

# 人粒细胞无形体宿主动物和媒介流行病学研究进展

张文娟<sup>1</sup>, 杜春红<sup>2</sup>, 高子厚<sup>2</sup>

1 云南省大理学院公共卫生学院, 云南 大理 671000; 2 云南省地方病防治所

**摘要:**人粒细胞无形体病是由嗜吞噬细胞无形体引起的一种经蜱传播的人畜共患病, 主要引起发热, 血小板减少, 严重可引起多脏器损害, 甚至死亡。其宿主动物广泛, 流行环节复杂, 传播媒介主要为蜱。本文就其宿主动物和传播媒介的研究进展进行综述。

**关键词:**人粒细胞无形体病; 宿主动物; 媒介; 研究进展

## the research advance in the animal hosts and media of Human granulocytic anaplasmosis

ZHANG Wen-juan\*, DU Chun-hong, GAO Zi-hou

\*School of Public Health, Da Li University, Da Li, Yun Nan Province 671000, China

**Abstract:** Human granulocytic anaplasmosis is an emerging tick-borne natural focal disease caused by *Anaplasma phagocytophilum*. It mainly causes fever, thrombocytopenia, serious symptoms is multiple organ damage and even death. Human granulocytic anaplasmosis has numerous animal hosts and complex epidemic links, its main transmission media are ticks. This article reviews the research advance in the animal hosts and transmission media.

**Key words:** Human granulocytic anaplasmosis; animal hosts; transmission media; research advance

人粒细胞无形体病(Human granulocytic anaplasmosis, HGA)是由嗜吞噬细胞无形体(*Anaplasma phagocytophilum*, AP)感染人中性粒细胞引起的, 以发热伴白细胞、血小板减少和多脏器功能损害为主要临床表现的一种新发蜱传人兽共患病, 也是一种自然疫源性疾病<sup>[1]</sup>。宿主动物及媒介的生态学特征、自然地理环境、气候因子和人的行为是影响该病流行的重要因素。本文将围绕人粒细胞无形体病宿主及其媒介的研究近况进行综述。

### 1 宿主动物

宿主动物感染是人粒细胞无形体维持自然循环的基本条件, 多种小型兽类、野生大型哺乳动物、家畜、及鸟类均可作为嗜吞噬细胞无形体的宿主, 成为病原携带者和重要传染源。因此, 它们也是无形体病流行病学调查研究的指示动物和研究对象。

#### 1.1 小型兽类

小型兽类主要包括啮齿类、食虫类、兔形类、翼手类及部分小型食肉类动物(统称小

兽)。由于种类繁多,分布广泛,适应性强,在食物链中处于第一级消费者地位,在整个生态系统的物质能量流动、生态平衡和生物多样性保护方面具有重要的作用,是自然界中的重要组成部分。部分小兽是人类细胞无形体病的重要宿主动物,对该病在自然界的长期保存、传播和流行起着重要的作用。

研究数据表明,HGA 呈世界性分布,在北美洲、南美洲、非洲、欧洲、亚洲、大洋洲均有感染 HGA 的报道,而南极洲有关 HGA 的报道较为罕见。近年来,从多种啮齿类动物中都检测到人粒细胞无形体,且具有较高的带菌率,同时从该类动物体中分离到的人粒细胞无形体最多,可认为是该病最大的储存宿主类群。其中以小家鼠(*Mus musculus*)和褐家鼠(*Rattus norvegicus*)感染 AP 的报道居多,白足鼠(*Peromyscus leucopus*)和沙鼠(*Gerbillinae*)等野生鼠类带菌率也较高,另外从其他一些鼠类,如绒鼠属、姬鼠属、田鼠等检测出人粒细胞无形体。

近年来 Felicia Keesing 等人在美国东部对陆栖脊柱动物宿主储存能力的研究中发现,鼠是人粒细胞无形体的重要储存宿主,包括短尾鼯(*Anourosorex squamipes*)和美国东部花栗鼠(*Eastern chipmunk*)也有一定的储存能力<sup>[2]</sup>。

