

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.20.044

肾综合征出血热的流行特征及防治措施研究进展*

彭靖尧^{1,2}, 蔡同建², 凌华¹, 张敏¹, 赵华¹, 毛德强¹综述, 黄为^{1△}审校

(1. 重庆市疾病预防控制中心 400042; 2. 陆军军医大学军事预防医学院军队流行病学教研室, 重庆 400038)

关键词:肾综合征出血热; 流行病学; 病原学; 宿主; 传播途径**中图分类号:**R512.8**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2018)20-3139-04

肾综合征出血热(HFRS)是一大类主要引起肾脏损伤疾病的统称,其中包含高丽出血热(KHF)、流行性肾病(NE)、流行性出血热(EHF),以前 HFRS 还被叫做鼠病毒肾病。我国一直习惯于使用“流行性出血热”这个名称。这类疾病的主要临床表现是出血、发热、休克、恶心等^[1]。HFRS 是由汉坦病毒(HV)引起, HV 主要以鼠类为宿主携带并传播^[2]。最早的 HFRS 病例报道在 1913 年的海参崴,随后传播至世界各地,截至目前,全世界五大洲累计 70 多个国家都有关于 HFRS 的报道^[3]。此病在亚洲和欧洲多发,并且起病急,病死率高,对人们的健康造成严重危害^[4-5]。俄罗斯曾报道 HFRS 发病数在其人畜共患疾病中占有很大比重。我国是 HFRS 累计病例最多的国家,报道了全世界 90% 以上的病例,且全国各省(直辖市、自治区)均有病例报道。本文对近年来国内外关于 HFRS 的各方面研究进行综述。

1 流行病学

1.1 流行概况

1.1.1 HFRS 地理分布 关于 HFRS 的流行病学研究显示, HFRS 的发病与地理条件有着很大关系,属于自然疫源性疾病。特别是由野鼠携带病毒引起的 HFRS 更是存在明显的地区性。能够为野鼠提供良好的栖息地的区域(比如森林、荒草地等)是 HFRS 的潜在疫区,由家鼠引起的 HFRS 往往发生在鼠害严重的地区。HFRS 病例虽然在全世界多个地区都有报道,但是主要集中在我国以及我国毗邻的韩国和俄罗斯,这 3 个国家报道病例占了全世界报道病例的绝大多数^[6]。受 HFRS 影响最严重的是我国,1955 年,我国内蒙古地区的铁路工人中出现 HFRS 的暴发流行,随后加强了对 HFRS 的研究,在之后的一段时间证实东北地区、南方地区、中部地区以及西北地区都存在 HFRS 的流行。近年来,有 HFRS 病例报道的地区已经遍及中国 31 个省(直辖市、自治区),其中近年来报道病例数最多的省份是黑龙江省^[7]。

1.1.2 HFRS 流行的季节性 大量的研究发现,不同地区 HFRS 的流行都有着明显的季节特点^[8]。王

芹等^[9]在 HFRS 的相关研究中指出了此病发病每年有两个高峰期,分别是每年 5 月和 11 月,并且 11 月的发病高峰要高于 5 月的发病高峰。

1.1.3 HFRS 发病人群特点 人群对于 HV 是普遍易感的,但 HFRS 病例主要是青壮年,并且男性发病数远多于女性(男性是女性的 2~5 倍)。此外,国内的相关研究指出此病发病有明显的职业特点,以农民为主^[10],国外也有报道指出此病的发病人群主要为农村居民^[11],这是由于本病是由鼠类宿主携带病原传播,接触到鼠类的机会是此病发病的重要因素。

