

恙虫病临床表现联合实验室检测积分诊断体系的建立

赵琴^{1,2} 李儒贵¹ 杨靖¹ 李健¹ 谭华炳¹

【摘要】 目的 探索建立临床表现联合实验室检测诊断恙虫病的积分体系。**方法** 分析2015年临床确诊的16例恙病患者临床表现和血常规、降钙素原、肝功能、肾功能、心肌酶谱和凝血功能检验结果。设立恙虫病临床表现联合实验室检查的积分系统,将临床表现分为1类临床表现(发热、焦痂,每项积2分)、2类临床表现(皮疹、野外生活史,每项积1分),3类临床表现(呼吸系统如咳嗽、咯痰等;消化系统便血、腹胀、恶心等;心血管系统如心悸、胸闷等;神经系统如嗜睡、谵妄等,积0.5分);将白细胞总数、嗜酸性粒细胞计数、降钙素原定位1类实验室证据(每项积1分),将肝功能、肾功能、心肌酶谱、凝血功能异常定为2类实验室证据(每项积0.5分),汇总患者临床表现和实验室检查的积分。对比分析抗-恙虫病东方体检测和巢式PCR检测恙虫病东方体结果与积分系统的相关性。探索根据临床表现联合实验室检查临床诊断恙虫病的可能性。**结果** 抗-恙虫病东方体阳性率为93.75%(15/16),焦痂巢式PCR检测恙虫病东方体检测阳性率为100%(4/4)。全部恙病患者临床表现联合实验室检查积分系统 ≥ 8.5 分者,其抗-恙虫病东方体阳性和(或)焦痂巢式PCR检测恙虫病东方体的阳性。**结论** 通过建立恙虫病临床表现联合实验室检查积分体系,有利于在无抗-恙虫病东方体检测或PCR检测恙虫病东方体条件下临床诊断恙虫病。

【关键词】 恙虫病; 临床表现; 实验室检测; 积分体系; 抗-恙虫病东方体; 相关性

Establishment of a novel integral system with clinical manifestation and laboratory detection for scrub typhus diagnosis Zhao Qin^{1,2}, Li Rugui¹, Yang Jing, Li Jian¹, Tan Huabing¹. ¹Department of Infectious Diseases, Research of Fever Diseases, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China; ²Clinical Laboratory, Fangxian County People's Hospital, Fangxian 442100, China
Corresponding author: Tan Huabing, Email: renmthb@163.com

【Abstract】 Objective To explore and establish a new integral system of diagnosis of Scrub typhus by clinical manifestation combined with laboratory detection. **Methods** Total of 16 clinical cases with scrub typhus infection were collected from January to October in 2015. The epidemiological history of outdoor life, the clinical manifestations including fever, eschar, rash, clinical manifestations of the clinical signs and symptoms and the clinical examinations including blood test, procalcitonin, hepatic function, kidney function, cardiac creatase and blood coagulation function were analyzed, respectively. The integral system including clinical manifestation and laboratory tests were established, respectively. The clinical manifestation were divided into three classes. The first class including fever and eschar, each index was two scores; the second class including rash and history of outdoor life, each index was one score; the third class including respiratory symptom such as cough, expectoration, gastrointestinal symptom such as hematochezia, abdominal distension and nausea; cardiovascular symptom such as palpitation, chest congestion; neurological syndrome such as sleepiness, delirium, each index was one half score. The lab test was divided into two classes. The total counts of white blood cells (WBC), eosinophil count and procalcitonin were defined as laboratory evidence one, each index was one score; the testing index of hepatic function, kidney function, cardiac creatase and blood coagulation function were defined as laboratory evidence two, each index was one-half score. The integral

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2016.02.012

基金项目: 2015年湖北医药学院学科建设项目资助

作者单位: 442000 十堰市, 湖北医药学院附属人民医院感染性疾病科、发热疾病研究所¹; 442100 房县, 湖北省房县人民医院检验科²

通讯作者: 谭华炳, Email: renmthb@163.com

from the clinical manifestation and laboratory diagnosis was calculated and its correlation between the result from immunology test of scrub typhus and integral system was analyzed. The scrub typhus was diagnosed by integral system combined clinical manifestation with laboratory detection instead of immunology test.

