

## 马尔堡出血热诊断和治疗方案

马尔堡出血热 (Marburg hemorrhagic fever, MHF) 是一种以急性发热伴有严重出血为主要表现的传染性疾病，经密切接触传播，传染性强，病死率高。1967 年秋，德国马尔堡、法兰克福和南斯拉夫贝尔格莱德几家疫苗实验室的工作人员，因在实验中接触一批从乌干达运来的非洲绿猴后，同时爆发一种严重出血热。马尔堡疫苗研究所首次从上述患者的血液和组织细胞中分离出一种新病毒，因而命名为马尔堡病毒 (Marburg Virus)，其所致的疾病称为马尔堡出血热。

### [病原学]

#### 一、形态与结构

马尔堡病毒属于丝状病毒科 (Filoviridae)。在自然状态下，病毒呈多态性，有时呈分支或盘绕状，盘绕成“U”或“6”形状或环形。马尔堡病毒为 RNA 病毒，直径 80 nm，长度 700~1400 nm，表面有突起，有螺旋形包膜。包膜内有一个管状核心结构，为螺旋状核衣壳所围绕。

#### 二、分子生物学

病毒基因组为单股负链 RNA，长约 19kb，编码 7 种病毒蛋白，包括 N 蛋白 (nucleoprotein, NP)、病毒蛋白 35 (VP35)、病毒蛋白 30 (VP30)、病毒蛋白 24 (VP24)、糖蛋白 4 (gp4)、RNA 依赖

的 RNA 聚合酶主要成分糖蛋白 7 (gp7) 和次要成分病毒蛋白 40 (VP40)。

### 三、生物学特性

病毒对热有中度抵抗力，56°C 30 分钟不能完全灭活，但 60°C 1 小时感染性丧失。在室温及 4°C 存放 35 天其感染性基本不变，-70°C 可以长期保存。一定剂量的紫外线、 $\gamma$ 射线、脂溶剂、 $\beta$ -丙内酯、次氯酸、酚类等均可灭活。

本病毒可在多种细胞中培养，其中包括 Vero 细胞、Vero E6 细胞和 Hela 细胞等。

目前只发现一种血清型。

## [流行病学]

### 一、传染源

感染病毒的非人灵长类动物和病人是主要传染源。通常先由被感染的非人灵长类动物(如绿猴) 将病毒传染给人，然后再由病人传染给其他健康人。马尔堡病毒的传染性极强，症状越重的患者传染性越强，潜伏期患者的传染性弱。人不是病毒自然循环中的一部分，只是偶然被感染。

本病毒在自然界中的储存宿主目前尚不清楚。

### 二、传播途径

主要经密切接触传播，即接触病死动物和病人的尸体，以及感染动物和病人的血液、分泌物、排泄物、呕吐物等，经粘膜和破损的

皮肤传播。在非洲疫区，因葬礼时接触病人尸体，曾多次发生本病暴发。通过密切接触也可以造成医院感染和实验室感染。此外，通过使用被污染的注射器等可造成医源性传播。有报道，病人在临床康复 3 月内，仍可在精液中检出马尔堡病毒，因此，存在性传播的可能性。通过含本病毒的气溶胶感染实验动物也有报道。

### 三、人群易感性

人对马尔堡病毒普遍易感，高危人群为接触被感染的动物及病人尸体者，以及密切接触病人的亲属和医护人员。人在感染 2 周后可产生中和抗体，从而获得免疫力。1985 ~ 1987 年在几个非洲国家的一般人群中进行病毒性出血热抗体检测发现，抗马尔堡病毒抗体的阳性率为 0.39%。

### 四、流行特征

至今，马尔堡出血热的自然流行局限于一些非洲国家，如刚果、安哥拉等，无明显的季节性。在 1998 年刚果发生马尔堡出血热流行前，本病多为散发，但在家庭、医院及社区内也可暴发。

