

·综述·

儿童恙虫病的流行病学及临床特征

陈玮滢 王美芬

昆明市儿童医院感染一科 昆明医科大学附属儿童医院,昆明 650228

通信作者:王美芬,Email: wmf7512@126.com

【摘要】 恙虫病是由恙虫病东方体感染引起的自然疫源性疾病,儿童是恙虫病的主要受累群体之一。儿童恙虫病早期诊断和及时有效治疗可缩短病程,降低并发症风险,减少患儿的死亡率。本文就儿童恙虫病流行病学及临床特征进行了综述,以期为临床上儿童恙虫病早诊断、早治疗提供参考。

【关键词】 儿童;恙虫病;流行病学;临床特征

基金项目:云南省兴滇英才支持计划“医疗卫生”人才专项(XDYC-YLWS-2023-0006);昆明市“春城计划”高层次人才春城名医专项(C202012023);云南省昆明市卫生科技人才培养项目医学科技领军人才培养计划[2022-SW(领军)-05]

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20240717-00141

Epidemiology and clinical characteristics of scrub typhus in children

Chen Weiyang, Wang Meifen

Department of Infection, the Children's Hospital Affiliated to Kunming Medical University/Kunming Children's Hospital, Kunming 650228, China

Corresponding author: Wang Meifen, Email: wmf7512@126.com

【Abstract】 Scrub typhus is a natural focus disease caused by *Orientia tsutsugamushi* infection. Children are one of the primary affected populations. Early diagnosis and timely and effective treatment of scrub typhus in children can shorten the course of the disease, reduce the risk of complications, and decrease mortality. This article reviews the epidemiology and clinical features of scrub typhus in children, aiming to provide a reference for early diagnosis and treatment of scrub typhus in children in clinical practice.

【Key words】 Child; Scrub typhus; Epidemiology; Clinical characteristic

Fund program: Yunnan Province Xingdian Talent Support Program "Medical and Health" Talent Special Project (XDYC-YLWS-2023-0006); Kunming "Spring City Plan" High level Talent Spring City Famous Doctors Special Project (C202012023); Kunming Health Science and Technology Talent Training Project in Yunnan Province Medical Science and Technology Leading Talent Training Plan [2022-SW(Leading)-05]

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20240717-00141

恙虫病又名丛林斑疹伤寒,是恙虫病东方体感染引起的一种自然疫源性疾病,通常是携带恙虫病东方体的恙螨幼虫叮咬人而感染的^[1]。恙螨是恙虫病的传播媒介,以啮齿动物为主要宿主。恙虫病的流行受地区、季节、经济等因素的影响。儿童恙虫病最常见的临床特征为发热、焦痂或溃疡、肝脾及淋巴结肿大^[2-4]。未经有效治疗将累及全身各个系统,从而出现间质性肺炎、心肌炎、肝损害等并发症,严重者发展至多器官功能障碍综合征甚至发生死亡^[5]。多西环素是治疗儿童恙虫病的首选药物,治疗效果极为显著^[6]。多数恙虫病患儿在发病早期得到有效药物治疗后能在 48 h 内迅速退热,各种临床

症状可明显缓解^[7]。

一、儿童恙虫病流行病学特征

1. 地区分布

恙虫病是一种全球性的人畜共患病,主要流行于南亚、东亚、东南亚、澳大利亚北部和太平洋岛屿国家,该区域被称为“恙虫病三角”。恙虫病是我国重要的媒介传染病之一,在我国各地均有报道,其中云南、广东、广西、四川、山东、安徽、福建和江苏 8 个地区的发病数占全国总病例数的 91.31%^[8]。Yue 等^[9]研究发现,广东省和云南省恙虫病发病最为严重,云南省年均发病率最高。李贵昌等^[10]对中国大陆地区 2006—

2016 年恙虫病监测数据分析表明,云南、贵州及四川省的儿童恙虫病发病占比远高于其他省份,其中云南省最高,达到 18.87%。云南省自然及地理条件适宜恙螨生存繁殖,为恙虫病东方体的传播提供了有利条件^[11]。

