

我国人粒细胞无形体病的研究进展

殷红梅 葛 艳[△]

(同济大学医学院免疫学与病原生物学系 上海 200092)

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。近年来,在美国、欧洲、非洲等地均有相关病例报道,我国也有病例发现。该病主要引起发热、血小板减少,严重可引起多脏器损害,甚至死亡。因此日益受到研究者的关注与重视。本文分别从 HGA 的发现、临床特点、治疗、预防等方面介绍人粒细胞无形体病的研究进展。

关键词 :人粒细胞无形体病;嗜吞噬细胞无形体;四环素类抗生素

中图分类号:R510 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2011)12-2381-03

Advances in Human Granulocytic Anaplasmosis in China

YIN Hong-mei, GE Yan[△]

(immunology pathogenic biology department of medical school of Tongji university, Shanghai, 200092)

ABSTRACT: Human granulocytic anaplasmosis (HGA) is an emerging tick-borne natural focal disease caused by *Anaplasma phagocytophilum*. In recent years, in the United States, Europe, Africa, etc are related cases were reported, China also have cases are found. The disease causes fever, thrombocytopenia, serious can cause multiple organ damage, and even death. So more and more researchers concerned. This paper introduced the research progress of Human granulocytic anaplasmosis from HGA findings, clinical characteristics, treatment, and prevention.

Key words: Human granulocytic anaplasmosis, *Anaplasma phagocytophilum*, Tetracycline class antibiotic

Chinese Library Classification(CLC): R510 Document code :A

Article ID: 1673-6273(2011)12-2381-03

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, 曾被称为粒细胞埃立克体)引起的一种经蜱传播的人畜共患病。该病原体属于立克次体目、无形体科、无形体属,为革兰氏阴性、专性细胞内寄生的细菌,主要侵犯人的中性粒细胞,引起以发热伴白细胞、血小板减少为主要症状的疾病。严重者并可发弥漫性血管内凝血,导致多脏器损害、衰竭^[1],甚至死亡。人粒细胞无形体病呈世界性分布,自 20 世纪 90 年代初相继在北美洲、澳洲、欧洲、亚洲被发现,且感染数量呈逐年增加趋势^[2,3]。近年来,在我国许多地区已有人粒细胞无形体病的流行。为了进一步做好粒细胞无形体病的防治工作,笔者在此将我国粒细胞无形体病的相关流行病学研究进展进行综述。

1 人粒细胞无形体病的发现

1990 年,美国威斯康星州的一名患者在被蜱螫伤后 2 周发生热病死亡。科学家们推测这是患者免疫细胞对革兰阳性球菌吞噬作用的结果,并与人埃立克体病相似。但无论是特异性血清学还是免疫组化检测,都无法得到人单核细胞埃立克体病的病原体。直到 1994 年,美国科学家经过 DNA 测序等分子水平鉴定,发现该病的病原体与查菲埃立克体不同。当时,Chen 等

采用 PCR 技术从一位发热病人标本中扩增到该病原体的 16SrRNA 基因^[4]。近年来国外发病例数逐年增多^[5-7]。据美国疾病控制和预防中心统计,美国的人粒细胞无形体病的发病率已经从 2000 年的 348 例上升到 2008 年的 1006 例^[8]。我国部分地区报道有人粒细胞无形体病发生。2006 年,在安徽芜湖发现了第一例人粒细胞无形体病疑似病例^[9]。首次由中国疾病预防控制中心确诊为人粒细胞无形体病,人粒细胞无形体病被列为我国新发传染病。此后,其他部分省市也有疑似病例发生。山东、湖北、河南、浙江、内蒙及山西都有发病报道^[10-13]。以山东和湖北居多。运用分子生物学及血清学检测技术,我国许多科研人员曾对一些地区的人群进行 HGA 的流行病学调查。1999 年高东旗等在大兴安岭地区用半套式 PCR 开展了人群埃立克体感染的调查,结果在近期有蜱叮咬史的 35 名发热病人和 59 名林场工人血中分别有 4 人和 2 人扩增出嗜吞噬细胞无形体 16S rRNA 基因^[14]。这是我国首次从人血液中检测到嗜吞噬细胞无形体核酸。随后,朱建华等对 1998-2000 年在内蒙古林区每年 5-7 月份上山采摘蕨菜和在林场家中及野游时被蜱叮咬后数天发病就诊的 650 例疑似病人采用间接免疫荧光技术进行血清学调查,检测出 96 例嗜吞噬细胞无形体抗体,阳性率为 14.77%。2006 年 Zhang LJ 等采集了天津农业劳动者 365 份血样,采用间接免疫荧光技术检测到其中有 32 人嗜吞噬细胞无形体的抗体阳性,阳性率约 8.8%^[15]。Zhang Shou-yin 等在 2006 年和 2007 年采用间接免疫荧光技术对 323 名福建、山西林区人员血液中嗜吞噬细胞无形体抗体进行了调查,阳性率约 20%^[16]。2007 年,张丽娟等采用间接免疫荧光法对山东省沂源县 48 位正常人进行了嗜吞噬细胞无形体的血清抗体检测,发