我国小型兽类的无形体感染的调查研究始于上世纪末。边长岭等人在中国西南横断山区小型兽类中发现阳性标本 32 份,总阳性率为 7.34%,其中阳性样本大多数发现于小型兽类中,以啮齿类动物鼠科中的姬鼠属和仓鼠科中的绒鼠属为主<sup>[3]</sup>。新疆地区也存在 HGA 感染,其主要存在于荒漠和半荒漠地带的沙鼠中<sup>[4]</sup>。近年,各地不断有多种小型兽类感染 HGA 的报道,浙江的黑线姬鼠(*Apodemus agrarius*)、社鼠(*Rattus niviventer*)和黄毛鼠(*Rattus rattoides*),吉林的黑线姬鼠和大林姬鼠(*Apodemus peninsulae*)等均检测到 HGA。

## 1.2 犬科动物

犬是人类的伴侣动物,与人类关系密切,是 HGA 的自然感染宿主,它可将传播媒介从野外带回,并长期存活,从而导致人被其叮咬甚至感染其携带病原的危险。血清学研究表明:犬感染 HGA 后通常能保持良好的健康状况,成为无症状携带者,有的出现如嗜睡、厌食症、抑郁症、发热、红斑、脾肿大等临床表现<sup>[5]</sup>。

国外采用间接免疫荧光抗体(IFAT)试验来调查犬感染 HGA 的状况,发现犬感染 HGA 的情况颇为严重,其阳性率约为 7.5%–56.5%,其中 Pusterla 在瑞士对 996 只犬进行调查中,阳性率为 7.5%;德国东北部对 522 只犬 HGA 感染的调查中,阳性率为 43.3%;Kirtz 在澳大利亚检测的 1470 只犬中,HGA 阳性率为 56.5%<sup>[6]</sup>。另外,柯茨等人提出澳大利亚地区也存在 HGA 感染,且 4 岁以上的犬感染 HGA 的概率高于 4 岁以下的犬<sup>[7]</sup>。

研究表明,除了犬以外,其他食肉类犬科动物也可以感染 HGA。在意大利,从狐狸脾脏样品中检测出人粒细胞无形体<sup>[8]</sup>。2009 年 9 月在德国勃兰登堡联邦州收集到的赤狐(*Vulpes vulpes*)和貉(*Nyctereutes procyonoides*)尸体(猎取或发现死亡)的肺组织样品中也存在 HGA 感染,说明狐狸也可能是人粒细胞无形体的宿主动物<sup>[9]</sup>。

### 1.3 牛科动物

牛科动物包括牛类、山羊类、绵羊类和羚羊类,其中带菌动物以牛类、绵羊类、山羊类居多<sup>[10]</sup>。Torina 和 Gokee HI 等人分别在意大利和土耳其黑海中部和东部地区检测到 HGA,其中感染率较高的宿主动物为绵羊<sup>[11-12]</sup>。在国内,曹务春等人在吉林长白山地区绵羊和山羊检测出 HGA 的阳性率分别为 7.1%和 5.7%<sup>[13]</sup>。

### 1.4 猪科动物

研究表明在西西里岛有野猪感染人粒细胞无形体的案例,而在西班牙中部,寄生在当地野猪身上的蜱感染 HGA 的报道较多,可能是由于西班牙中部地区篦子硬蜱较少,故野猪身上篦子硬蜱(*Ixodes ricinus*)感染 HGA 报道少见<sup>[14]</sup>。在罗马尼亚的特兰西瓦尼亚县,斯洛文尼亚和捷克共和国野生猪中均检测出 HGA,其中以罗马尼亚感染率较高。

Skotarczak 等人在波兰西部野猪的血和脾脏标本中测得该病的阳性率为 6%,然而来自美国密西西比州,奥地利和西班牙北部的野猪样本中未检测出阳性样品,流行病学表明,野生猪仅在某些区域可做为 HGA 的自然储存宿主<sup>[15-18]</sup>。近年来随着生活方式的变化,不断出现了森林旅游和林区副业等新的旅游方式,扩大了人类活动范围,同时也增加了人与野猪的接触几率,使非疫区人群感染 HGA 的风险增加。

### 1.5 鹿科动物

鹿科动物能被多种病原体感染,同时也是 HGA 的储存宿主。2008 年狗被证明是人粒细胞无形体的自然宿主之一<sup>[19]</sup>。Morgan 等人采用实时荧光定量 PCR 检测英格兰森林中的 80 只四种不同品种的鹿,其中 29%的样品为阳性,黇鹿(*Dama dama*)的阳性感染率为 21%,红鹿(*Cervus elaphus*)、梅花鹿(*Cervus nippon*)和狍(*Capreolus capreolus*)的平均感染率为 50%<sup>[20]</sup>。

