

· 综述 ·

中国恙虫病流行态势及预防控制

张萌 王显军 赵仲堂

【关键词】 恙虫病; 流行态势; 预防控制

Current epidemic status and issues on prevention and control of scrub typhus ZHANG Meng¹, WANG Xian-jun², ZHAO Zhong-tang¹. 1 Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Shandong University, Jinan 250012, China; 2 Institute for Viral Disease Control and Prevention, Shandong Center for Disease Control and Prevention Corresponding author: ZHAO Zhong-tang, Email: ztzhao@sdu.edu.cn

This work was supported by a grant from the Natural National Science Foundation of China (No. 30972515).

【Key words】 Scrub typhus; Epidemic status; Prevention and control

恙虫病是由恙虫病东方体(*Orientia tsutsugamushi*, *Ot*)感染所致的一种自然疫源性疾病,鼠类为其主要贮存宿主,恙螨为传播媒介。临床表现以突发高热、淋巴肿大、溃疡、皮疹、肺炎、脑膜炎等为特征,严重者可致死亡^[1]。该病广泛流行于亚洲太平洋沿岸地区,覆盖范围从阿富汗到中国、朝鲜半岛、西南太平洋群岛及澳大利亚北部。我国属于重点疫区之一。20世纪80年代以来,恙虫病流行范围迅速扩大,流行强度不断增加。迄今,我国至少已在27个省(直辖市、自治区)的人群中发现恙虫病感染与流行。恙虫病的预防控制是我国传染病预防控制的重要课题之一,本文就该病的流行现状、研究进展及预防控制有关问题予以综述。

一、流行现状

1. 疫区呈全国分布,秋冬型恙虫病在北方地区蔓延迅速。恙虫病在我国原仅限长江以南广大地区流行,东至台湾、福建,西至云南、四川和西藏南部,南至海南、广东和广西,北至浙江和湖南诸省区^[2]。自20世纪80年代始,长江以北恙虫病新疫区不断被发现和证实,山东^[3]、江苏^[4]、天津^[5]以及东北三省^[6]相继发现恙虫病自然疫源地。截至2000年,恙虫病疫源地已向北扩散到北纬49°30'的嫩江地区^[7]。内陆地区诸省陆续发现新的恙虫病疫区。80年代初在新疆^[8]、1994年在甘肃^[9]分别通过血清流行病学调查证实当地人群存在 *Ot* 感染;1995年和1997年山西^[10]、河北^[11]先后发生恙虫病疫情;1998年9月江西省首次发现恙虫病病例^[12];2005年秋季该病在河南省淮滨县发生暴发^[13];2007年在安徽省

滁州^[14]、六安^[15],2008年在蚌埠^[16]、阜阳^[17]相继出现恙虫病流行。以上证据表明,我国恙虫病流行区域已自长江以南向北、向西扩散至全国大部分地区。

我国恙虫病的流行形式分夏季型、冬季型、秋冬型和全年型四种。长江以南地区流行季节以夏季为主,而长江以北地区流行形式主要为秋冬型。秋冬型恙虫病作为我国北方地区的一种新传染病,有迅速蔓延之势,山东、江苏、天津、山西、河北、江西、河南、安徽等地均已发现秋冬型恙虫病感染或流行。同时,在秋冬型恙虫病疫区内也不断发现新的疫源地。典型的如山东省,自1986年在蒙阴县首次发生恙虫病流行后,其流行范围迅速扩大至临沂的大部分地区和日照的五莲、莒县等地^[18];而后疫源地又向西北方向延伸,1988年10月在济南市东郊发生恙虫病流行,波及57个自然村^[19]。山东省恙虫病疫区原仅局限在临沂和济南两地,然而1996—2000年济宁^[20]、莱州^[21]、肥城^[22]、青州^[23]等地相继暴发恙虫病疫情。据山东省疾病报告信息系统(Shandong Diseases Reporting Information System, SDRIS)自2006年至今的监测结果显示,山东省恙虫病疫情已波及济南、青岛、淄博、烟台、潍坊、济宁、泰安、威海、日照、莱芜、临沂、滨州、聊城、东营14个地(市),约占全省80%的广大地区。

2. 流行强度呈上升趋势。随着恙虫病流行范围的扩大,其流行强度明显呈上升趋势。历史疫情资料显示,20世纪80年代初期全国发病数在1000例左右,1986年以后年发病数均在2000例以上,长江以南地区恙虫病流行高峰持续不下^[24]。1990年取消恙虫病疫情报告后,无法获得全国的统计数据,但据文献报道,疫情总体上呈明显上升趋势。唐天开等^[25]报道,1999年南海某岛屿发生恙虫病流行,患病率高达23.77%。虞华珍等^[26]报道,2006年广州市某村暴发恙虫病疫情,罹患率高达33.30%。江苏省盐城市通过疫情报告系统于2006年10—12月报告149例恙虫病病例^[27]。刘运喜等^[28]报告山东省费县自首次发生恙虫病流行后,病例逐年增多,偶有暴发,1994—1997年年发病率为41/10万~109/10万;1996年秋季平邑县暴发恙虫病疫情,罹患率为6.95%^[29]。山东省疾病预防控制中心通过SDRIS于2006—2009年分别报告恙虫病病例213、235、348和227例,2010年1月1日至12月2日累计报告病例244例。恙虫病在我国台湾、香港和澳门均属法定报告传染病。澳门报告病例较少,于2005年和2007年各报告1例恙虫病病例。香港自2005年1月至2010年9月累计报告恙虫病117例^[30]。台湾自20世纪70年代中期年报告病例数60例以上,1992年以后病例报告数逐年增加,均超过100例,而2000—2001年两年报告恙虫病病例共计2732例^[31]。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.04.021