1.2 疫情分布 HFRS 绝大多数病例集中在我国,其他国家报道 HFRS 疫情主要集中在 20 世纪 80 年代,比较典型的是英国报道的由实验室动物引起的 HFRS 疫情^[12]。近年来国外关于 HFRS 疫情的报道较少,笔者查到报道病例人数较多的国家是 2002 年的克罗地亚,报道发病人数 200 例^[13];比利时、法国、德国、荷兰和卢森堡在 2005 年的报道,自 1990 年以来,共有 1 114 例确诊病例^[14],2011 年阿尔巴尼亚的东南部地区也有相关报道。作为 HFRS 的重灾区,我国的疫情形势在上世纪 80 年代最为严重,发病人数最多的年份(1986 年)达到 11.5 万,这之后发病人数开始下降,发病人数由 90 年代初的 6 万降到 1999 年 4 万左右,2000 年后发病人数平稳下降,2010 年至今发病率一直稳定在 1/10 万以下。在病死率方面,20 世纪 70 年代以前,我国的 HFRS 的病死率一直维持在 8%~10%,随后由于治疗水平的提高,病死率迅速降低,直至近些年 HFRS 的病死率为 0.69%^[9]。

2 病原学特征

2.1 病原的发现 早在 20 世纪 40 年代,国外研究人员就证实 HFRS 是由病毒引起,但一直没有成功分离到病毒。1978 年,韩国学者李镐汪等,才首次分离到引起 HFRS 的病毒(HV);1981 年,我国以及俄罗斯、日本的研究人员也分离到该病毒。布尼亚病毒科的 HV,除了引起 HFRS 外,还会引起汉坦病毒肺综合征(HPS),但我国尚无 HPS 疫情报道^[15]。

2.2 HV 病原学

* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会医学科研面上项目(20142109);重庆市卫生局重点科研项目(2013-1-046)。

△ 通信作者, E-mail:59368741@qq.com。

2.2.1 HV 基因组 HV 的基因组为单股负链分节段 RNA, 包含有 3 个不同片段, 分别是 S、M、L 片段。其中 S 片段编码核衣壳蛋白(NP), NP 大约含有 430 个氨基酸, 在感染细胞中表达过量、含量最多, 且具有较高的免疫原性和抗原性。有相关研究认为 HV 的人体细胞免疫应答与 NP 蛋白密切相关^[16]。M 片段可编码糖蛋白前体(GPC), GPC 含有约 1 150 个氨基酸, GPC 分别在内质网和高尔基体中完成两次糖基化, 被切割然后裂解成 G1 和 G2 糖蛋白, HV 的生物活性主要决定于 G1 和 G2, HV 的生物活性又决定其致病特点。L 片段编码 RNA 多聚酶, RNA 多聚酶含有 2 100 多个氨基酸, 具有核酸内切酶、复制酶、转录酶的活性, 关系着 HV 的复制和转录。

2.2.2 HV 的理化性质 HV 对有机溶剂高度敏感, 能被丙酮、苯、氯仿等快速灭活, 相对稳定于 4~20 ℃ 环境中, 56 ℃ 1 h 或者 100 ℃ 1 min 可很快被灭活, 对紫外线敏感, 以上方法灭活 HV 后, 其抗原性保留。

2.2.3 HV 的分型 由于近些年各国对于 HV 进行大量研究, 越来越多 HV 亚型被发现, 现已知的 HV 至少可以分为 42 个基因型/血清型。其中已证实 22 个型别可对人类致病, 可以引起 HFRS 的有 7 个型别, 可引起 HPS 的有 15 个型别, 其他 10 个型别的 HV 是否引起人类疾病尚不清楚^[17]。HV 按照宿主动物划分, 可以分为 4 个类群: 棉鼠亚科相关病毒、食虫目相关病毒、鼠亚科相关病毒和田鼠亚科相关病毒。我国发现引起 HFRS 的 HV 主要是田鼠亚科和鼠亚科相关病毒。与鼠亚科相关的 HTN 和 SEO 两种型别的 HV 是我国 HFRS 的主要流行型, 在我国广泛分布, 其中 HTN 型的 HV 有 9 个亚型, SEO 型 HV 可以分为 4~6 个亚型。HTN 型引起的病例病情严重, SEO 型引起的病例病情较轻^[18]。此外, 我国近年来还发现 HV 的其他型别, 均是从鼠类宿主体内分离得到, 目前还未发现人感染这些型别的 HV, 见表 1。

