

ICS 11.020
C59
23219—2008

WS

中华人民共和国卫生行业标准

WS 278—2008

流行性出血热诊断标准

Diagnostic criteria for epidemic hemorrhagic fever

2008-02-28 发布

2008-09-01 实施



中华人民共和国卫生部 发布

目 次

前言 Ⅲ

1 范围 1

2 术语和定义 1

3 诊断依据 1

4 诊断原则 1

5 诊断标准 2

6 鉴别诊断 2

附录 A(规范性附录) 流行性出血热血清学诊断方法 3

附录 B(规范性附录) 流行性出血热病原学诊断方法 7

附录 C(资料性附录) 流行性出血热病原学、临床及流行病学资料 8

参考文献 11

前 言

根据《中华人民共和国传染病防治法》制定本标准。

按照国家质检总局国家标准委公告(2005 年第 146 号),GB15996—1995《流行性出血热诊断标准及处理原则》自本标准实施之日起废止。

本标准的附录 A、附录 B 是规范性附录,附录 C 是资料性附录。

本标准由卫生部传染病标准专业委员会提出。

本标准由中华人民共和国卫生部批准。

本标准起草单位:中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所、北京大学第一医院、中国疾病预防控制中心疾病控制与应急处理办公室。

本标准主要起草人:李德新、王贵强、王世文、梁米芳、许真。

流行性出血热诊断标准

1 范围

本标准规定了流行性出血热的诊断依据、诊断原则、诊断和鉴别诊断。

本标准适用于全国各级医疗卫生机构及其工作人员对流行性出血热的诊断、报告。

2 术语和定义

下列术语和定义适用于本标准。

2.1 流行性出血热 Epidemic hemorrhagic fever, EHF

由汉坦病毒引起的一种自然疫源性疾病,简称出血热。在国际上与流行性肾病(nephropathia epidemica, NE)等统称为肾综合征出血热(hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS)。

3 诊断依据

3.1 流行病学史

3.1.1 发病前 2 个月内有疫区旅居史。

3.1.2 发病前 2 个月内有鼠类或其排泄物(粪、尿)、分泌物等有直接或间接接触史或可疑接触史。

3.2 临床表现

3.2.1 发热,可伴有乏力、恶心、呕吐、腹痛及腹泻等消化道症状。

3.2.2 充血、渗出和出血等毛细血管损害表现:如面潮红、颈潮红和胸部潮红(三红),酒醉貌,头痛、腰痛和眼眶痛(三痛),球结膜充血、水肿,皮肤出血点,重者可有腔道出血。

