

# 莱姆病：基础与临床

*Lyme Disease : Basic Science  
and Clinical Practice*

宝福凯 柳爱华 编著



科学出版社

# 莱姆病：基础与临床

## Lyme Disease: Basic Science and Clinical Practice

宝福凯 柳爱华 编著

科学出版社

北京

## 内 容 简 介

本书系统总结了近年来国内外有关莱姆病研究的最新进展。内容不仅涉及莱姆病的病原学、流行病学、致病机制、临床表现、诊断技术、治疗方法和预防等详细内容,还分专题深度介绍了莱姆关节炎、神经莱姆病和莱姆心脏炎等,最后分章节介绍了莱姆病研究领域的一系列主要进展。

本书可供临床医师、卫生防疫工作者、医学院校师生和科研人员参考。

### 图书在版编目(CIP)数据

莱姆病:基础与临床/宝福凯,柳爱华编著. —北京:科学出版社,2017.1  
ISBN 978-7-03-051501-8

I. ①莱… II. ①宝… ②柳… III. ①螺旋体感染-诊疗 IV. ①R514  
中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第002486号

责任编辑:朱 华/责任校对:贾伟娟  
责任印制:张 伟/封面设计:范 唯

科 学 出 版 社 出版

北京东黄城根北街16号  
邮政编码:100717  
<http://www.sciencep.com>

北京京华虎彩印刷有限公司印刷  
科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2017年1月第一版 开本:B5(720×1000)  
2017年1月第一次印刷 印张:8 3/4  
字数:166 000

定价:69.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

# 前 言

莱姆病是 20 世纪 70 年代中期首先在美国发现的一种以蜱作为传播媒介，由伯氏疏螺旋体感染所致的人畜共患传染病。1975 年，美国康涅狄格州卫生部得知该州旧莱姆镇（Old Lyme）及附近地区有许多孩子患幼年类风湿关节炎，科学家在对此病进行流行病学调查中发现其与欧洲早已报道过的慢性游走性红斑（*erythema chronicum migrans*, ECM）极为相似。他们以莱姆关节炎报道了此病，1980 年将其改称为莱姆病。Burgdorfer 1982 年对鹿蜱成虫进行研究发现，鹿蜱消化道研碎物内有许多外形不规则的螺旋体，用感染螺旋体的蜱叮咬兔可以使后者出现类似 ECM 的病变，兔皮肤标本可检出螺旋体。Johnson 及其同事根据该螺旋体的 DNA 特点将它鉴定为疏螺旋体属的一个新种，1984 年将这个新种命名为伯氏疏螺旋体。

莱姆病在世界上分布广泛，60 多个国家存在本病流行或发现本病，其主要分布在美国东北部、中西部、西部，加拿大东南部，欧洲中及北部，亚洲东部。我国艾承绪等于 1986~1987 年相继在黑龙江省和吉林省发现此病，现在已证实至少 27 个省（市、区）有此病发生。

1996 年，张习坦、马静主编出版了《莱姆病及其防治》，次年刘增加编写出版了《莱姆病》，为我国莱姆病的普及和研究发挥了一定的推动作用。转眼 20 年过去了，在莱姆病病原学、流行病学、致病机制、诊断、预防和治疗诸方面都取得了很大进展，有必要进行及时的总结。为此，我们总结了近年莱姆病研究的主要进展，并结合自己的研究工作，编写了这部专著，为临床医学和预防医学相关专业人员提供比较系统的参考资料。

本书的编写和出版受到国家自然科学基金项目（81060134，81371835，31560051，81560596）、云南省应用基础研究计划项目（2007C069M）、云南省科学技术厅-昆明医科大学联合专项（2010CD221，2011FB244，2012FB011，2013FZ057，2014FA011，2014FB001）的资助，也受到云南省热带传染病示范型国际科技合作基地、云南省高校热带传染病重点实验室、云南省公共卫生与疾病防控协同创新中心和昆明医科大学的大力支持，在此深表感谢。由于我们知识所限，本书可能存在不足之处，敬请读者不吝指正。

