

埃博拉病毒病——病死率极高的人畜共患病

殷启凯, 梁国栋*

中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所, 传染病预防控制国家重点实验室, 北京 100052

摘要: 埃博拉病毒病是由埃博拉病毒感染引起人和灵长类动物的一种以发热和出血为主要临床特征的烈性传染病。本病于1976年首次发现于非洲的扎伊尔和苏丹地区, 此后在非洲造成多次大规模流行, 其中2014—2016年西非暴发的疫情是有史以来规模最大、最复杂的埃博拉疫情, 导致的病例和死亡人数超过了历次疫情病例和死亡人数的总和, 截至2022年共报告约3.5万例埃博拉病毒病病例, 死亡约1.5万例。埃博拉病毒病在非洲大流行期间还外溢至美洲和欧洲等非洲大陆以外地区, 成为世界关注的公共卫生问题。2022年在非洲乌干达和刚果共和国再次出现该病流行, 引起了全世界的广泛关注。本文对埃博拉病毒病的历史、流行病学分布、病毒感染途径、患者临床症状、诊断、治疗以及预防与控制等方面进行系统总结, 为国内相关工作者提供参考。

关键词: 埃博拉病毒; 埃博拉病毒病; 人畜共患病病毒

中图分类号: R511 文献标识码: A 文章编号: 1009-9727(2023)01-01-09

DOI: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2023.01.01

Ebola virus disease: a zoonotic disease with an extremely high fatality rate

YIN Qi-kai, LIANG Guo-dong

National Institute for Viral Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, State Key

Laboratory for Infectious Disease Prevention and Control, Beijing 100052, China

Corresponding author: LIANG Guo-dong, E-mail: gdliang@hotmail.com

Abstract: Ebola virus disease (EVD) is a severe infectious disease caused by Ebola virus in humans and primates. The main clinical features are fever and bleeding. The disease was first identified in Zaire and Sudan in Africa in 1976. Since then, it has caused many large-scale epidemics in Africa. One of the largest and most complex Ebola outbreaks in history was the 2014–2016 outbreak in West Africa, which caused more cases and deaths than all previous outbreaks combined. As of 2022, about 35 000 EVD cases and 15 000 deaths have been reported. During the African pandemic, EVD also spread to other regions outside the African continent, such as the Americas and Europe, and became a public health issue of worldwide concern. In Africa, the re-emergence of the disease in Uganda and the Republic of Congo in 2022 has attracted much attention from the world. This article systematically summarizes the history, epidemiological distribution, route of infection, clinical symptoms, diagnosis, treatment, prevention and control of Ebola virus disease, so as to provide reference for relevant workers in China.

Keywords: Ebola virus; Ebola virus disease; zoonotic viral disease

埃博拉病毒(Ebola virus, EBV)于1970年代首次在苏丹南部和刚果(金)的埃博拉河地区被发现, 并由此而得名^[1]。埃博拉病毒隶属于丝状病毒科(Filoviridae), 丝状病毒科由包括埃博拉病毒(Ebola virus)、马尔堡病毒(Marburgvirus)和古巴病毒(Cuevavirus)等在内的多种病毒组成。埃博拉病毒在电子显微镜下长度约1 000 nm, 直径约70~90 nm。埃博拉病毒为基因组大小约为19 kb的单负链RNA病毒, 编码7个结构基因和2个非结构基因, 具有脂质包膜^[2]。此前, 人类已发现5种埃博拉病毒, 即扎伊尔型埃博拉病毒(Ebola virus, EBOV)、苏丹型埃博拉病毒(Sudan virus, SUDV)、莱斯顿型埃博拉病毒(Reston virus, RESTV)、塔伊森林型埃博拉病毒(Tai forest virus, TAFV)和本

迪布焦型埃博拉病毒(Bundibugyo virus, BDBV)。邦巴利病毒(Bombali virus, BOMV)于2018年首次在塞拉利昂邦巴利(Bombali)地区的蝙蝠中被发现, 成为第6种被发现的埃博拉病毒, 也是在动物身上发现的第1种埃博拉病毒^[3]。不同亚型病毒的生物学表型存在差异, EBOV和SUDV对人类和非人类灵长类动物的致病性和致死率最高, BDBV也曾有两次引起人感染的报道, 病死率40%^[4]; TAFV对人类有明显的致病性, 但一般不致死, 对黑猩猩的致死率很高; 而RESTV对人类不致病, 在菲律宾发现并只对非人类灵长类动物(如猩猩和猴等)具有致死性; 目前尚不清楚BOMV是否会导致动物或人类患病。虽然EBOV对人类感染性最强, 病死率也最高, 但是根据对埃博

基金项目: 国家自然科学基金重大研究项目(No. 81290342)

作者简介: 殷启凯(1993—), 男, 硕士, 助理研究员, 研究方向: 虫媒病毒及人畜共患病传染病研究。

*通信作者: 梁国栋, E-mail: gdliang@hotmail.com

拉病毒病病死率的比较统计结果显示,没有观察到引起人类致命疾病的埃博拉病毒之间在毒力方面存在根本差异。即,一种埃博拉病毒是否比另一种更危险在统计上尚不清楚,因为患者的死亡可能与多种因素相关,比如影响非洲国家健康状况(营养、免疫和合并感染状况)、遗传学(种族依赖的单倍型或随机多态性)、求医行为、病例识别和报告能力以及提供支助性护理的保健设施的发展和可及性方面的都存在差异^[5]。

人类感染埃博拉病毒可以出现严重的以发热和出血为特征的疾病,埃博拉病毒感染所引起的疾病称为埃博拉病毒病(Ebola virus disease, EVD)。自从埃博拉病毒病1976年在非洲首次暴发流行以来,已经造成3.5万例感染病例,死亡约1.5万例,病死率从25%到90%不等^[6]。2014—2016年,西非暴发了迄今为止最大规模的埃博拉病毒病疫情,世界卫生组织(WHO)于2014年8月将埃博拉病毒感染列为优先关注的公共卫生问题^[7]。2022年4月23日,刚果民主共和国(DRC)卫生部宣布赤道省姆班达卡市暴发埃博拉病毒病。这是刚果民主共和国第14次埃博拉病毒病暴发,也是自2018年以来赤道省一系列暴发中的第3次^[8]。2022年9月20日,乌干达在该国中部穆本德区确诊1例病例后,宣布苏丹出现埃博拉病毒病新疫情。乌干达上一次埃博拉病毒病的暴发流行分别在2012年和2019年。截至2022年11月17日,乌干达累计报告病例141例,死亡55例^[9]。非洲地区埃博拉病毒病病例的突然增加引起全世界的关注。本文对埃博拉病毒病的历史、流行病学分布、病毒感染途径、患者临床症状、诊断、治疗以及预防与控制等方面进行系统总结,为国内相关工作者提供参考。

