

· 综 述 ·

新发和再发虫媒传染病

李小溪, 谭钧元, 张 昕, 曾 锐, 涂 波

[摘要] 近几十年来节肢动物传播的病原体在全球范围内扩散, 成为新的公共卫生威胁。气候变化、城市化、土地开垦、人口增长、生活习俗的改变以及便捷的交通等自然和社会因素正在推动它们广泛传播。本文对近年来新发和再发虫媒传染病的病原学、流行病学、临床表现、诊断、治疗和预防作一综述。

[关键词] 新发传染病; 虫媒传染病; 人兽共患病

[中国图书资料分类号] R373.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2020)05-0456-06

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2020.05.018

Emerging and re-emerging vector-borne diseases

LI Xiao-xi, TAN Jun-yuan, ZHANG Xin*, ZENG Rui, TU Bo

Center of Clinical Laboratory, Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

*Corresponding author, E-mail: 963520347@qq.com

[Abstract] The global spread of arthropod-transmitted pathogens in recent decades is an emerging public health threat, and its wide spread is caused by natural and social factors, such as climate change, urbanization, land reclamation, uncontrolled population growth, change of life customs and convenient transportation. This paper reviews the etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention of the emerging and re-emerging vector-borne diseases in recent years.

[Key words] emerging infectious disease; vector-borne disease; zoonosis

节肢动物在吸食脊椎动物宿主的血液过程中可传播病原体, 引发虫媒传染病。在近几十年里, 全球各地陆续发现了一些新发虫媒传染病, 还有另外一些传统疾病由于人口流动和媒介栖息地扩大而传播到新的地区, 造成再发流行。本文对近年来新发和再发的虫媒传染病作一综述。

1 病 毒

虫媒传染病病原体包括病毒、立克次体目的立克次体科和无形体科以及部分原虫, 其中虫媒病毒占绝大多数。虫媒病毒感染人的机制主要有3种: ①野外传播周期中的直接溢出, 即病毒从自然疫源性宿主传染给人类, 如寨卡病毒(Zika virus, ZIKV)在城市传播之前的阶段。②在家养动物中扩增, 然后溢出到人类, 如裂谷热病毒(rift valley fever virus, RVFV), 它在羊、牛和其他家畜中扩增。在这两种机制中, 人类可能会被意外感染, 但他们是“死胡同宿主”, 因为他们的低水平病毒血症不支持病毒进一步传播。③从地方性循环过渡到

人-媒介-人循环, 其中人充当扩增宿主, 这种情况可以在城市环境中发生, 如登革热病毒(dengue virus, DENV)。具有城市传播潜力的虫媒病毒是对公共卫生的重大威胁。感染人类的虫媒病毒大部分是RNA病毒, 主要属于黄病毒科、布尼亚病毒科、披膜病毒科和呼肠弧病毒科。

大多数虫媒病毒感染都有一些共同的特征。首先, 潜伏期通常是3~10 d。其次, 隐性感染占大多数, 除了基孔肯雅病毒(Chikungunya virus, CHIKV)隐性感染率<15%和ZIKV隐性感染率约50%。再次, 虫媒病毒感染临床表现类似, 通常表现为以下症候群: ①发热、皮疹和流感样症候群, 如ZIKV、CHIKV; ②关节炎症候群, 如CHIKV、DENV; ③脑炎脑膜炎症候群, 如黄热病病毒(yellow fever virus, YFV)、西尼罗病毒(West Nile virus, WNV)、CHIKV及ZIKV; ④出血热症候群, 如克里米亚-刚果出血热病毒(Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, CCHFV)、RVFV及DENV^[1]。

1.1 蚊媒病毒

1.1.1 WNV WNV是黄病毒属的27个成员之一, 分布在西非各国、北非的埃及和亚洲的印度, 西半球首例WNV感染病例于1999年夏季在纽约报告, 并很快波及整个美洲^[2]。美国疾病控制和预防中心(Centers for Disease Control and Prevention,

[作者单位] 100039 北京, 中国人民解放军总医院第五医学中心临床检验医学中心(李小溪), 卫勤部(谭钧元), 感染性疾病诊疗与研究中心(张昕); 350025, 福州市传染病医院 福建医科大学孟超肝胆医院泌尿外科(曾锐); 3627496 Freetown, No. 34 Military Hospital, Sierra Leone(涂波)

