

恙虫病和恙虫病东方体

YANGCHONGBING HE YANGCHONGBING DONGFANGTI

陈香蕊 主编



军事医学科学出版社

恙虫病和恙虫病东方体

主 编 陈香蕊

副主编 崔 红 王珊珊

编 者 (以汉语拼音排序)

陈梅玲 陈香蕊 陈唯军

崔 红 官占威 牛东升

彭桂福 王珊珊 魏文进

张泮河 张雪颖 郑乡占

军事医学科学出版社

·北 京·

内 容 提 要

本书全面系统地介绍了恙虫病的病原学、免疫学、病理学、临床表现、实验室诊断、流行病学以及恙虫病的防治等方面的基础理论;恙虫病的治疗方案、个体和群体的防护措施;实验诊断技术的原理、操作程序和注意事项等。该书汇总国内外的最新研究进展和成果,反映了编者及其所在实验室数十年的研究经验和体会,是一本有价值的指导性专著。本书可作为医学院校及综合性大学微生物学教学的补充,亦可作为微生物、流行病、医学昆虫、预防医学等方面科学研究的参考书,也是临床医生、卫生防疫等医务工作者的工具书。

* * *

图书在版编目(CIP)数据

恙虫病和恙虫病东方体/陈香蕊主编.

- 北京:军事医学科学出版社,2001.7

ISBN 7-80121-356-4

I. 恙… II. 陈… III. 恙虫病-研究

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 32725 号

* * *

军事医学科学出版社出版

(北京市太平路 27 号 邮政编码:100850)

新华书店总店北京发行所发行

潮河印刷厂印刷 春园装订厂装订

*

开本:850mm×1168mm 1/32 印张:8 字数:206 千字

2001 年 7 月第 1 版 2001 年 7 月第 1 次印刷

印数:1-1500 册 定价:10.00 元

(本社图书,凡有缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换)

序

恙虫病是一种急性传染病,系自然疫源性疾病,平时危害人民的身体健康,战时削弱部队战斗力,是世界性严重的卫生公害之一。此病是中国最早发现的一种传染病,早在 1 600 多年前的晋朝就有关于该病(当时称沙虱热)的流行病学、临床和预防等方面的记载,世界其他国家也有 100 多年的研究历史。随着人们对恙虫病认识的加深和研究技术的发展,对恙虫病的研究有很大进展。概括其研究史,大概可分为如下时期:第一个时期对其流行和临床表现进行一般性描述。此阶段持续时间较长,从公元 313 年最早发现恙虫病,到第二次世界大战止,为 1 600 多年。第二时期为第二次世界大战期间,由于恙虫病在澳大利亚、美国、英国等多个国家军队中流行,严重影响了部队的战斗力,引起人们对该病的高度重视,开始组织专业人员进行调查研究。此时期大约持续 15 年,主要成就是对恙虫病的流行范围有了明确的认识。第三阶段为二战后直到 1975 年的 30 年里,此间在美国政府的支持下,由美国、挪威的临床医生和科学家组成的研究组对日本、泰国、马来西亚和中国的台湾进行了广泛的调查,同时注意了对恙螨作用的研究,建立了一些恙虫病诊断及调查恙螨传播的技术方法。从 1975 年起进入第四个研究时期,广泛建立或改进了一系列血清学诊断方法,世界各地进行了病原体分离和生物学特性的研究工作。到 80 年代,可认为进入第五研究阶段,表现在分子生物学研究技术的广泛建立和应用、病原体分子生物学性质及分类学的研究,明确将恙虫病病原体另列为立克次体族中的新属,称为恙虫病东方体属。此期已持续 15 年。

在中国,恙虫病研究的发展也经历了与上述类似的过程。早在 1 600 多年以前发现恙虫病后,直到 20 世纪 40 年代末,中国学者才开展了更加深入全面的调查研究。当时广东和福建省严重流