### 1.6 马科动物

禹惠兰等人在新疆伊犁地区进行无形体流行病学调查时,结果显示 11 匹牧民自由放养的马中有 4 匹阳性马 HGA 阳性,提示马可以感染人粒细胞无形体<sup>[21]</sup>。

### 1.7 猫科动物

2008 年 7 月在荷兰一只雌性的缅因猫因嗜睡、食欲不振、发热、呼吸急促送往赫尔辛

基的兽医教学医院，而后被诊断为人粒细胞无形体病<sup>[22]</sup>。

## 1.8 人类

1994 年，Chen 等人从一位发热病人标本中扩增到该病原体的 16SrRNA 基因，首次证实了 HGA 可以感染人类<sup>[23]</sup>。2008 年在希腊克里特岛，因躯干斑丘疹、头痛、乏力、脾肿大而就诊的患者中，采用 PCR 方法扩增出 16SrRNA 基因，这是希腊第一次确诊 HGA 病例<sup>[24]</sup>。

我国人类感染 HGA 的流行病学资料尚不完备。1999 年高东旗等人在大兴安岭地区对具有蜱叮咬史的发热病人和林场工人进行 HGA 感染调查，结果显示 6 人阳性，这是我国首次从人血液中检测到噬吞噬细胞无形体核酸<sup>[25]</sup>。2006 年张丽娟采用巢式 PCR 方法对安徽某县 63 名接触病例的有关人员进行人粒细胞无形体 16sRNA 及 Groel 基因检测，其中 9 例患者阳性，这是世界范围内首次报告的人粒细胞无形体人传人的案例，也是我国首次证实人粒细胞无形体确诊案例<sup>[26]</sup>。

## 2 传播媒介

蜱媒传染病是由蜱叮咬传播的一类疾病，大多数是重要的自然疫源性疾病和人兽共患病，种类多、危害大。目前已发现有 217 种病原生物、毒素与 193 种蜱有关，其中病原体范围包括病毒、细菌、真菌、螺旋体、立克次体等<sup>[27]</sup>。蜱在自然疫源性疾病的传播中起着重要的作用，对于某些疾病不仅作为传播媒介，而且在一定意义上起到储存宿主的作用。因蜱类在其生活周期中的不同（幼蜱、稚蜱、成蜱）期间需多次交换宿主，形成了多宿主寄生的特性，由于宿主寄生谱广泛、病原体可经期、经卵传播等特点，导致了共同吸血和复合感染等现象存在，大大增加了人们罹患 HGA 的机会，并经常导致临床表现更加复杂，造成漏诊误诊，危害较为严重。

人粒细胞无形体的主要传播媒介是蜱，在疾病流行区的流行病学调查中显示感染 HGA 的病例大多具有蜱接触史。由于不同地区的优势宿主动物和优势蜱种不一样，人粒细胞无形体的传播媒介蜱也有多种。在爱沙尼亚，白俄罗斯和俄罗斯，HGA 阳性标本仅存在于篦子硬蜱中，其中以白俄罗斯感染率较高<sup>[28]</sup>。2007 年研究还发现在俄罗斯全沟硬蜱中不仅有 HGA 感染，同时还存在伯氏疏螺旋体、HGA、森林脑炎病毒和立克次体四种病原体的复合感染<sup>[29]</sup>。

目前已证实我国无形体病的主要传播媒介是全沟硬蜱。在吉林延边地区的一项关于林区硬蜱研究报道中发现全沟硬蜱感染率为 4%，森林革蜱感染率为 0.28%<sup>[30]</sup>。长角血蜱 (*Haemaphysalis longicornis*) 在我国分布广泛，尤其在中原地区是主要的优势蜱种，山东莱

州湿地长角血蜱 HGA 阳性率明显高于湖北地区<sup>[31]</sup>。湖北省随州豪猪血蜱(*Haemaphysalis hystricis*)中检测到人粒细胞无形体的基因片段,提示豪猪血蜱可能是 HGA 的传播媒介<sup>[32]</sup>。

