黄热病诊疗方案（2016年版）

　　黄热病 (Yellow fever) 是一种由黄热病毒引起,经蚊叮咬传播的急性传染病。临床表现主要为发热、黄疸、出血等。主要在中南美洲和非洲的热带地区流行。世界卫生组织估计，2013年非洲因黄热病造成的严重病例为8.4万-17万例，其中死亡2.9万-6万例。安哥拉于2015年12月5日确诊首例病例，至2016年3月20日共报告疑似病例1132例，确诊375例，死亡168例。我国于2016年3月12日确诊首例输入性黄热病病例，截至2016年3月24日共发现6例输入性病例，均来自于安哥拉。

　　一、病原学

　　黄热病毒（Yellow fever virus）为单股正链RNA病毒，属于黄病毒科（Flaviviridae）黄病毒属（Flavivirus）。病毒颗粒呈球形，直径40-60 nm，外有脂质包膜，表面有棘突，基因组长度约为11kb。

　　黄热病毒只有一个血清型，根据prM、E和3‑UTR核苷酸序列的差异分为多个基因型。

　　黄热病毒抵抗力弱，不耐酸、不耐热。60℃30分钟可灭活，70%乙醇、0.5%次氯酸钠、脂溶剂、过氧乙酸等消毒剂及紫外线照射均可灭活。

　　黄热病毒可与黄病毒科其他成员如登革病毒、西尼罗病毒、圣路易脑炎病毒、寨卡病毒等产生交叉血清学反应。

　　二、发病机制与病理改变。

　　（一）发病机制。

　　黄热病的发病机制尚不明确。病毒可在叮咬部位复制，通过淋巴和血液扩散至其他器官和组织，并在其中不断繁殖，然后释放入血，引起病毒血症，主要侵入肝脏、脾脏、心脏、骨髓和横纹肌等。

　　靶器官损害可能为病毒直接作用所致。肝脏是主要靶器官，患者由于肝脏受损而出现血清转氨酶、胆红素升高和凝血酶原时间延长等，同时可见肾脏、心脏等受累。肝脏和脾脏的巨噬细胞产生的TNF等细胞因子、氧自由基堆积、内皮细胞损伤、微血栓形成和弥漫性血管内凝血（DIC），是多脏器损害和休克的可能原因。出血可能是由于血小板减少、维生素K-依赖的凝血因子在肝脏合成减少和弥漫性血管内凝血（DIC）等原因引发。

　　（二）病理改变。

　　本病可引起广泛组织病变，其中肝脏病理变化具有诊断特异性。

　　肝脏可肿大，肝小叶中央实质细胞坏死，肝细胞浑浊肿胀，胞核变大，呈多发性微小性空泡性脂肪改变，凝固性坏死及嗜酸透明变性，严重时可发生整个肝小叶坏死，但无明显的炎症反应和纤维组织增生,网状结构塌陷少见。

　　肾脏肿大，肾小管急性坏死（多见于近曲小管），肾小管上皮脂肪变性，脱落或坏死，管腔内充满颗粒样碎屑。肾小球也有破坏，特殊染色发现基底膜Schiff染色阳性，在肾小球囊腔和近曲小管腔内有蛋白样物质沉积。

　　心肌呈脂肪变性，浊样肿胀和退行性变。

　　脾充血，脾脏及淋巴结中淋巴细胞明显减少，代之以大单核细胞和组织细胞。

　　脑组织可有小的出血灶及水肿，而无明显的炎症细胞浸润。

　　此外，尚可见皮肤、胃肠黏膜出血，胸腹腔少量积液。

　　三、流行病学。

　　（一）传染源。

　　按照传播方式，黄热病主要分为城市型和丛林型。城市型的主要传染源为患者和隐性感染者，特别是发病5日以内的患者，以“人-埃及伊蚊-人”的方式循环。丛林型的主要传染源为猴及其他非人灵长类动物，以“猴-非洲伊蚊或趋血蚊属等-猴”的方式循环，人因进入丛林被蚊叮咬而感染。