[通信作者] 张昕, E-mail: 963520347@qq.com

CDC) 2014年的监测数据显示, WNV感染是美国神经侵袭性虫媒病毒疾病的最常见原因, 发病率为0.40/10万人。大多数感染者是隐性感染, 在20%的显性发病者中, 主要症状为发热、头痛、疲倦、肌肉痛、胃肠道症状、淋巴结肿大, 神经系统表现可分为3组症候群: 脑膜炎、脑炎和急性弛缓性瘫痪^[3]。另外, 小脑性共济失调也有报道, 可能归因于WNV对锥体外结构的特殊嗜性。影像学检查可显示局灶性病损, 肌电图可显示前角细胞突起或脱髓鞘感觉运动性神经病。脑脊液检查可见蛋白质增加, 白细胞稍高。由于WNV与其他黄病毒在地理分布上重叠且症状类似, 已开发出新的多重RT-PCR方法来同时检测这些病毒。但由于感染后病毒血症只出现在第一周, 且滴度很低, 在这个时间窗以外, 主要靠特异性IgM来诊断^[4]。2002年美国共报告了23例通过输血传播的WNV感染病例^[5], 从2003年夏天开始美国对献血者进行WNV的常规筛查。

1.1.2 ZIKV ZIKV于1947年首次从乌干达的一只恒河猴身上分离得到, 2007年前仅分布在非洲和亚洲大陆, 人类感染者不超过20例。2007年, 密克罗尼西亚暴发了一起涉及200人的疫情。2013年, 法属波利尼西亚有3.5万人感染ZIKV, 2014年ZIKV在巴西引起大流行, 在巴西东北部疫情中心的社区, 60%以上的暴露人口受到感染^[7], 并在接下来的两年里在美洲大陆迅速传播。2016年初, WHO宣布此次疫情是“国际关注的突发公共卫生事件”。

ZIKV和DENV具有抗原相似性和重叠的地理分布, 感染者体内形成的对DENV的免疫力对新感染ZIKV结果的影响颇有争议。一项前瞻性研究表明, DENV抗体可降低而不是增加ZIKV感染和发病的风险^[8]。多数(50%~80%)ZIKV感染者是隐性感染, 有症状的ZIKV感染者潜伏期为3~14d, 大部分表现为皮疹、低热、关节和肌痛及结膜炎。ZIKV相关的格林-巴利综合征的发病率估计为2/10 000~3/10 000, 还可能引起其他自身免疫性疾病。母亲妊娠期间感染ZIKV的胎儿有5%~14%发生先天性寨卡综合征(表现为颅骨塌陷、皮下钙化、锥体和锥体外系征象、脉络膜视网膜萎缩、视网膜局灶性色素斑点以及先天性挛缩)的风险和4%~6%的ZIKV相关性小头畸形症的可能^[9]。ZIKV RNA检测可以确诊, 但阴性结果并不排除诊断。在解释血清学结果时要考虑过去接触其他黄病毒的情况, 包括在这些病毒流行地区旅行和接种疫苗造成的暴露。

1.1.3 CHIKV CHIKV属于披膜病毒科甲病毒属。首次报告于1952年坦桑尼亚CHIKV疫情暴发期间。2013年12月, 西半球报告了第一例本地传播的CHIKV感染病例, 在2013—2014年期间, 泛美卫生组织报告的确诊病例总数为22 796例^[10]。临床表现中关节炎占32%~95%, 皮疹占40%~75%; 实验室检查可见淋巴细胞减少、血小板减少和转氨酶升高; 病死率约为1/1000, 死亡主要发生在75岁以上的患者, 主要死于脑炎、心肌炎、急性肾衰竭或肝衰竭等并发症^[11]。急性期过后, 不少患者出现慢性、间歇性的关节疼痛、肌肉痛、疲劳, 甚至抑郁和认知问题, 研究表明与慢性症状相关的危险因素包括年龄>45岁、糖尿病、高血压、血脂异常和风湿病。新生儿感染后50%会发生脑炎, 8%会导致急性呼吸衰竭。有围产期感染的婴儿在2岁时的发育商中位数较低^[12]。在发病的前8d, 可以在血清中检测到病毒RNA, 抗体通常在发病第一周末产生^[13]。治疗关节炎方面, 甲氨蝶呤、柳氮磺胺吡啶、来氟米特、羟氯喹、非甾体抗炎药被一些指南推荐, 但羟氯喹的作用有很大争议。另外, 糖皮质激素可以明显改善关节炎^[13]。

