

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.22.008

IL-33 联合异常淋巴细胞比例及焦痂情况对恙虫病的诊断价值^{*}董莎莎¹, 詹步同¹, 吴张茜¹, 刘传苗^{1,2,3△}

1. 蚌埠医科大学第一附属医院感染科, 安徽蚌埠 233030; 2. 国家感染性疾病临床医学研究中心核心合作单位, 安徽蚌埠 233030; 3. 慢性疾病免疫学基础与临床安徽省重点实验室, 安徽蚌埠 233030

摘要:目的 探讨血清白细胞介素(IL)-33、异常淋巴细胞比例及焦痂情况对恙虫病的诊断价值。方法 选取 2022 年 1 月至 2023 年 12 月因发热就诊于蚌埠医科大学第一附属医院的 81 例患者作为研究对象, 根据 IgM/IgG 检测结果分为恙虫病组(38 例)和非恙虫病组(43 例)。采用酶联免疫吸附试验检测两组血清 IL-33 水平。采用多因素 Logistic 回归分析恙虫病的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IL-33、异常淋巴细胞比例及焦痂情况对恙虫病的诊断价值。结果 恙虫病组 IL-33 水平、异常淋巴细胞比例、焦痂发生率均高于非恙虫病组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 多因素 Logistic 回归分析结果显示, IL-33 水平、异常淋巴细胞比例及焦痂情况是恙虫病的影响因素($P < 0.05$); ROC 曲线分析结果显示, IL-33 水平、异常淋巴细胞比例、焦痂情况联合检测诊断恙虫病的曲线下面积(AUC)为 0.949, 灵敏度为 100.00%, 特异度为 76.74%, 3 项联合检测诊断恙虫病的 AUC 高于各项指标单独检测。结论 IL-33 水平、异常淋巴细胞比例及焦痂情况可作为诊断恙虫病的有效指标, 3 项联合检测可提高诊断效能。

关键词:恙虫病; 白细胞介素-33; 异常淋巴细胞比例; 焦痂情况; 诊断价值

中图分类号:R513;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)22-3300-05

Diagnostic value of IL-33 combined with abnormal lymphocyte proportion and eschar condition for tsutsugamushi disease^{*}

DONG Shasha¹, ZHAN Butong¹, WU Zhangqian¹, LIU Chuanmiao^{1,2,3△}

1. Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical University, Bengbu, Anhui 233030, China; 2. National Clinical Research Center for Infectious Diseases Core Cooperative Unit, Bengbu, Anhui 233030, China; 3. Anhui Provincial Key Laboratory of Basic and Clinical Immunology of Chronic Diseases, Bengbu, Anhui 233030, China

Abstract:Objective To investigate the diagnostic value of serum interleukin (IL)-33, abnormal lymphocyte proportion and eschar status for tsutsugamushi disease. **Methods** A total of 81 patients who were admitted to the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical University due to fever from January 2022 to December 2023 were selected as the research objects. According to the detection results of IgM/IgG, they were divided into tsutsugamushi disease group (38 cases) and non-tsutsugamushi disease group (43 cases). The serum level of IL-33 in the two groups were detected by enzyme linked immunosorbent assay. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of scrub typhus. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of serum IL-33, the proportion of abnormal lymphocytes and eschar status for tsutsugamushi disease. **Results** The level of IL-33, the proportion of abnormal lymphocytes and the incidence of eschar in the tsutsugamushi disease group were significantly higher than those in the non-tsutsugamushi disease group ($P < 0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that the level of IL-33, the proportion of abnormal lymphocytes and the condition of eschar were the influencing factors of tsutsugamushi disease ($P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of combined detection of IL-33 level, proportion of abnormal lymphocytes and eschar condition in the diagnosis of scrub typhus was 0.949, the sensitivity was 100.00%, and the specificity was 76.74%. The AUC of combined detection of the three in the diagnosis of tsutsugamushi disease was higher than that of each individual detection. **Conclusion** IL-33 level, abnormal lymphocyte proportion and eschar condition can

^{*} 基金项目:安徽省教育厅高校科学研究项目(重大项目,KJ2021ZD0081);蚌埠医学院科技项目(2021byzd084)。

作者简介:董莎莎,女,医师,主要从事感染性疾病诊治方面的研究。△ 通信作者,E-mail:liuchuanmiao119@sina.com。

be used as effective indicators for the diagnosis of tsutsugamushi disease, and the combined detection of the three can improve the diagnostic efficiency.

