

variation of 15 autosomal STR loci in a population sample from Poland[J]. Leg Med (Tokyo), 2010, 12(5): 246-248.

[14] Stepanov VA, Melnikov AV, Lash-Zavada AY, et al. Genetic variability of 15 autosomal STR loci in Russian populations[J]. Leg Med (Tokyo), 2010, 12(5): 256-258.

[15] Mardini AC, Rodenbusch R, Schumacher S, et al. Mutation rate estimates for 13 STR loci in a large population from Rio Grande do Sul, Southern Brazil[J]. Int J Legal Med, 2013, 127(1): 45-47.

[16] 林敏, 车敏, 黄以兰, 等. 2 318 例亲子鉴定中的基因突变观察和分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2012, 20(7): 20-21.

[17] 李海霞, 马晓燕, 张晋湘, 等. 24 个常用 STR 基因座的突变观察与分析[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2010, 31(1): 13-16.

[18] Lu D, Liu Q, Wu W, et al. Mutation analysis of 24 short tandem repeats in Chinese Han population[J]. Int J Legal Med, 2012, 126(2): 331-235.

[19] Zhang S, Zhang Z, Zhao S, et al. Genetic polymorphisms in 12 au-

tosomal STRs in a Shanghai Han population from China[J]. Electrophoresis, 2013, 34(4): 613-617.

[20] 蔡颖, 周广彪, 赵书民, 等. 中国人群亲权鉴定常用 STR 基因座平均突变率的估计[J]. 中国司法鉴定, 2010(5): 56-59.

[21] 李成涛, 郭宏, 赵珍敏, 等. 亲权鉴定中常用 STR 基因座的基因组学和遗传学分析[J]. 中国法医学杂志, 2008, 24(3): 214-218.

[22] 曾艳红, 孙宏钰, 童大跃, 等. PowerPlexTM16 体系在中国人群中罕见等位基因及其类型[J]. 中国法医学杂志, 2005, 19(2): 78-79.

[23] 陆惠玲, 台运春, 刘超, 等. PowerplexTM16 体系 OL 等位基因遗传序列分析及命名探讨[J]. 中国法医学杂志, 2006, 22(3): 186-189.

[24] 徐志成, 陈新星, 刘炜彬. 11250 个无关个体中罕见等位基因及其频率[J]. 刑事技术, 2011(3): 52-53.

(收稿日期: 2013-04-08)

• 综 述 •

新型 H7N9 禽流感病毒的研究进展

吕晓丽¹, 白重阳¹, 张晓晓², 邹菊贤¹综述; 张惠中^{1△}审校

(1. 唐都医院临床实验与检验输血科, 陕西西安 710038; 2. 第四军医大学病原生物学与微生物学教研室, 陕西西安 710032)

关键词: H7N9; 禽流感病毒; 治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.21.038

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)21-2873-03

关于新型甲型重组禽流感病毒 H7N9 的最新研究结果于 2013-04-11 在《新英格兰医学杂志》(The New England Journal of Medicine)上在线出版^[1]。研究人员从 3 例患者的呼吸道标本中分离到一种起源于鸟类的新型甲型重组流感病毒, 并分析了相关临床、流行病学及病毒学数据, 经实时逆转录聚合酶链反应检验、病毒培养及序列分析, 对上述呼吸道标本中的流感病毒及其他呼吸系统病毒进行了检测, 最终认为, 新型重组 H7N9 病毒与患者所出现的致病性呼吸系统疾病有关^[2]。H7 亚型流感病毒感染禽类非常常见, 但感染人的报道相对较少, 除 2003 年 H7N7 在荷兰致 1 人死亡外^[3], 感染多为散发或致病程度较轻^[4-6]。H7N9 似乎比以前观察到的甲型流感 H7 亚型具有更强的致病性, 截至 2013-04-23, 全国 108 例患者被证实感染 H7N9, 其中死亡 22 人^[7], 随即, H7N9 成为众多研究者关注的焦点^[8-11]。H7N9 禽流感病毒是甲型流感病毒研究的新发现。现将该病毒的最新情况报道如下。

