



面向 21 世纪课程教材
Textbook Series for 21st Century

全国高等医药院校教材 • 供基础、预防、临床、口腔医学类专业用

传染病学

第五版 主编 彭文伟



人民卫生出版社



面向 21 世纪课程教材

责任编辑 祁军 孙伟 ● 封面设计 赵京津

ISBN 7-117-04025-4



9 787117 040259 >

定 价：24.50 元

面向 21 世纪课程教材

全国高等医药院校教材

供基础、预防、临床、口腔医学类专业用

传 染 病 学

第 五 版

主编 彭文伟

编者 (以姓氏笔画为序)

于梦九 (浙江大学医学院)	王小根 (重庆医科大学)
王勤环 (北京大学医学部)	乔光彦 (中国医科大学)
张树林 (西安交通大学医学院)	罗端德 (华中科技大学同济医学院)
姚集鲁 (中山医科大学)	翁心华 (上海复旦大学医学院)
彭文伟 (中山医科大学)	雷秉钧 (华西医科大学)
谭德明 (中南大学医学院)	

秘书 杨绍基 (中山医科大学)

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

传染病学/彭文伟主编. - 5 版. - 北京:
人民卫生出版社, 2000
ISBN 7-117-04025-4

I. 传… II. 彭… III. 传染病 IV. R51

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 46240 号

传 染 病 学

第 五 版

主 编: 彭 文 伟

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

印 刷: 北京市安泰印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/16 印张: 20.25

字 数: 447 千字

版 次: 1980 年 5 月第 1 版 2001 年 6 月第 5 版第 28 次印刷

印 数: 983 853—1 033 852

标准书号: ISBN 7-117-04025-4/R·4026

定 价: 24.50 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

全国高等医药院校临床医学专业 第五轮教材修订说明

为适应我国高等医学教育改革和发展的需要,经卫生部临床医学专业教材评审委员会审议,卫生部教材办公室决定从1998年开始进行临床医学专业规划教材第五轮修订。在总结第四轮教材编写质量、使用情况的基础上,提出第五轮修订要面向21世纪,遵循培养目标,适用于本科五年制教学需要;突出教材三基(基础理论、基本知识和基本技能)、五性(思想性、科学性、先进性、启发性和适用性)的特点,注重教材的整体优化及编写的标准化、规范化。同时决定第五轮教材的修订将分批分期进行。第一批修订18种,其他各种将根据《面向21世纪教学内容和课程体系改革》的要求,于2000年组织修订。

第五轮第一批修订教材

- | | | |
|--------------------|-------|--------|
| 1. 《生物化学》第五版 | 周爱儒主编 | 查锡良副主编 |
| 2. 《生理学》第五版 | 姚泰主编 | 乔健天副主编 |
| 3. 《医学微生物学》第五版 | | 陆德源主编 |
| 4. 《医学免疫学》第三版 | | 陈慰峰主编 |
| 5. 《病理学》第五版 | | 杨光华主编 |
| 6. 《病理生理学》第五版 | | 金惠铭主编 |
| 7. 《药理学》第五版 | | 金有豫主编 |
| 8. 《诊断学》第五版 | 陈文彬主编 | 王友赤副主编 |
| 9. 《医学影像学》第四版 | | 吴恩惠主编 |
| 10. 《内科学》第五版 | 叶任高主编 | 陆再英副主编 |
| 11. 《外科学》第五版 | 吴在德主编 | 郑树副主编 |
| 12. 《妇产科学》第五版 | | 乐杰主编 |
| 13. 《儿科学》第五版 | | 王慕逊主编 |
| 14. 《传染病学》第五版 | | 彭文伟主编 |
| 15. 《预防医学》第三版 | | 叶莘莘主编 |
| 16. 《临床流行病学》 | | 王家良主编 |
| 17. 《中医学》第五版 | | 郑守曾主编 |
| 18. 《临床药理学》第二版(选修) | | 徐叔云主编 |

全国高等医药院校临床医学专业 第四届教材评审委员会

主任委员 裘法祖

副主任委员 杨光华

委 员

(以姓氏笔画为序)

方 圻 (特邀)	卢永德	乐 杰	许积德
朱元珏	朱学骏	乔健天	吴恩惠
陈文彬	陆美芳	武忠弼 (特邀)	郑 树
周 申	周东海	金有豫	金惠铭
南 潮	钟世镇	谈一飞	彭文伟
董永绥			

第五版前言

第五版《传染病学》编写的主导思想是遵循五年制临床医学专业的培养目标,努力适应 21 世纪社会进步和卫生事业发展的要求,服务于 21 世纪卫生技术人员在思想道德素质、科学文化素质、身心素质、职业素质等方面的要求。在编写中体现三基(基本理论、基本知识、基本技能)、三特定(特定的对象、特定的要求、特定的限制)和五性(思想性、科学性、启发性、先进性、适用性)的精神,并要与《微生物学》、《免疫学》、《寄生虫学》、《流行病学》和《儿科学》有机衔接,防止脱节,避免不必要的重复,使全套教材形成完整的体系。

为了与多数院校传染病学课程教学时数(上限为 86 学时)相适应,按每学时不超过 4 000 字编写(第三版为 470 000 字,第四版为 434 000 字),本版总字数由卫生部教材办公室核定为 400 000 字(版面字数)。

在上述思想的指导下,本版教材在不超过规定字数的前提下,新增加了下列题目:禽流感病毒感染、新型肠道病毒感染(急性出血性结膜炎等)、大肠杆菌 O157-H7 感染和马来丝虫病等。由于字数所限,删除了第四版附录一“医院内感染”。同时增加了附录六“进一步阅读材料”和全书索引,以适应学生的自学需要和查阅有关章节。

由于编写人员水平所限,错漏在所难免,希望广大读者指出,以便再版时修正。

彭文伟

2000 年 3 月

目 录

第一章 总论	1
第一节 感染与免疫	1
一、感染的概念	1
二、感染过程的各种表现	2
三、感染过程中病原体的作用	3
四、感染过程中免疫应答的作用	3
第二节 传染病的发病机制	4
一、传染病的发生与发展	4
二、组织损伤的发生机制	5
三、重要的病理生理变化	5
第三节 传染病的流行过程及影响因素	6
一、流行过程的基本条件	6
二、影响流行过程的因素	7
第四节 传染病的特征	7
一、基本特征	7
二、临床特点	8
第五节 传染病的诊断	10
一、临床资料.....	10
二、流行病学资料.....	10
三、实验室检查及其他检查.....	11
第六节 传染病的治疗	13
一、治疗原则.....	13
二、治疗方法.....	13
第七节 传染病的预防	14
一、管理传染源.....	14
二、切断传播途径.....	15
三、保护易感人群.....	15
第二章 病毒感染	16
第一节 病毒性肝炎	16
第二节 疱疹病毒感染	46
一、水痘和带状疱疹.....	46
二、传染性单核细胞增多症.....	49

第三节 人轮状病毒感染	52
第四节 风疹	55
第五节 登革病毒感染	56
一、登革热	56
二、登革出血热	60
第六节 流行性乙型脑炎	61
第七节 狂犬病	66
第八节 流行性感冒	69
附:禽流感病毒感染	72
第九节 副粘液病毒感染	73
一、流行性腮腺炎	73
二、麻疹	76
第十节 流行性出血热	79
第十一节 艾滋病	88
第十二节 脊髓灰质炎	95
第十三节 新型肠道病毒感染	100
一、急性出血性结膜炎	100
二、肠道病毒 71 型感染	101
第三章 立克次体感染	102
第一节 流行性斑疹伤寒	102
第二节 地方性斑疹伤寒	106
第三节 恙虫病	107
第四章 细菌感染	111
第一节 败血症	111
第二节 感染性休克	118
第三节 猩红热	124
第四节 流行性脑脊髓膜炎	127
第五节 伤寒、副伤寒	134
第六节 细菌性食物中毒	142
一、胃肠型食物中毒	142
二、神经型食物中毒(肉毒中毒)	145
第七节 细菌性痢疾	146
第八节 霍乱	153
第九节 弯曲菌感染	159
第十节 白喉	161
第十一节 百日咳	165
第十二节 炭疽	168

第十三节 布氏杆菌病	171
第十四节 鼠疫	174
第五章 螺旋体感染	180
第一节 钩端螺旋体病	180
第二节 回归热	185
第三节 莱姆病	189
第六章 原虫感染	193
第一节 溶组织内阿米巴感染	193
一、肠阿米巴病	193
二、肝阿米巴病	198
第二节 疟疾	200
第三节 隐孢子虫病	205
第四节 黑热病	208
第五节 弓形虫病	212
第七章 蠕虫感染	217
第一节 日本血吸虫病	217
第二节 并殖吸虫病	224
第三节 华支睾吸虫病	230
第四节 姜片虫病	232
第五节 丝虫病	235
一、班氏丝虫病	235
二、马来丝虫病	239
三、罗阿丝虫病	239
第六节 钩虫病	240
第七节 蛔虫病	244
第八节 蛲虫病	249
第九节 旋毛虫病	251
第十节 绦虫感染	253
一、肠绦虫病	253
二、囊尾蚴病	255
第十一节 棘球蚴病	259
一、细粒棘球蚴病	259
二、泡型棘球蚴病	262
第十二节 蠕虫蚴移行症	265
一、皮肤蠕虫蚴移行症	266
二、内脏蠕虫蚴移行症	266

附录一 抗微生物药的临床应用	270
附录二 传染病的潜伏期、隔离期与观察期	282
附录三 预防接种	285
附录四 常用消毒方法	290
附录五 中华人民共和国传染病防治法	294
附录六 进一步阅读材料目录	300
索引词	312

第一章 总 论

传染病(communicable diseases)是由病原微生物(病毒、立克次体、细菌、螺旋体等)和寄生虫(原虫或蠕虫)感染人体后产生的有传染性的疾病。两者都属于感染性疾病(infectious diseases),但感染性疾病不一定有传染性,其中有传染性的疾病才称为传染病。

历史上传染病和寄生虫病曾对人类造成很大的灾难。在半封建半殖民地的旧中国,鼠疫、霍乱、天花频频流行;疟疾、血吸虫病、黑热病等广泛存在,以至民不聊生、赤地千里。新中国成立后,在“预防为主”的卫生方针指引下,许多传染病和寄生虫病被消灭或基本消灭、控制或减少。现在虽然传染病和寄生虫病已不再是首位引起死亡的疾病,但许多传染病,如病毒性肝炎、流行性出血热和感染性腹泻等仍然广泛存在,对人民健康危害很大;已被消灭的传染病仍有死灰复燃的可能;新发现的传染病随时都可以侵入;对防治传染病和寄生虫病的研究仍要坚持和加强,以求达到最终消灭一切传染病的目的。

传染病学就是研究传染病和寄生虫病在人体内、外环境中发生、发展、传播和防治规律的科学。其重点在于研究这些疾病的发病机制、临床表现、诊断和治疗方法,同时兼顾流行病学和预防措施的研究,以求达到防治结合的目的。

传染病学与其邻近学科,如微生物学、免疫学、流行病学、内科学和儿科学等具有密切而有机的联系。这些学科的研究方法已广泛应用于传染病学的研究。传染病学工作者必须具备这些学科的基本知识和技能,以提高其工作和研究的质量。

祖国医学对传染病和寄生虫病有着丰富的诊治经验,深入发掘和研究祖国医学无疑对中西医结合防治这些疾病起到重要的作用。

第一节 感染与免疫

一、感染的概念

感染(infection)是病原体和人体之间相互作用的过程。在漫长的进化过程中,有些微生物或寄生虫与人体宿主之间达到了互相适应、互不损害对方的共生状态(commensalism),例如肠道中的大肠杆菌和某些真菌。但这种平衡是相对的,当某些因素导致宿主的免疫功能受损(如艾滋病)或机械损伤使寄生物离开其固有寄生部位而到达其不习惯寄生的部位,如大肠杆菌进入腹腔或泌尿道时,平衡不复存在而引起宿主的损伤,则可产生机会性感染(opportunistic infection)。

大多数病原体与人体宿主之间是不适应的,因而引起双方之间的斗争。由于适应程度不同,双方斗争的后果也各异。因而产生各种互不相同的感染谱(infection spectrum),亦即传染过程的各种不同表现。临床表现明显的传染病不过是各种不同的表现之一,而不是全部。

二、感染过程的各种表现

病原体通过各种途径进入人体,就开始了感染过程。病原体是否被清除,或定植(colonize)下来,进而引起组织损伤、炎症过程和各種病理改变,主要取决于病原体的致病力和机体的免疫机能,也和来自外界的干预如药物与放射治疗等有关。

(一)病原体被清除 病原体进入人体后,可被处于机体防御第一线的非特异性免疫屏障如胃酸所清除(霍乱弧菌),也可以由事先存在于体内的特异性被动免疫(来自母体或人工注射的抗体)所中和,或特异性主动免疫(通过预防接种或感染后获得的免疫)所清除。

(二)隐性感染(covert infection) 又称亚临床感染(subclinical infection),是指病原体侵入人体后,仅引起机体发生特异性的免疫应答,而不引起或只引起轻微的组织损伤,因而在临床上不显出任何症状、体征,甚至生化改变,只能通过免疫学检查才能发现。在大多数传染病(如脊髓灰质炎和流行性乙型脑炎)中,隐性感染是最常见的表现,其数量远远超过显性感染(10倍以上)。隐性感染过程结束以后,大多数人获得不同程度的特异性主动免疫,病原体被清除。少数人转变为病原携带状态,病原体持续存在于体内,称为健康携带者,如伤寒、菌痢、乙型肝炎等。

伏性感染有单纯疱疹、带状疱疹、疟疾、结核等。潜伏性感染期间,病原体一般不排出体外,这是与病原携带状态不同之点。潜伏性感染并不是在每个传染病中都存在。

上述感染的五种表现形式在不同传染病中各有侧重,一般来说隐性感染最常见,病原携带状态次之,显性感染所占比重最低,一旦出现,则容易识别。而且,上述感染的五种表现形式不是一成不变的,在一定条件下可相互转变。

三、感染过程中病原体的作用

病原体侵入人体后能否引起疾病,取决于病原体的致病能力和机体的免疫功能这两个因素。致病能力(pathogenicity)包括以下几方面:

(一)侵袭力(invasiveness) 是指病原体侵入机体并在机体内扩散的能力。有些病原体可直接侵入人体,如钩端螺旋体和钩虫丝状蚴。有些细菌如霍乱弧菌需要先粘附于肠粘膜表面才能定植下来生产肠毒素或引起感染。有些细菌的表面成分(如伤寒杆菌的 Vi 抗原)有抑制吞噬作用的能力而促进病原体的扩散。引起腹泻的大肠杆菌能表达受体和小肠细胞结合,称为定植因子(colonization factor)。

(二)毒力(virulence) 毒力由毒素和其他毒力因子所组成。毒素包括外毒素(exotoxin)与内毒素(endotoxin)。前者以白喉、破伤风和肠毒素为代表。后者以革兰阴性杆菌的脂多糖为代表。外毒素通过与靶器官的受体结合,进入细胞内而起作用。内毒素通过激活单核-吞噬细胞释放细胞因子而起作用。其他毒力因子有:穿透能力(钩虫丝状蚴)、侵袭能力(痢疾杆菌)、溶组织能力(溶组织内阿米巴)等。许多细菌能分泌一种针对其他细菌的细菌素(bacteriocin)来保卫自己在正常菌群中的地位。

(三)数量 在同一种传染病中,入侵病原体的数量一般与致病能力成正比。但在不同传染病中,则能引起疾病发生的最低病原体数量差别很大,如在伤寒为 10 万个菌体,志贺菌仅为 10 个。

(四)变异性 病原体可因环境或遗传等因素而产生变异。一般来说,在人工培养多次传代的环境下,可使病原体的致病力减弱,如卡介苗(BCG);在宿主之间反复传播可使致病力增强,如肺鼠疫。病原体的抗原变异可逃避机体的特异性免疫作用而继续引起疾病(如流行性感冒病毒、丙型肝炎病毒和人类免疫缺陷病毒等)。

四、感染过程中免疫应答的作用

机体的免疫应答对感染过程的表现和转归起着重要的作用。免疫应答可分为有利于机体抵抗病原体入侵与破坏的保护性免疫应答和促进病理生理过程及组织损伤的变态反应两大类。保护性免疫应答又分为非特异性与特异性免疫应答两类。变态反应都是特异性免疫应答。

(一)非特异性免疫(nonspecific immunity) 是机体对进入体内的异物的一种清除机制。它不牵涉对抗原的识别和二次免疫应答的增强。对机体来说病原体也是一种异物,因而也属于非特异性免疫清除的范围。

1. 天然屏障 包括外部屏障,即皮肤、粘膜及其分泌物(如溶菌酶、气管粘膜上的纤毛);以及内部屏障,如血-脑脊液屏障和胎盘屏障等。

2. 吞噬作用 单核-吞噬细胞系统包括血液中的游走大单核细胞和肝、脾、淋巴结及骨髓中固定的吞噬细胞和各种粒细胞(尤其是中性粒细胞)都具有非特异的吞噬功能,可清除体液中的颗粒状病原体。

3. 体液因子 包括存在于体液中的补体、溶菌酶(lysozyme)、纤连蛋白(fibronectin)和各种细胞因子(cytokines)。细胞因子是主要由单核-吞噬细胞和淋巴细胞被激活以后释放的激素样肽类物质。这些体液因子能直接或通过免疫调节作用而清除病原体。与非特异性免疫应答有关的细胞因子有:白细胞介素(interleukin)1~6、肿瘤坏死因子(TNF)、 γ -干扰素、粒细胞-吞噬细胞集落刺激因子(G-M CSF)等。

(二)特异性免疫(specific immunity) 是指由于对抗原特异性识别而产生的免疫。由于不同病原体所具有的抗原绝大多数是不相同的,故特异性免疫通常只针对一种传染病。感染后的免疫都是特异性免疫,而且是主动免疫,通过细胞免疫(cell-mediated immunity)和体液免疫(humoral immunity)的相互作用而产生免疫应答,分别由T淋巴细胞与B淋巴细胞来介导。

1. 细胞免疫 致敏T细胞与相应抗原再次相遇时,通过细胞毒性和淋巴因子来杀伤病原体及其所寄生的细胞。在细胞内寄生的细菌(如结核杆菌、伤寒杆菌)、病毒(如麻疹病毒、疱疹病毒)、真菌(如念珠菌、隐球菌)和立克次体等感染中,细胞免疫起重要作用。T细胞还具有调节体液免疫的功能。

2. 体液免疫 致敏B细胞受抗原刺激后,即转化为浆细胞并产生能与相应抗原结合的抗体,即免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)。由于不同抗原而产生不同免疫应答,抗体又可分为抗毒素、抗菌性抗体、中和(病毒的)抗体、调理素(opsonin),即促进吞噬作用的抗体,促进天然杀伤细胞(natural killer cell)的抗体、抑制粘附作用的抗体等。抗体主要作用于细胞外的微生物。在化学结构上Ig可分为5类: IgG、IgA、IgM、IgD和IgE,各具不同功能。在感染过程中IgM首先出现,但持续时间不长,是近期感染的标志。IgG临近恢复期出现,并持续较长时间。IgA主要是呼吸道和消化道粘膜上的局部抗体。IgE则主要作用于原虫和蠕虫。

第二节 传染病的发病机制

一、传染病的发生与发展

传染病的发生与发展都有一个共同的特征,就是疾病发展的阶段性。发病机制中的阶段性与临床表现的阶段性大多数是互相吻合的,但有时并不相符,例如在伤寒第一次菌血症时还未出现症状,第四周体温下降时肠壁溃疡尚未完全愈合。

(一)入侵门户 病原体的入侵门户与发病机制有密切关系,入侵门户适当,病原体才能定居、繁殖及引起病变。如痢疾杆菌和霍乱弧菌都必须经口感染,破伤风杆菌必须经伤口感染,才能引起病变。

(二)机体内定位 病原体入侵成功并取得立足点后,或者在入侵部位直接引起病变(如菌痢及阿米巴痢),或者在入侵部位繁殖,分泌毒素,在远离入侵部位引起病变(如

白喉和破伤风),或者进入血循环,再定位于某一脏器(靶器官)引起该脏器的病变(如流行性脑脊髓膜炎和病毒性肝炎),或者经过一系列的生活史阶段,最后在某脏器中定居(如蠕虫病),每一种传染病都各自有其规律性。

(三)排出途径 排出病原体的途径称为排出途径,是病人、病原携带者和隐性感染者有传染性的重要因素。有些病原体的排出途径是单一的,如痢疾杆菌只通过粪便排出;有些是多个的,如脊髓灰质炎病毒既通过粪便又能通过飞沫排出;有些病原体则存在于血液中,等待虫媒叮咬或输血注射才离开人体(如疟疾)。病原体排出体外持续时间有长有短,因而不同传染病有不同的传染期。

二、组织损伤的发生机制

组织损伤及功能受损是疾病发生的基础。在传染病中导致组织损伤发生的方式有下列三种。

(一)直接侵犯 病原体藉其机械运动及所分泌的酶(如溶组织内阿米巴原虫)可直接破坏组织,或通过细胞病变而使细胞溶解(如脊髓灰质炎病毒),或通过诱发炎症过程而引起组织坏死(如鼠疫)。

(二)毒素作用 许多病原体能分泌毒力很强的外毒素选择性地损害靶器官(如肉毒杆菌的神经毒素)或引起功能紊乱(如霍乱肠毒素)。革兰阴性杆菌裂解后产生的内毒素则可激活单核-吞噬细胞分泌肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和其他细胞因子而导致发热、休克及弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)等现象。

(三)免疫机制 许多传染病的发病机制与免疫应答有关。有些传染病能抑制细胞免疫(如麻疹)或直接破坏T细胞(如艾滋病),更多的病原体通过变态反应而导致组织损伤,其中以Ⅲ型(免疫复合物)反应(见于流行性出血热等)及Ⅳ型(细胞介导)反应(见于结核病及血吸虫病)为最常见。免疫介导的发病机制又称免疫发病机制(immunopathogenesis)。

三、重要的病理生理变化

(一)发热 发热常见于传染病,但并非传染病所特有。外源性致热原(病原体及其产物、免疫复合物、异性蛋白、大分子化合物、药物等)进入体内,激活单核-吞噬细胞、内皮细胞、B淋巴细胞等,使后者释放内源性致热原如白细胞介素-1(IL-1)、TNF、IL-6、干扰素等。内源性致热原通过血循环刺激下视丘体温调节中枢,使之释放前列腺素E₂(PGE₂)。后者把恒温点调高,使产热超过散热而引起体温上升。

(二)急性期改变 感染、创伤、炎症等过程所引起的一系列急性期机体应答称为急性期改变(acute phase changes)。它出现于感染发生后几小时至几天,也可见于某些慢性疾病如类风湿性关节炎、自身免疫性疾病和肿瘤。主要的改变如下:

1. 蛋白代谢 肝脏合成一系列急性期蛋白,其中C反应蛋白是急性感染的重要标志。血沉加快也是血浆内急性期蛋白浓度增高的结果。由于糖原异生作用加速,能量消耗,肌肉蛋白分解增多,进食减少等均可导致负氮平衡与消瘦。

2. 糖代谢 葡萄糖生成加速,导致血糖升高,糖耐量短暂下降,这与糖原异生作用加速及内分泌影响有关。在新生儿及营养不良患者,或肝衰竭患者,糖原异生作用也可下降而导致血糖下降。

3. 水电解质代谢 急性感染时,氯和钠因出汗、呕吐或腹泻而丢失,加上抗利尿素分泌增加、尿量减少、水分潴留而导致低钠血症,至恢复期才出现利尿。由于钾的摄入减少和排出增加而导致钾的负平衡。吞噬细胞被激活后释出的介质则导致铁和锌由血浆进入单核-吞噬细胞系统,故持续感染可导致贫血。由于铜蓝蛋白分泌增多可导致高铜血症。

4. 内分泌改变 在急性感染早期,随着发热开始,由 ACTH 所介导的糖皮质激素和酮固醇在血中浓度即升高,其中糖皮质激素水平可高达正常的 5 倍。但在败血症并发肾上腺出血时则可导致糖皮质激素分泌不足或停止。

在发热开始以后,醛固酮分泌增加,导致氯和钠的潴留。中枢神经系统感染时由于抗利尿素分泌增加而导致水分潴留。

在急性感染早期,胰高血糖素和胰岛素的分泌有所增加,血中甲状腺素水平在感染早期因消耗增多而下降,后期随着垂体反应刺激甲状腺素分泌而升高。

第三节 传染病的流行过程及影响因素

传染病的流行过程就是传染病在人群中发生、发展和转归的过程。流行过程的发生需要三个基本条件,就是传染源、传播途径和人群易感性。流行过程本身又受社会因素和自然因素的影响。

一、流行过程的基本条件

(一)传染源

传染源(source of infection)是指病原体已在体内生长繁殖并能将其排出体外的人和动物。传染源包括下列 4 个方面。

1. 患者 急性患者藉其症状(咳嗽、吐、泻)而促进病原体的播散;慢性患者可长期污染环境;轻型患者数量多而不易被发现;在不同传染病中其流行病学意义各异。

2. 隐性感染者 在某些传染病(如脊髓灰质炎)中,隐性感染者是重要传染源。

3. 病原携带者 慢性病原携带者不显出症状而长期排出病原体,在某些传染病(如伤寒、细菌性痢疾)中有重要的流行病学意义。

4. 受感染的动物 某些动物间的传染病,如狂犬病、鼠疫等,也可传给人类,引起严重疾病。还有一些传染病如血吸虫病,动物储存宿主是传染源中的一部分。

(二)传播途径

病原体离开传染源后,到达另一个易感者的途径,称为传播途径(route of transmission)。传播途径由外界环境中各种因素所组成,从最简单的一个因素到包括许多因素的复杂传播途径都可发生。

1. 空气、飞沫、尘埃 主要见于以呼吸道为进入门户的传染病,如麻疹、白喉等。

2. 水、食物、苍蝇 主要见于以消化道为进入门户的传染病,如伤寒、痢疾等。

3. 手、用具、玩具 又称日常生活接触传播,既可传播消化道传染病(如痢疾)也可传播呼吸道传染病(如白喉)。

4. 吸血节肢动物 又称虫媒传播,见于以吸血节肢动物(蚊子、跳蚤、白蛉、恙虫等)为中间宿主的传染病如疟疾、斑疹伤寒等。

5. 血液、体液、血制品 见于乙型肝炎、丙型肝炎、艾滋病等。

6. 土壤 当病原体的芽胞(如破伤风、炭疽)或幼虫(如钩虫)、虫卵(如蛔虫)污染土壤时,则土壤成为这些传染病的传播途径。

(三)人群易感性

对某一传染病缺乏特异性免疫力的人称为易感者(susceptible),易感者在某一特定人群中的比例决定该人群的易感性。易感者的比例在人群中达到一定水平时,如果又有传染源和合适的传播途径时,则传染病的流行很容易发生。某些病后免疫力很巩固的传染病(如麻疹),经过一次流行之后,要等待几年当易感者比例再次上升至一定水平,才发生另一次流行。这种现象称为流行的周期性。在普遍推行人工自动免疫的干预下,可把易感者水平降至最低,就能使流行不再发生。

二、影响流行过程的因素

(一)自然因素 自然环境中的各种因素,包括地理、气象和生态等条件对流行过程的发生和发展发挥着重要的影响。寄生虫病和虫媒传染病对自然条件的依赖性尤为明显。传染病的地区性和季节性与自然因素有密切关系,如我国北方有黑热病地方性流行区,南方有血吸虫病地方性流行区,乙型脑炎的严格夏秋季发病分布,都与自然因素有关。自然因素可直接影响病原体在外环境中的生存能力,如钩虫病少见于干旱地区;也可通过降低机体的非特异性免疫力而促进流行过程的发展,如寒冷可减弱呼吸道抵抗力,炎热可减少胃酸的分泌等。某些自然生态环境为传染病在野生动物之间的传播创造良好条件,如鼠疫、恙虫病、钩端螺旋体病等,人类进入这些地区时亦可受感染,称为自然疫源性传染病或人兽共患病(zoonosis)。

(二)社会因素 包括社会制度、经济和生活条件,以及文化水平等,对传染病流行过程有决定性的影响。社会主义制度使人民摆脱贫困落后,走向共同富裕道路,也导致许多传染病被控制或消灭。社会因素对传播途径的影响是最显而易见的。钉螺的消灭、饮水卫生、粪便处理的改善,导致血吸虫病、霍乱、钩虫病的被控制或消灭就是明证。在社会主义现代化建设中,开发边远地区、改造自然、改变有利于传染病流行的生态环境,有效地防治自然疫源性传染病,说明社会因素又作用于自然因素而影响流行过程。

第四节 传染病的特征

一、基本特征

传染病与其他疾病的主要区别,在于具有下列四个基本特征,但对这些基本特征不

要孤立地而应综合地加以考虑。

(一)有病原体(pathogen) 每一个传染病都是由特异性的病原体所引起的,包括微生物与寄生虫。在历史上许多传染病(如霍乱、伤寒)都是先认识其临床和流行病学特征,然后认识其病原体的。目前还有一些传染病(如丙型肝炎)的病原体仍未能充分地加以认识。

(二)有传染性(infectivity) 这是传染病与其他感染性疾病的主要区别。例如耳源性脑膜炎和流行性脑脊髓膜炎,在临床上都表现为化脓性脑膜炎,但前者无传染性,无须隔离,后者则有传染性,必须隔离。传染性意味着病原体能通过某种途径感染他人。传染病病人有传染性的时期称为传染期,在每一种传染病中都相对固定,可作为隔离病人的依据之一。

(三)有流行病学特征(epidemiologic feature) 传染病的流行过程在自然和社会因素的影响下,表现出各种特征。在质的方面有外来性和地方性之分,前者指在国内或地区内原来不存在,而从国外或外地传入的传染病如霍乱。后者指在某些特定的自然或社会条件下在某些地区中持续发生的传染病如血吸虫病。在量的方面有散发性、流行和大流行之分。散发性发病(sporadic occurrence)是指某传染病在某地近年来发病率的一般水平,当其发病率水平显著高于一般平时称为流行(epidemic);某传染病的流行范围甚广,超出国界或洲界时称为大流行(pandemic)。传染病病例发病时间的分布高度集中于一个短时间之内者称为爆发流行(epidemic outbreak)。传染病发病率在时间上(季节分布)、空间上(地区分布)、不同人群(年龄、性别、职业)中的分布,也是流行病学特征。

(四)有感染后免疫(postinfection immunity) 人体感染病原体后,无论是显性或隐性感染,都能产生针对病原体及其产物(如毒素)的特异性免疫。保护性免疫可通过抗体(抗毒素、中和抗体等)检测而获知。感染后免疫属于自动免疫,通过抗体转移而获得的免疫属于被动免疫。感染后免疫的持续时间在不同传染病中有很大差异。一般来说,病毒性传染病(如麻疹、脊髓灰质炎、乙型脑炎等)的感染后免疫持续时间最长,往往保持终身,但有例外(如流感)。细菌、螺旋体、原虫性传染病(如细菌性痢疾、阿米巴病、钩端螺旋体等)的感染后免疫持续时间通常较短,仅为数月至数年,也有例外(如伤寒)。蠕虫病感染后通常不产生保护性免疫,因而往往产生重复感染(如血吸虫病、钩虫病、蛔虫病等)。

二、临床特点

(一)病程发展的阶段性 急性传染病的发生、发展和转归,通常分为四个阶段。

1. 潜伏期(incubation period) 从病原体侵入人体起,至开始出现临床症状为止的时期,称为潜伏期。每一个传染病的潜伏期都有一个范围(最短、最长),并呈常态分布,是检疫工作观察、留验接触者的重要依据(参阅附录二)。潜伏期通常相当于病原体在体内繁殖、转移、定位、引起组织损伤和功能改变导致临床症状出现之前的整个过程。因此潜伏期的长短一般与病原体感染的量成反比。如果主要由毒素引起病理生理改变,则与毒素产生和播散所需时间有关。如细菌性食物中毒,毒素在食物中已预先生

成,则潜伏期可短至数小时。狂犬病的潜伏期取决于病毒进入体内部位(伤口),与伤口至中枢神经系统的距离成正比。

2. 前驱期(prodromal period) 从起病至症状明显开始为止的时期称为前驱期。在前驱期中的临床表现通常是非特异性的,如头痛、发热、疲乏、食欲不振、肌肉酸痛等,为许多传染病所共有,一般持续1~3日。起病急骤者,则无前驱期。

3. 症状明显期(period of apparent manifestation) 急性传染病患者度过前驱期后,在某些传染病(如脊髓灰质炎、乙型脑炎等)中,大部分患者随即转入恢复期,临床上称为顿挫型(abortive type),仅少部分转入症状明显期。某些传染病(如麻疹)患者则绝大多数转入症状明显期。在此期间该传染病所特有的症状和体征通常都获得充分表达,如具有特征性的皮疹,肝、脾肿大和脑膜刺激征,黄疸等。

4. 恢复期(convalescent period) 机体免疫力增长至一定程度,体内病理生理过程基本终止,患者症状及体征基本消失,临床上称为恢复期。在此期间体内可能还有残余病理改变(如伤寒)或生化改变(如病毒性肝炎),病原体还未完全清除(如霍乱、痢疾),许多患者的传染性还要持续一段时间,但食欲和体力均逐渐恢复,血清中的抗体效价亦逐渐上升至最高水平。

5. 复发(relapse)与再燃(recrudescence) 有些传染病患者进入恢复期后,已稳定退热一段时间,由于潜伏于组织内的病原体再度繁殖至一定程度,使初发病的症状再度出现,称为复发。见于伤寒、疟疾、菌痢等病。有些患者在恢复期时,体温未稳定下降至正常,又再发热时,称为再燃。

6. 后遗症(sequela) 传染病患者在恢复期结束后,机体功能仍长期未能复常者称为后遗症,多见于中枢神经系统传染病如脊髓灰质炎、脑炎、脑膜炎等。

(二)常见的症状与体征

1. 发热 发热可以由感染性的原因,也可以由非感染性(如肿瘤、结缔组织疾病、血液病)原因所引起。在感染性发热中,急性传染病占重要地位。传染病的发热过程可分为3个阶段:①体温上升期(effervescence):体温可骤然上升至39℃以上,通常伴有寒战,见于疟疾、登革热等;亦可缓慢上升,呈梯形曲线,见于伤寒、副伤寒等。②极期(fastigium):体温上升至一定高度,然后持续数天至数周。③体温下降期(defervescence):体温可缓慢下降,几天后降至正常,如在伤寒、副伤寒;亦可在一天之内降至正常,如在间日疟和败血症,此时多伴有大量出汗。

热型是传染病重要特征之一,具有鉴别诊断意义。常见热型有:①稽留热(sustained fever),24小时体温相差不超过1℃,见于伤寒、斑疹伤寒等。②弛张热(remittent fever),24小时体温相差超过1℃,但最低点未达正常,见于伤寒缓解期、流行性出血热等。③间歇热(intermittent fever),24小时内体温波动于高热与常温之下,见于疟疾、败血症等,又称为败血症型热(septic fever)。④回归热(relapsing fever),骤起高热,持续数日,高热重复出现,见于回归热、布氏菌病等;在多次重复出现,并持续数月之久时,称为波状热(undulant fever)。⑤马鞍热(saddle type fever),发热数日,退热一日,又再发热数日,见于登革热。

2. 发疹(rash, eruption) 许多传染病在发热的同时伴有发疹,称为发疹性感染。

发疹包括皮疹（外疹，*exanthem*）和粘膜疹（内疹，*enanthem*）两大类。疹子的出现时间和先后次序对诊断和鉴别诊断有重要参考价值。如水痘、风疹多发生于起病第一日，猩红热于第二日，天花于第三日，斑疹伤寒于第五日，伤寒于第六日等，虽然都有例外。水痘的疹子主要分布于躯干；天花的疹子多分布于面部及四肢；麻疹有粘膜疹（科普利克斑，*Koplik spot*），皮疹先出现于耳后、面部，然后向躯干、四肢蔓延等。疹子的形态可分为4大类：①斑丘疹（*maculo-papular rash*）：多见于麻疹，风疹，柯萨奇及埃可病毒感染、EB病毒感染等病毒性传染病和伤寒、猩红热等。②出血疹（*petechia*）：多见于流行性出血热、登革出血热等病毒性传染病；斑疹伤寒、恙虫病等立克次体病和流行性脑脊髓膜炎、败血症等细菌病。③疱疹或脓疱疹（*vesiculo-pustular rash*）：多见于水痘、天花、单纯疱疹、带状疱疹等病毒性传染病、立克次体痘及金黄色葡萄球菌败血症等。④荨麻疹（*urticaria*）：多见于血清病、病毒性肝炎等。

3. 毒血症状(*toxemic symptoms*) 病原体的各种代谢产物,包括细菌毒素在内,可引起除发热以外的多种症状如疲乏、全身不适、厌食、头痛,肌肉、关节、骨骼疼痛等。严重者可有意识障碍、谵妄、脑膜刺激、中毒性脑病、呼吸及外周循环衰竭(感染性休克)等表现,有时还可引起肝、肾损害,表现为肝、肾功能的改变。

4. 单核-吞噬细胞系统反应 在病原体及其代谢产物的作用下,单核-吞噬细胞系统可出现充血、增生等反应,临床上表现为肝、脾和淋巴结的肿大。

(三)临床类型 根据传染病临床过程的长短、轻重及临床特征,可分为急性、亚急性、慢性、轻型、中型、重型、暴发型、典型及非典型等。典型相当于中型或普通型,非典型则可轻可重,极轻者可照常工作,又称逍遥型(*ambulatory type*)。

第五节 传染病的诊断

正确的早期诊断是有效治疗的先决条件,又是早期隔离患者所必需。传染病的诊断要综合分析下列三个方面的资料。

一、临床资料

全面而准确的临床资料来源于详尽的病史和全面的体格检查。起病方式有鉴别意义,必须加以注意。热型及伴随症状、腹泻、头痛、黄疸等症状都要从鉴别诊断的角度来加以描述。进行体格检查时不要忽略有诊断意义的体征如玫瑰疹、焦痂、腓肠肌压痛、科普利克斑等。

二、流行病学资料

流行病学资料在传染病的诊断中占有重要的地位。由于某些传染病在发病年龄、职业、季节及地区方面有高度选择性,考虑诊断时必须取得有关流行病学资料作为参考。预防接种史和过去病史有助于了解患者免疫状况,当地或同一集体中传染病发生情况也有助于诊断。

三、实验室检查及其他检查

实验室检查对传染病的诊断具有特殊的意义,因为病原体的检出和分离培养可直接确定诊断,而免疫学检查亦可提供重要根据。对许多传染病来说,一般实验室检查对早期诊断也有很大帮助。

(一)一般实验室检查 包括血液、大、小便常规检查和生化检查。血液常规检查中以白细胞计数和分类的用途最广。白细胞总数显著增多常见于化脓性细菌感染,如流行性脑脊髓膜炎、败血症和猩红热等。革兰阴性杆菌感染时白细胞总数往往升高不明显甚至减少,例如布氏菌病、伤寒及副伤寒等。病毒性感染时白细胞总数通常减少或正常,如流行性感冒、登革热和病毒性肝炎等。原虫感染时白细胞总数也常减少,如疟疾、黑热病等。蠕虫感染时嗜酸粒细胞通常增多,如钩虫、血吸虫、肺吸虫感染等。嗜酸性粒细胞减少则常见于伤寒、流行性脑脊髓膜炎等。

尿常规检查有助于钩端螺旋体和流行性出血热的诊断,大便常规检查有助于蠕虫病和感染性腹泻的诊断。

生化检查有助于病毒性肝炎的诊断。

(二)病原学检查

1. 病原体的直接检出 许多传染病可通过显微镜或肉眼检出病原体而确诊,例如从血液或骨髓涂片中检出疟原虫及利什曼原虫,从血液涂片中检出微丝蚴及回归热螺旋体,从大便涂片中检出各种寄生虫卵及阿米巴原虫等。血吸虫毛蚴经孵化法可用肉眼检出,绦虫节片也可在大便中用肉眼检出。

2. 病原体分离培养 细菌、螺旋体和真菌通常可用人工培养基分离培养,如伤寒杆菌、痢疾杆菌、霍乱弧菌、钩端螺旋体、隐球菌等。立克次体则需要动物接种或组织培养才能分离出来,如斑疹伤寒、恙虫病等。病毒分离一般需用组织培养如登革热、脊髓灰质炎等。用以分离病原体的检材可采自血液、尿、粪、脑脊液、痰、骨髓、皮疹吸出液等。采集标本时应注意病程阶段,有无应用过抗微生物药物,及标本的保存与运送。

(三)分子生物学检测

1. 分子杂交 利用同位素³²P或生物素标记的分子探针可以检出特异性的病毒核酸如乙型肝炎病毒DNA,或检出特异性的毒素如大肠杆菌肠毒素。

2. 聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR) 用于病原体核酸检查,能把标本中的DNA分子扩增一百万倍以上。用于乙型肝炎病毒和其他DNA病毒核酸检测,可显著提高灵敏度。逆转录多聚酶链反应(RT-PCR)则用于检测RNA病毒核酸(如丙型肝炎病毒)。

3. 原位聚合酶链反应(in-situ PCR) 原位聚合酶链反应已广泛应用于可以在组织细胞中原位检出低拷贝,甚至单拷贝的HIV-1 DNA和RNA序列,因此能用以鉴别潜伏感染和活动感染,对疾病作出早期诊断,并可判断受染细胞类型。原位逆转录多聚酶链反应(IS-RT-PCR)应用于检测肝细胞内的HCV RNA的阳性率可达80%。原位多聚酶链反应对诊断结核病和麻风病也有重要的价值。

(四)免疫学检查 应用已知抗原或抗体检测血清或体液中的相应抗体或抗原,是

最常用的免疫学检查方法,若能进一步鉴定其抗体是属于 IgG 或 IgM 型,对近期感染或过去发生过的感染有鉴别诊断意义。免疫学检测还可用于判断受检者的免疫功能是否有所缺损。

1. 特异性抗体检测 在传染病早期,特异性抗体在血清中往往尚未出现或滴度很低,而在恢复期或后期则抗体滴度有显著升高,故在急性期及恢复期双份血清检测其抗体由阴性转为阳性或滴度升高 4 倍以上时往往有重要的意义。过去感染过某病原体或曾接受预防接种者,再感染另一病原体时,原有抗体滴度亦可升高(回忆反应),但双份血清抗体滴度升高常在 4 倍以下,可资鉴别。特异性 IgM 型抗体的检出有助于现存或近期感染的诊断。

特异性抗体检测方法很多,凝集反应使用颗粒性抗原,常用于检测伤寒、副伤寒抗体(肥达反应)或与变形杆菌抗原起交叉反应的斑疹伤寒抗体(外斐反应)或布氏菌病抗体。沉淀反应使用可溶性抗原,进行琼脂扩散、对流免疫电泳等。补体结合反应利用抗原抗体复合物可结合补体而抑制溶血反应的原理,常用于病毒感染的诊断。中和反应应用中和抗体在动物或组织培养中可中和病毒的原理,常用于流行病学调查,以判断人群免疫力的组成。免疫荧光检查可在较短时间内检出抗体,具有快速诊断的作用。放射免疫测定(RIA)有灵敏度和特异性较高的优点但设备条件要求较高。酶联免疫吸附试验(ELISA)则具有灵敏度高和操作简便、设备条件要求较低的优点,易于推广应用。

2. 特异性抗原检测 病原体特异性抗原的检测有助于在病原体直接分离培养不成功的情况下提供病原体存在的直接证据。其诊断意义往往较抗体检测更为可靠。例如在乙型肝炎病毒分离培养还未成功时,乙型肝炎表面抗原的检出即可给诊断提供明确根据。在化脓性脑膜炎及阿米巴肝脓肿时特异性抗原检测对诊断也有很大帮助。

大多数用以检测抗体的方法都可用于检测抗原,其原理相同,仅方法有所改进。如 ELISA 和放射免疫测定(RIA)也可用于检测血清中的病毒性肝炎抗原,用免疫电泳法以已知抗体检测粪便中未知抗原来诊断轮状病毒感染等。

3. 免疫标记技术

(1) 酶标记技术

1) 酶免疫检测(EIA):此法是以酶标记抗原或抗体,将抗原抗体的免疫反应与酶的高效催化作用有效地结合,可特异性测定体液中微量抗原和抗体。

2) 改良的 EIA 检测:如将常用的 EIA 载体聚苯乙烯微孔反应板改为硝酸纤维素膜,建立了斑点免疫结合测定法(RIBA),它的优点为所需抗原量小,仅需纳克(ng)水平的抗原。

(2) 免疫荧光技术:该技术采用荧光素标记的抗体球蛋白分子与相应抗原结合形成免疫复合物的原理,借助标记的荧光,在荧光显微镜下观察抗原的有无及其定位。

(3) 放射免疫测定(RIA):以定量的放射性同位素标记的抗原和待测的未标记抗原与抗体相作用,使这两种抗原与抗体竞争性结合,通过测定抗原抗体复合物和游离抗原的放射性强度,即可得出样品中待测抗原含量。

(4) 非放射标记技术:如酶标生物素或亲和素制成的 ABC-EIA 检测乙肝病毒标志物等敏感性与放免法相当。生物素标记的乙肝探针检测 HBV-DNA 灵敏度达皮克(μg),

10^{-12} g)水平,用地高辛标记的HBV-DNA探针灵敏度可达0.1pg。

(4)印迹术:常用的印迹术有DNA印迹法(Southern blotting)、蛋白印迹法(Western blotting)、点印迹法(dot blotting)以及重组免疫印迹法(recombinant immunoblot assay, RIBA)。点印迹法可用于检测血清HBV DNA,方法为直接加样于硝酸纤维素膜,再以标记探针直接杂交检测。Northern blotting是一种检测RNA,尤其是mRNA的印迹术。

4. 皮肤试验 用特异性抗原作皮内注射,可通过皮肤反应了解受试者对该抗原的变态反应,常用于结核病和血吸虫病的流行病学调查。

5. 免疫球蛋白检测 血清免疫球蛋白浓度检测有助于判断体液免疫功能。降低者见于先天性免疫缺损疾患,升高者见于慢性肝炎和黑热病、艾滋病等。

6. T细胞亚群检测 用单克隆抗体检测T细胞亚群可了解各亚群的T细胞数和比例,常用于艾滋病的诊断。

(五)其他检查

1. 内镜检查 对传染病的诊断有帮助的各种内镜检查如下。

(1)纤维结肠镜常用于诊断细菌性痢疾、阿米巴痢疾、真菌性肠炎、弯曲菌肠炎、耶尔森菌小肠结肠炎和血吸虫病等。

(2)纤维支气管镜常用于诊断艾滋病并发肺孢子虫病和支气管淋巴结核病等。

2. 影像学检查 X线检查常用于诊断肺结核和肺吸虫病。超声检查常用于诊断肝炎、肝硬化和肝脓肿等。计算机断层扫描(computerized tomography, CT scanning)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)常用于诊断脑脓肿和脑囊虫病等。

3. 活体组织检查 活体组织检查(biopsy examination)常用于下列传染病的诊断。

(1)各型慢性肝炎和肝硬化:肝活体组织标本用于病理组织学和分子生物学检查(如原位杂交和原位多聚酶链反应)对诊断病毒性肝炎的类型和发展阶段具有很重要的价值。

(2)各型结核病,如淋巴结结核、副睾结核、骨结核及软组织结核等。

(3)艾滋病并发卡波济肉瘤(Kaposi sarcoma)和其他淋巴瘤。

(4)各种寄生虫病,如裂头蚴病、并殖吸虫病和利什曼病等。

第六节 传染病的治疗

一、治疗原则

治疗传染病的目的,不但在于促进患者的康复,还在于控制传染源,防止进一步传播。要坚持综合治疗的原则,即治疗、护理与隔离、消毒并重,一般治疗、对症治疗与特效治疗并重的原则。

二、治疗方法

(一)一般及支持疗法 一般疗法包括隔离、护理和心理治疗。患者的隔离按其传

播途径和病原体排出方式及时间而异(参阅附录二),并包括随时消毒在内(参阅附录四)。良好的护理对于保证患者处于一个舒适而卫生的环境,各项诊断及治疗措施的正确执行和密切观察病情变化具有非常重要的意义。医护人员的良好服务态度、工作作风和对病人的同情心都是心理治疗的重要组成部分,有助于提高患者战胜疾病的信心。

支持疗法包括适当的营养,如在不同疾病过程中的各种合理饮食、足量维生素供给、增强患者体质和免疫功能如各种血液和免疫制品的应用,以及维持患者水和电解质平衡等各项必要的措施。这些措施对调动患者机体防御和免疫功能起重要的作用。

(二)病原或特效疗法 针对病原体的疗法具有清除病原体的作用,达到根治和控制传染源的目的。常用药物有抗生素、化学治疗制剂和血清免疫制剂等。针对细菌和真菌的药物主要为抗生素与化学制剂,针对病毒的药物除少数外,目前还在试验阶段,疗效还不理想。各种抗微生物药物的应用指征和方法可参阅附录一。血清免疫学制剂包括白喉和破伤风抗毒素、干扰素和干扰素诱导剂等。抗生素特别是青霉素和抗血清都容易引起过敏反应,在应用前都应详细询问药物过敏史和作好皮肤敏感试验,对血清过敏者必要时可用小剂量逐渐递增的脱敏方法。在治疗原虫及蠕虫病时,化学制剂占重要地位,具体应用可参阅有关章节。

(三)对症疗法 对症疗法不但有减轻患者痛苦的作用,而且通过调整患者各系统的功能,可达到减少机体消耗,保护重要器官使损伤减低至最低限度的目的。例如在高热时采取的各种降温措施,脑水肿时采取的各种脱水疗法,抽搐时采取的镇静措施,昏迷时采取的苏醒措施,心力衰竭时采取的强心措施,休克时采取的改善微循环措施,严重毒血症时采用肾上腺糖皮质激素疗法等,都是基于上述原则,使患者能渡过危险期,以便机体免疫功能及病原疗法得以发挥其清除病原的作用,促进和保证康复。

(四)康复疗法 某些传染病如脊髓灰质炎和脑膜炎等可引起一定程度后遗症,需要采取针灸、理疗等疗法促进康复。

(五)中医中药及针灸疗法 对调整患者各系统机能起相当重要的作用,某些中药如黄连、鱼腥草、板蓝根等还有抗微生物作用。

第七节 传染病的预防

传染病的预防也是传染病学工作者的一项重要任务。作为传染源的传染病患者总是由临床工作者首先发现,因而及时报告和隔离患者就成为临床工作者无可推卸的责任。同时,应当掌握针对构成传染病流行过程三个基本环节采取综合性措施的原则和根据各个传染病的特点针对主导环节重点采取适当措施的原则。

一、管理传染源

传染病报告制度是早期发现传染病的重要措施,必须严格遵守。根据中华人民共和国传染病防治法及其实施细则,将法定传染病分为3类:甲类(①鼠疫、②霍乱)为强制管理传染病,城镇要求发现后6小时内上报,农村不超过12小时。乙类为严格管理传染病(③病毒性肝炎、④细菌性和阿米巴痢疾、⑤伤寒和副伤寒、⑥艾滋病、⑦淋病、

⑧梅毒、⑨脊髓灰质炎、⑩麻疹、⑪百日咳、⑫白喉、⑬流行性脑脊髓膜炎、⑭猩红热、⑮流行性出血热、⑯狂犬病、⑰钩端螺旋体病、⑱布氏菌病、⑲炭疽、⑳流行性和地方性斑疹伤寒、㉑流行性乙型脑炎、㉒黑热病、㉓疟疾、㉔登革热、㉕肺结核、㉖新生儿破伤风),要求于发现后 12 小时内上报(后两种传染病是卫生部从 1996 和 1998 年起分别由丙类改为乙类传染病的)。丙类为监测管理传染病(㉗血吸虫病、㉘丝虫病、㉙包虫病、㉚麻风病、㉛流行性感冒、㉜流行性腮腺炎、㉝风疹、㉞除霍乱、痢疾、伤寒和副伤寒以外的感染性腹泻病、㉟急性出血性结膜炎),其中 27~29 应向有关卫生防疫专业机构报告疫情,30~35 为仅在监测点上进行检测的传染病,在监测点内按乙类传染病方法报告。

对传染病的接触者,应分别按具体情况采取检疫措施、密切临床观察措施、药物预防或预防接种。有关接触者检疫期或观察期可参阅附录二。

要在人群中检出病原携带者,进行治疗、教育、调整工作岗位和随访观察。

对动物传染源,如属有经济价值的家禽、家畜,应尽可能加以治疗,必要时宰杀后加以消毒;如无经济价值者则设法消灭。

二、切断传播途径

对于消化道传染病、虫媒传染病以及许多寄生虫病来说,切断传播途径通常是起主导作用的预防措施,而其中又以爱国卫生运动和除四害(老鼠、臭虫、苍蝇、蚊子)为中心的一般卫生措施为重点。

消毒是切断传播途径的重要措施。广义的消毒包括消灭传播媒介(即杀虫措施)在内,狭义的消毒是指消灭污染环境的病原体而言。消毒有疫源地消毒(包括随时消毒与终末消毒)及预防性消毒两大类。消毒方法有物理消毒法和化学消毒法两种,可参阅附录四。

三、保护易感人群

提高人群免疫力可以从两个方面进行。改善营养、锻炼身体等措施可以提高机体非特异性免疫力。但起关键作用的还是通过预防接种提高人群的主动或被动特异性免疫力。接种疫苗、菌苗、类毒素等之后可使机体对抗病毒、细菌、毒素的特异性主动免疫,接种抗毒素、丙种球蛋白或高滴度免疫球蛋白,可使机体具有特异性被动免疫。人类由于普遍接种牛痘苗,现已在全球消灭天花,就是预防接种效果的明证。儿童计划免疫对传染病预防起关键性的作用。预防接种的具体方法见附录三。

(彭文伟)

第二章 病毒感染

第一节 病毒性肝炎

病毒性肝炎 (viral hepatitis) 是由多种肝炎病毒引起的, 以肝脏炎症和坏死病变为主的一组传染病。主要通过粪一口、血液或体液而传播。临床上以疲乏、食欲减退、肝肿大、肝功能异常为主要表现, 部分病例出现黄疸, 无症状感染常见。按病原分类, 目前已确定的病毒性肝炎共有 5 型, 其中甲型和戊型主要表现为急性肝炎, 乙、丙、丁型主要表现为慢性肝炎并可发展为肝硬化和肝细胞癌。此外, 最近还发现第 6 型和第 7 型肝炎病毒, 暂定名为庚型肝炎病毒和输血传播病毒, 但其致病性尚未明确。

【病原学】 上述 7 种病毒中, 除乙型肝炎病毒和 TTV 属 DNA 病毒外, 其余均属 RNA 病毒。

(一)甲型肝炎病毒(HAV) HAV (hepatitis A virus) 是小核糖核酸病毒 (Picornavirus) 科的一员, 1981 年归类为肠道病毒属 72 型, 最近由于它在生化、生物物理和分子生物学的特征与肠道病毒有所不同而归入嗜肝 RNA 病毒属 (Hepadnavirus), 该属只有 1 个种, 即 HAV。HAV 直径 27~28 nm, 无包膜, 球形, 由 32 个壳粒组成 20 面体对称核衣壳, 形态与其他小核糖核酸病毒一样。内含单股线状 RNA, 由 7478 个核苷酸组成, 分子量 2.25 kD。HAV 基因组序列分析显示, 编码区从 5' 端 0.73 kb 起始密码子 AUG 至 7.4 kb 终止密码子 UGA 之间, 分为 3 个 (P1, P2, P3) 编码区。P1 区 (2373 个核苷酸) 编码核衣壳结构蛋白 VP1、VP2、VP3、VP4, 分子量分别为: 32.8 kD、24.8 kD、27.3 kD、2.5 kD。P2、P3 区则编码非结构蛋白。

HAV 抵抗力较强, 能耐受 56℃ 30 min, 室温 1 周。在干粪中 25℃ 能存活 30 d。在贝壳类动物、污水、淡水、海水、泥土中能存活数月。60℃ 12 h 部分灭活; 煮沸 5min 全部灭活。紫外线 (1.1 W, 0.9 cm 深) 1 min, 余氯 1.5~2.5 mg/L, 15 min, 3% 甲醛 25℃, 5min 均可灭活。70% 乙醇 25℃ 3min 可部分灭活。

实验动物狨猴及黑猩猩皆对 HAV 易感, 且可传代。在灵长类上皮和纤维母细胞中能生长、复制和传代。在细胞培养中 HAV 生长缓慢, 接种后约需 4 周才可检出抗原。在细胞培养中 HAV 不引起细胞病变, 也不导致宿主细胞的溶解与死亡。在人体内, HAV 主要在肝细胞的胞质内复制, 通过胆汁从粪便中排出。在潜伏期内, 可在血液中检出 HAV, 但维持时间甚短。

HAV 只有 1 个血清型和 1 个抗原抗体系统。IgM 型抗体仅存在于起病后 6 个月之内, IgG 型抗体则可保存多年。前者是近期感染的标志, 后者则是过去感染的标志。从全

球所分离的 HAV 毒株的 VP1/2A 连接点作序列分析,可将 HAV 分为 4 个基因型。

利用分子生物学方法可在血液和粪便中检出 HAV RNA;用 ELISA 法或 RIA 法均可在粪便中检出甲型肝炎抗原(HA Ag);但仅适用于科学研究。

(二)乙型肝炎病毒(HBV) HBV(hepatitis B virus)是嗜肝脱氧核糖核酸病毒(*Hepadnavirus*)科中哺乳动物病毒属的一员,其他成员包括土拨鼠肝炎病毒(woodchuck hepatitis virus,WHV)和地松鼠肝炎病毒(ground squirrel hepatitis virus,GSHV)。而鸭乙型肝炎病毒(duck hepatitis B virus,DHBV)则为该科中另一属,禽病毒属的代表。

完整的 HBV 颗粒直径为 42 nm,又名戴恩(Dane)颗粒,分为包膜与核心两部分。包膜厚约 7 nm,内含乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、糖蛋白与细胞脂肪。包膜内为 28 nm 直径的核心或核壳体。HBsAg 在肝细胞内合成,大量释出于血液循环中,在电镜下呈球形,直径 22 nm;或管状[(20~30)nm×(200~400)nm],没有感染性。在血液中,HBsAg 的数量远多于 Dane 颗粒,可超过 100~1000 倍。

核心部分含有环状双股 DNA、DNA 聚合酶(DNA polymerase, DNAP)和核心抗原(HBcAg),是病毒复制的主体。

HBV 基因组又称 HBV DNA,由 3200 碱基对组成,为环状部分双股 DNA,分为长的负链(L)和短的正链(S)两股。L 链有 4 个开放读码区(S、C、P、X 区)。(图 2-1-1)

S 区又分为前 S1、前 S2 两区及 S 区,分别编码包膜上的前 S1、前 S2 蛋白和 HBsAg,三者合称为大分子蛋白;前 S2 蛋白与 HBsAg 合称为中分子蛋白;HBsAg 又称为主蛋白或小分子蛋白。大、中、小分子蛋白的分子量分别为 39 kD、33 kD 和 24 kD。前 S2 区还编码多聚人血清白蛋白受体(PHSA-R)。注射乙型肝炎疫苗或使用大剂量单克隆抗-HBs 后可引起免疫逃避突变株。此时 a 抗原决定簇第 145 位氨基酸甘氨酸为精氨酸所取代,血清中虽有抗-HBs 而无免疫保护作用,结果 HBsAg 与抗-HBs 可同时出现于血清中。

C 区又分为前 C 区与 C 基因,编码 HBeAg 和 HBcAg。HBeAg 是可溶性多肽,分子量 17.5 kD;HBcAg 是核心(核衣壳)多肽,分子量 21 kD。前 C 区含有起始密码子,当前 C 区发生突变时,在 1896 位的核苷酸鸟嘌呤被腺嘌呤所取代,结果 TGG 密码子被 TAG 终止密码子所取代。这时 HBV 仍有感染性,因为仍可表达 HBcAg 而不能表达 HBeAg。前 C 区突变的 HBV 毒株可引起重型肝炎。在 HBV 携带者中,1896 位核苷酸变异是最常见的变异,它可导致 HBeAg 向抗-HBe 的转换,而 HBV DNA 在血清中维持阳性。

P 区编码一个碱性多肽,分子量约为 90 kD,称为 DNA 聚合酶(DNAP),具有逆转录酶活性。

X 区编码 X 抗原(HBxAg),内含 154 个氨基酸,具有反式激活作用(transactivation)。可反式激活其他病毒和细胞的转录,例如促进 HBV 本身的复制,导致 HBxAg 与抗-HBx 同时出现于慢性重型肝炎和肝细胞癌患者血清中;又可促进 HIV 的复制,加重艾滋病病情。

HBV 的抵抗力很强,能耐受 60℃ 4h 及一般浓度的消毒剂,煮沸 10 min、65℃ 10 h

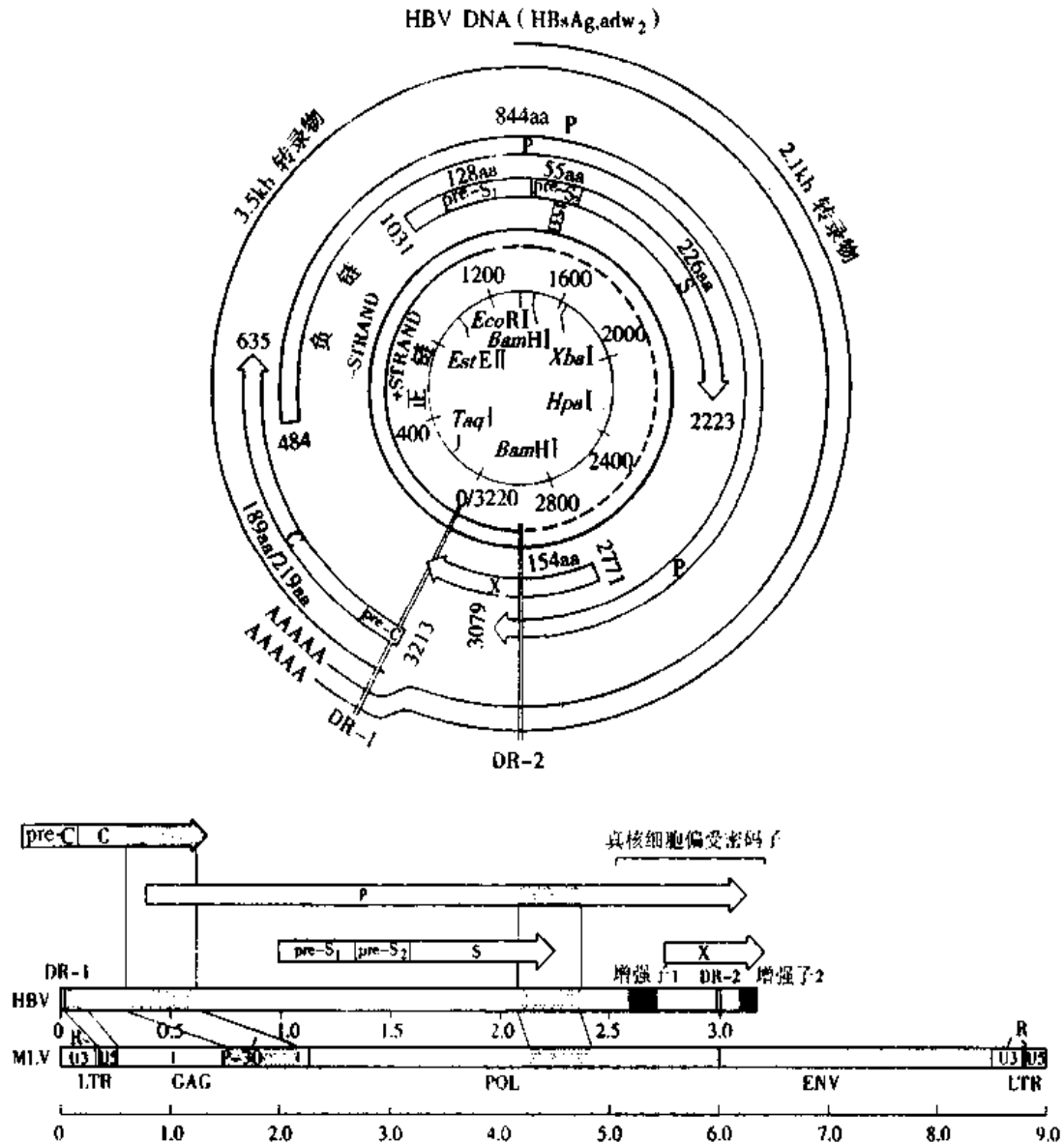


图 2-1-1 HBV DNA 的物理和基因图,并和小鼠白血病病毒(MLV)的比较图中环状 HBV DNA 正链中的虚线代表在不同分子中可能发生的 3'端,而在负链中的相应部位是在分子中可能为单链的部位。阴暗部位代表 HBV 与 MLV 的序列同源性。大的箭头代表开放读码框,而 DR-1 和 DR-2 为 11 个碱基对的直接重复序列

C:核心抗原基因	LTR:长末端重复序列	pre-S ₁ :前 S1 抗原基因
DR-1:同向重复序列-1	P:DNA 聚合酶基因	pre-S ₂ :前 S2 抗原基因
DR-2:同向重复序列-2	POL:聚合酶基因	S:表面抗原基因
ENV:胞膜蛋白基因	pre-C:前 C 基因	X:X 基因
GAG:类群特异抗原基因		

或高压蒸气消毒可以灭活。在血清中 30~32℃可保存 6 个月, -20℃中可保存 15 年。

灵长类动物如猩猩等对 HBV 易感,并可作为实验动物。在体外培养 HBV 尚未取得满意效果,但 HBV DNA 转染后的许多细胞株则可支持完整病毒和它的蛋白成分的复制。

HBV 的抗原抗体系统(图 2-1-2、2-1-3):

1. HBsAg 与抗-HBs 成人暴露于 HBV 后最早 1~2 周,最迟 11~12 周血中首先

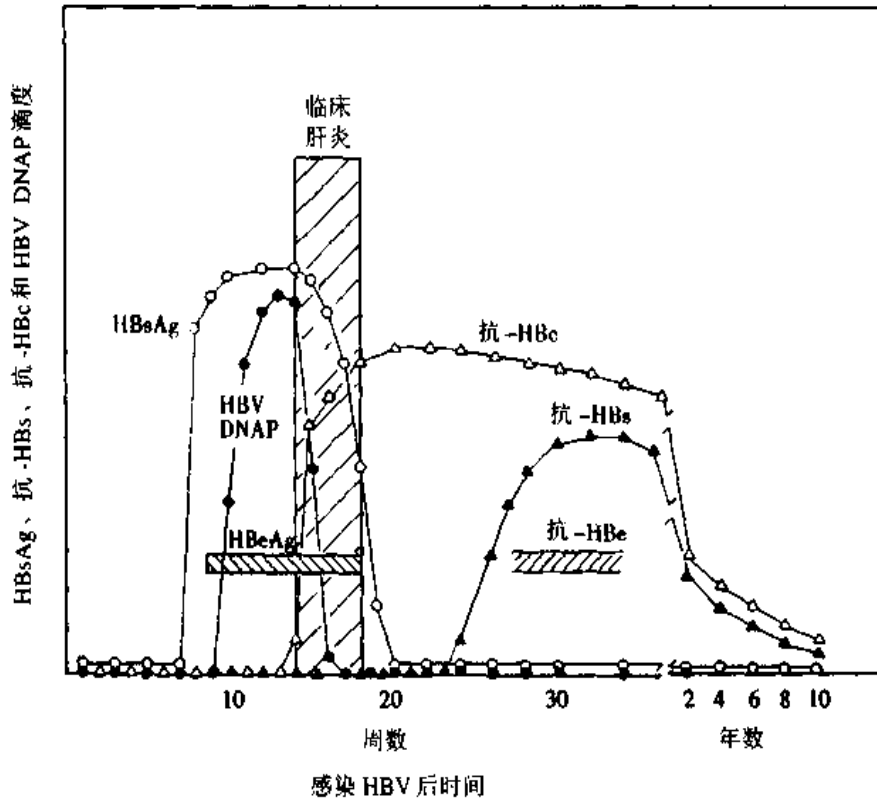


图 2-1-2 典型原发性自限性 HBsAg 阳性
HBV 感染时各项病毒标记物间的关系

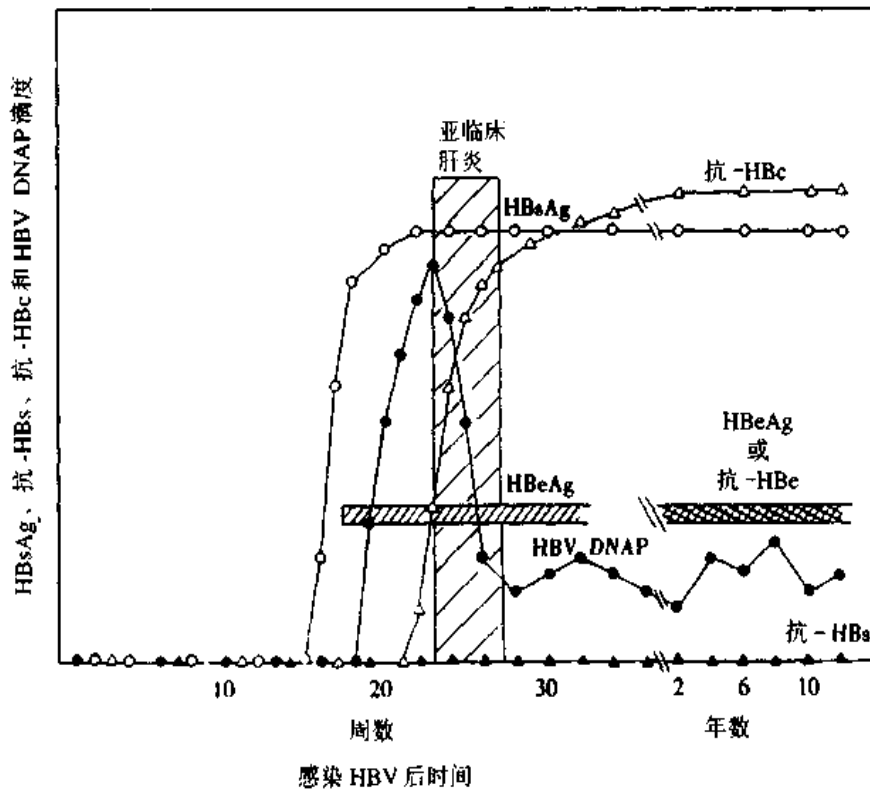


图 2-1-3 典型 HBV 感染后转为慢性携带
状态时各项病毒标记物间的关系

出现HBsAg。急性自限性HBV感染时血中HBsAg持续时间大多为1~6周,最长可达20周。在慢性患者和无症状携带者中可持续存在多年。抗-HBs是一种保护性抗体,出现于HBsAg转阴后一段时间,在病的恢复期开始出现,在6~12个月内逐步上升至高峰,以后逐步下降,至10年内转为阴性。约半数病例的抗-HBs在HBsAg转阴后数月才可检出。除血液外,HBsAg还存在于各种体液和分泌物,如唾液、尿液、精液之中,是HBV存在的间接指标。前S1和前S2抗原紧接着HBsAg而出现于血液中。前S1抗体出现于潜伏期,随后前S2抗体在急性期时出现,处于HBV复制终止点的前后,提示前S2抗体有清除HBV的作用。

HBsAg共有10个亚型,主要为adr,adw,ayr,ayw等4个亚型。共同抗原决定簇a为群特异性,d,y及r,w两对抗原决定簇为亚型特异性,而且每对决定簇的两个抗原不在同一亚型中出现。a决定簇诱导所有亚型的保护性免疫,亚型决定簇仅诱导本亚型的保护性免疫。各地区的亚型分布不同,我国以adr和adw为主。传染源与续发病例之间具有共同的亚型,故有流行病学意义。

2. HBcAg与抗-HBc HBcAg主要存在于受感染的肝细胞核内,血液中的HBV颗粒,经处理后亦可检出HBcAg和DNAP,两者都是HBV复制的标记。血清中的抗-HBc出现于HBsAg出现后3~5周,当时抗-HBs尚未出现,HBsAg已消失,只检出抗-HBc和抗-HBe,此阶段称为窗口期(window phase)。IgM型抗-HBc只存在于乙型肝炎急性期和慢性肝炎急性发作期,有鉴别诊断意义。IgG型抗-HBc出现较迟,但可保持多年。低滴度抗-HBc是过去感染的标志,高滴度时提示HBV有活动性复制。低水平HBV感染时,血清中可出现单独抗-HBc阳性。

3. HBeAg与抗-HBe HBeAg是一种可溶性蛋白,一般仅见于HBsAg阳性血清。HBeAg在血清中出现稍后于HBsAg而消失较早,它与DNAP和HBV DNA密切相关,是HBV活动性复制和有传染性的重要标记。前C区基因发生突变时,HBeAg可为阴性而HBV仍在活动复制,甚至病情加重。急性自限性肝炎时,抗-HBe在HBeAg阴转后,与抗-HBs同时出现,表示HBV复制减少,一般仅持续1~2年。抗-HBe长期存在时,提示HBV DNA已和宿主DNA整合。

HBV的分子生物学标记:

1. HBV DNA聚合酶(HBV DNAP) HBV DNAP位于HBV核心部位,具有逆转录酶活性,是直接反映HBV复制能力的指标,但由于操作繁复,一般不作为临床常规检查。

2. HBV DNA HBV DNA位于HBV核心部位,与HBeAg几乎同时出现于血液中,称为游离型HBV DNA,是HBV感染最直接、特异和灵敏的指标。在慢性HBV感染时可整合到肝细胞基因组中,称为整合型HBV DNA。

(三)丙型肝炎病毒(HCV) 丙型肝炎病毒(hepatitis C virus,HCV)过去称为输血后或体液传播型非甲非乙型肝炎病毒。1989年Choo等从受感染的黑猩猩血液标本中建立cDNA文库,从约100万个克隆中找到一个与本病恢复期血清起阳性反应的克隆(5-1-1),后者在酵母中表达的蛋白称为C-100,用于检测非甲非乙型肝炎恢复期血清中特异性抗体取得成功。同年东京国际非甲非乙型肝炎会议正式命名为HCV。

序列分析比较,HCV与黄病毒、瘟病毒基因结构极其相似,因而1991年国际病毒

命名委员会将 HCV 归入黄病毒(*Flavivirus*)科丙型肝炎病毒属。

由于 HCV 在血液中浓度极低(100~1000 个病毒颗粒/ml),因而未能直接观察到 HCV 病毒颗粒,初步研究表明,HCV 为 55 nm 直径的球形颗粒,去包膜后为 33 nm 直径的核壳蛋白包被的核心部分,内含全长约 9400 个核苷酸的单股正链 RNA 基因组。

氯仿(10%~20%,v/v)、甲醛(1:1000)6h 及 60℃ 10h 可使 HCV 灭活。

仅人和猩猩对 HCV 易感。传统细胞培养不能繁殖 HCV,但最近报道用构建的有感染性的 HCV 基因组全长拷贝转染传代肝细胞株可持续生产 HCV RNA。

HCV 基因组两侧分别为 5'端和 3'端非编码区。编码区从 5'端依次为核蛋白(C)区、包膜蛋白(E)区和非结构(NS)区。后者又分为 NS1、NS2、NS3、NS4、NS5 等区。NS1 又称为 E2/NS1。C 区结构基因编码核壳蛋白,E1、E2/NS2 区编码包膜糖蛋白。NS3、NS4、NS5 区各自编码不同功能的非结构蛋白质。

HCV 具有显著的异质性。HCV 基因组各区间变异程度有很大差别。5'非编码区(5'NCR)最保守,用 RT-PCR 检测 HCV RNA 时,选择保守区的引物,其检出率最高。E2/NS1 区为高变区(HVR1 及 HVR2)。HVR1 被认为是机体免疫反应的靶位,为抗体中和表位,诱导机体产生中和抗体。HVR1 的变异是持续的,与 HCV 逃避机体免疫监视而导致慢性化有关。

根据核苷酸序列同源程度,可将 HCV 分为若干个基因型和亚型。如 Simmonds 分为 6 个(I~VI)型,以下再分为 9 个亚型。Mori/Okamoto 则单纯分为 4 个(I~IV)型而无亚型。最近 Purcell 根据 E1 区碱基系列将世界上采集到的标本分为 6 个组 12 个基因型,把 Okamoto 和 Simmonds 两种分类方法结合起来,即 I/1a、II/1b、III/2a、IV/2b、V/3a、4a、4b、4c、4d、5a 和 6a。全世界 HCV 基因型至少有十几种之多,广泛分布的有 5 个基因型:I/1a、II/1b、III/2a、IV/2b 和 V/3a。基因型分布具有明显地域性。中国大陆北方以 III/2a 型为主,南方以 II/1b 型为主,6a 仅发现于香港。

HCV 核酸变异和基因分型研究除可阐明 HCV 的地区分布及人群分布外,对传染源和传播途径的追踪、研究 HCV 与肝癌的关系、丙型肝炎的临床表现、HCV 的检测、干扰素治疗效果及疫苗研制等都有密切关系。

HCV 的抗原抗体系统:由于 HCV 在血中浓度低,一直未能在血中检出 HCV Ag,仅能用针对某一基因片段的单克隆抗体以免疫组化法检出肝细胞上的 HCV Ag。以 NS4 区 5-1-1 克隆表达的 C-100 蛋白为抗原检出的抗-HCV 属于第一代试剂,以该试剂用 ELISA 法检测抗-HCV,其敏感性约为 70%。这种抗体在急性丙型肝炎起病 1~3 个月,有时 1 年后才出现。第二代试剂采用来自 C 区的重组 C22-3 蛋白和来自 NS3 区的 C33c 蛋白(与 C100-3 合称 C-200)为抗原,其敏感性可提高 20%,而且抗-HCV 的出现可提早 30~60d。但目前第二代试剂的敏感性也仅为 88%,还未能筛选出全部 HCV 感染者。新的第三代试剂采用全基因组(包括 NS5 区)抗原,正在评价中。

由于抗-HCV 检测结果常出现非特异性的假阳性(如自身免疫性肝炎),因而设计出的重组免疫印迹(recombinant immunoblot assay, RIBA)法可同时检出几个来自结构区和非结构区的重组蛋白抗体,并区分来自细菌、酵母等假阳性反应。但由于本法成本较高,一般不用于常规检验。

用常规试剂盒检出的抗-HCV并非保护性抗体,相反,它的检出说明血液有传染性。抗病毒治疗后,抗-HCV一般不会在短时间内阴转。

关于IgM型抗-HCV的意义目前还有争论。一般认为用RIBA法检出IgM抗-core抗体是诊断HCV感染的可靠指标,并可反映病情的活动性。

用套式(nested)RT-PCR法可直接从血清和肝组织中检出HCV RNA。用此法可于感染后数日内检出血清中HCV RNA,并持续至整个感染过程。但HCV RNA在血清中的检出往往呈间歇性。HCV RNA检出阳性率的高低与HCV RNA在血清中的浓度、HCV的基因型、选用的引物以及PCR的方法有关。定量RT-PCR法常用于评价抗病毒药物的疗效及研究HCV RNA复制水平与肝脏病变的关系。

HCV RNA在血清中的检出,表明血液中有HCV存在,是有传染性的直接证据。抗病毒治疗后如HCV RNA阴转,则是治疗有效的根据。

(四)丁型肝炎病毒(HDV) HDV(hepatitis D virus)是一种缺陷RNA病毒,必须有HBV或其他嗜肝DNA病毒(如WHV)的辅助才能复制、表达抗原及引起肝损害。但在细胞核内的HDV RNA则无需HBV的辅助而能自行复制。HDV定位于肝细胞核和细胞浆内,在血液中由HBsAg所包被,形成35~37 nm颗粒。HDV呈球形,基因组由一条单股环状闭合负链RNA组成,内含1780个核苷酸。黑猩猩和美洲土拨鼠为易感动物。HDV可与HBV同时感染人体,也可以在HBV感染的基础上引起重叠感染。当HBV感染结束时,HDV感染亦随之而结束。

HDV只有一个抗原抗体系统。HDAg是由HDV RNA ORF5所编码,分子量为68 kD的蛋白质。后者包括分子量为27 kD与29 kD的2种蛋白成分。HDAg主要在肝细胞核内表达,呈粒状、小球状或弥散状分布,可用免疫组化法检出。在血清中测不出游离的HDAg。只有用NP-40处理除去HDV颗粒的外壳后才能检出。

用RIA或ELISA技术可检出血清中总体抗-HD。急性HDV感染时,抗-HD IgM首先出现,到起病后30~40 d才消失而代之以抗-HD IgG。在自限性HDV感染时,抗-HD滴度低,持续时间短,很少超过HDAg和HBsAg持续的时间。在慢性HDV感染时,可在血清中检出高滴度抗-HD,包括IgM和IgG在内。

当HDV处于复制状态时,可在肝细胞、血液及体液中检出HDV RNA。应用RNA印迹法(Northern blot)技术可在64%急性病例的病程第1周和82%的慢性病例中在肝组织和血清中检出HDV RNA。用RT-PCR方法可检出<10个拷贝的HDV RNA,并可作为抗病毒治疗的疗效观察指标。

(五)戊型肝炎病毒(HEV) HEV(hepatitis E virus)又名肠道传播型非甲非乙型肝炎病毒,1983年Balayan等用免疫电镜技术从粪便中检出27~38 nm病毒颗粒,1989年Reyes等获得本病毒基因克隆,同年东京国际肝炎会议正式命名为HEV。

本病毒曾归类于冠状病毒(Calicivirus)科,但最近有人发现HEV与该科的Norwalk病毒的基因组结构有显著不同,而它的至少1个非结构蛋白却与α病毒(Alphavirus,旧称A组虫媒病毒)更为相似因而建议把它归入风疹病毒组α病毒亚组。目前仍属于未分类病毒。已知有2个亚型:缅甸和中国HEV同属一亚型,墨西哥HEV为另一亚型。HEV有流行株和散发株之分。

HEV 呈球状,无包膜,直径平均 32~34 nm。HEV 基因组为单股正链 RNA,全长 7.5 kb,分为结构区和非结构区。有 3 个部分重叠的开放读码框(ORF),ORF-1 编码非结构蛋白,ORF-2 编码核壳蛋白,可能是中和抗体的作用靶位,ORF-3 与 ORF-2 部分重叠,可能编码部分核壳蛋白。

从世界各地分离出的 HEV 其核苷酸序列有很大差异,同源率为 76.5%~93.7%。从新疆分离出的 HEV 与缅甸散发株和流行株的核苷酸同源性分别为 93.3% 和 92.5%。

多种猴类和猩猩对 HEV 易感,可作为动物模型。HEV 主要在肝细胞内复制,通过胆汁排出,并持续存在至 ALT 恢复正常。猕猴于感染后第 7d(即 ALT 升高前 5~14 d),胆汁中 HEV RNA 即为阳性。实验感染 HEV 的猕猴一般于感染后 2~3 周抗 HEV 阳转,3~6 周后达高峰,然后逐渐下降,6 周后降至低水平。个别猕猴感染 HEV 后,虽在肝组织和粪便中检出 HEV,但抗-HEV 始终不能用 ELISA 法检出。

最近有人用初代猕猴肝细胞培养 HEV 获得成功,于接种后 5d,HEV 在细胞内复制达到高峰。

以重组或人工合成多肽为抗原,用 ELISA 法检测戊型肝炎患者血清抗-HEV,阳性率为 86.5%。IgM 抗-HEV 和 IgG 抗-HEV 在血清中基本上同步出现,IgM 抗-HEV 消失较早,IgG 抗-HEV 于 9~12 月后达低水平。

用蛋白印迹(Western blotting, WB)法也可检测到抗-HEV,但目前还未应用于临床。

发病前 1~4 d 至发病后 2 周可用 IEM 技术从病人粪便中检出 HEV。

(六)庚型肝炎病毒 在肝炎的病原学诊断过程中发现,有不少输血后或散发性肝炎病例不能用现有的检测方法检出其病毒学标记,提示在已经认识的五种肝炎病毒之外,还存在其他未被发现的病原体。早在 1967 年,美国 Deinhardt 等从 1 例患急性黄疸型肝炎的外科医生在出现黄疸后第三日采取的血液接种到猕猴身上引起非甲乙丙型肝炎,以患者姓名的第一个字母命名为 GB 病毒。1993 年 Lisiysyn 等将储存的含 GB 病毒的血清接种到绢毛猴(tamarin)体内,从被感染猴血清中进行克隆和序列分析,发现两种非甲乙丙丁戊型肝炎 RNA 病毒,基因长度约 8.3 kb 以上,命名为 GBV-A 和 GBV-B。后来又从该血清中分离出第三种病毒,称为 GVB-C。1995 年 Schlauder 等按照 Simons 等报导的 GVB-A 和 GVB-B 系列,建立了 PCR 检测方法。

在美国疾病控制与预防中心(CDC)的动物接种试验结果进一步提示非甲至戊型肝炎病毒的存在,导致美国加州基因实验室科技公司(Genelab Technologies, Inc)和 CDC 共同进行研究。1992 年起,美国 Boehringer Mannheim 公司参与研究后发现了一种新的黄病毒样因子,初步命名为庚型肝炎病毒(hepatitis G virus, HGV)。然后 HGV 的临床意义又由美国斯坦福大学、美国国立卫生研究院(NIH)、英国伦敦圣玛丽医院内科和希腊雅典希卜格拉地医院内科的研究人员所证实。

1. HGV 的基因结构 从一例慢性肝炎患者的血浆(PNF2161)中分离出一株 RNA 病毒,暂名为庚型肝炎病毒(HGV)。序列分析 HGV 约含 2900 个氨基酸,内含多个高度保守基序(motif):一个螺旋酶基序,两个蛋白酶基序,和一个依赖 RNA 的 RNA 酶基

序。HGV 的基因结构与黄病毒属其他病毒相似,即结构区位于 5' 端,非结构区位于 3' 端。和黄病毒属其他病毒的序列同源性分析,发现与 HGV 最相近的病毒为引起人和动物肝炎的黄热病样病毒如 GBV-C、GBV-A、HCV 和 GBV-B。HGV 和 GBV-C 的总同源性在核苷酸水平为 86%,在氨基酸水平为 95%,提示 GBV-C 为 HGV 的一个分离株。这些病毒的非结构基因都同 HGV 相关。相反,预测的 HGV 结构基因则与 HCV 及 GBV-B 无相关,与 GBV-A 仅部分相关。HGV 与 HCV 的同源性在氨基酸水平仅为 26%,虽然两病毒同属黄病毒科,但 HGV 与 HCV 是各自独立的病毒。

为了进一步测定不同 HGV 分离株的序列变异,使用 RT-PCR 法取得世界各地病例血清的序列,在不同毒株中发现有三种不同大小的核衣壳,提示 HGV 的核衣壳可能缺损或缺失。多个序列排列研究证明 5' 端非翻译区是 HGV 的高度保守区。HGV 高度保守区的确定对开展核酸检测技术和免疫检测技术具有重要意义。

为了研究 HGV 的多蛋白加工,采用痘苗病毒表达了一个完整的 cDNA 克隆和小结构。抗 NS2、NS3、NS4b 和 NS5 区的抗血清与分子量约为 20、67、27 和 50kD 的相应 HGV 蛋白起免疫沉淀反应。同样,用杆状病毒(*Baculovirus*)为媒体也表达出融合结构 E2-NS2a-NS2b 和 GST-NS2b-NS3-NS4a。将近完全裂解的 NS3,其电泳带符合预期中的大小。对 E2-NS2a-NS2b 多蛋白的裂解较不完全。进一步的研究将证实准确的蛋白加工位置并澄清病毒和宿主细胞蛋白酶在特异性裂解中的作用。

2. 动物模型 HGV 的原型克隆来自两例慢性肝炎病人,第一例病人(PNF2161)的感染来自输血,第二例病人(JC)的感染则来自职业性血液接触。PNF2161 和 JC 的含 HGV 的血浆曾接种于 3 种非人类灵长类动物:猩猩、绢毛猴和恒河猴。

一只猩猩(CH1540)接种采自 JC 的血浆 74 d 后用 RT-PCR 法从血清中检出 HGV RNA。以 HGV RNA 为标志的病毒血症于接种后维持 151 d。另外两只猩猩接种来自重叠感染 HCV 和 HGV 的 PNF2161 患者。其中一只(CH1355)在接种后 112 d 从血清中检出 HGV RNA,20 个月后复查仍然阳性。另一只猩猩(CH1323)于接种后 45 d 从单份血清中检出 HGV RNA。只有一只猩猩在接种 PNF2161 病例的血浆后同时从血清中检出 HGV RNA 和抗-HCV(核心)抗体。在所有 HGV 感染的猩猩中,观察期间肝酶均为正常,每周肝穿活检标本也无病理改变。

含有 HGV 和 HCV 的 PNF2161 的血浆接种 12 只绢毛猴和 6 只恒河猴后,只有两只绢毛猴的肝匀浆检出 HGV RNA。两只绢毛猴均于接种后 30d 显示肝酶活性升高,并伴有肝小叶炎症改变和汇管区浸润。一只恒河猴于接种后 39d 和 47d 从血清中检出 HGV RNA。

这些实验证明 HGV,一个新发现的肝炎相关病毒,可感染非人类灵长类动物。在猩猩中的持续性病毒血症类似于在慢性感染中所观察到的现象。猩猩感染模型中缺乏肝损害的酶和组织学改变,反映宿主对 HGV 感染应答的差异。

(七)输血传播病毒(TTV) 1997 年 Nishizawa 等采用代表性差异分析法(representational difference analysis, RDA)从 1 例输血后肝炎病人血清中分离到一种新的 DNA 病毒,暂称为输血传播病毒(transfusion transmitted virus, TTV)。初步研究结果显示,TTV 为单股 DNA 病毒,可经血传播,在非甲至庚型肝炎病人中 TTV 感染率达

47%，并存在于病人肝组织中，提示 TTV 可能与部分非甲至庚型肝炎相关。我国学者已陆续发表有关对 TTV 的基础、临床及流行病学研究结果。他们紧接着在我国南、北方非甲至庚型肝炎患者、职业献血员、静脉药瘾者及健康人群的血清中分离出 TTV，进行了分子克隆、核苷酸序列分析，并在国内首次建立了特异性和敏感性强的套式聚合酶链反应作为 TTV 感染和流行病学调查之用。

初步研究表明，TTV 基因序列长约 3.7kb，含有 ORF1 与 ORF2 两个开放读码区，分别编码 770 与 202 个氨基酸。从感染 TTV 患者血清中分离出具有 500 个核苷酸的克隆(N22)，与其他已报告过的任何病毒的序列的同源性均甚低。在 5 例输血后非甲～庚型肝炎中，有 3 例从血清中用 N22 寡核苷酸为引物，经 PCR 法检测后检出 TTV DNA。因此 Nishizawa 认为 TTV 有可能是非甲～庚型肝炎的一种新病原体。1998 年 Okomoto 等通过进一步研究，发现 TTV 在蔗糖中的密度为 $1.26\text{g}/\text{cm}^3$ ，用 Tween 80 处理无改变，对 DNA 酶和绿豆核酸酶敏感，因而认为是一种无包膜的单股 DNA 病毒。我国学者在国内首次报道用 PCR 方法从 40 例非甲～庚型肝炎患者血清中检出 21 例 (52.5%) TTV DNA 阳性。其后国内陆续有类似报道。

Okomoto 等对 78 例日本分离株进行部分序列分析，发现核苷酸序列差异可达 30%，可分为两型，第一型(G1)占 76 例(97.4%)，再分为 G1a 与 G1b 两个亚型，分别为 52 例与 24 例。G2a 和 G2b 各 1 例。我国深圳市分离的 12 株中，9 株(75%)为 G1 型，其中 G1a 亚型 8 株，G1b 亚型 1 株。其余 3 株为 G2 型，其中 2 株为 G2b 型。

Okomoto 等将 TTV 的含 356 个核苷酸的部分系列与采自 78 例献血员和肝炎的血清中的 TTV 分离株相比，其同源性低于 30%。从 TTV 基因的保守区设计寡核苷酸引物来进行 PCR 检测，结果在 47% (9/19 例)的暴发型肝炎和 46% (41/90 例)的病因不明的慢性肝炎病例的血清中检出 TTV DNA。从 5 例阳性病例的肝组织中检测 TTV DNA，其滴度比血清中滴度高 10～100 倍。

【流行病学】

(一)传染源 患者和亚临床感染者都可成为 5 型肝炎的传染源。其中甲型和戊型肝炎的慢性患者和病毒携带者未见报道，作为传染源的可能性极少。甲型和戊型肝炎患者都仅从粪便中排出病原体。血液中 HAV 主要出现于黄疸发生之前 14～21 d，黄疸发生后患者血液通常无传染性。乙、丙、丁型肝炎患者则通过血和体液而排出病原体。

1. 患者 甲型肝炎患者绝大多数为急性，慢性患者极少见。无黄疸型病例占病例总数的 50%～90%，尤以儿童为多见。患者在起病前 2 周和起病后 1 周从粪便中排出 HAV 的数量最多，但至起病后 30d 仍有少数患者从粪便中排出 HAV。

急性乙型肝炎患者在我国少见。这是由于 HBV 急性感染大多数发生于婴幼儿免疫系统未成熟时期，其中绝大多数属于亚临床感染而不显出症状所致。成人急性患者的传染期从起病前数周开始，并持续于整个急性期。

慢性患者和病毒携带者是乙型肝炎的主要传染源，其传染性贯穿于整个病程。传染性的大小与病毒复制指标(HBeAg、HBV DNA、DNAP)是否阳性有关。约半数以上慢性患者可检出 HBV 活动性复制指标。

急性丙型肝炎症状较轻,黄疸型患者仅占 25%,因此无黄疸型急性患者的流行病学意义大于黄疸型。急性患者在起病前 12 d 即有传染性,起病后血中 HCV RNA 阳性代表有传染性,而抗-HCV 要到起病后两周以上才阳转。

急性丙型肝炎患者中 50% 以上转为慢性,因而慢性患者是丙型肝炎的主要传染源。抗-HCV 阳性代表有传染性。由于血中 HCV 浓度很低,HCV RNA 的检出固然代表传染性,但 HCV RNA 阴性不能排除有传染性。

丁型肝炎患者发生于 HBV 感染的基础之上,也是以慢性患者与携带者为主。慢性肝病患者肝组织中 HDAg 检出率在 5.33% ~ 19.70% 之间,我国西南地区感染率较高。

戊型肝炎以急性患者为主。志愿者实验感染 HEV 后,28~45 d(发病前 9d 至发病后 8d)可从粪便中检出 HEV。黄疸出现后 4d 粪便中 HEV Ag 开始出现。HEV 隐性感染者多见于儿童,因为儿童感染后多表现为隐性感染,成人则多表现为显性感染,而成为患者。