1 埃博拉病毒病的首次暴发

1.1 病原体的鉴定 1976年6—11月期间,苏丹南部暴发了一场最初被认为是伤寒的大规模(后称埃博拉出血热)疫情。患者病情严重,伴有腹泻和出血症状;病死率高(40%~100%,平均53%),见表1。根据患者临床症状,人们普遍认为是一种病毒性出血热,当时最有可能的假设是此前在非洲当地流行的黄热病、拉沙热、克里米亚-刚果出血热或马尔堡病等。但是当地病原体检测实验室(Khartoum实验室)的检测结果并未检测出以上病原体阳性结果。此外,当地大量病例出现在Maridi医院的工作人员中,提示该病具有极强的传染性。为此求助于世界卫生组织对病原体做鉴定^[10]。苏丹的流行病学家所采集的患者标本被分别送往英国和美国的高等级生物安全实验室开展检测,同时,在距离苏丹疾病流行区约1 000 km的扎伊

尔北部(现刚果民主共和国)也发生了类似的疫情。扎伊尔患者的标本被送往安特卫普的利奥波德王子热带医学研究所。在不到2周后,3个实验室在电镜下都发现患者标本中存在酷似马尔堡病毒的病毒颗粒,但其抗原性与马尔堡病毒明显不同。美国疾控中心很快认定该病毒为一种新发传染病病原体,即后来的埃博拉病毒^[11-12]。最初,1976年发生在苏丹和扎伊尔两地埃博拉病毒暴发流行被认为是由两个地区之间旅行的感染者的传播有关的单一事件,但对两地分离病毒的分子遗传系统发生分析发现,两地的病毒属于两个亚型(扎伊尔埃博拉病毒和苏丹埃博拉病毒),并分别在当地独立传播^[13-14]。

1.2 苏丹的第1次暴发流行 1976年6—11月苏丹南部暴发的埃博拉疫情中共出现284名病例,其中Nzara 67例,Maridi 213例,Tembura 3例,Juba 1例。苏丹疫情起源于Nzara的一家棉花厂,并在Maridi的一家当地医院传播,疫情流行区都靠近扎伊尔边境。在这次暴发流行中,感染者初期表现为发烧、头痛、关节和肌肉疼痛等流感样症状,之后很快引起腹泻(81%)、呕吐(59%)、胸痛(83%)、喉咙痛和干燥(63%)和皮疹(52%),且出血表现非常常见(71%)。所有死亡病例或者50%的康复病例均具有出血表现。1976年11月进行了两次尸体解剖检测,组织病理学发现类似于急性病毒感染的表现,与此前发现的马尔堡病毒感染的特征非常相似,如肝脏中出现局灶性嗜酸性粒细胞坏死和淋巴细胞破坏,并被浆细胞所替代。1例尸检出现肾小管坏死。在1976年11月的调查期间,从Maridi医院急诊患者的急性期血清中分离出两株埃博拉病毒。在Maridi的48名临床诊断患者中的42名患者的血清为埃博拉病毒抗体阳性(间接免疫荧光法)。但在另外地区(Nzara)的31名患者中仅有6名阳性。而且无论是在医院或者在社区中与患者(Maridi病例)有过接触的人当中病毒抗体阳性仅为19%,而且这些人中很少有任何病史,这表明感染埃博拉病毒后可以表现为轻症甚至亚临床感染。流行病学调查显示这种疾病的传播需要与急性病例密切接触,在Nzara棉厂的布房工人中,37%的人似乎已经被感染,且这些人除工作外几乎没有其他流行病学关联,这表明工厂可能是这次疾病流行的主要感染源^[15]。

1.3 扎伊尔的首次暴发流行 1976年8—11月期间,扎伊尔北部报告了318例埃博拉病例,造成其中280人死亡(病死率88%)。疫情集中在Bumba地区的Yambuku教会医院附近。潜伏期和临床症状持续时间平均约为一周。在出现非特异性症状和体征3~4 d后,患者通常会出现严重的进行性喉咙痛、斑丘疹、顽

固性腹痛,并开始从多个部位出血,主要是胃肠道出血。此外还发现患者出现非黄疸性肝炎,急性胰腺炎以及弥散性血管内凝血。这次疫情暴发的首位病例于1976年9月1日在该医院的门诊接受氯喹注射治疗(疑似疟疾感染)的5 d后出现症状,1周之内,其他几名同时在该医院接受过注射治疗的人也出现了同样的症状,几乎所有后续病例要么在医院接受过注射,要么与另一名病例有过密切接触。由于该医院每天只发放5支注射器,因此在常规门诊就诊期间接触受污染的注射器和针头是一种常见的传播途径。之后医院被关闭,但医院的17名工作人员中有11人死于该病。对当地进行挨家挨户的主动监测结果显示,大约550个村庄中有55个发生了类似病例。在扎伊尔东北部(Bumba, Nzara 和 Maridi)与苏丹接壤地区进行了详细的流行病学调查,但未发现苏丹与扎伊尔(Bumba)暴发流行之间存在明确的流行病学证据。由此推测扎伊尔的疫情很有可能是病毒感染者在 Yambuku 医院门诊接受注射时引发的感染,受感染者随后返回居住地并继发感染了社区中的其他人^[16]。

2 埃博拉病毒病的流行病学

2.1 埃博拉病毒病的流行概况 埃博拉病毒具有巨大的流行潜力,自1976年首次发现埃博拉病毒以来,已报告了二十余起埃博拉病毒病(EVD)暴发或病例报告,绝大多数是由扎伊尔毒株和苏丹毒株引起(表1)。最初暴发仅限于苏丹、刚果民主共和国(DRC)、加蓬和乌干达的偏远农村社区^[17]。除1976年苏丹和扎伊尔的大规模疫情,之后发生的流行规模相对较小,只有7次暴发涉及100多例病例。2013年之前最大的2次暴发发生在1995年刚果民主共和国(315例病例和250例死亡)^[18]和2000—2001年的乌干达(425例病例和224例死亡)^[19]。2014—2016年在西非是自1976年首次发现该病毒以来最大规模的埃博拉疫情,也是埃博拉病毒病自发现以来的第7次暴发流行。这次暴发的病例和死亡人数比其他几次疫情的总和还要多。2014年3月在几内亚报告了西非地区暴发的首例埃博拉病毒病病例^[20],然后迅速蔓延到邻国塞拉利昂和利比里亚,到2014年7月,疫情已经蔓延到这3个国家的首都城市^[21]。2014年8月,世卫组织宣布此次疫情为国际关注的突发公共卫生事件^[7]。直到2016年6月,西非埃博拉疫情宣告结束,总计超过28 600人被感染,11 325人死亡^[22]。见图1。

