

中国斑点热的研究成就

张健之 范明远

【作者简介】 张健之,女,1958年12月生,汉族,微生物学副教授,研究生学历,现任中国预防医学科学院流行病学微生物学研究所立克次体病研究室副主任,中国微生物学会会员,中国微生物学会人兽共患病病原学专业委员会委员兼秘书,美国立克次体学会及美国科技进步学会会员。硕士研究生导师。近年来共发表有关立克次体方面的论文20余篇,多次被邀请参加国际学术会议。获中国预防医学科学院优秀研究生论文奖1次。项目“中国斑点热群立克次体生物学特性及分子流行病学研究”获中国人民解放军总后卫生部1995年科技进步二等奖。项目“中国北方斑点热群立克次体分子流行病学及病原学研究”获卫生部1998年科技进步三等奖。参编专著4本。

斑点热(Spotted fever, SF)是由一群病原体为斑点热群立克次体(Spotted fever group rickettsiae, SFGR)引起的一组疾病的总称,包括:落矶山斑点热、钮扣热、北亚热、昆士兰斑点热、立克次体痘和日本红斑热等。由于斑点热死亡率低,且多发生在农村及边远地区,所以长期以来,人们对该病一直未予以足够的重视,在很多流行该病的地区,人们并不认识它。一直到1958年我国学者在内蒙古首次发现斑点热群立克次体感染的血清学线索以来^[1],人们才对该群立克次体及其感染开始了调查和研究工作。经过了近40年的研究取得了令人瞩目的成就。现将我国斑点热群立克次体及其感染的研究情况综述如下。

一、我国斑点热群立克次体研究的历程

我国SFGR的研究自1958年开始起步,迄今已近40年,大约经历了3个阶段。第一阶段:血清学

研究阶段。这一阶段大约从1958年至1962年。这一阶段主要是从血清学上证实了我国存在有SFGR的感染,这一阶段最有意义的工作是范明远等^[1]对内蒙古阿巴嘎旗健康人群进行的SFGR感染的血清学调查。调查结果表明:分别有11%和26.6%的健康人有抗西伯利亚和抗小蛛立克次体的抗体^[1]。提示在当地居民中曾发生过北亚热和立克次体痘的感染。这是我国首次在血清学上证实有SFGR感染的报告。第二阶段:病原学研究阶段。这一阶段大约从1962年至1988年。这是我国SFGR研究的黄金阶段。这一阶段除了从病原学上证实在我国有SFGR的感染及SF自然疫源地存在外,还通过血清学方法证实了在我国北方广大的地域里分布着SFGR。这一阶段突出的工作是王基钦(内部资料)、孔昭敏等^[2]、范明远等^[3]分别从黑龙江的东方田鼠,新疆精河县的草原革蜱,新疆精河县、内蒙古呼伦贝尔盟陈巴尔虎旗、哲里木盟通辽市的病人及内蒙古陈巴尔虎旗草原革蜱的蜱卵中分离出了西伯利亚立克次体。这在病原学上证实了我国有SF自然疫源地的存在及SFGR感染的病例。从1962年至今我国共分离并鉴定出近20株SFGR(表1)。第三阶段:分子生物学方法应用于我国SFGR研究阶段。这一阶段始于80年代末期,一直到今天。这一阶段除了建立了一系列分子立克次体学方法,并用这些方法对我国SFGR进行了系列分子流行病学研究及菌种鉴定外,还通过血清学方法和病原学分离方法证实了在我国南方部分省区也分布着SFGR。最富有成效的工作是建立了单克隆抗体和多克隆抗体蛋白免疫印迹、SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳、DNA同源杂交、DNA酶切图谱、脂肪酸气-质谱联用、免疫电镜、多聚酶链反应结合限制性片段长度多态性图谱(PCR/RFLP)及DNA序列分析等一系列分子立克次体学方法,并用这些方法对我国SFGR进行了系列分子流行病学研究及分类学研究。系列分子立克次体学方法的建立和应用不仅从病原学上确证了在我国北方广大的地理范围内存在着一个新的病种——北亚热,而且还证明了在我国新疆精河县、内蒙古呼伦贝尔盟陈巴尔虎旗及北京市昌平县存在着北

