

## · 综述 ·

# 人粒细胞无形体病研究进展

周柏华 童巧霞 张守印

人类粒细胞无形体病(human granulocytic anaplasmosis, HGA)是一类新发的重要的人兽共患自然疫源性疾病,由嗜吞噬细胞无形体(anaplasma phagocytophilum, AP)引起,主要侵染人末梢血中性粒细胞,经蜱源传播的埃立克体疾病。临床表现以发热伴白细胞、血小板减少和多脏器功能损害为主<sup>[1]</sup>。严重患者可发生多器官功能受损,甚至进展为多器官功能衰竭、大出血及继发感染。其症状与某些病毒感染性疾病相似,易发生误诊,严重时可导致死亡。

## 一、病原学研究

1990年,一例发热死亡的患者外周血中性粒细胞内发现小簇细菌,该患者症状与人埃立克体病相似但未找到证实依据。1995年由Goodman等分离到该种嗜粒细胞病原体,将其非正式命名为人粒细胞埃立克体,后经16S rRNA基因序列分析证实属于立克次体目、无形体科、无形体属的一个新种,主要侵染人中性粒细胞的革兰阴性专性细胞内寄生菌,故更名为嗜吞噬细胞无形体,其所致疾病也称为人粒细胞无形体病。AP通过结合中性粒细胞表面的岩藻糖基化和唾液酸化糖基化折叠蛋白以膜包裹的包涵体形式生存和繁殖。血涂片染色可见包涵体在胞质内染成蓝色或紫色,光学显微镜下呈桑葚状<sup>[2]</sup>。电子显微镜下观察,嗜吞噬细胞无形体具有外膜和内膜结构,其外膜有较多皱褶,主要存在于与宿主细胞膜结构相连的空泡内,以二分裂方式生长繁殖,可引起细胞病变和裂解。据研究AP基因组有1 471 282个碱基对,包括msp2以及Ank A两个特征性基因,并存在40 kD、43 kD、44 kD、46 kD、47 kD及49 kD等抗原成分。其中40 kD和44 kD抗原蛋白能在感染早期刺激机体产生免疫应答<sup>[2]</sup>。

## 二、流行病学研究

自1994年美国报告首例HGA病例至今,全球大部分地区已报道发现此病。我国自2006年安徽报道了首例患者,其他省份也不断有疑似病例报道。近几年我国也出现局部流行现象,主要集中在湖北省和河南省及其周边地区。据统计今年发病几率升高,湖北省协和医院已收治38例疑似患者。本病主要通过蜱叮咬传播,尤其为全沟硬蜱(Ixodes persulcatus)群(I. scapularis、I. ricinus)叮咬人进行传播,野生动物、家畜动物和小型啮齿动物(白尾鹿、红鹿、牛、山羊、白足鼠等野鼠类)是人埃立克体病的重要保菌宿主<sup>[4]</sup>。目前我国还未出现人与人之间传

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2010.03.022

作者单位:430030 武汉市,华中科技大学同济医学院附属协和医院感染科(周柏华、童巧霞);中国国家疾病预防控制中心传染病研究所(张守印)

通讯作者:童巧霞,Email:tong430030@yahoo.com.cn

播 HGA, 无与患者直接接触的医护人员及家属感染该病的报道。但据国外报道, 该病可以经过接触患者的血液及体液, 输血及围产期传播, 亦有报道可以经接触鹿血传播<sup>[5-7]</sup>。人对嗜吞噬细胞无形体普遍易感, 女性感染者多见, 发病率随年龄增加而上升, 以 48 ~ 70 岁年龄组的发病率最高, 发病高峰在 5 ~ 10 月份, 农村人口感染者居多, 大部分居住在林区, 丘陵地带及蜱分布区域。目前还没有再次感染 HGA 的病例报道。

### 三、发病机制的研究

嗜吞噬细胞无形体通过蜱叮咬携带病原体的宿主动物后, 再叮咬人, 或者通过血液等其他途径, 进入人体侵染粒细胞引起人粒细胞无形体病。AP 感染中性粒细胞并与其表面的岩藻糖基化和唾液酸化糖基化折叠蛋白结合, 经淋巴管和血管传播, 存在于单核-巨噬细胞系统的器官和组织中, 诱发机体免疫应答, 通过影响外周血中粒细胞的数量及功能导致免疫抑制, 引起各种继发感染和免疫损伤<sup>[8]</sup>, 引起多器官功能受损, 最终发展成多器官功能衰竭。该病大多数患者的死亡与免疫抑制和潜在疾病导致的机会感染有关, 病因学研究亦发现, 病理损伤源于宿主免疫介导或免疫抑制。

