

基孔肯雅热诊断和治疗方案

基孔肯雅热 (chikungunya fever) 是由基孔肯雅病毒 (chikungunya virus, CHIKV) 引起, 经伊蚊传播, 以发热、皮疹及关节疼痛为主要特征的急性传染病。1952 年首次在坦桑尼亚证实了基孔肯雅热流行, 1956 年分离到病毒。本病主要流行于非洲和东南亚地区, 近年在印度洋地区造成了大规模流行。

一、病原学

CHIKV 属于披膜病毒科甲病毒属的 Semliki forest (SF) 抗原复合群。病毒直径约 70nm, 有包膜, 含有 3 个结构蛋白 (衣壳蛋白 C、包膜蛋白 E1 和 E2) 和 4 个非结构蛋白 (nsP1、nsP2、nsP3 和 nsP4)。CHIKV 的基因组为不分节段的正链 RNA, 长度约为 11~12 kb。病毒基因组编码顺序为 5'—NS1—NS2—NS3—NS4—C—E3—E2—E1—3'。通过病毒部分 E1 基因的系统发生分析可将 CHIKV 分为 3 个组: 第 1 组包含了全部西非的分离株, 第 2 组是亚洲分离株, 东、中、南部非洲的分离株构成了第 3 组。

CHIKV 可在 Vero、C6/36、BHK-21 和 HeLa 等细胞中繁殖并产生细胞病变。对血细胞如原代淋巴细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞及单核细胞等不敏感。CHIKV 可感染非人灵长类、乳鼠等动物。

CHIKV 对理化因素的抵抗力较弱, 对酸、热、脂溶剂、去污剂、漂白粉、酚、70% 酒精和甲醛敏感。

二、流行病学

(一) 传染源。

人和非人灵长类动物是 CHIKV 的主要宿主。急性期患者、隐性感染者和感染病毒的非人灵长类动物是本病的主要传染源。

1. 患者：基孔肯雅热急性期患者是主要传染源。人患该病时，在发病后 2~5 天内可产生高滴度病毒血症，有较强的传染性。

2. 隐性感染者：是 CHIKV 的重要传染源。

3. 非人灵长类动物：在丛林型疫源地内，亦为本病的主要传染源。已证实非洲绿猴、狒狒、红尾猴、黑猩猩、长臂猿、猕猴和蝙蝠可自然或实验感染 CHIKV，并能产生病毒血症。

（二）传播途径。

埃及伊蚊 (*Aedes aegypti*) 和白纹伊蚊 (*Ae.albopictus*) 是本病的主要传播媒介。主要通过感染病毒的伊蚊叮咬而传播。实验室内可能通过气溶胶传播，目前尚无直接人传人的报道。

（三）人群易感性。

人对 CHIKV 普遍易感，感染后可表现为显性感染或隐性感染。

（四）流行特征。

1. 地区分布：基孔肯雅热主要分布于非洲、南亚和东南亚地区。在非洲主要流行的国家为坦桑尼亚、南非、津巴布韦、扎伊尔、塞内加尔、安哥拉、尼日利亚、乌干达、罗得西亚、科摩罗、毛里求斯、马达加斯加、马约特岛、塞舌尔及法属留尼旺岛等国家和地区。在亚洲有印度、斯里兰卡、缅甸、越南、泰国、老挝、柬埔寨、菲律宾和马来西亚等。2005—2007 年本病在印度洋岛屿、印度和东南亚地区广泛流行，导致数百万人患病。

2. 人群分布：任何年龄均可感染发病，但新老疫区有差异。在新疫区或输入性流行区，所有年龄组均可发病；在非洲和东南亚等长期流行地区，儿童发病较多。无性别、职业和种族差异。

3. 季节分布：本病主要流行季节为夏、秋季，热带地区一年四季均可流行。季节分布主要与媒介的活动有关。

4. 输入性：凡有伊蚊存在地区，当伊蚊达到一定密度且自然条件适合时，如有 CHIKV 传入，就可能引起流行或暴发。

三、发病机制与病理改变

（一）发病机制。

基孔肯雅热的发病机制目前尚不清楚，近年来的研究有如下看法。

1. 病毒直接侵犯：人被感染 CHIKV 的蚊子叮咬，约 2 天后即可发病。发病后第 1~2 天是高病毒血症期，第 3~4 天病毒载量下降，通常第 5 天消失。病毒通过其包膜上的 E1、E2 蛋白与巨噬细胞、上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞、室管壁膜细胞、小脑膜细胞等细胞上的受体结合，然后通过网格蛋白(calthrin)介导的细胞内吞作用进入细胞，并在细胞内复制，导致细胞坏死和凋亡。

