

· 综述 ·

恙虫病基础和临床诊治研究进展

谭雪梅^{1,2} 刘园园¹ 雷旭¹ 杨靖¹ 李健¹ 刘龙¹ 李金科¹ 李芳¹ 李刚¹ 谭华炳¹

【摘要】对恙虫病防治基础和临床研究最新进展进行综述,为提升恙虫病防治水平提供理论依据。通过万方数据、维普网、中国知网以“恙虫病”为检索词,检索时间为2015年1月至2017年6月,检出文章共238篇。对检出文献进行筛查、整理、综合、综述,发现恙虫病发病率近年来急剧升高,但医务人员对其认识不足,导致误诊、误治发生率高。医务人员特别是基层和非疫区医务人员对该病认知不足,病史询问和体检不详细;确诊方法阳性率低、特异性差。提高对恙虫病发病的认识,恙虫病的热型为稽留热、弛张热,热度为高热或超高热;仔细查体寻找焦痂、皮疹是减少误诊的首要步骤;通过恙虫病东方体检测、恙虫病东方体IgM检测为确诊恙虫病的关键;血常规(白细胞总数下降、嗜酸性粒细胞下降)、降钙素原(升高)、多器官功能损害证据等对恙虫病确诊具有重要意义。

【关键词】恙虫病;误诊;预防;焦痂;皮疹;恙虫病东方体

Advances in basic and clinical research of scrub typhus Tan Xuemei^{1,2}, Liu Yuanyuan¹, Lei Xu¹, Yang Jing¹, Li Jian¹, Liu Long¹, Li Jinke¹, Li Fang¹, Li Gang¹, Tan Hanbing¹. ¹Institute of Liver Diseases, Department of Infectious Diseases, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China; ²Department of Anus and Intestine Surgery, Dongfeng Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China
Corresponding author: Tan Huabing, Email: renmthb@163.com

【Abstract】 This article reviewed the advances in basic science and clinical studies in treatment of scrub typhus. VIP Database, China National Knowledge Internet (CNKI), and Wanfang Data were retrieved by a computer. There were 238 papers published in Chinese medical journals about scrub typhus from January 2015 to June 2017 in the selected database. The study of scrub typhus were collected and analyzed. The lack of the diagnosis and treatment experience of scrub typhus were the main causes of diagnostic errors and therapeutic errors. The majority of cases were not definitively diagnosed by laboratory tests, while a small amount cases were confirmed by laboratory tests according to surveillance data. Since there were no specific laboratory diagnostic tests for scrub typhus in hospitals, many suspected cases only be diagnosed by patients' clinical manifestation. It could be inferred that many cases without typical clinical manifestations (such as hemophagocytic syndrome, eschar lesion, ulcer) may cause diagnostic errors. This article strongly suggest that it is necessary to perform laboratory tests on suspected cases. That suggested the strengthening understanding of prevention and control technology of scrub typhus could be the key to avoid misdiagnosis and mistherapy.

【Key words】 Scrub typhus; Diagnostic errors; Prevention and control technology; Eschar; Skin rash; *Orientia tsutsugamushi* (Ot)

恙虫病 (scrub typhus) 又称丛林斑疹伤寒、恙螨传染立克次体病,是由恙虫病东方体(原称恙虫病立克次体)所引起的急性发热性斑疹伤寒样疾病^[1-2]。恙虫病是自然

疫源性疾病,恙虫病病原体贮存宿主为鼠类,传播媒介为恙螨幼虫。恙虫病特征性临床表现为发热、焦痂、局部淋巴结肿大、皮疹,并发器官功能衰竭病例可致死亡^[3]。既往该病的流行区域为“亚洲太平洋地区,尤以东南亚多见,国内以东南沿海地区多发”^[4]。据中国疾病预防控制中心(Chinese Center for Disease Control and Prevention, CDC)疫情报告,该病流行范围不断扩大,流行强度不断增强,目前全国绝大部分省份均有报道。鉴于恙虫病已经成为全国性自然疫源性传染病,为指导恙虫病的防治,我国CDC发布了《恙虫病预防控制技术指南(试行)》,以指

