

· 综述 ·

新发现的立克次体病

范明远 梁明春

【关键词】 立克次体病; 立克次体; 人畜共患病
A newly discovered the rickettsiosis FAN Ming-yuan, LUAN Ming-chun. Institute for Infectious Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China
【Key words】 Rickettsiosis; Rickettsia; Zoonoses

立克次体病是一类威胁人类健康的人兽共患病。该病在历史上曾给人类带来严重灾难, 目前主要发生在发展中国家。当前美国反对生物恐怖主义已将流行性斑疹伤寒、落基山斑点热和 Q 热列入生物战剂名单中。从病原学上已证实我国存在 10 种立克次体病(表 1)。近年根据 16S rRNA 基因、17KDa 脂蛋白、柠檬酸合成酶、外膜蛋白(rOmpA, rOmpB) DNA 序列分析, 在分子水平上确定立克次体(rickettsia)分类学地位, 从而发现新的立克次体所致疾病。目前在世界上包括我国在内发现的新立克次体病, 属于新发传染病范畴, 此为公共卫生提出了一个新的课题, 而引起人们的关注。

1. 斑点热: 是由斑点热群立克次体(spotted fever group rickettsiae, SFGR)中致病性立克次体引起的一组蜱、螨传立克次体病。该立克次体为专性细胞内寄生菌, 通过蜱或螨媒介的叮咬而传播给人, 待其侵入机体后, 主要在小血管内皮细胞及网状细胞系统中繁殖, 引起血管炎、血管周围炎及器官病变, 出现发热、皮疹、头痛、虫咬溃疡、焦痂及局部淋巴结肿大等症状和体征。治疗药物为广谱抗生素, 首选为多西环素(强力霉素)。从临床表现、流行病学背景结合实验室特异性检测结果三方面来确诊, 重要的是从患者或媒介蜱分离立克次体, 经 16S rRNA、柠檬酸盐合成酶 gltA、外膜蛋白 rOmpA 等基因测序与已知的 SFGR 对比, 在基因水平上鉴定来确定新种。近年在亚洲、非洲、欧洲发现了 10 种新的 SFGR^[1](表 2), 其中 3 种是由中国科学工作者发现的。黑龙江蜱传斑点热和内蒙古蜱传斑点热已获得国际公认^[2-11], 基因序列已被登录在 GenBank 上。另外, 从黑龙江嗜群血蜱分离的 SFGR 新种虎林立克次体(*R. hulinii*)HL-93 株正被国际确认中。

表1 中国存在的立克次体病

病名	病原体	发现年代	发现者
流行性斑疹伤寒*	普氏立克次体(<i>R. prowazeki</i>)	1933	张汉民等
地方性斑疹伤寒#	莫氏立克次体(<i>R. mooseri</i> 或 <i>R. typhi</i>)	1932	儿玉 诚等
恙虫病△	恙虫病东方体(<i>Orientia tsutsugamushi</i>)	1952	赵树萱等
北亚蜱传斑点热▲	西伯利亚立克次体(<i>R. sibirica</i>)	1984	范明远等
黑龙江蜱传斑点热(未定名)	黑龙江立克次体(<i>R. heilongjiangii</i>)	1996	吴益民等
内蒙古蜱传斑点热(未定名)	内蒙古立克次体(<i>R. mongolotimonae</i>)	1996	Raoult D 等
慢性 Q 热	贝纳氏柯克斯体(<i>Coxiella burnetii</i>)	1962	俞树荣等
急性 Q 热	贝纳氏柯克斯体(<i>Coxiella burnetii</i>)	1963	范明远等
人单核细胞埃立克体病(HME)	查非埃立克体(<i>Ehrlichia chaffeensis</i>)	2000	高东旗等
人粒细胞埃立克体病(HGE)	人粒细胞埃立克体(<i>Human granulocytic ehrlichia</i>)	2000	高东旗等
猫抓病	汉赛巴通体(<i>Bartonella henselae</i>)	2004	栗冬梅等

