

综述

一种新的蜱传动物源性疾病：莱姆病

中国预防医学中心流行病学微生物学研究所 王正荣

莱姆(Lyme)病是一种螺旋体病,是由蜱传播的动物源性疾病。最早是在美国的康涅狄格州莱姆(Lyme)地区发现,因而命名为莱姆病(Lyme disease)。本病的特征是慢性游走性红疹(ECM),同时伴随发烧多汗,头痛颈强直,肌痛关节痛等症状。后期出现Ly'me关节炎,神经和心脏等多系统受累的表现[1-4]。本病早期采取青霉素或四环素等抗生素治疗效果较好。近年来世界很多地区和国家都有本病发生。在易感人群中以儿童较多见。以前常把本病混淆为其他疾病。目前,在我国尚未引起医务界广泛注意。因此,作一综述提供参考。

病因及病原学

有关莱姆病的临床表现实际上早在1910年开始有人陆续报道(如瑞典的Afzelius,德国的Lipshitz报道过慢性游走性红疹以及本病的其他症状如心脏和神经系统受损),但当时学者们未将其作为一种独立的疾病,病因也不清楚。到了1975年人们才正式认识这些临床表现实际上是一种疾病——莱姆病,其病因仍不太清楚。仅根据流行病学资料和病人发病时的情况分析作出了一些推测,可能是由于患者被带有某种病原微生物(最大可能是一种螺旋体)的蜱叮咬后,感染上这种病原微生物而引起发病。直到1983年Steere等[17,18]正式报道本病是由寄生在硬蜱(在美国东部和西部是*Ixodes dammini*,在美国西部是*Ixodes pacificus*,在欧洲是*Ixodes ricinus*等硬蜱[17,19,22])的一种螺旋体引起的疾病。当蜱叮咬人时,寄生在蜱体内的螺旋体可能是通过蜱的唾液一道被注入人的血液中去[12],也可能通过蜱的粪便附着在叮咬部位,而后进入叮咬的伤口和血流,一部分螺旋体通过血流进入到神经组织中去,因此引起发病。

Steere等曾广泛采集莱姆、纽约州等发病地区的*I. dammini*蜱,进行螺旋体分离和用免疫荧光抗体技术检查,结果发现20~30%的*I. dammini*蜱带有同一种螺旋体

此外,对患者作了病原分离。分别将56个患者164份标本(包括血、活检皮肤、脑脊液、尿)放入Kelly's培养基中作分离培养。结果从3份培养基(血、脑脊液、皮肤组织各一份)中培养出螺旋体。它们均能与从*I. dammini*蜱中分离出来的螺旋体制备的单克隆抗体发生特异性反应。从电子显微镜中可观察到从*I. dammini*蜱中分离出来的螺旋体与从病人身上分离到的螺旋体形态一样,被称为*I. dammini*螺旋体。此外,将从*I. dammini*蜱中分离到的螺旋体注射到家兔血液中去,或用带有螺旋体的*I. dammini*蜱去叮咬家兔,能使家兔产生与人的慢性游走性红疹相似的病变。同时血清中抗*I. dammini*螺旋体抗体滴度升高。因此,认为莱姆病是由蜱传螺旋体所引起。

从电子显微镜观察,发现*I. dammini*螺旋体形态较小,长为4~30 μm ,横径0.2 μm 左右。其形态结构由表及里为外膜、鞭毛(4~8根)、细胞壁和细胞质。*I. dammini*螺旋体既有密螺旋体的性质,又有疏螺旋体的性质。从形态学方面讲,其形体小、鞭毛少、与密螺旋体相似;说它象疏螺旋体是因为此螺旋体是由蜱传播,并能在人工培养基中生长繁殖。目前尚未有密螺旋体能在人工培养基中生长。因此,现在对此螺旋体没有明确的分类,一般称之为*I. dammini*螺旋体。

现认为引起莱姆病早期症状,可能是感染螺旋体直接造成的,如螺旋体侵入皮肤出现慢性游走性红疹;当进入血液后,随血流到肝脏引起肝组织受损害;随血流再到皮肤引起继发性红疹等。引起患者出现后期的多系统受累的原因,可能是机体形成免疫复合物造成免疫功能紊乱而引起损害。此外,还与这些患者对本病的易感程度有关。

