

莱姆病

Lyme Disease

张志坤 田万春 主编



海洋出版社

96
514.4

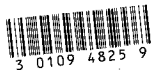
X119181C

96
R514.4
3
2

莱姆病

主 编:张志坤 田万春
编写人员:(按姓氏笔划为序)

邓金华 王英豪
王丽娜 田万春
李月平 刘春玲
张志坤 张志珍
苏 静 郭逸秀



海洋出版社
1996年·北京



C

340700

图书在版编目(CIP)数据

莱姆病/张志坤,田万春主编。—北京:中国
海洋出版社,1996.2

ISBN 7-5027-3864-9/R·74

I. 莱… II. ①张…②田… III. 螺旋体病—研究 IV. 514

海洋出版社 出版发行

(100860 北京市复兴门外大街1号)

保定塑料总厂印刷厂印刷 新华书店发行所经销
1996年1月第1版 1996年1月北京第1次印刷

开本:787×1092 1/32 印张:5

字数:100千字 印数:0—1000册

定价:10.00元

海洋版图书印、装错误可随时退换

前 言

莱姆病从被发现至今仅有 20 年的时间,特别是从 1982 年其病原体被成功分离后,世界许多国家的医学工作者相继开展了此病的调查研究工作,在病原学、临床学、流行病学、生态学等诸领域的研究工作中取得了许多令人鼓舞的突破性进展,并发现莱姆病是世界性疾病,报告的国家及报告病例数逐年迅速增加,仅美国每年发病人数就达上万例。

近年来,虽然有关莱姆病的研究报告大量地刊载于国内外各种专业杂志上,但还没有一本较系统地介绍该病基本知识的书籍,使有兴趣了解该病的同行们无从查找其系统资料,尤其是基层医疗卫生人员及医学教学工作,更难获取这些资料。我们在实际工作中也深感困难,因此迫切希望有本专著全面系统地介绍该病的基本知识和国内外研究进展情况。正是出于此种迫切愿望我们编写了这本专著。

由于莱姆病还是一种“年轻”的疾病,还有许多“处女地”急待开发研究,许多理论或学说还不完善,加之我们从事该病的研究工作不多,水平有限,书中错误之处在所难免,希望亲爱的读者不吝指正,使它日臻完善。愿这本书成为您我共同的朋友。

张志坤 田万春
1995 年 9 月 9 日

目 录

莱姆病发现简史	(1)
参考文献	(5)
第一章 病原学	(7)
第一节 生物学特征	(8)
一、形态和基本结构	(8)
二、培养特征和生化特性	(9)
三、化学组成和抗原构造	(10)
四、莱姆病螺旋体与其他疏螺旋体的比较	(12)
第二节 遗传和变异	(13)
一、DNA 碱基分析	(13)
二、遗传物质	(14)
三、变异现象	(15)
第三节 致病性和免疫	(16)
一、致病性	(16)
二、动物模型	(17)
三、免疫	(17)
参考文献	(21)
第二章 流行病学及防疫措施	(24)
第一节 流行病学	(24)
一、流行过程的基本环节	(24)

二、流行特征·····	(33)
三、流行趋势·····	(38)
第二节 监测·····	(44)
一、监测的目的及意义·····	(44)
二、监测的内容及方法·····	(44)
三、国外莱姆病监测工作开展情况·····	(45)
第三节 防疫措施·····	(46)
一、针对传染源的措施·····	(46)
二、针对传播媒介的措施·····	(47)
三、针对易感人群的措施·····	(48)
参考文献·····	(49)
第三章 实验室诊断 ·····	(55)
第一节 病原学检查·····	(55)
一、患者标本的检验·····	(55)
二、蜱标本的检验·····	(56)
三、动物标本的检验·····	(56)
四、螺旋体动物分离法·····	(57)
五、快速筛选试验·····	(57)
六、莱姆病螺旋体病原学检验程序·····	(57)
第二节 菌种鉴定·····	(59)
一、菌种的纯分离·····	(59)
二、菌种鉴定·····	(60)
三、抗原分析·····	(61)
第三节 质粒 DNA 的分析·····	(65)
一、Birnboim 和 Doly 碱裂解法·····	(65)
二、Barbour 法·····	(67)