行,福建省平潭县的发病率为 800/10 万,死亡率高达 13%。经调查明确了我国长江以南诸省有恙虫病流行,掌握了流行规律,有了特效的治疗方法,提出了一定的防治措施。60 年代和 70 年代,恙虫病的发病率明显下降,也很少有死亡发生。到 80 年代中期以来,恙虫病发病率回升,疫源地扩展,长江以北的多个省市如江苏、山东、天津、山西、河北等省市均发生恙虫病流行,引起国内外学者注意,推进了更加广泛的调查研究。其间建立了血清学和分子生物学诊检方法,明显促进了病原学性质及分类的研究,发现和证实了一些新的血清型或基因型。

本书综合了国内外恙虫病的研究进展和成就,汇总了编者多年的研究经验和成果,为恙虫病进一步深入研究和有效防治提供了有价值的资料。

衷心感谢为本书出版付出辛勤劳动的诸位编者,主审许荣满教授和出版人员;感谢军事医学科学院和微生物流行病研究所等有关领导的大力支持;感谢韩光红同志为本书制作了恙虫病流行、分布等地图;对为本书提供图、表资料、以及给予本人关心指导的各位专家深表谢意!

最后要强调的是,在编写过程中,由于我们的专业面和知识水平有限,难免会出现资料的遗漏、编写内容、文字的缺点和错误,诚恳的希望读者批评指正。

陈香蕊

2001 年 3 月 8 日

目 录

第一章 概论	(1)
一、简史	(3)
二、恙虫病东方体的分类学	(14)
三、展望	(20)
第二章 恙虫病的病原学	(22)
一、恙虫病东方体的形态与特性	(22)
二、恙虫病东方体的结构	(26)
三、恙虫病东方体的繁殖特性	(29)
四、恙虫病东方体的培养特性	(33)
五、恙虫病东方体的抗性	(36)
六、恙虫病东方体的致病性	(39)
第三章 恙虫病东方体的抗原性	(41)
一、恙虫病东方体的抗原成分及其特性	(41)
二、恙虫病东方体的分型	(47)
第四章 恙虫病东方体的遗传与变异	(51)
一、遗传	(51)
二、变异	(52)
第五章 恙虫病的免疫学	(55)
一、恙虫病东方体的体液免疫	(55)
二、恙虫病东方体的细胞免疫	(57)
三、影响免疫形成的因素	(63)
第六章 恙虫病的病理	(65)
一、恙虫病的病理学特点	(65)
二、恙虫病的临床病理学特点	(66)

第七章 恙虫病的临床表现	(71)
一、临床症状及体征	(72)
二、临床诊断	(81)
三、恙虫病的治疗	(85)
四、恙虫病的复发和后遗症	(89)
第八章 恙虫病的流行病学	(91)
一、宿主动物	(91)
二、传播媒介	(94)
三、流行特征	(117)
四、疫源地的划分与类型	(123)
第九章 恙虫病的防治	(137)
一、临时进驻可疑疫源地的流行病学调查	(137)
二、恙螨的调查	(137)
三、个体防护	(139)
四、灭恙螨	(139)
五、灭鼠	(140)
六、预防接种	(140)
七、药物治疗	(140)
第十章 恙虫病的实验室诊断	(142)
一、恙虫病东方体的常规染色观察	(144)
二、恙虫病东方体的分离	(146)
三、恙虫病东方体的纯化	(151)
四、恙虫病东方体的血清学诊断方法	(154)
五、恙虫病东方体的分子生物学鉴定	(172)
六、分析恙虫病东方体抗原蛋白的分子生物学方法	(201)
附录一 分子克隆常用缓冲液配制	(218)
附录二 组织培养试剂的配制	(223)
附录三 恙螨幼虫制片技术	(224)
附录四 恙螨饲养技术	(225)

