

编者名单

主 编 魏 来 李晓波 胡大一

副 主 编 (以姓氏笔画为序)

刘文虎 刘玉兰 纪立农 栗占国

袁 云 高占成 黄一宁 黄晓军

编 者 (以姓氏笔画为序)

马小军 马 慧 王建六 代丽丽

叶颖江 吕 杰 吕 飒 安友仲

朱凤雪 朱建莹 吴 昊 宋广军

张建中 张 昕 张 柳 李文海

李 纾 李晓波 陈美芳 房继莲

武 楠 姜天俊 封 波 赵 敏

赵慧颖 饶慧瑛 秦恩强 郭 芳

郭晓琳 高志冬 高 燕 梁旭东

赫 兢 魏 来

前 言

当今医学的发展,正在经历深刻的变革,面临着巨大的机遇和挑战。一方面,随着医学本身及相关学科的发展,新的诊疗技术和方法层出不穷,解决了许多以往无法克服的难题,为患者和医生提供了更多的选择。例如冠心病监护病房(CCU)的建立使急性心肌梗死的住院病死率由30%降至15%,静脉溶栓开展之后又降至10%以下,而经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)的应用使住院病死率进一步下降至5%左右。这是人类医学发展史上的重大进步。另一方面,许多根据动物实验的发现、临床经验或推理认为正确的治疗并没有经过循证医学的检验,即没有有力的证据证明治疗安全有效,有些甚至有害。逻辑推理并不永远是真理!另一个更为严重的问题是,对新技术和新方法的不规范、不合理使用、过度使用甚至是滥用,导致的伤残实际超过空难、车祸和地震灾害的后果,而未引起人们甚至医务界的震动和重视。例如盲目使用I类抗心律失常药物治疗心肌梗死和心力衰竭患者的室性早搏和非持续性室性心动过速导致的死亡,远远超过了美国民航史所有空难死亡人数和朝鲜、越南战争阵亡美国士兵的总和。人们感到很神奇的Swan-Ganz导管在实际应用中并未证实获得预期的价值。在我国十分流行的定期输液,稀释血液防血栓的做法没有任何可靠的证据,浪费资源,延误病情。医疗行为不规范,不仅浪费了有限的医疗资源,





造成了沉重的社会负担,更给患者带来痛苦。这是需要整个医疗界深思的!

如何从浩如烟海的医学文献中筛选出最有用的证据,如何规范使用技术,是临床医师面临的主要问题。这都需要循证医学(evidence based medicine, EBM)的指导。1992年,加拿大学者 Gordon Guyatt 第一次提出了循证医学的概念。另一位加拿大学者 David Sackett 对循证医学做出了准确的定义:“Evidence based medicine is the integration of best research evidence with clinical experience and patient values”,即循证医学是通过整合最佳的研究证据、医师的临床经验以及患者的意愿,制定最优的医疗决策。

我国的医疗卫生事业的发展 and 改革都进入了一个关键时刻。坚持医疗卫生事业发展和改革的正确方向,必须高举三面旗帜:医学的公益性,医疗行为的规范化和预防第一的方针。实现医学的公益性,必须坚持医疗行为规范化,避免过度检查、过度医疗。推进医疗行为规范化,必须坚持循证医学的指导原则。坚持预防第一是解决看病难、看病贵的根本举措。做好预防工作,同样必须贯彻循证医学原则。

我们组织编写本书的目的就是进一步推动循证医学对内科疾病防治的科学化、规范化和现代化,实现医学的公益性,造福中国人民,造福人类的健康。

胡大一

目 录

第一章 循证感染病学概述	1
第一节 感染性疾病的循证和指南	1
第二节 感染性疾病中的循证诊断和循证预后	5
第三节 感染性疾病中的循证治疗	8
第四节 循证感染病学的未来和发展	11
第二章 免疫与疫苗接种	14
第三章 脓毒血症和感染中毒性休克	23
第四章 感染性腹泻	31
第五章 腹腔感染	48
第六章 泌尿道感染	55
第七章 皮肤软组织感染	62
第八章 医院内感染的控制	75
第九章 肺炎链球菌感染	93





第十章	葡萄球菌感染	99
第十一章	链球菌感染	104
第十二章	肠球菌感染	110
第十三章	脑膜炎球菌感染	114
第十四章	淋病奈瑟菌感染	122
第十五章	霍乱和弧菌感染	140
第十六章	沙门菌感染	144
第十七章	志贺(痢疾)杆菌感染	148
第十八章	假单胞菌及革兰阴性肠杆菌感染	151
第十九章	军团杆菌感染	168
第二十章	百日咳	174
第二十一章	白喉	178
第二十二章	厌氧菌感染	181
第二十三章	幽门螺杆菌感染	193
第二十四章	结核	202
第二十五章	鼠疫杆菌感染	221

第二十六章	炭疽	227
第二十七章	梅毒	233
第二十八章	钩端螺旋体病	243
第二十九章	莱姆病	247
第三十章	立克次体病	253
第三十一章	支原体感染	264
第三十二章	衣原体感染	267
第三十三章	流行性感冒	281
第三十四章	人感染高致病性禽流感	286
第三十五章	SARS	297
第三十六章	病毒性出血热	304
第三十七章	流行性乙型脑炎	311
第三十八章	狂犬病	320
第三十九章	病毒性肝炎的监管	329
第四十章	慢性乙型肝炎	334
第四十一章	慢性丙型肝炎	362





第四十二章	HIV 与 AIDS	380
第一节	HIV 与 AIDS 的基础与临床	380
第二节	循证抗反转录病毒治疗进展	394
第四十三章	疱疹病毒感染	408
第一节	单纯疱疹病毒感染	408
第二节	水痘一带状疱疹	435
第四十四章	麻疹	446
第四十五章	风疹	449
第四十六章	腮腺炎	453
第四十七章	肠道病毒感染	458
第四十八章	巨细胞病毒感染	465
第四十九章	Epstein-Barr 病毒感染	470
第五十章	组织胞浆菌病	476
第五十一章	芽生菌病	481
第五十二章	曲霉病	489
第五十三章	孢子丝菌病	493
第五十四章	球孢子菌病	502
第五十五章	念珠菌病	506

第五十六章	疟疾	512
第五十七章	阿米巴病	530
第五十八章	利什曼病	534
第五十九章	贾第鞭毛虫病	537
第六十章	弓形虫病	540
第六十一章	血吸虫病	545





第一节 感染性疾病的循证和指南

循证感染病学(evidence-based infectious disease)是循证医学中最活跃的一个领域。其定义是,从感染性疾病研究中撷取当前最好的证据,明确地、有思考地、认真地应用于个体或群体感染的预防和治疗。在人类疾病中,对于感染性疾病的循证医学研究占据了显著的地位,从而丰富了对感染性疾病的认识,促进了循证医学与临床实践的紧密结合。

由于感染性疾病的有病原体、有感染性、有流行病学特征以及感染后免疫等特点,感染性疾病的循证医学研究也涉及微生物学、流行病学、免疫学、分子生物学等领域。而导致人类感染的病原体有 500 种以上,又分为细菌、病毒、真菌和寄生虫等,并且,感染病原体不仅可以由外来环境入侵人体(外源性感染),也可由人体黏膜腔内移行易位或者在潜伏的组织器官内复活而导致内源性感染,使感染变得很复杂,据估计,每个人一生中大约会经过 100 ~ 150 次感染。

在临床上,感染性疾病可以分为单纯性感染、复杂性感染和难治性感染,其预后和治疗有很大差别。可引起人类感染的病原体,即使同一病原体感染不同的宿主,甚或同一宿主的不同组织器官,所引起的感染性疾病的表现和过程有很大差别,而同一脏器的感染性疾病也可由不同的病原体所引起。

随着科学技术的发展、公共卫生事业的进步、经济和生





活水平的提高,一些感染性疾病中传染性疾病发病率逐渐减少,针对传统病原体感染的预防性疫苗发展的今天,相当一部分病原体的感染可以通过预防性疫苗的接种免除感染,天花等已经消灭。但是,控制的感染性疾病可以在一定条件下“死灰复燃”,甚至造成比以往更严重的危害,比如结核病和血吸虫病;在抗微生物药物和环境因素的影响下,原有的病原体发生变异,使原有的预防和治疗受到了明显的影响;在人畜接触的数量和形式变化的今天,人畜共患性疾病增多,同时,原有的一些只感染动物的病原体侵入人体,引发新的感染性疾病;还出现了一些新的病原体,自20世纪70年代以来,新发现的病原体至少达37种,在病毒方面,1973年发现了轮状病毒,1977年发现埃博拉病毒,至2003年发现SARS相关冠状病毒,一共发现了21个新的病毒;在细菌方面,1977年发现了军团菌,迄今,一共发现了8个新的致病细菌;在寄生虫方面,1976年发现微小隐孢子虫,迄今一共发现了8个新的致病寄生虫。

现代诊疗技术也是引起新发感染的重要原因之一。介入性操作大大提高了我们的诊断和治疗水平,静脉置管治疗彻底改变了早先对于治疗、营养和生存的观念,但也给感染控制带来了新的挑战。

人类对于自然充分利用的同时,自然灾害的发生也越加频繁,数千年的原始森林暴露于现代社会。每一次自然灾害的发生改变了生态和生活环境,为经典的病原微生物提供了肆虐的可能;对原始地域的开发也使人类接触到从未接触的病原体。

循证医学在早期主要依赖于流行病学方法,而正是感染性疾病促进了19世纪和20世纪初流行病学的发展。传统的观察性流行病学研究增加了对霍乱、天花、结核病的认识,在一定程度上改变了防控的面貌。早期的预防研究也采用传统的流行病学研究方法,以后才逐步出现随机对照研究。巴斯德在研究炭疽疫苗的过程中采用了观察性流行病学方法,

将试验性疫苗接种于不同动物,结果发现,接种过疫苗的动物存活了下来,而未接种疫苗的动物死于炭疽,证实了疫苗的预防作用。第一个真正的随机对照研究是1947年链霉素治疗结核病的临床研究。其后才有了更多的大样本的研究。

感染从未消失,永远也不会消失。并且,随着社会的发展,我们将面临更多的挑战。循证感染病学是在感染病学的基础上发展起来的,结合循证医学原理来分析感染性疾病发生发展的规律,随着科学研究方法的推广,作为感染病学的一个分支,循证感染病学和感染病学的发展更加密不可分。

由于以上的各种复杂情况和学科的发展,感染病学中的循证医学研究显得尤其活跃,根据这些循证医学证据发展起来的指南和专家共识也在整个医学领域占据醒目的地位。检索2010年7月美国国家指南网,可以发现,按疾病领域检索,一共有2333个指南,其中细菌和真菌疾病方面的指南345项,病毒疾病方面291项,寄生虫病方面38项。仅此三个方面,就有674项指南,占整个疾病领域的28.88%。而同期的心血管病指南为458项,神经系统疾病指南为563项。在Cochrane数据库中,人类免疫缺陷病毒(HIV)感染和艾滋病(AIDS)有107个研究,病毒性肝炎有14项大型研究,以外的其他感染性疾病还有128项。在Cochrane数据库中,最常应用的50个综述中,关于感染性疾病有6个,其中关于抗生素应用就有3项。这些数字体现了循证感染病学的成果,也显示我们面临的挑战。总结循证感染病学的进展,最重要的进展包括以下几个方面。

一、预防方面

感染性疾病具有病原体的特性是感染性疾病和其他疾病的重要区别,而感染后免疫的特点又为感染性疾病的预防奠定了基础。该方面的发展涉及不同病原体感染所引起的保护性抗体,诱导保护性抗体的特异抗原,以及根据该抗原研制出的特异性疫苗应用等。这些预防方面的研究构成了



循证感染病学的一个重要部分。其中,应用疫苗为主动性预防,而应用血源或生物工程制备的特异性保护抗体为被动预防。该方面的研究、发展和应用涉及接种的时间、接种的方式、接种的对象以及特殊人群的接种、不同疫苗间的同时接种或间隔时间、主动预防和被动预防之间的间隔,甚至细致到针头长度。在第二章中将有详细的介绍。循证感染病学的预防方面最典型的事例是乙型肝炎疫苗的诞生和应用。乙型肝炎病毒(HBV)是肝癌的主要病因,并且被认为是病毒引起肿瘤的典型事例,根据早期的循证医学研究制订了乙型肝炎疫苗预防接种策略,指出乙型肝炎疫苗全程接种共3针,按照0、1、6个月程序。新生儿接种乙型肝炎疫苗越早越好,要求在出生后24小时内接种。单用乙型肝炎疫苗阻断母婴传播的保护率达到了87.8%。早期乙型肝炎疫苗的接种使我国HBV感染率显著下降,已由高流行区下降为中等流行区,并且由此引起的肝癌发病率也显著下降。意外暴露后特异性乙型肝炎免疫球蛋白的应用和乙型肝炎疫苗的联合应用研究也为暴露后HBV感染控制提供了循证医学的证据。

二、诊断方面

感染性疾病的诊断不仅仅涉及生理、生物化学等方面,更由于感染性疾病具有病原体的特异性而涉及微生物学、病毒学、免疫学和分子生物学。而且,在病原学的诊断方面,包括病原体的培养、特异性抗原抗体的检测、微生物基因片段的检测、基因型的检测。病原学的诊断也不仅仅局限于感染诊断的应用,还包括用于疾病预后的预测、抗微生物治疗的启动和治疗结果的预测,甚至治疗疗程的调整。慢性丙型肝炎病毒(HCV)感染的抗病毒治疗就是一个典型,在抗病毒治疗过程中,如果在治疗前为低病毒负荷,而治疗4周时病毒低于检测水平,对于基因1型的患者疗程则可以由48周缩短为24周。

三、治疗方面

抗微生物治疗是感染性疾病在循证医学方面的最大进

展。随着抗微生物治疗药物研发的进展,越来越多的药物进入临床,随着临床药物试验规范的推广,抗微生物药物获得的证据越来越多,证据强度也越来越强。突出表现在抗生素和抗病毒药物的发展。其中,抗 HIV 药物研发和循证医学研究产生了大量循证医学的数据。为此,国内外都有很多与抗生素和抗病毒药物应用相关的指南。我国卫生部也出台了《抗菌药物临床应用指导原则》。

尽管我们在循证感染病学方面已经取得了显著的进展,但是,循证医学的发展需基于临床实际问题。因此,总是先有临床的问题,才有相应的循证医学研究。所以,循证总是落后于临床需求,落后于临床实际问题。

第二节 感染性疾病中的循证 诊断和循证预后

采用循证医学的原理和方法进行感染性疾病诊断研究,或者对一个感染性疾病诊断方法进行循证医学评价的时候,有必要先了解一些重要的方法和概念。

在循证医学研究中最最重要的一个方法是“盲法”,在诊断研究中同样很重要。在对任何一个病原体诊断方法的研究中,研究者并不知道哪一个是探讨和研究的检测方法,哪一个为标准方法,也不知道标准方法的检测值。当一个新的检测方法问世的时候,也应该了解该方法的研究中是否采用了“盲法”。

在对诊断方法评价中,除了要知道该方法的研究过程是否采用了“盲法”,还要关注的是敏感度(sensitivity)和特异度(specificity),前者是指用标准方法(或参考方法)检测阳性的样本中,用新方法检测同样为阳性的百分比;后者是指用标准方法(或参考方法)检测阴性的样本中,用新方法检测同样为阴性的百分比。在理想的情况下,新的诊断方法在敏感度和特异度方面都能达到 95% 以上。

但是,95%的敏感度和特异度仅仅对于检验人员选择优秀的检测试剂有所帮助,在临床医生的工作中还难以具体操作。当我们采用一个方法诊断某一个病原体感染时,该诊断方法的敏感度和特异度达到95%以上,检测结果为阳性,此时,我们还不能认为该患者感染该病原体的可能性就是95%,还需要借鉴另外两个概念,阳性预测值(positive predictive value, PPV)和阴性预测值(negative predictive value, NPV)。前者是指所有检测阳性者中真阳性的百分比;后者是指所有检测阴性者真阴性的百分比。当阳性预测值为90%时,我们可以认为阳性检测结果提示该患者感染该病原体的可能性为90%。但要注意,阳性预测值和阴性预测值往往随着该感染性疾病目前的患病率而变化,患病率越高,阳性预测值也高;临床医生根据某病的患病率和诊断试验的阳性结果就能预测就诊者患某病的可能性大小;在患病率一定时,特异性越高,阳性预测值越准确;敏感性越高,阴性预测值越高。

为了解决疾病患病率对于阳性预测值和阴性预测值的影响,更准确地诊断疾病,可以采用似然比(likelihood ratio, LR)。似然比不受疾病患病的影响,可以检验诊断方法的敏感度和特异度,提示我们,应该增高或降低检测结果对于诊断疾病的可能性。阳性似然比(positive likelihood ratio, LR+)提示我们,应该增高检测结果对于诊断疾病的可能性。阳性似然比的简单计算方法是,敏感度/(1-特异度)。比如,检测某一病原体新方法的敏感度是80%,特异度是90%,那么,阳性似然比就是 $0.8/0.1$ 或者8,这表示检测阳性患者患该病的可能性是未患该病患者的8倍。阴性似然比(negative likelihood ratio, LR-)的简单计算方法是,(1-敏感度)/特异度,提示我们,当检测结果为阴性时,应该降低对于诊断疾病可能性的考虑。

此时,我们已经明确,检验诊断结果可以倾向于诊断某一疾病或排除某一疾病。但是,当一项研究推荐某一个诊断

方法时,我们还需要考虑到,该方法是否可以推广到该疾病的所有类型,以及是否可以应用于该项研究中研究对象以外的其他人群,即外在真实性(external validity 或称 generalizability)。当诊断方法的研究对象的特征、研究的具体实施方法和结果的选择标准能代表诊断方法今后应用的人群,这样的诊断方法才具有很高的实用价值与推广应用价值。

在感染性疾病的诊断方法研究中,还会遇到两个重要的问题:一是缺乏恰当的参考标准;另一个是疾病的变化和各种治疗的干预显著影响了诊断结果。例如,在结核病的诊断中,PCR 方法检测结核杆菌基因比结核杆菌培养更加敏感更快捷,但是,由于结核杆菌培养缓慢,作为金标准显然不合适。在这种情况下,要扩大参考标准的范围。在有国际参比品的诊断方法研究中,都应该以国际参比品作为金标准。感染性疾病的病程较短的规律性也可能影响诊断方法的研究,在疾病早期和疾病后期,感染者体内的病原体数量和性状可能不同,在疾病早期进行的诊断方法研究所得出的结论不一定适合于疾病后期。

总之,在评价一个新的诊断方法的时候,首先要明确,获得该方法的研究是不是以独立的参考标准为金标准来对照。进一步要了解敏感度、特异度、阳性和阴性似然比,以及是否研究的疾病谱和技术细节可以推而广之。

最后需要强调的是,检测的诊断结果并不直接等于诊断,诊断结果只能为临床医生提供被检测者患某一疾病的证据和可能性。临床医生对就诊者作出诊断的过程是一个对各种证据进行筛选、综合分析的过程。依靠病史和体格检查,根据自己的经验可以获得该患者是否患病以及患何种疾病的初步印象,在此基础上,在进行相关诊断检测后,根据检查结果,再作出该患者是否患病的诊断。

关于感染性疾病中影响预后和相关危险因子的研究有很多,但质量参差不齐。确定预后预测指标的研究是队列研究,并且进行了足够的随访,随访的时间应该足够长,随访的



参数全面。和随机对照研究的统计值相似,对预后研究结局的测定采用相对危险度(RR)、风险比(hazard ratio, HR)、绝对危险度降低率(absolute risk, AR)来表示。在较小样本研究获得的 RR、HR,还应该在大样本中确定。

第三节 感染性疾病中的循证治疗

当谈到循证医学的时候,往往会采用“随机、双盲对照临床试验”并得出可信的真正有效的治疗结果。从发展指南的角度来看,可以根据大样本或小样本的随机对照研究、前瞻性队列研究、病例对照研究以及病例的系列研究来确定证据的等级。近几年来,在新的证据等级分级中,荟萃分析(meta-analysis, meta 分析)和系统综述被确定为最高等级。通过 Meta 分析,可以将多个试验的结果综合起来分析,评价和减少不同研究中的临床异质性、方法学异质性和统计学异质性三类,评价分析各研究结果合并效应量。Meta 分析又分为探索性 Meta 分析和分析型 Meta 分析,对于探索性 Meta 分析的结果还需要发现主要的问题和不足,进一步设计更好的研究方法来解决,比如随机对照研究。对系统综述也同样需要明确,综述文献选择的策略是什么,纳入综述的文献入选标准和排除标准是什么,治疗相关的文献中样本数和精确性,是否重要的结局都已经考虑到,系统综述的结果是否可以推广到目前诊治的患者,甚至其他同类的患者,以及临床的益处明显超过有害性。

在观察性研究中,疾病的结局除了受到治疗因素的影响以外,还可能受到其他外界因素的影响,称之为混杂因素。在这些研究中,可以通过设立对照来调节和消除已知的混杂因素,但是,并不是所有的混杂因素都能被发现和比较,因此,具有足够样本量的随机双盲研究通过双盲将可能的所有混杂因素随机分配到比较的两组或更多的研究组中,从而已

知和未知的混杂因素在两组间的分布均衡,使结果可比。所以,毫无疑问,当我们在临床上面临新的预防和治疗问题,通过设计良好的随机对照研究是回答临床问题最好的选择。

当我们评价一项临床研究时,有几个影响研究质量的重要问题需要注意:研究的目标人群是什么样的人群,是否真正做到了随机,所有的干预和检测是不是真正双盲。结局是什么?是否可以推广用于我们自己在临床上所遇到的患者。

一个好的随机对照研究报告应该清晰地描述随机的方法,比如计算机中心随机和随机表,是否中心随机,随机的时间。有些研究在比较的两组间很难做到双盲,但是,随机却可以做的更好,比如,一个手术治疗和口服药物治疗之间的比较并不能真正做到双盲,但是,可以在患者还没有接受治疗,没有见到具体治疗的医生之前进行随机。另外就是,中心随机可以显著地减少研究者随机分配患者的偏倚,在这样的随机中,研究医生告知中心,中心随机后通过传真告知患者的具体入组。还有一些研究,事先分配好序贯患者的随机号并封存在信封中,在患者纳入研究后再拆开信封决定具体入组。但是,遗憾的是,2002年 Lancet 曾有报告指出,有些研究者通过强光来透视信封,进一步将研究患者分配入有偏好的研究组。因此,最好的方法仍然是中心随机。

当我们采用盲法的时候,盲法的程度是一个需要注意的问题。常用的“双盲”仅仅是一个模糊的描述,除了双盲以外,还有单盲和三盲。所谓“盲”是指试验的参加者、研究者和结果测定者不知道哪些参加者(参加研究和试验的患者)接受了哪一个特定的干预因素,从而避免对观察结果的影响。对于研究者来讲,盲法避免了在结果测定和判断中的微小的偏倚,同时,还增加了参加研究患者的依从性,减少脱落。大多数称为“双盲”的研究是研究者、参加研究的患者和最终结果检测的人均不知道特定的干预因素。实际上,在不



同的研究中,盲法涉及6个水平,分别为研究者、患者、结局的测定和判断者、裁决委员会、数据监察委员会、数据分析员,有些时候甚至包括论文的撰写者,但实际上很少有论文写作者对于结果是“盲”。所以,在进行随机对照研究并撰写论文的时候,应该准确的描述在哪些水平上进行了盲法,而不仅仅用“双盲”这样一个术语。

在确定“双盲”以后,要注意所有相关参数,特别是那些可能影响结果和预后的因素在基线时应该可比和相似;还要注意,干预的因素在两组间是绝对的不同,或者两组间(多组间)不存在其他的干预因素。

在完成了随机、“双盲”、基线特性和干预因素的处理后,还应该注意参与随机的患者是否都完成了随访。经验提示,当参与随机的患者中,仅仅80%或以下完成了随访,那么,研究结果将发生偏差。在这个时候,随机对照的结果分析时采用意向性分析(intention-to-treat, ITT)就可以减少类似的偏差,所谓ITT分析就是,一旦患者随机后,不论在研究中发生任何情况,包括错误使用对照组的治疗方法,都把该患者划为最初随机的研究组来进行最终结果分析。

除了关注随机、双盲、随访率等方面,还要注意,是不是所有重要的结局都已经考虑到并纳入随机研究观察中。除了常见的症状、体征、生物化学、免疫学和病原学的因素以外,还要考虑到对功能和生活质量的影响等等,最关键的是,比较的参数应该是客观的“硬指标”。

在循证医学的研究中,常用的统计值包括比值比(优势比, OR)、RR、HR、绝对危险度降低率(absolute risk reduction, ARR)、相对危险度降低率(relative risk reduction, RRR)。病例-对照研究中的结果以OR来显示,前瞻性研究中的结果以RR来显示,而对于事件发生时间(time-to-event)资料的分析常以HR来显示,在国际上发表的关于疾病预后中生存的研究中,HR用的最多。所有这些统计值在报告时,常常同时报告95%可信区间(confidence interval, CI)来体现精确性。

统计值为 OR、RR、HR 时,95% CI 分布不跨越 1,以及 ARR、RRR 的 95% CI 不跨越 0,则同样都解释为 $P < 0.05$,即具有统计学上的意义。但 95% CI 比 P 值还能提供更多的有效性范围的信息,因此, $P < 0.05$ 仅仅提示结果的差异由抽样造成的可能性很小,而 95% CI 还能提供估计值的精确性,特别是在一些样本量比较小,低于统计检验的效率时,较宽的 95% CI 提示需要进行更大样本的研究来决定精确的治疗有效性。当然,统计学上的意义和临床意义并不完全等同,一个小样本的研究可能难以发现微小的差异,大样本研究则可以发现这一差异,但这一统计学上的差异并不一定具有临床意义。因此,研究者在设计研究样本数时,应根据获得最小临床重要差异的需求来决定研究所需要的样本数,而不仅仅是统计学差异。

总之,面临新的治疗方法的时候,需要了解是否有相关的 Meta 分析、系统综述和随机对照研究,并关注这些研究中患者是否恰当地随机,研究相关的因素是否采取盲法,随访的病例数是否足够,是否包含有所有结局相关的因素,并最终确定是否适合于不同临床类型的患者。特别应强调的是入选标准和排除标准是什么,在应用中,不能将其结果不加限制的推广到其他患者。

在评价相关的循证医学研究和设计相关的研究时,还应该注意有些感染性疾病应有明确的治疗,在这些疾病研究中,采取安慰剂对照是不人道的,不符合伦理的。另外,有些疾病的病例少,或者有些疾病的患者难以纳入随机对照研究,对于这些患者,可以采取病例对照研究或队列研究。

第四节 循证感染病学的未来和发展

21 世纪的医学是循证医学,循证感染病学中已经获得了大量的证据,循证感染病学还将不断探索、不断完善、不断创



新和不断提高。

在循证医学的证据应用方面,循证感染病学将不仅仅应用于临床,指导诊断、治疗和预后的判断。还将为政府对疾病防控策略和医疗保险提供决策依据。为此,循证医学不仅要用于指导诊断、治疗和预后的判断,还要深入进行成本效益分析。近年来,我国学者在感染性疾病方面已经积累了一些中国患者自己的循证医学证据,用于指导我国临床上患者的诊断、治疗。

同时必须指出,循证医学的证据仅仅是帮助医生进行临床决策的一个部分,个人的临床经验和临床技能也是临床决策中不可缺少的重要部分。循证医学研究的结果是否能推广到医生自己诊治的患者,已发表的循证医学研究和医生自己医院的情况是否相似,所面临的患者是否和研究的患者相似,还需要医生根据自己的经验来决策。循证总是根据临床需求来研究,因此,往往落后于临床问题。临床医生除了根据自己的经验和循证医学证据来进行临床决策,还需要根据患者具体情况来决策。结合循证医学的知识,发现还没有解决的问题,提炼这些问题,规范、高质量地设计新的随机对照研究方法来解决新问题。即便对于指南中的循证医学研究报告,也要注意,循证的级别代表了证据的强度,但并不代表指南中推荐的强度和可信的程度。最终还要考虑到,具有足够甚至是高级别证据的循证医学研究结果应用于患者时,也要确保治疗的益处显著超过潜在的危害。

我们在书中对近年来感染性疾病的循证医学研究进行介绍,撰写者以近年来发布的指南为主要提纲,大量阅读了Cochrane数据库中相关的综述,并查阅了相关的随机对照研究文献,总结为独立的章节。每一个章节的基本内容体现了最近的进展,但由于书籍的编写时间跨度比较大,有可能出版时,已经有一些新的证据。另外,不同独立章节的参考文献来自不同的学会和社会组织的研究,研究的对象也来自不同的目标人群,因此,对同一个问题的看法未免完全一致,请

作者阅读时加以注意。本书仅仅为感染性疾病医师提供借鉴和参考。

(魏 来)

参考文献

1. 斯崇文,贾辅忠,李家泰. 感染病学. 北京:人民卫生出版社,2004. 3-4.
2. DANIELS M, HILL AB. Chemotherapy of pulmonary tuberculosis in young adults; an analysis of the combined results of three Medical Research Council trials. *Br Med J*, 1952, 1(4769): 1162-1168.
3. <http://www.guideline.gov/browse/by-topic.aspx>.
4. <http://www2.cochrane.org/reviews/en/subtopics/69.html>.
5. <http://www2.cochrane.org/reviews/en/subtopics/68.html>.
6. <http://www2.cochrane.org/reviews/en/subtopics/72.html>.
7. <http://www.cochrane.org/cochrane-reviews/top>.
8. 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 2005.
9. Chany MG, Strader DB, Thomas DL et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*, 2009, 49(4): 1335-1374.
10. 中华人民共和国卫生部. 《抗菌药物临床应用指导原则》
11. Loeb M, Smieja M, Smaill F. Introduction to evidence-based infectious diseases. In Loeb M, Smieja M, Smaill F. edit. *Evidence-Based Infectious Diseases*, 2nd. Wiley-Blackwell. 1-7.
12. <http://www.cebm.net/>.
13. Schulz KF, Grimes DA. Allocation concealment in randomised trials: defending against deciphering. *Lancet*, 2002, 359(9306): 614-618.
14. Schulz KF, Grimes DA. Blinding in randomised trials: hiding who got what. *Lancet*, 2002, 359(9307): 696-700.
15. Schulz KF, Grimes DA. Case-control studies: research in reverse. *Lancet*, 2002, 359(9304): 431-434.
16. Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet*, 2002, 359(9303): 341-345.



第二章



免疫与疫苗接种

从预防医学的观点来看,疫苗接种是防止人类受到传染或感染疾病的最好方法,也是人类预防和控制传染病的重要武器。接种疫苗可以使被接种的个体获得对感染完全或部分的防护,免受疾病痛苦、提高生活质量、减少死亡。社会获益则包括创造和维持对传染性疾病的群体免疫力,预防疾病暴发性流行、减少医疗卫生支出。接种疫苗的风险包括常见的、轻微的、反应小的不良反应,也包括罕见的、严重的、危及生命的不良反应。因此,接种疫苗时要衡量对个体、社会的获益及风险。所有提供疫苗接种服务的个人和机构都应该按照疫苗接种的标准原则提高疫苗接种的有效性,以保护婴儿、儿童、青少年、成人。

一、疫苗接种的基本原则

对疫苗的最佳应答取决于多种因素,包括疫苗本身、受者的年龄和免疫状态。对接种疫苗的推荐年龄取决于对疾病和并发症的年龄分组风险、特定年龄的人群对疫苗的应答能力、被动传递的母体抗体的免疫应答产生的潜在干扰。特定的制品,包括灭活疫苗、类毒素、基因重组亚基和多糖结合疫苗,需要注射2次或2次以上以期获得足够并持续的抗体应答。破伤风和白喉类毒素需要定期加强以获得保护性抗体滴度。非结合多糖疫苗不诱导T细胞记忆,增强剂量并不能产生更有效的防护。与蛋白载体结合后可提高多糖疫苗诱导T细胞相关免疫应答的有效性。能刺激细胞介导免疫反应和产生中和抗体的疫苗通常能诱导持久的免疫力,即使

抗体滴度随时间延长而下降,也能持久保护。暴露于感染后通常不产生病毒血症,而是产生快速记忆抗体应答。大约90%~95%在推荐年龄接受单剂活疫苗注射(如麻疹、风疹、黄热病)的受者会产生保护性抗体(通常在2周内产生)。对于水痘和腮腺炎疫苗,80%~85%的疫苗在单剂注射后产生保护作用。但是,由于一小部分(5%~15%)麻疹-腮腺炎-风疹(MMR)或水痘疫苗受者在注射第一剂后不能产生抗体,推荐注射第二剂。大部分注射首剂MMR或水痘疫苗后不能产生抗体的人群会对第二剂有反应。在特定情况下,需要缩短多剂量疫苗的注射间隔时间。比如,有人需要到国外旅游,在这种情况下,可以实行加速疫苗注射计划,即各剂之间的间隔比常规疫苗间隔时间缩短。虽然所有加速疫苗注射计划的有效性尚未得到临床试验的验证,但ACIP认为加速疫苗注射计划是可行的,可以产生足够的保护作用。在临床上,有时在小于最短间隔时间或最小推荐年龄时注射疫苗,可能达不到最适免疫应答。在最短注射间隔之前有限天数内注射疫苗可能不会影响免疫反应。因此,ACIP推荐最短间隔之前4天内注射被视作有效。但是,因为狂犬病疫苗特殊的注射计划,上述推荐不适用于狂犬病疫苗。在推荐最短间隔时间5天或以上时间或小于最小推荐年龄时注射的疫苗应该被视作无效注射,应该重复注射。重复注射应该与无效注射相距推荐最短间隔时间。如B型流感嗜血杆菌疫苗两剂之间的最短间隔时间应为4周,如果间隔2周时注射第二剂,第二剂疫苗就被视为无效给药,应该重复一次,重复注射应该与第二剂注射间隔4周或以上时间。重复剂量被视为第二剂有效给药。有些疫苗如果注射的过于频繁会在受体身上产生局部或全身反应[如成人破伤风-白喉类毒素(Td),儿童破伤风-白喉类毒素(DT),破伤风类毒素]。这种反应可能由于形成抗原-抗体复合物所致。保留最佳记录,保存患者病历,严格遵守推荐免疫计划可以降低类似反应的发生。



(一) 同时接种

实验证据和大量的临床经验提供了同时接种多种疫苗(如同一时间但不在同一注射器中注射)的科学依据。包括儿童疫苗接种计划,对适合的人同时接种所有的疫苗非常重要,因为同时接种可以使儿童在适当的年龄充分接种疫苗。一项关于麻疹暴发流行的研究表明,在适龄但未接种疫苗的学龄前儿童中,如果在接种其他疫苗的同时接种 MMR,则近 1/3 的麻疹患者可以避免患病。当计划到国外流行或不能确定个人是否能复诊进行进一步疫苗接种时,同时接种也显得尤为重要。同时接种应用最广泛的活疫苗和灭活疫苗产生的血清转换率和不良反应发生率与单独接种疫苗相似。对就诊时无特殊禁忌证的儿童,推荐常规同时接种与年龄相当的疫苗剂量。注射混合的 MMR〔或麻疹-腮腺炎-风疹-水痘疫苗(MMRV)〕产生的安全性和免疫原性与在不同部位分别注射麻疹、腮腺炎、风疹疫苗相似。因此,不接种 MMR 混合疫苗而分别接种上述疫苗的医学依据并不存在。同时接种肺炎链球菌多糖菌苗(PPV)和灭活流感疫苗产生令人满意的抗体应答,并且没有增加不良反应的发生和严重程度。因此,对所有有接种 PPV 和灭活流感疫苗指征的人群推荐同时接种两种疫苗。乙型肝炎疫苗和黄热病疫苗同时接种的安全性和有效性与单独接种两种疫苗相同。麻疹和黄热病疫苗同时接种也是安全的,并且不会降低其中任何一种成分的免疫原性。应用混合疫苗可以减少同一就诊时间的注射次数,但只能应用经过 FDA 许可的混合疫苗。除非经过许可可以用于混合注射,否则单独的疫苗不能在同一注射器中混合接种。

(二) 非同时接种

没有证据表明灭活疫苗会干扰其他灭活疫苗或活疫苗的免疫反应。一种灭活疫苗可以与其他灭活疫苗或活疫苗同时或其接种前后的任何时间接种。关于活疫苗之间相互干扰的证据有限。在接种一种活疫苗 30 天内接种另一种活

疫苗,可能减弱后者的免疫反应。有研究表明,在接种 MMR 30 天内接种水痘疫苗的疫苗接种失败率是 30 天以上的 2.5 倍。另一项研究表明,黄热病疫苗的免疫应答并不受接种前 1~27 天接种单价麻疹疫苗的影响。非同时接种风疹、腮腺炎、水痘和黄热病疫苗的相互影响尚不明确。为了减小干扰的潜在风险,不在同一天接种的注射或经鼻吸入活疫苗应尽量间隔 4 周以上。如果注射或经鼻吸入活疫苗接种间隔时间小于 4 周,后一种接种的疫苗不能被视作有效接种,应该进行重复接种。重复接种应与后一剂无效接种间隔 4 周以上时间。黄热病疫苗在接种单抗原麻疹疫苗以后任何时间进行。口服疫苗(Ty21a 伤寒疫苗)可以同时接种或在接种其他疫苗之前或之后的任何时间进行。

(三) 疫苗接种与应用包含抗体制剂的时间间隔

1. 活疫苗 Ty21a 伤寒疫苗、黄热病疫苗可以在注射免疫球蛋白、超免疫球蛋白或静脉注射免疫球蛋白之前、之后任何时间或同时接种。血液(包括全血、压积红细胞和血浆)和其他包含抗体的血液制品(如免疫球蛋白、超免疫球蛋白或静脉注射免疫球蛋白)可以抑制麻疹和风疹疫苗的免疫应答达 3 个月或更长时间。血液制品和免疫球蛋白对腮腺炎和水痘疫苗的影响尚不明确,但商业化的免疫球蛋白制备包含对这些疫苗的抗体。注射包含抗体的制剂后对注射活疫苗(黄热病疫苗除外)的干扰持续时间与制剂中抗原特异的抗体含量有关。因此,当注射包含抗体的制剂后,活疫苗(黄热病疫苗、口服 Ty21a 伤寒疫苗除外)的注射时间应该被推迟,直到被动输注的抗体已经降解。虽然被动获得抗体可能干扰风疹疫苗的免疫应答,但产后妇女注射低剂量抗-RHo(D)球蛋白并不会降低对 RA27/3 株风疹疫苗的应答。注射风疹和水痘疫苗对分娩期妇女非常重要,因此产后妇女不应因妊娠期最后 3 个月或分娩过程中注射抗-RHo(D)球蛋白或其他任何血液制品而推迟注射单抗原风疹疫苗、MMR、水痘疫苗或 MMRV。这些妇女应该在分娩后立即进行疫苗接

种,在3个月或3个月以后进行血清检测以确定对风疹疫苗产生应答。一种人化的小鼠单克隆抗体(帕利珠单抗)用于预防婴幼儿呼吸道合胞病毒感染。这种产品只包含针对呼吸道合胞病毒的抗体,不会对目前通过许可的活疫苗或灭活疫苗产生干扰。

2. 灭活疫苗 包含抗体的制剂与灭活疫苗、类毒素、重组亚单位和多糖疫苗的相互作用比活疫苗小。因此,在与包含抗体的制剂同时或之前、之后任何时间间隔内接种灭活疫苗和类毒素不会影响保护性抗体应答的产生。疫苗或类毒素和抗体制备应在不同部位应用标准剂量接种。不推荐增加疫苗单位剂量或接种次数。

(四) 禁忌证

当有禁忌证时,受者会产生严重的不良反应,因此不能接种疫苗。例如,对卵蛋白过敏的人接种流感疫苗后会导致严重疾病甚至死亡。对所有疫苗的禁忌证是以往接种疫苗曾出现过敏症状或对疫苗中任何一种成分过敏者(除非受者已经接受脱敏治疗)。另外,严重的免疫功能受损的患者通常不能接种活疫苗。由于可能会对胎儿有影响,妊娠妇女不能接种减毒活疫苗。

二、疫苗接种

(一) 感染控制和消毒方法

接种疫苗的人群应遵循正确的方法以降低疾病传播的风险。患者之间接触时应该用肥皂水洗手或使用含有酒精的免洗手消毒剂。用于注射的针头应该是消毒的一次性针头以减少污染的风险。每次注射采用单独的针头和注射器。除非特殊允许,否则不同的疫苗不能被混合在同一注射器中注射。为了避免针刺伤及针头二次利用,针头和注射器应该在注射后立即丢弃。

(二) 注射途径和注射部位

除卡介苗外,可注射疫苗都是通过肌肉或皮下注射。注

射疫苗的方法一部分是由疫苗中佐剂成分决定,佐剂是指与抗原不同的疫苗成分,可以提高对抗原的免疫应答。大部分包含佐剂的疫苗(如甲型肝炎疫苗、乙型肝炎疫苗、人类疱疹病毒疫苗等)应进行肌肉注射,皮下或皮内注射可导致局部刺激、硬结、皮肤脱色、炎症或肉芽肿形成。炭疽疫苗是一种包含佐剂的灭活疫苗,不遵循上述原则,推荐进行皮下注射。不遵循推荐注射途径可能减少疫苗有效性或增加局部不良反应。

(三)肌肉注射和针头长度

注射疫苗应避免发生局部神经、血管和组织损伤。由于注射进肌肉深部,因此应用较长针头可以减少应用短针头注射产生的局部红肿反应。适当的针头长度则由年龄和体重决定。对肌肉注射来说,针头应该足够长以达到肌肉深部,但不能太长以避免损伤肌肉深部的神经、血管或骨。肌肉注射应该与皮肤呈 90° 角,在大腿或上臂三角肌前外侧部位进行注射。针头长度和注射部位由每个患者注射部位的肌肉、脂肪厚度,接种疫苗容积,注射技术等决定。对于大部分12个月以下的婴儿,推荐注射部位是大腿前外侧,因为此处肌肉块较大。为避免损伤坐骨神经,不推荐将婴儿和儿童的臀部肌肉作为注射部位。对大部分婴儿,1英寸长的针头足以穿刺进入腿部肌肉。对于幼儿和儿童(1~10岁),可以在上臂三角肌进行注射。对于幼儿,也可以在大腿前外侧注射,针头需长于1英寸。对于成年人和青少年(年龄大于11岁),推荐常规肌肉注射部位为上臂三角肌。

(四)减少疫苗注射疼痛和不适的方法

采取安慰措施,如分散注意力、口服糖水、喂奶、口服或局部应用镇痛剂等能帮助婴儿和儿童减轻疫苗接种时的疼痛感。接种30~60分钟前局部外用5%利多卡因-丙胺卡因乳剂通过表面麻醉来减轻疼痛。证据表明这种乳剂并不影响MMR的免疫应答。由于可能会导致高铁血红蛋白血症,局部外用5%利多卡因-丙胺卡因乳剂不能用于12个月

以下接受高铁血红蛋白诱导剂治疗的婴儿。可以应用扑热息痛减轻儿童注射白喉 - 破伤风 - 脊髓灰质炎疫苗后的疼痛和发热。但是,扑热息痛可能导致高铁血红蛋白形成,不能与利多卡因 - 丙胺卡因乳剂同时应用。在接种前应用局部冷却喷雾剂可减轻注射引起的短时间疼痛,效果与利多卡因 - 丙胺卡因乳剂相同。

(五)非标准的疫苗接种

不遵循推荐的注射途径和注射部位不能产生足够的应答。对于成人,在臀部注射乙肝疫苗比上臂三角肌注射的免疫原性低。皮内注射乙肝疫苗比三角肌肌肉内注射产生的血清转换率和乙肝病毒表面抗体滴度低。对于乙肝疫苗,采用除肌肉内注射外其他途径注射或成人除三角肌、大腿前外侧以外的其他部位注射都被视作无效,应该重复接种。同理,在臀部接种狂犬病疫苗也被视作无效,应重复接种。脑膜炎球菌联合疫苗(MCV4)应该肌肉内注射,但如果采取皮下注射,则不必再次接种。对健康成人志愿者皮内注射低于标准剂量的灭活流感疫苗可产生免疫应答,但是,对于年龄60岁以上的老年人,免疫应答则不足。厂家推荐可注射的减毒活疫苗(如MMR、水痘和黄热病疫苗)和一些灭活疫苗(如脑膜炎球菌多糖和炭疽疫苗)采用皮下注射进行接种。把推荐采用皮下注射的疫苗进行肌肉内注射可能不会影响应答。接种剂量低于推荐剂量可能导致应答不足。接种剂量大于推荐剂量可能因抗原或其他疫苗成分在局部或体内浓度过量而导致危险。应用低于推荐剂量的任何疫苗都被视作无效,除非血清检测提示已经产生有效应答,否则都应根据年龄进行重复接种。

(六)预防不良作用

疫苗接种的不良反应分为3类:局部不良反应、全身不良反应和过敏反应。局部不良反应常见但较轻。全身反应(如发热)比局部反应少见。严重的过敏反应最少见,但最为严重。接种每剂疫苗之前都应明确有无禁忌证。疫苗接种



后可能发生晕厥(血管迷走神经反应),在青少年中多见。虽然晕厥及严重过敏反应很少发生,患者仍需在疫苗接种后观察 15 分钟。严重过敏反应通常在接种后数分钟内发生。如果患者发生面部潮红、面部水肿、荨麻疹、瘙痒、口咽肿胀、喘鸣、呼吸困难或者其他过敏反应征象,应让患者躺下,抬高腿部。保持气道通畅、给予吸氧、应用抗过敏药物,转入急诊进行评估和进一步治疗。

三、对特殊人群的疫苗接种

1. 免疫抑制人群 免疫抑制包括原发免疫缺陷和获得性免疫缺陷。一些可以通过疫苗接种预防的疾病在免疫抑制人群的发病率和严重程度更高。因此,推荐在这部分人群中应用一些特定的疫苗(如灭活流感疫苗和肺炎链球菌疫苗),但在免疫缺陷时接种疫苗有效性较低。推荐接种的疫苗包括:肺炎链球菌疫苗、流感疫苗、脑膜炎球菌疫苗、B 型流感嗜血杆菌疫苗。

所有灭活疫苗都可以安全的应用于免疫缺陷人群,并推荐应用常规剂量和接种计划。除流感疫苗外,应该每年接种。由于抗体应答率低,应尽量避免在放、化疗期间接种疫苗。但放、化疗并不是疫苗接种的绝对禁忌。在应用免疫抑制治疗 2 周前或正在应用免疫抑制治疗时接种的疫苗被视作无效,应该在治疗结束至少 3 个月、免疫功能恢复后重复接种。

免疫缺陷人群接种减毒活疫苗(包括病毒和细菌)后可发生严重并发症,因此不应接种活疫苗,如 MMR、黄热病疫苗、水痘疫苗、口服伤寒疫苗、卡介苗和轮状病毒疫苗。白血病、淋巴瘤或其他恶性肿瘤患者在疾病缓解期或化疗结束 3 个月以上可以接种活疫苗。巨噬细胞功能缺陷(如慢性肉芽肿性疾病、脊髓过氧化物酶缺乏症)的儿童可以接种减毒病毒疫苗和灭活疫苗,但不能接种减毒细菌疫苗。

2. 造血干细胞移植(HSCT)受者 如果不重复接种,在



自体或异基因造血干细胞移植 1~4 年后,受者的抗体滴度下降。任何年龄的 HSCT 受者都对一些疫苗接种可预防的疾病患病风险增加,因此,受者应在 HSCT 后常规接种疫苗(如肺炎链球菌疫苗、流感疫苗、脑膜炎球菌疫苗、B 型流感嗜血杆菌疫苗)。再次接种灭活疫苗应该在 HSCT 12 个月后进行。流感疫苗除外,应在 HSCT 6 个月以上接种,并且应该每年接种 1 次。

3. 哺乳期妇女 接种灭活疫苗和活疫苗都不会影响母亲和婴儿的安全。哺乳不会影响免疫反应,并不是疫苗接种的禁忌证,天花疫苗除外。

4. 妊娠期妇女 目前尚未有灭活病毒和细菌疫苗以及类毒素造成孕妇和胎儿损伤的报道。活疫苗理论上可能会对胎儿有影响。如果有指征,孕妇应接种破伤风白喉疫苗。曾经接种但近 10 年未再接种破伤风白喉疫苗的孕妇应接种增强针。妊娠期未能接种 3 针推荐剂量的孕妇需在分娩后完成疫苗接种。妊娠期不能接种天花疫苗、麻疹疫苗、腮腺炎疫苗、风疹疫苗和水痘疫苗。天花疫苗是目前唯一被证实孕妇接种对胎儿有害的疫苗。对风疹和水痘易感的妇女应该在分娩后立即接种疫苗。乙肝病毒表面抗原阳性的孕妇应该密切随访,并保证婴儿出生 12 小时内注射乙肝病毒免疫球蛋白和乙肝疫苗,并按计划完成乙肝疫苗接种。

(武楠)

参考文献

1. Cohen J, Powderly WG. Infectious diseases. 2nd ed. Philadelphia Elsevier Limited; Mosby, 2004.

2. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2006. <http://www.cdc.gov>.



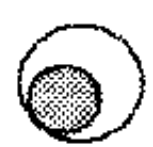
严重脓毒血症(继发于感染的急性器官功能障碍)与感染性休克(伴有经过液体复苏仍然难以逆转低血压的严重脓毒血症)是重要的健康问题,每年在世界各地导致几百万人死亡。与多发性创伤、急性心梗、脑卒中相似,早期适当的治疗可能影响转归。脓毒血症是指感染以及感染的全身表现。严重脓毒血症是指脓毒血症以及由此导致的器官功能不全或组织灌注不足。脓毒血症介导的低血压是指无其他导致低血压的原因,收缩压 $< 90\text{mmHg}$ 或平均动脉压 $< 70\text{mmHg}$ 或收缩压下降 $> 40\text{mmHg}$ 。感染性休克是指脓毒血症介导的经过液体复苏仍然难以逆转的持续性低血压。脓毒血症介导的组织灌注不足是指存在感染性休克的患者出现乳酸堆积(血乳酸浓度 $\geq 4\text{mmol/L}$)或少尿的表现。

一、严重脓毒血症的治疗

(一)早期复苏

(1)确定存在组织灌注不足时应该尽早而不是延迟至患者入住ICU以后进行复苏,在进行早期复苏的最初6小时内,由脓毒血症导致的组织低灌注复苏目标包括:中心静脉压(CVP): $8 \sim 12\text{cmH}_2\text{O}$;平均动脉压(MAP) $\geq 65\text{mmHg}$;尿量 $\geq 0.5\text{ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$;中心静脉(上腔静脉)或混合静脉氧饱和度分别 $\geq 70\%$ 或 $\geq 65\%$ 。

(2)在最初6小时复苏过程中,虽然经过液体复苏CVP已经达到了目标,但是对应的 ScvO_2 与 SvO_2 没有达到70%或65%,可输注浓缩红细胞达到血细胞比容 $\geq 30\%$,同时应用



多巴酚丁胺〔最大剂量为 $20\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 〕达到治疗目标。

(二) 诊断

1. 病原学诊断十分重要 应用抗生素之前至少采集二份血培养标本：一份经皮穿刺采集，另一份在留置 48 小时以上的血管内置管处采集。其他包括尿液、脑脊液、伤口、呼吸道分泌物或其他体液也可能是潜在的感染灶，亦应在应用抗生素之前尽量采集培养标本。

2. 及时进行影像学检查 明确潜在的感染病灶。由于患者病情不稳定无法进行有创检查或无法转运出 ICU 进行检查时，床旁超声是有效的方法。

(三) 抗生素治疗

应用抗生素治疗之前留取适当的标本进行细菌学培养，尽早静脉使用抗生素进行治疗。最初的经验性治疗包括一种或者多种抗生素覆盖可能的病原微生物〔细菌和(或)真菌〕，同时每天进行评价以达到理想的临床治疗效果，防止细菌耐药的产生，减少毒副反应。对已知或者怀疑患者是假单胞菌属感染引起的严重脓毒症，建议采取联合治疗方案。对中性粒细胞减少症患者采取经验性的联合治疗方案。对于严重脓毒症患者在进行经验性治疗时，联合治疗不超过 3~5 天。一旦明确病原体则应该选择特异性治疗。

(四) 病因治疗

对于需要外科紧急处理的特定解剖部位感染要在症状出现 6 小时以内尽快诊断或排除诊断，例如坏死性筋膜炎、弥漫性腹膜炎、胆管炎、肠梗塞。应该采用对生理损伤最小的有效干预措施，例如对脓肿进行经皮引流而不是外科引流。及时拔除可能成为严重脓毒症或脓毒症休克感染灶的血管内器械。

(五) 液体疗法

应用胶体或晶体液进行液体复苏，目前没有证据显示某种液体疗效优于其他种类液体，但是有证据显示使用胶体液可以降低死亡率($P=0.09$)。液体复苏的初始治疗目标是使

CVP 至少达到 $8\text{cmH}_2\text{O}$, 机械通气患者需达到 $12\text{cmH}_2\text{O}$ 。持续补液直到血流动力学(例如动脉压、心率、尿量)得到改善。对于血容量不足的患者进行液体冲击治疗时,最初的 30 分钟内至少用 1000ml 的晶体液或 $300 \sim 500\text{ml}$ 的胶体液。当心脏充盈压(CVP 或者肺动脉楔压)增加而血流动力学未改善时,应该降低补液速度。

(六) 血管升压类药物

即使低血容量情况尚未得到纠正,亦应使用血管加压类药物以保证低血压时的血流灌注,保持平均动脉压 $\geq 65\text{mmHg}$ 。去甲肾上腺素应该逐渐加量至 MAP 达到 65mmHg , 才能维持组织灌注。在制定 MAP 治疗目标时应该考虑到患者是否存在其他并发症。以去甲肾上腺素或多巴胺作为纠正脓毒症休克时低血压的首选血管加压类药物,在建立中心静脉通路后应尽早给药。目前不推荐将肾上腺素、抗利尿激素作为脓毒症休克的首选血管加压药物,而在脓毒症时如果去甲肾上腺素或多巴胺效果不明显时可以将肾上腺素作为选择的药物。目前不推荐将小剂量多巴胺作为肾脏保护药物使用。一项大型的随机临床试验和 Meta 分析比较了小剂量多巴胺和安慰剂的作用,没有发现差异。应用血管升压药物的患者在条件允许情况下应该尽早建立动脉通路。休克状态时,动脉导管测血压更准确,数据可重复分析,这些连续监测的数据有助于制定下一步的治疗方案。

(七) 心肌收缩性治疗

当心脏充盈压升高,心输出量降低,从而提示心肌功能障碍时,应该首选静脉滴注多巴酚丁胺。如果没有监测心输出量,治疗时要联合使用一种心肌收缩药/血管加压药,如去甲肾上腺素或多巴胺。在能够监测心输出量时,可以单独使用一种血管加压药如去甲肾上腺素以达到目标升压效果。有两个有关 ICU 重症患者的大型前瞻性临床实验研究,发现使用多巴酚丁胺将严重脓毒症患者的氧输送提高到超常水平并没有益处。

(八) 肾上腺糖皮质激素

对于脓毒症休克患者是否使用肾上腺糖皮质激素,目前建议对于液体复苏和血管加压药治疗血压不升时应用。法国的多中心、随机对照试验显示:肾上腺功能不全患者在血管加压药治疗不敏感的脓毒症休克时,应用肾上腺皮质激素可以明显逆转休克,降低死亡率,而欧洲的多中心试验对于皮质激素治疗则未显示降低死亡率益处。可能由于法国入选的患者是血压对于加压药治疗不敏感者,而欧洲的试验则未考虑血压对于加压药治疗的反应。由于皮质激素应用的不良反应显而易见,专家们在对液体复苏和血管加压药治疗不敏感的脓毒症患者的应用选择上有很大争议,对液体复苏和血管加压药治疗敏感的患者倾向于不用。对于脓症患者,如果无禁忌证则尽量采用皮质醇而不用地塞米松。当不再需要血管升压类药物时,应该停用皮质醇治疗。严重脓毒症或脓毒症休克患者每日皮质醇用量不大于300mg,随机、前瞻临床试验和荟萃分析显示:对于严重脓毒症或脓毒症休克患者,大剂量皮质醇疗法是无效或有害的。对于无休克的脓症患者,不应该使用皮质激素。

(九) 重组人类活化蛋白 C(rhAPC)

脓毒症诱导的器官功能不全伴有高死亡危险的临床评估患者(大多数 APACHE II ≥ 25 或多器官功能不全),如果没有禁忌证,可以接受 rhAPC。低死亡危险的严重脓症患者(大多数 APACHE II < 20 或一个器官衰竭),不接受 rhAPC。关于 rhAPC 在成人患者中的应用是基于两个随机对照试验 PROWESS 和 ADDRESS。更多安全性信息来自 ENHANCE 研究,提示早期给予 rhAPC 与较好预后有关。

(十) 血液制品

一旦发现成人患者组织低灌注难以纠正,如心肌缺血、严重低氧血症、急性出血、发绀型心脏病或乳酸酸中毒,目前推荐当血红蛋白低于 7.0g/dl 时可以输注红细胞,使血红蛋白维持在 7.0 ~ 9.0g/dl。脓症患者红细胞输注增加氧输

送但通常不增加氧消耗。严重脓毒症贫血时,不推荐使用促红细胞生成素作为特殊治疗,但有其他可接受的原因如肾衰竭导致红细胞生成障碍时可应用。如果凝血实验正常,没有出血倾向,不建议用新鲜冷冻血浆。当血小板计数 $<5 \times 10^9/L$,无论是否存在出血倾向,均推荐输注血小板。

二、严重脓毒症的支持治疗

1. 脓毒症诱导的急性肺损伤(ALI)/急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的机械通气 ALI/ARDS患者进行机械通气时潮气量设定按预测体重 6ml/kg ,监测患者吸气末平台压,将机械通气患者的最初平台压高限设置为 $\leq 30\text{cmH}_2\text{O}$ 。几个多中心随机试验评价了通过限制潮气量来降低吸气压的效果,其中规模最大的一个试验证明:与潮气量 12ml/kg 相比,应用低潮气量(6ml/kg)来限制平台压在 $30\text{cmH}_2\text{O}$ 以下,可以降低9% ALI/ARDS患者死亡率。针对ALI患者的肺保护策略的应用已被试验支持,并得到临床医生的广泛认可,但是开始潮气量的准确选择需要考虑以下几个因素,如平台压、PEEP值的大小、胸腹腔的顺应性等。目前建议ALI/ARDS患者应该避免高平台压、高潮气量的通气。患者最初1~2小时的潮气量应当设置为 6ml/kg 从而使吸气末平台压控制在 $30\text{cmH}_2\text{O}$ 以下。如果潮气量为 6ml/kg 平台压仍然高于 $30\text{cmH}_2\text{O}$,那么可将潮气量降低到 4ml/kg 。如无禁忌证,机械通气的患者应保持半卧位,床头抬高 $30^\circ \sim 45^\circ$ 以防止误吸和呼吸机相关肺炎的发生。

2. 脓症患者镇静、麻醉和神经肌肉阻断 机械通气危重患者需要镇静时,应当进行麻醉记录并制定麻醉目标。目前推荐间歇注射镇静或者连续点滴镇静剂达到预定终点,然后每日中断或减少镇静剂使患者清醒再点滴药物,此策略可以降低患者的机械通气时间。脓症患者应尽量避免使用神经肌肉阻滞剂(NMBA),因为停药后神经肌肉阻断持续时间较长。如果病情需要,无论是间断推注还是持续点滴,均

应采用 4 小时序列监护阻滞程度。NBMA 常被用于危重患者,但是没有证据表明应用 NBMA 可以降低患者死亡率。NBMA 的主要作用是帮助机械通气,适当的应用可以改善胸廓的顺应性,减小呼吸对抗以及气道峰压。NBMA 的应用和肌病以及神经病变存在相关性已在一些研究中得到证实,同时应用 NBMA 和激素更易诱发,但其机制尚不明确。仅在明确指征时使用,如适当的镇静和镇痛后仍不能达到安全插管或通气。

3. 血糖控制 脓毒症合并高血糖患者,应静脉使用胰岛素治疗来控制血糖在 150mg/dl 以下,用床旁快速检验方法监测末梢血糖水平,如果血糖值较低,应当谨慎处理,因为动脉或血浆的血糖值可能比检测到的数值更低。一项在心脏外科 ICU 进行的大型随机单中心研究显示,强化静脉胰岛素治疗(Leuven 方案),将血糖控制在 80 ~ 110mg/dl,可减少 ICU 死亡率(所有患者死亡率相对下降 43%,绝对下降 3.4%;入住 ICU 大于 5 天的患者,相对和绝对降低 48% 和 9.6%)。对减少器官功能障碍及入住 ICU 时间(中位数为 15 ~ 12 天)也有类似效果。一个大样本研究($n = 7049$)发现,降低平均血糖水平与减少血糖波动同样重要。

4. 肾脏替代治疗 对重症脓毒症合并急性肾衰竭患者,持续肾脏替代治疗与间断血液透析是等效的。对血流动力学不稳定的脓症患者,持续替代治疗可以更方便地管理液体平衡。关于两种方法的血流动力学耐受性问题,目前没有证据支持持续替代治疗有更好的耐受性。

5. 碳酸氢盐治疗 对于低灌注导致的高乳酸血症患者,当 pH 值 ≥ 7.15 时不提倡使用碳酸氢钠来改善血流动力学。目前尚无证据支持使用碳酸氢钠治疗低灌注可导致败血症合并高乳酸血症。碳酸氢盐可能会加重水钠负荷、增加血乳酸和 PCO_2 、减少血清离子钙,但这些参数与预后的关系尚不确定。

6. 预防深静脉血栓形成 严重脓毒症预防深静脉血栓

(DVT)可以使用低剂量普通肝素(UFH)2~3次/日或每日使用低分子肝素(LMWH),禁忌证包括血小板减少、严重的凝血功能障碍、活动性出血、近期脑出血等。肝素禁忌证患者推荐使用器械预防措施,如逐渐加压袜或间歇压迫器。对高危患者,如严重败血症、深静脉血栓史、创伤或外科手术者,推荐药物和机械方法联合预防。对非常高危患者,推荐使用低分子肝素而非普通肝素,因为在其他高危患者中已经证明低分子肝素更有优势。由于ICU患者存在DVT风险,有证据显示ICU患者普遍进行DVT预防是有益的,尚无任何证据表明,重症脓毒症患者与一般ICU患者在这方面有区别。使用LMWH或UFH是等效的。最近一项Meta分析发现一日3次UFH的效果更好,而一日2次UFH出血较少。实践中要综合考虑静脉血栓和出血的风险。低分子量肝素费用较高但是注射频率较少。中至重度肾功能不全患者倾向于使用UFH而非LMWH。机械方法(ICD和GCS)可在抗凝不当或抗凝风险高的患者中使用。高危患者使用LMWH优于UFH。接受肝素治疗的患者应进行监测,以发现肝素诱发的血小板减少(HIT)。

7. 应激性溃疡(SUP)的防治 重症脓毒症患者可以使用 H_2 受体阻滞剂或质子泵抑制剂PPI预防应激性溃疡导致的上消化道出血,但要考虑到胃内pH值升高可能增加呼吸机相关性肺炎的风险。尽管没有针对重症脓毒症的研究,但在一般ICU患者预防应激性溃疡致上消化道出血的收益研究中,有20%~25%合并脓毒症,因此也适用于重症脓毒症及脓毒症休克患者。Cook等进行的1200人的试验和一项Meta分析表明, H_2 受体阻滞剂产生的抑酸效果比硫糖铝的预防效果更好。二项研究支持 H_2 受体阻滞剂与PPI是等效的。

8. 选择性肠道净化(SDD) 目前对SDD问题分歧较大,但是综述文献的经验结果显示,预防性使用选择性肠道净化(肠内非吸收性抗生素和短疗程静脉抗生素),可减少感染(主要是肺炎)以及重症及创伤患者的总死亡率,而不增加革



兰阴性菌的耐药风险。对两个前瞻性盲法研究进行分组分析显示,选择性肠道净化可以降低 ICU 中已确诊原发感染患者的院内感染,并可能降低其死亡率。没有重症脓毒症或脓毒症休克患者使用 SDD 的研究。SDD 的主要作用在于预防呼吸机相关性肺炎,在减少 VAP 方面,我们还需要对 SDD 与非抗菌干预如呼吸机干预体系进行比较,对比单独或联合使用这两种方法的实际效果。尽管肠内万古霉素在强化治疗中是安全的,但仍有可能出现耐药的革兰阳性菌感染。

(高 燕)

参考文献

1. Phillip Dellinger, Mitchell M, Levy. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med, 2008, 36: 296 - 327.
2. 唐金陵,王杉,主译. 临床证据. 第 15 版. 北京:北京大学医学出版社, 2007.



一、概述

感染性腹泻(也称急性胃肠炎)系指各种病原体肠道感染而引起的腹泻。病原体主要包括细菌、病毒、寄生虫和真菌等。发病机制为毒素和(或)病原体直接侵犯胃肠道黏膜而致病。其临床表现均可有腹痛、腹泻,并可有发热、恶心、呕吐等症状。传播途径大致相同,主要为“病从口入”,即粪-口传播,少数由个体接触传播和(或)呼吸道飞沫传播(诺如病毒等),但是仍然有些病例病原体的实际传播途径不明。各种腹泻处理原则相似,但不同病原体引起的腹泻,在流行病学、发病机制、临床表现及治疗上又有不同特点(表4-1)。有的为炎症性腹泻,指病原体侵袭肠上皮细胞,引起炎症而导致的腹泻,往往引起下消化道(结肠)的急性炎症,常伴有发热,粪便多为黏液便或脓血便,粪镜检有红、白细胞。有的为分泌性腹泻(非炎症性腹泻),指病原体刺激肠上皮细胞或分泌肠毒素,引起肠液分泌增多和(或)吸收障碍而导致的腹泻,多见于上消化道(小肠),患者大多不伴发热,粪便多为稀水便,粪镜检很少见红、白细胞,最后确诊须依赖病原学检查。

表 4-1 常见肠道感染的病原体及发病机制

肠道感染	病因	发病机制	常见病原体
非炎症性 (分泌性)	病毒	累及小肠 绒毛等	诺如病毒和人相关性杯状病毒、轮状病毒、星状病毒、肠腺病毒等



续表

肠道感染	病因	发病机制	常见病原体
非炎症性 (分泌性)	细菌	肠毒素	产毒素性大肠杆菌、霍乱弧菌、肠聚集性大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、蜡样芽胞杆菌、产气荚膜梭状芽胞杆菌、“非霍乱”弧菌、气单胞菌
	原虫	累及小肠 黏膜	蓝氏贾第鞭毛虫、隐孢子虫、等孢子球虫、圆孢子球虫、微孢子球虫
炎症性	病毒	免疫缺陷相关	巨细胞病毒、疱疹病毒
	真菌	免疫缺陷相关 侵袭	念珠菌、放线菌、毛霉菌、曲菌、隐珠菌
	细菌	细胞毒素	大肠杆菌 O157: H7、副溶血性弧菌、艰难梭状芽胞杆菌
		侵袭	痢疾杆菌、空肠弯曲菌、肠炎沙门菌、肠侵袭性大肠杆菌、小肠结肠炎耶尔森菌、肠分枝杆菌、爱德华菌属
原虫	侵袭	溶组织阿米巴、血吸虫、小袋纤毛虫	

二、病原/危险因素

在发达国家,病毒感染被认为是急性胃肠炎最常见的病因,尤其在暴发性腹泻事件中,90%为病毒感染引起。但成人散发性腹泻常见病原还包括空肠弯曲杆菌、沙门菌、致贺菌、大肠杆菌、耶尔森菌、原虫,还有约半数腹泻患者的病原尚未明确。在我国,总体上居首位的是志贺菌及轮状病毒(儿童),其次是肠致泻性大肠杆菌、空肠弯曲菌及沙门菌、非 O1/非 O139 群霍乱弧菌,其他还有致泻性弧菌和小肠结肠炎耶尔森菌,近年来发现诺如病毒感染占较大比例。在旅行者腹泻中,约 50% 由细菌引起,如产毒素大肠杆菌、沙门菌、志贺菌、空肠弯曲杆菌、弧菌、肠聚集性大肠杆菌、耶尔森菌、气单胞菌等。

腹泻主要受地理位置、食品卫生、环境卫生、供水卫生和季节等因素的影响,同时感染后是否发病与患者机体防御能力、病原体的毒力密切相关。另外,腹泻发病过程中还有一个重要变量是病原体的感染剂量或者说是使正常个体产生疾病症状所需的病菌数。感染剂量(表 4-2)直接影响疾病



的传播方式和易感性。

表 4-2 各种腹泻病原体的感染剂量

病原体/感染剂量	低接种量	中接种量	高接种量
志贺菌属	$10 \sim 10^2$		
大肠杆菌(ETEC,STEC)	$\sim 10^2$		
蓝氏贾第鞭毛虫	$10 \sim 10^2$ 包囊		
内阿米巴属	$10 \sim 10^2$ 包囊		
轮状病毒、诺如病毒	$10 \sim 10^2$ viral prticles		
空肠弯曲菌		$10^2 \sim 10^6$	
霍乱弧菌			10^8
沙门菌属			10^5
大肠杆菌(除 EHEC)			10^8

三、流行病学

(一) 发病率

感染性腹泻为全球发病率和死亡率较高的疾病之一,排名第二。据估计,1996 年全世界发生腹泻病例约 40 亿例,导致 250 万人死亡,随着口服补液治疗措施的实施,目前全球因腹泻而死亡的人数降至 150 万。美国每年发生肠道感染性疾病的发病率约为 0.44 次/人。最近英国一社区研究报告,每 100 人年发病 19 人,其中每 100 人中 3.3 人须就诊普通医生。两个报道均来自人口基础研究,包括成人和儿童。在发展中国家成人腹泻的发病率还不十分清楚,因为在这些国家还没有大样本的调查研究。我国卫生部防疫司(现疾病控制司)曾组织全国 20 个省、市入户调查,经分析发现我国每年有 8.36 亿人次患腹泻,年发病率约为 0.7 次/人,其中 5 岁以下小儿有 3 亿人次,年发病率为 1.9 次/人。旅游性腹泻的流行病学尚不十分清楚,去发展中国家旅游者发生旅游性腹泻的发病率较高,但发病率随旅游地理位置和季节有很大的差异。

(二) 流行病学史

感染性腹泻一年四季均可发病,一般夏秋季多发,有不





洁饮食(水)和(或)与腹泻患者、腹泻动物、带菌动物接触史;有去不发达地区旅游史;有机体免疫缺陷史;近期有使用抗生素、胃酸抑制剂等用药史。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)、诺如病毒(Norovirus)、轮状病毒(Rotavirus)和柯萨奇病毒(Coxsackie virus)等感染可在医院产房婴儿室、儿科病房、托幼机构、养老院、学校、宾馆饭店等处发生暴发或流行。

四、临床诊断思维

在感染性腹泻临床诊断过程中,流行病学史、临床表现、体格检查及粪病原学检查具有同等重要的临床意义。详细的流行病学史可为临床诊断提供非常重要的线索,如最近进食情况(海产品、常易引起腹泻的食物来源,如野餐等)、旅游史(提示旅游性腹泻可能)、抗生素应用史(提示抗生素相关性肠炎可能)、多人同食同病(提示食物中毒可能)、存在机体免疫缺陷(真菌性、巨细胞性、寄生虫性肠炎可能)等等。

1. 详细的病史询问

(1) 发热:炎症性腹泻多见,且热度往往较高。

(2) 腹泻特征:粪便性状〔水样便、黏液和(或)脓血便〕、颜色〔轮状病毒和腺病毒感染,便一般为水样陶土色和(或)黄色;霍乱为米汤水样便;贾第鞭毛虫的腹泻经常是水样、绿色伴少量未消化食物〕、气味〔志贺菌属感染几乎无味;霍乱和致病性大肠杆菌(EPEC)感染呈鱼腥味;贾第鞭毛虫属感染呈恶臭;沙门菌属感染呈“臭鸡蛋”味〕、量(量大时提示轮状病毒、产毒素大肠杆菌、霍乱、隐孢子虫或条件致病菌所致)和频率(志贺菌属感染量少而频率多)。

(3) 呕吐:持续呕吐多见轮状病毒、诺如病毒、肠腺病毒(Enteral adenovirus)感染等。

(4) 腹痛:大多数腹泻均伴有腹部痉挛性疼痛,因此对鉴别哪一种致病病原体意义不大。里急后重或左下腹痉挛性

痛是乙状结肠和直肠炎的特征,也是志贺菌属和溶组织阿米巴等病原体感染的重要线索。

2. 关于体格检查 尤其应注意中毒征象、精神状态(中毒性菌痢、STEC)、脱水体征和提示性腹部体征。

3. 实验室检查 对鉴别炎症性和非炎症性感染性腹泻目前尚无特别理想的指标,随着对感染性腹泻认识的不断深入,目前对经典的实验室检查有了新的认识,同时相对理想新的检测指标也在不断地被发现。炎症性腹泻大部分病原为细菌,作为细菌性感染性腹泻,粪便细菌培养仍然是“金标准”,但由于耗时较长而不能及时指导治疗,故对腹泻患者应常规进行粪便标本的肉眼外观(如便标本中肉眼可见黏液和血便,提示是一个炎症过程)和显微镜下检查。粪涂片显微镜下可见红、白细胞提示炎性腹泻。几项研究对粪便白细胞涂片的实验价值进行了评价,提出其预测疾病的价值不十分明确,有待继续讨论,可能由于粪便白细胞标本易变性,随着检查时间的延迟其价值逐渐减低。另外作为粪便中有无白细胞的标志性检测,粪便中乳铁蛋白检测则更灵敏,也不受时间限制。近来有研究发现,对细菌性感染性腹泻的诊断,粪便中钙卫蛋白(calprotectin)的检测较粪中乳铁蛋白检测和粪潜血试验更敏感、更特异。对于轮状病毒、诺如病毒等病毒性腹泻可用EIA法检测抗原或RT-PCR检测核酸。如怀疑寄生虫可选择粪涂片找虫卵或卵囊。但最后是否需进行粪便培养和选择何种相应的检测还应根据具体临床情况而定(图4-1)。

五、治疗

1. 治疗原则 预防纠正脱水、继续饮食、合理用药、预防传播。

(1) 补液:不管是成人或儿童急性腹泻,补充丢失的液体和电解质仍然是主要治疗措施。根据患者脱水程度来选择口服或(和)静脉补液。对于口服利尿剂患者,提醒其在腹泻



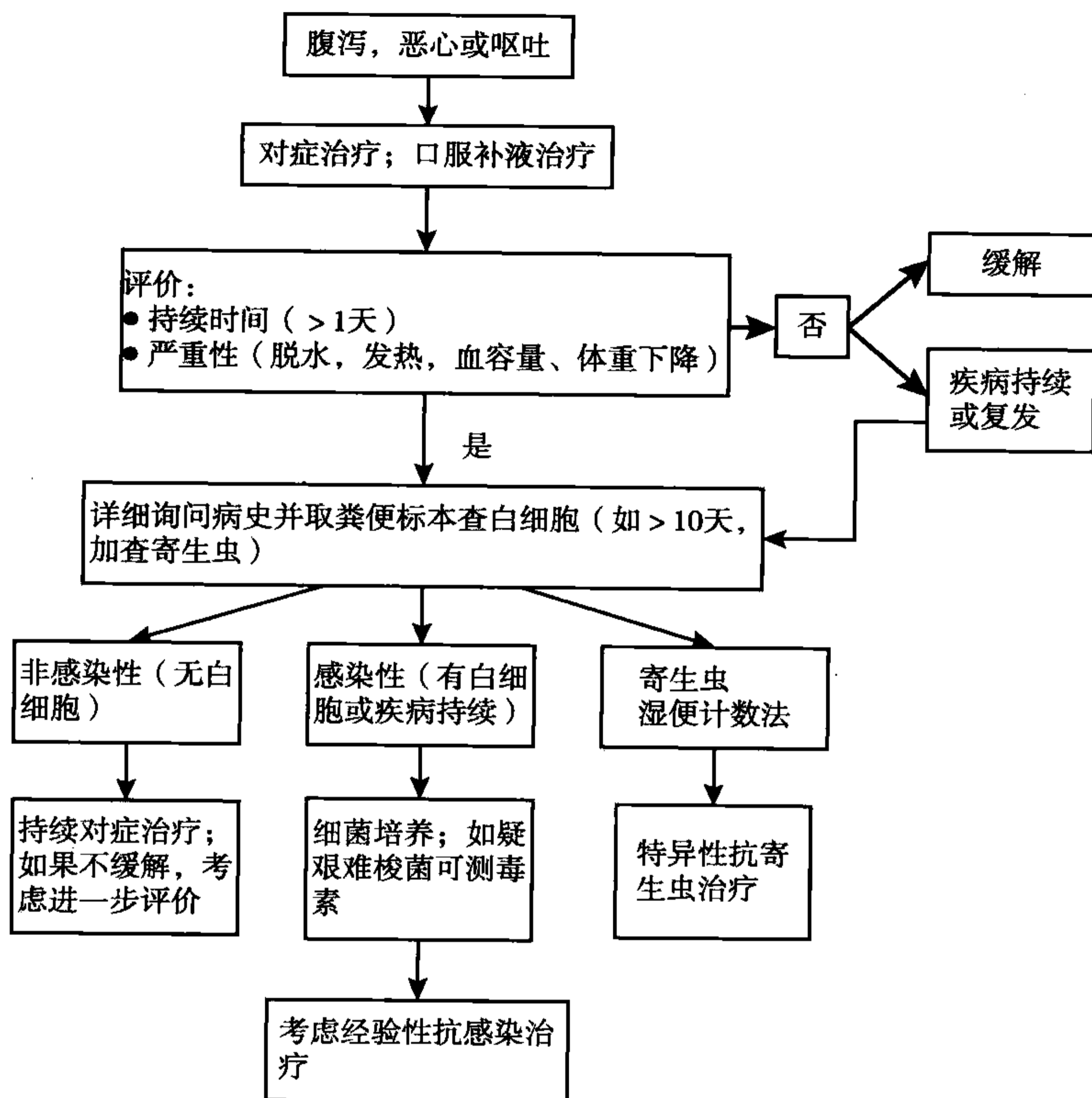


图 4-1 感染性腹泻诊断和处理示意图

注：腹泻带血，尤其粪便中不含白细胞，提示可能 STEC(0157:H7) 或阿米巴、艰难梭菌感染（后两病原体可破坏粪便中的白细胞）；霍乱、伤寒（副伤寒）、菌痢、其他感染性腹泻、聚集性腹泻等需报属地 CDC。

期间应停用利尿药。

(2) 饮食：疾病控制中心建议儿童在腹泻期间仍可进食流质或半流质，同时没必要禁食脂肪，因为没有脂肪的饮食很难提供足够的能量，并且脂肪可以减弱肠蠕动。以前禁食 24 小时措施是不合理的。

(3) 益生菌：一些益生菌对预防和治疗各种腹泻均有益，一些发酵乳制品如酸奶等可缩短有症状的病程。

(4) 锌：WHO 建议儿童从腹泻发病开始 2 周补锌治疗。

(5) 药物治疗：由于病毒性腹泻是急性自限性疾病，无需

药物治疗。

1) 抗生素: 只有被疑似或确诊为某些细菌、寄生虫感染或重症腹泻患者才使用抗生素治疗。美国感染学会 (IDSA) 在 WHO 指南基础上进行修改并推出了感染性腹泻处理指南 (表 4-3)。

表 4-3 感染性腹泻抗生素治疗指南

病原体	正常免疫患者	免疫缺陷患者
志贺菌	甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异𧄂唑 (TMP-SMZ, 160mg 和 800mg, bid, 3 天); 氟喹诺酮 (环丙沙星 500mg, bid, 3 天) (A-I), 左氧氟沙星 500mg, qd, 1~3 天; 头孢曲松钠; 阿奇霉素	7~10 天
非伤寒沙门菌	常规不推荐 (E-I), 但如重症或患者 <6 岁或 >50 岁或有假体、瓣膜病变、严重动脉粥样硬化、肿瘤或尿毒症, 可用 TMP-SMZ 或氟喹诺酮, bid, 5~7 天 (B-III); 头孢曲松钠 100mg/(kg·d) 分 1~2 次	14 天 (复发患者应延长)
弯曲杆菌	红霉素, 500mg, bid 3~5 天 (B-II), 阿奇霉素 500mg, qd	同前 (但需延长疗程), 注意耐药
大肠杆菌 产毒素性	一般不用, 病情重者如下 TMP-SMZ (160mg 和 800mg, bid, 3 天; 氟喹诺酮 (环丙沙星 500mg bid, 3 天); 诺氟沙星 400mg, bid; 左氧氟沙星 500mg, qd, 1~3 天 (A-I)	同前 (B-III)
致病性 侵袭性	同上 (B-II)	同前 (B-III)
聚集性	不明 (C-III)	认为同产毒素性大肠杆菌, 用氟喹诺酮 (B-I)
肠出血性 (STEC)	避免抗动力药 (E-II); 抗生素作用未明, 建议避免使用 (C-II)	同前 (C-III)
气单胞菌/ 毗邻单胞菌	TMP-SMZ (160mg 和 800mg, bid, 3 天); 氟喹诺酮 (环丙沙星 500mg bid, 3 天) (A-I)	同前 (B-III)
耶尔森菌	不常用 (C-II); 重症感染或免疫缺陷者接受抗生素治疗的患者, 用多西环素、氨基糖苷类、TMP-SMZ 或氟喹诺酮 (B-III); 重症及肠外感染疗程延长	多西环素、氨基糖苷类 (联合) 或 TMP-SMZ 或氟喹诺酮 (B-III)



病原体	正常免疫患者	免疫缺陷患者
霍乱弧菌 01/0139	最重要补液。多西环素(300mg 单剂量); 氟喹诺酮(单剂量)(A - I);红霉素 (12.5 mg/kg 最大量 500mg, po, 3 天); TMP - SMZ(160mg 和 800mg, bid, 3 天)或 阿奇霉素(20mg/kg 最大量 1g, po 单剂 量);非霍乱弧菌重症者同上	同前(B - III)
艰难梭菌	停用抗生素(B - II);甲硝唑(250mg qid 或 500mg tid)10 天(A - I);偶用万古霉素	同前(B - III)
寄生虫		
贾第鞭毛虫	甲硝唑(500mg, tid)7 ~ 10 天(A - I)	同前(B - III)
隐孢子虫	免疫缺陷者如为重症感染,可考虑用巴龙 霉素 500mg, tid, 7 天(C - III)	如需要,巴龙霉素 500mg tid, 14 ~ 18 天(B - I); AIDS 患者还应进行高活 性抗逆转录病毒疗法,包 括蛋白酶抑制剂(A - II)
等孢子球虫	TMP - SMZ(160mg 和 800mg, bid, 7 - 10 天) (B - III)	AIDS 患者,确诊服 TMP - SMZ(160mg 和 800mg, qid 7 ~ 10 天),后改 TMP - SMZ 一周 2 次或磺胺邻二 甲氧嘧啶(500mg)加乙胺 嘧啶(25mg)一周 1 次 (OA - I)
圆孢子虫	TMP - SMZ(160mg 和 800mg, bid, 7 天) (A - I)	确诊者 TMP - SMZ (160mg 和 800mg qid, 10 天),后改 TMP - SMZ 一 周 2 次(A - II)

2) 抗动力药:洛哌丁胺常被用于改善腹泻症状,机制为减低胃肠道动力,但它会透过血脑屏障。超剂量可引起便秘或显著减慢粪便的排出。重症肠炎或合并发热者、儿童腹泻不推荐使用。

3) 次水杨酸铋:为三价铋和水杨酸的络合物,不溶于水,被推荐使用于轻 - 中度腹泻。

4) 止吐药:对于呕吐明显患者,止吐药可能有益。单剂量昂丹司琼具有一定临床意义,能减少静脉补液量、减少住院率和减轻恶心呕吐症状,但发现甲氧氯普胺无益。

目前关于感染性腹泻处理强有力的循证不多,不同地



区、不同程度腹泻,其口服补液、静脉补液、抗生素、抗动力药、抗分泌药、微生态制剂等的应用及其效果没有特别明确的共识。BMJ 的 2007 临床证据中将急性腹泻治疗措施及效果进行了综述(表 4-4)。

表 4-4 2007 年临床证据发表的成人急性腹泻治疗措施及效果

发达国家成人急性腹泻的治疗效果	
很可能有效	抗动力药;抗分泌药
益害相当	抗生素(经验性治疗轻-中度腹泻)
效果不明	口服补液盐;抗生素+抗动力药;禁食
到过发展中国家旅游的发达国家成人轻-中度腹泻的治疗效果	
很可能有效	抗生素(经验性治疗);抗动力药;次水杨酸铋(与安慰剂相比可缩短腹泻时间,但药效不及洛哌丁胺)
益害相当	抗分泌药
效果不明	口服补液盐;抗生素+抗动力药;禁食
发展中国家成人轻-中度急性腹泻的治疗效果	
很可能有效	抗动力药;抗分泌药
效果不明	抗生素(经验性治疗);抗生素+抗动力药;口服补液盐
发展中国家成人重度急性腹泻的治疗效果	
有益	氨基酸口服补液盐;谷物基础口服补液盐;标准口服补液盐
效果不明	抗生素(经验性治疗);抗生素+抗动力药;抗动力药;抗分泌药;碳酸氢盐口服补液盐;静脉补液(与单独鼻胃管补液或口服补液相比);低渗口服补液盐

六、各种感染性腹泻病

(一) 非炎症性腹泻

1. 霍乱与弧菌感染 见第十五章。
2. 旅行者腹泻 去亚洲、非洲、中美洲、南美洲旅游的人们中,约有 20%~50% 的旅行者会有出现突然上腹痉挛性疼痛、食欲减退、水样便和发热的经历。发病往往开始于旅游后的 3~5 天内,往往与进食被污染的食物和水有关,病程一般持续 1~5 天,最常见原因为产肠毒素大肠杆菌(ETEC)(一般曾旅游至中美洲、非洲和中东地区)和弯曲菌(一般曾旅游至亚洲)感染。一般不提倡口服抗生素预防,因为①感染后一般治疗效果很好;②如长时间服抗生素可出现抗生素





相关性不良反应；③广谱抗生素可促进耐药菌的产生。以前建议预防性应用碱式水杨酸铋〔每30~60分钟2粒(525mg),直至8粒〕,但是此方法依从性不好,同时易导致年轻患者水杨酸中毒。目前有一种更新的药物叫利福昔明(Refaximin),与安慰剂相比有效,并对肠道菌群影响很小,也就说产生耐药菌的可能性很小。一旦发病通常只需补液,但如需要也可予以1~3天的氟喹诺酮(对于儿童和去泰国旅游者予以阿奇霉素)治疗,这样可以缩短腹泻病程至24~36小时。抗动力药(如洛哌丁胺,开始4mg,随后每次稀便后加服2mg,24小时最多不超过16mg)能控制腹泻症状。

3. 细菌性食物中毒 常暴发并可发现共同食物来源的证据。

(1)金黄色葡萄球菌:在室温下(如野餐等)食物易感染而产生肠毒素致病。潜伏期为1~6小时。恶心为首发症状,症状包括持续腹泻、恶心、呕吐和上腹痉挛性疼痛,一般无发热。发病持续时间一般小于12小时。

(2)蜡样芽胞杆菌:一般无发热,通常6~24小时症状会消失。

1)呕吐型:临床表现如同金黄色葡萄球菌食物中毒,与污染的油炸食物有关。

2)腹泻型:潜伏期几分钟至16小时,症状有腹泻、上腹痉挛性疼痛,无呕吐。

产气荚膜梭状芽胞杆菌:以耐热的芽胞形式存在于未煮熟的肉类、禽肉类和豆类中,潜伏期为8~14小时,主要症状为严重的腹部痉挛性疼痛和腹泻,病程约24小时,无呕吐和发热。

4. 诺如病毒和人相关性杯状病毒 这些病毒是引起旅行者腹泻和各年龄段病毒性胃肠炎患者的主要病原,同时可引起世界流行,秋冬季节流行较多。贝壳类生物通过过滤聚集了许多病毒成为特殊的危险因素。很少的病毒感染量就可以引起感染。因此,尽管粪-口传播是主要传播方式,但

空气、污染物接触、人与人之间的接触也可以引起传染。

(1) 临床表现:平均潜伏期 24 小时(12~72 小时),随后突然出现恶心、呕吐、腹泻和(或)腹痛,症状可持续。粪便为稀水样,无血、黏液和白细胞。病程一般持续 12~60 小时。

(2) 诊断:ELISA 方法检测粪便中病毒抗原及 RT-PCR 方法检测粪便中诺如病毒核酸。

(3) 治疗:仅需支持治疗。

5. 轮状病毒 轮状病毒为儿童病毒性胃肠炎最常见病原,轮状病毒分 A、B、C 三组,其中感染儿童的主要为 A 组,成人为 B、C 组。其中患儿年龄大部分均小于 3~5 岁。再感染者病情一般轻微。在感染的第一周,患者粪便内有大量病毒排出,并且传播方式有两种,粪-口传播和人-人传播。发病高峰在寒冷的秋冬季节。在发达和发展中国家,轮状病毒感染均较常见。

(1) 临床表现:潜伏期 1~3 天。发病突然,呕吐常先于腹泻(粪便稀水样,无血和白细胞),并且约 1/3 患者有发热。这些症状通常 3~7 天内缓解,但威胁生命的重度脱水症状较其他类型的胃肠炎更常见。

(2) 诊断:酶免疫分析法(EIAs)或病毒 RNA 检测技术,如 PCR 能检测粪便中的轮状病毒核酸。

(3) 治疗:仅需支持治疗,应避免使用抗动力药。

(4) 预防:轮状病毒疫苗新近被美国食品药品监督管理局(FDA)撤回,原因可能与肠套叠有关。

6. 贾第鞭毛虫 见第五十九章。

7. 隐孢子虫 隐孢子虫病是由于摄食隐孢子虫卵囊而致病,卵囊被吞食后在小肠内出胞成包囊,进入小肠细胞,最后又形成卵囊随粪便排出。各种隐孢子虫无所不在,并感染多种宿主。小牛是人类的传染源之一,许多散发病例经常报道有农场动物接触史,因而许多感染是由动物向人类传播的结果,还有一种粪-口途径是导致人-人间传播的方式,如密切接触者、日托中心和医院内的暴发。男性同性恋性行为



中也可传播。隐孢子虫感染在旅行者腹泻的鉴别诊断中变的尤为重要,可通过水源性污染而传播,此方式较常见。常规含氯消毒剂不能杀灭卵囊。

(1)临床表现:潜伏期为0~7天。临床表现有无症状感染或非血性水样便,偶尔有腹痛、恶心、食欲减退、发热和(或)体重减轻,病程持续1~2周。

免疫功能低下者,尤其HIV感染患者,病变易慢性化并易引起严重脱水、体重减轻和消耗症状,同时还可以引起胆道感染。

(2)诊断:反复多次粪便标本检查隐孢子虫卵囊(直径4~5 μm ,较其他大部分寄生虫更小)。改良抗酸染色法、免疫荧光技术和酶免疫分析法可提高诊断。

(3)治疗:目前没有好的治疗方法,但抗逆转录酶病毒药物能提高机体免疫状态,同时合用抗腹泻药和支持治疗,包括液体和电解质的补充。巴龙霉素(500~750mg 每天4次)部分有效。硝唑尼特被允许用于儿童的治疗。

(二)炎症性腹泻

1. 沙门菌感染 见第十六章。

2. 志贺菌痢疾和肠出血性大肠杆菌(EHEC)感染 见第十七章。

3. 弯曲菌

(1)病原学:是一种形态呈弧形或S形的革兰阴性细菌,弯曲菌属目前包含15个菌种,对人类致病的主要是空肠弯曲菌、结肠弯曲菌和胎儿弯曲菌的胎儿亚种,前两者引起人类急性腹泻,后者在免疫功能低下时可引起败血症、脑膜炎等。

(2)流行病学:在发达国家(如美国),弯曲菌是引起细菌性胃肠炎中最常见的细菌,大部分病例均由空肠弯曲菌感染引起。弯曲菌是许多肉食动物和家庭宠物胃肠道内最常见的共栖菌。在美国,由于摄食被弯曲菌污染的禽肉而发病的患者占50%~70%。传染人类方式主要通过接触或摄食生

的或未煮熟的食品或直接接触被感染动物。人感染后2~3周内可从粪便中排菌而成为传染源之一。人群普遍易感,在儿童中有高的发病率,也可引起旅游者腹泻。

(3) 临床表现。

1) 胃肠炎:平均潜伏期2~4天(1~7天)。病情轻重不一,可无症状,也可表现为严重的小肠结肠炎,大多数患者发病开始出现前驱症状:发热、头痛、肌痛和(或)全身不适。随后12~24小时内出现腹泻(黏液脓血便)、痉挛性腹痛和发热。大部分患者病程自限,但10%~20%患者病程持续1周以上并常易与炎症性肠病混淆。

2) 肠外感染:在免疫功能低下者中,其他种类弯曲菌(如胎儿弯曲菌)也可引起相似的症状或没有一个主要部位,而是长期复发性的系统性病变表现。当细菌播散多个脏器,尤其血管内,此时可能为暴发型。孕妇感染弯曲菌可引起胎儿宫内死亡。

3) 并发症:①AIDS和免疫功能低下患者感染后病情重、病程长,易播散。②局部化脓性的并发症(如胆囊炎、阑尾炎、脑膜炎等)。③HLA-B27表型患者可见反应性关节炎。④格林-巴利综合征(20%~40%患者与弯曲菌感染有关)、溶血尿毒综合征、多发神经炎等。

(4) 诊断:依靠对粪便、血和其他标本进行弯曲菌培养,阳性可以确诊。培养时采用特殊培养基和(或)特殊条件及技术(如在42℃环境下孵育)。

(5) 治疗

1) 补充液体和电解质。

2) 避免应用抗动力药,因为此药可能会延长有症状期,同时可能与中毒性巨结肠发生有关。

3) 抗生素治疗有益患者不到一半,但伴有发热、血便和(或)严重腹泻、病程持续1周以上或症状越来越重者显示有益。①红霉素(250mg, qid, 治疗5~7天)或新的大环内酯类。②环丙沙星(500mg, bid)或其他氟喹诺酮类药物,治疗





5~7天(尽管目前耐药正在增多)。

4. 耶尔森菌

(1)病原学:小肠结肠炎耶尔森菌和假结核耶尔森菌是无动力革兰阴性杆菌,前者感染后最常见的表现是腹泻(小肠炎或小肠结肠炎),但常有其他表现,包括腹痛、败血症、关节炎及结节性红斑。

(2)流行病学:在美国和欧洲都发现感染具有季节聚集趋势,一般在秋季和冬季较多。主要通过粪-口传播,还可通过输注被污染的血制品传染。可以散发,也可暴发流行。猪是小肠结肠炎耶尔森菌的主要储存宿主。

(3)临床表现:此菌感染可导致多种症状,取决于患者的年龄和身体状况。儿童最容易被感染,最常见的表现为小肠结肠炎,临床特点是腹泻、低热及腹痛。一般为自限性腹泻,病程持续平均约2周(尤其多见于小肠结肠炎耶尔森菌感染)。另外肠系膜淋巴结炎和回肠末端炎与急性阑尾炎很相似(多见于假结核耶尔森菌感染)。在一些如慢性肝病、恶性肿瘤、糖尿病和其他一些伴有基础疾病的患者,耶尔森菌感染后可出现败血症和迁徙性局部感染。HLA-B27阳性患者反应性关节炎与此感染有关。

(4)诊断:此杆菌存在粪便中几乎可达1个月左右;细菌培养需特殊条件。

(5)治疗:耶尔森菌感染性腹泻一般不推荐应用抗生素,仅用于重症感染者或自身免疫功能低下者;主张支持治疗。

5. 阿米巴病 见第五十七章。

6. 艰难梭菌相关性腹泻(CDAD) 参见第二十六章。

(1)病原学:艰难梭菌(*Clostridium difficile*)为革兰阳性厌氧菌,寄居肠道后其芽胞不断生长繁殖,并且分泌毒素A(一种肠毒素)和毒素B(细胞毒素),引起腹泻和假膜性肠炎。其孢子可以数月长期存活在医院周围环境物体的表面和医院内未经正规消毒人员的手上。

(2)流行病学:CDAD是与艰难梭菌相关的一种腹泻性

疾病,大部分在院内被诊断。此病几乎特征性的与抗生素的应用有关,实际上所有抗生素应用均可能有 CDAD 的风险。主要由于抗生素引起肠道菌群平衡失调并导致艰难梭菌过度繁殖。较常见的抗生素有林可霉素、氨苄西林、头孢菌素等。易感人群中以 50 岁以上者为多。腹部手术后的患者及重症监护治疗病房(ICU)中的住院患者也有罹患 CDAD 的高危险性。在一个患者中,其粪便中艰难梭菌的数量可达 $10^5 \sim 10^8/g$,足可引起一间病房甚至医院环境的污染。

(3) 临床表现:腹泻是主要的临床表现,每天腹泻频率可高达 20 次,粪便通常为软便或稀水便,无血便,同时伴有特殊气味。另外,发热、腹痛和白细胞增多常见。对于无法解释白细胞增多,尤其伴有肠动力减弱表现患者,应进行 CDAD 的评估。CDAD 可以发展为暴发和中毒性巨结肠或肠梗阻。当怀疑有肠穿孔或病变经内科处理效果不佳时常应采取外科手术切除。这种情况下外科死亡率将超过 50%。

(4) 诊断:假如临床怀疑 CDAD,需要进行粪便检查以确诊。粪便中产毒素的艰难梭菌培养是最敏感的;毒素检测具有特异性。然而,检测至少需要 48 小时。酶联免疫分析法和乳胶凝集试验检测毒素 A 或毒素 A、B 与细菌培养或细胞培养细胞毒素检测法相比,敏感性和特异性均较低,但更快捷。

(5) 治疗:假如可能,应尽量停用刺激性的抗生素。推荐用甲硝唑(250 ~ 500mg 每日 3 次,治疗 10 天),既有效又经济。口服治疗更合适。口服万古霉素有效,但价格贵,而且易增加耐万古霉素肠球菌的发生率。为预防院内更多 CDAD 病例的发生,需要制订控制感染和限制抗生素不合理应用的策略。资料显示有 15% ~ 25% 病例可复发,并对这些病例需立即予以同样疗程的甲硝唑治疗。对于那些持续腹泻的病例,万古霉素(125mg,每日 4 次)和利福平(300mg,每日 2 次)联合治疗 10 天是更好的选择。

(陈美芳)





参考文献

1. Victora CG, Bryce J, Fontaine O, et al. Reducing deaths from diarrhoea through oral rehydration therapy. *World Health Organ*, 2000, 78 (10) : 1246 – 1255.
2. Diarrhea in adults (Acute). *Clinical Evidence Concise. American Family Physician*, 2008, 78.
3. 林三仁, 等. 胃肠道感染. 北京: 人民卫生出版社, 2006. 219.
4. Yogesh M. Shastri, Dominik Bergis, et al. Prospective Multicenter Study Evaluating Fecal Calprotectin in Adult Acute Bacterial Diarrhea. *The American Journal of Medicine*, 2008, 121 : 12.
5. BestBets: Fluid Treatment of Gastroenteritis in Adults.
6. Managing Acute Gastroenteritis Among Children: Oral Rehydration, Maintenance, and Nutritional Therapy.
7. BestBets: Gradual introduction of feeding is no better than immediate normal feeding in children with gastro-enteritis. 2008. <http://www.bestbets.org>.
8. King CK, Glass R, Bresee JS, et al. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep*, 2003, 52 (RR – 16) : 1 – 16.
9. Rehydrate. org: Zinc Supplementation.
10. Richard L, Guerrant, Thomas Van Gilder, et al. Practice Guidelines for the Management of Infectious Diarrhea. *Clinical Infectious Diseases*, 2001, 32 : 331 – 350.
11. Allen C, Cheng MB, et al. Infectious Diarrhea in Developed and Developing Countries. *J Clin Gastroenterol*, 2005, 39 : 9.
12. DeCamp LR, Byerley JS, Doshi N, et al. Use of antiemetic agents in acute gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2008, 162 (9) : 858 – 865.
13. Mehta S, Goldman RD, et al. Ondansetron for acute gastroenteritis in children. *Can Fam Physician*, 2006, 52 (11) : 1397 – 1398.
14. BestBets: Are antiemetics helpful in young children suffering from acute viral gastroenteritis?
15. Hans R, House MD, FACEP, et al. Travel-Related Infections. *Emerg Med Clin N Am*, 2008, 26 : 499 – 516.

16. <http://www.netdoctor.co.uk/travel/diseases/cholera.htm>.
17. Cholera vaccines. Health topics. WHO. 2008. <http://www.who.int/topics/cholera/vaccines/en/index.html>. Retrieved on 8 December 2008.
18. Is a vaccine available to prevent cholera? CDC disease info: Cholera. http://www.cdc.gov/nczved/dfbmd/disease_listing/cholera_gi.html. Retrieved on 23 July 2008.
19. Sirinavin S, Garner P, et al. Antibiotics for treating Salmonella gut infection. Cochrane Database Syst Rev, 2000.
20. Kotloff KL, Winickoff JP, Ivanoff B, et al. Global burden of Shigella infection: implications for vaccine development and implementation of control strategies. Bull WHO, 1999, 77:651 – 666.



第五章



腹腔感染

腹内感染包括原发性、继发性腹膜炎及腹膜腔内、腹内脏器脓肿。

一、原发性腹膜炎

原发性腹膜炎(PBP)是指不存在腹内脏器的穿孔及不存在腹内感染的原发病灶如脓肿、急性胰腺炎、急性胆道感染等情况下腹腔积液的感染,最常见于肝硬化和腹腔积液患者,也可见于其他疾病(如腹内恶性肿瘤等)。据报道腹水患者原发性腹膜炎的发病率为7%~30%,腹腔穿刺仍是其诊断的主要手段,腹水中多形核白细胞计数 $>250/\text{mm}^3$,且细菌培养只得到一种细菌,如果培养得到多种细菌,应怀疑是否为继发性腹膜炎。目前以应用头孢三代抗生素或口服喹诺酮类药物为主,有原发性腹膜炎发作的患者应长期预防性应用抗感染药物。

1. 发病机制 细菌转位是原发性腹膜炎发病的主要机制,细菌转位的路径是从肠腔到肠系膜淋巴结后进入血流或到达肠腔外的其他部位。肠腔内细菌过度生长;由于门脉高压引起血流淤滞,肠壁的屏障功能受损,肠道的蠕动功能减弱,肠壁黏膜的器质性和功能性改变;局部调理功能减退导致网状内皮系统功能减退,局部的免疫功能受损,以上各种因素导致细菌转位的发生。最近还检测到转位细菌的代谢产物,如革兰阴性菌的脂多糖、革兰阳性菌的肽聚糖及细菌的DNA,而且与肿瘤坏死因子、IL-6、IL-1等炎症因子高水平有关,炎症反应的过度激活导致肾功能损伤及休克,使生



存率下降。

2. 临床表现 原发性腹膜炎患者常见的症状、体征有发热、腹部弥漫性压痛、反跳痛、呕吐、尿量减少、肠梗阻等,大约 10% 的患者无明显的症状。

3. 诊断 行腹腔穿刺腹水检查为确诊原发性腹膜炎的唯一途径。最近 British Society of Gastroenterology (BSG) 指南强调肝硬化腹水患者原发性腹膜炎早期的诊断与治疗,使住院患者的死亡率明显下降,建议所有肝硬化腹水住院的患者及有神志改变、肾功能损伤、不明原因白细胞升高的患者等腹膜感染征象的患者;不明原因的临床症状恶化、并发肝性脑病或食管-胃底静脉曲张破裂出血等并发症、首次发作腹水及肝硬化腹水多次住院的患者(每次住院都要进行腹腔穿刺检查)都应进行腹腔穿刺检查。纤维蛋白溶解、DIC 的患者是腹腔穿刺的禁忌证。测定腹水中白蛋白的含量,计算血清、腹水白蛋白梯度,若 $\geq 11\text{g/L}$, 是门脉高压存在的一个特征。如果在临床症状、体征方面提示原发性腹膜炎,且腹水中培养出单一细菌,治疗后见效迅速,可以不再进行腹腔穿刺复查。如果疑为继发性腹膜炎或细菌培养为单一细菌且为中性粒细胞不增多型,需要 48 小时后再次进行腹腔穿刺进行复查。由于近半数并发原发性腹膜炎的肝硬化患者可伴有菌血症,出现原发性腹膜炎的症状,因此进行血培养或尿培养也是必要的。胸部 X 线检查发现肝硬化患者并发胸腔积液,即使没有并发腹水,也应进行胸腔穿刺抽胸水完善常规、培养等检查。

腹水中多形核白细胞计数 $> 250/\text{mm}^3$, 在没有原发性感染灶的情况下,高度提示原发性腹膜炎。对于腹水中红细胞的计数 $> 10000/\text{mm}^3$ 的患者,应校正后得出腹水中多形核白细胞的准确数值,从检测到的实际数值中每 250 个红细胞减去 1 个白细胞。有些学者主张应用腹水中总白细胞计数来诊断原发性腹膜炎,建议总白细胞数 $> 500/\text{mm}^3$, 提示原发性腹膜炎。腹水标本培养亦是诊断原发性腹膜炎的重要手段,

标本量不少于 10ml,腹穿抽液后立即床旁接种于需氧和厌氧两种培养瓶,使培养的阳性率由 40% ~ 50% 提高到 80% 以上。

细菌性腹水是指腹水中有细菌生长,但缺乏炎症反应,腹水中多形核白细胞计数 $< 250/\text{mm}^3$,细菌培养为阳性,可能表现出感染的症状和体征。诊断为细菌性腹水的患者应在第一次腹穿后 3 天再次行腹穿进行复查。如果第二次腹穿标本中多形核白细胞计数 $> 250/\text{mm}^3$,应按原发性腹膜炎进行治疗;如果腹水中多形核白细胞计数 $< 250/\text{mm}^3$,细菌培养仍为阳性,也应按原发性腹膜炎进行治疗;如果腹水中多形核白细胞计数 $< 250/\text{mm}^3$,细菌培养转为阴性,可以不进行治疗。

培养阴性的中性粒细胞增多性腹水(CNNA),是指腹水中多形核白细胞计数 $> 250/\text{mm}^3$,细菌培养阴性,因为腹水培养有 20% 的培养失败,导致假阴性,如果患者患有原发性腹膜炎仍需要抗感染治疗。

从腹水中分离出来的微生物常见的有,大肠杆菌(70%),克雷伯杆菌(10%),变形杆菌、粪肠球菌(均为 4%),假单胞菌(2%),其他(6%)。1 年内原发性腹膜炎的复发率为 50% ~ 70%,与复发有关的危险因素有肝功能差(Child-Pugh 评分较差)、腹水中蛋白的浓度较低。尽管肠道内以厌氧菌为主,由于其穿过肠道黏膜的能力较弱且肠壁及其周围组织的高氧状态,原发性腹膜炎较少由厌氧的致病微生物引起。为减少原发性腹膜炎的复发长期预防性应用抗微生物药物的患者,增加了革兰阳性菌致病的几率。

4. 治疗 大肠杆菌及其他的大肠菌类如克雷伯杆菌、链球菌、肠球菌等是最常见的致病微生物,经验性的抗感染治疗应选择对这些细菌敏感的抗感染药物。第三代头孢菌素类抗生素由于抗菌谱广(98% 的致病微生物对头孢噻肟钠敏感)、安全性高,成为治疗的首选。在这一类抗生素中最常用的是头孢噻肟钠,尽管其他的该类药物如头孢三嗪噻肟、头

孢噻甲羧肟有相似的疗效。对于怀疑原发性腹膜炎且未出现呕吐的患者口服应用氟喹诺酮类药物也是一个合理的选择。在治疗原发性腹膜炎方面没有证据表明头孢菌素类药物比其他的药物有更好的疗效。头孢菌素类药物 5 天的短疗程和 10 天的长疗程有相似的治愈率,所以推荐短疗程治疗。

头孢菌素类药物有 75% ~ 90% 的有效率,与氨基糖苷类药物相比较少引起肾功能损伤,较少引起细菌耐药,包括喹诺酮类药物及青霉素类药物。

原发性腹膜炎的患者易发展为肝肾综合征,细菌易位及细菌毒素的释放,使大量炎症因子及血管舒张因子释放,血流动力学异常进一步加剧。血管舒张及有效循环血容量减少,进一步加重已经有功能损害的肾脏的负担。原发性腹膜炎的患者出现肾功能损伤时预后较差,因此扩充血容量联合抗感染治疗是合理的。白蛋白能够吸附、转运毒素,并提高腹水中调理素的功能,同时扩充血容量。第一次给予头孢噻肟钠时,给予白蛋白 1.5g/kg,第三天给予白蛋白 1.0g/kg。

5. 预防 原发性腹膜炎患者在 1 年内有 40% ~ 70% 的复发率,需长期应用抗微生物药物,对于有肝硬化的高危患者,预防性应用比有明确的并发症后再应用有更好的经济学效益。肝硬化(无论有无腹水)及静脉曲张破裂出血的患者有并发原发性腹膜炎的危险性,都应预防性应用抗感染药物,多项研究证实短疗程应用抗微生物药物有确切的疗效,且不仅能够预防包括原发性腹膜炎在内的感染,还能提高静脉曲张破裂出血患者的生存率,静脉途径和口服途径应用抗感染药物可达到相同的疗效。新的喹诺酮类药物成为预防性应用药物的首选,因为它不但能从肠腔中清除需氧的革兰阴性杆菌,还可能有免疫调节功能,如刺激白细胞的杀菌功能、减少细菌对肠黏膜表面的黏附。

肝硬化腹水且有如下情况的患者,腹水中蛋白较低($< 10\text{g/L}$)、肝脏功能较差、既往未并发过原发性腹膜炎,长期应用抗微



生物药物对于预防原发性腹膜炎是有效的,尽管总体的感染和生存率未得到改变。

长期预防性应用抗微生物药物易筛选出耐药菌及需延长抗微生物药物的疗程,亦是医生所担心的问题,因此也需要严格控制预防性应用抗微生物药物的指征,不断更换预防性应用抗微生物药物的种类也许是一种防止耐药的一种方式。

二、继发性腹膜炎

继发性腹膜炎多是需氧菌与厌氧菌的混合感染,特别是当细菌来源于结肠时。继发性腹膜炎多是由于化学性的刺激(如胃溃疡穿孔)或细菌性的污染(如阑尾炎穿孔)。

1. 临床特征 起始症状可能是局部的或模糊的,取决于开始受累的器官。一旦感染蔓延至腹膜腔,疼痛进行性加重,患者往往屈膝平卧,不能动,以免牵张腹膜腔的痛觉神经纤维。咳嗽或打喷嚏都可引起严重尖锐的腹部疼痛。患者多有典型的随意或不随意的腹壁肌肉的防卫反应、触痛(通常有反跳痛)及发热。

2. 诊断和治疗 腹水中的白细胞计数较高且有下列情况者需要考虑继发性腹膜炎,抗微生物治疗效果差;标本培养出2种或多种微生物;腹水中葡萄糖的浓度 $>2.78\text{mmol/L}$,蛋白 $>10\text{g/L}$,腹水中乳酸脱氢酶的水平 $>225\text{U/L}$ 或高于正常的血清水平。一旦怀疑继发性腹膜炎在继续进行抗感染治疗的同时,立即手术治疗。抗微生物药物的选择应针对需氧的革兰阴性杆菌和厌氧菌,例如青霉素/ β -内酰胺酶抑制剂的混合制剂,ICU住院的危重病患者应用亚胺培南或联合用药如氨苄青霉素、甲硝唑及环丙氟沙星三者联合应用。通常需要手术治疗。

三、腹膜腔脓肿

脓肿的形成在未被治疗的腹膜炎患者是作为病情的进

展,同时也是宿主局限感染的防御性反应。绝大多数脓肿的感染来源于结肠。脆弱拟杆菌仅占结肠正常菌群的0.5%,但却是从腹内脓肿和血液中分离出来的最常见的厌氧菌。CT检查有助于腹膜腔内脓肿的诊断,有较高的阳性率。超声检查有助于右上腹部、肾脏周围及盆腔脓肿的诊断。铟标记的白细胞及镓可聚集到脓肿中,且肠道能吸收镓,所以可行铟扫描协助脓肿的诊断。有时需要行剖腹探查确定脓肿的诊断。

四、肝脓肿

肝脓肿占腹内脏器脓肿的一半以上,其最常见的病因为:胆道疾病(致病微生物为需氧的革兰阴性杆菌、肠球菌),其次为邻近部位感染病灶的直接蔓延(为需氧菌与厌氧菌的混合感染)和血源性播散引起(单一细菌导致的脓毒血症,致病菌通常是葡萄球菌或链球菌)。患者多有发热、食欲减退、体重减轻、恶心、呕吐等症状,但仅有50%有右上腹部的定位症状或体征,如疼痛、触痛、肝大及黄疸。约70%的患者出现血清碱性磷酸酶升高,中性粒细胞升高也是普遍的。约1/3的患者有菌血症。阿米巴肝脓肿并不少见,95%以上的阿米巴肝脓肿患者阿米巴血清学检查阳性。引流仍是主要的治疗措施,但长疗程的抗微生物药物治疗也能取得较好的疗效。多发的或较大的脓肿、合并相关疾病(如胆道方面的疾病)不宜进行经皮引流。出现下列情况时提示经皮引流失败,脓肿引流物阻塞猪尾状引流管,4~7天后对治疗仍无反应。

五、脾脓肿

脾脓肿多见于感染的血源性播散(如心内膜炎患者)。约50%的患者有腹痛或脾肿大,约25%的患者有定位于左上腹部的腹痛。发热、中性粒细胞升高普遍存在。胸部X线检查可见左侧胸膜浸润或胸腔积液。脾脓肿最常见的致病菌为链球菌,其次为金黄色葡萄球菌。在有尿道疾病的患者,

革兰阴性杆菌也可引起脾脓肿,在有镰状细胞性疾病的患者,沙门菌也可引起脾脓肿,往往在患者死后通过尸检获得诊断。脾脓肿如得不到治疗通常是非常危险的。尽管经皮引流也能取得较好的治疗效果,但大多数患者接受脾切除术治疗及抗微生物药物的辅助治疗。

六、肾脓肿

75%以上的肾脓肿或肾周脓肿是由于上行性感染所致,发生之前患者常患有肾盂肾炎。肾实质的脓肿可破溃到肾周。肾结石是造成肾脓肿或肾周脓肿的最重要的危险因素,它能造成局部尿流梗阻。其他的危险因素包括,尿道畸形,泌尿系统手术史,创伤及糖尿病。大肠杆菌、变形杆菌(与磷酸铵镁结石有关)及克雷伯杆菌是最常见的致病微生物。临床症状多为非特异性,包括腰痛、腹痛及发热。在出现下列情况时应考虑肾脓肿或肾周脓肿的诊断:肾盂肾炎患者治疗4~5天后仍持续发热;已知有肾结石的患者,尿培养获得多种病原微生物的混合菌落;在尿培养阴性的患者出现了发热与脓尿。治疗措施包括引流和针对培养获得的病原微生物敏感的抗微生物药物治疗。通常经皮引流可获得较好的疗效。

(宋广军)

参考文献

1. 陈灏珠,廖履坦,杨秉辉,等.实用内科学.第12版.北京:人民卫生出版社,2005,1954-1957.
2. Koulaouzidis A, Bhat S, Karagiannidis A, et al. Spontaneous bacterial peritonitis. Postgrad Med J, 2007, 83:379-383.
3. Loredana Benea. Spontaneous bacterial peritonitis: pathogenesis, diagnosis, treatment. J Gastrointest Liver Dis March, 2006, 15(1):51-56.



泌尿系统感染(urinary tract infection, UTI),多发于女性,尤其是育龄期妇女,据感染部位可分为上尿路感染(肾盂肾炎、输尿管炎)、下尿路感染(膀胱炎、尿道炎),据有无尿路异常(如梗阻、结石、畸形、膀胱-输尿管反流等)可分为复杂性、非复杂性尿路感染。

一、病原体

革兰阴性肠杆菌为主要致病菌,以大肠杆菌最常见,多见于无症状性菌尿、非复杂性尿路感染。克雷伯肠杆菌、假单胞菌属、变形杆菌常见于复发性尿路感染。引起尿路感染的革兰阳性菌主要为葡萄球菌属和粪肠球菌。引起尿路感染的真菌主要为念珠菌属,常见于留置导尿管、使用广谱抗生素及应用免疫抑制剂的患者。

二、发病机制

绝大多数 UTI 是由上行性感染引起的,尿路器械的使用、性交引起尿道损伤、排尿终末时尿液反流等因素可能导致细菌进入膀胱,细菌沿尿道上行至膀胱、输尿管直至肾引起感染。通过排尿、低 pH 值、过分高张或低张、溶菌酶等抑菌因素、膀胱表面的黏多糖、分泌性 IgA 等阻断细菌黏附,正常膀胱具有清除病原体的功能,当防卫机制受损,并出现诱发因素时才能导致 UTI。膀胱-输尿管反流是引起细菌进一步上行导致肾盂肾炎的病理基础。

血行感染仅占泌尿道感染的 3%,主要致病菌为金黄色



葡萄球菌、铜绿假单胞菌及念珠菌属。

泌尿系感染的易感因素包括：①泌尿系统结石、肿瘤及前列腺肥大等导致的尿路梗阻；②多囊肾、双肾盂、双输尿管畸形等泌尿系统畸形或功能异常；③尿道插管及器械检查引起局部黏膜损伤及带入细菌；④机体抵抗力减弱；⑤尿道内或尿道口周围有炎症病灶；⑥女性尿道与肛门邻近及宽、短、直等解剖生理特点；⑦局部应用杀精化合物避孕，导致局部菌群的改变；⑧遗传因素导致局部防御尿感能力降低等均是泌尿系感染的易感因素。

尿路感染在孕妇较常见，不论是有症状的感染还是未予治疗的无症状菌尿都能增加肾盂肾炎、早产发生率及死亡率。由于妊娠期间激素水平的变化使在孕期第6~7个月尿路感染的发生率最高，因此孕妇应常规检查尿液或进行尿培养检查，必要时给予抗微生物药物治疗。

成年人在下列情况下需进行尿培养：抗微生物治疗失败或治疗过程中临床症状不缓解；复发性泌尿系感染；疑为肾盂肾炎；男性尿路感染患者；孕妇（分娩前监测无症状性菌尿或检查尿路系统的症状）、有先天性尿路畸形的患者；肾功能不全患者；免疫系统功能受损的患者（如化疗的患者）；性生活活跃的男性或女性，疑有沙眼衣原体感染者。

老年人在下列情况下需进行尿培养：排尿困难（排尿烧灼感或疼痛）；发热（ $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ）；尿失禁；发热伴有下列任一症状出现或加重，尿急、尿频、耻骨联合上不适感、尿失禁、血尿等。

在下列情况下老年人不必进行尿培养：无症状性菌尿；亚急性或慢性身体健康状况下降，无感染特异性症状；慢性尿失禁，不伴有其他临床症状；留置导尿，但无症状的患者。

留置导尿的患者在下列情况下需进行尿培养：不明原因的寒战、发热；新出现的精神异常、谵妄或肋椎的触痛；泌尿系统术前。

尿培养细菌菌落计数 $> 10^5$ CFU/ml；若 $< 10^5$ CFU/ml 或

2种及2种以上致病菌混合培养菌落计数 $>10^5$ CFU/ml,但有脓尿(>20 WBC/mm³)或有明显的临床症状者具有临床意义。尿培养阳性者应进行药物敏感试验,指导临床药物的应用。

三、肾盂肾炎

肾盂肾炎(pyelonephritis)大多是细菌感染引起的肾脏及肾盂的炎症,可分为急性及慢性肾盂肾炎,慢性肾盂肾炎可导致慢性肾功能不全。

(一)发病机制

急性肾盂肾炎可侵犯单侧或双侧肾,肾盂肾盏黏膜充血、水肿,表面有脓性分泌物,小脓肿形成,并可见大小不一、尖端指向肾乳头、基底伸向肾皮质的楔形炎症病灶,肾乳头及锥体部可见坏死,坏死组织可随尿液排出,镜下可见肾间质充血水肿,大量中性粒细胞浸润。

慢性肾盂肾炎肾脏缩小,两侧病变常不对称,肾盂扩大、畸形,肾皮质及乳头部有瘢痕形成,严重者肾实质广泛萎缩,镜下可见肾小管萎缩及瘢痕形成,间质淋巴细胞、单核细胞浸润,急性发作时可有中性粒细胞浸润。

(二)临床表现

急性肾盂肾炎育龄期妇女多见,起病急骤,伴寒战、高热,多有发热、腰部疼痛、恶心、呕吐等症状,肾区叩痛,上输尿管点、肋腰点压痛,常伴有尿频、尿急、尿痛等膀胱刺激症状,尿常规镜检常可见到白细胞,有时可见到白细胞管型。

慢性肾盂肾炎时出现肾盂肾盏有瘢痕形成、变形、积水,肾脏皮质有瘢痕形成、双肾大小不等。有的患者仅表现为无症状性菌尿,有的患者有急性肾盂肾炎的既往史,其后常出现低热、疲倦乏力及腰痛、膀胱刺激症状,较急性轻。有肾小管功能损害者,尿浓缩功能减退,夜尿增多。慢性肾盂肾炎反复发作可出现慢性肾功能不全。

(三)检查方法

留清晨第一次尿液行尿常规检查,每个高倍视野下超过



5个白细胞称为脓尿。白细胞酯酶试验,当白细胞超过10个/ml时呈阳性反应,其敏感性和特异性分别为75%~96%和94%~98%。较多蛋白尿提示肾小球受累。

尿细菌学检查美国传染病学会推荐使用以下标准:有下尿路感染症状、菌落计数 $\geq 10^3$ /ml者;有肾盂肾炎症状、菌落计数 $\geq 10^4$ /ml者可考虑感染,其敏感性和特异性前者为80%和90%,后者均为95%。

尿路感染的定位检查:双侧输尿管导尿法准确性很高,但需应用膀胱镜或经皮穿刺肾盂导尿,有创伤,不常用。

膀胱冲洗法简便易行,准确度亦高,从导尿管注入2%新霉素溶液40ml使膀胱灭菌,再以生理盐水冲洗,后收集流入膀胱内的尿液作培养,每10分钟取尿标本一次,连续三次,细菌培养阴性,则为膀胱炎;细菌培养阳性,且菌落数递次上升,则为肾盂肾炎。

检测尿中抗体包裹细菌,来自肾脏的细菌有抗体包裹,来自膀胱的细菌无抗体包裹,可用于区分上下尿路感染,但准确性仅33%。

上尿路感染易影响肾小管对小分子蛋白质的再吸收,尿 β_2 -微球蛋白升高,而下尿路感染尿 β_2 -微球蛋白不升高,检测尿 β_2 -微球蛋白有助于鉴别上下尿路感染。

鉴别上下尿路感染最好的非创伤性方法是观察对短程抗微生物治疗的反应,如能治愈,则为膀胱炎,如复发、不能治愈、尿培养仍为阳性,则多为肾盂肾炎。

静脉或逆行肾盂造影应在尿感急性期消除4~8周后进行。对慢性肾盂肾炎或久治不愈者可行尿路平片、静脉肾盂造影、逆行肾盂造影及排尿时膀胱输尿管造影,以明确有无梗阻、结石、输尿管狭窄或受压、泌尿系统先天性畸形及膀胱输尿管反流等导致泌尿系感染的易感因素。

腹部超声检查可明确双侧肾脏是否对称,有无肾脏缩小,肾皮质有无瘢痕等,筛选泌尿系统发育不全、先天性畸形、多囊肾、马蹄肾、泌尿系统结石、肾盂积水、泌尿系统肿瘤等。

(四) 诊断

急性肾盂肾炎可据患者有无寒战、高热、腰痛、肾区叩痛,上输尿管点、肋腰点压痛等症状、体征,有或无膀胱刺激症状,白细胞总数升高,中性粒细胞百分比升高或核左移,尿白细胞、尿细菌学等检查确诊。

慢性肾盂肾炎患者症状多不典型,在女性凡有不明原因低热、疲倦乏力、腰酸、轻度膀胱刺激症状患者应怀疑本病的可能性,须完善尿常规检查、尿细菌学检查、双侧肾脏超声检查,必要时行静脉或逆行肾盂造影检查及尿路感染定位的有创或无创检查进一步明确。

(五) 治疗

鼓励患者多喝水,勤排尿,应用碳酸氢钠碱化尿液。

在尿细菌培养及药物敏感试验指导下进行抗感染治疗。

急性肾盂肾炎,经3天疗法治疗失败、轻度发热或肋脊角叩痛的尿路感染患者可应用氧氟沙星、复方磺胺甲氧唑等有效抗菌药物疗程14天。发热 $>38.5^{\circ}\text{C}$ 、白细胞升高等全身感染症状较明显的患者,宜静脉应用抗菌药物,获得药敏结果前可应用氧氟沙星、庆大霉素或头孢噻肟钠,获得药敏结果后可根据药敏结果选择敏感且肾毒性小的药物。伴有寒战、高热、血白细胞显著升高、核左移等严重全身感染中毒症状,甚至出现低血压、呼吸性碱中毒,或怀疑革兰阴性菌败血症的患者,获得药敏结果前可选择下列药物联合治疗:半合成广谱青霉素(如哌拉西林)、氨基糖苷类抗生素(如庆大霉素)、第3代头孢菌素(如头孢曲松、头孢哌酮),通常选择一种氨基糖苷类,再加一种半合成广谱青霉素或第3代头孢菌素。热退72小时后可改用口服有效抗菌药物,完成2周疗程。

慢性肾盂肾炎复发是指治疗后菌尿转阴性,在停药后6周内再发,且致病菌与先前感染的细菌完全相同。复发的常见原因有:尿路解剖或功能异常,尿流不畅,需手术纠正;若不能纠正,应使用敏感抗生素治疗6周;抗菌药物选择不当



或剂量、疗程不足；局部药物浓度不够，可选择大剂量杀菌型抗生素。长程低剂量治疗适用于一年内 UTI 发作在 3 次或 3 次以上者。再感染指菌尿转阴后，另一种与先前不同的致病菌侵入尿路引起的感染。

四、膀胱炎

膀胱炎是下尿路的感染，急性膀胱炎的症状有尿频、尿急、尿痛、排尿困难、血尿、耻骨联合上部的疼痛不适及尿气味发生改变。一般无明显全身症状，尿常规检查可见脓尿、血尿，尿细菌培养呈阳性。膀胱炎的重要危险因素是既往膀胱炎的病史及近期频繁的性生活。不论是通过阴道隔膜还是避孕套表面涂布杀精制剂都能增加大肠杆菌及腐生葡萄球菌感染的危险性。女性反复发作的下尿路感染的患者中伴有尿路畸形的患者较少见，进一步的影像学检查通常没有必要。甲氧苄氨嘧啶除了对其耐药的患者是治疗的首选。对甲氧苄氨嘧啶耐药的患者多见于近 6 个月来应用甲氧苄氨嘧啶或其他抗微生物药物的患者，随着年龄的增长，耐药率增加。3 天疗程的抗微生物治疗对于绝大多数下尿路感染的女性患者包括老年患者已足够。单剂量疗法有效率较低，但不良反应小。治疗后症状不缓解或进行性恶化的患者应进行尿培养，并据药物敏感试验调整抗微生物药物的应用。如果出现全身不适，应尽快住院治疗。怀孕的女性应用阿莫西林(250 ~ 500mg, 口服, q8h) 治疗有症状和无症状的菌尿，先锋霉素或氨苄青霉素也可作为治疗的选择。孕妇治疗后应每月作一次尿培养直至生产。B 族链球菌感染导致尿路感染的孕妇应积极接受治疗并在分娩时预防性应用抗微生物药物。无症状的菌尿患者在老年人很少需要治疗，因为这并不增加老年人尿路感染的患病率，不影响生活质量。糖尿病的患者治疗无症状菌尿的目的是预防尿路感染的发生，但治疗方案较复杂，无单一可循的方案。在女性如果每年有 3 次或 3 次以上尿路感染患者应预防性应用抗微生物药物，在有

膀胱炎的临床症状发作时就应用短疗程抗微生物药物治疗；若膀胱炎的发作与性生活有关，建议事后预防性应用抗微生物药物；长期（半年或半年以上）预防性应用抗微生物药物，每天1次或每周3次。

（宋广军）

参考文献

1. 陈灏珠, 廖履坦, 杨秉辉, 等. 实用内科学. 第12版. 北京: 人民卫生出版社, 2005. 2217 - 2222.
2. Lindsay Nicolle, Peter AM Anderson, John Conly, et al. Uncomplicated urinary tract infection in women. *Can Fam Physician*, 2006, 52: 612 - 618.
3. Smellie WS, Forth JO, McNulty CAM, et al. Best practice in primary care pathology: review 2. *J Clin Pathol*, 2006, 59: 113 - 120.
4. Josip Car. Urinary tract infections in women: diagnosis and management in primary care. *BMJ*, 2006, 332: 94 - 97.
5. SUSAN A, MEHNERT - KAY. Diagnosis and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections. *American Family Physician*, 2005, 72(3): 451 - 456.



