

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2024.04.002

引用格式:朱元州,王晓东,邱光钰,等. 蜱及蜱传疾病诊断与治疗专家共识[J]. 巴楚医学, 2024, 7(4): 13-37.

蜱及蜱传疾病诊断与治疗专家共识

(湖北省中毒与职业病救治联盟、湖北省基层医学联盟、湖北省毒虫螫伤救治专业委员会、华中科技大学同济医学院附属梨园医院、宜昌市妇幼保健院、襄阳市中心医院、荆州市第三人民医院、浙江大学医学院附属邵逸夫医院、武汉大学人民医院、华中科技大学同济医学院附属协和医院、四川大学华西第四医院、南京大学医学院附属鼓楼医院、武汉大学中南医院、湖北省妇幼保健院、华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院、宜昌市中心人民医院、深圳市坪山区人民医院、杭州市余杭区第一人民医院、浙江中医药大学平阳中医院)

摘要: 近年来, 众多报道揭示多种病原体通过蜱虫传播, 然而有关病原体在蜱虫和人体内作用机制的研究却相对有限, 只有部分数据可以为感染者提供治疗建议。作为人畜共患病, 人们对蜱及蜱病原体的认识有待大幅度提高。本文通过探讨蜱虫、巴贝虫病、弓形虫病、莱姆病、无形体病、埃立克病、落基山斑疹热、蜱传回归热、土拉菌病、科罗拉多蜱热、蜱传脑炎、蜱传出血热、蜱传班达病毒病、半乳糖综合征、蜱致皮肤病的诊断和治疗, 达成专家共识, 为提高蜱传疾病的治疗效果提供参考依据。

关键词: 蜱; 蜱传疾病; 人畜共患病

中图分类号: R384.4

文献标志码: A

文章编号: 2096-6113(2024)04-0013-25

Expert Consensus on Diagnosis and Treatment of Ticks and Tick-borne Diseases

(Poisoning and Occupational Disease Treatment Alliance of Hubei Province; Primary Medical Alliance of Hubei Province; Hubei Provincial Poisonous Insect Injury Treatment Specialized Committee; Liyuan Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; Yichang Maternal and Child Health Care Hospital; Xiangyang Central Hospital; The Third People's Hospital of Jingzhou City; Sir Run Run Shaw Hospital, Affiliated with the Zhejiang University School of Medicine; Renmin Hospital of Wuhan University; Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; West China Fourth Hospital, Sichuan University; Affiliated Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University; Zhongnan Hospital of Wuhan University; Hubei Maternal and Child Health Hospital; Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; Yichang Central People's Hospital; Pingshan District Central Hospital of Shenzhen; The First People's Hospital of Yuhang District, Hangzhou City; Pingyang Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhejiang Chinese Medical University)

Abstract In recent years, numerous reports have revealed that a variety of pathogens are transmitted by ticks. However, research on the mechanisms of these pathogens' actions within ticks and the human body is relatively limited, with only some data available to provide treatment advice for those infected. As a zoonotic disease, there is a significant need to improve public understanding of ticks and tick-borne pathogens. This article aims to reach an expert consensus by discussing the diagnosis and treatment of tick-borne diseases such as babesiosis, toxoplasmosis, lyme disease, anaplasmosis, ehrlichiosis, rocky mountain spotted fever, tick-borne relapsing fever, tularemia, colorado tick fever, tick-borne encephalitis, tick-borne hemorrhagic fever, tick-borne banna virus disease, galactose syndrome, and tick-induced skin diseases. This will provide a reference for improving the treatment outcomes of tick-borne diseases.

Keywords ticks; tick-borne disease; zoonoses

目前医疗界对蜱及蜱传疾病认知尚不完全,缺乏快速区分各种蜱与蜱传疾病的有效办法,而且蜱传疾病可能存在混合感染,对蜱传病原体的认识及检测方法都存在一定问题。随着医疗知识更迭,一些内容需要更新。为此,湖北省中毒与职业病救治联盟、湖北省基层医学联盟、湖北省毒虫螫伤救治专业委员会组织专家在复习大量相关文献基础上,并和部分蜱传疾病高发地区的专家实战应用,综合大家的学术和临床经验起草,并提交本共识专家委员会讨论通过,就蜱及蜱传疾病的临床诊治规范达成共识,旨在帮助临床医护人员对蜱传疾病患者做出及时可行的评估与治疗。

1 共识制定的方法学

来自华中科技大学同济医学院附属梨园医院、浙江大学医学院附属邵逸夫医院、华中科技大学同济医学院附属协和医院、四川大学华西第四医院、南京大学医学院附属鼓楼医院、武汉大学人民医院、武汉大学中南医院、湖北省妇幼保健院、华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院、深圳市坪山区人民医院、杭州市余杭区第一人民医院、襄阳市中心医院、宜昌市中心人民医院、宜昌市妇幼保健院、荆州市第三人民医院、浙江中医药大学平阳中医院的专家共同组成了蜱及蜱传疾病管理专家共识制定小组,在Pubmed、Springer、InterscienceWiley及万方数据库及中国学术期刊网络出版总库中通过检索关键词“tick、zoonoses、蜱、蜱传疾病、人畜共患病”查找文献,在专家组成员审阅文献的基础上,结合自身丰富的临床经验,起草了本共识初稿,历经两年反复讨论修改,最终制定本共识。

2 蜱虫介绍

蜱虫是节肢动物,属于蛛形纲,身体无节,若虫和成虫有四对腿,幼虫有三对腿。它们是一种专性吸血的体外寄生虫,以一个或多个宿主(包括哺乳动物、鸟类、爬行动物和人类)的血液为食,完全依靠宿主完成生命周期。继蚊子之后,蜱虫是人类疾病的第二大传播媒介^[1-2]。目前已知的蜱虫种类有近千种,国际蜱虫学家对于蜱的高级分类系统有不同的学派,目前普遍接受的分类是蜱目隶属于寄螨总目,下设3总科,即软蜱科(200种)、硬蜱科(702种)、纳蜱科^[3]。硬蜱特点是外骨骼坚硬,背面部分或全部被几丁质覆盖,

因此身体前部形成一个坚硬的盾牌状结构。特别是雄蜱,由于全身都被几丁质覆盖,导致它们只能摄取少量血液或根本不摄取血液。硬蜱在觅食时通常会附着在宿主身上数天。软蜱的背部缺乏几丁质,具有柔韧的外骨骼,因此没有盾板。与硬蜱相比,软蜱的进食时间通常较短^[2,4-5]。纳蜱科不仅具有硬蜱科和软蜱科共有的特征,其独有的特点是腿关节头插入关节基部深处^[6]。蜱虫还可根据和宿主的关系进行分类。硬蜱通常被称为三宿主蜱,在其生命周期阶段(幼虫、若虫和成虫)涉及三个宿主。不过,并非所有硬蜱都严格遵循这种模式。与此同时,软蜱通常表现出多宿主取食行为^[7]。

蜱虫有两年的生命周期,它们在冬季不一定会死亡^[8]。因此,蜱虫传播的感染可能发生在一年中的所有月份,即使在寒冷冬季也有罕见病例报告^[9-10]。尽管大多数蜱传疾病发生在近期在林区进行户外活动的人群中,但也有报告指出,城市居民以及近期未前往高风险地区的人亦可能被感染^[11]。特定的蜱传疾病往往出现在其相关蜱虫分布的区域,然而,一只蜱虫可能携带不止一种病原体^[12-13]。

大部分蜱虫叮咬是无痛的,蜱虫不仅可以叮咬宿主并吸食其血液,还可通过其唾液传播病原体^[14]。不同病原体从蜱到人的传播时间有很大差异。莱姆病传染需超过36小时,而落基山斑疹热(rocky mountain spotted fever, RMSF)可在大约15分钟内被传染^[15-16]。一般来说,蜱虫附着24~48小时后会传播疾病,因此及早清除蜱虫可预防大多数疾病^[14]。

3 流行病学

蜱虫传播的感染性疾病属于人畜共患病。由蜱虫传播的病原体,被称为蜱传病原体。由蜱传病原体引起的疾病被称为蜱传疾病^[17]。我国已发现的蜱共有9属124种^[17]。随着我国生态旅游和自然休闲活动的发展,人们前往绿地的频率不断增加,从而增加了接触蜱虫的机会和罹患蜱传疾病的风险。

4 蜱传疾病

4.1 巴贝虫病

巴贝虫病是由顶覆门寄生虫引起的发病快且可能致命的蜱传疾病^[18],从形态上可分为小种和大种,是嗜碱性、梨形、红细胞内寄生虫。据报道^[18-19],巴贝虫有100多个种类,但只有少数几种已被确定为可导

致人类感染,包括田鼠巴贝虫、分歧巴贝虫、邓肯巴贝虫。硬蜱是巴贝虫的终宿主,脊椎动物为中间宿主^[20]。人类是巴贝虫的终结宿主(病原体不会传播给其他易受感染的宿主)^[20]。然而,人与人之间可以通过输血、移植受污染组织的器官以及经胎盘传播感染^[21-22]。

因感染途径不同,潜伏期通常在1~4周或1~6周,甚至长达6个月^[19,23]。免疫抑制、脾切除和/或老年人的病情更为严重。由分歧巴贝虫引起的感染往往比田鼠巴贝虫引起的感染更严重,若治疗不当,往往会导致致命后果,而后者通常会出现临床康复^[23]。蜱传疾病可能导致无症状感染,部分患者可能出现致命的暴发性疾病^[19]。患者临床表现包括发热、寒战、出汗、肌痛、乏力、呕吐、血红蛋白尿、肝脾肿大、溶血性贫血和黄疸;实验室检查异常指标包括贫血、血小板减少、白细胞减少、肝酶(包括乳酸脱氢酶、天门冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶)和总胆红素升高^[19,23]。严重病例更容易出现并发症,如严重贫血、急性呼吸窘迫综合征、弥散性血管内凝血、充血性心力衰竭、心律失常、校正QT间期延长、心肌缺血、肾功能衰竭、昏迷和噬血细胞综合征^[19,24]。巴贝虫感染的临床特征与疟疾相似,但人类巴贝虫病不会出现恶性疟原虫的致命脑型情况^[23]。需要注意的是,在感染巴贝虫的同时,还可能感染多种蜱传病原体,这可能会使患者临床症状加重,感染时间延长^[25]。

建议 1:对于疑似感染巴贝虫的病例,可以通过多次对患者血液进行涂片检查、抗体检测或采用分子生物学技术进行实验室诊断。

应通过检测患者血液涂片中的寄生虫来诊断巴贝虫的感染,尽可能在开始治疗前采集标本。在血涂片上,巴贝虫滋养体呈多形性环状。寄生虫血症的严重程度以血涂片上的寄生虫密度百分比表示,通常在0.1%~10%。在疾病早期,寄生虫密度百分比通常较低,由于寄生虫血症可能存在波动,因此需要多次涂片。建议在2~3天内每隔8~12小时采集一次,寄生虫密度百分比<4%通常见于轻度至中度疾病;而寄生虫密度百分比≥4%则与严重的巴贝虫病有关^[26-27]。对于寄生虫血症水平极低的感染者,可通过抗体检测和分子检测技术,如聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)进行诊断^[28-29]。

间接荧光抗体检测可识别出88%~96%的感染患者体内的抗体,抗体滴度通常在发病几周内升至≥1:1 024,然后在6个月内逐渐下降至1:16~1:256,但在一年或更长时间内仍可检测到低水平的抗体滴度;对于其他蜱传疾病患者或未接触过寄生虫的人,

该检测方法的特异性为100%^[28]。

建议 2:阿托伐醌联合阿奇霉素作为巴贝虫病的首选治疗方案,克林霉素联合硫酸奎宁作为替代方案。

克林霉素联合奎宁疗法是治疗巴贝虫病的第一种有效抗菌疗法^[30-32]。Krause等^[33]团队的一项随机对照治疗试验发现,阿托伐醌联合阿奇霉素与克林霉素联合奎宁一样有效,且副作用较小,因此成为首选药物。2020年,美国传染病学会发布了巴贝虫病治疗方案,见表1^[34]。

4.2 弓形虫病

弓形虫是一种专性细胞内寄生虫,可感染多种动物,包括全球约三分之一的人类^[35-36]。弓形虫有三个形态不同的感染阶段:速殖子(导致急性弓形虫病,造成组织损伤)、缓殖子(导致慢性弓形虫病,表现为脑部和骨骼肌组织中的孢囊)和孢子体(感染形式存在于猫粪便中的卵囊)。

急性弓形虫病在速殖子扩散和复制之后,经过几天的潜伏期,随后发病。超过80%的免疫系统正常的人群不会出现症状^[37-38]。患者可能表现为流感样症状,包括发热和单核细胞增多症,伴有颈后淋巴结肿大、肌痛和虚弱,偶尔会出现脉络膜视网膜炎^[37,39]。严重患者会出现致命的肺炎、心肌炎、脑膜脑炎和多发性肌炎。速殖子传播到大脑和骨骼肌后,可转化为缓殖子包囊,引发慢性疾病^[40-41]。

如果在怀孕期间感染弓形虫,会对胎儿造成毁灭性的后果^[42]。据估计^[43],大约25%的弓形虫传播发生在妊娠的前三个月,而54%和65%的分别发生在妊娠中期和晚期。胎儿在妊娠前三个月受到感染,往往会导致流产、死产,或出生后出现严重的脑部和眼部畸形,如脑积水、颅内钙化、耳聋、智力迟钝、癫痫、视网膜炎,甚至失明^[44]。在妊娠中晚期传染给胎儿可能导致亚临床疾病,导致视网膜炎或出生后的学习困难^[45]。大多数受感染的孕妇不会出现症状^[46-47],或在感染后5~23天出现非特异性的轻微症状,包括寒战、发热、头痛、出汗、咽痛、淋巴结肿大、肝脾肿大、斑丘疹和肌痛^[47-49]。最常见的症状是淋巴结肿大,欧洲的一项前瞻性研究发现^[47-50],70%患者合并淋巴结肿大,发烧通常持续2~3天,但淋巴结肿大可持续数周。除了对胎儿造成长期不利影响外,慢性感染还与母亲的精神疾病有关^[51]。

建议 3:首选乙胺嘧啶联合磺胺嘧啶、四氢叶酸治疗方案治疗弓形虫病。

一线疗法仍然是乙胺嘧啶(二氢叶酸还原酶抑制剂)和磺胺嘧啶(二氢蝶酸合成酶抑制剂)的协同组

表 1 巴贝虫病的治疗方案

项目	首选治疗方案		替代治疗方案	
	成人	儿童	成人	儿童
非卧床患者： 轻度至中度疾病 ^a	口服阿托伐醌 750 mg(含脂肪餐),1次/12 h,联合阿奇霉素口服,第 1 天 500 mg,然后每 24 小时口服 250 mg,连续口服 7~10 天	^b 口服阿托伐醌 20 mg/kg(最高 750 mg/次),1次/12 h,联合阿奇霉素口服,第 1 天 10 mg/kg(最高 500 mg/次),然后每 24 h 口服 5 mg/kg(最高 250 mg/次),连续口服 7~10 天	^c 口服克林霉素 600 mg/8 h,联合口服硫酸奎宁 650 mg/8 h,疗程 7~10 天	^e 口服克林霉素 7~10 mg/kg(最高 600 mg/次)/6 h,联合口服硫酸奎宁 8 mg/kg(最高 650 mg/次)/8 h,连续 7~10 天
住院患者： 急性重症患者 ^d	^e 口服阿托伐醌 750 mg/12 h,联合静脉使用阿奇霉素 500 mg/24 h,直到症状缓解,然后转为完全口服疗法(参见降级疗法)	^f 口服阿托伐醌 20 mg/kg(最高 750 mg/次)/12 h,联合阿奇霉素 10 mg/kg(最高 500 mg/次)静脉滴注,每 24 h 一次,直至症状缓解,然后转为全口服疗法(参见降级疗法)	^c 静脉使用克林霉素 600 mg/6 h,联合口服硫酸奎宁 650 mg/8 h,直至症状缓解,然后转为全口服疗法(参见降级疗法)	^e 静脉使用克林霉素 7~10 mg/kg(最高 600 mg/次)/6~8 h,联合口服硫酸奎宁 8 mg/kg(最高 650 mg/次)/8 h,直至症状缓解,然后转为全口服疗法(参见降级疗法)
住院患者： 降级疗法 (过渡到口服疗法)	口服阿托伐醌 750 mg/12 h(含脂肪餐),联合口服阿奇霉素 250-500 mg/24 h。急性期治疗加降级疗法一般共持续 7~10 天。免疫力低下的患者可考虑口服大剂量阿奇霉素(500~1 000 mg)	口服阿托伐醌 20 mg/kg(最多 750 mg)/12 h,联合口服阿奇霉素 5~10 mg/kg(最大剂量 500 mg/次)/24 h。急性期治疗加降级治疗一般共持续 7~10 天	^c 口服克林霉素 600 mg/8 h,联合口服硫酸奎宁 650 mg/8 h。急性期治疗加降级治疗一般共持续 7~10 天	^e 口服克林霉素 7~10 mg/kg(最高 600 mg/剂量)/6~8 h,联合口服硫酸奎宁 8 mg/kg(最高 650 mg/次)/8 h。急性期治疗加降级治疗一般共持续 7~10 天
免疫力高度 低下的患者	首先采用住院患者推荐的方案之一:急性重症患者,然后使用降级疗法之一,但至少连续治疗 6 周,包含外周血涂片检测不到寄生虫的最后 2 周。口服阿奇霉素时,应考虑每天服用 500~1 000 mg。			