3.2.3 低血压休克。

3.2.4 肾脏损害:尿蛋白、镜下或肉眼血尿,尿中膜状物,少尿或多尿。

3.2.5 典型病程分为发热期、低血压休克期、少尿期、多尿期和恢复期(五期经过)。

3.3 实验室检测

3.3.1 血常规

发热期外周血白细胞计数增高和血小板减少,出现异型淋巴细胞;血液浓缩(低血压休克期)或血液稀释(少尿期)。

3.3.2 尿常规

尿蛋白阳性,可出现镜下血尿、管型尿。可有肉眼血尿和尿中膜状物;尿沉渣中可发现巨大的融合细胞。

3.3.3 血生化检查

血肌酐、尿素氮升高。

3.3.4 血清特异性 IgM 抗体阳性,检验方法见附录 A。

3.3.5 恢复期血清特异性 IgG 抗体滴度比急性期有 4 倍以上增高,检验方法见附录 A。

3.3.6 从患者标本中检出汉坦病毒 RNA,检验方法见附录 B。

3.3.7 从患者标本中分离到汉坦病毒,检验方法见附录 B。

4 诊断原则

根据流行病学史、临床表现和实验室检查等进行诊断。流行性出血热病原学、临床及流行病学资料参见附录 C。

5 诊断标准

5.1 疑似病例

3.1.1 和(或)3.1.2,同时具备 3.2.1 和(或)3.2.2 者,且不支持其他发热性疾病诊断者。

5.2 临床诊断病例

疑似病例,同时具备 3.2.3、3.2.4、3.2.5、3.3.1、3.3.2、3.3.3 中至少一项者。

5.3 确诊病例

临床诊断病例或疑似病例,同时具备 3.3.4、3.3.5、3.3.6、3.3.7 中至少一项者。

6 鉴别诊断

本病应与发热性疾病、导致休克的疾病、肾脏损害疾病及出血性疾病等相鉴别。

附 录 A
(规范性附录)
流行性出血热血清学诊断方法

A.1 IgM 捕获 ELISA 法 (MacELISA) 检测流行性出血热 IgM 抗体

A.1.1 标记抗原法

A.1.1.1 试验材料

- a) 抗人 IgM(μ 链) 抗体包被酶标板;
- b) 冻干阳性血清/冻干阴性血清;
- c) 冻干辣根过氧化物酶-病毒抗原标记物;
- d) 冻干小牛血清;
- e) 10×浓缩洗液;
- f) 显色液和终止液;
- g) 酶标仪。

A.1.1.2 检测步骤

- a) 将待检血清用稀释液 100 倍稀释, 加入已包被抗人 μ 链抗体的酶标板中, 100 μ L/孔, 同时以适当稀释的阳性血清/阴性血清各两孔作为对照, 100 μ L/孔, 置 37℃ 水浴孵育 1 小时。同时设空白对照。
- b) 弃去血清, 用 PBS-T 漂洗 5 遍。
- c) 将适当稀释冻干辣根过氧化物酶-病毒抗原标记物加入反应板相应孔内, 100 μ L/孔, 37℃ 水浴孵育 1 小时。
- d) 弃去酶标抗体, 用洗涤液洗涤 6 次。
- e) 加显色液: 于各反应孔内加显色液, 37℃, 避光 3 分钟~5 分钟。
- f) 加终止液 (4NH₂SO₄) 于每反应孔, 一滴/孔。

A.1.1.3 结果判断

a) 目测方法

阳性对照孔呈明显蓝色 (TMB), 阴性对照孔呈无色, 对照成立; 若待检血清孔呈明显淡蓝色或深蓝色, 则标本为出血热 IgM 抗体阳性, 反之阴性。

b) 酶联免疫检测仪检测

450nm (TMB) 时阳性对照孔 OD 值与阴性对照孔 OD 值的比值, 即 $P/N \geq 2.1$, 对照成立; 若待检血清孔 OD 值与阴性对照孔 OD 比值 ≥ 2.1 , 则标本为流行性出血热 IgM 抗体阳性, 反之阴性。(阴性对照孔 OD 值小于 0.05 按 0.05 记, 若大于 0.05 按实际数值计算, 但应小于 0.2 或 0.25)。

A.1.1.4 意义

阳性结果, 表明患者新近汉坦病毒感染, 用于出血热早期诊断。

A.1.2 标记抗体法

A.1.2.1 试验材料

- a) 抗人 IgM(μ 链) 抗体包被酶标板;
- b) 冻干阳性抗原 (+Ag);
- c) 冻干阴性抗原 (-Ag);
- d) 冻干辣根过氧化物酶-抗汉坦病毒单克隆抗体 (或多克隆抗体) 标记物;
- e) 浓缩稀释液;

f) 终止液: $4\text{NH}_2\text{SO}_4$;

g) 酶标仪。

A. 1.2.2 检测步骤

- 将待检血清用稀释液 100 倍稀释, 平行加入两孔中, $100\mu\text{L}/\text{孔}$, 置 37°C 水浴孵育 1 小时;
- 弃去血清, 用洗涤液洗涤 4 次;
- 将阳性抗原、阴性抗原分别用 0.5mL 蒸馏水溶解, 用稀释液稀释至工作浓度, 分别加入平行的两反应孔中, $100\mu\text{L}/\text{孔}$, 37°C 水浴孵育 2 小时;
- 弃去抗原, 用洗涤液洗涤 5 次;
- 将冻干辣根过氧化物酶-抗汉坦病毒单克隆抗体(或多克隆抗体)用 0.5mL 蒸馏水溶解, 用稀释液稀释至工作浓度, 加入每个反应孔中, $100\mu\text{L}/\text{孔}$, 37°C 水浴孵育 1 小时;
- 弃去酶标抗体, 用洗涤液洗涤 5 次;
- 加显色液(OPD 或 TMB 均可)于每反应孔, $100\mu\text{L}/\text{孔}$, 37°C 避光 3 分钟~5 分钟;
- 加终止液($4\text{NH}_2\text{SO}_4$)于每反应孔, $50\mu\text{L}/\text{孔}$ 。