基金项目:国家自然科学基金(30972515)

作者单位:250012 济南,山东大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学研究所(张萌、赵仲堂);山东省疾病预防控制中心(王显军)

通信作者:赵仲堂, Email: ztzhao@sdu.edu.cn

3. 疫源地类型多样化。恙虫病原分布于我国长江以南的热带、亚热带和西南高海拔地区,按气候特征划分为热带疫区、南亚热带疫区、中亚热带疫区和横断山谷疫区^[32]。1980 年以后,恙虫病疫源地北移,跨越热带、亚热带、暖温带、中温带 4 个温度带和 1 个高原气候区。缘其自然地理环境和气候条件差距甚大,生物群落组成各异,疫源地类型更加复杂多样。为方便对恙虫病的流行病学研究,1995 年于恩庶、范明远等在全国恙虫病研讨会上提出以北纬 31°和北纬 40°为界将恙虫病自然疫源地划分为南方疫源地、过渡疫源地和北方疫源地三型。鉴于高原地区的生态学特性,后又分出第四种疫源地类型——即高原气候区疫源地,包括西藏、新疆南疆、青海、四川西部、甘肃南部以及云南北部的一些地区^[33]。另外,疫源地类型亦可根据地理景观划分。如恙虫病在福建、浙江、江苏三省存在景观具有代表性的三型恙虫病自然疫源地,分别为沿海岛屿型、内陆山林型和内陆平原丘陵型^[34],而山东地区属于山前冲积平原型和低山丘陵型疫源地。

二、疫源地构成要素的研究

1. 病原体: *Ot* 抗原型别具有多样性特点。国际标准参考株有 Karp、Kato 和 Gilliam 3 型^[35]。19 世纪 60 年代,泰国分离出 TA678、TA763、TA686、TA716、TH1817 五种血清型^[36];而后,日本从恙病患者中分离出 Irie、Hirano^[37]、Kuroki^[38]、Shimokoshi、Ikeda、Yamamoto^[39]、Kawasaki^[40]、Saitama^[41] 型等新型株;韩国发现 Boryong 株^[42]和 Yonchon 株^[43];澳大利亚分离到 Litchfield 型和 Chuto 株^[44,45];中国台湾地区发现新型 Hualien-A 株^[46]。Kelly 等^[47]对 271 条 *Ot* 的 56 kD 抗原(Sta 56 kD)基因序列同源性的系统发生分析表明,所选 *Ot* 株分属于 Karp-related、Saitama、Kuroki、TA763、Gilliam、Kawasaki、JG、Kato 和 Shimokoshi 9 个分化支。

我国学者自 1948 年于广州地区首次成功分离出 *Ot* 以来,已从患者、媒介恙螨和宿主动物中分离到百余株 *Ot*。我国 *Ot* 血清型以 Gilliam 型为主,其次是 Karp 型, Kato 型较少见,亦有混合型存在。长江以南地区流行株以 Karp 型常见,而长江以北多为弱毒的 Gilliam 型。近年来,随着 PCR/RFLP、巢式 PCR 等分子生物学技术的广泛应用,许多学者在不同地区的研究亦发现 *Ot* 抗原型的多样性特点。如南澎列岛存在 Karp、Kato 和 Yonchon 3 种 *Ot* 型别^[48];湖南省 *Ot* 流行株有 Gilliam、Karp、TA763 或混合型^[49];福建省 *Ot* 型别有 Gilliam、Karp 以及 Karp-Gilliam 混合型,在闽中、闽西山地区分离出 TA716 型 *Ot*^[50];江苏、山西地区分别发现了类似 Kawasaki 株^[51]和 Yonchon 株^[52]。

我们的研究表明,山东疫区 *Ot* 流行株以 Kawasaki 型为主,但同时亦存在 Karp 型;对 Sta 56 kD 基因的酶切图谱研究发现,山东株类似日本 Kawasaki 株,但缺乏 Hha I 酶切位点^[53],此特点与江苏株相似;*Ot* 核苷酸序列同源性分析显示,江苏株和山东株与日本 Kawasaki 型的碱基序列同源性分别为 96.87%^[54]和 95.50%^[55]。另外,在对山东新、老疫区 *Ot* 基因型的比较分析中,临沂地区(老疫区,即 1986 年后始有流行的疫区)仅分离到 Sdu-1 型 *Ot*,然而在泰安地区(新疫区,即 1996 年后始有流行的疫区)除 Sdu-1 型外,还存在 Sdu-2 株^[55]。由