表 1 我国新发现 HV 型别及宿主动物

型别	研究人员	分离年份	分离宿主
大别山病毒(DBSV)	WANG H 等	2000 年	北社鼠
普马拉病毒(PUUV)	刘刚等	2003 年	棕背鼠平
阿穆尔病毒(AMUV)	张文义等	2007 年	大林姬鼠
符拉迪沃斯托克病毒(VLAV)	ZOU Y 等	2008 年	东方田鼠
哈巴罗夫斯克病毒(KHAV)	ZOU Y 等	2008 年	东方田鼠
泸西病毒(LUXV)	王静林等	2010 年	大绒鼠

3 宿主动物及传播途径

3.1 宿主动物 能够携带 HV 的宿主动物种类繁多。目前已发现 173 种不同的陆栖脊椎动物可以携带 HV, 众多的动物宿主中, 小型啮齿类动物是引起 HFRS 的主要宿主动物^[19]。在我国, 能够携带 HV

引起 HFRS 的啮齿类动物主要有分为 3 大类, 分别是野鼠类(黑线姬鼠、大林姬鼠、黑线仓鼠、普通田鼠、大足鼠、黄胸鼠)、家鼠类(褐家鼠、小家鼠、黑家鼠)及实验室动物(大白鼠、小白鼠)。其中野鼠类以黑线姬鼠为主, 家属类以褐家鼠为主, 实验动物以大白鼠为主。近年来有人从家畜的多个内脏器官中检测到 HV 抗体, 并分离得到病毒。这些研究说明家畜对 HV 易感, 可以作为 HFRS 的播散宿主, 而家畜与人的生活密切相关, 应引起重视。

3.2 传播途径 HFRS 的传播途径可以分为 3 类, 即动物源性传播(主要是鼠类传播)、垂直传播和螨媒传播。HV 在鼠类宿主体内可长时间存在, 不引起鼠类宿主症状, 这期间 HV 可以在鼠类宿主体内大量增殖并通过宿主排泄物排向外界环境中, 这是动物源性传播成为 HFRS 的主要传播途径的主要原因。此外, 人与人之间传播 HV 的实例罕见, 阿根廷南部曾经有过 1 例相关报道。

3.2.1 动物源性传播 动物源性传播的 HFRS 按照其传播的具体方式又可分为接触传播、消化道传播和呼吸道传播 3 种传播方式。(1)接触传播。经伤口最容易进行 HV 传播, 有实验表明, HV 接种黑线姬鼠, 一段时间后, 可以在其血液、尿液、粪便中检出不同滴度的 HV。上述各种标本中 HV 可以通过破损表皮继续感染其他实验动物。在实际报道病例的相关研究中, 鼠类接触史已经证实成为 HFRS 发病的重要危险因素^[20]。(2)呼吸道传播。HV 在鼠类动物宿主体内感染可以持续数周甚至几个月, 这期间 HV 经过大量的繁殖后可以达到极高水平, 这种高水平的 HV 随宿主的排泄物排到外界环境中, 可形成含高浓度 HV 的气溶胶, 高浓度的气溶胶又可以通过呼吸道感染人类及鼠类宿主动物。已有通过呼吸道引起的 HFRS 暴发的相关报道^[21]。同时国内外都有研究人员从饲养动物(用于 HV 实验的动物)的实验室空气中分离到 HV。(3)消化道传播。早期韩国学者的相关研究显示, HV 接种黑线姬鼠后, 其唾液和腮腺可以检测到 HV 的特异抗原, 后续的一些研究也证明 HV 经口或者灌胃感染实验鼠后, 处死实验鼠, 可从其肺部组织及脑组织中分离到 HV。此外, 啮齿动物喜食同类尸体, 这也成为 HV 在宿主间传播的重要因素。

3.2.2 虫媒传播 和布尼亚病毒科的其他 4 个属的病毒一样, HV 具有虫媒传播特征, 国内外研究已证实螨媒能够传播 HV^[22]。

3.2.3 垂直传播 孕妇感染 HV 后, 可经胎盘感染胎儿, 造成胎儿死亡, 可从胎儿脏器分离到 HV。人工感染实验室怀孕的小鼠, 在胎鼠体内, 也能分离到 HV。

