

- 428.
- [8] Puig S, Staudenherz A, Steiner B, et al. Differential diagnosis of atypically located single or double hot spots in whole bone scanning [J]. J Nucl Med, 1998, 39(7): 1263 - 1266.
- [9] 朱君, 朱瑞森, 朱继芳. 核素骨显像中单个病灶临床分析 [J]. 中华核医学杂志, 2000, 20(6): 254 - 255.
- [10] 陈绍亮. 核医学影像与临床思维 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2001: 193 - 204.
- [11] 李少林. 核医学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 124 - 134.
- [12] Yorozu A, Toya K, Fukada J, et al. Radiotherapy for rmetastatic bone tumor [J]. Gan To kagaku Ryobo, 2003, 30(3): 334.
- [13] 杨光, 唐锁勤. 核素骨扫描在神经母细胞瘤诊断和疗效评价中的应用 [J]. 中国实用儿科杂志, 2007, 22(3): 202.
- [14] Hasegawa BH, Wong KH, Iwata K, et al. Dual - modality imaging of cancer with SPECT/CT [J]. Technol Cancer Res Treat, 2002, 1(6): 449.
- [15] 左书耀, 王国明. ^{153}Sm - EDTMP 治疗恶性肿瘤骨转移的临床评价 [J]. 齐鲁医学杂志, 2003, 13(1): 30.

(收稿日期: 2009-04-12; 修回日期: 2009-07-01)

(本文编辑: 黄攸生)

恙虫病的流行病学与诊治进展

汪茂荣

(解放军第 81 医院全军肝病中心, 江苏南京 210002)

[摘要] 近年来, 随着全球气候的变暖和人口流动性的增加, 恙虫病呈现发病率上升、疫区不断扩大的趋势。新发疫区医务人员往往对该病缺乏认识, 误诊误治的情况时有发生。本文从病原学、流行病学、临床诊断、治疗和预防等方面阐述了恙虫病的最新进展。

[关键词] 恙虫病; 流行病学; 进展

中图分类号: R513.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1672-271X(2009)06-0526-04

恙虫病是由恙虫病立克次体感染人所引起的一种急性传染病, 多在秋冬季流行, 临床表现为发热、皮疹、叮咬部位出现溃疡、结痂、局部淋巴结肿大等, 如治疗不及时, 可能发生支气管肺炎、心力衰竭、消化道出血、脑膜炎等并发症, 严重者可导致多器官损害, 甚至危及生命。恙虫病在我国东南和西南地区的发病率较高, 解放后该病的流行已基本得到控制, 但近年来该病在一些地区又逐渐增多, 呈现发病率上升、疫区不断扩大的趋势^[1-3]。由于新发疫区医务人员对该病缺乏认识, 常导致误诊误治^[4,5]。本文对近年来我国恙虫病的流行病学及诊治方面的进展作一综述。

1 病原学

恙虫病立克次体 (Rickettsia, Rt), 又称东方立克次体 (*O. tsutsugamushi*, Ot), 呈圆形、椭圆型或短杆状, 革兰染色阴性, 吉姆萨染色呈紫红色。在发热期间, 可从病人的焦痂、血液、淋巴结或骨髓等分离出病原体。恙虫病立克次体有自然裂解倾向, 不易

保存。对热及一般消毒方法都很敏感, 对低温的抵抗力较强。恙虫病立克次体在不同地区、不同株间的抗原性有较大差异, 对人的致病力也不相同。根据血清学结果^[6-7], 东方立克次体可分为 Karp、Kato、Gilliam、Kawasaki、Kuroki 或 Shimogoshi 等型。我国恙虫病立克次体以 Gilliam 型为主, 其次是 Karp 型, Kato 型很少见^[1,8]。近年, 对我国 Rt kD 基因进行 PCR/RFLP 和序列分析研究, 证明我国也有 Kawasaki 型的存在, 该型已知为日本秋冬型恙虫病疫区 Rt 的代表株^[9]。除特异性抗原外, 恙虫病东方体还具有与变形杆菌 OX 的交叉免疫原性, 因此在临床上可用变形杆菌 OX 凝集反应 (外-斐反应) 协助诊断^[10]。

2 流行病学

恙虫病的流行有明显的季节性和地区性。一年四季均可发病, 我国不同地区按发病时间可分为夏季型、秋季型和冬季型^[11-12], 分别以 6~8 月、10~11 月和 1~2 月达高峰。该病在我国、日本、东南亚各