Key words: scrub typhus; interleukin-33; abnormal lymphocyte proportion; eschar condition; diagnostic value

恙虫病是一种以发热为主要临床表现的传染病,其病原体为恙虫病东方体,临床上主要依靠寻找患者身上焦痂和外斐氏试验阳性进行确诊,但目前该病的误诊率及漏诊率均较高,导致部分患者治疗不及时,发展成为重症恙虫病,发生多器官功能衰竭,甚至死亡^[1-2]。因此,急需一种更方便、灵敏的方法可以早期诊断恙虫病,以便早期干预,改善患者预后。相关研究表明,血清白细胞介素(IL)-33 在恙虫病小鼠模型中发生致病作用^[3];有学者在临床工作中发现,恙虫病患者外周血异常淋巴细胞比例常常升高,可高达 95%^[4]。焦痂是恙螨叮咬人体后引起的特异性体征,亦是临床诊断的重要线索^[5]。本研究探讨 IL-33 水平、异常淋巴细胞比例及焦痂情况联合检测在恙虫病早期诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1 月至 2023 年 12 月因发热就诊于蚌埠医科大学第一附属医院的 81 例患者作为研究对象,其中男 30 例,女 51 例。根据 IgM/IgG 检测结果将所有患者分为恙虫病组(38 例)和非恙虫病组(43 例)。纳入标准:(1)以发热为主诉入院;(2)临床疑诊为恙虫病;(3)年龄>18 岁;(4)临床资料完整。排除标准:(1)既往患有严重心血管、肝脏、肾脏、肺等器官疾病;(2)临床资料不完整。恙虫病组男 18 例,女 20 例;平均年龄(59.16±14.17)岁;平均发热至入院天数 7.0(5.5,8.0)d。非恙虫病组男 12 例,女 31 例;平均年龄(64.23±9.97)岁;平均发热至入院天数 7.0(5.0,10.0)d。两组性别、年龄、发热至入院天数等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究经蚌埠医科大学第一附属医院医学伦理委员会审核批准[伦科批字(2022)第 229 号]。

1.2 仪器与试剂 恙虫病 IgM/IgG 检测试剂盒购自美国 InBioS 公司;人 IL-33 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自武汉 Elabscience 公司;酶标仪购自美国 Thermos Fisher 公司。

1.3 方法

1.3.1 临床资料收集 使用医院病例系统收集获得患者临床资料,包括性别、年龄、焦痂情况、异常淋巴细胞比例、发热至入院天数等指标。

1.3.2 样本收集 采集所有研究对象入院后次日清晨静脉血 3~4 mL,采用离心机以 3 000 r/min 离心

30 min 分离血清,将血清标记后于 -20 ℃ 冰箱中冻存以备后续检测。

1.3.3 患者 IgM/IgG 水平检测 (1)按照 ELISA 试剂盒说明书,分别设定阳性对照孔、阴性对照孔及样本孔;(2)在酶标板(恙虫病 IgM、IgG 抗体预包被酶标板)的阳性对照孔、阴性对照孔及样本孔分别加入 50 μ L 阳性对照品、阴性对照品及待测样本 50 μ L;(3)酶标板覆膜,然后以 37 ℃ 孵育 30 min;(4)甩尽孔内液体,洗板,每孔加入洗涤液 300 μ L,重复 6 次,拍干;(5)每孔加入酶联物 100 μ L,孵育 30 min;(6)洗板 6 次,每孔加入洗涤液 300 μ L;(7)每孔加入 150 μ L EnWash,室温孵育 5 min;(8)洗板 6 次,每孔加入洗涤液 300 μ L;(9)每孔加入 100 μ L 底物溶液,室温孵育 10 min;(10)加入终止液 50 μ L,终止反应;(11)在酶标仪 450 nm 波长处测量各孔的吸光度。

1.3.4 IL-33 水平检测 (1)按照说明书,分别设定标准孔、空白孔及样本孔;(2)在酶标板(恙虫病 IgM、IgG 及 IL-33 抗体预包被酶标板)的标准孔、空白孔分别加入 100 μ L 标准品、样本稀释液,样本孔加入待测样本 100 μ L;(3)酶标板覆膜,然后以 37 ℃ 孵育 90 min;(4)甩尽孔内液体,拍干,每孔加入生物素化抗体 100 μ L,孵育 60 min;(5)洗板,每孔加入洗涤液 350 μ L,重复 3 次,拍干;(6)加入酶结合物 100 μ L,酶标板覆膜,孵育 30 min;(7)洗板 5 次;(8)加入底物溶液 90 μ L,避光孵育 15 min;(9)加入终止液 50 μ L,终止反应;(10)在酶标仪 450 nm 波长处测量各孔的吸光度。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析恙虫病的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IL-33、异常淋巴细胞比例及焦痂情况对恙虫病的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组焦痂情况、异常淋巴细胞比例及 IL-33 水平比较 恙虫病组 IL-33 水平、异常淋巴细胞比例及焦痂发生率均高于非恙虫病组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 血清 IL-33 水平、异常淋巴细胞比例、焦痂情况

