

第一章 重要传染病

第一节 感染性出疹性疾病

内容摘要

感染性出疹性疾病是儿童时期常见疾病,人群普遍易感而且传染性强。如果在发病早期病情未得到及时诊断和治疗,未对患者及易感暴露人群采取合理的隔离和预防措施,不仅造成疾病暴发流行,而且严重危害儿童健康。因此,临床上力求全面地鉴别诊断,按不同病原及时治疗和采取有效的干预措施。至今麻疹还是全球发展中国家 5 岁以下儿童死亡的主要病因。水痘虽然好发于儿童,但是病毒感染后长期在机体潜伏,在成人期机体免疫状态低下时激活,导致成人期带状疱疹,给患者造成痛苦。风疹对于人群危害并不大;如果孕妇在孕早期感染风疹,可对胎儿造成严重损害。猩红热如果得不到及时有效的治疗,可发生较严重并发症。近年来手足口病在我国儿童中流行,虽然大部份病情呈良性自限,由于流行范围广且强度大,不仅造成严重的疾病负担,而且引起死亡。本节将对临床常见的几个传染性出疹性疾病分别阐述。

一、麻疹(measles, rubeola)

麻疹是由麻疹病毒(measles virus)引起的一种严重危害儿童健康的急性呼吸道出疹性呼吸道传染病。

(一) 病原学

麻疹病毒归属于副粘液病毒科麻疹病毒属,基因组为单股负链 RNA,只有一种血清型。麻疹病毒只感染人类和灵长类动物。麻疹病毒血凝素(hemagglutinin, H)蛋白和融合(fusion, F)蛋白诱导机体产生保护性中和抗体。麻疹病毒对外界抵抗力不强,对热、强光、酸、干燥和一般消毒剂都很敏感。在日光照射或流通空气中 20 分钟即失去致病力,56℃30 分钟,37℃5 日可使病毒灭活。

(二) 发病机理

麻疹病毒进入人体的口咽部后,吸附并侵袭呼吸道上皮,并向局部淋巴管播散,第二或第三天发生细胞相关的病毒血症。病毒在局部或远端网状内皮系统复制,第二次病毒血症出现在感染后 5-7 天发生。侵入人体后 7-14 天,麻

疹病毒在全身包括呼吸道、皮肤和其他脏器中复制,临床表现为上呼吸道症状、发热、皮疹。

健全的体液免疫和细胞免疫对于维持正常的麻疹免疫都是重要的。中和抗体介导终生免疫,可预防麻疹再感染,而细胞免疫在急性期对于临床症状恢复具有重要性。麻疹病毒感染后可导致暂时性细胞免疫抑制。

(三) 流行病学

麻疹流行主要发生在冬春季节,其他季节可有散发。病人是唯一的传染源,婴幼儿最为易感。病毒主要通过感染者呼吸道分泌物产生的气溶胶粒子传播,病毒粒子在环境中能存活1小时以上,因此可通过吸入感染。麻疹传染性很强,所有易感暴露人群都会发生症状性感染。急性期患者从潜伏期末1-2天至出疹后5天内都有传染性,以前驱期最强,出疹后迅速减弱。

我国自1965年广泛开展麻疹减毒活疫苗接种,麻疹的发病率和死亡率明显下降,但在流动人口中,由于未按时接种麻疹疫苗,而导致麻疹散发或局部流行。

(四) 临床表现

典型麻疹的潜伏期一般8-12天,最短6天,最长21天,接受过被动免疫的病例可延至21-28天。临床病程可分三期:①前驱期 从发热至出疹(3-4日)。起病急,以发热、卡他症状、咳嗽、声音嘶哑等为主要症状,起病后2-3天约90%患者口腔出现麻疹黏膜斑(柯氏斑, Koplik spots);②出疹期 多于发热3-4天开始出疹,持续3-5天,皮疹自耳后发际,逐渐波及额面部和颈部,自上而下顺序蔓延至躯干四肢达手掌和足底。皮疹为红色斑丘疹,疹间皮肤正常,可融合成片。此期全身中毒症状加重,体温升高,咳嗽加剧,全身淋巴结、肝、脾可轻度肿大,肺部可闻及少量干、湿罗音,亦可出现各种并发症;③恢复期 出疹3-5天后,体温开始下降,全身情况改善,皮疹按出疹顺序消退,疹退后留下棕褐色色素沉着及糠麸样脱屑,1-2周后消失。若无并发症,整个病程为10-14天。

重型麻疹的发生主要是由于感染的病毒量大、毒力过强、感染者体质虚弱尤其患有严重慢性基础疾病或者细胞免疫缺陷者。临床表现为高热或体温不升,中毒症状严重,常并发重症肺炎、心功能不全或循环障碍、脑炎或脑病等,部分病人皮疹呈出血性形成紫斑。病程长,预后差,病死率高。

轻型麻疹常发生于机体有部分免疫者,如近期注射过丙种球蛋白、母传抗体不足的小婴儿或曾经接种疫苗但保护性抗体低下者。感染麻疹后临床表现

可比较轻微,潜伏期延长(3-4周),前驱期短,临床症状轻微,常无柯氏斑,皮疹稀疏且色淡,出疹期短,少见脱屑,不留色素沉着。无并发症,病程约1周。

成人麻疹的发病率有所上升,临床表现大多典型,但与小儿相比其中毒症状更明显,高热多见,前驱期短,大多于3日内出疹。肺炎等并发症较儿童少见,但肝功能损害较常见,主要表现为肝酶轻、中度升高。

孕妇妊娠期间患麻疹可致流产或死胎,产前2周感染本病,产时正患麻疹,则小儿出生时可见皮疹,称为先天性麻疹。

(五) 并发症

1. 肺炎:为麻疹最常见并发症,也是引起麻疹患者死亡的主要原因。麻疹病毒本身可引起间质性肺炎,继发性肺炎的常见病原为肺炎链球菌、流感杆菌、金黄色葡萄球菌或腺病毒等。大多数发生于出疹期,以5岁以下小儿多见,小婴儿病情严重,病死率高。

2. 喉炎:主要发生在小儿麻疹,可由麻疹病毒引起或继发细菌感染,易发生喉梗阻,出现“三凹征”,重者可窒息死亡。

3. 中耳炎:主要发生于小儿,可由麻疹病毒引起或继发细菌感染。

4. 心肌炎、心功能不全:多见于2岁以下并发肺炎或营养不良的患儿。

5. 脑炎:发病率为0.001%-0.5%,多见于婴幼儿,可见于麻疹病程各期,发病与麻疹病情轻重无关,病死率达10%-30%,存活者20%-40%有后遗症如智力障碍、癫痫、偏瘫等。亚急性硬化性全脑炎(subacute sclerosing panencephalitis, SSPE)是一种罕见的致死性慢性进行性脑退行性病变,大多发生于儿童中,一般在2岁前患过麻疹,少数有接种麻疹活疫苗史,发病率1/100万。起病隐匿,先出现智力和情绪改变,不久发生阵挛性肌肉抽搐,遍及全身,最终呈去大脑强直状态,脑脊液 γ 球蛋白升高,存在麻疹抗体寡克隆带,脑电图(EEG)异常,脑CT显示脑萎缩。

6. 其他:可有肝功能轻度损害、营养障碍如营养不良性浮肿、维生素A缺乏症性角膜软化致失明、口腔炎等。原有结核感染者可因麻疹而致结核恶化播散,发展为粟粒性肺结核或结核性脑膜炎。

(六) 实验室检查

实验室检查表现为外周血白细胞总数减少,淋巴细胞增高。继发或合并细菌感染者白细胞总数和中性粒细胞比率可上升,C反应蛋白升高。重型麻疹可出现血小板减少。目前常用的对临床早期诊断有帮助的病原学检查方法是采用免疫酶联法检测血清特异性麻疹IgM抗体。

（七）诊断与鉴别诊断

1. 诊断:麻疹的诊断主要根据流行病学史,临床各期典型表现如前驱期麻疹黏膜斑,出疹期出疹与发热的关系,出疹顺序和皮疹形态,恢复期退疹顺序以及疹退色素沉着及糠麸样脱屑等确立临床诊断,确诊有赖于病原学检查结果(表)。

2. 鉴别诊断:

(1) 风疹:由风疹病毒引起。全身症状轻,口腔粘膜光整,无粘膜斑。起病1-2天出疹,迅速遍及全身,皮疹色淡,2-3天消退,无色素沉着和脱屑,出疹时耳后、枕部淋巴结可肿大。

(2) 幼儿急疹:主要由疱疹病毒6型所致。起病急,骤起高热,持续3-5天,热度下降或体温正常后全身红色斑疹或斑丘疹,疹退后无色素沉着。

(3) 猩红热:由A组 β 型溶血性链球菌引起。多见于学龄前或学龄儿童,急性发热,皮疹于病后数小时至1天出现,皮疹针尖大小,高出皮面,痒,疹间无正常皮肤,疹退后指、趾皮肤有明显的大片脱皮。伴咽痛,扁桃体红肿甚至化脓,亦有杨梅舌或口周苍白圈。

(4) 药物疹:有用药史。无粘膜斑,皮疹多样性,停药后皮疹逐渐消退。多见的为氨苄西林和阿莫西林所引起的麻疹样皮疹。

(5) 川崎病(皮肤粘膜淋巴结综合征):多见于婴幼儿,以持续发热、睑球结膜充血、口唇皸裂、颈淋巴结肿大、指趾端梭型红肿及恢复期指趾端脱皮等为主要表现,病程中也可出现皮疹,但无麻疹样出疹顺序,疹退后无色素沉着,口腔粘膜尽管可充血但无粘膜斑。外周血白细胞和中性粒细胞升高,血小板升高,C反应蛋白升高,血沉增快。抗菌治疗无效。

(6) 其他病毒感染:肠道病毒、EB病毒感染等也会出现皮疹,但缺少典型的出疹顺序及口腔粘膜斑,疹退后无色素沉着,并具有其他相应的临床表现,血清学和病原学结果有助于诊断。

（七）治疗

对麻疹病毒至今无特异抗病毒药。

1. 加强护理,保持眼、耳、鼻和口腔清洁,及时清除分泌物。

2. 对症支持治疗:高热时以物理降温为主,慎用或小剂量退热剂应用;保证足够的热卡和水分。

3. 并发症治疗:对于继发细菌性肺炎患者,酌情使用抗菌药物,抗菌谱覆盖常见的社区呼吸道致病菌,根据治疗反应和药敏结果调整抗菌方案。给予维生

素 A、D 制剂,可有助于麻疹的康复。

(八) 预防

预防麻疹的主要措施是接种麻疹疫苗。目前我国麻疹疫苗接种程序为 8 个月初种,1 年后加强,入学前再复种。易感者接触麻疹患者后 72 小时内接种疫苗,可提供免疫保护或减轻病情。凡体弱多病或有慢性病者,暴露麻疹 6 天内予以丙种球蛋白肌肉注射,肌肉注射 0.25 - 0.5ml/Kg,可制止发病或减轻病情。

免疫功能正常的麻疹患者需要隔离至出疹后 5 天,并发肺炎者隔离至出疹后 10 天,免疫抑制的个体需要隔离至疾病完全缓解。住院病人暴露麻疹后需要呼吸道隔离至暴露后 5 - 21 天。

二、水痘和带状疱疹(varicella, herpes zoster)

水痘和带状疱疹是由水痘 - 带状疱疹病毒(varicella - zoster virus, VZV)感染所致的一种传染性极强的出疹性疾病。

(一) 病原学 VZV 属于疱疹病毒 α 亚科,也被称为疱疹病毒 3 型,为双链 DNA 病毒。原发感染引起水痘(也称为 chickenpox),VZV 原发感染后在背根神经节建立潜伏感染,一旦激活引起带状疱疹(也称为 shingles)。人类是 VZV 唯一的宿主。

(二) 流行病学

传染源为水痘和带状疱疹患者,通过呼吸道或者直接接触患者疱疹液传播,传染期为出疹前 1 - 2 天至皮疹干燥结痂为止。人群普遍易感,疫苗前时代,90% - 95% 人群在儿童期感染 VZV,冬春季流行。继发感染率在家庭接触者中为 70% - 90%,在学校教室或医院暴露的情况下为 12% - 33%。带状疱疹主要见于老年人和免疫抑制人群,至少 20% 人群发生带状疱疹。

(三) 发病机理

VZV 接种在易感者呼吸道粘膜后发生原发感染,随后病毒播散至局部淋巴结内的单核细胞,引起原发性病毒血症,再感染肝组织等网状内皮系统细胞,潜伏末期发生第二次病毒血症,导致皮肤感染。潜伏末期 VZV 被带回至呼吸道黏膜。原发感染后 VZV 在背根神经节细胞主要是神经元细胞建立潜伏感染。VZV 激活引起局部疱疹,常沿单根感觉神经的皮区分布。病毒在激活期存在于带状疱疹内,不会被释放至呼吸道。

原发性 VZV 感染诱导中和抗体产生,具有免疫保护性。完整的细胞免疫对于宿主终止病毒血症和病毒在局部皮损处复制是重要的。

(四) 临床表现

潜伏期通常为 14 - 16 天,可短至 10 天,最长达 21 天。暴露后易感儿童发生亚临床水痘很少见。约半数儿童有前驱症状,在皮疹出现前 24 - 48 小时出现发热、不适、恶心、头痛,偶尔有腹痛。皮疹出现后 24 - 72 小时全身症状明显。皮疹先出现在头皮、面部或躯干,渐延至四肢,皮疹分批出现,向心分布。皮疹初为红色斑疹,后依次转为丘疹、疱疹、痂疹,期间间隔数小时。皮疹早期患者常有明显痒感。疱疹壁薄易破,基部有红晕,疱液初清后微浊,继发感染可呈脓性,无继发感染者皮疹凹陷结痂,脱落后不留瘢痕。口咽部、结膜或者阴道粘膜可见疱疹或小的溃疡。健康儿童新发皮疹在 1 - 7 天内相继出现,大部分在 3 - 6 天出现。重者皮疹密集,伴高热,可出现出血性、播散性水痘,主要见于免疫缺陷病人。年龄越大,病情也越重。

孕妇分娩前 1 - 2 周或分娩后 1 周内患水痘常引起新生儿水痘,若孕妇在分娩前 5 天患病,其新生儿可从母体获得抗 VZV 抗体以减轻感染,多在生后 4 天内发病,常不严重。若孕妇在分娩前 5 天内和分娩后 2 天内患病,其新生儿常在生后 5 - 10 天发生严重致死性出血性水痘,常累及肺和肝脏,病死率高达 30%。

(五) 并发症

免疫抑制患者、新生儿、青少年、有皮肤和肺部慢性疾病患者易发生并发症。

1. 继发皮肤细菌感染:最常见的并发症,病原多见于 A 组 β 溶血性链球菌和金黄色葡萄球菌,发生率 5%,可继发脓疱疹、蜂窝组织炎、淋巴结炎和皮下脓肿。

2. 脑炎:是第二常见的并发症,多发生于出疹后第 2 - 6 天,也可发生在出疹前或病愈后,临床表现与一般性病毒性脑炎相似。

3. 肺炎:多见于免疫缺陷儿童和新生儿,常于出疹后 1 - 6 天发生,增加病死率。

4. 其他少见的并发症包括肝炎、心肌炎、血小板减少、肾炎等。

(六) 诊断和鉴别诊断

1. 诊断:普通水痘根据水痘接触史和典型水痘皮疹特征,不难作出临床诊断。实验室诊断通常对于免疫功能正常儿童是不必要的。

2. 鉴别诊断:

(1) 全身单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)感染:由 HSV1 型和 2 型感染所致,免疫抑制个体和湿疹患者可发生弥漫性 HSV 感染。湿疹小儿发生 HSV 感染后,在湿疹处发生急性疱疹样皮炎,称之为疱疹样湿疹或 Kaposi 水痘

样疹。临床表现为在原先湿疹部位突然出现群集性水泡,随后变成脓疱,中央可出现脐凹,与水痘皮疹极为相似。主要依靠病原学诊断鉴别。

(2) 丘疹性荨麻疹:皮疹为红色丘疹,大小形态不一,伴有痒感。

(3) 脓疱病:皮疹为化脓性疱疹,由细菌感染所致。

(4) 手足口病:由肠道病毒感染所致,皮疹分布于手足心、臀部,伴口腔粘膜疱疹或溃疡。

(七) 治疗

阿昔洛韦为目前首选的抗 VZV 药物,出疹后 24 小时内用药可减轻症状,为用药最佳时间,适用于中重度水痘患者和免疫抑制患者。口服给药每次 20mg/kg,每日 4 次,连用 5-7 天,对于重症水痘、新生儿水痘和免疫低下患者推荐静脉给药,剂量每次 5-10mg/kg,每 8 小时 1 次,静滴时间不少于 1 小时,连用 7-10 天。

(八) 预防

1 岁以上未患过水痘的小儿可接种水痘减毒活疫苗进行主动免疫预防。接种 1 剂疫苗的儿童仍可发生突破性 VZV 感染,因此,最佳接种策略为 2 剂疫苗,对于青少年和成人尤为必要。易感者暴露水痘患者后 3-5 天内接种疫苗或 4 天内注射 VZV 免疫球蛋白(VZIG)可预防水痘或减轻疾病。7 天疗程的阿昔洛韦(80mg/kg/天,每日 4 次)可以用于免疫抑制易感成人的暴露后预防。

对水痘患者应采取呼吸道和接触隔离措施,对于带状疱疹采取接触隔离。隔离期为出疹至皮疹全部结痂后,免疫功能受损的患儿需延长至 1 周以上。对于暴露的易感住院患儿,接触水痘病人后第 10 至 21 天内也需要避免空气和接触传播,接受医学检疫,如易感者接受过丙种球蛋白,检疫隔离期延长至接触后 28 天。

三、猩红热(scarlet fever, scarlatina)

本病为由 A 组 β 型溶血性链球菌(group A streptococcus, GAS)引起的急性呼吸道传染病。

(一) 病原学

GAS 也称之为化脓性链球菌(streptococcus pyogenes)为革兰阳性球菌,其菌壁上具有多种蛋白抗原成份,以 M 蛋白最重要,据其抗原性不同分为 100 余种血清型。GAS 可产生致热性外毒素即红疹毒素,使皮肤出现红疹,此外还可产生溶血素、链激酶、透明质酸酶等,起到协同致病作用。GAS 在环境中生存力较强,可寄居在人体口咽部,在痰液和脓液中可生存数周之久,56℃ 加热 30 分钟及

一般化学消毒剂均可将其杀灭。

（二）流行病学

猩红热全年发病,但以冬春季为主冬春季多见,多见于学龄前和学龄儿童,多为散发,学校等集体机构可发生流行。急性期患者及健康带菌者为主要传染源,通过鼻咽分泌物飞沫传播或直接密切接触传播。病菌也可通过污染的玩具、生活用品和食物等经口传播,还可以通过皮肤创伤或产道入侵,成为“外科型”或“产科型”猩红热。猩红热患者自发病前 24 小时至疾病高峰时期传染性最强。

（三）发病机制

三种机制与 GAS 所致疾病有关:化脓性炎症导致咽炎、脓皮病、淋巴结炎和蜂窝组织炎;细菌产生外毒素由局部吸收入血产生全身中毒症状;免疫介导的炎性反应导致风湿热和急性肾小球肾炎。感染后机体可获得血清型特异性抗菌免疫,且较持久。

（四）临床表现

潜伏期 1-7 天,通常 2-4 天。典型患者临床表现以发热、咽峡炎、皮疹为特点,骤起发热,体温高低不一,伴明显咽痛,扁桃体充血可伴脓性渗出,有“杨梅舌”改变,可伴全身不适等中毒症状。发热 24 小时内皮肤出现红疹,1 天内遍及全身,皮疹呈猩红色细小丘疹,疹间皮肤潮红,压之褪色,皮肤皱褶处出现“帕氏征”,面部充血无皮疹,口周不充血呈现“口周苍白圈”,2-4 天皮疹消退,可出现碎屑样或膜样脱屑。轻型患者发热短暂或无热,咽峡炎和皮疹等临床表现轻,病程短,

近年来多见。中毒型患者病情重,常伴高热,中毒症状明显,甚至出现意识障碍、惊厥或昏迷,咽、扁桃体化脓炎症明显,易并发心肌炎、化脓性颈淋巴结炎、肝损害及中毒性休克,临床病死率高。“外科型”或“产科型”病菌自皮肤创伤处或产道侵入致病,可由局部化脓性病变。皮疹从创口先出现且明显,由此波及全身,无咽峡炎。

（五）并发症

化脓性并发症包括中耳炎、乳突炎、淋巴结炎、扁桃体周围脓肿、咽喉壁脓肿及蜂窝组织炎,严重者细菌随血行播散引起败血症、脑膜炎、骨髓炎和心包炎。非化脓性并发症包括风湿热和急性肾小球肾炎,发生在患病后 2-3 周。目前给予及时有效的治疗,并发症已少见。

（六）实验室检查

外周血象白细胞升高,以中性粒细胞升高为主,严重者出现核左移及中毒颗粒。咽扁桃体及伤口处分泌物培养可分离到 GAS,有助于明确病原。检测血清中抗溶血素 O 抗体、抗 DNAase 抗体、抗透明质酸酶及抗链激酶抗体,可提示链球菌属近期感染。

(七) 诊断与鉴别诊断

1. 诊断:根据临床表现包括发热、咽峡炎、杨梅舌、典型皮疹和外周血象,临床可作诊断。咽拭子细菌培养可以确诊病原。

2. 鉴别诊断:需要与麻疹、风疹、药疹和川崎病鉴别(详见麻疹鉴别诊断),还需与金黄色葡萄球菌感染鉴别,后者也可发生猩红热样皮疹、杨梅舌等,但皮疹持续时间短暂,疹退后全身症状不减轻,病情进展快,常有脓毒症表现。需要依据细菌学检查。

(八) 治疗

GAS 对青霉素等其他 β -内酰胺类抗生素都敏感,因此应首选青霉素治疗,青霉素过敏者可选用第一代头孢菌素,如对头孢菌素也过敏,可选用大环内酯类抗生素或克林霉素,但应注意国内 GAS 对大环内酯类药物和克林霉素耐药率较高。抗菌疗程 10 天。早期和足疗程治疗可有效预防风湿热和急性肾小球肾炎。

(九) 预防与隔离措施

对咽炎患者采取呼吸道隔离,对于伤口继发感染,采取接触隔离,有效抗生素起始治疗 24 小时后可解除隔离。密切接触者需检疫一周,在流行机构,对带菌者给与抗菌素治疗。

四、手足口病(hand-foot-mouth disease)

手足口病是由肠道病毒引起的一种以口腔溃疡和手足等部位皮疹为特征表现且具有高度传染性的出疹性疾病。

(一) 病原学

肠道病毒属于微小核糖核酸病毒科肠道病毒属,以肠道病毒 71 型(EV71)及柯萨奇病毒 A 组 16 型(CVA16)最为常见。肠道病毒适合在湿、热的环境下生存与传播,75%酒精和 5%来苏不能将其灭活,对紫外线和干燥敏感,各种氧化剂(高锰酸钾、漂白粉等)、甲醛、碘酒以及 56℃30 分钟可以灭活病毒。

(二) 流行病学

手足口病四季均可发病,在温带和亚热带地区夏秋季出现流行高峰,在热带地区季节性不明显。该病主要见于 5 岁以下幼托机构儿童、青少年和成人多

通过隐性感染获得免疫保护,但也可发病。患者和无症状感染者为传染源,肠道病毒可经粪-口途径传播,也可经呼吸道(飞沫、咳嗽、打喷嚏等)传播,亦可因接触患者口鼻分泌物、皮肤或粘膜疱疹液及被污染的手及物品等造成传播。感染者在疾病第1周传染性最强。

(三) 发病机理

病毒在上呼吸道和远端小肠淋巴组织复制,形成小病毒血症,病毒播散至远端淋巴结、肝、脾和骨髓进一步复制,接着产生大病毒血症,病毒播散至目标组织器官如皮肤、中枢神经系统等。在大病毒血症发生前由于机体防御机制使病毒复制得到控制,因此大部分感染者无症状。症状出现与大病毒血症同时发生,脏器受累系病毒复制产生的炎性反应所致。宿主因素与肠道感染的严重性有关。原发感染后可获得持久稳定的型特异性免疫,不同型别的肠道病毒感染后不能提供交叉免疫保护,因此机体可重复感染。

(四) 临床表现

潜伏期通常2-5天。临床表现以口腔溃疡和手足等部位的皮疹为特征,口腔疱疹为2-8mm的红色粟米样斑丘疹或薄壁水疱疹,破溃后形成周围有红晕的黄灰色溃疡。肢体皮疹分布在手足心、臀部或下肢膝盖周围,为红色斑丘疹或疱疹,或平或凸,约2-3mm大小,疱疹呈圆或椭圆形,扁平凸起,内有混浊液体,斑丘疹在5d左右由红变暗,消退前结硬皮,不留疤痕。大部分无患儿预后良好,一般5-7天自愈。少数患儿因并发重型脑干脑炎和神经源性肺水肿而在发病短期内死亡,多为EV71感染所致,多见于3岁以下婴幼儿。

(五) 并发症

1. 中枢神经系统:并发脑炎、无菌性脑膜炎、急性暂时性迟缓性瘫痪。严重者并发脑干脑炎,表现为肌痉挛、共济失调、眼球震颤、动眼神经麻痹、延髓麻痹,出现呼吸衰竭、循环衰竭、休克、昏迷、眼反射消失、呼吸停止,可伴自主神经系统失调,出现循环系统异常,表现为出冷汗、皮肤发绀、气促、心动过速、高血压、高血糖,一些患儿很快进展至肺水肿或肺出血,预后差,病死率高。

2. 呼吸系统:并发肺水肿和或肺出血,常在发病后72小时内出现,病死率很高。肺水肿可单独出现,但常伴随脑干脑炎和自主神经系统失调之后出现,临床表现有呼吸窘迫,伴心率增快、气促、肺部湿罗音、咳泡沫痰。对于并发肺水肿患者需与重症肺炎做鉴别诊断。

3. 其他:心肌炎、肝炎等。

(六) 实验室检查

对于重症病例需做外周血象(白细胞计数明显增高)检测,疑似脑膜脑炎需做脑脊液和脑电图检查,对于脑干脑炎和肺水肿患者,监测血糖、血气、血电解质、肝肾功能和心肌酶谱,酌情检查脑脊髓磁共振、胸部 X 摄片和超声心动图来辅助病情判断。

(七) 诊断和鉴别诊断

1. 诊断:对于手、足、口和臀部出现特征性的斑丘疹和水疱疹的患者,临床即可明确诊断。对于发病早期或皮疹不典型患者,需结合流行病学资料作出临床判断,随访观察,必要时做病原学检测来确诊。对于重症患者和暴发病例需作病原学诊断,包括病毒分离或核酸检测,也可以双份血清抗体检测来证实感染。

2. 鉴别诊断:

(1)疱疹性龈口炎:主要由单纯疱疹病毒 1 型但也可由 2 型感染所致,主要表现为疱疹性龈口炎,口唇、舌头和颊黏膜水泡破溃留下浅表性溃疡,一般无皮疹。

(2)水痘:由水痘带状疱疹感染所致,皮肤相继出现和同时存在丘疹、水疱疹和痂疹,皮疹全身分布,通常先见于面部、头皮或躯干,可伴黏膜疹。

(八) 治疗

尚无特异抗病毒药物。

1. 护理:做好口腔和皮肤护理,建议休息和清淡饮食。
2. 对症支持治疗:包括退热、止痛,脱水患者给予补液。
3. 重症病例转重症监护病房治疗,早期给与静脉丙种球蛋白支持,甘露醇降颅内压,酌情给与激素,机械通气。

(九) 预防与隔离措施

患儿需居家或住院隔离治疗和观察,避免交叉感染。我国疾病预防控制中心规定隔离期 2 周。接触者加强手卫生,看护人接触儿童前、替幼童更换尿布、处理粪便后均要洗手。

五、幼儿急疹

幼儿急疹(exanthem subitum),又称婴儿玫瑰疹(roseola infantum)是婴幼儿常见的一类经典的发热出疹性疾病。临床特征为高热 3-4 天,热退出疹。

(一) 病原学

该病主要由人疱疹病毒 6 型(human herpes virus 6, HHV-6)原发感染所致,人疱疹病毒 7 型(human herpes virus 7, HHV-7)感染偶尔也可引起幼儿急疹。HHV-6 和 HHV-7 属于疱疹病毒 β 亚科,为双链 DNA 病毒。

（二）流行病学

感染者唾液中存在病毒,病毒通过呼吸道分泌物和唾液传播。家庭成员在原发感染后无症状排泄病毒而成为主要的传染源。HHV-6 感染无明显季节性,原发感染通常发生于6个月-2岁婴幼儿,3岁以前所有儿童都感染过HHV-6。

（三）临床表现

潜伏期约10天。HHV-6 感染发病初期表现为非特征性发热,通常表现为骤起高热,平均可高达40℃,无前驱症状,中毒症状和激惹较明显。约1/2 HHV-6 感染婴儿伴随上呼吸道症状,咽部可见弥漫性充血,软腭和悬雍垂可见小的斑丘粘膜疹,可有眼睑浮肿,1/3 感染的婴儿出现明显的呕吐和腹泻。发热通常持续3-5天,约在第4天体温下降时出现典型的皮疹,分布于全身,随后病情完全恢复。发热初期颈部和枕后淋巴结可轻度肿大,发热3-4天以后枕部淋巴结肿大明显。

（四）并发症

幼儿急疹患儿在发热期可伴随神经系统症状,以惊厥常见,一些婴儿前囟隆起,少数患儿并发脑炎和脑病。部分患儿表现有肝功能异常、血小板减少和粒细胞减少、传染性单核细胞增多样疾病。

（五）实验室检查

1. 外周血象:疾病初期外周血常规可显示白细胞、淋巴细胞和中性粒细胞较低,可持续4天,也可见血小板减少,C反应蛋白不升高。

2. 遇有发热惊厥患儿或呕吐明显伴前囟隆起患儿,需结合病情做脑脊液检测、脑电图以明确有无脑膜炎或脑炎。

（六）诊断和鉴别诊断

1. 诊断:6月龄以上婴幼儿骤起高热,发热持续3-5天后体温下降并出现全身斑丘疹,无特征性的出疹顺序,枕后淋巴结明显肿大,临床可确诊。病原学和血清抗体通常无需检测。确定原发感染需同时检测到血HHV-6病毒抗原或核酸以及血清抗体转化。

2. 鉴别诊断:幼儿急疹需要与轻型麻疹、风疹、药疹和肠道病毒感染作鉴别,详见麻疹。

（七）治疗

病情自限,无特异治疗,给与对症退热等治疗

六、风疹(rubella, German measles)

由风疹病毒(rubella virus)引起的一种急性出疹性传染病。以前驱期短、发

热、全身皮疹及耳后、枕后和颈部淋巴结肿大为其临床特征。胎儿早期感染可导致严重先天畸形。

（一）病原

风疹病毒为披膜病毒科风疹病毒属,基因组为单股正链 RNA。包膜含 E1 和 E2 蛋白,E1 具有中和抗原决定簇和凝血活性,E2 亦能诱导中和抗体。风疹病毒只有一个血清型。

（二）流行病学

风疹在春季最流行,常见于 5-9 岁学龄儿童,至成人期感染率达 80% - 95%。通过患者或隐性感染者的呼吸道分泌物飞沫传播,出疹期的患者传染性最强,在出疹前 10 天和出疹后 15 天患者都可能排毒。先天性风疹婴儿虽然体内存在中和抗体,但是仍然从体液大量排毒且持续数月,因此可以将感染传染给与其密切接触的易感者。

（三）发病机理与临床表现

病毒入侵上呼吸道,在黏膜和局部淋巴结增殖,形成 2 次病毒血症,皮疹与机体免疫反应同时发生。孕妇原发感染后无论有无症状,病毒都会在病毒血症期感染胎盘,进而侵及胎儿。

潜伏期 12-23 天,平均 18 天。很多获得性风疹呈亚临床感染,症状性感染者病情较轻,前驱期短暂或不明显,尤其是儿童。主要临床表现为皮疹和淋巴结肿大,包括耳后、枕部和颈后部淋巴结肿大,皮疹始于面部向躯体蔓延,呈斑丘疹,不融合,皮疹持续 3-5 天,可能伴有声音嘶哑和结膜充血,如果伴有发热,很少持续至出疹后 1 天。

孕妇在孕早期感染风疹病毒后可导致胎儿先天性风疹综合征 (congenital rubella syndrome),包括死胎、早产和一系列先天缺陷。母亲感染发生在胎龄 2 个月之前,引起胎儿流产或多种先天缺陷的几率为 65% - 85%,发生在胎龄第 3 个月,发生一种缺陷的几率为 30% - 35%。最常表现为耳聋、白内障或青光眼、先天性心脏病和智力落后。

（四）并发症

1. 关节痛和关节炎:见于 1/3 妇女,儿童和成人少见。关节炎累及指、腕和膝关节。与皮疹同时发生或出疹后不久,可长达一月缓解。

2. 出血:一些患者可表现有出血症状,发生率 1/3000,更常见于儿童,系血小板减少和血管损伤所致。

3. 脑炎:很少见,流行期间发病率 1/5000,成人较儿童更常见,通常无后遗

症。

（五）诊断与鉴别诊断

1. 诊断:根据流行病学史和临床表现可做临床诊断,确诊需结合病原学和或血清血检测。检测单份血清特异性抗体 IgM 和双份血清 IgG 抗体滴度对于获得性风疹诊断更为方便。对于先天性感染,需要同时检测出生婴儿和母亲的配对血清抗体,新生儿血清抗风疹病毒 IgM 抗体阳性提示先天感染,而多份血清 IgG 抗体滴度进行性升高才能提示先天感染。

2. 鉴别诊断:需要与其他感染性出疹性疾病鉴别,包括猩红热、轻型麻疹、传染性单核细胞增多症、弓形虫感染、幼儿急疹以及肠道病毒感染(详见麻疹)。

（六）治疗

由于大部分获得性风疹为轻症,因此无需特异治疗。对于关节炎和关节痛患者,给与对症治疗。

（七）预防

目前可采用单价风疹减毒活疫苗和麻疹、风疹、流行性腮腺炎三联疫苗用于风疹预防,接种者抗体产生率为 95%,可重点针对 1 岁以上儿童和育龄期妇女进行免疫预防,疫苗保护效果持久,孕妇禁忌接种疫苗。

患者需隔离至出疹后 7 天。妊娠期妇女在孕早期,无论是否接种过疫苗,均应避免与风疹患者接触。

参考文献

1. 翁心华,张婴元. 小儿传染病学(第四版)。复旦大学出版社。
2. Gerald L. Mandell, John E. Bennett, Raphael Dollin. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases (sixth edition).
3. American Academy of pediatrics. Red Book(27th edition). 2006 report of the committee on infectious diseases.

(曾 玫 王晓红)

思考题

1. 典型麻疹临床表现及其鉴别诊断?
2. 手足口病重症并发症及临床表现?
3. 各种感染性出疹性疾病的传播途径以及预防隔离措施?

表 感染性出疹性疾病的临床比较

	麻疹	风疹	水痘带状疱疹	幼儿急疹	手足口病	猩红热
病原	麻疹病毒	风疹病毒	水痘带状疱疹	人疱疹病毒 6 型和 7 型	肠道病毒	A 组 β 型溶血性链球菌
主要传播途径	呼吸道	呼吸道	呼吸道传播或密切接触	呼吸道或唾液	粪-口途径和呼吸道	呼吸道
潜伏期	6-21 天 (平均 8-12 天)	12-23 天 (平均 18 天)	10-21 天 (平均 14-16 天)	10 天	2-5 天	1-7 天 (平均 2-4 天)
皮疹特点	全身斑丘疹以及疹退后糠麸样脱屑并留有色素沉着	全身皮疹伴耳后、枕后和颈部淋巴结肿大	皮肤和黏膜相继出现和同时存在斑丘疹、水疱疹和痂疹	高热 3-4 天后热退出疹, 伴颈部和枕后淋巴结肿大	口腔疱疹、溃疡伴手足等部位丘疱疹	全身弥漫性猩红色皮疹, 疹退后碎屑样或膜样脱屑
出疹规律	发热 3-4 天开始出疹, 出疹顺序: 耳后发际-面、颈部-躯干、四肢-手掌、足底, 疹间皮肤正常, 持续 3-5 天疹退	发热 1 天出疹, 皮疹始于面部向躯体蔓延, 呈斑丘疹, 疹间皮肤正常, 皮疹持续 3-5 天	皮疹分批出现, 向心分布。皮疹初为红色斑疹, 后依次转为丘疹、疱疹、痂疹。可伴发热	高热下降时或消退后出疹, 皮疹分布于全身, 无典型出疹顺序, 疹间皮肤正常	通常口腔先出现疱疹或溃疡, 然后手足或臀部出现丘疹或丘疱疹, 可伴发热, 5-7 天疱疹消退或结痂	发热 24 小时内皮肤出疹, 1 天内遍及全身, 疹间皮肤充血, 面部充血无皮疹, 伴口周苍白圈, 2-4 天皮疹消退
病原治疗	无特异抗病毒药物	无特异抗病毒药物	阿昔洛韦, 适用于中重度水痘和免疫抑制患者, 疗程 7-10 天	无特异抗病毒药物	无特异抗病毒药物	首选青霉素或第一代头孢菌素, 疗程 7-10 天
预后	大多预后好, 可死于肺炎和脑炎并发症	获得性风疹预后好, 先天性风疹可致死胎、早产和先天缺陷	免疫抑制患者和新生儿可并发血性水痘、重症肺炎或肝炎	好	大多预后好, 少数并发致死性脑干脑炎或或肺水肿	及时抗菌药物治疗预后好
预防	麻疹疫苗, 小儿 8 个月初种, 1 年后加强, 入学前复种	风疹疫苗, 1 岁以上儿童接种	水痘疫苗, 适用于 1 岁以上未患过水痘的小儿	无疫苗	无疫苗	无疫苗, 机构流行时可予抗菌药物预防

第二节 感染性腹泻

内容提要:

感染性腹泻系指各种病原体肠道感染引起之腹泻。本文主要对国家乙类传染病除霍乱、痢疾、伤寒、副伤寒等病原体引起的腹泻之外的感染性腹泻作介绍, 主要包括细菌、病毒、原虫等病原体引起之肠道感染。临床表现均可有腹痛、腹泻, 并可有发热、恶心、呕吐等症状。感染性腹泻诊断包括临床诊断与病

原学诊断;处理上应注意对轻中度脱水患者进行低渗口服补液以及对中毒脱水患者进行静脉补液,急性水样便腹泻(排除霍乱后)常规不使用抗菌药物;黏液脓血便多为侵袭性细菌感染,需用抗菌药物。

一、定义

感染性腹泻广义系指各种病原体肠道感染引起之腹泻。狭义的感染性腹泻则仅指除霍乱、痢疾、伤寒、副伤寒等病原体引起的腹泻,为《中华人民共和国传染病防治法》中规定的乙类传染病,其余的病原体肠道感染所致腹泻则被称为其他感染性腹泻,即为《中华人民共和国传染病防治法》中规定的丙类传染病,主要包括细菌、病毒、原虫等病原体引起之肠道感染,较常见的如沙门菌肠炎、致泻性大肠杆菌肠炎、致泻性弧菌肠炎、空肠弯曲菌肠炎、小肠结肠炎耶尔森菌肠炎、轮状病毒肠炎、蓝氏贾第鞭毛虫肠炎等。本文主要对国家乙类传染病之外的感染性腹泻作介绍,其临床表现均可有腹痛、腹泻,并可有发热、恶心、呕吐等症状。处理原则亦相似,但不同病原体引起之腹泻,在流行病学、发病机理、临床表现及治疗上又有不同特点,最后确诊须依赖病原学检查。

二、流行病学

在2009年,发展中国家估计有150万人死于腹泻,是儿童死亡的主要原因。1岁以下儿童腹泻的发病率和死亡率最高,此后逐步下降。在贫困的国家,儿童腹泻导致的其它直接后果包括营养不良、生长缓慢和认知发育受损。在发达国家,虽然只有少数患者会死于腹泻,但它仍然是一个重要致病因素。在贫穷落后的国家与地区,易出现水型或食物型暴发流行。弧菌属、气单胞菌属、类志贺毗邻单胞菌适合在pH高的沿海水域生存,由于海产品污染,相应疾病主要发生在沿海。

在季节分布上感染性腹泻全年均可发病,夏秋季节为发病、暴发与流行的高峰。但有些感染(如轮状病毒、诺如病毒所致腹泻)主要发生在冬春季节。小儿尤其是2岁以下的婴幼儿腹泻,发生在夏季以产肠毒素性大肠杆菌为常见,发生在秋冬季的水样腹泻则以轮状病毒肠炎可能性大;成人水样腹泻要考虑诺如病毒肠炎,发生在夏季则以产肠毒素性大肠杆菌肠炎的可能性较大。老年人腹泻最常见的病原为沙门菌属细菌,但艰难梭菌、大肠埃希菌O157:H7亦不少见。

三、病原学

(一) 细菌

肠道细菌感染非常普遍,发病的高峰期常在夏季。致泻性大肠杆菌是发展

中国家引起腹泻的常见病原菌,致泻性大肠杆菌(*Diarrhoeagenic Escherichia coli*, DEC)是细菌性腹泻的常见病原菌,它包括肠致病性大肠杆菌(EPEC)、产肠毒素大肠杆菌(ETEC)、侵袭性大肠杆菌(EIEC)、肠出血性大肠杆菌(EHEC)和肠聚集性大肠杆菌(EAEC)以及近来发现的肠产志贺样毒素且具侵袭力的大肠杆菌(ESIES)。产肠毒素大肠杆菌(ETEC)是旅行者腹泻常见病原,同时还是发展中国家婴儿和儿童腹泻的常见病原。肠致病性大肠杆菌(EPEC)则是2岁以下儿童与儿童慢性腹泻常见的病原,罕见于成人。肠出血性大肠杆菌(EHEC)可致血性腹泻,在发达国家较为常见,严重的出血性结肠炎中6 - 8%发生溶血尿毒症综合征,家畜是EHEC的主要宿主。

弯曲杆菌属普遍存在于成人,也是发展中国家婴儿和儿童粪便中分离到的最常见细菌之一。弯曲杆菌属过去曾划归弧菌属,呈逗点状或S形,微需氧,革兰染色阴性。本属菌中的空肠弯曲杆菌是引起婴幼儿急性腹泻的重要病原之一。在发展中国家,无症状性感染非常普遍,这与家畜密切接触有关。可表现为水样腹泻和偶尔出现痢疾(急性血性腹泻)。弯曲杆菌在2岁和2岁以下的儿童中分离的阳性率最高。格林-巴利综合症是弯曲杆菌感染后发生的少见并发症。在发达国家,家禽是弯曲杆菌感染的一个重要来源。

沙门菌属的所有血清型(> 2000种)对人类均致病。婴儿和老人最易被感染。动物是沙门菌的主要宿主。表现为急性恶心、呕吐和水样或痢疾样腹泻。70%被感染的儿童出现发热。菌血症发生率为1 - 5%,其中绝大多数出现在婴儿。

(二) 病毒

轮状病毒是儿童严重脱水性胃肠炎的主要病因。在发达国家和发展中国家中,几乎所有的儿童在他们3 - 5岁时都感染过轮状病毒。在儿童中,临床发病高峰出现在4至23个月的年龄段,新生儿感染也很常见,但多无症状。轮状病毒感染常伴随中度以上的胃肠炎。

人类杯状病毒(HuCVs)属于杯状病毒科,包括诺如病毒和札幌病毒家族。以前被称为“诺沃克样病毒”和“札幌样病毒”。诺如病毒是胃肠炎爆发的最主要原因,所有年龄组均可受到感染。札幌病毒主要感染儿童。可能是继轮状病毒之后第二个最常见的致病病毒,占幼儿重症胃肠炎的4 - 19%。

腺病毒感染最常引起呼吸系统疾病。然而,由于感染病毒的血清型不同,尤其在儿童,它们还能引起胃肠炎。

巨细胞病毒(CMV)是免疫功能缺陷患者中常见的机会感染病原体,可致严

重的水样泻。

(三) 寄生虫

寄生虫肠道感染中,蓝贾第鞭毛虫、小隐孢子虫、溶组织阿米巴和环孢子虫是儿童急性腹泻的最常见病因。罕见于发达国家,通常限于旅行者。蓝贾第鞭毛虫在发达国家儿童中发病率低(约2-5%),但在发展中国家高达20-30%。隐孢子虫和环孢子虫常见于发展中国家儿童;通常无症状。在免疫功能缺陷患者中则常引起机会感染,应予以重视。

四、临床表现

仅根据临床线索通常很难确定各腹泻病人的病原体,但根据腹泻的临床特点可以获得病原体线索,为经验治疗提供依据。根据不同病原体所致感染性腹泻的潜伏期不同,有助于临床经验性判断引起腹泻的病原菌(表1)。

表1 常见病原所致感染性腹泻的潜伏期

潜伏期	常见的病原体
< 6 小时	金黄色葡萄球菌和蜡样芽胞杆菌分泌的毒素
6-24 小时	产气荚膜杆菌和蜡样芽胞杆菌分泌的毒素
16-72 小时	诺如病毒, 肠道产毒素大肠埃希菌, 志贺菌, 空肠弯曲杆菌, 产志贺毒素大肠埃希菌, 环孢子菌虫, 隐孢子虫

通过腹泻的临床表现可以提示相关的病原体。按照疾病的缓急程度可分为急性腹泻与持续性腹泻。急性腹泻指24小时内出现3次或更多次的松散、水样腹泻;持续性腹则指腹泻持续超过14天。

按照大便性状又可分为炎症型腹泻(inflammatory diarrhea)与分泌性腹泻。炎症性腹泻指病原体侵袭肠上皮细胞,引起炎症而导致的腹泻。常伴有发热,粪便多为粘液便或脓血便,镜检有较多的红白细胞,如侵袭性大肠杆菌肠炎、空肠弯曲菌肠炎等。分泌型腹泻(secretory diarrhea)指病原体刺激肠上皮细胞,引起肠液分泌增多和/或吸收障碍而导致的腹泻。病人多不伴有发热,粪便多为稀水便。镜检红白细胞不多,如肠产毒大肠杆菌肠炎、轮状病毒肠炎等。

五、诊断

(一) 诊断原则

引起腹泻的病因比较复杂,除细菌、病毒、寄生虫等病原体可引起感染性腹泻外,其他因素,如饮食不当、化学药品等还可引起非感染性腹泻,故本组病人的诊断须依据流行病学资料、临床表现和粪便常规检查来综合诊断。由于本组疾病包括范围较广,而上述资料基本相似,故病原确诊须依据从粪便检出有关

病原体,或特异性核酸,或从血清中检测出特异性抗体。

(二) 诊断标准

1. 流行病学资料 一年四季均可发病,一般夏秋季多发。有不洁饮食(水)和/或与腹泻病人、腹泻动物、带菌动物接触史,或有去不发达地区旅游史。如为食物源性则常为集体发病及有共进可疑食物史。某些沙门菌(如鼠伤寒沙门菌等)、肠致病性大肠杆菌(EPEC)、A组轮状病毒、诺如病毒和柯萨奇病毒等感染则可在婴儿室内引起爆发流行。

2. 临床表现

(1) 腹泻、大便每日 ≥ 3 次,粪便的性状异常,可为稀便、水样便,亦可为粘液便、脓血便及血便,可伴有恶心、呕吐、食欲不振、发热、腹痛及全身不适等。病情严重者,因大量丢失水分引起脱水、电解质紊乱甚至休克。

(2) 已除外霍乱、痢疾、伤寒、副伤寒等《中华人民共和国传染病防治法》中规定的乙类传染病。

3. 实验室检查

(1) 粪便常规检查:粪便可为稀便、水样便、粘液便、血便或脓血便。镜检可有多量红白细胞,亦可有少量或无细胞。

(2) 病原学检查:粪便中可检出霍乱、痢疾、伤寒、副伤寒以外的致病微生物,如肠致泻性大肠杆菌、沙门菌、轮状病毒或蓝氏贾第鞭毛虫等。或检出特异性抗原、核酸或从血清检出特异性抗体。

临床诊断:具备 2.1, 2.2 以及 3.1 者,流行病学史供参考。

病原确诊:临床诊断加 3.2。

六、治疗

(一) 补液治疗

1. 口服补液治疗 轻中度脱水可以口服补液疗法(ORT)指口服液体,以防止或纠正腹泻导致的脱水。ORT是急性胃肠炎有效的和成本效益比最高的标准治疗方法。口服补液溶液(ORS)是为ORT特别研制的液体。近年来,世界卫生组织推荐低渗ORS,即将钠浓度降到75 mmol/L、葡萄糖浓度降低到75 mmol/L、总的渗透压降低至245 mOsm/L的“低渗”ORS(hypoosmolarity ORS)配方有助于缩短腹泻持续时间,减少大便的量以及减少静脉补液。WHO和联合国儿童基金会(UNICEF)在2005年联合发表了新修订的腹泻管理推荐指南,该指南得到美国国际开发署和全世界许多专家的协助支持。新指南推荐使用“低渗”ORS配方取代以前的ORS配方,并且强调所有患儿在腹泻发生时及早补充

锌。新 ORS 的配方和组成见表 2。

表 2 口服补液溶液(ORS)的成分

成分	mmol/L
钠	75
氯化物	65
无水葡萄糖	75
钾	20
柠檬酸盐	10
总渗透压	245

这种低渗透压的 ORS 现已供全球使用。低渗性 WHO - ORS 也被推荐用于治疗成人和儿童霍乱。但是对于有低血容量性休克或肠梗阻的儿童,ORT 是禁忌的。对于无法耐受口服 ORS 的儿童(有持续性呕吐),可通过放置鼻胃管给予ORS。全球

ORS 普及率仍低于 50%,因此,必须努力提高其普及率。

3. 静脉补液治疗:轻至中度脱水。注:如果有持续性呕吐,患者(儿童或成人)将无法口服 ORS,而可能需要静脉补液。重度脱水的补液可参考霍乱章节。但需要注意到用 5% 葡萄糖和 1/4 张生理盐水来治疗因感染性腹泻导致严重脱水的病人是不安全的。细菌感染(霍乱,产肠毒素大肠杆菌)常导致钠从粪便大量丢失(60 - 110 mmol/L),从而出现重度脱水。1/4 张生理盐水溶液含有钠 38.5 mmol/L,这无助于平衡钠的丢失。因此,静脉补充 5% 葡萄糖和 1/4 张生理盐水会导致严重的低钠血症、抽搐和意识丧失。建议使用乳酸林格氏液,只有当缺少乳酸林格氏液时,才使用 5% 葡萄糖和 1/2 张标准生理盐水。

(二) 病原治疗

1. 治疗原则 ①儿童急性水样便腹泻在排除霍乱后,多为病毒性或产肠毒素性细菌感染,常规不使用抗菌药物,针对引起腹泻的病原体只有在必要时给予相应的抗微生物治疗,如黏液脓血便多为侵袭性细菌感染,须用抗菌药物;②成人患者存在持续的志贺菌、沙门菌、弯曲杆菌属或者寄生虫感染以下情况可给予抗菌药物治疗;③感染发生在老年人、免疫功能低下者和抵抗力下降者、败血症或体内有假体移植物(如人工心脏瓣膜、人工关节等)的患者应予以抗菌药物治疗;④中/重度的旅行者腹泻或伴有发热和/或血便的腹泻可给予短程抗菌药物治疗;⑤应用抗菌药物前应首先行粪便标本的细菌培养和病原体检测,以便依据分离出的病原体及药物敏感试验结果选用和调整抗菌药物。

2. 药物选择 对于治疗多种常见细菌性感染,阿奇霉素的推荐剂量为 250mg 或 500mg,每日 1 次,连用 3 - 5 天。对于儿童,阿奇霉素剂量范围(取决于体重)从每公斤体重每天 5 ~ 20mg,每日 1 次,连用 3 - 5 天。在成人患者中,喹诺酮类药物首选(次选复方新诺明)。对于喹诺酮类耐药的弯曲菌,阿奇霉素是恰当的治疗药物。治疗阿米巴病最好采取续贯疗法,在使用甲硝唑之后服用二氯尼特,以祛除甲硝唑治疗后残留的包囊。病毒感染通常不需使用抗菌药

物。

(三) 营养治疗

腹泻病人多有营养障碍,如病情允许,应继续进食(喂养)适宜的食物。在口服补液或静脉补液开始后4小时内应恢复进食。除特殊年龄外,应该给予:与年龄匹配的饮食,无论ORT使用的是何种液体;婴幼儿需要给予母乳喂养或人工喂养,母乳喂养儿继续母乳喂养,小于6个月的人工喂养患儿可继续喂配方乳;少吃多餐(六餐/天),热量和微量元素丰富的食物(谷类、肉类、水果和蔬菜),尽可能增加热量摄入;对于儿童患者,大于6个月的患儿可继续食用已经习惯的日常食物,如粥、面条、稀饭、蛋、鱼末、肉末、新鲜果汁,鼓励患儿进食,如进食量少,可增加喂养餐次。避免给患儿喂食含粗纤维的蔬菜和水果以及高糖食物。病毒性肠炎常有继发性双糖酶(主要是乳糖酶)缺乏,对疑似病例可暂时给予改为低(去)乳糖配方奶,时间1—2周,腹泻好转后转为原有喂养方式。

避免罐装果汁,灌装果汁往往是高渗性的,会加重腹泻。

对于少数重症病例,不能耐受口服营养物质、伴有重度营养不良及低蛋白血症者,可以考虑静脉营养。对于急性腹泻病患儿能进食后即予以补锌治疗,大于6个月的患儿,每天补充含元素锌20 mg,小于6个月的患儿,每天补充元素锌10 mg,共10~14 d。元素锌20mg相当于硫酸锌100 mg,或葡萄糖酸锌140 mg。

(四) 其他治疗方法

有助于改善腹泻病情、缩短病程的其他治疗方法包括:

1. 应用肠黏膜保护剂:如蒙脱石散,可以减轻水样腹泻的症状,并对侵袭性炎症腹泻有保护肠道粘膜的作用。

2. 应用微生态疗法:给予益生菌如双歧杆菌、乳酸杆菌等;益生菌是特殊的活的微生物,如乳酸杆菌GG(ATCC 53103),已证明对人体健康有益。临床对照研究及Meta分析支持使用特定的益生菌菌株和产物治疗和预防婴幼儿轮状病毒感染性腹泻。然而,所有的疗效都是菌株特异性的,而且每一种菌株都需要在人类研究中验证。一种菌株有治疗效果并不能推断其类似物亦有效,疗效存在显著差异。

3. 应用抗动力药与抗分泌药物:用于分泌性腹泻,多用于轻、中度的旅行者腹泻(无侵袭性腹泻的临床症状)。因其抑制肠道蠕动并有轻度的抑制分泌的特性,应避免用于血性或疑似炎性腹泻。发热与明显腹痛是炎性腹泻的特征,应该避免使用抗动力药。抑制分泌药,如次水杨酸铋能减少儿童粪便排出量或

减轻旅行者腹泻患者的腹泻、恶心、腹痛等症状。消旋卡多曲是一种脑啡肽酶抑制剂(非阿片制剂),具有抑制分泌的活性。目前已证实对于小儿腹泻有效,但对于成人霍乱却无效。

七、预防

应以切断传播途径为主,同时加强对传染源的管理,采取综合性预防措施,对重点人群、集体单位及临时性大型工地应特别注意预防爆发和流行。

参考文献

1. World Gastroenterology Organisation (WGO). WGO practice guideline: acute diarrhea. Munich, Germany: World Gastroenterology Organisation (WGO); 2008 Mar. 28
2. 儿童腹泻病诊断治疗原则的专家共识. 中华儿科杂志 2009;47(8)634-636
3. Manatsathit S, Dupont HL, Farthing M, et al. Guideline for the management of acute diarrhea in adults. J Gastroenterol Hepatol. 2002 Feb;17 Suppl:S54-71.
4. Thielman NM, Guerrant RL. Clinical practice. Acute infectious diarrhea. N Engl J Med. 2004 Jan 1;350(1):38-47.

(张文宏)

思考题

1. 感染性腹泻的常见病原体包括哪些?
2. 试述对感染性腹泻患者进行抗病原治疗的原则。

第三节 中枢神经系统感染

内容提要

中枢神经系统感染是由病毒、细菌、结核杆菌、真菌等病原体侵犯脑脊髓膜和/或脑实质所致的严重感染,临床上多表现为发热、颅内高压症状以及意识障碍等;脑脊液检查是确诊的重要依据,积极的抗感染治疗以及对症支持治疗常可明显改善病人预后。

中枢神经系统感染可分为脑膜炎和脑实质感染二部分,实际上该二部分的病变往往相互影响,前者虽以脑膜感染为主,但可同时累及脑实质,严重者可表现为脑膜脑炎型;脑实质感染多数亦可累及脑膜、引起相对轻的脑膜炎症。

一般脑膜炎可分为化脓性及非化脓性两大类,前者起病急,由各种化脓性细菌(包括脑膜炎双球菌、肺炎双球菌、流感嗜血杆菌、金葡菌及革兰阴性菌等)引起;非化脓性组中,由病毒及阿米巴原虫引起者起病多急,而由结核杆菌、新型隐球菌、及其它真菌所致者多呈亚急性或慢性过程。二组的鉴别大多依据于脑脊液(CSF)的改变,化脓性者外观混浊,细胞数 $>1 \times 10^9/L$,以多核为主,蛋白质明显增高,糖显著降低;非化脓性者CSF外观一般多清,细胞数 $0.05 \sim 0.5 \times 10^9/L$,。蛋白质含量大多正常或轻度增高,糖大多正常或轻度降低(结核及隐球菌性脑膜炎例外)。

中枢神经系统感染有相似的临床表现,归纳如下。

(一)全身症状:发热,全身酸痛等毒血症状,部分婴儿及少数成人可有呕吐、腹泻等胃肠道症状、精神萎靡、嗜睡、烦躁等。结核、真菌引起的中枢感染起病常较慢,全身表现不明显。

(二)神经系统表现,脑膜炎共有症状与体征为:

1. 颅内压增高:脑膜的充血水肿和累及实质所致的充血水肿均可导致颅内压增高,临床主要表现为头痛、喷射性呕吐,视乳头水肿,视力模糊,意识障碍及抽搐等,幼儿可见前囟饱满。

2. 脑膜刺激征:脑膜炎累及脊神经根部脊膜时,出现颈项强直,克氏征、布氏征阳性。

3. 脑实质炎症表现:

(1)大脑皮层的病变可引起意识障碍,其程度不一,可自嗜睡,直到昏迷。

(2)运动通路的改变:表现为惊厥、瘫痪等。

(3)神经反射的改变:因反射通路障碍,腹壁、提睾等浅反射消失或由于大脑皮质的抑制减弱,下运动神经原释放,因而出现在膝反射亢进及踝阵挛等。

(4)严重的脑实质损害可使脑水肿加剧,引起脑疝。天幕裂孔疝可压迫患侧动眼神经,使患侧瞳孔增大,不规则,对光反应迟钝,枕骨大孔疝可使呼吸骤停。

一、病毒性脑膜炎及脑膜脑炎

病毒性脑炎和病毒性脑膜炎均是指多种病毒引起的颅内急性炎症,由于病原体致病性能和宿主反应过程的差异,形成不同类型疾病。若炎症过程主要在脑膜,无临床重点表现为病毒性脑膜炎。主要累及大脑实质时,则以病毒性脑炎为临床特征,其病情趋重。大多患者具有病程自限性。病毒性脑膜炎发病率每年为 $11 \sim 27/10$ 万。临床表现类同,主要侵袭脑膜而出现脑膜刺激征,脑脊液中有以淋巴细胞为主的白细胞增多。病程呈良性,多在2周以内,一般不超过3

周,有自限性,预后较好,多无并发症。病毒侵犯脑膜同时若亦侵犯脑实质则形成脑膜脑炎。根据病情情况可呈大小不同的流行,亦可散在发病。

(一) 病因

目前仅有 1/3 左右病例可确认为某种病毒引起,其中,乙脑由属于虫媒病毒黄病毒科黄病毒属的乙型脑炎病毒引起,属 B 类传染病;其他大多数(80%)为肠道病毒,如 ECHO 病毒 4、6 和 9 型,柯萨奇 A、B 组病毒,流行性腮腺炎病毒,淋巴细胞脉络膜脑膜炎病毒,少见的有肝炎病毒、脊髓灰质炎病毒等。另外,单纯疱疹病毒 I 型、II 型、腺病毒、水痘一带状疱疹病毒除引起脑实质炎症外,也可仅累及脑膜。肠道病毒引起的病毒性脑膜炎其发病高峰主要在夏秋和早秋。腮腺炎病毒脑膜炎一般多见于冬、春季节,与腮腺炎同时流行。淋巴细胞脉络膜脑膜炎则以晚秋和冬季较常见,而单纯疱疹病毒脑膜炎发病无明显季节性,或由单纯疱疹病毒的直接接触感染,或为潜在感染后的重复反应引起。

(二) 病理机制

病毒各自经肠道(如肠道病毒)或呼吸道(如腺病毒和出疹性疾病)进入淋巴系统繁殖,然后经血流(虫媒病毒直接进入血流)感染颅外某些脏器,此时患者可有发热等全身症状。若病毒在定居脏器内进一步繁殖,即可能入侵脑或脑膜组织,出现中枢神经系统症状,因此,颅内急性病毒感染的病理改变主要是大量病毒对脑组织的直接入侵和破坏,然而,若宿主对病毒抗原发生强烈免疫反应,进一步可导致脱髓鞘、血管与血管周围脑组织损害。

(三) 临床表现

病情轻重差异很大,取决于病变主要是在脑膜或脑实质。一般说来,病毒性脑炎的临床经过较脑膜炎严重,重症脑炎更易发生急性期死亡或后遗症。

1. 病毒性脑膜炎

急性起病,主要表现为病毒感染的全身中毒症状和脑膜刺激症状,如发热、头痛、畏光、肌痛、恶心和呕吐、食欲减退、腹泻和全身乏力等。本病病程在儿童常超过 1 周,成年病人的症状可能持续 2 周或更长时间。可有颈项强直等脑膜刺激征,一般很少有严重的意识障碍和惊厥,无局限性神经系统体征。病程大多在 2—3 周内。

除神经系统的症状和体征外,其他临床表现随患者的年龄、免疫状态和病毒种类及亚型的不同而异,如幼儿患者可出现发热、呕吐、皮疹等症状,而颈强直和前囟隆起等体征轻微,甚至缺如;手-足-口综合征常发生于肠道病毒 71 型脑膜炎,非特异性皮疹常见于埃可病毒 9 型脑膜炎。

2. 病毒性脑炎

起病急,其临床表现因主要病理改变在脑实质的部位、范围和严重程度而有不同。大多数患者在弥漫性大脑病变基础上主要表现为发热、反复惊厥发作、不同程度意识障碍和颅压增高症状。若出现呼吸节律不规则或瞳孔不等大,要考虑颅内高压并发脑疝可能性,部分患者尚伴偏瘫或肢体瘫痪表现。

若脑部病变主要累及额叶皮层运动区,临床则以反复惊厥发作为主要表现;若脑部病变主要累及额叶底部,额叶边缘系统,患者则主要表现为精神情绪异常。其他还有以偏瘫、单瘫、四肢瘫或各种不自主运动为主要表现者,不少患者可能同时兼有上述多种类型表现,当病变累及锥体束时出现阳性病理征。

病毒性脑炎病程大多2—3周,多数完全恢复,但少数遗留癫痫、肢体瘫痪、智能发育迟缓等后遗症。

(四) 实验室检查

1. 脑电图

以弥漫性或局限性异常慢波背景活动为特征,少数伴有棘波、棘慢综合波。慢波背景活动常提示脑功能智能障碍。脑电图异常并不能证实病毒感染性质,某些患者脑电图也可正常。

2. 血液检查

(1) 周围血象:白细胞计数大多正常,亦有减少或中性增多。如出现大量非典型单核细胞,且嗜异反应阳性时,提示EB病毒感染。

3. 脑脊液检查

(1) 常规检查:脑脊液压力正常或轻度升高,色清,白细胞数增加, $(10 \sim 1000) \times 10^6/L$ 不等,早期以中性粒细胞为主,几小时后主要为淋巴细胞。

(2) 生化检查:蛋白质正常或稍高,糖及氯化物一般为正常。但在腮腺炎病毒性脑膜炎和淋巴细胞脉络膜脑膜炎患者,糖含量可减少。

(3) 可见单克隆IgG正常或轻度增高。腮腺炎病毒性脑膜炎病例的脑脊液中可测出单克隆IgG腮腺炎特异抗体,并可持续存在1年。

4. 病毒学检查 绝大多数病毒性脑膜炎实际上没有必要作出确切病原诊断,因为其为良性自限性病程,治疗上只需对症治疗,不需要用抗生素。若为确定病原,可以从脑脊液分离病毒;从急性期和恢复期血清和脑脊液中检测IgM抗体或病毒抗原。

(五) 预后

急性病毒性脑炎的预后与所感染的病原密切相关,同一病毒感染的流行其

严重程度每年也可有不同,大多可完全痊愈,不留任何后遗症。单纯疱疹病毒引起者预后较差,不少存活病人留有不同程度的后遗症。

(六) 治疗

本病缺乏特异性治疗。但由于病程自限性,急性期正确的支持与对症治疗,是保证病情顺利恢复、降低病死率和致残率的关键,主要治疗包括:

1. 维持水、电解质平衡与合理营养供给,对营养状况不良者给予静脉营养剂或白蛋白。

2. 控制脑水肿和颅内高压:可采用 20% 甘露醇、速尿、等药物作脱水疗法。

3. 控制惊厥发作及严重精神行为异常:主要应去除引起抽搐的原因,如高热、水肿及呼吸道阻塞缺氧等。

4. 高热的处理:应用物理降温为主,药物降温为辅,可用 30 ~ 40% 酒精擦浴,冰袋,口服或鼻饲消炎痛 12.5 ~ 25 毫克,或用安乃近滴鼻等。

5. 呼吸衰竭的处理:有效的控制高热、抽搐与水肿,保持呼吸道通畅,给氧,呼吸兴奋剂的应用等。必要时应及早作气管切开及人工呼吸。

6. 抗病毒药物:无环鸟苷每次 5—10mg/kg,每 8 小时 1 次,或其衍生物丙氧鸟苷,每 5mg/kg,每 12 小时 1 次。两种药物均需连用 10—14 天,静脉滴注给药,主要对单纯疱疹病毒作用最强,对其他如水痘一带状疱疹病毒、巨细胞病毒、EB 病毒也有抑制作用。

7. 激素治疗 肾上腺皮质激素可减轻炎症,水肿,对缓解症状有作用,成人可用氢化考的松 100 ~ 300 毫克,每日一次共 7 天。

二、化脓性脑膜炎

化脓性脑膜炎(purulent meningitis)是由化脓性细菌引起的中枢神经系统感染性疾病。

(一) 病原学

多数化脓性球菌均可引起化脓性脑膜炎,以肺炎链球菌、脑膜炎球菌及流感杆菌最常见,其次有葡萄球菌、肠道革兰阴性杆菌(大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、沙门菌属等)及厌氧菌等。

脑膜炎奈瑟菌仅存在于人体,可自带菌者咽部、病人的血液、脑脊液和皮肤瘀点中检出。系革兰染色阴性双球菌,能产生毒力较强的内毒素。

肺炎链球菌为革兰阳性有荚膜的双球菌,已知有 86 种血清型,其中 18 种血清型可引起伴菌血症的肺炎链球菌肺炎,6 种荚膜型(1、2、4、7、8、14)分别可单

独引起严重感染。儿童以 1、6、14 和 19 型为主。国内引起脑膜炎的肺炎球菌对青霉素不敏感或耐药的菌株增多。

流感杆菌系革兰阴性短小杆菌,本菌分为 a、b、c、d、e、f6 个型,其中 b 型荚膜株的致病力最强,菌体有荚膜,表面有纤毛,从而增强了对黏膜的黏附力。本菌进入呼吸道黏膜上皮,并可侵入血流繁殖,侵入中枢神经系统。

(二) 流行病学

1. 季节:流脑有严格的季节性,冬春季为多见,流感杆菌脑膜炎亦以冬春两季为多:肺炎球菌脑膜炎全年均可发病,但冬春二季的发病率较高;腮腺炎病毒脑膜炎亦然;夏秋季节则以肠道病毒脑膜炎为多见。

2. 家族中发病情况:若兄弟姐妹中有二人同时发病。则多见为流脑及流感杆菌脑膜炎。

3. 医院内获得感染的化脓性脑膜炎:主要为耐药程度高的革兰阴性杆菌如肺炎杆菌、沙雷菌、肠杆菌、铜绿假单胞菌,以及耐药性葡萄球菌及厌氧菌等。

4. 细菌入侵途径 病原菌可通过下列途径达到中枢神经系统。

(1) 脑膜旁邻近器官的感染或其它部位的感染:①脑膜炎患者伴鼻窦炎时,其致病菌可为肺炎双球菌,金葡菌及溶血性链球菌;②中耳炎:在急慢性中耳炎时,致病菌可破坏骨壁或经血行侵入蛛网膜下腔,病原菌以肺炎双球菌,变形杆菌及大肠杆菌为主;③上呼吸道感染:脑膜炎双球菌可先引起鼻咽部感染继而入血;④肺炎:在肺炎球菌和金葡菌脑膜炎中,以肺炎为入侵途径者占半数左右;⑤败血症:金葡菌败血症可并发金葡菌脑膜炎,据统计并发率可达 38%,革兰阴性菌败血症也可并发脑膜炎;⑥皮肤疖肿:可为金葡菌脑膜炎的主要原发灶。

(2) 颅外伤:脑外伤所致的鼻漏常引起复发性脑膜炎,其病原菌 80% 为肺炎双球菌,其它常见菌为革兰阴性杆菌及金葡菌。此外,颅外伤可使额骨骨折,在蹬骨、蜗窗、前庭窗、耳咽管等处发生裂缝。可与蛛网膜下腔相通,出现脑脊液耳漏,其的致脑膜炎的病原与鼻漏相似。

(3) 神经外科手术后:约有 50% 的革兰阴性杆菌脑膜炎发生于颅脑手术后。

(4) 腰椎穿刺污染:病原菌以金葡菌及铜绿假单胞菌为多见。

(三) 发病机制与病理

病原体进入机体后是否入侵中枢神经系统,取决于机体的免疫状态及细菌的毒力两方面因素。在机体防御功能正常、细菌毒力弱的情况下,存在于一些部位的细菌仅处于寄居或带菌状态而并不致病;当人体免疫力明显下降或细菌

毒力强时,细菌可自不同途径入侵脑膜而致病。

化脓性脑膜炎最初病理现象是血脑屏障的破坏。细菌在血流中繁殖时,或用抗生素治疗后,细菌溶解,释放大量的细菌活性产物,如细胞壁、内毒素和磷酸壁等。这些物质刺激脑血管内皮细胞、巨噬细胞、星形细胞和小胶质细胞,产生细胞因子如 $\text{TNF}-\alpha$ 、 $\text{IL}-1\beta$ 。 $\text{TNF}-\alpha$ 和 $\text{IL}-1\beta$ 在诱发炎症反应中起协同作用,可活化脑血管内皮细胞上的 CD18 促白细胞黏附受体,使白细胞黏附于血管壁,释放蛋白溶解酶,破坏内皮细胞间的连接,导致血脑屏障渗透性增高,使白血球和血浆大量进入脑脊液中。另外,这些细胞因子可激活花生四烯代谢产物如前列腺素,并可产生血小板活化因子(PAF),从而使血脑屏障渗透性进一步增加及脑内血栓形成。上述炎症介质及其细胞相互作用的结果,引起蛛网膜下隙的炎症反应,最终导致脑水肿、颅内压增高以及脑内细胞功能和代谢紊乱等一系列病理生理改变。

(四) 临床表现

各种细菌所致的化脓性脑膜炎(简称化脑),有相似的临床表现,可归纳为感染、颅内压增高和脑膜刺激征三方面。临床表现很大程度取决于年龄,年长儿及成人可出现典型表现。

常见病原菌引起的化脓性脑膜炎的临床特点:

1. 流行性脑膜炎(简称“流脑”) 多发于冬春季,通常3、4月为高峰。任何年龄可被感染,但婴幼儿易感。起病急,以发热、头痛、呕吐、皮肤粘膜瘀点和脑膜刺激征为主要临床表现。少数病例起病急骤、病情凶险,有的以全身瘀点瘀斑和严重的循环衰竭为主(败血症休克型);有的以脑实质损害为主,迅速出现惊厥、昏迷、呼吸衰竭(脑膜脑炎型);其死亡率很高。瘀点与脑脊液涂片及培养阳性率较高,可超50%。

2. 肺炎链球菌脑膜炎(简称“肺脑”) 发病率仅次于流行性脑脊髓膜炎,多见于1岁以下的婴儿(占80%)和老年人,冬春季较多,常继发于肺炎、中耳炎、乳突炎、鼻窦炎、败血症或颅脑外伤。其炎症渗出物多分布于大脑顶部表面,故早期颈项强直不明显。由于渗出物中纤维蛋白较多,易致粘连和包裹性脓肿。硬膜下积液或积脓、脑脓肿、脑积水等并发症较其他化脓性脑膜炎多见。患者一般病情较重,病程多迁延和反复,脑脊液涂片及培养阳性率较高。

3. 流感杆菌脑膜炎 主要由b型流感杆菌引起,多见于出生3个月至3岁小儿,秋季较多,多数起病急,突然高热、呕吐、惊厥;部分起病稍慢,先有明显的呼吸道感染,经数日或数周后才出现脑膜炎表现。偶见皮疹,常并发硬膜下积

液,亦可伴会厌炎、关节炎、蜂窝织炎及肺炎。易发生轻度贫血。脑脊液涂片常见极短小的革兰阴性杆菌。

4. 葡萄球菌脑膜炎 主要有金黄色葡萄球菌引起,各年龄组均可患病,但以新生儿及年长儿多见。多发生与夏季。常先有化脓性病灶如新生儿脐炎、脓疱疮、蜂窝织炎、败血症等。常为金黄色葡萄球菌脓毒败血症的迁徙病灶之一。病程中可见荨麻疹、猩红热样皮疹和小脓疱。脑脊液成脓性、混浊、易凝固,涂片见成堆革兰阳性球菌。血及脑脊液见可获阳性结果。

5. 大肠埃希菌脑膜炎 多见于出生3个月内婴儿,特别是新生儿及早产儿。本菌主要来自母亲产道、婴儿肠道及脐部等。此外、脊柱裂、尿布皮炎、中耳炎亦可为侵入门户。年长儿患病时应仔细检查背部中线皮肤有无交通窦道。脑脊液除化脓性改变外,常有臭味。预后差,病死率高。

(五) 实验室检查

1. 血象

白细胞明显增高,可达 $(20 \sim 40) \times 10^9/L$,以中性粒细胞为主,可达0.80 ~ 0.90。严重者白细胞总数可减少。

C反应蛋白(CRP)是一种重要的急性时相蛋白,细菌感染时CRP浓度升高。有学者研究发现,革兰阴性菌脑膜炎的脑脊液和血清CRP含量均高于革兰阳性菌脑膜炎,可作为辅助检查方法。

2. 脑脊液检查

压力增加,外观混浊或脓样。白细胞数明显增加,达 $1000 \times 10^6/L$ 以上,高者达数万,以中性粒细胞为主。蛋白明显增加,糖及氯化物早期可正常,晚期降低。脑脊液涂片及培养可找到病原菌。对初次腰椎穿刺脑脊液正常的可疑者,可再次复查。

3. 细菌学检查

(1) 涂片检查 脑脊液沉淀涂片用革兰染色常可找到病原菌。

(2) 细菌培养 取鼻咽拭、血及脑脊液培养可获得病原菌。血培养阳性率为40% ~ 50%。对脑脊液常规阴性者,有时培养也可获致病菌。

4. 特殊检查

(1) 脑脊液病原菌的抗原检测 常用方法有对流免疫电泳、乳胶凝集法、凝抑制试验、RIA、荧光抗体测定及ELISA等,能较快检出脑脊液中各致病菌相应的抗原。

(2) 聚合酶链反应(PCR) 适用于脑脊液革兰染色、细菌抗原检测及培养

为阴性的脑膜炎病人,以 PCR 检测致病菌特有的基因片段,但有假阳性。

(3) 鲎溶解物试验 通过检测内毒素可间接证实革兰阴性菌的存在。

(4) 脑脊液酶学检测 脑脊液中含有多种酶,可以鉴别化脓性脑膜炎与病毒性脑膜炎,磷酸己糖异构酶(PHI)和乳酸脱氢酶(LDH)在化脓性脑膜炎时升高,PHI 较 LDH 敏感。

(六) 预后

目前,发达国家的化脓性脑膜炎患儿成活率有了明显改善,总死亡率低于 10%,脑膜炎球菌脑膜炎低于 5%,但是持续性后遗症的发生率仍没有明显下降,约 10% 到 $\geq 30\%$ 。

(七) 治疗

化脓性脑膜炎的治疗主要包括抗菌、对症及支持治疗。

1. 抗感染素治疗: 治疗原则是:①选用对病原菌作用强的抗菌药物。②在脑脊液中浓度高的品种。③足够的疗程,能快速杀菌达到无菌化。

可根据致病菌种类尽量选择抗菌作用强的抗菌药物,再根据药物透过血脑屏障的能力(表)选用在脑脊液中浓度高(明显高于细菌最低抑菌浓度 MIC)的抗菌药物。

表 常用抗菌药物的脑膜通透性

易透入	炎症时可达有效浓度		炎症时可达一定浓度 脑脊液中浓度低于 MIC	基本不能透入
氯霉素	青霉素	氨苄西林	头孢唑酮	两性霉素 B
SD	哌拉西林	头孢噻肟	阿米卡星 庆大霉素	多粘菌素类
甲硝唑	头孢呋辛	头孢曲松	妥布霉素 奈替米星	林可霉素类
异烟肼	头孢他啶	氨基糖苷	红霉素	酮康唑
利福平	拉氧头孢	培氟沙星	酮康唑 ($> 800\text{mg/dl}$)	伊曲康唑
乙胺丁醇	美罗培南	环丙沙星		阿奇霉素
吡嗪酰胺	磷霉素			克拉霉素
氟康唑	氧氟沙星			
氟胞嘧啶				

鞘内给药应尽量避免,给药不当常因药物在脑脊液中浓度过高而导致惊厥、昏迷等严重不良反应,甚至死亡。

疗程因不同病原菌而异。流行性脑脊髓膜炎的疗程一般为 5 ~ 7d;流感杆菌脑膜炎的疗程不少于 10d(热退后至少继续 7d);肺炎球菌脑膜炎在热退至正常后继续用药 10 ~ 14d;革兰阴性杆菌脑膜炎由于复发率高,疗程至少 4 周;继发于心内膜炎的链球菌脑膜炎则需 4 ~ 6W;CSF 中细胞数及各项生化指标需恢复正常,CSF 细菌涂片及培养均需转阴。

各种细菌性脑膜炎的病原治疗方案不同。

(1) 流脑 国内大多数地区以青霉素作为首选药物,氨苄西林亦可作为替换药物。头孢噻肟、头孢曲松等的脑膜通透性好,亦是治疗流脑的有效药物。

(2) 肺炎球菌脑膜炎 肺炎球菌对青霉素一般仍敏感。但本病的炎症反应剧烈,常在脑组织中形成粘连,造成脑积水或失语、偏瘫等后遗症,病死率高达28%左右。近已发现肺炎球菌的耐药株,青霉素的 MIC 达 $1 \sim 2\text{mg/L}$,国外报道耐药率为20%,临床工作中应对此引起警惕。如分离菌株对青霉素不敏感,应选用头孢曲松或万古霉素。

(3) 流感杆菌脑膜炎 国内大多采用氨苄西林或氯霉素作为首选药物,也可采用头孢噻肟或头孢曲松,在临床实践中均已取得良好疗效。

(4) 葡萄球菌脑膜炎、大肠埃希菌脑膜炎等的病原治疗可分别选用万古霉素、头孢曲松等敏感抗生素。

2. 对症支持疗法

高热时用物理或退热剂降温;惊厥者可给地西泮(安定)每次 $0.2 \sim 0.3\text{mg/kg}$ (最大剂量不超过 10mg),缓慢静脉注射,或用苯巴比妥钠负荷剂量 $10 \sim 20\text{mg/kg}$,12h 后给维持量每天 $4 \sim 5\text{mg/kg}$,肌肉注射。此外,有休克或颅内压增高时,应积极采用抗休克及降颅内压处理。

保证足够的热量与液体量,对意识障碍及呕吐的患者应暂禁食,宜静脉补液,并精确纪录24h 出入水量,细致检查有无异常的抗利尿激素分泌。如有液体潴留,必须限制液体量每天 $30 \sim 40\text{ml/kg}$ 。当血钠达 140mmol/L 时,液体量可逐渐增加到每天 $60 \sim 70\text{ml/kg}$ 。对年幼、体弱或营养不良者,可补充血浆或少量鲜血。

3. 糖皮质激素

目前认为激素作为抗炎物质在化脓性脑膜炎时可减少细胞因子释放,减轻脑水肿,降低颅内压和血脑屏障的作用。一般轻型病例不用,重症病人或脑膜易于粘连的病例,如肺炎球菌脑膜炎在有效抗生素应用的同时给药。

(八) 预防

1. 化脓性脑膜炎再发的原因多与免疫功能低下、先天畸形及后天损伤有关,必须及时治疗。

2. 药物预防 肺炎链球菌脑膜炎的药物预防可试用利福平,剂量 10mg/kg ,每天2次。服用2d,但鼻咽部细菌清除率仅70%。预防流脑可服SD或环丙沙星等。

3. 免疫预防

(1) 流行脑膜炎的免疫预防: A 群、C 群为主的流脑预防注射多糖菌苗, 保护率高, 超过 90%。

(2) 肺炎链球菌脑膜炎的免疫预防: 目前有 23 价肺炎链球菌疫苗推荐适用于 2 岁以上肺炎链球菌疾病高危人群, 包括年龄在 65 岁以上者、糖尿病病人、充血性心力衰竭病人、肝病病人、慢性酗酒者、脾切除者、肾病病人、其他心或肺疾病病人、脑脊液渗漏者及 HIV 感染病人。前往肺炎链球菌疾病高发区者亦应接种。

(3) 流感杆菌脑膜炎的免疫预防: 流感杆菌 b 型荚膜多糖疫苗由磷酸多核糖基核醇 (PRP) 组成, 在 18 个月至 6 岁儿童有效率为 90%, 但对婴儿无效, 而此组人群对流感杆菌高度易感。两种组合疫苗、白喉 CRM197 蛋白结合疫苗 (HbOC) 及脑膜炎球菌结合疫苗 (PRP-OMP) 可适用于所有儿童。

三、结核性脑膜炎

结核性脑膜炎 (tuberculous meningitis, 结脑) 是由结核杆菌引起的脑膜非化脓性炎症, 是肺外结核病中最严重的一种类型。

(一) 病原学

结核分枝杆菌是小型、杆状、需氧、不产芽孢的细菌。可在环境中发现, 主要存在于土壤和水中。结核分枝杆菌及其他大多数分枝杆菌生长皆极缓慢; 在多数培养质中的倍增时间均达 18~24 小时。在固体培养基上, 2.5~5 周亦难见到可分辨的菌落。

(二) 流行病学

目前半数以上患者为成人, 其余为儿童, 结核杆菌的播散有以下数种途径: ①儿童大多于继发于粟粒性结核, 经血行播散而来; ②婴幼儿结核性脑膜炎往往来源于原发综合征, 尤其是纵隔淋巴结的干酪样坏死破溃到血管, 细菌大量侵入血循环, 导致本病; ③少数患者可由脑内结核瘤、结核性中耳炎或脊椎结核直接蔓延引起。④除原发综合征外, 肺部、泌尿生殖系、消化道等结核常是成人结核的原发病灶。成人结脑中 3/4 有上述病灶, 而且以肺外为主。根据该病可并发于粟粒性肺结核, 但通常在发病后数周才出现, 也有人认为是室管膜下结核灶 (Rich 灶) 破溃至蛛网膜下腔所致, 而非直接由血行播散至脑膜。

(三) 发病机制

结核菌到达蛛网膜下腔, 在人体过敏性增高的情况下, 引起变态反应性炎症, 感染波及软脑膜、蛛网膜, 形成多数散在的以单核细胞及淋巴细胞浸润为主的细小结节。若治疗及时、有效, 病变可以完全吸收, 反之, 病变转至慢性和出

