



中国人兽共患病学报
Chinese Journal of Zoonoses
ISSN 1002-2694, CN 35-1284/R

《中国人兽共患病学报》网络首发论文

题目：恙虫病临床诊疗专家共识
作者：姜天俊, 江佳富, 齐文杰, 谷丽, 王磊, 孙龙
网络首发日期：2024-01-15
引用格式：姜天俊, 江佳富, 齐文杰, 谷丽, 王磊, 孙龙. 恙虫病临床诊疗专家共识[J/OL]. 中国人兽共患病学报. <https://link.cnki.net/urlid/35.1284.R.20240115.1046.004>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

恙虫病临床诊疗专家共识

姜天俊¹, 江佳富², 齐文杰³, 谷丽⁴, 王磊³, 孙龙⁵, 中国微生物学会人兽共患病病原学专业委员会, 中国医药生物技术协会生物诊断技术分会

(1. 解放军总医院第五医学中心; 2. 军事医学研究院微生物流行病学研究所; 3. 首都医科大学附属北京友谊医院; 4. 首都医科大学附属北京朝阳医院; 5. 海南医学院第一附属医院)

✉通信作者 姜天俊, 解放军总医院第五医学中心感染病医学部 Email: aba302@163.com; ORCID: 0009-0001-3163-4685; 辛德莉, 首都医科大学附属北京友谊医院 Email: xindl48@126.com; ORCID: 0000-0002-3055-6072

摘要 恙虫病是由恙虫病东方体感染引起的一种自然疫源性疾病, 流行于东亚和东南亚地区, 主要表现为发热、焦痂或溃疡、淋巴结肿大及皮疹。恙虫病早期症状不典型, 容易误诊和漏诊。中国微生物学会人兽共患病病原学专业委员会和中国医药生物技术协会生物诊断技术分会相关专家, 根据领域相关研究进展和诊疗经验, 并参考国内外相关文献与指南, 结合我国临床实践与咨询论证, 形成本共识。

关键词 恙虫病; 恙虫病东方体; 临床诊疗; 专家共识

DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2024.00.001

Expert consensus on the clinical diagnosis and treatment of scrub typhus

Chinese Society of Microbiology Committee on Zoonotic Pathogens; Biodiagnostic Technology Branch of China Medical Biotechnology Association

✉Jiang Tian-jun, Email: aba302@163.com; Xin De-li, Email: xindl48@126.com

Abstract Scrub typhus is a type of natural focal disease caused by a bacteria called *Orientia tsutsugamushi* and mainly endemic in East and Southeast Asia. The most common clinical symptoms of scrub typhus include fever, eschar, ulcer, lymph node enlargement and rash, which are not typical on early stage and could easily lead to misdiagnosis and missed diagnosis. By reviewing relevant guidelines and references at home and abroad, combining clinical diagnosis and treatment experiences in China, the experts from Biodiagnostic Technology Branch of China Medical Biotechnology Association and Chinese Society of Microbiology Committee on Zoonotic Pathogens formed this consensus on the clinical diagnosis and treatment of scrub typhus.

Key words scrub typhus; *Orientia tsutsugamushi*; clinical diagnosis and treatment; expert consensus

前言

恙虫病, 又名丛林斑疹伤寒 (Scrub Typhus 或 Tsutsugamushi Disease)、洪水热 (Floodfever)、日本江河热 (Japanese River Fever)、恙螨传立克次体病 (Chigger-borne Rickettsioses), 是一种由恙虫病东方体 (*Orientia tsutsugamushi*) 感染引起的急性自然疫源性传染病, 经恙螨幼虫叮咬传播, 临床以发热、皮疹、特征性焦痂与溃疡、淋巴结及肝脾肿大为特征, 可引起中毒性肝炎、支气管肺炎、心肌炎、脑膜脑炎、消化道出血及急性肾功能衰竭等并发症, 未经治疗的病例病死率可高达 30%~70%^[1-5]。近些年来, 全国较多地区出现恙虫病疫情显著上升的趋势, 局部流行时有发生^[6]。由于恙虫病早期缺乏特异性症状表现, 且缺乏特异性诊断指标, 加上临床医生认知不足, 极易误诊和漏诊, 一旦发生严重并发症, 则病死风险剧增。因此, 恙虫病不仅是流行地区公共卫生的严重隐患, 还威胁着各地旅游者健康, 及时更新临床诊疗共识, 对该病的精准防治具有重要意义。