第四节 血清学检查	(68)
一、间接免疫荧光法	(69)
二、ELISA 试验	(70)
三、免疫斑点试验	(71)
四、抗体捕捉酶免疫试验	(72)
五、对血清学试验诊断的评价	(74)
参考文献	(77)
第四章 临床学	(79)
第一节 莱姆病发病机理	(79)
第二节 莱姆病病理变化	(82)
一、急性期	(82)
二、中期	(82)
三、晚期	(83)
第三节 临床表现	(85)
一、急性期	(85)
二、中期	(87)
三、晚期	(90)
第四节 诊断	(92)
一、美国 1982 年关于莱姆病的定义	(92)
二、美国 1990 年莱姆病临床定义	(93)
三、我国一些地区采用的诊断标准	(93)
四、对诊断标准应用中注意的问题	(93)
第五节 治疗	(96)
一、美国 Steere 的方案	(96)
二、英国 Rahn DW 的方案	(97)
参考文献	(98)

第五章 莱姆病的传播媒介——硬蜱	(101)
第一节 硬蜱概述	(101)
一、硬蜱的分类地位及分布	(101)
二、硬蜱的生物学特征	(101)
三、硬蜱与疾病的关系	(107)
四、蜱的防治	(108)
五、蜱的采集、保存、饲养及标本制作	(108)
六、蜱的形态结构	(112)
七、硬蜱的成蜱、若蜱和幼蜱形态比较.....	(115)
八、中国硬蜱类分属检索表	(116)
第二节 硬蜱感染莱姆病螺旋体后的病理生理学	(117)
一、疏螺旋体(<i>Borreliae</i>)在节肢媒介体内的发育	(117)
二、莱姆病螺旋体在硬蜱体内繁殖发育的特征 ..	(118)
第三节 几种重要的蜱媒在莱姆病传播过程中的意义 ...	(119)
参考文献.....	(124)
第六章 动物莱姆病	(126)
第一节 莱姆病在动物中的感染情况及临床表现	(127)
第二节 动物莱姆病的治疗和预防	(129)
第三节 动物莱姆病与动物类风湿性关节炎的关系	(130)
第四节 莱姆病的动物模型	(131)
参考资料.....	(132)

附表 1	莱姆病流行病学个案调查表	(134)
附表 2	莱姆病病人临床治疗观察表	(136)
附表 3	莱姆病病人标本检验登记表	(137)
附表 4	动物宿主采集登记表	(138)
附表 5	传播媒介采集登记表	(139)
附表 6	莱姆病螺旋体菌种鉴定登记表	(140)
附件一	莱姆病螺旋体分离培养基的制备	(141)
附件二	普通光学显微镜改装暗视野显微镜的简易方法	(145)

莱姆病发现简史

莱姆病是1982年被证实的一种介蜱传播的疏螺旋体病。但有关莱姆病临床表现的描述实际上早在1909年就有报道。1909年Sweden医生首次描述了与蜱叮咬有关的、于叮咬部出现的扩展性皮肤红斑,被称之为“慢性游走性红斑”(Erythema Chronic Migrans 简称ECM)。1910年瑞典医生Afzelius、德国的Lipshütz也报告过被蓖麻硬蜱(Ixodes ricinus)叮咬后的ECM及本病的其它症状,如心脏和神经系统受累。前苏联在1929年也有报告,Iennhoff C. (1948)于有红斑患者皮肤组织里曾看到了类似螺旋体的结构。当时在欧洲,不同学者对此病冠之不同的名称,包括游走性红斑(Erythema Migrans)、Bannwarth综合症、慢性淋巴细胞性脑炎、蜱传脑膜多神经炎(Tick borne meningopolyneuritis)。该病在欧洲的主要传播媒介蓖麻硬蜱,也是蜱传脑炎病毒的传播媒介,两种疾病的症状相似,故当时在欧洲把莱姆病的许多症状(主要是神经系统症状)被误认为是蜱传脑炎病毒所引起的,而未能真正阐明本病的病因,也未能将其作为一种独立的疾病去对待。