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.05.003

基金项目:湖北省自然科学基金项目(No. 2012FFC100);湖北医药学院附属人民医院创新团队项目(No. 201404);2017年湖北医药学院基金(No. 201703)

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肝病研究所¹;442000 十堰市,湖北医药学院附属东风医院结直肠肛门外科²

通信作者:谭华炳, Email: renmthb@163.com

导恙虫病临床防治。与恙虫病危害不断增强相反,由于医务人员对恙虫病的认知不足,确诊手段缺乏,导致恙虫病误诊、误治发生频繁^[5-7]。为提高临床医务人员认知和诊治恙虫病的能力,减少误诊、误治,实施临床实用的恙虫病诊治领域实用的技术,本文将与恙虫病临床关系密切的基础研究和临床诊治研究做一综述。

一、病原学与传播途径

恙虫病被定义为自然疫原性疾病,是一种传染病。其感染符合自然疫原性疾病的发病规律,即有病原、动物宿主、传播媒介和传播途径,发病与人体易感性有关。

1. 病原体:病原体现称为恙虫病东方体(*Orientia tsutsugamushi*, Ot),原称恙虫病立克次体,而有基础研究发现其生理特征与立克次体有所不同,故根据生理特征命名为Ot。Ot呈双球或短杆状,多成对排列,大小不等,约(0.2~0.5) μm \times (0.3~1.5) μm ,寄生于细胞浆内,这对临床治疗抗菌药物选择方面具有重要意义。外周薄血片姬姆萨染色,白细胞核呈紫红色,白细胞胞浆呈淡蓝色,Ot为紫红色靠近胞核旁,成堆排列。Ot耐寒不耐热,-20 $^{\circ}\text{C}$ 能存活5周,56 $^{\circ}\text{C}$ 、10 min即能被灭活,对一般消毒剂极为敏感。Ot具有Gilliam、Karp、Kato、TA678、TA686、TA716、TA763和H1877等8个血清型。我国Ot以Gilliam型为主,其次为Karp型,Kato型罕见。不同地区Ot抗原性和毒力有差异,不同菌株Ot的抗原性和毒力亦存在差异,故恙虫病在不同地区临床表现、病死率均不相同。

2. 传染源:动物宿主鼠类是恙虫病的传染源。我国南方黄毛鼠、黄胸鼠、黑线姬鼠为主要宿主,北方黑线姬鼠为主要宿主。

3. 传播媒介和传播途径:恙虫病传播媒介为恙螨。恙螨不但把Ot从鼠类传给鼠类,也可通过恙螨作媒介传给人类,导致人类感染恙虫病。而且恙螨本身可以长期、多代保有和繁殖恙虫病东方体,保持恙虫病东方体的致病能力不被消灭。通过携带Ot的恙螨幼虫叮咬传播。由于恙螨具有趋汗性,人在疫区工作、卧息时,可因被感染幼虫叮咬而感染,在农忙和洪水期间更易流行。

4. 人群易感性:人对Ot普遍易感,人感染Ot后可获得较稳定的免疫力,人感染Ot后对同血清型病原体有持久免疫力。无交叉免疫力,由于恙虫病东方体有8个血清型,其他血清型恙虫病东方体感染后仍可发病。

5. 流行情况:恙虫病在我国主要呈现散发流行^[8-15],暴发流行的报道亦不少见^[16-17]。恙虫病流行趋势呈现疫区急剧扩大,发病率急剧上升,发病人群以农民和有野外工作史的人群为主。而据中国疾病预防控制中心统计,恙虫病几乎在全国各地均有报道。

二、恙虫病的临床诊治

恙虫病从发病机理来说是由于Ot血症导致的全身性

疾病,临床表现以发热、焦痂、皮疹伴单或多器官功能损害,可以损害肝脏、呼吸系统、心脏、神经系统、肾脏、胃肠、血液、皮肤等某个至多个器官,当在发热的基础上出现某一器官症状为主时,易误诊为某一系统疾病。