基金项目: 南京军区“122 工程”资助项目 (2007)

作者简介: 汪茂荣 (1962-), 男, 安徽繁昌人, 硕士, 主任医师, 从事传染病和肝病临床及研究工作。

国以及西太平洋和印度洋各岛屿等均有广泛的流行。国内主要发生于东南沿海各省及西南地区,如广东、福建、广西、海南、四川、云南等省、自治区。近年来疫区有向北扩展的趋势,江苏、山东、天津也有小流行或散发病例,安徽长江以北地区近来也出现暴发流行。恙虫病立克次体的宿主是鼠类,我国主要有:鼠属(*Rattus*)中的黄毛鼠(*R. losea*)、黄胸鼠(*R. flavipectus*)、褐家鼠(*R. norvegicus*)和社鼠(*R. confucianus*),姬鼠属(*Apodemus*)中的黑线姬鼠(*A. agrarius*)等。恙螨是恙虫病唯一的传播媒介,我国已证实的恙螨有:①地里纤恙螨(*L. deliense*):是南方疫区的主要媒介;②微红纤恙螨(*L. rubellum*):是福建沿海地区的媒介;③高湖纤恙螨(*L. gaohuense*):是浙江南部山林地区的媒介;④海岛纤恙螨(*L. insularae*):是浙江东瓯列岛的媒介;⑤吉首纤恙螨(*L. jishoum*):是湖南西部的媒介,以上5种是南方夏季型恙虫病的媒介;⑥小盾纤恙螨:是江苏、山东秋季型和福建冬季型恙虫病的媒介^[8]。鼠类感染恙虫病立克次体后多无症状,能在体内长期保存病原体,因而成为主要传染源。病人作为传染源的重要性不大。人患本病主要是由于在疫区的草地上作业、活动或坐卧时被带有病原体的恙螨叮咬所致。人对恙虫病立克次体普遍易感,农民、从事野外劳动者易患本病。病后只能获得对同株病原体的较持久免疫力,不同株之间的交叉免疫力较弱,可再次感染发病。

3 临床表现

恙虫病的临床表现具有四大特征,包括发热、皮疹、淋巴结肿大和焦痂、溃疡^[13-14]:①高热是本病的特征之一,一般为39~40℃,热程为1~3周,平均25.2天。热型可为弛张、不规则或稽留热。②皮疹一般为暗红色充血性斑丘疹或斑点疹,散在分布,压之褪色,0.2~0.5 cm大小,无痛痒,亦有少数病例融合为麻疹状。多在病程的3~9天,多见于躯干、四肢和面部。③淋巴结肿大在发热之前即可触到,特别是焦痂或溃疡附近的淋巴结多数肿大,并有疼痛和压痛,孤立,触之活动,大小各异,有的凸出于皮肤表面,小的如蚕豆,大的如鸡蛋。多见于腋下、腹股沟、颈部、耳后、腋窝等处,一般无化脓现象。肿大淋巴结常随着体温下降而缩小或消失。④焦痂和溃疡为本病的主要特征,当人体被恙螨幼虫叮咬后,出现粉红色小丘疹,形成水泡,破裂后中央坏死,结成褐色或黑色痂,称为焦痂。焦痂为圆形或椭圆形,直

径0.1~1.5 cm,脱落后形成溃疡,中心凹陷,周围稍隆起。溃疡面通常干燥。一般无痛痒感,个别有继发化脓现象。多数患者只有1个溃疡,少数有2~3个,最多达10个以上。恙螨幼虫叮咬的部位主要为人体较湿润,气味较大的部位,以腋窝、腹股沟、会阴、颈部、腰腹部、肛门等处多见。恙虫病病原体死亡后释放的毒性物质能使各脏器出现炎症变性及毒血症状,还可引起机体各脏器的特殊损害,因而可造成各系统损伤和功能障碍,严重的感染可导致多器官损害。据报道,并发两个或以上脏器损害者可达89.1%,以肺部和肝脏的损害为多见^[15-17]。

4 病原诊断学

近年来恙虫病东方体的相关检测进展较快,主要包括血清免疫学、分子生物学以及噬菌体抗体库技术等^[13, 18-21]。

4.1 血清学检测抗体 随着分子生物学的发展,重组抗原的研制成功使血清学方法有了更特异、更广泛的应用前景。不仅具有相似的敏感性和特异性,还具备可重复、运输方便、可大量制备等优点。