编 者

2016 年 8 月

# 目 录

## 前言

<b>第一章 概论</b> .....	1
一、历史回顾 .....	1
二、国内外流行现状 .....	1
三、基因组学与基因型 .....	2
四、分类学 .....	2
五、传播方式与致病机制 .....	3
六、实验室诊断 .....	5
七、预防与治疗 .....	5
<b>第二章 伯氏疏螺旋体的病原学</b> .....	6
一、形态结构与染色 .....	6
二、培养特性 .....	7
三、代谢特点 .....	7
四、分类与分型 .....	7
五、基因组学 .....	9
六、主要蛋白与免疫原 .....	9
七、抵抗力 .....	10
八、动物模型 .....	10
九、中国伯氏疏螺旋体的病原学特点 .....	11
<b>第三章 莱姆病流行病学</b> .....	13
一、传染源 .....	13
二、传播途径 .....	14
三、人群易感性 .....	15
四、流行特征 .....	15
五、预防措施 .....	17
<b>第四章 莱姆病致病机制与免疫</b> .....	18
一、病原体及其成分的直接作用 .....	18
二、炎性细胞因子的作用 .....	19

三、自身免疫因素 .....	24
四、结语 .....	24
<b>第五章 莱姆病临床表现 .....</b>	<b>25</b>
一、皮肤病变 .....	25
二、神经系统病变 .....	26
三、心脏病变 .....	27
四、关节病变 .....	28
五、结语 .....	28
<b>第六章 莱姆病诊断 .....</b>	<b>29</b>
<b>第一节 实验室诊断技术 .....</b>	<b>29</b>
一、病原体的直接检测 .....	29
二、免疫学检测方法 .....	30
三、分子诊断 .....	34
四、联合检测 .....	38
五、正在开发的新方法 .....	38
六、小结 .....	39
<b>第二节 临床诊断 .....</b>	<b>39</b>
一、莱姆病临床诊断标准 .....	39
二、鉴别诊断 .....	40
<b>第七章 莱姆病的治疗 .....</b>	<b>42</b>
一、早期莱姆病的治疗 .....	42
二、中期莱姆病的治疗 .....	42
三、晚期顽固性莱姆病的治疗 .....	44
四、儿童莱姆病的治疗 .....	45
五、孕妇莱姆病的治疗 .....	46
六、康复期保健 .....	46
七、治疗选择问题 .....	47
<b>第八章 莱姆病的预防 .....</b>	<b>49</b>
一、宏观防控措施 .....	49
二、多层次防护策略 .....	50
三、药物防制 .....	51
四、被蜱叮咬的紧急处理 .....	52
五、莱姆病疫苗 .....	53

第九章 莱姆关节炎发病机制研究进展	55
一、莱姆关节炎发病机制的研究现状	55
二、编者近期在莱姆关节炎研究中的一些重要发现	57
第十章 莱姆心脏炎	59
一、流行病学	59
二、病理与发病机制	59
三、临床表现	61
四、实验室检查	63
五、诊断与鉴别诊断	64
六、治疗	65
七、预防	66
第十一章 神经莱姆病	67
一、神经莱姆病简介	67
二、发病机制	67
三、临床表现	68
四、诊断	68
五、治疗与预防	70
六、结语与展望	70
第十二章 Toll 样受体和趋化因子与莱姆关节炎	72
一、Toll 样受体和趋化因子	72
二、Toll 样受体和趋化因子与莱姆关节炎	72
第十三章 Th17、IL-17 与莱姆关节炎	77
一、Th17、IL-17 的命名和生物学效应	77
二、Th17、IL-17 与莱姆关节炎关系	77
三、结语与展望	80
第十四章 白细胞介素-10 与莱姆病	81
一、白细胞介素-10 简介	81
二、IL-10 与莱姆病的关系和相关机制进展	82
三、结语与展望	86
第十五章 趋化因子 CXCL13 与神经莱姆病	87
一、趋化因子 CXCL13 简介	87
二、趋化因子 CXCL13 与神经莱姆病发病机制	88
三、趋化因子 CXCL13 与神经莱姆病诊断和鉴别诊断	89

四、小结与展望 .....	92
<b>第十六章 伯氏疏螺旋体膜蛋白 BmpA 研究进展 .....</b>	<b>93</b>
一、BmpA 的发现与特点 .....	93
二、BmpA 在诊断学中的应用 .....	93
三、BmpA 与莱姆关节炎关系 .....	94
<b>第十七章 伯氏疏螺旋体膜蛋白 OspA 研究进展 .....</b>	<b>96</b>
一、OspA 的结构特点 .....	96
二、OspA 的时空表达规律 .....	97
三、OspA 异质性的研究 .....	97
四、OspA 在诊断学上的研究 .....	98
五、OspA 疫苗的研究 .....	99
<b>第十八章 伯氏疏螺旋体膜蛋白 OspC 研究进展 .....</b>	<b>101</b>
一、OspC 的细胞定位与化学结构 .....	101
二、OspC 的表达调控 .....	101
三、OspC 致病性的研究 .....	102
四、OspC 的诊断价值 .....	102
五、小结与展望 .....	104
<b>参考文献 .....</b>	<b>105</b>