注:a:这些患者通常免疫功能正常,症状轻微至中度,寄生虫密度百分比<4%,不需要入院治疗;b:阿奇霉素可能增加 6 周以下婴儿幽门狭窄的风险;c:如果开始使用阿托伐醌联合阿奇霉素治疗后寄生虫血症和症状未缓解,则首选克林霉素联合奎宁治疗,一些医生曾使用肠外奎尼丁代替口服奎宁,但奎尼丁在美国已不再供应;所有列出的奎宁剂量均为硫酸盐,这是美国唯一可供应的奎宁盐(650 mg 硫酸奎宁相当于 542 mg 奎宁碱,硫酸奎宁 8 mg/kg 相当于奎宁碱 6 mg/kg);d:如果患者患有高度寄生虫血症(>10%)或中度至高度寄生虫血症,且同时患有以下一种或多种疾病:严重溶血性贫血和/或严重肺、肾或肝功能损害,则应考虑换血,并强烈建议输血科医生或血液科医生与传染病专家共同进行专家会诊;e:与其他抗生素联合使用,口服阿奇霉素 1 000 mg 已成功用于清除免疫力低下患者的田鼠巴贝虫感染,在治疗严重的巴贝虫病时,采用过单次静脉注射阿奇霉素 1 000 mg,但经验非常有限,虽然这一剂量已被证明是安全的,但目前还没有关于使用单次 1 000 mg 剂量治疗严重巴贝虫病的公开报道,如果给免疫力低下的患者单次静脉注射阿奇霉素 1 000 mg,随后的剂量应减少到每天 500 mg;f:尚未有报道称这种疗法可用于治疗患有严重巴贝虫病的患儿。

合,如果磺胺过敏,可用克林霉素替代。这种联合用药通常与亚叶酸(四氢叶酸)一起使用,以减少有害的副作用。主要包括骨髓抑制^[52-55],如中性粒细胞减少症、血小板减少症和白细胞减少症;其他副作用包括血清肌酐和血清肝酶升高、超敏反应或过敏反应,以及耐药菌株的出现^[56-59]。如果确认胎儿感染,则可使用螺旋霉素或磺胺嘧啶-乙胺嘧啶-亚叶酸对孕妇进行治疗,不过乙胺嘧啶有可能致畸,因此不应在妊娠早期使用。研究表明^[60],阿奇霉素有一定治疗效果。急性弓形虫病期间使用咪喹莫特治疗可减少脑囊肿的数量,同时使剩余的脑囊肿不具感染性^[61]。目前还没有一种获得批准的疗法能够消除弓形虫慢性感染阶段的组织囊肿^[62]。

在治疗弓形虫病时需要联合用药,因为单一药物治疗无法发挥效果。合理的治疗策略包括每周两次检查外周血细胞和血小板计数,直到血液学指标稳定,然后每 2~4 周检查一次^[63]。美国疾病控制与预防中心认为,免疫功能正常的成人淋巴结弓形虫病很少需要治疗,这种疾病通常具有自限性。如果内脏疾病临床症状明显,或症状严重或持续存在,则可能需要治疗 2~4 周。血液病患者和造血干细胞移植后,弓形虫感染患者的治疗可参阅血液学恶性肿瘤患者和造血干细胞移植后弓形虫感染和疾病管理指南^[64]。先天性弓形虫的治疗可参阅美国 2017 年先天性弓形虫病的诊断、治疗和预防^[65]。Mandell 等^[63]的治疗方案见表 2 和表 3。

表2 免疫功能正常和免疫功能低下患者弓形虫病的治疗方案

治疗方案	治疗药物	免疫功能正常的患者 ^a	免疫力低下的患者,包括艾滋病患者、移植患者、癌症患者或服用免疫抑制剂的患者 ^b
首选联合治疗方案	乙胺嘧啶(口服)	50 mg/12 h,连续2天,之后25~50 mg/d	200 mg 负荷剂量,之后50 mg(<60 kg)~75 mg(≥60 kg)/d
	四氢叶酸(口服) ^c	10~20 mg/d,使用乙胺嘧啶治疗期间和治疗后1周	10~20 mg/d(最多50 mg/d),使用乙胺嘧啶治疗期间和治疗后1周
	磺胺嘧啶(口服)	1 000 mg/6 h	1 000(<60 kg)~1 500 mg(≥60 kg)/6 h
优选替代方案	乙胺嘧啶-四氢叶酸-克林霉素(口服或静脉滴注)	乙胺嘧啶和四氢叶酸剂量同上,克林霉素300 mg,1次/6 h	乙胺嘧啶和四氢叶酸剂量同上,克林霉素600 mg/6 h(最高1 200 mg/6 h)
	乙胺嘧啶-四氢叶酸-阿托伐醌(口服)	乙胺嘧啶和四氢叶酸剂量同上,阿托伐醌1 500 mg,2次/d	乙胺嘧啶和四氢叶酸剂量同上,阿托伐醌1 500 mg,2次/d
	复方新诺明(口服或静脉滴注)	10 mg/(kg·d)(甲氧苄啶成分),分2~3次服用	10 mg/(kg·d)(甲氧苄啶成分),分2~3次服用(曾使用剂量高达15~20 mg/(kg·d))
次选替代方案(支持数据有限) ^d	乙胺嘧啶-四氢叶酸-克拉霉素(口服)	乙胺嘧啶和四氢叶酸剂量同上,克拉霉素500 mg/12 h	乙胺嘧啶和四氢叶酸剂量同上,克拉霉素500 mg/12 h
	乙胺嘧啶-四氢叶酸-氨苯砒(口服)	乙胺嘧啶和四氢叶酸剂量同上,氨苯砒100 mg/d	乙胺嘧啶和四氢叶酸剂量同上,氨苯砒100 mg/d
	乙胺嘧啶-四氢叶酸-阿奇霉素(口服)	乙胺嘧啶和四氢叶酸剂量同上,阿奇霉素900~1 200 mg/d	乙胺嘧啶和四氢叶酸剂量同上,阿奇霉素900~1 200 mg/d
	磺胺嘧啶-阿托伐醌(口服)	剂量同上	剂量同上

注:a:适用于以下患者:①眼部疾病与原发感染或潜伏感染再活化有关;②病情严重,包括心肌炎、肌炎、肝炎、肺炎、脑部或皮肤病变和淋巴结病;③症状持续存在;④实验室意外事故;b:在急性期/初始治疗阶段成功使用联合疗法后,通常使用相同药物的一半剂量进行维持治疗或二级预防[乙胺嘧啶的使用剂量为25 mg(<60 kg)~50 mg/d(>60 kg),克林霉素的使用剂量为600 mg 口服,1次/8 h];c:四氢叶酸应始终与乙胺嘧啶同时使用,以尽量减少毒性,叶酸不得用作四氢叶酸的替代品;d:这些药物已用于少数患者的临床研究,其效果低于标准疗法,只有对标准疗法不耐受的患者才可使用。

表3 孕期弓形虫病和先天性弓形虫病的治疗方案

治疗对象	治疗方案
怀疑或确认在妊娠14周前已感染的孕妇。如果记录或胎儿疑似受到感染,则不建议在孕期使用(见下文)	螺旋霉素(口服) ^a :1 g(300万U),1次/8 h,每日共3 g或900万U,即使未检测到胎儿感染(如羊水PCR检测阴性和后续超声检查阴性),也应继续使用螺旋霉素直至分娩
孕妇	妊娠≥14周且①怀疑或证实妊娠14周或之后获得急性感染或②羊水PCR检测呈阳性或超声波异常提示患有先天性弓形虫病的孕妇 乙胺嘧啶:50 mg,1次/12 h,连续2天,之后50 mg/d(乙胺嘧啶有致畸作用,怀孕18周前不宜使用,欧洲的一些中心最早可在怀孕14周前使用) 联合磺胺嘧啶:75 mg/kg(首剂),之后50 mg/(kg·12 h)(最多4 g/d)(磺胺嘧啶不宜单独使用,可考虑使用克林霉素加磺胺嘧啶) 联合四氢叶酸 ^b :在乙胺嘧啶治疗期间和治疗后1周内,每天10~20 mg 乙胺嘧啶:1 mg/(kg·12 h),持续2天,之后1 mg/(kg·d),持续2个月或6个月,之后每周一、周三、周五按1 mg/(kg·d)
婴幼儿	先天性感染,通常建议治疗1年 联合磺胺嘧啶:50 mg/kg,1次/12 h 联合四氢叶酸:10 mg/次,3次/周 联合泼尼松(如果脑脊液蛋白≥1 g/dL或严重脉络膜视网膜炎):0.5 mg/(kg·12 h)(直到脑脊液蛋白<1 g/dL或严重脉络膜视网膜炎缓解为止)
大龄儿童	活动性疾病,通常在临床表现缓解后继续治疗1~2周 乙胺嘧啶:1 mg/(kg·12 h)(最多50 mg),持续2天,然后1 mg/(kg·d)(最多25 mg) 联合磺胺嘧啶:75 mg/kg(首剂),之后50 mg/(kg·12 h)(最多4 g/d) 联合四氢叶酸:10~20 mg/次,3次/周 联合泼尼松(严重脉络膜视网膜炎):1 mg/(kg·d),分两次服用;最大剂量40 mg/d,快速减量

注:a:螺旋霉素不会致畸,在美国可通过美国食品药品监督管理局的新药研究程序获得,需要事先咨询医疗顾问;b:四氢叶酸应始终与乙胺嘧啶同时使用,以尽量减少毒性,叶酸不得用作四氢叶酸的替代品。

4.3 莱姆病

莱姆病或莱姆疏螺旋体病是全世界最常诊断出的蜱传疾病之一^[66]。在英国和美国,莱姆病多由伯氏疏螺旋体引起;而在欧亚大陆,主要病原体是伯氏疏螺旋体、阿弗西尼疏螺旋体和伽氏疏螺旋体^[66-68]。伯氏疏螺旋体对关节有特殊的亲和力^[69]。伽氏疏螺旋体可引起慢性脑脊髓炎,表现为痉挛性瘫痪、颅神经病变或认知障碍^[70]。而阿弗西尼疏螺旋体对皮肤有亲和力^[71]。

莱姆病的临床表现多种多样,通常伴有疲劳、肌痛、头痛和发烧等非特异性症状,并非所有患者在每个阶段都会出现以上所有症状^[72]。由于症状没有特异性,因此应考虑到蜱虫传播的其他感染,如同时感染无形体、巴贝虫和埃利希氏体等^[73-75]。莱姆病分为三个阶段:局部感染、播散和持续感染阶段。

第一阶段:早期局部感染,可能表现为游走性红斑(erythema migrans, EM)和流感样症状(低热、眼部充血、流泪、头痛、肌痛)^[76]。由于蜱虫体型小,叮咬时无痛无痒感,故问诊常否认蜱虫叮咬史。在蜱虫叮咬1-2周后,叮咬的部位开始出现红斑或丘疹^[77]。随着螺旋体从咬伤部位向外迁移,病变会在接下来的3~4周内扩大到直径超过5 cm的EM^[78-79]。EM病变可能发生在身体的任何部位,但最常见的部位是腿部、腹股沟、腰部、背部,儿童则是头部和颈部。虽然EM被描述为牛眼外观,但大约三分之二的EM病变外观均匀,或仅有增强的中央红斑,EM病变通常会在30天内自行消退。EM可能伴有乏力、疲劳、头痛、肌痛、发热和区域性淋巴结病^[77-78,80]。如果EM位于头部,可能只会看到一条线状皮疹^[81]。也有文献报道莱姆病患者的皮疹不典型,呈紫红色,没有外环,在莱姆病高发地区,对于被蜱虫叮咬的患者,即使没有典型的EM,也应保持对莱姆病的高度怀疑,以确保早期诊断和治疗^[82]。

第二阶段:通常在初次感染后数天到数周发病^[81]。特征可能包括全身不适、发热、神经系统特征(头晕、头痛)、脑病、脑膜炎和颅神经病变(面神经麻痹),极少数患者可能会出现小脑共济失调或脑脊髓炎,脑病表现为注意力不集中、认知能力下降、记忆力减退和性格改变,易怒和抑郁也很常见。当出现脑病症状时,应进行腰椎穿刺以排除其他病因,颅神经病变可能表现为复视,眼痛和角膜炎也有报道。部分患者出现肝炎、镜下血尿,轻度蛋白尿、淋巴细胞增多症、全身淋巴结或脾肿大、肌肉疼痛和心脏症状,如胸痛、心悸、房室传导阻滞和呼吸困难(通常持续3天~

6周)、心肌炎和心包炎,少数患者出现无痰咳嗽。膝关节、踝关节和腕关节经常受累^[67,81,83]。多达一半或以上的感染者会出现多发性、继发性环状皮损,与原发皮损的外观非常相似,这是血行播散的迹象。虽然它们的外观与最初的皮损相似,但一般较小,移行较慢,而且中心没有硬结,且与之前的蜱虫叮咬无关。单个皮损有时会在不同时间出现和消退,其边界有时会融合。在此期间,一些患者会出现结膜炎或弥漫性荨麻疹。EM和继发性皮损持续1天~14个月不等,通常会在3~4周内消退^[81]。有一种罕见表现,主要发生在儿童双侧眉毛对称部位的红斑^[84-85]。良性淋巴瘤是一种单发皮损,常发生在耳垂或乳头附近^[86]。

第三阶段:发病数月后,约60%的患者开始出现间歇性关节肿胀和疼痛,主要是大关节,尤其是膝关节,通常一次发作涉及一到两个关节^[87]。不过,即使是未经治疗的患者,间歇性或持续性关节炎通常也会在几年内完全消退^[70]。在极少数情况下,莱姆关节炎发作时或发作后,患者可能会出现慢性神经系统表现^[76,88]。中枢神经系统受累的晚期神经系统疾病十分罕见,可能出现脑炎,伴有认知功能障碍、记忆力减退和疲劳^[89]。在欧洲,伽氏疏螺旋体可引起慢性脑脊髓炎,表现为痉挛性瘫痪、共济失调、认知障碍、膀胱功能障碍和颅神经病变^[90]。最近的一项研究发现^[91],莱姆病与肌萎缩性脊髓侧索硬化症没有关联。

据文献报道^[92-93],在欧洲,慢性萎缩性肢皮炎(acrodermatitis chronica atrophicans, ACA)占莱姆病病例的1%~3%,主要由阿弗西尼疏螺旋体引起。ACA表现为慢性、缓慢进展的红色或淡蓝色皮损,最终可能萎缩^[94-95]。ACA是莱姆病的晚期表现,可能在迁延性红斑未经治疗数月甚至数年后出现^[94-95]。

孕妇患莱姆病时,在感染急性期的螺旋体血症阶段,伯氏疏螺旋体可能会经胎盘传播;少数病例中确实有先天性感染的证据,这些病例在新生儿死后培养出了伯氏疏螺旋体^[96-99]。

建议4:莱姆病的诊断依靠病史和EM及其它非特异性临床表现、实验室检查结果。若无临床表现,仅有IgM反应阳性不能确定为近期感染或再感染。

由于蜱虫很小且叮咬无痛感,许多患者都记不起被蜱虫叮咬的经历^[14,77,100]。生活在莱姆病流行地区的人,如果有接触蜱虫的危险因素,并出现与莱姆病相符的症状,则应考虑莱姆病,及早治疗^[82,100]。