对莱姆病真正确认的历史是从1975年11月开始的,那时美国康涅狄格州莱姆镇的一位年青妇女,电话告诉康州卫生部说:她的孩子受到了“青年类风湿关节炎”的攻击,近邻其

他孩子也有类似的疾病。三天后另一位妇女也向康州卫生部报告了类似的问题,她说她和她丈夫及其邻居的儿童也有这种病。他们怀疑这些病是否是某些类型的感染,建议卫生部进行调查。这一事件引起接电话的 Allen C. Steere 医生的重视,他对此种关节炎异常流行情况很感兴趣,并着手开展了这项工作的研究,通过地方医生、学校的护士、地方卫生官员及耶鲁大学类风湿专家的帮助,对 1975 年 12 月至 1976 年 4 月间患类似关节炎的病人进行了回顾性调查,他们确认有类关节炎的患者 51 例(儿童 39 例,成人 12 例)。调查发现所有被感染的病人都生活在三个毗邻的镇区,即莱姆镇,旧莱姆镇和东哈德姆镇。该三镇在康涅狄格河的东岸,是由长岛海湾伸展的内陆地区,共计居民 2.1 万人。患者呈聚集性的分布,所有患者都生活在居民稀少的镇区林木浓密的区域。39 例儿童患者中有 17 例生活在镇间相连的乡间小路旁,那里约 10 个儿童就有 1 个发病,6 个家庭中几乎每个家庭都有 1 人以上发病,大多在 5~18 岁,这些事实表明这个病不是青少年类风湿关节炎。流行病学分析提示:①病例分布有严格的地区性,均发病于该三镇。②儿童发病都聚集在林木浓密的地区,有明显的聚集性。③儿童类关节炎的患病率(0.32%)是青少年类风湿关节炎正常患病率($1/10^3$)的 320 倍。④同家感染发病通常不在同一年份。⑤新病例发病高峰在夏季和早秋,有明显季节性。⑥原发性病例 51 例中 13 例描述有扩展性的红色环状皮损,发生于关节炎发作的前 2~4 周,与 ECM 相一致。由于这几个原因推测该病是由节肢动物叮咬引起的病原传播。

1976 年夏季开展了前瞻性调查,在夏秋季确诊了 32 例具有特征性皮损或首次受到关节炎攻击的人,24 例有皮损,

其中 19 人在皮损发生后的 4 天至 22 周发展为关节炎,其余 5 例始终未出现关节炎。8 例首次为关节炎的患者,没有先有皮损的报告。这些病例中,有 4 例发展为淋巴细胞性脑膜炎、颅神经炎、感觉神经根病,2 例发展为心房室结心肌传导异常。

1977 年夏秋季,在毗邻的 12 个社区内有 43 名被确诊为 ECM,莱姆关节炎,或二者兼有。在康涅狄格河东边的三个社区,1977 年发病率为 0.28%,两边的 9 个社区发病率为 0.01%,二者相比相差 30 倍。在该 43 例患者中,38 例有皮损,其中 45%伴有莱姆关节炎,11%伴有脑膜脑炎,8%伴有心肌异常。有莱姆关节炎而先前无皮损的 5 例,1 例没有皮损而有脑膜脑炎。该 43 例中,9 例回忆在 ECM 发生前的 3~20 天下原始皮损处曾被蜱咬过(居民称此蜱为小东西),10 例回忆在疾病发生前 3 个月曾被叮咬过,1 位患者带着这种小东西(tiny)去鉴定,发现该蜱是有别于肩板硬蜱(*I. scapularis*)的一个新种,被命名为达敏硬蜱(*I. dammini*),由此提供了 ECM 和莱姆关节炎是由蜱传播的可疑证据。

同年耶鲁大学的生物学家们从环境角度也证明了达敏硬蜱与这种病的关系。在康涅狄格河东侧的旧莱姆镇,莱姆镇和东哈德姆镇达敏硬蜱的数量是河西侧的 12 倍,而河两侧的变异革蜱(*Dermacentor variabilis*)数量分布相同。但经反复培养和镜检,在达敏硬蜱中未查到可疑的病原体。