1.1.4 RVFV 1931年在东非报道了首例人感染RVFV病例, 2000年秋季在沙特阿拉伯和也门发生了非洲大陆以外的首次RVFV感染流行^[14]。感染者主要症状包括头痛、腹痛、严重的关节和肌肉疼痛、呕吐、纳差。在一些患者中, 出现双相发热, 部分患者出现黄疸和出血倾向。实验室检查提示ALT和AST升高, 凝血时间延长, 血小板减少。高达10%的感染者会出现视力问题, 包括畏光、视力下降、葡萄膜炎、视网膜炎和视网膜出血, 一般发生在发病后1~3周, 可能在几周几个月内消失, 也可能是永久性的。

1.1.5 乌苏图病毒 乌苏图病毒(Usutu virus, USUV)是一种蚊媒黄病毒, 在基因和抗原性上与WNV非常相似, 且与WNV共享扩增宿主和蚊媒, 导致两种病毒在同一环境中共同传播^[52]。与WNV不同的是, USUV对鸟类似乎更具致病性和致命性, 很少引起人类疾病。2016年在奥地利、德国和意大利对献血员和器官捐献者进行核酸筛查时偶然发现了人类USUV感染病例^[15]。有症状的USUV感染并不常见, 到目前为止, 意大利、克罗地亚和法国只报告了17例神经侵袭性疾病, 主要表现为脑膜炎、脑炎、多发性神经炎或面瘫^[16]。考虑到USUV和WNV的高度相似性和实验室诊断的挑战, 或许USUV相关疾病存在被低估的可能。

1.2 蜱媒病毒 来自6个不同病毒科的超过35种

病毒可通过蜱类传播,绝大多数都是RNA病毒。与蚊媒病毒不同,病毒-蜱类-脊椎动物的宿主关系存在高度特异性。

1.2.1 博瓦桑病毒 博瓦桑病毒(Powassan virus, POWV)是一种蜱媒黄病毒,主要的宿主为啮齿类野生动物,人类感染该病毒可导致致命的神经侵袭性疾病。该病毒第一次被确认为人类病原体是在1958年。2003年以后北美的感染病例数明显增多,潜伏期为1~5周,主要表现为呕吐、持续发热、呼吸窘迫和意识障碍。病死率约10%,超过50%的幸存者存在严重而持久的神经后遗症,包括偏瘫、肌肉萎缩、复发性急性头痛及记忆问题。感染者住院时通常已进入脑病期,此时POWV已从血液和脑脊液中清除,因此检测不到病毒RNA,但可检测到特异性IgM和IgG抗体^[17];大剂量糖皮质激素对神经系统并发症可能有益。与其他蜱媒病原体(疏螺旋体、无形体和巴贝虫等)不同,POWV从蜱虫叮咬到病毒传播只需要15 min左右,而其他非病毒性病原体大约需要24 h,在此期间,如果及时移除蜱虫可减小传播风险^[18]。

1.2.2 发热伴血小板减少综合征病毒和腹地病毒 发热伴血小板减少综合征病毒(severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, SFTSV)于2009年在中国首次报道^[19],感染者以高热、白细胞和血小板减少及转氨酶升高为特征,由于症状极为类似,最初被误诊为人粒细胞无形体病(human granulocytic anaplasmosis, HGA),后经细胞培养分离鉴定为布尼亚病毒科白蛉病毒属的一种新病毒,97%的患者是居住在丘陵地区的农民,主要的传播媒介是长角血蜱。腹地病毒(heartland virus, HRTV)于2009年首次在美国密苏里州报道^[20],传播媒介为美洲钝眼蜱,表现为血小板减少和白细胞减少症。与HRTV不同,SFTSV还可以通过输血在人与人之间传播。