单独及联合检测的诊断价值 ROC 曲线分析结果显示,IL-33 诊断恙虫病的曲线下面积(AUC)为 0.794,异常淋巴细胞比例诊断恙虫病的 AUC 为 0.698,焦痂情况诊断恙虫病的 AUC 为 0.764,3 项联合检测诊断恙虫病的 AUC 为 0.949,3 项联合检测诊断恙虫病的 AUC 均高于 IL-33、异常淋巴细胞比例、焦痂情况单独检测,差异均有统计学意义($Z=1.962、4.559、4.379,P<0.05$)。见表 2。

2.3 恙虫病影响因素的多因素 Logistic 回归分析 以恙虫病(否=0,是=1)作为因变量,以 IL-33(原值输入)、异常淋巴细胞比例(原值输入)及焦痂情

况(否=0,是=1)作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,IL-33 水平、异常淋巴细胞比例及焦痂情况是恙虫病的影响因素($P<0.05$)。见表 3。

表 1 两组焦痂情况、异常淋巴细胞比例及 IL-33 水平比较[$n(\%)$ 或 $M(P_{25},P_{75})$ 或 $\bar{x}\pm s$]

组别	<i>n</i>	焦痂	异常淋巴细胞比例 (%)	IL-33 (pg/mL)
恙虫病组	38	28(73.68)	6.0(0.0,11.0)	16.70±8.16
非恙虫病组	43	9(20.93)	0.0(0.0,5.0)	7.67±3.76
$\chi^2/Z/t$		22.625	3.208	6.237
<i>P</i>		<0.001	0.001	<0.001

表 2 血清 IL-33、异常淋巴细胞比例、焦痂情况单独及 3 项联合检测的诊断价值

指标	最佳截断值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	<i>P</i>
IL-33	9.710 pg/mL	0.794 (0.695~0.893)	76.32	74.42	0.507 4	<0.001
异常淋巴细胞比例	4.0%	0.698 (0.581~0.815)	63.16	74.42	0.375 8	0.002
焦痂情况	50.00%	0.764 (0.656~0.872)	73.68	79.07	0.527 5	<0.001
3 项联合	—	0.949 (0.908~0.991)	100.00	76.74	0.767 4	<0.001

注:—表示无数据。

表 3 恙虫病影响因素的多因素 Logistic 回归分析

指标	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR(95%CI)
IL-33	0.420	0.110	14.446	<0.001	1.522(1.225~1.889)
异常淋巴细胞比例	0.170	0.079	4.624	0.032	1.185(1.015~1.385)
焦痂情况	2.066	0.746	7.660	0.006	7.893(1.827~34.077)
常量	-6.556	1.488	19.416	<0.001	—

注:—表示无数据。

3 讨 论

恙虫病是一种以发热、焦痂及皮疹为主要临床表现的疾病,病原体是恙虫病东方体,传播途径为恙螨叮咬,其分布地区主要在我国云南、四川、海南等,患者通常在接触幼虫期螨(“恙螨”)6~10 d 后出现局部或全身炎症反应症状,导致组织、器官、系统发生病变,包括发烧、皮疹、局部淋巴结肿大等,如果未进行适当治疗,此病会发展导致多器官衰竭,甚至死亡。恙虫病的临床特征很少,很难与其他热带热性疾病,如登革热、伤寒、钩端螺旋体病和鼠型斑疹伤寒等进行区分^[6-7]。安徽省自 2008 年发现第 1 例恙虫病后发病率呈逐年上升趋势,由于我国基层医务人员对该病相关诊治缺乏经验,常发生误诊或者漏诊,许多患者得不到及时治疗,严重者还会发生多器官功能衰竭,甚至死亡^[8-9]。因此,早期诊断恙虫病并予以及时治疗十分关键。目前,对于恙虫病的诊断主要依靠患者临床表现及外斐氏试验,但外斐氏试验阳性率较低,灵敏度和特异度均不高,并且与时间具有相关关系,导致出现很多假阴性病例。随着相关研究的发展,恙虫病实验室诊断不断发展,现阶段有血清学检

