

云南基孔肯雅热研究概况

王艳红¹, 宝福凯^{1*}, 柳爱华^{2*}

摘要:基孔肯雅热(Chikungunya fever, CHIK)是由基孔肯雅病毒(Chikungunya virus, CHIKV)引起的一种急性自然疫源性传染病,经伊蚊叮咬而传播。由于CHIK的分布与其传播媒介伊蚊的分布密切相关,因此云南具有引起本病流行的条件,是CHIK主要流行省份之一。本文拟对云南CHIK研究的历史和现状做一综述。

关键词:基孔肯雅热;基孔肯雅病毒;云南

中图分类号:R373.3 文献标识码:A 文章编号:1009-9727(2013)9-1159-04

Current progress in research of Chikungunya fever in Yunnan Province in China. WANG Yan-hong¹, BAO Fu-kai¹, LIU Ai-hua² (1. Department of Microbiology and Immunology/The Institute for Tropical Medicine, Kunming Medical University, Kunming 650500; 2. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Kunming Medical University, Kunming 650500, Yunnan, P.R. China; Corresponding author: BAO Fu-kai, E-mail: baofukai@126.com; LIU Ai-hua, E-mail: lunaliu123@yahoo.com.cn)

Abstract: Chikungunya fever(CHIK) is an acute natural focal infectious diseases caused by Chikungunya virus(CHIKV) and the vector is Aedes mosquitoes. The distribution of Chikungunya fever is closely related to the vector. The conditions in Yunnan province is suitable for the transmission of CHIK and Yunnan is one of the province prevalent with CHIK. This paper mainly reviewed some research progress of CHIK in Yunnan Province.

Key words: Chikungunya fever(CHIK); Chikungunya virus(CHIKV); Yunnan

基孔肯雅热(Chikungunya fever, CHIK)是由基孔肯雅病毒(Chikungunya virus, CHIKV)引起的一种急性自然疫源性传染病,经伊蚊叮咬而传播。CHIK主要流行于夏、秋季。临床上以发热、关节疼痛、皮疹和轻度出血为主要特征。CHIKV是单股RNA病毒,属于披膜病毒科甲病毒属。CHIK主要传播媒介为埃及伊蚊和白纹伊蚊。CHIK主要流行于非洲和东南亚地区。1952年首次报道在坦桑尼亚尼瓦拉州暴发CHIK流行,之后在人和蚊虫体内成功分离出CHIKV;20世纪60年代,CHIK流行区域东移扩展至东南亚地区,且流行地区不断扩大,发病数不断上升,2006年CHIK在非洲、亚洲及印度洋的众多岛屿和国家暴发流行。CHIK临床症状与登革热(dengue fever, DF)类似,容易误诊。CHIK虽然病死率低,但在蚊媒密度较高的地区容易发生大规模暴发和流行。

云南是CHIK主要流行省份之一,本文拟对云南CHIK的研究概况做一综述。

1 历史回顾

云南地处低纬度高原,地理位置特殊,地形地貌复杂,气候类型丰富多样,有北热带、南亚热带、中亚热带、北亚热带、暖温带、中温带和高原气候区等7个温度带的气候类型,其自然地理环境适合媒介伊蚊

的生存繁殖。由于CHIK的分布与其传播媒介伊蚊的分布密切相关,因此云南具有引起本病流行的条件,是CHIK主要流行省份之一。1986年,中国首次从云南省西双版纳地区的棕果蝙蝠脑组织中成功分离出CHIKV;1986及1987年,用血凝抑制试验检测云南省健康人及动物血清CHIKV抗体,健康人阳性率为6.93%(70/1 010)、恒河猴为2.45%(5/204)、猪为4.06%(8/197),表明云南省人及动物中存在CHIKV感染^[1]。1987年,施华芳等^[2]首次从云南西双版纳地区急性期发热病人血清中分离到CHIKV,首次证实云南有CHIK散发。近年来,CHIK在缅甸、泰国、柬埔寨、越南、印度尼西亚、马来西亚和斯里兰卡等东南亚国家都发生过流行,且流行地区不断扩大,而我省与东南亚地区人员经济贸易往来及国际间旅行日益频繁,该病传入我省并蔓延至全国暴发和流行的风险正在加剧。因此,加强云南基孔肯雅热研究,建立一套快速而有效的CHIKV实验室诊断方法,对疑似病例及密切接触者加强CHIK监测,采取有效的防控措施,对防止疫情由我省蔓延至全国并引起CHIK暴发和流行具有非常重要的现实意义。

