

国家卫生和计划生育委员会办公厅

国卫办医函〔2016〕323 号

国家卫生计生委办公厅关于印发 黄热病诊疗方案(2016 年版)的通知

各省、自治区、直辖市卫生计生委,新疆生产建设兵团卫生局:

黄热病主要在中南美洲和非洲的热带地区流行。我国于 2016 年 3 月 12 日确诊首例输入性黄热病病例,截至 3 月 24 日共发现 6 例输入性病例,均来自安哥拉。为做好黄热病医疗救治相关工作,我委组织专家在借鉴世界卫生组织有关指南和总结国内有关病例救治经验的基础上,对黄热病诊疗方案进行修订完善,形成《黄热病诊疗方案(2016 年版)》(可从国家卫生计生委网站下载)。现印发给你们,请参照执行。

各地卫生计生行政部门特别是与疫情发生地有人员往来的口岸地区卫生计生部门,要继续做好相关防控和医疗救治准备工作,保持与口岸卫生检疫、交通等部门的沟通与联动,保证各项防控措施落实到位。要加强病例管理,做到早发现、早诊断、早治疗,按照诊疗方案有关要求为患者提供规范的诊疗服务,做好病例防蚊隔离工作。加强医务人员培训,提高黄热病早期识别和诊疗能力。有疾病传播蚊媒分布的省份要加强环境卫生整治,根据蚊媒监测

情况及时、有效开展灭蚊工作,降低蚊媒疾病传播风险。

联系人:医政医管局资源处 罗庆华、李亚、胡瑞荣

联系电话:010—68791875、68791885、68791887

传真:010—69792963

电子邮箱:bmaylzyc@163.com



(信息公开形式:主动公开)

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°C — 41°C),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 μ mol/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、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镇痛剂，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。

抄送:国家中医药管理局,中央军委后勤保障部卫生局。

国家卫生计生委办公厅

2016 年 3 月 31 日印发

校对:李 亚