脉输液治疗,并补入适当的电解质,这有异于一般儿童腹泻病的治疗。除此之外,对在留观区的疑似EVD患儿,如具有前述输液指征,宜及早开始静脉补液治疗,而不必等到实验室确诊。在严格防护条件下对EVD患儿进行输液并不是一件容易的事,加之儿童常不配合,频繁地乱动增加了操作者针刺伤继而造成医源性感染的风险,输液过程中对液体和患儿的管理也对医务工作者提出了更高的要求。

### 3.2 营养支持

EVD患儿常常因为消化道功能紊乱而导致营养不良,儿童营养与脏器功能密切相关,因此合理的营养支持对儿童EVD的救治具有重要作用[18]。EVD患儿如无明显的呕吐首先应尽可能予以肠内营养;EVD患儿常伴血小板减少,留置胃管容易引起消化道出血,因此应当慎重;如果肠内营养失败,则须予以肠外营养。WHO对儿童EVD患者的营养管理,提出了如下推荐方案[18]:①如果患者意识清晰且能自行进食应予以肠内营养;②营养需求和营养方法取决于患者的营养状态、疾病的严重程度以及年龄;③提供的食物应具备如下特点:容易为患者接受、营养丰富,食物状态(液体、半固体或固体)的选择取决于患者的病情;食物易于患者自己取用;食物放置于床旁2~3 h不宜被细菌污染;尽量不用餐具以减少污染源;④应知道患者能吃什么和想吃什么,兼顾二者,选择适宜的食物。对于母乳喂养的婴儿,WHO也给予了相应的建议[18]:①母亲感染EBOV,如果婴儿没有临床症状,需立即予以隔离,改母乳喂养为人工喂养;②母亲与婴儿都为确诊或疑似EBOV感染,停止母乳喂养并不可取,因为这将增加婴儿感染和营养缺乏的风险。但也取决于母亲状态,如状态良好,可以继续母乳喂养,而母亲病情严重,则需改为人工喂养。

### 3.3 控制感染

EVD患儿免疫功能低下,容易继发细菌感染,同时也存在合并疟疾感染的可能,如果不能排除,预防性使用抗疟药及抗感染药物是可取的[19]。由于儿童抗生素的使用容易导致肠道菌群紊乱,有加重腹泻及导致肠道免疫功能紊乱的风险,因此笔者认为对于一些临床症状轻微的患者,预防性使用抗生素应谨慎。对病情危重,隔离条件差,呼吸道症状重的患儿则必须早期预防性使用抗生素。

### 3.4 休克的防治

胃肠道液体的大量丢失、脓毒症和出血是引起儿童EVD休克的病因,儿童又以低血容量休克最为常见,因此早期及时纠正脱水及电解质紊乱尤为重要。除此之外,还应加强对EVD患儿休克的早期识别,力争在休克进入失代偿期之前把它诊断出来,方法主要通过检测心率、脉搏、肢端温度、皮肤颜色、毛细血管再充盈时间(capillary refill time,CRT)等判断,血压下降通常出现在休克的失代偿期,对休克的早期识别作用有限。对已发生休克的EVD患儿,积极的液体复苏是首要的选择,在此基础上合理使用多巴胺、多巴酚丁胺等血管活性药物,并积极纠正酸中毒以及防止多器官功能衰竭。

### 3.5 防止多器官功能衰竭

急性肾损伤是EVD患儿病情严重时常见的一种并发症[20]。对于儿童肾损伤的预防首先应尽可能保持水及电解质平衡,其次应避免使用肾损伤的药物。呼吸衰竭往往继发于严重代谢性酸中毒和肾衰竭,过多的液体也能诱发呼吸衰竭,当病情严重或呼吸道症

状明显时应警惕继发细菌感染的可能,此时应加强抗感染治疗,在条件许可的情况下还应积极予以氧气支持治疗及呼吸支持治疗。

### 3.6 儿童EVD患儿的护理

EVD患儿通常需与家人隔离,受条件限制,医务人员也难以实现对儿童全天候的陪护。针对一些生活不能自理的婴幼儿、学龄前儿童,如何实施护理是一个非常棘手的问题。我们ETC摸索出一套有效的办法:①使用监控视频观察患儿的行为,初步判断患儿的需求和病情,为实施个性化的护理提供条件;②在进入病房前根据病情缓急制定出详细的护理计划,以保证护士进入病房后高效率护理,防止在病房内因护理时间过长引起的晕厥、窒息等意外情况的发生;③包括清洁工在内其他人进入病房都带上1名护士(因为按要求必须2人以上才能进入病房)。这样可以通过多名护士轮流进入病房,从而缩短了进入病房的间隔时间,增加对患儿护理次数,有效地提高了护理质量;④婴幼儿输液应由输液泵控制,以防输液过快导致器官损伤;⑤对于病情危重者,将心电监护安装在监控视频可见的位置。这样可以24 h观察患儿的生命体征,如有变化可对医疗及护理措施进行及时的调整。