病毒还可通过胎盘感染胎儿，导致流产或胎儿死亡。

动物实验证明病毒易侵犯新生小鼠的中枢神经系统、肝、脾及结缔组织。

2. 免疫机制：有研究发现，患者病后 2~6 天血清中一些细胞因子浓度增高，如干扰素 γ 诱导蛋白-10(CXCL-10)、白细胞介素-

8(IL-8)、单核细胞化学趋化蛋白-1(MCP-1)和干扰素 g 诱导的单核因子(MIG/CXCL9)等,而且以 CXCL-10 增高为主。患者血清中干扰素 g、肿瘤坏死因子 a 及 Th2 细胞因子,如 IL-1b、IL-6、IL-10 和 IL-12 的浓度保持在正常范围。在恢复期, CXCL-10 和 MCP-1 的浓度下降,由于 CXCL-10 的功能是在细胞免疫反应中对 Th1 细胞起化学趋化作用,因此病情严重程度及进展可能与其浓度持续在高水平相关。另外,动物实验证明,干扰素 a 起着主要的抗病毒作用。

(二) 病理改变。

1. 骨骼肌: 主要感染成纤维细胞,在肌外膜检测到大量的病毒,肌束膜和肌内膜有少量的病毒,而且肌外膜可见巨噬细胞浸润;在肌纤维基层可见小单核细胞。在感染 CHIKV 的新生小鼠中可见严重的坏死性肌炎,表现为严重的肌纤维坏死、淋巴细胞和单核巨噬细胞浸润。

2. 关节: 关节囊成纤维细胞可见病毒抗原。

3. 皮肤: 深真皮层的成纤维细胞可见病毒抗原。

4. 中枢神经系统: 小鼠实验显示,脉络丛上皮细胞严重的空泡变性,脉络丛上皮细胞、室管壁膜细胞和小脑膜细胞有大量的病毒,但脑实质及构成血脑屏障的微血管上皮细胞未见明显改变。

5. 肝脏: 免疫标记及透射电镜显示,在病毒感染小鼠的肝窦毛细血管上皮细胞、巨噬细胞和 Kupffer 细胞可见病毒抗原及出芽。

6. 脾脏: 在红髓中观察到病毒抗原。

四、临床表现

本病的潜伏期为 2~12 天，通常为 3~7 天。

（一）急性期。

1. 发热：病人常突然起病，寒战、发热，体温可达 39℃，伴有头痛、恶心、呕吐、食欲减退，淋巴结肿大。一般发热 1~7 天即可退热，有的病人约 3 天后再次出现较轻微发热（双峰热），持续 3~5 天恢复正常。有些患者可有结膜充血和轻度畏光的结膜炎表现。

2. 皮疹：80% 的患者在发病后 2~5 天，躯干、四肢的伸展侧、手掌和足底出现皮疹，为斑疹、丘疹或紫癜，疹间皮肤多为正常，部分患者伴有瘙痒感。数天后消退，可伴有轻微脱屑。

3. 关节疼痛：发热同时，多个关节和脊椎出现疼痛、关节肿胀，可伴有全身性肌痛。关节痛多为游走性，随运动加剧，晨间较重。病情发展迅速，往往在数分钟或数小时内关节功能丧失，不能活动。主要累及小关节，如手、腕、踝和趾关节等，也可能涉及膝和肩等大关节，腕关节受压引起的剧烈疼痛是本病的特点。关节积液少见。X 线检查正常。

4. 其他：极少数患者可出现脑膜脑炎、肝功能损伤、心肌炎及皮肤黏膜出血。

（二）恢复期。

急性期后，绝大多数患者的关节疼痛及僵硬状态可完全恢复。部分患者持续性关节疼痛和僵硬可达数周至数月，甚至 3 年以上。

个别患者留有有关节功能受损等后遗症。

五、实验室检查

（一）一般检查。

1. 血常规检查：白细胞计数多为正常，少数患者白细胞总数及淋巴细胞减少、血小板轻度降低。

2. 生化检查：部分患者血清 ALT、AST、肌酸激酶（CK）升高。

3. 脑脊液检查：脑膜脑炎患者脑脊液检查符合病毒性损伤的改变。

（二）血清学检查。

1. 血清特异性 IgM 抗体：采用 ELISA、免疫层析等方法检测，捕获法检测 IgM 抗体的结果较为可靠。一般情况下，发病后第 1 天出现 IgM 抗体，第 5 天多数患者呈阳性。