现典型结核病理改变,如结核性肉芽肿、干酪样坏死等。病灶周围有炎症和纤维蛋白性渗出,后者多集中于脑底部,分布在 Willis 动脉环、脚间池、视交叉及环池等处。渗出物可压迫和损害视交叉、动眼神经和面神经等,导致视力减退、全盲及其他相应的颅神经症状。炎症累及下丘脑,可引起植物神经功能紊乱。渗出物阻塞环池则引起脑积水。

病程后期由于炎性粘连,使蛛网膜结及浅表血管间隙回收脑脊液的能力减弱,导致非阻塞性脑积水。受脑膜病变的波及,脑实质浅层亦出现炎症,严重者可出现结核结节、结核瘤。下丘脑病变常引起植物神经功能紊乱。脑内动脉亦常受累,若形成血栓则引起脑梗塞。中脑动脉最易累及,并导致偏瘫;较小动脉栓塞则引起类似大脑炎的各种症状。

脊髓蛛网膜和脊髓实质亦常出现渗出、结节和干酪样坏死。

(四) 临床表现

1. 一般症状 起病缓急不一,以缓慢者居多。低热,或为高热,常伴畏寒、全身酸痛、乏力、畏光、精神萎靡、食欲减退等。小儿结核性脑膜炎的临床表现多较隐匿,缺少特征性。

2. 神经系统症状、体征

(1) 脑膜刺激征 多数病例早期即出现。粟粒性肺结核者若常规作脑脊液检查,有时脑脊液已出现显著改变,但病人并无脑膜刺激征。在婴幼儿和老年人的,脑膜刺激征多不典型。

(2) 颅内压增高征象 有头痛、喷射性呕吐、视乳头水肿、意识障碍,严重者出现脑疝、枕骨大孔疝,可迅速导致呼吸停止。

(3) 脑神经损害征象 多见于面神经,次为外展神经、动眼神经、视神经,可为单侧,或为双侧,多数在疾病充分显现时才出现,但有时可以是结核性脑膜炎的首发征象。

(4) 脑实质损害征象表现多变,有瘫痪、去大脑强直、手足震颤与徐动、舞蹈样运动等不同表现,取决于病变损害部位。

(5) 植物神经受损征象表现为皮质—内脏联合损害如呼吸、循环、胃肠和体温调节紊乱等,亦可出现肥胖、尿崩症或抗利尿激素增高综合征。

(6) 脊髓受损征象可出现脊神经受刺激或脊髓压迫、椎管阻塞等症状、体征。

(五) 实验室检查

1. 脑脊液检查 通常出现以下变化:①压力增高,外观清晰或呈毛玻璃样,

放置数小时后可因纤维蛋白增多而出现纤维薄膜;②细胞数 $(100 \sim 500) \times 10^6/L$,60%~95%的病例以淋巴细胞占多数,但于疾病早期,4%~17%的病人可以中性粒细胞为主;③蛋白质含量多数病例 $1\,000 \sim 2\,000\text{mg/L}$;56%~88%病人的糖含量减至 2.24mmol/L 以下。

另以5ml脑脊液3000转/min离心30分钟,沉渣涂片作抗酸染色找结核杆菌,脑脊液作培养及动物接种等则可增加病原确诊的机会。检测脑脊液中结核杆菌抗体或DNA的技术正在摸索中,腺苷脱氨酶(ADA)是与细胞免疫相关的酶,与T细胞的分化有关,阳性率90%左右。

2. 影像学检查

应常规作胸部摄片,以便了解肺内有无病变。CT可以揭示脑实质粟粒性结节、结核瘤等。其他表现多见者依次为:基底池的渗出物,脑水肿、脑积水及脑梗死等,间接改变也能提供可靠诊断依据。

3. 眼底检查 可发现脉络膜血管附近有圆形或椭圆形苍白色外绕黄圈的结核结节。

(六) 预后

预后取决于人体的反应性、疾病的严重程度、结核菌的药物敏感性,以及治疗早晚和是否彻底。婴儿和40岁以上病人的预后较差,3岁以下患儿的病死率达18%~55%。有神志改变如谵妄、昏迷者的病死率达30%以上。治疗宜彻底,治疗1~1.5年者有6.6%复发,不足1年者复发率高达25%。

(七) 治疗

1. 抗结核治疗 结脑的有效、正规治疗包括以下几方面。

(1) 选用易透过血脑屏障的抗结核药物,使CSF中药物能达到有效浓度 常用的抗结核药物中以异烟肼(Isoniazid,INH)及吡嗪酰胺(PZA)较易透过血脑屏障,当脑膜炎症时它们在CSF中浓度与血中浓度几乎相等,而利福平(RFP)、乙胺丁醇(EMB)在炎症脑膜脑脊液中的浓度也能达到有效水平。链霉素(SM)和对氨水杨酸(PAS)等不易透过血脑屏障,当脑膜炎症时通透性略有增高,但在脑脊液中的浓度仍低于MIC,因此在治疗结脑时首先应选用INH、PZA、RFP及EMB。

(2) 尽量选用杀菌剂及能渗透入巨噬细胞内的药物 INH、PZA、RFP及SM均为杀菌剂,而EMB及PAS等为抑菌剂,治疗结脑时当然选用杀菌剂更为有效。由于结核菌是胞内寄生菌,因此治疗时必须选用能渗透入巨噬细胞中的药物,INH、PZA及氟喹诺酮类能渗透入巨噬细胞内杀灭结核菌,而RFP、SM、EMB

及 PAS 均不易渗入巨噬细胞内,因此,仍以用 INH PZA 及氟喹酮类为好。

(3) 联合用药 单独应用任何一种抗结核药物均极易产生耐药性,至少需同时应用 2 种药物才能减少或延缓耐药性的产生。鉴于结脑是一种严重的结核病,故需 3 种或 4 种药物联合应用以加强抗结核作用,最佳联合除了考虑药物在 CSF 中的浓度、是杀菌剂还是抑菌剂、能否进入巨噬细胞内等因素外,更重要的是防止联合用药后所产生的严重不良反应。

(4) 鞘内注射 一般无需鞘内注射,其适应证为:①开始治疗已属结脑晚期,有椎管阻塞及脑积水表现者;②脊髓型病人;③经正规治疗 1~2w 症状、CSF 未改善者;④严重肝脏损害不能全身用 INH 及 PZA 时。通常鞘内注射 SM(从 10mg 渐增至 100mg)加地塞米松 2mg, qd, 连续注射至出现蛛网膜炎症状(尿潴留、下肢麻木或轻瘫)时停止注射,隔日注射效果不如每天注射满意。INH 能较好地透过血脑屏障不需鞘内注射,但严重肝功能损害时 INH 应停止口服改为鞘内注射,剂量及方法与 SM 等同。

(5) 出现肝毒性反应时的用药调整 肝毒性反应是结脑治疗中最棘手的问题之一。若临床症状不明显仅轻度黄疸及转氨酶升高,可在严密观察下暂减少或停用 PZA,待黄疸消退,肝功能恢复正常后再继续 PZA 治疗。若出现严重肝损、深度黄疸则除了停用 PZA 之外,还要停用 INH,以防发生肝衰竭。此时可将 INH 改为鞘内注射,待肝功能恢复后再口服。必要时亦可脑室内给药。

(6) 长程治疗 按上述方案要坚持 2 年治疗,停药后才不会复发,曾有人提出包含 PZA 的强化短程疗法的治疗时间只要 6m,但我们在临床实践中遇到治疗 1~1.5 年停药后仍有复发者,因此只要病人能耐受以坚持 2 年最佳。

2. 激素应用 在强有力的全身抗结核治疗中加激素可以缓解发热、盗汗、疲乏等毒血症症状,可加快意识的恢复,又可减少渗出、减轻蛛网膜下腔的粘连、降低颅内压、稳定血脑屏障功能等,因此在重型结脑治疗中加激素是有用的辅助治疗。通常用泼尼松龙 40~60mg/d 或地塞米松 10mg/d,分 2~4 次口服或肌注,至病情稳定,CSF 明显好转(尤其糖及蛋白接近正常)才逐渐减量至停用疗程需 1~3m。

3. 对症治疗

(1) 降颅压和脑积水的治疗 降颅压常为紧要的治疗问题。可采取静滴甘露醇、山梨醇、尿素等高渗液、联合呋塞米利尿脱水剂和醋氮酰胺减少脑脊液生成等治疗。而药物脱水对梗阻性脑积水引起的高颅压疗效不佳时,应考虑施行脑室引流、分流手术等方法。

(2) 其他: 高热及惊厥不止时, 可用冬眠Ⅱ号或其他镇静剂。为了改善神经系统代谢过程可用谷氨酸、复合维生素 B、维生素 B₁₂ 及大量维生素 C 等; 因呕吐、入量不足、脑性低钠血症时应补足所需的水分和钠盐。

(八) 预防

可通过注意以下措施来预防本病的发生: ①注意营养, 加强锻炼, 增强体质; ②劳逸适度, 保持情绪乐观; ③积极治疗原发结核, 彻底清除结核病灶, 防止继发感染; ④按时预防接种, 接种卡介苗不但可预防肺结核等的发生, 而且在新儿时期接种卡介苗, 使结核性脑膜炎的发病率明显降低。

四、隐球菌脑膜炎

隐球菌脑膜炎(cryptococcal meningitis, 简称“隐脑”)是指隐球菌侵犯中枢神经系统所引起的严重感染。该病多是细胞免疫功能低下人群最常见的中枢感染性疾病之一, 近年正常人群发病率有升高趋势。

(一) 病原学

隐球菌至少有 30 多个种, 其中具有致病性的绝大多数为新生隐球菌。新生隐球菌在组织中呈圆形或椭圆形, 直径一般在 $4 \sim 6 \mu\text{m}$, 大小为红细胞的 $2 \sim 3$ 倍, 个别可达 $20 \mu\text{m}$, 有很厚的透明荚膜。在普通培养基生长良好, 生长最适宜温度为 30°C 左右, 且能在 37°C 生长。可分为 4 种血清型(A、B、C、D 型)。

新生隐球菌系环境腐生菌, 广泛生存于土壤和鸽粪中, 偶可在水果、蔬菜、牛乳, 以及健康人体的口腔、鼻腔、咽部、胃肠及皮肤等处分离到。

(二) 流行病学

隐球菌病在世界各地均有发生, 可发生在任何年龄组, 多见于 $20 \sim 50$ 岁。儿童相对少见, 男性较女性为多, 呈散发性分布。人群发生约 $0.2 \sim 0.8/100\,000$, 然而, 近 20 年随着 HIV 的流行, 隐球菌病显著增加, 隐球菌感染是 AIDS 患者最常见的四个机会性感染之一, 约 80% 隐球菌病患者与 HIV 感染有关。

1. 传染源 鸽粪是新生隐球菌新生变种临床感染的重要来源, 此外, 其他禽类如鸡、鹦鹉、云雀等排泄物亦可分离出隐球菌, 而土壤中的病原菌则是鸽粪等鸟类排泄物污染所造成。

2. 传播途径 隐球菌病一般认为主要是从呼吸道吸入环境中的隐球菌孢子, 导致肺部感染, 而后血行播散至中枢神经系统。此外, 消化道也可能是引起感染的另一途径, 因为从各种食物中可分离到隐球菌。人与人、人与动物之间一般并不传播。

3. 易感人群 人群普遍易感, 但有一定自然免疫能力。

（三）发病机制

隐球菌的发病机制是多因素的,与病原菌的菌量、毒力以及机体免疫状态等因素相关。隐球菌侵犯中枢神经系统,病变的范围较广,易侵犯脑脊膜,也可同时侵犯脑实质,病变程度很不一致,可导致脑组织充血、水肿,也可引起脑组织局部缺血、软化,病变常见于脑基底节、丘脑和大脑皮质区。此外,还可形成颅内肉芽肿、脑积水。

（四）临床表现

隐脑在中枢神经系统真菌感染中最为常见,多见于成年人,起病常隐匿,表现为慢性或亚急性过程,起病前可有上呼吸道感染史。少数患者急性起病,多数为免疫抑制或缺陷患者,病死率高,约2周即死亡。约12.5%患者伴有颅外感染,AIDS患者则高达50%。

根据中枢神经系统隐球菌感染的症状、体征和头颅CT改变。一般临床分为3种类型:①脑膜炎型:临床最为常见,病变主要侵犯脑膜,临床表现为脑膜刺激征;②脑膜脑炎型:AIDS患者最为多见,除脑膜病变外,还有脑实质的损害,可出现相应部位的症状和体征;③肉芽肿型:相对少见,可因颅内肉芽肿压迫脑神经造成相应的神经系统症状和体征。

通常头痛是最早或唯一的症状,97%的隐球菌脑膜炎患者在病程中出现头痛。90%患者在病程中可出现发热,体温一般在39℃以下,个别患者可出现高热。中、后期约1/4患者可出现视物模糊、畏光、复视、视力下降,甚至完全失明,可能与与隐球菌直接导致视神经通道受损、视神经炎、视神经萎缩、脉络膜视网膜炎及颅内压高有关。尽管颅脑CT/MRI显示脑实质损害,然而除视神经受累外,其他感觉、运动神经损害相对少见,约10%患者在后期可出现听力下降、偏瘫、共济失调、腱反射亢进或减弱,以及局灶性神经系统的定位体征等。尽管隐球菌脑膜炎以脑膜炎型多见,然而约2/3患者脑膜刺激征缺如或不明显。此外,后期还可出现性格、行为异常,定向力障碍以及意识模糊、昏睡、昏迷等,抽搐少见。约1/3的患者在入院时有不同程度的意识障碍,与颅内压显著增高及脑实质弥散性损害密切相关,预后不佳。此外,HIV感染者,常伴有严重颅外播散性感染,包括菌血症、淋巴结累及等。

（五）实验室检查

1. 常规检查 隐球菌脑膜炎患者的外周血白细胞数通常呈正常或轻度增高,个别患者明显增高,且以中性粒细胞增多为主。脑脊液多有不同程度的异常,呈非化脓性改变。70%患者的脑脊液压力明显增高,大多数大于1.96kPa

(200mmH₂O),甚至超过4.90kPa(500mmH₂O)。脑脊液外观清澈、透明或微混。90%以上患者有细胞数轻至中度增多,半数在 $(100 \sim 500) \times 10^6/L$,常以单核细胞增多为主,早期可以多核细胞占优势。90%以上病例的蛋白含量呈轻度或中度增高,个别可达4g/L以上。大多数患者糖含量显著下降,甚至为零。氯化物轻至中度降低。AIDS患者并发隐球菌脑膜炎时,往往脑脊液常规、生化检查正常或轻度异常。

2. 真菌学检查

(1) 直接镜检 脑脊液离心沉渣以墨汁涂片镜检则是隐球菌脑膜炎诊断最简便而又迅速的诊断方法,约70%隐球菌脑膜炎患者可获阳性结果。

(2) 分离培养 分离培养能确诊隐球菌,需时2~5d。培养阳性率并不很高,约30%~50%。方法 方法主要有乳胶凝集试验(包括CoA)、ELISA和单克隆抗体法。其中乳胶凝集试验最为常用,脑脊液标本检测的敏感性为93~100%、特异性93%~98%。GM和G试验的评价……。

(六) 预后

未经抗真菌药物治疗的隐球菌脑膜炎患者均会死亡,治疗后仍有10%~40%的病死率。存活者也有20%~25%的复发率。部分患者治愈后留有严重的后遗症,包括视力丧失、脑积水、智能减退等。

(七) 治疗

隐球菌病的治疗包括抗真菌药物治疗、对症治疗、免疫制剂治疗、手术治疗及原发病的治疗等。

1. 抗真菌药物治疗

(1) 多烯类抗真菌药物

两性霉素B是本病治疗的首选药物之一,疗效优于其他抗真菌药物。由于两性霉素B不易透过血脑屏障,静脉滴注后,脑脊液中的药物浓度甚低,需长疗程应用。对于难治性隐球菌脑膜炎患者可以同时进行两性霉素B静脉和鞘内注射。

常用剂量0.5~0.7mg/kg.d,总剂量一般达3g以上……。两性霉素B脂质制剂的不良反应低于普通的两性霉素B,疗效与两性霉素B相似。

(2) 吡咯类抗真菌药物 目前能用于系统性隐球菌感染的三唑类药物包括氟康唑、伊曲康唑和伏立康唑。氟康唑具有较好的药代动力学特性,生物利用度高。它既能口服,又可静脉滴注。静脉给药效更佳。耐药状况;伊曲康唑对隐球菌有较好的抗菌活性,不良反应相对较少,在脑脊液中的浓度很低,虽有报

道称伊曲康唑在脑膜和脑组织中可达到治疗浓度,但通常不常规用于中枢真菌感染。伏立康唑药代动力学特性与氟康唑相似,药物组织分布广(包括脑和脑脊液),安全性较好。伏立康唑在体外对隐球菌有较好的抗菌活性,也能较好地透过血脑屏障,惟临床治疗的经验仍不多。

(3) 氟胞嘧啶 可进入真菌细胞内干扰嘧啶的生物合成,从而抑制隐球菌的核酸合成,达到杀灭隐球菌的作用。本药与两性霉素 B 或氟康唑使用都有协同作用。其与两性霉素 B 的联合治疗是国际上治疗隐球菌脑膜炎的首选方案。

2. 对症治疗:包括降低颅内压、纠正电解质紊乱等。

3. 支持治疗:应注意加强饮食营养,必要时可静脉输注脂肪乳剂、新鲜血浆或全血。此外,对于免疫功能低下患者可考虑适当地给予免疫增强剂治疗,如胸腺肽等。

(八) 预防

1. 注意个人和环境卫生,忌食腐烂水果,防止吸入带鸽粪的尘埃。

2. 对于高危人群如恶性肿瘤、长期大剂量应用糖皮质激素、慢性消耗性疾病、自身免疫性疾病、器官移植、AIDS 及特发性 CD4 缺乏症等患者,应避免高危环境,如流行区域的鸟排泄物或某些树木的接触,同时应高度警惕隐球菌感染发生的可能。

参考文献

1. Klein M, Pfister HW, Leib SL, et al. Therapy of community - acquired acute bacterial meningitis: the clock is running. Expert Opin Pharmacother, 2009, 10(16): 2609 - 23.
2. Sloan DJ, Dedicoat MJ, Lalloo DG Treatment of cryptococcal meningitis in resource limited settings. Curr Opin Infect Dis, 2009, 22(5): 455 - 63.
3. Fraser A, Gafer - Gvili A, Paul M, et al. Antibiotics for preventing meningococcal infections. Cochrane Database Syst Rev, 2006, CD004785. 3. Gardner P: Prevention of meningococcal disease. N Engl J Med, 2006, 355: 1466 - 1473.

(陈 澍)

思考题

1. 中枢神经系统感染的常见入侵途径有哪些?
2. 细菌性、结核性、病毒性、真菌性脑膜炎的鉴别诊断。
3. 常见化脓性脑膜炎的抗生素选择。

第四节 败血症

内容提要

败血症(septicemia)是指病原菌侵入血流并快速繁殖后,其组分、毒素及代谢产物等所引起的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)。临床表现一般为急性起病,有寒战、高热,呼吸急促,心动过速,以及皮疹、关节肿痛、肝脾肿大等。严重者可出现急性器官功能障碍,称之为重型败血症。病情进一步加重后可发展为感染性休克、弥散性血管内凝血(DIC)和多器官功能衰竭。败血症是一种严重的血流感染(bloodstream infection, BSI),即使给予合理的抗菌药物治疗,病死率仍较高。

一、病原

在不同地区以及抗菌药物应用情况不同,败血症的致病菌所占比例有很大差异。目前仍以大肠埃希菌、克雷伯菌属、肠杆菌属、不动杆菌属及铜绿假单胞菌属等革兰阴性菌为主,但近年来葡萄球菌败血症也显著增加。此外,厌氧菌败血症也不容忽视,虽然所占比例曾一度下降,但近年来又开始增多,除了腹腔感染、外科手术、妇产科疾病等过去常见因素外,又出现了一些新的特点,如老年人居多,且半数为恶性肿瘤患者,尤以血液系统和消化道恶性肿瘤多见,其次为泌尿系统肿瘤,可能与免疫抑制剂的大量使用有关。更值得注意的是20世纪90年代以来,国内外医院真菌败血症呈显著增多趋势,可占到5%~12%,以白念珠菌为主,但非白念珠菌(如光滑念珠菌、近平滑念珠菌、热带念珠菌等)的构成比正在显著上升,如骨髓移植等患者非白念珠菌所占比例甚至大大超过白念珠菌,已引起临床医师的高度重视。

致病菌的耐药性 随着抗菌药物的不断涌现和广泛应用,致病菌的耐药性也呈显著增加趋势。医院感染败血症的革兰阴性菌株产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)和头孢菌素酶(AmpC酶)者尤为突出,ESBLs可以破坏大多数 β -内酰胺类抗生素,通常其菌株也对SMZ、氨基糖苷类、氟喹诺酮类等交叉耐药。产ESBLs细菌以克雷伯菌属、大肠埃希菌及其他肠杆菌最为常见,我国大多数地区均有检出,经济发达地区检出率更高。产AmpC酶细菌往往表现为对所有的第3代头孢菌素、头霉素、氨曲南等耐药,克拉维酸、舒巴坦、三唑巴坦3种酶抑制剂

对 AmpC 酶的抑制作用也很差。临床常见的高产 AmpC 酶细菌有肠杆菌属、枸橼酸菌属、沙雷菌属、不动杆菌属及铜绿假单胞菌等。近年来还出现一些泛耐药革兰阴性杆菌(如铜绿假单胞菌、不动杆菌等非发酵菌),再次引起临床的极大关注。与此同时,革兰阳性球菌中葡萄球菌和肠球菌耐药性亦明显增加,尤其是近年来出现的对万古霉素中介敏感的金葡菌(VISA)以及耐万古霉素金葡菌(VRSA),给临床带来极大的挑战。但不同地区、不同医院 MRSA 所占比例各不平等,近有报道国内医院感染金葡菌败血症中 50% 左右为 MRSA,但对万古霉素、去甲万古霉素敏感。肠球菌耐药性也呈上升趋势,尤其是出现了耐万古霉素肠球菌(VRE),以屎肠球菌为多见(高达 60%),给临床治疗带来了困难。肺炎链球菌、草绿色链球菌和溶血性链球菌对青霉素敏感率也呈下降趋势,分别降至 63.9%、79.4% 和 84.3%,更有约 10% 草绿色链球菌对万古霉素也不敏感。链球菌属对大环内酯类抗生素的敏感性亦下降。真菌败血症主要是由念珠菌所致,其中白念珠菌大多对氟康唑、两性霉素 B、氟胞嘧啶敏感,而非白念珠菌对氟康唑的抗菌活性在下降,克柔念珠菌对氟康唑天然耐药。总之,各种致病菌的耐药性均在增加,但不同时期、不同地区(包括医院、病区)的菌株耐药水平各不相同。

二、发病机制和病理

致病菌经各种途径进入血液循环后是否能引起败血症,与致病菌的数量、毒力、人体的免疫防御功能及遗传易感多态性相关。少量病菌进入血液循环后,如人体的免疫功能正常,可迅速被吞噬细胞、中性粒细胞等吞噬而清除,一般无明显毒血症表现。当人体抵抗力因各种慢性病、免疫缺陷等而减弱,或侵入的细菌毒力强、数量多,则细菌可在血液中大量生长繁殖而产生败血症。

(一) 病原菌的致病力 金葡菌具有多种酶和毒素,如血浆凝固酶、 α 溶血素和肠毒素等,有助于细菌的生长、繁殖和扩散,导致严重的败血症,其产生的肠毒素 F 与中毒性休克综合征有关。大肠埃希菌等革兰阴性杆菌的内毒素能刺激炎症介质的释放,损伤血管内皮细胞和心肌、启动凝血系统、激活补体,因此可导致微循环障碍而发生休克、DIC 等。铜绿假单胞菌分泌内、外毒素及蛋白分解酶,可造成坏死性皮肤损害及严重的脏器损伤。肺炎链球菌及肺炎杆菌等具有荚膜,可对抗吞噬及体液中的杀菌物质。

(二) 人体的免疫防御反应

1. 皮肤及粘膜的防御作用 完整的皮肤和粘膜是防止细菌入侵的天然屏障。由于皮肤和粘膜的血管和淋巴组织丰富,局部如有炎症,细菌易从此处进

入淋巴和血液循环。挤压炎症皮肤或脓肿,可使局部防御功能破坏,细菌更易入侵。严重烧伤时皮肤创面为细菌入侵敞开门户,皮肤坏死和血浆渗出又为细菌繁殖创造了良好的环境,因此败血症的发生率较高。尿路、胆道或胃肠道粘膜的破损除易引起细菌感染外,如同时有机械性梗阻如结石嵌顿、通道狭窄等则可因内容物或排泄物积滞、内脏压力增高、管壁紧张等而使细菌易于侵入血液循环。

2. 全身性免疫反应 各种不同的原发疾病可造成相应的免疫功能异常,不同的免疫功能缺陷有利于某些致病菌感染的发生,如①各种粘膜分泌物中分泌型免疫球蛋白(IgA)减少,可使细菌易于入侵呼吸道或肠道等而发生感染,低丙种球蛋白血症者易发生肺炎链球菌、流感杆菌、金葡菌等感染;②急性白血病及肿瘤化疗时粒细胞减少,吞噬细胞功能障碍,易发生革兰阴性杆菌、金葡菌及真菌感染;③多发性骨髓瘤及慢性淋巴细胞性白血病病人体液免疫受损,易感染有荚膜的细菌;④AIDS和器官移植者细胞免疫功能缺损,易感染寄生于细胞内的微生物,如单核细胞增多性李斯特菌、念珠菌、隐球菌和军团菌等感染;⑤脾切除及镰形细胞病病人因补体功能受损,也易感染有荚膜细菌。

各种慢性疾病,如肝硬化、糖尿病、肾病综合征等由于代谢紊乱、免疫球蛋白合成减少、粒细胞吞噬功能和单核-吞噬细胞系统功能减弱等而易招致细菌感染。肝硬化者因尚有侧支循环形成,从肠道入侵的细菌可直接进入体循环而引起败血症。

3. 医源性因素 抗肿瘤药、糖皮质激素等免疫抑制剂以及放射治疗等均可削弱细胞免疫和体液免疫功能。广谱抗菌药物可使体内菌群失调,导致耐药的条件致病菌繁殖而造成严重的二重感染。各种原因引起的粒细胞减少是导致败血症的重要原因。各种创伤性诊断和治疗手段如插管检查、内镜检查、长期留置静脉导管、透析疗法和各种手术等都可导致细菌进入血液循环。由于接受这些检查及治疗的病人病情多数较重,机体防御功能差,而医院感染的细菌又常为耐药菌。因此,医源性感染是当前医疗实践中颇为严重的问题。

(三) 败血症的病理生理 败血症的病理生理过程是一个多因素综合的结果,微生物及其胞壁产物包括革兰阴性菌的脂多糖(LPS)、革兰阳性细菌的肽聚糖、胞壁酸复合物以及真菌的多肽物质等,可激活细胞因子、补体、凝血系统,激活肽、内啡肽,交感神经等系统,产生的各种生物活性物质相互作用、相互影响,引起一系列病理生理效应,其作用的靶器官是血管内皮细胞和微循环。当LPS等与宿主效应细胞,如中性粒细胞、单核细胞、吞噬细胞等接触数分钟至数小时,

即可诱导一些细胞因子,如肿瘤坏死因子($\text{TNF}\alpha$)、白介素 1($\text{IL}-1$)、干扰素(IFN)和各种集落刺激因子的产生。其中, $\text{TNF}\alpha$ 在革兰阴性杆菌败血症病理生理改变中起关键性作用。

(四) 病理 病原菌的毒素可致组织和脏器细胞变性、坏死,心、肝、肾等脏器的实质细胞有混浊肿胀,灶性坏死和脂肪变性。毛细血管受损造成皮肤粘膜瘀点、皮疹和肺间质水肿。有些细菌如化脓性球菌引起的败血症,可形成肺、肝等迁徙性脓肿,并可引起骨髓炎、心内膜炎等。重型败血症可进一步发展为感染性休克、DIC、多器官衰竭,并出现相应的病理改变。

三、临床表现

败血症多起病急骤,发病前常有原发感染灶或引起感染的诱因,而无特异的临床表现,轻者仅具全身性感染症状,重者可造成心、肝、肾、肺等脏器损害及感染性休克、DIC 发生。各种致病菌所造成的败血症,既具有相同的临床表现,彼此间又有一定的差异性。

(一) 主要临床表现

1. 毒血症 发热和寒战是败血症的常见症状,热型以弛张热和间歇热多见,少数呈稽留热、不规则热或双峰热,后者多见于革兰阴性杆菌败血症。部分病人体温不升甚至低于正常,以老年体弱者、慢性重症疾病及免疫力严重低下者多见,且预后不佳。一般全身感染症状严重,可伴有全身不适、肌肉酸痛,食欲不振、恶心、呕吐、腹胀、腹泻,头晕、头痛、神志淡漠、烦躁、谵妄或昏迷,贫血、肝脾肿大,严重者可出现黄疸、中毒性心肌炎、急性肾衰竭、DIC 等。

2. 过度换气和精神状态改变 过度换气是败血症极其重要的早期体征,甚至可出现在发热和寒战前,由于过度换气,可导致呼吸性碱中毒。早期精神状态改变仅表现为定向障碍或性格改变,后期可出现显著的感觉迟钝,甚至昏迷。常无神经系统的定位体征,精神状态改变尤易发生于婴幼儿、老年人及原有中枢神经系统疾患者。

3. 皮疹 部分患者可出现皮肤损害,表现多种多样,以瘀点最为多见,多分布于躯干、四肢、眼结膜、口腔粘膜等处,为数不多。葡萄球菌和链球菌败血症可有瘀点、猩红热样皮疹、脓疱疹等。铜绿假单胞菌败血症可出现“牛眼样”皮损,称为坏疽性深脓疱(*ecthyma gangrenosum*),从水疱发展而来,皮损呈圆形或卵圆形,直径 1~5cm,边缘隆起,周围皮肤呈红斑和硬结或红晕样改变,中心为坏死性溃疡。

4. 关节症状 多见于革兰阳性球菌、脑膜炎球菌、产碱杆菌等败血症,表现

为大关节红、肿、热、痛和活动受限,少数患者出现关节腔积液、积脓。

5. 肝脾肿大 多数患者仅出现轻度肝脾大,中毒性肝炎或肝脓肿时肝大显著,伴触痛,有压痛和叩击痛,部分患者有轻至中度黄疸。

6. 迁徙性病灶 为细菌栓子栓塞于身体各组织器官所致。多见于病程较长的革兰阳性化脓性球菌和厌氧菌败血症,少数革兰阴性杆菌如肺炎杆菌、鼠伤寒沙门菌等所致败血症也可引起迁徙性病灶或损害。较常见迁徙性病灶有皮下脓肿、肺脓肿、肝脓肿、化脓性关节炎、骨髓炎等。金葡菌、念珠菌等败血症还可发生感染性心内膜炎,伴有心脏扩大、心功能不全及血管栓塞等表现。

7. 感染性休克 约见于1/5~1/3败血症患者,有些败血症起病时即表现为休克或快速(数小时内)发展为休克,但多数先有血流动力学改变(如血压不稳),数小时后才出现休克。表现为烦躁不安,面色苍白,口唇发绀,皮肤花斑,四肢厥冷,脉搏细速,尿量减少及血压下降。

(二) 常见败血症的临床特点

1. 金葡菌败血症 较常见(20%~30%),约半数以上为医院感染。原发病灶常为疖、痈、皲裂等皮肤及伤口感染或留置导管,而从呼吸道入侵者多数为机体防御功能低下的医院感染。常在原发病灶出现后一周内发生,急性起病,寒战高热,皮疹多见,形态多样,可有瘀点、荨麻疹、猩红热样皮疹及脓疱疹等。关节症状比较明显,主要为大关节,有疼痛,局部有时伴红肿。迁徙性损害是金葡菌败血症的特点,常见多发性肺部浸润,甚至脓肿形成,其次有肝脓肿、骨髓炎、关节炎、皮下脓肿等。有文献结合尸检报告,金葡菌败血症并发心内膜炎者可高达8%,多累及主动脉瓣。由于急性心内膜炎可侵犯正常心脏瓣膜,病理性杂音的出现不及亚急性者为多。因此,如患者发热不退,有进行性贫血、反复出现皮肤瘀点、有内脏血管栓塞、血培养持续阳性等,应考虑心内膜炎的存在,需进一步做超声心动图等检查以明确诊断。对于那些小的赘生物,或发生在右侧心瓣膜赘生物,经食管心脏超声更易发现。感染性休克较少见。

2. 凝固酶阴性葡萄球菌败血症 约占10%~15%,其中70%以上为医院感染,尤其多发生于大医院,常见于体内异物留置者,如静脉导管,人工关节、人工瓣膜、起搏器等。血浆凝固酶阴性的表葡萄菌存在于正常人体皮肤、粘膜表面,同时可粘附于人工假体装置及导管表面并繁殖,且分泌一种粘质覆盖在表面,粘附性强且具有抵抗吞噬细胞及抗菌药物的作用。临床表现无特异性,但表葡萄菌耐药常见,以甲氧西林耐药株多见,病死率较高。

由于表葡萄菌为正常皮肤表面的细菌,血培养阳性常难以鉴别是污染或感染

而致。如病人有人工假体装置或免疫缺陷者,应多考虑感染;如假体装置局部疼痛、有压痛、导管进入皮肤处有红肿,人工关节功能障碍、人工瓣膜者有新出现的心脏杂音或多发性血栓形成,都是感染的有力证据。

3. 肠球菌败血症 在医院感染的败血症中可占10%左右,其中约77%为医院感染。泌尿生殖道、消化道及血管导管是其常见的入侵途径,易发生于消化道肿瘤及腹腔感染的病人。由于好发于免疫低下患者,且对多种抗菌药物耐药,病情多危重。

4. 革兰阴性杆菌败血症 约占40%,好发于医院感染。以胆道、呼吸道、泌尿道、肠道和大面积烧伤感染时多见。一般以突起寒战开始,发热以间歇热或弛张热多见,部分病人可有体温不升、双峰热、相对缓脉等,40%左右的病人可发生休克,约1/3患者于病程早期(1~5日)出现,持续时间长,有低蛋白血症者更易发生。严重者出现多器官功能障碍,伴有心律紊乱、心力衰竭、ARDS、急性肾衰竭、DIC等,病情危重。肺炎杆菌败血症还可出现迁徙性病灶。铜绿假单胞菌败血症以继发于严重免疫低下及大面积烧伤者更为多见,临床表现较一般革兰阴性杆菌败血症凶险,可有较特征性中心坏死性皮疹。休克、DIC、黄疸等的发生率均较高。而关节痛、皮疹及迁徙性损害较革兰阳性菌败血症少见,多无转移性脓肿。

5. 厌氧菌败血症 约占7%~10%,常因厌氧培养不普及而漏诊。易与需氧菌掺杂一起,引起复数菌败血症。患者多为新生儿及严重免疫低下患者,主要为腹腔感染,其次为女性生殖道、褥疮及呼吸道感染。临床表现与需氧菌败血症基本相似,可有高热毒血症状重,部分病人出现黄疸(10%~40%)和贫血,其脓性分泌物呈腐败性臭味,含有气体,并可有假膜形成。临床上也易发生感染性休克与DIC,易引起血栓性静脉炎,所产生的肝素酶可使肝素降解而促凝,有利于脓毒性血栓形成,脱落后可致迁徙性病灶。可引起较严重的溶血性贫血、心内膜炎等。

6. 真菌性败血症 好发于医院感染和免疫低下人群,主要是念珠菌。诱因为长期应用广谱抗菌药物、糖皮质激素、免疫抑制剂、留置导管及侵袭性检查等。病初进展常缓慢,临床表现无特异,早期全身毒血症状较轻,常被原发病及伴发细菌感染表现所掩盖。当真菌播散时,全身各脏器、组织可有多发性小脓肿,病情常会迅速恶化,出现神志淡漠、嗜睡和感染性休克。眼底镜检查视网膜和脉络膜上常有小的、白色发亮的圆形隆起。除血培养外,痰、尿、咽拭子等培养常可获同一真菌。

7. 其他 单核细胞增多性李斯特菌引起的败血症常见于新生儿、老年人、孕妇和免疫功能缺陷者。健康带菌者可通过粪口传播。孕妇受染后可通过胎盘或产道传播给胎儿或新生儿,前者引起流产,后者导致新生儿严重的全身播散性感染。近年来发现婴幼儿鼠伤寒沙门菌败血症的病死率高达40%,以腹泻为早期症状,以后有多脏器损害,出现感染性休克、DIC、呼吸衰竭、脑水肿等临床表现。

(三) 特殊类型的败血症

1. 新生儿败血症 指出生后第一个月内感染的败血症。葡萄球菌、大肠埃希菌、B组溶血性链球菌等为常见病原。由母亲产道感染、吸入感染羊水、脐带或皮肤等感染而入侵。临床表现为食欲减退、呕吐腹泻、精神萎靡、呼吸困难、黄疸、惊厥等,仅部分病人有发热,由于新生儿血脑屏障功能尚不健全,因此,25%~30%的病人感染可扩散到中枢神经系统。

2. 老年人败血症 好发于医院感染,以革兰阴性杆菌常见,肺部感染后发生败血症的机会较青年人多,从褥疮入侵者也不少。起病急骤,多以发热为主要表现,热型多样,可为稽留热、弛张热或不规则热,易出现神志改变,如谵妄、表情淡漠等;一旦出现少尿、低血压等休克表现或DIC征兆,往往提示预后欠佳。若发生心内膜炎,预后更差。

3. 烧伤后败血症 常于烧伤后36小时组织液由外渗开始回收时细菌随之而入。国内有学者对1800余例烧伤病人进行了调查,败血症发生率为2.5%,多发生于急性感染期(23.4%),创面修复期(42.5%)和残余创面期(24.1%)。耐药的金葡菌和铜绿假单胞菌是其顽固的病原菌,且常发生混合感染。临床表现较一般败血症为重,可出现过高热、休克、中毒性心肌炎、中毒性肝炎等,部分病人体温不升,病死率较高。

4. 医院感染败血症 不同时期、不同大小的医院,其医院感染败血症所占比例可有较大的差异。在1组843例败血症的文献报告中,医院感染败血症占败血症总数的47.9%,其中绝大多数有严重的基础疾病,部分为医源性感染,如免疫抑制剂的应用、气管切开、导尿、静脉内留置导管、透析疗法和各种手术等。常见的病原菌为表葡菌、金葡菌、铜绿假单胞菌、不动杆菌等。由于病人的基础健康情况差,免疫功能低下,感染往往危重,且耐药情况严重,治疗效果差。

其中粒细胞缺乏者发生败血症较多,多数为血液系统肿瘤化疗或骨髓移植引起粒细胞缺乏者,感染入侵途径有肺炎、齿龈炎、皮肤软组织炎、肛周炎等,致病菌以不动杆菌属、铜绿假单胞菌、葡萄球菌及真菌多见。由于机体免疫明显低下,感

染后病情进展迅速,病死率高。因此,持续粒细胞缺乏伴发热的病人需及时行血培养检查,并积极给予经验性抗菌药物治疗。

输液引起的败血症常与所输液体被污染或留置导管感染有关。液体内细菌以肺炎杆菌及凝固肠杆菌生长最快,24 小时内细菌数可达 $10^5/\text{ml}$ ($>10^6/\text{ml}$ 时液体可变混浊)。静脉高营养液中含有丰富的葡萄糖,真菌易于生长。全血则因存在抗体且保存于低温,细菌不易生长,若发生污染则多为耐药细菌,如大肠埃希菌或铜绿假单胞菌,病情极为严重。

四、实验室检查

(一) 一般检查 外周血常规检查通常可见白细胞总数明显升高,一般为 $(10 \sim 30) \times 10^9/\text{L}$ 。中性粒细胞百分比增高,可出现核左移及细胞内中毒性颗粒。嗜酸性粒细胞减少或消失。机体反应较差者和少数革兰阴性杆菌败血症的白细胞总数可不升高,甚至降低,但中性粒细胞分类多数增高,此类病人预后往往较差。少数败血症病人可有血小板减少及凝血机制异常,此时应警惕 DIC 的发生。重型患者可出现脏器功能障碍,应注意其功能监测。

(二) 病原学检查 血培养是确诊败血症的主要依据,目前国内已有多种全自动连续监测血液培养系统,如 BacT/Alert、Mini Vital 及 Bactec - 9000 系列等。常用培养瓶种类有标准需氧培养瓶、标准厌氧培养瓶、树脂或活性炭需氧培养瓶、树脂厌氧培养瓶、树脂儿童培养瓶及真菌培养瓶等。由于患者血液中病原菌浓度水平很低,为获得较高的阳性率,宜在抗菌药物应用前及寒战、高热时,10 分钟内从不同部位采集血液标本 2 ~ 3 次,每次分送需氧菌和厌氧菌培养,必要时还可送真菌培养。厌氧血培养不仅可培养专性厌氧菌,还能培养出兼性厌氧菌,而部分兼性厌氧菌在需氧培养瓶中生长不佳。此外,如果患者使用过抗菌药物,要用含树脂或活性炭的中和抗生素培养瓶采样。每瓶采血量成人至少为培养基的 1/10 (5 ~ 10ml),婴幼儿 1 ~ 2ml,儿童 3 ~ 5ml。对于导管相关性败血症,若为外周导管,应在无菌状态下拔除导管,并剪下 5cm 导管头端进行半定量培养。若为中心静脉导管或静脉留置管,也可以从导管和外周静脉处同时采血做细菌定量培养,通常导管血样培养菌落计数是外周静脉的 5 倍以上,培养阳性时间比外周血快 2 小时以上,由此可判断为与导管密切相关。骨髓培养有较高的阳性率。对脓液、胸水、腹水等均应做涂片和培养,有相当高的参考价值。分离到细菌后应做药敏试验,体外细菌药敏试验与临床疗效的符合率一般为 80%。

值得注意的是,阳性血培养的意义一定要结合临床来判断。国外学者曾对

1585 份阳性血培养的临床意义进行了前瞻性分析,发现其中 791(42.9%) 份为污染或导管定植,109 份(5.9%) 的临床意义难以辨别,最容易造成污染的细菌是表葡菌等革兰阳性杆菌,较容易造成污染的是草绿色链球菌,厌氧菌(如产气荚膜梭菌、丙酸杆菌属)等。另一方面,血培养阴性也不能完全除外败血症,尤其是采血前已用过抗菌药物者。当普通血培养阴性又疑似败血症时需采用特殊培养基,以培养出某些特殊病原,如 L 型细菌、军团菌、分枝杆菌、巴通体及真菌等。

(三) 其他检查 近年来发现一些感染早期诊断相关的生物标志物,如血清降钙素原(procalcitonin, PCT) 和中性粒细胞 CD64 的测定对全身严重感染和败血症的早期判断有一定临床参考价值,血清(1,3) - β - D 葡聚糖检测有利于念珠菌败血症的诊断。另实时 PCR 技术以及应用气相色谱测致病菌代谢产物方法,均有助于败血症的快速诊断。病程中如出现迁徙性病灶或心、肝、肾等损害及休克等,超声波、核素、X 线、心电图等相应检查也有助于诊断。

五、诊断与鉴别诊断

(一) 诊断依据 凡急性发热病人,白细胞总数及中性粒细胞明显升高,而无局限于某一系统的急性感染;或有胆道、尿路等原发感染灶,但不能用以解释患者全身严重毒血症状时,应考虑败血症的可能。凡新近有皮肤感染、外伤,尤其是有挤压疮疖史者;或有尿路、胆道、呼吸道等感染病灶;或各种局灶感染虽经有效抗菌药物治疗,而体温仍未能控制者,均应高度怀疑有败血症的可能。若病程中出现皮疹、肝脾肿大、迁徙性脓肿或感染性休克等时,则败血症的临床诊断基本成立。血或骨髓培养阳性为败血症确诊的重要依据。

(二) 鉴别诊断

1. 变应性亚败血症 也称 Still 病,青少年多见。属变态反应性疾病,以发热、皮疹、关节痛和白细胞增多四大表现为特点,临床表现酷似败血症。但与败血症不同之处有:①体温虽高,热程虽长,可长达数周至数月,但无明显毒血症状,且可自行缓解;②皮疹虽短暂,但可反复多次出现;③血象中白细胞总数及中性粒细胞虽增多,但嗜酸性粒细胞一般不减少,也不消失;④发热时血沉增快,粘蛋白增高;⑤反复血培养阴性,抗菌药物治疗无效;⑥糖皮质激素及吲哚美辛(消炎痛)等非甾醇类药物抗炎药物治疗有效。但该病没有特异性诊断手段,须除外其他疾病后尚可考虑。

2. 恶性淋巴瘤 多见于青壮年,起病急,有不规则发热伴畏寒,常进行性消瘦、贫血及衰竭,肝脾进行性肿大,出血倾向较明显。外周血三系明显减少,血

培养阴性,血液和骨髓涂片及淋巴结活检有助于诊断。

3. 其他 尚需与风湿热、伤寒、粟粒性肺结核、部分病毒感染、淋巴瘤、系统性红斑狼疮、皮炎、疟疾、血小板减少性紫癜等鉴别。

六、预后

病死率达30%~40%。影响预后的因素主要有:①老年人和儿童病死率高;②医院感染败血症的病死率较高;③真菌败血症和复数菌败血症的病死率较高;④有严重并发症患者的病死率较高,如发生感染性休克者病死率为30%~50%,并发肾衰者病死率高达61.5%,发生迁徙感染者病死率也较高;⑤有严重基础疾病患者,如恶性肿瘤、肝硬化、糖尿病、AIDS等均增加了预后的严重性;⑥在药敏报告之前及时选用正确的抗菌药物可显著降低病死率。

七、治疗

败血症是全身性感染,病情发展迅速,损害遍及各组织和脏器,因此,除积极控制感染和治疗原发疾病之外,尚须针对其并发症如感染性休克、DIC、肾功能不全、ARDS等而采取相应的综合治疗措施。

(一) 一般治疗和对症治疗 卧床休息,给予高热量和易消化的饮食;高热时以物理降温为主,补充适量维生素,维持水、电解质和酸碱平衡,纠正低蛋白血症,必要时给予输新鲜全血、血浆和白蛋白等支持治疗。加强护理,尤其是口腔的护理,以免发生真菌性口腔炎。同时,还应注意继发性肺炎和褥疮等防治。

(二) 抗菌药物的治疗

1. 抗菌药物应用的原则及方法 败血症诊断一旦成立,在未获得病原学结果之前,应尽快给予经验性抗菌药物治疗,以后再根据病原菌种类和药敏试验结果调整给药方案。败血症的抗菌药物治疗可根据病情选用单药或两种有协同作用的抗菌药物联合应用,为了保证适当的血浆和组织的药物浓度,原则上应选用杀菌剂,静脉给药,剂量要足,疗程要长,一般在体温恢复正常、临床症状消失后,再继续用药7~10日,真菌性败血症则继续用药至少14日。如有迁徙性病灶或脓肿,则除穿刺、切开引流外,疗程须适当延长。

2. 抗菌药物的选择

(1) 经验性治疗 由于败血症病情危急,而病原菌常无法在短期内检出。因此,在败血症临床诊断初步确定,留取血或其他标本送培养后,应根据病人的基础疾病、原发感染灶、致病菌入侵途径和临床特征,并结合当地致病菌的流行和耐药情况,尽早给予经验性抗菌药物治疗。而一旦病原菌明确,应根据药敏结果再适当调整用药。通常给予抗菌谱较广的一种或两种药物联合治疗,可选

择一种合适的广谱青霉素(如哌拉西林、替卡西林,或哌拉西林/三唑巴坦、替卡西林/克拉维酸)或第2~4代头孢菌素,也可以再联合应用氨基糖苷类或氟喹诺酮类抗菌药物。若为严重免疫功能低下患者的医院感染,尤其是考虑到铜绿假单胞菌或肠球菌感染可能时,更应联合用药。对于持续粒细胞缺乏伴发热病人,疑有金葡菌感染时,还应加用万古霉素或去甲万古霉素治疗,治疗4~7天无效者,尚需考虑真菌败血症可能,而选用伊曲康唑注射液、两性霉素B脂质体、卡泊芬净、米卡芬净等抗真菌药物经验性治疗。新生儿败血症宜选用青霉素及头孢菌素类药物,如氨苄西林等或加用头孢曲松治疗,避免应用氨基糖苷类。有必要应用氨基糖苷类和万古霉素时需进行血药浓度及肾功能监测,应注意给药剂量和方法不同于成人。

(2) 葡萄球菌败血症 葡萄球菌败血症的治疗应采取个体化方案,根据药敏结果、病人基础情况以及有无迁徙性病灶、药物过敏史等,而选用合适药物治疗。一般对于甲氧西林敏感株,应首选半合成青霉素如苯唑西林或氯唑西林;若青霉素过敏或不能耐受半合成青霉素,可选用万古霉素或第1代头孢菌素;若有严重青霉素类过敏史者,可选用万古霉素(或去甲万古霉素)、替考拉宁、夫西地酸钠、克林霉素、磷霉素等药物治疗。对于MRSA及MRSE败血症首选万古霉素(或去甲万古霉素)与磷霉素或利福平联合治疗。当抗菌治疗效果不佳时,应明确有无感染性心内膜炎和/或其他部位迁徙性病灶,如果有迁徙性病灶宜延长治疗4周以上,或考虑外科手术治疗(心脏瓣膜置换术、脓肿引流术等)。如果持续血培养阳性,且 $MIC > 4\mu g/mL$,提示对万古霉素的抗菌活性降低,应换用其他抗菌药物治疗。目前一些新药如脂肽类的达托霉素(daptomycin)、噁唑烷酮类的利奈唑胺(linezolid),以及链阳菌素类新药奎奴普丁-达福普汀(quinupristin/dalfopristin)有较好的疗效,尤其适用于万古霉素治疗失败、糖肽类不能耐受、或肾功能不全患者。

(3) 其他革兰阳性球菌败血症 以链球菌和肠球菌多见。A组溶血性链球菌通常对青霉素敏感,B组链球菌的敏感性略差,因此,治疗A组链球菌败血症时可单用青霉素G或阿莫西林,亦可选用第一代头孢菌素、红霉素或克林霉素等,而治疗差者宜加用氨基糖苷类。对青霉素敏感的肺炎链球菌首选青霉素G或阿莫西林,耐青霉素肺炎链球菌首选第三、四代头孢菌素、新喹诺酮类药物或万古霉素单用,或联合利福平治疗。肠球菌常对多种抗生素耐药,治疗时需联合用药,对青霉素敏感菌株,首选氨苄西林或青霉素与氨基糖苷类的联合;对青霉素耐药菌株可选择万古霉素(去甲万古霉素)或替考拉宁联合氨基糖苷类,但

应警惕肾毒性的发生。对万古霉素耐药菌株,可试用大剂量氨苄西林,也可试用利福平、氟喹诺酮类等。对于难治性或多重耐药的革兰阳性球菌败血症还可选用新药利奈唑胺、达托霉素、奎奴普丁-达福普汀等治疗。

(4) 革兰阴性菌败血症 应参照体外药敏试验结果选择合适抗菌药物。临床常选用广谱青霉素类(哌拉西林、替卡西林、美洛西林、羧苄西林)、第三代头孢菌素(头孢曲松、头孢噻肟、头孢哌酮、头孢他啶等)、第四代头孢菌素(头孢吡肟)、氨曲南、碳青霉烯类(亚胺培南、美罗培南、帕尼培南)或 β -内酰胺类抗生素/酶抑制剂复合制剂(氨苄西林/舒巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/三唑巴坦),可联合应用氨基糖苷类或氟喹诺酮类抗菌药物。但铜绿假单胞菌、不动杆菌等非发酵菌多为医院感染,对哌拉西林等大多耐药。产ESBLs革兰阴性杆菌所致者,可选用碳青霉烯类,部分患者还可根据药敏选用头霉素类(如头孢美唑、头孢西丁)治疗。而 β -内酰胺类抗生素/酶抑制剂复合制剂对产ESBLs细菌的抗菌活性因药物种类不同有一定差异,在我国应用较早的氨苄西林/舒巴坦、阿莫西林/克拉维酸、替卡西林/克拉维酸等耐药率较高,而哌拉西林/三唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦等体外活性尚好,因此,在选择时应参照体外药敏试验结果。产AmpC酶革兰阴性杆菌只对 β -内酰胺类抗生素中的第四代头孢菌素与碳青霉烯类敏感,对氨基糖苷类、喹诺酮类的敏感率也在70%以上,而现有 β -内酰胺类抗生素/酶抑制剂复合制剂、头霉素对产AmpC酶细菌感染无效。

(5) 厌氧菌败血症 首先要清除病灶或行脓肿引流以改变厌氧环境。抗菌药物可选用甲硝唑、替硝唑、氯霉素、克林霉素等。由于多为需氧菌或兼性厌氧菌的混合感染,因此,需同时对需氧菌进行有效的抗菌治疗。

(6) 真菌败血症 白念珠菌败血症可选用两性霉素B及其脂质制剂、氟康唑、伊曲康唑注射液、伏立康唑、卡泊芬净、米卡芬净、氟胞嘧啶等药物治疗,仍以两性霉素B抗菌作用最强,但因其毒性大,常限制其使用,氟胞嘧啶不宜单独使用。非白念珠菌则应根据药敏选用两性霉素B及其脂质制剂、卡泊芬净、米卡芬净等药物治疗,严重者可联合用药。

(7) 其他 单核细胞增多性李斯特菌对青霉素高度敏感,常选用青霉素或氨苄西林与庆大霉素联合。鼠伤寒沙门菌易于耐药,宜根据药敏结果选择用药,一般对第二、三代头孢菌素、氟喹诺酮类药物高度敏感。

(三) 治疗局部感染病灶及原发病 及早处理原发感染灶。化脓性病灶无论为原发性或迁徙性,应尽可能地切开引流,清除伤口内坏死组织和异物。胆道或泌尿道感染具有梗阻者应给予手术治疗。如果病人的免疫抑制状态是由

于药物或疾病所致,则需停用或减量使用免疫抑制剂或有效治疗这些基础疾病(如白血病等)。如考虑败血症由静脉留置导管而致,目前主张应及早拔除或更换外周静脉导管和短期使用的中心静脉导管,对于长期留置导管而病情严重或有并发症者,也应拔除导管。多数导管相关性败血症患者拔除导管,并应用合适抗菌药物治疗后,24 小时内体温会降至正常。对于长期留置或永久留置导管者,也可考虑采用导管内抗生素封闭(antibiotic-lock)的治疗方法,即采用高浓度的敏感抗菌药物封闭在导管内。

八、预防

(一) 控制传染源 对于医院高危患者常规监测 MRSA、MRSE 及其他多重耐药病原菌,以期早期发现和及时隔离携带者,由此可显著减少交叉感染及败血症的发生。对于医护人员慢性带菌者,也应暂时调离病房并给予积极治疗。避免滥用抗菌药物和免疫抑制剂,减少耐药菌株的产生及二重感染的发生。抗菌药物应用期间严密观察口腔、消化道、呼吸道、尿道等处有无真菌感染,如有发生,需及时处理。对于化脓性感染及已感染的伤口应积极治疗;疖、痈等皮肤感染切忌针挑或挤压,加强褥疮的防治。

(二) 切断传播途径 医护人员必须严格执行消毒隔离制度及无菌操作规程,勤洗手,防止致病菌及条件致病菌在医院内的交叉感染。严格规范各种侵袭性操作,包括严格掌握各种导管应用的指证,对留置血管导管应常规局部消毒、保持无菌防护和定期更换等。应尽量缩短患者住院时间,住院时间越长,发生医院感染败血症的危险性越大。

(三) 保护易感人群 对糖尿病、慢性肝病、艾滋病等易导致感染的原发疾病应积极治疗。及时处理局部损伤,以免发生感染。加强围产期保健工作,产前应进行阴道分泌物检查,如培养发现 B 群溶血性链球菌应及时治疗,以免新生儿受染。对新生儿室、烧伤病房及血液恶性肿瘤接受化疗者或骨髓移植者宜采取防护性隔离,防止耐药金黄色葡萄球菌及铜绿假单胞菌等医院感染的发生。加强营养支持,提高机体免疫力。

(四) 病原菌及其耐药性监测 建立和完善医院感染监控系统,通报各地区或单位细菌、真菌感染及其耐药情况,限制及轮替使用敏感的抗菌药物,减少耐药菌株的发生。建立全国性细菌、真菌耐药监测网,及时掌握细菌耐药性变迁动态,制定与指导临床合理使用抗菌药物,及追踪和控制多重耐药菌株的流行。

参考书籍

- 1) 《实用内科学》第13版, 2009, 北京: 人民卫生出版社
- 2) 《西氏内科学》
- 3) 《传染病学》2005, 主编: 马亦林. 上海科学技术出版社

(朱利平)

思考题:

- 1) 革兰阳性菌败血症和革兰阴性杆菌败血症的异同点
- 2) 败血症的抗菌治疗原则
- 3) 败血症的经验性治疗

第五节 发 热

内容提要

发热是传染病、感染性疾病的重要症状,而对发热的症状鉴别建立科学的分析思路是内科、儿科、感染科等不少专科临床医师的基本功,应熟练区别感染性与非感染性发热,进一步依据病史、体征、热度高低、热型与伴随症状及必要的实验室及辅助检查的结果判断感染性发热的病因。

发热是指人体体温维持在高于正常的水平。通常认为口温高于 37.3°C ,肛温高于 37.6°C ,或一日体温变动超过 1.2°C 时即称为发热。在大多数情况下,发热是人体对致病因子的一种病理生理反应。

热程在2周以内的发热称为急性发热,急性发热病人热程短,多伴有明显的伴随症状,大部分急性发热性疾病都有感染性的病因。感染主要发生在机体与外界环境易于直接接触的部位,如上、下呼吸道、胃肠道、泌尿生殖系统以及皮肤软组织。大多数急性的呼吸道和胃肠道的感染是病毒性的。发热持续3周以上,体温多次超过 38.3°C ,经过至少1周深入细致的检查仍不能确诊的一组疾病称为原因不明发热(Fever of unknown origin, FUO)。这是一组重要疾病,由于其病因庞杂、常缺乏特征性的临床表现及实验室发现已成为医学实践中极富挑战性的问题。

一、发热的病理生理

(一) 体温的调节 正常健康人的体温比较恒定,一般保持在 37°C 上下的

狭窄范围内(36.2 ~ 37.2℃),不因地理区域或外界环境温度的改变而有所变异。个体间的体温虽可有一定的差异,但就每一个人体而言,其体温的生理节奏性变化基本相同。

体温调节机构包括温度感受器和位于下丘脑的体温调节中枢。

目前生理学上多采用调定点(set point)的学说来解释下丘脑的体温调节中枢对体温调节的功能活动。该学说认为下丘脑的体温调节中枢存在着与恒温箱温度调节器相类似的调定点,此调定点的高低决定体温的水平。体温中枢调定点上移,中心温度低于调定点时,调定点的冲动发放,调温指令抵达产热和散热器官,一方面通过运动神经引起骨骼肌的张力增加或寒战,使产热增多;另一方面经交感神经系统引起皮肤血管收缩,使散热减少,最终导致发热。

(二) 致热原与发热的机制 致热原(pyrogens)是一类能引起恒温动物体温异常升高的物质的总称,微量即可引起发热。目前已知的致热原可概括为两类:

1. 外源性致热原 如病毒、衣原体、支原体、立克次体、螺旋体、细菌及其毒素、真菌、原虫、抗原抗体复合物、致热类固醇(如原胆甾醇酮,又名尿睾酮),炎症的某些内源性因子、尿酸结晶、博来霉素等,这一类致热原的分子结构复杂,不能透过血脑脊液屏障,故不能直接进入下丘脑作用于体温中枢,而是通过宿主的细胞产生所谓内源性致热原再作用于体温调节中枢,引起发热。然而,极少数外源性致热原例外,例如内毒素既能直接作用于下丘脑,又能促使各种宿主细胞合成内源性致热原。

2. 内源性致热原(endogenous pyrogens, EP) 是从宿主细胞内衍生的致热物质,体外细胞培养显示其主要来自大单核细胞和吞噬细胞。目前认为有下列一些因子:白细胞介素、肿瘤坏死因子、干扰素(interferons, IFN)等。

(三) 发热时人体功能的变化 体温改变与常温相差3 ~ 5℃左右时,对人体大多数器官组织功能的影响不显著,但高热对各器官组织皆能产生一定影响,对神经组织损害尤为明显。体温超过42.5℃时,由于蛋白质的变性和酶功能失常可导致脑细胞不可逆的损害。

二、发热性感染病

在古时,发热就被认为是感染重要的表现。在发热性疾病中,症状可有潜在的疾病或发热本身产生。许多发热患者可有因运用肌肉收缩而产热导致的肌痛。虽然背部和腿部的酸痛常常与病毒血症相关,但是一些发热刺激物也可产生该类症状。而畏寒或许和表面血管收缩以升高机体核心体温有关。

对于急性发热诊断思路的主要包括如下主要环节。

1. 流行病学 感染性疾病与病原体、易感宿主以及环境因素相关。许多感染经由直接接触(手、污染物)、进食(食物、水)、呼吸,或媒介载体(如蚊子)在人群中传播。对确诊或疑似感染的患者应该对其状况进行评估,如是否是可传播病原体的传染源、病原体的来源、传播途径等。

2. 年龄 患者的年龄常可以提示可能的疾病。自然感染或免疫接种常使儿童或青少年所患的疾病受到一定的限制,如麻疹、风疹和水痘。免疫力的下降可导致年轻人发生百日咳以及年长者的结核再次活动。老年人因前列腺肥大,膀胱有残余尿,或有会阴损伤可导致泌尿道感染增加。

3. 职业和旅游史 屠宰场工作者可能比从事其他职业的人更多接触布鲁杆菌(*brucella*)。一些疾病与是否进入疫区相关,且发病的潜伏期不同。伤寒热在病菌随进食侵入消化道后1~2周就表现出来,而从流行地区回来的旅行者患上阿米巴肝脓肿则几个月才表现出临床症状。

一些旅行者回到家后经过不同的潜伏期出现发热,并常常伴随其他的症状和体征。对这些患者首先要考虑与旅行不相关的感染。当除外这些常见的感染后,鉴别诊断应该包括旅行相关的感染,来自国内还是国外。如对进入疟疾流行区的发热患者应尽力采血作疟原虫的鉴定。

4. 热度的高低 较高的发热常与内脏感染有关,如社区获得性肺炎或肾盂肾炎。大多数的病毒性呼吸道感染和胃肠炎,以及一些亚急性的细菌性心内膜炎的发热均低于39℃。另外,许多感染并不一定有发热,如莱姆病、骨髓炎、以及大多数性传播疾病。

5. 症状和体征 在大多数情况下,发热性疾病常伴发局部的症状和体征,这对一些特殊的疾病诊断有一定的意义。例如,腿部红斑、疼痛、发热发生于足癣或隐静脉植入切开的患者时,可以立即诊断为链球菌蜂窝织炎。如果患者的起病呈一渐进的过程,没有出现毒性反应,那么要做的只是临床的观察和随访。毒性症状包括心动过速、呼吸急促、或是对所见的事物感到焦虑或疑惑。如果患者表现出毒性症状,应立即对其进行一些有针对性地诊断性的检查,并考虑病人需入院接受治疗。如果患者只表现为发热或一些非特异的症状,那么在诊所门诊检查是不能解决问题的。在这种情况下,对严重病例应留院观察检查。

三、不明原因发热

1961年,Petersdorf和Beeson首次提出了不明原因热(或称发热待查,fever of unknown origin,FUO)这一临床概念。由于FUO病因庞杂、常缺乏特征性的临

床表现及实验室发现而成为医学实践中极富挑战性的问题。

引起发热待查的病因超过 200 种,不同时期、不同地区其疾病谱有所不同。特殊人群的 FUO 病因构成也有其特殊性,如 HIV 感染者多为感染性疾病,结缔组织性疾病罕见。但大致来说可分为以下 4 大类:

1. 感染性疾病:长期以来一直是引起 FUO 最主要的病因,以细菌引起的占多数,病毒次之。近年来此类疾病有所下降,尤其在北美及西北欧的经济发达地区,其所占比例已降至 30% 左右。但是包括我国在内的发展中国家约有 40% ~ 50% 的 FUO 由感染性疾病引起,因此感染性疾病仍是发热最常见的病因。

2. 结缔组织 - 血管性疾病:该组疾病在发热待查中所占的比例近年来有所上升,约占 20 ~ 30% 左右,常见的病因有类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、still 病、血管炎、多发性肌炎、药物热、混合性结缔组织病等。由于生活水平的提高以及实验室诊断技术的发展,风湿热及 SLE,尤其是风湿热的比例有所下降,但社会老年化的趋势使风湿性多发性肌痛、颞动脉炎等既往罕见的疾病的发病率日见上升。

3. 肿瘤性疾病:随着 CT、MRI 等影像学技术的发展,其所占比例有所下降,约占 20% 左右,其中以淋巴瘤所占比例最高。

4. 其他:约占 10%,包括肉芽肿性疾病、栓塞性静脉炎、溶血发作、隐匿性血肿、周期热、伪装热等。

上述 4 类原因约囊括了 80 ~ 90% 的发热待查病因,但是尽管在一些具有一定规模的医院中,有较丰富临床经验的医师诊治,并且应用了现代医学仪器、分子生物学与生物化学等诊断技术,仍有约 10% 的发热待查患者始终不能查明原因,而且这一比例仍有不断升高的趋势。(表 1)

病因的分布受地理、年龄因素的影响。在年龄方面可区分为三个不同的组别,6 岁以下的 FOU 患儿以感染性疾病的发病率为高,特别是原发性上呼吸道、泌尿道感染或全身感染;6 ~ 14 岁年龄组则以结缔组织 - 血管性疾病和小肠炎症性疾病为最常见的病因;14 岁以上的成人组,虽然感染性疾病仍占首位,但肿瘤性疾病的发病率明显地增长。

(一) 诊断思路 发热的病因虽极为复杂,但如能详细全面又有重点地询问病史,进行详尽规范的体格检查以及必要的实验室和辅助检查,则绝大多数的发热病因可以查明。

1. 病史在诊断中的重要性 详细采集病史与全面的体格检查是诊断的重要步骤。对发热病人尤应注意:

表1 引起发热待查的疾病

常见疾病	少见疾病	罕见疾病	
肿瘤性	淋巴瘤、肝和 CNS 转移瘤	肝癌、胰腺癌、前白血病、结肠癌、	心房粘液瘤、CNS 肿瘤、myelodysplastic disease
感染性	肺外结核(肾结核、结核性脑膜炎、粟粒性结核)、腹腔脓肿(膈下脓肿、阑尾旁脓肿、结肠旁脓肿、肝脓肿)、盆腔脓肿、亚急性心内膜炎、非结核分枝杆菌感染等	巨细胞病毒感染、弓形虫病、伤寒、肾及肾周脓肿、牙龈脓肿、艾滋病、隐球菌病	小脑脓肿、慢性鼻窦炎、亚急性或慢性脊柱骨髓炎、李斯特菌、耶尔森菌和布鲁菌病、周期热、兔咬热、慢性 Q 热、猫抓热、EB 病毒感染、疟疾、钩体病、芽生菌病、组织胞浆菌病、球孢子菌病、感染性动脉瘤、洛矶山斑点热、莱姆病、利什曼原虫病、锥虫病、旋毛虫病、植入物感染、复发性乳突炎、化脓性颈静脉炎
结缔组织性	Still 病、颞动脉炎(老年人)	结节性动脉炎、类风湿关节炎(老年)、系统性红斑狼疮	血管炎(如 Takayasu 动脉炎、高敏性血管炎)、Felty 综合症、假性痛风、风湿热、Sjogren 综合症、贝赫切特综合征、家族性地中海热
其他	药物热、硬化病、酒精性肝病	肉芽肿性肝病、肺栓塞(多发性、复发性)	地区性肠炎、Whipple 病、Fabry 病、甲状腺功能亢进、甲状旁腺功能亢进、嗜铬细胞瘤、addison 病、亚急性甲状腺炎、粒细胞缺乏、多发性肌炎、Wegner 肉芽肿、隐匿性血肿、Weber - Christian 病、类肉瘤病、下丘脑功能损害、习惯性过高热、功能性发热、肝脏巨大血管瘤、肠系膜纤维瘤病、假性淋巴瘤、原发性肉芽肿病、kikuchi 病、软化病(malakoplakia)、高 IgD 综合症

(1) 观察体温与热型 在对发热待查患者着手进行观察前,首先必须确定患者是否发热。必要时口腔与直肠温度同时记录。因为主诉发热的患者中有少数经观察证明无发热,而是生理性体温波动或伪装热。

热型许多发热性疾病具有特殊的热型,有时可起提示诊断的作用,常见的热型有:①稽留热:多为高热,常持续在 40℃ 上下,一日间温差仅在 1℃ 以内,见于伤寒、斑疹伤寒、大叶性肺炎等。②弛张热:体温在 39℃ 以上,但波动较大,一日间温差在 2℃ 以上,但最低体温不到正常,较多见于风湿热、败血症、全身炎症反应综合征、肝脓肿、严重肺结核等。③间歇热:一日间温差大,波动在正常与高热之间,或高热期与无热期交替出现,如疟疾、肾盂肾炎、回归热、淋巴瘤、布鲁菌病及周期热等。④不规则热:热无一定的规律,热度高低不等,呈不规则波动,见于流行性感、阿米巴肝脓肿、肺结核、癌性发热等。⑤波状热:热度逐渐上升,达高峰后又逐渐下降至低热或常温,如此反复有似波浪,可连续达数月之久,见于布氏杆菌病等。⑥消耗热:热度波动幅度更大,在 4~5℃ 之间,自高热降至常温以下,常提示毒血症严重,病情险恶,见于败血症等。

必须提到的是在疾病过程中,也可有两种或两种以上热型交互存在,如大叶性肺炎并发脓胸及肺脓肿等,热型可由典型稽留热变为弛张热。另方面,由于抗菌药物的普遍应用,及时控制或部分控制了感染;或由于解热药与肾上腺皮质激素的应用,也可使发热变为不典型。此外,热型还与个体反应有关,例如老年人患休克型肺炎,发热可不高或甚至无发热。故对发热病人应按具体情况

作出具体分析,才能对疾病作出正确的诊断。

(2) 观察热程与伴随症状 热程长短对发热待查诊断具较大参考价值。一般来说,热程短,有乏力、寒战等中毒症状者,在抗生素应用、病灶切除、脓肿引流后发热即终止,全身情况也随之改善,则有利于感染性疾病的诊断。如热程中等,但呈渐进性消耗、衰竭者,则以肿瘤多见;热程长,无毒血症状,而发作与缓解交替出现,则有利于结缔组织病的诊断。

发热伴寒战,结膜充血,皮疹,呼吸道症状,神经系统症状,心血管系统症状,胃肠道症状,黄疸,肝、脾和淋巴结肿大,出血现象等均有重要感染定位定性的参考价值。可按照症状与体征的特点做出相应的诊断。

(3) 仔细追溯病史:详细询问病史是进行正确诊断的重要环节,尤其对缺乏客观体征的长期发热患者更为重要(表2)。常规询问病史往往因患者记忆不清而漏述。反复启发而不是暗示地追溯病史,常可从中获得线索。特别注意的是既往发热病史、用药史、外科手术史、输血史、动物接触史、职业史、业余爱好史及旅游史等。如布鲁菌病多见于从事畜牧业(尤其是动物接生)的人群中;同性恋者及静注毒品成瘾者的发热待查常以艾滋病或合并机会性感染的可能性较大。

表2 发热的病史线索

药物或有毒物质接触史	药物热、烟雾热
昆虫接触史	洛矶山斑点热、莱姆病
动物接触史	鹦鹉热、钩体病、布鲁菌病、弓形虫病、猫抓热、Q热、兔咬热
肌痛	旋毛虫病、亚急性心内膜炎、结节性多动脉炎、类风湿关节炎、家族性地中海热、多发性肌炎
头痛	兔咬热、慢性脑膜炎/脑炎、疟疾、布鲁菌病、CNS肿瘤、洛矶山斑点热
神志异常	类肉瘤性脑膜炎、结核性脑膜炎、隐球菌性脑膜炎、肿瘤性脑膜炎、CNS肿瘤、布鲁菌病、伤寒、HIV
心血管异常	亚急性心内膜炎、Takayasu动脉炎、结节性多动脉炎、洛矶山斑点热
干咳	结核、Q热、鹦鹉热、伤寒、肺部肿瘤、洛矶山斑点热、急性风湿热
眼痛或视力异常	一过性动脉炎(栓塞)、亚急性心内膜炎、脑脓肿、Takayasu动脉炎
消耗	肿瘤、淋巴瘤、巨细胞病毒感染、单核细胞增多症、伤寒、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、弓形虫病
腹痛	结节性多动脉炎、脓肿、家族性地中海热、卟啉病、胆囊炎
背痛	布鲁菌病、亚急性心内膜炎
颈痛	亚急性甲状腺炎、一过性动脉炎、化脓性颈静脉炎

2. 全面反复规范的体格检查 包括每日观察一般情况,检查皮肤、甲床、淋巴结、五官、心、肺、肝、胆囊、脾、外阴及肛门、脊柱与四肢及神经系统等。如Still病的皮疹出现与消失的时间短暂,且随体温的升降而有所改变。淋巴结、肝、脾在恶性组织细胞病与淋巴瘤的病程中常呈进行性肿大。多次仔细的眼底检查,发现脉络膜有结核结节有助于粟粒性结核的早期诊断。每日听诊心脏如发现

杂音改变,为诊断感染性心内膜炎提供证据。男性患者的睾丸与附睾检查、女性患者的盆腔检查,以及所有发热待查患者的直肠指检或乙状结肠镜检查均应列为常规。脊柱有无压痛点以及指、趾甲有无瘀点等亦应反复查找。要重视新出现的尤其是一过性的症状和体征,并据此作有关的检查,对确诊可有相当重要的意义。体格检查中,皮疹和发热疾病的病因有密切相关,可鉴别的皮疹可能导致对某种病原体迅速的识别,但仍要考虑到鉴别诊断。临床医生必须能识别所见的各种类型的皮肤损害,皮疹的分布,与发热相关的进展过程以及其他的症状。皮肤损害形态学的不同在鉴别诊断中有一定的意义。

淋巴结肿大也是常见的体征,可能提示了许多疾病,包括感染和非感染性疾病。淋巴结病可以是局部的,也可以是全身的。局部的淋巴结肿大可见于局部或一些全身性疾病(如 EB 病毒感染的颈部淋巴结增大和其他的病毒性疾病)。全身淋巴结病常提示全身性的异常,感染性或非感染性。虽然发热和继发于感染的淋巴结病在儿童尤其常见,在成人也很常见。在其他的综合征中,如急性慢性腺病导致了很大范围内疾病种类的诊断。在后者,对增大淋巴结的组织病理学检测可能有助于疾病的诊断。如弓形体病或猫抓热可以很容易地与分枝杆菌疾病或肉状瘤病区别开来。

肝脾肿大为发热性疾病的病因研究提供了重要的线索,如提示感染或骨髓、网状内皮系统的恶性病变。黄疸也可缩小鉴别诊断的范围,除了病毒性肝炎以及其他主要影响肝脏的疾病外,其他病原体导致的脓毒症也可产生高胆红素血症。

3. 实验室检查在诊断中的意义 实验室检查在诊断中具有重要意义,但应根据具体病例有选择,有目的地进行,对有诊断与鉴别诊断价值的检查项目必要时应反复送检以提高阳性率,既不可过分信赖,也不可忽视检查结果,应结合临床表现分析判断。血、尿常规、肝功能、红细胞沉降率;血、尿的细菌培养以及胸部 X 片、腹部 B 超等检查简易可行,可列为常规。如嗜异性凝集试验等特异性的血清学检查、肿瘤抗原、自身抗体等风湿病指标、CT 及 MRI、放射性核素、活组织检查等可视病情需要进行。对 FUO 病人,一般来说约有 25% 可依靠非创伤性检查获得诊断,而更多的病人(约 50%)则往往需要一次或多次活组织检查方能明确。当发热待查患者缺少特异性临床症状及体征时,则应作全面的实验室检查,一旦有异常发现再予追踪。

(二) 病因诊断的分析 原因不明发热和长期低热具有其特殊性。现将两者的病因诊断叙述如下:

1. 感染性疾病:引起发热待查的感染性疾病中主要由细菌感染所致,而任何一种致病菌或条件致病菌或 L-型细菌性感染均可分为全身与局部感染两大类,一般认为在感染性发热中全身性感染是主要的病因,然而近年来国外文献报道认为局灶性细菌感染可能更为多见。常见的局灶感染有局部脓肿、泌尿系感染与胆道感染,常因没有发生明显的局限性病灶或局部症状而不被发现。上呼吸道病毒性感染仅在儿童中可能是发热待查的病因,在成人发热待查中则甚少见。从复旦大学附属华山医院的资料来看,通常上呼吸道感染的自然病程约为 2 周。

(1) 结核病:结核病已在感染性长期发热的病因中上升至首位。其中肺外结核远较肺内结核为多,病变可波及肝、脾、骨、肾、脑膜、腹膜、心包等。在一些病例中,发热可能是最初唯一的临床表现,结核菌素试验常阴性,肺部形成粟粒阴影需几周时间,故只有在发热后每 2~4 周的肺部 X 线摄片复查时才被发现,有认为多次仔细的眼底检查可以发现脉络膜的结核结节有助于粟粒性结核的早期诊断。肝结核患者中发热占 80%~98%,但常因本病无特异症状与体征,或被其他部位结核症状所掩盖,或肝外无结核病灶(约 1/4~1/3 的病例胸片正常)等原因而误诊,常需行肝穿刺活检方能明确。肾结核的诊断亦较困难。尸检确诊为肾结核者中,仅 20% 生前获得诊断。

(2) 伤寒和副伤寒:国内伤寒和副伤寒仍是发热待查的重要原因。伤寒在临床上已发生明显变化,表现为不典型者多见,相对缓脉与典型玫瑰疹少见,其耐药株感染者病情重、病程长(最长热程达 101 天,平均 33.58 天)、并发症多、复发率高,且多重耐药,加之早期不规则用药,造成细菌培养阳性率低,致使诊断困难。但本病发病仍有一定的季节性,在诊断中应予以重视。

(3) 感染性心内膜炎:感染性心内膜炎(infectious endocarditis, IE)是长期发热中的常见病因,其表现复杂,误诊率较高。近 20 年来,IE 的临床特点发生了很大的变化:欧氏结节、Janeway 结节、Roth 点少见,心脏无杂音、血培养阴性的病人也愈来愈多,更增加了诊断的难度。无心脏杂音、血培养阴性的的心内膜炎,可能是由于事前应用抗生素、病变累及心脏的右侧,以及特殊感染因子如立克次体、真菌等培养方法不当等所造成。持久不明原因发热及复发性栓塞提示本病的可能。近年来认为微需氧、厌氧菌或 L 型细菌均可引起感染性心内膜炎,因此对某些病例应作厌氧培养及 L 型细菌的培养。超声心动图能探测到赘生物所在部位、大小、数目和形态,颇具诊断价值。

(4) 败血症:败血症一般热程短、毒血症状明显,常有入侵门户,较少表现

为发热待查。但金黄色葡萄球菌败血症患者热程可长达半年之久,病程中的关节痛、蛋白尿、骨质破坏等伴随症状常掩盖原发病造成诊断上的困难。然而金黄色葡萄球菌败血症通常可找到入侵途径,有一过性皮疹,关节症状以髋关节为主,大多有迁徙性病灶(肺、肝、骨)。金黄色葡萄球菌骨髓炎在 X 线上表现增生大于破坏等特点有参考价值。

(5) 腹腔内感染或其他部位脓肿:在国外,有人认为腹腔内感染是发热待查中最常见的病因,尤其以肝脓肿和膈下脓肿最为多见,其次为盆腔脓肿。如临床上有发热、肝肿大压痛、右横膈活动受限、黄疸等表现,肝脓肿诊断并不困难,但上述常见症状可只出现于疾病的后期,在病程早期,发热可为唯一的症状,肝区疼痛可缺如或晚至发热 3 个月后才出现,但患者的血清 AKP 大多升高,血清白、球蛋白比例下降,甚至倒置,肝 CT 及 MRI、肝动脉造影等均有助于早期诊断。

膈下脓肿的临床症状取决于疾病的期限和病变的位置。早期可仅有畏寒、发热、白细胞升高等,而无局部定位症状,随病程进展始出现肋下疼痛和压痛甚至有水肿、胸膜渗出、下叶肺不张、病侧横膈活动受限或消失。肺、肝联合扫描是诊断膈下脓肿较好的方法。盆腔脓肿可无腹部疼痛,仅以发热为主要表现。必须强调本病单纯抗菌药物治疗效果甚微,应及早明确诊断,并作外科引流。

除腹腔脓肿外,有时肛旁脓肿、齿龈脓肿和脑脓肿也可能是原因不明发热的病因。文献中称之为牙源性发热、慢性齿槽瘘及齿龈脓肿,热程可长达数月。

(6) 艾滋病:随着艾滋病的流行与传播,因其免疫系统破坏而致的各种机会性感染或其本身所引起的长期发热已明显增加。其中结核病既是 AIDS 病人常见的机会性感染之一,又是 AIDS 病人常见的死亡原因之一,据估计每年约 30 万名新发生的结核病者可能与 HIV 感染有关。此外,卡氏肺孢子菌、弓形虫、真菌、鸟分支杆菌与巨细胞病毒、EB 病毒等感染也十分常见。因此对发热待查病人,亦须考虑这一可能而进行有关的检测。

2. 肿瘤:虽然肿瘤发病率近年来有增加趋势,但由于影像学诊断技术的迅速发展与广泛应用,肿瘤性疾病在发热待查中的比率近年来仍有下降趋势。不明原因发热(FUO)最常见的恶性淋巴瘤和白血病(特别是非淋巴细胞性白血病),当外周血涂片未明确诊断时。最经典的导致不明原因发热(FUO)的实体性肿瘤是肾细胞癌。发热与肿瘤组织迅速生长造成的坏死、肿瘤细胞的浸润、人体白细胞对组织坏死与其他炎症刺激的反应,以及肿瘤组织本身释放内源性致热原等有关。

(1) 淋巴瘤:淋巴瘤以发热为主要症状或首发症状者占 16% ~ 30%, 病变在深部者尤然, 周期热最具特征, Pel—Ebstein 型热(3 ~ 10 天的发热期与无热期交替)常提示霍奇金病。周期热型淋巴瘤病程较长, 最长可达 3 ~ 4 年。由于本病可无特异性症状, 浅表淋巴结肿大亦可以不明显, 因此诊断相当困难, 部分病人在死亡后尸检方能明确。无其他原因可解释的血清尿酸持续增高可能是诊断的线索(因肿瘤细胞代谢旺盛)。无创伤性检查如 CT、B 型超声波、MRI 等均有助于了解腹腔与腹膜后有否肿大的淋巴结; 近年来基因重排等分子生物学技术的发展也为淋巴瘤的诊断提供了一些手段。

抗惊厥药物如苯妥英钠(大仑丁)类药物可引起淋巴瘤样临床表现, 包括淋巴结肿大, 发热, 皮疹, 嗜酸性粒细胞增多, 肝、脾肿大等。淋巴结活检切片显示正常结构消失、单核 - 吞噬细胞增生、核分裂相易见、嗜酸性粒细胞浸润等类似淋巴瘤的病理变化, 但找不到里 - 斯细胞。停药后临床症状及病理变化均可消失。

(2) 白血病:急性白血病可伴有发热, 诊断并不困难。造成诊断困难的是非白血病性白血病的白血病前期(preleukemia), 外周血象可以正常, 骨髓涂片亦无法确定诊断。通常认为白血病前期以发热为主要表现者占 10% ~ 39%, 除发热外尚有贫血、紫癜、粒细胞减少等表现, 发热多见于单核细胞性白血病的前期。

(3) 肝肿瘤和其他实体性肿瘤:肝癌可引起长期原因不明发热为众所周知。国内以原发性肝癌为多, 国外则以转移性肝癌为多。其他如肾肿瘤、肾上腺瘤、鼻咽癌、结肠癌均可引起长期发热。

3. 结缔组织疾病:这是数量相当多的一组疾病, 包括系统性红斑狼疮、Still 病、药物热、多发性肌炎、结节性多动脉炎、风湿热、混合性结缔组织病等。

(1) 系统性红斑狼疮:本病多见于年轻女性, 90% 以上的病例可出现发热, 若临床表现典型, 诊断多无困难。但部分病例仅以发热为主要表现而缺乏典型皮疹。当发热为首发症状, 而皮疹、骨关节与心肾及其它系统损害不明显时则较易误诊为感染性疾病。