1.2.3 波旁病毒 波旁病毒(Bourbon virus, BRBV)属于正粘病毒科,托高土病毒属,于2014年在美国肯塔基州波旁县首次被发现^[21],感染者症状包括发热、寒战、头痛、肌痛和关节痛、呕吐、腹泻,躯干部出现斑丘疹。部分患者出现急性呼吸窘迫综合征和多器官功能衰竭,另外还有一种多里病毒与BRBV非常相近,也在同样的媒介体内分离得到,是否与人类疾病有关尚有待证实。

1.2.4 阿尔库玛出血热病毒 阿尔库玛出血热病毒是一种蜱传播的黄病毒属病毒,1995年在沙特阿拉伯被发现,自然宿主为山羊、绵羊和骆驼。该病毒可能会在人类中引起严重的出血性综合征,

致死率很高。感染者早期表现为流感样症状,随后出现脑炎、黄疸和瘀斑^[22]。

1.3 再发虫媒病毒 1950—1977年间我国没有暴发登革热疫情的报告。1978年,广东省佛山市再次出现登革热。此后中国南方的几个省份陆续发生了登革热流行。2014年,广东省突然暴发大规模登革热疫情,感染者达45 224例^[23]。主要是因为对外交流的增加带来的输入性病例以及气温及降雨量的改变增加了蚊媒密度。对2014年广东登革热疫情暴发的分析表明:前1个月最低气温或平均气温每升高1℃,登革热发病率分别增加52.8%和51.8%^[24]。

与其他虫媒病毒一样,蜱传脑炎病毒(tick-borne encephalitis virus, TBEV)在欧洲的分布区域也在扩大,出现了新的地方性疫源地,几个欧洲国家报告的脑炎病例数量也有所增加。温暖的冬季和早春,是促使蜱虫向北部地区和海拔更高地区扩展的一个重要因素,例如在瑞典、捷克、斯洛伐克等国家,从而导致疾病在以前被认为不受影响的新地区传播。此外,监测研究表明,西伯利亚型TBEV(TBEV-SIB)正在向西部向欧洲延伸,芬兰最近报告了1例由TBEV-SIB引起的致命性脑炎病例^[25]。

1.4 抗病毒治疗 伊维菌素是一种抗蠕虫药物,通过靶向NS3解旋酶抑制YFV、DENV和WNV的复制^[26]。一项评估其在DENV感染者中有效性和安全性(NCT02045069)的II/III期临床试验正在进行。达托霉素、甲氟喹和阿奇霉素可在体外抑制ZIKV复制^[27]。BCX4430是一种腺苷类似物,对YFV、DENV、WNV和ZIKV显示出很强的体外抗病毒效力,并可在小鼠模型中抑制ZIKV的增殖,I期临床研究中表明其具有良好的药代动力学和耐受性^[28]。使用siRNA或CRISPR/Cas9的高通量筛查确定了虫媒病毒新的药物靶点^[29],目前正在研究病毒聚合酶和特定非结构蛋白的小分子抑制剂抗病毒^[30]。除了化学药物治疗,被动免疫治疗也是一种很有前途的方法。从恢复期供体中纯化的人抗CHIKV免疫球蛋白在体外表现出很强的抗病毒作用,并且在小鼠模型上疗效良好^[31]。科研人员正对其在预防CHIKV母婴传播方面的作用进行评估(NCT02230163)。

2 其他病原体

2.1 立克次体科 在分子技术出现之前,立克次体根据血清学反应分为3个群:斑点热群、斑疹伤寒群和丛林斑疹伤寒群,后者被新的基因测序技术鉴定为东方体属。立克次体主要感染内皮细胞,破坏血管内皮完整性,促进微血管血栓形

成。近年来新发现了几种致人类疾病的立克次体。2004年 Paddock 等^[32]报告了首例由帕氏立克次体引起的病例。临床症状包括多发性焦痂、斑丘疹、发热、头痛、肌痛及关节痛，部分类似于落基山斑点热。2010年 Shapiro 等^[33]发表了第一份与立克次体 364D 相关的人类疾病报告，患者仅出现焦痂而没有其他症状，这一疾病被命名为太平洋沿岸蜱热。1991年猫立克次体首次被鉴定为人类病原体^[34]，发现于猫跳蚤体内，感染后典型的症状包括发热、头痛和肌痛，可有或无皮疹。

