

恙虫病合并中枢神经系统感染四例报道并文献复习

王淑敏 于长申 左芝治 于建楠 乔清 罗雷雷 王巍 吉祥 赵文娟

【摘要】 **目的** 总结恙虫病合并中枢神经系统感染的临床表现、实验室检查、影像学检查、基因检测、治疗及预后。**方法与结果** 共 4 例恙虫病脑炎患者为天津市环湖医院 2021 年 10–11 月诊断与治疗病例,临床主要表现为焦痂及淋巴结肿大(4 例)、头痛(4 例)、恶心呕吐(3 例)、发热(3 例)、皮疹(3 例)、精神行为异常(3 例);实验室检查肝功能异常 3 例;3 例行腰椎穿刺脑脊液检查,压力升高 3 例、白细胞计数增加 2 例、蛋白定量升高 3 例、免疫功能异常 3 例;影像学检查 MRI 无异常 3 例,1 例表现为双侧枕叶部分脑沟内 FLAIR 成像呈线样稍高信号影;3 例完善脑脊液宏基因组第二代测序技术,均检出恙虫病立克次体。4 例明确诊断为恙虫病脑炎,经有效的抗生素治疗后痊愈。**结论** 恙虫病合并中枢神经系统感染的临床表现缺乏特异性,对于不明原因发热的中枢神经系统感染患者,若出现皮疹、肝功能异常等多系统受累,特别是在恙虫病流行季节,有农田劳作史或郊外活动史,均应考虑恙虫病的可能。

【关键词】 丛林斑疹伤寒; 中枢神经系统; 感染; 脑炎; 宏基因组

Scrub typhus combined with central nervous system infection: four cases report and literatures review

WANG Shu-min, YU Chang-shen, ZUO Zhi-zhi, YU Jian-nan, QIAO Qing, LUO Lei-lei, WANG Wei, JI Xiang, ZHAO Wen-juan

Department of Neurology; Tianjin Key Laboratory of Cerebral Vascular and Neurodegenerative Diseases, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China

Corresponding author: ZHAO Wen-juan (Email: wenjuanzh@126.com)

【Abstract】 **Objective** To summarize the clinical manifestations, laboratory examination, imaging examination, genetic test, treatment and prognosis of scrub typhus combined with central nervous system (CNS) infection. **Methods and Results** The clinical data of 4 cases of scrub typhus encephalitis diagnosed and treated from October to November in Tianjin Huanhu Hospital were analyzed. The main clinical manifestations were eschar and lymphadenopathy (4 cases), headache (4 cases), nausea and vomiting (3 cases), fever (3 cases), rash (3 cases), and mental behavior disorder (3 cases); laboratory examination of hepatic in 3 cases were abnormality. Three patients underwent lumbar puncture of cerebral spinal fluid (CSF), including 3 cases with elevated pressure, 2 with elevated white blood cell count, 3 with elevated protein quantification, and 3 with abnormal immune function. Head MRI examination in 3 cases were normal, and one case showed a slightly linear hyperintensity of FLAIR in the bilateral occipital lobes. Metagenomic next-generation sequencing (mNGS) of CSF was completed in 3 patients, and *Orientia tsutsugamushi* was detected in all of them. All 4 cases were diagnosed as scrub typhus encephalitis and recovered after effective antibiotic treatment. **Conclusions** The clinical manifestations of scrub typhus combined with CNS infection are not specific, so it is necessary to be vigilant against the occurrence of scrub typhus in patients with CNS infection of unknown etiologies. In particular, scrub typhus should be considered during the epidemic season, if there is a history of farm work or suburban activities.

【Key words】 Scrub typhus; Central nervous system; Infections; Encephalitis; Metagenome
This study was supported by Tianjin Medical Key Discipline (Specialty) Construction Project (No. TJYXZDXK-052B).

Conflicts of interest: none declared

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2022.10.012

基金项目:天津市医学重点学科(专科)建设项目(项目编号:TJYXZDXK-052B)

作者单位:300350 天津市环湖医院神经内科 天津市脑血管与神经变性重点实验室

通讯作者:赵文娟,Email:wenjuanzh@126.com

恙虫病又称丛林斑疹伤寒,是一种由恙虫病立克次体引起的急性传染性疾病,其特征是叮咬部位焦痂、高热、淋巴结肿大、皮疹、多系统受累等,对多西环素高度敏感。目前,全球有超过 10 亿人面临感染恙虫病的风险,且每年新发病例约 100 万例,主要发生于以东南亚、澳大利亚北部和环亚太地区为主的“恙虫病三角”地区^[1]。既往我国恙虫病多在南方流行,近年来由于农业活动导致各地恙虫病报道逐渐增多^[2]。恙病患者病情轻重不一,临床表现多样,极易漏诊、误诊,治疗后病死率仍为 1.4%^[3],而未经治疗的患者增至 6%^[4],若合并中枢神经系统感染,病死率高达 14%^[5]。韩国恙虫病住院患者中约 10% 合并中枢神经系统感染^[6],而在印度等恙虫病流行地区可达 25%^[7]。因此,对恙虫病合并中枢神经系统感染的早期识别和及时治疗十分关键。2021 年 10-11 月天津市环湖医院诊断与治疗 4 例恙虫病合并中枢神经系统感染患者,现总结如下。