2. 时间分布

恙虫病的传播与恙螨和人类的季节性活动密切相关,恙螨活动主要由温度和湿度决定。我国恙虫病发病人数从每年 5 月份快速增加,6—8 月达到发病高峰期^[12],其后逐渐减少。不同地区恙虫病发病季节存在差异,恙虫病疫区分为夏季型、秋季型及冬季型。我国恙虫病以夏季型、秋季型为主。在我国北纬 31°以南地区为夏季型,集中在 6—8 月发病,其中云南、四川等地区为单峰夏季型,广东、广西及福建等地区为双峰夏季型;北纬 31°以北地区为单峰秋季型及冬季型,10—11 月出现发病高峰^[13-14]。

3. 人群分布

儿童是恙虫病的主要受累群体之一,其中 5 岁以下儿童发病率最高^[15]。Kispotta 等^[2]对 262 例恙虫病患儿进行研究,发现 1~5 岁儿童发病为 58.1%,6~10 岁儿童为 31.29%。云南省 2005—2014 年恙虫病流行病学数据显示,散居儿童、幼托儿童发病数占总病例数的 10.73%^[16]。李晓宁等^[17]报道了广州市幼儿、学龄前儿童、学龄期儿童的恙虫病发病率分别为 3.43/10 万、2.94/10 万及 2.75/10 万。现有儿童恙虫病研究报告中,男性发病普遍多于女性。广州市 2006—2014 年报告了 270 例恙虫病患儿,男女性别比为 1.57:1,男女发病率分别为 3.41/10 万和 2.52/10 万。在对昆明市儿童医院的 315 例恙虫病患儿的研究中,男女比例为 1.44:1^[18]。农村儿童居住环境靠近野外、卫生条件较差及鼠类活动频繁,是儿童恙虫病的高发群体。

二、病理机制与诊断方法

1. 病理机制

恙虫病的基本机制是引起广泛小血管及小血管周围炎。恙虫病血管炎使血管通透性增高,血浆蛋白从血管中漏出,导致低蛋白血症。恙虫病东方体在恙螨叮咬处繁殖,可随血液直接传播及在人类宿主体内进一步繁殖和传播^[19]。恙虫病东方体存在于全身各器官的内皮细胞中,也存在于肝、脾的巨噬细胞中,表现出全身感染症状^[20]。恙虫病东方体除了直接损伤血管内皮细胞,也会诱导机体的自身免疫应答,该免疫应答是体液免疫和细胞免疫共同参与的复杂过程。Inthawong 等^[21]研究表明,感染恙虫病 Gilliam 菌株的猕猴在感染的急性阶段细胞因子上调程度更高,表现更明显的全身感染症状,而同一菌株在不同宿主感染后病情的严重程度也有差异,如 G6PD 缺乏患者被恙虫感染后病情会表现得更严重。因此患

者病情的严重程度与宿主本身和不同菌株毒力均有关。

2. 诊断方法

目前恙虫病诊断方法包括外斐试验、ELISA 和间接免疫荧光法(indirect immunofluorescence assay, IFA)、病原体培养、PCR 和二代测序(next-generation sequencing, NGS)等,其中外斐试验、ELISA 和 IFA 是恙虫病传统的血清学诊断方法。外斐试验虽经济简便,但因其敏感性差,应用受到限制。IFA 准确性高,但因价格昂贵且需要专业人员操作而无法普及。ELISA 较 IFA 便宜,而且操作简便,结果可靠^[22],在血清学检测中逐渐取代 IFA。病原体培养是恙虫病诊断的金标准,可直接确定菌株,但耗时长、阳性率低,不利于临床推广应用。PCR 分子检测也是恙虫病诊断的金标准,其能够在病情早期提供病原诊断,在临床广泛使用。NGS 是近年发展起来的新型技术,其有自身优势,它不依赖于已知核酸序列^[23],可快速识别出未知病原微生物,展开针对性治疗,前景广阔。