* 别名: 虱传斑疹伤寒; # 别名: 鼠型或蚤传斑疹伤寒; △ 别名: 丛林斑疹伤寒; ▲ 别名: 北亚热

表2 新发现的斑点热群立克次体病

病名	病原体	宿主动物	传播媒介	地理分布	季节分布(月)	临床特点		
						焦痂	皮疹	局部淋巴结肿大
非洲蜱咬热	非洲立克次体(<i>R. africa</i>)	不明	钝眼蜱属	非洲东部、法国、南非、津巴布韦	5-7	有时出现	-	+
以色列斑点热	以色列立克次体(<i>R. israeli</i>)	家畜	血红扇头蜱	俄罗斯、以色列	5-7	有时出现	丘疹	?
阿斯特拉罕热	阿斯特拉罕立克次体(<i>R. astrakhan</i>)	不明	小扇头蜱	俄罗斯	6-8	有时出现	斑丘疹	+
斯洛伐克斑点热	斯洛伐克立克次体(<i>R. slovacu</i>)	黑线姬鼠等	边缘革蜱	斯洛伐克、奥地利、亚美尼亚、法国、俄罗斯	5-7	+	斑疹	+
日本红斑热	日本立克次体(<i>R. japonica</i>)	不明	长角血蜱	日本、中国?	9-10	+	斑疹	-
弗林德斯岛斑点热	弗诺立克次体(<i>R. honei</i>)	蓝舌蜱、铜头蛇、虎蛇	热带爬虫蜱属	澳大利亚	7-8	+		
埃氏立克次体热	埃氏立克次体(<i>R. aeschlimannii</i>)	不明	边缘璃眼蜱、附肢扇头蜱	摩洛哥、西班牙、南非、葡萄牙	7-8	+	斑丘疹	?
内蒙古斑点热	内蒙古立克次体(<i>R. mongolotimonae</i>)	不明	亚东璃眼蜱	法国、南非、中国?	5-6	+	-	+
黑龙江斑点热	黑龙江立克次体(<i>R. heilongjiangii</i>)	不明	森林草蜱、嗜群血蜱	中国、俄罗斯	5-6	+	斑疹	+
瑞士斑点热	瑞士立克次体(<i>R. helvetica</i>)	不明		瑞士、法国、泰国				

作者单位: 102206 北京, 中国疾病预防控制中心传染病预防控制所人畜共患病室

2. 猫立克次体 (*Rickettsia felis*) 感染或称猫蚤传斑点热或猫蚤传斑疹伤寒, 是由猫立克次体引起的由猫栉头蚤 (*Ctenocephalides felis*) 传播的一种新的立克次体病。1990 年美国首先用电镜从 *C. felis* 中肠上皮细胞观察到立克次体样生物体, 后来被其 EL 实验室进行分子生物学分析并命名为 ELB 因子, 2001 年 ELB 因子被确定为一种独特的斑点热立克次体并定名为 *Rickettsia felis*^[12]。目前已证实从 3 种蚤, 包括猫蚤 (*C. felis*)、犬蚤 (*C. canis*) 及人蚤 (*Pulex irritans*) 均检出 *R. felis*。并证实负鼠可携带 *C. felis*, 研究表明 *R. felis* 不仅存在于负鼠和跳蚤中, 也可传染给人^[13]。*R. felis* 是细胞内寄生菌, 按基因分析属于 SFGR, 按流行病学分析属于斑疹伤寒属, 猫蚤是其主要传播媒介。从欧洲、亚洲、非洲及大洋洲均发现蚤传 *R. felis*。此外, 发现 *R. felis* 和汉赛巴通体 (*B. henselae*)、五日热巴通体 (*B. quintana*) 及沃尔巴哈体属种 (*W. pipientis*) 联合感染蚤^[14]。*R. felis* 是否能引起人的感染和发病直到 1994 年前并不清楚, 此后开始陆续在一些国家发现了病例, 如墨西哥 (3 例)、德国 (1 例)、巴西 (2 例)、法国 (2 例)、西班牙 (5 例)、泰国 (1 例)^[15]、老挝 (1 例)^[16]。该病临床表现包括高热、皮疹和肝转氨酶升高。*R. felis* 感染易发生在地方性斑疹伤寒 (蚤传斑疹伤寒) 的流行地区, 如在美国德克萨斯州以及西班牙加那利岛, 2 种病常伴发流行^[17], 确诊需靠血清学 (MIF, Western blot) 及 PCR 等实验室方法, *R. felis* DNA 的扩增可用 17 KDa 蛋白, 16S rRNA、*gltA*、*OmpA* 和 *OmpB* 基因设计的引物, 立克次体分类鉴定以分子生物学分析为准。*R. felis* 的培养条件在 2001 年被建立, 可在 XTC-2 细胞中 28℃ 生长, 在 Vero 细胞中 28℃ 和 32℃ 生长, 但不能在 L-929 细胞和 MRC-5 细胞或高于 34℃ 生长, 感染的 XTC-2 细胞和 Vero 细胞分别在第 9 天和 18 天发生细胞病变和形成蚀斑^[18]。*R. felis* 在其感染细胞中的检测可用吉姆尼茨染色法和免疫荧光方法。最近, 完成 *R. felis* 的全基因组测序, 发现它含有 2 个质粒 (pRF、pRF δ), 这对立克次体属是首次发现, 它们可能是 *R. felis* 特有的^[19]。资料显示 *R. felis* 感染可能是世界性地方病, *R. felis* 在猫、犬的寄生蚤中循环与人类生活密切接触相关, 是值得引起关注的公共卫生问题。