此可见,在恙虫病疫区的形成和扩散过程中,*Ot* 基因出现了一定程度的变异。

2. 宿主动物:迄今,我国发现存在 *Ot* 自然感染的哺乳动物包括啮齿目 18 种、食虫目 3 种和部分家养动物。其中密度高、带螨率和带螨指数高,有 *Ot* 自然感染的优势种是主要的宿主动物,包括鼠属中的黄毛鼠、黄胸鼠、褐家鼠、社鼠和大足鼠;小家鼠属中的小家鼠;板齿鼠属中的板齿鼠;姬鼠属中的黑线姬鼠和大林姬鼠;仓鼠属中的大仓鼠;鼯鼠属中的臭鼯鼠;以及麝鼠属中的大麝鼠等^[24]。山东地区恙虫病疫区的鼠类至少存在 2 目 3 科 5 属 7 种,已知的恙虫病贮存宿主有黑线姬鼠、大仓鼠和褐家鼠。近年我们从山东地区小家鼠中首次检测到 *Ot*^[55],推测小家鼠可能是当地恙虫病一种潜在的贮存宿主。

3. 媒介恙螨:恙螨是目前已知传播恙虫病的惟一媒介。我国最早在浙江地区发现地里纤恙螨为恙虫病的传播媒介,20 世纪 50 年代相继在东列岛、浙南山区和福建省平潭地区发现新的媒介恙螨——海岛纤恙螨、高湖纤恙螨和微红纤恙螨,而后证实福建省冬季恙虫病疫区和长江以北秋冬型恙虫病疫区的优势螨种小盾纤恙螨以及湘西恙虫病疫区的优势螨种吉首纤恙螨,亦属于恙虫病的传播媒介。其中,地里纤恙螨和小盾纤恙螨分别是夏季型和秋冬型恙虫病的主要媒介螨种。除以上 6 种已确证的媒介恙螨外,我国报告分离出 *Ot* 的恙螨还有苍白纤恙螨、于氏纤恙螨、东方纤恙螨、须纤恙螨、临淮岗纤恙螨、英帕纤恙螨、印度囊棒恙螨、中华无前恙螨、太平洋无前恙螨、巨螯齿恙螨^[56]和紫色纤恙螨^[57]。山东省恙螨至少存在 3 亚科 6 属 17 种,我们以往在临沂(山东最早发现的疫区)的调查研究表明^[58],不同季节的优势恙螨包括小盾纤恙螨、须纤恙螨、临淮岗纤恙螨及太平洋无前恙螨均存在 *Ot* 自然感染,除小盾纤恙螨外,其他恙螨媒介意义的确定尚需进一步的现场调查和实验研究。

三、预防控制工作状况

目前,我国台湾、香港和澳门均有法定的恙虫病报告制度。我国大陆自 1948 年于广州地区首次发现并证实恙虫病后,1952 年即建立疫情报告制度,“文革”期间疫情数据资料不完整,此后由于该病划属非法定报告传染病,无法获取翔实的全国疫情数字。

20 世纪 40 年代之前由于无有效治疗手段,恙虫病病死率较高;随着氯霉素、强力霉素等有效抗生物素的使用,病死率明显下降。然而,全球每年有超过 10 亿人发生恙虫病的风险^[59],并且随着抗生素耐药株的出现和生态旅游的盛行^[60],恙虫病的预防控制已成为一个重要的公共卫生问题。迄今我国已在恙虫病的流行病学、病原学、病理学、临床治疗等方面取得显著成就,有效预防控制措施的研究和推广成为现阶段的工作重点之一。目前恙虫病的防制主要是采取灭鼠、灭螨、防止螨虫叮咬等综合措施。

鉴于保护易感人群是恙虫病预防控制的重要环节,在过去的 20 年中,国内外学者对恙虫病疫苗作了大量研究,多集中于亚单位疫苗和 DNA 疫苗,作为候选苗研究较多的有 22、47、56、58、110 kD 蛋白抗原。Yu 等^[61]成功构建了 *Ot* Karp 株

56 kD与47 kD蛋白的融合基因重组表达质粒,所表达的融合蛋白具有56 kD和47 kD外膜蛋白的抗原表位,经56、47 kD融合蛋白免疫的小鼠产生明显的体液和细胞免疫应答,并比用单纯56 kD抗原或47 kD抗原免疫者表现出对Karp株攻击更强的抵抗力。Chattopadhyay等^[62]以食蟹猴为动物模型证实O_t Karp株重组56 kD外膜蛋白对灵长类动物具有良好的免疫原性和耐受力。重组亚单位疫苗有可能代替O_t Karp株全细胞抗原,成为诱导恙虫病保护性免疫的一种较好的候选疫苗。而DNA疫苗由于既能诱导体液免疫,又能激发细胞免疫,产生细胞毒性T淋巴细胞,并有制备广谱疫苗等优点,亦成为研究热点之一。赖延东等^[63]成功构建了能够表达Karp株56 kD外膜蛋白抗原的核酸疫苗载体pVAX1-Sta56,将其转染到L929细胞并接种O_t悬液,发现转染有重组质粒细胞对O_t Karp株的吸附与入侵表现出一定的抵抗力,初步认为pVAX1-Sta56可诱导细胞免疫。Ni等^[64]研究表明,在连续4次接种后,60%的小鼠可以抵抗1000×LD₅₀剂量的Karp株的攻击。陈唯军等^[65]发现O_t山西株(Sxh951)56 kD蛋白基因DNA疫苗免疫组小鼠免疫应答低下,该现象系接种重组质粒后产生的免疫抑制,还是与免疫方式和剂量有关,尚需进一步探索。