2 病原学

CHIKV属于披膜病毒科甲病毒属。CHIKV呈球

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81060134);云南省自然基金资助项目(No.2007C069M;No.2010CD221;No.2011FB244)

作者单位:1.昆明医科大学 病原生物学与免疫学系/热带医学研究所,云南昆明 650500;2.昆明医科大学 生物化学与分子生物学系,云南昆明 650500

作者简介:王艳红(1988~),女,河北承德人,昆明医科大学2011级在读硕士研究生,主要从事热带传染病和结核病的研究。

***通讯作者:**E-mail:baofukai@126.com;E-mail:lunaliu123@yahoo.com.cn

形,有包膜,直径约为70nm,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是单正链RNA病毒,长度约为11800bp,分子量为 4×10^6 。CHIKV只有一个血清型。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。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、室管膜细胞、小脑膜细胞等细胞上的受体结合,然后通过网络蛋白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^[3]。张海林等^[4]对分离自云南的CHIKV进行了生物学特性研究,电镜观察CHIKV呈圆形,有膜,外径66.8nm,内径47.7nm;交互血凝抑制及中和试验表明,云南毒株之间或与国外原株在抗原性上无明显差别,为同一血清型。1988年,张天寿等^[5]成功建立了11株分泌抗CHIKV单克隆抗体杂交瘤细胞系。

3 流行病学

3.1 宿主 人和非人灵长类动物是CHIKV的主要宿主。1986年7月,张海林等^[1]从捕自云南省西双版纳地区的棕果蝙蝠脑组织中分离出1株病毒,经理化、生物学性状及血清学鉴定为CHIKV,此为我国首次报道;1986年及1987年检测云南204例恒河猴和187例猪血清CHIKV抗体,阳性率分别为2.45%和4.06%。云南西南部地区动物血清中查到CHIKV抗体,棕果蝙蝠和火斑鸠阳性率较高,分别为49.30%和46.20%^[6]。杨卫红等^[8]用血凝抑制试验对云南134例棕果蝙蝠和204例恒河猴血清中CHIKV抗体进行检测,阳性例数分别为4(2.99%)例和5(2.45%)例,进一步证实了蝙蝠和恒河猴是CHIKV的宿主。树鼩在我省及东南亚地区广泛分布,通过树鼩实验感染后血清中抗CHIKV IgM和IgG抗体检查,树鼩对CHIKV敏感且感染CHIKV后的病毒血症足以感染蚊虫,说明在我省树鼩是研究CHIK的理想模型且在CHIKV的保存和传播中可能具有一定流行病学意义^[7]。小鸡对CHIKV敏感,小鸡感染CHIKV病毒后产生的病毒血症可使蚊虫受感染,因此小鸡可作为CHIK的敏感宿主,在CHIK疫源地中,小鸡在CHIKV的保存和扩散中具有一定流行病学意义^[9]。

3.2 媒介 白纹伊蚊和埃及伊蚊是CHIKV的主要传播媒介。1986及1988年,米竹青等^[10]在云南西双版纳州景洪县蚊虫体内成功分离出3株CHIKV,此为我国首次报道。白纹伊蚊在我省热带和亚热带地区是野栖蚊中的优势种,白纹伊蚊在云南CHIKV的保存和传播中起重要作用,白纹伊蚊感染CHIKV后第5~