　　蚊叮咬感染病毒的人或非人灵长动物后，经8-12天可具传染性。受感染的蚊可终生携带病毒，并可经卵传代。

　　（二）传播途径。

　　主要经蚊叮咬传播。城市型黄热病传播媒介主要是埃及伊蚊。丛林型的媒介蚊种比较复杂，包括非洲伊蚊、辛普森伊蚊，趋血蚊属、煞蚊属等。

　　（三）人群易感性。

　　人对黄热病毒普遍易感。感染或接种疫苗可获得持久免疫力。

　　（四）流行特征。

　　1.地区分布：主要流行于非洲和中南美洲的热带地区。

　　2.季节分布：在流行地区全年均可发病，蚊媒活跃季节高发。

　　四、临床表现

　　潜伏期通常为3-6天，也可长达10天。

　　人感染黄热病毒后大多数无症状或轻症感染。典型病例临床过程可分为以下4期。

　　（一）感染期。

　　此期为病毒血症期，持续3-5天。

　　急性起病，寒战、发热（可达39℃-41℃），全身不适，头痛、畏光、腰骶部和下肢疼痛(特别是膝关节)、肌痛、厌食、恶心、呕吐、烦躁、易怒、头晕等，但症状无特异性。

　　体格检查可有相对缓脉，皮肤、结膜和牙龈充血，特征性舌苔改变（舌边尖红伴白苔），肝大和上腹压痛。

　　（二）缓解期。

　　发病3-5天后，患者进入缓解期，体温下降，症状减轻。大多数患者开始恢复，但约15%的患者在48小时之内病情再次加重，进入第三期（中毒期）。

　　（三）中毒期（肝肾损害期）。

　　此期特点是病情再次加重，出现多器官功能损伤表现，常累及肝脏、肾脏和血液系统等。临床表现为体温再次升高，黄疸逐渐加重，频繁呕吐，上腹痛，可出现多部位出血，如皮肤瘀点、瘀斑、鼻衄、黏膜出血，甚至腔道大出血、休克。肾功能异常，蛋白尿、血尿，尿量减少，甚至无尿。心电图可见ST-T异常，少数可出现急性心脏增大。神经系统表现为躁动、谵妄、昏迷，脑脊液检查压力明显增高，蛋白升高但白细胞升高不明显。进入中毒期的患者约有50%死亡。

　　（四）恢复期。

　　恢复期可持续2-4周。体温下降至正常，症状逐步消失，器官功能逐步恢复正常。但疲乏症状可持续数周。黄疸和转氨酶升高可持续数月。有报道患者可在恢复期死亡，多死于心律失常。

　　五、实验室检查

　　（一）一般检查。

　　血常规：外周血白细胞减少，中性粒细胞比例降低，血小板下降。

　　尿常规：蛋白尿，并有颗粒管型及红细胞。

　　粪便检查：大便隐血试验可阳性。

　　生化检查：血清转氨酶升高早于胆红素，门冬氨酸氨基转移酶（AST）升高程度高于丙氨酸转移酶（ALT），可达20000 U/L以上。血清胆红素也可明显升高，可达255-340 µmol/L。还可见血氨升高、血糖降低等。

　　凝血功能检查：凝血酶原时间延长、凝血酶原活动度下降、凝血因子（II、V、VII、IX和X)下降。部分病例出现弥漫性血管内凝血（DIC）相应凝血功能异常。

　　肾功能检查：血肌酐水平升高。

　　心肌损伤标志物检查：心肌损害时血肌钙蛋白明显升高。

　　其他生化检查：肌红蛋白、血淀粉酶、脂肪酶、尿淀粉酶也可明显升高。

　　（二）血清学检查。

　　1.血清特异性IgM抗体：采用ELISA、免疫荧光等方法检测，捕获法检测IgM抗体的结果较为可靠。一般发病后第5-7天可检出IgM抗体，可持续数年。

　　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。

　　黄热病毒抗体与其他黄病毒属的登革病毒、寨卡病毒和西尼罗病毒抗体等有较强的交叉反应，易于产生假阳性，在诊断时应注意鉴别。

　　（三）病原学检查。

　　1.核酸检测：应用RT-PCR等核酸扩增技术检测血液、尿液及其他体液标本黄热病毒RNA，可用于疾病早期诊断。

　　2.病毒分离：发病后5天内患者血液或死亡病例的组织标本可用于病毒分离。可用新生乳鼠脑内接种或Vero细胞和C6/36细胞等敏感细胞，在BSL-3实验室培养分离病毒。

　　3.抗原检测：使用免疫组化方法检测组织标本中的病毒抗原；采用ELISA方法检测血液等标本中的病毒抗原。

　　六、诊断及鉴别诊断

　　（一）诊断依据。

　　根据流行病学史、临床表现和相关实验室检查综合判断。

　　（二）病例定义。

　　1.疑似病例：符合流行病学史且有相应临床表现。

　　（1）流行病学史：发病前14天内有在黄热病流行地区居住或旅行史。

　　（2）临床表现：难以用其他原因解释的发热、黄疸、肝肾功能损害或出血等。

　　2.临床诊断病例：疑似病例且黄热病毒IgM抗体检测阳性。

　　3.确诊病例：疑似病例或临床诊断病例经实验室检测符合下列情形之一者：

　　（1）黄热病毒核酸检测阳性。

　　（2）分离出黄热病毒。

　　（3）恢复期血清黄热病毒抗体滴度较急性期呈4倍及以上升高，同时排除登革热、寨卡病毒等其它常见黄病毒感染。

　　（三）鉴别诊断。

　　早期或轻型病例应与流行性感冒、伤寒、斑疹伤寒和拉沙热等鉴别；发热伴有黄疸者应与各种原因引起的肝损害、钩端螺旋体病等鉴别；发热伴出血应和肾综合征出血热及其他病毒性出血热、登革热、蜱传回归热、恶性疟疾等鉴别。