四、今后工作建议

1. 加强监测:

(1)病例监测:近年来,一些省市陆续开展了恙虫病的监测工作。如山东省自2006年始实行网络直报,通过SDRIS监测病例、疫情信息。2010年山东省卫生厅印发文件要求加强恙虫病监测,严格疫情报告。但目前尚无法了解全国确切的疫情信息。为此建议各级责任报告单位按照中国疾病预防控制中心《恙虫病预防控制技术指南(试行)》要求,切实做好病例报告,在全国范围内进一步加强病例监测。

(2)宿主动物和媒介恙螨监测:根据动物地理资料预测,凡有Rattus属野生型,特别是Rattus亚属的鼠类和纤恙螨同时存在的地区,都有可能存在恙虫病疫源地。随着经济开发、交通、旅游等人类活动的增加,自然生态受到严重影响,可能干扰或破坏鼠类和恙螨的栖息环境,影响其生活习性,加速迁徙或变异,或导致新的宿主、鼠类和媒介恙螨的出现,从而促使恙虫病新源地的形成和扩散。

掌握O_t宿主和媒介的种类、分布现状和迁徙轨迹,有利于预测恙虫病的扩散趋势,有的放矢地进行防控工作;因此,系统、长期地对宿主鼠或其他动物和恙螨的种类、分布及其变异或迁徙轨迹进行监测,对恙虫病的预防控制具有重要意义。

(3)病原学监测:恙虫病疫源地地理景观、宿主、媒介等的变化,往往会引起O_t所处微环境的急剧改变,在这个过程中,病原体可能会发生一定程度的基因变异、出现新的抗原型别,使恙虫病的流行呈现多样化和复杂化。研究表明,Sta 56 kD与其对宿主细胞的吸附和侵袭有关,Sta 47 kD与免疫应答有关^[32],因此,相关O_t基因的变异可导致病原体毒力、免疫学特性等的改变,从而在一定程度上决定着人类O_t感染所致健康损害的严重程度。因此在恙虫病疫区O_t病原学特性

的调查研究基础上,加强其抗原型别及毒力特点的监测是对该病流行过程深入了解及其预防控制的重要环节。

2. 重视疫源地扩散机制的研究:目前我国恙虫病疫区呈不断扩散的趋势,而有关恙虫病新疫区不断形成与扩散的机制及媒介、宿主动物在新疫区形成中所起的作用及其影响因素的许多问题尚不清楚。恙虫病作为一种典型的自然疫源性疾病,其疫源地是由O_t、宿主鼠类和媒介恙螨为主成分参与构成的一个特殊生态系统,必然会受地理环境及人类活动等因素的影响;但有关该病新疫区的形成与这些因素的关系尚无系统研究。尤其是秋冬型恙虫病作为我国北方地区的一种新传染病,对其流行机制予以深入的研究,有利于更好地认识该病的流行病学特征,对该病以及其他相似自然疫源性疾病的预防控制工作均具有重要价值。

3. 重视恙虫病的疫苗研究:鉴于恙虫病的流行环节,以及灭鼠、灭螨工作的难度,保护易感人群为该病有效控制的重要环节,除加强个人防护措施研究外,还冀望于安全、有效疫苗的研究与应用。虽然国内外学者已就恙虫病的免疫预防做了大量研究,并取得一定进展,但由于O_t免疫性低,组织培养困难且生长缓慢,以及抗原型别多样、异源保护性差等原因,理想恙虫病疫苗的问世尚待时日,在现有相关研究成果的基础上,尚需进一步探索。

参 考 文 献

- [1] Yu ES, Lin JH, Chen GJ, et al. Chinese Zoonoses. 2nd ed. Fuzhou: Fujian Science and Technology Publishing House, 1996: 481. (in Chinese)
于恩庶,林继煌,陈观今,等. 中国人兽共患病学. 2版. 福州:福建科学技术出版社,1996:481.
- [2] Yu ES. Current epidemic characteristics of scrub typhus in China. Chin J Epidemiol, 1997, 18(1):56. (in Chinese)
于恩庶. 我国目前恙虫病流行特征分析. 中华流行病学杂志, 1997, 18(1):56.
- [3] Yang YF, Wang JL, Yao YC, et al. Investigation of the first scrub typhus epidemic in Shandong province. Chin J Epidemiol, 1987, 8(5):280. (in Chinese)
杨玉富,王均利,姚云超,等. 山东省首次发现恙虫病流行的调查. 中华流行病学杂志, 1987, 8(5):280.
- [4] Guo HB, Wu GH, Xu MH, et al. Investigation of the natural foci of autumn-winter type scrub typhus. Chin J Epidemiol, 1994, 15(1):27-30. (in Chinese)
郭恒彬,吴光华,徐毛华,等. 秋冬型恙虫病自然源地的调查研究. 中华流行病学杂志, 1994, 15(1):27-30.
- [5] Yu CS, Zhang ZL, Luo YQ, et al. The first scrub typhus epidemic in the northern rural areas of Tianjin. Chin J Epidemiol, 1992, 13(4):212-215. (in Chinese)
于长水,张之伦,罗云秋,等. 天津市北部农村首次发现恙虫病流行的报告. 中华流行病学杂志, 1992, 13(4):212-215.
- [6] Lu ZX, Hu LM, Cai ZL, et al. Conformation of the natural foci of scrub typhus in the northeast of China. Med Inform Chin PLA, 1995, 1:40. (in Chinese)
鲁志新,胡玲美,蔡增林,等. 我国东北地区恙虫病自然疫源地证实. 解放军医学情报, 1995, 1:40.
- [7] Liu GP, Lu ZX. Chigger mites and scrub typhus in the northeast of China. Chin J Public Health, 2000, 16(9): 779-781. (in Chinese)
刘国平,鲁志新. 我国东北地区的恙螨和恙虫病. 中国公共卫生, 2000, 16(9):779-781.
- [8] Zong DG, Jiang YX, Wang LC, et al. Serological study on some natural focal diseases in Boertala prefecture, Xinjiang. Endem Dis Bull, 1987, 2(3):5-8. (in Chinese)