附录五	立克次体实验室安全防护规则	(226)
附录六	实验动物的选择、观察与管理	(226)
附录七	恙虫病常见的并发症及误诊分析	(227)
参考文献		(236)

第一章 概 论

恙虫病是一种常见的自然疫源性疾病,又称丛林斑疹伤寒(scrub typhus)。在不同的时间和不同的地区其名称各异,如螨传斑疹伤寒(mite-borne typhus)、热带斑疹伤寒(tropical typhus)、乡村斑疹伤寒(rural typhus)、沙螨热(chigger-borne rickettsiosis)、日本河流热(Japanese river fever)、七岛热(Shichito fever)、洪水热(flood fever or inundation fever)等。中国民间对该病也有许多不同的称呼,如广东省称之为元宝疮、瓜子疮,浙江省永嘉地区称之为杨梅病、六月客、恶疮、毒疮,浙江省青田地区称之为疔疮,福建省平潭岛称之为三阳病等。在缅甸又有 Wewak 热、Hansa 热、Tenta 热、CBI 热等病名。该病临床上以突然高热、浅表淋巴结肿大、虫咬处溃疡(焦痂)和皮疹为主要特征,其病原体为恙虫病东方体(*Orientia tsutsugamushi*)。

一些广谱抗生素如四环素、氯霉素等对恙虫病有特殊疗效。在有效抗生素用于该病治疗之前,典型恙虫病患者的病死率在有些地区是很高的,尤其是日本。如新潟县 1903~1948 年间病死率为 31.9%,秋田县在 1915~1917 年间病死率为 36.8%,1920~1950 年间为 21.1%,山形县 1913~1949 年间为 41.1%。如此高的病死率一度在当地居民中引起恐慌。同期(1950 年前)该病在中国台湾省的病死率小于 10%(羽岛报告 1912~1914 年间 250 例患者死亡 23 例,病死率 9.1%)。二战期间东南亚及西太平洋战区盟军中平均病死率为 3.85%,但地区差异明显,最高 35.5%,最低 0.6%。中国广州地区病死率也相当高,在 50%~60% 之间,而福建平潭则相对较低,在 6%~16% 之间,浙江小于 10%。

恙虫病主要流行于亚洲和太平洋地区,即东起新几内亚,西至

阿富汗,南起新西兰和澳大利亚北部沿海地区,北至日本、俄罗斯远东滨海地区。其中包括中国、日本、朝鲜半岛、缅甸、泰国、越南、柬埔寨、斯里兰卡、菲律宾、马来西亚、印度尼西亚、印度、巴基斯坦、新几内亚、澳大利亚、新西兰、俄罗斯远东地区,其中尤以东南亚、南太平洋诸岛及日本发病较多。世界分布见图 1-1。