2.2 埃博拉病毒的动物感染 1989年,美国首次是从菲律宾进口的猴子身上发现了一种莱斯顿型埃博拉病毒(Reston virus, RESTV),饲养猴子的3名工人检测到该病毒抗体阳性^[23],尽管以上3人没有表现出埃博拉病毒病的典型症状,但他们具有轻度发烧和非特异

性症状^[24]。之后RESTV又分别在1992年意大利进口、1996年菲律宾出口及1996年美国进口的猴子中检测到^[25-27]。另外,2008年首次报道在菲律宾猪中发现该病毒毒株,与猪有过接触的6名养猪场和屠宰场的工人检测到病毒抗体阳性,但这些人均未发病^[28-29]。

表1 1976—2022年非洲埃博拉病毒病疫情概况
Table 1 Overview of Ebola virus disease epidemics in Africa, 1976—2022

年份 Year	国家 Country	病毒分型 Strain	病例数 Cases	死亡数 Deaths	病死率/% Case fatality
2022	乌干达	SUDV	141	55	39
	刚果	EBOV	5	5	100
2021	几内亚	EBOV	23	12	52
2021 (10—12 Oct.—Dec.)	刚果	EBOV	11	6	55
2021 (2—5 Feb.—May)	刚果	EBOV	12	6	50
2020	刚果	EBOV	130	55	42
2018—2020	刚果	EBOV	3 481	2 299	66
2018	刚果	EBOV	54	33	61
2017	刚果	EBOV	8	4	50
2014—2016	塞拉利昂	EBOV	14 124	3 956	28
	利比里亚	EBOV	10 675	4 809	45
	几内亚	EBOV	3 811	2 543	67
2014	刚果	EBOV	66	49	71
2012	刚果	BDBV	57	29	51
	乌干达	SUDV	7	4	57
	乌干达	SUDV	24	17	71
2011	乌干达	SUDV	1	1	100
2008	刚果	EBOV	32	14	44
2007	乌干达	BDBV	149	37	25
	刚果	EBOV	264	187	71
2005	刚果	EBOV	12	10	83
2004	苏丹	SUDV	17	7	41
2003 (11—12 Nov.—Dec.)	刚果	EBOV	35	29	83
2003 (1—4 Jan.—Apr.)	刚果	EBOV	143	128	90
2001	刚果	EBOV	59	44	75
	刚果	EBOV	65	53	81
2000	乌干达	SUDV	425	224	53
1996 (7—12 Jul.—Dec.)	加蓬	EBOV	60	45	75
1996 (1—4 Jan.—Apr.)	加蓬	EBOV	31	21	68
1995	刚果	EBOV	315	254	81
1994	科特迪瓦	TAFV	1	0	0
	加蓬	EBOV	52	31	60
1979	苏丹	SUDV	34	22	65
1977	刚果	EBOV	1	1	100
1976	苏丹	SUDV	284	151	53
	刚果	EBOV	318	280	88
合计 Total			34 927	15 421	44

注:数据来源,WHO,CDC。Note: data sources, WHO, CDC.

1994年,塔伊森林型埃博拉病毒(TAFV)导致科特迪瓦黑猩猩出现疾病流行,1名研究疫情的兽医随后在对受感染的黑猩猩进行尸检后被感染,该患者在瑞士巴塞尔住院治疗而后痊愈,这是唯一一位被这种病毒感染并幸存下来的人^[30]。

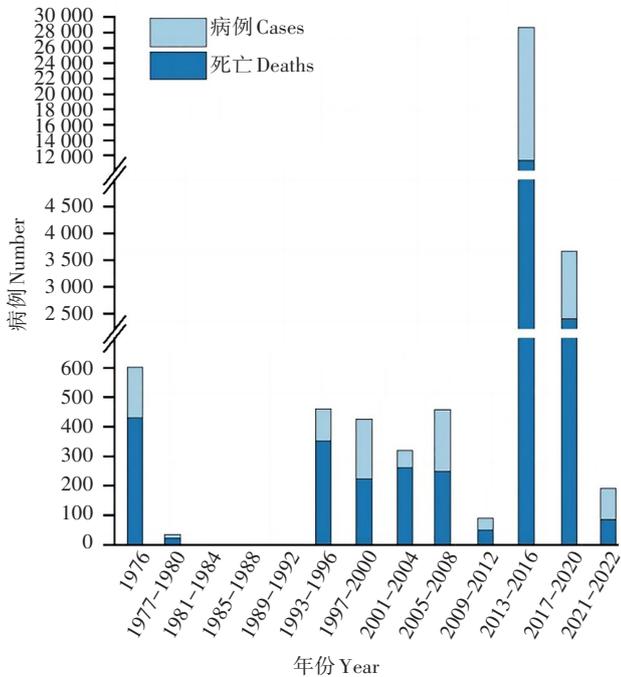


图1 1976—2022年全球埃博拉病毒病疫情统计
Fig. 1 Global Ebola virus disease outbreaks statistics, 1976-2022

2.3 埃博拉病毒病的输入及其他病例 2014—2016年埃博拉病毒病在非洲的疾病流行期间,该疾病传播到另外7个国家:意大利、马里、尼日利亚、塞内加尔、西班牙、英国和美国,其中在意大利、马里、尼日利亚和美国4个国家发现继发感染(表2)^[22]。还曾报告过几次相对独立的人间病例,包括1996年从加蓬到南非约翰内斯堡的输入病例(扎伊尔株)^[31],和3起实验室事故,1起发生于1976年的英国(苏丹株)^[32],另外2起分别于1996年和2004年发生在俄罗斯(扎伊尔株)^[33-34]。

3 埃博拉病毒的感染途径及风险因素

3.1 感染途径 埃博拉病毒病是一种极为严重的急性人畜共患病毒病。狐蝠科的果蝠被认为是埃博拉病毒的天然宿主,病毒可以在动物和动物之间、动物和人之间、同时也可以在人之间传播。埃博拉病毒在人类的感染和传播主要有以下几种方式。