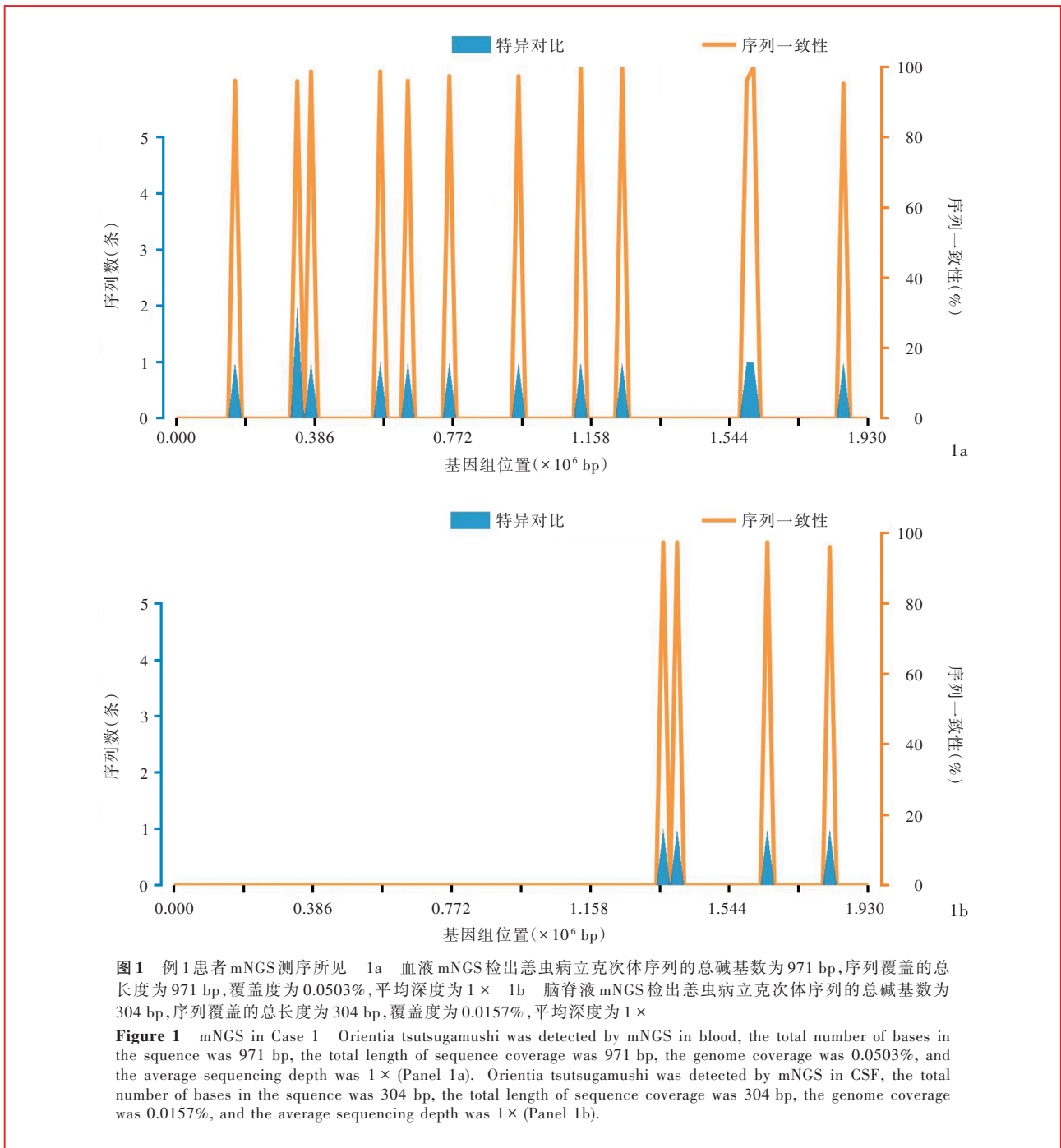
临床资料

例 1 男性,57 岁。因头痛 8 天,2021 年 10 月 13 日入院。患者 10 天前于河边垂钓次日发现阴囊部位“粉刺”,自行以过氧化氢涂抹患处,“粉刺”破溃后逐渐形成焦痂;8 天前突发头痛,以右侧额部胀痛为主,迅速扩展至全头部钝痛,伴恶心、纳差,无发热、皮疹,自行服用阿莫西林 0.50 g/次、3 次/d 治疗 5 天,症状进行性加重,遂于 2021 年 10 月 11 日至我院急诊就诊。既往史、个人史及家族史均无特殊。急诊查体:颈项强直,双侧颈部、腋下、腹股沟区可扪及多个肿大淋巴结,阴囊处可见大小 0.70 cm × 0.50 cm 的愈合后焦痂。影像学检查:头部 MRI 未见明显异常。胸部 CT 显示双肺纹理增多,双肺下叶索条影,考虑慢性炎症。实验室检查:肝功能白蛋白(ALB) 35.10 g/L(40 ~ 55 g/L)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT) 142 U/L(10 ~ 60 U/L)、丙氨酸转氨酶(ALT) 160 U/L(9 ~ 50 U/L)、天冬氨酸转氨酶(AST) 130 U/L(15 ~ 40 U/L)、心肌酶谱乳酸脱氢酶(LDH) 633 U/L(120 ~ 250 U/L);凝血功能纤维蛋白原(FIB) 4.32 g/L(2 ~ 4 g/L)。腰椎穿刺脑脊液呈无色、透明,压力为 330 mm H₂O(1 mm H₂O = 9.81 × 10⁻³ kPa, 80 ~ 180 mm H₂O),白细胞计数为 8 × 10⁶/L[(0 ~ 8) × 10⁶/L],蛋白定量 1000 mg/L(150 ~ 450 mg/L),免疫球蛋白 IgG 108 mg/L(0.10 ~ 34 mg/L)、IgA 25.30 mg/L(0.10 ~ 5 mg/L)、IgM 28.80 mg/L(0 ~ 1.39 mg/L),脑