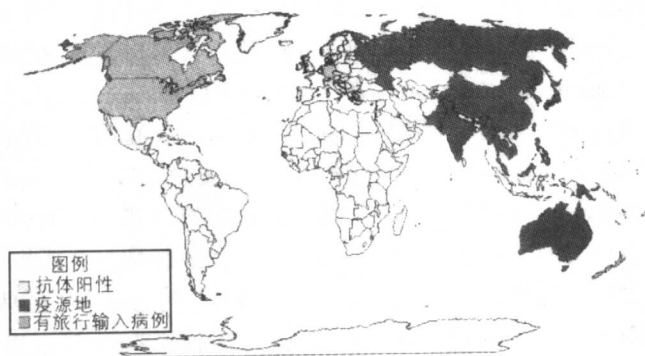


图 1-1 恙虫病的世界分布

第二次世界大战期间,东南亚和西南太平洋地区成为主战场,这些地区的盟军和日军中都爆发了一种不明传染病,人们原以为是疟疾,后来证实是恙虫病。在盟军中,恙虫病患病减员人数超过了战争伤亡所造成的减员人数。当时患者超过了 10 241 人,死亡者超过了 394 人,平均病死率为 3.85%,严重影响了战斗力。为此,1943 年早期,澳大利亚首先组织了一个专家小组来对付恙虫病。1943 年 10 月,美国组织了一个包括中国立克次体学前辈魏曦教授在内的考察团以解决病原体分离问题。1944 年魏曦在缅甸密支那(Myitkyina)流行现场的草丛中将笼养实验动物方法改为栏养,终于成功分离出了恙虫病东方体,为有效控制该病流行做出了贡献。同时,这次调查也使得恙虫病的研究得以比较系统广泛地开展起来,取得的主要成就是补体结合试验取代了外斐氏反应在

恙虫病诊断中的重要地位,成为主要的恙虫病诊断方法。

20 世纪 70 年代以后,由于将分子生物学、生物化学、遗传工程、免疫技术、电子显微镜等技术,尤其是 PCR 技术引入到恙虫病的研究当中,使得恙虫病的研究进展十分迅速。至今,人类已经对恙虫病的病原学、流行病学、免疫学、病理学、分类学、临床学等进行了大量深入、富有成效的研究,提出了不少有效的防治措施。

一、简 史

恙虫病及其病原体的发现经历了一个漫长的过程,其中以中国人民对恙虫病认识最早,古时称之为沙虱热或沙虱毒。早在公元 313 年,晋代医学家葛洪就曾在其所著的《抱朴子内篇》和《肘后方》中详细描述过恙螨和恙虫病,包括流行病学、预防和治疗等诸多方面,对该病的防治作出了重大贡献。在《肘后方》中,他描述道:“山水间多沙虱,甚细,略不可见,人人草中及阴行草中,此虫多着人,钻入皮里,令人皮上如芒刺,赤如黍豆,刺三日之后寒热、发疮,虫渐入骨则杀人。岭南人初有此,以茅叶和竹叶挑刮去之,仍涂苦苣汁,已深者,针挑取虫之,如疥虫也。”葛洪在《肘后方》中对恙虫病的描述是人类关于立克次体病的最早记载,此种描述符合我们今天所认识的恙虫病,他的这一历史功绩已被当代日、美、俄等国的学者在文献中予以确认。

公元 610 年,巢元方在他所著的《诸病源候论》卷二十五“沙虱候”中论述了恙虫病的流行病学、临床症状及防治方法,其中写道:“山内水间有沙虱,其蛊甚细,不可见。人人水浴及汲水澡浴,此虫着身,及阴雨日行草间亦着人,便钻入皮里。其诊法:初得时,皮上正赤,如小豆黍粟。以手摩赤上,痛如赤。过三日之后,令百节强,疼痛,寒热,赤上发疮。此虫渐入至骨,则杀人。”

公元 1596 年,中国著名医学家李时珍在《本草纲目》中记述了恙虫病。其中主治第四卷介绍了一些治疗该病的中药:内治用山

慈菇、苍耳叶、雄黄、马齿苋、知母等。外治用莴苣、蒜、白芥子、葱、熊胆、麝香等。

除上述学者外,中国还有许多卓有成就的古代医学家,如孙思邈、王焘等对恙虫病的防治作出了卓越贡献,在他们的《千金方》、《外台秘要》等著作中都可找到有关该病的记载(见表 1-1)。

表 1-1 中国沙虱热古代文献(于恩庶)

书名	著者	著作年代	有关沙虱内容	引用文献
《抱朴子》	葛洪	晋(313)	流行病学、症候	
《肘后方》			学、预防和治疗	
《诸病源候论》	巢元方	隋(610)	流行病学、症状	《肘后方》
			和治疗	
《千金方》	孙思邈	唐(652)	治疗	《肘后方》
《外台秘要》	王焘	唐(752)	流行病学、症状	《肘后方》、
			和治疗	《诸病源候论》
《本草纲目》	李时珍	明(1596)	流行病学、症状	《肘后方》、
			和治疗	《抱朴子》、
				《恭广志》