诊断方法包括经典的分子检测技术(PCR、巢式

PCR、实时 PCR)、酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法、双联 ELISA 法检测血清抗伯氏疏螺旋体抗体及全血中免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG)检测。基于 T 细胞的新型检测方法适用于短期培养细胞,伯氏疏螺旋体特异性噬菌体比传统的细菌靶向 PCR 检测更准确、更灵敏,可用于莱姆病的早期和晚期阶段。液相色谱串联质谱用于鉴定尿液中的伯氏疏螺旋体肽,解决了分析物丰度低和病原体生物异质性的问题。氦离子显微镜是一种用于确定细胞特定感染倍数的方法^[101]。

在培养基中培养患者标本中的伯氏疏螺旋体可明确诊断,阳性结果主要来源于疾病早期 EM 病变的活组织切片^[102],较少来自血浆样本^[103],偶尔来自脑膜炎患者的脑脊液样本^[104]。在感染后期,关节液 PCR 检测优于培养^[105]。

在感染的最初几周,血清诊断并不敏感,约有 30% 的 EM 患者在急性期样本检测中出现阳性反应;经过抗生素治疗 2~4 周后,约有 65%~75% 的患者出现血清反应^[106-107]。4~8 周后,活动性感染患者的 IgG 抗体反应呈阳性,与引起感染的 RST 株无关。对于病程超过 4~8 周的患者,仅免疫球蛋白 M (immunoglobulin M, IgM)检测存在假阳性结果,因此在感染 2 个月后,IgM 阳性反应不应作为诊断依据^[108]。

建议 5: 莱姆病的治疗首选多西环素。

美国感染病学学会提出了基于证据的莱姆病治疗建议,见表 4 和表 5,治疗时间的长短取决于患者的临床表现^[109]。患蜱传疾病(包括 RMSF、埃立克病、无形体病、土拉菌病和巴贝虫病)的儿童会出现各种非特异性体征和症状,如发热、乏力、头痛、恶心、呕吐和肌痛。因此,大多数蜱虫感染患儿可能首先会被怀疑患有更常见的儿童疾病,如肠胃炎、链球菌性咽炎或病毒综合征。而莱姆病几乎总是表现出特征性体征和症状,如偏头痛红斑、面神经麻痹或大关节炎。虽然莱姆病患者也可能主诉各种非特异性症状(如疲劳、关节痛或虚弱),但在无特征性发现的情况下,这些主诉不应作为诊断莱姆病的检查或治疗依据^[110]。

对于早期局部感染或播散感染,有建议按照年龄和特殊临床表现用药,见表 6,孕妇除外^[42]。少数早期莱姆病患者在接受抗生素治疗的前 24 小时内会出现一过性症状加重,伴有或不伴有发热。类似于梅毒初期治疗时的梅毒吉海反应,但在莱姆病治疗中,这种反应通常具有轻微自限性,而且在治疗后期不会复发。治疗后期出现的症状不应归类为梅毒吉海反应^[109]。对于有高度房室结阻滞的患者建议心电监测和临时起搏器治疗,通常不需植入永久性心脏起搏器^[109]。

表 4 莱姆病的抗感染治疗

临床表现	给药方式	药物	疗程/d ^a
EM ^b	口服	多西环素	10
		阿莫西林、头孢呋辛	14
		阿奇霉素 ^c	7(5~10)
脑膜炎或神经根病	口服 静脉 ^d	多西环素	14~21
		头孢曲松	14~21
颅神经麻痹	口服	多西环素	14~21
心肌炎	口服 ^e 静脉	多西环素、阿莫西林、头孢呋辛	14~21
		头孢曲松	14~21
关节炎初始治疗	口服	多西环素、阿莫西林、头孢呋辛	28
复发性或难治性关节炎	口服 静脉	多西环素、阿莫西林、头孢呋辛	28
		头孢曲松	14 ^f
慢性萎缩性肢端皮炎	口服	多西环素、阿莫西林、头孢呋辛	21~28
莱姆淋巴瘤	口服	多西环素、阿莫西林、头孢呋辛	14

注:a:在研究了不同的持续时间后给出了范围,最佳持续时间仍不确定;b:本建议适用于单发和多发 EM;c:由于担心疗效较低,包括阿奇霉素在内的大环内酯类抗生素被认为是二线药物,应保留给禁用其他抗生素类药物的患者,对于莱姆病除游走性红斑以外的其他表现,阿奇霉素尚未得到充分研究;d:首选的静脉注射药物是头孢曲松,头孢噻肟和青霉素 G 可供选择;e:对于需要入院治疗的患者,建议先进行静脉注射,也可口服完成治疗,总疗程同样为 14 天,无需入院的莱姆心肌炎患者可以口服治疗;f:如果炎症没有缓解,重复静脉注射治疗可延长至 28 天。

表5 莱姆病的抗感染治疗药物剂量

药物		成人剂量	儿童剂量
口服	首选方案 阿莫西林 ^a	500 mg/次, 3次/d	50 mg/kg, 每天分3次服用(每次剂量最大500 mg)
	多西环素 ^b	100 mg, 2次/d 或 200 mg, 1次/d ^b	4.4 mg/kg, 每天分2次服用(每天最大200 mg)
	头孢呋辛 ^{a, c}	500 mg/次, 2次/d	30 mg/kg, 每天分2次(每次剂量最大500 mg)
替代方案	阿奇霉素 ^d	500 mg/次, 1次/d	10 mg/kg, 每天1次(每次剂量最大500 mg)
静脉疗法	首选方案 头孢曲松	2 000 mg, 1次/d	50~75 mg/kg, 每天1次(每次剂量最大2 000 mg)
	替代方案 头孢噻肟 ^a	2000 mg, 3次/d	150~200 mg/kg, 每天分3~4次用(每天最多6 000 mg)
	青霉素 G ^a	1 800万~2 400万 U, 分成6次, 1次/4 h	200 000~400 000 U/kg, 分成6次, 1次/4 h(每天最多18百万~24百万 U)

注:a:肾功能受损的患者可能需要调整某些β-内酰胺类抗生素(阿莫西林、青霉素、头孢呋辛和头孢他啶)的剂量;b:关于多西环素对幼儿短程治疗安全性的有利信息越来越多,这可能会影响莱姆病各种表现患者使用这种抗生素的风险效益比;c:头孢呋辛口服混悬液目前尚未在美国上市;d:由于担心疗效较低,包括阿奇霉素在内的大环内酯类抗生素被认为是二线药物,应保留给禁用其他抗生素类药物的患者。

表6 莱姆病早期感染(局部或播散)的治疗方案^a

项目	治疗方案	
年龄	成人	多西环素 100 mg, 口服, 2次/d, 14~21天 阿莫西林 500 mg, 口服, 3次/d, 14~21天 对多西环素或阿莫西林过敏者的替代药物: 头孢呋辛酯 500 mg, 口服, 2次/d, 14~21天 红霉素 250 mg, 口服, 4次/d, 14~21天
	儿童(≤8岁)	阿莫西林 250 mg, 口服, 3次/d, 或每天20 mg/kg, 分3次服用, 14~21天 青霉素过敏时的替代药物: 头孢呋辛酯, 125 mg, 口服, 2次/d, 14~21天 红霉素 250 mg, 口服, 3次/d, 或每天30 mg/kg, 分3次服用, 14~21天
特殊临床表现	关节炎 (间歇性或持续性)	多西环素 100 mg, 口服, 2次/d, 30~60天 阿莫西林 500 mg, 口服, 4次/d, 30~60天 头孢曲松 2 g 静脉滴注, 1次/d, 14~28天 青霉素 G 2 000万 U, 静脉滴注, 分4次用, 14~28天
	神经系统异常 (早期或晚期)	头孢曲松 2 g 静脉注射, 1次/d, 14~28天 青霉素 G 2 000万 U, 静脉滴注, 分4次用, 14~28天 头孢曲松或青霉素过敏者的替代方案: 多西环素 100 mg, 口服, 3次/d, 14~28天 ^b
	单纯面瘫	口服治疗方案可能足够
	心电图异常一度房室传导阻滞 (PR间期大于0.3秒) 或高度房室传导阻滞	口服疗法, 与早期感染相同 高度房室传导阻滞头孢曲松 2 g 静脉滴注, 1次/d, 14~21天 ^c 青霉素 G 2 000万 U, 静脉滴注, 分4次用, 28天 ^c

注:a:任何一种方案都有治疗失败的可能,因此可能需要进行第二个疗程的治疗;b:根据作者的临床经验,该方案对治疗莱姆病晚期神经系统异常无效;c:一旦患者病情稳定,可通过口服治疗完成疗程。

4.4 无形体病

人粒细胞无形体病(human granulocytic anaplasmosis, HGA)是由嗜吞噬细胞无形体引起的病媒传播细菌感染,最初都被认为是立克次体。16S核糖体RNA基因测序和系统发生学的出现对这一分类法提出了严峻的挑战^[111]。嗜吞噬细胞无形体是一

种专性细胞内革兰氏阴性细菌^[112],主要通过蜱虫叮咬传播^[113]。哺乳动物模型研究表明,如果蜱虫附着36小时或更长时间,传播成功率≥70%^[114]。报道发现^[115-117],HGA还可通过输注红细胞和血小板以及器官移植传播,包括一些致命病例。

HGA的潜伏期为蜱虫叮咬后的5~14天^[118],

常表现为非特异性发热性疾病,可能无法与其他感染区分开来^[119]。症状包括发热、头痛、颈项强直、背痛、腹痛、肌痛、咳嗽、乏力、胃肠道症状和皮疹(少见)。头痛可严重到需要腰椎穿刺,但脑脊液正常^[120]。Weil等^[121]及团队研究报告显示,76%的患者同时伴有呼吸道或胃肠道症状。当HGA的局部症状突出时,可能会延误诊断。已有多例HGA患者伴有呼吸道症状、缺氧和间质性肺炎的影像学表现,甚至合并急性呼吸窘迫综合征^[122-124]。还有一些病例表现为明显的腹痛,易被误诊为自发性脾破裂,也有横纹肌溶解症、急性胆囊炎等^[125-127]。儿童的症状与成人相似,但腹痛可能更常见^[128]。实验室检查可见血清谷丙转氨酶或谷草转氨酶升高、血小板减少、血清肌酐升高、贫血及白细胞减少症^[119]。

白细胞减少、贫血和血小板减少在许多病毒和细菌感染过程中都会出现,因此这些血液检查指标诊断HGA为非特异性^[119]。如果患者的临床表现符合流行病学特征,就可能诊断为HGA。Bakken等^[129]及其团队观察到,症状持续不到一周的白细胞或血小板减少患者不太可能患有HGA。进行血液检测时,采用PCR技术检测HGA核酸是最为理想的方法。在一项研究中发现,PCR的灵敏度为74%,特异性为100%,而血清抗体的灵敏度为32%,特异性为97%^[130]。只有25%~60%的病例能通过血液涂片Wright-Giemsa染色确诊,因此该方法并不能用于排除HGA^[129]。如果没有PCR,恢复期抗体滴度较急性期增加四倍也可确诊。不过血清学检查可能会漏诊一些轻症病例,而过度诊断其他病例。HGA感染后,IgG抗体会持续存在数年,治疗后复查该抗体不能作为治愈的证据^[131-132]。

建议 6:多西环素是治疗HGA的首选药物,对于疑似HGA的重症患者,在等待确诊试验期间,应开始进行经验性治疗。

美国儿科学会传染病委员会现在推荐使用多西环素治疗各年龄段的HGA儿童^[110]。四环素与8岁以下儿童牙齿变色和釉质发育不全有关,但短期服用多西环素不会出现这种情况^[133]。多西环素的儿童口服剂量为1.1~2.2 mg/(kg·12 h),最大剂量为100 mg/12 h^[110]。对于无法吞咽药片的患者,可使用多西环素的液体制剂。儿童的标准疗程为5~7天,成人7~10天^[118]。与儿童治疗一样,多西环素是孕期治疗的首选药物^[134]。如果根据可能接触史和使用多西环素后病情好转,强烈怀疑是HGA,且没有其他诊断结果,则应完成多西环素的整个疗程^[118]。

对多西环素过敏或严重不耐受的患者,可使用利

福平治疗HGA。Krause及其同事报告称^[110,135],利福平可治疗儿童HGA,疗程为5~7天;利福平的剂量为10 mg/(kg·12 h),每次最大剂量不超过300 mg(这也是成人的推荐剂量)。

4.5 埃立克体病

埃立克体属由几种细胞内革兰氏阴性细菌组成,它们通过蜱虫叮咬感染人类和其他哺乳动物。在临床上,埃立克体感染与立克次体感染有许多共同的症状和地理分布。因此,在流行地区评估流感样疾病患者时,也必须考虑埃立克体感染^[136-138]。人类单核细胞埃立克体病是由查菲埃立克体引起的,尤因埃立克体引起尤因埃立克体病^[63]。

症状通常在被蜱虫叮咬后5~14天出现^[118]。绝大多数病例都会出现发热、流感样症状^[139]、头痛和肌痛,少数病例会出现咳嗽、呕吐和腹泻等胃肠道症状^[118,140]。大约三分之一的埃立克体病患者会出现皮疹,通常发生在发病后5天左右^[118]。皮疹可能是斑丘疹或瘀斑,通常出现在躯干和四肢^[141]。与成人相比,儿童更容易患埃立克体病皮疹^[140]。埃立克体患者的病情多较重,高达62%的病例需要住院治疗^[140],严重者会进展到脓毒性休克和急性呼吸窘迫综合征^[142],也有发生精神异常、低钠血症、心肌炎、肾功能不全的病例报道^[143-144]。治疗延误、曾接受过磺胺类药物治疗的儿童、老年人和免疫系统受损的患者罹患严重疾病的风险更高^[118,145]。多于20%的埃立克体病患者会出现中枢神经系统受累,包括脑膜炎或脑膜脑炎^[140]。

免疫荧光分析(immunological fluorescence assay, IFA)血清学检测被认为是诊断埃立克体病的参考标准,但这种检测在发病第一周的作用有限^[146]。另外,病原体培养并不是诊断埃立克体病的常规检测方法^[118]。

建议 7:由于早期的抗生素治疗可以明显减轻疾病的严重程度,因此怀疑患有埃立克体病的患者应立即接受治疗,而无需等待确诊检测。也不能仅凭急性期标本的阴性检测结果就停止治疗。口服或静脉注射多西环素是治疗埃立克体病的首选药物。

多西环素用法用量如表7^[118]。利福平可用于不能耐受多西环素的患者,但对这种情况的研究并不充分。利福平的剂量为:成人300 mg,2次/d,连续7天;儿童10 mg/kg,2次/d,连续7天^[118]。只有有限的临床数据支持在孕期使用多西环素以外的抗菌药物治疗蜱传立克次体病,多西环素曾成功治疗过几名孕妇的蜱传立克次体病,对母亲无不良影响;然而,针对胎儿不良影响的跟踪研究却很有限^[118]。

表 7 多西环素治疗蜱传立克次体疾病的使用方法

患者	剂量	最大剂量	疗程
成人	100 mg/次, 2次/d, 口服或静脉注射	100 mg/次	退烧后至少 3 天, 直到临床症状有所改善; 疗程至少 5~7 天
儿童(<45 kg)	每次 2.2 mg/kg, 2次/d, 口服或静脉注射		

4.6 落基山斑疹热

RMSF 是一种进展迅速、可能致命的蜱媒疾病, 由专性细胞内立克次体引起, 是最致命的立克次氏体病^[147]。其发病率逐年渐增^[148], 非 RMSF-斑点热群立克次体和 RMSF-斑点热群立克次体的病原学形态和结构相似, 不易区分; 但两者致病后患者的临床表现和严重程度截然不同^[149]。立克次体主要以血管内皮细胞为目标, 导致血管炎症和功能障碍^[150-151]。斑疹热立克次体通过肌动蛋白在细胞质中运动, 从细胞中快速逃逸, 侵入邻近细胞, 导致感染的快速蔓延^[152]。

RMSF 的临床综合征是非特异性的, 如头痛、发热、虚弱、疲劳、恶心、呕吐、腹痛、肝大、粘膜溃疡、色素沉着和畏光^[153]。研究显示^[153-154], 86% 患者合并发烧, 80% 合并出疹, 主要表现为斑丘疹或瘀斑。皮疹最初表现为手腕和脚踝的小丘疹、褪色、红斑, 通常在发热后 2~5 天出现; 然后皮疹向四周扩散, 累及手臂、腿和躯干。虽然 RMSF 皮疹通常包括手掌和脚底, 但只有 58% 的患者在手掌或脚底出现皮疹, 只有 3% 的患者会在最初 3 天内出现发热、头痛和皮疹的经典三联征^[153]。对于出现这些症状的患者, 应询问他们是否有潜在的蜱虫接触史。据报道^[153], 50%~60% 的红斑狼疮患者有蜱虫叮咬史。