恙虫病病原学与流行病学

一、病原学

恙虫病的病原体为恙虫病东方体，归类于立克次体科（*Rickettsiae*）的东方体属（*Orientia*），呈球形或球杆状，大小（0.3~0.5） μm ×（0.5~1.5） μm ，专性细胞内寄生，革兰染色阴性。恙虫病东方体与变形杆菌 OX_K 株有交叉免疫原性。血清学发现恙虫病东方体优势抗原主要有 4 种，分子量分别为 56 kDa、47 kDa、21 kDa 和 110 kDa 蛋白，其中 56 kDa 蛋白最为重要，为型特异性抗原（Type specific antigen, TSA）^[7]。

恙虫病东方体抵抗力弱，有自然失活、裂解倾向，不易保存，即使在液氮中也仅存活 1 年左右；对各种消毒方法敏感，如在 0.5% 苯酚溶液中或加热至 56℃，10 min 即死亡；对氯霉素、四环素类和红霉素类抗菌药均比较敏感，但能耐受青霉素类、头孢菌素类及氨基糖苷类抗生素。

二、流行病学特点

恙虫病主要流行于亚洲太平洋地区，尤其东南亚多见。在东起日本、西至阿富汗、东南至澳大利亚北部、东北至俄罗斯远东沿海的亚太区域^[5]，有十亿多人生活在恙虫病风险之中，被称为“恙虫病三角”（Tsutsugamushi triangle），是亚太地区严重的公共卫生问题。近年来，新的流行区亦不断出现，如中东、非洲和南美地区。保守估计，每年全球恙虫病病例在 100 万以上^[8、9]。我国自 2006 年开始预备病例网络报告以来，中国恙虫病发病率逐年上升，且分布范围逐渐扩大，目前中国大陆除了上海市和宁夏回族自治区外，30 个省级行政区均有本地病例记录，以东南沿海地区多发^[10-12]。恙虫病一年四季均可发病，南方疫源地主要流行于夏季，北纬 25° 以南的广东地区全年均有流行。北方疫源地主要流行于秋冬季，流行季节与当地优势种群恙螨的最适活动时间密切相关。过渡型疫源地主要流行于秋季，发病时间具有较为典型的“10 月高发”现象，其次为 11 月份，12 月以后报告病例较为少见。同时流行型别也有差异，如长江以南主要有 Karp、Gilliam、Kawasaki 型等。

啮齿动物，是恙虫病的主要传染源。城镇以家鼠为主，农村以社鼠、黄毛鼠为主。兔、猪、猫等也能感染。恙螨被恙虫病东方体感染后，可经卵传给后代，也可成为传染源。

恙螨，是恙虫病的唯一传播媒介。在我国，目前已经确证的恙虫病主要传播媒介有以下 6 种：地里纤恙螨、小板纤恙螨、微红纤恙螨、吉首纤恙螨、高湖纤恙螨和海岛纤恙螨。地里纤恙螨、小板纤恙螨，是我国最为重要的两大媒介恙螨，也是世界上许多国家和地区恙虫病的主要传播媒介。携带恙虫病东方体的恙螨幼虫叮咬人类可造成传播。幼虫大小约 0.25 mm，肉眼很难分辨，寄生在宿主体表，多在皮薄、湿润和皮肤褶皱处，如腰、腋窝、腹股沟、阴部等位置，经常会忽略。人对恙虫病东方体普遍易感，流行地区居民多经感染而获得免疫，因此以散发病例为主。田间劳作农民、野外作业人员（伐木、筑路工人、地质勘探人员等）、野外训练部队及旅行者等受恙螨侵袭机会较多，更容易发生感染。