在 HGV 感染者中,曾否在感染后某个阶段经历过转氨酶升高还不知道,要解决这个问题需要作连续观察。但在单独感染 HGV 的慢性肝炎病例中,仅发现 59% 患者有转氨酶升高。一般来说,约半数庚型肝炎患者无转氨酶升高。由于 HGV 与 HBV 和 HCV 的传播途径相似,庚型肝炎患者常同时感染 HBV 和 HCV。约有 6% 慢性乙型肝炎患者同时感染 HGV,10% 慢性丙型肝炎患者同时感染 HGV。在双重感染的病例中转氨酶升高较常见(79%)。HGV 感染率按其危险因素来分析,主要集中在两组人群:①静脉药瘾者(IDVU)和男同性恋者,其中 50%(4/8)同时感染 HBV,67%(14/21)同时感染 HCV。②多次输血的地中海贫血患者,其中 21% 同时感染 HCV 和 HGV RNA 阳性(强或弱阳性)。双重感染者用干扰素治疗时,HGV RNA 浓度迅速下降,甚至消失,但停药后迅速恢复到治疗前水平。血清 ALT 随着 HGV RNA 浓度下降或消失而降低。

2. 病毒携带者 只有乙、丙、丁、庚型肝炎病毒和 TTV 存在病毒携带者。

(1)HBsAg 携带者:凡血清 HBsAg 阳性持续超过 6 个月以上者,称为慢性 HBsAg 携带者。国内的慢性 HBsAg 携带者中,绝大多数同时 HBeAg 阳性,在数量上占人群的 10% ~ 15%,因而是最主要的传染源。HBsAg 携带者的持续时间取决于年龄和免疫状态。从婴幼儿时期开始携带 HBsAg 者,其持续时间多在 10 年以上。HBsAg 携带者传染性的下降,首先表现为 HBeAg、HBV DNA 的阴转和 HBsAg 滴度的下降。HBV DNA 自然阴转率为每年 10%,2~7 年内 HBeAg 可自然阴转 45%,HBsAg 自然阴转率为每年 1% ~ 2%。

(2)HCV 携带者:HCV 携带者在我国比 HBV 携带者为少,但健康人群中抗-HCV 阳性率可达 0.7% ~ 3.1%,在某些地区献血员中甚至高达 10% 以上。经抗-HCV 筛选后,输血后丙型肝炎仍不少。目前还未能以 HCV RNA 的检出作为筛选献血员的常规方法。

(3)HDV 携带者:HDV 携带者伴随着 HBsAg 携带者而出现。我国 HBsAg 携带者中抗-HD 阳性率为 1.6%。

(4)HGV 携带者:还不清楚转氨酶正常的 HGV 感染者是否为真正的健康携带者。有一例晚期自身免疫性肝炎患者作肝移植手术前两年,转氨酶一直正常。移植后 HGV 病毒血症复发和移植肝脏复发不明原因的肝炎解释为 HGV 感染的复发。复发时病毒滴度升高,显示病毒的复制加速。

(5)TTV 携带者:深圳市对各种人群作 TTV DNA 检测,结果静脉药瘾者(41.8%)和非甲至庚型肝炎患者(48%)血清 TTV DNA 阳性率均显著高于健康人(7.8%)与职业献血员(9.0%)。

(二)传播途径

1. 粪一口传播 甲型和戊型肝炎都以粪一口为主要传播途径。粪一口传播的方式是多样化的。在一般情况下,日常生活接触传播是散发性发病的主要传播方式,因此在集体单位中如托幼机构、学校和部队中甲型肝炎的发病率特别高。水和食物的传播,特别是水生贝类如毛蚶等是甲型肝炎爆发流行的主要传播方式。饮用水污染则是戊型肝炎爆发流行的主要传播方式。

2. 体液传播 是 HBV、HDV、HCV 和 HGV 的主要传播途径。含有肝炎病毒的体液或血液可通过输血及血制品、集体预防接种、药物注射和针刺等方式而传播。随着献血员的筛选,血制品的净化和一次性注射器及针灸针的推广,经注射传播所占的比重本应有所下降,但由于筛选方法灵敏度的限制以及注射毒品的传播方式不容易在短期内消灭,今后经注射的传播方式将仍占主要地位。生活上的密切接触是次要的传播方式。HCV 感染主要通过输血而获得,占输血后肝炎中的 90%。散发性,非经输血获得的 HCV 感染,主要通过密切接触和注射等方式传播。在输血相关肝炎中,发现相当一部分属于非甲、乙、丙型肝炎。在美国国立卫生研究院(NIH)的一个前瞻性研究系列血清的回顾性研究,98 例非甲非乙型肝炎中,12 例属于非甲乙丙型肝炎。在潜伏期方面这些病例和丙型肝炎没有区别,但临床表现则较轻。其中无一例有黄疸,而丙型肝炎则 30%有黄疸。ALT 平均峰值也只有丙型肝炎的一半(302U/L 比 708U/L)。慢性肝炎也较少见。这 12 例用 RT-PCR 法检测 HGV RNA,2 例(17%)在输血前阴性而输血后阳转。给这两例输血的两个献血员中,1 个献血员 HGV RNA 阳性。

在上述 NIH 研究系列中,14% 的受血者检出 ALT 轻度升高,但未达到肝炎的诊断标准。在 48 例手术后 ALT 正常的受血者中,2 例(4%)血清中可检出 HGV RNA。49 例未输血的对照组无一例 HGV RNA 阳性。

在 769 例 ALT 正常献血员中,13 例(1.7%)HGV RNA 阳性;709 例 ALT 升高的献血员中,11 例(1.5%)HGV RNA 阳性。

上述资料显示:①从 HGV RNA 阳性与输血的时间关系,未输血的对照组中 HGV RNA 全部阴性,以及献血员与受血者的联系等事实可证明 HGV 感染可通过输血传播。②HGV 引起的疾病一般较轻,ALT 正常者和 ALT 升高者的数量相等。③HGV 和 HCV 感染可同时发生并引起持续性肝炎。④HGV 可引起持续性感染和慢性肝炎。⑤在献血员中 HGV 感染率比 HCV 高,而且与献血员的 ALT 水平无关。

甲型肝炎患者 HAV 病毒血症最早开始于黄疸出现前 25 d,持续至黄疸出现为止,在此期间患者的血液有传染性,并有报道通过输血传播。

3. 社区获得性传播 早在十多年前,在美国的4个县中已进行了所谓社区获得性非甲乙丙丁戊型肝炎的监测,并已对其中转为慢性肝炎的患者进行随访观察。对急性病例的全面血清学检查发现非甲至戊型肝炎平均占3%左右。对其中的38例发生于1985~1993年的急性非甲乙丙丁戊型肝炎进行检测,有5例(13%)HGV RNA阳性,无一例发展为慢性肝炎,但4例(80%)随访2~6年后HGV RNA仍阳性。同一时期发生的107例急性丙型肝炎中,19例(18%)HGV RNA同时阳性。这些同时感染的患者中,63%发展为慢性肝炎,随访2~9年后,89% HGV RNA仍然阳性。单纯感染HCV的患者也有62%发展为慢性。

4. 母婴传播 包括经胎盘、分娩、哺乳、喂养等方式,所引起的HBV感染,约占我国婴幼儿HBV感染的1/3。其余2/3的HBV感染,则通过密切生活接触和注射等水平传播方式而获得。HCV也可通过母婴传播。

5. 性接触传播 性接触是体液传播的另一种方式,HBV和HCV可通过唾液、精液和阴道分泌物排出,因而性接触也是HBV和HCV的重要传播方式。

6. 医院内传播 在医院内,5型肝炎均可在病人之间以及病人与医务人员之间传播,成为院内感染的重要组成部分。

吸血昆虫的传播方式虽有可能,但缺乏充足的证据。

(三)易感性与免疫力

1. 甲型肝炎 在甲型肝炎流行地区,由于绝大多数成年人血清中都含有抗-HAV IgG抗体,并可通过胎盘从母体传给胎儿,因而6个月以下的婴儿由于先天性被动免疫而对HAV不易感。6个月龄后,血中抗-HAV逐渐消失而成为易感者,故在流行地区甲型肝炎的发病集中于幼儿。随着年龄的增长,由于隐性感染,血中检出抗-HAV的人数逐渐增多,易感性亦随之下降,故甲型肝炎的发病率亦随着年龄增长而下降。甲型肝炎病后免疫一般认为可维持终身。

2. 乙型肝炎 新生儿通常不具有来自母体的先天性抗-HBs,因而普遍易感。随着年龄增长,通过隐性感染获得免疫的比例亦随之增加,至30岁以后,我国接近半数的人可检出抗-HBs,故HBV感染多发生于婴幼儿及青少年。到成年以后,除少数易感者以外,已感染HBV的人多已成为慢性或潜伏性感染者。到中年以后,无症状HBsAg携带者亦随着HBV感染的逐步消失而逐渐减少。

3. 丙型肝炎 凡未感染过HCV的人,不分年龄和性别均对HCV易感。由于抗-HCV抗体并非保护性抗体,到目前为止还不明了有关丙型肝炎的免疫情况。但从动物模型和分子生物学研究结果中可以肯定,不同HCV病毒株之间不存在交叉免疫。

4. 丁型肝炎 对HDV免疫状况的了解不多,但从血清学观察中可以看出,抗-HD IgG并非保护性抗体。

5. 戊型肝炎 凡未感染过HEV的人均对HEV易感,因而各年龄组均可发病。儿童感染HEV后,多表现为隐性感染。成人则多表现为临床性感染。30岁以上人群隐性感染比例又再上升,提示人群易感性随着年龄增长而下降。但抗-HEV IgG在血循环中维持时间仅一年,而且人胎盘免疫球蛋白预防戊型肝炎无效,亦提示病后免疫不持久,虽然第二次发病未见报道。

(四)流行特征

1. 散发性发病 甲型肝炎散发性发病常见于发展中国家的甲型肝炎高度流行区,其特征为儿童发病率高,多由日常生活接触传播,我国大多数地区属于这一模式。

乙型肝炎的发病也以散发性发病为主,感染与发病表现出明显的家庭聚集现象。家庭聚集现象与母婴传播及日常生活接触传播有关。

非经输血传播的丙型肝炎又称为散发性丙型肝炎,也是由密切接触和母婴传播所致。

在非流行区中所见的戊型肝炎以散发性发病为主,多由日常生活接触所致。

2. 流行爆发 主要由水和食物传播所致,常见于甲型和戊型肝炎。1988年上海市由于食用受粪便所污染的毛蚶而引起建国以来最大一次甲型肝炎流行,在4个月内共发生31万例。1986~1988年在我国新疆南部地区,曾发生两起戊型肝炎水型流行,共发生119280例,持续时间共18个月,是由于水源受到持续污染所致。

3. 季节分布 在北半球各国,包括我国在内,甲型肝炎的发病率有明显的秋、冬季高峰。在非流行年季节高峰明显,流行年则季节高峰不明显。戊型肝炎也有明显季节性,流行多发生于雨季或洪水后。乙、丙、丁型肝炎主要为慢性经过,季节分布不明显。

4. 地理分布 甲型肝炎地理分布不明显。乙型肝炎的地理分布可按流行的严重程度分为低、中、高度三种流行地区。低度流行区 HBsAg 携带率在 0.2%~0.5%,以北美、西欧、澳大利亚为代表。中度流行区 HBsAg 携带率为 2%~7%,以东欧、地中海、日本、前苏联为代表。高度流行区 HBsAg 携带率 8%~20%,以热带非洲、东南亚和中国为代表。丙型肝炎除基因型地理分布如前所述之外,世界各地感染率无明显差别。丁型肝炎呈全球分布,但以南美洲、中东、巴尔干半岛与地中海为高发区。我国以西南地区感染率较高。戊型肝炎主要流行于亚洲和非洲一些发展中国家。在南亚次大陆,本病呈地方性流行,约 90% 散发性肝炎为戊型。我国各省、市、自治区均有本病流行,其他地区存在散发性发病,约占散发性急性病毒性肝炎的 10%。

【发病机制】

(一)甲型肝炎 HAV 经口进入体内后,经肠道进入血流,引起病毒血症,约过 1 周后才到达肝脏。随即通过胆汁排入肠道并出现于粪便之中。HAV 在肝内复制的同时,亦进入血循环引起低浓度的病毒血症。HAV 引起肝细胞损伤的机制尚未充分明了。HAV 与其他肠道病毒不同,它并不引起细胞病变。另外,HAV 大量复制并从粪便中排出之后,肝细胞损伤才开始出现,提示 HAV 可能通过免疫介导而不是直接引起肝细胞损伤的。在猴的动物模型中观察到,静脉注射 HAV 后第一周血清转氨酶仅轻度升高随即下降。到第三周转氨酶再度上升至最高峰,并同时血清中出现抗体。提示第一周转氨酶上升是病毒复制所引起,第三周转氨酶上升是免疫应答所致。人体研究发现恢复期患者的淋巴细胞对 HAV 感染的自身表皮细胞产生细胞毒效应;CD8+ 淋巴细胞对感染 HAV 的自体成纤维细胞也表现出细胞毒效应。甚至 NK 细胞也能溶解感染 HAV 的细胞株。被激活的 T 细胞所分泌的 γ 干扰素可能促进 HLA I 类抗原在肝细胞上表达,再由细胞毒性 CD8+ 细胞杀伤被 HAV 感染的靶细胞。甲型肝炎患者血液中可检出含有 HA Ag 和抗-HAV IgM 的循环免疫复合物;在动物实验感染 HAV 中发

现 HAV 与抗-HAV 可同时存在于血清中;提示免疫复合物可能参与发病机制。

(二)乙型肝炎 HBV 通过注射或破损的皮肤、粘膜进入机体后,迅速通过血流到达肝脏和其他器官,包括胰腺、胆管、肾小球基底膜、血管、皮肤、白细胞和骨髓细胞等。HBV 在肝外组织中可潜伏下来并导致相应病理改变和免疫功能的改变。

乙型肝炎的组织损伤主要由于机体的免疫应答所致,但也不排除病毒本身引起组织损伤的可能性。引起肝组织损伤的发生机制有下列 4 个可能性:

1. 急性自限性 HBV 感染时,受感染的肝细胞膜上由于存在 HBeAg、HBcAg(现在认为也包括 HBsAg)和 HLA-I 类抗原的双重表达而被 HBV 抗原致敏的,HLA-I 类抗原限制的细胞毒性 CD8⁺ 细胞(CTL)通过双重识别作用而导致肝细胞溶解。与此同时,辅助性 CD4⁺ 细胞通过其表面的 HLA-II 类受体与 B 细胞上表达的 HBsAg、HBcAg 及 HLA-II 类抗原相结合而被激活,并反过来促进 B 细胞释放抗-HBs 而达到清除 HBV 的效果。

2. HBcAg 在肝细胞上表达直接引起细胞病变。细胞培养实验证明,肝细胞上单独表达 HBsAg 时不产生细胞病变;而表达 HBcAg 时则产生细胞病变。同样,在慢性乙型肝炎患者肝细胞上经常表达 HBcAg 和 HBsAg,而在无症状 HBsAg 携带者的肝细胞上则仅有 HBsAg 表达。

3. HBsAg 在肝细胞内高度表达但分泌不足。在 HBsAg 转基因小鼠中观察到,由于小鼠肝细胞只能表达大分子 HBsAg 蛋白而不能表达小分子 HBsAg 蛋白,因而前者得不到后者的帮助来分泌出肝细胞外,结果引起肝细胞损伤。这种肝细胞呈现如人患乙型肝炎时肝细胞的“毛玻璃”状改变。

4. 同时或重叠感染其它嗜肝病毒。同时感染 HBV 和 HDV 的人,其肝损害较单独感染 HBV 者为严重,常导致重型或暴发型肝炎,其发生率远高于单独感染 HBV 者。HBV 感染者重叠感染任何一种其它嗜肝病毒时,肝损害也明显加重。

虽然 HBV 引起肝细胞损伤的确切机制还不清楚,但是免疫复合物引起的肝外损伤却比较肯定。急性乙型肝炎早期偶尔出现的血清病样表现很可能是循环免疫复合物沉积在血管壁和关节腔滑膜并激活补体所致。此时血清补体滴度通常显著下降。在慢性乙型肝炎时循环免疫复合物也可沉积在血管壁,导致膜性肾小球性肾炎伴发肾病综合征。在肾小球基底膜上可检出 HBsAg、免疫球蛋白和补体 C3。免疫复合物也可导致结节性多动脉炎。这些免疫复合物多是抗原过剩的免疫复合物。

乙型肝炎慢性化的发生机制还未充分明了,但有证据表明,免疫耐受是关键因素之一。由于 HBeAg 是一种可溶性抗原,HBeAg 的大量产生可能导致免疫耐受。免疫抑制与慢性化有明显关系,如慢性肾炎长期接受血液透析治疗者、唐氏(Down)综合征、麻风病患者等,HBV 感染多呈慢性。慢性乙型肝炎患者 HLA 基因型分析结果表明,慢性化与遗传因素有关。

慢性 HBsAg 携带者的发生机制可能与年龄、遗传等因素有关。初次感染 HBV 的年龄越小,慢性携带率越高,可能由于免疫系统发育未成熟所致。成人急性乙型肝炎恢复后长期携带 HBsAg 可能与遗传因素有关。如纽约华人初次感染 HBV 后,HBsAg 携带率显著高于白种人。我国 HBsAg 携带者多呈家庭聚集现象,符合常染色体隐性遗传

的趋势。

近年来注意到各种细胞因子在乙型肝炎发病机制中的作用。在严重肝损害的乙型或丙型肝炎患者血清中,肿瘤坏死因子(TNF)及白细胞介素 1、6(IL-1、IL-6)水平均显著高于健康人及慢性迁延性乙型或丙型肝炎患者。这些细胞因子的产生可能与 T 细胞与抗原之间的相互作用有关,也可能是机体清除病毒的手段之一。

HBV 与肝细胞癌(HCC)的关系密切。其发生机制现在认为首先由于 HBV 在肝细胞内的整合,这是癌变的启动因素。整合后的肝细胞易于受到一系列的刺激而发生转化。HBV 的 X 蛋白和截断的前 S₂/S 多肽作为增强子可反式激活各种细胞促进因子,后者与各种生长因子的共同作用下,促进已整合的肝细胞转化。此外,某些原癌基因如 N-ras 基因可被激活,某些抑癌基因如 P53 基因可能产生突变,都可促进癌变的发生。

(三)丙型肝炎 HCV 通过注射或非注射途径进入体内之后,首先引起病毒血症。血浆中 HCV 浓度约为 $10^2 \sim 10^8$ /ml。病毒血症间断地出现于整个病程。同时从肝组织中用 PCR 法可检出 HCV RNA 和用免疫组化法检出 C、E 和 NS1、NS3 区的 HCV Ag。第 2 周开始,用第二代 ELISA 试剂可在 >90% 病例中检出抗-HCV。尽管抗-E 区的保护性抗体还未能检出,但临床上使用免疫球蛋白可防止发病。虽然细胞免疫所起的作用还不清楚,但在慢性丙型肝炎患者肝组织中可检出病毒特异性细胞毒性 T 细胞。

至于引起肝损害的机制,目前认为可能和乙型肝炎相似,即由免疫应答所介导。可能通过激活病毒特异性细胞毒性 T 细胞而引起肝损伤。也可能通过非特异性炎症细胞释放细胞因子,特别是 γ 干扰素而引起肝损伤。多个临床观察发现肾移植后使用免疫抑制剂并不使病情加重,从而支持免疫介导的发病机制。

超过 50% 的 HCV 感染转为慢性。由于 HCV 的变异能力很强,在 HCV 感染过程中,新的突变株不断出现以逃避宿主的免疫清除作用,可能是导致血清 ALT 波浪式升高与慢性化原因之一。

HCV 与 HCC 的关系也很密切。但 HCV 与 HBV 不同,它不经过与肝细胞整合的过程。从 HCV 感染到 HCC 的发生通常要经过慢性肝炎和肝硬化的阶段。HCV Ag 在 HCC 癌细胞和癌周组织中的检出率可达 13.5%。在癌细胞内曾检出过负链 HCV RNA。HCC 患者血清中 HCV E2/NS1 区 cDNA 的克隆及序列分析表明,该片段与广东地方株及已知非肝癌患者血清中 HCV 相应序列比较,核苷酸同源率为 69.73%~89.23%,氨基酸同源率为 74.59%~91.21%,而且都属于基因型 II 型。现在认为,慢性炎症可能是转变为 HCC 的重要因素。炎症细胞中的单核-吞噬细胞所分泌的自由羟基能破坏细胞 DNA,成为恶性转化的直接因素。

(四)丁型肝炎 丁型肝炎的发病机制还未完全阐明。多数学者认为,复制状态的 HDV 似与肝损害有密切关系。因为:① 体外实验证明,高水平表达的 HDAg 对 HeLa 细胞和 Hep-G2 细胞有直接的细胞毒作用;② 组织学所见主要是肝细胞浆退行性变和嗜酸性变而无炎症细胞浸润;③ 免疫抑制剂对 HDV 所引起的肝损害无影响;④ 几乎所有 HDV 感染都发展成慢性。但最近研究提示,免疫应答也可能是 HDV 导致肝损害的主要原因。因为:① HDV 感染者肝脏中的 HDAg 表达程度与肝病活动程度无关;

② 在慢性 HBV 和 HDV 感染中,肝组织中 T 细胞浸润极其相似;③ 在慢性丁型肝炎患者体内发现一种肝肾微粒体自身抗体,与自身免疫性慢性活动性肝炎患者体内存在的抗体极为相似。

(五)戊型肝炎 HEV 经口进入体内后,在胃肠内是否经过一个复制过程还不清楚。但从潜伏期后半段开始,HEV 开始在胆汁中出现,并持续至起病后 1 周左右。如同其它急性病毒性肝炎,引起肝损害的原因可能主要由免疫应答介导。组织学所见的特征为肝细胞假腺状排列和显著肝内淤胆,伴有灶性肝细胞坏死和混合炎症细胞浸润。孕妇中 20% 的病死率的原因还不清楚,但 Popper 认为可能是一种严重的 Schwartzman (内毒素出血性坏死)现象。

【病理解剖】

5 型肝炎的病理解剖改变显示,除甲、戊两型不转为慢性外,其余各型肝炎的病理解剖改变基本相同。

1995 年第五次全国传染病与寄生虫病学术会议提出了以 Scheuer 方案为基础的慢性肝炎分期分级标准作为病毒性肝炎防治方案的讨论稿。把慢性肝炎的炎症活动度分为 0~5 共五级(见表 2-1-1)。汇管区及周围和小叶内均无炎症者为 0 级。汇管区有炎症、小叶内有肝细胞变性及少数坏死灶为 1 级(CPH)。汇管区有轻度碎屑状坏死(PN)、小叶内有变性、点、灶状坏死或嗜酸小体为 2 级(轻型 CAH)。汇管区有中度 PN,小叶内有变性、坏死或可见桥接坏死(BN)为 3 级(中型 CAH)。汇管区有重度 PN,小叶内 BN 范围广,累及多个小叶,小叶结构失常(多小叶坏死)为 4 级(重型 CAH)。

表 2-1-1 慢性肝炎分期分级标准

炎症活动度(G)		纤维化程度(S)	
级	汇管区及周围	级	纤维化程度
0	无炎症	0	无
1	汇管区炎症(CPH)	1	汇管区扩大,纤维化
2	轻度 PN(轻型 CAH)	2	汇管区周围纤维化,纤维隔形成,小叶结构保留
3	中度 PN(中型 CAH)	3	纤维隔伴小叶结构紊乱(distortion),无肝硬化
4	重度 PN(重型 CAH)	4	早期肝硬化或肯定的肝硬化

分期按纤维化程度。无纤维化者为 0 期。汇管区扩大,有纤维化者为 1 期。汇管区周围纤维化,纤维隔形成,但小叶结构保留者为 2 期。纤维隔伴小叶结构紊乱,但无肝硬化者为 3 期。早期肝硬化或肯定的肝硬化者为 4 期。

方案建议病理诊断应包括病因、分类、组织学改变的分级、分期。如中度慢性丙型肝炎,活动度 3 级,纤维化 2 期(或 G3S2)等。该方案正在试行当中。

(一)急性病毒性肝炎(acute viral hepatitis)

1. 急性轻型肝炎 主要病变位于小叶内,表现为肿胀(水肿),嗜酸性变、脂肪性变(主要见于丙型肝炎),点状、灶状坏死,嗜酸小体,肝窦内核细胞浸润,窦壁细胞增生(丙型肝炎较常见,明显)。有的可见某种程度的小叶内胆汁淤积,肝毛细胆管内含胆栓,坏

死灶及窦内有小团含色素吞噬细胞聚集。临床具黄疸者,这种改变比较明显,有时可持续较久。汇管区炎症在乙型肝炎时常不显著而其他各型比较明显,甲型肝炎、戊型肝炎时汇管区常见较多的浆细胞浸润,甲型肝炎时常可见到淋巴细胞、浆细胞浸润于肝小叶周边。甚至出现肝细胞脱落,类似碎屑样坏死(piecemeal necrosis)。丙型肝炎汇管区炎症较明显,有时呈滤泡样类似细胞聚集,小胆管上皮细胞损伤。

2. 伴桥形坏死的急性肝炎 或称为较重型的急性肝炎。组织学改变除见有中央带状坏死外其余改变同急性轻型肝炎。预后较好,坏死改变可逐渐恢复,很少转为慢性。

(二)慢性病毒性肝炎(chronic viral hepatitis)

1. 轻度慢性肝炎 包括过去称为慢性迁延性肝炎(CPH)、慢性小叶性肝炎(CLH)和轻型慢性活动性肝炎(CAH)G1~2, S0~2。

- (1)肝细胞变性,点、灶状坏死,嗜酸性小体。
- (2)汇管区有/无炎症细胞浸润、扩大,可见轻度碎屑坏死。
- (3)小叶结构完整。

2. 中度慢性肝炎 相当于中型CAH。

- (1)汇管区炎症明显,伴中度碎屑坏死。
- (2)小叶内炎症重,伴桥形坏死。
- (3)纤维间隔形成,小叶结构大部分保存。

3. 重度慢性肝炎 相当于重型CAH。

- (1)汇管区炎症重或伴重度碎屑坏死。
- (2)桥形坏死范围广泛,累及多个小叶。
- (3)多数纤维间隔,致小叶结构紊乱,或形成早期肝硬化。

(三)重型肝炎(hepatitis gravis)

1. 急性重型肝炎 肝细胞呈大块性坏死(坏死面积 \geq 肝实质的2/3)或亚大块性坏死,或大灶性坏死伴肝细胞的重度水肿。

2. 亚急性重型肝炎 肝细胞新旧不等的亚大块性坏死(坏死面积 \leq 50%);小叶周边出现团块状肝细胞再生;小胆管增生,并与增生的肝细胞移行,重度淤胆,尤其是小叶周边增生的小胆管及小叶间胆管较为显著。

3. 慢性重型肝炎 病变特点表现为在慢性肝病(慢性肝炎或肝硬化)的病变背景上,出现大块性(全小叶性)或亚大块新鲜的肝实质坏死。

(四)淤胆型肝炎(cholestatic hepatitis) 除有轻度急性肝炎变化外,还有毛细胆管内胆栓形成,肝细胞内胆色素滞留,肝细胞内出现小点状色素颗粒。严重者肝细胞呈腺管状排列,肝吞噬细胞肿胀并吞噬胆色素。汇管区水肿和小胆管扩张,中性粒细胞浸润。

【病理生理】

(一)黄疸 以肝细胞性黄疸为主。由于胆小管壁上的肝细胞坏死,导致管壁破裂,胆汁反流入血窦。肿胀的肝细胞压迫胆小管,胆小管内胆栓形成、炎症细胞压迫肝内小胆管等均可导致淤胆。肝细胞膜通透性增加及胆红素的摄取、结合、排泄等功能障碍都

可引起黄疸。因此大多数病例都有不同程度的肝内梗阻性黄疸。

(二)肝性脑病(hepatic encephalopathy) 产生因素是多方面的。在重症肝炎和在肝硬化时各因素的比重不同。

1. 血氨及其他毒性物质的潴积 大量肝细胞坏死时,肝脏解毒功能降低;肝硬化时门-腔静脉短路,均可引起血氨及其他有毒物质,如短链脂肪酸、硫醇、某些有毒氨基酸(如色氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸等)的潴积,使中枢神经系统中毒,从而导致肝性脑病。

2. 氨基酸比例失调 正常时血浆支链氨基酸/芳香氨基酸(支/芳)比值为3.0~3.5,肝性脑病时支/芳比值为0.6~1.2。在急性肝坏死时表现为芳香氨基酸显著升高,而支链氨基酸正常或轻度减少,在肝硬化时则表现为芳香氨基酸升高和支链氨基酸减少。两者都由于肝功能衰竭导致不能充分转化芳香氨基酸(苯丙氨酸、酪氨酸等),而支链氨基酸(缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸等)因不在肝内转化而不受影响所致。但支/芳比值有时与肝性脑病并无显著相关。

3. 假性神经递质假说 某些胺类物质(如羟苯乙醇胺)由于肝功能衰竭不能被清除,通过血-脑屏障,取代正常的神经递质,从而导致脑病。

4. 其他诱发因素 一切导致血氨升高的因素,如利尿剂引起低钾、低钠血症;消化道大出血;高蛋白饮食;以及感染、镇静剂、大量放腹水等都可诱发肝性脑病。

(三)出血 肝细胞坏死可导致由肝脏合成的多种凝血因子缺乏、血小板减少。重型肝炎时DIC也可导致凝血因子和血小板消耗。少数情况下可并发血小板减少性紫癜或再生障碍性贫血。这些因素都可引起出血。

(四)急性肾功能不全 又称肝肾综合征(hepato-renal syndrome)或功能性肾衰竭。在重型肝炎或肝硬化时,由于内毒素血症、肾血管收缩、肾缺血、前列腺素E₂减少、有效血容量下降等因素导致肾小球滤过率和肾血浆流量降低,从而引起急性肾功能不全。肾损害多是功能性的,但亦可发展为急性肾小管坏死。

(五)肝肺综合征 慢性病毒性肝炎和肝硬化患者可出现气促、呼吸困难、肺水肿、间质性肺炎、盘状肺不张、胸腔积液和低氧血症等病理和功能改变,统称为肝肺综合征。产生肝肺综合征的根本原因是肺内毛细血管扩张,出现动-静脉分流,从而严重影响气体交换功能所致。肝功能衰竭也可导致门脉循环受阻、门-腔静脉分流,肠道细菌进入肺循环释放内毒素也可能是原因之一。肝肺综合征的主要问题是出现低氧血症和高动力循环症。患者的动脉血氧分压(PaO₂)常低于10.6 kPa,临床上可出现胸闷、气促、胸痛、发绀、头昏等症状,严重者可致晕厥与昏迷。

(六)腹水 重型肝炎和肝硬化时,由于肾皮质缺血,肾素分泌增多,刺激肾上腺皮质分泌过多的醛固酮,导致钠潴留。利钠激素的减少也导致钠潴留。钠潴留是早期腹水产生的主要原因。而后期门脉高压、低蛋白血症和肝硬化时增生的结节压迫血窦,使肝淋巴液生成增多,则是促进腹水增多的因素。

【临床表现】

(一)潜伏期 甲型肝炎潜伏期平均为30 d(5~45 d);乙型肝炎潜伏期平均为70 d(30~180 d);丙型肝炎潜伏期平均为50 d(15~150 d);戊型肝炎潜伏期平均40 d(10~70 d);丁型肝炎的潜伏期尚未确定,可能相当于乙型肝炎的潜伏期。

(二)急性肝炎 急性黄疸型肝炎临床表现的阶段性较为明显,可分为3期,总病程约2~4个月。典型病例的临床表现如下:

1. 黄疸前期 起病急,有畏寒、发热、全身乏力、食欲不振、厌油、恶心、呕吐、腹痛、肝区痛、腹泻、尿色逐渐加深,至本期末呈浓茶状。少数病例以发热、头痛、上呼吸道症状等为主要表现。本期持续1~21 d,平均5~7d。

2. 黄疸期 自觉症状可有所好转,发热减退,但尿色继续加深,巩膜、皮肤出现黄染,约于2周内达高峰。可有大便颜色变浅、皮肤瘙痒、心动徐缓等梗阻性黄疸表现。肝肿大至肋下1~3 cm,有充实感,有压痛及叩击痛。部分病例有轻度脾肿大。本期持续2~6周。

3. 恢复期 黄疸逐渐消退,症状减轻以至消失,肝、脾回缩,肝功能逐渐恢复正常。本期持续2周至4个月,平均1个月。

急性乙型肝炎起病较慢,常无发热,在黄疸前期免疫复合物病(血清病)样表现如皮疹、关节痛等较急性甲型肝炎常见。其他表现与甲型肝炎相似,但部分病例可转变为慢性肝炎。

丙型肝炎表现与乙型肝炎相似而较轻,黄疸发生率及转氨酶升高程度较乙型肝炎为低,但慢性型发生率很高,至少有50%患者转为慢性。

急性丁型肝炎表现为两种形式:①与HBV同时感染(co-infection)。临床表现与急性乙型肝炎相似,恢复后仅5%以下转为慢性。②在HBV感染基础上重叠感染(super-infection)HDV。急性HDV重叠HBV感染时则病情往往加重,容易转变为重型肝炎,恢复后约70%转为慢性。

急性戊型肝炎临床表现与甲型肝炎相似,但淤胆症状较常见,病情较严重,尤其是妊娠后期合并戊型肝炎者,容易发展为重型肝炎。HBV感染者重叠感染HEV或HCV时也容易发展为重型肝炎。

急性无黄疸型肝炎可发生于5型病毒性肝炎中的任何一种,是一种轻型的肝炎,由于无黄疸而不易被发现,而发生率则远高于黄疸型,成为更重要的传染源。

(三)慢性肝炎 慢性肝炎仅见于乙、丙、丁3型肝炎。

1. 轻度慢性肝炎 过去称为慢性迁延性肝炎。急性肝炎迁延半年以上,反复出现疲乏、头晕、消化道症状、肝区不适、肝肿大、压痛,也可有轻度脾肿大。少数患者可有低热。肝功能显示血清转氨酶反复或持续升高。肝活检仅有轻度肝炎病理改变,也可有轻度纤维组织增生,病程迁延可达数年。病情虽有波动,但总的趋势是逐渐好转以至痊愈。只有少数转为中度慢性肝炎(轻型慢性活动性肝炎)。

2. 中度慢性肝炎 病程超过半年,各项症状(消化道症状如厌食、恶心、呕吐、腹胀、腹泻等;神经症状如乏力、萎靡、头晕、失眠及肝区痛等)明显,肝肿大,质地中等以上,可伴有蜘蛛痣、肝掌、毛细血管扩张或肝病面容,进行性脾肿大,肝功能持续异常,尤其是血浆蛋白改变,肝脏纤维化指标升高,或伴有肝外器官损害,自身抗体持续升高等特征。肝活检有轻型慢性活动性肝炎的病理改变。

3. 重度慢性肝炎 除上述临床表现外,还具有早期肝硬化的肝活检病理改变与临床上代偿期肝硬化的表现。

(四)重型肝炎(hepatitis gravis) 本型约占全部病例的0.2%~0.5%,但病死率甚高。所有5型肝炎病毒感染均可导致重型肝炎。

1. 急性重型肝炎 亦称暴发型肝炎(fulminant hepatitis),发病多有诱因,如起病后未适当休息、营养不良、嗜酒或服用损害肝脏药物、妊娠或合并感染等。起病10d以内出现,黄疸迅速加深,肝脏迅速缩小,有出血倾向,中毒性鼓肠,腹水迅速增多,有肝臭、急性肾功能不全(肝肾综合征)等不同程度的肝性脑病。后者早期表现为嗜睡、性格改变、烦躁和谵妄,后期表现为不同程度的昏迷、抽搐、锥体束损害体征、脑水肿和脑疝等。病程不超过三周。

2. 亚急性重型肝炎 亦称亚急性肝坏死。急性黄疸型肝炎起病10d以上而出现上述症状者,属于此型。肝性脑病在此型中多出现于疾病的后期。本型病程较长,可达数月,容易发展为坏死后肝硬化。

3. 慢性重型肝炎 亦称慢性肝炎亚急性肝坏死。表现同亚急性重型肝炎,但有慢性活动性肝炎或肝硬化病史、体征及肝功能损害。

(五)淤胆型肝炎 亦称毛细胆管炎型肝炎,主要表现为较长期(2~4个月或更长)肝内梗阻性黄疸,如皮肤瘙痒、粪便颜色变浅、肝肿大和梗阻性黄疸的化验结果。与肝外梗阻性黄疸不易鉴别。

(六)特殊人群肝炎的表现

1. 小儿肝炎的特点 由于小儿免疫反应较低,感染肝炎病毒后多不表现症状而成为隐性感染,在感染HBV后则容易成为无症状HBsAg携带者。有症状者一般表现较轻,以无黄疸型或迁延性肝炎为主。

2. 老年肝炎的特点 老年人感染肝炎病毒后发病率较其他年龄组为低,但临床上却有下列特点:黄疸发生率高,黄疸程度较深,持续时间较长;淤胆型较多见,合并症较多;重型肝炎比例高,因而病死率也较高。

3. 妊娠期肝炎的特点 妊娠期肝脏负担加重,感染肝炎病毒后症状较重,尤其以妊娠后期为严重,其特点为:消化道症状较明显,产后大出血多见,重型肝炎比例高,因而病死率也较高,可对胎儿有影响(早产、死胎、畸形)。妊娠合并戊型肝炎时病死率可高达30%以上。妊娠期合并乙型肝炎时,胎儿受传染的机会特别大。

【实验室检查】

(一)肝功能检查

1. 血清酶的检测 以血清丙氨酸转氨酶(ALT,又称谷丙转氨酶GPT)为最常用。此酶在肝细胞浆内含量最丰富,肝细胞损伤时即释出细胞外,因此是非特异性肝损害指标。当其他引起肝损害的原因如其他感染或药物中毒性肝损害被排除后,ALT比正常值升高2倍以上时,结合临床表现和血清免疫学检查有诊断价值。各型急性肝炎在黄疸出现前3周,ALT即开始升高,直至黄疸消退后2~4周才恢复正常。慢性肝炎时ALT可持续或反复升高,有时成为肝损害的唯一表现。重型肝炎患者若黄疸迅速加深而ALT反而下降,则表明肝细胞大量坏死。天门冬氨酸转氨酶(AST,又称谷草转氨酶GOT)的意义与ALT相同,但特异性较ALT为低。在其他血清酶当中,血清碱性磷酸酶(ALP)的显著升高有利于肝外梗阻性黄疸的诊断,从而有助于肝细胞性黄疸的鉴别。

此外,在 CAH 时血清谷氨酸转氨酶(γ -GT)活动度往往显著升高,治疗后好转时此酶的活动度也逐渐降低。乳酸脱氢酶(LDH)的临床意义与 ALT 和 AST 大体一致。

2. 血清蛋白的检测 肝损害时合成血清白蛋白的功能下降,导致血清白蛋白浓度下降。慢性肝病时由于来自门静脉的各种有抗原性物质通过滤过能力降低的肝脏进入体循环刺激免疫系统,后者产生大量免疫球蛋白而导致血清球蛋白浓度上升。通过白、球蛋白的定量分析,如白/球(A/G)比值下降,甚至倒置,反映肝功能的显著下降。因此 A/G 比值的检测有助于慢性活动性肝炎和肝硬化的诊断。血清蛋白电泳分析则从另一角度来检测白、球蛋白各成分的相对比值,起到相同的诊断作用。

3. 血清和尿胆色素检测 急性肝炎早期尿中尿胆原增加,黄疸期尿胆红素及尿胆原均增加,淤胆型肝炎时尿胆红素强阳性而尿胆原可阴性。黄疸型肝炎时血清直接和间接反应胆红素均升高。血清胆红素升高常与肝细胞坏死程度相关。

4. 凝血酶原时间检测 凝血酶原主要由肝脏合成,肝病时凝血酶原时间长短与肝损害程度成正比。凝血酶原活动度 $<40\%$ 或凝血酶原时间比正常对照延长一倍以上时提示肝损害严重。

5. 血氨浓度检测 血氨浓度升高提示肝性脑病,但两者之间无必然联系。

(二)肝炎病毒标记物检测

1. 甲型肝炎

(1)血清标记物:用 ELISA 法或放射免疫(RIA)法检测抗-HAV IgM 阳性,提示存在 HAV 现症感染。抗-HAV IgM 阴性而抗-HAV IgG 阳性时则提示过去感染 HAV 而产生的免疫。两者皆阳性时也提示现症感染。

(2)粪便标记物:用 RIA 法或免疫电镜(IEM)法可从粪便中检出 HAV 颗粒。用组织培养或动物接种法均可从粪便中分离 HAV。两种检测均只用于科研。

2. 乙型肝炎

(1)血清免疫学标记物

1)HBsAg 与抗-HBs:常用 ELISA 或 RIA 法检测。HBsAg 阳性表明存在现症 HBV 感染,但 HBsAg 阴性不能排除 HBV 感染,因为可能有 S 基因突变株存在。抗-HBs 阳性提示可能通过预防接种或过去感染产生对 HBV 的保护性免疫。抗-HBs 阴性说明对 HBV 易感,需要注射疫苗。

2)HBeAg 与抗-HBe:常用 ELISA 或 RIA 法检测。HBeAg 持续阳性表明存在 HBV 活动性复制,提示传染性较大,容易转为慢性。抗-HBe 持续阳性提示 HBV 复制处于低水平,HBV DNA 可能已和宿主 DNA 整合,并长期潜伏下来;或者出现前 C 区突变, HBeAg 不能表达。但 HBeAg 与抗-HBe 的转换有时是由于前 C 区发生突变而不一定意味着感染的减轻。

3)HBcAg 与抗-HBc:常用 ELISA 或 RIA 法检测。HBcAg 阳性意义同 HBeAg。抗-HBc 阳性提示为过去感染或现在的低水平感染;高滴度抗-HBc IgM 阳性则提示 HBV 有活动性复制。

(2)分子生物学标记

1)DNAP 检测:DNAP 阳性表明 HBV 有活动性复制,现已少用。

2)HBV DNA 检测:常用斑点杂交法或 PCR 法检测。血清 HBV DNA 阳性表明 HBV 有活动性复制,血循环内存在戴恩颗粒(HBV 颗粒),传染性较大。肝细胞内 HBV DNA 可用原位杂交或原位 PCR 法检测,阳性提示已同宿主 DNA 整合,并长期潜伏下来。

3)免疫组织化学标记物检测:常用免疫组化链菌素-生物素(LSAB)方法来检测肝组织细胞内 HBsAg 或 HBcAg,以辅助诊断及评价抗病毒药物的疗效。

3. 丙型肝炎

(1)血清免疫学标记:常用 ELISA 法检测抗-HCV 及抗-HCV IgM。抗-HCV 是有传染性的标记而不是保护性抗体。抗-HCV 于丙型肝炎恢复或治愈后仍持续存在,抗-HCV IgM 主要存在于急性期及慢性 HCV 感染病毒活动复制期。抗-HCV IgG 则可长期存在。

(2)分子生物学标记

1)血清中 HCV RNA 含量甚微,需用 RT-PCR 法才能检出。感染 HCV 后 4~8 周血中才能检出抗-HCV,但 HCV 感染后 1~2 周即可从血中检出 HCV RNA,而于治愈后很快消失。肝细胞内 HCV RNA 可用原位杂交或原位 PCR 检测,主要用于科研。

2)血清 HCV RNA 的定量检测:本检测一般用于评价抗病毒药物疗效。有下列 5 种检测方法:①倍比稀释 RT-PCR 法;②分支链 DNA(b-DNA)信号扩增技术;③RT-PCR-EIA 法;④定量竞争 PCR(quantitative competition-PCR, QC-PCR)法;⑤荧光素定量检测法。

3)免疫组织化学标记物检测:免疫组织化学标记物检测可用于肝细胞内 HC Ag 的检测,常用于科研或抗病毒药物的评价。

4. 丁型肝炎

(1)血清免疫学标记:常用 ELISA 或 RIA 法检测血清 HD Ag 和抗-HDV。急性 HDV 感染时 HD Ag 仅在血中出现数日,随之出现抗-HDV IgM,持续时间也较短。同时感染 HBV 和 HDV 时,抗-HBc IgM 同时阳性,重叠感染 HBV 和 HDV 时,常表现为抗-HBc IgM 阴性,抗-HDV IgM 和抗-HBc IgG 阳性。慢性 HDV 感染时抗-HDV IgG 持续升高。

(2)免疫组织化学检测:用免疫组织化学法可在肝活检标本中肝细胞核和胞浆内检出 HD Ag。

(3)分子生物学标记:用 HDV cDNA 探针检测血清中 HDV RNA 可提高检出率。

5. 戊型肝炎

(1)血清免疫学标记:常用 ELISA 法检测抗-HEV IgM 及抗-HEV IgG。由于抗-HEV IgG 持续时间不超过 1 年,两者均可作为近期感染的标志。蛋白印迹法(Western blot, WB)检测抗-HEV IgG 的特异性更高,可作为 ELISA 的确证试验。

(2)分子生物学标记物检测:用 RT-PCR 法检测粪便中 HEV RNA 已获得成功,但未作为常规。

(3)直接检测粪便中 HEV:可用免疫荧光法或免疫电镜法直接检测,也未作为常规。

(三)肝活体组织检查(肝活检) 肝活检病理组织学检查能准确判断慢性肝炎患者所处的病变阶段及判断预后。同时可进行免疫组织化学检测及分子免疫学检测如原位杂交和原位 PCR 等检测以明确所患肝炎的病毒型别。

(四)超声检查 B型超声检查能动态地观察肝、脾的大小、形态、包膜情况、实质回声结构、血管分布及其走行;观察胆囊大小、胆囊壁的厚薄及光滑度、胆汁的透声性及胆囊收缩功能;探测腹水的有无并估计腹水量;显示肝门部或胆囊颈周围肿大淋巴结等。在诊断肝硬化(特别是静止期肝硬化)方面有重要价值;对监测重症肝炎病情发展、估计预后具有重要意义。在彩色超声指引下进行肝穿刺采集肝活检标本可提高准确性和安全性。

(五)其他实验室检查

1. 血液常规检查 急性肝炎初期白细胞总数正常或略高,一般不超过 $10 \times 10^9/L$ ($10000/mm^3$),黄疸期白细胞总数减少,分类淋巴及大单核细胞升高,可见异型淋巴细胞

2. 尿常规检查 深度黄疸或发热患者,尿中除胆红素阳性外,还可出现蛋白质、红、白细胞或管型。

【并发症与后果】

甲型与戊型肝炎仅引起急性肝炎,少数发展为重型肝炎而不转为慢性,合并症少见。

乙型肝炎为全身感染性疾病,各系统均可发生并发症,慢性活动性肝炎时更可出现多个器官损害。消化系统常见的并发症有胆道炎症、胰腺炎、胃肠炎等。内分泌系统并发症有糖尿病等。血液系统并发症有再生障碍性贫血、溶血性贫血等。循环系统并发症有心肌炎、结节性多动脉炎等。泌尿系统并发症有肾小球肾炎、肾小管性酸中毒等。皮肤并发症有过敏性紫癜等。

重型肝炎常继发细菌感染,特别是胆系感染、自发性腹膜炎等。

肝硬化是乙型和丙型肝炎的重要后果。在我国,乙型肝炎是肝硬化的主要病因,其次为丙型肝炎。急性和亚急性重型肝炎易发展为坏死后性肝硬化,慢性肝炎易发展为门脉性肝硬化,淤胆型肝炎则可演变为胆汁性肝硬化。

乙型肝炎重叠感染 HAV、HCV、HDV 或 HEV 均可使病情加重。

乙型肝炎在我国是肝细胞癌的主要病因,95%以上的肝细胞癌患者 HBsAg 阳性。其次为丙型肝炎,它和 HBV 协同或重叠感染对肝细胞癌变可能起协同作用。HCV 单独引起肝细胞癌者在我国比 HBV 少见,而在西方国家则较多见。

【诊断】

(一)流行病学资料 食物或水型流行爆发,起病前曾进食未煮熟海产品如毛蚶、蛤蜊等,儿童发病多见,以及秋、冬季节高峰,皆有利于甲型肝炎的诊断。但散发性病例则不足以排除甲型肝炎。

有与乙型肝炎患者或 HBsAg 携带者密切接触史或多个家庭成员病史,特别是出生于 HBsAg 阳性母亲的婴幼儿,对乙型肝炎诊断有参考意义。

对有输血或血浆史的肝炎患者,应考虑丙型肝炎的可能。

持续性水型流行爆发或中年以上的急性肝炎患者,应考虑戊型肝炎的可能。

(二)临床诊断

1. 急性肝炎 起病急,有畏寒、发热、纳差、恶心、呕吐等黄疸前期症状,血清 ALT 显著升高,而无过去肝炎病史者应首先考虑甲型或戊型肝炎的诊断。无黄疸者可临床拟诊为急性无黄疸型甲型肝炎。

2. 慢性肝炎 根据下列 3 个方面综合分析判定。

(1)炎症活动度:根据以下指标综合判定为:轻度活动、中度活动、重度活动。其指标为:①ALT:<正常值 3 倍为轻度、3~10 倍为中度、>10 倍为重度;②胆红素:正常或稳定不变为轻度,突然明显升高为重度;③症状:一般症状为轻度,突然出现明显的消化道症状为重度。如有肝活检材料则按肝活检判定活动度。

(2)肝功能损伤度:根据以下指标判定为:轻度损伤、中度损伤、重度损伤。其指标为:①体征:根据肝病面容的轻重、肝掌的程度、蜘蛛痣的多少与大小判定为轻、中、重度;②肝功能指标(表 2-1-2)。

表 2-1-2 肝功能损伤程度参考指标

项目	轻度损伤	中度损伤	重度损伤
ALT(U)	<正常 3 倍	3~10 倍	>10 倍
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	17.1~34.2	>34.2~85.5	>85.5
A(g/L)	≥ 35	33~34	≤ 32
A/G	1.3~1.5	1.0~1.2	≤ 0.9
电泳丙种球蛋白	≤ 21	22~25	≥ 26
凝血酶原活动度(%)	71~79	61~70	40~60

(3)胶原合成度:目前尚缺乏能反映肝纤维化程度的指标,以下指标似可反映肝脏胶原合成状态,可根据其异常程度综合判断为轻度、中度、重度:①血清Ⅲ型前胶原肽(PⅢP)或Ⅲ型前胶原(PⅢ);②血清层粘连蛋白(laminin);③血清透明质酸;④血清Ⅳ型

或不伴有其他血清标记物时,可诊断为无症状 HBsAg 携带者。

3. 丙型肝炎 具备急、慢性肝炎临床表现,而同时抗-HCV IgM、抗-HCV IgG 或 HCV RNA 阳性时,可诊断为丙型肝炎。不具备临床表现,仅血清 HCV 标记物阳性时,可诊断为无症状 HCV 携带者。

4. 丁型肝炎 具备急、慢性临床表现,血清 HBsAg 阳性,而同时血清 HDV Ag、抗-HDV IgM 或抗-HDV IgG 其中 1 项阳性;或肝活检免疫组化法检出 HDAg 时,均可确诊为丁型肝炎。不具备临床表现,仅血清 HBsAg 和 HDV 血清标记物阳性时,可诊断为无症状 HDV 携带者。

5. 戊型肝炎 具备急性肝炎临床表现,而同时血清抗-HEV IgM 或抗-HEV IgG 阳性;或从粪便中检出 HEV 颗粒或 HEV RNA 者,均可诊断为戊型肝炎。

(四)病理学诊断 见【病理解剖】

【鉴别诊断】

(一)其他原因引起的黄疸

1. 溶血性黄疸 有药物或感染的诱因,常有红细胞本身缺陷,有贫血、血红蛋白尿、网织红细胞增多,血清间接反应胆红素升高,大、小便中尿胆原增多。

2. 肝外梗阻性黄疸 肝肿大较常见,胆囊肿大常见,肝功能改变较轻,有原发病的症状、体征如胆绞痛、Murphy 征阳性、腹内肿块和化验检查特征如血清碱性磷酸酶和胆固醇显著上升、X 线及超声检查发现结石症、肝内胆管扩张等。

(二)其他原因引起的肝炎

1. 其他病毒引起的肝炎 EB 病毒和巨细胞病毒都可引起肝炎,但一般不称为病毒性肝炎。鉴别诊断应根据原发病的临床特点和血清学检查结果。

2. 感染中毒性肝炎 细菌、立克次体、钩端螺旋体感染都可引起肝肿大、黄疸及肝功能异常。应根据原发病的临床特点和实验室检查来加以鉴别。

3. 药物引起的肝损害 有用过能引起肝损害药物的历史。如为中毒性药物,肝损害程度常与药物剂量有关。如为变态反应性药物,多同时伴有发热、皮疹、关节痛、嗜酸性粒细胞增多等变态反应表现。初次应用至出现肝损害之间有一段潜伏期,再次暴露于同一药物时迅速发生。

4. 酒精性肝病 长期嗜酒可导致慢性肝炎、肝硬化,可根据个人史和血清学检查加以鉴别。

5. 血吸虫性肝病 曾到过血吸虫病流行区并有接触疫水史,可从粪便或直肠粘膜活检中寻找虫卵及进行血清学检查加以鉴别。

6. 肝豆状核变性(Wilson 病) 血清铜及铜蓝蛋白降低,眼角膜边缘可检出凯-弗环(Kayser-Fleischer ring)。

【预后】

(一)急性肝炎 甲型肝炎预后良好,大多数患者于 3 个月内恢复健康。戊型肝炎病死率一般为 1%~2%,最高达 12%。妊娠后期合并戊型肝炎病死率 10%~20%,最高达 39%。

(二)慢性肝炎 急性乙型肝炎约 10%,急性丙型肝炎约 50% 转为慢性。轻度慢性

肝炎一般预后良好,仅少数转为肝硬化。中度慢性肝炎预后较差,其中较大部分转为肝硬化,小部分转为肝细胞癌,后者多同时伴有或经过肝硬化过程。重度慢性肝炎相当于早期肝硬化,容易发展为慢性重型肝炎或失代偿期肝硬化。

(三)重型肝炎 预后不良,病死率达70%以上。年龄较小、治疗及时、无并发症者病死率较低。

(四)淤胆型肝炎 急性淤胆型肝炎预后较好,通常病程延长至8周以上,最后恢复健康。慢性淤胆型肝炎容易转变为胆汁性肝硬化,预后较差。

【治疗】

病毒性肝炎目前还缺乏可靠的特效治疗方法,各型肝炎的治疗原则均以足够的休息、营养为主,辅以适当药物,避免饮酒、过劳和损害肝脏药物。各临床类型肝炎的治疗重点则有所不同。

(一)急性肝炎 以一般及支持疗法为主。应强调早期卧床休息,至症状明显减退,可逐步增加活动。初感染的急性黄疸型肝炎患者,于隔离期(甲型肝炎至起病后3周,乙型肝炎至HBsAg阴转,丙型肝炎至HCV RNA阴转,戊型肝炎至发病后2周)满,临床症状消失,血清总胆红素在 $17.1\mu\text{mol/L}$ 以下,ALT在正常值2倍以下时可以出院。但出院后仍应休息1~3个月,恢复工作后应定期复查1~3年。

饮食宜清淡,热量足够,蛋白质摄入争取达到每日 $1\sim 1.5\text{g/kg}$,适当补充维生素B族和C,进食量过少者可由静脉补充葡萄糖及维生素C。不强调高糖和低脂肪饮食。

条件具备时,急性丙型肝炎还应进行抗病毒治疗。早期应用干扰素可取得较高疗效。重组白细胞干扰素(recombinant interferon) $\alpha 1$ 、 $\alpha 2a$ 、 $\alpha 2b$,及类淋巴母细胞干扰素 αN1 的剂量为300万U,隔日皮下或肌内注射,3~6个月为一疗程。疗程结束后近期疗效(ALT复常,HCV RNA阴转)可达70%,随访6个月后远期疗效约为50%。复发时可以再用。丙型肝炎患者加用利巴韦林(ribavirin,病毒唑)口服, $800\sim 1000\text{mg/d}$,可增强疗效。

(二)轻度慢性肝炎 除一般及支持疗法以外,慢性肝炎的治疗还需要进行对症和抗病毒治疗。

1. 对症治疗 患者无需绝对卧床休息,宜用动静结合的疗养措施。处于活动期的患者,应以静养为主;处于静止期的患者,可从事力所能及的轻工作。症状消失,肝功能正常3个月以上者,可恢复其原来的工作,但仍需随访1~2年。

应适当进食较多的蛋白质,避免过高热量饮食,以防止肝脏脂肪变性。也不宜进食过多的糖,以免导致糖尿病。

对症治疗包括降低转氨酶制剂,如联苯双酯、垂盆草、齐墩果酸等,具有非特异性降低ALT的作用。这些降酶药物虽然可能具有护肝的作用,但停药后容易产生ALT反跳,故在显效后应注意逐渐停药。

一般的非特异性护肝药物,主要包括维生素类(B族、C、E、K等),促进解毒功能药物如葡醛内酯(肝泰乐)、还原型谷胱甘肽(glutathione, TAD)、维丙胺、硫辛酸等,促进能量代谢药三磷酸腺苷(ATP)、促进蛋白质合成药物(肝安、水解蛋白等)以及改善微循环药物(丹参、低分子右旋糖酐等)可作为辅助治疗,但宜精简,避免使用过多药物。

特异性免疫增强剂可试用特异性抗-HBV 免疫 RNA。非特异性免疫增强剂可选用胸腺肽、胸腺素等。

2. 抗病毒治疗

(1)干扰素:慢性乙型肝炎时干扰素使用的指征为:①HBV 在活动性复制中;② 肝炎处于活动期;③HBV DNA 血浓度低;④ 抗-HBc IgM 阳性。使用干扰素治疗时剂量应偏大(300 万~600 万 U/次),疗程应偏长(6 个月~1 年)。干扰素一般仅能抑制 HBV 复制,使 HBeAg 和 HBV DNA 转阴,而难以使 HBsAg 转阴。慢性丙型肝炎时干扰素使用的方法同急性丙型肝炎,但疗程应延长至 6~12 个月,同时加用利巴韦林 800~1000 mg/d 口服。

使用干扰素要注意适应证和禁忌证。患者年龄不宜过小或过大,一般以 10~60 岁为宜。有心、肝、肾代偿功能不全者不宜使用。开始使用前应先作详细体检和化验检查。疗程第一、二周要密切观察不良反应,以后每月复查肝功能和血常规。白细胞减少时应给予提高白细胞药物。肝硬化失代偿期为禁忌证。

(2)核苷类似物

1)拉米夫定(lamivudine,3TC,TM):主要通过抑制 HBV DNA 逆转录酶的活性及抑制共价闭环 DNA(covalently closed circle DNA,cccDNA)的合成而抑制 HBV DNA 的合成。它不抑制腺粒体 DNA 和骨髓,无直接调节免疫作用,因而基本上无不良反应。据初步资料,和对照组比较,口服拉米夫定 100 mg/d,约 2 周内平均血清 HBV DNA 水平下降 90%以上。采用斑点杂交法检测,服药 12 周后血清 HBV DNA 阴转率可达 85%~100%。服药 52 周后肝组织学改变明显优于对照组。长期(6 个月以上)用药可使 HBV DNA 发生 YMDD 变异(HBV P 基因第 741 位核苷酸的 A→G 点突变)而产生耐药性,出现 HBV DNA 反跳。停药后大部分病人在 4 周内 HBV DNA 恢复至治疗前水平,但再次给药仍然有效。

2)其他核苷类似物:新的核苷类似物泛昔洛韦(famciclovir,famvir)、adefovir dipivoxil 正在进行第一期和第二期临床试验。初步结果表明,这些药物对病毒复制具有短暂的抑制作用。

(3)单磷酸阿糖腺苷:小剂量[7mg/(kg·d)]肌内注射,疗程 25d,对 HBeAg 或 HBV DNA 阴转率可达 30%~50%。但对神经肌肉系统的不良反应较大。

(三)中度和重度慢性肝炎 除上述治疗以外,应加强护肝治疗,包括定期输注人血清白蛋白和血浆,其剂量和疗程视血液内白蛋白浓度而定。免疫调节药物也可适当选用,如注射 IL-2、自体 LAK 细胞回输等。在其他疗法当中,可试用猪苓多糖注射液(并用乙肝疫苗)、山豆根注射液、香菇多糖注射液等。

(四)重型肝炎

1. 一般和支持疗法 患者应绝对卧床休息,密切观察病情。尽可能减少饮食中的蛋白质,以控制肠内氨的来源。进食不足者,可静脉滴注 10%~25% 葡萄糖溶液,补充足量维生素 B、C 及 K。静脉输入人血浆白蛋白或新鲜血浆。注意维持水和电解质平衡。

2. 对症治疗

(1)出血的防治:使用足量止血药物,输入新鲜血浆、血液、血小板或凝血酶原复合物等。可用雷尼替丁(ranitidine)防止消化道出血。如发生DIC,可考虑静脉滴注丹参注射液或低分子右旋糖酐等以改善微循环。

(2)肝性脑病的防治

1)氨中毒的防治:低蛋白饮食;口服乳果糖 30~60 ml/d,以酸化及保持大便通畅;口服诺氟沙星以抑制肠道细菌;静脉滴注乙酰谷酰胺以降低血氨。

2)恢复正常神经递质:左旋多巴在大脑转变为多巴胺后可取代羟苯乙醇胺等假性神经递质,从而促进苏醒。剂量 2~5g/d 鼻饲或灌肠,静脉滴注 200~600mg/d,有一定效果。

3)维持氨基酸平衡:含有多量支链氨基酸和少量芳香氨基酸的混合液(如肝安)静脉滴注,可促进支链氨基酸通过血脑屏障,而减少芳香氨基酸进入大脑。每日滴注肝安 250~500ml,疗程 14~21 d,对慢性重型肝炎疗效较好。

4)防治脑水肿:应及早使用脱水剂,如甘露醇和呋塞米(速尿),必要时可两者合用,以提高疗效,但须注意维持水和电解质平衡。

(3)继发感染的防治:继发胆系感染时应使用针对革兰阴性的抗生素,自发性腹膜炎多由革兰阴性杆菌及/或厌氧菌引起,还应加用甲硝唑(metronidazole,灭滴灵)或替硝唑(tinidazole)。可选用半合成青霉素如哌拉西林(piperacillin)、氯唑西林(cloxacillin)或的卡西林(ticarcillin)等;或二代头孢菌素如头孢呋辛(cefuroxime)和头孢西丁(cefotixin)等。严重感染时才使用三代头孢菌素如头孢噻肟(cefotaxime)、头孢他定(cef-tazidime)、头孢曲松(cephtriaxone)等。同时应警惕二重感染的发生。合并真菌感染时,应停用广谱抗生素,并改用抗真菌药物。

(4)急性肾功能不全的防治:避免引起血容量降低的各种因素。少尿时应采取扩张血容量的措施,如静脉滴注低分子右旋糖酐、血浆及血清白蛋白等。可并用多巴胺等增加肾血流量的药物。必要时可肌内或静脉注射呋塞米(速尿)。

(5)促进肝细胞再生的措施

1)高血糖素-胰岛素疗法:高血糖素 1mg 与胰岛素 10 U 加入 10%葡萄糖液静脉滴注,1次/d,疗程 14 d,有一定疗效。

2)促肝细胞生长因子(p-HGF):静脉滴注 160~200mg/d,疗程一个月,有一定疗效。

3. 肝移植 对于晚期肝硬化及肝衰竭患者,曾试用肝移植手术治疗。乙型肝炎患者接收肝移植手术后可有短期好转,但由于免疫抑制剂的使用而容易复发。最近发现手术前、后使用拉米夫定治疗 HBV 感染复发有较显著疗效,但需要长期应用。肝移植手术是末期丙型肝炎患者的主要手段,肝移植手术后 5 年生存率可达 30%~40%。

(五)淤胆型肝炎 可试用泼尼松 40~60mg/d 口服或静脉滴注地塞米松 10~20mg/d,2 周后如血清胆红素显著下降,则逐步减量。如不显效时应停药作进一步检查以排除肝外梗阻性黄疸。

【预防】

(一)控制传染源

1. 患者的隔离 各型急性肝炎患者的隔离期按各型病毒性肝炎的传染期而定。慢性乙型和丙型肝炎患者应分别按病毒携带者管理。

2. 携带者的管理 对无症状 HBV 和 HCV 携带者应进一步检测各项传染性指标,包括 HBeAg、HBV DNA、抗-HCV 和 HCV RNA,阳性者应禁止献血和从事托幼工作。

(二)切断传播途径

1. 甲型和戊型肝炎 重点在搞好卫生措施,如水源保护、饮水消毒、食品卫生、食具消毒,加强个人卫生、粪便管理等。

2. 乙、丙、丁型肝炎 重点在于防止通过血液和体液的传播。每一个献血员和每一个单元血液都要经过最敏感方法检测 HBsAg 和抗-HCV。阳性者不得献血,阳性血液不得使用。提倡使用一次性注射用具和针灸针,重复使用的器械必须经高压或煮沸消毒。不耐热的器械可用 2% 戊二醛浸泡 2 小时消毒。漱洗用具要专用。接触病人后用肥皂和流动水洗手。

(三)保护易感人群

1. 主动免疫

(1)甲型肝炎:在甲型肝炎流行期间,易感人群(婴幼儿、儿童和血清抗-HAV IgG 阴性者)都应注射甲型肝炎减毒活疫苗(甲肝活疫苗)。大规模随机对照试验结果,一次皮下注射 $10^{5.5}$ TCID₅₀甲肝活疫苗,保护率为 65.5%。抗-HAV 阳转率为 40%。4℃ 保存 3 个月,保护率下降至 51%,保存 6 个月,疫苗失效。

(2)乙型肝炎:凡新生儿(尤其是母亲 HBsAg 阳性者)出生后 24 h 内都应立即接种基因重组乙型肝炎疫苗(用法参阅附录 2),注射 3 次后保护率约为 85%。如对 HBsAg 阳性孕妇的新生儿采用大剂量,或加用 HBIG,保护率可提高到 95%。免疫效果维持 5 年以上。上海南市区新生儿免疫后 8 年,抗-HBs 阳性率从第 1 年的 90% 下降到第 8 年的 60% 左右。因此目前仍不必考虑加强免疫。凡免疫失败者,其孕妇血清 HBV DNA 含量大都在 2.5 pg/10 μl 以上。因而认为,孕妇乙肝传染性高,是导致免疫失败的主要原因。HBV 免疫逃避突变株是否是免疫失败的主要原因,还需要开展大规模的分子流行病学研究。

2. 被动免疫

(1)甲型肝炎:甲型肝炎患者的接触者可接种人血清或胎盘球蛋白以防止发病。肌肉注射人免疫球蛋白 0.02~0.12ml/kg,可预防或减少临床病例的发生。亦能预防大部分亚临床感染,阻断甲型肝炎传播。注射时间越早越好,最迟不宜超过接触感染后 7~10 d。免疫效果可维持 35 d。我国目前市售丙种球蛋白,可按学龄前儿童为 1ml,学龄儿童为 2ml,成人 3ml 接种。

(2)乙型肝炎:新生儿接种乙型肝炎疫苗的同时,如联合使用高滴度抗 HBV IgG (HBIG)注射,可提高保护率至 95%。HBIG 也适用于已暴露于 HBV 的易感者。按标准,每 ml 应含 HBIG 200 IU。剂量一般为 0.05~0.07ml/kg。目前国产 HBIG 每 ml 含量为 60~160 IU,多数为 100 IU。HBsAg 阳性孕妇在怀孕后三个月注射 HBIG,可能对母婴传播起预防作用。

(彭文伟)

第二节 疱疹病毒感染

一、水痘和带状疱疹

水痘(varicella, chickenpox)及带状疱疹(herpes zoster)是由同一病毒,水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV)所引起的两种不同表现的疾病。原发感染为水痘,潜伏在感觉神经节的 VZV 再激活引起带状疱疹。水痘为小儿常见急性传染病,临床特征是分批出现的皮肤粘膜的斑、丘、疱疹及结痂,全身症状轻微。带状疱疹多见于成人,其特征为沿身体单侧感觉神经相应皮肤节段出现成簇的疱疹,常伴局部神经痛。

【病原学】 VZV 与单纯疱疹病毒、巨细胞病毒及 EB 病毒同属疱疹病毒科(Herpesvirus)。VZV 属 α 疱疹病毒亚科(Alphaherpesviridae),呈圆形,平均直径 210nm。核心为线形双链 DNA,由 162 个壳粒组成的立体对称 20 面体核衣壳包裹,外层为针状脂蛋白囊膜。病毒基因组由长片段(L)和短片段(S)所组成,编码多种结构和非结构蛋白,在鸡胚及一般动物组织中不能生长,能在人胚纤维母细胞和上皮细胞中增殖,并产生局灶性细胞病变,受感染的细胞核内有嗜酸性包涵体,能与邻近细胞融合成多核巨细胞。VZV 只有一个血清型,在体外抵抗力弱,不耐酸,不耐热,对乙醚敏感,在痂皮中不能存活,但在疱液中 -65°C 可长期存活。人是该病毒唯一已知自然宿主。

【流行病学】 水痘呈全球分布,全年均可发生,以冬春季节多见,散发性,但偏僻地区偶可爆发,城市可每 2~3 年发生周期性流行。带状疱疹多见于成人,90% 病例为 50 岁以上老年人或有慢性疾病及免疫缺陷者。

(一)传染源 病人为唯一传染源。病毒存在于病变皮肤粘膜组织、疱疹液及血液中,可由鼻咽分泌物排出体外,出疹前 1d 至疱疹完全结痂均有传染性。带状疱疹病人的传染源作用不如水痘病人重要,易感者接触带状疱疹病人可引起水痘而不会发生带状疱疹。

(二)传播途径 水痘传染性很强,易感儿接触后 90% 发病,主要通过直接接触水痘疱疹液(水痘痂皮无传染性)和空气飞沫传播,亦可通过污染的用具传播,处于潜伏期的供血者可通过输血传播,孕妇分娩前 6d 患水痘可感染胎儿,出生后 10~13d 内发病。

(三)易感人群 人群普遍易感,水痘主要在儿童,20 岁以后发病者 < 2%。病后免疫力持久,一般不再发生水痘,但体内高效价抗体不能清除潜伏的病毒,故多年后仍可发生带状疱疹。

【发病机制与病理解剖】 病毒经直接接触或经上呼吸道侵入人体,在局部皮肤、粘膜细胞内及引流淋巴结内复制,然后进入血流和淋巴液,在单核-吞噬细胞系统内再次增殖后释放入血流,形成短期(3~4d)病毒血症,病毒散布全身各组织器官,引起病变。临床上水痘皮疹分批出现与病毒间歇性播散有关。发病后 2~5d 特异性抗体出现,病毒血症消失,症状随之好转。水痘的皮肤病变为棘细胞层细胞水肿变性,细胞液化后形成单房性水疱,内含大量病毒,随后由于疱疹内炎症细胞和组织残片增多,疱内液体变浊,病毒数量减少,最后结痂,下层表皮细胞再生。因病变表浅,愈合后不留疤痕。病灶

周边和基底部血管扩张,单核细胞及多核巨细胞浸润形成红晕,浸润的多核巨细胞内有嗜酸性病毒包涵体。由于特异性抗体存在,受染细胞表面靶抗原消失,逃避致敏T细胞免疫识别,病毒可潜伏于脊髓后根神经节或颅神经的感觉神经节内,在机体受到某些刺激,如受寒、发热、疲劳、创伤、X线照射,或患白血病、淋巴瘤,服用免疫抑制剂、病后衰弱等免疫力降低,潜伏病毒被激活而复制,病毒沿感觉神经离心传播至该神经支配的皮肤细胞内增殖,引起相应皮肤节段发生疱疹,同时可引起神经节炎,使沿神经分布区域发生疼痛。

已证明无并发症的水痘患者血清转氨酶升高,提示本病正常经过可有内脏受累。机体免疫缺陷者发生播散型水痘时,病理检查发现食管、肺、肝、心、肠、胰、肾上腺和肾有局灶性坏死和细胞核内含嗜酸性包涵体的多核巨细胞。并发脑炎者有脑水肿、点状出血、脑血管有淋巴细胞套状浸润,神经细胞有变性坏死。并发肺炎者,肺部呈广泛间质性炎症,散在灶性坏死实变区,肺泡可出血,肺泡与支气管内含纤维蛋白性渗出物、红细胞及有包涵体的多核巨细胞。

【临床表现】 水痘潜伏期12~21d,平均14d。临床上可分为前驱期和出疹期。发病较急,前驱期可无症状或仅有轻微症状,也可有低热或中等度发热及头痛、全身不适、乏力、食欲减退、咽痛、咳嗽等,持续1~2d即迅速进入出疹期。皮疹特点:

(一)皮疹形态 初为红斑疹,数小时后变为深红色丘疹,再经数小时发展为疱疹。位置表浅,形似露珠水滴,椭圆形,3~5mm大小,壁薄易破,周围有红晕。疱液初透明,数小时后变为混浊,若继发化脓性感染则成脓疱,常因瘙痒使患者烦躁不安。1~2d后疱疹从中心开始干枯结痂,周围皮肤红晕消失,再经数日痂皮脱落,一般不留疤痕,若继发感染则脱痂时间延长,甚至可能留有疤痕。

(二)皮疹分布 水痘皮疹先后分批陆续出现,每批历时1~6d,皮疹数目为数个至数百个不等,皮疹数目愈多,则全身症状亦愈重。呈向心分布,先出现于躯干和四肢近端,躯干皮疹最多,次为头面部,四肢远端较少,手掌、足底更少。部分患者鼻、咽、口腔、结膜和外阴等处粘膜可发疹,粘膜疹易破,形成溃疡,常有疼痛。

(三)发展过程 一般水痘皮疹经过斑疹、丘疹、疱疹、结痂各阶段,但最后一批皮疹可在斑丘疹期停止发展而陷退,发疹2~3d后,同一部位常可见斑、丘、疱疹和结痂同时存在。

水痘为自限性疾病,约10d左右自愈,儿童患者全身症状及皮疹均较轻,成人及婴儿病情较重,皮疹多而密集,病程可长达数周,易并发水痘肺炎。免疫功能低下者易形成播散性水痘,病情重,高热及全身中毒症状重,皮疹多而密集,易融合成大疱型或呈出血性,继发感染者呈坏疽型,若多脏器受病毒侵犯,病死率极高。妊娠早期感染水痘可能引起胎儿畸形,孕期水痘较非妊娠妇女重,若发生水痘后数天分娩亦可发生新生儿水痘。此外,重症水痘可发生水痘肺炎、水痘脑炎、水痘肝炎、间质性心肌炎及肾炎等。

带状疱疹潜伏期难以确定,发疹前数日局部皮肤常有瘙痒,感觉过敏,针刺感或灼痛,局部淋巴结可肿痛,部分病人有低热和全身不适。1~3d后沿周围神经分布区皮肤出现成簇皮疹,先为红斑,数小时发展为丘疹、水疱,数个或更多成集簇状,数簇连接成片,水疱成批发生,簇间皮肤正常。带状疱疹多限于身体一侧,皮损很少超过躯干中线,

5~8d后水疱内容浑浊或部分破溃、糜烂、渗液,最后干燥结痂。第二病周痂皮脱落,遗留暂时性淡红色斑或色素沉着,一般不留疤痕,病程约2~4周。

带状疱疹可发生于任何感觉神经分布区,但以脊神经胸段最常见,三叉神经第一支亦常受侵犯。偶可侵入第V、Ⅷ、Ⅸ和Ⅹ对颅神经而出现面瘫、听力丧失、眩晕、咽部皮疹或咽喉麻痹等。粘膜带状疱疹可侵犯眼、口腔、阴道和膀胱粘膜。免疫缺陷时,病毒可侵袭脊髓而出现肢体瘫痪、膀胱功能障碍、排尿困难,偶可引起脑炎和脑脉管炎。

本病轻者可不出现皮肤损害,仅有节段性神经痛,需靠实验室检测诊断。50岁以上患者15%~75%可见带状疱疹后神经痛,持续一年以上。重者可发生播散性带状疱疹,局部皮疹后1~2周全身出现水痘样皮疹,伴高热、毒血症明显,甚至病毒播散至全身脏器,发生带状疱疹肺炎和脑膜脑炎,病死率高,此类患者多有免疫功能缺陷。

【实验室检查】 临床诊断不难,对非典型病例可选用以下方法确诊。

(一)疱疹刮片 刮取新鲜疱疹基底组织涂片,瑞氏染色见多核巨细胞,苏木素伊红染色可常见细胞核内包涵体。

(二)病毒分离 将疱疹液直接接种入人胚纤维母细胞,分离出病毒再作鉴定,仅用于非典型病例。

(三)免疫学检测 补体结合抗体高滴度或双份血清抗体滴度升高4倍以上可诊为近期感染。取疱疹基底刮片或疱疹液,直接荧光抗体染色查病毒抗原简捷有效。

(四)病毒DNA检测 用聚合酶链反应检测患者呼吸道上皮细胞和外周血白细胞中VZV病毒DNA,比病毒分离简便。

【诊断与鉴别诊断】 水痘与带状疱疹依临床表现,尤其皮疹形态、分布,典型病例不难诊断,非典型病例需靠实验室检测作出病原学诊断。

水痘需与丘疹样荨麻疹鉴别,后者多见于婴幼儿,系皮肤过敏性疾病,皮疹多见于四肢,可分批出现,为红色丘疹,顶端有小水痘,壁较坚实,痒感显著,周围无红晕,不结痂。带状疱疹出疹前应注意与胸膜炎、胆囊炎、肋软骨炎、流行性肌痛等鉴别。

【治疗】 一般治疗和对症治疗为主,可加用抗病毒药,注意防治并发症。

(一)一般治疗与对症治疗 水痘急性期应卧床休息,注意水分和营养补充,避免因抓伤而继发细菌感染。皮肤瘙痒可应用含0.25%冰片的炉甘石洗剂或5%碳酸氢钠溶液局部涂擦,疱疹破裂可涂龙胆紫或抗生素软膏防继发感染。维生素B₁₂500~1000 μ g肌内注射,每日一次,连用3d可促进皮疹干燥结痂。全身紫外线照射治疗,有止痒、防继发感染,加速疱疹干涸、结痂、脱落的效果。发现水痘播散应重视综合措施,积极支持治疗甚为重要。

带状疱疹可适当用镇静剂(如安定等)、止痛剂(如阿司匹林、消炎痛等)。高频电疗法对消炎止痛、缓解症状、缩短病程,疗效较佳。氩-氟激光照射与皮疹相关脊髓后根、神经节或疼痛区,有显著镇痛作用。

(二)抗病毒治疗 有免疫缺陷或应用免疫抑制剂的水痘和带状疱疹患者,侵犯三叉神经第一支有可能播散至眼的带状疱疹以及新生儿水痘或播散性水痘肺炎、脑炎等严重患者应及早使用抗病毒药。首选阿昔洛韦10~20mg/kg静脉滴注,每8h一次,疗程7~10d。阿糖腺苷[10mg/(kg·d),静脉滴注,5~7d]不及阿昔洛韦安全有效,早期使

用 α -干扰素能较快抑制皮疹发展,加速病情恢复。

(三)防治并发症 皮肤继发感染时加用抗菌药物,因脑炎出现脑水肿颅内高压者应脱水治疗。皮质激素对水痘病程有不利影响,可导致病毒播散,一般不宜应用。但病程后期水痘已结痂,若并发重症肺炎或脑炎、中毒症状重,病情危重者可酌情使用。眼部带状疱疹,除应用抗病毒治疗外,亦可用阿昔洛韦眼药水滴眼,并用阿托品扩瞳,以防虹膜粘连。

【预防】

(一)管理传染源 一般水痘患者应在家隔离治疗至疱疹全部结痂或出疹后 7d。带状疱疹患者不必隔离,但应避免与易感儿及孕妇接触。

(二)切断传播途径 应重视通风及换气,避免与急性期病人接触。消毒病人呼吸道分泌物和污染用品。托儿机构宜用紫外线消毒。

(三)保护易感者 被动免疫用水痘带状疱疹免疫球蛋白(VZIG)5ml 肌肉注射,接触后 12h 内使用有预防功效,主要用于有细胞免疫缺陷者、免疫抑制剂治疗者、患有严重疾病者(如白血病、淋巴瘤及其他恶性肿瘤等)或易感孕妇及体弱者,亦可用于控制、预防医院内水痘爆发流行。

主动免疫:近年国外试用减毒活疫苗,对自然感染的预防效果为 68%~100%,并可持续 10 年以上。

(张树林)

二、传染性单核细胞增多症

传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis)是由 EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)所引起的淋巴细胞增生性急性自限性传染病,主要临床特征为发热、咽痛、肝脾淋巴结肿大,外周血中淋巴细胞显著增多,并出现异常淋巴细胞,嗜异性凝集试验阳性,血清中可检出抗 EB 病毒抗体。

【病原学】 EBV 是一种嗜淋巴细胞的 DNA 病毒,主要侵犯 B 细胞,电镜下呈球形,直径 150~180nm,病毒核酸为双链 DNA,其线性分子能整合于宿主细胞染色体 DNA 中,而环形分子游离于宿主细胞 DNA 之外,两种形式的病毒 DNA 分子依宿主细胞不同可单独存在或并存。EBV 基因组编码 6 个抗原蛋白,膜壳抗原(viral capsid antigen, VCA)、膜抗原(membrane antigen, MA)、早期抗原(early antigen, EA,可再分为弥散成分 D 和局限成分 R)、补体结合抗原(即可溶性抗原 S)、EBV 核抗原(EBV nuclear antigen, EBNA)和淋巴细胞检测的膜抗原(lymphocyte detected membrane antigen, LYDMA)。前五种抗原均能检出各自相应抗体,LYDMA 相应抗体尚未测出。

EBV 体外生长要求特异,病毒分离较难,脐血淋巴细胞转化试验可用于检测 EBV。

【流行病学】 本病世界各地均有发生,通常呈散发性,一年四季均可发病,亦可引起流行。

(一)传染源 人是 EBV 的贮存宿主,病人和 EBV 携带者为传染源。EBV 感染后长期携带病毒者,可持续或间断排毒达数年之久。

(二)传播途径 主要经口密切接触而传播(口一口传播),飞沫传播虽有可能性但

并不重要。偶可通过输血传播,关于宫内传播问题尚有争议。

(三)易感人群 早年认为 IM 多见于儿童和少年,但近年发现 16~30 岁青年患者占相当大比例,35 岁以上患者少见。6 岁以下幼儿多呈隐性感染或表现为轻症咽炎或上呼吸道炎症,体内出现 EBV 抗体,但无嗜异性抗体。15 岁以上青年中部分呈现典型发病(临床病例与亚临床感染比例为 1:2~4),EBV 病毒抗体和嗜异性抗体均阳性。性别差异不大。

发病后可获得持久免疫力,第二次发病罕见。

【发病机制与病理解剖】 EBV 入口腔后可能先在咽部淋巴组织内增殖,导致渗出性咽扁桃体炎,局部淋巴管受累、淋巴结肿大,继而入血循环产生病毒血症,进一步累及淋巴系统的各组织和脏器。因 B 细胞表面有 EBV 受体,故 EBV 主要感染 B 细胞,导致 B 细胞表面抗原性改变,继而引起 T 细胞防御反应,形成细胞毒性效应细胞而直接破坏感染 EBV 的 B 细胞。病人血中的大量异常淋巴细胞(又称异型淋巴细胞)就是这种具杀伤能力的细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)。可见该病增生的并非单核细胞而是淋巴细胞,故似乎称为“传染性异型淋巴细胞增多症”或“传染性单个核细胞增多症”更为恰当。EBV 可引起 B 细胞多克隆活化,产生非特异性多克隆免疫球蛋白,其中有些免疫球蛋白对本病具特征性,如 Paul-Bunnell 嗜异性抗体。本病发病机制除主要由于 B、T 细胞交互作用外,还有免疫复合物的沉积及病毒对细胞的直接损伤等因素。

该病多为自限过程,病理变化了解较少,依少数尸体解剖所见,单核-吞噬细胞系统为主要病变所在,其特征为淋巴组织良性增生。淋巴结肿大,但不化脓,淋巴细胞及单核-吞噬细胞高度增生,胸腺依赖副皮质区的 T 细胞增生最为显著。肝、脾、肾、骨髓、中枢神经系统均可受累,主要为异常的多形性淋巴细胞浸润。

【临床表现】 潜伏期儿童 9~11 天(5~15 天),成人通常为 4~7 周。起病急缓不一,约 40% 有前驱症状,为期不超过一周,表现为全身不适、头痛、头昏、畏寒、鼻塞、食欲不振、恶心、呕吐、轻度腹泻等。该病热程长短悬殊,伴随症状多样化,各次流行迥然不同。典型表现为发热、咽痛、淋巴结肿大。本病病程 1~3 周,少数可延缓至数月。

(一)发热 体温 38.5~40.0℃ 不等,无固定热型,部分患者伴畏寒、寒战,热程不一,数日至数周,也有长达 2~4 个月者,热渐退或骤退,多伴有出汗。病程早期可有相对缓脉。

(二)淋巴结肿大 70% 患者有明显淋巴结肿大,在病程第一周内即可出现,浅表淋巴结普遍受累,以颈后三角区最为常见,腋下、腹股沟次之。肿大的淋巴结直径很少超过 3cm,硬度中等,无粘连及明显压痛,常于热退后数周才消退。肠系膜淋巴结受累时可引起腹痛等症状。

(三)咽痛 咽部、扁桃体、悬雍垂充血肿胀,伴有咽痛,肿胀严重者可出现呼吸困难及吞咽困难,扁桃体可有渗出物,或有假膜形成。

(四)肝脾肿大 肝肿大者占 20%~62%,多在肋下 2cm 以内,可伴 ALT 升高,部分病人有黄疸,半数患者有轻度脾肿大,有疼痛及压痛,偶可发生脾破裂。

(五)其他 患者可出现神经症状,如格林-巴利综合征、脑膜脑炎等。约 1/3 病例出现斑疹、丘疹、皮肤出血点或猩红热样红斑疹。软腭可有出血点。皮疹多见于 4~6

病日,持续一周左右,偶见心包炎、心肌炎、肾炎或肺炎。1958年上海的一次流行,腹泻发生率达70%,并伴其他消化系统症状。

【实验室检查】 血象改变是本病的重要特征,早期白细胞总数可正常或偏低,以后逐渐升高至 $10 \times 10^9/L$,亦有高达 $(30 \sim 50) \times 10^9/L$ 者,分类时单个核细胞可高达60%以上,其中具有诊断意义的是异常淋巴细胞增多,可达10%~30%,异型淋巴细胞超过10%或其绝对数超过 $1.0 \times 10^9/L$ 具有诊断价值。此外,常见血小板计数减少,可能与病毒直接损伤及免疫复合物作用有关。

EBV感染常用检测方法包括:①嗜异凝集试验:患者血清中出现一种IgM型嗜异性抗体,能凝集绵羊或马红细胞,阳性率达80%~90%,效价高于1:64有诊断意义。本病的嗜异凝集素可被牛红细胞吸附而不被豚鼠肾细胞吸附,而正常人及其他疾病时血中嗜异凝集素(抗Forssman抗原)则均可被牛细胞和豚鼠肾细胞吸附,故应做吸附实验以鉴别。嗜异凝集试验方法虽不断改进,但仍有10%~15%患者测不出嗜异凝集抗体。②EBV抗体检测:近年用免疫荧光法和EIA法可检测EBV特异性抗体,有助于嗜异性抗体阴性EBV感染的诊断。③EBV-DNA检测:Southern印迹法可检测整合的EBV DNA;原位杂交可确定口咽上皮细胞中EBV的存在;聚合酶链反应可敏感、快速、特异地检出标本中的EBV DNA。

【诊断与鉴别诊断】 主要依据临床表现、特异血象、嗜异凝集试验及EBV抗体、EBV DNA检测进行诊断,当出现局部流行时,流行病学资料有重要参考价值,嗜异凝集试验阴性者可查EBV抗体及EBV DNA(如婴幼儿患者)。注意与巨细胞病毒、腺病毒、甲肝病毒感染,风疹、咽喉部感染所致的单核细胞增多相区别。其中巨细胞病毒所致者最常见,有认为在嗜异性抗体阴性的传染性单核细胞增多症中,几乎半数与CMV有关。EBV所致者淋巴结炎、咽扁桃体炎常见,而CMV所致者肝脾肿大、气管炎和皮疹多见,发病高峰年龄前者>4岁(66.3%),后者<4岁(70%)。明确鉴别依据血清学和病毒学检查。

【治疗】 本病多为自限性,预后良好,一般不需特殊治疗,主要为对症治疗。急性期应卧床休息,有肝损伤时按病毒性肝炎对症治疗,抗菌药物对EBV无效,仅用于咽或扁桃体继发链球菌感染时,忌用氨苄西林或阿莫西林,因出现多形性皮疹机会显著增加。肌内注射恢复期血清20~30ml有一定疗效,抗病毒制剂,如阿糖腺苷、阿昔洛韦、干扰素等的确切疗效尚待证实。

重症患者如咽喉严重病变或水肿者,有神经系统并发症及心肌炎、溶血性贫血,血小板减少性紫癜等并发症时,应用短疗程肾上腺皮质激素可明显减轻症状。脾破裂若能及时确诊,迅速处理常可获救。

【预防】 正在研制EBV疫苗,除用以预防本病外,尚考虑用于与EBV感染相关的儿童恶性淋巴瘤和鼻咽癌的免疫预防,EBV膜抗gp³⁴⁰的亚单位疫苗动物试验已获成功,能诱生中和抗体。另外,急性期病人应呼吸道隔离,鼻咽分泌物应消毒处理。

(张树林)

第三节 人轮状病毒感染

轮状病毒(rotavirus, RV)能引起哺乳类和禽类动物的感染。不同 RV 感染有种种的特异性,引起人类感染的 RV 称人轮状病毒,是非细菌性腹泻的主要病原体之一。感染人的 RV 主要有 A 组和 B 组人轮状病毒,分别导致婴幼儿和成人急性腹泻,严重腹泻时可伴不同程度的失水。个别 A 组人轮状病毒感染能引起肠道外其他系统表现。

【病原学】轮状病毒属呼肠病毒(*Reoviridae*)科。病毒呈球形,直径 60~80nm,病毒核心含双股 RNA,为其基因组,由 11 个 RNA 节段组成。病毒核心被二十面壳体包裹,形成双层核衣壳,内层核衣壳的壳粒呈放射状排列,有如车轮状辐条, RV 因此得名。

根据病毒基因结构和抗原性将 RV 分为 A~G 7 个组。引起人感染致病的主要属 A 组和 B 组,少数报告 C 组 RV 也可致人感染,其他 4 组 RV 很少对人致病或不致病。A 组人轮状病毒主要引起婴幼儿腹泻; B 组人轮状病毒也称成人腹泻轮状病毒(adult diarrhea rotavirus, ADRV),由我国学者于 80 年代初期首先发现,主要引起成人腹泻。这两种主要人轮状病毒在形态上基本一致,差别主要表现在:①两者无抗原间的交叉反应,②A 组人轮状病毒的核酸图谱为 4-2-3-2 分组排列; ADRV 为 4-2-1-1-1-1-1 或 4-2-2-3 分组排列,③A 组人轮状病毒能经细胞培养进行病毒分离和传代; ADRV 则不能,④A 组人轮状病毒的理化性质相当稳定,耐酸、碱和乙醚。37℃、1h, 25℃、24h 病毒仍不失其感染性。56℃、1h 才能灭活病毒。在相对湿度 50%, 温度 20℃ 时病毒在空气中能存活 40h 以上; ADRV 在外界环境中很不稳定,极易降解。

A 组轮状病毒的内层核衣壳蛋白(VP6)具有群特异性抗原,将 A 组轮状病毒分为两个血清群。外层核衣壳含两种抗原成分 VP7 和 VP4,具有型特异性,能诱导机体产生中和抗体。VP7 是一种糖蛋白,根据其抗原性可将 A 组 RV 分为 14 个血清型,用 G1~G14 表示。14 种 G 血清型中, A 组人轮状病毒占有 10 种。由 VP4 抗原决定的血清型称 P 血清型。VP4 的抗原性变异较多,抗原至少有 20 种以上,已肯定的有 8 种主要 P 血清型。根据 10 种 G 和 8 种 P 抗原的排列组合, A 组人轮状病毒的血清型可有 80 种之多,但目前流行的主要有 4 种血清型,即 P8G1、P8G3、P8G4 和 P4G2。

【流行病学】

(一)传染源 病人和隐性感染者是本病的主要传染源。A 组人轮状病毒感染发病第一天粪便中即可发现病毒,第 3~4d 粪便排病毒达高峰,第 8d 后多已停止排病毒,偶有 18~42d 仍排病毒者。

(二)传播途径 主要通过粪-口传播。水污染可造成 ADRV 感染的爆发流行。A 组人轮状病毒在空气中存活时间长,感染者呼吸道分泌物中可检测到特异性抗体,提示 A 组人轮状病毒有通过呼吸道传播的可能性。其他传播途径,如接触传播和动物在 ADRV 感染传播中的作用有待进一步研究。

(三)易感人群 95%左右的 A 组人轮状病毒感染见于 5 岁以下的儿童。年龄越小隐性感染越多,显性感染的高发年龄为 4~36 月龄的婴幼儿。感染后可获得较稳固

的免疫力。成年人也可感染发病,特别是护理 A 组人轮状病毒感染患儿的成年人、老年人和免疫功能低下者。人群对 ADRV 普遍易感,但显性感染以 21~40 岁的成年人多见。

(四)流行病学特征

1. A 组人轮状病毒感染 感染见于世界各地。温带地区以秋冬季多见,在热带地区,A 组人轮状病毒感染无明显的季节性。

2. 成人腹泻轮状病毒感染 显性感染仅见于我国大陆,发病无明显季节性。其他国家和地区,如我国香港、美国、英国、加拿大、澳大利亚等地人群中可检出 ADRV 抗体,提示这些地区和国家有 ADRV 感染,但尚未发现现症病人。

【发病机制与病理】 轮状病毒感染后主要侵犯上部小肠的微绒毛上皮细胞,使其凋亡。病变细胞脱落,微绒毛变短、变钝。取而代之的是原位于隐窝底部的具有分泌功能的细胞。由于上述病变导致小肠功能丧失,水与电解质分泌增加,吸收减少,引起腹泻。另外小肠微绒毛上皮细胞功能障碍时,双糖酶分泌减少,乳糖不能被消化吸收,在肠腔内聚积引起渗透性腹泻。