严重的 RMSF 表现包括心肺疾病, 如心肌炎、充血性心力衰竭、心律失常和肺炎。这些多在症状出现 5 天后发生。还可能出现急性肾衰竭、皮肤坏死、急性呼吸窘迫综合征、癫痫发作和脑膜脑炎。因此, 可能被误诊为其他疾病综合征, 如血栓性血小板减少性紫癜、血管炎或病毒性脑膜炎^[153]。

致命性 RMSF 的其他风险因素包括年龄 ≥40 岁、年龄 <10 岁和酗酒。葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症是暴发性 RMSF 的一个危险因素, 患者会在 5 天内死亡, 使用磺胺类抗菌药治疗 RMSF 患者会导致疾病严重程度和死亡人数增加^[118]。

实验室检测可能会发现白细胞增多、血小板减少、贫血、低钠血症、转氨酶水平升高、胆红素升高、氮质血症、肌酸激酶升高, 以及凝血功能异常^[153]。脑脊液中可能会出现以淋巴细胞或单核细胞为主的多形核细胞, 蛋白质水平升高, 葡萄糖水平正常^[153]。

RMSF 的诊断依赖于血清学检测。患者通常在

发病 7~10 天后才会出现阳性抗体反应, 应进行血清免疫荧光抗体检测。血清学检测阴性并不能排除 RMSF 的可能性, 阳性检测只能确认患者过去曾接触过这种疾病, 而不能确认患者是否处于活动性感染状态^[147]。样本中的滴度增加四倍, 或恢复期滴度大于 1/64, 则被认为具有诊断意义^[155-156]。ELISA 在 RMSF 诊断中也得到了应用, 被认为具有高度敏感性和可重复性^[30, 157]。对活检标本进行免疫组化染色是可行的, 但只能在特定的实验室进行处理^[158]。间接荧光抗体检测灵敏度高, 是目前用于诊断 RMSF 最灵敏的血清学检测方法, 但无法区分不同立克次体^[156, 159-160]。临床发病 1~2 周后可检测到 IgM, 3~4 周后可检测到 IgG^[161-163]。

建议 8: 在疑似 RMSF 病例中经验性使用多西环素抢先治疗。妊娠期患者出现可能致命的 RMSF 病例时, 强烈建议就多西环素治疗的风险与益处进行评估。

多西环素用于治疗所有蜱传立克次体病患者。对于成人, 推荐剂量为 100 mg, 2 次/d, 口服或静脉注射, 疗程为 5~7 天。对于病情较重的患者, 疗程可延长, 直到患者连续 3 天不再发热为止^[118, 153], 具体可参阅埃立克体病章节。及时开始治疗至关重要, 因为延误治疗可能导致长期后遗症或死亡^[164]。多西环素是治疗 RMSF 的唯一推荐药物。氯霉素是唯一一种替代药物, 但数据显示^[118], 使用氯霉素治疗的患者死亡率高于使用多西环素治疗的患者。如果患者对多西环素过敏, 应评估过敏反应。如果患者病情危及生命, 应咨询过敏和免疫学专家, 以便迅速脱敏治疗。对于无生命危险的患者, 应积极考虑在观察环境下接受多西环素治疗, 但必须根据每位患者的临床状况做出决定^[118]。

多西环素也适用于 8 岁以下的儿童患者, 妊娠期使用多西环素的致畸风险可能较低, 但没有足够的证据得出无风险的结论^[118]。

4.7 蜱传回归热

导致回归热的螺旋体包括蜱传和虱传回归热螺旋体^[165]。回归热螺旋体是疏螺旋体, 长 8~30 μm, 宽 0.2~0.5 μm^[166]。螺旋体的外膜蛋白有自发的抗原变异, 称为可变主要蛋白。这些蛋白决定了血清型, 也是疾病复发的机制^[167]。疏螺旋体可在人工培

培养基中生长,但通常要通过血液涂片的显微镜检查才能确诊。用姬姆萨或瑞氏染色法很容易观察到螺旋体,但无法通过染色特征区分种类^[168]。螺旋体可在蜱虫载体中存活长达 12 年,蜱虫是其传播最佳媒介^[169]。

蜱传回归热(tick-borne relapsing fever, TBRF)平均潜伏期为 7 天(2~18 天不等),之后患者会出现持续约 3 天(2~7 天不等)的发热与持续约 7 天(4~14 天不等)的无热期,交替出现^[170]。如果不治疗,TBRF 患者的发热与无热期交替出现可达 13 次,大多数患者在确诊前至少有两次发热复发^[171]。发热可伴有肌痛、关节痛、头痛、头晕、腹痛、黄疸、恶心和呕吐。不到三分之一的患者会出现结膜充血、颈项强直、肝脾肿大和皮疹^[171]。神经系统症状,包括谵妄、面瘫、脑膜炎和神经根病,在患者第二次发热后更常见^[172]。脑炎或脑膜脑炎可能导致残余偏瘫或失语,单侧或双侧虹膜睫状体炎或全眼球炎引起的视力损害可能是永久性的^[172]。曾有因复发性发热引起急性呼吸窘迫综合征的报道^[173-174]。另外,TBRF 患者可出现血压升高、心肌炎,妊娠期感染可导致自然流产或死胎,孕妇和儿童的病程往往更长且更严重^[172]。有报道称^[175],患者接受抗生素治疗后,会出现梅毒吉海反应。

建议 9:血液涂片显微镜检查是蜱传回归热首选的诊断方法。

血涂片取血的最佳时间是发热期间,发热期血涂片诊断 TBRF 的敏感性约为 70%,非发热期血涂片的敏感性较低。采用姬姆萨、迈格吉、瑞氏、瑞氏-姬姆萨染色、菲尔德或迪夫快速染色法等进行厚片和薄片染色,可在显微镜检查前离心血液样本,以提高显微镜检测的灵敏度^[170,176]。血液涂片阴性(即使重复涂片)也不能排除复发性热^[177]。对于血液涂片呈阴性的患者,可使用间接荧光抗体和 ELISA 进行急性期和恢复期血清学检测^[178]。TBRF 和莱姆病有相似的神经系统表现,并且血清学检测会产生交叉反应,因此很难区分这两种疾病^[171]。

建议 10:多西环素、四环素和青霉素是治疗复发性发热的首选抗生素。

大环内酯类、头孢菌素和氯霉素具有体外活性,但有关其使用的临床数据有限^[170,179-180]。TBRF 的抗生素选择基于病例报告和回顾性系列研究^[171,181]。大多数 TBRF 患者使用多西环素(100 mg/次,2 次/d)或四环素(500 mg,4 次/d)治疗 7~10 天。如果禁用四环素,则可使用红霉素(500 mg,4 次/d),使用较短疗程的抗生素可能会复发^[170,181]。脑膜炎或脑炎应

静脉使用青霉素 G 或头孢曲松等肠外抗生素治疗 14 天^[175]。

约有一半的患者在首次服用抗生素后会出现发热和白细胞减少的梅毒吉海反应,可能伴有低血压、呼吸窘迫综合征和死亡^[171,181]。通常发生在首次服用抗生素后的 2 小时内,所有患者都应在首次使用抗生素后观察数小时。事先使用氢化可的松并不能防止这种反应。来自热带国家的回归热患者如果持续发热,应及时寻找合并感染,如疟疾或伤寒^[171,181]。

4.8 土拉菌病

土拉菌病是由土拉弗朗西斯菌引起的一种著名但罕见的人畜共患病。1911 年,McCoy 和 Chapin^[182-183]首次从受感染的松鼠身上分离出这种细菌,并以发现地和首次描述了这种疾病且进行了流行病学的爱德华-弗朗西斯的名字命名。土拉菌是一种革兰氏阴性、细胞内兼性厌氧菌^[184]。由于其感染剂量低、可能形成气溶胶及缺乏有效疫苗可用,会造成严重的发病率和死亡率^[185-186]。弗朗西斯菌属由七个菌种组成,其中包括土拉弗朗西斯菌。土拉弗朗西斯菌又分为四个亚种:tularensis(A 型菌株)、holartica(B 型菌株)、mediasiatica 和 novicida。A 型菌株和 B 型菌株是全球土拉菌病的主要病原体。A 型菌株主要分布在北美洲,但斯洛伐克和奥地利也从环境来源和节肢动物中分离出一些菌株。B 型菌株在整个北半球都有报道。在欧洲,只有 B 型菌株会引起土拉菌病^[187]。

土拉菌病通过三种主要方式传给人类,通过处理受感染的动物(尤其是野兔)、食用受感染动物或被动物叮咬(尤其是被小型啮齿动物、猫和狗叮咬)而从动物直接传播,被节肢动物(蜱、蚊子)叮咬以及通过污染的水和土壤环境传播^[183,188-193]。

土拉菌病的临床表现取决于特定生物体的毒力、侵入途径、全身受累程度以及宿主的免疫状态。在大多数情况下,土拉菌病表现为急性发热性疾病,患者伴有高烧、淋巴结肿大和局部溃疡。潜伏期为 3~4 天,患者可出现突然寒战、发热、乏力、疲倦和头痛^[194]。根据症状主要特点可分为溃疡性、腺性、眼性、咽性、伤寒性和肺性,许多患者症状可能会出现重叠^[183]。淋巴结化脓是土拉菌病最常见的并发症^[195],病情严重的患者可能会出现弥散性血管内凝血、肾功能衰竭、横纹肌溶解、黄疸和肝炎。据报道^[196],中耳炎、耳软骨炎、心内膜炎、大动脉炎、人工关节感染以及腹膜炎的病例相对少见。

建议 11:土拉菌病的诊断主要依靠阳性血清学结果结合临床表现和流行病学特点。

若患者出现发热并伴有淋巴结肿大,尤其是有与动物(如兔、鹿或蝉)接触史,就应怀疑是土拉菌病。土拉弗朗西斯菌是一种生物危害性病原体,培养和诊断土拉菌病需要专门配备的实验室和熟练的实验室人员,细菌的分离应在生物安全三级实验室进行。常规实验室检测结果没有特异性。白细胞计数和血沉可能正常或升高。偶尔会观察到血小板减少、低钠血症、血清转氨酶值升高、肌酸磷酸激酶水平升高、肌红蛋白尿和无菌性脓尿^[186,197]。在革兰氏染色涂片或组织活检标本中很少见到这种病菌,它在常规培养基中也不生长。有许多快速诊断土拉菌病的方法,包括涂片、直接免疫荧光法(direct fluorescent antibody, DFA)和免疫组化染色、尿液抗原检测、特异性单克隆抗体检测、16S 核糖体探针的 RNA 杂交以及各种 PCR 技术^[197-202]。

血清学已被证明是最可靠的诊断方法,抗体在患

者出现临床症状 14~21 天后形成,早期阴性结果不能排除该疾病。当抗体滴度达到或超过 1:160(凝集试验或免疫荧光试验)或滴度增加 4 倍时,即可确诊。抗体滴度在出现临床症状后 3~4 周达到峰值,随后逐渐下降,而残留滴度升高可能持续数月至数年。血清学检测具有高度特异性,但也可能与布鲁氏菌发生血清学交叉反应^[202]。

建议 12:氨基糖苷类抗菌药是严重土拉菌病首选治疗药物。

土拉弗朗西斯菌对大多数 β-内酰胺类、多粘菌素类、糖肽类、磺胺类和三甲氧苄氨嘧啶类药物具有天然抗药性。尽管不同亚型菌株对大环内酯类抗生素有不同的敏感性,但总体来说,其疗效往往较差^[201]。体外活性较好的抗菌药物包括氨基糖苷类、四环素类和氟喹诺酮类,只有氨基糖苷类和四环素类被美国食品和药物管理局批准用于治疗土拉菌病,见表 8^[81]。

表 8 土拉菌病的抗生素疗法

患者群体		抗生素治疗
重症	成人	链霉素 ^a 10 mg/kg 肌注,1 次/12 h,7~10 天(不超过 2 g/d);或庆大霉素 ^a 5 mg/(kg·d),总量分成 3 次,1 次/8 小时,肌注或静滴 7~10 天
	儿童	链霉素 ^a 15~20 mg/kg 肌注,1 次/12 h,7~10 天(不超过 2 g/d),或庆大霉素 ^a 5 mg/(kg·d),总量分成 2~3 次,1 次/8~12 h,肌注或静滴 7~10 天
轻中症	成人	环丙沙星 ^b 500 mg,口服,2 次/d,10~14 天;或多西环素 ^a 100 mg,口服,2 次/d,14~21 天
	儿童	庆大霉素 ^a 5 mg/(kg·d),总量分成 2~3 次,1 次/8~12 h,肌注或静滴 7~10 天;或环丙沙星 ^c 20~40 mg/(kg·d),总量分成 2 次口服,10~14 天(不超过 1 500 mg/d)
脑炎	成人	链霉素或庆大霉素,剂量按轻中症和重症方案,联合环丙沙星(400 mg,静滴,1 次/8~12 h)或多西环素(100 mg,静滴,1 次/12 h)或氯霉素 ^[15~25 mg/d,静滴,1 次/6 h(不超过 4 g/d)] ,持续 14~21 天
	儿童	庆大霉素,剂量按轻中症和重症方案,联合环丙沙星 20~30 mg/(kg·d),总量分成 2~3 次静滴,1 次/8~12 h(不超过 1.2 g/d),或多西环素 2.2~4.4 mg/(kg·d),总量分成 2 次静滴,1 次/12 h(不超过 200 mg/d),持续 14~21 天

注:a:所列链霉素和庆大霉素剂量适用于肾功能正常的患者,需要根据肾功能受损情况进行调整,有关重症患者的链霉素替代方案,请参阅正文;对于肾功能正常的成人,每天一次庆大霉素也是可以接受的;b:对于成人,某些报告中也使用了 2 次/d、每次 750 mg 的环丙沙星口服剂量;c:中度病情的儿童首选庆大霉素,轻度病情的儿童可选择环丙沙星。

4.9 蝉传病毒感染

蝉传病毒感染主要由黄病毒科(黄病毒属)引起,可分为两种不同的临床表现,即病毒性脑炎和病毒性出血热,每种临床表现都有其偏好的蝉媒介和野生动物储库^[203]。蝉传病毒感染有一些共同的临床和流行病学特征:潜伏期约为 1 周;双相发病,中间存在无症状期;起初为流感样病毒血症期,随后出现中枢神经系统或出血性表现,病死率(case fatality rate, CFR)较高。通过比较急性期和恢复期血清的抗体滴度是否升高或通过血凝抑制作用进行非特异性血清诊断;通过 ELISA 和逆转录酶 PCR 从血液或脑脊液中检测抗原进行特异性血清诊断。除支持疗法外无特异

性治疗;感染后发病率显著升高^[204]。

4.9.1 科罗拉多蝉热

科罗拉多蝉热(Colorado tick fever, CTF)是由科罗拉多蝉热病毒(Colorado tick fever virus, CTFV)引起的一种急性全身发热性疾病,CTFV 是 Coltivirus 属 Reoviridae 科的一种双链 RNA 病毒。该病毒主要通过被感染的落基山木蝉叮咬传播给人类。

CTF 的潜伏期通常为 3~4 天(1~14 天不等)。症状包括发热、头痛、肌痛和疲劳^[205],还可能出现咽喉痛、恶心、呕吐、腹痛、关节痛、颈部疼痛或僵硬和/或皮疹(斑丘疹或瘀斑)。持续 24~72 小时,有些患者的症状可持续数周。约有一半的患者会出现双相

发热模式,病情缓解1~3天后,发热和其他症状又会复发。脑膜炎和脑炎等神经系统并发症很少发生,尤其是儿童。CTFV疾病的其他罕见并发症包括弥散性血管内凝血、心肌炎、心包炎、肺炎、肝炎和附睾丸炎^[206-207]。