3.1.1 直接接触感染 直接接触感染埃博拉病毒的人或动物,或其体液及血液等均有可能感染埃博拉病毒。除此之外,科学家还从患者的母乳、唾液、尿液、

精液、脑脊液和房水标本中发现了具有感染性的埃博拉病毒。此外还在患者的羊水、眼泪、皮肤拭子和粪便中检测到埃博拉病毒核酸阳性^[35-38]。也有研究显示,尽管已在患者相关的体液标本(腹泻和呕吐物)中检测到病毒核酸阳性,但其是否具有传染性尚不清楚^[38]。埃博拉病毒在死亡患者的尸体里仍可以存活数日,在家中或医疗机构照顾埃博拉病毒病患者,或按照传统的葬礼方式(包括与死者的身体接触)会大大增加感染的风险。这种接触感染也是非洲地区女性病例较多的原因之一,因为在非洲地区的患者主要由女性照顾,因此病毒感染的风险明显高于男性^[39]。
3.1.2 医源性接触感染 1976年埃博拉出血热暴发流行期间,由于医疗器械短缺等原因,注射器的重复使用造成患者感染埃博拉病毒^[16]。

表2 全球埃博拉病毒病输入及其他疫情概况
Table 2 Global overview of EVD imports and other outbreaks

年份 Year	国家 Country	病毒分型 Strain	病例数 Cases	死亡数 Deaths	病死率/% Case fatality
2015	意大利	EBOV	1	0	0
2014	西班牙	EBOV	1	0	0
	英国	EBOV	1	0	0
	美国	EBOV	4	1	25
	塞内加尔	EBOV	1	0	0
	马里	EBOV	8	6	75
	尼日利亚	EBOV	20	8	40
2008	菲律宾	RESTV	0(6*)	0	0
2004	俄罗斯	EBOV	1	1	100
1996	南非(前加蓬)	EBOV	1	1	100
	美国	RESTV	0	0	0
	菲律宾	RESTV	0	0	0
	俄罗斯	EBOV	1	1	100
1992	意大利	RESTV	0	0	0
1989	菲律宾	RESTV	0(3*)	0	0
1976	英国	EBOV	1	0	0
合计 Total			40(9*)	18	45

注:*指的是由RESTV引起的抗体检测阳性人数;数据来源,WHO, CDC。Note: *Refers to the number of people who tested positive for antibodies caused by RESTV; Data sources, WHO, CDC.

3.1.3 性接触感染 虽然罕见,但在西非埃博拉病毒病暴发流行期间,已证实埃博拉出血热患者精液中可以检测到埃博拉病毒。研究显示埃博拉病毒病患者恢复后2~3个月的精液中仍可检测到埃博拉病毒,因此性接触也是埃博拉病毒感染的重要方式^[40]。

3.1.4 胎盘传播及母婴传播 经证实埃博拉病毒可以经胎盘传播,目前已在羊水、胎盘、胎儿组织和母乳中检测到高浓度的埃博拉病毒核酸阳性^[41-43]。

3.2 风险因素 埃博拉病毒感染和随后发展的埃博拉病毒病的年龄、性别和种族等人口统计学风险因素尚未明确。目前尚未确定易感性的性别差异,但作为护理人员的女性可能面临更高的感染风险,并且发病率几乎随年龄呈线性增长,35~44岁时达到峰值^[44]。尽管儿童通常在埃博拉病毒病病例中所占的比例非常少,但他们的潜伏期较短、病程较快,死亡风险高于老年人群,其中5岁以下儿童的风险最高^[45]。儿童埃博拉病毒病发病率低于成人的原因可能与儿童一般很少或禁止接触受感染的个体有关,以及不同年龄组的易感性差异^[46]。有时儿童埃博拉病毒病的发病高峰记录会与疟疾暴发相对应,这也可能与医院感染有关^[47]。

另外,经证实埃博拉病毒可以经胎盘传播,受感染的孕妇流产或死产的风险很高,受病毒感染母亲的新生儿很少能存活^[48]。病例幸存者在康复后怀孕流产风险仍不清楚,尽管也可能会有健康的妊娠结局,但一些数据表明流产的风险尤其是在恢复早期还是相对较高的^[49]。

4 临床表现

埃博拉病毒进入人体后对天然免疫和获得性免疫均造成损害,并在人体各种细胞大量复制。病毒不仅可以对各种脏器造成直接的破坏同时还可以通过“细胞因子风暴”方式破坏机体细胞和组织器官,最终引发严重的发热、出血、休克、多器官功能衰竭等症状。感染埃博拉病毒后的不同时期患者可以出现不同的临床表现。

4.1 潜伏期 鉴于大多数埃博拉病毒病患者暴露于病毒的时间和途径很难确定,为此埃博拉病毒病的潜伏期较难确定。一项分析结果显示,所有暴露途径的病毒感染平均潜伏期为(6.22±1.57) d,经皮暴露为(5.85±1.42) d,人与人之间接触或接触受感染动物的平均潜伏期为(7.34±1.35) d^[50]。

4.2 感染早期(出现症状至10 d) 一项在西非塞拉利昂的研究^[51]结果显示,早期感染期间(发病后第1~3天),患者出现非特异性发热性症状,出现的症状包括缺氧、关节痛、头痛、不适、肌痛和皮疹等,并在第1周内进展为严重的胃肠道症状,表现为恶心、呕吐和大容量腹泻。在2013—2016年西非埃博拉病毒病暴发流行期间,疲劳、厌食、腹痛、腹泻、呕吐、发热和肌痛是患者感染病毒早期最常见的临床表现^[51]。

4.3 高峰期(发病10~22 d) 随着病毒载量的增加,大多数暴露后6~10 d患者可以出现发热、出血等临床表现,并逐渐加重。患者可能会出现持续发热、脱水导致的胃肠液体流失和低血压,并在较小程度上出现血管渗漏,出现横纹肌溶解(肌肉的分解导致死亡的

肌纤维被释放到血循环)^[52]。虽然埃博拉病毒病经常被称为“病毒性出血热”,但并非所有患者都有明显的出血表现,发烧也不一定发生在所有病例^[53]。在发病后第7~12天,可以出现多器官功能障碍和/或损伤,包括急性肾损伤。肾脏损伤主要表现在少尿或无尿和电解质异常(包括钾和钠)。一部分患者发展为中枢神经系统症状,在患者脑脊液中可以检测到埃博拉病毒核酸阳性,这表明埃博拉病毒可以导致脑炎等表现^[54]。

4.4 恢复期(发病22~30 d) 病情较轻的患者大约在2周以后逐渐恢复,但大多数恢复者仍遗留关节痛、肌痛、化脓性腮腺炎、听力丧失、眼结膜炎、失明、睾丸炎等并发症和后遗症。恢复期患者可以持续存在外周血埃博拉病毒抗原特异性激活的CD8⁺和CD4⁺T细胞阳性,这表明这些幸存者仍然处在病毒抗原刺激状态。严重威胁患者视力的葡萄膜炎与房水持续性感染与埃博拉病毒感染有关,疾病的严重程度可能包括病毒的直接损伤和/或病毒感染时的免疫病理反应,这也是后遗症的发生原因之一^[55]。