亚热自然疫源地及证实了在我国黑龙江绥芬河市、
虎林县和内蒙古阿拉善盟存在新的 SFGR, 即: 黑龙
江立克次体^[4]、内蒙古立克次体^[5] 和虎林立克次
体^[6]。

表 1 斑点热群立克次体中国分离株

| 种 名 | 株 名 | 来 源 | 地 区 | 分离时间(年) | 分离单位 |
|----------|---------|--------|---------|---------|------------|
| 西伯利亚立克次体 | HL-84 | 东方田鼠 | 黑龙江虎林县 | 1962 | 沈阳军科所 |
| 西伯利亚立克次体 | JH-74 | 草原革蜱 | 新疆精河县 | 1974 | 新疆军科所 |
| 黑龙江立克次体 | HLJ-054 | 森林革蜱 | 黑龙江绥芬河市 | 1982 | 沈阳军科所 |
| 黑龙江立克次体 | H-5 | 斑点热病人 | 黑龙江绥芬河市 | 1996 | 沈阳军科所 |
| 西伯利亚立克次体 | SFH-053 | 森林革蜱 | 黑龙江绥芬河市 | 1982 | 绥芬河卫生检疫局 |
| 西伯利亚立克次体 | An-84 | 斑点热病人 | 新疆精河县 | 1984 | 中国预防医学院流研所 |
| 西伯利亚立克次体 | FT-84 | 草原革蜱雌蜱 | 新疆精河县 | 1984 | 中国预防医学院流研所 |
| 西伯利亚立克次体 | MT-84 | 草原革蜱雄蜱 | 新疆精河县 | 1984 | 中国预防医学院流研所 |
| 西伯利亚立克次体 | To-85 | 草原革蜱卵 | 内蒙古呼盟 | 1985 | 中国预防医学院流研所 |
| 西伯利亚立克次体 | Se-85 | 斑点热病人 | 内蒙古呼盟 | 1985 | 中国预防医学院流研所 |
| 西伯利亚立克次体 | W-88 | 斑点热病人 | 内蒙古哲盟 | 1988 | 中国预防医学院流研所 |
| 内蒙古立克次体 | Ha-91 | 亚东璃眼蜱 | 内蒙古阿盟 | 1991 | 内蒙古卫生防疫站 |
| 西伯利亚立克次体 | BJ-90 | 中华革蜱 | 北京昌平区 | 1990 | 中国预防医学院流研所 |
| 西伯利亚立克次体 | BJ-91 | 中华革蜱 | 北京昌平区 | 1991 | 中国预防医学院流研所 |
| 西伯利亚立克次体 | BJ-93 | 中华革蜱 | 北京昌平区 | 1993 | 中国预防医学院流研所 |
| 西伯利亚立克次体 | BJ-95 | 中华革蜱 | 北京昌平区 | 1995 | 中国预防医学院流研所 |
| 西伯利亚立克次体 | BJH-95 | 刺 猯 | 北京昌平区 | 1995 | 中国预防医学院流研所 |
| 虎林立克次体 | HL-93 | 嗜群血蜱 | 黑龙江虎林县 | 1993 | 中国预防医学院流研所 |
| 西伯利亚立克次体 | NH-95 | 越原血蜱 | 福建省宁化县 | 1995 | 中国预防医学院流研所 |

二、斑点热群立克次体的流行病学

经过近 40 年的研究, 我国立克次体研究者对 SFGR 在我国分布有了一定的认识, 虽然目前对 SFGR 的调查只局限在部分省区, 但在所调查的地区都发现了 SFGR 感染的证据, 因此, 可以推测 SFGR 在我国分布很广。现已查明: SFGR 在我国北方的覆盖面积为北纬 40° ~ 50°、东经 80° ~ 135° 的地区。在这一区域里从病人、啮齿动物、蜱及蜱卵中分离出了 SFGR。在我国南方的分布为北纬 17° ~ 28°、东经 95° ~ 120° 附近的地区, 是以人群、鼠类抗 SFGR 的血清抗体及蜱中分离出 SFGR 为依据。通过病原学证实我国存在的 SFGR 有: 西伯利亚立克次体、内蒙古立克次体、黑龙江立克次体及虎林立克次体 4 种。通过血清学证实的有: 北亚热、立克次体痘及钮扣热。人群对斑点热的易感性是普遍的。感染与流行主要取决于以下两个因素: (1) 当地人群抗体水平的高低与年龄因素有关, 成人高, 儿童低, 后者可谓高危人群(包括外来人员), 最易受到斑点热群立克次体的感染; (2) 感染与蜱接触频率的高低成正比, 不受性别制约。春季是蜱活动的高峰季节, 人群在野外作业繁忙, 也是斑点热发生的高峰季节。因此, 病例的季节分布依媒介蜱的季节消长和人的活动而定。