**3 结语**不同地区人粒细胞无形体病的宿主动物和媒介呈现多样化。已经发现自然感染 HGA 的宿主动物涉及小型兽类、鹿科动物、牛科动物、猪科动物、犬科动物以及人类等。随着人们的生活方式改变以及活动范围的扩大,破坏了蜱的生存环境,造成了疫源地的扩大或出现了新的疫源地,也使得非疫区易感人群偶然感染 HGA 的概率增加。

目前,对人粒细胞无形体病疫源地分布范围,疾病的分布和流行规律、主要宿主和媒介尚不完全清楚。此外,关于人粒细胞无形体病的宿主、媒介物种多样性在不同地理、气候环境的组成及分布情况,它们的空间分布格局及与重要地理环境因素的相互关系等生态学特征研究几乎为空白。因此,进一步研究不同区域,HGA、宿主动物、媒介的组成和地理分布特征,探讨它们之间及其与人群和重要地理环境因素的关系,为有效地预防和控制该地区的人粒细胞无形体病流行提供科学依据。

#### 参考文献:

- [1]Dumler Js. Anaplasma and Ehrlichia infection[J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2005, 1063:361-373.
- [2]Felicia Keesing, Michelle H. Hersh, Michael Tibbetts, et al. Reservoir Competence of Vertebrate Hosts for Anaplasma phagocytophilum[J]. Emerging Infectious Diseases, 2012,18(12):2013-2016.
- [3]边长玲, 龚正达, 张丽云, 等. 中国西南横断山区小型兽类嗜吞噬细胞无形体基因的检测及序列测定[J]. 中华流行病学杂志, 2009, 30(12):1277-1280.
- [4]赵庆亮, 黄林, 杨霞, 等. 新疆部分地区鼠类无形体和埃立克体的调查及 16srRNA 序列分析[J]. 中国人兽共患病学报, 2013, 29(8):743-747.
- [5] Kohn B, Galke D, Beelitz P, Pfister K. Clinical features of canine granulocytic ehrlichiosis in 18 naturally infected dogs[J]. Journal of veterinary internal medicine, 2008,22:1289-1295.
- [6] B. Kohn, C. Silaghi, D. Galke, et al. Infections with Anaplasma phagocytophilum in dogs in Germany[J]. Research in Veterinary Science, 2011,91(1):71-76.
- [7] Huarrisson A. Santos, Marcus S. Pires, Joice A. R. Vilela, et al. Detection of Anaplasma phagocytophilum in Brazilian dogs by real-time polymerase chain reaction [J]. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, 2011,23(4):770-774.
- [8]Ebani VV, et al. Molecular survey of Anaplasma phagocytophilum and Ehrlichia canis in red

- foxes (*Vulpes vulpes*) from Central Italy [J]. *Journal of Wildlife Diseases*, 2011,47(3): 699-703.
- [9] Daugischies A, von Loewenich FD, Schulze C, et al. Detection of *Anaplasma phagocytophilum* in red foxes (*Vulpes vulpes*) and raccoon dogs (*Nyctereutes procyonoides*) from Brandenburg, Germany[J]. *Ticks Tick Borne Diseases*, 2014,5(3): 277–280.
- [10] Petrovec M, Lotric Furlan S, Zupanc TA, et al. Human disease in Europe caused by a granulocytic Ehrlichia species[J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 1997,35(6): 1556-1559.
- [11] Torina A, Galindo RC, Vicente J, et al. Characterization of *Anaplasma phagocytophilum* and *A. ovis* infection in a naturally infected sheep flock with poor health condition[J]. *Trop Anim Health Prod*, 2010,42(7):1327-1331.
- [12] Gokee HI, Genc O, Akca A, et al. Molecular and serological evidence of *Anaplasma phagocytophilum* infection of farming—malls in the Black Sea region of Turkey[J]. *Acta Veterinaria Hungarica*, 2008,56(3):281-292.
- [13] Zhan I, Cao WC, Jiang JF, et al. *Anaplasma phagocytophilum*—lure in livestock and small rodents[J]. *Veterinary Microbiology*, 2010,144(3-4):405-408.
- [14] Jose de la Fuente, Victoria Naranjo, Francisco Ruiz-Fons, et al. Prevalence of tick-borne pathogens in ixodid ticks (Acari: Ixodidae) collected from European wild boar (*Sus Scrofa*) and Iberian red deer (*Cervus elaphus hispanicus*) in central Spain[J]. *European Journal of Wildlife Research*, 2004,50(4):187-196.
- [15] Castellaw AH, Chenney EF, Varela-Stokes AS. Tick-borne disease agents in various wildlife from Mississippi[J]. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 2011,11(4):439-442.
- [16] T.Kiss\*, D. Cadar, F. A. Krupaci, et al. Short report of *Anaplasma phagocytophilum* infection in European wild boar (*Sus scrofa*) populations from Transylvania, Romania [J]. *Epidemiology and Infection*, 2014, 142:246-250.
- [17] K. Strasek Smrdel, A. Bidovec, T. Malovrh, et al. Detection of *Anaplasma phagocytophilum* in wild boar in Slovenia[J]. *Clinical Microbiology and Infection*, 2009,15(2):50-52.
- [18] B. Skotarczak, M. Adamska, M. Sawczuk, et al. Coexistence of tick-borne pathogens in game animals and ticks in western Poland[J]. *Veterinarni Medicina*, 2008,53(12):668-675.
- [19] Strasek Smrdel K, Bidovec A, Malovrh T, et al. Detection of *Anaplasma phagocytophilum* in wild boar in Slovenia[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2009,15(2):50–52.
- [20] Matthew T, Robinson, Susan E, et al. *Anaplasma phagocytophilum* infection in a multi-species