5 埃博拉病毒病的诊断

埃博拉病毒病的早期症状,如发烧、头痛和虚弱等,并不是埃博拉病毒感染特有的症状,这些症状与非洲当地经常流行的疟疾和伤寒等患者的症状非常相似,临床上可能难以将埃博拉病毒病与疟疾、伤寒和脑膜炎等其他传染病区分开来,因此,埃博拉病毒病的早期诊断相对比较困难。

对于疑似埃博拉病毒病的急性病患者,首选的诊断方法是对患者的血液样本进行埃博拉病毒单个或多个基因靶标的基因扩增检测(qRT-PCR)。一般来说,针对病毒单靶标基因的qRT-PCR检测通常还需要复检来进行确认,而双靶标的qRT-PCR检测则不需要复检。另外,无症状的病毒感染者由于病毒血症低,而可能无法通过qRT-PCR检测血液标本中的病毒阳性,但是这类患者在感染病毒后约3周可检测到病毒特异性IgM和IgG抗体,因此对一些qRT-PCR检测阴性的患者需要进行血清学检测以确认是否存在病毒感染。值得注意的是,在有急性症状的患者中,抗体反应可能会有延迟,因此,qRT-PCR的检测最适用于急性病患者,即使在血液样本开始qRT-PCR检测为阴性,也适用于检测羊水、母乳、眼液、唾液、精液、粪便、汗液、眼泪、尿液和阴道液中的埃博拉病毒核酸^[56-57]。另外,2019年10月10日美国FDA批准一种埃博拉病毒抗原快速检测试剂(OraQuick埃博拉快速抗原试剂盒),成为在美国上市的第一个针对埃博拉病毒病的快速诊断检测试剂,为急性埃博拉病毒病

的诊断提供了良好检测手段^[58]。

6 埃博拉病毒病的治疗

6.1 常规治疗 迄今为止,只有少数几种治疗方法被开发和评估用于埃博拉病毒病的治疗。世卫组织2018年开展了一项针对于4种候选疗法的随机对照研究(Pamoja Tulinde Maisha, PALM)。该项研究将患者按1:1:1:1的比例分别对抗体鸡尾酒ZMapp(对照组)、抗病毒药物瑞德西韦(remdesivir)及三抗体鸡尾酒疗法新药Inmazeb(REGN-EB3)和单克隆抗体疗法Ebanga(mAb114)等4种疗法进行了疗效比较。结果显示,Inmazeb和Ebanga组显示出更好的疗效,且与另外两组(Remdesivir和ZMapp)相比,Inmazeb和Ebanga组单剂量静脉输注给药更简单,这对患者来说更容易接受而且可行性好。与瑞德西韦相比,Inmazeb和Ebanga不需要做病毒载量的持续监测。最近,WHO对这两种单克隆抗体疗法提出了强烈建议^[59],同时这两种疗法也获得了美国食品药品监督管理局的批准^[60]。

Ebanga(mAb114)是一种单一的单克隆中和抗体,可与病毒受体糖蛋白亚基1(GP1)内的保守表位相结合。这种抗体的制备来自于1995年刚果民主共和国(Kikwit)暴发的埃博拉病毒病康复患者的记忆B细胞。mAb114可以抑制血液中的病毒颗粒进入细胞而发挥作用^[61]。Inmazeb(REGN-EB3)是3种抗体的混合物(atoltivimab、odesivimab和maftivimab)。来源于感染埃博拉病毒的基因工程小鼠所产生的抗体库。这3种抗体与埃博拉病毒糖蛋白上的非重叠表位相结合。atoltivimab结合GP1头部,odesivimab靶向向外聚糖帽,maftivimab靶向保守的GP2融合环。REGN-EB3可以对血液中存在的病毒颗粒发挥中和作用从而减少病毒进入细胞^[62]。

6.2 支持治疗 积极的支持治疗包括口服或进行适当的静脉补液,以防止患者因严重的血管内容量减少和/或可能包括血管渗漏综合征的感染性休克而发展为低血容量性休克^[63]。

7 埃博拉病毒病的预防与控制

如前所述,埃博拉病毒病目前主要流行于非洲地区,其他地区仅仅出现个别输入病例(表2),因此该病的预防与控制主要针对非洲地区。

7.1 加强疫区的管控 虽然非洲是埃博拉病毒病流行区域,但是主要流行于非洲中部地区和西部地区的国家,其中非洲西部的利比亚和塞内加尔疫情最为严重,因此非洲西部地区应该是埃博拉病毒病高风险区。要加强对这些地区公众的检测,监测和公共卫生教育。一旦发现新的疫情应该及早做出反应,使疾病

的流行被限制在最小的范围,防止流行范围的扩大。控制埃博拉病毒病流行的关键是病例的早期发现、疾病的诊断和将确诊患者安全的送往定点医院进行隔离治疗。此外,在流行病学调查基础上尽快对密切接触者进行隔离和监测。流行病学评估后尽快划定疾病流行的风险区域防止被划定区域内外的人员交流,切断传染源^[64]。

7.2 把握出院标准以避免随后的社区传播 在2013—2016年西非埃博拉病毒病暴发期间,世界卫生组织建议,诊断为埃博拉病毒病的患者在临床症状消失后 ≥ 3 d,如果他们表现出明显的临床症状改善,且能够正常进行日常活动,从患者无症状的第3天开始,若血液样本中病毒基因检测呈阴性,可以考虑出院。体征和症状未缓解的患者应在两次血液检查结果呈阴性(间隔48 h)后出院,对于这些患者,应寻找可能解释临床无改善的其他诊断^[63]。对于2013—2016年西非疫情期间在美国和欧洲接受治疗的大多数患者,血液样本反复RT-PCR检测结果呈阴性以及症状改善是出院的主要标准。

7.3 防止性传播 在2013—2016年西非埃博拉病毒病暴发时,在对男性幸存者的精液进行持续检测时可检测到病毒基因阳性和病毒培养阳性的长期存在。虽然罕见,但也报道过后果严重的性传播事件^[65-66]。因此,世界卫生组织为预防幸存者的性传播而提出建议,包括从医疗机构出院后3个月开始对精液进行常规PCR检测(因为在前3个月假定精液具有传染性),直到间隔至少1周的连续两次精液样本呈阴性为止。在病毒感染1年的时间内禁欲或采取安全性行为是必要的^[67]。