## [发病机制与病理改变]

### 一、发病机制

马尔堡病毒进入人体后，首先侵犯树突状细胞和巨噬细胞，尔后被带至区域淋巴结，在淋巴系统内播散，并通过血行感染肝、脾和其他组织。本病的发病机制主要包含以下两方面：1. 病毒感染宿主

细胞导致细胞的直接损伤：其机制是：病毒和细胞表面的凝集素结合，通过病毒蛋白的毒性作用导致细胞坏死。

2. 病毒和机体免疫系统相互作用导致细胞的间接损伤：其机制是：

1 病毒由入侵部位扩散至各系统，从而抑制机体固有免疫应答，包括树突状细胞和巨噬细胞对 1 型干扰素的应答；2 由于病毒感染，树突状细胞对 T 细胞的活化受到部分抑制，从而影响体液免疫反应；3 在整个感染过程中产生大量淋巴细胞凋亡，导致免疫抑制；4 受感染的巨噬细胞产生各种介质，并通过各种途径导致严重病变，如细胞表面表达组织因子引发播散性血管内凝血；细胞因子和趋化因子的释放导致血管功能失调、低血压和多脏器功能衰竭等。

## 二、病理改变

除横纹肌、肺和骨骼之外，几乎所有器官都可受损。其中肝、肾、淋巴组织的损害最为严重，脑、心、脾次之。肝、脾肿大，呈黑色。肝易破碎，切开时有多量血液流出，呈浅黄色。脾明显充血，滤泡消失，髓质软，呈粥样样，在红色脾髓中可见大量巨噬细胞。红髓坏死并伴淋巴组织破坏，脾小体内淋巴细胞明显减少。肝细胞变性和坏死，常见透明变性。库普弗细胞（枯否细胞）肿胀凸出，充满细胞残渣和红细胞，窦状隙充满细胞碎屑。门静脉间隙内单核细胞蓄积，但在肝坏死达到高峰时，可见肝细胞再生现象。淋巴组织的单核细胞变形。除了局限的出血和小动脉内膜炎外，肺内损害较少。神经系统的病变主要散布在脑神经胶质的各种成分，包括星状细胞、小神经胶质细胞和少突胶质神经细胞等。神经胶质的

损害有两种，一是增生性，表现为胶质结节和玫瑰花状形成。二是变性，表现为核固缩和核破裂。脑实质中可见多处出血。此外，还普遍存在脑水肿。

## [临床表现]

### 一潜伏期

一般为 3~9 天，长的可超过 2 周。

### 二临床表现

1. 发热及毒血症症状：起病急，发热，多于发病数小时后体温迅速上升至 40℃以上，为稽留热或弛张热，伴有畏寒、出汗，持续 3~4 天后体温下降，在第 12~14 天再次上升。伴乏力、全身肌肉酸痛、剧烈头痛及表情淡漠等毒血症症状。

2. 消化系统表现：发病后第 2~3 天即可有恶心、呕吐、腹痛、腹泻等消化道症状，严重者可因连续水样便引起脱水。症状可持续 1 周。可有肝功能异常及胰腺炎等。

3. 出血：发病后第 4 天开始有程度不等的出血，表现为皮肤、黏膜出血、鼻、牙龈出血、呕血、便血、血尿、阴道出血，甚至多脏器出血。严重者可发生弥散性血管内凝血及失血性休克。严重出血是本病最主要的死因。

4. 其他：皮肤充血性皮疹是本病特异的临床表现，在发病后第 5~7 天开始出现红色丘疹，从面部和臀部扩散到四肢和躯干，1 天后发展为融合性斑丘疹，不痒，到第 12 天消退。可有浅表淋巴