- 宗定国, 蒋岳新, 王连城, 等. 新疆博尔塔拉地区几种自然疫源性疾病的血清学调查. 地方病通报, 1987, 2(3): 5-8.
- [9] Liu ZJ, Shi SZ, Zhang JJ, et al. Mixed infection investigation of lyme disease, tularemia, tsutsugamushi fever and Q fever in Diebu forest region of Gansu province, China. World J Infect, 2005, 5(1): 45-47. (in Chinese)
刘增加, 石淑珍, 张继军, 等. 迭部林区莱姆病、野兔热、恙虫病和 Q 热复合感染的调查研究. 世界感染杂志, 2005, 5(1): 45-47.
- [10] Chen XR, Zheng XZ, Yu Q, et al. Confirmation of the first scrub typhus epidemic in Shanxi province. Chin J Zoonoses, 1996, 12(2): 2. (in Chinese)
陈香蕊, 郑乡占, 于强, 等. 山西省首次流行恙虫病的证实. 中国人兽共患病杂志, 1996, 12(2): 2.
- [11] Li CM, Chen SL, Guo YX, et al. The confirmation on the epidemic area of tsutsugamushi disease in Taihang mountain region, Hebei province. Chin J Dis Control Prev, 2002, 6(3): 212-213. (in Chinese)
李春明, 陈素良, 郭逸秀, 等. 河北太行山区恙虫病自然疫源地的证实. 中华疾病控制杂志, 2002, 6(3): 212-213.
- [12] Liao RG, He S, Xie DG, et al. The first case report of scrub typhus in Jiangxi province. Chin J Zoonoses, 1999, 15(2): 31. (in Chinese)
廖如桂, 何似, 谢觉根, 等. 江西省恙虫病首例报告. 中国人兽共患病杂志, 1999, 15(2): 31.
- [13] Xia SL, Shen XJ, Deng WB, et al. The lab identification on tsutsugamushi disease for the first outbreak in Henan province. Chin J Vector Bio Control, 2007, 18(3): 230-233. (in Chinese)
夏胜利, 申晓靖, 邓文斌, 等. 河南省首次实验室证实恙虫病暴发疫情. 中国媒介生物学及控制杂志, 2007, 18(3): 230-233.
- [14] Yu LC, Wang MR, He CL, et al. Investigation of the epidemiological and clinical characteristics of an outbreak of tsutsugamushi disease in Anhui province. Chin J Infect Dis, 2009, 27(5): 277-280. (in Chinese)
于乐成, 汪茂荣, 何长伦, 等. 安徽省一起恙虫病暴发的流行病学特点及临床特征分析. 中华传染病杂志, 2009, 27(5): 277-280.
- [15] Cao MH, Wu JB, Wang J, et al. Epidemiological investigation of a tsutsugamushi disease outbreak. Anhui J Prev Med, 2009, 15(1): 8-9, 21. (in Chinese)
曹明华, 吴家兵, 王俊, 等. 一起恙虫病暴发的流行病学调查. 安徽预防医学杂志, 2009, 15(1): 8-9, 21.
- [16] Chen WH, Chen Q, Hua GR, et al. Epidemiological investigation of tsutsugamushi disease in Huaiyuan county. Chin J General Practice, 2009, 7(3): 297-298. (in Chinese)
陈文化, 陈庆, 花高荣, 等. 怀远县恙虫病流行病学调查. 中华全科医学, 2009, 7(3): 297-298.
- [17] Wu JB, Hu DL, He F, et al. Epidemiological analysis on the first outbreak of tsutsugamushi disease in Fuyang city of Anhui province in 2008. Chin J Dis Control Prev, 2009, 13(6): 651-653. (in Chinese)
吴家兵, 胡岱霖, 何凡, 等. 2008 年安徽省阜阳市首起恙虫病暴发疫情的流行病学调查. 中华疾病控制杂志, 2009, 13(6): 651-653.
- [18] Wang JL, Liu CX, Xu QL. Epidemiological profile of scrub typhus in Shandong province. Chin J Zoonoses, 1996, 12(6): 53-54. (in Chinese)
王均利, 刘长欣, 徐勤莲. 山东省恙虫病流行病学概况. 中国人兽共患病杂志, 1996, 12(6): 53-54.
- [19] Yang ZQ, Liu YX, Sun HL, et al. Studies on the epidemiology of tsutsugamushi disease of the autumn-winter type in the eastern suburbs of Jinan. Chin J Vector Bio Control, 1998, 9(4): 282-284. (in Chinese)
杨占清, 刘运喜, 孙海龙, 等. 济南东郊秋冬季型恙虫病流行病学研究. 中国媒介生物学及控制杂志, 1998, 9(4): 282-284.
- [20] Chen LB, Tian FJ, Sun T, et al. The first scrub typhus epidemic in Rencheng district, Jinan city. Chin J Zoonoses, 1997, 13(5): 70-71. (in Chinese)
陈龙宝, 田福建, 孙桐, 等. 济宁市任城区首次发现恙虫病流行. 中国人兽共患病杂志, 1997, 13(5): 70-71.