【临床表现】 A 组人轮状病毒感染的潜伏期为 24~72h,大多数在 48h 内。ADRV 感染的潜伏期,38~66h,平均 52h。

(一)A 组人轮状病毒感染

1. 婴幼儿急性胃肠炎 急起发病,80% 患儿先呕吐,随即频繁的腹泻,多为黄色水样便,无粘液和脓血。大便每日 10~20 次,腹泻严重时伴明显的失水。约 1/3 患儿伴有 39℃ 左右的发热。病程较短,一般 2~6d。

2. 慢性 RV 性肠炎 见于免疫功能低下的婴幼儿和成人。患者粪便中长期排病毒,成为本病的传染源。

3. 婴幼儿 RV 感染的其他表现 A 组人轮状病毒感染可引起新生儿坏死性小肠炎、婴儿肠套叠、肺炎、脑炎、脑膜炎。此外,婴幼儿 RV 感染还可伴有突发性婴儿死亡综合征(sudden infant death syndrome)、雷耶(Reye)综合征、溶血性尿毒综合征、川崎(Kawasaki)病和克罗恩(Crohn)病等。

(二)成人腹泻轮状病毒感染 起病急,主要症状有腹泻,黄色水样便,无粘液和脓血。大便一般每日 5~9 次或 10 余次不等,重者每日超过 20 次。严重腹泻者有不同程度的失水。可伴有腹胀、腹痛、恶心、呕吐、乏力等症状。病程一般为 3~5d,呈自限性,个别病程可长达 1~2 周。

【实验室检查】

(一)常规检查 血白细胞总数多数正常,少数可稍增多,分类中可有淋巴细胞数增加。粪便常规检查,外观为黄色水样便,镜检多无异常,<15% 的婴幼儿轮状病毒感染者的粪便镜检中可见少量白细胞和红细胞。

(二)病原学检查

1. 查粪便中病毒颗粒 取粪便浸出液通过免疫电镜观察病毒颗粒。RV 感染者粪便中排病毒量较多,阳性率高。电镜下见到特殊的车轮状病毒颗粒即可确诊,但不能区别 A 组人轮状病毒和 ADRV。

2. 查粪便中病毒抗原 应用特异性的单克隆抗体检测相应的病毒抗原。常用方法有乳胶凝集试验,酶联免疫吸附试验(ELISA)和酶免疫斑点试验(EIA)。由于A组人轮状病毒和ADRV的抗原无交叉反应,检测粪便中病毒抗原能区别不同的RV感染。

3. 查病毒核酸 可应用特异性核酸探针杂交或逆转录多聚酶链反应(RT-PCR)检测粪便中病毒核酸。也可应用核酸聚丙烯酰胺凝胶或琼脂糖电泳图谱鉴定RV核酸的类型,进行临床诊断和流行病学研究。

(三)血清抗体的检查 可用免疫学方法,如ELISA,检测血清中特异性IgG和IgA抗体。以IgA抗体的诊断价值较大,当疾病初期和恢复期双份血清的抗体滴度有4倍以上增高时有诊断意义。

【诊断与鉴别诊断】 临床诊断RV感染主要根据流行病学资料,临床表现和实验室检查。同期有腹泻患者,起病急,大便黄色水样,尤其对秋冬季的婴幼儿腹泻应考虑本病的可能性。确诊有赖免疫电镜发现RV,或病毒抗原或病毒核酸阳性。轮状病毒所致的腹泻临床上不易与其他原因,特别是其他病毒引起的水样腹泻相鉴别,鉴别诊断主要取决于病原学检查。

【预后】 A组人轮状病毒感染大多数为隐性感染或仅有轻微的临床表现,预后良好,但少数严重病例可因严重失水、电解质紊乱和其他并发症死亡。ADRV感染多为自限性疾病,预后良好。

【治疗】 治疗以对症及支持疗法为主。轻度失水给予口服补液,推荐使用世界卫生组织制定的口服补液盐(ORS)。每升ORS中含葡萄糖20克、氯化钠3.5克、碳酸氢钠2.5克、氯化钾1.5克。中、重度失水伴电解质紊乱者宜静脉补液。

近年来用RV抗体治疗A组人轮状病毒感染,治疗伴有免疫缺陷的病人有一定的疗效,能减轻症状,缩短病程。但对无免疫缺陷的患者无效。

【预防】 尽管A组人轮状病毒感染主要通过粪-口途径传播,但在卫生状况较好的发达国家,控制和改善水源的卫生仍不能预防其感染。有效的预防手段是主动免疫,保护易感人群。早在20世纪70年代中期应用牛轮状病毒株RIT4237和WC3,以及恒河猴轮状病毒(*rhesus rotavirus*; RRV)株MMU18006制备成了单价减毒活疫苗。在使用过程中单价减毒活疫苗有一定的不良反应,预防效果不肯定。1985年应用MMU18006病毒株(含G3型抗原)分别与人轮状病毒株D(含G1型抗原)、DS-1(含G2型抗原)和ST3(含G4型抗原)进行混合培养,通过特异性抗体筛选以RRV基因为主,含有人轮状病毒VP7基因的基因重组病毒株D/RRV、DS-1/RRV和ST3/RRV。用这三株基因重组病毒和MMU18006病毒株制备了新一代的4价基因重组轮状病毒疫苗(*tetravalent rhesus-human reassortant rotavirus vaccine*; RRV-TV)。RRV-TV包含了目前流行的4种主要血清型RV的有关抗原成分,是较理想的减毒活疫苗。通过大量的人群研究,RRV-TV的副反应较单价减毒活疫苗小,除极少数有发热反应外无其他明显副作用。预防效果令人满意,其总的预防效果为49%~68%,能使因轮状病毒感染需住院的病例减少了61%~91%,基本上预防了严重、致死性轮状病毒感染。1998年8月美国FDA正式批准RRV-TV应用于临床。主要接种对象为6周龄~1岁的婴幼儿

儿。常用 RRV-TV, 4×10^5 PFU/次,口服,共三次。最佳接种时间分别为 2、4、6 月龄。如不能在上述时间内接种,可在 1 岁内完成接种。为了减少疫苗的副反应,第一次接种应在 7 月龄以前。第二和第三次接种的间隔时间可适当缩短,但不能少于 3 周。主要副反应有发热和食欲下降。发热多见于接种后的 3~5d。免疫功能低下者、母亲患 HIV 感染的婴幼儿、急性胃肠炎和急性发热的患者和对疫苗赋型剂过敏者不宜接种 RRV-TV。

(谭德明)

第四节 风 疹

风疹(rubella)为风疹病毒感染引起的急性传染病,临床以发热、全身性皮疹、淋巴结肿大特点。孕妇在妊娠早期感染风疹病毒,可引起胎儿受染,造成发育迟缓和胎儿畸形等严重后果。

【病原学】 风疹病毒为一种小球形包膜病毒,含单股 RNA,属披盖病毒科。其结构蛋白包括外膜糖蛋白和核衣壳蛋白。在体外细胞培养中生长良好,但未发现明显细胞毒性。风疹病毒对外界环境抵抗力较弱,能被紫外线及多种消毒剂杀灭,但对寒冷及干燥环境有一定耐受力。

【流行病学】

(一)传染源 风疹传染源为病人,在患者鼻咽部分泌物中含大量病毒,出疹前后传染性最强。

(二)传播途径 经空气飞沫传播。

(三)人群易感性 多感染幼龄儿童,但在学校、军营等易感人群较集中、环境拥挤的场所,可出现爆发流行。病后有较持久的免疫力。

(四)流行特征 由于本病临床症状轻微,多数病人呈现隐性感染,无皮疹及临床症状,故常低估本病的实际流行情况。血清流行病学调查显示人群感染率很高,我国曾对 20 个省育龄妇女进行调查,风疹抗体阳性率高达 90% 以上。考虑到风疹主要的危害是感染孕妇后累及胎儿的严重后果,因而必须加强对风疹流行的控制。

风疹曾在世界上引起多次大流行,自广泛使用风疹疫苗后,流行已很少见。但在未能应用风疹疫苗的多数发展中国家,风疹仍在广泛流行。

【发病机制】 风疹病毒主要侵犯上呼吸道粘膜,引起上呼吸道炎症。继之侵入耳后、枕部、颈部等浅表淋巴结,并可发展为病毒血症,出现发热、皮疹、淋巴结肿大等典型临床表现。当孕妇在妊娠早期感染风疹病毒时,病毒可经胎盘感染胎儿。在胎儿全身各器官均可发现较大数量的病毒,直接影响胎儿的生长发育,引起宫内发育迟缓和先天畸形。生后亦可在婴儿体内检出较多的病毒继续繁殖排出。

【临床表现】 潜伏期 12~19d。常以低热、全身不适及皮疹起病。可伴有咽痛、轻咳和流涕。浅表淋巴结多有肿大伴轻度触痛。皮疹于发热后很快出现,呈充血性斑丘疹,多见于面部及躯干部位。皮疹经 2~3 日消退,一般不遗留色素沉着。病人常全身症状轻微,仅少数病例全身淋巴结肿大和脾大。风疹脑炎为极罕见的并发症,发生率仅

约 1/5000,但病死率可高达 20%。所幸活者多无智力障碍。

先天性风疹为胎儿经胎盘感染,发生在妊娠头 4 个月内。感染胎儿在宫内发育迟缓,出生后 20%~80%的婴儿有先天性器官缺陷,包括眼白内障、视网膜病变、听力损害、心脏及大血管畸形。亦可出现活动性肝炎、贫血、紫癜、脑膜炎及进展性脑炎等并发症。其长期影响还包括精神发育障碍、糖尿病等严重后果。

【诊断】

(一)临床诊断 风疹常因临床症状轻微而难于诊断,仅在在本病流行时较易作出临床诊断。其皮疹特点为细小色淡,出现较早,伴发全身症状轻微,可与麻疹相鉴别。根据皮疹特点和突出的咽部症状亦易与猩红热区分。传染性单核细胞增多症病程较长,常见脾大及全身浅表淋巴结长大,并常有伴发肝损害。

(二)实验室诊断 确诊风疹依靠从细胞培养中分离风疹病毒。临床亦可采用血凝抑制或补体结合试验检测患者血清中抗风疹病毒抗体,如滴度显著升高或前后两次检测效价升高 4 倍以上,有助于临床诊断。

【治疗】 目前尚无特效的抗风疹病毒药物。少数症状严重者可给予对症治疗。鉴于生后感染风疹症状均极轻微,仅罕见的严重并发症如脑膜脑炎可导致死亡,而先天性风疹虽对孕妇无大影响,可对胎儿造成严重损害,因而风疹的控制策略主要在预防。

【预防】 为保护胎儿避免受风疹病毒感染,曾给予早期孕妇注射丙种球蛋白,结果只能减轻孕妇症状,不能避免胎儿感染。直至风疹疫苗成功使用,不仅有效地保护了儿童,亦使成人接种后获得有效的免疫。特别是对育龄妇女的保护更具有重要意义,为阻断胎儿感染的成功方法。除少数人注射后可有关节痛等轻微副作用外,风疹疫苗的安全性很好。新疫苗抗体阳转率可达 98%,现已推广应用于所有没风疹免疫史的人。

(雷秉钧)

第五节 登革病毒感染

一、登革热

登革热(dengue fever)是由伊蚊传播登革病毒所致的急性传染病。临床特征为发热,头痛,全身肌肉、骨骼和关节痛,疲乏,皮疹,淋巴结肿大及白细胞减少。

登革(dengue)一词来源于西班牙语,是装腔作势的意思,乃描写本病急性期由于关节疼痛,其步态好像装腔作势的样子。

本病是一种古老的疾病,20 世纪内,登革热在世界各地发生过多的大流行,病例数可达百万。在 1998 年,本病已成为仅次于疟疾的最重要的热带传染病。在东南亚呈地方性流行。40 年代在我国东南沿海曾报道有临床上类似登革热的流行。建国后一直未有本病的报告。1978 年于广州及佛山发生流行,并经病原学证实为登革 IV 型病毒。随后在华南各省发生过不同程度的流行。目前,我国已发现所有 4 型登革病毒。1988 年以来除海南省等少数地区发生过本病流行外,我国的疫情基本控制。

【病原学】 登革病毒归入披盖病毒科(Togaviridae)中的黄病毒属(Flavivirus)。

病毒颗粒呈哑铃状、棒状或球形。完整的毒粒直径 50nm, 含单股线状核糖核酸 (RNA), 与蛋白质装配成 20 面立体对称核衣壳。最外层为糖蛋白所组成的包膜。包膜含有型和群特异性抗原。

登革病毒能在许多种哺乳动物或昆虫的细胞系中繁殖, 细胞系与毒株的不同, 细胞致病作用轻重不一。在 1~3 日龄新生小白鼠脑、猴肾细胞株、伊蚊胸肌及 C 6/36 细胞株内登革病毒生长良好, 可致恒定的细胞病变。

登革病毒不耐热, 50℃ 30min 或 100℃ 2min 均可灭活; 但耐受低温及干燥, 在人血清中保存于 -70℃, 或冻干后保存于 5℃ 可达 8 年以上。贮存于普通冰箱中的患者血液, 可保持传染性达数周。对酸、脂肪溶媒、洗涤剂及胰蛋白酶均不耐受。用乙醚、紫外线或 0.65% 甲醛溶液皆可灭活。

将登革病毒接种于猴子、猩猩、长臂猿及其他实验动物时, 不产生症状, 但可造成隐性感染。

登革病毒可分为 4 个血清型, 与其他黄病毒属的病毒之间, 在血清学试验中可有广泛的交叉免疫反应。

在初次感染的病例中, 红细胞凝集抑制抗体出现于病程第 4~5d, 2~4 周达高峰, 低滴度可维持数年之久。补体结合抗体于病程第 2 周开始出现, 30~60d 达高峰, 3 个月后降至较低水平。中和抗体于病后 8~10d 出现, 两个月后达高峰, 低滴度水平可维持 5~15 年。

【流行病学】

(一) 传染源 患者和隐性感染者是主要传染源, 还未发现有病毒携带者。患者在发病前 6~18h 至起病 3d 之内可使叮咬的伊蚊受感染。少数患者在病程第 6d 还可在血液中分离出病毒。在流行期间, 轻型患者显著多于典型患者。隐性感染者的数量更多, 可能是更重要的传染源。

(二) 传播媒介 在东南亚和我国海南省, 本病的主要媒介是埃及伊蚊。在太平洋岛屿和我国广东, 白纹伊蚊是主要媒介。在 32℃ 时, 伊蚊吸血后 10d 即开始有传播能力, 其传染期最长可达 174d。登革病毒主要在伊蚊唾液腺和神经细胞内复制。伊蚊不但是传播媒介, 而且还可能是登革病毒的储存宿主。虽曾在库蚊中分离出登革病毒, 但未能证明是重要的传播媒介。

(三) 易感性与免疫力 在新流行区各年龄组均易感, 但青壮年的临床表现较明显, 患者以 20~40 岁者居多。在地方性流行区发病者多为儿童, 20 岁以上者血清中几乎都可检出抗登革病毒的中和抗体。

感染后只对同型病毒株有巩固免疫力, 并可维持多年。但对其他血清型没有交叉保护性免疫。

(四) 地理分布 登革热呈世界性分布, 尤其在热带地区, 主要流行见于东南亚、太平洋岛屿和加勒比海地区。在我国主要发生于海南、广东和广西等省、自治区。

(五) 季节分布 发病季节与雨季有关, 在广东省为 5~10 月, 海南省为 3~11 月。

(六) 其他流行特征 登革热多首先发生于市镇, 然后向农村蔓延。地方性流行区有隔年发病率升高的趋势。

【发病机制与病理解剖】 登革病毒通过伊蚊叮咬进入人体,在单核-吞噬细胞系统增殖至一定数量后,即进入血循环(第一次病毒血症),然后再定位于单核-吞噬细胞系统和淋巴组织之中。登革病毒再复制至一定程度,再释出于血流中,引起第二次病毒血症。体液中的抗登革病毒抗体,可促进病毒在上述细胞内复制,并可与登革病毒形成免疫复合物,激活补体系统,导致血管通透性增加。同时抑制骨髓中的白细胞和血小板系统,导致白细胞与血小板减少,出血倾向。

病理解剖学的改变有:肝、肾、心和脑的退行性变,心内膜、心包、胸膜、腹膜、胃肠粘膜、肌肉、皮肤及中枢神经系统不同程度的出血;皮疹内小血管内皮细胞肿胀,血管周围水肿及单核细胞浸润;瘀斑中有广泛血管外溢血。

脑部受损的患者中可见蛛网膜下腔灶性坏死出血,脑实质灶性出血,脑水肿及软化。

重症患者可见肝小叶中央灶性坏死及淤胆、小叶性肺炎、肺脓肿等。

【临床表现】 潜伏期3~14d,但通常为4~8d。按世界卫生组织分型标准,将登革热分为典型登革热、登革出血热和登革休克综合征3型。我国近年来所见的典型登革热,临床上又可分为典型、轻型与重型登革热。至于登革出血热与登革休克综合征,实际上是登革出血热的两个临床类型。

(一)典型登革热

1. 发热 成人病例通常起病急骤,头痛、发热和眼球后痛,24h内体温可达40℃。同时伴有背痛,周身骨、肌肉及关节痛,胃纳减退、恶心、呕吐,偶有腹痛、腹泻或便秘等。颜面潮红,结合膜充血及浅表淋巴结肿大在早期已可见。儿童病例起病较慢,症状较轻,体温也较低。

发热持续2~7d。部分病例于起病第3~5d体温降至正常,1d后又再上升,称为双峰或马鞍热型。发热期可有相对缓脉,虚弱感觉常需数周后才能完全康复。

2. 皮疹 于病程3~6d出现,可为斑丘疹、麻疹样皮疹、猩红热样疹、红斑疹或皮下出血点等。同一患者可见不同形态皮疹,分布于全身、四肢、躯干或头面部。多有痒感,大部分不脱屑。皮疹持续约为3~4d。

3. 出血 约25%~50%病例有不同程度不同部位的出血,如牙龈出血、鼻出血、皮下出血、消化道出血、咯血、血尿、阴道出血,腹腔或胸腔出血等。出血多发生在病程的5~8d。

4. 其他 约1/4病例有肝肿大,黄疸不多见。

(二)轻型登革热 全身疼痛较轻,皮疹稀少或不出疹。一般不出血,但浅表淋巴结常肿大,病程短(1~4d)。临床上类似流感。此型病例在流行时期多见,通常不就诊或不住院治疗而被忽视。

(三)重型登革热 早期临床表现如典型登革热,在病程3~5d时突然加重,剧烈头痛、呕吐、谵妄、狂躁、昏迷、抽搐、大量出汗、血压骤降,并可出现颈强直、瞳孔缩小等脑膜脑炎表现,有些病例表现为消化道大出血,甚至出血性休克。病情发展迅速,因中枢性呼吸衰竭或出血性休克可在1~2d内死亡。本型罕见,但病死率很高。

【并发症】 以急性血管内溶血为最常见,多发生于6-磷酸葡萄糖脱氢酶(G-6PD)

缺乏的患者,不一定使用过止痛退热药,出现溶血性黄疸和血红蛋白尿,发生率约为1%。其他并发症有精神异常、心肝肾损害、急性脊髓炎、吉兰-巴雷综合征和眼部病变等。

【诊断】

(一)流行病学资料 登革热在东南亚呈地方性流行,我国亦时有病例发生,甚至流行。出现大量高热病者时,随时要警惕本病发生与流行的可能性。伊蚊容易孳生的地区与季节,更要注意。

(二)临床特征 主要为急性起病、高热、全身疼痛、皮疹、出血、淋巴结肿大。

(三)实验室检查

1. 白细胞大多显著减少,从病程第2d开始降低,第4~5d降至最低点(可低至 $2 \times 10^9/L$),至退热后1周才恢复正常。分类中性粒细胞也减少,淋巴细胞增多,可见异型淋巴细胞。可见血小板减少,束臂试验也可阳性。部分病例有蛋白尿,小便发现红细胞。发生脑膜炎症的病例脑脊液压力升高,白细胞和蛋白质正常或轻度增加,糖和氯化物正常。血清转氨酶可有上升,一般为轻度。

2. 血清学检查 单份血清补体结合试验滴度超过1/32,红细胞凝集抑制试验滴度超过1/1280者有诊断意义。双份血清,恢复期抗体滴度比急性期升高4倍以上者,可以确诊为登革热。此外,ELISA法检测特异性IgM抗体亦有助于诊断。

3. 逆转录聚合酶链反应 敏感性明显高于病毒分离,可用于早期快速诊断登革热病毒感染及血清型鉴别。

4. 病毒分离 将急性期患者血清接种于白纹伊蚊胸肌内分离病毒最为敏感,但费时较长。近年来多采用简化的白纹伊蚊细胞株纯系C6/36进行病毒分离,可使分离时间缩短。

【鉴别诊断】

(一)流行性感冒 无皮疹,无淋巴结肿大,束臂试验阴性,血小板正常。

(二)麻疹 有前驱期卡他症状,有科普利克(Koplik)斑,皮疹从面部开始且数量较多,淋巴结和肝肿大少见。

(三)猩红热 有明显扁桃体炎症表现,起病第2日出疹,白细胞增多。

【预后】 登革热常为自限性,病死者不多。一般病死率为30/10万,1980年我国登革热流行时,病死率为16/10万。绝大多数死于重型登革热,在脑膜脑炎型病例中,病死率极高(可达90%以上),死因主要是中枢性呼吸衰竭。

【治疗】

(一)一般治疗 急性期应卧床休息,给予流质或半流质饮食,在有防蚊设备的病室中隔离至完全退热为止。注意口腔和皮肤清洁,保持大便通畅。

(二)对症治疗 高热用物理降温。由于止痛退热药可引起G6PD缺乏的患者溶血,应谨慎使用。严重毒血症患者,可用小剂量肾上腺皮质激素,如口服泼尼松5mg,每日3次,短期应用。

有大量出汗、吐泻致脱水者,应及时补液。尽可能以口服补液为主。

有出血倾向者,可选用安络血、止血敏、维生素C及K等止血药物。对大出血病

例,应输入新鲜全血或血小板,大量维生素 K₁ 静脉滴注,口服云南白药等。

脑型病例应及时使用 20% 甘露醇 250~500ml 快速静脉注入脱水,同时静脉滴注地塞米松。也可静脉滴注低分子右旋糖酐及速尿(呋塞米),与甘露醇交替使用。对呼吸中枢受抑制者应及时使用人工呼吸器。

【预防】 在登革热流行期间,典型患者只占传染源中的一小部分,所以单纯隔离患者不足以制止流行。

预防措施的重点在于防制和消灭伊蚊。应动员群众实行翻盆倒罐,填堵竹、树洞。对饮用水缸要加盖防蚊,勤换水,并可在缸内放养食蚊鱼。对成蚊可喷洒灭蚊剂。

登革热的免疫预防接种正在积极开发研制与试验。近期内尚难有安全、有效、价廉的疫苗可供应用推广。

二、登革出血热

登革出血热(dengue hemorrhagic fever)是登革热的一种严重类型,临床特征为发热 2~5d 之后突然加重,多个器官发生出血和(或)休克,血液浓缩,血小板减少,病死率高。

1953~1954 年在菲律宾的马尼拉首先认识登革出血热的流行,以后陆续扩展到东南亚各国,印度、巴基斯坦与斯里兰卡等。西太平洋及加勒比海地区,东西非与中东也相继发生本病流行。1985 年在我国海南省开始发现本病流行。

【病原学】 4 型登革病毒均可引起登革出血热,而以第 II 型为最常见。1985 年起在我国出现的登革出血热也是由第 II 型登革病毒所引起。

【流行病学】 登革出血热多发生于登革热地方性流行区的当地居民,这可能由于当地居民在血液中存在促进性抗体(enhancing antibody)机会较多之故。登革出血热在东南亚好发于 1~4 岁儿童,在我国海南省则以 15~30 岁占多数。男女两性发病率无显著差别。在年长儿童中,男性休克病例较多,营养不良儿童的发病率也较高。

【发病机制与病理解剖】 机体感染登革病毒后,可通过主动免疫产生抗体;婴儿则可通过胎盘被动地获得抗体。这些抗体中和作用弱,但促进作用强,故称为促进性抗体。促进性抗体的产生可能与不同毒株或机体不同反应性有关。促进性抗体可促进登革病毒在单核细胞或巨噬细胞表面 Fc 受体结合,使这些细胞被激活释出可裂解补体 C3 的蛋白酶、凝血活酶和血管通透因子,导致血管通透性增加,血浆蛋白从微血管内渗出,引起血液浓缩和休克。凝血系统被激活则可引起播散性血管内凝血(DIC),加重休克,并与血小板减少一起导致各系统的出血。

最重要的病理变化为全身微血管功能损害,导致血管通透性上升,血浆外渗,血液浓缩。心包、胸腔、腹腔等浆膜腔渗出,渗出液含大量蛋白质。此外,多数组织器官弥漫性出血,如消化道、心内膜下、皮下、肝包膜下、肺及软组织均可见出血。内脏小血管及微血管周围出血、水肿及淋巴细胞浸润。单核-吞噬细胞系统中的淋巴细胞及浆细胞增生。肝细胞变性、灶性坏死,汇管区有淋巴细胞、组织细胞及浆细胞浸润。

【临床表现】 潜伏期同登革热。临床上可分为较轻的登革出血热,及较重的登革休克综合征两型。

开始的2~5d,具有典型登革热症状。在热退前或后的24h左右,进入极期,病情突然加重,皮肤变冷、脉速、昏睡或烦躁、出汗,瘀斑常见于四肢、躯干或其他部位,静脉穿刺部位可有紫癜。严重病者出现消化道或其他器官出血,肝肿大,束臂试验阳性。血压进行性下降,如治疗不当,不及时,即进入休克,可于4~24h内死亡。如抗休克治疗得当,亦可较快恢复。仅有出血者为登革出血热,同时有休克者为登革休克综合征。

血小板数可降到 $10 \times 10^9/L$ 以下。血管通透性上升,出现血液浓缩,血容量减少,严重者血容量可下降20%以上。血浆二氧化碳结合力下降,可有低钠血症。血浆白蛋白降低,血清转氨酶升高,凝血酶原时间延长。

一旦患者病情稳定并开始恢复后,血管外渗液体迅速重吸收,导致血细胞容积下降。

【诊断】 有典型登革热临床表现,有明显的大出血现象,血小板在 $10 \times 10^9/L$ 以下,血细胞容积增加20%以上者,可诊断为登革出血热。同时伴有休克者,为登革休克综合征。

分离病毒及血清学检查方法同登革热。

【鉴别诊断】

(一)黄痘出血型钩端螺旋体病 有疫水接触史,有腓肠肌痛及压痛,淋巴结肿大及压痛,尿常规检查有明显改变,肾损害明显,白细胞增加,血沉加速,血培养可检出钩体,钩体血清学的反应阳性。

(二)败血症 有原发性化脓性病灶或迁徙性病灶,白细胞显著增多,休克出现较早,血培养可阳性,抗生素治疗有效。

(三)流行性出血热 有鼠类接触史,有明显的急性肾功能衰竭表现。

【预后】 登革出血热各地病死率变动于1%~5%之间,有休克者预后不良。

【治疗】 以支持疗法为主,注意维持水电解质平衡,儿童补液可 $100\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,内含等量生理盐水与5%葡萄糖液。休克病例要快速输液以扩张血容量,并加用血浆或代血浆,但不宜输入全血,以免加重血液浓缩。可用肾上腺皮质激素静脉滴注,以减轻中毒症状和改善休克。有DIC证据者按DIC治疗。

严重出血病例,除常规使用止血药物外,还可输入新鲜全血或血小板。

【预防】 同登革热。

(姚集善)

第六节 流行性乙型脑炎

流行性乙型脑炎(epidemic encephalitis B)简称乙脑,在国际上称日本脑炎(Japanese encephalitis)。是由乙型脑炎病毒引起的以脑实质炎症为主要病变的急性传染病。本病经蚊虫传播。主要分布在亚洲地区,多为夏秋季流行。临床上以高热、意识障碍、抽搐、病理反射及脑膜刺激征为特征。重症者伴中枢性呼吸衰竭,病死率高达20%~50%,可有后遗症。

【病原学】 乙型脑炎病毒(encephalitis B virus),简称乙脑病毒,属黄病毒科,黄病

毒属。病毒呈球形,直径40~50nm,核心含核心蛋白和单股正链RNA,核心被外膜包裹,主要含膜蛋白(M)和外膜蛋白(E)。外膜蛋白是糖蛋白,在病毒表面的突起部分具血凝素活性,能凝集鸡、鸽、鹅红细胞。病毒抵抗力不强,对温度、乙醚和酸均很敏感。加热100℃,2min;56℃,30min可灭活病毒。乙脑病毒能在乳鼠脑组织中传代,也能在鸡胚、猴肾细胞、HeLa细胞等多种动物细胞中传代增殖。病毒的抗原性较稳定,人与动物感染乙脑病毒后,可产生补体结合抗体、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。

【流行病学】

(一)传染源 乙脑是人兽共患的自然疫源性疾。人和动物(包括猪、牛、羊、马、鸭、鹅、鸡等)感染乙脑病毒后可发生病毒血症,成为传染源。人感染后病毒血症期短暂,且血中病毒含量少,不是主要的传染源。动物,特别是猪、马、狗等动物乙脑病毒的感染率高。猪的饲养面广,更新率快,每年都有很多易感的幼猪,其感染了乙脑病毒后血中病毒含量多,传染性强,因此猪是主要传染源。乙脑病毒在人群中流行前1~2个月往往有猪乙脑病毒感染高峰期。因此,在人群出现流行前,检查猪的乙脑病毒感染率,就能预测当年乙脑在人群中的流行强度。

(二)传播途径 蚊子是乙脑的主要传播媒介,国内传播乙脑病毒的蚊种有库蚊、伊蚊和按蚊中的某些种,三带喙库蚊是主要传播媒介。带乙脑病毒的蚊虫经叮咬将病毒传给人或动物。蚊感染乙脑病毒后不发病,但可带病毒越冬或经卵传代,成为乙脑病毒的长期储存宿主。此外,受感染蠓、蝙蝠也是乙脑病毒的长期储存宿主。

(三)人群易感性 人对乙脑病毒普遍易感。感染后多数呈隐性感染。乙脑病人与隐性感染者之比为1:1000~2000。感染后可获得较持久的免疫力,母亲传递的抗体对婴儿有一定的保护作用。乙脑患者大多数为10岁以下儿童,以2~6岁儿童发病率最高。近年由于儿童和青少年广泛接种乙脑疫苗,成人和老年人的发病率相对增加,但总的发病率有较大幅度的下降。

(四)流行特征 乙脑主要分布于亚洲。前苏联远东地区和西太平洋一些岛屿也有该病的发生。1995年在澳大利亚的Torres Strait岛也发现了乙脑病例。我国除东北北部、青海、新疆、西藏外均有乙脑流行。在热带地区乙脑全年均可发生;温带和亚热带地区,包括我国,乙脑呈季节性流行,80%~90%的病例集中在7、8、9这3个月。乙脑中爆发少,呈高度散发性,家庭成员中少有同时多人发病。

【发病机制与病理解剖】 人被带乙脑病毒的蚊虫叮咬后,乙脑病毒进入人体,先在单核-吞噬细胞内繁殖,随后进入血流,引起病毒血症。随后,病毒通过血脑屏障进入中枢神经系统,引起脑炎。乙脑病毒进入人体后是否发病,以及致病的严重性,一方面可能与感染的病毒的数量与毒力有关,另一方面更重要的是取决于机体的免疫力和其他防御功能。如机体免疫功能正常,应激免疫力强时,感染后只发生短暂的病毒血症,病毒迅速被清除,不进入中枢神经系统,仅引起隐性感染或轻型病例,并可获得终身免疫力。但机体免疫力低下时,乙脑病毒可侵入中枢神经系统引起脑炎。

乙脑病变范围较广,可累及脑及脊髓,以大脑皮质、间脑和中脑病变最为严重。病变部位越低,病情越轻。主要病理变化有以下几个方面。

(一)神经细胞病变 神经细胞变性、肿胀及坏死、尼氏小体消失、核可溶解,细胞内出现空泡。严重时可形成大小不等的坏死软化灶,散在脑实质各部位,少数融合成块状。如坏死灶不能修复则可引起后遗症。

(二)细胞浸润和胶质细胞增生 脑实质中有淋巴细胞和大单核细胞浸润,常聚集在血管周围,形成“血管套”。胶质细胞呈弥漫性增生,在炎症的脑实质中游走起吞噬和修复作用,有时聚集在坏死的神经细胞周围形成胶质小结。

(三)血管病变 脑实质及脑膜血管充血扩张,有大量浆液性渗出,形成脑水肿。血管内皮细胞肿胀,坏死、脱落,产生附壁血栓,形成栓塞。局部有淤血和出血。

【临床表现】 潜伏期4~21d,一般为10~14d。

(一)典型乙脑的临床表现 可分为四期:

1. 初期 为病初的1~3d。起病急,体温在1~2d内高达39~40℃,伴头痛、恶心和呕吐,多有嗜睡或精神倦怠。可有颈部强直及抽搐。

2. 极期 病程第4~10d,初期症状逐渐加重,主要表现为:

(1)高热:体温常高达40℃以上,一般持续7~10d,重者可达3周。发热越高,热程越长,病情越重。

(2)意识障碍:包括嗜睡、谵妄、昏迷、定向力障碍等。神志不清最早可见于病程第1~2d,但多见于第3~8d,通常持续1周左右,重者可长达4周以上。昏迷的深浅、持续时间的长短与病情的严重性和预后有关。

(3)惊厥或抽搐:可由于高热、脑实质炎症及脑水肿所致。多于病程第2~5d,先见于面部、眼肌、口唇的小抽搐,随后呈肢体阵挛性抽搐,重者出现全身抽搐,强直性痉挛,历时数分钟至数十分钟不等,均伴有意识障碍。频繁抽搐可导致紫绀,甚至呼吸暂停。

(4)呼吸衰竭:主要为中枢性呼吸衰竭,多见于重症患者。表现为呼吸节律不规则及幅度不均,如呼吸表浅、双吸气、叹息样呼吸、潮式呼吸、抽泣样呼吸等,最后呼吸停止。脑疝患者除上述呼吸异常外,早期尚有其他临床表现,包括:①面色苍白,喷射性呕吐,反复或持续惊厥,抽搐,肌张力增高,脉搏转慢,过高热。②昏迷加重或烦躁不安。③瞳孔忽大忽小,对光反应迟钝。小儿可有前囟膨隆,视乳头水肿。乙脑患者有时也可出现外周性呼吸衰竭。表现为呼吸先快后慢,胸式或腹式呼吸减弱,发绀,但呼吸节律整齐。

(5)神经系统症状和体征:乙脑的神经系统表现多在病程10d内出现,第2周后就较少出现新的神经症状和体征。常有浅反射消失或减弱,膝、跟腱反射等深反射先亢进后消失,病理性锥体束征阳性,常出现脑膜刺激征。昏迷时,除浅反射消失外,可有肢体强直性瘫痪、偏瘫或全瘫,伴肌张力增高,还可伴膀胱和直肠麻痹(大、小便失禁或尿潴留)。此外,根据病变部位不同,可有颅神经损伤或自主神经功能紊乱的表现。

高热、抽搐和呼吸衰竭是乙脑极期的严重症状,三者相互影响,尤以呼吸衰竭常为致死主要原因。循环衰竭少见。

3. 恢复期 极期过后,体温逐渐下降,精神神经症状逐日好转,一般于2周左右可完全恢复。但重症病人可有神志迟钝、痴呆、失语、多汗、吞咽困难、颜面瘫痪、四肢强直性瘫痪或扭转痉挛等恢复期症状。经积极治疗后大多数病人于6个月内恢复。患病6

个月后如仍留有的精神神经症状称后遗症。约5%~20%，甚至近半数的重症病人可有后遗症。主要有意识障碍、痴呆、失语和肢体瘫痪，扭转痉挛和精神失常等，经积极治疗可有不同程度的恢复。癫痫后遗症可持续终生。

(二)乙脑的临床类型

1. 轻型 发热38~39℃，神志清楚，无抽搐，脑膜刺激征不明显。病程5~7d。

2. 普通型 发热39~40℃，嗜睡或浅昏迷，偶有抽搐及病理反射阳性，脑膜刺激征较明显。病程约7~10d，多无恢复期症状。

3. 重型 发热40℃以上，昏迷，反复或持续抽搐，浅反射消失，深反射先亢进后消失，病理反射阳性。常有神经定位症状和体征。可有肢体瘫痪或呼吸衰竭。病程多在2周以上，恢复期常有精神异常、瘫痪、失语等症状，少数病人留有后遗症。

4. 极重型(暴发型) 起病急骤，体温于1~2d内升至40℃以上，反复或持续性强烈抽搐，伴深度昏迷，迅速出现中枢性呼吸衰竭及脑疝等。多在极期中死亡，幸存者常有严重后遗症。

【实验室检查】

(一)血象 白细胞总数常在 $(10\sim 20)\times 10^9/L$ ，病初中性粒细胞在80%以上，随后以淋巴细胞占优势，部分患者血象始终正常。

(二)脑脊液 压力增高，外观无色透明或微混，白细胞计数多在 $(50\sim 500)\times 10^6/L$ ，个别可高达 $1000\times 10^6/L$ 以上，分类早期以中性粒细胞稍多，氯化物正常，糖正常或偏高。少数病例于病初脑脊液检查正常。

(三)血清学检查

1. 特异性IgM抗体测定 方法有：①IgM抗体捕获酶联免疫吸附测定(ELISA)；②间接免疫荧光法；③2-巯基乙醇(2-ME)耐性试验。特异性IgM抗体一般在病后3~4d即可出现，脑脊液中最早在病程第2天测到，两周达高峰，可作早期诊断。轻、中型乙脑病人检出率高(95.4%)，重型和极重型病人中检出率较低。

2. 其他抗体的检测 补体结合试验、血凝抑制试验、中和试验均能检测到相应的特异性抗体，主要用于乙脑的流行病学调查。

(四)病毒分离 病程第一周内死亡病例的脑组织中可分离到病毒，但脑脊液和血中不易分离到病毒。

【并发症】 发生率约10%，以支气管肺炎最常见，多因昏迷患者呼吸道分泌物不易咳出，或应用人工呼吸器后引起。次为肺不张、败血症、尿路感染、褥疮等。重型病人要警惕应激性溃疡致上消化道大出血。

【诊断与鉴别诊断】

(一)诊断依据 包括：①流行病学资料，明显的季节性(夏秋季)，10岁以下儿童多见。②主要症状和体征，包括起病急、高热、头痛、呕吐、意识障碍、抽搐、病理反射及脑膜刺激征阳性等。③实验室检查：白细胞数及中性粒细胞均增高；脑脊液检查符合无菌性脑膜炎改变。血清学检查可助确诊。

(二)鉴别诊断

1. 中毒性菌痢 起病较乙脑更急，常在发病24h内出现高热、抽搐与昏迷，并有中

毒性休克。一般无脑膜刺激征,脑脊液多正常。作肛拭子或生理盐水灌肠镜检粪便,可见白细胞或脓细胞。

2. 结核性脑膜炎 无季节性。起病较缓,病程长,以脑膜刺激征为主。常有结核病史。脑脊液中氯化物与糖均降低,蛋白增高较明显,其薄膜涂片或培养可检出结核杆菌。X线胸片及眼底检查,可能发现结核病灶。

3. 化脓性脑膜炎 脑膜炎球菌所致者,多发生在冬春季,皮肤粘膜常出现瘀点,昏迷出现多在发病1~2d内。其他化脓菌所致者多可找到原发病灶。脑脊液均呈细菌性脑膜炎改变,取涂片染色或培养可发现细菌。

4. 其他病毒性脑炎 临床表现相似。确诊有赖于血清免疫学检查和病毒分离。

【预后】 本病病死率在10%以下,轻型和普通型患者多能顺利恢复。但重型和爆发型患者的病死率可高达20%~50%。死亡病例多发生在极期,主要因中枢性呼吸衰竭所致。存活者可有程度不等的后遗症。

【治疗】 目前无特效的抗病毒药物,但可试用利巴韦林、干扰素等。应积极对症治疗和护理。重点处理好高热、抽搐和呼吸衰竭等危重症状。

(一)一般治疗 病人应住院隔离,病室应有防蚊和降温设备,控制室温在30℃以下。昏迷病人要注意口腔清洁。定量翻身、侧卧、拍背、吸痰以防止继发性肺部感染。保持皮肤清洁,防止褥疮发生。注意保护角膜。昏迷抽搐病人应设床栏以防坠床,并防止舌头被咬伤。注意水及电解质平衡。重症患者应输液,成人每日1500~2000ml,小儿50~80ml/kg,并酌情补充钾盐,纠正酸中毒,但输液量不宜过多,以防止脑水肿。昏迷者可予鼻饲。

(二)对症治疗 高热、抽搐及呼吸衰竭是危及病人生命的三种主要症状,且可互为因果,形成恶性循环。必须及时给予处理。

1. 高热 采用物理降温为主,药物降温为辅,同时降低室温,使肛温控制在38℃左右,包括冰敷额、枕部和体表大血管部位(腋下、颈部及腹股沟等),酒精擦浴,冷盐水灌肠等。幼儿或年老体弱者可用50%安乃近滴鼻,防止过量退热药物致大量出汗而引起虚脱。高热伴抽搐者可用亚冬眠疗法,以氯丙嗪和异丙嗪每次各0.5~1mg/kg肌肉注射,或用乙酰普马嗪代替氯丙嗪,剂量为每次0.3~0.5mg/kg,每4~6h1次,配合物理降温。疗程约3~5d,用药过程要注意呼吸道通畅。

2. 惊厥或抽搐 处理包括去除病因及镇静止痛。①如脑水肿所致者以脱水为主,可用20%甘露醇静脉滴注或推注(20~30min内),每次1~2g/kg,根据病情每4~6h重复应用,同时可合用肾上腺皮质激素、速尿、50%高渗葡萄糖液注射。②如因呼吸道分泌物堵塞致脑细胞缺氧者,应以吸痰、给氧为主,保持呼吸道通畅,必要时行气管切开,加压呼吸。③如因高热所致者则以降温为主。④若因脑实质病变引起的抽搐,可使用镇静剂。首选地西泮(安定),成人每次10~20mg,小儿每次0.1~0.3mg/kg(每次不超过10mg),肌肉注射或缓慢静脉注射。或水合氯醛鼻饲或灌肠,成人每次1~2g,小儿每次100mg/岁(每次不超过1g),必要时可用阿米妥钠,成人每次0.2~0.5g,小儿每次5~10mg/kg,稀释后肌肉注射或缓慢静脉注射,该药作用快而强,排泄亦快,但有抑制呼吸中枢的副作用,故慎用。也可用亚冬眠疗法(用法见前述)。肌注巴比妥钠可用

于预防抽搐,成人每次 0.1~0.2g,小儿每次 5~8mg/kg。

3. 呼吸衰竭 依引起的原因给予相应的治疗,措施有:①由脑水肿所致者用脱水剂治疗。②中枢性呼吸衰竭有呼吸表浅、节律不整或紫绀时,可用呼吸兴奋剂,如首选山梗菜碱,成人每次 3~6mg,小儿每次 0.15~0.2mg/kg,静脉注射或静脉滴注,亦可用尼可刹米、山梗菜碱、二甲弗林等,可交替使用。若明显缺氧时,可经鼻导管使用高频呼吸器治疗(送氧压力 0.4~0.8kg/cm²,频率 80~120 次/min)。③改善微循环,减轻脑水肿,可用血管扩张剂如东莨菪碱,成人每次 0.3~0.5mg,小儿每次 0.02~0.03mg/kg,稀释于葡萄糖液静注或静滴,15~30min 重复使用,时间 1~5d。此外尚可用酚妥拉明、山莨菪碱等。④呼吸道分泌物梗阻所致者,吸痰和加强翻身引流,若痰液粘稠可雾化吸入 α -糜蛋白酶 5mg(小儿 0.1),伴支气管痉挛可用异丙肾上腺素 0.25%~0.5% 雾化吸入。并适当用抗菌药物防治细菌感染。为保持呼吸道通畅必要时可气管插管或气管切开。

(三)恢复期及后遗症处理 要注意进行功能训练(包括吞咽、语言和肢体功能锻炼),可用理疗、针灸、按摩、体疗、高压氧治疗等,对智力、语言和运动功能的恢复有较好疗效。

【预防】 应采取以灭蚊、防蚊及预防接种为主的综合性预防措施。

(一)控制传染源 包括隔离病人至体温正常,但主要传染源是易感家畜,尤为幼猪,要搞好饲养场所的环境卫生,人畜居地分开。流行季节前给幼猪进行疫苗接种,减少猪群的病毒血症,能有效地控制人群乙脑的流行。

(二)切断传播途径 主要采取防蚊、灭蚊措施,包括灭越冬蚊和早春蚊,消灭蚊虫孳生地。防蚊用蚊帐、驱蚊剂等。

(三)保护易感人群 主要通过疫苗的预防注射提高人群的特异性免疫力。使用的疫苗主要有 3 种:①鼠脑灭活疫苗,②地鼠肾细胞灭活疫苗,③地鼠肾细胞减毒活疫苗。国内多采用地鼠肾细胞灭活疫苗,也有用地鼠肾细胞减毒活疫苗。其接种后抗体阳转率达 85%~100%,保护率达 85%~98%。以 6 个月~12 个月的婴幼儿为主要接种对象,初种 2 次,每次 0.5ml,两次间隔 1~2 周。接种后 2 年和 6~10 周岁时分别加强注射一次。对于初进入流行区的人员,可按初种方法,接种 2 次。疫苗接种应在乙脑开始流行前第一个月完成。接种时应注意过敏等不良反应,不能与伤寒三联菌苗同时注射,有中枢神经系统疾患和慢性酒精中毒者禁用。

(谭德明)

第七节 狂犬病

狂犬病(rabies)又名恐水症(hydrophobia),是由狂犬病毒所致,以侵犯中枢神经系统为主的急性人兽共患传染病。人狂犬病通常由病兽以咬伤方式传给人。临床表现为特有的恐水、怕风、恐惧不安、咽肌痉挛、进行性瘫痪等。病死率几乎 100%。

【病原学】 狂犬病毒属棒状病毒科(Rhabdoviridae)拉沙病毒属(Lyssa virus),形似子弹,大小约 75nm×180nm,病毒中心为单股负链 RNA,外绕以核衣壳和含脂蛋白

及糖蛋白的包膜。病毒易为紫外线、季胺化合物、碘酒、高锰酸钾、酒精、甲醛等灭活,加热 100℃,2min 可灭活。乳鼠接种能分离病毒,也能用地鼠肾细胞、人二倍体细胞等细胞株增殖、传代。

狂犬病毒含 5 种主要蛋白,即糖蛋白(G)、核蛋白(N)、聚合酶(L)、磷蛋白(NS)和膜蛋白(M)。糖蛋白能与乙酰胆碱受体结合,决定了狂犬病毒的嗜神经性;能刺激抗体产生保护性免疫反应。N 蛋白是荧光免疫法检测的靶抗原,有助于临床诊断。

从自然条件下感染的人或动物体内分离到的病毒称野毒株或街毒株(street strain),特点为致病力强。固定毒株(fixed strain)是街毒株连续在家兔脑内多次传代获得的毒株,特点为毒力减弱,但仍保持其免疫原性,可供制备疫苗。

【流行病学】

(一)传染源 带狂犬病毒的动物是本病的传染原,家畜中以狂犬为主,其次为猫、猪和牛、马等;野生动物,如蝙蝠、浣熊、臭鼬、狼、狐狸等,是发达国家和基本控制了犬狂犬病地区的主要传染源。我国狂犬病的主要传染源是病犬,一些貌似健康的犬的唾液中可带病毒,也能传播狂犬病。

(二)传播途径 病毒主要通过咬伤传播,也可由带病毒犬的唾液,经各种伤口侵入,少数可在宰杀病犬、剥皮、切割等过程中被感染。蝙蝠群居洞穴中的含病毒气溶胶也可经呼吸道传播。有报告角膜移植可传播狂犬病。

(三)易感人群 人群普遍易感。人被病犬咬伤后的发生率为 15%~30%,被病狼咬伤后为 50%~60%。被病兽咬伤后是否发病与下列因素有关:①咬伤部位:头、面、颈、手指处被咬伤后发病机会多。②咬伤的严重性:创口深而大者发病率高。③局部处理情况:咬伤后迅速彻底清洗者发病机会较少。④衣着厚受染机会少。⑤及时、全程、足量注射狂犬疫苗者发病率低。⑥被咬者免疫功能低下或免疫缺陷者,发病机会多。

【发病机制与病理解剖】 狂犬病毒自皮肤或粘膜破损处入侵人体后,对神经组织有强大的亲和力,致病过程可分三个阶段:①组织内病毒小量增殖期:病毒先在伤口附近的肌细胞内小量增殖,在局部可停留 1~2 周或更久,再侵入近处的末梢神经。②侵入中枢神经期:病毒沿神经的轴索向中枢神经作向心性扩展,至脊髓的背根神经节再大量繁殖,入侵脊髓并很快到达脑部。主要侵犯脑干、小脑等处的神经细胞。③向各器官扩散期:病毒从中枢神经向周围神经扩展,侵入各器官组织,尤以唾液腺、舌部味蕾、嗅神经上皮等处病毒量较多。由于迷走、舌咽及舌下脑神经核受损,致吞咽肌及呼吸肌痉挛,出现恐水、吞咽和呼吸困难。交感神经受累时出现唾液分泌和出汗增多。迷走神经节、交感神经节和心脏神经节受损时,可引起病人心血管功能紊乱或猝死。

病理变化主要为急性弥漫性脑脊髓炎,以大脑基底面海马回和脑干部位(中脑、脑桥和延髓)及小脑损害最为明显。外观有充血、水肿、微小出血等。镜下脑实质有非特异的神经细胞变性与炎性细胞浸润。具特征性的病变是嗜酸性包涵体,称内格里小体(Negri body),为狂犬病毒的集落,最常见于海马及小脑 Purkinje 细胞中。该小体位于细胞浆内,呈圆形或椭圆形,直径 3~10 μm ,染色后呈樱桃红色,具有诊断意义,

【临床表现】 潜伏期长短不一,5d 至 19 年或更长,一般为 1~3 个月。典型临床经过分为 3 期。

(一)前驱期 常有低热、倦怠、头痛、恶心、全身不适,继而恐惧不安,烦躁失眠,对声、光、风等刺激敏感而有喉头紧缩感。在愈合的伤口及其神经支配区有痒、痛、麻及蚁走等异样感觉。本期持续2~4d。

(二)兴奋期 表现为高度兴奋,突出为极度恐怖表情、恐水、怕风。体温常升高(38~40℃)。恐水为本病的特征,但不一定每例都有。典型患者虽渴极而不敢饮,见水、闻流水声、饮水,或仅提及饮水时均可引起咽喉肌严重痉挛。外界多种刺激如风、光、声也可引起咽肌痉挛。常因声带痉挛伴声嘶、说话吐词不清,严重发作时可出现全身肌肉阵发性抽搐,因呼吸肌痉挛致呼吸困难和发绀。患者交感神经功能常呈亢进,表现为大量流涎,乱吐唾液,大汗淋漓,心率加快,血压上升。病人神志多清晰,可出现精神失常,幻视幻听等。本期约1~3d。

(三)麻痹期 患者肌肉痉挛停止,进入全身弛缓性瘫痪,患者由安静进入昏迷状态。最后因呼吸、循环衰竭死亡。该期持续时间较短,一般6~18h。

本病全病程一般不超过6d。除上述狂躁型表现外,尚有以脊髓或延髓受损为主的麻痹型(静型)。该型患者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、共济失调和大、小便失禁,呈横断性脊髓炎或上行性麻痹等症状,最终因瘫痪死亡。

【实验室检查】

(一)周围血象及脑脊液 白细胞总数轻至中度增多,中性粒细胞占80%以上。脑脊液细胞数及蛋白质可稍增多,糖及氯化物正常。

(二)病原学检查 可取病人的唾液、脑脊液、泪液或脑组织接种鼠脑分离病毒。也可取动物或死者的脑组织作切片染色,镜检找内基小体;或用RT-PCR检测狂犬病毒核酸。任一项阳性时可确诊。

(三)病毒抗原抗体检测

1. 检测狂犬病毒抗原 可取角膜印片、发根皮肤活检组织或脑组织通过免疫荧光抗体技术检测抗原,阳性率可达98%。

2. 检测狂犬病毒抗体,现WHO和美国CDC推荐用快速荧光焦点抑制试验(rapid fluorescent focus inhibition test, RFFIT)检测血清或脑脊液(CSF)中和抗体。方法快捷,特异性和敏感性均较高。当血清中和抗体阳性但不足以作出诊断时可测CSF中和抗体来确认。国内多采用ELISA检测血清中特异性抗体,主要用于流行病学调查,也可用于证实狂犬病诊断。

【诊断与鉴别诊断】 依据有被狂犬或病兽咬伤或抓伤史。出现典型症状如恐水、怕风、咽喉痉挛,或怕光、怕声、多汗、流涎和咬伤处出现麻木、感觉异常等即可作出临床诊断。确诊有赖于检查病毒抗原,病毒核酸或尸检脑组织中的尼基小体。

本病尚需与破伤风、病毒性脑膜脑炎、脊髓灰质炎等鉴别。

【治疗】 临床曾应用多种新药如 α -干扰素、阿糖腺苷、转移因子和大剂量人抗狂犬病免疫球蛋白治疗,均告失败。其病死率达100%。

狂犬病发病后以对症综合治疗为主,包括:①单室严格隔离病人,防止唾液污染,尽量保持病人安静,减少光、风、声等刺激,狂躁时用镇静剂。②加强监护治疗,包括给氧,

必要时气管切开,纠正酸中毒,维持水、电解质平衡。有心动过速、心律失常、高血压等可用 β 受体阻滞剂或强心剂。有脑水肿时给予脱水剂。

【预防】

(一)管理传染源 以犬的管理为主。已有 50 多个国家和地区采取捕杀野犬、管理和免疫家犬和对进口动物检疫等措施,已达到消灭或基本消灭了人狂犬病。病死动物应予焚毁或深埋处理。

(二)伤口处理 应尽快用 20% 肥皂水或 0.1% 苯扎溴铵(季胺类消毒液)反复冲洗至少半小时(季胺类与肥皂水不可合用),力求去除狗涎,挤出污血。冲洗后用 70% 酒精擦洗及浓碘酒反复涂拭,伤口一般不予缝合或包扎,以便排血引流。如有抗狂犬病免疫球蛋白或免疫血清,则应在伤口底部和周围行局部浸润注射。此外,尚要注意预防破伤风及细菌感染。

(三)预防接种

1. 疫苗接种 疫苗接种可用于暴露后预防,也可用于暴露前预防。我国为狂犬病流行地区,凡被犬咬伤者,或被其它可疑动物咬伤、抓伤者,或医务人员的皮肤破损处被狂犬病病人唾液沾污时均需作暴露后预防接种。暴露前预防主要用于高危人群,即兽医、山洞探险者,从事狂犬病毒研究的实验人员和动物管理人员。目前主要使用安全有效的细胞培养疫苗。国外经美国 FDA 批准和广泛使用的细胞培养疫苗有三种。如人二倍体细胞疫苗(HDCV)、吸附狂犬疫苗(RVA)和原代鸡胚细胞疫苗(PCECV)。三种疫苗预防效果相当。均可肌内注射,HDCV 还可作皮下注射。国内主要采用地鼠肾细胞疫苗,暴露前预防:接种 3 次,每次 2ml,肌内注射,于 0、7、21 日进行;2~3 年加强注射一次。暴露后预防:共接种 5 次,每次 2ml,肌内注射,于 0、3、7、14 和 30d 完成,如严重咬伤,可全程注射 10 针,于当日至第 6d 每日一针,随后于 10、14、30、90d 各注射一针。

2. 免疫球蛋白注射 有马或人源性抗狂犬病毒免疫球蛋白和免疫血清,以人抗狂犬病毒免疫球蛋白(HRIG)为佳,HRIG 用量为 20IU/kg,马抗狂犬病毒免疫血清(简称马抗血清)为 40IU/kg,总量一半在伤口进行局部浸润注射,剩余剂量作臀部肌内注射。为避免马血清的过敏反应,注射前应作皮肤过敏试验,过敏者可脱敏注射。

(谭德明)

第八节 流行性感冒

流行性感冒(influenza)简称流感,是由流行性感冒病毒引起的急性呼吸道传染病。流感病毒传染性强,特别是甲型流感病毒易发生变异,已多次引起世界范围的大流行。临床表现以上呼吸道症状较轻,而发热与全身中毒症状较重为特点。

【病原学】 流感病毒属正粘液病毒,呈球形,直径 80~120nm,含单股 RNA。根据其内部及外部抗原结构不同,分为甲、乙、丙 3 型。甲型流感病毒可感染多种动物,为人类流感的主要病原。20 世纪发生的 4 次世界大流行,均由甲型流感引起。乙型及丙型流感相对较少,且仅感染人类。

流感病毒颗粒的外膜为脂质双层结构,由两型表面糖蛋白覆盖,分别为植物血凝素(hemagglutinin,H)和神经氨酸酶(neuraminidase,N)。其核心为单链核糖核酸蛋白,有型特异性。根据病毒外膜抗原结构,H可分为15个亚型(H₁₋₁₅),N有9个亚型(N₁₋₉)。人类流感主要与H₁、H₂、H₃和N₁、N₂亚型有关。针对H的抗体为中和抗体,可预防流感的传染。抗N抗原的抗体不具保护性,但能一定程度上限制病毒的复制,因而能减少传染的严重性。

流感病毒的最大特点是易于发生变异,最常见于甲型。主要的变异形式有2种,相对变化小的称抗原漂移(antigenic drift),变化较大的为抗原转换(antigenic shift)。抗原漂移出现频率较高,且有逐渐累积效应。当达到一定程度后可形成新的流行株,因人群对之不再具有免疫力,即出现新的爆发流行。抗原转换变异较大,通常产生新的强毒株引起大流行,所幸其发生频率较低,发生亦很缓慢。流行株同时感染多种动物,不仅可贮存在动物体内,还可与动物流感病毒共同感染长期存在,经重组后产生新的基因,再返回人类引起新的流行。

流感病毒不耐热,对紫外线及常用消毒剂均很敏感。但对于干燥及寒冷有相当耐受力,能在真空干燥下或-20℃以下长期保存。在鸡胚及体外组织培养上生长良好,并可见明显细胞病变。人和动物甲型流感病毒有部分共同抗原成分,但彼此不发生交叉感染。一般需经过中间动物宿主先共同感染后,经重组发生抗原交换,则可感染人类。但近年已证实禽流感病毒某些型可通过抗原变异后直接感染人类。

【流行病学】

(一)传染源 流感患者及隐性感染病毒携带者为主要传染源。动物亦可能为重要贮存宿主和中间宿主。

(二)传播途径 呼吸道经空气飞沫传播。

(三)人群易感性 人群对流感普遍易感,病后虽有一定的免疫力,但不同亚型间无交叉免疫力。病毒变异后,人群重新易感而反复发病。

(四)流行特征 流感病毒具较强传染性,加之以呼吸道飞沫传播为主要方式,极易引起流行和大流行。一般多发生于冬季,起始较陡,于2~3周内病例达高峰。主要发生于学校、单位、工厂及公共娱乐场所人群聚集的地方。后期呼吸道并发症增多,尤其儿童及老年患者常并发肺炎,有较高的病死率。一次流行持续约6~8周,流行后人群重新获得一定的免疫力。乙型流感与甲型相似,亦可引起流行。而丙型流感多为散发感染。

【发病机制】 流感病毒经呼吸道吸入后,侵犯纤毛柱状上皮细胞,并在此复制繁殖,引起上呼吸道症状,并在上皮细胞变性坏死后排除较多量的病毒,随呼吸道分泌物排出引起传播流行。同时亦可向下侵犯气管、支气管,直至肺泡。除上皮细胞坏死脱落外,粘膜下层有出血、水肿,镜下见白细胞浸润。肺泡有纤维蛋白渗出物,常有出血,可查见中性粒细胞及单核细胞,肺组织中易分离出流感病毒,为流感病毒肺炎的病理特点。患者在此基础上极易继发细菌性肺炎,可同时查出大量脓细胞及病原菌。

当病毒在呼吸道上皮增殖时,同时产生干扰素等多种细胞因子,并与患者全身中毒症状有关,而流感很少发生病毒血症。病毒在上呼吸道存留的时间与年龄有关,成人一

般 3~5d,儿童则可持续到第 2 周。相应地呼吸道上皮细胞亦从第 5 日开始再生,约 2 周后恢复正常。

【临床表现】 潜伏期为 1~3d。流感的症状通常较普通感冒重,主要为突然起病的高热、寒颤、头痛、肌痛、全身不适。上呼吸道卡他症状相对较轻或不明显,少数病例可有腹泻水样便。发热 3~5d 后消退,但患者仍感明显乏力。年幼及老年流感患者,原有基础疾病或免疫受抑制的病人感染流感,病情可持续发展,出现高热不退、全身衰竭、剧烈咳嗽、血性痰液、呼吸急促、紫绀。双肺有干啰音,X 线检查可发现多种肺部阴影等一系列肺炎表现。其病因有原发性流感病毒肺炎,继发细菌性肺炎,以及混合性病毒细菌肺炎。前者抗生素治疗无效,多于 1 周内死于呼吸循环衰竭。继发细菌性肺炎常见于已有慢性心肺疾患的病人,常见病原菌为肺炎球菌、葡萄球菌、流感嗜血杆菌。

流感的肺外并发症较少见,主要有雷耶(Reye)综合征、中毒性休克、心肌炎及心包炎。此外,在流感流行时,有相当数量的轻型患者,症状与普通感冒极为相似,常难于区别。

【诊断】 当未出现流感流行时,散发病例不易诊断,甚至在有典型流感样症状时,亦难确诊。流感流行时,临床较易诊断。特别是短时间出现较多数量的相似患者,呼吸道症状轻微而全身中毒症状较重,再结合发病季节等流行病学资料,可基本判定流感。

确定诊断流感主要靠病毒分离。在疾病的第 2~3d,可从鼻咽部、气管分泌物中直接分离流感病毒。标本直接接种于鸡胚或其他组织培养,均易于分离流感病毒。临床亦可在流行中采集双份血清,应用血凝抑制试验、补体结合试验,以及酶联免疫吸附试验检测相应抗体,作出回顾性诊断。鉴于上述实验室检查均需要相当时间,对临床诊治帮助不大,仅具流行病学调查的价值。采用鼻甲粘膜印片或荧光抗体技术可快速诊断,但其敏感性及特异性均尚不理想。

【鉴别诊断】 轻型流感及散发流感很难与普通感冒鉴别。与其他呼吸道病毒感染亦不易从临床区分。此时,病毒的分离鉴定是唯一可靠的方法。血清学检测有时亦有一定鉴别诊断价值。钩端螺旋体病早期的感染中毒症状亦酷似流感,被特称为“流感伤寒型”。流行病学资料、病原学及血清学检测对两者鉴别诊断具有重要价值。

【治疗】 对症治疗包括解热镇痛药物和支持治疗。但儿童患者应避免应用阿司匹林,以免诱发致命的 Reye 综合征。对继发细菌性肺炎的有效控制亦十分重要,尤以老年患者病死率高,应积极给予恰当的治疗,虽然尚无特效的抗流感病毒药物,初步临床应用金刚烷胺(amantadine)和甲基金刚烷胺(rimantadine)显示有抑制甲型流感病毒的作用,能缩短临床发热时间,减轻症状,加速疾病的恢复。上述药物对乙型流感病毒无作用。一般用量为 200mg/d,疗程 5d。药物有一定的中枢神经系统副作用,如眩晕、共济失调,老年患者剂量应减半。甲基金刚烷胺的副作用较轻,更适合临床应用。

【预防】 在流感流行时,应尽可能隔离患者,加强环境消毒,减少公众集会及集体娱乐活动,以防止疫情的进一步扩散。对易感人群及尚未发病者,亦可给予药物预防。常用金刚烷胺 100mg,每日 2 次,连服 7~14d。鉴于该药具有中枢神经系统的副作用,老年及有血管硬化者慎用,孕妇及癫痫史者应禁用。该药亦仅对甲型流感有预防作用。

预防流感的基本措施是接种疫苗。应用与现行流行株一致的灭活流感疫苗接种,

可获得 60%~90% 的保护效果。老年、儿童、免疫受抑制的患者,以及所有易于出现并发症的人,是流感疫苗最适合的接种对象,但他们对疫苗的反应率较低,一般只能获得 50%~60% 的保护效果。为获得稳定的保护效果,每年应根据流行病学调查结果,补充或更换疫苗的抗原组成。接种应在每年流感流行前的秋季进行。剂量为成人每次 1ml,皮下注射。间隔 6~8 周再加强注射 1 次。以后每年秋季均需加强注射 1 次。如换用新的亚型疫苗,则应重新进行免疫。对鸡蛋过敏者为禁忌证。此外,流感疫苗亦有一定的全身和局部副反应,接种后应注意观察和处理。

减毒流感活疫苗主要用于鼻腔喷雾接种,两侧鼻腔各喷 0.25ml。接种后血清抗体水平不高,但可产生局部呼吸道高滴度抗体。接种对象主要为健康成人及儿童。其效果尚需进一步观察考核。

(雷秉钧)

附:禽流感病毒感染

禽流行性感(avian influenza)是由甲型禽流感病毒引起的一种禽类疾病。近年已确定可直接感染人类引起发病,称为禽流感病毒感染或禽流感病。严重者可因并发症导致患者死亡。

【病原学】 禽流感病毒属甲型流感病毒,其抗原亚型为 H₅N₁,对禽类具高度致病性。H₅N₁亚型自 1959 年首次从鸡中分离以来,已多次引起禽流感的爆发流行。1997 年 5 月香港一名 3 岁儿童发生流感样综合征,后并发雷耶(Reye)综合征,死于多器官功能衰竭。经美国疾病控制中心及 WHO 同时分离鉴定确定为禽甲型流感病毒 H₅N₁ 亚型感染,与禽类分离的病毒高度同源,而与人流感病毒有相当差异。以后相继报道经病毒分离确定的病人共 12 例,从而确立了禽流感病毒对人的致病性。

【流行病学】 根据流行病学调查资料显示,人的禽流感病毒感染与鸡的禽流感流行地区一致。通常呈散发性。传播途径为与鸡、鸭等的密切接触,迄今尚无人与人间传播的直接证据。发病与年龄、性别无关,人群普遍易感。此外,流行病学资料还证实,禽流感病毒无需经猪等中间宿主与人流感病毒混合感染,重组为新的变异株才能感染人类。而是直接经在 HA 切割位点插入多个氨基酸,由蛋白酶将其切割为 HA₁ 和 HA₂,由此改变了病毒的侵袭能力,使禽流感病毒能直接侵犯人呼吸道上皮细胞而发病。

【临床表现】 潜伏期 7d 以内。起病急,早期与流感相似,症状为发热、流涕、咳嗽、咽痛、全身疼痛等。发热一般在 39℃ 以上,持续 2~3d。部分病例有恶心、腹痛、腹泻等症状。稍后约半数病例出现肺部炎症,X 线检查显示肺部实质炎性变及胸腔积液。多数轻症病例预后良好。但少数病例肺炎可进行性发展,导致呼吸窘迫综合征、肺出血。亦可并发肾功衰竭、败血性休克及雷耶综合征而死亡。

实验室检查血液白细胞升高,达 $(2\sim 18)\times 10^9/L$,淋巴细胞比例降低,血小板计数正常。肝功能示转氨酶升高。骨髓呈增生活跃,严重病例可出现全血细胞减少。

【诊断】 如有明确禽类接触史,约一周内出现流感样症状,应作出临床初步诊断。应用 H₅ 特异性单抗进行直接免疫荧光检测法,阴性结果可快速排除禽流感病毒 H₅ 亚

型。如应用 RT-PCR 法检测特异性血凝素基因 H_5 则可确定诊断。但最可靠的诊断方法是从呼吸道分泌物中分离到甲型流感病毒 H_5N_1 亚型。

【治疗】 基本与流行性感冒相同。金刚烷胺对禽甲型流感病毒亦有明显抑制作用,早期应用可降低病毒量并改善预后。剂量为 100mg,口服 2 次/d。疗程 5d,儿童 5mg/(kg·d),分 2 次口服。老年及肾功能不全者应减量应用。

【预防】 加强对禽类的监测,如确定有禽流感流行,应及时销毁受染家禽,进行彻底的环境消毒。进食鸡肉应熟透。对临床患者应加以隔离。禽流感流行时与禽类密切接触者,可口服金刚烷胺预防。针对 H_5N_1 的亚型疫苗正在研制中。

(雷秉钧)

第九节 副粘液病毒感染

一、流行性腮腺炎

流行性腮腺炎(mumps)是由腮腺炎病毒所引起的急性呼吸道传染病。主要发生在儿童和青少年。腮腺炎病毒除侵犯腮腺外,尚能引起脑膜炎、脑膜脑炎、睾丸炎、卵巢炎和胰腺炎等。

【病原学】 腮腺炎病毒属于副粘液病毒科,副粘液病毒属(Paramyxovirus)的单股 RNA 病毒。呈球形,大小悬殊,直径 100~200 nm。有脂蛋白包膜,表面有小突起的糖蛋白。此病毒含有 5 种主要蛋白,即核蛋白(NP),相当于 S 抗原;多聚酶蛋白(P);基质蛋白(M);含血凝素的神经氨酸酶(HN)糖蛋白;以及血溶-细胞融合(F)糖蛋白。HN 蛋白又称 V 抗原,能产生保护性抗体,一般感染后 2~3 周才出现。发病后 1 周出现 NP 抗体,此抗体无保护作用,可用于诊断。人是腮腺炎病毒唯一的宿主。在体外腮腺炎病毒能在许多哺乳类动物细胞系中和鸡胚中培养生长。

【流行病学】

(一)传染源 早期患者及隐性感染者均为传染源。患者腮腺肿大前 7d 至肿大后 9d,能从唾液中分离出病毒。有脑膜炎表现者能从脑脊液中分离出病毒,无腮腺肿大的其他器官感染者亦能从唾液和尿中排出病毒。

(二)传播途径 主要通过飞沫传播。

(三)流行情况 本病为世界性疾病,全年均可发病,但以冬、春季为主。患者主要是学龄儿童,无免疫力的成人亦可发病。感染后一般可获较持久的免疫力。

【发病机制与病理解剖】 腮腺炎病毒从呼吸道侵入人体后,在局部粘膜上皮细胞和脸部淋巴结中复制,然后进入血流,播散至腮腺和中枢神经系统,引起腮腺炎和脑膜炎。病毒在此进一步繁殖复制后,再次侵入血流,形成第二次病毒血症,并侵犯第一次病毒血症未受累的器官,因此临床上出现不同器官相继发生病变。曾证实腮腺炎病毒在多种内脏器官的上皮细胞中复制。因此腮腺炎实际上是一种系统的、多器官受累的疾病。

腮腺炎的病理特征是非化脓性炎症,腮腺导管的壁细胞肿胀,导管周围及腺体壁有

淋巴细胞浸润,间质组织水肿等病变可造成腮腺导管的阻塞、扩张和淀粉酶滞留。淀粉酶排出受阻,经淋巴管进入血流,使血和尿中淀粉酶增高。睾丸、卵巢和胰腺等受累时亦可出现淋巴细胞浸润和水肿等病变。

腮腺炎病毒所致脑膜脑炎的发病机制目前考虑是腮腺炎病毒的血溶-细胞融合糖蛋白所致,动物实验表明应用此蛋白的单克隆抗体能预防脑炎和脑细胞坏死的发生。病理变化包括神经细胞的变性、坏死和炎性浸润,亦可见急性血管周围脱髓鞘。

【临床表现】 潜伏期 14~25d,平均 18d。部分病例有发热、头痛、无力、食欲不振等前驱症状。发病 1~2d 后出现颧骨弓或耳部疼痛,然后出现唾液腺肿大,体温上升可达 40℃。腮腺最常受累,通常一侧腮腺肿大后 2~4d 又累及对侧。双侧腮腺肿大者约占 75%。腮腺肿大是以耳垂为中心,向前、后、下发展,使下颌骨边缘不清。覆盖于腮腺上的皮下软组织,由于水肿使局部皮肤发亮,疼痛明显。因唾液腺管的阻塞,当进食酸性食物促使唾液腺分泌时疼痛加剧。腮腺肿大 2~3d 达高峰,持续 4~5 日后逐渐消退。腮腺管口早期常有红肿。颌下腺或舌下腺可以同时受累,有时是单独受累。颌下腺肿大时颈前下颌处明显肿胀,可触及椭圆形腺体。舌下腺肿大时,可见舌下及颈前下颌肿胀,并出现吞咽困难。

有症状的脑膜炎发生在 15% 的病例,患者出现头痛、嗜睡和脑膜刺激征。一般发生在腮腺炎发病后 4~5d,有的患者脑膜炎先于腮腺炎。一般症状在 1 周内消失。脑脊液主要是淋巴细胞增高,白细胞计数在 $25 \times 10^6 / L$ 左右。少数患者脑脊液中糖降低。预后一般良好。脑膜脑炎或脑炎患者,常有高热、谵妄、抽搐、昏迷,重症者可致死亡。可遗留耳聋、视力障碍等后遗症。

睾丸炎常见于腮腺肿大开始消退时病人又出现发热,睾丸明显肿胀和疼痛,可并发附睾炎、鞘膜积液和阴囊水肿。睾丸炎多为单侧,约 1/3 的病例为双侧受累。急性症状持续 3~5d,10d 内逐渐好转。部分患者睾丸炎后发生不同程度的睾丸萎缩,这是腮腺炎病毒引起睾丸细胞破坏所致,但很少引起不育症。

卵巢炎发生于 5% 的成年妇女,可出现下腹疼痛。右侧卵巢炎患者可酷似阑尾炎。有时可触及肿大的卵巢。一般不影响生育能力。

胰腺炎常于腮腺肿大数日后发生,可有恶心、呕吐和中上腹疼痛和压痛。由于单纯腮腺炎即可引起血、尿淀粉酶增高,因此需作脂肪酶检查,若升高则有助于胰腺炎的诊断。腮腺炎合并胰腺炎的发病率低于 10%。

其他如心肌炎、乳腺炎和甲状腺炎等均可在腮腺炎发生前后发生。

【实验室检查】

(一)常规检查 白细胞计数和尿常规一般正常,有睾丸炎者白细胞可以增高。有肾损害时尿中可出现蛋白和管型。

(二)血清和尿液中淀粉酶测定 90% 患者发病早期有血清和尿淀粉酶增高。无腮腺肿大的脑膜炎患者,血和尿中淀粉酶也可升高。故测定淀粉酶可与其他原因的腮腺肿大或其他病毒性脑膜炎相鉴别。血脂肪酶增高,有助于胰腺炎的诊断。

(三)脑脊液检查 有腮腺炎而无脑膜炎症状和体征的病人,约半数脑脊液中白细胞计数轻度升高,且能从脑脊液中分离出腮腺炎病毒。

(四)血清学检查

1. 抗体检查 ELISA 法检测血清中 NP 的 IgM 抗体可作近期感染的诊断,有报告认为用于患者唾液检查阳性率亦很高。

2. 抗原检查 近年来有应用特异性抗体或单克隆抗体来检测腮腺炎病毒抗原,可作早期诊断。应用 PCR 技术检测腮腺炎病毒 RNA,可大大提高可疑患者的诊断。

(五)病毒分离 应用早期患者的唾液、尿或脑膜炎患者的脑脊液,接种于猴肾、Vero 细胞和 HeLa 细胞分离腮腺炎病毒,3~6d 内组织培养细胞可出现细胞病变现象。

【诊断与鉴别诊断】

(一)诊断 主要根据有发热和以耳垂为中心的腮腺肿大,结合流行情况和发病前 2~3 周有接触史,诊断一般不困难。没有腮腺肿大的脑膜脑炎、脑膜炎和睾丸炎等,确诊需依靠血清学检查和病毒分离。

(二)鉴别诊断

1. 化脓性腮腺炎 主要是一侧性腮腺肿大,不伴睾丸炎或卵巢炎。挤压腮腺时有脓液自腮腺管口流出。白细胞计数和中性粒细胞明显增高。

2. 其他病毒性腮腺炎 流感 A 病毒、副流感病毒、肠道病毒中的柯萨奇 A 组病毒及淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒等均可以引起腮腺炎,需根据血清学检查和病毒分离进行鉴别。

3. 其他原因的腮腺肿大 许多慢性病如糖尿病、慢性肝病、结节病、营养不良和腮腺导管阻塞等均可引起腮腺肿大,一般不伴急性感染症状,局部也无明显疼痛和压痛。

【预后】 腮腺炎大多预后良好,病死率为 0.5%~2.3%。主要死于重症腮腺炎病毒性脑炎。

【治疗】

(一)一般治疗 卧床休息,给予流质饮食,避免进食酸性饮料。注意口腔卫生,餐后用生理盐水漱口。

(二)抗病毒治疗 发病早期可试用利巴韦林每日 1 g,儿童 15 mg/kg 静脉滴注。疗程 5~7d。亦有报告应用干扰素治疗成人腮腺炎合并睾丸炎患者,能使腮腺炎和睾丸炎症状较快消失。

(三)对症治疗 头痛和腮腺胀痛可应用镇痛药。睾丸胀痛可用棉花垫和丁字带托起。

(四)肾上腺皮质激素的应用 对重症或并发脑膜脑炎、心肌炎患者,可应用地塞米松每日 5~10 mg,静脉滴注,5~7d。

(五)颅内高压处理 若出现剧烈头痛、呕吐,疑为颅内高压的患者,可应用 20%甘露醇 1~2 g/kg 静脉推注,每 4~6h 一次,直至症状好转。

(六)预防睾丸炎 男性成人患者,为预防睾丸炎的发生,早期可应用己烯雌酚 1 mg,每日 3 次口服。

【预防】 患者应按呼吸道传染病隔离。由于症状开始前数天患者已开始排出病毒,因此预防的重点是应用疫苗对易感者进行主动免疫。

目前国内外应用减毒活腮腺炎疫苗,进行皮内、皮下接种,亦可采用喷鼻或气雾方

法。90%以上可产生抗体。潜伏期患者接种可以减轻发病症状。由于有可能有致畸作用,故孕妇禁用。严重系统性免疫损害者为相对禁忌,但应用腮腺炎疫苗免疫无症状的人免疫缺陷病毒(HIV)感染的儿童,是被认可的。日本和加拿大曾报告发生与疫苗相关的腮腺炎脑膜炎病例,可能与所用病毒株不同有关。

(罗端德)

二、麻 疹

麻疹(measles, rubeola)是麻疹病毒引起的急性呼吸道传染病。临床症状有发热、咳嗽、流涕、眼结膜充血、口腔粘膜有科普利克斑(Koplik's spots)及皮肤出现斑丘疹为其特征。

【病原学】 麻疹病毒属副粘病毒科,直径100~150nm。病毒核心为由负股单链RNA和三种核衣壳蛋白(L、P、N蛋白)组成的核壳体,外层为一含脂质双层的包膜,表面有细小的糖蛋白突起。外膜中的蛋白成分主要有膜蛋白(M蛋白)、血凝素(H蛋白)和融合蛋白(F蛋白)。麻疹病毒主要蛋白质的抗原性稳定,只有一个血清型。分离麻疹病毒的最好方法是组织培养。原代人肾、人羊膜、人胚肺、猴肾、狗肾、Vero、HeLa、Hep-2等传代细胞和鸡胚均可用于分离和培养麻疹病毒。

麻疹病毒在外界生活力不强,对阳光及一般消毒剂很敏感。紫外线能很快灭活病毒。尽管随飞沫排出的病毒在室内可存活34h,但在流通的空气中或阳光下半小时即失去活力。病毒耐寒,耐干燥,在-15~-70℃可保存数月至数年。

【流行病学】

(一)传染源 病人是唯一的传染源,自发病前2d(潜伏期末)至出疹后5d内,眼结膜分泌物、鼻、口咽、气管的分泌物中都含有病毒,具传染性。恢复期不带病毒。

(二)传播途径 主要通过飞沫直接传播,由衣物、玩具等间接传播甚少见。

(三)人群易感性 人群普遍易感。易感者接触病人后90%以上发病。病后有持久免疫力。成人多因儿童时患过麻疹或接种麻疹疫苗获免疫力。6个月内婴儿可受到母体抗体的保护,但由于麻疹疫苗接种后,麻疹的自然感染率下降,育龄妇女抗体水平降低,对婴儿的保护能力也下降。

(四)流行特征 发病季节以冬春季为多,但全年均可有病例发生。我国发病年龄6个月至5岁小儿发病率最高。近年因长期疫苗免疫的结果,麻疹流行强度减弱,平均发病年龄后移。流动人口或免疫空白点易造成城镇局部易感人群累积,导致局部或点状麻疹爆发流行。

【发病机制与病理解剖】 麻疹病毒侵入上呼吸道和眼结膜上皮细胞内复制繁殖,通过局部淋巴组织进入血流(初次病毒血症),病毒被单核-吞噬细胞系统吞噬,在该处广泛繁殖,大量病毒再侵入血流,造成第2次病毒血症,出现高热和出疹。病毒血症持续至出疹后第2日。目前认为麻疹发病机制:一方面由于麻疹病毒侵入细胞直接引起细胞病变;另一方面全身性迟发型超敏性细胞免疫反应在麻疹的发病机制中起了非常重要的作用。目前认为麻疹皮疹、巨细胞肺炎、亚急性硬化性全脑炎(SSPE)和异型麻疹与免疫致病机制密切相关。

麻疹的病理变化特征是在当病毒侵袭任何组织时均出现单核细胞浸润及形成多核巨细胞(Warthin-Finkeldey giant cells)。多核巨细胞大小不一,内含数十至百余个核,核内外均有病毒集落(嗜酸性包涵体)。因病毒或免疫复合物在皮肤真皮表浅血管,使真皮充血水肿。血管内皮细胞肿胀、增生与单核细胞浸润并渗出而形成麻疹皮疹和粘膜疹。

因病程中机体非特异免疫力和免疫反应降低,哮喘、湿疹、肾病综合征等在麻疹病程中或病后可得到暂时的缓解,且较易继发细菌感染。结核病在麻疹后可复发或加重,麻疹初期结核菌素试验多转为阴性。

【临床表现】 潜伏期约10d(6~18d),曾接受被动或主动免疫者可延至3~4周。

典型麻疹的临床经过可分为三期:

(一)前驱期 从发热到出疹一般3~4d。起病急。主要表现:①发热,一般逐渐升高,小儿也可骤发高热伴惊厥。②上呼吸道感染,在发热同时出现咳嗽、喷嚏、流涕、咽部充血等卡他症状。③眼结合膜充血、畏光、流泪、眼睑浮肿。④科普利克斑,见于90%以上的病人,具早期诊断价值,发生在病程2~3d,出现于双侧近第一臼齿颊粘膜上,为0.5~1mm针尖大小白色小点,周围有红晕,逐渐增多,互相融合,最初可只有数个,在1~2d内迅速增多,有时融合扩大成片,似鹅口疮,2~3日内消失。

(二)出疹期 于发热第3~4d开始出现皮疹。皮疹先见于耳后、发际,渐及额、面、颈,自上而下蔓延到胸、背、腹及四肢,最后达手掌与足底,2~5d出齐。皮疹初为淡红色斑丘疹,大小不等,高出皮肤,呈充血性皮疹,压之退色,初发时稀疏,色较淡,以后部分融合成暗红色,少数病例可呈现出血性皮疹,疹间皮肤正常。皮疹高峰时全身毒血症状加重,高热可达40℃,伴嗜睡,重者有谵妄、抽搐,咳嗽频繁。结膜红肿,畏光,舌乳头红肿,全身表浅淋巴结及肝脾轻度肿大。肺部可闻湿性啰音,X线胸片可有轻重不等弥漫性肺部浸润改变或肺纹理增多。出疹期约为3~5d。

(三)恢复期 出疹3~5d后,发热开始减退,全身症状明显减轻,皮疹按出疹的先后顺序消退,留浅褐色色素斑,伴糠麸样脱屑,历时约1~2周。无并发症者病程为10~14d。成人麻疹全身症状多较小儿重,但并发症较少。

除典型麻疹外,其他非典型的临床类型有:①轻型麻疹;②重型麻疹(含中毒性麻疹和休克性麻疹);③出血性麻疹;④异型麻疹。

【实验室检查】

(一)血象 白细胞总数减低,为 $(4.0\sim6.0)\times 10^9/L$,淋巴细胞相对增高。

(二)病原学诊断 取前驱期或出疹初期病人的眼、鼻咽分泌物,血和尿接种原代人胚肾或羊膜细胞,分离麻疹病毒;或通过间接免疫荧光法检测涂片中细胞内麻疹病毒抗原;也可采用标记的麻疹病毒cDNA探针,用核酸杂交方法测定病人细胞内麻疹病毒RNA。

(三)查多核巨细胞 取初期病人鼻咽部分泌物、痰和尿沉渣涂片,用赖特(Wright)染色查多核巨细胞,也可通过电镜找多核巨细胞核内外包涵体中的麻疹病毒颗粒。多核巨细胞以出疹前2日至出疹后1日阳性率最高。

(四)血清抗体测定 于病程早期及恢复期各采血一次作血凝抑制试验、中和试验、

补体结合试验。抗体效价增高4倍以上才为阳性。目前有用ELISA法测血中特异性IgM和IgG抗体,疹后3d IgM多呈阳性,2周时IgM达高峰。但成人麻疹约7.9% IgM抗体始终阴性。

【并发症】

(一)支气管肺炎 以出疹期一周内常见,占麻疹患儿死因的90%以上。多见于5岁以下小儿,由麻疹病毒引起的肺炎多不严重,主要为继发肺部感染,病原体有金黄色葡萄球菌、肺炎球菌、流感杆菌、腺病毒等。也可为多种菌混合感染。

(二)心肌炎 多见于2岁以下患重型麻疹或并发肺炎和营养不良的小儿,致心肌缺氧,心力衰竭。

(三)喉炎 并发率为1%~4%。2~3岁小儿多见,因小儿喉腔狭小,并发细菌感染时喉部组织水肿,分泌物增多,极易造成喉梗阻。如不及时抢救可因窒息致死。

【(四)脑炎及亚急性硬化性全脑炎】

1. 麻疹脑炎发生率为0.1%~0.2%,多发生于出疹后2~6d,也可发生于出疹后3周内。与麻疹病情轻重无关。临床表现与其他病毒性脑炎相似。病死率约15%,多数经1~5周恢复。部分患者有智力减退,强直性瘫痪、癫痫等后遗症。

2. 亚急性硬化性全脑炎是麻疹病毒所致远期并发症,属亚急性进行性脑炎,少见,发病率约(1~4)/100万。病理变化主要为脑组织退行性病变。患者多患过麻疹,其潜伏期约2~17年。表现为进行性智力减退,性格改变,肌痉挛,视听障碍,脑脊液麻疹抗体持续强阳性,最后因昏迷、强直性瘫痪死亡。

【诊断】 典型麻疹诊断不难。在麻疹流行期间接触过麻疹病人的易感者,出现急起发热,伴上呼吸道卡他症状,结膜充血、畏光,早期口腔内有科普利克斑即可诊断,在出现典型皮疹和退疹等表现后可确诊。非典型病人难以确诊者可分离病毒及测定病毒抗原或血清特异性抗体。

【鉴别诊断】

(一)风疹 前驱期短,全身症状和呼吸道症状轻,无科普利克斑。发热1~2d即出疹,皮疹主要见于面部和躯干,1~2d即退,不留色素沉着,不脱屑。常伴耳后、枕后和颈部淋巴结肿大。

(二)幼儿急疹 幼儿急起发热或高热3~4d,症状轻,热退后出现玫瑰色散在皮疹,面部及四肢远端皮疹甚少,经1~2d皮疹退尽。

(三)药物疹 近期有服用或接触药物史,皮疹呈多样性,痒感,伴低热或无热,无粘膜斑及呼吸道卡他炎症,停药后皮疹可渐消退。

【预后】 单纯麻疹预后良好。若患儿免疫力低下且有并发症可影响预后,重型麻疹病死率较高。

【治疗】 主要为对症治疗,加强护理和防治并发症。

(一)一般治疗 卧床休息,保持室内安静,通风,温度适宜。眼、鼻、口腔保持清洁,鼓励多饮水,给易消化和营养丰富饮食。

(二)对症治疗 高热可酌用小剂量退热剂,应避免急骤退热致虚脱。咳嗽用祛痰止咳药。体弱病重患儿可早期肌注丙种球蛋白。

(三) 并发症治疗

1. 支气管肺炎主要为抗菌治疗,常先用青霉素 G 每日 3 万~5 万 U/kg 治疗,肌内或静脉注射,再参考痰菌药敏选用抗菌药物。高热中毒症状严重者可短期用氢化可的松每日 5~10mg/kg 静滴,2~3d 好转后即可停用。

2. 心肌炎 有心衰者宜及早静注毒毛旋花子苷 K 或西地兰。重症者同时用肾上腺皮质激素保护心肌。有循环衰竭按休克处理。注意补液总量和电解质平衡。

3. 脑炎 参考流行性乙型脑炎治疗。

4. 急性喉炎 应尽量使患儿安静,蒸气吸入稀释痰液,选用抗菌药物,重症者用肾上腺皮质激素以缓解喉部水肿。出现喉梗阻者应及早行气管切开术或气管插管。

【预防】 采用预防接种为主的综合性措施。

(一)管理传染源 流行期间,儿童集体机构应加强晨间检查,及时发现患者,暂不接收易感儿入托,做好疫情报告。患者隔离至出疹后 5d,伴有呼吸道并发症者应延长到出疹后 10d。对接触麻疹的易感儿应隔离检疫 3 周,若曾作被动免疫者应延长至 4 周。

(二)切断传播途径 流行期间避免易感儿到公共场所或探亲访友。无并发症的患儿在家中隔离,以减少传播和继发医院内感染。医护人员要作消毒隔离工作。

(三) 保护易感人群

1. 主动免疫 未患过麻疹的小儿均应接种麻疹减毒活疫苗。我国计划免疫定于 8 个月龄初种,7 岁时复种。每次皮下注射 0.2ml,各年龄剂量相同。应急接种时最好于麻疹流行季节前 1 个月。易感者在接触病人后 2d 内若接种疫苗仍可防止发病或减轻病情。接种疫苗后一般反应轻微,少数接种后有低热数日。

接种禁忌为妊娠、过敏体质、活动性结核病、白血病、恶性肿瘤及免疫缺陷病或免疫功能被抑制者(如用肾上腺皮质激素或放射治疗等)。若有发热和急、慢性疾病者应暂缓主动免疫。凡 6 周内接受过丙种球蛋白者,应推迟 3 个月接种。

2. 被动免疫 年幼、体弱患病的易感儿接触麻疹后,可采用被动免疫。在接触病人后 5d 内注射人血丙种球蛋白 3ml(或每次 0.25ml/kg)可防止发病。在接触病人 6d 后注射,可减轻症状。免疫有效期 3~8 周。

(谭德明)

第十节 流行性出血热

流行性出血热(epidemic hemorrhagic fever, EHF)属于病毒性出血热中的肾综合征出血热(hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS),为自然疫源性疾病,鼠为主要传染源。临床上以发热、休克、充血出血和急性肾功能衰竭为主要表现。广泛流行于亚欧等许多国家,我国为重疫区。

【病原学】 流行性出血热病毒(EHFV),属布尼亚病毒科(Bunyaviridae)的汉坦病

基因编码核衣壳蛋白(NP),M基因编码膜蛋白,这是一种糖蛋白,可分为G₁和G₂。L基因编码聚合酶。

EHFV的核蛋白有较强的免疫原性和稳定的抗原决定簇。宿主感染后核蛋白抗体出现最早,有利于早期诊断。膜蛋白中含中和抗原和血凝抗原,能诱导宿主产生具有保护作用的中和抗体。而膜蛋白中具有的血凝活性,能产生低pH依赖性细胞融合,有利于病毒颗粒粘附于受感染宿主的细胞表面,这对随后病毒脱衣壳进入胞浆起重要作用。

根据血清学检查,汉坦病毒(Hantavirus)至少可分为11型。即I型汉滩病毒(Hantann virus,野鼠型);II型汉城病毒(Seoul virus,家鼠型);III型普马拉病毒(Puumala virus,棕背鼯型);IV型希望山病毒(Prospect hill virus,田鼠型);以上四型是经WHO汉坦病毒参考中心认定。其余七型包括:贝尔格莱德-多布拉伐病毒(Belgrade-Dobrava virus),泰国病毒(Thai virus),印度的索托帕拉雅病毒(Thottapalaym virus)和引起汉坦病毒肺综合症的辛诺柏病毒(Sin Nombre Virus),长沼病毒(Bayou virus),黑渠港病毒(Black Creek Canal virus),纽约病毒(New York virus)等。其中引起人类HFRS者为汉滩病毒、汉城病毒、普马拉病毒和贝尔格莱德-多布拉伐病毒。我国所流行的主要是汉滩病毒和汉城病毒。目前认为汉滩病毒感染患者病情重于汉城病毒感染患者,可能与病毒毒力较强有关。

EHFV对乙醚、氯仿和去氧胆酸盐敏感。不耐热和不耐酸,37℃以上和pH 5.0以下易灭活,56℃ 30分钟和100℃ 1分钟可灭活。对紫外线、酒精和碘酒等消毒剂亦敏感。

【流行病学】

(一)宿主动物与传染源 据国内外不完全统计有66种脊椎动物自然感染汉坦病毒属病毒。我国发现53种动物携带本病病毒,主要是啮齿类如黑线姬鼠、大林姬鼠、褐家鼠等,其他动物包括猫、猪、狗、家兔等。在我国黑线姬鼠和褐家鼠为主要宿主动物和传染源,林区则是大林姬鼠。由于EHF患者早期的血和尿中携带EHFV,虽然有个别病例接触后感染本病,但人不是主要传染源。

(二)传播途径 本病传播途径有以下5种。

1. 呼吸道传播 鼠类携带病毒的排泄物如尿、粪、唾液等污染尘埃后形成的气溶胶,能通过呼吸道而感染人体。

2. 消化道传播 进食被鼠类携带病毒的排泄物所污染的食物,可经口腔和胃肠粘膜而感染。

3. 接触传播 被鼠咬伤或破损伤口接触带病毒的鼠类血液和排泄物亦可导致感染。

4. 母婴传播 孕妇感染本病后,病毒可经胎盘感染胎儿。

5. 虫媒传播 曾有报告寄生于鼠类身上的革螨或恙螨具有传播作用。

(三)流行特征

1. 地区性 汉坦病毒属感染主要分布于亚洲,其次为欧洲和非洲,美洲病例较少。目前世界上31个发病国家和地区中,我国疫情最重,其次为俄罗斯、韩国和芬兰。其余国家病例较少。我国除青海和新疆外,其余29个省、市和自治区均有病例报告。目前