结肿大、咽痛、咳嗽、胸痛；心律失常甚至心力衰竭；少尿、无尿及肾功能衰竭；谵妄、昏迷等神经系统表现。亦有发生睾丸炎的报道。

临床表现为多系统损害，病情严重。病程为 14~16 天。多于发病后第 6~9 天死亡。

## [诊断]

### 一、 流行病学资料

近期有疫区逗留史，与感染者或感染动物的接触史。

### 二、 临床表现

起病急、发热、肌肉酸痛、头痛、咳嗽、胸痛、呕吐、腹痛、腹泻，皮下和结膜有出血点及其他部位出血表现，在躯干和肩部出现紫红色的斑丘疹，少尿、无尿，谵妄、昏迷等。

### 三、 实验室检查

1. 一般实验室检查：发病早期即可检测到蛋白尿，转氨酶升高。血白细胞总数及淋巴细胞减少，中性粒细胞增多，血小板显著减少。

2. 抗原检测：酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清中马尔堡病毒的 N 蛋白抗原 (敏感度为 40 ng/ml)，可用于早期诊断。

取皮肤组织活检，应用免疫组化法检测马尔堡病毒抗原。

3. 血清学检测：应用间接免疫荧光试验 (IFA)、ELISA 等检测抗马尔堡病毒 IgM 和 IgG 抗体。一般 IgM 抗体在发病后第 7 天出

现，持续 2~3 月，单份血清 IgM 抗体阳性即可诊断。检测急性期和恢复期双份血清 IgG 抗体，滴度增高 4 倍以上者也可诊断。

3. 核酸检测：逆转录 PCR (reverse transcription RT-PCR) 和实时逆转录 PCR (real time reverse transcription PCR) 检测血清中病毒 RNA，可用于早期诊断。

4. 病毒分离：接种病人的血液、咽分泌物或尿液等于 Vero 细胞，进行病毒分离和鉴定，阳性者可以诊断。但必须注意，马尔堡病毒分离只能在 BSL4 级实验室中进行。

#### 四、诊断标准

本病的诊断依据流行病学史、临床表现和实验室检查。确诊依靠抗原检测、病毒分离和病毒核酸检测等。对来自马尔堡出血热疫区或接触过新输入的非洲非人灵长类动物的人员，急骤起病，发热，有全身肌肉疼痛、头痛、乏力等全身中毒症状及出血症状，使用抗生素和抗疟药物治疗效果不明显的患者，应高度怀疑为马尔堡出血热。如发现马尔堡病毒的 N 蛋白抗原阳性，病毒 RNA 阳性，以及从病人的标本中分离出病毒，即可诊断为马尔堡出血热。

#### 五、鉴别诊断

1. 其他病毒性出血热：1 埃博拉出血热：与马尔堡出血热在传染源、传播途径、疫区分布等多方面极其相似，通常无融合性皮疹，可通过病原学和血清学检测相鉴别。2 肾综合征出血热：有鼠类接触史，临床上有明显的急性肾功能衰竭表现。可通过病原学和血清学检测相鉴别。3 新疆出血热：为自然疫源疾病，主要分布于有硬

蜱活动的荒漠和牧场。发病有明显季节性，每年4~5月为流行高峰，患者有蜱叮咬史。4 登革出血热：有伊蚊叮咬史，临床表现与马尔堡出血热相似，可通过病原学和血清学检测相鉴别。

2. 拉沙热：一般起病隐匿，主要症状为全身不适、发热、头痛、咽喉痛、咳嗽、恶心、呕吐、腹泻、肌痛及胸腹痛等；早期可见淋巴细胞减少，后期中性粒细胞增多；可通过病原学和血清学检测与马尔堡出血热鉴别。