(2) 类风湿关节炎:有认为原因不明发热中约 6% 归因于类风湿关节炎, 在 6 岁以下的儿童中则很少见到, 8% 见于较大的儿童。少年类风湿关节炎(still 病)以往称为变应性亚败血症, 临床表现为高热、关节痛、肌痛、反复一过性多形性皮疹、白细胞增高, 并可有淋巴结肿大、肝脾肿大、心包炎或胸膜炎与皮下结节。血培养多次阴性, 抗生素无效而激素治疗有效支持本病的诊断。本病多在

少年期发病,间隔 10 年无症状;而在成年时再出现症状。still 病缺乏特异性诊断,需除外其他疾病后始能做出确诊。比较少见的 Reiter(赖特)综合征除类风湿性关节炎外,同时有尿道炎、结膜炎等表现。先有尿道炎,可持续数周,关节症状可较迟出现,全身症状有发热、腹泻、心肌炎等。病程有时为 2 个月,长者达年余。Felty 综合征是类风湿关节炎中更为少见的类型,除类风湿关节炎的表现外,尚有外周血白细胞下降、临床上出现无其他病因可解释的脾肿大。

(3) 药物热:患者可仅以发热为主要表现,常与特异性体质有关。往往先有感染,于用药之后发生药物热,故两者容易混淆。药物热一般有恒定的潜伏期,于给药后 7~10 天以上发生,热型无特异性。药物热实系过敏性血管炎,可同时伴发荨麻疹、肌肉关节痛等血清病样反应。一般状况较好,血嗜酸性粒细胞增多,中性粒细胞减少或缺乏。停药后发热一般在 48 小时消退,但可视药物排泄或代谢速度而异。如患者再次服用同种药物,很可能在数小时内再次出现发热。

(4) 亚急性甲状腺炎:少数患者可有甲状腺局部压痛,持续发热,急性期患者甲状腺吸碘率降低与血清 T4 升高呈分离现象,有助于诊断。

(5) 混合性结缔组织病(MCTD):1972 年 sharp 提出本病是独立的疾病,以女性多见(约占 80%)。症状不一,可如红斑狼疮或硬皮病样,或以皮肤表现为主,但又难以确定究竟属哪一种疾病。其中雷诺现象尤为突出(见于 90% 患者),可早于其他症状几个月或几年出现,约 2/3 雷诺现象患者有食管蠕动低下,手呈弥漫性肿胀,失去弹性,不易捏起,手指呈腊肠样,皮肤硬化,面硬肿,皮肤紧张增厚,弹性差。肾脏可轻度累及或不累及。高效价的抗核糖核蛋白(RNP)抗体阳性是本病的特征之一。必须注意的是重叠结缔组织病者的症状同时符合两种以上疾病的诊断,且无高滴度 RNP 抗体。以往认为 MCTD 累及肾脏者少,对皮质激素疗效好,预后佳,但近年来发现成人病死率为 4%~7%。儿童病例病情每较凶险,心和肾受累较成人为多,可有严重血小板低下。

4. 其他

(1) 肉芽肿性疾病:引起发热待查的肉芽肿性疾病主要有肉芽肿性肝炎、结节病、局限性回肠炎、老年性颞动脉炎等。

结节病为全身性肉芽肿病,可累及肺、皮肤、淋巴结等,早期仅有发热、体重下降、乏力等表现而无定位症状,某些病例只在肝脏发现肉芽肿,Kveim 反应可阳性,组织活检可确诊。

Crohns 病者有活动性肠道炎症及组织破坏后毒素的吸收均可导致发热,一般为低热或中等度热,但在急性重症病人或有化脓性并发症时可出现高热伴畏

寒、寒战。个别患者仅有发热而无肠道症状,造成诊断困难。

颞动脉炎多发生于 60 岁以上年龄组,病者可有发热(一般为中等热)、头痛、视力障碍、多发性肌痛、关节痛。颞动脉呈条索状,有结节和压痛,部分搏动消失。颞动脉活检的阳性率约 60%,此与病变可能呈节段性分布有关。

(2) 伪装热:常见于女性,热程长(可超过 6 个月)但无消耗性改变:1 天内体温多变,无规律性,脉搏与体温不成比例,退热时无出汗,皮肤温度与体温不成比例等为诊断的线索。观察下测量肛温可获诊断。

四、治疗原则

对发热待查病人按前述诊断方法与步骤明确诊断后,可针对病因做出相应的处理和治。但是在病因未明时,合理的处理十分重要,其中尤应注意下列问题:

1. 糖皮质激素的运用 糖皮质激素因其具抗炎、抗毒、抗休克以及免疫抑制的作用,因而对包括感染、结缔组织-血管性疾病、肿瘤在内的大多数病因引起的 FUO 都具有良好的退热作用。由于疗效显著,基层医院中在发热病人中滥用激素的现象日益严重。激素的滥用不但改变了原有的热型和临床表现,使诊断发生困难,长期应用还将加重原有的感染性疾病或诱发二重感染等并发症,延误必要的治疗。因此,一般情况下我们不主张在病因未明的发热病人中使用激素。少数情况下,病人高度怀疑为药物热、Still 病等变态反应性疾病且病情紧急时,方可在有经验的医师的指导下谨慎使用激素类药物。

2. 抗菌药物的使用 按我们的经验,几乎所有发热待查的病人收住入院前均已不同程度的接受了抗菌药物的治疗。其中,大量的病人最后证实并不需要这类治疗。滥用抗菌素治疗的直接后果是造成经济上的巨大浪费;其次抗生素的使用将使细菌培养等病原学检查的阳性率大为下降,造成诊断困难;长期使用多种抗生素导致药物热、二重感染等情况并不鲜见,干扰了对原发病的正确诊断和处理。但是,对急性高热病者,疑为感染性发热且病情严重时,可在必要的实验室检查和各种培养标本采取后,根据初步临床诊断予以经验性正规的抗菌治疗。

3. 退热剂的应用 关于退热剂的应用意见尚未统一。有认为退热剂会改变热型,影响诊断与预后的判断以及影响对治疗的效果的估价,某些药尚可影响病人的防御功能,如阿司匹林可抑制干扰素,延长病毒的脱壳;水杨酸可降低实验动物的存活率。但对于高热中暑、手术后高热、高热谵妄、婴幼儿高热等应采取紧急降温措施。退热剂降温应审慎,体温骤然下降伴大量出汗时,可导致

虚脱或休克。老年人和体弱者尤应注意。

物理降温也可作为紧急降温措施,降温效果显著的酒精、温水擦浴尤为常用,冰袋或冷水袋置于前额、腋窝、腹股沟部冷敷亦可尝试,但后者降温效果略逊;有条件时,同时降低室温(使室温维持在 27℃ 左右),降温效果则更为理想。

4. 关于诊断性治疗 当病因一时难以查明时,在不影响进一步检查的情况下,可按可能性较大的病因进行诊断性治疗,期待获得疗效而做出临床诊断。必须指出,诊断性治疗应选用特异性强、疗效确切及安全性大的治疗药物,剂量应充足并完成整个疗程,无特殊原因不得随便更换试验药物。这样的诊断治疗有效后方可作为临床的依据。如对于疑为疟疾的患者,多次血片或骨髓涂片中始终未能查见疟原虫,可试用氯喹,治疗成功后可做出疟疾的临床诊断。其他如结核病、阿米巴性肝脓肿等疾病也是常见的可以采用诊断性治疗的病种,但需要指出的是对结核疑似病人进行诊断性治疗时观察时间应足够长,一般以 3~4 周以上为宜。此外,值得注意的是国内外均有学者提出对高度疑似淋巴瘤但缺乏病理依据的病例,若病情严重也可试用肿瘤化疗联合用药方案 COP 或 CHOP 等方案行诊断性治疗。必须指出由于化疗对人体损害较大且治疗无效时并不能完全否定淋巴瘤的诊断,故采用该方法应十分审慎。

对部分症状轻微,经过详细检查仍不能明确病因的发热待查病人,也可在专科门诊进行长期随访而不作特殊处理,确有不少病人可获自愈。

参考文献

1. Leggett J. Approach to fever in suspected infection in the normal host. // Lee Goldman, Dennis Ausiello. Cecil medicine 23th ed. Philadelphia:2008
2. Kjaer A, Lebech AM. Diagnostic value of (111)In-granulocyte scintigraphy in patients with fever of unknown origin. J Nucl Med, 2002, 43(2): 140-144
3. Mourad O, Palda, V, Detsky AS. Comprehensive Evidence - Based Approach to Fever of Unknown Origin Arch Intern Med. 2003, 163:545-551

(陈 澍)

思考题:

1. 发热和发热待查的定义。
2. 急性发热性感染病的诊断思路。
3. 发热待查的常见病因及特点。

第六节 鼠 疫

内容提要

鼠疫是由鼠疫耶尔森氏菌引起的烈性传染病,属甲类传染病。临床上可引起腺鼠疫、肺鼠疫和败血症型鼠疫等类型。如不及时进行治疗,病死率高,预后差。

鼠疫(Pestis)是由鼠疫杆菌引起的啮齿类动物自然疫源性烈性传染病,称黑死病。带菌的鼠蚤为媒介,经叮咬人的皮肤传入引起腺鼠疫;经呼吸道传入引起肺鼠疫,可发展为败血症,传染性强,病死率高。为国际检疫的传染病和我国法定的甲类传染病。病程早期进行抗菌治疗可大大降低病死率。世界上曾发生三次大流行,第一次发生在公元6世纪,从地中海传入欧洲,死亡近1亿人;第二次发生在14世纪,波及欧、亚、非;第三次是18世纪,传播32个国家。14世纪大流行时波及我国。

一、病原

鼠疫杆菌属耶尔森氏菌属。为革兰染色阴性短小杆菌,长约 $1 \sim 1.5 \mu\text{m}$,宽约 $0.5 \sim 0.7 \mu\text{m}$,两端染色较深。无鞭毛,不活动,不形成芽胞。在动物体内和早期培养中有荚膜。兼性需氧,可在变通培养基上生长。在陈旧培养基及化脓病灶中呈多形性。

本菌抗原成份:①荚膜 FI(fraction I)抗原,分两种,一种为多糖蛋白质(F-I),另一种为蛋白质(F-IB)。抗原性较强,特异性较高,有白细胞吞噬作用,可用凝集、补体结合或间接血凝检测;②毒力 V/W 抗原,在细胞表面,V 抗原是蛋白质,可使机体产生保护性抗体,W 抗原为脂蛋白,不使机体产生保护力。V/W 抗原结合物有促使产生荚膜,抑制吞噬作用,并在细胞内保护细菌生长繁殖,与细菌的侵袭力有关。

鼠疫杆菌产生二种毒素,一为鼠毒素或外毒素(毒性蛋白质),由18种氨基酸组成,对小鼠和大鼠毒性强,对豚鼠、家兔、猴等无毒性。另一为内毒素(脂多糖),较其它革兰阴性菌内毒素毒性强,其所致的病理变化主要是外周血管损伤、肾小管损伤和肝脏脂肪变性,能引起发热、DIC、组织器官内溶血、中毒休克、局部及全身施瓦茨曼(Shwartzman)反应。

鼠疫杆菌在低温及有机体生存较长时间,在脓痰中存活 10~20 天,尸体内存活数周至数月,蚤粪中能存活 1 个月以上;对光、热、干燥及一般消毒剂均甚敏感。日光直射 4~5 小时即死,加热 55℃ 15 分钟或 100℃ 1 分钟、5% 石炭酸、5% 来苏,0.1% 升汞、5~10% 氯胺均可将病菌杀死。鼠疫耶尔森菌可存在于患者的组织、血液和体液中,粪便亦可带菌。

二、流行病学

(一) 传染源:鼠疫为典型自然疫源性疾病,在人间流行前,一般先在鼠间流行。鼠间鼠疫传染源(储存宿主)有野鼠、地鼠、狐、狼、猫、豹等,其中黄鼠属和旱獭属最重要。家鼠中的黄胸鼠、褐家鼠和黑家鼠是人间鼠疫重要传染源。当每公顷发现 1 至 1.5 只以上的鼠疫死鼠,该地区又有居民点,爆发人间鼠疫的危险性极高。各型均可成为传染源,因肺鼠疫可通过飞沫传播,故鼠疫传染源以肺型最重要。败血症型早期血有传染性。腺鼠疫仅在脓肿破溃后或被蚤吸血时才传染。三种类型可相互转化。

(二) 传播途径:动物和人间鼠疫的传播主要以鼠蚤为媒介。当鼠蚤吸取含病菌的鼠血后,细菌在蚤胃大量繁殖,形成菌栓堵塞前胃,当蚤再吸入血时,病菌随吸入之血反吐,注入动物或人体内。蚤粪也含鼠疫杆菌,可因搔痒进入皮内。此种“鼠→蚤→人”传播方式是鼠疫的主要传播方式。少数可因直接接触病人痰液、脓液或病兽的皮、血、肉经破损皮肤粘膜受染。肺鼠疫患者可借飞沫传播,造成人间肺鼠疫大流行。

(三) 人群易感性 人群对鼠疫普遍易感,无性别年龄差异。病后可获持久免疫。预防接种可获一定免疫力。

(四) 流行特征

1. 世界各地存在许多鼠疫自然疫源地,野鼠鼠疫长期存在,呈反复流行与静止交替,随时威胁人类。人间鼠疫流行发生于动物间鼠疫之后。首先是野鼠间鼠疫流行,再传至家鼠,最后传染人。偶因狩猎、考查、施工、军事活动进入疫区而被感染。

2. 流行性 本病多由疫区籍交通工具向外传播,形成外源性鼠疫,引起流行、大流行。

3. 季节性与鼠类活动和鼠蚤繁殖情况有关。人间鼠疫多在 6~9 月。肺鼠疫多在 10 月后流行。

4. 隐性感染在疫区已发现有无症状的咽部携带者。

三、发病原理与病理变化

鼠疫杆菌侵入皮肤后,靠荚膜、V/W 抗原吞噬细胞吞噬,先局部繁殖,后靠透明质酸及溶纤维素等作用,经淋巴管至局部淋巴结繁殖,引起剧烈出血坏死性炎症反应,即原发性淋巴结炎(腺鼠疫)。淋巴结里大量繁殖的病菌及毒素入血,引起全身感染、败血症、血管内栓塞及 DIC 和严重中毒症状。脾、肝、肺、中枢神经系统均可受累。病菌随血循环播及肺部,发生继发性肺鼠疫。肺部以充血、水肿、出血为主,肺门淋巴结肿大,支气管与肺泡内充满稀薄的血性渗出物。病菌如直接经呼吸道吸入,则病菌先在局部淋巴组织繁殖,继播及肺部,引起原发性肺鼠疫。

在原发性肺鼠疫基础上,病菌侵入血流,形成败血症,称继发性败血型鼠疫。少数感染极严重者,病菌迅速直接入血,并在其中繁殖,称原发性败血症型鼠疫,病死率极高。

鼠疫基本病变是血管和淋巴管内皮细胞损害及急性出血性、坏死性病变。淋巴结肿常与周围组织融合,形成肿块,呈暗红或灰黄色;脾、骨髓广泛出血;皮肤粘膜有出血点,浆膜腔发生血性积液;心、肝、肾可见出血性炎症。肺鼠疫呈支气管或大叶性肺炎,支气管及肺泡有出血性浆液性渗出及散在菌栓引起的坏死结节。

四、临床表现

潜伏期一般 2~5 日。腺鼠疫或败血型鼠疫 2~7 天;原发性肺鼠疫 1~3 天,甚至仅数小时;曾预防接种者,可长至 12 天。

临床上有腺型、肺型、败血型及轻型,除轻型外,各型初期的全身中毒症状大致相同。

腺鼠疫占 85~90%。除全身中毒症状外,以急性淋巴结炎为特征。因下肢被蚤咬机会较多,故腹股沟淋巴结炎最多见,约占 70%;其次为腋下,颈部及颌下。也可几个部位淋巴结同时受累。局部淋巴结起病即肿痛,病后第 2~3 天症状迅速加剧,红、肿、热、痛并与周围组织粘连成块,剧烈触痛,病人处于强迫体位。4~5 日后淋巴结化脓溃破,随之病情缓解。部分可发展成败血症、严重毒血症及心力衰竭或肺鼠疫而死;抗生素治疗后,病死率可降至 5~10%。

肺鼠疫是最严重的一型,病死率极高。该型起病急骤,发展迅速,除严重中毒症状外,起病 24~36 小时内出现剧烈胸痛、咳嗽、咯大量泡沫血痰或鲜红色痰;呼吸急促,并迅速呈现呼吸困难和紫绀;肺部可闻及少量散在湿罗音、可出现胸膜摩擦音;胸部 X 线呈支气管炎,与病情严重程度不一致。如抢救不及时,多于 2~3 日内,因心力衰竭,出血死亡。

败血型鼠疫又称暴发型鼠疫。可原发或继发。原发型鼠疫因免疫功能差,菌量多,毒力强,发展极速。常突然高热或体温不升,神志不清,谵妄或昏迷。无淋巴结肿。皮肤粘膜出血、鼻衄、呕吐、便血或血尿、DIC 和心力衰竭,多在发病后 24 小时内死亡,很少超过 3 天。病死率高达 100%。因皮肤广泛出血、瘀斑、紫绀、坏死,死后尸体呈紫黑色,俗称“黑死病”。继发性败血型鼠疫,可由肺鼠疫、腺鼠疫发展而来,症状轻重不一。

轻型鼠疫又称小鼠疫,发热轻,患者可照常工作,局部淋巴结肿大,轻度压痛,偶见化脓。血培养可阳性。多见于流行初、末期或预防接种者。

其他少见类型:①皮肤鼠疫病菌侵入局部皮肤出现痛性红斑,数小时后发展成水疱,脓疱,表面覆盖黑色痂皮,周围有暗红色浸润,基底为坚硬溃疡,颇似皮肤炭疽。偶见全身性脓疱,类似天花,有天花样鼠疫之称。②脑膜脑炎型多继发于腺型或其它型鼠疫。出现脑膜脑炎症状、体征时、脑脊液为脓性,涂片或培养可检出鼠疫杆菌。③眼型病菌侵入眼结膜,致化脓性结膜炎。④肠炎型除全身中毒症状外,有腹泻及粘液血样便,并有呕吐、腹痛、里急后重,粪便可检出病菌。⑤咽喉型为隐性感染。无症状,从鼻咽部可分离出鼠疫杆菌。见于预防接种者。

五、诊断

第一例病人及时发现与确诊对本病的控制与预防极为重要。当地曾有鼠间鼠疫流行或有赴疫区史;接触可疑动物或类似患者。根据各型临床特点应考虑本病。实验室诊断是确诊的最重要依据。对一切可疑病人均需作细菌学检查,对疑似鼠疫尸体,应争取病解或穿刺取材行细菌学检查。血清学应以双份血清升高 4 倍以上作为诊断依据。

1. 常规检查

(1) 血象 白细胞总数大多升高,常达 $20 \sim 30 \times 10^9/L$ 以上。初为淋巴细胞增高,后中性粒细胞显著增高,红细胞、血红蛋白与血小板减少。

(2) 尿 尿量减少,有蛋白尿及血尿。

(3) 大便 肠炎型者呈血性或粘液血便,培养常阳性。

2. 细菌学检查 采取淋巴结穿刺液、脓、痰、血、脑脊液进行检查。

(1) 涂片检查 用上述材料作涂片或印片,以革兰染色可找到革兰阴性两端浓染的短杆菌。约 50 ~ 80% 阳性。

(2) 细菌培养检材 接种于普通琼脂或肉汤培养基。血培养在腺鼠疫早期阳性率为 70%,晚期可达 90% 左右。败血症时可达 100% 阳性。

(3) 动物接种 将标本制成生理盐水乳剂,注射于豚鼠或小白鼠皮下或腹腔内,动物于24~72小时死亡,取内脏作细菌检查。

(4) 噬菌体裂解试验 用鼠疫噬菌体加入已检出的可疑细菌中,可看到裂体及溶菌现象。

3. 血清学检查

(1) 间接血凝 用F1抗原检测患者或动物血清中F1抗体。F1抗体持续1~4年,故常用于流行病学调查及回顾性诊断。

(2) 荧光抗体 用荧光标记的特异性抗血清染色检测可疑标本中的抗体,其特异性、灵敏性较高。

(3) 其它 酶联免疫吸附试验,放射免疫沉淀试验可测定F1抗体,灵敏性高,适合大规模流行病学调查。

六、鉴别诊断

(一) 腺鼠疫 与下列疾病鉴别。

1. 急性淋巴结炎 有明显外伤,常有淋巴管炎、全身症状轻。

2. 丝虫病的淋巴结肿大 丝虫病急性期其淋巴结炎与淋巴管炎常同时发生,数天后可自行消退,全身症状轻,晚上血片检查可找到微丝蚴。

3. 兔热病 由兔热菌感染引起,全身症状轻,腺肿边界明显,可移动,皮色正常,无痛,无被迫体姿,预后较好。

(二) 败血型鼠疫 需与其它原因所致如炭疽败血症、钩端螺旋体病、流行性出血热、流行性脑脊髓膜炎相鉴别。应及时检测病原或抗体,并根据流行病学、症状体征鉴别。

(三) 肺鼠疫 须与大叶性肺炎、支原体肺炎、肺型炭疽、肺出血性钩端螺旋体病等鉴别。依据临床表现及痰病原学检查鉴别。

(四) 皮肤鼠疫应与皮肤炭疽相鉴别。

七、治疗

凡确诊或疑似鼠疫患者,均应迅速组织严密的隔离,就地治疗,不宜转送。隔离到症状消失、血液、局部分泌物或痰培养(每3日1次)3次阴性,肺鼠疫6次阴性。

(一) 一般治疗及护理

1. 严格的隔离消毒 患者应严格隔离于隔离病院或隔离病区,病区内必须做到无鼠无蚤。入院时对病人做好卫生处理(更衣、灭蚤及消毒)。病区、室内定期消毒,病人排泄物和分泌物应用漂白粉或来苏液彻底消毒。工作人员在护

理和诊治病人时应穿连衣裤的“五紧”防护服,戴棉花纱布口罩,穿长筒胶鞋,戴薄胶手套及防护镜。

2. 饮食与补液 急性期应给患者流质饮食,充分供应液体,或予葡萄糖,生理盐水静脉滴注,以利毒素排泄。

3. 护理 严格遵守隔离制度,做好护理工作,消除病人顾虑,达到安静休息目的。

(二)病原治疗 治疗原则是早期、联合、足量、敏感抗菌药物。

1. 链霉素:治疗各型鼠疫。成人首剂 1g,以后每次 0.5g,每 4 小时 1 次,肌注,1~2 天后改为每 6 小时 1 次。小儿每日 20~40mg/kg,新生儿每日 10~20mg/kg,分 2~4 次肌注。对严重病例应加大剂量,最初二日,每日 4g,继以每日 2g,分 4 次肌注。链霉素可与磺胺类或四环素联用,以提高疗效。疗程一般 7~10 天,甚至至 15 天。

2. 庆大霉素:每日 24~32 万 μ ,分次稀释后静滴,持续 7~10 天。

3. 四环素:链霉素耐药时可用。轻症者开始二日,每日 2~4g,分次口服,以后每日 2g;严重者宜静滴,第 1 次 0.75~1g,每日 2~3g,好转后改口服。疗程 7~10 天。

4. 氯霉素:每日 3~4g,分次静滴或口服,退热后减半,疗程 5~6 天。对小儿及孕妇慎用。

5. 磺胺嘧啶:首剂 5g,4 小时后 2g,以后每 4 小时 1g,与等量碳酸氢钠同服,用至体温正常 3 日为止。不能口服者,可静注。磺胺只对腺鼠疫有效,严重病例不宜单独使用。

(三)对症治疗 烦躁不安或疼痛者用镇静止痛剂。注意保护心肺功能,有心衰或休克者,及时强心和抗休克治疗;有 DIC 者采用肝素抗凝;中毒症状严重者可适当使用皮质激素。对腺鼠疫淋巴结肿,可用湿热敷或红外线照射,未化脓切勿切开,以免引起全身播散。结膜炎可用 0.25% 氯霉素滴眼,一日数次。

八、预防

(一)严格控制传染源

1. 消灭动物传染源:对自然疫源地进行疫情监测,控制鼠间鼠疫。广泛开展灭鼠运动。旱獭在某些地区是重要传染源,可捕杀。

2. 切断传播途径:彻底灭蚤,对猫、狗、家畜等要喷药;加强交通及国境检疫对来自疫源地的外国船只、车辆、飞机等均应进行严格的国境卫生检疫,对乘客进行隔离留检。

3. 管理患者 发现疑似或确诊患者,立即按紧急疫情上报,同时严密隔离患者,禁止探视及病人往来。彻底消毒病人排泄物,死亡病人应火葬或深埋。接触者应检疫9天,对曾接受预防接种者,检疫期应延至12天。

(二) 保护易感者

1. 预防接种 自鼠间开始流行时,对疫区及周围居民、进入疫区的工作人员,均应预防接种。常用为无毒株干燥活菌苗,皮肤划痕法接种,即2滴菌液,相距3-4cm。2周后可获免疫。一般每年接种一次,必要时6个月后再接种一次。我国新研制的06173菌苗免疫动物后产生F1抗体较EV株效果高1倍。

2. 个人防护 进入疫区的医务人员,必须接种菌苗,两周后方能进入疫区。工作时必须穿防护服、戴口罩、帽子、手套、眼镜、穿胶鞋及隔离衣。接触患者后可服下列一种药物预防,四环素每日2g,分4次服;磺胺嘧啶每日2g,分4次服;或链霉素每日1g,分1~2次肌注,连续6天。

九、预后

以往腺鼠疫的病死率自20%~70%不等,自应用抗菌药物后,病死率已降至5%左右。肺型、败血症、脑膜型等鼠疫患者在未接受特效治疗时几乎无一幸免,如及早积极处理,则可转危为安。

参考文献

1. 实用内科学 第十三版 陈灏珠主编。人民卫生出版社。
2. 传染病学 第四版 翁心华 张婴元主编。复旦大学出版社。
3. Neubauer HK, Sprague LD. Epidemiology and diagnostics of Yersinia infections. Adv Exp Med Biol, 2003, 529: 431-438.

(蒋卫民)

思考题:

1. 简述鼠疫的临床表现。
2. 鼠疫的基本病理变化有哪些?
3. 鼠疫的治疗原则及病原治疗方案是什么?

第七节 霍 乱

内容摘要

霍乱是一种烈性肠道传染病,由饮生水、生食海鲜引发。发病高峰期在夏季。霍乱由霍乱弧菌所致,通常为血清型 O1 的霍乱弧菌,也有非 O1 群的 O139 弧菌。霍乱弧菌能产生霍乱毒素,造成分泌性腹泻。临床表现轻重不一,典型病例病情严重,在数小时内造成剧烈吐泻、脱水、微循环衰竭、代谢性酸中毒和急性肾功能衰竭等,治疗不及时将致死亡。无痛性腹泻和米泔水样粪便是霍乱的特征。及时、足量、正确地补充液体是霍乱治疗的关键。霍乱属于甲类传染病。

霍乱(cholera)是由霍乱弧菌(*Vibrio cholerae*)所致的烈性肠道传染病,临床表现轻重不一,典型病例病情严重,有剧烈吐泻、脱水、微循环衰竭、代谢性酸中毒和急性肾功能衰竭等。治疗不及时常易死亡,自 1817 年以来,已经有过 7 次世界大流行,属甲类传染病。

一、病原

霍乱弧菌有两个生物型即古典生物型(classical biotype)及埃尔托生物型(EL Tor biotype),引起的疾病过去分别称为霍乱和副霍乱,鉴于霍乱弧菌的两个生物型在形态和血清学方面几乎一样,所致感染的临床表现和防治措施也基本相同,而统称为霍乱。

1. 形态染色 霍乱弧菌革兰染色呈阴性,菌体长 $1.5 \sim 2.0\mu\text{m}$,宽 $0.3 \sim 0.4\mu\text{m}$,弯曲如逗点状,有一根极端鞭毛,其长度为菌体的 $4 \sim 5$ 倍。该菌运动活泼,在暗视野悬液中可见穿梭运动,粪便直接涂片检查可见呈“鱼群”样排列的弧菌。

2. 培养特性 O1 和 O139 型霍乱弧菌属兼性厌氧菌,营养要求简单,在普通培养基上生长良好,培养温度以 37°C 为适宜,钠离子可刺激生长,最适宜 pH 为 $7.2 \sim 7.4$ 。选择性培养基 pH 常选 $8.4 \sim 8.6$,或 pH9.2,以抑制其他细菌生长。O1 群/O139 型霍乱弧菌繁殖速度快,在蛋白胨水中生长迅速,初期即可显著超过大肠埃希菌。菌落形态在不同培养基上略有差别。

3. 生化反应 O1/O139 型霍乱弧菌均能发酵蔗糖和甘露糖,不发酵阿拉伯糖。大多数埃尔托生物型 V-P 试验阳性,而古典型霍乱弧菌除少数外,均阴

性,O139 霍乱弧菌均呈阳性。溶血性方面,古典型霍乱弧菌不产生可溶性溶血素,近来的埃尔托弧菌流行株未见出现溶血者。O139 型霍乱弧菌溶血能力弱。

4. 抵抗力 霍乱弧菌经干燥 2 小时或加热 55℃ 10 分钟即可死亡,煮沸立即死亡。弧菌接触 1:5 000 ~ 10 000 盐酸或硫酸,1:2 000 ~ 3 000 升汞或 1:500 000 高锰酸钾,数分钟即被杀灭,在 0.1% 含氯石灰中 10 分钟即死亡。霍乱弧菌在正常胃酸中能生存 4 分钟,在未经处理的粪便中存活数日。在蔬菜水果上能存活 7 日左右,在高盐(15% 以上)、高糖(40% 以上)或干燥食品中,存活 7 ~ 14 日。冰箱中的鲜肉、鱼虾和其他水产品上的霍乱弧菌分别存活 2 ~ 4 周、1 周和 1 ~ 3 周。

5. 抗原结构 霍乱弧菌有耐热的菌体(O)抗原和不耐热的鞭毛(H)抗原。H 抗原为霍乱弧菌属所共有;O 抗原有群特异性和型特异性两种抗原,是霍乱弧菌分群和分型的基础。

6. 分类 WHO 腹泻控制中心将霍乱弧菌分为 3 群。

(1) O1 群霍乱弧菌:包括古典生物型霍乱弧菌和埃尔托生物型。

(2) 非 O1 群霍乱弧菌:本群弧菌鞭毛抗原同 O1 群,而菌体(O)抗原则不同。依 O 抗原内不同,本群早年发现有 137 个血清型(即 O2 ~ O138 型)。一般认为本群仅引起散发的胃肠炎性腹泻,而非霍乱。

1992 年在印度及孟加拉等地发生霍乱暴发流行,后证实流行菌不被 O1 群和非 O1 群的 137 个诊断血清所凝集。乃定为 O139 型霍乱弧菌,并被认定为真正的霍乱弧菌,可能是埃尔托弧菌基因突变所形成。

(3) 不典型 O1 群霍乱弧菌:可被多价 O1 群血清所凝集,但该群菌不产生肠毒素,因此无致病性。

二、流行病学

1. 传染源 病人与带菌者是霍乱的传染源。典型病人的吐泻物含菌量甚多,每毫升粪便可含 $10^7 \sim 10^9$ 弧菌,对疾病传播起重要作用。轻型病人及健康带菌者不易检出,两者皆为危险传染源。潜伏期带菌者尚无症状而恢复期带菌者排菌时间一般不长,所以两者作为传染源的意义乃居其次,但国内报告排菌时间可长达 4 月至 6 个月者,需予注意。

2. 传播途径 本病主要借水传播,污染的食品对传播也甚重要,手及苍蝇等污染细菌后对传播疾病也起一定作用。

海洋甲壳类生物表面可黏附埃尔托弧菌,后者分泌甲壳酶,分解甲壳以供给弧菌作为营养而使之长期存活。当人群进食污染海产品后可造成霍乱感染

和流行,国内生食、半生食或盐腌生食所致霍乱占饮食感染的80%。

因此,霍乱的危险因素依次为:喝生水、生食或半生食海产品、喝不卫生饮料等。

3. 人群易感性 男女老幼均对本病易感。在新感染区,成人比儿童易受感染;在老疫区,儿童发病率较成人为高,如在孟加拉国,前者的发病率为后者的10倍。病后再次发生严重感染者少见。志愿者感染霍乱弧菌的实验结果表明,对第二次感染具高度抵抗力,其时间至少可维持3年。

流行特征:我国霍乱的流行高峰为7~11月份,但全年均有病例发生。本病有暴发及散发两种类型,暴发常有水型及食物型两种,散发乃指数周至数月内仅少数病例发生。

O139 霍乱流行的病例无家庭聚集性,发病以成人为主(74%),男性多于女性。主要经水和食物传播,O139 霍乱弧菌在水中存活时间较 O1 群弧菌长,人群普遍易感。现有的霍乱菌苗可能对新流行株(O139)无保护作用。

三、发病机制与病理

人体对霍乱存在非特异性免疫,以抵挡霍乱弧菌等的侵入。其中胃酸起主要作用,胃大部切除后、大量饮水、过量进食均使胃酸稀释进而降低对霍乱弧菌的抵抗力。但正常人食入霍乱弧菌量超过 $10^8 \sim 10^9$,也可发病。霍乱弧菌通过以下致病因子致病。

1. 黏附作用 霍乱弧菌对人体的其他屏障如肠道动力、肠腔黏液、酶及胆盐等却可以适应。霍乱弧菌通过鞭毛活动、黏蛋白溶解酶、黏附素以及细菌的化学趋化作用等,使弧菌能成功地黏附于肠黏膜上皮细胞表面,但不侵入细胞内,随着细菌的繁殖,肠毒素起重要的致病作用。

2. 毒素作用 霍乱弧菌存在9种毒素,其中霍乱肠毒素最为重要,其他还有小带联结毒素及辅助霍乱肠毒素。

(1)霍乱肠毒素(Cholera enterotoxin, CT) 由一个A亚单位和5个B亚单位组成。B亚单位为非毒蛋白,可与宿主细胞膜受体(GM1神经节苷脂)结合,并介导A进入细胞,A亚单位则由A1和A2两个多肽组成,A1是毒素的活性部分,A1与B亚单位乃由A2进行连接。A作用于腺苷酸环化酶,使其活化,从而使环腺苷酸(cAMP)在细胞内含量增加,进而导致肠液分泌增加,出现剧烈的腹泻。O139产生与O1相似的肠毒素。

(2)小带联结毒素(Zonula occludens toxin, Zot) 此毒素增大黏膜上皮细胞的间隙,增加了小肠黏膜细胞的通透性,使液体渗出增加,引起腹泻。

(3)辅助霍乱肠毒素(Accessory cholera enterotoxin, Ace) O1 群霍乱弧菌的 Ace 基因位于 Zot 上游,作用类似 CT。

3. 定居因子 定居因子也起重要作用,包括以下几种:脂多糖(LPS)、毒素协调菌毛(Toxin coregulated pilus A, TcpA)、核心编码菌毛(Core encoded pilus, Cep)、鞭毛鞘蛋白、血凝素与外膜蛋白(OMP)等。

4. 其它 ①霍乱弧菌分泌的神经氨酸酶可促进 CT 与受体的结合;②血凝素的功能尚不太清楚;③霍乱弧菌可产生溶血素,除有溶血活性外,尚有细胞毒,心脏毒及致死毒作用。

剧烈腹泻和呕吐,导致水和电解质大量丢失,迅速造成严重脱水,随之出现微循环衰竭以及钾、钠、钙和氯化物的丧失,可发生肌肉痉挛、低钠、低钾和低钙血症等。因肠液中大量的水、电解质、黏液和胆汁量少,吐泻物乃呈米泔水样。碳酸氢盐的丢失,导致代谢性酸中毒。由于循环衰竭造成的肾缺血、低钾及毒素对肾脏的直接作用,可引起肾功能减退或衰竭。

病理解剖可见小肠仅有轻微炎症。绒毛细胞有变形的微绒毛或无微绒毛相伴的大伪足样胞质突起,自尖端细胞表面伸入肠腔。隐窝细胞也有伪足样突起伸到隐窝腔内。上皮细胞有线粒体肿胀、嵴的消失、高尔基体泡囊数增加、内质网的扩张和囊泡形成。死亡病人的主要病理变化为严重脱水现象:尸僵出现早,皮肤干而呈紫绀,皮下组织及肌肉干瘪。内脏浆膜无光泽,肠内充满米泔水样液体,胆囊内充满黏稠胆汁。心、肝、脾等脏器均见缩小。肾小球及间质的毛细管扩张,肾小管浊肿、变性、坏死。其他脏器也有出血、变性等变化。

四、临床表现

潜伏期 1~3 日,短者数小时,长者 7 日,大多急起,少数在发病前 1~2 日有头昏、疲劳、腹胀、轻度腹泻等前驱症状。古典生物型与 O139 型霍乱弧菌所致者症状较严重,埃尔托型引起的多数为轻型或无症状者。

(一)典型病例 病程分 3 期。

1. 泻吐期 绝大多数病人以急剧腹泻开始,继而出现呕吐。一般不发热,仅少数有低热。腹泻为无痛性,少数病人可因腹直肌痉挛而引起腹痛,不伴里急后重。大便开始为泥浆样或水样,带粪质;迅速变为米泔水样或无色透明水样,无粪臭,略有淡甜或鱼腥味,含大量片状黏液,少数重症病人偶有出血时,则大便呈洗肉水样,出血多可呈柏油样,出血病人以埃尔托型所致者为多。大便量多,每次可超过 1 000ml,每日 10 余次,甚至难以计数。呕吐多在腹泻后出现,常为喷射性和连续性,呕吐物先为胃内容物,以后为清水样。严重者可呈白色

浑浊的“米泔水”样,轻者可无呕吐。本期持续数小时至1~2日。

2. 脱水期 由于频繁的腹泻和呕吐,大量水和电解质丧失,病人迅速出现脱水和微循环衰竭。病人神志淡漠、表情呆滞或烦躁不安,儿童可有昏迷。口渴、声嘶、呼吸增快、耳鸣、眼球下陷、面颊深凹、口唇干燥、皮肤凉、弹性消失、手指皱瘪等。肌肉痉挛多见于腓肠肌和腹直肌。腹舟状,有柔韧感。脉细速或不能触及,血压低。体表体温下降,成人肛温正常,儿童肛温多升高。此期一般为数小时至2~3日。

3. 恢复期 病人脱水得到及时纠正后,多数症状消失而恢复正常,腹泻次数减少,甚至停止。发音恢复、皮肤湿润,尿量增加。约1/3病人有反应性发热,极少数病人,尤其是儿童可有高热。

(二) 临床类型 根据临床表现,霍乱可分为5型。

1. 无症状型 感染后无任何症状,仅呈排菌状态,称接触或健康带菌者,排菌期一般为5~10日,个别人可迁延至数月或数年,成为慢性带菌者。

2. 轻型 病人微感不适,每日腹泻数次,大便稀薄,一般无呕吐无脱水表现,血压、脉搏均正常,血浆相对密度在1.026~1.030间,尿量无明显减少。

3. 中型 吐泻次数较多,每日达10~20次。大便呈米泔水样,有一定程度的脱水。血压降低(收缩压为90~70mmHg,脉搏细速,血浆相对密度为1.031~1.040,24小时尿量在500ml以下。

4. 重型 吐泻频繁,脱水严重,血压低,甚至不能测出,脉速弱常不能触及,血浆相对密度>1.041,尿极少或无尿。

5. 暴发型 亦称干性霍乱,甚罕见。起病急骤,不待泻吐出现,即因循环衰竭而死亡。

五、并发症

1. 肾功能衰竭 由于休克得不到及时纠正和低血钾所引起,表现为尿量减少和氮质血症,严重者出现尿闭,可因尿毒症而死亡。

2. 急性肺水肿 代谢性酸中毒可导致肺循环高压,后者又因补充大量不含碱的盐水而加重。

3. 其他 低钾综合征、心律不齐及流产等。

六、实验室检查

(一) 血液检查 红细胞和血红蛋白增高,白细胞计数 $(10 \sim 20) \times 10^9/L$ 或更高,中性粒细胞及单核细胞增多。血清钾、钠、氯化物和碳酸盐降低,血pH下降,尿素氮增加。治疗前由于细胞内钾离子外移,血清钾可在正常范围内,当酸

中毒纠正后,钾离子移入细胞内而出现低钾血症。

(二) 尿检查 少数病人尿中可有蛋白质、红白细胞及管型。

(三) 病原菌检查

1. 常规检查

(1) 粪便镜检 可见黏液和少许红、白细胞。取粪便或早期培养物涂片作革兰染色镜检,可见革兰阴性稍弯曲的弧菌,无芽孢,无荚膜。O139 群弧菌除了可产生荚膜外,其余与 O1 群弧菌同。

(2) 悬滴检查 将新鲜粪便作悬滴或暗视野显微镜检,可见运动活泼呈穿梭状的弧菌。

2. 培养

(1) 增菌培养 所有疑为霍乱病人的粪便,除作显微镜检外,均应作增菌培养。粪便留取应在使用抗菌药物之前,且应尽快送到实验室作培养。增菌培养基一般用 pH 8.4 的碱性蛋白胨水,36~37℃ 培养 6~8 小时后表面能形成菌膜。应进一步作分离培养、动力观察和制动试验。

(2) 分离培养 常用庆大霉素琼脂平皿或碱性琼脂平板。前者为强选择性培养基,36~37℃ 培养 8~10 小时霍乱弧菌即可长成小菌落。采用后者则需培养 10~20 小时。选择可疑或典型菌落,用霍乱弧菌“O”抗血清作玻片凝集试验,若阳性即可出报告。近年来国外亦有应用霍乱毒素基因的 DNA 探针作菌落杂交,可迅速鉴定出产毒素 O1 群霍乱弧菌。

3. 免疫学试验

制动试验 取急性期病人的水样粪便或碱性胨水增菌培养 6 小时左右的表层生长物,先作暗视野显微镜检,观察动力。如有穿梭样运动物时,则加入 O1 群多价血清一滴,若是 O1 群霍乱弧菌,由于抗原抗体作用,则凝集成块,弧菌运动停止。如加 O1 群血清后,不能制止运动,应再用 O139 血清重复试验。

4. 分子生物学检查

PCR 方法:近年来应用 PCR 技术来快速诊断霍乱。检测基因亚单位 CtxA、Zot 和毒素协同菌毛基因(TcpA)。根据 TcpA 基因的不同 DNA 序列又可区别古典生物型和埃尔托生物型霍乱弧菌。近来还有采用荧光 PCR 法作快速诊断。

七、诊断与鉴别诊断

(一) 诊断标准 具有下列之一者,可诊断为霍乱。

1. 有腹泻症状,粪便培养霍乱弧菌阳性。
2. 霍乱流行期间,在疫区内有典型的霍乱腹泻和呕吐症状,迅速出现严重

脱水,循环衰竭和肌肉痉挛者。虽然粪便培养未发现霍乱弧菌,但并无其他原因可查者。如有条件可作双份血清凝集素试验,滴度4倍上升者可诊断。

3. 疫源检索中发现粪便培养阳性、前5日内有腹泻症状者,可诊断为轻型霍乱。

(二) 疑似诊断 具有以下之一者。

1. 具有典型霍乱症状的首发病例,病原学检查尚未肯定前。

2. 霍乱流行期间与霍乱病人有明确接触史,并发生泻吐症状,而无其他原因可查者。

疑似病人应进行隔离、消毒,作疑似霍乱的疫情报告,并每日作大便培养,若连续2次大便培养阴性,可作否定诊断,并作疫情订正报告。

典型霍乱的临床表现也可由非O1群弧菌和产生肠毒素的大肠杆菌(ETEC)引起。前者多数病人的腹泻伴剧烈腹痛和发热;1/4的病人粪便呈血性。大肠杆菌引起的腹泻一般病程较短。两者与霍乱的鉴别有赖于病原学检查。霍乱应与各种细菌性食物中毒相鉴别,如金黄色葡萄球菌、变形杆菌、蜡样芽胞杆菌及副溶血弧菌引起者,各种食物中毒起病急,同食者常集体发病,常先吐后泻,排便前有阵发性腹痛,粪便常为黄色水样,偶带脓血。部分患者的粪便呈洗肉水样或痢疾样,则需与细菌性痢疾鉴别,后者多伴腹痛和里急后重,粪便量少,呈脓血样。急性砷中毒以急性胃肠炎为主要表现,粪便为黄色或灰白水样,常带血,严重者尿量减少,甚至尿闭及循环衰竭等。检查粪便或呕吐物砷含量可明确诊断。

八、治疗

包括严格隔离、补液、抗菌及对症等。

(一) 隔离 确诊及疑诊病例应分别隔离,彻底消毒排泄物。病人症状消除后,粪便连续两次培养阴性方可解除隔离。

(二) 补液:在霍乱治疗中,补液是首要的措施。

1. 口服补液 霍乱病人口服钾盐和碳酸盐可以吸收,对葡萄糖的吸收能力也无改变,且葡萄糖可促使氯化钠和水分的吸收。因此,对轻、中型病人可予口服补液,对重症病人先予以静脉补液,待休克纠正、情况改善后,再改为口服补液。口服补液配方虽多,但均大同小异。补液加温后口服或经鼻饲管注入。在第一个6小时,成人口服液量为700ml/小时,儿童每小时15~25ml/kg,腹泻严重时入液量可适当增加。以后每6小时口服量按前一个6小时出液量的1.5倍计算,呕吐物量应计算在出液中,呕吐并非口服补液的禁忌。碳酸氢盐可以

柠檬酸盐代替,后者较为稳定,不易潮解,也有良好纠酸作用,且能促进钠离子在小肠的吸收。蔗糖代替葡萄糖也可获得满意的疗效,但蔗糖用量为葡萄糖的1倍。甘氨酸也能促进水和电解质的吸收,可加入口服补液中,每1 000ml溶液含110mmol甘氨酸。经甘氨酸治疗的病人粪便量、腹泻日数及口服液用量均显著减少。

2. 静脉补液 通常选择与病人所失去的电解质浓度相似的541液,其每升含NaCl 5g,NaHCO₃ 4g,KCl 1g,为防低血糖,常另加50%葡萄糖液20ml,配制时可用0.9% NaCl 550ml,1.4% NaHCO₃ 300ml,10% KCl 10ml,10%葡萄糖液140ml比例配制。

各种液体的电解质含量见表1。

表1 补液中电解质含量(浓度 mmol/L)

补液种类	钠	钾	氯化物	碱(碳酸氢盐)	葡萄糖	备 注
541 液	134	13	99	48		每升含氯化钠 5g,碳酸氢钠 * 4g、氯化钾 1g
腹泻治疗液	118	13	83	48	44.4	每升含葡萄糖 8g、氯化钠 4g、醋酸钠 6.5g、氯化钾 1g
林格乳酸钠液	131	5	111	29		此液内尚有钙 2mmol/L,用于早期快速补液时
2:1 盐水碱液	154	—	103	51		碱性液可用碳酸氢盐或乳酸盐 *
口服补液	93	21	80	30	111	每升含葡萄糖 20g、氯化钠 3.5g、碳酸氢钠 2.5g、氯化钾 1.5g

* 碳酸氢盐可用醋酸盐代替(比较稳定)

静脉输液的量与速度:24 小时的补液量依失水轻重而定,按临床分型判断,轻度失水者应以口服补液为主,若有呕吐无法口服者给予静脉补液 3 000 ~ 4 000ml/d,初 1 ~ 2 小时宜快速,5 ~ 10ml/min;按霍乱临床分型为中度失水者补液 4 000 ~ 8 000ml/d,最初 1 ~ 2 小时快速滴入,至血压、脉搏复常后,乃减至 5 ~ 10ml/min;按霍乱临床分型为重度失水者需每日补 8 000 ~ 12 000ml,需二条静脉管道,先以 40 ~ 80ml/min,以后减至 20 ~ 30ml/min,待休克纠正后减速,直至脱水纠正。

儿童患者的粪便含钠量较低而含钾量较高,失水较严重,病情发展较快,易发生低血糖昏迷、脑水肿和低钾血症,故应及时纠正失水和补充钾盐。轻者 24 小时补液量为 100 ~ 150ml/kg,中、重型患儿 24 小时静脉补液各为 150 ~ 200ml/kg,200 ~ 250ml/kg,可用 541 液。婴幼儿可适当增加。最初 15 分钟内 4 岁以上儿童每分钟补液 20 ~ 30ml,婴幼儿 10ml/min。根据血浆相对密度计算,相对密度每升高 0.001 婴幼儿的补液量为每千克体重 10ml,其总量的 40% 于 30 分钟内输入,余量于 3 ~ 4 小时输完。

碱性药物的补充使代谢性酸中毒迅速得到纠正也是治疗成功的重要条件。碳酸氢钠能迅速纠正酸中毒,乳酸盐和醋酸盐则于1~2小时内使酸中毒徐缓得到纠正。钾盐也需及时适当补充,可由静脉或口服给予。每1000ml静脉补液中含10~15mmol/L氯化钾,口服方中每1000ml水中含有醋酸钾、枸橼酸钾和碳酸氢钾各100g,成人每日3次,每次10ml,儿童适当减量。

(三) 抗菌治疗 抗菌药物作为液体疗法的辅助治疗,可缩短病程,减少腹泻次数。目前常用:①多西环素成人每日200mg,小儿每日6mg/kg分2次口服。②四环素 成人500mg,每日4次,连用3日,儿童禁用。③环丙沙星(ciprofloxacin)成人每次250~500mg,每日2次口服,也可采用静脉滴注,剂量为200mg,1日2次,以上药物任选一种,连用3日。④复方新诺明,每片含甲氧苄啶(TMP)80mg,磺胺甲噁唑(SMZ)400mg,成人每次2片(即960mg),每日2次。小儿每次5mg/kg,1日2次。⑤国外对多重耐药者采用红霉素治疗,疗效可达50%以上,孕妇及7岁以下儿童也可应用。

(四) 对症治疗

1. 纠正酸中毒 重型病人在输注541溶液的基础上尚需根据CO₂结合力情况,应用5%碳酸氢钠酌情纠酸。

2. 纠正低血钾 补液过程中出现低血钾者应静脉滴入氯化钾,浓度一般不宜超过0.3%。轻度低血钾者可口服补钾。

3. 纠正休克和心力衰竭 少数病人经补液后血容量基本恢复,皮肤黏膜脱水表现已逐渐消失,但血压未复常者,可用地塞米松20~40mg或氢化可的松100~300mg,静脉滴注,并可加用血管活性药物多巴胺和间羟胺(阿拉明)静脉滴注。如出现心衰、肺水肿,则应暂停或减慢输液速度,应用毛花甙丙(西地兰)0.4mg或毒毛花苷K 0.25mg加葡萄糖20ml,缓慢静脉注射。必要时应用呋塞米20~40mg静脉注射,亦可应用哌替啶(度冷丁)50mg肌注镇静。

4. 抗肠毒素治疗 目前认为氯丙嗪对小肠上皮细胞的腺苷酸环化酶有抑制作用,临床应用能减轻腹泻,可应用1~2mg/kg口服或肌注。小檗碱(黄连素)有抑制肠毒素和抗菌作用,成人每次0.3g,每日3次口服。小儿50mg/(kg·d)分3次口服。

九. 预防

(一) 控制传染源 及时检出病人,尽早予以隔离治疗。对密切接触者应严密检疫,进行粪便检查和药物治疗,粪便培养应每日1次,连续2日,第一次粪检后给予服药可减少带菌者,一般应用多西环素200mg顿服,次日口服100mg。儿

童每日 6mg/kg,连服 2 日。亦可应用诺氟沙星,每次 200mg,每日 3 次,连服 2 日。同时应作好国境卫生检疫和国内交通检疫,一旦发现病人或疑似病人,应立即进行隔离治疗,并对交通工具进行彻底消毒。

(二) 切断传播途径 加强饮水消毒和食品管理,对病人和带菌者的排泄物进行彻底消毒。此外应消灭苍蝇等传播媒介。

(三) 提高人群免疫力 以往应用全菌死菌苗或并用霍乱肠毒素的类毒素疫苗免疫人群,由于保护率低,保护时间短,且不能防止隐性感染和带菌者,因而已不提倡应用。目前国外应用基因工程技术制成并试用的有多种菌苗,现仍在扩大试用,其中包括:

1. B 亚单位 - 全菌体菌苗(BS - WC) 这是由灭活的霍乱弧菌全菌体细胞(WC)和纯化的霍乱肠毒素 B 亚单位(CT - B)组成的菌苗。其中 WC 细胞壁含有脂多糖(LSP)和霍乱毒素协同菌毛(TCP)等抗原,能诱导机体产生抗菌抗体,从而抑制霍乱弧菌在肠道定居;而 CT - B 产生的抗毒抗体,则能中和 CT 的 B 亚单位,使霍乱肠毒素不能与肠黏膜受体结合,而无从发挥肠毒素作用。此菌苗保护率为 65% ~ 85%,对古典生物型霍乱弧菌的预防作用优于埃尔托生物型霍乱弧菌。用疫苗后的前 6 个月的保护率达 85%,半年后的 3 年的保护率为 50%。

2. 基因工程减毒口服活菌苗 制作过程中包括几个步骤,即减低毒力,如去除 94% 的 Ctx A 基因。目前的 CVD 103 - HgR 减毒疫苗已被世界卫生组织推荐使用。该疫苗能对抗 O1 群古典及埃尔托生物型霍乱弧菌的感染。口服 $(3 \sim 5) \times 10^8$ 单一剂量后,可获 100% 的保护作用,维持 6 个月。但对 O139 无保护作用。但已筛选出无动力的 Bengal,目前正在研究其制造疫苗的可能。

3. O139 疫苗的研究 O139 的荚膜脂多糖不仅是重要的毒力因子,也是重要的保护性抗原,以血清清蛋白为载体蛋白制作 O139 荚膜脂多糖疫苗,应用 EDC 或 CDAP 为激活因子注射于小鼠,可使小鼠产生杀弧菌抗体。

参考文献:

陈灏珠主编。实用内科学。第 13 版。人民卫生出版社,2009 年,第 528 - 533 页。

翁心华、潘孝彰、王岱明主编。现代感染病学。第一版。上海:上海医科大学出版社。1997 年,第 350 - 357 页。

马亦林主编。传染病学。第四版。上海:上海科学技术出版社。2005 年,第 543 - 553 页。

(金嘉琳 潘孝彰)

思考题

1. 试述霍乱的传播途径
2. 简述霍乱的临床表现
3. 详述霍乱的治疗原则

第八节 病毒性肝炎

内容提要

本节介绍了甲型、乙型、丙型、丁型和戊型病毒性肝炎的流行病学、临床表现、治疗和预防。重点介绍了慢性乙型肝炎的抗病毒治疗药物、适应证、最新的推荐治疗方案；慢性丙型肝炎的标准治疗方案及疗效的影响因素；重型肝炎的临床表现、诊断标准及治疗。

病毒性肝炎(viral hepatitis)是由多种肝炎病毒引起的、以肝脏炎症和坏死性病变为主要特征的一组传染病。目前已确定的肝炎病毒有5种,即甲型肝炎病毒(hepatitis A virus, HAV)、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)、丁型肝炎病毒(hepatitis D virus, HDV)、戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)。虽然其他病毒感染也可伴随肝脏损害,但主要引起肝脏以外的临床表现,故不包括在本章的讨论范围之内。

一、甲型病毒性肝炎和戊型病毒性肝炎

虽然引起甲型病毒性肝炎(hepatitis A, HA)和戊型病毒性肝炎(hepatitis E, HE)的病原不同,但两者的流行病学和临床特征非常相似,通过粪-口途径传播,仅引起急性病毒性肝炎,不会演变为慢性。

(一) 病原学 HAV 是一种单股线状正链 RNA 病毒,基因组长约 7.5kb,仅含一个读码框架,现归属于小 RNA 病毒科(family Picornaviridae)中的肝病毒属(hepatovirus)。HAV 颗粒为球形正 20 面体,直径为 27nm,无包膜结构。

HEV 基因组为单股正链 RNA,全长约 7.5kb,含 3 个读码框架,现归类于戊型肝炎病毒属(Hepevirus),但该属暂不归任何科。病毒颗粒为圆球状,直径为 27~34nm,无包膜。

HEV 至少可分为四个基因型。I 型多见于亚洲和非洲,II 型主要见于墨西哥和几个非洲国家。I 型和 II 型又称为 H 类,即仅分离于人类。III 型分布

广泛(但不包括非洲国家),多分离于急性散发病例和/或猪,IV型分布于亚洲国家,也分离于病人和/或猪。Ⅲ型和IV型又称为Z类,主要天然宿主为猪,但已从猪以外的多种动物,如鹿、驴等中分离到该毒株。因此,戊型肝炎也是一种人畜共患病。中国HEV病毒株主要为I型,一部分为IV型。

(二) 流行病学

1. 传染源 患者和隐性感染者是HA和基因型I和Ⅱ型HE的主要传染源。Ⅲ和IV型HE的主要传染源为猪和患者,鹿、牛、鸡、羊、啮齿动物也可能是HEV的自然宿主,成为散发性戊型肝炎的传染源,但不易引起戊型肝炎爆发性流行。

2. 传播途径 HA和HE主要传播途径均为粪-口途径。日常生活接触是散发性HA的主要传播方式,食入被HAV污染的水源和食物是爆发性流行的最主要传播方式,如1988年上海甲肝大流行就是食用了HAV污染的启东毛蚶引起的。与HA不同,人与人之间的接触不易传播HE。

3. 易感人群 人对HAV普遍易感,但多发于儿童,由于抗HAV IgG可通过胎盘从母体传给胎儿,因此,6个月以下的婴儿一般不发生HAV感染。随着年龄的增长,血清抗HAV抗体阳性率增加,易感性亦随之下降。发达国家HA的发病率较低,抗HAV IgG抗体阳性率仅为15~25%,而发展中国家及经济落后国家发病率相对较高,抗HAV IgG抗体阳性率可达80%以上。HA痊愈后可获终身免疫力。

人群也对HEV普遍易感,青壮年发病率高,儿童和老人发病率较低。由于HE愈后仅产生一定的免疫力,故可再次感染HEV。

4. 流行特征 HA和HE流行情况与社会、经济状况和卫生水平密切相关,,多见于经济欠发达的国家。我国HA发病率呈逐年下降的趋势,2007年发病率为1.66/10万,主要城市已经达到了世界卫生组织规定的低流行区水平。HA的流行在温带地区具有季节性,我国多数地区甲型肝炎的流行以冬、春季为主,但近年来,在有些地区这种季节性已不太明显。流行形式一般为散发。戊型肝炎也有明显季节性,流行多发生于雨季或洪水后。水源和食物污染可造成HA和HE的爆发流行。

(三) 发病机制和病理

HAV侵犯的主要靶器官是肝脏。一般认为,HAV不直接引起肝细胞病变,肝脏损害是机体针对HAV感染肝细胞的免疫病理反应所引起的。在HAV感染过程中,HAV特异的T细胞的细胞毒性作用、细胞因子的直接抗病毒作用以及

中和抗体的产生是 HAV 清除的机制。HA 最常见和最早期的肝细胞病变为气球样变。肝组织病变进一步发展,可出现肝细胞灶性坏死与再生。重型肝炎时还可见大量肝细胞坏死。肝脏病变在黄疸消退后 1~2 个月以后才恢复正常。

目前认为,HE 肝细胞损伤也是细胞免疫反应介导的肝细胞溶解所致。戊型肝炎肝组织病理学的特点有别于其他类型的急性肝炎,几乎一半患者存在淤胆性肝炎,表现为毛细胆管内胆汁淤积、实质细胞腺体样转化,而肝细胞变性改变却不明显。另外一些患者,其肝组织的病理改变类似于其他类型的急性病毒性肝炎,主要改变是肝细胞气球样变、门脉区炎症,严重时可有小片状或大面积坏死。

(四) 临床表现

HAV 感染的潜伏期为 15~45 天,平均 30 天。HEV 感染的潜伏期为 2~10 周,平均 40 天。两者的临床表现类似,可表现为隐性感染、亚临床感染或临床感染,病程一般呈自限性,无慢性化。HAV 感染后病情的轻重主要与年龄有关,年龄越轻,症状相对较轻,年龄小于 1 岁和 5 岁的 HAV 感染者,无症状的比例分别为 99% 和 90%,15 岁以上的 HAV 感染者,显性感染的比例增加至 24%。儿童感染 HEV 后,多表现为亚临床型,成人则多为临床型感染。

1. 急性黄疸型 病程可分为黄疸前期(前驱期)、黄疸期和恢复期,总病程为 1~4 个月,偶有超过 6 个月者,但不会超过 1 年。多以发热起病,随后出现全身乏力、食欲不振、厌油、恶心、呕吐,可伴有上腹部不适、腹痛、腹泻。尿色逐渐加深,至本期末呈浓茶状。部分病例以发热、上呼吸道症状等为主要表现。少数病例有关节酸痛、皮疹、荨麻疹。可见肝脏轻度肿大,伴触痛和叩击痛,血清转氨酶显著升高。此期一般持续 3~7 天。到黄疸期,自觉症状可有所好转,发热减退,但尿色继续加深,巩膜、皮肤出现黄染,约于 2 周内达到高峰。此期一般持续 2~6 周。在恢复期,黄疸逐渐消退,症状减轻直至消失,肝、脾回缩,肝功能逐渐恢复正常。HA 患者此期持续 1~2 个月。与甲型肝炎相比,戊型肝炎易出现胆汁淤积,黄疸常在 2~6 个月后消退。

2. 急性无黄疸型 症状类似急性黄疸型肝炎的黄疸前期,但多数无发热,以乏力和消化道症状为主,无黄疸。血清转氨酶 ALT 明显升高。此型易见于 HAV 感染。

3. 亚临床型 此型较多见,症状较轻,仅有乏力、食欲减退等症状,无黄疸,可有肝肿大,血清转氨酶异常升高。

4. 隐性感染 多见于儿童,一般无症状和体征,血清转氨酶正常,但有血清

抗 HAV IgM 阳转,粪便中检测出 HAV。

5. 急性重型肝炎(肝衰竭) HAV 感染者急性重型的发生率极低。但孕妇、HBsAg 携带者和老年人感染 HEV 后易发生急性重型肝炎。孕妇感染 HEV 后重症肝炎的发生率为 22.2%,而男性患者重症肝炎的发生率为 2.8%。我国曾调查 379 例孕妇 HE,妊娠早、中、晚期孕妇的病死率分别为 1.5%、8.5% 和 21%,一般为 5%~25%。此外,孕妇感染 HEV 后,常发生流产和死胎。HBsAg 携带者重叠感染 HEV 后病情也较重。印度报道,80.7%暴发型肝炎、75.5%亚急性肝坏死为 HBsAg 携带者重叠感染 HEV。一旦发生重型肝炎,病死率很高,如不接受肝移植手术,则很难存活。

6. 急性淤胆型 为急性黄疸型肝炎的一种特殊形式,尤其易见于 HE,表现为肝内胆汁淤积,黄疸较深,持续时间较长,而消化道症状轻肝实质损害不明显。通常在发病 3 周后黄疸达高峰,血清总胆红素一般在 $171\text{ }\mu\text{mol/L}$ 以上,约 2/3 的患者可达 $342\text{ }\mu\text{mol/L}$ 以上,直接胆红素的比多数超过 60%,而血清转氨酶仅为轻至中度升高。多数患者有皮肤瘙痒、粪便颜色变浅、肝脏肿大。黄疸持续时间一般为 2~4 个月,1/5 的患者可超过 4 个月,预后良好。

(五) 实验室检查

1. 血、尿常规检查 外周血白细胞一般减少或在正常范围,可伴有轻度的淋巴细胞或单核细胞比例增高。病程早期尿中尿胆原增加,黄疸期尿胆红素及尿胆原均增加,淤胆型肝炎时尿胆红素强阳性而尿胆原可阴性。

2. 肝功能检查 以血清 ALT、AST、总胆红素水平的检测最为常用。多数患者的 ALT 在 1000 IU/L 以上,不少患者的血清 ALT 水平可超过 10000 IU/L 。多数显性感染者伴有血清总胆红素水平的升高。

3. 血清学检查 血清抗 HAV IgM 阳性是早期诊断 HA 最可靠的血清学标志,在病程的早期即可出现,阳性率几乎 100%,假阳性极为少见。同样,血清抗 HEV IgM 阳性也是早期诊断 HE 最可靠的血清学标志。

4. 其他检测方法:HAV 和 HEV 的抗原检测和核酸检测等,如阳性,结合临床和流行病学资料,可确诊。但这些方法一般实验室难以开展,仅限于科研目的。

(六) 诊断和鉴别诊断

1. 甲型肝炎诊断依据

(1) 流行病学资料:起病前进食未煮熟海产品,如毛蚶等;有与 HA 患者密切接触史等,皆有利于甲型肝炎的诊断。

(2) 临床表现:起病急,有畏寒、发热;有恶心、呕吐等消化道症状;血清 ALT

显著升高;有黄疸、血清总胆红素升高;既往无肝炎病史等,均应首先考虑急性 HA 或 HE 的诊断。但仅从临床表现上一般很难区分 HA 和 HE。HE 的黄疸前期持续时间较长,黄疸期易出现胆汁淤积,病情较重,黄疸较深;在孕妇戊型肝炎中,肝衰竭的发病率较高,以急性肝衰竭为主,在中、轻度黄疸期即可出现肝昏迷,常发生流产和死胎,产后可导致大出血,出血后常使病情恶化,并出现多脏器功能衰竭而死亡。

(3) 血清学诊断:如果血清中抗 HAV IgM 抗体阳性或抗 HEV IgM 抗体阳性,结合流行病学和临床资料,均可确诊为 HA 或 HE。

2. 鉴别诊断 应与其他病毒引起的肝炎,如急性乙型肝炎、急性丙型肝炎、戊型肝炎等相鉴别。单独依靠临床表现很难鉴别,鉴别时主要依靠血清学检查。其他原因引起的黄疸,如溶血性黄疸,肝外梗阻性黄疸等,由于各有其特点,常不难加以区分。

(七) 预后

HA 和 HE 的病程呈自限性,一般预后良好。HA 的病死率低,一般在 0.1% 以下。50 岁以上的患者,病死率为 1.8%。孕妇罹患 HA 的预后也很好,这一点与 HE 完全不同。HE 的病死率为 0.5% ~ 4%,但病死率可能低于这一数据。孕妇、慢性肝病患者、老年患者罹患 HE 时,病死率显著升高。

(八) 治疗

HA 或 HE 的治疗无特效药物,以卧床休息和对症治疗为主。对于较重的急性黄疸型肝炎(恶心、呕吐严重,黄疸上升较快者),可用甘利欣 150mg 加入 10% 葡萄糖液 500ml 中,静脉滴注,一日一次。同时补充足量维生素 B、C、K 等。对于急性淤疸型肝炎,上述治疗疗效差或无效时,可酌情应用小量糖皮质激素。也可辅以中药治疗。急性重型肝炎的治疗详见附文“肝衰竭诊疗指南”节。

(九) 预防

1. 控制传染源 应按消化道传染病隔离至病后 3 周。患者的粪便和排泄物应予以严格消毒。对生产经营食品的人员应定期检查。

2. 切断传播途径 重点搞好环境卫生,养成良好卫生习惯,加强水源保护,饮水消毒、食品卫生、食具消毒等措施。

3. 保护易感人群

(1) HA:普遍接种疫苗是降低发病率以至消灭本病的重要措施,已列入我国计划免疫。易感人群(幼儿、儿童和血清抗-HAV IgG 阴性者)和高危人群可接种 HA 减毒活疫苗(LA-1 减毒株和 H2 减毒株)或灭活疫苗,后者包括单价

疫苗,如贺福立适(进口)和孩儿来福(国产),以及双价疫苗(甲乙肝联合疫苗),如双福立适(进口)和倍儿来福(国产)等。

减毒活疫苗的免疫年龄为 18 个月龄以上的婴幼儿。免疫剂量为 106.5 TCID₅₀/ml,上臂三角肌皮下注射,成人的接种剂量与儿童相同,一般无需加强。抗体滴度下降者,可在 3 年后加强免疫 1 次。

灭活疫苗以贺福立适为例,儿童剂量 360EIU/ml,成人剂量 720EIU/ml,上臂三角肌肌肉内注射,于第 0、1 个月分别接种 1 剂,6 个月后再加强免疫 1 剂。灭活疫苗的特点是:①接种后抗-HAV 阳转率为 100%,且抗体水平较高;②根据数学模型推算,抗-HAV 至少可持续 20 年;③接种后不会在体内复制,无“返祖”的可能性;④其保存时间较长,无需冷链条件下运输和保存;⑤价格相对较贵。

对于 HAV 暴露者,可在 HAV 暴露后 2 周内注射免疫球蛋白,保护率可达 90%。常用量为 0.02ml/kg 体重,肌肉内注射。但其免疫期限较短,一般为 3~5 个月,且价格较贵。最近,一项研究比较了在 HAV 暴露后 2 周内注射免疫球蛋白或甲型肝炎疫苗的预防效果,两者的有效率分别为 96.7% 和 95.6%,保护效果相似,因此,美国预防接种咨询委员会(Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)已经推荐在 HAV 暴露后 2 周内注射甲肝疫苗,以替代价格较贵的免疫球蛋白。

(2) HE:目前尚无商业化的 HE 疫苗。Ⅲ期临床试验已经完成,HE 疫苗即将上市。

二、乙型病毒性肝炎

乙型病毒性肝炎(viral hepatitis type B)是由乙型肝炎病毒(hepatitis B Virus, HBV)引起的、主要通过血液途径传播的肝脏疾病,又简称乙型肝炎。由于受病毒因素(入侵 HBV 量的多少、HBV 复制能力的高低、是否为免疫逃逸株等)、宿主因素(受染时的年龄、易感或拮抗基因多态性、对 HBV 免疫力等)和环境因素(酗酒、合并 HCV 或 HIV 感染等)等影响,HBV 感染后可出现不同的结局或临床类型。与 HBV 感染有关的术语及其定义见表 1。

(一) 病原学

HBV 是一种有包膜的双链 DNA 病毒,属于嗜肝病毒科,HBV 的基因组长度约为 3200bp。在高 HBV 载量患者的血清中,通过电镜观察可以发现 3 种与 HBV 相关的颗粒。完整的 HBV 颗粒(Dane particle)的直径为 42nm,其外层为 HBV 表面抗原(HBsAg)组成的包膜,内层是 HBV 核心抗原(HBcAg)构成的核衣壳,后者包裹 HBV 基因组和相关的聚合酶。

表1 与 HBV 感染有关的术语及其定义

术 语	定 义
HBV 感染	指感染的宿主体内存在乙型肝炎病毒,主要诊断依据是血清 HBsAg 或/和 HBV DNA 阳性,有时还可参照肝脏的组织学检查。
急性 HBV 感染	既往无 HBV 感染,出现一过性血清 ALT 升高、HBsAg 阳性、抗 HBc - IgM 阳性半年内抗 HBs 转阳,HBsAg 转阴。
慢性 HBV 感染	指 HBsAg 阳性在半年以上,可以表现为活动性或者非活动性肝病。活动性肝病是指血清 ALT 升高和/或存在其它原因不能解释的肝脏炎症的病理学依据;非活动性肝病是指血清 ALT 水平正常和/或肝脏炎症的病理学依据缺如或只有轻微改变。
慢性乙型肝炎	指 HBV 感染所致的肝脏慢性坏死性炎症,可分为 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎。诊断标准:①HBsAg 阳性在半年以上;②血清 HBV DNA 水平一般在 10^5 拷贝/mL 以上(HBeAg 阴性者,HBV DNA 水平可能低一些, $\geq 10^4$ 拷贝/mL);③ALT 持续或间断升高;④肝活组织检查显示慢性肝炎,伴中、重度坏死炎症。
非活动性 HBsAg 携带状态	HBsAg 阳性在半年以上,肝活检无明显的肝脏炎症,ALT 水平持续正常,HBeAg 阴性,抗 HBe 阳性,HBV DNA 水平低于 10^4 拷贝/mL。
乙型肝炎肝硬化	是慢性乙型肝炎发展的结果,肝组织学表现为弥漫性纤维化及假小叶形成,两者必须同时具备才能作出肝硬化病理诊断。代偿期肝硬化一般属 Child - Pugh A 级,失代偿期肝硬化一般属 Child - Pugh B、C 级。
乙型肝炎痊愈	曾有 HBV 感染,现无活动性肝病的病毒学、生化或组织学证据。诊断标准:①既往有急性乙肝史,或有慢性乙肝史,或抗 HBc 阳性,抗 HBs 阳性或阴性;②HBsAg 阴性;③HBV DNA 低于检测下限;④ALT 正常。
乙型肝炎急性恶化或反跳	ALT 间断性地增高超过 10 倍正常上限值(ULN)和大于基线水平的 2 倍。
乙型肝炎再激活	非活动性的 HBsAg 携带状态或乙型肝炎痊愈者,其肝脏重又出现活动性坏死性炎症。
HBeAg 清除	先前 HBeAg 阳性者,其 HBeAg 消失。
HBeAg 血清转换	先前 HBeAg 阳性和抗 HBe 阴性者发生 HBeAg 消失和抗 HBe 转阳,血清 HBV - DNA $< 10^5$ 拷贝/mL。
HBeAg 逆转	指先前 HBeAg 阴性、抗 HBe 阳性者再次转为 HBeAg 阳性。
隐匿性 HBV 感染	血清 HBsAg 阴性,但血清或肝脏中 HBV DNA 为阳性。

HBV 负链包含 4 个开放的读码框架(ORFs),分别编码包膜蛋白(HBsAg)、HBeAg 及核心抗原(HBcAg)、HBV 多聚酶(Pol)和 X 多肽(HBx)。包膜蛋白又包括小(SHBs),中(MHBs),和大(LHBs)蛋白 3 种。SHBs 由 226 个氨基酸组成,是 3 种 HBsAg 相关蛋白中含量最丰富的一种。HBcAg 是组成病毒核衣壳的主要成分。HBeAg 是一种分泌型的附属蛋白,呈可溶性,在序列上与 HBcAg 大部分是相同的,可诱导免疫耐受。Pol 既是一种功能蛋白,它可指导 HBV 复制,但它还是重要的结构蛋白,是 HBV 前基因组 RNA 包装所必要的。HBx 蛋白是 HBV 的第 2 种附属蛋白,与 HBV 致癌性有关^[9],根据 HBV 全基因序列差异 $\geq 8\%$ 或 S 区基因序列差异 $\geq 4\%$,目前 HBV 分为 A ~ H 8 个基因型。各基因型又可分为不同基因亚型。

HBV 进入肝细胞后,脱去外膜和核衣壳,通过细胞核小孔转运至细胞核内,转换为共价闭合环状 DNA(covalently closed circular DNA, ccc DNA)。HBV ccc DNA 是病毒复制的模板,很难被清除,是慢性乙型肝炎容易复发和难以治愈的根源。目前尚无药物可直接作用于 cccDNA。

(二) 流行病学

全球约 20 亿人曾感染过 HBV,其中 3.5 亿人为慢性 HBV 感染者,每年约有 100 万人死于 HBV 感染所致的肝衰竭、肝硬化和原发性肝细胞癌(HCC)。根据 HBV 携带情况分别 $\geq 8\%$ 、 $2\% \sim 7\%$ 和 $< 2\%$,可将各国分为高、中、低 HBV 感染流行。最新的流行病学调查结果显示,我国一般人群的 HBsAg 阳性率已降为 7.18%,1-4 岁人群 HBsAg 携带率为 0.96%。我国流行的 HBV 血清型主要是 adrq+和 adw2,少数为 ayw3(主要见于新疆、西藏和内蒙古自治区);基因型主要为 C 型和 B 型,西藏等地区主要为 D 型。

1. 传染源 主要是 HBV 携带者和乙型肝炎患者。由于 HBV 慢性携带者人数众多,多无症状,活动范围大,因此,是乙型肝炎最重要的传染源。

2. 传播途径 主 HBV 主要经血和血制品、母婴、破损的皮肤和粘膜及性接触传播。日常工作或生活接触一般不会传染 HBV。

(1) 母婴传播:围生(产)期传播是母婴传播的主要方式,多为在分娩时接触 HBV 阳性母亲的血液和体液传播。部分婴儿在宫内即受到 HBV 感染,感染率约为 5%~10%。宫内感染是乙肝疫苗不能完全阻断母婴传播的最主要原因。国内的慢性 HBsAg 携带者中,约 40%是通过母婴传播所致。

(2) 经皮肤粘膜传播 主要发生于使用未经严格消毒的医疗器械、注射器、侵入性诊疗操作和手术,以及静脉内滥用毒品等。其他如修足、纹身、扎耳穿孔、医务人员工作中的意外暴露、共用剃须刀和牙刷等也可传播。

(3) 输血传播 由于对献血员实施严格的 HBsAg 筛查,经输血或血液制品引起的 HBV 感染已较少发生。

(4) 性传播:与 HBV 阳性者性接触,特别是有多个性伴侣者,其感染 HBV 的危险性明显增高。

3. 人群易感性 人群对 HBV 普遍易感。新生儿、HBsAg 阳性者的家庭成员、经常接触乙型肝炎患者的医务人员等是重点的易感人群。

4. 流行特征 我国长江以南人群 HBsAg 携带率高于长江以北,农村高于城市,南部沿海地区高于西部边疆。男性的 HBsAg 携带率、HBV 感染率和乙型肝炎的发病率均为高于女性。在 HBsAg 携带者中,HBsAg 阳性率平均为 31.94%。1~14 岁组维持在较高水平,平均为 53.32%,15 岁以后随年龄增长而下降,40~59 岁组下降到 12.3%。HBV 感染无明显季节性,多呈散发性发病。

(三) 发病机制和病理

1. 发病机制

人体受到 HBV 感染后,可出现不同结局,其机制尚未完全清楚,主要由病毒

和宿主之间的相互作用所决定。由于 HBV 不会直接引起肝细胞损害,故目前认为乙型肝炎的发病主要与宿主的免疫应答异常有关,主要表现为树突状细胞抗原递呈功能减退、HBV 特异性 T 细胞功能低下,从而导致慢性持续性感染。其他影响预后的因素还包括病毒因素(如病毒的变异、整合等)、宿主的遗传学因素等。

2. 病理改变

(1) 急性乙型肝炎 为全小叶病变,主要表现为肝细胞肿胀、水样变性及气球样变、嗜酸性变,嗜酸性小体形成、肝小叶内有散在的点状及灶状坏死,同时有肝细胞再生、肝窦枯否细胞增生。

(2) 慢性乙型肝炎 根据病变轻重不同,可分:①轻度慢性肝炎(G1~2,S0~2);②中度慢性肝炎(G3,S1~3);③重度慢性肝炎(G4,S1~4)。

表 2 慢性肝炎组织学分级分期标准

分级	炎症活动度(G)		分期	纤维化程度(S)	
	汇管区及周围	小叶内		纤维化程度	
0	无炎症	无炎症	0	无	
1	汇管区炎症	变性及少数坏死灶	1	汇管区扩大、纤维化	
2	轻度 PN	变性,点状、灶状坏死嗜酸性小体形成	2	汇管区周围纤维化,纤维间隔形成,小叶结构完整	
3	中度 PN	变性、坏死较重,可见 BN	3	纤维间隔形成,小叶结构紊乱,无肝硬化	
4	重度 PN	BN 范围广,累及多个小叶小叶结构失常(多小叶坏死)	4	早期肝硬化或肯定的肝硬化	

注:PN 指碎屑样坏死;BN 指桥接坏死

(3) 肝衰竭 根据病理组织学特征和病情发展速度,肝衰竭被分为四类:
① 急性肝衰竭:肝细胞呈一次性坏死,坏死面积 $\geq$ 肝实质的 2/3;或亚大块坏死,或桥接坏死,伴存活肝细胞严重变性,肝窦网状支架不塌陷或非完全性塌陷。
② 亚急性肝衰竭:肝组织呈新旧不等的亚大块坏死或桥接坏死;较陈旧的坏死区网状纤维塌陷,或有胶原纤维沉积;残留肝细胞有程度不等的再生,并可见细、小胆管增生和胆汁淤积。
③ 慢加急性(亚急性)肝衰竭:在慢性肝病病理损害的基础上,发生新的程度不等的肝细胞坏死性病变。
④ 慢性肝衰竭:主要为弥漫性肝脏纤维化以及异常结节形成,可伴有分布不均的肝细胞坏死。

(四) 临床表现

HBV 感染的潜伏期为 30~160 天,平均为 60~90 天,临床类型呈多样化,可表现为急性肝炎、慢性肝炎、肝衰竭、淤胆型肝炎或 HBV 慢性携带等。

1. HBV 感染的自然史 人感染 HBV 后,病毒持续 6 个月仍未被清除者称为慢性 HBV 感染。感染时的年龄是影响慢性化的最主要因素。在围生(产)期

和婴幼儿时期感染 HBV 者中,分别有 90% 和 25% ~ 30% 将发展成慢性感染。在青少年和成人期感染 HBV 者中,仅 5% ~ 10% 发展成慢性,一般无免疫耐受期。早期即为免疫清除期,表现为活动性慢性乙型肝炎;后期可为非活动或低(非)复制期,肝脏疾病缓解。慢性 HBV 感染的自然史一般可分为 4 个期,即免疫耐受期、免疫清除期和非活动或低(非)复制期和再激活期。免疫耐受期的特点是 HBV 复制活跃,血清 HBsAg 和 HBeAg 阳性,HBV DNA 滴度较高 ($>10^5$ 拷贝/ml),血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 水平正常,肝组织学无明显异常。免疫清除期表现为血清 HBV DNA 滴度 $>10^5$ 拷贝/ml,但一般低于免疫耐受期,ALT/天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 持续或间歇升高,肝组织学有坏死炎症等表现。非活动或低(非)复制期表现为 HBeAg 阴性,抗-HBe 阳性,HBV DNA 检测不到 (PCR 法) 或低于检测下限,ALT/AST 水平正常,肝组织学无明显炎症。在其非活动或低(非)复制期的 HBV 感染者中,部分患者又可再活动,出现 HBeAg 阳转;或发生前 C 或 C 区启动子变异,HBV 再度活动,但 HBeAg 阴性,两者均表现为活动性慢性乙型肝炎。

HBeAg 血清学转换通常向非活动性 HBsAg 携带状态的转变,仅有 1% ~ 5% 的患者成为 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎,表现为生化学和肝脏组织学异常,血清 HBV DNA 的水平也相对较高。没有肝硬化的非活动性携带者的通常预后相对良好,但 20% ~ 30% 的患者可能出现乙型肝炎的重新激活,其原因主要是 HBV 的复制的增强,也可能为重叠感其它嗜肝病毒、接受化疗或酗酒等因素所致。在西方国家,每年大约有 1% ~ 2% 的携带者出现 HBsAg 转阴,而在地方性流行的地区,HBsAg 的清除率相对较低(每年 0.05% ~ 0.08%)。

慢性乙型肝炎患者发展为肝硬化的估计年发生率为 2.1%。另一项对 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎进行平均 9 年 (1 ~ 18.4 年) 随访,进展为肝硬化和 HCC 的发生率分别为 23% 和 4.4%。发生肝硬化的高危因素包括病毒载量高、HBeAg 持续阳性、ALT 水平高或反复波动、嗜酒、合并 HCV、HDV 或 HIV 感染等。HBeAg 阳性患者的肝硬化发生率高于 HBeAg 阴性者。

慢性乙型肝炎患者中,肝硬化失代偿的年发生率约 3%,5 年累计发生率约 16%。慢性乙型肝炎、代偿期和失代偿期肝硬化的 5 年病死率分别为 0% ~ 2%、14% ~ 20% 和 70% ~ 86%。

HBV 感染是 HCC 的重要相关因素,HBV 慢性感染者比非感染者患肝癌的概率高 102 倍。HBsAg 和 HBeAg 均阳性者的 HCC 发生率显著高于单纯 HBsAg 阳性者。肝癌的发生还与肝病的严重程度有关,代偿性肝硬化患者每年发生肝