临床特征

一、发热及全身中毒症状

恙虫病的潜伏期是 4~21 d，多数患者在被恙螨叮咬后 7~10 d 出现症状^[5]。一般起病急，体温可于 1~2 d 内上升至 39~41℃，最高可达 42℃；多为弛张热型，也可持续发热或不规则热型，发热时间多在 7~21 d，中位数时间为 14.4 d^[13]；多伴有畏寒、寒战、剧烈头痛、全身酸痛、疲乏、嗜睡、食欲下降、恶心、呕吐、颜面潮红、眼结膜充血、畏光、失眠等。病程第 2 周时病情常加重，可出现表情淡漠、重听、谵妄、甚至抽搐或昏迷、颈强直等神经系统症状；也可表现为心率增快、心律失常、心音减弱等心肌炎症状；还可出现咳嗽、胸痛等肺炎症状。少数患者可有广泛出血现象，如鼻出血、胃肠道出血等。危重病例出现严重的多器官损害，心、肝、肾及循环衰竭，还可发生弥散性血管内凝血^[14]。病情平稳者在病程第 3 周后，体温渐降至正常，症状减轻至消失，并逐渐康复。如果延误诊治，患者在第 3 周后持续加重，并可能在第 3~4 周死亡。

二、焦痂与溃疡

焦痂与溃疡，是恙螨叮咬后局部组织坏死形成的特异性体征，是临床诊断恙虫病的重要线索，可见于 70%~100% 的患者^[15]，多数患者仅有 1 个，偶见 2~3 个。恙螨幼虫具有趋汗味特点，因不同性别存在差异，男女焦痂部位有所不同，男性主要分布在会阴部和腹股沟区，而女性多分布在乳房和腋窝区^[16]。焦痂外观呈圆形或椭圆形，直径 3~15 mm，焦黑色，边缘稍隆起，周围有红晕，不痛不痒，无渗液。焦皮脱落后，中央凹陷形成溃疡，基底部呈现淡红色肉芽创面。焦痂偶可不典型，缺少典型黑色外壳^[17]。

三、淋巴结肿大

淋巴结肿大，多见于焦痂附近，常明显肿大并伴疼痛和压痛，游离且无黏连，可移动。发热前即可出现，多见于病程第 2 周后，主要在腹股沟、腋下、耳后等处，多如黄豆或蚕豆大小，也有鸽蛋大小者，有的甚至于隆起皮肤表面。

四、皮疹

皮疹，可见于病程第 2~8 d，一般为 4~6 d，少数病例可于发病时即出现皮疹或迟至第 14 d 出疹，发生率 35.3%~100% 不等。约一半患者会出现典型的暗红色充血性非瘙痒性斑疹或斑丘疹，也有呈出血性者，无痒感，大小不一，直径为 2~5 mm，多散布于躯干部，通常始于腹部，随后向四肢扩散，通常可累及面部。皮疹多经 3~7d 后逐渐消退，不脱屑，有色素沉着；部分患者病程第 7~10 d 可在口腔软、硬腭及颊部黏膜上发现黏膜疹或出血点。

五、肝脾肿大

肝肿大占 10%~30%，脾肿大占 30%~50%，质软，表面平滑，无触压痛。肝脏是恙虫病最常见受损器官，肝功能受损发生率高达 74.2%^[18]，儿童发生率较成人高，为 77%~96.7%^[19]。

六、并发症

支气管肺炎、脑炎或脑膜炎、中耳炎、腮腺炎、血栓性静脉炎、肝肾功能损害、心肌炎、心功能不全、DIC、感染性休克等，孕妇可发生流产^[20]。死亡病例多发生于病程的第 3 周前后。