### 四、临床表现

大部分患者被蜱等蚊虫叮咬过, 少数无明显原因发病。患者多于带菌蜱叮咬后 1 ~ 2 周(平均 9 d)发病, 临床表现无特异性, 急性起病, 主要症状发热, 体温在 38.5℃ ~ 39.5℃, 呈稽留热型, 最高可达 40℃ 以上, 一般退热药物效果不佳。最常见的症状为全身不适、乏力、头痛、肌肉酸痛, 大部分伴恶心、呕吐、腹泻等消化道症状, 少数伴有咳嗽、咽痛及呼吸窘迫综合征等。体格检查可有呼吸急促, 心跳加快, 表情淡漠, 部分出现皮肤瘀点瘀斑, 浅表淋巴结肿大及皮疹较少见。严重及重症病例可伴心、肝、肾等多脏器功能损害, 出现肺水肿、急性呼吸窘迫综合征, 皮肤、肺、消化道等出血, 以及继发细菌、病毒以及真菌感染。少数患者可因救治不及时, 最终因呼吸衰竭、感染性休克, 急性肾衰等多脏器功能衰竭以及弥漫性血管内凝血死亡<sup>[9]</sup>。

### 五、实验室检查

实验室检查结果显示该病主要以白细胞和血小板减少为主, 异型淋巴细胞增多; 尿常规可见蛋白尿、血尿、管型尿。肝功能检查示 ALT、AST 升高, 以 ALT 为主; 肾功能异常; 心肌酶谱升高; 少数患者出现血淀粉酶、尿淀粉酶和血糖升高。部分患者凝血酶原时间延长, 纤维蛋白原降解产物升高。伴有电解质紊乱, 如低钠、低氯、低钙等。

据国外报道, 确诊 HGA 主要依据以下检查: 外周血涂片镜检中性粒细胞内可见桑葚状包涵体; 急性期特异性 IgM 阳性; 急性期及恢复期双份血清免疫荧光法 (IFA) 检测到特异抗体 (IgG) 滴度升高 4 倍及以上; 急性期全血或血细胞标本 PCR 检测到嗜吞噬细胞无形体特异性核酸阳性, 且序列分析证实与嗜吞噬细胞无形体的同源性达 99% 以上; 病原体分离培养; 免疫组织化学染色检测特异抗

原<sup>[10]</sup>。但是目前国内还没有找出确诊依据,主要根据临床表现及常规实验室检查纳入疑似病例范畴,通过治疗性诊断来明确。

## 六、诊断与鉴别诊断<sup>[11,12]</sup>

1. 确诊病例诊断:典型临床表现 + 实验室阳性指标之一。典型临床表现:(1)发热、头痛、疲劳、肌痛、食欲不振,部分患者腹痛、腹泻、咽痛;(2)末梢血白细胞减少、血小板减少、急性期杆状中性粒细胞增多(核左移)及异淋巴细胞增多;(3)肝酶(天门冬氨酸氨基转移酶)轻中度增高(2~4倍)。实验室检测指标:(1)血清特异抗体升高4倍;(2)PCR检测核酸阳性;(3)免疫组织化学染色阳性;(4)单份血清抗体阳性以及末梢血检测到包涵体;(5)分离到病原体。

2. 可疑病例诊断:典型临床表现 + 实验室阳性指标之一;典型临床表现同确诊病例。实验室指标包括:(1)单份血清抗体阳性;(2)末梢血检测到包涵体。

该病应与其他蜱传染疾病、立克次体病相鉴别,如人单核细胞埃立克体病、斑疹伤寒以及莱姆病等;与发热、出血及酶学指标升高的感染性疾病相鉴别。鉴别依靠全血或血细胞标本PCR检测到嗜吞噬细胞无形体特异性核酸检测。