癌的概率为6%,而普通HBV慢性感染者肝癌的年发生率低于0.5%。

2. 急性乙型肝炎 根据临床有无黄疸,可分为急性黄疸型和急性无黄疸型。大约30%的成人急性HBV感染者表现为黄疸型肝炎,其中0.1%~0.5%表现为暴发性肝炎。

(1) 急性黄疸型肝炎 临床特征和其他急性病毒性肝炎类似,通常需依靠血清学检查等鉴别。

(2) 急性无黄疸型肝炎 症状较轻,不出现黄疸。急性乙型肝炎多表现为急性无黄疸型,不易被早期诊断,病情迁延可以发展为慢性乙型肝炎。

3. 慢性乙型肝炎 临床症状呈多样性,轻者可无症状或症状轻,重者可出现食欲不振、恶心、呕吐、腹胀、全身乏力和黄疸等。慢性乙型肝炎长期或反复发作,可引起肝脏和脾脏肿大、肝病面容、肝掌和蜘蛛痣,部分患者出现出血倾向、内分泌紊乱等。实验室检查显示ALT、AST、球蛋白及胆红素反复或持续升高,A/G比例倒置,凝血酶原时间延长,外周血白细胞和血小板减少等。少数慢性乙型肝炎患者还可出现多种肝外表现,如肾小球肾炎、溶血性贫血、再生障碍性贫血、多发性神经炎等。

4. 肝衰竭 临床上表现为迅速加深的黄疸、凝血酶原活动度明显降低(<40%)和程度不等的肝性脑病。按其发病经过不同,可以分为急性、亚急性和慢性重型乙型肝炎(见肝衰竭节)。

5. 淤胆型肝炎 临床以急性淤胆型肝炎多见。急性淤胆型肝炎起病类似急性黄疸型肝炎,但乏力和消化道症状较轻,主要表现为肝内胆汁淤积,大便色浅、皮肤明显瘙痒、黄疸较重、尿色呈深茶色。尿胆红素强阳性,但尿胆原和尿胆素减少和消失。血清总胆红素明显升高,以直接胆红素升高为主,血清碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ GT)明显升高。血清胆固醇升高,但凝血酶原活动度(PTA)正常。B超显示肝内、外胆管不扩张,无胆囊肿大,病程常在3周以上。

6. 慢性HBsAg携带者 常无自觉症状、无肝脏及脾脏肿大、肝功能正常(参见表1)。

(五) 实验室检查

1. 常规检查 外周血白细胞总数正常或偏低,淋巴细胞增多,较重的慢性乙型肝炎、合并肝硬化者、重型肝炎患者可出现血小板减少及白细胞减少。有黄疸者,可出现尿胆红素阳性。尿胆原和尿胆素增多。合并乙型肝炎相关性肾炎者,可出现蛋白尿、血尿。淤胆型肝炎时,尿胆红素强阳性,但尿胆原和尿胆

素减少或消失。

2. 生化学检查

(1) ALT 和 AST 血清 ALT 和 AST 水平一般可反映肝细胞损伤程度,最为常用。

(2) 血清胆红素 通常与肝细胞坏死程度有关,但需与肝内和肝外胆汁淤积所引起的胆红素升高鉴别。肝衰竭患者血清胆红素常较高,且呈进行性升高,每天上升可 ≥ 1 倍正常值上限(ULN);也可出现胆红素与 ALT 和 AST 分离现象。

(3) 凝血酶原时间(PT)及 PTA PT 是反映肝脏凝血因子合成功能的重要指标,PTA 是 PT 测定值的常用表示方法,对判断疾病进展及预后有较大价值,近期内 PTA 进行性降至 40% 以下为肝衰竭的重要诊断标准之一,<20% 者提示预后不良。亦有用国际标准化比值(INR)来表示此项指标者,INR 值的升高同 PTA 值的下降有同样意义。

(4) 胆碱酯酶 可反映肝脏合成功能,对了解病情轻重和监测肝病发展有参考价值。肝脏损害严重时,可出现胆碱酯酶的下降。

(5) 血清白蛋白 反映肝脏合成功能,慢性乙型肝炎、肝硬化和肝衰竭患者的血清白蛋白下降或球蛋白升高,表现为血清白蛋白/球蛋白比值降低。

(6) 甲胎蛋白(AFP) 明显升高往往提示 HCC,故用于监测 HCC 的发生;AFP 升高也可提示大量肝细胞坏死后的肝细胞再生,可能有助于判断预后。但应注意 AFP 升高的幅度、持续时间、动态变化及其与 ALT、AST 的关系,并结合患者的临床表现和 B 超等影像学检查结果进行综合分析。

(7) 血氨和血浆氨基酸谱的测定在肝硬化、重型肝炎时可以出现血氨升高,血浆氨基酸谱也可以发生变化,主要是血浆支链氨基酸水平下降,而芳香族氨基酸水平升高,使支链氨基酸与芳香族氨基酸的比值(正常值 ≥ 3.0)降低。在肝性脑病时,其比值可 ≤ 1 。

(8) 血脂测定 重型肝炎患者的血清总胆固醇水平明显降低,而在淤胆型肝炎时,血清胆固醇水平升高。

(9) 肝纤维化标记物的检测 较常用的肝纤维化标志物包括血清透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原肽(PⅢP)、Ⅳ型胶原(ⅣC)、层粘蛋白等。这些纤维化标记物仅能部分反映肝纤维的程度,而不能代替肝组织活检。

3. 血清学检测 HBV 标志物的检测 常用酶免疫法(EIA),国内外应用较多的是 Abbott 试剂盒。血清 HBsAb 水平 $\geq 10\text{mIU/mL}$ 时,对 HBV 感染才有保护作用。在血清中一般不能检测出 HBcAg。HBV 的血清标志物及其意义见表 3。

表3 HBV 血清标志物及意义

HBV 血清标志物	急性乙型肝炎	HBV 感染恢复期	慢性乙型肝炎	非活动性携带者	隐匿性乙型肝炎
HBsAg	+	-	+	+	-
HBsAb	-	+	-	-	-/+
HBcAb (total)	+	+	+	+	-/+
HBeAg	+	-	+/-	-	-/+
HBeAb	-	+	-/+	+	-/+
HBV DNA	+	-	+, $\geq 10^5$ 拷贝/mL, -, $< 10^4$ 拷贝/mL		+

4. 血清 HBV DNA 的检测 血清 HBV DNA 是 HBV 复制和传染性的直接标记。血清 HBV DNA 出现早。在慢性 HBV 感染者血清中,HBV DNA 可持续阳性。目前一般采用定量 PCR 法和支链 DNA 法。血清 HBV DNA 的定量检测不仅用于 HBV 感染的诊断,还可作为疗效监测的指标。HBV DNA 检测的结果通常用拷贝/ml 表示,但国际上已改用 IU/ml (1IU = 5 拷贝)。

5. HBV 基因分型和耐药变异的检测

常用的方法有:(1) 特异性引物 PCR 法;(2) 限制性片段长度多态性分析法 (RFLP);(3) 线性探针反向杂交法 (INNO - LiPA);(4) 基因序列测定法;(5) 实时 PCR 法 (Real - time PCR) 等。

6. 肝组织学检查 可以了解肝脏炎症和纤维化的程度,对抗病毒药物的选择、疗效考核、预后判断均具有很大的意义,同时也有助于肝脏疾病的鉴别诊断。

7. 影像学检查 肝脏 B 超、CT 等检查对早期发现肝癌、肝胆疾病的诊断与鉴别诊断具有重要意义。

(六) 诊断和鉴别诊断

根据流行病学资料、临床症状、体征和实验室检查等,很容易诊断出 HBV 感染(参见表 1)。对诊断不明的患者应争取作肝组织学检查。

乙型肝炎需与其他病毒引起的肝炎以及其他引起的 ALT 升高的疾病相鉴别。

(七) 并发症

1. 肝硬化 在我国,乙型肝炎是引起肝硬化最常见的疾病,而肝硬化又是乙型肝炎最常见的并发症。

2. 肝细胞性肝癌(HCC) 在我国,乙型肝炎是引起肝 HCC 最常见的病因(见自然史部分)。

3. HBV 相关性肾炎 多见于慢性乙型肝炎和慢性 HBV 携带者病人。临床表现为急性或慢性肾炎。肾组织检查多为膜性或膜增殖性肾炎。肾组织免疫

组化检查在肾小球系膜和毛细血管基底膜上有 HBsAg、HBeAg、HBcAg 及 IgG、IgM 和补体复合物沉积。

4. 其他并发症 如肝衰竭、继发感染等,参见“肝衰竭”节。

(八) 预后

随着 α 干扰素和核苷类似物的广泛应用、肝脏移植的开展、早期肝癌诊断率的提高,慢性乙型肝炎的预后得到了显著改善。重型肝炎病人预后较差,急性及亚急性重型肝炎的病死率约 50% 左右。而慢性重型肝炎病死率较高,约在 70% 以上。对于重型肝炎患者,肝移植是提高生存率最好的方法。

(九) 治疗

1. 急性乙型肝炎的治疗 成人急性乙型肝炎一般为自限性疾病,约 95% 以上病人经过充分休息、适当的营养和应用一般护肝药物即可痊愈。一般不需要抗病毒治疗。

2. 慢性乙型肝炎的治疗

(1) 总体目标:慢性乙型肝炎治疗的总体目标是最大限度地长期抑制或消除 HBV,减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化,延缓和阻止疾病进展,减少和防止肝脏失代偿、肝硬化、HCC 及其并发症的发生,从而改善生活质量和延长存活时间。慢性乙型肝炎治疗主要包括抗病毒(包括 α 干扰素治疗和核苷类似物治疗)、免疫调节、抗炎保肝、抗纤维化和对症治疗,其中抗病毒治疗是关键,只要有适应证,且条件允许,就应进行规范的抗病毒治疗。

(2) 抗病毒治疗的适应症:对于 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者,需要 ALT 水平 ≥ 2 倍正常值上限,HBV DNA 水平 $\geq 10^5$ 拷贝/ml;对于 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者,需要 ALT 水平 ≥ 2 倍正常值上限,HBV DNA 水平 $\geq 10^4$ 拷贝/ml。对于 ALT 水平升高、但低于 2 倍正常值上限的患者,多数临床指南建议,可行肝活检检查,如有异常,可以给予抗病毒治疗。但也有专家建议,这些患者只要有肝功能异常,且排除其他原因所致,即可行抗病毒治疗。ALT 正常的患者,目前不主张给予抗病毒治疗。

(3) 抗病毒治疗应答反应的定义 慢性乙型肝炎(CHB)的治疗主要是抗病毒治疗。为了便于比较不同药物的疗效,目前已对抗病毒治疗的应答反应按应答类型和评价时间进行了统一的定义(见表 4)。

(4) 抗病毒药物 有 2 大类,即 α 干扰素类和核苷(酸)类似物类,见表 5,临床疗效比较见表 6,两类药物的优缺点见表 7。

表4 抗病毒治疗应答反应的定义

应答类别	定 义
生化学应答 (BR)	血清 ALT 下降到正常值范围
病毒学应答 (VR)	PCR 方法检测血清 HBV DNA 水平, 达到不可测水平, 对于 HBeAg 阳性患者, 需同时伴有 HBeAg 消失。
无应答 (IFN 治疗不适用)	至少治疗 24 周后血清 HBV DNA 下降 $<2 \log_{10}$ IU/mL
病毒学复发	停止治疗后至少连续 2 次、间隔超过 4 周检测血清 HBV DNA, 上升超过 $1 \log_{10}$ IU/mL。
组织学应答 (HR)	和治疗前相比, 组织学活动评分至少下降 2 分, 同时没有纤维化评分的恶化。
完全应答 (CR)	符合生化学和病毒学应答标准, 而且 HBsAg 消失。
评价时间 维持应答	在治疗过程中维持抗病毒应答反应。
治疗结束时应答	治疗结束时达到的应答反应。
持久应答	治疗结束后随访 6 个月或 12 个月以上, 疗效维持不变。

表5 抗 HBV 药物

通用名	商品名	生产商	上市时间
重组干扰素 $\alpha-2b$	甘乐能®	Schering Corporation	1992
拉米夫定	贺普丁®	GlaxoSmithKline	1999
阿德福韦酯	贺维力™	Gilead Sciences	2005
聚乙二醇化干扰素 $\alpha-2a$	派罗欣®	Hoffmann La - Roche Inc.	2005
恩替卡韦	博路定™	Bristol - Myers Squibb	2006
聚乙二醇化干扰素 $\alpha-2b$	佩乐能	Schering - Plough	2007
替比夫定	素比伏™	Idenix/Novartis	2007
替诺福韦 *	Viread	Gilead Sciences	2008

* 尚未在我国上市

表6 已上市的抗 HBV 药物的疗效比较

疗效指标	ADV	PEG	LMV	TDF	TBV	ETV
HBeAg 阳性慢性乙肝						
HBV DNA 下降中位数 (Log)	3.5	4.5	5.5	6.2	6.4	6.9
HBV DNA 低于检测下限的比例 (%)	21	25	44	80	60	68
ALT 正常化 (%)	61	39	75	77	77	68
组织学改善率 (%)	68	38	62	74	65	72
HBeAg 血清转换率	12	27	21	21	22	21
HBeAg 阴性慢性乙肝						
HBV DNA 下降中位数 (Log)	3.9	4.1	4.7	4.6	5.2	5.0
HBV DNA 低于检测下限的比例 (%)	64	63	73	95	88	90
ALT 正常化 (%)	77	38	79	79	74	78
组织学改善率 (%)	64	48	66	72	67	70

注: 1. 治疗 48 - 52 周的疗效, 不是头对头的研究;

2. ADV、PEG、LMV、TDF、TBV 和 ETV 分别代表阿德福韦、聚乙二醇化干扰素、拉米夫定、替诺福韦、替比夫定和恩替卡韦;

3. HBV DNA 的检测下限: 阿德福韦, 1000 拷贝/ml; 其他药物, 300 - 400 拷贝/ml;

4. 组织学改善定义为 HAI 评分减少 ≥ 2 分。

表 7 干扰素和核苷(酸)类似物抗 HBV 药物的优缺点比较

特 点	聚乙二醇化干扰素	核苷(酸)类似物
给药途径	皮下,每周 1 次	口服,每日 1 次
人体耐受性	差	好
临床监测	频繁,费用较大	1-3 个月监测 1 次
疗程	1 年	80% 以上不确定
HBV DNA 下降最大幅度(log)	4.5	6.9
对高病毒载量患者的疗效($\geq 10^9$ IU/ml)	差	仍有效
HBeAg 血清转换率(疗程 1 年)	约 30%	约 20%
疗程大于 1 年的 HBeAg 血清转换率	无数据	30% - 50%
HBeAg 血清转换后的稳定性	80%	80%
HBsAg 转阴率	3% - 4%	0 - 3%
耐药	无	LMV + + + +, ADV + +, TBV + + TDF 和 ETV 不易耐药
代偿性肝硬化	不推荐应用	可推出失代偿的发生
失代偿性肝硬化	禁用	可能提高生存率

(5) 抗病毒治疗的终点

CHB 患者的抗病毒治疗必须将 HBV DNA 降至尽可能低的水平。抑制病毒复制一方面可使生物化学指标恢复、组织学改善、预防并发症的发生;另一方面还能降低核苷(酸)类似物(NA)的耐药风险,增加 HBeAg 阳性 CHB 患者的 HBeAg 血清学转换率。建议尽可能采用敏感的方法检测 HBV DNA。

① 理想的治疗终点:为 HBsAg 转阴,伴或不伴抗抗 HBs 的出现。达到理想终点往往预示炎症缓解、远期预后改善。

② 满意的治疗终点:对于 HBeAg 阳性的 CHB 患者,满意的治疗终点是持续的 HBeAg 血清学转换和 HBV DNA 低于检测下限。这种转换多伴随预后的改善。

③ 基本的治疗终点:对于未能达到 HBeAg 阳性血清学转换的 HBeAg 阳性 CHB 患者和 HBeAg 阴性 CHB 患者,在 NA 持续治疗或干扰素治疗后维持 HBV DNA 低于检测下限,患者仍然可以获益,使疾病进展缓慢。

(6) 治疗方案 目前,有循证医学证据支持的 CHB 治疗策略仍为应用干扰素或 NA 单药治疗。联合用药在延缓及降低耐药性产生方面明显优于单一治疗,但疗效仍需临床试验支持。美国肝病学会(AASLD)最新推荐治疗方案见表 8。由于我国仍为发展中国家,各地经济发展不平衡,医疗资源有限,在临床上选用药物时,需根据具体经济条件而定,该 AASLD 的推荐方案仅作为参考。

(7) 疗程 目前推荐的 α 干扰素治疗的疗程为 1 年,但已有专家根据患者的应答情况,适当延长疗程。AASLD 慢性乙型肝炎临床指南中对于核苷(酸)

类似物治疗疗程的建议是：HBeAg 阳性慢乙肝患者在出现血清学转换后，应继续持续治疗 6 个月，然后可停止治疗。对于 HBeAg 阴性慢乙肝，建议一直治疗到出现 HBsAg 清除，才停止治疗。治疗结束后一定要密切监测以防病毒学复发和病情加重。对于失代偿肝硬化和肝移植后肝炎复发者，推荐终生治疗。

(8) 治疗的监测和随访 治疗过程中应对相关指标定期监测和随访，以评价疗效和提高依从性：(1) 生化学指标治疗开始后每月 1 次，连续 3 次，以后随病情改善可每 3 个月 1 次；(2) 病毒学标志治疗开始后每 3 个月检测 1 次 HBsAg、HBeAg、抗-HBe 和 HBV DNA；(3) 根据病情需要，检测血常规、血清磷酸肌酸激酶和肌酐等指标；(4) HBsAg 和 HBeAg 水平的检测，对疗效预测有重要价值。

(9) 核苷(酸)类似物耐药的预防及处理

① 核苷(酸)类似物耐药的有关定义 病毒学突破(Virologic breakthrough)是指在连续治疗中达到病毒学应答后血清 HBV DNA 自最低值上升 $>1 \log_{10}$ (10 倍)；病毒学反弹(Viral rebound)是指在连续治疗中达到病毒学应答后，血清 HBV DNA 上升 $>20,000 \text{ IU/mL}$ 或超过治疗前的水平；生化学突破(Biochemical breakthrough)是指在连续治疗中达到复常后，ALT 上升超过正常值上限；基因型耐药(Genotypic resistance)是指检测到可导致对正在治疗的核苷类药物耐药的突变；临床耐药(Clinical resistance)是指在基因型耐药基础上出现病毒学反弹和生化学突破。

② 核苷(酸)类似物耐药的预防与监测 最有效的措施是避免不必要的治疗。其他措施还有：初始治疗选用强效抗病毒和低耐药发生率的药物或联合治疗；早期治疗(如治疗 3 个月)无应答者应及早改用其他药物(换药策略)；治疗过程中(如治疗 24 周或 48 周)表现为部分应答或不充分应答者，采用加药治疗策略。

治疗过程中需对核苷(酸)类似物耐药性进行监测。治疗期间每 3-6 个月检测血清 HBV DNA(PCR 法)，对于病毒学反弹的患者确认其服药的依从性，用基因型检测确认抗病毒耐药的发生。

③ 核苷(酸)类似物耐药的处理 对于 LAM 耐药者，加 ADV 或替诺福韦；或停 LAM，换用 Truvada(恩曲他滨 200mg 和替诺福韦 300mg)；或停 LAM，换用 ETV，但易发生恩替卡韦耐药。对 ADV 耐药者，加用 LAM；或停 LAM，换用 Truvada；或换用或加用 ETV。对 ETV 耐药者，换用或加用阿德福韦或替诺福韦。对 LdT 耐药者，处理方法同 LAM 耐药者。

表8 慢性乙型肝炎的推荐治疗方案

HBeAg	HBV DNA (PCR)	ALT	治疗策略
+	>20 000IU/ml	≤ 2ULN	1. 目前的治疗效果差 2. 应定期观察,当 ALT 升高时可考虑治疗 3. 年龄 >40 岁,ALT 持续升高约 2ULN,有 HCC 家族史者,可行肝活检 4. 若 HBV DNA >20 000IU/ml,且肝活检显示存在中至重度炎症或显著肝纤维化,应考虑治疗
+	>20 000IU/ml	>2ULN	1. 观察 3~6 个月,若不发生自发性 HBeAg 转阴,则予治疗 2. 代偿性肝病可考虑在治疗进行肝活检 3. 若出现黄疸或肝功能失代偿,应立即开始治疗 4. 初始治疗可选用普通 IFN α , PegIFN- α , LAM, ADV, ETV, TDF 或 LdT ADV 因抗病毒活性低,使用 1 年后耐药率高不作为优先用药 LAM 和 LdT 因耐药率高也不优先选用 5. 治疗终点为出现 HBeAg 的血清学转换 6. 疗程:普通 IFN α 为 16 周, PegIFN- α 为 48 周, LAM, ADV, ETV, TDF 或 LdT 至少 1 年,出现 HBeAg 血清学转换后应继续维持治疗至少 6 个月 7. IFN α 无应答或有禁忌症时,改用 TDF 或 ETV
-	>2 000IU/ml	>2ULN	1. 初始治疗可选用普通 IFN α , PegIFN- α , LAM, ADV, ETV, TDF 或 LdT ADV 因抗病毒活性低,使用 1 年后耐药率高不作为优先用药 LAM 和 LdT 因耐药率高也不优先选用 2. 治疗终点尚不明确 3. 疗程:普通 IFN α 和 PegIFN- α 为 1 年 LAM, ADV, ETV, TDF 或 LdT >1 年
-	>2 000IU/ml	1~>2ULN	考虑肝活检,若肝活检证实存在中至重度坏死性肝炎或显著纤维化,则予治疗
-	≤ 2 000IU/ml	≤ 1ULN	观察随访,若 HBV DNA 或 ALT 升高,则予治疗
+/-	可测出	肝硬化	1. 代偿期:HBV DNA >2000IU/ml 时,予治疗,初始治疗可选用 LAM, ADV, ETV, TDF 或 LdT,其中 ADV 因抗病毒活性低,使用 1 年后耐药率高不作为优先用药, LAM 和 LdT 因耐药率高也不优先选用 HBV DNA <2000IU/ml 时,若 ALT 升高可考虑治疗 2. 失代偿期:与肝移植中心协作,可优先考虑 LAM(或 LdT)联合 ADV 治疗,也可选用 TDF 或 ETV;必要时进行肝移植
+/-	测不出	肝硬化	1. 代偿期:观察 2. 失代偿期:可考虑肝移植

(10) 特殊人群的治疗

①HBV/HIV 合并感染患者的治疗 对于符合慢性乙型肝炎诊断标准的患者应当实施治疗。一过性或轻微 ALT 升高(1~2×ULN)的患者应当考虑肝活检。对于没有进行 HAART 治疗和近期不需要进行 HAART 治疗的患者,应当选用无抗 HIV 活性药物进行抗乙型肝炎病毒治疗,例如聚乙二醇化干扰素 α 、阿德福韦酯。

尽管替比夫定无抗 HIV 活性,但在这种情况下也不应当选用。对于将要同时进行抗 HBV 和抗 HIV 治疗的患者,应当选用对这两种病毒均有效的药物。优先选用拉米夫定加替诺福韦或恩曲他滨加替诺福韦。对于正在接受有效 HART 治疗的患者,若 HART 方案中无抗乙型肝炎病毒药物,则可选用聚乙二醇化干扰素 α 、阿德福韦酯或恩替卡韦治疗。对于拉米夫定耐药患者,应当加用替诺福韦或阿德福韦酯治疗。当需要改变 HAART 方案时,不应当在

无有效药物替代前就中断抗乙型肝炎病毒的有效药物,除非患者已经获得 HBeAg 血清转换,并完成了足够的巩固治疗时间。

② 需要接受免疫抑制剂治疗或细胞毒性治疗的慢性乙型肝炎病毒感染者的治疗。对于 HBV 感染高危人群,在启动化疗或免疫抑制剂治疗之前应当检测 HBsAg。对于接受肿瘤化疗或确定疗程的免疫抑制剂治疗的慢性乙型肝炎病毒感染者,推荐在启动治疗同时实施预防性抗乙型肝炎病毒治疗。基线 HBV DNA $<2\,000\text{ IU/ml}$ 的患者,在完成化疗或免疫抑制剂治疗后应当继续治疗 6 个月。基线 HBV DNA 水平较高 ($>2\,000\text{ IU/ml}$) 的患者,应当持续治疗直至达到和免疫功能正常患者同样的治疗终点。对于预期疗程 ≤ 12 个月的患者,可以选用拉米夫定或替比夫定。对于预期疗程更长的患者,应优先选用阿德福韦酯或恩替卡韦。恩替卡韦比阿德福韦酯起效更快,可能是更合适的选择。干扰素有骨髓抑制作用,应当避免选用。

③ 对于有症状的急性乙型肝炎患者的治疗 仅暴发性乙型肝炎和病程迁延的急性重型乙型肝炎患者才有抗病毒治疗指征。优先选用拉米夫定、替比夫定或恩替卡韦。应当持续治疗直至确认 HBsAg 清除,对于实施肝移植的患者疗程尚未确定。禁用干扰素 α 。

④ 肝移植患者 对于拟接受肝移植手术的 HBV 感染相关疾病患者,应于肝移植术前 1-3 个月开始服用拉米夫定,每日 100 mg 口服,术中无肝期加用 HBIG,术后长期使用拉米夫定和小剂量 HBIG (第 1 周每日 800 IU,以后每周 800 IU),并根据抗-HBs 水平调整 HBIG 剂量和用药间隔 (一般抗-HBs 谷值浓度至少大于 100-150 mIU/ml,术后半年内最好大于 500 mIU/ml),但理想的疗程有待进一步确定。对于发生拉米夫定耐药者可选用其他已批准的能治疗耐药变异的核苷(酸)类似物。

⑤ 儿童患者 12 岁以上慢性乙型肝炎患儿,其普通 IFN α 治疗的适应证、疗效及安全性与成人相似,剂量为 3-6 MU/m²,最大剂量不超过 10MU/m²。在知情同意的基础上,也可按成人的剂量和疗程用拉米夫定治疗。

(11) 免疫调节治疗 是慢性乙型肝炎治疗的重要手段之一,但目前尚缺乏乙型肝炎特异性免疫治疗方法。胸腺肽 $\alpha 1$ 可增强非特异性免疫功能,不良反应小,使用安全,对于有抗病毒适应证,但不能耐受或不愿接受干扰素和核苷(酸)类似物治疗的患者,有条件可用胸腺肽 $\alpha 1$ 1.6mg,每周 2 次,皮下注射,疗程 6 个月。但持久性病毒学应答率不足 20%,故单独应用疗效不理想,与其他药物联合应用的效果有待进一步观察。

(12)改善肝功能:甘草甜素制剂如强力宁、甘利欣等可明显抑制炎症,改善肝功能的效果。强力宁 80 ~ 120mL 或甘利欣 30—40mL,加入 5% 葡萄糖液 250ml 中。静脉滴注,每日 1 次,对降低 ALT 和退黄疸有较好的效果。不良反应有血压升高、浮肿、低血钾等。此外,还有联苯双酯、垂盆草冲剂、肝炎灵注射液均有明显的降 ALT 效果。上述药物在快速减量或突然停药后,ALT 可出现反跳现象,停药前需逐渐减量。

(13)重型肝炎的治疗 重型肝炎应早期采取支持、抑制肝坏死、促进肝细胞再生和防治合并症等综合治疗措施。同时,早期应用人工肝支持系统治疗,可以改善症状及肝功能,降低病死率。对有条件者进行肝移植,可显著降低病死率(参见附文“肝衰竭诊疗指南”)。

(14)淤胆型肝炎的治疗 可选用以下方案:

① 甘草甜素制剂:强力宁 80 ~ 120mL/d 或甘利欣 30 ~ 40mL/d,加入 10% 葡萄糖液 250 ~ 500mL 中,静脉滴注,每日 1 次。

② 肾上腺皮质激素 具有很强的非特异性抑制炎症和利胆退黄作用,但不良反应较多,必须慎用,一般在其他药物治疗无效时,方可考虑采用。在治疗过程中,密切观察不良反应,如继发感染,类固醇性糖尿病,溃疡病等的发生。可用强的松龙 40 ~ 60mg/d,分次口服。待黄疸明显消退后,逐渐减量,以至停用。

③ 苯巴比妥 为酶诱导剂;可促进间接胆红素向直接胆红素转化,亦可促进胆汁分泌和直接胆红素排泄。有利胆及退黄作用。剂量为 0.03—0.06g,每日 3 次。其对肝脏有一定的损害作用,有肝功能明显损害者不宜应用,有困倦乏力、嗜睡等不良反应。

④ 熊去氧胆酸(UDCA) 熊去氧胆酸为亲水性胆酸,可以减轻疏水性胆酸对肝细胞和胆管的损害,改善肝细胞膜的流动性,并有利胆作用,使瘀胆减轻,剂量 500 ~ 1000mg/d,分 3 ~ 4 次口服,无明显不良反应。

(15) 中医中药 苦参素(氧化苦参碱)系我国学者从中药苦豆子中提取,已制成静脉内和肌肉内注射剂及口服制剂。我国的临床研究表明,本药具有改善肝脏生化学指标及一定的抗 HBV 作用。但其抗 HBV 的确切疗效尚需进一步扩大病例数,进行严格的多中心随机对照临床试验加以验证。

中医中药治疗慢性乙型肝炎在我国应用广泛,但多数药物缺乏严格随机对照研究,其抗病毒疗效尚需进一步验证。

(十) 预防

1. 管理传染源 措施包括对病人进行登记及统计,对患者及其家属进行消毒,隔离和预防的指导。HBsAg 携带者和乙型肝炎患者不能献血及从事饮食业,托幼机构的工作。患者应注意个人卫生,食具,水杯,饭菜,洗嗽用具(包括牙刷,漱口杯,毛巾)、刮须刀等应与健康人分开。密切接触者包括配偶及家庭其他成员应进行乙肝疫苗的免疫接种。对所有献血员在献血前,应常规做 HBsAg 检查。

2. 切断传播途径 除加强对献血员筛查外,对血制品应做 HBsAg 检测,严格掌握输血及血制品的适应证,对各种医疗器械和用具应实行严格消毒,提倡使用一次性的注射器、检查和治疗用具,防止医源性传播。

3. 保护易感人群 接种乙型肝炎疫苗是预防 HBV 感染的最有效方法。接种对象主要是新生儿,其次为婴幼儿和高危人群。乙型肝炎疫苗全程接种共 3 针,按照 0、1、6 个月程序,即接种第 1 针疫苗后,间隔 1 及 6 个月注射第 2 及第 3 针疫苗。新生儿接种乙型肝炎疫苗越早越好,要求在出生后 24 h 内接种。接种部位新生儿为大腿前部外侧肌肉内,儿童和成人上臂三角肌中部肌肉内注射。单用乙型肝炎疫苗阻断母婴传播的保护率为 87.8%。

对 HBsAg 阳性母亲的新生儿,应在出生后 24 h 内尽早注射乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG),最好在出生后 12 h 内,剂量应 $\geq 100\text{IU}$,同时在不同部位接种 $10\text{ }\mu\text{g}$ 重组酵母或 $20\text{ }\mu\text{g}$ 中国仓鼠卵母细胞(CHO)乙型肝炎疫苗,可显著提高阻断母婴传播的效果。也可在出生后 12 h 内先注射 1 针 HBIG,1 个月后再注射第 2 针 HBIG,并同时在不同部位接种一针 $10\text{ }\mu\text{g}$ 重组酵母或 $20\text{ }\mu\text{g}$ CHO 乙型肝炎疫苗,间隔 1 和 6 个月分别接种第 2 和第 3 针乙型肝炎疫苗(各 $10\text{ }\mu\text{g}$ 重组酵母或 $20\text{ }\mu\text{g}$ CHO 乙型肝炎疫苗)。后者不如前者方便,但其保护率高于前者。新生儿在出生 12 h 内注射 HBIG 和乙型肝炎疫苗后,可接受 HBsAg 阳性母亲的哺乳。

接种乙型肝炎疫苗后有抗体应答者的保护效果一般至少可持续 12 年,因此,一般人群不需要进行抗-HBs 监测或加强免疫。但对高危人群可进行抗-HBs 监测,如抗-HBs $< 10\text{ mIU/ml}$,可给予加强免疫。

包括中国在内的许多国家已把乙肝疫苗接种列入常规的婴儿和青少年的免疫计划。通过接种乙肝疫苗,儿童 HBsAg 的阳性率明显下降,接种疫苗者的 HBsAg 阳性率下降至 1.66%,未接种者也降至 7.1%。在台湾,15 岁以下人群 HBsAg 阳性率已由 1984 年的 9.8% 下降至 1999 年的 0.7%。

三、丙型病毒性肝炎

丙型病毒性肝炎, 简称为丙型肝炎, 是由丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)引起的肝脏疾病。丙型肝炎主要经血源性传播, 临床症状较轻或无明显症状, 病程进展缓慢, 易慢性化, 可导致肝硬化和肝癌。

(一) 病原学

HCV 是一种单股正链 RNA 病毒, 归类于黄病毒科(family flaviviridae)的肝炎病毒属(hepacivirus genus), 是黄病毒科中惟一的嗜肝病毒。HCV 病毒颗粒呈球形, 直径约为 50nm。病毒颗粒的最外层为包膜糖蛋白, 其内为蛋白质核衣壳。病毒基因组被核衣壳包裹。HCV 核心颗粒被包膜包裹形成完整的病毒颗粒。HCV 基因组为单链 RNA, 长约 9600 个核苷酸, 由长约 341 个核苷酸组成的高度保守的 5' 端非编码区(5' NTR)、长约 9033 ~ 9099 个核苷酸组成开放读码框架(ORF)和 3' 端非编码区(3' NTR)而构成。HCV 的 ORF 又可分为结构基因区和非结构基因区, 分别编码结构蛋白(核心蛋白和包膜蛋白)和非结构蛋白(见图 1a)。

目前 HCV 可分为 6 个主要的基因型和 100 种以上的亚型。1 型是最常见的基因型, 占 40% ~ 80%, 呈世界性分布, 但不同国家和地区的 HCV 基因型分布有较大的差异。中国、日本、美国等以 1 型为主。3 型常见于印度、巴基斯坦、澳大利亚、苏格兰等, 4 型常见于中东地区和非洲, 5 型常见于南非, 6 型见于香港和澳门等。HCV 基因型与疾病严重性相关。1b 型 HCV - RNA 载量高, 肝病理变化较重, 易导致肝硬化和肝癌, 但也有人认为基因型与疾病严重性无关。HCV 基因型还与 α 干扰素(IFN - α)的疗效密切相关, 是影响 IFN - α 治疗效果的主要因素之一。

(二) 流行病学

丙型肝炎是一种流行较为广泛的病毒性疾病, 是一个对社会及经济有重要影响的全球问题。据估计, 全球有 1.7 亿人口, 即全世界人口的 3% 左右, 感染了 HCV 而且, 每年有 300 ~ 400 万新发病例。我国抗 HCV 的阳性率平均为 3.2%。

在 HCV 感染者中, 实际上仅有 20% 的患者被诊断出丙型肝炎, 因此, 还有很多病人尚未被诊断, 有必要对高危人群, 如输注过可疑 HCV 感染者的血液、血液制品或接受可疑 HCV 感染者器官的移植病人; 静脉药瘾者; 血友病患者; 血液透析者进行抗 HCV 筛查, 以发现大量无症状 HCV 感染者。

1. 传染源 主要是丙型肝炎患者和无症状 HCV 携带者。

2. 传播途径 HCV 主要经血液途径传播。但是, 在各个国家的传播方式有

所不同。在发达国家,最常见的传播方式是静脉吸毒,其次为使用未经 HCV 筛查的血液、血制品和器官。在许多欠发达国家,主要的传播方式是输血,其次为使用未经消毒的注射用具。

(1) 经血液传播,主要方式有:① 经输血和血制品传播。② 经破损的皮肤和黏膜传播。这是目前最主要的传播方式,在某些地区,因静脉注射毒品导致 HCV 传播占 60% ~ 90%。使用非一次性注射器和针头、未经严格消毒的牙科器械、内镜、侵袭性操作和针刺等也是经皮传播的重要途径。一些可能导致皮肤破损和血液暴露的传统医疗方法也与 HCV 传播有关;共用剃须刀、牙刷、纹身和穿耳环孔等也是 HCV 潜在的经血传播方式。

(2) 性传播:在 HCV 感染者的精液及阴道分泌物中可检测到 HCV RNA,可导致经性传播。与 HCV 感染者性交及有性乱行为者感染 HCV 的危险性较高。有多个性伴侣、卖淫、同性恋等有性传播疾病风险的人群中流行率为 4% ~ 6%,并且女性的危险性是男性的 3 倍。同时伴有其他性传播疾病者,特别是感染人免疫缺陷病毒(HIV)者,感染 HCV 的危险性更高。有研究结果显示,HCV 感染者配偶的 HCV 感染率为 2.38%

(3) 母婴传播:抗 - HCV 阳性母亲将 HCV 传播给新生儿的危险性为 2%,若母亲在分娩时 HCV RNA 阳性,则传播的危险性可高达 4% ~ 7%;合并 HIV 感染时,传播的危险性增至 20%。HCV 病毒高载量可能增加传播的危险性。对于通过选择性剖宫产来阻断母婴垂直传播的有效性,目前还缺少前瞻性研究予以评价;同样目前尚没有资料表明抗病毒治疗是否能够减少围产期传播的几率,因为利巴韦林与干扰素在妊娠期间是禁用的。

(4) 其他途径 仍有 15% ~ 30% 散发性丙型肝炎,无输血或肠道外暴露史,传播途径不明。

目前认为,接吻、拥抱、喷嚏、咳嗽、食物、饮水、共用餐具和水杯、无皮肤破损及其他无血液暴露的接触一般不传播 HCV。

3. 易感人群 人群普遍易感,但高危人群为反复、大量输注的血液、血液制品者;接受可疑 HCV 感染者器官的移植病人;静脉药瘾者;血友病患者;血液透析者;HIV 感染者。某些医务人员,如外科医生、检验人员等也为高危人群,并有可能引起医院内交叉感染。

(三) 发病机制和病理

1. HCV 感染的发病机制

多种因素可影响 HCV 与宿主之间的相互作用。病毒因素包括 HCV 的复制

能力、基因型、病毒多肽的免疫原性、病毒对肝细胞的直接损害作用等；宿主因素包括先天性免疫反应、细胞免疫和体液免疫反应等。其他因素，如饮酒、使用免疫抑制剂等对 HCV 感染的病程也有影响。由于缺乏小动物模型和细胞培养系统，HCV 感染的发病机理的研究受到很大的限制。因此，许多数据是通过观察患者得出的，个体差异较大。HCV 感染的发病机制主要包括免疫介导和 HCV 直接损伤两种。

2. 丙型肝炎的病理改变

丙肝的病理改变与乙肝极为相似，以肝细胞坏死和淋巴细胞浸润为主。汇管区淋巴细胞的聚集是丙型肝炎病毒感染的主要特征，点灶样肝细胞坏死和不同程度的炎症、胆管损伤、肝脂肪变性是丙肝较为常见的病理改变。

（四）临床表现

丙型肝炎的潜伏期为 2~26 周，平均为 50 天。输血后丙肝潜伏期为 7~33 天，平均为 19 天。

1. HCV 感染的自然史 大约有 60%~85% 的急性丙型肝炎患者会发展成慢性感染，其中有 10%~20% 的慢性丙型肝炎患者会发展成肝硬化，通常可以在感染后的第二或第三个十年中被诊断。即使病情已经进展到肝硬化期，很多患者还可以生存 10 年，乃至更长。但是，一旦出现失代偿的情况，如出现黄疸、腹水、静脉曲张破裂出血和肝性脑病等，其生存率则出现急剧下降。在感染 HCV 20 年后，慢性丙型肝炎发生肝细胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）的危险性会增加至 1%~5%，发生 HCC 时，多数患者已存在肝硬化。肝硬化患者每年发生 HCC 的概率为 1%~4%。慢性丙型肝炎的进展速度在不同人群差异很大，已经公认饮酒、合并感染 HBV 或 HIV 是促进肝病进展的主要因素之一。

2. 急性丙型肝炎 急性丙型肝炎多数为无黄疸型肝炎，起病较缓慢，常无发热，仅有轻度消化道症状，伴 ALT 异常。少数为黄疸型肝炎，黄疸呈轻度或中度。急性丙肝中约有 15%~40% 为急性自限性肝炎，在急性期 ALT 升高或伴血清胆红素升高，HCV RNA 阳性和抗 HCV 阳性，经 1~3 个月，ALT 恢复正常，黄疸消退，常在 ALT 恢复前 HCV RNA 阴转，抗 HCV 滴度也逐渐降低。有 60%~85% 的急性丙型肝炎患者则发展为慢性持续性感染。单一 HCV 感染极少引起重症肝炎。

3. 慢性丙型肝炎 大部分急性丙型肝炎患者在发病 6 个月后，HCV-RNA 持续阳性伴 ALT 异常者，称为慢性丙型肝炎。仅少数慢性肝炎患者能自行清除病毒，大部分患者为慢性持续性感染。慢性丙型肝炎患者常表现为 ALT 反复波

动,ALT水平多在100 U/L以内,部分患者表现为持续性ALT轻度升高。还有近1/3的慢性HCV感染者肝功能一直正常,抗HCV和HCV RNA持续阳性,肝活检可见慢性肝炎表现,甚至可发现肝硬化。还有一些HCV携带者表现为ALT正常,抗HCV阴性,而HCV RNA为阳性,多见于免疫功能低下者、酗酒和老年患者。在我国有1%~2%的供血员属此种情况。肝活检仅见轻微肝脏病变,病情进展较缓慢。

4. 儿童丙型肝炎 和成人丙型肝炎相比,儿童HCV感染自发性HCV清除率较高,接近50%,病情进展缓慢,病毒血症可持续数月至数年,而无肝炎临床表现。

5. HCV与HBV重叠感染 急性HCV和HBV混合感染可见于大量输血后,患者可出现抗HCV和HCV-RNA阳性,抗HBe IgM阳性伴低水平HBsAg, HBeAg和HBV-DNA可为阴性,提示HCV可干扰HBV的复制。在我国慢性乙肝患者中,合并抗HCV阳性者约占2%~5%,重叠感染可加剧肝脏损害。

6. HCV感染的肝外表现 慢性HCV感染中仅少数患者可有肝外表现,其原因尚不明。主要肝外表现有冷球蛋白血症、肾小球肾炎、淋巴组织增生紊乱、斯耶格伦综合征(Sjogren's syndrome)等。

7. HCV感染与肝细胞癌(HCC) HCC是慢性丙型肝炎主要的并发症之一,在美国,HCV感染是HCC最常见的病因。如果慢性丙型肝炎未发展至肝硬化,则HCC的发生率很低。HCV感染所致肝硬化患者每年HCC的发生率为1%~2%,在日本和意大利,每年HCC的发生率相对较高,可达2.6%~6.9%。在我国HCC患者中,抗HCV检出率为10.96%~59%不等。

8. HCV与HIV重叠感染患者 HCV与HIV重叠感染具有其特殊性:与HCV单纯感染的患者相比,疾病的进展速度加快,加速了7倍之多;增加了肝硬化的危险性,也缩短了发展到肝硬化的时间(感染HCV后10年内);增加了病死率;增加了从代偿期肝硬化转变为失代偿期的可能性,与HCV单纯感染的患者相比,其发生肝脏相关死亡的危险性增加达5倍之多,HCV复制增加8倍。

9. 终末期肾脏疾病HCV感染患者 目前估计,10%~20%的透析患者感染HCV,但不同透析中心之间,HCV的感染率具有很大差异。

(五) 实验室检查

1. 血清生化学检测 急性丙型肝炎患者的ALT和AST水平一般较低,但也有较高者。慢性丙型肝炎患者中,约30%ALT水平正常,约40%ALT水平低于2倍正常值上限。虽然大多数此类患者只有轻度肝损伤,但有部分患者可发

展为肝硬化。ALT 水平下降是抗病毒治疗中出现应答的重要指标之一。凝血酶原时间可作为慢性丙型肝炎患者病情进展的监测指标。

2. 血清学检查 临床上最为常用的为酶免疫分析(EIA)。抗-HCV 检测适用于高危人群筛查,也可用于 HCV 感染者的初筛。但抗-HCV 阴转与否不能作为抗病毒疗效的指标。用第三代 EIA 法检测丙型肝炎患者,其敏感度和特异度可达 99%,HCV 感染后 7~8 周抗 HCV 即可阳性。一些透析、免疫功能缺陷和自身免疫性疾病患者可出现抗-HCV 假阳性,因此,HCV RNA 检测有助于确诊这些患者是否合并感染 HCV。

3. 病毒核酸检测(Nucleic acid tests,NAT) 即 HCV RNA 检测,包括定性和定量检测方法,已成为 HCV 感染的确认试验,在暴露后 1~3 内即可阳性,阳性结果可早于血清学检测数周。NAT 如为阳性,即可诊断为活动性 HCV 感染(即使抗 HCV 阴性);NAT 如为阴性,一般可认为 HCV 的清除,但在少数情况下仍不能排除 HCV 活动性感染的可能性,如间歇性病毒血症和低病毒血症患者。因此,推荐在 6~12 个月后重复 NAT。在 HCV 急性感染期,在血浆或血清中的病毒基因组水平可达到 $10^5 \sim 10^7$ 拷贝/ml。在 HCV 慢性感染者中,HCV RNA 水平在不同个体之间存在很大差异,多数在 $5 \times 10^4 \sim 5 \times 10^6$ 拷贝/ml 之间。

应用 Simmonds 分型方法,HCV RNA 基因可分为 1~6 型。HCV RNA 基因分型结果有助于判定治疗的难易程度及制定抗病毒治疗的个体化方案。

5. 组织学检查 肝脏组织活检所提示的肝脏纤维化及组织学上的改变是其他任何检查所不能替代的。肝活检组织学检查对慢性丙型肝炎的诊断、了解疾病进展程度、预后判断、疗效评估等均有重要意义。肝活检组织学检查最适合于:①无症状、肝功能正常、HCV RNA 阳性的患者,有助于了解有无肝组织炎症、决定是否给予抗病毒治疗;②脂肪肝和酒精性肝病与慢性丙型肝炎的鉴别;③对抗病毒治疗的组织学应答进行评估;④怀疑慢性丙型肝炎而诊断尚未明确者。

(六) 诊断和鉴别诊断

丙型肝炎的诊断需综合流行病学资料、临床表现和病原学检查等,并与其他疾病鉴别。如近期有 HCV 暴露史,临床上有急性肝炎的症状、体征,ALT 升高,血清抗 HCV 阳性,血清 HCV RNA 阳性,可诊断为急性丙型肝炎;如 HCV RNA 阳性持续半年以上,并有反复 ALT 异常,可诊断为慢性丙型肝炎。

丙型肝炎需与其他病毒性肝炎、药物性肝炎、脂肪肝等相鉴别,鉴别方法主要依靠血清学、病毒学检查和组织学检查。

(七) 治疗

丙型肝炎的治疗目标是清除 HCV 或长期抑制 HCV 的复制,减轻肝组织炎症反应,阻止肝硬化、肝癌的发生。通过 α 干扰素抗病毒治疗,约有 1/2 或以上的慢性丙型肝炎患者可清除 HCV。

1. 急性丙型肝炎的抗病毒治疗 对急性丙型肝炎的治疗,目前仍无一致的方案。但近年来已进行数个病例数较多的临床试验,观察治疗起始时间及疗程对疗效的影响。研究表明,如使用 PegIntron(佩乐能)单用,剂量为 1.5 microg/kg/周,疗程 24 周,与在起病后 20 周开始治疗相比,在发病后 8 周或 12 周开始治疗可获得较高的 SVR,发病后第 8、12、20 周开始治疗的 SVR 分别为 95%、92% 和 76%。对于基因型 1 型患者,佩乐能单用的疗程需要 24 周,但对于基因型 2、3、4 型患者,8 周或 12 周疗程也可取得理想的疗效。未见 Peg 干扰素与利巴韦林联合治疗急性丙型肝炎的研究报告。

2. 慢性丙型肝炎的抗病毒治疗

普通 α 干扰素治疗的持久性病毒学应答率(SVR)仅有 13% ~ 25%,疗效仍不理想。到 1998 年,随着利巴韦林(ribavirin, 又名病毒唑)的联合应用, α 干扰素治疗慢性丙型肝炎的疗效得到显著的提高。近年来,聚乙二醇技术使 α 干扰素的药物动力学和药效学特性得到了改善,目前,有两种 PEG 干扰素用于慢性丙型肝炎的治疗:一种是佩乐能(PegIntronTM),是将 12KD 的线性的 PEG 附加在 IFN α -2b 上制成的,另一种是派罗欣(Pegasys[®]),它是将 40KD 支链的 PEG 耦合在 IFN α -2a 上制成的。PEG 干扰素与利巴韦林联合应用已成为慢性丙型肝炎标准的治疗方案,可使半数以上的慢性丙型肝炎患者得到治愈,对于亚洲人种,治愈率可接近 80%。

(1) 疗效评估 评估指标主要病毒学应答、生化学应答(ALT 和 AST 恢复正常)、和肝组织学应答三个方面。组织学应答是指肝组织病理学炎症坏死和纤维化的改善情况,可采用国内外通用的肝组织分级(炎症坏死程度)、分期(纤维化程度)或半定量计分系统来评价。由于部分患者 ALT 一直正常,而肝组织学检查在临床上受到限制,故 HCV RNA 检测是临床上最常用的疗效评价指标,与生化指标和肝组织学改变有较好的一致性。现将病毒学应答分类以下:

① 快速病毒学应答(rapid viral response, RVR) 指在治疗后最初 4 周病毒达到不可检测水平。RVR 对疗效预测和疗程判断具有重要意义。

② 早期病毒学应答(early virological response, EVR) 指在治疗 12 周后 HCV RNA 转阴或比基线水平下降至少 2 个 log₁₀。EVR 对预测 SVR 有重要的

价值,对于无应答的阴性预测值达 98%。

③治疗结束时应答(end of therapy response, ETR) 指在治疗结束时 HCV RNA 阴转(套式 RT-PCR 方法)。

④持久性病毒学应答(sustained virological response, SVR) 指治疗结束后随访 6 个月, HCV-RNA 仍维持阴性。达到 SVR 者,其肝脏损害的程度减轻,肝脏纤维化得到缓解,HCV 感染复发的可能性显著降低,肝细胞肝癌发生率也相应减少。

⑤无应答(non-response, NS),指 HCV RNA 始终阳性,HCV RNA 水平下降未超过 2 个 $\log_{10}$ 。

⑥突破(breakthrough) 指治疗过程中 HCV RNA 曾一度转阴,但还没有停药,HCV RNA 又转为阳性。

⑦复发(relapse) 指治疗结束时已获得 ETR 患者,但停药后又出现 HCV-RNA 阳转。

(2) 慢性丙型肝炎的抗病毒治疗方案 PEG 干扰素联合利巴韦林是目前慢性丙型肝炎的最佳治疗方案。PEG 干扰素为每周一次,皮下注射。应用派罗欣时,成人剂量为 $180\mu\text{g}/\text{次}$,一般不需要根据体重调整剂量。而应用佩乐能时,需根据体重调整剂量,剂量为 $1-1.5\mu\text{g}/\text{公斤体重}$ 。疗程可根据基因型而定。利巴韦林的剂量为 $13-15\text{mg}/\text{公斤体重}/\text{日}$,分次口服。三项国际多中心临床试验的研究结果显示,PEG 干扰素联合利巴韦林治疗 48 周,总的 SVR 可达 54%~56%,1 型患者的 SVR 为 42%~46%,而 2 型及 3 型患者的 SVR 可达 76%~82%。对于非 1 型患者(主要为 2 型及 3 型),只需联合用药 24 周、采用较小剂量的利巴韦林($800\text{mg}/\text{日}$)即可。

由于 PEG 干扰素较为昂贵,此方案在国内的应用受到了一定的限制。在此情况下可采用标准治疗方案,即普通 α 干扰素与利巴韦林联合治疗。普通 α 干扰素的剂量为 300~500 万单位,隔日 1 次或每周 3 次,皮下注射,疗程一般为 1 年,利巴韦林的剂量同前。

除少数情况之外,一般不主张普通 α 干扰素或 PEG 干扰素单用治疗慢性丙型肝炎。如患者对利巴韦林过敏、伴有较严重的贫血、存在慢性肾功能不全等基础疾病,可给予普通 α 干扰素或 PEG 干扰素单用。对无严重基础疾病(如再生障碍性贫血、溶血性贫血等)的贫血患者,在贫血纠正后仍可联合利巴韦林治疗,但在治疗过程中要动态监测血红蛋白水平。

慢性丙型肝炎抗病毒疗效应答受多种因素的影响,下列因素有利于取得

SVR:①IL-28B 基因型为 CC 型者。亚洲人种绝大多数为此型,治愈率接近 80%,而黑人多为 TT 型,疗效较差;②HCV 基因型 2、3 型;③病毒水平 $<2 \times 10^6$ 拷贝/ml;④年龄 <40 岁;⑤女性;⑥感染 HCV 时间短;⑦肝脏纤维化程度轻;⑧对治疗的依从性好;⑨无明显肥胖者;⑩无合并 HBV 及 HIV 感染者;⑩治疗方法:以 PEG-IFN α 与利巴韦林联合治疗为最佳。

(3) 慢性丙型肝炎的个体化治疗 近年来,慢性丙型肝炎的个体化治疗受到重视。通过监测抗病毒治疗过程的病毒学应答,可采取提前终止、延长疗程等方法以提高 SVR,或缩短疗程,以节省医疗成本等。

① 基因型 1 型 在治疗后的第 4、12、24 周检测 HCV RNA,在治疗 4 周后,如发生 RVR,对于基线 HCV RNA 水平 $<6 \times 10^5$ IU/ml(低病毒载量)的患者,疗程可为 24 周;对于基线水平 $\geq 6 \times 10^5$ IU/ml(高病毒载量)的患者,疗程仍为 48 周。如 HCV RNA 下降低于 1log,可终止治疗,也可在治疗第 12 周后再进行评估。如 HCV RNA 下降大于 1log,可在治疗第 12 周后再进行评估。

在治疗 24 周后,如 HCV RNA 转阴,疗程可延长至 72 周;如 HCV RNA 仍为阳性,可终止治疗。

② 基因型 2 或 3 型 曾有研究结果提示,达到 RAR 者,疗程可缩短至 12-16 周;达不到 RVR 者,疗程仍为 24 周,或延长至 48 周。但最新的研究结果表明,24 周疗程的 SVR 要高于 16 周疗程的 SVR,在达到 RVR 的患者中也是如此,故对基因型 2 或 3 型慢性丙型肝炎患者的疗程,目前仍推荐为 24 周。

③ 基因型 4 型 在治疗 12 周后,如 HCV RNA 转阴,疗程为 36~48 周;如 HCV RNA 下降低于 2log,可终止治疗;如 HCV RNA 下降大于 2log,疗程为 48 周。

(4) 特殊丙型肝炎患者的抗病毒治疗

① 无应答者(nonresponder)的治疗 对普通 α 干扰素单用或标准联合治疗无应答者,再给予标准联合治疗或 PEG 干扰素与利巴韦林联合治疗,其 SVR 尚无确切的数据,一般认为 SVR 较低,在 10% 左右。还有学者报道,无应答者再给予 PEG 干扰素与利巴韦林联合治疗,其 SVR 可达 15%~20%。而 2 型和 3 型 HCV 感染者再次治疗后的 SVR 要高于 1 型患者者。

研究显示,尽管并不能清除病毒,对无应答的患者进行抗病毒治疗可阻止其纤维化进展为肝硬化或肝细胞癌。对这些患者来说继续使用干扰素治疗可能有益。

② 复发者(relapser)的治疗 对复发者再用以前的治疗方案是无意义的。对复发者一般再给予较大剂量普通 α 干扰素和利巴韦林联合治疗、更长的治疗

时间(12个月)或PEG干扰素与利巴韦林联合治疗,SVR一般为40%~50%。

③ 肝硬化患者 已有肝硬化的慢性丙型肝炎患者对抗病毒治疗的疗效不如无肝硬化者,标准联合治疗和PEG干扰素与利巴韦林联合治疗的SVR分别为36%和44%,而无肝硬化者采用两种治疗方案的SVR则分别为43%和57%。

④ ALT正常的慢性HCV感染者的治疗 大约有30%的慢性丙型肝炎患者的ALT水平是正常的,并且有40%的患者ALT水平低于正常值上限的两倍。尽管绝大多数患者仅有轻度肝脏损伤,但仍有一些患者可发展为肝纤维化及肝硬化。因此,多数学者主张给予抗病毒治疗,治疗方案及SVR与一般慢性丙型肝炎类似。

⑤ 肝移植后丙型肝炎复发者 在慢性丙型肝炎引起的失代偿性肝硬化患者,在肝移植后绝大多数会出现丙型肝炎复发,其HCV RNA水平通常较高。采用联合治疗方案可抑制HCV的复制,但SVR发生率较低,患者常不能耐受抗病毒治疗。

⑥ 儿童患者 抗病毒治疗后儿童患者出现的SVR与成人接近,甚至高于成人患者。由于目前对儿童和青少年丙型肝炎治疗的资料甚少,需要在这方面做进一步的研究。

⑦ HCV与HIV重叠感染患者 对HCV与HIV重叠感染患者的治疗是一个特别的挑战,需要有更新更有效的治疗策略来增加HCV与HIV重叠感染患者的治疗成功率。

⑧ 终末期肾脏疾病伴慢性丙型肝炎 α -干扰素单用是伴有终末期肾脏疾病的HCV患者的唯一治疗选择,因为病毒唑不适用于这些患者。单用 α -干扰素治疗的病毒学持久应答率差异很大,范围从27%到70%以上。尽管这些患者因 α -干扰素的清除率降低可能导致血清药物有效治疗浓度增加,疗效提高,但同时也引起不良事件的发生率增加,导致50%的患者需要终止治疗。使用Peg干扰素有助于提高SVR。

(5) 抗病毒治疗的不良反应及处理 干扰素的不良反应见“抗病毒药物”节。10%的患者服用利巴韦林后可出现较严重的剂量依赖性的、可逆性的血管内容血性贫血。发生的机理是,利巴韦林被摄入红细胞后活化为三磷酸盐,而红细胞不能水解三磷酸盐,导致利巴韦林三磷酸盐在红细胞内的集聚,引起红细胞抗氧化防御屏障受损,红细胞受到氧化损伤以至破裂。同时,通过网状内皮系统促进血管外溶血。多数患者服用利巴韦林4~8周后,血红蛋白可降低2~3g/dl,这种降低并不因合用干扰素而加重。当Hb降低至10g/dl以下时,利

巴韦林的剂量应减少至 600 毫克/天。剂量减少后可使 Hb 增加 1 ~ 1.5g/dl。治疗结束后 4 ~ 8 周, Hb 可恢复正常水平。目前, 对服用利巴韦林后出现的贫血, 已经开始应用促红细胞生成素(40000U/周)来升高 Hb 水平或使 Hb 维持在 100g/L 以上, 以保证患者接受足量的利巴韦林治疗。对不适合采用利巴韦林治疗的患者, 如肾功能不全, 可单用干扰素治疗。利用巴韦林的其它不良反应还有咳嗽、呼吸困难、皮疹、厌食、失眠、瘙痒等, 往往较轻, 不需要停止治疗。

α -干扰素治疗可使血小板计数下降 10% ~ 50%, 这可能是血小板生成素转录受阻和血小板在毛细血管聚集所致。但在慢性丙型肝炎的治疗过程中, 较少有因血小板计数下降而需减量、停药者。当血小板计数低于 50000 个/mm³ 时, 需减少 α -干扰素剂量。同时使用血小板生成素(TPO)或 TPO 受体激动剂 Eltrombopag, 可提高血小板计数, 增加依从性。

3. 对症治疗

急性丙型肝炎患者应卧床休息, 黄疸消退及肝功能正常后, 一般仍需休息 1 ~ 2 个月, 半年内不宜从事重体力劳动。慢性丙型肝炎患者也应避免劳累。急、慢性丙型肝炎患者均需禁酒。慢性丙型肝炎的保肝降酶等处理措施可参见慢性乙型肝炎的治疗。

(八) 预防

1. 传染源的管理 现症 HCV 感染者不能献血、捐献器官等, 在未获治愈前暂不宜从事食品、餐饮、幼教、护理、外科手术等工作。

2. 切断传播途径 是目前控制 HCV 感染的最主要的措施。这些措施包括对献血员进行抗 HCV 和 HCV RNA 筛查、使用一次性注射器、制备血制品时采用严格灭活措施、对外科、妇产科、口腔科和内科所用器具、内镜采用高压灭菌或戊二醛等消毒、加强血透室管理、严格消毒制度、养成良好卫生习惯、使用避孕套等。采用上述措施后, 丙型肝炎的流行率已显著下降, 输血或血制品引起的传播在多数国家已得到基本控制。

3. 保护易感人群 普通免疫球蛋白制剂不含 HCV 中和抗体, 因此, 对预防 HCV 暴露后感染无效。HCV 疫苗的应用可能是最终控制丙型肝炎流行的根本措施, 但目前尚无理想的 HCV 疫苗。

四、丁型病毒性肝炎

丁型病毒性肝炎是由丁型肝炎病毒(hepatitis D virus, HDV)引起的肝脏疾病。HDV 是一种亚病毒, 只有在辅助病毒 HBV 存在时才能形成病毒颗粒。合并感染 HDV 易导致慢性化, 并可使乙型肝炎病情加重。

(一) 病原学

HDV 是一种较小的缺陷单链 RNA 病毒,病毒颗粒呈球形,直径为 35 ~ 37 nm,以 HBsAg 作为外膜,外膜下为核衣壳,即 HDAg,HDV RNA 被 HDAg 包裹。目前 HDV 归类于代尔塔病毒属(Deltavirus genus),但该属暂不归任何科。HDV 基因组为共价闭合环状单股负链 RNA,全长为 1679bp,分子结构非常独特,在病毒颗粒中只有基因组 RNA;在细胞内除基因组外,还有抗基因组 RNA。抗基因组链(antigenomic strand),为环状正链 RNA,可与 HDV 基因组 RNA 互补,是 HDV RNA 复制的中间体。HDV 基因组 RNA 和抗基因组 RNA 均有核酶活性,可自身催化裂解和连接反应,因此,核酶活性是 HDV 复制所必需的。

由于新生子代 HDV 的包装需要 HBsAg,因此 HDV 是一种缺陷病毒。现已证明,除 HBV 外,土拨鼠肝炎病毒(WHV)及鸭乙型肝炎病毒(DHBV),也能为 HDV 提供外膜蛋白。HBV 对 HDV 的组装、释放、保护和吸附等方面起辅助作用,但 HDV 在肝细胞内的复制可能并不一定需要 HBV 的辅助,只要 HDV RNA 进入宿主细胞,不论有无 HBV 预先感染,HDV RNA 都能复制和表达,只是单一 HDV 感染时病毒复制水平低,HBV 的存在有助于促进 HBV 的复制和分泌。

HDV 与 HBV 重叠感染时,HDV 的复制可抑制 HBV 的复制,表现为血清 HBsAg、HBeAg 和 HBV DNA 水平下降,肝组织内 HBsAg 减少、浆膜型 HBcAg 相对减少而核型 HBcAg 相对增加。因此,HDV 和 HBV 重叠感染的患者肝移植后较少发生 HBV 再感染,HBIG 的应用有更好的被动免疫保护效果。

HDV 有 3 种基因型。I 型主要见于美国和欧洲,有 IA 和 IB 两个亚型,IB 也见于亚洲。II 主要见于亚洲,III 型见于南美洲北部地区,并与暴发性肝炎或病情较重的肝炎有关。

(二) 流行病学

1. 传染源 主要为重叠感染 HDV 的乙型肝炎患者或慢性 HBsAg 携带者。

2. 传染途径 HDV 的传播方式与 HBV 相同,输血和血制品是传播 HDV 的最重要途径之一,因而在多次输血者、静脉药瘾者中感染率最高。生活密切接触也可传播,含病毒的分泌物可经破损的皮肤和粘膜而感染。HDV 也可经性接触传播。母婴传播极为少见。

3. 易感人群 HBV 感染者,包括无症状慢性 HBsAg 携带者是 HDV 感染的高危人群,尤其是多次输注血或血制品者、静脉药瘾者等。

4. 流行特征 HDV 感染呈全球性分布,但各地区感染率有所不同。HBsAg 阳性者 HDV 的感染率为 5%,全球约有 1500 万 HDV 感染者。欧洲南部曾是

HDV 感染率相对较高的地区,但近年来的研究发现,HDV 感染率已显著下降。

我国 HBsAg 携带者较多,但 HDV 的流行远不如想象的严重。雷祖才等曾对我国 9 个地区的 HDV 感染率进行调查,HBV 感染合并 HDV 的感染率为 13.01%,但目前的确切数字有待通过大规模的流行病学调查来确定。

(三) 发病机制和病理

HDV 与 HBV 重叠感染时,可使病情加重,并向慢性化发展,但其发病机制还未完全阐明。由于 HDV 感染必须合并 HBV 感染,在了解 HDV 致病机制时必须考虑 HBV 的作用。有证据提示 HDV 对肝细胞有直接损伤作用,可能的机制为:HDV 在复制过程中竞争肝细胞 RNA 合成所需的 RNA 聚合酶,干扰了肝细胞的功能。还有证据提示免疫机制参与 HDV 的致病机理。

HDV 感染的病理变化与 HBV 感染基本相同,但有其特点,即肝组织改变以肝细胞嗜酸性变及微泡状脂肪变性为特征,伴以肝细胞水肿、炎症细胞浸润及汇管区炎症反应。

(四) 临床表现 HDV 感染一般与 HBV 感染同时发生或继发于 HBV 感染患者中,因而其临床表现部分取决于 HBV 感染状态。

1. HDV 与 HBV 同时感染(co-infection) HDV 与 HBV 同时感染时常表现为急性肝炎,多见于输血后和血液透析患者,潜伏期 6~12 周,临床表现与单纯急性乙型肝炎基本无区别,但部分病例在病程中可出现两个间隔 2~4 周的 ALT 高峰。HDV 与 HBV 同时感染后,HDV 在 HBV 辅助下大量复制,同时抑制了 HBV 的复制。HDAg 存在仅 1 周,HDV 自肝细胞内清除,引起第一次 ALT 高峰。血清 HDAg 消失后 2~8 周出现抗 HDV IgM,常不出现抗 HDV IgG。HBV 继续复制,引起第二次 ALT 高峰。随后 HBV 也被清除。整个病程较短,呈自限性,大多在 12 周内恢复,预后良好,仅 2% 的 HDV 与 HBV 同时感染病例发展为慢性。极少数病例由于同时重度感染,加重了肝损害的程度,可能发展为重型肝炎。

2. HDV 和 HBV 重叠感染(super-infection) 患者在原已感染 HBV 的基础上,后又感染 HDV,可加重原来的病情。

(1) 急性丁型肝炎:在无症状慢性 HBsAg 携带者基础上重叠感染 HDV 后,临床表现与急性肝炎类似,但病情常较单纯 HBV 感染时为重,血清 ALT 及胆红素可持续升高达数月之久。如果慢性乙型肝炎、肝硬化患者重叠急性 HDV 感染,有可能导致重症肝炎。少数患者在 HDV 感染期间,血清 HBsAg 常可下降,甚至转阴,以至使 HBsAg 携带状态终止。70%~90% 的急性 HDV 重叠感染可转为慢性。

(2)慢性丁型肝炎:无症状慢性 HBsAg 携带者重叠感染 HDV 后,大部分患者转为慢性。合并慢性丁型肝炎者,往往病情较重,15% 在 1 年内进展为肝硬化,70% 缓慢进展为肝硬化,只有 15% 患者的炎症自发缓解。

(五) 实验室检查

HDV 感染的实验室检查除肝功能检查外,主要包括血清学、病毒学和组织学检查等。

1. 血清学检查 HDAg 阳性者一般均可检出 HDV RNA,因此,HDAg 是病毒复制的标志。HDV 感染后 HDAg 血症出现较早,可用免疫酶法或放射免疫法检测 HDAg,阳性率分别达到 87% 和 100%,有助于早期诊断。慢性 HDV 感染时,由于血清内持续有高滴度的抗 HDV,HDAg 常以免疫复合物形式存在,故采用上述方法常不能检出 HDAg,但可采用免疫印迹进行检测。

检测血清中抗 HDV 是诊断丁型肝炎的最常用方法,该法敏感性和特异性均较高。抗 HDV 是抗 HDV IgM 和抗 HDV IgG 的总和。急性 HDV 感染后的 1~2 个月,抗 HDV 的阳性率可达 90% 以上。抗 HDV 阳性者仅约半数可检出 HDV RNA,因此抗 HDV 是 HDV 感染的标志。少数患者肝内 HDAg 阳性而血清抗 HDV 阴性,因此不能因抗 HDV 阴性而排除丁型肝炎。

如有条件,可进一步检测血清抗 HDV IgM 和抗 HDV IgG。HDV IgM 与 HDV 复制水平一致,在 HDV 和 HBV 同时感染时,在早期可短暂检出,主要为 19S 五聚体形式。在慢性 HDV 感染时,抗 HDV IgM 持续阳性,并呈高水平,主要为 7S 单体形式,可作为 HDV 感染和复制的指标之一。血清抗 HDV IgG 在急性 HDV 感染时,多出现于发病后 3~8 周,且滴度较低,甚至不出现。在慢性 HDV 感染时,血清抗 HDV IgG 多呈持续性高滴度,即使是 HDV 感染终止,该抗体仍可保持阳性多年。

2. 病毒学检查 主要采用分子生物学技术。以逆转录-多聚酶链反应(RT-PCR)检测 HDV RNA 最为常用,血清中检出 HDV RNA 是诊断 HDV 感染的直接证据,该方法较为方便,除可作为早期诊断手段外,对慢性 HDV 感染的诊断与预后判断也有很大价值。

3. 组织学检查 单凭肝脏组织学改变不能诊断丁型肝炎,但可用分子杂交技术检测肝组织内 HDV RNA。此外,用免疫组化技术可检出肝组织内 HDAg。以上也为 HDV 感染的直接证据。

(六) 诊断

凡无症状慢性 HBsAg 携带者突然出现急性肝炎样症状、重型肝炎样表现,

以及慢性乙型肝炎患者病情突然恶化者,均应考虑到 HDV 重叠感染的可能。对于血清 HBsAg 阳性,而同时具备血清 HDAg、抗 HDV 阳性、血清 HDV RNA 或肝活检免疫组化检出 HDAg 者,均可确诊为丁型肝炎。

(七) 预后

同时或重叠感染 HDV 较单纯乙型肝炎更易慢性化和重型化,且使慢性肝炎发展为肝硬化的病程缩短。

(八) 治疗

目前唯一批准治疗丁型肝炎的药物是 α 干扰素,但其疗效有限。 α 干扰素 500 万单位,每周 3 次,治疗 6~12 个月,治疗期间 ALT 复常率可达 40%~70%,但停药后 60%~97% 会出现 ALT 反跳。如果给予 α 干扰素 900 万单位,每周 3 次,治疗 12 个月,治疗结束和停药后随访时的 ALT 复常率可提高至 71% 和 36%,但不良反应相应增加,不少患者难以承受。干扰素治疗对 HDV 复制的影响有抑制作用,但 HDV RNA 的清除率小于 10%。延长疗程至 2 年,HDV RNA 可提高至 20%,但多数患者难以耐受。

Castelnau 等观察了采用聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 治疗慢性丁型肝炎的疗效,剂量为 $1.5\mu\text{g}/\text{公斤体重}$,每周一次,疗程 12 个月,治疗结束时病毒学应答率和持续性病毒学应答率分别为 57% 和 43%。但在另一个类似研究中(相同的药物及剂量,疗程为 48 周),持续性病毒学应答率仅为 17%。今后还需较大规模的临床研究,以得出较为肯定的疗效数据。

一般认为,由于对 HBsAg 的产生没有影响,因此,核苷(酸)类似物对丁型肝炎无效。如可显著抑制 HBV 的复制的拉米夫定虽对 HDV RNA 水平无影响。但 Casey 等研究发现,在土拨鼠慢性肝炎模型中,克拉夫定(clevudine)可抑制 HDV 的复制。拉米夫定或利巴韦林与普通 α 干扰素或聚乙二醇干扰素联合治疗丁型肝炎的疗效也不理想,与普通 α 干扰素或聚乙二醇干扰素单用的疗效无差别。

对 HDV 对终末期丁型肝炎患者,肝脏移植是一种有效的治疗措施,并且,HDV 和 HBV 重叠感染可使移植后复发性 HBV 感染的发生率显著降低。如果同时采用联合预防方案(移植前和移植后给予拉米夫定治疗联合 HBIG),复发性 HBV 和 HDV 感染的发生率更低。

(九) 预防 尽管目前对于 HDV 感染无特异的预防方法。对未感染 HBV 者,接种乙肝疫苗可安全、有效地预防丁型肝炎。对已有 HBV 感染者,严格的筛选供血者是预防输血后丁型肝炎的有效方法。此外,控制医源性感染(如注射、针刺、创伤性操作、输血及血制品)对于防止 HDV 的传播亦有重要意义。

参考文献:

1. 张继明, 邬祥惠. 病毒性肝炎. 见: 陈灏珠主编, 实用内科学, 第十三版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: ?
2. 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组、中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南. 中华肝脏病杂志, 2006; 14(9): 643 - 646
3. Lok A and McMahon B. AASLD Practice Guideline. Chronic Hepatitis B: Update 2009. Hepatology, 2009, 50(3): 1 - 35.
4. Dienstag J. Benefits and risks of nucleoside analog therapy for hepatitis B. Hepatology, 2009; 49(5): S112 - S121.
5. Ghany M, Strader D, Thomas D, et al. AASLD Practice Guideline. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. Hepatology, 2009; 49 (4): 135 - 174.
6. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment - induced viral clearance. Nature. 2009; 461(7262): 399 - 401.