建议 13:CTFV 疾病患者应避免使用阿司匹林。

目前还没有针对CTFV疾病的特效抗病毒疗法,只能采取支持性治疗。阿司匹林可能会加剧与血小板减少症相关的潜在出血,应避免使用。

4.9.2 蜱传脑炎

蜱传脑炎是由蜱虫传播的病毒引起的急性传染病,其中多数病毒属于黄病毒科和黄病毒属^[208],许多蜱传脑炎病毒(tick-borne encephalitis virus, TBEV)感染者没有症状^[209]。TBEV有三种病毒亚型,它们在氨基酸水平上相差约5%,地理分布存在重叠区域,这三种病毒亚型导致的神经侵袭性疾病发病率和CFR也不同^[210]。从全球分布的角度来看,TBEV分为东半球和西半球毒株,东半球毒株的CFR(20%~40%)和永久性神经系统发病率(28%~30%)明显高于西半球毒株CFR(10%~15%)和神经系统发病率(<10%)^[204]。波瓦桑病毒于1958年首次被分离出来,蜱虫可以通过取食带病毒的宿主或与受感染的蜱虫共同取食而感染病毒。病毒可在蜱虫生命周期持续存在,并将病毒传给蜱虫后代^[211]。

波瓦桑病毒的潜伏期约为两周,患者最初可能会出现发热、疲劳、嗜睡、头痛、精神错乱、高烧、虚弱、共济失调和脑脊液淋巴细胞增多。病情短暂好转后可能出现神经系统恶化等非特异性症状。还会引起脉络膜视网膜炎(西尼罗河病毒也会出现这种情况)、眼肌麻痹和脊髓(前角)受累,导致弛缓性乏力。磁共振成像显示缺血或脱髓鞘,恢复缓慢,通常会出永久性障碍,包括记忆力减退、乏力、眼肌麻痹和下肢瘫痪^[212-213]。

血清学是诊断波瓦桑病毒感染最常用的方法。通过观察急性期和恢复期血清中抗体滴度的四倍升高(包括血清转换),或通过检测血清或脑脊液中的病毒特异性IgM和中和抗体,即可做出诊断。由于黄病毒之间的总体抗体交叉反应性很高,因此有必要通过蚀斑减少中和试验来确认中和抗体^[213]。

目前以支持性治疗为主,迄今为止尚未测试过抗病毒疗法,并且由于病例数量较少,且难以评估年龄和合并症等混杂因素,因此有关类固醇和免疫球蛋白临床疗效的数据较少。波瓦桑病毒的总死亡率约为10%,大约三分之一存活的患者会出现持续的神经症状^[213]。

4.9.3 蜱传出血热

克里米亚-刚果出血热病毒(Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, CCHFV)于20世纪60年代首次被报道^[214],是一种广泛分布的出血热病毒,蜱虫是CCHFV的主要传播媒介和储库,人类最常见的CCHFV感染途径是被蜱虫叮咬和宰杀受感染的牲畜。感染克里米亚-刚果出血热(Crimean-Congo hemorrhagic fever, CCHF)的患者最初表现为非特异性发热,随后会发展为严重的出血性表现。各地区病死率不一,某些地区可能高于30%。目前还没有获得批准的CCHF疫苗或疗法^[215]。

CCHF分为四个不同的阶段:潜伏期、出血前期、出血期和康复期。潜伏期1~9天不等,通常不到一周,潜伏期时间长短取决于接触途径和病毒载量^[215]。被蜱虫叮咬后潜伏期最短,通常为1~3天;接触受感染家畜和人类的血液、组织和分泌物后潜伏期稍长,为5~6天。出血前期持续1~7天不等,平均约2~4天,突然出现非特异性症状,包括发热(39~41℃)、头痛、肌痛、头晕、颈部疼痛和僵硬、背痛、头痛、眼睛痛和畏光。还可能伴有咽喉痛、腹痛、恶心、呕吐和腹泻。还可能出现面部、颈部和胸部充血、巩膜充血、结膜炎和黄疸。严重病例会出现嗜睡、肝脏肿大和脾脏肿大。出血期通常很短,约2~3天,但也可能长达2周。从粘膜和皮肤的瘀点到扩展性瘀斑不等,与其他病毒性出血热相比,CCHF的出血性表现尤为明显,鼻衄、便血、吐血、血尿和咯血以及注射部位出血也很常见。偶尔也有其他部位出血的报道,如阴道、子宫和大脑。血液学和血液生化学通常显示血小板及白细胞减少,天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶和肌酸磷酸激酶水平升高以及炎症细胞因子水平升高。凝血功能可能受到影响,凝血酶原和活化部分凝血活酶时间延长,纤维蛋白原水平下降,纤维蛋白原降解产物水平升高。严重病例的出血阶段会迅速发展为弥散性血管内凝血及明显出血表现,患者可合并肾、肝或肺功能衰竭,从而导致休克,患者通常在发病第二周死亡。幸存者一般在发病后9~10天左右,症状开始好转,实验室指标恢复正常。这一阶段可能会延长,并可能伴有低血压、心动过速或过缓、多发性神经炎、呼吸困难、口干、视力和听力障碍、脱发和记忆力减退等症状。目前还没有可靠的证据表明该病会复发或出现双相病程,也不确定是否会出现长期并发症。幸存者通常会对CCHFV产生体液免疫和细胞免疫^[215]。

快速检测CCHFV的首选方法是定量反转录PCR。基因组检测的另一种方法是针对CCHFV核蛋

白的抗原检测。抗原检测试验可准确诊断 CCHFV 感染情况,但灵敏度低于定量反转录 PCR 试验。血清学检测在发病第一周末期及其后更有诊断价值^[215]。

针对 CCHFV 的治疗方案仍然有限,核苷类似物利巴韦林是唯一广泛应用于 CCHF 患者临床治疗的抗病毒药物。然而,利巴韦林的使用仍存在争议,治疗是否能改善患者预后仍有争论^[215]。法匹拉韦及其衍生物对致命性感染的小鼠展现出显著的保护效果,能够预防死亡并显著减少 CCHFV 主要靶组织中的病毒载量。有关该药物治疗 CCHFV 感染人类疗效的数据非常少,因此需要进行临床试验,以确定法匹拉韦是否能改善 CCHF 患者的预后^[215]。

4.9.4 蜱传班达病毒病

班达病毒属由九种蜱传播的布尼亚病毒组成,已知其中四种可导致人类疾病:哈特兰病毒(Heartland virus, HRTV)、大别班达病毒[又称严重发热伴血小板减少综合征病毒(severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, SFTSV)]、巴尼亚班达病毒(Bhanja bandavirus, BHAV)和古尔图病毒(Gurtu virus, GTV)^[216-217]。

哈特兰病毒病通常是由孤星蜱传播的 HRTV 引发,2009 年首次在密苏里州发现 HRTV^[218-219]。HRTV 属于白纤病毒科布尼亚病目班达病毒属,是一种负链 RNA 病毒。它包含三个单链 RNA 片段(L、M 和 S)。病毒的 M 段编码一种多聚蛋白前体,它被裂解成糖蛋白 Gn 和 Gc。Gc 是一种融合蛋白,能使病毒进入宿主细胞。

HRTV 的整体结构与同属白纤病毒科的 SFTSV 相似,两者感染症状也相似^[220]。BHAV 是一种蜱传布的布尼亚病毒,它与人类急性发热性疾病和中枢神经系统受累有关^[221]。另一种致病性班达病毒是 GTV,是首次从中国新疆草原革蜱中鉴定和分离出的一种新型蜱传病毒,与 SFTSV 和 HRTV 有着非常密切的进化关系^[222]。在中国农牧民中进行的血清学调查中发现了该病毒的中和抗体,这表明该病毒是人类地方病。GTV 和 SFTSV 在血清学上有交叉反应,而且两者都出现在中国的同一地区。这表明,为了准确鉴别出具体的蜱传病毒感染类型,必须进行高特异性的实验室检测^[222-223]。

从被蜱虫叮咬到出现症状的潜伏期为几天到两周不等。感染 HRTV 的症状和体征通常与其他蜱传疾病(如埃立克氏病和无形体病)相似。这些症状包括发热、嗜睡、乏力、头痛、肌痛、食欲不振、恶心、腹泻、体重减轻、关节痛、白细胞和血小板减少;肝脏转

氨酶也可能升高^[224]。

诊断 HRTV 感染的方法包括评估患者的临床表现,调查患者是否居住在 HRTV 感染的蜱虫分布区域,以及询问患者是否有可能接触过蜱虫。此外,进行血液检测也是确诊的重要步骤。如果多西环素治疗无效,可以排除其他传染病。HRTV 实时反转录聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)可从疑似感染者的临床样本(血清和脑脊液)中定性检测 HRTV RNA,用于支持急性 HRTV 感染的诊断^[225-226]。

目前还没有获准用于预防或治疗 HRTV 感染的药物。休息、补液和非处方止痛药可减轻感染症状。大剂量皮质类固醇是治疗噬血细胞性淋巴组织细胞增多症的主要手段,通常辅以免疫球蛋白、拓扑异构酶 II 抑制剂、白细胞介素-I 受体拮抗剂^[225]。

SFTSV 于 2009 年在我国被发现,SFTSV 基因组是分段单链 RNA,由大、中和小基因(L、M 和 S)组成^[227-229]。来自不同地区的 SFTSV 株系具有独立的进化和遗传多样性^[230]。感染同一宿主的不同病毒株的基因组片段,可因重组而发生进化^[231]。研究表明^[232],中国、韩国和日本的主要硬蜱物种长角血蜱可能是 SFTSV 的主要传播媒介之一,该蜱种可进行有性繁殖和孤雌生殖,其种群扩张速度更快,候鸟可能是中国蜱虫远距离传播的原因。也有报告称^[232],SFTSV 可通过直接接触受感染动物的体液或被受感染动物咬伤而传染,也有人类在未与受感染动物直接接触的情况下被感染的病例,这表明病毒也可能通过气溶胶传播。

早期 SFTSV 的临床表现可能是非特异性的或者无症状,或与恙虫病和无形体病的症状相似。RT-PCR 是准确性和灵敏度方面的金标准,逆转录环介导等温扩增技术以及基于 CRISPR 的核酸检测方法,实现了不到一小时的快速检测,其灵敏度可与 RT-PCR 相媲美。ELISA 和 IFA 通常用于血清学诊断。然而,与 RNA 检测相比,这些技术的灵敏度较低。研究显示^[232],在发病后的前 7 天内,RT-PCR 可以鉴定出 52.2% 的阳性样本;在同一时间内,只有 19.7% 的样本检测出 SFTSV 特异性 IgM 抗体阳性。IgM 抗体通常在发病后 8~14 天达到检测峰值,而 IgG 抗体则在 1.5 个月左右达到峰值。

利巴韦林和伐非拉韦是抑制病毒 RNA 合成的核苷类似物,是很有治疗前景的抗 RNA 病毒药物。

4.10 半乳糖综合征

半乳糖综合征(galactosemia, GAL)是食用哺乳动物肉类(如猪肉、牛肉或羊肉)或乳制品后 2~6 小

时出现的一种由 IgE 介导的迟发性过敏反应。最近有报道称^[233-234], 阿尔法半糖综合征(alpha-gal syndrome, AGS)患者对比目鱼籽产生交叉过敏反应。研究表明^[234-235], 人被蜱虫叮咬, 蜱会向人体注入阿尔法半糖(alpha-gal, α -Gal), 从而使其从 α -Gal IgE 阴性的红肉耐受者变为 α -Gal IgE 阳性的红肉过敏者, 这是导致人类患 AGS 的原因。B 型和 AB 型血的人免疫系统容易将 α -Gal 识别为自源性物质, 因此不太可能诱发 AGS。人类食用的哺乳动物肉类中的脂肪含量越高, 过敏症状越严重, 这表明脂肪含量与 AGS 发病率相关^[234]。

由于 α -Gal 存在于牛、猪、羊等大多数哺乳动物的细胞中, 因此当患者食用红肉(如牛肉、猪肉、羊肉)、动物内脏(如肾、肝、心、肠)、香肠肠衣、乳制品(如牛奶、奶酪、酸奶、黄油)、动物性起酥油(如猪油、牛油)、含明胶的零食(如棉花糖、软糖、水果零食)或使用含明胶的疫苗, 如黄热病疫苗、麻疹、腮腺炎和风疹疫苗、带状疱疹活疫苗, 以及牛或猪心脏瓣膜、胰酶、西妥昔单抗、抗蛇毒血清, 含有甘油、乳酸和硬脂酸药物治疗时可能会出现过敏反应^[233-236]。

α -Gal 过敏反应严重程度不一致, 患者可能症状轻微, 也可能出现危及生命的过敏性休克。症状包括荨麻疹、组织肿胀(嘴唇、舌头、喉咙或眼睑)、咳嗽、呼吸困难、喘息、胃灼热、恶心或呕吐、腹痛、腹泻或血压下降^[235]。与其他对含蛋白质抗原的食物过敏反应不同, α -Gal 反应是延迟性的, 会在摄入红肉后 8 小时内发生。有些患者只有胃肠道症状, 可能被误诊为食物不耐受而非过敏。

建议 14: 病史结合血清抗 α -Gal IgE 检测是确诊 AGS 的方法。

皮肤点刺试验仍是诊断多种食物过敏的有效工具, 但灵敏度较低, 可能会导致误诊^[237]。抗癌药物西妥昔单抗也可用作敏感剂, 因为它能诱导 AGS 患者皮肤产生强烈反应, 这主要是由于暴露在表面的 α -Gal 表位较多所致^[238]。此外, 必须考虑到的是, 在皮肤点刺试验中使用高敏成分可能会引发少见但致命的过敏性休克反应^[239]。皮内试验也可用作评估皮肤反应的标准化方法, 但更容易诱发全身性过敏反应^[240]。当有蜱叮咬病史, 且 α -Gal 特异免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, sIgE) ≥ 2 IU/mL, 或 α -Gal sIgE > 血清总 IgE 值的 1%~2%, 则符合 AGS 的诊断^[241]。

预防蜱虫叮咬很重要, 这可能恢复对肉制品的耐受性^[242]。避免食用哺乳动物肉类、肉类副产品(内脏)、脂肪(明胶和猪油)以及乳制品等其他含 α -Gal

的食物是治疗 AGS 的关键策略^[242-243]。另外, 还需定期检查是否需要补充铁和维生素 B12^[244-246]。手术室和重症监护室中使用的许多药物的非活性成分可能来自哺乳动物, 因此在给 AGS 患者用药前应进行审查^[247]。

4.11 蜱致皮肤病

众所周知, 蜱虫是传播疾病的载体, 会给受感染的宿主带来各种皮肤症状。蜱虫叮咬性脱发是这种现象中鲜为人知的一种, 蜱虫引起的脱发有瘢痕和非瘢痕两种形式, 后者更为常见^[248]。

5 预防

建议 15: 防止蜱虫附着、尽早移除附着蜱虫是预防和减少蜱传疾病的有效措施。

蜱传疾病是全球人类和动物健康面临的一项挑战。气候变化、蜱虫宿主的分布、生态和人为因素以及城市绿地变化, 导致蜱虫和蜱虫病原体的地理分布不断扩大。传统的控制方法是使用杀螨剂来减少蜱虫的侵扰, 但疫苗是控制蜱传疾病的一种更有效、更可持续和更环保的方法^[249-250]。蜱传脑炎是一种严重的中枢神经系统病毒感染, 可通过接种疫苗进行预防, 全程接种可为预防提供长达 10 年的持久保护^[251]。

5.1 防止蜱虫附着

在蜱虫栖息地旅行时穿着浅色的长袖衣物, 因为长袖设计有助于防止蜱虫的叮咬, 而浅色则使得附着在衣物上的蜱虫更容易被发现, 并且要避免去有高草或落叶的地方^[252-253]。在蜱虫栖息地时, 要走在小径中间, 以减少与蜱虫接触的机会。从蜱虫栖息地回来后脱掉衣服, 首先对衣服进行整体目视检查, 然后对身体进行检查, 特别注意一些不易观察到的部位(腋窝、膝盖、内衣下、颈部发际、耳朵、肚脐周围)^[252-254]。2 小时内淋浴或洗澡。使用超过 54 °C 的水洗衣服, 并在高温下烘干衣服 10 分钟用以杀死蜱虫。使用蜱虫驱虫剂, 如避蚊胺(N, N-二乙基间苯胺)、派卡瑞丁、氯菊酯, 还需要防止宠物将蜱虫带入家中^[252, 254]。

5.2 移除蜱虫

一旦发现蜱虫, 应尽快清除。目前最好的方法是用镊子拔除(向上或垂直于皮肤)嵌在皮肤里面的蜱虫, 注意夹持头部, 勿夹持蜱虫体部, 以免头部断在体内^[252]。使用直线、稳定的力量拉动嵌入的蜱虫比用扭转动作更可取。被动的清除技术, 特别是一些化学方法(包括将附着的蜱虫暴露在凡士林、指甲油、异丙醇、汽油或酒精中)是无效的, 不建议使用。使用局部

或全身药物,如局部浸润麻醉剂或全身伊维菌素,对清除或消灭附着的蜱虫无效^[252]。

5.3 风险管理误区

蜱虫叮咬通常是无痛的,而且可能是在不容易看到的位置。患者可能不会提供被蜱虫叮咬的病史,因此需要仔细询问病史,以了解蜱虫接触的风险因素,特别是在流行地区。在对蜱传疾病的研究中,30%~40%的确诊病例没有报告蜱虫叮咬史。需要注意的是,即使没有经过高危区,也有感染可能。对于大多数蜱传疾病,确认性检测可能需要几天或几周时间才能得出结果。对于病史、临床表现和初步实验室检测结果一致的患者,在等待检测结果时可以增加经验性治疗。延迟使用多西环素与 RMSF 的高死亡率有关^[255]。

专家共识组成员(排名不分先后,按拼音排序):

蔡小芳(华中科技大学同济医学院附属武汉市儿童医院)、杜宇(四川大学华西第四医院)、邓跃林(深圳市坪山区中心医院)、刘峰(荆州市第三人民医院)、邱光钰(襄阳市中心医院)、荣霞(四川大学华西第四医院)、孙昊(南京大学医学院附属鼓楼医院)、田莉(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、王成(浙江中医药大学平阳中医院)、魏捷(武汉大学人民医院)、王晓东(宜昌市妇幼保健院)、温秀梅(杭州市余杭区第一人民医院)、夏剑(武汉大学中南医院)、谢祥成(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、赵慧(湖北省妇幼保健院)、张蓉(宜昌市中心人民医院)、朱元州(华中科技大学同济医学院附属梨园医院)。

执笔者:朱元州(华中科技大学同济医学院附属梨园医院)、王晓东(宜昌市妇幼保健院)、邱光钰(襄阳市中心医院)、刘峰(荆州市第三人民医院)

参考文献:

[1] Gomes H, Moraes J, Githaka N, et al. Vaccination with cyclin-dependent kinase tick antigen confers protection against *Ixodes infestation*[J]. *Vet Parasitol*, 2015, 211(3/4): 266-273.