我国的流行趋势是老疫区病例逐渐减少,新疫区则不断增加。

2. 季节性和周期性 虽然本病四季均可发病,但有明显高峰季节。其中黑线姬鼠传播者以11月至次年1月份为高峰,5~7月为小高峰。家鼠传播者3~5月为高峰,林区姬鼠为传染源者流行高峰在夏季。本病发病率有一定周期性波动,黑线姬鼠和棕背䟽为主要传染源的疫区,一般相隔数年有一次较大流行。家鼠为传染源的疫区周期性尚不明确。

3. 人群分布 以男性青壮年农民和工人发病较多。其他人群亦可发病,不同人群发病的多少与接触传染源的机会多少有关。

(四)易感性 人群普遍易感,本病隐性感染率为2.5%~4.3%。

【发病机制与病理解剖】

(一)发病机制 EHFV进入人体后随血流侵入血管内皮细胞、骨髓、肝、脾、肺、肾及淋巴结等组织,进一步增殖后再释放入血流引起病毒血症。由于病毒感染和感染后引起的免疫反应导致细胞结构和器官功能损害。由于EHFV对人体呈泛嗜性感染,因而能引起多器官损害。

1. 病毒直接作用 主要依据是:①临床上患者有病毒血症期,且有相应的中毒症状。②不同血清型的病毒,所引起的临床症状轻重也不同。它们对乳鼠的致病力也不同。说明EHF患者发病后临床症状的轻重和病毒抗原的差异和毒力强弱密切相关。③EHF患者几乎所有的脏器组织中,均能检出EHF病毒抗原,尤其是EHF基本病变部位血管内皮细胞中。而且有抗原分布的细胞,往往发生病变。④体外培养正常人骨髓细胞和血管内皮细胞,在排除细胞免疫和体液免疫作用的情况下,感染EHFV后出现细胞膜和细胞器的损害。说明细胞损害是EHFV直接作用的结果。

2. 免疫作用

(1)免疫复合物引起损伤(Ⅲ型变态反应):本病患者早期血清补体下降,血循环中存在特异性免疫复合物。近年来还发现患者皮肤小血管壁、肾小球基底膜、肾小管和肾间质血管有免疫复合物沉积,免疫组化方法证明抗原是EHF病毒抗原,同时存在补体裂解片段,故认为免疫复合物是本病血管和肾脏损害的原因。

(2)其他免疫应答:EHFV侵入人体后,可引起机体一系列免疫应答,目前发现:①本病早期特异性IgE抗体升高,其上升水平与肥大细胞脱颗粒阳性率呈正相关,提示存在着Ⅰ型变态反应。②EHF患者血小板中存在免疫复合物。电镜观察肾组织除颗粒状IgG沉着外,肾小管基底膜存在线状IgG沉积,提示临床上血小板的减少和肾小管的损害与Ⅱ型变态反应有关。③电镜观察发现淋巴细胞攻击肾小管上皮细胞,认为病毒可以通过细胞毒T细胞的介导损伤机体细胞,提示存在Ⅳ型变态反应。至于以上存在的Ⅰ、Ⅱ、Ⅳ型变态反应在本病发病机制中的地位,尚有待进一步研究。

3. 各种细胞因子和介质的作用 EHFV能诱发机体的巨噬细胞和T细胞等释放各种细胞因子和介质,其中白细胞介素1(IL-1)和肿瘤坏死因子(TNF)能引起发热,一定量的TNF能引起休克和器官衰竭。此外血浆内皮素、血栓素B₂、血管紧张素-Ⅱ等的升高,能显著减少肾血流量和肾小球滤过率,促进肾功能衰竭的发生。

关于本病发生休克、出血和急性肾功能不全的机制如下:

1. 休克 本病病程的3~7d常出现低血压性休克称为原发性休克,少尿期以后发生的休克称为继发性休克。原发性休克发生的原因主要是血管通透性增加,血浆外渗于疏松组织,使血容量下降。此外由于血浆外渗而使血液浓缩,血液粘稠度升高和DIC的发生,使血液循环淤滞,因而进一步降低有效血容量。继发性休克主要是大出血,继发感染和多尿期水与电解质补充不够,导致有效血容量不足。

2. 出血 血管壁的损伤,血小板减少和功能障碍,肝素类物质增加和DIC所致的凝血机制异常是主要原因。

3. 急性肾功能衰竭 其原因包括肾血流不足,肾小球和肾小管基底膜的免疫损伤,肾间质水肿和出血,肾小球微血栓形成和缺血性坏死,肾素、血管紧张素的激活,以及肾小管管腔被蛋白、管型所阻塞等。

(二)病理解剖

1. 血管病变 本病基本病变是小血管(包括小动脉、小静脉和毛细血管)内皮细胞肿胀、变性和坏死。管壁呈不规则收缩和扩张,最后呈纤维素样坏死和崩解,管腔内可有微血栓形成。由于广泛性小血管病变和血浆外渗使周围组织水肿和出血。

2. 肾脏病变 脏器中肾脏病变最明显,肉眼可见肾脂肪囊水肿、出血。切面见皮质苍白,髓质暗红,极度充血、出血和水肿。并可见灰白色的缺血坏死区。镜检肾小球充血,基底膜增厚,肾小球囊内有蛋白和红细胞,肾近曲小管上皮有不同程度变性。肾间质高度充血、出血和水肿,使肾小管受压而变窄或闭塞。间质有细胞浸润。

3. 心脏病变 肉眼可见右心房内膜下广泛出血甚至可达肌层或心外膜下。镜检心肌纤维有不同程度的变性、坏死,部分可断裂。

4. 脑垂体及其他脏器病变 脑垂体肿大,前叶显著充血、出血和凝固性坏死。垂体后叶无明显变化。后腹膜和纵隔有胶冻样水肿。肝、胰和脑实质有充血、出血和细胞坏死。

5. 免疫组化检查 小血管、毛细血管的内皮细胞及肺、肝、肾、肾上腺、脑、胸腺、淋巴结、胃、肠、胰等脏器组织中均能检出EHF病毒抗原。

【临床表现】 潜伏期4~46d,一般为7~14d,以2周多见。典型病例病程中有发热期、低血压休克期、少尿期、多尿期和恢复期的5期经过。非典型和轻型病例可以出现越期现象,而重型患者则可出现发热期、休克期和少尿期之间互相重叠。

(一)发热期 除发热外,主要表现为全身中毒症状、毛细血管损伤和肾损害。

患者起病多急骤,发热常在39~40℃之间,以稽留热和弛张热多见。热程多数为3~7d,亦有达10d以上者。一般体温越高,热程越长,则病情越重。少数患者以低热、出现胃肠道和呼吸道前驱症状开始。轻型患者热退后症状缓解,重症患者热退后病情反而加重。

全身中毒症状表现为全身酸痛、头痛和腰痛。少数患者出现眼眶痛,并以眼球转动时为甚。头痛、腰痛和眼眶痛,一般称为“三痛”。头痛为脑血管扩张充血所致。腰痛与肾周围组织充血、水肿以及腹膜后水肿有关。眼眶痛是眼周围组织水肿所引起,重者可伴有眼压升高和视力模糊。多数患者可出现胃肠症状,如食欲减退、恶心、呕吐或腹痛、腹泻。腹痛剧烈者腹部有压痛和反跳痛,易误诊为急腹症而手术,此类患者多为肠系膜

局部极度充血和水肿。腹泻时粪便可有粘液和血而误诊为痢疾或肠炎。部分患者出现嗜睡、烦躁、谵妄或抽搐等神经精神症状,出现中毒性神经精神症状者多数发展为重型。

毛细血管损害主要表现为充血、出血和渗出水肿征。皮肤充血主要见于颜面、颈、胸等部位潮红,重者呈酒醉貌。粘膜充血见于眼结膜、软腭和咽部。皮肤出血多见于腋下和胸背部,常呈条索点状或搔抓样瘀点。粘膜出血常见于软腭呈针尖样出血点,眼结膜呈片状出血。少数患者有鼻出血、咯血、黑便或血尿。如病程4~6d在腰、臀部或注射部位出现大片瘀斑和腔道大出血,可能为DIC所致。渗出水肿征表现在球结膜水肿,轻者眼球转动时结膜有涟漪波,重者球结膜呈水泡样,甚至突出睑裂。部分患者出现腹水。渗出水肿征越重,病情也越重。肾损害主要表现在蛋白尿和尿镜检发现管型等。

(二)低血压休克期 一般发生于病程的4~6d,迟者8~9d。多数患者发热末期或热退同时出现血压下降,少数热退后发生。轻型患者可不发生低血压或休克。本期持续时间短者数小时,长者可达6d以上,一般为1~3d。其持续时间长短与病情轻重、治疗措施是否及时和正确有关。一般血压开始下降时四肢尚温暖,若血容量继续下降则表现为脸色苍白、四肢厥冷、脉搏细弱或不能触及,尿量减少。当脑供血不足时可出现烦躁、谵妄。少数顽固性休克患者,由于长期组织灌注不良而出现紫绀,并促进DIC、脑水肿、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和急性肾功能衰竭的发生。

(三)少尿期 常继低血压休克期而出现,亦可与低血压休克期重叠或由发热期直接进入此期。与休克期重叠的少尿,应和肾前性少尿相区别。一般以24小时尿量少于500ml为少尿,少于50ml为无尿。少数患者无明显少尿而存在氮质血症,称为无少尿型肾功能衰竭,这是肾小球受损而肾小管受损不严重所致。

少尿期一般发生于病程的5~8d。持续时间短者1d,长者可达10余日,一般为2~5d。少尿期的主要表现是尿毒症,酸中毒和水、电解质紊乱。严重患者可出现高血容量综合征和肺水肿。临床表现为厌食、恶心、呕吐、腹胀、腹泻,常有顽固性呃逆并出现头晕、头痛、烦躁、嗜睡甚至昏迷、抽搐。此期一些患者由于DIC、血小板功能障碍或肝素类药物增加而出血现象加重。表现为皮肤瘀斑增加、鼻出血、便血、呕血、血尿或阴道出血。少数患者出现颅内出血及其他内脏出血。酸中毒表现为呼吸增快或库斯毛尔(Kussmaul)深大呼吸。水钠潴留则使组织水肿加重,可出现腹水和高血容量综合征,表现为体表静脉充盈,脉搏洪大,脉压差增大,脸部胀满和心率增快。电解质紊乱如低血钠、高血钾时可出现心律失常或脑水肿。

(四)多尿期 此期为新生的肾小管吸收功能尚未完善,此外尿素氮等潴留物质引起高渗性利尿作用,使尿量明显增加。多数患者少尿期后进入此期。亦有从发热期或低血压期转入此期者。多尿期一般出现在病程的9~14d。持续时间短者1d,长者可达数月。根据尿量和氮质血症情况可分以下三期:①移行期:每日尿量由500ml增加至2000ml,此期虽尿量增加但血尿素氮(BUN)和肌酐(Cr)等反而上升,症状加重,不少患者因并发症而死于此期,宜特别注意观察病情。②多尿早期:每日尿量超过2000ml。氮质血症未见改善,症状仍重。③多尿后期:尿量每日超过3000ml,并逐日增加,氮质血症逐步下降,精神食欲逐日好转。一般每日尿量可达4000~8000ml,少数可达

15 000ml以上。此期若水和电解质补充不足或继发感染,可发生继发性休克,亦可发生低钠、低钾症状。

(五)恢复期 经多尿期后,尿量逐步恢复为 2000 ml 以下,精神、食欲基本恢复。一般尚需 1~3 个月,体力才能完全恢复。少数患者可遗留高血压、肾功能障碍、心肌劳损和垂体功能减退等症状。

根据发热高低、中毒症状轻重和出血、休克、肾功能损害的严重程度,本病可分为 5 型。①轻型:体温 39℃ 以下,中毒症状轻,除出血点外无其他出血现象,肾损害轻,无休克和少尿。②中型:体温 39~40℃,中毒症状较重,有明显球结膜水肿,病程中收缩压低于 12 kPa 或脉压差小于 3.46 kPa。有明显出血及少尿期,尿蛋白+++。③重型:体温 \geq 40℃,中毒症状及渗出征严重,可出现中毒性神经精神症状。有皮肤瘀斑和腔道出血,休克及肾损害严重,少尿持续 5 日以内或无尿 2 日以内。④危重型:在重型基础上出现以下情况之一者,如难治性休克、重要脏器出血,少尿超出 5 日或尿闭 2 日以上和 BUN 高于 42.84mmol/L,出现心力衰竭、肺水肿,出现脑水肿、脑出血或脑疝等中枢神经并发症,严重感染。⑤非典型型:发热 38℃ 以下,皮肤粘膜可有散在出血点,尿蛋白 \pm ,血、尿特异性抗原或抗体阳性者。

【实验室检查】

1. 血常规检查 其变化与病期及病情轻重有关。白细胞计数第 3 病日后逐渐升高可达 $(15\sim 30)\times 10^9/L$,少数重症患者可达 $(50\sim 100)\times 10^9/L$ 。发病初期中性粒细胞增多,重症患者可见幼稚细胞呈类白血病反应。病程的第 4~5d 后淋巴细胞增多,并出现较多的异型淋巴细胞。发热后期和低血压期血红蛋白和红细胞明显升高。血小板从第 2 病日开始减少,并可见异型血小板。

2. 尿常规检查 病程第 2d 可出现尿蛋白,第 4~6d 尿蛋白常为+++~++++。部分患者尿中出现膜状物,为大量蛋白和脱落上皮细胞的凝聚物。尿沉渣中可发现巨大的融合细胞,此细胞能检出 EHF 病毒抗原,这是 EHF 病毒的包膜糖蛋白在酸性条件下引起泌尿系脱落细胞的融合。尿镜检尚可发现管型和红细胞。

3. 血液生化检查 血尿素氮(BUN)和肌酐(Cr)多数患者在低血休克期开始上升,少数发热期开始升高。发热期血气分析以呼吸性碱中毒多见,与发热换气过度有关。休克期和少尿期以代谢性酸中毒为主。血钠、氯、钙在本病各期中多数降低,而血钾在发热期和休克期处于低水平,少尿期升高,多尿期又降低。

4. 凝血功能检查 发热期开始血小板减少,其粘附、凝聚和释放功能降低。若出现 DIC,血小板常在 $50\times 10^9/L$ 以下,高凝期则凝血时间缩短,消耗性低凝期则纤维蛋白原降低,凝血酶原时间延长和凝血酶时间延长。进入纤溶亢进期则出现纤维蛋白降解物(FDP)升高。

5. 免疫学检查 特异性抗原检查常用免疫荧光或 ELISA 法。早期病人的血清及周围血中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞以及尿沉渣细胞均可检出 EHF 病毒抗原。特异性抗体检查:包括血清 IgM 和 IgG 抗体。IgM 1:20 为阳性。IgG 1:40 为阳性,双份血清滴度 4 倍以上升高有诊断价值。

6. 其他检查 血清 ALT 约 50% 患者升高,少数血清胆红素也升高。心电图多数

为窦性心动过缓,可有传导阻滞、心肌损害等表现。高血钾时出现 T 波高尖,低血钾时出现 U 波。眼压常增高,若明显增高者常为重症,脑水肿患者可见视神经乳头水肿。胸部 X 线约 30% 患者有肺淤血和肺水肿表现,约 20% 出现胸腔积液和胸膜反应。

【并发症】

(一)腔道出血 常见大量呕血、便血而引起继发性休克。大量咯血可导致窒息。腹腔出血,鼻出血和阴道出血等均较常见。

(二)中枢神经系统并发症 包括由 EHFV 侵犯中枢神经系统而引起脑炎和脑膜炎,因休克、凝血功能障碍、电解质紊乱和高血容量综合征等引起的脑水肿、高血压脑病和颅内出血等。CT 颅脑检查有助于以上诊断。

(三)肺水肿 是很常见的并发症,临床上有两种情况。

1. 成人呼吸窘迫综合征 (ARDS) 由于肺间质水肿导致低氧血症。患者呼吸急促,30~35 次/min,可以出现紫绀。X 线表现为双侧斑点状或片状毛玻璃样阴影,血气分析动脉氧分压低于 7.98kPa,肺泡动脉氧分压大于 3.99kPa 以上。常见于休克期和少尿期。美国曾报道发生在新墨西哥州等地的汉坦病毒肺综合征,以 ARDS 为主要表现,常于发病 2~6d 内,因呼吸窘迫导致急性呼吸衰竭而死亡。病死率高达 67%。

2. 心衰性肺水肿 由高血容量或心肌受损所引起,主要为肺泡内渗出。

(四)其他 包括继发性呼吸系统和泌尿系统感染,自发性肾破裂,心肌损害和肝损害等。

【诊断与鉴别诊断】

(一)诊断依据 主要依靠临床特征性症状和体征,结合实验室检查,参考流行病学史进行诊断。

临床特征包括早期 3 种主要表现和病程的 5 期经过。前者为发热中毒症状,充血、出血、外渗征和肾损害。后者为发热期、低血压休克期、少尿期、多尿期和恢复期。不典型者可以越期或前三期之间重叠。患者热退后症状反而加重,是与其他感染性疾病不同的特点,有助于诊断。

实验室检查包括血液浓缩,异型淋巴细胞出现,血小板减少和尿蛋白大量出现等均有助于诊断。血清,白细胞和尿沉渣细胞中检出 EHF 病毒抗原和血清中检出特异性 IgM 抗体或间隔一周以上血清 IgG 抗体 4 倍上升可以确诊。RT-PCR 检测 EHF 病毒 RNA,有助于早期和非典型患者快速诊断。

(二)鉴别诊断 发热期应与上呼吸道感染、败血症、急性胃肠炎和菌痢等鉴别。休克期应与其他感染性休克鉴别。少尿期则与急性肾炎及其他原因引起的急性肾功能衰竭相鉴别。出血明显者需与消化性溃疡出血、血小板减少性紫癜和其他原因所致的 DIC 相鉴别。以 ARDS 为主要表现者应注意与其他病因引起者区别。腹痛为主者应与外科急腹症鉴别。

【预后】 本病预后与病型轻重,治疗迟早及措施是否正确相关。近年来通过早期诊断和治疗措施改进,病死率已由 10% 降为 3%~5%。

【治疗】 本病治疗以综合疗法为主,早期应用抗病毒治疗,中晚期则针对病理生理进行对症治疗。“三早一就”仍为本病治疗原则,即早期发现、早期休息、早期治疗和就

近治疗。治疗中要注意防治休克、肾功能衰竭和出血。

(一)发热期 治疗原则:控制感染,减轻外渗,改善中毒症状和预防 DIC。

1. 控制感染 发病 4 日以内患者可应用利巴韦林(ribavirin)每日 1 g,加入 10% 葡萄糖液中静脉滴注,持续 3~5d,进行抗病毒治疗。

2. 减轻外渗 早期卧床休息,为降低血管通透性可给予路丁、维生素 C 等。每日输注平衡盐液和葡萄糖盐水 1000 ml 左右。高热、大汗或呕吐、腹泻者可适当增加。发热后期给予 20% 甘露醇 125~250 ml 静脉滴注,以提高血浆渗透压、减轻外渗和组织水肿。

3. 改善中毒症状 高热以物理降温(冰敷)为主。忌用强烈发汗退热药,以防大汗而进一步丧失血容量。中毒症状重者可给予地塞米松 5~10 mg 静脉滴注。呕吐频繁者给予灭吐灵 10 mg 肌肉注射或多潘立酮 10 mg 口服。

4. 预防 DIC 适当给予低分子右旋糖酐或丹参注射液静滴,以降低血液粘滞性。高热、中毒症状和渗出征严重者,应定期检测凝血时间,试管法 3 分钟以内或激活的部分凝血活酶时间(APTT)34 秒以内为高凝状态。可给予小剂量肝素抗凝,一般 0.5~1 mg/kg,6~12h1 次缓慢静脉注射。再次用药前宜作凝血时间检测,若试管法凝血时间大于 25min,应暂停 1 次,疗程 1~3d。

(二)低血压休克期 治疗原则:积极补充血容量,注意纠正酸中毒和改善微循环功能。

1. 补充血容量 宜早期、快速和适量。争取 4h 内血压稳定。液体应晶胶结合。以平衡盐为主,切忌单纯输入葡萄糖液。平衡盐液所含电解质、酸碱度和渗透压与人的细胞外液相似。常用复方醋酸钠液,每升含氯化钠 5.85 g,氯化钙 0.33 g,氯化钾 0.3 g,醋酸钠 6.12 g(即每升含钠 145 mmol,钾 4 mmol,氯 108.5 mmol,钙 2.25 mmol)。胶体溶液常用低分子右旋糖酐、甘露醇、血浆和白蛋白。由于本期存在血液浓缩,故不宜应用全血。补容期间应密切观察血压变化,血压正常后输液仍需维持 24h 以上。

2. 纠正酸中毒 代谢性酸中毒主要用 5% 碳酸氢钠溶液,可根据二氧化碳结合力分次补充,或每次 60~100ml,根据病情每日给予 1~4 次。由于 5% 碳酸氢钠溶液渗透压为血浆的 4 倍,不但能纠正酸中毒,尚有扩容作用。

3. 血管活性药物与肾上腺皮质激素的应用 经补液、纠正酸中毒后血红蛋白已恢复正常,但血压仍不稳定者可应用血管活性药物,如多巴胺可按 10~20 mg/100 ml 液体静脉滴注,同时亦可用地塞米松 10~20 mg 静脉滴注。

(三)少尿期 治疗原则为“稳、促、导、透”。即稳定机体内环境,促进利尿、导泻和透析治疗。

1. 稳定内环境 少尿早期需与休克所致的肾前性少尿相鉴别,若尿比重 > 1.20,尿钠 < 40 mmol/L,尿尿素氮与血尿素氮之比 > 10:1,应考虑肾前性少尿。可输注电解质溶液 500~1000 ml,并观察尿量是否增加,或用 20% 甘露醇 100~125 ml 静脉注射。观察 3h 尿量若少于 100 ml,则为肾实质损害所致少尿,宜严格控制输入量。

此期每日补液量为前一日尿量和呕吐量加 500~700 ml。补液成分除纠正酸中毒

所需 5% 碳酸氢钠溶液外,主要输入高渗葡萄糖液(含糖量 200~300 g),以减少体内蛋白质分解,控制氮质血症。必要时加入适量胰岛素。

2. 促进利尿 本病少尿的原因之一是肾间质水肿压迫肾小管,因此少尿初期可应用 20% 甘露醇 125 ml 静注,以减轻肾间质水肿。用后利尿效果明显者可重复应用一次,但不宜长期大量应用。常用的利尿药物为呋塞米(速尿),可从小量开始,逐步加大剂量至 100~300 mg/次,直接静注。效果不明显时尚可适当加大剂量,4~6h 重复一次。亦可应用血管扩张剂如酚妥拉明 10 mg,或山莨菪碱 10~20 mg,每日 2~3 次,静脉注射。

3. 导泻和放血疗法 为防止高血容量综合征和高血钾,少尿期可进行导泻,常用甘露醇 25 g,每日 2~3 次口服。亦可应用硫酸镁或中药大黄煎水口服。放血疗法目前已少用,对少尿伴高血容量综合征所致肺水肿、心力衰竭患者可以放血 300~400 ml。

4. 透析疗法 明显氮质血症、高血钾或高血容量综合征患者,可应用血液透析或腹膜透析。

(四)多尿期 治疗原则:移行期和多尿早期的治疗同少尿期。多尿后期主要是维持水和电解质平衡,防治继发感染。

1. 维持水与电解质平衡 给予半流质和含钾食物。水分补充以口服为主,不能进食者可以静脉注射。

2. 防治继发感染 由于免疫功能下降,本期易发生呼吸道和泌尿系感染,因此需注意口腔卫生,必要时作室内空气消毒。发生感染后应及时诊断和治疗。忌用对肾有毒性作用的抗菌药物。

(五)恢复期 治疗原则为补充营养,逐步恢复工作。出院后应休息 1~2 个月。定期复查肾功能、血压和垂体功能。如有异常应及时治疗。

(六)并发症治疗

1. 消化道出血 应注意病因治疗,若 DIC 消耗性低凝血期,宜补充凝血因子和血小板。DIC 纤溶亢进期则应用六氨基己酸或对羧基苄氨静滴。肝素类药物增加所致出血,可应用鱼精蛋白或甲苯胺蓝静脉注射。尿毒症所致出血则需透析治疗。局部治疗可应用凝血酶 4000 U,用生理盐水 100 ml 稀释后口服,每日 2~3 次。

2. 中枢神经系统并发症 出现抽搐时应用安定或异戊巴比妥钠静脉注射。脑水肿或颅内高压则应用甘露醇静脉滴注,无尿时应考虑透析治疗。

3. 心力衰竭肺水肿 应停止或控制输液,应用西地兰强心,安定镇静,以及扩张血管和利尿药物。若为少尿或无尿期,应进行导泻或透析治疗。

4. ARDS 可应用大剂量肾上腺皮质激素静脉注射,进行高频通气或应用呼吸机进行人工终末正压呼吸。

5. 自发性肾破裂 进行手术缝合。

【预防】

(一)疫情监测 由于新疫区不断扩大因此应作好鼠密度,鼠带病毒率,易感人群等监测工作。

(二)防鼠灭鼠 应用药物、机械等方法灭鼠。一般认为灭鼠后由家鼠型病毒引起

本病的发病率能较好地控制和下降。

(三)作好食品卫生和个人卫生 防止鼠类排泄物污染食品,不用手接触鼠类及其排泄物。动物实验时要防止被大、小白鼠咬伤。

(四)疫苗注射 我国研制的沙鼠肾细胞疫苗(I型汉滩病毒)和地鼠肾细胞疫苗(II型病毒)每次1 ml,共注射三次(间隔时间按说明书),保护率达88%~94%。一年后应加强注射一针。有发热、严重疾病和过敏者忌用。

(罗端德)

第十一节 艾 滋 病

艾滋病(AIDS)是获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)的简称,由人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)所引起的致命性慢性传染病。本病主要通过性接触和血液传播,病毒主要侵犯和破坏辅助性T淋巴细胞(CD4+T淋巴细胞),使机体细胞免疫功能受损,最后并发各种严重的机会性感染和肿瘤。

【病原学】 目前已知人免疫缺陷病毒有两个型,即HIV-1和HIV-2。两者均能引起艾滋病,均为单链RNA病毒,分类上属于逆转录病毒科(Retroviridae),慢病毒亚科(Lentivirus)。本病毒为圆形或椭圆形,直径约90~140 nm,外层为类脂包膜,表面有锯齿样突起,内有圆柱状核心,由RNA逆转录酶、DNA多聚酶和结构蛋白等组成。病毒的包膜是糖蛋白gp120及gp41。gp120为外膜蛋白,gp41为透膜蛋白(transmembrane protein),起协助HIV进入宿主细胞的作用。结构蛋白包括p24核心蛋白和p18基质蛋白(图2-11-1)。

HIV有9个基因,其中3个基因编码结构蛋白,即群抗原基因(group specific antigen, gag)编码核心蛋白p24,多聚酶基因(polymerase, pol)编码多聚酶,包膜蛋白基因(envelope, env)编码包膜蛋白gp120和gp41。尚有3个调节基因,即反式激活因子(transactivator, tat)对HIV基因起正调控作用,病毒蛋白表达调节因子(regulator of expression of virion proteins, rev)能增加gag和env基因对结构蛋白的表达,和负因子(negative factor, nef)具有抑制HIV增殖作用。另外还有四个基因即病毒感染因子(virion infectivity factor, vif),其作用是在一些细胞因子协同下促进HIV在细胞内复制,R蛋白(viral protein, R.vpr),能使HIV在巨噬细胞中增殖;U蛋白(viral protein, U.vpu)仅存在于HIV-1中,它能促进HIV-1从细胞膜上释放。HIV-2核苷酸序列中近40%~50%与HIV-1相同,在基因组中,不存在vpu基因而有X蛋白(viral protein, X.vpx),这是HIV-2在淋巴细胞和巨噬细胞增殖时所必需,且能促进病毒粒子的形成。HIV-2毒力较弱,临床上潜伏期较长,进展为AIDS所需时间亦较久。

根据env基因V₃段碱基排列的不同,HIV-1可分为9个亚型即A、B、C、D、E、F、G和O亚型。我国云南分离的HIV为B、C和E型。

HIV既有嗜淋巴细胞性又有嗜神经性,主要感染CD4+T淋巴细胞,也能感染单核巨噬细胞、B细胞和小神经胶质细胞、骨髓干细胞等。

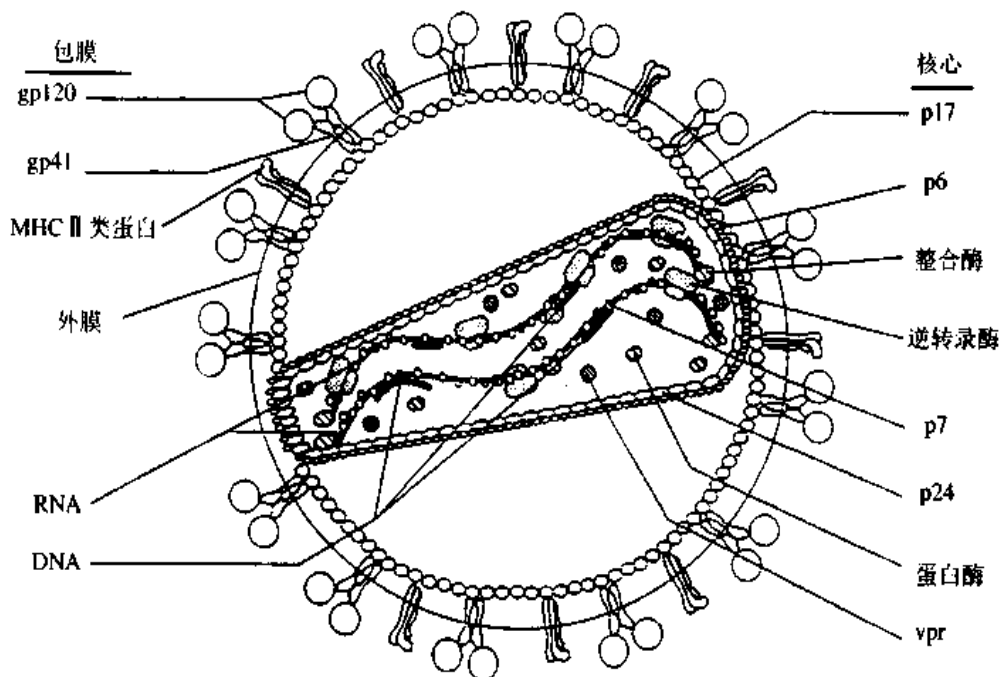


图 2-11-1 HIV-1 结构图

病毒包膜由宿主细胞膜与 gp41 及 gp120 共同形成,内含多种宿主蛋白尤其是 MHC II 类蛋白。包膜与核心之间的基质主要由 p17 蛋白形成。核心含病毒 RNA、p7 蛋白、逆转录酶、整合酶和由逆转录酶形成的互补 DNA。主要核心蛋白为 p24 与 p6

病毒对热敏感,56℃ 30 分钟能灭活,25% 以上浓度的酒精、0.2% 次氯酸钠及漂白粉能灭活病毒。但对 0.1% 甲醛溶液、紫外线和 γ 射线不敏感。

HIV 侵入人体后虽然能刺激机体产生抗体,但中和抗体很少,且作用极弱。在血清中同时有抗体和病毒存在的情况下,此血清仍有传染性。

【流行病学】 自从 1981 年美国报告首例艾滋病以来,目前已有 150 个以上国家发生本病。据世界卫生组织统计,1998 年全世界新感染 HIV 者达 580 万,死亡 AIDS 患者 250 万人。当年统计 HIV 感染者 3340 万。目前 HIV-1 感染以非洲、美洲和欧洲为主,亚洲的日本、东南亚(尤其是泰国)、我国的香港、台湾和大陆均有报告,且呈增加趋势。HIV-2 感染主要限于西非。我国 1985 年发现首例 AIDS 患者以来,到 1999 年 11 月已报告 HIV 感染者 15088 例,包括 AIDS 患者 477 例,估计实际感染人数超出 40 万以上。

(一) 传染源 病人和无症状病毒携带者是本病的传染源,特别是后者。病毒主要存在于血液、精子、子宫和阴道分泌物中。其他体液如唾液、眼泪和乳汁亦含病毒,均具有传染性。

(二) 传播途径 ① 性接触传染:是本病主要传播途径。欧、美国家以往是同性恋传播为主,但近年来则以异性恋传播为主。② 注射途径传染:药瘾者共用针头,血友病患者应用第 VIII 因子和输注含 HIV 的血和血制品,均可传染。③ 母婴传播:感染本病的孕妇可以通过胎盘、产程中及产后血性分泌物或喂奶等传播给婴儿。④ 其他途径:包括应用病毒携带者的器官进行移植,人工受精等。此外医护人员被污染的针头刺伤或破损皮肤受污染有可能受传染,但感染率为 1% 以下。

(三)高危人群 男同性恋者,性乱交者,静脉药瘾者,血友病和多次输血者为高危人群。发病年龄主要是 50 岁以下青壮年。

【发病机制与病理解剖】

(一)发病机制 艾滋病的发病机制主要是 CD4 + T 淋巴细胞在 HIV 直接和间接作用下,细胞功能受损和大量破坏,导致细胞免疫缺陷。由于其他免疫细胞均不同程度受损,因而促使并发各种严重的机会性感染和肿瘤的发生。

1. HIV 通过各种途径进入人体后,病毒表面 gp120 与 CD4 + T 细胞的特殊受体 CD4 分子结合,在 gp41 的协助下 HIV 的膜与 CD4 + T 细胞的细胞膜相融合,病毒核心蛋白及 RNA 进入细胞浆。两条单股正链 RNA 在逆转录酶作用下,逆转录成两条负链 DNA,在细胞核内形成环状 DNA,然后以此 DNA 为模板在 DNA 多聚酶作用下复制 DNA。此 DNA 部分存留在胞浆内,部分作为前病毒整合到宿主细胞核的染色体中,经 2~10 年的潜伏性感染阶段后,前病毒可被某种因素所激活,通过转录和翻译形成新的病毒 RNA 和多种病毒蛋白,然后在细胞膜上装配成新病毒,并以芽生形式释出,再感染其他细胞。由于 HIV 在细胞内大量复制而导致细胞溶解或破裂。

2. CD4 + T 淋巴细胞受损伤的方式及表现

(1)病毒直接损伤:如上所述,HIV 在细胞内大量复制时,导致细胞溶解或破裂。

(2)非感染细胞受累:受感染的 CD4 + T 淋巴细胞表面有 gp 120 表达,它可与未感染的 CD4 + T 淋巴细胞的 CD4 分子结合,形成融合细胞使细胞膜通透性改变,细胞发生溶解破坏。

(3)HIV 感染干细胞:HIV 可以感染骨髓干细胞,使 CD4 + T 淋巴细胞产生减少。

(4)免疫损伤:游离的 gp120 可以与未感染的 CD4 + T 淋巴细胞相结合,作为介导抗体依赖性细胞毒作用的抗原,使 CD4 + T 细胞成为靶细胞,受机体的免疫攻击而损伤。

CD4 + T 淋巴细胞在绝对计数减少前可以先出现功能损害,主要表现在对可溶性抗原识别上的缺陷(如对破伤风毒素)。此外细胞因子产生减少、白细胞介素 2(IL-2)受体表达减少、对 B 淋巴细胞提供辅助的能力降低,以及导致迟发型免疫反应丧失等。

3. 单核-吞噬细胞功能异常 HIV 可以感染单核-吞噬细胞系,是由于其表面也具有 CD4 分子。已证明 HIV 在骨髓单核-吞噬细胞的祖细胞中能高水平地复制。尽管吞噬细胞具有对抗 HIV 感染所致的细胞病变作用,但一定数量的单核-吞噬细胞仍存在处理抗原能力的减弱。因而损害了机体对抗 HIV 感染和其他病原体感染的能力。CD4 + T 淋巴细胞功能的缺陷,也间接归之于单核-吞噬细胞功能的损害。

感染 HIV 的单核-吞噬细胞,成为病毒的贮存所,并在病毒扩散中起重要作用,特别是携带病毒通过血脑屏障,引起神经系统感染。

4. B 淋巴细胞损伤的异常表现 B 淋巴细胞能低水平表达 CD4 分子,体内 B 细胞是否被 HIV 感染尚有争论。但 HIV 感染者 B 细胞功能存在异常是肯定的。在 HIV 感染早期,表现为多克隆活化,IgG 和 IgA 增高,循环免疫复合物存在和周围血 B 淋巴细胞数量的增加等。这可能是病毒或病毒蛋白直接刺激所致。其他有助于 B 细胞多克隆激活的因素包括 CMV 和 EBV 感染。

B细胞功能的异常还表现在对新抗原的刺激反应性降低,这表现在进展性 HIV 感染时,化脓性感染增加,和对流感和乙型肝炎疫苗的抗体反应降低。

5. 自然杀伤细胞(NK 细胞)损伤的异常表现 NK 细胞是免疫监督对抗感染和肿瘤的细胞。艾滋病患者 NK 细胞的计数是正常的,但功能缺陷,这表现在对靶细胞传递的触发机制存在缺陷。这可能是 HIV 感染者细胞因子产生的障碍导致 NK 细胞功能不全。体外培养时在 IL-2 的作用下能部分恢复 NK 细胞功能。

6. HIV 感染后的免疫应答 人体感染 HIV 数年后才可能进展为艾滋病,在这期间机体的各种免疫应答能抑制 HIV 的复制,其中包括中和抗体的产生,抗体依赖性补体介导的细胞毒作用,T 淋巴细胞介导的细胞毒作用及 NK 细胞介导的细胞毒作用等。至于后来 HIV 复制不受控制的原因尚不大清楚。目前认为肿瘤坏死因子(TNF) α 及 β 与 IL-6 对 HIV 可起激活作用,特别是 TNF- α 。

所有 HIV 病毒蛋白均有抗原性,但循环中的抗体主要是针对 gp120 和 p24 的抗体。

(二)病理解剖 尽管艾滋病存在多种机会性病原体感染,但由于存在免疫缺陷,所以组织中炎症反应少,而病原繁殖多。其主要病理变化在淋巴结和胸腺等免疫器官。淋巴结病变,一类为反应性病变包括滤泡增殖性淋巴结肿等,另一类为肿瘤性病变如卡波济肉瘤(Kaposi sarcoma)和其他淋巴瘤。胸腺的病变可有萎缩性、退行性或炎性病变。

中枢神经系统病变包括神经胶质细胞的灶性坏死,血管周围炎性浸润和脱髓鞘改变等。

【临床表现】 本病潜伏期较长,一般认为 2~10 年左右可以发展为艾滋病。HIV 侵入人体后可分为四期。

(一) I 期 急性感染,原发 HIV 感染后小部分病人可以出现发热、全身不适、头痛、厌食、恶心、肌痛、关节痛和淋巴结肿大,类似血清病的症状。此时血液中可检出 HIV 及 p24 抗原。由于 CD8⁺ T 细胞升高导致 CD4/CD8 的比例倒置,同时可出现血小板减少。一般症状持续 3~14d 后自然消失。

(二) II 期 无症状感染,本期可由原发 HIV 感染或急性感染症状消失后延伸而来。临床上没有任何症状,但血清中能检出 HIV 以及 HIV 核心蛋白和包膜蛋白的抗体,具有传染性。此阶段可持续 2~10 年或更长。

(三) III 期 持续性全身淋巴结肿大综合征(PGL),主要表现为除腹股沟淋巴结以外,全身其他部位两处或两处以上淋巴结肿大。其特点是淋巴结肿大直径在 1 cm 以上,质地柔韧,无压痛,无粘连能自由活动。活检为淋巴结反应性增生。一般持续肿大 3 个月以上,部分患者淋巴结肿大 1 年后逐步消散,亦有再次肿大者。

(四) IV 期 艾滋病,本期可以出现 5 种表现:①体质性疾病,即发热、乏力、不适、盗汗、厌食、体重下降,慢性腹泻和易感冒等症状。除全身淋巴结肿大外,可有肝脾肿大。曾称为艾滋病相关综合征(ARS)。②神经系统症状,出现头痛、癫痫、进行性痴呆、下肢瘫痪等。③严重的临床免疫缺陷,出现各种机会性病原体感染。包括卡氏肺孢子虫(*Pneumocystis carinii*)、弓形虫、隐孢子虫、隐球菌、念珠菌、结核杆菌、鸟分支杆菌、巨

细胞病毒、疱疹病毒、EB病毒感染等。④因免疫缺陷而继发肿瘤,如卡氏肉瘤、非霍奇金病等。⑤免疫缺陷并发的其他疾病,如慢性淋巴性间质性肺炎等。

以上是美国疾病控制与预防中心(CDC)关于 HIV 感染的分类。目前 CDC 与世界卫生组织(WHO)提出的 HIV 感染的临床分类,分为三大类,每类根据 CD4+T 淋巴细胞计数和总淋巴数又可分为三级。

A 类 包括原发临床 HIV 感染(即急性 HIV 感染)、无症状 HIV 感染和持续性全身淋巴结肿大综合征。

B 类 为 HIV 相关细胞免疫缺陷所引起的临床表现,包括继发细菌性肺炎或脑膜炎,咽部或阴道念珠菌病,颈部肿瘤,口腔毛状白斑,复发性带状疱疹,肺结核,特发性血小板减少性紫癜,不能解释的体质性疾病等。

C 类 包括出现神经系统症状,各种机会性病原体感染,因免疫缺陷而继发肿瘤及并发的其他疾病。

根据 CD4+T 淋巴细胞和总淋巴细胞数的分级为:①CD4+T 淋巴细胞 $>0.5 \times 10^9/L$,总淋巴细胞数 $>2.0 \times 10^9/L$ 。②CD4+T 淋巴细胞为 $(0.2-0.49) \times 10^9/L$,总淋巴细胞数为 $(1.0-1.9) \times 10^9/L$ 。③CD4+T 淋巴细胞 $<0.2 \times 10^9/L$,总淋巴细胞数 $<1.0 \times 10^9/L$ 。

艾滋病患者常见各系统的临床表现:

1. 肺部 尽管多种病原体可引起艾滋病病人的肺部感染,但必须强调的是 70%~80% 的患者可经历一次或多次肺孢子虫肺炎。在艾滋病因机会性感染而死亡的病例中,约一半死于肺孢子虫肺炎,因此必须及时诊断、预防和治疗。其临床表现主要是慢性咳嗽及短期发热,呼吸急促和紫绀,动脉血氧分压降低。仅少数病人肺部能闻及啰音。肺部 X 线征为间质性肺炎,但无特异性。诊断需依靠痰或支气管灌洗液等应用六甲烯四胺银染色印片或改良亚甲蓝染色作快速诊断。此外巨细胞病毒、结核杆菌、鸟分支杆菌、念珠菌和隐球菌等均常引起肺部感染。卡氏肉瘤亦常侵犯肺部。发展中国家以结核杆菌和鸟分支杆菌感染多见。

2. 胃肠系统 以口腔和食管的念珠菌病及疱疹病毒和巨细胞病毒感染较为常见,表现为口腔炎、食管炎或溃疡。主要症状为吞咽疼痛和胸骨后烧灼感,诊断依靠食管镜。病人胃肠粘膜常受疱疹病毒、隐孢子虫、鸟分支杆菌和卡氏肉瘤的侵犯。临床表现为腹泻和体重减轻。同性恋患者肛周疱疹病毒感染和疱疹性直肠炎较为常见,诊断主要依靠粪检和内窥镜检查。艾滋病患者肝脏亦常受鸟分支杆菌、隐孢子虫和巨细胞病毒感染而出现肝肿大和 ALT 升高。

3. 神经系统 本病出现神经系统症状者可达 30%~70%。其中包括:①机会性感染:如脑弓形虫病、隐球菌脑膜炎、进行性多病灶脑白质炎、巨细胞病毒脑炎和格林-巴利综合征。②机会性肿瘤:如原发中枢淋巴瘤和转移性淋巴瘤。③HIV 感染:艾滋病痴呆综合征,无菌性脑膜炎等。诊断除脑脊液检查外,可作 CT 协助诊断。

4. 皮肤粘膜 卡氏肉瘤常侵犯下肢皮肤和口腔粘膜,表现为紫红色或深蓝色浸润斑或结节,可融合成大片状,表面出现溃疡并向四周扩散。这是一种恶性组织细胞病,能向淋巴结和内脏转移。其他常见的有念珠菌口腔感染,口腔毛状白斑(hairy leu-

coplaxia)表现为舌的两侧边缘有粗厚的白色突起,已证实是乳头瘤病毒、疱疹病毒等感染所致。此外外阴疱疹病毒感染、尖锐湿疣等均较常见。

5. 眼部 艾滋病患者眼部受累较为广泛,但常被忽略。常见的有巨细胞病毒性视网膜炎,弓形虫视网膜炎,眼底棉絮状白斑,后者常为巨细胞病毒感染所致,眼部卡氏肉瘤常侵犯眼睑、睑板腺、泪腺和结膜、虹膜等。

【实验室检查】

(一)常规检查 有不同程度的贫血和白细胞计数降低。常发现尿蛋白。

(二)免疫学检查 T细胞绝对计数下降,CD4+T淋巴细胞计数也下降(正常 $(0.8\sim 1.2)\times 10^9/L$)。CD4/CD8 <1.0 。对有丝分裂原的皮肤试验如链激酶、植物血凝素等常呈阴性反应。 β_2 微球蛋白和新蝶呤(neopterin)升高。

(三)血清学检查 HIV抗体(ELISA、WB)或HIV抗原出现阳性。

【诊断】

(一)流行病学资料 有性乱交、静脉药瘾、输血制品等。

(二)临床表现 急性感染期,可根据高危因素及类似血清病的表现;慢性感染期则结合流行病学史,属高危人群、伴严重机会性感染或机会性肿瘤以及CD4/CD8比例倒置等,应考虑本病可能,并进一步作HIV抗体或抗原检测。高危人群存在下列情况两项或两项以上者,应考虑艾滋病可能。①体重下降10%以上。②慢性咳嗽或腹泻1个月以上。③间歇或持续发热1个月以上。④全身淋巴结肿大。⑤反复出现带状疱疹或慢性播散性单纯疱疹感染。⑥口咽念珠菌感染。对可疑者应进一步作实验室检查确诊。

(三)实验室检查 ①HIV-1抗体检查:主要检查p24抗体和gp120抗体。一般ELISA连续两次阳性,再作免疫印迹法(WB)和固相放射免疫沉淀试验(SRIP)等来确诊。因为ELISA虽然敏感性高,但特异性并不高。②抗原检查:可用ELISA法测定p24抗原。③应用Northern blot(印迹)或RT-PCR法检测HIV RNA。应用PCR法检查HIV前病毒DNA等。目前应用定量PCR试验或支链DNA分析来作HIV定量,这不仅对诊断和估计预后有帮助,且可作抗病毒治疗的疗效考核。

【鉴别诊断】 ①特发性CD4+T淋巴细胞减少症:目前国外发现少数CD4+T淋巴细胞明显减少和并发严重机会性感染的患者,但通过各种检查没有发现HIV-1或HIV-2感染。鉴别主要依靠HIV-1和HIV-2病原学检查。②继发性CD4+T淋巴细胞减少;主要见于肿瘤和自身免疫性疾病,经化疗或免疫抑制治疗以后。详细询问病史有助于鉴别。

【预后】 部分HIV感染者,无症状感染期可达10年以上。一旦进展为艾滋病,预后不良,平均存活期为12~18个月。

【治疗】

直至今日艾滋病尚无特别有效的治疗方法。通过多年的临床实践,目前认为早期抗病毒治疗是关键,它既能缓解病情,减少机会性感染和肿瘤,又能预防或延缓艾滋病相关疾病的发生,如免疫复合物引起的肾小球肾炎和血小板减少等。

(一)抗病毒治疗 目前抗HIV的药物可分三大类。

1. 核苷类逆转录酶抑制剂 此类药物能选择性与 HIV 逆转录酶结合,并掺入正在延长的 DNA 链中,使 DNA 链中止,从而抑制 HIV 的复制和转录。此类药物包括齐多夫定(Zidovudin,AZT),常用剂量 500 mg/d;双脱氧胞苷(dideoxycytidine,ddc),0.75 mg/kg/d;双脱氧肌苷,(dideoxyinosine,ddi)200~400mg/d;拉米夫定(lamivudine,3TC),150 mg/d 和司他夫定(stavudine,d4T),80 mg/d。

2. 非核苷类逆转录酶抑制剂 其主要作用于 HIV 逆转录酶的某个位点,使其失去活性,从而抑制 HIV 复制。由于此类药物不涉及细胞内的磷酸化过程,因而能迅速发挥抗病毒作用,但也易产生耐药株。主要制剂有奈非雷平(nevirapine),1600 mg/d;loviride,300 mg/d 和 delavirdin,1200 mg/d。

3. 蛋白酶抑制剂 它通过抑制蛋白酶即阻断 HIV 复制和成熟过程中所必须的蛋白质合成,从而抑制 HIV 的复制。此类制剂包括沙奎那韦(saquinavir),800 mg/d;英地那韦(indinavir),1600 mg/d;奈非那韦(nelfinavir),2250 mg/d 和利托那韦(ritonavir),200 mg/d。

鉴于仅用一种抗病毒药物易诱发 HIV 的突变,并产生耐药性,因而目前主张联合用药。常用三联或四联,即三类药物的联合或 2 种核苷类抑制剂和 1 种非核苷类抑制剂的联合,2 种蛋白酶抑制剂和 1 种核苷类抑制剂以及 2 种核苷类抑制剂和 1 种蛋白酶抑制剂的联合等。在蛋白酶抑制剂中沙奎那韦毒性小,与其他蛋白酶抑制剂之间无交叉耐药,因而常作一线选用药。

关于抗病毒治疗的时机,以往认为 CD4+T 淋巴细胞计数大于 $0.5 \times 10^9/L$ 者可以不治疗。目前认为不论 CD4+T 细胞计数如何,当外周血 HIV 负荷量达 1000~10000 拷贝/ml 以上时就应进行抗病毒治疗。此外无症状病人 CD4+T 细胞低于 $0.5 \times 10^9/L$ 和有症状患者均应开始抗病毒治疗。

实践证明联合治疗能延缓 AIDS 发病和延长病人生命。联合治疗的疗程是 HIV-RNA 达到检测水平以下后,继而用二种药物,持续终生治疗,以抑制 HIV 从潜伏感染的细胞中复制和维持症状的持续缓解。

(二)免疫治疗 基因重组 IL-2 与抗病毒药物同时应用对改善免疫功能是有益的。

(三)并发症的治疗 ①卡氏肺孢子虫肺炎可用戊烷脒每日 4 mg/kg,肌内注射或静脉滴注,二周为一疗程。亦可用复方磺胺甲噁唑(每片含 TMP 80 mg、SMZ 400 mg)每次 3 片,每日 2 次口服。②卡氏肉瘤:应用 AZT 与 α 干扰素联合治疗,亦可应用博来霉素 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$,长春新碱 $2 \text{ mg}/\text{m}^2$ 和阿霉素 $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ 联合化疗。③隐孢子虫感染,应用螺旋霉素每日 2 g。④弓形虫病,应用螺旋霉素,或克林霉素每日 0.6~1.2 g。前两者常与乙胺嘧啶联合或交替应用。⑤巨细胞病毒感染可应用更昔洛韦(gancyclovir)。⑥隐球菌脑膜炎的治疗,目前主张应用氟康唑(fluconazole)或两性霉素 B。

(四)支持及对症治疗 包括输血及营养支持疗法,补充维生素特别是 B₁₂ 和叶酸。乙酸甲地孕酮能刺激病人食欲,可用于进行性消瘦者。

(五)预防性治疗 ①结核菌素试验阳性者,应接受异烟肼治疗 1 个月。②CD4+T 淋巴细胞少于 $0.2 \times 10^9/L$ 者,应接受肺孢子虫肺炎预防,包括戊烷脒气雾剂 300 mg,每月喷雾吸入 1 次,或口服 TMP-SMZ。③医务人员被污染针头刺伤或实验室意外者,

在 2h 内应进行 AZT 等治疗,疗程 4~6 周。

【预防】

(一)控制传染源 病人及无症状病毒携带者应注意隔离。患者的血、排泄物和分

可长达数周至数月,通过污染的水、食物、手及玩具为其主要传播方式。发病初期咽部排病毒,又可通过呼吸道飞沫传播,但为时短暂。

(三)易感性 人群普遍易感,感染后可获得同型病毒持久的免疫力。本病隐性感染率高达90%以上,5岁以上儿童及成人均多已通过显性或隐性感染而获免疫。

(四)流行特征 6个月以下儿童可从母体获得抗体,故发病以6个月至5岁小儿发病率最高占90%。随着在小儿中普遍应用疫苗,使小儿感染机会减少,发病率降低,轻型病例增加。发病年龄有增高趋势。流行时以隐性感染及无瘫痪型轻症病例多,瘫痪型仅占1/60~1/1000,年长儿和成人发生瘫痪比例较多,且I型病毒引起流行及瘫痪型多。

在温带地区,夏秋季发病率显著高于冬春季,在热带及亚热带地区则无明显季节性。

【发病机制与病理解剖】

(一)发病机制 本病毒经口进入人体,在咽部扁桃体及肠道淋巴组织内繁殖,此时多无症状,并可刺激机体产生特异性抗体。病毒可进入血循环形成病毒血症,侵犯呼吸道、消化道、心、肾等非神经组织,引起前驱期症状,此时体内中和抗体产生,病毒被清除可使疾病停止发展(顿挫型感染),而不发生神经系统病变。如感染病毒量大、毒力强或机体免疫力差,则病毒通过血脑屏障侵入中枢神经系统,引起脊髓前角灰质炎,轻者不引起瘫痪(无瘫痪型),病变严重者则可引起瘫痪(瘫痪型);亦可引起脑膜炎或脑炎。在此期间,一些因素如劳累、感染、局部刺激(如外伤、肌内注射)、手术及预防接种等,均可使机体抵抗力降低,使病情加重,并可促进瘫痪的发生。

(二)病理解剖 本病毒为嗜神经病毒,引起中枢神经系统广泛病变,其中以脊髓病变最重,脑干次之。病灶特点为散在不对称及多发。脊髓病变以前角运动神经细胞最显著,引起下运动神经原性瘫痪。脊髓病变又以颈段及腰段最重,尤其是腰段受损严重,故临床上可见四肢瘫痪尤其是下肢瘫痪更多见。除脊髓前角外,病变亦可波及整个灰质、后角及背根神经节。严重者病变可累及脑干的呼吸中枢和血管运动中枢,以及脑神经运动神经核,而出现相应症状。周围神经及自主神经亦可受累,大脑皮质病变轻微,软脑膜可有病变,故脑脊液检查可有轻微炎症改变。其病理变化早期为神经细胞胞浆染色体溶解,尼氏小体消失,此为可逆性变化。病变进一步发展,引起神经细胞核浓缩及坏死,伴周围组织充血及水肿,局灶性和血管周围炎症细胞浸润,神经胶质纤维增生。长期瘫痪者受损神经所支配的肌肉纤维发生萎缩。除神经系统外,亦可有淋巴结和肠道淋巴组织的增生和炎症;还偶见局灶性心肌炎、间质性肺炎及肝、肾等全身病变。

【临床表现】 潜伏期一般为5~14d(3~35d)。临床表现轻重不等,有无症状型(隐性感染)、顿挫型、无瘫痪型及瘫痪型4型。其中无症状型最多见,占90%以上;顿挫型占4%~8%;瘫痪型仅占0.1%。瘫痪型为本病之典型表现,分以下各期:

(一)前驱期 主要表现为上呼吸道感染及胃肠炎症状,大多有发热,多为低热或中度发热,伴全身不适、头痛、咽痛、流涕及咳嗽等症状;亦可有食欲不振、恶心、呕吐、腹痛及腹泻。多于1~4d退热,症状消失,此为顿挫型。

(二) 瘫痪前期 多数病人由前驱期进入本期,少数病人退热 1~6d 后再次发热进入本期,此为本病典型的双峰热型,但近年来双峰热型少见,仅见 10%~30% 病人,成人少见。本期主要表现为发热及中枢神经系统症状,但尚未出现瘫痪。有高热,伴烦躁不安或嗜睡、头痛、全身肌肉疼痛及感觉过敏,肌肉疼痛尤以活动及体位变化时最明显,故于起坐时须用双上肢向后支撑身体而呈特殊的“三角架征”。少数病人有剧烈头痛、呕吐、颈抵抗及凯尔尼格征阳性,亦可有短暂的意识障碍。脑脊液检查有异常变化。亦可有自主神经系统受累而有多汗、尿潴留等表现。如经 3~5d 恢复,则为无瘫痪型。少数病人进入瘫痪期。

(三) 瘫痪期 多在起病 2~7d 后,体温开始下降时出现瘫痪,以后逐渐加重,一般体温正常后,瘫痪亦停止进展。有以下类型:

1. 脊髓型 最多见,为下运动神经原性瘫痪,呈弛缓性,肌张力减退,腱反射减弱或消失,多不伴有感觉障碍。瘫痪表现多不对称,病变多在颈部及腰部脊髓,故常见四肢瘫痪,尤以下肢瘫痪多见,多数为单肢瘫痪,其次为双肢,三肢及四肢同时瘫痪者少见。可累及任何肌肉及肌群,亦可引起颈背肌瘫痪而不能抬头、起坐及翻身;如影响呼吸肌(膈及肋间肌)时,引起呼吸运动障碍,而有呼吸浅速、声音低微、咳嗽无力及胸廓扩张受限,严重者缺氧甚至呼吸衰竭。偶有腹肌、肠及膀胱瘫痪。引起肠麻痹、尿潴留或失禁,常与下肢麻痹并存,成人多见。

2. 脑干型(球麻痹或延髓麻痹型) 病变主要在延髓及脑桥。有如下表现:

(1) 脑神经瘫痪:以第Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅻ对脑神经最易受损,第Ⅷ对脑神经麻痹表现为口角歪斜、睑下垂等面肌瘫痪;Ⅸ、Ⅹ及Ⅻ对脑神经麻痹则表现为软腭、声带和咽部肌肉瘫痪,而有吞咽困难、饮水易呛、声音嘶哑及咽反射消失等。其次亦可波及第Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ及Ⅺ对脑神经而引起相应症状。

(2) 呼吸中枢瘫痪:延髓网状结构外侧受损时,出现中枢性呼吸障碍,表现为呼吸表不规则、双吸气、叹息样呼吸、潮式呼吸、呼吸变慢及呼吸暂停等,严重者有缺氧及呼吸衰竭。

(3) 血管运动中枢瘫痪:病变在延髓网状结构内侧,出现脉搏细弱不规则、心律失常、血压下降、四肢厥冷、发绀及循环衰竭。

3. 脑型 较少见,表现与病毒性脑炎非常类似,发热、剧烈头痛、烦躁不安、嗜睡、震颤、昏迷及惊厥,可有上运动神经原瘫痪。

4. 混合型 上述各型同时存在,其中以脊髓型及脑干型同时存在最常见。

(四) 恢复期 一般从肢体远端小肌群开始恢复,继之近端大肌群,肌腱反射亦逐渐出现。最初 1~2 个月恢复较快,6 个月后则恢复慢。轻者 1~3 个月恢复,重者常需 12~18 个月甚至更久才能恢复。

(五) 后遗症期 因神经细胞损伤严重而发生的瘫痪,1~2 年仍不恢复则为后遗症,可导致肌肉萎缩及畸形,如脊柱弯曲、足内翻、足外翻及足下垂等,而影响其功能使其不能站立行走或跛行。

【实验室检查】

(一) 血常规 多正常。急性期血沉可增快。

(二)脑脊液检查 发病后第1周出现异常,其变化与病毒性脑膜炎相似,颅压稍增高,白细胞数轻度增多,一般为 $(50\sim 500)\times 10^6/L$,早期多核细胞增多,以后则以单核细胞为主。热退后白细胞迅速恢复正常,蛋白质增高,且持续时间可长达4~10周,呈蛋白质—细胞分离现象,糖及氯化物均正常。

(三)病毒分离 起病后1周内,从患者鼻咽部、血、脑脊液及粪便中可分离出病毒,粪便中病毒存在时间长,从潜伏期至发病后3周或更长。

(四)免疫学检查

1. 用中和试验或补体结合试验检测血中特异性抗体,病程中抗体滴度4倍以上增高有诊断意义,阳性率及特异性均较高。中和抗体存在时间长。补体结合抗体于发病后2~3个月即消失,故阳性可作近期诊断。

2. 用ELISA法检测血及脑脊液中特异性IgM抗体,阳性率高,第1~2周即可出现阳性,4周内阳性率为93.5%,可作早期诊断。

【并发症】 多见于脑干型患者,因有吞咽困难及呼吸障碍,而易发生吸入性肺炎及肺不张。尿潴留患者易发生泌尿系感染。长期卧床患者可因骨质脱钙而发生高钙血症及泌尿系结石。

【诊断与鉴别诊断】

(一)诊断 流行病学资料提供当地有本病发生,对未曾服用过脊髓灰质炎疫苗的小儿,如临床表现有发热、多汗、烦躁、肌肉疼痛及肢体感觉过敏者应怀疑本病,如出现分布不对称的肢体弛缓性瘫痪,则本病之临床诊断可成立。确诊则需做病毒分离或血清特异性抗体检测。对无症状型、顿挫型及无瘫痪型患者,则亦须依据流行病学资料、实验室病毒分离和(或)血清学特异性抗体检测来确诊。

(二)鉴别诊断 本病须与下列疾病鉴别

1. 感染性多发性神经根炎(吉兰—巴雷综合征) 本病多发生在大龄儿童,弛缓性麻痹逐渐发生,呈上行性及对称性,伴感觉障碍。脑脊液检查亦有蛋白质—细胞分离现象,即蛋白质很高,而细胞数增加不明显。瘫痪恢复较快,后遗症少,不呈流行性。

2. 其他肠道病毒感染 柯萨奇病毒及埃可病毒感染偶可引起肌肉弛缓性瘫痪,大多瘫痪程度轻、范围小。不呈流行性,多无后遗症。须依赖病原学及血清免疫学检测作鉴别。

3. 家族性周期性瘫痪 有家族史及既往发作史,麻痹突然发生,发展迅速,呈全身性及对称性。发作时检测血钾低,补钾后迅速恢复,可反复发作。

4. 假性瘫痪 小儿因骨折、关节炎、骨髓炎及骨膜下血肿等,使肢体活动减少而误诊为瘫痪。须仔细询问病史及进行体格检查,必要时做X线检查以明确诊断。

5. 脑型或脑干型脊髓灰质炎 须与流行性乙型脑炎、其他肠道病毒及腮腺炎病毒等引起的病毒性脑炎鉴别。主要须依赖不同的流行病学资料及血清免疫学检测来鉴别。

【预后】 应用疫苗后本病发病率显著下降,即使发病其病情亦明显减轻。未用疫苗之地区本病仍有发生甚至流行,病死率多为5%~15%,主要死亡原因为呼吸肌瘫痪和延髓麻痹引起的呼吸衰竭。严重病例可留有难以恢复的后遗症。早期诊断、及时治

疗、避免不必要的刺激,均可减轻麻痹的发生及发展。恢复期亦应采取积极的治疗措施,以减少或减轻后遗症的发生。

【治疗】 本病无特效治疗,做好护理工作及病情监护很重要。

(一)急性期

1. 前驱期及瘫痪前期

(1)卧床休息,尽量避免肌肉注射、手术等刺激及损伤,可减少瘫痪的发生。

(2)保证足够的液体量、电解质及热量。

(3)病情严重者可短期应用肾上腺皮质激素治疗。烦躁不安、发热及肌肉疼痛剧烈者,用镇静、解热及止痛药,以缓解症状。

(4)做好护理及病情监护。

(5)有报告用 α 干扰素有一定效果。

2. 瘫痪期

(1)肢体瘫痪:①护理好瘫痪的肢体,避免刺激及受压,保持功能体位,用支架以防止肢体受压及发生足下垂。②应用维生素C及能量合剂,有助于肌肉功能的恢复。③瘫痪停止进展后,应用加兰他敏及地巴唑,以促进神经肌肉的传导。

(2)呼吸障碍:须根据引起呼吸障碍的不同原因予以治疗。①脑干型麻痹:因脑神经瘫痪引起吞咽困难致分泌物滞留,引起呼吸道梗阻,因脑缺氧引起抽搐,并易引起呼吸道感染。此时须保持呼吸道通畅,及时吸出咽部及气管内分泌物,抬高床脚及侧卧进行体位引流,必要时须气管切开,并应吸氧。抽搐者应用镇静剂。一旦发生肺部感染,则及时用抗菌药物治疗。如呼吸中枢严重损害而发生中枢性呼吸衰竭,则应用呼吸兴奋剂,必要时须气管切开及应用人工呼吸器治疗。并应监测血气及电解质,及时纠正并维持电解质及酸碱平衡。并应注意维持心、肺等重要脏器功能。②呼吸肌瘫痪:轻者可密切观察,一旦肺活量明显降低及血气分析出现明显异常,则亦须及时应用人工呼吸器。

(二)恢复期及后遗症期 体温正常及瘫痪停止进展,可用针灸、按摩及理疗等,以促进瘫痪肌肉的恢复。如因严重后遗症造成畸形,须行畸形矫正术。

【预防】 维持高水平的免疫覆盖率及在本病持续存在的地区和人群进行强化免疫,是消灭野病毒株的有效策略。

(一)口服疫苗(参考附录三) 多采用口服减毒活疫苗糖丸,按计划免疫方法服用,第一次在出生后2个月开始服三价混合菌苗,连续三次,间隔一个月,4岁再加强一次。服疫苗2周后可产生中和抗体。服疫苗应注意:①冬春季服用,以保证在夏秋季时已获免疫及免受其他肠道病毒的干扰;②避免用开水服药,以避免灭活病毒而降低疫苗作用;③口服疫苗多无不良反应,偶有低热及腹泻。在极少情况下,疫苗株病毒可突变而恢复其对神经系统的致病性,引起接种者发生瘫痪型脊髓灰质炎;④严重营养不良、佝偻病、活动性肺结核及急、慢性心、肝、肾疾病患者忌用;⑤近年来发现在普及口服减毒活疫苗的国家偶尔发现由疫苗株病毒引起的瘫痪病例,故提出有明显免疫功能低下者禁用减毒活疫苗,可用灭活疫苗,安全有效,但价格昂贵、免疫时间短暂,不能产生局部肠道免疫,接种后不能防止感染及携带病毒,只能防止发病,故仅用于免疫功能缺陷者。

(二)流行期间 应及时隔离患者至少发病后 20d。病人分泌物、排泄物必须消毒。注意饮食饮水卫生。对密切接触者,应肌内注射丙种球蛋白,每次 0.3~0.5ml/kg,每月一次连用 2 个月,注射后 1 周内发病者可减轻症状,2~5 周仍不发病者可认为已获得保护,免疫效果可维持 2 个月。

(王勤环)

第十三节 新型肠道病毒感染

新型肠道病毒感染是指由 1969 年以后鉴定的一些肠道病毒(enterovirus)所引起的感染。除脊髓灰质炎病毒、柯萨奇病毒、埃可病毒以外,陆续发现几种小 RNA 病毒,符合肠道病毒的理化特性,命名为新型肠道病毒,目前主要有 68、69、70、71 型四种,除 69 型外,其余均与人类疾病有关。68 型主要引起儿童毛细支气管炎及肺炎,对其临床表现尚了解得不多,最引人注意的是肠道病毒 70 型引起的急性出血性结膜炎和 71 型引起的中枢神经系统感染。

一、急性出血性结膜炎

急性出血性结膜炎亦称为流行性出血性结膜炎,是由肠道病毒 70 型所引起的急性传染病。

【流行病学】 该病曾在世界范围内发生多次大流行。1967 年首次发生大流行,1968 年在新加坡及其他东南亚国家流行。70 年代自亚洲传播至欧洲,而后传入美洲和非洲,1970~1972 年先在印度尼西亚流行,而后向西南和北面蔓延,经埃及传入其他国家。英国、美国、前苏联、荷兰、南斯拉夫等国均先后发生出血性结膜炎流行,中国亦不例外。此后每隔 3~4 年出现一次大流行,有时与柯萨奇病毒 A 组 24 型变异株同时或先后引起流行。

病程早期(1~3d),患者眼分泌物中病毒分离率可高达 90%以上,咽部病毒分离率其低<5%。游泳池水被病毒污染后传染性强,另可经手、眼科器械、毛巾、昆虫等传播。

【临床表现】 潜伏期一般 24h,少数可达 6d。起病急,迅速出现眼睑水肿、结膜充血、眼痛、流泪。2~3d 后可出现典型表现——结膜下出血,出血程度不等。亦可出现一过性上皮性角膜炎。儿童病程较短,一般 2~3d,成人可长至 1~2 周。一般预后好,无后遗症。

极少数病例可伴发神经根脊髓炎,临床表现类似脊髓灰质炎,但好发于青壮年,表现为神经根痛和急性不对称的一至多个肢体软瘫,可有后遗症。

【诊断】 爆发流行时,可依流行病学和临床做出诊断,但确诊有赖于病毒分离。目前可用分子遗传技术诊断病原,如标记探针检测病毒基因组。血清特异性抗体测定有助于诊断。病后约 50%患者血清抗体阳性,但效价不高,包括特异性 IgM 抗体及中和抗体。

【治疗】 主要为对症治疗,局部应用抗病毒制剂,特别是抗 RNA 病毒或广谱抗病毒药物,如干扰素、利巴韦林等均有效。新霉素眼药水(抗细菌)、疱疹净眼药水(抗

DNA 病毒)无效,金刚烷胺虽对有囊膜 RNA 病毒有效,但肠道病毒为无囊膜(微小)RNA 病毒,故亦可能无效。

【预防】 确诊患者应隔离治疗,禁止去公共浴池及游泳池,患者用过的毛巾、手帕等煮沸消毒。接触患者后应用肥皂和流水洗手,加强眼科器械消毒,防止医源性传播。

二、肠道病毒 71 型感染

肠道病毒 71 型为最晚发现的新型肠道病毒,是一种耐热、耐酸的小 RNA 病毒,能引起乳鼠病变。该病毒首先于 1969 年自美国加利福尼亚的 1 名脑膜脑炎患儿的脑脊液中分离出来,1992 年确定其血清型。此后在纽约、墨尔本同时发现类似病例,并呈聚集性出现,迄今已分离出数株不同型的毒株,交叉中和试验证实有一定相同抗原性。

肠道病毒 71 型可引起多种临床表现,在美国和澳大利亚主要引起无菌性脑膜炎,日本为手-足-口病,临床两大特征为中枢神经系统症状及瘫痪。肠道病毒 71 型曾有 2 次世界范围内大流行,最大的一次中枢神经系统感染流行发生在保加利亚和匈牙利,发病近千例,呈现严重的脊髓灰质炎样临床表现,病死率高。其后发生的地区性小流行,流行的无菌性脑膜炎中 21%有瘫痪,难与脊髓灰质炎相区别,5%病例有脑炎,累及颅神经,严重者可侵犯延髓。少数患者同时有多发性神经根炎、心肌炎,也有出现全身斑丘疹者,但未见有手-足-口病表现者。然而,日本报道的肠道病毒 71 型感染流行时,大多出现典型手-足-口病,单独发生或与无菌性脑膜炎同时发生。

肠道病毒 71 型感染可引起多种临床综合征,无特异性,诊断依赖于病毒分离,血清特异抗体检测有助于诊断。治疗主要为对症,支持疗法,抗病毒药物应用有待进一步研究。

(张树林)

第三章 立克次体感染

立克次体病(rickettsiosis)是一组由立克次体(*Rickettsia*)引起的急性传染病。立克次体是介于细菌与病毒之间的微生物,生物学性状接近细菌,有如下特点:①在活细胞内寄生与繁殖,故不能在普通无细胞的培养基上生长;②有典型的细胞壁,有RNA及DNA,呈二分裂繁殖,繁殖时需要各种酶;③病原体大小形态不一,为 $(0.3\sim 1)\mu\text{m}\times(0.3\sim 0.4)\mu\text{m}$ 的多形性球杆状,染色后在光学显微镜下可查到;④有些立克次体分别与变形杆菌(OX₁₉、OX₂或OX_k株)有共同抗原,故可与病人血清发生凝集而协助诊断,此即外斐反应(Weil-Felix reaction);⑤四环素族及氯霉素等抗生素能抑制其繁殖而可治愈病人;⑥除Q热病原体外,多数立克次体对热及一般消毒剂抵抗力弱,但均耐低温及干燥。

按新分类法,与人类感染有关的立克次体科分为立克次体属及埃希克体(*Ehrlichiae*)属。立克次体属分:①斑疹伤寒群(包括普氏立克次体、莫氏立克次体、加拿大立克次体及恙虫病立克次体)。②斑点热群(包括立氏立克次体、西伯利亚立克次体、康氏立克次体、派氏立克次体、澳大利亚立克次体、小蛛立克次体、日本立克次体及黑龙江立克次体)。我国从病原学上证实的立克次体病有流行性斑疹伤寒、地方性斑疹伤寒、恙虫病、Q热及斑点热中的北亚蜱媒立克次体病。

立克次体病的共同特点是:①病原体的贮存宿主主要是啮齿动物鼠类,主要传播媒介是虱、蚤、蜱及螨等吸血节肢动物;②病理变化主要是小血管炎及血管周围炎,立克次体的毒素是致病的重要因素;③临床表现主要是发热、头痛、皮疹及中枢神经系统症状;④广谱抗生素治疗疗效好,治愈后可获免疫力。

第一节 流行性斑疹伤寒

流行性斑疹伤寒(epidemic typhus)又称虱传斑疹伤寒(louse-borne typhus),是由普氏立克次体(*Rickettsia prowazeki*)以人虱为传播媒介所致的急性传染病。临床特点是稽留高热、严重头痛、皮疹及中枢神经系统症状。病程2~3周。建国前,本病发病率高,常有流行。建国后已基本控制,目前仅有少数散发病例。但在非洲如埃塞俄比亚等地区此病仍多见。

【病原学】普氏立克次体为革兰染色阴性的微小球杆菌,大小为 $(0.3\sim 1)\mu\text{m}\times(0.3\sim 0.4)\mu\text{m}$,在人虱肠壁细胞内呈多形性。用鸡胚卵黄囊做组织培养,亦可做动物接种,接种雄性豚鼠腹腔,引起发热及血管病变,但不引起阴囊红肿,藉此可与地方性斑疹伤寒的病原体莫氏立克次体鉴别。此立克次体含有型特异性不耐热颗粒抗原,可用

来区分此两型斑疹伤寒；又含有可溶性耐热群特异性抗原，可区分斑疹伤寒和其他立克次体病。与变形杆菌 OX₁₉ 有部分共同抗原，故可用变形杆菌 OX₁₉ 与病人血清发生凝集反应。普氏立克次体耐低温及干燥，-20℃ 以下可长期保存，在干燥虱粪中存活数月；但对热、紫外线及一般消毒剂均敏感，56℃ 30min 或 37℃ 5~7h 可灭活。

【流行病学】

(一) **传染源** 病人是本病唯一传染源，潜伏期末即有传染性，发病后第 1 周传染性最强，一般不超过 3 周。曾发现东方鼯鼠，以及牛、羊、猪等家畜，亦可为该病原体的贮存宿主，但是否成为本病的传染源有待证实。

(二) **传播途径** 体虱是本病的主要传播媒介。立克次体在虱肠壁上皮细胞内繁殖，胀破细胞后大量立克次体排入肠腔。人被虱叮咬时通过搔抓，或虱被压碎而逸出的立克次体，通过抓痕侵入人皮肤内而感染。干燥虱粪内的立克次体，偶可通过呼吸道或眼结膜感染人体。因虱喜生活于 29℃ 左右的环境，故虱可离开高热患者或死亡者而趋向新宿主，致使本病在人群中传播。

(三) **易感性** 人群普遍易感，病后可获较持久的免疫力。除复发型外极少见本病复发。

(四) **流行特征** 本病多发生在寒冷地区，冬春季发病较多，因天冷衣服少换洗，有利于虱的孳生及活动。近年来非洲热带地区亦有本病发生。战争、饥荒、贫困及不良的卫生条件等，均易引起本病的发生及流行。

【发病机制与病理解剖】

(一) **发病机制** 本病的发生主要是病原体所致的血管病变、毒素引起的毒血症及变态反应。立克次体侵入人体后，主要在小血管及毛细血管内皮细胞内繁殖，引起血管病变，并进入血流形成立克次体血症，并可侵入脏器的内皮细胞内。其释放的类似内毒素的毒性物质，可引起全身毒血症症状。病程第 2 周出现的免疫变态反应加重病变。

(二) **病理解剖** 其基本病变是小血管炎，典型病变为增生性血栓性坏死性血管炎及其周围的炎性细胞浸润而形成立克次体肉芽肿，称为斑疹伤寒结节。此种病变可遍及全身，尤以皮肤真皮、心肌、脑及脑膜、肺、肾、肾上腺及睾丸等部位明显，引起临床相应症状。并有心肌细胞水肿，灶性或弥漫性心肌炎症，间质有淋巴细胞、浆细胞和巨噬细胞浸润。肺为间质性肺炎，肺泡壁充血、水肿及单核细胞浸润。肾主要是间质性肾炎，可并发肾小球肾炎。肾上腺有出血、水肿。中枢神经系统病变广泛，出现大脑灰质至脊髓病变。脾可因单核-吞噬细胞、淋巴母细胞及浆细胞增生而呈急性肿大。

【临床表现】 潜伏期一般为 10~14d(5~23d)。分为以下类型：

(一) 典型斑疹伤寒

1. **发热** 起病多急骤，体温于 1~2d 迅速上升至 39℃ 以上，开始为稽留热，以后可为弛张热，伴寒战，高热持续 14~15d 后，于 3~4d 体温迅速下降至正常。伴乏力、全身疼痛、剧烈头痛、面部及眼结膜充血等全身毒血症症状。

2. **皮疹** 约 90% 以上病例有皮疹，为本病之主要特征。多于第 4~5 病日开始出疹，1~2d 内皮疹由躯干遍及全身，但面部多无疹。皮疹开始为鲜红色充血性斑丘疹，以后转为暗红色，亦可为出血性皮疹，皮疹多于 1 周左右消退，轻者则 1~2 日即消退，

常遗留有色素沉着。

3. 中枢神经系统症状 有剧烈头痛、头晕、耳鸣及听力减退,亦可有反应迟钝、谵妄、狂躁、两手震颤及脑膜刺激征。此症状多较明显,出现早且持续时间长。脑脊液检查除蛋白质及压力轻度增高外其余均正常。

4. 肝脾肿大 约90%病人脾肿大,少数病人肝轻度肿大。

5. 其他 可有脉搏加快,合并中毒性心肌炎时可有音低钝、心律失常、奔马律、低血压甚至循环衰竭。亦可有纳差、恶心、呕吐、腹胀及便秘等消化道症状。

(二)轻型 近年来我国多见此型散发病例,发热时间短,热程8~9d,体温多在39℃以下,全身毒血症症状轻,有明显头痛及全身疼痛,但很少有意识障碍及其他神经系统症状。无皮疹或仅有少量充血性皮疹,持续时间短,1~2d即消退。肝脾肿大者少见。

(三)复发型 我国很少见,又称布-津(Brill-Zinsser)病,既往有流行性斑疹伤寒病史,系由于第一次发病后,立克次体在人体内长期存在,可达数年至数十年,一旦机体免疫力下降,再繁殖而引起复发。临床表现病情常较轻,发热低,热程较短仅7~11d,亦可有明显头痛,但无其他神经系统症状,无皮疹或仅有稀少丘疹。并发症少、病死率低。外斐反应常阴性,但普氏立克次体补体结合试验常阳性。

【实验室检查】

(一)血象 白细胞计数多在正常范围,中性粒细胞常增高,嗜酸粒细胞可减少;血小板亦减少。

(二)血清学检查

1. 外斐反应(变形杆菌OX₁₉凝集试验) 多在第1周出现阳性,第2~3周达高峰,持续数周至3个月。效价大于1:160或病程中有4倍以上增高有诊断意义。阳性率为70%~85%。由于操作简便故常用于诊断。但特异性较差,与地方性斑疹伤寒不能鉴别,且可与回归热、布氏菌病等病原体发生凝集反应而出现假阳性。

2. 补体结合试验 用普氏立克次体与病人血清做补体结合试验,第1周阳性率约64%,第2周达高峰,阳性率100%。可用于诊断,特异性强,与地方性斑疹伤寒病人血清不发生交叉反应,而可与之鉴别。阳性持续时间很长,可达10~30年,故可用于流行病学调查。

3. 立克次体凝集试验 用普氏立克次体与病人血清做凝集反应,阳性率高,特异性强,阳性反应出现时间早,第5天阳性率为85%,第2~3周100%,效价可高达1:2560,第4周后逐渐下降,消失亦较早。虽与地方性斑疹伤寒病人血清有交叉凝集反应,但后者效价低。因抗原制备困难故应用较少。

4. 微量间接血凝试验 灵敏度高,特异性强,用来检测特异性抗体,与其他立克次体感染无交叉反应。亦可用此种可溶性抗原免疫动物,制成抗血清,进行间接血凝抑制试验来检测抗原,适用于早期诊断。

5. 微量间接免疫荧光试验 用于检测血清中特异性抗体,方法敏感、特异性强,检测特异性IgM,可用于早期诊断及与其他立克次体病鉴别。

(三)病原体分离 一般不用于临床诊断,但在某些必要情况下用于确诊。急性期

病人取血 3~5ml,注入雄性豚鼠腹腔,7~10d 后发热,但阴囊无明显红肿。取其脑、肾上腺、脾、睾丸鞘膜或腹膜,做涂片或刮片及染色,可检出大量立克次体。亦可接种于鸡胚卵黄囊内,经多次传代后分离立克次体。

【并发症】 肺炎、心肌炎、中耳炎及腮腺炎,亦可并发感染性精神病及指、趾端坏疽,现已少见。

【诊断与鉴别诊断】

(一)诊断 流行区居民或 1 个月内去过流行区,有虱叮咬史更重要。临床表现为发热,第 4~5 病日出现皮疹,皮疹多,且多为出血性;明显的中枢神经系统症状,如剧烈头痛及意识障碍。实验室检查外斐反应,滴度大于 1:160 或效价逐渐升高即可诊断。亦可做立克次体凝集试验、补体结合试验、间接血凝或间接免疫荧光试验检测特异性抗体。

(二)鉴别诊断 应与下列疾病鉴别:

1. 其他立克次体病 与地方性斑疹伤寒鉴别点见地方性斑疹伤寒一节。恙虫病除高热、头痛及皮疹外,恙螨叮咬处皮肤可有焦痂及淋巴结肿大,变形杆菌 OX_k 凝集试验阳性。Q 热是由贝纳立克次体引起,主要临床表现是间质性肺炎,外斐反应阴性,贝纳立克次体补体结合试验、凝集试验及荧光抗体检测阳性。

2. 伤寒 多于夏秋季发病,持续发热,但发病较缓,头痛、全身痛较轻,伴食欲不振、腹胀及相对缓脉等中毒症状,第 6 病日出现皮疹,为稀少的充血性斑丘疹。血培养有伤寒杆菌和(或)肥达反应阳性。

3. 回归热 亦由虱传播,有急起骤退的发热、全身痛、中毒症状及肝脾肿大。但发热间断数日可再次发热,血及骨髓涂片可检出螺旋体。但须注意,回归热与本病可能发生于同一患者。

4. 流行性出血热 早期亦有发热、头痛及出血点。但本病具发热、出血及肾损害三大主症;典型病人有发热期、低血压休克期、少尿期、多尿期及恢复期 5 期经过。血清学检测特异性 IgM 而确诊。国内有此种误诊报告。

【预后】 本病预后与病情轻重、年龄大小及治疗早晚有关。早期诊断及及时用抗生素治疗,多可治愈,病死率约为 1%。

【治疗】

(一)一般治疗 卧床休息,保证足够水分及热量,做好护理防止并发症。

(二)病原治疗 四环素成人每日 2g,小儿 25mg/(kg·d),分 3~4 次口服,一般用药后 1~2d 开始退热,体温正常后继续用药 3 日。亦可用多西环素(doxycycline),成人每日 0.2~0.3g 顿服,小儿用量酌减。如合用甲氧苄啶(TMP)疗效更好,成人每日 0.2~0.4g,分 2 次服用。氯霉素亦有效,因毒副作用大而不首选。

(三)对症治疗 剧烈头痛等神经系统症状明显时,可用止痛镇静药。毒血症症状严重者,可应用肾上腺皮质激素。

【预防】 应采用灭虱为中心的综合措施,是控制流行及预防发生本病的关键。

(一)管理传染源 早期隔离病人,病人应洗澡、更衣、剃发,剃下的头发烧掉,衣服消毒灭虱。不能剃发者,可用 10% 百部煎液或 666 粉灭虱。密切接触者医学观察 21d,

亦须彻底灭虱。

(二)切断传播途径 可用干热、湿热或煮沸等方法灭虱,温度在 85℃ 以上 30min;亦可用 666 粉、敌敌畏及敌百虫等。注意个人卫生勤洗澡及换衣。

(三)提高人群免疫力 对疫区居民及新入疫区人员应注射疫苗,常用的是鸡胚或鼠肺灭活疫苗,皮下注射 2 次;亦可用减毒 E 株活疫苗,注射一次即可,免疫效果维持 5 年。但均只可减轻病情,而发病率无明显降低,故不能代替灭虱。

第二节 地方性斑疹伤寒

地方性斑疹伤寒(endemic typhus)又称鼠型斑疹伤寒(murine typhus),是由莫氏立克次体(*Rickettsia mooseri*)引起经鼠蚤传播的急性传染病。其发病机制、临床表现、治疗等,与流行性斑疹伤寒相似,但病情较轻,病程较短,病死率低。近年来我国仍有本病发生,1982~1984 年报道一些地区如西安、河北等有本病的流行。

【病原学】 莫氏立克次体的形态特点及其对热及消毒剂的抵抗力,与普氏立克次体相似。二者有共同的耐热可溶性抗原而有交叉反应,而不耐热之颗粒抗原有所不同,可藉补体结合试验及立克次体凝集试验相区别。莫氏立克次体接种雄性豚鼠腹腔,可引起阴囊明显肿胀,称为豚鼠阴囊现象,亦是与普氏立克次体的重要鉴别。对大鼠及小鼠均有明显的致病性,可用来保存立克次体、传代及分离病原体。而大、小鼠对普氏立克次体均不敏感。

【流行病学】

(一)传染源 家鼠是本病的主要传染源,以鼠→鼠蚤→鼠的形式在鼠间传播。鼠感染后不立即死亡,鼠蚤在鼠死亡后才叮咬人而传播。有材料认为,病人及牛、羊、猪、马、骡亦可作为传染源。

(二)传播途径 主要通过鼠蚤为媒介传播,传播方式与流行性斑疹伤寒相似,立克次体寄生在蚤肠壁细胞内大量繁殖,叮咬人时不能将病原体注入人体内,但可排出含有病原体的蚤粪和呕吐物于皮肤上,蚤被压碎其体内病原体通过抓痕进入人体内。干蚤粪内的病原体偶可通过呼吸道及眼结膜使人受染。如有人虱寄生人体,亦可作为传播媒介,此时病人为传染源。

(三)易感性 人群普遍易感,感染后可获持久的免疫力,与流行性斑疹伤寒有交叉免疫。

【发病机制与病理解剖】 与流行性斑疹伤寒相似,但病情较轻,毛细血管的血栓形成较少见。

【临床表现】 潜伏期 1~2 周,临床表现与流行性斑疹伤寒相似,但病情较轻,病程较短。

(一)发热 起病亦多急骤,体温多在 39℃ 左右,可为稽留热或弛张热,伴发冷、明显头痛、全身疼痛及结膜充血。热程一般 9~14d,发热多逐渐消退。

(二)皮疹 约 50%~80% 病人有皮疹,但近年国内有报告出现皮疹者少于 10%。皮疹出现时间及特点与流行性斑疹伤寒相似,但皮疹数目较少,且多为充血性,出血性

皮疹极少见。

(三)中枢神经系统症状 可有头痛、头晕、失眠等,症状常较轻。烦躁不安、谵妄、昏睡及意识障碍等少见。

(四)其他 约50%病人脾轻度肿大,肝肿大少见。心肌很少受累,故循环系统症状少见。并发症少见。

【实验室检查】

(一)血象 白细胞总数及分类多正常。

(二)血液生化检查 约90%病人血清AST、ALT、AKP和LDH轻度升高。

(三)血清学检查 外斐反应亦阳性,但效价较流行性斑疹伤寒低。须依赖补体结合试验及立克次体凝集试验来鉴别。

【诊断与鉴别诊断】

(一)诊断 居住地区有本病发生,或一个月内去过疫区,当地有鼠及被蚤叮咬史更重要。临床表现与流行性斑疹伤寒相似,但症状轻。体温39℃左右,毒血症症状轻,皮疹发生率低,出血性皮疹少见,病程短。实验室检查外斐反应变形杆菌OX₁₉凝集试验阳性。亦可检测补体结合试验或立克次体凝集试验等进一步确诊。

(二)鉴别诊断 见流行性斑疹伤寒。与流行性斑疹伤寒的鉴别见表3-2-1。

表 3-2-1 流行性斑疹伤寒与地方性斑疹伤寒的鉴别

流行性斑疹伤寒	地方性斑疹伤寒
流行性	地方性,多散发
多发生于冬春季	无明显季节性
病情重	病情轻
皮疹多,多为出血性	皮疹较少,出血性极少
神经系统症状明显	神经系统症状轻
病原体不引起豚鼠阴囊肿胀或轻度肿胀	病原体引起豚鼠阴囊明显肿胀
病人血清对普氏立克次体有凝集反应	病人血清对莫氏立克次体有凝集反应

【预后】 本病病情轻,并发症少,用抗生素治疗后患者很少死亡,故预后好。近年来虽有爆发流行,但无死亡者。

【治疗】 同流行性斑疹伤寒。

【预防】

1. 主要是灭鼠灭蚤(方法见附录四),对病人及早隔离治疗。
2. 因本病多散发,故一般不用预防注射。

(王勤环)

第三节 恙 虫 病

恙虫病(tsutsugamushi disease)亦称丛林斑疹伤寒(scrub typhus),是由恙虫病立克次体(*Rickettsia tsutsugamushi*)所致的急性自然疫源性传染病。临床上以发热、焦痂

(或溃疡)、淋巴结肿大及皮疹等为特征。

早在距今 1600 年前,晋代医学家葛洪已发现此病,称之为沙虱热。1810 年日本曾发生此病流行,直至 1927 年日本学者又首先从病人血液中分离出病原体,定名为恙虫病立克次体。1948 年我国首次在广州分离病原体成功,以后各地陆续有此病发现。建国后,已控制了此病流行,但散发病例仍时有所见。

【病原学】 恙虫病立克次体,呈双球状 $(0.2\sim 0.4)\mu\text{m}\times(0.3\sim 0.5)\mu\text{m}$,在细胞浆内靠近核旁成堆排列,用吉姆萨染色呈紫蓝色。对幼龄小白鼠的致病力强,故常用小白鼠腹腔内接种法作病原分离和鉴定。在鸡胚卵黄囊内及 HeLa 细胞等组织培养中均能生长繁殖和传代。在发热期间,可从病人的血液、淋巴结、焦痂、骨髓等分离出病原体。

恙虫病立克次体各株间的抗原性有较大差异,对人的致病力也不相同。此外,尚具有与变形杆菌 OX_k 交叉免疫原性。利用病原体的抗原或变形杆菌 OX_k 的抗原作患者血清的抗体检查,有助于临床诊断。

病原体抵抗力弱,加热至 56°C 10min 或 0.5% 石炭酸均可杀灭,对氯霉素、四环素敏感,但能耐受青霉素和链霉素,也耐低温。

【流行病学】 此病主要流行于亚洲太平洋地区,尤以东南亚国家与日本太平洋岛屿为最多。我国主要见于浙江、福建、台湾、海南、广东、广西、云南、四川、贵州、江西等省、自治区,以海南省尤为多发。近年来本病有向北扩展的趋向。

(一) 传染源 鼠类是主要传染源。国内以褐家鼠、黄胸鼠、黄毛鼠、黑线姬鼠、海南屋顶鼠等为主。鼠类感染后多无症状,成为此病的贮存宿主。在某些地区,家兔、猪、家禽、野鸡、候鸟等均可为此病的贮存宿主。人得病后虽血中出现病原体,但病人被恙螨叮咬仅属偶然现象,故作为传染源的重要性不大。

(二) 传播途径 恙螨为此病的传播媒介,主要为红恙螨和地里恙螨,个别地区则为高湖恙螨或小板纤恙螨。恙螨多生活于温度较高、湿度较大的丛林边缘、草莽地带、河湖岸边及农田的土壤中,这些地区常是鼠类活动场所。恙虫的发育周期包括卵、幼虫、蛹、稚虫及成虫,其中只有幼虫为寄生性,且在一生中仅吸吮一次人或动物的体液。如被叮咬的动物带有病原体,则幼虫受染,病原体在幼虫体内繁殖,经蛹、稚虫、成虫和卵而传给第二代幼虫,当第二代幼虫叮咬人或动物时,即能传播恙虫病。因此恙螨既是此病的传播媒介,也是恙虫病立克次体的原始贮存宿主。

(三) 人群易感性 人对此病普遍易感。从事野外工作者、青壮年等因暴露机会多而发病率较高。病后可获得对同株病原体的持久免疫,对异株的免疫则仅能维持数月,故可再次感染发病。

(四) 流行特征 一般为散发,流行多发生于夏秋季,见于 5~11 月,以 6~7 月为高峰。降雨量集中的季节,既关系到恙虫成虫的产卵、孵化及其各期的生活史,也可引起地面上恙螨的扩散,当雨季结束后,流行趋于停止。

【发病机制与病理解剖】 病原体从恙螨叮咬处侵入人体,先在局部繁殖,引起皮损,继而直接或经淋巴系统进入血循环,形成立克次体血症,在血管内皮细胞和单核吞噬细胞系统内生长繁殖,产生毒素,引起全身毒血症状和各脏器的炎性、变性病变。

此病的基本病变为全身小血管炎、血管周围炎及网状内皮细胞增生。被恙螨叮咬

的局部皮肤先有充血、水肿,形成小丘疹,继成水疱,然后坏死和出血,形成黑色痂皮,称为焦痂。焦痂附近的淋巴结肿大,并发出血甚至坏死。皮疹的发生是由于真皮内小血管炎、血管周围炎,或伴有出血。内脏普遍充血,肝脾因充血及网状内皮细胞增生而肿大。心肌呈局灶性或弥漫性心肌炎,肺有出血性肺炎,肾呈间质性炎症,脑膜可出现淋巴细胞性脑膜炎。