脊液抗酸染色、墨汁染色、革兰染色均呈阴性。临床拟诊脑炎,遂收入院。入院后进一步完善颈部淋巴结活检,结果显示:免疫表型提示淋巴滤泡相对萎缩,T 淋巴细胞区增生活跃伴组织细胞样细胞增生。脑电图未见明显异常。头部 MRV 未见明显异常。基因检测:采集肘静脉血 8 ml,脑脊液 3 ml,采用宏基因组第二代测序技术(mNGS)检出恙虫病立克次体,血液中检出序列数为 13 条(图 1a),脑脊液中检出 4 条(图 1b)。经天津市传染病医院会诊,最终明确诊断恙虫病脑炎。予四环素 0.50 g/次、4 次/d 口服 10 天,头痛症状缓解,复查脑脊液各项指标均降至正常值范围。患者共住院 12 天,出院时头痛症状减轻。出院后 1 个月随访,痊愈。

例 2 女性,65 岁,农民。主诉胸部皮疹 10 天,高热、乏力进行性加重 3 天,意识不清 4 小时,于 2021 年 10 月 21 日至我院急诊就诊。患者 10 天前田间劳作后出现胸部皮疹,自觉“皮肤过敏”,未予处理;3 天前突发高热,体温最高达 39.2 °C,伴全身乏力,精神差,自行服用“感冒药”(具体用药不详),症状无好转;4 小时前突发意识不清伴言语错乱。既往有高血压、冠心病病史,个人史及家族史无特殊。急诊查体:体温 39.5 °C,谵妄、躁动,查体不配合,球结膜充血,构音障碍,颈项强直,胸部及腹部可见散在粟粒状斑丘疹,左侧腹股沟可见大小 1.50 cm × 0.80 cm 的黑色焦痂(图 2)并淋巴结肿大。影像学检查:头部 MRI 显示,双侧枕叶部分脑沟内 FLAIR 成像呈线样稍高信号影(图 3)。胸部 CT 显示右肺下叶炎症伴胸腔积液。实验室检查:血常规白细胞计数 10.73 × 10⁹/L[(3.50 ~ 9.50) × 10⁹/L]、中性粒细胞比例 83.50%(40% ~ 75%),肝功能 ALB 32.40 g/L、GGT 251 U/L、ALT 80 U/L、AST 90 U/L,降钙素原(PCT) 1.20 ng/ml(0 ~ 0.046 ng/ml);腰椎穿刺脑脊液浑浊、呈橘粉色(考虑穿刺伤),压力 230 mm H₂O,白细胞计数 240 × 10⁶/L,蛋白定量 1510 mg/L,乳酸 4.10 mmol/L(0.60 ~ 2.20 mmol/L),ALB 848 mg/L(0 ~ 350 mg/L),免疫球蛋白 IgG 212 mg/L、IgA 85.70 mg/L、IgM 56.60 mg/L,脑脊液抗酸染色、墨汁染色、革兰染色均呈阴性。基因检测:采集脑脊液 3 ml 行 mNGS 测序,检出恙虫病立克次体序列数为 13 条(图 4)。明确诊断恙虫病脑炎,遂转入天津市传染病医院,予多西环素 100 mg/次、2 次/d 口服及对症支持治疗 10 天,病情好转出院。出院后 1 个月随访,痊愈。

例 3 女性,53 岁,农民。因周身皮疹 9 天,发



热、头痛6天,言语错乱3天,于2021年11月2日入院。患者9天前田间劳作后出现面部及四肢皮疹,未予重视;6天前突发高热,体温最高达38.2℃,伴额顶部胀痛,恶心、呕吐,精神差;3天前出现睡眠增多、言语错乱,无法分辨家人,于2021年10月31日至我院急诊就诊。既往有慢性胃炎、颈椎外伤手术史,个人史及家族史无特殊。急诊查体:嗜睡,查体不配合,球结膜充血,颈项强直,躯干及四肢散在红色斑丘疹,右侧腹股沟淋巴结肿大,右侧腘窝可见

大小1.00 cm×0.50 cm的焦痂。影像学检查:头部MRI未见明显异常。胸部CT显示双肺纹理增多。实验室检查:血常规白细胞计数 $10.25 \times 10^9/L$ 、红细胞计数 $3.46 \times 10^{12}/L$ [($3.80 \sim 5.10$) $\times 10^{12}/L$]、血红蛋白105 g/L(115~150 g/L)、血小板计数 $113 \times 10^9/L$ [($125 \sim 350$) $\times 10^9/L$]、肝功能检查ALB 34 g/L、GGT 75 U/L、ALT 48 U/L、AST 34 U/L;腰椎穿刺脑脊液无色、透明,压力330 mm H₂O,白细胞计数 $180 \times 10^6/L$,蛋白定量1220 mg/L,乳酸2.30 mmol/L,ALB水平为