Results The antibody positive rate of *Orientia tsutsugamushi* was 93.75% (15/16). The antibody positive rate of *Orientia tsutsugamushi* tested by nest-PCR was 100% (4/4). The patients whose scores from new integral system was ≥ 8.5 scores, while the antibody of *Orientia tsutsugamushi* was positive. **Conclusions** The scores system combined with clinical manifestation and laboratory diagnosis is established, which would help to detect scrub typhus in clinical trials without antibody of *Orientia tsutsugamushi* or nest-PCR method.

【Key words】 Scrub typhus; Clinical manifestation; Laboratory diagnosis; Integral system; Anti-*Orientia tsutsugamushi*; Correlation

目前传染病的防控形势是大多数原有的传染病还在蔓延或重新肆虐,而新发现、多变异或尚无疫苗预防的传染病随时可引起疫情暴发^[1]。恙虫病(scrub typhus)为近年来在鄂西北周边新发的自然疫源性传染病。恙虫病是由恙虫病东方体(*Orientia tsutsugamushi*),原称恙虫病立克次体引起的自然疫源性疾病。其在全国发病形势是发病率在增高,疫区在扩大,既往本院报道过十堰地区恙虫病的发病^[2]。但由于广大医务人员仍对其认识不足,无特异性焦痂恙虫病易误诊^[3],或者临床医师无检查焦痂的意识;加上实验室诊断技术的限制,临床确诊仍存在困难,误诊率高^[4]。恙虫病误诊原因以“经验不足,缺乏对恙虫病的认识”和“问诊及体格检查不细致”并列位居首位^[5]。

恙虫病极易引起多器官损害,器官损害数量越多,病死率越高;及时针对病原治疗,预后良好^[6]。及时准确诊断,及时针对病因治疗,早期确定受累器官和预见性告知是提高该病诊断率、提高治愈率、减少误诊率的有效措施,是降低医疗风险的有效措施。既往诊断恙虫病的外斐试验(Weil-Felix test, WFT,即变形杆菌OXK凝集反应)诊断恙虫病阳性率低,容易出现误诊或者漏诊,影响治疗效果^[7]。本研究在既往诊治恙虫病的经验基础上,探索建立恙虫病临床表现和实验室检查的积分确诊方法,与抗-恙虫病东方体阳性和巢式PCR检测恙虫病东方体阳性具有很高的相关性,现报道如下。

资料与方法

一、一般资料

研究对象为2015年4月至2015年10月于湖北医药学院附属人民医院感染性疾病科、呼吸内科住院治疗的恙病患者共16例。其中男性12例,女性4

例,年龄38~65岁,平均年龄(52 ± 11)岁。患者分别来自十堰市所辖县市以及陕西安康市所辖县市。其中农民13例,市民野外游玩后发病3例。根据流行季节野外作业史,临床表现为皮肤焦痂、高热、皮疹和肝脾肿大^[8],结合实验室检查结果确诊。在未发现皮肤焦痂时需与发热伴血小板减少综合征相鉴别,通过实验室人抗-恙虫病东方体IgM检查、皮疹(发热伴血小板减少综合征为皮下出血)、血小板变化(发热伴血小板减少综合征下降)进行鉴别。

二、方法

1. 人抗-恙虫病东方体IgM酶联免疫测定:抗-恙虫病东方体IgM酶联免疫测定(Human STA-IgM Elisa kit)试剂购自苏州金唯智生物科技有限公司,湖北医药学院基础医学院寄生虫实验室检测。