三、临床特征

1. 常见临床特征

恙虫病东方体感染后出现全身炎症反应,发热、肝脾及淋巴结肿大是儿童恙虫病最常见的临床特征^[2-4],最典型的特征是在恙螨叮咬处出现焦痂或溃疡。焦痂发生率在不同国家或地区存在差异,可能与各地区不同菌株诱导焦痂的能力有关^[24],也与医务人员未仔细对患儿全身认真查体有关,导致焦痂或者溃疡遗漏。国内学者报道焦痂或溃疡在恙虫病患儿发现率达 80%以上^[25-26]。

2. 并发症

恙虫病是可累及多器官的全身炎症反应。儿童免疫系统及器官发育不完善,患严重恙虫病的风险更高^[4,27]。随着感染时间的延长,未经治疗将累及肺、心脏、胃肠道、血液及神经等各系统,并出现间质性肺炎、心肌炎、肝损害、消化道出血和脑膜炎等并发症,严重者可引起急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)、急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)、噬血细胞性淋巴组织增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)等全身严重并发症,可进展至多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),甚至发生死亡^[9]。

(1) 呼吸系统受累

恙虫病呼吸系统受累十分常见,轻度表现为支气管炎,重则出现间质性肺炎和 ARDS。间质性肺炎是最常见的肺部受累形式,是由于病原体随血液循环到达肺部并损伤了肺内皮细胞。5 岁以下恙虫病患儿更容易肺部受累,其影像学多表现为间质性肺炎,部分患儿可出现胸腔积液、肺门淋巴结肿

大、局部肺实变和局灶性肺不张^[19]。ARDS 是恙虫病的严重并发症。Loganathan 等^[28]对 65 例印度恙虫病患儿研究发现, ARDS 组死亡率是非 ARDS 组的 6.75 倍。

(2) 脑膜炎/脑膜脑炎

儿童由于自身血脑屏障功能发育尚未完善,因而发生感染时更容易累及中枢神经系统。Behera 等^[29]对恙虫病患儿进行分析,结果显示脑膜炎发生率约为 10.5%,头痛和呕吐是儿童恙虫病脑膜炎的重要预测因素。相比其他并发症,脑膜炎/脑膜脑炎发生时间较早,对有效抗生素治疗反应较快^[30],及时治疗预后良好。

(3) 心肌炎

儿童恙虫病心肌炎不常见,报道的病例程度均较轻。尽管心内膜活检是心肌炎诊断的金标准,但在心内膜活检未找到病原体,有胸痛、乏力、低血压等症状,心肌酶、心肌标志物升高,典型的心电图和超声心动图结果也是诊断心肌炎的有力依据^[31]。Sittiwangkul 等^[31]报告 4 例并发暴发性心肌炎的恙虫病患儿,4 例患儿均出现严重的低血压,2 例死亡,死亡原因是严重左心功能不全,导致心源性休克和顽固性室性心动过速。因此在发生心源性休克之前,及早发现恙虫病心肌炎至关重要。

(4) 消化系统症状

恙虫病患儿可出现轻重不一的消化系统症状,轻症出现转氨酶升高、肝脾肿大、腹痛等症状,严重者出现消化道大出血,甚至出现肝功能衰竭导致死亡。转氨酶升高和肝脾肿大在儿童恙虫病常见^[2,32],肝功能衰竭相对罕见^[33]。Kispotta 等^[2]对 262 例恙虫病患儿研究发现,AST 升高水平能预测恙虫病严重程度,重型肝炎的发生与患儿治疗失败显著相关^[4]。消化道出血和急腹症(如非结石性胆囊炎、胰腺炎、阑尾炎)在恙虫病确有报道,但罕见。

(5) AKI

人群中恙虫病 AKI 的报告发病率在 5.51%~50%^[34-35]。恙虫病 AKI 通常程度较轻,随病情好转,大多数患者的肾功能恢复正常^[36]。AKI 的发生主要由于血管通透性增加和容量耗竭导致肾脏血流灌注不足,或是 DIC 后继发肾脏血栓性血管病变。另外,肾脏血管炎、细胞因子风暴也会促进肾脏损伤。血小板减少是恙虫病 AKI 的预测因素^[35-36]。