A. 1.2.3 结果判断

- 目测方法 阳性抗原与阴性抗原孔相比较, 阳性孔呈明显淡蓝色或深蓝色(TMB), 淡黄色或深黄色(OPD)判为阳性。
- 酶联免疫检测仪检测 于 450nm(TMB)或 490nm(OPD)测 OD 值(空白对照调零): 阳性抗原孔 OD 值/阴性抗原孔 OD 值即 $P/N \geq 2.1$ 判为阳性。

注 1: 阴性、阳性抗原、酶标抗体若一次用不完时(少于 50 人份), 可先分别加蒸馏水和甘油各 0.25mL/支, 用毕置 -20°C 保存。

注 2: 显色液与检测乙肝等试剂中的显色液通用。

A. 2 IgM 捕获法胶体金标记试纸条快速检测 IgM 抗体

A. 2.1 试验材料

- 胶体金标记试纸条快速 IgM 检测试剂盒;
- 滴管或加样器。

A. 2.2 检测步骤

- 如果试剂盒储存于 4°C 冰箱, 请将所有实验用试剂与器材取出并平衡至室温;
- 打开密封的铝箔袋, 取出试剂盒, 平放于水平桌面上, 做好标记;
- 用滴管或加样器从盛有血清或血浆的试管中取 2 滴~3 滴或 $100\mu\text{L} \sim 150\mu\text{L}$ 样品滴加于测试盒上的样品孔内, 于 15 分钟内观察测试结果。

A. 2.3 结果判断

- 阳性: 可见质控线与实验线 2 条紫红色带。
- 阴性: 只有一条质控线出现。
- 无效: 如果未能观察到质控线出现, 则无论是否有实验线显示, 均为无效, 应重新检测。

注意: 阳性结果最早 1 分钟~2 分钟即可显示出来, 但阴性结果必须等到 15 分钟才可判定。

A. 2.4 意义

阳性结果, 表明患者新近汉坦病毒感染, 用于出血热早期诊断。

A. 2.5 注意事项

- 室温或冰箱($4^\circ\text{C} \sim 30^\circ\text{C}$)密封保存, 有效期 18 个月。有效期内使用, 密封保存;
- 样品中的脂质、溶血及污染的样品有可能导致错误的结果;
- 备检血清可于 4°C 冰箱内保存 1 周; 如不能及时检测应将血清保存在 -20°C 以下, 检测前复温并混匀。为避免反复冻融可将血清分装。

A.3 间接酶联免疫吸附试验检测抗汉坦病毒 IgG 抗体

A.3.1 试验材料

- 纯化的重组汉坦病毒核蛋白抗原或灭活病毒预包被酶标板。
- 辣根过氧化物酶标记的抗人 IgG 抗体。
- 缓冲液
包被液: pH9.6 碳酸缓冲液;
稀释液: pH7.4 PBS(含 5% 脱脂奶);
洗涤液: pH7.4 PBS-T(0.05% 吐温 20)。
- 显色液: A/B 液。
- 终止液: $4\text{NH}_2\text{SO}_4$ 。
- 酶标板、酶标仪。

A.3.2 检测步骤

- 将待检血清用稀释液从 1:100 开始作 2 倍连续稀释,加入抗原孔, $100\mu\text{L}$ /孔,同时设阴、阳性对照, 37°C 水浴 1 小时;
- 弃去血清,用洗涤液洗涤 5 次~6 次;
- 加酶结合物,用稀释液按工作浓度稀释, $100\mu\text{L}$ /孔, 37°C 水浴 1 小时;
- 弃去酶标抗体,用洗涤液洗涤 6 次;
- 加显色液:于各反应孔内加 A/B 液各一滴, 37°C 避光 3 分钟~5 分钟;
- 加终止液于每反应孔,一滴/孔。