查、聚合酶链反应、二代测序等较新的诊断方法用于检测,但这些技术均存在其他诸多弊端,导致其在基层医院的开展并不理想^[10-11]。因此,寻找一种适用于临床,且灵敏度及特异度均较高的快速诊断恙虫病的方法十分必要。

恙虫病的血清学检查包括被动血凝试验、免疫荧光试验(IFA)、免疫过氧化物酶试验及 ELISA 等^[12]。其中 IFA 可作为恙虫病血清学检查的金标准,但由于其高成本、对技术专长要求高及在农村地区无法获得荧光显微镜,限制了其在一些地区作为常规诊断项目的使用,所以衍生出了另一种恙虫病 IgM/IgG ELISA 诊断方法,其与 IFA 具有相似的灵敏度,并且在技术上可行^[13-15]。故本研究使用恙虫病 IgM/IgG ELISA 作为诊断的金标准。

IL-33 隶属于 IL-1 家族,其基因序列和结构均与 IL-1 β 和 IL-18 等 IL-1 家族其他成员相似,具有多种功能^[16],其主要功能是活化肥大细胞、淋巴细胞和嗜酸性粒细胞等相关炎症细胞,从而产生辅助性 T 淋巴细胞 2(Th2)类细胞因子,在多种炎症反应、感染相关疾病及自身免疫性疾病中发挥关键作用。IL-33 主要

来源于体内第一道防线的细胞,如内皮细胞、上皮细胞等,当这些一线细胞受到刺激损伤时便会随即释放 IL-33,起到“警报”的作用,从而可以募集并激活免疫细胞,促使 IL-33 与其受体可溶性生长刺激表达基因蛋白 2 结合,可在 Th2 型免疫应答的发生和 Th2 类的细胞因子产生中发挥相关作用^[17]。在恙虫病小鼠模型中,有研究认为其发生的一系列病理变化主要是内皮细胞受到刺激后发生应激和活化增加,导致 IL-33 分泌增多,明确了 IL-33 在恙虫病小鼠模型中的致病作用^[3]。本研究结果显示,恙虫病组 IL-33 水平明显高于非恙虫病组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,IL-33 是恙虫病的影响因素,其诊断恙虫病的最佳截断值为 9.710 pg/mL,灵敏度为 76.32%,特异度为 74.42%。

异常淋巴细胞是指形态异常的不典型淋巴细胞,其比例升高常见于感染性疾病,抗原刺激机体后体内 DNA 会发生复制并转录成 RNA,淋巴细胞发生分裂,在分裂过程中发生病变,转化为幼稚细胞或浆细胞,从而出现异常淋巴细胞,其在镜下具体表现为体积增大、质松散、核大、深蓝色,形态与浆细胞相似^[18]。感染恙虫病东方体后会有淋巴细胞凋亡及发生免疫抑制反应,从而发生一系列变化,转变为异常淋巴细胞^[19]。在临床工作中,有学者发现恙病患者异常淋巴细胞比例常常升高,阳性检出率可达 95%^[4]。本研究结果显示,恙虫病组外周血中异常淋巴细胞比例明显高于非恙虫病组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,异常淋巴细胞是恙虫病的影响因素,其诊断恙虫病的最佳截断值为 4.0%,灵敏度为 63.16%,特异度为 74.42%。恙病患者外周血异常淋巴细胞比例增高的具体机制尚不十分明确,目前仅在临床工作中发现有这一现象,这也是后续进一步进行相关研究的方向。

恙虫病主要是通过恙螨叮咬皮肤完成传播,恙螨叮咬部位形成焦痂,由于恙螨常常选择较薄而嫩的皮肤叮咬,所以主要分布于会阴部、腹股沟区、腋窝等一般不易发现的部位。焦痂是恙虫病特异性的临床体征,在临床工作中发现,焦痂形状多为圆形或椭圆形,直径一般为 3~15 mm,无渗液,周围有红晕。在疾病发展过程中,部分患者痂皮会自然脱落,形成中央凹陷的溃疡,溃疡底部肉眼可见淡红色的肉芽。有研究收取恙病患者焦痂进行活检,结果显示,焦痂部位为血栓和淋巴细胞浸润,同时存在内皮细胞肿胀及纤维蛋白样坏死,与恙虫病的病理改变(以小血管局灶性或播散性多器官血管炎为特征)一致^[19]。虽然恙虫病感染引起的这些病理、生理变化的确切机制尚不清楚,但病理、生理变化的主要原因可能是小血管内皮细胞的破坏和白细胞浸润引起的炎症病变^[19-20]。有研究表明,大约 80% 的患者有焦痂,皮肤溃疡或焦痂

