

埃博拉病毒病概述

徐鹤峰¹,胡桂学²

摘要:埃博拉病毒病是由埃博拉病毒感染引起人和灵长类动物的一种以发热、出血和腹泻为主要临床特征的烈性传染病,病死率高达90%。本病于1976年首次发现于非洲的扎伊尔和苏丹,至今已在非洲造成多次大规模的暴发流行。近年来本病已传播至非洲大陆以外的地区,如美国、西班牙、英国和意大利均有发生,这引起了全世界的广泛关注。为了有效防控埃博拉病毒病,本文从病原学、流行病学、临床症状、病理变化以及预防与控制等方面进行概述。

关键词:埃博拉病毒病;埃博拉病毒;病原学与流行病学;临床症状和病理变化;预防与控制

中图分类号:R373

文献标识码:A

文章编号:1002-2694(2020)10-0864-09

An overview of Ebola virus disease

XU He-feng¹, HU Gui-xue²

(1.China Medical University-The Queen's University of Belfast Joint College,110122 Shenyang,China;

2.College of Animal Science and Technology,Jilin Agricultural University,130118 Changchun,China)

Abstract: Ebola virus disease is a fulminating infectious disease caused by the Ebola virus infection and result in Humans and primates with a fever, bleeding and diarrhea as the main clinical characteristics, and the disease case fatality rate is as high as 90%. It was found in the first time in 1976 in Zaire and Sudan of Africa and has caused many large-scale outbreak in Africa to date. In recent years, the disease has spread to areas outside the African continent, and it has occurred in the United States, Spain, UK and Italy, which caused the wide attention from all over the world. In order to effectively prevent and control the ebola virus disease, this article was summarized from the etiology, epidemiology, clinical symptoms, pathological changes, as well as prevention and control, and so on.

Keywords: Ebola virus disease; Ebola virus; etiology and epidemiology; clinical symptoms and pathological changes; prevention and control

Supported by the National Key Research and Development Program (No. 2016YFD0501002)

Corresponding author: Hu Gui-xue, Email: huguixue901103@163.com

埃博拉病毒病(Ebola virus disease,EVD)曾称埃博拉出血热(Ebola haemorrhagic fever,EHF),是由丝状病毒科的埃博拉病毒(Ebola virus,EB-OV)导致人和非人灵长类动物(如猩猩和猴子)发生急性感染的烈性出血性传染病。临幊上主要以多脏器损害、发热、出血和腹泻为特征,是人类历史上最致命的病毒性疾病之一,具有极高的传染性和致

死率(50%~90%)^[1]。本病自1976年在非洲的苏丹和扎伊尔(现刚果民主共和国)首发后,主要暴发流行于中非和西非地区,危及到的国家包括乌干达、刚果、加蓬、苏丹、刚果民主共和国、科特迪瓦、利比里亚、南非、几内亚、塞内加尔、塞拉利昂和尼内利亚等^[2-3]。目前本病已传播至非洲大陆以外的地区,如美国、西班牙、英国和意大利等^[4]。因EBOV极高的致病性和死亡率,世界卫生组织(World Health Organization,WHO)已经将其规定为对全人类危害最深重的第四级病毒和潜在的生物战剂,并在2014年8月8日官宣非洲的埃博拉病毒病疫情已发展成为“国际关注的突发公共卫生事件”^[5]。为了有效控制EVD的发生和流行,现将其病原特性、流

国家重点研发计划课题(No. 2016YFD0501002)

通讯作者:胡桂学,Email: huguixue901103@163.com;

ORCID: 0000-0003-4666-2221

作者单位:1.中国医科大学贝尔法斯特女王大学联合学院,沈阳
110122;

2.吉林农业大学动物科学技术学院,长春 130118

行特点、临床表现、病理变化以及预防与控制等作一概述。

1 病原学

1.1 形态与结构 1976 年在扎伊尔北方称为埃博拉河沿岸的 55 个村子, 暴发了一种不知名的瘟疫, 随后在病患血水中分离到一种未知的新病毒, 依据事发地的名字此病原体被定名为“埃博拉病毒”^[2]。EBOV 在分类上属于单股负链病毒目(Mononegavirales)丝状病毒科(Filoviridae) 埃博拉病毒属(Ebola virus)^[6-7], 与马尔堡病毒(Marburg virus)和奎瓦病毒(Cuevavirus)关系密切^[8]。该病毒结构较为复杂, 为单股呈负链的 RNA 且不分节段, 分子质量是 4.17×10^6 。表面有囊膜, 其上有病毒衣壳蛋白形成的 8—10 nm 长的纤突, 内部有线性 RNA 分子和结构蛋白组成的核衣壳。病毒粒子形态多样, 可呈杆状、长丝状、分枝形、U 形和 L 形等, 分枝形是其最常见的形态。病毒微粒直径约 80 nm, 长度 970—1 200 nm, 进入细胞后可接近 14 000 nm 长^[9]。EBOV 可在多种哺乳动物(如猴、豚鼠和人等)细胞中增长和繁殖, 其中较为敏感的细胞是 Vero-98、Hela-229 和 Vero-E6, 病毒在接种 1 周后即可发生显著的细胞病变, 细胞变的皱缩、圆润, 甚至脱落^[10]。

1.2 基因组结构与功能 EBOV 的基因组是不分节段的 RNA, 呈负链和线状, 全部尺寸约 19 kb, 包括 7 个结构基因和 2 个分别位于 3' 端和 5' 端的调节区段(非结构基因)。7 个结构基因分别代表病毒的核蛋白(nucleoprotein) NP 基因、病毒蛋白(virion protein) VP35 基因和 VP40 基因、糖蛋白(glycoprotein) GP 基因、VP30 基因、VP24 基因和 RNA 聚合酶基因(L-polymerase protein,L) 7 个开放阅读编码框, 整个基因组排列顺序为 3'-NP-VP35-VP40-GP-VP30-VP24-L-5'^[11-12]。7 个结构基因分别对应编码 7 个特异性的病毒结构蛋白, 包括核蛋白 NP、糖蛋白 GP、聚合酶蛋白 L 和 4 个病毒结构蛋白(VP24、VP30、VP35 和 VP40)^[13]。