(张继明)

思考题:

1. 简述急性病毒性肝炎的临床表现。
2. 简述慢性乙肝抗病毒治疗的目标及适应证。
3. 简述重型肝炎的临床表现及诊断标准。
4. 简述两类抗 HBV 药物的优缺点。
5. 简述两种慢性乙肝的治疗方案。
6. 抗 HBV 药物有哪些? 简述它们的临床疗效。
7. 简述慢性丙肝的治疗方案及疗效的影响因素。
8. 简述 α 干扰素的常见不良反应及处理。

附录:

肝衰竭诊疗指南

中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组
中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组

肝衰竭(liver failure)是临床常见的严重肝病症候群,病死率极高。多年来,各国学者对肝衰竭的定义、分类、诊断和治疗等问题不断进行探索,但迄今尚无一

致意见。2005 年美国肝病学会发布了对急性肝衰竭处理的建议,国内迄今尚无肝衰竭的诊治指南。为适应临床工作需要,规范我国肝衰竭的诊断和治疗,中华医学会感染病学分会和中华医学会肝病学分会组织国内有关专家,制订了我国第一部《肝衰竭诊疗指南》(以下简称《指南》)。本《指南》的制定遵守了循证医学原则,借鉴了国内外最新研究成果,力求与国际接轨,其中推荐意见所依据的证据共分为 3 个级别 5 个等级(表 1),文中以括号内斜体罗马数字表示。

表 1 推荐意见的证据分级

证据等级	定 义
I	随机对照试验
II - 1	非随机对照试验
II - 2	分组或病例对照分析研究
II - 3	多时间序列,明显非对照实验
III	专家、权威的意见和经验,流行病学描述

本《指南》旨在指导医生对肝衰竭的诊治作出比较合理的决策,并非强制性标准。鉴于肝衰竭是由多种病因引起的复杂的病理生理过程,本《指南》不可能包括或解决肝衰竭诊治中的所有

问题。因此,在针对某一具体患者时,临床医生应参照本《指南》,并充分了解本病的最佳临床证据和现有的医疗资源,在全面考虑患者的具体病情及其意愿的基础上,制订合理的诊治方案。随着对肝衰竭诊断、治疗的研究逐渐加深,本《指南》将根据最新的临床医学证据不断更新和完善。

一、肝衰竭的定义和病因

(一) 定义

肝衰竭是多种因素引起的严重肝脏损害,导致其合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿,出现以凝血机制障碍和黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群。

国际胃肠病学联合会对肝性脑病命名的建议见表 2。

表 2 国际胃肠病学联合会对肝性脑病命名的建议

分型	命 名	亚型	亚亚型
A	急性肝衰竭相关肝性脑病		
B	门体分流但无明显肝脏疾病的肝性脑病		
C	肝硬化和门静脉高压或门体分流相关肝性脑病	发作性肝性脑病	诱因型
			自发型
			复发型
		持续性肝性脑病	轻型
			重型
			治疗依赖型
		轻微肝性脑病	

注:A:急性(acute);B:分流(bypass);C:肝硬化(cirrhosis)

(二) 病因

在我国,引起肝衰竭的主要病因是肝炎病毒(主要是 HBV),其次是药物及

肝毒性物质(如酒精、化学制剂等)。在欧美国家,药物是引起急性、亚急性肝衰竭的主要原因;酒精性肝损害常导致慢性肝衰竭。儿童肝衰竭还可见于遗传代谢性疾病(表3)。

表3 肝衰竭的病因

常见或较常见	少见或罕见
肝炎病毒 甲型、乙型、丙型、丁型、戊型肝炎病毒	代谢异常 肝豆状核变性、遗传性糖代谢障碍等
其他病毒 巨细胞病毒(CMV)、EB病毒(EBV)、肠道病毒等	缺血缺氧 休克、充血性心力衰竭等
药物及肝毒性物质 异烟肼、利福平、对乙酰氨基酚 抗代谢药、化疗药物等 乙醇、毒蕈等	肝移植、部分肝切除、肝脏肿瘤 先天性胆道闭锁 其他 创伤、辐射等
细菌及寄生虫等病原体感染 严重或持续感染(如败血症、血吸虫病等)	
妊娠急性脂肪肝	
自身免疫性肝病	

二、肝衰竭的分类和诊断

(一) 分类

根据病理组织学特征和病情发展速度,肝衰竭可被分为四类(表4):急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)、亚急性肝衰竭(subacute liver failure, SA)、慢加急性(亚急性)肝衰竭(acute—On—chronic liver failure, ACLF)和慢性肝衰竭(chronic liver failure, CLF)。急性肝衰竭的特征是起病急,发病2周内出现以Ⅱ度以上肝性脑病为特征的肝衰竭症候群;亚急性肝衰竭起病较急,发病15日-26周内出现肝衰竭症候群;慢加急性(亚急性)肝衰竭是在慢性肝病基础上出现的急性肝功能失代偿;慢性肝衰竭是在肝硬化基础上,肝功能进行性减退导致的以腹水或门脉高压、凝血功能障碍和肝性脑病等为主要表现的慢性肝功能失代偿。

表4 肝衰竭的分类

命 名	定 义
急性肝衰竭	急性起病,2周以内出现以Ⅱ度以上肝性脑病为特征的肝衰竭
亚急性肝衰竭	起病较急,15d~26周出现肝衰竭的临床表现
慢加急性(亚急性)肝衰竭	在慢性肝病基础上,出现急性肝功能失代偿
慢性肝衰竭	在肝硬化基础上,出现慢性肝功能失代偿

(二) 分期

根据临床表现的严重程度,亚急性肝衰竭和慢加急性(亚急性)肝衰竭可分为早期、中期和晚期。

1. 早期:①极度乏力,并有明显厌食、呕吐和腹胀等严重消化道症状;②黄

疸进行性加深(血清总胆红素 $\geq 171\mu\text{mol/L}$,或每日上升 $\geq 17.1\mu\text{mol/L}$);③有出血倾向, $30\% < \text{凝血酶原活动度(PTA)} \leq 40\%$;④未出现肝性脑病或明显腹水。

2. 中期:在肝衰竭早期表现基础上,病情进一步发展,出现以下两条之一者:①出现Ⅱ度以下的肝性脑病和/或明显腹水;②出血倾向明显(出血点或瘀斑),且 $20\% < \text{PTA} \leq 30\%$ 。

3. 晚期:在肝衰竭中期表现基础上,病情进一步加重,出现以下三条之一者:①有难治性并发症,例如肝肾综合征、上消化道大出血、严重感染和难以纠正的电解质紊乱等;②出现Ⅲ度以上的肝性脑病;③有严重出血倾向(注射部位瘀斑等), $\text{PTA} \leq 20\%$ 。

(三) 诊断

1. 临床诊断

肝衰竭的临床诊断需要依据病史、临床表现和辅助检查等综合分析而确定。

(1) 急性肝衰竭:急性起病,2周内出现Ⅱ度及以上肝性脑病(按Ⅳ度分类法划分)并有以下表现者:①极度乏力,并有明显厌食、腹胀、恶心、呕吐等严重消化道症状;②短期内黄疸进行性加深;③出血倾向明显, $\text{PTA} \leq 40\%$,且排除其他原因;④肝脏进行性缩小。

(2) 亚急性肝衰竭:起病较急,15日~26周出现以下表现者:①极度乏力,有明显的消化道症状;②黄疸迅速加深,血清总胆红素大于正常值上限10倍或每日上升 $\geq 17.1\mu\text{mol/L}$;③凝血酶原时间明显延长, $\text{PTA} \leq 40\%$ 并排除其他原因者。

(3) 慢加急性(亚急性)肝衰竭:在慢性肝病基础上,短期内发生急性肝功能失代偿的主要临床表现。

(4) 慢性肝衰竭:在肝硬化基础上,肝功能进行性减退和失代偿。诊断要点为:①有腹水或其他门脉高压表现;②可有肝性脑病;③血清总胆红素升高,白蛋白明显降低;④有凝血功能障碍, $\text{PTA} \leq 40\%$ 。

2. 组织病理学表现

组织病理学检查在肝衰竭的诊断、分类及预后判定上具有重要价值,但由于肝衰竭患者的凝血功能严重降低,实施肝穿刺具有一定的风险,在临床工作中应特别注意。

肝衰竭时(慢性肝衰竭除外),肝脏组织学可观察到广泛的肝细胞坏死,坏死的部位和范围因病因和病程不同而不同。按照坏死的范围程度,可分为大块

坏死(坏死范围超过肝实质的 2/3),亚大块坏死(约占肝实质的 1/2 ~ 2/3),融合性坏死(相邻成片的肝细胞坏死)及桥接坏死(较广泛的融合性坏死并破坏肝实质结构)。在不同病程肝衰竭肝组织中,可观察到一次性或多次性新旧不一的肝细胞坏死病变。目前,肝衰竭的病因、分类和分期与肝组织学改变的关联性尚未取得共识。鉴于在我国 HBV 感染所致的肝衰竭最为多见,因此本《指南》以 HBV 感染所致的肝衰竭为例,介绍各类肝衰竭的典型病理表现:

(1) 急性肝衰竭:肝细胞呈一次性坏死,坏死面积 $\geq$ 肝实质的 2/3;或亚大块坏死,或桥接坏死,伴存活肝细胞严重变性,肝窦网状支架不塌陷或非完全性塌陷。

(2) 亚急性肝衰竭:肝组织呈新旧不等的亚大块坏死或桥接坏死;较陈旧的坏死区网状纤维塌陷,或有胶原纤维沉积;残留肝细胞有程度不等的再生,并可见细、小胆管增生和胆汁淤积。

(3) 慢加急性(亚急性)肝衰竭:在慢性肝病病理损害的基础上,发生新的程度不等的肝细胞坏死性病变。

(4) 慢性肝衰竭:主要为弥漫性肝脏纤维化以及异常结节形成,可伴有分布不均的肝细胞坏死。

3. 肝衰竭诊断格式

肝衰竭不是一个独立的临床诊断,而是一种功能判断。在临床实际应用中,完整的诊断应包括病因、临床类型及分期,建议按照以下格式书写,例如:

(1) 药物性肝炎:急性肝衰竭

(2) 病毒性肝炎,急性,戊型:亚急性肝衰竭(中期)

(3) 病毒性肝炎,慢性,乙型:病毒性肝炎,急性,戊型;慢加急性(亚急性)肝衰竭(早期)

(4) 肝硬化,血吸虫性:慢性肝衰竭

(5) 亚急性肝衰竭(早期):原因待查(入院诊断);原因未明(出院诊断)(对可疑原因写出并打问号)

三、肝衰竭的治疗

(一) 内科综合治疗

目前肝衰竭的内科治疗尚缺乏特效药物和手段。原则上强调早期诊断、早期治疗,针对不同病因采取相应的综合治疗措施,并积极防治各种并发症。

1. 一般支持治疗

(1) 卧床休息,减少体力消耗,减轻肝脏负担(Ⅲ);

(2) 加强病情监护(Ⅲ);

(3) 高碳水化合物、低脂、适量蛋白饮食;进食不足者,每日静脉补给足够的液体和维生素,保证每日 6272 千焦耳(1500 千卡)以上总热量(Ⅲ);

(4) 积极纠正低蛋白血症,补充白蛋白或新鲜血浆,并酌情补充凝血因子(Ⅲ);

(5) 注意纠正水电解质及酸碱平衡紊乱,特别要注意纠正低钠、低氯、低钾血症和碱中毒;(Ⅲ)

(6) 注意消毒隔离,加强口腔护理,预防医院内感染发生(Ⅲ)。

2. 针对病因和发病机制的治疗

(1) 针对病因治疗或特异性治疗:①对 HBV DNA 阳性的肝衰竭患者,在知情同意的基础上可尽早酌情使用核苷类似物如拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦等(Ⅲ),但应注意后续治疗中病毒变异和停药后病情加重的可能。②对于药物性肝衰竭,应首先停用可能导致肝损害的药物;对乙酰氨基酚中毒所致者,给予 N-乙酰半胱氨酸(NAC)治疗,最好在肝衰竭出现前即用口服活性炭加 NAC 静滴(Ⅰ)。③毒蕈中毒根据欧美的临床经验可应用水飞蓟素或青霉素 G(Ⅲ)。

(2) 免疫调节治疗:目前对于肾上腺皮质激素在肝衰竭治疗中的应用尚存在不同意见。非病毒感染性肝衰竭,如自身免疫性肝病及急性酒精中毒(严重酒精性肝炎)等是其适应证。其他原因所致的肝衰竭早期,若病情发展迅速且无严重感染、出血等并发症者,可酌情使用(Ⅲ)。为调节肝衰竭患者机体的免疫功能、减少感染等并发症,可酌情使用胸腺素 al(Ta1)等免疫调节剂(Ⅲ)。

(3) 促肝细胞生长治疗:为减少肝细胞坏死,促进肝细胞再生,可酌情使用促肝细胞生长素和前列腺素 E1(PEG1)脂质体等药物(Ⅲ),但疗效尚需进一步确认。

(4) 其他治疗:可应用肠道微生态调节剂、乳果糖或拉克替醇,以减少肠道细菌易位或内毒素血症;酌情选用改善微循环药物及抗氧化剂,如 NAC 和还原型谷胱甘肽等治疗(Ⅱ-2)。

3. 防治并发症

(1) 肝性脑病:①去除诱因,如严重感染、出血及电解质紊乱等(Ⅲ);②限制蛋白饮食;(Ⅲ)③应用乳果糖或拉克替醇,口服或高位灌肠,可酸化肠道,促进氨的排出,减少肠源性毒素吸收(Ⅲ);④视患者的电解质和酸碱平衡情况酌情选择精氨酸、鸟氨酸、门冬氨酸等降氨药物(Ⅲ);⑤酌情使用支链氨基酸或支

链氨基酸、精氨酸混合制剂以纠正氨基酸失衡(Ⅲ);⑥人工肝支持治疗(参见本《指南》人工肝部分)。

(2) 脑水肿:①有颅内压增高者,给予高渗性脱水剂,如20%甘露醇或甘油果糖,但肝肾综合征患者慎用(I);②襻利尿剂,一般选用呋塞米,可与渗透性脱水剂交替使用(Ⅲ);③人工肝支持治疗。

(3) 肝肾综合征:①大剂量襻利尿剂冲击,可用呋塞米持续泵入(Ⅲ);②限制液体入量,24h总入量不超过尿量加500-700ml(Ⅲ);③肾灌注压不足者可应用白蛋白扩容或加用特利加压素(terlipressin)等药物,但急性肝衰竭患者慎用特利加压素,以免因脑血流量增加而加重脑水肿(Ⅲ);④人工肝支持治疗。

(4) 感染:①肝衰竭患者容易合并感染,常见原因是机体免疫功能低下、肠道微生态失衡、肠黏膜屏障作用降低及侵袭性操作较多等;②肝衰竭患者常见感染包括自发性腹膜炎、肺部感染和败血症等;③感染的常见病原体为大肠埃希菌等革兰阴性杆菌、葡萄球菌、肺炎链球菌、厌氧菌、肠球菌等细菌以及假丝酵母菌等真菌;④一旦出现感染,应首先根据经验用药,选用强效抗生素或联合应用抗生素,同时可加服微生态调节剂。尽可能在应用抗生素前进行病原体分离及药敏试验,并根据药敏结果调整用药(Ⅱ-2)。同时注意防治二重感染。

(5) 出血:①对门脉高压性出血患者,为降低门脉压力,首选生长抑素类似物,也可使用垂体后叶素(或联合应用硝酸酯类药物)(I/Ⅲ);可用三腔管压迫止血;或行内镜下硬化剂注射或套扎治疗止血;内科保守治疗无效时,可急诊手术治疗(Ⅲ)。②对弥漫性血管内凝血患者,可给予新鲜血浆、凝血酶原复合物和纤维蛋白原等补充凝血因子,血小板显著减少者可输注血小板(Ⅲ),可酌情给予小剂量低分子肝素或普通肝素,对有纤溶亢进证据者可应用氨甲环酸或止血芳酸等抗纤溶药物(Ⅲ)。

(二) 人工肝支持治疗

1. 治疗机制和方法

人工肝是指通过体外的机械、理化或生物装置,清除各种有害物质,补充必需物质,改善内环境,暂时替代衰竭肝脏部分功能的治疗方法,能为肝细胞再生及肝功能恢复创造条件或等待机会进行肝移植人工肝支持系统分为非生物型、生物型和混合型三种。非生物型人工肝已在临床广泛应用并被证明确有一定疗效(Ⅱ-2)。目前应用的非生物型人工肝方法包括血浆置换(plasma exchange, PE)、血液灌流(hemoperfusion, HP)、血浆胆红素吸附(plasma bilirubin absorption, PBA)、血液滤过(hemofiltration, HF)、血液透析(hemodialysis, HD)、白

蛋白透析(albumin dialysis, AD)、血浆滤过透析(plasma diafiltration, PDF)和持续性血液净化疗法(continuous blood purification, CBP)等,由于各种人工肝的原理不同,因此应根据患者的具体情况选择不同方法单独或联合使用:伴有脑水肿或肾衰竭时,可选用 PE 联合 CBP、HF 或 PDF;伴有高胆红素血症时,可选用 PBA 或 PE;伴有水电解质紊乱时,可选用 HD 或 AD(Ⅲ)。应注意人工肝治疗操作的规范化。

生物型及混合生物型人工肝不仅具有解毒功能,而且还具备部分合成和代谢功能,是人工肝发展的方向,现正处于临床研究阶段、

2. 适应证(Ⅲ)

(1) 各种原因引起的肝衰竭早、中期,PTA 在 20% ~ 40% 之间和血小板 $> 50 \times 10^9/L$ 的患者为宜;晚期肝衰竭患者也可进行治疗,但并发症多见,应慎重;未达到肝衰竭诊断标准,但有肝衰竭倾向者,也可考虑早期干预。

(2) 晚期肝衰竭肝移植术前等待供体、肝移植术后排异反应、移植肝无功能期的患者。

3. 相对禁忌证(Ⅲ):①严重活动性出血或弥漫性血管内凝血者;②对治疗过程中所用血制品或药品如血浆、肝素和鱼精蛋白等高度过敏者;③循环功能衰竭者;④心脑血管死非稳定期者;⑤妊娠晚期。

4. 并发症(Ⅲ)

人工肝治疗的并发症有过敏反直、低血压、继发感染、出血、失衡综合征、溶血、空气栓塞、水电解质及酸碱平衡紊乱等。随着人工肝技术的发展,并发症发生率逐渐下降,一旦出现,可根据具体情况给予相应处理。

(三) 肝移植

肝移植是治疗晚期肝衰竭最有效的治疗手段(Ⅱ-3)。肝移植有多种手术方式,本《指南》指的是同种异体原位肝移植。

1. 适应证:①各种原因所致的中晚期肝衰竭,经积极内科和人工肝治疗疗效欠佳;②各种类型的终末期肝硬化。

2. 禁忌证

(1) 绝对禁忌证:①难以控制的全身性感染;②肝外有难以根治的恶性肿瘤;③难以戒除的酗酒或吸毒;④合并严重的心、脑、肺等重要脏器器质性病变;⑤难以控制的精神疾病。

(2) 相对禁忌证:①年龄 > 65 岁;②肝脏恶性肿瘤伴门静脉主干癌栓或转移;③合并糖尿病、心肌病等预后不佳的疾病;④胆道感染所致的败血症等严重

感染;⑤获得性人类免疫缺陷综合征病毒(HIV)感染;⑥明显门静脉血栓形成等解剖学异常。

3. 移植肝再感染肝炎病毒的预防和治疗

(1) HBV 再感染:HBV 再感染的预防方案是:术前拉米夫定、阿德福韦酯或恩替卡韦等核苷类抗病毒药使用 1 个月以上,术中和术后较长时间应用高效价乙型肝炎免疫球蛋白与核苷类抗病毒药物。

(2) HCV 再感染:目前对于 HCV 感染患者肝移植术后肝炎复发,尚无有效的预防方法。移植后可酌情给予 α 干扰素和利巴韦林联合抗病毒治疗(Ⅲ)。

第九节 肾综合征出血热

内容提要:

本文第十和十一这两个章节主要介绍了肾综合征出血热及登革热、登革出血热的病原学、流行病的特征及其临床表现、诊断与鉴别诊断、治疗原则、预防和防治措施等,使临床医师对以发热、低血压、出血、肾脏损害等为特征的经鼠传播的自然疫源性疾病有初步一定认识。

肾综合征出血热(HFRS)是由病毒引起的,经鼠传播的自然疫源性疾病。临床上以发热、低血压、出血、肾脏损害等为特征。主要病理变化是全身小血管和毛细血管广泛性损害,是我国较常见的急性虫媒传染的病毒性传染病。

一、病原

本病毒属布尼亚病毒科(Bunyaviridae)汉坦病毒属(Hantavirus genus),现统称为汉坦病毒(hantavirus, HV)。1978 年韩国学者李镐汪首次从韩国出血热疫区的黑线姬鼠肺组织中分离到该病毒,我国学者于 1981 年和 1982 年也相继从黑线姬鼠和褐家鼠体内成功地分离到汉坦病毒。本病毒是由双层包膜的、单链负股的 RNA 病毒,呈圆形、卵圆形或长形,直径为 70~210nm 大小。

根据血清学检查,汉坦病毒至少可分成 30 个血清型,不同鼠类携带不同血清型的病毒,临床表现轻重程度也不一致。目前经 WHO 汉坦病毒参考中心认定的主要为四型。I 型是汉滩病毒(Hantaan virus),主要宿主动物是姬鼠,又称野鼠型,所致疾病属重型;II 型是汉城病毒(Seoul virus),主要宿主动物是褐家鼠,又称家鼠型,所致疾病属中型;III 型是普马拉病毒(Puumala virus),主要宿主

动物是欧洲棕背鼠平,又病者属轻型;Ⅳ型是希望山病毒(Prospect hill virus),主要宿主动物是美国田鼠,但迄今未见人致病。我国主要流行Ⅰ型和Ⅱ型,最近我国东北地区棕背鼠平肺标本中扩增出汉坦病毒Ⅲ型普马拉病毒的S基因片段,首次证实我国还存在普马拉病毒。

汉坦病毒对脂溶剂敏感,如乙醚、氯仿、丙酮,苯、氟化碳、去氧胆酸盐等均可灭活该病毒。一般消毒剂及戊二醛、水浴60℃ 1小时及紫外线照射30分钟也可灭活病毒。

二、流行病学

(一) 传染源

鼠类是主要传染源。黑线姬鼠是亚洲地区的主要传染源,欧洲棕背鼠平是欧洲地区的主要传染源。在国内农村的主要传染源是黑线姬鼠和褐家鼠。东北林区的主要传染源是大林姬鼠。城市的主要传染源是褐家鼠,实验动物的主要传染源是大白鼠。

(二) 传播途径

本病的传播途径迄今还未完全阐明。目前认为可能有如下3种。

1. 虫媒传播 曾有报道寄生于鼠类身上的革螨或恙螨具有传播作用。
2. 动物源性传播 是本病的主要传播方式。人类由于接触带病毒的宿主动物及其排泄物而受感染。

(1) 呼吸道传播 鼠类携带病毒的排泄物如尿、粪、唾液等污染尘埃后形成的气溶胶,能通过呼吸道感染人体。

(2) 消化道传播 进食被鼠类携带病毒的排泄物所污染的食物,可经口腔和胃肠粘膜而感染。

(3) 接触传播 被鼠咬伤或破损伤口接触带病毒的鼠类血液和排泄物亦可感染。

3. 垂直传播 孕妇感染本病后,病毒可经胎盘感染胎儿。

(三) 人群易感性

人群普遍易感,但以青壮年、农民多见,儿童发病少见。隐性感染率较低。

(四) 流行特征

1. 地区性 汉坦病毒属感染主要分布于亚洲,其次为欧洲和非洲,美洲病例较少。目前世界上32个发病国家和地区中,我国疫情最重。我国除青海和新疆外,其余29个省市和自治区均有病例报告。

2. 季节性 虽然本病一年四季均可发病,但有明显的高峰季节。流行季节

有双峰型和单峰型。双峰型系指春、夏季(5-6月份)有一小峰,秋、冬季(10-12月份)有一流行高峰;单峰型只有秋、冬季一个高峰。野鼠型以秋、冬季为多,家鼠型以春、夏季为多。

3. 人群分布 以男性青壮年农民和工人发病较多。

三、发病机制与病理

(一)发病机制

流行性出血热的发病机制迄今仍未完全阐明。近年来研究提示汉坦病毒感染为本病发病的启动因子,病毒感染后又激发机体的免疫反应并产生免疫病理损害,从而导致一系列复杂的病例生理过程,产生发热、低血压休克、出血和肾功能衰竭等临床经过。其损害细胞和器官的机制主要为:①病毒直接作用②免疫作用③各种细胞因子和介质的作用。

(二)病理生理

关于本病发生休克、出血和急性肾功能不全的机制如下:

1. 休克 病程3-7天出现休克为原发性休克,主要原因为血管通透性增加,血浆外渗使血容量下降。由于血浆外渗使血液粘稠度升高和DIC的发生致血液循环淤滞,进一步降低有效血容量。少尿期以后的休克为继发性休克,主要原因是大出血、继发感染和多尿期水与电解质补充不够,导致有效血容量不足。

2. 出血 血管壁的损伤、血小板减少和功能障碍、肝素类物质增加和DIC所致的凝血机制异常是主要原因。

3. 急性肾衰竭 原因包括肾血流不足,肾小球和肾小管基膜的免疫损伤,肾间质水肿和出血,肾小球微血栓形成和缺血性坏死,肾素、血管紧张素的激活,以及肾小管管腔被蛋白、管型所阻塞等。

本病的基本病理变化为全身小血管(包括小动脉、小静脉和毛细血管)的广泛性损害,血管内皮细胞肿胀、变性,甚至坏死。

四、临床表现

潜伏期4~46天,一般为2周。约10%~20%的病人有上呼吸道卡他症状或胃肠道功能失调等前驱症状。临床上可分为发热期、低血压期、少尿期、多尿期、恢复期等五期,但也有交叉重叠。

(一)发热期

起病急骤,有畏寒、发热,体温一般在39℃~40℃之间,热型以弛张热为多,少数呈稽留型或不规则型,体温越高、热程越长,病情越严重。头痛、腰痛、眼眶

痛等“三痛”症状明显。颜面及眼眶区有明显充血,似酒醉貌,上胸部潮红。球结膜水肿、充血,有出血点或出血斑。软腭、腋下可见散在针尖大小的出血点,有时呈条索状或抓痕样。肋椎角有叩痛,尿中含大量蛋白质,镜下可见红细胞、白细胞及管型。本期一般持续3~7日。

(二) 低血压休克期

一般于病程4~6日出现,也可出现于发热期。轻者血压略有波动,持续时间较短,重者血压骤然下降甚至不能测出。早期伴有皮肤潮红,温暖、出汗多,以后出现四肢厥冷、口渴、呕吐加重,尿量减少,脉搏细速,可出现奔马律或心力衰竭。同时有烦躁不安、谵语、摸空等精神症状,重者有狂躁、精神错乱等。若休克长时间不能纠正,可向DIC、脑水肿、ARDS和急性肾功能衰竭等方向发展。本期一般持续1~3日。

(三) 少尿期

多出现于病程第5~7日。尿量明显减少(24小时内少于400ml),甚至尿闭(24小时尿量少于50ml)。此期胃肠道症状、神经精神症状和出血症状最为显著。病人有口渴、呃逆、呕吐、腹痛、谵语、摸空、幻觉、抽搐、鼻出血、呕血、便血、咯血、尿血、肋椎角叩痛显著等,皮肤、粘膜出血点增多。血压大多升高,脉压增大。病情严重者可出现尿毒症、酸中毒、高钾血症等。由于尿少或尿闭加上血浆等的大量再吸收,可出现高血容量综合症而引起心力衰竭、肺水肿等。本期一般持续1~4日。

(四) 多尿期

多始于病程第10~12日。此期可分为:①移行期:尿量每日由500ml增至2000ml,此期尿量虽增加,但血肌酐、尿素氮仍上升,症状加重;②多尿早期:尿量每日超过2000ml,氮质血症无改善,症状仍较重;③多尿后期:每日可排出超过3000ml低比重的尿液,并逐日增加,甚至可达10000ml以上,全身症状明显改善。尿液的大量排出可导致失水和电解质紊乱,特别是低钾血症,同时易继发细菌感染。本期一般持续数日至数周。

(五) 恢复期

一般在病程的第四周开始恢复,尿量逐渐恢复正常,夜尿消失,尿浓缩功能恢复。

以上各期并非每一病例都有,重者可前2期或3期交叉重叠,轻者或非典型者可跃期,仅有发热期和多尿期。

临床分型 按病情轻重本病可分四型。①轻型 体温在38℃左右,中毒症状

轻;血压基本在正常范围;除皮肤和粘膜有出血点外,其他处无明显出血现象;肾脏损害轻微,尿蛋白在 $+$ ~ $++$,没有明显少尿期。②中型 体温在 $39\sim 40^{\circ}\text{C}$,全身中毒症状较重,有明显的球结膜水肿;病程中收缩压低于 90mmHg ,或脉压 $<26\text{mmHg}$;皮肤、黏膜及其他部位有明显出血现象;肾脏损害明显,尿蛋白可达 $+++$,有明显的少尿期。③重型 体温 $\geq 40^{\circ}\text{C}$,全身中毒症状及外渗现象严重,或出现中毒性精神症状者;病程中收缩压低于 70mmHg ,或脉压 $<20\text{mmHg}$,伴休克;出血现象较重,如皮肤瘀斑、腔道出血;肾脏损害严重,少尿持续在5日以内,或尿闭2日以内者。④危重型 在重型基础上,出现以下任何严重症候群者:难治性休克;出血现象严重,有重要脏器出血;肾脏损害极为严重,少尿期超过5日,或尿闭2日以上,或尿素氮超过 42.84mmol/L ;心力衰竭、肺水肿;出现脑水肿、脑出血或脑疝等中枢神经系统合并症;严重继发感染。

五、并发症

主要有严重的腔道出血、急性心力衰竭、急性呼吸窘迫综合症、自发性肾脏破裂;脑水肿、脑出血或脑疝等中枢神经系统合并症;支气管肺炎及其他继发感染等。

六、实验室检查

(一)血、尿常规 外周血中白细胞总数增多,可达 $(15\sim 30)\times 10^9/\text{L}$,分类中早期以中性粒细胞为主,以后淋巴细胞增多,以出现较多的异常淋巴细胞;从发热至低血压期因血液浓缩,红细胞总数和血红蛋白升高;血小板明显减少。尿常规中有明显红、白细胞、蛋白、管型等。

(二)血液生化 多数病人在低血压休克期、少数病人在发热后期开始出现血肌酐、尿素氮增高,移行期末达高峰,多尿后期开始下降。部分病人血ALT、AST也有轻度升高。

(三)凝血因子 凝血酶时间、凝血酶原时间、纤维蛋白原等凝血功能可有不同程度的异常。

(四)血清学检测 采用间接免疫荧光试验(IFA)或酶联免疫吸附试验(ELLISA)检测。若病人血清中抗HV-IgM阳性(1:20阳性)或IgG双份血清(间隔1周以上时间检测)滴度4倍以上升高有诊断意义。

(五)病毒核酸检测 采用RT-PCR方法检测病人血或尿中病毒核酸,该方法具有特异性强、敏感度高等特点,有助于疾病早期诊断。

七、诊断与鉴别诊断

根据流行病学资料、临床表现和实验室检查结果可作出诊断。本病早期应

与上呼吸道感染、流行性感、败血症、伤寒、钩端螺旋体病相区别;有皮肤出血者应与血小板减少性紫癜相鉴别;蛋白尿应与急性肾盂肾炎、急性肾小球肾炎相鉴别。腹痛应与急性阑尾炎、急性胆囊炎相区别;消化道出血应与溃疡病出血相鉴别;咯血应与支气管扩张、肺结核咯血相区别。本病有典型临床表现和独特的病期经过,以及血清学检测等,均有助于鉴别。

八、预后

目前本病的病死率一般在1% - 1.5%左右,与病型轻重、治疗是否及时、得当密切相关。

九、治疗

早诊断、早休息、早治疗、就地或就近治疗是本病治疗的关键。

(一) 发热期的治疗

1. 一般治疗 病人应卧床休息,给予高热量、高维生素半流质饮食。补充足够的液体量。

2. 抗病毒治疗 早期抗病毒治疗,有利于减轻病毒引起的病理损伤,阻断病情的进展。①利巴韦林,剂量为10 ~ 15mg/(kg·d),疗程5 ~ 7日。②干扰素,剂量1MU/d,肌注,疗程3天。

3. 预防DIC 可给予丹参、10%右旋糖酐等静滴。

4. 肾上腺皮质激素 对高热中毒症状重者,可选用氢化可的松100 ~ 300mg/d加入液体中静滴。

(二) 低血压休克期的治疗

一旦休克发生,应积极补充血容量,调整血浆胶体渗透压,纠正酸中毒,调节血管舒缩功能,防止DIC形成,提高心脏搏出量。

1. 补充血容量,调整血浆胶体渗透压,纠正酸中毒。

2. 血管活性药物的应用 如休克不能得到及时纠正,应及时加用血管活性药物,以调整血管舒缩功能。可予间羟胺、阿拉明、去甲肾上腺素等治疗。

3. 强心药物治疗。

(三) 少尿期的治疗

1. 一般治疗 通常给予高热量、高维生素半流质饮食,限制入夜量,可根据病人排出量决定摄入量。

2. 功能性肾损害阶段治疗 可给予利尿剂治疗。

3. 肾脏器质性阶段治疗 ①导泻治疗:可给予甘露醇、硫酸镁等口服治疗可使体内液体、尿素氮和电解质等通过肠道排出体外。②透析治疗 腹膜透析或

血液透析治疗,目前多采用血液透析。

4. 出血治疗 少尿期出血现象突出,出血明显者需给予新鲜血或血小板。消化道出血的治疗同溃疡病出血。

5. 抽搐的治疗 可给予静脉推注安定、肌肉注射 5% 苯妥英钠等。

6. 继发感染的治疗 多见为呼吸道感染和泌尿道感染,可根据病情和致病菌种类及其药敏试验可选用抗菌药物。

(四)多尿期的治疗 多尿期主要注意纠正血电解质紊乱。

病人恢复后,需继续休息 1~3 月,病情重者,休息时间宜更长。体力活动需逐步恢复。

十、预防

需做好灭鼠和防鼠工作,灭鼠是防止本病的关键;灭螨和防螨,对发热病人的血、尿和宿主动物尸体及其排泄物等做好消毒工作;疫苗接种。

参考文献

1. Mase P, Clement J, Gavrilovskaya I, et al. Hantaviruses : immunology, treatment, and prevention , Viral immunol. 2004;17(4) :481 - 497.
2. 刘克洲、陈智主编. 人类病毒性疾病. 北京:人民卫生出版社,2002,711 ~ 726.
3. 张永信主编. 感染病学. 北京:人民卫生出版社,2009,99 ~ 114.

(杨飞飞 黄玉仙)

思考题

1. 简述肾综合症出血热的临床分型。
2. 肾综合症出血热少尿期的治疗。
3. 肾综合征出血热的诊断与鉴别诊断。

第十节 登革热和登革出血热

内容提要:

本节介绍了登革热、登革出血热的病原学、流行病的特征、临床表现、诊断与鉴别诊断、治疗原则、预防措施等,使临床医师对这出现发热、皮疹、出血甚有休克的蚊媒急性传染病有初步认识。

登革热(dengue fever)和登革出血热(dengue hemorrhagic fever)是由登革病毒(dengue virus)经蚊媒传播引起的急性传染病。前者主要表现为高热、头痛、肌肉、骨关节剧烈酸痛、皮疹、淋巴结肿大、白细胞减少等,病死率低;后者以高热、休克、出血、皮疹、血小板减少等为主要特征,病死率高,是东南亚儿童住院和死亡的主要原因之一。

一、病原学

登革病毒属于黄病毒科黄病毒属(flavivirus),为有包膜的、单股正链RNA病毒,呈哑铃形、杆状或球形,球形直径50nm。迄今,登革病毒可分4个血清型,各型之间、与其他黄病毒属的病毒之间有交叉反应。各型登革病毒均可引起出血热,以血清Ⅱ型最为常见。

登革病毒不耐热,50℃30分钟或100℃2分钟均可灭活;但耐干燥和低温。登革病毒对酸、脂肪溶剂媒、洗涤剂敏感,易被乙醚,0.65%甲醛、紫外线照射灭活。

二、流行病学

(一) 传染源

病人和隐性感染者为主要传染源。病人从发病前1日至发病后3日内传染性最强。少数病人在热退后第3日还可从血液中分离到病毒,表明仍有传染性。

(二) 传播媒介

蚊虫是本病的主要传播媒介,其中伊蚊是传播登革病毒的主要蚊种,包括埃及伊蚊和白纹伊蚊。埃及伊蚊分布范围较窄,主要在东南亚和我国南方沿海地区,如海南、广东、广西、台湾等省,其中以海南省分布最广。白纹伊蚊分布较广,尤以长江以南地区为普遍。伊蚊受染后终身有传染性。

(三) 易感性

人类普遍易感。在新流行区各年龄组均易感,但以青壮年发病者居多,年龄在20-40岁,临床上以登革热为主要表现。而在地方性流行区域,以儿童为多见,并且以登革出血热为主要表现。机体感染后对同一亚型可获持久免疫力。

(四) 流行特征

本病呈世界性分布,尤其在热带和亚热带地区。东南亚地区好发,其次是北非、非洲赤道地区、南非北部等。

本病系有蚊虫传播,故流行有一定的季节性,一般在每年的5-11月份,高

峰在7-9月份。

三、发病机制和病理

登革热和登革出血热的发病机制迄今尚未完全阐明。登革病毒通过伊蚊叮咬进入人体后,在单核-巨噬细胞系统增殖达一定数量后进入血循环,形成第一次病毒血症。继而再侵入单核-巨噬细胞和淋巴组织中,复制后再释入血液,形成第二次病毒血症。登革病毒与血液中已存在的抗登革病毒抗体结合形成免疫复合物,并激活补体系统,引起血管通透性增加、血浆外渗,血液浓缩。同时病毒可抑制骨髓,使血小板和白细胞减少,发生出血倾向。

登革热患者肝、肾、心和脑均有退行性变。心内膜、心包、胸膜、腹膜、胃肠粘膜、肌肉、皮肤及中枢神经系统有不同程度的出血。皮疹中小血管内皮肿胀、血管周围水肿及单核细胞浸润。瘀斑中广泛血管外溢血。

登革出血热的主要病变为全身血管损害引起的血管扩张、充血,导致出血和血浆外渗。

四、临床表现

潜伏期2-15日,平均6日左右,其长短与浸入的病毒量有一定关系。

(一)登革热 典型病例常见的症状如下:

1. 发热 起病突然,体温达39℃以上,持续2~7日,然后突然降至正常,热型不规则,部分病例于病程的第3-5日体温降至正常,1日后又再升高,呈双峰热型或马鞍热型。儿童起病缓慢,热度也较低。发热时伴有头痛、背痛和肌肉关节疼痛(故曾有“断骨热”之称),眼眶痛和眼球后痛(眼球转动时尤甚)等全身症状。颜面和眼结膜常显著充血,颈及上胸皮肤潮红。发热期可出现相对缓脉,严重者疲乏无力,呈衰竭状态。

2. 皮疹 于发病后2-5日出现,初见于掌心、脚底或躯干及腹部,渐次延及颈和四肢,部分病人亦见于面部。可为斑丘疹、麻疹样皮疹、猩红热样皮疹、红斑疹,压之褪色,稍有瘙痒,偶有奇痒。也有在发热最后1日或在热退后,于脚、腿背后、踝部、手腕背面、腋窝等处出现细小瘀斑,1~3日内消退,短暂遗留棕色斑。皮疹持续3~4日,一般与体温同时消退,但也有体温下降后皮疹反见明显者。退疹后无脱屑、色素沉着。

3. 出血 于发热后5~8日,25%~50%病例可出现不同部位、不同程度的出血。如鼻出血、皮肤瘀点、胃肠道出血、咯血、血尿、阴道出血等。

4. 淋巴结肿大 全身淋巴结可有轻度肿大,伴轻触痛。

5. 其他 可有肝肿大,脾大不常见。

轻型登革热类似流感,短期发热,全身疼痛轻,皮疹少或无疹,常有淋巴结肿大,易漏诊。重型登革热于病程第3~5日,出现头痛、恶心、呕吐、意识障碍,呈现脑膜炎表现或有些表现消化道大出血和出血性休克。本型常因病情发展迅速、因中枢性呼吸衰竭和出血性休克而死亡。

并发症主要有:

1. 急性血管内溶血 有G-6-PD缺乏的病人,可出现急性血管内溶血表现,少数病人可有急性肾功能衰竭等。

2. 精神异常 可见于个别病人,病情恢复后,神志多可恢复正常。3、急性肝炎 部分病人可出现肝肿大,血清肝酶升高。

(二) 登革出血热

在疾病开始的2~5日,具有典型登革热症状,包括发热、头痛、背痛和肌肉关节疼痛、呕吐、腹泻、颜面和眼结膜常显著充血,颈及上胸部皮肤潮红等。瘀点出现于第2~3日。常见于面部前额或四肢远端,斑丘疹少见。在热退前、后的1~2日,病情突然加重,常出现休克与出血等。

1. 休克 一般在病程第4日(2~5日),持续12~24小时,病人烦躁不安,四肢厥冷,脸色苍白,皮肤出现花纹,体温下降,呼吸快而不规则,脉搏细弱,脉压差进行性缩小,血压下降甚至测不出,病程中还可出现脑水肿,偶有昏迷。若不及时抢救,4~10小时死亡。

2. 出血 出血倾向严重,有鼻出血,皮肤出现大批瘀斑,有呕血、便血、血尿等,甚至有颅内出血等。常有两个以上器官出血,出血量大于100ml。

五、实验室检查

(一) 一般检查

登革热病人白细胞总数下降,伴中性粒细胞减少,有核左移现象,可见少量异常淋巴细胞,血小板减少。

登革出血热病人白细胞总数正常或增多,一般在 $10 \times 10^9/L$,高者可达 $(20 \sim 40) \times 10^9/L$,血小板减少。

尿检可有少量白细胞、红细胞、蛋白和管型等。

(二) 病毒分离

取病人急性期(病程1~3日)的血清接种于C6/C36白纹伊蚊传代细胞中,进行病毒分离,阳性率高达60%~80%。

(三) 血清免疫学检查

包括补体结合试验、中和试验及血凝抑制试验等,其中血凝抑制试验的灵

敏性较高,而中和试验最具特异性。血凝抑制试验单份血清效价 >1280 或双份血清效价递增 4 倍以上可确诊。国内常用 ELLISA 方法检测特异性 IgM 抗体。

(四) PCR 方法

目前可用荧光定量 PCR 方法检测登革病毒 RNA,具有特异性高,敏感性强、检测时间短等优点。

(五) 其他

可有出凝血、肝功能异常等。

六、诊断与鉴别诊断

根据流行病学、临床表现、实验室检查等进行综合分析作出诊断。凡在流行区或到过流行区,在流行季节有突然起病,发热,剧烈肌肉、骨关节痛,颜面潮红,相对缓脉,浅表淋巴结肿大,热后 2 日出现皮疹、白细胞和血小板减少等症状者,应考虑为登革热。WHO 诊断登革出血热的标准为:①典型登革热的症状;②明显出血现象;③血小板减少($\leq 100 \times 10^9/L$);④入院时血细胞比容较恢复期增加 20% 以上。病毒分离和血清学检测为确诊的依据。

登革热需与流行性感、黄热病、钩端螺旋体病、斑疹伤寒、疟疾、伤寒、药疹等相鉴别。登革出血热需与流行性出血热、脑膜双球菌败血症等鉴别。鉴别主要依赖于病毒分离和血清学检查。

七、预后

登革热为一自限性疾病,预后良好,病死率在 0.1% 以下。登革出血热有较高的病死率,尤其是出现休克症状者,病死率可高达 10% ~ 40%;如休克或出血处理得当,则病死率可降至 5% ~ 10%。

八、治疗

登革热和登革出血热主要采用综合治疗措施,无特效疗法。急性期病人宜卧床休息,恢复期时不宜过早活动,饮食以流质或半流质为宜,食物应富于营养并容易消化。高热病人以物理降温为主,解热镇痛药宜慎用。高热不退和中毒症状严重者,可短期适量使用肾上腺皮质激素或加用亚冬眠疗法。也可酌情静脉输液,每日约 1000 ~ 1500ml,但需注意防止脑水肿。登革出血热有休克、出血等严重症状,需积极处理。休克者应及时补充血容量,可选用右旋糖苷 40、平衡盐液等,必要时可输用血浆或加用血管活性药物等。大出血病人应输新鲜血液、血小板等。上消化道出血者,可用奥美拉唑、VitK1 等止血治疗。有脑水肿者可用 20% 甘露醇和地塞米松等静脉滴注。

九、预防

灭蚊、防蚊是预防登革热和登革出血热的主要措施。

对可疑病人应进行医学观察。病人应隔离在有纱窗纱门的病室内,隔离时间不少于5日。

参考文献

1. 柳美华,黄淑英,潘晨. 1999年福州市暴发流行性登革热1649例临床分析. 中国人兽共患杂志,2002,18:133~134.
2. 刘克洲,陈智主编. 人类病毒性疾病. 人民卫生出版社,2002,570~577
3. Kao CL, King CC, Chao DY, et al. Laboratory diagnosis of dengue virus infection: current and future perspective in clinical diagnosis and public health. J Microbiol Immunol Infect. 2005,38(1):5~16.

(杨飞飞 黄玉仙)

思考题

1. 简述登革热的临床表现。
2. 简述登革热和登革出血热的临床表现。
3. 简述登革热和登革出血热的流行病学特征。

第十一节 炭 疽

内容提要

炭疽主要由炭疽杆菌引起,为人畜共患传染病。临床上以皮肤型为多见。亦可出现肠炭疽、肺炭疽、炭疽性脑膜炎、炭疽性败血症等临床类型。炭疽作为生物武器已经成为恐怖袭击的手段。其病原治疗首选青霉素。该病预后较差。

炭疽是由炭疽芽孢杆菌(*Bacillus anthracis*)引起的人畜共患急性传染病。该病是牛、马、羊等动物的传染病,偶尔也可传染给从事皮革、畜牧的工作人员,人通过接触病畜或其皮毛,或吸入带芽孢的尘埃,或食用受污染的食物被感染。根据不同的感染方式可分别发生皮肤炭疽、肺炭疽、肠炭疽等临床类型,严重者可继发炭疽性脑膜炎、炭疽性败血症,病死率高。

一、病原

炭疽杆菌为革兰染色阳性的粗大需氧或兼性厌氧杆菌,长3~10 μ m,宽1~2 μ m,无鞭毛,不运动;镜下两端平切,短链状排列呈竹节状,芽孢呈卵圆形,位于

菌体中央。在普通培养基上,35 – 37℃ 有氧条件下生长良好。其可形成内孢子体,注射动物后可导致实验性炭疽。炭疽杆菌基因同源性较高,可分为 A 和 B 两个群、6 个组和 89 个基因型。有保护性抗原、菌体多糖抗原、荚膜多肽抗原和芽孢抗原四种抗原。芽孢可抵御很强的紫外线、高温等,环境适合时,芽孢会重新活动,变成有感染能力的炭疽杆菌。

炭疽杆菌是存在于土壤中的野生动物的致病菌,尤其是草食动物,如牛、羊、马、骡等。当人类与感染动物,或其肌肉、骨骼、皮革、毛发及排泄物偶然接触时可被感染。炭疽的自然生活史不清楚。尽管其孢子在世界各地均有发现,但其有机体在没有流行的地区仍很难培养。

炭疽呈全球分布,最常见于农业区,主要包括:美洲中部、南部;欧洲东部、南部;亚洲、非洲、加勒比海及中东地区。那些地方的动物常发生炭疽杆菌感染。这些地区从 1900 年到 2005 年,全球医学文献至少详细报道了 82 例吸入性炭疽病例。我国除上海、北京、天津、福建外,其他省份均有报道,以贵州、新疆、云南、广西、四川、西藏、甘肃、内蒙古、青海、湖南 10 个省、自治区发病率较高。本病一般为散发感染,全年均有发生,7 – 9 月为高峰,吸入型多见于冬春季。感染多发生于牧民、兽医、屠宰及动物皮毛加工工人等,但生物恐怖相关性炭疽则缺乏其发生在特定职业人群的流行病学特征。

二、炭疽杆菌与生物恐怖

125 年前,微生物学史上曾发生过因炭疽热在家畜中流行的事件,并造成了严重的经济损失,当时全球的科学界共同致力于炭疽热的研究并开发出许多有效的应对措施。20 世纪,美国只发现了 18 例吸入性炭疽病例,其中最近一例于 1976 年在加州被发现,大多数被感染者曾从事羊毛或羊皮处理工作。

为什么炭疽杆菌会成为关注的焦点? 主要在于它被用来作为生物武器。炭疽杆菌是出现比较久的一种生物武器,也是战争中常用的一种细菌,曾使无数人丧命。二战时期,日本 731 部队曾大量培养炭疽杆菌,并用活人进行实验。1942 年,英国和美国曾藉实验之名义,在英国苏格兰地区的 Gruinard 岛使用炭疽研发生物武器,造成 4 公顷土地之污染。1978 年,罗德西亚政府曾与黑人国家主义者对战时使用炭疽在牛和人身上。1979 年,前苏联的某军事研究中心自实验室外泄至附近数公里内的叶卡捷琳堡发生肺炭疽流行,造成 68 人死亡,是史上最大一次人群中的炭疽流行,由于该次事件死者全为男性,引发西方国家猜测苏联政府已研发出性别专一的武器,而苏联政府则公开事件由于食用不洁之肉品,并下令射杀所有流浪狗,也有一项专为 18 至 55 岁居民而设的自愿撤离

计划。为自圆其说,苏维埃医疗、法律期刊则刊载成一次误食肉类所致人类肠胃炭疽以及误触病畜造成人类皮肤炭疽的事件,所有相关医疗和公共卫生记录都由苏联国家安全委员会没收。1986年,美国政府获准介入调查,发现此次事件由于来自军事武器工厂的吸入性炭疽。1990年,伊拉克于波斯湾战争威胁使用此项细菌武器,并附加在炸弹、飞弹等武器中。1993年,日本国内真理教人士,亦曾利用炭疽制造恐怖事件,虽未成功,却引发全日本恐慌。事实上有十余个国家军事工厂都拥有这种病菌,仰赖分子生物学的进步,此项生物武器得以改良战争效果,前苏联甚至制造出多重抗药性的菌种,以及毒性更强大的变异品系。2001年在美国也发生生物恐怖事件,不同的地区11个人由发送信件中的芽孢感染了炭疽。有3人死于炭疽杆菌,13人被确认感染炭疽杆菌,近百人因接触过白色粉末而惶惶不安。进一步引发了美国民众对化学生物战的忧虑。美国市场上的防毒面具、防毒服装、炭疽疫苗及各种类型的抗生素药物一时脱销。与此同时,一些关于生化战争以及如何应付生化武器袭击的书籍也开始在美国市场上供不应求。美国国防部在五角大楼的3个主要进出口设置了6台化学生物武器探测器,以防恐怖分子利用化学生物武器对五角大楼发动袭击。美国食品和药物管理局(FDA)将环丙沙星(Ciprofloxacin)作为治疗炭疽的推荐药品之一。国防部为美国全体军人全面注射炭疽疫苗,并与BioPort公司下属的密执安生物制品研究所制定了炭疽疫苗生产合同。

三、临床症状

①最急性型 羊炭疽多为最急性型。此型为败血症型。发病急剧,其特征表现为:突然站立不稳、全身痉挛、迅速倒地、高热、呼吸困难、天然孔出血、血凝不全,迅速死亡。

②急性型 牛炭疽多呈急性型。多数病牛精神不振,少数病牛兴奋不安,但很快转为高度沉郁。患畜体温升高,食欲废绝,行走蹒跚,肌肉震颤,呼吸高度困难,可出现黏膜发绀或有出血点,天然孔出血。最后窒息而死。一般2天内死亡。

③亚急性型 症状与急性型相似,但病程较长(2天-15天)。病情较缓和,牛马可在颈胸、腹下、咽喉、外阴等处皮下发生界限明显的局灶性炎性水肿,触诊如面团。开始热痛,不久则变冷无痛,甚至软化龟裂,渗出带黄色液体。最后结痂病愈。

④局限型炭疽 猪多为局部炭疽,很少有临床症状。主要为咽型炭疽:咽喉部和附近淋巴结肿胀;肠型炭疽:常伴有消化道症状,便秘或腹泻。轻者可恢

复,重者死亡。

四、分型

因感染途径不同,临床上将炭疽分为4型:

1. 皮肤炭疽 人受伤的皮肤接触病畜死畜或含有芽孢的皮毛、土壤及一些皮革制品时可能发生皮肤炭疽,人与人之间可以直接传染本病。通常发生于面部、颈部、手或肩部等暴露部位。初起在病菌侵入处皮肤发生红色的小丘疹,丘疹很快变成水疱,疱内含有清亮的或带血的浆液。周围组织显著肿胀及浸润,不久,水疱化脓及自然破溃,流出浆液或脓液。病变中心发生坏死并结成坚硬的黑色干痂,痂的四周皮肤红肿,其上有小水疱和脓疱。患部附近的淋巴结肿大且化脓。患者常有头痛、关节痛、发热及全身不适等症状。大部分病人症状较轻,坏死的皮肤组织脱落后形成溃疡,最终发生瘢痕而愈。少数严重的病人,局部红肿明显,形成大疱及严重坏死。病人往往发生持续高热、恶心、呕吐和全身酸痛等中毒症状。数日或数周内,肺、肠、肝、脾及脑等内部器官可有转移损害,导致病人迅速死亡。

2. 肠炭疽 较少见。食入病畜、死畜的肉和饮用污染的水或病畜的奶可发生肠炭疽。病人突然发生高热、后续性呕吐、腹泻等严重的胃肠道症状。有时发生肝脾肿大,腹膜炎,病人可因毒血症、败血症及衰竭,短期内死亡。

3. 肺炭疽 吸入带有芽孢的尘埃可发生肺炭疽,死亡率高,发病急骤,有寒战高热等中毒症状。咳嗽胸痛、呼吸困难、咳血,可因呼吸循环衰竭在24小时内死亡,极少发生炭疽性脑膜炎。

4. 炭疽性脑膜炎 可出现剧烈头疼、呕吐、颈强直,脑脊液多呈血性。病情凶险,多于2-4日内死亡。

5. 炭疽杆菌败血症 多继发于肺炭疽和肠炭疽,表现为严重全身毒血症状:寒战、高热、嗜睡、昏迷和出血等,重症患者可出现感染性休克、DIC和各脏器迁徙性病灶,病死率极高。

五、发病机理与病理

炭疽杆菌侵入伤口或破损的皮肤后进入体内,其芽孢被吞噬细胞吞噬,并在胞内发芽成为繁殖体,产生水肿毒素、致死毒素及抗吞噬的荚膜,阻抑机体防御能力。然后经淋巴管进入淋巴结进一步繁殖后进入血液,最后达到脾脏及其他淋巴样组织定居。因此,特征病变为组织及脏器水肿、炎症、浸润性出血或坏死,组织形成特征性焦痂。吸入的炭疽杆菌芽孢经肺泡吞噬细胞吞入后进入纵膈和支气管周围淋巴结,在淋巴结内增生,引起出血性纵膈炎。肠炭疽多发生

于回盲部,肠壁发生出血性炎症,明显水肿,最终可形成溃疡。炭疽性脑膜炎的软脑膜及脑实质均极度充血、水肿,坏死,蛛网膜下腔有炎症细胞浸润并有大量炭疽杆菌。

尸体一般迅速腐败,尸僵不全,天然孔有黑色血液流出。血液呈暗红色至黑红色,不易凝固,黏稠似煤焦油样。脾脏极度肿大呈黑色,超过正常数倍。凡炭疽病例或可疑炭疽病例,禁止剖检,以防炭疽芽胞污染环境,而造成持久疫源地。

猪的病变多局限咽及喉部,咽、喉及前颈部淋巴结肿胀出血,扁桃体出血坏死。

六、诊断

根据典型临床症状和体征可做出初步诊断,确诊需进一步做实验室诊断。

实验室诊断:在国际贸易中,尚无指定和替代诊断方法。

标本采集:动物如怀疑感染炭疽,不可进行尸检,尤其不能在田间解剖病死动物,此时可采集动物血液送检。

病原检查:新鲜标本可直接镜检或培养增菌后进行细菌学检查,或进行噬菌体敏感性试验、串珠试验;陈旧腐败标本、处理过的材料、环境(土壤)样品可先采用选择性培养基,以解决样品污染问题,或进行 Ascoli 试验(血清学沉淀试验)、免疫荧光试验。

血清学检查:可做琼脂扩散试验、补体结合试验、酶联免疫试验。

分子生物学检查 PCR 特异性扩增炭疽杆菌毒力因子的基因,阳性者有助诊断,也可用于分型,协助判断传染来源。

七、治疗

病人卧床休息及隔离,注意多饮水。污染物或排泄物须经严格消毒或焚毁。维持水、电解质平衡。对有出血、休克或神经系统症状者,应给予相应处理。对皮肤恶性水肿和重症患者,可应用肾上腺皮质激素,以控制局部水肿及减轻毒血症。患部不可挤压,也不可切开引流或切除皮肤损害,以防病菌扩散而引起败血症。局部用 1:2000 高锰酸钾液洗涤,并敷以抗生素软膏。

青霉素为最有效的抗生素。磺胺药物也常常有效。对于皮肤炭疽,每日注射青霉素总量为 100~200 万单位。同时可加用四环素、链霉素、氯霉素。对于肺炎炭疽及肠炭疽,每日青霉素总量应在 600 万单位以上;对于炭疽性脑膜炎及败血症,每日青霉素总量要超过 1000 万单位。

皮肤炭疽的患部可外敷磺胺类软膏或白降汞软膏。1:8000 高锰酸钾稀溶

液可以湿敷。发生面部的损害破坏容貌者,需作整形手术治疗。

八、预防

预防人类炭疽首先应防止家畜炭疽的发生。家畜炭疽感染消灭后,人类的传染源也随之消灭。定期注射炭疽芽胞苗是预防炭疽的根本措施。发生炭疽后应迅速查清并报告疫情,划定疫区,实行综合防疫措施。对同群或与病畜接触过的假定健康动物应紧急注射炭疽疫苗。对病畜要在采取严格防护措施的情况下进行扑杀并做无害化处理。病死家畜的尸体严禁解剖,必须销毁。其分泌物、排泄物、污染的场所、用具及尸体运输工具等应以漂白粉、苛性钠或升汞溶液消毒。工作人员必须做好防护,有外伤的人员不得接触上述工作。

在炭疽杆菌被用作生物恐怖武器时,对可疑接触者应采用青霉素、多西环素或环丙沙星等预防。预防吸入型感染需服多西环素2个月。

参考文献

1. 实用内科学 第十三版 陈灏珠主编。人民卫生出版社
2. 传染病学 第四版 翁心华 张婴元主编。复旦大学出版社
3. Holty J-E, Bravata DM, Liu H, et al: Systematic review: A century of inhalational anthrax cases from 1900 to 2005. Ann Intern Med 2006;144:270-280.

(蒋卫民)

思考题

1. 炭疽的临床类型是什么?
2. 简述炭疽作为生物武器的严重后果。
3. 炭疽如何治疗?

第十二节 结核病

内容提要

结核病(tuberculosis)是结核分枝杆菌引起的慢性感染性疾病,可累及全身多个脏器,但以肺结核(pulmonary tuberculosis)最为常见,占各器官结核病总数的80%~90%,是最主要的结核病类型。人体感染结核菌后不一定发病,仅于抵抗力低落时方始发病。本病病理特点是结核结节和干酪样坏死,易于形成空洞。其中痰中排菌者称为传染性肺结核病,除少数可急起发病外,临床上多呈

慢性过程。常有低热、乏力等全身症状和咳嗽、咯血等呼吸系统表现。肺结核90%以上是通过呼吸道传染,排菌病人是社会传染源。链霉素、异烟肼、利福平、乙胺丁醇等化疗药物和卡介苗的问世是人类在与肺结核抗争史上里程碑式的进展。近年来肺结核在全球各地死灰复燃,1993年美国发生耐药结核暴发,世界卫生组织宣布“全球处于结核病紧急状态”,并于1997年宣布了一项被称为“直接督导下的短程化疗”的行动计划。当前耐药结核和艾滋病合并结核病是控制结核病的主要障碍。

一、病原学

1882年Koch发现结核杆菌为结核病的病原菌。结核杆菌在分类学上属于放线菌目、分枝杆菌科、分枝杆菌属。对人类致病的主要为人型结核分支杆菌,简称结核杆菌。分枝杆菌所致感染中,结核杆菌感染发病率约占90%,其余为非结核分枝杆菌,包括牛分枝杆菌、鸟分枝杆菌等所致感染。

结核杆菌细长而稍弯,约 $0.4\mu\text{m} \times 40\mu\text{m}$,两端微钝,不能运动,无荚膜、鞭毛或芽胞。严格需氧。不易染色,但经品红加热染色后不能被酸性乙醇脱色,故称抗酸杆菌。电镜下结核杆菌细胞壁厚约20nm,其表层粗糙,伴有横式排列的绳索状皱褶物。细胞质外紧包一层质膜。结核杆菌是专性需氧菌,空气内加5%~10%CO₂刺激生长,在35~40℃范围内均可生长,最适宜生长温度为37℃。结核杆菌对营养要求较高。对一些营养成分有特殊的要求,在特殊的培养基中才能生长。在固体培养基方面,以鸡蛋为基础,常用的培养基有改良罗氏培养基,酸性罗氏培养基、小川培养基;以琼脂为支持物,制备合成与半合成培养基。结核杆菌培养生长缓慢,增殖周期约15~20小时,至少需要2~4周才有可见菌落,为临床快速诊断造成了较大困难。

结核杆菌细胞的结构十分复杂,它含有许多结合成大分子复合物的不同蛋白质、糖类和脂类。在结核杆菌菌体成分中,含大量类脂质,占菌体干重20%~40%,胞壁含量最多,使之具疏水性和对环境的较强抵抗力。类脂质主要由磷脂、脂肪酸和蜡质组成,多与蛋白或多糖相结合。细菌成分及其代谢物引起机体组织学上的变化,菌体蛋白引起的病理性免疫反应,即过敏反应等。磷脂能增强菌体蛋白的致敏作用,产生干酪性坏死;脂肪酸中的结核杆菌酸有促进结核结节形成的作用。蜡质在类脂质中所占比率最高,由数种成分构成,其中分枝菌酸与抗酸性有关;蜡质D有很强的佐剂活性。有毒菌株在液体培养基中成索状生长,被称为索状因子的物质即是一种类脂质。结核杆菌无荚膜,不能抵

御吞噬细胞的吞噬作用,亦无内外毒素,其致病性推测与索状因子有关,它能使小白鼠产生结核性肉芽肿并致死。从免疫病理学角度看,结核杆菌的致病作用是它在感染的宿主体内增殖与宿主的免疫反应相互作用的结果。

二、流行病学

(一) 流行环节

1. 传染源 开放性肺结核病人的排菌是结核传播的主要来源。

2. 传播途径 主要为病人与健康人之间经空气传播。病人咳嗽排出的结核杆菌悬浮在飞沫核中,当被人吸入后即可引起感染。排菌量愈多,接触时间愈长,危害愈大;而飞沫直径亦是重要影响因素,大颗粒多在气道沉积随粘液纤毛运动排出体外,直径 $1\sim 5\mu\text{m}$ 大小最易在肺泡沉积,因此情绪激昂的讲话、用力咳嗽,特别是打喷嚏所产生的飞沫直径小,影响大。病人随地吐痰,痰液干燥后结核杆菌随尘埃飞扬,亦可造成吸入感染,但非主要传播方式。病人污染物传播机会甚少。其他途径如饮用带菌牛奶经消化道感染,患病孕妇经胎盘引起母婴间传播,经皮肤伤口感染和上呼吸道直接接种均极罕见。

3. 易感人群 生活贫困、居住拥挤、营养不良等是社会经济落后社会人群中结核病高发的原因。免疫抑制状态包括免疫抑制性疾病,如 HIV 感染患者和接受免疫抑制剂治疗者,尤其好发结核病。近年来在易感基因的研究方面越来越深入,研究提示在感染结核的人群中仅 10% 最终会演变为活动性结核。

(二) 流行概况

1990 年 WHO 调查结果表明,全球大约有 1/3 人口即 17 亿人感染结核杆菌,现患病人约 2 000 万,每年有 800 万新病例,其中半数以上为传染性肺结核,每年约有 280 万人死于结核病,占各种原因死亡数的 7%,占各类传染病死亡数的 19%。1993 年 WHO 确定 2000 年全球结核病控制目标为发现 70% 的涂阳肺结核病人,85% 的病人得到 WHO 正式推荐的直接督导下短程化疗方案。我国结核病疫情严重,估计全国有活动性肺结核病患者 450 万人,其中涂阳肺结核患者 150 万人,菌阳肺结核患者 200 万人。2006 年 3 月国家卫生部疫情通报,发病数和死亡数仍居传染病首位。据世界卫生组织估计,我国结核病人数量仅次于印度,居世界第二。我国每年新发生的耐药结核病患者数占全世界的四分之一,高耐药率是我国结核病难以控制的原因之一。通常将在开始治疗前已经出现耐药的患者称为初始耐药(initial drug resistance);有既往结核治疗史(超过 1 个月)的耐药结核患者称为获得性耐药(acquired drug resistance)。卫生部 2000 年第四次全国结核病流行病学抽样调查显示,获得性耐药率为 46.5%,初始耐

药率为 18.6%。

三、发病机制

结核杆菌入侵宿主体内,从感染、发病到转归均与多数细菌性疾病有显著不同,宿主反应在其发病、临床过程和转归上具有特殊意义。结核杆菌伴随微小飞沫吸入而入侵呼吸道的结核杆菌被肺泡巨噬细胞吞噬。结核杆菌被吞噬后可阻止巨噬细胞内吞噬体和溶酶体的融合,从而避免被杀灭。但巨噬细胞以及来源与外周血的树突状细胞均是重要的抗原呈递细胞,可以释放细胞因子,在局部促进炎症过程,进入局部淋巴结后则可诱发更进一步的 T 细胞应答。由 T 细胞介导的细胞免疫 (cell mediated immunity, CMI) 对结核病发病、演变及转归产生决定性影响。CMI 是宿主获得性抗结核免疫力的最主要免疫反应,它包括巨噬细胞吞噬结核杆菌以及处理与递呈抗原、T 细胞对抗原的特异性识别与结合以及因此而增殖与分化、细胞因子释放和杀菌等过程。迟发性变态反应 (delay type hypersensitivity, DTH) 则是宿主对结核杆菌形成免疫应答的标志。DTH 是 Koch 在 1890 年观察到的重要现象,用结核杆菌注入未受过感染的豚鼠皮下,经 10~14 日后出现注射局部肿结,随后溃烂,形成深溃疡,很难愈合,并且进一步发展成肺门淋巴结肿大,终因全身播散而死亡。结素试验呈阴性反应。但对 3~6 周前受染、结素反应转阳的豚鼠注射同等量的结核杆菌,2~3 日后局部呈现剧烈反应,迅速形成浅表溃疡,以后较快趋于愈合,无淋巴结肿大和周身播散,动物亦无死亡,此即 Koch 现象。其解释是前者为初次感染,机体无 DTH,亦无 CMI;后者由于事先致敏,出现剧烈的局部反应,是 DTH 的表现,而病灶趋于局限化,则为获得 CMI 的证据。尽管如此,大部分感染者体内的结核杆菌可以持续存活,细菌与宿主共生,感染者不发病,处于结核潜伏感染状态,生活在流行区的大多数感染者发展至 T 细胞反应期,仅少数发生原发性结核病。宿主的免疫机制是抑制细菌增殖的重要因素,倘若免疫损害便可引起受抑制结核杆菌的重新活动和增殖。

结核杆菌在巨噬细胞内的最初生长,形成中心呈固态干酪坏死的结核灶,它能限制结核杆菌继续复制。固体干酪灶中包含具有生长能力、但不繁殖的结核杆菌。干酪灶一旦液化便给细菌增殖提供了理想环境。即使免疫功能健全的宿主,从液化干酪灶释放的大量结核杆菌亦足以突破局部免疫防御机制,引起播散。

四、病理

结核病是一种慢性病变,其基本病变包括:①渗出型病变,表现组织充血水

肿,随之有中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞浸润和纤维蛋白渗出,可有少量类上皮细胞和多核巨细胞,抗酸染色中可以发现结核杆菌,常常是病变组织内菌量多、致敏淋巴细胞活力高和变态反应强的反映。其发展演变取决于机体变态反应与免疫力之间的相互平衡,剧烈变态反应可导致病变坏死、进而液化,若免疫力强病变可完全吸收或演变为增生型病变。②增生型病变,当病灶内菌量少而致敏淋巴细胞数量多,则形成结核病的特征性病变结核结节。中央为巨噬细胞衍生而来的郎罕细胞,胞体大,胞核多达5~50个,呈环形或马蹄形排列于胞体边缘,有时可集中于胞体两极或中央。周围由巨噬细胞转化来的类上皮细胞成层排列包绕。增生型病变的另一种表现是结核性肉芽肿,是一种弥漫性增生型病变,多见于空洞壁、窦道及其周围以及干酪坏死灶周围,由类上皮细胞和新生毛细血管构成,其中散布有郎罕细胞、淋巴细胞及少量中性粒细胞,有时可见类上皮结节。③干酪样坏死,为病变恶化的表现。镜下先是组织混浊肿胀,继则细胞质脂肪变性,细胞核碎裂溶解,直至完全坏死。肉眼观察到坏死组织呈黄色,似乳酪般半固体或固体密度。坏死区域周围逐渐为肉芽组织增生,最后成为纤维包裹的纤维干酪性病灶。由于机体反应性、免疫状态、局部组织抵抗力的不同,入侵菌量、毒力、类型和感染方式的差别,以及治疗措施的影响,上述三种基本病理改变可以互相转化、交错存在,很少单一病变独立存在,而以某一种改变为主。除渗出、增生和干酪样变三种特异性改变外,亦可见非特异性组织反应,多见于神经、内分泌腺、心血管、肝、肾等器官的结核病。

五、临床表现

原发结核感染后可将结核菌向全身传播,可累及肺脏、胸膜以及肺外器官。免疫功能正常的宿主往往将病灶局限在肺脏或其他单一的脏器,而免疫功能较弱的宿主往往造成播散性结核病或者多脏器的累及。除结核病患者外,一般人群中结核病80%的病例表现为肺结核,15%表现为肺外结核,而5%则两者均累及。

(一) 肺结核的症状和体征

1. 全身症状:发热为肺结核最常见的全身毒性症状,多数为长期低热,每于午后或傍晚开始,次晨降至正常,可伴有倦怠、乏力、夜间盗汗,或无明显自觉不适。有的病人表现为体温不稳定,于轻微劳动后体温略见升高,虽经休息半小时以上仍难平复;妇女于月经期前体温增高,月经后亦不能迅速恢复正常。当病灶急剧进展扩散时则出现高热,呈稽留热或弛张热型,可以有畏寒,但很少寒颤,出汗一般也不多。

2. 呼吸系统症状 浸润性病灶咳嗽轻微,干咳或仅有少量粘液痰。有空洞

形成时痰量增加,若伴继发感染,痰呈脓性。合并支气管结核则咳嗽加剧,可出现刺激性呛咳,伴局限性哮鸣或喘鸣。约 1/3 ~ 1/2 病人在不同病期有咯血,破坏性病灶固然易于咯血,而愈合性的病变纤维化和钙化病灶直接地或由于继发性支气管扩张间接地也均可引起咯血。此外,重度毒血症状和高热可引起气急,广泛肺组织破坏、胸膜增厚和肺气肿时也常发生气急,严重者可并发肺心病和心肺功能不全。

3. 体征 决于病变性质、部位、范围或程度。粟粒性肺结核偶可并发急性呼吸窘迫综合征,表现严重呼吸困难和顽固性低氧血症。病灶以渗出型病变为主的肺实变且范围较广或干酪性肺炎时,叩诊浊音,听诊闻及支气管呼吸音和细湿啰音。继发型肺结核好发于上叶尖后段,故听诊于肩胛间区闻及细湿啰音有极大提示诊断价值。空洞性病变位置浅表而引流支气管通畅时有支气管呼吸音或伴湿啰音;巨大空洞可出现带金属调空瓮音,现已很少见。慢性纤维空洞性肺结核的体征有患侧胸廓塌陷、气管和纵隔移位、叩诊音浊、听诊呼吸音降低或闻及湿啰音,以及肺气肿征象。支气管结核有局限性哮鸣音,特别是于呼气或咳嗽末。

(二) 肺外结核的临床类型和表现

肺结核是结核病的主要类型,此外,其他如淋巴结结核、骨关节结核、消化系统结核、泌尿系统结核病、生殖系统结核以及中枢神经系统结核构成整个结核病的疾病谱。腹腔内结核病变,包括肠结核、肠系膜淋巴结结核及输卵管结核等,在发展过程中往往涉及其邻近腹膜而导致局限性腹膜炎。由于原发病灶与感染途径的不同,人体反应的差异以及病理类型的区别,发病情况可缓急不一,起病症状轻重不等,但急性发作者也不在少数。肾结核(renal tuberculosis)则占肺外结核的 15%,系结核杆菌由肺部等原发病灶经血行播散至肾脏所引起,多在原发性结核感染后 5 ~ 20 年才发病。多见于成年人,儿童少见。最早出现的症状往往是尿频,系干酪样病灶向肾盂穿破后,含有脓液和结核杆菌的尿对膀胱刺激所致。当病变累及膀胱、出现膀胱结核性溃疡时,则尿频更为严重,并可出现尿急、尿痛等症状。血尿亦常见,约 60% 病人可有无痛性血尿,在部分病人可作为首发症状,肉眼血尿占 70% ~ 80%。此外,骨关节结核常在发生病理性骨折、运动障碍时发现。女性生殖系统结核则可在出现不明原因月经异常、不育等情况下发现。结核性脑膜炎则可表现出头痛、喷射性呕吐、意识障碍等中枢神经系统感染症状。总之,结核病是一个全身性的疾病,肺结核仍是结核病的主要类型,但其他系统的结核病亦不能忽视。

六、诊断

(一) 诊断步骤和方法

1. 病史和临床表现:凡遇下列情况者应高度警惕结核病的可能性:①反复发作或迁延不愈的咳嗽咳痰,或呼吸道感染经抗炎治疗3~4周仍无改善;②痰中带血或咯血;③长期低热或所谓“发热待查”;④体检肩胛间区有湿啰音或局限性哮鸣音;⑤有结核病诱因或好发因素尤其是糖尿病、免疫抑制性疾病或接受激素和免疫抑制剂治疗者;⑥关节疼痛和皮肤结节性红斑等变态反应性表现;⑦有渗出性胸膜炎、肛瘘、长期淋巴结肿大既往史以及婴幼儿和儿童有家庭开放性肺结核密切接触史者。

2. 痰结核杆菌检查:是确诊肺结核最特异性的方法。涂片抗酸染色镜检快速简便,在我国非结核分枝杆菌尚属少数,抗酸杆菌阳性肺结核诊断即基本成立。除非已经化疗的病例偶可出现涂片阳性培养阴性,在未治疗的肺结核患者痰菌培养的敏感性和特异性均高于涂片检查,涂片阴性或诊断有疑问时培养尤其重要。

3. 影像学检查:X线影像取决于病变类型和性质。原发型肺结核的典型表现为肺内原发灶、淋巴管炎和肿大的肺门或纵隔淋巴结组成的哑铃状病灶。急性血行播散型肺结核在X线胸片上表现为散布于两肺野、分布较均匀、密度和大小相近的粟粒状阴影。继发性肺结核的X线表现复杂多变,或云絮片状,或斑点(片)结节状,干酪性病变密度偏高而不均匀,常有透亮区或空洞形成。胸部CT有助于发现隐蔽区病灶和孤立性结节的鉴别诊断。在显示纵隔/肺门淋巴结、肺内空洞、钙化、支气管充气征和支气管扩张等方面较胸部X线敏感,于诊断困难病例有重要参考价值。X线影像对于诊断肠道结核、泌尿系统结核、生殖系统结核以及骨关节结核亦具重要价值。

4. 结核杆菌素(简称结素)试验:结素是结核杆菌的代谢产物,从液体培养基长出的结核杆菌中提炼而成,主要成分为结核蛋白。试验方法我国推广国际通用的结核杆菌素纯蛋白衍化物(PPD)皮内注射法(Mantoux法)。将PPD 5 IU (0.1ml)注入左前臂内侧上中三分之一交界处皮内,使局部形成皮丘。48~96小时(一般为72小时)观察反应,结果判断以局部硬结直径为依据:<5mm 阴性反应,5~9mm 一般阳性反应,10~19mm 中度阳性反应,≥20mm 或不足20mm 但有水疱或坏死为强阳性反应。阳性反应表示感染,强阳性反应提示活动性结核病可能;阴性反应特别是较高浓度试验仍阴性则可排除结核病。但PPD与卡介苗(BCG)存在交叉反应,我国是普遍接种卡介苗的国家,因此PPD皮试最大

的问题是存在假阳性反应,当前只能作为诊断参考,而不能凭借其来诊断结核感染或者结核潜伏感染。此外,在免疫缺陷患者中,特别是在有免疫缺陷的 HIV/AIDS 患者,PPD 试验可能会因细胞免疫功能受损而产生假阴性率增高,虽有明确结核感染但 PPD 试验却呈阴性反应。同时尚有少数无免疫缺陷证据的病人,已证明活动性结核病,但结素反应阴性,即“无反应性”(anergy),其机制尚不完全清楚。

5. 特异性结核抗原多肽刺激后的全血或细胞 IFN- γ 测定:为克服结素试验的不足,近年来发展的以 T 细胞为基础的干扰素释放实验,作为新一代的检测结核感染的免疫血清学诊断技术,比结核菌素试验有更高的敏感性与特异性。其原理是被结核分枝杆菌抗原刺激而致敏的 T 细胞,再遇到同类抗原时能产生干扰素- γ ,对分离的全血或单个核细胞在特异性抗原刺激后产生的干扰素进行检测,可以反应机体是否存在结核感染。这种检测方法所采用的结核分枝杆菌特异性的抗原为 ESAT-6 和 CFP-10,其编码基因 RD1 (Region of Difference 1) 在 BCG 和绝大多数非结核分枝杆菌中是缺失的,因此避免了上述在结核菌素皮试中影响特异性的 PPD 交叉抗原反应,能够较好地地区分真性结核感染和 BCG 接种诱导的反应。

6. 分子生物学检测技术 聚合酶链反应(PCR)技术可以将标本中微量的结核菌 DNA 加以扩增。一般镜检仅能检测 $10^4 \sim 10^5$ 条菌/毫升,而 PCR 可检出 $1 \sim 100\text{fg}$ 结核菌 DNA(相当于 $1 \sim 20$ 条菌/毫升)。但 DNA 提取过程遭遇污染等技术原因可以出现假阳性,而且 PCR 无法区分活菌和死菌,故不能用于结核菌治疗效果评估、流行病学调查等。目前 PCR 检测仅推荐在非结核分枝杆菌病高发地区涂片抗酸杆菌阳性病例用来快速区分结核和非结核分枝杆菌。

7. 肺外结核的诊断:肺外结核的标本不易获取,或获取的标本内菌量较低可造成诊断的困难。组织病理检查往往有一定的价值,切除或者活检的组织发现结核肉芽肿,朗罕细胞,抗酸染色检查可发现结核杆菌,甚至采用结核杆菌特异性探针对组织进行原位杂交,阳性者均有助于诊断。胸腔、腹腔以及心包等浆膜腔积液,腺苷脱氨酶水平升高对诊断结核感染具有较高的价值。

临床分类:中华医学会结核病学分会于 1998 年修改、制定了我国结核病新分类法(表 1)。在诊断中应同时确定类型和按记录程序正确书写。

在诊断肺结核病时候还需要注明痰菌情况,痰菌检查阳性,以(+)表示;阴性以(-)表示。需注明痰检方法。如涂片、培养等,以涂(+)、涂(-)、培(+)、培(-)书写。当患者无痰或未查痰时,则注明(无痰)或(未查)。肺结核

患者还需按照病变范围(按左、右侧),每侧以上、中、下肺野记述。

表 1 中国结核病分类法

分 类	分类标准
原发性肺结核(代号:Ⅰ型)	为原发结核感染所致的临床病症。包括原发综合征及胸内淋巴结结核。
血行播散型肺结核(代号:Ⅱ型)	包括急性血行播散型肺结核(急性粟粒型肺结核)及亚急性、慢性血行播散型肺结核
继发型肺结核(代号:Ⅲ型)	肺结核中的一个主要类型,包括以增殖病变为主、浸润病变为主、干酪病变为主或以空洞为主等多种病理改变。
结核性胸膜炎(代号:Ⅳ型)	临床上已排除其他原因引起的胸膜炎。在结核性胸膜炎发展的不同阶段,有结核性干性胸膜炎、结核性渗出性胸膜炎、结核性脓胸。
肺外结核(代号:Ⅴ)	其他肺外结核按部位及脏器命名,如:骨结核、结核性脑膜炎、肾结核、肠结核等。

七、治疗

化学治疗是现代结核病最主要的基础治疗,简称化疗。其他治疗方法,如对症治疗、手术治疗等均为辅助治疗。化疗是控制结核病传染的唯一有效措施,是控制结核病流行的最主要武器。治疗结核病的药物很多,部分为抗生素,部分为化学合成药物,习惯上将结核病的药物疗法通称为化学治疗。传统上将抗结核药物按效力和副作用大小分为两类:①一线(类)抗结核药物,指疗效好,副作用小,如链霉素(streptomycin, SM, S)、异烟肼(isoniazid, INH, H)、利福平(rifampin, RFP, R)、吡嗪酰胺(pyrazinamide, PZA, Z)、乙胺丁醇(ethambutol, EB, E);②二线(类)抗结核药物,效力或者安全性不如一线药物,在一线药物耐药或者副作用不能耐受时被选用。包括卡那霉素(KM)、阿米卡星(AMK)、对氨基水杨酸(PAS)、氨硫脲(TB1)、氧氟沙星(OFLX)、左氧氟沙星(LVFX)等。为了做到合理化疗,必须有共同遵守的化疗原则。当前国际公认的化疗原则是:早期、联合、适量、规律、全程。主张早期化疗的依据是早期的结核性病变是活动性病变,结核杆菌代谢旺盛,生长繁殖活跃,抗结核药物对这种代谢、生长繁殖活跃的细菌能发挥最大的杀菌作用。能使痰菌迅速阴转,彻底治愈,停药后不易复发,杜绝了复发的机会。同时使痰菌迅速转阴,使传染性减少或消失,能明显缩短传染期。联用的理论依据是发挥药物的协同作用,增强治疗效果,延缓和减少耐药性的产生。适量是指抗结核药物的用量能达到抑菌杀菌作用,发挥最大的治疗作用,病人能够耐受,又不产生毒副作用。规律的含义是指按照规定的化疗方案不间断地用药,完成规定的疗程。规律用药可以减少耐药性、过敏反应和复发,提高疗效,规律用药是化疗成功的关键。疗程长短虽然与复发率有密切关系,规律化疗与复发率也有重要关系,关键是坚持完成全疗程,否则将会增加化疗的失败率、复发率和传染源的数量。

对病变范围较局限,化疗4个月痰菌不阴转,或只对2-3种效果较差药物

敏感,对其它抗结核药均已耐药,有手术适应证者可进行外科治疗。

八、预防

(一) 建立防治系统

根据我国结核病疫情,为搞好防治工作,仍须强调建立、健全和稳定各级防痨机构,负责组织和实施治、管、防、查的系统和全程管理,按本地区疫情和流行病学特点,制定防治规划,并开展防痨宣传,教育群众养成良好文明卫生习惯,培训防痨业务技术人员,推动社会力量参与和支持防痨事业。

(二) 早期发现和彻底治疗病人

从当地疫情实际出发,对服务性行业、学校、托幼机构及儿童玩具工作人员等定期健康检查,每1~2年1次。在疫情已经控制的地区可开展重点线索调查,而主要应该是门诊因症就诊病例的及时发现和诊断,避免漏诊和误诊。查出必治,治必彻底,只有彻底治疗病人,大幅度降低传染源密度,才能有效降低感染率和减少发病。

(三) 疫苗

结核是慢性感染性疾病,化学治疗很难治愈而不复发,因此采用疫苗预防是最好的策略。但目前尚无理想的结核病疫苗。广泛使用的疫苗是卡介苗(*Bacillus Calmette-Guérin*, BCG),是一种无毒牛型结核杆菌活菌疫苗,自1921年用于预防结核病以来,虽被积极推荐和推广,但迄今对它的作用和价值仍有争论。目前比较普遍的看法是BCG尚不足以预防感染,但可以显著降低儿童发病及其严重性,特别是结核性脑膜炎等严重结核病减少,并可减少此后内源性恶化的可能性。WHO已将BCG列入儿童扩大免疫计划。我国结核病感染率和发病率仍高,推行BCG接种仍有现实意义,规定新生儿出生时即接种BCG。由于疫苗的预防价值有限,根据我国结核病疫情,建立完善的防治系统至关重要。各级防治系统着眼于早期发现和彻底治疗病人。查出必治,治必彻底,只有彻底治疗病人,大幅度降低传染源密度,才能有效降低感染率和减少发病。及时正确治疗,防止耐药慢性病例的形成和积累,不仅是临床治疗的目标,亦是预防工作的中心环节。

(四) 潜伏结核感染的预防性治疗

潜伏性结核感染(*Latent tuberculosis infection*, LTBI)活动或者再活动是活动性结核流行的重要来源。潜伏性结核感染是宿主感染结核杆菌后尚未发病的一种特殊状态,以皮肤结素试验阳性而无活动性结核的临床表现和影像学改变为特征。而在接种BCG的地区由于皮肤结素试验出现假阳性的比率较高,建

议可用酶联免疫斑点等技术测定特异性结核抗原分泌的干扰素- γ 来诊断潜伏结核感染。早期发现潜伏感染者,并在其发展为活动性结核病前进行治疗,能够大大降低活动性结核病的发病率。美国采用随机对照的方法对7万名不同人群的LTBI者选用INH治疗,发现能降低活动性结核病发病率25%~92%,平均为60%。对LTBI者的进行早期诊断和预防性治疗,即能够减少已感染结核杆菌者的发病机会,又可以通过影响发病,消除潜在的传染源,来减少结核杆菌在人群中的传播。

参考文献

1. Friedman LN. Tuberculosis: current concepts and treatment. Florida: CRC Press LLC, 2001, 107~190.
2. 中华医学会结核病学分会. 中国结核病分类法. 中华结核和呼吸杂志. 1998, 21(12): 716
- 3 何礼贤. 结核分支杆菌病. 见:陈灏珠主编. 实用内科学 第12版. 北京:人民卫生出版社. 2004,
4. Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Oct 1;174(7):736-42. Epub 2006 Jun 23.