4 HFRS 的防治

关于疾病的各方面研究都是为疾病的防治提供依据, 以便于更好地制订防治措施。纵观国内外对于

HFRS 的各项研究工作,关于 HFRS 的防治,包括 HFRS 的疫情监测、宿主动物防控、免疫防护 3 大类措施。

4.1 HFRS 的疫情监测 包括人间疫情和鼠间疫情监测

4.1.1 HFRS 的人间疫情监测 对 HFRS 人间疫情的监测有助于对疫情及时掌握、及时分析处理和预判其发展趋势。全球 90% 以上的 HFRS 病例都在我国,我国的人间疫情监测意义重大。20 世纪 80 年代起,我国先后建立了 48 个 HFRS 监测点,通过大量的人间疫情监测工作,弄清了 HFRS 发病和死亡特点、人群特征、分布特征、季节性以及流行趋势^[7,23]。多年的持续监测工作显示,目前我国 HFRS 疫情形势已相对稳定,由于治疗条件的改善,病死率已经控制在 1% 以下^[9,24]。近年来,随着分子生物学实验室技术的飞速发展,HFRS 的疫情监测有了新的检测手段,可以从基因水平分析和解释 HFRS 疫情,同时也为防治措施提供了新的依据^[25-26]。

4.1.2 鼠间疫情监测 HFRS 鼠间疫情的监测主要是对鼠类宿主进行监测,包括鼠类宿主的种类、数量以及其 HV 感染情况,常使用鼠密度和带毒率来描述监测结果。相关研究表明,HV 可以以隐性感染长期存在于鼠类宿主体内,鼠密度或者带毒率的增加都可能成为 HFRS 暴发的原因,鼠类的活动有明显的区域特点,对于那些适宜鼠类栖息繁殖的地区,尽管没有 HFRS 暴发疫情,也应加强鼠间疫情的监测,防患于未然。此外,国外曾有报道实验室鼠类引起的 HFRS 疫情^[12],因此对于实验室鼠类宿主也应该进行监测。

4.2 宿主动物防控 对 HV 动物宿主鼠和蟊的防控是预防 HFRS 的有效措施。在鼠类活动频繁的季节进行灭鼠和灭蟊工作以达到消灭 HFRS 传染源的目的,通过整理环境、改善生活和工作场所环境,减少与 HV 宿主接触的机会进而切断传播途径。

4.3 免疫防护 人体感染 HV 后可以获得稳定且持久的免疫力,很少发现有二次感染的病例,这一特点决定了免疫防护成为防治 HFRS 的重要手段。针对这个特点,国内外成功研制并上市了用于防治 HFRS 的疫苗(如鼠脑灭活疫苗、细胞纯化疫苗),这些疫苗接种人体后可产生保护性抗体持久免疫 HV,在 HFRS 的防治工作中已经起到了重要作用^[27]。但是,以上灭活疫苗存在的共性问题引起人体的免疫反应较弱,且诱导产生的保护性抗体滴度较低。因此,国内外做了大量关于 HFRS 新型疫苗的研究,包括 HV 基因工程亚单位疫苗、HV 载体疫苗、HV 核酸疫苗^[28]。相关研究表明,HV 基因工程亚单位疫苗可很好地刺激和诱导体液免疫和细胞免疫,产生高水平的特异性抗体^[29]。HV 载体疫苗在诱导机体免疫应答的作用上优于早期的灭活疫苗,但其严重缺点是由于载体的使用而降低了疫苗本身的效力。HV 核酸疫

苗诱导的免疫应答不仅能有效保护同型 HV 感染,还能对其他型别的 HV 感染产生交叉保护^[30]。近年来,有人研制出 HV 的气溶胶疫苗,这种疫苗可以通过鼻黏膜给药,这种新型疫苗便于实现规模化的生产,简化了接种过程,有利于人群免疫工作的开展。