1. 临床误诊误治现状:理论上,恙虫病应是一种较易诊断的疾病,自其另一名称“丛林斑疹伤寒”即可看出。但现实是恙虫病误、诊误治频繁,有关恙虫病的文献以“误诊、误治”为主题的文章约占40%^[18-23]。至于误诊原因,可能与以下因素有关:一是临床医务人员,特别是既往不是恙虫病疫区的医务人员以及疫区的县级及以下医务人员对恙虫病认知不足;二是医务人员对急性发热患者发热特征,发热伴随症状,户外个人史等问诊不仔细;三是医务人员体检不仔细,而只要仔细体检,恙虫病有提示意义的“焦痂、皮疹”还是易被确诊;四是恙虫病确诊的实验室检测方法阳性率低,特异性差,对临床确诊恙虫病帮助不大。

2. 特征性临床症状、特征和器官受损症状研究现状:恙虫病特征的症状、体征是发热、焦痂、皮疹,伴肝脏、呼吸系统、心脏、神经、胃肠、肾脏和血液系统损害。有研究根据恙虫病的特征性临床表现、野外生活史、器官受损数目,建立了临床和实验室检测的积分系统,有效提高了恙虫病的临床确诊率^[24]。但恙虫病的诊断需要注意整体和局部器官的关系,从症状体征入手,关注器官损害之间的联系,应用“一元论”的诊断思维,用一个诊断串联所有的临床、实验室、影像学检测异常,才能科学诊断、避免误诊。

(1) 发热:现有文献对恙虫病发热特点描述不多,临床上恙虫病发热多为稽留热、弛张热,热度为高热或超高热也有病情发展至感染性休克体温不升的可能。

(2) 焦痂:焦痂是恙螨叮咬后局部组织坏死形成的特征性体征,是临床确诊恙虫病的重要线索。由于恙螨具有趋汗性特点,焦痂分布具有规律性,而且不同性别存在差异。男性患者应特别注意脐以下会阴和腹股沟区,女性患者应特别注意乳房和腋窝区,临床上恙虫病80%以上的焦痂均集中于这些部位。淋巴结肿大对焦痂发现亦有提示意义,在发现淋巴结肿大的区域寻找焦痂十分关键^[25-27]。

(3) 皮疹:恙虫病的皮疹有关文献描述不多,从恙虫病的既往病名“丛林斑疹伤寒”不难看出,恙虫病的皮疹为大小不等、形态不一、高出皮肤、边界清楚斑丘疹。

(4) 多器官损害:恙虫病在特征性症状、体征的基础上,易并发多器官功能损害,有时会发生多器官功能衰竭,及时病因治疗才能改善患者预后^[28-29]。

(5) 肝脏功能损伤:肝脏是恙虫病最常见受损器官,恙虫病肝脏功能损伤发生率高达74.2%^[30]。课题组在临床上发现恙虫病肝功能异常率为100%。一方面,应注意恙虫病

患者的肝功能变化,观察恙虫病导致的肝功能损伤,鉴别药物导致的肝功能损伤;另一方面,发热、焦痂、皮疹患者若出现肝功能异常,对恙虫病诊断亦有提示意义。

(6) 呼吸系统损害:呼吸系统是恙虫病受损发生率第二高的器官,发生率约为50%,应注意在呼吸系统症状为主要表现的发热患者中筛查恙虫病患者。部分恙虫病感染病例会发生呼吸功能衰竭,发生呼吸功能衰竭的治疗原则是在病原学治疗的基础上呼吸机支持治疗^[31-33]。

(7) 心脏功能损伤:心脏功能损伤占恙虫病器官损害的第三位,发生率达到30%左右,并有发生心血管意外的可能性,在恙虫病患者需要关注心脏功能变化,常规检测肌钙蛋白、心肌酶、脑钠肽等,早期发现心脏损害,及时给予相应处理。

(8) 神经系统损害:恙虫病由于病原体自身因素或高热,发生神经系统损害的可能性较大^[34-35]。因此,对神经系统疾病伴有发热患者需要通过系统体检、病史询问加以确诊或排除恙虫病。