2. 焦痂巢式PCR检测:4例患者在ELISA法检测人抗-恙虫病东方体IgM的基础上,巢式PCR检测焦痂,其人恙虫病东方体检测阳性。

3. 建立恙虫病诊断积分系统:将症状、体征(发热、焦痂)定为1类临床标准,每项积2分;将野外丛林接触史定为2类临床证据,积1分;将肝脏、肾脏、心脏、呼吸、神经、血液功能异常定为3类临床证据,积0.5分。将WBC、PCT、EWBC定为1类实验证据(WBC、EWBC正常或下降各积1分);将肝功能、肾功能、肌钙蛋白、血液器官受损的实验室检测指标定为2类实验证据,每项各积0.5分。并将积分与人东方立克次氏体IgM阳性相比较,抗体阳性者临床和实验室积分系统均大于8.5分。

结 果

一、入组患者的临床表现

1. 发热:患者均以急性发热起病,体温迅速

上升，多在1~2 d内达39~40℃及以上，热型表现为弛张热及稽留热，发热前畏寒、寒战患者15例；伴头痛者13例，咽痛者6例，咳嗽、咯痰者2例，胸闷者1例，腹痛者1例，腹泻者3例。

2. 焦痂或溃疡：16例患者发现焦痂或溃疡，呈圆形或椭圆形，大小不等，直径2~15 mm，边缘稍起，如堤围状，周围有红晕；12例男性患者焦痂或溃疡位于脐以下腹部和股内侧，4例女性患者焦痂或溃疡分别位于腋下、会阴部、肩部（见图1）。

3. 皮疹：出现皮疹患者15例（93.75%），为散发性充血性斑丘疹，不痒，位于躯干、四肢，于发热后出现（见图2）。

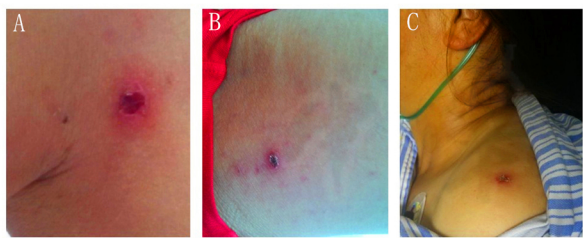
4. 淋巴结肿大：体检发现浅表淋巴结肿大者16例（100%），均位于焦痂附近（或可疑恙虫病叮咬部位）的引流区域、有压痛、活动度好。

5. 肝脾肿大：脾大患者2例，肝大患者9例。

6. 嗜睡、谵妄患者2例，1例患者有神经系统定位体征、颅内高压体征，1例患者有神经系统定位体征。

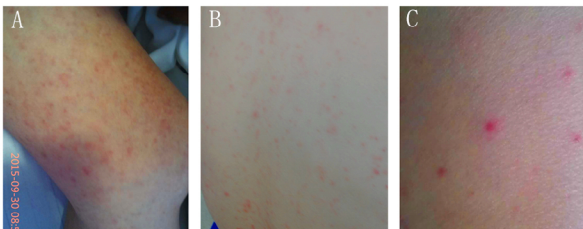
二、实验室检查

1. 血常规：15例患者WBC计数均为 $3.6 \times 10^9/L \sim 4.2 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞（N）轻度升高；1例患者WBC为 $12.4 \times 10^9/L$ ，N 86%；全部病例嗜酸性粒细胞（EWBC）降为0%，1例患者血小板 $80 \times 10^9/L$ ，其余15例均正常。



注：A：会阴部；B：下腹部；C：肩部

图1 恙虫病焦痂



注：A：下肢；B：腹部；C：后背

图2 恙虫病皮疹

2. 降钙素原（procalcitonin, PCT）：患者值为0.75~2.02 ng/ml。

3. 肝功能：丙氨酸氨基转移酶（ALT）值为89~186 U/L；天门冬氨酸氨基转移酶（AST）值为92~194 U/L，胆红素正常。

4. 肾功能：10例患者血尿素氮（blood urea nitrogen, BUN）值为8.2~15.4 mmol/L；11例患者血肌酐（serum creatinine, SCr）值为112~138.4 μmol/L。