(6) DIC 与 HLH

恙虫病患者发生 DIC 与病情严重程度有关,发病后延迟治疗超过 8 d 的患者 DIC 风险明显增加^[37]。Lee 等^[37]研究发现,51% 的重症恙虫病患者会出现 DIC。Basu 等^[32]报道 58 例恙虫病患儿中合并 DIC 患儿比例高达 44%。恙虫病 DIC 主要是因为血管壁过度损伤导致血管内止凝血系统紊乱,发生高

凝和纤溶亢进,当高凝状态占主导地位时,MODS 是主要症状,纤溶亢进为主将表现出严重出血^[37]。除了 DIC 发生时血小板过度消耗和出血,DIC 也可反向促进微血管体系损伤,导致贫血和严重血小板减少^[28]。

HLH 在儿童恙虫病中常见^[32,38-39]。HLH 的发生代表了免疫系统的过度反应,NK 细胞功能失调、巨噬细胞和 T 细胞过度活化并伴不受控制的吞噬作用以及细胞因子过度产生。Basu 等^[32]分析了 58 例恙虫病患儿病历资料,其中 18 例患儿合并 HLH,提出年龄偏小、发热时间长、抽搐、ARDS 和 MODS 是儿童恙虫病 HLH 的临床预测因素。恙虫病 HLH 危及生命,可迅速恶化并导致 MODS 甚至死亡,早期诊断和有效治疗十分必要。对于病情严重的恙虫病患儿,应警惕 HLH 发生,对已诊断 HLH 的患儿,在流行地区和流行季节要高度警惕恙虫病。

四、治疗与转归

1. 治疗

用于治疗恙虫病的抗生素包括多西环素、氯霉素、四环素、大环内酯类和利福平等。药物的选择要根据药物的疗效、特殊人群药物的安全性、不良反应、药物成本和药物可获得性等因素综合考虑。氯霉素可引起骨髓造血功能抑制,存在一定危险性。大环内酯类抗生素如阿奇霉素对恙虫病治疗有效,因此可作为多西环素耐药地区的一线替代药物^[40]。利福平治疗恙虫病疗效佳,但考虑其作为抗结核药,滥用后将产生耐药风险,不作为恙虫病治疗的一线选择^[7]。多西环素作为长效广谱的四环素类抗生素,对治疗恙虫病具有特效,在退热效果、减少住院时间和预防重症发生方面优于其他类药物,应用效果良好^[3-4]。

多西环素可能导致儿童牙齿黄染、牙釉质发育不良,一般不用于 8 岁以下的儿童,仅在出现严重甚至危及生命的感染且无其他替代治疗情况下才考虑使用^[41]。然而多西环素治疗恙虫病潜在致命感染的价值可能超过牙齿染色的风险,且有研究提示,多西环素的钙亲和力较低,短期使用导致牙齿染色的风险较低^[42]。目前国内外多西环素的用法大同小异。我国《恙虫病临床诊疗专家共识》^[41]中提到儿童多西环素推荐剂量,体重≤45 kg,2.2 mg/kg,2 次/d,体重>45 kg,0.1 g,2 次/d,首剂加倍,用药至少至热退后 3 d,临床症状明显缓解并稳定,疗程一般为 7~10 d。印度学者 Arun Babu 等^[43]对于多西环素推荐剂量为体重<40 kg 的儿童,2.2 mg/kg,2 次/d,体重>40 kg 的儿童,100 mg,2 次/d,连续 7 d。

儿童恙虫病临床表现各异,进展至重症后较成人更容易出现多器官功能障碍^[7],在确诊后应尽快给予有效抗生素抗感染,并根据实际情况对症治疗^[44]。如恙虫病合并脑炎,可加

用小剂量短疗程激素抗炎缓解脑水肿;合并脑水肿者,予甘露醇脱水降颅压;合并缺氧者,予以吸氧,呼吸困难者给予呼吸机辅助通气;合并心肌炎、血流动力学不稳定者,及时给予血流动力学支持;合并肝损害,给予保肝治疗;合并噬血细胞综合征,予糖皮质激素调节免疫;发生严重血小板减少及低蛋白血症者,必要时输血纠正及使用血液制品。