2.2 无形体科

2.2.1 嗜吞噬细胞无形体 最早于1994年在人体内被发现，是 HGA 的病原体^[35]。美国 CDC 于2000年把 HGA 列为报告病种。到2010年，美国27个州报告了 HGA 病例，发病率为 6.1/100 万。在欧洲大部分地区和中亚部分地区，HGA 是由蓖麻硬蜱传播的。1997年在斯洛文尼亚发现了欧洲第一个病例。2006年，安徽省报告了我国第一起 HGA 病例流行^[36]。症状出现在暴露后 1~2 周，轻症患者表现为感冒样症状，严重者伴有高热、肌痛、头痛和胃肠道症状。实验室检查提示白细胞、血小板减少，转氨酶、C-反应蛋白和红细胞沉降率升高。

2.2.2 山羊无形体 2014年，黑龙江省对 477 例有蜱虫叮咬史患者的血样进行筛查，用 PCR 和基因测序技术在 28 例患者中检测到 1 种新的无形体——山羊无形体，系统发育分析表明，其与所有已知的无形体不同。临床表现包括发热、头痛、乏力、头晕、胃肠道症状、肌痛和寒战，1/3 的患者出现皮疹或焦痂，部分患者转氨酶水平较高^[37]。

2.2.3 埃立克体 埃立克体是无形体科的一个属，查菲埃立克体由美洲钝眼蜱感染传播，存在于单核细胞中，而其他种类的埃立克体，如埃文埃立克体，则存在于粒细胞中。1986年美国发现了查菲埃立克体感染病例，1991年在葡萄牙报告了欧洲第一例查菲埃立克体感染病例，到2015年，美国35个州均有感染病例报告，在马里、韩国、东南亚多国和秘鲁也有病例报道^[38]。该病症状与 HGA 类似，但更常累及中枢神经系统。全身性皮疹在儿童患者中多见，病死率较高，为 3%。埃文埃立克体同样由美洲钝眼蜱幼虫和若虫传播，分布在美国的东南部、南部和中部，1999年首次报道了人类感染病例^[39]。最近在美国中西部发现的感染人类的埃立克体是小鼠埃立克体亚种^[40]。在感染的第一至二周，实时荧光 PCR 是检测埃立克体最特异、敏感和广泛使用的方法，抗体通常在

第二周才开始出现，但应注意嗜吞噬细胞无形体和查菲埃立克体之间有很高的交叉反应率。

2.3 螺旋体 官本疏螺旋体于1995年在日本的全沟硬蜱体内首次被发现，人类感染病例于2011年在俄罗斯首次报告，美国的首例病例于2013年报告，目前已经报告病例的国家包括美国、俄罗斯、日本和中国^[41]。2015年，对美国东北部新英格兰地区3个州的11 515份血标本回顾性检测发现97份呈阳性^[42]。其临床表现与 HGA 类似，症状包括发热（可能复发）、寒战、肌肉痛、疲劳、关节痛、淋巴结炎和皮疹（类似莱姆病的慢性游走性红斑），因此常被误诊^[41]。

2.4 原虫 在过去的20年里，携带微小巴贝虫的蜱类的地理分布范围和巴贝虫病的发病率都显著增加，全世界绝大多数病例发生在美国东北部和北部。一个对高度流行区为期10年的前瞻性研究显示，大约1/4的成年人和1/2的儿童经历了无症状感染^[43]。在中国已有人患巴贝虫病的报告，猎户巴贝虫在我国东北和西北均有发现，微小巴贝虫在中缅边界地区也有报道^[44]。潜伏期为蜱叮咬后的1~6周，输血后可达1周~6个月，临床表现为渐进性的乏力，间歇性高热、寒战、出汗、厌食、头痛和肌肉痛，其他少见症状包括关节痛、抑郁、感觉过敏、颈部僵硬、腹痛、呕吐、畏光、干咳、肝脾轻中度肿大等。实验室检查可见轻中度溶血性贫血、网织红细胞增加、血小板减少和转氨酶升高。镜检是主要的检测方法，巴贝虫滋养体可能被误认为早期恶性疟原虫滋养体，裂殖子排列呈四分体（即“马耳他十字”）是巴贝虫的特异性表现，但典型者不常见，持续数月的无症状性原虫血症在急性巴贝斯虫病后很常见^[45]，治疗药物主要为阿托伐醌和阿奇霉素。