# 第一章 概 论

## 一、历史回顾

莱姆病 (Lyme disease, LD) 是 20 世纪 70 年代中期首先在美国发现的一种以蜱作为传播媒介, 由伯氏疏螺旋体 (*B. burgdorferi*, BB, 莱姆病螺旋体) 感染所致的人畜共患传染病。1975 年 11 月, 美国康涅狄格州卫生部得知该州莱姆镇 (Lyme) 及附近地区有许多孩子患幼年类风湿关节炎, Steere 等在对此病进行流行病学调查中发现其与欧洲早已报道过的 ECM 极为相似。Steere 认为此病与 ECM 相关, 且传播模式相似。他们以莱姆关节炎 (Lyme arthritis) 报道了此病, 1978 年将其改称为莱姆病。1977 年, Steere 发现了鹿蜱是引起欧洲 ECM 的媒介。Burgdorfer (1982) 对鹿蜱成虫进行研究, 发现鹿蜱消化道研碎物内有许多外形不规则的螺旋体, 用纯培养后的螺旋体检验莱姆病患者血清, 呈现明显的抗体反应。以感染螺旋体的蜱叮咬兔使其出现了类似 ECM 的病变, 兔皮肤病变标本中可检出螺旋体。1982 年夏, 纽约州卫生部和耶鲁大学的研究人员从莱姆病患者的血液、皮肤病灶和脑脊髓液中也分离出了和上述形态一致的螺旋体。明尼苏达大学医学院的 Russell C. Johnson 及其同事根据该螺旋体的 DNA 将它鉴定为疏螺旋体属 (*Borrelia*) 的一个新种, 1984 年将这个新种命名为伯氏疏螺旋体。

## 二、国内外流行现状

莱姆病在世界上分布广泛, 60 多个国家存在本病流行或发现本病, 主要分布在美国东北部、中西部、西部, 加拿大东南部, 欧洲中及北部, 亚洲东部。全世界每年发病人数在 30 万左右。我国艾承绪等于 1986~1987 年相继在黑龙江省和吉林省发现此病, 现在已证实至少 27 个省 (市、区) 有此病发生。

张哲夫等在 1987~1996 年对我国 22 个省 (市、区) 的 60 个县、区进行的莱姆病调查表明, 人群莱姆病血清阳性率平均为 5.06% (1724/34 104), 病原学证实 19 个省 (市、区) 存在莱姆病自然疫源地, 这些疫源地主要分布在北方。最近, 从南方及西南的浙江、福建、广东、四川、贵州、广西等地均已分离出

莱姆病病原体。马海滨等通过血清流行病学调查发现云南 7 个县（市）暴露人群存在伯氏疏螺旋体抗体，9 个县在鼠类查出莱姆病抗体，并根据流行病学、临床学、血清学确诊莱姆病典型患者 7 例，疑似患者 22 例，首次证实云南存在莱姆病。张媛春等在云南玉溪地区进行的血清流行病学调查结果为：新平县阳性率为 11.43%，元江县为 8.18%，通海县为 6.06%，峨山县为 4.90%，玉溪县为 3.43%，易门县为 2.41%。

我国流行病学和媒介生物学调查表明，全沟硬蜱是我国北方林区伯氏疏螺旋体的主要传播媒介，南方的粒型硬蜱和二棘血蜱可能是传播本病的重要媒介，姬鼠可能是主要储存宿主。目前已从患者、蜱或动物体内分离出 130 多株伯氏疏螺旋体，将其与北美株比较时发现，中国菌株的 SDS-PAGE 蛋白谱、质粒谱和 DNA 限制酶谱均与北美株明显不同。