6d即有传播性,至第8~13d为传播高峰期^[11]。张海林等^[9]通过白纹伊蚊和埃及伊蚊经卵传递CHIKV的研究表明,白纹伊蚊和埃及伊蚊通过叮咬敏感宿主能感染并传播CHIKV,白纹伊蚊和埃及伊蚊均具有经卵传播CHIKV的能力,同时还发现,垂直感染雌蚊比经口感染雌蚊在垂直传播中更有效。白纹伊蚊在云南广泛分布,属竹林区优势蚊种,是云南CHIK的主要传播媒介^[12]。

3.3 易感人群 人群对CHIKV普遍易感,任何年龄均可感染发病,感染后可以表现为显性感染或隐性感染。张海林等^[1]检测1010例云南省健康人血清CHIKV抗体,各地区阳性率结果有差异,阳性率分别为:西双版纳地区5.20%,德宏地区8.26%,红河地区20.83%,思茅地区1.20%。

3.4 流行特征 CHIK主要流行于非洲和东南亚地区。1952年首次报道在坦桑尼亚尼瓦拉州暴发CHIK流行,之后在人和蚊虫体内成功分离出CHIKV;20世纪60年代以后,CHIK流行区域东移扩展至东南亚地区。本病主要传播途径为通过感染CHIKV的伊蚊叮咬吸血而传播。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。CHIK主要流行于夏、秋季,因雨季湿度大,气温高,有利于CHIKV媒介伊蚊的繁殖和孳生。CHIK的分布与其传播媒介伊蚊的分布密切相关,当伊蚊密度达到一定水平,一旦有CHIKV传入,就可以引起CHIK暴发或流行。在亚洲CHIKV主要以城市型模式流行。城市型疫源地CHIKV传播方式为人-蚊-人,传染源为CHIK患者和CHIKV隐性感染者;丛林型疫源地CHIKV传播方式为灵长类-蚊-灵长类,传染源为受CHIKV感染的宿主。1986年~1990年,张海林等^[6]对云南省CHIK进行了流行病学调查,从云南各地发热患者血清、蚊虫及蝙蝠脑组织中成功分离出6株CHIKV;血清学调查云南各地健康人和动物血清,各地区阳性率有明显差异,以西南部的临沧地区最高(43.78%),西部和南部的西双版纳、德宏、红河和保山次之,中部和北部的玉溪、昭通、迪庆和大理较低或未查到CHIKV抗体。

章域震等^[13]于1998~1999年对云南省澜沧江下游地区人和鼠血清进行CHIKV抗体调查,阳性率分别为2.63%(15/571)、0.73%(4/551)。张海林等^[14]对云南省澜沧江下游地区人及动物血清进行CHIKV抗体调查,发热病人、正常人、恒河猴和猪血清CHIKV抗体阳性率分别为3.33%(4/120)、11.03%(31/281)、2.45%(5/204)、4.06%(8/197)。澜沧江下游流经思茅和西双版纳两个地州,地处我省南部边境,大多数属于热带气候,海拔低、气温高、雨量多、湿度大,为蚊虫

的繁殖和孳生提供有利条件,虽然该地区 CHIKV 抗体的阳性率较低,但可能会出现大的流行,应提高警惕。张海林等^[15]于 1985 年在云南省沧源县正常人血清中检测 CHIKV 抗体,阳性率为 17.35%(17/98);龚鹤琴等^[16]于 1997 年在云南省耿马县用血凝抑制试验测定正常人血清 CHIKV 抗体,阳性率为 20.1%(39/194);张云智等^[17]对云南省河口市 CHIKV 调查结果人血清 CHIKV 抗体阳性率为 6.4%(8/125),表明云南省存在 CHIKV 的自然循环,应予以重视。