核蛋白 NP 位于 EBOV 的 3' 端, 是病毒衣壳中含量最丰富的蛋白, 它能够与病毒基因组互相作用, 是病毒复制循环中的重要蛋白。其主要作用是护卫病毒 RNA 以免被降解, 保障在组装过程中病毒基因组能准确跻身到病毒粒子的衣壳中^[14]; 糖蛋白 GP 是病毒表面唯一的 I 型跨膜蛋白, 包括 GP、分泌型 GP(secreted glycoprotein,sGP)、小分泌型 GP(small sGP, ssGP), 它在病毒包膜上形成表面刺

突, 介导细胞附着和进入, 对病毒的复制起着独特的编码和转录作用, 负责病毒颗粒的装配、出芽及致病过程, 是 EBOV 蛋白中最主要的毒性蛋白, 被认为是病毒致病的主要决定因素^[13]; EBOV 表面囊膜与核蛋白之间的基质间隙由 VP40 和 VP24 构成, 其中 VP40 是组成基质蛋白的主要元素, 其主要作用是形成六聚体, 它是病毒组装的基石, 可驱动病毒出芽进程, 介导病毒颗粒的形成。此外, VP40 还可以产生外泌体结构, 杀死免疫细胞^[13]; 病毒蛋白 VP24 为次要基质蛋白的构件, 它能够加强多种病毒结构蛋白之间的共同催化作用, 参加病毒的组建和出芽过程, 发挥调解和控制衣壳蛋白形成的作用。此外, VP24 还可干扰干扰素信号通路^[15]。VP35 具有结合并掩盖病毒 RNA 的能力, 并通过多种途径影响宿主整体的免疫系统, 从而防止宿主免疫系统对病毒的攻击和清除^[16]。VP30 是一种能与锌结合的独特蛋白质, 它与核衣壳结合紧密, 发挥着转录激活因子的作用^[17]。L 是一种病毒依托 RNA 聚合酶, 是多聚酶的构件之一, 其作用是在病毒复制与转录过程中对 RNA 进行翻译与反转录^[13]。

1.3 病毒分型 EBOV 是人兽共患病毒, 它主要感染脊椎动物, 包括猩猩、猴子和人类^[18]。目前, 根据其发生地和宿主谱的不同, 可分成 5 种类型^[19]。其中有 4 种类型首次发生于非洲地区, 它们对人类和非人灵长类动物具有致病能力, 分别是本迪布焦型埃博拉病毒(Bundibugyo Ebolavirus, BEBOV, 于 2007 年在乌干达发现)^[20]、苏丹型埃博拉病毒(Sudan Ebolavirus, SEBOV, 1976 年 7 月于苏丹南部发现)^[21]、扎伊尔型埃博拉病毒(Zaire Ebolavirus, ZEBOV, 1976 年 8 月于扎伊尔发现)^[21]、塔伊森林型埃博拉病毒(Tai Forest Ebolavirus; Ivory Coast Ebolavirus, ICEBOV, 1994 年于瑞士科特迪瓦西部死亡黑猩猩体内分离)^[22] 和莱斯顿型埃博拉病毒(Reston Ebolavirus, REBOV, 1989 年于美国实验室从试验猴体内分离—来源于所属菲律宾的马尼拉农场)^[23]。不同亚型的 EBOV 致病性差异较大^[24], 其中 ZEBOV 型是最早发现的亚型, 对人类具有最强的致病性和传染性, 曾引起多次暴发流行, 致死率达 70%~90%^[2-3], 除了对人类有致病性以外, 也在类人猿中表现出较高的患病率和致死率。2014 年暴发流行于西非的 EVD 即为该亚型病毒所致^[25]; SEBOV 的毒力仅次于 ZEBOV, 也有多次流行的报道, 致死率约 50%^[21]; BEBOV 的毒力更次之, 曾有 2 次引起人感染的报道, 病死率 40%^[26]; ICEBOV 可致死黑猩猩, 对人的致病力相对较弱, 只在科特迪

瓦发生了1例^[22]。只有REBOV对人不致病,感染人后无临床症状,但可在非人灵长类动物(如黑猩猩和猴等)及家猪中引起疾病^[10,27-28]。

1.4 抵抗力 EBOV在常温下比较稳定,室温及4℃放置1个月其感染性无较大变化。对热有中等程度抵制能力,56℃不能使其完全灭活,60℃30~60 min,100℃5 min才能毁坏其感染力;EBOV对化学药品和紫外线敏感,紫外线照射2 min即完全失活,乙醚、去氧胆酸钠、β-丙内酯、福尔马林和次氯酸钠等制剂可以完全使其灭活^[29]。此外,钴60和γ

射线也可使之灭活,表明其在外环境中抵抗力并不强,杀灭外环境中的病毒较容易。但在血液样本和病人或染病动物尸体中的EBOV可保存活性达到数周,4℃前提下放置5周病毒的感染性维持稳定,8周滴度降至50%,-70℃条件可长期保存。

2 流行病学

2.1 流行情况 根据WHO公布的数据^[4],迄今为止全球EVD的发生情况见表1。

表1 1976—2019年埃博拉病毒病全球疫情概况

Tab.1 Overview of the global outbreak of ebola virus disease from 1976 to 2019

年份	国家	病毒分型	病例数	死亡数	病死率(%)	年份	国家	病毒分型	病例数	死亡数	病死率(%)
1976	刚果民主共和国	ZEBOV	318	280	88	2008	刚果民主共和国	ZEBOV	32	14	44
1976	苏丹	SEBOV	284	151	53	2011	乌干达	SEBOV	1	1	100
1977	刚果民主共和国	ZEBOV	1	1	100	2012	乌干达	SEBOV	24	17	71
1979	苏丹	SEBOV	34	22	65	2012	乌干达	SEBOV	7	4	57
1994	加蓬	ZEBOV	52	31	60	2012	刚果民主共和国	BEBOV	57	29	51
1994	科特迪瓦	ICEBOV	1	0	0	2014	刚果民主共和国	ZEBOV	66	49	74
1995	刚果民主共和国	ZEBOV	315	254	81	2014—2016	几内亚	ZEBOV	3 811	2 543	67
1996	加蓬	ZEBOV	31	21	68	2014—2016	利比里亚	ZEBOV	10 675	4 809	45
1996	加蓬	ZEBOV	60	45	75	2014—2016	塞拉利昂	ZEBOV	14 124	3 956	28
1996	南非(前加蓬)	ZEBOV	1	1	100	2014	尼日利亚	ZEBOV	20	8	40
2000	乌干达	SEBOV	425	224	53	2014	马里	ZEBOV	8	6	75
2001—2002	加蓬	ZEBOV	65	53	82	2014	塞内加尔	ZEBOV	1	0	0
2001—2002	刚果	ZEBOV	59	44	75	2014	美国	ZEBOV	4	1	25
2003	刚果	ZEBOV	143	128	90	2014	英国	ZEBOV	1	0	0
2003	刚果	ZEBOV	35	29	83	2014	西班牙	ZEBOV	1	0	0
2004	苏丹	SEBOV	17	7	41	2015	意大利	ZEBOV	1	0	0
2005	刚果	ZEBOV	12	10	83	2017	刚果民主共和国	ZEBOV	8	4	50
2007	刚果民主共和国	ZEBOV	264	187	71	2018	刚果民主共和国	ZEBOV	54	33	61
2007	乌干达	BEBOV	149	37	25	2018—2019	刚果民主共和国	ZEBOV	3 233	2 217	66