2. 疟疾：典型症状为间歇性寒战、高热，继之大汗后缓解，血涂片可找到寄生虫，应用抗疟药治疗有效。

3. 细菌感染：血常规检查通常表现为白细胞升高，血培养可帮助诊断，抗生素治疗有效。

由于马尔堡出血热在发病早期症状无特异性，因此，应在发病早期进行抗原检测、病毒分离、核酸检测和血清学试验，以便尽快作出正确诊断。

## [治疗]

目前尚无特效治疗药物。现有抗病毒药物的疗效有待进一步证实。

### 一、 一般支持治疗

应卧床休息，就地隔离治疗。给高热量、适量维生素流食或半流食。

### 二、 液体疗法



补充足够的液体和电解质，补液应以等渗液和盐液为主，常用的有平衡盐液和葡萄糖盐水等。以保持水、电解质和酸碱平衡。

### 三、恢复期病人血清治疗

如给早期病人注射恢复期患者的血清，可能有效。

### 四、对症和并发症治疗

有明显出血者应输新鲜血，以提供大量正常功能的血小板和凝血因子；血小板数明显减少者，应输血小板；对合并有弥散性血管内凝血者，可用肝素等抗凝药物治疗。心功能不全者应用强心药物；肾性少尿者，可按急性肾功能衰竭处理：限制入液量，应用利尿剂，保持电解质和酸碱平衡，必要时采取透析疗法；肝功能受损者可给予保肝治疗。重症病人可酌情应用抗生素预防感染。

### [预后]

病死率高达 20%~90%。体内病毒量高、肝肾等主要脏器功能损害严重者预后差。

### [预防]

目前尚无有效的疫苗。主要预防措施是切断传播途径、保护易感人群。由于我国至今尚未发现本病，因此，关键是加强国境卫生检疫和监测，防止本病传入我国。

一、 依照《中华人民共和国国境卫生检疫法》和《中华人民共和国检疫条例实施细则》所规定的各项办法实施国境卫生检疫。特别是对从疫区输入的非人灵长类动物要严格检疫。

二、 尽量不要前往疫区，不要接触可疑的感染动物和感染者。如确需前往疫区或接触感染动物和感染者，应配备有效的个人防护设施，并接受防护知识培训。

三、 离开疫区者在 21 天之内，一旦出现发热，应该立即就医，并务必告诉医生近期的疫区逗留史。

四、 对来自疫区的人员实施相应的检疫措施。对有明确暴露史的旅行者应按接触者对待，实施 21 天的医学观察，进行留验处理，每日监测体温。有疑似病例，必须立即报告当地疾病预防控制中心，并在专业传染病治疗机构进行严格的隔离治疗。

五、 对可疑污染场所，包括可疑的人为污染场所，要进行喷洒、喷雾或熏蒸消毒处理。常见消毒剂有过氧乙酸、福尔马林、次氯酸等。紫外线照射可作空气消毒。

六、 凡接触感染动物和感染者的医务工作者及疫区工作人员，必须穿戴全套防护服进行操作。对所有的感染动物和感染者的呕吐物、排泄物及尸体等要进行严格彻底的终末消毒。

七、 所有涉及活病毒的操作必须在 BSL4 级实验室中进行。

八、 开展各种形式的健康教育活动，杜绝的不良的生活习俗和殡葬传统，广泛宣传马尔堡出血热的防治知识，避免在发生疫情时引起不必要的社会惊恐。

## 参考文献

- 1 Drosten C, Gottig S, Schilling S, Asper M, Panning M, Schmitz H, Gunther S. Rapid detection and quantification of RNA of Ebola and Marburg viruses, Lassa virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Rift Valley fever virus, dengue virus, and yellow fever virus by real-time reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol*, 2002, 40:2323-2330.
- 2 Mahanty S, Bray M. Pathogenesis of filoviral haemorrhagic fevers. *Lancet Infect Dis*, 2004, 4:487-498.
- 3 Weidmann M, Muhlberger E, Hufert FT. Rapid detection protocol for filoviruses. *J Clin Virol*, 2004, 30:94-99.
- 4 Marburg haemorrhagic fever—fact sheet. Documents from World Health Organization. 2005
- 5 Simpson IH. Surveillance of Ebola/Marburg fevers. Documents from World Health Organization, 1980.
- 6 Siddhartha M, Mike B. Pathogenesis of filoviral haemorrhagic fevers. *Lancet*, 2004, 4:487-498.
- 7 Andrijich VB. Marburg virus disease: the diagnosis and management of suspected cases. *S Afr Med J*, 1981, 60:751-753.

8 Beer Brigitte, Kurth Reinhard. Characteristics of filoviridae:  
Marburg and Ebola viruses. Naturwissenschaften, 1999, 86:8-  
17.