

·综述·

蜱传斑点热群立克次体的感染及检测

楼怡寒¹ 陆怡凯² 姚文武¹ 吴卓颖¹ 杨章女¹¹浙江省疾病预防控制中心微生物检验所,杭州 310051;²浙江中医药大学医学技术与信息工程学院,杭州 310053

楼怡寒和陆怡凯对本文有同等贡献

通信作者:杨章女,Email:yangzhangnv@163.com

【摘要】 斑点热群立克次体(spotted fever group rickettsia, SFGR)是一种专性活细胞内寄生的原核细胞微生物,主要通过蜱虫叮咬传播,可引起人类发热、头痛、皮疹、局部淋巴结肿大等临床症状,严重者可造成器官损害、休克,甚至死亡。目前,斑点热的实验室诊断主要通过血清学检测和分子生物学检测。通过对 SFGR 的生物学特性、临床感染、检测方法等方面进行综述,以期对该菌有全面的认识,临床应重视该菌的分离及检测,避免疾病的误诊或漏诊,为 SFGR 感染的预防与控制提供参考。

【关键词】 斑点热群立克次体;生物学特性;感染;检测

基金项目:浙江省公益研究计划(LGF20H260003);浙江省医药卫生科技计划(2020RC050);金华市公益性技术应用研究项目(2022-4-225)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20240605-00117

Infection and detection of spotted fever group rickettsiaLou Yihan¹, Lu Yikai², Yao Wenwu¹, Wu Zhuoying¹, Yang Zhangnv¹¹Department of Microbiology, Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310051, China;²School of Medical Technology and Information Engineering, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

Lou Yihan and Lu Yikai contributed equally to the article

Corresponding author: Yang Zhangnv, Email: yangzhangnv@163.com

【Abstract】 Spotted fever group rickettsia (SFGR) is a prokaryotic microorganism that is an obligate intracellular parasite, primarily transmitted through tick bites. It can cause clinical symptoms in humans such as fever, headache, rash, and localized lymphadenopathy. In severe cases, it can lead to organ damage, shock, and even death. Currently, the laboratory diagnosis of spotted fever mainly relies on serological and molecular biological tests. The biological characteristics, clinical infections, and detection methods of SFGR are summarized in this review, aiming to provide a comprehensive understanding of SFGR. It is important for clinicians to focus on the isolation and detection of SFGR to prevent misdiagnosis or missed diagnosis, and to provide references for the prevention and control of SFGR infections.

【Key words】 Spotted fever group rickettsia; Biological characteristics; Infection; Detection

Fund program: Public Welfare Research of Zhejiang Province (LGF20H260003); Zhejiang Medical Science and Technology Project(2020RC050); Technology Application Research Project of Jinhua City (2022-4-225)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20240605-00117

立克次体是一类以节肢动物为传播媒介、专性细胞内寄生的原核细胞型微生物。其中,斑点热群立克次体(spotted fever group rickettsia, SFGR)引起的斑点热是一种主要通过蜱

虫传播的人兽共患自然疫源性疾病,在世界范围内对人类健康造成严重威胁^[1-3]。斑点热的临床表现主要为发热、头痛、淋巴结肿大和皮疹等,部分患者感染后可发生多器官功能障碍

等急危症状,甚至死亡^[4-7]。由于症状缺乏特异性,临床上常难以与其他原因引起的发热鉴别,易被误诊或漏诊,因此建立高特异性、高灵敏度的检测方法对于斑点热的早期诊断和有效治疗至关重要。本文就 SFGR 的生物学特性、流行特征、临床症状、检测方法、治疗策略等几个方面进行综述,为深入研究和防控该类疾病提供参考。