5. 尿常规：11例患者尿蛋白（+~++）。

6. 肌钙蛋白T（cardiac troponin T, cTnT）：患者值为0.11~0.16 ng/ml。

7. 大便潜血阳性患者1例。

三、影像学检查

超声和（或）CT检测发现入组患者中脾肿大12例（75.00%），肝肿大11例（68.75%）。肺部CT检查结果提示肺炎2例（15.38%）。

四、人抗-恙虫病东方体IgM酶联免疫测定

16例患者中15例人抗-恙虫病东方体IgM酶联免疫检测阳性，阳性率为93.75%。

五、回顾性使用积分系统，验证2012年至2014年确诊病例

查阅2014年本院发表文章的病历，应用积分系统，原有病例未进行PCT检测和肌钙蛋白检测，

表1 恙虫病临床表现和实验室检测诊断积分系统

指标	分数
临床特征	
发热	2
焦痂	2
皮疹	1
个人史	1
感染相关实验室指标	
WBC	1
EWBC	1
PCT	1
器官受损证据	
肝	0.5
肾	0.5
心	0.5
神经	0.5
呼吸	0.5
血液	0.5

注：病原阳性：后4例焦痂巢式PCR检测抗体阳性（100%）；15例患者抗体阳性（15/16，93.75%），临床表现和实验室检测诊断积分≥8.5分（8.5~11.5分）

患者的积分为8.0~9.5分。

讨 论

恙虫病 (scrub typhus) 是由恙虫病东方体 (*Orientia tsutsugamushi*) 所致的急性自然疫源性传染病, 鼠类为传染源, 通过恙螨幼虫叮咬传播给人, 人被恙虫幼虫叮咬后, 恙虫病东方体从叮咬处侵入体内先在局部繁殖, 引起皮损, 然后直接或经淋巴系统进入血液循环。恙虫病的病理改变主要为广泛的小血管炎和血管周围炎^[9]。临床以叮咬部位焦痂或溃疡形成、高热、淋巴结肿大、皮疹、肝脾肿大以及外周血白细胞数减少等为特征。该病潜伏期为4~21 d, 一般为10~14 d。人类对本病普遍易感。焦痂是恙虫病确诊的重要依据, 但焦痂多位于身体隐蔽部位不易发现, 容易造成误诊。恙虫病目前还未纳入传染病防控范围, 社会对其防治意识不强。

十堰市自2012年发现恙虫病病例, 而且发病率逐年增高, 至2014年本院共报告病例8例, 均集中于5~6月份。2015年5月至10月确诊16例。国内文献报道, 恙虫病表现复杂, 常发生多器官功能损害, 而以某一系统症状为突出表现, 就诊于某一专科, 误诊率高, 如果延迟诊断易致多脏器功能衰竭, 并导致死亡。提高诊治水平, 搞好预见性沟通是提高确诊率、提高治愈率的关键。

提高认识, 系统询问病史、规范体检是基础。恙虫病为十堰市周边秦巴山区一种新发虫媒传染病, 基层医疗机构医务人员对此认识不足, 强化对恙虫病流行病学特点的认识, 强化该病发病凶险的认识, 是当前医疗界的重点。焦痂是诊断恙虫病的重要线索, 对发热伴淋巴结增大、肝脾肿大、皮疹者应仔细寻找焦痂或溃疡, 男性患者注意会阴和腹股沟区, 女性患者注意乳房和腋窝区, 以减少误漏诊^[10]。韩国^[11]及印度^[12-13]报道恙虫病焦痂多分布在腹侧, 乳房、腋窝、脐以下的腹部、会阴、生殖器等处, 且男女有差异。本研究中除1例患者位于肩部外, 其余均位于文献报道部位。流行季节以高热为首要表现, 有户外工作、露天野营或林地草丛上嬉戏休息等生活史, 要高度重视。对急性发热患者, 针对患者仔细询问近期生活史。对急性发热患者按照系统体检的方式, 对皮肤、淋巴结、肝脏、脾脏进行系统体检, 是发现焦痂或溃疡、肝脏肿大、脾脏肿大的关键。