2. 转归

恙虫病在早期有效药物治疗后,多数患儿能在 48 h 内迅速退热,各种临床症状可明显缓解,临床痊愈^[7]。如果延误治疗将出现危及生命的并发症甚至死亡,早期诊断和选用正确的抗生素治疗显得至关重要。

3. 死亡率

儿童恙虫病死亡率存在地区差异,死亡率报告从 0~70% 不等,与不同地区菌株毒力的差异、所处的医疗资源、病人分流等因素相关^[45]。恙虫病导致的患儿死亡通常发生在起病后的第 10~17 天^[46],接受治疗的患儿也有死亡风险,具体取决于并发症的严重程度及是否给予适当治疗。Mukhopadhyay 等^[15]对儿童恙虫病病死率进行分析,发现 MODS 是导致死亡的主要因素,儿童恙虫病的病死率为 1.1%。

五、展望

儿童是恙虫病的高危群体,在恙虫病流行的地区及流行季节,临床表现为发热、焦痂或溃疡、肝脾肿大、淋巴结肿大,伴有脑膜炎、心肌炎、急性肾损伤等并发症,恙虫病应作为重要的鉴别诊断。多西环素治疗儿童恙虫病疗效显著,作为儿童恙虫病治疗的首选药物。对于儿童恙虫病的防治,应加强宣传,提高医护人员和公众对恙虫病的认识,科学预防,早期诊断,有效治疗,以降低儿童恙虫病的发病率和病死率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 周瑜, 杨晓庆, 明小力, 等. 恙虫病的疫情及防控现状[J]. 中国人兽共患病学报, 2023, 39(10): 1024-1031. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2023.00.108.
- [2] Kispotta R, Kasinathan A, Kumar Kommu PP, et al. Analysis of 262 children with scrub typhus infection: A single-center experience[J]. Am J Trop Med Hyg, 2020, 104(2): 622-627. DOI: 10.4269/ajtmh.20-1019.
- [3] Pathak S, Chaudhary N, Dhakal P, et al. Clinical profile, complications and outcome of scrub typhus in children: A hospital based observational study in central Nepal[J]. PLoS One, 2019, 14(8): e0220905. DOI: 10.1371/journal.pone.0220905.
- [4] Wangrangsimakul T, Greer RC, Chanta C, et al. Clinical characteristics and outcome of children hospitalized with scrub typhus in an area of endemicity[J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2020, 9(2): 202-209. DOI: 10.1093/jpids/piz014.
- [5] Mukhopadhyay K, Chakrabarty S, Chatterjee C, et al. Mortality and complications of scrub typhus in the paediatric population: A systematic review and meta-analysis[J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2021, 115(11): 1234-1246. DOI: 10.1093/trstmh/tra143.
- [6] Arun Babu T, Narayanasamy DK, Jamir L. Prospective study to assess the response to therapy and its predictors in children with scrub typhus[J]. J Trop Pediatr, 2021, 67(5): fmab087. DOI: 10.1093/tropej/fmab087.
- [7] Wee I, Lo A, Rodrigo C. Drug treatment of scrub typhus: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials[J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2017, 111(8): 336-344. DOI: 10.1093/trstmh/trx066.
- [8] 唐宁馨, 陈聪洁, 韩玲玉, 等. H9N2 亚型禽流感病毒流行特征及疫苗研究进展[J]. 中国人兽共患病学报, 2024, 40(4): 369-376. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2024.00.060.
- [9] Yue Y, Ren D, Liu X, et al. Spatio-temporal patterns of scrub typhus in mainland China, 2006-2017[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2019, 13(12): e0007916. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007916.
- [10] 李贵昌, 栗冬梅, 李焱, 等. 2006—2016 年我国恙虫病流行特征分析[J]. 疾病监测, 2018, 33(2): 139-143. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2018.02.007.
- [11] 周瑜, 任天广. 云南省恙虫病媒介恙螨区系研究进展[J]. 中国热带医学, 2023, 23(5): 550-555. DOI: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2023.05.20.
- [12] 谢晓菲, 王高玉, 黄艺, 等. 中国恙虫病流行及临床研究进展 (2010-2020)[J]. 海南医学院学报, 2023, 29(19): 1505-1509. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20220802.001.
- [13] 张楠, 张洪波, 于秀艳, 等. 胃肠道癌症患者肠道原虫共感染的分子流行病学调查[J]. 寄生虫与医学昆虫学报, 2024, 31(2): 123-128. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0507.2024.02.010.
- [14] 明小力, 杨晓庆, 周瑜. 我国夏季型恙虫病流行病学研究进展[J]. 预防医学, 2023, 35(9): 778-780, 785. DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2023.09.010.
- [15] Xin H, Sun J, Yu J, et al. Spatiotemporal and demographic characteristics of scrub typhus in Southwest China, 2006-2017: An analysis of population-based surveillance data[J]. Transbound Emerg Dis, 2020, 67(4): 1585-1594. DOI: 10.1111/tbed.13492.
- [16] 亚红祥, 张云智, 习严梅. 云南省 2005—2014 年斑疹伤寒流行特征分析[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2017, 28(4): 359-361, 378. DOI: 10.11853/j.issn.1003.8280.2017.04.013.
- [17] 李晓宁, 王大虎, 黄勇, 等. 2006—2014 年广州市儿童恙虫病流行特征分析[J]. 医学动物防制, 2016, 32(9): 945-948. DOI: 10.7629/yxdwfwz201609001.
- [18] 陈玮澄. 315 例儿童恙虫病的临床特征及重症实验室预警指标分析[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2023. DOI: 10.27202/d.cnki.gkmyc.2023.001163.
- [19] Narayanasamy DK, Babu TA, Mathiyalagen P. Clinical profile and predictors of severity in paediatric scrub typhus with pulmonary involvement[J]. Trop Doct, 2021, 51(3): 382-386. DOI: 10.1177/00494755211012585.
- [20] Rajapakse S, Rodrigo C, Fernando D. Scrub typhus: Pathophysiology,