一、SFGR 的生物学特性

SFGR 为革兰阴性微小杆菌,形态多样,以微小杆状或球杆状小体为主,大小为 $(0.3\sim 0.5)\mu\text{m} \times (0.8\sim 2.0)\mu\text{m}$ 。经吉姆萨染色后,其细胞核呈紫红色或蓝紫色,胞浆呈粉红色,透射电子显微镜下可观察到完整细胞壁和由周质层分隔的双层内外膜结构^[1-2]。SFGR 的基因组为双链 DNA,大小为 1.1~1.5 Mb。OmpA(SFGR 特有)和 OmpB(广泛存在于立克次体中)编码的外膜蛋白,是 SFGR 与宿主细胞结合的关键蛋白,参与黏附和侵入宿主细胞^[8]。与 OmpA、OmpB 同属表面细胞抗原基因(*sca* 基因家族)的 *sca1*、*sca2*、*sca4* 等也参与细菌与宿主细胞的相互作用^[9]。创伤相关基因(*tra* 基因家族)涉及菌体的菌毛形成和 DNA 共轭转移,可能通过水平基因转移促进细菌的适应性和毒力^[10]。因其基因组编码数量有限,缺乏许多与代谢和生物合成相关的基因,SFGR 必须在活细胞内才能生长繁殖,可通过绿猴肾细胞(Vero)、Buffalo 绿猴肾细胞(BGMK)、人脐静脉内皮细胞(HUVEC)、鸡胚和实验动物等进行培养^[2]。SFGR 通过外膜蛋白介导与宿主细胞的黏附,随后进入宿主细胞的内吞体,通过操纵宿主细胞的肌动蛋白细胞骨架实现细胞间的传播^[11]。

二、SFGR 与感染

1. 流行特征

SFGR 是世界性分布的一类病原体,目前报道发生 SFGR 感染的国家和地区高达 50 余个,在中国、美国、日本、韩国、马来西亚、泰国和坦桑尼亚等国家均有发现^[12-13],大部分确诊病例分布在北美、地中海地区和东亚^[14]。SFGR 在我国主要分布于北方,特别是北纬 36°以北地区^[15],感染病例已在多个地区被发现,包括北京市、黑龙江省、内蒙古自治区、河南省、江西省、浙江省、江苏省、云南省、湖北省和安徽省等^[5,7,15-16]。目前,全世界共发现 48 种 SFGR,其中 24 种曾在人体中被检测到,与人类感染关系最密切的物种是 *R. rickettsii* 和 *R. conorii*^[14]。在中国大陆地区,迄今已发现 21 种 SFGR,其中 8 种已出现感染人的病例,其中 *R. heilongjiangii*、*R. sibirica* 和 *R. hulinensis* 在我国南北方地区普遍存在^[2,5]。研究表明气候因素和动物相关因素是影响 SFGR 空间分布的重要因素,土地利用变化、进入森林地区的机会增加等也可能对 SFGR 的地理分布产生重要影响^[12,14]。

研究表明,人群对 SFGR 普遍易感,感染与流行主要取决于年龄和蜱接触率,野外作业工人、农民及游客均易被蜱叮咬,感染人群中男性占多数,年龄范围较广,儿童和成人均可感染^[17-18]。根据美国疾病监测系统数据,2010—2018 年美国报告了 36 632 例斑点热病例,其中 95.83%(35 104 例)为“可能病例”,发病率从 2010 年的 6.5/100 万上升到 2018 年的 17.1/100 万^[19]。但 2022 年斑点热病例报告数为 1 292 例,发病率下降至 3.9/100 万^[20]。2007—2008 年,坦桑尼亚北部 SFGR 的发病率为每百万人 14.7 例,而 2012—2014 年下降至每百万人 7.5 例^[21]。不同地区不同时期报道的发病率有波动,同时发病率可能被低估,主要问题之一是缺乏可直接在初级医疗场所进行快速诊断的方法,同时医生对蜱传疾病的认知尚存在不足。