1 病原学

禽流感病毒属于正黏病毒科甲型流感病毒属。依据其外膜 2 型糖蛋白抗原性的不同, 目前可分为 16 个 H 亚型和 9 个 N 亚型(H 指血凝素蛋白 HA, N 为神经氨酸酶蛋白 NA)。HA 不同亚型可与 NA 不同亚型相互组合形成不同的流感病毒。此次报道的 H7N9 亚型禽流感病毒是其中一种^[2]。该重组病毒内部基因来自 H9N2 禽流感病毒, 既往仅在禽间发现, 感染人的情况为首次报道^[12]。流感病毒对热敏感, 56℃ 加热 30 min、60℃ 加热 10 min 或 65℃~70℃ 加热数分钟可使其丧失活性; 用紫外线直接照射, 可迅速破坏其感染性^[13]; 对低温、酸性环境有一定抵抗力, 在较低温的粪便中可存活 1 周, 在 4℃ 水中可存活 1 个月; 在自然条件下, 存在于鼻腔分泌物和

粪便中的病毒, 由于受到有机物的保护, 具有极大的抵抗力^[14]。

2 流行病学

2.1 传染源 传染源可能为携带 H7N9 禽流感病毒的禽类及其分泌物或排泄物^[15]。目前已在禽类及其分泌物或排泄物中分离出 H7N9 禽流感病毒, 与人感染的 H7N9 禽流感病毒高度同源。

2.2 传播途径 人通过密切接触携带病毒的禽类或其分泌物或排泄物感染^[15]。国家卫生和计划生育委员会(卫计委)专家表示, 少量家庭聚集性病例的出现不代表病毒有了大的改变。H7N9 仍是一个禽流感病毒, 它与人体上呼吸道上皮细胞结合的能力还很差。

2.3 易感人群 人与禽类密切接触者易感人群, 如从事禽类养殖、贩运、销售、宰杀、加工者。

3 临床表现^[16]

根据流感病毒潜伏期及现有 H7N9 感染病例的调查结果, H7N9 禽流感病毒潜伏期一般在 1 周以内。

3.1 症状、体征 患者主要表现为畏寒、发热、咳嗽、咳痰等类流感样症状, 可伴头疼、乏力、咽痛、全身酸疼等。重症患者病情发展迅速, 体温大多持续在 39℃ 以上, 多在 5~7 d 出现重症肺炎, 患者呼吸困难, 伴咯血痰, 可迅速进展为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、脓毒症、感染性休克, 甚至多器官功能障碍, 部分患者可出现纵膈气肿、胸腔积液等。

3.2 实验室检查

3.2.1 血常规 白细胞总数一般不高或降低。重症患者白细胞总数及淋巴细胞多为减少, 可有血小板降低。

作者简介: 吕晓丽(1985~), 女, 临床医学检验技师, 主要从事临床检验工作、分子生物学诊断及病原生物学研究。△ 通讯作者, E-mail: zhz328@ffmmu.edu.cn.

3.2.2 血生化检查 多有血天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、肌酸激酶、乳酸脱氢酶、C 反应蛋白及肌红蛋白浓度升高。

3.2.3 病原学及相关检测 抗病毒治疗前须采集呼吸道标本进行甲型流感病毒抗原筛查和核酸检测,并动态检测双份血清特异性抗体滴度。采集的临床标本包括患者上呼吸道标本(如咽拭子、鼻拭子、鼻咽抽取物、咽漱液和鼻洗液)、下呼吸道标本(如气管吸取物、肺泡灌洗液、肺组织标本)和血清标本等。应尽量采集发病早期的呼吸道标本(尤其下呼吸道标本)和发病 7 d 内(急性期)血清以及间隔 2~4 周的恢复期血清。

3.3 胸部影像学检查 发生肺炎的患者肺内出现片状影像。重症患者病变进展迅速,双肺呈多发磨玻璃影及肺实变影像,可合并少量胸腔积液。发生 ARDS 时,病变分布广泛。

4 诊断及鉴别诊断

4.1 诊断 根据流行病学接触史、临床表现及实验室检查结果,可作出人感染 H7N9 禽流感病毒的诊断。在流行病学史不详的情况下,可根据临床表现、辅助检查和实验室检测结果,尤其从患者呼吸道分泌物标本中分离出 H7N9 禽流感病毒或 H7N9 禽流感病毒核酸检测阳性或动态检测双份血清 H7N9 禽流感病毒特异性抗体水平升高 4 倍或以上者,作出人感染 H7N9 禽流感病毒的诊断。