4.1.1 外斐氏反应(Weil-Felix test, WF) 早期曾广泛应用于立克次体疾病的诊断,其优点为操作简便,无需特殊的仪器设备。缺点为阳性率低,多在50%以下,特别是受Gilliam型感染的患者阳性率仅19%左右。由于本方法是利用O₁与变形杆菌具有交叉抗原这一特性建立起来的,因此该方法属非特异性方法,与回归热、钩端螺旋体病、流行性出血热等发热性疾病患者血清存在交叉反应,现已不推广应用。

4.1.2 免疫荧光试验(immunofluorescence technique, IF) IF是一种用化学方法使荧光素标记的抗体(或抗原)与组织或细胞中的相应的抗原(或抗体)结合进行定性检测的方法。分为间接法和直接法两种,其中间接荧光法(indirect fluorescent antibody method, IFA)较为常用。此法具有较高的敏感性、特异性和重现性,被视为“金标准”。临床应用较为广泛,可用于早期诊断、流行病学调查。

4.1.3 免疫酶染色(immunoperoxidase technique, IP) 其基本原理与免疫荧光技术相似,不同的是使用酶染料取代了荧光染料,故用一般光镜就可以观察结果,适合于基层实验室使用。

4.1.4 被动血凝法(passive hemagglutination assay, PHA) 将东方体可溶性抗原致敏于绵羊红细胞表面,与患者血清起凝集反应,从而达到快速诊断的目的。

的,该方法简便、快速、特异性和敏感性均较高。

4.1.5 酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 这是一种利用免疫反应高度特异性和酶促反应高度敏感性进行抗原或抗体检测的方法,具有灵敏、简便、经济等特点,特别是重组抗原的出现,使其在恙虫病诊断中的应用前景更为广泛。

4.1.6 斑点印迹法 (dot-blot) 这是近年新发展的一种技术,它将抗原固定于对蛋白质有很强吸附能力的硝(醋)酸纤维素薄膜上,滴加待测血清和标记抗体后,标记物与底物作用形成不溶性沉淀产物,呈现斑点状着色,从而判定结果。该法简易,快速,适合于现场应用,有广阔的应用前景。国外已有商业试剂盒出售,被认为是一种准确、经济、方便的方法,尤其适合乡村和基层使用。

4.2 血清学检测抗原 运用制备的抗体检测患者血清中的 Ot,能有效地在疾病早期抗体还未出现时作出诊断,同时也能进行分型及抗原性分析。迄今报道的有斑点杂交技术、斑点 ELISA、抑制 ELISA 等多种方法检测 Ot。血清学检测抗原的难题是抗体的制备,目前主要采用单克隆杂交瘤技术制备单抗。Furuya 利用抗 Kawasaki 株东方体的单克隆抗体建立了抑制 ELISA 诊断方法,通过统计混合检测血清和粗抗原测定抗原吸附的抑制率。该法比 IFA 具有良好的特异性和敏感性,特别是在疾病的早期。此法还可用于东方体的分型。

4.3 分子生物学诊断 近年来把 PCR 技术和核酸探针技术引进恙虫病的检测和研究中,大大提高了恙虫病的诊断水平,并解决了过去难以解决的问题。

4.3.1 聚合酶链反应 (PCR) PCR 以其灵敏、特异、高效、简便等特点在医学领域得到广泛的应用。Ju 等应用实时定量 PCR 方法成功的检测感染东方体的鼠、猴的组织。Saisongkorh 用套式 PCR 技术同时检测 53 份不明原因发热病人血清,结果表明该技术比血清学检测方法更敏感。该法简便快速,且高度敏感,解决了恙虫病患者发病初期抗体滴度太低无法进行血清学检测的难题,是恙虫病早期诊断有价值的方法,不足之处是假阳性率较高。

4.3.2 核酸分子杂交 (molecular hybridization) 又称 DNA 探针技术,是利用已知的用同位素或生物素等标记的核酸探针检验未知的核酸片段的技术。奚志勇等根据 Sta58 和 Sta56 基因序列设计了 Sta58 基因探针和 Sta56 基因探针,并分别以 PCR 和随机引物标记对其特异性和敏感性进行鉴定,结果表明,