第七章



皮肤软组织感染

一、基础知识

(一) 定义

皮肤及软组织感染 (skin and soft tissue infections, SSTIs) 又称皮肤及皮肤结构感染 (skin and soft structure infections, SSTIs), 是病原体侵犯表皮、真皮和皮下组织引起的炎症性疾病。

(二) 分类

以往有众多分类标准, 包括原发性感染与继发性感染、急性感染与慢性感染、局限性感染与弥漫性感染、坏死性感染与非坏死性感染等。

国际上最常用的分类体系之一是由美国食品药品监督管理局药品评估和研究中心 (CDER)¹ 提出的, 分为复杂性感染与非复杂性感染。复杂性感染的特点包括: ①累及深部组织, 包括皮下脂肪; ②明确的外科干预指征; ③肛周感染; ④糖尿病患者足部感染; ⑤伴发其他严重疾病, 如糖尿病、免疫缺陷、肥胖等。通常术后伤口感染、坏死性软组织感染、全身毒性反应的感染也被列为复杂性感染, 详见表 7-1。

目前国内外常用的分类体系还包括: 按照感染来源, 可将 SSTI 分为社区获得性感染 (community-associated SSTIs) 与医源性感染 (health care-associated SSTIs)。常见的社区获得性感染有蜂窝组织炎、丹毒、坏死性筋膜炎、疔痈、水疱等; 医源性感染包括压疮感染、术后伤口感染等。随着近几年对皮肤软组织感染的进一步认识, 特别是对社区甲氧西林耐药金

葡菌导致感染的重视,皮肤软组织感染的诊治也进行了更新。

表 7-1 复杂性与非复杂性皮肤软组织感染分类²

非复杂性感染	复杂性感染
表浅蜂窝组织炎	创伤伤口感染
丹毒	咬伤伤口感染
表浅脓肿、毛囊炎、疖病	术后伤口感染
脓疱病,深脓疱疮	继发性感染(如湿疹感染等)
	糖尿病足部感染
	静脉淤血性溃疡、压疮感染
	肛周感染
	坏死性感染

二、病因学

皮肤及软组织感染的发病诱因包括生理性皮肤屏障障碍、疾病或创伤所致皮肤屏障破坏及各种原因引起的机体免疫力下降等。常见的易感因素见表 7-2。

表 7-2 皮肤软组织感染易感因素³

感染类型	易感因素
渐进性的细菌性坏疽	手术、引流窦道形成、创伤
协同型坏死性蜂窝组织炎	糖尿病、创伤
链球菌性坏疽	创伤、糖尿病、黏液水肿症、腹部手术、留体及非留体类抗炎药物、水痘
气性坏疽	糖尿病、糖皮质激素治疗、创伤
坏死性皮肤毛霉菌病	糖尿病、糖皮质激素治疗
假单胞菌属坏疽性蜂窝组织炎	烧、烫伤、免疫缺陷
坏疽性脓皮病	溃疡性结肠炎、风湿热
链球菌性蜂窝组织炎	冠脉搭桥术、根治性盆腔手术

三、微生物学

皮肤及软组织感染的致病菌受多种因素影响,比如宿主因素、发生条件(社区获得性或医源性)、损伤机制、患病程度及时间等。社区获得性感染较多由 β -溶血性链球菌和金黄色葡萄球菌(金葡菌)引起,医源性感染则多为金葡菌、铜绿

假单胞菌、肠球菌、大肠杆菌等感染,且耐甲氧西林金葡菌(MRSA)感染比例较高。通常情况,除了动物及人咬伤继发感染外,金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)及部分群属的链球菌是最常见的致病菌。革兰阴性菌和厌氧菌多重感染常见于复杂性皮肤软组织感染⁴。常见的皮肤及软组织感染的微生物致病菌详见表7-3。

表7-3 皮肤软组织感染常见微生物致病原⁵

感染类型	常见致病原
毛囊炎	金黄色葡萄球菌
疔痈病	金黄色葡萄球菌
脓疱病、丹毒	β -溶血型链球菌、金黄色葡萄球菌
淋巴管炎	A组链球菌、金黄色葡萄球菌
蜂窝组织炎	β -溶血型链球菌、金黄色葡萄球菌、A组链球菌、流感嗜血杆菌、表皮葡萄球菌
人咬伤感染	链球菌(α -溶血型及 β -溶血型)、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、棒状杆菌属、侵蚀艾肯菌、脆弱类杆菌
狗咬伤感染	巴氏杆菌
脓肿	金黄色葡萄球菌
糖尿病足部感染	金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、革兰阴性杆菌
坏死性筋膜炎	A组链球菌、金黄色葡萄球菌、肠杆菌
气性坏疽	芽胞杆菌属
渐进性的细菌性坏疽	消化链球菌属、微嗜氧链球菌、变形杆菌属
肌炎	金黄色葡萄球菌、链球菌(A、B、C、G组)、消化链球菌属、小肠结肠炎耶尔森菌、假单胞菌属、产气单胞菌属

耐甲氧西林金葡菌(MRSA)感染已成为全球新出现的健康问题,社区获得性耐甲氧西林金葡菌(CA-MRSA)感染往往比医源性耐甲氧西林金葡菌感染(HA-MRSA)表现出更强的毒力及侵袭力,更易表达 Panton—Valentine 杀白细胞素基因。故目前国内外对 CA-MRSA 的研究成为了新的热点。一项关于成人化脓性 SSTIs 的多中心前瞻性流行病学研究⁶显示 59% 的患者感染 MRSA ($n=422; 15\% \sim 74\%$)。从 61% 的脓肿患者、53% 的伤口感染患者、47% 的化脓性蜂窝组织炎患者可以分离出 MRSA。14% 的脓肿患者、21% 的伤口感染患者、34% 的化脓性蜂窝组织炎患者可以分离出甲氧西林易感金黄色葡萄球菌(MSSA)。只有 7% 的脓肿患者、9% 的

伤口感染患者以及 13% 的化脓性蜂窝组织炎患者可以分离出链球菌。

以往国内外关于 SSTIs 指南指出单纯蜂窝组织炎多由链球菌导致,但国外多项研究⁷⁻¹⁴支持金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)及部分群属的链球菌是蜂窝组织炎最常见的致病菌。坏死性筋膜炎国内多认为由 A 组链球菌,产气荚膜梭菌引起,通常伴有多微生物感染,当然也包括金黄色葡萄球菌。但最近国外的一系列研究^{15,16}显示坏死性筋膜炎的最重要单一微生物感染因素是社区获得性耐甲氧西林金葡菌(CA-MRSA)。一项对 2000~2006 年化脓性筋膜炎患者的回顾性研究¹⁷显示耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)是最常见的致病菌,大约 1/3 的患者可以分离出该菌。

咬伤伤口感染多由于需氧及厌氧多种微生物造成,有研究¹⁸表明在 107 例猫狗咬伤后 SSTIs 患者,厌氧及需氧微生物联合感染的占 56% (猫 63%, 狗 48%)。巴氏杆菌属是最常见的致病原,可以从 50% 的狗咬伤及 75% 猫咬伤感染伤口中分离出来,链球菌可以从 46% 的猫狗咬伤感染伤口中分离出来。金黄色葡萄球菌仅从 20% 的狗咬伤及 4% 的猫咬伤感染伤口分离出。另一项关于 50 例人咬伤后感染的研究¹⁹显示 54% 的患者存在厌氧及需氧联合感染。人咬伤后感染伤口最常见的病原菌是链球菌属(84%; 其中咽颊炎链球菌占 52%) 其次是金黄色葡萄球菌(30%), 侵蚀艾肯菌(30%), 普氏菌属(36%), 梭杆菌属(34%), 韦荣菌属(24%)。

四、临床特点

皮肤软组织感染的临床表现是多样的,就诊患者多主诉局部红、肿、热、痛,部分伴有溃疡形成、皮肤软组织坏死,甚至伴有全身症状如发热、乏力、萎靡等,乃至感染性休克表现。通常社区获得性耐甲氧西林金葡菌(CA-MRSA)导致的 SSTIs 常表现为自发的脓肿。部分深部脓肿可能被误诊为蜂窝组织炎,对于接受初始抗生素治疗不佳的蜂窝组织炎应



考虑深部脓肿的可能。对于所有难以鉴别的 SSTIs, 床旁 B 超是最佳的检查方法。

部分创伤伤口伴有深部组织的损伤, 如骨骼、关节、肌腱、神经、血管。特别是动物、人咬伤伤口感染, 伤口有时不大, 但应除外深部组织的损伤。坏死性 SSTIs (如: 协同型坏死性蜂窝组织炎、坏死性筋膜炎、链球菌性肌坏死、气性坏疽等) 常表现为严重的疼痛, 迅速增大的硬结, 多伴有生命体征变化。但这些疾病早期诊断却相当困难。通常 CA - MRSA 导致的坏死性 SSTIs 较其他致病原导致的疾病往往呈现亚急性, 症状较轻^{20,21}。

通常按病情严重程度将 SSTIs 分为 4 级: 1 级——患者无发热, 一般情况良好, 已排除蜂窝组织炎诊断; 2 级——患者有发热, 一般情况稍差, 但无不稳定并发症; 3 级——患者有严重中毒症状或至少 1 个并发症, 或有肢残危险; 4 级——脓毒症或危及生命的感染。

五、临床检查

1. 一般过程 询问病史、特别是发病诱因和危险因素对建立诊断及分析致病菌十分重要。体检要全面仔细, 严格的体格检查往往可以发现隐藏的感染。下腹部、腹股沟、髋部的蜂窝组织炎可表现为远部位感染, 比如嵌顿疝或结肠憩室炎等。应检查受累皮肤是否有波动感或捻发音, 皮损性质、溃疡形成状况及坏死程度, 以及是否伴有压痛。与体格视诊程度不符的疼痛或压痛往往提示患有急需处置的坏死性感染。捻发音往往提示患有坏死性感染。波动感则提示局部化脓液体聚集需要引流干预。

2. 细菌鉴定 应重视 SSTI 特别是复杂性 SSTI 的致病细菌鉴定, 对病程迁延、反复发作或抗菌药物治疗无效的患者更应作细菌学检查。可取溃疡或创面分泌物、活检或穿刺组织、血液等标本, 根据病情可同时取创面和血标本, 并做药敏试验。标本采集的原则是确保分离鉴定的细菌是真正致病

菌。对于复杂 SSTI, 应尽早获得细菌鉴定结果。

应正确分析临床微生物检测结果及其意义, 如取材时是否发生来自皮肤正常菌群的污染, 分离菌株是污染菌、定植菌还是致病菌, 分离菌株与皮肤感染发生发展是否存在必然联系, 药敏试验提示的敏感抗菌药物能否在感染局部发挥作用等。

3. LRINEC 评分 目前有研究²²指出 LRINEC 评分系统可以用来区分坏死性 SSTIs 与非坏死性 SSTIs, LRINEC 评分表详见表 7-4。按 LRINEC 评分后, 总分大于等于 8 的患者应高度怀疑坏死性 SSTIs, 详细分级见表 7-5。

表 7-4 LRINEC 评分

实验室化验指标(单位)	LRINEC 分数
C-反应蛋白(mg/L)	
<150	0
≥150	4
全血白细胞数(mm ³)	
<15	0
15~25	1
>25	2
血红蛋白(g/dl)	
>13.5	0
11~13.5	1
<11	2
血钠浓度(mmol/L)	
≥135	0
<135	2
血肌酐浓度(mg/dl)	
≤1.6	0
>1.6	2
血糖浓度(mg/dl)	
≤180	0
>180	1

表 7-5 坏死性 SSTIs 可能性分级表

LRINEC 评分	风险分级	坏死性 SSTIs 可能度
≤5	低风险	<50%
6~7	中风险	50%~70%
≥8	高风险	>70%



4. 影像学检查 对于鉴别骨髓炎、皮下气肿、深部脓肿,软组织平片、CT、超声、MRI 可发挥极大作用。特别是深部脓肿与蜂窝组织炎相鉴别时,超声诊断深部脓肿的敏感性可达 98% 以上,特异性可达 88% 以上²³。

五、治疗

(一) 总体原则

应分级分类治疗,药物治疗与手术相结合,外用药与系统给药相结合。一般流程见图 7-1。

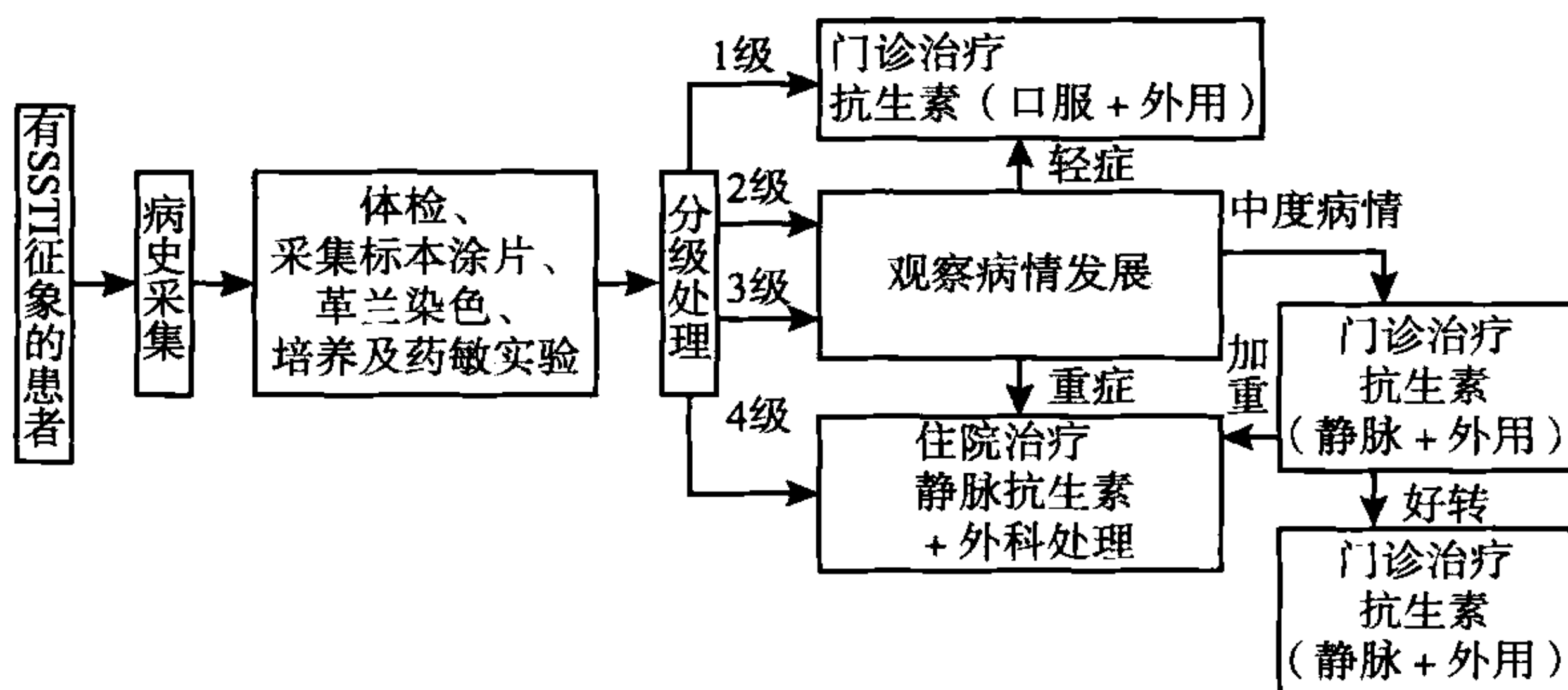


图 7-1 SSTI 分级处理原则及流程*

* 源自《2008 年皮肤及软组织感染诊断及治疗共识》,中国医师协会皮肤科分会

(二) 抗生素治疗

1. 外用抗生素治疗 能直接作用于靶部位,对表皮或真皮浅层感染效果最佳,不同剂型可针对不同部位和深度的病变,同时可避免系统给药可能出现的不良反应(包括菌群失调)。莫匹罗星软膏是理想的外用抗菌药物。夫西地酸软膏也有较强抗菌作用,但该药有静脉给药剂型,可能产生交叉耐药。传统的外用药物如红霉素软膏、新霉素软膏及氧氟沙星乳膏渗透性差、易产生交叉或多重耐药,不作为首选。

2. 系统抗生素治疗

(1) 经验性治疗方案:在明确致病菌和敏感抗生素之前,可进行经验性治疗方案。结合国外相关研究以及我国 2008 年皮肤及软组织感染诊断及治疗共识,SSTIs 的经验性治疗

方案见表7-6。

表7-6 SSTI 抗生素经验疗法*

病种	治疗方案	青霉素过敏患者治疗方案
非坏死性 SSTIs		
脓疱疮	口服: 双氯西林 250 ~ 500mg, 4次/日或头孢氨苄 250 ~ 500mg, 4次/日或外用莫匹罗星软膏	口服: 克林霉素 150 ~ 300mg, 4次/日或红霉素 250 ~ 500mg, 4次/日或外用莫匹罗星软膏
丹毒	静脉: 乙氧萘胺青霉素 2g, q(4 ~ 6)h 或头孢唑啉 1g, q8h 或口服: 双氯西林 500mg, 4次/日或头孢氨苄 500mg, 4次/日	静脉: 克林霉素 600 ~ 900mg, q8h 或万古霉素 15mg/kg, q12h 或口服: 克林霉素 300mg, 4次/日
疔	口服: 双氯西林 500mg, 4次/日或头孢氨苄 500mg, 4次/日	口服克林霉素 150 ~ 300mg, 4次/日, 或环丙沙星 400mg(静脉)或750mg(口服), q12h
蜂窝织炎	静脉: 乙氧萘胺青霉素 1 ~ 2g, q 4 ~ 6h 或头孢唑啉 1g, q8h 或口服: 双氯西林 500mg, 4次/日或头孢氨苄 500mg, 4次/日	静脉: 克林霉素 600 ~ 900mg, q8 或万古霉素 15mg/kg, q12h 或口服: 克林霉素 150 ~ 300mg, 4次/日
皮肤脓肿	静脉: 乙氧萘胺青霉素 1 ~ 2g, q 4 ~ 6h 或头孢唑啉 1g, q8h 或口服: 双氯西林 250 ~ 500mg, 4次/日或头孢氨苄 250 ~ 500mg, 4次/日	静脉: 克林霉素 600 ~ 900mg, q8h 或万古霉素 15mg/kg, q12h 或口服: 克林霉素 150 ~ 300mg, 4次/日
疖	口服: 双氯西林 250 ~ 500mg, 4次/日或头孢氨苄 250 ~ 500mg, 4次/日	口服: 克林霉素 150 ~ 300mg, 4次/日
疔	静脉: 乙氧萘胺青霉素 1 ~ 2g, q 4 ~ 6h 或头孢唑啉 1g, q8h; 或口服: 双氯西林 500mg, 4次/日或头孢氨苄 500mg, 4次/日	静脉: 克林霉素 600 ~ 900mg, q8h 或万古霉素 15mg/kg, q12h; 或口服: 克林霉素 300mg, 4次/日
毛囊炎	通常不需系统抗微生物治疗	
坏死性 SSTIs		
梭状厌氧菌蜂窝织炎	静脉: 青霉素 G 2400 万 U/d(持续静滴)	静脉: 甲硝唑 500mg, q6h 或克林霉素 900mg, q8h
1型(多菌型)坏死型筋膜炎	静脉: 哌拉西林/他唑巴坦 3.375g, q6h 或亚胺培南 500mg, q6h 或头孢曲松 1 ~ 2g/d + 甲硝唑 500mg, q6h	静脉: 万古霉素 15mg/kg, q12h + 环丙沙星 400mg, q12h + 甲硝唑 500mg, q6h



病种	治疗方案	青霉素过敏患者治疗方案
2 型(链球菌型)坏死型筋膜炎	静脉:青霉素 G 2400 万 U/d(持续静滴) + 克林霉素 900mg, q8h 可联合应用静脉输注免疫球蛋白(IVIG)	克林霉素 900mg, q8h 可联合应用 IVIG
进行性细菌性协同性坏疽	静脉:哌拉西林/他唑巴坦 3.375g, q6h	静脉:克林霉素 900mg, q8h 或万古霉素 15mg/kg, q12h 均可联合环丙沙星 400mg, q12h
菌性肌坏死(气性坏疽)	静脉:青霉素 G 2400 万 U/d(持续静滴) + 克林霉素 900mg, q8h	静脉:甲硝唑 500mg, q6h
非梭状菌性厌氧性蜂窝织炎	同 1 型(多菌型)坏死型筋膜炎	同 1 型(多菌型)坏死型筋膜炎

* 源自《2008 年皮肤及软组织感染诊断及治疗共识》,中国医师协会皮肤科分会

(2) 金葡菌感染的治疗 对普通金葡菌感染,可选用青霉素类、头孢类抗生素,或克林霉素、强力霉素等进行经验性治疗,视培养及药敏结果可调整用药,但对于 MRSA 感染则应审慎选择药物,详见表 7-7。

表 7-7 金黄色葡萄球菌 SSTIs 推荐抗生素治疗方案*

备选抗生素	剂量		评价
	成人	儿童	
甲氧西林金葡菌敏感感染			
新青霉素 II 或 III	静脉:1 ~ 2g, q4h	静脉分 4 次给药: 100 ~ 150mg/(kg · d)	对 MRSA 无效
头孢唑啉	静脉:1g, q8h	静脉分 3 次给药: 50mg/(kg · d)	适用于青霉素敏感(速发型超敏反应除外)患者
克林霉素	静脉:600mg/kg, q8h 或口服:300 ~ 450mg, 3 次/日	静脉分 3 次给药: 25 ~ 40mg/(kg · d) 或口服分 3 次给药: 10 ~ 20mg/(kg · d)	抑菌剂,对乙琥红霉素耐药的菌株对本药可能产生交叉耐药或急性耐药现象 MRSA 可能对本药耐药
双氯西林	口服:500mg, 4 次/日	口服分 4 次给药: 25mg/(kg · d)	对于新青霉素 I 敏感的菌株
头孢氨苄	口服:500mg, 4 次/日	口服分 4 次给药: 25mg/(kg · d)	适用于青霉素敏感(速发型超敏反应除外)患者

备选抗 生素	剂量		评价
	成人	儿童	
多西环素 米诺环素	口服:100mg,2次/日	不推荐用于8岁以下患者静脉分4次给药或口服分2次给药:	抑菌剂,临床经验有限
增效磺胺	口服:1g,2次/日	SMZ(10~12.5)mg/kg TMP(2~2.5)mg/kg	杀菌剂,疗效差
耐甲氧西林金葡菌感染			
万古霉素	静脉分2次给药: 30mg/(kg·d)	静脉分4次给药: 40mg/(kg·d)	用于青霉素敏感的患者
利奈唑胺	静脉:600mg,q12h 或 口服:600mg,2次/日	静脉或口服:10mg/kg,q12h	抑菌剂,临床经验有限,与其他抗生素无交叉耐药现象,可能取代其他二线用药作为MRSA感染的口服药
克林霉素	静脉:600mg q8h 或 口服:300~450mg,3次/日	静脉分3次给药: 25~40mg/(kg·d) 或口服分3次给药: 10~20mg/(kg·d)	抑菌剂,对乙琥红霉素耐药的菌株对本药可能产生交叉耐药或急性耐药现象,MRSA可能耐药
达托霉素	静脉:4mg/(kg·d)	不适用	抑菌剂,可能导致肌病
多西环素 米诺环素	口服:100mg,2次/日	不推荐用于8岁以下患者	抑菌剂,临床经验有限
增效磺胺	口服:1~2片,2次/日	静脉分4次给药或口服分2次给药:8~12mg/(kg·d)	杀菌剂,疗效有限

* 源自《2008年皮肤及软组织感染诊断及治疗共识》,中国医师协会皮肤科分会

(三) 手术治疗

治疗感染性坏疽和坏疽性蜂窝组织炎需要及时的外科干预,包括充分引流,纵行切开直达深筋膜、超越坏疽边界。坏死的筋膜、皮下组织应彻底清除,直达正常组织。糖尿病足部感染及压疮溃疡感染的患者可接受病灶硬痂区域的去顶术,同时使用探针确定累及的组织范围、有无骨骼受累。同时对于深部组织坏死或化脓的 SSTIs 患者应施行外科切开清创引流术,感染的囊肿及皮下脓肿也应给予适时的外科引流术。对于考虑存在感染性肌炎的患者可考虑行外科探查,



以确定诊断。对于坏死性筋膜炎的患者,及时的外科清除术是必须的。扩大切开皮肤、皮下组织,直达正常结构。坏死筋膜及脂肪应彻底切除,并且伤口应敞开。二次手术多于24小时内完成以便确定初始清创术效果。对于化脓性肌炎的患者,急诊外科探查术是必要的,以便于鉴别病灶的感染程度(如产气厌氧性的蜂窝组织炎或气性坏疽)。进一步的正确清创术是必须的,对于气性坏疽扩大切除就尤为重要。感染的肌肉组织必须切除,同时行筋膜切开术以便减小骨筋膜室压力。在紧急情况下,截肢术也是选择之一。

(四)特殊 SSTI 的治疗

对于情况特殊的 SSTIs 如肛周感染、糖尿病足部感染、手术切口感染、动物/人咬伤后感染等,应酌情选用抗生素及外科干预治疗。

1. 肛周感染 如果伴有明确的蜂窝组织炎,应当接受广谱抗生素治疗。对于局限性感染的患者可只接受切开引流外科干预。

2. 糖尿病足部感染 抗金黄色葡萄球菌感染治疗往往疗效确切。有研究表明,虽然糖尿病足感染往往有多重感染,但抗金葡菌治疗+抗其他致病菌治疗的疗效并不比单用抗金葡菌治疗更好。

3. 手术切口感染 绝大多数此类感染拆除缝线,切口敞开后明显好转。如果伴发全身毒性反应、切缘周边红肿明显、组织坏死、累及肌肉筋膜、免疫障碍等,抗生素治疗是必要的。

4. 动物、人咬伤伤口感染 抗生素治疗效果往往确切,可根据感染程度、损伤深度选择广谱抗生素。对于累及深部组织的感染,外科探查、清创术是必须的。伤口一般不需缝合,保持敞开。

(高志冬 叶颖江)

参考文献

1. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Uncomplicated and complicated skin and skin structure infections; developing antimicrobial drugs for treatment. Guidance for industry. Available at: <http://www.fda.gov/cder/guidance/2566dft.pdf>. Accessed November 20, 2007.
2. DiNubile MJ, Lipsky BA. Complicated infections of skin and skin structures; when the infection is more than skin deep. *J Antimicrob Chemother*, 2004, 53: 37 - 50.
3. Itzhak Brook. Microbiology and management of soft tissue and muscle infections. *INT J SURG*, 2008, 6: 328 - 338.
4. Abrahamian FM, Talan DA, Moran GJ. Management of Skin and Soft-Tissue Infections in the Emergency Department. *Infect Dis Clin N Am*, 2008, 22: 89 - 116.
5. Merlino JJ, Malangoni MA. Complicated skin and soft-tissue infections: Diagnostic approach and empiric treatment options. *Clev Clin J Med*, 2007, 74: 21 - 27.
6. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med*, 2006, 355(7): 666 - 674.
7. Hook EW, Hooton TM, Horton CA, et al. Microbiologic evaluation of cutaneous cellulitis in adults. *Arch Intern Med*, 1986, 146(2): 295 - 297.
8. Sigurdsson AF, Gudmundsson S. The etiology of bacterial cellulitis as determined by fine-needle aspiration. *Scand J Infect Dis*, 1989, 21(5): 537 - 542.
9. Sachs MK. The optimum use of needle aspiration in the bacteriologic diagnosis of cellulitis in adults. *Arch Intern Med*, 1990, 150(9): 1907 - 1912.
10. Duvanel T, Auckenthaler R, Rohner P, et al. Quantitative cultures of biopsy specimens from cutaneous cellulitis. *Arch Intern Med*, 1989, 149(2): 293 - 296.
11. Bernard P, Bedane C, Mounier M, et al. Streptococcal cause of erysipelas and cellulitis in adults. A microbiologic study using a direct immunofluorescence technique. *Arch Dermatol*, 1989, 125(6): 779 - 782.
12. Chartier C, Grosshans E. Erysipelas. *Int J Dermatol*, 1990, 29(7): 459 - 467.



13. Eriksson B, Jorup-Ronstrom C, Karkkonen K, et al. Erysipelas: clinical and bacteriologic spectrum and serological aspects. *Clin Infect Dis*, 1996, 23 (5):1091 – 1098.
14. Kielhofner MA, Brown B, Dall L. Influence of underlying disease process on the utility of cellulitis needle aspirates. *Arch Intern Med*, 1988, 148 (11):2451 – 2452.
15. Wong CH, Chang HC, Pasupathy S, et al. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am*, 2003, 85 – A(8):1454 – 1460.
16. McHenry CR, Piotrowski JJ, Petrinic D, et al. Determinants of mortality for necrotizing soft-tissue infections. *Ann Surg*, 1995, 221(5):558 – 565.
17. Elhabash S, Lee L, Farrow B, et al. Characteristics and microbiology of patients presenting with necrotizing fasciitis. Presented at the Association of VA Surgeons 31st Annual Meeting. Little Rock: Arkansas, 2007.
18. Talan DA, Citron DM, Abrahamian FM, et al. Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. *N Engl J Med*, 1999, 340(2):85 – 92.
19. Talan DA, Abrahamian FM, Moran GJ, et al. Clinical presentation and bacteriologic analysis of infected human bites in patients presenting to emergency departments. *Clin Infect Dis*, 2003, 37(11):1481 – 1489.
20. Pannaraj PS, Hulten KG, Gonzalez BE, et al. Infective pyomyositis and myositis in children in the era of community-acquired, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis*, 2006, 43(8):953 – 960.
21. Dehority W, Wang E, Vernon PS, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* necrotizing fasciitis in a neonate. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, 25(11):1080 – 1081.
22. Wong CH, Khin LW, Heng KS, et al. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med*, 2004, 32(7):1535 – 1541.
23. Tayal VS, Hasan N, Norton HJ, et al. The effect of soft – tissue ultrasound on the management of cellulitis in the emergency department. *Acad Emerg Med*, 2006, 13(4):384 – 388.
24. Wieman TJ. Principles of management of the diabetic foot. *Am J Surg*, 2005, 190:295 – 299.



一、背景知识

医院感染(nosocomial infection)是指病原微生物或其毒素导致的感染事件,且患者入院时不存在、也不处于潜伏期,可以是局部或系统感染。由于医院感染可以是在医院获得而在社区发生,且由医疗导致,因此,2008年以后,医院感染已经被医疗相关感染(health care-associated infection, HAIs)所取代。

医疗相关感染是严重威胁患者安全的不良事件。据美国调查数据,每年至少有200万医疗相关感染事件;其中,50%~60%是耐药细菌导致的感染;总花费近67亿美元,治疗耐药细菌的花费近13亿美元。英国为医疗相关感染支付的费用近17亿美元。医疗相关感染导致住院时间平均延长5天;病死率为10%~30%。

我国医疗相关感染控制工作起步较晚,以1986年卫生部与丹麦国际开发署、WHO合作对40家医院进行医院感染调查、举办培训班、研讨会为标志。同年,成立了全国医院感染监控系统。虽然,各地医院感染暴发事件时有发生,但我国医院感染控制事业还是在摸索中不断前行,取得了长足进步。

事实上,至少三分之一的医疗相关感染可以经有效措施控制不发生。可见,有效控制医疗相关感染不仅可以保障患者安全,更可以避免医疗资源的浪费、减少国家在医疗领域不必要的支出;从而使有限的资源为更多的患者提供医疗保





障。与世界发达国家比较,我们的医疗相关感染控制工作在人员组成、监测方法、流程控制、效果及经济学评估等方面都存在着一定的差距。我国在部分省市设立了“医改”试点医院,为全面推进此项工作摸索和积累了经验,以求最终解决患者医疗保障的问题。其中,如何避免医疗资源的浪费是极其重要的,医疗相关感染更是首当其冲必须加以控制的。

医疗相关感染的发生既可以是内源性如皮肤、鼻腔、消化道等部位的常驻菌引起的,也可由医疗环境、医疗设备和器械、访客、医务人员带给患者的外源性病原微生物引起。新生儿经产道获得的感染也属于医疗相关感染。

对于某些医疗相关感染的判断可以来自医生对感染部位的直接观察(如外科手术、内镜检查等);也可以是对患者病历资料(如图表或临床记录)的复习,除非有其他证据表明不是感染。但对于任何类型的医疗相关感染,除非特别注明,否则,医生的诊断不足以作为诊断标准,例如,医生关于肺炎的临床诊断已经不再被接受。

有些情况则显然不属于医疗相关感染的范畴,例如,入院时存在的感染出现并发症或范围扩大,除非发现新的病原菌或有症状显示发生了新的感染;单纯疱疹、弓形体、风疹、巨细胞病毒和梅毒等宫内传染并在出生后48小时内出现症状的不属于医疗相关感染;带状疱疹、单纯疱疹、梅毒、结核等潜伏感染的再活跃也不属于医疗相关感染。另外,皮肤、黏膜表面、开放的伤口、排泄物或分泌物中虽然可以发现细菌,但没有感染的症状和体征也只是定植,并非感染;对组织损伤或非感染因子刺激导致的炎症反应同样不属于医疗相关感染。

二、常见医疗相关感染与诊断

虽然发生的感染部位不同,病原微生物有多种,但涉及患者安全、有措施可以控制的常见医疗相关感染主要包括3个方面、7个类型:①器械相关,包括中心导管相关血流感染

(central line associated blood stream infections, CLABSI)、呼吸机相关肺炎(ventilator associated pneumonias, VAP)导管、相关尿路感染(catheter associated urinary tract infections, CAUTI)和透析相关感染(dialysis infection);②操作相关,包括手术部位感染(surgical site infections, SSI)和操作后肺炎(post procedure pneumonia, PPP);③药物治疗相关,抗菌药物的使用及其耐药性(antibiotic use and resistance, AUR)。限于篇幅、涉及范围,本篇结合美国 CDC 推荐的更新后诊断标准,主要介绍 CLABSI、VAP、CAUTI、SSI 这些临床更为常见感染的诊断。

(一)中心导管相关血流感染的诊断

据美国统计结果,美国每年大约有 248000 例血流感染病例,其中,大部分是因中心导管引起的(CLABSI)。目前,我国还没有该类型感染的发病数据报道。但是,个别调查数据显示,我国医疗机构 ICU 部门的 CLABSI 发病率高于美国。由于 CLABSI 显著延长患者住院日、增加花费和病死率,这类感染应引起我们的高度重视。

血流感染包括原发血流感染和继发血流感染。

原发血流感染是指实验室确证的血流感染,没有其他部位明确感染。CLABSI 特指留置中心导管、脐导管期间或拔除上述导管 48 小时内发生的原发血流感染。导致感染的导管留置最短时间并没有界定。

原发血流感染诊断标准:

标准 1:患者一次或以上血培养阳性,且发现的病原菌与其他感染部位的病原菌不同。

标准 2:患者至少具备以下症状或体征之一:体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 、寒战、低血压;而且,上述症状、体征以及实验室阳性结果与其他部位感染无关,并至少具备以下标准之一:不同时间(48 小时内)采集的两次或以上血培养发现常见皮肤污染菌:类白喉杆菌(棒状杆菌)、芽胞杆菌(非炭疽)、丙酸杆菌属、凝固酶阴性葡萄球菌(包括表皮葡萄球菌)、草绿色链球菌、气球菌属、微球



菌属。

标准 3:1 岁以下患儿至少具备以下症状或体征之一:体温 $>38^{\circ}\text{C}$ (直肠) 或低体温 $<37^{\circ}\text{C}$ (直肠)、呼吸暂停、心动过缓;而且,上述症状、体征以及实验室阳性结果与其他部位感染无关,并至少具备以下标准之一:同标准 2。

上述标准虽然与我们的现行标准存在很大不同,但更适用于原发血流感染诊断需要。至于以往较多使用的临床脓毒症诊断仅限于新生儿,对其他年龄已不再适用。

(二) 呼吸机相关肺炎的诊断

呼吸道感染一直占我国医院内感染的首位,但呼吸机相关肺炎(VAP)的具体发病率尚不清楚。由于机械通气显著增加患者发生肺炎的机会,欧美等国家对 VAP 进行了主动监测。根据美国国家医疗安全网络(national healthcare safety network, NHSN)在 2006 ~ 2007 年共监测到 VAP 5400 例,感染率为 2.1 ~ 11.0 例/千机械通气日,且多数病原菌为耐药细菌。因此,对 VAP 应高度重视。

肺炎的诊断依赖于影像学、临床和实验室检查结果。VAP 特指气管插管的机械通气患者或拔除插管 48 小时内发生的肺炎。至于导致肺炎的气管插管留置最短时间并没有界定。

肺炎诊断标准:

1. 临床诊断肺炎

(1) 症状/体征/实验室证据:任一患者,至少符合下列之一:

- 发热($>38^{\circ}\text{C}$),没有其他已知的原因;
 - 白细胞减少($<4000\text{ WBC}/\text{mm}^3$)或白细胞增多症($\geq 12000\text{ WBC}/\text{mm}^3$);
 - 年龄 ≥ 70 岁者,精神状态改变没有其他已知的原因。
- 且至少具备下列中的 2 项:
- 新出现的脓痰,或痰的性质改变,呼吸道分泌物增加,或吸痰增加;
 - 新发或加重的咳嗽、呼吸困难、呼吸急促;

- 啰音或支气管呼吸音；
- 换气恶化〔如：氧饱和度降低（如 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 240$ ），需氧量增加或通风需求增加〕。

≤1 岁婴儿的诊断标准：

换气恶化（如：氧饱和度降低，需氧量增加或通风需求增加）且至少符合下列中的 3 项：

- 没有其他原因的体温不稳定；
- 白细胞减少（ $< 4000 \text{ WBC}/\text{mm}^3$ ）或白细胞增多症（ $\geq 15000 \text{ WBC}/\text{mm}^3$ ），且核左移（ $\geq 10\%$ ）；
- 新出现的脓痰^x，或痰的性质改变，呼吸道分泌物增加，或吸痰增加；
- 呼吸暂停、呼吸急促、鼻翼扇动伴随胸壁后缩、喂叹音；
- 喘息、啰音或干啰音；
- 咳嗽；
- 心动过缓（ < 100 次/分）或心动过速（ > 170 次/分）。

1 ~ 12 岁的儿童肺炎诊断标准，至少符合下列中的 3 项：

- 发热（ $> 38.4^\circ\text{C}$ ），或低体温（ $< 37^\circ\text{C}$ ）没有其他已知原因；
- 白细胞减少（ $< 4000 \text{ WBC}/\text{mm}^3$ ）或白细胞增多症（ $\geq 15000 \text{ WBC}/\text{mm}^3$ ）；
- 新出现的脓痰，或痰的性质改变，呼吸道分泌物增加，或吸痰增加；
- 新发或加重的咳嗽、呼吸困难、呼吸急促；
- 啰音或支气管呼吸音；
- 换气恶化〔如：氧饱和度降低（如氧饱和度 $\leq 94\%$ ），需氧量增加或通风需求增加〕。

(2) 影像学证据：

2 套或多套胸片至少符合下列之一：新发或进行性或持续性浸润、实变、空洞形成，≤1 岁的患者中出现肺膨出；

注：如患者没有心肺基础性疾病（如呼吸窘迫综合征、肺水肿、慢性阻塞性肺病），一次确定的胸片即可。





2. 常见细菌或丝状真菌性肺炎诊断标准

(1) 症状/体征:至少符合下列之一:

- 发热($>38^{\circ}\text{C}$),没有其他已知的原因;
- 低白细胞血症($<4000\text{ WBC}/\text{mm}^3$)或白细胞增多症($\geq 12000\text{ WBC}/\text{mm}^3$);
- 年龄 ≥ 70 岁者,精神状态改变没有其他已知的原因。且至少具备下列之一:
 - 新出现的脓痰,或痰的性质改变,呼吸道分泌物增加,或吸痰增加;
 - 新发或加重的咳嗽、呼吸困难、呼吸急促;
 - 啰音或支气管呼吸音;
 - 换气恶化[如:氧饱和度降低(如 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 240$),需氧量增加或通风需求增加]。

(2) 实验室证据:至少具备如下之一:

- 血培养阳性,与其他感染无关;
- 胸水培养阳性;
- 最低污染的下呼吸道标本定量培养阳性(如:肺泡灌洗液或保护性毛刷);
 - 直接镜检 BAL 获得的细菌, $\geq 5\%$ 含有胞内细菌(如:革兰染色);
 - 组织学检查显示至少有一项肺炎的证据:脓肿形成或中性粒细胞聚集于细支气管或肺泡而发生实变;
 - 肺组织定量培养阳性;
 - 真菌菌丝或假菌丝侵犯肺实质的证据。

(3) 影像学证据:2套或多套胸片至少符合下列之一:新发或进行性或持续性浸润、实变、空洞形成; ≤ 1 岁的患者中出现肺膨出。

注:如患者没有心肺基础性疾病(如:呼吸窘迫综合征、肺水肿、慢性阻塞性肺病),一次确定的胸片即可。

3. 病毒、军团菌和其他细菌性肺炎诊断标准

临床和影像学证据与上述标准“2”相同,只有实验室证

据不同,具体为:

- 呼吸道分泌物病毒或衣原体培养阳性;
- 呼吸道分泌物病毒抗原或抗体检测阳性(如 EIA, FA-MA, 快速培养, PCR 法);
- 流感、衣原体抗体(IgG)滴度前后对比增加 4 倍;
- 衣原体、支原体 PCR 检测阳性;
- 衣原体微量免疫荧光检测阳性;
- 呼吸道分泌物或组织培养、微量免疫荧光检测军团菌阳性;
- RIA、IFA 法检测尿中肺军团菌血清 1 型抗原阳性;
- IFA 法检测肺军团菌血清 1 型抗体恢复期滴度增加 4 倍或滴度 $\geq 1:128$ 。

4. 免疫缺陷患者肺炎诊断标准

(1) 症状/体征:至少符合下列之一:

- 发热($>38^{\circ}\text{C}$),没有其他已知的原因;
- 低白细胞血症($<4000\text{ WBC}/\text{mm}^3$)或白细胞增多症($\geq 12000\text{ WBC}/\text{mm}^3$);
- 年龄 ≥ 70 岁者,精神状态改变没有其他已知的原因。且至少具备下列之一:
 - 新出现的脓痰,或痰的性质改变,呼吸道分泌物增加,或吸痰增加;
 - 新发或加重的咳嗽、呼吸困难、呼吸急促;
 - 啰音或支气管呼吸音;
 - 换气恶化(如:氧饱和度降低[如 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 240$],需氧量增加或通风需求增加)。

(2) 实验室证据:且至少具备下列之一:

- 血液、痰培养发现同种念珠菌;
- 在很少污染的下呼吸道标本中经直接镜检或培养发现真菌、肺孢子菌(例如肺泡灌洗液、保护性毛刷等);
- 任何其他细菌性肺炎的实验室检查阳性发现。

(3) 影像学证据:2 套或多套胸片至少符合下列之一:新



发或进行性或持续性浸润、实变、空洞形成, ≤ 1 岁的患者中出现肺膨出。

注:如患者没有心肺基础性疾病(如:呼吸窘迫综合征、肺水肿、慢性阻塞性肺病),一次确定的胸片即可。

关于医疗相关肺炎诊断的说明:

(1)仅靠医生经验诊断的肺炎不再是医疗相关肺炎可接受。

(2)虽有婴幼儿和儿童的特定诊断标准,儿科患者也可使用其他肺炎的标准进行诊断。

(3)报告肺炎数据时,应标记出是否为呼吸机相关性肺炎。

(4)评估患者是否发生肺炎时,区分肺炎与其他情况引起的临床变化很重要,如:心肌梗塞、肺栓塞、呼吸窘迫综合征、肺膨胀不全、恶性肿瘤、慢性阻塞性肺病、透明膜病、支气管/肺发育异常等。评估插管患者时,应注意区分气管定植、上呼吸道感染(如:支气管肺炎)和早发肺炎。在老龄患者、婴幼儿、免疫缺陷患者中诊断医院获得性肺炎非常困难,因为在这些患者中肺炎的典型症状或体征通常被掩盖。

(5)医疗相关肺炎按发病时间可分为早发和晚发。早发肺炎发生于入院后最初4天,通常是由卡他莫拉菌流感嗜血杆菌、肺炎链球菌引起的。晚发肺炎的病原菌通常为革兰阴性菌或金黄色葡萄球菌,包括MRSA。病毒(如:流感A或B,呼吸道合胞病毒)既可引起早发肺炎,也可引起晚发肺炎,而酵母菌、雷菌、军团菌、卡氏肺囊虫通常是晚发肺炎的病原菌。

(6)吸引造成的肺炎(如:插管是在急诊室进行或是手术室进行),如符合指定的标准,且并非显然在入院时已存在或潜伏者,应考虑其为医疗相关肺炎。

(7)住院时间长、病情危重的患者可发生多阶段的医疗相关肺炎。单个患者的多阶段医疗相关肺炎是否报告,取决于是否找到初始感染的证据。单凭病原菌的增加或改变并不表示新的肺炎阶段。需要新的症状或体征、X线证据或其他诊断方法相结合。

(8)适当方法收集的痰标本发现革兰染色阳性细菌和KOH染色发现弹性蛋白和(或)真菌菌丝都是感染病原学的重要证据。但是,痰标本常被呼吸道的定植菌污染,因此,必须谨慎对待结果。特别是染色中常见到念珠菌,很少引发医疗相关肺炎。

(三)导管相关尿路感染的诊断

在欧美等国家,尿路感染是最常见的医疗相关感染,约占全部感染病例的30%;且几乎全部由尿管等尿路器械引起。尿路感染处理不及时,常导致膀胱炎、肾盂肾炎、革兰阴性菌血症、前列腺炎、附睾炎、睾丸炎等并发症,甚至心内膜炎、脊椎骨髓炎等少见的严重并发症。虽然还没有尿路感染在我国人群中发病率统计数据,但我们同样必须充分重视。特别是有尿路操作时,应采取有效措施,预防感染发生。

总体上,尿路感染分为有症状尿路感染(symptomatic urinary tract infection, SUTI)、无症状细菌性尿路感染(asymptomatic bacteremic urinary tract infection, ABUTI)和其他尿路感染(other urinary tract infection, OUTI)。CAUTI特指留置导尿管或拔除导尿管48小时内发生的尿路感染。因此,尿路感染是诊断的基础。至于导致尿路感染的尿管留置最短时间并没有界定,而且,SUTI中的1b和2b以及OUTI是不属于CAUTI诊断范畴的。

1. 有症状尿路感染诊断标准 具备以下任一标准。

标准1a:留置尿管,留取标本时存在以下任一症状或体征无其他原因可解释(体温超过 38°C 、耻骨上压痛或肋脊角疼痛或压痛),且尿培养阳性(细菌 $\geq 10^5$ CFU/ml,但细菌不超过2种);或者,拔除尿管48小时以内留取标本并具备以下任一症状或体征无其他原因可解释(体温超过 38°C 、尿急、尿频、排尿困难、耻骨上压痛或肋脊角疼痛或压痛),且尿培养阳性(细菌 $\geq 10^5$ CFU/ml,但细菌不超过2种)。

标准1b:未留置尿管,或拔除尿管48小时以后留取标本存在以下任一症状或体征无其他原因可解释(年龄65岁以



下者体温超过 38°C 、尿急、尿频、排尿困难、耻骨上压痛或肋脊角疼痛或压痛),且尿培养阳性(细菌 $\geq 10^5$ CFU/ml,但细菌不超过 2 种)。

标准 2a:留置尿管,留取标本时存在以下任一症状或体征无其他原因可解释(体温超过 38°C 、耻骨上压痛或肋脊角疼痛或压痛),尿检查具备以下任一条件[a. 白细胞酯酶和(或)亚硝酸盐阳性;b. 脓尿: ≥ 10 个白细胞/ mm^3 或非离心尿 ≥ 3 个白细胞/高倍视野;c. 非离心尿涂片发现细菌],且尿培养阳性细菌量 $10^3 \sim 10^5$ CFU/ml,但细菌不超过 2 种);或者,拔除尿管 48 小时以内留取标本并具备以下任一症状或体征无其他原因可解释(体温超过 38°C 、尿急、尿频、排尿困难、耻骨上压痛或肋脊角疼痛或压痛),尿检查具备以下任一条件[a. 白细胞酯酶和(或)亚硝酸盐阳性;b. 脓尿: ≥ 10 个白细胞/ mm^3 或非离心尿 ≥ 3 个白细胞/高倍视野;c. 非离心尿涂片发现细菌],且尿培养阳性细菌量 $10^3 \sim 10^5$ CFU/ml,但细菌不超过 2 种)。

标准 2b:未留置尿管,或拔除尿管 48 小时以后留取标本存在以下任一症状或体征无其他原因可解释(年龄 65 岁以下者体温超过 38°C 、尿急、尿频、排尿困难、耻骨上压痛或肋脊角疼痛或压痛),尿检查具备以下任一条件[a. 白细胞酯酶和(或)亚硝酸盐阳性;b. 脓尿: ≥ 10 个白细胞/ mm^3 或非离心尿 ≥ 3 个白细胞/高倍视野;c. 非离心尿涂片发现细菌],且尿培养阳性(细菌量 $10^3 \sim 10^5$ CFU/ml,但细菌不超过 2 种)。

标准 3:年龄不足 1 岁,有或无尿管留置,存在以下任一症状或体征无其他原因可解释(体温超过 38°C 或低于 36°C ,呼吸暂停,心动过缓,排尿困难,嗜睡或者呕吐),且尿培养阳性(细菌 $\geq 10^5$ CFU/ml,但细菌不超过 2 种)。

标准 4:年龄不足 1 岁,有或无尿管留置,存在以下任一症状或体征无其他原因可解释(体温超过 38°C 或低于 36°C ,呼吸暂停,心动过缓,排尿困难,嗜睡或者呕吐),尿检查具备以下任一条件[a. 白细胞酯酶和(或)亚硝酸盐阳性;b. 脓尿:

≥ 10 个白细胞/ mm^3 或非离心尿 ≥ 3 个白细胞/高倍视野; c. 非离心尿涂片发现细菌), 且尿培养阳性(细菌 $\geq 10^5$ CFU/ml, 但细菌不超过 2 种)。

2. 无症状细菌性尿路感染诊断标准

有或无尿管留置, 无任何症状或体征(年龄 65 岁以下者体温未超过 38°C 、任何年龄无尿急、尿频、排尿困难、耻骨上压痛或肋脊角疼痛或压痛; 或者, 年龄不足 1 岁, 无体温超过 38°C 或低于 36°C 、呼吸暂停、心动过缓、排尿困难、嗜睡或者呕吐), 且尿培养阳性(细菌 $\geq 10^5$ CFU/ml, 但细菌不超过 2 种) 且血培养至少发现一种与尿培养一致的细菌。

3. 其他尿路感染诊断标准 包括肾脏、输尿管、膀胱、尿道及肾周及腹膜后组织感染, 须具备以下任一标准。

1) 上述受累器官、组织或体液培养发现细菌;

2) 检查、术中或组织病理学检查发现脓肿或其他感染证据;

3) 存在以下至少 2 项症状或体征无其他原因可解释(温度超过 38°C 、受累局部疼痛或压痛) 且至少有以下 1 项异常发现: ①受累部位有脓性引流物, ②血培养发现受累部位可能的病原菌, ③超声、CT、核磁及核素扫描等影像学检查提示感染;

4) 年龄不足 1 岁, 至少存在以下 1 项症状或体征无其他原因可解释(体温超过 38°C 或低于 36°C , 呼吸暂停, 心动过缓, 排尿困难, 嗜睡或者呕吐), 且至少有以下 1 项异常发现: ①受累部位有脓性引流物, ②血培养发现受累部位可能的病原菌, ③超声、CT、MRI 及核素扫描等影像学检查提示感染。

(四) 手术部位感染

手术部位感染是外科常见并发症, 在常见医疗相关感染中占第二位。美国 NHSN2006 - 2008 的监测数据显示, 在 830748 例手术中, 有 15862 例发生感染, 总体感染率为 2%。我国学者报道的感染率因手术部位不同而呈现显著不同, 但不成规模, 代表性也差。虽然包括手术室空气控制、灭菌技



术、保护屏障、手术技巧、围手术期抗菌药物使用等控制措施不断改善,但 SSI 依旧是重要的医疗相关感染。其造成的发病率、病死率仍是外科面临的难题。有研究发现,在 100000 例医疗相关感染中,与 SSI 有关的病死者高达 8000 例。

手术部位感染可以分为浅表切口感染、深部切口感染和器官/腔隙感染。

1. 浅表切口感染 感染发生在手术后 30 天内或感染仅累及切口处皮肤和皮下组织。并具备以下任一条件:

- (1) 浅表切口有脓性引流物;
- (2) 无菌方法获得的切口处分泌物或组织培养发现细菌;
- (3) 至少有以下 1 项症状或体征:疼痛或压痛、局部肿胀、发红或发热、外科医生再次切开伤口、培养阳性发现或未送检;培养阴性不满足本标准;
- (4) 外科医生或主治医生诊断的浅表切口感染。

2. 深部切口感染 没有移植物的,感染发生在手术后 30 天内;如有移植物,则发生在术后 1 年内;感染累及筋膜和肌层;并至少具备以下 1 项标准:

- (1) 切口深部有脓性引流物,但非来自切口处的器官/腔隙;
- (2) 深部切口自然裂开或外科医生再次切开伤口、培养阳性或未送检;并具备以下任一症状或体征:体温超过 38℃、局部疼痛或压痛,培养阴性不满足本标准;
- (3) 检查、再次手术、组织病理学或放射影像学检查发现脓肿或其他累及深部切口感染的证据;
- (4) 外科医生或主治医生诊断的深部切口感染。

3. 器官/腔隙感染 没有移植物的,感染发生在手术后 30 天内;如有移植物,则发生在术后 1 年内;累及除皮肤、筋膜和肌肉层以外的任何部位,裂开或经再次手术打开的;并具备以下任一标准:

- (1) 通过切口放置在器官/腔隙的引流管有脓性引流物;
- (2) 无菌方法获得的器官/腔隙分泌物或组织培养发现细菌;

(3) 检查、再次手术、组织病理学或放射影像学检查发现脓肿或其他累及器官/腔隙感染的证据;

(4) 外科医生或主治医生诊断的器官/腔隙感染。

三、常见医疗相关感染与控制

目前,包括我国在内的很多国家在预防医疗相关感染方面都推出了一些指南。限于篇幅,本篇仅就常见医疗相关感染的预防与控制通用原则和关键措施进行介绍。

在医疗相关感染的预防和控制领域,手卫生、标准防护和接触隔离是最常用也是至关重要的通用原则。

手卫生贯穿于医疗相关感染预防与控制的整个流程,是关键。

所谓标准防护,即假定所有人的血液、体液都有潜在传染性,医护人员在处理血液、体液时要视所有患者的血液、体液为传染源,直接接触时必须采取防护措施,如戴手套、戴口罩、穿隔离衣等。在操作期间,医护人员的身体或衣服有可能被污染,应穿戴塑料围裙;在处理有喷溅污物可能的病例时,为防止污染操作者的皮肤和黏膜,还应戴面部防护用具,等等。

接触隔离:适于病原体通过直接或间接地接触皮肤、黏膜而引起的感染性疾病,如狂犬病、破伤风、多重耐药细菌及其他特殊病原微生物感染等。隔离要求:①不同病种患者分室收住;无单间条件时,可以把相同病原感染的患者相对集中管理,并在医疗、护理单元最后完成该患者的相应工作;②接触患者需穿隔离衣、戴手套、戴口罩,接触不同的患者需更换不同的隔离衣并洗手;③为患者换药时应戴橡胶手套,患者用过的医疗器械要严格消毒;④患者转科、出院或死亡,病室须进行终末消毒等。

(一) CLABSI 控制核心环节

预防 CLABSI 的核心环节主要包括以下两个方面:

1. 基础环节 这些环节的控制涉及中心导管置管前、过

程中以及结束后。包括操作人员的培训、使用核对表以最大限度保证操作符合感染控制要求,应保证手卫生、最大化无菌操作屏障、使用含洗必泰的消毒液做皮肤准备。

2. 高感染率病区适用的特殊控制环节 使用含洗必泰的浴液给患者沐浴,对成人使用抗菌成分覆盖的中心导管,2个月以上的患者可使用抗菌药物封管。

在不同的指南中,比较集中地推荐用于 CLABSI 预防措施包括:避免使用股静脉作为成人中心静脉的插管部位;操作中应采用最大化无菌操作屏障;2个月以上的患者可使用含洗必泰的消毒液做皮肤准备;成人和青少年的无隧道中心静脉置管使用透明敷料和含洗必泰的消毒剂护理穿刺部位,每5~7天更换一次,纱布敷料每2天更换一次;如敷料松脱、变脏、变湿应随时更换;透析导管应使用含抗菌剂涂层的导管;对成人可使用消毒或抗菌涂层的中心静脉;使用抗菌药物封管不推荐对短期置管、隧道模式的置管或仍在原位的导管使用抗菌药物预防感染;不推荐定期更换中心静脉或动脉导管。

不推荐以下措施作为预防 CLABSI 常规操作:①对于短期置管、隧道模式的置管或仍在原位的导管使用抗菌药物预防感染;②定期更换中心静脉或动脉导管;③在全面评价风险、获益及正确操作培训前使用正压无针的机械瓣连接器。

(二) VAP 控制核心环节

控制 VAP 的核心环节主要包括以下几个层面:

(1) 人员培训,手卫生的依从性,对多重耐药细菌感染或携带者应常规进行隔离,以减少交叉传播。

(2) 在出现呼吸衰竭的患者中一旦有可能即应采用无创通气。

(3) 口腔、声门下分泌物的清除很重要,应建立包括政策和操作流程在内的规定,以规律或随时进行口腔护理、持续引流声门下分泌物。

(4) 患者应保持半卧位($30^{\circ} \sim 45^{\circ}$)而非平卧以避免误

吸;特别是在有胃肠营养的情况下;上述体位应每 8 小时测量并记录一次。在患者头位降低 30% 前(如转科或变换体位),应吸尽套管上下的分泌物以避免细菌误吸。

(5) 胃肠营养较肠外营养更有利于减少 CLABSI 发生危险,减少肠黏膜逆行易位带来的细菌移行。胃幽门下营养更利于减少医疗相关感染。

应严格掌握红细胞悬液和其他血液制品的输注适应证;在一些人群中,输注去除白细胞的洗涤红细胞可以有效减少医疗相关肺炎的发生。

(三) CAUTI 控制核心环节

CAUTI 的控制包括尿管的正确使用、对合适的患者选用尿管替代技术、正确的尿管置入技术、正确的尿管维护、管理规范的建立以及感染的监测 6 个方面。

1. 尿管的正确使用

(1) 尽量减少尿管使用和缩短使用时间,特别是对感染高危人群,如妇女、老年人和免疫缺陷者。

(2) 只在必要时给手术患者使用尿管,且术后应尽快拔除,除非特殊情况,否则应在 24 小时内拔除。

(3) 选用尿管替代技术:对于没有尿潴留、膀胱口梗阻的男性患者,只要可以接受,应尽可能采用外部导管引流尿液而非导尿管;对于脊髓损伤的患者,可以采用间断置管引流而非长期引流,特别是对于膀胱排空障碍的患者。该技术也可用于儿童脊髓膨出、神经膀胱患者。

2. 正确的尿管置入技术

(1) 接触尿管或插管处操作前后都应做好手卫生。

(2) 只有接受过良好培训、掌握了正确置入方法并维护尿管无菌技术的人员可以进行操作;紧急情况下,应采用无菌技术和灭菌器械进行尿管置入,但没必要常规使用抗菌润滑剂;非紧急情况下,清洁操作更适合临床应用,特别是对于长期、间歇置管的患者。

(3) 应固定尿管,避免尿管移动。



(4)除非必须,应尽量使用最小口径导管满足引流尿液需要,以避免膀胱颈和尿道损伤。

(5)间歇导尿的周期应固定,以免膀胱过度充盈;可以采用移动超声来帮助评估膀胱充盈情况,减少不必要的尿管置入。

3. 尿管的正确维护

(1)采用闭合管路引流尿液,尿管有任何渗漏、消毒技术的漏洞,都应立即更换。

(2)避免管路打结,尿袋低于膀胱水平但不能接触地面,有规律地排空尿袋,保证每人一个专用尿液收集器。

(3)任何接触尿管的操作都应遵循接触防护的要求。

(4)固定周期更换引流系统和尿袋的方法不可取,但如有感染、梗阻或闭合系统失效后即应更换。

(5)不推荐全身应用抗菌药物预防感染,除非有证据表明感染已经发生。

(6)只要做好卫生工作,不必对尿管周围进行常规清洁、消毒。

(7)除非可预期发生管路梗阻,否则,不推荐膀胱冲洗,不论是否采用抗菌药物稀释;同样不推荐抗菌药物或消毒液进行尿袋冲洗。

(8)拔除尿管前,没必要进行夹闭。

(9)间歇导尿的患者可以选用亲水涂层的导管;硅胶管可用于长期置管、容易发生堵塞的情况下;如果发生尿管堵塞,特别是因尿管材料引起的,应及时更换。

(10)需要少量标本送检时可以在导管的标本留取口抽取尿液;当需要送检大量尿液时(非用于细菌培养)可以在尿袋中获取标本。

4. 建立质量改进项目

(1)应结合危险因素评估结果,建立病区 CAUTI 控制措施并按项目管理实施。

(2)重点是保证尿管的正确使用和维护,及时识别、拔除

不再需要保留的尿管,提高手卫生和正确维护尿管的依从性。

5. 建立管理规范

(1) 确定使用、维护导管等的指南。

(2) 按照指南对人员进行培训,特别是对要求遵从的细节是否落实进行反馈。

6. 感染监测

(1) 采用标准方法对 CAUTI 进行监测,但不需要检测无症状菌尿。

(2) 定期将监测结果反馈给相关部门。

(四) SSI 控制核心环节

涉及手术部位感染的预防措施很多,限于篇幅,本文仅就其中关键环节进行介绍。

(1) 除非紧急手术,否则应尽可能发现并治愈其他部位感染;在感染得到控制前,推迟择期手术。

(2) 除非毛发影响该部位手术进行,否则,不常规备皮;如果必须备皮,也应在术前即刻进行,并选用电动剃刀而非刮刀。

(3) 必要时可选用对手术部位最常见病原菌有效的抗菌药物作预防;首剂应静脉途径给药,保证手术开始前、进行中和结束后一段时间的血浆和组织有足够的药物浓度;择期直、结肠手术应使用灌肠或导泻的方法清洁肠道,使用肠道不吸收的抗菌药物于术前一天分次口服;对于感染风险高的剖宫产可在脐带夹闭后即刻给予抗菌药物预防。

(4) 在留置中心静脉、脊椎管、硬膜外麻醉导管或配药、用药时应严格执行无菌操作。

四、医疗相关感染与控制展望

医疗相关感染控制的核心是控制“可控”感染,也就是控制那些具有明显危险因素并通过医务人员、诊疗流程等环节改变而少发生甚至不发生的感染。在这个方面,NHSN 的监



测体系为我们提供了很好的借鉴,也应该成为今后我们医疗相关感染诊治与控制的发展方向。以烧伤 ICU 的 CLABSI 为例,NHSN2009 年报告的平均感染率为 5.5/千个导管日,而 2004 年的报告为 7.0/千个导管日,减少了 1.5,下降幅度为 21%。可见,有效的监测体系本身就是很好的控制措施,而且,可以体现出医疗质量的改进。另外,在有效监测的前提下,很多医疗机构通过引入“核对表”等模式对每一次临床操作进行规范,甚至可以将 CLABSI 这样的感染发生率降至“零”。

总之,虽然我们医疗相关感染控制工作还要通过不断的努力去改进,即使我们还不能将全部医疗相关感染的发生率降低至最低水平,但我们至少在应对每一次感染时应抱有“怎么才能不发生”的“零宽容”工作态度,作为对患者的承诺,在感染预防、正确送检标本、制订合理方案等环节不断改进,从而丰富医疗机构独特的文化内涵,践行医者的誓言——至少不能给患者带来伤害。

(马小军)

参考文献

1. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*, 2008, 36:309 - 332.
2. Nicholas Graves, Economics and Preventing Hospital-acquired Infection *Emerging Infectious Diseases*. www.cdc.gov/eid, 2004, 10(4).
3. Klevens RM, Edward JR, et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U. S. hospitals, 2002. *Public Health Reports*, 2007, 122: 160 - 166.
4. Emori TG, Gaynes RP. An overview of healthcare-associated infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev*, 1993, 6(4):428 - 442.
5. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009.
6. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999.



一、基础知识

肺炎链球菌系链球菌属,是一种革兰阳性、有荚膜的球菌,呈链状排列,在血琼脂培养基上可引起甲型溶血反应。几乎所有的临床致病菌株都有多糖荚膜,已确定的荚膜有 90 多种。本菌广泛分布于自然界,可引起中耳炎、鼻窦炎、脑膜炎、肺炎、心内膜炎、腹膜炎、败血症等。老年人、婴幼儿及免疫力低下者易感,病死率高。

二、流行病学

肺炎链球菌寄居在 5% ~ 10% 的健康成人和 20% ~ 40% 健康儿童的鼻咽部,成人中的定植菌常能持续生存 4 ~ 6 周,甚至 6 个月以上。细菌通过直接接触或飞沫传播。在拥挤及通风不良的环境中易于传播。

肺炎链球菌是儿童与成人社区获得性肺炎的最重要致病细菌,同时也是引起中耳炎、副鼻窦炎、脑膜炎的主要致病菌。在美国,每年由肺炎链球菌引起的肺炎有 40 万 ~ 50 万人,成年人及 70 岁以上老人的肺炎链球菌性肺炎年发病率分别约为 20/10 万和 280/10 万,病死率为 5% ~ 10%;大约有 25% 的肺炎链球菌性肺炎患者发展为菌血症,菌血症的感染率在 2 岁以下的婴儿中最高,55 岁时降到最低,其后发病率重新开始上升。50 岁以上菌血症患者的病死率约为 28%;肺炎链球菌性脑膜炎的年发病率为 1.1/10 万,病死率为 19% (儿童为 6%,成人为 30%)。



定植在鼻咽部的肺炎链球菌,可蔓延至邻近区域(例如,鼻窦)或被吸入细支气管或肺泡而引起感染,或经血源播散至脑膜、关节和其他部位引起感染。感染的危险因素包括暴露增加、存在呼吸道炎性损伤、机体损伤、抗体产生缺陷、脾功能缺陷等,另外还有其他多因素条件(例如,婴儿或老年,慢性病及住院治疗,酗酒、营养不良、HIV 感染、糖皮质激素治疗、肝硬化、肾功能不全、糖尿病、贫血、冠状动脉疾病、疲劳和紧张状态)可致感染。脾缺失是造成暴发性肺炎链球菌性疾病的因素。

三、临床特征

1. 中耳炎和鼻窦炎 急性中耳炎及急性鼻窦炎患者耳或鼻分泌物中常可分离出肺炎链球菌。

2. 肺炎 患者常有发热、咳嗽、咳痰,恶心、呕吐或腹泻等症状。急性起病,寒战、高热、咳嗽、血痰等典型表现目前已不常见。查体主要见发热、呼吸急促、心动过速、幻觉及焦虑,口唇鼻周可有疱疹。早期肺部体征不明显,实变期体征典型,肺部叩诊呈浊音,语颤增强,可闻及支气管管状呼吸音或湿啰音。胸腔积液常见,可表现为叩诊浊音、呼吸音减弱和语颤消失等体征。患者有意识障碍时应警惕脑膜炎的出现。约 2% 病例并发脓胸。常见并发症还有化脓性心包炎、急性心内膜炎、心肌炎、关节炎等。

胸部 X 线片上的典型表现为气腔实变;约一半患者为多叶病变。外周血白细胞增多,中性粒细胞占 80% ~ 90%,可见核左移及中毒颗粒。年老体弱者白细胞计数可能不高,但中性粒细胞计数偏高。若痰涂片见到成对或链状排列的革兰染色阳性球菌,则强烈提示肺炎链球菌性肺炎,其在白细胞内则意义更大。痰液、支气管肺泡灌洗液培养可确定病原菌,比痰涂片染色对鉴别肺炎链球菌感染更敏感。约 25% 的病例血培养阳性。有条件的实验室可测定肺炎链球菌的荚膜多糖抗体,阳性率高。PCR 检测肺炎链球菌特异性 DNA,

可提高阳性率,但易出现假阳性。

3. 脑膜炎 肺炎链球菌是成人脑膜炎最常见的原因。感染可来自鼻窦炎、中耳炎、乳突炎等的直接扩散或菌血症播散。肺炎链球菌也是复发性脑膜炎最常见原因。临床表现为在原发病的基础上出现高热、头痛、呕吐、嗜睡、抽搐、昏迷及颈项强直,克氏征、布氏征阳性等颅内高压和脑膜刺激征的表现。皮肤黏膜上有时可出现细小的出血点。约一半患者出现脑神经损伤。常见并发症有硬脑膜下积液、积脓或脑积水,脑脓肿,脑神经损害等。

CSF 检查发现,脑脊液细胞增多,白细胞计数常为 $(1 \sim 5) \times 10^9/L$,中性粒细胞为主,蛋白含量升高 $[1.0 \sim 5.0g/L (100 \sim 500mg/dl)]$,葡萄糖含量下降 $[1.7mmol/L (< 30mg/dl)]$ 。未使用抗生素时,脑脊液涂片或细菌培养可见到病原体。PCR 技术可用于检测肺炎链球菌特异性 DNA。

4. 其他综合征 肺炎链球菌通常可通过血源播散到身体各部位,引起肺炎链球菌性心内膜炎、心包炎、化脓性关节炎、骨髓炎、腹膜炎、输卵管炎、硬膜外和脑的脓肿及蜂窝织炎,主要见于免疫缺陷者、老年人、婴幼儿及慢性呼吸道和肝肾等疾病患者中。病原常来自肺部,偶尔来自其他隐性病灶。

四、诊断

诊断主要结合临床感染的症状、体征及辅助检查结果。PCR 技术为肺炎链球菌的鉴定诊断提供了帮助,确诊有赖于从相应感染灶的标本中培养分离出肺炎链球菌。

五、治疗

青霉素曾是治疗的基石,但在过去的二十年中,其耐药性在逐渐增加。其他抗生素也同样存在耐药性的问题。在美国,约 20% 的肺炎链球菌菌株对青霉素中度敏感,15% 耐药。国内报道对青霉素不敏感的肺炎链球菌在成人患者中占 11% ~ 15%,小儿患者中占 30% ~ 50%,其中多数为中介

株。大多数对青霉素中度敏感的菌株对头孢曲松、头孢噻肟、头孢吡肟和头孢泊肟敏感,耐青霉素肺炎链球菌对头孢菌素类也常耐药。在美国约 1/4 的肺炎链球菌菌株对大环内酯类耐药,然而,90% 以上的菌株对克林霉素保持敏感。国内报道,大部分菌株对红霉素、克林霉素耐药,耐药率达 76% ~ 94%。新型喹诺酮类对肺炎链球菌反应极好,但随着这类药物的广泛应用,其耐药性也逐渐显现。最令人担忧的是,40% 肺炎链球菌呈现多药耐药表型。由耐药肺炎链球菌引起的感染仍可选用一线抗菌药(β -内酰胺类)治疗,应优化剂量选择以覆盖敏感菌株。大环内酯类不再单独用于治疗,但可与 β -内酰胺类联合以覆盖胞内细菌。酮内酯类抗菌药可备选择,近期在美国,泰利霉素因其毒副作用而被限制使用。所谓的呼吸氟喹诺酮类因其广谱性及方便性备受关注。对于多药耐药的肺炎链球菌可考虑给予酮内酯类和氟喹诺酮类抗菌药。

1. 肺炎 对于诊断明确者,应尽早开始抗生素治疗,不必等待细菌培养结果。轻症患者可口服用药,重症患者选用静脉用药,待临床表现显著改善并能口服时改用口服药。总疗程根据病情而定,一般为 7 ~ 14 天或热退后 5 天。青霉素类、头孢菌素类和其他 β -内酰胺类、红霉素、克林霉素等,应一日多次给药,氟喹诺酮类一日给药一次。对青霉素敏感或中度耐药的菌株,推荐使用 β -内酰胺类抗生素,如阿莫西林(1g, q8h),青霉素(3 ~ 4 μ U, q4h),氨苄西林(1 ~ 2g, q6h),头孢曲松(1g, q12 ~ 24h)。对青霉素中介及耐药的菌株选用氟喹诺酮类(例如,加替沙星 400mg/d),克林霉素为 90% 以上的病例提供了适当的治疗,多西环素、阿奇霉素或克拉霉素可能对 75% 的病例有效。由高度耐药的肺炎链球菌引起的肺炎,可选用万古霉素(500mg, q6h)或一种喹诺酮类联合一种三代头孢菌素治疗。

2. 脑膜炎 尽早开始抗感染经验治疗,获知药敏试验结果后,根据经验治疗的疗效和药敏试验结果调整用药。尽量

避免鞘内给药,以免发生抽搐等不良反应。开始治疗应包括头孢曲松(1~2g,q12h)加万古霉素(500mg,q6h;1g,q12h)。两药同时选用是因为头孢菌素似乎对大多数病例都有效,且能很好地渗入脑脊液,同时,万古霉素覆盖所有菌株(包括那些青霉素和头孢菌素耐药的菌株),但显示不可预知的脑脊液渗透。若头孢曲松敏感,则停用万古霉素;若对头孢曲松耐药,则两药均要继续使用。推荐持续治疗至体温恢复正常后10~14天。

六、预后

接受治疗较早的轻型患者,一般在24~48小时内体温下降;但病情严重的患者,特别是具有预后不良因素的患者,往往需4天或4天以上才能退热。社区获得性肺炎的总死亡率为10%,其中肺炎链球菌肺炎约占85%。预后不良的因素为:年龄过小或过老,特别是1岁以下及60岁以上;血培养阳性;病变范围超过1叶;周围血白细胞计数 $<6 \times 10^9/L$;有其他疾病存在(如肝硬化、心力衰竭、免疫抑制、低白蛋白血症、脾切除或脾功能丧失、尿毒症);某些血清型(尤其是第3型和第8型)的病原体以及发生肺外并发症(如脑膜炎或心内膜炎)。

七、预防

包括注意预防上呼吸道感染,加强耐寒锻炼;避免淋雨受寒、醉酒、过度疲劳等诱因;必要时注射肺炎链球菌多糖疫苗,国外认为其保护作用的有效率达50%~100%,在55岁以下的人群中,85%以上人群的保护期 ≥ 5 年,但是保护浓度及持续时间随着年龄的增长逐渐下降。适用人群包括2岁以上,对肺炎链球菌感染的严重并发症有风险的患者(例如,脾缺失患者、年龄大于65岁、脑脊液漏、糖尿病、酒精中毒、肝硬化、慢性肾功能不全、慢性肺病或进展性心血管疾病患者);免疫力低下的患者,例如多发性骨髓瘤或HIV感染;在





遗传学上风险增强的患者;居住在疾病易于暴发流行的环境中的患者。有关疫苗再接种的建议不太统一,大多数专家建议至少在初次接种后5年复种一次。

(朱建莹)

参考文献(见第十二章)



一、基础知识

葡萄球菌感染是葡萄球菌引起的感染。葡萄球菌为革兰染色阳性球菌,葡萄球菌属,因其排列如葡萄串状而得名。在自然界中分布广泛,绝大多数不致病,仅少数引起人和动物的化脓性感染。其中金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、腐生葡萄球菌为常见致病菌。主要引起疔、疖、毛囊炎、肺炎、脑脓肿、肝脓肿、化脓性骨髓炎及伤口感染等。

二、流行病学

葡萄球菌存在于 20% ~ 30% 的健康成人的鼻腔里和皮肤上,通常无害。当皮肤破损时细菌可进入机体引起感染。表皮葡萄球菌和腐生葡萄球菌主要寄居于皮肤表面,而金黄色葡萄球菌则主要定居在鼻前庭黏膜、会阴部、新生儿脐带残端等部位。金黄色葡萄球菌既是医院内感染的一个重要原因,也是社区获得性感染的病因。耐甲氧西林金葡菌(MRSA)在医院内常见,并在社区环境中逐渐流行。社区获得性 MRSA 菌株对非 β -内酰胺类抗生素保持敏感,而医院内感染的菌株常常对多数抗生素耐药。

葡萄球菌的易感者包括新生儿、哺乳期妇女、有慢性病的患者(特别是肺部疾患、糖尿病和癌症)、器官移植、假体或其他异物、烧伤、慢性皮肤疾病、手术切口、糖尿病以及血管内导管留置的患者,以及使用皮质类固醇、接受放射治疗、免疫抑制药物或抗癌治疗而免疫系统被抑制的人。易感患者





可从自身其他带菌部位或医院工作人员获得病原菌。经工作人员的手是最普遍的传播方式,但也可经空气传播。感染多为散发,也可呈流行性甚至暴发。

三、临床特征

葡萄球菌能引起身体任何部位的感染,其症状视感染的部位而定。葡萄球菌除可引起皮肤软组织局部感染外,还能通过血液播散并引起各脏器的脓肿(如肺)以及骨感染(骨髓炎)和心内膜、心瓣膜的感染(心内膜炎)。感染的严重程度不同,可以很轻,也可很重,甚至危及生命。

1. 皮肤感染 葡萄球菌易感染皮肤,产生包裹性积脓,如脓肿和脓疱(疖和痈),如脓未被清除可发生进一步的皮肤感染,重者可发生中毒性表皮坏死溶解和鳞状皮肤综合征,导致大块脱皮。葡萄球菌亦可在皮下扩散引起筋膜炎。新生儿葡萄球菌皮肤感染,常常发生在出生后6周内。最常见的感染部位是腋下、腹股沟或颈部皮肤皱褶处。哺乳的母亲可以在分娩后1~4周发生葡萄球菌乳腺感染(乳腺炎)和脓肿。此种感染往往是在哺乳时由受染婴儿传染到母亲的乳房。

2. 肺炎 葡萄球菌肺炎大多继发于病毒性肺部感染后或由血行播散所致。患者起病多急骤,有高热、寒战、胸痛,大量脓痰,痰中带血丝或呈粉红色乳状。病情严重者可早期出现周围循环衰竭。院内感染病例起病稍缓慢,但亦有高热、脓痰等。肺部X线显示肺段或肺叶实变,或呈小叶样浸润,其中有单个或多发的液气囊腔。肺脓肿可以溃破而引起气胸、脓胸或脓气胸,有时还伴发化脓性心包炎、胸膜炎等。

3. 败血症 葡萄球菌是败血症常见的致病菌,常由身体其他部位的葡萄球菌感染发展而来,亦可来自污染的静脉用器械如导管或其他异物。葡萄球菌败血症是严重烧伤患者常见的一种死亡原因。典型的败血症病例表现为持续高热,有时伴有休克,可见瘀点、皮疹等。表皮葡萄球菌和其他凝

固酶阴性的葡萄球菌,已成为日益增多的与导管和其他异物相关的医院菌血症的主要原因。也是体弱患者的发病率(特别是长期住院者)和死亡率上升的重要原因。

4. 心内膜炎 心内膜炎多继发于葡萄球菌败血症、人工心脏瓣膜置换术后、静脉输液或药瘾者,或导尿、拔牙、起搏器装置后。预后不良,死亡率高达20%~40%。静脉药物成瘾者相关性心内膜炎患者表现为高热、中毒症状、胸膜炎性胸痛、咳脓痰有时带血,胸部X线片可显示脓毒性栓塞的表现。自体瓣膜心内膜炎患者趋于老年,预后更差,并发症的发病率更高,包括周围栓塞、心功能失代偿及迁徙播散。人工瓣膜心内膜炎早期者常暴发起病,晚期以亚急性表现常见,临床表现为术后发热、新杂音出现、脾大或周围栓塞征,血培养同一种细菌阳性结果至少两次,可诊断本病。

5. 骨髓炎 葡萄球菌性骨髓炎多见于儿童。老年人也能发生,特别是在有较深的皮肤溃疡(压疮)时。表现为寒战、发热和骨痛,继之出现皮肤红肿,关节周围感染常导致关节积液,引起化脓性关节炎。白细胞计数常 $>15 \times 10^9/L$,血培养常阳性。两周内X线片变化不明显,骨质疏松和骨皮质反应的显现时间甚至更长,放射性核素骨扫描则较早出现异常。

6. 肠道感染 肠道的葡萄球菌感染常由污染食物中的金黄色葡萄球菌引起,其由被定植的食物操作者带入食物,然后在载体食物中产生毒素。起病迅速,于进食污染食物后1~6小时内发病,常呈暴发。主要表现为恶心、呕吐、腹胀、腹痛及腹泻等胃肠道症状,可发生脱水、低血压等,病程多呈自限性。

7. 中毒性休克综合征(TSS) 葡萄球菌性TSS的患者可能没有葡萄球菌感染的临床表现。由产生的肠毒素或TSS-1引起,表现为高热、肌痛、低血压、累及掌心和足底的弥漫性红斑皮疹伴脱屑,多系统受累,例如,肝脏(胆红素和氨基转移酶水平 ≥ 2 倍正常值)、血液(血小板计数 $\leq 100 \times 10^9/L$)、





肾脏(血尿素氮或肌酐 ≥ 2 倍正常值)、黏膜(阴道、口咽部或结膜)充血,胃肠道(发病时呕吐或腹泻)、肌肉(肌痛或血清肌酸磷酸激酶 ≥ 2 倍正常值)、中枢神经系统症状(定向力障碍或意识改变)。

四、诊断

葡萄球菌感染的诊断主要依据临床症状、体征及实验室检查。从感染病灶或相应感染部位获取的临床标本(如血、脓液、痰液、尿液、粪便、脑脊液及其他分泌物)中培养或分离出相应病原菌有助于临床诊断。有条件的实验室可做抗溶血素和抗杀白细胞抗体的检测,有助于隐匿性金黄色葡萄球菌感染的诊断。

五、治疗

如已有脓肿形成则须切开引流。与导管、人工装置等相关的感染,首先要去除相关异物。抗生素的选择有赖于感染的部位、疾病的严重性及药物的有效性。

对金黄色葡萄球菌感染的抗生素治疗时间常需适当延长,尤其是对在治疗开始后 48 ~ 96 小时血培养仍然阳性、社区获得性感染、未去除感染灶、出现皮肤感染及栓塞现象的病例。由于多重耐药菌菌株流行,抗生素的选择越来越困难。对甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌宜选苯唑西林、氯唑西林,对甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌宜选万古霉素。虽然对青霉素敏感的菌群不到 5%,但若菌株敏感时,青霉素仍然是首选用药。耐青霉素酶青霉素,如萘夫西林或一代头孢菌素类,对耐青霉素菌株高度有效。医院环境中 MRSA 的发生率很高,且菌株对万古霉素中度或完全耐药。通常,万古霉素比 β -内酰胺类抗生素杀菌作用小,只有当有绝对适应证时才使用。新型抗葡萄球菌药物中,奎奴普丁/达福普汀对所有菌株均有杀菌活性,包括那些对万古霉素中度敏感者,但对耐红霉素或克林霉素的菌株抑菌;利奈唑胺是抑菌

剂,尚未明确对深部感染有效,例如骨髓炎;达托霉素是杀菌剂,已被 FDA 批准用于复杂性皮肤感染。除 β -内酰胺类抗生素或万古霉素外,其他供选方案还包括喹诺酮类、甲氧苄啶-磺胺甲氧唑、米诺环素,但这些药物抗菌活性通常较低。

对非复杂性皮肤软组织感染,通常给予口服抗生素已足够。对心内膜炎,可选用一种 β -内酰胺类抗生素联合庆大霉素和利福平,如果是 MRSA 感染,推荐使用万古霉素(1g, q12h),疗程 4~6 周。环丙沙星加利福平的组合已被成功应用于人工关节感染,尤其在无法去除异物时。中毒性休克综合征重要的是去除月经栓或其他填充物,感染部位的清创术等,抗生素的作用不明确,但仍推荐使用克林霉素/半合成青霉素组合。

(朱建莹)

参考文献(见第十二章)



第十一章



链球菌感染

一、基础知识

链球菌是一种球形或椭圆形革兰阳性球菌,直径 $0.6 \sim 1.0\mu\text{m}$,链状排列,有菌毛,无芽胞、鞭毛,有透明质酸荚膜。多呈兼性厌氧,对许多抗菌药敏感。链球菌的致病力与菌体成分及其产生的毒素和酶有关,可造成机体的多种病变,包括化脓性病变、中毒性病变、坏死性筋膜炎、肌炎、深部脓肿及多器官衰竭、变态反应性病变等。

二、流行病学

链球菌可侵袭任何年龄的人,咽炎、脓皮病、猩红热的感染率在10岁以下儿童中最高。菌血症、中毒性休克综合征、坏死性筋膜炎的感染率在新生儿和老年人中最高。患者和带菌者为传染源,皮肤、黏膜是A群链球菌的自然贮存部位。细菌借助气溶胶和直接接触在人与人之间传播;也可经伤口、产道、烧伤皮肤进入体内。

三、临床特征

A群链球菌引起的疾病约占人类链球菌感染的90%,非A群链球菌感染类型也多种多样。

(一) A群链球菌感染

A群链球菌所致的疾病约为4类:①皮肤软组织、淋巴结、肌肉筋膜和各部位的化脓性病灶;②黏膜组织炎症,如扁桃体炎、齿龈炎、胆囊炎、膀胱炎和产褥感染等;③猩红热、败

血症、心内膜炎、中毒性休克综合征等全身性感染；④感染后变态反应性疾病。

1. 急性咽峡炎、急性扁桃体炎 近一周内有与咽峡炎、猩红热、皮肤化脓性感染的患者密切接触史；临床有畏寒、寒战、高热、乏力、肌肉酸痛、头痛，咽痛明显，吞咽时加重；检查可见咽部及扁桃体充血、水肿及脓性渗出物，颈部与颌下淋巴结肿大。

链球菌咽炎仅仅依靠临床表现很难确诊，仅有 75% 的确诊率。咽拭子标本做链球菌快速抗原检测试验 (rapid antigen-detection tests, RADT) 有助于诊断，确诊有赖于细菌培养。

根据感染的菌株不同，咽炎可发展成猩红热、菌血症、头颈部的化脓性感染、风湿热、急性肾小球肾炎或中毒性休克综合征。

2. 猩红热 典型病例常表现为发热、急性咽炎合并特征性皮疹。皮疹出现于起病后第 2 天，初从耳后、颈部及胸部开始，迅速蔓延及胸、背、上肢、下肢，2 天出齐，再 2 天皮疹渐消退，又 2 天蜕皮。典型皮疹是在全身皮肤弥漫性充血的基础上，广泛散布针尖大小、密集而均匀的点状局部隆起的猩红色皮疹，也可融合成片，按后充血减退，触之有细砂样感觉，也有隆起突出的“鸡皮样疹”，严重者见出血性皮疹。其他皮肤特征包括巴氏线、口周苍白圈、草莓舌、杨梅舌。

3. 丹毒和淋巴管炎 丹毒以突发的面部或肢体的红、肿、热为特征性表现。其特点是边缘清楚，皮疹猩红或橙红，进展迅速，伴剧烈疼痛。病程 2~3 天出现松软的大疱，5~10 天发生蜕皮。婴儿和年老者最易发病。

淋巴管炎表现为明亮红线向肢体近端延伸的皮肤感染，均为 A 群链球菌感染，需给予胃肠外抗菌治疗，否则链球菌易经胸腺导管进入血流引起菌血症和全身中毒症状。

链球菌脓皮病或接触性脓疱病最常见于卫生条件差和营养不良的患者中。链球菌通过很小的皮肤擦伤或昆虫叮咬而进入皮内，10~14 天内发展成单个或多个金黄色、有较



厚硬皮的病损。全身或局部抗炎治疗有效,但这些治疗并不能预防风湿热或肾小球肾炎的发生。

4. 蜂窝织炎 链球菌可以侵犯真皮下和皮下组织,导致局部充血、水肿及疼痛。患者可有全身毒血症状,也可伴有淋巴管炎或菌血症。吸毒者反复深部注射,任何原因所致的淋巴水肿,狗、猫咬伤都容易引起该病。

5. 坏死性筋膜炎和肌炎 坏死性筋膜炎是皮下组织深部感染,能导致除皮肤本身外筋膜和脂肪的进行性破坏。其中约有60%由A族链球菌引起。感染可能始于很小的或不明显的创口。初起24~48小时内,出现发热、局部肿胀、红斑及触痛,并且很快由原发灶向近端和远端扩散。随后,红斑变暗,起疱,局部坏疽。第7~10天坏死皮肤脱落,坏死的皮下组织暴露。

目前主张分期治疗。一期为局部感染期,注意感染灶的处理,立即行大范围的筋膜切除和清创,并给予有效的抗菌药;二期为循环毒素期,可用特殊毒素的单克隆抗体及 γ -球蛋白;三期为循环细胞因子期,需中和循环中的各种细胞因子。

链球菌肌炎比较罕见,常常由细菌自咽部经血液播散至肌肉深层组织引起,有症状的咽炎和穿透伤不大常见。肌炎和坏死性筋膜炎在临床表现上有重叠,感染部位剧烈的疼痛是肌炎的特征性表现。

6. 肺炎 肺炎起病时即出现恶寒、高热,伴咳嗽、胸痛、黏液脓性痰和发绀。X线片呈散在性支气管肺炎阴影,很快出现胸水征。约10%~15%的病例发生菌血症,炎症靠近心脏则易并发心包炎。

7. 链球菌中毒休克综合征(TSS) 大多数患者在轻微局部创伤的基础上发生感染,部分系术后感染所致,有些在咽炎基础上发生,但约50%患者难以确定具体的人侵部位。

多数患者有发热、寒战、肌痛和腹泻等病毒样前驱症状,85%患者以突发局部剧烈疼痛起病。部分患者虽有疼痛,但

无局部压痛等阳性体征。80% 患者有软组织感染表现,其中70% 进展为坏死性筋膜炎或肌炎。国外少见猩红热样皮疹等猩红热表现,而国内病例中常见。

发热是患者最常见的体征,以高热多见,少数患者因休克而不发热,甚至会出现体温降低。几乎所有患者都有低血压休克。继休克后患者表现出多系统器官功能衰竭,其中肾功能不全最常见。60% 患者血培养 A 群链球菌阳性。总体上,虽经积极抢救,病死率仍有 30%。

8. 非化脓性并发症 主要是由变态反应而引起的疾病。

(1) 急性风湿病:病程 2 周左右时部分患者出现风湿性关节炎,呈游走性关节肿痛,可有 关节腔积液。部分患者出现风湿性心肌炎、心内膜炎及心包炎,急性期过后心瓣膜损伤成为风湿性心瓣膜病。

(2) 急性肾小球肾炎:多发生在病程第 3 周左右,可持续 1 个月左右或更长,大部分患者可痊愈,少数迁延成慢性肾炎。

(二) B 群链球菌感染

B 群链球菌又称无乳链球菌,是存在于人生殖道和肠道的正常菌群。是围生期重要的致病菌,特别在产后 2 个月内,不但可引起产妇各种感染,而且是新生儿发生菌血症、败血症、肺炎、脑膜炎的重要病原菌。新生儿可直接自母体,或分娩时经母体产道时获得。成人中 B 群链球菌感染少见,多发生于免疫功能低下的人群,年龄分布呈双峰型表现,一类为年轻女性,妊娠、分娩、妇科检查和手术、器械性治疗等容易诱发,临床表现以泌尿生殖道感染为主,如阴道炎、宫颈炎、子宫内膜炎、肾盂肾炎、膀胱炎、产褥热等,但亦可引起蜂窝织炎、化脓性关节炎、腹膜炎、心内膜炎、肺炎、脑膜炎、败血症等。另一类为已患有某些慢性病的老年人、HIV 感染、恶性肿瘤,接受免疫抑制剂治疗等患者。临床可见皮肤和软组织化脓性感染、关节炎、亚急性细菌性心内膜炎、脑膜炎、肺炎、肾盂肾炎、骨髓炎等。病死率 20% 左右。

(三) C 群和 G 群链球菌感染

C 群及 G 群链球菌常由动物带菌,是引起家养动物感染





的最常见致病菌,尤其在马、牛中更加常见。人类感染多来自动物及动物产品,所致感染与A群链球菌引起的感染相似。人群中暴发流行极为罕见。

(四)D群链球菌感染

D群链球菌在下消化道、阴道和皮肤周围正常生长,但它们也能在心瓣膜、膀胱、腹部和血液中引起感染。

(五)草绿色链球菌感染

草绿色链球菌是人体中正常菌群的一种,分布于口腔、上呼吸道、胃肠道和女性生殖道。

口腔手术或扁桃体摘除术后,患者可产生一过性菌血症,正常情况下细菌迅速被人体吞噬细胞清除,但在有病变的心瓣膜、受损心内膜或有人工瓣膜者,细菌可在上述部位停留繁殖,致心内膜炎发生。草绿色链球菌目前仍是感染性心内膜炎的主要病原菌,占全部病原菌的30%~40%。该菌也可致败血症,在阳性血培养细菌中草绿色链球菌占2.6%。该菌偶可致脑膜炎、肺炎、心包炎、腹膜炎、唾液腺炎、颌面部感染、牙源性感染、中耳炎、鼻窦炎等。

四、诊断

链球菌感染的诊断主要依据临床感染的症状、体征及实验室检查,相应临床标本的阳性病原学结果有助于临床诊断。白细胞计数通常在起病后即升高,主要是中性粒细胞增多。咽拭子培养的敏感性高达70%~80%。抗链“O”试验有助于风湿热的诊断,也可作为新近链球菌感染的辅助指标。

五、治疗

治疗目的不仅限于消除中毒症状和化脓病灶,还应根除组织内细菌和预防发生风湿热等变态反应性并发症。青霉素仍是治疗链球菌的首选药。对青霉素过敏者,可用红霉素替代。氨基糖苷类抗生素对链球菌感染疗效高,而且与青霉

素联合用药有显著的协同杀菌效果,故可用此种联合方案治疗已对青霉素产生耐药的各种链球菌感染。林可霉素和克林霉素亦有很好的效果。利福平及万古霉素显示对链球菌有强力作用,可用于治疗耐青霉素的链球菌感染。喹诺酮类及头孢菌素亦有较强的杀菌能力。

六、预防

一般没有症状的 A 群链球菌携带者无需治疗,但在流行期间,尤其是风湿热和链球菌感染后肾小球肾炎流行期间,治疗无症状携带者很必要。流行期间每月注射长效青霉素能极大地减少链球菌咽炎和风湿热的发病率。

分娩时给有感染高危因素的带菌母亲预防性服用氨苄西林或青霉素可以降低新生儿感染 B 群链球菌的风险。

(朱建莹)

参考文献(见第十二章)



第十二章



肠球菌感染

一、基础知识

肠球菌属链球菌科,为圆形或椭圆形、呈链状排列的革兰阳性球菌,无芽孢,无鞭毛,为需氧或兼性厌氧菌,是人类和动物肠道正常菌群的一部分,根据其利用糖类的特征可将肠球菌分为3组,分别以鸟肠球菌、粪肠球菌、尿肠球菌、坚韧肠球菌等为代表。其中对人类致病者主要为粪肠球菌和尿肠球菌。在临床分离菌中粪肠球菌占85%~95%,尿肠球菌占5%~10%,其余少数为坚韧肠球菌和其他肠球菌。肠球菌为院内感染的重要病原菌,可引起尿路感染、皮肤软组织感染、心内膜炎、腹腔感染、败血症、脑膜炎等。由于其固有的耐药性,所致感染治疗困难。

二、流行病学

肠球菌引起的院内感染的发生率呈上升趋势,占有院内感染的12%,其中绝大多数为尿路感染。其感染源为患者自身和医院环境。感染途径主要是患者内源性细菌的异位感染或易感人群中的交叉感染,医务人员成为院内肠球菌感染的主要传播者。易感因素包括严重的基础疾病、长期大量使用广谱抗生素、免疫抑制剂、异物植入、手术创伤等。易感人群为老人、儿童及免疫力低下者。

三、临床表现

1. 尿路感染 通常表现为膀胱炎、肾盂肾炎,少数表现



为前列腺炎、肾周脓肿等。其发生多与留置导尿管、其他器械操作和尿路结构异常有关,约16%的院内尿路感染由肠球菌引起,仅次于大肠杆菌居第2位。肠球菌所致的院外单纯性尿路感染相对少见。

2. 心内膜炎 多呈亚急性起病,临床表现与其他心内膜炎相似,表现为发热、心脏杂音、贫血、栓塞、脾大、皮肤损害等,常累及主动脉瓣及左房室瓣。肠球菌引起的心内膜炎占心内膜炎致病菌的10%~20%,其中粪肠球菌、尿肠球菌、坚韧肠球菌分别占93%、5%、2%。患者大多存在基础心瓣膜病,其病死率为20%~40%。

3. 败血症 多为院内感染,临床特征与其他细菌所致败血症相似,表现以急性起病、寒战、高热常见,伴全身痛、乏力、皮疹、呕吐、肝脾肿大等,部分患者出现感染性休克、中毒性脑病、心肌炎等症状。入侵途径多为中心静脉导管、腹腔、盆腔化脓性感染、泌尿生殖道感染、烧伤创面感染等,若与其他细菌混合感染,病死率高达30%~57%。

4. 其他感染 肠球菌还可引起腹腔感染、盆腔感染、脑膜炎、胆道感染、皮肤软组织感染等。腹腔、盆腔感染中肠球菌的检出率为7.6%,常与大肠杆菌或脆弱拟杆菌混合致病。由于肠球菌为这些部位的正常寄殖菌之一,其致病作用较难评价,但抗感染治疗需覆盖肠球菌,否则可能会无效。肠球菌脑膜炎较罕见,小儿患者主要表现为神经发育缺陷或脑积水;成人患者约1/3以上发生在中枢神经系统损伤或手术基础上。呼吸道感染少见。

四、诊断

诊断主要结合临床感染的症状、体征及辅助检查,其中相应感染部位标本培养病原学阳性是诊断的最直接证据。

五、治疗

肠球菌由于其细胞壁坚厚,对许多抗生素表现为固有耐



药,另外肠球菌还易被诱导产生新的耐药性,为用药选择带来极大的困难。治疗时应依据分离株的耐药特点和抗生素药物敏感试验结果及临床情况选择相应的治疗方案。

一般肠球菌感染可选用青霉素或氨苄西林,耐药可用氨基糖苷类抗生素。治疗严重肠球菌感染或心内膜炎、脑膜炎、败血症等宜联合用药,通常选用青霉素或氨苄西林与氨基糖苷类(庆大霉素)联合;对青霉素过敏或感染菌株对青霉素或氨苄西林耐药时,可用万古霉素代替;对庆大霉素耐药者,若对链霉素敏感,可用链霉素替换;奎奴普丁/达福普汀对耐万古霉素的粪肠球菌具良好抗菌作用,利奈唑胺对所有耐万古霉素肠球菌有效。

治疗肠球菌感染不建议使用头孢菌素、克林霉素、磺胺甲氧唑,也不能单独使用氨基糖苷类,因为肠球菌对这些药物可产生固有耐药性,临床治疗无效。

(朱建莹)

参考文献(第9-12章)

1. Ortqvist A, Hedlund J, Kalin M. Streptococcus pneumoniae epidemiology, risk factors, and clinical features. *Semin Respir Crit Care Med*, 2005, 26(6):563-574.
2. Appelbaum PC. Resistance among streptococcus pneumoniae implications for drug selection. *Clin Infect Dis*, 2002, 34(12):1613-1620.
3. Draghi DC, Jones ME, Sahm DF, et al. Geographically-based evaluation of multidrug resistance trends among Streptococcus pneumoniae in the USA: findings of the FAST surveillance azithromycin use are linked to increased macrolide resistance initiative (2003-2004). *Int J Antimicrob Agents*, 2006, 28(6):525-531.
4. Kelly SB, Dick L. *J Okla State Med Assoc* 2000, 93:25-28.
5. Schlievert PM, et al. *J Lab Clin Med*, 1996, 127:13-22.
6. Tran JH, Jacoby GA. Mechanism of plasmid-mediated quinolone resistance. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(8):5638.
7. Ruiz J, Sierra JM, De Anta MT, et al. Characterization of sparfloxacin-

resistant mutants of *Staphylococcus aureus* obtained invitro. *Int J Antimicrob Agents*, 2001, 18(2) : 107.

8. Lynch III JP, Zhanel GG. Escalation of antimicrobial resistance *Streptococcus pneumoniae*: implications for therapy. *Semin Respir Crit Care Med*, 2005, 26(6) : 575 – 616.

9. Pechere J C. Macrolide resistance mechanisms in Gram-positive cocci. *Int J Antimicrob Agents*, 2001, 18(Suppl 1) : 25.

10. File TM. Community-acquired pneumonia. *Lancet*, 2003, 362(9400) : 1991.

11. Farrell DJ, Morrissey I, Bakker S, et al. Molecular epidemiology of multiresistant *Streptococcus pneumoniae* with both erm(B)-and mef(A)-mediated macrolide resistance. *J Clin Microbiol*, 2004, 42 : 764.

12. Rybak M J, Akins R L. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with intermediate glycopeptide resistance: clinical significance and treatment options. *Drugs*, 2001, 61(1) : 1.

13. Widdowson CA, Klugman KP. Molecular mechanisms of resistance to commonly used non-beta-lactam drugs in *Streptococcus pneumoniae* [J]. *Semin Respir Infect*, 1999, 14(3) : 255.

14. Adamsson I, Edlund C, Nord CE. Microbial ecology and treatment of *Helicobacter pylori* infections. *J Chemother*, 2000, 12(1) : 5.

15. Geisel R, Schmitz FJ, Fluit AC, et al. Emergence, mechanism, and clinical implications of reduced glycopeptide susceptibility in *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2001, 20(10) : 685.

16. Hiramatsu K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis*, 2001, 1(3) : 147.



第十三章



脑膜炎球菌感染

脑膜炎球菌病(meningococcal disease)是由脑膜炎奈瑟菌(neisseria meningitidis)感染引起的细菌性脑膜炎,常在冬春季节流行发病。在婴幼儿和儿童中发病率较高,尤其是1岁以内的婴儿发病率最高。

一、流行病学

根据脑膜炎奈瑟菌群特异性抗原——荚膜多糖不同,这种细菌分为13个血清型。我国以往的流行菌种以A群最为常见,B群次之,C群少见。但近年来有B、C群增多的趋势,尤其在个别省份先后发生了C群的局部流行。我国于1938年以后曾发生过5次全国范围的大流行。从1985年广泛开展疫苗接种后,发病率明显下降,2000年以来发病率一直稳定在0.2/10万左右,未再出现全国性大流行。

二、发病机制

脑膜炎奈瑟菌自上呼吸道入侵后,主要感染无纤毛的黏膜细胞,由此进入黏膜下,并进入血液循环。如果细菌增殖量小,则局部定位于脑脊膜。如果细菌增殖迅速,则发展为脑膜炎球菌血症。脑膜炎球菌血症的发病率和死亡率与血中内毒素的水平有关,其内毒素的水平比由其他革兰染色阴性细菌引起的菌血症高10~1000倍。在脑膜炎球菌病过程中可出现抗纤维蛋白酶和蛋白C、S的显著缺乏,在蛋白C活性多糖和死亡率之间有明显的负相关。特异性荚膜血清群抗体构成了主要的宿主防御。保护性抗体是由寄居的含有

交叉抗原的非致病性细菌诱导产生。C3 ~ C9 补体的缺乏可以导致反复感染。

三、临床表现

因为脑膜炎球菌病在早期往往症状不典型,不容易与其他疾病相鉴别,而且往往大多数死亡病例发生在发病的最初24小时之内,因此早期诊断很重要。

(一) 早期临床表现

早期大多数患者仅仅表现为发热,仅有很少部分患者发展为脑膜炎。这部分患者表现为3种形式:

(1) 脑膜炎球菌性败血症(20%):表现为发热,皮肤黏膜瘀点、瘀斑。

(2) 典型的脑膜炎:发热,嗜睡,恶心,呕吐,头痛,颈强直,克氏征和布氏征阳性。这些是典型的表现,也可以有瘀点、瘀斑的形成。一些婴幼儿可能症状不明显,仅有进食不佳、高调哭声、囟门突出等表现。

(3) 败血症和脑膜炎表现同时具备。

在儿童脑膜炎球菌病中,还有一些非典型的症状。有两项研究都强调了这一点,包括腿部疼痛、手脚冰凉、腹部皮肤花斑。

(二) 早期诊断的重要体征

在上腔静脉分布区域见到皮肤黏膜的瘀点瘀斑,应高度怀疑脑膜炎球菌病,当然应该与由于咳嗽引起的上腔静脉分布区域的瘀点相鉴别。下面的表现都高度提示脑膜炎球菌病:

- (1) 淤点、淤斑。
- (2) 神志改变。
- (3) 四肢厥冷。
- (4) 肢体远端疼痛。
- (5) 发热。
- (6) 头痛。
- (7) 颈强直。





(8) 皮肤花斑。

四、实验室确定诊断

1. 血液培养 是诊断脑膜炎球菌病的金标准。在入院后应尽早并在不延误治疗的前提下提取血液标本。

2. 血液 PCR 反应 测定脑膜炎球菌的 DNA 有很高的敏感性(88%, 95% CI 68 ~ 97) 和特异性(100%, 95% CI 84 ~ 100)。在抗生素治疗 9 天以后 PCR 反应仍可以保持阳性。

3. 腰穿

(1) 败血症表现的脑膜炎球菌病的疑诊患者不推荐作为初始诊断方法, 如果诊断不确定或临床治疗不满意, 而且没有禁忌证, 可以考虑腰穿。

(2) 那些没有败血症临床表现的脑膜炎患者如果没有禁忌证可行腰穿检查。

(3) 脑脊液应该行镜检、培养和 PCR 检查。

4. 其他检查

有研究提示可行呼吸道分泌物或瘀点、瘀斑处的组织液检查进行脑膜炎球菌病的快速诊断。

五、治疗

(一) 早期治疗

1. 抗生素治疗 对那些怀疑为脑膜炎球菌病的患者应尽早预防性应用抗生素(如青霉素或头孢噻肟), 而不要因检查诊断而延误应用。脑膜炎球菌病的抗生素疗程为 7 天。

(1) 诊断为脑膜炎球菌病的、年龄在 3 个月以上的患者应在最初治疗时就使用头孢噻肟。

(2) 如果给年龄在 3 个月以下新生儿使用抗生素, 应注意使用头孢三嗪加用阿莫西林或氨苄西林以治疗李斯特菌感染。

2. 激素治疗

(1) 对患脑膜炎球菌性败血症的患者不推荐使用激素。



(2) 脑膜炎球菌性脑膜炎的激素治疗:在进行抗生素治疗时,使用地塞米松($0.15\text{mg}/\text{kg}$,6 小时一次),或者在 24 小时内,首次抗生素治疗后,给予 4 天激素治疗。

3. 补液

如有休克表现,应立即静脉输入等渗晶体液或胶体液,从 $20\text{ml}/\text{kg}$ 到 $60\text{ml}/\text{kg}$ 。

(二) 不典型病例的早期处理

临床中对典型的脑膜炎球菌病的患者很好判断,但是对那些仅有不典型症状的脑膜炎球菌病患者的处理应该怎样呢?

(1) 对于那些有高危因素的患者应该尽早由专科医生通过确诊实验予以诊断。

(2) 那些低危因素的患者可以由内科医生给予治疗,如果患者病情加重需要进一步确诊。

(3) 那些处于低危高危因素之间的患者是最难处理的,临床经验提示应该在 4 小时以内尽快重新检查确诊。

六、长期并发症

(1) 听力下降:所有诊断为脑膜炎的患者应该在治疗后尽早进行听力测试。

(2) 神经系统:在患脑膜炎球菌病的儿童中可以并发神经系统损伤,包括癫痫,运动缺陷,认知障碍,神经发育迟缓等。

(3) 神经、精神和行动障碍。

(4) 骨关节并发症。

(5) 由于坏死组织瘢痕可能要植皮。

(6) 肾脏损伤。

七、预后

1. 有下列表现预后较差

(1) 症状迅速加重(小于 24 小时)。



- (2) 败血症与脑膜炎同时具备。
- (3) 酸中毒。
- (4) 昏迷。
- (5) 低灌注。
- (6) 低血压。
- (7) 在 7am 到 11am 入院。
- (8) 瘀点大于 50 个。

2. 下面情况预示高死亡率

- (1) 血小板及中性粒细胞降低。
- (2) 降钙素原水平 $> 150\text{ng/L}$ 。

八、预防

(一) 感染的控制

- (1) 疑似为脑膜炎球菌病的患者应该隔离。
- (2) 疑似为脑膜炎球菌病的患者的排泄物应该进行感染控制管理,并持续至有效治疗后 24 小时。
- (3) 接触呼吸道分泌物的健康医护人员应该配备合适的个人防护装备。

(二) 预防性抗生素应用

预防性抗生素包括环丙沙星、利福平、米诺环素、阿莫西林等。

- (1) 在发病前 7 天内与患脑膜炎球菌病的患者密切接触的人应该进行化学及药物预防。
- (2) 对于单发的脑膜炎球菌病患者所在的学校、班级、诊所不需要进行化学预防,除非有密切接触。
- (3) 对于那些口或鼻直接接触患者呼吸道分泌物或排泄物的人应进行化学预防。

(三) 疫苗

1. 疫苗种类 一种是 1981 年开始得到美国 FDA 许可应用于 2 岁以上儿童和成人中的 A/C/Y/W-135 (MPSV4) 疫苗。另一种是在 2005 年得到许可应用于 11 岁以上儿童和成



人中的四价脑膜炎球菌结合疫苗(MCV4)。

2. 接种人群

(1) 两类青少年应该常规应用 MCV4 疫苗:11~12 岁,高中生或年龄大于 15 岁。在 3 年内,应该使所有 11 岁以上青少年都常规应用 MCV4 疫苗。

(2) 11~12 岁青少年都应该到卫生保健专业医院就诊,并且给予适当的免疫治疗或保护措施。并且在青少年期的每一年都应该进行随访。

(3) 入大学后要在宿舍集体居住的大学生应该常规应用 MCV4。

(4) 脑膜炎球菌病的高危人群如果超过 11 岁,应该注射 MCV4 疫苗,包括:①补体缺乏的青少年或有功能性无脾的青少年;②旅行或新居住在 N 型脑膜炎高度流行区域的青少年。

(5) 因为 HIV 感染的人更容易有患脑膜炎球菌病的风险,尽管没有达到像患肺炎的风险那么高,但是如果超过 11 岁,就应该注射 MCV4 疫苗。

(6) 2~10 岁儿童患脑膜炎球菌病的风险逐渐提高,因为 MCV4 还没有被批准应用于这些儿童,因此应该接受 MPSV4 疫苗接种。

(7) 那些希望减少患脑膜炎球菌病的风险的人,如果超过 11 岁可以接受 MCV4 疫苗注射。

(8) 为了控制脑膜炎球菌病的暴发流行,MPSV4 或 MCV4 应该在超过 11 岁的人群中应用。首选 MCV4,但是也可选用 MPSV4。2~10 岁儿童,应选用 MPSV4。

(9) 已经接受 MPSV4 疫苗接种的人可以接种 MCV4 疫苗。这些人如果在接受 MPSV4 后 3~5 年,有患脑膜炎球菌病的高风险,可以考虑再次免疫接种。

3. 接种方法

(1) 每一支 MPSV4 疫苗中含有 50 μ g4 种纯化的脑膜炎球菌(A、C、Y 和 W-135)的多糖荚膜。MPSV4 疫苗有单一剂



量0.5ml和多剂量5ml两种。通常应该每次皮下注射0.5ml,可以与其他疫苗在不同位置同时注射,通常在注射后7~10天可以产生足够的保护性抗体。

(2) MCV4 含有囊状的血清型 A、C、Y、W-135 (每个4 μ g),并结合48 μ g白喉类毒素。MCV4为0.5ml一支,每次注射0.5ml。在注射后8天即可产生足够浓度的保护性抗体。

4. 疫苗注射的注意事项和禁忌证

(1) MPSV4 所产生的不良反应较轻微,最常见的是注射部位的疼痛和发红,持续1~2天。这种情况的比例占4%~56%。在一些研究中可以看到5%的接种疫苗的人会出现暂时发热,但在年长儿童和成人中不太常见。有(0.0~0.1)/100000比例人群会发生系统性变态反应(比如荨麻疹,哮喘和皮疹)。

(2) MCV4 疫苗出现可能与 Guillin-Barre 综合征(GBS)有关,因此使用疫苗时应该注意 GBS 的发生。那些既往患 GBS 的人需要预防脑膜炎球菌的感染,MPSV4 是选择之一。

(3) 对 MCV4 疫苗成分有超敏反应的人,包括对白喉类毒素、干燥、自然橡胶有超敏反应的人是禁忌应用此类疫苗的。在迟发型变态反应的人中严重的不良反应很少见。

(吕 飒)

参考文献

1. Bilukha OO, Rosenstein N. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR, 2005, 54 (RR - 7): 1 - 21.
2. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. Lancet, 2006, 367 (9508): 397 - 403.
3. Bryant PA, Li HY, Zaia A, et al. prospective study of a real-time PCR

that is highly sensitive, specific, and clinically useful for diagnosis of meningococcal disease in children. *J Clin Microbiol*, 2004, 42(7):2919 – 2925.

4. American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. In: Pickering LK, ed. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infections Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003, 430 – 436.

5. Centers for Disease Control and Prevention. Control and prevention of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 1997, 46(RR-5):1 – 51.

6. Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *MMWR Recomm Rep*, 2002, 51(RR-2):1 – 35.

7. Borrow R, Southern J, Andrews N, et al. Comparison of antibody kinetics following meningococcal serogroup C conjugate vaccine between healthy adults previously vaccinated with meningococcal A/C polysaccharide vaccine and vaccine-naive controls. *Vaccine*, 2001, 19:3043 – 3050.

8. Yergeau A, Alain L, Pless R, et al. Adverse events temporally associated with meningococcal vaccines. *CMAJ*, 1996, 154:503 – 507.

9. Campos-Outcalt D. Vaccine update: new CDC recommendations from 2007. *J Fam Pract*, 2008, 57(3):181 – 184.

10. Theilen U, Wilson L, Wilson G, et al. Guideline Development Group. Management of invasive meningococcal disease in children and young people: summary of SIGN guidelines. *BMJ*, 2008, 336(7657):1367 – 1370.

11. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations for use of meningococcal vaccines in pediatric patients. *Pediatrics*, 2005, 116(2):496 – 505.



第十四章



淋病奈瑟菌感染

一、基础知识

淋病奈瑟菌引起的化脓性感染,主要通过性交直接传播,可引起尿道炎、前庭大腺炎、盆腔炎及播散性淋病。

二、流行病学

在美国,每年至少有 600000 例新发的淋病感染的病例,为第二常见的细菌性性传播性疾病。

三、临床表现

男性感染淋菌后由于症状出现较早,治疗后较少出现严重的合并症。50% ~ 70% 女性往往为隐性感染,具有传染性。直到出现输卵管性不孕或异位妊娠,才发现。潜伏期为 1 ~ 10 天,平均 3 ~ 5 天。

最常见的临床表现包括:

1. 下生殖道感染 宫颈黏膜炎、尿道炎、前庭大腺炎。表现为宫颈充血、水肿。宫颈脓性分泌物,尿频、尿急、尿痛。
2. 上生殖道感染 可表现输卵管积脓、盆腔腹膜炎。
3. 播散性淋病 淋病奈瑟菌通过血循环传播,可引起关节炎、心内膜炎、心包炎、肺炎、脑膜炎等全身病变。

由于女性感染淋病后常无症状,美国预防医学会建议对于以下人群应进行淋球菌的筛查:所有性活跃女性,以年龄 < 25 岁为主,包括妊娠期妇女。其他高危因素包括前次的



淋球菌感染,其他的性传播性疾病,有新的或多个性伴侣,未坚持使用避孕套,性工作者及药物滥用者。

四、辅助检查

1. 分泌物涂片检查 多形核白细胞内可见 G^- 双球菌。不推荐用于咽部及直肠感染的检测。

2. 淋病奈瑟菌培养 诊断淋病的金标准。可检测宫颈管内膜、阴道及尿道分泌物。且此方法广泛应用于非生殖道部位(咽部、直肠)淋菌检测。

3. 分子生物学方法 核酸杂交及核酸扩增(NAAT)的方法用于检测女性宫颈管及男性尿道拭子的标本。核酸扩增的方法适用于美国 FDA 批准的女性宫颈拭子,阴道拭子,尿道拭子及男女性尿液。此方法不用于非泌尿生殖道的感染,因咽喉部及直肠某些菌与淋球菌有交叉反应。

五、治疗

对于治疗后持续的淋球菌感染,建议进行淋球菌培养及药物敏感性试验。所有淋球菌感染的患者建议进行其他性传播性疾病的检查,包括梅毒、艾滋病、衣原体。

1. 淋球菌及衣原体感染的双重治疗 淋球菌感染的患者常同时感染衣原体,因此在治疗淋球菌感染时常建议同时检测非复杂性沙眼衣原体感染。在美国,大多数淋球菌感染对强力霉素及希舒美敏感,常规的联合治疗可以阻止耐药淋菌的发生。

由于 NAAT 方法对于衣原体感染的高敏感性,在淋球菌感染时,衣原体 NAAT 阴性的患者不需要治疗衣原体。但是,如果不能进行衣原体检测或非 NAAT 方法检测衣原体阴性,患者应同时治疗淋球菌及衣原体。

2. 喹诺酮耐药的淋球菌(quinolone-resistant *N. gonorrhoeae* QRNG) 由于喹诺酮类药物的广泛应用,使得在某些地区及人群中应用环丙沙星等喹诺酮类药物出现耐药。对环



丙沙星耐药提示可能对于其他的喹诺酮类耐药。喹诺酮类耐药常见于部分欧洲地区,中东,亚洲及太平洋地区。美国 CDC 建议在加利福尼亚州及夏威夷不使用喹诺酮类药物治疗淋球菌感染。由于喹诺酮耐药的持续增加,不建议使用其治疗淋菌。2004 年,美国 CDC 淋菌分离监测项目中,6.8% 淋菌对环丙沙星耐药 MICs $> 1.0\mu\text{g/ml}$ 。喹诺酮耐药的淋球菌常见于女性同性恋而非异性恋(23.9% 比 2.9%)。2004 年除加利福尼亚州及夏威夷外喹诺酮耐药的淋球菌为 1.4%。对氟喹诺酮或其他抗生素耐药的淋菌会出现持续播散,因此局部区域抗生素耐药的监测决定区域性治疗规范。

3. 宫颈、尿道、直肠的非复杂性淋菌感染

(1) 推荐治疗方案:头孢曲松钠 125mg IM 单次或头孢克肟 400mg 单次口服,或环丙沙星 500mg 单次口服,或氧氟沙星 400mg 单次口服,或左氧氟沙星 250mg 单次口服,如果不能排除衣原体感染,应治疗衣原体。喹诺酮不用于女性同性恋者,或在加利福尼亚州及夏威夷获得的感染,或其他喹诺酮耐药区的淋菌感染。

(2) 对于女性同性恋或异性恋的推荐方案:头孢曲松钠 125mg IM 单次或头孢克肟 400mg 单次口服,如果不能排除衣原体感染,应治疗衣原体。单次头孢曲松钠 125mg 单次注射可提供血液内持久的高杀菌水平的血药浓度。临床经验显示头孢曲松钠对各个解剖部位的非复杂性淋菌治疗都是安全有效的,能够治愈 98.9% 的泌尿生殖道及肛门直肠的淋菌感染。头孢克肟同头孢曲松钠抗菌谱相似,但是头孢克肟 400mg 口服不能如单次头孢曲松钠 125mg 提供高效、持久的杀菌水平。在发表的临床试验中,头孢克肟 400mg 可治愈 97.4% 的非复杂泌尿生殖道及肛门直肠淋菌感染。头孢克肟的优势在于可以口服。

在美国,环丙沙星不再广泛用于抑制淋球菌。但是,环丙沙星安全、价廉,且可口服。在发表的临床试验中,非复杂性的泌尿生殖道及肛门直肠感染,如果为非喹诺酮类耐药,

环丙沙星 500mg 可提供持久的杀菌水平,治愈率为 99.8%。如果可疑喹诺酮类耐药,应选择头孢曲松肌注,或头孢克肟口服。

类似于环丙沙星,氧氟沙星在美国不再广泛用于治疗淋球菌。氧氟沙星 400mg 口服可有效治疗非复杂性泌尿生殖道及肛门直肠感染;在临床试验中,98.6% 感染可治愈。左氧氟沙星为氧氟沙星的左旋体,可用单剂量 250mg 替代氧氟沙星。替代方案:大观霉素 2g 单次肌注或单次头孢菌素或单次喹诺酮。大观霉素价格昂贵,且必须注射,但是,在发表的临床试验中,非复杂性泌尿生殖道及肛门直肠感染治愈率为 98.2%。大观霉素主要用于治疗不能耐受头孢菌素或喹诺酮的患者。单剂量的头孢菌素(头孢曲松钠 125mg 肌注及头孢克肟 400mg 口服)可以安全有效的治疗非复杂性泌尿生殖道及肛门直肠感染,包括头孢唑肟钠 500mg 肌注,头孢西丁 2g 肌注同时丙磺舒 1g 口服,及头孢噻肟 500mg 肌注。这些注射的头孢菌素疗效均不超过头孢曲松。单剂量的口服喹诺酮制剂包括加替沙星 400mg,洛美沙星 800mg,诺氟沙星 800mg 口服。这些制剂显然能安全有效的治愈非复杂性淋菌。但是,这些药物的作用是有限的,起作用不会优于环丙沙星、氧氟沙星及左氧氟沙星,但对喹诺酮耐药的淋菌无效。一些证据显示头孢泊肟,头孢呋辛 1g 口服可能是治疗非复杂性淋菌感染的另一种选择。头孢泊肟 200mg 口服治疗淋菌感染差于头孢克肟,同时在治疗咽部感染是不满意的(78.9%)。临床研究评估是否头孢泊肟 400mg 口服是另一种可接受的选择。头孢呋辛 1g 口服不能达到泌尿生殖道及直肠感染的最小抑菌浓度,治疗咽部感染的有效性是不可接受的(56.9%)。希舒美 2g 口服能有效治疗非复杂性淋菌感染,但费用较贵,可引起胃肠道不适。目前不建议用于治疗淋菌,因其可快速出现抗生素耐药。在美国,淋菌对青霉素,四环素及大环内酯类抗生素(如红霉素)不够敏感,不建议使用。

4. 咽部非复杂性淋菌感染 咽部的淋菌感染比泌尿生



殖道及肛门直肠的感染难于根治。仅有少数的抗生素可治愈 >90% 的咽部淋球菌感染。虽然咽部淋球菌感染合并衣原体感染不常见,但在生殖道部位常见。因此建议同时治疗淋球菌及衣原体。

(1) 推荐方案: 头孢曲松钠 125mg IM 单次或环丙沙星 500mg 单次口服。如果不能排除衣原体感染,应治疗衣原体。

喹诺酮不用于女性同性恋者,或在加利福尼亚州及夏威夷获得的感染,或其他喹诺酮耐药区的淋菌感染。

(2) 随访: 对于使用推荐方案及替代方案治疗的非复杂性淋菌感染不需要检测治愈情况。患者治疗后仍有持续性症状,可进行淋球菌培养及药物敏感性。持续性尿道炎、宫颈炎、直肠炎可由于衣原体或其他微生物引起。以推荐方案治疗的大多数患者为再感染而非治疗失败。临床医生应建议淋菌患者治疗 3 个月后进行再次检查。如果患者 3 个月内没有进行再次检查,应鼓励她们在 12 个月内进行检查。

(3) 性伴侣的处理: 对患者有效的临床处理需要治疗患者近期的性伴侣,预防再感染及减少进一步的播散。患者应让其性伴侣进行检查及治疗。患者出现症状或确诊后,最后性接触 60 天内的性伴侣应检查及治疗淋球菌及衣原体。在完成治疗前应避免性交。

(4) 过敏, 不耐受, 及不良反应: 对于不耐受头孢曲松或喹诺酮类抗生素的患者可使用大观霉素治疗。因为大观霉素治疗咽部感染有效率较低(52%), 患者可疑或确定有咽部感染应在治疗后 3~5 天进行咽部培养以证实感染治愈。

(5) 妊娠: 妊娠妇女不应使用喹诺酮或四环素进行治疗。这些淋球菌感染患者应建议使用头孢曲松治疗。患者如果不耐受头孢曲松, 可选用单剂量的大观霉素 2g 肌肉注射。可疑或确诊妊娠期间衣原体感染建议使用希舒美或阿莫西林进行治疗。

(6) 喹诺酮治疗的管理: 不建议氟喹诺酮用于 18 岁以下的青少年, 因为研究显示在某些动物幼仔可出现软骨损伤。

但是儿童在延长使用喹诺酮类环丙沙星治疗尚未出现关节损伤。因此,对于体重 >45kg 儿童可使用成人推荐剂量进行治疗。

5. HIV 感染 淋病患者同时合并 HIV 感染,治疗与 HIV 阴性的治疗相同。

6. 淋菌性结膜炎 在美国发表的唯一的治疗淋菌性结膜炎的研究中,所有的 12 项研究显示头孢曲松单次 1g 肌注有效。

(1) 推荐方案:头孢曲松 1g 单次肌注,可考虑立即使用盐溶液冲洗感染的眼部。

(2) 性伴侣的处理:患者的性伴侣应进行评估及治疗。

7. 播散性淋球菌感染(DGI) DGI 常导致皮肤淤斑及脓疱病变,不对称的关节痛、腱鞘炎,或感染化脓性关节炎。感染为复杂性,偶然表现为肝周围炎、心内膜炎或脑膜炎。引起 DGI 的一些淋球菌菌株可引起轻微的生殖道炎症。美国 CDC 没有关于 DGI 治疗的指南。推荐治疗方案没有治疗失败的报道。治疗初始建议收入院,特别是对于治疗依从性不好的患者。对患心内膜炎及脑膜炎的患者应检查淋菌的临床证据。患者治疗 DGI 应同时治疗伴发的衣原体感染,除非恰当的检验排除这种感染。

(1) 推荐方案:头孢曲松 1g 肌注或静脉每 24 小时。

(2) 替代方案:头孢噻肟 1g 静脉每 8 小时或头孢唑肟 1g 每 8 小时,或 Ciprofloxacin 400mg iv q12h,环丙沙星 400mg iv q12h,或氧氟沙星 400mg iv q12h,或左氧氟沙星 250mg 静脉 qd,或大观霉素 2g 肌注 q12h。

喹诺酮不用于女性同性恋者,患者或性伴侣有近期旅游史,或在加利福尼亚州及夏威夷获得的感染,或其他喹诺酮耐药区的淋菌感染。

在上述治疗症状出现好转后持续治疗 24 ~ 48 小时,随后转为下述治疗方案之一,至少抗生素治疗 1 周以上。头孢克肟 400mg 口服每日 2 次,或环丙沙星 500mg 口服每日 2



次,或氧氟沙星 400mg 口服每日 2 次,或左氧氟沙星 500mg 口服每日 1 次。

(3) 性伴侣的处理: DGI 感染的患者的性伴侣常常是无症状的。对于非复杂性淋菌的感染,患者应动员性伴侣进行评估及治疗。

8. 淋菌性脑膜炎及心内膜炎 推荐方案: 头孢曲松 1~2g 静点 q12h, 淋菌性脑膜炎的治疗需要 10~14 天, 心内膜炎的治疗至少需要 4 周。对于复杂性的 DGI 的治疗需要专家讨论决定。

9. 婴儿淋菌感染 婴儿淋菌感染通常是由于分娩时暴露于感染的宫颈分泌物中。通常在出生后 2~5 天出现症状。婴儿淋菌感染的流行依赖于妊娠期妇女是否进行淋球菌的监测及是否进行婴儿眼炎的预防。新生儿淋菌感染的最严重的特征是新生儿眼炎及败血症, 可引起关节炎及脑膜炎。较少发生新生儿的鼻炎、阴道炎及尿道炎。

10. 淋球菌性新生儿眼炎 在美国, 虽然淋球菌引起的新生儿眼炎发生少于衣原体及非性传播性疾病引起, 诊断及治疗淋菌性眼炎非常重要, 因其可引起视网膜穿孔及失明。

(1) 诊断的考虑: 婴儿患淋菌性眼炎的风险包括: 其母未进行产前检查, 或有 STD 病史或药物滥用史, 未接受眼炎的预防。当在眼结膜分泌物细胞中见到革兰染色阴性双球菌时, 应高度考虑淋菌性眼炎。在进行淋病奈瑟菌培养后进行恰当的治疗。同时进行衣原体感染的检测。

对于所有新生儿结膜炎的病例, 结膜分泌物都应进行淋球菌的培养及药物敏感性的鉴定。非淋菌引起的结膜炎包括莫拉克斯菌属及其他奈瑟菌属, 其通过革兰染色无法同淋病奈瑟菌鉴别, 可以在微生物实验室通过培养进行鉴别。

(2) 推荐治疗: 头孢曲松 25~50mg/kg 静脉或肌注。单次剂量不超过 125mg, 如果进行全身抗生素治疗, 不必进行局部用药。当患者经过治疗病情未改善, 应考虑衣原体同时感染的可能。母亲及新生儿应在检测淋球菌感染的同时进行

衣原体感染的检测。头孢曲松在高胆红素血症的新生儿,特别是早产新生儿应慎用。

(3)随访:淋菌性眼炎的新生儿应入院进行治疗,评估播散性感染的(如败血症、关节炎、脑膜炎)。单次剂量的头孢曲松足够治疗淋球菌性结膜炎。

(4)母亲及性伴侣的处理:淋菌感染的新生儿的母亲及性伴侣的处理,应按照成人淋菌感染进行评估及治疗。

11. DGI 及新生儿淋球菌头皮脓肿 败血症、关节炎、脑膜炎为新生儿淋球菌感染的罕见并发症。判断新生儿败血症、关节炎、脑膜炎、头皮脓肿需要利用巧克力琼脂进行血、脑脊液及关节液、头皮脓肿液的培养。标本可来源于结膜液、阴道、口咽部、直肠,用来确定感染的原发部位。革兰染色涂片阳性,高度可疑诊断。最终确诊需要进行分离培养。

(1)推荐剂量:头孢曲松 25 ~ 50mg/(kg · d) 静脉或肌注,每日单次剂量,连用 7 天,如果出现脑膜炎应使用 10 ~ 14 天或头孢曲松 25 ~ 50mg/(kg · d) 静脉,或肌注 q12h,连用 7 天。如果出现脑膜炎,应使用 10 ~ 14 天。对于母亲患淋球菌感染的婴儿,应进行预防性治疗。未进行预防淋球菌感染治疗的新生儿有感染的高危性。

(2)无体征的淋球菌感染的推荐治疗:头孢曲松 25 ~ 50mg/(kg · d) 静脉或肌注,每日单次剂量不超过 125mg。

(3)其他处理考虑:无论母亲还是新生儿均应进行衣原体的检测。

(4)随访:随访检查不是必须的。

12. 儿童淋球菌感染

青春期前淋球菌感染最常见的特征是阴道炎,儿童在阴道感染后较少发生盆腔炎。在性虐待的儿童,肛门、直肠及咽部的淋球菌感染常见,多无症状。

(1)诊断:仅有标准的分离培养淋球菌的方法可用于儿童检测。非培养法(如革兰染色涂片、核酸杂交试验、EIA 及 NAAT)不建议使用。FDA 对于由儿童处获得的口咽部、直肠





或生殖道标本不建议使用非培养法。

(2) 治疗。

1) 对于体重 $> 45\text{kg}$ 的儿童推荐方案:同成年人治疗方案。对于年龄 < 18 岁的患者不建议使用氟喹诺酮,因其可以损伤幼畜的关节软骨。但是,没有发现喹诺酮在儿童中引起损伤,即使接受多次治疗的患者。

2) 儿童体重 $< 45\text{kg}$ 非复杂性淋球菌性外阴阴道炎、宫颈炎、尿道炎、咽炎、直肠炎治疗。

A. 推荐方案:头孢曲松 125mg 肌注(单次剂量)。

B. 替代方案:大观霉素 $40\text{mg}/\text{kg}$ (最大剂量 2g)肌注(单次剂量)。但是这种方案治疗咽部感染是不可靠的。一些专家对儿童使用头孢克肟治疗,优点是其可以口服;但是没有文献报道头孢克肟治疗的有效性及其安全性。

3) 儿童体重 $< 45\text{kg}$ 菌血症或关节炎推荐方案:头孢曲松 $50\text{mg}/\text{kg}$ (最大剂量 1g)肌注或静脉(单次剂量),连用 7 天。

4) 儿童体重 $> 45\text{kg}$ 菌血症或关节炎推荐方案:头孢曲松 $50\text{mg}/\text{kg}$ (最大剂量 1g)肌注或静脉(单次剂量),连用 7 天。

(3) 随访:使用头孢曲松治疗不需要进行随访。如果使用大观霉素治疗咽炎,必须进行培养法随访,以保证治疗有效。

(4) 其他治疗的考虑:对儿童建议使用非口服的头孢菌素。建议头孢曲松用于各种类型的儿童淋菌感染。头孢噻肟仅建议用于淋球菌性眼炎。所有淋菌感染的儿童应同时检查梅毒及衣原体感染。

13. 新生儿眼炎

预防新生儿淋球菌眼炎,将预防性药物滴入新生儿的眼内。这里推荐的预防性治疗方案仅限于淋菌性眼炎。但是,对于预防衣原体性眼炎的作用不确定,不能去除鼻咽部的衣原体定植。最好的方法是诊断及治疗孕妇的淋球菌及衣原体感染。

推荐的预防治疗方案:红霉素(0.5%)眼药膏单次应用

或四环素(1%)眼药膏单次应用。上述推荐的治疗药物在新生儿一出生就尽快滴入双眼中,无论经阴道分娩或剖腹产。

六、相关问题

1. 问题 1 男性和非妊娠期女性单纯性淋菌感染的治疗效果如何?