3. 埃立克体病: 人类埃立克体病是由埃立克体 (*Ehrlichia*) 引起的一组人兽共患自然疫源性疾病。世界上已发现 3 种人类埃立克体病, 即腺热埃立克体病 (sennetsu

ehrlichiosis)、HME 及 HGE。除了腺热埃立克体病于 20 世纪 50 年代在日本发现外, HME 在 1987 年, HGE 在 1994 年先后在美国被发现, 现已证实 2 种病已在世界有广泛分布。埃立克体病具有蜱传特征, 其病原体为革兰染色阴性, 主要寄生在白细胞质内的严格细胞内寄生菌。以 16S rRNA 基因序列分类为立克次体科埃立克体属。埃立克体分类详见表 3^[20]。在我国已从蜱标本中发现有查非埃立克体、粒细胞埃立克体、犬埃立克体及西藏埃立克体, 并证明我国有犬埃立克体病流行。另从病例的血液标本中检测到查非埃立克体和粒细胞埃立克体 DNA, 证明我国有埃立克体病存在。3 种人类埃立克体病主要特征见表 4^[21]。

4. 巴通体病 (Bartonellosis): 是一组由巴通体 (*Bartonella*) 引起的再肆虐传染病。巴通体是一种革兰阴性的多形状弯曲杆状微生物。它与立克次体、埃立克体同属于变形杆菌纲 (*Proteobacteria*) α 亚群。巴通体属下 19 个种中已知 7 种对人类有致病性, 其中五日热巴通体 (*B. quintana*)、汉赛巴通体 (*B. henselae*)、伊丽莎白巴通体 (*B. elizabethae*) 及文氏伯格霍夫亚种巴通体 (*B. vinsonii* subsp *berkholffii*) 4 种可引起心内膜炎^[22], 另外还有杆菌样巴通体 (*B. bacilliformis*)、克氏巴通体 (*B. clrridgeiae*) 及格拉汉姆巴通体 (*B. grahamii*) 对人也有致病性。主要传播媒介包括体虱、猫栉头蚤以及仅存于南美洲传播卡里翁病 (Carrion disease) 的白蛉^[23]。研究发现巴通体在我国云南常见鼠种中有广泛的分布和高度流行^[24]。随着宠物热的兴起, 猫抓病已愈来愈受到重视。日本对宠物猫巴通体感染情况进行调查, 对从 6 个市和 4 个地区的 10 个私立动物医院采集的标本对巴通体进行分离, 被检猫的 7.2% (50/690) 分离到汉赛和克氏 2 种巴通体, 其中一只猫中同时分离到这 2 种巴通体^[25]。巴通体感染的临床表现复杂多样, 诊断较为困难。据报道用 PCR 方法对一猫抓病患者检测全血 DNA, 扩增出特异性基因片段作出明确诊断为汉赛巴通体感染。患者男性, 57 岁, 北京籍, 有猫抓史, 临床表现发热、咳嗽伴胸痛、腹股沟淋巴结肿大、肝脾肿大, 双侧支气管肺炎, 经广谱抗生素治疗痊愈^[26]。巴通体心内膜炎是一种新发现的严重的可引起并发症且死亡率高的疾病, 巴通体心内膜炎发病率占所有感染性心内膜炎患者中 3%, 而血培养阴性心内膜炎患者中约占 28.8%。引起心内膜炎最常见的为五日热巴通体, 其次是汉赛巴通体^[22]。病原性巴通体所致疾病情况详见表 5^[27]。