5 HFRS 研究工作的展望

从历史上首次报道 HFRS 至今已有 100 多年历史,期间人类对 HFRS 的认知从陌生到恐惧,从恐惧到了解,再到对 HFRS 的深入研究。目前人类对 HFRS 的研究极具深度和广度,从最初的单一病例研究到人群监测,从血清学水平研究到目前分子生物学技术研究的广泛应用。我国由于受 HFRS 影响最为严重,对 HFRS 进行了大量的研究工作,基于这些大量的研究,已经建立了一整套系统的、完善的、科学的方法来对 HFRS 进行监测及防控,稳定控制了我国的 HFRS 疫情。人类史上每次与某种疾病的斗争都是持续且相对长期的,但最终人类都迎来了全面的胜利,比如天花和鼠疫,都是经过激烈斗争后最终被消灭或是有效控制。随着人类社会飞速进步和发展,民众素质不断提高,对疾病的研究不断深入,对疾病的防治手段和措施不断完善,HFRS 及其他严重影响人类健康的疾病将会被人类有效地控制直至消除。

参考文献

- [1] 白晶晶,王晓南,官旭华,等. 876 例肾综合征出血热患者的流行病学和临床特征的回顾性分析[J]. 中华疾病控制杂志,2017,21(6):594-597.
- [2] ERMONVAL M, BAYCHELIER F, TORDO N. What do we know about how hantaviruses interact with their different hosts[J]. *Viruses*, 2016, 8(8):E223.
- [3] 白雪帆,王平忠. 肾综合征出血热和汉坦病毒肺综合征研究进展[J]. 中国病毒病杂志,2011,13(4):241-245.
- [4] ZHANG S, WANG S, YIN W, et al. Epidemic characteristics of hemorrhagic fever with renal syndrome in China, 2006-2012[J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14(1):384-392.
- [5] CONNOLLY-ANDERSEN A M, AHLM K, AHLM C, et al. Puumala virus infections associated with cardiovascular causes of death[J]. *Emerging Infect Dis*, 2013, 19(1):126-134.
- [6] KARIWA H, YOSHIMATSU K, ARIKAWA J. Hantavirus infection in East Asia[J]. *Compar Immunol Microbiol Infect Dis*, 2007, 30(5):341-356.
- [7] 陈茂杰,孙玲,邹陆曦. 中国大陆 2004-2015 年肾综合征出血热的时空分布[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2016, 43(4):250-253.
- [8] FENG P L, HONG S R, XING Z H, et al. Epidemiological features and trend analysis of epidemic hemorrhagic fever in Quanzhou in 2005-2011[J]. *Chin Prevent Med*, 2013, 14(10):763-766.
- [9] 王芹,李建东,张全福,等. 2014 年全国肾综合征出血热监测总结和疫情分析[J]. 疾病监测,2016,31(3):192-199.