### 三、基因组学与基因型

1997 年 Fraser 等在 *Nature* 上报了伯氏疏螺旋体 B31 株的基因组全序列，表明 B31 株基因组由一个 910kb 的线形染色体和 21 个线形与环状质粒组成。其基因组独特之处是仅有 1 个 rRNA 基因操纵子，由单拷贝的 16S 基因和双拷贝的 23S (23SA~23SB) 及 5S (5SA~5SB) 组成。应用 5SA~23SB 间隔区限制酶谱分析可有效区分不同种的伯氏疏螺旋体。伯氏疏螺旋体含有 100 多种蛋白质，其中所含脂蛋白达 50 种。一些有重要的结构和功能蛋白包括：41kDa 的鞭毛蛋白，30kDa 的 OspA，34~36kDa 的 OspB，20~25kDa 的 OspC，39kDa 的 BmpA。中国菌株主要蛋白有高度多态性和独特的构成模式，与北美株有较大差别，而与欧洲株近似。OspA 为伯氏疏螺旋体主要外膜蛋白，但在哺乳类宿主体内不表达，而在体外和蜱体内高表达；OspC 具有高度异质性和强抗原性，能在感染后引起早期免疫反应；BmpA 是主要菌体蛋白，有强抗原性，其抗体的产生可作为早期感染标志之一，也与致病性密切相关。41kDa 鞭毛蛋白伯氏疏螺旋体有属特异性和强免疫原性，其抗体出现也是早期感染指标之一，但与其他疏螺旋体有交叉反应。

### 四、分类学

伯氏疏螺旋体（莱姆病螺旋体）属于螺旋体门（Spirochaetes）、螺旋体纲（Spirochaetia）、螺旋体目（Spirochaetales）、螺旋体科（Spirochaetaceae）、疏螺旋体属（*Borrelia*，又称包柔螺旋体）的一个复合群（complex group），包含多

个基因种 (genospecies), 具有明显的遗传多样性。

近几年根据 DNA-DNA 杂交和 5~23S rRNA 基因间隔区 *Mse* I 限制性酶谱、基因序列测定等技术, 至少可将伯氏疏螺旋体分为 19 个基因种或基因群, 包括: ① *B. burgdorferi sensu stricto*; ② *B. garinii*; ③ *B. afzelii*; ④ *B. japonica*; ⑤ *B. valaisiana*; ⑥ *B. lusitaniae*; ⑦ *B. andersonii*; ⑧ *B. tanukii*; ⑨ *B. turdi*; ⑩ *B. bissetii*; ⑪ *B. hermsii*; ⑫ *B. sinica* 等。原来代表整个伯氏疏螺旋体类别名称的伯氏疏螺旋体 (*B. burgdorferi*) 改称为广义伯氏疏螺旋体 (*B. burgdorferi sensu lato*, BB s.l.)。目前可以肯定, 上述 12 个基因种群中有 3 个基因种有致病性, 即 *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* 及 *B. afzelii*。其他基因种对人的致病性有待进一步研究。

## 五、传播方式与致病机制

莱姆病是由蜱传播的伯氏疏螺旋体引致的炎症性疾病, 由通常侵袭啮齿类 (鼠) 及鹿的蜱传播给人类。被蜱叮咬、吸血几小时后, 方可感染本病, 因此长时间在室外活动的人有较大的危险。无证据表明该病在人与人之间传播。莱姆病症状常在被叮咬后一个月以内出现。被蜱叮咬后, 首先在蜱叮咬处或周围出现鲜红、环形红斑, 同时发热、头痛、疲乏。在几周到数月后可有神经、心脏及关节并发症。临床症状可分三期。第一期: 主要表现为皮肤的 ECM, 见于大多数病例。初起常见于被蜱叮咬部位出现红斑或丘疹, 逐渐扩大, 形成环状, 平均直径 15cm, 中心稍变硬, 外周红色边界不清。病变为一处或多处不等。多见于大腿、腹股沟和腋窝等部位。局部可有灼热及痒感。病初常伴有乏力、畏寒发热、头痛、恶心、呕吐、关节和肌肉疼痛等症状, 亦可出现脑膜刺激征。局部和全身淋巴结可肿大。偶有脾大、肝炎、咽炎、结膜炎、虹膜炎或睾丸肿胀。皮肤病变一般持续 3~8 周。第二期: 发病后数周或数月, 约 15% 和 8% 的患者分别出现明显的神经系统症状和心脏受累的征象。神经系统可表现为脑膜炎、脑炎、舞蹈病、小脑共济失调、脑神经炎、运动及感觉性神经根炎及脊髓炎等多种病变, 但以脑膜炎、脑神经炎及神经根炎多见。病变可反复发作, 偶可发展为痴呆及人格障碍。少数病例在出现皮肤病变后 3~10 周发生不同程度的房室传导阻滞、心肌炎、心包炎及左心室功能障碍等心脏损害。心脏损害一般持续仅数周, 但可复发。此外, 此期常有关节、肌肉及骨髓的游走性疼痛, 但通常无关节肿胀。第三期: 感染后数周至 2 年内, 80% 左右的患者出现程度不等的关节症状如关节疼痛、关节炎或慢性侵蚀性滑膜炎, 以膝、肘、髌等大关节多发, 小关节周围组织亦可受累。其主要症状为关节疼痛及肿胀, 膝关节