科学应用实验室检测、影像学检查是关键。既往认为WFT是确诊恙虫病的关键, 原理是变形杆菌属菌体O抗原与恙虫病东方体有共同抗原, 故用这些菌株的O抗原代替恙虫病东方体抗原与患者血清进行交叉凝集反应, 检测患者血清中相应抗体, 辅助诊断恙虫病。但WFT急性期阳性率低, 对治疗指导意义不大, 且为回顾性诊断^[14-15]。由此, 探索恙虫病的诊断体系, 对提高诊断率、提高治疗率具有重要意义。

病原、抗体检查是诊断感染性疾病的条件。IgM抗体是免疫应答中首先分泌的抗体, 一经感染快速产生, 经过一段时间, IgM抗体量逐渐减少而消失, 而IgG出现阳性。基于这一原理将人抗-恙虫病东方体IgM检测阳性作为确诊的必备条件, 本组16例患者检测为阳性率为93.75%。4例患者应用巢式PCR检测焦痂人恙虫病东方体, 阳性率为100% (4/4)。

在检测恙虫病东方体IgM和巢式PCR检测焦痂恙虫病东方体的基础上, 建立PCT、WBC和EWBC为主要检测指标, 肝功能、肾功能、尿常规和肌钙蛋白等为次要检测指标的实验室检测评价体系。

EWBC减少和异常淋巴细胞的检出率升高是恙虫病患者的一个重要临床特征之一, 对恙虫病早期诊断具有一定的重要意义^[16]。PCT是降钙素的前体^[17], 在过敏和病毒感染时PCT不会升高, 近年来被越来越多的应用于细菌感染的监测。恙病患者血PCT水平升高, 患者的预后与血清PCT水平 (包括治疗前后)、是否得到及时治疗、器官受累数目、器官功能衰竭数目有关, 而与患者的年龄、性别无关^[18]。印度学者分析86例收住ICU的恙病患者, 其中PCT > 2 ng/ml者59例; 入组患者均为危重症, 病死率达23.8%^[19]。国内研究也有类似结果^[20]。本研究中16例患者, EWBC消失, PCT均升高, 与以上研究相同。结合WBC正常或降低、肝功能、肾功能、尿常规、肌钙蛋白等一项以上改变, 积分均达到8.5分以上, 可临床诊断恙虫病, 在充分沟通的前提下实施诊断性治疗。

恙虫病常导致多器官功能损害, 本组16例患者以肝脏损害发病率最高, 其次为肾脏、心脏、神经损害, 既往本院病例报道有肺部、消化道损害的报道^[2], 本组检测有肺部、消化道损害。对于发热、皮疹、多器官功能受损的患者, 要注意恙虫病的可能性。

为探索在无恙虫病东方体IgM和巢式PCR检测条件下诊断恙虫病的办法,根据发热、特征性焦痂和溃疡、流行病学史、皮疹,和实验室PCT、WBC、EWBC、肝功能、肾功能、尿常规、肌钙蛋白结果,建立临床诊断恙虫病的积分系统。当积分大于8.5分时,人恙虫病东方体IgM阳性率为93.75%,焦痂巢式PCR检测阳性率为100%,对有发热、皮疹、焦痂、野外生活史的患者,根据临床和实验室积分系统,如积分>8.5分,可诊断性治疗。

恙虫病的病原菌为恙虫病东方体,为细胞内专性寄生菌^[21]。因此,不能进入细胞内的药物均无效。目前可供选择的药物较多,本组病例均通过规范使用多西环素联合左氧氟沙星达到治愈。

综上所述,在加强流行地区人口的卫生宣教工作、提高医师对该病的认识、重视病史询问和仔细体格检查、注意鉴别诊断基础上,应用临床表现联合实验室检测积分诊断体系,有助于无检测条件的医院及时发现恙虫病并进行科学地治疗。