4.2 鉴别诊断 鉴别诊断主要依靠病原学检查。应注意与细菌性肺炎、季节性流感、人感染高致病性 H5N1 禽流感、传染性非典型肺炎、新型冠状病毒肺炎、衣原体肺炎、支原体肺炎等疾病进行鉴别诊断。

5 治疗

5.1 一般治疗 对临床确诊患者应隔离并行对症治疗,如吸氧,应用解热、止咳、祛痰药等。

5.2 药物治疗 在使用抗病毒药物前应留取呼吸道标本。对确诊患者、甲型流感病毒抗原快速检测阳性的流感样患者、与患者有密切接触并出现流感症状者、1 周内有过禽类接触的流感样患者、病情快速进展及临床上认为需要使用抗病毒药物的流感样患者,应尽量在发病 48 h 内使用抗病毒药物,越早治疗越好。基因序列分析显示,该病毒对神经氨酸酶抑制剂类的抗流感病毒药物敏感。目前应用的神经氨酸酶抑制剂包括奥司他韦、扎那米韦、帕拉米韦等,重症病例或无法口服者可选用帕拉米韦氯化钠注射液静脉滴注。

目前关于抗病毒药物的应用临床数据有限,应严密观察不良反应。轻症病例应首选奥司他韦或扎那米韦。根据病毒核酸检测阳性情况决定是否延长疗程。对于离子通道 M2 阻滞剂,目前实验室资料提示金刚烷胺和金刚乙胺耐药,不建议单独使用。此外,有专家指出传统中药在防治人感染 H7N9 禽流感病毒方面,可能起到提高免疫力的作用,增加人体抵抗力,但若出现流感样症状,则需进行有效抗病毒治疗,不建议大剂量长时间服用中药。

5.3 其他 加强支持治疗和预防并发症。注意休息、多饮水、增加营养,给予易消化的饮食。密切观察、监测并预防并发症。合理使用抗菌药物,应在明确继发细菌感染时有充分证据提示继发细菌感染时使用抗菌药。在采用呼吸和循环功能支持治疗的同时,应重视其他器官功能状态的监测及相应治疗。

6 预防

6.1 普通公众 养成良好的个人卫生习惯,加强室内空气流通,常开窗换气;保证充足的睡眠和休息,均衡饮食,注意多摄入富含维生素 C 等增强免疫力的食物;尽可能减少与禽类接触,尤其与病、死禽的接触;烹调禽肉要煮熟,食用鸡蛋时蛋壳

应用流水清洗,应加热充分。经常进行体育锻炼以增加机体对病毒的抵抗能力。

6.2 医务人员 医务人员更易暴露于感染性环境中,建议医务人员在诊治患者的过程中采取必要的防护措施。在接诊疑似或确诊 H7N9 禽流感病例时,应采取标准的预防飞沫和接触传播的措施。此外,医疗机构需做好人感染 H7N9 禽流感医院感染预防与控制工作,降低医院感染的风险,规范医务人员行为。

H7N9 禽流感病毒是国内对甲型流感病毒研究的新发现,其特殊序列现已在世界卫生组织的网站上公布(http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/a_h7n9/en/),更多的研究也在进一步深入中。本文从病原学、流行病学、临床表现、诊断、治疗等方面对 H7N9 流感病毒研究进展进行了简要总结。目前,感染 H7N9 禽流感病毒的人数仍持续增加,感染范围仍在扩大^[17],目前虽无“人传人”的确切证据,但制定科学合理的防治措施、降低潜在危害势在必行。此外,在采取成功的预防和控制措施方面,将信息向公众开放也至关重要。