可协助早期诊断恙虫病^[21-23]。本研究发现,恙病患者中 73.68% 有焦痂形成,与非恙虫病组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,焦痂情况是恙虫病的影响因素,其诊断恙虫病的灵敏度为 73.68%,特异度为 79.07%。本研究将 IL-33 水平、异常淋巴细胞比例、焦痂情况联合检测诊断恙虫病发现,3 项联合检测的 AUC 大于各项指标单独检测。

恙虫病若不早诊断、早治疗,很多患者会进一步发展成为重症,发生多器官功能衰竭,预后很差^[24]。因此,希望可以从血液学指标中找到一种能够快速、准确诊断恙虫病的指标,尽早对患者进行干预,避免发展成为重症恙虫病,以改善其预后。本研究发现,IL-33、异常淋巴细胞比例、焦痂情况对恙虫病具有一定的诊断价值,且 3 项联合检测的诊断效能大于各项指标单独检测。

参考文献

- [1] 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,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.
- [2] BHANDARI M, SINGH R K, LAISHEVTCEV A, et al. Revisiting scrub typhus: a neglected tropical disease[J]. Comp Immunol Microbiol Infect Dis, 2022, 90: 101888.
- [3] SHELITE T R, LIANG Y J, WANG H, et al. IL-33-Dependent endothelial activation contributes to apoptosis and renal injury in orientia tsutsugamushi-infected mice [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2016, 10(3): e0004467.
- [4] 李冬冬,赵守松.嗜酸性粒细胞、异常淋巴细胞在恙虫病中的表达及意义[J].齐齐哈尔医学院学报,2015,36(8): 1111-1113.
- [5] 李翔,马仲序,李国忠,等.恙虫病临床特征及重症恙虫病的早期诊断[J].热带病与寄生虫学,2023,21(6): 321-325.
- [6] LAMICHHANE P, POKHREL K M, ALGHALYINI B, et al. Epidemiology, clinical characteristics, diagnosis, and complications of scrub typhus infection in Nepal: a systematic review[J]. Ann Med Surg (Lond), 2023, 85(10): 5022-5030.
- [7] TRAN H T D, SCHINDLER C, PHAM T T T, et al. Simple clinical and laboratory predictors to improve empirical treatment strategies in areas of high scrub typhus and dengue endemicity, central Vietnam [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2022, 16(5): e0010281.
- [8] MUSA T H, AHMAD T, WANA M N, et al. The epidemiology, diagnosis and management of scrub typhus disease in China [J]. Hum Vaccin Immunother, 2021, 17(10): 3795-3805.
- [9] 郭倩,龚磊,刘强林,等.安徽省恙虫病高发地区人群知行状况调查及影响因素分析[J].海峡预防医学杂志, 2022, 28(1): 20-23.

[10] GAUTAM R,PARAJULI K,TSHOKEY T,et al. Diagnostic evaluation of IgM ELISA and IgM immunofluorescence assay for the diagnosis of acute scrub typhus in central Nepal[J]. BMC Infect Dis,2020,20(1):138.

[11] LIAO C C, TSAI C H, LO H R, et al. Development of a scrub typhus diagnostic platform incorporating cell-surface display technology[J]. Front Immunol,2021,12:761136.

[12] ANITHARAJ V,STEPHEN S,PRATHEESH P. Scrub typhus in Puducherry, India; application of nested PCR targeting three different genes -56 kDa,47 kDa and groEL of Orientia tsutsugamushi and comparison with ST IgM ELISA [J]. J Vector Borne Dis,2020,57(2):147-152.

[13] MANJUNATHACHAR H V,BARDE P V,RAUT C G, et al. Determination of cut-off of diagnostic ELISA for scrub typhus in endemic setup;central India[J]. J Vector Borne Dis,2021,58(1):90-93.

[14] PATIL S,PATIL A,CHAUDHARI S,et al. Edifications on indirect IgM ELISA and immunofluorescence assay (IFA) of scrub typhus in humans and erudition of orientia tsutsugamushi in the vector of cohabiting rodents[J]. J Vector Borne Dis,2023,60(3):244-251.