A.3.3 结果判断

450nm (TMB)阳性对照孔 OD 值与阴性对照孔 OD 值的比值,即 $P/N \geq 2.1$,对照成立;若待检血清孔 OD 值与阴性对照孔 OD 比值 ≥ 2.1 ,则标本为出血热 IgG 抗体阳性,反之阴性。(阴性对照孔 OD 值小于 0.05 按 0.05 记,若大于 0.05 按实际数值计算)。

A.3.4 意义

阳性结果,表明曾受到汉坦病毒感染, $>1:100$ 有诊断参考意义;
恢复期血清抗体滴度比急性期抗体滴度有 4 倍或 4 倍以上升高则可确诊。

A.3.5 注意事项

如果采用灭活病毒包被酶标板,应在符合生物安全的条件下进行病毒灭活。

A.4 免疫荧光试验(IFAT)检测双份血清 IgG 抗体

A.4.1 试验材料

- 抗原片:家鼠型和姬鼠型汉坦病毒标准毒株感染 Vero E6 制备,低温干燥保存;
- 阳、阴性对照:确诊阳性患者恢复期血清(阳性对照)、阴性血清;
- 荧光素标记羊抗人(或兔抗人)IgG 抗体;
- 常用稀释液: pH7.2~7.4 PBS、伊文思蓝等;
- 荧光显微镜。

A.4.2 检测步骤

- 用 pH7.4, 0.02mol/L PBS 稀释待检血清,从 1:20 开始做 4 倍连续稀释至需要的稀释度;
- 取出抗原片,用 PBS 漂洗后,冷风吹干;
- 用加样器依次从高稀释度到低稀释度逐个加入已稀释的待检血清,加入量以覆盖细胞抗原面为准(若为双份血清,最好上排为急性期血清,下排为恢复期血清),在 37°C 水浴箱湿盒孵育 30 分钟~40 分钟(每次试验同时设阳、阴性对照);

- d) 用 PBS 震荡洗涤 3 次,每次 5 分钟,再用 PBS 洗涤 1 次,冷风吹干;
- e) 用含 1 : 30 000 的伊文思蓝 PBS 按工作浓度稀释荧光结合物,滴加各孔(以覆盖细胞抗原面为准),在 37 °C 湿盒孵育 30 分钟,然后步骤同 d);
- f) 荧光显微镜观察结果。

A. 4.3 结果判断

细胞内病毒特异性荧光为黄绿色颗粒,分布在感染细胞的胞浆内。根据特异性荧光颗粒多少、荧光亮度、阳性细胞在细胞总数中所占比例,可将免疫荧光反应大致区分为 1 个~4 个“+”。

阳性细胞数: <25% 为“+”, 25%~50% 为“++”, 51%~75% 为“+++”, >75% 为“++++”; 无特异性荧光者为“-”(阴性)。

检测抗体滴度时,以能观察到明显特异性荧光反应(++)最高血清稀释度的倒数表示。

A. 4.4 意义

阳性结果,表明曾受到汉坦病毒感染,>1 : 20 有诊断参考意义;

恢复期血清抗体滴度比急性期抗体滴度有 4 倍或 4 倍以上升高则可确诊。

A. 4.5 注意事项

A. 4.5.1 制备抗原片时应在符合生物安全要求的条件下进行。

A. 4.5.2 如果我国批准生产血清学诊断试剂盒,则按试剂盒说明书进行。

附录 B

(规范性附录)

流行性出血热病原学诊断方法

B.1 RT-PCR 法检测流行性出血热病毒基因及基因分型

B.1.1 试验材料

- a) 急性期患者血清或分离的汉坦病毒;
- b) 扩增引物及分型引物;
- c) Trizol 试剂或其他 RNA 提取试剂盒、逆转录酶、4dNTP 等。

B.1.2 检测步骤

- a) 病毒 RNA 的提取:按试剂说明书操作,制备模板 RNA;
- b) 逆转录合成 cDNA:采用 SuperScript™II 或其他逆转录酶,按说明书进行;
- c) PCR 扩增:反应条件为 95℃ 预变性 10 分钟,94℃ 60 秒、55℃ 60 秒、72℃ 45 秒、扩增 30 个~35 个循环,72℃ 延伸 12 分钟。
- d) 扩增产物用 1%~2% 琼脂糖凝胶电泳鉴定。若条带的分子量与预期片段大小相同,则表明为特异性扩增产物。