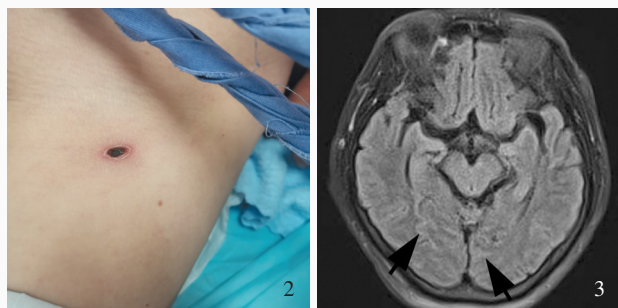


图2 例2患者左侧腹股沟可见大小1.50 cm × 0.80 cm的黑色焦痂 图3 例2患者横断面FLAIR成像显示,双侧枕叶部分脑沟内线样稍高信号影(箭头所示)

Figure 2 Case 2 had a black eschar of 1.50 cm × 0.80 cm in left groin. Figure 3 Axial FLAIR of Case 2 showed a slightly linear hyperintensity in part of the bilateral occipital lobes (arrows indicate).

737 mg/L, 免疫球蛋白 IgG 150 mg/L、IgA 30.50 mg/L、IgM 49.50 mg/L, 脑脊液抗酸染色、墨汁染色、革兰染色均呈阴性。临床拟诊脑炎,遂收入院。入院后完善基因检测,采集脑脊液 3 ml 行 mNGS 测序,检出恙虫病立克次体序列数 6 条(图 5)。经天津市传染病医院会诊,最终明确诊断恙虫病脑炎,予阿奇霉素 0.50 g/d 口服治疗 4 天,患者自觉症状改善后出院,出院后继续服药 1 天。出院后 1 个月随访,痊愈。

例 4 女性,48 岁。主诉发热、头痛 5 天,于 2021 年 11 月 2 日至我院急诊就诊。患者 7 天前接触杂草时自觉右侧腋窝被一昆虫叮咬,未予重视;5 天前突发高热,体温 39 ~ 40 °C,伴额顶部剧烈炸裂样疼痛,周身皮疹,恶心、呕吐,外院诊断为恙虫病,予四环素 0.50 g/次、4 次/d 口服,体温恢复正常,但仍呈炸裂样头痛,伴记忆力下降、反应迟钝,同时存在恐惧感、惧黑,为求进一步诊断与治疗,转至我院急诊。既往史、个人史及家族史均无特殊。急诊查体:体温 36.5 °C,颌下淋巴结肿大,右侧腋窝可见大小 1.20 cm × 0.50 cm 的焦痂,颈项强直。实验室检查无明显异常。影像学检查:头部 MRI 未见明显异常。胸部 CT 显示双肺纹理增多。请天津市传染病医院会诊,明确诊断恙虫病脑炎,建议完善脑脊液 mNGS 测序,患者拒绝,继续服用四环素(剂量同前)2 周后(11 月 16 日)电话随访,症状完全缓解。

讨 论

恙虫病系恙虫病立克次体引起的感染性疾病,主要经恙螨幼虫传播,属人畜共患病。全球化发展使恙虫病从流行地区传播至非流行地区,并进化、

产生出具有抗原多样性的新菌株。恙虫病的感染存在明显季节性,我国以 7-8 月和 10-11 月多见^[8],与该期间恙螨及鼠繁殖密度增加有关。恙螨叮咬后,恙虫病立克次体进入机体,通过巨噬细胞的吞噬作用进入细胞,酸化过程中脱离吞噬体,在胞质内以二分裂方式增殖,最后通过出芽方式脱离吞噬细胞并获得部分宿主细胞膜^[9],从而进一步感染邻近细胞;同时,通过血液循环和淋巴循环途径扩散至多器官,导致器官特异性炎症反应、组织损伤和多器官衰竭。内皮细胞也是恙虫病立克次体的重要靶点,有学者发现,疾病严重程度和病死率与内皮细胞和巨噬细胞标志物增加有关^[10]。还有学者认为,恙虫病致病机制与体液免疫和细胞免疫有关^[11],但尚未完全阐明。