【临床表现】 潜伏期4~21d,一般为10~14d。起病急,体温可在1~2d内上升到39~40℃以上,呈弛张热型,常伴有畏寒或寒战、头痛、全身酸痛、疲乏、食欲减退等急性感染症状。患者颜面潮红、结膜充血并有焦痂、淋巴结肿大、皮疹、肝脾肿大等。病程第2周,病情常加重,患者表情淡漠、重听、谵妄,甚至抽搐或昏迷,并可有颈项强直等脑膜刺激征;心率快、心音弱、心律紊乱等心肌炎表现;以及咳嗽、胸痛、气促等肺炎症状。少数患者可有广泛的出血现象。第3周后,体温逐渐下降至正常,症状减轻至消失,患者随之恢复健康。

下述几种特征性表现,对诊断有价值:

1. 焦痂与溃疡 焦痂对诊断最具特征性,可见于36.9%~98%的患者,其外观呈圆形或椭圆形,直径3mm~15mm,焦黑色,边缘稍隆起,周围有红晕,如无继发感染,则不痛不痒,无渗液。痂皮脱落后,中央凹陷形成溃疡,基底部呈现淡红色肉芽创面。多数患者只有一个焦痂,个别可有2~3个。因恙螨好侵袭人体湿润、气味较浓、较隐蔽的部位,故焦痂多见于腹股沟、肛周、会阴、外生殖器、腋窝等处,偶见于胸、乳房、脐、趾间、眼睑等部位。需细致检查,以免遗漏。

2. 淋巴结肿大 焦痂附近的局部淋巴结明显肿大,可大如核桃,有压痛,可移动,不化脓,消退较慢(可藉肿大的淋巴结寻找在附近的焦痂)。全身表浅淋巴结可呈轻度肿大。

3. 皮疹 见于病程第4~6d,为暗红色斑丘疹,多为充血性,少数呈出血性,不痒,直径约0.2cm~0.5cm,多散发于胸、腹、背部,向四肢扩展,但面部很少,手掌和足底缺如。皮疹持续3~7d后消退,可遗留少许色素沉着。皮疹的发生率各地报告有较大差异(35%~100%),可能与流行菌株不同、病情轻重、就诊早晚等因素有关。

4. 肝脾肿大 均属轻度,且质软。脾肿大(30%~50%)较肝肿大(10%~20%)稍多见。

【实验室检查】

(一)血象 白细胞数减少或正常,有并发症时则增多,分类有核左移现象。

(二)血清学检查

1. 变形杆菌OX_k凝集反应(外斐反应) 患者血清可与变形杆菌OX_k发生凝集反应,最早可于第4病日出现阳性。病程第1~3周,阳性率分别为30%、63%、87%,效价自1:80~1:1280不等,第4周开始下降,至第8~9周多转为阴性。一般凝集效价在1:160以上才有诊断意义。

2. 斑点酶标法测定特异性IgM抗体,早期可有较高的阳性率。

(三)病原体分离 取高热患者全血0.3ml~0.5ml接种于小白鼠腹腔内,动物一般于第10d发病,而于11~16d内死亡。取脾、肝或腹膜作涂片或印片,吉姆萨染色后

可在单核细胞浆内,靠近核旁发现恙虫病立克次体。

(四)其他 用 PCR 技术检测恙虫病立克次体亦获得初步成功。

【并发症】 支气管肺炎,心肌炎,心力衰竭等。

【诊断与鉴别诊断】 诊断主要依据:

(一)流行病学资料 注意流行季节,发病前 3 周内曾否到过流行区,有无户外工作、露天野营或在田边草丛上坐、卧地休息等。

(二)临床表现 起病急,有发热、寒战、焦痂或特异性溃疡、淋巴结肿痛、皮疹、肝脾肿大等。焦痂或特异性溃疡的发现对诊断十分重要。

(三)实验室检查 外斐反应阳性有辅助诊断价值。必要时可作小白鼠接种分离病原体。

此病应与斑疹伤寒、伤寒、钩端螺旋体病、疟疾、流行性感冒等鉴别。

【预后】 如能早期诊断,及时采取有效的治疗,绝大多数患者可在短期内康复。老年、孕妇、有并发症或合并症者预后较差。病死率各地报告差异较大。未用抗生素病

第四章 细菌感染

第一节 败血症

败血症(septicemia)是指病原菌及其毒素侵入血流所引起的临床综合征,是一种严重的血流感染。病原菌通常指细菌,也可为真菌、分枝杆菌等,病程中常有炎症介质的激活与释放,引起高热、寒战、心动过速、呼吸急促、皮疹、神志改变等一系列临床症状。重者可致休克、DIC和多器官功能衰竭。菌血症(bacteremia)是指细菌在血流中短暂出现的现象,一般无明显毒性症状。

近年来,对败血症的研究越来越重视机体对微生物及其毒素所产生的全身反应,并将宿主对微生物感染的全身反应称之为 sepsis(又称为脓毒血症),其病原包括引起人类感染的一切微生物。与之相关的另一主要概念为全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)。后者是指人体对各种损害因素所引起的全身性炎症反应,临床上符合以下两条或两条以上者:①体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 或 $<36^{\circ}\text{C}$;②心率 >90 次/分;③呼吸 >20 次/分或二氧化碳分压 $<4.3\text{kPa}(32\text{mmHg})$;④白细胞计数 $>12\times 10^9/\text{L}$ 或未成熟细胞 $>10\%$ 等。由微生物感染所引起的SIRS就是sepsis,故SIRS包含sepsis,当然也包括其他因素和急性胰腺炎、严重的创伤、灼伤、缺氧等。

【病原学】引起败血症的致病菌有:①革兰阳性球菌:主要为葡萄球菌、肠球菌和链球菌。金黄色葡萄球菌(简称金葡菌)是医院内败血症最常见的病原菌之一,也是院外感染败血症中较常见的细菌;高度耐药的表皮葡萄球菌(简称表葡菌)也不少见,尤其多见于院内感染败血症;肺炎链球菌可引起免疫缺陷者、老年人和婴幼儿败血症;B组链球菌常可引起新生儿败血症。从80年代开始,肠球菌所致败血症比例逐年增加,该菌对抗生素敏感性差,要引起重视。②革兰阴性细菌:常见的细菌为大肠埃希菌、肺炎克雷伯杆菌、假单胞菌属、阴沟肠杆菌、粘质沙雷菌、变形杆菌及不动杆菌等。近年来,肺炎克雷伯杆菌、产气杆菌、假单胞菌属、不动杆菌及产碱杆菌有增多趋势,而大肠埃希菌已相对地减少。③厌氧菌:占败血症病原的5%~7%,以脆弱类杆菌、梭状芽胞杆菌属细菌及消化链状菌为多见。④真菌:以白念珠菌为多见,其他常见有曲菌、隐球菌等。⑤其他:一些致病力很低的条件致病菌如单核细胞增多性利斯特菌、凝团肠杆菌、腐生葡萄球菌所致败血症均有报告。免疫缺陷者如艾滋病人,长期留置静脉导管的恶性肿瘤病人偶可发生分枝杆菌败血症。

败血症致病菌的种类可因不同年龄、性别、感染灶、原发病、免疫功能、感染场所和不同地区有一定的差别。在临床上同一血培养可检得二个或二个以上的致病菌,或在72h以内从同一病人不同血培养标本中检得二种以上(含二种)致病菌称为复数菌败血症。

【发病机制与病理解剖】 病原菌从不同途径侵入血循环后是否引起败血症取决于人体的防御免疫功能和细菌的毒力与数量。

(一)发病机制

1. 人体因素 机体防御免疫功能缺陷是败血症的最重要诱因。健康者在病原菌入侵后,一般仅表现为短暂的菌血症,细菌可被人体的免疫防御系统迅速消灭,并不引起明显症状;但各种免疫防御功能缺陷者(包括局部和全身屏障功能的丧失),都易诱发败血症。①各种原因引起的中性粒细胞缺乏或减少是诱发败血症的重要原因,当中性粒细胞降至 $0.5 \times 10^9/L$ 以下时,败血症的发病率明显增高,多见于急性白血病、骨髓移植后、恶性肿瘤患者接受化疗后,以及再生障碍性贫血等患者。②肾上腺皮质激素等免疫抑制剂和广谱抗生素、放射治疗、细胞毒类药物的应用,以及各种大手术的开展等都是败血症的重要诱因。③气管插管、气管切开、人工呼吸器的应用;静脉导管的留置,动脉内导管、导尿管留置;烧伤创面;各种插管检查,如内镜检查、插管造影或内引流管的安置等都可破坏局部屏障防御功能,有利于病原菌的入侵。④严重的原发疾病,如肝硬化、结缔组织病、糖尿病、尿毒症、慢性肺部疾病等也是败血症的诱因。如患者同时存在二种或二种以上诱因时,发生败血症的危险性将明显增加。在上述各种诱因中,静脉导管留置引起的葡萄球菌败血症,在院内感染败血症中占重要地位,静脉导管留置72小时以上者局部可发生静脉炎,由此可诱发败血症;静脉导管留置和辅助呼吸器的应用亦是不动杆菌、沙雷菌属等革兰阴性菌败血症的常见诱因之一;留置导尿管则常是大肠埃希菌、铜绿假单胞菌败血症的诱因。长期肾上腺皮质激素和广谱抗菌药物的应用是诱发真菌败血症的重要因素。

2. 细菌因素 金葡菌可产生多种酶和外毒素,其中起主要致病作用的有血浆凝固酶、 α -溶血毒素、杀白细胞素、肠毒素(A-E,以A型多见)、剥脱性毒素、红疹毒素等,可导致严重的败血症、脓血症(pyemia);近年来分离到的肠毒素F,与中毒性休克综合征(TSS)的发生有关。革兰阴性杆菌所产生的内毒素能损伤心肌和血管内皮,激活补体系统、激肽系统、凝血与纤溶系统,以及交感肾上腺髓质系统、ACTH/内啡肽系统等;并可激活各种血细胞和内皮细胞。产生多种细胞因子(如TNF- α 、IL-1、 γ -干扰素等各种细胞因子,其中TNF- α 在病理生理改变中起关键性作用)、炎症介质、心血管调节肽等,导致微循环障碍、感染性休克等。铜绿假单胞菌能产生多种致病物质,如蛋白酶、杀白细胞素、磷脂酶C及外毒素A等,后者是一很强的蛋白质合成抑制物,可引起组织坏死;外毒素A和弹性蛋白酶同时存在时,其毒力最大,肺炎球菌致病主要依赖其荚膜,后者有抗吞噬作用;尚可产生溶血毒素和神经氨酸酶。肺炎克雷伯杆菌等亦具有荚膜,有拮抗吞噬和体液中杀菌物质的作用。

(二)病理变化 病原菌的毒素可引起组织和脏器细胞变性,可发生水肿、坏死和脂肪变性。毛细血管损伤造成皮肤和粘膜瘀点和皮疹。病菌引起的迁徙性脓肿多见于肺、肝、肾、皮下组织等处,可并发心内膜炎、脑膜炎、骨髓炎等。单核-吞噬细胞增生活跃,肝脾均可增大。

【临床表现】 败血症无特异的临床表现。除外伤性、手术后、挤压疮疖等发生者外,大多无明确潜伏期。

(一)败血症的主要临床表现

1. 毒血症症状 起病大多急骤,常有寒战与高热,发热多为弛张型或间歇型,少数可呈稽留热或不规则热、双峰热,可伴不规则寒战,可有出汗,但出汗后症状不见缓解。伴全身不适、头痛、肌关节酸痛、软弱无力,不思饮食,脉率与呼吸均加速。少数患者可有恶心、呕吐、腹痛、腹泻等胃肠道症状。重者可出现中毒性脑病、中毒性心肌炎、肝炎、肠麻痹、感染性休克、DIC等。

2. 皮疹 以瘀点为多见,多分布于躯干、四肢、眼结膜、口腔粘膜等处,为数常不多。亦可有荨麻疹、猩红热样皮疹、脓疱疹等,以球菌感染多见。坏死性皮疹可见于铜绿假单胞菌败血症。

3. 关节症状 多见于革兰阳性球菌和产碱杆菌败血症,表现为大关节红肿、疼痛、活动受限。少数有关节腔积液、积脓。

4. 肝脾肿大 一般仅轻度肿大,当发生中毒性肝炎或肝脓肿时则肝肿大可显著、伴明显压痛,并可出现黄疸。

5. 迁徙性损害 乃由细菌栓子播散至身体其他部位而引起。多见于化脓球菌(尤其是金葡菌)、厌氧菌等所致的败血症。常见者有皮下脓肿、肺脓肿、关节炎、骨髓炎、心包炎等。在金葡菌、肠球菌、溶血性链球菌、产碱杆菌等败血症病例可并发急性或亚急性感染性心内膜炎,伴有心脏扩大、心力衰竭和血管栓塞症状。因急性心内膜炎可侵犯正常瓣膜,初起可无病理性杂音。

(二)不同致病菌败血症的临床特点

1. 金葡菌败血症 多见于男性青年。病前一般情况大多良好。原发炎症灶以皮肤疖痈等为多见,从口腔粘膜和呼吸道入侵者多数为免疫功能低下的院内感染。临床表现较典型,急起发病,寒战高热,半数以上患者体温在 $39\sim 41^{\circ}\text{C}$ 间,双峰热少见。皮疹常为多形性,见于 $1/6\sim 1/4$ 的病例,以瘀点为多,脓疱疹虽较少见,但其出现有助于诊断。关节症状较明显,见于约20%的患者,大多累及大关节,有红肿痛,但化脓性关节炎少见。迁徙性损害是金葡菌败血症的特点,约半数患者病程中出现迁徙性损害,常见多发性肺部浸润(约20%),甚至可形成脓肿;其次为肝脓肿、化脓性脑膜炎、骨髓炎、皮下脓肿等。金葡菌败血症并发心内膜炎者可高达8%,由于可侵犯正常心瓣膜,故病理性杂音不及亚急性心内膜炎者多;如发热不退,有进行性贫血,反复出现皮肤瘀点,有内脏血管栓塞,血培养持续阳性等应考虑为心内膜炎,须进一步作超声心动图检查以明确诊断。感染性休克较少见。耐甲氧西林金葡菌(MRSA)与其他金葡菌具有相似的毒力和致病力,易在较大医院内,尤其是有免疫缺陷者、大手术后患者和老年人中发生,其发生率激增,病死率亦较高。

2. 表葡菌败血症 早年认为凝固酶阴性的表葡菌无致病性或为腐生寄生菌。60年代以后发现表葡菌败血症可占败血症总数的10%~15%,尤以医院内感染者为多。常见于体内异物留置后,如人工瓣膜、人工关节、各种导管及起搏器等。表葡菌耐药情况严重,也有耐甲氧西林的菌株(MRSE)。在接受广谱抗菌药物时,肠道和呼吸道中MRSE菌株数明显增多,易引起全身感染。

3. 革兰阴性杆菌败血症 病前患者一般情况多较差,多数伴有影响机体免疫防御

功能的原发病,故院内感染者较多。致病菌多从泌尿生殖道、肠道或胆道等入侵。肺炎克雷白杆菌和铜绿假单胞菌常由呼吸道入侵。铜绿假单胞菌败血症亦易发生于烧伤后或创伤感染患者,其创面脓性分泌物多呈绿色为其特征;此外铜绿假单胞菌败血症继发于恶性肿瘤、淋巴瘤、白血病者尤为多见。临床上革兰阴性杆菌败血症双峰热、相对缓脉等较多见,部分病人体温可不升;迁徙性病灶较少见;约40%发生感染性休克,低蛋白血症者更易发生。严重者可出现多脏器功能衰竭、DIC等,铜绿假单胞菌败血症较一般革兰阴性杆菌败血症凶险,可有中心坏死性皮疹。

4. 肠球菌败血症 近年来发病率明显增高,占院内感染败血症的10%左右。泌尿生殖道是常见的入侵途径。易并发心内膜炎,对各种抗菌药物,包括头孢菌素类耐药。亦易发生于消化道肿瘤和腹腔感染病人。

5. 厌氧菌败血症 厌氧菌占败血症致病菌的7%~20%。动脉硬化、肝硬化、糖尿病、恶性肿瘤、尿毒症、褥疮溃疡和新生儿等易发生厌氧菌败血症。入侵途径以胃肠道及女性生殖道为主,其次为褥疮溃疡和坏疽。主要致病菌为脆弱类杆菌,由胃肠道入侵者,血培养常反复多次阳性,且为多数菌感染;由女性生殖道入侵者,血培养多次阳性者少见,但亦常为混合感染。厌氧菌败血症的临床表现常与需氧或兼性厌氧者大致相似,但也有其某些特点,如:①高胆红素血症,血清总胆红素高出正常数的10倍以上。黄疸发生率10%~40%,甚至更高。②并发血栓性静脉炎和迁徙性脓肿或感染为本菌败血症的另一特点。此外厌氧菌败血症易并发肺炎,婴幼儿患者发生率尤高。

6. 真菌败血症 近年来发病率明显增高,基本上为院内感染的疾病,多发生在免疫功能低下者,常见于长期接受肾上腺皮质激素、广谱抗菌药物、肿瘤化疗,以及静脉插管输液(特别是高营养治疗)、透析疗法等患者。以白念珠菌最为多见,多数伴细菌感染。大多发生在严重原发疾病的后期。病程进展缓慢,临床毒血症症状可被原发病及伴发的细菌感染掩盖,部分病例仅在尸检时发现。真菌败血症多数为播散型,病变累及心内膜、肝、脾、肺等。当免疫缺陷者感染在应用足量抗菌药物后感染未能控制者应考虑本病的可能,除作细菌培养外,应同时作真菌培养。

(三)特殊类型的败血症

1. 新生儿败血症 多由母亲产道感染,吸入感染羊水,脐带或皮肤等感染而入侵。主要病原菌为大肠埃希菌、B组溶血性链球菌、金葡菌等。主要临床表现为食欲减退、呕吐、腹胀、精神萎靡、呼吸困难、黄疸、惊厥等,仅部分患儿有发热。由于新生儿血脑屏障功能尚不健全,因此25%~30%的患儿可并发中枢神经系统感染。

2. 老年人败血症 致病菌以革兰阴性杆菌为多见,肺部感染后发生败血症者较青年为多。由褥疮入侵者不少,致病菌多数为金葡菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、厌氧菌等。易并发心内膜炎。

3. 烧伤后败血症 是大面积深度烧伤后的常见并发症,占烧伤残废原因的半数以上。可为单细菌或多数细菌的混合感染,偶亦可由真菌所致。一般早期多为单一细菌,晚期多为混合感染。多发生于烧伤后2周内,最早发生于第2日,创面肉芽形成后发生的机会较少。常见致病菌为金葡菌、铜绿假单胞菌、变形杆菌和大肠埃希菌。临床表现较一般败血症为重,可有过高热(达42℃以上),也可呈低温(36℃以下),多为弛张热。

在发生败血症后,原有烧伤后心动过速更显著,可出现中毒性心肌炎、中毒性肝炎、休克等。麻痹性鼓肠亦为常见症状,可伴神志改变,创面可短时变坏,色泽污暗,坏死组织及分泌物增多、易出血。

4. 医院内感染败血症 近年来发病数明显增多,可占败血症总数的30%~60%,绝大多数有严重基础疾病,如血液病、肿瘤、慢性肝病、肝硬化、糖尿病、结缔组织病等。部分为医源性感染,如继发于免疫抑制药物的应用、气管切开、导尿、静脉输液、透析疗法等诊治措施。常见致病菌为大肠埃希菌、肺炎克雷伯杆菌等肠杆菌科细菌、金葡菌、表葡菌、铜绿假单胞菌等。由于病人基础健康情况差、免疫缺陷、感染常严重;又因医院内感染致病菌耐药情况多严重,治疗效果常差。

白血病等中性粒细胞减少者发生败血症者不少见,致病菌多为耐药葡萄球菌、铜绿假单胞菌及其他革兰阴性杆菌。原发感染灶有肺炎、齿龈炎、皮肤软组织感染、肛周炎等。因白细胞数低下,炎症反应差。凡粒细胞减少患者发热在38℃以上时应作血培养,并及时予以抗菌药物治疗。

输液引起的败血症常与液体污染及留置导管有关。一船输液污染以肺炎克雷伯杆菌和聚团肠杆菌为多见,高营养液中以真菌易于生长,全血污染则多为耐药的大肠埃希菌或铜绿假单胞菌,病情十分严重。输血小板污染机会亦多。与留置导管有关的败血症多通过下列途径,即导管插入处的蜂窝组织炎,感染性血栓性静脉炎,导管内细菌寄殖。

【实验室检查】

(一)血象 白细胞总数增多,一般在 $(10\sim30)\times 10^9/L$,中性粒细胞百分比增高,可出现明显核左移及细胞内中毒性颗粒,嗜酸粒细胞减少或消失。机体反应性较差者及少数革兰阴性杆菌败血症患者的白细胞总数可正常或偏低,但中性粒细胞数仍增多。

(二)病原学检查 以血培养最为重要,应在抗菌药物应用前及寒战、高热时进行,并宜多次反复送验,每次采血量新生儿和婴儿为5ml,年长儿和成人为10ml。有条件者宜同时作厌氧菌和真菌培养。已应用抗菌药物的病例,宜于培养基中加入硫酸镁、 β -内酰胺酶、对氨基甲酸等以破坏某些抗菌药物,或用血块培养法以提高阳性率。骨髓培养的阳性率较血培养者为高。以脓液、脑脊液、胸腹水液、瘀点挤液等涂片检查和培养,亦有检出病原菌的机会。分离得病原菌后作药敏试验,以测定最低抑菌浓度(MIC),供选用抗菌药物参考。必要时测量最低杀菌浓度(MBC),血清杀菌试验也有重要参考意义。一般培养基上无细菌生长,疑有L-型细菌败血病时,应作高渗盐水培养。真菌生长缓慢,培养阳性率亦较低。近来有采用气相色谱法测定真菌(如念珠菌)胞壁组分的代谢产物以助诊断,其特异性高。乳胶凝集试验测定抗原或相应抗体(用于隐球菌病);以及病理组织检查等均有助于诊断。厌氧菌分离培养至少也需1周,不能及时为临床治疗提供细菌学依据。近已开展气相色谱法、离子色谱法等快速诊断技术。色谱法也能在1小时内对临床标本作出有无厌氧菌的诊断,便于指导用药;免疫荧光法快速、敏感,且能特异地鉴定厌氧菌;其他尚有免疫酶标组化快速鉴定产气荚膜梭菌等,对早期诊断有良好效果。

(三)其他检查 鲎溶解物试验(LLT)可检测血清等标本中革兰阴性杆菌的内毒

素,但不能鉴别为何种病原菌,对诊断革兰阴性菌败血症有一定帮助。病程中如出现心、肝、肾等脏器损害,或休克、DIC等时,应作相应检查。化脓性关节炎及骨髓炎在发病2周后X线检查才有所发现。

【诊断与鉴别诊断】

(一)诊断依据 凡急性发热患者,白细胞及中性粒细胞明显增高,而无局限于某一系统的急性感染时,都应考虑有败血症的可能。病史询问和详细体检对协助诊断和推测病原有一定意义。凡新近有皮肤感染、外伤,特别有挤压疮疖史者;或有尿路、胆道、呼吸道等感染病灶;或各种局灶感染虽经有效抗菌药物治疗,而体温仍未能控制者,均应高度怀疑有败血症的可能。如在病程中出现皮疹、肝脾肿大、迁徙性脓肿等,则败血症的临床诊断可基本成立。详细体检常可发现原发病灶或入侵途径,并从病灶部位和性质推知病原菌的种类。获得阳性血培养后应作进一步检查,常可因而发现原发病灶,而便于进行根治。血培养(和骨髓培养)阳性为败血症确诊的依据。

(二)鉴别诊断

1. 变应性亚败血症 属变态反应性疾病。以发热、皮疹、关节痛、咽痛、淋巴结和肝脾肿大为主要临床表现,白细胞总数增加,中性粒细胞百分比增多。临床上极易与败血症相混淆,不同之点为:①发热虽高(可 $>40^{\circ}\text{C}$),病程虽长(数周或数月),但无明显毒血症症状,且可有缓解期;②皮疹短暂,反复出现;③血象中白细胞总数和中性粒细胞虽增多,但嗜酸粒细胞一般不减少;④发热时血沉增快,粘蛋白和 α_2 球蛋白增高,以后可见 γ -球蛋白增高,C反应蛋白阳性,但血培养阴性;⑤各种抗菌药物治疗均无效,但用适量肾上腺皮质激素及吲哚美辛(消炎痛)可使体温下降,临床症状缓解。

2. 伤寒 发热、肝脾肿大、白细胞总数降低等与某些革兰阴性杆菌败血症混淆。但伤寒起病缓慢,多无寒战,有相对缓脉。中性粒细胞常减少。确诊有赖于致病菌的分离及肥达反应等。

3. 粟粒性结核 患者常有结核病史或家属史。毒血症症状不如败血症严重。有不规则高热、盗汗、潮热、咳嗽、气急等,肺部摄片可见均匀分布的粟粒状病灶,但早期多阴性,常需重复摄片始获阳性。

4. 恶性组织细胞病 多见于青壮年,起病急,不规则高热,可呈弛张型、稽留型或间歇型,少数伴寒战,消瘦,全血细胞减少,进行性衰竭等,肝、脾及淋巴结肿大较著。骨髓涂片及淋巴结活检可找到异常组织细胞。

5. 其他 本病尚需与系统性红斑狼疮、风湿病、深部淋巴瘤、病毒性感染等相鉴别。

【预后】 败血症的病死率仍相当高,平均为30%~40%。不同病菌所致败血症的病死率各不相同。肺炎球菌、溶血性链球菌所致败血症的病死率低,肠球菌败血症的病死率约为15%~35%;革兰阴性杆菌败血症者在40%左右。医院内感染败血症病死率高于院外感染者,因病原菌常高度耐药,原发病亦严重。真菌败血症和铜绿假单胞菌败血症的病死率可达60%和80%以上。年龄过大过小,医源性感染,有昏迷、休克、心内膜炎、DIC等者均增加了预后的严重性。有严重基础病,如慢性活动性肝炎、肝硬化、血液病、肿瘤等基础上发生的败血症预后多恶劣。

【治疗】

(一)药物的应用

败血症一经诊断,在未获得病原学结果之前即应根据情况给予抗菌药物经验治疗,以后再根据病原菌种类和药敏试验结果调整给药方案。败血症的抗菌治疗可采用两种有效抗菌药物的联合,为了保证适当的血浆和组织的药物浓度,宜静脉给药,剂量要大,应选用杀菌剂。疗程宜较长,一般3周以上,或在体温下降至正常,临床症状消失后继续用药7~10d。

(1)病原菌不能确定时:须选用兼顾革兰阴性杆菌和革兰阳性球菌抗菌药物的联合。一般选用抗假单胞菌青霉素(如哌拉西林、替卡西林)或第3代头孢菌素联合氨基糖苷类抗生素。如果是免疫功能低下者的院内感染,应多考虑金葡菌或表葡菌及假单胞菌,可给予万古霉素联合头孢他啶。

(2)葡萄球菌败血症:目前葡萄球菌对抗生素的耐药现象严重,除对青霉素高度耐药外(95%以上),对头孢噻吩、头孢唑林的耐药性也有增加趋势,耐药率约30%~40%,约半数菌株对苯唑西林耐药,不同地区尚出现了比例不等的呈多重耐药的MRSA败血症。但葡萄球菌通常对万古霉素敏感,鉴于上述情况,目前对葡萄球菌败血症的治疗应首选苯唑西林或氯唑西林,也可选用头孢噻吩或头孢唑林,联合应用利福平,待获得药敏结果后则可根据药敏结果调整用药。对MRSA及MRSE败血症则可选用万古霉素(或去甲万古霉素)与磷霉素、氨基糖苷类(主要为阿米卡星)或利福平的联合应用。

(3)链球菌败血症:A、B组溶血性链球菌通常对青霉素敏感,B组链球菌的敏感性略差,因此,治疗A组链球菌败血症时可单用青霉素或第一代头孢菌素、红霉素与林可霉素等,而后者治疗宜加用氨基糖苷类抗生素。肺炎链球菌耐青霉素的问题在国内不严重。其治疗同溶血性链球菌败血症。肠球菌常对多种抗生素耐药,治疗时需联合用药,首选青霉素或氨苄西林与氨基糖苷类的联合,也可选择万古霉素(或去甲万古霉素)联合氨基糖苷类。其他对肠球菌感染有效的药物尚有亚胺培南(imipenem)或亚胺培南和西拉司丁(cilastin)的复方制剂泰能(tienam)。

(4)革兰阴性菌败血症:大肠埃希菌、肺炎克雷伯杆菌等肠杆菌科细菌对氯霉素、氨苄西林等普遍耐药,对哌拉西林的敏感率高于庆大霉素。临床上可选哌拉西林、第二或第三代头孢菌素与庆大霉素或阿米卡星联合应用。铜绿假单胞菌等假单胞菌及不动杆菌属多数为院内感染,对哌拉西林及羧苄西林耐药者日渐增多,可根据药敏选用头孢他啶或头孢哌酮,联合应用庆大霉素或阿米卡星。

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

(6)真菌性败血症:可选用两性霉素B、氟康唑、伊曲康唑、5-氟胞嘧啶等,仍以两性霉素B抗菌作用最强,但因其毒性大,常限制其使用,此时可选用氟康唑。两性霉素B与氟康唑联合应用的疗效较好。

(7)其他:单核细胞增多性利斯特菌对青霉素高度敏感,常选用青霉素或氨苄青霉

素与庆大霉素联合。JK 组棒状杆菌对万古霉素高度敏感,是最佳选择,其次是红霉素、庆大霉素等。鼠伤寒沙门菌易耐药,宜根据药敏结果选择用药,一般对第二代、第三代头孢菌素、氟喹诺酮类药物高度敏感。

(二)治疗局部感染病灶及原发病 化脓性病灶无论为原发性或迁徙性,均应尽早给予切开引流。化脓性心包炎、脓胸、关节炎及肝脓肿等可穿刺引流。胆道或泌尿道感染合并有梗阻者应给予手术治疗。如果病人的免疫抑制状态是由于药物或疾病所致,则须停用或减量免疫抑制药或有效治疗这些基础疾病(如白血病等)。如考虑败血症由静脉留置导管所致,则应及早去除或更换,将去除的导管剪一段(约1厘米)进行培养以明确病原菌。如败血症由人工关节等留置假体所致,抗生素的疗程须6周,且常须除去此装置。

(三)其他治疗 包括适量营养、补充维生素以及维持水与电解质平衡,并按需输血、血浆和蛋白质。近20年来还寻找新的治疗方法,如抗内毒素抗体的应用、抗TNF- α 单克隆抗体的应用、输注粒细胞和GSF等,但这些新治疗方法的疗效仍需作进一步评价。静脉注射人血清免疫球蛋白可提高体液免疫对抗细菌感染。

【预防】 加强围生期保健工作,产前应进行阴道分泌物检查,如培养发现B群溶血性链球菌应及时治疗,以免新生儿受染。对新生儿室、烧伤病房及因白血病接受化疗者或骨髓移植者宜采取防护性隔离,防止耐药金黄色葡萄球菌及铜绿假单胞菌等医院内感染的发生。慢性金黄色葡萄球菌带菌的医护人员应暂调离病房并给予治疗,有明显或隐匿的感染灶者须及时治疗。对留置体内的导管应定期更换,如有感染须及时去除,同时给予针对性抗菌药物治疗。疖、痈等皮肤感染切忌挤压。合理使用肾上腺皮质激素和抗生素,使用期间严密观察口腔、消化道、呼吸道、尿道等处有无真菌感染,如有发生,须及时处理。对糖尿病、慢性肝病、白血病等易导致感染的慢性疾病宜积极治疗,尽量预防感染。对中性粒细胞减少者和其他免疫缺陷者预防性口服抗菌药物(包括抗真菌药物),可明显降低感染的发病率。医务人员须严格执行消毒隔离制度及操作规程,勤洗手,尽量应用一次性使用的医疗用品,是减少医院内感染败血症的重要措施。

(翁心华)

第二节 感染性休克

感染性休克(septic shock)是由微生物及其毒素等产物直接或间接地引起急性微循环灌注不足,导致组织缺氧、细胞损害、代谢和功能障碍,甚至多器官功能衰竭的危重综合征。感染性休克是微生物因子与宿生防御机制间相互作用的结果,因此微生物的毒力和数量以及机体的内环境与应答是决定休克发生发展的重要因素。

【病因】

(一)致病菌 常见致病菌为革兰阴性细菌,如肠杆菌科细菌;铜绿假单胞菌、不动杆菌属;脑膜炎球菌;类杆菌等。革兰阳性菌,如葡萄球菌、链球菌、肺炎球菌、梭状芽胞杆菌等也可引起休克。某些病毒性疾病,如流行性出血热,病程中也易发生休克。易并发休克的感染有革兰阴性杆菌败血症、暴发型流脑、肺炎、化脓性胆管炎、腹腔感染、菌

痢(幼儿)等。

(二)宿主因素 原有慢性基础疾病,如肝硬化、糖尿病、恶性肿瘤、白血病、烧伤、器官移植以及长期接受肾上腺皮质激素等免疫抑制剂、广谱抗菌药物,应用留置静脉导管(或导尿管)等免疫防御功能低下者,在继发细菌感染后易并发感染性休克。因此休克多见于医院内感染患者,老年人、婴幼儿、分娩妇女、大手术后体力恢复较差者尤为易感。

(三)特殊类型的感染性休克 中毒性休克综合征(toxic shock syndrome, TSS)是由非侵袭性金黄色葡萄球菌(金葡菌)的外毒素引起的一种特殊类型的休克综合征。首例报道于1978年,早年多见于应用阴道填塞的月经期妇女,但也见于绝经期妇女、儿童或男性。乃与噬菌体1组金葡菌产生的肠毒素F(SEF)和致热原性外毒素(PEC),统称中毒性休克毒素(TSST-1)有关。经期TSS病例以白种人居多,平均年龄较轻,大多有阴道填塞使用史;非经期TSS病例男女比例接近,种族差异较小,与手术创口或非创口感染灶如蜂窝织炎、化脓性扁桃体炎等有关。可从阴道、宫颈或局部感染灶分离出金葡菌,但血培养则常阴性。临床上主要表现为急起高热、头痛、神志模糊、猩红热样皮疹、1~2周后皮肤脱屑(足底尤著),严重低血压或直立性晕厥。常有多系统(3个以上)受累表现,如胃肠道(呕吐、水泻)、肌痛(血肌酸磷酸激酶常增高)、粘膜(结膜、咽、阴道等)充血、中枢神经系统(定向力障碍、神志改变等)、肝、肾、心、血液(血小板减少)等。约3%复发,仅见于与经期有关的病例。复发者体内无高滴度抗TSST-1抗体形成。除上述金葡菌所致者外,1983年起北美及欧洲相继报道A组链球菌所致散发性TSS病例;我国江苏省部分地区于1990~1991年发生猩红热样疾病爆发流行,大多有多系统器官损害,咽拭子培养获缓症链球菌,临床上发病急,有发热、皮疹、脱皮、低血压及多器官功能衰竭。

【发病机制与病理生理】 感染性休克的发病机制较为复杂。60年代提出的微循环障碍学说获得多数学者的公认,目前的研究已从微循环障碍向细胞代谢障碍及分子水平的异常等方面深入。微生物及其毒素和胞壁组成部分(如革兰阴性细菌的内毒素;革兰阳性细菌的肽聚糖/脂磷壁酸复合物与外毒素如TSST-1等)激活机体的细胞系统(包括单核-吞噬细胞、中性粒细胞、内皮细胞、血小板、嗜碱细胞与肥大细胞等)和补体、激肽、凝血(和继发性纤溶)等体液防御系统以及ACTH/内啡肽系统等,产生多种内源性递质,其中细胞因子在宿主反应中起主要作用。感染性休克是多因素互为因果的综合结果。其中革兰阴性细菌产生的内毒素为研究最多的、最强力的激活剂。

(一)微循环障碍 在休克的发生发展过程中,微血管的容积变化可经历痉挛、扩张和麻痹三个阶段:①缺血缺氧期:通过神经反射、病因的直接作用等引起体内多种缩血管的体液因素增加,其中有儿茶酚胺、肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活、血小板粘附聚集产生的血栓素 A_2 (TXA_2)和血小板活化因子(PAF)、花生四烯酸代谢产物白三烯(LT)以及内皮素等,上述因子共同作用使微血管发生强烈痉挛(α 受体兴奋),内毒素本身亦具拟交感作用,致微循环灌注减少,毛细血管网缺血缺氧;②淤血缺氧期:微循环血液灌注减少、组织缺血缺氧、无氧代谢酸性产物(乳酸)增加、肥大细胞组胺释放、缓激肽形成增多,致微动脉对儿茶酚胺的敏感性降低而舒张,毛细血管开放,而微静脉端仍

持续收缩,加上白细胞附壁粘着,致流出道阻力增大,微循环内血液淤滞,毛细血管流体静压增高,其通透性增加,血浆外渗,造成组织水肿,血液浓缩,有效循环血量减少,回心血量进一步降低,血压明显下降,缺氧和酸中毒更显著,自由基生成增多,通过脂质过氧化而损伤细胞;③微循环衰竭期:毛细血管网血流停滞,血细胞聚集,加之血管内皮损伤,促进内凝血过程、DIC。组织细胞严重缺氧、大量坏死,进而多器官功能衰竭。

根据血流动力学改变,休克可分为高动力学型(高排低阻型)和低动力学型(低排高阻型),前者的发生可能与组胺和缓激肽的释放、动静脉短路开放构成微循环的非营养性血流通道、血流经短路回心、心输出量正常,以及内毒素对血管平滑肌胞膜直接损伤作用导致运转钙离子能力降低而使血管张力降低等因素有关,低动力学型则与 α 受体兴奋有关,高动力学型如不及时纠正,可发展为低动力学型。

(二)休克的细胞机制 细胞代谢障碍可继发于血流灌注减少,但也可原发性,即发生在血流动力学改变之前。内毒素可释放入血或直接作用于多种效应细胞(单核巨噬细胞、中性粒细胞、内皮细胞),它刺激效应细胞产生炎症因子,初始炎症因子为肿瘤坏死因子(TNF)- α 与IL-1。TNF- α 与IL-1又可进一步引起炎症因子IL-6、IL-8、IL-12、干扰素(IFN),及其他脂类介质如血栓素、白三烯、血小板活化因子、前列腺素、补体等的释放,进一步放大炎症反应。内毒素可诱导磷脂酶 A_2 使花生四烯酸生成前列腺素E(PGE)、前列腺素F(PGF)、前列腺素 I_2 (PGI $_2$)和血栓素等。当然炎症反应也是一双相反反应,炎症反应一旦启动,代偿性抗炎反应也被激活,包括抗炎介质如IL-4、IL-10、IL-13、前列腺素 E_2 (PGE $_2$)等。若两者不能平衡,就会引起过度的炎症反应,导致休克和多脏器功能衰竭。其中细胞膜功能障碍出现最早,胞膜损伤而抑制膜上的 Na^+/K^+ -ATP酶,致细胞内 Na^+ 增多, K^+ 降低,细胞出现水肿。线粒体是休克时最先受损的细胞器,其受损后引起呼吸链功能障碍,造成代谢紊乱,氧化磷酸化功能降低,致ATP生成减少,乳酸堆积,膜上的离子泵发生障碍,细胞内外 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 等离子浓度差转移, K^+ 和 Ca^{2+} 从线粒体丢失,胞浆内 Ca^{2+} 增多,激活胞膜上的磷脂酶 A_2 ,使胞膜磷脂分解,造成胞膜损伤,其通透性增加, Na^+ 和水进入线粒体,使之肿胀,结构破坏,休克时溶酶体膜通透性增高,溶酶释出,造成细胞自溶死亡。

(三)休克时的代谢改变 在休克应激情况下,糖原和脂肪代谢亢进,初期血糖、脂肪酸、甘油三酯增加;随着休克的进展,出现糖原耗竭、血糖降低、胰岛素分泌减少、胰高糖素则分泌增多。休克早期,由于细菌毒素对呼吸中枢的直接刺激或有效循环血量降低的反射性刺激,引起呼吸增快、换气过度,导致呼吸性碱中毒;继而因脏器氧合血液不足、生物氧化过程障碍,线粒体三羧酸循环受抑制,ATP生成减少,乳酸形成增多,导致代谢性酸中毒,呼吸深大而快;休克后期,可因肺、脑等脏器功能损害。导致混合性酸中毒,可出现呼吸幅度和节律的改变。ATP生成不足使胞膜上钠泵运转失灵,细胞内外离子分布失常, Na^+ 内流(带入水),造成细胞水肿、线粒体明显肿胀、基质改变, Ca^{2+} 内流、胞浆内钙超载,激活磷脂酶,水解胞膜磷脂产生花生四烯酸,进而经环氧化酶和脂氧化酶途径生成前列腺素、PGI $_2$ 和TXA $_2$,以及LT等炎症介质,引起一系列病理生理变化,使休克向纵深发展。

【诊断】 对易于诱发休克的感染性疾病患者应密切观察病情变化。下列征象的出

现预示休克发生的可能:体温的两个极端(过高热, $>40.5^{\circ}\text{C}$;或过低温, $<36^{\circ}\text{C}$);非神经系统感染而出现神志改变,如表情淡漠或烦躁不安;呼吸加快伴低氧血症,和(或)出现代谢性酸中毒,而胸部 X 线摄片无异常发现;血压偏低或体位性血压降低($>4.0\text{kPa}$);心率明显增快(与体温升高不平行)或出现心律失常;尿量减少;实验室检查发现血小板和白细胞(主要为中性粒细胞)减少、血清乳酸值增高、不明原因的肝肾功能损害等。

(一)临床表现

1. 休克早期 除少数高排低阻型休克(暖休克)病例外,患者大多有交感神经兴奋症状,神志尚清,但烦躁、焦虑,面色和皮肤苍白、口唇和甲床轻度紫绀、肢端湿冷。可有恶心、呕吐、心率增快、呼吸深而快,血压尚正常或偏低,脉压小。眼底和甲皱微循环检查可见动脉痉挛。尿量减少。

2. 休克发展期 患者烦躁或意识不清,呼吸浅速,血压下降,脉压小,皮肤湿冷发绀,常明显发花。心音低钝,脉搏细速,按压稍重即消失,表浅静脉萎陷。尿量更少或无尿。

3. 休克晚期 可出现 DIC 和重要脏器功能衰竭,表现为:顽固性低血压、广泛出血(皮肤粘膜、内脏)、少尿或无尿、呼吸增快、发绀、心率加速、心音低钝或有奔马律、心律失常,亦有心率不快或呈相对缓脉,出现面色灰暗,中心静脉压和(或)肺动脉楔压升高,心电图可示心肌损害、心内膜下心肌缺血、心律失常和传导阻滞等改变。成人呼吸窘迫综合征(ARDS)表现为进行性呼吸困难和紫绀,吸氧亦不能使之缓解,无节律不整;肺底可闻湿啰音,呼吸音减低,X 线摄片示散在小片状浸润影,逐渐扩展、融合;血气分析 $\text{PO}_2 < 9.33\text{kPa}$ 。脑功能障碍可引起昏迷、一过性抽搐、肢体瘫痪,及瞳孔、呼吸改变等。肝功能衰竭引起肝性脑病、黄疸等。胃肠功能紊乱表现为鼓肠、出血等。

(二)实验室检查

1. 血象 白细胞计数大多增高,在 $(10\sim30)\times 10^9/\text{L}$ 间,中性粒细胞增多伴核左移现象。血细胞压积和血红蛋白增高为血液浓缩的标志。并发 DIC 时血小板进行性减少。

2. 病原学检查 在抗菌药物治疗前进行血(或其他体液、渗出物)和脓液培养(包括厌氧菌培养)。分离得致病菌后作药敏试验。鲎溶解物试验(LLT)有助于内毒素的检测。

3. 尿常规和肾功能检查 发生急性肾功能衰竭时,尿比重转为固定、尿/血肌酐值 >15 ,尿/血毫渗量之比 <1.5 ,尿钠排泄量 $>40\text{mmol/L}$ 等可资与功能性少尿或无尿相鉴别。

4. 酸碱平衡的血液生化检查 常测 CO_2CP ,但存在呼吸衰竭或混合性酸中毒时,应同时作血气分析。血乳酸含量测定有预后意义,严重休克多明显升高。

5. 血清电解质测定 血钠偏低,血钾高低不一,取决于肾功能情况。

6. 血清酶测定 血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肌酸磷酸激酶(CPK)、乳酸脱氢酶同工酶测定能反映脏器、组织的损害情况。

7. 血液流变学检查和有关 DIC 的检查 休克时血液粘度增加,初期呈高凝状态,

其后纤溶亢进转为低凝。发生 DIC 时,血小板计数进行性降低,凝血酶原时间及凝血活酶时间延长,纤维蛋白原减少,纤维蛋白降解产物增多;凝血酶时间延长,血浆鱼精蛋白副凝试验(3P 试验)阳性。

8. 心电图、X 线检查等按需进行。

【治疗】 包括积极控制感染和抗休克治疗两方面。

(一)病因治疗 可根据临床表现、原发病灶等推断最可能的病因,选用强有力的、抗菌谱较广的杀菌剂进行治疗,待致病菌获知后根据药敏结果调整用药。剂量宜较大,首次可用加倍量,应于静脉内给药,以联合应用两种药为宜。在有效抗菌药物治疗下,为减轻毒血症,可给予短程肾上腺皮质激素。早先曾提到抗内毒素血清治疗,经大规模多中心临床试验未见有肯定的疗效。

(二)抗休克治疗

1. 补充血容量 有效循环血量的不足是感染性休克的突出矛盾,故扩容治疗是抗休克的基本手段。选用液体应包括胶体和晶体的合理组合。

(1)胶体液:①低分子右旋糖酐(分子量为 2 万~4 万):能覆盖血细胞和血管内壁,增加互斥性,防止血细胞凝集和血栓形成,改善血流。可提高血浆渗透压,拮抗血浆外渗,从而扩充血容量,降低血液粘滞度,疏通微循环,防止 DIC。宜以较快速度滴入,每日用量以不超过 1000ml 为宜。有肾功能不全、出血倾向者勿用,偶可引起过敏反应;②白蛋白、血浆、全血:适用于有低蛋白血症者,如肝硬化、肾病综合征、急性胰腺炎等病例。无贫血者不必输血,有 DIC 者输血也应审慎。血细胞压积以维持在 35%~40% 为宜;③羟乙基淀粉(代血浆):亦可提高血容量,平均分子量为 2.5 万~4.5 万,副作用少。

(2)晶体液:碳酸氢钠或乳酸钠林格液等平衡盐液所含离子浓度接近于生理水平,应用后可提高功能性细胞外液容量,并可纠正酸中毒,对有明显肝功能损害者以用前者为宜。5%~10% 葡萄糖液主要供给水分和能量,减少蛋白和脂肪的分解。25%~50% 葡萄糖液尚有短暂扩容和渗透性利尿作用。休克早期不宜应用。

一般先给低分子右旋糖酐(或平衡盐液),有明显酸中毒者可先输给 5% 碳酸氢钠,在特殊情况下可给血浆或白蛋白。输液宜先快后慢,先多后少,力争在短时间内逆转休克状态。补液量宜视患者的具体情况和心、肾功能状况而定。补液过程中宜注意有无肺水肿征象出现。必要时可测定中心静脉压和(或)肺动脉楔压,或测肺动脉楔压与血浆胶体渗透压的梯度作为监护。扩容治疗要求达到:①组织灌注良好,神清、口唇红润、肢端温暖、紫绀消失;②收缩压 $> 12\text{kPa}$, 脉压 $> 4\text{kPa}$;③脉率 < 100 次/分;④尿量 $> 30\text{ml/h}$;⑤血红蛋白恢复至基础水平,血液浓缩现象消失。

2. 纠正酸中毒 根本办法还在于补充血容量,改善微循环的灌注。用作缓冲碱的药物有:①5% 碳酸氢钠(为首选):轻症休克每日 400ml,重症休克每日 600~800ml。亦可参照 CO_2CP 测定结果计算:5% 碳酸氢钠 0.5ml/kg 可使 CO_2CP 提高 0.449mmol/L;②乳酸钠(为次选):11.2% 乳酸钠 0.3ml/kg 可提高 CO_2CP 0.449mmol/L,在高乳酸血症和肝功能损害者不宜采用。

3. 血管活性药物的应用

(1)扩血管药:适用于低排高阻型休克(冷休克),应在充分扩容的基础上使用。常用者有:① α 受体阻滞剂:可解除去甲肾上腺素引起的微血管痉挛和微循环淤滞。可使肺循环内血液流向体循环而防止肺水肿。酚妥拉明作用快而短,易于控制。剂量为0.1~0.5mg/kg,加入100ml葡萄糖液中静脉滴注,情况紧急时可以1~5mg稀释后静脉缓注,余量静滴。不宜用于心肌梗死、心力衰竭者,必要时应与等量去甲肾上腺素同时滴注以防血压急骤下降而造成不良后果。②抗胆碱能药:为我国创用。有阿托品、山莨菪碱、东莨菪碱等。山莨菪碱副作用轻、毒性低,可作为首选。本组药物具有解除血管痉挛、阻断M受体、维持细胞内cAMP/cGMP的比值态势;兴奋呼吸中枢、解除支气管痉挛、保持通气良好;调节迷走神经、提高窦性心律、降低心脏后负荷、改善微循环;稳定溶酶体膜、抑制血小板和中性粒细胞聚集等作用。剂量和用法:山莨菪碱每次0.3~0.5mg/kg(儿童剂量可酌减);阿托品每次0.03~0.05mg/kg;东莨菪碱每次0.01~0.03mg/kg;每10~30min静脉注射1次。病情好转后延长给药间隔,连续用药10次而无效者可改用或加用其他药物。副作用有口干、皮肤潮红、散瞳、兴奋、心跳加快、灼热等。青光眼患者忌用。③ β 受体兴奋剂,以异丙肾上腺素为代表。具强力增强心肌收缩和加速心率以及中等度扩血管作用。在增加心肌收缩的同时,增加心肌耗氧量,并显著增加心室的应激性,易并发心律失常,故应用较少。剂量为0.1~0.2mg/100ml,滴速成人为2~4 μ g/min,儿童0.05~0.2 μ g/(kg·min)。多巴胺具有多受体兴奋作用,视剂量大小而定:剂量为每分钟2~5 μ g/kg时,主要兴奋多巴胺受体,使内脏和肾血流量增加;剂量为每分钟6~15 μ g/kg时,主要兴奋 β 受体,起强扩血管作用;当每分钟剂量>20 μ g/kg时,则主要兴奋 α 受体。常用剂量10~20mg/100ml,滴速2~5 μ g/(kg·min)。为目前应用较多的血管活性药物。

(2)缩血管药物:仅提高血液灌注压,而血管管径却缩小。在下列情况下可考虑应用:①冷休克伴有心力衰竭者,可于应用扩血管药的同时,加用缩血管药以防血压骤降,并加强心肌收缩;②应用扩血管药病情未见好转者可伍用缩血管药。常用者为去甲肾上腺素,剂量为0.5~1mg/100ml;间羟胺剂量为10~20mg/100ml;滴速为每分钟20~40滴。

4. 维护重要脏器功能

(1)强心药物的应用:顽固性休克与心力衰竭有密切关系。心力衰竭主要因心肌缺氧、酸中毒、细菌毒素、电解质紊乱、心肌抑制因子、肺血管痉挛,导致肺动脉高压和肺水肿,增加心脏前负荷,以及输液不当等引起。老年人和幼儿尤易发生。应及时纠正上述诱发因素,并给予快速强心药物如毛花苷C或毒毛旋花子苷K以降低心脏前后负荷,应用血管解痉剂(需与去甲肾上腺素同用),大剂量肾上腺皮质激素等。能量合剂可纠正细胞代谢失衡状态。

(2)维护呼吸功能、防治ARDS:经鼻导管或面罩间歇加压吸氧,保持气道通畅,必要时考虑气管插管或切开行辅助呼吸(间歇正压),清除气道分泌物以防继发感染;如仍不能使 PO_2 达到 $\geq 9.33\sim 10.66$ kPa水平,及早给予呼气末正压呼吸(PEEP)。血管解痉剂(酚妥拉明、山莨菪碱等)可降低肺循环阻力。控制入液量,尽量少用晶体液,输注白蛋白和速尿可减轻肺水肿。大剂量肾上腺皮质激素可促进肺水肿消退,尤适用于

幼儿。替肺表面活性物质(天然或人工合成者)有助于 ARDS 的逆转。抗 TNF 抗体静注或喷雾给药已试用于 ARDS 病例。

(3)急性肾功能衰竭的防治:如血容量已补足,血压亦已基本稳定,而尿仍少时,应快速给予 20%甘露醇 250ml,若尿量 $>40\text{ml/h}$ 可继续使用,也可用呋塞米(速尿),以上处理仍无效时,应按急性肾功能衰竭处理。

(4)脑水肿的防治:出现神志改变,颅内压增高征象和一过性抽搐时,及早给予山莨菪碱等脑血管解痉剂、大剂量肾上腺皮质激素,并给渗透性脱水剂。

(5)DIC 的治疗:DIC 的诊断一经确立,应在迅速有效控制感染、抗休克改善微循环和去除病灶的基础上及早给以肝素治疗,剂量为首剂 1mg/kg ,静脉注射或静脉滴注,每 4~6h 一次,使凝血时间(试管法)延长至 20min 左右,待 DIC 完全控制以及休克的病因控制后可停用。如合用潘生丁,肝素的剂量可酌减。

5. 肾上腺皮质激素的应用 肾上腺皮质激素具有:降低外周阻力、扩张血管;加强心脏搏血功能,维持血管壁、细胞膜、血小板和溶酶体膜的完整性与稳定性;稳定补体系统;维护肝线粒体正常氧化磷酸化过程和肝脏酶系统功能;减轻毛细血管通透性、抑制液体外漏、抑制炎症反应;减轻毒血症;抑制花生四烯酸代谢;抑制垂体 β -内啡肽的分泌等诸种作用。关于其治疗效果意见尚不一致。早期较大剂量应用并迅速撤停可能有一定作用。

6. 其他 输给新鲜冷冻血浆可提高纤维连接蛋白水平,有助于增强机体的免疫防御功能和保持血管壁的完整性。纳络酮(naloxone)与促甲状腺素释放激素(TRH)对 β -内啡肽有生理性拮抗作用。钙通道阻滞剂可制止 Ca^{2+} 在小动脉平滑肌细胞的跨膜内流。超氧化物歧化酶(SOD)等抗氧化剂有清除自由基作用。在抗休克治疗中有一定作用。抗 TNF 抗体已在试用中。

(翁心华)

第三节 猩 红 热

猩红热(scarlet fever)是由 A 组 β 型溶血性链球菌引起的急性呼吸道传染病。其临床特征为发热、咽峡炎、全身弥漫性鲜红色皮疹和疹后脱屑。少数患者病后可出现变态反应性心、肾、关节并发症。

链球菌感染后,可因机体免疫水平的差异而致猩红热、咽峡炎、丹毒等不同表现。猩红热为其中一种特殊表现型,即对红疹毒素不具免疫力者则发生皮疹,否则仍为咽峡炎表现。由于猩红热被列入乙类法定传染病,故本节仍将其作为独立疾病进行叙述。

【病原学】 A 组 β 型溶血性链球菌(group A- β hemolytic streptococcus)直径 $0.6\sim 1.0\mu\text{m}$,革兰染色阳性。在含血的培养基上易生长,初从体内检出时带有荚膜,无运动力、芽胞或鞭毛。在血液培养基上生长时产生完全(β 型)溶血。按其菌体细胞壁上所含多糖类抗原(C 抗原)的不同,可分为 A~U(无 I、J)19 个组,A 组是猩红热的主要病原体。A 组又可依其表面蛋白抗原 M 分为 80 个血清型。M 蛋白对中性粒细胞和血小板均具免疫毒性作用,M 蛋白和细菌荚膜都有抗吞噬作用,近来证明链球菌产生的脂

壁酸(lipoteichoic acid, LTA)对生物膜有高度亲和力,因而可使链球菌粘附于人的上皮细胞。链球菌还产生红疹毒素和一些酶:红疹毒素(erythrogenic toxin)能致发热和猩红热皮疹,还可抑制吞噬系统功能,影响T细胞功能及触发Schwartzman(内毒素出血性坏死)反应;链激酶(溶纤维蛋白酶)、链激酶(streptokinase)可溶解血块或阻止血浆凝固;透明质酸酶(hyaluronidase)、扩散因子,能溶解组织间的透明质酸,利于细菌在组织内扩散;O及S两种溶血素对白细胞和血小板都有毒性。

A组 β 型溶血性链球菌对热及干燥的抵抗力较弱,加热56℃30min及一般消毒剂均可将其杀灭,但在痰及脓液中可生存数周。

【流行病学】

(一)传染源 主要是病人和带菌者。A组 β 型溶血性链球菌引起的咽峡炎,排菌量大且不被隔离,是重要的传染源。

(二)传播途径 主要经空气飞沫传播。亦可经皮肤伤口或产道等处感染,后者称为“外科型猩红热”或“产科型猩红热”。

(三)人群易感性 普遍易感。感染后人体可产生抗菌免疫和抗毒免疫。患猩红热后,产生对红疹毒素的免疫力,且较持久,但抗菌免疫有型特异性,且型间多无交叉免疫,再感染A组链球菌亦可不发疹,而仍可引起咽峡炎等。由于红疹毒素有5种血清型,其间无交叉免疫,而且近年猩红热轻型较多,早期应用抗生素使病后免疫不充分,故患猩红热后仍可再患。

(四)流行特点 全年均可发病,以温带、冬春季节发病较多。5~15岁为好发年龄。

近数十年来,猩红热的临床表现渐趋轻症化。综合北京的资料:临床表现为脓毒型和中毒型病例,在13年间由35%降至不足2%。轻症化原因认为与下列因素有关:①敏感的抗生素广泛应用及长时间外界环境作用下,引起链球菌变异;②早期应用抗生素致使链球菌很快被抑制或杀灭,控制了症状进一步加重。

【发病机制与病理解剖】 病原体侵入人体后,主要产生3种病变。

(一)化脓性病变 A组 β 型溶血性链球菌借助LTA粘附于粘膜上皮细胞,进入组织引起炎症,通过M蛋白保护细菌不被吞噬,在透明质酸酶、链激酶及溶血素作用下,使炎症扩散和引起组织坏死。

(二)中毒性病变 病原菌所产生的红疹毒素及其他产物经咽部丰富的血管进入血流,引起发热、头痛、食欲不振等全身中毒症状。红疹毒素则引起皮肤血管充血发疹,肝、脾、淋巴结可有充血和脂肪变性,心肌可有浊肿和变性。肾可有间质性炎症。

(三)变态反应性病变 仅发生于个别病例。可能系因A组链球菌某些型与被感染者的心肌、心瓣膜、肾小球基底膜的抗原相似,当产生特异免疫后引起的交叉免疫反应;或可能因抗原抗体复合物沉积而致。

【临床表现】 潜伏期通常2~3d(1~7d)。典型病例起病急骤并具有发热、咽峡炎、第2病日出现皮疹等,此构成猩红热三大特征性表现。

(一)发热 多为持续性,可达39℃左右,伴有头痛、全身不适、食欲不振等一般中毒症状。发热的高低及热程均与皮疹的多寡及其消长相一致。自然病程约1周。

(二)咽峡炎 表现有咽痛、吞咽痛,局部充血并可覆有脓性渗出物。腭部可见有充血或出血性粘膜疹,可先于皮疹出现。

(三)皮疹 发热后第2日开始发疹,始于耳后、颈及上胸部,24h内迅速蔓延及全身。典型皮疹是在弥漫性充血的皮肤上出现分布均匀的针尖大小的丘疹,压之褪色,伴有痒感。少数患者可见有带黄白色脓头且不易破溃的皮疹,称为“粟粒疹”。严重者可见出血性皮疹。在皮肤皱褶处,皮疹密集或因摩擦出血而呈紫色线状,称为“线状疹”(亦称Pastia线)。在颜面部位却仅有充血而无皮疹。口鼻周围充血不明显,与面部充血相比之下显得发白,称为“口周苍白圈”。皮疹多于48h达高峰,继之依出疹顺序开始消退,2~3d内退尽,重者可持续1周。疹退后开始皮肤脱屑,皮疹越多越密脱屑越明显,以粟粒疹为重,多呈片状脱皮,面部及躯干常为糠屑状,手、足掌、指(趾)处由于角化层较厚,片状脱皮常完整,呈手、足指或趾套状。

与发疹之同时出现舌乳头肿胀,初期舌被白苔,肿胀的舌乳头凸出覆以白苔的舌面,称为“草莓舌”,2~3d后舌苔脱落舌面光滑呈绛红色,舌乳头凸起,称为“杨梅舌”。此可作为猩红热的辅助诊断条件。

除上述典型表现外,尚有其他临床类型:

轻型:近年多见,表现为轻至中等度发热,咽峡炎轻微,皮疹亦轻且仅见于躯干部,疹退后脱屑不明显,病程短,但仍有发生变态反应并发症之可能。

中毒型:中毒症状明显,可出现中毒性心肌炎、中毒性肝炎及中毒性休克等。近年少见。

脓毒型:罕见。主要表现为咽部严重的化脓性炎症、坏死及溃疡,常可波及邻近组织引起颈淋巴结炎、中耳炎、鼻窦炎等。亦可侵入血循环引起败血症及迁徙性化脓性病灶。

外科型或产科型:病原菌经伤口或产道侵入而致病,咽峡炎缺如,皮疹始于伤口或产道周围,然后延及全身,中毒症状较轻。

【实验室检查】

(一)血象 白细胞总数增高,多在 $(10\sim 20)\times 10^9/L$,中性粒细胞常在80%以上,严重病人可出现中毒颗粒。

(二)尿液 常规检查常无明显异常改变,若发生肾脏变态反应并发症时,则尿蛋白增加并出现红、白细胞和管型。

(三)细菌学检查 咽拭子或其他病灶分泌物培养可有 β 型溶血性链球菌生长。亦可用免疫荧光法检测咽拭涂片以进行快速诊断。

【并发症】 初期可发生化脓性和中毒性并发症,如化脓性淋巴结炎、中耳炎及中毒性心肌炎、中毒性肝炎等。在病程2~3周,主要有风湿病、肾小球肾炎和关节炎,为变态反应所致。近年由于早期应用抗生素使病情得以控制,故并发症少见。

【诊断与鉴别诊断】

(一)诊断

1. 流行病学资料 当地是否有本病流行、有无接触史。
2. 临床表现 骤起发热、咽峡炎、病后2日内出疹,为在充血的皮肤上有猩红色皮

疹者。若疹退后皮肤有脱屑,则临床诊断可能性更大。

3. 实验检查资料

(1)上述病人咽拭子或脓液培养分离出 A 组溶血性链球菌,或上述标本涂片用免疫荧光法有 A 组溶血性链球菌则可证实诊断。

(2)多价红疹毒素试验在发病早期呈阳性,而恢复期转为阴性者。红疹毒素又称狄克(Dick)毒素,以其 0.1ml 作皮内注射,24 小时后局部红肿直径逾 1cm 者为阳性,提示无抗毒免疫力,对猩红热易感;如为阴性,则表示有抗毒免疫力。

(二)鉴别诊断 金黄色葡萄球菌感染、药疹等,也能引起猩红热样皮疹,其他如麻疹、风疹等发疹性疾病,均需与猩红热鉴别。缓症链球菌(*Streptococcus mitis*)感染所致的“类猩红热”表现常较重,可有肝、肾损害或休克。需细菌培养方能鉴别。

【治疗】

(一)病原治疗 早期病原治疗可缩短病程,减少并发症。青霉素为首选药物,成人每次 60 万~80 万 U,每日 2~4 次,儿童每日 2 万~4 万 U/kg,分 2~4 次。根据病情选择肌注或静脉给药途径,疗程 5~7d。中毒型或脓毒型者可加大用药剂量。通常用药 24h 后可退热,皮疹亦随之逐渐消退。近年 A 组链球菌对青霉素耐药菌株有所增多,值得关注。

对青霉素过敏者可选用红霉素,每日 20~40mg/kg,分 3 次给药,疗程同青霉素,亦可选用第一代头孢菌素等。

(二)并发症治疗 除针对风湿病、肾小球肾炎和关节炎的相应治疗外,尚应投给抗生素进行病原治疗。

【预防】 应对病人进行 6 日隔离治疗。对接触者医学观察 7 日,并可用苄星青霉素 120 万 U 肌注一次进行预防。儿童机构内有本病流行时,对咽峡炎或扁桃体炎患者,亦应按猩红热隔离治疗。流行期间应避免到人群密集的公共场所,接触病人应戴口罩。

(乔光彦)

第四节 流行性脑脊髓膜炎

流行性脑脊髓膜炎(epidemic cerebrospinal meningitis, meningococcal meningitis, 简称流脑),是由脑膜炎奈瑟菌(*Neisseria meningitidis*)引起经呼吸道传播所致的一种化脓性脑膜炎。本病属脑膜炎球菌病(meningococcal disease),该病除流脑和暴发型脑膜炎球菌菌血症外,还包括上、下呼吸道、关节、心包、眼或泌尿生殖系统感染。流脑在化脓性脑膜炎的发病率中居首位。其主要临床表现是突发高热、剧烈头痛、频繁呕吐、皮肤粘膜瘀点和脑膜刺激征,严重者可有败血症休克及脑实质损害,脑脊液呈化脓性改变。本病多见于冬春季,儿童发病率高。

【病原学】 脑膜炎奈瑟菌(又称脑膜炎球菌)属奈瑟菌属。为革兰阴性双球菌,菌体呈肾形或豆形,直径 0.6~1.0 μ m,凹面相对成双排列,亦可四个菌相联。该菌仅存在于人体,可自带菌者鼻咽部及病人血液、脑脊液、皮肤瘀点中发现。在脑脊液及瘀点

涂片中,该菌多见于中性粒细胞内,仅少数在细胞外。

本菌为专性需氧菌,营养要求高,在普通培养基上不能生长,常用巧克力色血琼脂平板,在5%~10% CO₂、pH 7.4~7.6下最易生长。

本菌按其表面特异性多糖抗原之不同,可分为A、B、C、D、E、X、Y、Z、W135、H、I、K、L等13个群,此外还发现一些尚未肯定的新群。还可根据外膜蛋白抗原差异分为20多个血清型。其中以A、B、C三群最常见,占90%以上。在常见菌群中,C群致病力最强,B群次之,Y群最弱。不同时期不同地区流行菌株有所不同,近30年来我国流行菌株一直是A群,占90%以上,B及C群为散发菌株,但近年来发现某些地区B群流行有上升之势。了解菌群变迁规律,有助于流行病学调查、菌苗制备及筛选有效药物。近年发现本菌对磺胺耐药,以C、B群最严重,A群亦上升。

本菌裂解可释放内毒素,为其致病的重要因素。并可产生自溶酶,在体外易自溶而死亡。

本菌体外生活力及抵抗力均很弱,对干燥、寒、热和常用消毒剂均甚敏感,温度低于30℃或高于50℃时皆易死亡。

【流行病学】

(一)传染源 带菌者和流脑病人是本病的传染源。病人在潜伏期末期和急性期均有传染性,传染期多不超过发病后10d,且治疗后细菌很快消失,故病人作为传染源的意义远不如带菌者重要。本病隐性感染率高,感染后细菌可存在于正常人鼻腔,不引起症状而成为带菌者,且带菌者不易被发现,流行期间人群带菌率显著增高,可达50%以上。国内调查流行期间A群带菌率高,引起流行的亦主要是A群,说明二者有平行关系。非流行期间则B群是最多的带菌菌群。

(二)传播途径 经呼吸道传播,病原菌主要是通过咳嗽、喷嚏等经飞沫直接从空气中传播。由于本菌在外界生活力极弱,故很少间接传播。但密切接触如同睡、怀抱、喂奶、接吻等,对2岁以下婴幼儿传染本病有重要意义。

(三)易感性 人群普遍易感,6个月以内的婴儿可自母体获得免疫而很少发病;成人则已在多次流行过程中经隐性感染而获得免疫,故儿童发病率高,以5岁以下儿童尤其是6个月至2岁的婴幼儿发病率最高。在流行年则发病人群可向高年龄组移动。人感染后可对本群病原菌产生持久免疫力;各群间有交叉免疫,但不持久。本病隐性感染率高,据统计易感人群感染后,60%~70%为无症状带菌者,约30%为上呼吸道感染型和出血点型,仅约1%为典型流脑表现。

(四)流行特征 本病全年均可发生,但有明显季节性,多发生在11月~次年5月,3月~4月为高峰。人感染后可产生特异性免疫,但随着人群免疫力下降及新易感者逐渐增加,使本病呈周期性流行,一般每3~5年小流行,7~10年大流行。但由于在易感者中普遍进行预防接种,可打破此周期性流行。国内流脑病人减少,自90年代以来非洲国家及蒙古发生流脑流行,发病率高达(80~395)/10万人口。

【发病机制与病理解剖】

(一)发病机制 病原体侵入人体后是否发病及病情轻重,一方面取决于细菌数量和毒力强弱,更重要是与人体防御功能有关,如人体免疫力强,则入侵的细菌迅速被消

灭;如免疫力较弱,细菌在鼻咽部繁殖而成为无症状带菌者,或仅有轻微上呼吸道感染症状,一般多因获得免疫力而不治自愈。少数情况下因机体免疫力低下或细菌毒力较强,细菌从鼻咽部进入血循环,形成短暂菌血症,可无明显症状或轻微症状如皮肤出现出血点而自愈。仅少数病人发展为败血症。病原菌可通过血脑屏障进入脑脊髓膜引起化脓性炎症。此外可发生化脓性关节炎、心内膜炎等迁徙性病灶。

败血症期间,细菌侵袭皮肤血管内皮细胞,迅速繁殖并释放内毒素,作用于小血管和毛细血管,引起局部出血、坏死、细胞浸润及栓塞,临床出现皮肤粘膜瘀点。细菌进入血循环并在其中大量繁殖,释放内毒素是本病致病的重要因素,内毒素使全身小血管痉挛,引起严重微循环障碍,致使有效循环血容量减少,引起感染性休克及酸中毒,亦可引起内脏广泛出血。由于广泛血管内皮细胞损伤及内毒素作用,胶原暴露及内外凝血系统被激活,加之血小板的凝集破坏和凝血物质的大量消耗,而引起DIC及继发纤溶亢进,而加重微循环障碍、出血及休克;还可导致皮肤、内脏广泛出血,造成多器官功能衰竭。

脑膜炎期间,脑膜及脊髓膜血管内皮细胞坏死、水肿、充血、出血及通透性增加,引起脑脊髓膜化脓性炎症及颅内压升高,出现惊厥、昏迷等症状。严重者脑实质亦有炎症、水肿及充血。内毒素可引起脑血管微循环障碍,而有脑血管痉挛、缺血及出血,而加重上述病变。严重脑水肿时脑组织可向颅内小脑幕裂孔及枕骨大孔突出形成脑疝,而出现昏迷加深、瞳孔变化及呼吸衰竭。可迅速死亡。

近年来研究发现,流脑病人血清肿瘤坏死因子(TNF)明显增高,与病情轻重呈正相关。且发现病人血浆或脑脊液中有高水平的内毒素与脑脊液蛋白水平呈正相关;IL-6、IL-8及IL-10亦升高,均参与发病。

(二)病理解剖 败血症期主要病变是血管内皮损害,血管壁炎症、坏死及血栓形成,血管周围出血。皮肤粘膜局灶性出血,肺、心、胃肠道及肾上腺皮质等脏器亦可有广泛出血。亦常见心肌炎及肺水肿。

脑膜炎期主要病变部位在软脑膜和蛛网膜,表现为脑膜血管充血、出血、炎症和水肿,引起颅内压升高;大量纤维蛋白、中性粒细胞及血浆外渗,引起脑脊液混浊。亦可引起颅底部炎症、粘连,而发生视神经、外展神经、动眼神经、面神经或听神经等脑神经损害,并出现相应的临床表现。暴发型脑膜脑炎型病变主要在脑实质,引起脑组织坏死、充血、出血及水肿,颅内压显著升高,严重者发生脑疝。慢性病人引起脑室孔阻塞,造成脑脊液循环障碍,可引起脑积水。

【临床表现】 潜伏期为1~10d,一般为2~3d。按病情分如下各型各期:

(一)普通型 最常见,占全部病例的90%以上。

1. 前驱期(上呼吸道感染期) 多数病人无此期表现。有低热、咽痛、咳嗽及鼻炎等上呼吸道感染症状,持续1~2d。

2. 败血症期 起病急,高热寒战,体温39~40℃,伴头痛、全身不适及精神萎靡等毒血症症状。此期重要体征是约70%~90%病人有皮肤粘膜瘀点或瘀斑,大小1~2mm至1~2cm,开始为鲜红色,以后为紫红色,病情严重者瘀斑迅速扩大,中央呈紫黑色坏死或大疱。少数病人脾肿大。持续1~2d后进入脑膜炎期。

3. 脑膜炎期 此期症状多与败血症期症状同时出现。除高热及毒血症症状外,主要是中枢神经系统症状,剧烈头痛、频繁呕吐、烦躁不安,因神经根受刺激而出现颈项强直、凯尔尼格征及布鲁津斯基征阳性等脑膜刺激征,重者有谵妄、神志障碍及抽搐。病人通常在2~5d内进入恢复期。

4. 恢复期 经治疗后病人体温逐渐下降至正常,皮肤瘀点、瘀斑消失。大瘀斑中央坏死部位可形成溃疡,后结痂而愈;症状逐渐好转,神经系统检查正常。约10%病人出现口唇疱疹。病人一般在1~3周内可痊愈。

(二)暴发型 少数病人起病急骤,病势凶险,如不及时治疗可于24小时内危及生命,病死率高。儿童多见。见如下各型:

1. 休克型 起病急,高热寒战,严重者体温不升,伴头痛、呕吐及全身严重中毒症状,精神萎靡及烦躁不安。全身皮肤粘膜广泛瘀点、瘀斑,可迅速融合成大片伴中央坏死。循环衰竭表现为面色苍白、四肢末端厥冷、发绀、皮肤呈花斑状,脉搏细速甚至触不到,血压下降甚至测不出。但脑膜刺激征大多缺如。可有呼吸急促,易并发DIC。脑脊液检查大多澄清,细胞数正常或轻度增加。

2. 脑膜脑炎型 主要表现为脑实质损害,除高热、头痛、呕吐外,意识障碍加深,并迅速进入昏迷状态;反复惊厥,锥体束征阳性。血压升高,心率减慢,瞳孔忽大忽小或一大一小,眼底检查见静脉纡曲及视神经盘水肿等脑水肿表现。严重脑水肿可发生脑疝,常见的是枕骨大孔疝,系因小脑扁桃体嵌入枕骨大孔压迫延髓,表现为昏迷加深,瞳孔散大,肌张力增高,上肢多呈内旋,下肢强直;并迅速出现呼吸衰竭,表现为呼吸节律异常,抽泣样呼吸或呼吸暂停等异常呼吸。亦可有天幕裂孔疝,为颞叶海马回或钩回嵌入天幕裂孔,致脑干和动眼神经受压,表现为昏迷,同侧瞳孔散大及对光反应消失,眼球固定或外展,对侧肢体瘫痪。均可因呼吸衰竭而死亡。

3. 混合型 以上两型临床表现同时或先后出现,病情极严重,病死率高。

(三)轻型 多见于流脑流行后期,病变轻微,临床表现为低热,轻微头痛及咽痛等上呼吸道感染症状,皮肤粘膜可有少数细小出血点及脑膜刺激征。脑脊液多无明显变化,咽培养可有病原菌。

婴幼儿流脑的特点:婴幼儿颅骨骨缝及囟门未闭合,中枢神经系统发育未成熟,故临床表现不典型。有咳嗽等呼吸道症状及拒食、呕吐、腹泻等消化道症状;有烦躁不安、尖声哭叫、惊厥及囟门隆起,脑膜刺激征可不明显。

老年流脑的特点:①老年人免疫力低下,血中备解素不足,对内毒素敏感性增加,故暴发型发病率较高。②临床表现上呼吸道感染症状多见,意识障碍明显,皮肤粘膜瘀点瘀斑发生率高。③病程长,多10d左右;并发症及夹杂症多,预后差,病死率高,据统计其病死率为17.6%,而成人流脑病死率为1.19%。④实验室检查血白细胞数可能不高,示病情重,机体反应差。

【实验室检查】

(一)血象 白细胞总数明显增高,多在 $20 \times 10^9/L$ 以上,中性粒细胞亦明显增高。并发DIC者血小板减少。

(二)脑脊液检查 是明确诊断的重要方法,颅压升高脑脊液外观混浊,白细胞数明

显升高为 $1000 \times 10^6 / L$ 以上,以多核细胞增高为主。蛋白质含量增高,糖及氯化物明显减低。但发病开始 1~2d 或败血症休克型病人,脑脊液检查除颅压增高外,其他检查均可无明显改变。如临床上表现为脑膜炎,而病程早期脑脊液检查正常,则应于 12~24h 后,再检查脑脊液,以免漏诊。

对颅压明显增高的病人,腰穿检查应小心,注意防止发生脑疝,先静脉滴注甘露醇降低颅压后再操作。腰穿时应使脑脊液缓慢流出,以免流出过快、量多致颅压急剧下降,必要时穿刺针芯不要完全拔出。操作后病人应平卧 6~8h。

(三)细菌学检查 是确诊的重要方法。

1. 涂片 在皮肤瘀点处刺破,挤出少量组织液做涂片及染色,此法简便易行。亦可取脑脊液离心沉淀后做涂片染色。细菌阳性率均为 60%~80%。

2. 细菌培养 取血或脑脊液检测,但阳性率较低,应在使用抗菌药物前进行检测。如细菌培养阳性,则须做药物敏感试验。

因本病原菌体外易自溶,故标本采集后应及时送检。

(四)免疫学检测 可协助确诊,多应用于已用抗菌药物治疗,细菌学检查阴性者。

1. 特异性抗原 用对流免疫电泳法、乳胶凝集试验、葡萄球菌 A 蛋白协同凝集试验、ELISA 或免疫荧光法,检测病人早期血及脑脊液中之细菌抗原。方法灵敏、特异、快速,有助于早期诊断。

2. 特异性抗体 用间接血凝法、杀菌抗体试验、ELISA 及 RIA 法检测,阳性率约在 70% 左右。尤其用固相放射免疫测定法 (SPRIA) 可定量检测脑膜炎球菌特异性抗体,阳性率可达 90%,明显高于其他方法。

(五)其他

1. RIA 法检测脑脊液 β_2 微球蛋白 流脑病人明显增高,且与脑脊液中的蛋白含量及白细胞数平行。此项检测更敏感,早期脑脊液检查尚正常时,此项检测即可升高,恢复期正常。故有助于早期诊断、鉴别诊断、病情监测及预后判断。

2. 鲎溶解物试验 (limulus lysate test, LLT) 用来检测血清及脑脊液中的内毒素,有助于诊断革兰阴性细菌感染。

【并发症与后遗症】 早期应用抗菌药物治疗,并发症及后遗症均已少见。

(一) 并发症 中耳炎、化脓性关节炎、心内膜炎、心包炎、肺炎及眼内炎等。

(二) 后遗症 硬膜下积液、脑积水、脑神经损害引起的动眼神经麻痹、耳聋及失明等,亦可有肢体瘫痪、癫痫或精神障碍。亦发现有的病人有癫痫脑电图图像,但未发现癫痫症状。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断 流行季节多为冬春季,儿童多见,当地有本病发生及流行。临床表现为突发高热、剧烈头痛、频繁呕吐、皮肤粘膜瘀点、瘀斑及脑膜刺激征。严重者有败血症、脑实质损害,而有感染性休克、循环衰竭、神志障碍、惊厥及呼吸衰竭。实验室检查血白细胞总数及中性粒细胞明显增高;脑脊液检查颅压升高及化脓性改变。细菌学检查阳性即可确诊。

(二) 鉴别诊断

1. 其他细菌引起的化脓性脑膜炎,常见的有:

(1)肺炎链球菌脑膜炎:成人多见,多继发于中耳炎、肺炎、颅脑外伤及手术病人。易复发。

(2)流感嗜血杆菌脑膜炎:多见于婴幼儿。

(3)金黄色葡萄球菌脑膜炎:多继发于皮肤感染或败血症等。

上述化脓性脑膜炎发病均无明显季节性,多散发而不引起流行,无皮肤粘膜瘀点、瘀斑。确诊则有赖于细菌学检查出不同病原菌。

2. 结核性脑膜炎 起病缓慢,病程较长。有低热、盗汗、消瘦等症状,起病1~2周后才出现神经系统表现,皮肤粘膜无瘀点、瘀斑。多有结核病史或密切接触史。脑脊液检查颅压升高更明显,脑脊液外观混浊呈毛玻璃状,白细胞多在 $50 \times 10^6/L$ 以下,以单核细胞增多为主。蛋白质增加,糖及氯化物减低;脑脊液涂片抗酸染色可检出抗酸染色阳性杆菌。

3. 败血症休克型 须与其他细菌引起的败血症及感染性休克鉴别。后者可有原发病灶,发病无季节性。确诊则有赖于血培养检出其他致病菌。

【预后】 本病普通型如及时诊断,并予以合理治疗则预后良好,多能治愈,并发症及后遗症少见。暴发型则病死率较高,其中脑膜脑炎型及混合型预后更差。小于1岁的婴幼儿及老年人预后差。但如能早期诊断,及时予以综合治疗,病死率可显著下降。

【治疗】

(一)普通型

1. 一般治疗 强调早期诊断,就地住院隔离治疗,密切监护,及时发现病情变化。做好护理,预防并发症。保证足够液体量及电解质。

2. 病原治疗 尽早足量应用细菌敏感并能透过血脑屏障的抗菌药物。近年来脑膜炎球菌已出现耐药情况,应引起注意。常选用以下抗菌药物。

(1)青霉素:至目前,青霉素对脑膜炎球菌仍为一种高度敏感的杀菌药物,尚未出现明显的耐药。虽然青霉素不易透过血脑屏障,即使脑膜炎时亦仅有10%~30%药物透过,但如加大药物剂量则在脑脊液中能达到治疗有效浓度,临床上可获得好的疗效,尤其用于败血症病人疗效更好,故为目前国内外治疗流脑病人多采用的高效、低毒及价廉之抗菌药物。剂量成人每日20万U/kg,儿童20万~40万U/kg,分次加入5%葡萄糖液内静脉滴注,疗程5~7d。

(2)氯霉素:对脑膜炎球菌有良好的抗菌活性,且易通过血脑屏障,脑脊液浓度为血浓度的30%~50%。剂量成人每日2~3g,儿童50mg/kg,分次加入葡萄糖液内静脉滴注,症状好转后可改为口服或肌内注射,疗程5~7d。但须注意其对骨髓造血功能抑制作用,故一般不首选。

(3)头孢菌素:包括头孢噻肟(cefotaxime),成人2g,小儿50mg/kg,静脉滴注每6h1次;或头孢曲松(ceftriaxone),成人2g,小儿50~100mg/kg,静脉滴注每12h1次,对脑膜炎球菌抗菌活性强,易透过血脑屏障,且毒副作用小。但由于其疗效与青霉素相似,且价格昂贵,故仅适用于不适用青霉素或氯霉素的病人。

(4)磺胺:磺胺嘧啶或复方磺胺甲噁唑,由于耐药菌株增加故已不用或少用。

3. 对症治疗 高热时用物理降温及应用退热药物;如有颅内压升高,可用 20% 甘露醇 1~2g/kg,儿童每次 0.25g/kg,脱水降颅压,每间隔 4~6h 一次,静脉快速滴注。

(二)暴发型

1. 休克型

(1) 尽早应用有效抗生素,青霉素每日 20 万~40 万 U/kg,用法同前。

(2) 迅速纠正休克(参见感染性休克节)。在纠正血容量及纠正酸中毒的基础上,如休克仍无明显好转,应选用血管活性药物。国内有主张用山莨菪碱改善微循环,每次 0.3~0.5mg/kg,重者可用 1mg/kg,每隔 10~15min 静脉推注一次,应用数次后面色转红,四肢温暖,血压上升后,减少剂量及延长注射间隔时间而逐渐停用。应用后可降低病死率。亦可用多巴胺 10~20mg 加入 5% 葡萄糖注射液 100ml 静脉滴注。

(3) 肾上腺皮质激素:短期应用,减轻毒血症,稳定溶酶体,亦可解痉,增强心肌收缩力及抑制血小板凝集,有利于纠正休克。氢化可的松成人每日 100~500mg,儿童 8~10mg/kg,休克纠正即停用,一般应用不超过 3d。

(4) 抗 DIC 治疗:如皮肤瘀点、瘀斑不断增加,且融合成片,并有血小板明显减少者,应及时应用肝素治疗,剂量每次 0.5~1mg/kg 加入 10% 葡萄糖 100ml 内静脉滴注,4~6h 可重复一次,多数病人应用 1~2 次即可见效而停用。高凝状态纠正后,应输入新鲜血、血浆及应用维生素 K,以补充被消耗的凝血因子。

(5) 保护重要脏器功能:如心率明显增快时用强心剂。

2. 脑膜脑炎型

(1) 尽早应用有效抗菌药物,用法与休克型同。

(2) 减轻脑水肿及防止脑疝,为提高存活率,本型病人治疗的关键是早期发现颅压增高,及时脱水治疗,防止脑疝及呼吸衰竭。用 20% 甘露醇,用法同前述。如症状严重,可交替加用 50% 葡萄糖静脉推注,直到颅内高压症状好转,同时注意补充电解质。

(3) 肾上腺皮质激素:除上述作用外,并有减轻脑水肿降颅压作用,常用地塞米松,成人每日 10~20mg,儿童 0.2~0.5mg/kg,分 1~2 次静脉滴注。

(4) 对呼吸衰竭病人,予以吸氧。在应用脱水治疗同时,应用山梗菜碱、二甲弗林(回苏林)等呼吸兴奋剂。并应注意病人体位及吸痰,以保持呼吸道通畅,如呼吸衰竭症状仍不见好转反加重,甚至呼吸停止,则应尽早气管切开及应用人工呼吸器。并应进行血气分析监测。

(5) 有高热及惊厥者,应用物理及药物降温。并应及早应用镇静剂,必要时行亚冬眠疗法。

【预防】

1. 早期发现病人并就地隔离治疗,密切接触者应医学观察 7d。

2. 搞好环境卫生,保持室内通风。儿童不去流脑病人家,并应尽量避免到人多拥挤的公共场所。

3. 提高人群免疫力

(1) 菌苗预防注射:国内多年来应用脑膜炎球菌 A 群多糖体菌苗,保护率达 90% 以上,使我国流脑发病率大大下降。剂量为 0.5ml 皮下注射一次。无明显不良反应。国

外已制备 A、C 双价多糖菌苗,亦可明显降低发病率。WHO 认为某地流脑发病率超过 15/10 万,认为是流行开始的信号,须大规模应急接种。

(2) 药物预防:对密切接触者可用复方磺胺甲噁唑,成人每日 2g,儿童 50~100mg/kg,连用 3d。亦可用利福平,成人每日 600mg,儿童 5~10mg/kg,分 2 次服用,连服 3d。

(王勤环)

第五节 伤寒、副伤寒

一、伤 寒

伤寒(typhoid fever)是由伤寒沙门菌引起的急性肠道传染病。病理组织改变主要是全身单核-吞噬细胞系统的增生性反应,尤以回肠下段淋巴组织病变最明显。临床特征为持续发热、相对缓脉、全身中毒症状与消化道症状、玫瑰疹、肝脾肿大与白细胞减少等。肠出血、肠穿孔为主要的严重并发症。

【病原学】 伤寒沙门菌属于沙门菌属中的 D 群,不形成芽胞,无荚膜,革兰染色阴性。呈短杆状,长 1~3.5 μm ,宽 0.5~0.8 μm ,有鞭毛,能运动。在普通培养基中能生长,但在含有胆汁的培养基中更佳。不产生外毒素,菌体裂解释放出内毒素,在本病的发病过程起重要作用。本菌具有菌体“O”抗原、鞭毛“H”抗原和表面“Vi”抗原,在机体感染后诱生相应的抗体。以凝集反应检测血清标本中的“O”与“H”抗体,即肥达反应,有助于本病的临床诊断。Vi 抗体的效价低,临床诊断价值不大,但大多数伤寒杆菌带菌者 Vi 抗体阳性,因此有助于发现伤寒慢性带菌者。

伤寒沙门菌在自然环境中生活力强,耐低温,水中可存活 2~3 周,粪便中可维持 1~2 个月,冰冻环境可维持数月。对热与干燥的抵抗力较弱,60 $^{\circ}\text{C}$ 15min 或煮沸后即可杀灭。对一般化学消毒剂敏感,消毒饮水余氯达 0.2~0.4mg/L 时迅速死亡。

【流行病学】 世界各地均有伤寒病发生,以热带、亚热带地区多见。随着经济发展与社会卫生状况改善,发病率呈下降趋势,但在一些发展中国家仍有地方性流行或爆发流行。建国以来,我国的伤寒病例数显著减少,但散发病例时有发生,部分地区仍见有爆发流行。

(一) 传染源 病人与带菌者均是传染源。病人从潜伏期起即可由粪便排菌,起病后 2~4 周排菌量最多,传染性最大。恢复期或病愈后排菌减少,仅极少数(2%~5%)持续排菌达 3 个月以上,偶尔成为终生排菌。排菌期限在 3 个月以内称为暂时性带菌者,3 个月以上称为慢性带菌者。慢性带菌者是本病不断传播或流行的主要传染源,有重要的流行病学意义。

(二) 传播途径 伤寒可通过污染的水或食物、日常生活接触、苍蝇与蟑螂等传递病原菌而传播。水源污染是本病传播的重要途径,并常是爆发流行的主要原因。食物受污染亦可引起本病流行。散发病例一般以日常生活接触传播为多。

(三) 人群易感性 人对本病普遍易感,病后免疫力持久,少有第二次发病者(仅约 2%)。免疫力与血清中“O”、“H”、“Vi”抗体效价无关。伤寒、副伤寒之间并无交叉免疫

力。

本病终年可见,夏秋为多。本病以儿童及青壮年为多见,性别无明显差异。

【发病机制与病理解剖】 伤寒沙门菌进入消化道后,未被胃酸杀灭的细菌进入小肠,在肠腔内碱性环境、胆汁和营养物质的适宜条件下繁殖。伤寒沙门菌入侵肠粘膜,经淋巴管进入肠道淋巴组织及肠系膜淋巴结继续繁殖,再由胸导管进入血流,引起第一次菌血症。此阶段属潜伏期内,患者无症状。伤寒沙门菌随血流进入肝脾、胆囊、骨髓等组织器官内继续大量繁殖,再次进入血流引起第二次菌血症,释放内毒素,产生临床症状(相当于初期)。病程第2~3周,伤寒沙门菌继续随血流播散全身,经胆囊进入肠道,大量细菌从粪便排出。来自胆囊的伤寒沙门菌,部分通过小肠粘膜,再次入侵肠道淋巴组织,使原已致敏的肠道淋巴组织产生严重炎症反应,加重肠道病变。

随着机体免疫反应,尤其是细胞免疫作用的发展,细胞内伤寒沙门菌逐渐被消灭,病变亦逐渐愈合,患者随之恢复健康。少数患者在病愈后,由于胆囊长期保留病菌而成为慢性带菌者。

伤寒沙门菌内毒素是重要的致病因素。但伤寒的持续发热的发生机制则主要是由于病灶中的单核-吞噬细胞和中性粒细胞释放内源性致热原所致。

伤寒的发病主要取决于伤寒沙门菌的感染量、毒力以及人体的免疫能力。某些因素如营养不良、胃酸减低可能促进伤寒的发病。

伤寒的病理特点是全身单核-吞噬细胞系统的增生性反应。回肠下段的集合淋巴结与孤立淋巴滤泡的病变最具特征性。病程第1周,淋巴组织增生肿胀呈钮扣样突起。镜下可见淋巴组织内有大量巨噬细胞增生,胞浆内常见被吞噬的淋巴细胞、红细胞和伤寒杆菌。第2周肿大的淋巴结发生坏死。第3周坏死组织脱落,形成溃疡。若波及病灶血管可引起肠出血,若侵入肌层与浆膜层可导致肠穿孔。第4周后溃疡逐渐愈合,不留疤痕。儿童病者因淋巴组织尚未发育完全,少见溃疡形成。肠系膜淋巴结肿大、充血。镜下见淋巴窦内有大量巨噬细胞,亦可发生坏死。脾脏显著增大,包膜紧张,质软。镜下见红髓明显充血,亦可见灶性坏死。肝脏亦肿大,包膜紧张,边缘变钝。镜下见肝细胞混浊肿胀,变性和灶性坏死。

【临床表现】 潜伏期7~23d,一般为10~14d。

典型的临床经过可分为下述四期:

(一)初期(侵袭期) 病程第1周。起病大多缓慢。发热是最早出现的症状,常伴全身不适、乏力、食欲减退、咽痛和咳嗽等。病情逐渐加重,体温呈阶梯形上升,可在5~7d内高达39~40℃。发热前可有畏寒,少有寒战,出汗不多。

(二)极期 病程第2~3周。常有伤寒的典型表现,肠出血、肠穿孔等并发症较多在本期出现。

1. 发热 高热、稽留热为主要热型,少数可呈弛张热型或不规则热型,发热持续10~14d。

2. 消化道症状 食欲不振明显,腹部不适,腹胀,多有便秘,少数以腹泻为主。右下腹可有轻压痛。

3. 神经系统症状 一般与病情轻重密切相关。病者精神恍惚、表情淡漠、呆滞、反

应迟钝、听力减退,重者可出现谵妄、昏迷、病理反射等中毒性脑病表现。这些表现多随病情改善、体温下降而恢复。

4. 循环系统症状 常有相对缓脉或有重脉,如并发心肌炎,则相对缓脉不显。

5. 肝脾肿大 病程1周末可有脾肿大,质软有压痛。肝脏亦可见肿大、质软,可有压痛。并发中毒性肝炎时,肝功能异常(如ALT上升等),部分病者可有黄疸。

6. 皮疹 部分病者皮肤出现淡红色小斑丘疹(玫瑰疹),多见于病程7~13d,直径约2~4mm,压之褪色,多在10个以下,分批出现,分布多见于胸腹,亦可见于背部与四肢,多在2~4d内消退。出汗较多者,可见水晶型汗疹(白疹)。

(三)缓解期 病程第3~4周。体温出现波动,并开始逐步下降。食欲渐好,腹胀逐渐消失,肿大的脾脏开始回缩。本期仍有可能出现各种并发症。

(四)恢复期 病程第5周。体温恢复正常,食欲好转,通常在1个月左右完全康复。

体弱、原有慢性疾患,或出现并发症者,病程往往较长。

临床类型

(一)轻型 发热38℃左右,全身性毒血症状轻,病程短,1~3周即可恢复。起病早期已接受有效抗菌药物治疗者,病情可较轻,年幼儿童也稍多呈轻型。本型患者易被误诊或漏诊。