治疗选择 1: 抗生素单次疗法。

系统回顾了随机对照试验各治疗分组和观察性研究,结果表明,单次给药疗法可以治愈 95% 或以上泌尿生殖道感染或直肠感染。咽部感染的治愈率(约 80%) 较低。目前广泛存在对青霉素类、四环素类和磺胺类耐药的菌株感染,在某些地区氟喹诺酮类耐药菌感染越来越常见。

(1) 单纯性(无合并症)的泌尿生殖道、直肠和咽部感染: 我们发现了一篇系统综述,2004 年原作者用相同方法进行了更新(Moran JS. 个人通讯,2004)。原综述回顾了 1981 ~ 1993 年间的随机对照试验和其他临床试验,单次疗法用抗生素不包括 β -内酰胺酶敏感的青霉素和四环素,结果包括 24383 例可评价的患者或感染部位。综合所有试验组结果,97% 经细菌培养证实治愈。感染部位有宫颈、尿道、直肠和咽部,比较不同感染部位后发现,除了咽部治愈率约 80% 外,其他部位治愈率超过 95%。

(2) 眼部感染: 我们没有发现有关眼部感染的系统综述或随机对照试验(见后文评论)。

一般来说,应用氟喹诺酮类、三代广谱头孢菌素或大观霉素的单次疗法,安全性和耐受性好。最重要的不良反应是罕见的过敏反应。头孢克肟 800mg 疗法和阿奇霉素 2g 疗法均常引起胃肠道不适,属于轻微的不良反应。其他有效剂量的不良反应的发病率低。一项大样本观察性队列研究提示,阿奇霉素、头孢克肟、环丙沙星和氧氟沙星的“日常”应用很少发生严重的不良反应。喹诺酮类在动物试验中可引起关节病变。一项关于害处的系统综述(检索时间 2000 年)发





现,201例青少年应用氟喹诺酮7~270天后,随访0.3~10.0个月可引起不可逆的软骨病变。

体外试验的抗淋菌活性与临床试验的有效性一致。因为许多人均在一定范围内进行试验评价,故结果具有普遍意义。但是比较不同试验条件的结果并无报道。单次给药疗法依从性更好。头孢曲松和大观霉素治疗要求肌肉注射。目前对所有青霉素类、磺胺类和四环素类存在普遍耐药,许多地区越来越多的出现氟喹诺酮类的耐药。对三代广谱头孢菌素类和大观霉素耐药的报道罕见。

眼部感染:发现两个应用头孢曲松单次疗法治疗眼部淋球菌感染的小样本队列研究。第一项研究中12例成人结膜炎应用1g头孢曲松单次疗法,所有患者效果良好。第二项研究中24例新生儿淋菌性结膜炎,单次肌注62.5mg头孢曲松后24小时,所有新生儿的眼拭子检查均为阴性。

2. 问题2 妊娠期妇女单纯性淋菌感染的治疗效果如何?

治疗选择:抗生素单次疗法。

一篇系统综述发现,抗生素(阿莫西林加丙磺舒、大观霉素、头孢曲松、头孢克肟)治疗妊娠妇女淋病有效,我们未发现严重不良反应的报道。

有一篇关于妊娠期淋菌感染治疗的系统综述。第一项随机对照试验比较了3克阿莫西林加1g丙磺舒、或2g大观霉素、或250mg头孢曲松,3种疗法的治愈率无显著性差异[267例淋菌培养阳性的妊娠妇女入组,阿莫西林加丙磺舒组治疗失败率为9/84(10.7%),大观霉素组为4/84(4.8%),两组相比相对危险度2.25,95%可信区间0.72~7.02;阿莫西林加丙磺舒组治疗失败率为9/84(10.7%),头孢曲松组为4/84(4.8%),两组相比相对危险度2.25,95%可信区间0.72~7.02]。但是此项研究缺乏重要的临床有效性检测。按照感染部位,阿莫西林加丙磺舒组的治疗有效性为对宫颈感染为91%,直肠感染85%,咽部感染80%;头孢曲松组治

疗直肠和宫颈感染的有效性为95%，咽部感染100%；大观霉素组治疗直肠和宫颈感染的有效性为97%，咽部感染83%。第二项随机对照试验比较了单次疗法头孢曲松125mg肌注和头孢克肟400mg口服。两组根治率相似(95例淋菌培养阳性的妇女入组，肌注头孢曲松组宫颈和直肠感染的根治率96.8%，95%可信区间89.0%~99.6%，咽部感染根治率100%，95%可信区间47.8%~100%；口服头孢克肟组对宫颈和直肠感染的根治率96%，95%可信区间88.8%~99.6%，咽部感染根治率100%，95%可信区间54.1%~100%，报道两组间无显著性差异)。

该系统综述报道了一项试验中，267例妇女治疗后1例(0.4%)出现恶心。第二项随机对照试验中，头孢曲松组10/60例(16.7%)有注射部位疼痛，头孢克肟组62例的子女中7例(11.3%)出现外观“小”畸形(如痣、皮赘)。因为动物试验发现喹诺酮类导致关节病变，尽管未发现妊娠妇女使用喹诺酮类后有不良反应的报道，也不推荐妊娠妇女使用喹诺酮类药物。一项多中心的前瞻性对照研究(200例服药妇女)未发现不良反应的证据。因此，上述非喹诺酮类疗法在妊娠妇女中的安全性和耐受性不低于男性或非妊娠妇女。

3. 问题3 播散性淋菌感染的治疗效果如何？

治疗选择：抗生素多次疗法

没有发现评价播散性淋病疗效的随机对照试验，但是一致公认头孢类或喹诺酮类(有报道喹诺酮耐药的奈瑟淋菌感染除外)多次注射是最有效的治疗。也没有发现这些疗法无效的报告。

未发现自1981年以来关于播散性淋菌感染治疗的系统综述或随机对照试验。

未发现多次肌注头孢菌素类或喹诺酮类引起不良反应的报道。

超过100项涉及20000人以上的临床试验结果表明抗生素单次疗法治愈单纯性淋菌感染超过90%。无治疗淋病自



然病程延长的证据提示这些抗生素疗法对播散性淋病也肯定有效。因为尚无直接随机试验比较不同疗法,故无法确定哪种疗法最为肯定有效。但是,分析目前试验结果,一致认为最有效的疗法是选择第三代或广谱头孢菌素类和在耐药性普遍的地区避免使用喹诺酮类或大观霉素。尽管没有发现已发表的数据支持这些疗法的有效性,但是也未发现治疗失败的报道。

4. 问题4 淋菌和衣原体感染的双重治疗效果如何?

治疗选择:抗生素双重疗法。

对淋菌和衣原体感染进行抗生素双重治疗的有效性是基于理论和专家意见,而非随机对照试验的证据。在不同人群中,同时感染的患病率决定了如何平衡治疗的益处和害处。

未发现抗生素双重疗效的系统综述或随机对照试验。

未发现双重治疗害处的确凿证据。衣原体治疗会引起轻微胃肠道反应。抗生素过度治疗会造成耐药性奈瑟淋菌或其他病原菌的传播。

对同时感染衣原体和淋菌的患者提倡和实施常规双重治疗,具有两项公认的可能益处。其一,常规双重治疗可延缓耐药性淋菌菌株的播散。其二,据在某些人群中的观察,双重治疗有利于降低衣原体感染的患病率。但是,其他因素(包括对无症状衣原体感染的广泛筛查和性行为的改变)也有助于降低患病率,很难判断具体哪项因素是衣原体感染患病率降低的直接原因。衣原体检查越来越广泛、便宜、快捷、敏感。尽管进行常规检查和采用双重治疗,在许多诊所中仍发现20%~40%的淋病患者伴有衣原体感染。

七、预后

未经治疗淋菌感染的自然病程是:经过数周或数月的不适症状后,病原微生物可被清除,感染自然消退。在此期间,存在传染给他人和感染者发生并发症的可能性。由于淋菌

性宫颈炎缺乏典型的症状和体征,许多女性患者未能及时诊断和治疗。无法确定多少比例的未治疗淋菌感染会引起局部并发症,包括淋巴管炎、尿道周围脓肿、前庭大腺炎、尿道狭窄;在男性发生附睾炎,在女性涉及子宫、输卵管或卵巢,发生盆腔炎症。一篇综述报道,在欧洲 11 项研究中 8% ~ 32% 急性盆腔炎妇女可培养出奈瑟淋菌,8 项美国的研究发现 27% ~ 80% 妇女可培养出奈瑟淋菌。关于奈瑟淋菌感染妇女中多少比例发生盆腔炎症,尚无研究。然而,一项研究发现 26 例暴露于淋菌感染男性的妇女中,19 例培养结果阳性,其中,5 例有盆腔炎,另 4 例有子宫附件区压痛。盆腔炎症可导致不孕。局部淋球菌感染在一些患者可播散。一项美国的研究估计女性患者播散的危险为 0.6% ~ 1.1%,而欧洲研究的估计则为 2.3% ~ 3.0%。同一个欧洲的研究发现男性发生播散的危险较低 0.4% ~ 0.7%。淋球菌播散时,引起皮肤淤点或脓疱、非对称性关节炎、腱鞘炎或脓毒性关节炎,罕见的还有脑膜炎和心内膜炎。

(梁旭东 王建六)

参考文献

1. CDC. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2004. Atlanta, GA: U. S. Department of Health and Human Services, CDC, National Center for HIV, STD, and TB Prevention. 2005.
2. CDC. Screening tests to detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections, 2002. MMWR, 2002, 51 (No. RR - 15).
3. Lyss SB, Kamb ML, Peterman TA, et al. *Chlamydia trachomatis* among patients infected with and treated for *Neisseria gonorrhoeae* in sexually transmitted disease clinics in the United States. *Ann Intern Med*, 2003, 139: 178 - 185.
4. Tapsall JW. What management is there for gonorrhea in the postquinolone era? *Sex Transm Dis*, 2006, 33: 8 - 10.
5. CDC. Increases in fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*—Hawaii and California, 2001. MMWR, 2002, 51: 1041 - 1044.
6. CDC. Sexually transmitted disease surveillance 2004 supplement: Gono-





coccal Isolate Surveillance Project (GISP) annual report, 2004. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, 2005.

7. Moran JS, Levine WC. Drugs of choice for the treatment of uncomplicated gonococcal infections. *Clin Infect Dis*, 1995, 20 (Suppl 1): 47 – 65.

8. Burstein GR, Berman SM, Blumer JL, et al. Ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated gonorrhea infection in adolescents: does the benefit outweigh the risk? *Clin Infect Dis*, 2002 (Suppl 2), 35: 191 – 199.

9. Haimovici R, Roussel TJ. Treatment of gonococcal conjunctivitis with single-dose intramuscular ceftriaxone. *Am J Ophthal*, 1989, 107: 511 – 514.

10. Moran JS, Levine WC. Drugs of choice for the treatment of uncomplicated gonococcal infections. *Clin Infect Dis*, 1995, 20 (Suppl): 47 – 65.

11. Aplasca De Los Reyes MR, Pato-Mesola V, Klausner JD, et al. A randomized trails of ciprofloxacin versus cefixime for treatment of gonorrhea after rapid emergence of gonococcal ciprofloxacin resistance in the Philippines. *Clin Infect Dis*, 2001, 32: 1313 – 1318.

12. Rahman M, Alam A, Nessa K, et al. Treatment failure with the use of ciprofloxacin for gonorrhea correlates with the prevalence of fluoroquinolone-resistance *Neisseria gonorrhoeae* strains in Bangladesh. *Clin Infect Dis*, 2001, 32: 884 – 889.

13. Moran JS. Treating uncomplicated *Neisseria gonorrhoeae* infections: is the anatomic site of infection important? *Sex Transm Dis*, 1995, 22: 39 – 47.

14. Handsfield HH, McCormack WM, Hook EW III, et al. The gonorrhoeae Treatment Study Group. A comparison of single-dose cefixime with ceftriaxone as treatment for uncomplicated gonorrhoeae. *N Engl J Med*, 1991, 325: 1337 – 1341.

15. Megran DW, LeFebvre K, Willets V, et al. Single-dose oral cefixime versus amoxicillin plus probenecid for the treatment of uncomplicated gonorrhoeae in men. *Antimicrob Agents Chemother*, 1990, 34: 355 – 357.

16. Handsfield HH, Dalu ZA, Martin DH, et al. Azithromycin Gonorrhea Study Group. Multicenter trial of single-dose azithromycin vs. ceftriaxone in the treatment of uncomplicated gonorrhea. *Sex Transm Dis*, 1994, 21: 107 – 111.

17. Wilton LV, Pearce GL, Mann RD. A comparison of ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, azithromycin and cefixime examined by observational cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*, 1996, 41: 277-284

18. Burstein GR, Berman SM, Blumer JL, et al. Ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated gonorrhea infection in adolescents: does the benefit outweigh the risk? *Clin Infect Dis*, 2002, 35 (Suppl 2) :191-199.

19. Health Protection Agency. Epidemiological Data—Gonorrhea. infections: is the anatomic site of infection important? *Sex Transm Dis*, 1995, 22:39-47.

20. The WHO Western Pacific Region Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme. Surveillance of antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the WHO Western Pacific Region, 2003. *Commun Dis Intell*, 2005, 29:62-64.

21. Ye S, Su X, Wang Q, et al. Surveillance of antibiotic resistance of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in China, 1993 – 1998. *Sex Transm Dis*, 2002, 29:242 – 245.

22. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2003 Supplement: Gonococcal Isolate Surveillance Project GISPP Annual Report – 2003. Atlanta, Georgia: U. S. Department of Health and Human Services, 2004.

23. Dan M, Poch F, Sheinberg B. High prevalence of high-level ciprofloxacin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in Tel Aviv, Israel: correlation with response to therapy. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46:1671 – 1673.

24. Fenton KA, Ison C, Johnson AP, et al. Ciprofloxacin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in England and Wales in 2002. *Lancet*, 2003, 361:1867 – 1869.

25. Fiorito S, Galarza P, Pagano I, et al. Emergence of high level ciprofloxacin resistant *Neisseria gonorrhoeae* strain in Buenos Aires, Argentina. *Sex Transm Infect*, 2001, 77:77.

26. Haimovici R, Roussel TJ. Treatment of gonococcal conjunctivitis with single-dose intramuscular ceftriaxone. *Am J Ophthalmol*, 1989, 107:511 – 514.

27. Hoosen AA, Kharsany AB, Ison CA. Single low-dose ceftriaxone for the treatment of gonococcal ophthalmia: implications for the national programme for the syndromic management of sexually transmitted diseases. *S Afr Med J*, 2002, 92:238 – 240.

28. Brocklehurst P. Antibiotics for gonorrhoea in pregnancy. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Search date 2004, primary source Cochrane Pregnancy and Childbirth Group Register.



29. Cavenee M, Farris J, Spalding T. Treatment of gonorrhoea in pregnancy. *Obstet Gynaecol*, 1993, 81:33 – 38.
30. Ramus RM, Sheffield JS, Mayfield JA, et al. A randomized trial that compared oral cefixime and intramuscular ceftriaxone for the treatment of gonorrhoea in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, 185:629 – 632.
31. Loebstein R, Addis A, Ho E, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42:1336 – 1339.
32. McMillan A, Manavi K, Young H. Concurrent gonococcal and chlamydial infections among men attending a sexually transmitted diseases clinic. *Int J STD AIDS* 2005; 16:357 – 361. recently exposed to gonorrhoea. *JAMA*, 1983, 250:3205 – 3209.
33. Kent CK, Chaw JK, Wong W, et al. Prevalence of rectal, urethral, and pharyngeal chlamydia and gonorrhoea detected in 2 clinical settings among men who have sex with men: San Francisco, California, 2003. *Clin Infect Dis*, 2005, 41:67 – 74.
34. Habib AR, Fernando R. Efficacy of azithromycin 1g single dose. in the management of uncomplicated gonorrhoea. *Int J STD AIDS* 2004; 15:240 – 242.
35. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR Morb, Mortal Wkly Rep* 2002; 51:36 – 42.
36. Creighton S, Tenant-Flowers M, Taylor CB, et al. Co-infection with gonorrhoea and chlamydia: how much is there and what does it mean? *Int J STD AIDS*, 2003, 14:109 – 113.
37. Lyss SB, Kamb ML, Peterman TA, et al. Chlamydia trachomatis randomized trial of ciprofloxacin versus cefixime for treatment of among patients infected with and treated for *Neisseria gonorrhoea* after rapid emergence of gonococcal ciprofloxacin gonorrhoeae in sexually transmitted disease clinics in the resistance in the Philippines. *Clin Infect Dis United States. Ann Intern Med*, 2003, 139:178 – 185.
38. Hook EW, Handsfield HH. Gonococcal infections in the adult. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, et al, eds. Sexually transmitted diseases.

3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1999.

39. Cates WC Jr, Rolfs RT, Aral SG. Sexually transmitted diseases, cefixime versus amoxicillin plus probenecid for the treatment of pelvic inflammatory disease, and infertility: an epidemiologic uncomplicated gonorrhea in men. *Antimicrob Agents Chemother update. Epidemiol Rev*, 1990, 12: 199 - 220: 1990;34:355 - 357. 2166

40. Platt R, Rice PA. Risk of acquiring gonorrhoea and prevalence of abnormal adnexal findings among women recently exposed to gonorrhoea. *JAMA*, 1983, 250:3205 - 3209.

41. Holmes KK, Wiesner PJ. The gonococcal arthritis dermatitis syndrome. *Ann Intern Med*, 1971, 75:470 - 471.



第十五章



霍乱和弧菌感染

霍乱(cholera)是由霍乱弧菌引起的消化道烈性传染病。

一、病原学与流行病学

霍乱弧菌,革兰阴性菌,菌体末端有鞭毛,借此能活泼运动。霍乱弧菌有菌体抗原(O)和鞭毛抗原(H),O抗原特异性高,有群特异性和型特异性两种抗原,血清群分O1群(古典生物型和埃尔托 Eltor 生物型)和O139群。

其大规模暴发曾发生在印度次大陆北境的恒河三角洲和东南亚、非洲,偶尔发生在美国德克萨斯州和路易斯安那州的海岸线,可以呈地方性或在全世界范围内流行。本病在热带地区全年均可发病,在我国则以夏秋季节为主。霍乱分布在沿江沿海为主的地理特点。患者和带菌者是主要传染源。传播途径主要通过水和食物。需吞食大量病原微生物($10^5 \sim 10^8$ 个)才能被感染。

二、发病机制

由霍乱弧菌产生的外毒素(亦称霍乱肠毒素)引起大量水和电解质分泌于肠腔内,导致剧烈腹泻及呕吐。随着水和电解质的大量丢失,机体易迅速出现低血容量、低血钾及酸中毒。

三、临床表现

潜伏期为24~48小时,随后出现无痛性水样便和呕吐,这些症状可以引起进展很快的重度脱水,甚至几小时内死

亡。病情轻重与循环容量丧失的多少及电解质失衡的程度相关。

特征性“米泔水”样粪便：是混有点状黏膜片的灰色混浊液体，略有鱼腥味，但无臭味。腹泻为第一症状，多数不伴腹痛(0139型除外)。

一般无发热(0139型除外)，0139血清型霍乱的特征是发热、腹痛较常见(达40%~50%)，且可并发菌血症等肠外感染。

虽然霍乱弧菌可在粪便中存活7~14天，但感染这种杆菌的大多数人并不发病。当实际发病时，80%~90%的发作作为轻度或中度，并且在临床上与其他类型的急性腹泻很难区别。不到20%的患者可罹患典型霍乱，伴有中度或重度脱水的体征。

四、诊断

(1)常规粪便镜检一般无红、白细胞，偶可见黏液和少许红、白细胞。

(2)取粪便或早期培养物涂片染色镜检，可见革兰阴性稍弯曲的弧菌。

(3)将新鲜粪便作悬滴或暗视野显微镜检，可见穿梭运动的弧菌。

(4)制动试验：取急性期患者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，由于抗原抗体作用而凝集成块，弧菌运动即停止。如加O1群血清后不能制动，应再用0139血清重作试验。

(5)疑似霍乱患者粪便均应作增菌培养，增菌培养基一般用pH8.4的碱性蛋白胨水。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O1群霍乱弧菌。

(6)新近国外应用PCR技术来快速诊断霍乱。





(7)急性期、恢复期双份血清抗体滴度显著升高,对追溯性诊断及流行病学调查有重要意义。

五、治疗

快速补充液体、电解质和基础需要。用含高浓度钠(90mmol/L)液体补充因腹泻丢失的钠离子或乳酸盐林格液补充丢失大于10%的液体。口服补液既安全简单又有效,重者需同时快速静脉补液。接着可用抗生素治疗(可缩短病程和减轻症状):多西环素,300mg一次;环丙沙星,单剂量不能超过1g/d;或红霉素,40mg/(kg·d),一天3次,治疗3天。局部地区抗生素耐药现象越来越多见,尤其对于多西环素和环丙沙星。不推荐用抗动力药,因为有易延长病程的风险。治疗措施得当和及时将明显影响预后,如及时和恰当的治疗死亡率可降至1%,否则可达50%~60%。

近年来口服霍乱疫苗研究有了一定的进展,包括多价联合免疫疫苗等,研究者们还在不断研制和评价中。美国CDC目前尚未推荐使用霍乱疫苗来预防。

霍乱仍然是一个全球性的威胁。虽然该病不再对已达最低卫生标准的国家造成威胁,但是对于不能保证获得安全饮用水和适当卫生设施的国家而言,它仍然是一个挑战。几乎每一个发展中国家都面临霍乱暴发或霍乱流行的威胁。

六、副溶血性弧菌(旧称致病性嗜盐菌)和非O1群霍乱弧菌

此类感染与进食海水和被污染的、未煮熟的海产品及盐分丰富的腌渍食品如腌肉、咸菜等有关,细菌随食物进入人胃肠道并产生大量肠毒素。潜伏期4小时到4天,大便多为稀水样,也可为血水样或洗肉水样,同时伴腹痛、恶心、呕吐,偶尔有发热和寒战。病程一般持续3~7天。对可疑食物、呕吐物和粪便进行培养,可分离出副溶血弧菌。仅需要支持

治疗。对于重症、有并发症(如肝病等)或肠外感染者需要予以抗生素治疗。

(陈美芳)

参考文献

1. Diarrhea in adults(Acute). Clinical Evidence Concise. American Family Physician,2008,78:4.
2. Hans R. House, MD, FACEP, et al. Travel-Related Infections. Emerg Med Clin N Am,2008,26:499 – 516.
3. <http://www.netdoctor.co.uk/travel/diseases/cholera.htm>.
4. Cholera vaccines. Health topics. WHO 2008. <http://www.who.int/topics/cholera/vaccines/en/index.html>. Retrieved on 8 December2008.
5. Is a vaccine available to prevent cholera? CDC disease info:Cholera. http://www.cdc.gov/nczved/dfbmd/disease_listing/cholera_gi.html. Retrieved on 23 July2008.



第十六章



沙门菌感染

一、病原学和发病机制

沙门菌是一种人畜共患的致病菌,它可以导致人、动物甚至昆虫的疾病。有些沙门菌的血清型,如伤寒沙门菌、副伤寒沙门菌及仙台沙门菌,人类是它们在自然界的唯一宿主,目前没有已知的其他宿主。而其他一些如鼠伤寒沙门菌等,拥有很多宿主,可感染人类和多种动物。摄食 $10^3 \sim 10^6$ 个沙门菌就可导致沙门菌感染。胃酸减少和肠道完整性破坏时易感性增加。细菌穿透小肠黏膜,进入小肠壁集合淋巴细胞(派尔集合淋巴结)。伤寒、副伤寒杆菌存活在巨噬细胞内,然后通过淋巴系统播散至全身,最后在网状内皮组织中繁殖。非伤寒沙门菌最常见引起胃肠炎,细菌侵入大肠、小肠黏膜导致大量中性粒细胞浸润。

二、流行病学和临床表现

(一) 流行病学

1. 伤寒(副伤寒) 本病在世界各地均有发生,以温带和热带地区多见。终年可见,但以夏秋季最多。在发达国家很少见,大部分为流行区输入性病例。据 WHO 保守统计,仅 2000 年伤寒发病数达 1.7 亿,死亡 60 万。在流行区,发病率最高的年龄段为 5 ~ 19 岁,甚至有报道更小。人是伤寒、副伤寒沙门菌的唯一宿主。由于摄食被细菌污染的水、食物而致病,潜伏期 3 ~ 21 天,长程发热是最主要症状,典型的体温往往开始 1 周呈阶梯形上升(相当于初期),第 2、3 周为持续



高热,呈稽留热(相当于极期),第3、4周体温开始下降(缓解期),第5周体温恢复正常(恢复期)。另外非特异性症状包括畏寒、头痛、食欲减退、咳嗽、乏力、咽痛、头昏和肌痛。胃肠道症状不一,可既有腹泻又有便秘。20%~40%患者有腹痛。同时可出现与疾病严重程度成正比的中毒性脑病的表现,如表情淡漠、反应迟钝等。体检可发现皮疹(玫瑰疹),肝脾肿大,鼻出血、相对缓脉。晚期并发症包括肠穿孔和(或)消化道出血,可能由于浸润的集合淋巴组织坏死导致。1%~5%患者尿、粪便中长期携带细菌,常常与胆囊或胆道和胃肠道病变有关。

2. 非伤寒沙门菌 过去的二十多年,美国非伤寒沙门菌感染发病率为目前2倍,每年两百万患者发病,死亡达500~2000人。大部分病例由鼠伤寒沙门菌和肠炎沙门菌感染引起。病变来自多种宿主动物的传染。主要传播方式为被污染的食品,如鸡蛋(肠沙门菌)、家禽、未煮熟肉类、未经巴士消毒牛奶、海产品和一些新鲜产品。也可以接触宠物而感染,尤其是爬行类动物。

(二) 临床表现

1. 胃肠炎 为最常见的临床类型。接触后6小时可出现恶心、呕吐、腹泻、腹痛和发热等症状。腹泻常常是非血性的稀便,中等量,但偶可为血便。腹泻通常是自限的,3~7天内缓解。但发热通常在72小时后缓解。粪便细菌培养持续阳性时间可达4~5周。

2. 肠外感染 约5%以上患者出现菌血症,其中5%~10%的菌血症患者可出现局部感染,尤其在血管部位(如主动脉瘤)。猪霍乱伤寒沙门菌和都柏林沙门菌是两种不常见的血清型,易引起菌血症和侵袭性感染。

由非伤寒沙门菌导致局部感染的发生率较少,局部感染包括脓肿、脑膜炎、肺炎、泌尿道感染和骨髓炎(尤其见于镰刀状红细胞病患者、血红蛋白病和预先存在的骨性疾病)。



HLA-B27 组织相容性抗原阳性患者沙门菌胃肠炎后可继发反应性关节炎(莱特尔综合征)。

三、诊断

血、粪便和其他标本的细菌培养沙门菌阳性可以确诊,如血培养为非伤寒沙门菌阳性应进行多次血培养以排除重症菌血症。骨髓培养伤寒沙门菌是最敏感的方法。

四、治疗

1. 伤寒 推荐方案:氟喹诺酮(如环丙沙星,500mg 口服,每日2次)或第三代头孢菌素(如头孢曲松,1~2g/d,肌注或静滴),疗程10~14天。氧氟沙星可能更有效,疗程仅需2~3天。对于敏感菌株,氟喹诺酮类比 β -内酰胺类更有效。对于重症患者,地塞米松可能有益。伤寒疫苗不一定都有效,患者曾接种伤寒疫苗并非为排除诊断的依据。

2. 非伤寒沙门菌感染 非伤寒沙门菌胃肠炎通常是自限性疾病,治疗主要为补充丢失的体液和电解质,大部分患者不推荐使用抗生素,一个大规模的荟萃分析显示抗生素治疗无并发症的非伤寒沙门菌胃肠炎,无论是短期还是单次剂量均不能缩短病程,反而可能出现不良反应。然而,婴幼儿、老年人和免疫功能低下者需用抗生素、补液和住院治疗,因为此类患者有患侵袭性感染可能。氟喹诺酮或第三代头孢菌素治疗剂量同伤寒,疗程直至热退(患者为免疫功能正常者)或1~2周(患者为免疫功能低下者)。HIV感染患者为沙门菌感染的高危人群,在1~2周的静脉治疗后还应接受4周口服喹诺酮的治疗。复发患者应采用喹诺酮或增效磺胺甲基异𧄂唑(TMP-SMZ)长疗程的抑制治疗。血管内感染或心内膜炎应接受6周第三代头孢菌素的抗菌治疗。并发感染性动脉瘤或血管内病变需进行外科手术治疗。

(陈美芳)

参考文献

1. Hans R, House MD, FACEP, et al. Travel-Related Infections. Emerg Med Clin N Am, 2008, 26:499 - 516.
2. Sirinavin S, Garner P, et al. Antibiotics for treating Salmonella gut infection. Cochrane Database Syst Rev, 2000.





第十七章



志贺（痢疾）杆菌感染

一、病原学

志贺杆菌是一种形体小、革兰阴性、无动力的杆菌，与大肠杆菌密切相关。此菌的宿主适应性非常强，自然状态下只有人和较高等的灵长类动物可感染，因此其他动物不是志贺杆菌的宿主。志贺杆菌可在低 pH 值的胃酸屏障下生存，并且仅摄食 10 ~ 100 个细菌就能引起感染。这些细菌主要通过粪 - 口传播方式在人 - 人间传播，偶尔通过中间媒介如食物、水、苍蝇和污染物传播。志贺杆菌易在家庭中传播而继发感染。根据菌群特异性 LPS 多糖抗原和生化特性将志贺菌分 4 群，分别为痢疾 I 型志贺菌、福氏志贺菌、鲍氏志贺菌及宋内志贺菌。前两群是发展中国家最常见的菌种，而宋内志贺菌是发达国家分离出的主要菌种，在美国占分离总数的 3/4 以上。在美国，大部分血性腹泻是由大肠杆菌 O157:H7 和空肠弯曲菌感染引起的。

二、发病机制

志贺菌属主要通过其侵袭力和内毒素致病。基本病理变化为结肠黏膜的局灶溃疡性化脓性炎症，菌体裂解后所释放的内毒素可引起人体全身中毒性反应。I 型志贺菌和某些大肠杆菌菌株（包括 O157:H7）可产生外毒素，即志贺毒素（shiga toxin, ST），除可引起肠毒素样反应外，尚有神经毒、细胞毒活性，导致内皮细胞损害，引起微血管病变的并发症，如溶血性尿毒综合征（HUS）和血栓性血小板减少性紫癜

(TTP),同时可出现神经系统症状。

三、流行病学

志贺菌感染全世界均可发生,据估计每年可导致130万人死亡,尤其是新生儿和儿童,人类是痢疾杆菌的自然储存宿主,急、慢性菌痢患者和带菌者是传染源。经粪-口途径传播。人群普遍易感。本病终年散发,但有明显季节性,以夏秋季节多见。

四、临床表现

潜伏期可从数小时至1周,一般为1~3天。

1. 典型临床特征 患者开始可以无症状,随后出现发热或发热伴腹泻,或病情进展出现血便和痢疾。痢疾特点:粪便量少,每天腹泻次数10~30次,粪便可以是血便、黏液便和黏液脓血便,同时伴随重度腹痛和里急后重。如不治疗,发热可持续3~4天,腹泻可持续1~2周。本病按临床过程分为急性与慢性菌痢,后者病程则超过2个月。急性菌痢主要按病情轻重又分为典型、轻型及中毒性菌痢。中毒性菌痢:多发生在2~7岁的儿童。起病急骤,以高热、休克或意识障碍为主要症状,而胃肠道症状不明显或出现较晚。根据主要临床特征本型又可分为:①休克型(周围循环衰竭型);②脑型(脑水肿型);③混合型,即兼有休克型和脑型临床特征。

2. 并发症 主要为中毒性肝炎、中毒性心肌炎及反应性关节炎等,重症病例可发展为中毒性巨结肠、肠穿孔及死亡。HUS在大肠杆菌O157:H7感染患者中较多见,但痢疾I型志贺菌感染也可见。临床特点:少尿,标志性的血细胞比容下降,肾衰竭,死亡率可达5%~10%。

五、诊断

1. 临床诊断

1) 典型症状:腹痛、腹泻、发热、排脓血便及伴里急后重;



2) 流行病学资料:有摄人不洁食物史及在夏秋季节发病;

3) 粪便镜检:白细胞数大于 15 个/高倍视野,同时可见少许或大量红细胞。

2. 确诊诊断 反复送检粪便细菌培养痢疾杆菌阳性。粪便中含有白细胞和血细胞时,细菌培养的阳性率高。

通过商品化酶免疫检测试剂盒(EIAs)检测粪便中的志贺毒素,大部分痢疾 I 型志贺菌和肠出血性大肠杆菌感染患者可在 3 小时内被确诊。

六、治疗

1. 补液和支持治疗。抗动力药在急性腹泻期应禁忌使用。

2. 抗生素的使用可以缩短病程和带菌期。氟喹诺酮有效(如环丙沙星,500mg,每日 2 次,治疗 3 天)。在美国,增效磺胺甲基异𧄸唑(160/800mg,每日 2 次,治疗 3~5 天)与氨苄西林(非阿莫西林)仍被用于家庭内继发病例的治疗,目前阿奇霉素(单剂量 1g)对成人有效。对于 EHEC(O157:H7)患者,目前抗生素治疗有争论,认为有可能导致病情加剧。

(陈美芳)

参考文献

1. Hans R, House MD, Jesmin P, et al. Travel-Related Infections. Emerg Med Clin N Am, 2008, 26:499 - 516.
2. Sirinavin S, Garner P, et al. Antibiotics for treating Salmonella gut infection. Cochrane Database Syst Rev, 2000.
3. Kotloff KL, Winickoff JP, Ivanoff B, et al. Global burden of Shigella infection: implications for vaccine development and implementation of control strategies. Bull WHO, 1999, 77:651 - 666.

>> 假单胞菌及革兰阴性肠杆菌感染

一、概述

革兰阴性肠杆菌主要指肠杆菌科(enterobacteriaceae)中的一大群需氧或兼性厌氧革兰阴性杆菌。其广泛分布于自然界,多数是人和动物肠道正常菌群的重要成员。主要包括有大肠埃希菌属、枸橼酸杆菌属、沙门菌属、志贺菌属、克雷伯菌属、肠杆菌属、沙雷菌属、变形杆菌属、耶尔森菌属等20多个菌属。假单胞菌主要指假单胞菌科(pseudomonadaceae)中的专性需氧的革兰染色阴性杆菌。主要包括假单胞菌属、窄食单胞菌属、莫拉菌属、不动杆菌属等十余个菌属,自然界分布广泛。

以上许多细菌是引起医院内感染的常见病原菌,主要在防御功能低下的易感者中可引发肠外感染如泌尿系感染(首位,占40%左右)、手术创口感染(占10.3%左右)、肺炎(占10%左右)、脑膜炎、深部脓肿、软组织感染及败血症等;70%左右的感染性休克是由革兰阴性杆菌所产生的内毒素所致,其死亡率达20%~50%。

引起医院内感染的肠杆菌科和假单胞菌科细菌大多对常用抗生素易产生不同程度的耐药,尤其是对超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)、质粒介导的AmpC酶、金属酶、耐酶抑制剂 β 内酰胺酶(TEM型酶)或碳青霉烯酶等菌株,常给临床抗感染治疗造成极大困难。

另外,肠杆菌科的一些细菌如沙门菌属、志贺菌属、大肠杆菌O157:H7及耶尔森菌等是引发肠道传染病的重要病原



菌,故不在此赘述,详见第四章。

二、发病机制

人体感染病原菌后临床是否患病,取决于人体的防御功能和病原菌的毒力。肠杆菌科细菌大多在正常情况下仅作为正常菌群而寄居在结肠内,但在一定条件下可引起肠道或肠外感染。完整的肠黏膜屏障和正常机体免疫是阻止肠杆菌科细菌肠外感染的最基本防御功能。因而有免疫功能低下的儿童、老人、免疫抑制者、插管者(静脉、气管或长期导尿)均有罹患肠外感染的可能性。发生在正常人群中的感染则主要与细菌的定植移位变化如进入胆系或泌尿道相关。肠杆菌科细菌属革兰阴性杆菌,其产生的致病因子主要有黏附(或定植)因子和内毒素,一些肠杆菌科细菌同时可产生肠毒素、溶血素等。在实验动物中,注入内毒素后可引起发热、白细胞数降低、血小板减少、弥散性血管内凝血(DIC)。另外内毒素还可引起促炎症介质(如IL-1、IL-6、TNF)和血管活性物质释放,并对血管起直接毒性作用,导致感染性休克的发生。

三、诊断

诊断主要结合临床感染的症状与体征,采取相应的检查方法。

(1)感染部位、感染途径及基础疾病的临床诊断需结合相应临床症状、体征、实验室检验(血、尿常规)及影像学检查(包括超声波、CT、MRI等)结果进行综合分析。

(2)反复从痰液、尿液、体腔液、脓液、血液、灌洗液等临床标本中培养分离病原菌以明确病原学诊断。

(3)疑为导管相关性感染时,应反复从导管的体液或引流液中留取培养标本,依病情需要拔除或更换导管,同时留取导管尖端培养标本。

四、治疗原则

1. 支持和对症治疗 积极治疗基础疾病和支持治疗很重要。有脓肿者尽可能穿刺或切开引流。

2. 病原治疗 首先要分清是细菌定植还是感染,注意细菌培养的半定量结果,并结合病史、临床症状和体征来综合判断。如为感染需进行病原学治疗。大肠杆菌、变形杆菌等可首选第二、三代头孢菌素联合氨基糖苷类(参考药敏试验可以单用)。还可选氟喹诺酮类、氨曲南、亚胺培南、 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂。三代头孢菌素能够诱导肺炎克雷伯菌产生 ESBLs,目前大肠埃希菌(大肠杆菌)、肺炎克雷伯菌是最常见的产 ESBLs 菌株的细菌,其次,阴沟肠杆菌、黏质沙雷菌、弗劳地枸橼酸菌、铜绿假单胞菌也可出现产 ESBLs 菌株的细菌。产 ESBLs 菌株,对头孢菌素(头孢噻肟、头孢他啶、头孢哌酮、头孢曲唑、头孢吡肟等)及单环酰胺类抗生素(氨曲南)耐药,因此即使实验室报告为“敏感”的头孢菌素和单环酰胺类抗生素,在临床上也不推荐使用。可选用的最有效的抗生素为碳青霉烯类,其次,头孢西丁及含酶抑制剂的复合剂、氨基糖苷类部分有效。阴沟杆菌易产 Ampc 酶,容易对头孢菌素类产生耐药,即使最初是敏感的后期也会发生耐药,目前发现对喹诺酮类、氨基糖苷类耐药率相对较低,可首选,重症者选碳青霉烯类。铜绿假单胞菌感染推荐联合用药,因为单药治疗易发生耐药,选用具有抗假单胞菌活性的 β -内酰胺类(哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、亚胺培南或美罗培南)+喹诺酮类(环丙沙星或左氧氟沙星)或氨基糖苷类(阿米卡星或庆大霉素或妥布霉素)。对不动杆菌最具抗菌活性的是碳青霉烯类、头孢哌酮/舒巴坦和多黏菌素等。新生儿脑膜炎可选用头孢噻肟或头孢曲松等。最终选择抗菌药物要根据药敏结果。

3. 合并感染性休克时,在积极抗感染的同时,注意扩充血容量、纠正低血压与酸中毒或使用血管活性药物。





五、临床特征

(一) 肠杆菌科

1. 埃希菌属 (*Escherichia*) 大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 是兼性厌氧革兰阴性杆菌, 属埃希菌属。大肠杆菌为肠道内主要正常菌群, 主要寄居在大肠。仅在宿主防御屏障受损时才引起肠外组织或血液的感染。其临床特征依不同菌株的致病性而异。肠致病性菌株的大肠杆菌至少有 5 个血清型, 是引起大肠杆菌肠炎的致病菌。被分为第三类菌株的是肠外致病性大肠杆菌菌株, 虽亦属肠道正常菌群, 但含有编码致病因子的特异基因, 是该菌引起肠外感染的主要病因, 可引起泌尿系感染、腹腔感染、肺部感染、败血症、新生儿脑膜炎、胆囊炎、胆管炎等。

院内感染中大肠杆菌感染占 12% ~ 50%。肠外致病性大肠杆菌感染可发生在任何器官与部位, 并出现相应临床表现。

(1) 泌尿系感染: 大肠杆菌肠外感染最常见部位为泌尿道, 约 90% 的普通尿路感染由尿道致病性大肠杆菌引起。临床形式为尿道炎、膀胱炎、肾盂肾炎、急性前列腺炎、前列腺脓肿和尿路感染引起的败血症。尿道致病性大肠杆菌菌株有一种黏附因子——P 菌毛, 其介导大肠杆菌黏附于尿道上皮细胞, 携带此菌者较其他普通人群更易感。感染者一般多见于那些有尿道异常或梗阻的老年人, 如前列腺肥大、神经源性膀胱或插管导尿者。大肠杆菌性菌血症常与尿路感染有关, 尤其见于不同原因引起的尿路梗阻患者。大肠杆菌是通过胃肠道和泌尿道感染引起院内菌血症的主要病原体。临床表现: 急性大肠杆菌性尿道综合征临床表现为低热、尿频、尿急、排尿困难、菌落计数增高、尿 pH 值偏碱性, 可见镜下血尿。5% ~ 15% 患者可合并腐生葡萄球菌感染, 尤其见于性生活活跃者。还可见奇异变形杆菌、克雷伯杆菌、肠球菌感染。约 15% 的患者尿培养阴性, 可能由沙眼衣原体、尿

素分解原体、人支原体感染引起。有症状性大肠杆菌性尿路感染临床表现通常为低热、尿频、尿急、排尿困难。大肠杆菌性肾盂肾炎表现为局部季肋区或下背部疼痛、寒战、高热、头痛、尿频、尿急、恶心、呕吐。可并发肾内坏死或肾周脓肿,其表现局部季肋区处肿块膨出,此时抗生素治疗效果欠佳。糖尿病或尿道梗阻患者易发展成菌血症和败血症。需与腰大肌脓肿、阑尾炎、宫外孕、卵巢囊肿破裂相鉴别。

(2) 胃肠道感染:4% 腹泻由大肠杆菌感染引起。具体见第四章。

(3) 肺炎:呼吸道大肠杆菌感染不很常见。大肠杆菌性肺炎可能为重症患者误吸入其上呼吸道原先定植有此菌的分泌物而致病。因此,此感染为院内获得性肺炎。但是,大肠杆菌性肺炎也可见于社区获得性肺炎患者,主要见于有基础疾病者,如糖尿病、酒精中毒、COPD、尿路大肠杆菌感染者。大肠杆菌性肺炎临床通常表现为下叶支气管肺炎的表现,同时可并发脓胸。在发生大肠杆菌性肺炎前可能已存在大肠杆菌性菌血症,而且此菌血症通常是由尿道或胃肠道感染引起的。临床表现:发热、气短、呼吸加快、呼吸道分泌物增加、咳灰暗有粪臭味痰、听诊可闻及湿啰音。胸片表现为支气管肺炎的表现,肺下叶常见。需与充血性心力衰竭、肺栓塞鉴别,与其他 G 杆菌感染引起的肺炎很难鉴别。

(4) 腹腔内感染:大肠杆菌腹腔内感染通常由于腹腔脏器穿孔(如:阑尾、憩室穿孔)或腹腔脓肿、胆囊炎、上行性胆管炎等引起。糖尿病患者易引起门静脉炎和肝脓肿。腹腔脓肿常见多种病原体混合感染,包括厌氧菌,大肠杆菌为较常见的革兰阴性杆菌之一。其可自发发生,也可由胃肠道穿孔或吻合口漏所致。胆囊炎、胆管炎通常由于胆道结石或胆泥阻塞胆道系统,引起来自十二指肠乳头或门脉系统血流中细菌的生长繁殖而致病。当胆汁流出受阻时,结肠细菌包括大肠杆菌就定植在空肠和十二指肠。有趣的是,部分梗阻较完全梗阻更易引起感染,如菌血症、胆菌症(bactibilia)和胆石

症。临床表现:大肠杆菌性胆囊炎、胆管炎表现为右上腹痛、高热和黄疸。严重者可出现低血压和精神错乱。胆管炎患者可表现为寒战、伴发肝脓肿。阿米巴肝脓肿、棘球蚴、克雷伯杆菌和肠球菌感染的肝脓肿临床很难鉴别。糖尿病和急性非结石性胆囊炎患者可伴发厌氧菌感染。大肠杆菌性腹腔脓肿可表现低热,并且其临床表现可出现很大差异,可以腹部检查无特异性表现,也可以直接表现为感染性休克。腹膜炎临床表现为发热、局部压痛和反跳痛,可为低热,偶可表现低氧血症和低血压。需与腹膜后血肿和脓毒性血栓性静脉炎鉴别。

(5)急性细菌性脑膜炎:大部分新生儿脑膜炎由大肠杆菌和B组链球菌感染引起(各占28.5%和34.1%)。孕妇产道较易被定植有K1荚膜抗原的大肠杆菌菌株。该菌株常见于新生儿感染性休克患者,其感染导致死亡率可达8%,大部分幸存者会留下神经系统或发育方面的异常。对于成人,大肠杆菌性脑膜炎很少见,但可继发于颅脑创伤、颅脑手术术后或并发于粪类圆线虫性颅脑感染者。新生儿大肠杆菌性脑膜炎临床表现:发热、发育迟缓、神经系统症状和体征,其他症状还包括黄疸、食欲下降、短暂性呼吸暂停和精神萎靡。

(6)其他感染:其他大肠杆菌感染包括脓毒性关节炎、眼内炎、化脓性甲状腺炎、鼻窦炎、骨髓炎、心内膜炎及皮肤、软组织感染(尤其见糖尿病患者)。

2. 肠杆菌属(*Enterobacter*) 肠杆菌属主要系医院内感染,其中65%~75%是由阴沟肠杆菌(*Enterobacter. cloacae*)和产气肠杆菌(*Enterobacter. aerogenes*)引起,少数是由聚团肠杆菌(*E. agglomerans*)、坂崎肠杆菌(*E. sakazakii*)及*E. gergoviae*等引起。耐药率高是肠杆菌属非常突出的特点,临床表现与肠杆菌科中的其他革兰阴性杆菌感染相类似,以肠外感染为特征,包括菌血症、下呼吸道感染、皮肤软组织感染、尿路感染、感染性心内膜炎、腹腔内感染、脓毒性关节炎、骨髓炎、眼内炎等。肠杆菌属也偶可引起各种社区获得性感染,

包括尿路感染、皮肤软组织感染、外伤感染和其他感染。据报道坂崎肠杆菌可引起败血症和脑膜炎。

可诱发院内肠杆菌属感染的危险因素有:住院时间超过2周;过去72小时有侵入性操作;过去30天内有抗生素治疗史;存在中心静脉导管;原有基础疾病如糖尿病、肝病、中性粒细胞减少、创伤或癌性疾病(尤其是血液系统和实体瘤)、免疫功能低下。院内感染多重耐药肠杆菌属的特殊危险因素包括最近使用广谱头孢菌素或氨基糖苷类、重症监护病房的住院患者。

肠杆菌属很少在正常健康者中发病,与其他肠杆菌科成员一样是机会感染。败血症和并发症的主要致病机制为内毒素。感染来源可以为内源性(通过皮肤、消化道或泌尿道的定植)或外源性(自然界存在的肠杆菌属)。许多报道称其感染源可以是手、内镜、血制品、监测动脉血压的仪器等。造成暴发的原因可为胃肠外营养液、生理盐水、数字温度计和血透设备等。

ICU病房内由于存在多重耐药,使得治疗显得更为复杂。有报道对于肠杆菌属,尽管进行常规药敏试验也无法确认其耐药性。肠杆菌属中有一亚群,可产生低水平的 β -内酰胺酶,临床一旦进行广谱头孢菌素治疗,此亚群就易被选择出成为主要菌群,故可见肠杆菌属感染患者开始对头孢菌素较敏感,经治疗后很快就会出现耐药的現象。碳青霉烯类和头孢吡肟对此菌群产生的 β -内酰胺酶较稳定。但目前发现有产超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)、碳青霉烯酶(KPC),并合并外膜蛋白缺失的菌株,此菌株对碳青霉烯类、头孢吡肟等抗生素产生耐药,故临床对这部分多重耐药菌株的治疗面临着极大的挑战。对肠杆菌属感染选择合适抗生素治疗显得尤为重要。建议避免某些抗生素,尤其是三代头孢菌素,因为很容易产生抗药突变型。成人及新生儿ICU病房中的肠杆菌属感染是全球性的。其对 β -内酰胺酶类、氨基糖苷类、TMP-SMZ、喹诺酮类抗生素的耐药性在欧洲和以色列较美国



和加拿大更高。在南美洲、亚洲、非洲,对喹诺酮类、头孢菌素抗生素均有很高的耐药率。

据许多报道,肠杆菌属感染死亡率为20%~46%。阴沟杆菌感染为所有肠杆菌属感染中死亡率最高。肠杆菌属感染性肺炎的死亡率较其他G⁻杆菌感染性肺炎死亡率高。

临床表现:菌血症以混合感染性多见。

(1)呼吸道感染症状:可见无症状定植、气管支气管炎、肺炎、肺脓肿、脓胸。肠杆菌属是呼吸机相关性肺炎、肺移植后肺炎(细菌来自供者)的主要病原体。肺炎无特殊表现,发热、咳嗽、咳脓痰、呼吸急促、心率加快。许多老年体弱感染者虽然没引起全身性炎症反应,但死亡率很高,要引起注意。

(2)皮肤软组织感染:大部分为院内获得性感染,包括:蜂窝组织炎、筋膜炎、肌炎、脓肿、创伤后(包括手术、腰穿、烧伤和外伤等)感染。临床很难与其他细菌感染鉴别。有作者报道过去创伤后传统感染的细菌——金黄色葡萄球菌有被肠杆菌属取代的趋势。

(3)心内膜炎:一般多见于有心脏病基础的患者,大部分可见二尖瓣感染,部分合并主动脉瓣炎。

(4)尿路感染:与其他G⁻杆菌相似。大部分肠杆菌属尿路感染均为院内获得性感染,主要与导尿、抗生素使用相关。

(5)腹腔感染:往往继发穿孔或外科手术后。原因为住院期间有消化道肠杆菌属的定植。有报道可见肠杆菌属性肝胆脓毒血症,包括气肿性胆囊炎、化脓性胆管炎、肝脏气性坏疽等。

(6)中枢神经系统感染:1993年,Durand等报道关于493例细菌性脑膜炎病原体分析,其中社区获得性脑膜炎中G⁻杆菌占4%(共9例,肠杆菌属1例,大肠杆菌4例,克雷伯杆菌3例,变形杆菌1例),医院获得性脑膜炎中G⁻杆菌占38%(共57例,肠杆菌属5例,大肠杆菌17例,克雷伯杆菌13例,假单胞菌6例,不动杆菌6例)。

3. 克雷伯菌属(*Klebsiella*) 克雷伯菌属为G⁻杆菌,无

动力,有多糖荚膜,此荚膜可抵抗宿主防御。有 O、K 2 类抗原,以此进行血清分型。根据生化反应,过去主要分 3 种,现已发现 7 种,主要为肺炎克雷伯杆菌(*K. pneumoniae*),主要引起院内感染,也可引起社区获得性感染;产酸克雷伯杆菌(*K. oxytoca*),主要引起新生儿菌血症,尤其见于早产儿,在新生儿 ICU 可见;鼻硬节克雷伯杆菌(*K. rhinoscleromatis*)和臭鼻克雷伯杆菌(*K. ozaenae*)分别是引起热带地区人群中的鼻硬节病、慢性萎缩性鼻炎的致病菌;植物克雷伯杆菌(*K. planticola*);*K. terrigena* 和 *K. ornithinolytica*。

克雷伯菌属广泛存在自然界,它可定植在皮肤、咽部、胃肠道,也可定植在无菌创口和尿液中。克雷伯杆菌在胃肠道和胆道中被认为是正常菌群。口咽部带菌与气管插管、机体免疫低下、抗生素使用有关。肺炎克雷伯杆菌、产酸克雷伯杆菌是引起机体感染的 2 大主要成员。它们可在周围环境和哺乳动物黏膜上发现,是条件致病菌。病原菌的主要传染源为患者的胃肠道和医护人员的手。可以传播很快,甚至引起院内暴发。

克雷伯杆菌感染肺部,可导致肺组织破坏性的损伤,如炎症、坏死和出血,可产生红色黏稠痰,被称为“果酱样痰”,此病变常累及中、老年体弱患者,如酒精中毒、糖尿病或 COPD 患者。感染途径为患者将口咽部定植的细菌吸入至呼吸道。其临床表现:大叶性肺炎表现(高热、寒战,咳“果酱样痰”),急性起病,病情重,尽管早期并恰当使用抗生素治疗,其致命性结局仍较常见。大部分克雷伯杆菌感染的肺部病变为支气管肺炎和支气管炎,多见于院内获得性感染。

克雷伯杆菌引起的院内感染,主要部位为泌尿道、下呼吸道、胆道、外科手术切口。主要临床综合征包括肺炎、菌血症、血栓性静脉炎、尿路感染、胆囊炎、腹泻、上呼吸道感染、创口感染、骨髓炎和脑膜炎。引起克雷伯杆菌院内感染的危险因素:有侵入性器械、呼吸支持设备的污染、导尿管、胃管、中心静脉管的使用、抗生素的应用、住 ICU 和看护院等。细

菌感染从局部进入血流易引起败血症和感染性休克。肠道是尿路感染、呼吸道感染、创口感染患者细菌主要定植部位。

住院患者广泛使用广谱抗生素使得携带克雷伯杆菌概率增高,继而进展出现产 ESBL 的多重耐药菌株。这些菌株毒力强,并有超强传播能力,可引起暴发。在大部分医院这些菌株成了非常严重的问题,首先其对许多抗生素耐药,其次其可能将耐药质粒传给其他菌株。

肺炎克雷伯杆菌呈全球分布,新生儿菌血症暴发全球可见。克雷伯杆菌性肺炎有较高的死亡率,尽管进行抗生素治疗,其死亡率仍约达 50%,对酒精中毒和菌血症者几乎达 100%。

4. 沙雷菌属 (*Serratia*) 沙雷菌属感染 (*Serratia infections*) 多数为医院内感染,是机会感染,主要致病菌为黏质沙雷菌 (*S. marcescens*),偶为液化沙雷菌 (*S. liquefaciens*) 等。其在新生儿中以胃肠道为贮存宿主,住院成人则主要定植于呼吸道和泌尿道,该菌也存在于外界环境中。沙雷菌属感染的临床表现类似于肠杆菌科中的其他革兰阴性杆菌感染,以肠外感染为特征。

主要见于宿主防御屏障受损和免疫功能缺陷者,感染途径主要经呼吸道定植菌感染或导管相关性感染,偶可经交叉感染而引发传播。临床类型以呼吸道(多为下呼吸道)感染、泌尿生殖道感染、导管相关性感染、外科手术部位或切口感染等多见,并可由此继发败血症。其他少见临床类型主要有软组织感染、骨髓炎、腹腔与胆道感染、神经系统术后脑膜炎及新生儿脑膜炎等。沙雷菌尿路感染中 30% ~ 50% 可无症状。90% 病例有外科手术史或尿道操作史。导致此菌感染的危险因素包括糖尿病、尿道梗阻和肾衰竭。呼吸道沙雷菌感染患者通常在器械操作(如支气管镜、气管插管)后发生该菌定植,尤其为 COPD 患者。沙雷菌性肺炎可表现发热、寒战、咳痰、低血压、呼吸困难和(或)胸痛。

5. 变形杆菌属 (*Proteus*) 变形杆菌与上述 4 种菌属一

样,属于人体胃肠道正常菌群的一部分,在许多环境表面,包括看护院和医院设备表面均可被发现。在医院内,皮肤和口腔黏膜表面发现变形杆菌定植的患者和医护人员不少见,感染主要来自于这些宿主。但变形杆菌不是院内感染最常见的病原体。变形杆菌感染者中奇异变形杆菌(*Proteus mirabilis*)感染占90%,并可引起社区获得性感染。在看护院和医院、有基础疾病或免疫功能缺陷患者中可以较方便地分离到普通变形杆菌(*Proteus vulgaris*)和羽状变形菌(*Proteus penneri*)。那些有尿道异常、尿道器械操作的院内感染反复发作者,其感染变形杆菌和其他病原体(如克雷伯菌、肠杆菌属、假单胞菌、肠球菌、葡萄球菌)的机会就高。

变形杆菌与大肠杆菌等其他一些G⁻杆菌一样有菌毛,可选择性吸附于宿主组织表面(如尿道上皮细胞表面),并诱导产生IL-6、IL-8,诱导凋亡和上皮细胞脱落。细菌产生尿素酶增高肾盂肾炎的发作。G⁻杆菌血症中肠杆菌科和假单胞菌属均为最常见病原体,变形杆菌与假单胞菌等其他G⁻杆菌一样可引起内毒素诱导的败血症,并导致全身炎症反应综合征(SIRS),SIRS死亡率达20%~50%。

变形杆菌感染中以泌尿系统感染为最多见,严重者可并发败血症。变形杆菌感染在健康尿路感染患者中占1%~2%,在医院获得性尿路感染者中占5%。复杂尿路感染(导管相关性)占20%~45%。变形杆菌感染可引起新生儿菌血症、败血症,表现为发热和白细胞减少。变形杆菌感染还可引起协同型坏死性蜂窝织炎(皮下组织、筋膜、肌肉坏死),该病变可与其他需氧G⁻杆菌(大肠杆菌、克雷伯菌、肠杆菌属)及厌氧菌混合感染。外科评估和处理是成功治疗的关键。

6. 枸橼酸杆菌属(*Citrobacter*) 枸橼酸杆菌属分弗劳地枸橼酸杆菌(*C. freundii*)、克色枸橼酸杆菌(*C. koseri*)和无丙二酸盐枸橼酸杆菌群(*C. amalonaticus*)。通常存在于土壤、水及废水中,也存在于医院环境内及作为正常菌群栖居于部分健康人的肠道内。此菌很少致病,可引起泌尿系感染、婴儿

脑膜炎和败血症。多数系医院内感染。弗劳地枸橼酸杆菌菌株可诱导产生 Ampc 酶,同时目前还分离到由质粒编码基因编码的多重耐药菌株。

感染的临床类型以泌尿系感染多见,占 40% ~ 50%。其他的有胆道感染(主要并发于胆石症与胆管阻塞)、呼吸道感染、外科切口感染、软组织感染、腹膜炎、血管内导管相关的感染、骨髓炎、肌炎及新生儿脑膜炎等。其中新生儿脑膜炎的主要致病菌为异型枸橼酸杆菌,多数病例可合并脑脓肿。败血症主要继发于泌尿系感染或胆道感染、腹腔感染、血管内导管相关的感染。

一般伴有高热。外周血白细胞数明显增高(中性粒细胞减少者例外)。

(二)假单胞菌科(Pseudomonadaceae)

1. 假单胞菌属(pseudomonas) 铜绿假单胞菌(pseudomonas aeruginosa)为 G⁻杆菌,属假单胞菌属,分离出的菌株一半以上可产青绿色绿脓素。有一种特异的甜味。铜绿假单胞菌在自然界分布广泛,寄居在土壤、水、植物和动物(包括人)上。正常人的皮肤、呼吸道和肠道等都有本菌存在。此菌对正常健康人很少致病。但在免疫功能低下者中较常见。它是一种机会性病原体,为院内感染较常见的一种病原体。分离住院超一周患者的病原体,发现最常见的为铜绿假单胞菌。此菌可引起肺炎、尿路感染和菌血症等。感染后病情较复杂,有时可能致命。

在大部分感染者中,要么存在生理屏障完整性缺失,要么存在免疫功能缺陷。铜绿假单胞菌的致病机制较为复杂,存在多种因素。主要为直接侵犯和毒素作用。分 3 个阶段(据 Pollack, 2000):①细菌吸附和定植;②局部感染;③血流播散和全身致病。研究囊性纤维化症患者呼吸道感染中发现,吸附和定植非常重要。细菌可通过产生细胞外蛋白酶来促进吸附和直接侵犯,从而增加其毒力。

一般铜绿假单胞菌感染是可治的。但急性暴发性感染

时,如菌血症性肺炎、败血症、烧伤创面感染和脑膜炎等有极高的死亡率。铜绿假单胞菌可感染身体的所有部位。

(1)呼吸道感染:肺炎往往见于免疫功能低下和慢性肺病患者。在ICU可引起医院获得性和呼吸机相关性肺炎。呼吸道感染主要为肺炎,可继发吸入上呼吸道的病原体,尤其见于呼吸机支持患者。也可因菌血症播散至肺部引起,这在化疗致白细胞减低患者中较常见。下呼吸道假单胞菌慢性感染可在囊性纤维化症患者间流行。肺炎症状包括发热、畏寒、寒战、严重气促、发绀、咳绿色脓痰、精神恍惚和其他全身性炎症反应症状。

(2)菌血症:其病原体可来自医院和看护院的医疗设备,其死亡率大于10%。症状和体征因原发感染部位不同而不同。

(3)心内膜炎:铜绿假单胞菌可感染静脉药物成瘾患者的正常心瓣膜和人工心瓣膜。特异性症状根据受侵犯瓣膜而定,如左心心内膜炎表现充血性心力衰竭表现。其病原主要来源于败血症细菌栓子的全身播散。

(4)中枢神经系统:铜绿假单胞菌可引起脑膜炎和脑脓肿。大部分感染是由于诊断性操作或邻近器官的外科手术。当然有些患者可能由于感染性心内膜炎、肺炎或尿路感染的血行播散所致。临床表现为发热、头痛和神志混乱。其起病方式可为暴发性或亚急性,主要依据患者免疫功能状态。

(5)胃肠炎:铜绿假单胞菌可感染胃肠道的任何部位。此病变常被低估,事实上其常影响幼儿、血液系统恶性肿瘤及因化疗导致中性粒细胞减少的患者。另外,胃肠道的细菌定植是中性粒细胞减少患者铜绿假单胞菌血症的重要入侵途径。胃肠炎的严重程度可以为轻症,也可为死亡率非常高的严重坏死性小肠结肠炎。在育儿室可发生铜绿假单胞菌性肠炎的流行。小婴儿可表现为呕吐、腹泻和脱水。通常临床表现为发热、头痛、腹泻和衰竭状态。假单胞菌性盲肠炎可发生在因急性白血病而致白细胞减少的患者,其表现为突

起性发热、逐渐加剧的腹胀和腹痛。

(6) 尿路感染:假单胞菌性尿路感染通常为医院获得性感染,与导尿管、器械操作和外科手术有关。感染途径往往为上行性感染或菌血症的播散。与其他病原引起的尿路感染相鉴别无特异性。

(7) 另外,还可见皮肤、骨、关节、眼和耳的感染。

假单胞菌感染的易感状态和主要临床表现:糖尿病——严重外耳炎;药物成瘾——心内膜炎,骨髓炎;白血病——败血症,盲肠炎;肿瘤——肺炎,败血症;烧伤——蜂窝织炎,败血症;囊性纤维化症——肺炎;中枢神经系统手术——脑膜炎;气管造瘘——肺炎;新生儿阶段——腹泻;角膜溃疡——全眼球炎;血管内插管——菌血症,化脓性血栓性静脉炎;导尿管——尿路感染。

2. 窄食单胞属 (*Stenotrophomonas*) 嗜麦芽窄食单胞菌 (*Stenotrophomonas maltophilia*) 为需氧 G^- 杆菌,它存在于多种水源环境中,为人类不常见的非侵入性致病菌,其毒力弱,常寄生于医院环境的许多液体中,如灌洗液、静脉输液和患者分泌物(如呼吸道分泌物、尿液和外伤渗出液等)。其致病需要绕过机体的正常防御。如用寄生有此菌的灌洗液进行伤口灌洗,则伤口可定植或感染此细菌。如没有侵入设备来帮助绕过机体正常的防御,嗜麦芽窄食单胞菌通常不能致病。

明确的嗜麦芽窄食单胞菌的致病机制目前很少,目前清楚的机制主要是嗜麦芽窄食单胞菌是定植而不是致病。假如感染发生了,那么侵入性医疗设备通常是媒介。而且此菌的病理生理也无法与其他非发酵 G^- 杆菌相区别。囊性纤维化症患者的呼吸道中常有此细菌定植。如静脉注射含大量嗜麦芽窄食单胞菌的液体时,机体可引起有相应症状和体征的 G^- 杆菌相关性菌血症。同样,在侵入性尿道操作(如膀胱镜)时,用含大量嗜麦芽窄食单胞菌的液体灌洗时也可引起菌血症,其发病率和死亡率依患者情况而定。

临床无特异性症状,液体中含嗜麦芽窄食单胞菌的流行病学史显得更重要。症状和体征与侵犯的脏器有关,很难与其他病原体相鉴别。

3. 不动杆菌属(*Acinetobacter*) 鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)是多形需氧G⁻杆菌(其外形与流感嗜血杆菌相似),常可在医院环境和住院患者中被分离到。鲍曼不动杆菌喜欢寄生在有水环境中,常可从住院患者的痰液或呼吸道分泌物、创口渗出液和尿液中培养出来,也可定植于人体皮肤,但胃肠道定植不常见。医院环境中,鲍曼不动杆菌常寄生于灌洗液和静脉输液中。

鲍曼不动杆菌毒力弱,但可引起感染,主要与院内获得性肺炎(常发生暴发)、菌血症、创口感染有关,偶尔与脑膜炎、心内膜炎(自身瓣膜性和机械瓣膜性心内膜炎)、腹膜炎、尿路感染和胆管炎有关。大部分分离到的细菌菌株均来自于康复的住院患者,尤其是康复患者的呼吸道分泌物和尿液,可见鲍曼不动杆菌常常只是定植而不是感染。此细菌感染不常见,一旦感染,往往与有液体的器官有关,如呼吸道、脑脊液、腹腔、泌尿道,与连续流动式腹膜透析(CAPD)相关,可引起导管相关性菌血症。气管插管患者呼吸道分泌物中分离到的鲍曼不动杆菌常常为定植菌。不动杆菌性肺炎的暴发常与呼吸支持设备和液体的细菌定植有关。院内获得性脑膜炎也可发生于有细菌定植的脑外科手术患者。不动杆菌常定植于ICU患者,尤其见于气管插管、多条静脉通路、监测设备、外科引流、留置导尿管者。不动杆菌感染不常见,几乎只感染住院者。其发病率和死亡率主要取决于患者的心肺功能及免疫状态,而不是细菌的毒力。

不动杆菌是一类多重耐药的G⁻杆菌,对很少的抗生素敏感。多重耐药不是新的或刚出现的现象,而是其天生就具多重耐药性。其感染后的病理变化因涉及的器官或系统而不同。肺炎和尿路感染的病理变化与其他G⁻杆菌感染所致的院内相关性感染很难鉴别。长期住院和抗生素治疗(对



不动杆菌效果差或无效)者易定植此菌。定植者无症状。感染后症状和体征与涉及的器官有关。总之,不动杆菌主要以定植为主,可引起感染,但感染不常见,主要为院内感染。

(陈美芳)

参考文献

1. Septic shock. http://en.wikipedia.org/wiki/Septic_shock.
2. 王辉,孙宏莉,廖康等. 北京和广州地区四家医院不动杆菌碳青霉烯酶基因型研究. 中华检验医学杂志,2005,28(6):636-641.
3. 熊自忠. β 内酰胺酶的研究新进展. 中国抗感染化疗杂志,2001,1(1):61-62.
4. Kubitschek HE. "Cell volume increase in *Escherichia coli* after shifts to richer media". *J. Bacteriol*,1990,172(1):94-101.
5. 蔡加昌,周宏伟,陈功祥,等. 一株耐碳青霉烯类的阴沟肠杆菌的 KPC 酶检测. 中华医学杂志,2008,88(2):135-138.
6. Go J, Cunha BA. *Acinetobacter baumannii*; Infection control implications. *Infect Dis Pract*,1999,23:65-68.
7. 国外 CAP 和 HAP 诊治指南中的主要观点. www.csr.org.cn.
8. Rajesh. Epidemiology, etiology, and diagnosis of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in Asian countries. *AJIC Chawla*, 2008,93-100.
9. Guidance for Control of Infections with Carbapenem-Resistant or Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Acute Care Facilities. *MMWR*, weekly,2009,58(10):256-260.
10. Burke A Cunha. *Acinetobacter*. Updated: Aug 1,2008. <http://emedicine.medscape.com>.
11. Susan L Fraser. *Enterobacter Infections*. Updated: Aug 28,2008. <http://emedicine.medscape.com>.
12. Tarun Madappa. *Escherichia Coli Infections*. Updated: Feb 19,2009. <http://emedicine.medscape.com>.
13. Obiamiwe Umeh. *Klebsiella Infections*. Updated: Apr 27,2006. <http://emedicine.medscape.com>.
14. Gus Gonzalez. *Proteus Infections*. Updated: Mar 2,2006. <http://emedicine.medscape.com>.

15. Samer Qarah. *Pseudomonas aeruginosa* Infections. Updated: Mar 17, 2008. <http://emedicine.medscape.com>.
16. Basilio J Anfa. *Serratia*. Updated: Oct 1, 2008. <http://emedicine.medscape.com>.
17. Burke A Cunha. *Stenotrophomonas Maltophilia*. Updated: Jul 28, 2008. <http://emedicine.medscape.com>.





第十九章



军团杆菌感染

一、基础知识

军团菌为细胞内细菌,革兰阴性需氧杆菌,不形成芽胞,无荚膜;不易被通常的革兰染料染色,可用改良的 Diet-erle 饱和银染色法或直接免疫荧光法检出;长 $2 \sim 50 \mu\text{m}$,宽 $0.5 \sim 1 \mu\text{m}$;菌体呈多形性,因培养条件不同而有变化。军团菌是单核细胞和巨噬细胞的兼性细胞内寄生菌,在缓冲活性碳酵母提取物培养基中生长。人类中 $80\% \sim 90\%$ 的军团菌属疾病由嗜肺军团菌引起。血清型 1、4 和 6 为感染人类的最常见的血清型。另外还有其他 17 种军团菌,其中米克戴德军团菌与人类的感染有关。

二、流行病学

军团菌可以在新鲜的水中和人类建造的水源中发现。感染的暴发追溯于冷却塔和水分布系统。这种微生物可通过误吸进入人体,也可以通过雾化或在呼吸道器械操作时直接滴入到肺中。军团菌是造成社区获得性肺炎的第四大常见原因, $3\% \sim 15\%$ 的城区获得性肺炎由军团菌感染引起。当一家医院水系统有军团菌生长,可引起 $10\% \sim 50\%$ 的院内获得性肺炎。军团菌感染的危险因素为患有慢性肺部疾患、吸烟、和(或)老年或应用免疫抑制剂的患者。细胞介导的免疫反应为宿主免疫的基本机制。

1986 年欧洲成立军团菌感染工作组(European working group for legionella infections, EWGLI)。自 1993 年起,EWG-

LI 各成员国均使用统一的报表向工作组递交年度数据。1993 ~ 2004 年,该监测网络共报告军团菌病病例 28647 例,报告国家由 1993 年的 19 个上升到 2004 年的 35 个,发病率为 3.35/10 万 ~ 10.1/10 万之间,平均发病率为 8.3/10 万。2000 ~ 2004 年期间,工作组共报告军团菌病病例 19488 例,不同国家报告的军团菌病发病率在 0 ~ 34.1/10 万之间,共报告有 407 起院内感染、社区感染和旅游相关的军团菌病暴发,共累及病例 2524 例,暴发病例占总病例数的 13.0%。

三、临床特点

庞提阿克热是一种流感样病症,潜伏期为 24 ~ 48 小时。庞提阿克热不发展为肺炎,但经常表现为不适、乏力、肌痛和发热。疾病呈自限性,几天之内可恢复。

军团菌病较其他非典型肺炎更为严重,更需要进入重症监护病房治疗。

(1) 经过 2 ~ 10 天的潜伏期后,非特异性症状开始出现(例如:不适、乏力、头痛、发热),随后出现咳嗽,但较轻微。

(2) 胸痛(胸膜或非胸膜)突出,呼吸困难常见。痰量较少,痰中带血。

(3) 出现胃肠道不适(腹痛、恶心、呕吐,腹泻)。

(4) 在军团菌肺炎中,腹泻、神志模糊、高热、低钠血症、血尿、低磷血症、肌酸激酶水平升高较其他肺炎常见。

(5) 军团菌病肺外疾病表现的最常见部位为心脏(心肌炎、心包炎和偶发的人工瓣膜心内膜炎)。

(6) 胸部 X 片显示肺部浸润征象,多数患者为多小叶损害。近 63% 的患者可出现胸腔积液。在免疫低下患者的胸片中,还可见到浸润结节、脓肿和空洞。

四、诊断

(一) 诊断标准

1. 临床表现 发热、寒战、咳嗽、胸痛等呼吸道感染



症状。

2. X线片 肺部有炎性阴影。

3. 呼吸道分泌物、痰、血或胸水培养 在 BCYE 或其他特殊培养基培养有军团菌生长。

4. 呼吸道分泌物 直接荧光法(DFA)检查阳性。

5. 其他试验 血间接荧光法(IFA):查前后2次抗体滴度呈4倍或以上增高,达1:128或以上;血试管凝集试验(TAT):测前后2次抗体滴度呈4倍或以上增高,达1:160或以上;微量凝集试验(MnA):测前后2次抗体滴度呈4倍或以上增高,达1:64或以上。

凡具有1、2项,同时以具有3、4、5项中任何一项者,诊断为军团菌肺炎。

(二) 实验室诊断

1. 染色法 气道分泌物革兰染色上,发现炎症细胞而无病因意义的病原体时,应怀疑可能为军团菌感染。作Himenes染色,如炎症细胞中染出红色杆菌,便可基本认定为本菌。另外,还可作Giemsa染色、镀银染色检查。缺点是其特异性不稳定,且需肺活检,对组织损伤大。另外,某些军团菌也呈抗酸染色阳性。

2. 分离培养 患者唾液、痰、胸水、血液、气管抽吸物、尸检或活检组织以及环境因素如水、土壤等均可用于分离细菌。常用的培养基为BCYE,军团菌在本培养基上菌落呈大小不一之乳白色,具独特的酸臭味;国内研制的以猪肺、绵羊血、L-半胱氨酸和复合维生素B为主原料的培养基效果亦佳。在缓冲活性碳酵母提取物培养基中需培养3~5天。

3. 直接免疫荧光抗体法 取呼吸道分泌物标本,用荧光素标记的抗军团菌抗体直接与标本作用后观察细菌形态,优点是简便、快速,2小时内可出结果,与培养相比较,荧光抗体染色速度快、特异性高,但敏感性差。

4. 核酸探针技术 原位杂交技术能够特异性地检测到

细菌,且可完整地保留组织细胞及细菌的形态。

5. 检测特异性抗体 感染军团菌主要产生特异性 IgG 和 IgM 抗体。血清 IgG 抗体出现晚,持续存在时间长。确诊患者时,采急性期和恢复期双份血清,恢复期抗体滴度升高达急性期 4 倍或以上,且滴度达 1:128 时判为阳性。常用检测血清抗体的方法有:①间接荧光抗体法;②酶联免疫吸附试验;③微量凝集试验。

6. 尿抗原的检测 大多数军团病患者的尿液中有一种具有热稳定性及抗胰蛋白酶活性的抗原,血清中此抗原浓度比尿中低 30~100 倍。尿抗原检测是一种快速、经济、简单易行的方法,其敏感性仅次于培养,而且特异性高。目前可采用单克隆或多克隆抗体的 ELISA 法对尿军团菌抗原进行检测,特异性、敏感性均很高,3 小时内可获得结果。起病 3 天即可进行尿抗原检测,可持续数周阳性。缺点是由于尿抗原排出时间过长,无法确定是新近感染还是既往感染。这种检测仅适用于血清 1 型嗜肺军团菌,80% 的军团菌病由 1 型嗜肺军团菌引起。

五、治疗

目前最有效的药物为:氟喹诺酮类(例如:左氧氟沙星,750mg/d,静脉给药或 500mg/d,口服给药;莫西沙星 400mg/d,口服)或新型的大环内酯类药物(例如:阿奇霉素 500mg/d 或克拉霉素 500mg bid,静脉或口服给药)。四环素类(多西环素 100mg bid,静脉或口服给药)或甲氧苄胺嘧啶-磺胺甲基异𧄂唑(160/800mg q8h,静脉给药或 bid 口服给药)也可以选择。免疫正常的患者疗程为 10~14 天,但免疫低下的患者疗程需 3 周。因阿奇霉素半衰期较长,此种药物治疗时仅需 5~10 天即可。

近来,3 项观察性研究比较左氧氟沙星和传统的抗生素治疗军团菌疾病,结果表明左氧氟沙星与更好的临床疗效相关,包括肺炎症状迅速好转,更快获得临床稳定,住院时间缩



短,但是,应当指出所有结果并不来自于随机试验。联合治疗应用于普通治疗无效的严重肺炎。然而,没有证据表明联合治疗可以达到更好的疗效,反而增加了药物毒性及药物间的相互作用。在一些研究中,左氧氟沙星或克拉霉素的基础上增加利福平并未增加疗效。即使体外试验证实阿奇霉素和喹诺酮类可以增加疗效,然而临床上增加药物反而可能带来更多的并发症。

六、预后

在没有接受正规治疗的免疫低下患者中,死亡率达到80%。对于免疫正常的患者,未经系统治疗死亡率为31%,进行系统治疗死亡率在0~11%。存活的患者乏力、衰弱、神经系统症状可持续1年以上。

(郭芳)

参考文献

1. Ricketts KD, Joseph CA. European Working Group for Legionella Infections. Legionnaires' disease in Europe 2003 ~ 2004. *Euro Surveill*, 2005, 10 (12):256 - 259.
2. Ricketts KD, Joseph CA, European Working Group for Legionella Infections. Legionnaires' disease in Europe 2000 ~ 2002. *Epidemiol Infect*, 2004, 132 (3):417 - 424.
3. Mykietiuk A, Carratala' J, Fernandez-Sabe' N, et al. Clinical outcomes for hospitalized patients with Legionella pneumonia in the antigenuria era: the influence of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis*, 2005, 40:794 - 799.
4. Bla'zquez Garrido RM, Espinosa Parra FJ, Alemany France's L, et al. Antimicrobial chemotherapy for legionnaires disease: levofloxacin versus macrolides. *Clin Infect Dis*, 2005, 40:800 - 806.
5. Sabria' M, Pedro-Botet ML, Go'mez J, et al. Fluoroquinolones vs macrolides in the treatment of Legionnaires disease. *Chest*, 2005, 128:1401 - 1405.
6. Grau S, Antonio JM, Ribes E, et al. Impact of rifampicin addition to cla-

rithromycin in *Legionella pneumophila* pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*, 2006,28:249 – 252.

7. Pedro-Botet ML, Garcia-Cruz A, Tural C, et al. Severe Legionnaires' disease successfully treated with levofloxacin and azithromycin. *J Chemother*, 2006,18:559 – 561.





第二十章



百日咳

百日咳(*pertussis, whooping cough*)为百日咳杆菌引起的急性呼吸道传染病,其特征为阵发性痉挛性咳嗽,咳嗽终止时伴有特殊吸气吼声。

一、病原学

百日咳杆菌为革兰染色阴性,只有 I 相菌有致病力, I 相菌菌落光滑,有荚膜,毒力强,含有内毒素、外毒素,具有凝集原、丝状凝集素、外膜蛋白、百日咳外毒素、不耐热毒素、内毒素等抗原和毒素。

二、流行病学

多见于温带、寒带,秋冬季较多。患者为主要传染源,通过飞沫经呼吸道传播。好发于婴幼儿,新生儿亦可发病。

三、病理生理

百日咳杆菌黏附于呼吸道黏膜上皮细胞繁殖,产生毒素,使上皮细胞纤毛麻痹、细胞坏死,同时引发呼吸道黏膜炎症,分泌物增加,分泌物排出障碍,大量潴留的分泌物刺激呼吸道黏膜神经末梢,反射性的引起痉挛性咳嗽。百日咳杆菌还产生多种细胞产物,如组胺致敏因子、促淋巴细胞增生因子、胰岛活性蛋白等。长期咳嗽刺激使咳嗽中枢形成持续兴奋灶。

四、临床表现

1. 卡他期 低热、咳嗽,热退后,咳嗽加剧,夜间为著。



2. 痉咳期 阵发性、痉挛性咳嗽,发作时连续十余声或数十声短促咳嗽,最后深长吸气,此时声带处于痉挛状态,伴有鸡鸣样吸气吼声,反复发作,直至排出黏稠痰液。婴幼儿、新生儿发作时痉挛的声带可使声门关闭,导致窒息。

3. 恢复期 阵发性痉咳减轻,次数减少,鸡鸣样吸气吼声消失。

百日咳可出现支气管肺炎、肺不张、肺气肿、皮下气肿、百日咳脑病、结核病恶化及舌系带溃疡、脐疝、腹股沟疝等并发症。

五、诊断

怀疑早期百日咳的患者应进行鼻咽拭子培养及百日咳杆菌 PCR 检测。

1. 临床诊断病例 超过 14 天的急性咳嗽,同时具备下列之一者,阵发性咳嗽、咳嗽后呕吐、吸气性吼声、咳嗽无其他原因可查者,或在百日咳暴发流行时出现超过 14 天的急性咳嗽者。

2. 确诊病例 达到临床诊断标准者,同时具备鼻咽拭子培养阳性或百日咳杆菌 PCR 检测阳性者,或不论急性咳嗽的时间长短,只要鼻咽拭子培养阳性者。

3. 疑似病例 达到临床诊断标准者,但鼻咽拭子培养阴性及百日咳杆菌 PCR 检测阴性者。

六、治疗

抗微生物药物应在发病时尽早应用,对于培养或 PCR 阳性有临床症状、未予治疗的患者,开始应用抗微生物药物的时间没有限制。红霉素被推荐用于百日咳的治疗,能有效杀灭百日咳杆菌,降低传染性。可选择的治疗方案:阿奇霉素 $10\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 1 次应用,治疗 1 天,后 $5\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 1 次应用,治疗 4 天;克拉霉素 $15\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,分 2 次应用,治疗 7 天;红霉素 $40\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,分 3 次应用,治疗 7 天。 <2 个月



的婴儿在接受大环内酯类药物治疗时应严密监测幽门梗阻的症状、体征。抗组胺药、类固醇药物、 β -受体激动剂、免疫球蛋白并不常规应用于百日咳的治疗。治疗开始后5天,百日咳患者已不再具有传染性。

七、预防

百日咳控制的最终目标是减少疾病的发生及其带来的后果,使其死亡率降低到零;减少婴幼儿住院率及入住ICU的发生率;减少较大龄儿童及青少年百日咳报道的发生率,至少应达到学龄前儿童的水平。按时进行免疫接种,至少95%的婴幼儿在3个月龄前接种第一针百日咳疫苗;至少95%的婴幼儿在5个月龄时已接种两针百日咳疫苗;至少95%的儿童在建议的年龄3个月范围内再接种一针百日咳疫苗。青少年及成年人应接种百白破三联疫苗加强针,减少百日咳的发病率。如果家庭中出现一确诊的百日咳患者,接触者如果需要应立即进行疫苗接种,更新免疫状态;如果存在高度危险的情况(例如有婴幼儿)应隔离至治疗开始后5天,若未予治疗应隔离至21天,直至培养或百日咳杆菌PCR检测阴性。如果在学校或托儿所有2例或2例以上的百日咳确诊的患者,预防性应用抗微生物药物并不是必需的,父母应密切注意子女有无百日咳的症状、体征,以便必要时尽早治疗,如果发生在类似于家庭生活环境中应按上述作处理;如果需要应立即进行疫苗接种,更新免疫状态;隔离时间同上。在百日咳暴发流行时以下情况进行化学药物预防:家庭密切接触当存在易感者时(年龄小于1岁的婴幼儿及怀孕6~9个月的孕妇);易感者户外活动与患者面对面接触或在同一空间内超过1小时。预防性应用抗微生物药物剂量及疗程与治疗的患者相同。

(宋广军)

参考文献

1. 陈灏珠,廖履坦,杨秉辉,等. 实用内科学. 第12版. 北京:人民卫生出版社. 449 - 452.
2. National Consensus Conference on Pertussis Toronto. 2002. 25 - 28.
3. Andrew Preston. Bordetella pertussis; the intersection of genomics and pathobiology. CMAJ, 2005, 173(1): 55 - 62.
4. DAVID S. Pertussis: A Disease Affecting All Ages. Am Fam Physician, 2006, 74: 420 - 427.
5. Alberto E. Tozzi, Lucia Pastore Celentano, et al. Diagnosis and management of pertussis. CMAJ, 2005, 172(4): 509 - 515.



第二十一章



白 喉

白喉(diphtheria)是由白喉杆菌引起的急性传染病,其临床特征为咽、喉、鼻等处假膜形成及全身中毒症状,如发热、头痛、恶心、呕吐、疲倦乏力等,严重者可并发心肌炎和神经瘫痪。除非再次免疫加强或感染产毒的白喉杆菌,随着时间的延长免疫接种获得的对白喉杆菌的免疫力会逐渐减退,免疫力逐渐减退的成年人及大量易感的儿童是白喉的流行潜在的巨大危险。

一、病原学

白喉杆菌具有明显多形性,革兰染色阳性,两端常见异染颗粒,侵袭力较弱,但能产生强烈的外毒素,是其致病的主要因素。只有含 β -噬菌体的白喉杆菌具有产生外毒素的能力,该噬菌体带有形成毒素的基因信号TOX+,与宿主细菌的基因整合,形成合成毒素所需的基因。

二、流行病学

温带多见,秋、冬及初春多见,患者和带菌者为传染源。以飞沫传播为主,亦可通过间接接触传播。人群普遍易感,2~10岁发病率最高,但近来成人发病明显增多。

三、病理生理

白喉杆菌在扁桃体、咽、喉、鼻腔等部位表层组织繁殖、分泌外毒素,使局部及周围组织坏死,形成急性假膜性炎症,渗出液中易凝固的纤维蛋白将炎性细胞、黏膜坏死组织及白

喉杆菌凝固在一起,形成特征性的假膜,与黏膜下组织紧密粘连,不易拭去。

白喉外毒素吸收入血后可引起多脏器病变,其中以心肌、末梢神经最敏感,肾、肾上腺等部位病变也较显著。

四、临床表现

白喉分为4种类型,发病率依次为咽白喉、喉白喉、鼻白喉及其他部位白喉。

1. 咽白喉 轻者全身症状轻微,扁桃体红肿,假膜呈点状、小片状或片状,伴颌下淋巴结肿大、压痛。重者全身症状严重,高热、血压下降、脉搏细弱,假膜连接成片,延及腭弓、上腭、悬雍垂、咽后壁及鼻咽部,甚至口腔黏膜,颈淋巴结肿大,淋巴结周围炎,周围组织水肿,呈现所谓“牛颈”。

2. 喉白喉 声音嘶哑,甚至失声,吸气性呼吸困难,重者可见“三凹征”。

3. 鼻白喉 鼻塞,流浆液血性鼻涕,鼻孔周围皮肤病变。

4. 其他部位白喉 皮肤、眼结膜、耳、外阴、新生儿脐带、食管等处偶可发生白喉,局部炎症和假膜形成。

并发症有中毒性心肌炎、周围循环衰竭、周围神经麻痹(以软腭麻痹最常见)、中毒性肾病、中毒性脑病等。

五、辅助检查

血白细胞计数及中性粒细胞增加,鼻、咽拭子培养或涂片可找到白喉杆菌,毒力试验阳性。

六、诊断与鉴别诊断

据流行病学资料和典型临床表现,可作出临床诊断,病原学检测可确诊。需与急性扁桃体炎、急性喉炎、鹅口疮急性单核细胞增多症等疾病进行鉴别。

七、治疗

1. 一般治疗 卧床休息至少3周,重者4~6周。



2. 抗生素治疗 青霉素或红霉素治疗直至症状消失及病原学检查转阴。

3. 抗毒素治疗 尽早应用,轻、中型患者用3万~5万U,重型者6万~10万U,病后3~4天为治疗早晚分界,治疗晚者剂量相应加大。喉白喉剂量适当减少,防止假膜脱落堵塞气管。

中毒性心肌炎给予糖皮质激素等对症治疗。

八、预防

1. 疫苗接种 3、4、5个月龄婴儿,每月接受百、白、破三联疫苗1针,为初免,1.5~2岁加强1针,7岁、15岁各接种精制白喉、破伤风二联类毒素1次。

2. 切断传播途径 隔离患者管理传染源。

(宋广军)

参考文献

1. 陈灏珠,廖履坦,杨秉辉,等.实用内科学.第12版.北京:人民卫生出版社.445-449

2. Ana Luíza Mattos-Guaraldi, Lílian Oliveira Moreira, Paulo Vieira Damasco, et al. Diphtheria Remains a Threat to Health in the Developing World-An Overview. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2003, 98(8):987-993.

3. Trudy V Murphy, Barbara A Slade, Karen R Broder, et al. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria Among Pregnant and Postpartum Women and Their Infants. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2008, 57(04):1-47, 51



一、基础知识

厌氧菌(anaerobic bacteria)是正常菌群的重要组成部分,它可以导致人体任何组织和器官的感染。近年来随着厌氧菌的分离和鉴定不断成熟,对由它引发的许多感染认识更为成熟。它在细菌感染性疾病中的重要性日益增加。

我们通常所说的厌氧菌是指专性厌氧菌(obligate anaerobes),即指一类在正常的空气环境(氧分压为21%)中不生长、需在低氧分压的条件下生长的细菌。这类细菌缺乏完整的代谢酶系统,其能量代谢以无氧发酵方式进行,不但不能利用氧,反而会被其抑制。代表菌属有破伤风梭菌、脆弱拟杆菌和产黑素普雷沃菌等。不同种属的厌氧菌在体内不同部位分布各不相同。如皮肤表面以丙酸杆菌为主,口腔中以拟杆菌和梭杆菌多见,而肠道中的厌氧菌种类则较多较杂(表22-1)。

表 22-1 人体正常菌群中厌氧菌的种类和分布

分布	革兰阳性厌氧菌					革兰阴性厌氧菌					
	乳杆菌属	真杆菌属	双歧杆菌属	丙酸杆菌属	放线菌属	梭状芽胞杆菌属	球菌	拟杆菌属	梭杆菌属	其他 G ⁻ 杆菌	球菌
皮肤	-	V	-	++	-	-	+	-	-	-	-
上呼吸道	-	V	-	+	+	-	+	+	+	++	+
口腔	+	+	+	V	+	V	++	++	++	++	++
肠道	+	++	++	V	V	++	++	++	+	++	+



分布	革兰阳性厌氧菌					革兰阴性厌氧菌					
	乳杆菌属	真杆菌属	双歧杆菌属	丙酸杆菌属	放线菌属	梭状芽孢杆菌属	球菌	拟杆菌属	梭杆菌属	其他 G ⁻ 杆菌	球菌
外生殖道	-	ND	-	ND	-	-	+	+	+	+	-
尿道	V	ND	-	+	-	V	+	+	+	+	ND
阴道	++	+	+	+	-	V	++	+	+	+	+
宫颈内口	+	V	-	V	-	V	+	V	V	+	V

注：“-”极少或无；“+”常见；“++”大量；“V”不定；“ND”无资料。

二、流行病学

(一) 厌氧菌的感染类型

厌氧菌的感染率非常高,占细菌总感染率的60%以上,有些部位甚至可达100%。其中一部分感染为单纯厌氧菌感染,但大部分感染是与需氧菌或兼性厌氧菌混合感染。厌氧菌感染可累及的部位和器官非常广泛,尤其是肠道、口腔等厌氧菌寄生部位,以及其周边组织和器官易遭受厌氧菌的侵袭,引起各种类型的感染(表22-2)。

表 22-2 临床常见厌氧菌感染的类型

感染部位	所致疾病	感染率 (%)	厌氧菌种类
全身	败血症	10~20	脆弱拟杆菌、梭菌、消化球菌
中枢神经系统	脑脓肿	89	放线菌、脆弱拟杆菌、梭菌、消化链球菌、韦荣球菌
头、面、口腔	慢性鼻窦炎	52	脆弱拟杆菌、消化球菌、消化链球菌
	慢性中耳炎	56	拟杆菌、梭杆菌、消化链球菌
	化脓性咽炎	40	普雷沃菌、梭杆菌、消化链球菌、放线菌、韦荣球菌、拟杆菌、真杆菌、卟啉单胞菌
胸部	牙周脓肿	100	同上
	吸入性肺炎	62~100	厌氧消化链球菌、产黑素普雷沃菌、梭菌
	坏疽性肺炎	85	产黑素普雷沃菌、巨核梭杆菌、消化链球菌
	肺脓肿	85~93	链球菌、产黑素普雷沃菌、真杆菌、梭杆菌
	脓胸	62~94	产黑素普雷沃菌、拟杆菌、巨核梭杆菌、梭菌
	胸腔积液	10~12	放线菌、脆弱拟杆菌、梭菌、消化链球菌、韦荣球菌

续表

感染部位	所致疾病	感染率 (%)	厌氧菌种类
腹部	胆道感染	40 ~ 50	厌氧消化链球菌、梭菌
	肝脓肿	52	厌氧消化链球菌、拟杆菌、梭菌
	腹膜炎、腹腔内感染	85 ~ 94	消化链球菌、脆弱拟杆菌、梭菌
	阑尾脓肿	96	脆弱拟杆菌、消化链球菌、梭菌
泌尿生殖道	盆腔脓肿	88	脆弱拟杆菌、产黑素普雷沃菌、真杆菌、梭菌
	流产后脓毒血症	75	厌氧消化链球菌、脆弱拟杆菌、梭菌、产黑素普雷沃菌
	产后感染	48 ~ 67	厌氧消化链球菌、普雷沃菌
	子宫内膜炎或积脓	73	同上
	前庭大腺脓肿	75	厌氧消化链球菌、拟杆菌
	附件炎	92	厌氧消化链球菌、普雷沃菌
其他	皮肤及软组织感染	60	拟杆菌、梭菌、消化链球菌
	骨髓炎	40	脆弱拟杆菌、消化链球菌等
	心内膜炎	85	放线菌、脆弱拟杆菌、梭杆菌、消化球菌、丙酸杆菌

(赵虎,王文凤. 厌氧菌和微需氧菌感染与试验诊断. 2005, 1:7-9)

(二) 病因学

厌氧菌感染多为内源性感染,即自身菌群造成的感染,但梭状芽胞杆菌所致组织毒性综合征,如肉毒中毒、产气荚膜杆菌食物中毒以及一些外源性感染所致气性坏疽除外。皮肤黏膜屏障功能的减退和正常菌群定植位置的改变是造成绝大多数厌氧菌感染的发病原因。厌氧菌的致病是微生物与机体两种因素相互较量的结果。

1. 宿主免疫功能降低 包括患有严重基础疾病如糖尿病或晚期肿瘤等、长期接受免疫抑制治疗、严重创伤及长期使用广谱抗生素等。

2. 机体局部环境改变 局部组织的缺氧、缺血,多见于创伤、黏膜组织损伤、血栓形成或放疗和压迫等因素导致的局部坏死。

3. 混合感染的协同作用 厌氧菌感染多为混合感染,初



期以兼性厌氧菌为主,后期脓肿以厌氧菌为主。如厌氧菌合并金黄色葡萄球菌感染,后者产生的透明质酸酶和生长因子可以增强消化链球菌的侵袭力。

4. 细菌的因素 厌氧菌的菌毛有利于它对组织和细胞的吸附,增强致病性。此外,它还可以产生荚膜、内毒素、外毒素及多种酶等致病物质。厌氧菌产生的酶类和可溶性外毒素可直接损伤组织和细胞结构。

三、临床表现

厌氧菌感染既具有细菌感染的一般症状,又具有其特征性的表现。

1. 厌氧菌感染的一般症状 包括发热,感染局部红、肿、热、痛,血象改变等。

2. 厌氧菌感染的特征性表现 除上述一般细菌感染的共同表现外,厌氧菌感染还具有特殊的表现。主要包括以下几点:

(1) 感染局部产生气体:大多数厌氧菌都会在感染局部产生气体,其中以产气荚膜杆菌感染最为显著,可在感染局部引起严重的组织肿胀和坏死,称气性坏疽。当然,也有部分厌氧菌并不产生气体,故局部无气体产生并不能排除厌氧菌感染的可能。

(2) 分泌物有恶臭、带血或呈黑色或黄色硫磺样颗粒:厌氧菌生长与代谢过程可产生多种具有腐败性臭味的物质,这也是厌氧菌感染的重要特征之一。分泌物带血或呈黑色,在紫外线下发出红色荧光,这是产黑素普雷沃菌感染的特点。分泌物含有硫磺颗粒则可能是放线菌感染。

(3) 感染常发生在黏膜附近:人体上呼吸道、消化道和泌尿生殖道的黏膜表面寄生有大量的厌氧菌,这些部位的炎症常可能是厌氧菌感染所致。

(4) 长期应用大剂量抗生素的继发性感染:长期大量应用抗生素,尤其是氨基糖苷类抗生素,抑制了体内正常菌群

中兼性厌氧菌的生长,而大多数厌氧菌对这些抗生素耐药,不受抑制而过度繁殖,引发感染。

四、辅助检查

(一) 实验室检查

厌氧菌感染时,细菌常规培养阴性,但直接涂片镜检可查出细菌。

1. 直接涂片检查 厌氧菌接触空气后极易死亡,应在严格无菌条件下对不同部位感染采用不同的标本采集方法。标本采集后尽量不接触空气,及时送检。可直接用革兰染色镜观察。

2. 厌氧培养 厌氧菌的培养、鉴定和药敏实验均需厌氧培养设置和仪器以维持厌氧环境。培养基一般选用牛小脑浸出液和布氏菌肉汤两种,有菌生长时应做革兰染色观察形态,并做鉴定和药敏实验。

3. 直接气相色谱分析 不同菌属和菌种在代谢过程中可产生种类和数量不同的挥发性和非挥发性短链脂肪酸以及醇类底物。可将脓液、穿刺液标本进行气相色谱分析以确定是否存在厌氧菌感染。

4. 免疫学检查 直接与间接的荧光抗体技术能成功地识别各种厌氧菌,其特异性强,敏感性高。此外,核酸探针、PCR 及琼脂稀释试验也可用于诊断和研究。

(二) 其他检查

此外,还可以根据 X 线检查、全身各部位 CT 或 MRI 对感染灶进行定位和诊断。

五、诊断

厌氧菌感染的诊断并不困难,诊断依据包括存在易感因素、特征性的临床表现、可靠的细菌学检查证据、抗厌氧菌治疗有效。

1. 容易产生厌氧菌感染的危险因素 结肠、直肠、会阴



部及胆管手术后,恶性肿瘤、败血症等患者;早产低体重、宫内窘迫或窒息、胎膜早破、产伤及产妇生殖道炎症的新生儿;动物咬伤等。

2. 临床特点 脓液或渗出液的腐败臭味以及病变组织或渗出物中有气体产生是重要的临床线索。而拔牙后下颌蜂窝织炎、吸入性肺炎、肺脓肿、脑脓肿、感染性流产、肛周脓肿等特殊部位的感染均应高度警惕厌氧菌感染或混合感染。此外,某些特异的临床综合征如气性坏疽、放线菌病、破伤风等也有提示作用。

3. 细菌学证据 脓性标本革兰染色可见大量细菌,形态较一致。在厌氧琼脂平板上有典型菌落,刚长出的产黑色素普氏菌在紫外光下呈红色荧光。培养物产气并有腐败的恶臭。

4. 试验治疗 试用灭滴灵治疗,临床症状显著好转。

以上诊断条件以二、三两条最为重要,是确诊的依据。对于厌氧菌感染的鉴别并不困难,但应注意可能存在混合感染的情况。

六、治疗

厌氧菌的治疗应根据其临床表现,感染部位以及细菌种类决定治疗方案,共同的原则是破坏厌氧菌生长繁殖的环境(包括外科治疗)以及选用有效抗菌药物。对少数产外毒素的厌氧菌感染如破伤风、肉毒杆菌中毒等应同时应用抗毒素。具体如下:

1. 破坏厌氧环境 局部病灶切除或切开引流;坏死组织的清除;对肿胀明显或产气的病变组织进行减压;脏器穿孔应立即修补等。

2. 抗菌药物治疗 抗菌药物的选用应根据细菌培养及药敏结果而定。但通常以经验治疗开始,同时兼顾需氧菌感染的治疗。对多数厌氧菌有较强抗菌活性的药物包括硝基咪唑类、氯霉素、亚胺培南及 β -内酰胺类抗生素等(表22-3)。

表 22-3 厌氧菌对临床常用抗菌药物的敏感结果(%)

菌名	甲硝唑	氯霉素	克林霉素	羧苄西林	头孢甲氧霉素
脆弱拟杆菌	100	100	95	95	95
其他拟杆菌	100	100	97	96	96
梭杆菌属	100	100	98	99	99
厌氧球菌	98~99	100	97	100	100
所菌属	99	100	90	65	65
放线菌属	25	100	100	100	100
血药浓度($\mu\text{g/ml}$)	16	16	4	128	32

3. 其他 积极治疗原发病以及对症支持治疗。

七、几种特殊的厌氧菌感染

(一) 破伤风

破伤风杆菌经伤口引发的感染称为破伤风(tetanus)。其特征性表现为急性起病,持续强直性痉挛,短时间内急剧恶化并死亡。

1. 病原学 破伤风杆菌属梭状芽胞杆菌属,专性厌氧菌,革兰染色阳性。本菌耐乙醇和福尔马林,但可被5%石炭酸和2%过氧化氢等杀灭。可在37℃严格厌氧环境下生长,但难以纯化。此菌可产生两种毒性极强的外毒素,即破伤风痉挛毒素和破伤风溶血素。前者致病力强。后者易遇氧破坏。破伤风外毒素可被蛋白水解酶破坏,故口服不致病。

2. 流行病学 破伤风杆菌大量存在于任何动物的肠道中,其芽胞广泛存在于土壤和泥土中,可污染各种伤口而致病。成人患者多由穿刺、撕裂、挤压和烧伤所致,儿童多为手脚刺伤所致。本病死亡率高,人群普遍易感,病后免疫力不持久,仍可再次感染。

3. 临床表现 潜伏期1~2周,新生儿5~7天。分4型。全身型常以牙关紧闭和苦笑面容发病。发作时患者意识清楚,疼痛剧烈。严重者可发生阵发性痉挛、上呼吸道梗阻及吞咽困难。继发感染时可有体温升高。局限型仅表现为创伤周围肌强直或痉挛。头面型表现为舌下神经瘫痪,牙关紧闭或喉肌痉挛等。新生儿型继发于脐带残端的感染。患儿



出现虚弱和衰竭,随后发生强直痉挛而致死亡。

4. 诊断与鉴别诊断 诊断依靠病史、临床表现和细菌学证据。鉴别诊断包括扁桃体脓肿、腮腺炎、化脓性脑膜炎、马钱子碱中毒、手足搐搦症等。

5. 治疗 包括早期控制痉挛(安定、氯丙嗪或异丙嗪),中和毒素[破伤风抗毒素(TAT)]脱敏注射或破伤风免疫球蛋白(HTIG)深部肌注,伤口清理,局部抗生素治疗,控制交感活性(拉贝洛尔或吗啡)以及康复治疗。

6. 预防 易感人群接种破伤风类毒素进行主动免疫。可能发病的受伤者进行被动免疫。

(二) 肉毒毒素中毒

肉毒中毒(botulism)是由肉毒梭菌外毒素所致的中毒性疾病。肉毒梭菌神经毒素主要影响神经肌肉接头的外周,表现为反射减弱。临床分型包括食物型肉毒中毒、婴儿型肉毒中毒、伤口性肉毒中毒和未分类肉毒中毒。

1. 病原学 肉毒梭菌为革兰染色阳性杆菌,芽胞耐热力强。根据外毒素抗原性不同,可分为a到g7型。前4型可致病。肉毒毒素通常以神经毒素与血凝素或非血凝活性蛋白复合物的形式存在,该复合物被称为前体毒素,前体毒素中的非毒素组分可以在人畜的消化过程中保护神经毒素免受各种消化酶的消化和胃酸的侵蚀。进入小肠后,小肠内的微碱性环境导致毒素复合物解离。神经毒素(bont)穿过小肠表皮进入血液及淋巴循环选择性地作用于胆碱能神经突触部位,主要影响外周胆碱能神经,包括神经肌肉接头及副交感神经突触间传递。神经毒素通过特异性切割引起递质释放的必需蛋白——Snare蛋白,阻止转运小泡中的递质释放,引起肌肉麻痹。

2. 流行病学 肉毒梭菌存在于动物肠道中,排出后其芽胞通过食物和污染的伤口传播。人和动物对肉毒外毒素均有高度易感性,无性别和年龄差异。每年2到5月为发病高峰,食物型肉毒中毒常引起暴发。

3. 临床表现 本病潜伏期4~14天。典型表现为急性双侧脑神经功能障碍以及对称性的反射减弱和麻痹。一般无发热,神经系统表现对称,患者应答准确,无感觉缺失,但可能有视物模糊。食物型肉毒中毒脑神经功能障碍首先从眼部开始,后致脑神经功能障碍可以出现吞咽困难、发音困难和舌下神经麻痹。呼吸肌受累可出现呼吸道梗阻和膈肌麻痹。呼吸肌麻痹和吸入性肺炎是主要死因。

4. 诊断与鉴别 明确的食物接触史和典型临床表现可以诊断。进食可疑食品后发生脑神经对称性麻痹和吞咽、发音、呼吸困难时即可诊断。在可疑食品或血中检出肉毒毒素或肉毒梭菌可确诊。鉴别包括重症肌无力、蛛性麻痹、格林-巴利综合征、脊髓灰质炎、镁中毒或有机磷中毒等。

5. 治疗 早期足量应用抗毒素最为重要。重症患者每4小时注射一次。轻度1万~3万U,中度5万~8万U,重度10万~15万U,危重20万~30万U。小分子抑制剂与抗毒素联合应用是救治肉毒中毒的较好方法。可疑本病时应立即用水或碳酸氢钠洗胃并灌肠,减少毒素吸收。此外还需要对症和支持治疗。伤口型中毒时应及时清创。抗生素作用不确定,也可应用。

(三) 气性坏疽

引起气性坏疽的主要为产气荚膜梭菌(*Clostridium perfringens*)(又称魏氏杆菌,约占80%),其次为败毒梭菌(*Clostridium septicum*)、诺维梭菌(*Clostridium novyi*)、溶组织梭菌(*Clostridium histolyticum*)、双酶梭菌(*Clostridium bifermens*)、谲诈梭菌(*Clostridium fallax*)等。

1. 流行病学 产气荚膜梭菌主要存在于土壤和人类及动物的肠道中。该菌不会移动,革兰染色显示特征性的盖子。气性坏疽通常与创伤或手术伤口有关,另有约10%的气性坏疽患者为自发性(非创伤性),多由败毒梭菌引起。发生此类坏疽的患者多有如结肠或血液系统的恶性肿瘤,或有胰腺炎、十二指肠溃疡穿孔、肝硬化、糖尿病等疾病,或有酗酒

等不良嗜好。

2. 临床表现 气性坏疽一般进展迅速,可形成伤口的突起和严重的系统中度症状。临床上依病因分6型:创伤或穿刺伤、外科手术、脓毒性流产或分娩、供血不足或烧伤的软组织感染、粒细胞减少症或细胞毒药物治疗中和时发生的气性坏疽。潜伏期1~4天。首发症状为突发的创伤部位剧烈疼痛伴伤口突起。触诊及X线片检查可发现软组织内积气。皮肤由苍白变为青色或品红色,继而出现血性大泡和大面积皮下气肿。病情进展可有深棕色血性渗出,有刺激性气味。此外,可出现全身性中毒症状(低血压、血管内溶血、肾衰竭和酸中毒),最终昏迷死亡。

3. 实验室检查 尿检可见肌红蛋白,生化可见肌酐升高、酸中毒。伤口渗出物涂片镜检可见革兰阳性杆菌,血培养或分泌物培养可见病原菌。在病理学上,病灶处有大量组织坏死,而坏死灶内极少有白细胞浸润,缺少炎症表现是本病的病理特点。

4. 诊断与鉴别诊断 本病诊断靠临床表现、肌坏死和病原学检查。可疑患者最重要的诊断依据是肌坏死,肌肉对电刺激无反应,且肌坏死的范围大于皮肤改变。鉴别诊断主要是其他组织严重感染。

5. 治疗 治疗主要是彻底的清创。清除所有坏死肌肉组织,往往需要多次手术。抗生素首选青霉素,但今年发现其耐药性有所增加,故青霉素禁用时可用氯霉素、甲硝唑或亚胺培南。此外,还可给予抗毒素和高压氧治疗。

(吕杰 安友仲)

参考文献

1. Jousimies-Somer H. Recently described clinically important anaerobic bacteria: taxonomic aspects and update. Clin Infect Dis, 1997, 25: 78 - 87.
2. Finegold SM, Sjomer HJ. Recently described clinical importance of anaerobic bacteria: medical aspects. Clin Infect Dis, 1997, 25: 88 - 93.

3. 张璞玉,陈升杰,等. 临床标本厌氧菌培养结果分析. 中华检验医学杂志,2002,25(3):141 - 143.
4. Poxton IR, Brown R, Sawyerr A, et al. The mucosal anaerobic Gram-negative bacteria of the human colon. *Clin Infect Dis*,1997,25:111 - 113.
5. Peterson LR, Kelly PJ, Nordbock HA. The role of culture and toxin detection in laboratory test for diagnosis of clostridium difficile associated diarrhea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*,1996,15:330 - 336.
6. O'Malley CD, Smith N, Braun R, et al. Tetanus associated with body piercing. *Clin Infect Dis*,1998,27:1343 - 1344.
7. Talan DA, Moran GJ. Tetanus among injecting-drug users-California. *Ann Emerg Med*,1998,32:385 - 388.
8. Henderson SO, Mody T, Groth DE, et al. The presentation of tetanus in an emergency department. *J Emerg Med*,1998,16:705 - 708.
9. Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. *Physiol Rev*,2000,80(2):717.
10. 朱力,王恒,黄留玉. 肉毒毒素研究进展. 生物技术通讯,2005,16(2):186 - 190.
11. Shapiro RL, Hatheway CL, Swerdlow DL. Botulism in the United States: A clinical and epidemiologic review. *Ann Intern Med*,1998,129:221 - 228.
12. Pourshafie MR, Saifie M, Shafiee A, et al. An outbreak of food-borne botulism associated with contaminated locally made cheese in Iran. *Scand J Infect Dis*,1998,30:92 - 94.
13. Angulo FJ, Getz VJ, Parko KL. Botulism from peyote. *N Engl J Med*,1998,339:203 - 204.
14. 董铭心,戴秋云. 肉毒毒素抑制剂的研究进展. 生物技术通讯,2007,18(2):301 - 303.
15. Hausmann R, Albert F, Geissdrfer W, et al. Clostridium fallax associated with sudden death in a 16-year-old boy. *J Med Microbiol*,2004,53(Pt6):581 - 583.
16. Dylewski J, Drummond R, Rowen J. A case of Clostridiumsepticum spontaneous gas gangrene. *CJEM*,2007,9(2):133 - 135.
17. Delbridge MS, Turton EP, Kester RC. Spontaneous fulminant gas gangrene. *Emerg Med J*,2005,22(7):520 - 521.
18. El-Masry S. Spontaneous gas gangrene associated with occult carcino-





ma of the colon; a case report and review of literature. *Int Surg*, 2005, 90(4): 245 – 247.

19. Kobayashi S, Negoro K, Uchida K, et al. Successful treatment of non-clostridial gas gangrene extending from retroperitoneum to thigh associated with occult cecal cancer. *J Orthop Sci*, 2007, 12(6): 585 – 591.

20. Gutierrez A, Florencio R, Ezpeleta C, et al. Fatal intravascular hemolysis in a patient with *Clostridium Perfringens* septicemia. *Clin Infect Dis*, 1995, 20: 1060 – 1067.

21. Tsokos M, Schalinski S, Paulsen F, et al. Pathology of fatal traumatic and nontraumatic clostridial gas gangrene: a histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of six autopsy cases. *Int J Legal Med*, 2008, 122(1): 35 – 41.

22. Alexander CJ, Citron DM, Brazier JS, et al. Identification and antimicrobial resistance patterns of clinical isolates of *Clostridium clostridiiforme*, *Clostridium innocuum*, and *Clostridium ramosum* compared with those of clinical isolates of *Clostridium perfringens*. *J Clin Microbiol*, 1995, 33: 3209 – 3215.



一、基础知识

1982年 Warren 和 Marshall 从人的胃黏膜中培养出幽门螺杆菌,并断定其与胃十二指肠疾病的发病有关。引发了胃相关疾病概念上及治疗上的革命。随后各国学者的研究,证实了这种关系的存在,从而在临床治疗实践中取得了瞩目的成就,被认为是近年来在胃肠病学的重大进展。两人也因此获得了2005年的诺贝尔奖。

幽门螺杆菌为革兰阴性菌,呈螺旋杆状,它有突起的鞭毛,利于穿透厚的胃黏膜层。Hp的基因组大小为1.67Mbp,目前研究较多的主要致病基因有 ure(尿素酶基因),cag(细胞毒素相关基因),vacA(细菌空泡毒素基因)。

二、流行病学

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)在全球自然人群的感染率超过50%,全球各地差异甚大,发展中国家高于发达国家,经济越落后、文化水平越低, Hp感染率越高。Hp感染率随着年龄增加而增加。2001~2004年全国Hp流行病学调查显示了我国Hp感染率为40%~90%,平均为59%,我国Hp的现症感染率为42%~64%,平均55%,现症感染率最低地区是广东省,为42%;最高地区是陕西省,为64%。儿童Hp感染率为25%~59%,平均40%。儿童Hp感染率平均每年以0.5%~1%的速度递增。Hp感染的影响因素很多,流行病学调查显示Hp感染危险因素有经济状况差,文





化程度低,居住拥挤,卫生条件差,污染水源或食物,暴露于 Hp 感染者(胃肠镜医师,护士,共同居住的家人有 Hp 感染)。

幽门螺杆菌传播途径至今尚未完全明了, Hp 寄居于人类,但作为实验动物蒙古沙鼠、猪、猫和猩猩等动物亦可被 Hp 感染,多数研究认为,在自然环境中,人是唯一传染源,人-人间传播是唯一传播途径,究竟通过粪-口、口-口传播,还是其他途径传播目前尚有争议。 Hp 可以通过医源性传播,胃镜检查引起的 Hp 医源性传播是重要途径。在检查 Hp 阳性患者后,用 PCR 法可发现 61% 胃镜表面和内通道受 Hp 污染,活检钳污染更为严重,通过 DNA 指纹法的研究已经证实由于胃镜污染而感染 Hp 的存在。

三、幽门螺杆菌感染与疾病

1. Hp 与消化性溃疡的发生和复发相关 新近的系统综述提示根治 Hp 对溃疡病的预后作用不大,但对预防溃疡的复发有肯定疗效。在十二指肠球部溃疡患者中,由 Hp 感染引发的炎症在胃窦部最明显,其刺激胃泌素的释放增加从而导致泌酸腺区分泌胃酸增加,而泌酸腺区本身炎症不重。十二指肠的酸负荷增加可损伤十二指肠黏膜,从而导致溃疡形成和胃上皮化生。在 80% 以上与 NASLD 无关的溃疡患者中,根除 Hp 感染可使十二指肠溃疡长期治愈。

2. Hp 与胃癌发生相关 世界卫生组织(WHO)将 Hp 感染归类为一种人类致癌源。①大量流行病学调查表明, Hp 感染增加胃癌发生危险性,尤其是非贲门胃癌有更强的相关性;②根除 Hp 可阻断或延缓胃黏膜萎缩和肠上皮化生进一步发展,但是否能逆转这两种病变尚需进一步研究;③根除 Hp 是否降低胃癌的发生仍不清楚。

3. Hp 是胃黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤重要的致病因素 表现在 Hp 感染是 MALT 淋巴瘤产生的原因,胃 MALT 淋巴瘤在 Hp 高发区常见并多发。根除 Hp 可以治愈

早期的胃 MALT 淋巴瘤。

4. Hp 感染和消化不良(FD)的关系密切 根治 Hp 对改善非溃疡性消化不良(NUD)和未接受检查的消化不良肯定有效。有活动性 Hp 感染的 FD 患者胃黏膜组织学检查几乎均有不同程度的慢性活动性胃炎,根除 Hp 可使绝大多数患者胃黏膜炎症消退,并降低胃癌前期病变发展成胃癌的危险性。但亦有系统性综述显示 Hp 根除治疗 Hp 阳性 FD,可以减缓部分消化不良患者的症状,但对改善患者生活质量无明显意义。Hp 根除治疗的成本-效益价值主要取决于患者希望明确诊断的愿望,还没有很好地证据显示需要对 Hp 阳性 FD 都行 Hp 根除治疗。

5. Hp 与非甾体类抗炎药(NSAID)是消化性溃疡发生的两个重要的独立危险因素 单纯根除 Hp 本身不足以预防 NSAID 溃疡。初次长期使用 NSAID 前根除 Hp 可降低 NSAID 溃疡的发生率,使用 NSAID 过程中根除 Hp 不能加速 NSAID 溃疡的愈合。

6. Hp 与消化系统其他疾病 不明原因的缺铁性贫血、特发性血小板减少性紫癜已作为 Masstricht - 3 推荐的根除 Hp 适应证。随机对照研究证实,根除 Hp 对淋巴细胞性胃炎、胃增生性息肉治疗有效。多项研究证实了根除 Hp 对 Ménétrier 病治疗有效,鉴于这些疾病临床上少见,或缺乏其他有效治疗方法,根除 Hp 治疗已显示有效,因此作为支持根除 Hp 的适应证;Hp 与胃食管反流病(GERD)的关系尚有争议,最近的一项荟萃分析显示:根除 Hp 与 GERD 发病危险增加之间无显著相关性。

7. 幽门螺杆菌与其他疾病 Hp 感染后可以引起全身的免疫反应和慢性炎性反应,诱导大量的炎性介质、细胞因子和急性反应物释放,这些可能是它引起胃肠道外疾病的病理生理基础,这种联系可能是以炎性介质的激活或诱导自身免疫反应为特征的。可能参与许多胃肠道外疾病的发病过程,已经引起相关学科医师的关注。Hp 感染在部分心脑血管疾





病、血液病、自身免疫性疾病、营养代谢性疾病、皮肤病等疾病的发病中可能起一定作用。

四、Hp 感染的诊断

(一) 诊断方法

1. 侵入性检查 基于胃镜活检,通常在幽门前区取活检标本,如果在胃底黏膜多取 1 块标本有可能提高该实验的敏感性,特别是对于最近已接受质子泵抑制剂治疗的患者。

包括快速尿素酶试验(RUT)、免疫检测尿素酶(IRUT)、胃黏膜直接涂片染色镜检、胃黏膜组织切片染色镜检(如 WS 银染、改良 Giemsa 染色、甲苯胺蓝染色、免疫组化染色)、细菌培养、基因检测方法(如 PCR、寡核苷酸探针杂交等)在内的以尿素酶为基础的试验法是将内镜活检标本放入有尿素和 pH 敏感性染料中。有 Hp 存在的尿素酶将尿素转化为氨,从而使 pH 升高并使染料的颜色发生改变。该实验的敏感性 > 90%,特异性 > 95%。

2. 非侵入性检查¹³C 或¹⁴C 尿素呼气试验(UBT)、粪便 Hp 抗原检测(HpSA,依检测抗体可分为单抗和多抗两类)、血清及分泌物(唾液、尿液等)抗体检测以及基因芯片和蛋白芯片检测等,患者对此类检查依从性较好。

表 23-1 临床常用的 Hp 诊断试验

检测方法	优点	缺点
内镜		
以尿素酶为基础的试验	快速,价廉,精确	使用部分药物*有假阴性
组织学检查	敏感性特异性好	人员要求高
培养	特异性极好,可同时测药物敏感性	人员、设备要求高,敏感性差异大
非内镜		
血清学试验	普及,价廉	既往感染,非现症感染
尿素呼吸试验	预测值高,判断治疗效果	使用部分药物*有假阴性,过程复杂
粪便抗原试验	单抗的预测值高,判断治疗效果	使用部分药物*有假阴性

注:*包括 PPI、抗生素、铋剂。

(二) 诊断标准

(1) 胃黏膜组织快速尿素酶、组织切片染色、Hp 培养, 这 3 项中任一项为阳性。

(2) ^{13}C 或 ^{14}C UBT 阳性。

(3) HpSA 检测(单克隆法)阳性。

(4) 血清 Hp 抗体阳性提示曾经感染(Hp 根除后, 抗体滴度在 5~6 个月后降至正常), 从未治疗者可视为目前处于感染期。

(三) 根除标准

首选推荐非侵入性诊断技术, 在根除治疗结束至少 4 周后进行, 符合下述三项之一者可判断为 Hp 根除:

(1) ^{13}C 或 ^{14}C UBT 阴性(证据等级 1b)。

(2) HpSA 检测(单克隆法)阴性(证据等级 1b)。

(3) 基于胃窦、胃体两个部位取材的 RUT 均阴性(证据等级 2b)。

五、治疗

随着幽门螺杆菌(Hp)被发现及相关疾病被熟知, 关于其诊治的研究进展很快, 专家学者们不断循证以寻求共识, 从而使 Hp 的诊治趋向规范化。世界各学术组织先后发表了相关的临床指南, 比如欧洲幽门螺杆菌研究组(EHSG)于 2005 年发表了关于 Hp 感染处理的 Maastricht-3 共识, 2007 年美国消化病学会发表了 Hp 感染治疗指南, 世界胃肠病学组织(WGO-OMGE)也发布了发展中国家 Hp 感染的临床指南。基于我国 Hp 感染率较高, 我国亦有自己的学术团队在不断探索, 先后发表了 3 次共识。最近一次由中华医学会消化病学分会 Hp 学组于 2007 年 8 月提出了“第三次全国 Hp 感染若干问题共识报告——庐山共识”, 以下重点介绍我国的 Hp 感染相关问题。





(一) Hp 根除治疗适应证

表 23-2 2007 年中国幽门螺杆菌感染根除治疗适应证

幽门螺杆菌阳性疾病	必须	支持
消化性溃疡	✓	
早期胃癌术后	✓	
胃 MALT 淋巴瘤	✓	
慢性胃炎伴胃黏膜萎缩、糜烂	✓	
慢性胃炎伴消化不良症状	✓	
计划长期使用 NSAID		✓
胃癌家族史		✓
不明原因缺铁性贫血		✓
特发性血小板减少性紫癜 (ITP)		✓
其他 Hp 相关胃病(如淋巴细胞性胃炎、胃增生性息肉、Ménétrier)		✓
个人要求治疗(年龄 <45 岁且无报警症状)		✓

Maastricht - 3 共识:根除 Hp 适应证为非溃疡性消化不良 (NUD), 而且后者证据级别为 1a、推荐强度为 A(均为最高级别)。FD 诊断受病程限制(6 个月), 而 NUD 则不受此限制, 根除 Hp 对消化不良疗效的新荟萃分析中也用 NUD 替代 FD, 在 Hp 阳性 FD 或 NUD 治疗策略中, 根除 Hp 有相对高的费用 - 疗效比优势。

(二) Hp 根除治疗方案

以 PPI 加两种抗生素为基础的三联根除 Hp 感染的一线治疗方案得到广泛的认可, 各地治疗时限有所不同, 在美国时间为 10 ~ 14 天, 欧洲为 7 天, 我国为 7 ~ 10 天。

在 Hp 根除治疗前至少 2 周, 不得应用对 Hp 有抑制作用的药物, 如 PPI、H₂ 受体阻断剂、铋剂及抗生素, 以免影响疗效。

表 23-3 2007 年中国根除 Hp 感染的一线治疗方案

PPI/RBC(标准剂量) + C(0.5g) + A(1g)	Bid 口服; 疗程 7 ~
PPI/RBC(标准剂量) + C(0.5g)/A(1g) + M(0.4g)/F(0.1g)	10 天, < 14 天 PPI
PPI(标准剂量) + B(标准剂量) + C(0.5g) + A(1g)	空腹, 抗生素餐后

表 23-4 2007 年中国根除 Hp 感染的补救治疗方案

PPI(标准剂量) + B(标准剂量) + M(0.4g,tid) + T(0.75g)/T(0.5g,tid)	Bid 口服; 疗程 7 ~ 10 天, < 14 天尽量避免首次应用抗生素
PPI(标准剂量) + B(标准剂量) + F(0.1g) + (1g) + T(0.75g)/T(0.5g,tid)	
PPI(标准剂量) + B(标准剂量) + F(0.1g) + A(1g)	
PPI(标准剂量) + L(0.5g,qd) + A(1g)	

注: PPI: 目前有埃索美拉唑(E)20mg、雷贝拉唑(R)10mg、兰索拉唑(L)30mg、奥美拉唑(O)20mg、泮托拉唑(P)40mg。RBC: 枸橼酸铋雷尼替丁(350mg)。

A: 阿莫西林; C: 克拉霉素; M: 甲硝唑; T: 四环素; F: 呋喃唑酮; L: 左氧氟沙星; B: 铋剂(枸橼酸铋钾、果胶铋等)。

表 23-5 2007 年美国根除 Hp 感染的一线治疗方案

治疗方案	疗程(d)	根除率(%)	注解
PPI(标准剂量, bid(艾美拉唑为 qd))、克拉霉素(500mg, bid)、阿莫西林(1000mg, bid)	10 ~ 14	70 ~ 85	用于从未接受过任何大环内酯类药物的非青霉素过敏患者
PPI(标准剂量, bid)、克拉霉素(500mg, bid)、甲硝唑(500mg, bid)	10 ~ 14	70 ~ 85	用于从未接受过任何大环内酯类药物, 或者不耐受含铋四元组合治疗的青霉素过敏患者
雷尼替丁(150mg, bid) 或 PPI(标准剂量, qd 到 bid), 碱式水杨酸铋(525mg, qid), 甲硝唑(250mg, qid), 四环素(500mg, bid)	10 ~ 14	75 ~ 90	用于青霉素过敏患者
PPI + 阿莫西林(1g, bid); 紧接着给予 PPI、克拉霉素(500mg)、替硝唑(500mg, bid)	5 5	> 90	还需要在北美经过验证方可使用

注: PPIs 标准剂量: 兰索拉唑(lansoprazole, L)30mg, 奥美拉唑(omeprazole, O)20mg, 泮托拉唑(pantoprazole, P)40mg, 雷贝拉唑(rabeprazole, R)20mg, 艾美拉唑(esomeprazole, E)40mg。

补救治疗方案的原则: 四联疗法(PPI + 铋剂 + 两种抗生素)仍为首选, 再次治疗应视初次治疗的情况而定, 尽量避免重复使用初次治疗的抗生素。针对 Hp 根除治疗多次失败的患者, 易采用个体化治疗方案, 分析其失败原因并提出处理方法。建议按以下方案进行: ①了解患者既往治疗时用药的依从性, 判断治疗失败原因; ②根据药敏试验结果选择有效抗生素; ③近年文献报告序贯治疗对初治有较高疗效(90%以上), 但我国的资料尚少, 有待在这方面进行研究; ④推荐





使用的其他抗生素:如喹诺酮类、呋喃唑酮、四环素等;⑤对于多次治疗失败者,可考虑让患者停药一段时间(2~3个月或半年),使细菌恢复原来的活跃状态,以便提高再次治疗的Hp根除率。

(李晓波)

参考文献

1. 胡伏莲,周殿元. 幽门螺杆菌感染的基础与临床. 北京:中国科学技术出版社,2002.
2. Everhart JE. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am*,2000,29:559-579.
3. Ford AC, Delaney BC, Forman D, et al. Eradication therapy in *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer disease: systematic review and economic analysis. *Am J Gastroenterol*,2004,99:1833.
4. Infection with *Helicobacter pylori*. In: IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. International Agency for Research on Cancer,1994,61:177-240.
5. Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B, et al. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy: experience from a large prospective series. *Gut*, 2004,53:34-37.
6. Du MQ, Atherton JC. Molecular subtyping of gastric MALT lymphomas: implications for prognosis and management. *Gut*,2006,55(6):886-893.
7. Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y, et al. Is there an increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol*,2010.
8. 何继东,王一平. 根除幽门螺杆菌治疗功能性消化不良的临床证据. *中国循证医学杂志*,2007,(1):66-70.
9. 胡伏莲. 幽门螺杆菌感染是涉及多学科的研究课题 *中华医学杂志*,2008,88:(22)1513.
10. 中华医学会消化病分会幽门螺杆菌学组/幽门螺杆菌科研协作组. 第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识报告(2007.10 庐山). *中华*

医学杂志,2008,88:652-656.

11. Chey WD, Wong BCY. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102:1808-1825.

12. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection; the Maastricht III consensus report. *Gut*, 2007, 56:772-781.

13. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, et al. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24(10):1587-1600.