2. 临床症状

SFGR 可引起从高病死率(如 *R. rickettsii*)到轻微症状(如 *R. slovaca*)的多种疾病表现,一些 SFGR 甚至仅引起血清转化(抗体产生),而未出现明显症状^[22]。全球不同 SFGR 感染病例的汇总数据显示^[14]:皮疹是最常见的症状之一,发生率高达 83.4%~85.1%。但不同 SFGR 物种之间引起的临床症状差异较大,在 *R. conorii*、*R. akari* 和 *R. australis* 感染患者中超过 90% 发现皮疹,而在 *Candidatus R. tarasevichiae* 感染患者中仅为 3.3%。有 74.8%~77.4% 的患者会出现发热,为最典型的症状;头痛发生率为 46.9%~57.4%,在许多病例中同时伴随肌肉痛或乏力,其中肌肉痛发生率 49.0%~56.2%,为最常见的运动系统症状。焦痂是 SFGR 感染的一个重要特征,发生率为 46.1%~55.1%,在特定的立克次体(如 *R. africae*、*R. akari*、*R. philipii* 和 *R. heilongjiangensis*)感染中较为常见。此外,还存在如胃肠道不适、淋巴结肿大、头晕、厌食等症状,提示不同 SFGR 感染不同的系统,具有致病性差异。严重的 SFGR 感染(如 *R. rickettsii* 引起的落基山斑点热)可导致多系统损害,包括肺部受累(表现为呼吸困难、咳嗽或需机械通气的呼吸衰竭)、肾前性氮质血症(可能导致急性肾小管坏死并需要血液透析)、神经系统受累(可能表现为谵妄、昏迷和癫痫发作)等^[23],严重者可导致器官衰竭、休克,甚至死亡^[24]。另外,SFGR 侵入人体可引起关节炎^[25]、血管炎^[26]、脑膜炎^[27]、眼部受累^[28]及听力损失^[29]等损害。SFGR 病死率从 0.4%~40% 不等,具体取决于病原体种类、患者群体和医疗资源条件^[22]。

三、SFGR 的检测

SFGR 的检测为感染的诊断和防治提供依据。参考《全国临床检验操作规程》^[30],无菌操作采集感染者血液、脑脊液、淋巴结、焦痂和皮疹等样本^[31],可通过形态学、分离培养鉴定、血

清学及分子生物学等方法进行检测。

1. 形态学检测

对于疑似 SFGR 感染者,可通过采取 EDTA 抗凝血制作血涂片,并进行吉姆萨染色,观察细胞内是否存在立克次体包涵体^[7]。染色后宿主细胞核呈深蓝紫色,细胞质呈蓝色,SFGR 呈深紫色或蓝紫色,通常以微小杆状或球杆状出现在宿主细胞中。

2. 分离培养鉴定

分离培养法是确诊最可靠的实验方法,但由于操作复杂性和较高的生物安全风险,一般不在临床诊断中应用。SFGR 为专性细胞内寄生的原核微生物,其培养需要适合的宿主系统,包括细胞^[2]、鸡胚^[32]和实验动物^[6,33]等,作为后续分离鉴定的基础。夏珞媛^[2]通过 Vero、人脐静脉内皮细胞(HUVEC)、非洲绿猴肾细胞(BGMK)、蜱细胞(IDE8 和 CTVM23)成功实现 *R. yunnanensis* sp. nov. 的体外分离培养,并观察到典型立克次体形态。焦艳梅^[34]将 *R. heilongjiangii* 感染 7 日龄鸡胚,取卵黄囊膜涂片,通过 IFA 及吉姆萨染色法成功检测到培养物中的病原体。Zaldívar 等^[33]报道将落基山斑点热死亡病例的脾脏、肝脏及肺组织匀浆接种至豚鼠腹膜内,随后用 Vero 细胞成功分离出 *R. rickettsii*。

3. 血清学检测

目前,血清学检测为主要的实验室诊断方法^[35],主要包括 IFA、外斐试验、补体结合试验和 ELISA 等。Fomda 等^[36]对 281 份人血清样本进行检测,评价了 IFA、外斐试验及 ELISA 三种检测 SFGR 的血清学方法,发现尽管外斐试验便宜且易于操作,但由于其灵敏度仅为 30.00%,无法作为立克次体病初步诊断的可靠方法。但是,外斐试验的高阴性预测值使其在排除立克次体感染时非常有价值。IFA 被广泛认为是 SFGR 诊断的金标准,显示其灵敏度可达 83%~100%,特异性可达 99%~100%,但其所用仪器成本较高、检测结果需要专业人员解读,限制了大规模筛查使用。ELISA 可用于检测 SFGR 感染者血清中的 IgM 和 IgG,ELISA IgM 法灵敏度为 89.47%,特异性为 98.33%,ELISA IgG 法灵敏度为 84.62%,特异性为 96.81%,其灵敏度和特异性明显高于外斐试验。相比 IFA,ELISA 可检测较低水平的抗体^[37-38],且操作简便,设备成本低,一次可以处理大量样本的优点,可以作为医院实验室诊断 SFGR 感染的较理想选择。尽管血清学检测方法在 SFGR 诊断中发挥重要作用,但其存在一定的局限性,主要在于相近属或同属不同种立克次体可能存在交叉反应,导致假阳性结果^[39]。