注:数据统计日期截至2019年12月17日^[4]

EVD初次发生于1976年,在非洲中部的扎伊尔和苏丹差不多同时出现暴发,主要原因是与首例患者密切接触的医务工作者、同事及亲友相继被感染发病。其中扎伊尔地区总共发生病例318例,死亡例数为280,病死率为88%,由ZEBOV感染引发^[2]。而苏丹地区患病284例,致死151例,死亡率为53%,由SEBOV感染导致^[30]。此后,EVD在非洲中部的一些国度(主要包含乌干达、刚果、加蓬、刚

果民主共和国和苏丹等)形成地方性流行,但除乌干达和苏丹由SEBOV引起流行外,其它国家的EVD均由ZEBOV造成。值得注意的是科特迪瓦(1994年)和南非(1996年)也出现了确诊病例,分别由ICEBOV和ZEBOV感染引起^[31-32],如表1所示。2000年以来EVD的病例数和死亡数不断攀升,已成为非洲国家人群重要的健康威胁。特别是ZEBOV和SEBOV两种类型的埃博拉病毒引发的疫

情已经成为这些国家重要的公共卫生问题。此外, BEBOV 引起的 EVD 疫情分别出现在 2007 年的乌干达和 2012 年的刚果民主共和国, 病死率分别为 25% 和 51%。2014 年暴发了至今为止人类历史上最为惨重的埃博拉病毒病。此次疫情的病原体主要是 ZEBOV, 于 2 月开始发生在几内亚, 这标志着 EVD 首次在西非出现, 而后大规模疫情传播至利比里亚、塞拉利昂和尼日利亚等几个西非国度, 各国的患病例数及死亡人数如表 1 所示, 可见疫情暴发感染及死亡人数都抵达历史最高。这次疫情是 1976 年首次发现 EBOV 以来涉及地理范畴最大、造成损失最惨重、发病情况最庞杂的埃博拉疫情, 累计发生病例数(约 28 000 人)和死亡病例数(约 11 000 人)已超越之前所有埃博拉疫情的总和。2014—2015 年, 美国、西班牙、英国和意大利先后报告有 EVD 确诊病例^[4]。近来一次 EVD 在 2018—2019 年暴发流行于刚果民主共和国, 累计发现 3 233 个确诊病例, 是由 ZEBOV 感染引起的, 其中死亡 2 217 例, 病死率高达 66%^[4]。

2.2 传染源及宿主动物 EVD 是一种自然疫源性病毒性传染病, 可在人和动物之间传播, 一般在人世发现 EVD 流行前, 动物群体中已呈现了较高的感染程度。目前认为感染 EBOV 的病人和非人灵长类动物为本病的传染源, 且初发病例与后发病例都可以作为传染源而引起 EVD 的暴发流行。但大规模流行病学数据显示 EBOV 在人与人之间传染的能力随着其传播次数的增长而呈下降趋势, 特别是患病末期恢复的患者其传染能力较早期明显减弱。

研究表明 EVD 的暴发存在多个发源地, 可能有多个寄主。一般认为, 狐蝠科的果蝠(fruit bat), 尤其是活跃在撒哈拉以南的非洲(包括几内亚)的 3 类水果蝙蝠——无尾肩章果蝠(*Epomops franqueti*)、锤头果蝠(*Hypsignathus monstrosus*)和小领果蝠(*Myonycteris torquata*)被认为是 EBOV 可能的自然宿主^[33-35]。因为这些果蝠具有经典动物宿主的特性, 即感染 EBOV 后可以长期携带但不出现症状从而起到了保存病毒的作用。EBOV 在自然宿主果蝠体内以无症状或隐性感染状态存在, 没有或者很少有传播, 在某些刺激的状况下病毒活性增加, 传播能力增强^[36]。受病毒感染的果蝠通过直接或间接的方式与其他动物接触来散播病毒, 导致人类和非人灵长类动物如大猩猩(Western gorilla)、黑猩猩(Chimpanzee or ape)、恒河猴(*Rhesus macaques*)、猕猴(Macaque)的大规模流行^[23]。尽管猴子、黑猩猩和大猩猩等非人灵长类动物是人类的

传染源, 但由于染上病毒后这些动物发生较高的病死率, 因此它们不太可能变成 EBOV 的原始储存寄主, 而和人类一样属于偶然宿主, 并且是 EBOV 的终末宿主^[31]。此外, 有研究发现在中非仓鼠和尖鼠体内检测到 EBOV 核酸, 标志着啮齿类动物也可能是储存宿主^[37]。英国有研究表明 EBOV 的外部蛋白与某种存在于鸟群的逆转录病毒相似, 揭示 EBOV 具有从鸟类传播给人类的可能性^[38]。2009 年, 菲律宾首次在猪体内发现 REBOV^[27]。2012 年, 中国也报告在猪体内发现了 REBOV^[28], 这表明感染途径可能包含从猪到人。猪和犬是至今为止仅有确定能感染 EBOV 的家畜^[39]。此外, 曾有来自非洲热带丛林中的森林羚羊和豪猪感染 EBOV 的疫情报告^[40]。对 EVD 的潜在媒介调查, 在节肢动物包括臭虫、半翅类昆虫等体内未检测发现有 EBOV。