[15] VARGHESE G M,RAJAGOPAL V M,TROWBRIDGE P,et al. Kinetics of IgM and IgG antibodies after scrub typhus infection and the clinical implications[J]. Int J Infect Dis,2018,71:53-55.

[16] 宿晓东,李军,王国芳,等. IL-33 研究进展[J]. 济宁医学院学报,2012,35(3):215-217.

[17] VOCCA L,DI SANO C,UASUF C G,et al. IL-33/ST2 axis controls Th2/IL-31 and Th17 immune response in allergic airway diseases[J]. Immunobiology,2015,220(8):954-963.

[18] 李春明,谢仁岐,王健华,等. 嗜酸性粒细胞减少和异常淋巴细胞的检出率升高在诊断恙虫病中的意义[J]. 中国医药科学,2017,7(15):158-160.

[19] SEONG S Y,CHOI M S,KIM I S. Orientia tsutsugamushi infection;overview and immune responses[J]. Microbes Infect,2001,3(1):11-21.

[20] JAMIL M,BHATTACHARYA P,MISHRA J,et al. Eschar in scrub typhus;a study from North East India[J]. J Assoc Physicians India,2019,67(4):38-40.

[21] AKAIKE T,ISHIZUKA K,TOMINAGA N,et al. Scrub typhus;the clinical significance of the eschar[J]. BMJ Case Rep,2023,16(5):e255404.

[22] 田丽红,徐美红,林剑峰,等. 恙虫病临床特征及器官损害因素分析[J]. 临床医药实践,2023,32(3):189-192.

[23] HAZRA D,ABHILASH K P,GUNASEKHARAN K,et al. Eschar:an indispensable clue for the diagnosis of scrub typhus and COVID-19 co-infection during the ongoing pandemic[J]. J Postgrad Med,2021,67(2):117-118.

[24] SAROCH A,PANNU A K. Acute respiratory distress syndrome in scrub typhus[J]. Indian J Med Res,2020,152(Suppl 1):S42.

(收稿日期:2024-02-05 修回日期:2024-08-01)

(上接第 3299 页)

et al. Efficacy and safety of low-dose interleukin-2 in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial[J]. Signal Transduct Target Ther,2022,7(1):67.

[5] 王承德,姜泉. 风湿病中医临床诊疗丛书·类风湿关节炎分册[M]. 北京:中国中医药出版社,2020:12-17.

[6] 徐凤凯,陈晓. 附子汤证治探析[J]. 中华中医药杂志,2020,35(6):2895-2897.

[7] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志,2010,14(4):265-270.

[8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:115-118.

[9] VAN DER HEIJDE D M,VAN'T HOF M,VAN RIEL P L,et al. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists[J]. J Rheumatol,1993,20(3):579-581.

[10] KANE R L,BERSHADSKY B,ROCKWOOD T,et al. Visual analog scale pain reporting was standardized[J]. J Clin Epidemiol,2005,58(6):618-623.

[11] JANG S,KWON E J,LEE J J. Rheumatoid arthritis: pathogenic roles of diverse immune cells[J]. Int J Mol Sci,2022,23(2):905.

[12] LIN Y J,ANZAGHE M,SCHÜLKE S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis[J]. Cells,2020,9(4):880.

[13] 庞宇舟,罗志洪,汤倩倩,等. 类风湿关节炎中医病机证素:“致痹因子”初探[J]. 中医杂志,2018,59(5):390-393.

[14] 谢晓芳,王培,许欣,等. 附子抗炎、镇痛作用与产地相关性研究[J]. 中华中医药学刊,2022,40(11):152-156.

[15] 韩真真,王绍花,张元元,等. 桂枝茯苓方制剂的药效物质基础及质量控制模式研究进展[J]. 山东中医杂志,2020,39(1):78-82.

[16] 沈鸿,穆兰澄,汪芳,等. 羌活-独活在外用药活血散中的作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(15):228-234.

[17] 张序晴,李赛,彭兰,等. 基于网络药理学探究附子温阳作用机制[J]. 北京中医药大学学报,2019,42(2):143-148.

[18] 闫海峰,张泽宇,姚明鹤,等. 桂枝-白芍治疗慢性心力衰竭作用机制的网络药理学分析[J]. 中国中医基础医学杂志,2023,29(3):464-469.

[19] 雍晨,鲁璐,汪悦. 基于网络药理学研究土茯苓的活性成分及药理机制[J]. 辽宁中医杂志,2019,46(9):1926-1930.

(收稿日期:2024-02-02 修回日期:2024-08-05)