可有少量积液，常反复发作。少数患者大关节的病变可变为慢性，伴有软骨和骨组织的破坏。此期少数患者可有慢性神经系统损害及慢性萎缩性肢端皮炎的表现。

莱姆病的发病机制尚不完全清楚。莱姆病菌血症期短，而且血液中菌量较少，但可引起多器官多系统损伤。根据近期研究，可能与下列几种因素有关。

①不同基因种的因素：伯氏疏螺旋体的不同的基因种可引起不同的临床表现，*B. burgdorferi sensu stricto* 基因种与关节炎有密切联系；*B. garinii* 常从脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 分离出来；*B. afzelii* 主要侵犯皮肤组织。三个基因种均可引起游走性红斑 (*erythema migrans*, EM)。北美基因种比较单一，主要是 *B. burgdorferi sensu stricto*。而中国和欧洲基因种比较复杂，以 *B. garinii* 和 *B. afzelii* 基因种比较多见。②炎性细胞因子产生：伯氏疏螺旋体可以刺激单核细胞产生白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )。IL-1 和 TNF- $\alpha$  可诱导滑膜细胞产生胶原酶和前列腺素，这在关节炎的形成和加重上起重要作用。TNF- $\alpha$  和硝基酪氨酸对神经鞘细胞和轴索有直接损伤。③自身免疫因素：Steere 很早就提出比较难治的关节炎可能是伯氏疏螺旋体的外膜蛋白与关节中某些组织细胞成分相类似而引起的免疫性疾病。最近研究表明人类 LFA-1 与伯氏疏螺旋体外膜表面抗原 A (OspA) 肽链有部分同源性。还有人研究表明伯氏疏螺旋体鞭毛蛋白 (41kDa) 与人神经轴突存在部分共同或相似抗原。多种蜱均具有传播不同病原体包括细菌、真菌、病毒和原虫的能力。近年来，蜱传病原体感染的研究取得一系列进展，对蜱传病原体混合感染的研究也得到不少有价值的发现。目前，大多数有关蜱传病原体混合感染研究的主要对象是伯氏疏螺旋体 (*B. burgdorferi*, BB, 莱姆病病原体)、微小巴贝虫 (*Babesia microti*, BM)、埃立克体 (*Ehrlichia*) 和嗜吞噬细胞无浆体 (*Anaplasma phagocytophilum*, AP, 包括嗜粒细胞埃立克体)。我们应用动物模型探讨蜱传病原体伯氏疏螺旋体和嗜吞噬细胞无浆体混合感染对组织螺旋体载量、莱姆关节炎严重性、宿主免疫功能的影响。建立伯氏疏螺旋体和嗜吞噬细胞无浆体混合感染及伯氏疏螺旋体单一感染小鼠模型，在不同时间点研究各组小鼠组织中的螺旋体载量、关节炎严重性和血清 IgG 效价，并对数据进行统计学分析。与单一感染组相比，在螺旋体感染后 18 日和 30 日，混合感染组小鼠组织螺旋体载量显著增高，关节炎明显严重，血清 IgG 效价显著偏低。伯氏疏螺旋体和嗜吞噬细胞无浆体混合感染显著增加小鼠组织螺旋体载量、加重关节炎症状和病理改变、抑制体液免疫功能。

## 六、实验室诊断

莱姆病实验室诊断方面，分离培养出病原体是传染病诊断的金指标，因患者血液中伯氏疏螺旋体数量少，螺旋体生长缓慢，这对大部分患者来说仍难做到。美国疾病控制中心提出一个方案，即二步血清法，血清标本用 ELISA 或 IFA 检查，呈现阳性或可疑的标本再用蛋白质印迹法（Western blotting）来检验。病程在一个月内可检查出 IgM、IgG 抗体，病程在一个月以上 IgG 抗体应出现阳性。蛋白印迹标准：IgM 阳性，21~24kDa、39kDa、41kDa 三个蛋白带中有两个带呈阳性即可判为阳性。IgG 阳性，18kDa、21kDa、28kDa、30kDa、39kDa、41kDa、45kDa、58kDa、66kDa、93kDa 10 个蛋白带中有 5 个带呈阳性即可判为阳性。近年来，伯氏疏螺旋体的分子诊断逐渐普及，PCR 和实时荧光定量 PCR 技术应用日趋广泛，在分子流行病学和现场流行病学调查中日趋重要。