7.4 葬礼是埃博拉病毒感染的重要传播方式 如前所述,埃博拉病毒病多次暴发流行的原因多与参加埃博拉病毒感染死者葬礼有关,因此在葬礼中减少与死者的直接接触至关重要^[68],因为不安全的埋葬方法似乎是埃博拉病毒在非洲社区传播的一个主要原因。由于埃博拉病毒传染性强,疫情会在短期内迅速扩散。在传统葬礼期间,疾病传播的风险很高^[69]。受感染者和死者尸体污染的环境(例如在葬礼和治疗中心)的消毒是预防和控制该病的另一项重要工作^[70]。为了防止埃博拉病毒感染的暴发流行,最重要的也是最难做到的是如何在尊重当地民众对死者的亲切和哀悼风俗习惯的同时,又不因为葬礼而发生埃博拉病毒病流行是非洲地区一项长期的公共卫生教育问题。

7.5 疫苗接种 尽管目前尚缺乏十分理想的疫苗,但已有多款疫苗显示出了很好的保护效果。如2014—2016年在几内亚埃博拉病毒病流行期间,采用环

疫苗(ring vaccination strategy)接种策略,即感染者的接触者(初级环)和这些接触者的接触者(次级环)接种疫苗。默沙东公司研制的减毒重组水泡病毒候选疫苗 Ervebo(rVSVΔG-ZEBOV-GP)表现出了良好的保护效果,在2019年11月和12月,欧盟委员会和美国食品药品监督管理局宣布批准该疫苗上市用于预防埃博拉病毒病的预防^[71]。Ervebo疫苗已经用于2018年刚果民主共和国埃博拉病毒病流行中,对当地18岁及以上人群采取主动免疫,以预防埃博拉病毒。因此在埃博拉病毒病流行期间为医护人员,志愿者,流行病学调查人员,卫生保健人员,参与患者与尸体运输和尸体埋葬的工作人员,包括病毒污染材料处理人员等高风险工作人员应及时接种 Ervebo 疫苗^[5]。

除了 Ervebo 之外,强生公司的埃博拉预防性疫苗—2 针免疫方案(Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo)也于2020年7月获得欧盟委员会(EC)的营销授权,并于2021年4月获得世界卫生组织(WHO)的资格预审,用于年龄≥1岁以上人群的主动免疫,以预防由扎伊尔埃博拉病毒株(Zaire ebolavirus)引起的埃博拉病毒病。该疫苗方案为:(1)将 Ad26.ZEBOV 作为第1针免疫疫苗,该疫苗基于杨森的 AdVac 技术开发;(2)大约8周后,将 MVA-BN-Filo 作为第2针免疫疫苗,该疫苗基于 Bavarian Nordic 公司的 MVA-BN 技术。目前,强生公司正与世界卫生组织合作在非洲国家注册上述疫苗方案^[72]。但是,这种2剂预防性方案不适用于需要立即保护的疫情应对。

由军事医学科学院生物工程研究所和康希诺生物股份公司联合研发,具有我国完全自主知识产权的创新型重组埃博拉疫苗产品 rAd5-EBOV,采用人5型腺病毒(Ad5)作为载体构建的针对 EVD GP 蛋白的“重组腺病毒载体疫苗”,在西非塞拉利昂的临床实验取得成功^[73]。2017年10月19日,国家食品药品监督管理总局批准了“重组埃博拉病毒病疫苗(rAd5-EBOV)”的新药注册申请。

7.6 公共卫生教育 要想减少埃博拉病毒病的发生和流行,针对埃博拉病毒病预防控制的公共卫生教育是非常重要的。只有让当地居民了解埃博拉病毒病预防控制的基本常识,并得到广泛认同和遵守,每个人对疫情管理的每个方面都做到自觉遵守才可能避免发生病毒感染并将疾病的流行控制在最低水平。此前在刚果民主共和国曾经发生过,由于公共卫生教育的缺乏和人们对宣传信息缺乏信任感,在这种情况下所实行的各种公共卫生措施可能会进一步增加当地民众的不信任感。比如,当人们死于在实施埃博拉疫苗接种地区或者使用实验药物进行治疗时,这种不

信任感甚至谣言都会出现并传播。因此除非在发生疫情时对进行的干预措施做好充分准备,否则进行的任何干预措施都能被视为一种威胁,此外埃博拉病毒感染患者的居家护理应该被严格禁止^[74]。

8 结束语

以往被称作埃博拉病毒性出血热的埃博拉病毒病,是一种罕见但往往致命的疾病,迄今为止已经造成了多次疫情大暴发,成为非洲地区乃至世界范围内最受关注的公共卫生问题之一。随着经济全球化的进展,世界各国都存在着埃博拉疫情输入的风险,我国也需引起重视。以往的埃博拉疫情和应对措施表明,早期诊断、隔离以及采用优化的支持性护理等可显著提高生存率,虽然现已发现几款治疗药物和疫苗效果显著,但仍然存在着许多不确定性需要进一步的研究和评估。

利益冲突声明 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] BOWEN E T, LLOYD G, HARRIS W J, et al. Viral haemorrhagic fever in Southern Sudan and Northern Zaire. Preliminary studies on the aetiological agent[J]. *Lancet*, 1977, 1(8011): 571-573.
- [2] JAIN S, MARTYNOVA E, RIZVANOV A, et al. Structural and functional aspects of Ebola virus proteins[J]. *Pathogens*, 2021, 10(10): 1330.
- [3] GOLDSTEIN T, ANTHONY S J, GBAKIMA A, et al. The discovery of Bombali virus adds further support for bats as hosts of ebolaviruses[J]. *Nat Microbiol*, 2018, 3(10): 1084-1089.
- [4] GUPTA M. Serology and cytokine profiles in patients infected with the newly discovered Bundibugyo ebolavirus[J]. *Virology*, 2012, 423(2): 119-124.
- [5] JACOB S T, CROZIER I, FISCHER W A 2nd, et al. Ebola virus disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 13.
- [6] Ebola virus disease[EB/OL]. [2022-11-15]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>.
- [7] WHO: Ebola 'an international emergency'- BBC News[EB/OL]. [2022-11-15]. <https://www.bbc.com/news/world-africa-28702356>.
- [8] History of Ebola Virus Disease (EVD) Outbreaks | History | Ebola (Ebola Virus Disease) | CDC[EB/OL]. [2022-11-15]. <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/history/chronology.html>.
- [9] Ebola Virus Disease in Uganda SitRep - 53 | WHO | Regional Office for Africa[EB/OL]. [2022-11-15]. <https://www.afro.who.int/countries/uganda/publication/ebola-virus-disease-uganda-sitrep-53>.
- [10] BRÈS P. The epidemic of Ebola haemorrhagic fever in Sudan and Zaire, 1976: introductory note[J]. *Bull World Health Organ*, 1978, 56(2): 245.
- [11] JOHNSON K M, LANGE J V, WEBB P A, et al. Isolation and partial characterisation of a new virus causing acute haemorrhagic fever in Zaire[J]. *Lancet*, 1977, 1(8011): 569-571.
- [12] PATTYN S, VAN DER GROEN G, JACOB W, et al. Isolation of