表3 埃立克体的 3 个基因组及寄生宿主

基因组	组别	脊椎动物宿主	传播媒介	主要靶细胞
基因组 I	犬埃立克体 (<i>E. canis</i>)	犬	血红扇头蜱叮咬	单核细胞/巨噬细胞
	查非埃立克体 (<i>E. chaffeensis</i>)	人、鹿	美洲花蜱叮咬	单核细胞/巨噬细胞
	尤因螞埃立克体 (<i>E. ewingii</i>)	犬	美洲花蜱叮咬	中性粒细胞
	鼠埃立克体 (<i>E. muris</i>)	野鼠、田鼠	不明	单核细胞/巨噬细胞
基因组 II	马埃立克体 (<i>E. equi</i>)	马	硬蜱属叮咬	中性粒细胞
	嗜噬细胞埃立克体 (<i>E. phagocytophila</i>)	羊、牛、鹿	箠子硬蜱叮咬	中性粒细胞
	人粒细胞埃立克体 (<i>Human granulocytic ehrlichia</i>)	人、鹿、啮齿动物?	肩突硬蜱叮咬	中性粒细胞
	扁平埃立克体 (<i>E. platys</i>)	犬	不明	血小板
基因组 III	腺热埃立克体 (<i>E. sennetsu</i>)	人	食人生鱼?	单核细胞/巨噬细胞
	波托马热埃立克体 (<i>E. risticii</i>)	马	不明	单核细胞/肠细胞/肥大细胞

表4 3种人埃立克体病的主要特征

病名	病原体	靶细胞	潜伏期(d)	临床特征	传播媒介	已知流行区域
HME 查非埃立克体	单核细胞/巨噬细胞		2-6	有蜱接触史、发热、畏寒、疲乏、头痛、白细胞减少、血小板减少	蜱	美国、欧洲、亚洲
HGE 人粒细胞埃立克体	粒细胞		8-15	有蜱接触史、发热、畏寒、疲乏、头痛、白细胞减少、血小板减少	蜱	美国、欧洲、亚洲
腺热 腺热埃立克体	单核细胞/巨噬细胞		不详	有吃生鱼史、发热、畏寒、疲乏、单核细胞增多	不详(水生生物?)	日本、马来西亚

表5 病原性巴通体所致疾病(免疫功能正常者)

病原体所致疾病	宿主	传播媒介	感染方式	分布	死亡率(%)
五日热巴通体 [*] 战壕热	人	体虱	虱粪中的病原体、虱被挤破后逸出的病原体经皮肤抓痕或破损处及眼结膜侵入人体	呈世界性分布,多见于寒冷地区及卫生条件差的地区	极少死亡
汉赛巴通体 [#] 猫抓病	猫、其他猫科动物?	猫蚤?	被猫抓伤或咬伤,有感染性的蚤粪污染皮肤	可能为世界性分布,美国、南美洲及欧洲均有报道	极少死亡
伊丽莎白巴通体 [△] 心内膜炎	不详	不详	可能与滥用毒品静脉注射及城市中的沟鼠、褐家鼠有关	美国城市	不详
杆菌样巴通体 人巴通体病、奥罗亚热、秘鲁疣	人?	白蛉	被有感染性的白蛉叮咬	中、南美洲,安第斯山谷	<5

* 曾用名:五日热立克次体、五日热罗沙利马体; # 曾用名:汉赛罗沙利马体; △曾用名:伊丽莎白罗沙利马体

目前,对各种新发现的立克次体病需要解决的问题是促进广大医疗卫生人员对这些新病原体引发疾病的认识,提高识别能力作出正确诊断,以避免误诊。并重视流行病学调查和研究,建立标准实验室检测方法和行之有效的预防措施,从而达到防治新发立克次体病的目的。