(二)普通型 具有典型临床过程者。

(三)迁延型 起病初的表现与普通型相同,由于机体免疫力低,发热持续长,可达5周以上,甚至数月之久,弛张或间歇热型,肝脾肿大较显著。常见于合并慢性血吸虫病者。

(四)逍遥型 毒血症状轻,病者常照常生活、工作而不察觉。部分病者以肠出血或肠穿孔为首发症状。

(五)暴发型 起病急,毒血症状严重,常见畏寒、高热、休克、中毒性脑病、中毒性肝炎、中毒性心肌炎、DIC等。如能早期诊断,及时积极抢救,仍可治愈。

小儿伤寒的临床表现不典型,随年龄增长,逐渐近似成人伤寒。起病较急,发热以弛张型为多,胃肠道症状明显,肝脾肿大较常见,易并发支气管肺炎。外周血白细胞数一般不减少,甚或可增高。年长儿童病情一般较轻,病程较短,并发肠出血、肠穿孔的机会较少,病死率亦较低。

老年伤寒的临床表现也不典型,通常发热不高,但易出现虚脱,常可并发支气管肺炎和心力衰竭,持续的胃肠功能紊乱,记忆力减退,病程迁延,恢复慢,病死率较高。

少数患者退热后1~3周,临床症状再现,血培养再度阳性,称为复发。原因是免疫力低,潜伏在病灶中巨噬细胞内的伤寒杆菌繁殖活跃,再次侵入血流而致。多见于抗菌治疗不彻底的患者。个别患者可有多次复发,复发病情一般较初发轻,病程短,并发症较少。

部分病者可表现为再燃,在病后2~3周体温开始下降但尚未恢复正常时,体温又再上升,持续5~7d后才回到正常,血培养在这段再发热期间可为阳性。再燃时症状加剧,可能与菌血症仍未被完全控制有关。

【实验室检查】

(一)血象 白细胞数一般在 $(3\sim 5)\times 10^9/L$,中性粒细胞减少,嗜酸性粒细胞减少或消失。嗜酸性粒细胞计数随病情好转而恢复正常,复发者再度减少或消失,对伤寒的诊断与病情评估有一定参考价值。

(二)伤寒沙门菌培养 ①血培养:为最常用的确诊伤寒的依据。病程第1~2周的阳性率最高(80%~90%),第3周约为50%,第4周后不易检出。但如果发热时间较长,则仍有机会检出。复发时血培养可再度阳性。已接受抗菌治疗者可作血块培养,去除血清中所含抗菌药物,增加阳性机会。②骨髓培养:由于骨髓中巨噬细胞丰富,含菌多,培养阳性率高于血培养,阳性持续时间亦较长。对已用抗菌药物治疗,血培养阴性者尤为适用。③粪便培养:第3~4周的阳性率较高。④尿培养:早期常为阴性,病程第3~4周有时可获阳性结果,但须排除粪便污染尿液。⑤十二指肠引流胆汁培养:操作不便,病者不适,很少应用。但可用于带菌者的诊断与疗效评价。⑥玫瑰疹吸取物培养亦可获伤寒沙门菌,但不作为常规。

(三)肥达(Widal)反应(伤寒血清凝集反应) 应用伤寒沙门菌“O”与“H”抗原,副伤寒甲、乙、丙的鞭毛抗原(“A”、“B”、“C”)等5种抗原,通过凝集反应检测患者血清中相应的抗体,对伤寒与副伤寒有辅助诊断价值。通常在病后1周左右出现抗体,第3~4周的阳性率可达70%以上,效价亦较高,并可维持数月。有少数患者抗体阳性较迟才出现,或者抗体效价水平较低。约有10%~30%患者肥达反应始终为阴性。

“O”抗原为伤寒沙门菌、副伤寒甲、乙杆菌的共同抗原,血清中检出高效价“O”抗体不能区别三个不同的病原菌感染,但三者的鞭毛抗原(“H”、“A”、“B”)不同,可从三者的特异性抗体效价上升来判断感染的菌种。在流行区中的健康人血清亦可有上述抗体存在,但效价低。应用标准试剂检测,对未经免疫者,“O”抗体的凝集效价在1/80及“H”抗体在1/160或以上时,可确定为阳性,有辅助诊断价值。通过每5~7日复检1次,观察效价动态改变,若逐渐上升,价值较大。

评价肥达反应的结果,应注意下列几点:①若只有“O”抗体上升,而“H”抗体不上升,可能是发病早期;若相反,只有“H”抗体上升而“O”抗体不增高可能是不久前患过伤寒或经伤寒菌苗预防接种,或因其他发热性疾患所致的非特异性回忆反应。因为“O”抗体出现早,消失快,半年左右阴转;“H”抗体出现迟,但可持续阳性达数年之久。②早期应用有效抗菌药,病原菌清除早,抗体效价可能不高。③沙门菌D群与A群有部分的共同抗原,后者的感染可产生“O”与“H”抗体的交叉反应。④某些疾病如急性血吸虫病、败血症、结核病、风湿病、溃疡性结肠炎等,可出现假阳性反应。部分血培养阳性证实的伤寒病者,该试验却有假阴性结果。因此,肥达反应对诊断伤寒有帮助,但不能作为确诊的唯一依据。

“Vi”抗体的检测可用于慢性带菌者的调查,如“Vi”抗体效价平稳下降,提示带菌状态消除。亦有一些带菌者“Vi”抗体阴性。相反,有些伤寒、副伤寒菌苗接种后却出现阳性。因此,“Vi”抗体的检测亦属辅助诊断的参考。

(四)其他检查 近年来建立了一些新的免疫学诊断方法,检测伤寒沙门菌抗原、抗体,例如ELISA法可以检测伤寒沙门菌抗原,亦可用本法检测IgM或IgG型抗体。有

助于早期诊断。被动血凝试验(PHA),用伤寒沙门菌菌体抗原致敏红细胞,使之与被检血清标本反应,观察红细胞凝集的情况判断有无伤寒特异抗体存在。此外,还有对流免疫电泳(CIE)、协同凝集试验(CoA)、免疫荧光试验(IFT)等技术,均可能有助于伤寒的诊断,但需要进一步的完善。

近期分子生物学技术的发展,利用DNA探针或PCR技术检测伤寒沙门菌的方法也有所报道。这些技术敏感度高,但临床常规应用还有很多问题有待解决。

【并发症】

(一)肠出血 为较常见的严重并发症。

多见于病程第2周到第4周,轻重不一,从大便潜血阳性至大量血便。饮食不当、腹泻等常为诱因。大出血的发生率约2%~8%。出血量少可无症状,或仅有头晕、脉快;大量出血则体温突然下降,继而回升,头晕、烦躁、面色苍白、冷汗、脉快、血压下降等休克表现。大便可呈暗红色血便。

(二)肠穿孔 最严重的并发症,发生率约3%~4%,多见于病程第2~4周,好发于末段回肠。发生肠穿孔前常先表现腹痛或腹泻、肠出血等。穿孔发生时,突然腹痛,右下腹为甚,冷汗、脉快、体温与血压下降。随后出现明显腹胀、腹部压痛、反跳痛、腹肌强直等腹膜炎征象,肝浊音界缩小至消失,外周血白细胞数增高伴核左移,体温再度升高,腹部X线检查可见游离气体征。

(三)中毒性肝炎 相当多见的并发症,常见于病程1~3周,肝肿大,压痛,ALT上升,少数患者可有轻度黄疸。随着伤寒病情好转,肝脏损害一般在2~3周内恢复正常。

(四)中毒性心肌炎 见于病程第2~3周,有严重毒血症的患者。患者心率加快,第一心音低钝、期前收缩、血压下降等。心电图可有P-R间期延长、T波改变与ST段下降、平坦等改变。

(五)支气管炎或支气管肺炎 支气管炎多见于病程早期,支气管肺炎则以极期或病程后期较多见。通常是继发感染,极少由伤寒杆菌引起。

(六)其他 严重者可有中毒性脑病、溶血性尿毒综合征。急性胆囊炎、血栓性静脉炎、脑膜炎与肾盂炎等局灶性感染亦偶可发生。

【诊断与鉴别诊断】

(一)诊断依据 主要根据临床特征与实验室检查材料,流行病学资料亦有参考价值。

1. 流行病学资料 注意流行地区、季节、当地是否有伤寒正在流行、既往病史、预防接种史以及曾与患者接触史。

2. 临床表现 持续发热1周以上,表情淡漠、呆滞、腹胀、便秘或腹泻,相对缓脉,玫瑰疹、脾肿大等。并发肠出血或肠穿孔则有助诊断。对不典型的轻症患者亦应注意,以免误诊、漏诊。

3. 实验室检查 白细胞数减少,淋巴细胞相对增多,嗜酸性粒细胞减少或消失。肥达反应阳性。确诊的依据是检出伤寒沙门菌。早期以血培养为主,后期则可考虑作骨髓培养。血培养阴性者,进行骨髓培养有助于提高阳性率。粪便培养对确定排菌状态很有帮助。

(二)鉴别诊断

1. 病毒感染 如上呼吸道感染等,发病较急,常有上呼吸道感染症状,较少有神经系统毒血症状,少有脾肿大,没有玫瑰疹,肥达反应与血培养均阴性。病程一般在1~2周左右以内。

2. 疟疾 发热前常有畏寒与寒战,热退时大汗。体温波动大,退热后一般情况好。脾肿大明显,质稍硬。可有贫血表现。血片检查可发现疟原虫。伤寒与恶性疟的鉴别诊断尤其应予重视。

3. 钩端螺旋体病 近期有疫水接触史。起病急,伴畏寒发热,眼结膜充血,全身酸痛,腓肠肌痛与压痛,腹股沟淋巴结肿痛。部分病例有黄疸与出血征象。尿少甚至无尿,尿中有蛋白质,红、白细胞与管型。白细胞数上升与左移,血沉降加速。血清凝溶试验阳性,钩端螺旋体分离、培养阳性。

4. 流行性斑疹伤寒 有虱咬史,多见于冬春季。急起高热、寒战、脉快,结膜充血,神经系统症状出现早,皮疹常在病程3~5天出现,量多,分布广,色暗红,压之不退色。白细胞多为正常,外斐反应(Weil-Felix反应)阳性。病程一般2周左右。地方性斑疹伤寒则以8~9月多见,有鼠蚤叮咬史,病情较轻,病程较短,外斐反应OX₁₉亦呈阳性,临床表现相似。

5. 粟粒性结核病 发热不规则,盗汗、脉快、气促、发绀,呈消耗性表现,中毒症状明显。痰涂片及培养可获结核杆菌,X线检查亦有助诊断。抗结核病治疗有效。

6. 革兰阴性杆菌败血症 起病急,发热全身中毒表现,常伴有寒战、多汗。可早期出现休克,持续较长时间。白细胞总数亦可正常或稍有下降,常伴核左移。可发现有胆道、尿路或肠道等处的原发感染灶。血培养可发现致病菌。

7. 恶性组织细胞病 不规则高热,进行性贫血,出血,淋巴结肿大,脾肿大,病情进展较快,病程可达数月。外周血象全血细胞减少,骨髓的细胞学检查可发现恶性组织细胞。

【预后】 有效抗菌药物应用以来,伤寒病死率明显大幅度下降,从20%降达0.5%~1%。老年人、婴幼儿、营养不良、明显贫血者预后较差。并发严重肠出血、肠穿孔、心肌炎、严重毒血症表现者,病死率较高。病后一般可获持久免疫力。约有3%左右患者粪便排菌持续,成为慢性带菌者。

【治疗】

(一)一般治疗

1. 隔离与休息 患者应按肠道传染病隔离处理,严格卧床休息,排泄物应彻底消毒。

2. 护理与饮食 注意观察体温、脉搏、血压、腹部情况及大便性状的变化。注意保持口腔及皮肤清洁,对重症患者尤其重要,还要注意变换体位,预防褥疮和肺部感染。应给予易消化、少纤维的营养丰富饮食。发热期可给予流质或半流质饮食,多进水份,必要时静脉输液以维持足够的热量与水电解质平衡。恢复期患者食欲好转明显,可开始进食稀饭或软饭,然后逐渐恢复正常饮食。饮食恢复必须循序渐进,切忌过急。饮食不当,有可能诱发肠出血、穿孔。

3. 对症处理 高热时酌用冰敷、酒精拭浴等物理降温方法,不宜用大量退热药,以免虚脱。烦躁不安者可用安定等镇静剂。便秘时以生理盐水低压灌肠,或开塞露入肛,禁用泻药。腹胀时给予少糖低脂肪饮食,必要时可用松节油涂腹部及肛管排气,禁用新斯的明。毒血症状严重的患者,在足量、有效的抗菌治疗同时,可加用肾上腺皮质激素减轻毒血症状。地塞米松静脉滴注,2~4mg,每日一次,疗程1~3d。腹胀显著者慎用,以免诱发肠穿孔或肠出血。

(二)病原治疗

1. 喹诺酮类 氧氟沙星、左旋氧氟沙星、环丙沙星等,抗菌谱广,杀菌作用强,对伤寒沙门菌(包括耐氯霉素株)均有强大的抗菌作用,药敏率高。临床疗效亦较满意,应列为首选药物。

氧氟沙星的用法为成人每次剂量200mg,每日3次口服,左旋氧氟沙星每次0.2g,每日2次口服,或环丙沙星,成人每次0.25g,每日3~4次。亦可使用诺氟沙星,成人每次口服400mg,每日3~4次。体温正常后均继续服用10~14d。用药后一般在3~5d左右内退热。副作用轻,可有胃肠不适、失眠等,但通常不影响治疗,但孕妇与儿童不宜应用。

2. 氯霉素 对氯霉素敏感的非多重耐药伤寒沙门菌株所致的伤寒散发病例,氯霉素仍为有效药物。用法为成人每天1.5~2g,分3~4次口服,退热后减半,再用10~14d,总疗程约为2~3周。必要时最初可用静脉滴注给药的方法,病情改善后改为口服。氯霉素治疗期间,应密切观察血象的变化,尤其粒细胞减少症的发生。偶尔可见血小板数减少,再生障碍性贫血以及中毒性精神病等。

3. 头孢菌素类 第三代头孢菌素在体外有强大的抗伤寒沙门菌作用,临床应用也有良好的效果,孕妇与儿童亦可选用。头孢哌酮与头孢他啶等第三代头孢菌素,每日剂量2~4g,儿童100mg/kg,分2次静脉注射,疗程10~14d。由于需要静脉给药,而且价格高昂,一般成年人不作为首选药。

耐氯霉素的病例,感染的伤寒沙门菌属于多重耐药伤寒沙门菌,噬菌体M1型菌株。这种多重耐药性系由耐药性R质粒介导。对氯霉素、磺胺、氨苄西林等耐药率都很高。

由于氯霉素的不良反应,耐药菌株出现,以及已有其他有效治疗药物等原因,目前已不列为首选药。

(三)并发症治疗

1. 肠出血 严格卧床休息,暂禁饮食或只给少量流质。严密观察血压、脉搏、神态变化及便血情况。适当输液并注意水电解质平衡。使用一般止血剂,视出血量之多少,适量输入新鲜全血。病人烦躁不安时,可适当使用安定药物。大量出血经积极的内科治疗无效时,可考虑手术处理。

2. 肠穿孔 应早期诊断,及早处理。禁食,经鼻胃管减压,静脉输液维持水电解质平衡与热量供应。加强抗菌药物治疗,控制腹膜炎。视具体情况及时手术治疗。

3. 中毒性心肌炎 在足量有效的抗菌药物治疗下,应用肾上腺皮质激素;应用改善心肌营养状态的药物。如出现心功能不全时,可在严密观察下应用小剂量洋地黄制剂。

(四)慢性带菌者的治疗 应用氨苄西林与丙磺舒联合治疗,氨苄西林每日3~6g,分次口服,丙磺舒每日1~1.5g,连用4~6周。或可用复方磺胺甲噁唑,每日2次,每次2片,疗程1~3个月。亦可用喹诺酮类治疗,氧氟沙星每次300mg,每天两次,疗程6周。内科治疗效果不佳时,合并胆道炎症、胆石症者,可考虑手术切除胆囊。

【预防】

(一)控制传染源 及早隔离,治疗患者,体温正常后15d,或每隔5d作粪便培养1次,连续2次阴性,可解除隔离。患者的大小便、便器、食具、衣服、生活用品等均须消毒处理。

饮食业从业人员定期检查,及时发现带菌者。带菌者应调离饮食服务业工作。慢性带菌者要进行治疗、监督和管理。

接触者要进行医学观察23d(副伤寒为15d)。有发热的可疑患者,应及早隔离治疗观察。

(二)切断传播途径 是预防本病的关键性措施。应大力开展爱国卫生运动,做好卫生宣教,搞好粪便、水源和饮食卫生管理,消灭苍蝇。养成良好个人卫生习惯与饮食卫生习惯,饭前与便后洗手,不吃不洁食物,不饮用生水、生奶等。

(三)提高人群免疫力 易感人群可进行预防接种。可用伤寒、副伤寒甲、乙三联菌苗,本菌苗的不良反应较大,实际应用已较少。

近几年来,口服伤寒菌苗的研究有了较大的发展,例如口服减毒活菌苗Ty21A株的疫苗,保护效果可达50%~96%,副作用也较低。

此外,注射用的多醣菌苗(外膜抗原-Vi)在现场试验中初步亦证明有效。

二、副 伤 寒

副伤寒(paratyphoid fever)包括副伤寒甲、副伤寒乙、副伤寒丙等三种,分别由副伤寒甲、乙、丙沙门菌所引起。副伤寒的流行病学、发病机制、病理解剖、临床表现、诊断、治疗与预防,基本上与伤寒相同。

副伤寒甲、乙潜伏期为2~15d,一般在8~10d。起病时可有急性胃肠炎症状,如腹痛、呕吐、腹泻等。2~3d后出现发热等伤寒临床表现,胃肠炎症状减轻。弛张型发热较多见,每天波动大,热程较短(副伤寒甲平均3周,副伤寒乙2周),毒血症状较轻,但胃肠症状明显(副伤寒乙尤为多见)。玫瑰疹出现较早、较多、较大,颜色较深。肠道病变较少较表浅,肠出血与穿孔均少见。病死率较低。副伤寒甲的复发机会较伤寒多。

副伤寒丙:临床表现复杂,起病急,体温上升快,不规则热型,常伴寒战。主要表现为败血症型,其次为伤寒或胃肠炎型。热程一般约2~3周,重症者则持续较长时间。败血症型并发症多而顽固,最常见为肺部并发症、骨及关节的局限性化脓性病灶。偶可并发化脓性脑膜炎、中毒性脑病、心内膜炎、肾盂炎、胆囊炎、皮下脓肿、肝脓肿等。肠出血、肠穿孔少见。

治疗:与伤寒相同。并发化脓性病灶者,脓肿一旦形成,应在加强抗菌治疗的同时,进行外科手术处理。

(姚集鲁)

第六节 细菌性食物中毒

细菌性食物中毒(bacterial food poisoning),是进食被细菌或细菌毒素污染的食物而引起的急性感染中毒性疾病。临床上可分为胃肠型与神经型两大类。

一、胃肠型食物中毒

胃肠型食物中毒多发生于夏秋季。特征为短潜伏期,常为集体发病,以急性胃肠炎为主要表现。

【病原学】引起胃肠型食物中毒的细菌,常见有沙门菌属、副溶血性弧菌、大肠杆菌,以及金黄色葡萄球菌(毒素),其次为蜡样芽胞杆菌等。

(一)沙门菌属 胃肠型食物中毒的最常见病原菌之一,其中又以鼠伤寒沙门菌、肠炎沙门菌、猪霍乱沙门菌、病牛沙门菌、鸭沙门菌等较常见。沙门菌广泛存在于猪、牛、羊、狗、鸡、鸭及鼠类的肠道、内脏与肌肉。肉类、蛋品、乳类及其制品易受本菌污染。进食未煮熟的被污染肉类、内脏或蛋制品、乳类后,受细菌感染而发病。

沙门菌在自然界的抵抗力较强,在水、牛奶、蛋及肉类食品中能存活数月,在适宜温度下(22~30℃)可在食物中大量繁殖,不耐热,60℃ 15~30min可杀灭。

(二)副溶血性弧菌 革兰染色阴性多形态菌,在无盐的培养基中不能生长,在含3%~3.5%氯化钠的培养基,37℃及pH 7.5~8.5条件下进行孵育则生长迅速。广泛存在于墨鱼、海鱼、海虾、海蟹、海蜇等海产品,以及含盐分较高的腌制食品如咸菜、腌肉等。本菌存活能力强,在抹布和砧板上能生存1个月以上,海水中可存活47d。对酸与热极为敏感。

(三)大肠埃希菌 肠道正常存在的菌群,一般不致病,但某些类型的大肠埃希菌株可引起腹泻,与食物源性疾病有关。主要有下列四种类型:①产肠毒素大肠埃希菌(ETEC),是旅游者及婴幼儿腹泻的重要病原。②致病性大肠埃希菌(EPEC),是婴儿腹泻的重要病原。③侵袭性大肠埃希菌(EIEC),通常在较大的儿童与成人中引起腹泻,类似菌痢表现。④肠出血性大肠埃希菌(EHEC),表现为出血性肠炎。其中的O157:H7感染,已在1982年确定为人类致病菌,在许多国家已有感染流行的报道。

(四)金黄色葡萄球菌 引起食物中毒的金黄色葡萄球菌,只限于能产生肠毒素的菌株。本菌存在于人体的皮肤、鼻腔、鼻咽部、指甲下或皮肤化脓感染灶。被污染的淀粉类、鱼、肉、乳类及蛋制品等食物,在室温中搁置5h以上,本菌足以大量繁殖并产生肠毒素。肠毒素能耐受煮沸30min,仍保持毒性。人进食含这种肠毒素的食物后,可出现急性胃肠炎表现。

(五)蜡样芽胞杆菌 革兰染色阳性的粗大杆菌,有芽胞。广泛分布于土壤、尘埃以及米、面粉、奶粉、香料等食物。芽胞耐高温,煮沸后仍可存活。适宜温度下可在食物中大量繁殖,形成芽胞,产生肠毒素。人进食被本菌污染的隔夜或隔餐食物,可引起食物中毒。

【流行病学】

(一)传染源 被致病细菌感染的动物或人。

(二)传播途径 通过进食被细菌或其毒素污染的食物而传播。

(三)人群易感性 普遍易感,并可重复感染。

(四)流行特征 多发生于气温较高,有利于细菌在食物中繁殖的夏秋季。病例可为散发,亦可呈爆发流行。后者的特征为:①发病突然,时间集中,潜伏期短;②发病限于进食过同一种受污染食物者,病情轻重常与进食量有关;③停止进食受污染食物,疫情便可控制。

【发病机制与病理解剖】 细菌在被污染的食物中大量繁殖,产生大量毒素(肠毒素或细菌裂解后释出的内毒素等)是发生食物中毒的基本条件。发病与否与病情轻重,则与细菌或其毒素污染的程度,进食量的多少,人体的抵抗力强弱等因素有关。由于发病后吐泻症状显著,细菌及其毒素大多能被迅速排出体外,故较少引起败血症或严重毒血症,病程亦较短暂。重症病例可有结肠炎症与出血;肝、肾、肺等脏器有中毒性病变。

沙门菌等食物中毒患者,细菌在肠道繁殖,向外排菌,具有传染性,而且患者有感染表现,如发热,属于感染性食物中毒。金黄色葡萄球菌食物中毒则主要是由细菌的肠毒素致病,故属于毒素性食物中毒。两者有所不同。

【临床表现】 潜伏期短,常于进食后数小时发病。由蜡样芽胞杆菌引起者多为1~2h;金黄色葡萄球菌为1~5h;副溶血性弧菌为6~12h;大肠杆菌通常为2~20h,EHEC O157:H7多在3d左右;沙门菌属为4~24h,亦可达2~3d。

各种细菌性胃肠型食物中毒的临床表现大致相似,主要为腹痛、呕吐、腹泻等胃肠炎症状。一般起病急,腹部不适,上、中腹部持续或阵发性绞痛,恶心、呕吐。呕吐物多为进食之食物。葡萄球菌或蜡样芽胞杆菌性食物中毒可见剧烈呕吐,呕吐物可呈胆汁性,有时可含血液或粘液。腹泻轻重不一,每天数次至数十次,多为黄色稀便、水样便或粘液便。鼠伤寒沙门菌食物中毒的粪便呈水样或糊状,具腥臭味,也可见脓血便。肠出血性大肠埃希菌 O157:H7 感染可有无症状带菌、非血性腹泻、出血性结肠炎以及溶血性尿毒综合征等表现,病重者死亡。副溶血性弧菌食物中毒可出现血性腹泻。上、中腹轻度压痛,肠鸣音亢进。吐泻严重者可出现口干、舌燥、眼眶下陷、皮肤弹性差等脱水表现,血压下降、酸中毒,甚至休克。畏寒、发热、头痛、乏力等全身感染中毒症状,可见于感染性食物中毒患者。

病程短,多在1~3d内恢复。金黄色葡萄球菌或蜡样芽胞杆菌所致者,病程约数小时至1~2d;沙门菌引起者病程一般为3~5d,偶可达1~2周之久。肠出血性大肠杆菌 O157:H7 所致的出血性结肠炎多数在7d内恢复。

鼠伤寒沙门菌食物中毒常呈爆发流行,亦易致院内感染,应充分重视。

【诊断与鉴别诊断】

(一)诊断依据

1. 流行病学资料 患者有进食变质食物、海产品、腌制食品、未煮熟的肉类、蛋制品等病史。如共餐者在短期内集体发病,有重要诊断参考价值。

2. 临床表现 主要为急性胃肠炎症状,病程较短,恢复较快。血样腹泻或腹泻伴溶血性尿毒综合征者,要充分注意 O157:H7 感染。

3. 实验室检查 收集可疑食物,患者呕吐物,粪便等标本作细菌培养,能分离到同一病原菌。疑似金黄色葡萄球菌食物中毒者,可进行动物实验观察,确定耐热的葡萄球菌肠毒素的存在。

(二)鉴别诊断

1. 非细菌性食物中毒 包括化学性食物中毒(砷、升汞、有机磷农药等)和生物性食物中毒(毒覃、河豚、生鱼胆等)。患者有进食这类毒物史。潜伏期短(数分钟至数小时)。除胃肠症状外,尚有神经系统与肝肾功能损害等表现。可疑食物、呕吐物与粪便标本可检出毒物。

2. 急性细菌性痢疾 全身感染中毒症状较明显,恶心、呕吐少见。腹泻为脓血粘液便,量少,伴里急后重。粪便可培养到痢疾杆菌。

3. 霍乱 有流行病学线索可查。常先泻后吐,吐泻较为严重。腹泻常为无痛性,呕吐常为喷射性与连续性。吐泻物为米泔水样。患者常出现明显脱水、酸中毒及周围循环衰竭。失钠严重而常有腹肌痉挛。粪便悬滴镜检或培养可检出病原菌。轻型病例的诊断有时会有困难。

4. 急性坏死性肠炎 全身中毒症状严重,发病早期常易发休克。患者脐周或上腹剧痛,血水样大便中常伴有坏死组织。重症者可有肠麻痹及腹膜刺激征。

【治疗】 由于本病的病原菌或肠毒素多于短期内排出体外,病程较短,应以对症治疗为主。

(一)一般治疗 卧床休息。沙门菌食物中毒应作床边隔离。早期饮食应为易消化的流质或半流质饮食,病情好转后逐渐恢复正常饮食。

(二)对症治疗 呕吐、腹痛明显者,可口服普鲁本辛 15~30mg,或皮下注射阿托品 0.5mg,亦可注射山莨菪碱 10mg。剧吐不能进食或腹泻频繁者,用葡萄糖生理盐水作静脉滴注。酸中毒时应酌情补充适量 5%碳酸氢钠注射液或 11.2%乳酸钠溶液。脱水严重甚至休克者,应积极补充液体,保持电解质平衡及抗休克处理。如果 O157:H7 感染出现溶血性尿毒综合征者,应相应积极处理,包括透析治疗。

(三)病原治疗 一般可不用抗生素。伴有高热的严重患者,可按不同的病原菌选用有效的抗菌药物。如沙门菌属食物中毒,副溶血性弧菌食物中毒等一般可选用喹诺酮类。大肠杆菌食物中毒可用阿米卡星等。

【预防】 搞好饮食卫生,加强食品卫生管理是预防本病的关键措施。

切实加强对禽畜的宰前检疫与宰后检验。食品加工,运输与贮存应进行卫生监督。严禁售卖病死动物肉类及腐败、变质食物。饮食行业要建立严格卫生管理制度,食品制作要符合卫生要求,防止污染。饮食行业工作人员要定期体检,如发现带菌、腹泻、皮肤化脓感染等情况应即停止参与食物制作,并立即治疗处理,必要时调离岗位。

一旦发生食物中毒后,应立即报告当地卫生防疫部门,及时进行调查、分析、制订防疫措施,及早控制疫情。

应大力进行群众性卫生宣传教育,不暴饮暴食;不吃不洁、腐败、变质食物;不进食未经合理烹调制作的食物。

二、神经型食物中毒(肉毒中毒)

肉毒中毒是进食被肉毒杆菌外毒素污染的食物而引起的中毒性疾病。临床表现以神经系统症状,如眼肌及咽肌瘫痪为主要特征,抢救不及时病死率较高。

【病原学】 肉毒杆菌是严格厌氧的梭状芽胞杆菌,革兰染色阳性,能运动。芽胞对热及化学消毒剂抵抗力强,沸水中可存活5~22h。高压蒸气灭菌121℃ 30min才能使其灭活,5%石炭酸或2%福尔马林24h才能将其杀灭。

本菌主要存在于土壤及家畜(牛、羊、猪)中,亦可附着于水果、蔬菜或谷物上。火腿、腊肠、罐头或瓶装食物被肉毒杆菌污染后,在缺氧的情况下,细菌大量繁殖,并产生外毒素。进食含有这种外毒素的食物后即可发生中毒。

各型肉毒杆菌产生抗原性不同的外毒素。引起人类疾病主要是A、B和E型外毒素,偶可由F型引起。肉毒杆菌外毒素是一种嗜神经毒素,毒力极强,但不甚耐热,80℃ 30min或煮沸10min即被破坏。外毒素经甲醛处理后注射于动物体内可产生抗毒素,不同型的外毒素只能被相应的抗毒素中和。

【流行病学】

(一)传染源 肉毒杆菌存在于动物肠道,随粪便排出后,芽胞在土壤中存活期较长,但仅在缺氧情况下才能大量繁殖。

(二)传播途径 主要通过被肉毒杆菌外毒素污染的食物传播,如罐头、香肠、腊肉等肉制品,发酵豆制品(臭豆腐、豆瓣酱、豆豉等)和发酵面制品(发酵馒头、面酱等)。偶可因伤口感染肉毒杆菌而发生肉毒中毒。

(三)易感性 外毒素有高度致病力,男女老幼均可得病。患者无传染性,亦不产生病后免疫力。

【发病机制与病理解剖】 外毒素从消化道食入后,胃酸及消化酶均不能将其破坏,经肠粘膜吸入血循环,主要作用于脑神经核、肌肉神经接连处及自主神经末梢,抑制神经传导介质乙酰胆碱的释放,使肌肉收缩运动障碍而致软瘫。

脑及脑膜显著充血、水肿,并有广泛的点状出血与小血栓形成。镜下可见神经节细胞变性,脑神经根水肿。

【临床表现】 潜伏期多为12~36h,亦可短至2h或长达10d。潜伏期越短,病情越重。

起病突然,以神经系统症状为主。先有全身乏力、软弱、头痛、头晕或眩晕,继而出现视力模糊、复视、瞳孔散大、眼肌瘫痪。重症者可出现吞咽、咀嚼、发音等困难,甚至呼吸困难。

患者体温一般正常,神智始终清楚,知觉存在。胃肠道症状较轻,可有恶心、便秘或腹胀,但腹痛、腹泻则少见。

病程长短不一,通常可于4~10d后逐渐恢复,但全身乏力,眼肌瘫痪可持续数月之久。病重或抢救不及时者,则可在2~3d内呼吸中枢麻痹而危及生命。

婴儿患者的首发症状常为便秘,随后迅速出现颅神经麻痹,很快因中枢性呼吸衰竭而突然死亡,是婴儿猝死综合征的原因之一。

【诊断与鉴别诊断】

(一)诊断依据

1. 曾进食可疑被污染的变质罐头、瓶装食品、腊肠、发酵豆制品与面制品等。同进食者可集体发病。

2. 典型的神经系统表现,如眼肌瘫痪,吞咽、发音、呼吸困难等。

3. 可疑食物厌氧菌培养,可发现肉毒杆菌。以食物渗出液动物试验,观察动物有无外毒素所致的瘫痪现象。

(二)鉴别诊断 应与河豚、毒蕈所致食物中毒,或流行性乙型脑炎、脊髓灰质炎等鉴别。

【预后】 与进食的外毒素类型、数量及治疗早晚有关。病死率一般A型为60%~70%,B型10%~20%,E型30%~50%。早期应用多价抗毒血清治疗,病死率可明显减低。

【治疗】

(一)一般治疗 外毒素在碱性溶液中易被破坏,在氧化剂作用下毒力减弱。因此,应尽早(在进食可疑食物4h内)用5%碳酸氢钠溶液或1:4000高锰酸钾溶液洗胃。服泻剂并作清洁灌肠,以清除毒素。吞咽困难者可用鼻饲饮食或静脉内补充营养及水分;咽喉部有分泌物积聚时应及时吸除;呼吸困难者应予氧气吸入,必要时及早作气管切开,人工呼吸,加强监护。继发肺炎时应用抗生素。

(二)抗毒素治疗 早期多价抗毒血清(包括A、B及E型)治疗有效,尤以起病后24h内,或肌肉瘫痪出现前应用更好。一次应用5万~10万U,由静脉及肌肉注射各半量,必要时6h后重复给予同样剂量一次。用药前应先作皮肤过敏试验。

【预防】 同胃型食物中毒。应特别重视罐头食品、腊肠、火腿,以及发酵豆、面制品的卫生监督检查。禁止出售与食用变质食品。

如果进食的食物已证明有肉毒杆菌或其外毒素存在,或同进食者已发生肉毒中毒时,未发病者应立即注射多价抗毒血清1000~2000U,以防止发病。

(姚集书)

第七节 细菌性痢疾

细菌性痢疾(bacillary dysentery)简称菌痢,系指由一些病原菌感染引起的痢疾样病变,如志贺菌、侵袭性大肠杆菌、空肠弯曲菌等。本节则仅指由志贺菌属(*genus shigellae*,又称痢疾杆菌)引起的肠道传染病,又称志贺菌病(shigellosis)。本病是夏秋季常见肠道传染病,在卫生条件落后的国家占感染性腹泻发病总数的15%以上。我国菌痢发病率亦无明显下降。其主要临床表现是腹痛、腹泻、里急后重和粘液脓血便,可伴有发热及全身毒血症症状,严重者有感染性休克和(或)中毒性脑病。本病急性期一般数日即愈。少数病人病程迁延不愈成为慢性或反复发作。本病发病率高,是国内外夏秋季的常见病。

【病原学】 痢疾杆菌属肠杆菌科志贺菌属,为革兰阴性的无鞭毛杆菌,在培养基上

易生长。按其抗原结构和生化反应之不同,目前本菌分为4群及47个血清型(表4-7-1)。

表 4-7-1 志贺菌属的分型

菌 名	群	血清型和亚型
痢疾志贺菌(<i>S. dysenteriae</i>)	A	1~12
福氏志贺菌(<i>S. flexneri</i>)	B	1a、b、c、2a、b、3a、b、c、4a、b、c、5a、b、6、x、y
鲍氏志贺菌(<i>S. boydii</i>)	C	1~18
宋内志贺菌(<i>S. sonnei</i>)	D	1

本病病原菌流行类型不断变迁,欧美国家优势菌型为D群。我国多数地区多年来一直是B群福氏菌为主要流行菌群,其中又以1b、2a及3型居多;其次为D群宋内菌,且有不断上升之趋势。但近年来少数地区有A群痢疾志贺菌之流行。

各型痢疾杆菌均产生内毒素,是引起全身毒血症的主要因素;痢疾志贺菌还产生外毒素(志贺毒素),具有神经毒、细胞毒和肠毒素作用,而引起更严重的临床表现。

痢疾杆菌在外界环境中生存力较强,在瓜果、蔬菜及污染物上可生存1~2周,但对理化因素的抵抗力较其他肠杆菌科细菌弱,对各种化学消毒剂均很敏感。

【流行病学】

(一)传染源 为菌痢病人及带菌者,其中非典型病人、慢性病人,及带菌者由于症状轻或无症状而易被忽略,故在流行病学的意义更大。

(二)传播途径 通过消化道传播,病原菌随病人粪便排出,污染食物、水、生活用品或手,经口使人感染;亦可通过苍蝇污染食物而传播。在流行季节则可因食入污染食物或饮用粪便污染的水,而引起食物型或水型的爆发流行。

(三)易感性 人群普遍易感,病后可获得一定的免疫力,但短暂而不稳定,且不同菌群及血清型之间无交叉免疫,但有交叉抗药性,故易复发和重复感染。

(四)流行特征 本病全年均可发生,但有明显季节性,夏秋季有利于苍蝇孳生及细菌繁殖,且人们喜食生冷食物,故夏秋季多发。发病年龄以儿童发病率最高,其次为中青年,此可能与活动范围大及接触病原菌机会较多有关。

【发病机制与病理解剖】

(一)发病机制 痢疾杆菌进入人体后是否发病,取决于细菌数量、致病力和人体抵抗力。如本菌致病力强,少量细菌(100~200个)进入人体即可引起发病。其致病力则取决于对肠粘膜上皮细胞的吸附和侵袭力,即只有此侵袭力的菌株才引起发病。痢疾杆菌进入消化道,大部分被胃酸杀死,进入肠道的少量细菌亦可因正常菌群的拮抗作用及肠粘膜的分泌型IgA阻止对肠粘膜上皮细胞的吸附而使之不能致病。如免疫力低下,细菌侵入后在肠粘膜上皮细胞和固有层中繁殖,引起肠粘膜的炎症反应和固有层小血管循环障碍,肠粘膜出现炎症、坏死和溃疡,而发生腹痛、腹泻和脓血便。由于细菌在人体内被吞噬细胞吞噬,且细菌很少侵入粘膜下层,一般亦不侵入血流,故极少发生菌血症或败血症,只有在人体防御功能很差,如营养情况极差,尤其是老年人或儿童,才会

偶然发生败血症。

志贺菌属释放内、外毒素,其外毒素(细胞毒素)引起肠粘膜细胞坏死,可能与病初的水样腹泻及神经系统症状有关,而其内毒素则引起发热及毒血症症状,加之机体对之敏感而产生强烈的过敏反应,血中儿茶酚胺等多种血管活性物质增加,致全身小血管痉挛引起急性微循环障碍。由于内毒素损伤血管壁引起 DIC 及血栓形成,而加重微循环障碍,引起感染性休克及重要脏器功能衰竭;脑组织病变严重者,引起脑水肿甚至脑疝,出现昏迷、抽搐及呼吸衰竭。

(二)病理解剖 菌痢的肠道病变主要在结肠,以乙状结肠和直肠病变最显著,严重者累及整个结肠及回肠下段。肠粘膜的基本病变,急性期是弥漫性纤维蛋白渗出性炎症,肠粘膜表面有大量粘液脓血性渗出物覆盖,此与坏死的肠粘膜上皮细胞融合形成灰白色假膜,脱落后可见粘膜溃疡,此病变一般仅限于固有层,故很少引起肠穿孔及大量肠出血。慢性期则有肠粘膜水肿及肠壁增厚,溃疡不断形成及修复,引起息肉样增生及疤痕形成,并导致肠腔狭窄。中毒型则结肠局部病变很轻,仅有充血水肿,很少有溃疡,但全身病变重,见多数脏器的微血管痉挛及通透性增加;大脑及脑干水肿,神经细胞变性点状出血。肾小管上皮细胞变性坏死,肾上腺皮质出血和萎缩。

【临床表现】 潜伏期 1~2d(数小时至 7d)。痢疾志贺菌感染临床表现多较重,宋内痢疾菌感染多较轻,福氏痢疾菌感染病情轻重介于上述菌感染之间,但易转为慢性。

(一)急性菌痢

1. 普通型(典型) 起病急,高热可伴发冷寒战,继之出现腹痛、腹泻和里急后重,大便每日 10 多次至数十次,量少,故失水不多见。开始为稀便,可迅速转变为粘液脓血便,左下腹压痛及肠鸣音亢进。早期治疗,多于 1 周左右病情逐渐恢复而痊愈,少数病程迁延转为慢性。

2. 轻型(非典型) 全身毒血症症状和肠道症状均较轻,不发热或低热,腹泻每日数次,稀便有粘液但无脓血,轻微腹痛而无明显里急后重。病程 3~7d 痊愈,亦可转为慢性。

3. 中毒型 儿童多见。起病急骤,病势凶险,高热体温达 40℃ 以上,伴全身严重毒血症症状,精神萎靡、嗜睡、昏迷及抽搐,可迅速发生循环及呼吸衰竭,故以严重毒血症、休克和(或)中毒性脑病为主要临床表现,而肠道症状较轻甚至开始无腹痛及腹泻症状,发病后 24h 内可出现腹泻及痢疾样大便。按其临床表现之不同分以下 3 型。

(1) 休克型(周围循环衰竭型):表现为感染性休克。由于全身微血管痉挛,有面色苍白、皮肤花斑、四肢厥冷及紫绀,早期血压正常,但亦可降低甚至测不出;脉搏细速甚至触不到。亦可有少尿或无尿及轻重不等之意识障碍。此型较常见。

(2) 脑型(呼吸衰竭型):以严重脑症状为主,由于脑血管痉挛引起脑缺血、缺氧、脑水肿及颅内压升高,严重者可发生脑疝。表现为烦躁不安、嗜睡、昏迷及抽搐,瞳孔大小不等,对光反应迟钝或消失。亦可出现呼吸异常及呼吸衰竭。此型较严重,病死率高。

(3) 混合型:具有以上两型之表现,为最凶险之类型,病死率很高。

(二)慢性菌痢 指急性菌痢病程迁延超过 2 个月病情未愈者,发生可能与下列因素有关;如急性期未及时治疗及抗菌治疗不彻底者;或为耐药菌株感染;亦可因患者原

有营养不良及免疫功能低下,或原有慢性疾病如胃肠道疾病、慢性胆囊炎或肠寄生虫病等。分以下各型:

1. 慢性迁延型 主要表现为长期反复出现的腹痛、腹泻,大便常有粘液及脓血,伴有乏力、营养不良及贫血等症状。亦可腹泻与便秘交替出现。

2. 急性发作型 有慢性菌痢史,因进食生冷食物、劳累或受凉等诱因引起急性发作,出现腹痛、腹泻及脓血便,但发热及全身毒血症症状多不明显。

3. 慢性隐匿型 1年内有急性菌痢史,临床无明显腹痛、腹泻症状,大便培养有痢疾杆菌,乙状结肠镜检查肠粘膜有炎症甚至溃疡等病变。

【实验室检查】

(一)血象 急性期血白细胞总数轻至中度增高,多在 $(10 \sim 20) \times 10^9/L$,中性粒细胞亦增高。慢性期可有贫血。

(二)粪便检查

1. 粪便外观多为粘液脓血便,无粪质。镜检有大量脓细胞或白细胞及红细胞,如有巨噬细胞更有助于诊断。

2. 病原学检查 确诊有赖于粪便培养出痢疾杆菌,同时可做药物敏感试验以指导临床合理选用抗菌药物治疗。为提高细菌培养阳性率,应在用抗菌药物前采样,标本必须新鲜及取粪便脓血部分及时送检,早期多次送检可提高细菌培养阳性率。

3. 免疫学检查 与细菌培养比较具有早期快速诊断的优点。但由于粪便中抗原成分复杂,易出现假阳性反应,故目前临床上尚未广泛应用。

4. 志贺菌核酸的检测 用基因探针或PCR法检测,尤其PCR方法不仅能缩短检测时间,且能检出已用抗生素治疗患者标本中死亡的志贺菌DNA,尤其用于细菌培养阴性的病人是较好方法,据报告可提高45%志贺菌标本的检出率,但必须在具备检测条件的单位应用,目前尚未广泛应用。

【并发症及后遗症】

(一)志贺菌败血症 是志贺菌感染的重要并发症,据报道其发病率为0.4%~7.5%,多发生于儿童。60年代报道痢疾志贺菌是发生败血症的常见病原菌,目前国内均认为福氏志贺菌为主要病原菌。其主要临床表现是持续高热、腹痛、腹泻、恶心及呕吐,大便为粘液水样或血便或粘液血性便,多有严重脱水,少数病人无腹泻。有嗜睡、昏迷及惊厥;亦可有麻疹样、紫癜样皮疹,肝脾肿大。严重者有溶血性贫血、感染性休克、溶血性尿毒综合征、肾功能衰竭及DIC。其病死率远远高于普通志贺菌感染。死亡主要原因是感染性休克及溶血性尿毒综合征。确诊有赖于血培养有志贺菌。

(二)关节炎 急性期或恢复期偶并发大关节的渗出性关节炎,为变态反应所致,与痢疾的严重程度无明显关系。

(三)小儿脑型中毒型菌痢 可有耳聋、失语、急性心肌炎及肢体瘫痪等后遗症。

(四)赖特(Reiter)综合征 表现为眼炎、尿道炎和关节炎,其中关节炎症状长达数年。

【诊断与鉴别诊断】

(一)诊断 发病多在夏秋季,有进食不洁食物或与菌痢病人接触史。临床表现急

性期为发热、腹痛、腹泻、里急后重及粘液脓血便,左下腹明显压痛。慢性菌痢病人有急性菌痢史,病程超过2个月而病情未愈。中毒型则儿童多见,有高热、惊厥、意识障碍及循环、呼吸衰竭,而胃肠道症状轻微甚至无腹痛、腹泻,应及时用直肠拭子采便或盐水灌肠取便送检。粪便镜检有多数白细胞或脓细胞及红细胞即可诊断。确诊则有赖于粪便培养有痢疾杆菌。

(二)鉴别诊断

1. 急性菌痢 须与急性阿米巴痢疾、细菌性胃肠型食物中毒及其他病原菌引起的急性肠道感染相鉴别。

(1)急性阿米巴痢疾:鉴别要点见表4-7-2。

表4-7-2 急性菌痢与急性阿米巴痢疾鉴别点

鉴别要点	急性菌痢	急性阿米巴痢疾
病原及流行病学	痢疾杆菌,流行性	阿米巴原虫,散发性
全身症状	多有发热及毒血症症状	多不发热,少有毒血症症状
胃肠道症状	腹痛重,有里急后重,腹泻每日10数次至数十次,多为左下腹压痛	腹痛轻,无里急后重,腹泻每日数次,多为右下腹压痛
粪便检查	量少,粘液脓血便,镜检有多数白细胞及红细胞,可见吞噬细胞,粪便培养有痢疾杆菌	量多,暗红色果酱样血便,有腥臭,镜检白细胞少,红细胞多,有夏-雷晶体,有溶组织阿米巴滋养体
乙状结肠镜检查	肠粘膜弥漫性充血、水肿及浅表溃疡	肠粘膜大多正常,有散在溃疡,边缘深切,周围有红晕

(2)细菌性胃肠型食物中毒:由于进食细菌及毒素污染的食物引起,常见病原菌有沙门菌、变形杆菌、大肠杆菌及金黄色葡萄球菌等。有集体进食同一食物及在同一潜伏期内集体发病的病史。有恶心、呕吐、腹痛、腹泻等急性胃肠炎表现,大便多为稀水便、脓血便,里急后重少见。确诊有赖于从病人呕吐物、粪便及可疑食物中检出同一病原菌。

(3)其他病原菌引起的肠道感染:在痢疾样腹泻患者中,检出非志贺菌的病原菌者占相当高的比例,如侵袭性大肠杆菌、邻单胞菌、气单胞菌及空肠弯曲菌等均不少见,其临床表现与急性菌痢类似。诊断有赖于粪便培养出不同的病原菌。

(4)其他:亦应与急性坏死性出血性肠炎及肠套叠相鉴别。

2. 慢性菌痢 须与下列疾病鉴别:

(1)结肠癌及直肠癌:有继发感染时可出现腹痛、腹泻及脓血便,用抗菌药物治疗后症状有所改善。但久治无效,伴进行性消瘦。肛门指诊及进一步做钡灌肠、乙状结肠镜或纤维结肠镜来协助诊断。

(2)慢性非特异性溃疡性结肠炎:亦有反复的腹泻及脓血便,但抗生素治疗无效。大便培养无致病菌。乙状结肠或纤维结肠镜检查,见肠粘膜脆弱易出血,有散在溃疡。晚期病人钡灌肠X线检查,可见结肠袋消失呈铅管样改变。

(3)慢性血吸虫病:有腹泻及脓血便。但有血吸虫病疫水接触史,肝脾肿大,直肠镜粘膜活检到血吸虫卵。

3. 中毒型菌痢

(1) 休克型: 须与其他感染性休克鉴别, 如败血症及暴发型流行性脑脊髓膜炎, 亦均有发热及休克。血及大便培养检出不同的致病菌。

(2) 脑型: 须与流行性乙型脑炎鉴别, 多发生在夏秋季, 均有发热、昏迷及惊厥。但乙脑病情发展较中毒型菌痢缓慢, 以意识障碍为主, 休克极少见。脑脊液检查有异常变化, 除颅压增高外, 有蛋白及白细胞数轻度增高, 乙脑特异性 IgM 阳性。

【预后】 急性菌痢经治疗多于 1 周左右痊愈, 少数病人转为慢性或慢性带菌者。中毒型菌痢则预后差, 尤其脑型如不及时治疗, 病死率较高。影响预后的因素有: ①菌型: 痢疾志贺菌群病情严重, 并发症多; 福氏志贺菌群易成为慢性; ②临床病型: 中毒型菌痢病势凶险, 病死率高; 慢性菌痢不易根治, 易反复发作; ③全身免疫状态, 婴幼儿及年老体弱者病情重, 并发症多, 病死率较高; ④治疗及时合理者预后好。

【治疗】

(一) 急性菌痢

1. 一般治疗 消化道隔离至临床症状消失, 粪便培养 2 次阴性。饮食以少渣易消化的流食及半流食为宜。保证足够水分、电解质及酸碱平衡, 脱水轻且不呕吐者可用口服补液, 如因严重吐泻引起脱水、酸中毒及电解质紊乱者, 则须静脉输入葡萄糖、生理盐水及电解质, 酸中毒时则须静脉输入碱性液。

2. 病原治疗 自广泛应用抗生素以来, 志贺菌属耐药不断增加, 且可呈多重耐药。近年来报道, 对四环素、氯霉素、磺胺及呋喃唑酮等药的耐药率为 70%~100%, 许多地区耐药菌株呈多重耐药。故用药时应参考当前菌株药物敏感情况选择用药。

(1) 喹诺酮类: 有强的杀菌作用, 对耐药菌株亦有较好的疗效, 口服后可完全吸收, 是目前治疗菌痢较理想的药物。诺氟沙星(norfloxacin) 成人每次 0.2~0.4g, 分四次口服, 小儿每日 20~40mg/kg, 分 3~4 次服用, 疗程 5~7d。亦可用其他氟喹诺酮类药物, 如环丙沙星(ciprofloxacin)、左旋氧氟沙星(L-ofloxacin) 及司帕沙星等, 如病情重不能口服者, 可静脉滴注。喹诺酮类药物治疗菌痢疗效较好, 毒副作用小, 可引起恶心等胃肠道反应; 本药因影响骨骼发育, 故孕妇、儿童及哺乳期妇女不宜使用。近年来该类药物也开始出现耐药菌株。

(2) 复方磺胺甲噁唑(SMZ-TMP): 目前对本药之耐药菌株虽有所增加, 但对多数菌痢病人仍有较好疗效。每片含 SMZ 400mg, TMP 80mg, 成人每次 2 片, 2 次/d, 儿童酌减。严重肾病、磺胺过敏及血白细胞明显减少者忌用。

(3) 其他: 近年报告口服甲硝唑治疗婴幼儿菌痢有效。亦可用庆大霉素、阿米卡星等。阿奇霉素对耐药的痢疾杆菌亦有强的抑菌作用。

3. 对症治疗 高热用退热药及物理降温, 腹痛剧烈用解痉药如阿托品及颠茄。毒血症症状严重者, 可酌情小剂量应用肾上腺皮质激素。

(二) 慢性菌痢

1. 采用全身治疗, 如生活规律, 适当锻炼, 避免过度劳累与紧张, 进食富营养易消化少渣无刺激的食物, 积极治疗并存的慢性疾病。

2. 病原治疗

(1)应抓紧做病原菌分离及细菌药物敏感试验,以助合理选择应用有效抗菌药物。

(2)联合应用2种不同类型的抗菌药物,疗程须长,须1~3个疗程。

(3)亦可应用药物保留灌肠疗法,用0.5%卡那霉素或0.3%黄连素或5%大蒜素液。每次100~200ml,每晚一次,10~14d为一疗程,如有效可重复用。灌肠液内加用小量肾上腺皮质激素,以增加其渗透作用而提高疗效。

3. 对症治疗

(1)针对肠功能紊乱可用镇静、解痉药物。

(2)慢性腹泻尤其应用抗菌药物后,易出现肠道菌群失调,须大便涂片观察,并可应用微生态制剂如乳酸杆菌或双歧杆菌制剂等进行纠正。

(三)中毒型菌痢 本型病势凶险,应及时采用综合措施抢救治疗。

1. 一般治疗 同急性菌痢,由于病情变化迅速,故应密切观察病情变化,如意识状态、血压、脉搏、呼吸及瞳孔变化。作好护理工作,减少并发症。

2. 病原治疗 应用有效的抗菌药物静脉滴注,用环丙沙星,0.2~0.4g 静脉滴注,2次/d,亦可用左旋氧氟沙星静脉滴注,待病情明显好转后改用口服。亦可应用头孢菌素如头孢噻肟(cefotaxime)4~6g/d,分两次加入葡萄糖液内静脉滴注。

3. 对症治疗

(1)降温镇静:高热易引起惊厥而加重脑缺氧及水肿,应积极用退热药及物理降温,如体温不降并伴躁动不安及反复惊厥者,用亚冬眠疗法,氯丙嗪和异丙嗪各1~2mg/kg 肌内注射,尽快使体温保持在37℃左右;反复惊厥者予以安定、水合氯醛或苯巴比妥钠。

(2)休克型:应积极抗休克治疗:①扩充血容量及纠正酸中毒,快速静脉滴入低分子右旋糖酐(儿童10~15ml/kg,成人500ml)及葡萄糖盐水,待休克好转则继续静脉输液维持,补液量视患者情况及尿量而定。同时予以5%碳酸氢钠3~5ml/kg 纠正酸中毒。②血管活性药:在扩充血容量的基础上,应用血管扩张剂如山莨菪碱解除微血管痉挛,成人每次10~60mg,儿童每次1~2mg/kg 静脉输入,每5~15min一次,待面色红润、四肢转暖及血压回升后可停用。如血压仍不回升则用升压药,多巴胺、酚妥拉明或阿拉明,以增加心肌收缩力,降低周围血管阻力及改善重要脏器的血流灌注。③注意保护重要脏器功能,有心力衰竭者用西地兰。④短期应用肾上腺皮质激素。

(3)脑型:①脑水肿用20%甘露醇,每次1~2g/kg 快速静脉推入,6~8h重复使用。及时应用血管扩张剂山莨菪碱以改善脑血管痉挛。亦须应用肾上腺皮质激素。②防治呼吸衰竭:吸氧,保持呼吸道通畅,如出现呼吸衰竭则应用呼吸兴奋剂如山梗菜碱,必要时须行气管切开及应用人工呼吸机,以保证足够有效的氧交换。

【预防】 应采用以切断传染途径为主的综合措施。

(一)管理传染源 病人应及时隔离彻底治疗至粪便培养阴性。从事饮食、自来水厂工人及托幼工作人员应定期粪检,如发现带菌者应调离工作及彻底治疗。

(二)切断传染源 搞好饮食、饮水卫生,搞好个人及环境卫生,做好三管一灭(管水、管粪、管理饮食及消灭苍蝇)。

(三)保护易感人群 口服痢疾F_{2a}型“依链株”(为在含链霉素培养基上反复传代的

无毒菌株)活疫苗,它不能在肠粘膜层繁殖而不致病,但能刺激肠粘膜产生局部保护性抗体-分泌型 IgA,保护率达 80% 左右,免疫力可维持 6~12 个月。但与其他菌型无交叉免疫。又研制口服多价依链菌株活菌苗。基因工程杂交苗亦正在研制中。

(王勤环)

第八节 霍 乱

霍乱(cholera)是由霍乱弧菌所致的烈性肠道传染病,夏秋季流行,四季散发,属于甲类传染病。典型的发病急骤,以剧烈的腹泻、呕吐、脱水及肌肉痉挛、循环衰竭伴严重电解质紊乱与酸碱失衡,甚或急性肾功能衰竭等为临床特征,一般以轻症多见,带菌者亦较多,但重症及典型患者其病死率极高。

【病原学】 霍乱的病原体为霍乱弧菌(*Vibrio cholerae*)。

(一)形态 O₁群霍乱弧菌革兰染色阴性。呈逗点状或弯形圆柱状,有长达菌体 5 倍的极端鞭毛一根,运动活泼,在暗视野悬滴镜检时见有穿梭状运动,粪便直接涂片染色弧菌呈鱼群状排列。O₁₃₉血清型霍乱弧菌形态,运动与 O₁群霍乱弧菌相似,在电镜下可见菌体外较薄的荚膜。

(二)分类 在弧菌属中将 O₁群霍乱弧菌具有共同鞭毛抗原,生化性状类似,仅菌体抗原(O)不同的弧菌,统称为霍乱弧菌。WHO 腹泻控制中心将其分类为:①O₁群霍乱弧菌:包括古典生物型和埃尔托生物型(*V. cholerae* classical biotype; EL-Tor biotype)。②不典型 O₁群霍乱弧菌:无致病性,虽可被多价 O₁群血清凝集,但不产生肠毒素。③非 O₁群霍乱弧菌:其 O 抗原与 O₁群不相同,但鞭毛抗原却相同。不能被 O₁群霍乱弧菌的多价血清所凝集,故统称为不凝集弧菌。目前非 O₁群霍乱弧菌已从 O₂编排到 O₂₀₀以上血清型,其中 O₁₃₉血清型霍乱弧菌是 1992 年于孟加拉(Bengal)流行霍乱时发现的弧菌,它不被 O₁群和非 O₁群的 O₂~O₁₃₈血清型霍乱弧菌诊断血清所凝集,故命名 O₁₃₉血清型,并含有与 O₁群霍乱相同的毒素基因。

(三)培养 O₁群与 O₁₃₉血清型霍乱弧菌在普通培养基中生长良好,属兼性厌氧菌。耐碱不耐酸在碱性培养基生长繁殖更快,pH 8.4~8.6 碱性蛋白胨水中,可以快速增菌,并抑制其他细菌生长。培养温度以 37℃ 适宜。钠离子可刺激生长,但不能在高于 8% NaCl 环境中生长。O₁₃₉血清型霍乱弧菌能在 0.3% NaCl 琼脂上生长,在 8% NaCl 琼脂上不能生长,在 TCBS 琼脂上,为典型的黄色菌落,在 TTGA 琼脂上为灰色菌落,中心黑色,周围见一个不透明的带。

(四)抗原结构和毒素 霍乱弧菌(O₁群和非 O₁群)有耐热性的菌体抗原(O)和不耐热的鞭毛抗原(H),后者为霍乱弧菌所共有,O 抗原特异性高,有群或型特异性两种抗原。O₁群霍乱弧菌型的特异性抗原有 A、B、C 三种,其中 A 为 O₁群弧菌所共有,是群特异性抗原,而 B、C 为型特异性抗原。O₁群弧菌 A 与 B 或 C 抗原结合可分为:①小川型(Ogawa)含 A 与 B 抗原;②稻叶型(Inaba)含 A、C 抗原;③彦岛型(Hikojema)含 A、B 与 C 三种抗原。

霍乱弧菌能产生肠毒素、神经氨酸酶、血凝素及菌体裂解所释放的内毒素。其中霍

乱肠毒素即霍乱毒素(cholera toxin, CTX 或 CT)在古典型、埃尔托型和 O₁₃₉血清型霍乱弧菌均能产生,可释放于菌体外。CTX 不耐热,56℃ 30 分钟即破坏。

(五)变异 自发突变是霍乱弧菌的特性,尤以埃尔托型霍乱弧菌较突出。如菌落形态多变。流行期间有血清型变异。有些菌株细胞壁缺损,变为 L 型。埃尔托型和 O₁₃₉血清型霍乱弧菌均有基因型变异。

(六)抵抗力 霍乱弧菌对干燥、热和消毒剂(含氯制剂、碘制剂)均敏感,煮沸 1~2min 可杀死。2.5/万过氧化氢能使埃尔托型霍乱弧菌即刻灭亡,在正常胃酸仅存活 4min,在外环境中如江、河或湖海中埃尔托弧菌能生存 1~3 周,在鱼虾或贝壳生物中可生存 1~2 周。O₁₃₉型霍乱弧菌在水中存活时间较 O₁霍乱弧菌更长。

【流行病学】 霍乱自 1817 年迄今曾有过 7 次大流行,目前认为第五次与第六次大流行与古典生物型有关。第七次大流行始于 1961 年,持续至今以埃尔托霍乱弧菌为主。我国自 1924~1948 年期间,几乎每年均有霍乱发生,有些年份报告病人数达数万至 10 余万,病死率也常达 30% 以上。1949 年后,我国未再出现古典霍乱。1961 年起在局部地区流行过埃尔托型霍乱。1992 年在印度、孟加拉等地由 O₁₃₉血清型引起霍乱爆发流行,并逐渐波及巴基斯坦、泰国、斯里兰卡、尼泊尔、英格兰、美国、日本、德国和香港等地区,并有预示第八次世界性大流行的趋向。我国采取积极防治措施,使霍乱疫情逐年明显下降并持续开展大力防治,有力地控制了本病。

(一)传染源 病人和带菌者为主要传染源。其中轻型及隐性感染者为更重要的传染源。

一般而言,霍乱感染者多,发患者少;轻型的多,重型的少。病人在病期中可连续排菌 5~14d,每毫升粪便含弧菌 10⁷~10⁹,污染面大,传染性强。病人与隐性感染者之比为 1:4。而埃尔托型霍乱流行时,病人与隐性感染者之比为 1:36。带菌者包括潜伏期、恢复期、慢性带菌及健康带菌等,也是重要传染源。

(二)传播途径 病人与带菌者粪便或排泄物污染水源或食品经口感染人群,引起传播。经水传播是最主要途径,常呈爆发流行。食物传播的作用一般次于水,尤其在举办酒宴聚餐而引起食物型爆发是近年国内某些地方霍乱流行的重要形式之一。水产品中鱼、牛蛙等,尤以甲壳或贝壳类(虾、蟹、螺、甲鱼、蛭子等)其传播作用更大。

(三)易感人群 人群普遍易感,且隐性感染多,而显性感染较少,病后可产生一定免疫力,产生抗菌抗体和抗肠毒素抗体,但维持时间仅一至几个月,再感染仍有可能。近年来流动人口在某些地区是主要发病人群。

(四)流行特征 夏秋季为流行季节,一般集中于 7~10 月份,沿海地区发病较多。

1. 地方性及流行扩散 印度的恒河三角洲和印尼的苏拉威西岛分别为古典型和埃尔托型霍乱的地方性疫源地。由此向东南亚传播并造成世界性流行。霍乱有分布在沿海沿江为主的地理特点,埃尔托型霍乱尤为显著。流行形式为暴发型与慢性迁延散发型两种形式并存。霍乱的扩散有近程传播与远程传播。到目前为止,尚不能证实本病有周期性流行的特征。

2. O₁₃₉霍乱流行特征 疫情来势猛,传播快,病例散发,无家庭聚集现象。经水与食物传播,人群普遍易感,与 O₁群及非 O₁群其他弧菌感染无交叉免疫力,地区分布先

沿海,后内陆,与埃尔托型霍乱相一致。病人与带菌者为传染源。

【发病机制与病理解剖】 霍乱弧菌侵入人体后发病与否取决于机体胃酸分泌程度和霍乱弧菌致病力两个方面。胃酸缺乏或胃液稀释或感染的弧菌数量很多时,未被杀死的弧菌可进入小肠致病。正常胃酸可杀死霍乱弧菌,当吞入霍乱弧菌量超过 $10^8 \sim 10^9$ 时即可发病。霍乱弧菌进入小肠后,通过定居因子粘附于小肠粘膜上并定居,其中以脂多糖、毒素协同调节菌毛 A (toxin coregulated pilus A, TCPA) 为主,另外 D-甘露糖敏感的血凝素、L-岩藻糖敏感血凝素、可溶性血凝素、鞭毛、外膜蛋白等均与弧菌的粘附和定居有关。霍乱弧菌借鞭毛运动及其蛋白酶作用,穿过肠粘膜上粘液层,在 TCPA 和粘附因子作用下,粘附于小肠上段粘膜上皮细胞的刷状缘上,不侵入肠粘膜下层,在小肠碱性环境中大量繁殖,并产生霍乱毒素 (CT)。霍乱的剧烈腹泻是由霍乱毒素所致。霍乱毒素即霍乱肠毒素 (CT) 是典型的 A-B 亚单位型毒素,分子量 84000 的蛋白质,由 1 个 A 亚单位 (CT-A) 和 5 个 B 亚单位 (CT-B) 组成。CT-A 又分为 A1 及 A2 片段, A1 是毒素的生物活性部分,具有毒素固有酶活性, A2 片段起连接 A1 与 B 亚单位的作用; B 亚单位为非毒素蛋白,是毒素与宿主细胞膜受体 (神经节苷脂, GM1) 结合的部分,当 CT 与 GM1 结合时,介导 CT-A 进入肠粘膜细胞内。其中 A1 片段具有二磷酸腺苷 (ADP)-核糖基转移酶活性,可使胞质内烟酰胺腺嘌呤二核苷酸分离出 ADP-核糖转移到 G 蛋白抑制 G 蛋白 α 亚基的 GTP 酶活性,阻止 GTP 水解,导致腺苷酸环化酶持续活化,使三磷酸腺苷不断转化为环磷酸腺苷 (cAMP)。细胞内 cAMP 浓度持续升高,刺激隐窝细胞分泌水、氯化物、碳酸氢盐的功能加强。同时抑制绒毛细胞对钠和氯离子的吸收,使水和 NaCl 在肠腔积聚,引起严重水样腹泻。霍乱毒素作用于肠道杯状细胞,使大量粘液微粒出现于粪便中,形成米汤样或米泔状大便。 O_{139} 霍乱弧菌的 CT 产量与 O_1 群相当或多于 O_1 群,故 O_{139} 霍乱病情较重。另外,辅助霍乱肠毒素 (accessory cholera enterotoxin, ACE) 为 11kD 的多肽,类似霍乱毒素,在家兔小肠肠段结扎试验中可以引起肠腔积液。小带联结毒素 (Zonula occludens toxin, ZOT) 能影响肠粘膜上皮细胞间的紧密联结,增宽细胞间隙,使液体漏出引起腹泻。这种毒素基因广泛存在于 O_1 群流行株和 O_{139} 血清型中。与发病机制亦有关。霍乱的发病机制并非小肠上皮细胞的器质性损伤,而是肠粘膜生理功能失调的结果。霍乱毒素是引起霍乱的主要原因。死亡病人的主要病理变化为严重脱水现象:尸僵出现较早,皮肤干燥发绀,皮下组织及肌肉干瘪。内脏浆膜无光泽,肠内积满米泔状液体,胆囊内充满粘稠胆汁。心、肝、脾等脏器体积缩小,肾脏毛细血管扩张,肾小管浊肿,变性坏死。其他脏器也见出血或变性。霍乱为分泌性腹泻,并有剧烈的腹泻与呕吐,致使水和电解质大量丢失,迅速形成严重脱水,伴有微循环衰竭。霍乱液体的丢失部位在小肠,如按长度单位计算丢失量,以十二指肠最多,空肠其次,回肠最少。

【临床表现】 潜伏期 1~3d (数小时~6d), 大多急起,少数有前驱症状,如乏力、头昏、轻泻或腹胀,古典生物型与 O_{139} 型霍乱弧菌引起的霍乱,症状较重,与重型霍乱相似,埃尔托型所致者轻型较多,无症状者更多。

(一) 典型霍乱的临床表现 病程分三期。

1. 吐泻期 最主要表现为无痛性剧烈腹泻,不伴里急后重,大便性状有泥浆样或

水样含粪质,见粘液,倾即转为米泔样水便或洗肉水样血便,无粪质,便次逐增,每日数次至十余次,甚至无数次,每次便量超过 1000ml。多数病人伴腓肠肌痛性痉挛,有的腹直肌痉挛引起“腹痛”,先腹泻后出现喷射性、连续性呕吐,吐出物初为胃内容物继之为米泔水样,偶有恶心,成人一般无发热。本期持续约数小时或 1~2d。

2. 脱水期

(1)轻度脱水时口唇与皮肤干燥,眼窝稍陷,无意识障碍,重度脱水时有烦躁不安、惊恐、音哑、口渴、眼窝及眼眶下陷、两颊深凹,闭目难合,或神志不清。皮肤干皱,湿冷无弹性,指纹皱瘪,舟状腹。极度脱水,血压下降。尿量减少。

(2)脱水严重导致循环衰竭,进而可引起少尿或无尿、尿比重增高、血中尿素氮、肌酐增高,二氧化碳结合力下降,出现肾前性氮质血症。

(3)严重泻吐,严重丢失血液电解质。腹泻液中钠及氯离子浓度稍低于血浆,而钾及碳酸氢根离子高于血浆,粪便中阳离子总和及阴离子总和与血浆相等,属于等渗性脱水。由于血液浓缩,血浆钠、钾、氯离子浓度常接近正常水平,钾离子甚至升高,其实在体内缺钠缺钾已较严重。如输注不含电解质溶液,将使血液稀释发生低血钠及低血钾症。

(4)低钾综合征,肌腱反射消失、鼓肠、心动过速、心律不齐、心电图 QT 延长, T 波低或倒, U 波出现。

(5)碳酸氢根离子大量丧失,产生代谢性酸中毒。少尿及循环衰竭,使酸中毒加重。

3. 反应(恢复)期 经纠正脱水后,病人症状逐渐消失,体温、脉搏、血压恢复正常,尿量增多。由于大量输液后使循环改善,残存的肠内毒素继续吸收,约 1/3 病人出现反应性发热,一般波动于 38~39℃,持续 1~3d 后消退,尤以儿童多见。

(二)临床类型 霍乱病情轻重不一,受感染者可无任何症状,仅呈排菌状态,称为接触带菌者或健康带菌者,其排菌期 5~10d。有临床表现者按脱水程度、血压、脉搏、尿量等分为轻、中、重三型(详见表 4-8-1)。除上述三型外尚有罕见的“干性霍乱”,即暴发型霍乱。以休克为首发症状,而吐泻不显著或缺如,病情急骤发展迅猛,多死于循环

表 4-8-1 临床类型划分表

临床表现	轻 型	中 型	重 型
便次与性状	10 次以下,有粪质	10~20 次无粪质米泔样	20 次以上
意识	正常	淡漠	烦躁
皮肤	正常或弹性略低	干燥,缺乏弹性	无弹性
眼窝/指纹	稍陷/不皱	下陷/皱瘪	深陷/干瘪
肌痉挛	无	有	严重痉挛
脉搏	正常	细速	微弱而速或无脉
收缩期血压(kPa)	正常	11.97~9.31	成人<9.31 小儿<7.98
尿量/24h	略少	<500ml	<200ml 或无尿
脱水程度(相当体重)	成人 2%~3% 儿童 5%以下	成人 4%~8% 儿童 5%~10%	成人>8% 儿童>10%

衰竭。另外,如小儿霍乱腹泻呕吐较少见,常见为极度不安,面色青灰,皮肤、肌肉枯萎,昏迷、高热、病情重,病死率高。

【实验室检查】

(一)血液检查 脱水导致血液浓缩,红细胞及血红蛋白增高,白细胞数增高[(10~30)×10⁹/L],中性粒细胞数及单核细胞数增多。病初,血清电解质在正常范围,由于前性氮质血症,使尿素氮增高。碳酸氢钠下降(<15mmol/L)。

(二)尿液检查 可见蛋白、红细胞、白细胞和管型,比重 1.010~1.025 之间。

(三)粪便检查 ①粪常规:部分病人可见粘液,镜检见少数白细胞。②直接悬滴及制动试验:急性期粪便滴于玻片上,暗视野镜检,可见穿梭状有动力细菌,当滴入霍乱免疫血清 1 滴,运动停止,可作为初筛诊断。对 O₁₃₉ 弧菌,不能制动,换为抗 O₁₃₉ 血清后,则可制动,这种阳性反应出现后,临床需按霍乱诊断及治疗。③涂片染色:粪便粘液絮片直接涂片,革兰染色后,镜下见革兰阴性弧菌,呈鱼群状排列。④培养:粪便接种于碱性蛋白胨水增菌,6~8h 后分离培养,采用的选择性培养基有碱性琼脂,碱性胆盐琼脂,如采用庆大霉素琼脂亚硝酸盐琼脂则选择性更强,培养的生长菌落与葡萄球菌蛋白 A (SPA) 诊断液作玻片凝集,如出现明显凝集,需进一步试验排除假阳性,可作初步报告。以凝集菌落或可疑菌落作普通琼脂的纯培养,供鉴定分型。O₁₃₉ 霍乱弧菌可用分离的细菌与 O₁₃₉ 抗血清进行凝集反应,如为阳性,可诊断为 O₁₃₉ 霍乱弧菌肠炎。⑤免疫荧光菌球法与 PCR 法亦可检出病原菌。

(四)血清学试验 抗菌抗体和抗毒抗体,前者于第 5 病日出现,半月时达峰值,继而下降到 10 个月时恢复正常。慢性带菌者可持续高水平。

【并发症】

(一)急性肾功能衰竭 严重失水,导致休克和肾缺血缺氧后,出现少尿甚至无尿,血尿素氮和肌酐不断上升,如不及时纠正休克,可发生急性肾衰,多发生于病后 7~9d。

(二)低钾综合征及酸中毒 频繁呕吐与腹泻可引起低钾综合征,血钾常低于 3.5mmol/L。临床表现为腹胀,肌张力减退,腱反射迟钝或消失,第一心音低、心律失常、心电图改变。严重泻吐引起酸中毒。

(三)急性肺水肿和急性心力衰竭 由于代谢性酸中毒或大量输注不含碱性液的盐水,且输注速度过快,可诱发急性肺水肿及心衰。

(四)其他 妊娠期患霍乱时,易致流产或早产。

【诊断与鉴别诊断】

(一)诊断标准 符合以下三项中一项者即可诊断为霍乱:①凡有吐泻症状,粪培养有霍乱弧菌生长者;②流行区人群,凡有典型症状,但粪培养无霍乱弧菌生长者,经血清抗体测定效价呈 4 倍增长,亦可确诊为霍乱;③在流行病学调查中,首次粪便培养阳性前后各 5d 内,有腹泻症状者及接触史,可诊断为轻型霍乱。

(二)疑似诊断 符合以下两项中之一项者,可诊断为疑似霍乱:①有典型症状,但病原学检查未确定者应作疑似病例处理;②霍乱流行期间有明显接触史,且发生泻吐症状,不能以其他原因解释者。对疑似病例应填写疑似霍乱报告、隔离、消毒。并每日作粪培养,如三次阴性,且血清学检查 2 次阴性,可否定诊断并作更正报告。

(三)鉴别诊断

1. 急性胃肠炎 一般指细菌性食物中毒感染,可由副溶血性弧菌、金黄色葡萄球菌、蜡样芽胞杆菌等引起,病情急起,先吐后泻,水样或粘液脓血便伴腹痛,且发热与中毒症状明显,但循环衰竭少见。

2. 急性菌痢 由志贺菌属侵袭肠粘膜,引起炎症及溃疡,患者有发热、腹泻、里急后重及排粘脓血便,便次多,便量少。粪检有大量脓细胞,培养有志贺菌生长。

3. 大肠杆菌性肠炎 由产毒素性大肠杆菌(ETEC)引起肠炎或由致病性大肠杆菌(EPEC)引起。发热、恶心、呕吐及腹绞痛、腹泻,排出水样或蛋花样便。粪培养均可有相应的大肠杆菌生长。

【预后】 临床类型、治疗及时合理等与预后密切相关。及时合理治疗,病死率在1%以下。反之,中、重型或治疗不及时,病死率可高达20%;另外,年幼及老年患者或伴并发症者预后差。

【治疗】 霍乱治疗原则:①按肠道传染病隔离,直至症状消失后6d,并隔日粪便培养1次,连续3次,如阴性可解除隔离。②按病人呕吐情况给流质或禁食。③静脉或口服补液并纠正电解质。④对症治疗,辅以抗菌药物或抑制肠道分泌药物。

(一)补液 补充液体和电解质是治疗霍乱的关键环节。原则应早期,快速,足量,先盐后糖,先快后慢,适时补碱,及时补钾。输液总量应包括纠正脱水量和维持量。

1. 静脉补液

(1)静脉补液的种类:有541液、腹泻治疗液、2:1溶液及林格乳酸钠溶液等。通常选用541液,其配制可按0.9%氯化钠550ml,1.4%碳酸氢钠300ml,10%氯化钾10ml加10%葡萄糖140ml的组合比例。

(2)输液量及速度:①轻度失水不必静脉补液,可以口服补液为主,如呕吐不止,难接受口服补液者,则静脉输液3000~4000ml/d,速度在成人起初1~2h宜快速,5~10ml/min。②中度失水,输液量4000~8000ml/d,速度在成人最初2小时内快速静脉输入含糖541溶液或2:1溶液(后种液体应注意钾的补充)2000~3000ml。待血压脉搏恢复正常后,速度减为5~10ml/min,并继续以541溶液静脉输液。入院8~12h内补进入院前累计损失量加上入院后继续损失量和每天生理需要量(成人每天约2000ml),以后即以排出多少补充多少的原则,给予口服补液。③重度失水,输液量8000~12000ml/d,经二条静脉管道输入,先按40~80ml/min速度输液,半小时后速度按20~30ml/min,直至休克纠正为止。以后减慢速度,补足入院前后累计损失量后,继之可按每天生理需要量加排出量原则补液。④儿童患者其粪便含钠量较低而含钾量较高,失水严重,发展快,易发生低血糖昏迷,脑水肿和低钾血症,应及时纠正失水和补充钾盐。轻度失水24h补液量100~150ml/kg,中、重度型失水24h静脉补液各为150~200ml/kg和200~250ml/kg,可用541液。输液速度最初15min内4岁以上儿童,20~30ml/min,婴幼儿10ml/min。若以血浆比重计算,比重每升高0.001,婴幼儿补液量为10ml/kg,于30min内输入总量的40%,余量于4h左右输完。⑤补钾与纠正酸中毒:凡腹泻未止即应补钾,有严重腹泻脱水引起休克、少尿者也应早期应用含钾不甚高的541溶液。酸中毒严重应酌情另加碳酸氢钠纠正之。

儿童低钾患儿按 $100\sim 300\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 氯化钾计算,分4次口服或静脉滴注(浓度应低于 $0.15\%\sim 0.3\%$)。

2. 口服补液 霍乱肠毒素使肠道液体大量排出,但不影响葡萄糖和相伴随的钠离子吸收。故吸收葡萄糖的同时可增加氯化钠及水的吸收。口服补液的配方 1000ml 内含葡萄糖 22g 、 NaCl 3.5g 、 NaHCO_3 2.5g 、 KCl 1.5g ,或第二个配方为葡萄糖 24g 、 NaCl 4g 、 NaHCO_3 3.5g 、枸橼酸钾 2.5g 加水至 1000ml 。口服剂量最初 6h ,成人 $750\text{ml}/\text{h}$,小儿 $250\text{ml}/\text{h}$,以后口服补液总量为腹泻量 1.5 倍。轻型病人全程可口服治疗,重病人纠正低血容量休克后,可继以口服补液。

(二)抗菌药物及抑制肠粘膜分泌药 两者均为辅助治疗。抗菌药物能减少腹泻量,并可缩短吐泻期及排菌期。常用药物有多西环素,成人 200mg ,每日2次,小儿 $6\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,分2次口服,连服 3d 。四环素成人 0.5g ,每日4次。环丙沙星 $0.25\sim 0.5\text{g}$,每日2次。诺氟沙星 0.2g ,每日3次。可选其中之一,疗程为 3d 。近年来有报道对多种抗生素耐药并通过质粒传播,以致对四环素、氨苄西林、卡那霉素、链霉素、复方磺胺甲噁唑等不敏感。 O_{139} 血清型霍乱弧菌对复方磺胺甲噁唑、链霉素耐药,但对四环素、环丙沙星、多西环素、氨苄西林、氯霉素、红霉素等敏感。抗分泌药有氯丙嗪、黄连素等。

(三)并发症的治疗 重症患者经补足液体后,血压仍较低,可加用血管活性药物,如多巴胺、间羟胺。对急性肺水肿及心力衰竭应暂停输液,给予镇静剂,如地西洋(安定)、利尿剂如呋塞米(速尿)及强心剂(如西地兰)。对低钾血症,轻者口服氯化钾或枸橼酸钾,严重者静脉滴注氯化钾。对急性肾功能衰竭者应纠正酸中毒及电解质紊乱,对伴有高血容量、高血钾、严重酸中毒,可采用透析治疗。

【预防】

(一)控制传染源 要切实执行《中华人民共和国传染病防治法》有关甲类传染病的管理规定。加强疫情监测,建立、健全腹泻病门诊,对腹泻病人进行登记和采便培养是发现霍乱病人的重要方法。在霍乱流行时,应加强对车辆、船舶、飞机上旅客的医学观察。对病人应隔离治疗。对接触者应严密检疫 5d ,留粪培养并服药预防,如多西环素 300mg 顿服或诺氟沙星 200mg 每日三次,连服 2d 。

(二)切断传播途径 定期对水体、水产、海产、饮水及外环境做好监测工作,对被污染的衣物用具等消毒处理,做好随时消毒和终末消毒。开展卫生活动,做好饮水消毒,不喝生水,不吃生冷变质食品。严禁用新粪施肥,积极杀蛆、灭蝇及加强卫生教育。

(三)提高人群免疫力 以往曾使用全菌体死菌苗,在普遍接种后,不能防止隐性感染及带菌,发病时病情也未减轻,对 O_{139} 霍乱感染无预防作用,故目前已不提倡应用。应用基因工程技术研制口服菌苗正在研究中。

(干梦九)

第九节 弯曲菌感染

弯曲菌感染(Campylobacter infection)是指由弯曲菌属细菌所致的感染性疾病。人

和动物均可被感染,主要引起腹泻,肠道外器官的局灶感染和菌血症,在已知弯曲菌中引起人感染的最常见细菌有空肠弯曲菌和胎儿弯曲菌。

【病原学】 弯曲菌是一属有动力,无芽胞的革兰阴性逗点状弯曲细菌。到目前为止,已发现 13 种弯曲菌。有些弯曲菌,如胎儿弯曲菌,唾液弯曲菌还可进一步分出亚种。其抗原结构复杂,主要含有 O、H 和 K 抗原。

弯曲菌为微需氧菌,在含 5% 氧气、10% 二氧化碳和 85% 氮气的环境中生长良好。所有弯曲菌能在 37℃ 生长,但空肠弯曲菌的最适生长温度为 42℃。应用含抗生素的选择培养基更适合于空肠弯曲菌的分离。

弯曲菌的抵抗力不强,但耐酸,在低温条件下(4℃)细菌可生存 3~4 周。

【流行病学】

(一)传染源 患者和带菌者是本病的传染源。大多数野生和家养动物,包括家禽、家畜、鸟类均可被弯曲菌感染,引起临床症状,甚至死亡。大多数感染动物可终生带菌成为弯曲菌感染的主要传染源。

(二)传播途径 主要通过污染食物或水,经口传染,也可通过接触传播。

(三)易感人群 普遍易感,在发达国家,发病高峰年龄为 <1 岁婴幼儿和 20~29 岁青年,在发展中国家,发病者主要为 <2 岁儿童,随着年龄增长发病数减少。

(四)流行特征 弯曲菌感染较为常见,在急性肠炎患者中,空肠弯曲菌检出率一般为 5%~14%。全年均可感染和发病,但以夏秋季多见。空肠弯曲菌感染可见于既往健康者,胎儿弯曲菌感染主要发生于机体免疫力低下的患者,如慢性肝病、糖尿病、低丙种球蛋白血症、恶性肿瘤、艾滋病和老年患者。

【发病机制与病理解剖】 空肠弯曲菌感染的发病机制尚不清楚。细菌经口摄入后,通过胃酸屏障到达小肠增殖,借细菌本身的侵袭力(包括鞭毛和细菌表面蛋白质)侵犯肠粘膜,引起肠粘膜损伤。细菌产生的细胞毒素和肠毒素也可能与腹泻有关。空肠弯曲菌主要引起肠粘膜局部病变。一般不侵入血流。肠道病变可发生于空肠、回肠和结肠,主要为非特异性炎症反应,伴中性粒细胞、浆细胞和淋巴细胞浸润。可见肠粘膜水肿、点状出血、浅表溃疡、隐窝脓肿等。胎儿弯曲菌表面被表面蛋白(S 蛋白)组成的荚膜结构所覆盖,使其能耐受补体介导的杀菌和调理作用等防御机制。因此胎儿弯曲菌感染后易引起菌血症和肠道外器官的感染。也易转为慢性或症状反复发作。

【临床表现】

(一)空肠弯曲菌感染 潜伏期 1~7d,平均 3.5d,病情轻重不一,可无症状,也可表现为严重的小肠结肠炎,大多数病人有全身不适、乏力、寒战、发热,体温 38~40℃。局部症状以腹痛、腹泻为主。腹痛多位于脐周或上腹部,呈间隙性绞痛。大便每日 2~10 次不等,大便水样或粘液样,重型病例可有粘液血便。本病病程一般 7~10d,也有长至 6 周者,少数可形成慢性腹泻。

此外,有些病例可出现腹膜炎、胆囊炎、关节炎,阑尾炎等。也可并发溶血性尿毒综合征、多发性神经炎、吉兰-巴雷综合征、脑膜炎、心内膜炎、血栓性静脉炎、泌尿系统感染等。

(二)胎儿弯曲菌感染 多表现为肠道外感染症状,常见临床类型为败血症或菌血

症。也可引起心内膜炎、心包炎、肺部感染、关节炎和其他部位局部感染等。新生儿和老年人可发生中枢神经系统感染,表现为脑膜脑炎、硬脑膜下积液、脑脓肿等。成年人还可表现为脑血管意外、蛛网膜下腔出血。妊娠中期感染,可引起死胎和流产。

【实验室检查】

(一)常规检查 粪便检查可为水样便或粘液血便,镜检可见少量白细胞和红细胞、脓细胞等。血常规中可有细胞总数和中性粒细胞轻度增加。

(二)病原检查

1. 大便涂片直接检查 可经革兰染色或赖特(Wright)染色,在显微镜下可见纤细的S形、螺旋形、逗点或海鸥展翅形等多形性杆菌,也可采用粪便悬滴,暗视野显微镜观察细菌的动力。

2. 大便培养 将粪便接种于选择性培养基上在42℃微氧环境下培养可获得病原菌。

(三)血清学检查 应采取双份血清作凝集试验,检查O、H、K抗体。恢复期血清抗体效价有4倍以上增长者有诊断价值。

【诊断】 可根据流行病学史、腹痛、腹泻系统临床表现进行诊断,确诊有赖于粪便病原学检查。

【治疗】

(一)一般及对症治疗 按消化道传染病隔离,急性期应卧床休息,给予高热量、高营养、易消化的饮食。高热者可予物理降温,腹泻严重并有脱水征患者应补液,维持水和电解质平衡。

(二)病原治疗

1. 空肠弯曲菌感染,应尽早进行治疗,首选红霉素,成人每日0.8~1.0g,小儿每日40~50mg/kg,口服5~7d。也可选用多西环素、四环素、氟喹诺酮类抗生素、氯霉素、磷霉素、氨基糖苷类抗生素等。

2. 胎儿弯曲菌感染,可选用庆大霉素等氨基糖苷类抗生素,或氨苄西林等其他敏感抗生素。对败血症患者应用有效抗生素治疗至少4周。中枢神经系统感染可选用氨苄西林和/或氯霉素治疗,疗程2~3周。

【预防】 注意食品管理和饮水卫生,防止家禽、家畜的粪便污染。作好牛奶消毒和病人排泄物的严格消毒。

(谭德明)

第十节 白 喉

白喉(diphtheria)是由白喉棒状杆菌引起的急性呼吸道传染病。临床特征为咽、喉、鼻等处假膜形成和全身中毒症状,如发热、乏力、恶心、呕吐、头痛等,严重者可并发心肌炎和神经瘫痪。

【病原学】 白喉棒状杆菌(*Corynebacterium diphtheriae*)具明显多形性,呈杆状或稍弯曲,一端或两端稍肥大,两端常见异染颗粒,革兰染色阳性。奈瑟(Neisser)染色菌

体呈黄褐色,颗粒呈黑蓝色,庞(Ponder)氏染色菌体呈淡蓝色,颗粒呈深蓝色。白喉杆菌在含血、血清和鸡蛋的培养基上生长良好。白喉杆菌对热、化学药品抵抗力弱,对干燥、寒冷的抵抗力较强,在各种物品、食品、衣服上可存活数日,在干燥的假膜中可生存3个月,加热58℃10min,直射阳光下数小时即可灭菌。

白喉杆菌侵袭力较弱,但能产生强烈外毒素,是致病主要因素。外毒素为不耐热的多肽,含有A、B两个片段。B片段与粘膜上皮细胞表面的受体结合后,输送有毒性的A片段进入细胞内,A片段可灭活tRNA移位因子(转位酶Ⅱ,EF-2)及延长因子,从而抑制蛋白合成导致细胞死亡。白喉杆菌产生外毒素的能力来自所感染的噬菌体,由噬菌体的产毒基因所控制,无毒力白喉杆菌感染了有产毒基因的噬菌体后可变为有毒株,有毒株在含抗白喉杆菌噬菌体血清的培养基中反复转种后可变为无毒株。

【流行病学】世界各地均有白喉发生,温带较多见,热带较少见。通常散发,偶可形成流行或爆发。全年均可有发病,以秋、冬和初春多见。

(一)传染源 病人和带菌者为传染源。潜伏期末即有传染性,鼻白喉症状轻而带菌时间长,不典型和轻症患者常漏诊,延误诊断,在白喉传播中有重要意义。带菌者可分为恢复期带菌者和健康带菌者,恢复期带菌多不超过12d。单用抗毒素治疗者较联合用抗生素治疗者带菌时间长,伴有链球菌感染、慢性扁桃体炎或咽峡炎者带菌时间长。健康带菌者一般占总人群1%左右,流行时可达10%~20%。

(二)传播途径 飞沫传播为主,亦可经玩具、衣物、用具间接传播,或通过污染的牛奶和食物引起爆发流行,偶可经破损的皮肤、粘膜而感染。

(三)易感人群 人对白喉普遍易感,但不同年龄组差异较大。6个月以下婴儿有来自母体的免疫力,较少发病。2~10岁发病率最高,但近年因计划免疫发病年龄推迟,成人发病明显增多。瑞典成人中50%~70%缺乏对白喉的免疫力,因而形成了1984~1985年的较大流行。俄罗斯自1990年起有白喉爆发流行,1993年1~8月发生5888例,14岁以上者占72%,为60年代以来出现于发达国家中的最大的一次流行,造成该流行的原因是儿童中全程免疫率低,成人中再免疫覆盖率低。我国白喉已属少见,在少数地区性流行中(如阜阳地区),15岁以上青少年患者占85.71%。这是因为儿童中广泛开展计划免疫,对该病有较强免疫力,而成人因多年来白喉发病甚少,几乎无隐性感染,又缺乏人工免疫机会,故对白喉的免疫水平低,易感染而发病。病后有较持久免疫力,可依锡克(Schick)试验判定,阴性者有免疫力,阳性者易感。近年应用间接血凝或EIA测血清抗毒素水平以替代锡克试验。

【发病机制与病理】白喉杆菌侵入上呼吸道粘膜表层组织内繁殖,分泌特殊的外毒素,使局部和周围组织坏死,形成急性假膜性炎症。渗出液富含易凝固的纤维蛋白,将炎症细胞、坏死粘膜组织和白喉杆菌凝固在一起,形成本病的特征性损害——假膜。假膜呈灰白色,有混合感染时呈黄色,伴出血时呈黑色。假膜质地致密,与粘膜下组织紧密粘连,难拭去,勉强剥离可致出血。假膜似多见于扁桃腺、咽、喉、鼻腔,可下延至气管和支气管,引起不同程度呼吸道阻塞。假膜脱落亦能使气管、支气管发生梗阻。

白喉外毒素自局部吸收后,经淋巴和血液到达全身各组织并与组织细胞结合,引起多脏器病理变化,其中以心肌、末梢神经最敏感,肾及肾上腺等处病变也较显著。心肌

早期呈水肿、混浊肿胀及脂肪变性,继而有多发性灶性坏死,炎性细胞浸润及肌纤维断裂,心肌传导组织亦可受累。末梢神经呈中毒性神经炎改变,神经髓鞘呈脂肪变性,随之神经轴断裂,以眼、腭、咽、喉及心脏等神经受损为最常见。肾呈混浊肿胀等间质性肾炎改变,肾上腺混浊肿胀、充血、退行性变,偶可见小出血点。肝可呈脂肪浸润及肝细胞坏死。外毒素吸收量与假膜部位和广泛程度有关。

【临床表现】 潜伏期 1~7d,多为 2~4d。根据假膜部位不同白喉可分为四种类型,发病率依次为咽白喉、喉白喉、鼻白喉和其他部位白喉,成人和年长儿以咽白喉居多,其他类型白喉较多见于幼儿。

(一)咽白喉 为最常见类型,占发病人数 80%,毒血症轻重与白喉外毒素吸收量、治疗早晚及人体的免疫状态密切相关。

1. 轻型 发热及全身症状轻微,局部仅有轻度咽痛,扁桃体稍红,假膜呈点状和小片状,有时无假膜形成,但白喉杆菌培养阳性,流行时此型多见,易漏诊或误诊,应加以注意。

2. 普通型 起病缓慢,有乏力、纳差、恶心、呕吐、头痛、咽痛,轻至中度发热,婴幼儿可出现烦躁、哭闹及流泪。扁桃体中度红肿,其上可见乳白色或灰色片状假膜,可伴有颌下淋巴结肿大及压痛。