2.3 传播途径 EBOV 主要经眼、鼻、口腔粘膜以及破损的皮肤而侵入人体或动物体, 经一定潜伏期后发病。接触传播是本病最主要的传播途径, 可以通过破损的皮肤和粘膜, 直接的接触 EVD 病患或染病动物的组织液、血液、分泌液(如精液和唾液等)、排泄物(如尿液和粪便等)、吐逆物及它们的污染物引起病毒感染^[41], 此外, 直接接触死者尸体也可以导致疾病传播。因为 EBOV 可以在死亡病人的遗体内存活数天, 而非洲奇特落后的治丧习俗(举行葬礼前至亲好友为丧生者洗濯身体)促使人们能够有机会触碰到尸身或体液, 造成了 EVD 在非洲广泛的流行; 其次, 医源性感染也很重要, 在医疗过程中, 共用不合格的针头或医疗设施等也会导致病毒的传播。如 1976 年, 在 SEBOV 和 ZEBOV 暴发期间, 重复使用被污染的针头是疾病传播的主要途径^[30]。而且医护人员在治疗和护理的时候, 倘若不严加防护, 极易被传染, 医院内传染是引起 EVD 发生和流行的必要途径。目前在人与人之间虽没有经空气传播而感染 EBOV 的直接证据, 但近距离接触 EVD 患者的喷射物(如飞沫等)可导致传播^[42]。且试验条件下, 莱斯顿型和扎伊尔型病毒可以在猴子间通过气溶胶传播^[43]; 研究发现消化道也是潜在的可能散播 EBOV 的途径, 如 2007 年刚果发生的埃博拉疫情中, 指示病例可能与食用果蝠有关, 提示人可能会通过消化道感染 EBOV^[44]; 另有报道指出, 在疾病痊愈后 7 周, 男性依旧可以通过精液传播病毒^[45], 所以在日常防护中, 应对空气传播和性传播做好防护。

2.4 人群易感性 EBOV 病毒是人兽共患病毒, 不仅能感染人类, 也能引起非人灵长类动物(如猩猩和

猴子等)感染。人类对其有普遍易感性,从出生后3 d到70岁以上的人群均有发病,主要集中在成年人,这可能与暴露或接触机会较多有关。高危人群包含医护人员、与患者有亲密接触的家庭成员或其他人、在下葬过程中直接接触碰丧生者尸身的人员以及在热带雨林中与死亡动物有过接触的人。女性患者较男性略多,但尚无证据显示发病存在性别差异。

2.5 地区分布

EVD的地区分布特征典型,自然状态发生的疫情均在非洲,非洲大陆是它的主要疫源地,尤其是在赤道5°线内的一些国家和地区。其中发生较为严重、常呈暴发流行的国度有苏丹、刚果民主共和国、加蓬、乌干达、刚果、几内亚、利比里亚、塞拉利昂和尼日利亚等,其他区域如科特迪瓦、塞内加尔以及南非等也有散发病例^[42,46]。非洲之外的地域偶尔有零星报道,多为输入性病例或实验室感染,至今未发现有EVD的暴发和流行,如北美(美国)、欧洲(西班牙、英国和意大利)、亚洲(泰国和菲律宾)也曾发现过EBOV感染者或血清学检测阳性者^[23,47-48]。目前中国尚未发现EVD的疑似和确诊病例,但应高度警戒,密切注视海外疫情变化。

3 临床症状

3.1 潜伏期

人类对EBOV普遍易感,受感染者的潜伏期很短,可持续2~21 d,一般为8~10 d^[49]。患者在潜伏期的时候通常无传染能力,一旦出现病症则具有传染性。目前,没有因接触潜伏期病患而引起EBOV感染的报道。感染后可不发病或轻微发病,不是重型病患发病后2周逐渐康复。疫情完全终止所用的时间被确定是最后一例诊断病例(死亡或痊愈)最长潜伏期的2倍,也就是42 d^[50]。

3.2 临床表现

患者病程持续5~15 d,早期症状为起病急,突然高热(一般高于38.5 °C)、极度乏力、剧烈头痛、咽喉痛,全身肌肉和关节疼痛、可能还有寒颤和精神萎靡等^[51]。随后可出现严重的腹内疼痛、恶心、吐逆和泻肚等消化系统病状。发病4~5 d后进入极期,患者主要表现为持续高烧,全身感染中毒症候和消化道病症更加严重,并伴有不同水平的出血现象,包含口鼻、结膜、肠胃、阴道和肌肤等部位出血,也见呕血和血尿等,多数患者可在面、颈、躯干和手臂等部位出现弥漫性红斑样丘疹,这是区别于其他类似疾病的症状^[52]。特重者可出现意识障碍(如谵妄、嗜睡)、休克、多器官衰竭及致死性并发症等。90%的死亡患者在发病后12 d内(7~14 d),死于多脏器功能衰竭和感染性休克等并发症,病死率约为40%~90%^[53]。非重症患者一般7~10 d

后开始恢复,但其完全康复时间比较长,可出现各种后遗症包括耳聋、关节炎、心包炎和睾丸炎等。

4 病理变化

EBOV的靶标主要有富含巨噬细胞的淋巴组织、内皮细胞和肝细胞等,产生系统性炎症反应和免疫抑制,导致血管损伤、凝血和免疫系统损伤等。而这些损伤又可导致全身多组织坏死、器官衰竭,类似于感染性休克^[54]。EVD的主要病理变化是皮肤、粘膜和脏器的出血,且多个内脏器官可见局灶性坏死,但以肝脏和淋巴组织最为明显和严重。肝细胞呈现点状和灶状坏死是EVD的经典特征,可见多个凋亡小体和小包涵体。同时在淋巴结和脾脏中可见广泛的淋巴细胞耗竭、坏死和凋亡。尸检时,会发现患者器官呈“液化”现象^[55]。

5 预防与控制

5.1 疫苗预防

防控EVD的重要措施是接种疫苗。研究发现以往使用的灭活疫苗不能保护非人灵长类动物遭受大剂量的EBOV攻击^[56]。近年来疫苗研究都采用EBOV的GP蛋白作为目的蛋白,且大部分针对ZEBOV进行设计^[57],主要种类包括DNA疫苗^[58]、重组病毒载体疫苗^[59]、重组亚单位疫苗和病毒样颗粒疫苗^[60-61]以及复制缺陷型疫苗等。当前已进行诊疗试验并且具有较好免疫作用的EVD疫苗有之下几种:

5.1.1 水泡性口炎病毒(Vesicular stomatitis virus,VSV)载体疫苗

2004年, Garbutt M等^[62](所属加拿大公共卫生署)将VSV的GP基因用ZEBOV的GP基因替代,制成了能够表达ZEBOV GP基因的重组疫苗(rVSV-EBOV)。2015年,该疫苗在非洲、欧洲和美国成功开展了Ⅰ期临床试验^[63],随后 Kennedy SB等^[64]进行了Ⅱ期临床试验。2015—2016年, Henao-Restrepo AM等^[65-66]和 Gsell PS等^[67]分别在塞拉利昂和几内亚开展了3次Ⅲ期临床试验,均证实rVSV-EBOV疫苗具有良好的免疫原性,同时也获得了较高的安全性和免疫保护力。2016年12月23日,WHO宣布rVSV-EBOV疫苗可实现高效防护EBOV,这是世界上第一种可预防EVD的疫苗。目前该疫苗已授权给默克公司,并有望变为第一个获美国食品药品管理局(Food and Drug Administration,FDA)批准上市应用的EVD疫苗。2018年8月,美国默克公司生产的rVSV-ZEBOV疫苗已在刚果民主共和国发生的EVD疫情中开展接种,取得了良好效果。

5.1.2 GamEvac-Combi 疫苗 2016 年 1 月,俄罗斯宣布俄联邦伽马列亚流行病学和微生物学科研中心成功研制出抵抗 EVD 的疫苗 GamEvac-Combi。该疫苗用 rVSV-EBOV 做基础免疫,用人 5 型腺病毒(adenovirus, Ad)作载体研制的重组疫苗 rAd5-EBOV 做加强免疫,通过 I、II 期临床试验发现该疫苗能使接种者获得长久免疫力,且无明显副作用,目前该疫苗的注册和应用已获得了俄罗斯联邦卫生部的批准^[68]。

5.1.3 人 5 型腺病毒(Adenovirus, Ad)载体疫苗 中国军事医学科学院生物工程研究所和康希诺生物股份公司联合研发的 EVD 疫苗系采用人 5 型腺病毒(Ad5)作载体构建的针对流行株 GP 蛋白的重组 EVD 疫苗 rAd5-EBOV。该疫苗采取了世界上最先进的复制欠型病毒载体技术,同时应用无血清添加的高密度悬浮养育技术,可同时激发人体的体液免疫和细胞免疫,在保证安全性的同时,还具有良好的免疫原性^[69-70]。此外,rAd5-EBOV 疫苗是全球首创冻干粉剂型,具有状态稳定,易于储存和运输,具备大规模生产技术条件。2015 年 2 月,rAd5-EBOV 疫苗的临床试验申请获得了中国食品药品监督管理总局(China Food and Drug Administration, CFDA)批准,并在 EBOV 感染人数最多的国家塞拉利昂进行了使用。2017 年 10 月 19 日,rAd5-EBOV 获得了 CFDA 批准的新药注册,这使中国成为位列美国和俄罗斯之后第 3 个拥有埃博拉疫苗的国家。

5.2 药物治疗 EBOV 是被 WHO 界定为最高生物安全威胁的病毒,科学家至今未发现特别有用治疗措施。对于 EBOV 感染者的治疗方法主要是对症治疗(包括减弱凝血和炎症反应等)和支持疗法(包括给予液体、血液制品和急救护理)。目前针对 EVD 的特异性病毒诊疗还处在临床试验阶段,尚无批准的特效治疗药品。现正在研究和应用的药品大体有之下几种:

5.2.1 TKM-Ebola 2014 年 7 月,由加拿大 Tekmira 公司研发、美国 Tekmira Pharmaceuticals Corp 公司生产的 TKM-Ebola 成为首个被 FDA 批准的抗 EBOV 药物。该药是专门针对 EBOV 而设计,它是一种小分子 RNA 干扰剂,通过阻止人体生成特定的 EBOV 蛋白从而干扰和抑制病毒的复制^[71],间接的使 EVD 患者拥有对抗 EBOV 的能力,在紧急情况下可用于 EVD 的治疗。

5.2.2 ZMapp ZMapp 是由加拿大学者研制^[72],美国 Mapp 公司开发的可有效抵抗 EBOV 的新型药品,目前被认为是治疗 EVD 最好的药物。该药物

来自于感染 EBOV 后的实验动物体内所生出的抗体,是一种单克隆抗体组合药。ZMapp 由 3 种单克隆抗体混合制成^[73],其作用机制是这些抗体能够通过吸附封闭 EBOV 的表面蛋白,降低病毒识别易感目标细胞的能力,从而遏止病毒侵入寄主细胞。在灵长类动物猕猴体内的实验表明 ZMapp 确实有良好的抗 EBOV 作用^[74]。该药于 2014 年 7 月首度用以人体,已经展现特定的疗效,目前 FDA 批准了 ZMapp 在紧急情况下可适用于 EVD 的确诊患者。

5.2.3 jk-05 2014 年 9 月,所属军事医学科学院的王洪权研究团队,历时 5 年时间研究出中国首个抵抗 EBOV 的药品 jk-05,已在通过总后卫生部专家评审的基础上取得了军队特需药品批件。jk-05 是一种小分子化学药物,它在细胞程度和动物水平感染实验中均具有抗 EBOV 活性,其作用机制是可对 EBOV 的 RNA 多聚酶进行选择性地抑制,从而抵达抑制病毒复制的目的。可用来紧急情况下对 EVD 的治疗。

5.3 常规措施 EVD 的良好控制取决于将一系列防控措施落到实处。常规的措施包括密切关注 EVD 疫情的发展动态;加强国境的检验与检疫,对可疑患者实行医学观察和留验;对来自疫区的疑似患者,应尽早隔离观察;对确诊患者,应进行严格的隔离,条件允许时应收治在负压隔离病房,以控制传染源,防止疫情扩散;充分做好医护人员的个人防护,严防治疗和护理患者过程中导致的医院内感染。大力宣传 EVD 的防控知识及措施(包括安全文明的丧葬程序),提高广大民众的自我防护意识。

6 结语

迄今为止 EBOV 已经造成了多次疫情大暴发,其极高的传染性和致死率使埃博拉疫情已经成为非洲地区最大的问题,但在人口频繁流动的今天,其危害却是全球性的。从目前疫情形势来看,随着经济的全球化,世界各国都存在发生输入性 EVD 的风险,因此国际间的合作对于防控 EBOV 的传播和流行非常关键。随着 WHO 与世界各地科学家的通力合作,对 EBOV 的研究将会不断深入和透彻,以利人类尽早战胜这一致命的病毒。