第二十四章



结核

一、基础知识

(一) 定义

1. 结核病 结核病(TB)是由结核分枝杆菌复合群所引起。这种复合群包括人型结核分枝杆菌(MTB),是人类分枝杆菌病最常见和最重要的致病菌,和牛型分枝杆菌,以前因饮用未经高温消毒的牛奶,经消化道患病的重要因素。人型结核分枝杆菌(MTB)为细长需氧的革兰中性菌,然而一旦着色,有抗酸性——即对酸性酒精的脱色有抵抗,因为它的细胞壁含有大量的分枝菌酸和其他类脂质。

2. 耐药结核病 耐药结核病指对任何一种一线抗结核药物耐药的结核病。

3. 多药耐药结核病(MDR-TB) 多药耐药结核病指至少对异烟肼和利福平耐药的结核病。

4. 广泛耐药结核病(XDR-TB) 广泛耐药结核病指至少对异烟肼和利福平耐药,同时也对氟喹诺酮和一种二线注射剂(丁胺卡那、卷曲霉素或卡那霉素)耐药的结核病。

(二) 发病机制

抗酸杆菌到达肺泡后被有活性的巨噬细胞吞噬。如果没有被清除,细菌则繁殖并致巨噬细胞溶解,并且波及未活化的单核细胞。巨噬细胞可以把细菌传送到区域淋巴结,进一步可以播散到全身。大约感染2~4周后,迟发超敏反应(DTH)破坏了未活化的巨噬细胞,导致结核菌的繁殖,巨噬细胞激活反应活化了细胞从而能够杀灭抗酸杆菌。迟发超

敏反应是 PPD 皮肤试验的基础,在原发病灶和播散部位可形成肉芽肿。病灶可以形成纤维化而治愈,也可以继续进展。虽然“治愈”,但存活的结核菌能在巨噬细胞内或坏死组织中,保持休眠状态好多年。细胞介导的免疫反应对局部抵抗结核菌有保护作用。肺泡巨噬细胞分泌的细胞因子与疾病的表现、肉芽肿的形成和杀灭分枝杆菌有关。

感染 HIV 可导致免疫能力的降低,防止结核杆菌从局部肉芽肿扩散的能力因此而降低(由于 CD4 + T 细胞数目的下降)。在免疫缺陷的患者,初次感染结核病可能会使病情迅速进展。

二、流行病学

(一) 流行病学现状

2004 年,对全球结核病流行的最新估计,有 890 万新发病例,170 万死亡病例。HIV 的感染可诱发潜伏结核病的再燃,因此 HIV 的流行对结核病有主要的影响,在发展中国家使病例数增加了好几倍。据报道,在南非临床 HIV 感染的患者中,每年结核病的发病率高达 30%。在美国,20 世纪 80 年代后期,结核病的增加率与移民、HIV、社会问题(比如,无家可归)和耐多药(MDR)的人型结核分枝杆菌(MTB)的出现有关。

WHO 报道,2008 年抗结核药物的耐药问题令人担忧。2006 年,在全球范围内,估计多药耐药结核病所占的比例,在新发病例和以前接受治疗的结核病的病例中分别为 2.9% 和 15.3%。在中国的一些省市,超过 1/3 的新发结核病病例对一种或多种抗结核药物耐药。

广泛耐药结核病这一术语出现于 2005 年。2006 年,对南非农村的调查显示,221 例耐多药结核病患者中有 53 例出现了广泛的抗结核药的耐药性,从而引起了广泛的关注。它的出现与 HIV 的感染有密切的关系,尽管进行抗逆转录病毒的治疗,但仍然有很高的死亡率。已有 45 个国家报告广泛耐药结核病的病例。疫情在南非尤其令人震惊,大多数广泛耐药结核病的患者,以前并没有进行抗结核病治疗,



这意味着广泛耐药结核病可在人与人之间传播。

传染性肺结核通常经患者咳嗽、打喷嚏或说话时,形成雾状散开的飞沫传播疾病。飞沫可以在空气中悬浮几个小时。传播性取决于与肺结核患者的密切接触程度和接触的持续时间、患者的传染性和共同所处的环境。空洞性肺结核患者通常是主要的传染源,每毫升痰中有 10^5 条抗酸杆菌。

(二) 危险因素

感染人型结核分枝杆菌后进展为活动性疾病的危险因素包括:近期感染(近一年内)、并存病(例如,HIV、糖尿病、矽肺、免疫抑制、胃切除术)、营养不良和肺纤维化损伤的存在。感染结核分枝杆菌的患者,合并 HIV 的感染是发展为活动性结核病最重要的危险因素。在结核病患者中,HIV 的感染将增加多药耐药结核病的发病率,并与许多 MDR-TB 的暴发流行和利福平的获得性耐药有关。在将来,对 HIV 的治疗和对全球 MDR-TB 流行的防护和控制成为关键。

三、临床表现

(一) 肺结核

在 HIV 阴性的患者中有 80% 的结核病限于肺脏。肺结核最常见的症状是持续性,生产性咳嗽,往往伴随着其他非特异性症状。虽然持续 2~3 周的咳嗽并不具有特异性,但习惯上,这种持续性咳嗽被认为是有助于疑似结核病的诊断,并在大多数国家和国际指南中应用。

1. 原发疾病 最初的感染经常位于中叶或下叶。原发病灶通常可自愈,残留钙化结节(Ghon 病灶)。常见肺门和气管旁淋巴结的肿大。在免疫抑制的患者和儿童,原发疾病可迅速进展为临床疾病,出现空洞、胸腔积液和血行播散。

2. 原发后疾病(成人型、反应型或继发型) 病灶通常位于上叶的尖后段和下叶的背段。

(1) 早期有发热、夜间盗汗、体重减轻、食欲减退、身体不适和疲乏等非特异和隐性症状。

(2)咳嗽和咳脓性痰,经常混有血丝。偶尔,病灶侵蚀到位于空洞壁的血管则出现大咯血。

(3)疾病能够局限,也能进展形成空洞。疾病恶化可能导致呼吸困难和呼吸衰竭。

(二)肺外结核

身体的任何部位都能够发生。HIV感染的患者合并结核病时,超过2/3的患者为肺外结核病。肺外结核的症状都与特定的部位有关,如淋巴结、胸膜、泌尿生殖道、骨、脑膜、胃肠道、心包等。

1. 淋巴结炎 25%的肺外结核病的患者会发生,尤其是在HIV感染的患者中。颈部和锁骨上淋巴结(scrofula)无痛性肿胀力最典型症状。在早期,淋巴结是不连续的,但能形成有炎症的瘰管。对淋巴结进行细针抽吸活检或外科手术活检,以明确诊断。50%病例抗酸杆菌涂片阳性,70%~80%培养阳性。

2. 胸膜受累 在原发结核病中很常见,原因是结核菌穿透进入胸膜腔。

(1)对结核菌的迟发超敏反应能导致液体渗出。积液呈淡黄色、为渗出性,蛋白含量水平血清蛋白 $>50\%$,葡萄糖水平正常或偏低,pH通常 <7.2 ,细胞数增多(每微升500~2500个细胞)。尽管在疾病早期,可以出现中性粒细胞,但以单核细胞最常见,间皮细胞罕见或缺如。为明确诊断,需要进行胸膜活检,超过70%的活检培养呈阳性。

(2)脓胸并不常见,通常是由于空洞破裂,含有的大量病菌的渗出液进入胸膜腔引起。

3. 泌尿生殖器结核病 局部症状较突出(例如,尿频和排尿困难)。能见到钙化和输尿管狭窄。大于90%的病例,尿分析为脓尿和血尿,而细菌培养为阴性;90%的病例,培养3次晨尿标本就可以诊断。生殖器结核病,在女性中比男性常见。输卵管和子宫结核病可以导致不育。

4. 骨结核病 脊柱、髌骨和膝盖是最常见的部位。脊柱结核(Pott病)经常累及3个或更多邻近的椎体;在成人,较





低的胸椎/较高的腰椎经常被感染。疾病播散到邻近的椎体,破坏脊柱内的圆盘,在疾病晚期,会导致椎体的塌陷(脊柱后凸、驼背)。在脊柱旁可以形成冷脓肿。

5. 脑膜炎 最常发生在儿童和 HIV 血清阳性的患者。典型的疾病进展 1~2 周。

(1) 脑神经的受累(尤其是眼神经)和脑水肿最常见。

(2) 脑脊液中淋巴细胞计数升高,蛋白含量增加,葡萄糖浓度降低。80% 的患者培养阳性。

(3) 在治疗结核病的同时使用糖皮质激素,神经系统的后遗症可有所减少。

6. 胃肠道结核病 影响回肠末端和盲肠,导致腹痛和腹泻,临床症状的表现类似 Crohn 病。可以出现明显的包块和肠梗阻。腹膜炎的表现有发热、腹痛和腹水,腹水中蛋白含量高和淋巴细胞增多。通常要求行腹膜活检以明确诊断。

7. 心包炎 心包炎特征性的表现是急性或亚急性发作性的发热、胸骨后钝痛和有时闻及心包摩擦音。渗出液很常见。慢性缩窄性心包炎是潜在的致死性的并发症,即使是接受治疗的患者。加用糖皮质激素可能对治疗急性期疾病有所帮助,但是好像并不能减少缩窄。

8. 粟粒性结核病 由于人型结核分枝杆菌经血行播散到全身。病灶为很小的肉芽肿(1~2mm),症状不典型。可出现肝大、脾大、淋巴结病和可能发生眼脉络膜结核。

9. HIV 与结核病 在 HIV 感染期,结核病的表现可多样化。当细胞介导的免疫反应仅部分受损时,肺结核表现为典型的上叶空洞性疾病。在 HIV 感染的后期,可能如同明显的原发型肺结核,有间质的弥漫或粟粒状渗出、小或无空洞和胸内的淋巴结病。当进行抗逆转录病毒治疗时,可能发生免疫重建综合征。结核病症状和体征的恶化是免疫功能改善的结果。

四、辅助检查

(一) 痰涂片镜检

对怀疑肺结核的所有患者都应进行痰标本的镜检。

对任何部位的疑似结核病病例,微生物学的确诊依赖于结核分枝杆菌的培养(或者在适当的情况下,确定临床标本中有特定的核酸序列)。然而,在许多环境下,由于条件所限,无法进行有效的细菌培养和快速的扩增方法。在这种情况下,对痰涂片进行抗酸杆菌(AFB)的检查也可用于结核病的确诊。反复的痰涂片镜检可以诊断多达2/3的活动性肺结核。

对有助于诊断肺结核的痰标本的最佳采集数已进行过评估。在最终能检测到AFB的所有患者中,第一次的痰标本发现有83%~87%的阳性;第二次的痰标本阳性增加了10%~12%,第三次痰标本进一步增加了3%~5%。因此,WHO推荐检测两次痰标本(以前是检测三次)。由于晨痰(隔夜痰)标本中AFB的检出率更高,WHO进一步推荐至少有一次痰标本应该在清晨采集。最好在采集后立即进行痰涂片镜检,特殊情况下,不迟于5~7天。

HIV的感染改变了结核病的临床模式,增加了诊断的复杂性。在HIV感染的早期阶段,宿主的免疫功能显著受损之前,患者有典型的结核病症状,痰涂片镜检通常是阳性。随着HIV感染的进展和免疫功能的抑制,结核病的症状不典型,痰涂片经常是阴性。

(二) 结核菌培养

在设备良好、质量保证的实验室进行痰涂片镜检,是细菌学诊断的首要选择,然而评估痰涂片阴性的患者应包括结核菌的培养。虽然结核菌的培养增加了额外的成本和复杂性,但很大程度增加了诊断的敏感性和特异性。

(三) X线检查

使用胸部X线检查诊断肺结核,可能受到胶片质量、低特异性和图像判读的影响。HIV的感染使结核病的表现更加不典型,从而进一步降低了X线片诊断肺结核的可靠性。此外,在痰培养结核菌阳性的HIV感染的患者中,部分病例的胸部放射学检查是正常的(观察到有超过14%的病例为此类)。然而,对于有HIV感染的痰涂片阴性的肺结核患者,胸

部放射学检查仍然是一个重要的辅助检查。

(四) 肺外结核

在 HIV 感染的低流行地区,人群中肺外结核(不伴随肺部的受累)的发生率占 15% ~ 20%。HIV 感染的高流行地区,人群中肺外结核的病例数所占比例更高。因为难以从某些部位取得标本,肺外结核通常比肺结核更难获得细菌学的确诊依据。例如,对结核性胸膜炎患者的胸水和结核性脑膜炎的脑积液显微镜检查,仅有 5% ~ 10% 的病例 AFB 的镜检阳性。因此,结核菌的培养和病理组织的检查——如淋巴结针吸活检,成为诊断肺外结核最重要的辅助检查。

五、诊断

(一) 结核病的诊断

结核病的诊断应考虑到病变的解剖部位、细菌学的结果、病情的严重程度和既往的治疗经过。表 24 - 1 和表 24 - 2 表示成年患者的病变部位、细菌学状态和既往的治疗经过。

**表 24 - 1 HIV 阴性的成人和无 HIV 流行的地区患者
病变部位和细菌学状态的定义**

患者的分类	定义
肺结核,痰涂片阳性(PTB +)	一次或多次初始痰涂片抗酸杆菌镜检呈阳性
肺结核,痰涂片阴性(PTB -)	不符合上述痰涂片阳性的肺结核病例注:为了保持良好的临床和公共卫生的实施,诊断标准应包括以下内容:①至少两次痰标本的抗酸杆菌检查阴性,并且②影像学的异常与活动性肺结核一致,并且③对广谱抗生素无反应,并且④临床医生对其进行了整个疗程的抗结核化疗这一组包括痰涂片阴性而细菌培养阳性的病例
肺外结核	结核病的患者累及肺以外的其他器官。诊断应基于标本或组织学的结核菌培养阳性。或与活动性肺外结核相一致的强有力的临床证据,随后由临床医生提供整个疗程的抗结核化疗

表 24-2 患者诊断的分类(根据既往治疗的经过)

诊断/分类	定义
新发病例	患者从来没有接受过结核病的治疗或接受过抗结核药物不到 1 个月
再治疗病例	复发 患者以前接受过结核病的治疗,已经治愈或治疗完成,而细菌学诊断再次为阳性(至少一次痰涂片或培养阳性)
	治疗失败 患者在以前的治疗失败后重新开始治疗方案
	治疗中断 细菌学阳性的患者接受治疗,随后终止治疗达 2 个月或更长
转入病例	患者从另外的结核病登记区转入,在不同的地区继续治疗
其他	所有不符合上述定义的病例。这组包括再治疗方案结束时,痰涂片阳性的患者(以前已诊断为慢性病例),可能是耐一线抗结核药病例

注:痰涂片阴性的肺结核和肺外结核的病例也可能复发,失败或为其他病例。这种诊断应该有病理学或细菌学的证据所支持。

1. 病变的解剖部位 根据病变的解剖部位将结核病分为两个主要类别:

(1) 肺结核或疾病影响肺实质(最常见的结核病)。

(2) 肺外结核,或疾病影响的部位包括淋巴结、胸膜、脑膜、心包、腹膜、脊椎、肠、泌尿生殖系统、喉、骨和关节、皮肤。

2. 细菌学的结果 “痰涂片阳性”或“痰涂片阴性”是肺结核病例最有用的细菌学分类,因为它与传染性相关。细菌培养的结果中应包含细菌的分类。

3. 病情的严重程度 细菌的负荷程度、病变的范围和受累的解剖学部位是影响结核病严重程度的主要因素,并影响到随后的治疗效果。肺实质广泛受累的肺结核患者被认为是严重病例。粟粒性播散性结核病也被认为是严重病例。如果累及的解剖学部位严重威胁到生命(如心包结核),或可能引起严重的后遗症(如脊柱结核),或两者都有(如脑膜结核),都被认为是严重病例。

以下形式的肺外结核被列为严重病例:脑膜、心包、腹腔、两侧或大量胸腔积液、脊髓、肠和泌尿生殖系统结核。而淋巴结结核病、单侧胸腔积液、骨(不包括脊柱)结核、外周关节和皮肤结核不被列为严重病例。



图 24 - 1 为 HIV 阴性的疑似结核患者的诊断流程。

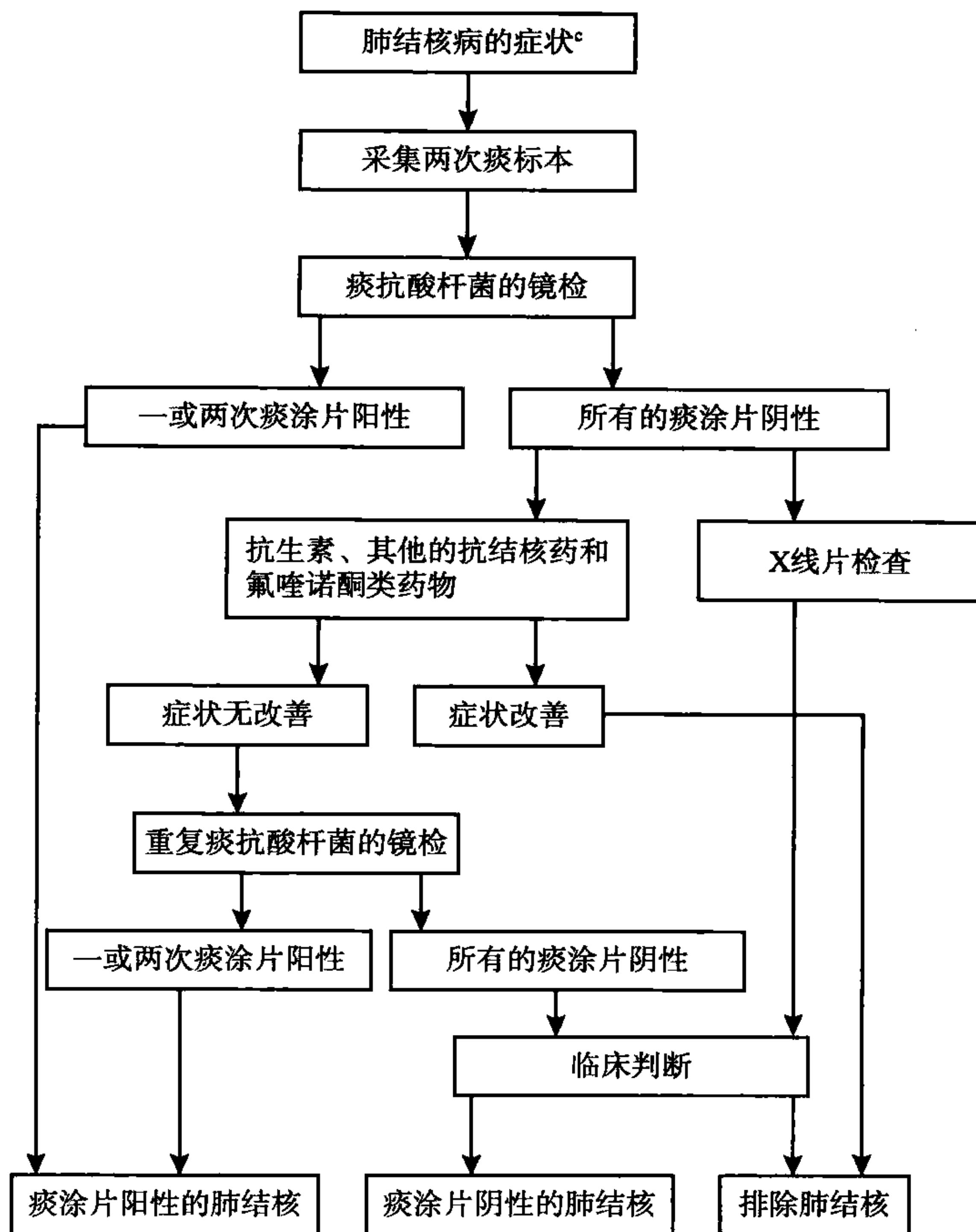


图 24 - 1 疑似肺结核(在 HIV 感染的低流行地区)的诊断流程^{a、b}

注:a. 节选自 *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CD S/TB/2003.313).

b. 适用于 HIV 感染的低流行地区。

c. 咳嗽 2 ~ 3 周以上。

六、肺结核和 HIV 感染的诊断

由于 HIV 改变了结核病的临床模式和诊断的复杂性。因此在 HIV 流行地区和 HIV 低流行区,结核病的诊断存在着重要的差别。

依据免疫缺陷程度的不同,HIV 的感染可增加新近结核分枝杆菌的感染和潜伏结核分枝杆菌感染的再燃,每年达到 5% ~ 15%。同时也增加结核病的复发率,包括复发(潜伏结核的再燃)和再感染(新获得性感染)。HIV 感染极大增加了痰涂片阴性的肺结核和肺外结核患者的比例。这些患者治疗效果更差,早期病死率更高。解决这一问题,需要在 HIV 流行地区对痰涂片阴性的肺结核和肺外结核建立快速的诊断方法。

HIV 感染的早期阶段,痰涂片镜检通常是阳性。随着病情的进一步进展,结核病症状变得不典型,痰涂片往往是阴性。

X 线检查:由于胶片质量、低特异性、肺结核变得不典型等降低了胸部放射学对肺结核诊断的可靠性。此外,部分 HIV 感染的患者,痰培养阳性,而胸部 X 线可能是正常的。但是,胸部 X 线检查仍然是 HIV 阳性痰涂片阴性的肺结核患者一个重要的辅助诊断。

HIV 阳性患者,痰涂片阴性的肺结核诊断特别困难,因此推荐诊断流程。图 24-2、图 24-3 分别为 HIV 阳性的非卧床患者和重症患者的结核病诊断流程。

HIV 阴性的患者诊断流程(图 24-1)包括广谱抗生素的治疗过程,以除外结核的其他感染,提高诊断的特异性。抗生素治疗并不影响 HIV 的状态,然而,结核病的患者可能在经过一段时间的抗生素治疗会失去呼吸道症状。

在 HIV 流行地区诊断结核病需要注意的方面有:

- (1) 临床评估疾病的严重性。
- (2) 避免诊断造成的延误。
- (3) 抗生素的使用(由于临床的原因)不是诊断过程的一个步骤。
- (4) 所有有用的检查,如胸片、痰培养和肺外结核的标本培养,都应尽可能的进行。

总之,结核病的诊断:

- 需要有高度疑似的指标,进行适当的影像学研究,获

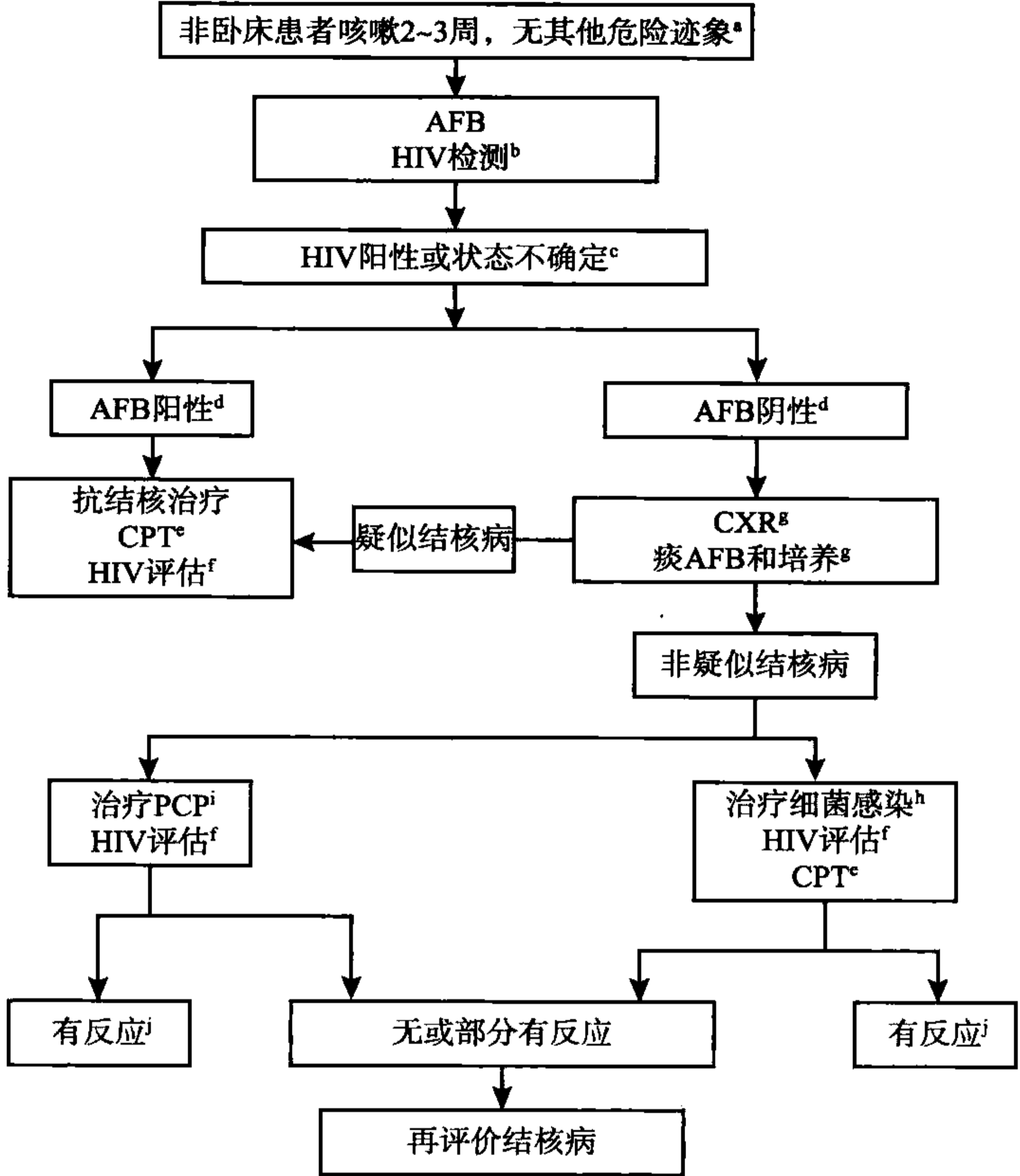


图 24-2 HIV 阳性非卧床患者的结核病诊断流程

注：a 危险迹象包括下列任意一项：呼吸频率 > 30 次/分，体温 > 39℃，脉搏 > 120 次/分和无法独立行走。

b 成人 HIV 的流行率 ≥ 1%，或结核病患者中 HIV 的流行率 ≥ 5% 的国家。

c 没有 HIV 的检测，当 HIV 阳性时，HIV 分类的状况不明，取决于临床评估或国家和（或）地方政策。

d AFB 阳性是指至少有一次阳性，AFB 阴性为两次或两次以上的痰涂片阴性。

e CPT = 联合复方新诺明预防性治疗。

f HIV 评估包括 HIV 的临床分期，CD₄ 计数的确定，有效的 HIV 治疗和转诊服务。

g 表内的检查应同时在可能的情况下进行，以减少就诊的次数，加快诊断。

h 抗生素（除氟喹诺酮）的使用应同时兼顾典型及非典型细菌。

i PCP：卡氏肺囊虫肺炎，又称为卡氏肺孢子虫肺炎。

j 如果症状复发，建议重新评估。

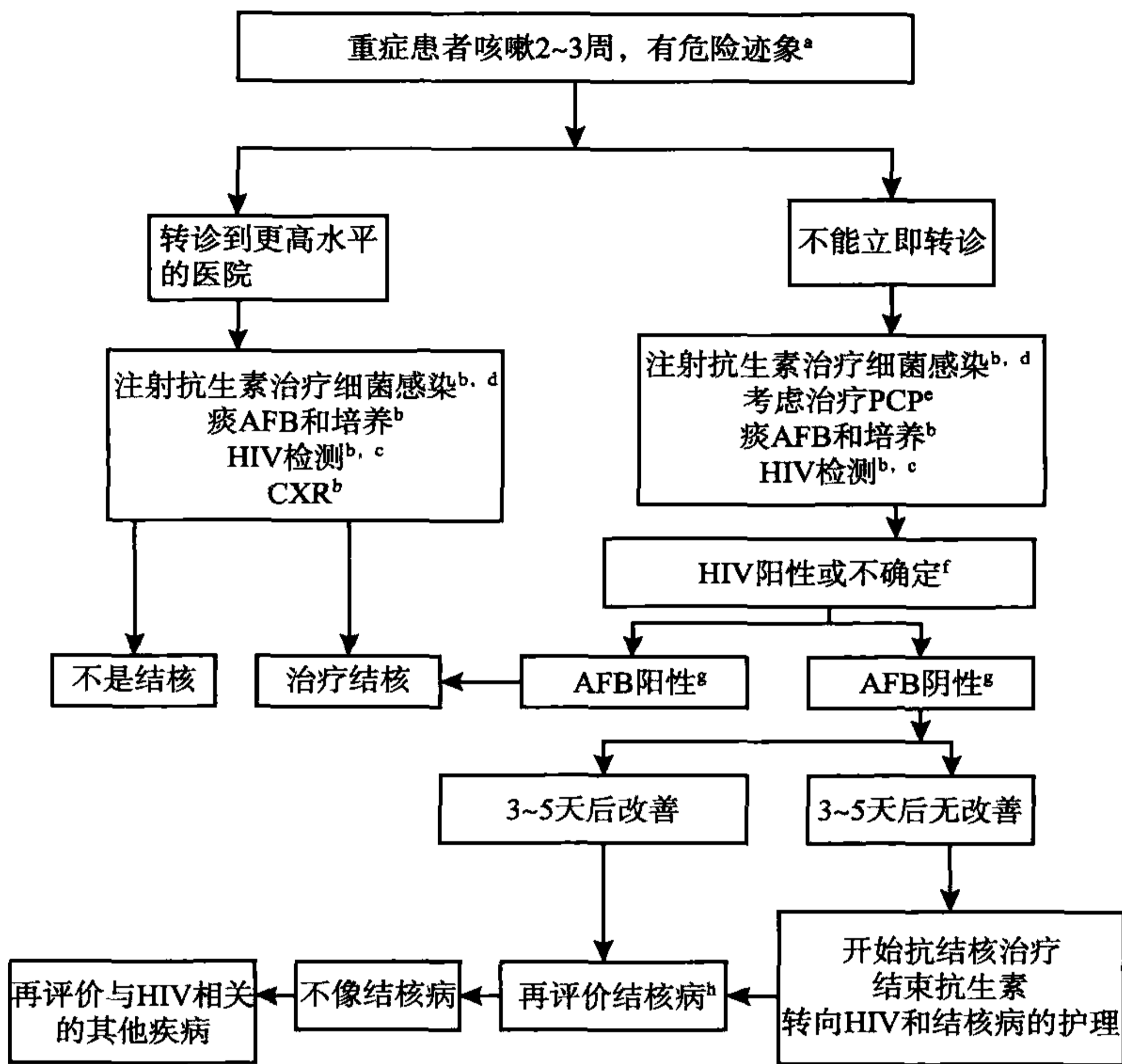


图 24-3 HIV 阳性的重症患者的结核病诊断流程

注：a 危险迹象包括下列任意一项：呼吸频率 > 30 次/分，体温 $> 39^{\circ}\text{C}$ ，脉搏 > 120 次/分和无法独立行走。

b 表内的检查应尽可能同时进行，以减少就诊的次数，加快诊断。

c 成人 HIV 流行率 $\geq 1\%$ ，或结核病患者中 HIV 流行率 $\geq 5\%$ 的国家。

d 抗生素（除氟喹诺酮），应同时兼顾典型及非典型细菌。

e PCP：卡氏肺囊虫肺炎，又称为卡氏肺孢子虫肺炎。

f 没有 HIV 的检测，当 HIV 阳性时，HIV 分类的状况不明，取决于临床评估或国家和（或）地方政策。

g AFB 阳性是指至少有一次阳性，AFB 阴性为两次或两次以上的痰涂片阴性。

h 结核病的再评价包括 AFB 检测和临床评估。

得适当的临床标本。

- 对诊断的标本，进行金胺-若丹明染色和荧光显微镜检查来检测抗酸杆菌。

- 分离和鉴定培养中的人型结核分枝杆菌。新型液体介质和核酸探针进行的鉴定，能够使确诊时间缩短到 2~3 周。

- 抗酸杆菌阳性的痰，进行核酸扩增，对确定人型结核



分枝杆菌是有用的。在其他情况下可能也有用,但由于其灵敏度低于培养而使其使用受限(尽管其灵敏度高于显微镜查痰涂片的抗酸杆菌)。

- 如果使用液体介质,药物敏感性试验的结果是最迅速的。
- PPD 皮肤试验因为敏感性和特异性较低,对诊断活动性结核病有局限性。

七、治疗

(一) 药物

WHO 推荐的抗结核治疗的标准化方案中,包括 5 个基本药物指定为“一线药物”:利福平(R)、异烟肼(H)、吡嗪酰胺(Z)、乙胺丁醇(E)和链霉素(S)。表 24-3 为成人和儿童抗结核药物的推荐剂量。

1. 一线药物

(1) 利福平:最重要和最有效的抗结核药。成人标准剂量是 600mg/d。药物均匀分布在全身组织中,包括有炎症的脑膜。它使体液变成橘红色(例如尿液、唾液、眼泪),通过胆汁和肝肠-循环排泌泄。利福平通常有较好的耐受性,但能引起胃肠道不适。对有基础慢性肝病的患者(例如,酗酒、老人),该药可导致肝炎。皮疹、贫血和血小板减少症是不常见的不良反应。众所周知,利福平是肝微粒体酶有效的诱导剂,能降低许多其他药物的半衰期。利福喷丁——一种密切相关的药物,尽管有关它的临床资料不及利福平充分,但可能同样有效,且很少引起药物间的相互作用。

(2) 异烟肼(INH):继利福平之后最有效的药物。成人通常的剂量为 300mg/d 或 900mg,每周 2~3 次。异烟肼均匀分布在全身和感染组织中,包括脑脊液和干酪性肉芽肿内。最主要的毒性是肝毒性和周围神经炎。异烟肼相关性肝炎具有特异反应性,随年龄、饮用酒精、怀孕或产后期间、联合使用利福平,而增加该病的发生。由于维生素 B₆ 的代谢能

干扰周围神经炎,因此可给予维生素 B₆(25 ~ 50mg/d)。

(3)吡嗪酰胺:通常剂量为 25mg/(kg·d)。药物均匀分布在全身,包括脑脊液中。吡嗪酰胺在通用剂量下,其肝毒性低于异烟肼和利福平。可以出现高尿酸血症,在罕见的病例可能发生痛风。

(4)乙胺丁醇:最小疗效的一线药物,通常剂量为 15mg/(kg·d)。药物均匀分布在全身,但在脑脊液中达到的水平很低。高剂量时,可以发生球后视神经炎,导致中心盲点和损伤双侧视敏度,能看见绿色。

2. 其他有效药物

(1)氟喹诺酮类:左氧氟沙星、环丙沙星、莫西沙星和加替沙星,有很好的、广谱的抗分枝杆菌活性。

(2)链霉素:成人通常剂量为 0.5 ~ 1.0g 肌注,每日 1 次或每周 5 次。链霉素的不良反应同其他的氨基糖苷类,但有很小的肾毒性。耳毒性影响双侧听力和前庭功能。

(3)二线药物不常用,但是,由耐多药的人型结核分枝杆菌的菌株引起的结核病需选用。

表 24-3 成人和儿童抗结核药物的推荐剂量^a

药物	推荐剂量			
	每日		每周三次	
	剂量和范围 (mg/kg)	最大量(mg)	剂量和范围 (mg/kg)	每日最 大量(mg)
异烟肼	5(4~6)	300	10(8~12)	—
利福平	10(8~12)	600	10(8~12)	600
吡嗪酰胺	25(20~30)	—	35(30~40)	—
乙胺丁醇	儿童 20(15~25) 成人 15(15~20)	—	30(25~35)	—
链霉素	15(12~18)	—	15(12~18)	—

注:a 采纳自 Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).

(二) 治疗方案

见表 24-4。





表 24-4 推荐的抗结核治疗方案

适应证	初始阶段		后续阶段	
	持续时间 (月)	药物	持续时间 (月)	药物
新涂片或培养阳性病例	2	HRZE ^{a,b}	4	HR ^{a,c,d}
新培养阴性病例	2	HRZEa ^a	2	HRa ^a
孕妇	2	HREe ^e	7	HR
治疗失败和复发 ^f	—	—	—	—
对 H 耐药(或不耐受)	全程(6)	RZE ^g		
对 H 和 R 耐药	全程 (18~24)	ZEQ + S(或其他可注射药物 h ^h)		
对所有一线药物耐药	全程(24)	1 种可注射药物 ^h + 下列中的 3 种: 乙硫异烟胺、环丝氨酸、Q、PAS		
标准的复治(难以获得药敏试验)	3	HRZES ⁱ	5	HRE
不能耐受 R	全程(12) ^j	HZE		
不能耐受 Z	2	HRE	7	HR

注:a 所有药物均每日给药或间歇给药(全程每周 3 次给药或在初始阶段期间,每日给药治疗 2~8 周后,改为每周 2 次给药)。

b ATS/IDSA/CDC 建议:链霉素可以代替乙胺丁醇使用,但认为它不再是一线药物。

c 空洞型肺结核的患者,初始阶段化疗后,痰培养仍然是阳性,则后续阶段化疗应该延长到 7 个月。

d HIV 阴性、且无空洞的肺结核患者,在初始阶段化疗后,痰涂片抗酸杆菌阴性者,在后续阶段的化疗可给予利福平或异烟肼每周 1 次。

e WHO 和国际联盟抗结核病和肺病组织推荐:含有吡嗪酰胺的 6 个月治疗方案,对孕妇也许能安全使用。如果初始阶段的化疗方案没有含吡嗪酰胺,最低疗程为 9 个月。

f 根据药敏试验的结果制定化疗方案。

g 对有广泛疾病的患者使用氟喹诺酮类(Q),可能会强化治疗方案。

h 阿米卡星、卡那霉素或卷曲霉素。所有这些药物使用 2~6 个月后,根据耐受性和反应性,可停止使用。

i 链霉素使用 2 个月后会停药。对治疗失败的患者,由于可能有利福平耐药结核病的增加,该治疗方案的疗效较低。在这些病例,复治的治疗方案应该包含二线药物,依据适当的耐药模式来选择药物。

j 对有广泛疾病的患者,最初 2 个月使用链霉素或氟喹诺酮类,可能会强化治疗方案。

注释:H,异烟肼;R,利福平;Z,吡嗪酰胺;E,乙胺丁醇;S,链霉素;Q,氟喹诺酮类抗生素;PAS,对氨基水杨酸。

● 细菌学的评估是监测治疗反应的最好方法。事实上,

治疗 2~3 个月末,所有患者的痰培养应该为阴性。如果培养仍然阳性,应该考虑治疗失败和发生耐药。

- 耐药可能是原发性的(例如:治疗前被耐药的菌株感染),也可能是获得性的(例如,治疗期间由于不恰当的治疗方案或患者的依从性差,出现耐药)。

- 不坚持治疗方案是影响治愈的最重要因素。可以考虑使用直视下督导治疗和固定药物组合产品。

- 密切监测治疗期间可能发生的药物毒性,应包括基础的肝功能检测的指标,和每月进行肝炎相关症状的问卷调查。如果基础值不正常,高危患者在治疗期间应进行肝功能指标的监测。

八、预后

1. 疫苗接种 卡介苗(BCG),无毒的牛型分枝杆菌活菌疫苗,保护婴儿和儿童发展为严重的结核病。在其他情况下的效果并不明确。

2. 隐性感染的治疗 通常由 PPD 皮肤试验来决定化疗对象。皮肤试验阳性取决于皮肤硬结的大小和危险组(表 24-5),如果 PPD 试验阳性,可以考虑进行化疗(表 24-6)。如果患者有活动性肝病,不能使用异烟肼。

表 24-5 结核菌素皮肤硬结大小

危险组	结核菌素皮肤硬结大小(mm)
HIV 感染者或接受免疫抑制剂治疗者	≥5
与结核病患者密切接触者	≥5 ^a
胸部影像学上有肺纤维化损伤者	≥5
新近感染者(不超过 2 年)	≥10
有高危医学情况者 ^b	≥10
低危者 ^c	≥15

注:a 结核菌素阴性的接触者,尤其孩子,应该在结束接触后,接受 2~3 个月的预防性治疗,然后再进行 PPD 试验。那些结果仍然阴性者,将停止预防性治疗。HIV 感染的接触者,不管 PPD 的结果如何,将接受全程的治疗。

b 包括糖尿病、某些血液病和网状内皮组织病、静脉吸毒者(HIV 血清阴性)、终末肾脏病,和与体重迅速下降有关的临床情况。

c 决定治疗需要考虑个人的风险和益处。





表 24-6 对成人隐性结核感染(LTBI)治疗的化疗方案的修订

药物	间隔和持续时间	注释 ^a	等级 ^b (证据) ^c	
			HIV——阴性	HIV——感染
异烟肼	每日给药, 疗程 9 个月	HIV 感染的患者, 接受核苷类逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂或非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTIs)的同时, 可给予异烟肼治疗	A(II)	A(II)
	每周 2 次, 疗程 9 个月 ^{d,e}	每周 2 次的剂量必须接受全程督导治疗(DOT)	B(II)	B(II)
	每日给药, 疗程 6 个月 ^e	该治疗方案不能用于 HIV 感染者、胸部影像学有肺纤维化损伤者或儿童	B(I)	C(I)
	每周 2 次, 疗程 6 个月 ^e	每周 2 次的剂量必须接受全程督导治疗(DOT)	B(II)	C(I)
利福平 ^f	每日给药, 疗程 4 个月	该治疗方案用于异烟肼耐药, 而利福平敏感的结核患者的接触者。HIV 感染者, 大部分蛋白酶抑制剂和地拉韦定不能与利福平同时使用。利福喷丁, 调整到合适的剂量, 能与蛋白酶抑制剂(使用利托那韦将增强沙奎那维)和非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTIs)(除地拉韦定)同用。参考网上更新的最新具体建议	B(II)	B(III)
利福平加吡嗪酰胺(RZ)	每日给药, 疗程 2 个月	不管 HIV 感染或 HIV 阴性, 该治疗方案通常不能用于隐性结核感染的患者	D(II)	D(II)
	每周 2 次给药, 疗程 2~3 个月		D(III)	D(III)

注: a <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines> 经常更新和提供有用的与 HIV 相关药物相互作用的资料。

b 推荐的力度: ①强有力的证据和真实的临床益处都支持推荐使用, 总是选用。②中等有效的证据或强有力的证据, 但是临床益处有限, 支持推荐使用, 通常选

用。③证据的有效性不足以支持使用,或反对使用,或证据的有效性可能不及有害结果(例如,药物毒性反应、药物间相互作用)或治疗的成本或方法的选择,可以选用。④缺乏有效性的中等证据或支持推荐使用的不良后果,反对使用,通常不选用。⑤缺乏有效性的良好证据或支持推荐使用的不良后果,反对使用,从不选用。

c 支持推荐的证据质量:①证据来自至少一项适当的随机对照试验。②证据来自至少一项设计较好的、但没有随机化的临床试验,进行了队列研究或病例-对照分析研究(更好的是来自超过一个中心的研究),进行了多重时间系列研究,或无对照的实验中出现了有价值的结果。③证据来自知名专家的临床经验观点,描述性研究或专家委员会的报告。

d 推荐的治疗方案用于年龄 < 18 岁的患者。

e 推荐的治疗方案用于孕妇。

f 不推荐利福喷丁替代利福平,因为对隐性结核感染的患者,利福喷丁的安全性和有效性不确定。

(郭晓琳)

参考文献

1. WHO. Global tuberculosis control; surveillance, planning, financing. Geneva, 2006, WHO/HTM/TB/2006. 362.

2. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 1989, 320: 545 - 550.

3. Wood R, Maartens G, Lombard CJ. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2000, 23: 75 - 80.

4. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. 2008. www.who.int/tb/publications/2008/drs_report4_26feb08.pdf

5. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet*, 2006, 368: 1575 - 1580.

6. Reid A, Scano F, Getahun H, et al. Towards universal access to HIV prevention, treatment, care, and support: the role of TB/HIV collaboration. *Lancet Infect Dis*, 2006, 6: 483 - 495.

7. Implementing the WHO Stop TB Strategy: a handbook for national tuberculosis control programmes. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008. 401).



8. Bonnet M, et al. Reducing the number of sputa examined, and thresholds for positivity: an opportunity to optimize smear microscopy [accepted for publication]. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2007.

9. Getahun H, et al. Diagnosis of smear negative pulmonary tuberculosis in people living with HIV/AIDS in resource constrained settings: informing urgent policy changes. *Lancet*, 2007, 369: 2042 – 2049.

10. World Health Organization, Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. Geneva, 2007 (WHO/HTM/TB/2007. 379; WHO/HIV/2007. 01).

11. Lawn SD, et al. Impact of HIV infection on the epidemiology of tuberculosis in a periurban community in South Africa: the need for age-specific interventions. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 42(7): 1040 – 1047.

12. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CD S/TB/2003. 313).



鼠疫(plague)是由鼠疫耶尔森菌引起的主要在鼠类和其他啮齿类动物及其跳蚤中间传播的一种动物源性疾病。鼠疫也可感染人。它通过受感染跳蚤的咬伤、直接接触、吸入和摄入(极少有)传染物在动物与人之间传播。鼠疫是人类的一种非常严重的传染病,其传染性强,病死率高,如果不给予治疗,病死率为30%~60%。是危害人类最严重的烈性传染病之一,在我国属于甲类传染病。

一、基础知识

鼠疫耶尔森菌属于肠杆菌科,是革兰染色阴性的兼性厌氧菌,呈短棒状,有荚膜。对高温和化学消毒剂敏感。含有三个不同的质粒。可产生内毒素、鼠毒素和多种抗原成分,其中内毒素可以引起末梢血管损伤、肾小管损伤和肝脏脂肪变性;鼠毒素也主要作用于末梢血管导致血液浓缩和休克。F1 抗原具有高度特异性和保护性,具有免疫原性,是诊断的重要依据。其基本的病理学改变为淋巴管、血管内皮细胞损伤和急性出血坏死性炎症。

二、流行病学

鼠疫的传染源是鼠和感染者,染菌的跳蚤是重要的传播媒介,主要经过鼠蚤直接叮咬传播,接触和吸入也可传播,人群普遍易感。其发生有明显的季节性;鼠疫在非洲、前苏联、美洲和亚洲的许多国家流行。2003年,9个国家共报告了2118例和182人死亡。98.7%的病例和98.9%的死亡是由



非洲报告的。鼠疫的分布与其自然疫源地的地理分布相一致。

三、临床表现

鼠疫的潜伏期很短,多数为2~3天,个别病例可达到9天。

(一) 全身中毒症状

起病急,高热寒战,剧烈头痛,恶心、呕吐伴有烦躁不安,意识模糊,心律不齐,血压下降,呼吸急促,皮肤黏膜先有出血斑,继而大片出血及伴有黑便、血尿。

(二) 各型鼠疫的特殊症状

1. 腺鼠疫 最常见,以急性淋巴结炎为特征,多发生在腹股沟淋巴结,其次为腋下、颈部。淋巴结肿大、坚硬,与周围组织粘连不活动,伴剧痛,患者多呈被迫体位,如治疗不及时,淋巴结迅速化脓,破溃。

2. 肺鼠疫 原发性和继发性肺鼠疫均是最重的病型,可造成人之间的传播,除全身中毒症状外,以呼吸道感染症状为主,咳痰,咯血,呼吸困难,四肢及全身发绀,继而迅速进展为呼吸衰竭致死亡,有时检查肺部体征与临床表现不符。

3. 败血症型鼠疫 主要由鼠疫菌从皮肤破损处入血或由染菌蚤的直接叮咬所造成。由于鼠疫菌未经过机体的免疫系统而直接进入血循环,使患者很快呈现为重度全身中毒症状,如治疗不及时会迅速死亡。

4. 其他类型的鼠疫 在全身中毒症状的同时伴有相应系统的症状如肠型、皮肤型、脑膜炎型、扁桃体型、眼型等。

四、辅助检查

1. 细菌学检查 采淋巴结穿刺液、脓液或痰、血、脑脊液进行培养是最直接的诊断方法。

2. 血清学检查 主要检测 F1 抗原或抗体。

3. 鼠疫菌 *caf1* 及 *pla* 基因的 PCR 扩增。

五、诊断

(一) 临床表现

(1) 突然起病, 高热, 白细胞剧增, 在未用抗菌药物或仅使用青霉素族抗菌药物情况下, 病情迅速恶化, 在 48 小时内进入休克或更严重的状态。

(2) 急性淋巴结炎, 淋巴结肿胀, 剧烈疼痛并出现强迫体位。

(3) 出现重度毒血症、休克综合征而无明显淋巴结肿胀。

(4) 咳嗽、胸痛、咳痰带血或咯血。

(5) 重症结膜炎并有严重的上下眼睑水肿。

(6) 血性腹泻并有重症腹痛、高热及休克综合征。

(7) 皮肤出现剧痛性红色丘疹, 其后逐渐隆起, 形成血性水泡, 周边呈灰黑色, 基底坚硬。水泡破溃后创面也呈灰黑色。

(8) 剧烈头痛、昏睡、颈部强直、谵语妄动、颅内压高、脑脊液浑浊。

(二) 接触史

(1) 患者发病前 10 天内到过动物鼠疫流行区。

(2) 在 10 天内接触过来自鼠疫疫区的疫源动物、动物制品, 进入过鼠疫实验室或接触过鼠疫实验用品。

(3) 患者发病前 10 天内接触过具有临床表现(1)及(4)特征的患者并发生具有类似表现的疾病。

(三) 实验室检验结果

(1) 患者的淋巴结穿刺液、血液、痰液, 咽部或眼分泌物, 或尸体脏器、管状骨骺端骨髓标本中分离到鼠疫菌。

(2) 上述标本中针对鼠疫菌 *caf1* 及 *pla* 基因的 PCR 扩增阳性, 同时各项对照成立。

(3) 上述标本中使用胶体金抗原检测、酶联免疫吸附试验或反相血凝试验中任何一种方法, 检出鼠疫菌 F1 抗原。

(4) 患者的急性期与恢复期血清使用酶联免疫吸附试验

或被动血凝试验检测,针对鼠疫 F1 抗原的抗体滴度呈 4 倍以上增长。

(四) 诊断原则

(1) 具有临床表现(1)或具有接触史(1),同时出现临床表现(2)至(8)中任何一项者为急热待查。

(2) 发现急热待查患者具有接触史(2)或(3),或获得实验室检验(3),应作出疑似鼠疫诊断。

(3) 急热待查或疑似鼠疫患者,获得实验检查(1)或(2)+(3),或(4)检验结果,应作出确诊鼠疫诊断。

(五) 诊断分型

按照临床表现分为七型:腺型,败血型,肺型,眼型,肠型,皮肤型和脑膜炎型鼠疫。

(六) 排除鼠疫诊断

(1) 在疾病过程中,确诊为其他疾病,可以解释所有的临床表现,且针对鼠疫进行的所有实验室检测结果均为阴性。

(2) 在疾病过程中未确诊鼠疫,发病 30 天后,针对鼠疫 F1 抗原的抗体检验结果仍为阴性,或达不到滴度升高 4 倍的标准。

六、治疗

快速诊断和治疗对于减少并发症和降低病死率极其重要。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) 病原治疗

原则是早期、联合、足量、应用敏感的抗菌药物。

1. 链霉素 为治疗各型鼠疫特效药。成人首剂量 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 20~40mg/(kg·d),新生儿 10~20mg/(kg·d),分 2~4 次肌注。对严重病例应加大剂量,最初 2 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等联合应用,以提高疗效。疗程一般 7~10 天,严重者用至 15 天。

2. 庆大霉素 每日 24 万 ~ 32 万 U, 分次稀释后静脉滴入, 持续 7 ~ 10 天。

3. 四环素 对链霉素耐药时可使用。轻症者最初 2 日, 每日 2 ~ 4g, 分次口服, 以后每日 2g; 严重者宜静脉滴注, 第 1 次 0.75 ~ 1g, 每日 2 ~ 3g, 病情好转后改为口服。疗程 7 ~ 10 天。

4. 氯霉素 每日 3 ~ 4g, 分次静脉滴入或口服, 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, 可静脉注射。磺胺只对腺鼠疫有效, 严重病例不宜单独使用。

(二) 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, 及时用强心药和抗休克治疗; 有 DIC 者采用肝素抗凝疗法; 中毒症状严重者可适当使用肾上腺皮质激素。对腺鼠疫淋巴结肿, 可用湿热敷或红外线照射, 未化脓者勿切开, 以免引起全身播散。结膜炎可用 0.25% 氯霉素滴眼, 一日数次。

七、预防

改善环境卫生, 教育公众减少鼠疫暴露的危险, 预防性应用抗生素(四环素和磺胺药)。鼠疫疫苗曾经得到广泛使用, 但未证实它是一种可有效预防鼠疫的做法, 美国已不接种疫苗。在暴发情况下不建议将疫苗用于直接保护。只建议将预防接种作为高危人群(如经常暴露于污染危险的实验室人员)的预防措施。

(李晓波)

参考文献

1. 彭文伟, 主编. 传染病学. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
2. 中华人民共和国卫生部. 鼠疫诊断标准(2008 - 2 - 28 发布) WS279 - 2008.





3. Drancourt M, Roux V, Dang LV, et al. Genotyping, Orientalis-like *Yersinia pestis*, and plague pandemics. *Emerg Infect Dis*, 2004, 10(9):1585 – 1592.
4. [http://www.emedicine.medscape.com/plague/Updated:Oct 28,2009](http://www.emedicine.medscape.com/plague/Updated:Oct28,2009).
5. <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/plague/diagnosis.htm>.
6. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs267/en/>.



炭疽病(Anthrax)是由炭疽杆菌引起的人畜共患的急性传染病。人因接触病畜及其产品或食用病畜的肉类而发生感染。临床上主要表现为皮肤坏死、溃疡、焦痂和周围组织广泛水肿及毒血症症状,偶尔引致肺、肠和脑膜的急性感染,并可伴发败血症。炭疽杆菌有可能作为生物武器被恐怖分子所利用,因而近年来得到国际社会的普遍关注。我国的传染病防治法规定,吸入性炭疽病例应当按照甲类传染病管理。

一、基础知识

炭疽杆菌(*Bacillus anthracis*)是形体最大的革兰阳性杆菌,在体内有荚膜形成,并具较强致病性,在体外和不适宜条件下形成芽胞。炭疽杆菌繁殖力、抵抗力与一般细菌相同,但芽胞抵抗力较强。炭疽杆菌的致病性与其产生的外毒素和多肽荚膜有关,炭疽杆菌的外毒素由3个蛋白组成:保护性抗原(PA),致死因子(LF)和水肿因子(EF)。炭疽杆菌繁殖体或芽胞进入人体后,被吞噬细胞吞噬,芽胞即复苏繁殖,产生外毒素并形成抗吞噬的荚膜。外毒素直接引起局部组织水肿,出血、坏死,并可引起全身毒血症。抗吞噬的荚膜则使细菌更易于扩散,引起导流的淋巴结出血坏死,甚至侵入血流引起败血症。如侵犯脑膜,可致脑膜出血、水肿。

二、流行病学

患病的食草动物是主要传染源,经皮肤黏膜、呼吸道和



消化道等而感染,人群普遍易感。本病世界各地均有发生,夏秋发病多。炭疽在我国普遍存在,历年来发病数波动不大,全国的发病数在数百至千余例范围内。

三、临床表现

潜伏期一般为1~5日,也有短至12小时或长至2周者。随炭疽杆菌侵入途径及部位的不同,临床上主要分为皮肤炭疽、吸入性(肺型)炭疽和食人性(胃肠型)炭疽。部分患者可发展为败血症、脑膜脑炎等重症,预后较差。

(一) 皮肤炭疽

约占98%,病变多见于面、颈、肩、手和脚等裸露部位皮肤。初为斑疹或丘疹,次日出现水疱,内含淡黄色液体,周围组织质硬而肿胀。第3~4日中心呈现出血性坏死且稍下陷,四周有成群小水疱,水肿区继续扩大。第5~7日坏死区溃破成浅溃疡,血样渗出物结成硬而黑似炭块状焦痂,痂下有肉芽组织生成(即炭疽疔)。焦痂坏死区直径大小不等,其周围皮肤浸润及水肿范围较大。由于局部末梢神经受压而疼痛不明显,稍有痒感,无脓肿形成,这是炭疽的特点。以后随水肿消退,黑痂在1~2周内脱落,逐渐愈合成瘢痕。少数病例局部无黑痂形成而呈大块状水肿(即恶性水肿),其扩展迅速,可致大片坏死,多见于眼睑、颈、大腿及手等组织疏松处。全身症状严重,若贻误治疗,预后不良。

皮肤炭疽发病同时,多出现发热(38~39℃)、头痛、关节痛、全身不适以及局部淋巴结和脾大等中毒症状和体征。

(二) 吸入性炭疽

因暴露于芽胞或吸入污染芽胞尘埃所致。急性起病。多在暴露后2~5天出现低热、疲劳和心前区压迫等,持续2~3天后,症状突然加重,轻者表现为胸闷、胸痛、发热、咳嗽、咳带血黏液痰。重者出现寒战、高热,由于纵隔淋巴结肿大、出血并压迫支气管造成呼吸窘迫、气促喘鸣、咳嗽、发绀、咯血样痰等,并可伴有胸腔积液。肺部体征与病情常不相

符。听诊肺部仅可闻及散在的细小湿啰音或有胸膜摩擦音、呼吸音减弱等胸膜炎体征。X线检查见纵隔增宽、胸水及肺部浸润性阴影。常并发败血症及脑膜炎,若不能及时诊断、积极抢救,患者多在急性症状出现1~2天内发生感染中毒性休克、呼吸衰竭或循环衰竭而死亡。

(三) 胃肠型炭疽

主要由于食人未煮熟的被炭疽杆菌污染的病畜肉类食品而引起,偶尔可因饮入被炭疽病菌污染的水或牛奶而患病,与患者一起进食的人可相继发病。临床上可表现为口咽部炭疽和胃肠道炭疽。

1. 口咽部炭疽 表现为严重的咽喉部疼痛,颌下及颈部明显水肿,局部淋巴结肿大,水肿压迫食管可引起吞咽困难,压迫气管时可引起呼吸困难。

2. 胃肠道炭疽 症状轻重不一,轻者恶心、呕吐、腹痛、腹泻,但便中无血,里急后重不明显,可于数日内恢复。重者可表现为腹痛、腹胀、腹泻、血样便等急腹症症状,易并发败血症和感染中毒性休克。如不及时治疗常可导致死亡。

四、诊断标准

(一) 诊断依据

1. 流行病学史

(1) 患者生活在证实存在炭疽的地区内,或在发病前14天内到达过该类地区。

(2) 从事与毛皮等畜产品密切接触的职业;接触过可疑的病、死动物或其残骸,食用过可疑的病、死动物肉类或其制品;在可能被炭疽芽胞污染的地区从事耕耘或挖掘等活动。

2. 临床表现

(1) 在面、颈、手或前臂等暴露部位的局部皮肤出现不明原因的红斑、丘疹、水疱,周围组织肿胀及浸润,继而中央坏死形成溃疡性黑色焦痂,焦痂周围皮肤发红,肿胀,疼痛不明



显。该部位的回流淋巴结肿大且常化脓,伴有发热、头痛、关节痛等。少数严重病例,局部呈大片水肿和坏死。

(2)急性起病,发热,腹胀,腹部剧烈疼痛,腹泻,通常为血样便或血水样便。可有恶心、呕吐,呕吐物中含血丝及胆汁。可有消化道以外症状和体征。

(3)高热,呼吸困难,可有胸痛及咳嗽,咳极黏稠血痰。肺部体征常只有散在的细湿啰音。胸部 X 线的主要表现为纵隔影增宽。常见胸腔积液。

(4)剧烈头痛,呕吐,项强,继而出现谵妄、昏迷、呼吸衰竭,脑脊液多为血性。可继发于(1)~(3)各种症状,也可能直接发生。

(5)严重的全身中毒症状,高热、寒战,感染性休克与弥散性血管内凝血表现,皮肤出现出血点或大片淤斑,腔道中出现活动性出血,迅速出现呼吸与循环衰竭。血液涂片镜检可检出大量革兰阳性大杆菌。可继发于(1)~(3)各种症状,也可能直接发生。

3. 实验室检测

(1)皮肤溃疡的分泌物,痰、呕吐物、排泄物,或血液、脑脊液等标本中,显微镜检查发现大量两端平齐呈串联状排列的革兰阳性大杆菌。

(2)细菌分离培养获炭疽芽胞杆菌。

(3)血清抗炭疽特异性抗体滴度出现 4 倍或以上升高。

(二) 诊断原则

根据流行病学史、临床症状与体征、实验室检查等进行综合分析,患者应具有细菌学或血清学诊断阳性结果方可确诊。

(三) 诊断

1. 疑似病例 具有流行病学史中的任何一条,并具有临床表现之一者。

2. 临床诊断病例 具有实验室检测中的镜检结果,并具有临床表现之一者。

3. 确诊病例 临床诊断病例,并具备实验室检测的(2)

或(3)任何一项者。

4. 病型 根据临床表现不同分为5型:分别为体表感染(皮肤)炭疽,经口感染(肠)炭疽,吸入感染(肺)炭疽,脑膜炎型炭疽,败血症型炭疽。

五、治疗

(一)一般治疗

对症治疗。有明显毒血症症状者,可给予糖皮质激素。

(二)皮肤炭疽的局部处理

皮损处切忌抚摸、挤压,以免病原菌扩散产生败血症。眼鼻危险三角区挤压还可引发脑膜炎。皮损不做外科切开引流,以防感染扩散。可用消毒液,如1:2000高锰酸钾液,或2%的过氧化氢液洗,涂1%龙胆紫液,或抗生素软膏,创面用四环素软膏纱布片覆盖后包扎。患肢可予以固定和抬高。

(三)病原治疗

病原学治疗是关键。用药前应采集标本做细菌培养及药物敏感性试验,并及时合理进行抗菌药物治疗的试验性。

青霉素G为治疗本病的首选药物,吸入性炭疽和脑膜炎炭疽中最常用。对生物武器炭疽可以应用喹诺酮类或多西环素口服1~2周,克林霉素有抗外毒素作用。暴露后预防吸入性炭疽需要连续用药60天。

六、预后与预防

80%的未经治疗的皮肤炭疽可以自愈,但是吸入型炭疽、脑膜炎型及败血症型炭疽预后不良。细菌的毒力与预后密切相关。

预防:隔离患者就地治疗,减少污染;患者周围环境彻底消毒(焚烧和高压为主);隔离吸入性炭疽的接触者;预防性用药;特定人群疫苗接种。炭疽疫苗的应用未证明明显有效,我国在炭疽的常发地区人群,如皮毛加工与制革工人、畜



牧员以及与牲畜密切接触者中,应每半年或一年预防接种一次。

(李晓波)

参考文献

1. 中华人民共和国卫生部. 炭疽诊断标准(WS283 - 2008).
2. 中华医学会传染病学会炭疽病诊断治疗与处置方案(2005年版).
3. http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/submenus/sub_anthrax.htm.
4. <http://www.who.int/csr/disease/Anthrax/anthraxfaq/en/>.
5. <http://www.bt.cdc.gov/agent/anthrax/>.
6. <http://www.emedicine.medscape.com>.



一、基础知识

梅毒(syphilis)是由梅毒螺旋体引起的一种性传播疾病,可侵犯全身的各器官,产生多种多样的症状和体征。梅毒分为获得性梅毒和先天性梅毒2种。获得性梅毒主要通过性交传染,也可通过血液和检查器械等传染;先天性梅毒是梅毒螺旋体由母亲通过胎盘感染胎儿。梅毒从病期上又可分为早期梅毒和晚期梅毒,早期梅毒有传染性,晚期梅毒无传染性。

二、流行病学

(一)流行病学现状

梅毒的起源尚不清楚,梅毒在全球已经有数百年的流行史。据世界卫生组织估计,全球每年新感染的梅毒患者约有1200万例,每年新增的先天梅毒估计超过100万例。自1996年以来,梅毒发病率在欧盟许多国家重新出现增长。在美国,2000年以来获得性梅毒再次增多,2004年发病率为0.8/10万。在先天性梅毒方面,1991年以来发病率下降了92%,2004年发病率为8.8/10万活产儿。

新中国成立前我国梅毒曾十分猖獗,新中国成立后,由于政府采取了封闭妓院等政策,梅毒发病率迅速下降,1964年,我国宣布在大陆基本消灭梅毒。对外开放以来,梅毒又开始出现,1993年后呈现大幅度上升。2005年全国性病控制中心统计,我国梅毒人数达11万例,发病率达5.7/10万,为





1993年的56倍。1988~2007年间发病率年均上升29.8%，其中1988~1990年间发病率水平为(0.12~0.23)/10万；1991~2000年间水平为(0.16~6.43)/10万；2001~2007年间水平为(6.11~17.16)/10万。2001~2007年间的平均报告发病率是1991~2000年间的4倍，是1988~1990年间的52倍。此外，不同地区梅毒发病率和增长速度相差较大，而性别比例有缩小趋势，男女之比由1988年的2:1缩小至2000年的1:1，并在以后的数年中一直保持该水平，2007年的男女发病率之比为0.9:1。一个严重的问题是先天性梅毒的发病率增长快，由1991年的0.01/10万活产儿上升到2007年的50.3/10万活产儿，发病率年均增长70.3%，2001~2006年间的平均报告发病率是1991~2000年间的32倍。

(二) 病因学

梅毒的病原体为苍白螺旋体，密螺旋体属。菌体细长、柔软、弯曲呈螺旋状，是运动活泼的单细胞微生物。菌体长6~15 μm ，直径为0.1~0.2 μm ，有6~14个螺旋，透明不易染色。梅毒螺旋体的抵抗力极弱，在体外不易生存，对干燥、热、冷尤为敏感。离体后干燥1~2小时即可死亡，在血液中4 $^{\circ}\text{C}$ 经3天可死亡，加热40 $^{\circ}\text{C}$ 3小时即死亡。对化学消毒剂敏感，如1%~2%石炭酸中数分钟死亡。肥皂水能立即将其杀死。对青霉素、四环素等均敏感。

梅毒的传染源是梅毒患者，其传染方式主要是接触传染(获得性梅毒)和垂直传染(先天性梅毒)。对于获得性梅毒，性接触是最主要的传播途径，约95%是通过性接触而传染；少数可通过间接途径传染，如接触被患者分泌物污染的物品、接吻、哺乳、文身、血液传染等，梅毒螺旋体通过皮肤黏膜上小的伤口侵入人体，然后到达局部淋巴系统，通过血液传播到全身。先天性梅毒是孕期感染梅毒的孕妇通过胎盘感染胎儿的。机体感染梅毒螺旋体后所产生的体液免疫对机体没有保护功能，保护性免疫为细胞免疫。

三、临床表现

根据传染途径的不同梅毒可分为获得性梅毒与先天性梅毒;根据其病期又可分为早期梅毒和晚期梅毒。

(一) 获得性梅毒

通过性关系传播的梅毒,包括早期梅毒和晚期梅毒。早期梅毒病期在2年以内,包括一期梅毒(硬下疳)、二期梅毒和早期潜伏梅毒。晚期梅毒病期在2年以上,有皮肤黏膜梅毒、骨、眼梅毒、心血管梅毒、神经梅毒和晚期潜伏梅毒等。

1. 一期梅毒 主要症状为硬下疳,出现在感染后2~4周,开始时为丘疹或米粒大小红斑,后隆起,形成硬结,很快破溃糜烂,有浆液性渗出。大部分发生于生殖器部位,男性多在阴茎包皮、冠状沟、系带或龟头上,同性恋男性常见于肛门、肛管或直肠,女性多在大、小阴唇或子宫颈、乳房,个别发生舌部损害。患者大多伴腹股沟淋巴结肿大,无压痛也不破溃。

硬下疳的特点:①触诊有软骨样硬度;②无疼痛及压痛(无继发感染时);③损害数目通常仅为1个,直径1~2cm大小,圆形或椭圆形;④损害表面清洁,境界清楚。不经治疗,经3~4周自然消失,不留瘢痕。

2. 二期梅毒 感染后在2年以内发病者,一般发生在感染后7~10周或硬下疳出现后6~8周。出现全身各系统表现,包括皮肤和黏膜损害、全身淋巴结肿大、脱发,以及关节、眼、神经系统病变等。往往有低热、全身不适、淋巴结肿大、关节酸痛等前驱症状。

(1) 皮肤损害:大多广泛对称分布,发展和消退均缓慢,客观症状明显而主观症状轻微,破坏性小。可为不同表现的皮疹(如:斑疹、斑丘疹、丘疹鳞屑性梅毒疹、毛囊疹、雅司样疹、脓疱疹、蛎壳状疹等)以及肛门外生殖器部位的扁平湿疣(由扁平湿丘疹融合而形成,稍高出皮面,表面潮湿糜烂)。

(2) 梅毒性脱发:为小而分散的斑片状脱发,呈虫蚀状,



主要发生于颞颥部及后枕部。

(3) 黏膜损害:口唇和颊内侧的黏膜斑(黏膜红肿、糜烂、上覆灰白色渗出物)。

(4) 骨损害:可发生骨膜炎、关节炎等。出现四肢长骨和大关节疼痛,晚上和休息时较重,白天及活动时较轻。

(5) 眼梅毒:少见,可发生虹膜炎、虹膜睫状体炎、脉络膜炎、视神经炎和视网膜炎等。

未经治疗或治疗不彻底的患者,可在症状消失后的2年内再发生症状,称为二期复发梅毒。

3. 三期梅毒(晚期梅毒) 30% ~ 40% 未经治疗的梅毒患者可在2年后进展为晚期梅毒,出现树胶肿性梅毒、心血管梅毒和神经梅毒等。由于诊疗水平的提高,三期梅毒目前已经很少见。

(1) 皮肤黏膜表现:主要为树胶肿(皮下结节,中心软化,发生溃疡,排出树胶样或血性脓液),结节性梅毒疹(多发性皮下小结节)。其破坏性大,愈后有萎缩性瘢痕。

(2) 骨关节梅毒:可为骨膜炎,或为树胶肿性骨炎。可形成死骨及皮肤溃疡。

(3) 心血管梅毒:多发生在感染后10~30年,有梅毒性单纯主动脉炎(主动脉扩张,自觉胸骨后不适感或疼痛,或阵发性呼吸困难)、梅毒性主动脉瓣闭锁不全(血液不能有效地输出,使心脏扩大,出现脉压增加,水冲脉,严重时发生充血性心力衰竭,导致死亡)、梅毒性主动脉瘤(常见于升主动脉,瘤体对胸骨产生压迫甚至隆起,压迫周围器官引起相应的症状和体征,如果血管瘤突然破裂可引起死亡)。

(4) 神经梅毒:各期梅毒(包括早期梅毒和晚期梅毒)都可能侵犯中枢神经系统,发生神经梅毒。大多数患者是在感染后,没有得到及时、有效的治疗,或者机体的免疫力低下,而发生神经梅毒。神经梅毒可分为3类,即无症状神经梅毒、脑膜血管梅毒和脑实质梅毒。

1) 无症状神经梅毒:指脑脊液有异常变化,无因梅毒所

致的神经症状与体征。

2) 脑膜血管梅毒:累及脑膜、脑血管和脊髓。可出现颅内压增高及脑神经麻痹的症状,如,头痛、呕吐、视觉异常、感觉异常、四肢肌肉萎缩、四肢及躯干感觉丧失。

3) 脑实质梅毒:累及脑实质,引起神经元及轴索的变性。典型的临床表现为麻痹性痴呆、脊髓痨和视神经萎缩。患者出现精神异常、共济失调、耳聋及失明等。

4. 潜伏梅毒(隐性梅毒) 有梅毒感染史,但目前无任何梅毒的临床症状和体征,仅梅毒血清学试验阳性,没有其他可引起梅毒血清学试验阳性的疾病存在,脑脊液检查正常。感染后2年之内的为早期潜伏梅毒,2年之后为晚期潜伏梅毒。

(二) 胎传梅毒(先天梅毒)

通过母亲胎盘传播的梅毒。早期先天梅毒发病年龄小于2岁,晚期先天梅毒发病年龄大于2岁。

1. 早期先天梅毒(2岁以内) 患儿一般出生为低体重,消瘦、形似小老头,早期最常见的为梅毒性鼻炎,因流涕、鼻塞导致呼吸与吸乳困难。皮疹多见于掌跖、口周、臀部等处,为深红色斑,有时有脓疱,破溃后形成糜烂、大片脱屑,口周可形成放射状皲裂,有特异性。梅毒性喉炎可造成声音嘶哑,表现为失音性啼哭。可有骨炎与骨膜炎。还可口腔黏膜斑、贫血及肝、脾、淋巴结肿大等。

2. 晚期先天梅毒(2岁以上) 临床表现大致与后天三期梅毒的表现相同。以实质性角膜炎、哈钦森(Hutchinson)齿、马鞍鼻、神经性耳聋等为较常见体征,还可出现皮肤、黏膜树胶肿及骨膜炎等。

3. 先天潜伏梅毒 表现同获得性潜伏梅毒,但感染源于母体。

四、辅助检查

1. 组织及体液中梅毒螺旋体的检查 有暗视野显微镜检查、免疫荧光染色或直接荧光抗体试验、银染色等,最易查





到梅毒螺旋体的皮损有硬下疳、扁平湿疣和梅毒黏膜斑,其他皮损不易查到。

2. 梅毒血清试验 分为两类:①非螺旋体抗原血清试验:包括性病研究实验室试验(VDRL)、血清不加热的反应素玻片试验(USR)及快速血浆反应素环状卡片试验(RPR),这类试验可进行定量(滴度)分析,敏感性高但特异性低,可出现生物学假阳性,一般作为筛选试验,这类试验的优点是可根据抗体滴度的变化判断疗效、复发及再感染。②螺旋体抗原血清试验:主要有荧光螺旋体抗体吸收试验(FTA-ABS)和梅毒螺旋体血凝试验(TPHA)、酶联免疫吸附试验(ELISA)、免疫印迹试验、多聚酶链反应(PCR)等,这类试验敏感性和特异性均高,一旦阳性,则不管治疗与否或疾病是否活动,通常终生保持阳性,主要作为确诊试验,不能用于疗效、复发和再感染的观察。

一些感染性疾病如结核、传染性单核细胞增多症、自身免疫性疾病如红斑狼疮可有梅毒血清的阳性反应,称为梅毒血清生物学假阳性,应当予以注意。

3. IgM型抗体检测 由于IgM型抗体出现早,敏感性和特异性高,不能通过胎盘,可随体内梅毒螺旋体消失而消失,所以可用于确诊先天性梅毒、一期梅毒,对梅毒的治愈、复发和再感染的判断有意义。

4. 其他 除上述检查外,神经梅毒还可进行脑脊液检查如细胞计数(白细胞计数 $\geq 10 \times 10^6 / L$)、蛋白定量(总蛋白量 $> 500 \text{mg/L}$)和脑脊液梅毒血清学试验(VDRL或FTA-ABS阳性)检测等。

五、诊断

梅毒的诊断主要根据有不洁性接触史、相应的临床表现和实验室检查综合判断。其中实验室检查很重要,常常为确诊手段。当临床或实验室检查不吻合时,咨询临床经验丰富的专科医师十分重要。

六、治疗

(一) 治疗原则

早期发现、早期治疗、正规用药、定期复查。力争达到临床和血清学都治愈。对传染源及其性伴侣,应动员接受检查或治疗。治疗期间禁止性生活。

(二) 治疗方案

1. 早期梅毒(包括一期梅毒、二期梅毒、早期潜伏梅毒)

(1) 青霉素:普鲁卡因青霉素 G80 万 U/d,肌注,连续 10~15 天;或苄星青霉素 G 240 万 U/次,分两侧臀部肌注,每周 1 次,共 2~3 次。

(2) 对青霉素过敏者:口服四环素 500mg,4 次/天,连服 15 天,总量 30g(孕妇、儿童、肝功能不全者禁用);或口服红霉素 500mg,4 次/天,连服 15 天。或强力霉素 100mg,2 次/天,连服 15 天。美国 CDC 推荐头孢三嗪作为青霉素过敏的早期梅毒的二线治疗药物。具体方案为:头孢曲松 1g,肌肉注射,1 次/天,连用 8~10 天。

2. 晚期梅毒(包括二期复发梅毒)

(1) 青霉素:普鲁卡因青霉素 G:80 万 U/d,肌注,连续 20 天为一疗程,也可考虑给第二个疗程,疗程间休药 2 周。或苄星青霉素 G240 万 U,1 次/周,肌注,共 3 次。

(2) 对青霉素过敏者:选用四环素、红霉素、强力霉素,剂量同早期梅毒治疗,但须口服 30 天。

3. 心血管梅毒 应住院治疗,如有心力衰竭,应予以控制后,再开始驱梅治疗。

(1) 青霉素:为避免吉-海反应,青霉素注射前一天口服泼尼松,10mg,2 次/天,连服 3 天。水剂青霉素 G 从小剂量开始,逐渐增加剂量。首日 10 万 U,1 次/天,肌注;次日,10 万 U,2 次/天,肌注;第三天 20 万 U,2 次/天,肌注;自第四天用普鲁卡因青霉素 G,80 万 U/d,肌注,连续 15 天为一疗程,共 2 个疗程(或更多),疗程间休药 2 周。不能用苄星青霉素。



(2)对青霉素过敏者:选用四环素、红霉素、强力霉素,剂量同晚期梅毒治疗。

4. 神经梅毒 应住院治疗,为避免吉-海反应,青霉素注射前一天口服泼尼松,10mg,2次/天,连服3天。

(1)水剂青霉素G 300万~400万U/次,静脉滴注,4小时/次,10~14天为一疗程,间隔2周,重复1个疗程或接着再用苄星青霉素G 240万U,肌注,1次/周,共3周。或普鲁卡因青霉素G 240万U/d,肌注,同时口服丙磺舒,每次0.5g,4次/天,共10~14天,接着再用苄星青霉素G,240万U,肌注,1次/周,共3周。

(2)青霉素过敏者,选用四环素、红霉素、强力霉素,剂量同晚期梅毒治疗。美国CDC推荐头孢曲松2g,肌注或静脉滴注,1次/天,连续10~14天,作为青霉素过敏的神经梅毒的二线治疗药物。

5. 妊娠梅毒

(1)普鲁卡因青霉素G 80万U/d,肌注,连续10天。妊娠初3个月治疗1个疗程,妊娠末3个月治疗1个疗程。

(2)青霉素过敏者只选用红霉素(禁用四环素),服法及剂量同非妊娠期患者,妊娠初3个月与妊娠末3个月各进行一疗程,但其所生婴儿应该用青霉素补治。

6. 先天梅毒

(1)早期先天梅毒(2岁以内):如无条件检查脑脊液者,可按脑脊液异常者治疗。脑脊液异常者:水剂青霉素G,10万~15万U/(kg·d),出生后7天以内的新生儿,以每次5万U/(kg·d),静脉注射每12小时1次;出生7天以后的婴儿每8小时1次,直至总疗程10~14日。或普鲁卡因青霉素G,5万U/(kg·d),肌注,每日1次,疗程10~14天。脑脊液正常者:苄星青霉素G,5万U/(kg·d),分两侧臀部1次肌注。

(2)晚期先天梅毒(2岁以上):对较大儿童的青霉素用量,不超过成人同期患者的治疗用量。青霉素:水剂青霉素

G, 20 万 ~ 30 万 U/(kg · d), 每 4 ~ 6 小时 1 次, 静滴或肌注, 疗程 10 ~ 14 天。或普鲁卡因青霉素 G, 5 万 U/(kg · d), 肌注, 疗程 10 ~ 14 天。可给予第二个疗程。青霉素过敏者改用红霉素, 7.5 ~ 12.5mg/(kg · d), 分 4 次口服, 连服 30 天; 8 岁以下儿童禁用四环素。

(三) 随访与复治

梅毒在充分治疗后应随访 2 ~ 3 年。第一年内每 3 个月复查一次, 以后每半年复查一次, 包括临床和血清复查, 一期梅毒治疗后 1 年内和二期梅毒治疗后 2 年内, 非螺旋体抗原血清试验应转为阴性, 但有 2% ~ 10% 不转阴。如发现血清复发(血清反应由阴性转为阳性, 或滴度升高 4 倍)或症状复发, 应按晚期梅毒治疗。早期梅毒患者治疗 3 个月后, 梅毒血清抗体如不能下降 4 个滴度, 应视为治疗失败, 应考虑复治, 同时应做神经系统及脑脊液检查, 以便早期发现神经梅毒。

晚期梅毒与晚期潜伏梅毒治疗后血清固定, 需随访 3 年。心血管梅毒及神经梅毒应由有关专科医生随访终生。妊娠梅毒治疗后, 在分娩前应每月检查一次梅毒血清反应, 分娩后按一般梅毒病例进行随访。

七、预后

早期梅毒经充分足量治疗, 大约 90% 早期患者可以达到根治, 下疳期治愈率可达 100%。晚期梅毒出现骨、关节、心血管及神经系统损害, 预后较差。先天梅毒和妊娠梅毒经正规驱梅治疗后预后良好。潜伏梅毒未经治疗者, 1/3 的患者持续隐性感染, 1/3 可发展为晚期显性梅毒, 应积极治疗。

(张建中 李文海)

参考文献

1. Gerbase AC, Rowley JT, Heymann DH, et al. Global prevalence and in-



idence estimates of selected curable STDs. *Sex Transm Infect*, 1998, 74 (Suppl 1) :12 – 16.

2. Saloojee H, Velaphi S, Goga Y, et al. The prevention and management of congenital syphilis: an overview and recommendations. *Bull World Health Organ*, 2004, 82 :424 – 430.

3. Fenton KA, Lowndes CM. Recent trends in the epidemiology of sexually transmitted infections in the European Union. *Sex Transm Infect*, 2004, 80 : 255 – 263.

4. CDC. Sexually transmitted disease surveillance 2004 supplement: syphilis surveillance report. Atlanta GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2005. <http://www.cdc.gov/std/Syphilis2004/SyphSurvSupp2004.pdf> (accessed Jan 11, 2008).

5. Chen ZQ, Zhang GC, Gong XD, et al. Syphilis in China: results of a national surveillance programme. *Lancet*, 2007, 369 (9556) :132 – 138.

6. 中国疾病预防控制中心性病控制中心. 2007 年全国梅毒与淋病疫情分析报告. 性病情况简报, 2008, 22(1) :2 – 13.

7. Workowski KA, Berman SM. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Recomm Rep*, 2006, 55 (RR – 11) :1 – 94.

8. Cha JY, Ishiwata A, Mobashery S. A novel beta-lactamase activity from a penicillin-binding protein of *Treponema pallidum* and why syphilis is still treatable with penicillin. *J Biol Chem*, 2004, 279 (15) :14917 – 14921.

9. Marra CM, Boutin P, McArthur JC, et al. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis*, 2000, 30(3) :540 – 544.

10. 中华医学会编著. 临床诊疗指南 – 皮肤病与性病分册. 北京:人民卫生出版社, 2006. 222 – 226.



钩端螺旋体病(Leptospirosis)是由各种不同型别的致病性钩端螺旋体(简称钩体)引起的急性全身性感染性疾病。通过直接接触带菌的野生动物和家畜的尿液或被尿液污染的水,使钩体通过暴露部位皮肤进入人体而获得的人畜共患病。

一、病原学和流行病学

钩端螺旋体是螺旋体微生物,可导致重大的、具有广泛临床表现的动物源性传染病。鼠和猪是两个主要传染源,至少有160种哺乳动物可以作为宿主。通过接触受感染动物的尿、血、组织或暴露于受污染的环境可传播该病。宿主的尿中可以发现钩体,且可在水中存活数月。钩体病最常见于热带发展中国家。人群对本病普遍易感,常与疫水接触者多为农民、渔民、下水道工人、屠宰工人及饲养员。病后可获得较强的同型免疫力。好发季节为7~9月。从外地进入流行区的人群,由于缺乏免疫力,往往比本地人容易患病。

二、发病机制

病原体可通过破损皮肤或完整的黏膜进入宿主体内,迅速繁殖形成钩体血症并广泛播散至全身各脏器(包括脑脊液和眼部)。在发病初的4~10天内可从血和脑脊液(CSF)中分离出病原体。钩体能破坏血管壁,导致血管炎、漏出、渗出、出血。血管炎是本病最主要的特征。轻者常无明显内脏器官损伤,病理改变轻微,而感染中毒性微血管功能的改变





较为显著。所有的内脏器官均可受累,往往由于某个脏器病变突出,而出现相应的临床类型,如肺弥漫性出血型、黄疸出血型、肾衰竭型和脑膜脑炎型等。

三、临床表现

1. 潜伏期 1~2周(范围在2~20天)。

2. 无黄疸型钩体病 病程分两期,症状轻,可见于90%有症状的患者。

(1) 流感样表现:发热、剧烈头痛、恶心、呕吐。肌痛是此病的一个重要特征,特别是腓肠肌、背部和腹部肌肉受累时。

(2) 体检多表现为发热伴结膜充血,有时可见皮疹。症状1周内消失,间隔1~3天后再次出现,伴随抗体产生。

(3) 症状在第2期较轻,但是15%的患者会进展为临床表现明显的无菌性脑膜炎。更多的患者表现为无症状的脑脊液淋巴细胞增多。也可出现虹膜炎、脉络膜视网膜炎和葡萄膜炎。症状通常在数日内消失,也可持续数周至数月。

3. 黄疸型钩体病 病情严重,病死率达5%~15%。

(1) 开始症状较轻,4~9天后病情加重,但此型并不分为两期。

(2) 有黄疸、肝脾肿大、腹部触痛表现。

(3) 少尿或无尿,可进展为伴随急性肾小管坏死的肾衰竭。

(4) 可出现咳嗽、呼吸困难、胸痛、咯血。

(5) 常有出血表现,如鼻衄、皮肤瘀点、瘀斑和紫癜。

(6) 脑膜炎或脑膜脑炎。

(7) 横纹肌溶解、溶血、心肌炎、心包炎、心律失常、充血性心力衰竭、休克、急性呼吸窘迫综合征、胰腺炎及多器官功能衰竭都可能出现。

另外,妊娠期感染钩端螺旋体可以导致死胎、流产、死产、先天性钩端螺旋体病,但报道较少。

四、实验室检查

- (1) 可有肾功能不全,尿沉渣异常,蛋白尿。
- (2) 血沉增快,白细胞明显增多和血小板减少。
- (3) 胆红素和碱性磷酸酶升高,转氨酶轻度升高。
- (4) 凝血酶原时间延长,肌酸磷酸激酶升高。
- (5) 弥漫性肺泡出血可致影像学上表现为斑片状病变。

五、诊断

1. 血清学试验 凝集溶解试验(凝溶试验)有较高的特异性和敏感性,凝集素一般在病后7~8天出现,逐渐升高,以超过1:400效价为阳性,可持续数月或数年。间隔2周双份血清,效价增高4倍以上为阳性。酶联免疫吸附试验(ELISA)比凝溶试验阳性出现时间更早和更灵敏。

2. 病原体分离 发病最初10天内血、脑脊液及发病1周后的尿中可分离培养出病原体。病原体培养通常在2~4周内呈阳性(范围在1周至4个月之间)。

3. 鉴别诊断 登革热、疟疾、病毒性肝炎、汉坦病毒感染、立克次体病、急性风湿热等。

六、治疗

1. 抗生素治疗 抗生素治疗应尽早开始,最好在发病5天内,不必等到血清学及病原学检查结果阳性。重型病例应静脉注射大剂量青霉素,静脉注射阿莫西林、红霉素均有效。轻型病例可以口服多西环素(100mg, bid, 5~7天)、氨苄青霉素(500mg, qid)、阿莫西林或红霉素。三代头孢,如头孢曲松、头孢噻肟,以及喹诺酮类抗生素也有效。

赫氏反应多发生于首剂青霉素注射后30分钟~4小时内,由于大量钩体被杀灭后释放毒素所致,其症状为突然寒战、高热、头痛、全身酸痛,心率、呼吸加快,可伴有血压下降、休克、体温骤降等,应立即应用氢化可的松200~300mg静滴



或地塞米松 5 ~ 10mg 静注,并用镇静降温、抗休克等治疗。

2. 对症和支持治疗 卧床休息,保持水、电解质平衡,避免应用加重肝肾功能损伤的药物。对呼吸衰竭的患者进行机械通气,对肾衰竭的患者可以进行腹膜透析或血液透析。近年来,有效的支持治疗和透析减少了该病的死亡率。

七、预防

1. 管理传染源 确认特定区域的传染源动物的种类,疫区灭鼠,发现疫情,应将动物与人隔离,搞好动物宿主的检疫工作,劝说人们不要将食物随意放置。

2. 切断传播途径 加强对动物宿主粪便的管理,对污染的水源进行消毒。

3. 保护易感人群 除个人防护外,可采用多价疫苗。

(武楠)

参考文献

1. 陈灏珠、廖履坦、杨秉辉等,实用内科学(第12版),北京:人民卫生出版社,2005. 626 - 633.
2. Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control. http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_CSR_EPH_2002.23.pdf.
3. Guidelines for prevention and control of leptospirosis. <http://www.whoindia.org>.



莱姆病是一种由伯氏疏螺旋体所引起,经硬蜱为主要传播媒介的自然疫源性疾。典型临床病变为早期的皮肤损害(慢性游走性红斑)、中期的心脏和神经系统损害以及晚期的关节病变。

一、流行病学

其病原体是博柔疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*),有鞭毛,革兰染色阴性。啮齿类动物是其贮存宿主,鼠是其主要贮存宿主,在美国主要是白足鼠,在我国主要是黑线姬鼠。现已证实狗、牛、羊、马等脊椎动物也存在莱姆病的感染。患病和携带病原体的动物(主要是鼠)是其传染源。该病由硬蜱属蜱传播。达敏硬蜱、太平洋硬蜱是美国的主要传播媒介,全沟硬蜱、粒形硬蜱和二棘血蜱是我国的主要传播媒介。蜱必须吸血 24 小时以上才能传播疾病。进入或居住于林区及农村的人群高发。美国调查结果显示男性略多于女性(53%比 47%),5~9 岁儿童发病率最高(平均年发病率 8.6/10 万),其次为 55~59 岁人群(平均年发病率 7.8/10 万),20~24 岁人群发病率最低(平均年发病率 3.0/10 万)。莱姆病呈世界流行。是美国最常见的以昆虫为媒介传播的感染性疾病。目前发现我国至少 29 个省(市、自治区)的山林地区人群中存在莱姆病的感染。每年 6~7 月发病率最高,其次是每年 8 月。目前其发病率呈逐年升高趋势,2006 年美国调查结果显示 2006 年发病患者数(19931 例)较 15 年前(1992 年 9908 例)升高 101%。因高达 60% 的莱姆病患者可出现关节病



变,因此致死率高。

二、临床表现

莱姆病临床表现共分为三期。

1. 第一期——局部感染 经过3~32天的潜伏期后,80%的患者在蜱叮咬处出现游走性红斑(erythema migrans, EM)。典型的表现是一个红色的斑疹,逐渐向周围扩展形成环状损害,其外缘呈鲜红色,而中心苍白。

2. 第二期——播散感染 在感染数日或数周内,螺旋体常血行播散到身体其他部位。

(1)可出现继发性环形皮损,其形态与最初的游走性红斑相似。

(2)出现头痛、轻度颈抵抗、寒战、发热、游走性肌肉骨骼疼痛、关节痛和全身不适、乏力。不管是否经过治疗,上述症状均可在数周内消失。

(3)最初脑脊液是正常的;但是,数周或者数月以后,大约15%的患者出现明显的神经系统功能障碍:脑膜炎、脑炎、脑神经炎(包括双侧面瘫)、运动或感觉神经根病变、多神经炎、共济失调、脊髓炎。

(4)约8%的患者心脏受累。最常见的表现是程度不等的房室传导阻滞,也可出现急性心肌心包炎。

3. 第三期——持续感染

(1)在美国,约60%未治疗的患者发生莱姆病关节炎。典型的表现是反复发生的大关节炎(特别是膝关节),持续数周至数月。少数病例可发生骨和软骨受侵蚀的慢性关节炎。彻底根治螺旋体后,关节炎仍持续存在。

(2)慢性神经系统损害少见。影响记忆力、情绪、睡眠的脑病与轴突性多发神经病可伴随出现。在欧洲,B. garinii感染可引起严重的脑脊髓炎。出现头痛、颈强直、睡眠障碍、记忆力和注意力下降常提示出现莱姆病慢性神经系统损害。

(3)慢性萎缩性肢端皮炎是莱姆病晚期的皮肤表现,在



欧洲与亚洲出现,与 *B. afzelii* 感染有关。

以上表现虽然不是莱姆病的特有表现,但肌肉骨骼与精神神经症状的联合出现以及这些症状的易变性和复发性均支持慢性莱姆病诊断。

美国 CDC 调查 1992 ~ 2006 年 248074 例莱姆病患者,结果显示 60.8% 具有临床表现,其中游走性红斑 69.2%,关节炎(短暂的关节水肿发作)32%,神经系统症状 12%,Ⅱ度或Ⅲ度房室传导阻滞 0.8%。具有一个以上临床表现的患者占 12.8%。在非流行区,游走性红斑出现比例(63%)低于流行区,而肌肉骨骼、神经系统、心脏表现(分别为 42.4%、18.6%、1.3%)高于流行区。

三、辅助检查

1. 病原体培养 在 BSK 培养基上进行病原体培养,多作为研究手段。只有在病程早期为阳性。

2. PCR 方法 PCR 的方法检测核酸,关节液阳性率最高,脑脊液次之,血浆和尿液标本的阳性率极低。

3. 血清学检测 常用两步法检测。

先用酶联免疫吸附测定法(ELISA)筛选,再用免疫印迹法(Western)对阳性和可疑阳性的标本进行验证。起病 4 周内应测定特异性 IgM 和 IgG,一个月后,只测定 IgG 即可。

美国疾病控制预防中心(CDC)定义 Western 阳性:10 条 IgG 条带中 5 条及以上阳性或 3 条 IgM 条带中 2 条及以上阳性。

4. 脑脊液检查 目前认为脑脊液鉴定敏感性差,仅 3% 出现脑脊液细胞增多,3% 抗体指数〔即脑脊液莱姆病抗体(ELISA)与血清莱姆病抗体(ELISA)比值〕大于 1,如果抗体指数定义 1.3 为阳性则敏感性更差。

四、诊断

莱姆病的诊断以医生所观察到的临床表现和蜱的可能暴露史为基础。对近期发作(2 ~ 3 周)的典型的游走性红斑



的患者,既不建议也不需要实验室检查进行确诊。但是,对有肌肉骨骼、神经系统或心脏症状的患者推荐使用两步法血清学检测进行确诊。

美国 CDC 提出,符合下列任何 1 条者均可诊断为莱姆病。

1. 在流行区,慢性游走性红斑(单个红斑的直径必须至少为 5cm,并应由医生检查确定);或抗博柔疏螺旋体抗体滴度 $\geq 1:256$ 及 1 个或 1 个以上器官系统受累。

2. 在非流行区,慢性游走性红斑及抗博柔疏螺旋体抗体滴度 $\geq 1:256$;或慢性游走性红斑及 1 个或 1 个以上器官系统受累;或 1 个或 1 个以上器官系统受累及抗体滴度 $\geq 1:256$ 。

许多具有莱姆病表现的患者血清学确认试验阴性,但这些患者发展为持续、复发、难治性莱姆病的风险与血清学确认试验阳性的患者相同。因此,在排除其他疾病的情况下,对具有莱姆病临床表现但血清学确认试验阴性的患者,可诊断为血清学阴性的莱姆病。

五、治疗

大部分莱姆病患者经抗菌治疗可痊愈,但是一部分患者即使应用抗生素治疗仍可发展为持续、复发、难治性莱姆病,因此,必须对莱姆病患者迅速进行评价和立即采取有效治疗。

1. 及时使用抗生素

(1) 研究数据显示及时使用抗生素可预防慢性莱姆病。

(2) 在疑诊莱姆病的患者就需要采用抗生素治疗。

(3) 虽然最适合的抗生素剂量和疗程尚未标准化,但一些数据显示增加剂量和延长疗程有益。

2. 抗生素选择

(1) 口服抗生素

1) 无神经系统和心脏受累,莱姆病可以口服抗生素治疗。

2) 一线药物包括阿莫西林、阿奇霉素、头孢呋辛、克拉霉

素、多西环素和四环素。

(2) 静脉抗生素

1) 对口服抗生素无效的持续、复发或难治性莱姆病患者考虑静脉给药。

2) 对合并脑炎、脑膜炎、视神经炎、关节积液和心脏传导阻滞等表现的患者推荐静脉给予抗生素。

3) 以前头孢曲松、头孢噻肟、青霉素是仅有的常规静脉药。目前静脉用亚胺培南、阿奇霉素和多西环素也是可选择的有效药物,不过后两种药物更常用于口服。

(3) 肌肉注射抗生素

肌肉注射苄星青霉素 $(1.2 \sim 2.4) \times 10^6 \text{U/w}$,适用于口服或静脉抗生素无效或不能耐受的多次复发的莱姆病患者,需要长期治疗。

3. 抗生素疗程 局部感染治疗 14 天,播散感染治疗 21 天,大于 90% 的患者可取得良好疗效。

4. 有神经系统病变的莱姆病 应静脉用药,首选头孢曲松(2g/d,疗程 14 ~ 28 天)。头孢噻肟和青霉素可作为选择用药。

美国神经病学学会质量标准委员会(QSS)推荐意见:

(1) 静脉青霉素、头孢曲松和头孢噻肟治疗外周神经系统莱姆病和中枢神经系统莱姆病(伴或不伴脑实质损伤)是安全有效的(推荐等级 B 级)。

(2) 口服多西环素对治疗外周神经系统莱姆病和不伴脑实质损伤的中枢神经系统莱姆病是安全有效的(推荐等级 B 级)。口服阿莫西林和头孢呋辛酯也可作为替代药物,但缺乏支持证据。

(3) 延长抗生素疗程并不能改善莱姆后综合征的结局,且有可能使不良反应增加,因此不予推荐(推荐等级 A 级)。

5. 有高度房室传导阻滞的患者 开始可静脉应用头孢曲松(或替代药物),房室传导阻滞消失后改为口服,总疗程 28 天。



6. 莱姆病关节炎 口服应用抗生素 30 ~ 60 天或静脉应用头孢曲松 14 ~ 28 天。

六、预防

(1) 尽量避免暴露蜱孳生地区。

(2) 可在暴露皮肤和衣物喷洒含 20% ~ 30% DEET 的杀虫剂。

(3) 迅速除去叮咬的蜱并对疾病早期症状识别和治疗可有效减少莱姆病的发生。

(4) 对于 8 岁以上人群,可在被蜱叮咬 72 小时内给予 200mg 多西环素一次,可有效预防发病。但此方法不作为常规推荐应用。

七、预后

早期治疗效果好。开始治疗的时间越晚,恢复期越长,但大多数患者能恢复,极少有后遗症。可能发生再感染。目前尚无商业化疫苗。

(房继莲)

参考文献

1. Anthony S. Fauci, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th edition. McGraw-Hill Professional, 2008.
2. Rendi Murphree Bacon, Kiersten J. Kugeler, et al. Surveillance for Lyme Disease-United States, 1992 - 2006. MMWR, 2008, 57(SS10): 1 - 9.
3. International Lyme and Associated Diseases Society. Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. Expert Rev Anti Infect Ther, 2004, 2(1 Suppl): 1 - 13. [www. guideline. gov\(NGC\)](http://www.guideline.gov(NGC))
4. JJ Halperin, ED Shapiro, et al. Practice Parameter: Treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 2007, 69: 91 - 102. [http://www. neurology. org/cgi/content/full/69/1/91](http://www.neurology.org/cgi/content/full/69/1/91).



立克次体是一个严格在细胞内生长的革兰阴性球杆菌和短小杆菌家族。啮齿类动物和哺乳动物是贮存宿主,通过蜱、虱、蚤、螨等吸血节肢动物传播。除虱传播斑疹伤寒外,人只是偶尔的宿主。

一、概述

立克次体是介于细菌与病毒之间的微生物,具有以下特点:①需在活细胞内生长。②具有典型的细胞壁。③除 Q 热、战壕热及立克次体痘的立克次体外,均与某些变形杆菌(OX19、OX2、OXK 株)有共同抗原,可行外斐反应以协助诊断。④对广谱抗生素敏感。

立克次体病是由一组立克次体引起的自然疫源性传染病。人立克次体病可分为 5 大组:①斑疹伤寒组(含流行性和地方性斑疹伤寒);②斑点热组(含斑点热、马赛热、澳洲蜱型斑疹伤寒、立克次体痘症);③恙虫热组(含恙虫病);④Q 热组(含 Q 热);⑤阵发性立克次体病组(含战壕热)。

立克次体病的共同特点是:①啮齿类动物(鼠类)是主要贮存宿主。②吸血节肢动物为主要传播媒介。③主要病理改变为广泛的血管周围炎和血栓性血管炎。④主要临床特点是发热、头痛、皮疹(Q 热除外)。⑤广谱抗生素有效。⑥病后可获持久免疫力,各病之间有交叉免疫。

二、蜱传立克次体病

蜱传立克次体病是一组临床表现相似但流行病学和病



因学明显不同的立克次体病。在美国,包括落基山斑点热(RMSF)、人单核细胞埃里希体病(HME)、人微粒孢子虫病(HGA)、Ewingii 埃里希体病和其他蜱传立克次体病。虽然抗生素治疗价廉有效,但由于大部分患者不能在发病2~4天内诊断及治疗(抗生素最佳治疗时机),因此此类疾病仍持续导致严重的疾病和死亡。

(一) 落基山斑点热(RMSF)

1. 流行病学 落基山斑点热是最严重的立克次体病,其病原体为立氏立克次体。在美国,中南及东南各州最为流行。大多数病例发生在5~9月。在美国东部、中部和太平洋海岸是由美国狗蜱传播的;西部是由落基山森林蜱传播的;在美国中南部和德克萨斯州是由辣椒蜱传播的;在亚利桑那州是由褐色犬蜱传播的。平均年发病率为2.2/100万。

2. 发病机制 受感染的蜱叮咬后,唾液中的立克次体即被接种,随着淋巴血液循环播散,定居在内皮细胞内,可播散至血管平滑肌细胞。病理改变为小血管炎,导致皮疹及危及生命的脑、肺和其他脏器并发症。

3. 临床表现 潜伏期平均7天(2~14天)。发病最初2~4天症状无特异性,包括骤然发热、寒战、头痛、不适、肌痛、恶心、呕吐及畏食。几乎每个患者就诊时均伴有头痛症状。儿童常伴有腹痛、精神状态改变、结膜充血。

发病后2~4天,可出现典型的皮疹,首先为手腕、脚踝或前臂的斑丘疹,随后向四肢的其他部位及躯干延伸,皮损起初是苍白的,随后中心出血,皮损变成瘀斑。74%患者发病5~6天以上才出现典型的皮疹。约90%儿童(成人50%~80%)可出现典型的皮疹,且较成人出现早。但应注意约20%的患者皮疹可不出现或不典型。

落基山斑点热患者微循环、体循环及肺循环均受到损伤,导致水肿、低血容量、低蛋白血症、低血浆渗透压、肾前性氮质血症、低血压、非心源性肺水肿以及心脏受累后出现心律不齐。肺部病变常是致死的主要因素,17%患者可出现肺

部病变。中枢神经系统损害是另一个重要的预后决定因素,可出现脑炎、脑膜脑炎。由于严重血管损害而致出血是威胁生命的又一潜在因素。

4. 辅助检查 一般白细胞计数正常,血小板计数减少。外周血涂片正常。

可出现肝脏转氨酶轻度升高、低钠血症。

脑脊液检查细胞增多,单核细胞为主,蛋白中度升高,葡萄糖正常。

可用间接免疫荧光方法(IFA)或酶联免疫吸附试验(ELISA)检测抗体;免疫组化方法(IHC)检测抗原;PCR方法检测核酸;细胞培养方法分离病原体;阳性提示诊断。

5. 诊断 发病最初2~4天内诊断困难,因为只有3%患者具有典型的三联征,即发热、皮疹及已知的蜱暴露史。

流行病学的采集对诊断有非常重要的意义,主要包括3个方面:14天内的蜱叮咬或暴露史;近期流行区旅居史;家族成员、同事或宠物有相同疾病表现。

最常用的血清学检查是IFA,通常在发病后7~10天出现阳性,单次血清抗体滴度 $\geq 1:64$ 或双份血清抗体滴度升高4倍或以上具有诊断意义。在急性期,因为抗体常达不到诊断的滴度,皮肤活检进行抗原免疫组化检查有助诊断。

疑似病例:临床表现符合并且有单次血清抗体阳性的血清学证据(提示现症感染或既往感染)。

确诊病例:临床表现符合+以下任一项。

(1)双份血清抗体滴度4倍或以上升高(IFA或ELISA方法)。

(2)PCR方法核酸检测阳性。

(3)免疫组化(IHC)检测抗原阳性。

(4)细胞培养分离出病原体。

6. 治疗 一旦怀疑此诊断,应立即选择适当的抗生素治疗。延迟治疗可导致严重疾病和致死并发症。

对四环素类高度敏感,多西环素常作为首选。在发病最



初 4 ~ 5 天中接受多西环素或其他四环素治疗, 24 ~ 48 小时内发热可消退。多西环素推荐剂量成人每次 100mg, 每日两次(口服或静脉); 体重小于 45.4kg 的儿童每次 2.2mg/kg, 每日两次(口服或静脉); 治疗应持续至体温恢复正常或临床已改善后 3 天, 因此最短疗程为 5 ~ 7 天, 严重或有并发症的患者需要延长疗程。氯霉素可作为替代药物, 但不良反应较多, 治疗中应监测血清学指标。

7. 预防 目前尚无可用的商业化疫苗。避免蜱叮咬和立即移去附着的蜱是预防的关键。减少蜱孳生地(森林或草地)的暴露。进入蜱孳生地后要仔细检查全身是否有蜱附着。蜱叮咬后不推荐使用抗生素预防。

8. 预后 未经治疗的患者死亡率高达 20%; 即使应用有效的抗生素, 病死率仍达 5%, 多半因为延误诊断。患者通常在 8 ~ 15 天死亡; 少见的暴发性病例可在 5 天内死亡。

(二) 人埃里希体病

埃里希体可在细胞胞浆空泡内形成集落, 称为桑椹体。3 种不同的埃里希体可导致人类感染: 人单核细胞埃里希体病(HME)、人微粒孢子虫病(HGA) 和 Ewingii 埃里希体病。

1. 人单核细胞埃里希体病(HME) 查菲埃里希体是 HME 的病原体, 通过美洲花蜱传播, 白尾鹿是美洲花蜱各阶段的主要宿主及查菲埃里希体的重要的自然贮存宿主。大多数病例发生在美国东南部、中南部及新英格兰。多数患者是男性, 70 岁以上的人群发病率最高。每年 4 ~ 9 月为发病高峰。美国平均年发病率为 0.7/100 万。最常感染单核细胞, 外周血涂片可见到细胞胞浆内吉姆萨染色的桑椹体。在 8 天的中位潜伏期(5 ~ 14 天)后, 患者出现发热、头痛、肌痛、不适; 也可出现恶心、呕吐、腹泻、咳嗽及意识模糊。成人仅 1/3 出现皮疹, 儿童 66% 可出现皮疹。典型的皮疹常在发病后 5 天出现, 可以是瘀点性皮疹、斑丘疹, 也可为弥漫性红斑。疾病可以很严重, 至少 50% 的患者需要住院治疗。并发症包括中毒性休克综合征、呼吸窘迫、脑膜脑炎、暴发性感染



及出血。白细胞减少、血小板减少及血清转氨酶升高常见。诊断通常基于临床表现,PCR 方法检测核酸或 IFA 检测血清抗体滴度(双份血清抗体滴度 4 倍或以上升高或单次血清抗体滴度 $\geq 1:128$ 提示诊断)确定诊断。外周血涂片桑椹体相对少见。死亡率接近 3%。治疗首选多西环素同 RMSF,氯霉素体外证实无效。预防同 RMSF。

2. 人微粒孢子虫病(HGA) 嗜巨噬细胞埃里希体是 HGA 的病原体,在美国中北部和新英格兰主要由肩突硬蜱传播,在加利福尼亚州北部主要由太平洋硬蜱传播。鹿、驼鹿、野鼠是其贮存宿主。美国平均年发病率为 1.6/100 万,高于 HME。5~7 月是发病高峰。60~69 岁人群发病率最高。主要感染粒细胞。在 5~21 天潜伏期后,患者出现发热、头痛、肌痛、不适等流感样症状。少数患者出现恶心、呕吐、腹泻、咳嗽或意识模糊。皮疹少见。呼吸窘迫、中毒性休克综合征、机会感染是令人担心的并发症。尽管病死率低下(小于 1%),但将近 7% 患者需要重症监护。可伴有白细胞、血小板减少、血清转氨酶水平升高。60% 以上患者其外周血涂片可在中性粒细胞胞浆内显示桑椹体。行 PCR 检测或间接免疫荧光法检测抗体滴度升高可确定诊断。首选多西环素治疗同 RMSF。氯霉素在体外证实无效。如怀疑同时合并莱姆病,则抗生素疗程延长至 10~14 天。预防同 RMSF。

3. Ewingii 埃里希体病 美洲钝眼蜱是 Ewingii 埃里希体病的传播媒介,主要分布在美国南部、中南部及新英格兰。狗和鹿可自然感染。大多数发生在免疫功能减退患者。临床表现类似于 HME,但相对较轻。潜伏期 5~14 天,可出现发热、头痛、肌痛、恶心、呕吐症状,皮疹少见。治疗类似于 HME。外周血涂片在细胞胞浆内见到吉姆萨染色的桑椹体可提示诊断。双份血清抗体(IFA 或 ELISA)滴度升高 4 倍或以上可确诊。治疗首选多西环素。

4. 疑似病例 临床表现符合 + 单次血清抗体阳性(IFA 法)或白细胞胞浆内可见桑椹体。



5. 确诊病例 诊断标准同 RMSF。

(三) 立克次体痘

立克次体痘是一种由小蛛立克次体引起、由鼠寄生的螨为传播媒介的疾病。主要见于美国和前苏联。近年来我国也有报道。

人被螨叮咬后,首先在叮咬部位形成丘疹,逐渐中心形成水疱,变为一种无痛性黑色痂壳的焦痂。焦痂引流部位淋巴结肿大。在10~17天的潜伏期后,出现寒战、发热、头痛、不适及肌痛标志疾病的发作。在发病后2~6天出现全身斑疹,随之进展至丘疹、水疱并结痂,愈合后不留瘢痕。外斐试验阴性,可作补体结合试验及分离病原体以确诊。一般病情较轻,多在6~10天内缓解。治疗药物包括多西环素(100mg,每日2次,用1~5天),环丙沙星(750mg,每日2次,用1~5天)或氯霉素(500mg,每日4次,应用7~10天)。预防措施主要是灭鼠灭螨。

(四) 蚤及虱传斑疹伤寒组立克次体病

1. 地方性斑疹伤寒(也称鼠型斑疹伤寒)

(1)流行病学:其病原体是莫氏立克次体,鼠为贮存宿主,蚤为传播媒介。人将含有莫氏立克次体的蚤粪抓入蚤叮咬破损处而感染。现发病率逐年降低,现美国报道每年发病不到100例,全年均可发病。40%患者无明确蚤叮咬史,但有动物接触史,包括猫、负鼠、浣熊、臭鼬及鼠。

(2)临床表现:潜伏期7~14天。几乎100%患者均有发热(一般持续3~7天),可伴有头痛(41%~90%)、关节痛(40%~77%)、恶心呕吐(3%~48%)等症状。20%~80%患者出现皮疹,通常在发热后1周出现,持续1~4天,为斑丘疹,躯干多于四肢,很少累及脸部、手掌或足底。肺部表现常见,导致干咳。胸部X光片检查时几乎1/4患者有间质性肺炎、肺水肿及胸腔积液导致的肺部致密影。腹痛、意识模糊、木僵、癫痫发作、共济失调、昏迷及黄疸相对少见。实验室异常包括贫血、白细胞减少、血小板减少、低蛋白血症、转氨酶



水平升高等。男性、非洲裔、G6PD、老年患者、延迟诊断、肝肾功能不全、中枢神经系统异常及肺功能不全患者病情更严重。

(3) 实验室诊断:应用 IFA 进行抗体检测(是金标准),如双份血清抗体滴度 4 倍或以上升高或单次血清抗体滴度 $\geq 1:128$,可确定诊断。另外可应用免疫组化检测莫氏立克次体抗原或 PCR 进行莫氏立克次体扩增或来确定诊断。细胞培养很难分离出病原体,仅作为科研。

(4) 治疗:多西环素(100mg,每日 2 次,口服或静脉),用 7~15 天,适用于儿童和非妊娠妇女,持续至症状缓解后 3 天。氯霉素(500mg,每日 4 次,应用 7~15 天)可作为替代药物。

(5) 预后及预防:大多数患者呈现急性自限性无并发症的病程。未经治疗的患者死亡率约 4%,应用适当抗生素治疗后死亡率明显降低(1%)。灭鼠灭蚤是预防此病的关键。

2. 流行性斑疹伤寒(虱传斑疹伤寒)

(1) 流行病学:由普氏立克次体引起,经人体虱传播。冬春季高发。虱在吸患者血时,该病原体进入体虱,当再叮咬他人时,通过搔抓使病原体通过皮肤破损处进入他人体内而感染。Brill-Zinsser 病是流行性斑疹伤寒急性期过后数年的复发,导致轻型斑疹伤寒,说明普氏立克次体可在宿主体内保持休眠,当免疫力减退时疾病重新活化。

(2) 临床表现:潜伏期通常 10~14 天。患者突发高热、剧烈头痛,肌痛、腹痛、咳嗽也较常见。第 5 天左右在躯干上部出现皮疹,并向面部、手掌及足底以外的身体表面扩展。80% 患者可出现中枢神经系统表现(如意识模糊、谵妄、昏迷、听力丧失等)。还可出现脑血栓、多器官病变以及缺血导致的肢体远端的指(趾)坏疽。实验室异常包括血小板减少、转氨酶升高、胆红素升高、血尿素氮升高。如未治疗,死亡率可高达 60%。给予适当的抗生素治疗,死亡率明显下降,仅约 4%。



(3) 实验室诊断:在适宜的临床实验室,应用间接免疫荧光法进行抗体检测,如血清抗体滴度 $\geq 1:128$ 或双份血清抗体滴度4倍或以上升高,可确定诊断。

(4) 预防和治疗:灭虱及防虱是最重要的预防措施。搞好个人卫生,将感染的衣物煮沸或应用杀虫剂除虱也是有效的方法。在疫区的人可注射普氏立克次体疫苗。

应及早应用抗生素。首选多西环素(200mg,每日1次,疗程5天或持续到体温正常后2~4天)。也可选四环素和氯霉素。如治疗48~72小时仍无效,则可排除流行性斑疹伤寒诊断。

(五) 恙虫病

1. 流行病学 其病原体为恙虫病东方体,为立克次体家族的单独一属。鼠类是最重要的贮存宿主,在丛林环境中经恙螨幼虫叮咬传播。感染发生在潮湿的季节。在亚洲、澳大利亚北部及太平洋群岛流行。我国分布广泛,近年发病呈上升趋势。

2. 临床表现 潜伏期4~21天。临床表现从轻度到致命。主要临床特征为发热、特异性焦痂或溃疡(恙螨叮咬部位)、淋巴结肿大、皮疹(充血性斑丘疹)。严重病例可出现多系统损害,出现脑炎、间质性肺炎、心肌炎等。

3. 诊断标准 依据流行病学史、临床表现和实验室结果进行诊断。

①流行季节,发病前3周内曾在或到过恙虫病流行区;②发热;③淋巴结肿大;④皮疹;⑤特异性焦痂或溃疡;⑥外斐试验阳性:单份血清 OXK 效价 $\geq 1:160$;⑦间接免疫荧光试验阳性:双份血清 IgG 抗体滴度4倍及以上升高;⑧PCR 核酸检测阳性;⑨分离到病原体。

疑似病例:①+②+③或①+②+④,且明确排除其他疾病;或在流行季节同时具备②+③+④。

临床诊断病例:疑似病例+⑤;或同时具备①+②+④三项。



实验室诊断病例:疑似病例 + ⑦、⑧、⑨中的任何一项;或临床诊断病例 + ⑥、⑦、⑧、⑨的任何一项。

4. 治疗 首选多西环素〔成人 100mg, 每日 2 次, 退热后 100mg/d 顿服; 8 岁以上小儿每日 2.2mg/kg, 每日 2 次, 退热后按体重 2.2mg/(kg·d) 顿服〕, 也可选用氯霉素(500mg, 每日 4 次, 退热后 250mg, 每日 2 次) 或大环内酯类药物, 疗程一般为 7~10 天。

5. 预后及预防 早期选用有效的抗生素治疗, 预后良好, 极少发生死亡。高龄、孕妇、有其他慢性疾病者预后相对较差。

灭鼠灭螨是主要预防措施, 做好个人防护同样也是有效的预防措施。

(六) Q 热

1. 流行病学 Q 热是人畜共患疾病, 病原体是贝氏柯克斯体(贝氏立克次体), 最主要的传染源是携带病原体的牛、绵羊和山羊, 猫、兔子、鸽子及狗也可以传播疾病。人通过暴露于受感染动物的排除物(如粪便、尿液、牛奶、妊娠产物等), 尤其是分娩时的排除物, 病原体以气溶胶形式播散, 吸入后发生感染。也可通过摄入或直接皮肤穿透而感染。屠宰场工人、兽医以及接触感染动物的农民为高危人群, 但目前在美国军队发病已超过 30 例。

Q 热呈全世界发生, 法国(500/100 万)和澳大利亚(38/100 万)发病率明显高于美国(0.28/100 万)。美国近年发病人数呈上升趋势, 1978~1999 年每年发病人数 21 例, 而 2000~2004 年每年发病人数升至 51 例。男性较女性更易出现症状。

2. 临床表现

(1) 急性 Q 热: 潜伏期为 3~30 天。50%~60% 患者可无症状。发病的患者主要表现包括流感样症状、长期发热、肺炎、肝炎、心包炎、心肌炎、脑膜脑炎及妊娠期感染。肺部 X 线检查常见多圆状模糊影, 高度提示 Q 热肺炎。可伴有血小板减少。但在恢复期, 血小板反应性增多, 易导致深静脉



血栓。

(2)慢性 Q 热:原有心脏瓣膜疾病、血管畸形、免疫抑制或妊娠患者易发展为慢性 Q 热。心内膜炎最常见的慢性 Q 热表现(60% ~ 70%),18% 的患者可无发热。仅在 12% 患者可见到瓣膜赘生物。目前研究发现接受多西环素单药治疗(2 周至 6 个月)的患者一半发展成心内膜炎,而接受多西环素和羟氯喹联合治疗(1 ~ 15 个月)无一人发展为心内膜炎。也可出现主动脉瘤,罕见骨髓炎。

3. 诊断 PCR 方法可用于早期诊断;但血清学检查是最常用的诊断方法,IFA 是常用方法。Ⅱ相抗原的抗体 IgG 滴度 $\geq 1:200$ 或 IgM 滴度 $\geq 1:50$ 提示近期感染;Ⅰ相抗原的抗体 IgG 滴度 $\geq 1:800$ 可诊断慢性感染。

4. 治疗 急性 Q 热,除过敏、妊娠妇女和 8 岁以下儿童(使用三甲氧苄氨嘧啶 320mg/d,磺胺甲基异𧄂唑 1600mg/d 至少 5 周)外,均推荐使用多西环素(100mg,每日 2 次,14 天)治疗。喹诺酮类也是有效药物。

慢性 Q 热治疗应包括至少两种药物。目前推荐对慢性 Q 热心内膜炎联用多西环素(100mg,每日 2 次)及羟氯喹(600mg,每日 1 次)至少 18 个月;不能对羟氯喹耐受的患者可多西环素与喹诺酮类药物联用最少 3 ~ 4 年。多西环素与利福平(300mg,每日 1 次)联用也可作为替代治疗方案。

5. 预防 美国 FDA 目前尚无批准的疫苗。但澳大利亚上市的疫苗证实给予疫苗进行预防 5 年有效率可达 95%。

(房继莲)

参考文献

1. Anthony S, Fauci, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine 17th edition. McGraw-Hill Professional, 2008.
2. Chapman AS, Bakken JS, Folk SM, et al. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichioses, and anaplasmosis-United States: a practical guide for physicians and other health-care

and public health professionals. *MMWR Recomm Rep*, 2006, 55(RR-4):1 - 27.

3. Civen R, Ngo V. Murine Typhus: An Unrecognized Suburban Vector-borne Disease. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(6):913 - 918.

4. Bechah Y, Capo C, Mege JL, et al. Epidemic typhus. *Lancet Infect Dis*, 2008, 8(7):417 - 426.

5. 中国疾病预防控制中心. 恙虫病预防控制技术指南(试行). <http://www.nimc.org.cn/down/view.asp?id=193>.

6. VHartzell JD, Wood-Morris RN, Martinez LJ, et al. Q fever: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc*, 2008, 83(5):574 - 579.





第三十一章



支原体感染

支原体是可以独立生活的最小的微生物,是一种简单的原核细胞,多数呈球形,没有细胞壁,只有3层结构的细胞膜,基因组为一环状双链DNA。细胞膜中胆固醇含量较多,凡能作用于胆固醇的物质(如两性霉素B皂素等)均可引起支原体膜的破坏而使支原体死亡。大多兼性厌氧。它们定居在呼吸道及泌尿生殖道黏膜表面而致病。

一、支原体肺炎

(一)流行病学

肺炎支原体可引起上、下呼吸道疾病,在5~20岁人群中发病率最高。通过吸入气溶胶而感染。5岁以下儿童通常仅表现为上呼吸道疾病,5岁以上儿童及成人通常表现为支气管炎及肺炎。在患有镰刀细胞病的患者,由于其功能性无脾而病情严重。日本NIHIDSC报道,近年其发病率较1999年以前升高10倍。支原体肺炎是社区获得性肺炎最常见的原因之一,占社区获得性肺炎的40%。其中3%~4%患者可发展为重症肺炎,出现呼吸衰竭及急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。

(二)临床表现

潜伏期为1~3周。通常表现较轻,许多患者可无临床症状。上呼吸道症状包括咽痛、发热、头痛、咳嗽等。下呼吸道症状主要为明显咳嗽,无痰或少量咳痰,有时伴有呼吸困难,呼吸衰竭少见。大疱性鼓膜炎(在鼓室膜上的水疱)是罕见的但典型的临床表现。体检时少有异常体征,不到20%患

者可出现胸腔积液。肺外表现较其他呼吸系统疾病常见,25%的患者可出现肺外表现,涉及多系统,可出现多形性红斑、溃疡性口炎、心肌炎、心包炎、脑炎、脑膜脑炎、大脑性共济失调、多神经根炎、横断性脊髓炎、外周神经病、溶血性贫血、凝血病、关节炎、淤胆性肝炎等表现。

(三) 诊断

胸部 X 线检查可显示网状结节状或间质性浸润,多见于下叶。大多数感染不能被确诊。肺炎支原体培养是参考标准,但非常困难。常采用血清学检查(支原体补体结合抗体试验)帮助诊断,定义为恢复期血清抗体滴度较急性期 4 倍及 4 倍以上升高或单次血清抗体滴度 $> 1:128$,可出现假阳性。目前推荐联合血清学检查与 PCR 方法进行诊断。

(四) 治疗

目前关于抗生素治疗尚无共识。一般由肺炎支原体引起的上呼吸道感染不需要抗生素治疗。肺炎通常是自限性的,但有效的抗菌治疗可缩短病程,并减轻咳嗽而减少传播。一旦确诊,多西环素(100mg,每日 2 次)、大环内酯类(如克拉霉素 500mg,每日 2 次或阿奇霉素 500mg,每日 1 次)、氟喹诺酮类(如左氧氟沙星,500mg,每日 1 次)是有效的药物,除阿奇霉素疗程 5 天,其余抗生素应使用 14~21 天。儿童建议使用大环内酯类。

二、生殖道支原体

(一) 流行病学

人型支原体和解脲支原体是最普遍的生殖系统支原体。在贫穷人群中有更高的定植率。

(二) 临床综合征及诊断

支原体感染可导致非淋球菌性尿道炎和非细菌性阴道病,与盆腔感染性疾病相关。

支原体感染还与反应性关节炎以及 Reiter's 综合征相关,尽管这两种疾病通常由沙眼衣原体引起。





下生殖道中普遍存在许多微生物,故在多数病例没有必要进行分离。

微生物学诊断通常超出许多实验室的水平,PCR 方法目前已经有所发展。

(三) 治疗

目前推荐用于非淋球菌性尿道炎和盆腔感染性疾病的治疗均适用于生殖系统支原体疾病的治疗。

一般推荐阿奇霉素 1g 口服每天一次或多西环素 100mg 口服每天两次,共 7 天。莫西沙星 400mg 每日口服 10 天可有效治疗耐阿奇霉素的患者。

对于复发的处理:再次治疗患者的同时应治疗其性伴侣防止再次暴露。

(四) 预防和控制

4“C”:传播途径(contact),治疗的依从性(compliance),降低危险性的忠告(counseling)以及避孕套(condom)的推广和提供。

(房继莲)

参考文献

1. National Institute of Health Infectious Disease Surveillance Center, Tokyo, Japan. Mycoplasma pneumoniae pneumonia. NIHIDSC (2007). <http://idsc.nih.gov/idwr/kanja/weeklygraph/18myco-e.html>.
2. Miyashita N, Obase Y, Ouchi K, et al. Clinical features of severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia in adults admitted to an intensive care unit. J Med Microbiol, 2007, 56 (Pt 12): 1625 - 1629.
3. Sánchez-Vargas FM, Gómez-Duarte OG. Mycoplasma pneumoniae-an emerging extra-pulmonary pathogen. Clin Microbiol Infect, 2008, 14(2): 105 - 117.
4. Centers for Disease Control and Prevention, Workowski KA, Berman SM. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. MMWR, 2006, 55(RR11): 1 - 94.
5. Anthony S, Fauci, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine 17th edition. McGraw-Hill Professional, 2008.



一、基础知识

女性生殖道衣原体感染主要为沙眼衣原体感染,是常见的性传播疾病。在发达国家,沙眼衣原体发病已超过淋病,占性传播疾病的首位。如果这种感染没有发展到上生殖道,即称为单纯性。复杂性衣原体感染是指感染扩散到上生殖器(引起女性盆腔炎性疾病和男性副睾-睾丸炎)和生殖器以外的感染,例如眼部感染。

二、流行病学

沙眼衣原体有 18 个血清型,分别为 A、B、Ba、C; D、Da、E、F、G、H、I、Ia、J、K; L1、L2、L2a、L3。前 4 个血清型主要与沙眼有关,后 4 个可引起性病性淋巴肉芽肿。与泌尿生殖道相关的是中间 10 个血清型(D~K),尤其是 D、E、F 型最常见。D~K 型沙眼衣原体除引起生殖道感染外,还可引起尿道炎、直肠炎、肝周围炎及新生儿肺炎。衣原体感染的高危因素:多个性伴侣、新的性伙伴、社会地位低下、口服避孕药。

衣原体生殖器感染是美国最常报道的感染性疾病,在≤25 岁的人群中流行最高。美国新感染病例为 1000/10000,瑞典为 1200/100000。发病率随年龄增加明显下降。在英国 16~24 岁人群中单纯性衣原体感染的人口患病率男性和女性分别为 2% 和 6%。妇女感染沙眼衣原体可导致多种严重后遗症,包括:盆腔炎性疾病、异位妊娠和不孕。





三、临床表现

临床特点是无症状或症状轻微。

1. 宫颈黏膜炎 宫颈管是衣原体最常见的感染部位。70% ~ 90% 衣原体宫颈黏膜炎无临床症状。若有症状可表现为阴道分泌物增加,呈黏液脓性,性交后出血或经间期出血。若伴有尿道炎,可出现排尿困难、尿急、尿频。妇科检查可见宫颈管黏液脓性分泌物。宫颈管黏膜外翻、红肿、脆性增加。

2. 子宫内膜炎 30% ~ 40% 宫颈炎上行引起子宫内膜炎,表现为下腹痛、阴道分泌物增加、阴道不规则出血。

3. 输卵管炎 8% ~ 10% 宫颈炎可发展为输卵管炎。2/3 的输卵管炎为亚临床型,长期轻微下腹痛、低热。腹腔镜下可见输卵管炎症较重,表现为盆腔广泛粘连及瘢痕形成。远期后遗症可导致异位妊娠及不孕。

四、诊断

泌尿生殖器衣原体感染的妇女可以通过检测尿液或宫颈、阴道分泌物拭子进行诊断。男性泌尿道衣原体感染可以通过尿液检查和尿道拭子检查进行诊断。进行肛交的患者可疑直肠的衣原体感染,则需取直肠拭子样本进行检测。

1. 细胞学检查 临床标本涂片后,行 Giemsa 染色,显微镜下在上皮细胞内找到包涵体。方法简便,但敏感性及特异性低,WHO 不推荐作为宫颈沙眼衣原体感染的诊断手段。

2. 沙眼衣原体培养 诊断沙眼衣原体感染的金标准,敏感性及特异性高,但耗时、经济花费大、需要一定的实验设备。限制临床应用。取材时应注意取到宫颈管的内膜细胞,而不单纯是脓液及粘黏液。

3. 沙眼衣原体抗原检测 针对沙眼衣原体外膜蛋白或脂多糖的抗体检测抗原,是目前临床最常用的方法。包括①直接免疫荧光法,敏感性 80% ~ 85%,特异性 95% 左右;②酶联免

疫吸附试验,敏感性 60% ~ 80%,特异性 97% ~ 98%。

4. 沙眼衣原体核酸检测 PCR 及 LCR(连接酶链反应)敏感性高,但应防止污染导致的假阳性。其中核酸扩增试验最敏感,FDA 已批准用于尿液检查,部分试验方法已被批准用于阴道拭子样本的检测。多数的检测方法,包括核酸杂交检验和核酸扩增试验,均未得到 FDA 的批准用于直肠拭子样本的检测。

五、治疗

治疗衣原体感染患者可以预防其将疾病传染给性伴侣。同时,治疗妊娠的衣原体感染患者可以预防孕期沙眼衣原体传染婴儿。性伴侣的治疗可以有效预防再感染并避免将疾病传染至其他伴侣。

1. 推荐治疗方案 阿奇霉素(希舒美),1g,单次口服;或强力霉素,100mg,口服,每天 2 次,7 天。

2. 替代治疗方案 红霉素,500mg,口服,每天 4 次,7 天;或琥乙红霉素,800mg,口服,每天 4 次,7 天;或氧氟沙星,300mg,口服,每天 2 次,7 天;或左氧氟沙星,500mg,口服,每天 1 次,7 天。

最新的一项综合了 12 个随机临床试验的 meta 分析,比较了阿奇霉素和强力霉素治疗生殖器衣原体感染的有效性,结果提示两药的有效率相当,病原微生物的清除率分别为 97%、98%。这些研究显示能进行随访、依从 7 天治疗方案的患者常治疗有效。对某些没有固定保健场所、治疗依从性差、不能保证随访的患者而言,阿奇霉素(希舒美)疗法更经济有效,因为这种疗法仅需单次用药。与阿奇霉素和强力霉素治疗效果相比,红霉素的有效性略低,主要是红霉素常导致胃肠道不良反应,使患者接受治疗的依从性变差。其他喹诺酮类药物治疗衣原体感染的有效性不确定或没有进行过有效的评估。

为了保证最大化的用药方案依从性,治疗衣原体感染应





现场给药,并且确保观察到初次用药。为了将疾病传播可能性降到最低,建议治疗衣原体的患者禁欲7天(单次用药方案)或直到完成7日治疗方案。为了降低再感染风险,建议患者在所有的性伴侣接受治疗之前避免与之进行性接触。

六、随访

除非依从性差没有按照治疗方案完成全部治疗或症状持续及可能再次感染,否则不建议妊娠妇女以外的,接受了推荐治疗方案或替代治疗方案的人进行试验治疗观察(治疗完成后3~4周再次检查)。此外,由于死亡的病原微生物持续存在,在完成治疗3周内,即使是已治疗成功的患者,核酸扩增试验结果可为假阳性。

多数的治疗后感染都是再感染造成的,主要原因包括患者性伴侣未接受治疗或患者有新的感染沙眼衣原体的性伴侣。与初次感染相比,反复的衣原体感染导致盆腔炎性疾病及其他并发症的几率升高。因此,近期主张衣原体感染的妇女是进行衣原体复查检测的重点人群。建议所有衣原体感染的妇女在治疗后3个月进行再次衣原体检查。性伴侣治疗,如果性伴侣与患者在症状首次出现或诊断为衣原体感染之前的60天内有性接触,则性伴侣应接受评估、检验和治疗。如性伴侣实在不能进行评估,利用抗生素进行治疗也是一种选择。

七、几种特殊情况的处理

(一)妊娠期妇女

强力霉素、氧氟沙星、左氧氟沙星均为孕妇禁用。但是,临床经验和实验室研究证明阿奇霉素(希舒美)治疗妊娠期衣原体感染安全有效。所有的妊娠期妇女,必须在完成治疗后3周进行复查(推荐使用核酸扩增检测)以确保治愈。如果感染持续,可能造成母儿的后遗症。替代治疗方案中的红霉素,因有明显的胃肠道不良反应常导致依从性不能保证。

1. 妊娠期推荐治疗方案 阿奇霉素(希舒美),1g,单次口服;或苄氨青霉素,500mg,口服,每日3次,7天。

2. 替代治疗方案 红霉素,500mg,口服,每天4次,7天;或红霉素,250mg,口服,每天4次,14天;或琥乙红霉素,800mg,口服,每天4次,7天;或琥乙红霉素,400mg,口服,每天4次,14天。

(二) HIV 感染

合并 HIV 感染的衣原体感染患者应采用与 HIV 阴性的衣原体感染相同的治疗方案。

(三) 婴幼儿的衣原体感染

妊娠妇女进行产前检查时进行衣原体筛查可有效预防新生儿衣原体感染。

与孕妇被衣原体感染的宫颈接触可导致新生儿的沙眼衣原体感染。对新生儿预防性使用硝酸银滴眼或抗生素软膏并不能阻止沙眼衣原体在新生儿间的传播。但是,由于以上眼部预防措施可以预防淋球菌眼炎,应继续坚持使用(见新生儿眼炎预防)。

新生儿的围生期衣原体感染,可以涉及眼、口咽、泌尿生殖道、直肠等部位,且常在生后5~12天迅速出现症状,甚至比结膜炎出现的更快。沙眼衣原体是最常见的引起新生儿眼炎的病原微生物。

1. 沙眼衣原体引起的新生儿眼炎 所有的小于1月龄的婴儿,如出现结膜炎,尤其是其母有未治疗的衣原体感染,均应考虑由衣原体感染造成的眼炎。

(1) 诊断:特异且敏感的用于诊断新生儿衣原体眼炎的方法包括组织培养和非培养检测手段(包括 DFA 检测、酶联免疫测定和核酸扩增检测)。多数的非培养法检测结膜拭子中衣原体都未被 FDA 批准。临床实验室进行操作时必须保证过程符合美国临床实验室修正法规的要求。标本必须含有结膜细胞,而不能仅有分泌物。特异的新生儿的沙眼衣原体感染诊断后,不仅需要治疗新生儿,还要治疗其母亲及母





亲的性伴侣。新生儿的眼部分泌物除了要进行沙眼衣原体结膜炎的诊断,还应进行淋球菌检测。

(2)推荐治疗方案:红霉素碱或琥乙红霉素 $50\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,分4次口服,连用14天。如果进行了全身治疗,则不需为治疗沙眼衣原体感染而进行局部抗生素治疗。

(3)随访:红霉素治疗的有效率约为80%,部分患者需进行第二个疗程的治疗。因此,婴儿必须进行随访以明确初次治疗是否有效。需考虑有伴随出现衣原体肺炎的可能。母亲和性伴侣的治疗,衣原体感染婴儿的母亲及母亲的性伴侣都应进行评估及治疗。

2. 衣原体引起的婴幼儿肺炎

(1)婴幼儿的衣原体肺炎的典型症状包括:①反复发作的持续性咳嗽伴呼吸急促;②胸片显示过度通气和双侧的弥散性浸润病变。喘鸣音少见,代表性的表现是不伴发热。常可观察到外周血嗜酸性(粒)细胞增多($>400/\text{mm}^3$)。因为临床表现可能有较大区别,因此所有的1~3月龄,可疑肺炎的婴幼儿的诊断治疗方案中必须包括沙眼衣原体的检测和治疗(尤其是母亲有未治疗的衣原体感染的婴幼儿)。

(2)诊断:必须从鼻咽部收集样本进行衣原体检测。组织培养是确诊衣原体肺炎的标准方法,非培养法(如DFA检测、酶免疫测定和核酸扩增检测)也可以用于诊断。但非培养法检测鼻咽部样本衣原体的敏感性和特异性低于对眼部标本的检测。DFA是FDA唯一批准的可用于检测鼻咽部样本中沙眼衣原体的检测方法。如果有气管分泌物和肺活检组织也应进行沙眼衣原体检测。

由于获得衣原体检测结果需要一段时间,因此治疗沙眼衣原体肺炎的方案经常是根据临床经验和胸片结果制定的。衣原体检测结果有助于治疗处理婴幼儿的疾病,且能明确母亲及其性伴侣是否需要接受治疗。

(3)推荐治疗方案:红霉素碱或琥乙红霉素 $50\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,分4次口服,连用14天。

(4) 随访:红霉素治疗沙眼衣原体肺炎的有效率约为80%,部分患者需进行第二个疗程的治疗。因此,婴儿必须进行随访以明确肺炎是否治愈。部分沙眼衣原体肺炎的婴幼儿在童年期仍可能表现为肺功能异常。母亲和性伴侣的治疗:衣原体肺炎婴儿的母亲及母亲的性伴侣都应进行评估及治疗。(详见青少年和成人的衣原体感染)

未经治疗的衣原体感染母亲分娩的婴幼儿感染衣原体的风险高,但并不提倡进行预防性抗生素治疗,这种治疗的效果不明。需对婴儿进行监测及观察,确保在一旦出现症状可以获得恰当的治疗。

(四) 儿童的衣原体感染

尽管围生期的沙眼衣原体感染在鼻咽、泌尿生殖道、直肠等处可持续超过1年,但青春期前的儿童出现衣原体感染应该考虑到性虐待的可能。

(1) 诊断:因为可能出现假阳性结果,因此不能使用非培养、非扩增的衣原体监测手段(如 DFA 检测、酶联免疫测定)。检测试剂与肺炎衣原体发生交叉反应,导致呼吸道样本的假阳性结果,检测试剂与粪便菌丛发生交叉反应,导致生殖器和直肠样本的假阳性结果。

(2) 治疗。

1) 推荐的儿童治疗方案(体重 < 45kg):红霉素碱或琥乙红霉素 50mg/(kg·d),分4次口服,连用14天。

2) 推荐的儿童治疗方案(体重 > 45kg,年龄 < 8岁):阿奇霉素 1g,单次口服。

3) 推荐的儿童治疗方案(年龄 > 8岁):阿奇霉素 1g,单次口服,或强力霉素 100mg 口服,每天2次,连用7天。

(3) 随访:必须进行随访,确保治疗的有效性。

八、问题与循证依据

1. 问题 1 抗生素治疗男性和非妊娠妇女单纯生殖器衣原体感染效果如何?