在 80 年代中期以前 SFGR 的研究主要集中在我国北方, 南方的研究一直比较薄弱, 近 10 年来 SFGR 的研究开始向南方转移, 相继在福建省、广东

省和海南省的健康人群和病人及鼠类血清中查到了 SFGR 抗体^[7-10], 并在福建省的越原血蜱中首次分离了 1 株西伯利亚立克次体^[10]。

三、斑点热群立克次体的生态学

斑点热是一组具有自然疫源性特征的人兽共患疾病, 因此, 研究 SFGR 的生态学对研究斑点热是至关重要的。近 40 年来对 SFGR 的生态学研究也取得了很大的进展。现已证实 SFGR 是一组经蜱或螨叮咬传播的专性细胞内寄生菌, 野生动物参与循环, 在野生动物、节肢动物与 SFGR 三者的生态循环中, 蜱、螨既是重要的传播媒介又是该立克次体的保菌宿主, 可经卵形成垂直传播, 哺乳动物是节肢动物的寄主, 感染蜱叮咬动物引起动物感染, 健康的节肢动物叮咬感染动物则引起蜱新的感染形成水平传播。由此两者之间维持着持久的 SFGR 感染循环。人类只是偶然地接触到这一个自然界的生态环节才发生感染或发病。

迄今为止我国用 PCR 和病原分离方法已在下列蜱中发现了 SFGR 及其核酸的存在, 它们是: 草原革蜱、边缘革蜱、森林革蜱、银盾革蜱、中华革蜱、金泽革蜱、嗜群血蜱、日本血蜱、长角血蜱、越原血蜱、微小血蜱、亚洲璃眼蜱、粒形硬蜱和微小牛蜱。在我国北方以草原革蜱、边缘革蜱、森林革蜱、中华革蜱、嗜群血蜱、日本血蜱、长角血蜱、亚洲璃眼蜱为主, 而在南方以银盾革蜱、金泽革蜱、微小血蜱、越原血蜱、粒形硬蜱和微小牛蜱为主。

除了蜱媒介外, 野生动物也参与了 SFGR 的生态循环, 在我国 SFGR 的啮齿动物媒介以野生啮齿动物为主, 现用 PCR 和病原分离方法已查知参与了 SFGR 生态循环的啮齿动物品系有: 东方田鼠、长尾黄鼠、黑线姬鼠、棕背䟽、麝鼠、黄毛鼠、黄胸鼠、海南屋顶鼠、小家鼠等。在我国北方以东方田鼠、棕背䟽、黑线姬鼠、长尾黄鼠、麝鼠和小家鼠为主, 而在南方以黄毛鼠、黄胸鼠和海南屋顶鼠为主。

另外, 大家畜也是蜱的主要宿主, 如: 在新疆、黑龙江、内蒙、广东和海南等省区的牛、羊和猪等大家畜的血清中都检测出了 SFGR 的特异性抗体。

四、我国斑点热群立克次体的分子生物学研究

我国 SFGR 研究史上最辉煌的一页莫过于 80 年代后期兴起的分子生物学研究, 在这个研究领域里我国 SFGR 的研究取得了令人瞩目的成果。首先是相继建立了一系列分子立克次体的方法, 如: 单克隆抗体和多克隆抗体蛋白免疫印迹、SDS-PAGE、DNA 同源性杂交、DNA 酶切图谱、脂肪酸气-质谱联用、免疫电镜、PCR/RFLP 和核酸序列分析。其次是用这些方法分别对 SFGR 我国分离株进行了系统的分类学鉴定及遗传关系的研究, 不仅确立了我国目前存在着 5 种类型的 SFGR, 即: 黑龙江立克次体、内蒙古立克次体、虎林立克次体、西伯利亚立克次体和西伯利亚立克次体变种, 而且在病原学上确定我国存在有一个新的病种——北亚蜱传斑点热(简称北亚热), 另外, 还在国际上首次发现了康氏立克次体的株间差异性^[11]及在国际上首次用 PCR 技术来自现场来的蜱、蜱卵、幼蜱、蜱粪及啮齿类动物脏器中检测出了 SFGR 的 DNA^[12]。PCR 技术应用于现场的成功不仅从分子流行病学上确定我国黑龙江、乌苏里江沿岸的黑河市、逊克县、虎林县、饶河县、密山市和绥芬河市; 北京市昌平区; 河北省涿水县有 SF 自然疫源地的存在及为将来开展大规模的 SFGR 调查提供了快速、敏感的方法; 最重要的是发现了 SFGR 在生态循环中另外一条感染途径, 即经感染的粪便传播。