- Marburg-like virus from a case of haemorrhagic fever in Zaire[J]. *Lancet*, 1977, 1(8011): 573-574.
- [13] MCCORMICK J B, BAUER S P, ELLIOTT L H, et al. Biologic differences between strains of Ebola virus from Zaire and Sudan[J]. *J Infect Dis*, 1983, 147(2): 264-267.
- [14] RICHMAN D D, CLEVELAND P H, MCCORMICK J B, et al. Antigenic analysis of strains of Ebola virus: identification of two Ebola virus serotypes[J]. *J Infect Dis*, 1983, 147(2): 268-271.
- [15] TEAM R O A W S. Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976. report of a WHO/international study team[J]. *Bull World Health Organ*, 1978, 56(2): 247-270.
- [16] Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976[J]. *Bull World Health Organ*, 1978, 56(2): 271-293.
- [17] MALVY D, MCELROY A K, DE CLERCK H, et al. Ebola virus disease[J]. *Lancet*, 2019, 393(10174): 936-948.
- [18] KHAN A S, TSHIOKO F K, HEYMANN D L, et al. The reemergence of Ebola hemorrhagic fever, democratic republic of the Congo, 1995[J]. *J Infect Dis*, 1999, 179(s1): S76-S86.
- [19] OKWARE S I, OMASWA F G, ZARAMBA S, et al. An outbreak of Ebola in Uganda[J]. *Trop Med Int Health*, 2002, 7(12): 1068-1075.
- [20] BAIZE S, PANNETIER D, OESTEREICH L, et al. Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(15): 1418-1425.
- [21] CAMACHO A. Potential for large outbreaks of Ebola virus disease [J]. *Epidemics*, 2014, 9: 70-78.
- [22] COLTART C E M, LINDSEY B, GHINAI I, et al. The Ebola outbreak, 2013-2016: old lessons for new epidemics[J]. *Phil Trans R Soc B*, 2017, 372(1721): 20160297.
- [23] HAYES C G, BURANS J P, KSIAZEK T G, et al. Outbreak of fatal illness among captive macaques in the Philippines caused by an Ebola-related filovirus[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 1992, 46(6): 664-671.
- [24] MIRANDA M E, WHITE M E, DAYRIT M M, et al. Seroepidemiological study of filovirus related to Ebola in the Philippines[J]. *Lancet*, 1991, 337(8738): 425-426.
- [25] Viral haemorrhagic fever in imported monkeys[J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 1992, 67(19): 142-143.
- [26] MIRANDA M E, KSIAZEK T G, RETUYA T J, et al. Epidemiology of Ebola (subtype Reston) virus in the Philippines, 1996[J]. *J Infect Dis*, 1999, 179(Suppl 1): S115-S119.
- [27] ROLLIN P E, WILLIAMS R J, BRESSLER D S, et al. Ebola (subtype Reston) virus among quarantined nonhuman Primates recently imported from the Philippines to the United States[J]. *J Infect Dis*, 1999, 179(Suppl 1): S108-S114.
- [28] Outbreak news. Ebola Reston in pigs and humans, Philippines[J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2009, 84(7): 49-50.
- [29] BARRETTE R W, METWALLY S A, ROWLAND J M, et al. Discovery of swine as a host for the Reston ebolavirus[J]. *Science*, 2009, 325(5937): 204-206.
- [30] LE GUENNO B. Isolation and partial characterisation of a new strain of Ebola virus[J]. *Lancet*, 1995, 345(8960): 1271-1274.
- [31] Ebola haemorrhagic fever[J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 1996, 71(42): 320.
- [32] EMOND R T, EVANS B, BOWEN E T, et al. A case of Ebola virus infection[J]. *Br Med J*, 1977, 2(6086): 541-544.
- [33] BORISEVICH I V, MARKIN V A, FIRSOVA I V, et al. Hemorrhagic (Marburg, Ebola, Lassa, and Bolivian) fevers: epidemiology, clinical pictures, and treatment[J]. *Vopr Virusol*, 2006, 51(5): 8-16.
- [34] AKINFYEVA L A, AKSYONOVA O I, VASILYEVICH I V, et al. A case of Ebola hemorrhagic fever[J]. *Infektsionnye Bolezni (Moscow)*, 2005,3(1):85-88.
- [35] BAUSCH D G, TOWNER J S, DOWELL S F, et al. Assessment of the risk of Ebola virus transmission from bodily fluids and fomites [J]. *J Infect Dis*, 2007, 196(Supplement_2): S142-S147.
- [36] DOWELL S F, MUKUNU R, KSIAZEK T G, et al. Transmission of Ebola hemorrhagic fever: a study of risk factors in family members, Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. Commission de Lutte contre les Epidemies a Kikwit[J]. *J Infect Dis*, 1999,179 Suppl 1:S87-S91.
- [37] GALAS A. The determinants of spread of Ebola virus disease—an evidence from the past outbreak experiences[J]. *Folia Med Cracov*, 2014,54(3):17-25.
- [38] BAUSCH D G, TOWNER J S, DOWELL S F, et al. Assessment of the risk of Ebola virus transmission from bodily fluids and fomites [J]. *J Infect Dis*, 2007,196 Suppl 2:S142-S147.
- [39] DEAN N E, HALLORAN M E, YANG Y, et al. Transmissibility and pathogenicity of Ebola virus: a systematic review and meta-analysis of household secondary attack rate and asymptomatic infection[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(10): 1277-1286.
- [40] KREUELS B, ADDO M M, SCHMIEDEL S. Severe Ebola virus infection complicated by gram-negative septicemia[J]. *N Engl J Med*, 2015,372(14):1377.
- [41] MOREAU M, SPENCER C, GOZALBES J G, et al. Lactating mothers infected with Ebola virus: EBOV RT-PCR of blood only may be insufficient[J]. *Euro Surveill*, 2015, 20(3): 21017.
- [42] ODUYEBO T, PINEDA D, LAMIN M, et al. A pregnant patient with Ebola virus disease[J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 126(6): 1273-1275.
- [43] ARIAS A, WATSON S J, ASOGUN D, et al. Rapid outbreak sequencing of Ebola virus in Sierra Leone identifies transmission chains linked to sporadic cases[J]. *Virus Evol*, 2016, 2(1): vew016.
- [44] SMIT M A, MICHELOW I C, GLAVIS-BLOOM J, et al. Characteristics and outcomes of pediatric patients with Ebola virus disease admitted to treatment units in Liberia and sierra leone: a retrospective cohort study[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(3): 243-249.
- [45] GLYNN J R. Age-specific incidence of Ebola virus disease[J]. *Lancet*, 2015, 386(9992): 432.
- [46] BOWER H, JOHNSON S, BANGURA M S, et al. Exposure-specific and age-specific attack rates for Ebola virus disease in Ebola-affected households, sierra leone[J]. *Emerg Infect Dis*, 2016, 22(8): 1403-1411.
- [47] DODD L E, FOLLMANN D, PROSCHAN M, et al. A meta-analysis of clinical studies conducted during the West Africa Ebola virus disease outbreak confirms the need for randomized control groups[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(520): eaaw1049.
- [48] OKOROR L, KAMARA A, KARGBO B, et al. Transplacental transmission: a rare case of Ebola virus transmission[J]. *Infect Dis Rep*, 2018, 10(3): 7725.
- [49] FALLAH M P, SKRIP L A, DAHN B T, et al. Pregnancy outcomes in Liberian women who conceived after recovery from Ebola virus