(1) 治疗选择 1: 多剂量抗生素。

四环素类(多西环素,四环素)多剂量方案可以使至少 95% 的生殖器衣原体感染者达到微生物学治愈。这些随机对照试验多为小型,短期随访和高失访率。一项系统回顾研究包括 12 项双盲开放的随机对照试验,结果发现 7 日疗程的多西环素和单剂量阿奇霉素对沙眼衣原体的微生物治愈率无显著性差异。不良反应率相同。三项小规模随机对照试验发现红霉素可以使 77% ~ 100% 的人达到微生物学治愈,如果每日用 2g 而不是 1g 可以达到最高的治愈率。2 项随机对照试验发现环丙沙星治愈率是 63% ~ 92%。对这 2 项随机对照试验的 Meta 分析发现环丙沙星与多西环素相比更容易发生微生物学失败。有关其他大环内酯类,喹诺酮类和青霉素类的疗效我们得到的证据有限。

多剂量抗生素之间比较:①多西环素:11 项随机对照试验(1434 例男性和女性,比较多西环素与其他抗生素)。随机对照试验中的 5 项治愈率都是 100%,其他 6 项的治愈率平均为 98% (95% CI 96% ~ 99%)。最多的方案(6 项随机对照试验中)是多西环素 100mg,每日 2 次,共 7 日。②四环素:在 4 项随机对照试验中盐酸四环素(500mg,每日 4 次,共 7 天)与其他抗生素比较,总治愈率为 97% (95% CI 94% ~ 99%)。③红霉素:红霉素硬脂酸酯每日 1g,共 7 天(3 项随机对照试验,191 人参加)治愈率达 77% ~ 95%,用红霉素每日 2g,共 7 天(2 项随机对照试验,40 人参加)达到治愈率为 94% ~ 100%。④环丙沙星:在 2 项随机对照试验中(190 例男性和女性)环丙沙星的治愈率为 63% ~ 92%。临床证据收集的資料发现与多西环素相比,用环丙沙星治疗的微生物学治愈后失败的情况更常发生(OR 5.0,95% CI 1.2 ~ 10.0)。⑤其他抗生素(包括大环内酯类,喹诺酮类和青霉素类):奥复星、司帕沙星(sparfloxacin)、曲伐沙星(trovafloxacin)、米诺环素、赖氨甲四环素(lymecyclin)、克拉霉素、氨苄西林、pivampicillin、利福平、罗红霉素都是在单项 RCTs 中研究。没有随机对照

试验检测抗生素治疗盆腔炎性疾病或者不孕症的效果。阿莫西林和氨苄西林被用于评估治疗生殖器衣原体感染是不适当的,因为体外试验提示阿莫西林不能去除沙眼衣原体,反而在体内试验中会使有些感染持续存在或反复发作。氨苄西林也有相似的作用。

(2) 治疗选择 2: 单剂量抗生素。

一项系统回顾包含了 12 项双盲和开放的随机对照试验,结果发现不论单剂量阿奇霉素还是 7 日疗程的多西环素都有很高的微生物治愈率。单剂量阿奇霉素与 7 日疗程的多西环素之间对沙眼衣原体的微生物学治愈率无显著性差异。不良反应相似。单剂量抗生素与多剂量抗生素比较:发现一项系统回顾研究(资料来自 2001 年,12 项盲法和开放的随机对照试验,1543 人参加)是将阿奇霉素(1g 单剂量)与多西环素(100mg 每日 2 次,共 7 天)项比较。结果发现两药之间对沙眼衣原体微生物学治愈率无显著性差异(单剂量阿奇霉素的治愈率为 81% ~ 100%,多剂量多西环素为 92% ~ 100%;阿奇霉素与多西环素在微生物学治愈的疗效差异为 +0.008,95% CI -0.007 ~ 0.022; $P = 0.296$)。

2. 问题 2 对妊娠妇女患单纯性生殖器衣原体感染的治疗如何?

(1) 治疗选择 1: 多剂量抗生素。

一项系统回顾研究中的一项小规模随机对照试验显示,与安慰剂相比,红霉素或者克林霉素可增加微生物学治愈率。这项回顾研究发现,与单剂量阿奇霉素相比,7 日疗程的红霉素会降低微生物学治愈率,并增加由于严重不良反应导致终止治疗的危险。两项后续开放的随机对照试验发现多剂量阿莫西林和单剂量阿奇霉素之间治愈率无显著性差异。回顾研究中的另一项随机对照试验发现红霉素和阿奇霉素之间在微生物学治愈率方面无显著性差异,两药的治愈率都很高。这项回顾研究中的一项小规模随机对照试验发现克林霉素与红霉素之间的治愈率无显著性差异。



1) 多剂量抗生素与安慰剂比较: 一项系统回顾研究(资料来自 1998 年, 一项随机对照试验, 135 例妇女参加) 结果发现使用红霉素或者克林霉素治疗比安慰剂更有效(治疗的失败率 0.06, 95% CI 0.03 ~ 0.12)。没有其他信息报告。

2) 多剂量抗生素与单剂量抗生素比较: 见妊娠妇女患单纯性生殖器衣原体感染抗生素治疗益处。

3) 多剂量抗生素之间相互比较: 一项系统回顾(资料来自 1998 年, 11 项盲法开放的随机对照试验, 1449 人参加)。这项回顾研究中有 3 项随机对照试验是比较阿莫西林每日 1.5g, 共 7 天, 与红霉素每日 2g, 共 7 天之间的微生物学治愈率。这些随机对照试验发现这两种药物的微生物学治愈率高, 但是, 阿莫西林与红霉素的微生物学治愈率无显著性差异[阿莫西林治疗失败率为 17/199(9%), 红霉素为 28/191(15%), 阿莫西林与红霉素比较治疗失败率的相对危险性 0.59, 95% CI 0.34 ~ 1.03]。这项回顾研究中的一项随机对照试验发现克林霉素与红霉素之间的治愈率无显著性差异。[克林霉素的治愈率为 3/41(7%), 红霉素的治愈率为 6/37(16%); 治疗失败的相对危险性 0.45, 95% CI 0.12 ~ 1.7]。

(2) 治疗选择 2: 单剂量抗生素。

一项系统回顾发现单剂量阿奇霉素可增加微生物学治愈率, 并减少由 7 日疗程红霉素治疗引起不良反应而终止治疗的危险。两项后续开放的随机对照试验发现单剂量阿奇霉素和多剂量阿莫西林之间治愈率无显著性差异。

1) 单剂量抗生素与安慰剂比较: 没有发现相关的系统回顾和随机对照试验的资料。

2) 单剂量抗生素与其他单剂量抗生素比较: 没有发现相关的系统回顾和随机对照试验报告。

3) 单剂量抗生素与多剂量抗生素比较: 一项系统回顾研究(资料来自 1998 年, 4 项非盲法随机对照试验, 290 例妊娠妇女参加) 和 2 项后续随机对照试验。回顾研究比较单剂量阿奇霉素 1g 与红霉素 500mg 每日 4 次, 共 7 天。在治疗后

2~3周的第一次随访中,微生物学治疗失败率阿奇霉素明显少于红霉素[阿奇霉素治疗失败率为11/145(8%),红霉素为27/145(19%);RR 0.42,95% CI 0.22~0.80]。在一项随机对照试验中早产率无显著性差异(OR 0.75,95% CI 0.28~2.04)。有两项后续随机对照试验都是比较单剂量阿奇霉素1g与7日疗程每日500mg阿莫西林的。第一项随机对照试验(39例妇女)发现两药的微生物学治愈率无显著性差异[阿奇霉素治疗后失败率为1/19(5%),阿莫西林为3/15(20%);OR 0.260,95% CI 0.005~3.790]。第二项随机对照试验(110例妇女)发现,微生物学检测阴性和完成全部用药的情况,两药无显著性差异[阿莫西林为32/55(58%),阿奇霉素为35/55(63%),RR 0.9,95% CI 0.7~1.2]。系统回顾发现,与红霉素相比,阿奇霉素可以降低由于不良反应而终止治疗的危险[阿奇霉素为4/254(1.6%),红霉素为40/249(16.6%);RR 0.11,95% CI 0.04~0.28]。每组各有一例胎儿异常(以后无特异)。第一项后续的随机对照试验发现阿奇霉素与阿莫西林比较出现妇女不良反应率无显著增加[阿奇霉素为6/55(10.9%),阿莫西林为3/55(5.5%);RR 0.5,95% CI 0.1~1.9]。没有关于阿奇霉素对妊娠不良结局影响的证据。

(梁旭东 王建六)

参考文献

1. Lau C-Y, Qureshi AK. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sex Transm Dis*, 2002, 29:497-502.
2. Jacobson GF, Autry AM, Kirby RS, et al. A randomized controlled trial comparing amoxicillin and azithromycin for the treatment of *Chlamydia trachomatis* in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, 184:1352-1356.
3. Kacmar J, Cheh E, Montagno A, et al. A randomized trial of azithromycin versus amoxicillin for the treatment of *Chlamydia trachomatis* in pregnancy.



Infect Dis Obstet Gynecol, 2001, 9: 197 – 202.

4. Rahangdale L, Guerry S, Bauer HM, et al. An observational cohort study of *Chlamydia trachomatis* treatment in pregnancy. *Sex Transm Dis*, 2006, 33: 106 – 110.

5. Nilsen A, Halsos A, Johansen A, et al. A double blind study of single dose azithromycin and doxycycline in the treatment of chlamydial urethritis in males. *Genitourin Med*, 1992, 68: 325 – 327.

6. Steingrimsson O, Olafsson JH, Thorarinsson H, et al. Single dose azithromycin treatment of gonorrhea and infections caused by *C trachomatis* and *U urealyticum* in men. *Sex Transm Dis*, 1994, 21: 43 – 46.

7. Stamm WE, Hicks CB, Martin DH, et al. Azithromycin for empirical treatment of the nongonococcal urethritis syndrome in men. A randomized double-blind study. *JAMA*, 1995, 274: 545 – 549.

8. Stein GE, Mummaw NL, Havlichek DH. A preliminary study of clarithromycin versus doxycycline in the treatment of nongonococcal urethritis and mucopurulent cervicitis. *Pharmacotherapy*, 1995, 15: 727 – 731.

9. Romanowski B, Talbot H, Stadnyk M, et al. Minocycline compared with doxycycline in the treatment of nongonococcal urethritis and mucopurulent cervicitis. *Ann Intern Med*, 1993, 119: 16 – 22.

10. Boslego JW, Hicks CB, Greenup R, et al. A prospective randomized trial of ofloxacin vs. doxycycline in the treatment of uncomplicated male urethritis. *Sex Transm Dis*, 1988, 15: 186 – 191.

11. Phillips I, Dimian C, Barlow D, et al. A comparative study of two different regimens of sparfloxacin versus doxycycline in the treatment of non-gonococcal urethritis in men. *J Antimicrob Chemother*, 1996, 37 (Suppl A): 123 – 134.

12. Hooton TM, Rogers ME, Medina TG, et al. Ciprofloxacin compared with doxycycline for nongonococcal urethritis. Ineffectiveness against *Chlamydia trachomatis* due to relapsing infection. *JAMA*, 1990, 264: 1418 – 1421.

13. Jeskanen L, Karppinen L, Ingervo L, et al. Ciprofloxacin versus doxycycline in the treatment of uncomplicated urogenital *Chlamydia trachomatis* infections. A double-blind comparative study. *Scand J Infect Dis Suppl*, 1989, 60: 62 – 65.

14. McCormack WM, Dalu ZA, Martin DH, et al. Double-blind comparison of trovafloxacin and doxycycline in the treatment of uncomplicated chlamydial urethritis and cervicitis. *Trovafloxacin Chlamydial Urethritis/Cervicitis Study*

Group. *Sex Transm Dis*, 1999, 26:531 – 536.

15. Lassus AB, Virrankoski T, Reitamo SJ, et al. Pivampicillin versus doxycycline in the treatment of chlamydial urethritis in men. *Sex Transm Dis*, 1990, 17:20 – 22.

16. Lassus A, Juvakoski T, Kanerva L. Comparison between rifampicin and tetracycline in the treatment of nongonococcal urethritis in males with special reference to *Chlamydia trachomatis*. *Eur J Sex Transm Dis*, 1984, 2:15 – 17.

17. Lassus A, Allgulander C, Juvakoski T. Efficacy of rosaramicin and tetracycline in chlamydia-positive and-negative nongonococcal urethritis. *Eur J Sex Transm Dis*, 1982, 1:29 – 31.

18. Juvakoski T, Allgulander C, Lassus A. Rosaramicin and tetracycline treatment in *Chlamydia trachomatis*-positive and-negative nongonococcal urethritis. *Sex Transm Dis*, 1981, 8:12 – 15.

19. Brunham RC, Kuo CC, Stevens CE, et al. Therapy of cervical chlamydial infection. *Ann Intern Med*, 1982, 97:216 – 219.

20. Worm AM, Hoff G, Kroon S, et al. Roxithromycin compared with erythromycin against genitourinary chlamydial infections. *Genitourin Med*, 1989, 65:35 – 38.

21. Worm AM, Avnstorp C, Petersen CS. Erythromycin against *Chlamydia trachomatis* infections. A double blind study comparing 4 – and 7 – day treatment in men and women. *Dan Med Bull*, 1985, 32:269 – 271.

22. Linnemann CCJ, Heaton CL, Ritchey M. Treatment of *Chlamydia trachomatis* infections: comparison of 1 – and 2 – g doses of erythromycin daily for seven days. *Sex Transm Dis*, 1987, 14:102 – 106.

23. Kuo CC, Wang SP, Grayston JT. Antimicrobial activity of several antibiotics and a sulfonamide against *Chlamydia trachomatis* organisms in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother*, 1977, 12:80 – 83.

24. Lau CY, Qureshi AK. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Sex Transm Dis*, 2002, 29:497 – 502.

25. Brocklehurst P, Rooney G. Interventions for treating genital *Chlamydia trachomatis* infection in pregnancy. In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 4. Art No: CD000054. DOI 10. 1002./14651858. CD000054.

26. Jacobson GF, Autry AM, Kirby RS, et al. A randomized controlled trial



comparing amoxicillin and azithromycin for the treatment of Chlamydia trachomatis in pregnancy. Am J Obstet Gynecol,2001,184:1352 - 1356.

27. Jacobson GF, Autry AM, Kirby RS, et al. A randomized controlled trial comparing amoxicillin and azithromycin for the treatment of Chlamydia trachomatis in pregnancy. Am J Obstet Gynecol,2001,184:1352 - 1356.



一、定义

流感是由甲型和乙型流感病毒感染引起的急性呼吸道疾病。流感常侵犯上或下呼吸道并伴随全身症状和体征,如骤起发热、寒战、干咳、肌痛、头痛、鼻塞、咽痛和乏力。

二、诊断

不是所有感染了流感病毒的患者都有症状,也不是具有上述症状的患者都是流感。这是因为每年都有许多不同的病毒和细菌可以引起流感样病例,其临床表现与流感难以区分。根据患者的年龄和对流感病毒的免疫力不同,有40%~85%的流感病毒感染可导致临床发病。尽管流感常是临床诊断,但是确诊流感病毒感染只能是通过病毒分离培养、血清免疫反应或通过床旁快速检测来确认诊断。

三、季节性流感

在每年、每个季节、每个地区,季节性流感病毒的流行可能均大不相同。在温热带的北半球地区,典型的季节性流感活动高峰时间是12月下旬到3月上旬;南半球地区的高峰时间是5~9月;在(赤道)热带地区全年均无流感活动高峰。流感每年的发病率不同,部分程度上依赖于人群对流行的流感病毒潜在的免疫水平。在美国,一个地区的研究发现,无论是否伴随流感症状,一年中10%~20%的人群发生了血清转换,20岁以下人群感染率最高。一项系统综述发现,19岁





以下人群的流感平均发病率为 4.6% ~ 9.5%。人群聚集的机构和地方受流感病毒感染的比例较高。

四、流感大流行

在其他因素中,有症状的流感发病率依赖于宿主的易感性。偶然情况下,通过病毒直接变异或者通过病毒基因的重组,可产生新型的流感病毒。由于人群对这种新型的流感病毒免疫力较低,因此它能以侵袭的方式导致全球性的发病率和死亡率升高,主要是由于人体不能抵御这种高病毒载量、细胞病变作用的影响,导致诸如影响肺和呼吸道这些靶器官的并发症。广泛的流行被称作“大流行”(来自希腊语的“pan”意为“all”,全部的意思)。在 20 世纪,由不同的甲型流感病毒亚型引起了 3 次大流行,即:1918 ~ 1919 年(H1N1), 1957 年(H2N2), 1968 年(H3N2)。

五、病原学

流感病毒是以 RNA 为核心包裹蛋白衣壳组成。包膜表面有两种抗原:神经氨酸酶(N 抗原)和植物血凝素(H 抗原)。流感病毒有一个显著的特点:即通过改变其外膜抗原组成产生变异以逃避宿主的免疫防御。根据这一高度变异性,可将流感病毒分类为 H 型和 N 型的不同亚型。

六、传播途径

有效证据显示,流感病毒可通过飞沫(飞沫传播)、直接和间接的接触(接触传播)、小颗粒气溶胶(空气传播)在人类之间传播。然而每一种传染途径的重要性仍不清楚,尤其是在已有适当的空气交换的环境中。在医疗机构中进行的观察研究显示,飞沫传播可能是医疗机构中主要的传播方式。流感的潜伏期为 1 ~ 4 天,成年患者通常从症状开始之前直到发作后 5 天具有传染性。

七、预后

无并发症的流感其症状和体征通常 1 周内可缓解,但是咳嗽和乏力症状可能持续。并发症包括中耳炎、细菌性鼻窦炎、继发细菌性肺炎及少见的病毒性肺炎、呼吸衰竭、基础病的恶化等。在英国每年大约有 1.3% 的流感样病例患者需要住院治疗(95% CI 0.6% ~ 2.6%)。据估计每年有 300 ~ 400 人死于流感,而在一次流感的流行期间,死亡数可以上升到 2.9 万人以上。需要住院治疗的高危人群是 65 岁以上老年人、幼儿及那些有慢性基础病的患者。近年来在美国季节性流感流行中,90% 以上与流感有关的死亡病例是 65 岁以上的老年人。在流感的大流行期间,较年轻的人群可能也有较高的发病率和死亡率。甲型流感病毒感染比乙型流感病毒感染的严重病例更多见。

八、抗病毒治疗

(一)很可能有效的药物

1. 经口吸入扎那米韦 早期治疗甲型或乙型流感,可以减少症状持续时间和并发症的发生。

一项系统综述发现,与安慰剂组比较,经口吸入扎那米韦治疗减少了成人及 12 岁以下儿童的流感症状持续时间,并降低了成人的病毒载量,缩短了排毒时间。经口吸入扎那米韦和服用安慰剂组患者的不良反应是相似的,目前尚无证据评估经口吸入扎那米韦治疗老年人流感的效果。

2. 口服奥塞米韦 早期治疗甲型和乙型流感,可以减少流感症状的持续时间和并发症的发生。

一项系统综述发现,与安慰剂组比较,口服奥塞米韦减少了 12 岁以下儿童和成人的流感症状持续时间,它还减少了成人流感呼吸道并发症的发生。在成人患者中,它降低了病毒载量,缩短了排毒时间,服用奥塞米韦和安慰剂组患者的不良反应是相似的。这项综述发现口服奥塞米韦治疗增

加了儿童患者呕吐的发生。

(二)很可能无效的药物

1. 口服金刚烷胺早期治疗甲型流感 一项系统综述发现,与安慰剂组比较,口服金刚烷胺治疗缩短了成年患者大约1天的发热时间,但是对减少鼻部排毒无效。有一个共识:由于金刚烷胺耐药病毒株多并且它仅对甲型流感病毒有效,因此它不用做一线治疗用药。没有发现充分的证据评估口服金刚烷胺治疗儿童或老年人甲型流感的效果。不良反应包括失眠、幻觉和易激动。

2. 口服金刚乙胺早期治疗甲型流感 一项系统综述发现,与安慰剂组比较,口服金刚乙胺治疗缩短了大约1天的发热时间,但是对减少鼻部排毒无效。有一个共识:金刚乙胺耐药病毒株多并且仅对甲型流感病毒有效,因此它不用做一线治疗用药。没有充分的证据评估口服金刚乙胺治疗儿童或老年人甲型流感的效果。

九、预防

流感疫苗对预防流感很可能是有效的,一项系统性综述报道,与安慰剂比较,如果其抗原成分较大程度上符合世界卫生组织(WHO)推荐者,活的或灭活流感疫苗均可减少流感病例数。这项综述发现,流感疫苗缩短了因流感病休的时间,但是无证据表明流感疫苗有预防流感并发症的效果。喷雾疫苗增加了咽痛、鼻炎,而灭活疫苗可引起注射局部疼痛。

(高 燕)

参考文献

1. 唐金陵,王杉,主译. 临床证据. 第15版. 北京:北京大学医学出版社,2007.
2. Salgado C, et al. Influenza in the acute hospital setting. *Lancet Infect Dis*, 2002, 2:145 - 155.
3. Buxton Bridges CB, Kuehnert MJ, Hall CB. Transmission of influenza:

implications for control in health care settings. Clin Infect Dis, 2003, 37: 1094 – 1101.

4. Garner J. Guideline for isolation precautions in hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol, 1996, 17: 53 – 80.

5. Stott DJ, Kerr G, Carman WF. Nosocomial transmission of influenza. Occup Med (Lond), 2002, 52: 249 – 253.

6. Goldmann D. Transmission of viral respiratory infections in the home. Pediatr Infect Dis J, 2000, 19: S97 – 102.



第三十四章



人感染高致病性禽流感

一、禽流感

禽流感(avian influenza, AI)是由甲型(A)流感病毒引起的一种禽类传染病,最早发现于一百多年前的意大利,而后传播到世界各地。所有禽类都对禽流感易感,感染之后出现的症状严重程度不一,从轻症(低致病性)到重症(高致病性)甚至快速死亡,最终造成严重的流行,即高致病性禽流感(HPAI)。特点为受染的禽类突然起病,重症,快速致死,死亡率接近100%。

近年暴发的A/H5N1的大流行,始于2003年中期,源自东南亚地区,是迄今为止规模最大最严重的流行。历史上,从未有过如此多的国家同时受累的记载。A/H5N1还被证实非常顽固,除了造成约1亿5千万只禽类死亡,该病毒目前还在印度尼西亚、越南的大部分地区及柬埔寨、中国、泰国的部分地区、老挝人民民主共和国等处存在地方性流行。禽流感广泛流行的危险性将持续存在,直至其在禽类中得到控制,而此将耗时多年。

二、禽-人A/H5N1传播

2004年1月在越南河内证实了在禽间暴发的A型禽流感病毒感染(A/H5N1)相关的第1例人类病例,2位患重症呼吸系统疾病的儿童和1位成人患者的临床标本,经检验发现A/H5N1阳性。至此,数个国家陆续有多例人类感染禽流感的病例报告,其临床表现从无症状感染到重症弥漫性肺部

病变。

三、人-人 A/H5N1 传播

因为可能有密切接触的同时常伴有相似的暴露史(如家禽暴露),使得对 A/H5N1 人与人之间传播的判断复杂化,但是有证据表明,可能发生有限的人-人传播。然而,持续的传播未被证实,且没有超过一代传播的证据。

1997 年中国香港特区暴发的 A 型禽流感(A/H5N1)疫情,在感染者与家属及医务人员之间有可疑的人-人传播迹象,但是社交接触并不会传播 A 型禽流感(A/H5N1)。

目前暴发的人类禽流感病例研究提示,人-人传播可能发生在家庭中,有 1 例报告显示为儿童传染母亲的病例。迄今为止,所有的继发病例均显现曾经无任何防护下与患者密切接触,但是尚未证实通过空气传播途径造成人-人的传播。

人类眼结膜和有纤毛的鼻腔上皮细胞存在优先被禽流感病毒血细胞凝集素(优于人类流感的血细胞凝集素)识别的受体。因此 A 型禽流感病毒(A/H5N1)和人季节性流感病毒的传染途径可能不同。尽管目前尚不清楚经眼和鼻的感染对人类 A 型禽流感病毒(A/H5N1)的传播是否重要,但仍需谨慎防护,预防这些部位受到感染。同样的情况,自从人们发现在 A 型禽流感病毒(A/H5N1)感染患者中频繁存在腹泻症状,且从一例人类病例的粪便中分离出了 A 型禽流感病毒(A/H5N1),粪便也被认为是可能的传染源。

A 型禽流感(A/H5N1)的传播和病情的严重性可能与病毒载量、病毒株及宿主的免疫状况有关。人们尚未证实 SARS 暴发期间发生超级传播事件的推论,也不清楚 A 型禽流感(A/H5N1)是否会发生类似的超级传播事件。目前 A 型禽流感(A/H5N1)人-人的传播还很罕见,但是人类流感病毒基因点突变的累积或基因重组,随时可能导致病毒的传染能力增强。



四、医疗机构内 A/H5N1 传播

由于“接触”的定义不同以及有限的研究数据使得问题趋于复杂,但目前的研究表明,A/H5N1 不易在医疗机构的工作人员之间传播。迄今为止,禽类间 A/H5N1 的暴发流行,对医务工作人员的院内感染风险极低。在遵循飞沫和接触传播预防措施的医务工作人员中,尚未发现感染病例。A/H5N1 目前不容易在人之间广泛传播,预计近期院内感染的可能性不大。

五、A/H5N1 感染临床表现

感染 A/H5N1 患者临床上常见的症状为高热、咳嗽、咳痰、呼吸困难等,其中呼吸困难呈进行性加重,可在短时间内出现急性呼吸衰竭的表现;相当比例患者表现为流感样症状(肌痛、咽痛、流涕等)和消化系统症状(呕吐、腹痛、腹泻等)等。个别患者在病程中出现精神、神经症状,如烦躁、谵妄。但由于绝大部分确诊病例均来自重症“不明原因肺炎”,故单纯以“上呼吸道感染”诊断者甚少。

体格检查可发现受累肺叶段区域实变体征,包括叩诊浊音、语颤和语音传导增强、吸气末细湿啰音及支气管呼吸音等。在病程初期常见于一侧肺的局部,但随病情进一步恶化,可扩展至双肺的多个部位,肺内可闻广泛细湿啰音。合并心力衰竭时,部分患者心尖部可闻及舒张期奔马律。

六、A/H5N1 感染辅助检查

实验室检查可见大部分患者在病程中存在外周血白细胞、淋巴细胞和血小板不同程度减少,并可见多种酶学异常,如谷丙转氨酶、谷草转氨酶、磷酸肌酸激酶、乳酸脱氢酶升高等。我国人禽流感患者中,相当比例患者(近40%)出现蛋白尿(+ ~ +++)。

A/H5N1 感染肺部后,患者肺部 X 线片和 CT 检查可见

肺内片状高密度影,且动态变化较快。疾病早期(发病3天左右或较长时间)肺内出现局限性片状影像,可呈肺实变或“毛玻璃”状改变,多局限于1个肺段或肺叶内的病灶。绝大多数病例肺内病灶在短期内进展迅速,发展为大片状或融合斑片状影,其间可见“支气管充气征”,累及多个肺叶或肺段,严重时发展为“白肺”样改变。少数患者可合并单侧或双侧胸腔积液。一些病例在初次影像检查时病变已经累及较大肺野,呈多叶段病变。在病情好转后,肺内病灶大约从2周开始逐渐吸收好转。大部分炎症影像吸收较快。有些病例在疾病后期出现肺间质改变或纤维化。表现为网格状、小叶间隔增厚及纤维索条影。肺内残留影像可持续数月以上。

七、A/H5N1 感染诊断

1. 流行病学史 ①发病前7天内,接触过病、死禽(包括家禽、野生禽鸟),或其排泄物、分泌物,或暴露于其排泄物、分泌物污染的环境;②发病前14天内,曾经到过有活禽交易、宰杀的市场;③发病前14天内,与人禽流感疑似、临床诊断或实验室确诊病例有过密切接触,包括与其共同生活、居住,或护理过病例等;④发病前14天内,在出现异常病、死禽的地区居住、生活、工作过;⑤高危职业史:从事饲养、贩卖、屠宰、加工、诊治家禽工作的职业人员;可能暴露于动物和人禽流感病毒或潜在感染性材料的实验室职业人员;未采取严格的个人防护措施,处置动物高致病性禽流感疫情的人员;未采取严格的个人防护措施,诊治、护理人禽流感疑似、临床诊断或实验室确诊病例的医护人员。

2. 临床表现 见上述临床表现描述。

3. 病原检测 诊断 A/H5N1 感染主要取决于病原诊断,包括以下几个方面:

(1) 病毒分离:病毒分离阳性并经亚型鉴定确认。

(2) 血清学检查:①患者恢复期血清进行红细胞凝集抑





制(hemagglutination inhibition, HI)试验(抗体效价 ≥ 40);
②微量中和试验(microneutralization, MN),禽流感病毒(H5
亚型)抗体阳性(抗体效价 ≥ 40);③恢复期血清抗体滴度比
急性期血清高4倍或以上。

(3)病毒抗原及核酸检测:从患者的临床标本检查到人
禽流感病毒特异性的核酸或特异的H亚型抗原。

八、A/H5N1 感染诊断标准

1. 疑似病例 具备流行病学史中任何一项,且无其他明
确诊断的肺炎病例。

2. 临床诊断 病例有两种情形:①诊断为人禽流感疑似
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,并且没有其他
疾病确定诊断依据者。②流行病学史中任何一项,伴有相关
临床表现,实验室病原检测患者恢复期血清进行红细胞凝集
抑制试验或微量中和试验 A/H5N1 抗体阳性(HI 抗体或中
和抗体效价 ≥ 40)。

3. 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,或经2
个不同实验室证实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。

此外,在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,或经2个不同实验室证实禽流
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,也
可以确定诊断。

4. 重症 A/H5N1 感染诊断标准 由于人禽流感患者有
相当比例发展为重症肺炎,在短期内出现急性呼吸窘迫综合
征(ARDS),如何及时甄别干预重症人禽流感患者,对控制病

情至关重要。但鉴于目前病例数有限,根据现有 A/H5N1 病例的临床表现,参考 2003 年重症 SARS 的诊断标准,具备以下三项之中的任何一项,均可诊断为重症人禽流感。

(1)呼吸困难:成人休息状态下呼吸频率 ≥ 30 次/分,儿童安静状态下出现呼吸急促,且伴有下列情况之一:①胸片显示多叶病变或病灶总面积在正位胸片上占双肺总面积的 $1/3$ 以上;②病情进展迅速,24~48小时内病灶面积增大超过50%,且在正位胸片上占双肺总面积的 $1/4$ 以上;③出现明显低氧血症,低氧血症指氧合指数低于300mmHg;④出现休克或多器官功能障碍综合征(MODS)。

九、治疗

1. 一般治疗 对轻症患者主张尽可能卧床休息,清淡饮食,多饮水。对食欲减退者,可给予适当补充液体和营养,维持水电解质平衡,重症患者主张保守的液体平衡策略。改善营养状态,保证机体所需热量,每天给予 $30 \sim 35 \text{ kcal}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。对症治疗,可选用物理降温、非甾体类药物及中成药退热治疗,由于存在 Reye 综合征的风险,18岁以下 A/H5N1 感染疑似或确诊患儿退热时不宜使用阿司匹林(对氨基乙酰水杨酸)或水杨酸制剂。注意保护消化道黏膜,避免消化道出血。预防下肢深静脉血栓形成,必要时给予适当抗凝治疗。对合并心力衰竭和(或)肾衰竭者,可考虑实施床旁血液滤过(CRRT)。

2. 抗病毒治疗 迄今尚无随机对照性临床研究评价 A/H5N1 患者的治疗和预防性化疗,现有的各种治疗建议或方案主要是以季节性流感流行期间对人类流感病毒感染的研究结果为间接参考证据;绝大多数的研究仅涉及人类流感的早期治疗,而 A/H5N1 感染患者在确诊后往往已进入病程的发展期或中晚期,并且在重症病情发生后才被收治入院,相当比例儿童感染 A/H5N1,鉴于上述状况,形成了 A/H5N1 感染患者抗病毒治疗的不确定性。





奥司他韦是主要的抗 A/H5N1 病毒药物,推荐尽早使用;对重症患者,可给予加倍剂量和疗程;对确诊较晚者,如病情无缓解趋势或加重者,仍有病毒复制迹象或证据,也推荐给予常规或加倍剂量治疗方案。金刚烷胺和金刚乙胺可作为我国抗 A/H5N1 病毒药物的辅助治疗,在无奥司他韦时,推荐及早使用。一般不主张奥司他韦和金刚烷胺类药物联合应用。目前并不建议使用利巴韦林治疗 A/H5N1 感染的确诊或高度疑似病例,特别是其致畸的不良反应,对妊娠期妇女而言,不应该用于治疗或预防性化疗。阿昔洛韦或更昔洛韦为抗 DNA 病毒药物,对 A/H5N1 感染的确诊或高度疑似病例无效。

(1) 奥司他韦:奥司他韦仅有口服制剂,有限的资料表明早期应用奥司他韦可降低病死率,故对临床可疑病例,在明确病原之前应尽早给予奥司他韦治疗,强调在发病后 36 ~ 48 小时内服药,否则疗效不佳。成人的标准治疗方案为 75mg, 2 次/日,疗程 5 天。儿童可根据体重给予治疗,剂量 2mg/(kg · 次)2 次/日,连服 5 天。因未治疗的患者病毒仍在复制,故对于诊断较晚的患者仍应给予抗病毒治疗。如果在应用奥司他韦后仍有发热且临床病情恶化,在排除细菌感染的同时,提示病毒仍在复制,此时可延长抗病毒疗程到 10 天。

肾功能减退患者,特别是肌酐清除率在 10 ~ 30ml/min, 仍需考虑接受奥司他韦治疗,但使用时需要减少剂量,可以给予 75mg 口服,每日 1 次。

(2) 其他抗病毒药物

1) 神经氨酸酶抑制剂:扎那米韦(Zanamivir)仅用于经鼻吸入给药,已被美国食品药品监督管理局批准,用于 ≥ 7 周岁患者的流感治疗。对肝功能和肾功能受损的患者,无需调整剂量。扎那米韦在体外和动物模型中证实对 A/H5N1 有效,包括对奥司他韦耐药 A/H5N1 株。但对 A/H5N1 引起肺炎或严重下呼吸道感染时,能否达到有效的抑制呼吸道上皮细胞内病毒复制的能力,能否有效达到抑制血液或组织中病毒

复制的能力,仍有待临床研究,目前建议给予不能口服奥司他韦的患者,也包括肾功能不全者和孕妇等特殊人群。

扎那米韦给药方法为经鼻吸入 10mg,2 次/日,疗程 5 天;预防剂量为经鼻吸入 10mg,1 次/日,疗程 7~10 天。

2) 离子通道 M_2 阻滞剂:金刚烷胺和金刚乙胺为病毒 M_2 蛋白抑制物,对甲型流感有效,可抑制禽流感病毒株的复制,其作用是阻断病毒吸附于敏感细胞。最好发病 48 小时内开始用药,早期应用可能有助于阻止病情发展,减轻病情,改善预后,并可预防感染向下呼吸道蔓延,减少肺炎发生。我国目前分离的 A/H5N1 病毒株仍对金刚烷胺和金刚乙胺敏感,可给予相应治疗。

1~9 岁,可给予 5mg/(kg·d)(最大 150mg),分 2 次口服,疗程 5 天;10~65 岁,100mg,2 次/日口服,疗程 5 天;65 岁以上, ≤ 100 mg,2 次/日口服,疗程 5 天。预防性治疗方案为在前述同等条件下,治疗 7~10 天。但是,由于目前本类药物在普通感冒中的不规范使用,可能已产生一定的耐药性,其实际防治作用尚需证实。

金刚烷胺和金刚乙胺常见的不良反应为恶心、头晕、失眠,这是儿童和成年人中最常见的不良反应。老年、肾功能不全患者可发生幻觉、谵妄、精神错乱、心理状态改变以及昏迷,对已经存在抽搐疾病的患者使用还会增加其发作。金刚乙胺的中枢神经系统不良反应发生率要明显少于金刚烷胺,对严重肝功能不全、肾衰竭(10ml/min 的肌酐清除率)和在家接受护理的老年人,建议剂量可减少至每日 1 次,每次 100mg。

老年患者、孕妇和肾功能不全者应慎用,可根据肌酐清除率给予适当剂量,有癫痫病史者、哺乳期妇女、1 岁以内的婴儿禁用。

3. 抗菌治疗 确诊 A/H5N1 感染的病例,如无细菌感染的证据或能够排除混合细菌感染,不具备抗生素使用的指征,则不推荐预防性应用抗菌药物。对合并细菌或真菌感染或有明确微生物学证据,则可给予针对性抗感染治疗。



对需要机械通气的患者,因其细菌感染的风险和几率明显增加,应遵循有关抗菌治疗指南,尽早给予适当广谱抗菌药物治疗,以预防性治疗呼吸机相关性肺炎或医院获得性肺炎,同时,积极寻找病原微生物,以给予基于病原微生物的特异性治疗策略。

4. 糖皮质激素 应用糖皮质激素的目的在于抑制肺组织局部的炎性损伤,抑制炎症因子产生的“瀑布”效应,从而减轻全身的炎症反应状态,防止肺纤维化等。目前其疗效仍在临床探索中,由于治疗的病例数有限,尚未证实应用糖皮质激素对人禽流感患者预后有任何有益的效果,尤其是使用大剂量激素增加了继发感染的风险,糖皮质激素一般不推荐常规使用。根据我国对严重急性呼吸综合征(SARS)治疗的经验,成人禽流感患者在发病初期(7~10天内)如出现下列指征之一时,可考虑短期内给予适量糖皮质激素治疗,如氢化可的松200mg/d或甲基泼尼松龙0.5~1mg/(kg·d),临床状况控制好转后,及时减量停用,疗程控制在1周左右,一般不超过2周。

糖皮质激素应用指征:①短期内肺部病变进展迅速,出现氧合指数 $<300\text{mmHg}$,并有迅速下降趋势;②合并脓毒血症伴肾上腺皮质功能不全。

5. 特异性免疫治疗 血浆治疗:抗H5N1特异性中和抗体或多效价免疫血浆在H5N1动物模型中具有明显疗效。对重症人禽流感患者,在病毒血症期尽早应用恢复期血浆或免疫血浆200~400ml可能有助于病情恢复,原则上在发病2周内尽早使用。我国确诊的人禽流感患者中,有2例给予恢复期血浆和1例患者接受疫苗免疫血浆治疗,均康复出院,但目前病例资料有限,其疗效尚需进一步证实。

6. 氧疗和呼吸支持 对重症人禽流感患者出现呼吸衰竭时应及时给予呼吸支持治疗,包括经鼻管或面罩吸氧、无创和有创正压通气“序贯”治疗。对无创通气在短期内无改善或加重者,建议及时给予有创通气治疗。有创通气建议使用肺保护性策略,给予小潮气量通气。实际上病毒性肺炎出现呼吸

衰竭时,维持和保证恰当有效的氧合是治疗最重要的环节。

(1)鼻导管和面罩:对于出现低氧血症的患者,应及时给予鼻导管或面罩吸氧;若吸氧流量 $\geq 5\text{L}/\text{min}$ (或吸氧浓度 $\geq 40\%$)条件下, $\text{SpO}_2 < 93\%$,或呼吸频率仍 ≥ 30 次/分,呼吸负荷较高,应及时考虑给予无创正压通气(NIPPV)治疗。

(2)无创通气:无创正压通气治疗在抢救重症 SARS 和人禽流感患者中均发挥了一定作用,但在使用的过程中,要求患者:①保持神志清醒状态;②依从性好,增强人-机的配合性。使用2小时后,临床无缓解趋势,及时改用有创通气治疗。由于 A/H5N1 仍是一种潜在的呼吸道传染性疾病,在使用无创通气的过程中,要求隔离治疗区的通风条件良好,可采取具有单一吸氧和呼气的改良面罩,并在呼气口附加高效微粒捕获滤器(high efficiency particulate arrestance filter, HEPAF),防止呼出气对环境的污染后造成院内感染,同时严格执行感染预防措施。

(3)有创通气:对于意识障碍、依从性差或正确应用 NIPPV 治疗2小时仍未达到预期效果,建议及时实施有创通气治疗。有创正压呼吸机通气主要提倡小潮气量肺保护策略治疗,对氧合不满意者,必要时实施“肺复张”等辅助通气策略。

在应用有创呼吸机辅助治疗时,一方面应使用封闭式吸痰系统吸取气道内分泌物,另一方面在呼吸机出气口附加高效微粒捕获滤器(high efficiency particulate arrestance filter, HEPAF),避免患者机械通气过程、护理等操作中发生交叉感染。

(高 燕)

参考文献

1. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2008_06_19/en/index.html.
2. John Beigel J, Bion J, Chiche JD, et al. Clinical management of human infection with avian influenza A(H5N1) virus. Updated advice 15 August 2007. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/clinicalmanage



07/en/index.html.

3. Abdel-Ghafar AN, Chotpitayasunondh T, Gao ZC, et al. Update on Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans (Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus). *N Engl J Med*, 2008, 358:261 – 273.

4. WHO. Rapid Advice Guidelines on pharmacological management of humans infected with avian influenza A (H5N1) virus. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/pharmamanagement/en/index.html.

5. 中华人民共和国卫生部, 中华人民共和国国家中医药管理局. 人禽流感诊疗方案(2005 版修订版)[2005 – 11 – 23]. Available from: URL: <http://news.163.com/05/1123/18/238VC4LB0001124T.html>.

6. 钟南山. 传染性非典型肺炎(SARS)诊疗方案. *中华医学杂志*, 2003, 83(19):1731 – 1752.

7. 中华医学会呼吸分会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南. *中华结核和呼吸杂志*, 2006, 29(10):651 – 655.

8. Chen RC, Tang XP, Tan SY, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucosteroids: the Guangzhou experience. *Chest*, 2006, 129(6):1441 – 1452.

9. Lu J, et al. Passive immunotherapy for influenza A H5N1 virus infection with equine hyperimmune globulin F(ab')₂ in mice. *Respiratory Research*, 2006, 7:43.

10. Hanson B, et al. Passive immunoprophylaxis and therapy with humanized monoclonal antibody specific for influenza A H5 hemagglutinin in mice. *Respiratory Research*, 2006, 7:126.

11. Simmons CP, et al. Prophylactic and therapeutic efficacy of human monoclonal antibodies against H5N1 influenza. *PLoS Medicine*, 2007, 4(5):e178.

12. Zhou B, Zhong N, Guan Y. Treatment with convalescent plasma for influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med*, 2007, 357(14):1450 – 1451.

13. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*, 2000, 342:1301 – 1308.

14. Gu J, Xie ZG, Gao. ZC, et al. H5N1 infection of the respiratory tract and beyond: a molecular pathology study. *Lancet*, 2007, 370(9593):1137 – 1145.



传染性非典型肺炎 (severe acute respiratory syndrome, SARS) 是一种新发的急性呼吸道传染病。由 SARS 冠状病毒引起的一种具有明显传染性、可累及多个脏器的特殊肺炎, 临床上以发热、乏力、头痛、肌肉关节酸痛等全身症状和干咳、胸闷、呼吸困难等呼吸道症状为主要表现。严重者可以引起成人呼吸窘迫综合征 (adult respiratory distress syndrome, ARDS), 甚至多脏器衰竭而致死。本病起病急, 进展快, 传染性强, 病死率高, WHO 将其命名为“严重急性呼吸综合征 (severe acute respiratory syndrome, SARS)”。我国新修订的传染病防治法已将其纳入乙类传染病范畴, 但是按照甲类传染病管理。

一、基础知识

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、香港及世界各地传播, 在全球实验室的合作努力下, 历时 4 月余就明确了引起该疾病的病原为一种新型冠状病毒 (SARS-CoV)。该病毒为单股正链 RNA 病毒。SARS-CoV 比已知的人冠状病毒更稳定。病毒对温度敏感, 随温度升高抵抗力下降。SARS-CoV 感染时, 人体免疫系统能够激发体液免疫和细胞免疫反应并逐渐控制感染、清除病毒。N 蛋白能诱发较强的免疫反应, 因此可用于抗体检测及早期诊断。





二、流行病学

患者是本病的传染源,近距离呼吸道飞沫传播是 SARS 传播最重要的途径,中距离气溶胶传播是经空气传播的另一种方式,通过手接触传播是一种重要的传播途径。人群普遍易感,但儿童感染率较低。根据 WHO 2004 年 4 月 21 日公布的疫情,在 2002 年 11 月至 2003 年 7 月全球首次 SARS 流行中,全球共报告 SARS 临床诊断病例 8096 例,死亡 774 例,病死率为 10.9%,65 岁以上患者死亡率达到 50%,发病波及 29 个国家和地区。病例主要分布于亚洲、欧洲、美洲等地区。亚洲发病的国家主要为中国(其中北京,广东发病例数最多)。本病发病时间集中,流行季节在冬春季,人群以青壮年为多,医务人员的比例较高,空气流通差的自然环境和人口密度高、流动性大、卫生条件差、不良的卫生习惯,均有利于疾病的传播。比较特别的是本病在 2004 年出现个别病例后,在全球未再出现。

三、临床表现

1. 潜伏期 SARS 的潜伏期通常限于 2 周之内,一般为 2~10 天。

2. 临床症状 急性起病,自发病之日起,2~3 周内病情都可处于进展状态。主要有以下 3 类症状。

(1) 发热及相关症状:常以发热为首发和主要症状,体温一般高于 38℃,常呈持续性高热,可伴有畏寒、肌肉酸痛、关节酸痛、头痛、乏力。在早期,使用退热药可有效;进入进展期,通常难以用退热药控制高热。使用糖皮质激素可对热型造成干扰。

(2) 呼吸系统症状:咳嗽不多见,表现为干咳、少痰,少数患者出现咽痛。可有胸闷,严重者渐出现呼吸加速、气促,甚至呼吸窘迫。常无上呼吸道卡他症状。呼吸困难和低氧血症多见于发病 6~12 天以后。

(3) 其他方面症状:部分患者出现腹泻、恶心、呕吐等消化道症状。

3. 体征 SARS 患者的肺部体征常不明显,部分患者可闻及少许湿啰音,或有肺实变体征。偶有局部叩浊、呼吸音减低等少量胸腔积液的体征。

4. SARS 的临床分期 SARS 的病程可以分为早期(1~7天);进展期(8~14天)和恢复期。

(1) 早期:迅速出现发热及感染中毒症状,肺部体征多不明显。

(2) 进展期:发热及感染中毒症状持续存在,肺部病变进行性加重,表现为胸闷、气促、呼吸困难,尤其在活动后明显。X线胸片检查肺部阴影发展迅速,且常为多叶病变。少数患者(10%~15%)出现 ARDS 而危及生命。

(3) 恢复期:进展期过后,体温逐渐下降,临床症状缓解,肺部病变开始吸收,多数患者经2周左右可恢复。肺部阴影的吸收则需要较长的时间。少数重症患者可能在相当长的时间内遗留限制性通气功能障碍和肺弥散功能下降。

四、辅助检查

1. SARS-CoV RNA PCR 方法符合下列三项之一者可判断为检测结果阳性。

(1) 至少需要2个不同部位的临床标本检测阳性(例如鼻咽分泌物和粪便)。

(2) 收集至少间隔2天的同一种临床标本送检检测阳性(例如2份或多份鼻咽分泌物)。

(3) 在每一个特定检测中对原临床标本使用2种不同的方法,或从原标本新提取RNA开始重复PCR检测阳性。

2. SARS-CoV 特异性抗原 N 蛋白检测 定性检测血清或血浆标本中 SARS-CoV 核衣壳(N)抗原,用于 SARS-CoV 感染的早期辅助诊断。

3. SARS-CoV 特异性抗体 WHO 推荐其为诊断 SARS



的金标准:符合以下两者之一即可诊断为 SARS。

(1) 平行检测急性期血清抗体和恢复期血清抗体发现抗体阳转。

(2) 平行检测急性期血清抗体和恢复期血清抗体发现抗体滴度升高 ≥ 4 倍。

4. 影像学检查 影像检查是 SARS 临床综合诊断的主要组成部分,也是指导治疗的重要依据。目的在于疾病的早期发现、鉴别诊断、监视动态变化和检出并发症。X 线和 CT 基本影像表现为“毛玻璃”样高密度影和肺实变影,动态监测发现变化快、范围广为其特征。

5. 其他

(1) 外周血细胞分析:多数患者白细胞计数在正常范围内,部分患者白细胞计数减低。大多数 SARS 患者淋巴细胞计数绝对值减少。

(2) T 细胞亚群检查。

(3) 血气分析检查:是最重要的实验室检查项目。可有血氧分压、血氧饱和度降低的改变。

五、诊断与鉴别诊断

(一) 诊断

结合流行病学史、临床症状和体征、一般实验室检查、肺部 X 线影像变化,配合 SARS 病原学检测阳性,排除其他表现类似的疾病,可以作出 SARS 的诊断。

具有临床症状和出现肺部 X 线影像改变,是诊断 SARS 的基本条件。

流行病学方面有明确支持证据和能够排除其他疾病,是能够作出临床诊断的最重要支持依据。对于就诊时未能追及明确流行病学依据者,就诊后应继续进行严密的流行病学追访。

动态观察病情演变(症状、氧合状况、肺部 X 线影像)、抗菌药物治疗效果和 SARS 特异性病原学检测结果,对于诊断

具有重要意义。

临床医生应根据以下标准尽快对有关人员进行甄别分类,并及时进行相应处置。

1. 医学隔离观察者 无 SARS 临床表现但近 2 周内曾与 SARS 患者或 SARS 疑似患者接触者,列为医学隔离观察者。应接受医学隔离观察。

2. 疑似病例 对于缺乏明确流行病学依据,但具备其他 SARS 支持证据者,可以作为疑似病例,需进一步进行流行病学追访,并安排病原学检查以求印证。对于有流行病学依据,有临床症状,但尚无肺部 X 线影像学变化者,也应作为疑似病例。对此类病例,需动态复查 X 线胸片或胸部 CT,一旦肺部病变出现,在排除其他疾病的前提下,可以作出临床诊断。

3. 临床诊断 对于有 SARS 流行病学依据、相应临床表现和肺部 X 线影像改变,并能排除其他疾病诊断者,可以作出 SARS 临床诊断。

4. 确定诊断 在临床诊断的基础上,若分泌物 SARS-CoV RNA 检测阳性,或血清(或血浆)SARS-CoV 特异性抗原 N 蛋白检测阳性,或血清 SARS-CoV 抗体阳转,或抗体滴度升高 ≥ 4 倍,则可作出确定诊断。

(二)重症 SARS 的诊断标准

具备以下三项之中的任何一项,均可以诊断为重症 SARS。

(1)呼吸困难,成人休息状态下呼吸频率 ≥ 30 次/分,且伴有下列情况之一。

1) X 线胸片显示多叶病变或病灶总面积在正位胸片上占双肺总面积的 $1/3$ 以上。

2) 病情进展,48 小时内病灶面积增大超过 50% 且在正位胸片上占双肺总面积的 $1/4$ 以上。

(2) 出现低氧血症,氧合指数低于 300mmHg (1mmHg = 0.133 kPa)。

(3) 出现休克或多器官功能障碍综合征(MODS)。



(三) 鉴别诊断

SARS 的诊断主要为临床诊断,在相当程度上属于排除性诊断。在作出 SARS 诊断前,需要排除能够引起类似临床表现的其他疾病。

普通感冒、流感、人禽流感、普通细菌性肺炎、肺炎支原体肺炎、肺炎衣原体肺炎、军团菌性肺炎、真菌性肺炎、普通病毒性肺炎、肺结核是需要与 SARS 进行鉴别的重点疾病。其他需要鉴别的疾病还包括艾滋病或其他使用免疫抑制剂(如器官移植术后等)患者合并的肺部感染、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、肺血管炎、肺嗜酸性粒细胞浸润症等。

六、治疗

目前尚缺少针对病因的治疗。临床上应以对症支持治疗和针对并发症的治疗为主。应避免盲目应用药物治疗,尤其应避免多种药物(如抗生素、抗病毒药、免疫调节剂、糖皮质激素等)长期、大剂量地联合应用。

重症患者必须严密动态观察,加强监护,及时给予呼吸支持,合理使用糖皮质激素,加强营养支持和器官功能保护,注意水、电解质和酸碱平衡,预防和治疗继发感染,及时处理并发症。

七、预后指标及改善预后的有效措施

SARS 致死的高危因素主要有:年龄超过 50 岁,存在心脏、肾脏、肝脏或呼吸系统的严重基础疾病,或患有恶性肿瘤、糖尿病、严重营养不良、脑血管疾病等其他严重疾病。有近期外科大手术史,外周血淋巴细胞计数进行性下降,经积极治疗,血糖仍持续居高不下。

SARS 疫苗,我国科学家应用冠状病毒疫苗制作技术生产出灭活的 SARS 疫苗 2004 年 5 月开始在人群中试验;2004 年 11 月美国国立卫生研究院最早开始研制 SARS 疫苗,其含有编

码病毒突起蛋白的 DNA 片段,首先要证实其人类应用的安全性,然后观察机体接触 SARS 突起蛋白后,疫苗如何刺激机体的细胞免疫和体液免疫过程。近来有学者报道应用改良的番茄和烟草植物生产出来了可以食用的 SARS 疫苗,不过这些研究尚处于初级阶段,将来有望生产出便宜、方便安全的 SARS 疫苗。

要针对传染源、传播途径、易感人群 3 个环节,采取以管理和控制传染源、预防控制医院内传播为主的综合性防治措施,努力做到“早发现、早报告、早隔离、早治疗”。特别是在 SARS 流行的情况下,要采取措施,确保“四早”措施落实到位。强调就地隔离、就地治疗,避免远距离传播。

(李晓波)

参考文献

1. 卫生部,国家中医药管理局. 传染性非典型肺炎(SARS)诊疗方案(2004 版).
2. WHO guidelines for the global surveillance of severe acute respiratory syndrome(SARS). Updated recommendations, October 2004.
3. World Health Organization. Management of Severe Acute Respiratory Syndrome. (SARS) revised <http://www.who.int/csr/sars/management/en/>.
4. Timothy H. Rainer severe acute respiratory syndrome: clinical features, diagnosis, and management. *Curr Opin Pulm Med*, 2004, 10(3).
5. Hawryluck L, Lapinsky SE, Stewart TE. Clinical review: SARS-lessons in disaster management. *Crit Care*, 2005, 9(4): 384 - 389.
6. Ho W. Guideline on management of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet*. 2003; 361(9366): 1313 - 1315.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Interim U. S. Case Definition for Severe Acute Respiratory Syndrome(SARS). Centers for Disease Control and Prevention. Available at <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/case-definition.htm>. Accessed October 2007.
8. Zakhartchouk AN, Viswanathan S, Moshynskyy I, Petric M, Babiuk LA. Optimization of a DNA vaccine against SARS. *DNA Cell Biol*. 2007; 26(10): 721 - 726.



第三十六章



病毒性出血热

病毒性出血热综合征是一组以血管不稳定、完整性受破坏为表现的疾病。其病原体均为病毒,具有传染性,为动物源性急性传染病。出血热综合征常起病急骤,均以发热和肌痛为首发症状,可出现出血、血压下降,甚至休克。一些病毒性出血热综合征可有特定器官受损,如肾综合征出血热常为肾脏受损,汉坦病毒肺综合征为肺受累,黄热病为肝脏受累。早期诊断、早期治疗是关键。所有患者均应被隔离,并采取适当的支持治疗,并可对部分患者进行抗病毒治疗。病毒性出血热包括以下疾病,重点讲述肾综合征出血热、黄热病及登革热。

一、拉沙热

拉沙病毒性出血热是发生在西非的一种病程为1~4周的急性疾病。该病毒为一种属于沙粒病毒科的RNA病毒。在整个西非每年发生30万~50万拉沙热病例,约5000人死亡。总病死率为1%,但在住院患者中最高达15%,在妊娠后期尤其严重。拉沙热是一种人畜共患疾病,人吸入含有慢性感染的啮齿动物的分泌物或排泄物的气溶胶而受到感染。人与人密切接触也可传播。拉沙病毒的动物宿主是多乳鼠。拉沙热发生在所有年龄组的男女中间。潜伏期为6~21天。常缓慢起病,引起明显的全身症状和衰竭。15%~30%的病例有出血。中枢神经系统功能障碍主要表现为惊厥、上肢和舌震颤、小脑征;常见浆膜腔积液,男性常有心包炎。往往难以进行临床诊断,尤其在病程初期。拉沙热通过发现拉沙抗

原、抗拉沙抗体或病毒分离技术进行诊断。如在临床疾病早期给予抗病毒药利巴韦林,这对拉沙热是有效的治疗。利巴韦林用法:缓慢静脉滴注,首剂为 32mg/kg,随后改为 16mg/kg,q6h,4 天,继续应用 8mg/kg,q8h,6 天。尚无证据支持利巴韦林作为拉沙热暴露后预防性治疗有效。

二、南美出血热综合征

该综合征与拉沙热表现相似,但血小板减少和出血更常见,可有严重的中枢神经系统功能障碍。应用抗体治疗阿根廷出血热综合征疗效好,利巴韦林可能对于所有南美出血热综合征均有效。

三、裂谷热

又称动物性肝炎,裂谷热病毒属于布尼亚病毒科白蛉病毒属,受染的牛羊及鼠类携带病毒,伊蚊、库蚊为主要媒介,分布于东非、南非,夏秋季为流行高峰。潜伏期 3~6 天,表现为突起高热,头痛,肌肉疼痛,消化道症状,面红,结膜充血。如出现暴发性肝炎、中枢神经系统症状,预后差。通过流行病学、临床表现和实验室检查作出初步诊断,特异性血清学检查可确诊。对症治疗,特异性抗体和利巴韦林治疗可能有效。

四、克里米亚-刚果出血热

属于布尼亚病毒科内罗病毒属,为负性单链 RNA 病毒。传染源为家畜(如绵羊、牛、马)及野生动物(如野鼠、鸟类)。经过蜱叮咬或直接接触感染的动物或接触动物的传染物感染,人群普遍易感,潜伏期 5~7 天,发病急,有发热伴全身中毒症状,与其他出血热综合征表现相似,但可引起广泛的肝损伤和黄疸。根据流行病学、临床特征和实验室检查可作出诊断,特异性 IgM 抗体检测可做早期特异性诊断,可行病毒分离。主要为对症及支持治疗,病情严重者应给予利巴韦林。



五、肾综合征出血热

(一) 基础知识

在欧洲引起肾综合征出血热的主要病毒是普马拉病毒,在亚洲为汉坦病毒,是一种急性传染病。鼠为其主要传染源,属于自然疫源性疾​​病。亚洲每年有 10 万以上严重病例。主要临床表现为发热、出血及肾脏损害。典型临床经过包括发热期、低血压休克期、少尿期、多尿期和恢复期。

(二) 流行病学

本病在全世界广泛流行,欧、亚、美及非洲四大洲均有本病发生及流行,中国发病率高,占亚洲发病数的 98%。主要传染源是感染汉坦病毒的啮齿动物,如黑线姬鼠、大林姬鼠、褐家鼠。主要通过动物源性传播,如被鼠咬伤或破损伤口接触带病毒的鼠类血液和排泄物,吸入污染尘埃形成气溶胶,食人被宿主动物排泄物及分泌物污染的食物,主要经过气溶胶传播。人群普遍易感,病后可获得稳固而持久的免疫。

(三) 临床表现

潜伏期 4 ~ 45 天。典型病例有五期经过,重症病例可有几期重叠,轻症不典型病例可越期。发热期表现为发热及中毒症状、血管病变、肾损害。血管病变表现为充血、出血、渗出。可出现三痛征 - 头痛、腰痛、眼眶痛,三红征 - 面红、颈红、前胸红。多在热退或发热末期出现血压下降,轻型可越过此期。少尿期表现为少尿、无尿、尿毒症、水、电解质和酸碱平衡失调、出血倾向加重,此期可出现高血容量综合征。多尿期可发生低钾、低钠、继发性休克及各种继发感染。恢复期临床症状、尿量及化验指标逐渐恢复正常。重症患者可出现内脏出血、中枢神经系统并发症、ARDS、肾破裂等。

(四) 辅助检查

血常规白细胞升高,可见异型淋巴细胞,血小板降低。尿中可见蛋白及红、白细胞。病程早期第 2 ~ 3 日即可出现血清特异性 IgG 和 IgM 抗体阳性,IgM 阳性及 IgG 大于 1:40

即有诊断价值,可作为早期确定诊断的方法。

(五) 诊断

根据流行病学、临床特征和实验室检查可作出诊断,特异性抗体检测是确诊本病的重要方法。RT-PCR 法检测血中汉坦病毒 RNA 用于早期诊断及分型。

(六) 治疗

原则是三早一就(早发现、早诊断、早治疗及就近治疗)。综合治疗,不同病期采取不同治疗措施。关键治疗是防治休克、出血及肾衰竭。早期抗病毒治疗可应用利巴韦林及干扰素。对于严重病例,在病初应用利巴韦林可以减少病死率。对个体病例,可应用静脉利巴韦林(负荷量 30mg/kg,最大量 2g;随后 16mg/kg,最大量 1g/次,q6h,共 4 天;随后 8mg/kg,最大量 500mg/次,q8h,共 6 天)。在病例数较多情况下,静脉用药不再可能,可口服利巴韦林(负荷量 2000mg,1 次,口服;如体重 > 75kg,随后 1200mg/d, bid;如体重 ≤ 75kg,随后 1000mg/d, bid,共 10 天)。

(七) 预后

预后与感染的病原、病型、早期诊断、治疗及治疗措施的正确有关。近年来由于防治工作的研究,病死率已明显下降,国内为 1% 以下。

六、汉坦病毒肺综合征

该病与啮齿动物暴露史有关,在美国辛诺柏病毒感染鹿、鼠,是引起汉坦病毒肺综合征的最主要的病毒。主要通过带病毒鼠类的排泄物以气溶胶形式经呼吸道传播,人群普遍易感,临床表现包括前驱期,心肺功能障碍期及终末期。实验室检查结果包括血小板减少、异型淋巴细胞、白细胞增多、血液浓缩、蛋白尿。急性期及前驱期血清 IgM 检测可呈阳性。血凝块或组织 RT-PCR 常呈阳性。发病后数小时内给予强化呼吸支持和其他支持治疗是关键。应给予升压药物和适量补液。大多数生存 48 小时以上的患者可以痊愈,且



不留后遗症。即使给予积极治疗,死亡率仍达 30% ~ 40%。

七、黄热病

(一) 基础知识

黄热病是由黄热病毒引起的,伊蚊为重要传播媒介。临床特征为发热、头痛、黄疸、出血。

(二) 流行病学

黄热病病毒属于黄病毒科黄病毒属,是一种蚊媒性自然疫源性疾病,主要流行于南美洲和非洲等热带地区。可分为城市型和丛林型,丛林型是原发性自然疫源地,而城市型则由于人类活动从前者扩散而致。城市型的传染源是患者,丛林型的传染源是猴子以及其他灵长类动物。城市型黄热病的主要传播媒介为埃及伊蚊,丛林型黄热病的传播媒介主要有非洲伊蚊、趋血蚊属。

(三) 临床表现

潜伏期 3 ~ 7 天,分为感染期、缓解期、中毒期及恢复期。发热期表现为发热及全身中毒症状。缓解期患者发热部分或完全消退,持续数小时至 1 天。中毒期患者症状再度出现并加重,黄疸加深,可出现多器官损害,有多处出血现象。恢复期体温降至正常,尿蛋白逐渐消失,黄疸渐退,食欲渐渐恢复。乏力可持续 1 ~ 2 周。一般无后遗症。

(四) 辅助检查

血小板降低,尿蛋白增多,心电图可有异常改变。肝功能异常,凝血酶原时间延长。血清特异性 IgM 抗体阳性,提示近期感染。RT-PCR 检测黄热病病毒 RNA,是早期且快速诊断的方法。

(五) 诊断

如患者来自疫区或近期去过疫区,出现发热、黄疸应考虑黄热病可能。尽早进行病原学及血清学检查。

(六) 治疗

无特效治疗方法。对患者应进行精心护理。主要为支

持和对症治疗,应卧床休息至完全恢复,给予流质或半流质饮食,注意水、电解质和酸碱平衡。高热时宜采用物理降温。有严重出血征象时,应补充血小板、血浆、凝血因子。黄疸明显时,应用保肝及退黄药物。肾脏或心脏受累时,应及时作相应处理,密切观察病情变化。

(七)预后

下列因素提示预后很差:①迅速进展至中毒期,血清胆红素迅速增高;②严重出血现象和发生DIC;③因肾小管坏死而引起肾功能减退;④低血压早期出现;⑤休克;⑥昏迷和惊厥;⑦顽固呃逆等。

八、登革热/登革出血热/登革休克综合征

(一)基础知识

由蚊子传播感染,发生在全球热带和亚热带气候地区,多在城市和半城市地区。对登革热没有特异的治疗办法,登革出血热更为严重,但是适宜的医护常常可挽救登革出血热患者的生命。

(二)流行病学

登革病毒属于黄病毒科黄病毒属,患者和隐性感染者是传染源,埃及伊蚊和白纹伊蚊为传播媒介。在非洲、美洲、东地中海、东南亚和西太平洋100多个国家呈地方性流行。东南亚和西太平洋地区受影响最为严重。

(三)临床表现

患者年龄不同,登革热的临床特点也不同。典型登革热发热为首发症状,可有消化道症状及皮疹。登革出血热主要表现为出血倾向。登革休克综合征病情更为严重,常因血管通透性增加导致休克。

(四)辅助检查

可出现白细胞降低、血小板减少和血清转氨酶升高。急性期,ELISA检测特异性IgM抗体或RT-PCR均可确诊。容易从急性期患者血液中分离出病毒。





(五) 诊断

根据流行病学史、临床表现、实验室检查诊断、病毒分离及血清学检测为确诊的主要依据。

(六) 治疗

没有针对登革热的特异治疗方法。主要为支持及对症治疗。对于登革出血热,具有经验、并且了解并发出血热情况和进程的医生和护士经常可以挽救生命,把死亡率从20%降低到不足1%。登革出血热医护的核心特点是要维持患者的循环血量。

(七) 预后

休克持续1~2天,通常对支持治疗反应好。经过精心的治疗和护理,总病死率可降至1%。

(马 慧)

参考文献

1. 斯崇文,贾辅忠,李家泰. 感染病学. 北京:人民卫生出版社,2004. 274-284.
2. Braunwald Fauci, Kasper Hauser, Longo Jameson. 哈里森内科学. 第15版. 北京:人民卫生出版社,2003. 1440-1445.
3. Bossi P, Teqnell A, Baka A, et al. Bichat guidelines for the clinical management of haemorrhagic fever viruses and bioterrorism-related haemorrhagic fever viruses. Euro surveill, 2004, 9(12):11-12.
4. 彭文伟. 传染病学. 第6版. 北京:人民卫生出版社,2003. 88-96.
5. Escutenaire S, Pastoret PP. Hantavirus infections. Rev Sci Tech, 2000, 19(1):64-78.
6. Borio L, Inqlesby T, Peters CJ, et al. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons; medical and public health management. JAMA, 2002, 287(18):2391-2405.



一、概述

流行性乙型脑炎(epidemic encephalitis B or Japanese encephalitis)简称乙脑,是由嗜神经的乙脑病毒引起的以脑实质炎症为主要病变的急性传染病。经蚊等吸血昆虫传播,主要分布在亚洲,流行于夏秋季,多发生于儿童。临床上以高热、意识障碍、惊厥、呼吸衰竭及脑膜刺激征为特征。部分患者留有严重后遗症,重症患者病死率较高。

二、流行病学

(一)发病率

乙脑于1935年在日本发现,故又称为日本乙型脑炎。在中国,1940年从脑炎死亡患者的脑组织中分离出乙脑病毒,证实本病存在。WHO统计亚洲每年报告有3万~5万例乙脑患者,病死率0.3%~60%不等,生存者中严重神经系统后遗症发生率为33%~50%。农村地区发病率高。本病主要流行于东南亚及太平洋地区一些国家,目前很少在西太平洋的美国边境暴发,美国每年发病约1例,均为军人或旅游性的。以前主要流行的一些国家,如中国、韩国、日本、台湾和泰国等,目前主要通过疫苗的注射很好地控制了乙脑的流行,一些国家如越南、柬埔寨、尼泊尔、马来群岛、印度等还有间歇性流行,近来病毒有扩展至在澳大利亚、印度尼西亚、巴布亚新几内亚的部分地区。

(二)病原学

乙脑病毒属披膜病毒科黄病毒属,核心含单股RNA,有



衣壳。在脂蛋白囊膜表面有血凝素突刺。抗原性较稳定,人和动物感染本病毒后,均产生补体结合抗体、中和抗体和血凝抑制抗体。这些特异性抗体的检测有助于临床诊断和流行病学调查。

本病毒在外界环境中抵抗力不强。但对低温和干燥的抵抗力很强,用冰冻干燥法在4℃冰箱中可保存数年。

(三) 传染源

乙脑是人兽共患的自然疫源性疾。人和动物(包括家畜、家禽、一些野生动物、爬行动物、两栖类、鸟类等)感染乙脑病毒后可发生病毒血症,成为传染源。主要传染源是家畜、家禽。人被感染后仅发生短期病毒血症且血中病毒数量较少,故患者及隐性感染者作为传染源的意义不大。

猪是我国数量最多的家畜,由于它对乙脑病毒的自然感染率高,而且每年因屠宰而种群更新快,因此,自然界总保持着大量的易感猪,构成猪→蚊→猪的传播环节。在流行期间,猪的感染率达100%,因此猪是本病的重要传染源。

蚊虫感染后,病毒在蚊体内增殖,可终身带毒,甚至随蚊越冬或经卵传代,因此除作为传播媒介外,也是病毒的储存宿主。此外蝙蝠也可作为储存宿主。

(四) 传播途径

本病系经蚊虫叮咬而传播。能传播本病的蚊虫很多。现已被证实为库蚊、伊蚊、按蚊的某些种。主要传播媒介为三带喙库蚊。此外,从福建、广东的蠓中,已分离到乙脑病毒,故也可能成为本病的传播媒介。少数病例可通过黏膜或皮肤伤口感染,也可通过吸入气溶胶传播。

(五) 易感人群

人群普遍易感,但以隐性感染为主。成人多因隐性感染而获得免疫。通常流行区以10岁以下的儿童发病较多,但因儿童计划免疫的实施,近年来报道发病年龄有增高趋势。病后免疫力强而持久,罕有二次发病。

(六) 流行特征

我国疫区分布在兰州——长春连线以南的广大的地区

内,仅东北北部、青海、新疆及西藏等地未见本病报告。本病有严格的季节性,80%~90%的病例都集中在7、8、9三个月内,均与蚊虫密度曲线相一致。气温和雨量与本病的流行也有密切关系。乙脑呈高度散发。

三、发病机制

当人体被带病毒的蚊虫叮咬后,病毒即进入血循环中。发病与否取决于病毒毒力、数量和机体的反应性及防御机能。当人体抗病能力强时,病毒即被消灭。如人体抵抗力降低,而病毒量大,毒力强时,病毒经血循环可突破血脑屏障侵入中枢神经系统,并在神经细胞内复制增殖,导致大脑和脊髓广泛病变,但主要位于脑部,且一般以间脑、中脑等处病变为主。

由于病变程度及病变部位各不相同,故在临床上神经症状表现极不一致。

四、临床表现

潜伏期为4~21天,一般为10~14天。典型患者的病程可分4个阶段:

1. 初期 病程第1~3天,体温在1~2日内升高到38~39℃,伴头痛、恶心、呕吐、神情倦怠和嗜睡。小儿可有呼吸道症状或腹泻。

2. 极期 病程第4~10天,初期症状逐渐加重,突出表现为全身毒血症状及脑部损害症状。

(1) 高热:是乙脑必有表现。体温高达39~40℃或以上。轻者持续3~5天,一般7~10天,重者可达数周。热度越高,热程越长则病情越重。

(2) 意识障碍:大多数人在起病后1~3天出现不同程度的意识障碍,如嗜睡、昏迷。嗜睡常为乙脑早期特异性的表现。一般在7~10天左右恢复正常,重者持续1个月以上。

(3) 惊厥或抽搐:是乙脑严重症状之一。由于脑部病变



部位与程度不同,可表现为轻度的手、足、面部抽搐或惊厥,也可为全身性阵发性抽搐或全身强直性痉挛,持续数分钟至数十分钟不等。

(4)呼吸衰竭:是乙脑最为严重的症状,也是主要的死亡原因。主要是中枢性的呼吸衰竭,可由呼吸中枢损害、脑水肿、脑疝、低钠性脑病等原因引起。表现为呼吸表浅,节律不整、双吸气、叹息样呼吸、呼吸暂停、潮式呼吸以至呼吸停止。

中枢性呼吸衰竭可与外周性呼吸衰竭同时存在。外周性呼吸衰竭主要表现为呼吸困难、呼吸频率改变、呼吸活动度减弱、发绀,但节律始终整齐。

高热、抽搐及呼吸衰竭是乙脑急性期的三联征,常互为因果,相互影响,加重病情。

(5)脑膜刺激征:较大儿童及成人均有不同程度的脑膜刺激征。婴儿多无此表现,但常有前凶隆起。

(6)其他神经系统症状和体征:若锥体束受损,常出现肢体痉挛性瘫痪、肌张力增高,巴宾斯基征阳性。少数人可呈软瘫。小脑及动眼神经受累时,可发生眼球震颤、瞳孔扩大或缩小、双侧瞳孔不等大,对光反应迟钝等;自主神经受损常有尿潴留、大小便失禁;浅反射减弱或消失,深反射亢进或消失。

(7)其他:部分乙脑患者可发生循环衰竭,表现为血压下降,脉搏细速。偶有消化道出血。

多数患者在本期末体温下降,病情改善,进入恢复期。少数患者因严重并发症或脑部损害重而死于本期。

3. 恢复期 极期过后体温在2~5天降至正常,昏迷转为清醒,有的患者有一短期精神“呆滞阶段”,以后言语、表情、运动及神经反射逐渐恢复正常。一般经积极治疗,常可在6个月内恢复。

4. 后遗症期 虽经积极治疗,部分患者在发病6个月后仍留有神经、精神症状,称为后遗症。发生率约5%~20%。以失语、瘫痪及精神失常最为多见。如继续积极治疗,仍可

望有一定程度的恢复。

根据病情轻重,乙脑可分为4型:

1. 轻型 患者神志始终清晰,有不同程度嗜睡,一般无抽搐,脑膜刺激征不明显。体温通常在 $38\sim 39^{\circ}\text{C}$ 之间,多在1周内恢复。

2. 普通型 有意识障碍如昏睡或浅昏迷。腹壁反射和提睾反射消失。偶有抽搐。体温常在 40°C 左右,病程约为10天,多无恢复期症状。

3. 重型 神志不清、昏迷,体温在 40°C 以上,有反复或持续性抽搐。深反射先消失后亢进,浅反射消失,病理反射强阳性,常有定位病变。可出现呼吸衰竭。病程多在2周以上,恢复期常有不同程度的精神异常及瘫痪表现,部分患者可有后遗症。

4. 极重型 (暴发型)少见。起病急骤,有高热或超高热,1~2天后迅速出现深昏迷并有反复强烈抽搐。如不积极抢救,可在短期内因中枢性呼吸衰竭而死亡。幸存者也常有严重后遗症。

乙脑临床症状以轻型和普通型居多,约占总病例数的 $2/3$ 。流行初期重型多见,流行后期轻型多见。

五、诊断

(一) 流行病学资料

明显的季节性(夏秋季),起病前1~3周内,在流行地区有蚊虫叮咬史。患者多为儿童及青少年。大多近期内无乙脑疫苗接种史。

(二) 临床特点

突然发热、头痛、呕吐、意识障碍、抽搐,病理反射及脑膜刺激征阳性。

(三) 实验室检查

1. 血象 白细胞计数一般在 $(10\sim 30)\times 10^9/\text{L}$,中粒细胞增至80%以上,部分患者始终正常。





2. 脑脊液检查 呈病毒性脑脊液改变。脑脊液中免疫球蛋白的测定对鉴别诊断有帮助。

3. 影像学检查 CT、MRI 检查可见脑实质散在炎症病灶。

4. 血清学检查

(1) 特异性 IgM 抗体测定: 标本为血清和脑脊液。特异性 IgM 抗体一般在病后 3~4 天即可出现, 2 周达高峰, 故可对乙脑进行早期诊断, 也是目前临床最常用的方法。

(2) 血凝抑制试验: 可测定 IgM 抗体及 IgG 抗体, 敏感性高, 方法简便快速, 但试验要求严格, 偶见假阳性反应。双份血清效价增长 4 倍以上可确诊。

(3) 补体结合试验: 特异性较高, 但其阳性大都出现在第 4~7 周, 双份血清抗体效价有 4 倍或以上的增长即可诊断。

(4) 中和试验: 病后 1 周血中出现中和抗体, 效价增长 4 倍以上可确诊。早期为 IgM, 后期为 IgG。此法特异性及敏感性均较高, 抗体持续终生。一般用于流行病学调查。

(5) 乙脑病毒抗原测定: 标本为发病初 1~2 天的血液或发热第 2~4 天的脑脊液及发热全程的脑室内的脑脊液。是目前较好的快速诊断方法。

5. 病毒分离 病初可取血清或脑脊液接种乳鼠以分离病毒, 但阳性率较低。通常仅于死后尸检或以延髓穿刺取脑组织制成悬液, 离心后取上清液接种乳鼠脑内, 传代后作鉴定, 可作回顾性诊断。

(四) 鉴别诊断

乙脑应与中毒性菌痢、结核性脑膜炎、化脓性脑膜炎、其他病毒性脑炎及疟疾进行鉴别诊断。

六、治疗

目前无特效抗病毒药, 以对症支持治疗为主。重点处理高热、抽搐和呼吸衰竭等危重症状。

(一) 一般治疗

病室应安静。注意口腔及皮肤的清洁, 防止压疮。给足

够的营养及维生素。注意精神、意识、瞳孔及生命体征的变化。

(二) 对症治疗

1. 降温 使室温控制在 30°C 以下。物理降温为主,药物降温为辅,可用30%酒精擦浴或放置冰袋,也可用降温床或冷褥;可用消炎痛或中药退热;必要时可加用亚冬眠疗法,每次肌肉注射氯丙嗪及异丙嗪各 $0.5\sim 1\text{mg}/\text{kg}$,每4~6小时一次,使体温降至 38°C 左右。

2. 惊厥或抽搐 去除病因及镇静止痉。根据惊厥、抽搐原因采取针对性的措施。

(1) 多数抽搐者,降温后即可止惊。

(2) 呼吸道分泌物阻塞所致缺氧者,应及时吸痰、保持呼吸道通畅。

(3) 脑水肿或脑疝者,应立即采用脱水剂治疗,如20%甘露醇等。同时可合用肾上腺皮质激素、呋塞米(速尿)、50%高渗葡萄糖注射液等。必要时作气管切开。

(4) 脑实质炎症引起的抽搐可用镇静剂。

(5) 低血钙引起的抽搐应及时补充钙剂。

(6) 由脑性低血钠引起可用3%盐水滴注。

镇静剂应用原则:①宜早用,有抽搐先兆、高热、烦躁、惊厥及肌张力增加时,即可应用;②肌肉松弛后即停;③掌握剂量,注意给药时间。常用药物如下:

(1) 安定:首选,成人 $10\sim 20\text{mg}/\text{次}$,小儿 $0.1\sim 0.3\text{mg}/\text{kg}/\text{次}$,肌注,必要时静脉缓注,但不超过 10mg 。

(2) 水合氯醛:成人 $1.5\sim 2\text{g}/\text{次}$,小儿 $50\text{mg}/\text{kg}/\text{次}$ (每次不大于 1g),鼻饲或保留灌肠。

(3) 异戊巴比妥钠(阿米妥钠):成人 $0.2\sim 0.5\text{g}/\text{次}$,小儿 $5\sim 10\text{mg}/\text{kg}/\text{次}$,稀释后静脉缓注($1\text{ml}/\text{min}$),至惊厥缓解即停注。用时注意观察呼吸,如减慢则立即停止注射。该药作用快、排泄也快,但有抑制呼吸中枢的不良反应,故慎用。

(4) 苯妥英钠:成人 0.1g ,每6~8小时肌注1次。有积

蓄作用,不宜长时间应用。

3. 呼吸衰竭的治疗

(1)保持呼吸道畅通:定时翻身拍背、吸痰、给予雾化吸入以稀释分泌物。

(2)给氧:一般用鼻导管低流量给氧。

(3)气管切开:凡有昏迷、反复抽搐、呼吸道分泌物堵塞而致发绀,肺部呼吸音减弱或消失,反复吸痰无效者,应及早气管切开。

(4)应用呼吸兴奋剂:在自主呼吸未完全停止时使用效果较佳。可用洛贝林、可拉明、利他林等。

(5)应用血管扩张剂:近年报道认为用东莨菪碱、山莨菪碱有一定效果。前者成人0.3~0.5mg/次,小儿0.02~0.03mg/kg/次,稀释后静注,20~30分钟1次;后者成人20mg/次,小儿0.5~1mg/kg/次,稀释后静注,15~30分钟1次。

(6)应用脱水剂:脑水肿所致颅内高压是乙脑常见的征象,亦为昏迷、抽搐及中枢性呼吸衰竭的原因,并可形成脑疝,故应及时处理。应用脱水疗法应注意水与电解质平衡。

(7)必要时应用人工呼吸机。

4. 皮质激素 多用于中、重型患者,有抗炎、减轻脑水肿、解毒、退热等作用。氢化可的松5~10mg/(kg·d)或地塞米松10~20mg/d,儿童酌减。

5. 循环衰竭 重症患者后期循环衰竭和呼吸衰竭同时出现,可根据病情选强心剂、升压药,补充血容量,注意水、电解质平衡。

6. 恢复期及后遗症的处理

注意功能锻炼(包括吞咽、语言和肢体功能锻炼),可用理疗、针灸、按摩、体疗、高压氧治疗,对智力、语言和运动功能的恢复有较好疗效。

七、预防

1. 控制传染源 隔离患者至体温正常。主要传染源是

易感家畜,搞好饲养场所的环境卫生,流行季节前给予疫苗接种,动物用减毒活疫苗。

2. 切断传播途径 防蚊、灭蚊措施。

3. 保护易感人群 主要通过接种灭活疫苗。

(陈美芳)

参考文献

1. <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/jencephalitis/qa.htm>.
2. http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/Japanese_Encephalitis.pdf.
3. 中华医学会编著. 临床诊疗指南传染病学分册. 北京:人民卫生出版社,2006. 12.



第三十八章



狂犬病

一、概述

狂犬病(Rabies)又称恐水症(Hydrophobia),为狂犬病病毒(Rabies virus)引起的一种人畜共患的以中枢神经系统为主的急性传染病。狂犬病病毒在野生动物(狼、狐狸、鼬鼠、蝙蝠等)及家养动物(狗、猫、牛等)与人之间构成狂犬病的传播环节。人主要被病兽或带毒动物唾液污染(咬伤等)后感染。一旦受染,如不及时采取有效防治措施,病死率几乎100%。

二、流行病学

(一)发病率

狂犬病是死亡率最高的传染性疾病。除了少数地区如南极洲、新西兰、日本、台湾、瑞士、挪威、西班牙和一些加勒比海岛等以外,全球大部分地区均有狂犬病的分布。尽管于1885年就已发明了狂犬病疫苗,但目前狂犬病疫情仍然较严峻。据世界卫生组织统计,目前每年仍然有3万~7万的患者死于狂犬病,99%以上在发展中国家,95%在非洲和亚洲,中国位居第二,仅次印度,主要原因为狂犬病知识普及不够和家养动物狂犬病疫情控制不佳。在美国,从1980年开始,每年死于狂犬病的患者仅3例左右。死亡病例中30%~60%为15岁以下的儿童。

(二)病原体

狂犬病病毒属于单股负链病毒目,弹状病毒科,狂犬病

毒属。狂犬病病毒是一个 12kb 长、不分节段的负极性 RNA 基因组,编码 5 种病毒蛋白:核蛋白 N、磷蛋白 P、基质蛋白 M、糖蛋白 G 和多聚酶 L。狂犬病病毒颗粒为子弹形状,长 100 ~ 300nm,直径 75nm。它由 2 个结构和功能单位组成。

(1)外壳上覆盖有 G-蛋白三聚体组成的刺状突起(长 10nm),可识别易感细胞膜上特定的病毒受体。

(2)内含螺旋状排列的核壳体,由蛋白 N、多聚酶 L 及其辅助因子蛋白 P(原名 M1)密切相联的 RNA 基因组组成。核壳体确保基因组在胞质中的转录和复制。

最后,蛋白 M(原名 M2)占据了核壳体和外壳之间的位置,决定了病毒出芽及其子弹样的形态。

(三)传播

在发达国家,狂犬病目前主要发生在野生动物宿主中,从这些动物扩展到家畜和人。2003 年,在南美,野生动物咬伤之后发病的人数首次超过因狗咬伤而患狂犬病死亡的人数。最近,在世界上一些国家(美国和澳大利亚),蝙蝠成了狂犬病流行的重要宿主。在北美,绝大多数记录的人类狂犬病死亡是由于感染了银毛蝙蝠狂犬病变异株。然而,在非洲和亚洲,犬继续为主要宿主,并且造成全世界绝大多数人类狂犬病的死亡。

人类感染狂犬病最通常的途径是被感染的犬、猫、野生食肉类动物如狐狸、浣熊、臭鼬、狼及食虫类和吸血类蝙蝠所咬伤。牛、马、鹿和其他食草类动物也可感染狂犬病,但传给其他动物和人的情况极少发生。极少数还可以通过器官移植(2004 年在美国,1 个未诊断为狂犬病的患者过世之后捐献内脏,获得捐献的 3 个人因狂犬病死亡)或通过山洞里被感染的蝙蝠的飞沫传播。人传人极为少见。

人对狂犬病普遍易感,兽医、动物饲养者与猎手尤易遭受感染。一般男性多于女性。冬季发病率低于其他季节。

三、发病机制

狂犬病毒通过伤口或与黏膜表面直接接触而进入体内,



但病毒不能穿过没有损伤的皮肤。然后,病毒或是在非神经组织内复制,或是直接进入周围神经,并通过周围神经到达中枢神经系统(CNS)。运动和感觉神经纤维都可能受累。根据侵入的病毒量和侵入部位及距离中枢神经系统的不同,潜伏期2周到6年不等(平均2~3个月)。病毒侵入部位越靠近中枢神经系统,潜伏期就可能越短。病毒移动的速度估计为每天15~100mm,从中枢神经系统通过顺向轴浆流动进入周围神经,导致邻近某些非神经组织(如唾液腺等)的感染,由此唾液中含有大量病毒并具有了传染性,到临床发病时,病毒已广泛分布于身体内。

四、临床表现

潜伏期:2周到6年不等,平均2~3个月。

临床分2型:狂躁型(占大部分)和麻痹型。

1. 狂躁型 以功能亢进为主(称狂暴性狂犬病),分3期,前驱期、兴奋期、麻痹期。

(1)前驱期:可出现发热、全身不适、头痛等流感样症状;继而恐惧不安、烦躁失眠,对风、声、光等刺激敏感而出现喉头紧缩感;伤口周围及神经支配区有痒、痛、麻及蚁走等异样感觉。本期持续2~4天。

(2)兴奋期:表现高度兴奋。突出为极度恐惧、怕风、怕光、怕声、怕水(恐水为本病特征,但不一定每例都有);阵发性咽肌痉挛(自发的吸气性痉挛会持续存在,直到患者死亡),严重出现阵发性全身肌肉抽搐,呼吸肌痉挛致呼吸困难和发绀;交感神经功能常呈亢进:大量流涎、乱吐唾液、大汗淋漓、心率加快、血压升高;患者神志多清楚,可出现精神失常,幻视幻听等。本期约1~3天。

(3)麻痹期:肌肉痉挛停止,进入全身迟缓性瘫痪,由安静进入昏迷状态。最后因呼吸、循环衰竭而死亡,该期约6~18小时。

2. 麻痹型(静型或哑型) 以麻痹体征为主(称早瘫性狂



犬病)。无兴奋期和典型的恐水表现,常见高热、头痛、呕吐、腱反射消失、肢体软弱无力、共济失调、大小便失禁、上行性麻痹等症状,终因瘫痪而死亡。有些患者表现为 Guillain-Barre 样综合征或其他非典型的临床表现。而这些非典型狂犬病可能就是误诊漏报的主要原因。

无论狂躁型还是麻痹型狂犬病,都从部分麻痹发展到完全麻痹,然后所有病例都会出现昏迷,最后通常全部因呼吸衰竭而死亡。如不进行重症监护处理,患者在患病后 7 天内死亡。

五、辅助检查

1. 周围血象及脑脊液 细胞总数轻度至中度增高,中性粒细胞占 80% 以上。呈病毒性脑脊液改变。

2. 病原检测

(1) 免疫荧光法检测抗原:患者的脑脊髓液或唾液直接涂片、患者的角膜印片或咬伤部位皮肤组织或脑组织印片或冷冻切片,丙酮固定,抗狂犬病毒特异性荧光抗体染色检测狂犬病毒抗原。此法快速、敏感,是狂犬病诊断的金标准,但其准确度依赖于检查人员的专业经验、抗狂犬病共轭抗体的质量以及荧光显微镜的质量。

(2) 快速狂犬病酶联免疫吸附法(ELISA)检测抗原:用抗狂犬病毒核衣壳 IgG 包被。该法速度快,可用于流行病学调查。但目前尚未商业化。

(3) RT-PCR 方法检测狂犬病毒核酸(唾液、脑脊液、皮肤或脑组织标本):目前不推荐使用多聚酶链式反应(PCR)和其他扩增技术来进行狂犬病的常规死后诊断。但有严格质量控制措施和在这些技术方面有专业经验的实验室,可采用这些分子技术进行流行病学调查。

(4) 取死者的脑组织作切片染色,镜检(Negri-body)内格里小体:不推荐仅为诊断狂犬病而进行脑活检。

(5) 病毒分离:抗原或核酸检测阳性标本可进行病毒分



离以进行更深入的研究。

3. 抗体检测

(1) 特异性抗体检测:在自然感染情况下,狂犬病毒入侵一般也不侵入血流,故不能形成病毒血症。因此,在感染后的一段时间内狂犬病毒或其抗原不能与机体免疫系统广泛接触,不能有效刺激机体产生抗狂犬病毒感染的免疫应答反应。狂犬病的晚期因血脑屏障作用被破坏,脑内大量病毒抗原得以进入血流,可以刺激机体的免疫系统产生大量特异性抗体。因此,许多狂犬患者在发病早期血清中查不到抗体或抗体滴度很低,狂犬病特异性抗体只在临床疾病的晚期出现。

(2) 中和抗体检测:狂犬病疫苗免疫后血清中和抗体水平是测定疫苗免疫力程度的评判指标,WHO 狂犬病专家委员会认为血清中和抗体水平等于或高于 0.5IU/ml,表示能得到有效的保护。

六、诊断

根据流行病学史(有被犬、猫或其他宿主动物舔、咬史)、临床症状和实验室检测结果(抗原或核酸或分离病毒阳性)3项指标来确定病例的诊断。

1. 狂犬病疑似病例 具有狂犬病临床表现,而难以确诊为狂犬病的病例。

2. 临床诊断病例 流行病学史加上临床表现。

3. 确诊病例 临床诊断病例加上实验室检测结果中任意一项阳性。

七、治疗

狂犬病是一种致命的疾病。在狂犬病临床患者中对以下措施进行了评估,但尚未有任何关于有效性的证据:使用阿糖腺苷、多部位皮内接种细胞培养疫苗、静脉和鞘内使用 α -干扰素和狂犬病免疫球蛋白、使用抗胸腺细胞球蛋白、大



剂量类固醇、异丙肌苷、利巴韦林和高剂量的狂犬病免疫球蛋白 G 抗体结合片断等。

近来有研究报道狂犬病毒感染期间血脑屏障阻止了抗病毒免疫细胞进入脑组织,这可能为病毒致病的一个方面,并发现人为增加血脑屏障的通透性有助于病毒的清除,这或许可能为治疗狂犬病提供一个新思路。另外,2005 年美国报道 1 例 15 岁女孩 Giese,被蝙蝠咬伤而感染狂犬病,最后通过诱导昏迷等治疗措施挽救了她的生命。后来人们试图用同样方法治疗狂犬病,结果均告失败,直到 2008 年 4 月哥伦比亚报道了 1 例 11 岁患儿、9 月巴西报道 1 例 15 岁男孩均通过诱导昏迷措施获救了,遗憾的是这 2 例报道没得到很有力的证实。可见此方法有待更进一步研究。

鉴于狂犬患者目前治愈无望,故以综合治疗为主。患者一旦被确诊,应在适当的医疗机构内接受足够的镇静(大量的镇静剂如巴比妥酸盐、吗啡等)、安慰和生命支持治疗,最好能在安静、无风的单人隔离房间并有适当的情感和躯体支持。已证明反复静脉使用吗啡,能有效地缓解狂躁型狂犬患者的严重的烦躁、焦虑和恐惧性痉挛。一旦确诊狂犬病,就应避免侵入性的操作。随着新治疗方法的出现,专业医疗中心可能会希望在患者和家属的知情同意下,使用试验性的疗法。这种治疗不应让患者付费。应告知被授权同意此类治疗的当事人,幸存的患者可能会有严重的神经系统损害。

八、预防

(一) 管理传染源

以犬的管理为主。应采取积极捕杀野犬、管理和免疫家犬、对进口动物进行检疫等措施。加强人和动物狂犬病的监测,包括疑似、临床诊断、确诊诊断的病例,同时还应报告来诊并接受了暴露后预防的人数。

(二) 暴露后预防处置

暴露定义:狂犬病暴露是指被狂犬、疑似狂犬或狂犬病



宿主动物抓伤、咬伤、舔舐皮肤或黏膜破损处。WHO 和我国均按照暴露性质和严重程度将狂犬病暴露分为三级(I、II、III级),在告知患者狂犬病危害及应采取的处置措施后,应立即开展处置工作,根据不同级别进行伤口处理、注射狂犬病被动免疫制剂、接种狂犬病疫苗等处置(具体参见狂犬病暴露预防处置操作指南 2007)。

(三) 暴露前预防 狂犬疫苗接种。

九、预后

人狂犬病一旦发病,没有有效的临床治疗方法,几乎 100% 死亡。暴露后处置是暴露后预防狂犬病的唯一有效手段,世界卫生组织认为及时、科学和彻底的暴露后预防处置能够避免狂犬病的发生,也就是说尽管狂犬病是致命的,但它又是可预防的。

WHO 提出预防人类狂犬病最具成本效益的战略是通过为动物接种疫苗来消灭犬类狂犬病。让我们共同努力,为了使狂犬病成为历史,狂犬病控制联盟协同 WHO 等多家机构联合倡导从 2008 年开始将每年的 9 月 28 日定为“世界狂犬病日”。

(陈美芳)

参考文献

1. World Health Organization. WHO expert consultation on rabies. WHO Tech Rep Ser, 2005, Abstract 931:88.
2. Knobel DL, Cleaveland S, Coleman PG, et al. Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia. Bull World Health Organ, 2005, 83:360.
3. 世界卫生组织狂犬病专家磋商会. 世界卫生组织狂犬病专家磋商会: 首篇报告. 世界卫生组织技术报告丛书, 2004. 931.
4. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/en/>.
5. Messenger SL, Smith JS, Rupprecht CE, et al. Emerging epidemiology of

bat-associated cryptic cases of rabies in humans in the United States. *Clin Infect Dis*, 2002, 35:738.

6. Human rabies-Tennessee, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2002, 51:828.

7. Human rabies-California, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2002, 51:686.

8. Human rabies-Iowa, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2003, 52:47.

9. First human death associated with raccoon rabies-Virginia, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2003, 52:1102.

10. Human death associated with bat rabies-California, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2004, 53:33.

11. Investigation of rabies infections in organ donor and transplant recipients-Alabama, Arkansas, Oklahoma, and Texas, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2004, 53:586.

12. Update: investigation of rabies infections in organ donor and transplant recipients-Alabama, Arkansas, Oklahoma, and Texas, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2004, 53:615.

13. Rupprecht CE, Hemachudha T. Rabies. In: Scheld M, Whitley RJ, Marra C, eds. *Infections of the central nervous system*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. 243 – 259.

14. Bourhy H, et al. Comparative field evaluation of the fluorescent-antibody test, virus isolation from tissue culture, and enzyme immunodiagnosis for rapid diagnosis of rabies. *Journal of Clinical Microbiology*, 1989, 27:519 – 523.

15. Hemachudha T, Wacharapluesadee S, et al. Ante-mortem diagnosis of human rabies. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39:1085 – 1086.

16. 卫生部. 全国狂犬病监测方案(试行).

17. Jackson AC, et al. Management of rabies in humans. *Clinical Infectious Diseases*, 2003, 36:60 – 63.

18. Roy A, Phares TW, Koprowski H, et al. Failure to open the blood-brain barrier and deliver immune effectors to central nervous system tissues leads to the lethal outcome of silver-haired bat rabies virus infection. *J Virol*, 2007, 81(3):1110 – 1118.

19. Roy A, Hooper DC, et al. Lethal silver-haired bat rabies virus infection can be prevented by opening the blood-brain barrier. *J Virol*, 2007, 81(15):7993 – 7998.



20. El Tiempo Nación Cali, Nuevos síntomas dan aliento sobre recuperación de niño caucano contagiado por rabia, April 10th 2008.

21. Colitt, Raymond. Brazilian boy makes rare recovery from rabies, Reuters Africa, 2008.

22. 中国疾病预防控制中心. 狂犬病暴露预防处置操作指南. 2007.

23. <http://www.worldrabiesday.org/>.



一、概述

病毒性肝炎是我国法定乙类传染病,传染性强,发病率高,部分患者可演变成慢性,并可发展为肝硬化和肝癌,对人民健康危害极大。因此,病毒性肝炎的监管非常重要。

二、病毒性肝炎的预防

病毒性肝炎的预防应从3个方面入手,即管理传染源、切断传播途径、保护易感人群。

1. 管理传染源 应做好①报告和登记,各级医务人员应依照中华人民共和国传染病防治法,对肝炎病例作传染病报告。②隔离和消毒,肝炎患者可住院或留家隔离治疗,对其居住和活动场所应尽早进行终末消毒。基层卫生防疫机构应对肝炎病例进行个案流行病学调查。③有关行业人员肝炎患者的管理。④托幼机构儿童肝炎患者的管理,托幼机构发现急性病毒性肝炎患者后,应对接触者进行医学观察。⑤献血员管理。⑥HBsAg携带者及抗-HCV阳性者的管理。

2. 切断传播途径 应提高个人卫生水平;加强饮食、饮水、环境卫生管理;加强托幼机构卫生管理;各服务行业用具应做好消毒处理;防止医源性传播;各级综合医院应建立肝炎专科门诊。有关医务人员应相对固定;阻断母婴传播;加强血液制品的管理;加强对娱乐服务场所的管理,坚决遏制卖淫嫖娼、吸毒贩毒等丑恶活动。





3. 保护易感人群 有以下措施:①甲型肝炎疫苗。②人血丙种免疫球蛋白主要用于接触甲型肝炎患者的易感儿童。③乙型肝炎疫苗。④乙型肝炎免疫球蛋白,主要用于母婴传播的阻断,还可用于意外事故的被动免疫。

三、病毒性肝炎监管指南

对病毒性肝炎进行监管其主要目的在于:通过对感染者进行调查,对接触者进行预防接种或其他的预防性干预措施,以预防进一步的传播,避免暴发流行。

(一) 甲型肝炎

建议对甲型肝炎高危人群进行暴露前预防接种,即药物滥用者、男性同性恋者、去甲肝流行国家旅游者、有职业暴露危险者(如从事甲型肝炎病毒研究的实验室工作人员)及慢性肝病患者。对报告病例进行研究,了解其特征及传染源,监测总体及特异年龄群甲型肝炎发病率的变化,从而对甲肝疫苗的有效性进行评价。及时地使甲肝接触者接受有效的预防措施,防止甲肝的传播。根据美国的指南,建议对年龄12~23月龄的儿童进行常规的甲型肝炎疫苗的预防接种,期望能够进一步降低甲型肝炎的发病率。

(二) 乙型肝炎

根据我国《慢性乙型肝炎防治指南》,应进行①乙型肝炎疫苗预防。②传播途径预防:大力推广安全注射,对医疗器具应严格消毒。进行正确的性教育,对HBsAg阳性的孕妇,应尽量减少新生儿暴露于母血的机会。③意外暴露HBV后预防。④对患者和携带者的管理:各级医务人员诊断急性或慢性乙型肝炎患者时,应及时向当地疾控中心报告。建议对患者的家庭成员及其他密切接触者进行血清学检测,并对易感者接种疫苗。对急性或慢性乙型肝炎患者,可根据其病情确定是否住院或在家治疗。患者用过的医疗器械及用具应严格消毒,尤其应加强对带血污染物的消毒处理。对慢性HBV携带者及HBsAg携带者,除不能献血和国家法律规定

不能从事的特殊职业(如服兵役等)外,可照常生活、学习和工作,但要加强随访。

根据 2007 年美国肝病学会乙肝实践指南,对以下人群应该进行 HBV 感染检测:出生于高流行区的人、男同性恋、注射过毒品者、透析患者、HIV 感染者、孕妇、乙肝患者的家庭成员以及和乙肝感染者有过性接触的人,血清学阴性者应该接种疫苗。HBsAg 阳性的儿童和成人,可以参与所有活动,不应被拒绝进入日托或学校,也不应与其他孩子隔离。

对于慢性 HBV 感染者乙肝病毒传播的辅导和预防建议:应该告知携带者防止 HBV 的传播;与携带者有性接触和生活接触的 HBV 血清学标志阴性的人,应该进行乙肝病毒免疫接种;HBV 感染母亲的新生儿在出生后应该接受 HBIG 和乙肝疫苗的接种,并且应该完成推荐的系列接种;有 HBV 持续感染危险者,比如 HBsAg 阳性母亲所产的婴儿、卫生保健工作者、透析的患者、携带者的性伴侣应该检测对免疫接种的应答;携带者母亲所产婴儿 9~15 个月应该进行预防接种后的检测,其他人在最后一次注射后 1~2 个月进行;血透的慢性患者中对疫苗有应答者推荐每年进行一次随访检测;建议乙肝病毒携带者戒酒或者限制酒精的摄入;仅抗 HBc 阳性、来自低流行区的没有 HBV 感染危险因素者应进行全程的乙肝疫苗接种。

卫生部发布了《2006~2010 年全国乙型病毒性肝炎防治规划》,以科学、规范和有效开展全国乙型病毒性肝炎防治工作。其提出的防治策略与主要措施有:强化乙肝疫苗预防接种,对儿童进行乙肝疫苗免疫是国家控制重大传染病乙肝的主要策略;控制乙肝病毒传播,所有医疗卫生机构和单位要采取严格措施,杜绝乙肝病毒经血途径的传播;依法加强准入和监管,规范诊疗服务行为;建立健全乙肝监测系统,包括开展血清流行病学调查、建立完善全国乙肝常规疫情监测系统、重点人群乙肝感染状况监测、新生儿首针及时接种率及全程接种率监测;加强宣传教育,增强全民乙肝防治意识;加



强卫生监督执法。

(三) 丙型肝炎

根据《丙型肝炎防治指南》,①目前尚无有效疫苗可预防丙型肝炎。②严格筛选献血员,严格执行《中华人民共和国献血法》,通过检测血清抗-HCV、ALT 严格筛选献血员。应发展 HCV 抗原的检测方法,提高对窗口期感染者的检出率。③经皮肤和黏膜途径传播的预防,推行安全注射。对牙科器械、内镜等医疗器具应严格消毒。医务人员接触患者血液及体液时应戴手套。对静脉吸毒者进行心理咨询和安全教育,劝其戒毒。不共用剃须刀及牙具等,理发用具、穿刺和文身等用具应严格消毒。④性传播的预防,对有性乱史者应定期检查,加强管理。建议 HCV 感染者在性交时使用安全套。对青少年应进行正确的性教育。⑤母婴传播的预防,减少新生儿暴露于母血的机会。

总之,病毒性肝炎的监管要贯彻预防为主方针,对甲、戊型肝炎以切断粪-口途径为主;对乙、丁型肝炎以接种乙型肝炎疫苗为主;丙型肝炎则以控制肠道外传播途径为主。要力争早发现、早诊断、早隔离、早报告、早治疗、早处理疫点,防止流行,提高疗效。要做好易感人群的保护,减少发病。

(马 慧)

参考文献

1. 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志,2000,8:324-329.
2. CDC. Guidelines For Viral Hepatitis Surveillance And Case Management.
3. Wasley A, Grytdal S, Gallagher K. Surveillance for Acute Viral Hepatitis-United States,2006. MMWR, Surveillance Summaries,2008,57(S2):1-24.
4. 中华医学会肝病学会,感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华肝脏病杂志,2005,13:881-891.

5. Lok AS, McMahon BJ. AASLD Practice guidelines, Hepatology, 2007, 45:507 – 539.
6. 卫生部. 2006 ~ 2010 年全国乙型病毒性肝炎防治规划.
7. 中华医学会肝病学分会, 中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 丙型肝炎防治指南. 中华肝脏病杂志, 2004, 12:194 – 198.





第四十章



慢性乙型肝炎

乙型肝炎病毒(HBV)感染超过6个月,表现为HBsAg持续阳性6个月以上,称为慢性HBV感染。慢性HBV感染可引起一系列的以肝脏损害为主,由慢性肝炎至肝硬化、肝癌的临床过程。全世界约有3.5亿的慢性HBV感染者,为肝硬化、肝脏功能失代偿和肝细胞肝癌的高危人群。尽管大多数慢性HBV感染者不会发生肝脏疾病相关的并发症,但是,15%~40%的慢性乙型肝炎患者将发展为严重的临床后果。由于90%的成年人感染HBV后可自发清除病毒,很少发生急性乙型肝炎,而围产(生)期或婴幼儿时期感染HBV后绝大多数演变为慢性感染,并常于成年期发病,也很少出现急性乙型肝炎,所以,急性乙型肝炎的循证医学研究很少。由于以上原因,本章主要涉及慢性乙型肝炎的循证医学。同时,近年来,国际上3个主要的肝病学会(美国肝病学会、欧洲肝病学会以及亚太肝病学会)和中华医学会肝病学会及感染病学分会针对HBV感染所出台的相应指南或共识也为慢性乙型肝炎指南,其主要原因也是相关的循证医学证据多集中在慢性乙型肝炎。这些指南主要体现了对慢性乙型肝炎患者的评价、慢性感染者的管理、慢性乙型肝炎的治疗,以及肝移植患者中慢性乙型肝炎患者的处理和移植后HBV再感染的预防。这些方面是本章的重点部分,并且,3个主要肝病学会的指南已高度概括了最新的循证医学证据,本章主要根据3个指南及国际上最新的证据综合而成。虽然急性HBV感染的循证医学研究很少,关于乙型肝炎疫苗以及HBV感染预防的研究很多,本章也会加以介绍。

一、基础知识

1. HBV 特点和生命周期 乙型肝炎病毒(HBV)属嗜肝DNA病毒科(hepadnaviridae),基因组长约3.2kb,为部分双链环状DNA。HBV感染肝细胞后,在肝细胞质内脱去衣壳,部分双链环状HBV DNA进入肝细胞核内,在宿主酶的作用下,以负链DNA为模板延长正链,修补正链中的裂隙区,形成共价闭合环状DNA(cccDNA),然后以cccDNA为模板,在宿主RNA聚合酶Ⅱ的作用下,转录成几种不同长短的mRNA,其中3.5kb的mRNA含有HBV DNA序列上全部遗传信息,称为前基因组RNA。后者进入肝细胞质作为模板,在HBV反转录酶作用下,合成负链DNA;再以负链DNA为模板,在HBV DNA聚合酶作用下,合成正链DNA,形成子代的部分双链环状DNA,最后装配成完整的HBV,释放至肝细胞外。胞质中的子代部分双链环状DNA也可进入肝细胞核内,再形成cccDNA并继续复制。cccDNA半寿(衰)期长,很难从体内彻底清除。

2. HBV 基因组结构特点和临床相关的变异

慢性HBV感染者体内每天可产生 $10^{11} \sim 10^{13}$ 个病毒体,复制过程中DNA聚合酶可发生错误导致病毒DNA中出现核苷错误配对。HBV DNA每个复制循环中每10000个碱基对可发生1个核苷错误,因而形成HBV变异株。在HBV感染者体内,常形成以一个优势株为主的相关突变株病毒群,称为准种(quasispecies)。

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-I 9个基因型。各基因型又可分为不同基因亚型,且存在基因型之间的重组现象。HBV基因型与疾病进展以及干扰素- α 或聚乙二醇干扰素- α 治疗效果有关。与C基因型感染相比,B基因型较早出现HBeAg血清学转换以及HBeAg血清学转换后的炎症缓解,肝硬化和肝癌的发生率也较低。B基因型HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者对





干扰素- α 或聚乙二醇干扰素- α 治疗的应答率高于C基因型,A基因型患者高于D基因型。

HBV含4个部分重叠的开放读码框(ORF),即前S/S区、前C/C区、P区和X区。前S/S区编码大(前S1、前S2及S)、中(前S2及S)、小(S)3种包膜蛋白。前C/C区编码HBeAg及HBcAg;P区编码聚合酶;X区编码X蛋白。

HBV的前C区和基本核心启动子(BCP)的变异可产生HBeAg阴性的变异毒株。前C区最常见的变异为G1896A点突变,形成终止密码子(TAG),不表达HBeAg。BCP区最常见的变异是A1762T/G1764A联合点突变,选择性地抑制前C mRNA的转录,降低HBeAg合成。P基因变异主要见于POL/RT基因片段(349-692aa,即rt1-rt344)。目前所有口服核苷(酸)类似物(包括拉米夫定,阿德福韦酯,恩替卡韦、替比夫定和替诺福韦)的抗病毒作用靶位点均位于P基因的逆转录酶区,从而有效抑制病毒复制。但选择性耐药变异株的出现影响了有限药物的选择和联合应用,是目前乙型肝炎治疗中的主要问题。

3. HBV的理化特性和灭活方法 HBV的抵抗力较强,65℃10小时、煮沸10分钟或高压蒸气均可灭活。环氧乙烷、戊二醛、过氧乙酸和碘伏也有较好的灭活效果。

二、流行病学

HBV感染呈世界性流行,但不同地区HBV感染的流行强度差异很大。据世界卫生组织报道,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、肝硬化和原发性肝癌(HCC)。

经过乙型肝炎疫苗的推广和纳入计划免疫,我国已由HBV感染高流行区降为中等流行区,1992年始,我国将乙型肝炎疫苗纳入计划免疫管理,至2001年12月正式将乙型肝炎疫苗纳入儿童计划免疫。据2002年全国乙型肝炎血清流

行病学调查表明,5岁以下儿童的乙型肝炎表面抗原(HBV surface antigen, HBsAg)携带率已由原来9.7%降至3.2%。至2006年,全国乙型肝炎流行病学调查显示,我国一般人群HBsAg携带率为7.18%。据此推算,我国现有的慢性HBV感染者约9300万人,其中慢性乙型肝炎患者约2000万例。

HBV主要经血和血制品、母婴、破损的皮肤和黏膜及性接触传播。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。经皮肤黏膜传播主要发生于使用未经严格消毒的医疗器械、不安全注射、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、文身、扎耳环孔、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。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。

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。

三、临床特征

HBV感染的自然过程一般可分为3期,即免疫耐受期、免疫清除期和非活动或低(非)复制期。

1. 免疫耐受期 特点是感染者处于儿童期或者为较年轻的成年,HBV复制活跃,血清HBsAg和HBeAg阳性,高HBV DNA载量(常常 $>10^6$ IU/ml),但血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平正常,肝组织学无明显异常并可持续数年甚至数十年。

2. 免疫清除期 表现为ALT/天门冬氨酸氨基转移酶(AST)持续或间歇升高,血清HBV DNA滴度 >2000 IU/ml,肝炎频繁发作并可导致肝硬化和肝衰竭。肝组织学有坏死炎症等表现,常伴有纤维化。部分患者免疫清除能力足够强,最终出现HBeAg血清学转换,炎症活动停止,进入非活动或低(非)复制期;10%~30%的患者在免疫压力下出现HBV基因组前C区的变异,表现为HBeAg阴性,抗HBe阳性,ALT

仍持续或间歇升高,血清 HBV DNA 滴度 >2000 IU/ml,成为 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎。

3. 非活动或低(非)复制期 表现为 HBeAg 阴性,抗-HBe 阳性,HBV DNA 持续低于 2000 IU/ml 或检测不出(敏感的 PCR 法),ALT 水平正常,肝组织学无炎症或仅有轻度炎症,少部分已进入非活动期的患者,还可能出现 1 次或数次的肝炎发作,甚至出现回复到 HBeAg 阳性的状态,特别是在免疫抑制或化疗时。

慢性乙型肝炎在整个感染过程中主要为免疫清除期,部分患者可能出现乏力、纳差、腹胀、尿黄、便溏,有些患者可以发现蜘蛛痣和肝掌。但是,这些表现在循证医学研究很少有具体的和详细的分析。主要依据 ALT、AST、血清 HBV DNA 等客观指标。肝脏组织病理学是一个重要的客观指标,但由于能够接受肝穿刺的患者较少,在临床上诊断和治疗主要依赖肝脏生物化学指标和病毒学标志。

自发的 HBeAg 血清学转换主要出现在免疫清除期,每年的 HBeAg 血清学转换率约为 $2\% \sim 15\%$,40 岁以前、ALT 增高以及基因 A 型和 B 型感染者易发生自发的 HBeAg 血清学转换。

慢性 HBV 感染者的肝硬化发生率与感染状态有关。免疫耐受期患者只有很轻或者没有肝纤维化的进展。免疫清除期既是慢性肝炎的活动时期,也是肝硬化的高发时期,由于免疫清除期的炎症反复活动以及纤维组织合成和降解的失平衡,估计慢性乙型肝炎患者发展为肝硬化的年发生率约为 2% 。持续 HBeAg 阳性者则更高一些,肝硬化的年发生率为 3.5% 。但是,HBV DNA 高载量、HBeAg 阳性和 ALT 反复波动是肝硬化发生的危险因素。发生肝硬化的高危因素还包括嗜酒、合并 HCV、HDV 或 HIV 感染等。

肝硬化患者中原发性肝细胞肝癌(HCC)的年发生率为 $3\% \sim 6\%$,而较少发生于非肝硬化的患者。HBeAg 阳性和(或)HBV DNA >2000 IU/ml 是肝硬化和 HCC 发生的显著危

险因素,40岁以上、男性、高ALT水平也是肝硬化和HCC发生的危险因素。肝硬化患者发生HCC的其他高危因素包括嗜酒、黄曲霉素、合并HCV或HDV感染。有少部分与HBV感染相关的HCC患者无肝硬化证据。HCC家族史也是相关因素,但在同样的遗传背景下,HBV病毒载量更为重要。

四、辅助检查

(一) 血清生化学检测

ALT、AST水平变化可反映肝细胞损害程度,是最为常用的反映肝细胞损伤的标志,但ALT、AST水平与HBV感染引起的肝组织炎症程度和病情的严重程度不一定平行,也会受其他因素影响,需要加以鉴别。血清胆红素水平也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增高鉴别。肝衰竭患者血清胆红素常较高,且呈进行性升高,每天上升 ≥ 1 倍正常值上限(ULN),可 $\geq 10 \times \text{ULN}$;也可出现胆红素与ALT和AST分离现象。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。但是,在慢性乙型肝炎阶段,白蛋白的变化并不十分明显,在肝硬化和肝衰竭的患者会有显著降低。

凝血酶原时间(PT)及凝血酶原活动度(PTA)是反映肝脏凝血因子合成功能的重要指标,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。近年来趋于应用国际标准化比值(international normalized ratio, INR)来替代该指标。INR由国际卫生组织建立,其目的是将不同试剂所检测的凝血酶原加以标准化。正常值为 $0.8 \sim 1.5$ 。计算方法是: $\text{INR} = (\text{患者PT值} / \text{正常PT平均值}) \times \text{ISI}$,其中,正常PT平均值(mean normal PT)是指,实验室每次购入新试剂后,测定20个以上不服用抗凝剂而且无肝脏疾病正常人样本所得出的平均值;ISI是指国际敏感性指数(international sensitivity index),用于校正试剂敏感度差



异。范围在 0.95 ~ 2.9。市售制剂 ISI 值可通过直接或间接的计算获得。

甲胎蛋白(AFP)在临床上主要用于肝细胞肝癌(HCC)的检查和监测,AFP 显著增高往往提示 HCC;但是,新生肝细胞也可产生 AFP,所以,大量肝细胞坏死后的肝细胞再生也可出现 AFP 增高,从而有助于判断预后。持续高水平的 AFP,在 ALT 增高并下降后很长时间,AFP 仍维持高水平,则应该结合患者的临床表现和超声等影像学检查结果综合分析,排除 HCC。

(二)HBV 感染血清学检测

HBV 血清学标志包括 HBsAg、抗 - HBs、HBeAg、抗 - HBe、抗 - HBc 和抗 - HBc IgM,目前常采用酶免疫法(EIA)、放射免疫法(RIA)、微粒子酶免分析法(MEIA)或增强化学发光法等检测。HBsAg 阳性表示 HBV 感染;抗 - HBs 为保护性抗体,其阳性表示对 HBV 有免疫力,见于乙型肝炎康复及接种乙型肝炎疫苗者;HBeAg 阳性可作为 HBV 复制的标志之一;抗 - HBe 阳性的意义需要结合 HBV DNA 的水平来判断,并主要依靠 HBV DNA 是否阳性来确定临床意义,当 HBV DNA 低于检测水平时,抗 - HBe 阳性表示感染转为病毒低复制期,往往表示炎症缓解,特别是在感染自发清除和抗病毒治疗中,称之为 HBeAg 血清学转换;如果 HBV DNA 阳性,则往往因为 HBV 基因前 C 区或 BCP 突变者,使 HBeAg 表达障碍,但病毒持续复制,同时伴有 ALT 增高则为 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎;单纯抗 - HBc IgM 阳性提示 HBV 复制,多见于乙型肝炎急性期;抗 - HBc 总抗体主要是抗 - HBc IgG,因为 HBV 的核心蛋白抗原性最强,所以,只要既往有过 HBV 感染,无论病毒是否被清除,此抗体均为阳性,因此,该抗体可用于人群 HBV 感染率的调查。丁型肝炎病毒(HDV)需要借助于 HBsAg 复制,为了解有无 HDV 感染,可对 HBsAg 阳性者测定 HDAg、抗 - HDV、抗 - HDV IgM 和 HDV RNA。

在 HBV 感染的血清学标志中,HBeAg 定量检测是预测

抗病毒疗效的潜在有效指标,如果在抗病毒治疗中定量监测 HBeAg 水平的变化,就有可能间接观察机体免疫状态的变化和对抗病毒治疗的应答情况,并对于决定下一步的治疗有所帮助。特别是在以 HBeAg 作为满意的治疗终点时,HBeAg 的动态定量检测应该进一步研究。

以往 HBeAg 检测方法主要有酶联免疫法、化学发光法等,大部分属于定性或半定量检测,定性结果表示为“阴性”或“阳性”,半定量结果以 S/CO (Signal/Cut-off) 或 COI (Cut-Off Index) 等形式表示。随着检测技术的进展,近年来出现了定量 HBeAg 检测试剂,如罗氏公司 Elecsys HBeAg 和雅培公司 AxSYM HBe2.0 等,根据 HBeAg S/CO 或 COI 值在一定范围之内与 HBeA 含量呈线性相关的原理,以德国 Paul - Ehrlich 研究所提供的 HBeAg 参考物质制定标准曲线,从而实现 HBeAg 定量检测,结果以 PEI U/ml (Paul-Ehrlich Institute Unit/ml) 表示。例如,罗氏 Elecsys HBeAg 试剂盒可以通过公式 $\text{HBeAg (PEI U/ml)} = (\text{COISample} - \text{COIPC1}) \times F$, (COISample: 样本的 COI 值; COIPC1: 阴性质控的 COI 值; $F = 0.227$, 为转换系数) 对 1.5 ~ 400 COI 的 HBeAg 进行定量,400COI 以上用阴性血清稀释后重新测定和计算。

(三) HBV DNA、基因型和变异检测

1. HBV DNA 定性和定量检测

反映病毒复制情况或水平,主要用于慢性 HBV 感染的诊断、血清 HBV DNA 及其水平的监测,以及抗病毒疗效的监测和评价。根据不同的原理,HBV DNA 定量检测分为分支 DNA (branched DNA, bDNA)、实时荧光定量 PCR、竞争性 PCR 及杂交捕获法等。近十几年来,实时荧光定量 PCR 技术不断发展和成熟,已经在 NAT 中占主导地位。随着定量检测方法敏感性的显著提高,已逐步替代定性试剂。

表 40-1 为目前国内常用的 HBV DNA 检测试剂及其性能。





表 40-1 目前国内外常用的 HBV DNA 检测试剂及检测性能

检测试剂盒	生产商(销售商)	技术类型	操作	线性范围 (最低检测限)
RealTime HBV PCR	雅培	实时定量 PCR	自动化	$9 \sim 4 \times 10^9$ IU/ml (4IU/ml)
Artus HBV PCR	Qiagen	实时定量 PCR	半自动化	$54 \sim 3.6 \times 10^9$ IU/ml
COBAS Amplicor HBV Monitor	罗氏	竞争性 PCR	手工或半自动化	$2 \times 10^2 \sim 2 \times 10^5$ 拷贝/ml
COBAS TaqMan HBV with HPS	罗氏	实时定量 PCR	半自动化	$29 \sim 1.1 \times 10^8$ IU/ml(6IU/ml)
COBAS TaqMan HBV with Cobas Ampliprep v1.0	罗氏	实时定量 PCR	自动化	$54 \sim 1.1 \times 10^8$ IU/ml(12IU/ml)
VERSANT HBV DNA v3.0	拜耳(西门子)	bdNA	手工,或 Versant 340/440 分子诊断系统,自动化	$3.3 \times 10^3 \sim 1.0 \times 10^8$ 拷贝/ml(3.3×10^3 拷贝/ml)
Ultrasensitive Hybrid Capture II	Digene	杂交捕获	手工	$8.0 \times 10^3 \sim 1.7 \times 10^9$ 拷贝/ml(8×10^3 拷贝/ml)
达安 HBV 核酸定量检测试剂盒(定量)	广州达安基因	实时定量 PCR	半自动化	$10^3 \sim 10^7$ IU/ml
匹基 HBV 核酸定量检测试剂盒(定量)	深圳匹基生物	实时定量 PCR	半自动化	$10^3 \sim 10^7$ IU/ml
科华 HBV 核酸定量检测试剂盒(定量)	上海科华生物	实时定量 PCR	半自动化	$10^3 \sim 10^7$ IU/ml

2. HBV 基因分型 常用的方法有:①基因型特异性引物 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,已获得 SFOA 批准;④PCR 微量板核酸杂交酶联免疫法;⑤基因序列测定法等。但目前国内仅 INNO-LiPA 的线性探针反向杂交法获得国家食品药品监督管理局(SFDA)的正式批准。

3. HBV 耐药突变株检测 常用的方法有:①HBV 聚合酶区基因序列分析法;②限制性片段长度多态性分析法(RFLP);③焦磷酸序列分析法;④线性探针反向杂交法,已获 SFOA 批准;⑤基因芯片法。各种方法的基本性能特点见表 40-2。

表 40-2 HBV 基因型/基因组突变的主要检测方法与基本性能

检测方法	检测微量突变或混合基因型的灵敏度	操作的简便性	能否检出尚未知的突变	检测成本
PCR 产物直接测序(双脱氧核酸测序)	较低	简便	能	低
测序法 焦磷酸测序	高(可达 1%)	简便	能	高
克隆测序	高,并可检测病毒“准种”的变化	复杂	能	高
反相线性杂交法(LiPA)	高(可达 5%)	简便	否	高
PCR-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)	较高	较复杂	否	低
基因芯片法	较高	简便	否	较高

4. HBV 共价闭合环状 DNA 检测 目前还没有成熟的、准确的 cccDNA 检测方法。Southern 印迹杂交法是检测 cccDNA 的经典方法,但其对设备和操作者的要求很高,且灵敏度较低,不适合临床实验室常规开展;目前大部分 cccDNA 检测技术,均受困于 rcDNA 及复制中间体等干扰造成的假阳性,并少有检测方法能对潜在的假阳性问题做出有效的质控,因此 cccDNA 进入实验室常规检测尚需时日。

(四)慢性乙型肝炎的病理学诊断

主要表现为,汇管区明显的淋巴细胞浸润,少数为浆细胞和巨噬细胞浸润;常引起汇管区扩大,并可破坏界板引起界面肝炎,又称碎屑样坏死。汇管区炎症及其界面肝炎是慢性乙型肝炎病变活动及进展的特征性病变。炎症、坏死导致肝内胶原过度沉积,肝纤维化及纤维间隔形成。如进一步加重,可引起肝小叶结构紊乱,形成假小叶并进展为肝硬化。免疫组织化学法检测可显示肝细胞中 HBsAg 和 HBcAg 的表



达。HBsAg 胞浆弥漫型和胞膜型,以及 HBcAg 胞浆型和胞膜型表达提示 HBV 复制活跃。目前国际上常用 Knodell HAI 评分系统,亦可采用 Ishak、Scheuer 和 Chevallier 等评分系统或半定量计分方案,了解肝脏炎症坏死和纤维化程度,以及评价药物疗效。

(五) 超声和其他影像学检查

可对肝脏、胆囊、脾脏进行超声、电子计算机断层扫描(CT)和磁共振成像(MRI)等检查。可帮助肝硬化和肝癌的诊断,同时也可帮助排除其他疾病的诊断。

五、诊断

有乙型肝炎或 HBsAg 阳性史超过 6 个月,现 HBsAg 和(或)HBV DNA 仍为阳性者,可诊断为慢性 HBV 感染。根据 HBV 感染者的血清学、病毒学、生物化学试验及其他临床和辅助检查结果,可将慢性 HBV 感染分为以下几种。

(一) 慢性乙型肝炎

1. HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 血清 HBsAg、HBV DNA 和 HBeAg 阳性,抗-HBe 阴性,血清 ALT 持续或反复升高,或肝组织学检查有炎症坏死表现。

2. HBeAg 阴性慢性乙型肝炎 血清 HBsAg 和 HBV DNA 阳性,HBeAg 持续阴性,抗-HBe 阳性或阴性,血清 ALT 持续或反复异常,或肝组织学检查有炎症坏死表现。

(二) 乙型肝炎肝硬化

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。

1. 代偿期肝硬化一般属 Child-Pugh A 级。ALT 和 AST 可波动或增高,但没有显著的肝功能失代偿表现。可有门静脉高压征,如脾功能亢进及轻度食管-胃底静脉曲张,但无食管-胃底静脉曲张破裂出血、无腹水和肝性脑病等。

2. 失代偿期肝硬化一般属 Child-Pugh B、C 级。常常有

明显的肝功能失代偿,如血清白蛋白 $< 35\text{g/L}$,胆红素 $> 35\mu\text{mol/L}$,ALT 和 AST 不同程度增高,凝血酶原活动度 (PTA) $< 60\%$ 。腹水是最常见的失代偿并发症,部分患者发生食管-胃底静脉曲张破裂出血、肝性脑病等严重并发症。

(三) 携带者

1. 慢性 HBV 携带者 血清 HBsAg 和 HBV DNA 阳性, HBeAg 或抗-HBe 阳性,但 1 年内连续随访 3 次以上,血清 ALT 和 AST 均在正常范围,肝组织学检查一般无明显异常。对血清 HBV DNA 阳性者,应尽可能进行肝组织学检查,以便进一步确诊和进行相应治疗。