利益冲突:无

引用本文格式:徐鹤峰,胡桂学.埃博拉病毒病概述[J].中国人兽共患病学报,2020,36(10):864-872. DOI:10.3969/j.issn.1002-2694.2020.00.124

参考文献:

- [1] Li YH, Chen SP. Evolutionary history of Ebola virus [J]. *Epidemiol Infect*, 2014, 142 (6): 1138-1145. DOI: 10.1017/S0950268813002215
- [2] WHO. Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. [J]. *Bull World Health Organ*, 1978, 56(2): 271-293.
- [3] Centers for Disease Control and Prevention. Ebola (Ebola virus disease: 2014 West Africa outbreak)[EB/OL].[2020-03-03]. <http://www.cdc.gov/vhf/ebola.2014>
- [4] WHO. Ebola virus disease [EB/OL].[2019-12-17]. <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>
- [5] WHO. WHO statement on the meeting of the International Health Regulations Emergency Committee concerning the international spread of wild poliovirus[EB/OL][2014-05-05].<http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/polio-20140505/en/>
- [6] Zawilińska B, Kosz-Vnenchak M. General introduction into the Ebola virus biology and disease [J]. *Folia Med Cracov*, 2014, 54 (3):57-65.DOI: 10.1016/0168-1702(95)00080-1
- [7] Kiley MP, Bowen ET, Eddy GA, et al. Filoviridae: a taxonomic home for Marburg and Ebola viruses [J]. *Intervirology*, 1982, 18 (1/2): 24-32. DOI:10.1159/000149300
- [8] Negredo A, Palacios G, Vázquez-Morón S, et al. Discovery of an ebolavirus-like filovirus in Europe [J]. *PLoS Pathog*, 2011, 7 (10):e1002304. DOI:10.1371/journal.ppat.1002304
- [9] Geisbert TW, Jahrling PB. Differentiation of filoviruses by electron microscopy [J]. *Virus Res*, 1995, 39 (2/3) : 129-150.DOI: 10.1016/0168-1702(95)00080-1
- [10] Zaki SR, Goldsmith CS. Pathologic features of filovirus infections in humans [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 1999, 235: 97-116.DOI: 10.1007/978-3-642-59949-1-7
- [11] Feldmann H. Ebola—a growing threat [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371: 1375-1378.DOI: 10.1056/NEJMmp1405314
- [12] Noda T, Hagiwara K, Sagara H, et al. Characterization of the Ebola virus nucleoprotein—RNA complex [J]. *J Gen Virol*, 2010, 91(Pt 6):1478-1483.DOI: 10.1099/vir.0.019794-0
- [13] Cantoni D, Rossman JS. Ebola viruses: New roles for old proteins [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2018, 12 (5) : e0006349.DOI: 10.1371/journal.pntd.0006349
- [14] Dziubanska PJ, Derewenda U, Ellena JF, et al. The structure of the C-terminal domain of the Zaire ebolavirus nucleoprotein [J]. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, 2014, 70 (Pt9) : 2420-2429.DOI: 10.1107/S139904714014710
- [15] Reid SP, Leung LW, Hartman AL, et al. Ebola virus VP24 binds karyopherin alpha1 and blocks STAT1 nuclear accumulation [J]. *J Virol*, 2006, 80 (11): 5156-5167. DOI: 10.1128/JVI.02349-05
- [16] Basler CF, Wang X, Muhlberger E, et al. The Ebola virus VP35 protein functions as a type I IFN antagonist [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97 (22) : 12289-12294.DOI: 10.1073/pnas.220398297
- [17] Modrof J, Becker S, Muhlberger E. Ebola virus transcription activator VP30 is a zinc-binding protein [J]. *J Virol*, 2003, 77 (5) : 3334-3338.DOI: 10.1128/JVI.77.5.3334-3338.2003
- [18] Walsh PD, Abernethy KA, Bermejo M, et al. Catastrophic ape decline in western equatorial Africa [J]. *Nature*, 2003, 422 (6932):611-614.DOI: 10.1038/nature01566
- [19] Carroll SA, Towner JS, Sealy TK, et al. Molecular evolution of viruses of the family Filoviridae based on 97 whole-genome sequences [J]. *J Virol*, 2013, 87(5) : 2608-2616.DOI: 10.1128/JV.03118-12
- [20] Towner JS, Sealy TK, Khristova ML, et al. Newly discovered Ebola virus associated with hemorrhagic feveroutbreak in Uganda [J]. *PLoS Pathog*, 2008, 4 (11) : e1000212.DOI: 10.1371/journal.ppat.1000212
- [21] Bowen ET, Lloyd G, Harris WJ, et al. Viral haemorrhagic fever in southern Sudan and northern Zaire. Preliminary studies on the aetiological agent [J]. *Lancet*, 1977, 1 (8011) : 571-573. DOI: 10.1016/s0140-6736(77)92001-3
- [22] Le GB, Formenty P, Wyers M, et al. Isolation and partial characterisation of a new strain of Ebola virus [J]. *Lancet*, 1995, 345(8960):1271-1274.DOI: 10.1016/s0140-6736(95)90925-7
- [23] Jahrling PB, Geisbert TW, Dalgard DW, et al. Preliminary report: isolation of Ebola virus from monkeys imported to USA [J]. *Lancet*, 1990, 335 (8688): 502-505. DOI: 10.1016/0140-6736(90)90737-p
- [24] Barrette RW, Xu LZ, Rowland JM, et al. Current perspectives on the phylogeny of Filoviridae [J]. *Infect Genet Evol*, 2011, 11 (7) : 1514-1519.DOI: 10.1016/j.meegid.2011.06.017
- [25] Baize S, Pannetier D, Oestereich L, et al. Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(15) : 1418-1425.DOI: 10.1056/NEJMoa1404505
- [26] Gupta M, MacNeil A, Reed ZD, et al. Serology and cytokine profiles in patients infected with the newly discovered Bundibugyo ebolavirus [J]. *Virology*, 2012, 423 (2) : 119-124. DOI: 10.1016/j.virol.2011.11.027
- [27] Barrette RW, Metwally SA, Rowland JM, et al. Discovery of swine as a host for the Reston ebola virus [J]. *Science*, 2009, 325: 204-206.DOI: 10.1126/science.1172705
- [28] Pan YY, Zhang W, Cui L, et al. Reston virus in domestic pigs in China [J]. *Arch Virol*, 2014, 159(5):1129-1132.DOI: 10.1007/s00705-012-1477-6
- [29] Piercy TJ, Smither SJ, Steward JA, et al. The survival of filoviruses in liquids, on solid substrates and in a dynamic aerosol [J]. *J Appl Microbiol*, 2010, 109(5):1531-1539.DOI: 10.1111/j.1365-2672.2010.04778.x
- [30] WHO. Ebola hamorrhagic fever in Sudan, 1976. Report of a WHO/international study team [J]. *Bull World Health Organ*, 1978, 56 (2) : 247-270.
- [31] Groseth A, Feldmann H, Strong JE. The ecology of Ebola virus [J]. *Trends Microbiol*, 2007, 15 (9) : 408-416.DOI: 10.1016/j.tim.2007.08.001
- [32] Monath TP. Ecology of Marburg and Ebola viruses: speculations and directions for future research [J]. *J Infect Dis*, 1999, 179 (Suppl 1) : 127-138.DOI: 10.1086/514281
- [33] Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X, et al. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus [J]. *Nature*, 2005, 438(7068) : 575-576. DOI: 10.1038/438575a
- [34] Hayman DT, Emmerich P, Yu M, et al. Long-term survival of