Sta56 能与 Karp、Kato、Gilliam 进行杂交,并表现出高度的特异性和敏感性。

4.3.3 基因芯片 (gene chips) 技术 基因芯片又称 DNA 芯片。它是采用光刻合成或高速打印技术在硅片、玻璃或尼龙膜上制造的 DNA 微阵列。样品 DNA 或 RNA 通过 PCR 扩增、体外转录等技术掺入荧光标记分子,同 DNA 微阵列杂交后通过荧光扫描仪扫描和计算机分析,从而获得样品中大量基因序列及表达的信息。该技术具有高通量、集成化和自动化的特点。

4.4 噬菌体抗体库技术检测抗原 通过噬菌体抗体库技术大量表达特异性基因工程抗体。该技术与杂交瘤技术相比,具有简便、快捷、生产成本低、筛选容量大、易于标准化,为研制恙虫病的快速诊断试剂盒奠定基础。

5 恙虫病的防治^[13, 22]

恙虫病东方体为专性细胞内寄生的微生物,不能进入细胞内的抗生素对恙虫病无效。 β -内酰胺类抗生素,如青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类、单环 β -内酰胺类和头霉素类等,以及氨基糖甙类均不能通过细胞膜进入细胞质内,因此对恙虫病的治疗无效。目前,临床上较常用的抗菌药物主要有①氯霉素:氯霉素是经典对病原体有特效的药物。其主要不良反应是对血液系统的影响,可引起骨髓造血功能抑制和再生障碍性贫血,特别是儿童及婴幼儿,因此目前已基本淘汰。②大环内酯类:目前临床上较常用的约有 20 个品种,其中最常用的是红霉素、罗红霉素、克拉霉素和阿齐霉素。大环内酯类抗生素的主要不良反应是恶心、腹痛腹泻、头晕、肝功能异常。国内有报道用红霉素治疗成人病例和阿齐霉素治疗儿童恙虫病,均取得理想效果。罗红霉素作用与红霉素类似,体内抗菌作用比红霉素强 1~4 倍,且胃肠道反应较轻。有研究表明,罗红霉素治疗孕妇、婴幼儿和成人恙虫病症状和体征消失时间和治愈率差异无显著性,且副作用明显少于氯霉素和强力霉素。因此,对孕产妇、婴幼儿及肝肾功能受损等病人来说,适宜用罗红霉素治疗恙虫病^[23]。国外学者通过阿齐霉素及强力霉素对恙虫病立克次体的生长抑制试验研究认为,阿齐霉素对恙虫病的抑制作用优于强力霉素。③四环素类:最常用的是四环素和强力霉素。四环素类主要副作用为对骨和牙齿生长的影响,对孕妇易产生肝、肾毒性,甚至肝脂肪性坏死和肾功能不全。因此,孕妇不宜服用四环素类,

8 岁以下儿童禁止使用四环素类抗生素。④喹诺酮类:喹诺酮类品种繁多,其中第 1 代和第 2 代品种临床上已少用,较常用的是第 3 代和第 4 代品种。第 3 代喹诺酮包括诺氟沙星、环丙沙星、氧氟沙星和左氧氟沙星、依诺沙星、洛美沙星、培氟沙星等。第 4 代喹诺酮包括莫西沙星、加替沙星和吉米沙星等。目前最常用的是环丙沙星、左氧氟沙星和氟罗沙星。喹诺酮类的不良反应有恶心、腹部不适、头晕和外周血白细胞计数降低、过敏反应等。孕妇禁用喹诺酮类,哺乳期妇女服用时应暂停哺乳。18 岁以下儿童及青少年不宜使用,以免影响其软骨发育。恙虫病的病原治疗效果与病程长短有关,抗病原体药物应强调早期使用。疗程一般为 7~10 天,短于 7 天者,较易出现复发。除进行抗病原治疗以外,还应注意一般支持治疗。对合并脏器损害的患者,可以联合短程应用山莨菪碱(10 mg/d)及地塞米松(10 mg/d)治疗,可有效改善器官功能,降低病死率。

近年来,由于全球气候的变暖,人员的流动性加大,一些地域性较强的传染病的发病范围出现了新的变化。因此,做好预防工作至关重要。首先要进行防病知识的宣教,大力开展防鼠灭鼠活动,从而降低恙虫病的发病率。驱除恙螨,切断传播途径是一项有效的预防措施,避蚊胺(meta. delphene)、酞酸丁酯(dibutyl phthalate, DBP)、二乙烯磷酰胺(diethyl phenyl acetamide, DEPA)等驱虫药对驱除恙螨均有效,把药物洒在衣物上可达到驱虫效果。恙虫病立克次体疫苗的研究目前仍未取得突破性进展,可能与恙虫病立克次体免疫原性较低,抗原类型多,异源保护性差有关^[24],复合多价疫苗和核酸疫苗可能为疫苗研究带来了希望。