恙螨叮咬部位可出现焦痂,随后出现高热、皮疹和非特异性流行性感冒样症状^[12],潜伏期为 6 ~ 20 天,通常于发病后第 2 周出现严重并发症^[13]。近年来,随着恙虫病发病率增加,合并中枢神经系统感染的报道逐渐增多,如脑膜炎或脑炎^[6]、急性脑炎综合征^[14-15]等,导致病死率增加。研究显示,抗生素应用延迟与重要脏器功能衰竭,如血氧饱和度下降、肾功能衰竭、严重黄疸、脑病($P = 0.046$)及住院时间延长($P = 0.014$)呈正相关^[16]。因此,应尽早识别恙虫病合并中枢神经系统感染并及时治疗。恙虫病合并中枢神经系统感染主要见于严重病例^[17],通常发生于发病后 10 天,主要为脑膜炎、脑膜脑炎、脑病、脊髓炎、急性播散性脑脊髓炎等^[18],临床主要表现为发热、精神错乱、头痛、呕吐、局灶性神经功能缺损、癫痫发作等^[15]。一项纳入 230 例儿童恙虫病脑炎患者的研究显示,平均发热 6 天后出现中枢神经系统症状^[15]。本组 4 例患者中 3 例有发热、皮疹症状,4 例均于发病 1 周内出现头痛、恶心、呕吐等脑膜受累症状,提示疾病早期即累及中枢神经系统。与立克次体科中其他病原体相比,恙虫病立克次体更易侵袭脑膜,表现为脑膜脑炎^[19-20]。病原体侵入脑膜后在血管内皮增殖,导致毛细血管、小动脉和微动脉出现血管炎性病变^[21-22],脑膜和血管周围间隙可见组织细胞、淋巴细胞和浆细胞浸润,其浸润程度与炎症反应强度相一致^[21]。

本组 4 例患者发病后迅速累及中枢神经系统,出现头痛和(或)精神症状,但对肝肾功能、心肺功能影响微弱,有 3 例患者 GGT、ALT、AST 轻度升高,

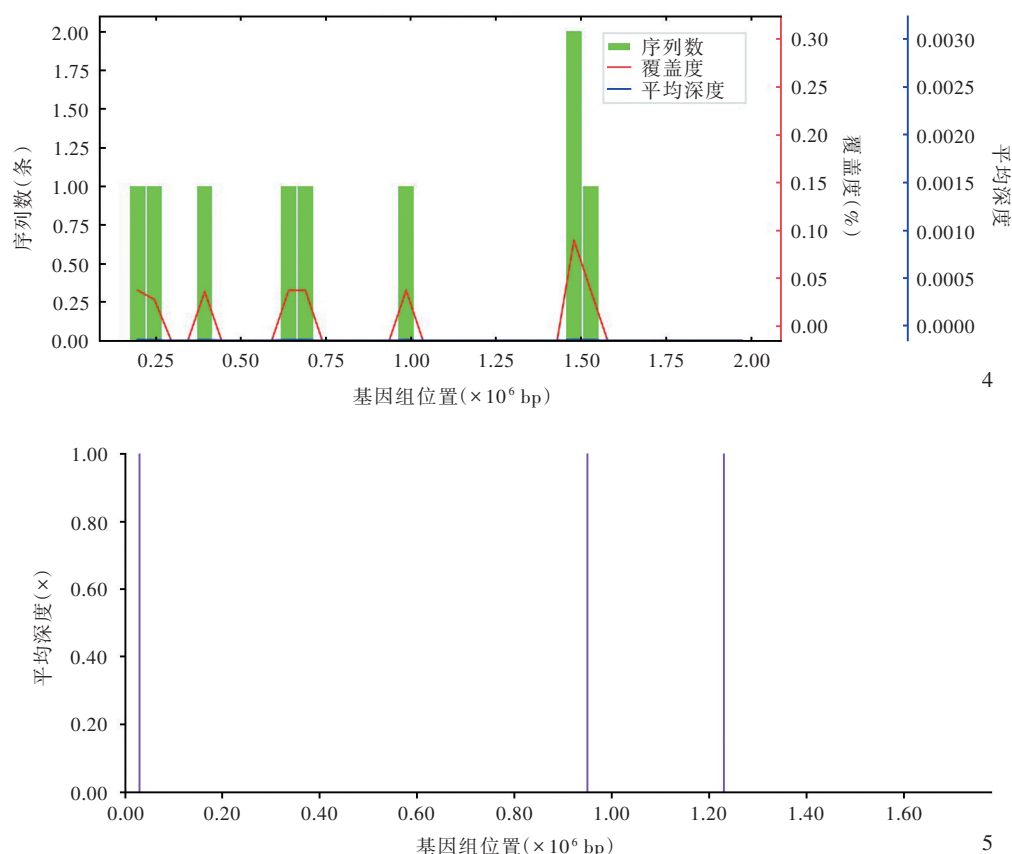


图4 例2患者脑脊液mNGS测序检出恙虫病立克次体序列的总碱基数为975 bp,序列覆盖的总长度为675 bp,覆盖度为0.03042%,平均深度为1 \times 图5 例3患者脑脊液mNGS测序检出恙虫病立克次体序列的总碱基数为300 bp,序列覆盖的总长度为150 bp,覆盖度为0.01%,平均深度为1 \times

Figure 4 *Orientia tsutsugamushi* was detected by mNGS in CSF in Case 2, the total number of bases in the sequence was 975 bp, the total length of sequence coverage was 675 bp, the genome coverage was 0.03042%, and the average sequencing depth was 1 \times . **Figure 5** *Orientia tsutsugamushi* was detected by mNGS in CSF in Case 3, the total number of bases in the sequence was 300 bp, the total length of sequence coverage was 150 bp, the genome coverage was 0.01%, and the average sequencing depth was 1 \times .