1977 年耶鲁大学医学院的学者们描述了该病的全部临床表现,1980 年将这种蜱传性疾病命名为莱姆病(Lyme Disease)。

病原学的鉴定起源于 1982 年。经过是这样,在 1981 年,

于美国东部长岛 (Long Island) 不远的谢尔特岛 (Shelter Island) 上发生了 1 例致命性的落基山斑疹伤寒热病人, 这是一种由变异革蜱传播的立克次氏体病。纽约州卫生部派出了一个生物学小组, 到岛上收集活蜱标本, 因是秋末, 已找不到变异革蜱, 却捉到了许多成年的达敏硬蜱, 并送至蒙大拿州哈密尔顿落基山实验室研究。在那里由蜱传疾病国际权威 Willy Burgdorfer 采用暗视野显微镜观察了达敏硬蜱的消化道中肠, 结果发现了成团的螺旋体, 并请他的同事 Alan G. Barbour 进行了纯培养, 结果得到了足够量的螺旋体。随后以其作为抗原, 与患者的血清进行了实验, 结果出现了明显的抗原-抗体反应。证明了这些患者确实感染了这些螺旋体。用感染了这种螺旋体的蜱去叮咬白化病兔, 成功地建立了动物模型, 感染后的兔子出现了与人 ECM 相似的皮疹, 并在皮疹中分离到了这种螺旋体。1982 年纽约州和耶鲁大学的研究人员, 从莱姆病患者的血液、皮肤、脑脊液里成功地分离出多株螺旋体, 从而确定了莱姆病的病原。由野鼠分离出螺旋体, 确定了主要储菌宿主。明尼苏达大学医学院的 Russell C. Johnson 及其同事对螺旋体进行了生物学的研究, 根据该螺旋体 DNA 的特性, DNA G+C 摩尔百分比和 DNA 同源性分析, 与疏螺旋体、梅毒螺旋体、钩端螺旋体相比较的结果, 确定它属于疏螺旋体属 (*Borrelia*) 的一个新种。1984 年正式将其命名为伯氏疏螺旋体 (*Borrelia burgdorferi*), 以表示对发现者 Burgdorfer 教授的敬意。

此后, 美国于 1982 年对本病开展了全国性的监测, 同时也引起世界各国的重视, 对莱姆病开展了全面性的研究, 在十多年中已取得突飞猛进的进展。发现该病是世界范围的疾病。

除南极洲外各大洲都有本病的报告,对昆虫媒介种类和宿主动物范围认识在逐渐地扩大;证明本病的临床表现是疾病的“最大仿效者”,对本病临床谱型的认识在逐步地加深,病原学的研究,应用当今所有的生物学的先进技术,分析了该种螺旋体微细结构、抗原构成、致病因素、遗传和变异、免疫及基因分析等,都取得了重大的突破;实验室诊断,已建立了许多种血清学及分子生物学的试验方法,不断提高了实验室诊断的实用性、准确性和敏感性;在致病机理研究中,深入研究了该种螺旋体在蜱媒和动物体内生存繁殖及扩散的规律,以及传播机制和致病因素;病理研究发现被侵犯的器官和组织是以淋巴细胞、浆细胞、单核细胞为主的炎症变化;流行病学调查进一步明确了本病的流行规律及特征,不同地区本病流行的共性和特性。总之,对莱姆病的研究,从各方面都展现出空前壮阔的前景。

参 考 文 献

1. Vincent T. Ahderiole. Reviews of Infectious Diseases Vol 11 Supplement 6, 1989, S1433-1434
2. Tom G. Schwan et al. J. Infect Dis. 1987. 156(5):852
3. Afzelius A. Report to verhandlungen der dermatologischen gesellschaft zu stockholm on December 16 1909 (in German). Arch Dermatol Syph, 1910, 101:405-406
4. Bannwarth A. Zur klinik und pathogenese der chronischen lymphozytaren meningitis (in German). Arch Psychiatr Nervenk. 1944, 117:161-185
5. Lennhoff C. Spirochaetes in aetiologically obscure diseases. Acta Dermatol Venerol (Stockh). 1948, 28:215-232
6. 王正荣. 一种新的蜱传动物源性疾病——莱姆病. 中国媒介生物学及控制杂