经病原学和血清学检测阳性地区,认为 CHIK 主要分布在云南南部和西部,海拔在 1 000m 以下的热带和亚热带地区^[6]。

4 临床表现

CHIK 临床表现以发热、皮疹、关节疼痛和轻度出血为主。CHIK 潜伏期为 2~12d。人被感染 CHIKV 的伊蚊叮咬约 2d 后即可发病;发病后 1~2d 是高病毒血症期;3~4d 病毒载量下降,通常第 5d 消失^[3]。感染 CHIKV 后起病急,寒战、发热,热型呈双峰热,体温可达 39℃,常伴有头痛、疲乏、肌肉疼痛、恶心呕吐、食欲减退、淋巴结肿大等。80% 患者在发病后 2~5d,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,部分患者伴有瘙痒感,数天后消退。患者的关节疼痛为多关节游走性,病情发展迅速,往往数分钟或数小时内关节功能丧失,不能活动。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。CHIK 与登革热临床表现相似,容易误诊,应予以鉴别。

5 实验室诊断

目前 CHIKV 感染的实验室诊断技术主要分为:病毒分离培养,分子生物学诊断及血清学诊断三类^[18]。病毒分离培养是 CHIKV 感染诊断的金标准,特异性强,但耗时长,对实验者操作技术和实验室设备要求高,不适用于 CHIKV 感染的快速诊断。CHIKV 对乳鼠有强而稳定的致病性,对 C6/36、BHK21 及 Vero 细胞有致病变作用,能与鹅和鸽红细胞凝集,最适 PH5.75^[4]。分子生物学诊断包括:反转录-聚合酶链反应(Reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)、实时荧光定量 RT-PCR(Real-time fluorescent quantitative RT-PCR)、半巢式 RT-PCR 及环介导等温基因扩增技术(Loop-mediated isothermal amplification, LAMP)等。分子生物学诊断适用于 CHIKV 感染急性期的诊断,此方法操作简便快速、敏感性高、特异性强。血清学诊断包括:血凝抑制试验(Hemagglutination inhibition test, HIT)、中和试验(Neutralization test, NT)、酶联免疫吸附试验(Enzyme-linked immuno-

sorbent assay, ELISA)、间接免疫荧光法(Indirect immunofluorescence assay, IFA)及免疫印迹法(Immunoblot test, IBT)等。血清学诊断方法快速灵敏、操作简便、对标本采集时间限制小。张海林等^[19]通过对云南 CHIKV 血凝特性的研究结果表明, HIT 具有一定特异性、敏感性高、操作简便,是 CHIKV 诊断和流行病学调查的较好方法。

6 治疗

6.1 一般治疗 CHIK 尚无特异性治疗方法,主要以对症支持治疗为主。发热期应卧床休息,不宜过早下地活动,防止病情加重^[3]。

6.2 对症治疗 (1)降温:发热患者应先采用物理降温,若效果不好可使用非甾体抗炎药予以降温。(2)止痛:关节疼痛严重者,可使用镇痛药物。(3)康复治疗:关节疼痛或活动障碍者可进行康复治疗且恢复期较长。

7 预防措施

本病传播快,病情发展迅速,控制传染源、切断传播途径、保护易感人群是预防 CHIK 的关键。目前尚无有效的疫苗。预防 CHIK 最主要的措施是防蚊和灭蚊。我省作为蚊类孳生地,主要的措施是做好 CHIKV 感染的监测,对云南省正常人群进行血清流行病学调查,及时发现疫情,控制 CHIKV 传播,防止疫情由我省蔓延至全国并引起 CHIK 暴发和流行。

8 小结与展望

本病为自限性疾病,一般预后良好。本病尚无有效的疫苗及特效药物予以治疗,主要以对症支持治疗为主。发生本地暴发疫情时,要立即开展广泛深入的宣传和社区动员,发动社区和广大群众,开展爱国卫生运动,整治环境和清除蚊虫孳生地。大力开展云南省 CHIKV 多领域研究,建立 CHIKV 快速诊断技术标准,研制能够商品化和简便实用的 CHIKV 检测试剂盒,同时应加快抗病毒药物和疫苗的研究,为控制 CHIKV 传入我省并蔓延至全国做好技术储备至关重要。

参考文献:

- [1] Zhang HL, Shi HF, Liu LH, et al. Isolation of Chikungunya Virus from Bat in Yunnan Province and Serological Investigations[J]. Chin J Virol. 1989,5(1):31-6. (In Chinese)
(张海林,施华芳,刘丽华,等.从云南省蝙蝠中分离基孔肯雅病毒及血清抗体调查[J].病毒学报.1989,5(1):31-36.)
- [2] Shi HF, Zhang HL, Zi DY, et al. Chikungunya Virus was First Isolated from the Patient in Yunnan Province[J]. Chin J Zoon,1990,6(1):2-4. (In Chinese)
(施华芳,张海林,自登云,等.云南首次从患者体内分离到基孔肯雅病毒[J].中国人兽共患病杂志.1990,6(1):2-4.)