例1甚至无发热及皮疹,仅表现为头痛,例4除中枢神经系统受累及淋巴结肿大外,余实验室指标均正常,增加临床诊断的难度;此时,焦痂的发现对于明确诊断至关重要,4例患者均于体表发现焦痂,结合发病前河边垂钓史、农田劳作史和杂草接触史而明确诊断。焦痂一般位于较隐蔽的部位如腋下、腘窝、腹股沟、阴囊、肛周等,提示对于原因不明的中枢神经系统感染病例,认真仔细的体格检查十分重要。恙虫病焦痂的出现率在不同人群中差异较大(7%~85.5%)^[23-24],无典型焦痂改变的患者诊断及治疗均相对延迟^[25],故亟待特异性较高的诊断标志物的支持。

恙虫病合并中枢神经系统感染的影像学表现缺乏特异性^[19],可无异常,也可表现为脑水肿、缺血性改变、胼胝体强化、脑室周围和脑深部白质T₂WI

或FLAIR成像高信号^[26-27]。本组有3例患者影像学无明显异常,仅例2 FLAIR成像显示双侧枕叶部分脑沟内线样稍高信号影,考虑可能与软脑膜炎有关。脑脊液指标亦缺乏特异性,脑脊液检查结果类似病毒性或结核性脑膜炎改变^[28],增加临床诊断难度。本组有3例患者行腰椎穿刺脑脊液检查,均表现为颅内压增高,白细胞计数正常或轻度升高,蛋白定量不同程度升高,而葡萄糖和氯化物正常,类似病毒性脑膜炎改变。血清学指标主要依靠恙虫病立克次体IgM、IgG滴度,但抗体通常出现于感染后1~2周,故早期阳性率较低^[9]。分子生物学检测包括聚合酶链反应(PCR)、重组酶聚合酶扩增(RPA)法、mNGS测序等,其中mNGS具有检测时间短(<24小时)、敏感性和特异性较高等特点,可用于恙虫病以及各种罕见微生物感染的早期和精确诊

断^[29];但 mNGS 测序价格昂贵,在农村及乡镇地区普及度较低。本组有 3 例患者因发现焦痂,迅速行脑脊液 mNGS 测序,早期明确诊断。

恙虫病具有发热、皮疹、淋巴结肿大、焦痂和多器官功能损害等特点,但对于非典型病例,应注意与登革热、斑疹伤寒、钩端螺旋体病等相鉴别。登革热同样具备毒血症状及皮疹等表现,但无焦痂,血清学可检出登革病毒抗体;斑疹伤寒与恙虫病同为立克次体感染性疾病,二者临床表现极为相似,鉴别诊断依靠血清学相应抗体检测或 mNGS 测序;钩端螺旋体病无焦痂及皮疹表现,发病前通常有污水接触史,血液、脑脊液或尿液中分离出钩端螺旋体可资鉴别。如果合并中枢神经系统症状,应注意与病毒性脑炎、化脓性脑膜炎和结核性脑膜炎等疾病相鉴别。病毒性脑炎主要表现为中枢神经系统受累症状与体征,一般无全身多脏器受累表现;化脓性脑膜炎脑脊液呈明显炎症性改变,白细胞计数显著增加可资鉴别;结核性脑膜炎有全身结核中毒症状和其他部位结核分枝杆菌感染证据,结合脑脊液结核分枝杆菌抗酸染色、血清结核分枝杆菌抗体检测等有助于鉴别诊断。此外,完善血清和脑脊液 mNGS 测序,有助于上述疾病的快速鉴别。

恙虫病立克次体为细胞内寄生菌,故治疗上应选择可通过细胞膜的抗菌药物。常用抗生素包括大环内酯类(罗红霉素、克拉霉素、阿奇霉素)、四环素类(四环素、多西环素)和氯霉素类(氯霉素)。患者多于治疗后 24 小时体温恢复正常。多西环素和阿奇霉素的疗效较为显著^[30],对于多西环素治疗效果欠佳的脑膜脑炎患者,阿奇霉素更具优势^[31],且不良反应更少^[32];亦有证据显示利福平的有效性和安全性均较高^[33];儿童与妊娠期女性宜选择大环内酯类抗生素。应注意的是,氨基糖苷类(庆大霉素、依替米星)和 β -内酰胺类(阿莫西林、头孢曲松)等临床常用抗生素对恙虫病的治疗效果有限^[34]。

经常暴露于户外环境的职业群体,如军队、农民^[35]以及经常户外玩耍、田间排便的儿童^[15]均为恙虫病高危人群。本组有 2 例患者发病前有农田劳作史,1 例有河边垂钓史,1 例有杂草接触史。1989 年天津市宝坻区曾发生过恙虫病流行^[2],此次 1 个月内先后有 4 例恙虫病患者,其中 3 例来自该区,需引起重视。在恙虫病高发季节,神经科医师应提高警惕,对于不明原因发热的中枢神经系统感染患者,如果出现皮疹、肝功能异常等多系统受累表现,尤