4. 分子生物学检测

使用传统 PCR 或巢式 PCR 技术扩增立克次体 DNA 时,

可结合基因组测序进行立克次体物种特异性的鉴定,而通过特异性的引物组进行扩增时,限制性片段长度多态性(restriction fragment length polymorphism, RFLP)分析可帮助区分 SFGR 菌株^[7,27]。qPCR 由于其更高的灵敏度和更短的运行时间,目前逐渐取代巢式 PCR 成为检测立克次体最常用的技术之一^[37]。以此为基础发展的多重 qPCR 能够在单次实验中结合多种引物和探针,同时对多种不同物种,或单一物种的多个目标基因进行分析,为快速、准确地检测 SFGR 感染提供了重要技术支持^[40]。

基因组测序应用于 SFGR 检测包括全基因组测序和宏基因组测序。SFGR 物种之间具有高度的基因组相似性(如 *R. rickettsii* 和 *R. conorii*),传统检测方法可能存在交叉反应,全基因组测序能够提供完整的基因组序列,区分不同物种或变种。例如 Matsutani 等^[41]报告了 *R. japonica* 的完整基因组测序,显示了其与其他细菌的直系同源基因关系,还为未来开发物种特异性分子诊断标志物提供了潜在方向。宏基因组测序能够直接从环境样本(如血液、蜱虫、组织)中检测多种病原体,而无需培养病原体,适用于未知病原体的发现和混合感染的检测^[42]。有研究报道采用宏基因组测序法成功在 1 例有发热、皮疹和感染性休克的患者的血液样本中识别出了 SFGR,而该患者在此前的临床检测中未能确诊病因,且立克次体血清学检测结果为阴性^[43]。在我国青海省,宏基因组分析成功从 1 例 50 岁男性患者的焦痂活检样本中鉴定了 *R. sibirica* subsp. *Sibirica*^[44]。Kingry 等^[45]建立了一种基于 16S V1-V2 rRNA 基因的高通量宏基因组检测方法,用于检测蜱传播的细菌病原体,该方法在准确识别立克次体属物种方面表现出色。基于宏基因组测序技术的血浆微生物游离 DNA(mcfDNA)测序为感染性疾病提供了一种非侵袭性的病原学诊断技术。Probert 等^[46]使用 mcfDNA 宏基因组测序方法在患者血浆样本中检测到 SFGR DNA。除了临床诊断立克次体属物种感染外,通过对蜱进行宏基因组测序也能鉴定一系列蜱媒病原体,包括尚未与人类疾病相关的具有潜在致病能力的病原体。Polsomboon 等^[47]发现,非靶向纳米孔测序检测到的蜱虫中立克次体属感染率(54.5%)比使用 *ompA/gltA* PCR 方法(47.3%)要高,同时研究人员首次在欧洲发现了 *R. asiatica*,揭示了蜱中共生细菌的存在。

等温扩增技术以其处理时间短、设备成本低、检测结果直观且经济高效等优势,逐渐成为现场监测和疾病检测的理想工具。目前,针对 SFGR 的 IAT 检测方法已有一定的开发和应用进展^[48]。Gui 等^[49]开发了一种基于闭合哑铃介导的等温扩增技术的 *R. raoultii* 检测方法,检测极限为 10 拷贝/ μ L,与其他密切相关的病原体无交叉反应。Xue 等^[50]开发了一种

用于检测 *Candidatus R. tarasevichiae* 的环介导等温扩增(loop-mediated isothermal amplification, LAMP) 检测方法, 检测极限为 1 拷贝/反应, 与其他立克次体物种无交叉反应, 上述两种方法均以 *ompA* 基因为靶向目标。但等温扩增技术应用于 SFGR 临床诊断的研究仍然稀缺。Pan 等^[51]使用 LAMP 技术靶向 *ompB* 基因对 SFGR 临床样本进行筛查, 显示出较高的临床特异性(100.00%), 但灵敏度为 73%。然而, LAMP 技术在诊断鼠伤寒立克次体(*R. typhi*)临床病例中的灵敏度仅 33%^[52]。因此, 尽管 LAMP 在现场和资源匮乏地区具有潜力, 但在需要高灵敏度检测的情况下, 其效用仍有限。