诊断与鉴别诊断

一、诊断要点

依据流行病学史、临床表现和实验室结果进行综合诊断。在恙虫病流行区、流行季节（夏秋季居多）时，凡是有不明原因突发高热或淋巴结肿大者，应仔细询问病史，考虑恙虫病可能，体检应仔细查看患者皮肤是否有焦痂或溃疡，关注是否存在皮疹、局部淋巴结肿大及肝脾肿大等体征。

二、诊断流程

1. 流行病学史

流行季节，发病前 3 周内曾在或到过恙虫病流行区，并有野外活动史、草地坐卧史等。

2. 临床表现

- 2.1 发热
- 2.2 淋巴结肿大
- 2.3 皮疹
- 2.4 特异性焦痂或溃疡

3. 实验室辅助检查^[21]

- 3.1 外斐试验阳性：单份血清 OX_k 效价 $\geq 1:160$ ；
- 3.2 IFA IgM $\geq 12\ 800$ ，或双份血清 IFA 检测 IgM 滴度 4 倍及以上升高；
- 3.3 针对靶基因 56 kDa，47 kDa，groEL 的 PCR 反应至少 2 个阳性；
- 3.4 分离到病原体；
- 3.5 胶体金免疫层析试验（GICA）中 IgM 阳性。

三、疑似病例

具备 1.和 2.1, 加 2.2、2.3 任何一条, 且明确排除其他疾病; 或无明确流行病学史, 在流行季节同时具备 2.1、2.2 和 2.3 三项。

四、临床诊断病例

疑似病例加 2.4; 或同时具备 1.、2.1 和 2.4 三项。

五、实验室诊断病例

疑似病例加 3.2、3.3、3.4、3.5 中的任何一项; 或临床诊断病例加 3.中的任何一项; 或皮疹加三、四和五的任意一项。

六、鉴别诊断

本病应与伤寒、斑疹伤寒、登革热、流行性出血热等疾病相鉴别。

1. 伤寒

起病缓慢, 持续高热, 表情淡漠, 相对缓脉, 有少数玫瑰疹, 无焦痂溃疡, 标本中培养出伤寒杆菌, 肥达试验阳性, 外斐试验阴性。

2. 斑疹伤寒

多见于冬春季节, 无焦痂和局部淋巴结大, 外斐试验 OX_{19} 凝集阳性, OX_k 阴性, 普氏(流行性斑疹伤寒)或莫氏(地方性斑疹伤寒)立克次体为抗原作补体结合试验阳性。

3. 登革热

发病前曾在登革热流行区居住或逗留, 有伊蚊叮咬史, 多于夏秋季发病, 急性起病, 有高热、头痛、皮疹。外周血白细胞和/或血小板明显减少, 血清中登革病毒抗体 IgM 阳性。

4. 流行性出血热

起病急, 典型表现有发热、出血、肾脏损害。外周血白细胞增多或正常, 血小板减少, 蛋白尿。流行性出血热病毒抗体 IgM 阳性。

5. 疟疾

在流行季节有流行区居住或旅行史, 出现间歇性或规律性发作的寒战、高热、大汗, 伴有贫血和肝脾肿大, 恶性疟热型不规则, 可引起凶险发作。外周血或骨髓涂片疟原虫阳性。

6. 钩端螺旋体病

恙虫病流行地区和钩端螺旋体发病区域有重叠现象, 该区域内有 4% 的患者可同时染上两种疾病^[22]。钩体病患者常出现眼结膜充血、出血, 腓肠肌疼痛明显, 无焦痂和溃疡。血片中可见到钩端螺旋体, 血清钩端螺旋体凝集溶解试验阳性。

7. 皮肤炭疽

皮肤炭疽有牲畜接触史, 病变多见于外露部位, 毒血症状轻, 无皮疹, 血白细胞总数多增高, 取分泌物可查及炭疽杆菌, 外斐试验阴性。

治 疗

恙虫病治疗措施包括一般治疗、病因治疗以及对症支持治疗。

一、一般治疗

患者应注意休息, 进食易于消化食物, 注意口腔卫生, 维持水、电解质平衡, 减少并发症发生。高热可用物理降温, 酌情使用解热药物, 但慎用大量发汗的退热药。烦躁不安者可适量使用镇静药物。重症患者应加强观察, 及时处置。