- an urban fruit bat seropositive for Ebola and Lagos bat viruses [J]. PLoS ONE, 2010, 5(8): e11978. DOI: 10.1371/journal.pone.0011978
- [35] Bausch DG, Schwarz L. Outbreak of Ebola virus disease in Guinea: where ecology meets economy [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2014, 8(7): e3056. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003056
- [36] Strong JE, Wong G, Jones SE, et al. Stimulation of Ebola virus production from persistent infection through activation of the Ras /MAPK pathway [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(46): 17982-17987. DOI: 10.1073/pnas.0809698105
- [37] Morvan JM, Deubel V, Gounon P, et al. Identification of Ebola virus sequences present as RNA or DNA in organs of terrestrial small mammals of the Central African Republic [J]. Microbes Infect, 1999, 1(14): 1193-1201. DOI: 10.1016/s1286-4579(99)00242-7
- [38] Gallaher WR. Similar structural models of the transmembrane proteins of Ebola and avian sarcoma viruses [J]. Cell, 1996, 85(4): 477-478. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81248-9
- [39] Weingartl HM, Nfon C, Kobinger G. Review of Ebola virus infections in domestic animals [J]. Dev Biol, 2013, 135: 211-218. DOI: 10.1159/000178495
- [40] Nkoghe D, Formenty P, Leroy EM, et al. Multiple Ebola virus haemorrhagic fever outbreaks in Gabon, from October 2001 to April 2002 [J]. Bull Soc Pathol Exot, 2005, 98(3): 224-229.
- [41] Bausch DG, Towner JS, Dowell SF, et al. Assessment of the risk of Ebola virustransmission from bodily fluids and fomites [J]. J Infect Dis, 2007, 196 (Suppl 2): S142-S147. DOI: 10.1086/520545
- [42] World Health Organization (WHO). Ebola virus disease [EB/OL].[2015-01-26].<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/zh/>
- [43] Rollin PE, Williams RJ, Bressler DS, et al. Ebola (subtype Reston) virus among quarantined nonhuman primates recently imported from the Philippines to the United States [J]. J Infect Dis, 1999, 179(Suppl 1): S108-114. DOI: 10.1086/514303
- [44] Leroy EM, Epelboin A, Mondonge V, et al. Human Ebola outbreak resulting from direct exposure to fruit bats in Luebo, Democratic Republic of Congo, 2007 [J]. Vector Borne Zoonotic Dis, 2009, 9(6): 723-728. DOI: 10.1089/vbz.2008.0167
- [45] World Health Organization. Ebola virus disease [EB/OL].[2014-04-1] [2014-08-14].<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/en/>.
- [46] Du Toit A. Ebola virus in west Africa [J]. Nat Rev Microbiol, 2014, 12(5): 312. DOI: 10.1038/nrmicro3267
- [47] Akinfeyeva LA, Aksyonova OI, Vasilyevich IV, et al. A case of Ebola hemorrhagic fever [J]. Infektionnye Bolezni, 2005, 3(1): 85-88. DOI: 10.3981/j.issn.1000-7857.2014.24.001
- [48] Miranda ME, White ME, Dayrit MM, et al. Seroepidemiological study of filovirus related to Ebola in the Philippines [J]. Lancet, 1991, 337(8738): 425-426. DOI: 10.1016/0140-6736(91)91199-5
- [49] Centres for disease control and prevention. Ebola hemorrhagic fever signs and symptoms [EB/OL]. [2014-08-15]. <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/symptoms/index.html>
- [50] World Health Organization: Ebola haemorrhagic fever: fact sheet revised in May 2004 [J]. Wkly Epidemiol Rec, 2004, 79(49): 435-439.
- [51] Khan AS, Tshioko FK, Heymann DL, et al. The reemergence of Ebola haemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo, 1995 [J]. J Infect Dis, 1999, 179 (Suppl 1): 76-86. DOI: 10.1086/514306
- [52] Heinz F, Thomas WG. Ebola haemorrhagic fever [J]. The Lancet, 2011, 377: 849-862. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60667-8
- [53] Chowell G, Nishiura H. Characterizing the transmission dynamics and control of ebola virus disease [J]. PLoS Biol, 2015, 13(1): e1002057. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002057
- [54] Singh G, Kumar A, Singh K, et al. Ebola virus: an introduction and its pathology [J]. Rev Med Virol, 2016, 26: 49-56. DOI: 10.1002/rmv.1863
- [55] Mahanty S, Bray M. Pathogenesis of filoviral haemorrhagic fevers [J]. Lancet Infect Dis, 2004, 4(8): 487-498. DOI: 10.1016/S1473-3099(04)01103-X
- [56] Geisbert TW, Pushko P, Anderson K, et al. Evaluation in nonhuman primates of vaccines against Ebola virus [J]. Emerg Infect Dis, 2002, 8(5): 503-507. DOI: 10.3201/eid0805.010284
- [57] Gross L, Lhomme E, Pasin C, et al. Ebola vaccine development: Systematic review of pre-clinical and clinical studies, and meta analysis of determinants of antibody response variability after vaccination [J]. Int J Infect Dis, 2018 (74): 83-96. DOI: 10.1016/j.ijid.2018.06.022
- [58] Porter KR, Raviprakash K. DNA vaccine delivery and improved immunogenicity [J]. Curr Issues Mol Biol, 2017, 22: 129-138. DOI: 10.21775/cimb.022.129
- [59] Uhlig KM, Schülke S, Scheuplein VA, et al. Lentiviral protein transfer vectors are an efficient vaccine platform and induce a strong antigen specific cytotoxic T cell response [J]. J Virol, 2015, 89(17): 9044-9060. DOI: 10.1128/JVI.00844-15
- [60] Coufalova D, Remnant L, Hernychova L, et al. An inter-subunit protein-peptide interface that stabilizes the specific activity and oligomerization of the AAA+ chaperone Reptin [J]. J Proteomics, 2019, 199: 89-101. DOI: 10.1016/j.jprot.2019.02.012
- [61] Hasan M, Ghosh PP, Azim KF, et al. Reverse vaccinology approach to design a novel multi-epitope subunit vaccine against avian influenza A(H7N9) virus [J]. Microb Pathog, 2019, 130: 19-37. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.02.023
- [62] Garbutt M, Liebscher R, Wahl-Jensen V, et al. Properties of replication-competent vesicular stomatitis virus vectors expressing glycoproteins of filoviruses and arenaviruses [J]. J Virol, 2004, 78(10): 5458-5465. DOI: 10.1128/JVI.78.10.5458-5465.2004
- [63] Marzi A, Mire CE. Current Ebola virus vaccine progress [J]. BioDrugs, 2019, 33(1): 9-14. DOI: 10.1007/s40259-018-0329-7
- [64] Kennedy SB, Bolay F, Kieh M, et al. Phase 2 placebo-controlled trial of two vaccines to prevent ebola in Liberia [J]. N Engl J Med, 2017, 377(15): 1438-1447. DOI: 10.1056/NEJMoa1614067
- [65] Henao-Restrepo AM, Longini IM, Egger M, et al. Efficacy