四、SFGR 的临床治疗

当怀疑立克次体感染时, 应立即开始经验性抗菌治疗。许多常用于细菌感染治疗的抗菌药物对立克次体无效(如青霉素、头孢菌素、磺胺类药物和氨基糖苷类药物)。磺胺类制剂, 如甲氧苄氨嘧啶, 甚至与加重病情和不良预后相关^[53]。多西环素在治疗所有类型的 SFGR 感染中被认为是首选药物, 这个类别包括四环素盐酸盐、多西环素和米诺环素。在体外, 四环素类药物对 SFGR 的敏感性非常好, 最小抑菌浓度为 0.06~0.25 $\mu\text{g/mL}$ ^[54]。回顾性研究支持其对立克次体感染具有显著的疗效。氯霉素被认为是替代治疗方案, 对 SFGR 的 MIC 为 0.25~2.0 $\mu\text{g/mL}$ ^[54], 但因存在严重不良反应, 使用受到限制。氟喹诺酮类(如环丙沙星、氟罗沙星和左氧氟沙星)药物对 SFGR 的最小抑菌浓度为 0.25~1.0 $\mu\text{g/mL}$ ^[54], 被证实对轻至中度 *R. conorii* 感染有效^[55]。大环内酯类药物, 包括红霉素、克拉霉素和阿奇霉素等在体外对 SFGR 具有活性^[54-55], 克拉霉素和阿奇霉素已有应用于儿童 SFGR 感染治疗的报道^[56-57]。利福霉素对多种 SFGR 在体外具有有效抑制作用^[55], 但没有足够临床数据支持其在人体中的疗效。

五、结语

斑点热是由 SFGR 引起的蜱传立克次体病, 广泛分布于全球各地, 可引起人类发热、皮疹等临床症状, 其临床表现通常缺乏特异性, 范围从轻微不适到严重疾病不等。识别典型的临床症状和体征, 并结合适当的流行病学背景, 是及时进行经验性治疗和启动正确医学检查的关键。在病原检测领域, 从传统的血清学检测到分子生物学方法, 再到高通量全基因组测序和宏基因组测序的应用, 为 SFGR 的快速诊断、物种鉴定和流行病学研究提供了重要支持。近年来, 基于 IAT 的快速、灵敏的现场检测方法逐步得到开发和应用。未来研究应聚焦于开发更高效、经济和便捷的多病原体检测技术, 结合人工智能和生物信息学工具, 进一步提升 SFGR 感染诊断的精准度, 并加强对 SFGR 感染流行病学特征及病理机制的深入探索, 以期为早期诊断和精准治疗提供科学依据, 从

而有效控制 SFGR 相关疾病。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Parola P, Paddock CD, Socolovschi C, et al. Update on tick-borne rickettsioses around the world: A geographic approach [J]. Clin Microbiol Rev, 2013, 26 (4): 65-702. DOI: 10.1128/CMR.00032-13.
- [2] 夏路媛. 我国南方地区新斑点热群立克次体的发现、分离鉴定及其潜在致病性研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2020.
- [3] 潘育生. 新发蜱传立克次体的分离鉴定及现场流行病学调查研究[D]. 北京: 军事科学院, 2021.
- [4] 刘琪, 王伟利, 孟庆峰. 蜱及蜱传病的研究进展[J]. 安徽农业科学, 2013, 41(3): 1107-1109. DOI: 10.3969/j.issn.0517-6611.2013.03.064.
- [5] 赵清, 逯军, 潘翔. 人感染立克次体致病研究现状[J]. 中国热带医学, 2020, 20(6): 583-588. DOI: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2020.06.21.
- [6] 罗婉蓉. 斑点热立克次体 qPCR 检测方法建立及其感染 BALB/c 小鼠致病性的初步研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2020.
- [7] 付雪莹. 发热患者中斑点热群立克次体感染诊断的临床研究[D]. 北京: 首都医科大学, 2017.
- [8] Stenos J, Walker DH. The rickettsial outer-membrane protein A and B genes of *Rickettsia australis*, the most divergent rickettsia of the spotted fever group[J]. Int J Syst Evol Microbiol, 2000, 50 Pt 5: 1775-1779. DOI: 10.1099/00207713-50-5-1775.
- [9] Blanc G, Ngwamidiba M, Ogata H, et al. Molecular evolution of rickettsia surface antigens: Evidence of positive selection [J]. Mol Biol Evol, 2005, 22(10): 2073-2083. DOI: 10.1093/molbev/msi199.
- [10] Blanc G, Ogata H, Robert C, et al. Lateral gene transfer between obligate intracellular bacteria: Evidence from the *Rickettsia massiliae* genome[J]. Genome Res, 2007, 17(11): 1657-1664. DOI: 10.1101/gr.6742107.
- [11] Balraj P, Nappez C, Raoult D, et al. Western-blot detection of RickA within spotted fever group rickettsiae using a specific monoclonal antibody[J]. FEMS Microbiol Lett, 2008, 286(2): 257-262. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2008.01283.x.
- [12] Satjanadumrong J, Robinson MT, Hughes T, et al. Distribution and ecological drivers of spotted fever group rickettsia in Asia [J]. Ecohealth, 2019, 16(4): 611-626. DOI: 10.1007/s10393-019-01409-3.
- [13] 叶晓东, 郑寿贵, 孙毅, 等. 蜱传斑点热群立克次体研究进展[J]. 中国人兽共患病学报, 2008, 24(4): 368-371. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2008.04.021.
- [14] Zhang YY, Sun YQ, Chen JJ, et al. Mapping the global distribution of spotted fever group rickettsiae: A systematic review with modelling analysis[J]. Lancet Digit Health, 2023, 5(1): e5-e15. DOI: 10.1016/S2589-7500(22)00212-6.
- [15] Li W, Liu SN. *Rickettsia japonica* infections in Huanggang, China, in 2021[J]. IDCases, 2021, 26: e01309. DOI: 10.1016/j.idcr.2021.e01309.