## 七、预防与治疗

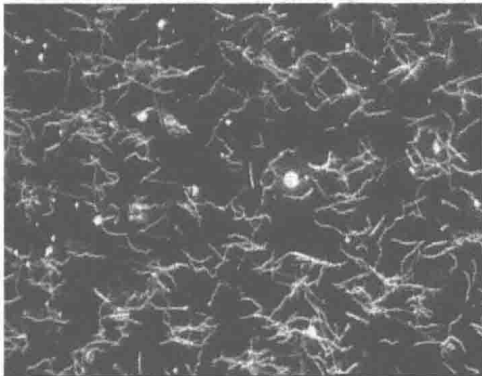
莱姆病的预防和治疗方面，预防对策主要是保护易感人群。个体防护对在疫区野外工作或旅行的人员很重要，定时检查衣服和体表，及时去掉蜱是简单易行的方法。应用安全有效的疫苗是重要措施，目前，莱姆病疫苗正在进行评估，美国研制的重组 OspA 疫苗对莱姆病疫区 21 000 人进行了试验观察，皮下注射首剂后一个月再注射一次，第 12 个月后再加强注射一次，结果表明 68%~100% 个体在注射二次后血清可检出特异性抗体。试验人群仅个别出现局部或全身轻度自限性不良反应。证实该疫苗在预防人群莱姆病有良好前景。其机制可能是抗 OspA 抗体可有效阻止蜱中肠内螺旋体进入血腔，从而阻断其传播途径，起到免疫预防作用。在治疗方面，目前主要采用敏感抗生素进行治疗。选用适当的抗生素，及时治疗早期莱姆病可迅速控制症状和防止晚期病变。

## 第二章 伯氏疏螺旋体的病原学

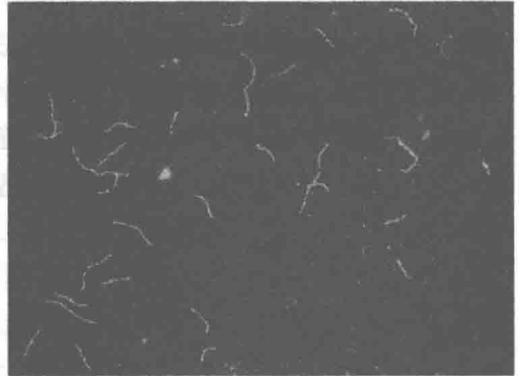
### 一、形态结构与染色

伯氏疏螺旋体是一种单细胞疏松盘绕的革兰阴性疏螺旋体，由表层、外膜、鞭毛、原生质柱四部分组成。长  $10\sim 40\mu\text{m}$ ，宽  $0.2\sim 0.3\mu\text{m}$ 。表层为糖类；外膜为脂类，其中排列大量脂蛋白，许多脂蛋白位于外膜表面，称为外膜表面蛋白（outer surface protein, Osp），如 OspA、OspB 和 OspC 等；其鞭毛与普通细菌的鞭毛不同，位于外膜和原生质柱之间的腔隙中，故称为内鞭毛（endoflagellum），通常为  $7\sim 12$  根，鞭毛的摆动可使螺旋体活跃地运动。将螺旋体在 BSK-II 液体培养基培养到对数生长期，用玻片悬滴法或压滴法，在普通光学显微镜的暗视野下可以观察到其在暗背景下进行折光性强的螺旋状运动。原生质柱从外到内由内膜（脂质双层）、细胞质和核质构成，细胞质中含有数量不一的质粒，核质中主要含螺旋体的线状染色体。

伯氏疏螺旋体可用革兰染色法染色，但染色效果较差，为革兰阴性，呈淡红色。Giemsa 或 Wright 染色法均佳，镀银染色法，效果也较好。也可以用伯氏疏螺旋体膜表面蛋白特异的荧光抗体进行染色，效果好，并且可对螺旋体进行鉴定（图 2-1）。



A



B

图 2-1 伯氏疏螺旋体形态  $\times 1000$

A. 暗视野显微镜照片；B. 荧光染色

## 二、培养特性

该螺旋体微需氧，营养要求高，在含发酵糖、酵母和还原剂的培养基内生长良好，常用 BSK-II 培养基培养传代，最适温度为 32~35℃。从生物标本如大体积人全血（50ml）、小鼠膀胱组织、裨匀浆等新分离菌株时，需 4~5 周才可用显微镜从培养物查到螺旋体，B31 菌株纯培养 2~3 周可达到对数期，螺旋体密度可达  $4 \times 10^7 \sim 1 \times 10^8$  个/毫升。螺旋体还可以用琼脂浓度 1.0%~1.3% 的 BSK-II 固体培养基培养，在 34℃、5%~10% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养 2~3 周可见湿润、光滑、扁平的菌落（图 2-2）。目前，西格玛（Sigma）公司等有商品化的 BSK-II 培养基出售，质量可靠。