[2] Boulanger N, Boyer P, Talagrand-Reboul E, et al. Ticks and tick-borne diseases [J]. *Med Mal Infect*, 2019, 49(2): 87-97.

[3] 温廷桓, 陈 泽. 世界蜱类名录 1. 软蜱科与纳蜱科(蠕虫亚纲: 蜱目)[J]. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 2016, 34(1): 58-69.

[4] Ostfeld Richard S, Sonenshine Daniel E, Mather Thomas N. Ecological dynamics of tick-borne zoonoses [J]. *Ecology*, 1996, 77(1): 328.

[5] Barker S C, Murrell A. Systematics and evolution of ticks with a list of valid genus and species names [J]. *Parasitology*, 2004, 129 (Suppl): S15-S36.

[6] Chitimia-Dobler L, Handschuh S, Dunlop J A, et al. Nuttalliellidae in Burmese amber: implications for tick evolution [J]. *Parasitology*, 2024: 1-17.

[7] Jongejan F, Uilenberg G. The global importance of ticks [J]. *Parasitology*, 2004, 129(Suppl): S3-S14.

[8] Harrell G T. Rocky mountain spotted fever [J]. *Medicine (Baltimore)*, 1949, 28(4): 333-370.

[9] Chapman A S, Murphy S M, Demma L J, et al. Rocky mountain spotted fever in the United States, 1997-2002 [J]. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 2006, 6(2): 170-178.

[10] Dahlgren F S, Mandel E J, Krebs J W, et al. Increasing incidence of ehrlichia chaffeensis and anaplasma phagocytophilum in the United States, 2000-2007 [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2011, 85(1): 124-131.

[11] Pace E J, O'Reilly M. Tickborne diseases: diagnosis and management [J]. *Am Fam Physician*, 2020, 101(9): 530-540.

[12] Werner S L, Banda B K, Burnside C L, et al. Zoonosis: update on existing and emerging vector-borne illnesses in the USA [J]. *Curr Emerg Hosp Med Rep*, 2019, 7(3): 91-106.

[13] Kobayashi D, Inoue Y, Suzuki R, et al. Identification and epidemiological study of an uncultured flavivirus from ticks using viral metagenomics and pseudoinfectious viral particles [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(19): e2319400121.

[14] Richter D, Matuschka F R, Spielman A, et al. How ticks get under your skin: insertion mechanics of the feeding apparatus of *Ixodes ricinus* ticks [J]. *Proc Biol Sci*, 2013, 280(1773): 20131758.

[15] Falco R C, Fish D, Piesman J. Duration of tick bites in a Lyme disease-endemic area [J]. *Am J Epidemiol*, 1996, 143(2): 187-192.

[16] Levin M L, Ford S L, Hartzler K, et al. Minimal duration of tick attachment sufficient for transmission of infectious rickettsia rickettsii (Rickettsiales: Rickettsiaceae) by its primary vector *Dermacentor variabilis* (Acari: Ixodidae): duration of rickettsial reactivation in the vector revisited [J]. *J Med Entomol*, 2020, 57(2): 585-594.

[17] Luan Y X, Gou J M, Zhong D J, et al. The tick-borne pathogens: an overview of China's situation [J]. *Acta Parasitol*, 2023, 68(1): 1-20.

[18] Chand M, Vydyam P, Pal A C, et al. A set of diagnostic tests for detection of active *Babesia duncani* infection [J]. *Int J Infect Dis*, 2024, 147: 107178.

- [19] Krause P J. Human babesiosis [J]. *Int J Parasitol*, 2019, 49(2): 165-174.
- [20] Riek R F. The life cycle of *Babesia bigemina* (Smith and Kilborne, 1893) in the tick vector *Boophilus microplus* (Canestrini) [J]. *Aust J Agric Res*, 1964, 15(5): 802.
- [21] Bock R, Jackson L, de Vos A, et al. Babesiosis of cattle [J]. *Parasitology*, 2004, 129(Suppl): S247-S269.
- [22] Drews S J, Kjemtrup A M, Krause P J, et al. Transfusion-transmitted *Babesia* spp.: a changing landscape of epidemiology, regulation, and risk mitigation [J]. *J Clin Microbiol*, 2023, 61(10): e0126822.
- [23] Kjemtrup A M, Conrad P A. Human babesiosis: an emerging tick-borne disease [J]. *Int J Parasitol*, 2000, 30(12/13): 1323-1337.
- [24] Spichler-Moffarah A, Ong E, O'Bryan J, et al. Cardiac complications of human babesiosis [J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 76(3): e1385-e1391.
- [25] Krause P J, McKay K, Thompson C A, et al. Disease-specific diagnosis of coinfecting tickborne zoonoses: babesiosis, human granulocytic ehrlichiosis, and Lyme disease [J]. *Clin Infect Dis*, 2002, 34(9): 1184-1191.
- [26] Vannier E, Krause P J. Human babesiosis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(25): 2397-2407.
- [27] Vannier E G, Diuk-Wasser M A, Ben Mamoun C, et al. Babesiosis [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2015, 29(2): 357-370.
- [28] Krause P J, Telford S R 3rd, Ryan R, et al. Diagnosis of babesiosis: evaluation of a serologic test for the detection of *Babesia microti* antibody [J]. *J Infect Dis*, 1994, 169(4): 923-926.
- [29] Hojgaard A, Lukacik G, Piesman J. Detection of *Borrelia burgdorferi*, *Anaplasma phagocytophilum* and *Babesia microti*, with two different multiplex PCR assays [J]. *Ticks Tick Borne Dis*, 2014, 5(3): 349-351.
- [30] Bredt A B, Weinstein W M, Cohen S. Treatment of babesiosis in asplenic patients [J]. *JAMA*, 1981, 245(19): 1938-1939.
- [31] Wittner M, Rowin K S, Tanowitz H B, et al. Successful chemotherapy of transfusion babesiosis [J]. *Ann Intern Med*, 1982, 96(5): 601-604.
- [32] Rowin K S, Tanowitz H B, Wittner M. Therapy of experimental babesiosis [J]. *Ann Intern Med*, 1982, 97(4): 556-558.
- [33] Krause P J, Lepore T, Sikand V K, et al. Atovaquone and azithromycin for the treatment of babesiosis [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(20): 1454-1458.
- [34] Krause P J, Auwaerter P G, Bannuru R R, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America (IDSA): 2020 guideline on diagnosis and management of babesiosis [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(2): 185-189.
- [35] Skariah S, McIntyre M K, Mordue D G. *Toxoplasma gondii*: determinants of tachyzoite to bradyzoite conversion [J]. *Parasitol Res*, 2010, 107(2): 253-260.
- [36] Flegr J, Prandota J, Sovicková M, et al. Toxoplasmosis—a global threat. Correlation of latent toxoplasmosis with specific disease burden in a set of 88 countries [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90203.
- [37] Montoya J G, Liesenfeld O. Toxoplasmosis [J]. *Lancet*, 2004, 363(9425): 1965-1976.
- [38] Reza Yazdani M, Mehrabi Z, Ataei B, et al. Frequency of sero-positivity in household members of the patients with positive *Toxoplasma* serology [J]. *Rev Esp Quimioter*, 2018, 31(6): 506-510.
- [39] Klaren V N A, Kijlstra A. Toxoplasmosis, an overview with emphasis on ocular involvement [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2002, 10(1): 1-26.
- [40] Sibley L D, Boothroyd J C. Virulent strains of *Toxoplasma gondii* comprise a single clonal lineage [J]. *Nature*, 1992, 359(6390): 82-85.
- [41] Mendez O A, Koshy A A. *Toxoplasma gondii*: Entry, association, and physiological influence on the central nervous system [J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(7): e1006351.
- [42] Deganich M, Boudreaux C, Benmerzouga I. Toxoplasmosis infection during pregnancy [J]. *Trop Med Infect Dis*, 2022, 8(1): 3.
- [43] McAuley J B. Congenital toxoplasmosis [J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2014, 3(Suppl 1): S30-S35.
- [44] Singh S. Congenital toxoplasmosis: Clinical features, outcomes, treatment, and prevention [J]. *Trop Parasitol*, 2016, 6(2): 113-122.
- [45] Weiss L M, Dubey J P. Toxoplasmosis: a history of clinical observations [J]. *Int J Parasitol*, 2009, 39(8): 895-901.
- [46] Boyer K, Hill D, Mui E, et al. Unrecognized ingestion of *Toxoplasma gondii* oocysts leads to congenital toxoplasmosis and causes epidemics in North America [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(11): 1081-1089.
- [47] Boyer K M, Holfels E, Roizen N, et al. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis; implications for prenatal management and screening [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 192(2): 564-571.
- [48] Demar M, Hommel D, Djossou F, et al. Acute toxoplasmoses in immunocompetent patients hospitalized in an intensive care unit in French Guiana [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(7): E221-E231.

- [49] O'Connell S, Guy E C, Dawson S J, et al. Chronic active toxoplasmosis in an immunocompetent patient[J]. *J Infect*, 1993, 27(3): 305-310.
- [50] Gilbert R, Gras L. European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*[J]. *BJOG*, 2003, 110(2): 112-120.
- [51] Channon J Y, Seguin R M, Kasper L H. Differential infectivity and division of *Toxoplasma gondii* in human peripheral blood leukocytes[J]. *Infect Immun*, 2000, 68(8): 4822-4826.
- [52] Blume M, Seeber F. Metabolic interactions between *Toxoplasma gondii* and its host[J]. *F1000Res*, 2018, 7: F1000FacultyRev-F1000Faculty1719.
- [53] Lapinskas P J, Ben-Harari R R. Perspective on current and emerging drugs in the treatment of acute and chronic toxoplasmosis[J]. *Postgrad Med*, 2019, 131(8): 589-596.
- [54] Feliciano-Alfonso J E, Muñoz-Ortiz J, Marín-Noriega M A, et al. Safety and efficacy of different antibiotic regimens in patients with ocular toxoplasmosis: systematic review and meta-analysis[J]. *Syst Rev*, 2021, 10(1): 206.
- [55] Schwenk H T, Khan A, Kohlman K, et al. Toxoplasmosis in pediatric hematopoietic stem cell transplantation patients[J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27(4): 292-300.
- [56] Ben-Harari R R, Goodwin E, Casoy J. Adverse event profile of pyrimethamine-based therapy in toxoplasmosis: a systematic review[J]. *Drugs R D*, 2017, 17(4): 523-544.
- [57] Katlama C, de Wit S, O'Doherty E, et al. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS[J]. *Clin Infect Dis*, 1996, 22(2): 268-275.
- [58] Montazeri M, Mehrzadi S, Sharif M, et al. Drug resistance in *Toxoplasma gondii*[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2587.
- [59] Robert-Gangneux F, Binisti P, Antonetti D, et al. Usefulness of immunoblotting and Goldmann-Witmer coefficient for biological diagnosis of toxoplasmic retinochoroiditis[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2004, 23(1): 34-38.
- [60] Degerli K, Kilimcioglu A A, Kurt O, et al. Efficacy of azithromycin in a murine toxoplasmosis model, employing a *Toxoplasma gondii* strain from Turkey[J]. *Acta Trop*, 2003, 88(1): 45-50.
- [61] Hamie M, Najm R, Deleuze-Masquefa C, et al. Imiquimod targets toxoplasmosis through modulating host toll-like receptor-MyD88 signaling[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 629917.
- [62] Alday P H, Doggett J S. Drugs in development for toxoplasmosis: advances, challenges, and current status[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 273-293.
- [63] Mandell G L, Bennett J E, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, volumes 1 and 2. Fourth edition[M]. Churchill Livingstone, 1995.
- [64] Aerts R, Mehra V, Groll A H, et al. Guidelines for the management of *Toxoplasma gondii* infection and disease in patients with haematological malignancies and after haematopoietic stem-cell transplantation: guidelines from the 9th European conference on infections in leukaemia, 2022 [J]. *Lancet Infect Dis*, 2024, 24(5): e291-e306.
- [65] Maldonado Y A, Read J S, Diseases C O I. Diagnosis, treatment, and prevention of congenital toxoplasmosis in the United States [J]. *Pediatrics*, 2017, 139(2): e20163860.
- [66] Steere A C, Strle F, Wormser G P, et al. Lyme borreliosis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16090.
- [67] Ross Russell A L, Dryden M S, Pinto A A, et al. Lyme disease: diagnosis and management[J]. *Pract Neurol*, 2018, 18(6): 455-464.
- [68] Marques A R, Strle F, Wormser G P. Comparison of Lyme disease in the United States and Europe [J]. *Emerg Infect Dis*, 2021, 27(8): 2017-2024.
- [69] Arvikar S L, Steere A C. Lyme arthritis[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2022, 36(3): 563-577.
- [70] Steere A C. Lyme disease[J]. *N Engl J Med*, 1989, 321(9): 586-596.
- [71] Ilowite N T. Muscle, reticuloendothelial, and late skin manifestations of Lyme disease[J]. *Am J Med*, 1995, 98(4A): 63S-68S.
- [72] Bhate C, Schwartz R A. Lyme disease: part I. advances and perspectives[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2011, 64(4): 619-636.
- [73] Holden K, Hodzic E, Feng S L, et al. Coinfection with *Anaplasma phagocytophilum* alters *Borrelia burgdorferi* population distribution in C3H/HeN mice [J]. *Infect Immun*, 2005, 73(6): 3440-3444.
- [74] Thomas V, Anguita J, Barthold S W, et al. Coinfection with *Borrelia burgdorferi* and the agent of human granulocytic ehrlichiosis alters murine immune responses, pathogen burden, and severity of Lyme arthritis[J]. *Infect Immun*, 2001, 69(5): 3359-3371.
- [75] Krause P J, Telford S R 3rd, Spielman A, et al. Con-

