

新型布尼亚病毒感染患者临床和血清流行病学特征分析

施超¹, 喻荣彬², 石平¹, 陈善辉¹, 谭文文³, 周建刚³, 钱燕华^{1*}

(¹无锡市疾病预防控制中心, 江苏 无锡 214023; ²南京医科大学公共卫生学院, 江苏 南京 210029; ³宜兴市疾病预防控制中心, 江苏 宜兴 214206)

[摘要] 目的:分析人感染新型布尼亚病毒的临床特点和血清流行病学特征,为制定预防控制措施提供参考。方法:依《发热伴血小板减少综合征防治指南(2010版)》诊断标准共收集17例患者,采用双抗原夹心ELISA法检测血清新型布尼亚病毒总抗体,采用实时荧光定量PCR(real-time PCR)法进行病原学诊断。结果:1996年发热伴血小板减少暴发疫情发病11例,2010年对留存的7例患者血清进行复核,5份检出新布尼亚病毒总抗体阳性;2010年对1996年疫情中的4例病例再次采样检测,4份标本新布尼亚病毒总抗体阳性。1996年疫情病例11例,2010~2012年监测发现新布尼亚病毒病例6例,合计17例病例中,死亡5例,重症1例,轻症11例,主要临床特征包括发热(100.00%)、血小板减少(100.00%)、白细胞减少(76.47%)以及出血症状、全身中毒症状等。结论:初步观察新布尼亚病毒感染患者抗体阳性可持续14年以上;该病毒感染临床上包括无症状、轻症、重症和死亡病例;主要临床特征包括发热、血小板减少、白细胞减少、出血和全身中毒症状等。

[关键词] 新布尼亚病毒;感染

[中图分类号] R181.8+1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)03-433-03

doi:10.7655/NYDXBNS20150330

近年来,我国部分地区相继发现一些以发热伴血小板减少为主要表现的感染性疾病病例,对这些病例进行人粒细胞无形体感染检测,大部分检测为阴性^[1]。2009年,中国疾病预防控制中心在患者血样中分离到一株新病毒,属于布尼亚病毒科白蛉病毒属,并命名为发热伴血小板减少综合征布尼亚病毒(severe fever with thrombocytopenia syndrome Bunya virus, SFTSV),简称新布尼亚病毒,所致疾病命名为发热伴血小板减少综合征(severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS)^[2-3]。全国目前对于SFTSV感染患者的抗体变迁情况、主要临床表现、感染谱等尚不明确,国内外相关研究不足,研究工作存在一定空白。为掌握SFTSV感染患者的临床表现和血清流行病学特征,现对无锡市SFTSV感染的新老患者进行调查分析,给临床医师的诊疗提供参考,为SFTS防治及深入研究提供科学依据。

1 对象和方法

1.1 对象

[基金项目] 无锡市科技发展计划项目(CSE01N1120);无锡市卫生局重大项目(G201201);宜兴市民生科技示范工程建设推进计划项目(2012-06)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:qianyh_mph@163.com

流行病学调查获取病例资料,病例诊断标准依照卫生部印发的《发热伴血小板减少综合征防治指南(2010版)》^[4]。17例患者中,11例来源于1996年的一起既往SFTSV感染暴发疫情病例,6例患者来源于2010~2012年中的监测发现。

疑似病例为具有流行季节在“丘陵、林区、山地等地工作、生活、旅游等或发热前2周内被蚊虫叮咬史”等流行病学史、发热伴血小板减少或白细胞减少者。确诊病例为疑似病例急性期血清标本经荧光定量PCR检测SFTSV核酸阳性者。

1.2 方法

1.2.1 病原学检测

选取SFTSV S片段的高度保守区为靶区域,设计特异性引物及荧光探针,通过荧光定量PCR检测SFTSV核酸。自行设计特异性引物和荧光探针,引物序列如下:上游5'-TAAACTFCTGTCTrGCTG-GCTCC-3',下游5'-TGGCAAGATGCCTTCACCA-3'。探针序列为5'-CGCATCTTCACATrGAT-3'。

Real-time PCR扩增采用QuantiTect Probe RT-PCR Kit(204443, QIAGEN公司,美国)。反应体系为25.0 μl,其中reaction buffer 12.5 μl, enzyme mix 2.0 μl, 上下游引物(10 μmol/L)各1.0 μl, 探针(10 μmol/L) 0.3 μl, RNA 5.0 μl, H₂O 4.2 μl。反应条件为:50℃ 20 min; 95℃ 10 min; 95℃ 15 s, 60℃ 45 s, 40个循