作者简介:殷红梅(1974,11-),本科,女,主管技师,研究方向:病原微生物的感染与致病机制的研究,Tel:021-68706536,目前在同济大学攻读同等学力硕士

△通讯作者:葛艳(1974-),女,博士,副教授,研究方向:病原微生物的感染与致病机制的研究,Tel:021-65985615

(收稿日期:2011-02-15 接受日期:2011-03-10)

现 IgG 抗体阳性率为 26.7%，同时对 26 例发热患者的急性期血液采用套式 PCR 扩增无形体属 16S rRNA 基因，结果有 5 例扩增出阳性。林光宇等在福建省武夷山林区采集林业工人、农民和干部等 269 份血清，采用间接免疫荧光法检出 46 份嗜吞噬细胞无形体血清抗体阳性，阳性率达 17.10%^[17]。2009 年，程良柴等对浙江省金华市金东区的 232 名农民进行流行病学调查，也采用间接免疫荧光法，结果检测到 3 例嗜吞噬细胞无形体抗体阳性，阳性率为 1.3%^[18]。

2 我国人粒细胞无形体病的病原

嗜吞噬细胞无形体的传播媒介主要是硬蜱属的某些种。近年在许多国家和地区都从蜱中检出 Ap 核酸，我国也从内蒙古、新疆、黑龙江及吉林的全沟硬蜱中扩增出 Ap 的 16S rRNA 基因序列^[19-21]，证实全沟硬蜱可能为我国北方地区嗜吞噬细胞无形体的主要传播媒介。除了全沟硬蜱外，在内蒙古大兴安岭的森林革蜱、嗜群血蜱，新疆的草原革蜱也检测到 Ap 核酸^[21]。而山东发现的主要传播媒介是长角血蜱及嗜群血蜱，其嗜吞噬细胞无形体核酸阳性检出率达到 17.6%。

动物宿主持续感染是病原体维持自然感染循环的基本条件。国外报道，已发现的嗜吞噬细胞无形体的储存宿主包括白足鼠等野鼠类以及鹿、牛、羊等其它动物^[22-24]。我国部分地区也有宿主动物感染嗜吞噬细胞无形体的报道，例如，吉林的大林姬鼠和黑线姬鼠^[25]，浙江的黄毛鼠、社鼠和黑线姬鼠^[26]，山东的黑山羊和家狗，云南西北横断山区的安氏白腹鼠、灰腹鼠、大足鼠、大耳姬鼠、齐氏姬鼠、中华姬鼠、滇绒鼠、西南绒鼠、克钦绒鼠、斯氏花松鼠、多齿鼯鼠^[27]。在这些动物的肝、脾、肾中检测出 Ap 的 16S rRNA 基因，可能是我国嗜吞噬细胞无形体的重要动物宿主。

3 人粒细胞无形体病临床特点

HGA 有明显的季节性，大部分病例出现于 5-10 月，与蜱幼虫活动及人类户外活动增多相关。该病主要通过寄生在感染 Ap 的鼠、鹿、狗、牛、羊等动物身上的蜱叮咬传播给人类。人群普遍易感。发病人群主要集中在一些有蜱分布的牧区、林区和乡村居民。绝大部分病人在被蜱咬或接触蜱 2 周后发病。约 73% 的 HGA 患者发病前有蜱叮咬史。大部分人感染后临床表现轻微或无症状。常见临床主要表现为持续高热、全身不适、头痛、肌肉疼痛、萎靡不振、寒战，其次为厌食、恶心、关节痛、咳嗽，少数出现腹痛、腹泻、神志变化和皮疹等。少数患者可能出现严重的并发症，包括凝血功能异常、出血、肺部感染 / 急性呼吸窘迫综合征、横纹肌溶解、心肌炎、急性肾衰竭、臂丛神经病变、颅神经病变、脱髓鞘性多发性神经病及机会性感染等。严重患者多为老年人、免疫力低下者，其症状主要表现为非典型性肺炎，少数患者出现多脏器功能损害。继发于 HGA 的机会性真菌或病毒感染及出血等可致患者死亡。