1948年中国学者彭淑景、谢敏贞在广州取恙虫病患者血液接种小白鼠,从腹腔渗出液和肝脾涂片中检见恙虫病东方体,这是中国大陆首次成功分离出恙虫病病原体。在此之前的1940~1945年曾报道5例恙虫病,其中昆明1例,贵州4例,并在昆明西南150公里处发现地里纤恙螨。

1951年福建驻军和群众中发生恙虫病流行,1953年分离出恙虫病东方体。

1952年刘冬盛等报道广西桂林有恙虫病流行,1975年在广西玉林地区分离出恙虫病东方体。

1954年在浙江省东矾列岛驻军中发生恙虫病流行,1956年在永嘉发现病例。进一步调查表明,浙南的青田、丽水、永嘉为恙虫

病的严重流行区。

1956年在云南云龙发现恙虫病40例,并从患者、黄胸鼠及地里纤恙螨分离出恙虫病东方体。

1961年在四川西昌地区发现恙虫病,从患者及媒介宿主中分离出恙虫病东方体。

1973年西藏墨脱县发现恙虫病并分离出恙虫病东方体。

80年代早期又相继在湖南、安徽、海南发现恙虫病,其中湖南、海南分离到恙虫病东方体。

80年代后期以来,中国广大学者对恙虫病的流行病学和病原学进行了更加深入广泛的调查研究,发现中国恙虫病的流行有所回升,病例数逐年增加(图1-2),自然疫源地有扩大的趋势(图1-3)。1985年以前中国恙虫病仅见于北纬 31° 以南的广大地区,主要分布在长江以南的东南沿海各省,包括海南、广东、广西、福建、台湾、浙江、四川、云南、西藏、湖南、安徽等省区。

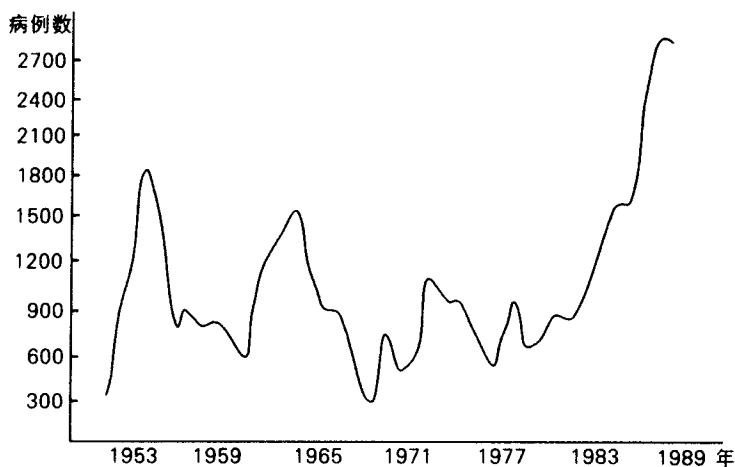


图1-2 中国1952~1989恙虫病流行状况

自 1908 年到 1999 年中国已发现或证实存在恙虫病的地区见表 1-2。

表 1-2 中国近代恙虫病发现史

地区	年代	说明
台湾	1908	恙虫病(1915 年正式报道)
澎湖列岛	1931	恙虫病(分离到病原体)
香港	1941	恙虫病(8 例)
昆明	1942	疑为恙虫病
兰州	1948	疑为恙虫病
广州	1948	恙虫病(分离到病原体)
福建平潭	1951	恙虫病流行(分离到病原体)
桂林	1952	恙虫病流行
浙江	1954	恙虫病(分离到病原体)
云南云龙	1956	恙虫病 40 例(分离到病原体)
四川西昌	1961	恙虫病(分离到病原体)
西藏墨脱	1973	恙虫病(分离到病原体)
湖南古丈	1981	恙虫病(分离到病原体)
安徽休宁	1982	恙虫病典型病例 1 例
海南五指山	1985	恙虫病(分离到病原体)
山东蒙阴	1986	恙虫病(分离到病原体)
江苏东台	1986	恙虫病(分离到病原体)
天津宝坻	1989	恙虫病(分离到病原体)
吉林琿春	1992	恙虫病(分离到病原体)
辽宁	1992	分离到病原体
新疆、甘肃	1994	血清学证实
山西翼城	1995	恙虫病(分离到病原体)
河北保定	1997	恙虫病(分离到病原体)
江西上高	1999	恙虫病病例