- deer community in the New Forest, England[J]. *European Journal of Wildlife Research*, 2009,55(4):439-442.
- [21] 范德生, 禹惠兰, 吴保新, 等. 新疆伊犁地区无形体流行病学调查及病原 16SrRNA 序列分析[J]. *中国人兽共患病学报*, 2011, 27(4):327-320.
- [22] Helka M Heikkilä, Anna Bondarenko, Andrea Mihalkov, et al. *Anaplasma phagocytophilum* infection in a domestic cat in Finland: Case report[J]. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 2010,52(1):2-5.
- [23] Chen SM, Dumler JS, Bakken JS, et al. Identification of a granulocytic Ehrlichia species as the etiologic agent of human disease[J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 1994, 32(3):589-595.
- [24] D. Chochlakis, A. Psaroulaki, S. Kokkini, et al. First evidence of *Anaplasma* infection in Crete, Greece. Report of six human cases[J]. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2008,15(2):8-9.
- [25] 高东旗, 曹务春, 张习坦, 等. 大兴安岭地区人群埃立克体感染的调查[J]. *中华流行病学杂志*, 2001, 22(2):137-141.
- [26] 张丽娟. 中国人粒细胞无形体病院内感染传播[J]. *美国医学会杂志* 2008, 300(19):2263-2270.
- [27] 郑寿贵, 叶晓东, 郑海鸥, 等. 金华地区部分蜱媒传染病感染状况调查研究[J]. *中国预防医学杂志*, 2008, 9(1):8-11.
- [28] O. Katargina, J. Geller, A. Alekseev, et al. Identification of *Anaplasma phagocytophilum* in tick populations in Estonia, the European part of Russia and Belarus[J]. *Clinical Microbiology and Infection*, 2012,18(1):40-46.
- [29] Popov, VL, E. I. Korenberg, V. V. Nefedova, et al. Ultrastructural evidence of the ehrlichial developmental cycle in naturally infected *Ixodes persulcatus* ticks in the course of coinfection with *Rickettsia*, *Borrelia*, and *flavivirus*[J]. *Vector Borne and Zoonotic Diseases*, 2007,(4):699-716.
- [30] 詹琳, 何静, 吴晓明. 吉林省林区蜱粒细胞无形体感染的调查[J]. *中国人兽共患病学报*, 2007, 23(5):431-438.
- [31] 张令要, 李静, 詹发先, 等. 湖北省长角血蜱携带嗜吞噬细胞无形体的调查[J]. *中国人兽共患病学报*, 2010, 26(12):1148-1150.

- [32]金晓舟, 郭芳, 刘晓辉, 等. 湖北省随州市蜚携带埃立克体的核酸检测[J]. 中华流行病学杂志, 2009, 30(11):1210-1211.