(张文宏)

思考题

1. 试述肺结核的诊断方法
2. 试述结核病的分类
3. 试述结核病的化疗原则

第十三节 疟疾

内容提要

本章节系统讲述疟疾的病原学、流行特点、发病机制、临床特征、诊断与鉴别诊断方法以及防治原则,其中,对疟原虫的生活史、各型疟疾不同的临床特点及其相应的防治措施作了重点介绍。

疟疾(malaria)又名打摆子,是由疟原虫经按蚊叮咬传播的传染病。临床上以周期性定时发作的寒战、高热、出汗退热,以及贫血和脾大为特点。因原虫株、感染程度、免疫状况和机体反应性等差异,临床症状和发作规律表现不一。

疟疾是一种古老的疾病,远在公元2000年前《黄帝内经·素问》中即有《疟论篇》和《刺论篇》等专篇论述疟疾的病因、症状和疗法,并从发作规律上分为

“日作”、“间日作”与“三日作”。然而,直到 1880 年法国人 Laveran 在疟疾病人血液中发现疟原虫;1897 年英国人 Ross 发现蚊虫与传播疟疾的关系,它的真正病因才弄清楚。

疟疾广泛流行于世界各地,据世界卫生组织统计,目前仍有 92 个国家和地区处于高度和中度流行,每年发病人数为 1.5 亿,死于疟疾者愈 200 万人。我国解放前疟疾连年流行,尤其南方,由于流行猖獗,病死率很高。解放后,全国建立了疟疾防治机构,广泛开展了疟疾的防治和科研工作,疟疾的发病率已显著下降。

一、病原学

寄生于人体的疟原虫有四种:间日疟原虫(*P. vivax*)、恶性疟原虫(*P. falciparum*)、三日疟原虫(*P. malariae*)和卵形疟原虫(*P. ovale*)。在我国,前二种最为常见,三日疟原虫多见于受血病人,卵形疟仅发现几例。各种脊椎动物(主要是禽类、鼠和猴猿类)的疟原虫有 100 多种,仅灵长类的疟原虫偶可感染人。

疟原虫的发育过程分两个阶段,即在人体内进行无性增殖(裂体增殖)和在蚊体内进行有性增殖与孢子增殖。四种疟原虫的生活史基本相同(图 1)。

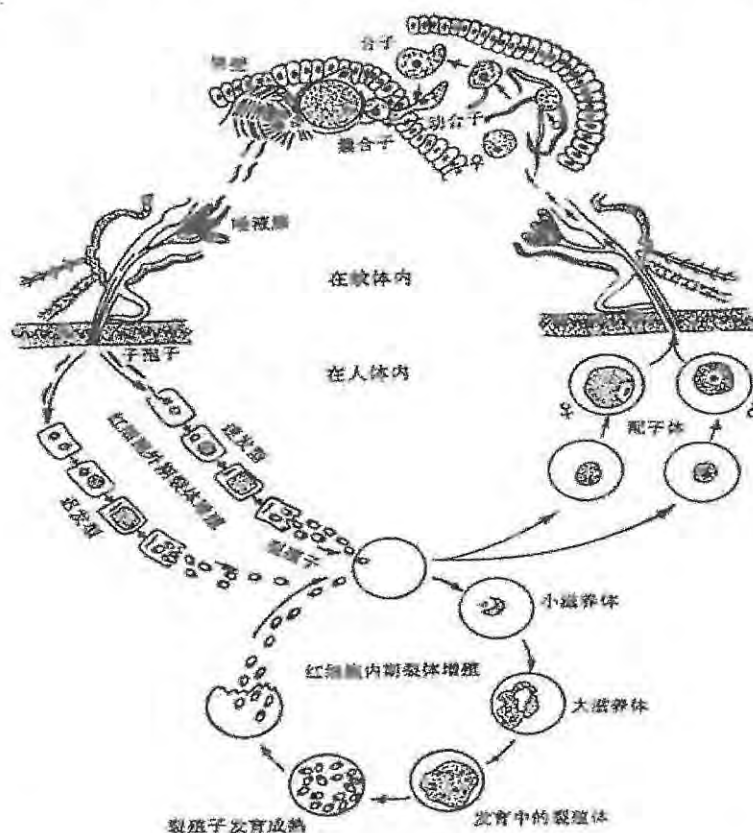


图 1 疟原虫生活史

(一) 疟原虫在人体内的发育增殖

疟原虫在人体内发育增殖分为两个时期,即寄生于肝细胞内的红细胞外期和寄生于红细胞内的红细胞内期。

1. 红细胞外期(exoerythrocytic stage) 当感染的雌性按蚊吮吸人血时,疟原虫孢子随蚊唾液进入人体血循环,约半小时全部侵入肝细胞,速发型孢子即进行裂体增殖,迟发型孢子则进入休眠状态。在肝细胞内裂体增殖的疟原虫,经过5~40天发育成熟,胀破肝细胞逸出成千上万的裂殖子(merozoite)进入血流。进入血流的裂殖子部分被吞噬细胞吞噬杀灭,部分侵入红细胞并在其内发育增殖,称为红细胞内期。迟发型孢子经过休眠后,在肝细胞内增殖,释放裂殖子入血,即造成疟疾的复发。恶性疟疾无复发,是由于恶性疟原虫孢子无休眠期。

2. 红细胞内期(erythrocytic stage) 裂殖子侵入红细胞内,初期似戒指状,红色的核点,兰色环状的胞浆,称为环状体即小滋养体。环状体发育长大,胞浆可伸出不规则的伪足,以摄噬血红蛋白,此为阿米巴滋养体或大滋养体。未被利用的血红蛋白分解成正铁血黄素颗粒蓄积在原浆内呈棕褐色,称为疟色素(malaria pigment)。大滋养体继续发育,其核与原浆进行分裂,形成裂殖体(schizont)。原虫种的不同裂殖体中裂殖子的数目也不一样,一般间日疟成熟后裂殖子数为12~24个,恶性疟为18~36个,三日疟和卵形疟为6~12个。成熟的裂殖体破裂,裂殖子逸出,一部分再侵入正常红细胞,一部分被吞噬细胞吞噬。释出的疟色素也被吞噬。

经过细胞内3~5次裂体增殖后,部分进入红细胞的裂殖子在红细胞内不再进行无性分裂,而逐渐发育成为雌或雄配子体。配子体在人体内可生存2~3个月,此期间如被雌性按蚊吸入胃内,则在蚊体内进行有性增殖。

(二) 疟原虫在蚊体内的发育

雌性按蚊叮咬疟疾患者,雌、雄配子体进入蚊胃内,雄配子体的核很快分裂,并由胞浆向外伸出4~8条鞭毛状细丝,碰到雌配子体即进入,雌雄配子结合成为圆形的合子(zygote)。合子很快变成能蠕动的合子(ookinete)。它穿过胃壁,在胃壁外弹力纤维膜下发育成囊合子,囊内核和胞浆进行孢子增殖。孢子囊成熟,内含上万个孢子,囊破裂孢子逸出,并进入唾液腺,待此按蚊叮人时孢子即随唾液进入人体。

二、流行病学

(一) 传染源 疟疾病人及带虫者是疟疾的传染源。且只有末梢血中存在

成熟的雌雄配子体时才具传染性。配子体在末梢血液中的出现时间、存在时间及人群的配子体携带率,随虫种不同而异。如间日疟在无性体出现 2~3 天之后出现配子体;而恶性疟则在无性体出现 7~10 天后。复发者出现症状时血中即有成熟的配子体。疟区的轻症患者及带虫者,没有明显临床症状,血中也有配子体。这类人员也可成为传染源。

传染期:间日疟 1~3 年;恶性疟 1 年以内;三日疟 3 年以上,偶达数十年;卵形疟 2~5 年。

猴疟偶可感染人类,成为动物传染源。

(二) 传播途径

疟疾的自然传播媒介是按蚊。按蚊的种类很多,可传播人疟的有 60 余种。据其吸血习性、数量、寿命及对疟原虫的感受性,我国公认中华按蚊、巴拉巴按蚊、麦赛按蚊、雷氏按蚊、微小按蚊、日月潭按蚊及萨氏按蚊等七种为主要传疟媒介按蚊。人被有传染性的雌性按蚊叮咬后即可受染。

偶而输入带疟原虫的血液或使用含疟原虫的血液污染的注射器也可传播疟疾。罕见通过胎盘感染胎儿。

(三) 人群易感性

人对疟疾普遍易感。多次发作或重复感染后,再发症状轻微或无症状,表明感染后可产生一定免疫力。高疟区新生儿可从母体获得保护性 IgG,但疟疾的免疫不但具有种和株的特异性,而且还有各发育期的特异性。其抗原性还可连续变异,致宿主不能将疟原虫完全清除。原虫持续存在,免疫反应也不断发生,这种情况称带虫免疫(premunition)或伴随免疫。

人群发病率因流行程度及机体状况而不同。在高疟区成人发病率较低,儿童和外来人口发病率较高。婴儿血中胎儿血红蛋白不适于疟原虫发育,故先天疟疾和婴儿疟疾少见。某些先天性因素,如地中海贫血、卵形红细胞血症、G-6-P 脱氢酶缺乏者等对疟原虫有抗性。血型因素,东非人为 Duffy 血型,西非人则多为 FyFy 型,Duffy 血型抗原为间日疟原虫的入侵受体,所以西非黑人对间日疟不易感,而东非间日疟一直流行。此外,营养好的儿童发生重症疟疾者较瘦弱者多。

(四) 流行特征

疟疾分布广泛,北纬 60°至南纬 30°之间,海拔 2771 米高至海平面以下 396 米广大区域均有疟疾发生。我国除青藏高原外,遍及全国。一般北纬 32°以北(长江以北)为低疟区;北纬 25°~32°间(长江以南,台北、桂林,昆明连线以北)

为中疟区;北纬 25°以南为高疟区。但实际北方有高疟区,南方也有低疟区。间日疟分布最广;恶性疟次之,以云贵、两广及海南为主;三日疟散在发生。

本病流行受温度、湿度、雨量以及按蚊生长繁殖情况的影响,温度高于 30℃ 低于 16℃ 则不利于疟原虫在蚊体内发育。适宜的温度、湿度和雨量利于按蚊孳生。因此,北方疟疾有明显季节性,而南方常终年流行。疟疾通常呈地区性流行。然而,战争,灾荒,易感人群介入或新虫株导入,可造成大流行。

三、发病机制与病理

(一) 发病机制

疟疾是由疟原虫引起的疾病。由于被寄生的肝细胞周围没有明显炎症反应,推测红外期不引起宿主临床症状。从疟疾症状发作与疟原虫红内期成熟时间一致情况看,认为系疟原虫在红细胞内摄噬血红蛋白产生代谢产物及疟色素,当裂殖体成熟后胀破红细胞,随同裂殖子一起进入血流,作用于体温调节中枢引起发热及其他有关症状。不同种的疟原虫裂体增殖时间不一致,因而临床发作周期也不一致,一般间日疟和卵形疟为隔日一次,三日疟隔两天一次,恶性疟由于原虫发育不整齐,遂使发作不规律,且恶性疟原虫的红细胞内期裂体增殖多在内脏微血管内进行,易致内脏损害。

疟疾的发作还与原虫的数量有关,导致发热所需每立方毫米血内最低原虫数目称为发热阈值。间日疟为 10 ~ 500,恶性疟为 500 ~ 1300,三日疟 140。变化幅度与个体的耐受力与免疫力有关。

新近研究认为子孢子侵入肝细胞是子孢子内的分泌物起动,并与肝细胞膜的位点特异粘附主动入侵的过程。裂殖子钻入红细胞也是特异受体介导下完成。机体为清除疟原虫,体液和细胞免疫均参与其过程。尤其是巨噬细胞在疟原虫诱导下产生肿瘤坏死因子(TNF),TNF 增强巨噬细胞活性,使吞噬疟原虫,吞噬过程中又促进释放活性氧,活性氧再杀灭疟原虫。另一方面 TNF 及活性氧又引起机体组织器官的损伤和典型的临床症状。

关于凶险型疟疾的发病机制,过去提出的栓塞说、炎症说、DIC 说均属推测。近年来的深入研究认为系寄生疟原虫的 RBC 与宿主、内脏血管内皮细胞特异粘附导致微血管床阻塞、组织缺氧,以及免疫活性细胞释放的 TNF 等细胞活素、活性氧共同作用,造成组织器官严重的病理损害。

(二) 病理

疟疾的病理变化主要由单核巨噬细胞增生所致。在脾内大量吞噬细胞吞噬含原虫的红细胞及被原虫破坏的红细胞碎片与疟色素,因而患者脾肿大,肿

成熟的雌雄配子体时才具传染性。配子体在末梢血液中的出现时间、存在时间及人群的配子体携带率,随虫种不同而异。如间日疟在无性体出现 2~3 天之后出现配子体;而恶性疟则在无性体出现 7~10 天后。复发者出现症状时血中即有成熟的配子体。疟区的轻症患者及带虫者,没有明显临床症状,血中也有配子体。这类人员也可成为传染源。

传染期:间日疟 1~3 年;恶性疟 1 年以内;三日疟 3 年以上,偶达数十年;卵形疟 2~5 年。

猴疟偶可感染人类,成为动物传染源。

(二) 传播途径

疟疾的自然传播媒介是按蚊。按蚊的种类很多,可传播人疟的有 60 余种。据其吸血习性、数量、寿命及对疟原虫的感受性,我国公认中华按蚊、巴拉巴按蚊、麦赛按蚊、雷氏按蚊、微小按蚊、日月潭按蚊及萨氏按蚊等七种为主要传疟媒介按蚊。人被有传染性的雌性按蚊叮咬后即可受染。

偶而输入带疟原虫的血液或使用含疟原虫的血液污染的注射器也可传播疟疾。罕见通过胎盘感染胎儿。

(三) 人群易感性

人对疟疾普遍易感。多次发作或重复感染后,再发症状轻微或无症状,表明感染后可产生一定免疫力。高疟区新生儿可从母体获得保护性 IgG,但疟疾的免疫不但具有种和株的特异性,而且还有各发育期的特异性。其抗原性还可连续变异,致宿主不能将疟原虫完全清除。原虫持续存在,免疫反应也不断发生,这种情况称带虫免疫(premunition)或伴随免疫。

人群发病率因流行程度及机体状况而不同。在高疟区成人发病率较低,儿童和外来人口发病率较高。婴儿血中胎儿血红蛋白不适于疟原虫发育,故先天疟疾和婴儿疟疾少见。某些先天性因素,如地中海贫血、卵形红细胞血症、G-6-P 脱氢酶缺乏者等对疟原虫有抗性。血型因素,东非人为 Duffy 血型,西非人则多为 FyFy 型,Duffy 血型抗原为间日疟原虫的入侵受体,所以西非黑人对间日疟不易感,而东非间日疟一直流行。此外,营养好的儿童发生重症疟疾者较瘦弱者多。

(四) 流行特征

疟疾分布广泛,北纬 60°至南纬 30°之间,海拔 2771 米高至海平面以下 396 米广大区域均有疟疾发生。我国除青藏高原外,遍及全国。一般北纬 32°以北(长江以北)为低疟区;北纬 25°~32°间(长江以南,台北、桂林,昆明连线以北)

为中疟区;北纬 25°以南为高疟区。但实际北方有高疟区,南方也有低疟区。间日疟分布最广;恶性疟次之,以云贵、两广及海南为主;三日疟散在发生。

本病流行受温度、湿度、雨量以及按蚊生长繁殖情况的影响,温度高于 30℃ 低于 16℃ 则不利于疟原虫在蚊体内发育。适宜的温度、湿度和雨量利于按蚊孳生。因此,北方疟疾有明显季节性,而南方常终年流行。疟疾通常呈地区性流行。然而,战争,灾荒,易感人群介入或新虫株导入,可造成大流行。

三、发病机制与病理

(一) 发病机制

疟疾是由疟原虫引起的疾病。由于被寄生的肝细胞周围没有明显炎症反应,推测红外期不引起宿主临床症状。从疟疾症状发作与疟原虫红内期成熟时间一致情况看,认为系疟原虫在红细胞内摄噬血红蛋白产生代谢产物及疟色素,当裂殖体成熟后胀破红细胞,随同裂殖子一起进入血流,作用于体温调节中枢引起发热及其他有关症状。不同种的疟原虫裂体增殖时间不一致,因而临床发作周期也不一致,一般间日疟和卵形疟为隔日一次,三日疟隔两天一次,恶性疟由于原虫发育不整齐,遂使发作不规律,且恶性疟原虫的红细胞内期裂体增殖多在内脏微血管内进行,易致内脏损害。

疟疾的发作还与原虫的数量有关,导致发热所需每立方毫米血内最低原虫数目称为发热阈值。间日疟为 10 ~ 500,恶性疟为 500 ~ 1300,三日疟 140。变化幅度与个体的耐受力与免疫力有关。

新近研究认为子孢子侵入肝细胞是子孢子内的分泌物起动,并与肝细胞膜的位点特异粘附主动入侵的过程。裂殖子钻入红细胞也是特异受体介导下完成。机体为清除疟原虫,体液和细胞免疫均参与其过程。尤其是巨噬细胞在疟原虫诱导下产生肿瘤坏死因子(TNF),TNF 增强巨噬细胞活性,使吞噬疟原虫,吞噬过程中又促进释放活性氧,活性氧再杀灭疟原虫。另一方面 TNF 及活性氧又引起机体组织器官的损伤和典型的临床症状。

关于凶险型疟疾的发病机制,过去提出的栓塞说、炎症说、DIC 说均属推测。近年来的深入研究认为系寄生疟原虫的 RBC 与宿主、内脏血管内皮细胞特异粘附导致微血管床阻塞、组织缺氧,以及免疫活性细胞释放的 TNF 等细胞活素、活性氧共同作用,造成组织器官严重的病理损害。

(二) 病理

疟疾的病理变化主要由单核巨噬细胞增生所致。在脾内大量吞噬细胞吞噬含原虫的红细胞及被原虫破坏的红细胞碎片与疟色素,因而患者脾肿大,肿

大的脾脏质硬、包膜厚；切面充血，马氏小体不明显。显微镜下可见大量含疟原虫的红细胞及疟色素；反复发作网状组织纤维化，因而病愈后脾肿不能缩小。肝脏轻度肿大，肝细胞混浊肿胀与变性，小叶中心区尤甚。Kupffer 细胞大量增生，内含疟原虫及疟色素。高疟区患者有脾脏巨大，血清 IgM 及疟疾抗体升高，但其疟原虫数不多，抗疟治疗有效，称此为热带巨脾综合征(Tropical splenomegaly syndrome)。可能是与遗传有关的异常免疫反应。

贫血：疟原虫破坏红细胞因虫种差异及疟原虫侵犯红细胞的类型不一而不同。恶性疟原虫繁殖迅速，且侵犯不同年龄的红细胞，所以短期内即有 10% 的红细胞破坏。因而贫血发生早而显著。间日疟常侵犯网织红细胞，受染红细胞不超过 2%，故贫血较轻。三日疟原虫侵犯衰老的红细胞，破坏不超过 1%，贫血常不显著。事实上红细胞破坏的数量往往几倍于受染红细胞数，这可能是疟原虫的抗原成份沾染了正常红细胞，而导致机体免疫识别有关。恶性疟疾时红细胞大量破坏，发生 DIC，可出现溶血性黄疸。

凶险发作可致脑组织充血、水肿；大脑白质内散在出血点、充血；软脑膜显著充血水肿，重者沟回变浅。显微镜下毛细血管充血，内含大量染疟原虫的红细胞及不含虫而聚集的红细胞。还可见环形出血灶、Dürck 肉芽肿、局灶性脱鞘和退行性病变。其它器官如：骨髓、肾、胃肠、肺、心、肾上腺等亦有不同程度的吞噬细胞增生，并可见吞噬有含疟原虫的红细胞和疟色素，毛细血管内有含疟原虫的红细胞，甚者微血管阻塞，内皮脱落、变性坏死等。

四、临床表现

从人体感染疟原虫到发病(口腔温度超过 37.8℃)，称潜伏期。潜伏期包括整个红外期和红内期的第一个繁殖周期。一般间日疟、卵形疟 14 天，恶性疟 12 天，三日疟 30 天。感染原虫量、株的不一致，人体免疫力的差异，感染方式的不同均可造成不同的潜伏期。温带地区有所谓长潜伏期虫株，可长达 8~14 个月。输血感染潜伏期 7~10 天。胎传疟疾，潜伏期就更短。有一定免疫力的人或服过预防药的人，潜伏期可延长。

(一) 间日疟(*tertian malaria*) 多急起，复发者尤然。初次感染者常有前驱症状，如乏力、倦怠、打呵欠；头痛，四肢酸痛；食欲不振，腹部不适或腹泻；不规则低热。一般持续 2~3 天，长者一周。随后转为典型发作。分为三期。

1. 发冷期

骤感畏寒，先为四肢末端发凉，继而觉背部、全身发冷。皮肤起鸡皮疙瘩，口唇，指甲发绀，颜面苍白，全身肌肉关节酸痛。进而全身发抖，牙齿打颤，有的

人盖几床被子不能制止,持续约 10 分钟,乃至一小时许,寒战自然停止,体温上升。此期患者常有重病感。

2. 发热期

冷感消失以后,面色转红,紫绀消失,体温迅速上升,通常发冷越显著,则体温就愈高,可达 40℃ 以上。高热患者痛苦难忍,有的辗转不安,呻吟不止;有的谵妄,撮空,甚至抽搐或不省人事;有的剧烈头痛,顽固呕吐;患者面赤,气促,结膜充血;皮灼热而干燥;脉洪而速;尿短而色深。多诉说心悸,口渴,欲冷饮。持续 2~6 小时,个别达 10 余小时。发作数次后唇鼻常见疱疹。

3. 出汗期

高热后期,颜面手心微汗,随后遍及全身,大汗淋漓,衣服湿透,约 2~3 小时体温降低,可至 35.5℃。患者感觉舒适,但十分困倦,常安然入睡。一觉醒来,精神轻快,食欲恢复,又可照常工作。此刻进入间歇期。

整个发作过程约 6~12 小时,典型者间歇 48 小时又重复上述过程。一般发作 5~10 次,因体内产生免疫力而自然终止。

多数病例早期发热不规律,可能系血内有几批先后发育成熟的疟原虫所致。部分病人在几次发作后,由于某些批的疟原虫被自然淘汰而变得同步。

数次发作以后患者常有体弱,贫血,肝脾肿大。发作次数愈多,脾大,贫血愈显著。由于免疫力的差异或治疗的不彻底,有的病人可成慢性。

(二) 三日疟(*quartan malaria*) 发作与间日疟相似,但为三日发作一次,发作多在早晨,持续 4~6 小时。脾大贫血较轻,但复发率高,且常有蛋白尿,尤其儿童感染,可形成疟疾肾病。三日疟易混合感染,此刻病情重很难自愈。

(三) 卵形疟(*ovale malaria*) 与间日疟相似,我国仅云南及海南有个例报道。

(四) 恶性疟(*subtertian malaria*) 起病缓急不一,临床表现多变,其特点:①起病后多数仅有冷感而无寒战;②体温高,热型不规则。初起经常呈间歇发热,或不规则,后期持续高热,长达 20 余小时,甚至一次刚结束,接着另一次又发作,不能完全退热;③退热出汗不明显或不出汗;④脾大、贫血严重;⑤可致凶险发作;⑥前驱期血中即可检出疟原虫;无复发。

(五) 凶险型疟疾 88.3%~100% 由恶性疟原虫引起,偶可因间日疟或三日疟发生。在暴发流行时 5 岁以下的幼儿,外来无免疫力的人群发生率可呈 20 倍的增长;即便当地人群,治疗不及时也可发生。临床上可观察患者原虫数量作为监测项目,若厚片每视野达 300~500 个原虫,就可能发生;如每视野 600 个

以上则极易发生。临床上主要有以下几种类型。

1. 脑型

最常见。其特点:①常在一般寒热发作2~5天后出现,少数突然晕倒起病;②剧烈头痛,恶心呕吐;③意识障碍,可烦躁不安,进而嗜睡,昏迷;④抽搐,半数患者可发生,儿童更多;⑤如治疗不及时,发展成脑水肿,致呼吸、循环或肾功能衰竭;⑥查体有脾大,2/3的患者在出现昏迷时肝脾已肿大;贫血、黄疸、皮肤出血点均可见;神经系统检查,脑膜刺激征阳性,可出现病理反射;⑦实验室检查:血涂片可查见疟原虫。腰椎穿刺脑脊液压力增高,细胞数常在50个/ μm 以下,以淋巴细胞为主;生化检查正常。

2. 胃肠型

除发冷发热外,尚有恶心呕吐、腹痛腹泻,泻水样便或血便,可似痢疾伴里急后重。有的仅有剧烈腹痛,而无腹泻,常被误为急腹症。吐泻重者可发生休克、肾衰而死。

3. 过高热型

疟疾发作时,体温迅速上升达42℃或更高。患者气迫,谵妄、抽搐,昏迷,常于数小时后死亡。

4. 黑尿热

是一种急性血管溶血,并引起血红蛋白和溶血性黄疸,重者发生急性肾功能不全。其原因可能是自身免疫反应,还可能与G-6-P-D脱氢酶缺乏有关。临床以骤起寒战高热、腰痛、酱油色尿、排尿刺痛感,以及严重贫血、黄疸,蛋白,管型尿为特点。本病地理分布与恶性疟疾一致,国内除西南和沿海个别地区外,其他地区少见。

(六) 其它疟疾

1. 输血疟疾

潜伏期7~10日,临床症状与蚊传者相似。只有红细胞内期,故治疗后无复发。

2. 婴幼儿疟疾临床多不典型,或低热,或弛张热,或高热稽留,或不发热。热前常无寒战,退热也无大汗。多有吐泻、抽搐或微循环障碍。病死率高。检查有脾大、贫血、血中有大量疟原虫。

3. 孕妇疟疾 易致流产、早产、死产、即便生下婴儿也可患先天疟疾,成活率极低,所以妊娠疟疾应及时治疗。

(七) 再燃和复发

疟疾发作数次后,由于机体产生的免疫力或经彻底治疗而停发作,血中原虫也被彻底消灭,但迟发型子孢子经过一段休眠期的原虫增殖后再入血流并侵入红细胞,引起发作,称为复发。而复发主要见于间日疟和三日疟。再燃指经治疗后临床症状受到控制,但血中仍有疟原虫残存,当抵抗力下降时,疟原虫裂体增殖临床症状出现。再燃多在初发后3个月内。间日疟复发多在一年内;三日疟在二年内,个别达几十年还可复发。

五、实验室检查

1. 血象

红细胞和血红蛋白在多次发作后下降,恶性疟尤重;白细胞总数初发时可稍增,后正常或稍低,白细胞分类单核细胞常增多,并见吞噬有疟色素颗粒。

2. 疟原虫检查

(1) 血液涂片(薄片或厚片)染色查疟原虫。并可鉴别疟原虫种类。

(2) 骨髓涂片染色查疟原虫,阳性率较血片高。

3. 血清学检查

疟疾抗体一般在感染后2~3周出现,4~8周达高峰,以后逐渐下降。现已应用的有间接免疫荧光、间接血凝与酶联免疫吸附试验等,阳性率可达90%,一般用于流行病学调查。

六、诊断

(一) 流行病学

有在疟疾流行区居住或旅行史,近年有疟疾发作史或近期曾接受过输血的发热患者都应被怀疑。

(二) 具周期性寒战、发热、出汗等典型临床表现的可作初步诊断。不规律发热,而伴脾、肝肿大及贫血,应想到疟疾的可能。凶险型多发生在流行期中,多急起,高热寒战,昏迷与抽搐等。流行区婴幼儿突然高热、寒战、昏迷,也应考虑本病。

(三) 实验室检查主要是查找疟原虫,通常找到即可确诊。血片找疟原虫应当在寒战发作时采血,此时原虫数多、易找。需要时应多次重复查找。并一定要做厚血片寻找。如临床高度怀疑而血片多次阴性,可做骨髓穿刺涂片查找疟原虫。

(四) 治疗性诊断

临床表现很象疟疾,但经多次检查未找到疟原虫。可试用杀灭红内期原虫的药物(如氯喹),治疗48小时发热控制者,可能为疟疾。但注意耐氯喹虫株。

七、鉴别诊断

(一) 一般非典型疟疾应与下列疾病相鉴别

1. 败血症 疟疾急起高热,热型稽留或弛张者,类似败血症。但败血症全身中毒症状重;有局灶性炎症或转移性化脓病灶;白细胞总数及中性粒细胞增高;血培养可有病原菌生长。

2. 钩端螺旋体病 本病流行多在秋收季节,与参加秋收接触疫水有密切关系。临床典型症状“寒热酸痛一身乏,眼红腿痛淋巴大”可供鉴别。

3. 丝虫病 急性丝虫病有时需与疟疾鉴别,鉴别主要依据离心性淋巴管炎,血片中找到微丝蚴。

4. 伤寒、副伤寒 一般起病不急,持续高热,常无寒战及大汗,有听力减退,相对缓脉,玫瑰疹,白细胞减少,嗜酸性粒细胞消失,肥达氏反应阳性,血或骨髓培养阳性等特点,不难鉴别。

5. 急性血吸虫病 来自流行区,近期接触过疫水,有皮疹,嗜酸性粒细胞明显增高,血吸虫皮试阳性,大便孵化阳性,即可确诊为血吸虫病。

6. 其它 如粟粒性结核、胆道感染引起的长程发热也要注意鉴别。

(二) 脑型疟疾

本病发生易与流行性乙型脑炎、中毒性痢疾、中暑相混淆。通常要仔细反复查找疟原虫。中毒性痢疾还应做粪常规培养。一时弄不清可先用抗疟药治疗以等待结果。

黑尿热应与急性溶血性贫血鉴别,如胡豆黄、阵发性血红蛋白尿。

八、治疗

(一) 间日疟、三日疟和卵形疟治疗

成人氯喹总量 1.2 ~ 1.5g,3 日分服(第 1 日 0.6g,第 2、3 日各 0.3 或 0.45g),加伯氨喹 90 ~ 180mg,4 ~ 8 日分服(每日 22.5mg)。

(二) 恶性疟治疗

1. 对氯喹未产生抗性地区的恶性疟治疗 成人氯喹总量 1.2 ~ 1.5g,3 日分服(第 1 日 0.6g,第 2、3 日各 0.3 或 0.45g),加伯氨喹 67.5mg,3 日分服(每日 22.5mg)。

2. 对氯喹产生抗性地区的恶性疟治疗 任选以下方案之一:哌喹 1.5g,3 日分服,加伯氨喹 45mg 或 67.5mg,2 日或 3 日分服;咯萘啶 1.2g 加磺胺多辛 1.0g,2 日分服,加伯氨喹 45mg 或 67.5mg 2 日或 3 日分服;咯萘啶 0.8 ~ 1.0g 加磺胺多辛 1.0 ~ 1.5g 加乙胺嘧啶 50 ~ 75mg,均 2 日分服;青蒿琥酯钠 600mg,5

日分服(第1日100mg×2次,第2~5日每日50mg×2次),加伯氨喹67.5mg,3日分服(以上均为成人量)。

(三) 疑似病例治疗性试验

成人量氯喹0.6g顿服,在氯喹抗性地区用哌喹0.6g顿服。确诊后按前述方法治疗。

(四) 间日疟抗复发治疗

流行季节前,对1或2年内有疟史者,成人用乙胺嘧啶100mg,2日分服,加伯氨喹90mg,4日分服。

(五) 重症病例治疗

1. 用青蒿琥酯钠或咯萘啶或蒿甲醚或二盐酸奎宁注射作抗疟治疗。
2. 输液,补充维生素,并作支持和辅助治疗。
3. 对症治疗和并发症处理。

九、预防

要控制和预防疟疾,必须认真贯彻预防为主的工作方针。进入疟区前,应及时做好流行病学调查,针对疟疾流行的三个基本环节,采取综合性防治措施。

(一) 管理传染源 及时发现疟疾病人,并进行登记、管理和追踪观察。对现症者要尽快控制,并予根治。对带虫者进行休止期治疗或抗复发治疗,通常在春季或流行高峰前一个月进行。凡两年内有疟疾病史、血中查到疟原虫或脾大者均应进行治疗,在发病率较高的疫区,可考虑对15岁以下儿童或全体居民进行治疗。治疗方法见表1。

表1 乙胺嘧啶与伯氨喹联合抗复发治疗剂量表

年龄组(岁)	乙胺嘧啶(片)			伯氨喹(片)	
	第1日	第2日	总量	第1~8日每日	总量
1~	1	1	2	1/2	4
4~	2	2	4	1	8
7~	3	3	6	3/2	12
10~	4	4	8	2	16
13~	6	6	12	5/2	20
16~	8	8	16	3	24
60~	6	6	12	5/2	20

(二) 切断传播途径

在有蚊季节正确使用蚊帐,户外作业时使用防蚊剂及防蚊设备。灭蚊措施除大面积应用灭蚊剂外,量重要的是消除积水、根除蚊子孳生场所。

(三) 保护易感者

进入疟区,特别是流行季节,在高疟区必须服药预防。一般自进入疟区前2周开始服药,持续到离开疟区6~8周。

在高度流行区,对儿童、工地民工、疫点居民和流动人口,在流行季节成人用乙胺嘧啶50mg加伯氨喹22.5mg顿服,孕妇改用氯喹或哌喹0.3g顿服,均每10日一次。在氯喹抗性地区用哌喹0.6g,或磺胺多辛500mg加乙胺嘧啶37.5mg,均每10日一次,首次连服2日。

参考文献:

1. 杨绍基主编.《传染病学》,人民卫生出版社.2005.
2. 马亦林主编.《传染病学》第四版,上海科学技术出版社.2005.
3. 翁心华,张婴元主编.《传染病学》第四版,复旦大学出版社.2009.

(陈明泉)

思考题

1. 疟疾典型发作的临床特点?
2. 疟疾凶险发作的抢救原则?
3. 一般疟疾、耐药疟疾病原治疗,如何选择药物?

第十四节 人兽共患病

内容提要

人兽共患病(又称人畜共患病或动物源性疾病)是1979年由世界卫生组织和联合国粮农组织共同命名的,是一类严重威胁人类和动物健康的疾病,该类疾病一旦发生会给人类社会和经济发展带来灾难性的影响。当前人兽共患病的流行出现了很多新的特点和趋势,面临新的挑战 and 威胁,掌握人兽共患病的防治已成为全球所面临的重大公共卫生安全问题。

人畜共患病是指在脊椎动物与人类之间自然传播的疾病和感染。人畜共患病的病原有病毒、细菌(还包括螺旋体、支原体、立克次体、衣原体)、真菌、原生动物和寄生虫等,它们的传播可以通过与患病动物的直接接触、经有生命的媒介(如蚊、蝇、蚤、蝉等)或无生命的污染物以及摄入污染病原的饮水或食物而

发生。

据不完全统计,全世界已证实的人兽共患病有 250 多种,其中较为重要的有 90 种,已知在全世界许多国家存在并流行的有 34 种。我国已证实的人兽共患病约有 90 种。目前人兽共患病一般分为五大类:①病毒:如狂犬病、流行性乙型脑炎、口蹄疫、流行性出血热、猴痘和非典型肺炎等;②细菌:如结核病、沙门菌病、钩端螺旋体病、布鲁菌病以及鼠疫、炭疽、鼻疽等;③衣原体、立克次体等:如鹦鹉热、恙虫病、Q 热等;④真菌:如念珠菌病、皮肤真菌病、曲霉菌病、放线菌病等;⑤寄生虫病:如弓形体病、旋毛虫病、血吸虫病、绦虫病等。

当人类进入 20 世纪以来,由于种种因素的影响,如耐药株的出现、生态环境的改变、气候的变化、人口的流动、食品工业化、动物与动物产品市场流动的加快等,助长了人兽共患病的发生与传播。当前,人类面临的新形势是:一方面,一些已经被控制的传统传染病,如鼠疫、结核病、狂犬病、霍乱、布鲁菌病、登革热、鼠伤寒沙门菌病、恙虫病、血吸虫病、弓形体病等又死灰复燃、卷土重来,对人类重新构成严重威胁;另一方面,许多新出现的传染病相继发生,如传染性非典型肺炎、禽流感、疯牛病、尼帕病毒病、西尼罗河热等也给人类带来了巨大的灾难和恐慌。

一、狂犬病

该病是由狂犬病病毒引起的急性自然疫源性传染病,所有温血动物均可被感染。人主要是因病兽咬伤而受感染,自然界中的主要易感群是犬科和猫科动物,以及某些啮齿类动物。野生动物是狂犬病病毒主要的自然贮存宿主。狂犬病是迄今为止人类病死率最高的急性传染病,一旦发病,病死率高达 100%。据统计,全世界每年死于狂犬病的患者达 15 000 - 50000 人。

人受感染后并非全部发病,被病犬(狂犬病)咬伤者约 30% - 70% 发病,潜伏期长短不一,4 周多见,短则一周,长则 4 - 5 年以上,发病与否以及潜伏期的长短主要与咬伤的部位(咬伤头、颈、手者,潜伏期较短)、伤口的深浅及大小等有关。

临床表现主要为脑脊髓炎,初期对声、光、风等刺激敏感而喉部有发紧感,进入兴奋期可表现为极度恐怖、恐水、怕风、阵发性咽肌痉挛、呼吸困难等,最后痉挛停止而出现各种瘫痪,可迅速因呼吸和循环衰竭而死亡。

若有被狂犬病动物(咬人时已发病或对其脑组织作病理检查证实为狂犬病者)咬伤史及典型症状即可初步诊断。死后脑组织检查(内格里小体阳性、狂犬病病毒抗原阳性或分离到狂犬病病毒)也可确诊。应与类狂犬病性瘧病及狂犬

病疫苗接种后脑脊髓炎等相鉴别。

治疗:①一般处理 单间隔离病人,避免不必要的刺激,防止唾液等污染:医护人员最好是经过免疫接种者,并应戴口罩和手套、眼罩、以防感染。病人的分泌物和排泄物须严格消毒。②加强监护 致死原因主要为肺气体交换障碍、继发感染;心肌损害及循环衰竭。因此,必须对呼吸、循环系统并发症加强监护。③积极做好对症处理,防治各种并发症 补充热量,注意水、电解质及酸碱平衡;对烦躁、痉挛的病人予镇静剂,有脑水肿时给脱水降颅压。必要时作气管切开,进行机械通气。

被动物咬伤后,应立即冲洗伤口。被咬伤后正确及时的处理伤口,是防治狂犬病的第一道防线,如果及时对伤口进行正确处理,并行抗狂犬病暴露后治疗,则可大大减少发病的危险。免疫血清与狂犬病疫苗联合应用是最重要的防治措施,但需在免疫血清皮试阴性后方可应用,成人剂量为 20ml,儿童为 40IU/kg,也可半量肌注,另半量在伤口周围浸润注射,同时行疫苗接种。

狂犬病一旦发病,其进展速度很快,多数在 3-5 天,很少有超过 10 天的,病死率为 100%。

二、猪链球菌病

猪链球菌病是一种人畜共患的急性、热性传染病,由 C、D、E 及 L 群链球菌引起的猪的多种疾病的总称,常见的有猪败血性链球菌病和猪淋巴结脓肿两种类型。猪链球菌病可以通过伤口、消化道、呼吸道等途径传染给人。

本病一年四季均可发生,以冬春季多发,不同年龄均可发病,病猪和病愈带菌猪是本病的主要传染源,病原存在于各脏器、血液、肌肉、关节和排泄物中。根据感染发病的种类不同,发病率及死亡率均有不同。目前尚未发生人传人的报道。

本病潜伏期短,平均潜伏期 2-3 天,最短可数小时,最长 7 天。人感染猪链球菌临床主要有两种严重表现形式,即中毒性休克综合征和链球菌脑膜炎综合征。病人感染后起病急,临床表现为畏寒、发热、头痛、头昏、全身不适、乏力、腹痛、腹泻。外周血白细胞计数升高,中性粒细胞比例升高,严重患者发病初期白细胞可以降低或正常。重症病例迅速进展为中毒性休克综合征,出现皮肤出血点、瘀点、瘀斑,血压下降,脉压差缩小。可表现出凝血功能障碍、肾功能不全、肝功能不全、急性呼吸窘迫综合征、软组织坏死、筋膜炎等。部分病例表现为脑膜炎,重者可出现昏迷,脑膜刺激征阳性,脑脊液呈化脓性改变,皮肤没有出血点、瘀点、瘀斑,无休克表现。

结合病例的流行病学史、临床表现和实验室检测结果,排除其它明确病因可进行诊断。实验室检测主要是对细菌培养所获得的菌株分离后进行生化鉴定、血清分型以及特异性基因检测,目前尚无成熟的特异性抗体检测方法。

需将病人转入当地传染病房,隔离治疗。临床治疗包括一般治疗、病原治疗、抗休克治疗等措施。治疗可首选青霉素,其次头孢三代,以及万古霉素、氨苄西林、亚胺培南等,对链霉素、复方新诺明、喹诺酮类均耐药。不同临床类型预后明显不同,脑膜炎型患者如及时得到治疗,大多数患者预后良好;休克型病死率最高,可达75%~80%。

控制猪链球菌感染的主要措施为控制生猪疫情,加强屠夫、生肉销售人员的个人防护等。

三、尼帕病毒脑炎

尼帕病毒是新型人兽共患病毒,它是RNA病毒,属于副粘病毒科。病毒的自然宿主包括猪、人、马、山羊、猎犬、猫、果蝙蝠、鼠类,传染源可能主要有两种,即果蝠和野猪。人类普遍易感。病人主要是通过伤口与猪的分泌物、排泄液以及呼出气体等接触而受感染。而猪肉或猪肉的其它制品作为传播媒介还未见报道。人与人之间也存在着较低的传播机会。

尼帕病毒的毒力很强,具有嗜神经性和嗜细胞性。人被感染后,潜伏期大约为1~3周,不同患者临床症状的严重程度不同。典型症状是颈部和腹部痉挛,这是与其它脑炎病毒相区别的具有诊断意义的症状。其它症状包括不同程度的头痛和发热,少数病例会出现呼吸道症状,部分病人在24~48小时内出现嗜睡、意识混乱、痉挛、颤抖,几天后发展到昏迷不醒,并有三分之一的病人会在昏睡中死亡,出现过昏迷的患者可能遗留永久性脑损伤。也有部分人无临床症状,但血清学检测呈阳性反应。其死亡率估计为40%至75%。

该脑炎的所有成年死亡患者都是与猪有直接接触的养猪场人员,且在其患病前几周可见到猪群也有发病现象。最重要的是,尼帕病毒的患者还会出现颈部和腹部痉挛的特征症状,此症状对明确诊断有重要意义。

目前用于尼帕病毒的实验室诊断方法主要有病毒分离、免疫组织化学法、酶联免疫吸附试验(ELISA)等,可帮助诊断。其中,病毒分离是最重要、最基本的诊断方法。

该病至今尚无有效的药物和治疗方法,只能采取强制措施,监测并淘汰患病动物,以免传染给人;防止家猪与野猪的接触;禁止运输和进口患病猪及其肉制品;对猪舍进行消毒,搞好清洁卫生工作。

四、禽流感

该病是由禽流感病毒引起的一种急性传染病,详见本教材“人禽流感”。

五、人兽共患寄生虫病

人兽共患寄生虫病是在脊椎动物和人之间自然地传播着一些寄生虫病。这些寄生虫既可寄生在人体,也可寄生在脊椎动物(家畜和野生动物)体内,人和动物体内的寄生虫可互为传染来源,这种寄生虫病就叫人兽共患寄生虫病。据不完全统计,目前已知的人兽共患寄生虫病近 70 种,其中较常见的约 30 种。人兽共患寄生虫病病原体种类多,传播途径复杂,受害人群或宿主广泛,对人类造成了极大的威胁。

有些人兽共患寄生虫病涉及多种家畜和人的健康,能导致人体发生严重疾病,对公共卫生威胁很大,同时又引起家畜发生疾病,严重流行时导致大量死亡,造成畜牧业经济的巨大损失。如日本血吸虫病、棘球蚴病、猪囊尾蚴病、旋毛虫病等。有些病往往与职业有关,如稻农易患血吸虫病,牧民易患棘球蚴病,养猪、养牛者易感染弓形体、结肠小袋虫或隐孢子虫。屠宰人员易感染有钩绦虫病、无钩绦虫病等。大部分人兽共患寄生虫病是食源性疾病,由于人们不慎食入含有某些寄生虫的感染性幼虫的肉类而引起感染。如人的有钩绦虫病、无钩绦虫病、旋毛虫病等。

常见人兽共患寄生虫病有弓形体病、隐孢子虫病、利什曼原虫病、贾第鞭毛虫病、阿米巴病、血吸虫等。

(一) 弓形体病:刚地弓形体(*Toxoplasma gondii*)所引起寄生虫感染,属于细胞内寄生原虫,终末宿主是猫,但其他多种动物和猫均可作为中间宿主。人摄入污染的食物或饮水中的卵囊或食入其它动物组织中的包囊而感染。此外,也可通过口、眼、鼻、呼吸道、皮肤等途径侵入人体。人体多为隐性感染,四季均可发病,夏秋季较多。据不完全统计,全球感染率为 0.6% - 94.0%,艾滋病患者多见,感染率约为 30% - 40%,弓形体脑炎是艾滋病病人的主要死因之一。

分为先天性和后天获得性两类。先天性弓形体病多由孕妇于妊娠期感染所致。妊娠早期感染弓形体病的孕妇,如不接受治疗则可导致自然流产、死胎、早产和新生儿严重感染;先天性弓形体病的临床表现不一,多数婴儿出生时可无症状,其中部分于出生后数月或数年发生视网膜脉络膜炎、斜视、失明、癫痫、精神运动或智力迟钝等。后天获得性弓形体病的病情轻重不一,可为局限性或全身性:局限性感染以淋巴结炎最为多见。可伴低热、头痛、咽痛、肌痛、乏力等。累及腹膜后或肠系膜淋巴结时,可有腹痛。全身性感染多见于免疫缺损者

(如艾滋病),常有显著全身症状,如高热、斑丘疹、肌痛、关节痛、头痛、呕吐、谵妄,并发生脑炎、心肌炎、肺炎、肝炎、胃肠炎等。眼弓形体病多数为先天性。临床上视力模糊、盲点、怕光、泪溢、中心性视力缺失等。炎症消退后视力改善,但常不能完全恢复。

检测方法有直接镜检(阳性率不高)、动物接种或组织培养、检测抗体、酶联免疫吸附试验(ELISA)等。

病原治疗主要选用磺胺类药物,如磺胺嘧啶、磺胺六甲氧嘧啶(SMM)等。磺胺药与乙胺嘧啶合用有协同作用;此外,乙胺嘧啶与阿齐霉素、克拉霉素、氨苯砜、罗红霉素等合用也可用于治疗艾滋病伴弓形体脑炎患者。预防措施主要是勿与猫狗等密切接触,尤其是孕妇,防止食用猫粪污染食物、饮用水等。

(二)隐孢子虫病:该病是由隐孢子原虫(*Cryptosporidium*)所引起的人兽共患寄生虫病,该原虫是一种专性细胞内生长的寄生原虫。传染源为感染隐孢子虫并能排出卵囊的人和动物。主要通过消化道传播。人对隐孢子虫普遍易感。儿童感染率高于成人。临床以急慢性腹泻为主要症状。

隐孢子虫病的临床表现与病人的免疫功能状态密切相关。免疫功能正常者潜伏期较短,一般7-10天。临床表现为自限性腹泻,每日4-10次不等,大便呈糊状,或为带粘液的水样便,偶有少量脓血,可有恶臭,病人常伴有发热、间隙性或持续性上腹部痉挛性疼痛、恶心、呕吐、全身不适、乏力、食欲减退等症状。体温常在39℃以下。婴幼儿感染的严重病例,因腹泻严重,可导致水和电解质紊乱。免疫功能低下者潜伏期则很难确定,一般较免疫功能正常者长,起病缓慢,症状多,持续时间可长达数月。主要表现为严重的难以控制的腹泻,腹泻次数可达每天数十次,为水样便,粪量可达数升。患者常有水电解质紊乱及体重下降,甚至呈恶病质,常可合并肺部感染。

隐孢子虫病诊断主要依据流行病学史、临床表现,确诊则需要在粪便或其他标本中发现隐孢子虫卵囊。免疫学及血清学检查有助于诊断。病人有不明原因的腹泻,尤其合并免疫功能低下者,均应考虑隐孢子虫病的可能。任何引起急慢性腹泻的疾病都应与之鉴别,特别是细菌感染性胃肠炎。

至今尚无疗效确切的抗隐孢子虫的药物,认为有一定疗效的药物有螺旋霉素、克林霉素、阿奇霉素等,如阿奇霉素或者巴龙霉素和阿奇霉素联合治疗。叶基丙酮是美国FDA批准的在免疫功能正常者中抗隐孢子虫病药物,也是唯一批准的可治疗儿童隐孢子虫病药物。加强支持治疗至关重要,包括止泻、补液、纠正电解质平衡紊乱、营养支持等,免疫功能低下者尽可能重建其免疫功能是治

疗成功的关键。

增强体质、提高抵抗力是主要的预防措施。注意个人卫生,防止病人、病畜粪便污染食物和饮水。

隐孢子病的预后和病人的免疫功能状态有密切关系。免疫功能正常者,病程有自限性,预后好。免疫功能缺陷者,病情较重,病程迁延。艾滋病病人,隐孢子虫病常是难以控制的,并最终可导致病人死亡。

(三) 利什曼原虫病:为利什曼原虫引起的寄生虫病。由白蛉传播。临床表现随虫种的不同而异。一般有三种:内脏利什曼病、皮肤利什曼病和黏膜皮肤利什曼病。利什曼原虫有两个寄主,即脊椎动物寄主如人、犬、鼠等和无脊椎动物寄主白蛉。当白蛉叮咬人或其他动物贮存寄主时进行传播。人群普遍易感。

内脏利什曼病又称黑热病。黑热病一词来自印度语,意为黑色的发热,因严重感染患者在发热后出现皮肤色素沉着。由多氏利什曼原虫引起。潜伏期为3-5个月,起病缓慢,临床上有发冷、发热、盗汗、疲乏、无力、肝脏和脾脏肿大。双峰热(24小时内体温出现两次高峰)是本病的特征。脾脏肿大明显。诊断主要依据在骨髓涂片中找到利什曼原虫无鞭毛体,脾脏穿刺检查虫体的阳性率比骨髓穿刺高。

皮肤利什曼病表现为原发性皮肤溃疡,一般不产生内脏病变。其病原体为热带利什曼原虫和硕大利什曼原虫。无合并症者可在2-12个月内愈合,遗留一个下陷的瘢痕。在溃疡边缘硬结区穿刺,抽出物作涂片染色检查,若在单核细胞内找到虫体,即可确诊。

黏膜皮肤利什曼病又称鼻咽黏膜利什曼病,其病原体为巴西利什曼原虫。体表暴露部位皮肤出现与皮肤利什曼病近似的原发病灶,部分病例在1-2年后出现鼻腔、口腔和咽部黏膜的转移性病灶,病灶逐步破溃,并广泛地破坏软组织和软骨,产生变形和毁容。早期在病灶边缘刮片检查,可找到大量虫体,后期则不易找到虫体。

五价锑剂(如葡萄糖酸锑钠)为治疗的主要药物。对皮肤或黏膜皮肤利什曼病患者则应延长疗程。抗锑患者可应用戊烷脒或两性霉素B。

预防主要是消除传染源,如治疗病人和消灭动物贮存寄主犬,每年定期喷洒杀虫剂以消除媒介白蛉等。

(四) 贾第鞭毛虫病:贾第鞭毛虫病是由贾第鞭毛虫(简称贾第虫)引起的一种以腹泻为主要症状的肠道疾病。主要寄生在人和某些哺乳动物的小肠内,人是主要的传染源,尤其是携带者。人因吞食被包囊污染的水和食物而感染。

贾第虫感染呈世界性分布,感染率为1% - 20%,儿童、年老体弱者和免疫功能缺陷者尤其易感。

人体感染贾第虫后,潜伏期平均为1 - 2周,最长者45天。相当一部分不出现任何临床症状,成为带虫者。其临床表现以腹痛、腹泻、厌食多见,典型患者表现为以腹泻为主的吸收不良综合征,可有暴发性水泻,恶臭、无脓血,含大量脂肪颗粒。儿童久病不愈可致营养不良、贫血、发育障碍等。如寄生在胆道系统,可出现胆囊炎或胆管炎。若不及时治疗,多发展为慢性,表现为周期性稀便,反复发作,大便甚臭,病程可长达数年。

从粪便中查到滋养体或包囊是临床常用的简单可靠的诊断方法。治疗常用药物有甲硝唑、丙硫咪唑、替硝唑等。积极治疗病人和无症状带囊者,加强粪便管理,是防治本病的主要措施。该病预后较好,无后遗症。

(五) 阿米巴病:主要是由溶组织内阿米巴引起的一种人兽共患寄生虫病。该原虫多寄生于人和动物的肠道和肝脏,凡是从粪便中排出阿米巴包囊的人和动物,都可成为传染源。进食污染的水和食物而感染,亦可通过污染的手、苍蝇、蟑螂等间接经口传播,人群普通易感。

潜伏期长短不一,自1 - 2周至数月以上不等。临床表现有不同类型。普通型:起病多缓慢,全身中毒症状轻,常无发热,腹痛轻微,腹泻,每日便次多在10次左右,量中等,血与坏死组织混合均匀呈果酱样,具有腐败腥臭味。暴发型:起病急剧,中毒症状显著,高热,寒战、谵妄、腹痛、里急后重明显,大便为脓血便,有恶臭,亦可呈水样便,每日可达20次以上,伴呕吐、虚脱,有不同程度的脱水与电解质紊乱。慢性型:常因急性期治疗不当所致腹泻与便秘交替出现,使临床症状反复发作,迁延2月以上或数年不愈。久病患者常有明显的贫血、消瘦、衰弱甚或恶病质。

粪便显微镜下检出溶组织阿米巴为确诊重要依据。可用阿米巴纯抗原检测特异性抗体,包囊携带者抗体检测为阴性。甲硝唑、氯喹、吐根碱等有良好的疗效。治疗患者及携带包囊者,防止饮食被污染是主要的预防措施。

(六) 血吸虫病:寄生于人体的血吸虫种类较多,主要有三种,即日本血吸虫、曼氏血吸虫和埃及血吸虫。我国流行的只是日本血吸虫(简称血吸虫病)。日本血吸虫寄生于人和哺乳动物的肠系膜静脉血管中,钉螺为中间宿主,人主要通过皮肤、黏膜与疫水接触被感染,人与脊椎动物对血吸虫普遍易感。

虫体的尾蚴穿过皮肤可引起皮炎,局部出现丘疹和瘙痒,是一种速发型和迟发型变态反应。急性期有发热、肝肿大与压痛,腹痛、腹泻、便血等,血嗜酸粒

细胞显著增多;慢性期以肝脾肿大或慢性腹泻为主要表现;晚期表现主要与肝脏门静脉周围纤维化有关,临床上有巨脾、腹水等。

有疫水接触史是重要的诊断依据。大便沉淀孵化试验是目前最主要的诊断方法。疑似血吸虫者而反复大便检查虫卵阴性者可用肠镜进行活组织检查。血吸虫病人血清中存在特异性抗体,对于确定诊断意义较大。

吡喹酮是当前治疗血吸虫病的首选药物,具有安全有效,使用方便的特点。积极治疗病人和有重点的消灭钉螺等是主要的预防办法。

六、布鲁菌病

又称波状热,是布鲁菌引起的急性或慢性传染病,属自然疫源性疾病,临床上主要表现为病情轻重不一的发热、多汗、关节痛等。羊在我国为主要传染源,其次为牛和猪。与病畜接触为主要传染途径,病菌可从接触处的破损皮肤进入人体。进食染菌的生乳、乳制品和未煮沸病畜肉类时,病菌也可自消化道进入体内。人群普遍易感。

本病临床表现变化多端,个别病人可以仅表现为局部脓肿,严重者也可表现为几个脏器和系统同时受累。人类布鲁菌病可分为亚临床感染、急性和亚急性、慢性感染、局限性和复发感染。少数患者有数日的前驱症状,如无力、失眠、低热、食欲减退、上呼吸道感染等。急性期的主要临床表现为发热、多汗、乏力、关节炎、睾丸炎(占男性病例的20% - 40%)等。热型以弛张型最为多见,波状型虽仅占5% - 20%,但最具特征性:发热2 - 3周后继以3 - 5日至2周无热期后热再起,如此循环起伏而呈波状型,多数患者仅有2 - 3个波,偶可多达10个以上。多汗是本病的突出症状,较其他热性病为著。常于深夜清晨热急骤下降出现大汗淋漓,大多患者感乏力、软弱。关节疼痛常使患者辗转呻吟和痛楚难忍,可累及一个或数个关节,主要为大关节,急性期可呈游走性。疼痛呈锥刺状,一般镇痛药无效。部分患者的关节有红肿、化脓。局部肿胀如滑囊炎、腱鞘炎、关节周围炎等也较多见。肌肉疼痛多见于两侧大腿和臀部,后者可出现痉挛性疼痛。睾丸炎也是布病的特征性症状之一,大多呈单侧性,可大如鹅卵,伴明显压痛。慢性感染特点为:①主诉多,尤以夜汗、头痛、肌痛及关节痛为多,还可有疲乏、长期低热、寒战或寒意、胃肠道症状等,如胃纳差、腹泻、便秘等,还可有失眠、抑郁、易激动等,易被诊为神经官能症。②急性期遗留的症状,如背痛、关节痛、坐骨神经痛、明显乏力、夜汗、迁延多日的低热等。

流行病学资料及与牛羊密切接触的职业史对协助诊断有重要价值,若同时有本病的一些特殊临床表现,如波状热、睾丸炎等,则诊断可基本成立。血、骨

髓、脓液等培养的阳性结果为确诊的依据。凝集试验(ELISA、补结试验等)可随访监测,高效价或效价成倍升高者有诊断价值。

患者应卧床休息,注意水、电解质及营养的补充;利福平治疗有效,利福平600-900mg/天加多四环素200mg/天,疗程6周,为世界卫生组织推荐的治疗方案。单用四环素的复发率为30%,合用时可降至10%。SMZ-TMP合剂对本病也具一定效果,疗程宜为4-6周,过短易复发。

预后良好,患者大多于3-6个月内康复,仅10%-15%病例的病程超过6个月。预防措施有隔离或宰杀患病动物,污染地区消毒,奶和奶制品消毒,疫苗的预防接种等。

参考文献:

1. Martin Shakespeare. Zoonoses, 2nd Edition (Re-post). Pharmaceutical Press. 2009-09-11.
2. 金宁一等。新编人兽共患病学。2007年7月。
3. 周晓农。人兽共患寄生虫病。人民卫生出版社。2009年5月。

(江雪艳 卢洪洲)

思考题:

1. 狂犬病的防治关键是什么?
2. 列举几种常见的人兽共患寄生虫病及其主要特点?
3. 简述布鲁菌病的临床表现?

第十五节 传染性非典型肺炎

内容提要

传染性非典型肺炎(infectious atypical pneumonia)一种由新的冠状病毒引起的、人类普遍敏感的、新的急性呼吸系统传染病,具有极强的传染性,主要通过短距离飞沫、接触患者呼吸道分泌物及密切接触传播。临床上以起病急、发热、头痛、肌肉酸痛、干咳少痰和乏力、腹泻为特征,严重者出现气促或呼吸窘迫,可造成肝脏、心脏等脏器的损伤,严重者可致死亡。白细胞正常或减少;胸片呈不规则渗出阴影;本病是自限性疾病,绝大多数患者预后良好,治疗上主要对症支持治疗。

2002 年 11 月,我国广东省发现并报告首例非典型肺炎(atypical pneumonia, AP),这种不明原因的传染性疾病迅速向北京、香港及其它地区传播。2003 年 3 月 12 日,世界卫生组织发布全球警告认为同样的疾病在香港和越南出现,并根据其临床症状特点将这种具有极强的呼吸道传染性疾病命名为严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)。SARS 是一种新的呼吸道疾病,具有传染性强等特点,我国医务工作者将其命名为传染性非典型肺炎(infectious atypical pneumonia)。在全球实验室的合作努力下,很快明确了引起该疾病的病原为一种新型冠状病毒(coronavirus, SARS2CoV)。传染性非典型肺炎是由新的冠状病毒引起的急性呼吸系统传染病,主要通过短距离飞沫、接触患者呼吸道分泌物及密切接触传播。临床上以起病急、发热、头痛、肌肉酸痛、干咳少痰和乏力、腹泻为特征,严重者出现气促或呼吸窘迫。

一、病原学

2003 年 4 月 16 日,WHO 宣布传染性非典型肺炎的病因是一种新型的冠状病毒,称为 SARS 相关冠状病毒(SARS - associated coronavirus, SARS - Cov)。冠状病毒(coronavirus)是一类单股正链 RNA 病毒。电镜下,病毒的包膜有突起呈日冕或皇冠状,故于 1968 年得以命名。1975 年国际病毒命名委员会确定设立冠状病毒科(coronaviridae),下设冠状病毒属(coronavirus)。冠状病毒具有胃肠道、呼吸道和神经系统的嗜性,20% 的普通感冒由冠状病毒引起。冠状病毒基因组是已知的 RNA 病毒中最大的,约 27 ~ 31kb,有 3 或 4 种结构性蛋白,即刺突蛋白 S,膜蛋白 M,小分子膜蛋白 E,核衣壳蛋白 N,及血凝素酯酶 HE。冠状病毒属包括人冠状病毒、猪传染性胃肠炎病毒、猪血凝性脑脊髓炎病毒、猫肠道冠状病毒,狗、牛、兔冠状病毒和禽传染性支气管炎病毒等,引起人和动物呼吸道、消化道和神经系统疾病。它们只感染脊椎动物。能感染人类的主要是人呼吸道冠状病毒和人肠道冠状病毒,分别引起人类上呼吸道感染和腹泻。冠状病毒主要在冬季和早春流行。病毒感染的潜伏期一般为 2 至 5 天,平均为 3 天。本次发现引起传染性非典型肺炎的是一新型冠状病毒。

电镜下 SARS 冠状病毒颗粒直径为 80 ~ 140nm,周围有鼓锤状冠状突起,突起之间的间隙较宽,病毒外形也呈日冕状,表现出冠状病毒的典型特征。SARS 冠状病毒是一种单股正链 RNA 病毒,其基因组全长含 29206 - 29727 个核苷酸不等,差异很小,氨基酸同源性则更高。我国学者发现 SARS 病毒的 S 蛋白(spike protein)和 M 蛋白(membrane protein)具有很强的变异性,而这两种蛋白质有助于病毒进入人体细胞,其中 S 蛋白具有多方面的功能,它与病毒侵入细胞

的过程密切相关,并且是决定病毒抗原性的主要部位,能够刺激机体产生中和抗体和介导细胞免疫反应。系统发生关系进化树分析表明,SARS 病毒蛋白与已知的人类和动物冠状病毒差异较大。

SARS 病毒能在 Vero 细胞和猴肾细胞中培养繁殖。在 Vero 细胞中培养 5d 便可出现细胞病变,在细胞的粗面内质网和囊泡内、质膜表面,细胞外均可见病毒颗粒。将 SARS 病毒接种于猴子,可出现与人类相同的临床表现和病理改变。

SARS 病毒抵抗力较强,突出表现为耐低温,但不耐干燥和紫外线,对热及常用化学消毒剂敏感。在干燥塑料表面最长可活 4d,尿液中至少 1d,腹泻病人粪便中至少 4d 以上。在 4℃ 温度下培养存活 21d, -80℃ 下的保存稳定性佳。但当暴露于常用的消毒剂或固定剂后即失去感染性。日常用的消毒剂(如 75% 的酒精) 5min 就能使病毒失去感染活力,含氯的消毒剂 5min 可以灭活该病毒。56℃ 加热 90min, 75℃ 加热 30min 能灭活病毒。

SARS 病毒特异性 IgM 和 IgG 抗体在起病后约 10 ~ 14d 出现。IgM 抗体在急性期或恢复早期达高峰,约 3 个月后消失。IgG 抗体在病程第 3 周即可达高滴度,3 个月后持续高效价。实验证明该抗体可能是保护性抗体,可以中和体外分离到的病毒颗粒。

二、流行病学

(一) 传染源 患者是本病的主要传染源。急性期患者体内病毒含量高,且症状明显,如打喷嚏、咳嗽等,经呼吸道分泌物排出病毒可感染易感者。少数患者有腹泻,排泄物中也有多量病毒,可造成易感者感染。重症患者频频咳嗽、医务人员行气管插管、呼吸机辅助呼吸时,病人的呼吸道分泌物可传给他人,成为主要的传染源。尤其值得注意的是,个别患者可造成数十甚至成百接触者染病,被称之为“超级传播者”。“超级传播者”的年龄构成主要是 60 岁以上的老年人,特别是合并有糖尿病或肾病的老年患者,这可能与老年患者免疫力低下、体内“病毒负荷”大于其他患者有关。

目前认为潜伏期患者和病愈出院的康复者不引起本病的传播。至于隐性感染者是否存在及其作为传染源的意义目前尚不清楚,由于少数患者发病前并无与 SARS 患者的接触史,所以这些人群作为传染源的可能性还是存在的。

我国科学家发现 SARS 病毒基因与野生动物果子狸体内的冠状病毒基因核苷酸序列有 99.8% 的同源性,提示这些动物有可能是 SARS 病毒的寄生宿主和本病的传染源,但尚无确切证据。

(二) 传播途径

1. 飞沫传播:短距离的飞沫传播,是本病的主要传播途径。

2. 接触传播:易感者通过密切接触患者的呼吸道分泌物、消化道排泄物或其它体液,或者接触被患者污染的物品,均可导致感染。在某些特定的环境因素影响下,患者腹泻物中的病毒可经住宅建筑中的污水排放系统和排气系统造成环境污染,导致较大量的易感者感染。

(三) 易感性和免疫力 人群普遍易感。发病者以青壮年居大多数,儿童较少见。患者家庭成员和收治本病的医务人员属高危人群。本病康复后尚无再次发病的报告,提示患病后可能获得一定程度免疫。

(四) 流行特征 本病本次流行发生于冬末春初。有明显的家庭和医院聚集发病现象。社区发病以散发为主,偶见点状暴发流行。主要流行于人口密度集中的大都市,农村地区甚少发病。2003 年后曾有研究人员在收有 SARS 病毒标本的实验室染病的报告。

三、发病机制与病理

目前传染性非典型肺炎的发病机制尚不清楚。SARS 发病可能经过病毒侵入、复制阶段,过度免疫应答阶段和急性肺损伤几个阶段。有两种因素在 SARS 的发病中起重要作用:病毒本身的作用;机体异常的免疫反应所导致的超敏损伤。起病早期可出现病毒血症,从体外病毒培养分离过程中可观察到对细胞的致病性,推测在人体内的 SARS 病毒可能对肺组织细胞有直接的损害作用,炎症细胞及其释放的炎症介质及细胞因子均可导致细胞损害。SARS 患者发病期间 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞均明显下降,表明细胞免疫可能受损,而临床上应用皮质类固醇可以改善肺部炎症反应,减轻临床症状,据以上现象推断,SARS 病毒感染所诱导的免疫损伤可能也是本病发病的主要原因。

本病肺部的病理改变明显,肺部呈典型的急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 改变。双肺明显膨胀,镜下以弥漫性肺泡损伤病变为主,有肺水肿及透明膜形成。这一疾病的早期即可出现伴有透明膜形成的肺水肿,提示早期即有 ARDS 的征兆。病程 3 周后有肺泡内机化及肺间质纤维化,造成肺泡纤维闭塞。可见小血管内微血栓和肺出血、散在的小叶性肺炎、肺泡上皮脱落、增生等病变。肺门淋巴结多充血、出血及淋巴组织减少。在大多数患者肺泡灌洗液中可见到病毒颗粒。

四、临床表现

潜伏期 1~16d,常见为 3~5d。起病急,以发热为首发症状,可有畏寒,体温常超过 38℃,呈不规则热或弛张热,稽留热等,热程多为 1~2 周;伴有头痛、肌

肉酸痛、全身乏力和腹泻,常无鼻塞、流涕等上呼吸道卡他症状。起病3~7d后出现干咳、少痰,偶有血丝痰,肺部体征不明显,部分患者可闻少许湿啰音。病情于10~14d达到高峰,发热、乏力等感染中毒症状加重,并出现频繁咳嗽,气促和呼吸困难,略有活动则气喘、心悸,被迫卧床休息。这个时期易发生呼吸道的继发感染。病程进入2~3周后,发热渐退,其它症状与体征减轻乃至消失。肺部炎症的吸收则较为缓慢,体温正常后仍需2周左右才能完全吸收并恢复正常。83例SARS病例临床分析发现:所有患者都有发热,59%的患者有畏寒、寒战,38.6%的患者有肌痛,74.4%的患者有呼吸困难,81.3%的患者有咳嗽,2.2%的患者有腹泻。

轻型患者临床症状轻,病程短。重症患者病情重,进展快,易出现呼吸窘迫综合征。儿童患者的病情似较成人轻,主要以咳嗽为主,病程短,胸片表现也轻,而且阴影吸收快。有少数患者不以发热为首发症状,尤其是有近期手术史或有基础疾病的患者。

五、实验室检查

(一)血常规 病程初期到中期白细胞计数通常正常或下降,淋巴细胞则常见减少,部分病例血小板亦减少。T淋巴细胞亚群中CD3⁺、CD4⁺及CD8⁺T淋巴细胞均显著减少。疾病后期多能恢复正常。

(二)血液生化检查 丙氨酸氨基转移酶(ALT)、乳酸脱氢酶(LDH)及其同工酶等均可不同程度升高,血气分析可发现血氧饱和度降低。

(三)血清学检测 间接荧光抗体法(IFA)和酶联免疫吸附法(ELISA)来检测血清中SARS病毒特异性抗体。研究表明,二法对IgG型抗体检测的敏感性约为91%,特异性约为97%。IgG型抗体在起病后第1周检出率低或检不出,第2周末检出率80%以上,第3周末95%以上,且效价持续升高,在病后第3个月仍保持很高的滴度。

(四)分子生物学检测 用反转录聚合酶链反应(RT-PCR)检查患者血液、呼吸道分泌物、大便等标本中SARS冠状病毒的RNA。

(五)细胞培养分离病毒 将患者标本接种到Vero或猴肾细胞细胞中进行培养,分离到病毒后,还应以RT-PCR法来鉴定是否为SARS病毒。

(六)影像学检查 本病最初的胸片表现为片状浸润阴影和间质性炎症改变,病初期常呈单灶病变,短期内病灶迅速增多,常累及双肺或单肺多叶。部分患者进展迅速,呈大片状阴影。双肺周边区域累及较为常见,而胸腔积液、空洞形成以及肺门淋巴结增大等表现较少见。对临床恶化的患者进行连续的胸部

拍片后显示大约在发病后 7-10d 肺部浸润呈持续性发展。但多数患者经过治疗后肺部阴影逐渐吸收。对于胸片无病变而临床又怀疑为本病的患者,1~2d 内要复查胸部 X 线检查。胸部 CT 检查以玻璃样改变最多见。肺部阴影吸收、消散较慢;阴影改变与临床症状体征有时可不一致。

六、诊断

传染性非典型肺炎的诊断应结合流行病学史、临床表现、初步的实验室检查以及诊断性治疗等情况来进行。我国卫生部 2003 年 5 月颁布的传染性非典型肺炎的诊断标准如下:

(一) 诊断依据

1. 流行病学资料:①与发病者有密切接触史、或属受传染的群体发病者之一,或有明确传染他人的证据。②发病前 2 周内曾到过或居住于报告有传染性非典型肺炎患者并出现继发感染疫情的区域。

2. 症状与体征:起病急,以发热为首发症状,体温一般 $>38^{\circ}\text{C}$,偶有畏寒;可伴有头痛、关节酸痛、肌肉酸痛、乏力、腹泻;常无上呼吸道卡他症状;可有咳嗽,多为干咳、少痰,偶有血丝痰;可有胸闷,严重者出现呼吸加速,气促,或明显呼吸窘迫。肺部体征不明显,部分患者可闻及少许湿啰音,或有肺实变体征。有少数患者不以发热为首发症状。

3. 实验室检查:外周血白细胞计数一般不升高或降低;常有淋巴细胞数减少。

4. 胸部 X 线检查:肺部有不同程度的片状、斑片状浸润性阴影或呈网状改变,部分患者进展迅速,呈大片状阴影;常为多叶或双侧改变,阴影吸收消散较慢;肺部阴影与症状体征可不一致。若检查结果阴性,1~2d 后应予复查。

5. 抗菌药物治疗无明显效果。

(二) 诊断标准

1. 疑似诊断病例:符合上述诊断依据 1①+2+3 条,或 1②+2+4 条,或 2+3+4 条。

2. 临床诊断病例:符合上述 1①+2+4 条及以上,或 1②+2+3+4 条,或 1②+2+4+5 条。

3. 医学观察病例:符合上述 1②+2+3 条。

4. 重症传染性非典型肺炎:符合下述标准中的 1 条即可诊断为重症传染性非典型肺炎:①呼吸困难,呼吸频率 >30 次/min;②低氧血症,在吸氧 3~5 L/min 条件下,动脉血氧分压 (PaO_2) $<70\text{mmHg}$,或动脉血氧饱和度 (SpO_2)

〈93%；或已可诊断为急性肺损伤(ALI)或急性呼吸窘迫综合征(ARDS)；③多叶病变且病变范围超过1/3或X线胸片显示48h内病灶进展>50%；④休克或多器官功能障碍综合征(MODS)；⑤具有严重基础疾病，或合并其他感染性疾病，或年龄>50岁。

(三) 实验室特异性病原学检测的诊断意义

1. 通过细胞培养方法从患者临床标本中分离到SARS病毒，是感染的可靠证据，结合临床表现，可作出患病或病毒携带的诊断。但该法费时，无法用作快速诊断；一般情况下，病毒分离出来的机会不高，阴性结果不能排除本病的诊断；加上对技术条件和设备的要求又高，故不适宜于临床广泛应用。

2. 以反转录多聚酶链反应(RT-PCR)法检测患者SARS病毒核酸，其敏感性尚需提高；如操作不当，易引起核酸污染，造成假阳性。当对患者同一标本重复检测均为阳性，或不同标本均检验为阳性时，可明确诊断为本病或病毒感染者。而检测结果阴性时，不能作为排除疑似或临床诊断病例的依据。

3. 用IFA和ELISA法检测SARS病人血清特异性抗体，急性期阴性而恢复期阳性，或者恢复期抗体滴度比急性期升高4倍或以上时，可以作为确定诊断的依据。检测阴性的结果，不能作为排除本病诊断的依据。

七、鉴别诊断

因为缺乏成熟、可靠的实验室诊断方法，传染性非典型肺炎的诊断必须排除其它可以解释患者流行病学史和临床经过的疾病。

临床上要注意排除上呼吸道感染、流行性感冒、细菌性或真菌性肺炎、获得性免疫缺陷综合征合并肺部感染、军团菌病、肺结核、流行性出血热、肺部肿瘤、非感染性间质性肺疾病、肺水肿、肺不张、肺栓塞症、肺嗜酸粒细胞浸润症、肺血管炎等临床表现类似的呼吸系统疾患。

八、治疗

本病的治疗主要是对症支持治疗，2005年卫生部颁布的传染性非典型肺炎推荐治疗方案如下：

(一) 按呼吸道传染病隔离和护理 疑似病例与临床诊断病例分开收治。密切观察病情变化，监测症状、体温、呼吸频率、SpO₂或动脉血气分析、血象、胸片(早期复查间隔时间不超过2~3d)，以及心、肝、肾功能等。提供足够的维生素和热量，保持水、电解质平衡。。

(二) 一般治疗

1. 卧床休息。

2. 避免剧烈咳嗽、咳嗽剧烈者给予镇咳;咳痰者给予祛痰药。
3. 发热超过 38.5°C 者,可使用解热镇痛药,儿童忌用阿司匹林,因可能引起 Reye 综合征;或给予冰敷、酒精擦浴等物理降温。

4. 有心、肝、肾等器官功能损害,应该作相应的处理。

(三) 氧疗 出现气促或 $\text{PaO}_2 < 70\text{mmHg}$ 或 $\text{SpO}_2 < 93\%$ 者,应给予持续鼻导管或面罩吸氧,必要时气管插管或切开给氧或呼吸机给氧。

(四) 糖皮质激素的应用 应用糖皮质激素治疗的指征:有严重中毒症状,高热持续 3d 不退;48h 内肺部阴影面积扩大超过 50%;有急性肺损伤(ALI)或出现 ARDS。

一般成人剂量相当于甲泼尼龙 $80 \sim 320\text{mg/d}$,必要时可适当增加剂量,大剂量应用时间不宜过长。具体剂量及疗程应根据病情调整,待病情缓解或胸片阴影有所吸收后逐渐减量停用。建议采用半衰期短的糖皮质激素。注意糖皮质激素的不良反应,尤其是大剂量应用时警惕血糖升高和真菌感染以及出现骨坏死等。儿童应慎用。

(五) 治疗并发和(或)继发细菌感染 根据临床情况和可能的致病原,选用适当的抗感染药物如大环内酯类、氟喹诺酮类、去甲万古霉素等。

(六) 早期可试用抗病毒药物 目前推荐使用利巴韦林,但其疗效仍有争议。

(七) 重症患者可试用增强免疫功能的药物 恢复期患者血清疗法只在个别患者使用过,其疗效和风险尚无文献评估。丙种球蛋白对继发感染者有一定功效。胸腺素和干扰素等药,其疗效与风险需进一步评估。

(八) 可选用中药辅助治疗

(九) 重症病例的处理

1. 加强对患者的动态监护:有条件的医院,尽可能收入重症监护病房。

2. 使用无创伤正压机械通气(NPPV):模式通常使用持续气道正压通气(CPAP),压力水平一般为 $4 \sim 10\text{cm H}_2\text{O}$,或压力支持通气+呼气末正压(PSV+PEEP),PEEP 水平一般 $4 \sim 10\text{cm H}_2\text{O}$,吸气气压水平一般 $10 \sim 20\text{cm H}_2\text{O}$,调节吸氧流量和氧浓度,维持血氧饱和度 $> 93\%$ 。NPPV 应持续应用(包括睡眠时间),减少暂停时间,直到病情缓解。

3. NPPV 治疗后,若氧饱和度改善不满意, $\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$,或对 NPPV 不能耐受者,应及时进行有创正压机械通气治疗。

4. 对出现 ARDS 病例,宜直接应用有创正压机械通气治疗;出现休克或 MODS,应予相应支持治疗。

(十) 传染性非典型肺炎病例出院参考标准

同时具备下列 3 个条件:体温正常 7 天以上;呼吸系统症状明显改善;X 线胸片有明显吸收。

九、预后

本病是自限性疾病,绝大多数 SARS 患者预后良好,大部分患者经综合性治疗后出现缓解或痊愈出院。少数患者可进展至成人呼吸窘迫综合征甚至死亡。我国患者的死亡率约 7%,全球平均死亡率约 11%。重症患者、患有其它基础疾病以及年龄大的患者死亡率明显升高。

十、预防

(一) 控制传染源

1. 疫情报告:我国已将传染性非典型肺炎列入《中华人民共和国传染病防治法》法定传染病范畴,规定按甲类传染病进行隔离治疗和管理。发现或怀疑本病时,应尽快向卫生防疫机构报告。做到早发现、早隔离、早治疗。

2. 隔离治疗患者:对临床诊断病例和疑似诊断病例应在指定的医院按呼吸道传染病分别进行隔离观察和治疗。

3. 隔离观察密切接触者:对医学观察病例和密切接触者,如条件许可应在指定地点接受隔离观察,为期为 14d。在家中接受隔离观察时应注意通风,避免与家人密切接触,并由卫生防疫部门进行医学观察,每天测量体温。如发现符合疑似或临床诊断标准时,立即以专门的交通工具转往指定医院。

(二) 切断传播途径

1. 社区综合性预防:开展本病的科普宣传;减少大型群众性集会或活动,保持公共场所通风换气、空气流通;排除住宅建筑污水排放系统瘀阻隐患;对患者的物品、住所及逗留过的公共场所进行充分的消毒处理。

2. 保持良好的个人卫生习惯,不随地吐痰,避免在人前打喷嚏、咳嗽、清洁鼻子,且事后应洗手;确保住所或活动场所通风;勤洗手;避免去人多或相对密闭的地方;有咳嗽、咽痛等呼吸道症状或须外出到医院以及其它人多的场所时,应注意戴口罩;避免与人近距离接触。

3. 医院应设立发热门诊,建立本病的专门通道,严防交叉感染,注意职业防护。

(三) 保护易感人群 保持乐观稳定的心态,均衡饮食,多喝汤饮水,注意保暖,避免疲劳,足够的睡眠以及在空旷场所作适量运动等,这些良好的生活习惯有助于提高人体对传染性非典型肺炎的抵抗能力。尚无效果肯定的预防药物可供选择。目前尚无有效疫苗可以应用。

参考文献

1. 李黔,李鹏飞,张鹏,等. SARS 的临床和治疗进展. 北京大学学报(医学版),2003,35:113-117.
2. 谢奇峰. 传染性非典型肺炎[A]. 见:潘孝彰. 新发传染病[M]. 北京:人民卫生出版社,第二版,2008:27-34.
3. 徐小元,万华. 传染性非典型肺炎[A]. 见:张永信. 感染病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:34-42.