4 人粒细胞无形体病临床治疗

4.1 治疗原则

早期、足量使用有效的抗生素，积极预防并发症，加强有效的防护隔离，密切监测病情的变化。

4.2 抗生素治疗

临床研究表明，HGA 的病原体嗜吞噬细胞无形体对四环素类抗生素均敏感。成人推荐治疗方案为口服 100mg/12h，每天 2 次；儿童按体重调整剂量为 2.2mg/kg，每次最大剂量为 100mg，分两次服用。病情较重或不能口服者可静脉用药。强力霉素或四环素治疗疗程不少于 7 天。一般用至退热后至少 3 天，或白细胞及血小板计数回升，各种酶学指标基本正常，症状完全改善。在美国，美国儿科学会感染性疾病分会确定，多西环素作为治疗疑似或者确诊的患有 HGA 各年龄段儿童的首选药物。另外，对于 8 岁以下患者及因过敏或怀孕不适用四环素类药物的患者也可利用福平代替四环素类抗生素。新近报道 6 例患 HGA 的孕妇使用强力霉素或利福平，一例患 HGA 新生儿使用利福平治疗有效，且其 6 例 HGA 患者的婴儿随访 21 个月未见不良反应发生。

4.3 并发症治疗

虽然 HGA 死亡率较低，但如果没有积极治疗，会导致出现败血症、中毒性休克、中毒性心肌炎、急性肾衰竭、呼吸窘迫综合征等多器官功能衰竭等严重并发症，患者极易导致死亡。因此密切监测病情的变化，早期发现并发症并积极采取相应处理措施为治疗并发症的关键所在。

5 人粒细胞无形体病的预防

在日常生活中，如出现疾病疫情时，应采取灭杀蜱、鼠和环境清理等措施，降低环境中蜱和鼠的密度。对危重患者尤其有出血现象的患者的血液、分泌物、排泄物及被其污染的环境和物品，应进行消毒处理。各地应开展对医务人员和疾控人员的培训工作，提高医务人员发现、识别人粒细胞无形体病的能力，规范其治疗行为，以降低病死率，提高疾控人员的流行病学调查和疫情处置能力，控制疫情的蔓延和流行。出现聚集性病例时，医务人员应开展病例的主动搜索，并通过对传染源、传播途径、传播媒介及相关影响因素等的调查分析，及时提出有针对性的预防控制措施。

人粒细胞无形体病属于新发传染病，感染数量呈逐年增加趋势^[28]。由于症状类似于感冒，容易发生误诊，严重者可致死亡，应当引起卫生行政部门及广大防疫与临床工作者的重视。目前，此病的流行病学相关研究主要在吉林、内蒙古、山西、山东、福建、浙江等省的一些地区。要更全面地了解我国粒细胞无形体病的流行情况，还有待于更多的学者进行持续、深入系统的调查，以便有针对性地开展预防措施，做好疫情防控工作。

参考文献(References)

- [1] 张玉云, 范小莉, 闫博. 人粒细胞无形体病并发弥漫性血管内凝血 1 例[J]. 中华临床感染病杂志, 2009, 2(1):51-52
ZHANG Yu-yun, FAN Xiao-li, YAN Bo. A fatal case of human granulocytic anaplasmosis complicated by disseminated intravascular coagulation[J]. Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases, 2009, 2(1):51-52
- [2] 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