2. 非活动性 HBsAg 携带者 血清 HBsAg 阳性、HBeAg 阴性、抗-HBe 阳性或阴性,HBV DNA 检测不到(敏感的 PCR 法)或低于最低检测限,1 年内连续随访 3 次以上,ALT 均在正常范围。肝组织学检查显示,Knodell 肝炎活动指数 (HAI) < 4 或其他的半定量计分系统病变轻微。

(四) 隐匿性慢性乙型肝炎

血清 HBsAg 阴性,但血清中 HBV DNA 阳性,并有慢性乙型肝炎的临床表现。患者可伴有血清抗-HBs、抗-HBe 和(或)抗-HBc 阳性。诊断依靠肝组织学检查,需排除其他病毒及非病毒因素引起的肝损伤。

(五) 混合感染

HBV 与其他病毒的重叠、合并感染统称为混合感染。我国 HBV 与 HCV 或 HIV 混合感染较为多见。

(六) 肝脏移植后 HBV 感染的复发

终末期慢性乙型肝炎常在肝移植后 HBV 复发或再感染,一旦复发,病程进展速度明显增快,甚至在很短时间内发展为肝硬化。自从核苷(酸)类似物和乙型肝炎免疫球蛋白用于移植前预防,移植后 HBV 再感染的发生率显著降低。

六、治疗

(一) 抗病毒治疗目标、终点与应答

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、终末期肝病、肝硬化、HCC 及其并发症和相关死亡的发生。从而改善生活质量和延长存活时间。对无肝硬化的患者,这个目标可以通过持续抑制 HBV 复制,缓解肝组织炎症程度,缓解或逆转肝纤维化,进一步降低肝硬化和肝癌发生的风险,但对已有肝硬化的患者,抗病毒治疗的效果较差。因 HBV cccDNA 的存在,HBV 感染很难根除。

慢性乙型肝炎抗病毒治疗的理想终点是,HBsAg 消失,出现或不出现抗-HBs;次于该终点目标的是满意的治疗终点,对 HBeAg 阳性患者,HBeAg 持续血清学转换;还有基本的治疗终点,对达不到 HBeAg 血清学转换的 HBeAg 阳性患者及 HBeAg 阴性患者,经核苷(酸)类似物治疗后持续 HBV DNA 不能检出。

根据 2009 年欧洲肝病学会《慢性乙型肝炎指南》,慢性乙型肝炎抗病毒治疗的应答根据干扰素- α 或聚乙二醇干扰素- α 或核苷(酸)类似物而有所不同。

1. 干扰素- α 或聚乙二醇干扰素- α 治疗患者 ①初始无应答:治疗 3 个月时,HBV DNA 从基线水平下降少于 $1\log_{10}\text{IU/ml}$;②病毒学应答:经治疗 24 周,HBV DNA 水平降至 2000IU/ml 以下;③血清学应答:HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者达到 HBeAg 血清学转换。

2. 核苷(酸)类似物治疗患者 ①初始无应答:治疗 3 个月时,HBV DNA 从基线水平下降少于 $1\log\text{IU/ml}$ 。②病毒学应答:治疗 48 周时,实时定量 PCR 检测不出 HBV DNA。③部分病毒学应答:HBV DNA 下降水平 $>1\log\text{IU/ml}$,但敏感的 PCR 方法仍可检测到 HBV DNA;应用中等强度抗病毒或低耐药屏障药物如拉米夫定和替比夫定治疗 24 周时,或在抗病毒作用强、耐药屏障较高或耐药发生晚的药物如恩替卡韦、阿德福韦和替诺福韦等治疗 48 周时进行评估,以进行治疗方案的调整。④病毒学突破:在治疗过程中,HBV DNA

水平在基线水平(最低值)上升超过 $1\log_{10}$ IU/ml; 往往随之出现 ALT 升高的生物化学突破。主要原因是患者对治疗的依从性和药物的选择性耐药突变。⑤HBV 核苷(酸)类似物耐药: HBV 针对治疗药物发生选择性的氨基酸亚基变异, 从而导致 HBV 对治疗药物的敏感性降低。耐药可能导致原发治疗失败或治疗中的病毒学突破。

(二) 抗病毒治疗的适应证与禁忌证

慢性乙型肝炎治疗主要包括抗病毒、免疫调节、抗炎保肝、抗纤维化和对症治疗, 其中抗病毒治疗是根本和关键, 只要有适应证, 且条件允许, 就应进行规范的抗病毒治疗。抗病毒治疗已经积累了许多证据, 而其他方面的治疗还在进一步的临床研究中, 因此, 本章主要述及抗病毒治疗。

对 HBeAg 阳性和阴性慢性乙型肝炎的治疗指征基本相同, 主要根据血清 HBV DNA 水平, ALT 水平及组织学分级和分期来决定。对 HBV DNA 水平超过 2000IU/ml (10^5 拷贝/ml), ALT 超过正常上限值(ULN), 肝组织学检查中到重度活动性炎症坏死或采用标准的纤维化评分系统检测显示纤维化 2 级或 F2 (METAVIR 评分) 及其以上均应给予抗病毒治疗。

有部分患者应加以特殊考虑: ①免疫耐受患者: 持续 ALT 正常但 HBV DNA 高水平(通常超过 10^7 IU/ml) 的 30 岁以下患者, 可除外肝脏病变, 又无 HCC 及肝硬化家族史的患者不必马上进行肝穿刺组织学检查或治疗应加强定期随访; ②轻度慢性乙型肝炎: 轻度 ALT 升高 ($\text{ALT} < 2 \times \text{ULN}$) 及轻度组织学损伤 $< \text{S}2$ 或 F2 的患者可不进行治疗, 但需定期随访; ③对可检测到 HBV DNA 的代偿期肝硬化患者, 尽管 ALT 水平正常和(或) HBV DNA 水平低于 2000IU/ml (约 10^5 拷贝/ml), 也应考虑治疗; ④失代偿期肝硬化患者应及时进行抗病毒治疗, 这类患者需要应用快速强力抑制病毒而耐药发生率低的药物。临床疗效与病毒复制的控制有关。对于晚期进展性肝病患者, 抗病毒治疗效果有限, 但是预防移植后

再感染的基础,应该考虑肝移植。

干扰素- α 或聚乙二醇干扰素- α 治疗的绝对禁忌证包括:妊娠、精神病史(如严重抑郁症)、未能控制的癫痫、未戒断的酗酒/吸毒者、未经控制的自身免疫性疾病、失代偿期肝硬化、有症状的心脏病、治疗前中性粒细胞计数 $<1.0 \times 10^9/L$ 和治疗前血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ 。干扰素- α 或聚乙二醇干扰素- α 治疗的相对禁忌证包括:甲状腺疾病、视网膜病、银屑病、既往抑郁症史、未控制的糖尿病、未控制的高血压、总胆红素 $>51 \mu\text{mol/L}$ 特别是以间接胆红素为主者。

核苷(酸)类似物无绝对的禁忌证,孕妇是否绝对安全还需要更多的研究。

(三)常用的抗病毒药物

1. 干扰素- α 或聚乙二醇干扰素- α 治疗

聚乙二醇化干扰素- α -2a(PegIFN- α -2a)的国际多中心随机对照临床试验显示,治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎(87%为亚洲人)48周并停药随访24周,HBeAg血清学转换率为32%;治疗HBeAg阴性慢性乙型肝炎(60%为亚洲人)48周后随访24周,HBV DNA $<2 \times 10^4$ 拷贝/ml的患者为43%,随访48周时为42%。亚太地区一项II期临床研究显示,每周1次PegIFN- α -2a治疗24周,随访24周时的HBeAg血清学转换率高于普通IFN- α (32%:25%, $P < 0.05$)。单用PegIFN- α -2b(12KD)或与拉米夫定联合应用治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎52周,停药后随访26周,两组HBeAg血清学转换率均为29%。PegIFN- α -2a和PegIFN- α -2b在我国已被批准用于治疗慢性乙型肝炎。

干扰素- α 或聚乙二醇干扰素- α 治疗有可能取得应答的因素包括:①治疗前ALT水平 $>2\text{ULN}$;②HBV DNA $<2 \times 10^8$ 拷贝/ml;③女性;④基因B型感染者;⑤病程短,感染在5年内;⑥非母婴传播;⑦肝脏纤维化程度轻;⑧对治疗的依从性好;⑨无HCV、HDV或HIV合并感染者。其中治疗前HBV DNA、ALT水平及患者的性别是预测疗效的主要因素。

干扰素- α 或聚乙二醇干扰素- α 治疗前和治疗中应该进行监测和随访。干扰素- α 或聚乙二醇干扰素- α 治疗前应检查:①病毒相关标志,包括HBsAg、HBeAg、抗-HBe和HBV DNA的基线水平,在有条件进行定量检测的医院,应该对HBsAg、HBeAg进行定量检测,HBV DNA的检测应尽可能采用敏感的方法进行检测;②生物化学指标,包括ALT、AST、胆红素、白蛋白及肾功能;③血常规和尿常规,特别是中性粒细胞和血小板;④甲状腺功能、血糖、自身抗体;⑤对于中年以上患者,应作心电图检查和测血压;⑥对于有肺部疾病的应该排除间质性肺炎;⑦有眼病者,应该做眼底检查;⑧尿人绒毛膜促性腺激素(HCG)检测以排除妊娠。治疗过程中应随访:①开始治疗后的第1个月,应每1~2周检查1次血常规,以后每月检查1次,直至治疗结束,主要是观察中性粒细胞和血小板的动态变化;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,有条件的医院应该定量检测HBeAg;③生化学指标,包括ALT、AST等,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;④其他,自治疗开始后,每3个月检测1次甲状腺功能、血糖和尿常规等指标,如治疗前就已存在甲状腺功能异常和血糖异常的患者,应在治疗前以药物控制甲状腺功能和血糖异常,然后再开始干扰素- α 或聚乙二醇干扰素- α 治疗,同时应每月检查1次;⑤应定期评估精神状态,尤其是对出现明显抑郁症和有自杀倾向的患者,应立即停药并密切监护;⑥特殊的监测,对于应用阿德福韦酯的患者,应监测肾功能;对于应用拉米夫定和替比夫定的患者,应该检测肌酸磷酸激酶的变化。

应用干扰素- α 或聚乙二醇干扰素- α 抗病毒治疗中常见的不良反应包括:①流感样综合征,表现为发热、寒战、头痛、肌肉酸痛和乏力等,可在睡前进行药物注射,或对症治疗,注射时或发热时服用解热镇痛药。发热往往随治疗进展而逐渐减轻,使用聚乙二醇干扰素- α 的部分患者流感样综



合征可能持续较长时间,甚至持续至治疗结束。②一过性骨髓抑制,主要表现为外周血白细胞(中性粒细胞)和血小板减少。如中性粒细胞绝对计数 $\leq 1.0 \times 10^9/L$,血小板 $< 80 \times 10^9/L$,应密切观察;如中性粒细胞绝对计数 $\leq 0.75 \times 10^9/L$,血小板 $< 50 \times 10^9/L$,应降低IFN- α 剂量;1~2周后复查,恢复正常后再逐渐增加至原剂量;如中性粒细胞绝对计数 $\leq 0.50 \times 10^9/L$,则应停药。对中性粒细胞降低者,可试用促进白细胞增生的药物,必要时可予以粒细胞集落刺激因子(G-CSF)或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)。③精神异常:可表现为抑郁、妄想症、重度焦虑等精神病症状。因此,使用干扰素- α 或聚乙二醇干扰素- α 前应评估患者的精神状况,治疗过程中也应密切观察,症状严重者,应及时停用IFN- α ,并咨询专科医师,予以抗抑郁治疗。④干扰素- α 或聚乙二醇干扰素- α 治疗中自身抗体的产生和自身免疫性疾病,包括抗甲状腺抗体、抗核抗体和抗胰岛素抗体。多数情况下无明显临床表现,自身抗体可能随治疗而减低或消退。部分患者可出现甲状腺疾病(甲状腺功能减退或亢进)、糖尿病、血小板减少、银屑病、白斑、类风湿关节炎和系统性红斑狼疮样综合征等,应尽量在不停药的基础上予以控制,严重者应停药。⑤其他少见的不良反应包括肾脏损害(间质性肾炎、肾病综合征和急性肾衰竭等)、心血管并发症(心律失常、缺血性心脏病和心肌病等)、视网膜病变、听力下降和间质性肺炎等,发生上述反应时,应停止干扰素- α 或聚乙二醇干扰素- α 治疗。

2. 核苷(酸)类似物治疗

(1)拉米夫定(lamivudine):拉米夫定是2',3'-双脱氧3-硫胞嘧啶核苷。随机对照临床试验表明,每日口服100mg拉米夫定可明显抑制HBV DNA水平,HBsAg血清学转换率随治疗时间延长而提高,治疗1、2、3、4和5年后HBsAg血清学转换率分别为16%、17%、23%、28%和35%;治疗前ALT水平较高者,一般HBsAg血清学转换率也较高。长期治疗可以

减轻炎症,降低肝纤维化和肝硬化的发生率。此外,随机对照临床试验还显示,拉米夫定可降低肝功能失代偿和 HCC 发生率。在失代偿期肝硬化患者也能改善肝功能,延长生存期。应用拉米夫定治疗的患者,随用药时间的延长患者发生病毒耐药变异的比例增高(第 1、2、3、4 年分别为 14%、38%、49% 和 66%),如未及时处理,部分病例在发生病毒耐药变异后会出现病情加重,少数甚至发生肝功能失代偿。另外,部分患者在停用本药后,会出现 HBV DNA 和 ALT 水平升高,个别患者甚至可发生肝功能失代偿。一般来讲,拉米夫定耐受性比较好,有少数患者可出现 2~3 倍的 ALT 增高,但 ALT 增高的发生率在研究中和对照组相似。

(2)阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil):目前临床应用的阿德福韦酯是阿德福韦的前体,在体内水解为阿德福韦发挥抗病毒作用。阿德福韦酯是 5'-单磷酸脱氧阿糖腺苷的无环类似物。随机双盲安慰剂对照的临床试验表明,在 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者,口服阿德福韦酯可明显抑制 HBV DNA 复制,应用 1、2、3 年时的 HBV DNA 转阴率(<1000 拷贝/ml)分别为 28%、45% 和 56%,HBeAg 血清学转换率分别为 12%、29% 和 43%;其耐药发生率分别为 0%、1.6% 和 3.1%;治疗 HBeAg 阴性者 1、2、3 年的 HBV DNA 转阴率(<1000 拷贝/ml)分别为 61%、71% 和 77%,耐药发生率分别为 0%、3.0% 和 5.9%~11%。本药对拉米夫定耐药变异的代偿期和失代偿期肝硬化患者均有效。在较大剂量时有一定肾毒性,主要表现为血清肌酐的升高和血磷的下降,但每日 10mg 剂量对肾功能影响较小,每日 10mg,治疗 48~96 周,约有 2%~3% 患者血清肌酐较基线值上升 >0.5 mg/dl ($44.2\mu\text{mol/L}$)。因此,对应用阿德福韦酯治疗 1 年以上者,应每 3 个月监测一次血清肌酐和血磷。目前发布的关于慢性乙型肝炎的指南(包括美国肝病学会的指南、欧洲肝病学会的指南以及亚太地区指南)均将阿德福韦酯作为拉米夫定耐药后联合用药的选择。

(3) 恩替卡韦 (entecavir): 恩替卡韦是环戊酰鸟苷类似物。Ⅱ/Ⅲ期临床研究表明,成人每日口服 0.5mg 能有效抑制 HBV DNA 复制,疗效优于拉米夫定;Ⅲ期临床研究表明,对发生 YMDD 变异者将剂量提高至每日 1mg 也能抑制 HBV DNA 复制。但是,HBV DNA 低于检测水平的患者仅为 19%。在核苷(酸)类似物初治的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者中,口服恩替卡韦可明显抑制 HBV DNA 复制,应用 1、2、3 年时的 HBV DNA 转阴率 (<1000 拷贝/ml) 分别为 67%、80% 和 89%, HBeAg 血清学转换率在 1 年、2 年分别达到 21% 和 39%;其耐药发生率分别为 0%、0% 和 -1%。对已发生 YMDD 变异患者治疗 1 年时的耐药发生率为 5.8%,5 年时甚至达到 50%。恩替卡韦在临床试验中与对照组拉米夫定的安全性相似。在啮齿动物中给予 3~40 倍人体用量,肺腺癌、脑胶质瘤和肝癌的发生率增高。

(4) 替比夫定 (telbivudine): 替比夫定是环戊酰鸟苷类似物。临床试验显示,替比夫定抑制 HBV 复制的作用优于对照组的拉米夫定。在 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎患者中,治疗 1 年、2 年结束时,替比夫定治疗组 HBV DNA 低于检测水平、ALT 复常的人数显著高于拉米夫定治疗组。替比夫定治疗的患者 HBeAg 阴转和转换率也高于拉米夫定组,但统计学上无显著性差异。在 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎患者中,治疗 1 年、2 年结束时,替比夫定治疗组在 HBV DNA 低于检测水平、ALT 复常方面也显著优于拉米夫定治疗组。但是,替比夫定的耐药突变位点和拉米夫定的耐药变异位点有交叉,也位于 YMDD 基因序列。但是,迄今为止,仅仅发现 M204I 变异而没有 M204V 变异的报道。替比夫定的耐药突变率低于拉米夫定,但随着治疗时间延长仍然逐渐增高,Ⅲ期临床试验显示,HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎患者治疗 1 年及 2 年的突变率为 5.0% 和 25.1%, HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者的突变率为 2.3% 和 10.8%,而对照组拉米夫定的突变率分别为 11.0% 和 39.5%,以及 10.7% 和 25.9%。替比夫定耐



受性好,安全性与拉米夫定相似。有报告,应用替比夫定的患者出现肌肉疾病和外周神经病变,特别是和聚乙二醇干扰素- α 联合应用时。因此,替比夫定不建议和聚乙二醇干扰素- α 联合应用。

(5)替诺福韦(Tenofovir):替诺福韦酯最初用于HIV感染的治疗。在中国大陆还没有获得用于慢性乙型肝炎治疗的批准。替诺福韦酯和阿德福韦酯的结构相似,体外活性相仿,但替诺福韦酯的肾毒性显著低于阿德福韦酯,所以,在临床试验中的剂量高达300mg/d,Ⅲ期临床试验中,HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者,接受替诺福韦酯48周治疗的HBV DNA低于检测水平的比例、ALT复常率、HBeAg转换率,HBsAg阴转率以及肝组织学改善率分别为76%、68%、21%、3%和74%,而对照组接受阿德福韦酯治疗,分别为13%、54%、18%、0%和68%;HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者,接受替诺福韦酯48周治疗的HBV DNA低于检测水平的比例、ALT复常率以及肝组织学改善率分别为93%、76%和72%,而对照组接受阿德福韦酯治疗,分别为63%、77%和69%,都没发现HBsAg阴转的患者。

一些小样本的研究显示,拉米夫定耐药或阿德福韦酯耐药的患者仍然对替诺福韦酯敏感。个别HBV和HIV合并感染的研究报告rtA194T可以导致对替诺福韦酯的耐药,但未得到证实。替诺福韦酯可引起Fanconi综合征,肾功能不全、骨软化和骨质疏松。

(6)应用核苷(酸)类似物治疗时的监测和随访:应用核苷(酸)类似物治疗前应进行以下检查:①生物化学指标。包括ALT、AST、胆红素、白蛋白等。②病毒学标志。包括HBeAg、抗-HBe和HBV DNA的基线状态或水平。③根据病情需要,检测血常规、磷酸肌酸激酶和血清肌酐等。另外,有条件的单位治疗前后可行肝组织学活检。

治疗过程中应对HBV DNA等重要相关指标定期监测和随访,帮助评价疗效,提高依从性,并为治疗方案的调整提供

依据。①HBV DNA,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生物化学指标,监测时间和HBV DNA一致;③病毒血清学标志,HBsAg、HBeAg、抗-HBe,治疗开始后每3个月检测1次,以后根据病情需要检测,有条件的单位可以定量检测;④血常规、血清磷酸肌酸激酶和肌酐等指标,根据病情需要监测。

无论是HBeAg阳性或阴性慢性乙型肝炎患者,应用拉米夫定、恩替卡韦或替比夫定治疗6个月时,阿德福韦酯治疗12个月时,仍可检测到HBV DNA,或HBV DNA下降 $< 2\log_{10}$ 者,应改用其他抗病毒药治疗。

所有应用核苷(酸)类似物治疗的患者不可轻易停药。至少要达到基本的治疗终点,对于未达到满意的治疗终点的患者,如果停药,必须在有经验的医生指导下并停药后至少密切随访1年以上。

3. 一些特殊慢性乙型肝炎中抗病毒治疗中的一些具体治疗

(1)肝硬化患者的抗病毒治疗:代偿性肝硬化患者ALT增高超过2倍上限,或者,虽然ALT正常或仅有轻度增高,但HBV DNA超过2000IU/ml(相当于 1×10^4 拷贝/ml)也可抗病毒治疗;失代偿肝硬化患者应该立即抗病毒治疗,应该选用核苷(酸)类似物,而不宜应用干扰素- α 或聚乙二醇干扰素- α 治疗,如果条件允许,可以优先考虑恩替卡韦单药治疗,减少今后耐药突变发生的几率。也可用拉米夫定或者替比夫定抗病毒治疗,同时考虑联合阿德福韦酯。虽然抗病毒治疗可以使部分患者进展延缓,对于失代偿的患者,仍应该联合肝移植相关医生联合治疗,考虑肝移植的可能性。代偿性肝硬化患者应长期治疗,HBeAg阳性的肝硬化患者,如果出现HBeAg转换并两次间隔6个月确认,或者HBeAg阴性的肝硬化患者出现明确HBsAg阴转,可以试验性停药,在停药后密切监测病毒反弹和ALT复发。但是,在我国患者中,能够达到这一终点的患者很少,往往需要终生服药。失代偿肝



硬化患者一旦口服核苷(酸)类似物抗病毒治疗,应终身治疗。

(2)肝移植患者的抗病毒治疗:所有 HBV 相关的肝衰竭患者,一旦考虑肝移植并且 HBV DNA 阳性,即应该使用核苷(酸)类似物抗病毒治疗,拉米夫定加低剂量乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG)(400~800IU,肌肉注射,每日1次,持续1周;继之400~800IU,肌肉注射,每月1次,长期使用)可安全有效地预防移植肝再感染,也可在移植后至少12个月后将HBIG换成阿德福韦酯联合治疗,从而达到安全、高效价,“低”风险患者后期则也可换用拉米夫定单药治疗。也可考虑起始应用拉米夫定加阿德福韦酯联合预防移植后再感染。对于未感染HBV的肝病患者肝移植时,如果接受抗HBc阳性的供体肝,也应长期接受拉米夫定或HBIG预防治疗。肝移植患者的核苷(酸)类似物治疗应持续终身。

(3)育龄期女性的治疗:未妊娠者推荐先选择IFN- α 或聚乙二醇IFN- α 治疗,治疗期间不宜妊娠。IFN- α 治疗失败者,可换用核苷(酸)类似物,口服抗病毒药物治疗过程中发生妊娠者,可选择拉米夫定或者B级抗病毒药物继续治疗。

(4)HBV合并HCV感染的治疗:HCV和HBV共感染者的抗病毒治疗可与单纯感染的抗病毒治疗一样,在治疗前应先确定哪种病毒感染占优势,并同时给予相应的抗病毒治疗。可以优先选择干扰素- α 或聚乙二醇干扰素- α ,因为干扰素- α 或聚乙二醇干扰素- α 对于HBV和HCV均有效。由于HCV和HBV共同感染者的HBV DNA水平往往较低,甚或低于检测水平,故HCV成为慢性肝脏疾病的主要病因。所以,目前关于HCV和HBV共感染者的治疗主要是清除HCV。但是,应该注意到HCV清除后的HBV的反弹,一旦出现HBV反弹,应该考虑核苷(酸)类似物的抗HBV治疗。对于HCV和HBV复制均活跃的患者,应该充分利用现有有效的治疗药物立即给予抗病毒治疗,达到长期清除或者



抑制病毒复制的目的;对于非活动 HBsAg 携带重叠 HCV 活跃复制者,按照单纯 HCV 感染处理;对于既往 HCV 感染但 HCV RNA 阴性基础上重叠 HBV 活跃复制者,可以考虑按照 HBV 感染处理。

(5) HIV/HBV 共感染的抗病毒治疗: HIV/HBV 共感染时,抗病毒治疗的目标和单纯的慢性 HBV 感染一样,即阻断和延缓疾病的进展,降低终末期肝病的发生。另一个目标是减少高效抗逆转录病毒治疗(HAART)的肝毒性,并希望降低免疫重建综合征发生的危险性。HIV 和 HBV 共感染者是否给予抗 HBV 治疗以及采用哪些药物抗 HBV 治疗、何时开始抗 HBV 治疗取决于 HIV 感染状态、HBV 感染状态以及是否已经启动 HAART 治疗。目前为止,并没有明确的指南指出何时启动抗 HBV 治疗。尽管在没有出现 CD4 计数降低的情况下及早抗 HBV 治疗可以提高应答率。但是,由于 HIV 的感染更加重要,因此,大多情况下还是应该在 HIV 感染已被控制或有肝脏疾病进展时开始抗 HBV 治疗。所以,HIV 和 HBV 共感染患者达到慢性乙型肝炎标准时应该给予抗 HBV 治疗。对于出现 ALT 波动或 1~2 倍增高的患者应当考虑肝组织学检查。需要指出的是,对 HIV 和 HBV 共感染者及早给予抗 HIV 治疗可以降低肝脏疾病进展,因此,在 HIV 和 HBV 共感染者不论 CD4 计数如何,应当立即启动抗 HIV 治疗,采用含有至少 2 个抗 HBV 药物的 HAART 既能够延缓肝脏疾病的进展,也能降低耐药突变的发生。

对于免疫功能未明显受损的 HIV 和 HBV 共感染者,大部分 HIV 和 HBV 共感染者应该先给予抗 HIV 治疗,少部分患者 CD4 计数大于 $500/\mu\text{l}$,暂时不需要抗 HIV 治疗,可以采用干扰素- α 或聚乙二醇干扰素- α 、阿德福韦酯或替比夫定抗 HBV 治疗,这些药物不具有抗 HIV 的作用,不会影响今后抗 HIV 治疗的药物选择。患者可以首先试用有限疗程的干扰素- α 或聚乙二醇干扰素- α 治疗,有可能部分患者达到 HBeAg 的转换,但是,HBeAg 转换显著低于单纯 HBV 感染者。

对于已出现免疫功能受损的 HIV 和 HBV 共感染者,最重要的治疗是抑制 HIV 的复制,如果患者共感染的 HBV 也需要治疗,应该选择既具有抗 HIV 活性,又具有抗 HBV 活性的药物,比如替诺福韦酯、恩替卡韦、或拉米夫定。但是,为了有效地达到抗 HIV 治疗的目的,降低 HIV 和 HBV 耐药突变,应该采用含有两个抗 HBV 药物的 HAART 治疗。

(6) 接受免疫抑制或化疗患者的治疗:此类患者治疗前应进行 HBsAg 筛查,HBsAg 阳性者,不论是否 ALT 增高,在进行免疫抑制或化疗开始前推荐应用核苷(酸)类似物直接抗病毒药物进行预防性治疗,并持续至治疗结束后至少 12 周。

(7) 发生耐药突变患者的治疗:发生耐药突变的患者,根据其耐药基因突变的位点和相应的特异性核苷(酸)类似物以及耐药的类型,按照表 40-3 所列方案处理。

表 40-3 慢性乙型肝炎核苷(酸)类似物抗病毒治疗中耐药的处理

耐药突变的相应药物	治疗方案
拉米夫定	目前情况下,加用阿德福韦酯 有条件者加用替诺福韦酯
阿德福韦酯	加用拉米夫定 或换用或加用恩替卡韦
恩替卡韦	目前情况下,加用阿德福韦酯 有条件者,可以换用替诺福韦酯
替比夫定	目前情况下,加用阿德福韦酯 有条件者加用替诺福韦酯

(8) 慢性肾脏疾病及透析患者的核苷(酸)类似物应用:对于慢性肾脏疾病患者需要以核苷(酸)类似物抗 HBV 治疗,主要根据肌酐清除率调整核苷(酸)类似物的用量和用药的间隔时间。具体方案见表 40-4。





表 40-4 成人慢性肾脏疾病中根据肌酐清除率调整核苷(酸)类似物剂量的方法

肌酐清除率(ml/min)	推荐剂量
拉米夫定	
≥50	100mg/d
30~49	首剂 100mg/d, 以后 50mg/d
15~29	首剂 35mg/d, 以后 25mg/d
5~14	首剂 35mg/d, 以后 15mg/d
<5	首剂 35mg/d, 以后 10mg/d
阿德福韦酯	
≥50	10mg/d
20~49	10mg, 每隔 1 天口服 1 次
10~19	10mg, 每 3 天口服 1 次
血液透析	10mg, 每周口服 1 次
恩替卡韦	
≥50	初治患者
30~49	0.5mg/d
10~29	0.25mg/d, 或 0.5mg/d 每 48 小时口服 1 次
<10 或者血液透析	0.15mg/d, 或 0.5mg/d 每 72 小时口服 1 次
	0.05mg/d, 或 0.5mg/d 每周口服 1 次
替比夫定	
≥50	初治患者
30~49	600mg/d
<30, 不需要透析	600mg/d, 每 48 小时口服 1 次
终末期肝病或透析患者	600mg/d, 每 72 小时口服 1 次
	600mg/d, 每 96 小时口服 1 次

七、预防

乙型肝炎疫苗是最有效的预防方法。减少血液暴露和切断传播也很重要。有创操作应采用一次性器具或经过规范消毒的器具。同时,必须指出,日常工作或生活接触,如同一办公室工作(包括共用计算机等办公用品)、握手、拥抱、同住一宿舍、同一餐厅用餐和共用厕所等无血液暴露的接触,一般不会传染 HBV。经吸血昆虫(蚊、臭虫等)传播也未被证实。

(一) 乙型肝炎疫苗预防

接种乙型肝炎疫苗是预防 HBV 感染的最有效方法。乙型肝炎疫苗的接种对象主要是新生儿,其次为婴幼儿和高危人群(如医务人员、经常接触血液的人员、托幼机构工作人



员、器官移植患者、经常接受输血或血液制品者、免疫功能低下者、易发生外伤者、HBsAg 阳性者的家庭成员、男性同性恋或有多个性伴侣和静脉内注射毒品者等)。对于在婴幼儿时期未能及时接种乙型肝炎疫苗或未能全程接种的 15 岁以下儿童应该补种。乙型肝炎疫苗全程接种共 3 针,在接种第 1 针疫苗后,间隔 1 及 6 个月分别注射第 2 及第 3 针疫苗。新生儿应出生后 24 小时内接种。新生儿的接种部位为大腿前部外侧肌肉内,儿童和成人为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 小时内尽早注射乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG),最好在出生后 12 小时内。剂量应 $\geq 100\text{IU}$,同时在不同部位接种 $10\mu\text{g}$ 重组酵母或 $20\mu\text{g}$ 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 小时内先注射 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 $10\mu\text{g}$ 重组酵母或 $20\mu\text{g}$ CHO 乙型肝炎疫苗,间隔 1 和 6 个月分别接种第 2 和第 3 针 $10\mu\text{g}$ 重组酵母或 $20\mu\text{g}$ CHO 乙型肝炎疫苗。新生儿在出生 12 小时内注射 HBIG 和乙型肝炎疫苗后,可接受 HBsAg 阳性母亲的哺乳。对成人建议接种 $20\mu\text{g}$ 重组酵母或 $20\mu\text{g}$ CHO 乙型肝炎疫苗。对免疫功能低下或无应答者,应增加疫苗的接种剂量和针次;对 3 针免疫程序无应答者可再接种 3 针,并于第 2 次接种 3 针乙型肝炎疫苗后 1~2 个月检测血清中抗-HBs。有研究显示,乙型肝炎疫苗接种后有抗体应答者的保护效果一般至少可持续 12 年,因此,一般人群接种乙型肝炎疫苗后,只要经过全程接种,并产生了抗 HBs,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。

(二) 传播途径预防

大力推广安全注射(包括针刺的针具),对牙科器械、内镜等医疗器具应规范消毒。医务人员应按照医院感染管理



的中标准预防原则,在接触患者的血液、体液及分泌物时,均应戴手套,严格防止医源性传播。服务行业中的理发、刮脸、修脚、穿刺和文身等用具也应严格消毒。注意个人卫生,不共用剃须刀和牙具等用品。进行正确的性教育,若性伴侣为 HBsAg 阳性者,应接种乙型肝炎疫苗;对有多个性伴侣者应定期检查,加强管理,性交时应用安全套。对 HBsAg 阳性的孕妇,应避免羊膜腔穿刺,并缩短分娩时间,保证胎盘的完整性,尽量减少新生儿暴露于母血的机会。

(三)意外暴露后 HBV 预防

在意外接触 HBV 感染者的血液和体液后,可按照以下方法处理。

1. 血清学检测应立即检测 HBV DNA、HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、ALT 和 AST,并在 3 个月和 6 个月内复查。

2. 主动和被动免疫 如已接种过乙型肝炎疫苗,且已知抗-HBs $\geq 10\text{mIU/ml}$ 者,可不进行特殊处理。如未接种过乙型肝炎疫苗,或虽接种过乙型肝炎疫苗,但抗-HBs $< 10\text{mIU/ml}$ 或抗-HBs 水平不详,应立即注射 HBIG 200IU,并同时在不同部位接种一针乙型肝炎疫苗($20\mu\text{g}$),于 1 个月和 6 个月后分别接种第 2 和第 3 针乙型肝炎疫苗(各 $20\mu\text{g}$)。

(四)对患者和携带者的管理

对慢性乙型肝炎患者的家庭成员及其他密切接触者进行血清 HBsAg、抗-HBc 和抗-HBs 检测,并对以上 3 种标志物均阴性者接种乙型肝炎疫苗。

对急性或慢性乙型肝炎患者,可根据其病情,确定是否住院或在家治疗。患者用过的医疗器械及用具(如采血针、针灸针、手术器械、划痕针、探针、各种内镜及口腔科钻头)应进行规范的消毒,尤其应加强对带血污染物的消毒处理。

对慢性 HBV 携带者及 HBsAg 携带者,除不能献血外,可照常工作和学习,但要加强随访。

(魏 来)

参考文献

1. 中华医学会肝病学会, 感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华肝脏病杂志, 2005, 13: 881 - 891.
2. Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al For the Chronic Hepatitis B Guideline Working Party of the Asian-Pacific Association for the Study of the Liver. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. Hepatol Int, 2008, 2: 263 - 283.
3. European Association For The Study of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol, 2009, 50 (2): 227 - 242.
4. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology, 2009, 50: 661 - 662. ([http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked% 20Practice% 20Guidelines/Chronic_Hep_B_Update_2009% 208_24_2009.pdf](http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/Chronic_Hep_B_Update_2009%208_24_2009.pdf))
5. Updated U. S. public health service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR Recomm Rep, 2001, 50 (RR - 11): 1 - 52.
6. 杨瑞锋, 魏来. 乙型和丙型肝炎病毒核酸检测技术及进展. 中华检验医学杂志, 2010, 33: 476 - 480.



第四十一章



慢性丙型肝炎

丙型肝炎病毒(HCV)是经血液传播的非甲非乙型肝炎(PT-NANBH)的主要病原。与乙型肝炎病毒(HBV)感染的临床结局不同,感染之后,高达80%的患者转为慢性感染,慢性丙型肝炎(CHC)如不进行及时和正确的抗病毒治疗,相当比例的患者会发展为肝硬化(LC)、肝癌(HCC)和肝衰竭(LF),对患者的健康和生命危害极大,产生严重的临床后果,已成为严重的社会和公共卫生问题。与慢性乙型肝炎(CHB)相比较,CHC患者抗病毒治疗的效果要好很多,因此,只要是诊断了CHC,有抗病毒治疗的适应证,对于CHC患者来说都应进行积极正确的抗病毒治疗。

一、基础知识

(一)HCV特点

HCV属于黄病毒科(Flaviviridae),其基因组为单股正链RNA,易变异,目前可分为6个基因型及不同亚型,按照国际通行的方法,以阿拉伯数字表示HCV基因型,以小写的英文字母表示基因亚型(如1a、2b、3c等)。基因1型呈全球分布,占有所有HCV感染的70%以上。HCV感染宿主以后,经一定时期,在感染者体内形成以一个优势株为主的相关突变株病毒群,称为准种(quasispecies)。

(二)HCV基因组结构特点

HCV基因组含有一个开放读框(ORF),编码10余种结构和非结构(NS)蛋白。NS3蛋白是一种多功能蛋白,氨基端具有蛋白酶活性,羧基端具有螺旋酶/三磷酸核苷酶活性;

NS5B 蛋白是 RNA 依赖的 RNA 聚合酶,均为 HCV 复制所必需,是抗病毒治疗的重要靶位。

(三) 丙型肝炎病毒灭活方法

HCV 对一般化学消毒剂敏感;100℃5 分钟或 60℃10 小时、高压蒸气和甲醛熏蒸等均可灭活病毒。

二、流行病学

1. 世界丙型肝炎流行状况 丙型肝炎呈全球性流行,是欧美及日本等国家终末期肝病的最主要原因。据世界卫生组织统计,全球 HCV 的感染率约为 3%,估计约 1.7 亿人感染 HCV,每年新发丙型肝炎病例约 3.5 万例。

2. 我国丙型肝炎流行状况 全国血清流行病学调查资料显示,我国一般人群抗-HCV 阳性率为 3.2%。各地抗-HCV 阳性率有一定差异,以长江为界,北方(3.6%)高于南方(2.9%),西南、华东、华北、西北、中南和东北分别为 2.5%、2.7%、3.2%、3.3%、3.8% 和 4.6%。抗-HCV 阳性率随年龄增长而逐渐上升,由 1 岁组的 2.0% 至 50~59 岁组的 3.9%。男女间无明显差异。HCV 1b 和 2a 基因型在我国较为常见,其中以 1b 型为主;某些地区有 1a、2b 和 3b 型报道;6 型主要见于香港和澳门地区,在南方边境省份也可见此基因型。

三、临床特征

暴露于 HCV 后 1~3 周,在外周血可检测到 HCV RNA。但在急性 HCV 感染者出现临床症状时,仅 50%~70% 患者抗 HCV 阳性,3 个月后约 90% 患者抗 HCV 阳转。感染 HCV 后,病毒血症持续 6 个月仍未清除者为慢性感染,丙型肝炎慢性化率为 50%~85%。感染后 20 年,儿童和年轻女性肝硬化发生率为 2%~4%;中年因输血感染者为 20%~30%;一般人群为 10%~15%。40 岁以下人群及女性感染 HCV 后自发清除病毒率较高;感染 HCV 时年龄在 40 岁以上、男性及



合并感染 HIV 并导致免疫功能低下者可促进疾病的进展。合并 HBV 感染、嗜酒 (50g/d 以上)、非酒精性脂肪肝 (NASH)、肝脏高铁载量、合并血吸虫感染、肝毒性药物和环境污染所致的有毒物质等也可促进疾病进展。HCV 相关的 HCC 发生率在感染 30 年后为 1% ~ 3%，主要见于肝硬化和进展型肝纤维化患者，一旦发展成为肝硬化，HCC 的年发生率为 1% ~ 7%。上述促进丙型肝炎进展的因素以及糖尿病等均可促进 HCC 的发生。输血后丙型肝炎患者的 HCC 发生率相对较高。发生肝硬化和 HCC 患者的生活质量均有所下降。肝硬化和 HCC 是慢性丙型肝炎患者的主要死因，其中失代偿期肝硬化为最主要。有报道，一旦发生肝硬化，10 年存活率约为 80%，如出现失代偿，10 年的存活率仅为 25%。干扰素 (IFN) 治疗后完全应答者 (包括完全应答后复发者) 的 HCC 发生率较低，但无应答者的 HCC 发生率较高。

四、辅助检查

(一) 血清生化学检测

丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平变化可反映肝细胞损害程度，但 ALT、AST 水平与 HCV 感染引起的肝组织炎症分度和病情的严重程度不一定平行；急性丙型肝炎患者的 ALT 和 AST 水平一般较低，但也有较高者。急性丙型肝炎患者的血清白蛋白、凝血酶原活动度和胆碱酯酶活性降低较少，但在病程较长的慢性肝炎、肝硬化或重型肝炎时明显降低，其降低程度与疾病的严重程度成正比。

慢性丙型肝炎患者中，约 30% ALT 水平正常，约 40% 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肝纤维化进展的监测指标，但迄今尚无一个或一组血清学标志可对肝纤维化进行准确分期。

(二) 抗-HCV 抗体检测

抗-HCV 酶免疫法(EIA)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考核指标。抗-HCV 检测应采用经批准的第三或第四代抗HCV ELA(酶免疫试验)。在单酶免疫试验(ELA)中,如果S/CO高到足以预示抗HCV真阳性,则可以报告为抗-HCV阳性。对于那些未达到或刚接近特定的S/CO界值者,应考虑进行定性NAT(核酸检测)和(或)进一步获取样本进行抗-HCV和HCV RNA检测。

(三) HCV RNA 检测

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,变化范围在 $5 \times 10^4 \sim 5 \times 10^6$ 拷贝/ml,但同一名患者的血液中HCV RNA水平相对稳定。

1. HCV RNA 定性检测 对抗-HCV阳性的HCV持续感染者,需要通过HCV RNA定性试验确证。HCV RNA定性检测的特异度在98%以上,只要一次病毒定性检测为阳性,即可确证HCV感染,但一次检测阴性并不能完全排除HCV感染,应重复检查。

2. HCV RNA 定量检测 定量聚合酶链反应(qPCR)、分枝DNA(bDNA)、实时荧光定量PCR法均可检测HCV RNA病毒载量。

不同HCV RNA定量检测法可用拷贝/ml和IU/ml两种表示方法,两者之间进行换算时,应采用不同检测方法的换算公式。HCV病毒载量的高低与疾病的严重程度和疾病的进展并无绝对相关性,但可作为抗病毒疗效评估的观察指标。在HCV RNA检测中,应注意可能存在假阳性和假阴性结果。HCV RNA定性和定量检测要求有适当的污染控制措施。HCV RNA的定性和定量(病毒载量)检测最好采用专门采集或分装的标本。HCV RNA定量检测结果报告应采用

IU/ml(也可包括 copies/ml)。

(四) HCV 基因分型

HCV 基因分型检测在决定疗程抗病毒疗效方面有重要意义。然而应注意:基于 5'UTR 探针的基因分型试验无法区分普遍流行于东南亚基因型 6 型的某些亚型,因而把它们误归为基因型 I 或 I b 型。

(五) 丙型肝炎的病理学诊断

病理组织学检查对丙型肝炎的诊断、衡量炎症和纤维化程度、评估药物疗效以及预后判断等方面至关重要。急性丙型肝炎可有与甲型和乙型肝炎相似的小叶内炎症及汇管区各种病变。但也可观察到其他的一些组织学特征,如:①单核细胞增多症样病变,即单个核细胞浸润于肝窦中,形成串珠状。②肝细胞大泡性脂肪变性。③胆管损伤伴汇管区大量淋巴细胞浸润,甚至有淋巴滤泡形成。胆管细胞损毁,叶间胆管数量减少,类似于自身免疫性肝炎。④常见界面性炎症。慢性丙型肝炎肝组织中常可观察到汇管区淋巴滤泡形成、胆管损伤、小叶内肝细胞脂肪变性、小叶内枯否细胞或淋巴细胞聚集,这些较为特征性的组织学表现,对于慢性丙型肝炎的诊断有一定的参考价值。

五、诊断

(一) 急性丙型肝炎的诊断

1. 流行病学史 有输血史、应用血液制品史或明确的 HCV 暴露史。输血后急性丙型肝炎的潜伏期为 2~16 周(平均 7 周),散发性急性丙型肝炎的潜伏期尚待研究。

2. 临床表现 全身乏力、食欲减退、恶心和右季肋部疼痛等,少数伴低热,轻度肝大,部分可出现脾大,少数可出现黄疸。部分患者无明显症状,表现为隐匿性感染。

3. 实验室检查 ALT 多呈轻度和中度升高,抗-HCV 和 HCV RNA 阳性。HCV RNA 常在 ALT 恢复正常前转阴,但也有 ALT 恢复正常而 HCV RNA 持续阳性者。

有上述 1 + 2 + 3 或 2 + 3 者可诊断。

(二)慢性丙型肝炎的诊断

1. 诊断依据 HCV 感染超过 6 个月,或发病日期不明、无肝炎史,但肝脏组织病理学检查符合慢性肝炎,或根据症状、体征、实验室及影像学检查结果综合分析,亦可诊断。

2. 病变程度判定 病变程度判断可参考中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订的《病毒性肝炎防治方案》(2000 年,西安)中关于肝脏炎症和纤维化分级、分期的诊断标准。HCV 单独感染极少引起重型肝炎, HCV 重叠 HIV、HBV 等病毒感染、过量饮酒或应用肝毒性药物时,可发展为重型肝炎。HCV 感染所致重型肝炎的临床表现与其他嗜肝病毒所致重型肝炎基本相同,可表现为急性、亚急性和慢性经过。

3. 慢性丙型肝炎肝外表现 肝外临床表现或综合征可能是机体异常免疫反应所致,包括类风湿关节炎、眼口干燥综合征(sjogren syndrome)、扁平苔藓样变、肾小球肾炎、混合型冷球蛋白血症、B 细胞淋巴瘤和迟发性皮肤卟啉症等。

4. 肝硬化与 HCC 慢性 HCV 感染的最严重结果是进行性肝纤维化所致的肝硬化和 HCC。

5. 混合感染 HCV 与其他病毒的重叠、合并感染统称为混合感染。我国 HCV 与 HBV 或 HIV 混合感染较为多见。

6. 肝脏移植后 HCV 感染的复发 丙型肝炎常在肝移植后复发,且其病程的进展速度明显快于免疫功能正常的丙型肝炎患者。一旦移植的肝脏发生肝硬化,出现并发症的危险性将高于免疫功能正常的肝硬化患者。肝移植后丙型肝炎复发与移植时 HCV RNA 水平及移植后免疫抑制程度有关。

六、治疗

(一)抗病毒治疗目标与应答指标

有效的抗病毒治疗可改善患者长期生存率与生活质量。因此,抗病毒治疗的长期目标为降低 HCV 相关肝硬化、肝衰





竭与肝细胞癌的发生率,降低 HCV 相关病死率,改善患者生活质量。HCV 感染一般病情缓慢进展,抗病毒疗效评价多采用短期的临床指标,包括病毒学应答、生化学应答与肝组织学应答等指标。其中病毒学应答指标中的持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)是当前评判疗效的最主要指标。常见病毒学应答相关定义见表 41-1。

(二) 抗病毒治疗的适应证与禁忌证

HCV RNA 阳性,无治疗禁忌证的 CHC 患者均应考虑抗病毒治疗。CHC 患者抗病毒治疗的相对与绝对禁忌证见表 41-2。血清 ALT 水平不作为抗病毒治疗的决定性指标。老年患者如不存在治疗禁忌证,在充分评估患者治疗获益与风险后,也可考虑抗病毒治疗,但应注意患者伴随的其他疾病如高血压、冠心病与糖尿病等的监测。

(三) 初治患者抗病毒治疗方案

初治 CHC 患者的抗病毒治疗方案见表 41-3,表 41-4。HCV 基因型是影响 CHC 患者抗病毒治疗应答的重要因素,不同基因型患者治疗疗程与方案不同,基因 2/3 型患者可较其他基因型患者减少药物剂量并缩短疗程。在患者开始抗病毒治疗前,应检测 HCV 基因型。

多项大型临床研究均表明,PEG-IFN 联合 RBV 的方案疗效优于普通 IFN 联合 RBV 方案。目前 PEG-IFN 联合 RBV 的方案是 CHC 抗病毒治疗的“标准方案”。在条件允许的情况下,应推荐患者采用 PEG-IFN 联合 RBV 的方案治疗,尤其是对于基因 I 型和(或)高基线 HCV RNA 载量($\text{HCV RNA} > 6 \times 10^5 \text{ IU/ml}$)的患者。

表 41-1 CHC 抗病毒治疗病毒学应答指标

病毒学应答指标	定义
快速病毒学应答(RVR)	治疗 4 周,HCV RNA 载量低于检测下限(LLD)
完全早期病毒学应答(cEVR)	治疗 12 周,HCV RNA 载量低于 LLD
部分早期病毒学应答(pEVR)	治疗 12 周,HCV RNA 下降 $> 2\log_{10}\text{IU/ml}$ (或相当的拷贝/ml,下同),但未低于 LLD

病毒学应答指标	定义
治疗结束时病毒学应答(ETVR)	治疗结束时 HCV RNA 载量低于 LLD
持续病毒学应答(SVR)	达到 ETVR, 停药随访 24 周仍维持 HCV RNA 载量低于 LLD
复发(relapse)	达到 ETVR, 但停药后 HCV RNA 又可被检出
突破(breakthrough)	治疗期间曾出现 HCV RNA 低于 LLD, 但继续治疗 HCV RNA 又可被检出
无应答(non-response)	治疗 24 周, HCV RNA 仍可被检出

注:快速病毒学应答(rapid virologic response, RVR);检测下限(lower limited detection, LLD);完全早期病毒学应答(complete early virological response, cEVR);部分早期病毒学应答(partial early virological response, pEVR);治疗结束时病毒学应答(end-of-treatment virological response, ETVR)。

表 41-2 CHC 抗病毒治疗的禁忌证

绝对禁忌证	相对禁忌证
肝功能 Child-Pugh 分级 C 级	肝功能 Child-Pugh 分级 B 级
妊娠	甲状腺疾病
未控制的抑郁性精神疾病	接受器官移植
并存的严重躯体疾病,如严重的高血压、心功能衰竭、冠状动脉粥样硬化性心脏病等	现已控制的精神疾病
未控制的自身免疫性疾病	
对抗病毒治疗药物过敏	
患者粒细胞计数、血小板计数与血色素水平不能耐受抗病毒治疗	

表 41-3 基因 II 型与 III 型初治方案

IFN 种类与用法	RBV 用法	疗程
PEG IFN- α -2a 180 μ g, 每周 1 次, 皮下注射 或 PEG IFN α -2a 1.5 μ g/kg, 每周 1 次, 皮下注射 或普通 IFN3 ~ 5mU 隔日 1 次; 皮下注射	联合 RBV 800mg/d	24 周

表 41-4 基因 1 型及 4~6 型初治方案

IFN 种类与用法	RBV 用法	疗程
PEG IFN- α -2a 180 μ g, 每周一次, 皮下注射	联合 RBV 1000mg/d (体重 < 75kg) 或 1200mg/d (体重 > 75kg) 或 10.6 ~ 13mg/(kg·d)	48 周



IFN 种类与用法	RBV 用法	疗程
或 PEG IFN- α -2ab 1.5 μ g/kg, 每周 1 次, 皮下注射		
或普通 IFN3 ~5mU 隔日 1 次; 皮下注射		

(四) 抗病毒治疗的监测与随访

1. 基线检测指标 患者在开始抗病毒治疗前, 应对患者进行系统评估, 评估指标包括 HCV RNA 载量、肝功能、血常规、尿常规、肾功能、自身免疫性指标、甲状腺功能、血糖与血压等; 另外应对患者精神状态进行评估。

2. 治疗监测与停药随访指标

(1) HCV RNA: 患者在抗病毒治疗开始后, 应在第 4 周结束时评估 RVR, 第 12 周结束时评估 EVR, 此后每隔 12 周监测一次 HCV RNA, 直至治疗结束。治疗结束后应每 12 ~ 24 周检测 HCV RNA。

(2) 肝功能: 治疗过程中应每隔 8 ~ 12 周监测一次肝功能指标, 停药后应每隔 12 ~ 24 周检测肝功能。

(3) 血常规: 在抗病毒治疗第 1 个月应每周监测 1 次血常规, 此后应每个月检查 1 次至 6 个月, 然后每 3 个月检查 1 次至治疗结束。

(4) 其他指标的监测: 患者应在治疗中每 12 ~ 24 周监测甲状腺功能与自身抗体。另外, 患者每次随访均应评估精神状态。

不同患者对抗病毒治疗反应不同, 上述指标的监测间期, 尤其是血常规与肝功能等, 应根据患者个体情况适当调整。

(五) 抗病毒治疗的疗效预测因素与方案调整

影响抗病毒疗效的基线指标很多, 其中患者基因型与基线 HCV RNA 载量是目前最重要的两个预测指标。其他指标还包括性别、年龄、体重、有无胰岛素抵抗以及肝脂肪病变与



纤维化程度、是否酗酒以及是否使用静脉毒品等。这些预测指标有助于临床医生与患者对于可能的治疗结局有充分的认知;也可作为个体化治疗方案的依据。如对于基因 1 型、高 HCV RNA 载量和(或)高体重的患者,应更加倾向于推荐 PEG IFN 联合 RBV 治疗;在经验丰富的专业医师指导下,与患者充分沟通,根据患者治疗病毒应答与耐受情况在标准疗程的基础上适当延长患者疗程、调整 RBV 和(或)IFN 的剂量。

根据患者治疗过程中病毒学应答情况来预测患者的疗效并相应调整治疗方案,即所谓的应答指导治疗,成为抗病毒治疗的研究热点。目前对 SVR 预测价值最高的病毒学应答预测指标为 RVR 和 EVR(包括 cEVR 与 pEVR)。

IFN 抗 HCV 治疗的前 4 周可分为两个时相,治疗的 24 ~ 48 小时为快速时相,此阶段 IFN 阻断病毒产生和释放,并清除血液中病毒,并且疗效呈剂量依赖性;第 3 ~ 28 天为第二时相,此阶段由 IFN 促进机体免疫发挥作用,清除病毒感染细胞。因此治疗 4 周,HCV RNA 低于检测下限在一定程度上可反映机体具有较强的清除 HCV 感染能力,这也奠定了以 RVR 预测患者最终 SVR 的理论基础。同时这也提示在患者初始治疗时应尽可能采用足量的 IFN 联合 RBV 进行治疗。临床研究证实,RVR 对于患者 SVR 具有强预测作用,且其预测意义不受患者 HCV 基因型影响。在获得 RVR 的患者中,有 89% 基因 1 型患者、70% ~ 95% 基因 II/III 型患者与 86% 基因 IV 型患者达到 SVR。基于 RVR 对于 SVR 的预测价值,有研究建议将基因 I 与 IV 型获得 RVR 的患者疗程缩短为 24 周,或将基因 II 与 III 型患者的疗程缩短为 16 周 ~ 18 周。但考虑到相关研究结果尚存在争议,且尚无基于我国患者人群的研究数据,专家委员会建议,除非患者不能耐受标准疗程的治疗,应慎重对待缩短 RVR 患者疗程的做法。

EVR 对于 SVR 具有较高阴性预测值。对于未达到 cEVR 但在治疗 24 周前实现 HCV RNA 低于检测下限的患



者,多项研究均表明此类患者延长 24 周疗程可显著提高 SVR 率。因此,治疗为 72 周;而基因 2 与 3 型患者可延长疗程至 48 周。

(六) 治疗无应答或复发患者的再治疗

HCV 抗病毒治疗无应答或复发患者,确定再治疗方案前应首先充分了解既往抗病毒治疗情况,分析导致无应答或复发的可能原因,包括所应用药物的类型、药物剂量以及减量情况、给药途径、疗程及治疗期间的病毒应答情况;同时要了解患者的治疗依从情况;患者是否酗酒和静脉吸毒等。初次单用 $-\alpha$ 治疗后复发或无应答的患者,可采用 PEG-IFN 或普通 IFN- α 联合 RBV 的参考方案再次治疗;初次应用普通 IFN- α 联合 RBV 无应答或复发的患者,可使用 PEG-IFN 联合 RBV 的参考方案进行治疗。采用 PEG-IFN 联合 RBV 的标准方案治疗无应答的患者再次应用相同方案治疗,仅有 $<5\%$ 患者可获得 SVR,且对于此类患者尚无统一意见表明更换 IFN 种类有效;PEG-IFN 联合 RBV 的标准方案治疗后复发的患者,再治疗的疗效优于无应答患者,但尚无充分证据表明重复以前治疗方案可显著改善患者 SVR 率。因此,此类患者应当在更换治疗方案后按照病毒学应答情况进行个体化治疗。

(七) 特殊患者的治疗

1. 丙型肝炎肝硬化患者的抗病毒治疗 有效的抗病毒治疗可改善肝硬化患者生存率,虽然丙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗 SVR 率低于无肝硬化患者,对符合治疗指征的患者仍应考虑抗病毒治疗。丙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗指征主要根据肝功能代偿情况进行区分:Child-Pugh 评分 A 级者,强烈推荐治疗;Child-Pugh 评分 B 级患者,选择性治疗;而 Child-Pugh 评分 C 级患者,不推荐治疗。患者肝功能代偿情况处于动态变化过程,评分差的患者经过治疗后可得到一定程度的改善,对未达到评分要求的患者可先积极改善肝功能治疗,再进行抗病毒治疗。

肝硬化患者常伴有外周血白细胞计数或血小板计数下降,在治疗初始往往不能接受足量的抗病毒治疗剂量。对于此类患者,可考虑在密切观察的情况下自小剂量开始,逐渐加量,直至达到临床能耐受的抗病毒治疗剂量。也可考虑由普通 IFN 逐渐过渡到 PEG - IFN,以尽可能完成治疗疗程。

2. 肝移植后丙型肝炎复发者的抗病毒治疗 肝移植前未进行有效抗病毒治疗的 CHC 患者,移植后丙型肝炎 5 年复发率为 90%,因复发导致移植失败的比率为 25% ~ 30%。对此最有效的预防手段是在移植前进行抗病毒治疗将血液中的 HCV RNA 降至最低。肝移植前未能有效抗 HCV 治疗的患者,在肝移植后应密切观察,如出现 HCV RNA 阳性,伴有不能以其他原因解释的 ALT 持续升高或肝活检显示移植肝出现显著纤维化,应考虑抗病毒治疗。但由于肝移植后患者多同时应用高剂量的免疫抑制剂;全血或部分血细胞水平下降以及存在肾功能损伤等问题,仅有 40% ~ 60% 患者可耐受抗病毒治疗。另外,抗病毒治疗还可增加移植排斥的风险,因此,此类患者抗病毒治疗应在有丰富经验的肝移植专业与肝病内科专业医师的共同指导、监督下进行。患者抗病毒治疗方案应优先选择 PEG - IFN,再根据患者耐受情况加用或不加用 RBV。治疗剂量应当从小剂量开始,无严重不良反应时逐渐增加剂量;即便如此,应密切监测并及时处理抗病毒治疗的不良反应;密切关注患者是否存在移植排斥反应的迹象,一旦发现应及时停药。

3. CHC 合并肾脏疾病患者的治疗 CHC 合并肾脏疾病患者的治疗主要包括两种情况:①HCV 感染引起的肾脏损害,最常见的是冷球蛋白血症相关肾小球肾炎;②CHC 合并慢性肾脏疾病患者的抗病毒治疗。

冷球蛋白血症是一种全身性疾病,在肾脏主要表现为冷球蛋白血症相关肾小球肾炎。抗病毒治疗是 HCV 感染继发的冷球蛋白血症唯一有效治疗,有效的抗病毒治疗可使冷球蛋白血症消失,肾脏损害也可有效缓解,因此该类患者存在

抗病毒治疗的必要性。但由于 IFN 本身有可能加重患者肾脏内血管炎病变,并导致肾功能恶化;目前此类患者的治疗指征为存在明显的冷球蛋白血症症状、轻到中度蛋白尿并且肾功能损害进展缓慢的患者。治疗方案选择 IFN 联合 RBV 治疗,自小剂量开始,无严重不良反应时逐渐增加剂量,并密切关注患者肾功能改变。

CHC 合并肾脏疾病患者的抗病毒治疗至少需要注意三点:①抗病毒治疗初始时应详细评估患者肾脏损害的基础疾病,如原发性高血压、糖尿病等是否已得到控制,并明确是否存在治疗禁忌证;②由于 IFN 和 RBV 均经过肾脏代谢,应根据患者肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)情况决定患者是否可以治疗以及治疗剂量的调整;③慢性肾病患者一般情况往往较差,存在不同程度的肾性贫血,相当比例患者不能完成疗程,治疗后复发率较高,在开始治疗前应与患者充分沟通,并密切监测不良反应。

CHC 合并肾脏疾病患者的抗病毒治疗药物选择方案与疗程可参考一般 CHC 患者,但应根据患者 GFR 来调整药物剂量,剂量调整方案见表 41-5。患者治疗应在经验丰富的肝病医生指导下进行,对于 $GFR < 60 \text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{m}^2)$ 的患者,需从小剂量开始应用,逐渐加量。需血液透析的患者,开始抗病毒治疗应更加谨慎,需要与经验丰富的肾脏病医生密切配合,根据患者血液透析的类型与频率来调整治疗方案。

4. 儿童患者的治疗 年龄 > 2 岁的儿童 CHC 患者,如 HCV RNA 阳性应考虑抗病毒治疗。抗病毒应采用 IFN 联合 RBV 的方案。其中普通 IFN 已在我国被批准用于儿童患者治疗,初始治疗可给予 $3 \sim 6 \text{MIU}/\text{m}^2$ 体表面积,皮下注射,每周 3 次;联合利巴韦林 $15 \text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。近期研究表明,PEG-IFN- α -2a/2b 联合 RBV 治疗儿童患者的 SVR 率高于 50%。其中 PEG-IFN- α -2b 已被美国食品药品监督管理局批准用于儿童 CHC 患者治疗,剂量为 $60 \mu\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{w})$,联合利巴韦林 $15 \text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。现有证据表明对于儿童患者治

疗疗程为 48 周,尚无证据支持在基因 2 或 3 型患者缩短疗程至 24 周。

表 41-5 慢性肾脏疾病患者抗 HCV 治疗药物剂量调整方案

分期	名称	GFR(ml/min · 1.73m ²)	推荐方案
1	GFR 正常或升高	≥90	A
2	GFR 轻度下降	60 ~ 90	A
3	GFR 中度下降	30 ~ 59	B
4	GFR 显著下降	15 ~ 29	B
5	肾衰竭	<15	B
5D	血液透析或经腹膜透析患者		

注:A 方案,即与一般 CHC 患者抗病毒治疗方案相同;B 方案,PEG-IFN- α -2b 1 μ g/(kg · w);PEG-IFN- α -2a 135 μ g/w;普通 IFN300 万单位 Qod,三种 IFN 任选一种,联合 RBV 200 ~ 800mg/d;C 方案,PEG-IFN- α -2b 1 μ g/(kg · w);PEG-IFN- α -2a 135 μ g/w;普通 IFN300 万单位 Qod。三种 IFN 任选一种,根据患者耐受情况选择加用 RBC,血透患者用药剂量与频率需根据患者透析情况调整。

5. CHC 合并糖尿病患者的抗病毒治疗 2 型糖尿病是 CHC 常见并发症之一。相关研究已表明慢性 HCV 感染是诱发 2 型糖尿病的原因之一。CHC 合并糖尿病患者,如 HCVC RNA 阳性,亦需要抗病毒治疗,且治疗方案与普通慢性丙型肝炎患者相同。但是相当比例的 CHC 合并糖尿病患者存在肝硬化,而且 IFN 治疗会影响血糖的代谢,因此对此类患者的抗病毒治疗需要格外慎重。

IFN 可诱发部分有糖尿病倾向或隐性糖尿病的患者进展为临床糖尿病;或使糖尿病病情加重甚至诱发糖尿病酮症酸中毒。另外,部分 CHC 合并糖尿病患者可测出抗谷氨酸脱羧酶抗体与胰岛细胞自身抗体等。因此,在进行 IFN 治疗前,应对 CHC 患者进行糖耐量检测,调查有无糖尿病家族史,对患者的糖尿病易患性进行评估,以便糖尿病的防治。对血糖控制不满意的患者,建议先将血糖控制在较满意的水平,再考虑抗病毒治疗。

失代偿期肝硬化合并糖尿病患者原则上禁用 IFN。代偿期肝硬化合并糖尿病患者应慎用 IFN,应根据其肝病和糖尿



病病情的严重程度来酌情考虑 IFN 初始剂量。建议从小剂量开始,在密切观察的情况下逐渐增加剂量,达到临床能耐受的抗病毒治疗剂量,尽可能完成治疗疗程。对只能接受小剂量 IFN 治疗的患者可以适当延长疗程,以期获得较满意的疗效。肝功能损害较轻、血糖控制满意的患者,可使用常规剂量的 IFN 治疗,但必须严密监测患者肝功能、血糖的变化和不良反应,随时减少剂量或停用 IFN,调整治疗方案。

6. 合并 HIV 感染患者的抗病毒治疗 CHC 与 HIV 合并感染可加快患者肝病进程,并降低患者对于 HAART 治疗耐受性,此类患者存在抗 CHC 治疗的必要性;但合并感染者治疗 SVR 率较低,并存在药物相互作用等安全耐受性问题。所以,在开始抗 CHC 治疗前应对患者充分评估。初始抗病毒方案与一般患者相同。齐多夫定或 2,3 - 双脱氧肌苷在与利巴韦林同时应用时不良反应增加,应避免同时应用。

HAART 治疗与抗 CHC 治疗如果同时开始,可混淆不良反应,建议两种治疗开始时间根据病情轻重相隔数月,以便不良反应判断与治疗方案的调整。

7. 合并 HBV 感染患者的抗病毒治疗 2% ~ 10% 抗 - CHC 抗体阳性患者伴有 HBsAg 阳性。HBV 与 CHC 的共同作用可加快患者肝纤维化进展,增加患者肝细胞癌发生风险。HBV/HCV 共感染患者的治疗,要综合患者 HBV DNA、HCV RNA 以及 ALT 情况,采取不同治疗方案(表 41 - 6)。

(八) 抗病毒治疗常见的不良反应及临床处理

丙型肝炎抗病毒治疗的常见不良反应主要有流感样综合征、一过性骨髓抑制、血色素降低、体重减轻、脱发、自身抗体生成与精神异常等。不良反应可降低患者的生活质量,降低患者对治疗的依从性。因此,药物不良反应的处理对达到治疗目标具有重要意义。常见需临床处理的不良反应为流感样综合征、一过性骨髓抑制、贫血、精神异常与自身免疫异常等。

1. 流感样综合征 流感样综合征包括发热、寒战、头痛、

肌肉酸痛与乏力等,多在治疗初期比较显著,随疗程进展,大部分患者可逐渐减轻或消失。为尽可能减少此不良反应对患者的生活影响,可选择在睡前应用 IFN,另外可考虑给予患者非甾体类解热镇痛药物。

2. 一过性骨髓抑制 IFN 对骨髓的一过性抑制作用主要表现为白细胞与血小板降低,其中以中性粒细胞降低更为常见。当中性粒细胞绝对计数 $>0.75 \times 10^9/L$ 以上时,可考虑口服升白细胞药物或使用粒细胞集落刺激因子或粒-巨噬细胞集落刺激因子等。当中性粒细胞绝对计数 $<0.75 \times 10^9/L$ 时需要降低药物剂量,而 $<0.5 \times 10^9/L$ 时需要停药。

表 41-6 HBV/HCV 共感染患者抗病毒治疗方案

HCV RNA	HBV DNA	ALT	推荐方案
可检出	低于检测下限		参照抗 CHC 治疗标准方案
可检出	可检出	$>2ULN$	参照抗 CHC 治疗标准方案
可检出	可检出	$>2ULN$	根据患者病情,采用 IFN + RBV ± 核苷(酸)类似物治疗
低于检测下限	可检出	$>2ULN$	暂不治疗,定期监测
低于检测下限	可检出	$>2ULN$	参考抗 HBV 治疗方案
低于检测下限	低于检测下限		暂不治疗,定期监测

注:ULN(upper limit of normal),正常值上限。

一般而言,当血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ 时应考虑降低 IFN 剂量,也可考虑应用白细胞介素-11、重组人血小板生成素等治疗。当血小板计数 $<30 \times 10^9/L$ 时,应考虑停药。要将患者血小板计数与患者出血相关临床表现结合分析。应注意排除 IFN 诱发的免疫性血小板减少症,一旦出现血小板快速下降,应立即停药。

抗病毒治疗的疗效与 IFN 剂量和疗程密切相关。因此,对于 IFN 引起的骨髓抑制不良反应,应密切监测,及时处理,尽量避免 IFN 减量或停药,尤其是在患者血清 HCV RNA 低于检测下限之前,从而将药物减量对疗效的影响降至最低。

3. RBV 引起贫血的处理 IFN 联合 RBV 抗病毒治疗中约有 1/3 患者出现不同程度的贫血,主要原因为 RBV 引起的





红细胞破坏增加。RBV 用量对患者能否获得 SVR 具有重要意义,应尽可能保证患者足量完成疗程。血红蛋白的减低可使用促红细胞生成素,特别是对曾进行治疗但因停止 RBV 使用而失败者。在积极的对症治疗无效的情况下,当血红蛋白下降到 $80 \sim 100\text{g/L}$ 时,需减少 RBV 剂量,每次减量可以 200mg/d 的幅度递减。当低于 80g/L 时则需要停用 RBV。要避免过早和过度减量,从而将药物减量对抗病毒疗效的影响降至最低。

4. 精神异常的处理 抗病毒治疗相关的精神异常包括抑郁、易激惹、自杀倾向、躁狂等。患者精神异常会影响治疗依从性甚至危及生命,在起始治疗时应对患者充分评估,并在随访中密切监测。精神异常尤其是抑郁的处理过程中,肝病医师应注意与精神科医师的密切合作,请精神科医师对患者精神状况做客观专业的评估,同时尽可能用药改善患者症状以完成治疗疗程,但应注意所应用药物与抗病毒药物的相互作用以及药物对患者肝功能的影响。

5. 自身免疫异常的处理 IFN 治疗可加重患者既往存在的自身免疫性疾病。如患者治疗前存在未控制的自身免疫性疾病,不应进行抗病毒治疗。CHC 本身可诱导产生自身抗体如抗核抗体等,需要与 CHC 合并自身免疫性肝炎相区别,鉴别需要参照自身免疫性肝炎的诊断标准,必要时结合肝脏活检;对于前者,可以考虑抗病毒治疗。另外 IFN 治疗可诱导机体产生多种自身抗体,但仅在少数患者表现为临床疾病如自身免疫性甲状腺炎等,对于严重的患者应考虑停药。

七、预防

(一) 丙型肝炎疫苗预防

目前尚无有效疫苗可供丙型肝炎预防。

(二) 严格筛选献血员

严格执行《中华人民共和国献血法》,推行无偿献血。通过检测血清抗-HCV、丙氨酸氨基转移酶(ALT)严格筛选献

血员。应发展 HCV 抗原的检测方法,提高对窗口期感染者的检出率。

(三)经皮和黏膜途径传播的预防

推行安全注射。对牙科器械、内镜等医疗器具严格消毒。医务人员接触患者血液及体液时应戴手套。对静脉吸毒者进行心理咨询和安全教育,劝其戒毒。不共用剃须刀、牙具,理发用具、穿刺和文身等用具应严格消毒。

(四)性传播的预防

对有性乱史者应定期检查,加强管理。建议 HCV 感染者在性交时用安全套。对青少年进行正确的性教育。

(五)母婴传播的预防

对 HCV RNA 阳性的孕妇,应避免羊膜腔穿刺,缩短分娩时间,保证胎盘的完整性,尽量减少新生儿暴露于母血的机会。

八、预后

肝硬化和 HCC 是慢性丙型肝炎患者的主要死因,其中失代偿期肝硬化为最主要死因。有报道,一旦发生肝硬化,10 年存活率约为 80%;如出现失代偿,10 年的存活率仅为 25%。干扰素(IFN)- α 疗后完全应答者(包括完全应答后复发者)的 HCC 发生率较低,但无应答者发生率较高。

(郭 芳)

参考文献

1. 中华医学会肝病学会,中华医学会传染病与寄生虫病学会. 丙型肝炎防治指南. 中华肝脏病杂志,2004,12(4):194-198.
2. Asian Pacific Association for the Study of the Liver(APASL) Hepatitis C Working Party, McCaughan GW, Omata M, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22(5):615-633.
3. 慢性丙型肝炎抗病毒治疗专家委员会. 慢性丙型肝炎抗病毒治疗专家共识. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2009, 3(8):343-352.





第四十二章



HIV 与 AIDS

第一节 HIV 与 AIDS 的基础与临床

一、基础知识

(一) 定义

艾滋病即获得性免疫缺陷综合征 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS), 是由人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 所致的慢性传染病。感染者的 CD4⁺ 细胞 (主要为辅助 T 细胞) 数目减少, 功能下降, 从而导致机体免疫功能严重缺陷, 并发多种机会性感染和肿瘤。AIDS 是一种传播速度快, 目前无法治愈的慢性进行性疾病。

(二) 病原学

艾滋病病毒 (HIV) 是单链 RNA 病毒, 属于反转录病毒 (retrovirus) 科, 慢病毒 (lentivirus) 亚科。

1. 病毒亚型 HIV 分为 HIV-1 型和 HIV-2 型, 世界各地的 AIDS 主要由 HIV-1 型引起, HIV-2 型在西非地区呈地方性流行。关于 HIV-2 型的研究相对较少, 本文所提到的 HIV 主要是指 HIV-1 型。

目前在全球流行的 HIV-1 毒株已出现三个组, 即 M、O 和 N 组, 其中 M 组又可分为 A、B、C、D、F、G、H、J、K 共 9 个亚型, 我国现已发现的 HIV-1 有 A、B、B' (泰国 B)、C、D、F 和 G7 个亚型及 CRF07_BC, CRF08_BC 和 CRF01_AE3 种流行重组模

式,其中,BC、B'和 AE 亚型是我国流行的最主要亚型。

2. 病毒结构 HIV-1 病毒呈 20 面体立体对称球形颗粒,直径为 100nm。包膜以脂质双层结构为框架,表面有 72 个刺突状结构的糖蛋白复合物,由一个表面糖蛋白 gp120 和一个跨膜蛋白 gp41 三聚体组成。包膜下有一层基质蛋白 P17,起稳定作用。病毒的核心呈锥形,核衣壳由核心蛋白 P24 和基质蛋白 P6、P9 等组成,核心内有两条相同的单链 RNA 链和核蛋白 P7、反转录酶 P66 所组成的蛋白质-核酸复合物的成分。病毒颗粒内包含有复制所需的所有的酶,如反转录酶 P66(RT)、整合酶 P32 和蛋白酶 P11。

3. 病毒基因 HIV 基因组由 9200 个碱基组成,其中包括 gag、env 和 pol3 种结构基因和 tat、vif、vpr、vpu(在 HIV-2 型为 vpx)、nef、rev6 种调节基因。

gag 基因先编码一个 55KD 的前体蛋白(P55)然后在蛋白酶作用下裂解形成衣壳蛋白(CA)P24 和基质蛋白 P17, P24 形成病毒蛋白的锥体核。pol 基因一部分与 gag 重叠,表达融合蛋白 P160,然后水解成 3 个片段,从 5'到 3'分别是 P11, P66/51 和 P32。P11 是蛋白水解酶,从前体裂解后获得活性,是蛋白酶抑制剂的抗病毒位点;P66/51 是反转录酶,具有反转录酶、核糖核酸酶 H、DNA 多聚酶活性,是核苷类及非核苷类反转录酶抑制剂的作用位点;P32 是整合酶,是整合酶抑制剂的作用位点。env 基因编码包膜糖蛋白,先编码一个 88KD 的蛋白,经糖基化后相对分子质量增至 160KD,即包膜糖蛋白的前体 gp160,该前体蛋白在蛋白酶作用下,裂解成 gp120 和 gp41。p24、gp120、gp41 及 p55 是 HIV 免疫学诊断的主要检测抗原。

调控基因编码辅助蛋白,调节病毒蛋白合成和复制。tat 蛋白是 HIV 长末端重复序列启动子区域的一个潜在转录激活因子,缺乏 tat 基因功能的 HIV 不能复制。另外,tat 和 rev 还是病毒翻译所必需的两个蛋白,它们能刺激 HIV-1 的前病毒 DNA 转录成 RNA,启动 RNA 的延伸,促使 HIV RNA 从

细胞核转运到细胞浆。rev 在早期调节蛋白表达达到后期结构蛋白合成的转换中起重要作用,增加 gag 与 env 的表达。nef 可能诱导 HIV - 1 感染细胞表面 CD4 和 HLA I 型分子的下调,从而使病毒能够逃逸细胞毒性 CD8⁺ T 淋巴细胞介导的攻击和避免被 CD4⁺ T 淋巴细胞识别。nef 蛋白还可能通过结合多种与细胞信号传导相关的蛋白来干扰 T 淋巴细胞活化。有人认为,nef 基因缺失可能会减慢病毒复制,延缓疾病进展。vpr 蛋白能使 HIV 在非分裂细胞(如在巨噬细胞)中增殖,刺激 HIV - LTR 加到多种细胞和病毒启动子上。另外在转运病毒整合前复合物等方面也发挥重要作用。vpu 蛋白对于病毒的“出芽”过程是非常重要的,还参与 CD4 - gp160 复合物在内质网内的降解过程。vif 通过与一种内源性 HIV 复制抑制因子——APOBEC3G 结合形成复合物来促进 HIV 病毒复制。

4. HIV 生活周期 HIV 的生活周期包括黏附、脱衣壳、反转录、环化、整合、转录、翻译、核心颗粒装配及最后装配和出芽等步骤。

(1) 黏附与穿入: HIV 侵入步骤, HIV 的 env 蛋白 gp120 和细胞表面 CD4 受体结合, 结果导致 V3 - loop 和 V1/V2 区构象改变, 暴露原 gp120 隐藏的区域, 称为桥层 (bridging sheet)。该区与辅助受体相互作用, 通常为 CCR5 或 CXCR4, 辅助受体结合最终触发膜构象改变, 并导致膜融合, 脱去包膜和核衣壳, 病毒核酸侵入细胞内。

(2) 病毒复制及释放: 病毒 RNA 在反转录酶催化下, 形成线状的双链 DNA, 环化成闭合的双链 DNA, 后者被转运到细胞核, 整合到细胞染色体中, 形成前病毒, 转录的病毒 mRNA 翻译病毒蛋白和转录病毒 RNA, 翻译的病毒蛋白经蛋白酶切割, 包膜蛋白在内质网糖基化, 形成 gp120、gp41、P24 等蛋白, 病毒基因组、反转录酶及调节蛋白以及包膜蛋白包装形成完整的病毒颗粒以出芽方式释放。

因为 HIV - 1 前病毒共价地整合于宿主细胞染色体中,

故在宿主基因中稳定存在,并可复制传入子代细胞 DNA 中,也可以作为病毒储藏库长期潜伏下来。

(3)通过黏膜途径传播:HIV 最先感染人的树突状细胞(DC),通过细胞膜 DC-SIGN 糖链相互作用和 DC-SIGN 结合。DC-SIGN 是四聚体膜蛋白,末端有植物血凝素连接区。带有 HIV-1 的树突状细胞在淋巴结内感染表达 CD4 和辅助受体的单核巨噬细胞,称为顺式感染(infection in cis),也可以通过 DC 将 HIV-1 提呈给邻近表达 CD4 和辅助受体的 CD4⁺T 细胞,则称为反式感染(infection in trans)。

(4)细胞嗜性和辅助受体:HIV-1 的特点是选择性与 CD4 分子结合,有高度的亲嗜性。除 CD4⁺的 T 淋巴细胞外,已知一些其他细胞亦能表达 CD4,并能复制 HIV-1。这些细胞包括血液中的单核细胞,组织的巨噬细胞,皮肤的朗罕细胞,中枢神经系统的小神经胶质细胞和多核巨细胞。病毒穿入细胞,不仅需要 CD4 受体,还需要第二受体的帮助。这些受体通常是趋化因子受体,如 CCR5、CXCR4,称辅助受体。在巨噬细胞表面的辅助受体为 CCR5,在 CD4⁺T 细胞表面的辅助受体为 CXCR4。CCR5 Δ 32 纯合子突变,导致 CCR5 Δ 32 缺失,宿主可不感染 HIV-1。而 CCR5 Δ 32 杂合子缺失,可使病程进展缓慢。根据辅助受体的不同(CCR5、CXCR4),病毒分为 R5 和 X4 毒株,病毒新感染人体以 R5 株为主,复制速度慢,病毒量少,称低/慢型;感染一段时间后,病毒转化为 X4 株为主,复制速度快,病毒量多,称快/高型。快/高型病毒为合胞体诱导株(SI,病毒培养产生细胞融合);低/慢性病毒为非合胞体诱导株(NSI)。

5. 对理化因素的敏感性 HIV 能耐受低温而对高温敏感。煮沸可迅速灭活,室温下液体环境中 HIV 可存活 15 天,被 HIV 污染的物品至少 3 日内有传染性。液体(即使含 10% 血清)中的 HIV 加热 56℃ 10 分钟即可灭活。干燥状态下外界蛋白质对 HIV 有显著保护作用,真空冷冻干燥的血制品加热 68℃ 72 小时才能保证所含 HIV 被灭活。HIV 对甲醛、戊

二醛、乙醇、卤族化合物敏感。37℃时,以下消毒剂处理 10 分钟,可灭活 HIV,常用的有 70% 酒精、10% 漂白粉、2% 戊二醛、4% 甲醛、35% 异丙醇、0.5% 来苏和 0.3% 过氧化氢等。消毒效果受以下因素制约:温度、消毒剂浓度、作用时间、病毒数量、病毒株别、有无其他蛋白质及杂质。HIV 对紫外线或 γ 射线不敏感。

(三) 发病机制

HIV 可以导致淋巴细胞破坏增加并最终导致淋巴细胞耗竭,但破坏的机制目前仍不清楚,可能包括 HIV 对 CD4⁺T 细胞的直接细胞毒作用和免疫病理作用。HIV 感染致免疫缺陷的特点:CD4 细胞进行性减少,病毒量逐渐增加,最终 CD8 细胞耗竭,Th 细胞功能缺乏。

病毒经黏膜或皮肤破损进入体内感染局部树突状细胞,于 24 小时内,在树突状细胞繁殖,24 ~ 28 小时到达局部淋巴结,于 5 天内出现在外周血液中。急性 HIV 感染出现高滴度的病毒血症,病毒载量常达到 $10^6 \sim 10^7$ 拷贝/ml,随后显著回落,并在无症状感染阶段保持相对稳定,称为病毒调定点(set point),通常在 $10^3 \sim 10^5$ 拷贝/ml。这时,一部分感染细胞复制活跃,产生感染性子代病毒,一部分感染细胞处于静息状态,作为 HIV 在感染者体内病毒的储备所。每个感染产毒细胞可产生 5000 个病毒颗粒,每人每天可产生 $10^9 \sim 10^{12}$ 个病毒颗粒。CD4⁺T 细胞总数为 2×10^{11} /ml,产毒的 T 细胞生存半衰期缩短为 1.6 天,CD4⁺T 细胞每天更新约 10^9 /ml(1 个亿),这样每天产生和清除的病毒数量及每天更新的 CD4⁺T 细胞保持一个动态平衡的状态,保证血中病毒量和 CD4⁺T 细胞数量相对恒定。因此,无症状感染期不是静止期,而是病毒与宿主免疫系统相互作用、相互斗争的动态平衡,也是病毒复制和破坏机体免疫系统的动态过程。机体产生的特异免疫应答是抑制 HIV 复制的关键因素,其中主要是细胞介导的免疫,特别是 CD8⁺细胞(CTL)的抗病毒活性。较强的细胞免疫通常与 CD4⁺T 淋巴细胞分泌的细胞因子有关。如



未经抗病毒治疗,CD4⁺T 淋巴细胞逐渐减少(每年减少 50/ml),外周血病毒载量逐渐升高。高病毒载量的持续存在可以最大限度地诱导 CTL 反应;导致随后 CTL 耗竭。进展中的 HIV-1 感染者缺乏 HIV-1 特异的辅助性 T 细胞(Th)反应,特异的 CTL 反应亦低下,最终免疫功能衰竭,出现机会性感染和(或)肿瘤。

(1) HIV 相关免疫学基础:T 细胞可分为不同亚群,主要是 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞。CD8⁺T 细胞以 CTL 为主,而 CD4⁺T 细胞绝大多数是辅助性 T 细胞。CD4⁺T 细胞产生的 IL-2 促进 CTL 增殖,产生的 IL-4,IL-10 刺激抗体应答,受 HLA-II 类抗原限制;CD8⁺T 细胞受 HLA-I 类抗原限制,CD8⁺的 CTL 特异的细胞毒效应,经由穿孔素介导,引起感染的细胞死亡。CTL 有特异的抗原刺激时,产生 γ -干扰素,可调节靶细胞上 HLA-I 类抗原的表达,使感染靶细胞对 CTL 的攻击敏感。感染的靶细胞表面可表达 CD95L(fas 抗原),和配体结合后可引起靶细胞凋亡。

(2) HIV 免疫病理:根据 HLA 提呈方式的不同,HIV 抗原在体内分为外源性抗原和内源性抗原,外源性抗原通过巨噬细胞处理,和 HLA-II 类抗原形成抗原复合体,表达于巨噬细胞表面,提呈给 CD4⁺T 细胞,后者通过分泌 IL-2 等细胞因子,激活特异性细胞免疫(特异性 CTL)和体液免疫(AD-CC 效应);内源性抗原是靶细胞内病毒复制,抗原和 HLA-I 类抗原形成复合体,表达于靶细胞表面。靶细胞(主要为 CD4⁺T 细胞)的免疫损伤机制至少有 3 种:①细胞毒性 T 细胞(CTL):病毒感染胞浆中一些病毒蛋白被降解,水解片段与成熟中的 HLA-I 类分子形成复合物(内质网中),并表达于细胞表面,经 CTL 的 TCR 和 CD8 双识别后,释放穿孔素、颗粒酶,二者可形成多穿孔素,造成通道,在靶细胞膜形成微孔,造成靶细胞溶解。②细胞凋亡:靶细胞表面表达 CD95L(fas 抗原),免疫细胞、靶细胞本身可表达 CD95L 配体,当抗原与表达的配体结合后,可引起表达抗原的细胞发生凋亡。

③通过细胞表面表达 GP120 蛋白,引发机体 ADCC 免疫反应,导致靶细胞死亡。

(3) HIV 免疫逃避:①病毒极易产生突变,突变使感染细胞对免疫攻击不敏感;②nef 蛋白可以下调 HLA - I 类分子的表达,而使感染细胞不被 CTL 识别,保护细胞不被溶解;③潜伏于静态感染的细胞(记忆细胞)表面不表达病毒抗原;④可溶性 GP120 封闭免疫反应。

(4)病毒储存库:除单核细胞、巨噬细胞和小神经胶质细胞之外,潜伏感染的静息期 CD4⁺T 淋巴细胞内的 HIV 前病毒 DNA,是 HIV 在细胞内长期存活的重要储存库。因为抗病毒治疗不能影响非复制型前病毒,因而病毒将持续存在于静息期 CD4⁺T 淋巴细胞中,停止用药后病毒有能力进行复制,造成新一轮的感染。因此,潜伏病毒库的存在使目前的抗病毒治疗方案不能完全清除感染者体内的病毒。

(5)病毒变异:HIV 高速复制每天产生 10 亿~12 亿个新病毒颗粒,因为反转录酶缺乏 3' - 5'外切酶的校读功能,使 RNA 转录为 DNA 时经常出现错误,平均来说,在反转录过程中每个基因组每轮复制有 1~10 个的错误,每天突变的 HIV 在 1 万个以上。药物或机体的免疫压力可能会使某些突变株成为优势病毒株。

二、流行病学

(一)传染源

患者和无症状病毒携带者为本病的传染源。HIV 存在于人的体液及分泌液中,如血液、精液、子宫阴道分泌液等。窗口期感染者血清抗体阴性,病毒载量高,是非常重要的传染源。

(二)传播途径

1. 性接触传播 在世界范围内,与 HIV 感染者发生无保护的性行为是最重要的 HIV 传播途径。其中,肛交的接受者被认为受感染的风险最高,但一次插入即被感染的案例也有

报道;如果同时感染其他性传播疾病,包括单纯疱疹病毒感染、梅毒等生殖器溃疡性疾病以及淋病、滴虫病或衣原体感染等非溃疡性疾病,感染 HIV 的危险性都会明显增加;另外,病毒载量越高,患者的传染性就越高。

2. 注射吸毒传播 在静脉吸毒较多的国家和地区,与他人共用注射器具是一种非常重要的传播途径。与意外针刺伤害相比,静脉注射吸毒者感染 HIV 的风险更高。

3. 注射或输入污染的血制品传播 在大多数西方国家,使用或输入被 HIV 污染的血液或血液制品已经非常少见。在我国,由于输血而感染的几率也呈下降趋势。

4. 母婴传播 自然情况下,HIV 的母婴传播率大约在 15%~30% 之间。其中,大概有 75% 发生在孕晚期或产程过程中,10% 发生在怀孕的中早期(6 个月之前),10%~15% 发生在母乳喂养过程中。

5. 其他 医务工作者由于被 HIV 污染的针头刺伤或破损皮肤受污染也可造成 HIV 感染,但危险性 < 0.33%。接受 HIV 感染者的器官组织移植、人工授精等亦可造成传播。

6. 不传染的途径 日常生活接触,共用卫生间及厨具,礼节性接吻等及吸血昆虫叮咬没有 HIV 传播的证据。

三、临床表现与分期

在没有抗病毒治疗的情况下,HIV 感染的自然史受宿主和病毒双重因素的影响,存在个体化差异。但从机体感染 HIV 至发展成为艾滋病的平均时间是 8~10 年左右。少数患者在感染后快速进展至艾滋病期,称为“快速进展者”,另有少数患者在感染 HIV 多年后仍无任何进行性的免疫系统受抑制征象,被称为“长期不进展者”。

(一) 临床分期

不同国家对艾滋病的分期标准不尽相同。2001 年,我国将艾滋病的整个自然史分为急性感染期、无症状感染期及艾



滋病期。

1. 急性感染期 通常发生在初次感染 HIV 后的 2 ~ 4 周。40% ~ 70% 的感染者出现 HIV 病毒血症和免疫系统急性损伤所产生的临床症状。临床表现以发热最为常见,可伴有咽痛、盗汗、恶心、呕吐、腹泻、皮疹、关节痛、淋巴结肿大及神经系统症状。个别患者可以出现口腔、食管念珠菌病等,甚至肺孢子菌肺炎等表现,脑膜脑炎、格林 - 巴利综合征等少见的神经系统并发症也有报道。这些症状大多是一过性、非特异性的,持续 1 ~ 3 周后可以自动缓解。

急性期患者的 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数一过性减少,同时 $CD4/CD8$ 比例亦可倒置。病毒载量可达 10^6 copy/ml 的水平。随后,在机体非特异性免疫反应和特异性免疫反应的作用下,病毒载量逐渐下降到调定点。淋巴细胞水平回升,但无法恢复到最初的水平。若患者表现为淋巴细胞的急剧减少,通常意味着 HIV 病程的加速进展。

在 HIV 感染的 2 周以内,就可以在患者的血液中检出 HIV - RNA 和 P24 抗原,而 HIV 抗体要在感染后数周才出现。自 HIV 感染至抗体阳转之间的这段时间被称为“窗口期”,也称为血清转换期。如何尽可能地快速及有效地检出这部分病例是目前实验室诊断的主要难点之一。

2. 无症状感染期 可从急性期进入此期,或无明显的急性期症状而直接进入此期。此期持续时间一般为 6 ~ 8 年。其时间长短与感染病毒的数量、亚型,感染途径,机体免疫状况,营养条件及生活习惯等因素有关。在无症状期,由于 HIV 在感染者体内不断复制,免疫系统受损, $CD4^+$ T 淋巴细胞计数逐渐下降。此期患者可以没有症状,也可以表现为反复感染、腹泻或皮肤、口腔等非特异性损害。

3. 艾滋病期 为感染 HIV 后的最终阶段。患者 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数明显下降,HIV 血浆病毒载量明显升高。此期主要临床表现为 HIV 相关症状、各种机会性感染及肿瘤。艾滋病的诊断标准:有流行病学史、实验室检查 HIV 抗体阳

性,CD4⁺T 淋巴细胞数 $< 200/\text{mm}^3$ 或出现了一种以上艾滋病指征性疾病。艾滋病指征性疾病包括:肺孢子菌肺炎,卡波斯肉瘤,气管或肺部的念珠菌病,食管念珠菌病,隐球菌脑膜炎,慢性肠道隐孢子虫病,除肝、脾、淋巴结外的巨细胞病毒(CMV)感染,并发失明的 CMV 性视网膜炎,HIV 相关性脑病,单纯疱疹病毒(HSV)引起的支气管炎、肺炎、食管炎,弥散性或肺外组织胞浆菌病,淋巴瘤,原发性脑淋巴瘤,鸟型分枝杆菌感染,肺部或肺外结核病,复发性肺炎,进行性多灶性脑白质病,弓形虫脑病,HIV 相关性消瘦综合征。

(二) 艾滋病常见的机会性感染和肿瘤

1. 肺孢子菌肺炎(pneumocystis jiroveci pneumonia, PCP)是最常见的艾滋病指征性疾病,也是最常见的威胁感染者生命的机会性感染。早期发现、及时治疗是降低 PCP 死亡率的重要手段。PCP 经常发生在 CD4 细胞 $< 200/\text{mm}^3$ 时,有效的预防性用药可使 PCP 发病率降低。PCP 起病较慢,初期患者发热、夜间盗汗、乏力、不适和体重减轻,几周后出现呼吸短促,随后患者感胸骨后不适、干咳、呼吸困难。患者最早出现的异常表现是血氧分压明显降低、二氧化碳扩散效率减少。胸部 X 线检查,20% 患者无异常表现,典型的 PCP 胸片为弥漫性或对称性肺门周围间质性浸润。病原学诊断:从患者引流的痰、支气管肺泡灌洗液中可查出肺孢子菌。

2. 肺结核 肺结核可发生在 HIV 感染的任何阶段。在 HIV 感染早期,患者的临床表现与一般人群表现相似,鱼精蛋白衍生物(PPD)试验阳性,胸部 X 线片显示上肺叶的病变(常有空洞),很少发生肺外播散。而 HIV 感染晚期的表现则不典型,PPD 试验阴性,胸片显示弥散性浸润(常涉及中、下肺叶),甚至有时引起播散性肺外结核,所以对 HIV 感染晚期、有呼吸道症状者都应注意肺结核的鉴别诊断。肺结核的诊断依据是从呼吸道标本(常用痰)培养到结核杆菌,但是一旦痰检发现抗酸染色阳性菌就应高度怀疑。

3. 念珠菌性食管炎 常表现为胸骨后不适、吞咽疼痛和

吞咽困难,抗念珠菌治疗,3~5天可好转。必要时进行内窥镜检查,并取标本进行组织活检。

4. 神经系统疾病 包括急性 HIV 感染所致的一过性的脑膜脑炎、脊髓病变、周围神经炎和感染中晚期的 HIV 相关运动认知障碍综合征、弓形虫脑病、原发性淋巴瘤、代谢性脑病等。约 10%~40% 患者伴有艾滋病相关精神障碍,出现记忆力减退、情感淡漠、注意力不集中。体检腱反射亢进和肌张力增强,CT 和 MRI 显示脑萎缩,非特异性脑白质改变。脑脊液检查无特异性发现。颅内占位性病变常见的病因是弓形虫脑病和原发性淋巴瘤。两者在临床表现上相似,均可出现神经系统症状和体征。一般先按弓形虫脑病治疗。若 14 天后,仍不见好转或症状有所加重,则再进行脑部穿刺活检。脑脊液检查包括革兰染色、印度墨汁染色、隐球菌抗原检测、糖和蛋白含量测定、细胞计数、培养(包括常规培养、抗酸杆菌培养、真菌培养)。

5. 卡波济肉瘤(Kaposi's sarcoma, KS) 卡波济肉瘤的发生与人类疱疹病毒 8 型有关,多见于男性同性恋和双性恋人群中 HIV 感染者。它可以发生在 HIV 感染的各个阶段,甚至在 CD4 细胞水平较高时($200 \sim 500/\text{mm}^3$)。可侵犯皮肤、黏膜、内脏(肺、胃肠道)和淋巴结。KS 侵犯皮肤时,初期皮肤出现有单个或多个浅紫粉红色结节,随后结节颜色逐渐加深、增大、边界不清,可融合成片状,表面可有溃疡。皮损的纵轴方向与局部皮纹一致。皮损多见于头面部、躯干、四肢。KS 侵犯淋巴结时,可引起局部淋巴结肿大、淋巴液回流障碍,有些患者出现下肢水肿。KS 侵犯内脏,患者可出现占位性病变的症状、有时引起出血。肺部 KS,引起呼吸困难、咳嗽、偶见咯血。可能仅有肺部表现。胸片显示多发的结节状、边界不规则的病灶,纵隔增宽,偶尔胸腔积液。胸部 CT 对鉴别诊断有帮助。其诊断依靠气管镜检发现气管内病损或组织活检。

6. 非霍奇金淋巴瘤 发生与 EB 病毒有关,可侵犯中枢

神经系统、骨髓、胃肠道、淋巴结等。该病的预后较差,化疗后常复发。

四、实验室检查

1. 抗体检测 HIV 抗体检测是目前进行 HIV 感染诊断的常规方法,用于个体诊断、人群感染率监测、血液筛查等方面。HIV 抗体检测分为初筛试验和确认试验两个部分,包括 ELISA、免疫印迹、间接免疫荧光、放射免疫沉淀等方法。目前最常用的是酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)、胶体金试验和免疫印迹法(western blot, WB)。ELISA 和胶体金试验简便快捷,而且敏感性和特异性较好,常用作初筛试验;免疫印迹试验具有很高的特异性,常用作确认试验。HIV 抗体筛查试剂敏感性较高,但存在假阳性的可能,需联合特异性较高的确认试验进行诊断。我国规定:HIV 抗体初筛试验阴性的标本报告阴性;对初筛阳性标本,应采用原有试剂和另一种不同原理不同厂家的试剂进行重复检测,如两个检测结果都呈阴性则报告阴性,如都呈阳性或一阴一阳则送检确认试验,只有确认试验结果也阳性才能报告阳性。

2. 抗原检测 p24 抗原是 HIV 的核心抗原,其氨基酸序列在 HIV 各病毒株之间高度保守。同时,它在血清中出现的时间较早,一般在 HIV 感染后 2~3 周就可以检测到,可以用于 HIV 感染的早期诊断。然而在无症状感染期,由于抗体的中和作用,p24 抗原量下降,甚至会低于检测水平。

p24 抗原的检测方法主要有酶联免疫分析(ELISA)、放射免疫分析(RIA)、免疫荧光分析技术(IFA)、免疫吸附电泳法(ISEM)等。其中,以 ELISA 为基础的测定 p24 抗原技术是最为敏感的常规方法。但是该方法可能会有假阳性结果存在,所以,如果结果为阳性,应进一步以中和试验验证。目前,p24 抗原检测试剂的敏感性仍较低。

3. 病毒分离培养 能直接检测病毒,所以具有高度特异



性。常规方法是将患者淋巴细胞与正常人淋巴细胞进行共同培养,然后通过检测培养液 HIV p24 抗原/反转录酶判断患者的淋巴细胞是否受到了 HIV 感染。该方法与血清学检测方法相比特异性好,不会出现假阳性,但其敏感性低、周期长、费用高,且只能在 P3 实验室进行,研究者存在一定危险。病毒分离培养最大的优点是能获得原始的病毒株,可供进一步进行耐药性和生物学特性等方面的研究。

4. PCR 检测 常采用 PCR 技术检测细胞内的前病毒 DNA 和血浆病毒 RNA。敏感性高,特异性强。主要用于新生儿 HIV 检测、急性期感染者和血清学结果不确定患者的鉴定。

5. 免疫功能检查 用流式细胞仪检测血中 CD4 和 CD8 细胞的绝对计数,百分比,以及两者之间的比值。其中,CD4 细胞计数是对患者疾病状态进行临床分期的重要指标之一,在判断结果时需要注意以下几点:①正常成人 CD4⁺T 淋巴细胞数昼夜波动在 50 ~ 150 个/mm³之间;②不同实验室的检测结果会有差异;③检测之前血标本放置时间过长(超过 48 小时)也将导致结果不准确;④CD4⁺T 淋巴细胞数与外周血白细胞总数有关,而白细胞总数可能会因其他因素而发生显著变化。除了 CD4 细胞绝对数,也可用 CD4/CD8 的比值评估患者的免疫功能。

6. 病毒载量检测 HIV 病毒水平定量检测又称病毒载量检测(viral load)。病毒载量检测主要有三种方法:bDNA、RT-PCR 及 NASBA。bDNA 属于信号扩增,而 RT-PCR 及 NASBA 则属于靶扩增。值得注意的是,不管哪种核酸检测方法都有其“检测限”,在核酸检测阴性时只能说本次实验结果阴性,而不能排除 HIV 感染。定量 HIV RNA 检测对于诊断急性 HIV 感染、预测慢性感染患者的进程和监测治疗很有意义。通常认为 HIV RNA 的检测值变化 $\geq 0.5 \log_{10}$ 才有临床意义。

五、治疗

艾滋病目前不能治愈,各期患者治疗原则应以健康的生活方式和营养饮食作为基础,正确使用抗机会性感染和肿瘤的药物,并辅以适当的对症支持疗法,在合适的时机以恰当的方案进行抗病毒治疗可以显著提高患者生存质量,并可使患者长期存活。

当今,已经注册上市的抗 HIV 药物有 6 类、25 种单药和 5 种复合制剂:进入抑制剂(2 类,融合抑制剂 - GP41 类似物、CCR5 拮抗剂)、反转录酶抑制剂(2 类,核苷类及非核苷类反转录酶抑制剂)、蛋白酶抑制剂和整合酶抑制剂,见表 42-1。

表 42-1 目前已获 FDA 认证的抗 HIV 药物

商品名	通用名(缩写)	中文名称	生产商
核苷类反转录酶抑制剂(Nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs)			
Combivir	AZT + 3TC(CBV)	双汰芝	GSK
Emtriva	Emtricitabine(FTC)	恩曲他滨	Gilead
Epivir	Lamivudine(3TC)	拉米夫定	GSK
Epzicom	3TC + ABC(KVX)		GSK
Retrovir	Zidovudine(AZT, ZDV)	齐多夫定	GSK
Trizivir	AZT + 3TC + ABC(TZV)	三协维	GSK
Truvada	FTC + TDF(TVD)		Gilead
Videxec	Didanosine(DDI)	去羟肌苷	BMS
Viread	Tenofovir(TDF)	替诺福韦	Gilead
Zerit	Stavudine(D4T)	司他夫定	BMS
Ziagen	Abacavir(ABC)	阿巴卡韦	GSK
HIVID	Zalcitabine(DDC)	扎西他滨	Roch
非核苷类反转录酶抑制剂(Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs)			
Rescriptor	Delavirdine(DLV)	地拉韦定	Pfizer
Sustiva	Efavirenz(EFV)	依非韦伦	BMS/MSD
Atripla	FTC + TDF + EFV		Gilead
Intelence	Etravirine(ETR/TMC-125)		Tibotec
Viramune	Nevirapine(NVP)	奈韦拉平	Boehringer
蛋白酶抑制剂(Protease inhibitors, PIs)			
Aptivus	Tipranavir(TPV)		Boehringer-Ingelheim
Agenerase	Amprenavir(APV)	安普那韦	GSK
Prezista	Darunavir(DRV)		Tibotec

续表

商品名	通用名(缩写)	中文名称	生产商
Crixivan	Indinavir(IDV)	茚地那韦	MSD
Invirase	Saquinavir(SQV)	沙奎那韦	Roche
Kaletra	Lopinavir/ritonavir (LPV/ r)	洛匹那韦/利托那韦	Abbott
Norvir	Ritonavir(RTV)	利托那韦	Abbott
Reyataz	Atazanavir(ATV)	阿扎那韦	BMS
Lexiva	Fosamprenavir(FPV)	夫沙那韦	GSK
Viracept	Nelfinavir(NFV)	奈非那韦	Roche/Pfizer
融合抑制剂(Fusion inhibitors)			
Fuzeon	Enfuvirtide(T - 20)	恩夫韦地	Roche
CCR5 拮抗剂(CCR5 antagonists)			
Selzentry	Maraviroc(MVC)	马拉维若	Pfizer
整合酶抑制剂(Integrase inhibitors)			
Isentress	Raltegravir(RAL)	雷特格韦	Merck

第二节 循证抗反转录病毒治疗进展

1996年6月,在温哥华召开的世界艾滋病大会上首次提出了联合抗病毒治疗方案——“艾滋病鸡尾酒疗法”或“高效抗反转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART)”,大大降低了 HIV 相关疾病的发病率和病死率。十几年来, HIV 的抗病毒治疗迅猛发展。现在,每日1次的组合方案已经产生,不再需要许多药片组成复杂的鸡尾酒疗法,因此也用抗反转录病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)替代了 HAART 这个名词。

目前,除了对新药物的探索外,关于“ART”的研究主要集中在“抗病毒治疗时机”、“初治患者抗病毒药物的选择”和“初治失败患者的抗病毒药物的选择”等几个问题上。

一、抗病毒治疗时机的选择

ART 的目的是通过对 HIV 病毒复制的充分抑制和对患者免疫功能的保护,来减少患者的病死率、死亡率,提高患者



生活质量。ART 时机的选择要建立在平衡上述益处及所有可能的治疗相关风险的基础上。

循证医学一直在探索开始抗病毒治疗的最佳时机。在 HAART 时代初期,人们主张对所有的 HIV 感染者都尽早的开始治疗。后来,随着对以下一些问题的认识,“早打击,狠打击”的主张逐渐被“在合适的时候狠打击”的主张所代替。首先,大量的研究资料显示,作为病毒储藏库的潜伏感染细胞不能在短期内清除(最新估计显示清除这些细胞需要 73.3 年)。这就意味着,一旦开始抗病毒治疗就可能面临着终生治疗,患者的生活质量受到很大影响,服药的依从性也很难保证。其次,随着治疗时间的延长,也增加了耐药发生几率及耐药株的传播几率。另外,抗病毒药物的毒副反应,特别是药物的长期毒性作用以及长期治疗所造成的医疗资源上的压力(尤其发展中国家)等都是要面临的问题。

1. 早期治疗的好处

(1) 更好的保护免疫系统功能,获得较高的 CD4 细胞数。

(2) 可以减少结核、非霍奇金淋巴瘤、Kaposi 肉瘤、周围神经病变、HPV 相关恶性肿瘤、HIV 相关性痴呆等在 CD4 细胞数大于 $350/\text{mm}^3$ 的时候也可以发生的并发症的几率。

(3) 减少发生心血管、肾脏、肝脏等非 AIDS 相关疾病和非 AIDS 相关的恶性肿瘤及感染的风险。

(4) 减少发生病毒学失败的风险。

(5) 降低 HIV 传播的风险。

2. 早期治疗的风险

(1) 发生治疗相关不良反应和毒性作用。

(2) 病毒抑制不完全可以诱导发生耐药,对将来的治疗造成影响。

(3) 患者没有更多时间充分理解 HIV 及其治疗,对依从性准备不足。

(4) 用药总时间延长,有更多的机会发生治疗失败。



(5) 丧失等待效力更强、毒副反应更少的药物及药物组合来进行初始治疗的机会。

(6) 病毒抑制不完全可以促使耐药病毒株的传播。

基于目前的循证医学证据,重新确定了 HIV 感染者的抗病毒治疗时机:①大部分严重的机会性感染都发生在严重免疫抑制($CD4^+$ T 淋巴细胞 $< 200/mm^3$)的患者。临床研究显示:对 $CD4^+$ T 淋巴细胞 $< 200/mm^3$ 或具有艾滋指征性疾病史的患者进行抗病毒治疗可以大大提高患者生存率,减缓疾病进展。因此,对于这部分患者强烈推荐抗病毒治疗。②尽管尚缺乏随机化实验的证据,一些大型观察队列的分析结果显示:在 $CD4$ 细胞数在 $200 \sim 350/mm^3$ 之间的患者进行抗病毒治疗可以明显减低一些非 AIDS 相关性疾病(如心血管、肝脏、肾脏疾病)和非 AIDS 相关性肿瘤的发病率。并且,与延迟治疗相比,在 $CD4$ 细胞降至 $200/mm^3$ 以前治疗的患者 3~5 年内进展至 AIDS 或发生死亡的风险明显减低。因此,对这部分患者也建议开始抗病毒治疗。③ $CD4$ 淋巴细胞数 $> 350/mm^3$ 的患者短期内发生 AIDS、死亡及非 AIDS 相关疾病的风险都较低,对这部分患者是否应该进行抗病毒治疗目前还存在较大争议。一方面,在 ART Cohort Collaboration 研究中,通过对 61398 人年的随访观察发现,在 $CD4$ 细胞数大于 $350/mm^3$ 的时候开始抗病毒治疗与延迟到 $200 \sim 350/mm^3$ 时开始治疗相比,患者 3~5 年内进展至 AIDS 或死亡的风险没有明显减低(两组患者 3 年内疾病进展的风险差异在 $HIV-RNA < 10^5$ copy/ml 时为 1.3%,在 $HIV-RNA \geq 10^5$ copy/ml 时为 1.7%)。并且研究数据表明,尽管目前的抗病毒治疗方案不断简化也更加安全、有效,依从性问题以及药物毒性和耐药问题仍然是长期治疗所要面临的主要问题。但另一方面,新的实验研究数据表明,在 $CD4$ 细胞数降至 $350/mm^3$ 之前开始抗病毒治疗可以减低患者疾病进展或发生死亡的风险,并能使患者的免疫功能得到更好的保护,减少 HIV 传播的风险,在经济效益分析上也显示有一定的好处。

总之,目前尚没有足够的证据支持对所有 CD4 细胞数大于 $350/\text{mm}^3$ 的患者应进行抗病毒治疗。对不同的患者应该进行个体化分析:当患者年龄较大(≥ 50 岁时疾病进展的风险增加),有强烈的治疗意愿,并能保证良好的依从性时可以考虑开始治疗;当患者存在机会性感染时,应尽快开始治疗(但要注意避免药物间的相互影响、药物毒性作用的叠加以及免疫重建综合征等问题);当患者出现 CD4 细胞数快速下降趋势时 [$> 50 \sim 100/(\text{mm}^3 \cdot \text{y})$],或存在其他非 AIDS 相关疾病危险因素时(高血脂、高血压、糖尿病或肝肾基础疾病),应尽早开始抗病毒治疗。在高 CD4 细胞数的患者,HIV-RNA 水平与短期内疾病进展的相关性不如 CD4 细胞数重要。但总的来说,高病毒载量与疾病的快速进展还是呈正相关的,因此,当 HIV-RNA $> 10^5$ copies/ml 时也提示有必要开始治疗。除此以外,在怀孕妇女、HIV 相关肾病患者、HIV/HBV 协同感染者均应抗 HIV 治疗而不必考虑 CD4 细胞数。

二、初始抗病毒治疗药物的选择

初始治疗方案是指对 HIV 感染者首次进行抗病毒治疗所使用的药物组合方案。初始治疗方案的选择首先应该建立在耐药检测的基础上。其次,治疗药物的病毒学和免疫学效果、服用方便性(包括每天服药片数、次数,对食物和水的要求等)、短期和长期不良反应、诱导耐药性等都是重要的参考指标。除此以外,患者的依从性、主要伴发病、并发症情况(如心血管疾病、代谢性疾病、肝肾疾病、结核病等),以及是否怀孕或准备怀孕等多个方面都是要考虑的因素。

目前,首选的初始抗病毒治疗方案包括“以 NNRTI 为基础的治疗方案”和“以 PI 为基础的治疗方案”。前者是指 2NRTIs + 1NNRTI 的药物组合方案,后者是指 2NRTIs + 1PI 的组合方案。其中,两种 NRTIs 称为治疗方案中的骨干药物。研究表明,两种方案均能获得较理想的病毒学和免疫学效果。



1. 选择以 NNRTI 为基础的治疗方案还是选择以 PI 为基础的治疗方案 EFV + 2NRTIs 药物组合方案是目前实验数据最充分的抗病毒治疗组合方案。早期的临床试验证明, EFV 的病毒学效果即使不强于带激动剂的 PIs, 至少与后者相近。

除此以外, 服用方便是 NNRTIs 类药物的一大特点, 尤其在 TDF/FTC/EFV 复合片剂问世后, 患者每天只需服用一片药。尽管在 RTV 作为激动剂后, PIs 的服药片数已经显著较少, 但是总的药片负荷数仍大于 NNRTIs。

在毒副作用方面, NNRTIs 主要以皮疹和中枢神经系统不良反应(EFV)为主, PIs 主要表现为胃肠道反应、脂代谢异常和胰岛素抵抗等。两者都可以引起肝酶增高, 但一般程度较轻。EFV 由于不良反应而被迫停药者约占 3% ~ 7%。但值得注意的是 EFV, 尤其是在与 D4T 和 AZT 联用时, 也有引起血脂增高的报道。

在耐药性方面, NNRTIs 的原发耐药病毒株较多(在欧美地区高达 7%), 耐药屏障低, 单一位点突变即可引起 NNRTIs 间的交叉耐药(ETR 等二代 NNRTI 除外)。PIs 类药物耐药屏障高, 在初步病毒学失败后不会出现耐药, 对患者的依从性要求也相对较低。

另外, PIs 对 CYP4503A4 同工酶系统的抑制作用(尤其 RTV)强于 NNRTIs, 与其他药物间的相互影响更加显著, 有时甚至会引起非常严重的后果, 值得注意。

2. NNRTI 类药物的选择 基于现有的有效性及安全性数据分析, EFV 是 NNRTI 类药物中的首选药物。大的随机化实验数据表明, 以 EFV 为基础的初始治疗方案能获得长达 7 年的完全病毒学抑制。EFV 的病毒学效果强于 IDV 和 NFV, 与 ATV 相似。在 ACTG5142 研究中, EFV 组与 LPV/r 组相比有更少的患者出现病毒学失败, 而 LPV/r 组有更好的 CD4 细胞数反应。EFV 的主要不良反应是中枢神经系统不良反应和致畸作用。2NN 实验表明, NVP 用作初始治疗的病毒学效

果与 EFV 相似。但是由于在 NVP 的使用中曾有 2 例药物毒性相关死亡的报道(一例发生了重型肝炎,另一例源于 Stevens-Johnson 综合征并发的金葡菌败血症),目前仅作为替代药物。NVP 的主要不良反应是皮疹和肝损伤,皮疹通常是轻中度并且是自限性的,Stevens-Johnson 综合征的发生率是 0.3%。肝损伤的发生几率很低,且主要以轻中度肝损伤为主。严重的肝病事件多发生在初治患者,多见于治疗的前几周,除了血清转氨酶的增高,约半数患者会出现皮疹,伴或不伴发热及流感样症状。大多数发生肝损伤的患者没有肝病基础,部分患者在停用 NVP 后仍存在肝病进展。进一步分析表明,NVP 相关肝损伤的发生率与患者的 CD4 细胞数水平密切相关。在基础 CD4 细胞数 $\geq 250/\text{mm}^3$ 的女性患者和在 CD4 细胞数 $\geq 400/\text{mm}^3$ 的男性患者中的发生几率分别是在相应低细胞数患者中的 12 倍(11 比 0.9%)和 5 倍(6.3 比 1.2%)。因此该药仅用于 CD4 细胞数 $< 250/\text{mm}^3$ 的女性患者和 CD4 细胞数 $< 400/\text{mm}^3$ 的男性患者,并要在治疗的 18 周内严密观察转氨酶的变化。DLV 服用不便,且作用效果较差,现已停用。小范围的临床实验显示,ETR 用于初治患者的效果与 EFV 相似,且不良反应小,但目前尚缺乏支持 ETR 用于初治患者的足够证据。

3. PI 类药物的选择 首选带激动剂的 PI 药物用于初治患者,包括 LPV/r(每天 1 次或 2 次)、ATV/r(每天 1 次)或 FPV/r(每天 2 次)。

充足的证据表明,LPV/r 用于初治患者能获得理想的病毒学和免疫学效果,并且在治疗失败的患者中很少有 PI 相关耐药突变发生。LPV/r 最主要的不良反应是腹泻,除此以外,胰岛素抵抗及血脂,尤其是甘油三酯的代谢异常也比较突出。近期的比较研究中还发现,每天 1 次的 LPV/r 在病毒学效果和安全性、耐受性上都与每天 2 次的 LPV/r 相近。

每天 1 次的 ATV/r 在病毒学和免疫学上的效果都与每天 2 次的 LPV/r 相似。ATV/r 对血脂的影响相对较小,主要



不良反应是会引起间接胆红素增高和肾结石。

FPV/r 在病毒学效果和不良反应发生率上都与每天 2 次的 LPV/r 相似。

每天 1 次的 DRV/r 耐受性好。在 ARTEMIS 研究中, DRV/r 用于初治患者获得了比 LPV/r 更好的病毒学效果,且其腹泻等不良反应的发生率低于 LPV/r(7% 比 14%, $P < 0.01$)。但是,由于 DRV 对多重 PI 耐药病毒株仍具有非常好的效果,是否该用于初始治疗或是保留到耐药患者的治疗目前还存在争议。

替代药物包括:不带激动剂的 ATV(每天 1 次)、FPV(每天 2 次)或 FPV/r(每天 1 次)。SQV/r 可以获得与 LPV/r 相似的病毒学和免疫学反应,但是 SQV/r 的药片符合数较大,因此也仅作为替代药物。

4. 骨干药物的选择 2 种 NRTIs 中应包括胞嘧啶类药物 FTC 或 3TC,两者的不良反应小,均能诱导 M184V 突变,使 DDI、ABC 的敏感性轻度下降,AZT、D4T 和 TDF 的敏感性提高。

除了 FTC 或 3TC,另一种 NRTI 首选 TDF。大量研究数据表明 TDF + FTC/3TC 可以获得非常理想的病毒学效果,长期治疗的患者中并未发现明显的肾损伤及骨密度减低现象。在比较研究中发现,TDF/FTC 的病毒学反应好于 AZT/3TC,且后者有更多的患者发生脂肪萎缩和贫血。国内由于资源有限,TDF 是二线药物,AZT 是首选药物。

替代药物包括:ABC、DDI、D4T。

ABC 对血脂的影响也较小,其主要不良反应是高敏反应,但是在 HLA - B * 5701 筛查阴性的患者中发生几率很低。ABC/3TC 与 AZT/3TC 在病毒学效果上相当,但是 ABC/3TC 治疗组在 CD4 细胞的反应上好于 AZT/3TC。ACTG5202 实验对 ABC/3TC 和 TDF/FTC 的有效性和安全性进行了比较,发现 ABC/3TC 对 HIV RNA 大于 10^5 copy/ml 的患者的病毒学效果较差,而在更小规模的 HEAT 实验中没有发现这种

情况。也有实验提示 ABC/3TC 用于有心血管病基础的患者会增加心肌梗死的发病率,在临床应用中应予以注意。

DDI 和 D4T 的主要不良反应是胰腺炎、周围神经炎、乳酸酸中毒等线粒体毒性相关的不良反应,在病毒学效果上与 AZT/3TC 相当。

除了上述的两种首选的治疗方案,还有其他几种药物组合方案:

1.3 种 NRTI 组合方案 ABC/3TC/AZT 复合制剂具有药物间相互影响小,药片负荷数低等特点,但其病毒学效果较差,目前仅在不能使用上述标准方案的情况下采用。AZT/3TC + TDF 或 AZT + 3TC + ABC + TDF 组合方案疗效欠佳,仅在特殊情况下考虑使用。

2. RAL + 2NRTIs 的药物组合 已被批准用于经治患者的治疗。初步的临床试验显示用于初治患者的疗效不差于 EFV,在无其他选择的情况下可以考虑使用。

3. MVC + 2NRTIs 的药物组合 目前仅被批准用于经治患者的治疗,暂不推荐用于初治患者。

4. EFV + LPV/r 的组合方案 可以获得与 EFV + 2NRTIs 相似的病毒学反应率,但是,对血脂的影响更加突出,治疗失败的患者耐药突变也更常见。

三、初治失败患者的抗病毒治疗

有些患者在初始治疗中未获得预期的病毒学、免疫学和临床学效果,分别称为病毒学失败、免疫学失败和临床失败。其中,病毒学失败被定义为在开始抗病毒治疗一段时间(24周或48周)后病毒载量未降至检测限以下(400 copies/ml 或 50 copies/ml),或者在病毒被完全抑制后再次出现血病毒载量阳转的情况(病毒反弹)。但是,偶尔的短暂的病毒血症(“blips”,一般为 51 ~ 1000 copies/ml)往往是实验室误差造成的,与病毒学失败不相关。关于免疫学失败的定义一般也有两层含义,一是在抗病毒治疗 4 ~ 7 年,CD4 细胞数未达到

350/mm³或500/mm³以上;二是在开始治疗一年后CD4细胞数未增长50~100/mm³。如果在抗病毒治疗3个月以后仍然出现临床进展的表现(例如发生新的或原有的机会性感染复发,免疫重建综合征除外)被称为临床学失败。有的患者在病毒学、免疫学和临床学上的表现不一致,只发生单方面的治疗失败。但一般来说,都是在病毒学失败后数月或数年发生免疫学失败,最后发生临床失败。

如果患者存在依从性不良、耐受性差或药代动力学原因等因素导致治疗效果不佳(据统计,大约28%~40%的治疗失败和治疗中断是由于依从性不良和药物毒性所造成的),在去除相关因素或换掉某种耐受性差的药物后可能重新获得完全的病毒学抑制,不必更换目前的治疗方案。如果不存在上述因素,持续的病毒血症在原治疗药物的选择压力下会发生随着时间增加的积累耐药突变的可能。因此,应及时的更换治疗方案。但是,在病毒完全抑制的情况下,单纯的免疫学失败或临床疾病进展不必换药。

构建二线治疗方案应以患者目前和既往的耐药检测结果及既往用药史为基础,并综合考虑患者的依从性和耐受性等情况选择优化的背景治疗方案(optimized background regimen, OBR)。在OBR方案中应至少包括2种、最好是3种全活性药物。如果疗效不确定,还可以在OBR基础上加入不同作用机制的新药(例如进入抑制剂MVC、融合抑制剂T-20、整合酶抑制剂RAL等)组建四联抗病毒治疗方案(其中,MVC只对单纯R5病毒株感染者有效)。除此以外,3TC或FTC在耐药情况下仍有部分的抗病毒活性,且其诱导产生的M184V突变可以降低病毒的复制适应性,应在治疗方案中予以保留。

1. 以PI为基础的初始治疗方案失败的患者 在以2NRTIs+1PI(或PI/r)方案进行初始治疗失败的患者,发生PI耐药的可能性非常小(尤其在使用RTV激动剂的情况下)。因此,在二线治疗方案中可以继续使用原来的PI/r,或

换用一种新的 PI/r(如 LPV/r, ATV/r, 每天 2 次的 FPV/r)联合两种活性的 NRTIs。如果患者已经存在部分 PI 相关耐药,可以换用 DRV/r 和 TPV/r。在未使用过 NNRTIs 的患者,还可以考虑更换成 2NRTIs + 1NNRTI 的治疗方案。但是,由于可能存在着 NRTIs 的耐药及交叉耐药,该方案有导致 NNRTIs 快速出现耐药突变的可能,最好联合一种有效的 PI/r 或其他新药(MVC、T-20、RAL 等)使用。

2. 以 NNRTI 为基础的初始治疗方案失败的患者 以 NNRTI 为基础的初始治疗方案失败后,往往很快发生 NNRTI 以及 NRTI 的耐药并可能发生交叉耐药。所以,应尽早更换其他种类药物,首推方案为 2NRTIs + 1PI/r。尽管 ETR 作为二代 NNRTIs,在少于 3 个 NNRTI 相关突变存在的情况下仍然具有抗病毒活性,且不受 K103N 位点突变的影响。但有研究发现,2NRTIs + ETR 的组合方案在 NNRTIs 经治患者中的失败率高,目前认为应联合 PI/r(TPV/r、FPV/r 除外)或其他新药使用。

对一些高度耐药患者,如果不能获得两种以上的全敏感药物,暂时不要更换二线抗病毒治疗方案。研究表明,即便不能获得完全的病毒抑制和 CD4 细胞数的增长,对一些没有其他选择的患者,继续原治疗方案或仅使用部分核苷类似物维持治疗(包括 3TC/FTC 单药治疗)仍然能够阻止患者的病情进展。但应注意积累耐药的产生,在有新的治疗药物出现后尽早换成新的方案。一些可能应用于高度耐药患者的治疗方案如下:

(1)继续目前治疗方案:尽管目前的治疗方案已经失败,有人主张在获得新的有效治疗之前继续使用目前的方案仍然对减缓疾病进展有一定作用。但是随着时间的延长(大于 6 个月)会有更多的积累耐药产生,所以在可能的情况下尽快更换新的治疗方案。也有人提出去掉原方案中抗病毒活性小,而产生积累耐药风险大的药物,如 NNRTI 和 PI,而只保留部分组合成分,也能获得与原方案相近的疗效。

(2)在原方案中加入一种全活性药物:该方法会导致新加药物的快速耐药,但是,在一些面临着疾病快速进展(如CD4 小于 100copies/ml),又没有其他药物可选的情况下也可以小心使用。

(3)中断治疗:近年曾有人尝试在缺少治疗手段的患者中采用中断治疗的方法使野毒株重新成为优势病毒株,从而恢复患者对治疗药物的敏感性。但结果证明,该方法不能获得持久的作用,反而会导致 HIV RNA 的快速增长、CD4 细胞数快速下降和疾病快速进展,已不再推荐。

(4)3TC/FTC 单药治疗:研究认为,即便在高度基因和表型耐药的情况下,采用 3TC 或 FTC 单药治疗仍然可以显著减慢 CD4 细胞数的下降和病毒反弹。并且,其诱导的 M184V 耐药可以显著减低病毒的适应性,增强对 AZT 或 TDF 等药物的敏感性。可以作为没有其他选择的一种方案。

(5)Mega-HAART:包含 5 种以上药物的强化治疗方案被称为“mega”-或“giga”-HAART。在一些多重耐药患者可能会取得一定效果,但对患者的依从性和耐受性等方面是个挑战,并且很难预测潜在的药物间相互作用。随着新的药物和药物种类的出现,mega-HAART 逐渐失去了重要地位。

(6)双 PI 治疗方案:某些 PI 之间存在相互增强的作用,在得不到 ETR、RAL 和 MVC 等新药的时候,可以考虑在多重耐药患者中使用双 PI 的治疗方案。可选择的双 PI 方案有:LPV/r + SQV、ATV/r + SQV、LPV/r + ATV、FTV/r + SQV、LPV/r + IDV。不能组合的方案包括:LPV/r + FPV、TPV + LPV/APV/SQV、LPV/r + NFV、ATV + IDV、NFV + IDV。但患者如果有多种 PI 耐药突变且 CD4⁺T 淋巴细胞计数较低,则效果不好。

(代丽丽 吴昊)

参考文献

1. Rogers AS, Froggatt JW, Townsend T, et al. Investigation of potential

HIV transmission to the patients of an HIV-infected surgeon. *JAMA*, 1993, 269: 1795 – 1801.

2. Collins KL, Chen BK, Walker BD, et al. HIV-1 nef protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes. *Nature*, 1998, 391:397 – 401.

3. Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, et al. HIV preferentially infects HIV-specific CD4⁺ T cells. *Nature*, 2002, 417:95 – 98.

4. Popovic M, Tenner-Racz K, Pelsler C, et al. Persistence of HIV-1 structural proteins and glycoproteins in lymph nodes of patients under highly active antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102:14807 – 14812.

5. Tenner-Racz K, Stellbrink HJ, van Lunzen J, et al. The unenlarged lymph nodes of HIV-1-infected, asymptomatic patients with high CD4 T cell counts are sites for virus replication and CD4 T cell proliferation. The impact of HAART. *J Exp Med*, 1998, 187:949 – 959.

6. Scott M Hammer, Joseph J Eron, Peter Reiss, et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV infection: 2008 Recommendations of the International AIDS Society USA Panel. *JAMA*, 2008, 300(5):555 – 570.

7. DHHS. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. US Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. 2008. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.

8. BHIVA Treatment Guidelines Writing Group. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy. *HIV medicine*, 2008, 9:563 – 608.

9. Centers for Disease Control and Prevention. HIV and AIDS in the United States: A Picture of Today's Epidemic. http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/united_states.htm (Accessed June 4, 2008).

10. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, et al. CD4⁺ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*, 2006, 355(22):2283 – 2296.

11. Wheeler W, Mahle K, Bodnar U, et al. Antiretroviral drug-resistance mutations and subtypes in drug-naive persons newly diagnosed with HIV-1 infection, US, March 2003 to October 2006. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25 – 28, 2007; Los Angeles, CA. Abstract 648.

12. Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2004, 350(18):1850-1861.
13. Murphy RL, daSilva BA, Hicks CB, et al. Seven-year efficacy of a lopinavir/ritonavir-based regimen in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials*, 2008, 9(1):1-10.
14. Baker JV, Peng G, Rapkin J, et al. CD4⁺ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS*, 2008, 22(7):841-848.
15. Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, et al. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4 T cells: a controlled, prospective trial. *AIDS*, 2004, 18(3):439-446.
16. Carr A, Workman C, Smith DE, et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipodystrophy: a randomized trial. *JAMA*, 2002, 288:207-215.
17. El-Sahly HM. Development of abacavir hypersensitivity reaction after rechallenge in a previously asymptomatic patient. *AIDS*, 2004, 18:359-360.
18. Floridia M, Vella S, Seeber AC, et al. A randomized trial (ISS 902) of didanosine versus zidovudine in previously untreated patients with mildly symptomatic HIV infection. *J Infect Dis*, 1997, 175:255-264.
19. Havlir DV, Tierney C, Friedland GH, et al. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis*, 2000, 182:321-325.
20. Redfield RR, Wright DC, Tramont EC. The Walter Reed staging classification for HTLV-III/LAV infection. *N Engl J Med*, 1986, 314:131-132.
21. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance of definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1992, 41:1-19.
22. Choi S, Lagakos SW, Schooley RT, et al. CD4 lymphocytes are an incomplete surrogate marker for clinical progression in persons with asymptomatic HIV infection taking zidovudine. *Ann Intern Med*, 1993, 118:674-680.
23. Yu XF, Wang Z, Vlahov D, et al. Infection with dual-tropic human immunodeficiency virus type 1 variants associated with rapid total T cell decline and disease progression in injection drug users. *J Infect Dis*, 1998, 178:388-396.

24. Michael NL, Nelson JA, KewalRamani VN, et al. Exclusive and persistent use of the entry coreceptor CXCR4 by human immunodeficiency virus type 1 from a subject homozygous for CCR5 delta32. *J Virol*, 1998, 72:6040 – 6047.

25. Munoz A, Wang MC, Bass S, et al. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-free time after human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) seroconversion in homosexual men. *Am J Epidemiol*, 1989, 130:530 – 539.