参 考 文 献

- 1 刘艳清,李清,谭华炳. PBL教学法在传染病临床护理见习教学中的应用[J/CD]. 中国肝脏病杂志:电子版,2012,4(2):31-33.
- 2 熊艳林,郭光云,陈功,等. 十堰地区恙虫病8例报道并文献复习[J]. 湖北医药学院学报,2014,33(1):61-63.
- 3 范秋兰,陈焕松,李晓珍. 17例无特异性焦痂恙虫病误诊分析[J]. 浙江预防医学杂志,2014,26(6):586-587.
- 4 曾诚,张剑锋,黄英华. 广西壮族自治区恙虫病191例误诊原因分析[J]. 临床误诊误治杂志,2015,28(4):5-8.
- 5 赵春菱,杨振,饶丽霞,等. 误诊疾病数据库2005-2012年单病种误诊文献研究:恙虫病[J]. 临床误诊误治杂志,2015,28(4):1-4.
- 6 曾诚,张剑锋,黄英华. 广西恙虫病并多器官损害168例临床特征分析[J]. 中华灾害救援医学杂志,2015,3(3):133-135.
- 7 王畅,谢宝辉,刘俊涛. 外斐氏反应诊断恙虫病的临床不足分析[J]. 岭南急诊医学杂志,2015,20(2):149-151.
- 8 齐俊英,田德英主编. 感染性疾病诊疗指南[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社,2013:176-179.
- 9 Song SW, Kim KT, Ku YM, et al. Clinical role of interstitial pneumonia in patients with scrub typhus: A possible marker of disease severity[J]. J Korean Med Sci,2004,19(5):668-673.
- 10 冯基花,曾诚,张剑锋. 恙病患者焦痂分布特征研究(附249例报告)[J]. 临床误诊误治杂志,2015,28(4):9-11.
- 11 Kim DM, Won KJ, Park CY, et al. Distribution of eschars on the body of scrub typhus patients: a prospective study[J]. Am J Trop Med Hyg,2007,76(5):806-809.
- 12 Munegowda K, Nanda S, Varma M, et al. A prospective study on distribution of eschar in patients suspected of scrub typhus[J]. Trop Doct,2014,44(3):160-162.
- 13 Kundavaram AP, Jonathan AJ, Nathaniel SD, et al. Eschar in scrub typhus: a valuable clue to the diagnosis[J]. J Postgrad Med,2013,59(3):177-178.
- 14 黄秋燕,汤绍辉. 外斐试验阴性的恙虫病1例[J]. 广东医学杂志,2015,36(5):664.
- 15 登菊,王均利,田产华,等. 恙虫病的实验室诊断[J]. 中华传染病杂志,1995,13(2):106-107.
- 16 李冬冬,赵守松. 嗜酸性粒细胞,异常淋巴细胞在恙虫病中的表达及意义[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2015,36(8):1111-1113.
- 17 Mebanic S, Baljic R. The importance of serum procalcitonin in diagnosis and treatment of serious bacterial infections and sepsis[J]. Mater Sociomed,2013,25(4):277-281.
- 18 薛聃,魏琼英,林琼. 恙病患者血清降钙素原水平的变化及其临床意义[J]. 中华传染病杂志,2015,33(3):166-167.
- 19 Peter JV, Karthik G, Ramakrishna K, et al. Elevated procalcitonin is associated with increased mortality in patients with scrub typhus infection needing intensive care admission[J]. Indian J Crit Care Med,2013,17(3):174-177.
- 20 李璐,张敏,徐玉辉,等. 重症恙虫病的临床特征分析[J]. 中华全科医学杂志,2015,18(23):2813-2816.
- 21 张鲁燕,毕振旺,赵仲堂. 我国恙虫病东方体分子流行病学研究进展[J]. 中华流行病学杂志,2014,35(1):88-92.

(收稿日期:2015-10-27)

(本文编辑:孙荣华)

赵琴,李儒贵,杨靖,等. 恙虫病临床表现联合实验室检测积分诊断体系的建立[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2016,10(2):188-192.