(沈银忠 卢洪洲)

思考题

1. 传染性非典型肺炎的诊断标准。
2. 传染性非典型肺炎的治疗方案。
3. 传染性非典型肺炎的预防。

第十六节 甲型 H1N1 流感

内容提要

甲型 H1N1 流感是由甲型 H1N1 流感病毒引起的传染性疾病,甲型 H1N1 流感病毒包含有猪流感、禽流感和人流感三种流感病毒的基因片段,主要通过飞沫经呼吸道传播。临床上患者主要表现为流感样症状,少数病例病可出现病毒性肺炎,出现并发症,重者可致死亡。临床上结合流行病学史、临床表现以及病毒核酸检测来进行诊断。尽早给予神经氨酸酶抑制剂进行治疗是减轻临床症状,减少并发症,缩短病程的关键。绝大多数患者预后良好,少数病例进展为重症病例甚至死亡。接种甲型 H1N1 流感疫苗能有效预防本病。

2009 年 4 月初,甲型 H1N1 流感开始在墨西哥和美国出现,6 月 11 日 WHO 将甲型 H1N1 流感大流行警告级别提升至 6 级,表明此次流感疫情已经进入大流行阶段,目前甲型 H1N1 流感正在全球流行。此次疫情的病原为变异后的新型甲型 H1N1 流感病毒,该病毒包含有猪流感、禽流感和人流感三种流感病毒的基因片段^[3]。临床上患者主要表现为流感样症状,少数病例病可出现病毒性肺炎,出现并发症,重者可致死亡。

一、病原学

甲型 H1N1 流感病毒属于正粘病毒科(Orthomyxoviridae)甲型流感病毒属(Influenza virus A)。典型病毒颗粒呈球状,直径为 80nm-120nm,有囊膜。囊

膜上有许多放射状排列的突起糖蛋白,分别是红细胞血凝素(HA)、神经氨酸酶(NA)和基质蛋白 M2。病毒颗粒内为核衣壳,呈螺旋状对称,直径为 10nm。为单股负链 RNA 病毒,基因组约为 13.6kb,由大小不等的 8 个独立片段组成。6 个片段源于猪流感、人类流感以及禽流感的三源重组,2 个片段源于欧亚甲型 H1N1 流感的重组。甲型 H1N1 流感病毒为有囊膜病毒,故对乙醚、氯仿、丙酮等有机溶剂均敏感,200 ml/l 乙醚 4 ℃ 过夜,病毒感染力被破坏;对氧化剂、卤素化合物、重金属、乙醇和甲醛液均敏感,10 g/l 高锰酸钾、1 ml/l 升汞处理 3 min,750 ml/l 乙醚 5 min,1ml/l 碘酊 5 min,1ml/l 盐酸 3 min 和 1 ml/l 甲醛 30 min,均可灭活甲型 H1N1 流感病毒。甲型 H1N1 流感病毒对热敏感,56 ℃ 条件下,30 min 可灭活;对紫外线敏感,但用紫外线灭活甲型 H1N1 流感病毒能引起病毒的多重复活。甲型 H1N1 流感病能在体外物体表面存活 2 - 8 h。

二、流行病学

人群对甲型 H1N1 流感病毒普遍易感。甲型 H1N1 流感病毒传播途径与季节性流感类似。甲型 H1N1 流感病毒主要通过飞沫经呼吸道传播,也可通过口腔、鼻腔、眼睛等处黏膜直接或间接接触传播。接触甲型 H1N1 流感患者的呼吸道分泌物、体液和被病毒污染的物品亦可能引起感染。通过气溶胶经呼吸道传播尚未得到证实。甲型 H1N1 流感患者为主要传染源,无症状感染者也具有一定的传染性。目前尚无动物传染人类的证据。下列人群感染甲型 H1N1 流感病毒出现流感样症状后,较易发展为重症病例:<2 岁的儿童、≥65 岁的成人、孕妇与产后 2 周内的妇女、19 岁以下需长期接受阿司匹林治疗者以及具备以下疾病状态者:慢性肺部(包括哮喘)、心血管(除高血压)、肾脏、肝脏、血液系统疾病或代谢性疾病(包括糖尿病);免疫抑制(包括 HIV 感染)者。另外,2—4 岁儿童较年长儿童也更易出现并发症。感染此病毒的患者多数无需治疗即可完全康复,但部分患者需要住院治疗,也可引起死亡病例。

三、临床表现

潜伏期一般为 1 - 7 天,多为 1 - 3 天。通常表现为流感样症状,包括发热、咽痛、流涕、鼻塞、咳嗽、咯痰、头痛、全身酸痛、乏力。部分病例出现呕吐和/或腹泻。少数病例仅有轻微的上呼吸道症状,无发热。国内外病例分析表明发热、咳嗽、咽痛是本病最主要的临床症状。体征主要包括咽部充血和扁桃体肿大。可发生肺炎等并发症。少数病例病情进展迅速,出现呼吸衰竭、多脏器功能不全或衰竭,病情严重者可导致死亡。需要住院治疗的甲型 H1N1 流感患者多存在基础疾病,如:哮喘、慢阻肺、免疫抑制、糖尿病、肥胖以及慢性心脏病。

甲型 H1N1 流感患者可出现原有基础疾病的恶化,上呼吸道(鼻窦炎、中耳炎、喉炎)与下呼吸道(肺炎、哮喘加重、细支气管炎)并发征;神经系统并发症(脑病、脑炎、热性癫痫发作);心包炎、心肌炎;骨骼肌肉系统并发症;中毒性休克,败血症等。

四、辅助检查

(一) 实验室检查

1. 外周血象检查:白细胞总数一般不高或降低。
2. 血生化检查:部分病例出现低钾血症,少数病例肌酸激酶、天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶升高。

3. 病原学检查:

①病毒核酸检测:以 RT-PCR(最好采用实时 RT-PCR)法检测呼吸道标本(咽拭子、鼻拭子、鼻咽或气管抽取物、痰)中的甲型 H1N1 流感病毒核酸,结果可呈阳性。

②病毒分离:呼吸道标本中可分离出甲型 H1N1 流感病毒。

③血清抗体检查:动态检测双份血清甲型 H1N1 流感病毒特异性抗体水平呈 4 倍或 4 倍以上升高。

(二) 胸部影像学检查

合并肺炎时肺内可见片状阴影。

五、诊断

诊断主要结合流行病学史、临床表现和病原学检查来进行诊断。

(一) 疑似病例

符合下列情况之一即可诊断为疑似病例:

1. 发病前 7 天内与传染期甲型 H1N1 流感确诊病例有密切接触,并出现流感样临床表现。密切接触是指在未采取有效防护的情况下,诊治、照看传染期甲型 H1N1 流感患者;与患者共同生活;接触过患者的呼吸道分泌物、体液等。
2. 发病前 7 天内曾到过甲型 H1N1 流感流行(出现病毒的持续人间传播和基于社区水平的流行和暴发)的地区,出现流感样临床表现。
3. 出现流感样临床表现,甲型流感病毒检测阳性,尚未进一步检测病毒亚型。

对上述 3 种情况,在条件允许的情况下,可作甲型 H1N1 流感病原学检查。

(二) 临床诊断病例

仅限于以下情况作出临床诊断:同一起甲型 H1N1 流感暴发疫情中,未经实验室确诊的流感样症状病例,在排除其他致流感样症状疾病时,可诊断为临床

诊断病例。甲型 H1N1 流感暴发是指一个地区或单位短时间出现异常增多的流感样病例,经实验室检测确认为甲型 H1N1 流感疫情。在条件允许的情况下,临床诊断病例可作病原学检查。

(三) 确诊病例

出现流感样临床表现,同时有以下一种或几种实验室检测结果:

1. 甲型 H1N1 流感病毒核酸检测阳性(可采用实时 RT-PCR 和 RT-PCR 方法);
2. 分离到甲型 H1N1 流感病毒;
3. 双份血清甲型 H1N1 流感病毒的特异性抗体水平呈 4 倍或 4 倍以上升高。

(四) 重症与危重病例

1. 出现以下情况之一者为重症病例:①持续高热 > 3 天;②剧烈咳嗽,咳脓痰、血痰,或胸痛;③呼吸频率快,呼吸困难,口唇紫绀;④神志改变:反应迟钝、嗜睡、躁动、惊厥等;⑤严重呕吐、腹泻,出现脱水表现;⑥影像学检查有肺炎征象;⑦肌酸激酶、肌酸激酶同工酶等心肌酶水平迅速增高;⑧原有基础疾病明显加重。

2. 出现以下情况之一者为危重病例:①呼吸衰竭;②感染中毒性休克;③多脏器功能不全;④出现其他需进行监护治疗的严重临床情况。

六、治疗

(一) 临床分类处理原则

1. 疑似病例:在通风条件良好的房间单独隔离。住院病例须做甲型 H1N1 流感病原学检查。

2. 临床诊断病例:在通风条件良好的房间单独隔离。住院病例须做甲型 H1N1 流感病原学检查。

3. 确诊病例:在通风条件良好的房间进行隔离。住院病例可多人同室。

(二) 住院原则

根据患者病情及当地医疗资源状况,按照重症优先的原则安排住院治疗。

1. 优先收治重症与危重病例入院。对危重病例,根据当地医疗设施条件,及时转入具备防控条件的重症监护病房进行治疗。

2. 不具备重症与危重病例救治条件的医疗机构,在保证医疗安全的前提下,要及时将病例转运到具备条件的医院;病情不适宜转诊时,当地卫生行政部门或者上级卫生行政部门要组织专家就地进行积极救治。

3. 高危人群感染甲型 H1N1 流感较易成为重症病例,宜安排住院诊治。如

实施居家隔离治疗,应密切监测病情,一旦出现病情恶化须及时安排住院诊治。

4. 轻症病例可安排居家隔离观察与治疗。

(三) 治疗

1. 一般治疗

休息,多饮水,密切观察病情变化;对高热病例可给予退热治疗。

2. 抗病毒治疗

甲型 H1N1 流感病毒目前对神经氨酸酶抑制剂奥司他韦(oseltamivir)、扎那米韦(zanamivir)敏感,对金刚烷胺和金刚乙胺耐药。

奥司他韦:成人用量为 75mg, bid., 疗程为 5 天。对于危重或重症病例,奥司他韦剂量可酌情加至 150mg, bid.。对于病情迁延病例,可适当延长用药时间。1 岁及以上年龄的儿童患者应根据体重给药:体重不足 15kg 者,予 30mg, bid;体重 15 - 23kg 者,予 45mg, bid.;体重 23 - 40kg 者,予 60mg, bid;体重大于 40kg 者,予 75mg, bid.。对于吞咽胶囊有困难的儿童,可选用奥司他韦混悬液。奥司他韦的耐受性好,成人中最常见的不良反应包括恶心和呕吐,恶心的发生率为 10%,呕吐的发生率为 9%,儿童呕吐的发生率为 14%。恶心与呕吐通常并不严重,多发生在治疗的头两天内。与食物同服有助于减少不良反应。口服悬浊液在果糖不耐受症患者中可引起腹痛和腹泻。奥司他韦可引起过敏反应,如皮疹等,还可引起神经精神症状,如幻觉、谵妄等,使用本药应注意观察患者是否出现异常行为。其它不良反应包括:头痛、鼻衄及疲倦等。

扎那米韦:用于成人及 7 岁以上儿童。成人用量为 10mg 吸入 bid., 疗程为 5 天。7 岁及以上儿童用法同成人。目前尚未批准用于 7 岁以下儿童流感的治疗。扎那米韦为吸入粉雾剂,可诱导支气管痉挛,不推荐应用于具有潜在性肺疾病(如哮喘、慢性阻塞性肺疾病)的患者,对乳糖过敏者亦不应使用扎那米韦。常见的不良反应有:腹泻、恶心、呕吐、头痛、头晕、鼻部不适、咳嗽以及耳鼻喉感染等。本药可引起过敏反应,此外还可引起神经精神症状。

研发中的新型抗流感病毒药物帕拉米韦(peramivir)已获得美国 FDA 紧急使用授权,即某些甲型 H1N1 流感确诊病例或疑似病例在某些情况下可接受帕拉米韦抗病毒治疗。帕拉米韦为静脉用神经氨酸酶抑制剂,其有效性和安全性尚未建立,尚未获得 FDA 批准上市。

对于临床症状较轻且无合并症、病情趋于自限的甲型 H1N1 流感病例,无需积极应用神经氨酸酶抑制剂。对于发病时即病情严重、发病后病情呈动态恶化的病例,感染甲型 H1N1 流感的高危人群应及时给予神经氨酸酶抑制剂进行抗

病毒治疗。开始给药时间应尽可能在发病 48 小时以内(以 36 小时内为最佳)。临床实施甲型 H1N1 流感抗病毒治疗时应注意以下事项:

①发病 48 小时后仍应抗病毒治疗:尽管目前认为流感发病后 48 小时内进行抗病毒治疗时疗效最好,但研究显示:对于需要住院治疗的流感患者而言,发病 48 小时后进行抗病毒治疗对患者仍有益;对于门诊患者而言,尤其是对于那些经治疗后病情未见好转,有进展为重型病例可能的患者,发病 48 小时进行抗病毒治疗仍是必要的。

②所有需要住院治疗的甲型 H1N1 流感确诊和疑似患者均应接受抗病毒治疗。轻型患者,尤其是有进展为重症患者或病情出现恶化加重的患者均应接受抗病毒治疗。

③没有重症流感高危因素的患者并非一定不需要接受抗病毒治疗:尽管抗病毒治疗主要建议用于有重症流感高危因素的患者,但是,抗病毒治疗对没有高危因素的患者也是有益的。

④抗病毒治疗不应等到实验室检测确认后才进行:早期抗病毒治疗对患者更有利,一旦怀疑甲型 H1N1 流感,且认为患者需要接受抗病毒治疗,即使甲型 H1N1 流感病毒快速检测结果为阴性,也应尽快给予抗病毒治疗。一些快速检测方法可出现假阴性结果,更为精确的检测方法常需一天以上的时间完成检测,等待实验室检测结果常耽误抗病毒治疗的时机。

⑤接受抗病毒治疗的患者在治疗后 4 天或更长时间内体内仍可排出病毒,因此,接受治疗的患者仍有将疾病传播给他人的可能。

⑥孕妇在出现流感样症状之后,宜尽早给予神经氨酸酶抑制剂治疗:孕妇感染甲型 H1N1 流感后易于出现并发症,常需要住院治疗。奥司他韦和扎那米韦均属于妊娠 C 类药物。目前认为孕妇感染甲型 H1N1 流感后应尽快接受抗病毒治疗,妊娠并不是使用奥司他韦和扎那米韦的禁忌症。由于奥司他韦全身性抗病毒作用强,因此,孕妇应首选奥司他韦抗病毒治疗;而扎那米韦全身吸收有限,故通常建议预防性抗病毒治疗首选扎那米韦。研究表明产后 2 周内的产妇感染甲型 H1N1 流感后易于出现并发症,因此,产后 2 周内的产妇感染甲型 H1N1 流感也应尽早给予抗病毒治疗。

3. 预防性抗病毒治疗

对于甲型 H1N1 流感密切接触者,如具有出现并发症高危因素,应给予暴露后预防性抗病毒治疗;卫生工作人员如与甲型 H1N1 流感患者有无保护性接触也应接受预防性抗病毒治疗。健康儿童和成人在社区、学校、军营或其它场所

出现的潜在性甲型 H1N1 流感暴露时无需接受预防性抗病毒治疗,但注意随访暴露者是否出现流感症状。距离最后一次接触时间超过 48 小时时也不建议进行预防性抗病毒治疗。与非传染期(甲型 H1N1 患者在发病前 1 天直至发病后 7 天可具有传染性,年幼患者传染期可能更长,传染期通常是指发病前 1 天至发热消失后 24 小时之间的时间)甲型 H1N1 流感患者接触时也无需接受预防性抗病毒治疗。预防性抗病毒治疗并不能完全预防流感的发生。预防性抗病毒治疗应选用奥司他韦或扎那米韦,从最后一次暴露后开始连续使用 10 天。对于流感暴露者应注意评价是否出现了流感症状,一旦怀疑甲型 H1N1 流感,且具有抗病毒治疗指针时应尽早给予抗病毒治疗。预防性抗病毒治疗的用法如下:奥司他韦:成人,75mg, qd。1 岁以上儿童,≤15kg,30mg, qd;15 - 23 kg,45mg, qd;23 - 40 kg,60 mg, qd; >40 kg,75mg, qd。1 岁以下儿童,≤3 月,不推荐使用;3 - 5 月,20 mg, qd;6 - 11 月,25 mg, qd。扎那米韦:成人,10mg, qd。5 岁以上儿童,10mg, qd。

4. 其他治疗

①如出现低氧血症或呼吸衰竭,应及时给予相应的治疗措施,包括氧疗或机械通气等。

②合并休克时给予相应抗休克治疗。

③出现其他脏器功能损害时,给予相应支持治疗。

④合并细菌和/或真菌感染时,给予相应抗菌和/或抗真菌药物治疗。

(四) 出院标准

1. 体温正常 3 天,其他流感样症状基本消失,临床情况稳定,可以出院。

2. 因基础疾病或合并症较重,需较长时间住院治疗的甲型 H1N1 流感病例,在咽拭子甲型 H1N1 流感病毒核酸检测转为阴性后,可从隔离病房转至相应病房做进一步治疗。

参考文献

1. 中国卫生部. 甲型 H1N1 流感诊疗方案(2009 第三版). 2009 - 10 - 12.
2. 沈银忠,张永信. 甲型 H1N1 流感的抗病毒治疗. 上海医药,2010,31(1):21 - 23.
3. Cao B, Li XW, Mao Y, et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. N Engl J Med. 2009, 361(26):2507 - 2517

(沈银忠 卢洪洲)

思考题

1. 甲型 H1N1 流感的诊断。
2. 临床上如何实施甲型 H1N1 流感的抗病毒治疗。
3. 重症甲型 H1N1 流感的治疗。

第十七节 人禽流感

内容提要

人禽流感(human - avian influenza)是由禽甲型流感病毒某些亚型中的一些毒株引起的急性呼吸道传染性疾病。不同亚型的禽流感病毒感染人类后可引起不同的临床症状。感染 H9N2 亚型的患者通常仅有轻微的上呼吸道感染症状,部分患者甚至没有任何症状;感染 H7N7 亚型的患者主要表现为结膜炎;H5N1 型禽流感对人传染性强,感染本病的患者病情重,病死率高,称之为高致病性禽流感。重症患者一般均为 H5N1 亚型病毒感染,患者呈急性起病,早期表现类似普通型流感,后期可出现多脏器功能衰竭。除了对症支持治疗外,应尽早给予抗病毒治疗。人禽流感的预后与感染的病毒亚型有关,H5N1 者预后较差。

人禽流感(human - avian influenza)是由禽甲型流感病毒某些亚型中的一些毒株引起的急性呼吸道传染性疾病。目前认为感染人的禽流感病毒亚型为 H5N1, H9N2, H7N7, H7N2, H7N3 等。其中 H5N1 型病毒对人传染性强,感染本病的患者病情重,病死率高,称之为高致病性禽流感 (highly pathogenic avian influenza),感染此型病毒的患者易成重症病例。

一、病原学

禽流感病毒属正粘病毒科甲型流感病毒属。禽甲型流感病毒呈多形性,其中球形直径 80 ~ 120nm,有囊膜。基因组为分节段单股负链 RNA。依据其外膜血凝素(H)和神经氨酸酶(N)蛋白抗原性的不同,目前可分为 16 个 H 亚型(H1 ~ H16)和 9 个 N 亚型(N1 ~ N9)。禽甲型流感病毒除感染禽外,还可感染人、猪、马、水貂和海洋哺乳动物。到目前为止,已证实感染人的禽流感病毒亚型为 H5N1、H9N2、H7N7、H7N2、H7N3 等,其中感染 H5N1 的患者病情重,病死率高。

禽流感病毒对乙醚、氯仿、丙酮等有机溶剂均敏感。常用消毒剂容易将其

灭活,如氧化剂、稀酸、卤素化合物(漂白粉和碘剂)等都能迅速破坏其活性。禽流感病毒对热比较敏感,但对低温抵抗力较强,65℃加热 30 分钟或煮沸(100℃)2 分钟以上可灭活。病毒在较低温度粪便中可存活 1 周,在 4℃水中可存活 1 个月,对酸性环境有一定抵抗力,在 pH4.0 的条件下也具有一定的存活能力。在有甘油存在的情况下可保持活力 1 年以上。裸露的病毒在直射阳光下 40~48 小时即可灭活,如果用紫外线直接照射,可迅速破坏其活性。

禽流感病毒基因组约 13Kb,为 8 个长短不尽相同的负链单链 RNA 节段,共编码 11 种蛋白。其中 RNA 节段 1 和 2 最大,约 2340bp;片段 8 最小,约 890bp。毒变异包括抗原转移和抗原漂移。

二、流行病学

截至 2009 年 12 月 30 日世界各国向 WHO 报告的人 H5N1 禽流感病例数见表 1。2009 年,越南和印度尼西亚仍是人感染 H5N1 禽流感疫情最为严重的国家,不同国家禽流感病死率不同,埃及是 2009 年人禽流感病死率最高的国家。

表 1 截至 2009 年 12 月 30 日世界各国向 WHO 报告的人 H5N1 禽流感病例数

国家	2009 年病例数	2009 年死亡病例数	2003 - 2009 年 总的病例数	2003 - 2009 年总的 死亡病例数
阿塞拜疆	0	0	8	5
孟加拉国	0	0	1	0
柬埔寨	1	0	9	7
中国	7	4	38	25
吉布提	0	0	1	0
埃及	39	4	90	27
印度尼西亚	20	19	161	134
伊拉克	0	0	3	2
老挝	0	0	2	2
缅甸	0	0	1	0
尼日利亚	0	0	1	1
巴基斯坦	0	0	3	1
泰国	0	0	25	17
越南	5	5	112	57
合计	72	32	467	282

注:总数包括死亡病例数。WHO 只报告实验室确诊病例数。

(一) 传染源 主要为患禽流感或携带禽流感病毒的鸡、鸭、鹅等禽类。野禽在禽流感的自然传播中扮演了重要角色。目前尚无人与人之间传播的确切证据。

(二) 传播途径 经呼吸道传播,也可通过密切接触感染的家禽分泌物和排泄物、受病毒污染的物品和水等被感染,直接接触病毒毒株也可被感染。

(三) 易感人群 一般认为,人类对禽流感病毒并不易感。尽管任何年龄均可被感染,但在已发现的 H5N1 感染病例中,13 岁以下儿童所占比例较高,病情

较重。

(四) 高危人群 从事家禽养殖业者及其同地居住的家属、在发病前1周内到过家禽饲养、销售及宰杀等场所者、接触禽流感病毒感染材料的实验室工作人员、与禽流感患者有密切接触的人员为高危人群。

H5N1 人禽流感具有以下流行特征:家庭内传播,聚集性发病;跨海越洋,远距离传播;与动物疫情相伴,传播途径复杂;城市近郊及乡村疫情比城市严重;多于冬春季节发病;儿童、青壮年发病者多,病死率高;存在隐性感染,具有高度的职业相关性。

三、发病机制和病理学

禽流感病毒与宿主细胞上的受体结合后进入细胞。能与人流感病毒结合的受体是 $\alpha-2, 6$ -糖苷唾液酸,而禽流感病毒的受体是 $\alpha-2, 3$ -糖苷唾液酸。禽类呼吸道中有大量的 $\alpha-2, 3$ -糖苷唾液酸,而人上呼吸道缺乏该唾液酸,但人的心脏血管内皮、脾内的T细胞、脑神经元、肾血管内皮、肝枯否细胞等均含 $\alpha-2, 3$ -糖苷唾液酸。猪上呼吸道含有二种唾液酸,猪因此可以同时感染二种病毒,并作为“混合器”导致二种病毒的基因重组。A型流感病毒H5N1亚型、H9N2亚型和H7N7亚型通过HA优先与禽消化道和呼吸道细胞表面的 $\alpha-2, 3$ -唾液酸受体结合,也可与人和猪消化道、呼吸道细胞表面的 $\alpha-2, 6$ -唾液酸受体结合。A型禽流感病毒同时与两种唾液酸受体结合,通过中间宿主和猪实现禽类与人类之间的跨种传播。

细胞感染了禽流感病毒后,巨噬细胞趋化因子增多,中性粒细胞被活化,并被介导进入病变组织,导致炎症反应。患者血中细胞因子浓度显著增高,部分患者可导致反应性的嗜血细胞综合征,使病情加重、恶化。禽流感病毒侵犯人后,肺内病变有渗出期、增生期及纤维化期等不同阶段。初期的渗出造成影像学上的“白肺”,此后由于上述细胞因子的持续存在及病毒的作用,肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞的损伤进一步加重,使纤维蛋白原渗出增多并凝聚成纤维素,形成肺透明膜,引起难以纠正的低氧血症。

肉眼可见双肺充血水肿,切面暗红色较硬,呈囊性、灶性和出血性实变。镜下见支气管或肺泡上皮坏死脱落,肺泡腔内见单核细胞、红细胞及纤维素渗出,肺泡壁及小气道表面广泛透明膜形成,部分肺泡陷闭。肺泡间隔毛细血管充血,淋巴细胞、单核细胞浸润。中晚期支气管、细支气管及肺泡上皮增生,支气管上皮可鳞化,非典型肺上皮细胞和纤毛上皮细胞散在分布在肺泡间隔和支气管壁。后期肺泡内的渗出物机化,间质纤维化,可见肺不张。

四、临床表现

根据对 H5N1 亚型感染病例的调查结果,潜伏期一般为 1~7 天,通常为 2~4 天。不同亚型的禽流感病毒感染人类后可引起不同的临床症状。感染 H9N2 亚型的患者通常仅有轻微的上呼吸道感染症状,部分患者甚至没有任何症状;感染 H7N7 亚型的患者主要表现为结膜炎,全身和呼吸道症状相对少见;重症患者一般均为 H5N1 亚型病毒感染。研究认为高热、呼吸系统症状、淋巴细胞减少和高病死率是 H5N1 型禽流感的主要特征。患者呈急性起病,早期表现类似普通型流感。主要为发热,体温大多持续在 39℃ 以上,可伴有流涕、鼻塞、咳嗽、咽痛、头痛、肌肉酸痛和全身不适。部分患者可有恶心、腹痛、腹泻、稀水样便等消化道症状。重症患者可出现高热不退,病情发展迅速,几乎所有患者都有临床表现明显的肺炎,可出现急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、肺出血、胸腔积液、全血细胞减少、多脏器功能衰竭、休克及瑞氏(Reye)综合征等多种并发症。可继发细菌感染,发生败血症。重症患者可有肺部实变体征等。

五、辅助检查

(一) 影像学检查

H5N1 亚型病毒感染者可出现肺部浸润。胸部影像学检查可表现为肺内片状影。重症患者肺内病变进展迅速,呈大片状毛玻璃样影及肺实变影像,病变后期为双肺弥漫性实变影,可合并胸腔积液。

(二) 实验室检查

1. 血常规检查的主要变化为外周血白细胞、淋巴细胞的数量减少,部分重症患者还可出现血小板降低。大多数外周血 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD8⁺ 亚群、CD4⁺ 淋巴细胞/CD8⁺ 淋巴细胞比值均减低,尤以 CD4⁺ 亚群减低明显。

2. 部分重型发病初期即出现大量蛋白尿,还可出现尿比重降低、多尿,尿中还可见红细胞、管型等。部分重症患者肾功能检查异常。60%~70% 的病例多在病程的第 2~3 周出现肝功能异常。大多出现心肌酶谱的异常增高。血气分析常提示低氧血症。

3. 病毒抗原及基因检测 取患者呼吸道标本采用免疫荧光法(或酶联免疫法)检测甲型流感病毒核蛋白抗原(NP)或基质蛋白(M1)、禽流感病毒 H 亚型抗原。还可用 RT-PCR 法检测禽流感病毒亚型特异性 H 抗原基因。

4. 病毒分离 从患者呼吸道标本中(如鼻咽分泌物、口腔含漱液、气管吸出物或呼吸道上皮细胞)分离禽流感病毒。

5. 血清学检查 发病初期和恢复期双份血清禽流感病毒亚型毒株抗体滴

度4倍或以上升高,有助于回顾性诊断。

六、诊断与鉴别诊断

(一) 诊断

根据流行病学接触史、临床表现及实验室检查结果,可作出人禽流感的诊断。

1. 流行病学接触史 ①发病前1周内曾到过疫点;②有病死禽接触史;③与被感染的禽或其分泌物、排泄物等有密切接触;④与禽流感患者有密切接触;⑤实验室从事有关禽流感病毒研究。

2. 诊断标准

①医学观察病例 有流行病学接触史,1周内出现流感样临床表现者。对于被诊断为医学观察病例者,医疗机构应当及时报告当地疾病预防控制机构,并对其进行7天医学观察。

②疑似病例 有流行病学接触史和临床表现,呼吸道分泌物或相关组织标本甲型流感病毒M1或NP抗原检测阳性或编码它们的核酸检测阳性者。

③临床诊断病例 被诊断为疑似病例,但无法进一步取得临床检验标本或实验室检查证据,而与其有共同接触史的人被诊断为确诊病例,并能够排除其他诊断者。

④确诊病例 有流行病学接触史和临床表现,从患者呼吸道分泌物标本或相关组织标本中分离出特定病毒,或采用其他方法,禽流感病毒亚型特异抗原或核酸检查阳性,或发病初期和恢复期双份血清禽流感病毒亚型毒株抗体滴度4倍或以上升高者。

流行病学史不详的情况下,根据临床表现、辅助检查和实验室检查结果,特别是从患者呼吸道分泌物或相关组织标本中分离出特定病毒,或采用其他方法,禽流感病毒亚型特异抗原或核酸检查阳性,或发病初期和恢复期双份血清禽流感病毒亚型毒株抗体滴度4倍或以上升高,可以诊断确诊病例。

(二) 鉴别诊断

临床上应注意与流感、普通感冒、细菌性肺炎、传染性非典型肺炎(SARS)、传染性单核细胞增多症、巨细胞病毒感染、衣原体肺炎、支原体肺炎、军团菌病、肺炎型流行性出血热等疾病进行鉴别诊断。鉴别诊断主要依靠病原学检查。

七、治疗

(一)对疑似病例、临床诊断病例和确诊病例应进行隔离治疗。

(二)对症治疗 可应用解热药、缓解鼻黏膜充血药、止咳祛痰药等。儿童忌

用阿司匹林或含阿司匹林以及其他水杨酸制剂的药物,避免引起瑞氏综合征。

(三) 抗病毒治疗 应在发病 48 小时内使用抗流感病毒药物。

1. 神经氨酸酶抑制剂 奥司他韦(Oseltamivir, 达菲)为新型抗流感病毒药物,对禽流感病毒 H5N1 和 H9N2 有抑制作用,一般成人剂量每日 150mg,分两次服用。1-12 岁儿童剂量根据体重计算每次给药剂量,每日两次。15kg 以内的儿童每次给药 30mg,16-23kg 每次给药 45mg,24kg-40kg 每次给药 60mg,或 40kg 以上及 13 岁以上儿童剂量同成人。

2. 离子通道 M2 阻滞剂 金刚烷胺(Amantadine)和金刚乙胺(Rimantadine)可抑制禽流感病毒株的复制,早期应用可能有助于阻止病情发展,减轻病情,改善预后,但某些毒株可能对金刚烷胺和金刚乙胺有耐药性,应用中应根据具体情况选择。金刚烷胺和金刚乙胺成人剂量每日 100~200mg,儿童每日 5mg/kg,分 2 次口服,疗程 5 天。肾功能受损者酌减剂量。治疗过程中应注意中枢神经系统和胃肠道副作用。老年患者及孕妇应慎用,哺乳期妇女、新生儿和 1 岁以内的婴儿禁用。金刚乙胺的毒副作用相对较轻。

(四) 重症患者的治疗

除抗病毒治疗外,主要是综合、对症和支持治疗,包括:吸氧与呼吸机的使用,气道管理,必要的翻身、拍背、吸痰等护理;糖皮质激素的合理使用;处理呼吸机相关肺炎;多脏器功能衰竭处理;胃肠营养和深静脉营养供应;维持水电解质平衡;还有中医中药等。

(五) 出院标准

1. 13 岁(含 13 岁)以上人员,原则上同时具备下列条件,并持续 7 天以上:
①体温正常。②临床症状消失。③胸部 X 线影像检查显示病灶明显吸收。

2. 12 岁(含 12 岁)以下儿童,应同时具备上述条件,并持续 7 天以上。如自发病至出院不足 21 天的,应住院满 21 天后方可出院。

八、预后

人禽流感的预后与感染的病毒亚型有关。感染 H9N2、H7N7、H7N2、H7N3 者大多预后良好,H7N7 型流感病死率约为 1.1%。而感染 H5N1 者预后较差,根据目前资料,H5N1 型流感病死率约为 59.8%,根据现有的临床资料分析,年龄、性别、基础疾病、T 淋巴细胞亚群变化、肺部病变面积、动脉血气、并发症、不同治疗措施、入院治疗时间早晚以及病毒亚型等均是影响其预后的因素。

九、预防

减少与禽类接触,尤其是与病、死禽类的接触。因职业关系必须与禽类接

触者,应戴口罩和穿防护服。加强禽类疾病和禽类密切接触者的监测。与病、死禽类或新发流感患者有密切接触史者,一旦出现症状,应立即进行流行病学调查,采集病人标本并送至指定实验室检测,同时采取相应防治措施。规范收治新发流感的定点医疗机构的医院感染控制措施。加强检测标本和实验室禽流感病毒株的管理,严格执行操作规范,防止实验室感染及传播。目前没有可靠证据证明奥司他韦预防新发流感的有效性,也没有相应的可供临床使用的疫苗。对密切接触者可预防性使用抗流感病毒药物或按中医药辨证施治。

参考文献

1. 张云智,卢洪洲. 禽流感研究近况. 国外医学:流行病学传染病学分册. 2005,32(6). -332-333,349
2. 阮冰. 人禽流感[A]. 见:潘孝彰. 新发传染病[M]. 北京:人民卫生出版社,第二版,2008:96-102.
3. 周伯平,袁静. 人感染高致病性禽流感[A]. 见:张永信. 感染病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:11-21.
4. 中国卫生部. 人禽流感诊疗方案(2005 修订版). 2005-11-23.

(沈银忠 卢洪洲)

思考题

1. 人禽流感的诊断。
2. 人禽流感的治疗。
3. 禽流感病毒的特点。

第十八节 获得性免疫缺陷综合征

内容提要

获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS,简称为艾滋病),是由人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)引起的一种以免疫功能缺陷为主要表现的传染病。HIV 特异性地侵犯 CD4⁺T 淋巴细胞,使 CD4⁺T 细胞数量进行性减少,最终导致以细胞免疫功能缺陷为主要表现的免疫功能异常。艾滋病于 1982 年定名,1983 年发现其病原体。机体感染 HIV 后经过急性感染期、无症状期后,最后进入艾滋病期,临床上主要表现为机会感染和肿瘤。临床上通过 HIV 抗体检测和 Western blotting(蛋白质印迹)技

术来确诊本病。本病主要通过血液、性以及母婴三种途径进行传播。自从1996年高效抗反转录病毒联合治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART)在临床上的应用,艾滋病患者的预后和生存质量得到明显改善,目前认为艾滋病是一种可以治疗但尚无法完全治愈的慢性疾病。治疗艾滋病的关键措施就是HAART,即将不同作用机制的抗 HIV 药物进行组合使抗 HIV 疗效最大化。尽管目前尚无有效疫苗来预防本病,但艾滋病是一种完全可以预防的疾病。随着新型抗 HIV 药物的不断出现,艾滋病患者的预后将进一步改善,接受抗病毒治疗后免疫功能得到重建的艾滋病患者的病死率与普通疾病患者的病死率接近。

一、病原学

HIV 是1983年由法国巴斯德研究所发现,1986年国际病毒分类委员会统一命名 HIV。HIV 是单链 RNA 病毒,属于反转录病毒科慢病毒属中的人类慢病毒组,为直径约 100~120nm 球形颗粒,由核心和包膜两部分组成。核心包括两条单股 RNA 链、核心结构蛋白和病毒复制所必须的酶类,含有反转录酶(RT, P51/P66),整合酶(INT, P32)和蛋白酶(PI, P10)。核心外面为病毒衣壳蛋白(P24, P17)。病毒的最外层为包膜,其中嵌有 gp120(外膜糖蛋白)和 gp41(跨膜糖蛋白)两种糖蛋白。gp120 的下端与贯穿病毒包膜的跨膜蛋白 gp41 相连接, gp120 在分子构型上有一个小凹陷是与 CD4 分子结合的部位。gp41 协助 HIV 进入宿主细胞。

HIV 基因全长约 9.8kb,含有 gag、pol、env 3 个结构基因、2 个调节基因(tat 反式激活因子、rev 毒粒蛋白表达调节子)和 4 个辅助基因(nef 负调控因子、vpr 病毒 r 蛋白、vpu 病毒 u 蛋白和 vif 毒粒感染性因子)。

HIV 是一种变异性很强的病毒,各基因的变异程度不同,env 基因变异率最高。HIV 发生变异的主要原因包括反转录酶无校对功能导致的随机变异;宿主的免疫选择压力;不同病毒 DNA 之间、病毒 DNA 与宿主 DNA 之间的基因重组;以及药物选择压力,其中不规范的抗病毒治疗是导致耐药性的重要原因。

根据 HIV 基因差异,分为 HIV-1 型和 HIV-2 型,两型间氨基酸序列的同源性达 40%~60%。目前全球流行的主要是 HIV-1。HIV-1 可进一步分为不同的亚型,包括 M 亚型组(主要亚型组)、O 亚型组和 N 亚型组,其中 M 组有 A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K 11 个亚型。此外,近年来发现多个流行重组型。HIV-2 的生物学特性与 HIV-1 相似,但其传染性较低,引起的艾滋病临床进展较慢,症状较轻。HIV-2 型至少有 A, B, C, D, E, F, G 7 个亚型。

我国以 HIV-1 为主要流行株,已发现的有 A、B(欧美 B)、B'(泰国 B)、C、D、E、F 和 G 8 个亚型,还有不同流行重组型。1999 年起在部分地区发现并证实我国有少数 HIV-2 型感染者。

HIV 需借助于易感细胞表面的受体进入细胞,包括第一受体(CD4,主要受体)和第二受体(CCR5 和 CXCR4 等辅助受体)。根据 HIV 对辅助受体利用的特性将 HIV 分为 X4 和 R5 毒株。R5 型病毒通常只利用 CCR5 受体,而 X4 型病毒常常同时利用 CXCR4、CCR5 和 CCR3 受体,有时还利用 CCR2b 受体。HIV 既有嗜淋巴细胞性又有嗜神经性,主要感染 CD4⁺T 淋巴细胞,也能感染单核-巨噬细胞、B 细胞和小神经胶质细胞、骨髓干细胞等。HIV 侵入人体数周至 6 个月产生抗 HIV 抗体,但此抗体不是中和抗体,表示已被 HIV 感染,因为血清中同时存在抗-HIV 和病毒血清均有传染性。

HIV 在外界环境中的生存能力较弱,对物理因素和化学因素的抵抗力较低。因此,对 HBV 有效的消毒和灭活方法均适用于 HIV。除此之外,75% 的酒精也可灭活 HIV,但紫外线或 γ 射线不能灭活 HIV。HIV 对热很敏感,对低温耐受性强于高温。56℃ 处理 30 分钟可使 HIV 在体外对人的 T 淋巴细胞失去感染性,但不能完全灭活血清中的 HIV;100℃ 20 分钟可将 HIV 完全灭活。

二、流行病学

自 1981 年报告首例 AIDS 以来,目前已有 180 多个国家发生本病。根据 WHO 报告,到 2008 年底,全球现存艾滋病毒感染者人数大约为 3340 万。我国目前处于 HIV 感染增长期,据卫生部统计,中国自 1985 年出现第一例艾滋病病人以来,截至 2009 年 10 月底,累计报告艾滋病病毒感染者和病人 319877 例,其中艾滋病病人 102323 例;报告死亡 49845 例。2009 年,卫生部与联合国艾滋病规划署和世界卫生组织联合对中国 2009 年艾滋病疫情进行了评估。结果显示,截至 2009 年底,估计中国目前存活艾滋病病毒感染者和病人(HIV/AIDS)约 74 万人,其中,艾滋病病人为 10.5 万人;估计 2009 年当年新发艾滋病病毒感染者 4.8 万人。目前,我国艾滋病疫情呈现 4 个方面的特点:一是艾滋病疫情上升幅度进一步减缓,艾滋病综合防治效果开始显现;二是性传播持续成为主要传播途径,同性间的传播,上升速度明显;三是全国艾滋病总体呈低流行态势,部分地区疫情严重;四是全国艾滋病受影响人群增多,流行模式多样化。我国艾滋病疫情还处于低流行态势,但是中国地域广阔、人口众多,经济发展不平衡,特定人群和部分重点地区已经出现高流行态势,艾滋病疫情正在从高危人群向一般人群扩散,艾滋病流行的危险因素广泛存在,防治形势依然严峻。

HIV 传播需要接触包含游离的病毒或者被感染细胞的体液,尤其是血液、精液、阴道分泌物、母乳、唾液或者伤口或皮肤和黏膜损伤的渗出物。病毒载量越高越容易造成传播。日常生活和工作接触包括握手、拥抱、共用办公用具、共用马桶圈、卧具、浴池等不会传播 AIDS。接吻、共同进餐、咳嗽或打喷嚏等也不会传播。蚊子不是 HIV 的适宜宿主,HIV 在蚊中不繁殖,蚊虫叮咬不会传播 AIDS。

HIV 感染者和艾滋病患者是本病的唯一传染源。患者的传染性最强,无症状感染者在流行病学上意义更大。病毒主要存在于血液、精液、子宫和阴道分泌物中。乳汁、唾液、泪水等均能检出病毒。世界公认的艾滋病的传播途径有三种,即性传播、血液传播及母婴传播。人群对 HIV 普遍易感,各个年龄均可感染,但同性恋和性乱交者,静脉毒瘾者,血友病患者,接受可疑血、血制品或器官移植者,13 岁以下儿童其双亲或双亲之一是 HIV 感染者,受感染的危险比较大,属高危人群,发病年龄主要为 40 岁以下的青壮年。

三、发病机制和病理

(一) 发病机制 HIV 对 CD4⁺T 淋巴细胞(包括淋巴细胞,单核细胞及巨噬细胞等)有特殊的亲嗜性。根据 HIV 株对不同类型细胞的亲嗜性,可将之分为嗜 T 细胞毒株(X4 型)、嗜巨噬细胞毒株(R5 型)和双嗜性毒株(X4R5 型)。R5 型病毒通常只利用 CCR5 受体,而 X4 型和 X4R5 型病毒常常同时利用 CXCR4、CCR5 和 CCR3 受体,有时还利用 CCR2b 受体作为辅助受体。

1. HIV 进入细胞和复制的过程

HIV 需借助于易感细胞表面的受体进入细胞,包括第一受体(CD4)和第二受体。HIV-1 的外膜糖蛋白 gp120 首先与第一受体结合,然后 gp120 再与第二受体结合,gp120 构象改变,与 gp41 分离,最终导致 HIV 与宿主细胞膜融合进入细胞。HIV 进入人体后,在 24~48 小时内到达局部淋巴结,约 5 天左右在外周血中可以检测到病毒成份。继而产生病毒血症,导致急性感染。

HIV-1 感染人体后,选择性的吸附于靶细胞的 CD4 受体上,在辅助受体的帮助下进入宿主细胞。病毒 RNA 在反转录酶作用下,形成 cDNA,在 DNA 聚合酶作用下形成双股 DNA,在整合酶的作用下,新形成的非共价结合的双股 DNA 整合入宿主细胞染色体 DNA 中。这种整合的病毒双股 DNA 即前病毒。前病毒被活化而进行自身转录时,病毒 DNA 转录形成 RNA,一些 RNA 经加帽加尾成为病毒的子代基因组 RNA;另一些 RNA 经拼接成病毒 mRNA,在细胞核蛋白体上转译成病毒的结构蛋白和非结构蛋白,合成的病毒蛋白在内质网核糖体进行糖化和加工,在蛋白酶作用下裂解,产生子代病毒的蛋白和酶类。Gag 蛋白与病

毒 RNA 结合装配成核壳体,通过芽生从胞浆膜释放时获得病毒体的包膜,形成成熟的病毒颗粒。

由于机体的免疫系统不能完全清除病毒,形成慢性感染,在临床上可表现为典型进展者、快速进展者和长期不进展者三种转归。影响 HIV 感染临床转归的主要因素有病毒、宿主免疫和遗传背景等。

2. CD4⁺T 淋巴细胞受损伤的方式

(1)直接损伤:HIV 在细胞内大量复制,导致细胞溶解或破裂。

(2)间接损伤:受感染的 CD4⁺T 淋巴细胞中的 HIV - env 基因编码 gp120 和 gp41,使受染的细胞表面有 gp120 表达,后者可与邻近未受感染的 CD4⁺T 淋巴细胞结合,形成融合细胞使细胞膜通透性改变,细胞发生溶解破坏。

(3)骨髓干细胞受损:HIV 可以感染破坏干细胞,使 CD4⁺T 细胞产生减少。

(4)免疫损伤:血液中游离的 gp120 可以与 CD4⁺T 淋巴细胞结合,使之成为靶细胞而被免疫细胞攻击。

3. HIV 对单核 - 巨噬细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤细胞的影响

HIV 可以感染并破坏单核 - 巨噬细胞系统,巨噬细胞具有抗 HIV 感染所致的细胞病变作用,但随着病毒不断复制,巨噬细胞功能出现异常,处理抗原的能力减弱,使机体对抗 HIV 感染和其他病原体感染的能力降低。B 淋巴细胞有低水平 CD4 分子的表达,但还不能确定是否有 CCR5, CXCR4 等辅助受体的存在,因此 HIV 是否能直接攻击 B 细胞尚有争论,但 HIV 感染者 B 细胞功能异常是肯定的。随着 CD4⁺T 淋巴细胞的功能异常,B 细胞的数量及功能也发生改变。自然杀伤细胞(NK 细胞)具有免疫监督功能、有抗感染和肿瘤的作用,HIV 感染者和 AIDS 患者 NK 细胞计数虽然正常,但功能缺陷,失去监视病原感染和细胞突变的功能。

4. 免疫病理

(1)CD4⁺T 淋巴细胞数量减少 HIV 急性感染期以 CD4⁺T 淋巴细胞数量短期内一过性迅速减少为特点,大多数感染者未经特殊治疗,CD4⁺T 淋巴细胞计数可自行恢复至正常水平或接近正常水平;无症状期以 CD4⁺T 淋巴细胞计数持续缓慢减少为特点,CD4⁺T 淋巴细胞计数多在 350 ~ 800/mm³ 之间,此期持续时间不等(数月至十数年不等),平均约 8 年;进入艾滋病期后 CD4⁺T 淋巴细胞再次较快速地减少,多数感染者 CD4⁺T 淋巴细胞数在 350/mm³ 以下,部分晚期患者 CD4⁺T 淋巴细胞计数可降至 200/mm³ 以下。

(2)CD4⁺T 淋巴细胞功能障碍 主要表现为 Th1 被 Th2 细胞代替、抗原递

呈细胞功能受损、白细胞介素-2产生减少和对抗原反应活化能力丧失等,使HIV/AIDS患者易发生各种感染。

(3)异常免疫激活 主要表现为 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T淋巴细胞表达CD69、CD38和HLA2DR等免疫激活标志物水平异常升高,且与HIV血浆病毒载量有良好相关性,同时随疾病进展,细胞激活水平也不断升高。因此,异常的免疫激活状况不仅可以衡量血浆病毒载量的变化,还可以预测 $CD4^+$ T淋巴细胞减少的速度。

(4)免疫重建 艾滋病患者经高效抗反转录病毒疗法(HAART)后,HIV感染引起的免疫系统损伤能恢复至正常或接近正常水平,即:减少的 $CD4^+$ T淋巴细胞恢复正常; $CD4^+$ T淋巴细胞恢复对记忆抗原刺激的正常反应能力;患者体内异常的免疫激活恢复正常。此外,免疫重建还包括HAART治疗以后,艾滋病相关的各种机会性感染和肿瘤的发生率下降,病死率和合并症发生率减少。

(二)病理 AIDS的病理变化呈多样性,非特异性。可有机会性感染引起的病变,淋巴结病变,中枢神经系统病变和肿瘤性病变。由于存在严重免疫损伤,表现多种机会性病原体反复重叠感染,组织中病原体繁殖多,炎症反应少。机会感染是艾滋患者主要的死亡原因,机会感染发生的危险性和严重程度由 $CD4^+$ T细胞计数和病原体的种类所决定。淋巴结和胸腺等免疫器官出现滤泡增殖,融合,淋巴结内淋巴细胞完全消失,胸腺可有萎缩,退行性或炎性病变。可有淋巴瘤,卡波西肉瘤(KS)和其他恶性肿瘤的发生。中枢神经系统病变包括神经胶质细胞的灶性坏死,血管周围炎性浸润和脱髓鞘改变等。

四、临床表现

HIV-1侵入机体后经2~10年左右的无症状期发展为AIDS,HIV-2所需的时间更长。

(一)艾滋病的分期 我国将艾滋病分为三期,即急性感染期、无症状期与艾滋病期。WHO将成人和青少年HIV感染分为4期(表1)。

1. 急性感染期:感染HIV 2~4周后,部分患者出现一过性类似传染性单核细胞增多症样症状,出现发热、出汗、咽痛、头痛、恶心、厌食、全身不适、关节肌肉痛等症状,可有红斑样皮疹、腹泻、全身淋巴结肿大、血小板减少、 $CD4$ 淋巴细胞计数/ $CD8$ 淋巴细胞计数比例倒置。血液中HIV RNA及P24抗原阳性。此期持续1~3周。HIV感染人体初期,血清中虽有病毒和P24抗原存在,但HIV抗体尚未产生,此时临床检测不出HIV抗体,称为窗口期。此期大多为数周,极少数可长至6个月。

2. 无症状感染期:本期由急性感染症状消失后延伸而来,临床上没有任何

症状,但体内有病毒复制,免疫系统受损,CD4⁺T 淋巴细胞逐渐下降。HIV 抗体阳性,具有传染性。此期可持续 2~10 年或更长。

3. 艾滋病期(AIDS):本期为 HIV 感染的终末阶段,主要表现为各种机会性感染和肿瘤。外周血 CD4⁺T 淋巴细胞数明显降低甚至耗竭,常在 200/mm³ 以下,HIV RNA 水平明显升高。

HIV 相关症状:主要表现为持续 1 个月以上的发热、盗汗、腹泻;体重减轻常超过 10%。部分患者表现为神经精神症状,如记忆力减退、精神淡漠、性格改变、头痛、癫痫及痴呆等。另外还可出现持续性全身性淋巴结肿大,其特点为:①除腹股沟以外有 2 个或 2 个以上部位的淋巴结肿大;②淋巴结直径≥1cm,无压痛,无粘连;③持续时间 3 个月以上。

(二) AIDS 患者各系统常见的临床表现

(1)呼吸系统:AIDS 患者中,呼吸道的机会感染极为常见,其中以肺孢子肺炎(Pneumocystis pneumonia, PCP)、结核分枝杆菌感染、巨细胞病毒肺炎等为主。此外,单纯疱疹病毒、军团菌、弓形体、隐球菌、鸟分枝杆菌、念珠菌等均可引起肺部感染。

PCP 是 AIDS 患者最常见的呼吸系统机会感染疾病,也是 AIDS 患者主要死亡原因之一。PCP 是由耶氏肺孢子菌(Pneumocystis jiroveci)引起的呼吸系统真菌感染性疾病,间质性肺炎是其病理和临床特点。在使用 HAART 及对 PCP 进行预防性用药之前,PCP 在艾滋病患者中的发生率为 70%~80%,合并 PCP 的艾滋病患者的病死率为 20%~40%。90% 的 PCP 病例发生在 CD4⁺T 淋巴细胞计数 <200/mm³ 的艾滋病患者中。在使用 HAART 治疗及对 PCP 预防性用药后,PCP 的发生率明显下降,但 PCP 仍是我国艾滋病患者常见的机会性真菌感染。PCP 的临床表现以发热、干咳、进行性呼吸困难及低氧血症为主要特征,自觉症状较重而体征较少是本病的重要特征,也是临床上发现本病的重要线索。在痰、胸腔积液、支气管肺泡灌洗液或肺活检组织中找到肺孢子菌可确诊本病。

结核病是我国艾滋病患者常见的机会性感染。艾滋病合并结核患者的肺部表现与机体的免疫水平严重相关,当 CD4⁺T 淋巴细胞大于 350/mm³ 时,临床表现与 HIV 阴性者基本类似:病灶比较局限,可有典型的发热、咳嗽、咳痰、痰血或咯血;胸痛,胸闷或呼吸困难;有盗汗、乏力、纳差及消瘦等全身表现;病变多位于上肺,空洞多见,淋巴结病变少见,肺外病变发病率约 10%~15%。随着 CD4⁺T 淋巴细胞水平的逐渐下降,临床表现开始不典型:①发病急,症状重,病情进展快。多持续高热,明显消瘦,乏力,纳差明显。②血行播散性肺结核发病

率高,肺外结核多见,病变多在下肺和中肺,空洞少见,有报告血行播散性肺结核可高达 87% ~ 96%,常伴有肺门、纵隔淋巴结肿大、肝脾肿大等。肺外结核中以淋巴结结核多见,还可并发胸膜炎、心包炎、腹膜炎、骨关节结核等,分别呈现其相应的症状与特征。③PPD 试验阳性率低,与细胞免疫功能相关,CD4⁺T 淋巴细胞计数越低,PPD 试验阳性率越低。

(2)消化系统:消化系统是艾滋病患者最常受到累及的系统之一,受累器官涉及到口腔、食道、胃肠道及至肛口周围。

口腔最常见的感染病原为白念珠菌,引起鹅口疮,常提醒医生考虑到 AIDS 的诊断,为艾滋病定义性疾病。单纯疱疹病毒可以导致口腔黏膜或舌部溃疡。EB 病毒感染可导致黏膜毛状白斑,该白斑是 AIDS 特有的表现。放线菌、隐球菌、组织胞浆菌、毛霉菌、巨细胞病毒、人类乳头状瘤病毒等也可引起口腔病变。

食道最常见的是念珠菌感染,常来源于口腔,患者常主诉吞咽疼痛和困难,严重时吞咽水都会疼痛。巨细胞病毒感染,常感染内皮细胞、上皮细胞,并形成包涵体,多数病人在食道远端有多个直径 < 1cm 的浅表溃疡。食道的巨细胞病毒感染远多于口腔。疱疹病毒食管炎表现为食管的水肿或囊泡,随后形成溃疡。

小肠及结肠常见的感染为寄生虫、巨细胞病毒、念珠菌。寄生虫最常见的是隐孢子虫、小孢子虫、贝氏等孢子虫、溶组织阿米巴、贾第鞭毛虫等等。隐孢子虫常引起顽固性腹泻,每日可达数十次,水样便。巨细胞病毒可累及整个肠道,结肠病变多见,表现为腹痛、腹泻,个别可引起穿孔。单纯疱疹病毒常发生在同性恋中,多引起肛周或直肠内感染,有直肠炎者常有坠胀感及里急后重等。细菌感染常见菌有沙门菌、志贺菌、空肠弯曲菌等,与一般人的感染相近,但同性恋的 AIDS 患者发生率高,AIDS 患者发生沙门菌的菌血症比例也高。其他还有结核分枝杆菌和鸟胞内复合型分枝杆菌(MAC)的肠道感染。

(3)神经系统:HIV 感染期间,神经系统中的大脑、小脑、脑干、脊髓和周围神经均可发生机会感染,其中以隐球菌脑膜炎、弓形体脑炎、巨细胞病毒脑炎、脊髓炎最为多见。HIV 可直接引起进行性亚急性脑炎,HIV 相关的痴呆综合征等。机会性感染有隐球菌脑膜炎、结核性脑膜炎、巨细胞病毒性脑炎、脑弓形体病、类圆线虫性脑炎。诊断主要依靠脑脊液检查,头颅 CT 和 MRI 检查。

(4)泌尿系统:主要是肾损害,机会性感染是引起肾损害的主要原因之一,巨细胞病毒、EB 病毒可引起免疫复合物肾炎、病理变化为局灶性或弥漫性系膜增殖性肾小球肾炎、急性肾小管坏死、肾小管萎缩及局灶性间质性肾炎等。HIV 本身亦可引起肾损害,导致 HIV 相关性肾病。临床上均可有蛋白尿、氮质血症、

急性肾功能衰竭或尿毒症等。海洛因相关肾病发展相对缓慢,在 0.5~6 年内进展到尿毒症,而 HIV 相关性肾病可于 2~4 月内迅速发展至尿毒症。

(5) 血液系统:常表现粒细胞及血小板减少,贫血以及非霍奇金淋巴瘤等。

(6) 皮肤黏膜的临床表现:口腔毛状白斑(oral hairy Leucoplakia, OHL),舌两侧缘有粗厚的白色突起,是 EB 病毒、乳头瘤病毒等感染所致,抗真菌治疗无效。有时舌腹面形成白色纤维状毛苔,称为白毛舌。其他常见的有念珠菌等真菌感染,表现为局部黏膜潮红,剧烈触痛,舌苔白,可类似白斑样粗糙表现。用抗真菌药治疗可迅速好转,但会反复发作。同性恋患者可发生肛周传染性软疣,肛周单纯疱疹病毒感染和疱疹性直肠炎。脂溢性皮炎样病变常发生在生殖器、头皮、面、耳及胸等处,表现为红斑样、角化过度的鳞屑斑等。其他可见毛囊炎、脓疱疮、浅部真菌感染、银屑病、皮肤干燥病、黄甲等。

(7) 心血管系统:AIDS 伴有各种各样的心血管病变,以心肌炎最多见,由有病毒、原虫、细菌、真菌以及心肌的其它机会性病原体所致。病变一般均较轻,为非特异性炎症浸润。非细菌性血栓性心内膜炎与 AIDS 患者较长时间恶性病变有关,而细菌性心内膜炎患者,可因栓塞骤然出现引起偏瘫及失语作为首发症状,易被误诊。AIDS 病人可有痛觉过敏性假性血栓性静脉炎,表现为突然起病,高热,单侧或双下肢疼痛性肿胀,特别是小腿高度肿胀,刀割样剧痛,触痛明显,局部皮肤淡红色,皮温升高,可触及沿大隐静脉走向排列的索状物或硬结,但静脉造影等无血栓栓塞,病程持续数周或数月,服用抗炎药仅能部分缓解。

(8) 卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma):卡波西肉瘤被认为是 AIDS 的主要症状之一,卡波西肉瘤来源于血管内皮细胞或淋巴管内皮细胞,因此可在各系统内发生。卡波西肉瘤可波及肺、肝、肾、肠道及眼等器官。但多见于皮肤和面部,早期皮肤卡波西肉瘤通常是红色或紫红色斑疹,丘疹和结节,数量多,压之不退色,肿瘤迅速扩大,周围常伴有棕黄色瘀斑斑,通常分散存在,但在疾病的进展期常融合成斑块,发生在大腿中部触之有橡皮感,多呈圆形,发生在背部、颈部、领口周围可呈线形,呈血管走向,面部卡波西肉瘤,由于淋巴回流受阻,可出现眶周水肿,卡波西肉瘤早期无疼痛,但在疾病进展期可出现疼痛。我国汉族发生率较低,但新疆维吾尔及其他少数民族多见。

(9) 其他系统的临床表现:AIDS 患者眼部受累较常见,但易被忽视,常见的有巨细胞病毒性视网膜炎、弓形体视网膜炎、视网膜炎等。AIDS 性脊髓病,表现为进行性痉挛性截瘫,共济失调及尿失禁等。AIDS 相关肌病,一般起病缓慢,近端肌无力,肌酶异常,肌肉活检血管周围、肌束膜或间质有炎性细胞浸润。

表 1 WHO 对成人和青少年 HIV 感染的分期

临床分期	表 现
临床 I 期	无症状期 全身淋巴结肿大 生活质量评分 1 级:无症状、活动正常
临床 II 期	体重下降, < 原来体重的 10% 轻度皮肤黏膜表现(脂溢性皮炎、痒疹、指甲真菌感染、复发性口腔溃疡、口角炎) 在过去 5 年内出现带状疱疹 复发性上呼吸道感染(如细菌性鼻窦炎) 生活质量评分 2 级:有症状,活动正常
临床 III 期	体重下降 > 原来体重的 10% 无原因的慢性腹泻 > 1 个月 无原因的长期发热(间断或持续) > 1 个月 口腔念珠菌病(鹅口疮) 口腔毛状黏膜白斑 肺结核 严重的细菌感染(如肺炎,脓毒性肌炎) 生活质量评分 3 级:有上述症状或/和在上一个月每天卧床时间 < 50%
临床 IV 期	HIV 消耗综合征 ¹ 卡氏肺孢子虫肺炎 弓形体脑病 隐孢子虫腹泻 > 1 个月 肺外隐球菌病 除外肝、脾或淋巴结的 CMV 感染(如视网膜炎) 单纯疱疹病毒感染,皮肤黏膜感染 > 1 个月,或内脏感染 进行性多灶性脑白质病 任何播散性流行性霉菌病 食道、气管、支气管念珠菌病 非典型分枝杆菌播散性感染或肺部感染 非伤寒沙门菌败血症 肺外结核 淋巴瘤 卡波西肉瘤 HIV 脑病 ² 生活质量评分 4 级:有上述症状和/或在上一个月每天卧床时间 > 50%

生活质量评分 4 级:有上述症状和/或在上一个月每天卧床时间 > 50%

注释: 1. HIV 消耗综合征:体重下降 > 10%,再结合不明原因的慢性腹泻或慢性虚弱和不明原因的发热超过 1 个月。

2. HIV 脑病:认知障碍或/和运动功能失调,影响每天的活动,持续数周到数月,除 HIV 感染外,无法用其它疾病解释上述情况。

五、辅助检查

(一) 血常规:可有不同程度的贫血、白细胞减少。淋巴细胞明显减少,有浆细胞样淋巴细胞和含空泡的单核细胞出现。

(二) 免疫学检查

1. 抗-HIV 抗体检测:HIV 抗体筛查检测方法主要是酶联免疫吸附试验(ELISA),随着自愿咨询检测工作的开展,也可采用快速检测。HIV 抗体确认试验常用的方法是蛋白质印迹技术(Western blotting)。筛查试验呈阴性反应可出具 HIV-1(或 HIV-2)抗体阴性报告。一般经两次初筛均阳性者,只可出具“HIV 抗体待复查”报告。需再做确认试验,若阳性,方可出具 HIV-1(或 HIV

-2) 抗体阳性确认报告,并按规定做好咨询、保密和报告工作。

2. P24 抗原检测:有助于 HIV 感染的早期诊断和预后判断。常用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测,若阳性,可作为 HIV 感染的证据,特别在“窗口期”抗-HIV 尚未出现时,更有意义。

3. CD4⁺T 淋巴细胞检测:CD4⁺T 淋巴细胞是 HIV 最主要的靶细胞,HIV 感染人体后,出现 CD4⁺T 淋巴细胞进行性减少,CD4⁺/CD8⁺ 比值倒置现象,细胞免疫功能受损。目前常用的 CD4⁺T 淋巴细胞亚群检测方法为流式细胞术,可以直接获得 CD4⁺T 淋巴细胞数绝对值,若仅报告百分比,则可通过白细胞分类计数后换算为 CD4⁺T 淋巴细胞绝对数。如无条件用流式细胞仪测定 CD4⁺T 淋巴细胞,可用淋巴细胞绝对数作为参考。CD4⁺T 淋巴细胞计数的临床意义是:了解机体的免疫状态和病程进展,确定疾病分期和治疗时机,判断治疗效果和 HIV 感染者的临床并发症。

(三) 病毒载量检测:病毒载量一般用每毫升血浆中 HIV RNA 的拷贝数(拷贝/ml)来表示。病毒载量测定常用方法有反转录聚合酶链反应(RT-PCR)系统、核酸序列依赖性扩增(NASBA)技术、分支 DNA 信号放大系统(bDNA)。病毒载量测定的临床意义包括预测疾病进程、提供开始抗病毒治疗依据、评估治疗效果、指导治疗方案调,也可作为 HIV 感染早期诊断的参考指标。

(四) 影像学检查

本病极易并发发生机会性感染和恶性肿瘤,及时进行胸部及胃肠道 X 线、B 超检查,必要时行 CT、MRI 检查对于明确诊断极为必要。AIDS 患者因肺部感染的病原菌不同,X 线胸片变化较大,可有结核样表现,肺脓肿样表现、肺炎样表现、间质性肺炎样表现等。病变可位于肺尖,一个肺叶,也可弥漫分布。

六、诊断及鉴别诊断

(一) 诊断

凡高危人群存在下列情况两项或两项以上者,应考虑 HIV 感染的可能。① 3 个月内体重下降 10% 以上。② 慢性咳嗽或腹泻 3 个月以上。③ 间歇或持续发热 1 个月以上。④ 全身淋巴结肿大 1 个月以上。⑤ 反复出现带状疱疹或慢性播散性疱疹感染。⑥ 口咽念珠菌感染。

诊断原则:HIV/ AIDS 的诊断需结合流行病学史(包括不安全性生活史、静脉注射毒品史、输入未经抗 HIV 抗体检测的血液或血液制品、HIV 抗体阳性者配偶及所生子女或有职业暴露史等)、临床表现和实验室检查等进行综合分析,慎重作出诊断。诊断 HIV/ AIDS 必须是 HIV 抗体阳性(经确认试验证实),而

HIV RNA 和 P24 抗原的检测有助于 HIV/ AIDS 的诊断,尤其是能缩短抗体“窗口期”和帮助早期诊断新生儿的 HIV 感染。

1. 急性期

诊断标准:患者近期内有流行病学史和临床表现,实验室检查 HIV 抗体由阴性转为阳性;或仅实验室检查 HIV 抗体由阴性转为阳性。

2. 无症状期

诊断标准:有流行病学史,临床上无任何症状,但可有全身症状,HIV 抗体阳性;或仅 HIV 抗体阳性。

3. 艾滋病期

诊断标准:有流行病学史, HIV 抗体阳性,加上下述 17 项中的任何一项;或 HIV 抗体阳性, $CD4^+T$ 淋巴细胞数 $<200/mm^3$;原因不明的 $38^\circ C$ 以上持续不规则发热, >1 个月;慢性腹泻次数多于 3 次/d, >1 个月;6 个月之内体重下降 10% 以上;反复发作的口腔念珠菌感染;反复发作的单纯疱疹病毒感染或带状疱疹病毒感染;肺孢子菌肺炎;反复发生的细菌性肺炎;(8) 活动性结核或非结核分枝杆菌病;深部真菌感染;中枢神经系统占位性病变;中青年人出现痴呆;活动性巨细胞病毒感染;弓形体病;马尔尼菲青霉菌感染;反复发生的败血症;卡波西肉瘤;淋巴瘤。

(二) 鉴别诊断

本病临床表现复杂多样,易与许多疾病相混淆,重点应与以下疾病相鉴别。

1. 急性期应与传染性单核细胞增多症等病毒感染及结核和结缔组织疾病等相鉴别。

2. 特发性 $CD4^+T$ 淋巴细胞减少症,目前已发现少数 $CD4^+T$ 淋巴细胞明显减少且并发严重机会性感染的患者,通过各种检查未证实有 HIV 感染。鉴别主要依靠 HIV-1 和 HIV-2 病原学检查。

3. 继发性 $CD4^+T$ 淋巴细胞减少,主要见于肿瘤和自身免疫性疾病,或经化疗或免疫抑制治疗后。

4. 淋巴结肿大应与血液系统疾病相鉴别,特别要注意与性病淋巴结病综合症相鉴别。后者淋巴结活检为良性反应性滤泡增生,血清学检查提示多种病毒感染。

七、预后

部分 HIV 感染者的无症状感染期可达 10 年以上,如此时进行有效的抗病毒治疗,部分感染者可停留于无症状感染阶段,而不展为 AIDS。进展至 AIDS 者

的,预后凶险,若不进行抗病毒治疗,则病死率极高,主要死因为机会性感染,一般存活期为6~18个月,但经抗病毒等综合治疗后能明显提高生存率。目前认为艾滋病是一种可以治疗但尚无法治愈的慢性疾病,随着新型抗HIV药物的不断出现,艾滋病患者的预后将进一步改善,接受抗病毒治疗后免疫功能得到重建(如 $CD4^+$ T淋巴细胞对于 $500/mm^3$)的艾滋病患者的病死率与普通疾病患者的病死率相当。

八、治疗

抗病毒治疗是HIV/AIDS最重要的治疗措施,对合适的感染者应选择恰当的治疗时机进行抗病毒治疗,同时针对机会性感染和肿瘤采取相应治疗。

(一) 抗病毒治疗

抗病毒治疗是艾滋病治疗的关键。高效抗反转录病毒联合疗法(HAART)的应用大大提高了抗HIV的疗效,显著改善了艾滋病患者的生存质量和预后,使艾滋病的治疗前进了一大步。随着研究的深入,新型高效、安全抗病毒药物将不断问世,这些新型抗病毒药物将进一步优化抗病毒治疗方案,从而提高抗HIV疗效。

1. HAART的益处

HAART是目前治疗艾滋病的最有效措施,HAART的出现是艾滋病病毒感染的里程碑,HAART能够将患者体内的艾滋病病毒载量控制在现有方法无法检测的水平(≤ 50 拷贝/ml),推迟感染的临床进程,有助于患者的免疫重建,提高患者生存质量和存活率,显著降低母婴传播的危险性。HAART的应用使得艾滋病从一种致命性疾病变为一种可以治疗的慢性疾病。

2. HAART的药物

截至2009年3月美国FDA批准的治疗艾滋病药物见表2。目前艾滋病抗病毒治疗的主要进展为:选择应用毒副作用较小的核苷类药物,如阿巴卡韦(ABC)及替诺福韦(TDF);选择加入利托那韦(RTV)的增效剂型蛋白酶抑制剂,降低耐药发生率,解决未增效的蛋白酶抑制剂引起的耐药和药物依从性差等问题;第三代蛋白酶抑制剂以及融合抑制剂的应用以及CCR5抑制剂、整合酶抑制剂的出现,给耐药患者带来新的希望。

3. HAART的推荐方案

目前HAART的用药方案主要由2种核苷类反转录酶抑制剂(NRTI)加上一种非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTI)或一种强化蛋白酶抑制剂PI(加服利托那韦)或整合酶抑制剂组成。现在的HAART一线药物追求更多的是服用方便

表2 截止2009年3月获FDA批准的治疗艾滋病的药物

药物分类	剂型	通用名	商品名
NRTIs	单剂	齐多夫定 (AZT)	Retrovir
		去羟肌苷 (ddI)	Videx(惠妥滋)
		扎西他滨 (ddC)	Hivid
		司他夫定 (d4T)	Zerit(赛瑞特)
		拉米夫定 (3TC)	Epivir
		阿巴卡韦 (ABC)	Ziagen
		替诺福韦 (TDF)	Viread
		恩曲他滨 (FTC)	Emtriva
	合剂	AZT + 3TC	Combivir(双汰芝)
		AZT + 3TC + ABC	Trizivir(三协维)
		3TC + ABC	Epizicom
		TDF + FTC	Truvada
NNRTIs	单剂	奈韦拉平 (NVP)	Viramune(维乐命)
		地拉韦定 (DLV)	Rescriptor
		依非韦仑 (EFV)	Sustiva(施多宁)
		Etravirine	Intelence
	合剂	依非韦仑 + 替诺福韦 + 恩曲他滨	Atripla
PIs	单剂	沙奎那韦 (SQV)	Invirase
		洛匹那韦 (LPV)	
		利托那韦 (RTV)	Norvir
		茚地那韦 (IDV)	Crixivan(佳息患)
		奈非那韦 (NFV)	Viracept
		安普那韦 (APV)	Agenerase
		阿扎那韦 (ATV)	Reyataz(锐艾妥)
		福沙那韦 (FOS)	Lexiva
		替拉那韦 (TPV)	Aptivus
		达如那韦 (DRV)	Prezista
	合剂	洛匹那韦 + 利托那韦	Kaletra(克力芝)
Entry - Ins	融合抑制剂	Enfuvirtide (T-20)	Fuzeon
	CCR5拮抗剂	maraviroc	Selzentry
INIs	单剂	Raltegravir (RAL)	Isentress(艾生特)

NRTIs:核苷类反转录酶抑制剂; NNRTIs:非核苷类反转录酶抑制剂; PIs:蛋白酶抑制剂;

Entry - Ins:病毒进入抑制剂; INIs:整合酶抑制剂

而且毒性要低。美国卫生与公共事业部门(DHHS)对抗病毒方案进行了规范并加以推荐,推荐的首选方案为:①EFV + TDF + FTC;②RAL + TDF + FTC;③ATV/RTV(DRV/RTV) + TDF + FTC。欧洲指南推荐的一线方案中核苷类药物首选TDF + FTC或ABC + 3TC,非核苷类首选NVP或EFV,蛋白酶抑制剂首选ATV/RTV、DRV/RTV、LPV/RTV、SQV/RTV。WHO推荐的一线方案:AZT + 3TC + NVP(EFV),也可选择TDF + 3TC + NVP(EFV)或ABC + 3TC + NVP(EFV),这些方案中的3TC可改用FTC。我国的指南与WHO类似。

为了有效降低病毒载量,推荐2NRTIs和NNRTI或PI/RTV或整合酶抑制剂进行组合,NNRTI因为服药比较方便可以作为优选。其中的EFV已经得到临床证实,服用一年或更长疗程后治疗效果要优于任何一种PIs,而且皮肤和肝

脏毒性要比 NVP 低,EFV 偶可引起胎儿畸形发生,因此,妊娠头三个月或有怀孕可能的妇女不推荐使用。对于 $CD4^+T$ 淋巴细胞计数 $>250/mm^3$ 的女性及 $CD4^+T$ 淋巴细胞计数 $>400/mm^3$ 的男性,使用 NVP 较易出现肝损害,这些患者一般不宜使用 NVP。应用 PIs 时需联合服用小剂量的利托那韦(100mg 每天一次或两次),比较常用的是 LPV/RTV,另外 ATV、DRV 近来也比较常用,并且对血脂的影响比较小,目前在美国的指南中首选 ATV/RTV 或 DRV/RTV,而 LPV/RTV 不再作为首选的一线方案,但在 HIV/AIDS 孕妇或 HIV 职业暴露后预防中推荐使用 LPV/RTV。

目前临床已经证实 3 种 NRTIs 组合抗病毒效果较 2NRTIs + NNRTI 或 PI/RTV 要低,所以通常不推荐使用。三个 NRTI 联合应用的用药方案只在不能应用以 NNRTI 或 PI 为基础的替代方案时才考虑使用。不过有些特殊情况,如考虑到毒性和依从性等因素时,也可使用此组合,其主要优点是线粒体毒性较低。2 种 NRTIs 选择组合时也要考虑到其优缺点,比如 d4T/ddI 因为毒性太大就不推荐使用;ZDV/3TC 因为服用方便(每天一片)、毒性较低而常被使用;3TC/ABC 和 TDF/FTC 组合时服用也比较方便,每天只需口服一次,其中 TDF/FTC 要优于 3TC/ABC,并且毒性较低。

4. HAART 的时机

目前有关艾滋病治疗的时机尚存不同观点。对于急性期 HIV 感染者,无论 $CD4^+T$ 细胞计数为多少,均考虑治疗。美国指南推荐以下情况需要立即抗病毒治疗: $CD4^+T$ 淋巴细胞计数 $<350/mm^3$ 时;合并以下情况时(不论 $CD4$ 细胞计数为多少):孕妇、HIV 相关性肾病、合并需要治疗的乙型肝炎。 $CD4^+T$ 淋巴细胞计数在 $350/mm^3 - 500/mm^3$ 时建议治疗。 $CD4$ 细胞计数大于 $500/mm^3$ 时暂缓抗病毒副治疗。但是,也有专家认为 $CD4^+T$ 淋巴细胞计数大于 $500/mm^3$ 时也应抗病毒治疗。从某种意义上讲,可以给任何患者进行抗病毒治疗,临床上应根据患者具体情况($CD4^+T$ 淋巴细胞计数、细胞下降的幅度、病毒载量以及患者的意愿等)决定是否给予抗病毒治疗。

5. 抗病毒药物的不良反应

由于抗病毒治疗需终生进行,所以药物副作用往往比较常见,而且不良反应还与药物的种类有关:NRTIs 的毒性主要是由于它可以抑制细胞线粒体的 DNA 聚合酶,从而引起乳酸酸中毒、皮下脂肪分布异常、外周神经病变以及胰腺炎等不良反应,其中的乳酸酸中毒和胰腺炎是可以直接导致患者死亡的。另外,各种 NRTIs 药物的线粒体毒性不尽相同,d4T、ddI 和 AZT 毒性相对较高,而

3TC、FTC 和 TDF 的毒性相对较低。NNRTIs 的不良反应常常发生在治疗的早期阶段,主要包括皮肤不良反应(部分 NVP 引起的皮肤反应可以致死)和肝脏毒性等。而 PIs 的不良反应主要是脏器脂肪的堆积和各种代谢紊乱,如胰岛素抵抗(少数可以引起糖尿病)和高脂血症等。另外,心肌梗塞也是 HAART 不良反应之一,往往与疗程长短有关。因此,抗病毒治疗后应定期接受随访以检测不良反应和疗效,必要时应进行抗病毒药物的血药浓度监测。

6. 耐药性检测

抗病毒药物的广泛应用及治疗的不规范有可能使病毒迅速产生耐药性,耐药性毒株进一步传播可能导致 HIV 流行株对抗病毒药物的敏感性降低和抗病毒治疗的失败。HAART 治疗的效果受多种因素的影响,其中 HIV 的耐药性是导致抗病毒治疗失败的主要原因之一。由于 HIV-1 基因的高度变异性以及耐药性毒株的传播,未经抗病毒治疗的患者也可能携带耐药性 HIV 毒株。病毒耐药是抗病毒治疗中一个十分棘手的问题,它直接影响到患者的治疗效果以及预后。为了提高抗病毒治疗的疗效,目前主张在抗病毒治疗之前进行基因型耐药检测。

(二) 常见机会性感染及肿瘤的治疗

合并机会感染和肿瘤的患者,除了治疗相应疾病外,应尽早给予抗病毒治疗,通常情况下应首先治疗机会感染和肿瘤,待病情得到初步控制后再进行抗病毒治疗,但也可同时进行 HAART,临床上应根据患者病情决定何时抗病毒治疗。

1. PCP 的治疗

治疗 PCP 首选复方磺胺甲噁唑(复方新诺明,TMP-SMZ) 9-12 片/日(TMP 每日 15mg/kg,SMZ 每日 100mg/kg),每日分 3-4 次,口服,复方新诺明针剂(剂量同上),每 6-8 h 1 次,静滴,疗程通常为 3 周。替代治疗方案:氨苯砒 100mg,口服,每日 1 次,联合应用 TMP 200-400mg,口服,每日 2-3 次,疗程 2-3 周。克林霉素 600-900mg,静注,每 6 h 1 次,或 450mg 口服,每 6h 1 次,联合应用伯氨喹 15-30mg,口服,每日 1 次,疗程 2-3 周。喷他脒,3-4mg/kg,每日 1 次,缓慢静滴(60 min 以上),疗程 2-3 周。近年来也有使用卡泊芬净治疗本病成功的报道。轻到中度感染患者可以使用 SMZ-TMP 进行门诊治疗。重度 PCP 患者 $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$ 或肺泡-动脉血氧分压差 $> 35 \text{ mmHg}$,应在给予特异性抗 PCP 治疗后的 72 h 内使用类固醇激素以减轻大量肺孢菌被破坏引起的炎症反应。一般给予强的松进行治疗,第 1-5 天每次 40 mg 口服,一日 2 次;第

6-10 天每次 40 mg 口服,一日 1 次;第 11-21 天每次 20 mg 口服,一日 1 次,疗程一般为 21 d。也可静脉使用甲基强的松龙进行治疗,激素应在早期使用,72h 后开始使用激素的益处并不肯定。与此同时,应积极给予对症治疗:卧床休息,给予吸氧、改善通气功能,维持水和电解质平衡,如进行性呼吸困难明显,可人工辅助呼吸。

2. 结核病的治疗

艾滋病患者结核病的治疗原则与非艾滋病患者相同,早期诊断和治疗对于改善患者预后至关重要。艾滋病合并结核病患者的抗结核治疗策略需要考虑以下问题:第一,抗结核治疗的疗程。第二,结核杆菌的耐药性。随着 DOT(直视下督导治疗)的应用,结核杆菌的耐药率降低,但在艾滋病患者中结核杆菌的耐药率较高。第三,HAART 是艾滋病患者主要的治疗措施,但是 HAART 的应用使得艾滋病合并结核病患者抗结核治疗复杂化-药物的毒副作用增加,抗病毒药物与抗结核药物之间发生相互作用,免疫重建炎性反应综合征(IRIS)发生增加等。第四,抗结核与抗病毒治疗之间的最佳间隔时间尚未确定。

如果结核杆菌对一线抗结核药物敏感,则使用异烟肼(INH) + 利福平(RIF)(或利福布丁) + 乙胺丁醇(EMB) + 吡嗪酰胺(PZA)进行 2 月的强化期治疗,然后使用 INH + RIF(或利福布丁)进行 4 月的巩固期治疗。艾滋病合并结核病抗结核治疗的疗程目前尚存在争议。一些研究显示,艾滋病合并结核病患者对于 6 月的抗结核治疗反应良好,抗结核治疗的失败率和复发率与非艾滋病患者相当,但晚期艾滋病患者抗结核治疗的疗程是否也为 6 月目前尚缺乏循证学依据。对于绝大多数患者而言,6 月的疗程是足够的,对抗结核治疗的反应延迟(即在抗结核治疗 2 月后仍有结核病相关临床表现或者结核杆菌培养仍为阳性)或胸片上出现空洞的结核病患者,抗结核治疗疗程应延长至 9 月。

利福霉素是短程抗结核治疗方案中的基本药物,但是利福霉素与常用抗 HIV 药物,即 PIs 和 NNRTIs 之间存在相互作用,对肝脏 P450 酶系统的诱导作用导致药物代谢发生改变。RIF 或利福布丁均可与核苷类反转录酶抑制剂(NRTIs)合用,利福布丁可以与 PIs 或 NNRTIs(除 DLV)合用,但在某些合用方案中利福布丁和抗病毒药物的剂量可能需要进行调整。EFV(其剂量需要增加至 800 mg/d) + 2 个 NRTIs 的抗病毒方案与 RIF 合用时仍能取得良好的抗病毒疗效。NVP 与 RIF 合用时,NVP 仍能保持足够的血药浓度,但是二者合用后的疗效尚无足够的临床资料支持,且二者合用有增加肝脏损害的危险,因此,通常不宜合用。RIF 不能与 NFV、SQV、IDV、ATV 及增强型蛋白酶抑制剂合用。

接受抗结核治疗的患者开始抗病毒治疗的最佳时间尚不清楚。为了减少结核杆菌的空气传播性,抗结核治疗应尽早进行,早期(在抗结核治疗后的2~4周内)进行抗病毒治疗有助于阻止 HIV 疾病的进展,但同时有可能增加药物的不良反应以及发生 IRIS 的机率,严重时需要停止抗病毒和结核病治疗。将抗病毒治疗推迟至抗结核治疗后的4~8周内进行,则有助于降低 IRIS 的发生率,提高患者服用的依从性。临床医生应根据患者对抗结核治疗的反应、不良反应发生情况以及患者服药的意愿来进行个体化抗病毒治疗。通常,应避免同时开始抗病毒和抗结核治疗,多数情况下先抗结核治疗4~8周以上,而后再进行抗病毒治疗。在给予抗结核治疗时,如果患者已经接受了抗病毒治疗,此时需要对患者的抗病毒治疗方案重新进行评价,必要时调整抗病毒治疗方案。

3. 鸟分枝杆菌感染的治疗

首选治疗方案为克拉霉素(每次500mg,每日2次)或阿奇霉素(600mg,每日1次)+乙胺丁醇(15mg/kg,每日1次),重症患者可同时联合应用利福布汀(300mg,每日1次)或阿米卡星(10mg/kg,肌肉注射,每日1次),疗程6个月。替代治疗方案为利福布汀300mg,每日1次+阿米卡星(10mg/kg,肌肉注射,每日1次)+环丙沙星(每次750mg,每日2次),疗程6个月。

4. 皮肤黏膜念珠菌病的治疗

口腔念珠菌病可选用氟康唑(FLU)50~100mg/次,口服,1次/日,也可使用制霉菌素局部涂抹加碳酸氢钠漱口水漱口,对于食道念珠菌病,首选(FLU)口服或静脉滴注,或伊曲康唑口服液口服,疗程为14~21天。

5. 隐球菌脑膜炎的治疗

2000年美国感染病协会公布的隐球菌病治疗指南中推荐两性霉素B(AMB)联合氟胞嘧啶作为隐球菌脑膜炎初始治疗的首选方案。对 HIV 阴性患者隐球菌脑膜炎的治疗, IDSA 推荐首先联合使用两性霉素B和氟胞嘧啶进行2周的诱导治疗,再使用氟康唑(400mg/d)进行8~10周的清除治疗。在治疗2周后建议进行脑脊液检查以明确脑脊液是否达到无菌,如果2周后脑脊液培养仍为阳性则应延长诱导治疗的时间。而后可继续使用氟康唑(200mg/d)进行维持治疗(长期抑制治疗)。对于伴有肾脏疾病的患者,可选用两性霉素B脂质体进行诱导阶段的治疗。耐氟康唑者可选用伊曲康唑或伏立康唑。对于 HIV 感染者,要求更为积极的抗真菌治疗以及延长维持或抑制治疗的时间,因为 HIV 感染者合并隐球菌感染极易复发。对于艾滋病合并隐球菌脑膜炎的患者,只要条件许可,应给予 HAART。同时给予抗病毒和抗真菌治疗有助于患者病情的恢

复。

完成前 10 周抗真菌治疗的患者,应使用氟康唑(200mg/d)进行维持治疗以预防隐球菌脑膜炎复发。对于使用 HAART 后,CD4⁺T 淋巴细胞计数 >200/mm³ 的患者,可考虑停用氟康唑而不需长期维持治疗。如果 CD4⁺T 淋巴细胞计数再次降低到 <200/mm³,则应再次给予维持治疗。

6. 弓形体病的治疗

可用乙胺嘧啶(首剂 100mg,此后每日 50~75mg,每日 1 次维持)+磺胺嘧啶(每次 1.0~1.5g,每日 4 次),疗程一般为 3 周,重症患者和临床、影像学改善不满意者疗程可延长至 6 周以上。也可用 TMP-SMZ(每天 9 片,分 3 次口服)+阿奇霉素(每次 500mg,每日 2 次),疗程同前。不能耐受或磺胺过敏者可以选用克林霉素每次 600mg 静脉滴注,每 6h 1 次,联合乙胺嘧啶。可合用甲酰四氢叶酸每日 10~20mg,以减少血液系统不良反应。

7. 巨细胞病毒感染的治疗

更昔洛韦每日 10mg/kg,分 2 次静脉滴注,2~3 周后改为 5mg/kg,每天 1 次静脉滴注,也可改用更昔洛韦口服治疗,剂量 5mg/kg·d,分 3 次口服。更昔洛韦可引起白细胞减少、血小板减少和肾功能不全。也可用膦甲酸钠,每次 90mg/kg、每日 2 次静脉滴注,2~3 周后改为每日 1 次,长期维持。该药可导致肾功能不全、恶心及电解质紊乱,若肌酐清除率异常,则需调整剂量。病情危重或单一药物治疗无效时可联用更昔洛韦和膦甲酸钠。若为视网膜炎,亦可球后注射更昔洛韦。

8. 卡波西肉瘤的治疗

任何类型卡波西肉瘤患者均应接受 HAART。美国 FDA 批准用于治疗卡波西肉瘤的药物有:9-顺式视黄酸凝胶(局部用药)、脂质体阿霉素、脂质体柔红霉素、紫杉醇、 α -干扰素。局部治疗可用:9-顺式视黄酸凝胶外用、长春新碱局部注射、局部放疗以及激光、冷冻疗法等;也可外科手术治疗。如患者病灶有进展,全身化疗很有必要。脂质体阿霉素有较长血浆半衰期,较高肿瘤部位药物浓度,对非靶器官毒性较少。大量随机研究显示脂质体阿霉素 20mg/m² 每 3 周 1 次,脂质体柔红霉素 40mg/m² 每 2 周一次作为一线化疗药物治疗,和化疗组合方案比较,更有利于取得治疗应答和持续时间。紫杉醇是最新作为治疗卡波西肉瘤的化疗药物。

九、预防

预防原则主要是加强对艾滋病的宣传教育工作,普及艾滋病的防治知识,

使医务人员和群众对艾滋病有正确的认识。

(一) 控制传染源 患者及 HIV 携带者血、排泄物和分泌物应进行消毒, AIDS 进展期病人应注意隔离。

(二) 切断传播途径

1. 杜绝不洁注射, 严禁吸毒, 特别是静脉毒瘾, 不共用针头、注射器。

2. 加强血制品管理, 血液抗 HIV 阳性者应禁止献血、血浆、器官、组织和精液。加强血站、血库的建设和管理。

3. 开展 AIDS 的防治教育, 开展正确的性道德教育, 加强与 HIV 及 AIDS 有关的性知识、性行为的健康教育(避孕套的使用等), 洁身自好, 防止与 HIV 感染者发生性接触。

4. 切断母婴传播, 女性 HIV 感染者特别是 HIV 感染者应尽量避免妊娠, 以防止母婴传播, HIV 感染的哺乳期妇女应人工喂养婴儿。

5. 消毒隔离, 工作实验台面可用 75% 酒精消毒, 血液或体液污染的物品或器械用 1:10 ~ 1:100 浓度的次氯酸钠液或 1:10 稀释的漂白粉液擦拭或浸泡, 高温消毒也是杀灭 HIV 的有效办法。接触患者的血液或体液时, 应戴手套、穿隔离衣, 不共用牙刷、刮脸刀片等。

(三) 保护易感人群

在进行手术及有创性检查(如胃镜、肠镜、血液透析等)前, 应检测 HIV 抗体。对吸毒、卖淫、嫖娼等人群要定期监测, 加强对高危人群的监测。

参考文献

1. 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南. 中华传染病杂志, 2006, 24 (2): 133 - 144.
2. 徐小元, 李文刚. 艾滋病[A]. 见: 潘孝彰. 新发传染病[M]. 北京: 人民卫生出版社, 第二版, 2008: 39 - 51.
3. 李太生, 卢洪洲. 获得性免疫缺陷综合征[A]. 见: 张永信. 感染病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 123 - 145.