参考文献

- [1] 文超. NEJM: 中国学者率先发表禽流感病毒 H7N9 相关研究报告 [EB/OL]. (2013-04-12) [2013-07-04]. <http://infect.dxy.cn/article/51121>.
- [2] Gao R, Cao B, Hu Y, et al. Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(20): 1888-1897.
- [3] Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(5): 1356-1361.
- [4] Hirst M, Astell CR, Griffith M, et al. Novel avian influenza H7N3 strain outbreak, British Columbia [J]. *Emerg Infect Dis*, 2004, 10(12): 2192-2195.
- [5] Tweed SA, Skowronski DM, David ST, et al. Human illness from avian influenza H7N3, British Columbia [J]. *Emerg Infect Dis*, 2004, 10(12): 2196-2199.
- [6] Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, et al. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands [J]. *Lancet*, 2004, 363(9409): 587-593.
- [7] 卫生部卫生应急办公室. 4 月 23 日人感染 H7N9 禽流感疫情信息 [EB/OL]. (2013-04-23) [2013-07-04]. <http://www.moh.gov.cn/mohwsyjbg/s3578/201304/2d1321c5c0b94ed69f3072dd65816b63.shtml>.
- [8] Uyeki TM, Cox NJ. Global concerns regarding novel influenza A (H7N9) virus infections [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(20): 1862-1864.
- [9] Kageyama T, Fujisaki S, Takashita E, et al. Genetic analysis of novel avian A (H7N9) influenza viruses isolated from patients in China, February to April 2013 [J]. *Euro Surveill*, 2013, 18(15): 20453.
- [10] Guan Y, Farooqui A, Zhu H, et al. H7N9 Incident, immune status, the elderly and a warning of an influenza pandemic [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2013, 7(4): 302-307.
- [11] Horby P. H7N9 is a virus worth worrying about [J]. *Nature*, 2013, 496(7446): 399-400.
- [12] Parry J. H7N9 avian flu infects humans for the first time [J]. *BMJ*, 2013, 346: 2151-2152.
- [13] 张丹俊. 禽流感研究的新变化与防控 [J]. *安徽农业科学*, 2006, 34(22): 5874-5876.

- [14] 郑腾,陈枝华. 禽流感病毒致病性的分子生物学基础及研究近况[J]. 黑龙江畜牧兽医,2002,2(2):41-43.
- [15] Li Q,Zhou L,Zhou M,et al. Preliminary Report:Epidemiology of the Avian Influenza A (H7N9) Outbreak in China[J]. N Engl J Med,2013 Apr 24. [Epub ahead of print]
- [16] Lu S,Xi X,Zheng Y,et al. Analysis of the clinical characteristics

and treatment of two patients with avian influenza virus (H7N9) [J]. Biosci Trends,2013,7(2):109-112.

- [17] Chang SY,Lin PH,Tsai JC,et al. The first case of H7N9 influenza in Taiwan[J]. Lancet,2013,381(9878):1621-1622.

(收稿日期:2013-04-23)

• 综 述 •

地中海贫血的临床表现与鉴别

张 莉 综述,徐酉华[△] 审校

(重庆医科大学附属儿童医院血液肿瘤科,重庆 400014)

关键词:地中海贫血; 贫血,缺铁性; 珠蛋白类; 临床分型

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.21.039

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)21-2875-01

地中海贫血是一组遗传性血液性疾病,它是由于一种或多种血红蛋白中珠蛋白链基因缺陷所造成的疾病^[1]。其临床表现是由于以下两方面引起的,首先,由于 α 或 β 珠蛋白链生成减少导致成人血红蛋白主要成分合成不足,同时导致小细胞低色素性贫血,即平均红细胞体积和平均红细胞血红蛋白量下降;其次,由于其中一种珠蛋白链合成减少,导致正常情况下与其组合的另一种珠蛋白链相对过量,而相对过剩的珠蛋白并未形成正常球蛋白的肽链,而是相互积聚形成不稳定的四聚体,并在红细胞中沉淀,使红细胞生成受损或产生溶血^[2]。

1 α 地中海贫血综合征

α 地中海贫血是由于负责合成 α 珠蛋白链的4个基因中,一个或多个存在缺失或缺陷,导致 α 珠蛋白链合成不充分或不能合成而引起的。当一个 α 珠蛋白基因发生缺失或缺陷时,发生静止型地中海贫血,患者无临床症状;当2个 α 珠蛋白基因存在缺陷时,可导致轻型 α 地中海贫血,表现为小细胞低色素性贫血,此时,血红蛋白电泳可以协助诊断,但仅在新生儿期有效,血红蛋白Barts为3%~10%。因为在出生时血红蛋白F占优势,而由于 α 珠蛋白链合成减少,导致不能与其组合的 β 珠蛋白链形成四聚体,产生血红蛋白Barts。婴儿出生后,血红蛋白主要成分由血红蛋白F转变为血红蛋白A,且 γ 珠蛋白链合成也减少,因此血红蛋白Barts不能再被检测到。这种类型的 α 地中海贫血不需要治疗。