- [16] Lyu Y, Shen Y, Hu CY, et al. The first reported outbreak of an undetermined species of human infection with spotted fever group rickettsia in Lu'an, China[J]. Acta Trop, 2021,223:106072. DOI: 10.1016/j.actatropica.2021.106072.
- [17] Devamani CS, Schmidt WP, Ariyoshi K, et al. Risk factors for scrub typhus, murine typhus, and spotted fever seropositivity in urban areas, rural plains, and peri-forest hill villages in South India: A cross-sectional study [J]. Am J Trop Med Hyg, 2020, 103 (1):238-248. DOI: 10.4269/ajtmh.19-0642.
- [18] 马兰. 人感染新斑点热群立克次体的发现及自然疫源地调查研究[D]. 北京:中国人民解放军军事医学科学院, 2015.
- [19] Bishop A, Borski J, Wang HH, et al. Increasing incidence of spotted fever group rickettsioses in the United States, 2010–2018 [J]. Vector Borne Zoonotic Dis, 2022, 22(9): 491-497. DOI: 10.1089/vbz.2022.0021.
- [20] Centers for Disease Control and Prevention. National notifiable diseases surveillance system, 2022 annual tables of infectious disease data. Atlanta, GA. CDC Office of Public Health Data, Surveillance, and Technology, 2024[EB/OL]. [2024-06-04]. <https://www.cdc.gov/nndss/data-statistics/infectious-tables/index.html>.
- [21] Pisharody S, Rubach MP, Carugati M, et al. Incidence estimates of acute Q fever and spotted fever group rickettsioses, Kilimanjaro, Tanzania, from 2007 to 2008 and from 2012 to 2014[J]. Am J Trop Med Hyg, 2021, 106(2): 494-503. DOI: 10.4269/ajtmh.20-1036.
- [22] Blanton LS. The rickettsioses: A practical update[J]. Infect Dis Clin North Am, 2019, 33(1): 213-229. DOI: 10.1016/j.idc.2018.10.010.
- [23] Archibald LK, Sexton DJ. Long-term sequelae of Rocky Mountain spotted fever[J]. Clin Infect Dis, 1995, 20(5): 1122-1125. DOI: 10.1093/clinids/20.5.1122.
- [24] Gual-Gonzalez L, Torres ME, Self S, et al. Spotted fever group rickettsia spp. molecular and serological evidence among Colombian vectors and animal hosts: A historical review[J]. Insects, 2024, 15(3): 170. DOI: 10.3390/insects15030170.
- [25] Schmidt WP, Devamani CS, Elangovan D, et al. Clinical characteristics of and antibody response to spotted fever group rickettsial infections in South India: Case series and serological cohort study[J]. Trop Med Int Health, 2021, 26(12): 1616-1623. DOI: 10.1111/tmi.13682.
- [26] Malik A, Kallis Skopis P, Enos C, et al. Vesicular spotted fever due to *Rickettsia parkeri* simulates the clinicopathologic features of rickettsialpox[J]. JAAD Case Rep, 2021, 17: 87-91. DOI: 10.1016/j.jder.2021.09.024.
- [27] Bradshaw MJ, Byrge KC, Ivey KS, et al. Meningoencephalitis due to spotted fever rickettsioses, including rocky mountain spotted fever[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(1): 188-195. DOI: 10.1093/cid/ciz776.
- [28] Ganekal S, Singnal K, Rajappa S, et al. Ocular manifestation of rickettsial disease in South Indian population[J]. Indian J Ophthalmol, 2021, 69(5): 1167-1171. DOI: 10.4103/ijo.IJO_2748_20.