2. 血清特异性 IgG 抗体：采用 ELISA、免疫荧光抗体测定（IFA）、免疫层析等方法检测。一般情况下，发病后第 2 天出现 IgG 抗体，第 5 天多数患者呈阳性。

（三）病原学检查。

1. 核酸检测：采用 RT-PCR 和 Real-time PCR 等核酸扩增方法检测。一般发病后 4 天内在多数患者的血清中可检测到病毒核酸。

2. 病毒分离：采集发病 2 天内患者血清标本，用 Vero、C6/36、BHK-21 和 HeLa 等敏感细胞进行病毒分离。

六、诊断及鉴别诊断

（一）诊断依据。

1. 流行病学资料：生活在基孔肯雅热流行地区或 12 天内有疫区旅行史，发病前 12 天内有蚊虫叮咬史。

2. 临床表现：急性起病，以发热为首发症状，病程 2~5 天出现皮疹，多个关节剧烈疼痛。

3. 实验室检查：（1）血清特异性 IgM 抗体阳性；（2）恢复期血清特异性 IgG 抗体滴度比急性期有 4 倍以上增高；（3）从患者标本中检出基孔肯雅病毒 RNA；（4）从患者标本中分离到基孔肯雅病毒。

（二）诊断标准。

1. 疑似诊断：具有上述流行病学史和临床表现；无流行病学史者，但具有上述典型的临床表现。

2. 确定诊断：疑似诊断基础上具备诊断依据中实验室检查任一项者。

（三）鉴别诊断。

1. 登革热：基孔肯雅热与登革热的传播媒介相同，流行区域基本相同，临床表现亦类似，与登革热较难鉴别。基孔肯雅热发热期较短，关节痛更为明显且持续时间较长，出血倾向较轻。鉴别有赖于实验室特异性检测。

2. O'nyong-nyong 等甲病毒感染：O'nyong-nyong 病毒、Mayaro 病毒等甲病毒感染引起的临床表现和基孔肯雅热相似，不易根据临床表现和一般实验室检查进行鉴别，需要通过特异性检测进

行鉴别诊断。由于这些病毒之间存在抗原性交叉，对血清学检测结果需要仔细分析。核酸检测和病毒分离是鉴别这些病毒感染的主要方法。

3. 传染性红斑：由细小病毒 B19 引起，首先出现颧部红斑，伴口周苍白，2~5 天后出现躯干和四肢的斑丘疹。关节受损表现为多关节周围炎，较多发生在近端指趾关节、掌关节，可侵犯腕、膝和踝关节。细小病毒 B19 特异性抗体和核酸检测阳性。

4. 其他：本病还需与流感、麻疹、风疹、传染性单核细胞增多症、风湿热、细菌性关节炎等疾病相鉴别。

七、治疗

本病无特效药物治疗，主要为对症处理。

（一）一般治疗。

发热期应卧床休息，不宜过早下地活动，防止病情加重。采取防蚊隔离措施。

（二）对症治疗。

1. 降温：对于高热病人应先采用物理降温。有明显出血症状的患者，要避免酒精擦浴。可使用非甾体消炎药 (NSAIDs)，避免使用阿司匹林类药物。

2. 止痛：关节疼痛较为严重者，可使用镇痛药物。

3. 脑膜脑炎的治疗：治疗要点主要为防治脑水肿。可使用甘露醇、速尿等药物降低颅压。

4. 关节疼痛或活动障碍者可进行康复治疗。

八、出院标准

体温恢复正常，隔离期已满（病程大于 5 天）。

九、预后

本病为自限性疾病，一般预后良好。

十、预防

基孔肯雅热的预防主要采取以下措施。

（一）控制传染源。

尽量就地治疗，以减少传播机会。患者在病毒血症期间，应予以防蚊隔离。隔离期为发病后 5 天。发现疑似和确诊病例应及时上报。

（二）切断传播途径。

病室中应有蚊帐、纱窗、纱门等防蚊设备。消灭蚊虫和清除蚊虫孳生地。

（三）保护易感人群。

目前尚无可供使用的疫苗。主要采取个人防蚊措施。