(9) 少见损害:恙虫病是全身性疾病,全身各个系统均有可能波及,受损器官可轻度损害至衰竭。因此,临床诊治恙虫病的过程中除了关注常见受损器官,也需要关注少见受损器官如肾脏、胃肠道、血液系统损害,以免遗漏诊断。

3. 治疗:基础研究已经证明Ot为细胞内寄生微生物,只有进入细胞内的抗菌药物才有效。恙虫病只要诊断清楚,病因治疗极为简单,多西环素、阿奇霉素和氯霉素等均为治疗用药的选择。

三、检测技术研究进展

恙虫病文献篇名“误诊”是常用语,原因之一就是检测技术敏感性低、特异性低。既往用于恙虫病诊断的外斐氏反应阳性率极低、敏感性极低,阳性率最低报道仅为28%^[36]。寻找敏感性高、特异性高的检测方法是避免误诊误治的重要措施。从患者体内查出病原体是传染病最佳确诊方法,国内研究者通过巢式PCR法或实时荧光PCR法检测患者血液、焦痂,敏感性、特异性均达到80%以上^[37-38]。本课题组临床研究得到的阳性结果达到90%以上,基本可以满足临床诊断要求。从患者血液中检测到病原体感染后产生的抗体,是传染病确诊的有效方法。通过检测恙虫病东方体IgM,对确定感染具有重要意义。近年来,国内外研究者对降钙素原与恙虫病感染之间的关系进行了研究。发现PCT与恙虫病是否得到及时治疗、器官受累数目、器官功能衰竭数目、预后有关(PCT> 2 ng/ml者病死率高达23.8%)^[39-40]。但需要注意,PCT只能应用于确诊恙虫病患者病情判断,对诊断和鉴别诊断价值不大。

四、展望

针对恙虫病进行全社会预防知识普及,科学预防是减

少发病的重要措施。有针对性的对县级及以下医务人员进行培训,在“发热、皮疹”患者体检时寻找“焦痂”,并应用相关实验室检查,是减少误诊、误治的较好措施。进一步探索实用诊断技术,也是提高诊断水平,预防误诊误治的措施。

参 考 文 献

- [1] Aung AK, Spelman DW, Murray RJ, et al. Rickettsial infections in Southeast Asia: implications for local populace and febrile returned travelers[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2014, 91(3):451-460.
- [2] WU YC, Qian Q, Magalhaes RJ, et al. Rapid increase in scrub typhus incidence in mainland China, 2006-2014[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2016, 94(3):532-536.
- [3] 张敏, 邱琪, 孙良, 等. 安徽阜阳市184例恙虫病临床与流行病学特征[J]. *公共卫生与预防医学杂志*, 2014, 25(2):106-108.
- [4] Acestor N, Cooksey R, Newton PN, et al. Mapping the aetiology of non-malarial febrile illness in Southeast Asia through a systematic review-terra incognita impairing treatment policies[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9):e44269.
- [5] 吴超, 姚成州, 王改, 等. 恙虫病误诊病例临床诊治剖析[J]. *临床误诊误治杂志*, 2017, 30(3):51-54.
- [6] 韩秀娟. 恙虫病误诊病例探析[J]. *医学理论与实践杂志*, 2016, 29(16):2215-2216.
- [7] 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.
- [8] 陈辉, 张丽杰, 唐雪峰, 等. 四川省2008-2014年恙虫病发病流行病学特征分析[J]. *中国热带医学杂志*, 2015, 15(9):1074-1076.
- [9] 高丽芬, 胡海梅, 胡秋凌, 等. 2006-2014年云南省楚雄州恙虫病流行特征分析[J]. *现代预防医学杂志*, 2016, 43(2):207-210.
- [10] 吕燕宁, 陈丽娟, 窦相峰, 等. 北京市远郊区恙虫病血清流行病学调查[J]. *中国媒介生物学及控制杂志*, 2016, 27(3):257-259.
- [11] 李晓宁, 黄勇, 马钰, 等. 广州市2010-2014年恙虫病流行特征及时空聚集性分析[J]. *中华疾病控制杂志*, 2016, 20(4):345-348.
- [12] 陈胤忠, 李峰, 徐慧, 等. 江苏省盐城市沿海滩涂2005-2014年恙虫病时空分布特征及影响因素分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(2):232-237.
- [13] 颜玉炳, 郭志南, 陈小平, 等. 厦门市恙虫病流行特征及发病趋势预测效果研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(2):232-237.
- [14] 辛化雷, 张永杰, 胡建利, 等. 2006-2015年江苏省恙虫病流行病学特征分析[J]. *疾病监测杂志*, 2017, 32(3):232-236.
- [15] 魏跃红, 李晓宁, 吴新伟, 等. 广州市613例恙虫病病例的流行病学和临床特征分析[J]. *医学动物防制杂志*, 2017, 33(3):237-239.
- [16] 李孟磊, 其木格, 王若琳, 等. 河南省一起恙虫病暴发疫情调查分析[J]. *中华疾病控制杂志*, 2016, 20(4):345-348.
- [17] 杨春元, 吴宏升, 高志媛, 等. 阳朔县首起恙虫病暴发疫情的流行病学调查分析[J]. *应用预防医学杂志*, 2017, 23(2):119-121.
- [18] 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]. *临床荟萃杂志*, 2015, 30(5):552-555.
- [19] 黄宪希, 高丽娟, 邓胜群, 等. 海南169例恙虫病病例特点分析[J]. *中国热带医学杂志*, 2015, 15(2):155-157.
- [20] 王兵侠, 胡建兵, 陆明峰. 扬州地区急诊收治38例恙虫病临床特点分析[J]. *临床急诊杂志*, 2015, 16(5):362-364.
- [21] 王微. 海南省恙虫病73例误诊原因分析[J]. *临床误诊误治杂志*, 2015, 28(4):12-14.