流行病学

目前,世界有很多地区都有本病发生。在美国至少有15个州发生流行。特别是在康涅狄格州的一些地区,发病的高峰季节平均每一家庭至少有一个以上的

成员发病。在美国、英国、法国、瑞士、澳大利亚、苏联等国家先后都有报道[2,17,19,21,22,]。虽然莱姆病是由蜱传螺旋体所引起的疾病,但是,蜱只是媒介,蜱本身并不是传染源。Steere等研究发现,在*I. dammini*幼蜱和成蜱中有20~30%带有*I. dammini*螺旋体,而那些未吸过血的幼蜱均未发现带有螺旋体。存在于蜱体内的螺旋体,可能是这些蜱吸了某种带有螺旋体的动物血后才感染上的。因此,传染源可能是某种动物,究竟哪种动物,目前尚未清楚。从理论上讲莱姆病患者本身也是传染源之一。因为,病人早期,即菌血症期,血中有螺旋体存在,蜱在这时期吸了病人的血会感染上螺旋体,当这种蜱再去吸其他健康人的血时,把体内带上的螺旋体传给其他健康人,从而引起发病。但人作为传染源的可能性比较小,因为病人菌血症时间短,螺旋体在血中的数量不会很多,特别是病人在接受青霉素治疗时,血中的螺旋体会更少。此外,在这段时期患者再次受蜱叮咬机会也比较少。所以,患者不是本病的主要传染源。

莱姆病发病具有明显的季节性,主要是在夏季和初秋较热季节里。7~8月是高峰季节,冬季很少发病。这可能是在夏秋季节里人较容易暴露在受蜱叮咬的环境中;此外,在此季节里蜱的活动频繁。从而容易受蜱叮咬引起发病[2,11,17,18,20]。

从康涅狄格州发病地区流行情况看,人对本病普遍易感。但小孩发病比成人稍高。原患过病者痊愈后可再次感染发病。

血清学及免疫学

本病患者的血清学检查,表明大部分患者都有抗*I. dammini*螺旋体抗体,其效价比正常对照组明显升高。早期是以IgM增高为主,晚期IgG升高[17]。通常是在慢性游走性红疹出现2~3周后IgM效价开始升高,当IgM明显升高5~6周后,IgG开始升高。IgG效价升高后可维持几年。这对人群中血清流行病学调查有重要的意义。Steere等将患本病的患者与健康人和患其他疾病的患者分组进行血清学研究,结果是本病患者IgM、IgG的效价一般都 $\geq 1:128$,而正常对照组和患其他疾病患者的IgM和IgG效价都低。此外,患者在患病期间血清中的C₃和C₄水平降低。抗*I. dammini*螺旋体抗体的保护作用目前还不清楚。

临床表现

根据本病的发病过程,可将其临床表现分为早期

和后期。早期临床表现以慢性游走性红疹为其特征性症状,同时出现发烧多汗、疲乏无力、头痛、颈强直以及肌肉、骨和关节疼痛等症状。后期临床表现是关节、心脏、神经系统等受累的表现。

1. 慢性游走性红疹:

Erythema Chronicum migrans简称ECM。ECM是本病最常见又最具有特征的症状之一,常发生在大腿、臀部、腋下和背部。可能是单个,也可能出现许多。其特点是先以红色斑丘疹开始(起始部位常是蜱叮咬处),逐渐由内向外扩展形成平坦的鲜红色环形红疹(偶尔红疹可高出皮肤),中心皮肤颜色随着红疹向外扩散时逐渐变成正常肤色。环形红疹逐渐扩大,直径最大可达30厘米,平均约10厘米。环形红疹一般不硬,有时可形成弥漫性红疹,甚至成为紫色。有的在红疹上出现水疱,以致坏死[20]。大部分病人自觉病变部位有灼热感,少数有搔痒和疼痛感。在原发性慢性游走性红疹发生后几天,有很多病人可再发生继发性红疹。继发性红疹可发生于患者的任何部位,红疹一般都是10多个以上。它们与原发性慢性游走性红疹相似,但没有清晰的中心,一般比较小,不游走。慢性游走性红疹持续时间平均3周,有的可达8周。如患者未经抗生素治疗,1~14个月后慢性游走性红疹可在原部位复发。

皮肤活组织检查,可见在红疹的中心部位表皮和真皮层均有损害,而在红疹周边的皮肤只有真皮层受损。用Broun、Hopps或Dieterle染色都未在皮肤受损处找到细菌或螺旋体。

早期临床表现除上述ECM外,还常伴有发烧多汗(温度一般在37.8~39.4℃),以及头痛、颈强直等脑膜刺激症状。此外,常伴有游走性肌肉、骨、关节疼痛;有些病人出现乏力、纳差、恶心、呕吐、右上腹胀痛或压痛,丙氨酸转氨酶升高(>491单位/毫升)、乳酸脱氢酶升高(>1080单位/毫升)等肝功能受损的表现。有的病人还出现蛋白尿和一过性显微镜下血尿等肾脏受损的表现。

上述症状出现后几周或几个月随之出现关节、心脏、神经等多系统受累及的临床表现。

2. 关节炎:

本病后期关节受损主要是莱姆关节炎,以前对此种关节炎认识不足,常误诊为风湿性关节炎、类风湿关节炎等[2,5,17]。莱姆关节炎常以短暂的反复发作的单侧下颌关节炎开始起病,以后逐渐发展到多发性游走性非对称性大关节炎(常见膝关节)或小关节炎(如