参考文献

- [1] 吴光华. 我国恙虫病流行病学研究现状与展望[J]. 中华传染病杂志, 2000, 18(2): 69-71.
- [2] 吴光华, 郭恒彬, 于明明. 华东地区三种类型恙虫病自然疫源地调查[J]. 中华流行病学杂志, 2000, 21(1): 35-37.
- [3] 汪茂荣, 于乐成, 何长伦, 等. 安徽地区一起恙虫病暴发流行的调查分析[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2008, 2(3): 174-177.
- [4] 韦华清, 卢荣美. 恙虫病误诊 19 例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(33): 8185-8186.

- [5] 朱宏泉, 许庆林, 王钊力. 恙虫病误诊 24 例分析[J]. 临床荟萃, 2006, 21(22): 1652-1653.
- [6] Parola P, Blacksell SD, Phetsouvanh R, et al. Genotyping of *Orientia tsutsugamushi* from humans with scrub typhus, Laos[J]. Emerg Infect Dis, 2008, 14(9): 1483-1485.
- [7] Fournier PE, Siritantikorn S, Rolain JM, et al. Detection of new genotypes of *Orientia tsutsugamushi* infecting humans in Thailand[J]. Clin Microbiol Infect, 2008, 14(2): 168-173.
- [8] 鲁志新, 胡玲美, 蔡增林, 等. 我国东北地区恙虫病自然疫源地[J]. 中国人兽共患病杂志, 1995, 11(6): 377-380.
- [9] 郭恒彬, 潘秀珍, 李先富, 等. 聚合酶链反应用于恙虫病立克次体检测和分型的研究[J]. 中国人兽共患病杂志, 1997, 13(4): 8-11.
- [10] 张之伦, 罗云秋, 丁健青, 等. 间接免疫荧光法与外斐氏反应诊断恙虫病的比较[J]. 天津医药, 1996, 24(1): 34-36.
- [11] 王俊学, 周明行. 恙虫病[M]//李梦东, 王宇明. 实用传染病学. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 651-653.
- [12] 陶开华, 吴光华, 郭恒彬. 我军恙虫病流行病学研究回顾与展望[J]. 解放军预防医学杂志, 2003, 21(3): 157-160.
- [13] 杨绍基. 恙虫病的诊断与治疗[J]. 新医学, 2008, 39(1): 40-41, 68.
- [14] 杜仲林. 恙虫病临床诊断和治疗的初步探讨[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2008, 29(24): 2996-2997.
- [15] 廖明朗, 唐文才. 恙虫病的影像表现价值分析[J]. 同济大学学报(医学版), 2007, 28(5): 75-77.
- [16] 张春风. 恙虫病肺部并发症的临床分析[J]. 中国热带医学, 2004, 4(2): 223-224.
- [17] 张国栋, 李玉华. 恙虫病致肝功能损害 67 例临床分析[J]. 黑龙江医药, 2006, 19(6): 527-528.
- [18] 刘登菊, 王均利, 田立华, 等. 恙虫病的实验室诊断[J]. 中华传染病杂志, 1995, 13(2): 106-107.
- [19] 陈添胜, 冯慧敏. 恙虫病立克次体 sta58 主要抗原基因片段的克隆及表达[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 1994, 14(5): 304-308.
- [20] 黄会, 郑小英, 詹希美. 恙虫病的实验室诊断技术及其新进展[J]. 国外医学寄生虫病分册, 2005, 32(4): 162-166.
- [21] 栾明春, 俞东征, 唐立, 等. 立克次体病实验室诊断现状[J]. 中国热带医学, 2007, 7(3): 443-446.
- [22] 路钧, 段炬萍. 恙虫病 125 例临床分析[J]. 四川医学, 2006, 27(1): 60.
- [23] 马永寿, 王美清. 红霉素或克林霉素治疗小儿恙虫病 65 例临床观察[J]. 云南医药, 2006, 27(4): 373-374.
- [24] Richards AL. Rickettsial vaccines: the old and the new[J]. Expert Rev Vaccines, 2004, 3(5): 541-555.

(收稿日期:2009-05-03;修回日期:2009-06-08)

(本文编辑:潘雪飞)