第四十三章



疱疹病毒感染

第一节 单纯疱疹病毒感染

单纯疱疹病毒感染为以在炎性皮肤黏膜上出现一簇或多簇含有清亮液体的小囊泡为特征表现的疾病。

一、基础知识

单纯疱疹病毒(herpes simplex viruses, HSV)是人类比较常见的一种病原体。HSV 可以特异性感染皮肤、黏膜和脊神经后根的神经元,并且病毒可以长期潜伏。目前已知能致病的 HSV 有 8 型,其中 HSV - 1 和 HSV - 2 是主要引起临床表现的 2 型,可以引起唇疱疹和生殖器疱疹。

病毒	疾病
HSV - 1	唇疱疹
	新生儿 HSV 感染
	疱疹性角膜炎
	疱疹性脑炎
	疱疹性皮炎
	疱疹性瘰疬
HSV - 2	新生儿 HSV 感染
	生殖器疱疹
	疱疹性皮炎
	疱疹性瘰疬



HSV-1 和 HSV-2 都是通过人与人之间的直接接触传播。通常唇疱疹最常见的原因就是通过接吻传播,尤其是当嘴唇部位形成水疱时,当然没有水疱时也可以传染。生殖器疱疹是由单纯疱疹病毒引起的性传播疾病,特点是引起生殖器及肛周水疱状改变,可继发皮肤溃疡,易复发。当未感染的人直接接触感染者的水疱时,病毒就可以传播。

新生儿疱疹:患有生殖器疱疹的孕妇可以通过分娩时经过产道传染给新生儿。患疱疹的新生儿可能病情恶化甚至死亡,可以通过剖腹产来阻断感染。

二、流行病学

生殖器疱疹是一种慢性的、持续终生的病毒感染。尽管初次的生殖器疱疹多由 HSV-1 感染引起,但大多数的复发性生殖器疱疹由 HSV-2 引起。在美国,至少有 5000 万人感染生殖器 HSV。生殖器疱疹是澳大利亚性传播疾病中位居流行次席的疾病。大约 20% 血清 HSV-2 阳性的患者会有生殖器疱疹的复发,60% 人群有皮肤破损但患者本身并没有意识到,剩余 20% 是无症状携带者。因此生殖器疱疹通常不易诊断,也没有得到适当的治疗。

新生儿疱疹病毒感染在美国的患病率为 1/2500 个新生儿,在澳大利亚为 1/13000 个新生儿。大多数新生儿 HSV 感染是通过在分娩时产道感染,大多数母亲为无症状病毒携带者。70% 的新生儿疱疹由 HSV-2 引起,但是目前生殖器 HSV-1 感染的增多将导致由 HSV-1 引起的新生儿疱疹感染的增加。

唇疱疹通常容易复发,而且多数是由 HSV-1 引起,通常在儿童时期感染。在澳大利亚大约超过 70% 的成人有 HSV 感染的证据。那些患湿疹或有免疫缺陷的患者皮损比较广泛。在口咽部位首次感染 HSV 后,最常见的表现是口龈炎,并可伴有发热,颌下淋巴结肿大。

HSV-1 也是全世界角膜炎和失明的重要致病因子。复



发性 HSV 角膜炎可导致瘢痕损伤的加重,因此为了预防瘢痕化需要进行抗病毒治疗。

三、临床表现

大多数感染是无症状的。通常在感染的 2 ~ 20 天左右可以出现症状。病损可发生于皮肤或黏膜的任何部位,最常见于口周、唇部、结膜、角膜及生殖器。

1. 前驱期 在水疱可能形成部位可有疼痛、烧灼感、瘙痒、麻刺感,持续几小时至几天。

2. 典型水疱期 首先出现小红斑并在红斑基底上迅速形成水疱,每簇水疱大小不等,伴明显疼痛,水疱逐渐变干并结痂。6 ~ 10 天后皮肤可愈合不留瘢痕。

原发 HSV - 1 感染引起的典型病变主要为口龈炎,最常见于婴幼儿,可出现厌食、烦躁不安、发热、牙龈红肿及口腔痛性溃疡。原发 HSV - 2 感染主要引起生殖器病变,多见于年轻人,可出现发热、周身不适及腹股沟淋巴结肿大。

生殖器疱疹有所不同。可有原发性及复发性两种。

3. 原发性生殖器疱疹 潜伏期 3 ~ 14 天,患者有烧灼感,表现为群集丘疹,可单簇或多簇,丘疹很快形成水疱,水疱中可有病毒。2 ~ 4 天疱疹破裂形成糜烂或溃疡,伴有疼痛,随后结痂自愈。好发部位为大阴唇、小阴唇、阴道口、尿道口、阴道、肛门周围、大腿或臀部。大约 90% 累及宫颈,亦有原发疱疹仅累及宫颈,宫颈表面易破溃,产生大量排液。可出现发热、头痛等。腹股沟淋巴结肿大、压痛。病情平均经历 2 ~ 3 周缓慢消退,但极易复发。

4. 复发性生殖器疱疹 50% ~ 60% 原发性感染患者在半年内复发。发病前局部烧灼感、针刺样感觉异常,随后成簇样水疱很快破溃形成糜烂及浅表溃疡。复发患者症状较轻,水疱及溃疡数目少,愈合时间短,病程 7 ~ 10 天,腹股沟淋巴结一般不肿大,无明显全身症状。

四、诊断

1. 诊断的重要性 对于 HSV 感染没有治愈方法。一旦初始感染,病毒将会在宿主体内终身存在。抗病毒治疗可以治疗大多数人的疱疹病毒感染,并可以降低生殖器疱疹的复发,从而减少对性伙伴的传染。多数生殖器疱疹患者并不会出现经典的多发性疼痛性水疱和溃疡病变。高达 50% 的初次生殖器疱疹发作由 HSV - 1 感染引起,但是复发性和亚临床生殖器疱疹由 HSV - 1 引起的几率低于 HSV - 2。因此,HSV - 1 或 HSV - 2 引起的生殖器疱疹在预后、处理上均有不同。在临床诊断时,应进行 HSV 的病毒学检测和种属特异的血清学检验。

2. 诊断方法 唇疱疹和生殖器疱疹通过典型的表现不难诊断,但应注意唇疱疹要与脓疱病、口疮相鉴别。生殖器疱疹要与梅毒、软下疳等鉴别。

另外还有 4 种实验室技术可以应用——病毒分离、直接抗原检测、PCR 和型特异性血清检查。

(1) 病毒分离:培养并分离病毒是实验室检查的金标准。而且当破损部位是新鲜的并且是湿润的,往往比较敏感。复发病变以及开始愈合的病毒量减少的病变培养的敏感性较低。培养结果可以进行 HSV - 1 和 HSV - 2 的鉴别。

(2) 直接抗原检测:需要获得水疱液和破损部位基底的细胞进行抗原的直接检测。如果怀疑有疱疹性脑炎或眼部感染,可对眼部或脑脊液的标本进行抗原的直接检测。

(3) PCR:通过 PCR 或 real-time PCR 方法进行基因检测,敏感性高,比病毒培养和直接抗原检测快速。并可以区分 HSV - 1 或 HSV - 2 感染。在感染的晚期较其他方法更为敏感。已经逐渐替代病毒培养。尽管如此,PCR 检测并不是 FDA 批准认证的生殖器样本检测方法。PCR 可以检测脑脊液中的 HSV 病毒,用于确诊中枢神经系统的 HSV 感染。病毒的培养分离可以鉴别出 HSV - 1 或 HSV - 2 引起的感染。



当病毒间断排出时,HSV 检测(培养及 PCR)阴性不代表没有 HSV 感染。根据 HSV 感染后导致的细胞变化,利用生殖器病变和宫颈涂片取材进行细胞学检测,是一个敏感性和特异性均较低的诊断方法,其结果并不可靠。

(4)型特异性血清学检测:对那些皮肤破损已经治愈或没有皮损的诊断可以应用此种方法,进行 HSV 抗体的检测。在急性感染或既往感染后可以出现 HSV 抗体。型特异的 HSV 抗体和非型特异的 HSV 抗体在感染后的几周即产生,并长期存在。精确的型特异性的 HSV 血清学检测是以 HSV 特异的糖蛋白 G1(HSV - 1)和糖蛋白 G2(HSV - 2)为基础的。因此,以糖蛋白 G(gG)为基础的型特异的血清学检查必须有更明确的特异性。采用酶联免疫吸附检测系统。这种以糖蛋白 G 为基础的型特异性检测检出 HSV - 2 特异抗体的敏感性为 80% ~ 98%,早期感染出现假阴性的可能性更大。这种检测的特异性超过 96%。尤其是在 HSV 感染可能性低的人群中,假阳性结果可能出现。必须进行重复检查及确证试验,尤其是近期可疑生殖器疱疹感染的患者。

几乎所有的 HSV - 2 感染都是通过性接触传染的,因此一旦检测出特异的 HSV - 2 抗体就提示肛周生殖器感染,对于这些生殖器疱疹患者应进行宣教并提供咨询。型特异的 HSV 血清检测系统主要应用于以下情况:①HSV 培养阴性但反复出现生殖器症状或症状不典型。②临床诊断的生殖器疱疹而没有实验室检测证据。③性伴侣患生殖器疱疹。部分专家指出,对于多性伴侣、HIV 感染、男 - 男性接触导致 HIV 获得性感染高风险的人群,进行性传播疾病的综合评估时,应包括型特异的 HSV 血清检测。没有证据显示,应在普通人群当中进行 HSV - 1 和 HSV - 2 的筛查。

五、治疗

对于疱疹病毒感染没有治愈的方法,但是抗病毒药物可有助于减轻症状并干扰病毒的复制。应尽早使用药物尤其

是在前驱期就使用,可以减少唇疱疹或生殖器疱疹的发生。有几种药物可以用于治疗疱疹病毒感染,包括阿昔洛韦、伐昔洛韦、泛昔洛韦、喷昔洛韦、更昔洛韦、阿糖腺苷、西多福韦和膦甲酸。可以通过局部用药、口服或静脉用药。

阿昔洛韦:和它相关化合物如伐昔洛韦、泛昔洛韦、喷昔洛韦是治疗单纯疱疹的首选药物。阿昔洛韦可以口服、静脉或局部给药。尤其是静脉或口服作用更有效。伐昔洛韦和泛昔洛韦仅能口服给药。但是仅有 10% ~ 20% 的阿昔洛韦在口服时可以吸收,伐昔洛韦可以 80% 吸收并在肝脏内转换为阿昔洛韦。

阿糖腺苷:是第一个用于治疗 HSV 感染的药物,但是安全性较阿昔洛韦低,仅用于治疗眼部 HSV 感染。

膦甲酸:用于当阿昔洛韦无效的严重 HSV 感染。

另外可以应用一些药物减轻症状。患者应尽量减少摄入过咸或辛辣的食物,可以每天用温肥皂水清洗疱疹部位 1 ~ 2 次。阿司匹林、对乙酰氨基酚、布洛芬等也可用于减轻唇疱疹的疼痛。但是儿童应尽量避免使用阿司匹林,其可引起 Reye's 综合征。

(一) 生殖器疱疹的处理原则

1. 抗病毒治疗 对于多数的有症状的生殖器疱疹患者是有利的,并且是主要的治疗手段。有关生殖器疱疹的自然病程、性接触和围生期传播以及减少传染方法的咨询和宣教都是生殖器疱疹处理原则的一部分。

全身的抗病毒治疗可以部分控制初次感染和复发病变的症状体征,也可用于日常抑制治疗。但是,这些药物既不能完全清除潜伏的病毒,也不能改变停药后疾病复发的风险、频率和严重程度。随机试验证明有 3 种抗病毒药物对生殖器疱疹治疗有临床意义,包括阿昔洛韦、伐昔洛韦、泛昔洛韦。伐昔洛韦是阿昔洛韦的缬氨酸酯化物,口服的吸收率增强。泛昔洛韦口服的生物利用度也较高。局部的抗病毒用药能提供临床益处很小,这种用法不值得提倡。



2. 生殖器疱疹的初次发作 许多患者的生殖器疱疹初次发作时临床表现很轻微,但是随后可以发展至较严重且症状持续较长时间。因此,初次感染生殖器疱疹的患者即应接受抗病毒治疗。

推荐的治疗方案:

阿昔洛韦,400mg 口服,每日3次,7~10天;或
阿昔洛韦,200mg 口服,每日5次,7~10天;或
泛昔洛韦,250mg 口服,每日3次,7~10天;或
伐昔洛韦,1g 口服,每日2次,7~10天。

如治疗10天后病灶没有完全愈合应延长治疗疗程。

3. 确诊 HSV-2 感染 多数有症状的生殖器 HSV-2 初次感染的患者,随后会出现生殖器病变的复发。HSV-1 感染后的复发比较少见。生殖器 HSV-2 感染的患者,包括长时间感染或临床隐性感染患者,均可以间断出现无症状的病毒排出。对复发性生殖器疱疹进行抗病毒治疗,可以减轻发作症状,缩短病变持续时间,持续的抑制疗法可以减少复发的频率。多数患者,包括症状轻微或很少复发的患者,均能从抗病毒治疗中获益。因此,治疗观念需进行研究讨论。部分患者接受抑制性治疗,这种治疗有一个额外的好处,就是能降低将生殖器 HSV-2 传染给易感性伴侣的几率。

4. 针对复发性生殖器疱疹的抑制疗法 抑制疗法能使频繁复发(每年复发大于等于6次)的生殖器疱疹患者的复发频率减少70%~80%,许多患者称治疗后没有临床症状出现。该治疗对于复发频率低的患者同样有效。使用阿昔洛韦6年或伐昔洛韦、泛昔洛韦1年的每日抑制性治疗,其安全性和有效性曾被评估、记录。与仅在发作时治疗相比,抑制疗法能显著改善频繁复发患者生活质量。

随着时间的进展,许多患者的生殖器疱疹发作复发频率下降,患者对疾病的心理调适能力也发生了改变。因此,应该对继续进行周期性地抑制疗法(例如每年1次)的必要性进行讨论。

每日伐昔洛韦 500mg,可以降低有 HSV-2 感染史的传染源患者导致的 HSV-2 在异性性伴侣间的传播。应鼓励这样的伴侣将抗病毒的抑制疗法作为预防疾病传播的重要措施,并同时使用安全套、且避免在复发期间性接触。对于有多个性伴侣(包括男-男性伴侣)的患者,以及 HSV-2 血清学阳性而没有生殖器疱疹病史的患者,抑制疗法可以降低疾病传播的几率。

推荐治疗方案:

阿昔洛韦,400mg,口服,每日 2 次;或

泛昔洛韦,200mg,口服,每日 2 次;或

伐昔洛韦,500mg,口服,每日 1 次;或

伐昔洛韦,1g,口服,每日 1 次。

对于高度频繁复发的患者(每年发作等于或大于 10 次)伐昔洛韦每日 500mg,口服的有效性低于伐昔洛韦每日 1g 或阿昔洛韦治疗方案。数个研究将泛昔洛韦、伐昔洛韦的治疗作用与阿昔洛韦进行了比较。结果显示,泛昔洛韦、伐昔洛韦的治疗效果与阿昔洛韦相当。依从性和治疗费用也是长期治疗需考虑到的重要因素。

5. 复发性生殖器疱疹的发作期治疗 对复发性生殖器疱疹有效的发作期治疗,必须在病灶出现的 1 天内或是仅出现预示复发的前驱症状时就开始。患者应该准备有足够的药物或能立即拿到药物的处方及使用说明,以便能在症状出现时立即开始治疗。

推荐的治疗方案:

阿昔洛韦,400mg,口服,每日 3 次,持续 5 天;或

阿昔洛韦,800mg,口服,每日 2 次,持续 5 天;或

阿昔洛韦,400mg,口服,每日 3 次,持续 2 天;或

泛昔洛韦,125mg,口服,每日 2 次,持续 5 天;或

泛昔洛韦,1000mg,口服,每日 2 次,持续 1 天;或

伐昔洛韦,500mg,口服,每日 2 次,持续 3 天;或

伐昔洛韦,1000mg,口服,每日 1 次,持续 5 天。



6. 严重病例 严重的 HSV 感染患者、因并发症需住院治疗(例如播散性感染、肺炎、肝炎等)的患者或出现中枢神经系统并发症(例如脑膜炎、脑炎)的患者,需接受阿昔洛韦静脉用药。推荐的方案是:阿昔洛韦 5 ~ 10mg/kg 静脉注射,每 8 小时 1 次,连用 2 ~ 7 天,直到临床症状改善,可改用口服药物治疗,总疗程至少达到 10 天。

(二) 咨询宣教

对感染者及其性伴侣的咨询宣教是处理生殖器疱疹的重要环节。咨询宣教的目的包括:①帮助患者治疗处理感染;②预防性接触和围生期的生殖器疱疹传播。在第一次就诊时可以进行初次的咨询宣教,多数患者通过学习了解疾病急性发作后的长期慢性的病程而获益。多种资源,包括网站(<http://www.ashstd.org/> and <http://www.ihmf.org/>)和印刷版宣教可以为患者、其性伴侣及临床医师提供帮助。

HSV 患者可能表现出与其疾病严重程度不符的,对生殖器疱疹的焦虑关注;频繁的 HSV 感染发作可对患者的心理造成严重影响。对生殖器疱疹的主要关注内容包括:最初的临床表现的严重程度、复发、性关系、性伴侣传染、生育健康婴儿的能力等。无症状的 HSV - 2 血清学阳性的感染患者或未被识别的生殖器疱疹患者的心理压力较小且为暂时性的。

建议向 HSV 感染的患者进行以下宣教:

(1)应向生殖器疱疹患者进行宣教,使其了解疾病的自然病程,强调疾病的复发性、无症状的病毒潜伏和潜在的性接触传播风险。

(2)经历了第一次生殖器疱疹复发发作的患者应被建议使用抑制疗法,这可以有效阻止症状再次发作,发作性治疗在缩短复发发作期方面有效。

(3)应鼓励所有的生殖器疱疹患者告知现在的性伴侣:他们患有生殖器疱疹,并应在与未来的性伴侣建立性关系之前告知对方。

(4)即便是无症状感染,也可导致 HSV 的性接触传播。

HSV-2 感染后出现无症状的病毒潜伏的几率大于 HSV-1 感染,且常出现在感染 HSV-2 的最初 12 个月内。

(5)所有的生殖器疱疹患者在有病灶或前驱症状的期间,应避免与无保护的性伴侣进行性接触。

(6)生殖器疱疹患者如每日使用伐昔洛韦,则 HSV-2 性传播的几率降低。

(7)最新的研究提示,坚持正确使用乳胶安全套,可以减少生殖器疱疹的传播。

(8)应告知生殖器疱疹患者的性伴侣,即使没有症状,他们也已经有感染了生殖器疱疹的可能。建议这些无症状的性伴侣进行种属特异的血清学检查,以明确是否有获得性感染。

(9)应向所有的人,包括男性,说明可能出现新生儿的 HSV 感染。所有妊娠期或分娩期生殖器疱疹患者应告知其健康顾问什么人在孕期为其提供保健和照顾,什么人将为新生儿提供保健和照顾。应建议无 HSV-2 感染的妊娠妇女在妊娠晚期避免与有生殖器疱疹的男性进行性接触。同样,应建议无 HSV-1 感染的妊娠妇女在妊娠晚期避免生殖器暴露于 HSV-1(包括与有口周疱疹的性伴侣进行口交,与有生殖器 HSV-1 感染伴侣进行的阴道性交)。

(10)对无临床症状,仅根据种属特异的血清学检测诊断为 HSV-2 感染的患者应进行与有症状的患者相同的咨询与宣教,此外还应告知这些患者生殖器疱疹的具体临床表现。

(三)性伴侣治疗

生殖器疱疹患者的性伴侣也可以从评估、咨询宣教中获益。有症状的性伴侣应接受病情评估,并采用与有生殖器病变患者相同的治疗策略。无症状的生殖器疱疹患者的性伴侣应该进行生殖器病变病史的回顾和种属特异的血清学检查,明确有无 HSV 感染。

(四)特别考虑

1. 过敏、不耐受或不良反应 对阿昔洛韦、泛昔洛韦、伐昔洛韦过敏及其他的不良反应很少见,对阿昔洛韦过敏可以

进行脱敏治疗。

2. HIV 感染 免疫功能缺陷的患者可以出现持续时间长或严重的生殖器、肛周、口唇疱疹发作。HIV 感染患者发生 HSV 感染导致病变很常见,且常更严重、疼痛更重及非典型。HIV 感染患者的 HSV 潜伏增加。尽管抗病毒治疗可以减少有症状的生殖器疱疹的发生频率并降低严重程度,但无症状的亚临床感染仍频繁发生。通过口服抗病毒药物进行抑制疗法或发作性治疗,能有效缓解 HIV 感染的 HSV 患者的临床症状。HIV 感染患者更易感染 HSV,对这类患者,抗病毒抑制疗法降低 HSV 传染几率的效果是未知的。部分专家建议,HIV 阳性的患者在进行初次评估时即应进行 HSV 的种属特异的血清学检查,如果合并有 HSV-2 感染则应考虑使用抗病毒的抑制疗法。

推荐的针对 HIV 感染患者的每日抑制疗法:

阿昔洛韦,400~800mg,口服,每日 2~3 次;或

泛昔洛韦 500mg,口服,每日 2 次;或

伐昔洛韦 500mg,口服,每日 2 次。

推荐的针对 HIV 感染患者的每发作治疗:

阿昔洛韦,400mg,口服,每日 3 次,5~10 天;或

泛昔洛韦 500mg,口服,每日 2 次,5~10 天;或

伐昔洛韦 1000mg,口服,每日 2 次,5~10 天。

对免疫功能缺陷的患者而言,以上推荐的治疗 HSV 的阿昔洛韦、泛昔洛韦、伐昔洛韦剂量是安全的。对于严重的 HSV 感染,有必要采用阿昔洛韦 5~10mg/kg 静脉注射,每 8 小时 1 次进行初始治疗。

如果接受抗病毒治疗的患者出现病变的持续或复发,应考虑有 HSV 耐药,应进行病毒的分离以便进行药敏试验。这种患者的治疗方案,应与 HIV 专家进行协商,必须给予替代药物。所有的阿昔洛韦耐药病毒均对伐昔洛韦耐药,大部分对泛昔洛韦耐药。膦甲酸钠 40mg/kg,静脉注射,每 8 小时 1 次,直到出现临床症状的缓解,该方案对阿昔洛韦耐药的生

生殖器疱疹通常有效。在病灶局部使用 1% 的西多福韦凝胶, 每日 1 次, 连续 5 天, 对阿昔洛韦耐药的生殖器疱疹也有一定效果。这种药物没有市场化, 必须在药房内合成。

3. 妊娠期的生殖器疱疹 多数获得性围生期疱疹感染婴儿的母亲没有明显的临床生殖器疱疹证据。如果妊娠妇女在接近分娩的时期感染生殖器疱疹, 则发生围生期感染的风险相当高(30% ~ 50%); 而在妊娠前半期感染 HSV 以及有复发生殖器疱疹病史的妇女, 发生围生期感染的风险较低, 小于 1%。但是, 由于复发性生殖器疱疹比妊娠期初次感染 HSV 的比例要高得多, 因此, 相当比例的围生期 HSV 感染来源于复发性生殖器疱疹感染妇女。预防新生儿疱疹主要通过 2 个途径: ①阻止或减少妊娠晚期的获得性生殖器疱疹感染; ②在分娩时, 尽量避免新生儿接触到疱疹病变。

对于没有已知的生殖器疱疹的妇女, 应对其进行宣教, 避免在妊娠晚期与已知或可能有生殖器疱疹的性伴侣进行性接触。此外, 妊娠妇女, 无已知的口唇疱疹的, 应被建议避免在妊娠晚期与已知或可疑有口唇疱疹的性伴侣进行口交。部分专家认为, 种属特异的血清学检查对于鉴定妊娠妇女的 HSV 获得性感染风险有帮助, 并能指导进行有关妊娠期获得性生殖器疱疹感染风险的咨询宣教。本人没有生殖器疱疹, 但其性伴侣有 HSV 感染的妇女应进行血清学检查。目前, 暂无抗病毒治疗降低妊娠妇女传染 HSV 几率的有效性的研究。

应询问所有的妊娠妇女是否有过生殖器疱疹病史。在分娩发动时, 所有的产妇应被详细询问是否有生殖器疱疹的症状包括前驱症状, 均应仔细检查是否有疱疹病灶。没有生殖器疱疹症状、体征或前驱症状的妇女可能在其产道中发现病灶。绝大多数专家建议, 在分娩发动时, 有生殖器疱疹病灶的患者应选择剖宫产分娩, 以避免出现新生儿的疱疹感染。但是, 剖宫产不能完全消除 HSV 传染给婴儿的风险。

对妊娠妇女进行全身的阿昔洛韦、泛昔洛韦、伐昔洛韦治疗, 其安全性尚无定论。目前的数据显示, 孕早期使用阿



昔洛韦治疗的妇女发生主要出生缺陷的风险并未增高。这些研究结果为产前使用阿昔洛韦的孕妇提供了一些安全保障。产前使用泛昔洛韦、伐昔洛韦治疗的资料有限,不能提供有效的对妊娠预后影响的信息。妊娠期妇女首次生殖器疱疹发作或复发性疱疹,应接受阿昔洛韦口服治疗;如出现严重的 HSV 感染,应接受阿昔洛韦静脉治疗。孕晚期,阿昔洛韦的治疗降低了复发性生殖器疱疹的发作频率,从而降低了复发性生殖器疱疹孕妇的剖宫产率,因此许多专家建议采用这种治疗方案。目前,没有证据显示无生殖器疱疹病史而血清学反应阳性的妊娠妇女应进行抗病毒治疗。孕晚期感染生殖器 HSV 的患者,其婴儿发生疱疹感染的风险高。应与传染病专家进行磋商,制定处理治疗这类患者的方案。部分专家建议这种情况下应进行阿昔洛韦治疗,另一部分专家建议常规进行剖宫产以降低新生儿疱疹的风险,有部分专家建议同时采用以上两种处理方案。

4. 新生儿疱疹 新生儿在分娩时与 HSV 有接触,如其母有确定的病毒学阳性结果或假定观察到母亲的疱疹病灶,则应与专家进行研究后进行仔细的处理观察。部分专家建议,这样的婴儿应进行黏膜表面的培养以在出现明显疱疹症状体征前明确有无 HSV 感染。此外,部分专家建议,在近分娩期感染 HSV 的妇女分娩的婴儿应进行阿昔洛韦的治疗,因为此种情况下婴儿出现新生儿疱疹的风险高。所有出现新生儿疱疹的婴儿均应进行进一步的评估及全身的抗病毒治疗。推荐的治疗确定或可疑的新生儿疱疹方案为:阿昔洛韦 20mg/kg 静脉注射,每 8 小时 1 次。疾病局限于皮肤黏膜表面,疗程为 14 天;疾病弥散或中枢神经系统疾病,则疗程为 21 天。

六、预后

任何一种疱疹感染都不能彻底治愈。但是疾病本身会逐渐好转并不留下瘢痕。有些患者随着年龄的增加发病次

数会逐渐减少。但是也有一些比较少见的严重并发症。例如眼部 HSV1 感染可能影响视力,宫颈、泌尿系统、神经系统 HSV2 感染的播散也可以引起比较严重的并发症。

七、目前存在的问题

1. 问题 1 避免单纯疱疹病毒性传播的干预效果如何?

治疗选择 1:疫苗。

一项随机对照试验发现,与安慰剂相比,在避免高危人群生殖道 II 型单纯疱疹病毒感染时,重组糖蛋白疫苗(gB2 和 gD2)与安慰剂没有显著差别。在第二个 RCT 的亚组分析中发现:在某些血浆 I 型单纯疱疹病毒抗体(-),并且 II 型单纯疱疹病毒抗体在基线水平的妇女和那些拥有固定的,已经确诊为生殖道疱疹患者性伴侣的妇女,使用重组 II 型单纯疱疹病毒糖蛋白-D 辅助疫苗减少了生殖道疱疹感染的风险。亚组分析也发现,在那些 I 型单纯疱疹病毒血清学阳性并有固定的患生殖道疱疹性伴侣的男性和女性的感染率方面,疫苗组和安慰剂组没有显著性差异。没有发现有关其他类型疫苗的系统性综述和 RCT 研究。

益处:没有发现有关重组糖蛋白疫苗和安慰剂的系统性综述。但有两项 RCT 研究。第一项 RCT 研究比较了蛋白疫苗(gB2 和 gD2)与安慰剂,发现单纯疱疹病毒感染比率或生殖道单纯疱疹病毒培养阳性都没有显著性差异[糖蛋白疫苗接种者:安慰剂 = 4.2 例/100(人·年):4.6 例/100(人·年), $P=0.58$]。同样,在最初的生殖道疱疹持续时间方面,二者也没有差异(使用糖蛋白疫苗者为 7.1 天,使用安慰剂者为 6.5 天; $P=0.45$)。第二项 RCT 研究比较了重组 HSV-2 糖蛋白-D 辅助疫苗和安慰剂。(研究包含 2 项内容,研究了那些具有从性伴侣获得传染风险的病例,这些性伴侣是固定,并且已经临床确诊患有生殖道疱疹。研究 1 是 847 例血清 HSV-1 和 HSV-2 阴性的病例,研究 2 是 1867 例血清 HSV-2 阴性病例)。两个研究都表明,与安慰剂相比,对于





那些早先没有感染 HSV - 1 和 HSV - 2 的妇女,重组 HSV - 2 糖蛋白疫苗减少了她们感染生殖道疱疹的风险(感染是有临床、病毒学或血清学证据的,感染的 RR 在研究 1 和研究 2 中分别是 0.27, 95% CI 0.09 ~ 0.81; 0.26, 95% CI 0.07 ~ 0.91)。但是,对那些已经感染了 HSV - 1 在基线水平的女性和男性,疫苗与安慰剂的效果差异没有显著性(带有 HSV - 1 的女性中,感染的 RR 是 2.06, 95% CI 0.51 ~ 8.03; 研究 1 中带有 HSV - 1 的男性中,感染的 RR 是 1.11, 95% CI 0.47 ~ 2.61; 研究 2 中,感染的 RR 是 1.10, 95% CI 0.53 ~ 2.27。没有找到关于其他类型疫苗的系统性综述研究或 RCT 研究。

害处:在第一个 RCT 研究中报道了疫苗是安全而且是可以耐受的,而且在局部和全身所产生的反应与文献中描述的是一致的。在第二个 RCT 研究中,疫苗注射部位的疼痛程度(5%)高于安慰剂注射部位(研究 1 中为 3%, 研究 2 中为 1%, *P* 值没有报道),因此使得被注射者忽略了其他的一般反应。研究没有发现两组所报道的症状发生频率和类型以及停药率有大的差异(没有报道统计学数据)。

评论:糖蛋白疫苗的差别不只在于选择重组单纯疱疹病毒分子,而且使用了佐剂(比如:使用了稳定疫苗成分的物质)。不同的佐剂的使用可以解释其他同样糖蛋白疫苗产生的不同结果。

治疗选择 2:避孕套。

一个前瞻性队列研究发现:感染了生殖道疱疹的男性使用避孕套可以减少 II 型单纯疱疹病毒向未感染的性伴侣传播。但是,队列研究分析没有发现使用或不使用男用避孕套,在阻止已感染的女伴向未感染的男性传播 II 型单纯疱疹病毒方面存在显著性差异。

益处:没有发现有关使用男用避孕套可以避免已感染男性向未感染性伴侣的性传播的系统性综述研究或 RCT 研究。一个前瞻性的队列研究(528 例[98% 不同血清伴侣]不同的感染了 II 型单纯疱疹病毒血清,随访 18 个月),研究了已感

染了生殖道疱疹的男性在 25% 以上的性行为中使用避孕套后,使得他们的性伴侣感染 HSV - 2 的风险较低(已调整的 HR 为 0.09,95% CI 0.01 ~ 0.67)。使用男用避孕套避免已感染女性向未感染男性的性传播:前瞻性队列研究的亚组分析没有发现,使用或不使用男用避孕套,在阻止已感染的女伴向未感染的男性传播 II 型单纯疱疹病毒方面存在显著性差异,(已调整的 HR 为 2.02,95% CI 0.32 ~ 12.50)。我们没有发现有关女用避孕套在避免性传播方面的系统综述性研究和 RCT 研究。

害处:研究没有给出不利结果的信息。

评论:研究中只有 61% 的性伙伴总是使用避孕套。只有 8% 的伴侣在性生活中一直使用它。设计一个为避免 HSV - 2 的传播而使用避孕套的对照研究是不实际的。即使经常劝告,许多性伴侣仍不能常规使用避孕套。可以设计一些不同的方法来建议人们使用避孕套或提供避孕套供人们使用。

治疗选择 3:抗病毒药物避免性传播。

一项 RCT 发现:与使用安慰剂相比,每日使用泛昔洛韦可以降低 II 型单纯疱疹病毒向未感染的性伴侣传播的风险。

益处:没有发现有相关的系统性综述研究。有一项 RCT 研究了 1484 份不同血清伴侣研究表明:与服用安慰剂相比,服用泛昔洛韦(已感染性伴每日一次服用 500mg)8 个月后,可以显著降低 II 型单纯疱疹病毒(HSV - 2)的传播风险[服用泛昔洛韦和服用安慰剂时,性传播的总风险分别为:14/743(1.9%)和 27/741(3.6%);HR 0.52,95% CI 0.27 ~ 0.99;HSV - 2 症状风险分别为:0.5% 和 2.2%;HR 0.24,95% CI 0.08 ~ 0.75]。亚组分析显示:如果未感染的性伴为女性而且生殖道 HSV - 2 感染的传播者感染时间少于 2 年,感染风险将升高(女性获得的风险为 3.30,95% CI 1.31 ~ 8.28;传播者有较短的生殖道疱疹感染史,则传播风险为:2.89,95% CI 1.12 ~ 7.49)。

害处:见抗病毒药物。





评论:RCT 研究表明每日抗病毒治疗减少了临床和亚临床的病毒释放。

2. 问题 2 避免单纯疱疹病毒母婴传播的干预措施的效果如何?

治疗选择 1:妊娠晚期的抗病毒治疗。

有一项系统性综述研究提供了一些事实。这些事实可以评估在感染向新生儿传播中,妊娠期口服抗病毒药物的作用。当孕期妇女为生殖道单纯疱疹病毒感染的第一阶段或复发病例时,阿昔洛韦可以减少妊娠期感染的复发,并减少由于生殖道疱疹而引发的剖宫产分娩。

益处:新生儿疱疹发生率:一项系统性综述研究(5 项 RCT 研究,799 例妇女)报道,不论对照组还是干预组中都未发现新生儿单纯疱疹病毒感染病例。一项关于孕期生殖道疱疹复发率的系统性综述研究了生殖道单纯疱疹病毒感染的第一阶段或复发病例的怀孕妇女(5 项 RCT 研究,799 例 36 孕周妇女)。发现与安慰剂相比,口服阿昔洛韦(800 ~ 1200mg/d)显著降低分娩时单纯疱疹病毒的复发(OR 0.25, 95% CI 0.15 ~ 0.40)。对于生殖道疱疹的剖宫产率,研究发现,与安慰剂相比,口服阿昔洛韦(800 ~ 1200mg/d)显著降低剖宫产率[AR - 口服阿昔洛韦:AR - 安慰剂 = 17/424 (4.0%):85/375(22.6%);OR 0.30,95% CI 0.13 ~ 0.67;参见下述评论]。

害处:综述性研究没有得出不利的结论。两项 RCT 综述研究没有发现任何出生前暴露于阿昔洛韦的新生儿,或出生后使用阿昔洛韦预防性治疗的新生儿,存在短期不利作用。一项上述 RCT 研究显示:母亲接受治疗的新生儿与对照组的结局没有区别。但是,研究几乎没有发现该治疗的不利事实,如与阿昔洛韦相关的新生儿梗阻性尿路疾病发生率的升高。一项基于综述的 RCT 研究没有发现阿昔洛韦导致的血液病或生化毒性;母亲接受治疗组的不良反应与对照组没有区别。

评论:综述中涉及的试验对象阿昔洛韦使用的剂量、时

间以及参选的人群都是杂合的。研究对药物的少见效果(如无症状的病毒释放或新生儿感染)探究得不充分。患单纯疱疹病毒母亲的剖宫产指征主要依靠妊娠期的临床诊断(出现前驱症状或可疑生殖道疱疹的生殖道病变)。但是一个综述中的 RCT 研究认为,如果母亲的疱疹在妊 38 周后复发,应当实施选择性剖宫产。另一个 RCT 研究认为 1 位妇女孕期没有临床复发,仍然因生殖道疱疹实施了剖宫产分娩,而 2 位有生殖道病变的妇女进行了阴道分娩。综述中的一个 RCT 提到,安慰剂组中的 3 位妇女和阿昔洛韦组中的 1 位妇女,由于病灶远离产道,没有行剖宫产分娩。

治疗选择 2:剖宫产分娩避免新生儿疱疹。

没有发现对患有生殖道病变的母亲实施的剖宫产在向新生儿传播生殖道疱疹中所起作用的系统性综述研究或 RCT 研究结果。剖宫产步骤增加了母亲患病率和病死率的风险。

益处:没有发现有关评估剖宫产分娩在母亲向孩子传播单纯疱疹病毒中作用的系统性综述研究或 RCT 研究报告。

害处:剖宫产分娩与母亲患病率(28.5%的妇女有剖宫产记录)和病死率(超过 15 人/100000 次分娩)显著相关。一项研究搜集了不同研究的很多数据,并得出结论说,剖宫产分娩可能是导致母亲死亡的一个原因。

评论:可获得的事实提示避免新生儿单纯疱疹病毒感染的努力应当集中在避免妊娠晚期的感染。临近分娩时感染的产妇,所产下的新生儿感染的绝对风险高(发生率 41%, 95% CI 26% ~ 56%);而感染已建立的,即使是孕期复发的产妇,产下的新生儿感染的绝对风险低(发生率 < 3%)。获得感染的妇女直到妊娠结束也没有被诊断。同时多数新生儿单纯疱疹病毒感染来自没有生殖道疱疹感染史的妇女。病例研究表明:2 型单纯疱疹病毒可以不依靠剖宫产分娩传播,各国对于妊娠期妇女复发性生殖道疱疹的产科处理有所不同。在美国和英国,这些妇女被建议接受剖宫产分娩,伴随



而来的是母亲的风险。在荷兰,自 1987 年以来,允许分娩时患有复发性生殖道疱疹的妇女阴道分娩。这项处理原则导致了新生儿疱疹的增加(1981 ~ 1986 年间的 19 例和 1987 ~ 1991 年间的 26 例)。

3. 问题 3 抗病毒治疗对于生殖道疱疹第一阶段患者的治疗效果如何?

治疗选择 1:对比口服抗病毒药物与安慰剂。

三项 RCT 研究发现:与安慰剂相比,口服抗病毒药物可减少病变持续时间,减轻症状和减少病毒释放。

益处:没有发现有关口服抗病毒药物与安慰剂对比的系统综述性研究,但有 3 个相关的 RCT 研究。最大的一项 RCT 研究(180 例患者,其中 119 例为生殖道疱疹的第一阶段)比较了阿昔洛韦(200mg/次,5 次/日,10 天/疗程)与安慰剂。分析了这 119 例生殖道疱疹第一阶段的患者发现:与安慰剂相比,阿昔洛韦能够缩短病变痊愈的时间,减少新病变的形成,减少疼痛的持续时间和病毒释放。(阿昔洛韦治疗后的痊愈时间为 12 天,安慰剂为 14 天, $P = 0.005$;阿昔洛韦治疗后的 18% 形成了新病变,使用安慰剂的有 62%, $P = 0.001$;阿昔洛韦治疗后的中位疼痛持续时间为 5 天,安慰剂为 7 天, $P = 0.05$;阿昔洛韦治疗后的中位病毒释放时间为 2 天,安慰剂为 9 天, $P < 0.001$)。第二个 RCT 研究(31 例生殖道疱疹的第一阶段的患者)比较了阿昔洛韦(200mg/次,5 次/日,5 天/疗程)与安慰剂。研究发现阿昔洛韦减少了病毒释放的持续时间,缩短病程和疼痛持续时间(阿昔洛韦治疗后的病毒释放中位时间为 1 天,安慰剂为 13 天, $P < 0.01$;阿昔洛韦治疗后的中位病程持续时间为 6 天,安慰剂为 11 天, $P = 0.06$;阿昔洛韦治疗后的中位疼痛持续时间为 4 天,安慰剂为 8 天, $P < 0.05$)。第三个 RCT 研究(48 例患者,31 例女性和 17 例男性)比较了阿昔洛韦(200mg/次,5 次/日,治疗 10 天)与安慰剂。研究发现,阿昔洛韦可以明显缩短病毒释放持续时间和结痂时间(在女性,阿昔洛韦治疗后的中位病毒

释放时间为4.9天,安慰剂为17.7天, $P=0.001$;男性分别是6天和15天, $P=0.02$;在女性,阿昔洛韦治疗后的中位结痂时间为8.8天,安慰剂为15.0天, $P=0.01$;男性分别是5天和15天, $P=0.01$)。

害处:不利的作用几乎没有,并且在安慰剂组和治疗组是相同的。

评论:由于研究病例数目较少,不能得到对于药物效果的准确评价。最大样本量的那项 RCT 研究中,在数据分析前就去掉了17%(30/180例)患者,10例是由于研究数据不完整,12例是由于可疑既往感染,另外8例是由于单纯疱疹病毒不是单独存在。

治疗选择2:不同种类的口服抗病毒治疗。

一项 RCT 研究发现,口服阿昔洛韦和泛昔洛韦后的临床结局没有区别。

益处:没有发现有关泛昔洛韦和阿昔洛韦对比的系统综述。

有一项 RCT 研究(643例),比较了口服泛昔洛韦(100mg,2次/日,治疗10日)和阿昔洛韦(200mg/次,5次/日,治疗10日)。没有发现这两种治疗在病毒释放持续时间、痊愈时间和症状持续时间上存在显著性差异(病毒释放持续时间的 HR 为1.00,95% CI 0.84~1.18;痊愈时间的 HR 为1.08,95% CI 0.92~1.27;症状持续时间的 HR 为1.02,95% CI 0.85~1.22)。

害处:阿昔洛韦治疗的病例中11.5%出现头痛,5.9%出现恶心。应用泛昔洛韦和阿昔洛韦治疗的两组中所发生的不良反应没有差别。

评论:无。

4. 问题4 为减少复发而采取的干预措施的效果如何?

治疗选择1:复发初起时口服抗病毒药物治疗。

一个系统性综述、一个非系统性综述和一个 RCT 研究发现:与口服安慰剂相比,生殖道疱疹的复发者在复发初起时,



口服抗病毒药物治疗可以减少病变持续时间和病毒释放,增加阻止复发的几率。RCT 研究发现,与安慰剂相比,在减少症状持续时间、病变愈合时间、病毒释放方面,阿昔洛韦,伐昔洛韦和泛昔洛韦三者的作用相同。两项 RCT 研究没有发现服用泛昔洛韦 3 日和 5 日之间有什么区别。

益处:没有发现有关阿昔洛韦与安慰剂的系统综述。有一项非系统综述性研究(659 例,没有说明研究中 RCT 的数量)和一个随后的 RCT 研究。综述性研究中的 RCT 研究对比了复发一开始即服用阿昔洛韦(200mg,每日 5 次或 800mg,每日 2 次,共 5 日)和安慰剂。该研究发现:与安慰剂相比,阿昔洛韦减少了病毒释放的过程和病变持续时间(相对于安慰剂的 2 天,服用阿昔洛韦时病毒释放时间只有 1 天;服用阿昔洛韦时,病变持续时间只有 5 天,而安慰剂有 6 天)。随后的 RCT 研究(131 例患者在过去 12 个月中至少出现 3 次复发,观察到至少 1 次复发)发现:与安慰剂相比,使用阿昔洛韦(800mg,每日 3 次,用 2 日)可以减少病变持续时间、病变的过程和病毒释放(服用阿昔洛韦时,中位病变持续时间为 4 天,服用安慰剂为 6 天, $P=0.001$;服用阿昔洛韦时,中位病程持续时间为 4 天,服用安慰剂为 6 天, $P<0.001$;服用阿昔洛韦时,中位病毒释放时间为 25.0 小时,服用安慰剂为 58.5 小时, $P=0.04$)。伐昔洛韦对比安慰剂:有一项系统的综述(没有标明检索日期的一项 RCT 研究,包含 467 例患者)。这项 RCT 研究发现:与安慰剂相比,口服伐昔洛韦(125~500mg,每日 2 次,共 5 天)可以减少病变持续时间和病毒释放(服用伐昔洛韦时,中位病变持续时间为 4 天,服用安慰剂为 5 天,未报道 P 值;服用伐昔洛韦时,中位病毒释放持续时间为 2 天,服用安慰剂为 3 天,未报道 P 值)。泛昔洛韦对比安慰剂:有一项系统综述(是没有标明检索日期的一项 RCT 研究,包含 987 例)。该综述中的 RCT 研究比较了口服泛昔洛韦(500~1000mg,每日 2 次,共 5 天)和安慰剂。研究发现,与口服安慰剂相比,单独服用泛昔洛韦可以减少病

程持续时间和病毒释放,增加了阻止复发的几率(服用泛昔洛韦时,中位病程持续时间为4天,安慰剂为6天,HR为1.9,95% CI 1.6~2.3;服用泛昔洛韦时,中位病毒释放时间为2天,安慰剂为4天,HR为2.9,95% CI 2.1~3.9;服用泛昔洛韦时,病毒阻止率为31%,安慰剂为21%,HR为1.5,95% CI 1.1~1.9)。伐昔洛韦对比阿昔洛韦:我们找到一项包含204例的RCT研究,发现口服伐昔洛韦或阿昔洛韦时,病变愈合时间没有差别(服用伐昔洛韦时,中位病变愈合时间为5.1天,阿昔洛韦为5.4天,中位差别+0.3天,95% CI -0.3天~+0.8天)。泛昔洛韦对比阿昔洛韦:有一项系统的综述(没有标明检索日期的一项RCT研究,包含739例患者)。该RCT研究比较了口服泛昔洛韦(500mg,每日2次,共5天)和阿昔洛韦(200mg,每日5次,共5天)的治疗结果。发现这两种抗病毒药物在病变愈合时间、症状持续时间和病毒释放方面没有区别(病变愈合时间的HR为0.96,95% CI 0.80~1.14;症状持续时间的HR为0.93,95% CI 0.79~1.08;病毒释放时间的HR为0.98,95% CI 0.75~1.27)。对比泛昔洛韦3日疗法和5日疗法:我们找到了2项RCT研究。

第一项研究没有发现口服泛昔洛韦的3日疗法和5日疗法(500mg,每日2次)在病程持续时间和阻止复发方面有差别(3日疗法和5日疗法的平均病程持续时间分别为4.7天和4.6天,没有报告*P*值;3日疗法和5日疗法阻止病毒复发率分别为27%和21%,相对风险度1.23,95% CI 0.92~1.65)。症状初起的6小时内开始治疗较6小时以后用药更可能阻止病变进展(OR 1.93,95% CI 1.28~2.9)。第二项RCT研究(每年生殖道疱疹发作至少4次的800例患者)没有发现口服泛昔洛韦的3日疗法和5日疗法(500mg,每日2次)在病变愈合时间和阻止复发方面有差别(3日疗法和5日疗法的平均病变愈合时间分别为4.4天和4.7天,HR 0.95,95% CI 0.81~1.13;3日疗法和5日疗法的病变阻止率分别为25.4%和26.6%,HR 1.04,95% CI 0.83~1.32)。



害处:几乎没有不良反应(多数是头痛和恶心)。服用阿昔洛韦、伐昔洛韦、泛昔洛韦和安慰剂的发生频率是一样的。

评论:如果患者的复发疱疹在复发一开始出现症状或信号时就接受治疗,效果是相当显著的。

治疗选择2:每日口服抗病毒药物。

随机对照实验发现,与安慰剂相比,每日服用抗病毒药物(泛昔洛韦,阿昔洛韦或伐昔洛韦)可以减少复发频率,口服阿昔洛韦和口服泛昔洛韦可以提高生活质量。

益处:有一个泛昔洛韦对比安慰剂的系统综述(没有标明检索日期的两项 RCT 研究,包含 1861 例患者),在生殖道疱疹的复发频率上对泛昔洛韦和安慰剂进行了比较。另外有一项 RCT 研究(1479 例患者),比较了口服泛昔洛韦(每日 1~2 次)和安慰剂在一个生殖道疱疹患者生活质量尺度上的作用。第一项 RCT 研究(382 例)发现泛昔洛韦(每日口服 500mg,共 16 周)可以延长无复发间期(HR 0.10,95% CI 0.11~0.21)。第二项 RCT 对比了服用泛昔洛韦(250mg,每日 4 次;250mg,每日 2 次;500mg,每日 4 次;1000mg,每日 4 次),阿昔洛韦(400mg,每日 2 次)和安慰剂一年时的情况。研究发现了与安慰剂相比,使用泛昔洛韦时存在一个剂量依赖的无复发间期(无复发间期在使用泛昔洛韦 250mg,每日 4 次;500mg,每日 4 次;1000mg,每日 4 次和安慰剂时分别为:22%,40%,48~50%和 5%)。另外的一项 RCT 研究发现:与服用安慰剂相比,服用泛昔洛韦 3 个月后,显著改善与健康相关的生活质量(使用最近的生殖道疱疹生活质量调查问卷评价, $P < 0.05$)。伐昔洛韦对比安慰剂:我们找到一个系统综述(没有标明检索日期的两项 RCT 研究,包含 830 例患者)。综述中提到的第一个 RCT 研究(455 例)比较了伐昔洛韦(250mg,每日 2 次;125mg,每日 3 次;或 250mg,每日 3 次,共 1 年)与安慰剂。研究发现,与安慰剂相比,伐昔洛韦明显增加了首次复发的平均时间(250mg 每日 2 次为 11 个月;250mg 每日 3 次为 10 个月;125mg 每日 3 次为 8 个月;安慰

剂为 1.5 个月)。综述中提到的第二个 RCT 研究(375 例),与安慰剂相比,伐昔洛韦(125mg,每日 2~4 次;250mg,每日 2~4 次;或 500mg,每日 4 次,治疗 4 个月)显著增加无复发患者的比例(每日 2 次 250mg 无复发率为 78%,安慰剂为 42%)。研究还同时发现口服伐昔洛韦 250mg,每日 2 次是最有效减少复发的方法。阿昔洛韦对比安慰剂:有一项非系统综述(两项 RCT 研究,包含 107 例患者)和四项随后的 RCT 研究。非系统综述提到的第一项 RCT 研究(32 例)发现:与安慰剂相比,每日服用阿昔洛韦 800mg 2 年时,可以减少复发[服用阿昔洛韦的无复发率是 28% (5/18 例),安慰剂是 0% (0/14 例);ARR 28%,95% CI 1%~51%]。非系统综述提到的第二项 RCT 研究(75 例)发现:与安慰剂相比,口服阿昔洛韦(每日 400mg)一年时减少复发率[服用阿昔洛韦的无复发率是 44% (21/48 例),安慰剂是 0% (0/28 例);ARR 44%,95% CI 26%~56%]。第一项随后的 RCT 研究(1470 例)发现:与安慰剂相比,口服阿昔洛韦(400mg,每日 2 次)一年时,可以减少复发率(服用阿昔洛韦的无复发率是 49%,安慰剂是 5%;HR 0.21,95% CI 0.16~0.27)。第二项随后的 RCT 研究(1146 例)也发现:与安慰剂相比,口服阿昔洛韦(400mg,每日 2 次)一年时,可以减少复发率(服用阿昔洛韦的复发率是 1.7%,安慰剂是 12.5%, $P < 0.0001$)。研究中 210 名成人,连续服用阿昔洛韦(400mg,每日 2 次)5 年,每年有 53%~70% 的人无复发。第三项 RCT 研究(34 例新近获得生殖道单纯疱疹病毒 2 型的妇女)发现:与安慰剂相比,口服阿昔洛韦(400mg,每日 2 次,共 70 天)可以减少病毒释放。

研究发现,与安慰剂相比,阿昔洛韦减少了病毒释放占有报道病变存在天数的 95%,无报道病变存在天数的 94%。第四项 RCT 研究(1479 例)比较了口服阿昔洛韦(每日 1~2 次)和安慰剂在生殖道疱疹生活质量的作用。研究发现,与安慰剂相比,每日使用阿昔洛韦 3 个月后,可以显著改善与



健康相关的生活质量($P < 0.05$)。

害处:每日使用阿昔洛韦、伐昔洛韦和泛昔洛韦治疗是可以耐受的。服用阿昔洛韦的患者的随访时间超过7年,服用伐昔洛韦和泛昔洛韦的随访时间超过1年。恶心和头痛不常见,服药者几乎没有因此停止服药。没有发现有关评估每日药物治疗是否会增加性行为的高风险的研究。没有发现,健康成年人在停止每日阿昔洛韦治疗时和治疗后出现急性抗阿昔洛韦的单纯疱疹病毒的事实。

评论:无

5. 问题5 对同时患有艾滋病和生殖道疱疹患者的治疗作用如何?

治疗选择1:生殖道疱疹第一阶段的口服抗病毒药物治疗。

没有发现有关艾滋病患者患生殖道疱疹第一阶段治疗的RCT研究。近来一致认为:口服抗病毒药物对于治疗艾滋病患者的生殖道疱疹第一阶段有效。

益处:没有找到有关探讨艾滋病患者患生殖道疱疹第一阶段治疗的系统综述研究和RCT研究。

害处:没有找到RCT研究。

评论:近来一致认为:口服抗病毒药物对于治疗艾滋病患者的生殖道疱疹第一阶段有效。

治疗选择2:口服抗病毒药物治疗生殖道疱疹的急性复发。

没有发现艾滋病患者的安慰剂对照的RCT研究。但是,基于无免疫力的患者和未患艾滋病而有免疫力患者的事实,一致认为:抗病毒治疗对于治疗艾滋病患者的复发有效。两项RCT研究,调查了分别使用伐昔洛韦、泛昔洛韦和阿昔洛韦的患者,没有发现它们在症状持续时间和病变持续时间上存在显著差异。

益处:没有发现有关口服抗病毒药物对比安慰剂的系统性综述和RCT研究。

伐昔洛韦对比阿昔洛韦:有一项 RCT 研究(含接受了稳定的抗逆转录病毒治疗的 193 例患者),对比研究了使用伐昔洛韦(500mg,每日 2 次)和阿昔洛韦(400mg,每日 2 次)1 周的结果。研究没有发现它们在愈合时间,病毒释放时间和症状消失时间有显著性差异(中位愈合时间在两种治疗中都是 7 天,HR 1.01,95% CI 0.79 ~ 1.29;中位病毒释放时间在两种治疗中都是 2 天,HR 0.93,95% CI 0.68 ~ 1.27;中位症状消失时间在两种治疗中都是 4 天,HR 0.99,95% CI 0.75 ~ 1.30)。在治疗期间的新病变进展风险上,研究也没有发现这两种治疗间有显著性差异(伐昔洛韦是 16.7%,而阿昔洛韦是 13.3%,ARI +3.4%,95% CI -4.8 ~ 11.5)。泛昔洛韦对比阿昔洛韦:有一个比较泛昔洛韦(1000mg,每日 2 次)和阿昔洛韦(200mg,每日 5 次)5 日疗法的 RCT 研究(467 例)。研究发现:它们在病变愈合时间或病变持续时间没有显著差异(病变愈合 HR:0.98,95% CI 0.79 ~ 1.22;病变持续 HR:0.93,95% CI 0.75 ~ 1.14)。

患处:一项 RCT 研究报道了伐昔洛韦对比阿昔洛韦的不良反应。无论服用伐昔洛韦还是阿昔洛韦,超过 5% 的患者出现了药物不良反应,主要是头痛、恶心、腹泻和腹痛(服用伐昔洛韦和阿昔洛韦时,头痛的出现率分别为 16.7% 和 15.4%;恶心的出现率分别是 10.7% 和 12.6%;腹泻的出现率分别为 6.7% 和 10.5%;腹痛的出现率分别为 3.3% 和 5.6%)。没有关于溶血性尿毒症综合征和血栓性血小板减少性紫癜的报道。泛昔洛韦对比阿昔洛韦:RCT 报道,不论服用泛昔洛韦还是阿昔洛韦,少于 10% 的患者出现了药物不良反应。主要是头痛、恶心和腹泻。

评论:尽管没有发现有关艾滋病患者的安慰剂对照的 RCT 研究,但是,基于无免疫力的患者(参看复发初起时口服抗病毒治疗)和未患艾滋病的有免疫力患者的事实,一致认为:抗病毒治疗对于治疗艾滋病患者的复发有效。一项前瞻性研究发现单纯疱疹病毒释放率在感染了艾滋病的患者中



有升高。生殖道疱疹病损中可以找到艾滋病病毒,这个事实提示单纯疱疹病毒感染可能增加性传播艾滋病病毒的风险。

治疗选择 3:每日口服抗病毒药物治疗以避免生殖道疱疹的复发。

一项 RCT 发现泛昔洛韦比安慰剂更能有效避免单纯疱疹病毒复发。一项 RCT 研究发现,对于避免 48 周后的单纯疱疹病毒感染复发,泛昔洛韦和阿昔洛韦没有显著性差异。

益处:找到一项泛昔洛韦对比安慰剂的 RCT 研究(239 例有单纯疱疹病毒复发史的艾滋病患者)。研究发现,与安慰剂相比,服用泛昔洛韦(500mg,每日 2 次)6 个月时,显著降低疾病复发率,并延长了初次复发的中位时间(无复发发生率在服用泛昔洛韦和安慰剂组中分别为:65%,26%,HR 2.5,95% CI 1.8~3.5;中位复发时间在服用泛昔洛韦和安慰剂组中分别为:>180 天,59 天;HR 16.7,95% CI 7.3~33.3)。泛昔洛韦对比阿昔洛韦:我们找到了一项 RCT 研究,它比较了 3 种治疗:泛昔洛韦(500mg,每日 2 次)、泛昔洛韦(1000mg,每日 1 次)和阿昔洛韦(400mg,每日 2 次),连续使用 48 周。研究发现:在复发时间上,2 种剂量的泛昔洛韦和阿昔洛韦之间没有显著差异[HR(泛昔洛韦 500mg,2 次/日):(阿昔洛韦)=0.73,95% CI 0.50~1.06;HR(泛昔洛韦 1000mg,1 次/日):(阿昔洛韦)=1.31,95% CI 0.94~1.82]。

害处:泛昔洛韦对比安慰剂:RCT 研究发现,与安慰剂相比,泛昔洛韦增加了头痛、疲乏、流行性感冒、鼻咽炎、皮疹的发生风险,但是腹泻和恶心的发生率没有区别(服用泛昔洛韦时,头痛的发生率是 13%,安慰剂是 8%;疲乏的发生率是 8%,安慰剂是 5%;流行性感冒的发生率是 8%,安慰剂是 3%;鼻咽炎的发生率是 8%,安慰剂是 2%;皮疹的发生率是 8%,安慰剂是 1%;腹泻在两组中均为 12%,恶心均为 8%)。RCT 研究没有给出服用泛昔洛韦 6 个月以上时出现的不良

反应。泛昔洛韦对比阿昔洛韦:RCT 研究显示,两种药物由于不良反应而停用的比例一样(由于包括恶心,头痛的不良反应而停药的发生率在泛昔洛韦是 11%,在阿昔洛韦是 9%)。

评论:泛昔洛韦显著降低了生殖道疱疹的复发率。但是,35%的患者在 6 个月内复发。一项 RCT 研究发现,每日服用泛昔洛韦 1000mg 一次的患者比每日服用 500mg 二次的患者更易复发(危险比为 1.80,95% CI 1.26 ~ 2.57;48 周后仍然没有复发的,每日服用泛昔洛韦 1000mg 一次者为 71%,每日服用 500mg 二次者为 82%; $P < 0.05$)。

第二节 水痘—带状疱疹

由水痘—带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV)引起的两种不同的表现—原发感染(水痘)和复活感染(带状疱疹)。原发感染通过呼吸道传播,病毒复制并引起病毒血症,表现为播散性皮肤水疱,然后潜伏于脊神经节的背侧根处,出现受累根神经节所支配的皮肤区域出现疱疹和神经性灼痛。

一、临床表现

1. 水痘 是由 VZV 引起的原发感染,仅能对人致病。传染性强,易感者接触后发病率达 90%。

(1)潜伏期:为 10~21 天,出现皮疹前 48 小时就有传染性,直到所有的水疱结痂。

(2)临床表现:患者表现为发热、皮疹和不适。在皮肤或咽部、甚至阴道黏膜等处出现斑丘疹、水疱和结痂,并分批出现,因此在同一部位可出现皮疹的不同表现。严重程度因人而异,年长儿表现更为严重。在免疫力正常的患者中,水痘为一种良性自限性疾病,约 10 天自愈。免疫缺陷患者(如白血病患者)皮损严重(经常可见出血性基底),愈合时间长。





这些患者较免疫力正常的患者更容易有内脏并发症,如果没有接受治疗,死亡率可达15%。

(3) 并发症。

1) 肺炎是水痘最常见的严重并发症,成人比儿童常见,发病率达20%。水痘发病后3~5天出现呼吸急促、咳嗽、呼吸困难和发热等症状。常有发绀、胸膜炎性胸痛和咯血。X线检查显示本病有结节性浸润和间质性肺炎。

2) 在儿童中,中枢神经系统是VAV感染皮肤外受累最常见的部位。通常在出疹后21天出现急性小脑性共济失调和脑膜刺激征,但是一种良性过程。

3) 妊娠早期感染水痘可能引起胎儿畸形,当母亲在分娩前5天或分娩后48小时患水痘,胎儿死亡率高。先天性水痘极少见。

4) 此外还可并发细菌重叠感染,如化脓性链球菌或金黄色葡萄球菌等。

2. 带状疱疹 带状疱疹由潜伏在背侧神经节的VZV重新复活引起,60岁以上的患者发病率高。潜伏期难以确定。在出现皮疹之前48~72小时有局部皮肤疼痛、瘙痒、感觉过敏、针刺感等表现。1~3天后通常在某一神经支配区内皮肤表面出现单侧水疱样皮疹,成簇出现甚至连接成片,簇间皮肤正常,伴有严重的疼痛。带状疱疹多限于身体一侧,很少超过躯干中线,T3到L3支配的皮肤最易受累。整个病程约7~10天,但是皮肤完全恢复正常需要2~4周。

带状疱疹并发症包括:

(1) 带状疱疹后神经痛(PHN):50岁以上至少50%的患者有不同程度的这种并发症。当皮损消退后仍有疼痛且持续数月甚至数年。这种疼痛可为剧烈的,间断的或持续的,可使人感到精疲力竭。

(2) 眼部带状疱疹:眼部带状疱疹分布于三叉神经分支区域,如果不治疗可以导致失明。

(3) 亨特综合征(耳部带状疱疹):是以外耳道小囊疱的

疼痛,舌前 2/3 失去味觉和同侧面瘫为特征表现。

二、诊断

出疹前期不易诊断,但疱疹出现后容易确诊。另外在组织-培养细胞中分离出 VZV,通过 PCR 检测到 VZV DNA,血清抗体由阴性转变为阳性或康复期血清抗体滴度比急性期升高四倍或以上,或直接对病损的基底细胞涂片查到多核巨细胞进行免疫荧光染色均有助于诊断。

水痘应与丘疹样荨麻疹相鉴别,带状疱疹应与胸膜炎、三叉神经痛、Bell 麻痹、肋软骨炎等相鉴别。

三、治疗

1. 水痘 青少年和成人:发病 24 小时以内,给予阿昔洛韦,800mg,每天 5 次,5~7 天。儿童:阿昔洛韦,20mg/kg,6 小时 1 次。

2. 带状疱疹 良好的卫生习惯,皮肤护理,止痒药物对于缓解症状和预防皮损的细菌重叠感染非常重要。

应用抗病毒治疗皮损会迅速愈合并可能减少带状疱疹后神经痛的发生。阿昔洛韦,800mg,每天 5 次,用 7~10 天。泛西洛韦:500mg,每天 3 次,用 7 天。或伐昔洛韦,1g,每天 3 次,用 5~7 天。

对于患水痘和带状疱疹的免疫缺陷患者静脉应用阿昔洛韦(10~12.5mg/kg,每 8 小时 1 次,用 7 天)。尽管这种方法并不能加快愈合的速度和减轻皮损的疼痛,但可以减少并发症的发生。

PHN:加巴喷丁、阿米替林、利多卡因贴片和氟奋乃静可减轻疼痛,可以和常规的止痛药物一起使用。泼尼松(带状疱疹的第一周给予 60mg/d,在 21 天内逐渐减量,同时应用抗病毒治疗)可以改善生活质量,包括恢复正常活动。这种治疗只适用于目前那些有中等或严重疼痛的健康成人患者。



四、预防

疫苗:对1~12岁所有儿童推荐使用一次水痘减毒活疫苗。水痘带状疱疹的减毒活疫苗已被美国FDA批准上市,并建议对所有60岁以上的人群进行预防接种。这种疫苗不能治疗带状疱疹,但可以阻止急性带状疱疹发展为PHN。

(梁旭东 王建六 吕 飒)

参考文献

1. Roberts CM, Pfister JR, Spear SJ. Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes infection in college students. *Sex Transm Dis*, 2003, 30:801 - 802.
2. Benedetti JK, Corey L, Ashley R. Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection. *Ann Intern Med*, 1994, 121:847 - 854.
3. Engelberg R, Carrell D, Krantz E, et al. Natural history of genital herpes simplex virus type 1 infection. *Sex Transm Dis*, 2003, 30:174 - 177.
4. Scoular A, Gillespie G, Carman WF. Polymerase chain reaction for diagnosis of genital herpes in a genitourinary medicine clinic. *Sex Transm Infect*, 2002, 78:21 - 25.
5. Wald A, Huang M-L, Carrell D, et al. Polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus (HSV) DNA on mucosal services: comparison with HSV isolation in cell culture. *J Infect Dis*, 2003, 188:1345 - 1351.
6. Song B, Dwyer DE, Mindel A. HSV type specific serology in sexual health clinics: use, benefits, and who gets tested. *Sex Transm Infect*, 2004, 80:113 - 117.
7. Whittington WL, Celum CL, Cent A, et al. Use of a glycoprotein G-based type-specific assay to detect antibodies to herpes simplex virus type 2 among persons attending sexually transmitted disease clinics. *Sex Transm Dis*, 2001, 28:99 - 104.
8. Zimet GD, Rosenthal SL, Fortenberry JD, et al. Factors predicting the acceptance of herpes simplex virus type 2 antibody testing among adolescents and young adults. *Sex Transm Dis*, 2004, 31:665 - 669.
9. Leone PA, Trottier S, Miller JM. Valacyclovir for episodic treatment of



genital herpes: a shorter 3-day treatment course compared with 5-day treatment. *Clin Infect Dis*, 2002, 34: 958 – 962.

10. Wald A, Carrell D, Remington M, Kexel E, Zeh J, Corey L. Two-day regimen of acyclovir for treatment of recurrent genital herpes simplex virus type 2 infection. *Clin Infect Dis*, 2002, 34: 944 – 948.

11. Chosidow O, Drouault Y, Leconte-Veyriac F, et al. Famciclovir vs. acyclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections: a parallel-groups, randomized, double-blind clinical trial. *British J Dermatol*, 2001, 144: 818 – 824.

12. Aoki FY, Tyring S, Diaz-Mitoma F, et al. Single-day patient initiated famciclovir therapy for recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*, 2006, 42: 8 – 13.

13. Bodsworth NJ, Crooks RJ, Borelli S, et al. Valaciclovir versus aciclovir in patient initiated treatment of recurrent genital herpes: a randomised, double blind clinical trial. *Genitourinary Med*, 1997, 73: 110 – 116.

14. Patel R, Bodsworth NJ, Woolley P, et al. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection: a placebo controlled study of once daily therapy. *Genitourinary Med*, 1997, 73: 105 – 109.

15. Fife KH, Barbarash RA, Rudolph T, et al. Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of first-episode genital herpes infection. Results of an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial: the Valaciclovir International Herpes Simplex Virus Study Group. *Sex Transm Dis*, 1997, 24: 481 – 486.

16. Diaz-Mitoma F, Sibbald RG, Shafran SD, et al. Oral famciclovir for the suppression of recurrent genital herpes: a randomized controlled trial. *JAMA*, 1998, 280: 887 – 892.

17. Mertz GJ, Loveless MO, Levin MJ, et al. Oral famciclovir for suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection in women. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial: Collaborative Famciclovir Genital Herpes Research Group. *Arch Intern Med*, 1997, 157: 343 – 349.

18. Corey L, Wald A, Patel R, et al. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med*, 2004, 350: 11 – 20.

19. Reitano M, Tyring S, Lang W, et al. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection: a large-scale dose range-finding study. *J Infect Dis*, 1998, 178: 603 – 610.

20. Miyai T, Turner KR, Kent CK, et al. The psychosocial impact of testing individuals with no history of genital herpes for herpes simplex virus type 2. *Sex Transm Dis*, 2004, 31: 517 – 521.
21. Wald A, Langerberg AGM, Krantz E, et al. The relationship between condom use and herpes simplex virus acquisition. *Ann Intern Med*, 2005, 143: 707 – 713.
22. Wald A, langenberg AG, Link K, et al. . Effect of condoms on reducing the transmission of herpes simplex virus type 2 from men to women. *JAMA*, 2001, 27(285): 3100 – 3106.
23. Henry RE, Wegmann JA, Hartle JE, et al. Successful oral acyclovir desensitization. *Ann Allergy*, 1993, 70: 386 – 388.
24. Posavad CM, Wald A, Kuntz S, et al. Frequent reactivation of herpes simplex virus among HIV-1-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*, 2004, 190: 693 – 696.
25. Conant MA, Schacker TW, Murphy RL, et al. Valaciclovir versus acyclovir for herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals: two randomized trials. *Int J STD AIDS*, 2002, 13: 12 – 21.
26. Romanowski B, Aoki FY, Martel AY, et al. Efficacy and safety of famciclovir for treating mucocutaneous herpes simplex infection in HIV-infected individuals. *AIDS*, 2000, 14: 1211 – 1217.
27. DeJesus E, Wald A, Warren T, et al. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital herpes in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis*, 2003, 188: 1009 – 1016.
28. Reyes M, Shaik NS, Graber JM, et al. Acyclovir-resistant genital herpes among persons attending sexually transmitted disease and human immunodeficiency virus clinics. *Arch Intern Med*, 2003, 163: 76 – 80.
29. Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD, et al. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: conclusions from the International Acyclovir Pregnancy Registry, 1984 – 1999. *Birth Defects Research (Part A)*, 2004, 70: 201 – 207.
30. Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, et al. Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol*, 2003, 102: 1396 – 1403.
31. Watts DH, Brown ZA, Money D, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of herpes

simplex virus shedding and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 2003, 188: 836 – 843.

32. Scott LL, Hollier LM, McIntire D, et al. Acyclovir suppression to prevent recurrent genital herpes at delivery. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2002, 10: 71 – 77.

33. Corey L, Langenberg AG, Ashley R, et al. Recombinant glycoprotein vaccine for the prevention of genital HSV-2 infection: two randomized controlled trials. *JAMA*, 1999, 282: 331 – 340.

34. Stanberry LR, Sprunace SL, Cunningham AL, et al. Glycoprotein-D adjuvant vaccine to prevent genital herpes. *N Engl J Med*, 2002, 347: 1652 – 1661.

35. Wald A, Langenberg A, Link K, et al. Effect of condoms on reducing the transmission of herpes simplex virus type 2 from men to women. *JAMA*, 2001, 285: 3100 – 3106.

36. Corey L, Wald A, Patel R, et al. Once-daily valaciclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med*, 2004, 350: 11 – 20.

37. Sheffield JS, Hollier LM, et al. Aciclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol*, 2003, 102: 1396 – 1403.

38. Scott LL, Sanchez PL, Jackson GL, et al. Acyclovir suppression to prevent Cesarean delivery after first-episode genital herpes. *Obstet Gynecol*, 1996, 87: 69 – 73.

39. Scott LL, Hollier LM, McIntire D, et al. Acyclovir suppression to prevent Recurrent genital herpes at delivery. *Inf Dis Obstet Gynecol*, 2002, 10: 71 – 77.

40. Watts DH, Brown ZA, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of herpes simplex virus shedding and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 2003, 188: 836 – 843.

41. Brocklehurst P, Kinghorn G, Carney O, et al. A randomized placebo controlled trial of suppressive acyclovir in late pregnancy in women with recurrent genital herpes infection. *Br J Obstet Gynecol*, 1998, 105: 275 – 280.

42. Randolph A, Washington A, Prober C. Cesarean delivery for women presenting with genital herpes lesions. *JAMA*, 1993, 270: 77 – 82.

43. Brown ZA, Selke SA, Zeh J, et al. Acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med*, 1997, 337: 509 – 515.

44. Smith J, Cowan FM, Munday P. The management of herpes simplex vi-



- rus infection in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol*, 1998, 105:255 – 268.
45. Nilsen AE, Aasen T, Halsos AM, et al. Efficacy of oral acyclovir in treatment of initial and genital herpes. *Lancet*, 1982, 2:571 – 573.
46. Mertz G, Critchlow C, Benedetti J, et al. Double-blind placebo-controlled trial of oral acyclovir in the first episode genital herpes simplex virus infection. *JAMA*, 1984, 252:1147 – 1151.
47. Bryson YJ, Dillon M, Lovett M et al. Treatment of first episodes of genital herpes simplex virus infection with oral acyclovir: a randomized double-blind placebo-controlled trial in normal subjects. *N Engl J Med*, 1983, 308:916 – 921.
48. Fife KH, Barbarash RA, Rudolph T, et al. Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of first episode genital herpes infection: results of an international, multicenter. double-blind randomized clinical trial. *Sex Transm Dis*, 1997, 24:481 – 486.
49. Stone K, Whittington W. Treatment of genital herpes. *Rev Infect Dis*, 1990, 12(Suppl 6):610 – 619.
50. Wald A, Carrell D, Remington M et al. Two-day regimen of acyclovir for treatment of recurrent genital herpes simplex virus type 2 infection. *Clin Infect Dis*, 2002, 34:944 – 948.
51. Wald A. New therapies and prevention strategies for genital herpes. *Clin Infect Dis*, 1999, 28:4 – 13.
52. Chosidow O, Drouault Y, Leconte-Veyriac F, et al. Famciclovir versus acyclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infection: a parallel-groups, randomized, double-blind clinical trial. *Br J Dermatol*, 2001, 144:818 – 824.
53. Strand A, Patel R, Wulf HC, et al. Aborted genital herpes simplex virus lesions: findings from a randomized controlled trial with valaciclovir. *Sex Transm Infect*, 2002, 78:435 – 439.
54. Leone PA, Trottier S, Miller JM. Valaciclovir for episodic treatment of genital herpes: a shorter 3-day treatment course compared with 5-day treatment. *Clin Infect Dis*, 2002, 34:958 – 962.
55. Reichman RC, Badger GJ, Mertz GJ, et al. Treatment of recurrent genital herpes simplex infections with oral acyclovir: a controlled trial. *JAMA*, 1984, 251:2103 – 2107.
56. Patel R, Tyring S, Strand A, et al. Impact of suppressive antiviral ther-

apy on the health related quality of life of patients with recurrent genital herpes infections. *Sex Transm Dis*, 1999, 75:398 – 402.

57. Doward LC, Mc Kenna SP, Kohlmann T, et al. The international development of the RGHQOL: a quality of life measure for recurrent genital herpes. *Qual Life Res*, 1998, 7:143 – 153.

58. Reitano M, Tyring S, Lang W, et al. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection: a large scale dose range finding study. *J Infect Dis*, 1998, 178:603 – 610.

59. Goldberg L, Kaufman R, Kurtz T, et al. Continuous five-year treatment of patients with frequently recurring genital herpes simplex virus infection with acyclovir. *J Med Virol*, 1993, (Suppl 1):45 – 50.

60. Wald A, Zeh J, Barnum G, et al. Suppression of subclinical shedding of herpes simplex virus type 2 with acyclovir. *Ann Intern Med*, 1996, 124:8 – 15.

61. Fife KH, Crumpacker CS, Mertz GJ. Recurrence and resistance patterns of herpes simplex virus following stop of ≥ 6 years of chronic suppression with acyclovir. *J Infect Dis*, 1994, 169:1338 – 1341.

62. Romanowski B, Aoki FY, Martel AY, et al. Efficacy and safety of famciclovir for treating mucocutaneous herpes simplex infection in HIV-infected individuals. Collaborative Famciclovir HIV Study Group. *AIDS*, 2000, 14:1211 – 1217.

63. Conant MA, Schacker TW, Murphy RL, et al. International Valaciclovir HSV Study Group. Valaciclovir versus acyclovir for herpes simplex infection in HIV-infected individuals: two randomized trails. *Int J STD AIDS*, 2002, 13:12 – 21.

64. Schacker T, Zeh J, Hu HL, et al. Frequency of symptomatic and asymptomatic HSV-2 reactivations among HIV-infected men. *J Infect Dis*, 1998, 178:1616 – 1622.

65. Schacker T, Ryncarz A, Goddard J, et al. Frequent recovery of HIV from genital herpes simplex virus lesions in HIV infected persons. *JAMA*, 1998, 280:61 – 66.

66. DeJesus E, Wald A, Warren T, et al. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital herpes in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis*, 2003, 188:1009 – 1016.

67. Ashley RL. Performance and use of HSV type-specific serology test kits. *Herpes*, 2002, 9(2):38 – 45.

68. Ashley RL. Sorting out the new HSV type-specific antibody tests. *Sex*



Transm Infect, 2001, 77:232 – 237.

69. Ashley RL, Militoni J, Lee F, et al. Comparison of Western blot (immunoblot) and glycoprotein G-specific immunodot enzyme assay for detecting antibodies to herpes simplex virus types 1 and 2 in human sera. *Journal of Clinical Microbiology*, 1988, 26(4):662 – 667.

70. Cunningham AL, Taylor R, Taylor J, et al. Prevalence of infection with herpes simplex virus types 1 and 2 in Australia: a nationwide population based survey. *Sexually Transmitted Infections*, 2006, 82:164 – 168.

71. Bernstein DI, editors. *Sexually transmitted diseases, vaccines, prevention and control*. New York: Academic Press, 2000.

72. Koutsky LA, Stevens CE, Holmes KK, et al. Underdiagnosis of genital herpes by current clinical and viral isolation procedures. *N Engl J Med*, 1992, 326:1533 – 1539.

73. Morgan MA, Smith TF. Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of herpes simplex virus antigen. *J Clin Microbiol*, 1984, 19(6):730 – 732.

74. Ramaswamy M, McDonald C, Smith M, et al. Diagnosis of genital herpes by real time PCR in routine clinical practice. *Sex Transm Infect*, 2004, 80:406 – 410.

75. Rawlinson WD, Dwyer DE, Gibbons VL, et al. Rapid diagnosis of varicella-zoster virus infection with a monoclonal antibody based direct immunofluorescence technique. *J Virol Methods*, 1989, 23:13 – 18.

76. Van Dyck E, Buve A, Weiss H, et al. Performance of commercially available enzyme immunoassays for detection of antibodies against herpes simplex virus type 2 in African population. *J. Clin Microbiol*, 2004, 42(7):2961 – 2965.

77. Wald A, Ashley-Morrow R. Serological testing for herpes simplex virus (HSV)-1 and HSV-2 infection. *Clin Infect Dis*, 2002, 35(Suppl 2):173 – 182.

78. 王卫平, 译. 病毒性疾病. 默克诊疗手册, 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006.

79. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster; recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 2008, 57(RR – 5):1 – 30.

80. Current management of herpes simplex virus infection in pregnant women and their newborn infants. *Paediatr Child Health*, 2006, 11 (6) : 363 – 365.





第四十四章



麻疹

一、基础知识

麻疹(Measles)是由麻疹病毒(measles virus)引起的急性呼吸道传染病。以发热、结膜炎、上呼吸道感染、口腔黏膜斑(Koplik斑)及全身斑丘疹为主要临床表现。麻疹病毒还可引起肺炎、喉炎和脑炎等严重并发症。

二、流行病学

1. 传染源 麻疹患者是唯一传染源,在潜伏期末及发疹后5天内均有传染性。
2. 传播途径 主要通过空气飞沫传播。
3. 人群易感性 人对麻疹病毒普遍易感。
4. 流行特征 麻疹遍布全世界,无种族、年龄、性别和地区差异,终年散在发生。普种麻疹疫苗后,<6个月的婴儿和成人麻疹发病数量显著增加。妊娠期妇女患麻疹的机会增多,可能使婴儿发生先天性麻疹。

三、临床表现

临床过程可分为4期。

1. 潜伏期 较规则,约(10±2)天,有被动免疫者可延至21~28天。
2. 前驱期 持续2~4天,表现为发热、结合膜充血及卡他症状。体温38~39℃左右,于发热后第2~3天,在患者的两侧颊黏膜出现麻疹黏膜斑(Koplik's spots);此征有早期诊

断价值。发热时伴全身不适,可有消化道症状。

3. 出疹期 持续3~5天。一般于发热后第4~5天开始出现直径2~5mm淡红色斑丘疹,初见于耳后、发际,渐次向面、颈、躯干及四肢蔓延,约2~3天内遍布全身。待鼻尖部(或者两面颊)、手足心均有皮疹可见时,则为皮疹出齐出透。此时全身中毒症状加重。

4. 恢复期 持续2~3天。皮疹按出疹顺序逐渐隐退后出现糠皮样脱屑,在皮疹密集处可见淡褐色的色素沉着。声嘶、咳嗽维持时间稍长,恢复较慢,常在出疹后1~2周才能完全消失。

四、辅助检查

外周血白细胞下降,中性粒细胞下降明显。血清特异性IgM抗体阳性是新近感染的标志。留取病程急性期和恢复期(病后2~4周)双份血清,抗体滴度 ≥ 4 倍增长,有诊断价值,可作为回顾性诊断依据。

五、诊断

确诊根据流行病学史,典型临床表现,血清特异性IgM抗体阳性可作出明确诊断。

六、治疗

1. 一般治疗和护理 呼吸道隔离至出疹后5天。保持室内空气流通,注意温度和湿度。供给充足的水分,给予易消化的流质或半流质饮食,注意营养和热量的补充,切不可“忌口”。供给多种维生素,尤其要注意维生素A的补充,以促进呼吸道黏膜上皮细胞修复。

2. 对症治疗 前驱期和出疹早期发热较高者一般不予降温,以免影响出疹,若伴有烦躁不安或惊厥者应给予镇静剂。体温超过40℃者可酌情给予小剂量(常用量的1/3~1/2)退热剂。



七、预后

麻疹疫苗接种前麻疹患者病死率高,麻疹疫苗接种后病死率显著下降。麻疹的预后与患者免疫力密切相关。年幼体弱,患营养不良、佝偻病或其他疾病者,特别是细胞免疫功能低下者病情较重,常迁延不愈,易有并发症。护理不当、治疗不及时也常加重病情。早期诊断,及早采用主动免疫或被动免疫,有助于减轻病情。

(秦恩强 赵敏)

参考文献

1. Wild TF. Measles vaccines, new developments and immunization strategies. *Vaccine*, 1999, 17(13-14): 1726-1729.
2. Jennifer R Stalkup. A review of measles virus. *Dermatol Clin*, 2002, 20: 209-215.
3. Trevor Duke, Charles S Mgone. Measles: not just another viral exanthem. *Lancet*, 2003, 361: 763-773.
4. Glenn F Rall. Measles Virus 1998-2002: Progress and Controversy. *Annu Rev Microbiol*, 2003, 57: 343-367.
5. Martin O Ota, William J Moss, Diane E Griffin. Emerging diseases: Measles. *Journal of NeuroVirology*, 2005, 11: 447-454.
6. WHO. Progress in reducing measles mortality—worldwide 1999-2003. *Wkly Epidemiol Rec*, 2005, 78-81.
7. 张昕, 赵敏, 秦恩强. 123例麻疹特点分析. *传染病信息*, 2007, 20: 57-58.



一、基础知识

(一) 定义

风疹(rubella)是由风疹病毒(rubella virus, RV)感染引起的急性呼吸道传染病,后天感染表现为轻度上呼吸道感染、发热、全身弥漫性红色斑丘疹和耳后、枕后淋巴结肿大;妊娠早期感染可导致胎儿畸形或死胎。

(二) 发病机制与病理改变

1. 后天获得性风疹 风疹病毒侵入上呼吸道后先在局部黏膜增殖,继之侵入颈部、颌下和耳后淋巴结增殖,此时可表现为淋巴结肿大,淋巴结呈急性、慢性非特异性炎症;病毒随后进入血流引起病毒血症,出现发热;之后经血流到达皮肤,引起皮疹,皮疹部位真皮上层的毛细血管充血及轻度炎性渗出,真皮内单核细胞浸润;到达结合膜,引起轻度结膜炎;到达关节部位,引起关节炎;偶可到达脑组织引起脑炎,有脑组织水肿、血管周围浸润、神经细胞变性 & 轻度脑膜反应。

2. 先天性风疹综合征 神经系统病理改变有小头畸形、脑膜炎等;眼部病变有白内障、小眼球、视网膜炎等;心脏病变可表现为心肌坏死、室中隔缺损、肺动脉瓣狭窄及动脉导管未闭等;其他可表现为肝炎、胰腺炎、甲状腺炎、骨骼畸形及耳聋等。

二、流行病学

1. 传染源 风疹患者、无症状病毒携带者和先天性风疹



患者均为本病的传染源,从出疹前7天到出疹后5天均有传染性。

2. 传播途径 空气飞沫传播是主要的传播途径,也可通过污染了患者粪便及尿的食具、衣物及生活用品等发生接触传染。通过母乳和胎盘也可传播。

3. 易感人群 人群普遍易感,易患年龄在1~9岁之间。

三、临床表现

(一) 后天获得性风疹

1. 潜伏期 14~21天,平均18天。

2. 前驱期 儿童前驱期多不明显,最早发现的是皮疹。在青少年和成人有1~5天的前驱期症状,表现发热、睑结膜充血、头痛、咽痛、咳嗽、流涕、倦怠乏力、食欲不振、关节肌肉酸痛、恶心。

3. 出疹期 通常于发热第1天或第2天即出现皮疹。皮疹为小的淡红色斑丘疹,为充血性。先出现于面部,而后颈部,再由躯干到达四肢。皮疹1天内布满全身,消退顺序与发疹顺序相同,消退后不留色素沉着,亦不脱屑。大部分患者出现淋巴结肿大,主要分布于耳后、枕部、颈下和颈部,病后迅速消肿。

4. 并发症 支气管炎、扁桃体炎、紫癜、关节炎等,少见中耳炎、脑炎、心肌炎、肺炎的发生。

(二) 先天性风疹综合征 (congenital rubella syndrome, CRS)

是孕妇在妊娠早期感染风疹病毒所致的患儿先天性疾病,主要表现为:出生时低体重、耳聋、眼缺损、心血管畸形、中枢神经系统病变、代谢和内分泌疾病(糖尿病、甲状腺功能减退或亢进、生长激素缺乏症)、血小板减少性紫癜、肝炎、溶血性贫血及骨损害等亦可见到。

四、辅助检查

1. 血常规 大部分患者末梢血白细胞总数减少,淋巴细

胞增多,单核细胞比值升高,可出现异型淋巴细胞和浆细胞。

2. 其他 血凝抑制试验、补体结合试验和中和试验等检测特异性抗体,还可作风疹病毒抗原及核酸检测、病毒分离、核酸分子杂交等。利用电子显微镜可直接观察病毒形态,可在感染早期标本中直接检出病毒颗粒。

五、诊断

主要依据流行病学资料和临床表现,出现发热、皮疹和淋巴结肿大应怀疑本病,确诊有赖于病毒分离或血清学检查。6个月的婴儿血清检测到高滴度的IgG抗体可诊断先天性风疹综合征。

六、治疗

风疹感染无特殊治疗方法,主要是对症及支持治疗。而先天性风疹患儿的治疗主要取决于良好的护理和教育,密切观察患儿生长发育情况、矫治畸形,对青光眼、白内障、先天性心脏病可采用手术治疗。

七、预后

风疹预后良好。妊娠3个月内患风疹,其胎儿可发生先天性风疹综合征。

(赫 兢)

参考文献

1. 纪巧云. 妊娠合并风疹病毒感染的免疫预防策略. 中国全科医学, 2008, 11(4): 341 - 342.
2. 朱贞, 许文波, 毛乃颖, 等. 2003 ~ 2007 年中国风疹病毒基因特征分析. 病毒学报, 2008, 24(1): 7 - 16.
3. 李薇, 李娟, 王树巧等. 麻疹、腮腺炎、风疹三联减毒活疫苗的安全性和免疫原性研究. 微生物学免疫学进展, 2008, 36(2): 1 - 4.
4. 王丽娟, 王志玉. 风疹病毒检测方法研究进展. 中国公共卫生,



2008,24(6):749-751.

5. 曹晶,陆金春,黄宇烽,等. 风疹病毒结构蛋白的分子生物学研究进展. 中华男科学杂志,2008,14(7):645-649.

6. 张薇,苏静秋,潘华,等. 风疹 237 例临床分析. 中国麻风皮肤病杂志. 2008,24(10):831-832.

7. 陈乔,王爱国. 429 例风疹临床分析. 皮肤病与性病. 2008,30(4):43-44.

8. 兰红,尹仲良,杨汝沛等. 麻疹-风疹联合减毒活疫苗接种反应 50 例报告. 中国计划免疫,2007,13(1):65-66.

9. 张颖. 先天性风疹综合征发病与监测研究现状及进展. 医学综述,2007,13(50):394-395.

10. CE Veloso, RA Costa JL Orefice, F Orefice. Spontaneous involution of choroidal neovascularization secondary to rubella retinopathy. Eye, 2007, 21(11):1429-1430.

11. Castillo-Solorzano, Marsigli, Bravo Alcantara, et al. Progress Toward Elimination of Rubella and Congenital Rubella Syndrome-the Americas, 2003-2008. JAMA:Journal of American Medical Association, 2008, 57(43):266-268.

12. Carolina S Ilkow, Valeria Mancinelli, Martin D Beatch, et al. Rubella Virus Capsid Protein Interacts with Poly(A)-Binding Protein and Inhibits Translation. Journal of Virology, 2008, 82(9):4284-4294.

13. Lenneke DE Visser, Arthur Braakenburg, Aniki Rothova, et al. Rubella Virus-Associated Uveitis: Clinical Manifestations and Visual Prognosis. American Journal of Ophthalmology, 2008, 146(2):292-297.



一、基础知识

流行性腮腺炎是腮腺炎病毒引起的急性呼吸道传染病。病毒主要侵犯腮腺和其他各种腺体组织,典型症状表现为单侧或双侧腮腺肿大。

腮腺炎病毒属于副黏病毒科,呈球形,直径 80 ~ 300nm,为单股 RNA 病毒,有包膜。腮腺炎病毒很少发生变异,各毒株间抗原性接近。人是腮腺炎病毒的唯一宿主,在体外,可在许多哺乳动物细胞系和鸡胚中生长。

二、流行病学

1. 传染源 早期患者和隐性感染者。腮腺肿大前 2 ~ 4 天至肿大后 9 天有传染性。腮腺肿大的第 7 天仍可能从唾液中分离到病毒,尿液中分离到病毒可持续到腮腺肿大的第 14 天。

2. 传播途径 主要通过飞沫传播。

3. 易感人群 人群普遍易感,以 5 ~ 10 岁的儿童最多见,但 1 岁以内的婴幼儿少见。感染后可获得较持久的免疫力。

4. 流行情况 本病在世界范围内均有分布,全年均可发病,以冬春季为主。

三、临床特征

部分患者,特别是幼儿,可以无症状。

1. 潜伏期 一般为 16 ~ 18 天,(范围 7 ~ 23 天)。





2. 前驱期有发热、全身不适、肌痛和食欲下降,持续1~7天后出现腮腺肿胀。2/3的患者累及双侧腮腺,患者进食、咀嚼、讲话困难。腮腺肿胀1周内消失,偶见颌下腺、舌下腺受累。

3. 除腮腺炎外,5%~37%的患者合并睾丸炎,睾丸炎常见于青春期及青春期后的男性患者,检查发现睾丸疼痛,肿胀、增大或萎缩,萎缩患者中有半数影响男性功能。约15%的患者为双侧睾丸炎,但很少引起不育症。

4. 5%的成年女性患者合并卵巢炎 可以表现为下腹痛,右侧卵巢炎患者有时类似阑尾炎。有时可以触及肿大的卵巢,但是不孕症少见。

5. 无菌性脑膜炎 约一半的麻疹患者有脑脊液细胞数异常增多,但临床诊断的脑膜炎只有5%~25%。患者可以表现为头痛、嗜睡、脑膜刺激征。脑脊液主要是淋巴细胞增高,部分患者糖水平很低,可以继发细菌性脑膜炎,病程呈自限性,预后一般较好。但脑膜脑炎或脑炎患者可能导致永久性后遗症,如耳聋、视力障碍等。

6. 胰腺炎、心肌炎以及其他临床表现 也可以同时出现,由于腮腺炎可以引起高血清淀粉酶血症,因而诊断胰腺炎很困难。妊娠前3个月感染腮腺炎可以出现自然流产,但引起胎儿先天性畸形的可能性不大。

四、辅助检查

1. 常规检查 血常规和尿常规一般正常,有睾丸炎者白细胞可能升高。有肾损害时尿中可以出现蛋白和管型。

2. 病毒分离 疾病早期,将患者的唾液、尿(尿中排毒时间可持续2周)、合并脑膜炎时的脑脊液,接种于原代猴肾、Vero细胞等分离腮腺炎病毒,3~6天内组织培养细胞可以出现细胞变形形成多核巨细胞。在培养的细胞当中,应用免疫荧光标记的单克隆抗体染色可以很容易判别腮腺炎病毒。

3. 血清学检查 血清IgM抗体通常出现于起病(腺体肿

大)时,1周后达高峰,在血清中可以存在数周甚至数月,可作为近期感染的诊断,其特异性高但灵敏度较低。IgG抗体是主动免疫和既往感染的标志,起病时可能检测到,恢复期达高峰,可持续存在数年甚至十几年,其滴度的显著升高有助于腮腺炎的诊断。

4. 核酸检测 应用PCR方法检测腮腺炎病毒的RNA,可以快速准确的诊断各种临床类型的腮腺炎患者。样本除血清外,还可以是唾液或脑脊液。

五、诊断

1. 确诊病例(满足以下条件之一)

- (1) 实验室确定证据;
- (2) 实验室提示证据 + 临床证据;
- (3) 临床 + 流行病学证据。

2. 实验室确定证据(满足以下条件之一)

- (1) 分离到腮腺炎病毒;
- (2) 核酸检测到腮腺炎病毒;
- (3) IgG抗体转阳或滴度有4倍以上增高(排除近期免疫接种)。

3. 实验室提示证据 腮腺炎病毒特异性IgM抗体(+)(排除近期免疫接种)。

4. 临床证据 无其他原因腮腺或其他唾液腺肿大2天或2天以上。

5. 流行病学证据 在起病前6~7天到起病后9天,接触了可能感染腮腺炎病毒的人群(至少其中1例得到实验室证实);接触后12天内出现相关临床症状。

六、治疗

1. 一般治疗 注意休息,流质饮食,注意口腔卫生。

2. 抗病毒治疗 早期可以试用利巴韦林1g/天,儿童15mg/kg静脉注射,有人曾报告应用干扰素治疗成人腮腺炎



合并睾丸炎患者。

3. 对症治疗 头痛、腮腺胀痛可应用止痛药;怀疑颅内高压者,可用 20% 甘露醇 1 ~ 2g/kg 静脉推注, q4 ~ 6h, 直到症状缓解;重症或有脑膜脑炎等并发症的患者,可考虑应用肾上腺皮质激素。

七、预防

美国 CDC 和儿科学会规定,腮腺炎患者应隔离至起病后 5 天。一般认为,起病 5 天后腮腺炎传播的风险很低,延长隔离期并不能明显减少腮腺炎的传播,反而使相关费用增加,且被隔离人的顺应性降低。

包含麻疹、风疹、腮腺炎病毒(MMR)抗原的活的减毒疫苗在生后 12 ~ 15 个月常规注射,在学龄期,4 ~ 6 岁间给予第二次加强。除非有对腮腺炎具有免疫力的其他证据,所有学生、卫生保健人员也应进行这种两次剂量的预防接种,其他成年人可以接种 1 次。无症状的 HIV 感染儿童需要注射疫苗,而严重的免疫抑制状态、细胞免疫缺陷者、妊娠妇女、鸡蛋蛋白过敏以及新霉素过敏者不能注射。

免疫球蛋白用于易感儿童和成人暴露于麻疹后的暴露后预防,健康人 0.25ml/kg,有免疫缺陷患者 0.5ml/kg,最大剂量为 15ml。

八、预后

流行性腮腺炎大多预后良好,由腮腺炎并发的脑膜脑炎预后良好,大多数可于起病后 10 天内完全恢复。个别伴有严重并发症,如重型脑膜脑炎及心肌炎、肾炎等预后差,必须慎重处理,积极抢救。

(封 波)

参考文献

1. Public health notifiable disease management guidelines-mumps(2007).

http://www.health.alberta.ca/professionals/ND_Mumps.pdf.

2. Erpenach K. Systemic treatment with interferon- α 2B: An effective method to prevent sterility after bilateral mumps orchitis. *J Urol*, 1999, 146:54 – 56.

3. Sanz JC, Mosquera MDM, Echevarria JE, et al. Sensitivity and specificity of immunoglobulin G titer for the diagnosis of mumps virus in infected patients depending on vaccination status. *APMIS*, 2006, 114:788 – 794.

4. Jin L, Feng Y, Parry R, et al. Real-time PCR and its application to mumps rapid diagnosis. *J Med Virol*, 2007, 79:1761 – 1767.

5. Uchida K, Shinohara M, Shimada S, et al. Rapid and sensitive detection of mumps virus RNA directly from clinical samples by real-time PCR. *J Med Virol*, 2005, 75:470 – 474.

6. <http://www.health.nsw.gov.au/factsheets/guideline/mumps.html>.

7. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Infection prevention and control in pediatric ambulatory settings. *Pediatrics*, 2007, 120:650 – 665.

8. Updated recommendations for isolation of persons with mumps, <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5740a3.htm>.





第四十七章



肠道病毒感染

一、基础知识

肠道病毒(enterovirus)属于微小核糖核酸病毒科的肠道病毒属。尽管称为肠道病毒,但它们并不是胃肠炎的主要病因。肠道病毒包括脊髓灰质炎病毒、柯萨奇病毒、埃可病毒和肠道病毒 68 - 71 型。肠道病毒颗粒小,呈 20 面体,直径 24 ~ 30nm,核心有单链核糖核酸;对一般理化因素抵抗力强,耐乙醚和其他脂溶剂,耐酸,对各种抗生素、抗病毒药、去污剂有抵抗作用;除柯萨奇病毒 A 组大多数型外,肠道病毒在组织培养中可引起特殊的细胞病变。

肠道病毒通常寄生于肠道,少数情况下进入血液或神经组织。人食入病毒后,经过 7 ~ 14 日,存在于咽部和肠道淋巴样组织的病毒,经血流进入单核吞噬细胞中增殖,最后达到靶器官(如脊髓、脑、脑膜、心、肝、皮肤等),在不同的器官中引起相应的临床症状。体液免疫和消化道黏膜分泌的免疫球蛋白对控制肠道病毒感染很重要。

二、流行病学

本类疾病分布于世界各地,在热带和亚热带全年都有,在温带夏季多见,在温暖、潮湿、卫生条件差、人群拥挤的地区发病率高。感染可在集体儿童或家庭中迅速传播,可以散发也可以大流行,不同年份的流行可由不同种、型的病毒引起,有些病毒感染的流行有周期性。

人是人肠道病毒的唯一自然寄主,病毒通过人与人之间

的密切接触传播扩散。感染者的咽部和肠道中有病毒存在,粪便中排病毒的时间较长,可持续几周。粪-口是主要的传播途径,也有通过飞沫传播和胎盘传播的报道。成人和儿童均可发病,婴幼儿易感。同型病毒有较持久的免疫力。

三、临床表现

病毒携带者不多见,隐性感染多见,隐性感染与显性感染之比约为130:1。显性感染者大多数症状轻微,如仅表现为非特异性热症、咽炎、疱疹性咽峡炎等,不少症状与特定的血清型有关。肠道病毒引起的临床表现复杂多样,同型病毒可引起不同的临床综合征,不同型别病毒可引起相似的临床表现。

(一) 脊髓灰质炎病毒

大多数感染者没有症状,部分患者可出现发热、乏力、咽痛、肌痛和头痛,这些症状常在3日内自行消失。

大约1%的感染者会出现无菌性脑膜炎(非瘫痪型)。起病可缓可急,CSF检查可见糖和蛋白质含量正常,淋巴细胞增多(早期可见多形核中性粒细胞)。

麻痹型病例最少见(约0.1%)。患者常在无菌性脑膜炎出现的1天后出现严重的背、颈部和肌肉疼痛,并逐渐出现肌无力。一般表现为弛缓性、不对称性瘫痪,下肢肌肉最常受累,上肢、腹部、胸部和球部肌肉也容易受累。球麻痹可能引起吞咽困难。累及呼吸中枢或者出现膈肌或肋间神经麻痹,患者可发生呼吸功能不全,严重的延髓病变还可能导致循环衰竭。大部分患者一段时间后部分功能恢复,约2/3患者有神经系统后遗症。

脊髓灰质炎疫苗导致发病:使用疫苗的发病风险估计是1/2500000,免疫功能不全者比免疫功能正常者发病的风险约高2000倍。

脊髓灰质炎后综合征:患者在脊髓灰质炎20~40年后再次出现肌无力,起病隐匿,进展较慢,常持续1~10年。机



制尚不清楚。

(二)柯萨奇病毒、埃可病毒和其他肠道病毒

在美国,每年约有500万~1000万例有症状的非脊髓灰质炎肠道病毒感染者。感染后的临床表现复杂多样。

1. 非特异性热症(夏季流感) 主要在夏季和初秋季节多见,患者急起发热,伴全身不适和头痛;还可以出现上呼吸道症状、恶心、呕吐。患者多在1周内恢复。

2. 新生儿无显著特点的疾病 主要发生在婴儿出生后1周到出生后3个月期间。常出现细菌性败血症样表现,并有较高的病死率。还可并发心肌炎、低血压、肝炎、DIC、脑膜炎及肺炎。

3. 无菌性脑膜炎和脑炎 在确诊的青少年无菌性脑膜炎病例中有90%由肠道病毒引起。典型病例表现为急性发热、寒战、头痛、恶心和呕吐;体检有假性脑膜炎表现。CSF检查通常可见淋巴细胞增多,细胞计数一般不超过 $1000/\mu\text{l}$,葡萄糖和蛋白含量多正常。该病的临床症状常在1周内消失。肠道病毒性脑炎少见,症状比较轻微,预后一般很好。

4. 胸痛或肌痛 急性发热,并伴有胸肌痉挛性疼痛(成年人多见)或上腹部疼痛(儿童多见);疼痛消失时体温下降。可闻及胸膜摩擦音。大多数患者由感染柯萨奇病毒B引起。症状持续数日后消失。

5. 心肌炎和心包炎 急性心肌炎病例中约有1/3由肠道病毒引起(如柯萨奇病毒B)。患者常发生上呼吸道感染,临床表现有发热、胸痛、呼吸困难、心律失常,偶有心力衰竭。还可出现心包摩擦音、心电图ST段和T波异常、血清心肌酶水平升高。有10%的患者进一步发展为慢性扩张型心肌病。还可能出现缩窄性心包炎。

6. 皮疹 肠道病毒感染是引起儿童夏秋季皮疹的主要病因之一。埃可病毒6和9是常见的病原体。

7. 手足口病 可由多种肠道病毒引起,柯萨奇病毒A16或肠道病毒71是最主要的病原体。此病传染性很强,婴幼

儿发病率接近 100%，病程常为 1 周。急性起病，伴发热，手掌或脚掌部出现斑丘疹和疱疹，臀部或膝盖也可出现皮疹。皮疹周围有炎性红晕。疱内液体较少；口腔黏膜出现散在的疱疹，疼痛明显。部分患儿可伴有咳嗽、流涕、食欲不振、恶心、呕吐和头痛等症状。重症病例可有手足口病的临床表现（流行区的婴幼儿可无典型表现），同时伴有肌阵挛，或脑炎、急性迟缓性麻痹、心肺衰竭、肺水肿等。

8. 疱疹性咽峡炎 常由柯萨奇病毒 A 引起，可有发热、咽喉疼痛、吞咽困难，口腔后部出现灰白色疱疹，可形成溃疡，常持续数周。

9. 急性出血性结膜炎 与肠道病毒 70 和柯萨奇病毒 A24 有关。多突然起病，有剧烈眼痛、视物模糊、畏光、流泪、发热和头痛。检查可见明显结膜下出血，出血程度从小的出血点到大块出血。症状一般 10 日内完全缓解。可以并发急性脊髓腰段神经根病和面神经瘫痪。

四、辅助检查

1. 病毒分离 肠道病毒可以存在于粪便、血液、脑脊液、脊髓、眼结膜、分泌物以及咽部、脑、心、肝和皮肤或黏膜的病变部位。可用组织培养法或动物接种法分离病毒，然后用相应的血清抗体鉴定。患者的粪便或咽部标本培养常呈阳性，但咽部分离培养出病毒对疾病的诊断更有意义，因为病毒只在咽部短期存在。如果从 CSF 或血清等体液中分离出病毒，则肠道病毒感染的诊断成立。

2. 血清学检验 患者血清中特异性 IgM 抗体阳性，或急性期与恢复期血清 IgG 抗体有 4 倍以上的升高。双份血清检查法不适用于早期诊断，可作为回顾性诊断；且由于肠道病毒血清型别多，临床使用检测价值有限，多为流行病学调查采用。

3. 核酸检测 由于各型肠道病毒具有共同基因组序列，PCR 能够检测 92% 以上感染人类的肠道病毒血清型。PCR





检测样本用量少、快速、灵敏度高且具特异性,并可通过设计不同的引物进行病毒分型,一般可在收到标本后数小时内提供诊断结果,是目前较理想的诊断技术。CSF 的 PCR 检测具有很高的敏感性和特异性,而且能比培养更快得到结果。血清 PCR 检测也十分有用。各种检测在疾病的早期更容易获得阳性结果。

五、诊断

肠道病毒 EV 71 感染诊疗指南(2008 年版)中制定了肠道病毒 EV 71 的诊断标准,其诊断模式即临床表现 + 病毒学检查可供其他肠道病毒性疾病诊断参考,具体如下:

在流行季节发病,常见于学龄前儿童,婴幼儿多见。

1. 诊断依据

(1) 以发热,手、足、口、臀部出现斑丘疹、疱疹为主要表现,可伴有上呼吸道感染症状。

(2) 部分病例仅表现为手、足、臀部皮疹或疱疹性咽峡炎。

(3) 重症病例可出现神经系统受累、呼吸及循环衰竭等表现。实验室检查可有末梢血白细胞增高、血糖增高及脑脊液改变。脑电图、磁共振、胸部 X 线检查可见异常。

2. 确诊依据 在临床诊断基础上, EV 71 核酸检测阳性、分离出 EV 71 病毒或 EV 71 IgM 抗体检测阳性, EV 71 IgG 抗体 4 倍以上增高或由阴性转为阳性。

六、治疗

尚无特效的治疗药物。应注意隔离,避免交叉感染;注意休息、护理与对症处理。早期可应用板蓝根、利巴韦林等抗病毒药物及维生素 C 等;有惊厥及严重肌痛者给予镇静剂;急性心肌炎伴心力衰竭者应绝对卧床休息,可用利尿剂、小剂量洋地黄等治疗。脑膜炎或脑炎者,应注意降低颅内压。肺水肿应尽早使用正压机械通气。有瘫痪出现者,按脊

髓灰质炎的瘫痪进行护理及治疗。注意维持水和电解质、酸碱平衡,重症病例静脉使用激素、免疫球蛋白等支持治疗。

七、预防

脊髓灰质炎疫苗预防效果甚佳。但是对其他肠道病毒感染尚缺少特异的控制方法。加强监测、提高监测敏感性是控制肠道病毒病流行的关键,而做好个人、家庭和托幼机构的卫生是预防肠道病毒病感染的关键。针对手足口病,卫生部2008年《手足口病预防控制指南》中详细列举了个人预防措施、托幼机构及小学等集体单位的预防控制措施、医疗机构的预防控制措施。其他肠道病毒病可参考执行。其中需重点注意以下几方面:①抓好个人卫生,勤洗手,防止病从口入;②抓好环境卫生、食品卫生,对污染的日常用品、食品消毒处理;③托儿所、幼儿园等单位做好晨间体检,发现疑似患者及时隔离治疗;④及时发现患者,做好疫情报告,早发现、早报告、早诊断、早治疗;⑤尽量少让孩子到拥挤的公共场所,减少污染机会;⑥医疗机构加强预诊,严防交叉感染。

八、预后

脊髓灰质炎流行时病情轻重不同,病死率在5%~10%,大多死于呼吸障碍。接种疫苗地区发病率下降,即使发病,病情也较轻。发热持续预示发生瘫痪的可能性增加。延髓型麻痹及呼吸肌瘫痪者预后差。

其他肠道病毒感染大多预后良好,无CNS并发症者呈自限性过程,并发CNS感染者预后差,有一定的病死率。在所有肠道病毒性脑炎中,以肠道病毒71型预后最差,台湾报道生存率为14%。生存者可有程度不等的长期后遗症,包括肢体力弱,语言不利,甚至需人工辅助呼吸以及管道饲养。

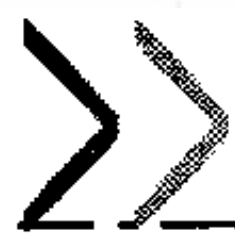
(封 波)





参考文献

1. Tseng FC, Huang HC, Chi CY, et al. Epidemiological survey of enterovirus infections occurring in Taiwan between 2000 and 2005; analysis of sentinel physician surveillance data. *J Med Virol*, 2007, 79:1850 – 1860.
2. Stefania M, Michele M, Giuseppina LR, et al. Molecular identification and typing of enteroviruses isolated from clinical specimens. *J Clin Microbiol*, 2002, 40:4554 – 4560.
3. Chen CH, Hsu BM, Wan MT. Molecular detection and prevalence of enterovirus within environmental water in Taiwan. *Journal of Applied Microbiology*, 2008, 104:817 – 823.
4. Rothart HA, Ahmed A, Hickey S, et al. Diagnosis of enterovirus infection by polymerase chain reaction of multiple specimen types. *Pediatr Infect Dis J*, 1997, 16:409 – 411.
5. Middleton J, Lee BE, Fox JD, et al. Comparison between the clinical and laboratory features of enterovirus and West Nile Virus infections. *J Med Virol*, 2008, 80, 1252 – 1259.
6. Shoja ZO, Tabatabaie H, Shahm Mahmoudi S, et al. Comparison of Cell Culture With RT-PCR for Enterovirus Detection in Stool Specimens From Patients With Acute Flaccid Paralysis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2007, 21: 232 – 236.
7. Rittichier KR, Bryan PA, Bassett KE, et al. Diagnosis and outcomes of enterovirus infections in young infants. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24: 546 – 550.
8. 肠道病毒 EV71 感染诊疗指南(2008 年版). 中华人民共和国卫生部网站. <http://61.49.18.65/newshtml/21723.htm>.
9. 手足口病预防控制指南(2008 年版). 中华人民共和国卫生部网站. <http://61.49.18.65/newshtml/21751.htm>.



一、基础知识

巨细胞病毒是一种疱疹病毒,是人类先天性病毒感染的最常见病原之一,可引起多种不同的感染综合征。人一经感染,除了少数出现临床症状外,大多呈隐性感染。人巨细胞病毒可长期潜伏体内,一旦机体免疫功能下降,病毒即可激活致病。人巨细胞病毒对宿主或组织培养具有高度种属特异性,其特征性病变为受染细胞体积明显变大,核内和胞质内出现包涵体,因而又称“巨细胞包涵体病”。巨细胞病毒感染遍布全球,不同国家和地区的资料显示,人群中的感染率高达40%~100%,美国约有1%新生儿感染巨细胞病毒。巨细胞病毒归属于 β -疱疹病毒亚科,是人疱疹病毒中最大的一组病毒,呈球形,直径为200nm。其内核为64nm,含病毒DNA。蛋白质衣壳为一直径110nm,由壳粒构成的对称二十面体。衣壳周围有一含类脂的被膜,被膜之外是直径为180~200nm的含脂囊膜。人巨细胞病毒为线性双链DNA,全长240kb。

二、流行病学

1. 传染源 患者和无症状感染者,可间歇性从唾液、尿液、子宫颈和阴道分泌物、精液、乳汁等中排出病毒。

2. 传播途径

(1) 垂直传播:巨细胞病毒可通过胎盘、产道及泌乳由母体传染给子代,是宫内感染最常见的病毒之一。





(2) 水平传播:由接触巨细胞病毒阳性分泌物引起,在人群中的感染大多为隐性感染。

(3) 医源性感染:巨细胞病毒可通过输血、器官移植等传播。免疫功能正常者大多属于亚临床型,在血液病、肿瘤患者、移植受体等免疫功能低下者则引起严重感染,甚至危及生命。

3. 人群易感性 年龄越小,易感性越强。年龄大,隐性感染率高。宫内感染可致胎儿畸形。当患者免疫功能下降时,体内的病毒可被激活。

三、临床表现

1. 先天性感染 其临床表现轻重不一,典型患者表现为皮肤瘀点、黄疸伴肝脾大。其他症状包括脉络膜视网膜炎、血小板减少性紫癜、小头畸形、大脑钙化、肺炎。中枢神经系统、内耳及眼脉络膜被累及是先天性 CMV 感染的独特表现。严重感染的患儿预后差,可出现嗜睡、惊厥、呼吸窘迫综合征,死亡率达 20% ~ 30%,幸存者以后也常有运动障碍、耳聋、智力障碍。可出现房间隔缺损、室间隔缺损等。实验室检查可见淋巴细胞增多、异型淋巴细胞、血小板减少、肝功能异常,脑脊液蛋白水平增高。

2. 围生期感染 新生儿可因母乳喂养或接触感染的母体分泌物而感染。大多数患儿无症状,但可发生间质性肺炎,出现气促、咳嗽、肋间隙凹陷等。早产儿危险性大,以神经肌肉受损为主,但脉络膜视网膜炎、小头畸形少见。

3. 巨细胞病毒单核细胞增多症 儿童感染后多无症状,正常成人可表现为隐性感染。嗜异性抗体阴性的单核细胞增多症是最常见的。主要症状为发热、头痛、脾大,不同于 EB 病毒感染,咽炎、淋巴结病少见。化验外周血淋巴细胞增多、可见异型淋巴细胞,肝损害,大多数患者可完全恢复。

4. 免疫缺陷者的巨细胞病毒感染 巨细胞病毒感染的免疫抑制患者常出现发热、不适等全身症状,及呼吸急促、干

咳、局限性或广泛性胃肠疾病、肝炎、脑炎、脑室脑炎、视网膜炎、甚至失明。器官移植后 1~4 个月发生巨细胞病毒感染的风险最高,移植器官是移植后巨细胞病毒感染的易感器官。巨细胞病毒感染是 AIDS 患者的重要病原体,可引起视网膜炎、结肠炎等。

四、辅助检查

1. 细胞学检查 从患者的分泌物或受染的组织中可见到核内和(或)胞质内含包涵体的巨大细胞,其周围有一条明亮带。

2. 抗体检测 具有简便、快速、敏感性及特异性高等特点,特异性 IgM 阳性说明为活动性感染。

3. 抗原或特异性核酸检测 在白细胞中检测巨细胞病毒抗原(pp65)或在血、脑脊液和组织中检测巨细胞病毒 DNA。抗原检测使免疫缺陷患者的早期诊断成为可能。这些方法比培养提前获得阳性结果,从而可对患者早期进行干预和治疗。

4. 病毒分离 是最直接的诊断方法,培养 24 小时后可查见包涵体,细胞病变需 2~6 周能查见。

五、诊断

1. 病史 婴幼儿患者的母亲在妊娠期有巨细胞病毒感染史,患儿出现先天性畸形、黄疸消退缓慢、肝脾大等;儿童或成人出现嗜异性抗体阴性的单核细胞增多症、间质性肺炎、原因不明的肝炎;免疫抑制患者出现发热、呼吸急促、干咳、肝炎、脑炎等表现,出现以上情况应考虑诊断。

2. 辅助检查 巨细胞病毒感染的诊断不能单独依靠临床,单层人成纤维细胞培养病毒;检测 pp65 或在血、脑脊液和组织中检测巨细胞病毒 DNA;抗体滴度四倍以上或持续的升高可以诊断。





六、治疗

1. 更昔洛韦 是一种无环的脱氧鸟嘌呤核苷同功异质体,在受感染的细胞中抑制 DNA 聚合酶的活性,是目前首选的治疗药物,广泛用于 CMV 相关综合征,如肺炎、胃肠道感染、肝炎,可预防移植受者的 CMV 疾病。对 AIDS 患者巨细胞病毒性视网膜炎及结肠炎,使用更昔洛韦(5mg/kg 静脉注射,bid)或缙更昔洛韦(900mg,口服,qd)连续使用 14~21 天。骨髓移植受体巨细胞病毒肺炎可联合使用更昔洛韦及巨细胞病毒免疫球蛋白。不良反应:中性粒细胞减少、肝损害、恶心、呕吐、皮疹等。

2. 膦甲酸钠 是一种非竞争性 DNA 聚合酶抑制剂,常用于不能耐受更昔洛韦或更昔洛韦治疗无效患者。不良反应:肾毒性、胃肠道症状、贫血、电解质紊乱。2 周诱导治疗(60mg/kg,q8h)后,90mg/kg 每天一次维持治疗。

3. 西的氟韦 是一种胞嘧啶核苷酸类似物,可用于 CMV 感染,特别是视网膜炎。静脉内给药用于治疗对更昔洛韦或膦甲酸钠不耐受或者治疗无效患者。

近年来研究证实,在实体器官移植时预防巨细胞病毒感染可减少巨细胞病毒感染所带来的间接影响,包括移植物功能衰竭、急性及慢性排斥、患者病死率、心脏并发症及动脉硬化等。肾移植患者的研究表明:血清学阳性受体、血清学阳性或阴性的供体,应用抗淋巴细胞类产品的免疫抑制治疗,建议预防性抗病毒治疗;血清学阴性受体、血清学阳性供体,应用抗淋巴细胞类产品的免疫抑制治疗,建议预防性抗病毒治疗;血清学阴性受体、血清学阳性供体,应用传统免疫抑制治疗,建议预防性抗病毒治疗;血清学阴性受体、血清学阴性供体,接受任何免疫抑制治疗,不需要预防性抗病毒治疗。

七、预后

预后取决于患者年龄及免疫功能状态,先天性感染及免

疫缺陷者预后差。成年人及免疫功能正常者病情常为自限性。如条件允许,尽量用巨细胞病毒血清学阴性的供体器官移植给巨细胞病毒血清学阴性的受体。

(马 慧)

参考文献

1. 斯崇文,贾辅忠,李家泰. 感染病学. 北京:人民卫生出版社,2004. 204 - 209.
2. Braunwald Fauci, Kasper Hauser, Longo Jameson. 哈里森内科学,第15版. 北京:人民卫生出版社,2003. 1380 - 1384.
3. Bueno J, Ramil C, Green M. Current management strategies for the prevention and treatment of cytomegalovirus infection in pediatric transplant recipients. *Pediatr Drugs*, 2002, 4: 279 - 290.
4. Pescovitz MD. Benefits of cytomegalovirus prophylaxis in solid organ transplantation. *Transplantation*, 2006, 82 (Suppl 2) : 4 - 8.
5. Jassal SV, Roscoe JM, Zaltzman JS, et al. Clinical practice guidelines: prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 1998, 9: 1697 - 1708.



第四十九章



Epstein-Barr 病毒感染

一、基础知识

EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)属于人类疱疹病毒,为线性双链 DNA 病毒,于 1964 年由 Epstein 等首次从非洲伯基特淋巴瘤患者中分离得到。EB 病毒感染在全世界分布广泛,儿童感染通常不引起临床症状或仅有轻微临床症状,青少年感染可引起临床症状,1/3 可表现为典型传染性单核细胞增多症,成人 90% 以上可测出抗体。EB 病毒感染与伯基特淋巴瘤和未分化鼻咽癌的发生有关。新近发现 EB 病毒感染也与许多其他疾病有关,如 EB 病毒相关嗜血细胞综合征、慢性活动性 EB 病毒感染、T 细胞淋巴瘤、NK 细胞白血病或淋巴瘤、免疫功能低下患者的淋巴细胞增生性疾病、霍奇金病、脓胸相关 B 细胞淋巴瘤、平滑肌肿瘤、胃癌等。

二、流行病学

1. 传染源 病毒携带者和患者是本病的传染源。EB 病毒感染后可长期潜伏在成人体内,可感染循环的 B 淋巴细胞,进入唾液和生殖道分泌物,10% ~ 20% 的成人唾液中可培养出 EB 病毒。排毒时间可持续数周到数月。

2. 传播途径 经口密切接触为主要传播途径,飞沫传播虽有可能但并不重要。偶可经输血传播,性接触可能也是传染性单核细胞增多症的传播途径之一。母婴垂直传播少见。

3. 易感人群 不论种族、性别均可感染本病。发病以 15 ~ 30 岁的年龄组为多,6 岁以下多呈不显性感染,或表现为

轻症咽炎或上呼吸道感染。35 岁以上患者少见。一次得病后可获较持久的免疫力,再次发病不常见。发展中国家和贫穷社会的儿童发病率高,2~3 岁的儿童达 20%~80%。发达国家青少年原发性感染多见,30%~50% 的病例表现为传染性单核细胞增多症。

4. 流行特征 EB 病毒感染呈世界性广泛分布。居住条件影响该病的传播。卫生条件差,居住拥挤容易导致该病传播。发展中国家和贫穷社会的儿童发病率比发达国家高。发病无明显季节性,多呈散发性,一年四季均可发病,兄弟姐妹可同时发病,在幼儿机构、学校、军队等团体中易有较大规模的流行。

三、临床表现

(一) 急性感染性疾病

1. 传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM) 是 EB 病毒原发感染的典型临床表现。潜伏期 5~15 天,一般为 10 天。起病急缓不一,近半数有前驱症状,如全身不适、头痛、头昏、畏寒、鼻塞、恶心、呕吐、食欲不振、稀便等。病程自数日至 6 个月不等,但多数为 1~3 周。偶有复发,复发时病程较短,病情也较轻。本病主要临床表现包括发热、淋巴结肿大、咽峡炎、皮疹、肝脾大等。可有神经系统并发症,包括病毒性脑膜炎、脑膜脑炎、脊神经根炎、脑干脑炎、周围神经炎、急性多发性神经根炎等;呼吸系统并发症可表现为病毒性肺炎;心血管系统并发症可表现为病毒性心肌炎;肾脏受累时可发生类似肾炎变化;少数病例可发生腮腺肿大。

2. 致死性传染性单核细胞增多症(fatal infectious mononucleosis) 又名 X 连锁淋巴组织增生综合征(X-linked lymphoproliferative syndrome)。带有此基因的患者感染 EB 病毒后,一半以上于数周内死亡,即使存活,发生高 γ -球蛋白血症和淋巴瘤的风险明显增高,无法控制 T 和 B 细胞增殖。

3. EB 病毒相关嗜血细胞综合征(EBV-associated he-



mophagocytic syndrome, EBV-AHS) 患者表现发热时间延长、肝脾大、全血细胞减少、凝血障碍。淋巴结形态学检查或骨髓检查可见明显吞噬红细胞或有核红细胞现象。

4. 贾-克综合征 (Gianotti-Crosti syndrome) 为儿童的一种特征性的皮疹性肢皮炎(面部、臀部、肢体包括手掌和足底的对称性皮疹), 症状包括全身乏力、低热、淋巴结肿大和肝脾大。该病为良性自限性疾病。

5. 原发或继发免疫移植患者感染 EB 病毒 最典型表现是持续发热、淋巴结病和肝脾大。艾滋病患者可发生舌部毛状白斑。

(二)慢性感染性疾病

少数病例病程可迁延数月, 甚至数年, 称为慢性活动性 EB 病毒感染。该病可发生于任何年龄, 无性别差异。约 1/3 的儿童患者有蚊虫过敏史。典型临床症状包括发热、肝脾大、贫血和淋巴结肿大。该病预后差, 约一半患者在发病 4 ~ 5 年内死亡。主要死因包括肝衰竭、心衰竭、各种淋巴瘤、机会性感染、EB 病毒相关嗜血细胞综合征。

(三)EB 病毒相关恶性肿瘤

主要分为两种类型: 血液性或非血液性。前者包括 B 细胞淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤、NK 细胞淋巴瘤和霍奇金病等; 后者包括鼻咽癌、胃癌、淋巴上皮样癌、平滑肌肉瘤等。

四、辅助检查

EB 病毒感染引起的传染性单核细胞增多症患者外周血可出现异常淋巴细胞, 嗜异性抗体和 EB 病毒特异性血清标志物。外周血检查异常淋巴细胞 > 10% 有诊断意义。异常淋巴细胞在疾病开始时出现, 持续到疾病恢复。嗜异性抗体通常在发病第 1 周末出现, 有时延迟至发病第 3 周或第 4 周, 可持续数月阳性, 但有 5% ~ 15% 的患者嗜异性抗体阴性。这些患者需查 EB 病毒特异性血清标志物。抗病毒膜壳抗原 (VCA) 抗体出现早, 可持续终生。抗 VCA - IgM 抗体阳性代

表新近感染,但复发感染抗体水平低,并且与其他疱疹病毒存在交叉反应。抗 EB 核抗原(EBNA)抗体在病后 1 个月出现,终生维持低滴度。因此高滴度 VCA 抗体和阴性抗 EBNA 抗体提示新近感染,同时阳性则提示既往感染。持续的抗早期抗原抗体(抗-EA)、抗弥漫性早期抗原抗体(抗-D)和抗限制性早期抗原抗体(抗-R)可能与严重疾病、鼻咽癌(抗-D)、伯基特淋巴瘤(抗-R)有关,但对诊断传染性单核细胞增多症无用。病毒分离并不实用。PCR 可用于检测 EB 病毒 DNA。与 EB 病毒感染的相关疾病的诊断依据包括临床表现及实验室检查证实有 EB 病毒感染的相关证据。

五、诊断

根据流行病学史、临床症状、典型血象以及阳性嗜异性抗体阳性可作出明确诊断,要重视散发病例的诊断。有条件的实验室可做 EB 病毒抗体检测,以辅助诊断。单次检查抗体阴性,尤其在发病初期并不能除外诊断,应根据病程多次进行复查。

无条件开展实验室血清学检查时,应根据临床症状和外周血象作出临床诊断。

六、治疗

EB 病毒感染患者主要以对症治疗为主,95% 以上的患者可顺利恢复。小部分患者可发生脾破裂,因此疾病的急性期应限制患者的活动量,不能进行举重等活动。确诊有脾破裂者应紧急外科处理。如发现黄疸,应按病毒性肝炎的处理原则治疗。继发细菌感染时可酌情选用抗生素。皮质类固醇激素对减轻喉头水肿和改善重度中毒症状有益,可使炎症迅速消退,其剂量如泼尼松 30~60mg/d,分次口服,4 天后快速递减剂量,直至停药。对于中枢神经系统并发症、血小板减少性紫癜、自身溶血性贫血、心肌炎、心包炎等可用肾上腺皮质激素治疗。但肾上腺皮质激素治疗仅能改善症状,但不



能缩短病程。少数病例有血小板减少伴严重出血倾向,而对肾上腺皮质激素疗效不良者,可给予免疫球蛋白静脉滴注。EB病毒DNA聚合酶对阿昔洛韦敏感,后者可减少EB病毒复制水平。尽管如此,阿昔洛韦对临床症状改善作用有限。

EB病毒相关嗜血细胞综合征可采用血浆置换治疗,也可采用抑制活化T淋巴细胞的药物。

EB病毒诱发的淋巴组织增生性疾病治疗时应尽可能减少免疫抑制,艾滋病患者发生口腔毛状白斑时应选用阿昔洛韦。

如果证实存在淋巴瘤,可采用化疗或干细胞移植治疗。

七、预后

EB病毒引起的急性感染预后良好,病死率为1%~2%,死亡主要是由于严重并发症,如脑干脑炎、脾破裂、心肌炎、继发感染等;而慢性活动性EB病毒感染预后差,约一半患者在发病4~5年内死亡,EBV-AHS预后也差,病死率高,且发病年龄越小预后越差,一半以上患者死亡。若诱发恶性肿瘤,预后极差。如发现抗早期抗原抗体(如抗-D或抗-R),则提示鼻咽癌、伯基特淋巴瘤发生的风险增加。

(秦恩强 赵敏)

参考文献

1. Kawa K. Epstein-Barr virus-associated diseases in humans. *Int J Hematol*, 2000, 71: 108 - 117.
2. Tsuchiya S. Diagnosis of Epstein-Barr virus-associated diseases. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2002, 44: 227 - 238.
3. Junker AK. Epstein-Barr virus, 2005, 26: 79 - 85.
4. Gershburg E, Pagano JS. Epstein-Barr virus infections: prospects for treatment. 2005, 56: 277 - 281.
5. Kutok JL, Wang F. Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases. *Annu Rev Pathol*, 2006, 1: 375 - 404.

6. 戚东桂,刘荣. Epstein-Barr 病毒相关疾病的研究现状. 国际免疫学杂志,2006,29:252 - 253.
7. Klein E, Kis LL, Klein G. Epstein-Barr virus infection in humans: from harmless to life endangering virus-lymphocyte interactions. Oncogene,2007,26:1297 - 1305.
8. Rezk SA, Weiss LM. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. Hum Pathol,2007,38:1293 - 1304.
9. Delecluse HJ, Feederle R, O'Sullivan B, et al. Epstein Barr virus-associated tumours: an update for the attention of the working pathologist. J Clin Pathol. 2007,60(12):1358 - 1364.
10. 郭龙. EB 病毒与非肿瘤性重症疾病. 中国实用儿科杂志,2008,23:64 - 66.
11. 赵晓庆,张宝玺,吴晓莉. 慢性活动性 EB 病毒感染 3 例报告并文献复习. 临床内科杂志,2008,26:480 - 482.
12. 王学文. EB 病毒相关的 NK 细胞淋巴增殖性疾病的诊断和治疗. 现代肿瘤医学,2009,17:357 - 361.
13. 易世红,苏盈盈,张国梁. EB 病毒检测及 EB 病毒感染相关疾病的分析. 中国卫生检验杂志,2009,19:26.