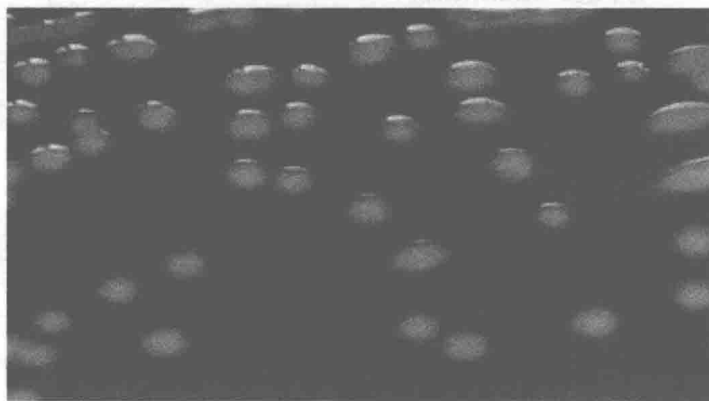


图 2-2 伯氏疏螺旋体在 BSK-II 固体培养基上的菌落

## 三、代谢特点

伯氏疏螺旋体为微需氧菌，与梅毒螺旋体相比，有较完善的代谢通路，因此可在无生命的人工培养基中培养。有氧代谢能力弱，主要通过无氧酵解获得能量。能合成脂类化合物和主要脂肪酸，但不能合成长链脂肪酸，所以需要由宿主提供或在培养基中添加。葡萄糖是主要的碳源和能源，被螺旋体发酵后产生乳酸。伯氏疏螺旋体基因组含有较多蛋白编码基因，其中编码脂蛋白的基因就达 150 个。

## 四、分类与分型

伯氏疏螺旋体的总名称为广义伯氏疏螺旋体，根据 DNA 和蛋白质序列的

差异，伯氏疏螺旋体目前至少可分为 19 个基因种 (genospecies)，主要包括：狭义伯氏疏螺旋体 (*Borrelia burgdorferi sensu stricto*，标准株为 B31)、阿氏疏螺旋体 (*B. afzelii*，VS461)、安氏疏螺旋体 (*B. andersonii*，21123)、伽氏疏螺旋体 (*B. garinii*，20047)、日本疏螺旋体 (*B. japonica*，H014)、安氏疏螺旋体拉斯塔尼疏螺旋体 (*B. lusitaniae*，PotiB2)、中国疏螺旋体 (*B. sinica*)、塔努克螺旋体 (*B. tanukii*，HK501)、特德疏螺旋体 (*B. turdae*，Ya501)，巴拉西亚疏螺旋体 (*B. valaisiana*，vsll6) 等。目前证实具有致病性的主要有 3 个基因种，即 *B. burgdorferi sensu stricto*、*B. garinii* 及 *B. afzelii*，详见表 2-1。