- [21] Liu DB, Xu XH, Mao YP, et al. Investigation of the first scrub typhus outbreak in Laizhou city. Dis Surveil, 1998, 13(12): 470-471. (in Chinese)
刘东波, 徐雪华, 毛云鹏, 等. 莱州市首次恙虫病暴发流行的调查报告. 疾病监测, 1998, 13(12): 470-471.
- [22] Xue JQ, Ming J, Yang HL, et al. Investigation of a scrub typhus epidemic recurring in the south of Shandong province. Dis Surveil, 2000, 15(10): 367-368. (in Chinese)
薛家芹, 明锦, 杨会利, 等. 山东南部再次发生恙虫病流行的调查. 疾病监测, 2000, 15(10): 367-368.
- [23] Qin KG, Li RY, Li LP. Analysis on the epidemic characteristics of scrub typhus in Qingzhou city, Shandong province. Chin J Epidemiol, 2003, 24(11): 1035. (in Chinese)
秦开贵, 李汝勇, 李鲁平. 山东省青州市恙虫病流行特征分析. 中华流行病学杂志, 2003, 24(11): 1035.
- [24] Wu GH, Tao KH. Study progress on the epidemiology of scrub typhus in China. Hong Kong: Asiamed Publishing House, 2000, 4-22. (in Chinese)
吴光华, 陶开华. 中国恙虫病流行病学研究进展. 于恩庶, 陈香蕊, 吴光华, 等. 中国恙虫病研究. 香港: 亚洲医药出版社, 2000: 4-22.
- [25] Tang TK, Zhan DC, Lu ZZ, et al. Epidemiological investigation of scrub typhus on a coral island in the South China Sea. J Prev Med Chin PLA, 2001, 19(5): 356-357. (in Chinese)
唐天开, 詹道成, 陆振豪, 等. 南海某珊瑚岛恙虫病流行病学调查. 解放军预防医学杂志, 2001, 19(5): 356-357.
- [26] Yu HZ, Cai YS, Zeng MS. Investigation and analysis of a scrub typhus outbreak. South China J Prev Med, 2007, 33(3): 41, 43. (in Chinese)
虞华珍, 蔡衍珊, 曾明深. 一起恙虫病暴发的调查分析. 华南预防医学, 2007, 33(3): 41, 43.
- [27] Jiang RJ, Shen JJ, Zhang YZ, et al. Epidemiological analysis of tsutsugamushi outbreaks in Yancheng city in 2006. Chin J Dis Control Prev, 2007, 11(6): 636-638. (in Chinese)
姜仁杰, 沈进进, 张盐珠, 等. 盐城市 2006 年恙虫病爆发的流行病学调查. 中华疾病控制杂志, 2007, 11(6): 636-638.
- [28] Liu YX, Wu QY, Yang ZQ, et al. Investigation of the epidemiology and influencing factors of autumn-winter type scrub typhus in Fei county. Dis Surveil, 1999, 14(2): 48-52. (in Chinese)
刘运喜, 吴钦水, 杨占清, 等. 费县秋冬季型恙虫病流行病学及影响因素调查研究. 疾病监测, 1999, 14(2): 48-52.
- [29] Wang RD, Huai Y. Report of the scrub typhus outbreak in Pingyi county. Disease Surveillance, 1997, 12(9): 340-341. (in Chinese)
王如德, 怀燕. 平邑县恙虫病暴发流行病学调查报告. 疾病监测, 1997, 12(9): 340-341.
- [30] Number of notifications for notifiable infectious diseases [EB/OL]. Center for Health Protection, Department of Health, the Government of the Hong Kong Special Administrative Region. [2010-11-18]. <http://www.chp.gov.hk/en/notifiable1/10/26/43.html>. (in Chinese)
法定报告传染病统计数字 [EB/OL]. 中华人民共和国香港特别行政区政府卫生署卫生防护中心 [2010-11-18]. <http://www.chp.gov.hk/en/notifiable1/10/26/43.html>.
- [31] Huang F, Yu ES. Analysis on the epidemic situation of notifiable zoonoses in Taiwan and Fujian. Chin J Zoonoses, 2002, 18(6): 107-108. (in Chinese)
黄丰, 于恩庶. 台湾和福建法定报告的人兽共患病疫情分析. 中国人兽共患病杂志, 2002, 18(6): 107-108.
- [32] Chen XR. Tsutsugamushi disease and *Orientia tsutsugamushi*. Beijing: Military Medical Science Press, 2001. (in Chinese)
陈香蕊. 恙虫病和恙虫病东方体. 北京: 军事医学科学出版社, 2001.
- [33] Lu ZX, Hu LM, Lu H, et al. On the types of natural foci of scrub typhus in China. Chin J Zoonoses, 1998, 14(6): 63-66. (in Chinese)
鲁志新, 胡玲美, 鲁丹, 等. 试论我国恙虫病自然疫源地类型. 中国人兽共患病杂志, 1998, 14(6): 63-66.
- [34] Wu GH, Guo HB, Yu MM. Studies on three types of natural foci of tsutsugamushi disease in eastern part of China. Chin J