3 疫苗研发

目前，一种四价 DENV 疫苗已经在 III 期临床试验中进行了评估，在血清阳性人群中表现良好，可以有效降低住院率和重症发生率。然而在血清阴性人群中效力尚未得到显著证明。因此，WHO 建议只有在人群中血清阳性率超过 70% 时才接种疫苗^[46]。两种 CHIKV 疫苗最近完成了 I 期临床试验：病毒样颗粒疫苗^[47]和活病毒载体疫苗^[48]，这两种疫苗在接种 2~3 剂后均诱导产生了较高效价的抗体。目前报道的 40 多种 ZIKV 疫苗中，DNA、RNA 和灭活病毒疫苗已经开始临床试验，第一种减毒活疫苗在小鼠身上单剂接种后被证明是安全有效的^[49]。然而，这两种病毒感染性疾病

的疫苗都面临着不确定的未来,原因是:①在美洲流行高峰之后,很多病例可能被误诊为 DENV 或其他急性发热性疾病,因此潜在市场可能受限;②在疾病可能成为散发性的流行后时期,很难规划 III 期疗效试验,2007 年前亚洲的 CHIKV 就是例证;③关于 ZIKV,由于存在诱发自身免疫性疾病的可能,以及与其他黄病毒感染和其他病毒疫苗产生的免疫相互作用的可能,疫苗诱导的免疫增强可能导致更严重疾病。此外,ZIKV 感染导致格林-巴利综合征的机制尚不清楚,如果是由自身免疫引起的,则任何 ZIKV 疫苗都可能引起类似的风险^[1]。目前没有开发出人巴贝虫疫苗,鉴于蜱唾液抗原在蜱媒疾病感染过程中的作用,最好的方法是研发抗蜱唾液抗原的疫苗来针对多种病原体,然而这种疫苗的近期开发前景很渺茫。

4 小结与展望

新的基因芯片和基因组测序技术的出现使我们能够调查许多新的潜在宿主,并鉴定新的病原体。大部分虫媒传染病有自然疫源性特点,但传入具有适合媒介和适宜哺乳动物宿主的新地区后,也可以形成新的疫源地。例如,2004 年肩胛硬蜱向北扩展到加拿大东部和中部,随后在当地出现了莱姆病,候鸟迁徙路线改变被认为是这种扩张的一种可能原因^[50]。随着新开垦土地的增加、国际交通的便捷和气候的变化,这一风险日益增高。仅以蜱媒病原为例,自 20 世纪 80 年代初以来,我国共鉴定出 33 种新的蜱媒病原体,其中斑点热群立克次体 8 种、无形体科 7 种、伯氏疏螺旋体 6 种、巴贝虫 11 种以及 SFTSV^[36]。随着虫媒传染病在新的地理区域出现,我国也面临着越来越多的输入性病例威胁,因此应对日益增长的公共卫生威胁的能力必须提高,以应对新发疾病的威胁和挑战。