环。60℃ 45 s 处收集荧光信号。CT 值<35 判为阳性。

1.2.2 血清抗体检测

采用双抗原夹心 ELISA 法检测血清病原总抗体,该方法可用于回顾性调查隐性感染。

1.3 统计学方法

采用 Epidata、Excel 对各项数据进行整理分析。

2 结果

2.1 既往疫情(1996 年)情况

1996 年 10 月 4 日至 11 月 15 日,无锡张渚地区共发生 11 例不明原因的畏寒、发热伴血小板减少、乏力、出血性传染病患者,死亡 2 例,病死率 18.18%。男女性别比为 10:1;平均年龄 (41.20 ± 14.82) 岁,青壮年(以<55 岁)为主(72.72%,8/11)。

本次聚集疫情历经 41 d,共 3 代患者,密切接触者 42 例,续发患者 10 例,续发率为 23.81%。首例患者因抢救无效死亡,所住地区为山区丘陵地带。第 2 例患者为首例患者的弟弟,在首例患者死后,有尸体接触史;第 3 代患者 9 例,其中 6 例患者为第 2 例患者子女、兄弟等亲戚,均有陪护第 2 例患者史;另外 3 例为抢救第 2 例患者的医务人员,接触过患者的血液。疫情传播链见图 1。

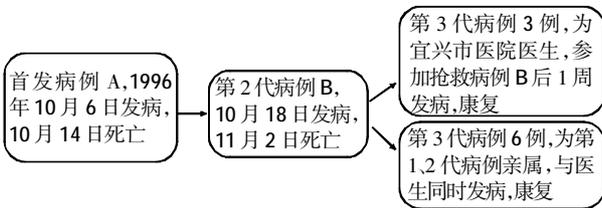


图 1 1996 年无锡张渚暴发疫情传播链

患者主要表现为发热,平均最高体温 39.39℃ (38.0~40.0℃)。其他临床表现有畏寒(7/11,63.64%)、头晕头痛(7/11,63.64%)、全身酸痛(5/11,45.45%)等全身中毒症状;有食欲减退(8/11,72.73%)、呕吐(8/11,72.73%)、腹泻(7/11,63.64%)等消化道症状;有结膜充血(5/11,45.45%)、皮肤瘀点瘀斑(5/11,45.45%)、口腔黏膜出血(4/11,36.36%)等出血症状;有咳嗽(3/11,27.27%)、咳痰(2/11,18.18%)等呼吸道症状。患者均出现血小板计数降低,但降低不明显,平均血小板计数为(89.57 ± 21.88)×10⁹ 个/L;72.73%(8/11)的患者出现白细胞减少,平均白细胞计数为(3.73 ± 0.19)×10⁹ 个/L。

1996 年检测 12 份血清,其中 7 例患者,5 例密切接触者。结果流行性出血热、新疆出血热、斑疹伤寒、伤寒/副伤寒、斑点热、Q 热、恙虫病、钩端螺旋体

血清抗体均为阴性;其中 4 例患者变形杆菌(外斐氏反应)凝集反应 O_{xyk} 1:1 280 呈阳性反应,这说明 4 例患者有立克次体的感染史。2010 年对 1996 年疫情中留存的 11 份血清进行复核,11 份血清中 9 份检出 SFTSV 总抗体阳性;同时对疫情中的 4 例病例及 3 名密切接触者(未发病)再次采样检测,7 份标本检测结果均为 SFTSV 总抗体阳性,流行病学调查资料显示 7 人无再次感染史。具体检测结果见表 1。

表 1 1996 年张渚暴发疫情中部分病例和密切接触者的检测结果

样本来源	1996 年标本		2010 年标本	
	采样与发病 时间间隔(d)	总抗体 检测结果	采样与发病 时间间隔(年)	总抗体 检测结果
患者 A	20	阳性	14	阳性
患者 B	19	阳性	14	阳性
患者 C	18	阳性	14	阳性
患者 D	14	阴性	-	-
患者 E	14	阴性	-	-
患者 F	14	阴性	-	-
患者 G	10	阳性	-	-
患者 H	-	-	14	阳性
密切接触 A	/	阳性	14	阳性
密切接触 B	/	阳性	14	阳性
密切接触 C	/	阳性	14	阳性
密切接触 D	/	阳性	-	-

“-”为未采样。“/”:资料不详。

2.2 监测病例

2010~2012 年,无锡市医疗机构共发现和报告疑似 SFTS 病例 114 例,经实验室检测,6 例患者 SFTSV 核酸检测阳性,阳性率 5.26%。

6 名 SFTS 病例中,死亡 3 例,痊愈 3 例(2 例轻症、1 例重症),病死率 50%。男女性别比为 1:1;平均年龄 (57.33±19.54) 岁,以 ≥50 岁的中老年为主(66.67%,2/3);发病时间分别在 5 月(1/6,16.67%)、7 月(1/3,33.33%)、10 月(1/3,33.33%)和 11 月(1/6,16.67%);6 名确诊病例职业各不相同,均居住于丘陵地区,1 例有病鸽接触史,1 例有明确的蜱虫叮咬史,2 例居住环境中鼠活动。病例无明显的聚集性,相互间亦无流行病学关联。