掌指、指间关节)。有些病人会迁延成为慢性莱姆关节炎持续几年不愈,造成受累关节长期反复疼痛。常见部位在膝关节。典型的莱姆关节炎以关节肿胀和发热为主,很少发红。莱姆关节炎不引起关节畸形。

试验室检查,患者血沉加快,风湿因子(-)抗核抗体(-)。关节液中白细胞数增多,平均约24250个/立方毫米,以粒细胞为主(占80%),未查见病原体。

3. 神经系统受损:

莱姆病常见神经系统受损以颅神经麻痹(主要是单侧面神经麻痹)为多见。此外,还可以引起感觉性神经根病变和无菌性脑膜炎。

患者的脑脊液检查,除淋巴细胞和蛋白有轻度增高外,其他均正常,脑电图检查正常。

莱姆病的神经系统受损一般几个月后可恢复正常,少数病程长的可达几年,但愈后都比较好。

4. 心脏受累:

莱姆病的心脏受累常以心肌传导组织受损为主要表现。最常见是房室传导阻滞(I~Ⅲ度房室传导阻滞),此外,还可以见左、右束支传导阻滞。房室传导阻滞,用阿托品后可消除。有心脏受累的莱姆病患者常感心悸、眩晕,有些在心尖区可听到Ⅱ级功能性收缩期杂音[2,4]。心电图可见有心肌炎和心包炎的证据[4]。X线胸片和超声心动图等检查,心脏无明显增大,心脏瓣膜无明显受损。莱姆病的心脏疾患一般比较轻,持续时间比较短,愈后好。

诊断和防治

以前对本病的诊断主要根据临床表现和流行病学资料。特别是慢性游走性红疹在诊断本病上占有非常重要的地位。目前,由于能从患者身上分离到螺旋体,因此,病原分离是确诊本病的依据。但令人遗憾的是分离莱姆病的病原体现在只能通过培养基培养,这种方法历时较长(一般需要1~2个月),阳性率低,不适用于临床诊断,只适用于实验室研究。目前,临床上诊断本病,仍然是依靠临床表现和流行病学的资料。此外,还可通过测定患者血清抗螺旋体抗体效价作为辅助诊断。本病早期(出现慢性游走性红疹期)IgM≥

1:128;在疾病的后期(出现关节、神经、心脏等多系统受累时期)IgG≥1:128。当病人是来自莱姆病流行地区,而临床表现不典型,常与其他病(如风湿病、类风湿病、系统性红斑狼疮、回归热等)有混淆时,上述的血清学试验有助于鉴别诊断。

关于莱姆病的治疗,通过几年来的临床观察和比较,认为青霉素、四环素等抗生素对本病有明显的疗效。在病程早期给予青霉素等抗生素的治疗能缩短ECM持续时间,并能防止或减轻后期莱姆关节炎[12,17,23]。一般是首选青霉素,如果对青霉素过敏者,可选口服四环素。抗生素主要是针对早期患者。对晚期症状的治疗应根据晚期出现的症状而进行对症处理。

目前,由于对本病的传染源不清楚,还不能提出有效的预防措施。

参 考 文 献

1. Steere AC et al: Arthritis Rheum, 20: 7, 1977
2. Steere AC et al: Ann Intern Med, 86: 685, 1977
3. Reik L Steere AC et al: Medicine (Baltimore), 58: 281, 1979
4. Steere AC et al: Ann Intern Med, 93: 8, 1980
5. Steere AC et al: Ann Intern Med, 90: 896, 1979
6. Steere AC et al: Science, 196: 1121, 1977
7. Steere AC et al: Ann Intern Med, 91: 730, 1979
8. Gerster JC et al: Br Med J, 283: 951, 1981
9. Stewart A et al: Med J Aust, 1: 139, 1982
10. Steere AC et al: Am J Epidemiol, 108: 312, 1978
11. Wallis RC et al: Am J Epidemiol 108: 322, 1978
12. Steere AC et al: Ann Intern Med 93: 1, 1980
13. Burgdorfer W et al: Science 216: 1317, 1982
14. Steere AC et al: Arthritis Rheum, 22: 662, 1979
15. Burgdorfer W: New York Academic Press, 225, 1976
16. Harnd H: New York: Academic Press, 7: 18, 1976
17. Allen C et al: N Engl J Med, 308: 733, 1983
18. Jorge L et al: N Engl J Med, 308: 740, 1983
19. Samuel P et al: Southern Med J, 740, 1976
20. Steere AC et al: Ann Intern Med, 99: 76, 1983
21. Edgar G: N Engl J Med, 1166, 1983
22. Andre K: Lancet, 8342: 174, 1983
23. Steere AC et al: Ann Intern Med, 99: 22, 1983