- [3] Chapman AS ,Bakken JS ,Folk SM ,et al. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases:Rocky Mountain spotted fever, ehrlichioses, and anaplasmosis-United States: a practical guide for physicians and other health-care and public health professionals[J]. MMWR Recomm Rep, 2006,55(RR-4) :1-27
- [4] Chen SM, Dumler JS, Bakken JS et al. Identification of a granulocytotropic Ehrlichia species as the etiologic agent of human disease[J]. J Clin Microbiol, 1994,32(3):589-595
- [5] Bakken JS, Goellner P, Van Etten M, et al. Seroprevalence of human granulocytic ehrlichiosis among permanent residents of northwestern Wisconsin[J]. Clin Infect Dis, 1998,27(6):1491-1496
- [6] Strle F. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe [J]. Int J Med Microbiol., 2004 ;293 Suppl 37:27-35
- [7] Park JH, Heo EJ, Choi KS, et al. Detection of antibodies to Anaplasma phagocytophilum and Ehrlichia chaffeensis antigens in sera of Korean patients by western immunoblotting and indirect immunofluorescence assays[J]. Clin Diagn Lab Immunol, 2003,10(6):1059-1064
- [8] Centers for Disease Control and Prevention. Annual Cases of Anaplasmosis in the United States[EB/OL]. <http://www.cdc.gov/anaplasmosis/stats/>, December 2, 2010/february 8, 2011
- [9] Zhang LJ, Liu Y, Ni DX et al. Nosocomial transmission of human granulocytic anaplasmosis in China [J]. JAMA 2008 ;300(19) 2263-2270
- [10] 李忠, 丁淑军, 吕慧, 等. 山东省 1 例人粒细胞无形体病的确认与调查[J]. 中国人兽共患病学报, 2010 ,26(4) :397-400
Li Zhong, Ding Su-jun, Lv Hui. Investigation on a case of human granulocytic anaplasmosis in Shandong Province [J]. Chinese Journal of Zoonoses, 2010 ,26(4) :397-400
- [11] 蒲增惠, 赵茂茂, 于红霞, 等. 人粒细胞无形体病三例[J]. 中华传染病杂志 2008 ,26(10) :632
Pu Zeng-hui, Zhao Mao-mao, Yu Hong-xia. Report of 4 cases of human granulocytic anaplasmosis [J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2008,26(10):632
- [12] 徐能鹏, 熊怡祥, 万禧伟, 等. 人粒细胞无形体病六例临床分析[J]. 临床内科杂志 2008,25(11) :746
Xu Neng-peng, Xiong Yi-xiang, Wan Xi-wei. Clinical analysis of 6 cases of human granulocytic anaplasmosis[J]. JOURNAL OF CLINICAL INTERNAL MEDICINE, 2008,25(11):746
- [13] 朱有, 韩冰, 李绍民, 等. 人粒细胞无形体病 45 例临床分析[J]. 临床医学 2010 ,4 ,30(4):47-50
Zhu You, Han Bing, Li Shao-min. Clinical analysis of 45 cases of human granulocytic anaplasmosis[J]. Clinical Medicine, 2010,4,30(4):47-50
- [14] 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
Gao Dong-qi, Cao Wu-chun, Zhang Xi-tan. Investigation of human ehrlichiosis foci in the Da Xing An Mountains of Inner Mongolia[J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2001,22(2):137-141
- [15] Lijuan Zhang, Ailan Shan, Bobby Mathew et al. Rickettsial Seroepidemiology among Farm Workers, Tianjin, People's Republic of China[J]. Emerg Infect Dis. 2008 ,14(6):938-940