患者主要表现为发热,平均最高体温 39.48℃ (39.3~40.0℃)。其他临床表现有畏寒(2/3,66.66%)、头晕头痛(1/3,33.33%)、全身酸痛(1/3,33.33%)等全身中毒症状;有恶心(2/3,66.66%)、呕吐(1/3,33.33%)、腹泻(2/3,66.66%)等消化道症状;有牙龈出血(1/3,33.33%)、皮肤瘀点瘀斑(1/3,33.33%)、便血(1/3,33.33%)等出血症状。患者均出现血小板计

数降低现象,最低仅为 18.0×10^9 个/L,平均血小板计数为 $(38.40 \pm 18.0) \times 10^9$ 个/L;83.33%(5/6)的患者出现白细胞减少,平均白细胞计数为 $(2.0 \pm 1.25) \times 10^9$ 个/L。

3 讨论

2009年以来,我国江苏、山东、河南、安徽和辽宁等省份发现病死率较高的发热伴血小板减少综合征病例,经研究确定属于布尼亚病毒科白蛉病毒属的一种新病毒感染,命名为SFTSV。目前,已经确认江苏省存在SFTSV的流行^[5],无锡市属于典型的流行区域。

2010年我们对无锡市1996年以发热伴血小板减少、出血为主要症状的不明原因暴发疫情中留存的11份血清进行复核,其中9份检出SFTSV总抗体阳性;同时对疫情中的4例病例及3名密切接触者(未发病)再次采样检测,7份血标本检测出SFTSV总抗体阳性,提示这一起不明原因暴发疫情为SFTSV感染暴发疫情,且感染患者抗体阳性可持续14年以上。该疫情中4例未发病密切接触者血清检出SFTSV总抗体阳性,提示SFTSV存在无症状感染。3代病例的传播链提示该病可能通过人际传播,接触患者急性期的血液可能导致传播。近年也有研究证实SFTSV可通过人-人之间传播^[6-7]。我们在1996年疫情和2010~2012年监测中共检出17例病例,其中死亡5例,重症1例,轻症11例,提示SFTSV显性感染在临床可有轻症、重症和死亡之分。其主要临床特征为发热(100.00%)、血小板减少(100.00%)、白细胞减少(76.47%);可伴有畏寒、头晕头痛、全身酸痛等全身中毒症状;结膜充血、皮肤瘀点瘀斑、口腔黏膜出血等出血症状;食欲减退、呕吐、腹泻等消化道症状以及咳嗽、咳痰等呼吸道症状。无锡市2010~2012年发现的6例SFTS病例中死亡3例,病死率达50%,明显高于山东省11.76%^[8]和河南省2.25%^[9]。根据现有文献报道分析,该症病死率

约为9%,大大超过临床症状与之相似的人粒细胞无形体病(国外报道0.5%~1.0%)^[10]。显然,加强对SFTSV感染的流行病学和临床研究,积极控制疫情仍然是我们面临的重大任务之一。

[参考文献]

- [1] Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(16): 1523-1532
- [2] Zhang YZ, He YW, Dai YA, et al. Hemorrhagic fever caused by a novel bunyavirus in China: Pathogenesis and correlates of fatal outcome [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(4): 527-533
- [3] Xu B, Liu L, Huang X, et al. Metagenomic analysis of fever, thrombocytopenia and leukopenia syndrome (FTLS) in Henan province, China: Discovery of a new bunyavirus [J]. *PLoS Pathogens*, 2011, 7(11): e1002369
- [4] 中华人民共和国卫生部. 卫生部办公厅关于印发《发热伴血小板减少综合征防治指南(2010版)》的通知 [J]. *中国医药生物技术*, 2010, 5(6): 418
- [5] 张文帅, 曾晓燕, 周明浩, 等. 江苏省发热伴血小板减少综合征布尼亚病毒血清流行病学调查 [J]. *疾病监测*, 2011, 26(9): 676-678
- [6] Bao CJ, Guo XL, Qi X, et al. A family cluster of infections by a newly recognized bunyavirus in eastern China, 2007: further evidence of person-to-person transmission [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(12): 1208-1214
- [7] Gai ZT, Liang MF, Zhang Y, et al. Person-to-Person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through blood contact [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(2): 49-52
- [8] 刘庆辉, 刘建贞. 新型布尼亚病毒感染 [J]. *中华内科杂志*, 2011, 50(9): 785-786
- [9] 康 镨, 唐晓燕, 许汴利, 等. 河南省2007-2011年发热伴血小板减少综合征治疗流行病学特征分析 [J]. *中华预防医学杂志*, 2012, 46(2): 106-109
- [10] Bakken JS, Dumler S. Human granulocytic anaplasmosis [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2008, 22(3): 433-448

[收稿日期] 2014-07-31