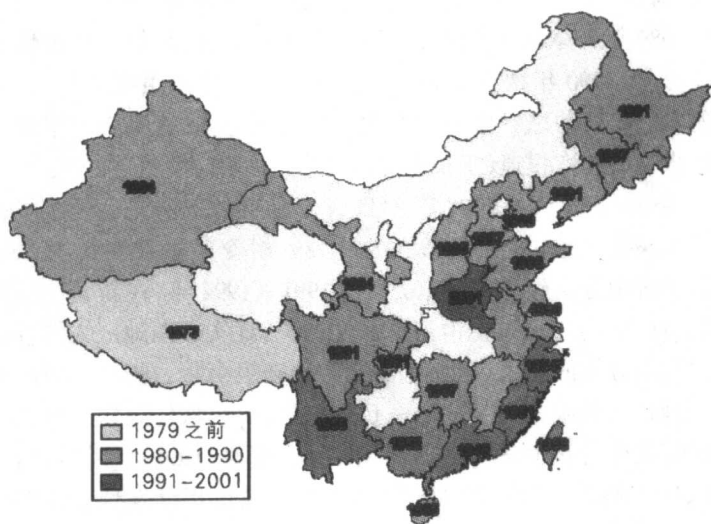


图 1-3 中国各地恙虫病发现时间

1986 年,位于山东省沂蒙山区的蒙阴县、五莲县首次发生恙虫病流行,并从患者、鼠及恙螨分离到病原体(杨玉富、陈香蕊等, 1986),首次从病原学上证实长江以北地区存在恙虫病疫源地。此后全省 10 多个地市的 40 多个县有病例发生,并且在临沂、济宁、泰安等地时常发生局部爆发,其中尤以临沂市为山东省恙虫病的重要灾区,所辖 11 个县、市、区均有疫情发生。

江苏省发现疫情最早的是东台市。1984~1986 年东台市安丰镇农村相继出现原因不明的发热病人,疑为恙虫病,遂于 1986 年 11 月抽取患者血清 53 份,经检测共有 28 份血清中抗恙虫病东方体 IgG 抗体阳性,确认江苏省东台市为恙虫病的新疫区。1986 年 10 月和 11 月在南京市郊发现恙虫病病人 2 例,在其中 1 例患者中分离到恙虫病东方体。目前江苏省恙虫病疫区主要分布在邗江、

江都、海安、如东、金湖、南京 7 个县市区(徐毛华等,1986)。

1989 年天津北部农村首次发生恙虫病流行,最早发现疫情的是宝坻县,1990 年秋在毗邻该县的蓟县也发生恙虫病流行,并从一个发病早期的患者血中分离到恙虫病东方体,这是中国华北地区恙虫病的首次报道(于长水等,1989)。

1986~1994 年东北的黑龙江、辽宁和吉林三省先后证实了存在恙虫病疫源地(刘国栋等,1986,1989;胡玲美等,1994),并从野鼠和患者中分离到恙虫病东方体。1991~1994 年,在新疆(北疆)和甘肃(迭部县)通过血清流行病学调查,证实了两地区人群存在恙虫病东方体的感染(范明远等,1991;杨银书等,1994)。1995 年秋,山西省(翼城、绛县)发生一起恙虫病流行,从住院病人血液标本及野鼠中分离到恙虫病东方体(陈香蕊等,1995)。以后,河北(陈素良,1997)、江西(廖如桂等,1999)等地也相继发现恙虫病患者。中国恙虫病疫区分布见图 1-4。