- clinical manifestations and prognosis[J]. Asian Pac J Trop Med, 2012, 5(4): 261-264. DOI: 10.1016/S1995-7645(12)60036-4.
- [21] Inthawong M, Sunyakumthorn P, Wongwairat S, et al. A time-course comparative clinical and immune response evaluation study between the human pathogenic *Orientia tsutsugamushi* strains: Karp and Gilliam in a rhesus macaque (*Macaca mulatta*) model[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2022, 16(8): e0010611. DOI: 10.1371/journal.pntd.0010611.
- [22] Kannan K, John R, Kundu D, et al. Performance of molecular and serologic tests for the diagnosis of scrub typhus[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2020, 14(11): e0008747. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008747.
- [23] Takhampunya R, Korkusol A, Pongpichit C, et al. Metagenomic approach to characterizing disease epidemiology in a disease-endemic environment in Northern Thailand[J]. Front Microbiol, 2019, 10:319. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00319.
- [24] John R, Varghese GM. Scrub typhus: A reemerging infection[J]. Curr Opin Infect Dis, 2020, 33(5): 365-371. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000664.
- [25] 杨雅婷, 欧远贵, 邓燕艺, 等. 51 例儿童恙虫病的临床分析[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(9): 12-14. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202109005.
- [26] 王美芬, 王明英, 杜曾庆, 等. 62 例小儿恙虫病临床特点及治疗分析[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2012, 39(4): 243-245. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2012.04.008.
- [27] 张武英, 龙列明. 儿童和成人恙虫病临床特点的比较分析[J]. 广东医学院学报, 2011, 29 (1): 37-38. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4057.2011.01.012.
- [28] Loganathan SK, Jaybhaye A, Dash N, et al. Acute respiratory distress syndrome in paediatric scrub typhus[J]. Trop Doct, 2021, 51(4): 514-517. DOI: 10.1177/00494755211029146.
- [29] Behera B, Satapathy AK, Ranjan J, et al. Profile of scrub typhus meningitis/meningoencephalitis in children with and without scrub typhus IgM antibody in CSF[J]. J Neurosci Rural Pract, 2021, 12(4): 786-791. DOI: 10.1055/s-0041-1734003.
- [30] Jamil MD, Hussain M, Lyngdoh M, et al. Scrub typhus meningoencephalitis, a diagnostic challenge for clinicians: A hospital based study from North-East India[J]. J Neurosci Rural Pract, 2015, 6(4): 488-493. DOI: 10.4103/0976-3147.169769.
- [31] Sittiwangkul R, Pongprot Y, Silvilarat S, et al. Acute fulminant myocarditis in scrub typhus[J]. Ann Trop Paediatr, 2008, 28(2): 149-154. DOI: 10.1179/146532808X302189.
- [32] Basu A, Chowdhury SR, Sarkar M, et al. Scrub typhus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: Not a rare entity in pediatric age group[J]. J Trop Pediatr, 2021, 67(1): fmab001 [pii]. DOI: 10.1093/tropej/fmab001.