- [3] Ministry of Public Health of China. The Diagnosis and Treatment of Chikungunya[J]. Chin Prac J Rural Doctor. 2008,15(7):42-44. (In Chinese)
(卫生部办公厅关于印发《基孔肯雅热诊断和治疗方案》的通知[J]. 中国实用乡村医生杂志. 2008,15(7):42-44.)
- [4] Zhang HL, Mi ZQ, Shi HF, et al. Study on the Biological Properties of Isolates of Chikungunya Virus in Yunnan Province, China[J]. Virologica Sinica, 1990, (4):384-396. (In Chinese)
(张海林, 米竹青, 施华芳, 等. 云南基孔肯雅病毒生物学性状的研究[J]. 病毒学杂志, 1990, (4):384-396.)
- [5] Zhang TS, Yang LP. Study on Built the Monoclonal Antibody Hybridoma of Chikungunya Virus[J]. Yunnan Med J, 1990, 11(4):234-235. (In Chinese)
(张天寿, 杨兰萍. 抗基孔肯雅病毒单克隆抗体杂交瘤细胞建株的实验研究[J]. 云南医药, 1990, 11(4):234-235.)
- [6] Zhang HL, Shi HF, Mi ZQ, et al. Epidemiology Investigation of Chikungunya in Yunnan Province[J]. Chin J Exp Clin Virol, 1994, 8(2):161-162. (In Chinese)
(张海林, 施华芳, 米竹青, 等. 云南省基孔肯雅病流行病学调查[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 1994, 8(2):161-162.)
- [7] Zhang HL, Mi ZQ, Shi HF, et al. Detection of IgM and IgG Antibodies Against Chikungunya Virus in Sera of Tree Shrews after Experiment Infection[J]. Endemic Dis Bull, 1997, 12(2):26-27. (In Chinese)
(张海林, 米竹青, 施华芳, 等. 树鼩实验感染后血清中抗基孔肯雅病毒IgM和IgG抗体检查[J]. 地方病通报, 1997, 12(2):26-27.)
- [8] Yang WH, Zhang HL, Gong HQ, et al. Investigation of Antibodies Against Japanese Encephalitis and Chikungunya Virus in Sera of Bats and Rhesus Monkey[J]. Chin J Pest Control, 1997, 13(6):350-351. (In Chinese)
(杨卫红, 张海林, 龚鹤琴, 等. 蝙蝠、恒河猴血清中乙型脑炎和基孔肯雅病毒抗体调查[J]. 医学动物防制, 1997, 13(6):350-351.)
- [9] Zhang HL, Zhang YZ, Mi ZQ. Transovarial Transmission of Chikungunya Virus in Aedes Albopictus and Aedes Aegypti Mosquitoes[J]. Chinese Journal of Virology, 1993, 9(8):222-227. (In Chinese)
(张海林, 张云智, 米竹青. 白纹伊蚊和埃及伊蚊经卵传递基孔肯雅病毒的研究[J]. 病毒学报, 1993, 9(8):222-227.)
- [10] Mi ZQ, Zhang HL, Shi HF, et al. Isolation and Identification of Chikungunya Virus from Mosquito in Yunnan Province[J]. Yunnan Med J. 1990, 11(6):372-373. (In Chinese)
(米竹青, 张海林, 施华芳, 等. 云南蚊虫基孔肯雅病毒分离和鉴定[J]. 云南医药, 1990, 11(6):372-373.)
- [11] Zhang HL, Mi ZQ, Zhang YZ. Susceptibility and Transmissibility of Aedes albopictus and Aedes aegypti Mosquitoes to Chikungunya Virus[J]. Virologica Sinica, 1994, 9(3):195-200. (In Chinese)
(张海林, 米竹青, 张云智. 白纹伊蚊和埃及伊蚊对基孔肯雅病毒的易感性和传播性的研究[J]. 中国病毒学, 1994, 9(3):195-200.)