- [16] Shouyin Zhang, Rong Hai, Wenyuan Li, et al. Seroprevalence of Human Granulocytotropic Anaplasmosis in Central and Southeastern China[J]. J Trop Med Hyg 2009 ,81(2) :293-295
- [17] 林光宇, 张守印, 谢克锦, 等. 福建省北部林区人群人粒细胞无形体血清流行病学检测 [J]. 中国人兽共患病学报, 2008 ,24(12) :1179-1180
Lin Guang-yu, Zhang Shou-yin, Xie Ke-jin. Serum epidemiological investigation on Anaplasma phagocytophila in population of the north forest area in Fujian province [J]. Chinese Journal of Zoonoses, 2008 ,24(12):1179-1180
- [18] 柴程良, 陆群英, 孙继民, 等. 浙江省人和家畜蜱媒传染病血清流行病学调查[J]. 中华流行病学杂志 2010 ,31(10) :1144-1147
Cai Chen-liang, Lu Qun-ying, Sun Ji-ming, et al. Sero-epidemiologic investigation on tick-borne diseases of humans and domestic animals in Zhejiang province [J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2010,31(10):1144-1147
- [19] 赵秋敏, 曹务春, 张习坦, 等. 黑龙江全沟硬蜱中检测出类似人粒细胞埃立希体的病原体 DNA[J]. 中国人兽共患病杂志, 2001 ,17(2) :28-30
Zhao Qiu-ming, Cao Wu-chun, Zhang Xi-tan, et al. Detection of Hgelike Pathogen in Ixodes Persulcatus Collected from Heilongjiang [J]. Chinese Journal of Zoonoses, 2001,17(2):28-30
- [20] 浦韵, 李娟, 宋秀环, 等. 吉林口岸地区主要蜱类及蜱媒病原检测分析[J]. 寄生虫与医学昆虫学报 2009,16(4) :228-232
Pu Jun, Li Juan, Song Xiu-huan, et al. Detection and Analysis on Important Ticks and Tick-Borne Pathogen at Jilin Port Areas, China [J]. Acta Parasitology et Medica Entomologica Sinica 2009,16(4):228-232
- [21] 高东旗, 曹务春, 赵秋敏, 等. 我国北方蜱中人粒细胞埃立克体 16S rRNA 基因的检测[J]. 寄生虫与医学昆虫学报 2000,7(2) :103-107
Gao Dong-qi, Cao Wu-chun, Zhao Qiu-min, et al. Detection of Human Granulocytic Ehrlichia 16s rRNA Gene in Ticks from north China[J]. Acta Parasitologica Et medica entomologica Sinica, 2000,7 (2):103-107
- [22] SR Telford, JE Dawson, P Katavolos, et al. Perpetuation of the agent of human granulocytic ehrlichiosis in a deer tick-rodent cycle [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1996,93(12):6209-6214
- [23] William LN, Susie M, John WS et al. Serologic evidence of infection with Ehrlichia spp. in wild rodents in the United States [J]. J Clin Microbiol, 1998 ,36:695-700
- [24] Snorre S, Van de Pol I, Karin B et al. Identification of Anaplasma phagocytophila (formerly Ehrlichia phagocytophila) variants in blood from sheep in Norway[J]. J Clin Microbiol 2002,40 :3192-3197
- [25] 詹琳, 何静, 萨仁高娃, 等. 东北林区鼠类粒细胞埃立克体感染的调查[J]. 中华流行病学杂志 2007 ,28(2) :157-159
Zhan Lin, He Jing. Investigation on Anaplasma phagocytophilum infection in rodents from forest areas in northeastern China [J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2007,28(2):157-159
- [26] 姜理平, 郑寿贵, 王志刚, 等. 金东区鼠类检出埃立克体及无形体 DNA 片断[J]. 浙江预防医学 2008 ,20(1) :1-3 ,6
Jiang Li-pin, Zhen Shou-gui, Wang Zhi-gang, et al. Detection and Sequence Analysis of Ehrlichia and Anplasma DNA from Rats in Jindong District[J]. Zhejiang Journal of Preventive Medicine, 2008,20(1):1-3,6