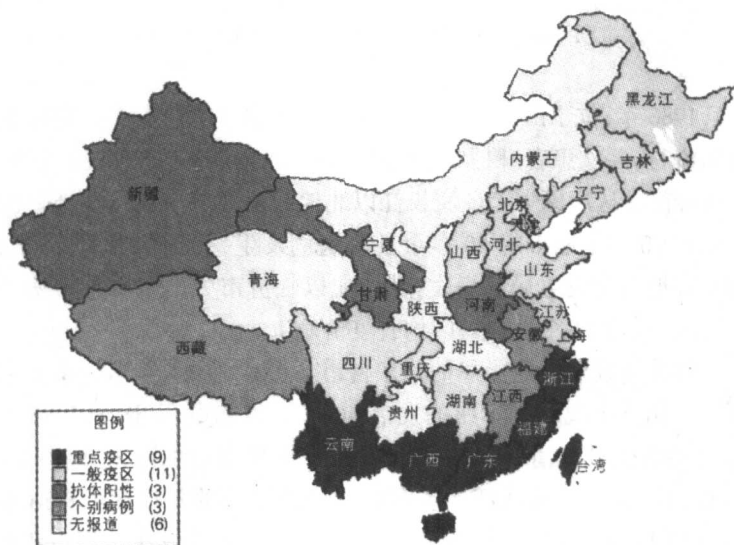


图 1-4 中国恙虫病疫区分布

台湾地区有关恙虫病的记载,首先由日本人羽岛在 1908 年报道,1914 年确诊为恙虫病。1935 年山宫首先报道澎湖有恙虫病流行。1970 年台湾本岛于花莲县丰滨乡发生恙虫病流行,共有 19 例确诊病例。至今台湾省恙虫病主要流行区有花莲、台东、台南、台中、新竹、高雄、澎湖、屏东等地。1992 年以来,台湾地区恙虫病病例逐年增加,每年达 100 例以上,其中尤以花莲、金门、马祖增加幅度最大(林鼎祥,1998)。恙虫病在中国分布广泛,且新疫区不断出现,而恙虫病又不属于法定传染病,容易引起人们的忽视,造成误诊、漏诊,给病人造成极大危害。这种情况必须有所改观。在 1998 年召开的全国第四届“四体”学术讨论会上,专家们呼吁卫生部应将恙虫病重新纳入传染病防治法管理的传染病,以便为该病防治创造更好的条件。

东南亚各国对恙虫病进行了大量的调查研究,其中日本是对恙虫病认识较早的国家。丹波康赖于公元 982 年介绍了本病的流行病学、临床症状、治疗和预防方法,这是日本国内研究恙虫病的开始;十九世纪早期,日本人发现人们被小毒虫叮咬后可患一种严重的发热性疾病,并且病例多发生于日本海沿岸的河流冲积地带,这种病当时在当地居民中引起了恐慌,其描述类似中国的沙眼热;1879 年,川上等详细报道了本病的症状和发生地等,但他们不支持节肢动物为本病的传播媒介。他们的报道引起了许多日本科学家的关注,引发了一个恙虫病研究的高潮,也在恙虫病的临床经过、流行病学、病理学等方面取得了较大的成就。川上等的报道标志着恙虫病研究的中心开始在日本形成。1899 年田中敬助确认该病系因沙虱叮咬而感染。同时期,许多学者开始了病原体的分离工作。

恙虫病的病原体是在恙虫病发现 1600 年以后才确定的,至 1878 年开始研究以来,曾经提出过各种不同的病原体为本病的致病因子。1892 年日本学者北里柴三郎从患者和实验感染猴红细胞中检见疟原虫样微生物,曾怀疑疟原虫为本病病原体。亦怀疑