必要时,可进行:

- e) PCR 片段的回收和核苷酸序列测定:切下特异分子量条带,用 QIAquick 凝胶回收试剂盒或其他类似试剂盒回收(按其说明书进行),自动测序仪测序。

B.1.3 意义

排除 PCR 污染后,扩增到特异性条带可确诊汉坦病毒感染并明确其型别,序列测定还可以对汉坦病毒的变异情况进行研究。

B.2 病毒分离

B.2.1 试验材料

- a) 患者血清:无菌采集发病后 5 日内静脉血 3mL,置冰壶中,于实验室中分离血清,接种细胞培养;不能及时接种细胞者可置-70℃ 保存。污染的血清要先用双抗(青霉素、链霉素,最终浓度各 500 000U/mL),4℃ 2 小时处理后接种细胞。
- b) 细胞:可以采用 Vero E6 细胞或其他敏感细胞,Vero E6 细胞一般较其他细胞敏感。

B.2.2 检测步骤

将培养好的单层细胞上清弃掉,用 Hank's 液洗涤 2 遍,接种用 Hank's 液稀释成 10^{-1} 原浓度的患者血清或组织悬液 0.1mL~0.2mL(视分离培养器皿的容量而定)。37℃ 孵箱吸附 1 小时,补加维持液。37℃ 培养,培养至第 7 日至 10 日刮取细胞制备抗原片,按免疫荧光法进行鉴定。阴性者需盲传 3 代。

B.2.3 意义

分离到病毒可确诊汉坦病毒感染。

附录 C

(资料性附录)

流行性出血热病原学、临床及流行病学资料

C.1 病原学

汉坦病毒属于布尼亚病毒科汉坦病毒属,为有包膜的分节段负链 RNA 病毒。成熟的汉坦病毒颗粒具有多形性,多呈圆形或卵圆形,直径在 75nm~210nm,平均直径 122nm。分为汉滩病毒、汉城病毒、普马拉病毒、希望山病毒、多布拉伐-贝尔格莱德病毒、辛诺柏病毒等多种不同的基因型。

汉坦病毒对一般有机溶剂和消毒剂敏感,氯仿、丙酮、 β -丙内酯、乙醚、酸($\text{pH}<3.00$)、苯酚、甲醛等均很容易将其灭活,此外,60℃ 10 分钟或 100℃ 1 分钟、 ^{60}Co 及紫外线照射也可将其灭活。

在我国流行的汉坦病毒主要有两型,即汉滩病毒(引起姬鼠型出血热)和汉城病毒(引起家鼠型出血热)。近年来在我国还发现了以棕背䟽为主要宿主动物的普马拉型汉坦病毒感染。

C.2 流行性出血热临床表现

本病的潜伏期在 4 日~45 日,多为 7 日~14 日。

主要根据发热期的临床表现进行早期诊断。

典型病例有发热期、低血压休克期、少尿期、多尿期和恢复期五期经过。重者前三期可重叠,轻型或不典型病例五期经过可不全。

C.2.1 发热期

- a) 发热:以高热多见,体温波动在 38℃~40℃,1/3 患者体温高达 40℃ 以上。大多数患者起病急骤,有畏寒,部分患者可发生寒战,也有体温缓慢上升,2 日~3 日后升至 40℃。热型以稽留热和弛张热多见,少数为不规则热型。热程多数为 3 日~7 日,亦有达 10 日以上的,平均 5 日。一般患者体温升高程度和持续时间与病情轻重密切相关。轻型病例及家鼠型患者,常于热退后病情减轻;中、重型病例热退后病情反而加剧。
- b) 全身中毒症状:表现为困倦无力,全身肌肉关节酸痛;食欲减退、恶心、呕吐、腹痛及腹泻等消化道症状,可因剧烈腹痛、腹部压痛及反跳痛而误诊为急腹症,亦可因腹泻或黏液血便诊断为中毒型菌痢。重症患者出现嗜睡、烦躁、谵妄及抽搐等神经精神症状。
- c) 毛细血管损害表现:充血、渗出和出血现象。“三红”表现为颜面、颈部、上胸部皮肤显著充血,潮红,似酒醉貌;也可见眼结膜、舌尖及舌乳头充血、潮红。水肿为本病的特点,可出现皮下水肿、球结膜水肿或胸腔积液、腹水;“三痛”即头痛、腰痛和眼眶痛;出血表现为软腭、口腔黏膜、眼结膜以及皮肤出血点。典型出血热的出血点分布在腋下、前胸及后背部皮肤,呈条索样、搔抓样或串珠样瘀点或瘀斑。亦可有鼻出血、咯血、血尿及消化道出血。
- d) 肾脏损害表现:病后 1 日~2 日即可出现,主要表现为尿蛋白、镜下或肉眼血尿,尿中膜状物和少尿。
- e) 肝脏损害表现:尤其在家鼠型患者出现。可出现黄疸,转氨酶增高,甚至表现为暴发型肝炎。