二、病因治疗

恙虫病东方体专性细胞内寄生, 革兰染色阴性, 只有进入细胞内的抗菌药物才有效, 目前推荐四环素类、大环内酯类、氯霉素和利福平^[23]。轻症患者口服抗菌药治疗即可有效, 重症患者建议采用肠外途径给药^[24]。恙虫病东方体对 β -内酰胺类、氨基糖苷类、氟喹诺酮类抗菌药具有天然耐药性^[25]。结合 Cochrane 系统回顾数据库中 6 项随机对照研究结果^[26], 抗菌药用法如下:

1. 四环素类

多西环素能迅速抑制恙虫病东方体，已成为恙虫病抗病原治疗首选药物，尽早治疗效果更好^[27]。多西环素推荐剂量：成人 0.1 g，每日 2 次，首剂加倍；体重在≤45 kg 的儿童 2.2 mg/kg，每日 2 次，体重>45 kg，用法用量同成人。抗感染疗程至少持续到体温复常后 3 d，临床症状改善并稳定，一般 7~10 d。重症患者可选择静脉滴注给药，成人第 1 天 0.2 mg，分 1~2 次静滴，以后根据感染程度每日 0.1~0.2 g 静滴；体重≤45kg 儿童第 1 天 4 mg/kg，分 1~2 次静滴，以后根据感染程度，每日 2~4 mg/kg，体重>45 kg 者，用法用量同成人。每日只给单次剂量或短疗程的多西环素可导致疾病复发。

多西环素可能导致胎儿骨骼畸形，妊娠妇女不宜使用；哺乳期妇女如需用药，应暂停哺乳。考虑对骨骼生长和牙齿的影响，四环素类药物一般不用 8 岁以下儿童，仅在出现严重、甚至危及生命的感染且无其它替代治疗情况下才考虑使用。世界卫生组织（WHO）建议孕妇或儿童可使用阿奇霉素或氯霉素替代。

2. 大环内酯类

大环内酯类为快速抑菌药，临床上常用约 20 个品种，其中最常用的是阿奇霉素、罗红霉素、克拉霉素等。罗红霉素成人 150 mg，每日 2 次，退热后 150 mg，每日 1 次；儿童每次 2.5~5 mg/kg，每日 2 次，退热后剂量减半。阿奇霉素成人 0.5 g，每日 1 次，退热后 0.25 g，每日 1 次；儿童 10 mg/kg（每天最多不超过 0.5g），顿服，退热后剂量减半；亦可静脉滴注阿奇霉素，用 5 mL 注射用水充分溶解阿奇霉素 0.5 g，配制成 0.1 g/mL，再加入至 250 mL 或 500 mL 的生理氯化钠或 5% 葡萄糖液中，阿奇霉素浓度为 1~2 mg/mL，滴注时间 1~3 h，每日静脉滴注 1 次，退热后改为口服，剂量减半。克拉霉素成人 0.5 g/次，每 12 h 口服 1 次，6 个月以上的儿童每次 15 mg/kg，每 12 h 口服 1 次。以上药物疗程均为 7~10 d。

研究证明，阿奇霉素及其他大环内酯类药物与多西环素或氯霉素有相同的临床效果，但是克拉霉素使用经验少^[28-30]。大环内酯类的主要不良反应为恶心、腹痛、腹泻、肝功能异常（ALT 及 AST 升高）、头晕和头痛等。孕妇及哺乳期妇女需慎用。