- [29] Rossio R, Conalbi V, Castagna V, et al. Mediterranean spotted fever and hearing impairment: A rare complication[J]. Int J Infect Dis, 2015, 35: 34-36. DOI: 10.1016/j.ijid.2015.04.005.
- [30] 尚红,王毓三,申子瑜,等.全国临床检验操作规程[M].4 版.北京:人民卫生出版社, 2015.
- [31] Husin NA, AbuBakar S, Khoo JJ. Current tools for the diagnosis and detection of spotted fever group rickettsia [J]. Acta Trop, 2021, 218: 105887. DOI: 10.1016/j.actatropica.2021.105887.
- [32] Paddock CD, Fournier PE, Sumner JW, et al. Isolation of *Rickettsia parkeri* and identification of a novel spotted fever group rickettsia sp. from Gulf Coast ticks (*Amblyomma maculatum*) in the United States[J]. Appl Environ Microbiol, 2010, 76(9): 2689-2696. DOI: 10.1128/AEM.02737-09.
- [33] Zaldívar Y, Hernández M, Domínguez L, et al. Isolation of *Rickettsia rickettsii* in rocky mountain spotted fever outbreak, Panama[J]. Emerg Infect Dis, 2021, 27(4): 1245-1247. DOI: 10.3201/eid2704.201606.
- [34] 焦艳梅. 斑点热立克次体 *OmpA* 和 *OmpB* 基因片段的克隆与表达及重组蛋白抗原性的研究[D].北京:中国人民解放军军事医学科学院, 2005.
- [35] Machado D, Dantas C, Valeska D, et al. Spotted fever: Early diagnosis and its relevance[J]. Rev Med Minas Gerais, 2023, 33: e-33208. DOI: 10.5935/2238-3182.2022e33208-en.
- [36] Fomda BA, Abdullah N, Mir YB, et al. Comparative evaluation of serological tests used for the diagnosis of rickettsial diseases prevalent in the temperate region of North India [J]. Indian J Med Microbiol, 2022, 40(2): 294-298. DOI: 10.1016/j.ijmmb.2021.12.004.
- [37] Luce-Fedrow A, Mullins K, Kostik AP, et al. Strategies for detecting rickettsiae and diagnosing rickettsial diseases[J]. Future Microbiol, 2015, 10(4): 537-564. DOI: 10.2217/fmb.14.141.
- [38] Kalal BS, Puranik P, Nagaraj S, et al. Scrub typhus and spotted fever among hospitalised children in South India: Clinical profile and serological epidemiology[J]. Indian J Med Microbiol, 2016, 34 (3): 293-298. DOI: 10.4103/0255-0857.188315.
- [39] Stewart AG, Stewart A. An update on the laboratory diagnosis of rickettsia spp. infection [J]. Pathogens, 2021, 10 (10): 1319. DOI: 10.3390/pathogens10101319.
- [40] Robinson MT, Satjanadumrong J, Hughes T, et al. Diagnosis of spotted fever group rickettsia infections: The Asian perspective[J]. Epidemiol Infect, 2019,147:e286. DOI: 10.1017/S0950268819001390.
- [41] Matsutani M, Ogawa M, Takaoka N, et al. Complete genomic DNA sequence of the East Asian spotted fever disease agent *Rickettsia japonica*[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e71861. DOI: 10.1371/journal.pone.0071861.
- [42] Rymaszewska A, Piotrowski M. rickettsia species: Genetic variability, vectors, and rickettsiosis-a review [J]. Pathogens, 2024, 13(8): 661. DOI: 10.3390/pathogens13080661.
- [43] Graham R, Donohue S, McMahon J, et al. Detection of spotted fever group rickettsia DNA by deep sequencing[J]. Emerg Infect Dis, 2017, 23(11): 1911-1913. DOI: 10.3201/eid2311.170474.