其有农田劳作史或郊外活动史,无论是否出现焦痂,均应考虑恙虫病的可能,尽早完善脑脊液 mNGS 测序以明确诊断并及时治疗;而对于无经济条件行脑脊液 mNGS 测序的患者,可诊断性应用阿奇霉素或多西环素,如果治疗后 48 小时内体温下降,即治疗有效,否则须重新审视诊断的正确性^[34]。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Prakash JAJ. Scrub typhus: risks, diagnostic issues, and management challenges[J]. Res Rep Trop Med, 2017, 8:73-83.
- [2] Gong JR. The distribution and general situation on epidemiology studies of tsutsugamushi disease in China [J]. Zhonghua Ji Bing Kong Zhi Za Zhi, 2016, 20:1176-1181.[龚健仁. 我国恙虫病的分布状况与研究概况[J]. 中华疾病控制杂志, 2016, 20:1176-1181.]
- [3] Bonell A, Lubell Y, Newton PN, Crump JA, Paris DH. Estimating the burden of scrub typhus: a systematic review[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2017, 11:e0005838.
- [4] Taylor AJ, Paris DH, Newton PN. A systematic review of mortality from untreated scrub typhus (Orientia tsutsugamushi) [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2015, 9:e0003971.
- [5] Ditttrich S, Rattanavong S, Lee SJ, Panyanivong P, Craig SB, Tulsiani SM, Blacksell SD, Dance DA, Dubot - Pérès A, Sengduangphachanh A, Phoumin P, Paris DH, Newton PN. Orientia, rickettsia, and leptospira pathogens as causes of CNS infections in Laos: a prospective study[J]. Lancet Glob Health, 2015, 3:e104-112.
- [6] Kim DM, Chung JH, Yun NR, Kim SW, Lee JY, Han MA, Lee YB. Scrub typhus meningitis or meningoencephalitis[J]. Am J Trop Med Hyg, 2013, 89:1206-1211.
- [7] Abhilash KP, Gunasekaran K, Mitra S, Patole S, Sathyendra S, Jasmine S, Varghese GM. Scrub typhus meningitis: an under-recognized cause of aseptic meningitis in India [J]. Neurol India, 2015, 63:209-214.
- [8] Ren J, Sun J, Wang Z, Ling F, Shi X, Zhang R, Liu Y, Chen Z, Chen E. Re-emergence of scrub typhus in Zhejiang Province, southern China: a 45-year population-based surveillance study [J]. Travel Med Infect Dis, 2019.[Epub ahead of print]
- [9] Banerjee A, Kulkarni S. Orientia tsutsugamushi: the dangerous yet neglected foe from the East[J]. Int J Med Microbiol, 2021, 311:151467.
- [10] Otterdal K, Janardhanan J, Astrup E, Ueland T, Prakash JA, Lekva T, Abraham OC, Thomas K, Damás JK, Mathews P, Mathai D, Aukrust P, Varghese GM. Increased endothelial and macrophage markers are associated with disease severity and mortality in scrub typhus[J]. J Infect, 2014, 69:462-469.
- [11] Wen T, Li J. Progress in basic research and diagnosis and treatment of scrub typhus[J]. You Jiang Min Zu Yi Xue Yuan Xue Bao, 2021, 43:672-675.[文韬, 李军. 恙虫病基础研究与诊疗进展[J]. 右江民族医学院学报, 2021, 43:672-675.]
- [12] Rajapakse S, Rodrigo C, Fernando D. Scrub typhus: pathophysiology, clinical manifestations and prognosis[J]. Asian Pac J Trop Med, 2012, 5:261-264.
- [13] Tsay RW, Chang FY. Acute respiratory distress syndrome in scrub typhus[J]. QJM, 2002, 95:126-128.
- [14] Khan SA, Bora T, Laskar B, Khan AM, Dutta P. Scrub typhus leading to acute encephalitis syndrome, Assam, India [J]. Emerg Infect Dis, 2017, 23:148-150.