志,1992,3(特刊2号):173-176

7. Burgdorfer W. et al. Lyme disease a tick-borne spirochetosis. *Science*, 1982, 216: 1317-1319
8. Dennis J. White, et al. The Geographic spread and Temporal Increase of the Lyme Disease Epidemic. *JAMA*, 1991, 266(9): 1199-1231
9. 张方振 中华流行病学杂志, 1990, 11(特3): 32-37
10. Steere AC. Lyme Disease. *N. Engl J Med*, 1989, 32(9): 586-596
11. Research Roundup. The ominous spread of *Borrelia burgdorferi* infection. *JAVMA*, 1989, 194(10): 1387-1390

第一章 病原学

莱姆病螺旋体广泛地存在于自然界,营寄生生活,主要寄生在蜱等吸血昆虫和啮齿类、大牲畜、犬、鹿、鸟类等脊椎动物的体内。感染莱姆病螺旋体的蜱等,吸食动物的血而使动物患病。患病动物被非感染的蜱等吸血后,而使之带菌,这样展转传递,保持了莱姆病螺旋体种群在自然界延续传代。当带菌蜱等吸血昆虫叮咬人后,可使人患莱姆病,侵犯皮肤、关节、心脏和神经多个器官系统。

莱姆病螺旋体的分类归属:

螺旋体目有两个科,螺旋体科和细螺旋体科。螺旋体科分四属,引起人类疾病的有密螺旋体属和疏螺旋体属。细螺旋体科有两个属,只有钩端螺旋体能引起人类疾病。它们引起人类7种疾病,即梅毒、品它、雅司、地方梅毒、钩端螺旋体病、回归热和莱姆病。螺旋体的科属分类,很大程度上依赖于结构和增殖特征进行鉴别。属内种的分类,密螺旋体依赖于疾病的症状和特征。疏螺旋体依赖于螺旋体对动物和媒介的亲中性。钩端螺旋体则依赖于血清学的相关性。DNA杂交技术及DNA G+C摩尔百分比在分类上也占有重要的位置。疏螺旋体能引起两种类似的疾病,回归热和莱姆病。回归热疏螺旋体一些种间的区别,主要依赖于他们对虱或蜱的媒介亲中性,引起回归热。莱姆病螺旋体仅有一个种,引起莱姆病。

莱姆病螺旋体自 1981 年秋由 Willy Burgdorfer 博士,通过暗视野显微镜在蜱中肠中发现了成团的螺旋体,并由同事 Alan G. Barbour 分离纯化后,经用此种螺旋体作抗原检查了患者的血清抗体和动物试验确定了该种螺旋体是莱姆病的病原。又在电镜观察超微结构和 DNA 碱基分析的基础上,把莱姆病螺旋体归属于疏螺旋体。为尊重该螺旋体的发现者,1984 年将其命名为 *Borrelia Burgdorferi*。在电镜观察超微结构时发现,*I. dummini* 螺旋体既有密螺旋体,又有疏螺旋体,其形体小,鞭毛少,与密螺旋体相似,说它像疏螺旋体,是因为该种螺旋体是由蜱传播的,并能在人工培养基中生长繁殖。而目前尚无密螺旋体能在人工培养基中生长。为此有人认为该种螺旋体的分类归属尚难明确。

第一节 生物学特性

一、形态和基本结构

莱姆病螺旋体是一种单细胞松散盘绕的左旋螺旋体(即反时针方向盘绕),形体大小不等,长为 $4\sim 30\mu\text{m}$,宽为 $0.18\sim 0.25\mu\text{m}$ 。有 $3\sim 10$ 个疏松的螺旋,螺距 $2.1\sim 2.6\mu\text{m}$,鞭毛 $7\sim 12$ 根不等,以旋转、移动两种形式运动。在暗视野下可见银白色运动活泼的螺旋体。染色检查不易着色,姬姆萨染色效果较好,但多用镀银法染色或暗视野显微镜观察其形态。

调查研究发现,不同地区和国家分离的螺旋体在形态和结构上有所不同。张哲夫观察比较了中国 M_7 株和美国的 B_{11} 株, B_{11} 株宽为 $0.22\mu\text{m}$, M_7 株为 $0.25\mu\text{m}$ 。 B_{11} 株鞭毛数为 7 和 11 根, M_7 株为 7 和 12 根。Hongen 在研究北美和欧洲莱姆病