C.2.2 低血压休克期

多发生在发病第 4 日至第 6 日,一般出现在退热前 1 日~2 日,或热退同时血压下降。此期发热渐退,但其他症状反而加重。开始血压下降时四肢尚温暖,随着病情发展可出现面色苍白、四肢厥冷、发绀、脉搏细弱甚至触不到,尿量减少。并可因脑供血不全而出现谵妄、烦躁甚至神志不清。

低血压休克发生率差异较大。轻型病例可不出现,家鼠型患者发生率低且程度轻。轻者持续几小时,呈一过性血压下降;重者可持续数天,一般为 1 日~3 日。

C.2.3 少尿期

多发生在发病第5日至第8日,少尿期早者发病第3日,迟者第10日,一般持续2日~5日。轻型可越过此期,亦可与低血压休克期同时存在。有从发热直接进入少尿期,或表现为发热、低血压、少尿三期重叠。

此期临床表现为急性肾衰竭,出现尿毒症、酸中毒、电解质紊乱等。并可有严重的高血容量综合征,表现为表浅静脉充盈,血压增高,脉压差增大,脉搏洪大及血液稀释的表现等,可出现心力衰竭,肺水肿和脑水肿等。

少尿期是本病的极期,易出现一些并发症如严重的细菌或真菌感染、呼吸衰竭、呼吸窘迫综合征及大出血等。

C.2.4 多尿期

多于病程第9日至第14日,少尿期末,尿量逐渐增多,持续8日~12日(个别达数月)。

可分为三个阶段,即移行期,多尿早期和多尿后期。

- a) 移行期及多尿早期:此二期尿量可增加至每日2 000mL,但肾小管功能尚未恢复,血尿素及肌酐仍异常或继续升高,症状及病情仍严重,仍可发生少尿期的各种并发症而死亡。
- b) 多尿后期:尿量不断增加至每日3 000mL以上,尿量一般为4 000mL~6 000mL,可多达10 000mL以上。此时氮质血症及临床症状均逐渐好转,但亦存在因多尿造成的水、电解质紊乱,如脱水、低钾、低钠等,亦可发生继发感染及多器官衰竭等并发症。

有些患者在发热期后,不发生低血压期、少尿期而直接进入多尿期。也有些患者无多尿期(有40%~95%出现多尿)。

C.2.5 恢复期

多数患者在病后3周~4周开始恢复,尿量逐渐减少并接近正常,每日尿量2 000mL左右。食欲增强,甚至出现食欲亢进,体力也逐渐恢复,各种实验室常规检查指标基本正常。部分重症病例的恢复期可长达半年以上。

C.3 流行性出血热临床检查

C.3.1 血常规

- a) 白细胞计数:早期白细胞数低或正常,在第2日至第3日逐渐升高,可高达 $15 \times 10^9/L \sim 30 \times 10^9/L$ 或更高,早期中性粒细胞增高,核左移,有中毒颗粒,以后淋巴细胞增高,并可出现异型淋巴细胞,重症患者可见幼稚细胞呈类白血病反应。
- b) 血红蛋白和红细胞:由于血浆外渗,导致血液浓缩,血红蛋白和红细胞数可升高达150g/L和 $5.0 \times 10^{12}/L$ 以上。在少尿期高血容量综合征时可表现为血液稀释。
- c) 血小板:从发病第2日起开始减少,一般在 $50 \times 10^9/L \sim 80 \times 10^9/L$ 左右,并可见异型血小板,重症患者可 $< 10 \times 10^9/L$ 。