3. 重型 全身症状严重,高热、面色苍白、极度乏力、恶心呕吐、脉搏增快,严重者出现血压下降。局部假膜迅速扩大,延及腭弓、上腭、悬雍垂、咽后壁及鼻咽部,甚至口腔粘膜。假膜呈大片状,厚,呈灰色、黄色、污秽灰色,甚至出血而呈黑色。口有腐臭味,颈淋巴结肿大。

4. 极重型 起病急,假膜范围广泛,多呈黑色,扁桃体和咽部高度肿胀,影响呼吸和吞咽,口有腐臭味,颈淋巴结肿大,出现淋巴结周围炎,颈部至锁骨上窝软组织明显水肿,呈现所谓“牛颈”。全身中毒症状严重,高热或体温不升,烦躁不安,呼吸急促,面色苍白,唇指发绀,脉快细弱,血压下降,可有心脏扩大,心律失常或奔马律等,亦可见出血及血小板减少等危重表现。

(二)喉白喉 多为咽白喉向下扩散所致,少数为原发性。原发性者外毒素吸收少,中毒症状轻。起病时呈犬吠样咳嗽,声音嘶哑,甚至失音,吸气性呼吸困难,进行性加重,可见鼻翼扇动,三凹征,口唇发绀,烦躁不安。

(三)鼻白喉 继发者多,由咽白喉扩展而来。原发性鼻白喉少见,因外毒素吸收少全身症状轻,可有张口呼吸、哺乳困难等,局部表现为鼻塞、流浆液血性鼻涕,鼻孔周围皮肤受侵而发红、糜烂或结痂,鼻前庭处可见假膜。

(四)其他部位白喉 其他部位白喉少见,皮肤白喉多见于热带。眼结膜、耳、口腔、外阴、新生儿脐带、食管等处偶可发生白喉,均有局部炎症、假膜形成,但全身症状轻。

【实验室检查】

(一)血象 白细胞总数多为 $(10\sim 20)\times 10^9/L$,中性粒细胞增加。

(二)细菌学检查 于假膜与粘膜交界处取材,涂片染色后镜检可查获白喉杆菌,但与非致病的类白喉杆菌鉴别需行细菌培养和毒力试验。用荧光素标记白喉抗毒素染色,荧光显微镜下检出白喉杆菌即可作出诊断,特异性强,阳性率高,可作为早期诊断手

段。另外,用2%亚硝酸钾液涂于患者假膜上,10~20min后,若假膜变为黑色或深灰色则为阳性,阳性率可达92%,但由于棒状杆菌都有此反应,故需结合临床综合考虑而诊断白喉。

(三)尿常规 可有蛋白尿,中毒症状重者可有红、白细胞及管型。

【并发症】 多为白喉杆菌外毒素引起。最常见为中毒性心肌炎,为本病主要死亡原因。可分为早期和晚期两型。早期(第3~5d)系严重毒血症引起,可于数分钟或数小时内突然死亡;晚期(第5~14d)系心肌病变继而影响周围循环,表现为极度苍白后出现紫绀、腹痛,多见脉搏细弱、脉率减慢、第一心音不清楚甚至消失,心律可完全不规则,血压下降等。周围神经麻痹多发于病程3~4周,以软腭麻痹最常见,其次为眼肌、颜面肌、四肢肌麻痹。另外,可并发其他化脓感染、中毒性肾病、中毒性脑病等。

【诊断与鉴别诊断】 依流行病学资料和临床典型表现,可作出临床诊断,经病原学检测可确诊。咽白喉应与急性扁桃体炎、奋森(Vincent)咽峡炎、鹅口疮及传染性单核细胞增多症时的扁桃体白膜相鉴别。喉白喉应与急性喉炎、变态反应性喉水肿及气管异物鉴别。

【治疗】 使用抗毒素和抗生素治疗后,病死率迅速降低,近年在5%以下。

(一)一般治疗 必须卧床休息三周以上,重者需4~6周。合并心肌炎者绝对卧床,过早活动极易猝死。供足够热量,保持水电平衡,注意口腔护理、室内通气,相对湿度60%为宜。

(二)病原治疗 可有效缩短带菌时间,控制病情,减少并发症。应合用抗毒素和抗生素。

1. 抗毒素 为本病特异治疗手段。白喉抗毒素只能中和血清中游离外毒素,对已与细胞结合的外毒素无效,更不能改变外毒素已造成的损害,故应早期应用。用量不受年龄、体重限制,而按假膜范围大小、中毒症状轻重及治疗早晚而定。轻、中型患者用 $(3\sim5)\times 10^4\text{U}$,重型者 $(6\sim10)\times 10^4\text{U}$ 。病后3~4d为治疗早晚分界,治疗晚者剂量相应加大。喉白喉时剂量适当减少,并应注意抗毒素治疗后假膜很快脱落堵塞气道而窒息的危险。抗毒素肌注后24h达血峰浓度,而静脉注射仅需30min。轻型者可半量静脉滴注,半量肌肉注射。常以抗毒素 $(1\sim2)\times 10^4\text{U}$ 溶于5%葡萄糖100ml静脉滴注,每分钟15滴,无反应可加快滴速。静脉注射抗毒血清量成人不超过40ml,小儿不超过0.8ml/kg,超过此量则抗毒血清中的石炭酸可发生毒害作用。白喉抗毒素为马血清制剂,用前应询问过敏史,并作皮肤过敏试验。过敏者需采用脱敏疗法注射。应用抗毒素后2~3周可出现血清病。

2. 抗生素 可抑制白喉杆菌生长,缩短病程和带菌时间,首选青霉素,80万~160万U,每日2~4次,疗程7~10d。红霉素每日40~50mg/kg也有效。头孢菌素亦可用于治疗本病。

(三)对症治疗 中毒症状重或并发心肌炎者可给予肾上腺皮质激素,必要时用镇痛剂。喉白喉有梗阻或抗毒素应用后假膜脱落堵塞气道者,应行气管切开。国内报道用土牛膝、生地、玄参、麦冬、白术加减辅助治疗,包括重型病例及中毒性心肌炎患者,收到较好效果。

【预防】

(一)管理传染源 隔离病人,病愈后两次咽拭子培养阴性方可解除隔离,不得早于治疗后7d,接触者检疫7d,带菌者可用青霉素或红霉素隔离治疗7d,无效可考虑扁桃体切除。

(二)切断传播途径 病人的鼻咽分泌物及所用物品应进行消毒。

(三)保护易感人群 最重要的环节,按计划免疫程序,3、5、6月龄注射百白破混合制剂。7岁以上儿童首次免疫或保护流行时的易感人群时,可用吸附精制白喉和破伤风类毒素。密切接触的易感者可应用抗毒素1000~2000U,儿童1000U肌内注射行被动免疫,有效预防期2~3周,一月后再行类毒素全程免疫。

(张树林)

第十一节 百日咳

百日咳(pertussis, whooping cough)是由百日咳杆菌所引起的急性呼吸道传染病,以阵发性痉挛性咳嗽,以及咳嗽终止时伴有鸡鸣样吸气吼声为特征。多发生于儿童。本病病程较长,咳嗽症状可持续2~3个月,故名“百日咳”。

【病原学】 病原体是博代菌属(*Bordetella*)的百日咳杆菌,为革兰染色阴性和两端着色较深的短杆菌。本菌初次分离时,常需用甘油、马铃薯和新鲜血液的培养基。百日咳杆菌根据其菌落形态、毒力和抗原性的强弱以及侵袭力的不同,可分为四相:I相,菌落光滑,能溶血,有荚膜,毒力强,抗原性亦强;IV相,菌落大而粗糙,没有荚膜,毒力和抗原性消失,没有致病力;II相和III相为过渡型。由于不同相的抗原性不同,故只有I相菌适于制备百日咳全细胞菌苗。

百日咳杆菌具有以下抗原和物质:外膜蛋白中的凝集抗原,丝状血凝素(FHA)及分子量69 kD的百日咳杆菌粘附素(pertactin),其他毒性物质还包括百日咳外毒素(PT)、不耐热毒素(HLT)、内毒素(ET)、腺苷酸环化酶毒素(ACT)、气管细胞毒素(TCT)和皮肤坏死毒素(DNT)等。目前认为外膜蛋白中的凝集抗原、粘附素、丝状血凝素和外毒素等具有诱导宿主产生保护性抗体作用。

本菌对理化因素抵抗力弱,56℃ 30min或干燥数小时可死亡。对紫外线和一般消毒剂敏感。

【流行病学】 百日咳是世界性疾病,多见于温带和寒带。一般为散发,亦可引起流行。

本病传染源为病人,包括非典型病人和轻型病人。潜伏期末已从呼吸道排菌,传染期主要是发病开始的第1~3周。尤以发病第1周传染性最强。传播途径为飞沫传播,家庭内传播较为多见。人群对百日咳普遍易感,但以幼儿易感性最强。由于母体缺乏足够的保护性抗体传递给胎儿,所以6个月以下婴儿发病率较高,新生儿亦可发病。儿童经菌苗接种若超过12年,其发病率仍可达50%以上。近年来国外报告为数不少的成人百日咳患者。

百日咳病后不能获得终生免疫,目前不少儿童时期的百日咳患者发生第二次感染,

但症状较轻。保护性抗体为 IgA 和 IgG。IgA 能抑制细菌对上皮细胞表面的粘附,而 IgG 具有长期抗毒作用。

【发病机制与病理解剖】百日咳杆菌侵入易感者呼吸道后,首先粘附于呼吸道上皮细胞纤毛上,并不侵入细胞中。细菌在纤毛上繁殖并产生毒素和毒素性物质,引起上皮细胞纤毛的麻痹和细胞变性坏死,以及全身反应。目前认为 69kD 的粘附素和丝状血凝素,在百日咳杆菌粘附于易感者呼吸道上皮细胞时起重要作用。而外毒素在致细胞病变中起重要作用。百日咳外毒素由 5 种亚单位所组成($S_1 \sim S_5$),其中 $S_2 \sim S_5$ 是没有毒性作用的非共价链亚单位,但它能与细胞表面受体结合,而且在 S_1 亚单位移位进入细胞溶质中起作用。 S_1 是具有酶活力的亚单位,进入细胞后能抑制细胞腺苷酸环化酶系统的调节,和抑制鸟苷三磷酸结合蛋白即 G 蛋白的合成,而导致细胞变性、坏死。毒性物质淋巴细胞促进因子进入血流后,能使脾、胸腺和淋巴结等释放淋巴细胞增多,因而白细胞计数和淋巴细胞分类增高。

由于呼吸道上皮细胞纤毛的麻痹和细胞的破坏,使呼吸道炎症所产生的粘稠分泌物排出障碍,潴留的分泌物不断刺激呼吸道神经末梢,通过咳嗽中枢引起痉挛性咳嗽,直至分泌物排出为止。由于长期咳嗽刺激,使咳嗽中枢形成持续的兴奋灶。所以其他刺激如检查咽部,进食等亦可引起痉挛性咳嗽。疾病恢复期或病愈后一段时间内可因哭泣或其他病因引起的上呼吸道感染,诱发百日咳样痉咳。

百日咳杆菌主要引起支气管和细支气管粘膜的损害,但鼻咽部、喉和气管亦可看到病变。主要是粘膜上皮细胞基部有中性粒细胞和单核细胞浸润,并可见细胞坏死。支气管和肺泡周围间质炎性浸润明显。气管和支气管旁淋巴结常肿大。分泌物阻塞支气管时可引起肺不张或支气管扩张。并发脑病者脑组织可有水肿、充血或弥散性出血点、神经细胞变性等。

【临床表现】潜伏期 2~20d,平均 7~10d。临床过程可分三期。

(一)卡他期 从起病至阵发性痉咳的出现,约 7~10d。此期可有低热、咳嗽、喷嚏、流泪和乏力等。咳嗽开始为单声干咳,2~3d 后热退,咳嗽加剧,尤以夜晚为甚。由于本期缺乏特征性症状,如不询问接触史常易漏诊。此期传染性最强,若能及时治疗效果也最好。

(二)痉咳期 病期 2~4 周或更长。此期已不发热,但有特征性的阵发性、痉挛性咳嗽,阵咳发作时连续 10 余声至 20~30 声短促的咳嗽,继而深长的吸气,吸气时由于声带仍处于紧张状态,空气通过狭窄的声带而发出鸡鸣样吸气声。紧接着又是一连串阵咳,如此反复,直至排出大量粘稠痰液及吐出胃内容物为止。痉咳一般以夜间为多,情绪波动、进食、检查咽部等均可诱发痉咳。痉咳发作前可有喉痒、胸闷等不适。患儿预感痉咳来临而恐惧。痉咳发作时儿童表情痛苦,由于脸部充血而脸红耳赤;由于胸腔压力增高影响静脉回流可见颈静脉怒张;此外因腹压增高而大小便失禁。

痉咳频繁者可出现颜面浮肿,因毛细血管压力增高破裂可引起球结膜下出血或鼻出血。由于痉咳时舌向外伸,舌系带与下门齿摩擦而引起系带溃疡。无并发症者肺部无阳性体征。

婴幼儿和新生儿由于声门较小,痉咳后,甚至不发生痉咳就可因声带痉挛使声门完

全关闭,加以粘稠分泌物的堵塞而发生窒息,出现深度紫绀。亦可因脑部缺氧而发生抽搐,称为窒息性发作。此发作常在夜晚发生,若抢救不及时,常可因窒息而死亡。成人及年长儿童可没有典型的痉挛性咳嗽发生。

(三)恢复期 阵发性痉咳次数减少,鸡鸣样吸气声消失,咳嗽终止时不伴呕吐。一般持续2~3周后咳嗽好转。若有并发症,病程相应延长。

【实验室检查】

(一)血象检查 发病第一周末白细胞计数和淋巴细胞分类计数开始升高。痉咳期白细胞一般为 $(20\sim 40)\times 10^9/L$,最高可达 $100\times 10^9/L$ 。淋巴细胞分类一般60%以上,亦有高达90%以上。继发感染者中性粒细胞增高。

(二)血清学检查 ELISA检测特异性IgM,可作早期诊断。目前认为以纯的百日咳杆菌外毒素作抗原的检测方法敏感性和特异性均高于超声粉碎的百日咳杆菌抗原或外膜蛋白作抗原的检测。

(三)细菌学检查 目前认为鼻咽拭培养法优于咳碟法。亦有认为鼻咽吸出物培养优于鼻咽拭培养。

(四)分子杂交与PCR检查 应用百日咳杆菌克隆的基因片段或百日咳杆菌部分序列,对百日咳患者的鼻咽吸出物进行分子杂交或PCR检查,特异性和敏感性均很高,且可作快速诊断。

【并发症】

(一)支气管肺炎 这是最常见并发症,为继发感染所致。患儿持续高热、呼吸浅而快,肺部出现啰音。阵发性痉咳常常停止。

(二)肺不张 常发生在病情较重的病人,多见于肺中叶和下叶。由于分泌物不易从肺中、下叶引流所致。诊断主要依靠X线检查。

(三)肺气肿及皮下气肿 由于支气管或细支气管被粘稠分泌物部分堵塞以及痉咳所致的肺泡内高压,可导致肺气肿。若肺泡撕裂则引起肺间质气肿,气体通过气管前筋膜下至颈部皮下,严重者可达脸部及胸部皮下引起气肿。

(四)百日咳脑病 为最严重的并发症,主要发生于痉咳期。表现为惊厥或反复抽搐,亦可出现高热、昏迷或脑水肿。处理不及时常危及生命,此乃痉咳导致脑缺氧或颅内出血所致。

【诊断与鉴别诊断】 卡他期应注意询问接触史,若体温下降后咳嗽反而加剧,尤以夜间为甚且无明显肺部体征者应考虑百日咳的诊断。结合白细胞计数和淋巴细胞分类明显增高可以作出临床诊断。确诊需靠细菌学或血清学检查。痉咳期患者诊断一般无困难,但需与以下疾病鉴别。

(一)百日咳综合征 由副百日咳杆菌、腺病毒或呼吸道合胞病毒、沙眼衣原体等引起,主要依靠病原体分离或血清学进行鉴别。

(二)肺门淋巴结、胸腺肥大等压迫气管或支气管引起阵咳,鉴别依靠X线拍片。

(三)痉挛性支气管炎和喉、气管异物等可发生阵咳,需注意鉴别。

【预后】 1岁以下婴儿,特别是3个月以下婴儿预后差。并发百日咳脑病、支气管肺炎者预后差。

【治疗】

(一)一般治疗和对症治疗 按呼吸道传染病隔离,保持室内安静、空气新鲜和适当温度、湿度。半岁以下婴儿常突然发生窒息,应有专人守护。痉咳剧烈者可给镇静剂,如苯巴比妥钠、安定等。沙丁胺醇(嗽必妥, salbutamol)亦能减轻咳嗽,可以试用。

(二)抗菌治疗 卡他期应用抗生素治疗可以减轻或阻断痉咳。首选为红霉素,每日 30~50mg/kg。复方磺胺甲噁唑亦可选用(每片 TMP 8mg/kg 及 SMZ 40mg/kg)。疗程 14~21d。

(三)肾上腺皮质激素与高价免疫球蛋白治疗 重症幼婴可应用泼尼松每日 1~2mg/kg,能减轻症状,疗程 3~5d。亦可应用高价免疫球蛋白,有报告应用含百日咳外毒素和丝状血凝素抗体的高价免疫球蛋白,能减少痉咳次数和缩短痉咳期。

(四)并发症治疗 肺不张并发感染给予抗生素治疗。单纯肺不张可采取体位引流,必要时用纤维支气管镜排除堵塞的分泌物。百日咳脑病发生惊厥时可应用苯巴比妥钠每次 5mg/kg 肌肉注射或安定每次 0.1~0.3mg/kg 静脉注射。出现脑水肿时静脉注射甘露醇每次 1~2g/kg。

【预防】

(一)菌苗 目前常用白喉、百日咳、破伤风三联制剂,每月注射 1 次,共 3 次。若百日咳流行时,可提前至出生后 1 个月接种。此外对密切接触的曾注射过菌苗的 7 岁以下儿童,可以加强注射一次菌苗。菌苗接种后有效免疫期为 4 年。鉴于百日咳菌苗接种后极少数可发生休克和惊厥,因此出生时有外伤史、过敏史、有精神神经疾病家族史和急性感染时,均不宜作菌苗注射。目前国外研制的含有百日咳外毒素、69kD 粘附素和丝状血凝素的无细胞菌苗,没有以上副作用,目前正在扩大试验。

(二)药物预防 对没有免疫力又有百日咳接触史的婴幼儿可以进行药物预防,其中包括红霉素或复方磺胺甲噁唑。用药时间 7~10d。

(罗端德)

第十二节 炭 疽

炭疽(anthrax)为一种炭疽杆菌引起的动物传染病,牛、羊、猪、犬等家畜极易受染。通过接触受染的动物及污染的畜产品和从外周污染环境吸入而传染人类。经接触、吸入、食入等方式发生皮肤炭疽、肺炭疽和肠炭疽。皮肤炭疽最常见。肺炭疽虽较罕见,但病情严重,病死率很高。

【病原学】 炭疽杆菌为粗大的革兰染色阳性杆菌,长 5~10 μ m,宽 1~3 μ m,无鞭毛,可形成荚膜,镜下形态呈竹节状。在体外环境下形成芽胞,并可在土壤及畜产品中存活数年。炭疽杆菌在普通培养基上,于 35~37 $^{\circ}$ C 有氧条件下,即可良好生长。对紫外线、加热及常用消毒剂均十分敏感,但如形成芽胞则具有很强的抵抗力,一般消毒方法均不能将其杀死。炭疽杆菌具有毒力很强的外毒素,可引起组织水肿和出血,亦可导致全身毒血症。本菌在体内形成荚膜后,亦可受保护不被机体的吞噬细胞所吞噬。

【流行病学】

(一) **传染源** 主要为牛、羊、猪、犬等受染的家畜。人与人间的传播尚未确定。

(二) **传播途径** 直接接触病畜和污染的皮、毛、肉等畜产品,可感染皮肤炭疽。肺炭疽多在接触皮毛或灰尘时吸入炭疽杆菌的芽胞所致。而进食未充分烹饪的带菌肉食可引起肠炭疽。

(三) **人群易感性** 人群普遍易感。感染后可获较持久的免疫力。

(四) **流行特征** 由于人类对炭疽杆菌感染的敏感性较低,故尚未发现本病的流行,多为散发病例报道。感染多发生于牧民、农民、兽医、屠宰及皮毛加工工人等特定职业人群。在发展中国家,一般未进行预防接种,对家畜管理很差的情况下,终年都有一定数量的散发病例。而在发达国家偶然发生的病例,则多为受畜产品上的芽胞感染所致。

【发病机制】 炭疽杆菌的毒力取决于其产生的外毒素和其形成的抗吞噬作用的多聚二谷氨酸荚膜。已克隆出3种炭疽杆菌的外毒素,即蛋白抗原、水肿因子、坏死因子。蛋白抗原与水肿因子联合作用可降低中性粒细胞的功能,使人体对炭疽杆菌更加敏感,可造成局部受染和发生水肿。蛋白抗原与坏死因子联合,可迅速引起细胞坏死。但分别单独给予动物则不引起反应。

炭疽杆菌不能侵入完整的皮肤。但当炭疽杆菌侵入伤口及破损皮肤后,芽胞即复苏繁殖,产生外毒素和形成抗吞噬的荚膜。外毒素直接引起局部组织水肿、出血、坏死,并可同时引起全身毒血症。抗吞噬的荚膜亦使细菌更易于扩散,引起邻近淋巴结炎,甚至侵入血流发生败血症。侵入肺部及肠道的炭疽杆菌,引起严重的肺炎和急性肠炎。除同时侵犯相应的局部淋巴结外,两者均易于侵入血循环引起炭疽败血症。细菌可进而扩散全身,引起各组织器官的炎症。其中最重要的为脑膜炎、血源性肺炎、出血性心包炎及胸膜炎,严重者可并发感染性休克。

炭疽感染的组织病理特征为出血性浸润、坏死和周围水肿。血性渗出物与坏死组织在局部形成特征性的焦痂。肺炭疽的病理改变为出血性小叶性肺炎。肠炭疽的病变多发生于回盲部,肠壁发生出血性炎症,极度水肿,最终形成溃疡。上述病变部位均可查见炭疽杆菌。

【临床表现】 潜伏期1~5d。肺炭疽可短至12h,肠炭疽亦可于24h内发病。

(一) **皮肤炭疽** 约占炭疽病例的95%。多发生于暴露的皮肤,如面、颈、肩、上下肢等。起始在皮肤破损处出现小的痒丘疹,数日后发展为含有血性液体的水疱,内含大量的炭疽杆菌。周围组织明显肿胀。水疱破溃后形成溃疡,在坏死溃疡周围有水疱围绕,血性分泌物在溃疡表面形成数厘米的黑色结痂。除感觉微痒外,无明显疼痛及触痛。周围组织水肿可十分明显,在病变广泛时,可因大量水分渗入皮下而出现血容量不足。黑痂经1~2周后脱落,留下肉芽组织形成疤痕。全身症状有发热、不适、肌痛、头痛。局部淋巴经常肿大。重症病例可并发败血症,进而侵犯脑膜引起脑膜炎。皮肤炭疽预后较好,在适当治疗下病死率<1%。如未及时获得治疗,常出现严重并发症,病死率可达25%。

(二) **肺炭疽** 吸入性肺炭疽极为罕见,临床亦较难诊断。通常起病较急,出现低热、干咳、身痛、乏力等流感样症状。经2~4d后症状加重,出现高热、咳嗽加重、痰呈血性,同时伴胸痛、呼吸困难、发绀和大汗。肺部出现啰音及喘鸣。X线胸片显示纵隔增

宽,支气管肺炎和胸腔积液表现。患者常并发败血症、休克、脑膜炎。在出现呼吸困难后1~2d内死亡。虽经积极治疗,病死率仍高达80%~100%。

(三)肠炭疽 亦较少见。起病为剧烈腹痛、腹泻、呕吐,大便为水样。严重病例继之高热,血性大便,可出现腹膜刺激症及腹水。本型亦常并发败血症,因中毒性休克死亡。病死率为25%~75%。

(四)口咽部感染 当口咽部感染炭疽,出现严重的咽喉部疼痛,颈部明显水肿,局部淋巴结肿大。水肿可压迫食管引起吞噬困难,压迫气道可出现呼吸困难。

肺炭疽、肠炭疽及严重皮肤炭疽常侵入血循环引起败血症。此时除局部症状加重外,患者全身中毒症状加重,并因细菌全身扩散引起血源性炭疽肺炎、炭疽脑膜炎等严

离应直至临床痊愈。

个人的卫生防护,对职业性接触家畜及畜产品者十分重要。通常要求穿工作服及戴口罩手套。炭疽菌苗有一定预防效果。此种减毒活菌苗不能注射,用0.1ml皮肤划痕接种,每年接种一次,主要对易感的有关职业人员。新一代的炭疽菌苗正在研制中。

(雷秉钧)

第十三节 布氏杆菌病

布氏杆菌病(brucellosis)又称波浪热,是布氏杆菌所引起的,以长期发热、关节疼痛、肝脾肿大和慢性化为特征的传染病。

【病原学】布氏杆菌是一组球杆状的革兰阴性菌。根据储存宿主和生化反应的不同,布氏菌属可分为6个种。即羊布氏杆菌(*Br. melitensis*)、牛布氏杆菌(*Br. abortus*)、猪布氏杆菌(*Br. suis*)、犬布氏杆菌(*Br. canis*)、绵羊附睾布氏杆菌(*Br. ovis*)及沙林鼠布氏杆菌(*Br. neotomae*)。其中前3种又可分16个生物型。本菌属分型对临床和流行病学有重要意义。其中羊布氏杆菌致病力最强,感染后临床症状重。猪布氏杆菌次之。

布氏杆菌属生长繁殖时需要多种氨基酸及维生素,少数菌种培养时需加5%~10%CO₂。一般生长缓慢,从人体内分离细菌时常需1周以上,有时需1个月。本菌含有20余种蛋白抗原和脂多糖。其中脂多糖(内毒素)在致病中起重要作用。由于各型之间具有共同抗原。因此可用毒力弱的菌株制备弱毒活菌苗。

本菌属对紫外线、热和常用消毒剂敏感,3%漂白粉和甲酚皂数分钟内能杀灭。但在自然环境中生活力强,在奶及乳制品、皮毛、冻肉等中能长时间生存。

【流行病学】本病为全球性疾病。我国主要流行于内蒙、吉林、黑龙江和新疆、西藏等牧区。其他各省均有病例发生。我国流行的布氏杆菌属主要为羊布氏杆菌,次为牛布氏杆菌,猪布氏杆菌仅见于广西和广东个别地区。

(一)传染源 主要为病畜,包括绵羊、山羊、黄牛、水牛、奶牛及猪。其他动物如狗、鹿、马、骆驼等亦可为传染源。

(二)传播途径 病原菌主要通过体表皮肤粘膜的接触进入人体,如接产羊羔、屠宰病畜、剥皮、挤奶等接触;此外亦可经消化道,如进食含布氏杆菌的生奶、奶制品或被污染的饮水和肉类而感染;吸入被布氏杆菌污染的尘埃而感染的气溶胶传播亦为传播途径之一。

(三)易感性 人群普遍易感,病后有一定的免疫力。

【发病机制与病理解剖】本病发病机制较为复杂,细菌和毒素作用,以及变态反应均不同程度地在发病中起作用。

侵入人体的布氏杆菌经淋巴管进入局部淋巴结,在此大量繁殖成为原发病灶。当大量病原菌冲破淋巴屏障进入血流则成为菌血症。在血流中生长繁殖的布氏菌,受机体多种免疫因素作用,菌体破坏释放出内毒素和其他物质,导致毒血症的出现。部分病原菌被单核-吞噬细胞吞噬后可在其中繁殖,并随血流播散至全身各部位(主要是肝、

脾、骨髓和肾等处)进一步繁殖,引起组织细胞的变性、坏死。病原菌可以多次进入血流引起临床症状反复加重。当病灶部位的T淋巴细胞被细菌致敏并再次接触抗原后,能释放细胞因子,趋化和激活巨噬细胞聚集于布氏杆菌周围,不断吞噬和杀灭布氏杆菌,形成包裹感染灶的肉芽肿。未被巨噬细胞清除的布氏杆菌,可以寄生于单核-吞噬细胞内,在一定情况下大量繁殖,并再次冲破所寄生细胞,引起复发。

本病所累及的组织器官很广泛,但以单核-吞噬细胞系统、骨关节系统、神经系统等常见。初期为炎性细胞渗出,组织细胞变性、坏死。亚急性和慢性期为组织细胞增生,肝、脾、淋巴结等处能见增殖性结节和肉芽肿。慢性期部分病人肉芽组织发生纤维硬化性变,临床则出现后遗症。

【临床表现】 潜伏期一般1~3周(3d至数月)。临床上可分为急性期和慢性期。

(一)急性期 多缓慢起病,少数突然发病。主要表现:

1. 发热 热型不一,以不规则热多见,典型的波浪热已不多见。不同菌种的感染,热型不同。羊布氏杆菌感染发热明显,牛布氏杆菌感染低热者多。患者高热时可无明显不适,但体温下降后自觉症状加重,这种发热与其他症状相矛盾的现象,有一定诊断意义。此外尚可存在脉搏体温分离,呈相对缓脉现象。

2. 多汗 是本病主要症状之一,患者发热或不发热,亦有多汗。大量出汗后可发生虚脱。

3. 关节疼痛 为关节炎所致,常在发病之初出现,亦有发病后1个月才出现者。多发生于大关节如膝、腰、肩、髋等关节。关节炎可分两类;一类为感染性,常累及一个关节,滑囊液中可以分离出布氏杆菌。另一类为反应性,常为多关节炎。疼痛性质初为游走性、针刺样疼痛,以后疼痛固定在某些关节。除关节炎外,可有滑膜炎、腱鞘炎和关节周围软组织炎。

4. 神经系统症状 以神经痛多见,常有坐骨神经痛和腰骶神经痛。少数可发生脑膜脑炎、脊髓炎等。

5. 泌尿生殖系统症状 可发生睾丸炎、附睾炎、前列腺炎、卵巢炎、输卵管炎及子宫内膜炎。尚可发生特异性乳腺炎,表现为乳腺浸润性肿胀而无压痛。此外尚有少数患者可发生肾炎、膀胱炎等。

6. 肝脾及淋巴结肿大 约半数患者可出现肝肿大和肝区疼痛。牛布氏杆菌感染者肝损害为非特异性肝炎或肉芽肿,未经治疗可发展为肝硬化。猪布氏杆菌感染则常引起肝化脓性变。脾多为轻度肿大。淋巴结肿大与感染方式有关,经口感染者以颈部、咽后壁和颌下淋巴结肿大为主,接触性传染者多发生在腋下或腹股沟淋巴结。有时腹腔或胸腔淋巴结亦可受累。肿大的淋巴结一般无明显疼痛,可自行消散,亦有发生化脓、破溃而形成瘰管者。

急性期布氏杆菌病患者经抗菌治疗后,约有10%以上复发。复发常发生于急性感染后数月,亦有发生于治疗后2年者。这可能是寄生于细胞内的细菌,逃脱了抗生素和宿主免疫功能的清除。在流行区,有时复发与再感染不易区别。

(二)慢性期 病程长于1年者为慢性期。本期可由急性期没有适当治疗发展而来,也可无明显急性病史发现时已为慢性。主要表现为疲乏无力,有固定的或反复发作

的关节和肌肉疼痛,可存在骨和关节的器质性损害。此外常有精神抑郁、失眠、注意力不集中等精神症状。

慢性期可分两型:①慢性活动型:体温正常或有低热,症状和体征反复发作并逐渐加重。血清学检查阳性。②慢性相对稳定型:体温正常,体征和症状仅因气候变化或劳累过度而加重者。

【实验室检查】

(一)血象 白细胞计数正常或减少,淋巴或单核细胞增多。部分患者有血小板减少。

(二)病原菌培养 主要取血或骨髓作培养,后者阳性率高于前者。淋巴腺组织、脓性物或脑膜炎患者的脑脊液培养亦常有阳性结果。本菌培养需特殊培养基。此外细菌生长缓慢,需10日以上方可获阳性结果。

(三)血清学检查

1.凝集试验 标准的是血清试管凝集法(SAT)或孟加拉玫瑰红平板凝集试验(RBPT),主要检测特异性IgM和IgG。后者操作简便,常用于普查。前者常用于诊断,滴度 $\geq 1:160$ 有意义。

2.ELISA法 检查各类Ig抗体,敏感性高。包括Dags-ELISA等。

3.其他免疫学试验 包括免疫荧光抗体检测、2-巯基乙醇(2-ME)试验、抗人球蛋白试验(Coomb's test)、RIA等。

以上血清学试验,均不同程度地存在与其他细菌感染的交叉反应,如霍乱弧菌、结核杆菌、土拉伦菌及耶尔森菌等感染。因此诊断时应注意结合临床表现和流行病史进行分析。

(四)PCR技术 近年来开展PCR检测布氏杆菌DNA,能快速、准确作出诊断。

【诊断与鉴别诊断】 急性典型病例诊断较容易,慢性患者诊断较为困难。

(一)流行病学史 包括流行地区有接触羊、猪、牛等家畜或其皮毛,饮用未消毒的羊奶、牛奶等流行病史,对诊断有重要参考意义。

(二)临床表现 急性期有发热、多汗、关节疼痛、神经痛和肝脾、淋巴肿大等。慢性期有神经、精神症状,以及骨、关节系统损害症状。

(三)实验室检查 血、骨髓或其他体液等培养阳性或PCR阳性可以确诊。血清学检查阳性,结合病史和体征亦可作出诊断。

急性期需与风湿热、伤寒、痢疾、败血症、结核病等鉴别。慢性期主要与骨、关节损害疾病及神经官能症等鉴别。

【预后】 本病一般预后良好。大多数患者即使不经治疗亦有自愈倾向。未经抗生素治疗者一般1~3个月内可康复,但易复发。及时治疗者病程大为缩短。死亡原因主要是心内膜炎、严重的神经系统并发症等。少数病例可遗留关节病变和肌痉挛,使肢体活动受限。

【治疗】

(一)急性期

1.一般治疗和对症治疗 包括卧床休息,补充维生素和水分。高热患者应用物理

降温。头痛、关节疼痛剧烈者应用镇痛剂。中毒症状明显和睾丸炎严重者,可适当应用肾上腺皮质激素。

2. 病原治疗 布氏杆菌可在细胞内生长,因此病原治疗的抗菌药物应选择能进入细胞内的药物。为提高疗效,减少复发和防止耐药菌株的产生,一般采取联合用药和多疗程疗法。

WHO推荐多西环素 200mg/d 和利福平 600~900mg/d 联用,疗程 6 周。亦有认为多西环素 200mg/d 6 周加氨基糖苷类如链霉素 1 g/d 肌肉注射 2 周,效果亦佳。此外喹诺酮类,有很好的细胞内渗透作用,亦可应用。

复方磺胺甲噁唑(TMP-SMZ)能渗透到细胞内,对急性期患者退热较快。常用剂量为每日 4~6 片(每片含 TMP 80 mg,SMZ 400 mg),分 2 次口服。连服 4~6 周。布氏杆菌脑膜炎患者可以应用第三代头孢菌素与利福平联用。

(二)慢性期 治疗较为复杂,应包括病原治疗、脱敏治疗及对症治疗。

1. 病原治疗 急性发作型、慢性发作型、慢性活动型、具有局部病灶或细菌培养阳性的慢性患者,均需病原治疗。方法同急性期。

2. 菌苗疗法 目前认为被布氏杆菌致敏的 T 淋巴细胞是引起机体损害的基础。少量多次注射布氏杆菌抗原使致敏 T 细胞少量多次释放细胞因子,可以避免激烈的组织损伤而又消耗致敏 T 细胞。

临床上一般应用布氏杆菌菌体疫苗、溶菌素和水解素,布氏杆菌酚不溶性组分或去除部分内毒素的布氏菌疫苗,用于皮下、肌肉或静脉注射。静脉注射的不良反应较大。有神经、心肌、肝、肾损害者忌用。

3. 对症治疗 包括理疗等。

【预防】 包括隔离病人、治疗病畜。加强畜产品的卫生监督,做好个人防护和职业人群防护。对有可能感染本病的易感者进行菌苗预防接种。家畜亦可进行菌苗免疫。

(罗端德)

第十四节 鼠 疫

鼠疫(plague)是鼠疫耶尔森菌引起的自然疫源性疾病。主要通过染菌的鼠蚤为媒介,经人的皮肤传入引起腺鼠疫;经呼吸道传入发生肺鼠疫,均可发展为败血症,传染性强,病死率高,是危害人类最严重的烈性传染病之一,属国际检疫传染病。我国将其列为法定甲类传染病之首。

在世界历史上,鼠疫曾发生三次大流行,死亡人数以万计,直至 80 年代的 10 年中,全世界报告的人间鼠疫病例仍达 8544 例,病死率高达 11.5%。我国鼠疫疫源地分布广,面积大,但控制人间鼠疫卓有成效,80 年代的发病数仅占亚洲病例的 5%。90 年代以来,世界上鼠疫的病情相当活跃,1994 年印度发生震惊世界的鼠疫流行,不难看出,人间鼠疫正处于自然周期性复发的边缘,应予足够重视。

【病原学】 鼠疫耶尔森菌为两端钝圆,两极浓染椭圆形小杆菌。长 1~1.5 μ m,宽 0.5~0.7 μ m。革兰染色阴性,无鞭毛、无芽胞,不活动,在动物体内或在弱酸性含血的

湿润培养基上可形成荚膜。在普通培养基上生长缓慢。在陈旧的培养基或化脓性病灶中呈多形性。培养的最适温度为 28~30℃,培养基最适酸度为 pH6.9~7.2,通常需 24h 便可形成典型的灰白或淡青色半透明中间隆起的小菌落。

鼠疫耶尔森菌菌体含有内毒素,并能产生鼠毒素和一些有致病作用的抗原成分,已证实有 19 种抗原,即 A~K、N、O、Q、R、S、T、V、W,主要有 FI(Fraction 1)抗原和与毒力有关的 V、W 抗原。

内毒素为一种类脂多糖,其所致的病理变化主要是末梢血管损伤、肾小管损伤和肝脏脂肪变性。

鼠毒素为一种可溶性蛋白质,由 18 种氨基酸组成,其对小鼠和大鼠均有较强的毒力,而对豚鼠、家兔、猴等则无毒性,故称之为“鼠毒素”,所致的病理变化主要作用于末梢血管,导致血液浓缩和休克;肝脏出现脂肪变性和局部的出血坏死性病变。

FI 抗原为鼠疫耶尔森菌的包膜抗原(envelope antigen),是蛋白质的多糖复合物,具有高度的特异性和免疫原性,产生的相应抗体具有保护作用。

V 和 W 抗原在含有半乳糖葡萄糖酸盐的牛心浸液培养基中为其最适产生条件。V 抗原是蛋白质;W 抗原是类脂蛋白,均具强力的抗吞噬作用。所有毒力型鼠疫耶尔森菌株都具有 V 和 W 抗原,不具 V 和 W 抗原的菌株为无毒株。

FI 及 V、W 抗原的有无与温度密切相关,在蚤肠中(25℃ 环境)查不到该前述抗原;当蚤叮咬动物,鼠疫耶尔森菌进入 37℃ 环境后,则可产生 FI 和 V、W 抗原。

鼠疫耶尔森菌能分解葡萄糖、甘露醇、麦芽糖和果糖,产酸不产气。不能分解乳糖、蔗糖和尿素,不产生吲哚,过氧化氢酶反应阳性。MR 反应(methyl red reaction)阳性,伏-普二氏(VP)反应(Voges Proskauer reaction)阴性。

该菌对外界抵抗力较弱,对干燥、热和一般消毒剂均甚敏感。阳光直射、100℃ 1min、5% 甲酚皂溶液、5%~10% 氯氨等均可致细菌死亡。但在潮湿、低温与有机物内存活时间则较久,在痰和脓液中可存活 10~20d,在蚤粪中可存活 1 个月,在尸体中可活数周至数月。

【流行病学】

(一)传染源 主要是鼠类和其他啮齿动物。其他如猫、羊、兔、骆驼、狼、狐等也可能成为传染源。肺鼠疫病人是人间鼠疫的重要传染源。带菌者(包括健康带菌和恢复期带菌)作为传染源的可能性亦应引起重视。

主要储存宿主以旱獭和黄鼠最为重要,由于它们是冬眠啮齿类动物,感染后可越冬至翌春发病,再感染幼鼠,对鼠的自然疫源的形成和鼠疫耶尔森菌种族延续均起重要作用。褐家鼠是次要储存宿主,但却是人间鼠疫的主要传染源。

(二)传播途径

1. 经鼠蚤传播 通过蚤为媒介,构成“啮齿动物→蚤→人”的传播方式是主要传播途径。主要的媒介是鼠蚤,如旱獭的长须山蚤(*Oropsylla silantiewi*)、沙鼠的沙鼠客蚤(*Xenopsylla gerbilli*)、田鼠的原双蚤(*Amphipsylla primalis*)以及家鼠的印鼠客蚤(*Xenopsylla cheopis*)等 10 余种蚤类都是主要的传播媒介。蚤类吸入含病菌的鼠血后,其中的鼠疫耶尔森菌在其前胃内大量繁殖,形成菌栓堵塞消化道,当在叮咬其他鼠或人

时,吸入的血受阻反流,病菌亦随之侵入构成感染。蚤粪亦含病菌,可因搔痒通过皮肤伤口侵入人体。

2. 经皮肤传播 剥食患病啮齿类动物的皮、肉或直接接触病人的脓血或痰,经皮肤伤口而感染。在自然疫源地得到某种程度控制情况下,尤其首发病例,由于猎取旱獭等经济动物而经皮接触感染,更具重要意义。

3. 呼吸道飞沫传播 肺鼠疫病人痰中的鼠疫耶尔森菌可借飞沫构成“人→人”之间的传播,并可引起人间的大流行。一般情况下腺鼠疫并不造成对周围的威胁。

(三) 人群易感性 人对鼠疫耶尔森菌普遍易感,并可为隐性感染。病后可获得持久免疫力,但轻症鼠疫容易被治愈,病后免疫不充分。预防接种可使易感性降低。接受过预防接种者与患者密切接触,常发生隐性感染。通过咽培养可查出鼠疫耶尔森菌。

(四) 流行特征

1. 流行情况 人间鼠疫耶尔森菌感染在世界上以非洲、亚洲、美洲发病最多。亚洲主要在越南、尼泊尔、缅甸、印度、俄罗斯和蒙古有流行或病例发生。我国主要发生在云南和青藏高原。据“八五”期间(1991~1995年)对全国20个鼠疫重点监测点监测结果:共检动物81673头,查蚤47536只,分别分离鼠耶尔森菌208株,和130株,鼠洞道土分离出1株,共分离出339株。人间鼠疫共116例,死亡26例,发病最多是滇西黄胸鼠疫源地和青藏高原喜马拉雅旱獭疫源地。

2. 鼠疫自然疫源地 世界各地尚存在许多鼠疫的自然疫源地,鼠间感染长期持续存在,呈反复的流行与静止交替,随时对人类构成威胁。

3. 人间鼠疫与鼠间鼠疫的关系 人间鼠疫流行,恒发生于动物间鼠疫之后。首先是野鼠间鼠疫流行,再由野鼠传至家鼠,家鼠患病后大批死亡,鼠蚤离开死鼠另找新的宿主,人被叮咬而被感染。

4. 季节性 人间鼠疫多发生在夏秋季,这与鼠类繁殖活动有关。

5. 职业性 人间鼠疫首发病例常与职业有关,如狩猎者等。

【发病机制与病理解剖】 鼠疫耶尔森菌经皮肤侵入后,经淋巴管至局部淋巴结引起剧烈的出血坏死性炎症反应,此即“腺鼠疫”。鼠疫耶尔森菌经血液循环进入肺组织,则引起“继发性肺鼠疫”。由呼吸道排出的鼠疫耶尔森菌通过飞沫传入他人体内。则可引起“原发性肺鼠疫”。各型鼠疫均可发生鼠疫败血症。

鼠疫的基本病理改变为淋巴管、血管内皮细胞损害和急性出血坏死性炎症。腺鼠疫表现为淋巴结的出血性炎症和凝固性坏死;肺鼠疫肺部病变以充血、水肿、出血为主;鼠疫败血症则全身各组织、脏器都可有充血、水肿、出血及坏死改变。

【临床表现】 潜伏期:腺鼠疫多为2~5d(1~8d)。原发性肺鼠疫数小时至3d。曾经接受预防接种者,可长达9~12d。

起病急骤,畏寒发热,体温迅速升至39~40℃,伴恶心呕吐、头痛及四肢痛,颜面潮红、结膜充血、皮肤粘膜出血等。继而可出现意识模糊、言语不清、步态蹒跚、腔道出血及衰竭和血压下降等。临床分有腺鼠疫、肺鼠疫和败血症型鼠疫等,它们各具其特征性表现:

(一)腺鼠疫 最为常见,好发部位依次为腹股沟淋巴结(约占70%)、腋下淋巴结(约占20%)和颈部淋巴结(约占10%),多为单侧。病初即有淋巴结肿大且发展迅速,淋巴结及其周围组织显著红肿热痛,以病后2~3d最重。若治疗及时,淋巴结肿可逐渐消退,治疗不及时,1周后淋巴结很快化脓、破溃,常可发展为败血症或肺鼠疫。

(二)肺鼠疫 既可是原发性,亦可为继发于腺鼠疫患者。原发肺鼠疫起病急,寒战高热、胸痛、呼吸促迫、发绀、咳嗽、咳痰,痰为粘液或血性泡沫状,肺部仅可闻及散在的湿啰音或轻微的胸膜摩擦音,显得较少的肺部体征与严重的周身症状不相称。X线检查呈支气管肺炎改变。常因心力衰竭、出血、休克而危及生命。

(三)败血症型鼠疫 亦称鼠疫败血症。为最凶险的一型。多继发于肺鼠疫或腺鼠疫。原发鼠疫败血症亦称暴发型鼠疫,但少见。继发性者病初有肺鼠疫或腺鼠疫的相应表现而病情进一步加重。主要表现为高热寒战、谵妄或昏迷,进而发生感染性休克、DIC及广泛皮肤出血和坏死等。肺鼠疫与败血症鼠疫因发绀和皮肤出血坏死,死亡后皮肤呈黑色,故有“黑死病”之称。

(四)其他类型鼠疫 如皮肤鼠疫、肠鼠疫、眼鼠疫、脑膜型鼠疫、扁桃体鼠疫等,均少见。

【实验室检查】

(一)细菌学检查

1. 细菌培养 根据不同情况,分别取材于动物的脾、肝等脏器或患者的淋巴结穿刺液、脓、痰、血、脑脊液等,用血琼脂平板、肉汤等培养基均可分离出鼠疫耶尔森杆菌,进一步鉴定用生化反应、噬菌体裂解试验或血清学试验。

2. 动物接种 以前述所取材料,以生理盐水调成乳剂,注射于豚鼠或小鼠的皮下或腹腔,24~72h内死亡,解剖作细菌学检查。

(二)血清学检查

1. 间接血凝法(PHA) 以鼠疫杆菌FI抗原检测血中FI抗体,感染后5~7d出现阳性,2~4周达高峰,此后逐渐下降,可持续4年,常用于回顾性诊断和流行病学调查。

2. 酶联免疫吸附试验(ELISA) 较PHA更为敏感。用于测定FI抗体,亦可用抗鼠疫的IgG测定FI抗原。滴度1:400以上为阳性,经30d已腐败的动物标本用甲醛处理后再检测,其滴度仍不受影响。

3. 放射免疫沉淀试验(RIP) 此法可查出28~32年患过鼠疫康复者体内微量的FI抗体,用于追溯诊断及免疫学研究。

4. 荧光抗体法(FA) 用荧光标记的特异性抗血清检测可疑标本,可快速准确诊断。

(三)分子生物学检测 主要有DNA探针和聚合酶链反应(PCR),尤其具有快速、敏感、特异的优点,近来应用较广。

【诊断】

(一)流行病学资料 在起病前、10d内曾到过鼠疫流行区或有与鼠疫动物或病人接触史。

(二)临床表现 突然发病,严重的全身中毒症状及早期衰竭、出血倾向,并有淋巴结肿大、肺部受累或出现败血症等。

(三)实验室检查 从淋巴结穿刺液、脓、血等标本中检出鼠疫耶尔森菌或血清学、分子生物学检测阳性。

【预后】 以前病死率极高,鼠疫败血症与肺鼠疫几无幸免者,腺鼠疫病死率亦达50%~90%,近年来,由于抗生素的及时应用,病死率降至5%~10%左右。

【治疗】 病人应严格隔离于传染病医院的单间病房内,病室应无鼠、无蚤。

(一)病原治疗 早期应用抗生素治疗是降低病死率的关键。原发性肺鼠疫于15h内应用有效抗生素,亦可取得较好的疗效。可选用下列抗生素联合应用。

1. 庆大霉素 每次8万U,每日3~4次肌内注射,亦可静脉滴注,疗程7~10d。

2. 四环素 每日2g分3~4次口服或静脉滴注,好转后减量,疗程7~10d。

3. 氯霉素 同四环素。对脑膜型鼠疫尤为适宜。

4. 链霉素 每次0.5g,每6小时1次肌内注射,2d后减半,疗程7~10d,宜与其他抗生素如四环素等合用。

(二)对症治疗 急性期应卧床,进流质饮食,保证热量,补给充足的液体。烦躁及局部疼痛者投给镇静剂及止痛剂。中毒症状重者可投给肾上腺皮质激素。肺鼠疫、鼠疫败血症应给予吸氧,休克者及时抗休克等。

(三)局部治疗

1. 腺鼠疫淋巴结切忌挤压,以防导致败血症发生,可予以湿敷至确已软化后方可切开引流。亦可用0.1%雷佛奴尔等外敷。早期在淋巴结周围注射链霉素0.5~1.0g亦有一定疗效。

2. 皮肤病灶可涂0.5%~1%链霉素软膏或四环素软膏。

3. 眼鼠疫可用0.25%氯霉素眼药水。

【预防】

(一)管理传染源

1. 灭鼠、灭蚤,监测和控制鼠间鼠疫。

2. 加强疫情报告。严格隔离病人,患者和疑似患者应分别隔离。腺鼠疫隔离至淋巴结肿大完全消散后再观察7d。肺鼠疫隔离至痰培养6次阴性。接触者医学观察9d,曾接受预防接种者应检疫12d。

3. 病人的分泌物与排泄物应彻底消毒或焚烧。死于鼠疫者的尸体应用尸袋严密包套后焚烧。

(二)切断传播途径 加强国际检疫与交通检疫,对来自疫区的车、船、飞机进行严格检疫并灭鼠灭蚤。对可疑旅客应隔离检疫。

(三)保护易感者

1. 加强个人防护 参与治疗或进入疫区的医护人员必须穿防护服和高筒靴、戴面罩、厚口罩、防护眼镜、橡皮手套等。

2. 预防性服药 可口服磺胺嘧啶,每次1.0g,每日2次。亦可用四环素,每次

0.5g,每日4次口服,均连用6d。

3. 预防接种 主要对象是疫区及其周围的人群及参加防疫、进入疫区的医务人员。非流行区人员应在鼠疫菌苗接种10d后方可进入疫区。使用鼠疫活菌苗皮下1次注射,15岁以上1ml;7~14岁0.5ml;6岁以下0.3ml;亦可用划痕法:7~14岁2滴;6岁以下1滴(菌液浓度与注射者不同),在每滴菌苗上各划“井”字痕。通常于接种后10d产生抗体,1个月后达高峰,免疫期1年,需每年加强接种1次。

(乔光彦)

第五章 螺旋体感染

第一节 钩端螺旋体病

钩端螺旋体病(leptospirosis)简称钩体病,是由致病性钩端螺旋体引起的动物源性传染病。鼠类及猪是主要传染源,呈世界性范围流行。临床以早期钩端螺旋体败血症,中期的各器官损害和功能障碍,以及后期的各种变态反应后发症为特点。重症患者可发生肝肾功能衰竭和肺弥漫性出血,常危及患者生命。

【病原学】 钩端螺旋体(简称钩体)菌体纤细,有12~18个螺旋,长约6~20 μm ,两端有钩,能作活跃的旋转式运动,具有较强的穿透力。钩体由菌体、轴丝及外膜组成。菌体呈圆柱形,由二条轴丝缠绕,由胞壁、胞浆膜及胞浆内容物组成。胞浆内容物为核质、核糖体,为钩体代谢及分裂繁殖的部分。轴丝为钩体运动器官,亦为其支持结构。外膜位于菌体的最外层,具有较强的抗原性。外膜抗体亦为保护性抗体。钩体革兰染色阴性,镀银染色被染成黑色或褐色。

钩体在含兔血清的培养基内,pH7.2及28~30 $^{\circ}\text{C}$ 有氧条件下生长,但速度缓慢,约需1周左右。采用敏感豚鼠等动物接种,可显著提高分离的阳性率。在体外适宜的条件下,如在水或湿土中,钩体可存活1~3个月。但在干燥及寒冷条件下易于死亡,对一般常用的消毒剂亦极为敏感。

钩体的抗原结构极为复杂。采用显微镜下凝集试验或凝集素吸收试验,对菌株之间进行双相抗血清交叉吸收凝集反应。经异株菌交叉吸收后,抗血清对同株菌的凝集抗体仍在原效价的10%以上时,判为不同的血清型(serovar)。不同的血清型而有部分共同抗原者,合并为同一血清群(serogroup)。至1986年国际上发现和确定有23群200型,国内有18群70型。并有新型不断发现。常见的有黄疸出血群、七日热群、波摩那群、犬群、澳洲群、秋季热群等。我国雨水洪水型主要由波摩那群(型)引起,而稻田型流行株则以黄疸出血群(型)为代表。除上述经典血清分类方法外,近年已建立单克隆抗体技术、核酸探针等分子生物学技术进行分类和鉴定,不仅快速准确,而且提高了分辨的特异性。对进一步研究钩体的致病力及发病机制亦有重要促进作用。

【流行病学】

(一)传染源 主要为野鼠和猪。黑线姬鼠为稻田型钩体病的最重要传染源,而猪主要携带波摩那群,为洪水型钩体病流行的主要传染源。自然界虽有多种动物可感染和携带钩端螺旋体,但在本病流行中的意义不大,仅为一般储存宿主。钩体患者尿中虽有钩体排出,但数量很少,迄今尚未证实人与人之间的传播,故人作为传染源的可能性很小。

(二)传播途径 钩体病传播方式为直接接触传播。人类感染除极个别来自实验室感染外,均来自接触受染动物排出到环境中的钩体所致。在秋收季节,野鼠群集田间觅食。其中病鼠将带钩体的尿液排出污染田水和土壤,农民赤足下田劳作,钩体即可侵入手足皮肤细微破损处造成感染。在雨季和洪水季节,由猪粪便外溢广泛污染环境,人群接触疫水后,常引起感染流行。其他传播途径包括渔民捕鱼时接触疫水,涉水游泳,矿工及下水道工人作业等。

(三)人群易感性 人群对钩体普遍易感。感染后可获较持久的同型免疫力,但不同型别间无交叉免疫。新入疫区的人易感性高,且易于发展为重型。

(四)流行特征 由于钩体在外界存活需适当温度及湿度,其感染的方式需在特定的条件和环境下发生。使本病的流行具有明显的季节性、地区性、流行性和一定的职业性。我国多数地区钩体病发生和流行集中于多雨温暖的夏秋季节。在南方产稻区,常在收割季节短期内突发大量病例,成为局部流行或大流行。洪水型的发生亦集中在暴雨发生洪水后,短期出现成批病例流行。在非流行时期,则多为散发病例。此时,除临床较易漏诊和误诊外,亦常低估流行的实际情况。国外自70年代后,钩体病明显的从职业性接触转向野外活动偶然接触,年龄亦以儿童为主的倾向。但仍将农民、牧民、屠宰工人、下水道工人、打猎者等列为易感人群。此外,钩体病流行中的临床类型亦有明显变化。如在50~60年代,流行中的严重类型以黄疸出血型为主。而70年代以后在我国南方各省、韩国、波多黎各等国外有关的钩体流行报道中,则均以严重肺出血型致死的病例最突出。

【发病机制】 钩体经皮肤侵入人体后,经淋巴系统或直接进入血流繁殖,产生毒素引起患者全身毒血症状群,成为起病早期的钩体败血症。此后,钩体可广泛浸入人体几乎所有的组织器官,尤其是肝、肾、肺、脑等实质器官。但钩体存在数量与器官受损的程度并不一致,钩体本身似无直接的致病作用。其病理损害的基本特点为毛细血管损伤所致的严重功能紊乱。损害的机制多系钩体毒素与器官组织间相互作用的结果,亦可能有多种细胞因子参与其发病的过程。但迄今尚未能对它们进行分离鉴定,限制了对钩体发病机制的认识。按受累的主要靶器官不同,而将钩体病分成不同的临床类型。钩体病后期的后发症状则主要由机体的变态反应引起。

钩体病临床表现的类型和严重程度与感染钩体的类别、毒力、数量有较大关系,亦与不同地区的人群、机体的个体反应差异的不同相关。国内外的研究发现,钩体结构组分上的差别与致病力有关,致病性及非致病性钩体外膜蛋白的电脉图谱有明显的差别。致病性及非致病性钩体经溶解后蛋白酶K消化产物(LPS),亦可见有显著的差异。进一步作细胞毒性实验,证实其致病性和毒力有明显不同。钩体的轴丝蛋白在不同致病性的钩体间亦有区别。在不同国家和不同地区的钩体病,临床上有较大差异,估计与人群的反应性存在差异有关。但钩体病致病机制中最主要的因素,特别是引起严重类型的发生,常须具备钩体数量多、致病力强,以及毒力强等特点。

钩体病病理解剖的突出特点是机体器官功能障碍的严重程度和组织形态变化轻微的不一性。临床表现极为严重的病例,其组织病变仍相对较轻,故亦具有较易逆转恢复的特点。肝脏病理改变为肝细胞变性肿胀,实质有炎性细胞浸润,肝内胆管有胆汁淤

积。肾脏可见肾间质水肿,轻度细胞浸润,肾小管退行性变,严重者可出现缺血性肾小管坏死等间质性肾炎改变。肺病变为广泛点状出血,炎症现象并不明显。镜下可见肺微血管广泛充血。肺弥漫性出血的病理改变亦主要在微血管。通过电镜观察可见毛细血管内皮连结处可出现缺口,红细胞即由此溢入肺泡。出血由点到片,逐渐扩展为大片融合性出血,严重者肺呈肝样实变,切片见大片出血区中有残留含气区相间。最终造成患者窒息死亡。此种毛细血管病变亦可发生于脑及脑膜、骨骼肌等而出现相应的症状。上述钩体病理改变均系非特异中毒性炎症病变,而具特征性的病理检查,是在各组织切片上经特殊染色后,直接查找钩端螺旋体。

【临床表现】 潜伏期7~14d。钩体病因感染的钩体型别不同及机体的反应性差异,临床表现较为复杂多样。同型钩体可以引起完全不同的临床表现,而不同型的钩体又可引起极为相似的综合征。临床根据其表现的主要特点,分为以下几型:

(一)感染中毒型(又称流感伤寒型) 此型即钩体病早期的败血症,约90%以上病例无明显器官损害,经1~3d后即恢复。少数病例经此感染中毒阶段后即发展为以不同器官损害为主的其他临床类型。钩体败血症的临床症状有急起发热、头痛、肌痛、全身乏力、结膜充血、浅表淋巴结肿大触痛等,酷似流行性感。因上述感染中毒症状缺乏特异性,常致诊断有一定困难。钩体病的眼结膜充血,不伴有明显畏光及分泌物。其肌肉疼痛以腓肠肌特别明显,伴有明显触痛。表浅淋巴结主要为引流上下肢的腋窝及腹股沟处肿大,质软活动,伴有触痛。如注意上述特点,结合流行病学资料,有一定的特征性。

(二)黄疸出血型 本型为钩体病国外及我国50年代报道的主要严重类型。1886年德国医师外耳(Weil)首次报道一种以发热伴神经损害症状、肝脾肿大、黄疸及肾脏损害为特征的疾病。到1915年由日本学者才证实其病原为钩端螺旋体。病初仍为一般感染中毒症状,于病程4~8日出现进行性加重的黄疸、出血倾向和肾功能损害。轻型病例以轻度黄疸为主,无明显出血倾向及肾功能损害,一般在短期内痊愈恢复。严重病例可迅速因肾功能衰竭、肝衰竭、大出血而死亡。本型黄疸程度与预后并无直接关系,除部分患者死于消化道及肺出血外,肾功能衰竭为主要的死亡原因。在死亡病例中,肾功能衰竭、肝功能衰竭、严重出血分别占70%、20%及10%,国内外报道均显示黄疸出血型病例有逐渐减少趋势,从50年代的60%~80%到目前的10%以下。可能与早期获得诊断和及时给予有效治疗有关。

(三)肺出血型 经早期败血症后3~4d,患者出现肺出血的临床表现。根据病情轻重又分为一般肺出血型和肺弥漫性出血型。一般肺出血型有咳嗽、痰中带血,肺部可有少量湿啰音。X线检查可发现散在小片状阴影。但患者无明显呼吸及循环障碍,经适当治疗常迅速痊愈恢复。肺弥漫性出血以迅速发展的广泛肺微血管出血为特点。临床可有或无咯血,但随着出血的迅速扩大和发展,患者出现进行性发展的呼吸循环功能障碍。为便于临床诊断和治疗,可将其又分为肺弥漫性出血早期;此时患者有气紧、心慌、呼吸脉搏加快,双肺可闻及散在湿啰音,X线检查可见肺部有散在点片影。如能获得及时诊断和治疗,病情尚易逆转恢复。肺弥漫性出血极期患者极度烦躁,气促发绀,心率及呼吸更快,满肺可闻及湿啰音。X线胸部检查显示肺部阴影融合成片,内有少量

含气空腔残存。此时抢救已有很大难度,但在有经验的医务人员适当治疗下,仍有恢复的可能。如未能获得适当诊治,患者即进入肺弥漫性出血垂危期。患者神志不清,极度紫绀,双肺满布粗大的湿啰音,可闻及喉间痰响。最终因肺泡迅速充满血液而窒息死亡。引起本型的钩体主要毒力极强的黄疸出血型,而其出现又需具有侵入钩体数量大的特点。我国自1958年以后,本型已成为南方各省流行中引起死亡的主要类型。近年国外亦有此型的报道,更加显示本型的重要性。

(四)肾衰竭型 钩体病发生肾损害十分普遍,主要表现蛋白尿及少量细胞和管型。仅严重病例可出现氮质血症,少尿或无尿,甚至肾功能衰竭。但多数肾功能不全均并发现于重型黄疸出血型患者,并为其致死的主要原因。单独的肾衰竭型较为少见。

(五)脑膜脑炎型 亦为流行中少见的类型。患者发热3~4d后,出现头痛、呕吐、颈强等脑膜炎症状。或神志障碍、瘫痪、昏迷等脑炎的临床表现。对钩体病患者作脑脊液检查时,约70%的病例有轻度蛋白增加及少量白细胞,约半数病例可培养分离出钩体。但仅极少数钩体病患者出现脑膜炎的临床症状。单纯脑膜炎患者预后较好,伴有脑炎者病情较重,可因脑水肿呼吸衰竭死亡。

部分钩体病人在发热消退的恢复期可再次出现发热、眼部症状和中枢神经系统症状。一般认为是由机体感染钩体后诱发的变态反应引起,称为钩体病后发症。出现时间在病后2周到6个月内。后发热出现较早,一般较轻微,不伴有钩体血症,大多可自行消退。眼部后发症常见于波摩那型钩体感染后,其主要表现为虹膜睫状体炎、脉络膜炎或葡萄膜炎等。由于其可对患者视力有较大影响,应给予及时的治疗。反应性脑膜炎虽有症状及脑脊液改变,但培养无钩体生长,预后良好。中枢神经系统后发症主要为闭塞性脑动脉炎,患者多为无急性期感染症状的隐性感染者。主要表现为由动脉炎导致的脑缺血,引起渐进性瘫痪,症状可短暂的反复发作。最终由血管病变的好转或侧支循环的建立而逐渐恢复。

【实验室检查】

(一)常规检查 白细胞总数及中性粒细胞常轻度增高,尿常规可检出轻度蛋白尿,镜下有少量细胞及管型。

(二)特异性检查

1. 血培养 采用柯氏培养基,接种血标本后,至少需培养1周才能生长,培养4周无钩体生长即为阴性。阳性率为20%~70%。

2. 血清学试验 常用显微镜下凝集试验(microscopic agglutination test, MAT),简称显凝试验。抗体效价 $>1/400$,或早期及恢复期双份血清抗体效价上升4倍以上,可确定诊断。钩体DNA探针,可用于钩体病的早期诊断。如应用PCR技术对钩体患者早期血清进行扩增,再应用电泳方法可进一步提高诊断的敏感性。但易于受到污染出现假阳性的问题,极大地限制其在现场应用。

【诊断】 钩体病的诊断主要依靠流行病学资料,临床的钩体败血症发热中毒症状,以及特殊的器官损害表现。当已确定有本病的流行存在,一般临床诊断不难。但对散发病例,尤其感染的途径及方式不明确时,极易误诊。因钩体病一般感染中毒症状缺乏特异性,故确诊要靠血及其他标本分离钩体,或采用血清学试验。钩体培养及血清学诊

断均需要较长时间,无法帮助早期诊断。DNA 探针杂交及 PCR 法检测钩体病患者血中的钩体 DNA,如进一步完善后,可望用于钩体病的早期诊断。

感染中毒型钩体临床表现极似普遍感冒和流行性感。确切的流行病学资料和上呼吸道卡他症状,可能有助于两者的鉴别。黄疸出血型钩体病临床亦很象急性黄疸型肝炎,但钩体病黄疸出现较早,常与发热同时存在。肝炎多在热退后出现黄疸,并伴症状的明显好转。黄疸出血型钩体病常伴有小便异常及一定程度的肾功能损害,而黄疸型肝炎则有较突出的消化道症状。肺出血型钩体病极易与大叶性肺炎相混淆。肺弥漫性出血型钩体病可被误诊为中毒性或休克性肺炎。如给予大剂量抗菌药物及扩容治疗,将可诱发赫克斯海默尔(Herxheimer)反应,进一步促进出血的发展。仔细的收集有关的流行病学资料,肺弥漫性出血时有进行性发展的呼吸循环功能障碍,以及动态作 X 线肺部检查可见阴影的迅速扩散融合,均对诊断钩体病有重要帮助。

【治疗】 钩体病的治疗包括抗菌治疗、对症治疗及后发症的治疗。

(一) 抗菌治疗 钩体对青霉素高度敏感,迄今尚无耐药株出现。为尽可能避免诱发赫克斯海默尔反应而加重病情,一般主张青霉素首剂 40 万 U 肌内注射,病情重者可 2h 后追加 40 万 U,每日总量为 160 万~240 万 U。对青霉素过敏者,临床应用庆大霉素、四环素、多西环素、白霉素均有很好疗效。钩体病为一自限性感染疾病,多数病人经 1 周左右可自行缓解恢复。对应用抗菌药物的价值一直存在争议。但现在的研究证实,在发病早期使用抗生素,能有效缩短发热期,加速症状消退,并阻断器官损害的发生。对发病 4d 以上的重症患者,应用青霉素静脉滴注亦取得满意的疗效。

钩体病患者在接受首剂青霉素或其他抗菌药物后,可因短时间内大量钩体被杀死而释放毒素,引起临床症状的加重反应,常见为高热、寒战、血压下降,称为赫克斯海默尔反应。特别是少数病人可再诱发致命的肺弥漫性出血。故首剂抗菌药物注射后应加强监护数小时。

(二) 对症治疗 主要针对各种类型的重型钩体病患者。黄疸出血型患者常有肝肾功能障碍及出血倾向,可给予维生素 K 注射,每日 40mg,输入足够的热量及液体。重型病例加用肾上腺皮质激素短程治疗,如泼尼松 30~40mg/d,疗程 2~4 周,逐渐撤停。肾功能不全者除注意水电解质及酸碱平衡外,应及时采用腹膜透析或血透析治疗以挽救患者生命。肺弥漫性出血型患者需给予适当镇静剂控制烦躁,大剂量氢化可的松配合抗菌药物控制病情。开始可静脉推注氢化可的松 100~200mg,继用 200mg 置等渗糖水 100~200ml 中静脉滴注维持。如首次静脉推注后病情无改善,可于半小时到 1 小时内重复静脉推注,直至患者面色转红、全身出汗、逐渐安静、肺部啰音减少不再扩散,则表示病情已获控制。心率 >120 次/分者,可酌情应用西地兰 0.2mg 缓慢静脉滴注。患者常出现血压偏低,但切忌应用升压药,以免促进肺出血。

(三) 后发症的治疗 钩体病后发症为机体免疫反应所致,故无需抗菌药物。轻症者常可自行缓解。对影响较大的眼葡萄膜炎、脑动脉炎等,可酌情应用肾上腺皮质激素以缓解病情。

【预防】

(一) 控制传染源 钩体病为人畜共患的自然疫源性疾,因而控制传染源难度较

大。一般以加强田间灭鼠,家畜(主要为猪)粪尿的管理为主要措施。

(二)切断传播途径 主要措施包括个人防护用具的应用,流行环境的改造以及减少和防止不必要的疫水接触。

(三)预防接种及化学预防 钩体菌苗在每年流行季节前半月到1月开始接种,前后注射2次,相隔半月。第1次皮下注射1ml,第2次2ml,当年保护率可达95%。化学预防采用多西环素200mg,在接触疫水期间每周口服1次,亦可有80%以上的保护率。

实验室意外接触可能感染钩体者,给予多西环素200mg,可预防发病。

(雷秉钧)

第二节 回 归 热

回归热(relapsing fever),是由回归热包柔体引起的急性虫媒传染病。其临床特点是阵发性高热伴全身疼痛,肝脾肿大,短期热退呈无热间歇,数日后又反复发热,发热期与间歇期交替反复出现,故称回归热。根据媒介昆虫不同,又分为虱传(流行性)回归热及蜱传(地方性)回归热。目前已被列为国际监测传染病。

【病原学】 回归热包柔体为疏螺旋体属或称包柔螺旋体属(*Borrelia*)。以虱为传播媒介的仅有一种,即流行性回归热的病原体为回归热包柔体(*Borrelia recurrentis*)。以蜱为传播媒介的即地方性回归热的病原体有10余种,多根据携带包柔体种类不同的钝缘蜱(*Ornithodoros*)或地域命名,有严格的地区性。在非洲为杜通包柔体(*B. duttonii*),中、南美洲为委内瑞拉包柔体(*B. venezuelensis*),北美洲为赫姆斯包柔体(*B. hermsis*),亚洲和中国为波斯包柔体(*B. persica*)及拉迪什夫包柔体(*B. latyshevi*)。

无论虱抑或蜱传包柔体,在形态上难于区分,呈纤细的疏螺旋体,两端尖锐。长约5~20 μm ,宽0.2~0.5 μm ,有3~10个粗而不规则的螺旋。暗视野中可见弯曲、旋转的螺旋活动,其运动似无前后极之分。在电镜下其由柱形菌体、轴缘和外膜三部分组成。菌体呈右向螺旋,两端有15~30根轴缘,缠绕于菌体中部。外膜为无结构薄膜,膜内为细胞质,其内有核糖体。中央有束状核质物,含有DNA,但未见核膜。回归热包柔体革兰染色阴性,吉姆萨染色呈紫红色,较红细胞着色略深。

回归热包柔体在普通培养基上不能生长,须用含有血液、腹水或组织(兔肾)碎片的培养基,微需氧环境,37 $^{\circ}\text{C}$ 2~3d即可生长繁殖。在鸡胚绒毛尿囊膜上生长良好。敏感的实验动物有大白鼠、小白鼠。豚鼠仅对蜱传回归热包柔体敏感(拉迪什夫包柔体不敏感),而对虱传者不敏感,此点可用于鉴别。包柔体长期在人工培养基或经动物传代后其毒力常减低。回归热包柔体具内毒素样活性。含有类属抗原和特异性抗原。其最大的特点是体表抗原极易变异,迄今已有A~J10种抗原变种,人类以A及B变种最为常见。回归热包柔体对低温抵抗力较强。在离体组织中,0~8 $^{\circ}\text{C}$ 环境下存活7d;在凝血块中0 $^{\circ}\text{C}$ 至少可存活100d。但对热、干燥和一般消毒剂均敏感。在56 $^{\circ}\text{C}$ 时30min即可杀灭。

【流行病学】

(一)虱传回归热 患者是唯一的传染源。体虱为主要传播媒介,头虱亦可传播,但阴虱却不能。虱吸患者血后,回归热包柔体穿过虱的肠壁进入体腔繁殖增生,经4~5d成熟,在虱体腔中,包柔体可终生(约30d)存活,但不能进入胃肠道和唾液腺,故虱叮咬及虱粪均不能传播本病。必须在压破虱体溢散出的回归热包柔体经搔破皮肤创面才能侵入人体。污染的手接触眼、鼻粘膜等亦可构成感染。经胎盘或输血虽可构成感染,但罕见。虱体内的螺旋体不能经卵传代。

人对虱传回归热普遍易感。病后免疫力不持久,约持续2~6个月,最长也仅2年。

虱传回归热呈世界性分布,好发季节为冬春季。但无明显地区性。凡有虱的地方,就有发生和流行本病的可能。贫困、灾荒、战争和卫生条件差的情况下容易流行。

(二)蜱传回归热 是一种自然疫源性传染病。鼠类等啮齿动物既是传染源又是贮存宿主。牛、羊、马、驴等家畜及狗、狼、蟾蜍、蝙蝠等均可成为传染源。病人亦可为传染源,但作为传染源的意义不大。偶有经胎盘、输血、手术传播的报告。

钝缘蜱既是传播媒介,也是保菌宿主。蜱吸血被感染后,包柔体在蜱体内大量繁殖,并可从粪便和唾液排出,人被叮咬时,包柔体随蜱粪或唾液经咬破的皮肤创面而感染。亦可经眼结膜、胎盘或输血感染。

蜱传回归热也具普遍易感性。感染后第1周即可出现IgM型抗体,1个月后逐渐下降。继IgM抗体后出现IgG抗体,2个月后仍继续增高。免疫力约1年,与虱传回归热无交叉免疫。本病春夏季多发,流行于热带和亚热带。

【发病机制与病理解剖】 回归热的发热和中毒症状与包柔体血症有关。其发作及间歇之“回归”表现与机体免疫反应和包柔体体表抗原变异有关。包柔体通过皮肤、粘膜到达淋巴及血液循环。皮损局部可出现皮疹和痒感。随着包柔体在血内增殖,引起发热等临床表现。与此同时,机体逐渐产生特异性抗体,与补体结合将螺旋体溶解或凝集。消灭血液循环中的包柔体。临床上高热骤退,转入间歇期。少数抗原性发生变异的包柔体隐匿于肝、脾、骨髓、脑及肾等脏器中,逃避了机体的免疫清除,经繁殖并达一定数量再次入血,引起发热等临床症状,但较前次为轻。每次回归发作,包柔体的抗原性均有变异,变异的抗原性又导致新的免疫应答,如此多次反复,寒热往来引起回归热。复发次数愈多,产生特异性免疫范围愈广,病原体抗原变异范围愈加有限直至其抗原变异不能超越特异免疫作用的范围时,终将包柔体消灭。

包柔体及其代谢产物能破坏红细胞和损伤小血管内皮细胞以及激活补体、活化凝血因子等。导致溶血性黄疸、贫血、出血性皮疹及严重的腔道出血,甚或发生DIC。回归热包柔体感染易侵入脑组织。

病理变化可见于各重要脏器。但以脾最为显著,脾肿大而质软,有散在梗死、浆细胞浸润,脾髓单核-吞噬细胞增生及小脓肿形成。肝脏表现为散在的坏死灶,库普弗细胞增生,肝内可见出血和退行性变。肾脏浊肿、弥漫性心肌炎、脑和肺充血水肿及脑膜炎性浸润等。上述脏器中均可检出回归热包柔体。

【临床表现】

(一)虱传回归热 潜伏期 7~8d (2~14d)。少部分病人病初可有 1~2d 低热、头痛、乏力等前驱症状，绝大多数患者起病急骤、畏寒、寒战，继以高热，病程 1~2d 即可达 40℃ 以上，多呈稽留热，亦可为弛张热或间歇热。发热同时，伴较剧烈头痛，四肢肌肉及关节疼痛，恶心呕吐等。头痛及肌痛为本病最为突出的症状，肌肉稍加触压即疼痛难忍，尤以腓肠肌为著。此外，部分患者可有鼻出血。在高热期间还可出现谵妄、抽搐、神志不清等症状。严重患者可有呕血、黑便等出血症状。体格检查患者面部及结膜充血，皮肤少汗，四肢及躯干可见出血性皮疹。常见有轻度黄疸，半数以上的病人脾和肝脏肿大。亦可出现心律不齐、奔马律及心功能衰竭等体征。还可出现意识障碍和脑膜刺激症状以及 DIC。在发热期间还可见有腹痛、腹泻、口渴、口唇疱疹。孕妇可致流产。

高热持续 6~7d 多骤然下降，伴大汗而转入间歇期，此时患者除感虚弱外，其他症状均减退或消失。未经治疗的患者经 6~9d 间歇后，再发高热，症状复现。每次回归发

2. 涂片检查 用血液、骨髓或脑脊液同时涂厚膜或薄膜,吉姆萨或赖特染色可查到包柔体。

3. 动物接种 取血 1~2ml 接种小鼠腹腔,逐日尾静脉采血,1~3d 内即可检出包柔体。区别两种包柔体,可将标本接种于豚鼠,豚鼠对蜱传包柔体易感,但虱传包柔体对豚鼠无病原性。

【并发症】 最常见的并发症为支气管肺炎。还可见虹膜睫状体炎、中耳炎、关节炎、偶见脑炎、脑膜炎及脾破裂出血等。蜱传回归热的并发症国内尚无记载,国外则见有眼部及神经系统并发症,可有视力障碍、偏瘫、失语等。应引起注意。

【诊断与鉴别诊断】 根据典型临床表现,结合有否体虱或野外作业和蜱叮咬史等流行病学资料,应考虑本病诊断。凡在流行地区和流行季节,有体虱或蜱叮咬,又有不规则间歇发热者,均应考虑有本病之可能。确诊有赖于查获病原包柔体。国内已多年消灭本病,应警惕首发病例被忽略。

回归热应与布氏杆菌病、斑疹伤寒、钩端螺旋体病、疟疾、伤寒和肾综合征出血热等疾病鉴别。

【预后】 取决于治疗早晚、年龄及有无并发症。病死率约 2%~6%,蜱传回归热病死率略低。儿童患者预后良好。

【治疗】

(一)一般治疗及对症治疗 应彻底灭虱。卧床休息。给予高热量流质饮食。补充足量液体和所需电解质。高热时物理降温。并发神经精神症状时,可投给镇静剂。体温骤降应注意防止虚脱发生。毒血症状严重者,可适当应用肾上腺皮质激素。

(二)病原治疗 四环素为首选药物,每日 2g,4 次分服,热退后减量为 1.5g/d,疗程 7~10d。红霉素或氯霉素与四环素疗效相当。亦可选用青霉素。不能口服的患者,可静脉给药,在应用抗生素治疗过程中,可能发生赫克斯海默(Herxheimer)样反应,需及时采用肾上腺皮质激素治疗。亦可在应用抗生素治疗之同时,合用激素类药物,以防赫克斯海默反应发生。

【预防】

(一)控制传染源

1. 虱传回归热 患者及可疑者均须立即隔离治疗,隔离至体温正常后 15d。接触者灭虱后医学观察 14d。

2. 蜱传回归热 主要是灭鼠,彻底消灭建筑物内的鼠等野生动物。畜圈、禽窝远离住宅。

(二)切断传播途径

1. 虱传回归热 以灭虱为主。可根据不同情况,分别采用煮烫、干热、熨烫和冷冻四种方法。煮烫 60℃,30min;干热 65~80℃,30~60min 即可灭虱。冷冻在 -20℃ 9h 可冻死全部成虱及虱卵。亦可用药物灭虱,常用药物有敌敌畏、马拉硫磷。衣被上的残留药物通过皮肤吸收引起有机磷中毒事件时有发生,应予以注意。

2. 蜱传回归热 以防鼠灭鼠防蜱灭蜱为主。野外作用穿紧口的防护服,亦可喷洒二氯苯醚菊酯等化学驱避剂。

(三)保护易感人群 除搞好个人卫生,消灭虱子,野外作用做好个人防护外,对进入疫区而确被疫蜱叮咬者投给多西环素 0.1g 口服。

(乔光彦)

第三节 莱姆病

莱姆病(Lyme disease)是由蜱传博氏包柔螺旋体引起的自然疫源地性疾病,临床上主要表现为皮肤、心脏、神经和关节等多系统、多脏器损害。具有分布广、传播快、致死率高等特点。

1975年美国东北部康涅狄格(Connecticut)州莱姆(Lyme)镇发生此病流行。1980年命名为莱姆病,并确定其发生与硬蜱叮咬有关。1982年从蜱体内分离出螺旋体。1984年将此病原体命名为博氏包柔螺旋体。

【病原学】博氏包柔螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)革兰染色阴性,吉姆萨染色呈淡红的蓝色。形态似弯曲的螺旋,直径 $0.2\sim 0.4\mu\text{m}$,末端渐成细丝,电镜下可见每端有2~11条鞭毛。博氏包柔螺旋体脂多糖(LPS)具有多种生物学活性:可有效地刺激人外周血单核细胞的有丝分裂;热原作用可引起典型的双相发热曲线。博氏包柔螺旋体的蛋白质主要分布于60、41、30及20kD条带区域。60kD的蛋白质是螺旋体共有的一种抗原,而41kD则是鞭毛抗原,各分离株间无差别。菌体外膜至少含有2种蛋白,分子量在30~36kD之间,其分子量较小者称外膜蛋白A(OspA),较大者称外膜蛋白B(OspB)。还有20kD的外膜蛋白C(OspC),是一种能引起早期免疫反应的主要组分蛋白。外膜蛋白在疾病过程中可发生抗原性变异。该病原体微需氧,在含兔血清的培养基中生长良好,培养温度为 $30\sim 35^{\circ}\text{C}$,约12h繁殖一代。

博氏包柔螺旋体对潮湿、低温抵抗力较强,但对热、干燥和一般消毒剂均较敏感。

【流行病学】

(一)传染源 啮齿目的小鼠由于其数目多、分布广、感染率高,是本病的主要传染源。美国以白足鼠为主。我国报告的鼠类有黑线姬鼠、大林姬鼠、褐家鼠、白足鼠等。病人仅在感染早期出现短暂的螺旋体血症,故作为本病传染源意义不大。

目前已查明30余种野生动物(鼠、鹿、兔、狐、狼等)、49种鸟类及多种家畜(狗、牛、马等)可作为本病的宿主动物。野生动物及家畜感染后,血清内出现可检出的抗体,但不表现出临床症状。

(二)传播途径 莱姆病主要通过节肢动物蜱叮咬为媒介,在宿主动物与宿主动物及人之间造成传播。传播媒介的种类因地区而异:美国主要为达敏硬蜱(*Ixodes dammini*)和太平洋硬蜱(*I. pacificus*);欧洲为蓖子硬蜱(*I. ricinus*);我国主要是全沟硬蜱(*I. persulcatus*)和嗜群血蜱(*Haemaphysalis concinna*)。除蜱外,蚊、马蝇和鹿蝇等也可感染博氏包柔螺旋体而充当本病的传播媒介。病人早期血中存在本病病原体,虽经常规处理并于血库 4°C 贮存48d仍有感染性,故须警惕输血传播之可能。莱姆病人的垂直传播已被证实。

(三)人群易感性 人对本病普遍易感,无年龄及性别差异。人体感染后,可表现为

临床上的莱姆病或无症状的隐性感染,两者的比例约为1:1。血清可检出高滴度的特异性IgM和IgG抗体。当病人痊愈后血清抗体可长期持续,但临床上仍可见重复感染,因此,特异性IgG抗体对人体是否具有保护作用,尚待进一步研究。

(四)流行特征 为全球分布,世界五大洲20多个国家均有本病发生。全年均可发病,但有6月及10月的季节高峰,以6月份最为明显。青壮年居多,发病与职业密切相关,室外工作人员患病的危险性较大。

我国于1985年在黑龙江省海林县发现本病,并发现在黑龙江、新疆、安徽等地有流行,继后福建、河南、云南、北京等地相继有病例报告,已有19个省、市、自治区的林区人群存在莱姆病感染,感染率平均为5.33%,证实12个省存在本病的自然疫源地。

【发病机制】 螺旋体主要存在于蜱的中肠,在蜱叮咬皮肤时,随唾液进入皮肤,经3~32天病原体在皮肤中扩散,即由原发性浸润灶扩展至其周围,常具有环形特点,当病原体入血后可出现全身中毒症状。由螺旋体提取的脂多糖,证实其成分具有内毒素的许多生物学活性,能刺激巨噬细胞产生白细胞介素1(IL-1),在致病上起主要作用,脑膜炎和脑炎可能是病原体直接侵犯所致。而神经损伤则可能是病原体从感染部位沿末梢神经逆行侵犯神经根所致,亦不能排除螺旋体引起的过敏性血管炎或免疫复合物引起的损伤。莱姆病患者的关节液内可检测到IL-1,它可刺激滑膜细胞产生胶原酶和前列腺素,前者可溶解关节结缔组织内的胶原纤维引起关节侵蚀;后者可使疼痛加剧。感染后体内产生特异性抗体,特异性抗体与抗原形成免疫复合物,在补体参与下,致白细胞释放各种针对抗原抗体复合物的酶如胶原酶、蛋白酶等,这些酶侵蚀骨骼组织引起类似关节炎的症状。此外,莱姆病人的T细胞功能低下及白细胞介素2(IL-2)水平下降,可能参与发病过程。还证实HLA-DR2、HLA-DR3、HLA-DR4与发病有关。

(一)皮肤病变 早期为非特异性的组织病理改变,可见组织充血,密集的表皮淋巴细胞浸润,还可见浆细胞、巨噬细胞,偶见嗜酸细胞。生发中心的出现有助于诊断。晚期细胞浸润以浆细胞占优势,见于表皮和皮下脂肪。皮肤静脉扩张和内皮增生均较明显。

(二)神经系统病变 主要为进行性脑脊髓炎和轴索性脱髓鞘病变。

(三)关节病变 可见滑膜绒毛肥大,纤维蛋白沉着、单核细胞浸润等。

(四)其他 如心、淋巴结、肝、脾、眼等均可受到累及。

【临床表现】 潜伏期3~32d,平均9d。具有慢性游走性红斑(erythema chronicum migrans)、心脏、神经系统受累的早期表现及晚期的关节病变。典型的临床表现可分为三期:

(一)第一期(局部皮肤损害期) 慢性游走性红斑是本病的主要临床特征。首先在蜱的叮咬处发生斑疹或丘疹,数天或数周内向周围扩散形成一个大的圆形或椭圆形充血性皮损,外缘呈鲜红色,中心部渐趋苍白,有的中心部可起水疱或坏死,亦有显著充血和皮肤变硬者。单个的慢性游走性红斑直径应在5cm以上,少数可超过40cm,局部有灼热或痒、痛感。身体任何部位均可发生红斑,通常以腋下、大腿、腹部和腹股沟为常见,儿童多见于耳后发际。某些患者的红斑不仅发生于蜱咬处,还可出现于其他部位。在蜱咬后数小时内出现的环状红斑为机体超敏反应所致,而不是具本病特征的ECM。

本期内多数病人伴有疲劳、发热、头痛、淋巴结肿大、轻度颈部强直、关节痛、肌痛等。该期平均持续7天。皮肤病变不经治疗可自行消失。

(二)第二期(播散感染期) 表现为起病2~6周后发生的神经和心血管系统损害。

1. 神经系统症状 神经系统实质性损害,发生率约15%~20%。最常见者为脑膜炎、颅神经炎及末梢神经炎,此常被称为莱姆病神经系统3主征。

末梢神经炎和颅神经炎,可见于半数病人,神经症状迁延经过,持续2周~3个月不等。颅神经大多为运动神经损害,尤以面神经损害最常见,主要是鼓索神经以下部位受损,可表现为面肌不全麻痹,病损部位麻木刺痛,但无明显的感觉障碍。面神经损害在青少年多恢复较好,而中、老年则常留后遗症。此外,还可累及视神经和听神经,表现为视力突然丧失或突发性耳聋。

(1)末梢神经炎:通常表现为非对称性运动、感觉障碍。

(2)脑、脑膜炎:约可见于1/3的患者。脑膜炎多表现为较轻的脑膜刺激症状,如头痛、呕吐、颈强等。可于脑脊液分离出本病病原体。脑炎症状多较轻,可有嗜睡、记忆力障碍、情绪改变和兴奋性增高等。亦可有意识障碍、瘫痪等较严重的症状。脑电图常显示尖波。

(3)脑血管闭塞:少见。可表现为步行障碍及偏瘫。脑血管造影可证实闭塞的动脉。

2. 循环系统症状 在病后3~5周或更晚,约8%的患者出现心血管系统症状。急性发病,主要表现为心音低钝、心动过速和房室传导阻滞,严重者可发生完全性传导阻滞。但闻不到心脏杂音,可持续数天至6周完全恢复,有自限性。

(三)第三期(持续感染期) 此期的特点为关节损害,多发生于6个月内,迟者可晚至2年,为大关节如膝、踝和肘关节受累。表现有关节肿胀、疼痛和活动受限。多数患者出现反复发作的对称性多关节炎。在每次发作时可伴随体温升高和中毒症状等。在受累关节的滑膜液中,嗜酸性粒细胞及蛋白含量均升高,并可查出博氏包柔螺旋体。但类风湿因子和抗核抗体为阴性。

上述三个期患者可仅表现有一个期,也可三个期全部具备。

【实验室检查】

(一)血象 白细胞多在正常范围,偶有升高伴核左移者。血沉常增快。

(二)病原学检查

1. 组织学染色 取病灶皮肤、滑膜、淋巴结及脑脊液等标本,用暗视野显微镜或银染色法检查博氏包柔螺旋体,该法可快速作出病原学诊断,但检出率低。亦可取游走性红斑周围皮肤作培养分离螺旋体,约需1~2个月时间。

2. 聚合酶链反应(PCR) 用此法检测血、尿、皮肤和脊液中的博氏包柔螺旋体DNA,其敏感水平可达 2×10^{-4} pg。

(三)血清学检查

1. 免疫荧光(IFA)和酶联免疫吸附试验(ELISA) 检测血或脑脊液中的特异性抗体。通常特异性IgM抗体多在游走性红斑发生后2~4周出现,6~8周达高峰,多于4~6个月降至正常水平,特异性IgG抗体多在病后6~8周开始升高,4~6个月达高

峰,持续至数年以上。

2. 蛋白印迹法(Western blotting) 其敏感度与特异性均优于上述血清学检查方法。适用于 ELISA 法筛查结果可疑者,再用该法确认。

【诊断与鉴别诊断】

(一)诊断 莱姆病的诊断有赖于对流行病学资料、临床表现和实验室检查结果的综合分析。

1. 流行病学资料 发病前 30d 内到过疫区并有疫区暴露史或蜱叮咬史。

2. 临床表现 早期皮肤出现慢性游走性红斑有诊断价值。对其他有神经、心脏或关节症状的患者,亦应考虑本病之可能。

3. 实验室检查 从感染组织或体液检测到特异性抗原或分离到博氏包柔螺旋体;或从血清、脑脊液中检出有诊断价值的特异性 IgM 或 IgG 抗体。

(二)鉴别诊断 本病应与鼠咬热、恙虫病、风湿病、病毒性脑炎、神经炎和真菌感染的皮肤病相鉴别。

【治疗】

(一)病原治疗 早期有皮肤损害时,给予病原治疗可防止慢性化。常采用阿莫西林(amoxicillin) 2g/d,儿童按 50~100mg/d,4 次分服。或选用青霉素、头孢曲松(ceftriaxone)等。严重的心脏、神经或关节损害者,均提倡大量青霉素(2000 万 U/d)或头孢曲松静脉给药。疗程均为 14~21d。

病原治疗中,约 6% 的病人可发生赫氏反应。抗生素治疗宜从小量开始,亦可应用肾上腺皮质激素预防赫克斯海默反应。

(二)对症治疗 病人宜卧床休息,注意补充所需液体。对有发热,皮损部位有疼痛者,可适当应用解热镇痛剂。高热及周身症状重者,可给予类固醇制剂,后者对并发神经病变有良好影响。但对有关节损害者应避免关节腔内注射。

【预防】

本病的预防主要是进入森林、草地等疫区的人员要做好个人防护,防止硬蜱叮咬。若发现有蜱叮咬时,只要 24 小内将其除去,即可防止感染。目前有资料证实在蜱叮咬后给予预防性使用抗生素,可以达到预防目的。应用于预防的菌苗,现正在临床前研究中,主要有全细胞菌苗和表面蛋白(OspA)菌苗二种,重组 OspA 菌苗的研究已为生产能用于临床的莱姆病菌苗奠定了基础。

(乔光彦)

第六章 原虫感染

第一节 溶组织内阿米巴感染

溶组织内阿米巴(*Entamoeba histolytica*)感染所致疾病统称阿米巴病(amebiasis)。按其病变部位及临床表现可分为:①肠阿米巴病(intestinal amebiasis),病变在结肠,表现为痢疾样症状;②肠外阿米巴病,病变在肝、肺或脑,表现为各脏器的脓肿,尤以阿米巴肝脓肿最常见,后者称肝阿米巴病(hepatic amebiasis)。肠道阿米巴亦可侵犯邻近组织,蔓延到宫颈、阴道及皮肤。肝脓肿可穿破累及腹腔、胸腔或心包等。

一、肠阿米巴病

肠阿米巴病是溶组织内阿米巴所致的肠道感染,主要病变部位在近端结肠和盲肠。临床表现轻重悬殊,典型表现有粘液血便等痢疾样症状,称为阿米巴痢疾。非典型表现有阿米巴肠炎、阿米巴瘤、阿米巴性阑尾炎,甚或暴发性结肠炎等。本病多复发,易转慢性。

【病原学】 溶组织内阿米巴又称痢疾阿米巴,存在2个种:一为致病型溶组织内阿米巴(*Entamoeba histolytica*);另一为共栖型的迪斯帕内阿米巴(*Entamoeba dispar*)。两者形态相似,前者可致侵袭性病变,虫株间毒力亦不同;后者为非侵袭性阿米巴,无毒力,感染后无症状。两个虫种特性与临床及流行特征相一致,但有不同的基因组,可用分子生物学技术加以区分,故在概念上认为溶组织内阿米巴是种群复合体。