3. 氯霉素

目前是恙虫病治疗二线用药。成人每日 2.0 g，分 4 次口服，危重患者亦可予静脉滴注，患者体温多于 1d 后恢复正常；退热后每日 0.5 g，分 2 次口服，疗程 7~10 d。小儿每日 25~40 mg/kg，分 3~4 次服用；新生儿每日不超过 25 mg/kg，分 4 次服用。需要注意的是，氯霉素可引起外周血白细胞和血小板减少，有可能诱发不可逆性再生障碍性贫血，而发生再障者可有数周至数月的潜伏期，不易被早期发现；此外，尚可发生溶血性贫血、过敏反应等。在缅甸、泰国和我国部分地区，曾发现对氯霉素耐药的恙虫病东方体株。

4. 利福平

一项试验比较了 900mg、600mg 利福平的抗感染治疗效果，数据显示两组均未出现治疗失败，在 48 h 内退热比例方面，高剂量与标准剂量利福平之间几乎没有差异，不良反应方面没有数据^[25]。因此，推荐 600 mg 标准剂量每日 1 次治疗。鉴于中国是结核病高发地区，单用利福平有诱发耐药风险，临床医生应谨慎将利福平作为恙虫病的一线治疗选择，仅在排除活动性结核病后，才可以考虑利福平作为二线治疗选择。

三、对症支持治疗

恙虫病合并呼吸、肝、肾功能损害时，常采取抗炎、给氧、保肝降酶以及维持/替代肾功能等治疗。发现呼吸功能衰竭及时使用无创或有创呼吸机辅助呼吸。用人工肝和血液净化方式吸附炎性介质和加快毒素的排泄，可有效促进重症患者的康复^[31-32]。

结 语

由于恙虫病早期临床症状不典型，易与其他立克次体、螺旋体、细菌等感染相混淆，同时考虑到

多重感染的存在, 建议紧密结合实验室检测结果完成最后诊断。近年来, 随着分子生物学的发展应用, 实时荧光 PCR 法检测患者血液、焦痂, 敏感性、特异性均达到 80% 以上, 二代基因测序技术亦正在成为检测恙虫病的新手段, 尤其是对于未发现明显焦痂患者的诊断具有明显优势^[33-34]。治疗方面, 首选多西环素口服, 重症病例可静脉用药; 孕妇或 8 岁以下儿童可以使用阿奇霉素或氯霉素; 疗程应在发热消退后至少持续 3d。同时, 注意对耐药病例的观察与总结^[35]。

执笔: 姜天俊 (解放军总医院第五医学中心), 江佳富 (军事医学研究院微生物流行病学研究所), 齐文杰 (首都医科大学附属北京友谊医院), 谷丽 (首都医科大学附属北京朝阳医院), 王磊 (首都医科大学附属北京友谊医院), 孙龙 (海南医学院第一附属医院)。

讨论专家: 吕建楠 (广西右江民族医学院附属医院), 苏慧勇 (云南大理人民医院), 陆英群 (浙江省疾病预防控制中心), 操敏 (东部战区疾病预防控制中心), 柳燕 (安徽医科大学), 杨丽萍 (山东大学), 齐永 (东部战区疾病预防控制中心), 杜春红 (云南省地方病防治所), 于昌军 (安徽阜阳人民医院), 尹飞飞 (海南医学院)。

审校专家: 万康林 (中国疾病预防控制中心), 顾硕 (海南医学院第一附属医院), 温博海 (军事医学研究院微生物流行病学研究所)。

利益冲突: 无

参考文献:

- [1] Peter JV, Sudarsan TI, Prakash JA, et al. Severe scrub typhus infection: clinical features, diagnostic challenges and management[J]. World J Crit Care Med, 2015, 4(3):244-250. DOI: 10.5492/wjccm.v4.i3.244
- [2] Trent B, Fisher J, Soong L. Scrub typhus pathogenesis: innate immune response and lung injury during orientia tsutsugamushi infection[J]. Front Microbiol, 2019, 10:2065. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02065
- [3] Ogawa M., Hagiwara T, Kishimoto T, et al. Scrub typhus in Japan: epidemiology and clinical features of cases reported in 1998[J]. Am J Trop Med Hyg, 2002, 67(2):162-165. DOI: 10.4269/ajtmh.2002.67.162
- [4] Choi YH, Kim SJ, Lee JY, et al. Scrub typhus: radiological and clinical findings[J]. Clin Radiol, 2000, 55(2): 140-144. DOI: 10.1053/crad.1999.0336
- [5] Alison LF, Marcie LL, Dary JK, et al. A review of scrub typhus (*Orientia tsutsugamushi* and related *Organisms*): then, now, and tomorrow[J]. Trop Med Infect Dis, 2018, 3(1):8-37. DOI: 10.3390/tropicalmed3010008
- [6] Weitzel T, Dittrich S, López J, et al. Endemic scrub typhus in south America[J]. N Engl J Med, 2016, 375(10):954-961. DOI: 10.1056/NEJMoal603657
- [7] Jiang J, Richards AL. Scrub typhus: no longer restricted to the tsutsugamushi triangle[J]. Trop Med Infect Dis, 2018, 3(1):11-17. DOI: 10.3390/tropicalmed3010011
- [8] Xin HL, Yu JX, Hu MG, et al. Evaluation of scrub typhus diagnosis in China: analysis of nationwide surveillance data from 2006 to 2016[J]. Infect Dis Poverty, 2019, 8(1): 59-70. DOI: 10.1186/s40249-019-0566-0
- [9] Tamura A, Ohashi N, Urakami H, et al. Analysis of polypeptide composition and antigenic components of Rickettsia tsutsugamushi by polyacrylamide gel electrophoresis and immunoblotting[J]. Infect Immun, 1985, 48(3):671-675. DOI: 10.1128/iai.48.3.671-675.1985
- [10] Yue YJ, Ren DS, Liu XB, et al. Spatio-temporal patterns of scrub typhus in China's mainland, 2006-2017[J]. Plos Neglected Tropical Diseases, 2019, 13(12): e0007916. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007916
- [11] Musa TH, Ahmad T, Wana MN, et al. The epidemiology, diagnosis and management of scrub typhus disease in China[J]. Hum Vaccin Immunother., 2021, 17(10): 3795-3805. DOI: 10.1080/21645515.2021.1934355. Epub 2021 Jun 14
- [12] 岳玉娟, 王玉姣, 李贵昌等. 2006-2018 年中国大陆恙虫病高发区流行病学特征分析[J]. 疾病监测, 2020, 35 (4): 301-306. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2020.04.007
- [13] 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
- [14] 李璐, 张敏, 徐玉辉, 等. 重症恙虫病的临床特征分析[J]. 中华全科医学杂志, 2015, 18 (23): 2813-2816. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2015.23.016
- [15] 徐翼, 周淑如. 恙虫病诊治进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31 (10): 732-736. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2016.10.004
- [16] 谭雪梅, 刘园园, 雷旭, 等. 恙虫病基础和临床诊治研究进展[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017, 11 (05): 437-440. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.05.003
- [17] Audhya M, Abirami D, Srikanth S. Atypical eschar: An unusual cutaneous manifestation of scrub typhus[J]. J Vector Borne Dis, 2015, 52(3):267-269. PMID: 26418661
- [18] 范荣华, 黄文琪, 闵峰, 等. 恙虫病并发肝损害 43 例临床分析[J]. 临床军医杂志, 2015, 43 (05): 519-520. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3826.2015.05.26
- [19] Yoon HJ, Lee MS, Ki M, et al. Does IL-17 play a role in hepatic dysfunction of scrub typhus patients? [J]. Vector Borne Zoonotic Dis, 2010, 10(3):231-235. DOI: 10.1089/vbz.2008.0149
- [20] Jang MO, Kim JE, Kim UJ, et al. Differences in the clinical presentation and the frequency of complications between elderly and non-elderly scrub typhus patients[J]. Archives of gerontology and geriatrics, 2014, 58(2): 196-200. DOI: 10.1016/j.archger.2013.10.011
- [21] Lim C, Paris DH, Blacksell SD, et al. How to Determine the Accuracy of an Alternative Diagnostic Test when It Is Actually Better than the Reference Tests: A Re-Evaluation of Diagnostic Tests for Scrub Typhus Using Bayesian LCMs[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0114930. DOI: 10.1371/journal.pone.0114930