C.3.2 尿常规

可有肉眼血尿和尿中膜状物:尿中可见小片状膜样物,系由尿蛋白及脱落的上皮细胞组成。与肾脏损害程度有一定关系。尿常规镜检可见尿蛋白,尿中红细胞、白细胞和管型。尿蛋白常于病程第2日即可出现,发病第4日至第6日尿蛋白常达“+++”~“++++”。此外尿沉渣中可发现巨大的融合细胞,这是汉坦病毒的包膜糖蛋白在酸性条件下引起泌尿系脱落细胞的融合,在融合细胞中能检出汉坦病毒抗原,尿蛋白多在“+++”~“++++”。

C.3.3 血生化检查

- a) 血尿素氮(BUN)及肌酐(Cr):多数患者在低血压休克期,少数患者在发热后期,BUN和Cr开始升高,移行期末达高峰,多尿后期开始下降。
- b) 血pH值:发热期血气分析以呼吸性碱中毒多见,与发热及换气过度有关。休克期和少尿期以代谢性酸中毒为主。

- c) 电解质:血钠、氯、钙在本病各期中多数降低,而磷、镁等则增高,血钾在发热期、休克期处于低水平,少尿期升高,多尿期又降低。但亦有少数患者少尿期仍出现低血钾。
- d) 肝功能:多数患者出现肝功能异常,尤其家鼠型患者,可有 ALT 升高甚至血总胆红素亦升高。此外,心肌酶学检查指标也可异常。

C.4 流行性出血热流行病学

C.4.1 传染源和宿主动物

主要包括啮齿动物、食虫目、兔形目、食肉目及偶蹄目等,但不同地区主要宿主动物不尽相同,不同型别的汉坦病毒有其相对固定的宿主鼠种。

我国目前主要宿主和传染源是野栖的黑线姬鼠和以家栖为主的褐家鼠,其次是以家栖为主的小家鼠、黄胸鼠、野栖的黄毛鼠、大仓鼠和黑线仓鼠以及林栖的大林姬鼠、小林姬鼠等,此外还有棕背䟽、红背䟽等。

C.4.2 传播途径

目前认为出血热的传播方式呈现多途径多样性,但以动物源性传播为主。

C.4.2.1 呼吸道传播

吸入携带病毒鼠类的排泄物和分泌物(尿、粪便、唾液)的气溶胶被认为是主要的传播方式。

C.4.2.2 皮肤黏膜传播

携带病毒鼠类的排泄物、分泌物由破损的皮肤或黏膜侵入人体。

C.4.2.3 消化道传播

汉坦病毒在水和食物中能够存活较长时间,被汉坦病毒污染的水和食物可能经口腔或消化道黏膜侵入人体。

C.4.2.4 媒介传播

带病毒的革螨、恙螨叮咬人体也可传播出血热。革螨主要包括格式血厉螨、厩真厉螨、耶氏厉螨、鼠腭毛厉螨、柏氏禽刺螨等,恙螨主要是小盾纤恙螨。

C.4.2.5 垂直传播

孕妇可通过胎盘将病毒传给胎儿。

C.4.3 人群易感性和免疫力

人群普遍易感,可表现为急性发病和隐性感染。病后可获得持久的免疫力,一般很少有二次发病者。

C.4.4 流行病学特征

C.4.4.1 年龄、性别分布

本病主要侵犯青壮年,儿童发病约占全部病例的 3%~7%。家鼠型疫区 36 岁以上人群的隐性感染率高。一般男性多于女性,年龄、性别上的差异与接触传染源的机会有关。

C.4.4.2 季节性

出血热发病具有明显的季节性。非流行期各月均有病例发生,但绝大多数地区姬鼠型疫区发病呈现双峰型,即 10 月至次年 1 月及 5 月至 7 月,分别为冬季和春季发病高峰。家鼠型发病高峰多为 4 月~6 月。欧洲的林䟽型疫区则多出现在秋季或冬季。季节性特点与鼠类繁殖和人群活动有关。