- [10] 南晓伟,韩松,郭卫东. 内蒙古自治区 2011—2015 年肾综合征出血热流行特征分析[J]. 中国当代医药, 2017, 24(6):153-155.
- [11] MUTNYKH E S, DZAGUROVA T K, BERNSHTEIN A D, et al. The epidemiological, epizootological, and etiological characteristics of the 2006—2007 outbreak of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Tambov Region[J]. Vopr Virusol, 2011, 56(6):43-47.
- [12] LLOYD G, BOWEN E T W, JONES N, et al. HFRS outbreak associated with lab rats in UK[J]. Lancet, 1984, 323(8387):1175-1176.
- [13] CVETKO L, MARKOTIC A, PLYUSNINA A, et al. Puumala virus in Croatia in the 2002 HFRS outbreak. [J]. J Med Virol, 2005, 77(2):290-294.
- [14] HEYMAN P, COCHEZ C, DUCOFFRE G, et al. Haemorrhagic Fever with Renal Syndrome: an analysis of the outbreaks in Belgium, France, Germany, the Netherlands and Luxembourg in 2005[J]. Euro Surveill, 2007, 12(5): E15-E6.
- [15] 韩莹,韩秀云,林小晖. 汉坦病毒的研究进展[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(17):3021-3024.
- [16] CAI L, ZHANG H, GAO L D, et al. Cloning and expression of hantavirus nucleoprotein gene of Hunan03 and its immunogenicity[J]. Chin J Zoonoses, 2016, 32(8):711-716.
- [17] JONSSON C B, FIGUEIREDO L T M, VAPALAHTI O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease[J]. Clin Microbiol Rev, 2010, 23(2):412-441.
- [18] 张海林,张云智. 中国汉坦病毒基因型及分布[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2011, 22(5):417-420.
- [19] PLYUSNIN A, SIRONEN T. Evolution of hantaviruses: co-speciation with reservoir hosts for more than 100 MYR[J]. Virus Res, 2014, 187(8):22-26.
- [20] 邢远,蔡正华,侯铁军,等. 3 090 例肾综合征出血热患者临床特征及发病危险因素分析[J]. 中华地方病学杂志, 2013, 32(1):91-94.
- [21] LIU H, BO Y I, QING L I, et al. Investigation of the aggregate incidence of hemorrhagic fever with renal syndrome in a working place[J]. Dis Surveill, 2008, 23(4):212-214.
- [22] YU X J, TESH R B. The Role of Mites in the Transmission and Maintenance of Hantaan Virus (Hantavirus; Bunyaviridae)[J]. J Infect Dis, 2014, 210(11):1693-1699.
- [23] 周航,牟笛,李昱,等. 2011—2013 年中国肾综合征出血热流行特征分析[J]. 中国地方病防治杂志, 2015, 30(3):166-167.
- [24] 王芹,周航,韩仰欢,等. 中国 2005—2008 年肾综合征出血热监测及疫情分析[J]. 中华流行病学杂志, 2010, 31(6):675-680.
- [25] GUO G, JUN X U, HUANG L, et al. Nucleic acid detection and genotyping analysis of Hantavirus among rodents in Xinjiang Uyghur Autonomous Region, China[J]. Chin J Vector Biol Control, 2013, 24(2):144-146.
- [26] YUN L I, SHI L L, LIU J N, et al. S gene sequence analysis of Hantavirus carried by the Rattus norvegicus from Qinhuangdao port[J]. Chin J Vector Biol Control, 2017, 28(5):487-489.
- [27] KRÜGER D H, SCHÖNRICH G, KLEMPA B. Human pathogenic hantaviruses and prevention of infection[J]. Human Vaccines, 2011, 7(6):685-693.
- [28] 程林峰,张芳琳,徐志凯. 肾综合征出血热新型疫苗研究进展[J]. 中国病毒病杂志, 2011, 13(6):459-462.
- [29] LI C, FENG L, LIANG M F, et al. Hantavirus-like particles generated in CHO cells induce specific immune responses in C57Bl/6 mice[J]. Vaccine, 2010, 28(26):4294-4300.
- [30] LI J, YE Z X, LI K N, et al. HSP70 gene fused with Hantavirus S segment DNA significantly enhances the DNA vaccine potency against hantaviral nucleocapsid protein in vivo[J]. Vaccine, 2007, 25(2):239-252.

(收稿日期:2018-01-04 修回日期:2018-05-17)

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.20.045

乳腺导管原位癌研究进展*

买志福,郭文家 综述,柴晓波[△] 审校

(中国人民解放军兰州总医院检验科,兰州 730050)

关键词:乳腺导管原位癌; 浸润性导管癌; 肌上皮细胞; 免疫组织化学

中图分类号:R737.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)20-3142-04

乳腺导管原位癌(DCIS)是在形态学、免疫组织化学、分子水平及临床生物学行为方面具有显著异质性的病变,世界卫生组织定义其为一种局限于乳腺导管-

小叶内的肿瘤性病变,特征是上皮细胞增生,细胞学具有非典型性^[1-2]。钼靶筛查普及后,DCIS 发病率显著上升,在 50 岁以上女性更明显,最新数据提示约占

* 基金项目:甘肃省自然科学基金资助项目(147RJZA027)。

[△] 通信作者, E-mail:290325239@qq.com。