- disease[J]. *Lancet Glob Health*, 2016, 4(10): e678–e679.
- [50] TIMOTHY J W S, et al. Early transmission and case fatality of Ebola virus at the index site of the 2013–16 west African Ebola outbreak: a cross-sectional seroprevalence survey[J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(4): 429–438.
- [51] XU Z. Epidemiologic characteristics, clinical manifestations, and risk factors of 139 patients with Ebola virus disease in western Sierra Leone[J]. *Am J Infect Control*, 2016, 44(11): 1285–1290.
- [52] COURNAC J M, KARKOWSKI L, BORDES J, et al. Rhabdomyolysis in Ebola virus disease. results of an observational study in a treatment center in Guinea[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(1): 19–23.
- [53] ROJEK A. Insights from clinical research completed during the west Africa Ebola virus disease epidemic[J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(9): e280–e292.
- [54] DE GRESLAN T, BILLHOT M, ROUSSEAU C, et al. Ebola virus-related encephalitis[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(8): 1076–1078.
- [55] GROUP P I S, SNELLER M C, REILLY C, et al. A longitudinal study of Ebola sequelae in Liberia[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(10): 924–934.
- [56] VETTER P, FISCHER W A 2nd, SCHIBLER M, et al. Ebola virus shedding and transmission: review of current evidence[J]. *J Infect Dis*, 2016, 214(suppl 3): S177–S184.
- [57] ERICKSON B R, SEALY T K, FLIETSTRA T, et al. Ebola virus disease diagnostics, sierra leone: analysis of real-time reverse transcription-polymerase chain reaction values for clinical blood and oral swab specimens[J]. *J Infect Dis*, 2016, 214(suppl 3): S258–S262.
- [58] FDA allows marketing of first rapid diagnostic test for detecting Ebola virus antigens | FDA[EB/OL]. [2022-11-15]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-allows-marketing-first-rapid-diagnostic-test-detecting-ebola-virus-antigens>.
- [59] WHO. WHO makes new recommendations for Ebola treatments, calls for improved access[EB/OL]. [2022-11-15]. <https://www.who.int/news/item/19-08-2022-who-makes-new-recommendations-for-ebola-treatments-calls-for-improved-access>.
- [60] CHAKRABORTY C, et al. Therapeutics development for Ebola virus disease: a recent scenario[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2021, 60: 208–215.
- [61] COURNAC J M, KARKOWSKI L, BORDES J, et al. Rhabdomyolysis in Ebola virus disease. results of an observational study in a Treatment Center in Guinea[J]. *Clin Infect Dis*, 2016,62(1):19–23.
- [62] TSHIANI MBAYA O, MUKUMBAYI P, MULANGU S. Review: insights on current FDA-approved monoclonal antibodies against Ebola virus infection[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 721328.
- [63] LAMONTAGNE F, FOWLER R A, ADHIKARI N K, et al. Evidence-based guidelines for supportive care of patients with Ebola virus disease[J]. *Lancet*, 2018, 391(10121): 700–708.
- [64] Interim infection prevention and control guidance for care of patients with suspected or confirmed filovirus haemorrhagic fever in health-care settings, with focus on Ebola[EB/OL]. [2022-11-15]. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIS-SDS-2014.4-Rev.1>.
- [65] DEEN G F, BROUETET N, XU W B, et al. Ebola RNA persistence in Semen of Ebola virus disease survivors – final report[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(15): 1428–1437.
- [66] MATE S E, KUGELMAN J R, NYENSWAH T G, et al. Molecular evidence of sexual transmission of Ebola virus[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(25): 2448–2454.
- [67] Interim advice on the sexual transmission of the Ebola virus disease [EB/OL]. [2022-11-15]. <https://www.who.int/publications/m/item/interim-advice-on-the-sexual-transmission-of-the-ebola-virus-disease>.
- [68] UYEKI T M, MEHTA A K, DAVEY R T Jr, et al. Clinical management of Ebola virus disease in the United States and Europe[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(7): 636–646.
- [69] SAURABH S, PRATEEK S. Role of contact tracing in containing the 2014 Ebola outbreak: a review[J]. *Afr Health Sci*, 2017, 17(1): 225–236.
- [70] Merck’s Ervebo is the World’s First Approved Ebola Vaccine | BioSpace[EB/OL]. [2022-11-15]. <https://www.biospace.com/article/merck-s-ebola-vaccine-approved-in-europe/>.
- [71] First FDA-approved vaccine for the prevention of Ebola virus disease, marking a critical milestone in public health preparedness and response | FDA[EB/OL]. [2022-11-15]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/first-fda-approved-vaccine-prevent-ebola-virus-disease-marking-critical-milestone-public-health>.
- [72] Statement on Data Published in PLOS Medicine on Tolerability and Immune Response of Johnson & Johnson Ebola Vaccine Regimen in Adults Living with HIV | Johnson & Johnson[EB/OL]. [2022-11-15]. <https://www.jnj.com/statement-on-data-published-in-plos-medicine-on-tolerability-and-immune-response-of-johnson-johnson-ebola-vaccine-regimen-in-adults-living-with-hiv>.
- [73] ZHU F C. Safety and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine in healthy adults in Sierra Leone: a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10069): 621–628.
- [74] WILKINSON A, PARKER M, MARTINEAU F, et al. Engaging ‘communities’: anthropological insights from the West African Ebola epidemic[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2017, 372(1721): 20160305.

收稿日期:2022-12-07 责任编辑:黄艳