第五十章



组织胞浆菌病

一、基础知识

组织胞浆菌病(histoplasmosis, HP)分美洲型和非洲型。美洲型由荚膜组织胞浆菌(histoplasma capsulatum)所引起;非洲型由荚膜组织胞浆菌杜氏变种(histoplasma var. duboisii)和马皮疽荚膜组织胞浆菌(histoplasma farciminosus)引起。该菌属于真菌门,半知菌纲,从梗胞科,属于双向性真菌,在自然环境中或25~35℃培养时呈真菌型(菌丝相),在组织内或营养丰富的37℃培养时呈酵母型(组织相)。

二、流行病学

1. 传染源 因组织胞浆菌的生长需要有机氮,因此,鸟类、蝙蝠的排泄物中常能分离出该菌,鸡、鸟、猫、狗、鼠等均可作为传染源。未见有人与人之间的传播报道。

2. 传播途径 通过吸入孢子感染肺组织,多因建筑物爆破、砍伐树木、进入洞穴等感染,也可经皮肤、胃肠道黏膜感染。

3. 易感人群 人群普遍易感,其中婴幼儿、老年、免疫缺陷者多见,尤以器官移植、接受激素或细胞毒药物治疗者及AIDS患者为主,实验室工作人员也有一定的危险性。

三、临床表现

1. 急性肺部感染 表现为发热、寒战、头痛、干咳、胸骨后疼痛等症状,潜伏期长短及病情轻重与吸入的孢子量和免

疫状态相关。严重者可出现呼吸困难。约有 10% 的患者出现肺外表现,包括关节痛、结节性红斑、多形红斑等,以青年女性多见。并发症包括支气管结石、纵隔肉芽肿、组织胞浆菌瘤、急性心包炎、气管、支气管梗阻等。X 线胸片变化较大,大部分正常,部分有斑点状或片状浸润、纵隔和肺门淋巴结肿大,甚至出现粟粒性浸润病变。

2. 慢性肺部感染 常发生在患有 COPD 的中年男性,呈慢性进行性发病,常发展为纤维化和大量肺组织的破坏性空洞。表现为咳痰、发热、消瘦、盗汗。胸片表现为肺尖部间质性浸润。

3. 播散性组织胞浆菌病 多见于免疫抑制患者和婴幼儿,急性者未经治疗可在数周内死亡,表现为高热、寒战、衰竭、不适、食欲不振、肝脾大、贫血。免疫系统正常的患者表现为进行性、慢性过程,可见肝脾大、肾上腺破坏,60% 有黏膜溃疡,累及口腔、喉部、唇、鼻、龟头等部位。为无痛性损害,有特征性的边缘隆起,部分慢性患者可并发脑膜炎、心内膜炎及消化道溃疡。

4. 局限性皮肤黏膜感染 临床少见,黏膜表现为局部红斑、斑块、溃疡等,见于口腔、咽喉、舌、唇、外耳道等处,皮肤表现为丘疹、结节、脓疱和溃疡。病前多有外伤史。

5. 眼部组织胞浆菌病 视力丧失,伴有脉络膜穿孔、斑状新血管膜、视神经乳头周围瘢痕或萎缩三联征者,为被假定的眼部组织胞浆菌病综合征(POHS),发病机制被认为与局部对组织胞浆菌的过敏反应有关。

6. 非洲型组织胞浆菌病 由杜氏变种引起,主要累及皮肤、淋巴结及骨组织,常引起皮下脓肿。

7. 无症状性感染 90% ~ 95% 的患者(亦有文献报道为 50%)属于无症状性感染,仅能通过皮肤试验阳性证实既往感染,部分患者 X 线检查发现肺或其他脏器有钙化灶。

四、辅助检查

1. 涂片镜检和真菌培养 可从血、痰、皮肤损害及肝、





脾、骨髓穿刺标本涂片或培养,从患者体内检出组织胞浆菌是诊断组织胞浆菌病的金标准,但该菌生长缓慢,需要4周,培养法难以用于早期诊断。

2. 组织病理检查 组织病理学可进行快速诊断,但敏感性只有50%。表现为中央增生,周围成肉芽肿样改变,愈合后成纤维化。组织细胞内可找到孢子,HE染色示圆形或卵圆形小体,周有如荚膜的透亮晕。直径 $2\sim 4\mu\text{m}$ 。

3. 皮肤试验 因其不能鉴别既往和现症感染,且有可能诱导抗体产生干扰血清试验,故不推荐作诊断试验。

4. 血清学试验 补体结合试验和免疫扩散试验是HP的标准血清学方法。补体结合试验中95%以上的患者呈阳性结果。

5. 抗原检测 检测尿中的抗原的敏感性(92%)高于血清中抗原(60%~86%)。在播散性感染患者抗原检测的敏感性(92%)高于急性肺部感染患者(75%~80%),检测AIDS患者尿中抗原的敏感性为95%。抗原检测可用于评价疗效,如果血液和尿液中的抗原浓度不下降,则说明治疗失败。抗原检测亦可用于检查复发。

6. 分子诊断 PCR可扩增荚膜组织胞浆菌H抗原基因。该法高度敏感和特异,可检测出相当于10个酵母菌细胞的基因组物质,而不与其他细菌或真菌病原发生交叉反应。

五、诊断

有流行病学史,出现发热、咳嗽、肝脾大等症状要高度怀疑本病,真菌检查阳性可以确诊。本病临床与病理表现极易与马尔尼菲青霉病混淆,需注意鉴别。其他应注意鉴别诊断的疾病有肺结核、支原体感染、淋巴瘤、传染性单核细胞增多症、布鲁氏菌病等。

六、治疗

美国传染病学会2007年修订了组织胞浆菌病临床治疗

指南,根据该指南,推荐的治疗方案如下:

1. 轻度至中度急性肺组织胞浆菌病 在通常情况下无需采取治疗。对于症状持续时间 > 1 个月的患者,建议采用伊曲康唑 200mg, tid, 持续 3 天, 然后改为 200mg, qd 或 bid, 6 ~ 12 周。

2. 中度和重度急性肺组织胞浆菌病 两性霉素 B 脂质剂型 3.0 ~ 5.0mg/(kg · d), iv, 连续给药 1 ~ 2 周; 之后改用伊曲康唑 200mg, tid, 共 3 天; 随后再改为 200mg, bid, 共 12 周。

3. 慢性空洞性肺组织胞浆菌病 伊曲康唑 200mg, tid, 连续给药 3 天, 然后改为 qd 或 bid, 至少持续给药 1 年。

4. 进行性播散性组织胞浆菌病 两性霉素 B 脂质体 3.0mg/(kg · d), 连续给药 1 ~ 2 周, 然后改为伊曲康唑 200mg, tid, 共给药 3 天, 之后再改为 200mg, bid, 至少持续 12 个月。

5. 针对免疫抑制患者的预防治疗方案 对于居住在组织胞浆菌病发生率超过 10/100 患者年地区而且 CD4 细胞数 < 150 cells/mm 的 HIV 感染者, 推荐使用伊曲康唑 (20mg/d) 进行预防治疗。

七、预后

急性肺部感染多数可自愈, 慢性者部分可自愈, 部分因进行性呼吸衰竭死亡。播散性感染如不治疗多在数周内死亡, AIDS 患者感染后预后较差。

(张 昕 赵 敏)

参考文献

1. Wheat LJ, Conces D, Allen SD, et al. Pulmonary histoplasmosis syndromes: recognition, diagnosis, and management. *Semin Res Pir Crit Care Med*, 2004, 25: 129.

2. Wheat L J, Conolly P, Haddad N, et al. Antigen clearance during treatment of disseminated histoplasmosis with Itraconazole versus fluconazole in pa-





tients with AIDS. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46:248.

3. Wheat L J, Connolly-Stringfield P, Blair R, et al. Histoplasmosis relapse in patients with AIDS; detection using Histoplasmosis capsulatum variety capsulatum antigen levels. Ann Intern Med, 1991, 115:936.

4. McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection; randomized, placebo-controlled double-blind study. Clin Infect Dis, 1999, 28:1049.



芽生菌病(blastomycosis),又称皮炎芽生菌病(blastomycosis dermatitidis)或北美芽生菌病或 Gilchrist 病,由皮炎芽生菌(blastomyces dermatitidis)感染引起,该菌多由呼吸道侵入人体,然后播散至身体各部位。主要侵犯肺、皮肤及骨骼等器官,表现为慢性化脓性肉芽肿性病变。

一、基础知识

1. 真菌与人类 真菌(fungus)是一大类真核细胞型微生物,以腐生或寄生方式生存,在自然界分布广泛、种类繁多、数量巨大,目前已有一万个属、数十万个种,其中绝大多数有益于人类,如酿酒、发酵、生产抗生素等,也有些对人类有害,引起人类及动植物疾病。近年来,由于抗生素、抗肿瘤药、免疫抑制剂等的滥用,器官移植、介入治疗技术的开展,艾滋病、糖尿病、恶性肿瘤等引起机体免疫功能低下等原因,导致真菌发病率,尤其机会致病性真菌引起的感染有明显上升趋势,应引起高度重视。

2. 芽生菌病发病机制与病理改变 感染多发生于吸入散布在空气中的孢子后,肺常为原发感染灶,一些患者感染后不波及其他器官而消退,另一些感染者可侵及皮肤、骨、前列腺和其他脏器。损伤的皮肤接触病菌亦可导致感染。病菌侵入途径与临床表现密切相关,如通过呼吸道感染,首先引起原发性肺部感染,如不及时治疗,往往经血循环扩散至全身。如从损伤的皮肤传入,损害常为局限性、小片,病程自限。发病与机体抵抗力密切相关,机体抵抗力强时常表现为





局限性损伤,否则为播散性。细胞介导的免疫功能对防止本病菌扩散的作用较体液免疫功能更为重要。基本病理变化为化脓性肉芽肿,在巨细胞或微脓肿可见厚壁、芽生孢子伴中性粒细胞浸润,有上皮样细胞形成和不同程度的纤维化。芽胞须与隐球菌、球孢子菌或鼻孢子菌鉴别。

二、流行病学

1. 流行病学现状 该病首先于1894年由美国皮肤病学家 Gilchrist 报告,当时题目为原虫性皮炎,认为是一种原虫感染。1896年才确定其病原菌为真菌,并命名为皮炎芽生菌病。本病主要流行于美国、加拿大和墨西哥,非洲也有不少报告,南美、欧洲和亚洲少见。任何年龄都可发病,以20~50岁最多见,男性(9:1)多发,常侵犯与土壤接触的户外工作者或郊游者。狗和马等动物亦可被感染,但至今尚无动物传给人或人与人直接互相传播的报告。我国1991年陆续有病例报告。在HIV感染者或其他免疫受损的患者中,该病的发病率和严重性似乎有所增加。

2. 病因学 本病病原菌为皮炎芽生菌,属双相型真菌,对环境温度敏感。在体内或37℃培养时呈酵母型,在25℃人工培养变为丝状型,以出芽繁殖,每个细胞仅出一个芽。其有性期(*Ajellomyces dermatitidis*)属裸囊菌科,可能存在于土壤或腐木内,通过呼吸道或皮肤侵犯人体,也可感染马、狗等动物。该菌自然生活环境为土壤,较难成功分离,在室温下以真菌方式生长,能生长于富含畜禽动物排泄物,潮湿腐败酸性有机物的泥土中,极少数也可从海狸堤附近或饲养畜禽场所的泥土里分离到。可感染狗和人。吸入肺中的孢子体在37℃时转变成侵袭型大酵母菌,通常形成8~15μm(有时可达30μm)的宽基芽体。

三、临床表现

该病临床表现各异,可以无症状,也可表现为感冒症状、



肺炎等,一般潜伏期 30 ~ 45 天,肺部最先受累,可侵犯皮肤、骨骼、前列腺和脑等多系统。临床根据传入途径和发病部位的不同,本病可分为下列三型:

1. 原发肺芽生菌病 约 1/2 以上的患者在吸入空气中的皮炎芽生菌孢子后并无症状,常常在感染波及到其他器官后肺部病灶才被发现。其他患者可表现为急性或慢性进行性肺部感染。急性肺芽生菌病早期临床表现类似流感,可有干咳、低热、胸痛等轻度呼吸道症状,病情逐渐加重,损害蔓延或出现化脓性改变,咳脓痰或痰中带血、体温明显升高、乏力、气促、盗汗,或伴发胸膜炎、纵隔淋巴结肿大。早期胸片常无特异性,表现为肺节段性或肺叶实变,常见于肺下叶;有时胸片显示纵隔阴影扩大,类似结核。后期两肺显示不规则形或大量粟粒性病灶,严重时引起血源性播散。大多数患者在症状持续 2 ~ 12 周后痊愈,但部分患者在数月后又发生其他肺部感染。其他患者则转为慢性肺部感染或播散感染。

慢性肺芽生菌病表现类似结核,胸片表现比急性期明显,包括实变、纤维结节性浸润、团块状损害、弥漫性浸润、胸膜增厚及胸腔积液。

2. 原发皮肤芽生菌病 通过损伤的皮肤在接种处产生丘疹或结节,以后化脓,近端淋巴结肿大,好发于暴露部位,预后良好。较少见。

3. 播散型芽生菌病 多数从肺、少数从其他部位通过血液循环散播到皮肤、骨关节、中枢神经系统、泌尿生殖系统、淋巴系统、肾上腺、眼等部位,引起多部位芽生菌病,但消化道很少被侵犯。

皮肤芽生菌病约 70% 以上由播散性芽生菌病引起,损害好发于面部、上肢、颈部和头皮,开始可以是丘疹或结节,以后化脓破溃,形成无痛性,边界不规则隆起的疣状损害或溃疡。在溃疡的边缘再出现丘疹、结节和化脓,不断向周围扩大,边缘高起约 1 ~ 3mm,逐渐向中央倾斜,色暗红,压之有少量脓液流出,查菌阳性。同时破损中央部分逐渐愈合,留下



萎缩性瘢痕,类似疣状皮肤结核。继发皮损较大较多,可有全身性症状。

约 30% 的播散型芽生菌病患者发生骨关节损害,脊柱、肋骨及胫骨、股骨等长骨常被侵犯,表现为骨髓炎、骨膜炎,甚至化脓性关节炎,有疼痛和功能性障碍。长骨感染多始于骨髓或关节下部位,X 光显示界限清楚的骨质溶解。骨损害往往在相邻组织形成脓肿,播散到相邻关节。芽生菌性关节炎可有肘、膝、踝关节肿胀、疼痛、运动受限。

15% ~ 30% 的播散型芽生菌病可有泌尿生殖系统受累病变,男性可有前列腺、附睾或睾丸炎。

艾滋病患者感染芽生菌时约 40% 可累及中枢神经系统;非艾滋病性芽生菌病患者中,脑芽生菌病临床罕见,仅有 2.5% 患者累及中枢神经系统。芽生菌经血行播散至脑,表现为脑膜炎、脑脓肿、脑和脊髓硬膜外损害,甚至可见脑芽生菌瘤。脑膜炎往往发生在疾病晚期;脑脓肿或肉芽肿一般多发。CT 显示等密度或轻度高密度影,周围可见水肿。

其他类型的播散型芽生菌病包括淋巴结炎、脉络膜炎和内眼炎等。

四、辅助检查

(一)病原学检查

1. 直接涂片镜检 取脓液、痰、脑脊液等作氢氧化钾涂片,可见具有遮光性、厚壁、圆形或卵圆形、8 ~ 15 μm 直径的芽生孢子,芽颈粗,单芽生,胞浆内有少数颗粒,无荚膜,可判定为皮炎芽生菌。非典型的皮炎芽生菌细胞有时可与单极或非出芽的其他酵母型真菌相鉴别,如隐球菌可有发芽孢子,但芽颈较细,发芽可以延长为芽管;副球孢子菌有多个发芽孢子;杜波组织胞质菌有发芽孢子,但芽颈较细,发芽孢子可以生长到母细胞大小,外观犹如 2 个孢子相连;白念珠菌有芽生孢子同时可有假菌丝。芽生菌 PAS 染色镜下的典型特征是有宽基芽孢的厚壁酵母细胞,可观察到白色绒毛状菌

丝生长,37℃时呈褐色、有皱褶的酵母样菌落生长。

2. 培养 为双相真菌。在葡萄糖蛋白胨琼脂,25℃,10天后开始生长,典型菌落为白色短的绒毛状菌丝,边缘整齐,背面为棕黄色。镜检见1~2μm宽的分隔菌丝,在分生孢子柄的顶端可见单个、3~5μm大小、圆形或梨形小分生孢子。在血琼脂,37℃,呈酵母型生长,镜检与直接检查相同。

(二) 组织病理学检查

主要表现为化脓性肉芽肿,在早期的溃疡内及晚期的巨细胞内均可找到厚壁芽生孢子。荧光抗体检查对发现病理标本内真菌有帮助,结合临床,可作出诊断。

(三) 芽生菌素皮肤试验

皮内试验可与球孢子菌素、组织胞质菌素出现交叉反应,故最好三者同时进行,利于对照。皮肤芽生菌素试验对原发性芽生菌病有参考价值,对继发性病例则无意义。

(四) 血清学试验

由于假阳性及假阴性发生率较高,血清学试验诊断价值有限。免疫扩散法特异性较高,阳性反应可作为芽生菌病的诊断依据,但在10%播散性感染和60%以上的局限性感染中出现阴性反应。补体结合(CF)试验如效价不断升高,表示病情恶化。

(五) 肺部 CT

肺芽生菌病患者胸部CT表现为包块和(或)实变伴空气支气管相,肺门处的肺实质病变可见中等大小结节和卫星病灶,胸膜病变,肺门或纵隔淋巴结肿大。需与其他肺炎、假性淋巴瘤、恶性淋巴瘤鉴别。

五、诊断与鉴别诊断

芽生菌病的诊断主要依靠临床表现、真菌检查、病理检查等综合判断,确诊有赖于真菌检查。鉴别诊断包括肺、皮肤、骨骼以及其他器官化脓性肉芽肿疾病,尤其注意与肺结核、肿瘤、着色芽生菌病、肺球孢子菌病、副球孢子菌病等鉴



别。流行区域较少重叠。对来自流行区的患者,尤其是用抗结核治疗无效者,就要结合真菌检查和肺部检查等确诊。对其他 50% 的肺外型患者,尤其是慢性皮肤肉芽肿,可结合病理及真菌检查,帮助确诊。

脑芽生菌病少见,其临床表现、影像学 and 脑脊液检查均无特异性,容易误诊。小脑组织活检,HE 染色见血管周围有大量的炎性细胞浸润,脑组织中有大量孢子,有出芽现象;PAS 染色亦见大量芽胞菌,胞壁呈红色,并有出芽现象而确诊。因此,对表现不典型的颅内占位性病变,应尽早行脑组织活检并作特殊的实验室检查,以明确有无颅内真菌感染。

六、治疗

无免疫功能受损的轻、中度慢性芽生菌病患者口服伊曲康唑有效,200mg/d,疗程 6 个月,或在病灶愈合后至少 3 个月。若病情无明显好转或有加重迹象,剂量可提高至 400mg/d。酮康唑同样有效,初始剂量为 400mg/d,必要时可提高到 600 ~ 800mg/d,疗程 1 年。氟康唑疗效较差,但可用于不耐受或不吸收前两种药物者,剂量为 400 ~ 800mg/d 口服。

两性霉素 B 静脉注射用于治疗重症致命的芽生菌病或有中枢神经系统感染者,也用于免疫功能受损或对康唑类药物治疗无效者。推荐剂量为 0.3 ~ 0.6mg/(kg · d),疗程 10 周,总剂量 1.5 ~ 2.5g。两性霉素 B 治疗有效后,可改为伊曲康唑维持治疗。

原发性皮肤型损害可手术或用激光去除。除非对大的溃疡引流或脓胸引流、修补支气管胸膜瘘及骨髓炎坏死组织的清除,外科手术则较少使用。

未经治疗的皮炎芽生菌病常进展缓慢,最终可致死。

七、预后和预防

多数急性肺芽生菌病患者可自愈。少数可转变为播散型芽生菌病,播散型病例预后不佳,可进展缓慢或很快致死。

慢性皮肤及骨骼芽生菌病预后较好。皮肤愈合后可留下萎缩性瘢痕。

芽生菌病是一种由吸入皮炎芽生菌孢子引起的疾病,在实验室,或者进入多发病地区,一定要做好防护工作。提高免疫力是减少感染的关键。保护皮肤避免损伤,防止吸入带菌灰尘,避免进入流行地区等,是预防的重要措施。

(姜天俊)

参考文献

1. Emmons CW, Murray IG, Lurie HI, et al. North American blastomycosis: two autochthonous cases from Africa. *Sabouraudia*, 1964, 3(4): 306 - 311.
2. Smith DT. Primary and secondary blastomycosis of the lungs and skin. *J Lancet*, 1966, 86(10): 499 - 502.
3. Balows A, Deuschle KW, Nedde NR, et al. Skin tests in blastomycosis. A comparative study. *Arch Environ Health*, 1966, 13(1): 86 - 90.
4. Rainey RL, Harris TR. Disseminated blastomycosis with meningeal involvement. Report of a patient cured by amphotericin B without resort to intrathecal administration. *Arch Intern Med*, 1966, 117(6): 744 - 747.
5. Winer-Muram HT, Beals DH, Cole FH Jr. Blastomycosis of the lung: CT features. *Radiology*, 1992, 182(3): 829 - 832.
6. Oppenheimer M, Embil JM, Black B, et al. Blastomycosis of bones and joints. *South Med J*, 2007, 100(6): 570 - 578.
7. Chander B, Deb P, Sarkar C, et al. Cerebral blastomycosis: a case report. *Indian J Pathol Microbiol*, 2007, 50(4): 821 - 824.
8. Arnett MV, Fraser SL, Grbach VX. Pulmonary blastomycosis diagnosed in Hawai'i. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2008, 39(4): 701 - 705.
9. Neal PM, Nikolai A. Systemic blastomycosis diagnosed by prostate needle biopsy. *Clin Med Res*, 2008, 6(1): 24 - 28.
10. Mason AR, Cortes GY, Cook J, et al. Cutaneous blastomycosis: a diagnostic challenge. *Int J Dermatol*, 2008, 47(8): 824 - 830.
11. Cheikh Rouhou S, Racil H, Ismail O, et al. Pulmonary blastomycosis: a case from Africa. *Scientific World Journal*, 2008, 8: 1098 - 1103.





12. Chapman SW, Dismukes WE, Proia LA, et al. Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(12): 1801 – 1812.
13. Bradsher RW Jr. Pulmonary blastomycosis. *Semin Respir Crit Care Med*, 2008, 29(2): 174 – 181.
14. Shukla S, Singh S, Jain M, et al. Paediatric cutaneous blastomycosis: a rare case diagnosed on FNAC. *Diagn Cytopathol*, 2009, 37(2): 119 – 121.



曲霉病(aspergillosis)是由曲霉属真菌引起的一组疾病,它常侵犯皮肤、黏膜、肺、脑、眼、耳、鼻窦和胃肠道以及神经系统或骨骼系统,引起急性炎症和慢性肉芽肿等病理变化。严重的侵袭性曲霉病可以导致死亡。曲霉菌是条件致病菌,存在正常免疫防御功能的人,极少发生曲霉感染。但在免疫缺陷患者中,如白细胞减少、感染、器官移植、糖皮质激素治疗等,曲霉病的发病率明显上升。侵袭性曲霉病是一种发生于免疫缺陷患者或使用免疫抑制治疗患者的严重的感染性并发症。

一、病原学和发病机制

曲霉由 Micheli 于 1727 年首次命名和描述,是自然界分布最广泛的真菌之一。是一种广泛存在于自然界和正常人体皮肤黏膜的霉菌。在超过 600 种曲霉中有 8 种常可以造成人或动物的感染。侵袭性曲霉病的最常见病原真菌为烟曲霉,其次为黄曲霉、黑曲霉和土曲霉;其中土曲霉的比例逐渐增加,土曲霉通常对两性霉素 B 呈现耐药。

曲霉分生孢子微小,可随呼吸进入机体,以纤维蛋白、层连蛋白及血纤维蛋白原等为中介,黏附于宿主组织细胞,萌发菌丝,进而致病。曲霉具有细胞毒性的抗原片段,在变态反应性肺曲霉病患者中,该抗原可与 IgG 和 IgE 特异性结合,通过细胞毒性和变态反应致病。其它一些具弹性蛋白酶样活性的糖蛋白抗原,也可能在发病中起一定作用。

宿主的防御能力主要依赖效应细胞。单核细胞及肺巨





噬细胞能杀伤入侵呼吸道的分生孢子,淋巴细胞能杀死膨胀的孢子及菌丝,特别是中性粒细胞能通过氧化和非氧化机制破坏菌丝。在此过程中,有肿瘤坏死因子- α 、白介素-1、干扰素- α 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等多种细胞因子的参与。它们激活巨噬细胞及中性粒细胞,增强其游走和聚集能力,促进溶酶体酶、氧自由基、氮自由基等杀菌活性物质的释放,增强吞噬细胞NADPH氧化酶释放,并上调单核细胞特异性受体表达,进而清除感染。

免疫功能抑制和受损的宿主,尤其是中性粒细胞缺乏宿主容易感染曲霉病,且预后往往不佳。

二、临床表现

随着广谱抗生素、肾上腺皮质激素和免疫抑制剂在临床上的广泛应用,器官移植及创伤性治疗技术的不断推广普及,以及艾滋病、糖尿病等患者的增多,由各种病原真菌引起的机会性感染的发生正在急剧上升,曲霉感染在各种真菌感染中的地位逐渐上升。侵袭性真菌感染在异体造血干细胞移植受者中发生率为8%~15%,在实体器官移植受者中为5%~15%,其中肝脏移植患者发生率为1%~8%,肺移植为3%~15%,心脏移植为3.3%~14%,肾脏移植为0.7%~4%。器官移植的侵袭性真菌感染患者病死率可高达30%~80%。曲霉菌病主要有3种类型即侵袭性、腐生性以及过敏性,包括:①食用被曲霉产生的真菌毒素污染食物引起的中毒;②吸入曲霉孢子或曲霉菌丝片段引起的机体组织、器官的变态反应;③曲霉球;④肺和其他器官的炎症性、肉芽肿性和坏死性曲霉感染;⑤系统性或播散性的曲霉感染。这些感染可严重危及患者生命。

三、诊断

诊断应依据临床表现、真菌检查、组织病理和其他辅助诊断如血清学检查等进行。

曲霉感染无特异性表现,与其他很多病都非常相似,故曲霉病早期诊断有时十分困难。影像学检查只能作为辅助手段。最主要的鉴别在于临床标本中发现和分离出曲霉,且能证实分离出的曲霉并非腐生,确在组织中。光镜下检查发现具有隔膜的分枝菌丝是传统的深部真菌病的诊断方法。曲霉是条件致病菌,其孢子又无处不在,所以对真菌检查尤其是阳性的培养结果要慎重判断。一般而言,取自无菌部位标本中分离出来的曲霉有临床意义,但必须排除操作时的污染。组织病理检查发现曲霉具诊断意义但不能确定种属,只有培养才能鉴别。目前应用的非培养检测方法包括检测真菌特异抗原、真菌代谢产物或真菌 DNA,包括半乳甘露聚糖(GM)试验及 $\beta - (1,3) - D -$ 葡聚糖(G)试验。 $\beta - (1,3) - D -$ 葡聚糖是真菌细胞壁的组成成分之一,结核菌以外的真菌都具有这一成分,但它不是曲霉菌细胞壁特有的成分。这种诊断方法可以诊断多种真菌的系统感染,但是不能区分感染真菌的种类。半乳甘露聚糖是曲霉菌细胞壁的成分,采用 ELISA 方法检测这一抗原是目前公认的最为敏感的检测方法。应用 PCR 技术检测曲霉菌的 DNA 虽然灵敏但因开展较早且不稳定,因此此方法还有待进一步发展。

侵袭性曲霉病的诊断按确定程度分为:确诊、拟诊和疑似,确诊病例需要组织病理学依据或来自正常无菌部位标本曲霉培养阳性。拟诊病例需有宿主因素、临床依据(症状、体征和影像学特征)和微生物学证据。

目前仍然没有一个公认的检测方法来早期诊断侵袭性曲霉病。对于高危人群怀疑出现侵袭性曲霉菌感染时应该充分利用可行的检测方法,例如:真菌显微镜检查、真菌培养、组织学检查、影像学检查、血清学检查以及分子生物学检查来帮助诊断,指导治疗,从而降低患者的死亡率。

四、治疗

曲霉病的治疗应采取综合治疗手段,治疗原发性疾病,



尽可能去除诱发因素,特别是纠正中性粒细胞缺乏、免疫功能受损和抑制状态。除采用有效抗真菌药物外,还应加用提高机体免疫状态的细胞因子等。

根据美国感染病学会临床实用指南,目前用于治疗侵袭性曲霉病的药物有两性霉素 B 脱氧胆酸盐(D - AMB)及其含脂制剂(LFABs)、两性霉素 B 脂质复合体、两性霉素 B 脂质体和两性霉素 B 胶质分散体、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑和卡泊芬净。伏立康唑和 D - AMB 用于侵袭性曲霉病的初始治疗。LFABs、伊曲康唑和卡泊芬净用于侵袭性曲霉病的补救治疗。泊沙康唑用于预防粒细胞缺乏、白血病或骨髓增生异常综合征患者以及发生移植物抗宿主病的同种异体造血干细胞移植受者等发生曲霉病的高危患者发生真菌感染。

(朱凤雪 安友仲)

参考文献

1. 王红. 国外医学皮肤性病学分册. 1998, 24: 150 - 153.
2. Baddley JW, Pappas PG, Smith AC, et al. Epidemiology of aspergillus terreus at a university hospital. J Clin Microbiol, 2003, 41(12): 5525 - 5529.
3. Paterson DL, Singh N. Invasive aspergillosis in transplant recipients. Medicine, 1999, 78(2): 123 - 138.
4. Spira A, Brecher S, Karlinsky J, et al. Pulmonary mucormycosis in the setting of chronic obstructive pulmonary disease: a case report and review of the literature. Respiration, 2002, 69(6): 560 - 563.
5. Kelaher A. Two non-invasive diagnostic tools for invasive aspergillosis: (1 - 3)-beta-D-glucan and the galactomannan assay. Clin Lab Sci, 2006, 19(4): 222 - 224.
6. Thomas J Walsh, Elias J Anaissie, David W Denning, et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases, 2008, 46: 327 - 360.



一、概述及流行病学

孢子丝菌病是孢子丝菌感染所致的一种人、畜共患慢性感染性疾病。主要引起皮肤感染,有时候引起骨骼、内脏、神经或者其他系统改变。

本病 1898 年由 shenck 首先在美国发现,并分离出病原菌——申克孢子丝菌(*sporothrix shenckii*),1916 年刁信德在我国发现此病。据文献的初步统计,该病全世界目前已报道的有 1 万例左右,建国后到 2008 年全国已报道本病 3489 例,以此为依据进行估算,发病率为(0.005 ~ 0.01)/10 万,可见本病并不多见。而且这 3000 多例中还有不少是群体性暴发感染,故本病散在发病率极低,初次诊治时候误诊、漏诊的相当多,文献统计初诊误诊率在 20.25% ~ 52.56%,广大医生要提高对此疾病的认识。

申克孢子丝菌为腐物寄生菌,广泛存在于柴草、朽木、芦苇、苔藓、花卉、沼泽等中。马是本菌的自然宿主,兔、猫、羊、狗、鸡、鼠、驴等均可感染本病。

传染源是患病的人或者动物。传播的媒体主要是被孢子丝菌污染的柴草、芦苇、土壤等。

传播途径主要是经过皮肤受到外伤时病原菌乘机植入,很少情况下可通过呼吸道吸入病原菌而感染。动物的咬、抓,昆虫的叮咬均可使人感染本菌。

本病有一定的职业和环境易感性,40 年代的南非金矿曾大规模流行本病,感染接近 3000 人,这是因为矿井中的腐





木、草炭容易滋生本病原菌。类似的国内各地矿井、造纸厂多有集中发病的报道,多和木头、芦苇有关。另外,四川共县石碑乡有 87 例的集中报道,推测可能和注射器污染有关。本病也有一定的家庭聚集性,有文献报道家庭内发病率高达 45.2%。

二、临床表现及诊断

本病以侵犯皮肤为主,偶可累及内脏,皮肤损害主要见于暴露部位。根据国内报道病例的实际情况,本病主要分为皮肤型和系统型。根据国内已报道 3489 例分析发现,其中 1133 例(32.5%)未作分型。分型的 2356 例(67.5%),其中皮肤型 2348 例,占分型病例的 99.6%;系统型只有 8 例,占分型病例的 0.34%。皮肤型又分为皮肤固定型、皮肤淋巴管型和皮肤播散型。系统型主要是病原菌经血循环播散侵犯器官,或是病原菌由皮肤损害蔓延累及内脏或器官。

(一) 皮肤型

按皮损不同特点,又可分为固定型、淋巴型、播散型 3 种类型。

1. 固定型 损害固定于损伤部位而不沿淋巴管向外传播,称为固定型,文献统计约占皮肤型的 52.59%,典型特征是受过外伤,一段潜伏期后局部皮肤出现小结节,逐渐增大,可出现溃疡,一般无自觉症状,此即所谓“初疮”。然后初疮逐渐扩大,经久不愈,形成糜烂结痂面、溃疡、囊肿。初疮周围可以有炎性小结节、小脓疮或者毛囊炎,形成卫星状损害。固定型好发于手背、前臂、面部、足跟或者小腿,患者多为农民、矿工、造纸工人。

2. 淋巴管型 据文献统计国内报道的有 1073 例,占 45.7%,其特点是初疮出现后局部扩大,然后沿回流淋巴管向近端发展出现炎症结节,逐渐增大,陆续出现,间断分布,呈串珠样。结节间淋巴管出现炎症,可有轻度压痛,但淋巴结肿痛不明显。结节可形成脓疮、溃疡、囊肿,好发手、足、前臂和小腿,面部是儿童此型的好发部位。面部的本型皮损由

于不像四肢那么典型,故和固定型容易混淆。既有固定型损害又有淋巴管型损害的,称为混合型孢子丝菌病,文献报道国内有18例,占皮肤型的0.77%。

3. 播散型 本型罕见,不到皮肤型的1%,本型多由淋巴管型发展而来,或是病原菌感染后尚未形成明显的初疮,病原菌通过血循环播散而引起皮肤散在性多发损害,可见炎症结节、脓疡、溃疡、囊肿等,可伴发热、疲乏。皮损分布广泛,可以是周身性,或以头面部为主,或以四肢为主,散在或密布多种形态的皮损。本型容易发生于免疫力低下、长期应用糖皮质激素或年老体弱的患者。病情严重,如能及时诊治,预后尚好;如延误诊断,未能及时给予有效治疗,预后不良。

(二)系统型孢子丝菌病

罕见。多为偶发病例,常常有艾滋病、糖尿病、长期酗酒史、长期用肾上腺皮质激素治疗、器官移植等病史。

1. 骨型 国外报道多有长期的酒精依赖,多为皮肤型直接侵犯单个或多个关节,也可以引起腱鞘炎,或者是血行播散到骨骼系统。预后不好。

2. 肺型 症状类似肺结核而且继发于肺结核,可以是吸入病原菌感染或者病原菌血源性传播感染。国内有2例报道,国外也有散在报道,多为有酗酒史和慢阻肺的基础,预后多不好,诊断困难。

3. 中枢型 非常罕见,国内仅有1例报道,国外也只有16例报道。国外认为多发生在免疫缺陷或者抑制的患者感染播散型孢子丝菌病后继发。本型诊断很困难,治疗效果不佳,预后不好。

4. 眼型 少见,主要是病原菌在眼睑皮肤或者眼周围皮肤感染,发生初疮后逐渐扩大,累及眼结膜、泪囊及眼房。其实本型应该还是属于皮肤型中的固定型,但因为发生位置特殊所以暂时归于系统型中。





三、诊断和鉴别诊断

皮肤型的孢子菌丝病主要依靠皮肤损害作为线索,真菌培养作为依据确定诊断;而系统型的多半需要病理组织活检才能确诊,故往往容易延迟诊断。与该病相鉴别的疾病有皮肤结核、结节病、皮肤肿瘤、皮肤着色真菌病、皮炎芽生菌病、皮炎芽生菌病样脓样病、晚期梅毒疹等。

四、治疗原则

本病临床上一般病情较轻,常用碘化钾、伊曲康唑、特比萘芬、两性霉素 B、氟康唑、酮康唑等药物治疗和热疗,效果一般很好,故迄今为止使用药物的依据主要来自传统习惯和描述性研究。主要依据 2007 年美国感染性疾病协会关于孢子丝菌病的指南,现简述治疗原则如下。

1. 皮肤固定型和淋巴管型

(1) 考虑到碘化钾便宜、易得以及对绝大多数的皮肤型有效,故推荐首选碘化钾治疗,方法是:口服 10% 碘化钾溶液,开始时口服 5 滴, tid; 然后根据可耐受的情况逐渐增加,直到 40 ~ 50 滴/次, tid。如果经济能力好,可考虑首选口服伊曲康唑 200mg/d, 持续到所有皮损消失后 2 ~ 4 周,通常是 3 ~ 6 个月。国内也有不少碘化钾联合伊曲康唑治疗的,效果也不错。

(2) 如果对治疗没有反应,应加大伊曲康唑剂量到 200mg bid; 或者口服特比萘芬 500mg bid。

(3) 对于不能耐受其他药物的患者,可以用氟康唑 400 ~ 800mg/d。

(4) 对于孕妇和哺乳期妇女,如果患的是固定型皮肤孢子丝菌病,那么可以考虑局部热疗。

2. 骨型

(1) 推荐口服伊曲康唑 200mg bid, 持续最少 12 个月。

(2) 初始治疗可以考虑予以两性霉素 B 脂质体, 剂量为

3 ~ 5mg/(kg · d), 或者脱氧胆汁酸两性霉素 B, 剂量为 0.7 ~ 1.0mg/(kg · d)。如反应良好, 治疗可转变成口服伊曲康唑 200mg bid, 直到完成疗程为 12 个月的完整治疗。

(3) 在患者接受伊曲康唑治疗 2 周后, 应该监测血清中伊曲康唑的浓度, 以确保有足够的药物浓度。

3. 肺型

(1) 对于严重的危及生命的肺部孢子丝菌病, 两性霉素 B 脂质体, 剂量为 3 ~ 5mg/(kg · d); 或者脱氧胆汁酸两性霉素 B, 剂量为 0.7 ~ 1.0mg/(kg · d)

(2) 如果反应良好, 可换成口服伊曲康唑 200mg bid, 持续最少 12 个月的治疗。

(3) 没那么严重的肺部感染, 可口服伊曲康唑 200mg bid, 直到完成疗程为 12 个月的治疗。

(4) 在患者接受伊曲康唑治疗 2 周后, 应该监测血清中伊曲康唑的浓度, 以确保有足够的药物浓度。

(5) 对于局限在肺内某一叶的病变, 推荐外科手术联合两性霉素 B 的治疗。

4. 中枢型

(1) 对于孢子丝菌性脑膜炎, 推荐初始治疗给予两性霉素 B 脂质体, 剂量为 5mg/(kg · d), 持续 4 ~ 6 周; 也可以用脱氧胆汁酸两性霉素 B, 剂量为 0.7 ~ 1.0mg/(kg · d), 但 2007 年的美国指南并不偏好后一种用法。

(2) 对于初始治疗为两性霉素 B 的患者, 在病情对治疗有反应后, 推荐使用口服伊曲康唑 200mg bid 作为降级治疗, 并应该持续治疗最少 12 个月。

(3) 在患者接受伊曲康唑治疗 2 周后, 应该监测血清中伊曲康唑的浓度, 以确保有足够的药物浓度。

(4) 有艾滋病或者其他免疫抑制的患者, 推荐终生口服伊曲康唑 200mg/d 预防复发。

5. 播散型

(1) 对于孢子丝菌性脑膜炎, 推荐初始治疗给予两性霉





素 B 脂质体,剂量为 $3 \sim 5\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,持续 4 ~ 6 周;也可以用脱氧胆汁酸两性霉素 B,剂量为 $0.7 \sim 1.0\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,但 2007 年的美国指南并不偏好后一种用法。

(2)对于初始治疗为两性霉素 B 的患者,在病情对治疗有反应后,推荐使用口服伊曲康唑 200mg bid 作为降级治疗,并应该持续治疗最少 12 个月。

(3)在患者接受伊曲康唑治疗 2 周后,应该监测血清中伊曲康唑的浓度,以确保有足够的药物浓度。

(4)有艾滋病或者其他免疫抑制的患者,推荐终生口服伊曲康唑 $200\text{mg}/\text{d}$ 预防复发。

6. 孕妇和儿童

(1)患严重的孢子丝菌病,必须服药治疗的孕妇,推荐给予两性霉素 B 脂质体,剂量为 $3 \sim 5\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,也可以用脱氧胆汁酸两性霉素 B,剂量为 $0.7 \sim 1.0\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,应避免使用唑类抗真菌药和碘化钾。

(2)患皮肤型孢子丝菌病的孕妇,可使用局部热疗治疗。

(3)儿童皮肤固定型或者淋巴管型的孢子丝菌病,推荐给予口服伊曲康唑 $6 \sim 10\text{mg}/\text{kg}$,最多 $400\text{mg}/\text{d}$ 治疗。也可以使用 SSKI(10% 的饱和碘化钾溶液),初始剂量 1 滴 tid,依照能耐受的情况,逐步增加到最大量为 1 滴/kg 或者 40 ~ 50 滴 tid(选择剂量最低的)。

(4)对于儿童的播散型孢子丝菌病,初始治疗应为两性霉素 B [$0.7\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$],后续给予伊曲康唑($6 \sim 10\text{mg}/\text{kg}$,最多 $400\text{mg}/\text{d}$)作为降级治疗。

7. 眼型 参考皮肤固定型疗法。

(张 柳 赵慧颖 安友仲)

参考文献

1. 陈裕充. 孢子丝菌病. 中国真菌学杂志, 2008, 3(4): 233 - 241.
2. 施辛, 张兴楠. 孢子丝菌病 41 例误诊分析. 临床误诊误治, 1999, 12(6): 446 - 447.

3. 皮肤型孢子丝菌病 316 例分析. 中国真菌学杂志, 2008, 3(4): 207 - 210.
4. 王高松, 主编. 临床真菌学. 上海: 复旦大学出版社, 1986. 90 - 91.
5. 李鹤玉, 宋军, 张岩, 等. 黑龙江省肇东地区孢子丝菌流行病学调查. 中华皮肤科杂志, 1995, 28(6): 401 - 402.
6. 曹志君, 黄德高, 雅君. 一起孢子丝菌病流行报告. 吉林医学情报, 1991, 4: 91 - 93.
7. 代耕武, 丁正, 曹良清, 等. 突发孢子丝菌病 87 例报告. 中华皮肤科杂志, 1997, 30(5): 340.
8. 杨发枝, 粟玉珍, 姚军英. 皮肤型孢子丝菌病 224 例分析. 中国麻风皮肤病杂志, 2005, 21(1): 59 - 60.
9. Bayer AS, Scott VJ, Guze LB. Fungal arthritis. III. Sporotrichal arthritis. Semin Arthritis Rheum, 1979, 9: 66 - 74.
10. Crout JE, Brewer NS, Tompkins RB. Sporotrichosis arthritis; clinical features in seven patients. Ann Intern Med, 1977, 86: 294 - 297.
11. 刘春林. 孢子丝菌病. 中华皮肤科杂志, 1955, 3: 1
12. 张乐蒙, 罗百灵, 曹立明. 肺门肿大型肺孢子丝菌病并结核 1 例. 中国感染控制杂志, 2007, 6(6): 428 - 429.
13. Pluss JL, Opal SM. Pulmonary sporotrichosis: review of treatment and outcome. Medicine (Baltimore), 1986, 65: 143 - 153.
14. 刘亚芝. 对孢子丝菌颅内感染的微生物学诊断及疗效的探讨. 中华中西医杂志, 2007, 5(1): 25 - 26.
15. Scott EN, Kaufman L, Brown AC, et al. Serologic studies in the diagnosis and management of meningitis due to *Sporothrix schenckii*. N Engl J Med, 1987, 317: 935 - 940.
16. 郑新来, 张卫华. 眼部孢子丝菌病 6 例误诊分析. 临床误诊误治, 1995, 8(1): 19 - 20.
17. Clinical Practice Guidelines for the Management of Sporotrichosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America.
18. Cabezas C, Bustamante B, Holgado W, et al. Treatment of cutaneous sporotrichosis with one daily dose of potassium iodide. Pediatr Infect Dis J, 1996, 15: 352 - 354.
19. Da Rosa AC, Scroferneker ML, Vettorato R, et al. Epidemiology of sporotrichosis: a study of 304 cases in Brazil. J Am Acad Dermatol, 2005, 52: 451 - 459.





20. Mahajan VK, Sharma NL, Sharma RC, et al. Cutaneous sporotrichosis in Himachal Pradesh, India. *Mycoses*, 2005, 48:25 – 31.
21. Itoh M, et al. Survey of 200 cases of sporotrichosis. *Dermatologica*, 1986, 172:209 – 213.
22. Sharkey-Mathis PK, Kauffman CA, Graybill JR, et al. Treatment of sporotrichosis with itraconazole. NIAID Mycoses Study Group. *Am J Med*, 1993, 95:279 – 285.
23. Restrepo A, Robledo J, Gomez I, et al. Itraconazole therapy in lymphangitic and cutaneous sporotrichosis. *Arch Dermatol*, 1986, 122:413 – 417.
24. Conti Diaz IA, Civila E, Gezuele E, et al. Treatment of human cutaneous sporotrichosis with itraconazole. *Mycoses*, 1992, 35:153 – 156.
25. 郑云燕, 康定华, 康莉, 等. 孢子丝菌病 46 例分析. *中华皮肤科杂志*, 2007, 40(8):506.
26. Chapman SW, Pappas P, Kauffman C, et al. Comparative evaluation of the efficacy and safety of two doses of terbinafine (500 and 1000mg/day) in the treatment of cutaneous or lymphocutaneous sporotrichosis. *Mycoses*, 2004, 47:62 – 68.
27. Hull PR, Vismer HF. Treatment of cutaneous sporotrichosis with terbinafine. *Br J Dermatol*, 1992, 126(Suppl 39):51 – 55.
28. Kauffman CA, Pappas PG, McKinsey DS, et al. Treatment of lymphocutaneous and visceral sporotrichosis with fluconazole. *Clin Infect Dis*, 1996, 22:46 – 50.
29. Diaz M, Negroni R, Montero-Gei F, et al. A Pan-American 5-year study of fluconazole therapy for deep mycoses in the immunocompetent host. Pan-American Study Group. *Clin Infect Dis*, 1992, 14(Suppl 1):68 – 76.
30. Hiruma M, Katoh T, Yamamoto I, et al. Local hyperthermia in the treatment of sporotrichosis. *Mykosen*, 1987, 30:315 – 321.
31. Hiruma M, Kawada A, Noguchi H, et al. Hyperthermic treatment of sporotrichosis: experimental use of infrared.
32. Sharkey-Mathis PK, Kauffman CA, Graybill JR, et al. Treatment of sporotrichosis with itraconazole. NIAID Mycoses Study Group. *Am J Med*, 1993, 95:279 – 285.
33. Winn RE, Anderson J, Piper J, et al. Systemic sporotrichosis treated with itraconazole. *Clin Infect Dis*, 1993, 17:210 – 217.
34. Downs NJ, Hinthorn DR, Mhatre VR, et al. Intra-articular amphotericin

B treatment of *Sporothrix schenckii* arthritis. Arch Intern Med, 1989, 149: 954 – 955.

35. Gerding DN. Sporotrichosis. In: Sarosi GA, Davies SF, eds. Fungal diseases of the lung. New York: Raven Press, 1993. 113 – 123.

36. Silva-Vergara ML, Maneira FR, De Oliveira RM, et al. Multifocal sporotrichosis with meningeal involvement in a patient with AIDS. Med Mycol, 2005, 43: 187 – 190.

37. Gottlieb GS, Lesser CF, Holmes KK, et al. Disseminated sporotrichosis associated with treatment with immunosuppressants and tumor necrosis factor- α antagonists. Clin Infect Dis, 2003, 37: 838 – 840.

38. Rotz LD, Slater LN, Wack MF, et al. Disseminated sporotrichosis with meningitis in a patient with AIDS. Infect Dis Clin Prac, 1996, 5: 566 – 568.

39. Al-Tawfiq JA, Wools KK. Disseminated sporotrichosis and *Sporothrix schenckii* fungemia as the initial presentation of human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis, 1998, 26: 1403 – 1406.

40. Bolao F, Podzamczar D, Ventin M, et al. Efficacy of acute phase and maintenance therapy with itraconazole in an AIDS patient with sporotrichosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1994, 13: 609 – 612.

41. Bonifaz A, Peniche A, Mercadillo P, et al. Successful treatment of AIDS-related disseminated cutaneous sporotrichosis with itraconazole. AIDS Patient Care STDS, 2001, 15: 603 – 606.

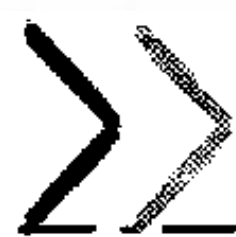
42. Oscherwitz SL, Rinaldi MG. Disseminated sporotrichosis in a patient infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis, 1992, 15: 568 – 569.

43. Pursley TJ, Blomquist IK, Abraham J, et al. Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. Clin Infect Dis, 1996, 22: 336 – 240.

44. Recommended doses of parenteral and oral antifungal drugs. Redbook, 2003. 722 – 724.



第五十四章



球孢子菌病

球孢子菌病(coccidioidomycosis)是由球孢子菌引起的系统性真菌感染,常表现为急性良性无症状的或自限性的肺部原发性感染。少数患者可发展为进行性、播散性感染,侵犯皮肤、皮下组织、淋巴结、骨、关节和内脏器官。

一、基础知识

球孢子菌属半知菌纲、念珠菌目、念珠菌科、球孢子菌属。球孢子菌为双相真菌,在组织内为孢子型,在室温或者自然界为关节菌丝型产生关节孢子,二者可以互相转化,关节孢子具有高度传染性。

组织病理表现为化脓与肉芽肿,伴有嗜酸性粒细胞增多。当关节孢子侵入组织或者组织内孢子释放的时候,组织显示急性化脓性炎症,中性粒细胞浸润,脓肿内可见大小不等的孢子。在孢子发育和形成内孢子的过程中,组织病理表现为慢性肉芽肿和干酪样坏死。皮肤球孢子菌病还可表现为假上皮瘤样增殖。

二、流行病学

该病主要流行于美国西南部,每年美国大约有100000人发病,我国仅有少数报道。高温、干旱伴短暂潮湿季节的气候适宜球孢子菌生长。在流行地区的土壤中球孢子菌产生关节孢子,可随灰尘飞扬。人因吸入或皮肤接触带孢子的灰尘感染本病。本病多为外源性感染,男性发病多于女性,人与人之间可以通过器官移植传染。

三、临床表现

60%的患者没有临床症状,其余40%的患者绝大部分表现为轻到中度的流感样症状,如咳嗽、发热、关节痛等,一般在2~3周内缓解。

肺部是最常见的原发感染部位,严重的患者可以表现为肺炎、胸膜渗出、淋巴结肿大等。在免疫力低下的患者可以发展为慢性进展性肺炎,甚至出现纤维化或者形成空洞,但是这类病例很罕见。

有不到1%的患者出现播散性感染。发生播散前,一般有不特异的全身症状,例如发热、咳嗽、盗汗等。常见的播散部位包括皮肤、脑膜、骨及关节等。早期球孢子菌性脑膜炎表现为头疼、恶心、呕吐以及精神状态变化。皮肤感染可以表现为增殖样的结节。骨及关节的感染最常累及的部位为脊柱,产生脓肿、关节炎、骨髓炎等。

四、辅助检查

1. 球孢子菌素皮肤试验 可用球孢子菌素,稀释后皮内注射。24~48小时后注射处皮肤浸润斑直径 $>5\text{mm}$ 为阳性反应。急性期或者播散性患者该试验反应降低或消失,疾病复发时,该反应也随之恢复,感染后该试验阳性可以持续数年甚至数十年。对临床诊断帮助不大。

2. 血清学试验 定性和定量的血清学方法对于诊断都有较大的帮助,敏感性较高。发病早期IgM抗体升高,2~3周后IgG抗体开始升高。IgG抗体采用补体结合试验或免疫扩散试验,标本可以是血液或者体液,滴度与病情严重程度有相关性,病情越重滴度越高。播散性感染的患者一般滴度较高。

3. 真菌检查 组织活检培养真菌所需时间从2天到5天不等。菌株可以通过DNA探针进行特异性检测。

4. 影像学检查 没有特异性。X线检查肺部可以表现





为渗出影、淋巴结肿大或者胸水,关节感染可以表现为关节腔渗出等。CT 或者 MRI 可以用于评估感染的范围、程度和病情的变化。

五、诊断

组织培养以及 DNA 探针检查可以确诊球孢子菌感染,但是在临床上难以广泛应用。参考近年来我国发表的真菌感染指南,可以结合临床表现、影像学表现、宿主高危因素等各方面综合考虑,进行拟诊或者临床诊断。

六、治疗

治疗主要考虑 3 个方面:①肺部感染严重程度;②是否有播散感染;③宿主的危险因素。目前各国已经有相关的指南制定详细的治疗方案。绝大部分症状轻微的患者无需抗真菌治疗,可以定期检查了解感染是否播散。有症状的患者可以考虑全身抗真菌治疗,应用伊曲康唑或者氟康唑口服 3~6 个月。如果有播散的危险或者全身症状较重的患者可以应用静脉制剂,孕妇可以考虑使用两性霉素 B 治疗。

七、预后

预后与感染程度及宿主因素(如免疫力低下)有关。绝大部分病情可以自行缓解,预后良好。极少数感染播散或者转为慢性迁延不愈,预后较差,死亡率高。

(李 纾 安友仲)

参考文献

1. Anstead GM, Graybill JR. Coccidioidomycosis. Infect Dis Clin North Am, 2006, 20(3): 621 - 643.
2. Saubolle MA, McKellar PP, Sussland D. Epidemiologic, clinical and diagnostic aspects of coccidioidomycosis. J Clin Microbiol, 2007, 45(1): 26 - 30.
3. Muir Bowers J, Mourani JP, Ampel NM. Fatigue in coccidioidomycosis.

Quantification and correlation with clinical, immunological, and nutritional factors. *Med Mycol*, 2006, 44(7):585 – 590.

4. 中华医学会重症医学分会. 重症加强治疗病房侵袭性真菌感染治疗指南. *中华内科学杂志*, 2007, 11:960 – 961.

5. 中华内科杂志编辑委员会. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案). *中华内科学杂志*, 2005, 44(7):554 – 556.

6. 中华内科杂志编辑委员会. 侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案). *中华内科学杂志*, 2006, 45(8):697.





第五十五章



念珠菌病

念珠菌病(candidiasis)指念珠菌属真菌所引起的急性、亚急性或慢性的感染,以累及皮肤、黏膜的浅部位感染最为常见,也可累及内脏和各个系统的深部感染造成严重的后果。人类系统性(侵袭性)真菌病中,念珠菌属真菌是最常见的致病真菌。

一、病原学

念珠菌属于酵母菌,念珠菌又称假丝酵母。最常见的是白色念珠菌及紧密相关的都柏林念珠菌,可导致黏膜病及半数的侵入性疾病。热带念珠菌、近平滑念珠菌、光滑念珠菌、克柔念珠菌及其他种类是另外半数侵入性疾病的病因,常与血管内导管的使用有关。

二、流行病学

念珠菌广泛存在于自然界中,多见于水果、食品、奶制品上。念珠菌也存在于人的皮肤、口腔、胃肠道、肛门和阴道等处,是人体的正常菌群之一。

三、致病机制

大部分感染属于内源性感染,即体内的念珠菌正常菌群因内外环境改变和人体免疫力下降而转为致病相,从而引起感染。侵入性感染之前往往先有念珠菌集群的增加。皮肤、黏膜破损时,侵入深部组织。低体重新生儿、中性粒细胞低下患者、应用大剂量糖皮质激素及其他防御机制受伤的患者

对血源性播散尤其易感,常见受累器官包括视网膜、肾脏、脾脏与肝脏。

四、临床表现

1. 口腔念珠菌病 以白色念珠菌口炎最为常见。口腔及咽部黏膜可见散在或融合的黏着性白斑。常见于新生儿期、糖尿病患者、HIV 感染及长期应用广谱抗生素、皮质激素、免疫抑制剂、化疗、放疗的患者。

2. 外阴阴道念珠菌病 可见阴道黏膜覆灰白色假膜。表现为外阴红肿、烧灼感、瘙痒,阴道分泌物增多,白而黏稠,典型的伴有豆渣样白色小块。常见于 HIV 感染者、妊娠期妇女及应用广谱抗生素治疗后患者。

3. 皮肤念珠菌病 常累及光滑皮肤相互直接摩擦的部位,如腋窝、乳房下、腹股沟、肛周、会阴等处。表现为摩擦部位红色浸渍、甲沟炎、龟头炎及肛周瘙痒。

4. 食管念珠菌病 表现为食管痉挛、吞咽困难、胸骨后灼烧感。主要见于恶性肿瘤和 HIV 感染者。

5. 泌尿道念珠菌病 可出现尿频、尿急、尿痛和排尿困难、血尿等。膀胱镜可见膀胱壁上白色假膜。常由留置导尿管或阴道、肛门念珠菌的蔓延引起,糖尿病和尿道异常或尿道损伤易诱发。尿道阻塞时可致膀胱炎、上尿道疾病。

6. 念珠菌血症 常由侵入性导管操作所引起。

(1)非中性粒细胞低下患者:拔管后即可痊愈。若发生视网膜播散,可进一步发展为视网膜脱离、玻璃体脓肿及播散至前房。患者可出现视力模糊、眼痛或盲点。因此,为减少视网膜受累的风险,应采取系统性抗真菌治疗。

(2)中性粒细胞低下患者:肝脾念珠菌病常见于中性粒细胞减少症恢复期的急性白血病患者,缘于门静脉和静脉循环的肠道播散。发热、碱性磷酸酶水平升高、影像学可见多发小脓肿有助于诊断。红色斑丘疹的皮损可形成坏死中心。

7. 其他 肺炎、心内膜炎、糖皮质激素注射后无痛性关



节炎、腹膜透析导管相关性腹膜炎。

五、治疗

1. 念珠菌血症,非粒细胞缺乏患者

(1)对于绝大多数成年患者,可给予以下初始治疗:氟康唑,负荷剂量 800mg (12mg/kg),维持剂量 400mg/d [6mg/(kg·d)],或者选用棘白菌素类药物(卡泊芬净,负荷剂量 70mg,维持剂量 50mg/d;米卡芬净 100mg/d;阿尼芬净,负荷剂量 200mg,维持剂量 100mg/d)。对于病情严重程度为中重度的患者,或者患者近期内接受过吡咯类抗真菌药物治疗,更倾向于使用棘白菌素类抗真菌药物。对于病情较轻,近期没有接受过吡咯类抗真菌药物治疗的患者,可以使用氟康唑治疗。小儿患者可以使用相同的治疗策略,但需要调整给药剂量。

(2)光滑念珠菌引起感染时,使用棘白菌素类药物进行治疗。

(3)近平滑念珠菌引起感染时,使用氟康唑治疗。

(4)如果患者不能耐受其他抗真菌药物,或者其他抗真菌药物不能获得,使用注射用两性霉素 B(去氧胆酸盐)或者两性霉素 B 含脂复合制剂进行治疗。注射用两性霉素 B(去氧胆酸盐)的给药剂量是 0.5 ~ 1.0mg/(kg·d),两性霉素 B 含脂复合制剂的给药剂量是 3 ~ 5mg/(kg·d)。患者接受两性霉素 B 类药物治疗后,如果致病念珠菌对氟康唑敏感(如白色念珠菌),并且患者病情趋于稳定,建议使用氟康唑替代两性霉素 B 类药物继续治疗。

(5)治疗念珠菌血症时,伏立康唑是有效的治疗药物,其给药剂量为 400mg/次 [6mg/(kg·次)],一日 2 次。随后 200mg/次 [3mg/(kg·次)],一日 2 次。但是,与氟康唑比较,伏立康唑的优势是有限的,对于某些念珠菌病患者,如果致病微生物为克柔念珠菌、伏立康唑敏感的光滑念珠菌,考虑给予患者口服伏立康唑的降级治疗(stepdown)。

(6)念珠菌血症患者,如果没有发现明确的播散感染灶,经过初始抗真菌治疗后,血培养转阴,念珠菌血症相关感染症状缓解,再给予患者2周的针对性抗真菌药物治疗。

(7)非粒细胞缺乏患者发生念珠菌血症后,如果血管内导管与感染相关,强烈建议拔除血管内留置导管。

2. 念珠菌血症,粒细胞缺乏患者

(1)对于绝大多数患者,建议给予棘白菌素类药物或者两性霉素B含脂复合制剂治疗。给药方法为:卡泊芬净,负荷剂量70mg,维持剂量50mg/d;米卡芬净,100mg/d;阿尼芬净,负荷剂量200mg,维持剂量100mg/d。两性霉素B含脂复合制剂,3~5mg/(kg·d)。

(2)对于病情较轻,近期没有接受过吡咯类抗真菌药物治疗的患者,可以使用氟康唑治疗,负荷剂量800mg(12mg/kg),维持剂量400mg/d[6mg/(kg·d)]。如果需要覆盖可能(多细胞的)真菌(mold,与酵母菌相对应的)感染时,建议使用伏立康唑进行治疗。

(3)光滑念珠菌引起感染时,推荐使用棘白菌素类药物进行治疗。

(4)近平滑念珠菌引起感染时,推荐使用氟康唑治疗或者两性霉素B含脂复合制剂进行初始治疗。

(5)念珠菌血症患者,如果没有发现明确的播散感染灶,经过初始抗真菌治疗后,血培养转阴,念珠菌血症相关感染症状缓解,粒细胞减少得到纠正,再给予患者2周的针对性抗真菌药物治疗。

(6)考虑拔除患者留置的血管内导管。

3. 对怀疑发生系统念珠菌病的非粒细胞缺乏患者的经验治疗

(1)非粒细胞缺乏患者怀疑发生系统性念珠菌病,治疗策略与已确诊的念珠菌病的治疗相似。推荐给予以下初始治疗:氟康唑,负荷剂量800mg(12mg/kg),维持剂量400mg/d[6mg/(kg·d)]。或者可选用棘白菌素类药物(卡泊芬净,

负荷剂量 70mg, 维持剂量 50mg/d; 米卡芬净, 100mg/d; 阿尼芬净, 负荷剂量 200mg, 维持剂量 100mg/d)。对于病情严重程度为中重度的患者, 或者患者近期内接受过吡咯类抗真菌药物治疗, 或者感染光滑念珠菌、克柔念珠菌的可能较大, 推荐使用棘白菌素类抗真菌药物。

(2) 如果患者不能耐受其他抗真菌药物, 或者其他抗真菌药物不能获得, 推荐使用注射用两性霉素 B(去氧胆酸盐) 或者两性霉素 B 含脂复合制剂进行治疗。注射用两性霉素 B(去氧胆酸盐) 的给药剂量是 0.5 ~ 1.0mg/(kg · d), 两性霉素 B 含脂复合制剂的给药剂量是 3 ~ 5mg/(kg · d)。

4. 对怀疑发生系统念珠菌病的粒细胞缺乏患者的经验治疗

(1) 推荐用药方法为: 两性霉素 B 含脂复合制剂, 3 ~ 5mg/(kg · d); 卡泊芬净, 负荷剂量 70mg, 维持剂量 50mg/d; 伏立康唑, 400mg/次 [6mg/(kg · 次)], 一日 2 次。随后 200mg/次 [3mg/(kg · 次)], 一日 2 次。

(2) 氟康唑 [负荷剂量 800mg (12mg/kg), 维持剂量 400mg/d, 即 6mg/(kg · d)] 或者伊曲康唑 [200mg/次或者 3mg/(kg · 次), 一日 2 次] 也是可以选择的药物。

(3) 注射用两性霉素 B(去氧胆酸盐) 也是一种有效的治疗药物, 但与两性霉素 B 含脂复合制剂比较, 毒性大。

5. 外阴阴道念珠菌病(VVC)的治疗

(1) 单纯的 VVC 可采用氟康唑 150mg 单次口服给药治疗。

(2) 复发的 VVC, 可使用外用抗真菌制剂或者三唑类药物口服给药治疗 10 ~ 14 天以后, 给予氟康唑口服, 150mg, 每周 1 次, 持续 6 个月。

6. 口咽念珠菌病的治疗

(1) 病情较轻者, 可使用以下药物治疗: 克霉唑含片, 10mg, 含服, 5 次/日; 制霉菌素混悬液 (100000U/ml), 4 ~ 6ml, 含漱, 4 次/日; 制霉菌素含片或软糖 (200000U/片), 1 ~ 2 片, 含服, 4 次/日; 疗程 7 ~ 14 天。

(2) 病情为中重度者, 选用氟康唑, 100 ~ 200mg (3mg/

kg),口服,一日1次,疗程7~14天。

(3)HIV感染患者,通常不需要给予长期的抑制真菌的药物治疗。如果需要长期抑制治疗,建议给予氟康唑,100mg,口服,3次/周。高效抗反转录病毒治疗(HAART)可降低念珠菌感染的复发频率。

(4)义齿相关的念珠菌病,在对义齿进行消毒的同时,加用抗真菌药物。

7. 预防用药 实体脏器移植患者,如果存在发生念珠菌病的高危因素,可在术后使用氟康唑(200~400mg/d)、两性霉素B含脂复合制剂[1~2mg/(kg·d)],至少7~14天,预防感染。成人ICU病房,如果病房系统性念珠菌病发病率高,对于存在感染高危因素的患者,推荐使用氟康唑[400mg/d或者6mg/(kg·d)]预防感染。化疗引起的粒细胞缺乏患者,化疗诱导期出现粒细胞减少时,推荐使用氟康唑[400mg/d或者6mg/(kg·d)]、泊沙康唑(200mg,3次/日)、卡泊芬净(50mg/d)预防系统性念珠菌感染。口服伊曲康唑(200mg/d)也是一种有效方法,但较其他药物无明显优势,且耐受性较差。造血干细胞移植患者,粒细胞减少,感染高发期建议使用氟康唑[400mg/d或者6mg/(kg·d)]、泊沙康唑(200mg,3次/日)、米卡芬净(50mg/d)预防系统性念珠菌感染。

(武楠)

参考文献

1. 陈灏珠,廖履坦,杨秉辉,等.实用内科学.第12版,北京:人民卫生出版社,2005.594-597.
2. Slavin MA, Szer J, Grigg AP, et al. Guidelines for the use of antifungal agents in the treatment of invasive Candida and mould infections. Intern Med J, 2004, 34(4):192-200.
3. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis:2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 2009, 48(5):503-535.





第五十六章



疟疾

一、基础知识

(一) 病原学

感染人类的疟原虫有四种,即恶性疟原虫(*P. falciparum*)、间日疟原虫(*P. vivax*)、卵形疟原虫(*P. ovale*)和三日疟原虫(*P. malariae*)。大多数重症和死亡病例发生在非洲、新几内亚和海地。间日疟原虫在中美洲和印度次大陆比较常见。在南美洲、东亚和大洋洲,恶性疟原虫和间日疟原虫的流行相似。三日疟原虫比其他疟原虫少见,但在大多数地方性流行区特别是撒哈拉以南被发现。

(二) 发病机制

雌性按蚊吸血时将唾液腺中的疟原虫子孢子(sporozoites)注入人体。子孢子随血流进入肝脏开始无性繁殖,产生大量裂殖子(merozoites)进入血流,侵犯红细胞并成为滋养体(trophozoites)。不断消耗和降解细胞内蛋白(主要是血红蛋白)后,滋养体转变为裂殖体(schizonts)。随着红细胞的破裂,裂殖子又可侵犯其他红细胞而开始新一轮循环。经过一系列无性繁殖周期(恶性疟原虫)或直接从肝脏释出(间日疟原虫、卵形疟原虫和三日疟原虫)以后,某些疟原虫发育为长期存活的有性形态即配子体(gametocytes)。雌性按蚊叮咬摄入血液后,雌雄配子体在按蚊的中肠发育成熟并开始新一轮传播。在间日疟原虫或卵形疟原虫感染,肝细胞内部分疟原虫处于静止状态,称为休眠子(hypnozoites),3周到1年后可以导致疟疾复发。

破裂的红细胞释出的虫体代谢产物成为外源性致热原,多形核粒细胞和单核-巨噬细胞系统细胞吞噬变形的血红蛋白和红细胞碎片可以产生内源性致热原,两者作用于下丘脑的体温调节中枢,从而引起畏寒、寒战、发热等。疟原虫侵入人体后引起的强烈吞噬反应,使全身单核-巨噬细胞系统增生。而由于红细胞不断被破坏和脾脏功能的亢进,贫血逐渐加重。感染恶性疟原虫的红细胞可以黏附于小静脉和毛细血管内皮细胞,也可以黏附于未被感染的红细胞形成玫瑰花结,易于出现凝集反应,阻止血液流动,引起多种重要脏器如脑、肾、肺等的损害。

二、流行病学

疟疾(malaria)是热带地区威胁人类健康的主要疾病,全世界感染人数超过10亿,每年发生的临床病例为3亿~5亿例,每年死亡100万~300万人,其中死于重症疟疾的患者为110万~270万。在地方流行区,罹患重症疟疾风险最大的人群是5岁以下的儿童,在非地方流行区,成人和儿童均可罹患重症疟疾。WHO 2008年世界疟疾报告显示:据估计2006年新发2.47亿疟疾患者,其中死亡接近100万,死者中大多数是5岁以下的儿童,死因主要是脑型疟和贫血,2008年109个国家流行疟疾。在我国,从东北的辽宁省至南方的海南省均有疟疾发生,以长江以南发病率较高,恶性疟主要见于海南省、云南省和广西壮族自治区等,有些地区疟疾的流行非常严重。

1. 传染源 疟疾患者及带虫者。

2. 传播途径 主要经蚊虫传播,按蚊是疟原虫的终末宿主,也是其传播媒介。按蚊在我国平原地区主要是中华按蚊,在长江中下游和南方低山丘陵地区是嗜人按蚊,在南方山区是微小按蚊。其他传播途径,如血液传播、母婴传播等发生率较低。

3. 人群易感性 普遍易感,流行区人群由于隐性感染获



得一定程度免疫力,感染后患病症状常较轻;而非流行区人群进入流行区,感染后症状明显,病情较重。

4. 流行特征 疟原虫在蚊体内发育的最佳条件是平均温度在 $20\sim 30^{\circ}\text{C}$,相对湿度至少60%,故在我国,夏秋季是疟疾的高发季节,南方以6~9月,北方以7~9月多见。

三、潜伏期

一般间日疟、卵形疟13~15天,恶性疟7~12天,三日疟24~30天。感染原虫量、株的不同、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,潜伏期可长达8~14个月。输血感染潜伏期为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。

四、临床表现

1. 间日疟 多急性起病,初次感染者常有前驱症状,如乏力、头痛、食欲不振、不规则低热等。一般持续2~3天,长者1周。随后转为典型发作。典型症状分为3期:①寒战期:突发畏寒,进而寒战,全身发抖,持续10分钟到2小时,寒战自然停止。②发热期:寒战同时伴体温迅速上升,通常发冷越显著,则体温就愈高,可达 40°C 以上,全身酸痛无力,但神志清楚,此期历时2~6小时。③出汗期:患者大汗淋漓,体温迅速下降,自觉明显缓解,但仍感明显乏力,出汗持续1~2小时后进入间歇期。间歇期患者可无任何自觉症状。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。

反复发作造成大量红细胞破坏,可出现不同程度贫血,脾大。发作次数愈多,贫血、脾大愈著。由于免疫力的差异或治疗的不彻底,有的患者可转为慢性。

2. 三日疟 发作与间日疟相似,但为72小时发作一次。贫血、脾大较轻,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,此时病情重,很难自愈。

3. 卵形疟 与间日疟相似,我国仅云南及海南有个别报道。

4. 恶性疟 起病缓急不一,每日均可有发作,体温高,热型不规则。初起经常呈间歇发热,后期持续高热,甚至一次刚结束,接着另一次又发作,不能完全退热;贫血、脾大严重;容易进展为重症疟疾。

5. 重症或凶险型疟疾(severe or complicated malaria) 是指临床上出现致命情况包括昏迷、严重贫血、肾衰竭、呼吸窘迫综合征、低血糖、休克、自发性出血以及惊厥等的疟疾。90%以上由恶性疟引起,偶可因间日疟或三日疟发生。2007年英国疟疾治疗指南(以下简称英国指南)总结了重症疟疾的临床特征:即意识障碍;肾脏损害[少尿,尿量 $<0.4\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$,或肌酐 $>265\mu\text{mol}/\text{L}$];酸中毒($\text{pH}<7.3$);低血糖($<2.2\text{mmol}/\text{L}$);肺水肿或ARDS;血红蛋白 $\leq 80\text{g}/\text{L}$;自发性出血/DIC;休克;血红蛋白尿(无G6PD缺乏)。临床上重症疟疾主要有下列几种类型。

(1) 脑型:最常见。疟原虫存在的情况下,只要有脑病的表现就应考虑脑型疟的诊断。严格意义上讲,脑型疟是指恶性疟原虫感染的情况下,出现难以复苏的昏迷,需排除引起脑病的其他原因(如低血糖、镇静剂)。患者可以表现为剧烈头痛、恶心呕吐、意识障碍、烦躁、抽搐,进而嗜睡,昏迷。

(2) 胃肠型:除发冷发热外,尚有恶心呕吐、腹痛腹泻、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。原因可能与肠道微血管被疟原虫堵塞有关。

(3) 过高热型:疟疾发作时,体温迅速上升达 42°C 或更高。患者出现谵妄、抽搐,昏迷,常于数小时后死亡。

(4) 肺水肿型:患者出现气短、呼吸困难、端坐呼吸、咳血性泡沫痰,双肺出现散在水泡音。



(5) 黑尿热:是一种急性血管内溶血,可引起血红蛋白尿和溶血性黄疸,重者发生急性肾功能不全。临床表现为骤起寒战高热、腰痛、酱油色尿,以及严重贫血、黄疸等。

6. 其他疟疾

(1) 输血后疟疾:潜伏期 7 ~ 10 日,临床症状与蚊传者相似。只有红细胞内期,无肝内繁殖阶段,故无远期复发问题。

(2) 儿童疟疾:临床多不典型,热型不规则。胃肠道症状(恶心呕吐、腹痛腹泻等)特别常见,易出现肝、脾大。可出现抽搐、昏迷、低血糖、酸中毒、严重贫血或微循环障碍。病死率高。

(3) 妊娠期疟疾:易致流产、早产、死产,生下婴儿可能患有先天疟疾,病死率高。

7. 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止发作,血中疟原虫被消灭,但迟发性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。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,机体抵抗力下降时,疟原虫增殖,临床症状出现。再燃多在初发后 3 个月内。复发则不一,间日疟复发多在 1 年内,三日疟在 2 年内,个别达几十年还可复发。

五、辅助检查

1. 血涂片找疟原虫 光学显微镜对于疟疾的诊断具有较高的灵敏度和特异度,可以进行疟原虫的定量和疟原虫种类的识别。被认为是评价其他诊断方法的“金标准”。一般情况下,每微升血液含 100 个以上的疟原虫时,光镜即可检出。吉姆萨染色最为常用。应检查厚薄两种血涂片,与薄涂片相比,厚血涂片可以多富集疟原虫 20 ~ 40 倍从而增加诊断的敏感性。疟原虫血症水平可以从薄涂片计算得到,以每 1000 个红细胞或 200 个白细胞中疟原虫寄生的红细胞数表示。该方法的优点在于:费用低、灵敏度高、可以区别疟原虫

种类并确定疟原虫密度。缺点在于需要训练有素的检验人员和良好质量控制的实验室。

2. 快速诊断实验(rapid diagnostic tests, RDTs) 即免疫层析实验,可以利用指尖血检测疟原虫特异性抗原。有些实验只检测一种疟原虫,有些则可以检测多种。RDTs的优点在于快速检测、操作方便。缺点在于:有些 RDTs 难以区别近期经有效治疗的感染和新发感染,因为血液中的特定靶抗原(如富组氨酸蛋白)可以持续至有效治疗后的 1~3 周;较高的温度和湿度等环境条件可以大大影响实验的灵敏度。

3. 免疫诊断和分子生物学检测 疟原虫抗体一般在感染后 2~3 周出现,4~8 周达高峰,以后逐渐下降。相关检测的灵敏度和特异度不高,而且难以对疑似疟疾的患者做出快速诊断,但可以用于流行病学调查。

PCR 检测疟原虫 DNA 的方法非常灵敏,并可用于混合感染的检测。另外,在药物抗性研究和专门的流行病学调查方面也很有用。但难以在疟疾流行区采用。

4. 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。

六、诊断

主要依据:①曾去过疟疾流行区,或有输血史。②间歇性定时发作,每天、隔天或隔两天发作一次。发作时有发冷、发热、出汗等临床症状。发作多次可出现脾大和贫血。重症病例出现昏迷等症状。③用抗疟药作实验性治疗,3 天内症状得到控制者。④间接荧光抗体试验或酶联免疫吸附试验抗体阳性。确诊需在血涂片中查见疟原虫。

2006 年 WHO 疟疾治疗指南(以下简称 WHO 指南)中,指出疟疾的诊断包括两个方面,即

1. 临床诊断 疟疾的症状和体征,如发热、寒战、头痛、食欲下降等均是非特异性的。在流行区,疟疾是发热的常见





原因,但不可能使用一套临床标准诊断所有人群中的各型疟疾。不同地区疟疾传播强度、疟原虫种类、引起发热的其他病因、健康服务状况等的不同,其疟疾的临床诊断标准也有差异。冈比亚进行的2项研究显示:依据临床症状和体征建立的评分系统,对诊断疟疾的灵敏度为70%~88%、特异度63%~82%,但这些方法较为复杂,可操作性很差,因为一个地区典型的症状和体征在另一个地区未必出现。

2. 实验室检查 疟原虫的检查包括血涂片镜检、快速诊断实验、免疫诊断和分子生物学检测等,WHO指南评价了各种监测方法的优缺点(参见辅助检查部分)。WHO指南认为:如果临床高度怀疑疟疾而首次血涂片阴性,则应该连续两天每12~24小时重复一次。英国指南认为:厚薄血涂片在有经验的检验师具有很高的灵敏度和特异度,临床高度怀疑疟疾,而血涂片阴性者,应在12~24小时后重复进行,必要时再过24小时再进行一次。若有经验的检验师查3次血涂片均为阴性,疟疾可基本排除。除非有明确的暴露史、有重症疟疾的相应症状及专家的许可,否则不应给予诊断性治疗。

七、治疗

(一) 疟疾患者的管理

1. 非恶性疟 区别恶性疟和非恶性疟很重要。卵形疟、间日疟和三日疟很少致命,除非存在其他并发症,一般不需住院治疗。在卵形疟和间日疟,应该估计血红蛋白浓度并测定G6PD活力,因为急性期治疗后需要伯氨喹以清除肝脏内的休眠子,而伯氨喹有可能致G6PD缺乏的患者出现溶血。

2. 恶性疟 恶性疟患者需要住院治疗。罹患恶性疟的儿童至少要住院24小时,一方面是因为疾病可能进展,另一方面是由于呕吐患者对口服治疗的耐受性差。所有恶性疟患者都要被严密监护,特殊人群如孕妇、婴儿、老年人更应如此。

恶性疟患者(包括合并恶性疟原虫感染者)可以分为无并发症疟疾和重症疟疾。除了关注临床表现外,需要做详细的实验室检查,如血细胞计数、肝肾功能、电解质、血糖、血气分析、血尿便培养、胸片等,发热患者出现意识障碍或癫痫发作时,应作腰穿以排除脑膜炎。最初的疟原虫计数有助于估计病情的严重性,如果2%以上的红细胞受累,则发展为重症疟疾的可能性增加。除此之外,下述指标也有助于恶性疟的诊断:血涂片见到恶性疟原虫的裂殖体、外周血多形核白细胞色素沉着、代谢性酸中毒或乳酸水平升高。

(二) 疟疾的治疗

1. 成人疟疾的治疗

(1) 成人无并发症疟疾的治疗(参见表 56-1)

成人无并发症疟疾的治疗主要有3个选择:口服奎宁加多西环素(特殊情况也可以口服奎宁加克林霉素)、蒿甲醚木芬醇合剂(artemether-lumefantrine, Riamet)或阿托伐醌-氯胍(atovaquone-proguanil, Malarone)。3种方案效果类似,甲氟喹尽管有效,但由于其不良反应多,不被推荐使用。奎宁给药5~7天,可致“金鸡纳反应”(恶心、耳鸣甚至耳聋)。WHO指南认为流行区患者奎宁应服用7天,英国指南推荐5天即可。应用奎宁时需联合多西环素(成人)或克林霉素(孕妇或儿童)以彻底清除疟原虫。英国指南认为多效磺胺不宜作为奎宁的常规联合用药,而且氯喹不应该用于恶性疟的治疗。

(2) 重症疟疾的治疗

1) 抗疟药(参见表 56-1)

以下情况应该经胃肠外途径给药:重症疟疾;有进展为重症疟疾的风险(如疟原虫侵犯了2%以上的红细胞、妊娠妇女等);呕吐明显,难以口服抗疟药。

奎宁:重症疟疾首选奎宁。对老年人或合并心脏病的患者,由于奎宁可能导致心律失常,需要进行ECG监测。一旦患者恢复良好,可以口服时,应该换用口服奎宁(600mg tid)以完成5~7天的疗程,同时给以多西环素(200mg/d,妊娠妇





女可用克林霉素 450mg tid)。如果奎宁需要静脉注射 48 小时以上,或患者出现肾衰竭或严重的肝功能异常,应减量 1/3。

青蒿素:这类药作用于疟原虫的环状体。青蒿琥酯是一种水溶性静脉用抗疟药。最近,亚洲进行的一项大型随机对照试验比较了胃肠外途径应用青蒿琥酯和静脉用奎宁,结果显示前者明显提高亚洲成年重症疟疾患者的生存率。由于青蒿琥酯的生产商尚未获得 GMP 认证,因此在欧盟没有得到许可。不过,青蒿琥酯明显优于奎宁的证据越来越多,欧洲热带病网 (www.tropnet.net/statements/documents/TropNetEurop_Artesunate_Statement.pdf) 强烈推荐青蒿琥酯治疗重症疟疾。

蒿甲醚是一种肌肉注射的抗疟药,符合 GMP 标准。但几项研究和荟萃分析显示在治疗成人或儿童重症疟疾方面,蒿甲醚并不优于奎宁,部分原因可能是重症患者肌肉注射后对药物的吸收不好。

2) 支持治疗:重症疟疾患者的病情可能迅速恶化,应该进行严密观察。对于并发严重酸中毒、肺水肿/ARDS、体液失衡、肾功能减退以及已经恰当治疗仍不断恶化的重症疟疾患者,应转入重症监护病房。英国指南认为重症监护的内容包括:维持体液平衡以保证氧的供应、防治酸中毒;监测中心静脉压,维持心房压 $< 10\text{cmH}_2\text{O}$,以防止肺水肿和 ARDS;常规监测血糖,防止低血糖(奎宁诱导的高胰岛素血症发生较迟,甚至病情好转后出现,应 4 小时监测 1 次血糖,必要时每两小时 1 次);静脉用奎宁时,应进行心电监护,尤其对老年或有心脏病史的患者;一旦出现休克(多为感染性)或合并细菌感染,应选用广谱抗生素;肾衰竭可考虑血液滤过,同时控制酸中毒或水电失衡;癫痫发作、意识障碍时给予相应治疗;高疟原虫血症患者可予换血疗法,外周血疟原虫数量会有波动,计数每日 1 次即可。没有任何证据支持应用皮质激素治疗重症疟疾。

3)换血疗法:换血疗法治疗重症疟疾的效果是有争议的,缺乏明确的证据。从理论上讲,这种方法可以去除受累的红细胞,但输血的并发症抵消了这种优势。如果存在高疟原虫血症(受累红细胞 > 30%)或受累红细胞 > 10%且有重症疟疾的其他表现,与相关专家商量后可以考虑应用换血疗法。由于青蒿琥酯可以迅速杀灭疟原虫,一旦常规使用,换血疗法的优势更为降低。

妊娠妇女

妊娠妇女罹患疟疾容易重症化,并可能导致流产和死胎。一旦诊断,就应该及时给以奎宁治疗,同时与产科合作,密切监护母亲和胎儿的情况。妊娠妇女罹患重症疟疾容易出现低血糖和肺水肿。蒿甲醚木苄醇合剂和阿托伐醌-氯胍不能用于妊娠妇女。联合奎宁用药时,选用克林霉素而不能多西环素。

表 56-1 抗疟药的推荐治疗方案

药物	无并发症疟疾(口服)	重症疟疾 ^a (胃肠外给药)
奎宁	q8h, 10mg 盐类/kg, 用 7 天, 与多西环素(4mg/kg qid)或克林霉素(10mg/kg bid)合用 7 天	20mg 盐类/kg, 4 小时 ^b 内静脉内输入, 随后每 8 小时 10mg/kg, 在 2~8 小时内输入
奎尼丁葡萄糖酸	—	10mg 基质/kg, 1~2 小时内匀速输入, 随后每分钟 0.02mg/kg, 心电图监测
青蒿琥酯	与甲氟喹 25mg/kg 合用, 12mg/kg, 3~5 天内分次服用(例如, 4mg/kg, 用 3 天, 或 4mg/kg 1 天, 然后每天 2mg/kg, 用 4 天); 如单独使用或合用克林霉素或多西环素, 7 天(一般首剂 4mg/kg, 随后, 每天 2mg/kg)	2.4mg/kg, 静脉或肌肉内即刻使用, 随后在 12 小时和 24 小时应用 1.2mg/kg, 然后每天使用(或 2.4mg/kg, 每天 1 次)
蒿甲醚	用法同青蒿琥酯	3.2mg/kg 肌肉内即刻注射, 随后每天 1.6mg/kg
阿托伐醌-氯胍(Malarone)	用于 40kg 体重以上成人, 每剂 4 片, 每天 1 次, 用 3 天, 与食物同服	—



药物	无并发症疟疾(口服)	重症疟疾 ^a (胃肠外给药)
蒿甲醚 - 木 芬 醇 (Riamet)	用于体重 $\geq 35\text{kg}$ 成人,每剂4片,在0, 8,24,36,48和60小时,饭后服用	—
周效磺胺/乙胺嘧啶 ^c	25/1.25mg/kg,单剂口服(成人3片)	—

注:^a一旦患者能够口服片剂,应该使用口服治疗替代胃肠外治疗。

^b替代方案,30分钟内输入7mg盐类/kg,随后4小时内输入10mg盐类/kg。

^c用以治疗恶性疟时,应与青蒿琥酯或蒿甲醚合用。

2. 儿童疟疾的处理

(1) 儿童无并发症疟疾:可以口服奎宁、蒿甲醚木芬醇合剂、或阿托伐醌 - 氯胍(见表56-2)。英国指南认为儿童对口服奎宁的耐受性较好,是治疗无并发症疟疾的合适药物。由于影响牙齿的发育,不推荐12岁以下的儿童应用四环素类药物。

表 56-2 儿童抗疟药的用法

药物	剂量
口服奎宁 和克林霉素 或多西环素(12岁以上) 或周效磺胺	10mg/kg 盐类,q8h,用7天 7~13mg/kg,q8h,用7天 200mg,qd,用7天 4岁以下(>5kg)1/2片单剂 5~6岁1片单剂 7~9岁1.5片单剂 10~14岁2片单剂 14~18岁3片单剂
阿托伐醌 - 氯胍(Malarone)	40kg以上 每天4标准片用3天 31~40kg 每天3标准片用3天 21~30kg 每天2标准片用3天 11~20kg 每天1标准片用3天 9~10kg 每天3儿童片用3天 5~8kg 每天2儿童片用3天
蒿甲醚木芬醇合剂(Riamet,在英国只用于12岁以上或体重35kg以上的儿童)	35kg以上,在0,8,24,36,48,60小时各服4片 25~35kg 在0,8,24,36,48,60小时各服3片 15~24kg 在0,8,24,36,48,60小时各服2片 11~14kg 在0,8,24,36,48,60小时各服1片 9~10kg 每天3儿童片用3天 5~8kg 每天2儿童片用3天

(2) 儿童重症疟疾:儿童重症疟疾的管理包括:紧急评

价、支持治疗(包括呼吸和心血管的支持)。应该入住儿科监护病房。休克时注意扩容,与其他扩容药相比,人体白蛋白降低病死率的效果更好。低血糖常见,应该监测血糖变化,可用5%~10%的葡萄糖纠正低血糖。由于难以排除或鉴别合并细菌感染性休克或脑膜炎,重症疟疾患儿应经验性地给予广谱抗生素,直到排除细菌感染。尽管Cochrane的一篇综述认为常规输血并不能减少病死率,但必要时仍应考虑输血。

静脉用奎宁是目前唯一治疗重症疟疾患儿的抗疟药。注射用青蒿琥酯治疗患儿的证据有限,但大型多中心试验正在非洲进行。这些试验结束前,静脉用奎宁仍是重症疟疾患儿的首选药物。

3. 非恶性疟原虫感染的治疗

(1) 治疗急性感染:非恶性疟原虫的治疗包括:杀灭红细胞内的无性生殖体缓解症状,清除肝内的休眠子防止复发。氯喹是治疗所有非恶性疟原虫感染的首选药物,也可用于复发的再治疗。氯喹对三日疟和卵形疟的所有虫株、间日疟的大多数虫株均有很好疗效。氯喹耐药有逐渐蔓延的趋势,英国指南认为氯喹是治疗间日疟的一线药物,即使在可能产生抗药性的患者也是如此。但如果氯喹治疗失败,应选用其他治疗方法(表56-3)。

(2) 预防卵形疟和间日疟的复发:由于肝内休眠子的存在,单用氯喹治疗的间日疟患者中,25%以上会出现复发。目前用于治疗急性疟疾的各种药物均不能清除肝内期疟原虫,为达到根治疟疾的目的,可加用伯氨喹。伯氨喹是杀灭卵形疟和间日疟休眠子的药物,应警惕G6PD缺乏患者应用伯氨喹可能出现溶血。

根治卵形疟的标准方法是:伯氨喹15mg 基质/天,用14天。间日疟的某些虫株对伯氨喹有天然抗性,需要增大剂量。证据显示标准方案失败的比例较高,伯氨喹剂量加倍显示了很好的疗效。因此,英国指南推荐:间日疟患者,氯喹治疗后,应给予14天伯氨喹(30mg/d)。预防轻度G6PD缺乏



的间日疟和卵形疟的复发可参考表 56-3。

表 56-3 非恶性疟原虫的治疗

急性感染		
氯喹		
成人	初始剂量 600mg, 6~8 小时后及第 2~3 日 300mg	治疗急性间日疟、卵形疟和三日疟原虫的感染
儿童	初始剂量 10mg/kg/base, 6~8 小时后及第 2~3 日 5mg/kg/base	
奎宁/蒿甲醚木芬醇合剂(co-Riamet)/阿托伐醌-氯胍		
	参考无并发症疟疾	治疗具有抗性的间日疟
预防复发		
伯氨喹		
成人	每日单剂 15mg, 用 14 天	预防卵形疟的复发
儿童	每日单剂 0.25mg/kg, 用 14 天	
伯氨喹		
成人	每日单剂 30mg, 用 14 天	预防间日疟的复发
儿童	每日单剂 0.5mg/kg, 用 14 天	
伯氨喹		
成人	每周单剂 45~60mg, 用 8 周	预防轻度 G6PD 缺乏的间
儿童	每周单剂 0.5~0.75mg/kg(最大量 30mg), 用 8 周	日疟和卵形疟的复发

八、预防

个人防护:个人防护措施可有效预防疟原虫的感染, 这些措施包括: 在蚊虫叮咬的高峰时间(傍晚和黎明)避免暴露在蚊虫活动的场所, 使用含有 DEET(二乙基甲苯酰胺)的驱蚊剂, 穿着合适的衣服, 使用杀虫剂浸泡的蚊帐等。

药物预防:参见表 56-4

妊娠妇女限制选用化学药物预防。

到达地方性流行区前至少 1 周应该开始抗疟药物预防, 并持续到离开流行区后 4 周。如果使用的是阿托喹酮-氯

胍或伯氨喹,离开地方性流行区后1周就可以停用。

甲氟喹已经成为多数热带地区常用的抗疟预防药物,但可能导致急性可逆性神经精神方面的不良反应。

表 56-4 疟疾的预防

药物	适用范围	成人剂量	儿童剂量
甲氟喹	用于已有耐氯喹疟疾报告的地区	228mg 基质 (250mg 盐)口服, 1次/周 ^a	<15kg: 4.6mg 基质/kg (5mg 盐/kg) 15~19kg: 1/4片/周 20~30kg: 1/2片/周 31~45kg: 3/4片/周 >45kg: 1片/周
强力霉素	作为甲氟喹或阿托喹酮-氯胍的替代药应用	100mg 口服, 1次/天	>8岁: 2mg/kg, 每天口服; 最大剂量 100mg/d
阿托喹酮-氯胍 (Malarone)	作为甲氟喹或强力霉素的替代药应用	250/100mg 口服, 1次/天	11~20kg: 62.5mg/25mg 21~30kg: 125mg/50mg 31~40kg: 187.5mg/75mg >40kg: 250mg/100mg
氯喹	用于无耐氯喹疟疾报告的地区	300mg 基质 (500mg 盐)口服, 1次/周	5mg 基质/kg (8.3mg 盐/kg)口服, 1次/周; 最大剂量, 300mg 基质
氯胍 (在美国不能用)	作为甲氟喹或强力霉素替代药与氯喹同时服用	200mg 口服, 1次/天, 与每周1次氯喹联合应用	<2岁: 50mg/d 2~6岁: 100mg/d 7~10岁: 150mg/d >10岁: 200mg/d
伯氨喹	只用于进行G6PD缺乏试验之后的旅游者; 防止暴露后疟疾复发或预防	暴露后: 15mg 基质 (26.3mg 盐)口服; 1次/天, 用14天预防: 30mg 基质/天	0.3mg 基质/kg (0.5mg 盐/kg)口服, 1次/天, 用14天

注:^a美国以外制造的片剂含250mg基质。

九、预后

非恶性疟只要及时治疗,预后良好。无并发症疟疾可以慢性化,可以进展为重症疟疾,也可以通过有效的治疗或机



体免疫的增强而获得治愈。因此其结局依赖于宿主免疫及是否得到及时有效的治疗。缺少有效治疗,机体免疫力又低下的患者容易进展为重症疟疾。

据估计,5岁以下经治脑型疟患儿死亡率为19%,尽管报告显示院内死亡率高达40%。2%以上的幸存者神经系统后遗症会持续超过6个月,包括共济失调、偏瘫、失语、行为障碍、癫痫及失明。重症疟原性贫血的死亡率高于13%。成人脑型疟的死亡率为20%,妊娠患者升至50%,其中3%的幸存者会出现神经系统后遗症。

(封 波)

参考文献

1. World Health Organization. World malaria report. World Health Organization, 2008, <http://www.who.int/bookorders/anglais/detart1>.
2. Lalloo DG, Shingadia D, Pasvol G, et al. UK malaria treatment guidelines. *J Infection*, 2007, 54:111 - 121.
3. World Health Organization. Severe falciparum malaria. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2000, 94:1 - 90.
4. World Health Organization. Malaria diagnosis. Memorandum from a WHO meeting. *Bulletin of the World Health Organization*, 1988, 66:575.
5. Malaria rapid diagnosis: making it work. Geneva, World Health Organization, 2003 (document RS/2003/GE/05 (PHL)).
6. The use of rapid diagnostic tests. Geneva, Roll Back Malaria, WHO Regional Office for the Western Pacific and UNDP/World Bank/WHO/UNICEF Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, 2004.
7. Iqbal J, Hira PR, Sher A, et al. Diagnosis of imported malaria by Plasmodium lactate dehydrogenase (pLDH) and histidine-rich protein 2 (PfHRP-2)-based immunocapture assays. *Am J Trop Med Hyg*, 2001, 64:20 - 23.
8. Coleman R, Maneechai N, Rachapaew N, et al. Field evaluation of the ICT Malaria Pf/Pv immunochromatographic test for the detection of asymptomatic malaria in a Plasmodium falciparum/vivax endemic area in Thailand. *Am J Trop Med Hyg*, 2002, 66:379 - 383.

9. Craig MH, Bredenkamp BL, Williams CH, et al. Field and laboratory comparative evaluation of ten rapid malaria diagnostic tests. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2002, 96:258 – 265.
10. Voller A. The immunodiagnosis of malaria. In: Wernsdorfer WH, McGregor I. *Malaria*, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1988. 815 – 827.
11. Bates I, Iboro J, Barnish G. Challenges in monitoring the impact of interventions against malaria using diagnostics. In: *Reducing malaria's burden. Evidence of effectiveness for decision-makers*. Washington DC, Global Health Council, 2003. 33 – 39 (Global Health Council Technical Report).
12. World Health Organization. *World Health Organization guidelines for the treatment of malaria*. World Health Organization. 2006.
13. WHO Expert Committee on Malaria. Twentieth report. Geneva, World Health Organization, 2000 (WHO Technical Report Series, No. 892).
14. Bojang KA, Obaro S, Morison LA. A prospective evaluation of a clinical algorithm for the diagnosis of malaria in Gambian children. *Trop Med Int Health*, 2000, 5:231 – 236.
15. Olaleye BO, Williams LA, DA lessandro U, et al. Clinical predictors of malaria in Gambian children with fever or a history of fever. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1998, 92:300 – 304.
16. Kochar DK, Saxena V, Singh N, et al. *Plasmodium vivax* malaria. *Emerg Infect Dis*, 2005, 11:132 – 134.
17. Bunn A, Escombe R, Armstrong M, et al. *Falciparum* malaria in malaria-naive travellers and African visitors. *QJM*, 2004, 97:645 – 649.
18. Moore DA, Jennings RM, Doherty TF, et al. Assessing the severity of malaria. *BMJ*, 2003, 326:808 – 809.
19. World Health Organisation. *Severe falciparum malaria*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2000, 94(Suppl 1).
20. Muhlberger N, Jelinek T, Behrens RH, et al. Age as a risk factor for severe manifestations and fatal outcome of *falciparum* malaria in European patients; observations from TropNetEurop and SIMPID Surveillance Data. *Clin Infect Dis*, 2003, 36:990 – 995.
21. Silamut K, White NJ. Relation of the stage of parasite development in the peripheral blood to prognosis in severe *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1993, 87:436 – 443.
22. Nguyen PH, Day N, Pram TD, et al. Intraleucocytic malaria pigment





and prognosis in severe malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1995; 89 (2) : 200 – 204.

23. Day NP, Phu NH, Mai NT, et al. The pathophysiologic and prognostic significance of acidosis in severe adult malaria. *Crit Care Med*, 2000, 28 : 1833 – 1840.

24. Bruneel F, Hocqueloux L, Alberti C, et al. The clinical spectrum of severe imported falciparum malaria in the intensive care unit: report of 188 cases in adults. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167 : 684 – 689.

25. Sukontason K, Karbwang J, Rimchala W, et al. Plasma quinine concentrations in falciparum malaria with acute renal failure. *Trop Med Int Health*, 1996, 1 : 236 – 242.

26. Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, et al. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet*, 2005, 366 : 717 – 725.

27. van Hensbroek MB, Onyiorah E, Jaffar S, et al. A trial of artemether or quinine in children with cerebral malaria. *N Engl J Med*, 1996, 335 : 69 – 75.

28. The Artemether-Quinine Meta-analysis Study Group. A meta-analysis using individual patient data of trials comparing artemether with quinine in the treatment of severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2001, 95 : 637 – 650.

29. White NJ, Miller KD, Marsh K, et al. Hypoglycaemia in African children with severe malaria. *Lancet*, 1987, 1 : 708 – 711.

30. White NJ, Warrell DA, Chanthavanich P, et al. Severe hypoglycemia and hyperinsulinemia in falciparum malaria. *N Engl J Med*, 1983, 309 : 61 – 66.

31. Warrell DA, Looareesuwan S, Warrell MJ, et al. Dexamethasone proves deleterious in cerebral malaria. *Lancet*, 1982, 306 : 313 – 319.

32. Hoffman SL, Rustama D, Punjabi NH, et al. High-dose dexamethasone in quinine-treated patients with cerebral malaria: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Infect Dis*, 1988, 158 : 325 – 331.

33. Riddle MS, Jackson JL, Sanders JW, et al. Exchange transfusion as an adjunct therapy in severe *Plasmodium falciparum* malaria: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2002, 34(9) : 1192 – 1198.

34. Wilkinson RJ, Brown JL, Pasvol G, et al. Severe falciparum malaria: predicting the effect of exchange transfusion. *QJM*, 1994, 87(9) : 553 – 557.

35. Maitland K, Nadel S, Pollard AJ, et al. Management of severe malaria

in children: proposed guidelines for the United Kingdom. *BMJ*, 2005, 331: 337 – 343.

36. Maitland K, Pamba A, English M, et al. Randomized trial of volume expansion with albumin or saline in children with severe malaria: preliminary evidence of albumin benefit. *Clin Infect Dis*, 2005, 40: 538 – 545.

37. Akech S, Gwer S, Idro R, et al. Volume expansion with albumin compared to gelofusine in children with severe malaria: results of a controlled trial. *PLoS Clin Trials*, 2006, 1: e21.

38. Ladhani S, Shingadia D, Riordan FA. Proposed guidelines for severe imported malaria in children need more evidence. *BMJ*, 2005, 331: 1025.

39. Meremikwu MM, Smith HJ. Blood transfusion for treating malarial anaemia [Cochrane review]. In: *The Cochrane library*. Oxford: Update Software; 2000 [Issue 4].

40. Baird JK, Hoffmann SL. Primaquine therapy for malaria. *Clin Infect Dis*, 2004, 39: 1336 – 1345.

41. Ehrman FC, Ellis JM, Young MD. Plasmodium vivax Chesson strain. *Science*, 1945, 101: 377.

42. Fryauff DJ, Baird JK, Basri H, et al. Randomised placebo-controlled trial of primaquine for prophylaxis of falciparum and vivax malaria. *Lancet*, 1995, 346: 1190 – 1193.

43. Hill DR, Baird JK, Parise ME, et al. Primaquine: report from CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis I. *Am J Trop Med Hyg*, 2006, 75: 402 – 415.

44. Murphy SC, Breman JG. Gaps in the childhood malaria burden in Africa: cerebral malaria, neurological sequelae, anemia, respiratory distress, hypoglycemia, and complications of pregnancy. *Am J Trop Med Hyg*, 2001, 64: 57 – 67.

45. White NJ. Malaria. In: Cook GC, ed. *Manson's tropical diseases*. 20th ed. London: WB Saunders, 1996. 1087 – 1164.



第五十七章



阿米巴病

一、基础知识

(一) 定义

阿米巴病(amebiasis)是由溶组织阿米巴原虫所引起的疾病。在人体内最常侵犯的部位是结肠黏膜,原虫在该处形成溃疡而引起阿米巴痢疾。易迁延为慢性,有复发倾向。肠外侵犯以肝脏为多。

(二) 病原及病理生理

其病原体是溶组织阿米巴(*entamoebahistolytica*),可分滋养体和包囊两期。由于摄食被排泄物污染的水、食物或手上的包囊而感染。有动力的滋养体从小肠内的包囊中被释放出来并在大肠中引起感染。滋养体可以从粪便中排出(在阿米巴痢疾急性期)或被包在囊内。排出的包囊在潮湿环境中可存活数周。

二、流行病学

1. 传染源 慢性患者、恢复期患者及包囊携带者是本病主要传染源。

2. 传播途径 通过污染的水源、蔬菜、瓜果食物等消化道传播,亦可通过污染的手、用品、苍蝇、蟑螂等间接经口传播。

3. 易感人群 人群普遍易感,感染后不产生免疫力,故易再感染。

4. 流行情况 本病遍及全球,多见于热带与亚热带。居



世界寄生虫病死亡的第三位,在发展中国家和旅行者、新近移民者、同性恋者、发达国家的集体居住者中发病率较高。我国多见于北方。发病率农村高于城市。小儿随年龄渐长而感染率渐增,发病高峰在10~14岁,可高达12.2%,但新生儿也有患先天性感染者。

三、临床表现

潜伏期平均1~2周(4天至数月),临床表现有不同

1. 无症状感染 占90%。
2. 结肠炎 摄食感染性包囊后2~6周,10%患者可发生结肠炎,症状表现为下腹痛、轻度腹泻、不适、体重减轻、弥漫性下腹和背部疼痛。进展为阿米巴痢疾样腹泻时可出现10~12次左右的黏液血便,量少。少于40%的患者可出现发热。中毒性巨结肠是一种少见的并发症。使用糖皮质激素可加重病情恶化。慢性肠阿米巴病易与炎症性肠病混淆。
3. 肠道外感染 肝脓肿是最常见的肠外感染类型,滋养体通过门脉系统侵入静脉到达肝脏。大部分患者有发热和右上腹疼痛,并且疼痛放射至肩部,肝区有触痛点,右侧胸膜可有液体渗出。少于1/3患者有急性腹泻。脓肿也可以发生在其他部位(如肺、脑等)。

四、辅助检查

1. 粪便检查 显微镜下检出溶组织阿米巴为确诊重要依据。钡剂可以很快杀死滋养体。至少应进行3次新鲜粪便标本的阿米巴包囊和滋养体的检查。
2. 乙状结肠镜检查 乙状结肠镜下对肠道溃疡(常为烧瓶型)活检检查可以帮助诊断,但有肠穿孔风险。
3. X线钡剂灌肠检查 对肠道狭窄、阿米巴瘤有一定价值。
4. 血清学检查 可用阿米巴纯抗原检测特异性抗体,当



体内有侵袭性病变时方形成抗体,包囊携带者抗体检测为阴性。常用间接血凝、ELISA、间接荧光抗体、对流免疫电泳、琼脂扩散沉淀试验等检测。阿米巴结肠炎、阿米巴瘤和阿米巴肝脓肿患者中,90%以上患者血清学检查阳性。当急性期症状缓解后6~12个月内血清学检查可转阴性。

5. 肝脏超声检查。

五、诊断

根据临床症状,肠阿米巴病仍以粪便中找到阿米巴原虫为最可靠依据。粪检前勿服抗生素、抗原虫药、矿物油、制酸剂、止泻剂等以免影响检出率。同样钡灌肠及钡餐X线造影,最好在反复检查大便后再施行。粪便检查屡为阴性而临床不能排除本病时,可作阿米巴培养。或用乙状结肠镜直接观察黏膜溃疡,必要时可采取标本作镜检。对肠外阿米巴病诊断有困难时,可用超声波检查,并可采用免疫学诊断法。

六、治疗

1. 一般治疗 急性期应卧床休息,肠道隔离至症状消失、大便连续3次查不到滋养体和包囊,加强营养,必要时输液或输血。

2. 病原治疗 双碘喹啉(Iodoquinol)(650mg 每日3次,治疗20天)和巴龙霉素(Paromomycin)(500mg 每日3次,治疗10天)均属巴比妥类药物,能清除阿米巴肠炎、阿米巴肝脓肿和无症状携带患者体内的阿米巴包囊。组织抗阿米巴药包括硝基咪唑化合物(如甲硝唑,750mg 口服或静滴 每日3次,治疗5~10天),并且对于治疗肠阿米巴病和阿米巴肝脓肿时还需合用巴比妥类药物。

3. 肝穿刺引流 一份90%以上阿米巴肝脓肿患者72小时内的临床治疗效果提示,对阿米巴肝脓肿穿刺引流通常不能加速疾病愈合。穿刺引流指征包括:需要排除化脓性的脓肿;抗阿米巴治疗3~5天后反应较差者;处于肝脓肿破裂危

险时;为防止左肝脓肿破裂入心包。

4. 外科治疗 外科手术引流的指征:肝脓肿破裂引起化脓性腹膜炎者;内科治疗疗效欠佳者。

七、预后

阿米巴感染的总死亡率为2.2%,其中由于肝脓肿及肺、脑、胸腔、心包并发症者占多数。由于肠道阿米巴病而致肠穿孔或肠坏死者,仅属少数。估计每100个肠病中有1个并发肝脓肿,其病死率为10%。

八、预防

注意饮食卫生,对慢性腹泻者应及时检查,如为肠阿米巴病患者或带包囊者须进行彻底治疗并进行肠道隔离。大力消灭苍蝇和蟑螂,加强粪便管理。

(饶慧瑛)

参考文献

1. Pritt BS, Clark CG. Amebiasis. Mayo Clin Proc, 2008, 83: 1154 - 1159.
2. Salles JM, Salles MJ, Moraes LA, et al. Invasive amebiasis: an update on diagnosis and management. Expert Rev Anti Infect Ther, 2007, 5: 893 - 901.





第五十八章



利什曼病

一、基础知识

利什曼原虫是专性细胞内原虫,流行于热带、亚热带和欧洲南部。杜氏利什曼原虫复合体的原虫一般引起内脏利什曼病;热带利什曼原虫、大型利什曼原虫和埃塞俄比亚利什曼原虫引起 Old World 皮肤利什曼病;墨西哥利什曼原虫复合体的原虫引起 New World 或美洲型皮肤利什曼病。利什曼原虫有鞭毛的前鞭毛体(promastigote)进入哺乳动物宿主,在吞噬细胞内转变为无鞭毛的无鞭毛体(amastigote)。宿主的防御依赖于 T 细胞应答、IFN- γ 的产生和吞噬细胞的活化。

二、流行病学

大约 90% 的内脏利什曼病出现在孟加拉国、印度、尼泊尔、苏丹和巴西。90% 以上的皮肤利什曼病发生在阿富汗、中东、巴西和秘鲁。黏膜利什曼病很少见。

啮齿动物和犬类是常见的宿主,而人是偶然宿主。利什曼病(leishmaniasis)是典型的媒介传播动物源性传染病,由雌性吸血白蛉叮咬所致。

三、临床表现

1. 内脏利什曼病 潜伏期从数周到数月,甚至数年。亚临床型最为常见,也可以呈现为急性、亚急性或慢性等临床型。营养不良会增加疾病进展的风险。黑热病(Kala-azar):典型的表現是患者呈现恶病质、发热,伴以明显脾大、

肝大、淋巴结病,是威胁生命的疾病。异常实验室检查包括全血细胞减少,高 γ 球蛋白血症和低白蛋白血症。贫血的原因可能包括骨髓浸润、脾功能亢进、自身免疫性溶血性贫血和出血。合并 HIV 感染常会导致严重的、播散性感染。

2. 皮肤利什曼病 经历数周至数月的潜伏期后,白蛉叮咬部位出现的丘疹首先进展为结节,然后是溃疡,伴有中心凹陷,周围是凸起的硬的边缘。某些损害持续表现为结节或斑块,使死亡率明显增加。埃塞俄比亚利什曼原虫和墨西哥利什曼原虫会引起慢性、播散性、非溃疡性皮肤损害。而热带利什曼原虫引起的复发性利什曼病表现为面颊部的一种慢性损害,尽管中心已经愈合,仍会缓慢进展。可以出现局部淋巴结病、多发性原发损害、卫星结节样损害、损害处疼痛或瘙痒、继发细菌感染。

3. 黏膜利什曼病

通常在最初的皮肤损害愈后数年出现临床症状。表现为持续的鼻部症状,例如鼻出血伴鼻黏膜的红斑和水肿,然后出现进行性溃疡。

四、诊断

1. 内脏利什曼病 在染色的涂片上或组织分离物及活检标本的培养(例如脾、肝、骨髓或淋巴结)中找到利什曼原虫。但脾穿刺容易引起出血。

2. 皮肤利什曼病 在姬姆萨染色皮肤刮取物的薄涂片或活检标本的印片上,用显微镜识别无鞭毛体。皮肤损害的抽吸物和活检标本可以用于培养或 PCR。

五、治疗

五价锑化合物(Sb)葡萄糖酸锑钠和甲基葡胺锑(每天 20mg/kg,静脉或肌肉注射 28 天)是印度以外其他国家抗利什曼治疗的首选制剂,在印度推荐使用两性霉素 B(脱氧胆酸或脂质型,总剂量:15 ~ 20mg/kg)。口服制剂米替福辛





(miltefosine, 每天 50mg 或 100mg, 服用 28 天) 在印度的 III 期临床试验中非常有效但不适用于美国。Sb 的毒性(表现为肌痛、关节痛、疲劳、氨基转移酶水平升高、化学性胰腺炎)明显但是可逆的, 随着治疗的进程日益变得常见。

皮肤利什曼病的治疗应该依据感染的虫种、是否有黏膜扩散、损害的部位、数目、大小、进展情况和长期性制定。Sb (每天 20mg/kg, 用 20 天) 是最有效的治疗药物。口服制剂的效果由于利什曼原虫的种类而有差异。

六、预防

黄昏到黎明时(此时白蛉最活跃)避免户外活动; 可以使用纱窗、蚊帐、保护性衣服和驱蚊药。狗是重要的贮存宿主, 带有驱蚊药的项圈有助于预防利什曼病。

(饶慧瑛)

参考文献

1. Bailey MS, Green AD, Ellis CJ, et al. Clinical guidelines for the management of cutaneous leishmaniasis in British military personnel. J R Army Med Corps, 2005, 151:73 - 80.
2. Murray HW. Progress in the treatment of a neglected infectious disease: visceral leishmaniasis. Expert Rev Anti Infect Ther, 2004, 2:279 - 292.



一、基础知识

蓝氏贾第鞭毛虫寄生在人和其他动物的小肠内。从周围环境中摄食蓝氏贾第鞭毛虫包囊,在小肠内脱囊并释放有鞭毛的滋养体。仅摄 10 个包囊就可引起感染。标准的含氯消毒剂能控制细菌但不能杀灭包囊。一些年老的新近接触者和免疫功能低下者均为高危人群,建议进行体液免疫。

二、流行病学

贾第鞭毛虫病(*giardia lamblia* infection)分布呈世界性,在前苏联特别严重,美国也接近于流行,发展中国家感染人数约为 2.5 亿。我国分布也很广泛,各地感染率为 0.48% ~ 10%,儿童高于成人,夏秋季节发病率较高。

传播途径为摄食被污染食物和水的粪-口途径,或粪便卫生条件较差地区的人-人传播,或通过性接触传播。

三、临床表现

潜伏期 5 ~ 21 天。临床表现有无症状携带者(占大部分)、暴发性腹泻和吸收不良。主要症状是腹痛、腹泻、腹胀、呕吐、发热和厌食等。典型患者表现为以腹泻为主的吸收不良综合征,腹泻呈水样粪便,量大、恶臭、无脓血。儿童患者可由于腹泻,引起贫血等营养不良,导致生长滞缓。

四、辅助检查

1. 粪便检查 用生理盐水涂片法检查滋养体,经碘液染





色涂片检查包囊,也可用甲醛乙醚沉淀或硫酸锌浓集法检查包囊。通常在成形粪便中检查包囊,而在水样稀薄的粪便中查找滋养体。由于包囊形成有间歇的特点,故检查时以隔天粪检并连续3次以上为宜。

2. 十二指肠液或胆汁检查 粪便多次阴性者可用此法检查滋养体,以提高阳性检出率。

五、诊断

通过检测粪便中贾第鞭毛虫抗原可以确诊贾第鞭毛虫病和(或)多次收集新鲜粪便标本,采用悬浮浓集法检测贾第虫包囊(椭圆形4核)和滋养体(梨形,扁平的寄生虫,有2个核和4对鞭毛)确诊。

六、治疗

1. 甲硝唑 250mg 每天3次,治疗5天。
2. 喹纳克林 100mg 每天3次,治疗5天(仅限美国)。
3. 呋喃唑酮 用于儿童。
4. 治疗失败 用较大剂量再次治疗达21天(如甲硝唑750mg 每天3次)无效。同时应寻找是否存在再次感染的原因。

七、预后

该病预后较好,无后遗症。

八、预防

彻底治愈患者、带虫者,注意饮食卫生,加强水源保护是预防本病的重要措施。旅游者的饮水应煮沸后饮用。

(饶慧瑛)

参考文献

1. Hawrelak J. Giardiasis: pathophysiology and management. Altern Med

Rev,2003, 8:129 - 142.

2. Escobedo AA, Cimerman S. Giardiasis: a pharmacotherapy review. Expert Opin Pharmacother,2007,8:1885 - 1902.

3. Huang DB, White AC. An updated review on Cryptosporidium and Giardia. Gastroenterol Clin North Am,2006,35:291 - 314.





第六十章



弓形虫病

一、基础知识

(一) 定义

弓形虫病 (toxoplasmosis) 又称弓形体病, 是由细胞内寄生虫刚地弓形虫 (*Toxoplasma gondii*) 感染所引起的人畜共患病。

(二) 病原及病理生理

弓形虫几乎可以感染各种类型细胞。弓形虫生活史中有 3 种发育形态: 速殖子、缓殖子和子孢子。含有子孢子的卵囊由猫粪排出。卵囊被人吞食, 进入小肠后, 其内子孢子穿过肠壁, 进入血液后散布全身并迅速进入各组织细胞内繁殖, 直至细胞胀破, 逸出速殖子又可侵入邻近的细胞, 如此反复不已。如患者免疫功能正常, 可清除弓形虫, 形成隐性感染; 缓殖子亦可在体内形成包囊、长期潜伏; 一旦机体免疫功能降低, 包囊内缓殖子破囊逸出, 引起复发。如患者免疫功能缺损, 则原虫大量繁殖, 引起全身播散性损害。弓形虫可作为抗原, 引起过敏反应、形成肉芽肿。此外, 弓形虫所致的局灶性损害, 尚可引起严重继发性病变, 如小血栓形成, 局部组织梗死, 周围有出血和炎症细胞包绕, 久而形成空腔或发生钙化。病变的好发部位为中枢神经系统、眼、淋巴结、心、肺、肝和肌肉等。

二、流行病学

1. 传染源 猫, 其次为猪、羊、狗、鼠等。孕妇可经胎盘

传染给胎儿。

2. 传播途径

(1) 先天性弓形虫病: 胎盘传染。

(2) 后天获得性弓形虫病: 主要经口感染: 食入被猫粪中感染性卵囊污染的食物和水, 或未煮熟的含有包囊和假包囊的食物等均可受染。猫、狗等痰和唾液中的弓形虫可通过密切接触, 经黏膜及破损的皮肤进入人体。此外, 尚可通过输血及器官移植传播。

3. 易感人群 动物饲养人员、屠宰场工作人员以及医务人员等较易感染。新感染的孕妇, 其胎儿感染率较高。免疫功能低下者如接受免疫抑制治疗者、肿瘤、器官移植和艾滋病等患者易感染本病, 且多呈显性感染。

4. 流行情况 本病分布遍及全球, 动物和人的感染均极普遍。根据人的血清流行病学调查, 国内大多数地区的阳性率为 5% ~ 15%, 平均 8.5%, 而美国估计 23% 的人口血清学检查阳性。在美国和多数欧洲国家, 血清阳性率与年龄以及动物接触相关。妊娠期间获得刚地弓形虫感染的妇女中大约 1/3 将弓形虫传播给胎儿。如果受孕前 6 个月内被感染, 就可能出现先天性感染, 而且在整个妊娠期间先天性感染的可能性不断增加。如果感染发生在第 3 个月, 先天性感染的可能性可以高达 65%。孕妇受染后, 病原可通过胎盘感染胎儿, 直接影响胎儿发育, 致畸严重, 其危险性较未感染孕妇大 10 倍、影响优生。

三、临床表现

1. 免疫系统完整的个体 弓形虫病通常是无症状的和自限的, 不需要治疗, 其中 80% ~ 90% 的病例不被发现。最常见的表现是颈部淋巴结病, 淋巴结质韧、分散。也可以表现为全身性淋巴结病, 患有淋巴结病的患者中 20% ~ 40% 存在发热、头痛、不适和乏力。

2. 免疫缺陷者 如 AIDS 患者, 发生弓形虫病的危险最



大。这种情况大多数是由于潜伏感染的激发所致。

(1) 中枢神经系统: 受累的主要部位。临床表现包括脑病、脑膜脑炎等。患者可以表现为精神状态改变、发热、癫痫发作、头痛和失语。最常受累的部位是脑干、基底神经节、垂体和皮髓质结合处。

(2) 肺炎: 呼吸困难、发热和间断咳嗽可以进展到呼吸衰竭。弓形虫肺炎容易和肺囊虫肺炎混淆。

(3) 其他受累部位: 胃肠道、胰腺、眼、心脏和肝脏。

3. 先天性感染 在美国, 每年先天性感染影响的婴儿数为 400 ~ 4000 例。重症病例表现为脑积水、小脑畸形、智力减退和脉络膜视网膜炎, 而且感染得越早重症病例越容易出现。

4. 脉络膜视网膜炎 在美国和欧洲, 据估计脉络膜视网膜炎患者的 35% 是由刚地弓形虫感染引起的。多数眼部受累与先天性感染有关, 各种眼部表现包括视力模糊、盲点、畏光和眼痛, 黄斑受累出现中心视力丧失。眼科检查显示黄白色脱脂棉样斑块, 伴充血的模糊的边缘。陈旧的损害表现为白斑伴清楚的边缘和视网膜色素内黑色斑点。

四、辅助检查

1. 病原检查 取患者血液、骨髓等作涂片, 或淋巴结、肌肉等活组织切片, 镜检找速殖子或包囊, 但阳性率不高。

2. 抗体检查 IgG 抗体升高提示有感染, 但不能区分急性感染或既往感染。高滴度的 IgM 抗体和高滴度的 IgG 抗体提示 3 个月内的感染, 低滴度的 IgM 抗体和高滴度的 IgG 抗体提示 3 ~ 6 个月前的感染。但是 IgM 抗体也可以存在超过 18 个月。

五、诊断

1. 急性弓形虫病 组织中找到速殖子或血清中同时检测到抗刚地弓形虫的 IgM 和 IgG 抗体。

2. AIDS 患者 IgG 抗体的存在和相应的临床表现是弓形虫感染假设诊断的基础,脑部 CT 或 MRI 可以显示出多灶性的损害。

3. 先天性弓形虫病 羊水 PCR 检测弓形虫基因,出生 1 周后 IgG 抗体阳性或 IgM 抗体滴度的变化。IgG 抗体测定应每 2 个月重复一次。

4. 眼弓形虫病 典型的眼部损害和 IgG 抗体阳性。

六、治疗

1. 先天性感染 每天口服乙胺嘧啶(0.5 ~ 1mg/kg)和磺胺嘧啶(100mg/kg)治疗 1 年。如能获得早期诊断、早期治疗,高达 70% 的儿童在随访过程中会有正常的表现。

2. 眼弓形虫病 乙胺嘧啶和磺胺嘧啶或克林霉素,治疗 1 个月。

3. 免疫受损患者 乙胺嘧啶(口服负荷剂量 200mg,然后每天 50 ~ 75mg)加磺胺嘧啶(每天 4 ~ 6g,分 4 次服用)加甲酰四氢叶酸(每天 10 ~ 15mg)。替代方案可以用乙胺嘧啶(每天 75mg)加克林霉素(450mg, tid)。糖皮质激素常被用于治疗大脑内水肿。免疫受损患者完成开始的 4 ~ 6 周疗程后(或影像学改善后),应该转向终生的乙胺嘧啶(每天 25 ~ 50mg)加磺胺嘧啶(每天 2 ~ 4g)、或乙胺嘧啶(每天 75mg)加克林霉素(450mg, tid),或单用乙胺嘧啶(每天 50 ~ 75mg)的抑制治疗。

七、预后

取决于宿主的免疫功能状态以及受累器官。严重先天性感染预后多恶劣。成人免疫功能缺损,弓形虫病易呈全身播散,预后亦差。单纯淋巴结肿大预后良好。眼部弓形虫病常反复发作。

八、预防

1. 个人防护措施 可以通过不吃未煮熟的肉和避免接



触卵囊污染的物质(如养猫盒子)预防弓形虫感染。

2. 化学预防 刚地弓形虫血清学阳性且 CD4⁺T 细胞数低于 100/ μ l 的 AIDS 患者罹患弓形虫病的风险很高。作为抗肺囊虫肺炎和弓形虫病的预防用药,应该给予这些患者甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异𧄂唑(双效片剂,每天 1 片)。进行抗反转录病毒治疗后,如果 CD4⁺T 细胞数增加至 200/ μ l 以上并在 cutoff 值以上持续 3 个月,可以终止初级或次级预防。

(饶慧瑛)

参考文献

1. Lopez A, Dietz VJ, Wilson M, et al. Preventing congenital toxoplasmosis. MMWR Recomm Rep, 2000, 49(RR-2):59-68.
2. Pinard JA, Leslie NS, Irvine PJ. Maternal serologic screening for toxoplasmosis. J Midwifery Womens Health, 2003, 48:308-316.
3. Janitschke K. Official recommendations and strategy for prevention of congenital toxoplasmosis in Germany. Arch Pediatr, 2003, 10(Suppl 1):15.
4. Jones JL, Lopez A, Wilson M, et al. Congenital toxoplasmosis: a review. Obstet Gynecol Sur, 2001, 56:296-305.
5. 李文玺, 杨俊宇. 先天性弓形虫病的研究进展. 黑龙江医学, 2004, 28:603-605.



一、基础知识

共有 5 种血吸虫可引起人类血吸虫病 (schistosomiasis)：肠道种曼氏血吸虫 (见于南美洲、非洲和中东)、日本血吸虫 (见于中国、菲律宾和印度尼西亚)、湄公血吸虫 (见于东南亚) 和泌尿系种埃及血吸虫 (见于非洲和中东)。尾蚴从钉螺中释放出来, 感染性尾蚴刺入完整皮肤是感染的开始。当尾蚴发育为血吸虫成虫时, 成虫到达门静脉, 交配, 再移行至膀胱和输尿管的小静脉 (埃及血吸虫) 或者肠系膜 (曼氏血吸虫、日本血吸虫和湄公血吸虫) 产卵。一些成熟的卵细胞排到肠道或者尿道, 由此排出体外, 最终可能到达水体完成整个生活周期。其他组织中的卵细胞可导致宿主类肉芽肿反应和纤维化。决定疾病表现的因素包括感染的强度和时间的、卵细胞沉积的部位和宿主的基因特性。

肝脏中血吸虫肉芽肿可引起窦前性门静脉梗阻, 血流动力学变化 (包括门静脉高压) 和门静脉周围纤维化。类似的过程也可发生在膀胱。

二、流行病学

1. 传染源 患者、病畜、野生哺乳动物等。血吸虫患者的粪便中含有活卵, 为本病主要传染源。

2. 传播途径 含血吸虫卵的粪便污染水源, 遇到钉螺发育成为尾蚴, 人体因接触含尾蚴的疫水而感染。

3. 易感人群 人与脊椎动物对血吸虫普遍易感。男女





老幼均可感染,但多数为青、壮年,农、渔民。

4. 流行情况 日本血吸虫病流行于亚洲的中国、日本、菲律宾、印度尼西亚。在多数流行区,年龄感染率通常在11~20岁升至高峰,以后下降。

三、临床表现

临床表现因感染血吸虫类型、感染强度和宿主因素而有所不同。

1. 尾蚴入侵(游泳者疥疮) 尾蚴侵入后2~3天出现伴瘙痒的斑丘疹,最多见于曼氏血吸虫和日本血吸虫的感染。但是如果为鸟类血吸虫感染则最为严重,鸟类血吸虫侵入人的皮肤随后会死于皮下组织中。

2. 急性血吸虫病(Katayama热) 一种血清学疾病,在血吸虫成熟和产卵开始时会出现发热、一般性淋巴结病变、肝脾大和外周血嗜酸细胞血症。排泄物找到出虫卵前可检测到血吸虫特异性抗体。

3. 慢性血吸虫 表现主要根据血吸虫种类。

(1) 肠道血吸虫:引起疝气样的腹痛、血便、营养不良、肝脾大和门静脉高压。食管静脉曲张破裂出血、腹水、低蛋白血症和凝血机制异常是晚期的并发症。

(2) 尿道血吸虫:导致排尿困难、尿频、血尿、输尿管积水和肾盂积水引起的尿路梗阻、膀胱肉芽肿性纤维化和后期腹水的膀胱鳞状细胞癌。

(3) 其他部位的肉芽肿和纤维化(如肺脏和中枢神经系统)。

四、辅助检查

(一) 病原检查

从粪便内检查虫卵或孵化毛蚴以及直肠黏膜活体组织检查虫卵。

1. 直接涂片法 重感染地区患者粪便或急性血吸虫患

者的黏液血便中常可检查到血吸虫虫卵,方法简便,但虫卵检出率低。

2. 毛蚴孵化法 可以提高阳性检出率。

3. 定量透明法 用作血吸虫虫卵计数。

4. 直肠黏膜活体组织检查 慢性及晚期血吸虫患者肠壁组织增厚,虫卵排出受阻,故粪便中不易查获虫卵,可应用直肠镜检查。

(二) 抗体检查

血吸虫患者血清中存在特异性抗体,包括 IgM、IgG、IgE 等,如受检者未经病原治疗,而特异性抗体呈阳性反应,对于确定诊断意义较大;如已经病原治疗,特异性抗体阳性,并不能确定受检者体内仍有成虫寄生,因治愈后,特异性抗体在体内仍可维持较长时间。目前检测抗体的血吸虫病血清学诊断方法很多,常用的有以下几种。

1. 环卵沉淀试验(circunoval precipitin test, COPT) 通常检查 100 个虫卵,阳性反应虫卵数(环沉率)等于或大于 3% 时,即为阳性。粪检血吸虫卵阳性者,COPT 阳性率平均为 97.3% (94.1% ~ 100%)。

2. 间接红细胞凝集试验(indirect hemagglutination test, IHA) 粪检血吸虫虫卵阳性者与 IHA 阳性符合率为 92.3% ~ 100%,正常人假阳性率在 2% 左右,与肺吸虫、华支睾吸虫、旋毛虫感染者可出现假阳性反应。

3. 酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 此试验具有较高的敏感性和特异性,并且可反映抗体水平,阳性检出率在 95% ~ 100%,假阳性率为 2.6%,患者在吡喹酮治疗后半年至一年有 50% ~ 70% 转为阴性。

(三) 检测循环抗原

由于治疗后抗体在宿主体内存留较长时间,其阳性结果往往不能区分现症感染和既往感染,也不易于评价疗效。循环抗原是生活虫体排放至宿体内的大分子微粒,主要是虫体排泄、分泌或表皮脱落物中具有抗原特性,又可为血清免疫





学试验所检出。

五、诊断

根据疫水接触史,结合发热、腹泻、肝大、肝纤维化门脉高压等主要症状、体征及寄生虫学检查,血清免疫学检查、血象检查结果等,予以诊断。

1. 急性血吸虫病

(1) 发病前2周至3个月有疫水接触史。

(2) 发热、肝大与外周血嗜酸性粒细胞增多为主要特征,伴有肝区压痛、脾大、咳嗽、腹胀及腹泻等。

(3) 粪检查获血吸虫卵或毛蚴。

(4) 环卵、血凝、酶标、胶乳等血清免疫反应阳性〔环卵沉淀试验环沉率 $>3\%$ 和(或)间接血凝滴度 $>1:10$,酶标反应阳性〕。

2. 慢性血吸虫病

(1) 居住在流行区或曾到过流行区,有疫水接触史。

(2) 无症状,或间有腹痛、腹泻或脓血便。多数伴有以左叶为主的肝大,少数伴脾大。

(3) 粪检查获血吸虫卵或毛蚴,或直肠活检无治疗史者发现血吸虫卵,有治疗史者发现活卵或近期变性虫卵。

(4) 无血吸虫病治疗史或治疗3年以上的患者,环卵沉淀试验环沉率 $>3\%$ 及(或)间接血凝试验滴度 $>1:10$,酶标反应阳性;未治或治疗后1年以上的患者血清血吸虫循环抗原阳性。

3. 晚期血吸虫病

(1) 长期或反复的疫水接触史,或有明确的血吸虫病治疗史。

(2) 临床有门脉高压症状、体征,或有侏儒或结肠肉芽肿表现。

(3) 粪检找到虫卵或毛蚴,或直肠活检无治疗史者发现血吸虫卵,有治疗史者发现活卵或近期变性虫卵。

(4) 血清学诊断阳性。

六、治疗

严重的急性血吸虫病需要住院、采取支持治疗和适当剂量的糖皮质激素。急性危险期过后,吡喹酮可使 85% 患者清除血吸虫。推荐剂量为曼氏血吸虫、间插血吸虫和埃及血吸虫感染者吡喹酮 20mg/kg,每日 2 次,服用一日;对于日本血吸虫和湄公血吸虫感染者吡喹酮 20mg/kg,每日 3 次,服用一日。治疗不会改善血吸虫后期的临床表现,如纤维化。对于日本血吸虫的急性血吸虫病一般用吡喹酮总剂量 120mg/kg (儿童 140mg/kg) 的 6 天疗法,慢性血吸虫病一般用吡喹酮 40mg/kg 一次顿服或 1 日 2 次分服,晚期血吸虫病一般可用吡喹酮总剂量 60mg/kg,于 1~2 日内分 3~6 次服。

七、预防

以灭螺为重点,采取普查普治患者与病畜、管理粪便与水源及个人防护等综合措施。旅游者应避免接触所有淡水水体。

(饶慧瑛)

参考文献

1. Bichler KH, Savatovsky I, Naber KG, et al. EAU guidelines for the management of urogenital schistosomiasis. *Eur Urol*, 2006, 49:998 - 1003.
2. Lambertucci JR, Silva LC, Amaral RS. Guidelines for the diagnosis and treatment of schistosomal myeloradiculopathy. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2007, 40:574 - 581.
3. 血吸虫病诊断标准和处理标准(中华人民共和国国家标准 UDC GB15977 - 1995).