五、我国斑点热研究的展望

我国 SFGR 的研究虽然取得了很大的成绩, 但是, 由于该群立克次体是专性细胞内寄生菌, 分离、培养及纯化极为困难。因此, 历时近 40 年来, 我国只在有限的几个省区进行了 SFGR 的研究并取得了病原学证据, 大部分的省区尚无 SFGR 的研究报告。鉴于我国周边国家有各种 SFGR, 如: 朝鲜有小蛛立克次体; 日本有日本立克次体; 泰国、印度和巴基斯

坦有泰国蜱传斑疹伤寒立克次体, 因此, 进一步了解我国 SFGR 的分布及其种群是非常必要的。

另外, 立克次体属研究的焦点在于鉴定其毒力因子和它与宿主相互作用的特征, SFGR 的研究同样面临着这一问题, 随着新技术的问世, SFGR 的研究必将会有突破性进展。

再者, SFGR 在我国分布的广泛性和斑点热的临床病例数极不相符, 这与广大临床医务工作者对该病缺乏认识或认识不足有关, 因此, 进一步在广大的临床医务工作者中加强对该病的宣传十分重要。

参 考 文 献

- 1 范明远, 赵树萱, 魏曦, 等. 某地区斑疹伤寒、北亚蜱传斑疹伤寒、Q 热及立克次体痘的血清学调查. 中华卫生杂志, 1964, 9:46-49.
- 2 孔昭敏, 曹光远, 张远富, 等. 新疆精河县蜱传斑点热组立克次体的分离和鉴定. 微生物学通报, 1982, 9:11-16.
- 3 范明远, 于学杰, 毕德增, 等. 中国北亚蜱传斑点热分子流行病学研究. 中国公共卫生学报, 1992, 11:67-72.
- 4 娄丹, 吴益民, 王冰, 等. 斑点热群立克次体的一个新成员——黑龙江立克次体的分离和鉴定. 中华微生物学和免疫学杂志, 1985, 5:250-253.
- 5 Yu XJ, Jin Y, Fan MY, et al. Genotypic and antigenic identification of two new strains of spotted fever group rickettsiae isolated from China. J Clin Microbiol, 1993, 31:83-92.
- 6 张健之, 范明远, 毕德增, 等. 斑点热群立克次体新种的分离和鉴定. 中国人兽共患病杂志, 1996, 12:2-5.
- 7 何拟, 潘亮, 于恩庶, 等. 福建省首次发现斑点热. 中国人兽共患病杂志, 1992, 9:35.
- 8 张健之, 郭衍, 贺金荣, 等. 广东省三县首次发现斑点热群立克次体的感染. 疾病监测, 1998, 13:285-290.
- 9 Feng HM, Chen TS, Lin BH, et al. Serologic survey of spotted fever rickettsiosis on Hainan island of China. Microbiol Immunol, 1991, 52:687-694.
- 10 毕德增, 陈振光, 陈敏, 等. 从福建首次分离出斑点热群立克次体. 疾病监测, 1996, 11:238-240.
- 11 Zhang XF, Fan MY, Chen J, et al. Genotypical identification of seven rickettsia cononi strains. Acta Virologica, 1994, 38:35-37.
- 12 Zhang JZ, Fan MY, Bi DZ, et al. Detection of the spotted fever group rickettsiae from ticks, tick ova, tick faeces and rodent organs by PCR in China. Acta Virologica, 1995, 39:263-267.

(收稿: 1998-10-18 修回: 1998-11-20)