　　本病可与疟疾、登革热同时发生。

　　七、治疗

　　本病无特效抗病毒药物治疗，主要为对症支持治疗。

　　（一）一般治疗。

　　急性期病人应卧床休息，采取有效防蚊隔离措施。密切观察病情变化，监测生命体征。有频繁呕吐、消化道出血时应禁食、静脉补液，维持水、电解质及酸碱平衡。

　　（二）对症和支持治疗。

　　高热时予物理降温，必要时予小剂量解热止痛剂，如对乙酰氨基酚，成人用法为250-500mg/次、每日3-4次，儿童用法为10-15mg/kg/次，可间隔4-6小时1次，24小时内不超过4次。禁用阿司匹林。

　　肝功能损害时，予保肝、降酶、退黄治疗，补充维生素K促进凝血因子合成，严重出血时补充凝血因子、血小板、新鲜血浆等，必要时输注红细胞。

　　急性肾损伤时，必要时可予肾脏替代治疗。

　　上消化道出血时可予质子泵抑制剂、凝血酶等治疗。

　　出现脑水肿时，予渗透性利尿剂（3%高渗盐水或者20%甘露醇）脱水治疗。

　　（三）中医治疗。

　　1.辨证选择口服中药汤剂。

　　（1）湿热郁阻证（多见于感染期）

　　临床表现：发热、恶寒，头、身痛，骨节疼痛，羞明，厌食、呕、恶，烦躁、易怒，尿黄等。舌边尖红，苔白、厚腻，脉濡缓或浮数。

　　治法：清热化湿，透表解肌。

　　参考方药：甘露消毒丹合柴葛解肌汤加减。茵陈、黄芩葛根、金银花、连翘、柴胡、苏梗、藿香、滑石、甘草等。

　　（2）毒扰气营证（多见于中毒早期）

　　临床表现：再次壮热，汗出热不解，神昏、谵语。眼黄，尿黄、短赤。皮肤斑、疹，烦渴，呕吐、上腹痛。舌红、苔白或黄，脉濡或数。

　　治法：清气凉营，泻火解毒。

　　参考方药：清瘟败毒饮加减。生石膏、黄芩、生地、连翘、紫草、栀子、青蒿、丹皮、水牛角、土茯苓、甘草等。

　　（3）瘀毒入血证（多见于中毒期）

　　临床表现：壮热不解，上腹痛，黄疸加深，可见躁扰不安或神昏不醒，肌肤瘀斑，吐血、衄血、便血或并见其他出血证，少尿，舌暗红，苔薄或腻，少津，脉细数。

　　治法：凉血止血，解毒化瘀。

　　参考药物：犀角地黄汤加减。水牛角、山栀子、生地黄、赤芍、丹皮、大小蓟、白茅根、紫珠草、侧柏炭、地榆、槐花、仙鹤草等。

　　（4）阳气暴脱证（多见于休克）

　　临床表现：身热骤降，面色苍白，气短息微，大汗不止，四肢湿冷，烦躁不安或神昏谵语，肌肤斑疹或见各种出血。舌质淡红，脉微欲绝。

　　治法：回阳救逆，益气固脱。

　　参考方药：生脉散合四逆汤加减。红参（另煎兑入）、麦冬、五味子、熟附子、干姜、肉桂等。

　　（5）余邪未净证（恢复期）

　　临床表现：倦怠无力，纳可，思饮，尿黄渐轻。舌淡、苔厚少津或少苔，脉细、数。

　　治法：清利余热，益气养阴。

　　参考方药：茵陈五苓散加减。茵陈、茯苓、泽泻、白术、石斛、麦冬等。

　　2.辨证选择中成药或静脉滴注中药注射液。

　　可选择清热解毒、凉血化瘀、益气固脱、醒脑开窍类制剂。

　　八、出院标准

　　综合评价住院患者病情转归情况以决定出院时间。建议出院时应符合以下条件：

　　1. 体温正常，临床症状缓解。

　　2.血液核酸连续检测2次阴性（间隔24小时以上）；不具备核酸检测条件者，病程不少于10天。

　　九、预防

　　（一）控制传染源。

　　对疑似、临床诊断和确诊病例应采取有效防蚊隔离措施。对来自黄热病疫区人员实施卫生检疫。

　　（二）切断传播途径。

　　防蚊灭蚊是本病的重要防控措施。

　　（三）保护易感人群。

　　前往黄热病流行区人员应在出发前至少10天接种黄热病疫苗，同时采取个人防蚊措施。