- current Lyme disease and babesiosis. Evidence for increased severity and duration of illness [J]. *JAMA*, 1996, 275(21): 1657-1660.
- [76] Steere A C. Lyme disease[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(2): 115-125.
- [77] Shapiro E D. Clinical practice. Lyme disease[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(18): 1724-1731.
- [78] Schoen R T. Lyme disease: diagnosis and treatment[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2020, 32(3): 247-254.
- [79] Bush L M, Vazquez-Pertejo M T. Tick borne illness-Lyme disease[J]. *Dis Mon*, 2018, 64(5): 195-212.
- [80] Wormser G P. Clinical practice. Early Lyme disease [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(26): 2794-2801.
- [81] Steere A C, Bartenhagen N H, Craft J E, et al. The early clinical manifestations of Lyme disease[J]. *Ann Intern Med*, 1983, 99(1): 76-82.
- [82] Khanna S, Goebel L J. Atypical Lyme disease rash: a case report[J]. *Cureus*, 2024, 16(2): e54779.
- [83] Pachner A R, Steere A C. The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis[J]. *Neurology*, 1985, 35(1): 47-53.
- [84] Amschler K, Schön M P, Mempel M, et al. Atypical location of lymphocytoma cutis in a child[J]. *Pediatr Dermatol*, 2013, 30(5): 628-629.
- [85] Emberger M, Laimer M, Lanschuetzer C M, et al. Symmetrical reddish swelling of the eyebrows in a 12-year-old girl[J]. *Arch Dermatol*, 2008, 144(5): 673-678.
- [86] Maraspin V, Strle F. Borrelial lymphocytoma[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2023, 135(7): 190-202.
- [87] Steere A C, Schoen R T, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis[J]. *Ann Intern Med*, 1987, 107(5): 725-731.
- [88] Logigian E L, Kaplan R F, Steere A C. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease[J]. *N Engl J Med*, 1990, 323(21): 1438-1444.
- [89] Halperin J J. Lyme neuroborreliosis[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2019, 32(3): 259-264.
- [90] Logigian E L, Steere A C. Clinical and electrophysiologic findings in chronic neuropathy of Lyme disease[J]. *Neurology*, 1992, 42(2): 303-311.
- [91] Visser A E, Verduyn Lunel F M, Veldink J H, et al. No association between *Borrelia burgdorferi* antibodies and amyotrophic lateral sclerosis in a case-control study [J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24(1): 227-230.
- [92] Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden[J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(20): 1319-1327.
- [93] Bennet L, Halling A, Berglund J. Increased incidence of Lyme borreliosis in southern Sweden following mild winters and during warm, humid summers[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2006, 25(7): 426-432.
- [94] Asbrink E, Hovmark A. Early and late cutaneous manifestations in Ixodes-borne borreliosis (erythema migrans borreliosis, Lyme borreliosis)[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1988, 539: 4-15.
- [95] Asbrink E, Hovmark A, Olsson I. Clinical manifestations of acrodermatitis chronica atrophicans in 50 Swedish patients[J]. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A*, 1986, 263(1/2): 253-261.
- [96] Schlesinger P A, Duray P H, Burke B A, et al. Maternal-fetal transmission of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*[J]. *Ann Intern Med*, 1985, 103(1): 67-68.
- [97] Markowitz L E, Steere A C, Benach J L, et al. Lyme disease during pregnancy[J]. *JAMA*, 1986, 255(24): 3394-3396.
- [98] Weber K, Bratzke H J, Neubert U, et al. *Borrelia burgdorferi* in a newborn despite oral penicillin for Lyme borreliosis during pregnancy[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1988, 7(4): 286-289.
- [99] Shirts S R, Brown M S, Bobitt J R. Listeriosis and borreliosis as causes of antepartum fever[J]. *Obstet Gynecol*, 1983, 62(2): 256-261.
- [100] Hu L T. Lyme Disease[J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(9): ITC65-ITC80.
- [101] Leona Gilbert. *Borrelia burgdorferi* Methods and Protocols[M]. Humana Press, Finland, 2024.
- [102] Steere A C, Sikand V K, Meurice F, et al. Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant. Lyme Disease Vaccine Study Group [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(4): 209-215.
- [103] Wormser G P, Bittker S, Cooper D, et al. Comparison of the yields of blood cultures using serum or plasma from patients with early Lyme disease[J]. *J Clin Microbiol*, 2000, 38(4): 1648-1650.
- [104] Leth T A, Nymark A, Knudtzen F C, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato DNA in cerebrospinal fluid samples following pre-enrichment culture [J]. *Ticks Tick Borne Dis*, 2023, 14(3): 102138.
- [105] Li X, McHugh G A, Damle N, et al. Burden and viability of *Borrelia burgdorferi* in skin and joints of patients with erythema migrans or Lyme arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(8): 2238-2247.
- [106] Steere A C, McHugh G, Damle N, et al. Prospective study of serologic tests for Lyme disease[J]. *Clin In-*

- fect Dis, 2008, 47(2): 188-195.
- [107] Bacon R M, Biggerstaff B J, Schriefer M E, et al. Serodiagnosis of Lyme disease by kinetic enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant VlsE1 or peptide antigens of *Borrelia burgdorferi* compared with 2-tiered testing using whole-cell lysates[J]. *J Infect Dis*, 2003, 187(8): 1187-1199.
- [108] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1995, 44(31): 590-591.
- [109] Lantos P M, Rumbaugh J, Bockenstedt L K, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America (IDSA), American academy of neurology (AAN), and American college of rheumatology (ACR): 2020 guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of Lyme disease[J]. *Arthritis Care Res*, 2021, 73(1): 1-9.
- [110] Kimberlin D W, Barnett E D, Lynfield R, et al. Red Book (2021): Report of the Committee on Infectious Diseases[M]. Itasca, American Academy of Pediatrics, 2021.
- [111] Dumler J S, Barbet A F, Bekker C P, et al. Reorganization of Genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order rickettsiales: unification of some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma*, *Cowdria* with *Ehrlichia* and *Ehrlichia* with *Neorickettsia*, descriptions of six new species combinations and designation of *Ehrlichia equi* and 'HGE agent' as subjective synonyms of *Ehrlichia phagocytophila*[J]. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2001, 51(Pt 6): 2145-2165.
- [112] Rikihisa Y. Mechanisms of obligatory intracellular infection with *Anaplasma phagocytophilum*[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2011, 24(3): 469-489.
- [113] Gray J S, Kahl O, Lane R S, et al. Diapause in ticks of the medically important *Ixodes ricinus* species complex[J]. *Ticks Tick Borne Dis*, 2016, 7(5): 992-1003.
- [114] Levin M L, Troughton D R, Loftis A D. Duration of tick attachment necessary for transmission of *Anaplasma phagocytophilum* by *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae) nymphs[J]. *Ticks Tick Borne Dis*, 2021, 12(6): 101819.
- [115] Alhumaidan H, Westley B, Esteva C, et al. Transfusion-transmitted anaplasmosis from leukoreduced red blood cells[J]. *Transfusion*, 2013, 53(1): 181-186.
- [116] Fine A B, Sweeney J D, Nixon C P, et al. Transfusion-transmitted anaplasmosis from a leukoreduced platelet pool[J]. *Transfusion*, 2016, 56(3): 699-704.
- [117] Goel R, Westblade L F, Kessler D A, et al. Death from transfusion-transmitted anaplasmosis, New York, USA, 2017[J]. *Emerg Infect Dis*, 2018, 24(8): 1548-1550.
- [118] Biggs H M, Behravesh C B, Bradley K K, et al. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: rocky mountain spotted fever and other spotted fever group rickettsioses, ehrlichioses, and anaplasmosis - United States[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2016, 65(2): 1-44.
- [119] Bakken J S, Dumler S. Human granulocytic anaplasmosis[J]. *Infect Dis Clin N Am*, 2008, 22(3): 433-448.
- [120] Bakken J S, Dumler J S. Human granulocytic ehrlichiosis[J]. *Clin Infect Dis*, 2000, 31(2): 554-560.
- [121] Weil A A, Baron E L, Brown C M, et al. Clinical findings and diagnosis in human granulocytic anaplasmosis: a case series from Massachusetts[J]. *Mayo Clin Proc*, 2012, 87(3): 233-239.
- [122] Rivera J E, Young K, Kwon T S, et al. Anaplasmosis presenting with respiratory symptoms and pneumonitis [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2020, 7(8): ofaa265.
- [123] Stice M J, Bruen C A, Grall K J H. Anchoring on COVID-19: a case report of human granulocytic anaplasmosis masquerading as COVID-19[J]. *Clin Pract Cases Emerg Med*, 2021, 5(3): 328-331.
- [124] Remy V, Hansmann Y, de Martino S, et al. Human anaplasmosis presenting as atypical pneumonitis in France[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 37(6): 846-848.
- [125] Khan R, Ali A. Non-traumatic splenic rupture in a patient with human granulocytic anaplasmosis and focused review of the literature[J]. *Ticks Tick Borne Dis*, 2018, 9(3): 735-737.
- [126] Memon A, Abdelghany A, Abusuliman M, et al. Altered mental status on top of anaplasmosis-induced severe rhabdomyolysis: a rare clinical presentation[J]. *Cureus*, 2023, 15(9): e45020.
- [127] Ladzinski A T, Baker M, Dunning K, et al. Human granulocytic anaplasmosis presenting as subacute abdominal pain and hyponatremia[J]. *IDCases*, 2021, 25: e01183.
- [128] Sigurjonsdottir V K, Feder H M, Wormser G P. Anaplasmosis in pediatric patients: case report and review [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2017, 89(3): 230-234.
- [129] Bakken J S, Aguero-Rosenfeld M E, Tilden R L, et al. Serial measurements of hematologic counts during the active phase of human granulocytic ehrlichiosis [J].

- Clin Infect Dis, 2001, 32(6): 862-870.
- [130] Schotthoefler A M, Hall M C, Vittala S, et al. Clinical presentation and outcomes of children with human granulocytic anaplasmosis [J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2018, 7(2): e9-e15.
- [131] Dixon D M, Branda J A, Clark S H, et al. Ehrlichiosis and anaplasmosis subcommittee report to the Tick-borne Disease Working Group [J]. Ticks Tick Borne Dis, 2021, 12(6): 101823.
- [132] Bakken J S, Haller I, Riddell D, et al. The serological response of patients infected with the agent of human granulocytic ehrlichiosis [J]. Clin Infect Dis, 2002, 34(1): 22-27.
- [133] Todd S R, Dahlgren F S, Traeger M S, et al. No visible dental staining in children treated with doxycycline for suspected rocky mountain Spotted Fever [J]. J Pediatr, 2015, 166(5): 1246-1251.
- [134] Cross R, Ling C, Day N P, et al. Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood—time to rebuild its reputation? [J]. Expert Opin Drug Saf, 2016, 15(3): 367-382.
- [135] Krause P J, Corrow C L, Bakken J S. Successful treatment of human granulocytic ehrlichiosis in children using rifampin [J]. Pediatrics, 2003, 112(3 Pt 1): e252-3.
- [136] Taira M, Ando S, Kawabata H, et al. Isolation and molecular detection of Ehrlichia species from ticks in western, central, and eastern Japan [J]. Ticks Tick Borne Dis, 2019, 10(2): 344-351.
- [137] Buzzard S L, Bissell B D, Thompson Bastin M L. Ehrlichiosis presenting as severe sepsis and meningoen- cephalitis in an immunocompetent adult [J]. JMM Case Rep, 2018, 5(9): e005162.
- [138] Schwartz C, Katz D A, Larson M, et al. The relationship between ehrlichiosis and the development of hema- tologic malignancies [J]. Med Hypotheses, 2018, 121: 57-59.
- [139] Ismail N, Sharma A, Soong L, et al. Review: protec- tive immunity and immunopathology of ehrlichiosis [J]. Zoonoses (Burlingt), 2022, 2(1): 10.
- [140] Ismail N, McBride J W. Tick-borne emerging infec- tions: ehrlichiosis and anaplasmosis [J]. Clin Lab Med, 2017, 37(2): 317-340.
- [141] Rodino K G, Theel E S, Pritt B S. Tick-borne diseases in the United States [J]. Clin Chem, 2020, 66(4): 537-548.
- [142] Kataria A, Arcidiacono A M, Murshad M, et al. Un- raveling the complexity: ehrlichiosis-induced septic shock and acute respiratory distress syndrome [J]. Cu- reus, 2024, 16(4): e57682.
- [143] Bolling T, Ritter A S, Gupte A A. An unusual case of ehrlichiosis manifesting with hyponatremia, acute en- cephalopathy, and hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Cureus, 2022, 14(7): e26943.
- [144] Kariyawasam V, Shah K. Myocarditis secondary to human monocytotropic ehrlichiosis [J]. Cureus, 2024, 16(4): e59369.
- [145] Cabler S S, Hogan P G, Fritz S A, et al. Incidence and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in hospitalized children with Ehrlichia infection [J]. Pedi- atr Blood Cancer, 2020, 67(10): e28436.
- [146] Madison-Antenucci S, Kramer L D, Gebhardt L L, et al. Emerging tick-borne diseases [J]. Clin Microbiol Rev, 2020, 33(2): e00083-18.
- [147] Dantas-Torres F. Rocky mountain spotted fever [J]. Lancet Infect Dis, 2007, 7(11): 724-732.
- [148] Álvarez-Hernández G, Roldán J F G, Milan N S H, et al. Rocky mountain spotted fever in Mexico: past, present, and future [J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(6): e189-e196.
- [149] Traeger M S, Regan J J, Humpherys D, et al. Rocky mountain spotted fever characterization and comparison to similar illnesses in a highly endemic area-Arizona, 2002-2011 [J]. Clin Infect Dis, 2015, 60(11): 1650-1658.
- [150] Sahni A, Fang R, Sahni S K, et al. Pathogenesis of rickettsial diseases: pathogenic and immune mecha- nisms of an endotheliotropic infection [J]. Annu Rev Pathol, 2019, 14: 127-152.
- [151] Gavins Felicity N E, Stokes Karen Y. Vascular Re- sponses To Pathogens [M]. London Wall, Academic Press, 2016.
- [152] Teyssere N, Chiche-Portiche C, Raoult D. Intracellu- lar movements of Rickettsia conorii and R. typhi based on actin polymerization [J]. Res Microbiol, 1992, 143(9): 821-829.
- [153] Gottlieb M, Long B, Koyfman A. The evaluation and management of rocky mountain spotted fever in the e- mergency department: a review of the literature [J]. J Emerg Med, 2018, 55(1): 42-50.
- [154] Jay R, Armstrong P A. Clinical characteristics of rock- y mountain spotted fever in the United States; a litera- ture review [J]. J Vector Borne Dis, 2020, 57(2): 114-120.
- [155] Lacz N L, Schwartz R A, Kapila R. Rocky mountain spotted fever [J]. J Eur Acad Dermatol Venereo, 2006, 20(4): 411-417.
- [156] Kaplan J E, Schonberger L B. The sensitivity of vari-