- [33] Rajapakse S, Weeratunga P, Sivayoganathan S, et al. Clinical manifestations of scrub typhus[J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2017, 111(2): 43-54. DOI: 10.1093/trstmh/trx017.
- [34] Kumar V, Kumar V, Yadav AK, et al. Scrub typhus is an under-recognized cause of acute febrile illness with acute kidney injury in India[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2014, 8(1): e2605. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002605.
- [35] Bal M, Kar CR, Behera HK, et al. Scrub typhus associated acute kidney injury: An emerging health problem in Odisha, India[J]. J Vector Borne Dis, 2021, 58(4): 359-367. DOI: 10.4103/0972-9062.318318.
- [36] Attur RP, Kuppasamy S, Bairy M, et al. Acute kidney injury in scrub typhus[J]. Clin Exp Nephrol, 2013, 17(5): 725-729. DOI: 10.1007/s10157-012-0753-9.
- [37] Lee HJ, Park CY, Park SG, et al. Activation of the coagulation cascade in patients with scrub typhus[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2017, 89(1): 1-6. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.06.011.
- [38] 柯钟灵, 方昕, 陈燕惠. 儿童恙虫病继发噬血细胞综合征的临床特点[J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(7): 529-532. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2018.07.013.
- [39] Jin YM, Liang DS, Huang AR, et al. Clinical characteristics and effective treatments of scrub typhus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children[J]. J Adv Res, 2019, 15: 111-116. DOI: 10.1016/j.jare.2018.05.007.
- [40] Fang Y, Huang Z, Tu C, et al. Meta-analysis of drug treatment for scrub typhus in Asia[J]. Intern Med, 2012, 51(17): 2313-2320. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.7816.
- [41] 中国微生物学会人兽共患病原学专业委员会, 中国医药生物技术协会生物诊断技术分会, 姜天俊, 等. 恙虫病临床诊疗专家共识[J]. 中国人兽共患病学报, 2024, 40(1): 1-6. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2024.00.01.
- [42] Todd SR, Dahlgren FS, Traeger MS, 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. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.02.015.
- [43] Arun Babu T, Narayanasamy DK, Mathiyalagen P. Comparative efficacy of doxycycline vs. azithromycin in pediatric scrub typhus [J]. Indian J Pediatr, 2021, 88 (1): 93. DOI: 10.1007/s12098-020-03469-8.
- [44] 王美芬, 陈韬, 王明英. 小儿严重恙虫病 48 例临床特征分析[J]. 中华传染病杂志, 2017, 35(5): 299-300. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2017.05.010.
- [45] Taylor AJ, Paris DH, Newton PN. A systematic review of mortality from untreated scrub typhus (*Orientia tsutsugamushi*) [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2015, 9(8): e0003971. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003971.
- [46] Vajpayee S, Gupta RK, Gupta ML. Scrub typhus causing neonatal hepatitis with acute liver failure - A case series [J]. Indian J Gastroenterol, 2017, 36 (3): 239-242. DOI: 10.1007/s12664-017-0761-5.

(收稿日期: 2024-07-17)