【参考文献】

- [1] Weaver SC, Charlier C, Vasilakis N, *et al.* Zika, chikungunya, and other emerging vector-borne viral diseases [J]. *Annu Rev Med*, 2018, 69:395-408.
- [2] David S, Abraham AM. Epidemiological and clinical aspects on West Nile virus, a globally emerging pathogen[J]. *Infect Dis (Lond)*, 2016, 48(8):571-586.
- [3] Sejvar JJ, Bode AV, Marfin AA, *et al.* West Nile virus-associated flaccid paralysis outcome [J]. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12(3):514-516.
- [4] Shi PY, Wong SJ. Serologic diagnosis of West Nile virus infection [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2003, 3(6):733-741.
- [5] Pealer LN, Marfin AA, Petersen LR, *et al.* Transmission of West Nile virus through blood transfusion in the United States in 2002[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(13):1236-1245.
- [6] Stramer SL, Fang CT, Foster GA, *et al.* West Nile virus among blood donors in the United States, 2003 and 2004 [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(5):451-459.
- [7] de Oliveira WK, de França G, Carmo EH, *et al.* Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis [J]. *Lancet*, 2017, 390(10097):861-870.
- [8] Rodriguez-Barraquer I, Costa F, Nascimento E, *et al.* Impact of preexisting dengue immunity on Zika virus emergence in a dengue endemic region [J]. *Science*, 2019, 363(6427):607-610.
- [9] Brasil P, Pereira JP Jr, Moreira ME, *et al.* Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(24):2321-2334.
- [10] Carrera JP, Díaz Y, Denis B, *et al.* Unusual pattern of chikungunya virus epidemic in the Americas, the Panamanian experience [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017, 11(2):e0005338.
- [11] Weaver SC, Lecuit M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(13):1231-1239.
- [12] Torres JR, Falleiros-Arlant LH, Dueñas L, *et al.* Congenital and perinatal complications of Chikungunya fever: a Latin American experience [J]. *Int J Infect Dis*, 2016, 51:85-88.
- [13] McFee RB. Selected mosquito-borne illnesses-Chikungunya [J]. *Dis Mon*, 2018, 64(5):222-234.
- [14] Madani TA, Al-Mazrou YY, Al-Jeffri MH, *et al.* Rift valley fever epidemic in Saudi Arabia: epidemiological, clinical, and laboratory characteristics [J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 37(8):1084-1092.
- [15] Cadar D, Maier P, Müller S, *et al.* Blood donor screening for West Nile virus (WNV) revealed acute Usutu virus (USUV) infection, Germany, September 2016 [J]. *Euro Surveill*, 2017, 22(14):30501. DOI: 10.2807/1560-9717.ES.2017.22.14.30501.
- [16] Santini M, Vilibic-Cavlek T, Barsic B, *et al.* First cases of human Usutu virus neuroinvasive infection in Croatia, August-September 2013: clinical and laboratory features [J]. *J Neurovirol*, 2015, 21(1):92-97.
- [17] El Khoury MY, Hull RC, Bryant PW, *et al.* Diagnosis of acute deer tick virus encephalitis [J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(4):e40-e47.
- [18] Ebel GD, Kramer LD. Short report: duration of tick attachment required for transmission of Powassan virus by deer ticks [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2004, 71(3):268-271.
- [19] Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, *et al.* Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(16):1523-1532.
- [20] Brault AC, Savage HM, Duggal NK, *et al.* Heartland virus epidemiology, vector association, and disease potential [J]. *Viruses*, 2018, 10(9):498. DOI: 10.3390/v10090498.
- [21] Kosoy OI, Lambert AJ, Hawkinson DJ, *et al.* Novel thogotovirus associated with febrile illness and death, United States, 2014 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21(5):760-764.
- [22] Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Alkhurma hemorrhagic fever virus [J]. *Microbes Infect*, 2017, 19(6):305-310.
- [23] Lin H, Liu T, Song T, *et al.* Community involvement in dengue outbreak control: an integrated rigorous intervention strategy [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, 10(8):e0004919.
- [24] Xu L, Stige LC, Chan KS, *et al.* Climate variation drives dengue dynamics [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(1):113-118.
- [25] Barzon L. Ongoing and emerging arbovirus threats in Europe [J]. *J Clin Virol*, 2018, 107:38-47.
- [26] Mastrangelo E, Pezzullo M, De Burghgraeve T, *et al.* Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: new prospects for an old drug [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(8):1884-1894.
- [27] Barrows NJ, Campos RK, Powell ST, *et al.* A screen of FDA-approved drugs for inhibitors of Zika virus infection [J]. *Cell*