C.4.4.3 流行类型

我国根据疫区分布、宿主动物不同可分为三型:

- a) 姬鼠型:主要分布在农作物区和林区,传染源以黑线姬鼠为主。临床病情较重,经过较为典型。
- b) 家鼠型:疫区分布于城镇、市郊,以褐家鼠为优势鼠种,可呈暴发流行,流行强度明显大于野鼠型,性别、年龄差别小,临床病情一般较轻。
- c) 混合型:同一地区同一时间可有上述两型出血热的流行。

参 考 文 献

1. 宋干. 流行性出血热防治手册第2版. 北京:人民卫生出版社,1987
2. Schmaljohn C, Hjelle B. Hantaviruses: A Global Disease Problem. *Emerg Infect Dis*, 1997, 3 : 95-104
3. Lee H, Lee P, Johnson K. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J Infect Dis*, 1978, 137 : 298-308
4. 宋干, 杭长寿, 裘学昭, 等. 非疫区黑线姬鼠分离到流行性出血热病原因子. *中国医学科学院学报*, 1982, 4 : 73-77
5. 杭长寿, 宋干, 裘学昭, 等. 一种轻型出血热的病原学研究. *中华流行病学杂志*, 1982, 3 : 204
6. Brummer-Korvenkontio M, Vaheri A, Hovi T, et al. Nephropathia epidemica: detection of antigen in bank voles and serologic diagnosis of human infection. *J Infect Dis*, 1980, 141 : 131-134
7. Avsic-Zupanc T, Xiao SY, Stojanovic R, et al. Characterization of Dobrava virus: a Hantavirus from Slovenia, Yugoslavia. *J Med Virol*, 1992, 38 : 132-137
8. Plyusnin A, Vapalahti O, Lankinen H, et al. Tula virus: a newly detected hantavirus carried by European common voles. *J Virol*, 1994, 68 : 7833-7839
9. Bowen MD, Gelbmann W, Ksiazek TG, et al. Puumala virus and two genetic variants of Tula virus are present in Austrian rodents. *J Med Virol*, 1997, 53 : 174-181
10. 杨为松. 肾综合征出血热. 北京:人民军医出版社,1999,5-26
11. Jonsson CB, Schmaljohn CS. Replication of hantaviruses. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2001, 256 : 15-32
12. Kraus AA, Raftery MJ, Giese T, et al. Differential Antiviral Response of Endothelial Cells after Infection with Pathogenic and Nonpathogenic Hantaviruses. *J Virol*, 2004, 78 : 6143-6150
13. Plyusnin A, Morzunov SP. Virus evaluation and genetic diversity of hantaviruses and their rodent hosts. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2001, 256 : 47-75
14. 刘刚, 李川, 扈光伟, 等. 在我国发现普马拉(Puumala)型汉坦病毒. *中华实验与临床病毒学杂志*, 2002, 14 : 封三
15. 陈化新, 罗成旺. 肾综合征出血热监测及疫苗应用研究. 香港:香港医药出版社,2001
16. Nuzum EO, Rossi CA, Stephenson EH, et al. Aerosol transmission of Hantaan and related viruses to laboratory rats. *Am J Trop Med Hyg*, 1988, 38 : 636-640
17. Glass GE, Childs JE, Korch GW, et al. Association of intraspecific wounding with hantaviral infection in wild rats(*Rattus norvegicus*). *Epidemiol and Infect*, 1988, 101 : 459-472

中 华 人 民 共 和 国
卫 生 行 业 标 准
流 行 性 出 血 热 诊 断 标 准
WS 278—2008

*

出版发行：人民卫生出版社（中继线 010-67616688）

地 址：北京市丰台区方庄芳群园3区3号楼

邮 编：100078

网 址：<http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线：010-67605754 010-65264830

印 刷：北京新丰印刷厂

经 销：新华书店

开 本：880×1230 1/16 印张：1.25

字 数：36千字

版 次：2009年1月第1版 2009年1月第1版第1次印刷

书 号：14117·207

定 价：12.00元

版权所有，侵权必究，打击盗版举报电话：010-87613394

（凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换）



WS 278—2008