- and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial [J]. Lancet, 2015, 386 (9996): 857-866. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61117-5
- [66] Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial [J]. Lancet, 2017, 389(10068): 505-518. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32621-6
- [67] Gsell PS, Camacho A, Kucharski AJ, et al. Ring vaccination with rVSV-ZEBOV under expanded access in response to an outbreak of Ebola virus disease in Guinea, 2016: an operational and vaccine safety report [J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17 (12): 1276-1284. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30541-8
- [68] Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, et al. Safety and immunogenicity of GamEvac-Combi, a heterologous VSV-and-Ad5-vectored Ebola vaccine: An open phase I / II trial in healthy adults in Russia [J]. Hum Vaccin Immunother, 2017, 13(3): 613-620. DOI: 10.1080/21645515.2016.1238535
- [69] Zhu FC, Hou LH, Li JX, et al. Safety and immunogenicity of a novel recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine in healthy adults in China: preliminary report of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial [J]. Lancet, 2015, 385 (9984): 2272-2279. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00553-0
- [70] Li JX, Hou LH, Meng FY, et al. Immunity duration of a recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine and a homologous prime-boost immunisation in healthy adults in China: final report of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial [J]. Lancet Glob Health, 2017, 5 (3): e324-e334. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30367-9
- [71] Geisbert TW, Lee AC, Robbins M, et al. Postexposure Protection of non-human primates against a lethal ebola virus challenge with RNA interference: a proof-of-concept study [J]. Lancet, 2010, 375 (9279): 1896-1905. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60357-1
- [72] Qiu X, Wong G, Audet J, et al. Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp [J]. Nature, 2014, 514 (7520): 47-53. DOI: 10.1038/nature13777
- [73] Pettitt J, Zeitlin L, Kim DH, et al. Therapeutic intervention of Ebola virus infection in rhesus macaques with the MB-003 monoclonal antibody cocktail [J]. Sci Transl Med, 2013, 5, 199 ra 113. DOI: 10.1126/scitranslmed.3006608
- [74] Geisbert TW. Medical research: Ebola therapy protects severely ill monkeys [J]. Nature, 2014, 514 (7520): 41-53. DOI: 10.1038/nature13746

收稿日期:2020-03-16 编辑:王晓欢

(上接第 800 页)

参考文献:

- [1] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. Lancet, 2020, 395 (10223): 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- [2] Wang C, Horby PW, Hayden FG, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern [J]. Lancet, 2020, 395 (10223): 470-473. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.国家卫生健康委关于修订新型冠状病毒肺炎英文名事宜的通知[S/OL].(2020-02-22)[2020-02-25]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/33393aa53d984ccdb1053a52b6bef810.shtml>
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.新型冠状病毒感染的肺炎治疗方案(试行第六版)[S/OL].(2020-02-19)[2020-02-25]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326-dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>
- [5] Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster[J]. Lancet, 2020, 395 (10223): 514-523. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.新型冠状病毒感染的肺炎实验室检测技术指南(第四版)[S/OL].(2020-02-06)[2020-02-25]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3577/202002/573340613-ab243b3a7f61df260551dd4.shtml>
- [7] Armstrong GL, MacCannell DR, Taylor J, et al. Pathogen Genomics in Public Health[J]. N Engl J Med, 2019, 381(26): 2569-2580. DOI: 10.1056/NEJMsr1813907
- [8] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. N Engl J Med, 2020, 382(8): 727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
- [9] Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses[J]. Nat Rev Microbiol, 2019, 17(3): 181-192. DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9
- [10] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. Lancet, 2020, 395 (10223): 507-513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- [11] 汪明,吴青,徐万洲,等.武汉地区 8274 例受检者新型冠状病毒核酸检测及合并感染结果分析[J].中华检验医学杂志,2020,43 (3): 341-345. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20200222-00106
- [12] Huang P, Wang H, Cao Z, et al. A rapid and specific assay for the detection of MERS-CoV[J]. Front Microbiol, 2018, 9(29): 1-9. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01101
- [13] Shirato K, Semba S, El-Kafrawy SA, et al. Development of fluorescent reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) using quenching probes for the detection of the Middle East respiratory syndrome coronavirus[J]. J Virol Methods, 2018, 258: 41-48. DOI: 10.1016/j.jviromet.2018.05.006
- [14] 李权恒,高文杰,李金英,等.5150 例急性下呼吸道感染儿童呼吸道病毒检测结果分析[J].中国当代儿科杂志,2016, 18(1): 51-54. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.01.011

收稿日期:2020-07 编辑:王晓欢