- [12] Zhang HL, Zi DY, Mi ZQ, et al. Characterized Distribution of Aedes albopictus and Their Relation with Arbovirus in Yunnan Province[J]. Chin J Vector Biol Control, 2001, 12(2):103-105. (In Chinese)
(张海林, 自登云, 米竹青, 等. 云南白纹伊蚊分布特点及与虫媒病毒的关系[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2001, 12(2):103-105.)
- [13] Zhang YZ, Zhang HL, Yang WH, et al. Investigation on the Antibodies against Three Species of Mosquito-borne Viruses in Human and Rodent Sera in the Lower Reaches Area of Lancang River in Yunnan Province[J]. Journal of Dali Medical College, 2001, 10(4):15-16. (In Chinese)
(章域震, 张海林, 杨卫红, 等. 云南省澜沧江下游地区人、鼠血清三种蚊媒病毒抗体调查[J]. 大理医学院学报, 2001, 10(4):15-16.)
- [14] Zhang HL, Zhang YZ, Yang WH, et al. Investigation on the Antibodies Against Arboviruses in Sera of Human being and Animal in the Lower Reaches Area of Lancang River in Yunnan Province[J]. Chin J Pest Control, 2004, 20(4):207-211. (In Chinese)
(张海林, 张云智, 杨卫红, 等. 云南省澜沧江下游地区人及动物血清虫媒病毒抗体调查[J]. 医学动物防制, 2004, 20(4):207-211.)
- [15] Zhang HL, Shi HF, Gong ZD, et al. Investigation of mosquitoes and Arboviruses in Cangyuan County, Yunnan Province[J]. Chin J Pest Control, 2000, 16(3):113-115. (In Chinese)
(张海林, 施华芳, 龚正达, 等. 云南省沧源县蚊虫及虫媒病毒调查[J]. 医学动物防制, 2000, 16(3):113-115.)
- [16] Gong HQ, Zhang HL, Shi HF, et al. Investigation on the Mosquito and Arbovirus in the Meng Ding Town, Geng Ma County, Yunnan Province[J]. Chin J Vector Biology Control, 2000, 11(3):177-179. (In Chinese)
(龚鹤琴, 张海林, 施华芳, 等. 云南省耿马县孟定镇蚊虫及虫媒病毒调查[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2000, 11(3):177-179.)
- [17] Zhang YZ, Zhang HL, Mi ZQ, et al. Investigation of Mosquitoes and Arboviruses in Hekou City Yunnan Province[J]. Chin J Pest Control, 1998, 14(5):37-38. (In Chinese)
(张云智, 张海林, 米竹青, 等. 云南省河口市蚊虫及虫媒病毒调查[J]. 医学动物防制, 1998, 14(5):37-38.)
- [18] Wang YJ, Zhang YB, Duan XY, et al. Progresses on Diagnostic Techniques on Chikungunya Virus Infection[J]. Chin J Clin Lab Sci, 2012, 30(7):522-524. (In Chinese)
(汪玉娇, 张云波, 段新亚, 等. 基孔肯雅病毒感染的诊断技术研究进展[J]. 临床检验杂志, 2012, 30(7):522-524.)
- [19] Zhang HL, Mi ZQ, Shi HF, et al. Study on the Hemagglutination Properties of Isolates of Chikungunya Virus in Yunnan Province, China[J]. Endemic Dis Bull, 1997, 12(2):28-30. (In Chinese)
(张海林, 米竹青, 施华芳, 等. 云南基孔肯雅病毒血凝特性的研究[J]. 地方病通报, 1997, 12(2):28-30.)

收稿日期:2013-06-06 编辑:谢永慧