- Epidemiol, 2000, 21(1):34-36. (in Chinese)
吴光华, 郭恒彬, 于明明, 华东地区三种类型恙虫病自然疫源地调查. 中华流行病学杂志, 2000, 21(1):34-36.
- [35] Shishido A. Identification and serological classification of the causative agent of scrub typhus in Japan. Jpn J Med Sci Biol, 1962, 15:308-321.
- [36] Elisberg BL, Campbell JM, Bozeman FM. Antigenic diversity of *Rickettsia Tsutsugamushi*: epidemiologic and ecologic significance. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol, 1968, 12(1):18-25.
- [37] Tachibana N, Kusune E, Yokota T, et al. Epidemiological, immunological and etiological study on tsutsugamushi disease in Miyazaki district. Kansenshogaku Zasshi, 1982, 56(8):655-663.
- [38] Ohashi N, Tamura A, Sakurai H, et al. Characterization of a new antigenic type, Kuroki, of *Rickettsia tsutsugamushi* isolated from a patient in Japan. J Clin Microbiol, 1990, 28(9):2111-2113.
- [39] Tamura A, Takahashi K, Tsuruhara T, et al. Isolation of *Rickettsia tsutsugamushi* antigenically different from Kato, Karp, and Gilliam strains from patients. Microbiol Immunol, 1984, 28(8):873-882.
- [40] Yamamoto S, Kawabata N, Tamura A, et al. Immunological properties of *Rickettsia tsutsugamushi*, Kawasaki strain, isolated from a patient in Kyushu. Microbiol Immunol, 1986, 30(7):611-620.
- [41] Tamura A, Yamamoto N, Koyama S. Epidemiological survey of *Orientia tsutsugamushi* distribution in field rodents in Saitama Prefecture, Japan, and discovery of a new type. Microbiol Immunol, 2001, 45(6):439-446.
- [42] Chang WH, Kang JS, Lee WK, et al. Serological classification by monoclonal antibodies of *Rickettsia tsutsugamushi* isolated in Korea. J Clin Microbiol, 1990, 28(4):685-688.
- [43] Seong SY, Park SG, Kim HR, et al. Isolation of a new *Orientia tsutsugamushi* serotype. Microbiol Immunol, 1997, 41(6):437-443.
- [44] Odorico DM, Graves SR, Currie B, et al. New *Orientia tsutsugamushi* strain from scrub typhus in Australia. Emerg Infect Dis, 1998, 4(4):641-644.
- [45] Izzard L, Fuller A, Blacksell SD, et al. Isolation of a novel *Orientia species* (*O. chiuo* sp. nov.) from a patient infected in Dubai. J Clin Microbiol, 2010, 48(12):4404-4409.
- [46] Cheng ZM, Wang ZH, Gao DH. Discovery of a novel *Orientia tsutsugamushi* strain in Taiwan. Strait J Prev Med, 2002, 8(5):21. (in Chinese)
程兆明, 王志鸿, 高德亨. 台湾发现新型恙虫病立克次体. 海峡预防医学杂志, 2002, 8(5):21.
- [47] Kelly DJ, Fuerst PA, CHing WM, et al. Scrub typhus: the geographic distribution of phenotypic and genotypic variants of *Orientia tsutsugamushi*. Clin Infect Dis, 2009, 48 Suppl 3: S203-230.
- [48] Peng GF, Wang SS, Huang JL, et al. Genotyping of *Orientia tsutsugamushi* strains isolated from the Nanpeng Islands. Chin J Zoonoses, 2001, 17(3):43-45. (in Chinese)
彭桂福, 王珊珊, 黄佳亮, 等. 南澎列岛恙虫病东方体分离株的基因分型. 中国人兽共患病杂志, 2001, 17(3):43-45.
- [49] Li GM. Investigation of scrub typhus in Hunan province//Yu ES, Chen XR, Wu GH, et al. Study of scrub typhus in China. Hong Kong: Asiamed Publishing House, 2000:184. (in Chinese)
李光密. 湖南省恙虫病的调查研究//于恩庶, 陈香蕊, 吴光华, 等. 中国恙虫病研究. 香港: 亚洲医药出版社, 2000:184.
- [50] He S, Li SQ, Yu ES. Investigation of the types of *Orientia tsutsugamushi* in Fujian province. Strait J Prev Med, 2000, 6(4):28-29. (in Chinese)
何似, 李世清, 于恩庶. 福建恙虫病东方体型的调查. 海峡预防医学杂志, 2000, 6(4):28-29.
- [51] Guo HB, Wu GH, Tang JQ, et al. Detection of the Kawasaki-type *Orientia tsutsugamushi* by nested PCR. Chin J Zoonoses, 1995, 11(2):22-24. (in Chinese)