- [44] Teng Z, Shi Y, Peng Y, et al. Severe case of rickettsiosis identified by metagenomic sequencing, China[J]. Emerg Infect Dis, 2021, 27(5): 1530-1532. DOI: 10.3201/eid2705.203265.
- [45] Kingry L, Sheldon S, Oatman S, et al. Targeted metagenomics for clinical detection and discovery of bacterial tick-borne pathogens [J]. J Clin Microbiol, 2020, 58(11): e00147-00120. DOI: 10.1128/JCM.00147-20
- [46] Probert WS, Haw MP, Nichol AC, et al. Newly recognized spotted fever group rickettsia as cause of severe Rocky Mountain spotted fever-like illness, Northern California, USA[J]. Emerg Infect Dis, 2024, 30(7): 1344-1351. DOI: 10.3201/eid3007.231771.
- [47] Polsomboon NS, Ergunay K, Bourke BP, et al. Nanopore-based metagenomics reveal a new rickettsia in Europe[J]. Ticks Tick Borne Dis, 2024, 15(2): 102305. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2023.102305.
- [48] Dixit R, Gopalan N, Behera SK. Isothermal amplification technology (IAT) for rapid diagnosis of rickettsioses: Scope, overview, existing evidence, and the way forward[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2023, 107(3): 116046. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2023.116046.
- [49] Gui Z, Cai H, Wu L, et al. Visual closed dumbbell-mediated isothermal amplification (CDA) for on-site detection of *Rickettsia raoultii*[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2022, 16(9): e0010747. DOI: 10.1371/journal.pntd.0010747.
- [50] Xue J, Ren Q, Jian R, et al. Molecular detection of "Candidatus *Rickettsia tarasevichiae*" by loop-mediated isothermal amplification (LAMP) of the *ompA* gene[J]. J Microbiol Methods, 2022, 202: 106601. DOI: 10.1016/j.jmimet.2022.106601.
- [51] Pan L, Zhang L, Wang G, et al. Rapid, simple, and sensitive detection of the *ompB* gene of spotted fever group rickettsiae by loop-mediated isothermal amplification[J]. BMC Infect Dis, 2012, 12:254. DOI: 10.1186/1471-2334-12-254.
- [52] Dittich S, Castonguay-Vanier J, Moore CE, et al. Loop-mediated isothermal amplification for *Rickettsia typhi* (the causal agent of murine typhus): Problems with diagnosis at the limit of detection [J]. J Clin Microbiol, 2014, 52 (3): 832-838. DOI: 10.1128/JCM.02786-13.
- [53] Blanton LS. Rickettsiales: Biology, molecular biology, epidemiology, and vaccine development[M]. Berlin: Springer Nature, 2016.
- [54] Rolain JM, Maurin M, Vestris G, et al. *In vitro* susceptibilities of 27 rickettsiae to 13 antimicrobials[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42(7): 1537-1541. DOI: 10.1128/AAC.42.7.1537.
- [55] Raoult D, Gallais H, De Micco P, et al. Ciprofloxacin therapy for Mediterranean spotted fever[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1986, 30(4): 606-607. DOI: 10.1128/AAC.30.4.606.
- [56] Cascio A, Colomba C, Di Rosa D, et al. Efficacy and safety of clarithromycin as treatment for Mediterranean spotted fever in children: A randomized controlled trial[J]. Clin Infect Dis, 2001, 33 (3): 409-411. DOI: 10.1086/321864.
- [57] Meloni G, Meloni T. Azithromycin *vs.* doxycycline for Mediterranean spotted fever[J]. Pediatr Infect Dis J, 1996, 15(11): 1042-1044. DOI: 10.1097/00006454-199611000-00022.

(收稿日期:2024-06-05)

欢迎订阅

2025 年《国际流行病学传染病学杂志》