- [22] Phimda K, Hoontrakul S, Suttinont C, et al. Doxycycline versus azithromycin for treatment of leptospirosis and scrub typhus[J]. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2007, 51(9): 3259-3263. DOI: 10.1128/AAC.00508-07
- [23] Tantibhedhyangkul W, Angelakis E, Tongyoo N, et al. Intrinsic fluoroquinolone resistance in *Orientia tsutsugamushi*[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2010, 35(4):338-341. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.11.019
- [24] El Sayed I, Liu Q, Wee I, et al. Antibiotics for treating scrub typhus[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 9(9): CD002150. DOI: 10.1002/14651858.CD002150.pub2
- [25] El Sayed I, Liu Q, Wee I, et al. Antibiotics for treating scrub typhus. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2018, 9: p. CD002150. DOI: 10.1002/14651858.CD002150.pub2
- [26] Nakayama K, Kurokawa K, Fukuhara M, et al. Genome comparison and phylogenetic analysis of *Orientia tsutsugamushi* strains[J]. *DNA Res*, 2010, 17(5): 281-291. DOI: 10.1093/dnares/dsq018. Epub 2010 Aug
- [27] Crecelius EM, Burnett MW. Scrub Typhus[J]. *J Spec Oper Med*, 2020, 20(1):120-122. DOI: 10.55460/WCLB-0NKA
- [28] Rajapakse S, Rodrigo C, Fernando SD. Drug treatment of scrub typhus[J]. *Trop Doct*, 2011, 41(1): 1-4. DOI: 10.1258/td.2010.100311
- [29] Chanta C, Phloenchaiwanit P. Randomized Controlled Trial of Azithromycin versus Doxycycline or Chloramphenicol for Treatment of Uncomplicated Pediatric Scrub Typhus[J]. *J Med Assoc Thai*, 2015, 98(8): 756-760. PMID: 26437532
- [30] Lee KY, Lee HS, Hong JH, et al. Roxithromycin treatment of scrub typhus (*tsutsugamushi* disease) in children[J]. *The Pediatric infectious disease journal*, 2003, 22(2):130-133. DOI: 10.1097/01.inf.0000047864.80791.20
- [31] 李柏成, 朱洁云, 王霄玲, 等. 广西某医院 2014-2018 年恙虫病致急性肾损伤临床对照分析[J]. *中华疾病控制杂志*, 2019, 23(9): 1132-1136. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2019.09.022
- [32] Thipmontree W, Tantibhedhyangkul W, Silpasakorn S, et al. Scrub Typhus in Northeastern Thailand: Eschar Distribution, Abnormal Electrocardiographic Findings, and Predictors of Fatal Outcome[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2016, 95(4):769-773. DOI: 10.4269/ajtmh.16-0088. Epub 2016 Aug 29
- [33] 吕燕宁, 陈丽娟, 窦相峰, 等. 2 种恙虫病东方体核酸检测方法的比较[J]. *中国卫生检验杂志*, 2015, 25(24): 4295-4297.
- [34] 朱黎明, 王勇, 黄进, 等. 湖南老年医院首例恙虫病多器官受累病例实验室分析[J]. *中国人兽共患病学报*, 2015, 31(8): 775-777. DOI: 10.3969/cjz.j.issn.1002-2694.2015.08.019
- [35] Wangrangsimakul T, Phuklia W, Newton PN, et al. Scrub Typhus and the Misconception of Doxycycline Resistance[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(11):2444-2449. DOI: 10.1093/cid/ciz972. PMID: 31570937