(沈银忠 卢洪洲)

思考题

1. 艾滋病的临床分期及临床表现。
2. 艾滋病的抗病毒治疗的时机及方案。
3. 艾滋病常见机会感染的诊治方法。

第十九节 其他新发传染病

一、人感染猪链球菌病

内容提要 人感染猪链球菌作为一种人兽共患疾病可在病猪及健康接触者之间传播,该疾病无明显季节性,7~10月为高发季节。患病者多有与病猪接触史,重症患者为感染Ⅱ型猪链球菌,患者可表现为败血症、TSS和脑膜炎,病死率高,早期诊断、早期治疗对降低该疾病的死亡率具有重要意义。

人感染猪链球菌是一种新发传染病,是由猪链球菌感染引起的人畜共患病,我国将其定为Ⅱ类动物疫病。本病多发生在屠夫、养殖厂工人、生肉加工和销售人員中,主要表现为败血症、TSS和脑膜炎等,预后凶险,病死率高。

(一) 病原学

链球菌属的定义是:不产芽孢的革兰阳性细菌,细胞形态为球形或球杆状,直径 $0.5 \sim 2.0 \mu\text{m}$,细胞成对或成链排列,有些种具有荚膜。化能异养,生长要求较复杂。发酵葡萄糖的主要产物是乳酸,但不产气。兼性厌氧,接触酶阴性,通常溶血。生长温度范围在 $25 \sim 45^\circ\text{C}$ 之间,最适温度 37°C 。DNA的G+C mol%为36~46。主要生活在脊椎动物的口腔和上呼吸道中,有些种是人和动物的致病菌。

猪链球菌的所有菌株在含绵羊血培养基上都表现为 α 溶血,某些菌株在马血培养基上可表现为 β 溶血。此类细菌的血清型不同,Lancefield抗原可分为R、S或T型,荚膜抗原也多种多样。Ⅱ型猪链球菌又称猪链球菌,血清Ⅱ型或荚膜Ⅱ型,医学上有称血液链球菌Ⅱ型。

(二) 流行病学

1954年英国从暴发败血症、脑膜炎和关节炎的乳猪中分离1株 α 溶血猪链球菌,1968年Elliot按荚膜分类法把此菌命名为荚膜Ⅱ型猪链球菌。之后,Ⅱ型猪链球菌在中国香港、澳大利亚、美国、丹麦、日本、泰国、新加坡、加拿大、中国内陆的许多国家导致猪发病。在我国,1998年江苏省报告了人感染猪链球菌病,发病25例,死亡14例;2005年6月至8月,四川省发生的人感染猪链球菌病暴发疫情,为国内外迄今为止见于报道的最大规模人感染猪链球菌病疫情,发病数204例,死亡38例。报道病例较多的国家或地区普遍养殖业发达或有食用

猪肉的习惯,病例呈高度散发态势。此菌通常以引起断奶仔猪关节炎、脑膜炎、败血症及支气管炎为特征,而且证实健康猪的扁桃体中带菌率可高达76%。

1. 传染源:病猪和带菌猪是人猪链球菌病的主要传染源。目前尚无发现人间传播的确切证据。

2. 传播途径:人在接触病、死猪时,致病菌经破损皮肤或粘膜侵入人体可能为主要传播途径。其它传播方式有待进一步调查确定。

3. 易感人群:人类对猪链球菌易感。

(三) 临床表现

潜伏期:一般在3日以内,最短2小时,最长7天。

前驱期:多数患者发病初期出现畏寒、高热,可伴头痛、头昏、全身不适、乏力、腹痛、腹泻等感染中毒症状。部分患者病情发展迅速,难以与进展期划分。

进展期:以链球菌中毒性休克综合征和/或脑膜炎综合征为主要表现。链球菌中毒性休克综合征多表现为突起高热,肢体远端部位出现瘀点、瘀斑,早期多伴有胃肠道症状、休克,病情进展快,很快转入多器官衰竭,如呼吸窘迫综合征(ARDS)、心力衰竭、弥漫性血管内凝血(DIC)和急性肾衰等。脑膜炎综合征以高热、头痛、脑膜刺激征为突出表现;但部分患者可发生因干扰第八对颅神经所致的感知性耳聋,以及运动功能失调等并发症。此外,猪链球菌还可侵入人体的关节、眼睛和心脏等,引起化脓性关节炎,眼内炎和心内膜炎等。

恢复期:存活的患者多在抗菌药物治疗2~6日体温降至正常,皮疹多在2~3日消退。链球菌中毒性休克综合征病情较重,预后差,病死率高;脑膜炎综合征病情较轻,预后较好,病死率较低。

临床分型 ①普通型:以感染中毒症状为主要表现,外周血白细胞计数升高,中性粒细胞比例升高。②败血症休克型:以中毒性休克综合征为突出表现,外周血白细胞计数升高、中性粒细胞比例升高。③脑膜炎型:以脑膜炎综合征为突出表现,脑膜刺激征阳性,脑脊液呈化脓性改变。④混合型:在中毒性休克综合征基础上,出现化脓性脑膜炎表现。

(四) 诊断及鉴别诊断

1. 诊断依据

流行病学史:发病前7天内有与病、死猪(羊)接触史,如宰杀病、死猪、洗切、销售病、死猪肉等。

临床表现:①感染中毒症状:畏寒、高热,可伴头痛、头昏、全身不适、乏力、腹痛、腹泻等感染中毒症状;②中毒性休克综合征:血压下降,成人收缩压在12

KPa(90mmHg)以下,伴有下列两项或两项以上:肾功能不全;凝血功能障碍;肝功能不全;急性呼吸窘迫综合征;全身瘀点、瘀斑;软组织坏死、筋膜炎、肌炎、坏疽。③脑膜炎综合征:脑膜刺激征阳性,脑脊液化脓性改变。

实验室检查:①血常规:白细胞计数升高(严重患者发病初期白细胞可降低或正常),中性粒细胞比例升高。②细菌鉴定:患者全血或尸检标本等无菌部位的标本纯培养后,经形态学、生化反应可鉴定出Ⅱ型猪链球菌,PCR法可检测出Ⅱ型猪链球菌特有的毒力基因等。

2. 诊断标准

应综合患者的流行病学资料、临床表现和实验室检测结果,并排除其它病因明确的疾病。

(1) 疑似诊断:有流行病学史和感染中毒症状和外周血白细胞计数升高。

(2) 临床诊断:有流行病学史和中毒性休克综合征或/和脑膜炎综合征。

(3) 确定诊断:疑似诊断或临床诊断病例,细菌培养分离出Ⅱ型猪链球菌或PCR法检测出Ⅱ型猪链球菌特有的毒力基因。

(五) 治疗

治疗原则:早发现、早诊断、早治疗,隔离治疗。

1. 一般治疗:平卧位;吸氧;进食易消化流质饮食,消化道症状严重的患者可以静脉补液;做好心理护理,保持皮肤及口腔清洁;建议指定医院隔离治疗。

2. 对症治疗:

(1) 发热:发热患者以物理降温为主,慎用解热镇痛剂。

(2) 抽搐:可以使用苯巴比妥钠 100mg,肌肉注射,8~12小时一次。也可使用安定 10mg,缓慢静脉注射,注意患者呼吸。必要时 10% 水合氯醛 20~40ml,口服或灌肠。

(3) 休克:(1)扩充血容量:以先快后慢为原则,第1小时可输入 1000~2000ml。①晶体液:林格氏液 1000ml 或 5% 葡萄糖氯化钠溶液 1000ml,静脉滴入,其中可加入 50% 葡萄糖液 40~80ml,维生素 C 1~2g;根据血清钾及尿量情况,适当加入氯化钾。②胶体液:白蛋白 30g 或血浆 500ml 或低分子右旋糖酐 500ml,静脉滴入,与晶体液配合使用;每 10g 白蛋白可与 500ml 晶体液联合使用,每 100ml 血浆可与 200ml 晶体液联合使用。(2)纠正酸中毒:5% 碳酸氢钠 250ml,静脉滴入,24 小时可使用 2 次;最好有血气分析指导治疗。(3)血管活性药物:在扩容基础上,如血压仍无回升的患者,可以使用血管活性药物;以多巴胺:间羟胺 2:1 质量比例加入晶体液,静脉滴入,根据血压调整滴速;在充分扩容

基础上,四肢凉、口唇发绀、甲床紫绀的患者,可使用山莨菪碱 10mg,加入 10% 葡萄糖液体 100ml,静脉滴注,必要时可重复。(4)强心药物:心率超过 120 次/分、升压效果不好的患者,可使用洋地黄类强心药物,西地兰 0.4 mg,加入 10% 葡萄糖溶液 20ml 中,缓慢静脉推入。(5)糖皮质激素:发病后前 3 天可用琥珀酸氢化可的松 300mg,加入 10% 葡萄糖溶液,静脉滴入,每日 1 次,严重患者可每日 2 次。(6)利尿剂:无尿或少尿患者,给予速尿 20mg,效果不佳可加大剂量。

(4) 颅内高压:20% 甘露醇注射液 250ml,快速静脉注射,每 4 ~ 8 小时一次,病情好转改为 8 ~ 12 小时一次;有肾脏损害者使用甘油果糖注射液代替甘露醇。严重患者可在注射甘露醇或甘油果糖的间歇期使用速尿 20 ~ 100mg,或 50% 葡萄糖注射液 40 ~ 60ml,静脉注射。

3. 病原治疗:

治疗原则:早期、足量使用抗生素。治疗方法:经验使用大剂量青霉素类合并第三代头孢菌素,头孢曲松 2.0g,加入 5% 葡萄糖液体 100ml 中,静脉滴入,每 12 小时一次;或头孢噻肟 2.0g,加入 5% 葡萄糖液体 100ml 中,静脉滴入,每 8 小时一次。对有病原培养报告的患者,根据药敏结果调整治疗。治疗 2 天效果不佳者,考虑调整抗生素;治疗 3 天效果不佳者,必须调整治疗。

4. 并发症防治:

(1) 应激性溃疡:法莫替丁 40mg,每日 2 次,或奥美拉唑 20mg,每日 1 次。

(2) 弥漫性血管内凝血:有出血表现,血小板减少或进行性下降,PT 延长 3 秒以上,应高度怀疑弥漫性血管内凝血(DIC)存在。①替代治疗:每天至少输注新鲜血浆 400ml,至 PT 恢复正常;如果患者血小板数少于 $50 \times 10^9/L$,应先输注单采血小板 1 单位,血小板数少于 $20 \times 10^9/L$ 时,应 1 次性输注单采血小板 2 个单位。(2)肝素抗凝:替代治疗 2 天后出血症状不改善,血小板数和 PT 不能恢复正常,在继续替代治疗基础上可以给予肝素抗凝治疗;普通肝素钠 25mg,皮下注射,每 12 小时一次,或低分子肝素 60 IU/千克体重,每 12 小时一次。肝素使用期限为出血明显改善,血小板数和 PT 恢复正常。

(六) 预防

预防原则:以控制传染源为主的综合预防措施。

1. 控制传染源

实行生猪集中屠宰制度,统一检疫,严禁屠宰病、死猪;加强上市猪肉的检疫与管理,禁售病、死猪肉。要求养猪户主动报告病猪疫情,死猪应就地深埋或焚烧,禁止抛入河、沟、塘等水体中。

与病猪密切接触者,建议严密观察7天。

2. 切断传播途径

加强屠夫、生肉销售人员的个人防护。经常接触猪和猪肉的工作人员应带保护性手套,同时使皮肤受伤降低到最低程度。

3. 保护易感人群

我国研制的猪链球菌疫苗已经在疫区饲养的猪中试用。目前还没有人类可用的猪链球菌菌苗,猪链球菌病流行期间,与病、死猪密切接触者可预防服用抗菌药物。

二、人单核细胞埃利希体病

内容提要

人单核细胞埃利希体病是通过侵犯单核细胞或中性粒细胞而导致宿主临床症状的一种疾病,该疾病主要通过蜱叮咬人进行传播,感染者可无临床表现或仅表现为发热等症状,少数患者可出现多系统损害而危及生命。我国人单核细胞埃利希体病的年发病率为3.3/10万。

人单核细胞埃利希体病(Human Monocytic Ehrlichiosis, HME)是由查菲埃利希体引起的一种人兽共患病。查菲埃利希体(又称埃立克体)为专性细胞内寄生的致病原,在单核细胞和巨噬细胞中形成小的胞浆包涵体,主要通过蜱叮咬人的方式传播,有时与携带有蜱的狗接触而被感染。

(一) 病原学

能够引起人单核细胞埃利希体病的病原体包括:查菲埃里希体(*Ehrlichia chaffeensis*)及犬埃利希体(*E. canis*),两者生物学特性非常相近,血清学有很强的交叉反应,16sRNA 基因序列的同源性达98.2%。查菲埃立希体通常以包涵体的形式存在于单核细胞胞膜周围的空泡内,查菲埃利希体内外膜厚度相同,内外膜间有少量的肽聚糖样物质,但细胞壁无脂多糖,且细胞壁外缺少荚膜和黏液层。

查菲埃里希体为噬吞噬细胞生长的专性细胞内寄生菌,在体内主要感染单核细胞和巨噬细胞,体外培养亦可以感染粒细胞,但仅能在前两种细胞中大量繁殖。此外,查菲埃利希体能够在犬的巨噬细胞(DH82)、人微血管内皮细胞、人子宫颈类上皮癌细胞、绿猴肾细胞和人胚成纤维细胞中繁殖。动物实验可以将其接种于C3H/HeJ小鼠腹腔进行繁殖。

查非埃立希体通过蜱的叮咬进入人体后,经微血管或淋巴道进入脾、肝、骨髓和淋巴结等有关脏器以及单核-巨噬细胞系统的器官和组织等。主要侵犯单核巨噬细胞中,偶有淋巴细胞,并直接引起宿主细胞损坏,或诱导机体免疫系统应答,导致组织损伤,灶性坏死及形成肉芽肿等。埃利希体通过其表面配体与宿主细胞表面受体的特异性结合,由宿主细胞通过胞吞作用进入胞内,导致不同埃利希体只能感染携带其受体的宿主和宿主细胞的重要原因,埃利希体进入宿主细胞后形成内吞体,成为电镜下所见的含菌空泡样结构,同时内吞体能够逃避宿主细胞溶酶体的溶解作用。

(二) 流行特征

查非埃利希体 1986 年首次于美国阿肯色州发现的,1991 年从患者血液中分离到的新立克次体。美洲顿眼蜱和肩突硬蜱是人类单核细胞埃里希体病的传播媒介,主要的野生保存宿主是白尾鹿(*Odocoileus virginianus*),此外家犬、红狐及某些鼠类也可以携带。人患单核细胞埃利希体病主要通过被携带有埃利希体的蜱叮咬或与家犬接触后感染,男性较女性易感,男女比例约为 3:1。人单核细胞埃利希体病是以热带、亚热带为主全球性分布的感染性疾病,在美国南部、中南部以及中大西洋地区常见,高发于活动的 5~7 月,一次调查发现我国云南军犬及人群中抗查非埃利希体抗体阳性率达 5%~6%,说明我国可能有埃利希体自然感染存在。人单核细胞埃利希体病的年发病率为 3.3/10 万。

(三) 临床特点

人单核细胞埃利希体病的临床症状和体征基本相似,少数患者可表现为无症状感染大多病例在被蜱咬后 5~10 天突然发病主要临床特征有急性发热、头痛、肌痛等流感样症状,可伴有恶寒、寒战、恶心、呕吐、且持续时间长,可导致体重减轻等,有些表现为低热、疲劳和不适。某些病人产生斑丘疹或瘀斑疹,多在发病后 1 周多,但犬埃利希体很少引起出疹腹痛呕吐和腹泻。此外部分患者还具有咳嗽和肺部炎性浸润等呼吸道感染的表现,部分患者还可以出现淋巴结肿大、肝脾肿大等体征。

重症病例可出现呼吸衰竭、肾衰竭或中枢神经系统受损,神经系统受损可表现为剧烈头痛、嗜睡、视物模糊、神志不清、头面部神经麻痹、癫痫样发作、颈项强直、共济失调等。

(四) 实验室检查

多数人发病的早期血象显示白细胞和(或)血小板减少,大约 57% 的患者白细胞计数 $< 4.3 \times 10^9/L$,可低至 $< 0.8 \times 10^9/L$,约 76% 的患者淋巴细胞计数 $<$

$1.0 \times 10^9/L$, 血小板计数 $< 150 \times 10^9/L$, 可低至 $26 \times 10^9/L$, 一般血象异常在发病后的 5~7 天最明显, 约有半数患者可有轻度贫血表现, 红细胞比容减低。除血象异常外, 患者早期还可以表现为肝功能异常, 主要为 AST 和 ALT 轻度或中度升高, 然后再缓慢回落至正常。伴有中枢神经系统损伤表现的患者可进行脑脊液检查, 可有淋巴细胞计数增多、脑脊液蛋白含量升高。

病原学检查的方法包括:

(1) 直接涂片镜检 取患者早期外周血涂片, 以吉姆萨染色, 在单核细胞的胞质内可见圆形的深紫色的包涵体, 但由于阳性率较低故用于诊断的价值不大。

(2) 血清学检查方法 常用间接免疫荧光法检测患者血清中特异性的查非埃利希体和犬埃利希体特异性抗体滴度, 抗体滴度多于发病后第 3 周升高, 如单份抗体滴度达到 1:64 以上或第二次抗体滴度有 4 倍或以上升高, 即可作出诊断。由于抗体滴度升高需要 3 周时间, 因此血清学检查不能用于早期诊断。同时由于这两种埃利希体与多种其他立克次体间存在有交叉反应, 因此抗体滴度较低时需要慎重判断其诊断价值。

(3) 免疫组化法 应用查非埃利希体单克隆抗体检测可疑患者的组织标本或细胞对诊断本病具有一定的意义, 目前多采用查非埃利希体 27KDa 和 29KDa 表面蛋白的单克隆抗体检测患者肝、肾、肺等组织标本。

(4) PCR 扩增 PCR 扩增查非埃利希体特异性基因片段 16SrRNA 是目前最有效的早期诊断人单核细胞埃利希体病的方法, 大约 80~87% 的患者其 PCR 检测结果为阳性。

(5) 病原体分离 有条件时可将疑似患者的血液接种于 C3H/HeJ 小鼠体内培养, 10 天后利用 PCR 或免疫组化的方法检测小鼠血液和脾脏中的病原体。此外还可以利用犬巨噬细胞系 (DH82) 进行细胞培养鉴定, 具体方法将可疑患者的血中分离的白细胞接种于 DH82D 单层细胞, 7 天后每隔 3 天取培养细胞进行吉姆萨染色检查埃利希体包涵体。

(五) 诊断

由于本病患者早期临床表现轻或多不典型, 因此诊断较困难。对本病流行区域夏、秋季节的发热患者, 特别是在发热 3 日前曾有蜱叮咬史或血象显示白细胞和(或)血小板减低的患者需高度怀疑本病。确诊主要依据于流行病学史如旅居于人单核细胞埃利希体病的发病区或发病前有过蜱叮咬史, 临床特征及实验室检查结果, 结合特异性抗体检测、PCR 扩增特异性核酸或埃利希体培养。

（六）治疗

治疗原则：早期治疗，有典型的临床表现结合流行病学史即可给予患者诊断性治疗，积极预防和处理并发症。

治疗目标：预防并发症，防止继发性感染的发生，使患者度过急性感染期。

1. 常规治疗方案

抗感染治疗：首选多西环素（成人 100mg 2 次/日；儿童 3mg/kg，d 分两次口服）。用药后一般在 24 ~ 48 小时内开始退热，退热后应继续用药 3 天以上，头痛、肌肉疼痛的表现多在 2 ~ 3 天缓解、1 周后消失，服药后 7 天内患者白细胞核血小板计数可以回升，转氨酶可恢复正常。治疗本病也可以静脉滴注四环素（500mg，4 次/日）、也可选用氯霉素（50mg/kg），治疗疗程宜长至少 7 天，如果患者对四环素类药物过敏，可用利福平（450mg 每日 1 次口服）替代。

2. 并发症治疗

某些患者呈重症，可出现肾衰竭、脑膜炎、昏迷、DIC 以及全血细胞减少、骨髓造血细胞再生障碍、噬血细胞综合征等，甚至可致死亡。艾滋病人患埃利希体病因血小板减少还易并发 DIC 而导致肺及消化道出血、急性肾衰竭和呼吸衰竭，可致死亡。患者出现相应并发症后在抗感染治疗的同时需要给与积极的并发症的治疗，以降低死亡率。

（七）预后

人单核细胞埃利希体病是一种人兽共患病，经积极的抗感染治疗后预后良好，其病死率为 2% ~ 5%，死者多为老年或有继发性感染者。

参考文献

1. 《新发传染病》（第二版）主编 潘孝彰 2008 年
2. 《人感染猪链球菌病诊疗方案》卫生部 2006 年
3. 《实用内科学》第十二版 主编 陈灏珠 2005 年

（张云智 卢洪洲）

思考题：

1. 简述人感染猪链球菌病诊断及鉴别诊断。
2. 简述人感染猪链球菌病的治疗原则。
3. 简述人单核细胞埃利希体病诊断要点。
4. 简述人单核细胞埃利希体病的治疗及并发症的处理。

第二十章 深部真菌感染

内容提要

临床真菌感染可根据侵犯的部位不同而分为浅部真菌和深部真菌感染两大类。浅部真菌病是由皮肤癣菌侵犯皮肤、毛发和指(趾)甲,寄生或腐生于表皮角质、毛发和甲板的角蛋白组织中所引起的一类疾病,简称为癣。而深部真菌病则是指侵犯角质层以下的皮肤、皮下组织或全身各系统组织器官的真菌感染。

随着骨髓移植、实体器官移植、肿瘤化疗、大剂量广谱抗菌药物的长期应用,以及糖皮质激素、免疫抑制剂的广泛应用等因素,侵袭性真菌感染的患病率和病死率显著上升。为此,近年来在此领域已有诸多进展,如诊断方面建立了肺部高分辨 CT(high-resolution CT, HRCT)早期诊断肺曲霉病的特征性改变,开展了血清曲霉特异性抗原检测(半乳甘露聚糖试验, GM 试验),以及血清真菌特异性抗原检测[(1→3)- β -D-葡聚糖试验, BG 试验],为真菌感染的早期诊断和治疗提供了可能。与此同时,新型抗真菌药物的不断问世,如两性霉素 B 的脂质制剂、伊曲康唑的水溶制剂、伏立康唑、泊沙康唑、卡泊芬净等,为真菌感染的有效治疗带来了希望。在此基础上,欧美、澳洲、日本等国相继出台并更新真菌感染治疗指南,我国血液病学、呼吸学科及危重病学科也先后制订和更新相应的治疗原则和指南,为提高对真菌感染的认识与交流,降低其患病率和病死率起到关键性作用。尽管如此,真菌感染依然是我们目前所面临的重大挑战。目前引起临床深部真菌感染主要是念珠菌病、曲霉病和新生隐球菌病,而组织胞浆菌、接合菌、赛多孢等致病菌感染也时有报道。以下着重介绍临床较为常见的 3 种深部真菌病:念珠菌病、曲霉病和隐球菌病。

一、念珠菌病

念珠菌病(candidiasis)是由各种致病性念珠菌引起的念珠菌病。近年来由于广谱抗菌药物、免疫抑制剂的广泛应用,以及恶性肿瘤、器官移植、艾滋病等高危人群的逐年增多,念珠菌病的发病率呈明显上升趋势,为目前最常见的深部真菌病。临床表现各异、轻重不一,其中,念珠菌血症已成为最常见血流感染之一,该病早期诊断、早期治疗,预后较好,延误治疗或播散性感染预后不佳。

(一) 病原学 念珠菌(*Candida*)广泛存在于自然界,为条件致病菌。其中以白念珠菌(*Candida albicans*)临床上最为常见,占念珠菌感染的50%~70%,毒力也最强。在非白念珠菌中以热带念珠菌(*C. tropicalis*)、近平滑念珠菌(*C. parasilosis*)、光滑念珠菌(*C. glabrata*)最为常见,在有些骨髓移植、重症监护病房,其比例甚至已超过白念珠菌。其他如克柔滑念珠菌(*C. krusei*)、季也蒙念珠菌(*C. guilliermondii*)、葡萄牙念珠菌(*C. lusitaniae*)、都柏林念珠菌(*C. dubliniensis*)等均具致病性。

念珠菌菌体呈圆形或卵圆形,直径约2~6 μm ,在血琼脂及沙氏琼脂上生长均良好,最适温度为25℃~37℃。念珠菌以出芽方式繁殖,又称芽生孢子。多数芽生孢子伸长成芽管,不与母细胞脱离,形成比较大的假菌丝,少数形成厚膜孢子和真菌丝,但光滑念珠菌不形成菌丝。白念珠菌30℃培养2~5d,在培养基表面形成乳酪样菌落。在沙氏琼脂培养基呈酵母样生长,在米粉吐温琼脂培养基中可形成大量假菌丝和具有特征性的顶端厚壁孢子。在念珠菌显色培养基(CHROMagar *Candida*)上,绝大多数白念珠菌呈绿色或翠绿色,克柔念珠菌、光滑念珠菌、热带念珠菌分别呈粉红色、紫色、蓝色,其他念珠菌均呈白色,有助于临床念珠菌分离株的快速鉴别。

(二) 流行病学

1. 传染源 念珠菌病患者、带菌者以及被念珠菌污染的食物、水、医院等环境贮源是本病的传染源。

2. 传播途径 ①内源性:较为多见,主要是由于定植体内的念珠菌,在一定的条件下大量增殖并侵袭周围组织引起自身感染,常见部位为消化道。②外源性:主要通过直接接触感染如性传播、母婴垂直传播、亲水性作业等;也可从医院环境获得感染,如通过医护人员的手、医疗器械等间接接触感染;还可通过饮水、食物等方式传播。

3. 人群易感性 好发于严重基础疾病及机体免疫低下患者,主要包括以下几种情况:①有严重基础疾病的患者,如糖尿病、肿瘤、艾滋病、系统性红斑狼疮、大面积烧伤、粒细胞减少症、腹腔疾病需大手术治疗等,尤其是年老体弱者及婴幼儿;②应用免疫抑制剂治疗者,如肿瘤化疗、器官移植,或大剂量糖皮质激素使用等;③广谱抗菌药物的不合理应用,如长期、大剂量、多种抗菌药物的使用,引起呼吸道、胃肠道菌群失调;④长期留置导管患者,如长期中心静脉导管、气管插管、留置胃管、留置导尿管、介入性治疗等,各种类型的导管是念珠菌感染的主要入侵途径之一。

4. 流行特征 本病遍及全球,全年均可患病。对于免疫正常患者,念珠菌感染常系皮肤粘膜屏障功能受损所致,可发生在各年龄层,但最常见于婴幼儿,以浅表性感染为主,治疗效果好。系统性念珠菌病则多见于细胞免疫低下或缺陷患者。近 20 年来深部念珠菌病的发病率呈明显上升趋势,且随着抗真菌药物的广泛应用,临床耐药菌株的产生也日益增多。

(三) 发病机制 念珠菌是人体的正常菌群,通常寄生于正常人的皮肤、口腔、胃肠道及泌尿生殖道等部位粘膜上,在正常情况下,机体对念珠菌有完善的防御系统,包括完整的粘膜屏障、非特异性免疫(补体 C3a、C3b 的调理趋化作用,中性粒细胞、巨噬细胞的吞噬作用)、特异性细胞免疫(细胞因子、干扰素等)和体液免疫(产生胞质抗体、抗芽管抗体等)。但是,当各种原因引起的正常菌群失调、正常生理屏障破坏以及人体免疫力低下时,念珠菌就会大量生长繁殖,首先形成芽管,并借助于胞壁最外层的粘附素等结构粘附于宿主细胞表面,其中以白念珠菌和热带念珠菌粘附性最强。随后芽管逐渐向芽生菌丝或菌丝相转变,并穿入宿主细胞内,在宿主细胞内菌丝又可直接形成新的菌丝,导致致病菌的进一步扩散而发生感染。念珠菌能产生水解酶、磷脂酶、蛋白酶等多种酶类,促进病原菌的粘附、侵袭作用,造成细胞变性、坏死及血管通透性增强,导致组织器官的损伤。其中以分泌型天冬氨酸蛋白酶(SAP)的研究最多,白念珠菌、热带念珠菌和近平滑念珠菌均分泌 SAP,白念珠菌 SAP 毒力最强。

菌丝侵入机体后产生连锁炎症反应,可激发血清补体的活化、抗原抗体反应的发生,导致炎症介质的大量释放和特异性免疫反应发生,白念珠菌能激活抑制性 T 细胞,可非特异地抑制 IL-1、IL-2 和 α 干扰素的产生,及自然杀伤细胞的分化,而且对细胞毒性细胞的活性也有抑制作用,此外,还能抑制中性粒细胞的趋化、吸附及吞噬作用,因而导致机体防御功能减弱。白念珠菌表面的补体受体(CR3)是白念珠菌的毒力因子,可与补体片段 iC3b 结合,介导其粘附到血管内皮细胞,对念珠菌的粘附性具有重要作用。而 CR3 与吞噬细胞上的整合素,由于在抗原性、结构、功能上的同源性,可抑制补体的调理趋化作用,有利于念珠菌逃避吞噬作用。此外,白念珠菌在宿主体内呈双相型,既可产生酵母相又可产生菌丝相,彼此间可以相互转化。酵母相有利于念珠菌在宿主体内寄生、繁殖,菌丝相则有利于侵袭和躲避宿主的防御功能。

念珠菌侵入血循环并在血液中生长繁殖后,进一步可播散至全身各器官,引起各器官内播散。其中以肺、肾最为常见,其次是脑、肝、心、消化道、脾、淋巴结等,可引起气管炎、肺炎、尿毒症、脑膜脑炎、间质性肝炎、多发性结肠溃疡、心

包炎和心肌炎等。

根据不同器官和发病阶段,组织病理改变可呈炎症性(如皮肤、肺)、化脓性(如肾、肺、脑)或肉芽肿性(如皮肤)。特殊器官和组织还可有特殊表现,如食道和小肠可有粘膜坏死和溃疡形成,严重者伴有管腔狭窄。心瓣膜可表现为增殖性改变,而急性播散性病例常形成多灶性微脓肿,内含大量中性粒细胞、假菌丝和芽孢,有时可有纤维蛋白和红细胞。疾病早期或免疫功能严重抑制者的组织病理中可无脓肿。

(四) 临床表现 急性、亚急性或慢性起病,根据侵犯部位不同,深部念珠菌病可分为以下几种临床类型:

1. 粘膜念珠菌病

(1) 口腔念珠菌病 为最常见的浅表性念珠菌病。包括急性假膜性念珠菌病(鹅口疮)、念珠菌性口角炎、急慢性萎缩性口炎、慢性增生性念珠菌病等临床类型。其中以鹅口疮最为多见,好发于新生儿,成人免疫功能低下者也易感,并常伴有呼吸道、消化道以及播散性念珠菌感染的可能。常见感染部位为颊粘膜、软腭、舌、牙龈,可见灰白色假膜附着于口腔粘膜上,边界清楚,周围有红晕。可无症状,或有烧灼感,口腔干燥、味觉减退和吞咽疼痛。剥除白膜,留下湿润的鲜红色糜烂面或轻度出血。严重者粘膜可形成溃疡、坏死。念珠菌性口角炎患者常在双侧口角处皮肤、粘膜发生皲裂,邻近的皮肤与粘膜充血,皲裂处常有糜烂和渗出物,或结有薄痂,张口时疼痛或溢血。急性萎缩型念珠菌性口炎多见于成年人,常有味觉异常或味觉丧失,口腔干燥,粘膜灼痛。可有假膜,并伴有口角炎,亦可出现粘膜充血、糜烂及舌背乳头呈团块状萎缩,周围舌苔增厚。老年患者还易出现慢性萎缩型念珠菌性口炎,又称托牙性口炎,常在上颌义齿腭侧面接触之腭、龈处见黏膜红斑,或黄白色的条索状或斑点状假膜,放置义齿时病灶处常有疼痛,90%患者斑块或假膜中可发现念珠菌。

(2) 念珠菌性食管炎 好发于艾滋病、长期卧床、贲门失弛缓症、食管狭窄、或食管肿瘤等患者。近20%患者早期可无症状,但本病最常见的症状为吞咽疼痛、吞咽困难,吞咽食物时胸骨后疼痛或烧灼感,还常伴有鹅口疮,恶心、呕吐、食欲减退,体重减轻,而全身毒血症状相对较轻。内镜检查多见食管壁下段局部黏膜充血水肿,假性白斑或表浅溃疡。念珠菌性食管炎是引起食管溃疡的主要原因之一,如不及时治疗可致坏死性食管炎。

(3) 念珠菌性阴道炎 较为常见,孕妇好发。外阴部红肿、剧烈瘙痒和烧灼感是本病的突出症状。阴道壁充血、水肿,阴道粘膜上有灰色假膜,形似鹅口

疮。阴道分泌物浓稠,黄色或乳酪样,有时杂有豆腐渣样白色小块,但无恶臭。损害形态可多种多样,自红斑、轻度湿疹样反应到脓疱、糜烂和溃疡。皮损可扩展至肛周、外阴和整个会阴部。

2. 系统性念珠菌病

(1) 呼吸系统念珠菌病 好发于免疫低下患者,症状主要有低热、咳嗽、咳少量白色粘稠痰或脓痰,有时痰中带血甚或咯血,严重者伴高热、气促、胸闷。肺部听诊可闻及干湿性啰音,影像学检查示支气管周围致密阴影、双肺多发结节性、或间质性改变等,但均无特征性。痰直接镜检及真菌培养阳性有助于诊断,但定植与感染很难界定,肺穿刺或活检有助于确诊。

(2) 泌尿系统念珠菌病 患者常有尿频、尿急、排尿困难、甚至血尿等膀胱炎症状,少数患者也可出现无症状性菌尿,常继发于尿道管留置后。此外,播散性念珠菌病可经血行播散侵犯肾脏,肾皮质和髓质均可累及,形成脓肿、坏死及导致肾功能损害。临床表现为发热、寒战、腰痛和腹痛,婴儿可有少尿或无尿。尿常规检查可见红细胞、白细胞,直接镜检可发现念珠菌菌丝和芽孢,脓肿穿刺培养可获阳性结果。

(3) 消化系统念珠菌病 念珠菌性肠炎大多在长期应用广谱抗菌药物、免疫抑制剂过程中出现,主要表现为腹泻,儿童腹泻为持续性黄色水样或豆渣样便,泡沫多。成人则表现为轻度腹泻,初起为泡沫样或黏液样便,偶有便中带血,后期为脓血便。出血多时为暗红色糊状粘液便。多数患者伴有腹胀,累及直肠和肛门可引起肛周不适,腹痛及压痛不明显。病程中患者常有口腔念珠菌感染,腹泻、便秘可交替出现,亦可出现嗜睡、头痛、体重下降等全身不适症状。粪便镜检可见大量菌丝、芽孢,培养有念珠菌生长。此外,肝脾念珠菌病(又称慢性播散性念珠菌病)的临床表现为低热、肝区不适,肝脾肿大,以及血清碱性磷酸酶升高,同时影像学检查(CT或超声)可发现肝、脾、肾多发病灶,病灶穿刺活检组织病理及培养有助于确诊。

(4) 念珠菌血症(candidemia) 为最常见医院获得性血流感染之一,通常是指血培养一次或数次阳性,白念珠菌最为常见,而非白念珠菌所占比例正逐渐上升。可以有临床症状如发热和皮肤粘膜病变等,严重者可发生多脏器功能障碍或衰竭,但临床表现多无特异性,且早期易被原发基础疾病或细菌感染表现所掩盖,甚或无明显症状。易感因素包括大剂量广谱抗菌药物的应用、糖皮质激素的长期应用、中心静脉导管的留置、大型手术(尤其是腹部手术)、完全胃肠外营养等。对于高危患者来说,常常会发生多个系统同时被念珠菌侵犯,形

成急性播散性念珠菌病,病死率极高。可累及全身任何组织和器官,其中以肾、脾、肝、视网膜多见。确诊有赖于血培养,但阳性率不到 50%。

(5) 念珠菌性心内膜炎 以白念珠菌和近平滑念珠菌最为常见,患者常有心脏瓣膜病变、人工瓣膜、静脉药瘾、中央静脉导管、心脏手术或心导管检查术后。临床表现与其他感染性心内膜炎相似,有发热、贫血、心脏杂音及脾肿大等表现,瓣膜赘生物通常较大,栓子脱落易累及大动脉,如髂动脉、股动脉为其特征,预后差。

(6) 中枢神经系统念珠菌病 较少见,主要为血行播散所致,也可感染于颅脑外伤或手术后,预后不佳。常累及脑实质,并有多发性小脓肿形成。临床表现为发热、头痛、谵妄、昏迷,脑膜刺激征阳性,但视乳头水肿及颅内压增高不明显,脑脊液中细胞数轻度增多,糖含量正常或偏低,蛋白含量明显升高。脑脊液早期检查不易发现真菌,需多次脑脊液真菌培养。

(7) 慢性播散性念珠菌病(肝脾念珠菌病) 大都发生在血液系统恶性肿瘤伴粒细胞减少患者中性粒细胞计数恢复后,出现高热、右上腹疼痛及恶心、呕吐等症状,碱性磷酸酶水平轻度升高,CT 检查可见肝脾、甚至双肾多发脓肿。组织病理检查为微小脓肿,并见出芽的念珠菌。

(8) 其他 尚有念珠菌所致腹膜炎、关节炎、骨髓炎、胆囊炎、心包炎、眼内炎等全身各部位的感染。

(五) 实验室检查

1. 直接镜检 真菌涂片镜检多使用 10% 氢氧化钾涂片,标本直接镜检可查到菌丝、芽孢或孢子。一旦发现大量菌丝和成群芽孢有诊断价值,菌丝的存在表示念珠菌处于致病状态。如只见芽孢,特别是在痰或阴道分泌物中可能属于正常带菌,无诊断价值。

2. 培养 由于念珠菌为口腔或胃肠道的正常居住菌,因此从痰培养或粪便标本中分离出念珠菌不能作为确诊依据。若采集标本是在无菌条件下获得的,如来自血液、脑脊液、腹水、胸水或活检组织,可认为是深部真菌感染的可靠依据。同一部位多次培养阳性或多个部位同时分离到同一病原菌,也常提示为深部真菌感染。所有怀疑深部念珠菌病的患者均应做血真菌培养,以提高血培养的阳性率。

3. 组织病理检查 感染病灶的组织穿刺、活检对于一些疑难病例的诊断非常重要,如肺组织、肝组织、脑组织等,组织病理切片中找到念珠菌芽孢和假菌丝或真菌丝即可确诊,通常 HE 染色可见,但真菌特殊染色更为特异,如姬姆萨

(GMS)、过碘酸希夫(PAS)染色等。

4. 免疫学检测

(1) 念珠菌抗原检测 采用酶联免疫试验(ELISA)、乳胶凝集试验、免疫印迹法检测特异性抗原,如血清真菌特异性抗原[(1→3)- β -D-葡聚糖试验],简称BG试验,感染早期即获阳性,具有较好的早期诊断价值,尤其是能很好地将念珠菌的定植与感染区分开,初步的临床研究显示有较好的敏感性和特异性。但曲霉等致病性真菌感染也可阳性。其他如烯醇酶抗原检测敏感性可达75%~85%,感染早期即获阳性,也具有较好的早期诊断价值。

(2) 念珠菌特异性抗体检测:可采用补体结合试验、酶联免疫吸附试验等方法检出念珠菌的特异性抗体,但由于健康人群可检测到不同滴度的抗体,疾病早期及深部真菌病患者多有免疫低下致抗体滴度低等因素的影响,使其临床应用受到很大的限制。

5. 核酸检测 近年来由于生物学技术的发展,核酸检测技术也已用于念珠菌的检测,如特异性DNA探针、聚合酶链反应(PCR)等方法,检测细胞壁羊毛固醇C14-去甲基酶的特异性基因片段,初步试验结果较好,但目前尚未作为常规应用于临床。

6. 其他 影像学检查如胸片、B超、CT或MRI等尽管无特异性,但对发现肺、肝、肾、脾侵袭性损害有一定帮助。

(六) 诊断及鉴别诊断 黏膜念珠菌感染的诊断相对较易,都有明显的临床症状,通过涂片和培养即可确诊。呼吸道、肠道、泌尿道,以及血流念珠菌感染的临床表现有时难与细菌性感染相鉴别。通常临床毒血症状可被原发病及伴发细菌感染所掩盖,故经抗菌药物治疗感染未能控制,且无其他原因可解释时,应考虑真菌感染的可能,确诊有赖于病原学证实。标本在直接镜检下发现大量菌丝和成群的芽孢或血液、脑脊液等无菌体液中培养分离出致病性念珠菌,具有诊断意义。在痰、粪便或消化道分泌物中只见芽孢而无菌丝可能为定植菌群,不能仅此作为诊断依据。

消化系统念珠菌病应与食管炎、胃炎、肠炎等鉴别。念珠菌性肺炎、脑膜炎、心内膜炎应与结核性、细菌性及其他真菌性感染鉴别。

(七) 预后 局部念珠菌感染如黏膜念珠菌病、念珠菌性食管炎、泌尿道念珠菌病等感染较为局限,预后较好。然而,念珠菌在任何部位的出现,均是引起侵袭性念珠菌感染的危险因素。尽管有时念珠菌菌量不多,但如果是ICU患者,或有中央静脉插管、广谱抗菌药物的长期应用、糖尿病或血液透析等高危因

素存在,发生全身性、侵袭性念珠菌病的机会显著增加,一旦发生侵袭性念珠菌病,其归因病死率在成人达 15% ~ 25%,最高可达 47%,新生儿及儿童 10% ~ 15%。

(八) 治疗

1. 病原治疗

(1) 治疗原则 首先应在感染部位留取标本,进行真菌涂片、培养,一旦明确病原菌即可根据感染部位、感染严重程度、患者基础情况及病原菌种类等情况选择用药。对于严重感染病人,在病原菌未明确前,可给予经验性抗真菌治疗,待明确病原菌后,可根据经验治疗的疗效和药敏试验结果调整用药。严重感染者应选择静脉给药,必要时可联合用药。在应用抗真菌药物的同时,应积极治疗可能存在的基础疾病,增强机体免疫功能。有指征时需进行外科手术治疗。

(2) 常见念珠菌病的治疗 所有念珠菌血症患者都应该予以抗真菌药物治疗,包括只有一次血培养念珠菌阳性和管腔内导管末端培养阳性的患者。多种抗真菌药物可用于治疗念珠菌血症,包括氟康唑、卡泊芬净、米卡芬净、阿尼芬净、伏立康唑、两性霉素 B 以及两性霉素 B 脂质体。药物的具体选择应着重参照病情的轻重、菌种的种类和体外药物敏感性。所有血管内导管都应拔除,因为有研究提示拔除导管能更快地清除血液中的念珠菌。疗程通常应在症状、体征消失,培养转阴性 2 周后停药。感染性心内膜炎患者应给予两性霉素 B 或两性霉素 B 脂质体联合氟胞嘧啶治疗,也有报道卡泊芬净治疗心内膜炎有效,大多数患者需联合瓣膜置换术治疗,通常在瓣膜置换术后继续抗真菌治疗 6 周以上。慢性播散性念珠菌病一般需要治疗数月。大部分患者开始予两性霉素 B 脂质体治疗,后改为氟康唑治疗,直到病灶消失。对于高危人群,如对于粒细胞减少症的危重患者或行复杂肝脏移植术患者,常应用抗真菌药物预防念珠菌的感染。可选用氟康唑或伊曲康唑口服溶液等预防。

2. 对症治疗

(1) 一般治疗 危重或免疫低下患者应给予高营养、易消化食物,并维持电解质平衡,以及对症支持治疗。同时应注意清洁口腔,清除残留食物,减少口腔念珠菌的定植。

(2) 去除诱因 如粒细胞减少患者应提高白细胞总数,免疫低下患者应增强机体的免疫力,大面积烧伤患者应促进伤口的愈合。胃肠功能障碍或衰竭是危重患者肠道及系统性真菌感染的重要原因,因此要改善胃肠粘膜营养和肠道

微循环,促进胃肠粘膜的修复和胃肠道功能的恢复,防止肠道细菌易位,维护黏膜屏障的完整性。同时,还可应用肠道黏膜保护剂如思密达等,可吸附病原菌和毒素,并能通过与肠道粘液分子间的相互作用,增强粘液屏障,以防御病原菌的侵入。

(3) 清除局部感染灶 如果为导管相关性菌血症,应拔除或更换导管,化脓性血栓性静脉炎需行外科手术治疗,如节段性静脉切除术。对于并发念珠菌心内膜炎患者,内科保守治疗效果较差,需行瓣膜置换术。

(4) 基础疾病的治疗 胃溃疡患者应服用抑酸、保护胃黏膜药物,以促进消化道粘膜的修复。对合并有其他基础疾病如结核病、糖尿病等患者,应积极控制原发病的治疗。

(5) 手术治疗 对真菌性食管炎所致食管狭窄者可选用内镜下扩张或放置支架治疗,内科治疗不能闭合瘘道或有出血、穿孔等严重并发症者应予手术治疗。

(九) 预防 对易感人群应经常检查,并采取以下积极预防措施:①尽量减少血管插管及监护设施的使用次数及时间,并加强导管插管的护理及定期更换;②合理使用抗菌药物,尽量避免长期、大剂量的使用;③加强医护人员手的清洗,控制医用生物材料及周围环境的污染也极为重要。真菌药物的预防应用对于高危患者(如器官移植、异基因造血干细胞移植等)可给予抗真菌药物治疗,能减少侵袭性真菌感染的发生。

二、肺曲霉病

肺曲霉病(*aspergillosis*)是由各种曲霉所引起的肺部病变。好发于免疫功能低下者,以侵袭性病变为主,可出现侵袭性肺曲霉病(急性或亚急性)、慢性肺曲霉病。重度免疫功能低下如骨髓或器官移植、高强度化疗等患者,常引起严重的侵袭性肺曲霉病,病死率高达63%~92%,但该病的早期诊断和积极治疗可明显提高患者的生存率。

(一) 病原学

曲霉属(*Aspergillus* spp.)是一种腐生丝状真菌,广泛存在于自然环境中,易在土壤、水、食物、植物和空气中生存。仅有无性期的曲霉属半知菌亚门、丝孢菌纲、丝孢菌目、丛梗孢科。存在有性期的曲霉属子囊菌亚门,不整子囊菌纲、散囊菌目、散囊菌科。目前已知曲霉属有300余种,其中致病性曲霉至少有20余种,临床菌株主要为烟曲霉(*A. fumigatus*)、土曲霉(*A. terreus*)、黄曲霉(*A. flavus*)、构巢曲霉(*A. nidulans*)、黑曲霉(*A. niger*)等。曲霉特征性结构为分生

孢子头和足细胞,前者包括分生孢梗茎、顶囊、瓶梗、梗基和分生孢子,后者为转化的厚壁、膨化菌丝细胞。分生孢子可大量释放到空气中,孢子直径为2~10 μm ,容易悬浮在空气中并存活很长时间。

曲霉最适生长温度为25℃~30℃,而致病性曲霉能在35℃~37℃生长,烟曲霉耐热性更高,在40℃~50℃也能生长,多数致病性曲霉繁殖力强,培养仅需36~48小时,少数菌种则需数日或数周。在培养基中均形成丝状菌落,菌落和分生孢子的形态、颜色,以及有性孢子的形态各不相同,常以此进行菌种的鉴定。曲霉在组织内常见为无色分隔的菌丝,典型者呈45°分枝,菌丝分隔有助于与接合菌相鉴别。

曲霉感染以烟曲霉最为常见,可引起各种类型的曲霉病。通常,侵袭性肺曲霉病主要为烟曲霉、黄曲霉等。曲霉球常由烟曲霉、黑曲霉等所致。土曲霉偶可引起脑曲霉病。变应性曲霉病的病原菌包括烟曲霉、黄曲霉、赭曲霉、构巢曲霉、黑曲霉、土曲霉和棒状曲霉等。黑曲霉以定植方式更为多见。

(二) 流行病学

近20余年来,由于干细胞移植、实体器官移植、肿瘤化疗、大剂量广谱抗菌药物的长期应用,以及糖皮质激素、免疫抑制剂的广泛应用等因素,侵袭性真菌感染的患病率和病死率均呈显著上升趋势。目前侵袭性曲霉菌感染已成为粒细胞缺乏患者继发感染的重要死亡原因,尤其是白血病、骨髓移植或实体器官移植患者。近年资料还显示,非烟曲霉(*non-fumigatus aspergillus*)如黄曲霉、黑曲霉、土曲霉等引起的侵袭性曲霉病有明显上升趋势,对传统抗真菌药物的抗菌活性在下降。此外,慢性肺曲霉病也有增多趋势。

(三) 发病机制与病理

曲霉为条件致病菌,主要经空气传播,所产生的分生孢子进入上呼吸道后,可长期粘附和寄生于鼻腔和鼻咽、口咽部的粘膜上,而不引起任何症状。当鼻窦局部有慢性炎症、外伤、窦腔内有病理性分泌物潴留、或鼻内通气引流受阻时,就可以发生各种曲霉病。与此同时,曲霉的分生孢子吸入后可沿气道寄生,并可侵入肺泡,形成各型肺曲霉病。

当宿主皮肤、粘膜等完整的防御屏障受损,和/或机体免疫功能低下(尤其是中性粒细胞缺乏和吞噬细胞功能减退),导致吸入的曲霉孢子和菌丝不能被杀灭而发生侵袭性病变。与此同时,曲霉及其在体内外生长繁殖过程中产生的多种代谢产物,如粘帚霉毒素、烟曲霉素、烟曲霉酸等均具有致病性。一方面增强曲霉识别、粘附和穿透组织作用,另一方面又能降低呼吸道粘膜纤毛运动及

损害其上皮细胞,并通过非特异性抑制单核-吞噬细胞的吞噬、杀菌功能,降低调理作用来逃避宿主的防御系统,有利于曲霉的繁殖和侵袭。侵入组织的菌丝具有嗜血管特性,导致血管栓塞和组织梗死。宿主的防御功能对曲霉的清除起着非常重要的作用,如肺泡吞噬细胞和上皮细胞上的病原识别受体能与曲霉菌结合,从而诱导趋化因子和细胞因子产生,活化和补充中性粒细胞和其他炎症细胞,并激活 NADPH 氧化酶,刺激 T 辅助淋巴细胞,来调节免疫反应,清除致病菌。当机体免疫力严重低下或缺陷时,就易发生侵袭性肺曲霉病,更可发生播散性病变,侵犯胸膜、心包膜,形成胸腔、心包积液,也可经血流播散至其他器官,如心脏瓣膜、肝脏、肾脏、脑、骨骼、胃肠道等。曲霉球能寄植肺内空腔数年,有时会因曲霉球接触空腔侧壁,引起周围组织慢性炎症反应、纤维化。慢性空腔性肺曲霉病未经治疗空洞会逐渐增大,由于曲霉及其分泌物或产物,或炎症反应可直接破坏空洞周围肺组织,胸膜增厚常见。慢性肺纤维化性肺曲霉病见肺组织广泛纤维化,以及轻微慢性炎性细胞浸润,形成机制尚不十分明确。

组织病理改变 主要有慢性非特异性炎症、肉芽肿反应、凝固性坏死、化脓性炎症及血管炎性病变。急性侵袭性病变以凝固性坏死和血管炎性改变为主,在坏死组织中可见菌丝,凝固性坏死往往是病情迅速进展的标志。慢性侵袭性病变则以慢性化脓性炎症及肉芽肿反应为主,也可伴有慢性非特异性炎症,或发生凝固性坏死及真菌性血管炎改变,在化脓灶或多核巨细胞中往往能找到真菌菌丝和孢子,慢性肉芽肿反应或非特异性炎症改变,在嗜酸性坏死组织周围可见真菌菌丝及巨细胞等炎症细胞等,肉芽肿改变提示患者对真菌有一定的免疫力,疾病进展缓慢。

(四) 临床表现

曲霉可侵犯皮肤、粘膜、肺、脑、眼、耳等全身各部位,但以肺部最为常见。肺曲霉病可发生在任何年龄、性别和种族,尤以农民、园艺工人及免疫低下人群多见。

1. 急性、亚急性侵袭性肺曲霉病(invasive pulmonary aspergillosis) 好发于免疫功能严重低下患者,易感因素为持续粒细胞缺乏、血液系统恶性肿瘤、异基因造血干细胞移植、实体器官移植、大剂量糖皮质激素的应用等,是侵袭性曲霉病最常见的感染部位。常呈急性或亚急性起病,有发热、咳嗽、咳黏白痰或黄脓痰、胸痛、呼吸困难、咯血,控制不佳可以迅速进展至呼吸衰竭,并经血源播散,扩展及中枢神经系统等全身各组织器官,病死率极高。痰真菌涂片、培养可见曲霉菌丝,影像学可出现特征性改变(晕轮征、新月征),以及血清曲霉特异性抗

原检测阳性,均有助于诊断,但确诊仍有赖于组织培养及组织病理。

2. 慢性肺曲霉病 多为烟曲霉感染。患者常无明显或仅轻度免疫功能低下患者,病变进展缓慢。主要类型包括肺曲霉球(pulmonary aspergilloma)、慢性空腔性肺曲霉病(chronic cavitary pulmonary aspergillosis, CCPA)和慢性纤维化性肺曲霉病(chronic fibrosing pulmonary aspergillosis)。

(1)肺曲霉球:通常发生在已有肺病变空腔内,如肺结核空腔、癌性空腔等。曲霉球多为单个,由曲霉菌丝、炎症细胞、纤维、黏液以及组织碎片组成。通常不侵犯空腔壁和周围的肺组织,游离在空腔内,空腔壁较厚。患者数月或数年可无明显症状,偶有咯血,严重者可大咯血,未经治疗会进展为慢性空腔性肺曲霉病。

(2)慢性空腔性肺曲霉病:中年和老年患者好发,常有慢性肺部基础疾病或轻度免疫功能低下。临床表现无特异性,轻重不一,可伴有发热、体重下降、乏力、慢性咳嗽、咯血、气促。早期肺内并无空腔性病变,以后可逐渐形成单个或多发空腔,多在肺上叶,约半数病人可有曲霉球。实验室检查多数患者在病程中可出现血清曲霉抗体阳性、曲霉抗原皮内试验呈阳性反应、痰培养阳性,偶经活检确诊。影像学新的空洞形成或逐渐增大具有一定特征性,空腔周围组织炎性浸润和局部胸膜增厚常见,也提示疾病活动。

(3)慢性纤维化性肺曲霉病:常发生在慢性空腔性肺曲霉病或肺曲霉球基础上,故亦有学者将其归入慢性空腔性肺曲霉病。其特征性临床表现为肺纤维化和肺功能下降。影像学显示单侧或双侧肺上叶呈毛玻璃样改变。由于出现不同程度的肺纤维化,故肺功能显著下降,多数患者在休息时仍有低氧血症,需长期供氧,且Ⅰ型呼吸衰竭多见。

(五) 实验室检查

1. 一般检查

(1)血常规 白细胞总数和中性分类可轻度或明显增多。

(2)生化检查 血清总 IgE 水平升高是诊断和随访 ABPA 常用方法之一。如果没有使用糖皮质激素,血清水平正常可除外该病;如果呈 2 倍以上升高,具有诊断价值。

2. 真菌学检查

(1)直接镜检 取痰、脓液、支气管肺泡灌洗液或活检组织病理切片等直接镜检。显微镜下见 45°分枝的无色有隔菌丝。取自空气流通、供氧充足的痰液、脓腔、空腔中的标本有时可见曲霉分生孢子头。

(2)真菌培养 室温沙氏培养基上菌落生长快,毛状,有黄绿色、黑色、棕色等。镜下可见分生孢子头和足细胞等曲霉特征性结构。由于曲霉无处不在,故临床上不能仅仅根据痰培养阳性就诊断为侵袭性肺曲霉感染。痰培养对某些情况下(尤其是粒细胞缺乏伴发热)有较好的阳性预测值,惟敏感性仅为8%~34%,确诊仍有赖于组织或无菌体液培养。支气管肺泡灌洗液真菌培养可提高诊断的敏感性和特异性。真菌培养阳性仍需进一步菌种鉴定。

(3)曲霉特异性抗原检测 血清曲霉特异性抗原(曲霉半乳甘露聚糖)检测,简称GM试验,主要应用于血液系统恶性肿瘤或异基因造血干细胞移植患者侵袭性肺曲霉病的早期诊断,具有较好的敏感性和特异性;其次也可用于实体器官移植患者。方法有酶联免疫吸附试验(ELISA)和乳胶凝集试验,近年资料还显示可用于支气管肺泡灌洗液、脑脊液等临床标本的检测。动态监测较单次检测更有临床意义,但抗真菌药物的使用可降低其敏感性。还应注意假阳性问题,如使用哌拉西林/三唑巴坦、或其他真菌如组织胞浆菌感染会有假阳性。此外,还有血清真菌(1→3)- β -D葡聚糖检测,简称BG试验,也能对包括曲霉和念珠菌在内的临床常见的侵袭性真菌感染作出早期判断,但不特异于曲霉,对念珠菌、肺孢子菌及部分丝状真菌(除外接合菌)也呈阳性,故联合GM试验对侵袭性肺曲霉病的诊断临床意义更大,可以大大降低其假阳性。

(4)组织学检查 经皮肺穿刺或支气管镜肺活检组织真菌培养和病理检查,肺曲霉病的组织病理反应一般为化脓性或混合性炎症反应。曲霉的组织相为无色分隔的菌丝,宽3~7 μ m,一般粗细均匀,典型呈45°分枝。病理组织中多数曲霉菌丝经苏木素-伊红(HE)染色可见,但在坏死组织中菌丝颜色较淡,不易分辨,可加用过碘酸希夫(PAS)或姬姆萨(GMS)染色。

(5)分子生物学检测 主要是应用实时PCR技术对血液、支气管肺泡灌洗液中曲霉特异性DNA片段进行检测,具有较好的敏感性和特异性,特别是近期一些前瞻性临床研究显示有更好的特异性和阴性预测值。但是,目前该技术尚未被正式批准临床常规应用,主要与其假阳性和标准化问题尚未完全解决有关。

(六)影像学检查

肺部高分辨CT(high resolution CT)出现晕轮征(halo sign),被认为是侵袭性肺曲霉病的早期特征性改变。晕轮征即在肺部CT上表现为结节样改变,其周边可见密度略低于结节密度,而又明显高于肺实质密度,呈毛玻璃样改变。其病理基础是肺曲霉菌侵犯肺部小血管,导致肺实质出血性梗死,早期病灶中

心坏死结节被出血区围绕,后者在高分辨 CT 上表现为“晕轮征”,尤其是在骨髓移植等患者中出现此征时应高度怀疑此病。病程后期(2 周左右)由于病灶组织出血、梗死、液化,坏死组织随呼吸道排出体外,可以形成新月样空腔,在影像学上称之为“新月征”(air crescent sign),为侵袭性肺曲霉病影像学的另一特征性改变,但两者仍不能作为确诊依据,如接合菌、军团菌、巨细胞病毒感染,以及 Kaposi 肉瘤等非感染性疾病也可见类似的特征性改变,进一步可行支气管镜或穿刺活检等检查帮助确诊。肺曲霉球出现在肺内空腔中,曲霉球内含致密团块状阴影,占据空腔的部分或大部分,团块影可随体位移动而摆动。慢性空腔性肺曲霉病常为肺内多个空腔,多发性分布于多个肺叶。

(七) 诊断和鉴别诊断

1. 侵袭性肺曲霉病 该病病情凶险,进展迅速,早期诊断、早期治疗病死率可显著下降,但由于临床非特异性表现,气道分泌物培养阳性的敏感性和特异性不够,病理确诊又十分困难,故应根据宿主高危因素(如持续粒细胞缺乏、实体器官移植等)、临床特征(临床症状、体征、及影像学特征性改变等)、微生物学检查(痰和肺泡灌洗液的真菌涂片、培养、GM 试验、BG 试验等)和组织病理学改变(病理切片和组织真菌培养)的结果,采取分级诊断和分级治疗的策略,分级诊断依次为①拟诊(possible):同时符合宿主发病危险因素、临床特征或微生物学检查依据者;②临床诊断(probable):同时符合宿主发病因素、临床特征和微生物学检查依据者;③确诊(proven):符合宿主发病因素、临床特征、微生物学检查和肺组织病理依据者。此外,还需与肺部细菌、结核或其他真菌如接合菌感染等相鉴别,需与非感染性疾病如恶性肿瘤等。

2. 慢性肺曲霉病 如果肺空腔内出现真菌球,应高度怀疑肺曲霉球。其影像学特征性改变为曲霉球可随体位的变动而变动。半数患者痰培养可分离到曲霉菌,血清曲霉特异性 IgG 抗体阳性,但应用皮质激素患者可阴性。应与肺部恶性肿瘤、脓肿等相鉴别。如果患者没有严重免疫低下基础疾病,肺部症状、体征(体重下降、咳嗽、咳痰、或咯血)持续一个月以上,但无播散性改变。影像学检查可见新的肺内空腔形成或逐渐增大,空腔周围组织炎症浸润和局部胸膜增厚,肺内或空腔内分离到曲霉菌或曲霉皮内抗原呈阳性反应,可诊断为慢性空腔性肺曲霉病,但确诊仍有赖于组织活检。

(八) 并发症

侵袭性肺曲霉病可并发大咯血、呼吸衰竭,可发生播散性曲霉病,经血行播散至全身各脏器,尤其是中枢神经系统,病死率极高。慢性肺曲霉病进展缓慢,

但最终可发生大咯血、肺纤维化、肺功能显著降低、呼吸衰竭。部分肺曲霉球患者也会发生术后并发症,包括曲霉性脓胸、持续性气胸、支气管胸膜瘘、呼吸受限及继发细菌感染。

(九) 预后

肺曲霉病患者病情轻重不一,侵袭性肺曲霉病进展较快,尤其是严重免疫低下患者,病情可迅速恶化,病死率极高。肺曲霉球患者预后相对较好,近10%曲霉球可自行消失,84%患者手术治疗效果较好。

(十) 治疗 根据不同的感染类型,选用不同的治疗方案。同时应在去除诱发因素、治疗原发疾病、增强体质的基础上进行。

1. 急性、亚急性侵袭性肺曲霉病 目前治疗侵袭性肺曲霉病常用的抗真菌药物有三唑类、棘白菌素类和多烯类,包括两性霉素B、两性霉素B脂质体、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑、卡泊芬净、米卡芬净。我们在具体选择时主要根据两方面来考虑:首先,根据侵袭性肺曲霉的分级诊断,采取相应的抗真菌药物分级治疗策略,包括预防治疗(prophylaxis)、经验性治疗(empirical therapy)、先发治疗(preemptive therapy)和确诊治疗(target therapy),由此参照指南选择相应治疗药物。其次,根据患者感染病原菌、部位、病情轻重以及药物敏感性试验来确立个体化的治疗方案。

(1) 预防治疗 由于在一些高危人群中,一旦出现真菌感染,病死率极高,而早期诊断又非常困难,预防用药能大大降低患病率和病死率,故目前比较倾向的是将其应用于如血液系统恶性肿瘤伴持续粒细胞缺乏、异基因造血干细胞移植,以及有高危因素的实体器官移植患者。也有主张应用于艾滋病、ICU等危重患者,但还缺乏足够的循证依据。

(2) 经验性治疗 是指在免疫缺陷、长期应用糖皮质激素治疗后,出现不明原因发热,广谱抗菌药物治疗4天无效者,高度怀疑真菌感染时,可在积极寻找病因同时,经验性应用抗真菌药物治疗。

(3) 先发治疗 是指临床诊断病人已经具备微生物学[分泌物或体液真菌培养,和(或)血液真菌抗原及其他血清免疫学检测]阳性证据,但尚无无菌体液或组织病理学确诊证据时所采取的治疗策略。近年来,由于在诊断技术上有了新的认识和提高,如肺部高分辨CT的早期特征性改变(晕轮征等)、血清曲霉特异性抗原GM试验、血清真菌特异性抗原BG试验,以及PCR等分子生物学方法的特异性检测,先发治疗要较经验性治疗针对性更强,可避免过早治疗很有可能并非真菌感染而导致的过度治疗,所以目前更倾向于先发治疗。但有时若等

到完全明了后再治疗,会错过治疗窗口,达不到满意的疗效,甚或延误病机导致死亡,因而在临床实践中治疗时机的把握有时确实很难。对于极度高危且病情危重病人,由于一旦出现侵袭性肺曲霉病,病死率极高,而早期诊断又非常困难,此时宜采用经验性治疗,甚至早期经验性治疗,可起到事半功倍的效果。而对于病情并非十分凶险的病人,我们尽可能多收集一些临床真菌感染的微生物学证据,应积极开展呼吸道等临床标本的真菌涂片、培养,以及肺部 CT 的动态监测,有条件的单位还可进行 GM 试验和 BG 试验,由此所采用的先发治疗针对性更强。但值得注意的是,当我们应用 GM、BG 试验时,对于非血液系统粒细胞缺乏或骨髓移植病人,其敏感性和特异性都有很大的差异,应结合临床综合考虑其结果,以免误诊或漏诊。

(4)确诊治疗 总的来说,应根据患者的机体免疫力、病情轻重、感染病原菌及其药物敏感性等因素来确立具体治疗方案。

2. 慢性肺曲霉病

(1)肺曲霉球 免疫正常无症状患者通常不主张治疗,有症状者宜抗真菌药物治疗,可口服伊曲康唑,具有较好的疗效,其他抗真菌药物也有一定疗效。对于危及生命或严重咯血者主张手术治疗,术前或术后最好予以抗真菌治疗,以防胸膜曲霉病或支气管胸膜瘘等并发症发生。严重咯血者还可应急采取支气管动脉栓塞治疗。

(2)慢性空腔性肺曲霉病 可选用伊曲康唑或伏立康唑长期治疗,也可给予泊沙康唑、米卡芬净等。疗效可根据用药后全身症状如体重、乏力,肺部症状如咳嗽、痰量、气促等,以及曲霉特异抗体效价的变化来评估。治疗后仍反复咯血者提示疗效不佳,可给予 3-4 周静脉滴注两性霉素 B 治疗。外科手术治疗因易引起严重并发症,而不推荐常规使用。慢性纤维化性肺曲霉病治疗与慢性空腔性肺曲霉病治疗相似。

(十一) 预防

1. 控制传染源 加强医院感染管理,严格执行消毒隔离制度,以及规范无菌操作规程。尽可能减少灰尘飞扬,尤其是医院在装修和重建期间,应尽可能地减少施工对周围环境的污染。

2. 切断传播途径 保持室内清洁、干燥,定期更换枕头,避免接触花卉、腐败的植物(如树叶、谷物和蔬菜等),不宜进入花园、建筑工地等曲霉高污染区域。

3. 保护易感人群 对于高危人群如骨髓移植、高强度化疗、粒细胞缺乏等

患者应减少空气中曲霉孢子的吸入,应勤洗手,不吸烟,若不可避免到可疑环境,应戴好标准口罩。移植患者应动态监测肺部 CT 变化、血清曲霉特异性抗原等。此外,对于免疫严重低下患者原发病的积极治疗,以及抗真菌药物的预防性应用也非常重要。

三、隐球菌病

隐球菌病(cryptococcosis)是由隐球菌所致全身感染性疾病,好发于细胞免疫功能低下患者,主要侵犯中枢神经系统和肺脏,亦可侵犯皮肤、粘膜、骨骼及肝脏等组织、器官。本病多见于成年人,临床感染常呈亚急性或慢性过程。近年来,由于艾滋病的流行、免疫低下患者的显著增多,隐球菌病的发病率也呈明显上升趋势,在国外已成为艾滋病患者最常见的并发症之一,同时,也是艾滋病患者死亡的主要原因之一,而早期诊断和积极治疗可降低病死率。

(一) 病原学

隐球菌属(*Cryptococcus*)至少有 30 多个种,其中具有致病性的绝大多数为新生隐球菌(*C. neoformans*)和格特隐球菌(*C. gatti*),过去分别称之为新生隐球菌新生变种和格特变种,其它种类隐球菌如罗伦隐球菌、浅白隐球菌等偶有引起人类感染的临床报道,而我们通常所指隐球菌主要是新生隐球菌。隐球菌呈圆形或椭圆形,直径一般在 $4 \sim 6 \mu\text{m}$,大小为红细胞的 $2 \sim 3$ 倍,个别可达 $20 \mu\text{m}$ 。能保留革兰染色,PAS 染色菌体呈红色,菌体为宽厚透明的荚膜所包裹,荚膜可比菌体大 $1 \sim 3$ 倍,不形成菌丝和孢子,赖出芽生殖。隐球菌在普通培养基生长良好,生长最适宜温度为 30°C 左右,且能在 37°C 生长,而非致病性隐球菌在 37°C 不能生长。能同化 D-葡萄糖、D-半乳糖、蔗糖、麦芽糖等,而不能同化乳糖、蜜二糖。其氮源主要为含氮有机化合物,但不利用缬氨酸,也不能还原硝酸盐。绝大多数隐球菌产生尿素酶,在隐球菌胞内有酚氧化酶,能作用于多巴、单酚或双酚化合物,产生黑色素(melanin),保护自身在宿主体内存活,同时又有致病性。

隐球菌荚膜的主要成分荚膜多糖是确定血清型特异性的抗原基础,并与其毒力、致病性以及免疫原性密切相关。根据隐球菌荚膜多糖的生化特性将其分为 2 个种和 5 个血清型:①新生隐球菌(*Cryptococcus neoformans*),有性阶段为新生线黑粉菌(*Filobasidiella neoformans*),血清型表现为 A、D 和 AD 型;②格特隐球菌(*Cryptococcus gattii*),有性阶段为棒杆孢线黑粉菌(*Filobasidiella bacillospora*),血清型表现为 B、C 型。两种隐球菌在生化特性、流行病学分布、遗传学以及感染的严重程度等方面各不相同。

(二) 流行病学

1. 传染源 鸽粪是新生隐球菌的重要传染源,中性、干燥鸽粪易于本菌的生长,鸽子栖息多年的场所如旧房屋、塔楼等易于分离到。鸽子是本菌的携带者,鸽子的喙喙、双足均可分离到本菌,但鸽子自身却无隐球菌感染。此外,其他禽类如鸡、鹦鹉、云雀等排泄物亦可分离出隐球菌。桉树则是格特隐球菌的主要传染源,澳洲的树袋熊是格特隐球菌的携带者,在其爪、粪便中均可分离到本菌。但近年来也有学者从其它树木如杉树、橡树中分离到格特隐球菌,提示桉树并非格特隐球菌的惟一传染源。

2. 传播途径 隐球菌病一般认为主要是从呼吸道吸入环境中的酵母样细胞或担孢子,导致肺部感染。其次,消化道、皮肤也是引起感染的潜在入侵途径。一般认为人与人、人与动物之间并不直接传播。

3. 易感人群 人群普遍易感,但有一定自然免疫能力。很多健康人群可能吸入隐球菌但没有致病,或仅为自限性肺炎,而细胞免疫功能低下患者则明显易感,然而仍有近 50% 患者并未发现潜在的基础疾病。

4. 流行特征 隐球菌病在世界各地均有发生,可发生在任何年龄组,多见于 20~50 岁,儿童相对少见,男性较女性为多,呈散发性分布,然而,随着艾滋病的流行,隐球菌感染已成为艾滋病患者最常见的 4 个机会性感染之一。我国自 1948 年杨国亮教授在上海发现隐球菌病以来,全国大部分省、市均陆续有报道,且呈逐年增多的趋势,主要发生于恶性肿瘤、大剂量糖皮质激素使用等基础上,但亦有半数患者并无明确的免疫功能低下疾病。隐球菌血清型分布特点以血清型 A/D 最为多见,呈全球性分布,B/C 型格特隐球菌则较为少见,艾滋病患者也绝大多数为 A 型,B 型主要分布在澳洲等热带、亚热带地区,C 型主要出现在美国。我国则以 A/D 血清型为主(绝大多数为 A 型,D 型较少),而少数为血清型 B/C 型(均为 B 型)。

(三) 发病机制与病理 隐球菌的发病机制是多因素的,与病原菌的菌量、毒力以及机体免疫状态等因素密切相关。

1. 病原菌在发病机制中的作用 国内外学者对隐球菌的致病性及其在发病机制中的作用进行了深入的研究。目前认为隐球菌的荚膜多糖是其最主要的致病因子,其致病的原因可能与其抑制机体免疫及增加免疫耐受性有关。体外研究显示,在补体参与下粒细胞的吞噬和杀菌作用得到加强,但荚膜多糖能抑制补体参与粒细胞的吞噬过程,削弱 T 细胞特异性抗隐球菌的免疫应答,从而使其能在体内存活,并具致病性。隐球菌合成的黑色素则是隐球菌的又一致

病因子,它主要是通过隐球菌的酚氧化酶将体内 L-多巴、多巴胺等酚化合物转化而来。黑色素缺乏株致病性明显低下,且易被宿主效应细胞所吞噬。产黑色素还能通过其抗氧化作用来清除宿主效应细胞产生毒性自由基,如超氧化物和其他氧化物,以保护隐球菌细胞免受攻击。此外,黑色素尚有抵抗紫外线和降低两性霉素 B 的抗菌活性。隐球菌能在 37℃ 生长,而其他非致病性隐球菌在此温度下不能生长,亦被认为是其致病因素之一,但其具体致病机制研究尚少。而活性细胞外磷脂新近被认为是另一致病因子。实验表明大多数临床分离株均分泌具生物活性的细胞外磷脂,且认为它可破坏细胞膜及肺泡结构,使病原菌易于进入肺泡及脑组织中。由此可见,病原菌在发病机制中起着重要的致病作用。

2. 机体免疫性在发病机制中的作用 越来越多的研究表明,特异性细胞免疫和体液免疫均可发挥抗隐球菌作用,细胞免疫是机体抵抗隐球菌感染最重要的防御机制。近年来艾滋病患者隐球菌病的发病率显著上升,也从另一角度证实细胞免疫所起的重要作用。当隐球菌吸入人体呼吸道后,在补体系统的调理,以及 TNF、IL、IFN 等细胞因子的协同作用下,活化的吞噬细胞、中性粒细胞就易于使隐球菌局限于肺部,并最终被吞噬和清除。人体中枢神经系统的星形胶质细胞是构成血脑屏障、脑-脑脊液屏障的重要组成部分。它在阻止隐球菌进入脑实质过程中起着关键作用,并能产生大量细胞因子和一氧化氮,抑制隐球菌的生长。同时,在脑血管周围的小神经胶质细胞、吞噬细胞在防御中也起着重要作用,能阻止隐球菌播散至脑实质。但是,隐球菌仍然易侵犯中枢神经系统,往往首先累及脑脚间池引起脑膜炎,然后经血管周围间隙扩散至脑实质引起脑膜脑炎;还可产生多发性小囊,内含大量酵母菌,称为假性囊肿,并进一步发展形成隐球菌瘤。隐球菌易侵犯中枢神经系统的原因并不十分清楚,可能与脑脊液中缺乏调理素、可溶性抗隐球菌因子、活化补体,以及中枢神经系统有大量多巴胺,成为隐球菌产黑色素的底物,使其致病性增加有关。

本病的病理改变主要为胶质性和肉芽肿性病变。胶质性病变是由成堆的隐球菌菌体在组织内发生粘液样变性而形成。肉芽肿性病变主要由组织细胞、淋巴细胞、成纤维细胞及巨噬细胞组成,在肉芽肿中隐球菌较少。细胞免疫功能低下患者,特别是艾滋病患者的炎症反应轻微,仅见吞噬细胞浸润,但以弥散性损害为主;而机体免疫功能正常患者,炎症反应稍明显,可见大量淋巴细胞和活化的吞噬细胞浸润,病变相对较局限。

病变主要侵犯脑(脊)膜及脑(如大脑的各部位、间脑、脑干、小脑等),导致

脑组织充血、水肿,及继发于血管病变所致脑梗塞软化灶。此外,还可形成颅内肉芽肿、脑积水。肺部病变可见多数黄白色或灰白色结节,两肺上下叶、肺门及胸膜均可累及。切面呈粘液胶冻状,可见肺泡扩张,中间充满了大量隐球菌。其它如肾脏病变在肾实质的表面可见散在的泡状突起,肾小球可见隐球菌。皮肤隐球菌也可出现胶质性和肉芽肿性皮炎。

(四) 临床表现

1. 中枢神经系统隐球菌病 在中枢神经系统真菌感染中最为常见,多见于成年人,起病常隐匿,表现为慢性或亚急性过程,少数免疫低下患者可急性起病,病死率高。约 12.5% 患者伴有颅外感染,艾滋病患者则高达 50%。97% 的隐球菌脑膜炎患者在病程中出现头痛,通常头痛是最早或惟一的症状,在确诊前 1~20 周(平均 6 周)就开始出现。初起为间歇性,以后持续并进行性加重,后期头痛剧烈,难以忍受;头痛以前额、颞区为显,枕部少见。90% 患者在病程中可出现发热,体温一般在 39℃ 以下,个别患者可出现高热。发热同时也是艾滋病患者并发隐球菌脑膜炎的最早症状之一,据报道 2/3 以上患者均有发热。在病程中、后期部分患者可出现视物模糊、畏光、视力下降,甚至完全失明,可能与隐球菌直接导致视神经通道受损、视神经炎、视神经萎缩、脉络膜视网膜炎及颅内压高有关。除视神经受累外,其他感觉、运动神经损害相对少见,约 10% 患者在后期可出现听力下降、偏瘫、共济失调、腱反射亢进或减弱,以及局灶性神经系统的定位体征等。尽管隐球菌脑膜炎以脑膜炎型多见,然而约 2/3 患者脑膜刺激征缺如或不明显。此外,HIV 感染者,常伴有严重颅外播散性感染,包括菌血症、淋巴结受累等。

2. 肺隐球菌病 大多数患者临床表现轻微,且无特异性,如咳嗽、咳少量粘痰,偶有咯血,侵犯支气管可致大量粘痰,含大量隐球菌,可伴有低热、胸痛、乏力、体重减轻,但上述症状均不显著。与肺结核相比,鲜有盗汗。个别严重者急性起病,进展迅速,预后不佳。一些无症状者往往通过肺部影像学检查发现,最常见者为单个、中等密度的结节,偶有多发结节、空洞形成。部分患者表现为肺炎或支气管周围炎改变,恶性淋巴瘤、白血病患者继发肺隐球菌病还可表现为粟粒样改变。支气管炎或肺炎患者叩诊呈浊音,呼吸音低下。粟粒样改变者肺尖或肺底部可闻及湿性啰音、胸膜摩擦音。免疫低下患者可播散至肺外。

3. 其他部位感染 由于隐球菌可通过呼吸系统、血液和淋巴系统或局部侵入等方式感染,因此全身各脏器均可累及,如皮肤、粘膜、肾脏、肾上腺、胃、甲状腺、前列腺、心脏、乳房、肝脏、脾脏、骨骼、关节等。由于各感染部位所引起的临

床表现并无特异性,因此,易引起临床误诊或漏诊。

(五) 实验室检查

1. 常规检查 隐球菌感染患者外周血白细胞数正常或轻度增高,个别患者明显增高,且以中性粒细胞增多为主。隐球菌脑膜炎患者脑脊液多有不同程度的异常,呈非化脓性改变。70%患者的脑脊液压力明显增高,大多数大于200mmH₂O。脑脊液外观清澈、透明或微混,细胞数轻至中度增多,以单核细胞增多为主,早期可以多核细胞占优势。蛋白含量呈轻度或中度增高,个别患者可达4 g/L以上。大多数患者糖含量显著下降,甚至为零。然而,艾滋病或严重免疫低下患者并发隐球菌脑膜炎时,往往脑脊液常规、生化检查正常或轻度异常。

2. 真菌学检查

(1)直接镜检 脑脊液墨汁涂片镜检则是隐球菌脑膜炎诊断最简便而又迅速的诊断方法。涂片以印度墨汁为佳,约70%隐球菌脑膜炎患者可获阳性结果,其中90%患者可一次查到隐球菌。一些急性重症感染的患者,外周血涂片及骨髓涂片也可发现隐球菌。此外,活检组织病理切片镜检可获阳性结果。

(2)分离培养 培养仍然是确诊的“金标准”,需时2~5d,由于脑脊液中隐球菌含量较少,因此,需多次培养以提高阳性率。此外,脑外可疑病灶的标本分离培养也具有重要的临床意义。有学者认为即使没有泌尿系统和呼吸系统的症状和体征,尿和痰液的培养仍是必需的。因为在呼吸道感染的早期,血清隐球菌抗原滴度低,肺部影像学无异常,而此时痰培养可以阳性。同样,尽管没有肾脏的实质改变,尿培养也可以阳性。血培养阳性常发生在大剂量应用糖皮质激素、粒细胞缺乏症以及艾滋病等免疫抑制或缺陷患者身上。此外肺隐球菌病患者支气管肺泡灌洗液检测阳性率略高于经支气管活检,且较活检并发症要少。

(3)免疫学检测方法 主要是检测隐球菌的荚膜多糖特异性抗原。方法有乳胶凝集试验、ELISA和单克隆抗体法,其中乳胶凝集试验最为常用。该方法简便、快速,优于墨汁涂片,对怀疑隐球菌感染而涂片、培养均为阴性的患者更具诊断价值。现商用乳胶凝集试验不仅能检测血清和脑脊液标本,还能检测支气管肺泡灌洗液、肺穿刺吸出物、尿液中的隐球菌抗原。该方法的缺点是可以出现一定的假阳性。

(4)分子生物学检测方法 近年来不断发展的分子生物学方法则为隐球菌检测提供了新的诊断方法,可以特异地检出隐球菌,同时还可区别是新生隐球

菌还是格特隐球菌,同时也有较好的敏感性,可测出 10pg 隐球菌 DNA 模板及 1.0×10^3 CFU 隐球菌,可用于脑脊液、痰液、支气管肺泡灌洗液及经支气管吸出物检测,具有较好的应用前景。

(六) 诊断

对于临床上出现中枢神经系统感染的症状、体征,伴脑脊液压力明显增高、脑脊液糖含量明显低下的患者,应高度警惕隐球菌脑膜炎的可能,尤其是具有免疫功能低下的患者和养鸽或有鸽粪接触史者,更应高度怀疑。然而,隐球菌脑膜炎的确诊仍有赖于实验室的特异性检查,包括脑脊液印度墨汁涂片、真菌培养及隐球菌荚膜多糖特异性抗原检测。此外,组织活检病理和培养也有助于确诊。

(七) 鉴别诊断

临床上,隐球菌脑膜炎很难与结核性脑膜炎、病毒性脑膜炎、不典型化脑或脑肿瘤相鉴别,故对于脑脊液呈非化脓性改变的脑膜炎患者均建议行常规脑脊液真菌涂片、培养,以及隐球菌特异性抗原的检测。肺隐球菌病与原发或转移性肺癌、结节病、肺结核、肺脓肿等在影像学上难以鉴别,可通过经皮肺穿刺或支气管镜活检以及支气管肺泡灌洗液涂片、培养等方法加以明确。皮肤隐球菌病应与粉刺、传染性软疣、皮肤结核、恶性肿瘤相鉴别。皮损处隐球菌较多,通过活检易于诊断。骨、关节隐球菌病需与骨结核、骨其他真菌感染等疾病相鉴别,通过骨活检或穿刺吸出物的墨汁染色涂片、真菌培养来确诊。

(八) 预后

未经抗真菌药物治疗的隐球菌脑膜炎患者均会死亡,治疗后仍有 10% ~ 40% 的病死率。存活者也有 20% ~ 25% 的复发率。部分患者治愈后留有严重的后遗症,包括视力丧失、脑积水、智能减退等。临床经验表明,急性起病、出现意识障碍、血培养阳性或有严重基础疾病患者预后不佳,病死率高。

(九) 治疗

隐球菌病的治疗包括抗真菌药物治疗、对症治疗、免疫制剂治疗、手术治疗及原发病的治疗等。

1. 抗真菌药物治疗 目前隐球菌脑膜炎治疗分为三个阶段,具体如下:①急性期:首选 AmB $0.7 \sim 1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 联合氟胞嘧啶 $100\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 诱导治疗 2 周;②巩固期:改用氟康唑 $400\text{mg}/\text{d}$ 巩固治疗 10 周以上;③慢性期:氟康唑 $200 \sim 400\text{mg}/\text{d}$, 长期维持治疗。急性期/巩固期的次选方案包括两性霉素 B $0.7 \sim 1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 联合氟胞嘧啶 $100\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 治疗 6 ~ 10 周,或单用两性霉素 B

0.7~1mg/(kg·d)治疗6~10周,或两性霉素B脂质体3~6mg/(kg·d)治疗6~10周。艾滋病患者也可单用氟康唑400~800mg/d治疗10~12周,或伊曲康唑400mg/d治疗10~12周,或氟康唑400~800mg/d联合氟胞嘧啶100~150mg/kg·d治疗6周。慢性期维持治疗主要是针对艾滋病或器官移植等严重免疫低下患者,因其免疫缺陷而需长期(6~12个月)用药,甚或终生治疗。若患者不能耐受氟康唑,可换用伊曲康唑400mg/d,或两性霉素B静脉滴注每周1~3次,每次1mg/kg。艾滋病患者在有效抗病毒(HAART)治疗后,如果患者CD4⁺淋巴细胞计数持续1年在100/ μ L以上,且无脑膜炎复发表现,可停用抗真菌药物维持治疗,但需密切监测病情变化,一旦CD4⁺淋巴细胞再次降至100/ μ L以下,则需恢复维持治疗,以免复发。

两性霉素B应从小剂量开始,初始3天的剂量分别为1mg、3mg、5mg,加入5%葡萄糖液500ml内6~8h缓慢静脉滴注,若无严重不良反应,第4天起剂量可每日增加5mg,直至每日剂量达25~35mg,以后维持该剂量静滴。疗程长短主要根据疗效来判断,一般需2~3个月,累积总量2~3g以上方能取得较好的疗效。对少数患者根据临床症状及脑脊液变化,总剂量可超过4g,以达到治愈目的。对于一些难治性隐球菌脑膜炎患者,采用两性霉素B静脉滴注联合鞘内注射治疗较单用两性霉素B疗效好。鞘内注射具体用法:两性霉素B开始时剂量为0.05~0.1mg,加地塞米松2mg。注入时用脑脊液反复稀释,避免因药物刺激而导致下肢瘫痪等严重后果。以后渐增加剂量至单次1mg为高限,鞘内给药一般可隔日或每周2次,累计总量以20mg为宜。

由于肺隐球菌病相对较少,目前尚缺乏随机对照试验来证实其最适药物和最佳疗程。但一般认为HIV阴性者,如为孤立性肺隐球菌病,无症状者可不治疗,密切随访,或口服氟康唑(200~400mg/d)治疗3~6个月;如症状明显者,或有多发病灶存在时,提示有播散或病变进一步进展可能,应给予积极抗真菌药物治疗,首选氟康唑200~400mg/d治疗6~12个月,或伊曲康唑200~400mg/d治疗6~12个月,重者选用两性霉素B(0.4~0.7mg/kg·d)治疗,总量达1000~2000mg,或2周后改用氟康唑治疗。重症患者宜选两性霉素B(0.7mg/kg·d)联合氟胞嘧啶(100mg/kg·d),病情稳定后改用氟康唑(400mg/d),总疗程至少6个月以上。若为HIV阳性者,轻症选用氟康唑200~400mg/d,或伊曲康唑400mg/d治疗,重者选用两性霉素B(0.7~1.0mg/kg·d),病情稳定后改氟康唑200~400mg/d长期治疗。对于药物治疗无效者,还可考虑手术治疗,术后主张继续抗真菌药物治疗。

其他部位如皮肤、骨骼感染的治疗,建议全身用药联合局部手术治疗。

2. 对症支持治疗

(1)降低颅内压 降低颅内压是降低早期病死率的关键。常用的降颅压药物是 20%甘露醇静脉快速点滴,其他还有呋塞米(速尿)、白蛋白等。如果颅内压显著增高,脑室扩大且脑脊液涂片、培养持续阳性或椎管明显粘连而无法鞘内给药者,可安装脑脊液储存器(Ommaya),进一步还可行永久性脑室-腹腔内引流术。

(2)纠正电解质紊乱 在治疗病程中以低钾血症发生率为显,由于患者纳差,钾盐摄入减少,同时由于两性霉素 B 可引起钾盐的排泄增多,最终引起顽固性低钾血症。因此,在病程中应密切注意监测血钾,及时补充钾离子。

(3)其他 输注两性霉素 B 时即刻反应如寒战、发热、头痛等症状的处理,发生静脉炎的局部处理等。同时应注意加强饮食营养,原发基础疾病的治疗,对于免疫功能低下患者可考虑适当地给予免疫增强剂治疗。

(十) 预防

1. 注意个人和环境卫生,做好卫生宣教工作,加强家鸽和广场鸽子饲养的卫生管理,及时处理鸽粪,防止鸽粪污染空气。

2. 对于高危人群如恶性肿瘤、长期大剂量应用糖皮质激素、自身免疫性疾病、器官移植、艾滋病及特发性 CD4 缺乏症等患者,应避免高危环境,如流行区域的鸟排泄物或某些树木的接触,同时应高度警惕隐球菌感染发生的可能。

3. 艾滋病的防治也极为关键,艾滋病的控制将大大降低隐球菌感染的发生。HAART 仍是艾滋病患者预防感染的最佳方法,通过提高机体细胞免疫功能而起到预防作用。

参考书籍

1.《实用内科学》第 13 版,2009 年,北京:人民卫生出版社

(朱利平)

思考题:

1. 念珠菌血症的治疗原则
2. 隐球菌脑膜炎的诊断和鉴别诊断
3. 肺曲霉病的诊断