## 七、治疗

治疗原则:早期、足量使用AP敏感抗菌药物,积极预防并发症,加强有效的防护隔离。使用一般抗菌药物治疗效果欠佳。

1. 一般对症支持治疗:患者应卧床休息,高热量、适量维生素、流食或半流食,多饮水,注意口腔卫生,保持皮肤清洁。维持水、电解质和酸碱平衡,加强对症支持治疗。不建议常规使用糖皮质激素,使用糖皮质激素后可能会加重病情并增强疾病的传染性;有报道认为,重症患者在使用足量有效抗菌药物情况下,可短期小剂量使用糖皮质激素<sup>[13]</sup>。

2. 针对病原学治疗:强力霉素为首选药物<sup>[14]</sup>,成人推荐剂量为每次100 mg,2次/d,必要时首剂可加倍。其次为四环素,重症者静脉给药。两者治疗疗程不少于7 d。一般用至退热后至少3 d,或白细胞及血小板计数回升,各种酶学指标基本正常,症状完全改善。儿童、对强力霉素过敏或不宜使用四环素类抗菌药物者,也可选用利福平。喹诺酮类如左氧氟沙星等也对该病有效。磺胺类药物有促进病原体繁殖作用,绝对禁用。

## 八、预防措施

出现暴发疫情时,应采取灭杀蜱、鼠和环境清理等措施,降低环境中蜱和鼠的密度。对危重患者尤其有出血现象的患者的血液、分泌物、排泄物及被其污染的环境和物品,应进行消毒处理。一般不需要对患者实施隔离。教育流行区的公众应少在草地、树林等环境长时间坐卧,特别是高危人群避免被蜱叮咬,一定要做好个人防护,例如穿紧口长袖衣和涂抹避蚊胺(DEET)等。

## 参 考 文 献

- 1 Chen SM, Dumler JS, Bakken JS, et al. Identification of a granulocytotropic Ehrlichia species as the etiologic agent of human dis-



ease. J Clin Microbiol, 1994, 32: 589-595.

- 2 中华人民共和国卫生部. 人粒细胞无形体预防控制技术指南(试行). 2008, 2.
- 3 郭积勇. 新发传染病的预防与控制. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2002: 208-231.
- 4 Chapman AS, Bakken JS, Folk SM, et al. Diagnosis and management of tickborne rickettsial disease: Rocky Mountain spotted fever ehrlichioses, and anaplasmosis-United States. MMWR Recomm Rep, 2006, 55(RR-4): 1-27.
- 5 Zhang L, Liu Y, Ni D, et al. Nosocomial transmission of human granulocytic anaplasmosis in China. JAMA, 2008, 300: 2263-2270.
- 6 Dhand A, Nadelman RB, Aguero-Rosenfeld M, et al. Human granulocytic anaplasmosis during pregnancy: case series and literature review. Clin Infect Dis, 2007, 45: 589-593.
- 7 Centers for Disease Control and Prevention. Anaplasma phagocytophilum transmitted through blood transfusion-Minnesota, 2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008, 57: 1145-1148.
- 8 Lepidi H, Bunnell JE, Martin ME, et al. Comparative pathology, and immunohistology associated with clinical illness after Ehrlichia phagocytophila-group infections. Am J Trop Med Hyg, 2000, 62: 29-37.
- 9 张丽娟, 任军, 徐建国. 无形体与人粒细胞无形体病. 中华流行病学, 2007, 28: 189-191.
- 10 喻艳林, 杨进孙, 芮景. 人粒细胞无形体病的诊治进展. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12: 980-983.
- 11 Gardner SL, Holman RC, Krebs JW, et al. National surveillance for the human ehrlichioses in the United States, 1997-2002, and proposed methods for evaluation of data quality. Ann N Y Acad Sci, 2003, 990: 80-89.
- 12 Brouqui P, Bacellar F, Baranton G, et al. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. Clin Microbiol Infect, 2004, 10: 1108-1132.
- 13 周柏华, 童巧霞, 张守印, 等. 16例人粒细胞无形体病疑似病例临床观察. 中华流行病学, 2009, 30: 1242.
- 14 Bakken JS, Dumler JS. Clinical diagnosis and treatment of human granulocytotropic anaplasmosis. Ann N Y Acad Sci, 2006, 1078: 236-247.

(收稿日期: 2009-10-06)

(本文编辑: 孙荣华)

周柏华, 童巧霞, 张守印. 人粒细胞无形体病研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2010, 4(3): 337-340.