当存在3个 α 珠蛋白基因缺陷时,可导致血红蛋白H病^[3]。在胎儿期,通过血红蛋白电泳检测到血红蛋白Barts,含量为15%~30%。出生后,当血红蛋白H占主要地位,过量 β 珠蛋白链积聚形成四聚体,即产生血红蛋白H,不稳定的血红蛋白H在循环中的红细胞内发生沉淀,导致溶血。此类患者具有小细胞低色素性贫血,肝、脾肿大,且多数患者由于骨髓腔扩张而致骨骼异常,胆石症及黄疸,患者通常不需要输血,但是少数需进行脾切除术。

当胎儿的4个 α 珠蛋白基因发生缺失或缺陷时,则发生胎儿水肿综合征。在受影响的胎儿体内,没有 α 珠蛋白链的合成,血红蛋白Barts成为主导。组织的含氧量显著下降,临床表现为胎儿严重贫血,肝、脾肿大和全身水肿,通常导致胎儿死产或出生后不久死亡,存活下来的婴儿终生需要输血治疗^[4]。

2 β 地中海贫血

负责 β 珠蛋白链合成的基因有2个,若发生突变或缺失,

则 β 珠蛋白链合成减少或不能合成,将导致 β 地中海贫血的发生。轻型 β 地中海贫血是由1个 β 珠蛋白基因缺陷引起的 β 珠蛋白链合成减少而产生,患者常有小细胞低色素性贫血表现,但仅为轻度贫血,患者在新生儿期的血红蛋白电泳结果是正常的;但出生1年后,由于 δ 和(或) γ 珠蛋白链合成增加,导致血红蛋白A₂和(或)血红蛋白F升高。轻型 β 地中海贫血不需要治疗。中间型 β 地中海贫血的发生涉及多种 β 珠蛋白基因突变,其临床表现比重型 β 地中海贫血轻。上述这3类地中海贫血患者常有显著小细胞低色素性贫血,但不需要长期输血。

当遗传了2个存在缺陷的 β 珠蛋白肽链时,会产生重型地中海贫血(Cooley贫血)^[3],这时,体内不能合成 β 珠蛋白链,血红蛋白A的生成受阻。受影响的婴儿出生时常无症状,只能在新生儿期进行血红蛋白电泳检测,出现血红蛋白F可作出诊断。在生后的6~12个月,血红蛋白的主要成分从血红蛋白F转变为血红蛋白A的过程中,重型 β 地中海贫血的症状会进一步加重。患者有显著的小细胞低色素性贫血。过量 α 珠蛋白链发生沉淀,导致机体无效红细胞和溶血性贫血,患者可能会表现出烦躁不安,生长不良,黄疸,肝、脾肿大及高输出性心力衰竭。机体为了代偿严重贫血,大量的骨髓腔发生膨胀,导致患儿五官特征发生改变,出现上颌增生和前额突出的表现。重型 β 地中海贫血的治疗包括长期输血,服用铁螯合剂或造血干细胞移植^[4]。

通过在新生儿期筛查血红蛋白Barts,可以协助诊断 α 地中海贫血;而在儿童早期通过血红蛋白电泳检测血红蛋白A₂,若血红蛋白A₂升高如上所述,则可诊断为 β 地中海贫血^[5]。

3 地中海贫血的分布

地中海贫血这一术语来自于希腊,在世界上疟疾流行的区域最常见。因为杂合子个体可以在一定程度上防止疟疾,这种保护还可见于镰状细胞特征的个体。虽然地中海贫血可以影响不同的种族群体,但它最常发生于地中海周围国家、亚洲和非洲地区。已确定地中海贫血患者缺陷的珠蛋白基因分别位于11号和16号染色体上,目前至少有200种不同的突变,但绝大多数患者的症状是由其中的15种突变所致。通过遗传咨询和产前诊断可预防重型地中海贫血的发生。目前的研究正在探索治疗重型地中海贫血的新方法,刺激 γ 珠蛋白链表达并替代减少 β 珠蛋白肽链是目前的研究方向。(下转第2933页)