- ous serologic tests in the diagnosis of rocky mountain spotted fever[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 1986, 35(4): 840-844.
- [157] Walker D H. Rocky mountain spotted fever: a disease in need of microbiological concern[J]. *Clin Microbiol Rev*, 1989, 2(3): 227-240.
- [158] Archibald L K, Sexton D J. Long-term sequelae of rocky mountain spotted fever [J]. *Clin Infect Dis*, 1995, 20(5): 1122-1125.
- [159] Parola P, Paddock C D, Raoult D. Tick-borne rickettsioses around the world: emerging diseases challenging old concepts[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2005, 18(4): 719-756.
- [160] Sexton D J, Kaye K S. Rocky mountain spotted fever [J]. *Med Clin N Am*, 2002, 86(2): 351-360.
- [161] Günther G, Haglund M. Tick-borne encephalopathies: epidemiology, diagnosis, treatment and prevention[J]. *CNS Drugs*, 2005, 19(12): 1009-1032.
- [162] Clements M L, Dumler J S, Fiset P, et al. Serodiagnosis of rocky mountain spotted fever: comparison of IgM and IgG enzyme-linked immunosorbent assays and indirect fluorescent antibody test [J]. *J Infect Dis*, 1983, 148(5): 876-880.
- [163] Hays P L. Rocky mountain spotted fever in children in Kansas: the diagnostic value of an IgM-specific immunofluorescence assay[J]. *J Infect Dis*, 1985, 151(2): 369-370.
- [164] Kirkland K B, Wilkinson W E, Sexton D J. Therapeutic delay and mortality in cases of rocky mountain spotted fever [J]. *Clin Infect Dis*, 1995, 20(5): 1118-1121.
- [165] Rebaudet S, Parola P. Epidemiology of relapsing fever borreliosis in Europe[J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2006, 48(1): 11-15.
- [166] Barbour A G, Hayes S F. Biology of *Borrelia* species [J]. *Microbiol Rev*, 1986, 50(4): 381-400.
- [167] Schwan T G, Hinnebusch B J. Bloodstream- versus tick-associated variants of a relapsing fever bacterium [J]. *Science*, 1998, 280(5371): 1938-1940.
- [168] Banerjee S N, Banerjee M, Fernando K, et al. Tick-borne relapsing fever in British Columbia, Canada: first isolation of *Borrelia hermsii*[J]. *J Clin Microbiol*, 1998, 36(12): 3505-3508.
- [169] Felsenfeld O. *Borreliae*, human relapsing fever, and parasite-vector-host relationships [J]. *Bacteriol Rev*, 1965, 29(1): 46-74.
- [170] Southern P M, Sanford J P. Relapsing fever[J]. *Medicine*, 1969, 48(2): 129-150.
- [171] Dworkin M S, Anderson D E Jr, Schwan T G, et al. Tick-borne relapsing fever in the northwestern United States and southwestern Canada[J]. *Clin Infect Dis*, 1998, 26(1): 122-131.
- [172] Roscoe C, Epperly T. Tick-borne relapsing fever[J]. *Am Fam Physician*, 2005, 72(10): 2039-2044.
- [173] Badger M S. Tick talk; unusually severe case of tick-borne relapsing fever with acute respiratory distress syndrome—case report and review of the literature[J]. *Wilderness Environ Med*, 2008, 19(4): 280-286.
- [174] Dworkin M S, Schwan T G, Anderson D E, et al. Tick-borne relapsing fever[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2008, 22(3): 449-68.
- [175] Jakab Á, Kahlig P, Kuenzli E, et al. Tick borne relapsing fever—a systematic review and analysis of the literature [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2022, 16(2): e0010212.
- [176] Larsson C, Bergström S. A novel and simple method for laboratory diagnosis of relapsing fever borreliosis [J]. *Open Microbiol J*, 2008, 2: 10-12.
- [177] Barbour A G. Laboratory aspects of Lyme borreliosis [J]. *Clin Microbiol Rev*, 1988, 1(4): 399-414.
- [178] Porcella S F, Raffel S J, Schrupf M E, et al. Serodiagnosis of Louse-Borne relapsing fever with glycerophosphodiester phosphodiesterase (GlpQ) from *Borrelia recurrentis*[J]. *J Clin Microbiol*, 2000, 38(10): 3561-3571.
- [179] Koetsveld J, Draga R O P, Wagemakers A, et al. In vitro susceptibility of the relapsing-fever spirochete *Borrelia miyamotoi* to antimicrobial agents[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(9): e00535-17.
- [180] Thompson P E, Dunn M C, Winder C V. Comparison of the action of chloramphenicol and penicillin G against relapsing fever in mice[J]. *J Infect Dis*, 1950, 86(2): 110-121.
- [181] Horton J M, Blaser M J. The spectrum of relapsing fever in the rocky mountains [J]. *Arch Intern Med*, 1985, 145(5): 871-875.
- [182] McCoy G W, Chapin C W. Further observations on a plague-like disease of rodents with a preliminary note on the causative agent, bacterium *tularensis*[J]. *J Infect Dis*, 1912, 10(1): 61-72.
- [183] Sjöstedt A. Tularemia: history, epidemiology, pathogen physiology, and clinical manifestations[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1105: 1-29.
- [184] Larsson P, Elfsmark D, Svensson K, et al. Molecular evolutionary consequences of niche restriction in *Francisella tularensis*, a facultative intracellular pathogen [J]. *PLoS Pathog*, 2009, 5(6): e1000472.
- [185] Dennis D T, Inglesby T V, Henderson D A, et al. Tu-

- laremia as a biological weapon: medical and public health management[J]. *JAMA*, 2001, 285(21): 2763-2773.
- [186] Penn R L, Kinasewitz G T. Factors associated with a poor outcome in tularemia [J]. *Arch Intern Med*, 1987, 147(2): 265-268.
- [187] Maurin M, Gyuranecz M. Tularaemia; clinical aspects in Europe[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(1): 113-124.
- [188] Jackson J, McGregor A, Cooley L, et al. *Francisella tularensis* subspecies holarctica, Tasmania, Australia, 2011[J]. *Emerg Infect Dis*, 2012, 18(9): 1484-1486.
- [189] Klempner M S, Talbot E A, Lee S I, et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 25-2010. A 24-year-old woman with abdominal pain and shock[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8): 766-777.
- [190] Maurin M, Pelloux I, Brion J P, et al. Human tularemia in France, 2006-2010[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(10): e133-e141.
- [191] Feldman K A, Ensore R E, Lathrop S L, et al. An outbreak of primary pneumonic tularemia on Martha's Vineyard[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(22): 1601-1606.
- [192] Reintjes R, Dedushaj I, Gjini A, et al. Tularemia outbreak investigation in Kosovo: case control and environmental studies[J]. *Emerg Infect Dis*, 2002, 8(1): 69-73.
- [193] Willke A, Meric M, Grunow R, et al. An outbreak of oropharyngeal tularaemia linked to natural spring water [J]. *J Med Microbiol*, 2009, 58(Pt 1): 112-116.
- [194] Strehl J, Schoerner C, Hartmann A, et al. Tularemia lymphadenitis. An emerging differential diagnosis of necrotizing granulomatous cervical lymphadenitis[J]. *Pathologe*, 2014, 35(2): 166-172.
- [195] Weber I B, Turabelidze G, Patrick S, et al. Clinical recognition and management of tularemia in Missouri: a retrospective records review of 121 cases[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(10): 1283-1290.
- [196] Maurin M, Pondérand L, Hennebique A, et al. Tularemia treatment: experimental and clinical data [J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1348323.
- [197] Yeni D K, Büyük F, Ashraf A, et al. Tularemia: a re-emerging tick-borne infectious disease[J]. *Folia Microbiol*, 2021, 66(1): 1-14.
- [198] Maurin M. *Francisella tularensis* as a potential agent of bioterrorism? [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2015, 13(2): 141-144.
- [199] Euler M, Wang Y J, Otto P, et al. Recombinase polymerase amplification assay for rapid detection of *Francisella tularensis*[J]. *J Clin Microbiol*, 2012, 50(7): 2234-2238.
- [200] Lai X H, Zhao L F, Chen X M, et al. Rapid identification and characterization of *Francisella* by molecular biology and other techniques [J]. *Open Microbiol J*, 2016, 10: 64-77.
- [201] Maurin M, Castan B, Roch N, et al. Real-time PCR for diagnosis of oculoglandular tularemia[J]. *Emerg Infect Dis*, 2010, 16(1): 152-153.
- [202] Troha K, Bozanic Urbancic N, Korva M, et al. Vector-borne tularemia: a re-emerging cause of cervical lymphadenopathy[J]. *Trop Med Infect Dis*, 2022, 7(8): 189.
- [203] Hubálek Z, Rudolf I. Tick-borne viruses in Europe [J]. *Parasitol Res*, 2012, 111(1): 9-36.
- [204] Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis[J]. *Lancet*, 2008, 371(9627): 1861-1871.
- [205] Yendell S J, Fischer M, Staples J E. Colorado tick fever in the United States, 2002-2012[J]. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 2015, 15(5): 311-316.
- [206] Romero J R, Simonsen K A. Powassan encephalitis and Colorado tick fever[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2008, 22(3): 545-559, x.
- [207] Harris E K, Foy B D, Ebel G D. Colorado tick fever virus: a review of historical literature and research emphasis for a modern era[J]. *J Med Entomol*, 2023, 60(6): 1214-1220.
- [208] Johnson N, Migné C V, Gonzalez G. Tick-borne encephalitis[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2023, 36(3): 198-202.
- [209] Gritsun T S, Nuttall P A, Gould E A. Tick-borne flaviviruses[J]. *Adv Virus Res*, 2003, 61: 317-371.
- [210] Ruzek D, Avsiczupanc T, Borde J, et al. Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines[J]. *Antiviral Res*, 2019, 164: 23-51.
- [211] Costero A, Grayson M A. Experimental transmission of powassan virus (Flaviviridae) by *Ixodes scapularis* ticks (Acari: Ixodidae) [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 1996, 55(5): 536-546.
- [212] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of powassan encephalitis—Maine and Vermont, 1999-2001 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2001, 50(35): 761-764.
- [213] Piantadosi A, Solomon I H. Powassan virus encephalitis[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2022, 36(3): 671-688.
- [214] Woodall J P, Williams M C, Simpson D I. Congo virus: a hitherto undescribed virus occurring in Africa.

- II. Identification studies[J]. *East Afr Med J*, 1967, 44(2): 93-98.
- [215] Hawman D W, Feldmann H. Crimean-Congo haemorrhagic fever virus[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2023, 21(7): 463-477.
- [216] Kuhn J H, Abe J, Adkins S, et al. Annual (2023) taxonomic update of RNA-directed RNA polymerase-encoding negative-sense RNA viruses (realm Riboviria: Kingdom Orthornavirae: Phylum Negarnaviricota)[J]. *J Gen Virol*, 2023, 104(8): 001864.
- [217] Siddell S G, Smith D B, Adriaenssens E, et al. Virus taxonomy and the role of the international committee on taxonomy of viruses (ICTV) [J]. *J Gen Virol*, 2023, 104(5): 001840.
- [218] Esguerra E M. Heartland virus: a new virus discovered in Missouri[J]. *Mo Med*, 2016, 113(4): 256-257.
- [219] Reynolds E S, Wooldridge J T, Stevenson H L, et al. The Lone Star tick, *Amblyomma americanum*, salivary factors exacerbate the clinical outcome of Heartland virus disease in a small animal model [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 13304.
- [220] Wormser G P, Pritt B. Update and commentary on four emerging tick-borne infections: Ehrlichia muris-like agent, Borrelia miyamotoi, Deer tick virus, heartland virus, and whether ticks play a role in transmission of Bartonella henselae[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2015, 29(2): 371-381.
- [221] Calisher C H, Goodpasture H C. Human infection with bhanja virus[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 1975, 24(6 Pt 1): 1040-1042.
- [222] Shen S, Duan X M, Wang B, et al. A novel tick-borne phlebovirus, closely related to severe fever with thrombocytopenia syndrome virus and heartland virus, is a potential pathogen[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2018, 7(1): 95.
- [223] Mendoza C A, Ebihara H, Yamaoka S. Immune modulation and immune-mediated pathogenesis of emerging tickborne banyangviruses[J]. *Vaccines (Basel)*, 2019, 7(4): 125.
- [224] Staples J E, Pastula D M, Panella A J, et al. Investigation of heartland virus disease throughout the United States, 2013-2017[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2020, 7(5): ofaa125.
- [225] Dembek Z F, Mothershead J L, Cirimotich C M, et al. Heartland virus disease-an underreported emerging infection[J]. *Microorganisms*, 2024, 12(2): 286.
- [226] Savage H M, Godsey M S, Lambert A, et al. First detection of heartland virus (Bunyaviridae: phlebovirus) from field collected arthropods[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2013, 89(3): 445-452.
- [227] Niu Y X, Liu Y H, Huang L Y, et al. Antiviral immunity of severe fever with thrombocytopenia syndrome: current understanding and implications for clinical treatment [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1348836.
- [228] Schoch C L, Ciufu S, Domrachev M, et al. NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools[J]. *Database*, 2020, 2020: baaa062.
- [229] Yu X J, Liang M F, Zhang S Y, et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(16): 1523-1532.
- [230] Shi J M, Hu S, Liu X P, et al. Migration, recombination, and reassortment are involved in the evolution of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus[J]. *Infect Genet Evol*, 2017, 47: 109-117.
- [231] McDonald S M, Nelson M I, Turner P E, et al. Reassortment in segmented RNA viruses: mechanisms and outcomes[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2016, 14(7): 448-460.
- [232] Kim E H, Park S J. Emerging tick-borne Dabie bandavirus: virology, epidemiology, and prevention[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(9): 2309.
- [233] Vaz-Rodrigues R, Mazuecos L, de la Fuente J. Current and future strategies for the diagnosis and treatment of the alpha-gal syndrome (AGS)[J]. *J Asthma Allergy*, 2022, 15: 957-970.
- [234] Zhan M Y, Yin J, Xu T D, et al. Alpha-gal syndrome: an underrated serious disease and a potential future challenge[J]. *Glob Chall*, 2024, 8(7): 2300331.
- [235] Mollah F, Zacharek M A, Benjamin M R. What is alpha-gal syndrome? [J]. *JAMA*, 2024, 331(1): 86.
- [236] Nguyen M, Heath J. Galactose-alpha-1, 3-galactose syndrome[J]. *J Food Allergy*, 2020, 2(1): 108-110.
- [237] Shroba J, Rath N, Barnes C. Possible role of environmental factors in the development of food allergies[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2019, 57(3): 303-311.
- [238] Jacquenet S, Moneret-Vautrin D A, Bihain B E. Mammalian meat-induced anaphylaxis: clinical relevance of anti-galactose-alpha-1, 3-galactose IgE confirmed by means of skin tests to cetuximab[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(3): 603-605.
- [239] Babayigit Hocaoglu A, Cipe F, Aydogmus C. Are skin prick tests really safe? A case of anaphylaxis caused by skin prick testing with inhalant allergens[J]. *Allergol Immunopathol*, 2015, 43(2): 215-216.
- [240] Antunes J, Borrego L, Romeira A, et al. Skin prick tests and allergy diagnosis[J]. *Allergol Immunopathol*

- (Madr), 2009, 37(3): 155-164.
- [241] Jappe U, Minge S, Kreft B, et al. Meat allergy associated with galactosyl- α (1, 3)-galactose (α -Gal)-Closing diagnostic gaps by anti- α -Gal IgE immune profiling[J]. Allergy, 2018, 73(1): 93-105.
- [242] Cabezas-Cruz A, Hodzic A, Román-Carrasco P, et al. Environmental and molecular drivers of the α -gal syndrome[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1210.
- [243] Saretta F, Giovannini M, Mori F, et al. Alpha-gal syndrome in children: peculiarities of a “tick-borne” allergic disease[J]. Front Pediatr, 2021, 9: 801753.
- [244] Mabelane T, Basera W, Botha M, et al. Predictive values of alpha-gal IgE levels and alpha-gal IgE: total IgE ratio and oral food challenge-proven meat allergy in a population with a high prevalence of reported red meat allergy[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2018, 29(8): 841-849.
- [245] Wong X L, Sebaratnam D F. Mammalian meat allergy [J]. Int J Dermatol, 2018, 57(12): 1433-1436.
- [246] Mabelane T, Ogunbanjo G A. Ingestion of mammalian meat and alpha-gal allergy: clinical relevance in primary care[J]. Afr J Prim Health Care Fam Med, 2019, 11(1): e1-e5.
- [247] Leder J, Diederich A, Patel B, et al. Perioperative considerations in alpha-gal syndrome: a review [J]. Cureus, 2024, 16(1): e53208.
- [248] Schaefer N, Agha R. Tick bite alopecia in an adult female patient[J]. J Clin Aesthet Dermatol, 2024, 17(3-4 Suppl 1): S21-S22.
- [249] de la Fuente J. Translational biotechnology for the control of ticks and tick-borne diseases[J]. Ticks Tick Borne Dis, 2021, 12(5): 101738.
- [250] Janzén T, Choudhury F, Hammer M, et al. Ticks - public health risks in urban green spaces [J]. BMC Public Health, 2024, 24(1): 1031.
- [251] Zens K D, Altpeter E, Wymann M N, et al. A combined cross-sectional analysis and case-control study evaluating tick-borne encephalitis vaccination coverage, disease and vaccine effectiveness in children and adolescents, Switzerland, 2005 to 2022 [J]. Eur Commun Dis Bull, 2024, 29(18): 2300558.
- [252] Ho B M, Davis H E, Forrester J D, et al. Wilderness medical society clinical practice guidelines for the prevention and management of tick-borne illness in the United States [J]. Wilderness Environ Med, 2021, 32(4): 474-494.
- [253] Sullivan M D, Glose K, Sward D. Tick-borne illnesses in emergency and wilderness medicine[J]. Emerg Med Clin North Am, 2024, 42(3): 597-611.
- [254] Eisen L. Personal protection measures to prevent tick bites in the United States: knowledge gaps, challenges, and opportunities [J]. Ticks Tick Borne Dis, 2022, 13(4): 101944.
- [255] Buckingham S C. Tick-borne diseases of the USA: ten things clinicians should know [J]. J Infect, 2015, 71(Suppl 1): S88-S96.

[收稿日期 2024-11-06]

欢迎登陆我刊官方网站：

<https://bmjj.cbpt.cnki.net/>

欢迎关注我刊微信公众号和官方微博

(请扫描下方二维码)



微信公众号



官方微博