- [22] 曹晔啡, 仇绪武, 蔡武全, 等. 恙虫病21例误诊分析[J]. 陕西医学杂志, 2015, 44(2): 226-227, 232.
- [23] 吕军, 吴涛, 吴金辉, 等. 恙病患者夜间急诊误诊36例原因分析[J]. 临床误诊误治杂志, 2015, 28(4): 15-17.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 周海华, 石胜利. 以多器官功能损伤为特征的恙虫病1例[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(15): 2231-2232.
- [30] 范荣华, 黄文琪, 闵峰, 等. 恙虫病并发肝损害43例临床分析[J]. 临床军医杂志, 2015, 43(5): 519-520.
- [31] 殷建团, 邱跃灵, 黄申晖. 无创呼吸机在恙虫病并发呼吸衰竭治疗中应用[J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(12): 2208-2211.
- [32] 杨松, 张耀亭, 邱跃灵. 58例恙虫病并发肺部感染的流行病学及临床分析[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(8): 1439-1442.
- [33] 卓树洪, 叶晓光, 廖云珍, 等. 恙虫病并发肺部损害的临床特征[J]. 广东医学杂志, 2016, 37(7): 1040-1042.
- [34] 林格. 临床恙虫病合并神经精神症状50例诊疗体会[J]. 内科, 2015, 10(1): 79-80.
- [35] 赵琴, 谭华炳. 焦痂恙虫病东方体PCR检测确诊神经型重症恙虫病1例[J]. 西南国防医药杂志, 2016, 21(8): 1439-1442.
- [36] 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.
- [37] 吕燕宁, 陈丽娟, 窦相峰, 等. 2种恙虫病东方体核酸检测方法的比较[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(24): 4295-4297.
- [38] 朱黎明, 王勇, 黄进, 等. 湖南老年医院首例恙虫病多器官受累病例实验室分析[J]. 中国人兽共患学报, 2015, 31(8): 775-777.
- [39] 薛聘, 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, 2017, 33(3): 166-167.
- [40] 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.

(收稿日期: 2017-02-02)

(本文编辑: 孙荣华)

谭雪梅, 刘园园, 雷旭, 等. 恙虫病基础和临床诊治研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017, 11(5): 437-440.