- [15] Murhekar MV, Vivian Thangaraj JW, Sadanandane C, Mittal M, Gupta N, Rose W, Sahay S, Kant R, Gupte MD. Investigations of seasonal outbreaks of acute encephalitis syndrome due to *Orientia tsutsugamushi* in Gorakhpur region, India: a one health case study[J]. Indian J Med Res, 2021, 153:375-381.
- [16] Lee N, Ip M, Wong B, Lui G, Tsang OT, Lai JY, Choi KW, Lam R, Ng TK, Ho J, Chan YY, Cockram CS, Lai ST. Risk factors associated with life-threatening rickettsial infections[J]. Am J Trop Med Hyg, 2008, 78:973-978.
- [17] Misra UK, Kalita J, Mani VE. Neurological manifestations of scrub typhus[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86:761-766.
- [18] Sardana V, Shringi P. Neurological manifestations of scrub typhus: a case series from tertiary care hospital in southern East Rajasthan[J]. Ann Indian Acad Neurol, 2020, 23:808-811.
- [19] Jeong YJ, Kim S, Wook YD, Lee JW, Kim KI, Lee SH. Scrub typhus: clinical, pathologic, and imaging findings [J]. Radiographics, 2007, 27:161-172.
- [20] Kim DM, Kim YS, Cho HY, Lee YB. Scrub typhus meningoencephalitis occurring during doxycycline therapy for *Orientia tsutsugamushi* [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2011, 69:271-274.
- [21] Allen AC, Spitz S. A comparative study of the pathology of scrub typhus (*Tsutsugamushi* Disease) and other rickettsial diseases[J]. Am J Pathol, 1945, 21:603-681.
- [22] Kularatne SA, Weerakoon KG, Rajapakse RP, Madagedara SC, Nanayakkara D, Premaratna R. A case series of spotted fever rickettsiosis with neurological manifestations in Sri Lanka [J]. Int J Infect Dis, 2012, 16:e514-517.
- [23] El Sayed I, Liu Q, Wee I, Hine P. Antibiotics for treating scrub typhus[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 9:CD002150.
- [24] Kim DM, Won KJ, Park CY, Yu KD, Kim HS, Yang TY, Lee JH, Kim HK, Song HJ, Lee SH, Shin H. Distribution of eschars on the body of scrub typhus patients: a prospective study[J]. Am J Trop Med Hyg, 2007, 76:806-809.
- [25] Dinesh Kumar N, Arun Babu T, Vijayadevagan V, Ananthakrishnan S, Kittu D. Clinical profile of scrub typhus meningoencephalitis among south Indian children [J]. J Trop Pediatr, 2018, 64:472-478.
- [26] Yum KS, Na SJ, Lee KO, Ko JH. Scrub typhus meningoencephalitis with focal neurologic signs and associated brain MRI abnormal findings: literature review [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2011, 113:250-253.
- [27] Kar A, Dhanaraj M, Dedeepiya D, Harikrishna K. Acute encephalitis syndrome following scrub typhus infection [J]. Indian J Crit Care Med, 2014, 18:453-455.
- [28] Mahajan SK. Scrub typhus[J]. J Assoc Physicians India, 2005, 53:954-958.
- [29] Liu X, Zhang Y, Zhang J, Lou Z, Xia H, Lu Z. The early diagnosis of scrub typhus by metagenomic next-generation sequencing[J]. Front Public Health, 2021, 9:755228.
- [30] Jang MO, Jang HC, Kim UJ, Ahn JH, Kang SJ, Jung SI, Shin HY, Park KH. Outcome of intravenous azithromycin therapy in patients with complicated scrub typhus compared with that of doxycycline therapy using propensity-matched analysis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58:1488-1493.
- [31] Dhanapriya J, Dineshkumar T, Sakthirajan R, Murugan S, Jayaprakash V, Balasubramanian T, Gopalakrishnan N. Scrub typhus meningitis in a renal transplant recipient [J]. Indian J Nephrol, 2017, 27:151-153.
- [32] Zhao JF. Effect of azithromycin on *tsutsugamushi* with multiple organ failure[J]. Lin Chuang He Li Yong Yao Za Zhi, 2020, 13:75-76.[赵婧芳.阿奇霉素治疗恙虫病合并多脏器衰竭的效果观察[J].临床合理用药杂志, 2020, 13:75-76.]
- [33] Mindermann T, Zimmerli W, Gratzl O. Rifampin concentrations in various compartments of the human brain: a novel method for determining drug levels in the cerebral extracellular space [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42:2626-2629.
- [34] Raoult D, Drancourt M. Antimicrobial therapy of rickettsial diseases [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1991, 35:2457-2462.
- [35] Rahi M, Gupte MD, Bhargava A, Varghese GM, Arora R. DHR-ICMR Guidelines for diagnosis & management of Rickettsial diseases in India[J]. Indian J Med Res, 2015, 141:417-422.

(收稿日期:2022-10-13)

(本文编辑:袁云)

【点评】恙虫病(*tsutsugamushi* disease)又称丛林斑疹伤寒(*scrub typhus*),系恙虫病立克次体引起的自然疫源性疾病,主要影响亚太地区。在我国,既往恙虫病主要流行于南方地区,近年北方地区也逐渐有恙虫病的暴发流行。截至2015年,我国34个省级行政区中仅青海省和宁夏回族自治区尚无恙虫病的报道。恙虫病具有明显的季节性,多见于7-11月,潜伏期6~21天,临床主要表现为发热、皮疹、叮咬部位焦痂、淋巴结肿大等,若未予以及时治疗可导致多器官损害。间接免疫荧光法(IFA)检测恙虫病立克次体抗体阳性是诊断恙虫病的“金标准”,但通常出现于感染后约1周,不利于早期诊断。聚合酶链反应(PCR)和宏基因组第二代测序技术(mNGS)具有检测时间短、敏感性和特异性高等优点。根据感染后严重程度,恙虫病可分为单纯型、单纯急性型、复杂型、复杂危重型。疾病严重程度和病死率与内皮细胞和巨噬细胞标志物升高有关。约20%患者同时存在神经系统损害,潜在机制包括病原体直接侵袭、血管炎症反应和免疫介导损伤等。恙螨叮咬部位可见焦痂,随后出现高热、皮疹和非特异性流感样症状。该文报道的4例恙虫病患者均出现脑炎症状,抗感染治疗后症状完全缓解,考虑为病原体直接感染中枢神经系统所致。恙虫病脑炎临床表现多样,如发热、头痛、癫痫发作、记忆力减退、意识障碍等,症状缺乏特异性,易漏诊。恙虫病脑炎与常见脑炎早期不易区分,对于非典型病例,应注意与登革热、斑疹伤寒、钩端螺旋体病等相鉴别。该文病例提高了临床医师对恙虫病脑炎的认识。此外,还有恙虫病继发急性播散性脑脊髓炎、脑静脉窦血栓形成、脑梗死、脑出血、吉兰-巴雷综合征等神经系统损害的报道,更为罕见,但应引起一定重视。

(首都医科大学附属北京同仁医院神经内科 王佳伟教授)