郭恒彬, 吴光华, 唐家琪, 等. 应用nPCR发现我国Kawasaki型恙虫病立克次体. 中国人兽共患病杂志, 1995, 11(2):22-24.
- [52] Chen XR, Yu Q, Zhang YG, et al. Investigation of scrub typhus in Shanxi province and study on its etiology. Bull Acad Mil Med Sci, 2000, 24(4):275-277, 281. (in Chinese)
陈香蕊, 于强, 张永国, 等. 山西省恙虫病调查与病原学研究. 军事医学科学院院刊, 2000, 24(4):275-277, 281.
- [53] Liu YX, Zhao ZT, Gao Y, et al. Characterization of *Orientia tsutsugamushi* strains isolated in Shandong province, China by immunofluorescence and restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2004, 35(2):353-357.
- [54] Guo HB, Tang JQ, Li XF, et al. PCR/RFLP and sequence analysis on the target genes of new type of *Orientia tsutsugamushi* in China. Chin J Public Health, 1997, 16(4):193-196. (in Chinese)
郭恒彬, 唐家琪, 李先富, 等. 我国新型恙虫病立克次体目标基因的PCR/RFLP和序列分析研究. 中国公共卫生学报, 1997, 16(4):193-196.
- [55] Yang LP, Zhao ZT, Li Z, et al. Comparative analysis of nucleotide sequences of *Orientia tsutsugamushi* in different epidemic areas of scrub typhus in Shandong, China. Am J Trop Med Hyg, 2008, 78(6):768-772.
- [56] Li JC, Zheng XY, Xi ZY, et al. Basic studies on trombiculid mites and vector chiggers mites in the transmission of tsutsugamushi disease for 45 years. Acad J SUMS, 2002, 23(1):1-9. (in Chinese)
黎家灿, 郑小英, 奚志勇, 等. 45年恙螨与媒介恙螨传播恙虫病的基础研究. 中山医科大学学报, 2002, 23(1):1-9.
- [57] Wang SM, Fan MY, Li GM, et al. Isolation of *Orientia tsutsugamushi* (*O. t*) from *Leptotrombidium purpurum* (*L. p*). China Foreign Med J, 2004, 2(5):1-4. (in Chinese)
王士明, 范明远, 李光密, 等. 首次从紫色纤恙螨分离恙虫病东方体. 中华中西医学杂志, 2004, 2(5):1-4.
- [58] Liu YX, Zhao ZT, Wu QY, et al. Investigation on the vectors of scrub typhus in the foci of Shandong province. Mod Prev Med, 2004, 31(5):676-678, 684. (in Chinese)
刘运喜, 赵仲莹, 吴钦永, 等. 山东地区秋季恙虫病传播媒介的调查研究. 现代预防医学, 2004, 31(5):676-678, 684.
- [59] Rosenberg R. Drug-resistant scrub typhus: paradigm and paradox. Parasitol Today, 1997, 13(4):131-132.
- [60] Watt G, Chouriyagune C, Ruangweerayud R, et al. Scrub typhus infections poorly responsive to antibiotics in northern Thailand. Lancet, 1996, 348:86-89.
- [61] Yu YF, Wen BH, Wen BG, et al. Induction of protective immunity against scrub typhus with a 56-kilodalton recombinant antigen fused with a 47-kilodalton antigen of *Orientia tsutsugamushi* Karp. Am J Trop Med Hyg, 2005, 72(4):458-464.
- [62] Chattopadhyay S, Jiang J, Chan TC, et al. Scrub typhus vaccine candidate Kp r56 induces humoral and cellular immune responses in Cynomolgus Monkeys. Infect Immun, 2005, 73(8):5039-5047.
- [63] Lai YD, Zheng XY, Zhan XM, et al. Construction of *Orientia tsutsugamushi* strain Karp DNA vaccine and primary study of its immune function. J Tropical Med, 2005, 5(4):416-418. (in Chinese)
赖延东, 郑小英, 詹希美, 等. 恙虫病东方体Karp株核酸疫苗的构建及其免疫功能初步研究. 热带医学杂志, 2005, 5(4):416-418.
- [64] Ni YS, Chan TC, Chao CC, et al. Protection against scrub typhus by a plasmid vaccine encoding the 56-kD outer membrane protein antigen gene. Am J Trop Med Hyg, 2005, 73(5):936-941.
- [65] Chen WJ, Chen XR, Niu DS, et al. Primary study of DNA vaccine constructed with scrub typhus antigen 56-kD genes of *Orientia tsutsugamushi* Shanxi. Chin J Microbiol Immunol, 2003, 23(4):269. (in Chinese)
陈唯军, 陈香蕊, 牛东升, 等. 恙虫病东方体山西株56 kD蛋白基因DNA疫苗的初步研究. 中华微生物学和免疫学杂志, 2003, 23(4):269.

(收稿日期:2010-11-21)

(本文编辑:张林东)