## 参考文献:


[1] Centers for Disease Control and Prevention. 2014 Ebola Outbreak in West Africa——Case Counts[EB/OL](2015-01-23)[2015-01-26]. http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/2014-west-africa/case-counts.html.

[2] Dowell S F. Ebola hemorrhagic fever: why were children spared? [J]. Pediatr Infect Dis J, 1996, 15(3): 189-191.

[3] Mupere E, Kaducu O F, Yoti Z. Ebola haemorrhagic fever among hospitalised children and adolescents in northern Uganda: epidemiologic and clinical observations [J]. Afr Health Sci, 2001, 1(2): 60-65.

[4] United Nations International Children's Emergency Fund. UNICEF Guinea: Humanitarian Situation Report, 29 August 2014 [EB/OL](2014-08-29)[2015-01-26]. http://reliefweb.int/report/guinea/unicef-guinea-humanitarian-situation-report-29-august-2014.

[5] World Health Organization. Viral haemorrhagic fever in importedmonkeys[J]. Wkly Epidemiol Rec, 1992, 67(19): 142-143.

[6] Bausch D G, Towner J S, Dowell S F, *et al*. Assessment of the risk of Ebola virus transmission from bodily fluids and fomites[J]. J Infect Dis, 2007, 196(Suppl 2): S142-S147.

[7] Peacock G, Uyeki T M, Rasmussen S A. Ebola virus disease and children: what pediatric health care professionals need to know[J]. JAMA Pediatr, 2014, 168(12): 1087-1088.

[8] 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.

[9] World Health Organization. Clinical management of patients with viral haemorrhagic fever: a pocket guide for the front-line health worker. Interim emergency guidance-generic draft for West African adaptation[EB/OL](2014-03-30)[2015-01-26]. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130883/2/WHO_HSE_PED_AIP_14.05.pdf.

[10] Dananche C, Benet T, Vanhems P. Ebola: fever definitions might delay detection in non-epidemic areas[J]. Lancet, 2014, 384(9956): 1743.

[11] WHO Ebola Response Team. Ebola virus disease in West Africa——the first 9 months of the epidemic and forward projections[J]. N Engl J Med, 2014, 371(16): 1481-1495.

[12] Centers for Disease Control and Prevention. Case definition for Ebola virus disease (EVD)[EB/OL](2014-11-26)[2015-01-26]. http://www.cdc.gov/vhf/ebola/healthcare-us/evaluating-patients/case-definition.html.

[13] Leroy E M, Baize S, Lu C Y, *et al*. Diagnosis of Ebola haemorrhagic fever by RT-PCR in an epidemic setting[J]. J Med Virol, 2000, 60(4): 463-467.

[14] Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for specimen collection, transport, testing, and submission for patients Under Investigation for Ebola virus disease[EB/OL](2014-10-20)[2014-01-26] http://www.cdc.gov/vhf/ebola/pdf/ebola-lab-guidance.pdf.

[15] Feldmann H. Ebola——a growing threat? [J]. N Engl J Med, 2014, 371(15): 1375-1378.

[16] 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.

[17] West T E, von-Saint-Andre-von-Arnim A. Clinical presentation and management of severe Ebola virus disease [J]. Ann Am Thorac Soc, 2014, 11(9): 1341-1350.

[18] World Health Organization, UNICEF, WFP. Interim guideline: Nutritional care of children and adults with Ebola virus disease in treatment entres[EB/OL][2015-01-26]. http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/ nutritionalcare_with_ebolavirus/en/.

[19] World Health Organization. Clinical management of patients with viral haemorrhagic fever: a pocket guide for the front-line health workers[EB/OL][2014-10-06]. http://www.who.int/csr/resources/publications/ clinical-management-patients/en/.

[20] Schieffelin J S, Shaffer J G, Goba A, *et al*. Clinical illness and outcomes in patients with Ebola in Sierra Leone[J]. N Engl J Med, 2014, 371(22): 2092-2100.


(收稿:2015-01-20;修回:2015-01-26)

(编辑 王 红,冷怀明)