- Host Microbe, 2016, 20(2):259–270.
- [28] Julander JG, Siddharthan V, Evans J, *et al.* Efficacy of the broad-spectrum antiviral compound BCX4430 against Zika virus in cell culture and in a mouse model [J]. *Antiviral Res*, 2017, 137:14–22.
- [29] Zhang R, Miner JJ, Gorman MJ, *et al.* A CRISPR screen defines a signal peptide processing pathway required by flaviviruses [J]. *Nature*, 2016, 535(7610):164–168.
- [30] Brito CA, Sohsten AK, Leitão CC, *et al.* Pharmacologic management of pain in patients with Chikungunya: a guideline [J]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2016, 49(6):668–679.
- [31] Couderc T, Khandoudi N, Grandadam M, *et al.* Prophylaxis and therapy for Chikungunya virus infection [J]. *J Infect Dis*, 2009, 200(4):516–523.
- [32] Paddock CD, Finley RW, Wright CS, *et al.* Rickettsia parkeri rickettsiosis and its clinical distinction from Rocky Mountain spotted fever [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(9):1188–1196.
- [33] Shapiro MR, Fritz CL, Tait K, *et al.* Rickettsia 364D: a newly recognized cause of eschar-associated illness in California [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(4):541–548.
- [34] Schriefer ME, Sacci JB Jr, Dumler JS, *et al.* Identification of a novel rickettsial infection in a patient diagnosed with murine typhus [J]. *J Clin Microbiol*, 1994, 32(4):949–954.
- [35] Dumler JS, Barbet AF, Bekker CP, *et al.* Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of Ehrlichia with Anaplasma, Cowdria with Ehrlichia and Ehrlichia with Neorickettsia, descriptions of six new species combinations and designation of Ehrlichia equi and ‘HGE agent’ as subjective synonyms of Ehrlichia phagocytophila [J]. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2001, 51(Pt 6):2145–2165.
- [36] Fang LQ, Liu K, Li XL, *et al.* Emerging tick-borne infections in mainland China: an increasing public health threat [J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(12):1467–1479.
- [37] Li H, Zheng YC, Ma L, *et al.* Human infection with a novel tick-borne Anaplasma species in China: a surveillance study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(6):663–670.
- [38] Thomas RJ, Dumler JS, Carlyon JA. Current management of human granulocytic anaplasmosis, human monocytic ehrlichiosis and Ehrlichia ewingii ehrlichiosis [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2009, 7(6):709–722.
- [39] Pritt BS, Sloan LM, Johnson DK, *et al.* Emergence of a new pathogenic Ehrlichia species, Wisconsin and Minnesota, 2009 [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(5):422–429.
- [40] Ismail N, McBride JW. Tick-borne emerging infections: ehrlichiosis and anaplasmosis [J]. *Clin Lab Med*, 2017, 37(2):317–340.
- [41] Krause PJ, Narasimhan S, Wormser GP, *et al.* Human Borrelia miyamotoi infection in the United States [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(3):291–293.
- [42] Molloy PJ, Telford SR 3rd, Chowdri HR, *et al.* Borrelia miyamotoi disease in the Northeastern United States: a case series [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 163(2):91–98.
- [43] Krause PJ, McKay K, Gadbar J, *et al.* Increasing health burden of human babesiosis in endemic sites [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2003, 68(4):431–436.
- [44] Zhou X, Li SG, Chen SB, *et al.* Co-infections with Babesia microti and Plasmodium parasites along the China–Myanmar border [J]. *Infect Dis Poverty*, 2013, 2(1):24. DOI: 10.1186/2049–9957–2–24.
- [45] Krause PJ. Human babesiosis [J]. *Int J Parasitol*, 2019, 49(2):165–174.
- [46] World-Health-Organization. Immunizations, vaccines and biologicals: questions and answers on dengue vaccines [EB/OL]. [2020–04–10]. https://www.who.int/immunization/research/development/dengue_q_and_a/en/.
- [47] Chang LJ, Dowd KA, Mendoza FH, *et al.* Safety and tolerability of Chikungunya virus-like particle vaccine in healthy adults: a phase 1 dose-escalation trial [J]. *Lancet*, 2014, 384(9959):2046–2052.
- [48] Ramsauer K, Schwameis M, Firbas C, *et al.* Immunogenicity, safety, and tolerability of a recombinant measles-virus-based Chikungunya vaccine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, first-in-man trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(5):519–527.
- [49] Shan C, Muruato AE, Nunes B, *et al.* A live-attenuated Zika virus vaccine candidate induces sterilizing immunity in mouse models [J]. *Nat Med*, 2017, 23(6):763–767.
- [50] Steere AC, Strle F, Wormser GP, *et al.* Lyme borreliosis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2:16090. DOI: 10.1038/nrdp.2016.90.

(2020–05–25 收稿 2020–07–27 修回)
(本文编辑 赵雅琳)