参 考 文 献

- 范明远. 世界新发现的斑点热. 预防医学论坛, 2005, 11: 119-128.
- 吴益民, 魏安明, 胡玲美, 等. 从病人血液分离的斑点热群立克次体 HLJ-H5 株的鉴定. 中国人兽共患病杂志, 1998, 14(6): 23-26.
- Chen M, Fan MY, Bi DZ, et al. Sequence analysis of a fragment of *rOmpA* gene of several isolates of spotted fever group *rickettsiae* from China. *Acta Virol*, 1998, 42: 91-93.
- Zhang JZ, Fan MY, Wu YM, et al. Genetic classification of "*Rickettsia heilongjiangii*" and "*Rickettsia hulunii*" two Chinese spotted fever group *rickettsia*. *J Clin Microbiol*, 2000, 38: 3498-3501.
- Zhang JZ, Fan MY. Determination of genome size and fragment length polymorphism of four Chinese rickettsial isolates by pulsed-field gel electrophoresis. *Acta Virol*, 2002, 46: 25-30.
- Fournier PE, Dumler S, Greub G, et al. Gene sequence-based criteria for identification of new rickettsia isolates and description of *Rickettsia heilongjiangensis* sp. nov. *J Clin Microbiol*, 2003, 41: 5456-5465.
- Mediannikov OY, Sidelnikov Y, Ivanov L, et al. Acute tick borne rickettsiosis caused by *Rickettsia heilongjiangensis* in Russian Far East. *Emerg Infect Dis*, 2004, 10: 810-817.
- 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: 83-88.
- Raoult D, Brouqui VR. A new spotted fever group rickettsiosis. *Lancet*, 1996, 348: 412.
- Fournier PE, Dupont HT, Gallais H, et al. *Rickettsia mongolotimonae*: a rare pathogen in France. *Emerg Infect Dis*, 2000, 6: 290-292.
- Pretorius AM, Birtles RJ. *Rickettsia mongolotimonae* infection in South Africa. *Emerg Infect Dis*, 2004, 10: 125-126.
- Bouyer DH, Stenos J, Crocquet-Valdes P, et al. *Rickettsia felis*: molecular characterization of a new member of the spotted fever

- group. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2001, 51: 339-347.
- Boostrom A, Beier MS, Macaluso JA, et al. Geographic association of *Rickettsia felis*-infected opossums with human murine typhus, Texas. *Emerg Infect Dis*, 2002, 8: 549-554.
- Rolain JM, Franc M, Davoust B, et al. Molecular detection of *Bartonella quintana*, *B. koehlerae*, *B. henselae*, *B. darridgeae*, *Rickettsia felis*, and *Wolbachia pipientis* in cat fleas, France. *Emerg Infect Dis*, 2003, 9: 338-342.
- Porola PH, Miller RS, Daniel MC, et al. Emerging rickettsioses of the Thai-Myanmar Border. *Emerg Infect Dis*, 2003, 9: 592-595.
- Phongmany S, Rolain JM, Phetsouvanh R. Rickettsial infections and fever Vientiane, Laos. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12: 256-262.
- Perez-Arellano JL, Fenollar F, Angel-Moreno A, et al. Human *Rickettsia felis* infection, Canary Island, Spain. *Emerg Infect Dis*, 2005, 11: 1961-1964.
- La Scola B, Meconi S, Fenollar F, et al. Emended description of *Rickettsia felis* (Bouyer et al. 2001), a temperature-dependent cultured bacterium. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2002, 52: 2035-2041.
- Ogata H, Renesto P, Audic S, et al. The genome sequence of *Rickettsia felis* identifies the first putative conjugative plasmid in an obligate intracellular parasite. *PLOS Biology*, 2005, 3: 1391-1402.
- 范明远. 人类埃立克体病. 见: 郭积勇, 主编. 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.
- 温博海. 埃立克体病. 见: 贺联印, 许焯熹, 主编. 热带医学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2004. 371-381.
- 张丽娟, 贺金荣, 海荣, 等. 巴通体感染性心内膜炎的研究进展. 中华流行病学杂志, 2005, 26: 815-816.
- Jacomo V, Kelly PJ, Raoult D. Natural history of *Bartonella* infections (an exception to Koch's postulate). *Clin Lab Immun*, 2002, 9: 8-18.
- 白瑛, Kosoy MY, Maupim GO, 等. 首次证实巴通体在我国云南鼠群中流行. 中国人兽共患病杂志, 2002, 18(3): 5-9.
- Maruyama S, Nakamura Y, Kabeya H, et al. Prevalence of *Bartonella henselae*, *Bartonella clarridgeae* and the 16S rRNA gene types of *Bartonella henselae* among pet cats in Japan. *J Vet Med Sci*, 2000, 62: 273-279.
- 栗冬梅, 俞东征, 刘起勇, 等. 用分子生物学技术诊断巴尔通体感染. 中华流行病学杂志, 2004, 25: 602-606.
- 黄松如. 巴尔通体病. 见: 贺联印, 许焯熹, 主编. 热带医学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2004. 382-391.

(收稿日期: 2006-03-20)

(本文编辑: 尹廉)