(下转第 2388 页)

- Mol Diagn,2002,2(5):487-496
- [6] Kwiatkowski R W, Lyamichev V, de Arruda M, et al. Clinical, genetic, and pharmacogenetic applications of the Invader assay[J].Mol Diagn, 1999,4(4):353-364
- [7] Hall J G, Eis P S, Law S M, et al. Sensitive detection of DNA polymorphisms by the serial invasive signal amplification reaction[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2000,97(15):8272-8277
- [8] Lyamichev V I, Kaiser M W, Lyamicheva N E, et al. Experimental and theoretical analysis of the invasive signal amplification reaction[J]. Biochemistry,2000,39(31):9523-9532
- [9] Germer J J, Majewski D W, Yung B, et al. Evaluation of the invader assay for genotyping hepatitis C virus[J].J Clin Microbiol,2006,44(2): 318-323
- [10] Ichimura S, Nagano M, Ito N, et al. Evaluation of the invader assay with the BACTEC MGIT 960 system for prompt isolation and identification of mycobacterial species from clinical specimens[J].J Clin Microbiol,2007,45(10):3316-3322
- [11] Hjertner B, Meehan B, McKillen J, et al. Adaptation of an Invader assay for the detection of African swine fever virus DNA [J].J Virol Methods,2005,124(1-2):1-10
- [12] Schutzbank T E, Jarvis C, Kahmann N, et al. Detection of high-risk papillomavirus DNA with commercial invader-technology-based analyte-specific reagents following automated extraction of DNA from cervical brushings in ThinPrep media [J].J Clin Microbiol, 2007,45(12):4067-4069
- [13] Patnaik M, Dlott J S, Fontaine R N, et al. Detection of genomic polymorphisms associated with venous thrombosis using the invader biplex assay[J].J Mol Diagn,2004,6(2):137-144
- [14] Hasegawa Y, Sarashina T, Ando M, et al. Rapid detection of UGT1A1 gene polymorphisms by newly developed Invader assay[J]. Clin Chem,2004,50(8):1479-1480
- [15] Hessner M J, Budish M A and Friedman K D. Genotyping of factor V G1691A (Leiden) without the use of PCR by invasive cleavage of oligonucleotide probes[J].Clin Chem,2000,46(8 Pt 1):1051-1056
- [16] Mein C A, Barratt B J, Dunn M G, et al. Evaluation of single nucleotide polymorphism typing with invader on PCR amplicons and its automation[J].Genome Res,2000,10(3):330-343
- [17] Nagano M, Yamashita S, Hirano K, et al. Two novel missense mutations in the CETP gene in Japanese hyperalphalipoproteinemic subjects: high-throughput assay by Invader assay [J].J Lipid Res, 2002,43(7):1011-1018
- [18] Pati N, Schowinsky V, Kokanovic O, et al. A comparison between SNaPshot, pyrosequencing, and biplex invader SNP genotyping methods: accuracy, cost, and throughput [J].J Biochem Biophys Methods,2004,60(1):1-12
- [19] Allawi H T, Li H, Sander T, et al. Invader plus method detects herpes simplex virus in cerebrospinal fluid and simultaneously differentiates types 1 and 2[J].J Clin Microbiol,2006,44(9):3443-3447
- [20] Tang Y W, Allawi H T, DeLeon-Carnes M, et al. Detection and differentiation of wild-type and vaccine mutant varicella-zoster viruses using an Invader Plus method [J].J Clin Virol,2007,40 (2): 129-134
- [21] Tadokoro K, Yamaguchi T, Kawamura K, et al. Rapid quantification of periodontitis-related bacteria using a novel modification of Invader PLUS technologies[J].Microbiol Res,2010,165(1):43-49
- [22] Eis P S, Olson M C, Takova T, et al. An invasive cleavage assay for direct quantitation of specific RNAs [J].Nat Biotechnol,2001,19(7): 673-676
- [23] Ma W P, Kaiser M W, Lyamicheva N, et al. RNA template-dependent 5' nuclease activity of *Thermus aquaticus* and *Thermus thermophilus* DNA polymerases[J].J Biol Chem,2000,275(32):24693-24700
- [24] Wagner E J, Curtis M L, Robson N D, et al. Quantification of alternatively spliced FGFR2 RNAs using the RNA invasive cleavage assay[J].RNA,2003,9(12):1552-1561
- [25] Allawi H T, Dahlberg J E, Olson S, et al. Quantitation of microRNAs using a modified Invader assay[J].RNA,2004,10(7):1153-1161
- [26] Lu M, Shortreed M R, Hall J G, et al. A surface invasive cleavage assay for highly parallel SNP analysis [J].Hum Mutat,2002,19 (4): 416-422
- [27] Nie B, Shortreed M R and Smith L M. Scoring single-nucleotide polymorphisms at the single-molecule level by counting individual DNA cleavage events on surfaces [J].Anal Chem,2005,77 (20): 6594-6600
- [28] Nallur G, Luo C, Fang L, et al. Signal amplification by rolling circle amplification on DNA microarrays[J].Nucleic Acids Res,2001,29(23): E118
- [29] Xie M J, Fukui K, Horie M, et al. A novel sensitive immunoassay method based on the Invader technique [J].Anal Biochem,2008,374 (2):278-284
- [30] Zou B, Ma Y, Wu H, et al. Ultrasensitive DNA Detection by Cascade Enzymatic Signal Amplification Based on Afla Flap Endonuclease Coupled with Nicking Endonuclease [J].Angew Chem Int Ed Engl, 2010
- [31] Tang Z, Wang K, Tan W, et al. Real-time monitoring of nucleic acid ligation in homogenous solutions using molecular beacons[J].Nucleic Acids Res,2003,31(23):e148
- [32] Kiesling T, Cox K, Davidson E A, et al. Sequence specific detection of DNA using nicking endonuclease signal amplification (NESA)[J]. Nucleic Acids Res,2007,35(18):e117

(上接第 2383 页)

- [27] 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
- Bian Chang-ling,Gong Zheng-da,Zhang Li-yun ,et al.Identification of *Anaplasma phagocytophilum* in small mammals from Hengduan Mountains of Southwest China[J].Chinese Journal of Epidemiology ,

2009,30(12):1277-1280

- [28] 周艳,揭盛华.人粒细胞无形体病的研究进展[J].中华传染病杂志, 2009,27(9):566-569
- Zhou Yan,Jie Sheng-hua.Human granulocyte *Anaplasma* Disease Research Progress [J]. Chinese Journal of Infectious Diseases 2009,27 (9):566-569