表 2-1 伯氏疏螺旋体的基因种及其特点

基因种名称 (参考株)	媒介	宿主	分布	备注
<i>B. afzelii</i> (VS461)	篦子硬蜱 ( <i>Ixodes ricinus</i> ) 全沟硬蜱 ( <i>I. persulcatus</i> )	啮齿类动物	亚洲，欧洲	正式名
<i>B. americana</i> (SCW-41)	太平洋硬蜱 ( <i>I. pacificus</i> ) 微小硬蜱 ( <i>I. minor</i> )	鸟类	美国	建议名
<i>B. andersonii</i> (21038)	齿缘硬蜱 ( <i>I. dentatus</i> )	棉尾兔	美国	正式名
<i>B. bavariensis</i> (PBi)	篦子硬蜱 ( <i>I. ricinus</i> )	啮齿类动物	欧洲	正式名
<i>B. bissettii</i> (DN127-cl9-2)	篦子硬蜱 ( <i>I. ricinus</i> ) 肩突硬蜱 ( <i>I. scapularis</i> ) 太平洋硬蜱 ( <i>I. pacificus</i> ) 微小硬蜱 ( <i>I. minor</i> )	啮齿类动物	欧洲，美国	正式名
<i>B. burgdorferi sensu stricto</i> (B31)	篦子硬蜱 ( <i>I. ricinus</i> ) 肩突硬蜱 ( <i>I. scapularis</i> ) 太平洋硬蜱 ( <i>I. pacificus</i> )	啮齿类动物、鸟类、蜥蜴、 大型哺乳类动物	欧洲，美国	正式名
<i>B. californiensis</i> (CA446)	硬蜱 (包括: <i>I. pacificus</i> , <i>I. jellisonii</i> , <i>I. spinipalpis</i> )	袋鼠大鼠 (kangaroo rat), 骡鹿 (mule deer)	美国	正式名
<i>B. carolinensis</i> (SCW-22)	微小硬蜱 ( <i>I. minor</i> )	啮齿类动物、鸟类	美国	正式名
<i>B. garinii</i> (20047)	硬蜱 (包括: <i>I. ricinus</i> , <i>I. persulcatus</i> , <i>I. hexagonus</i> , <i>I. nipponensis</i> )	鸟类、蜥蜴、啮齿类动物	亚洲，欧洲	正式名
<i>B. japonica</i> (H014)	卵形硬蜱 ( <i>I. ovatus</i> )	啮齿类动物	日本	正式名
<i>B. kurtenbachii</i> (25015)	肩突硬蜱 肩突硬蜱 ( <i>I. scapularis</i> )	啮齿类动物	欧洲、美国	建议名
<i>B. lusitaniae</i> (PoTiB2)	篦子硬蜱 ( <i>I. ricinus</i> )	啮齿类动物、蜥蜴	欧洲，北非	正式名



续表

基因种名称(参考株)	媒介	宿主	分布	备注
<i>B. sinica</i> (CMN3)	卵形硬蜱 ( <i>I. ovatus</i> )	啮齿类动物	中国	正式名
<i>B. tanukii</i> (HK501)	硬蜱 ( <i>I. tanuki</i> )	未知(可能为犬、猫)	日本	正式名
<i>B. turdi</i> (Ya501)	硬蜱 ( <i>I. turdus</i> )	鸟类	日本	正式名
<i>B. spielmanii</i> (PC-Eq17N5)	篦子硬蜱 ( <i>I. ricinus</i> )	啮齿类动物	美国	正式名
<i>B. valaisiana</i> (VS116)	篦子硬蜱 ( <i>I. ricinus</i> ) 粒形硬蜱 ( <i>I. granulatus</i> )	鸟类、蜥蜴	亚洲, 欧洲	正式名
<i>B. yangtze</i> (无)	长角血蜱 ( <i>Haemaphysalis longicornis</i> ) 粒形硬蜱粒形硬蜱 ( <i>I. granulatus</i> )	啮齿类动物	中国	建议名
genomospecies 2	太平洋硬蜱	未知	美国	

## 五、基因组学

1997年 Fraser 等在 *Nature* 报告了对伯氏疏螺旋体 B31 菌株全基因组的测序工作, 这标志着伯氏疏螺旋体研究的一个里程碑。伯氏疏螺旋体基因组特殊之处在于如下几点。①研究结果表明伯氏疏螺旋体 B31 株基因组由 1 个 910 725bp 的线性染色体和 21 个质粒组成。②伯氏疏螺旋体 B31 株线性染色体 G+C 含量为 28.6% (低), 853 个蛋白编码基因中 500 个为已知功能蛋白基因, 104 个为已知功能蛋白质编码基因, 249 个基因功能尚不清楚。③B31 株含有 21 个不同质粒 (12 个环状质粒, 9 个线性质粒), G+C 含量很低, 为 23.1%~32.3%。④总基因 1692 个, 其中 150 个基因编码脂蛋白 (9%)。

不同国家和地区的伯氏疏螺旋体分离株在基因和蛋白水平上显示出明显的生物多样性和异质性。

## 六、主要蛋白与免疫原

伯氏疏螺旋体含 100 多种蛋白, 包括免疫显性的外膜蛋白。伯氏疏螺旋体其主要结构和功能蛋白分别为 20~25kDa、30~32kDa、34~36kDa、39kDa (BmpA)、41kDa、60~66kDa、83~100kDa 蛋白等。41kDa 为鞭毛蛋白, 20~25kDa 为外膜表面蛋白 C (OspC), 30~32kDa 为 OspA, 34~36kDa 为 OspB。从不同地理和生物来源的菌株的蛋白带基本一致, 但有差异。中国菌株