生活史有滋养体和包囊两个期。生活史中仅需1种哺乳类宿主,人是主要的合适宿主。

(一)滋养体(trophozoite) 是阿米巴在人体的生活史中主要阶段。通常在结肠腔内或组织内营二分裂增殖,也是阿米巴的寄生型(parasitic form)。滋养体转化为包囊和包囊转化为滋养体过程中还有两个短暂过渡期分别称囊前和囊后滋养体。滋养体按其形态可分为小滋养体和大滋养体。

1. 小滋养体 是肠腔共栖型滋养体,大小 $10\sim 20\mu\text{m}$,不侵袭组织而以宿主肠内容物为营养,伪足不明显,缓慢运动,内质含较多细菌而无红细胞。内质中胞核一个,核仁细小居中或略偏,核仁与核膜间有隐约呈网状的核纤维。小滋养体在一般情况下随食物下移至横结肠后,由于成形粪便增加,营养减少,水分渐被吸收,小滋养体停止活动,排出内含物,缩成圆形,进入囊前期,最后分泌囊壁形成包囊,随粪便排出体外。小滋养体在一定条件下又可侵入肠壁组织,吞噬红细胞和组织细胞变为大滋养体并具致病力,引起侵袭性结肠病灶。

2. 大滋养体 是组织致病型滋养体,大小 $20\sim 60\mu\text{m}$,内外质分明,外质透明,

内质呈颗粒状,可见被吞噬红细胞和食物,其吞噬的红细胞数,一至数个不等,其吞噬红细胞的特征也是它与其他肠内阿米巴滋养体鉴别时的重要依据。大滋养体常伸出伪足作定向变形运动侵袭组织,有时亦可自组织内落入肠腔变成小滋养体,并随粪便排出。

(二)包囊(cyst) 是溶组织内阿米巴的感染型,由肠腔内小滋养体形成,能起传播作用。包囊是无色透明的圆球形,直径 $10\sim 20\mu\text{m}$,拟染色体呈棒状,核隐约可见。初始的包囊只含1个核,经1~2次分裂后形成双核包囊和四核包囊,四核包囊具感染性。包囊对外环境抵抗力强,对常用化学消毒剂耐受,可污染外环境,传播本病。如果感染人体后,四核包囊在小肠下段,虫体从囊壁小泡逸出而形成含有4个核的囊后滋养体,核分裂后形成8个单核的小滋养体,在回盲部肠粘膜皱褶或肠腺隐窝处分裂繁殖,重复其滋养体过程。

【流行病学】

(一)传染源 主要传染源为粪便中持续排出包囊的人群,包括慢性病人、恢复期病人及无症状包囊携带者。因为包囊对外环境抵抗力强,在粪便中可存活2周,水中可活5周,如污染水和食品,会传播本病。急性期病人常排出大量滋养体,但在外界环境中迅速死亡,故急性期病人不被列入主要传染源。人是溶组织内阿米巴的主要宿主和贮存宿主。猿类、猪、犬、鼠等虽均可自然感染溶组织内阿米巴,但其作为人的传染源意义不大。

(二)传染途径 一般认为阿米巴包囊污染食物和水,经口感染是主要传播途径。水源污染引起地方性流行。生食污染包囊的瓜果蔬菜亦可致病。苍蝇、蟑螂也可起传播作用。男性同性恋中偶可由口—阴部接触受感染。

(三)人群易感性 人群普遍易感。男女均患。婴儿与儿童发病机会相对较少。营养不良、免疫低下及接受免疫抑制剂治疗者,发病机会较多。人群感染后抗体滴度虽高,但不具保护作用,故重复感染较常见。

(四)流行特征 分布遍及全球,以热带与亚热带地区为高发区,感染率高低与卫生情况及生活习惯有关。少数不发达国家居民,感染率估计达50%。在世界范围内平均感染率约10%,我国近年来急性阿米巴痢疾和肝脓肿病例已少见,仅个别地区仍有病例散发。

【发病机制与病理解剖】

(一)发病机制 人摄入被包囊污染的食品和饮水,经胃后未被杀死的包囊随食物与肠蠕动推进至小肠下段,经胰蛋白酶作用脱囊而逸出小滋养体,寄生于结肠肠腔内,此时宿主成为无症状带虫者。如感染虫株为侵袭性,则小滋养体在人体免疫力下降时即侵入肠壁组织并转变为大滋养体,吞噬红细胞及组织细胞,损伤肠壁,形成病灶。溶组织内阿米巴对宿主的侵袭力通过触杀(接触性杀伤)机制,其包括粘附、酶溶解、细胞毒、胞噬等连续过程。粘附指滋养体胞膜有半乳糖特异性粘附素,与靶细胞膜上的乙酰氨基葡萄糖和乙酰氨基半乳糖胺发生配体-受体性结合,粘附后数秒钟内滋养体对靶细胞作出致死性作用,20分钟后靶细胞就死亡。滋养体的粘附作用使靶细胞内 Ca^{2+} 浓度持续显著升高是造成靶细胞死亡的部分原因。溶组织内阿米巴含有较多的蛋白水解

酶、蛋白酶溶解细胞外基质固定细胞和组织结构。半胱氨酸蛋白水解酶对人体分泌型 IgA 分子起降解效应以逃避免疫。溶组织内阿米巴滋养体亦具有肠毒素样活性,其分泌的成分可引起腹泻。病愈后血清 IgG 可持续数年,但滴度渐降。阿米巴病人的 IgG 和 IgM 抗体仅对免疫诊断有重要意义,但无保护作用。特异性细胞免疫受抑制,血中 CD4⁺/CD8⁺ 比值下降,推测 CD4⁺ 亚群中 TH₂ 被活化,促使 IL-10 分泌,负调节细胞免疫,使虫体逃避宿主免疫效应细胞。

(二)病理解剖 病变在结肠,依次多见于盲肠、升结肠、直肠、乙状结肠、阑尾和回肠末端。典型的初期病变为细小的、散在的浅表糜烂,继而形成较多孤立而色泽较浅的小脓肿,破溃后形成边缘不整、口小底大的烧瓶样溃疡,基底为粘膜肌层,腔内充满棕黄色坏死物质,内含溶解的细胞碎片、粘液和滋养体。溃疡自针帽大小至 3~4cm,呈圆形或不规则,溃疡间粘膜正常。当继发细菌感染时粘膜广泛充血水肿。如溃疡不断深入,可广泛破坏粘膜下层,使大片粘膜坏死脱落,若再更深层累及肌层及浆膜层时可并发肠出血、肠穿孔。慢性期病变,组织破坏与修复并存,肠壁肥厚或偶可呈瘢痕性狭窄、肠息肉、肉芽肿等。

【临床表现】 潜伏期一般为 3 周,亦可短至数日或长达年余。

(一)轻型 临床症状不明显,间可出现腹痛、腹泻,粪便中有包囊。常为致病性与非致病性虫株混合感染。肠道病变轻微,有抗体形成。当机体抵抗力下降时,可发生痢疾或肝脓肿症状。

(二)普通型 包括急性与慢性两种表现,全身症状轻,无发热,起病缓慢呈间歇性腹泻又称阿米巴痢疾。典型急性表现为粘液血便呈果酱样,每日 10 余次,便量中等,粪质较多,有腥臭,伴有腹胀或轻中度腹痛,体征有盲肠与升结肠部位轻度压痛。间歇期大便稀糊或基本正常。大便镜检可发现滋养体。本型的基本表现为结肠直肠炎,症状轻重与病变程度有关,如病变局限于盲肠、升结肠、粘膜溃疡较轻时,仅有便次增多,偶有血便,溃疡较明显时表现为典型阿米巴痢疾,若直肠受累明显时,可出现里急后重感。典型急性表现,历时数日或几周后自发缓解,未经治疗或治疗不彻底者易复发或转入慢性。慢性者各种症状可交替持续数月或数年,反复迁延发作后可致贫血、乏力、腹胀、排便规律改变或肠道功能紊乱,体检扪及结肠增厚与压痛。大便镜检可有滋养体或/和包囊。

(三)重型 起病突然,高热,先有较长时间的剧烈肠绞痛,随之排出粘液血性或血水样大便,每日 10 余次,伴里急后重,粪便量多,伴有呕吐、失水,甚至虚脱或肠出血、肠穿孔或腹膜炎。本型少见,常发生在感染严重、营养不良、孕妇或接受激素治疗者。

【并发症】

(一)肠道并发症

1. 肠出血 肠粘膜溃疡侵袭肠壁血管引起不同程度血便或肠出血。大量出血少见,发生后常致休克。

2. 肠穿孔 多见于阿米巴溃疡深及浆膜或暴发型患者。穿孔以慢性经过多见,常无剧烈腹痛,而有进行性腹胀、肠鸣音消失及局限性腹膜刺激征。穿孔部位常在盲肠、

阑尾和升结肠。有肠粘连时形成局部脓肿或内瘘。

3. 阑尾炎 阿米巴阑尾炎症状与一般阑尾炎相似,易发生穿孔或形成脓肿。

4. 结肠病变 由增生性病变引起,包括阿米巴瘤(amoeboma),肉芽肿及纤维性狭窄。多见于盲肠、乙状结肠及直肠等处,可有腹痛、大便习惯改变或间歇性痢疾样发作,部分病人发生完全性肠梗阻或肠套叠。

5. 肛周瘻管 多为肛周-直肠瘻管,管口常有粪臭味的脓液流出。若只作手术治疗,常复发。

(二)肠外并发症 阿米巴滋养体自肠道经血液或淋巴蔓延至肠外远处器官,形成相应各脏器脓肿或溃疡。如阿米巴肝脓肿、阿米巴肺脓肿、阿米巴脑脓肿、阿米巴腹膜炎、阿米巴胸膜炎、泌尿道或生殖系阿米巴病等。其中,最常见的是阿米巴肝脓肿。

【实验室检查】

(一)血象 除暴发型与普通型伴细菌感染时,周围血象白细胞总数和中性粒细胞比例增高,其余患者周围血白细胞总数和分类均正常。

(二)粪便检查 粪便呈暗红色果酱状,腥臭、粪质多,含血及粘液。粪便作生理盐水涂片镜检见大量聚团状红细胞,少量白细胞和夏科-雷登(Charcot-Leyden)结晶。见到伸展伪足活动,吞噬红细胞的阿米巴滋养体具有确诊意义。慢性患者的成形粪便可先直接涂片查找包囊。经过碘液或苏木素染色后观察包囊结构可与结肠阿米巴作鉴别。如涂片法阴性可用浓集法,浓集后再行碘染色检查包囊。粪便标本必须新鲜,无尿液混杂,保温保湿,采自病人刚排出粪便,在室温下必须于30min内检查,可提高滋养体检出率。

(三)血清学检查 ①酶联免疫吸附试验(ELISA)、间接血凝试验(IHA)、间接荧光抗体试验(IFAT)等,检测肠阿米巴病阳性率约80%~90%;②单克隆抗体、DNA探针杂交技术、多聚酶链反应可应用于检测或鉴定患者粪便、脓液或血液中病原物质与虫种,也是特异和灵敏的诊断方法。

(四)纤维肠镜检查 约2/3有症状的病例镜检时见有大小不等散在性溃疡,中心区有渗出,边缘整齐,周边围有一圈红晕,溃疡间粘膜正常,取溃疡边缘部分涂片及活检可查到滋养体。

【诊断与鉴别诊断】

(一)诊断 ①慢性腹泻或肠功能紊乱者,应疑及肠阿米巴病;②典型的痢疾样粘液血便,中毒症状轻,有反复发作倾向,粪便镜检找到吞噬红细胞的溶组织内阿米巴滋养体,可确诊为肠阿米巴病;③有典型症状但粪便未发现病原体时,可借助血清学检查或在谨慎观察下应用特效、窄谱杀阿米巴药,如有效可作出临床诊断。

(二)鉴别诊断

1. 细菌性痢疾 详见细菌性痢疾章节。

2. 血吸虫病 有疫水接触史,急性血吸虫病有发热、尾蚴皮炎、肝肿大、腹痛、腹泻,每日2~5次,粪便稀薄,粘液血性。血中白细胞总数与嗜酸粒细胞显著增多。慢性与晚期者,有长期不明原因的腹痛、腹泻、便血、肝脾肿大、粪便检出虫卵或孵出毛蚴,或酶联免疫吸附试验呈阳性反应。

3. 肠结核 消耗性发热、盗汗、营养障碍,粪便多呈黄色稀糊状,带粘液而少脓血,腹泻与便秘交替。大多数患者有原发结核病灶存在。

4. 结肠癌 左侧结肠癌常有排便习惯改变,粪便变细含血液伴渐进性腹胀。右侧结肠癌有不规则发热,进行性贫血,有排便不畅,粪便糊状伴粘液,除隐血试验阳性外很少有鲜血。晚期扪及腹块。纤维肠镜检查 and 钡剂灌肠有助于诊断。

5. 慢性非特异性溃疡性结肠炎 临床表现与肠阿米巴病较难区别。多次病原体检查阴性,血清阿米巴抗体阴性,特效治疗无效时常提示需考虑本病。

【预后】 一般良好。无并发症患者及达到有效病原治疗患者预后均良好。有肠外并发症或暴发型者预后差。

【治疗】

(一)一般治疗 急性患者应卧床休息,给流质或少渣软食,慢性患者应加强营养,注意避免刺激性食物,腹泻严重时适当补液及纠正水与电解质紊乱。暴发型给输液、输血等支持治疗。

(二)病原治疗 抗阿米巴药按其作用分三类:①组织内杀阿米巴药,对侵入组织的阿米巴滋养体有杀灭作用,如依米丁(emetine)、氯喹(chloroquin)。②肠内抗阿米巴药对肠腔内阿米巴有作用,主要对包囊有杀灭作用,如双碘喹啉、安痢平、二氯尼特等。③硝基咪唑类如甲硝唑、替硝唑、氯硝唑、二甲硝咪唑,对肠内和组织内阿米巴滋养体均有杀灭作用。

1. 急性肠阿米巴病 首选甲硝唑(metronidazole, flagyl, 灭滴灵)口服 0.4g,每日 3 次,10d 为一疗程。儿童常规剂量,每日 35mg/kg,分 3 次服,疗程 10d。另外替硝唑(tinidazole)亦可选用。成人每日 2g,1 次口服,连服 5d。严重的阿米巴痢疾或暴发型阿米巴病选甲硝唑静脉滴注,首剂 15mg/kg,继之以 7.5mg/kg,每隔 8~12h 重复。

急性肠阿米巴病治疗原则应采用组织内杀阿米巴药,同时加用肠腔内抗阿米巴药。疗程结束后定期追踪粪便检查,连续 3 个月,达到彻底清除病原。甲硝唑或替硝唑治疗后,为防止复发,亦需加用一种肠腔内杀包囊药。对急性或重危病例,需紧急控制病情又难以口服用药者,亦可选依米丁,该类药能直接杀灭滋养体,但对肠腔内原虫无杀灭作用。对心肌毒性较大,应严密监测,现已少用。应用依米丁后必须继以卤化羟基喹啉类药物以杀灭肠腔内原虫。

2. 慢性肠阿米巴病及无症状的带虫者 选用双碘喹啉(diiodohydroxyquinoline)成人 0.6g,每日 3 次,15~20d 为一疗程;或喹碘仿(chiniofon)成人 0.5~1.0g,每日三次,8~10d 为一疗程。以上两药在肠腔内浓度高,螯合亚铁离子,阻断原虫代谢。应注意对碘过敏或患有甲状腺疾病、严重肝病及视神经病变者、孕妇等均属禁忌使用。另外也可用二氯尼特(diloxanide furoate)治疗,0.5g,每日 3 次,疗程 10d。

(三)并发症治疗 应用甲硝唑或其他杀组织内阿米巴药,并配合广谱抗生素。肠出血时及时补液或输血,肠穿孔应在抗阿米巴药及抗菌药物治疗后尽快手术治疗。

【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必须进行彻底治疗并予肠道隔离。如为餐饮业人员应暂调离工作。大力消灭苍蝇和蟑螂,加强粪便管理亦很重要。

二、肝阿米巴病

肝阿米巴病(hepatic amebiasis)是肠外阿米巴病(extraintestinal amebiasis)中最常见的感染,又称阿米巴肝脓肿(amebic liver abscess)。大多数来源于肠阿米巴病的并发症,部分也可无肠阿米巴病的临床表现而单独发生。

【发病机制与病理解剖】 阿米巴肝脓肿一般发生在腹泻症状后,短者月余,长则数年。期间由于机体免疫力下降或饮食、营养、肝外伤等而诱发。寄生在肠壁的溶组织内阿米巴大滋养体经门静脉、淋巴管或直接蔓延侵入肝脏,大部分被消灭,少数存活的原虫继续繁殖,引起小静脉炎和静脉周围炎。在门静脉分支内,由原虫引起的栓塞、溶解组织及原虫分裂作用造成局部液化性坏死形成微小脓肿并逐渐融合成肝脓肿。自原虫入侵到脓肿形成平均需时1个月以上。肝脓肿通常为单个大脓肿。由于大滋养体分批侵入肝内,故多发性肝脓肿亦可发生。肝脓肿大多位于肝右叶顶部,与盲肠及升结肠血液汇集于肝右叶有关,部分可位于左叶,少数可累及左右两叶。脓肿的中央为坏死灶呈巧克力色,含红细胞、白细胞、脂肪、坏死组织及夏-雷结晶,脓肿有薄壁,壁上附着阿米巴大滋养体,但未发现过包囊。当脓肿发生继发感染时,可分离到细菌,脓液转呈黄绿色,具臭味,肝脓肿以外的肝组织正常。阿米巴肝脓肿不会发展成肝硬化。

【临床表现】 临床表现的轻重与脓肿的位置和大小及有否感染等有关。起病大多缓慢,发热呈间歇型或弛张型,热退而盛汗,食欲减退、恶心呕吐、腹胀腹泻及突出的肝区疼痛症状。当脓肿向肝脏顶部发展时,刺激右侧膈肌,疼痛向右肩部反射。如压迫右肺下部可有右侧反应性胸膜炎或胸腔积液。脓肿位于右肝下部时可出现右上腹痛或腰痛,部分患者右下胸部或上腹部饱满或扪及肿块,肝区呈叩压痛。脓肿位于右肝中央时症状不明显,待脓肿增大时才出现肝区下垂样疼痛。位于肝后面的脓肿常无疼痛,直至穿破后腹壁向下蔓延至肾周围才出现类似肾周围脓肿症状。左叶肝脓肿,疼痛出现早,类似溃疡病穿孔样表现或有剑突下肝肿大或中、左上腹部包块,易向心包腔或腹腔穿破。浅表部位肝脓肿可向腹腔穿破引起腹膜炎。

【并发症】 穿破并发症中向肺实质和胸腔穿破为多见,当大量咳出含阿米巴滋养体和坏死物质痰液时,提示存在肝-肺-支气管瘘。肝脓肿也可向腹腔穿破,表现为发热及腹肌紧张;向心包穿破是阿米巴肝脓肿的严重并发症,可发生心包填塞和休克。

继发感染时细菌有大肠杆菌、葡萄球菌、变形杆菌、肠球菌、产气杆菌、产碱杆菌等。寒战、高热、严重毒血症,血象白细胞总数及中性粒细胞均显著增多。脓液黄绿色,具臭味,虽镜检见大量脓细胞,但细菌培养阳性者不多。

【诊断】

(一)临床表现 发热、右上腹痛或肝肿大伴压痛、局部叩痛。病前曾有腹泻或大便不规则史。

(二)实验室及辅助检查

1. 血象检查 急性感染者白细胞总数及中性粒细胞均增高,病程较长者白细胞总数近于正常,贫血明显,血沉增快。

2. 粪便检查 阿米巴原虫阳性率约 30%，以包囊为主。

3. 脓肿穿刺液检查 典型脓液为棕褐色如巧克力糊状，稠粘带腥味；当合并感染时，可见黄白色脓液伴恶臭。由于阿米巴滋养体常附着于脓肿的壁内，故穿刺将结束时的脓液内可能有从脓肿壁脱落的滋养体，但阳性率不高。

4. 肝功能检查 大部分有轻度肝受损表现，如白蛋白下降、碱性磷酸酶增高、胆碱酯酶活力降低等，其余项目基本正常。

5. 影像学检查

(1) X 线检查：右侧横膈抬高或伴右肺底云雾状阴影、胸膜反应或积液。

(2) 超声波探查尤以 B 型超声可见液性病灶；CT、肝动脉造影、放射性核素肝扫描及磁共振检查均可发现肝内占位性病变。以上影像学检查虽有助于诊断，但必须与其他肝脏占位性疾病作严格鉴别，不能作为确诊依据。

6. 血清学检查 凡应用于肠阿米巴病的血清学检查均可有助于诊断，其阳性率达 90% 以上。血清学检查抗体阴性者，一般可排除本病。

【鉴别诊断】

(一) 细菌性肝脓肿 高热、寒战或黄疸、休克等，急骤发病伴显著毒血症状。肝肿大不显著，脓肿细小分散，脓液少、黄白色、细菌培养阳性，血象白细胞总数及中性粒细胞显著增多，血清学检查阿米巴抗体阴性。抗生素治疗有效。

(二) 原发性肝癌 临床表现酷似阿米巴肝脓肿。肝脏肿大质坚有结节。经甲胎蛋白测定及影像学检查可明确诊断。

(三) 其他 肝包虫病、先天性肝囊肿、肝血管瘤、肝结核、继发性肝癌等。

【预后】 早期诊治预后较佳。晚期及并发多处穿孔者预后较差。治疗不彻底者易复发。

【治疗】

(一) 抗阿米巴治疗 应选组织内杀阿米巴药物为主，并辅以肠内抗阿米巴药，以达根治。首选甲硝唑，400mg，每日三次，连服 10d 为一疗程，必要时酌情重复。一般病情于 2 周左右恢复，脓腔吸收在 4 个月左右。替硝唑也可选用。少数对硝基咪唑类无效者应换用氯喹或依米丁。磷酸氯喹，成人 0.5g (基质 0.3g)，每日二次，连服 2d 后改为 0.25g (基质 0.15g)，每日二次，以 2~3 周为一疗程。该药与组织蛋白及核酸有高度结合力，在肝、脾、肾、肺等器官内药物浓度较血浆高 200~700 倍，排泄缓慢。副作用除消化道反应外，有心肌损害，偶有导致心室颤动或阿-斯综合征，故必须加强监测。依米丁因其毒性大，现较少应用。所选药物治疗见效后，应相继给予肠内抗阿米巴药一个疗程。

(二) 肝穿刺引流 B 型超声显示，肝脓肿直径 3cm 以上、靠近体表者，可行肝穿刺引流，应于抗阿米巴药治疗后 2~4d 后进行。尤其对抗阿米巴药治疗后肝脓肿症状无改善或有肝局部隆起，压痛增剧，预示有穿破可能时应立即行肝穿刺。穿刺应在 B 型超声仪探查定位下进行。对脓液量超过 200ml 者，需间隔 3~5d 重复引流。

(三) 抗生素治疗 对有继发细菌性感染者应选对致病菌敏感的抗菌药物。

(四) 外科治疗 外科手术引流的指征：①肝脓肿穿破引起化脓性腹膜炎者；②内科

治疗疗效欠佳者。

(干梦九)

第二节 疟疾

疟疾(malaria)是由按蚊叮咬传播疟原虫引起的寄生虫病。疟原虫先侵入肝细胞发育繁殖,再侵入红细胞内繁殖,引起红细胞成批破裂而发病。临床以间歇性寒战、高热,继之大汗后缓解为特点。间日疟及卵形疟常出现复发,恶性疟发热不规则,但可引起脑型疟等凶险发作。

【病原学】 疟疾的病原为寄生于红细胞的疟原虫。感染人类的疟原虫共有4种,即间日疟原虫(*Plasmodium vivax*)、卵形疟原虫(*P. ovale*)、三日疟原虫(*P. malariae*)、恶性疟原虫(*P. falciparum*)。

疟原虫的生活史从蚊虫叮人吸血时开始。感染性子孢子随蚊虫唾液腺分泌物进入人体血循环,然后迅速进入肝脏,在肝细胞内发育成熟为裂殖体。裂殖体释放出大量裂殖子进入血循环,侵犯红细胞开始红细胞内的无性繁殖周期。裂殖子侵入红细胞后发育为环状体,经滋养体成熟为裂殖体。裂殖体内含数个到数十个裂殖子,当充分发育后红细胞被胀大破裂,释放出裂殖子及代谢产物,引起临床典型的疟疾发作。释放的裂殖子再侵犯未感染的红细胞,重新开始新一轮的无性繁殖,形成临床的周期性发作。间日疟及卵形疟红细胞内发育周期为48h。三日疟为72h。恶性疟发育周期为36~48h,且发育先后不一,故临床发作亦不规则。间日疟及卵形疟部分子孢子在肝内发育为迟发型裂殖体,此种裂殖体发育缓慢,约经6~11个月方能成熟并感染红细胞,成为复发的根源。(图6-2-1)三日疟及恶性疟无迟发型子孢子,故无复发。由两种不同遗传型的子孢子分别发育为速发型和迟发型裂殖体,即为疟原虫子孢子多型性假说。部分疟原虫裂殖子在红细胞内经3~6代增殖后发育为雌性及雄性配子体,在按蚊吸血时被吸入蚊体内,开始其有性繁殖期。雌雄配子体在蚊体内形成偶合子,经动合子发育成熟为囊合子,继续发育成熟为孢子囊,内含数千个具感染性的子孢子。当蚊虫再次叮人时,又进入人体的子孢子继续其无性繁殖周期。

【流行病学】

(一)传染源 疟疾患者和带疟原虫者。

(二)传播途径 疟疾的传播媒介为按蚊,经蚊虫叮咬皮肤为主要传播途径。极少数病例可因输入带疟原虫的血液后而发病。

传播疟疾最重要的是中华按蚊,为平原区间日疟传播的主要媒介。在山区传播疟疾以微小按蚊为主。在丘陵地区则以雷氏按蚊嗜人血亚种为重要媒介。在海南岛山林地区发现其传疟媒介为大劣按蚊。

(三)人群易感性 人群对疟疾普遍易感。感染后虽有一定免疫力,但不持久。各型疟疾之间亦无交叉免疫性,经反复多次感染后,对再感染时症状可较轻,甚至无症状。而一般非流行区来的外来人员常较易感染,且症状较重。

(四)流行特征 疟疾主要流行在热带和亚热带,其次为温带。这主要因为本病流

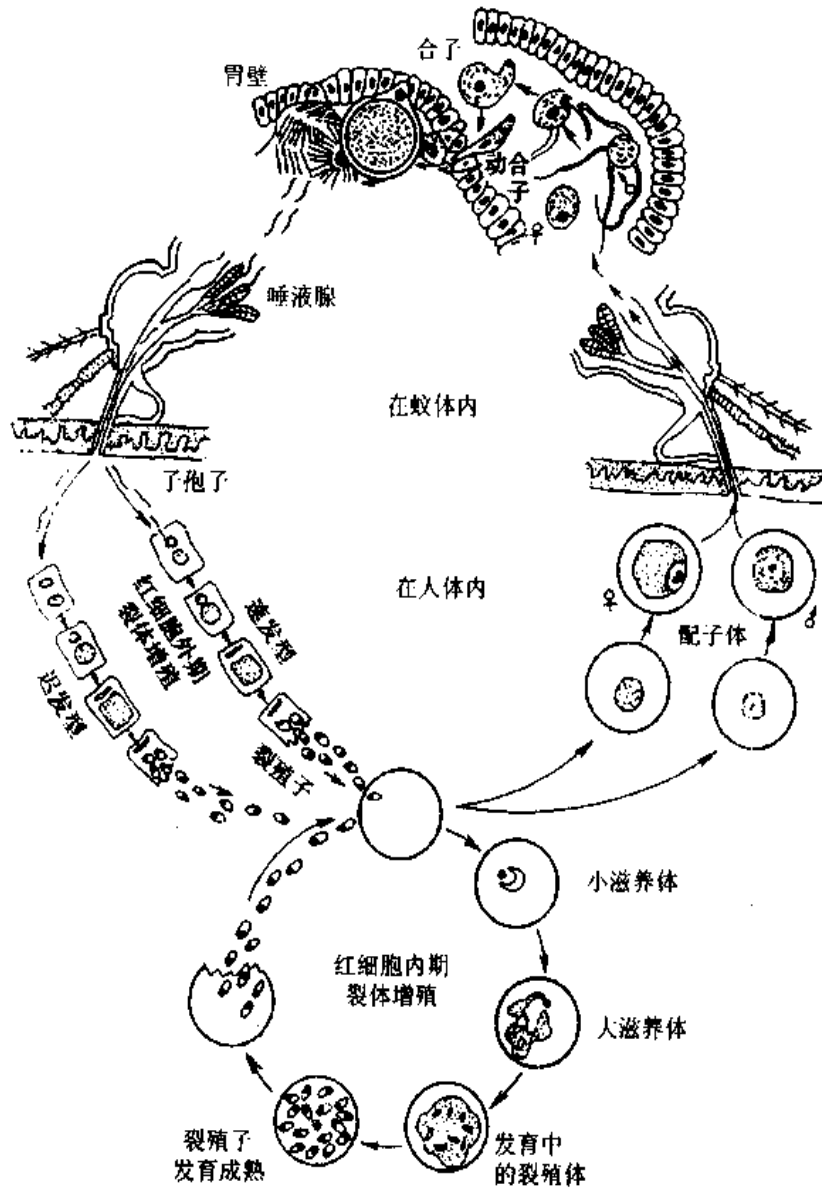


图 6-2-1 间日疟及卵形疟原虫生活史

行与生态环境及媒介因素关系密切。流行区以间日疟最广，恶性疟主要流行于热带，亦最严重。三日疟及卵形疟相对较少见。我国除云南和海南两省为间日疟及恶性疟混合流行外，主要以间日疟流行为主。发病以夏秋季较多，在热带及亚热带则不受季节限制。

此外，随着对外开放和人员交流的迅速发展，我国内地亦发现不少由境外带回的输入疟疾。

【发病机制】 感染疟疾之初，疟原虫在红细胞内发育阶段一般无症状。随着成批细胞破裂、释放出裂殖子同时，亦伴随诱生多种细胞因子及代谢产物入血，引起临床寒战、高热，继之大汗的典型症状。释放的裂殖子部分为单核-吞噬细胞系统吞噬消灭，部分侵入新的红细胞导致间歇性的新的发作。经反复发作或重复感染后可获得一定的免疫力，此时虽有小量疟原虫增殖，可无疟疾发作的临床症状，成为带疟原虫者。

疟疾发病及症状的严重程度主要取决于原虫血症的数量。恶性疟原虫能侵犯任何

年龄的红细胞,平均可 $\geq 20\%$ 的外周血红细胞受染,相当于每立方毫米血中有 10^6 个红细胞受染,因而产生巨量的原虫血症。相应亦具有最明显的临床症状,成为最严重的疟疾类型。间日疟和卵形疟原虫侵犯年幼的红细胞,限制了原虫血症的数量,约 ≤ 25000 个红细胞/ mm^3 血液受染。三日疟仅感染衰老的红细胞,常 ≤ 10000 个红细胞/ mm^3 血液受染。

疟原虫能够在宿主体内较长期存在,并在自然界持续传播,主要依靠其生活史的2个特点。首先是在繁殖周期中产生巨大数量的子代。红细胞内成熟的裂殖体含8~32个裂殖子。而孢子囊中可含有数千个子孢子。如此巨大的数量足以有效的对抗由宿主强大吞噬功能引起的疟原虫的丧失。其次是抗原的多样性,对子孢子的抗体对无性繁殖阶段的疟原虫无作用,而抗无性繁殖阶段疟原虫的抗体不能对抗子孢子的感染。此种多样不同期的抗原性,亦使之不易被宿主的免疫反应所清除。

在疟疾发病机制中尚未很好解释的现象为:疟原虫的如此重复感染,为什么没有激起机体的有效免疫。在热带流行区,多数居民一生受过反复多次感染或发作,仍未能具有有效的保护性免疫。不断发生的再感染,使他们出现严重疟疾的危险性减小。对此种不完全的免疫状态,被称为带虫免疫。其发生机制被认为是未激发机体产生足够的细胞免疫。有效的体液免疫可以明显减少原虫血症,而彻底地清除疟原虫感染主要依靠细胞免疫。

恶性疟原虫在红细胞中大量繁殖,受染红细胞体积增大成为球形,彼此粘附成团,并极易粘附于微血管内皮细胞,引起局部的病理反应。上述因素均直接引起微血管的堵塞。此种微血管病变可见于脑、肺、肾等重要器官,引起相应的严重临床表现,如脑型疟疾的发作。在肝脾单核-吞噬细胞系统中吞噬大量受染的红细胞后可有明显的疟色素沉着。在疟疾发病中的细胞因子的作用尚不完全清楚。但已明确发现肿瘤坏死因子(TNF- α)在恶性疟患者血中明显升高,并与脑型疟的发生和死亡相关。 γ -干扰素对肝内组织型疟原虫有抑制作用,但对红内期疟原虫没有作用。综上所述,突出的微血管病变,与细胞破坏后释放的代谢产物及细胞因子均有重要的病理意义。

【临床表现】 潜伏期间日疟及卵形疟为13~15d,三日疟24~30d,恶性疟7~12d。

疟疾的典型症状为突发的寒战高热。寒战持续10min到2h。同时伴体温迅速上升,通常可达 40°C 以上,全身酸痛乏力,但神智清楚,无明显中毒症状。发热持续2~6小时后,开始大汗,体温骤降,自觉明显缓解,仍感明显乏力。持续1~2h后进入间歇期。间日疟和卵形疟间歇期为48h,三日疟为72h。恶性疟发热无规律,一般无明显间隙。应注意在疟疾初发时,发热可不规则。一般发作数次以后,才呈周期性发作。反复发作造成大量红细胞破坏可出现不同程度的贫血,脾脏轻度肿大。

脑型疟为恶性疟严重的临床类型,亦偶见于间日疟,主要的临床表现为头痛、发热,常出现不同程度的意识障碍。其发生除与受染的红细胞堵塞微血管有关外,低血糖及细胞因子亦有一定作用。低血糖发生的原因为患者进食不足,大量疟原虫发育时消耗能量,以及治疗患者时应用奎宁等药物,刺激胰岛素分泌有关。低血糖较易于纠正,但常被忽视。脑型疟病情险恶,病死率高。

恶性疟高原虫血症造成微血管堵塞,加上溶血对肾脏的损害,可引起肾功衰竭。患者可有暗色尿与少尿。上述改变如发生于肺部,亦可导致肺部病变,如非心源性肺水肿。肠道微血管为疟原虫堵塞,可出现腹痛症状,极易引起误诊。

输血后疟疾常发生于输入含疟原虫血后7~10d,国内主要为间日疟,临床表现与蚊传疟疾相同,但无肝内繁殖阶段,不产生迟发型裂殖体,故无远期复发问题。

【诊断】

(一)流行病学资料 发病前是否到过疟疾流行区,近有无输血史。

(二)临床表现 典型疟疾的临床表现是间歇性寒战、高热与大量出汗。特别是呈规律性的间日或三日发作一次,具有寒战、高热,继之大汗热退的过程,一般很少与其他疾病的症状混淆。但应注意在发病之初及恶性疟,其发热多不规则,使临床诊断有一定困难。反复疟疾发作后,多有贫血及脾大,对临床诊断亦有较大帮助。脑型疟多在疟疾发作数日后,出现神志不清、抽搐和昏迷。如大量的红细胞在血管内溶解破坏,加之疟原虫本身及其释放的毒素造成的直接微血管病变,可引起寒战、腰痛、酱油色尿等急性血管内溶血症状,严重者出现中度以上贫血、黄疸,甚至发生急性肾功衰竭,称为溶血尿毒综合征(hemolytic urinemic syndrome),亦称黑尿热。此种情况又常为抗疟药物(如奎宁及伯氨喹)所诱发。

对临床表现酷似疟疾,但多次血及骨髓检查未发现疟原虫者,可试用抗疟药作诊断性治疗。一般于24~48h后发热被控制而不再发作。

(三)实验室检查 疟疾诊断的确立有赖于厚或薄血涂片,吉姆萨染色后直接镜检疟原虫。厚血片先行溶血后检查,可使受检量增大10倍,但无法确定其与红细胞的关系,最好与薄血片同时参照检查。恶性疟的诊断以查见配子体最具特征性,但其发育缓慢,早期常不易查见。而较晚期出现大量疟原虫血症,又使大量含疟原虫的红细胞粘附聚集于内脏微血管,亦难于在外周血中查见,故镜检时应格外仔细,并需有一定的经验的检查者。骨髓涂片的阳性率明显高于外周血。

疟疾的其他实验室诊断方法包括:吖啶橙荧光染色法,具有快速诊断的特点。型特异的DNA探针杂交法,敏感性很高,可检出每毫升血中40~100个含疟原虫的红细胞水平。现进一步改用PCR法代替放射性³²P标记探针后,更适合于现场应用。血清学方法有用于特异性抗原检测的药盒,如针对恶性疟组氨酸蛋白Ⅱ的ELISA法,具有方便快速敏感的特点。鉴于患者需3~4周后才有明显的抗体出现,因而抗体的检测价值较小,仅用于流行病学调查,反映该地区的疟疾流行传播情况。惟外来人员检测到高滴度抗体,常提示有新近感染。

【鉴别诊断】 疟疾应首先与多种发热疾病相鉴别。重要的鉴别疾病有败血症、伤寒、钩端螺旋体病、胆道感染、尿路感染等。发病季节、地区等流行病学资料对鉴别有一定帮助。上述疾病的特殊临床症状以及相关辅助检查有时亦有较大帮助。但最重要的鉴别诊断方法仍靠病原学的确定。临床大多数疟疾误诊的病例,是对本病缺乏警惕,忽视其可能存在。如能及时做病原学检测,绝大多数病例可获得明确诊断。恶性疟临床表现不规则,如再忽视流行病学资料,常常延误诊断。当发展为脑型疟时,除应与乙型脑炎、中毒性痢疾等鉴别外,如注意警惕本病,及时做血或骨髓涂片查疟原

虫,通常可做出准确诊断。

【治疗】

(一)抗疟原虫治疗

1. 对氯喹敏感的疟疾发作治疗

(1)氯喹:磷酸氯喹 1g(基质 0.6g)口服。6~8h 后再服 0.5g(基质 0.3g)。第 2、3 日再各服磷酸氯喹 0.5g。3 日总量 2.5g。

(2)伯氨喹(primaquine):磷酸伯氨喹 39.6mg(基质 22.5mg)紧接控制发作药物后口服,每日 1 次,连服 8d。主要用于间日疟及卵形疟控制复发。恶性疟虽无复发问题,亦需服用 2~4d,以杀灭配子体防止传播。

2. 耐氯喹疟疾发作的治疗

(1)甲氟喹(mefloquine):为长效制剂,半衰期约 14d。口服 750mg,1 次顿服。具较强的杀灭红细胞内疟原虫的作用,对耐氯喹恶性疟有较好疗效。但近年已有耐药株广泛存在的报道。

(2)磷酸咯萘啶(pyromaridine phosphate):为我国 70 年代研制的抗疟新药,能有效杀灭红内期疟原虫。总剂量用 1.2g(基质)。第 1 日 0.4g 分 2 次口服,第 2、3 日各 0.4g 顿服。

(3)青蒿素(artemisinin)衍生物:双氢青蒿素片首剂 1g,第 2、3 日各服 0.5g;或用蒿甲醚针剂,首剂 300mg 肌内注射,第 2、3 日各再肌内注射 150mg;或用青蒿琥酯(artesunate),成人第一天 100 mg,每日服 1 次,第 2~5 天 50 mg,每日服 2 次,总量为 600 mg。

3. 凶险型疟疾发作的治疗

(1)氯喹:用于敏感株感染治疗。基质 10mg/kg 于 4h 内静脉滴注,继以 5mg/kg 于 2h 内滴完。每日总量不超过 25mg/kg。

(2)奎宁:用于耐氯喹株感染。二盐酸奎宁 500mg 置等渗糖水中 4h 内静脉滴注。12h 后可重复使用。清醒后改为口服。

(3)磷酸咯萘啶:按 3~6mg/kg 计算,用生理盐水或等渗糖水 250~500ml 稀释后静脉滴注,可重复应用。

(4)青蒿琥酯:用青蒿琥酯 600mg 加入 5%碳酸氢钠 0.6ml,摇匀 2min 至完全溶解,再加 5%葡萄糖水 5.4ml,最终成青蒿琥酯 10mg/ml。按 1.2mg/kg 计算每次用量。首剂注射后 4、24、48h 各再注射 1 次。

(二)对症治疗 脑型疟常出现脑水肿与昏迷,应及时积极给予脱水治疗。监测血糖以及时发现和纠正低血糖。应用低分子右旋糖酐,可能对改善微血管堵塞有一定帮助。应用肾上腺皮质激素疗效不确切,甚至有报道可延长昏迷时间而列为用药的反指征。

【预防】 疟疾的预防包括化学预防、控制传播媒介,和努力发展有效的疟疾疫苗。

(一)化学预防

1. 根治疟疾现症病人及带疟原虫者 健全疫情报告,间日疟采用氯喹及伯氨喹联合疗法,及时根治现症病人。对在 1~2 年内有疟疾史者,可在流行高峰前 1 个月进行

集体抗复发治疗,常用乙胺嘧啶 8 片(基质 50mg)连服 2d,加伯氨喹 2 片(基质 15mg)连服 8d,可有效清除疟原虫,根治传染源。

2. 预防性服药 对高疟区的健康人群及外来人群可酌情选用。药物应具有安全性,长半衰期以免频繁给药。在非耐氯喹疟疾流行区,氯喹为首选的理想药物,口服 0.3g,每周 1 次。耐氯喹疟疾流行区,可用甲氟喹 0.25g,每周 1 次。亦可选用乙胺嘧啶 25mg,每周 1 次。在东南亚耐氯喹疟疾流行区,亦有推荐用多西环素(doxycycline),该药还可同时预防旅游者腹泻。

(二)控制传播媒介 主要是清除按蚊幼虫孳生场所及广泛使用杀虫药物。目前存在的问题为多数常用的杀虫剂已产生广泛的耐受性。常用的方法为在按蚊栖息地,滞留喷洒杀虫剂。个人防护亦可使用驱避剂或蚊帐等工具避蚊。

(三)疫苗预防 发展疟疾疫苗是控制疟疾最有希望的方法。但由于疟原虫抗原性的多样性,给疫苗发展带来很大的困难。理想的疫苗应能包含各阶段疟原虫的主要抗原成分。但能有效减少原虫血症的疫苗,亦能有效的减轻症状和降低病死率,也能实现发展疫苗的目的。

(雷秉钧)

第三节 隐孢子虫病

隐孢子虫病(cryptosporidiasis)是隐孢子虫所致的消化道或呼吸道感染。临床表现有发热、腹泻、腹痛或胆囊炎及肺部感染等。本病为人畜共患。免疫功能低下者尤易罹患。

【病原学】 隐孢子虫(*Cryptosporidium*)系原生动物亚界、顶端复合体亚门、孢子虫纲、真球虫目、隐孢子虫科、隐孢子虫属。含 3 个虫种:微小隐孢子虫(*C. parvum*)、鼠隐孢子虫(*C. muris*)和贝氏隐孢子虫(*C. baileyi*)。其中微小隐孢子虫是感染人体的主要病原体。隐孢子虫的生活史包括卵囊(oocyst)、滋养体、裂殖体、配子体等形态,存在着无性生殖、有性生殖和孢子生殖等三个阶段,在同一个宿主内进行,称为内生状态。卵囊呈圆形,直径 2~6 μ m,内含裸孢子 4 个,具有感染性。卵囊进入人体内,经消化液作用,脱囊逸出孢子附着于肠上皮微绒毛表面形成纳虫空泡并在其内进行无性繁殖,先发育为滋养体(内含 8 个小核),经三次核分裂发育成裂殖体(称 I 型裂殖体),成熟后破裂释出裂殖子。大部分裂殖子再次附着于肠上皮细胞并再发育为成熟 I 型裂殖体;小部分裂殖子经 2 次核分裂后发育成含 4 个裂殖子的裂殖体(II 型裂殖体),其释放的裂殖子又侵入肠上皮细胞发育为雌、雄配子体进入有性生殖阶段,继而分别产生雌雄配子并结合成合子,进入孢子生殖阶段,合子发育成为卵囊。合子中大部分形成厚壁卵囊,在宿主细胞内孢子化,从粪便排出,具有感染性。小部分形成薄壁卵囊(内含 4 个子孢子),在肠道内易破裂放出孢子,侵入宿主肠上皮细胞,引起体内自身重复感染。

【流行病学】

(一)传染源 病人与无症状排卵囊者是主要传染源。多数病人在症状消退后,排

出卵囊时间可长达几天至几周。动物传染源(牛、羊、猫、犬和兔等)因粪便中含有大量卵囊,可感染人也是传染源。其中尤以新生牛犊感染率高,常导致农牧民和兽医感染。

(二)传播途径 主要通过消化道传播。由于吞食被卵囊污染的食物或饮水而受感染。水源污染造成暴发性流行。同性恋者亦可通过口-肛门接触受感染。由于卵囊可存在于病人或病畜咽部和气管粘膜上皮细胞,故通过口腔分泌物或飞沫传播亦存在。

(三)人群易感性 人群普遍易感,免疫力正常的人群以2岁以下幼儿感染率为高,而免疫力低下人群各年龄段均易受感染。原有腹泻病者较易感染。感染后免疫力尚在研究中。但有认为免疫功能正常者,感染后可能通过抗体依赖性细胞介导细胞毒作用而清除病原体,易自愈。反之,因免疫力降低或缺陷,则反复感染,极难治愈。

(四)流行特征 本病呈世界性分布。亚洲、非洲、欧洲、南北美洲、澳大利亚均存在。季节性集中于气候暖湿的夏秋季节为多。生活居住条件或卫生习惯不良均易致本病流行。国内江苏、安徽、福建、湖南、山东、内蒙古、北京等省市均有病例报告。腹泻患者中,隐孢子虫的检出率可高达13.6%或低至1.36%,尤以儿童居多。

【发病机制与病理解剖】 体外研究发现隐孢子虫通过子孢子表面糖蛋白(以N-乙酰-D-氨基葡萄糖残基为末端)作用吸附于人体的消化道上皮细胞表面,形成在粘膜上皮表层的纳虫空泡(parasitophorous vacuole),其外围有宿主细胞和虫体衍化物所组成的两层膜,隐孢子虫在纳虫空泡内繁殖,不侵犯肠上皮细胞深层,造成隐孢子虫寄生于细胞内,而又位于细胞质外的特征。隐孢子虫在粘膜上皮寄生并大量繁殖,损害粘膜上皮微绒毛,导致消化吸收功能障碍,改变了肠壁渗透压等引起腹泻,排出大量水与电解质,甚至引起严重水样泻。此外,由于体内反复自身感染后,肠粘膜微绒毛有效表面积受损,双糖酶损失或虫株毒素与代谢产物的作用,亦与腹泻发生有关。

病变主要累及肠道,以小肠或空肠近端的原虫数量最多,严重时累及整个消化道上皮细胞甚至呼吸道、胆道或胰腺亦受累。免疫功能健全的人群常仅限于肠道包括阑尾亦偶累及。一般肉眼病理检查病变不明显,但在免疫缺陷病人作病理活检或尸检时,从食管直至直肠和呼吸道与肝胆道均能发现隐孢子虫。镜下所见病变区小肠绒毛萎缩或消失,隐窝上皮细胞增大,隐窝变深。小肠粘膜上皮细胞低平,绒毛上皮细胞间和粘膜固有层可见淋巴细胞、中性粒细胞、浆细胞和巨噬细胞浸润。有时在胆道、胰管、气管、肺等上皮细胞亦均可累及。胆囊壁增厚出血,粘膜面变平有溃疡。粘膜的腺体上皮细胞内可见隐孢子虫。呼吸道粘膜病变呈活动性支气管炎或局限性间质性肺炎,其粘膜上皮改变与肠道相似。痰液与气道灌洗液中均可检出隐孢子虫。

【临床表现】 临床症状的主要表现依次为水泻、腹痛、食欲减退、疲劳、恶心、发热、肌肉关节痛。有的病人呕吐严重而无腹泻,在胃液与呕吐物中都可检到隐孢子虫。有的病人以咳嗽为主,腹泻较轻,或有肺部感染合并呼吸窘迫,随腹泻好转呼吸道症状消失。病人的免疫功能决定其临床表现的轻重迥异。

(一)免疫功能正常者隐孢子虫病 潜伏期较短,一般3~8d,偶可长达数周。多见于儿童,有自限性。腹泻呈水样便或粘液样便,无脓血,或有恶臭,每日10次以下,持续数天即自愈,常有恶心、呕吐,上腹部隐痛或低热。症状轻重与粪便中卵囊数量有关,出现症状后粪便中排出卵囊持续时间为7d,约半数病人可达14d,本型多见于儿童,亦可

发生于青年等成人。血象大多正常。婴幼儿感染的严重病例,因腹泻较重常导致水和电解质紊乱。偶见有反应性关节炎。

(二)免疫功能缺陷者隐孢子虫病 潜伏期难定。多发生于艾滋病、低丙球蛋白血症和接受免疫抑制剂的人群,症状多而重,持续时间长。主要症状为霍乱样水泻,次频量多,腹泻每日达数十次,量可多达10L,伴水电解质紊乱及体重下降。病程可达数年。除腹泻外,还可引起咽喉炎、气管炎、肺炎。艾滋病患者感染隐孢子虫后,有10%病人表现为急性胆囊炎或硬化性胆管炎。

【实验室检查】 隐孢子虫病的病原诊断主要依靠从病人粪便、呕吐物、痰液等标本中查找卵囊。

(一)粪便镜检法 病人在腹泻时可排出大量的卵囊,晚期病人可达 10^7 个/ml,直接粪便镜检比肠粘膜组织活检更方便实用。但病人排出卵囊常为间歇性。故应反复多次检查。对粪便标本应通过直接染色镜检以资与酵母菌鉴别。对卵囊含量较少的恢复期粪便,可先采用浓集技术处理,再染色镜检。染色法有:①吉姆萨染色法;②改良抗酸染色法;③荧光素染色法;④蕃红-亚甲蓝染色法。粪便浓集技术有:蔗糖溶液离心浮聚法、福尔马林乙酸乙酯沉淀法及三步粪检法。

(二)免疫学检查

1. 免疫荧光试验 用于检测出隐孢子虫病人血清中抗体。免疫功能正常患者恢复期血清抗体滴度为1:40~1:2560。艾滋病伴隐孢子虫感染者,抗体滴度1:40~1:640,正常人抗体滴度 \leq 1:10。抗体滴度于感染后60~90d达高峰并持续1年而于400d时仍可维持1:40~1:640水平。

2. 酶联免疫吸附试验 可检测病人粪便、血清和十二指肠液中特异性IgM和IgA水平。

3. 免疫酶染色试验 该法是用生物素酰肼与免疫球蛋白部分连接的一种免疫学新技术。生物素联接的单抗能识别粪便和病变小肠粘膜中的卵囊。按免疫过氧化酶反应底物不同,在淡蓝色背景下卵囊呈棕色或红色。该法简便,已染色标本可长期保存,判断结果无需特殊设备,适合现场应用。

4. 单克隆抗体检验 单克隆抗体能识别隐孢子虫卵囊壁抗原,可应用于粪便中和小肠组织病理标本中隐孢子虫卵囊检测,其敏感性和特异性均达到100%。

(三)聚合酶链反应(PCR) 检测隐孢子虫卵囊,能检出100个/ml粪样本的卵囊,如结合与核酸探针杂交,可检出5个/ml粪样本中卵囊。

【诊断与鉴别诊断】

(一)诊断 凡不明原因的腹泻或水样便患者,尤其在伴免疫功能低下或正在接受免疫抑制剂治疗的患者出现腹泻或水样便而难以用基础疾病解释者,均应考虑本病并作有关检查。粪便检测到隐孢子虫卵囊是确诊的依据。免疫学及血清学检查亦有助于诊断。

(二)鉴别诊断

1. 霍乱 在典型病人均急起发病,无痛性剧烈腹泻,无里急后重,排出米泔水样便或洗肉水样的血性便,无粪质。多数病人有腓肠肌痛性痉挛。呕吐在腹泻后发生,一般

无发热。粪便直接悬液于暗视野镜检,可见流星状动力的细菌,当加入霍乱免疫血清一滴,运动停止,可初步诊断。对非典型霍乱病人,仅有腹泻症状或每日5次左右的黄水样便,注意粪便标本的直接涂片,作革兰染色,可见革兰阴性弧菌排成鱼群状;如未见细菌可进一步作吉姆萨染色找隐孢子虫卵囊。

2. 病毒性肠炎 常见病原为轮状病毒,好发于秋冬季,有上呼吸道症状,发热、腹泻次数不多,粪便稀软或水样,粪便作ELISA法检测抗原可阳性。

【治疗】

(一)一般治疗 按肠道传染病隔离。脱水严重伴电解质紊乱者应补液。正在接受免疫抑制剂者应立即停用。免疫功能低下或婴幼儿患者尤应加强全身支持疗法和对症治疗。

(二)病原治疗 虽然目前尚缺可靠特效治疗药物。但螺旋霉素和大蒜素对控制腹泻有一定疗效。

【预防】

1. 加强对病人与病畜的管理,避免与有腹泻的幼龄动物(尤其是小牛)的接触。免疫低下人群或接受免疫抑制剂治疗的病人出现腹泻症状时,要勤查粪便以早期发现隐孢子虫卵囊,防止医院内感染。

2. 切断传播途径 加强水源管理。卵囊对外界抵抗力差,65℃加热30min或-70℃冷冻。器械应高压消毒。

(干梦九)

第四节 黑 热 病

黑热病(kala-azar)又称内脏利什曼病(visceral leishmaniasis),是由杜氏利什曼原虫(*Leishmania donovani*)引起,通过白蛉传播的慢性地方性传染病。其临床主要特点是长期不规则发热、消瘦、贫血、肝脾进行性肿大及全血细胞减少。

我国建国前本病主要在长江以北16个省、市、自治区的广大农村流行。建国后大力开展本病的防治工作,于1958年基本消灭本病。但70年代以来,部分地区如甘肃、四川、新疆、山西、陕西、内蒙古及山东等地区,又有新感染病例出现,故本病的防治工作仍应加强。

【病原学】 利什曼原虫属锥体科,利什曼原虫有多种,我国杜氏利什曼原虫是对人致病的主要虫种。杜氏利什曼原虫主要侵犯内脏,少数可继发皮肤损害。

杜氏利什曼原虫生活史分两个阶段:①无鞭毛阶段亦称利杜体(LD body),寄生于人或哺乳动物的单核-吞噬细胞系统内,圆或椭圆形,直径2~5 μm 无活动力。②前鞭毛体寄生于白蛉消化道内,有活动力,多呈纺锤形,前端有一游离鞭毛,其长度与体长相仿,约11~16 μm 。

雌性白蛉叮咬被感染的人或动物,利杜体被吸入白蛉胃内发育成前鞭毛体,活动力加强并以二分裂法进行繁殖,虫体逐渐移向白蛉的胃、食管及咽部,聚集于其口腔和喙,当白蛉叮刺人时,前鞭毛体随其唾液进入人体。进入其皮下组织,鞭毛脱落成为利杜

体,大部分被巨噬细胞吞噬,亦可进入血流,达身体各部位尤其肝、脾、骨髓及淋巴结等单核-吞噬细胞系统,大量繁殖并引起病变,如此在病人(或病犬)及白蛉体内重复此过程。

【流行病学】

(一)传染源 主要是病人及病犬,少数野生动物如狼、狐等亦可为传染源。不同地区传染源可不同,平原地区病人为主要传染源,常引起人间流行,此称为“人源型”。西北丘陵地区病犬为主要传染源,而称为“犬源型”,多散发。在内蒙古、新疆等的荒漠地区,野生动物为主要传染源,而称为“自然疫源型”或“野生动物源型”。三种类型黑热病病原体亲缘关系的DNA研究发现,犬源型与自然免疫源型杜氏利什曼原虫的同源性较大;而与人源性的同源性较小。人源型为亲人株,而其他二型则属于亲动物株。

(二)传播途径 作为本病传播媒介的白蛉有十余种,中华白蛉是我国黑热病的主要传播媒介,主要通过白蛉叮咬而传播。

(三)易感性 人群普遍易感,病后可获较持久的免疫力。

(四)流行特征 本病为地方性传染病,但分布较广,遍及亚、非、欧、美各洲。我国70年代以来一些地区不断出现新感染病例,内脏利什曼病犬亦可见,山东、河北、苏北、皖北及新疆南部的喀什地区还出现了皮肤型黑热病。

本病发病无明显季节性。不同地区发病年龄有所不同,人源型以较大儿童及青壮年发病多;犬源型及自然疫源型则儿童多,成人少。成人患者男性略多于女性(约1.5:1),儿童发病率则无明显性别差异。

【发病机制与病理解剖】

(一)发病机制 利杜体在人体内被单核-吞噬细胞吞噬,并可随血流到脾、肝、骨髓及淋巴结等器官,在单核-吞噬细胞内大量繁殖,可引起巨噬细胞破裂,利杜体逸出后又 被其他巨噬细胞吞噬及在内大量繁殖,如此反复而引起大量巨噬细胞破坏及增生,导致内脏发生病变。

(二)病理解剖 其基本病理变化是巨噬细胞及浆细胞明显增生,主要病变在富有巨噬细胞的脾、肝、骨髓及淋巴结。脾常显著肿大,重量可达4~5kg,巨噬细胞极度增生,内含大量利杜体;脾因血流受阻而显著充血,偶可因小动脉受压而发生脾梗死;脾极度肿大时可有脾功能亢进。肝可轻至中度肿大,库普弗(Kupffer)细胞、肝窦内皮细胞及汇管区巨噬细胞内有大量利杜体;肝细胞可因受压缺血发生脂肪变性。骨髓显著增生,巨噬细胞内有大量利杜体,中性粒细胞、嗜酸粒细胞及血小板生成均显著减少。淋巴结轻至中度肿大,其内有含利杜体的巨噬细胞及浆细胞。其他肺、肾、胰、扁桃体、睾丸、皮肤及皮下组织等亦均可有巨噬细胞增生,其内亦有利杜体,由于浆细胞及淋巴细胞增生可形成微小的皮下结节。

由于巨噬细胞及浆细胞大量增生,引起血清球蛋白明显升高,主要是IgG抗体,为非特异性抗体,无保护性。且发现在抗利什曼原虫感染中,机体的细胞免疫起主要作用,体液免疫次之,由于其细胞免疫功能受到明显抑制难以自愈。

【临床表现】 潜伏期一般3~5个月(10d至9年)。

(一)典型临床表现

1. 发热 起病多缓慢。典型热型为双峰热,约占1/3,多为不规则热;病程较长,可达数月,全身中毒症状不明显,有些病人发热数月仍能劳动。

2. 脾、肝及淋巴结肿大 脾明显肿大,起病后半个月即可触及、质软,以后逐渐增大,半年后可达脐部甚至盆腔,质地硬。肝为轻至中度肿大,质地软;偶有黄疸腹水。淋巴结亦为轻至中度肿大。

3. 贫血及营养不良 在病程晚期可出现,有精神萎靡、头发稀疏、心悸、气短、面色苍白、浮肿及皮肤粗糙,皮肤颜色可加深故称之为黑热病(kala-azar 即印度语发热、皮肤黑之意)。亦可因血小板减少而有鼻出血、牙龈出血及皮肤出血点等。

在病程中症状缓解与加重可交替出现,一般病后1个月进入缓解期,体温下降,症状减轻,脾缩小及血象好转,持续数周,以后又可反复复发,病程迁延数月。

(二)特殊临床类型

1. 皮肤型黑热病 多数患者有黑热病史,亦可发生在黑热病病程中,少数为无黑热病病史的原发患者。皮损主要是结节、丘疹和红斑,偶见褪色斑,表面光滑,不破溃亦很少自愈,结节可连成片类似瘤型麻风。发生在身体任何部位,但面颊部多见。患者一般情况良好,大多数能照常工作及劳动,病程可长达10年之久。

2. 淋巴结型黑热病 较少见,婴幼儿发病为主。多无黑热病病史,亦可与黑热病同时发生。表现为浅表淋巴结肿大,尤以腹股沟部多见,花生米大小,亦可融合成大块状,较浅可移动,局部无红肿热痛。全身情况良好,肝脾多不肿大或轻度肿大。

【实验室检查】

(一)血象 全血细胞减少,其中白细胞数减少最明显,一般为 $(1.5\sim 3)\times 10^9/L$,重者可少于 $1\times 10^9/L$,主要是中性粒细胞减少甚至可完全消失;嗜酸粒细胞数亦减少。常有中度贫血,病程晚期可有严重贫血。血小板数明显降低,一般为 $(40\sim 50)\times 10^9/L$,血沉多增快。但淋巴结型者血象多正常,嗜酸粒细胞常增高。皮肤型者白细胞数常增高至 $10\times 10^9/L$ 以上,嗜酸粒细胞数可增高达15%左右。

(二)血浆蛋白 球蛋白显著增加,白蛋白减低,白、球蛋白比值明显减少及倒置。球蛋白试验(包括蒸馏水试验、醛凝试验等)均常阳性。并有ALT及血胆红素升高。

(三)病原学检查 是确诊本病常用的可靠方法。

1. 涂片检查 常用骨髓涂片检查利杜体,阳性率80%~90%。脾穿刺涂片阳性率高,可达90%~99%,但有一定危险性而很少采用。淋巴结穿刺涂片阳性率亦高达46%~87%,可用于检查治疗后复发病,因原虫在此消失最慢而易成为复发病灶。周围血涂片简便,厚涂片阳性率60%,血液沉淀法涂片阳性率90%。皮肤型及淋巴结型患者,可从皮损处及肿大淋巴结中取材涂片检出利杜体。

2. 如原虫量少涂片检查阴性,可将穿刺物作利什曼原虫培养,7~10d可得阳性结果。亦可接种于小鼠等敏感动物腹腔内,1~2个月后才能确定诊断。此法在临床诊断上很少采用。

(四)血清免疫学检测

1. 间接免疫荧光抗体试验(IFA)、ELISA、PVC 薄膜快速ELISA及间接血凝

(IHA)等方法检测特异性抗体,阳性率及特异性均较高,其中 IFA 法及 ELISA 法阳性率几乎达 100%,但可有假阳性。PVC 薄膜快速 ELISA 法适用于现场普查。

2. 单克隆抗体抗原斑点试验 (McAb-AST) 及单克隆抗体斑点 ELISA 法 (Dot-ELISA) 检测循环抗原,其含量与宿主体内寄生虫数量相关,有助于病情及时的判断。特异性及敏感性高,可用于早期诊断,且由于治愈后 3 个月阴转,而用于疗效考核。

【并发症】 多发生于疾病晚期。

(一) 继发感染 多为细菌感染,如肺炎、齿龈溃烂及走马疳等。

(二) 急性粒细胞缺乏症 中性粒细胞数明显减少甚至消失,可有高热、极度衰竭、口腔及咽部溃疡与坏死,局部淋巴结肿大。亦是发生继发感染的重要原因。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断 近年来不典型病例多,易误诊。

1. 流行病学史 白蛉季节(5~9月),在流行区居住过。

2. 临床特点 起病缓慢,长期反复的不规则发热,无明显中毒症状,脾明显肿大。晚期可有鼻出血、牙龈出血、贫血及营养不良。

3. 实验室检查 全血细胞减少,尤以白细胞减少最显著。球蛋白明显升高。确诊主要依据病原体检查,骨髓涂片检查利杜体是常用的确诊方法。应尽早进行骨髓涂片检测,是避免误诊的关键。

4. 治疗性诊断 对高度疑诊者,但未检出病原体,可考虑用锑剂作诊断性治疗,如疗效显著则有助于本病的诊断。

(二) 鉴别诊断 本病须与其他长期发热、脾肿大及白细胞减低的疾病鉴别,如白血病、疟疾、血吸虫病、肝硬化、恶性组织细胞病、粟粒结核及再生障碍性贫血等。

【预后】 取决于治疗是否及时及有无并发症。如及时治疗,病死率小于 1%。但可复发,复发率为 7% 左右,可多次复发,复发次数多者疗效差。有并发症者预后差。

【治疗】

(一) 一般治疗 发热期间卧床休息,高蛋白饮食。做好护理尤其口腔护理,以减少并发症的发生。

(二) 病原治疗

1. 锑剂 常用 5 价锑制剂葡萄糖酸锑钠(sodium stibogluconate),又称斯锑黑克,对杜氏利什曼原虫有很强的杀虫作用。疗效迅速而显著。

(1) 六日疗法:总剂量成人一般 100mg/kg(90~130mg/kg),儿童 150~170mg/kg,平分 6 次,每日 1 次,肌肉注射或葡萄糖液稀释后静脉缓慢注射。用药后体温可迅速下降,脾逐渐缩小,血象恢复正常。病原体消失率 93%~99%。

(2) 三周疗法:感染严重或体质衰弱者总剂量成人 150mg/kg,儿童 200mg/kg,平分 6 次,每周 2 次,肌肉注射或稀释后静脉注射。疗效与上法相似。

(3) 重复治疗:感染严重一疗程未愈或复发病者,可增加剂量重复治疗,在 6 日疗法剂量基础上加大 1/3 量。

本药毒副作用小,少数病人有发热、咳嗽、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、脾区痛及鼻出血等,一般不影响治疗。如治疗中血白细胞尤其中性粒细胞继续减少,则暂停治疗。有心

脏病、肝病者慎用。过期药物尤其已变色者因有变成3价铈加大毒性的可能,不应使用。

如铈剂治疗3疗程仍未愈者,称之为“抗铈剂”病人,则须用非铈剂治疗。

2. 非铈剂 本药疗效差,疗程长,复发率高,毒副作用亦较大,故仅用于铈剂过敏、无效或并有粒细胞缺乏症者。

(1) 戊脒脒(pentamidine):水溶液不稳定,注射前配成10%溶液肌内注射,每次4mg/kg,每日一次,连用15d为1疗程,总剂量60mg/kg。治愈率30%~60%。注射局部可有红肿硬块;亦可有头晕、心悸、脉搏加快,甚至血压下降。

(2) 羟脒替(hydroxystilbamidine):每次用前先用少量蒸馏水溶解,再用1%普鲁卡因溶液配成2.5%~5%溶液,缓慢肌内注射。或溶于25%葡萄糖液内配成0.2%溶液静脉注射,每日1次,每次剂量为2~3mg/kg,10d为1疗程,用2~3个疗程,其间间隔7~10d。不良反应有血压下降、呼吸急促及虚脱。

治愈标准:①体温正常、症状消失,一般情况改善。②肿大的肝脾回缩。③血象恢复正常。④原虫消失。⑤治疗结束及随访半年以上无复发。

(三) 对症治疗及并发症治疗 预防及治疗继发性感染。严重贫血者须用铁剂及输血,待贫血好转再用铈剂。

(四) 脾切除 多种治疗无效,病原体仍可查到,脾明显肿大并伴脾功能亢进者,应行脾切除术,术后再用铈剂治疗,以期根治。

【预防】 应采取管理传染源和消灭白蛉的综合措施。

(一) 管理传染源 在流行区白蛉繁殖季节前,应普查及根治病人。山丘地带应及时查出病犬,并捕杀掩埋。病犬多的地区动员群众不养犬。

(二) 消灭传播媒介 用敌敌畏、敌百虫、223(1.5~2.0g 纯药/m²)或溴氢氯酯(12.5~25mg 纯药/m²)进行喷洒灭白蛉。

(三) 加强个人防护 用细孔纱门纱窗或蚊帐。用邻苯二甲酸二甲酯涂皮肤,以防白蛉叮咬。

(王勤环)

第五节 弓形虫病

弓形虫病(toxoplasmosis)是由刚地弓形虫(*Toxoplasma gondii*)引起的人兽共患病。通过先天性和获得性两种途径传播给人,人感染后多呈隐性感染,在免疫功能低下的宿主,弓形虫可引起中枢神经系统损害和全身性播散感染。先天感染致胎儿畸形,且病死率高。

【病原学】 弓形虫是专性细胞内寄生的原虫,主要有三种形态:

(一) 滋养体(速殖体) 呈卵圆或新月形,长3.5~8 μ m,宽1.5~4 μ m。滋养体在细胞内的集落,称假囊。

(二) 组织包囊(缓殖体) 直径约10~200 μ m,内含缓殖子。组织包囊可存在于体内任何器官,但多见于脑、心脏和骨骼肌。

(三)卵囊 直径10~12 μm ,仅见于终末宿主(猫科动物)的肠上皮细胞内。成熟的卵囊含2个孢子囊,每个孢子囊含4个子孢子。

弓形虫的生活周期分为弓形虫相和等孢子球虫相发育。弓形虫相为无性繁殖,可发生于中间宿主(包括人及其他哺乳类动物和鸟禽类动物)和终末宿主的有核细胞内。急性感染期滋养体以快速的肉芽增殖法繁殖形成假囊;慢性感染期弓形虫形成包囊,在体内可长期存在甚至终生。等孢子球虫相仅发生于终末宿主的小肠上皮细胞内,先行无性繁殖,产生裂殖体。然后形成配子体进行有性繁殖。雌、雄配子体结合受精成为合子,然后发育成卵囊。卵囊随粪便排出体外,经2~3d发育,最后形成具有感染性的成熟卵囊。

不同发育期弓形虫的抵抗力有明显不同。滋养体对温度和一般消毒剂都较敏感;包囊的抵抗力较强,4 $^{\circ}\text{C}$ 可存活68d,胃液内可耐受3h,但不耐干燥和高温,56 $^{\circ}\text{C}$,10~15min可杀死包囊;卵囊对酸、碱和常用消毒剂的抵抗力很强,但对热的抵抗力弱,80 $^{\circ}\text{C}$ 1min即死亡。

【流行病学】

(一)传染源 人弓形虫病的重要传染源是动物,几乎所有温血动物都可感染弓形虫,一些鸟类和鸡、鸭等也是弓形虫的自然宿主。猫及猫科动物是弓形虫的终末宿主,其粪便中含有大量卵囊,在传播本病上具有重要意义。人只有经胎盘的传播才具传染源的意义。

(二)传播途径

1. 先天性传播 母体在孕期急性感染后,30%~46%虫体可通过胎盘传给胎儿。孕期前3个月内胎儿受染率较低,但感染后可导致严重的先天性弓形虫病,孕期后3个月的感染常无临床症状,但胎儿受染率高,可达65%。

2. 获得性传播 指人体由外界环境获得的感染。主要因吃入含有卵囊或包囊的食物或水经消化道感染。如食人生或半生肉类,未消毒的乳汁或生蛋等及长期接触生肉者,均易受到感染。也可因与猫、狗和兔等密切接触而传播。此外,在实验室中弓形虫可经过粘膜或损伤的皮肤侵入人体。输血或器官移植也可传播弓形虫病。

(三)人群易感性 人类普遍易感。胎儿和幼儿对弓形虫的易感性比成人高。在免疫抑制或免疫缺陷的病人中易感染本病。

(四)流行特征 该病流行呈全球性分布,但多为隐性感染或原虫携带者。我国各地近年调查,其感染率在0.1%~47.3%不等,农村感染率高于城镇,成人高于儿童。动物饲养者、屠宰工人、肉类加工厂和剥制动物毛皮的工人、兽医等人群弓形虫感染率较高。

【发病机制与病理解剖】 弓形虫主要经消化道侵入人体。首先子孢子或滋养体侵入肠粘膜细胞并在其中繁殖,引起肠粘膜细胞破裂,滋养体经血流或淋巴播散,造成虫血症,进一步侵犯各种组织器官,在组织细胞内迅速分裂增殖,引起宿主细胞破坏,再侵犯邻近细胞,如此反复,引起局部组织细胞坏死,形成坏死病灶和以单核细胞浸润为主的急性炎症反应。

弓形虫病变可见于人体任何器官。常见部位有淋巴结、眼、脑、心、肺、肝和肌肉,其

中以淋巴结、眼和脑的病变最具特征性。

淋巴结 是获得性弓形虫病最常侵犯的部位。其炎症反应具有特征性,表现为高度的滤泡增生,生发中心的边缘细胞胞浆呈嗜酸性变,组织巨噬细胞不规则聚集。淋巴结中无典型肉芽肿形成。

眼 可产生单一或多发性坏死灶。有单核细胞、淋巴细胞和浆细胞浸润。病灶中可查见滋养体或包囊。坏死性视网膜炎为最先病变,随后可发生肉芽肿性脉络膜炎、虹膜睫状体炎、白内障和青光眼。

脑 可表现为局灶性或弥漫性脑膜脑炎,伴有坏死和小神经胶质细胞结节。在坏死灶及坏死灶附近血管周围有单核细胞、淋巴细胞和浆细胞浸润,其周边可查到弓形虫。先天性弓形虫病尚可见脑室周围钙化灶,大脑导水管周围血管炎症、坏死和脑积水等。

【临床表现】 多数是无症状的带虫者,仅少数人发病。临床表现复杂。

(一)先天性弓形虫病 在妊娠期可表现为早产、流产或死产。出生后,可出现各种先天性畸形,包括小脑畸形、脑积水、脊椎裂、无眼、小眼、腭裂等。也可表现为经典的三联症,即脉络膜视网膜炎、因大脑发育不良所致精神运动障碍、脑钙化灶和脑积水。眼部病变除脉络膜视网膜炎外还可表现为眼肌麻痹、虹膜睫状体炎、白内障、视神经炎、视神经萎缩和眼组织缺损等。先天性弓形虫病还可有发热、多形性皮疹、肺炎、肝脾肿大、黄疸和消化道症状等临床表现。

(二)获得性弓形虫病 较先天性弓形虫病的表现更为复杂。病情的严重性与机体的免疫功能是否健全有关。

1. 免疫功能正常人的获得性弓形虫病 大多数病人无症状,有症状者约10%~20%,主要临床表现有发热,全身不适,夜间出汗,肌肉疼痛,咽痛,皮疹,肝、脾肿大,全身淋巴结肿大等。淋巴结肿大较为突出,除浅表淋巴结肿大外,纵隔、肠系膜、腹膜后等深部淋巴结也可肿大,腹腔内淋巴结肿大时可伴有腹痛。肿大的淋巴结质硬,可伴有压痛但不化脓。症状和体征一般持续1~3周消失,少数病程可达1年。个别病人可出现持续性高热,单例视网膜炎、一过性肺炎,胸腔积液,肝炎,心包炎,心肌炎,吉兰-巴雷(Guillain-Barre)综合征,颅内占位病变和脑膜脑炎等。

2. 免疫功能缺陷病人的获得性弓形虫病 先天性和获得性免疫功能缺陷患者感染弓形虫的危险性极大,特别是潜在性感染的复发。在这种情况下获得性弓形虫病的淋巴结病变可不明显,可能出现广泛播散和迅速发生的致命性感染,表现为高热、肺炎、皮疹、肝脾肿大、心肌炎、肌炎、睾丸炎。甚至引起脑弓形虫病。典型的脑弓形虫病以亚急性方式起病,有头痛、偏瘫、癫痫发作、视力障碍、神志不清,甚至昏迷,发热与脑膜刺激征较少见。脑脊液检查可见少数红细胞,单核细胞轻度增多,蛋白稍增高,糖可完全正常,偶有降低。CT检查显示脑炎改变,也可呈现单个或多个对比度增强的占位性病灶,直径小于2cm,多发生于基底神经节。强化后呈环形或结节状增强。

【实验室检查】

(一)病原体检查 可取各种体液如脑脊液、痰液、胸腹水、骨髓等涂片,淋巴结印片及组织切片,用常规染色法或免疫细胞化学法检测,可发现弓形虫滋养体或包

囊；也可将上述标本接种小鼠或用组织培养法分离弓形虫；近年来用核酸原位杂交或聚合酶链反应（PCR）检测弓形虫 DNA，可能有助弓形虫感染的诊断。特别是应用 PCR 检测脑脊液和羊水中弓形虫 DNA，分别对脑弓形虫病和先天性弓形虫病的诊断有较大意义。

（二）免疫学检查

1. 以完整虫体为抗原来检测血清中的抗虫体表膜的抗体 常用方法有：①Sabin-Feldman 染色试验(SFDT)；②直接凝集试验(DAT)；③间接荧光抗体试验(IFA)。

2. 检测主要针对虫体胞浆成分的抗体,常用方法有：①间接血凝试验(IHA)；②双夹心 ELISA 法检测特异性 IgM(DS-IgM-ELISA)；③双夹心 ELISA 检测特异性 IgA(DS-IgA-ELISA)；④补体结合试验(CF)。

3. 应用抗弓形虫特异性抗体检测血清或体液中的弓形虫循环抗原(CAg)是近年广泛应用的技术。弓形虫循环抗原阳性是病原体存在的指标，可诊断人弓形虫急性感染。

（三）其他 患者末梢血象，白细胞数可呈正常或轻度上升，其中淋巴细胞数和嗜酸粒细胞数可稍增高，可见异常淋巴细胞。弓形虫脑膜炎患者脑脊液压力多呈正常，外观黄色，球蛋白试验多呈阳性，细胞数稍增多，一般 $(100 \sim 300) \times 10^6/L$ ，主要为单核细胞，葡萄糖含量正常或下降，蛋白含量增高，氯化物多正常。

【诊断与鉴别诊断】 应综合临床表现、病原学和免疫学检查进行诊断。对先天性畸形或艾滋病患者出现脑炎者，均应考虑本病的可能性，确诊须有病原学或血清学证实。

本病应与传染性单核细胞增多症、各种淋巴瘤、各种病毒性脑膜脑炎(风疹、疱疹、巨细胞病毒等)、新型隐球菌和结核性脑膜炎等鉴别。

【治疗】 抗弓形虫滋养体的治疗已取得较可靠的疗效，但对消灭弓形虫的包囊则迄今尚未找到有效药物。抗弓形虫治疗的对象主要为：①免疫功能正常获得性弓形虫感染有重要器官受累者，如眼弓形虫病、脑弓形虫病；②免疫功能缺陷宿主的弓形虫急性和隐性感染；③先天性弓形虫病患儿；④血清学试验从阴性转为阳性的孕妇。

目前公认有效的抗弓形虫药物有乙胺嘧啶、磺胺类药、螺旋霉素、克林霉素和阿奇霉素、克拉霉素、罗红霉素等大环内酯类抗生素，以及 arprinocid 和 atovaquone 等。为防止治疗后复发，现主张采用诱导维持疗法，即在 4~6 周有效的诱导疗法后继以小剂量的药物长期维持治疗。一般采用乙胺嘧啶，成人首剂 200mg，随后每日 50mg~75mg，儿童 1mg/kg 分 2 次服；加磺胺嘧啶，成人每日 4g~6g，儿童 150mg/kg，持续用药 4~6 周后改乙胺嘧啶 25mg~50mg/d，磺胺嘧啶 2g~4g/d，作长期维持治疗。也可用乙胺嘧啶加克林霉素(1200mg~4800mg/kg)。孕妇忌用乙胺嘧啶(以防致畸)，可用螺旋霉素，成人每日 2~4g，儿童 50mg~100mg/kg，4 次分服，3 周为 1 疗程，间隔 1 周再重复 1 疗程。孕妇还可应用克林霉素每日 600~900mg，上述两药亦可联用。

【预防】 为预防先天性弓形虫病，国外有些国家已制定对育龄妇女及孕妇进行血清学监测的法规，若发现为弓形虫急性感染期(尤以检出特异性 IgM 或 CAg 阳性者)如在妊娠初期应予人工流产，中后期妊娠应予预防性治疗。预防水平传播包括对肉类应

充分煮熟以破坏肉内的包囊;防止猫粪污染餐具、水源、食物和饲料。注意个人饮食卫生,不吃生乳、生肉、生蛋等。加强宣教工作,重点为屠宰场及肉类加工厂和畜牧工作人员作好个人防护。免疫预防尚在研究阶段。

(谭德明)

第七章 蠕虫感染

第一节 日本血吸虫病

日本血吸虫病(*Schistosomiasis japonicum*)是由日本血吸虫寄生在门静脉系统所引起的疾病。人主要是通过皮肤接触含尾蚴的疫水而感染。主要病变是由虫卵引起肝与肠的肉芽肿。急性期有发热、肝肿大和压痛、腹泻或排脓血便,血中嗜酸性粒细胞显著增多。慢性期以肝脾肿大为主。晚期以肝脏门静脉周围纤维化为主,可发展为门静脉高压症、巨脾与腹水。

血吸虫病是一种人畜共患病,危害严重。建国初期调查结果,全国有血吸虫感染者达1200万人,感染耕牛120万头,分布于长江沿岸及以南12省、市、自治区的381县(市)。新中国成立以后,党和政府十分重视血吸虫病的防治,经40余年努力,取得举世瞩目的成就,已有4个省、市(广东、广西、福建和上海)基本消灭或控制血吸虫病;但江湖洲滩流行区(湖南、湖北、江西、安徽、江苏)和山区(云南、四川)仍然流行,人畜感染率较高,控制传播媒介的难度大,是血防工作的重点。

【病原学】日本血吸虫雌雄异体,合抱寄生在门静脉系统。存活时间平均为4~5年,长者达10~20年。雌虫在肠粘膜下层末梢静脉内产卵,大多数虫卵沉积于肠粘膜和肝组织内,仅少许进入肠腔排出体外。每条雌虫每日产卵1000个左右,随粪便排出。虫卵入水后,温度适宜(25~30℃)则孵出卵内的毛蚴。毛蚴在水面下作直线游动,当遇中间宿主——钉螺时,则钻入其体内而发育繁殖,经母胞蚴和子胞蚴二代发育,约7~8周后即有尾蚴从螺体逸出,每日数十条至数百条。尾蚴尾部分叉,随水流在水中浮游。当人、畜接触疫水时,尾蚴很快(10min)穿过皮肤或粘膜侵入体内,变成童虫并随血流经心肺抵达肝门静脉内,约15~16d发育后雌雄虫体合抱,再从肝门静脉移行到肠系膜静脉或直肠静脉内寄生产卵。从童虫发育为成虫产卵,约1个月左右。

【流行病学】日本血吸虫病除我国流行外,还流行于菲律宾、印度尼西亚、马来西亚、泰国和日本。但日本在1977年以后没发现有人畜感染和阳性钉螺。

我国日本血吸虫病(简称血吸虫病)从东汉古尸的肝、肠组织查到血吸虫卵,至今有2100多年历史。国内主要分布于长江沿岸及以南的12省、市和自治区,包括江苏、浙江、湖南、湖北、安徽、江西、福建、云南、四川、广东、广西和上海市。我国1998年长江中下游洪水后血吸虫病稍有回升趋势。国内血吸虫病流行区根据不同地理环境、钉螺分布和流行病学特点可分为湖沼、水网和山丘等3种类型。湖沼区血吸虫病流行为最严重,钉螺呈大片分布,有螺洲滩冬陆夏水,种植芦苇,有利于钉螺孳生,有螺面积广,人们常因生产与生活接触疫水机会多,如打湖草积肥、捕鱼、虾或防洪等而感染。在湖沼地

区急性血吸虫病常见。耕牛感染率也很高。水网地区钉螺沿河沟呈网状分布,居民因在河边生活用水而感染。山丘型地区钉螺由上而下沿水系线状分布,地广人稀,病人少而分散,常因下田劳动而感染。耕牛感染率也很高。

(一)传染源 主要是受感染的人和动物。1995年全国血吸虫病抽样调查结果,抽查195个村,检查224 819人,流行区居民粪检阳性率为4.89%,耕牛粪检阳性率为9.06%,推算感染人数为865 084人,有病牛100 251头。在水网地区以病人为主;湖沼地区除病人外,感染耕牛和猪也是重要传染源。耕牛在洲滩放牧而感染,黄牛感染率较水牛为高。山丘地区除耕牛外野生哺乳动物也是主要保虫宿主,包括各种鼠类共40多种。

(二)传播途径 必须具备以下三个条件:

1. 粪便入水 病人粪便中虫卵可通过各种方式污染水源:河边洗刷马桶,河边粪缸与厕所,粪船行水,稻田采用新鲜粪便施肥等。病牛随地大便亦可污染水源。

2. 钉螺孳生 有感染性钉螺的地方才能构成血吸虫病流行,但也存在有螺而无病人、病畜的地区。钉螺是血吸虫唯一的中间宿主,水陆两栖,有障,生活在水线上下,孳生在土质肥沃,杂草丛生,潮湿环境和灌溉沟、河边与湖区浅滩。钉螺可附着水草、牛蹄或草鞋夹带等方式扩散到远处。冬季在地面阴蔽处蛰伏越冬,并能深入地缝数厘米。钉螺感染尾蚴的阳性率以秋季为最高。

3. 接触疫水 本病感染方式主要是通过产生劳动和生活用水接触疫水而感染,如捕鱼、虾,割湖草、种田或河边洗澡、游泳、洗手脚,儿童戏水等。饮用含尾蚴生水也可从口腔粘膜侵入而感染。清晨河岸草上的露水中也发现尾蚴,故赤足行走也有感染的可能。

(三)易感人群 人普遍易感。患者以农民、渔民为多,这与经常接触疫水有关。男比女多。5岁以下儿童感染率低。感染率随年龄增加而升高,10~20岁组为最高。夏秋季为感染高峰。感染后有一定免疫力。非流行区无免疫力的人,感染大量血吸虫尾蚴则易发生急性血吸虫病。集体感染后呈爆发流行。儿童初次大量感染也常发生急性血吸虫病。

【发病机制与病理解剖】

(一)发病机制 血吸虫逆行至门静脉内产卵,虫卵随血流沉积于肝和大肠引起虫卵肉芽肿导致血管纤维化。虫卵肉芽肿形成大致可分4个阶段:①虫卵在沉着部位发育成熟,卵内毛蚴分泌可溶性抗原(SEA)并由卵壳缓慢释出,致敏T细胞;②SEA刺激致敏的T细胞,特别是辅助性T细胞(Th),产生各种淋巴因子;③这些淋巴因子吸引巨噬细胞及嗜酸粒细胞等聚集到虫卵周围形成肉芽肿;④卵内毛蚴衰老或死亡,SEA的释出量减少,消失后肉芽肿退化和局部纤维化。由于日本血吸虫产卵量大,引起的虫卵肉芽肿体积较大,其中央出现坏死现象,形成嗜酸性脓肿。虫卵周围出现抗原抗体复合物沉积于肉芽肿内,称为何博礼现象(Hoepli phenomenon)。尔后脓肿和坏死细胞被成纤维细胞、类上皮细胞、大单核细胞与淋巴细胞所取代,同时有多核巨噬细胞形成,酷似结核病变,称为假结核性虫卵肉芽肿。最后,发展为纤维化与疤痕组织。急性血吸虫病患者血液中检测循环免疫复合物与特异抗体的阳性率甚高,故急性血吸虫病是体

液与细胞免疫反应的混合表现；而慢性晚期血吸虫病的免疫病理变化属于迟发性变态反应。血吸虫病引起肝纤维化是在肉芽肿基础上产生的。可溶性虫卵抗原，巨噬细胞与T细胞均产生成纤维细胞刺激因子，促使成纤维细胞增殖与胶原合成。血吸虫性纤维化胶原类型主要是I、III型。晚期血吸虫病肝内胶原以I型为主。I型胶原纤维间交叉连接牢固，构成不可逆的粗大纤维束，而III型胶原是细小纤维，易被胶原酶降解。此外，细胞外间质中含纤维连接蛋白（fibronectin）与层粘蛋白（laminin）均为非胶原糖蛋白。纤维连接蛋白介导成纤维细胞与胶原蛋白相结合构成结缔组织基质；而层粘蛋白对纤维蛋白的粘附功能有补充作用。

人感染血吸虫后可获得部分免疫力。患者门静脉内仍有成虫寄生和产卵，但宿主对再感染有一定免疫力，而无损于体内的成虫，这种免疫称为伴随免疫（concomitant immunity）。现已证明，血吸虫皮质表面覆盖有宿主抗原，由于其抗原伪装，逃避免疫攻击，故能在宿主体内长期寄生。动物实验证明，对血吸虫尾蚴感染的抵抗力，除体液免疫所产生的抗体外，主要依赖于效应细胞——嗜酸粒细胞等。两者协同可杀死侵入皮肤的童虫，故是一种嗜酸粒细胞依赖抗体介导的细胞毒性作用。

（二）病理解剖

1. 结肠病变 主要在直肠、乙状结肠与降结肠。右侧结肠及阑尾也常累及。急性期病变为粘膜充血、水肿、粘膜下层有堆积的虫卵结节，溃破后形成浅表溃疡，排出脓血便；慢性期由于纤维组织增生，肠壁增厚，可引起息肉样增生与结肠狭窄、肠系膜增厚与缩短、大网膜缠结成团等病变。

2. 肝脏病变 早期肝肿大，表面可见粟粒状黄色颗粒为虫卵结节；晚期肝脏门静脉分支周围与门静脉区纤维组织增生，产生干线型肝纤维化。肝表面有粟粒样、多少不等的虫卵结节与结缔组织的沟纹。门静脉周围纤维化，产生门静脉阻塞，阻塞部位在肝血窦之前，引起门脉高压症。门静脉阻塞与高压引起血液动力学变化，首先脾因阻塞性充血而肿大，长期淤血引起纤维组织增生，并发脾功能亢进。其次，门静脉阻塞可使门腔静脉侧支循环开放，腹壁静脉扩张，尤以食管下段与胃底静脉曲张更为明显，破裂后引起上消化道大出血。

3. 异位损害 是指虫卵与（或）成虫迷走和寄生在门静脉系统之外的器官引起病变，以肺与脑血吸虫虫卵沉积引起的病变相对较多。肺部病变为间质性粟粒状虫卵肉芽肿伴周围肺泡渗液。偶尔在病人尸检与动物肺动脉中可发现雌雄合抱成虫寄生。脑部虫卵肉芽肿病变以顶叶与颞叶为多，分布在大脑灰白质交界处。但尸检或手术中在脑血管中尚未发现成虫。

【临床表现】 血吸虫病的临床表现复杂多样。根据病期早晚、感染轻重、虫卵沉积部位以及人体免疫反应不同，临床上可分为急性、慢性与晚期血吸虫病和异位损害。

（一）急性血吸虫病 发生于夏秋季，以7~9月为常见。男性青壮年与儿童居多。患者常有明确疫水接触史，如打湖草、捕鱼、摸蟹、游泳等，常为初次重度感染者。约半数患者在尾蚴侵入部位出现蚤咬样红色皮损，2~3d自行消退。潜伏期长短不一（23~73d），但以1个月左右居多。起病较急。临床症状以发热等全身反应为主。

1. 发热 患者均有发热。热度高低、期限与感染程度成正比。热型以间歇型最常

见,体温曲线呈锯齿状($38^{\circ}\text{C}\sim 40^{\circ}\text{C}$)。临晚高热,伴畏寒,次晨热退大汗。弛张热及不规则低热次之;稽留热者,均为重型,但少见。患者一般无显著毒血症症状;重型患者可有意识淡漠、重听、腹胀等。相对缓脉亦多见,故易误诊为伤寒。发热期限短者仅2周,大多数为1个月左右。重型患者发热可长达数月,称为重症迁延型,可伴有严重贫血、消瘦浮肿,甚至恶病质状态。

2. 过敏反应 有荨麻疹,血管神经性水肿,全身淋巴结轻度肿大等。荨麻疹较常见,约见于 $1/3$ 患者。血中嗜酸粒细胞常显著增多,具有重要诊断参考价值。

3. 腹部症状 病程中半数以上患者有腹痛、腹泻,而排脓血便者仅 10% 左右。腹泻次数不多,有时腹泻与便秘交替。重型患者腹部有压痛与柔韧感,有腹水形成。

(二)慢性血吸虫病 在流行区占绝大多数。患者的症状可有可无。

1. 无症状患者 慢性血吸虫病中以无明显症状者最多,仅在粪便普查或因其他疾病就医时发现虫卵而确诊。

2. 有症状患者 以腹痛、腹泻为常见,每日 $2\sim 3$ 次稀便,偶尔带血。重型患者有持续性脓血便,伴里急后重,常有肝脾肿大。在病程早期以肝肿大为主,尤以肝左叶为著。随着病程进展,脾脏逐渐肿大,故有肝-脾型血吸虫病之称。

胃与十二指肠血吸虫病甚为少见,这类病人多在手术或胃镜检查取活组织镜检发现血吸虫卵而确诊。

(三)晚期血吸虫病 主要是指血吸虫性肝纤维化而言。根据其临床症状分为巨脾型、腹水型和侏儒型。随着我国血防工作大力开展与深入,病人得到及时有效治疗,晚期病人数已大量减少。

1. 巨脾型 最为常见,占晚期血吸虫病绝大多数。脾脏下缘达脐线以下或向内侧超越正中线,质地坚硬,常可扪及明显切迹。患者因食管下段静脉破裂发生大出血时,脾脏可缩小。巨脾型患者均伴有脾功能亢进,血中白细胞与血小板减少以及贫血和出血倾向。

2. 腹水型 腹水是晚期血吸虫病肝功能失代偿的表现。腹水形成与门静脉阻塞、低蛋白血症及继发性醛固酮增多引起水、钠潴留有关。腹水程度轻重不等,病程长短不一,可反复发作。患者诉腹胀难受,腹部膨隆,常有脐疝与腹壁静脉曲张。有时于脐周可听到连续性血管杂音——克鲍综合征。仅少数患者出现黄疸。蜘蛛痣与肝掌较门脉性肝硬化少见。下肢浮肿常见。

3. 侏儒型 现已少见。儿童因反复重度感染使肝脏生长素介质(somatomedin)减少,影响其生长发育而引起侏儒症。患者身材呈比例性矮小,性器官不发育,睾丸细小,女性患者无月经,类似于垂体性侏儒症。

上述3型相互之间有交叉存在的现象。

经特效药物治疗后 3~6 个月内逐渐吸收消失,并不发展为肺源性心脏病。

2. 脑血吸虫病 临床上可分为急性与慢性两型,均以青壮年患者为多见,第 2 次世界大战时美军在菲律宾感染日本血吸虫病 1200 例中,脑血吸虫病发生率占 2%。脑血吸虫病在急性血吸虫病病程中表现为脑膜脑炎症状:意识障碍、脑膜刺激征、瘫痪、抽搐、腱反射亢进、锥体束征等。脑脊液中蛋白质与白细胞轻度增多。慢性型的主要表现为癫痫发作,尤以局限性癫痫为多。颅脑 CT 扫描显示病变常位于顶叶,亦可见于枕叶,为单侧多发性高密度结节阴影,数厘米大小,但其周围有广泛脑水肿,使脑回凸起,甚至压迫侧脑室,使之变形。脑血吸虫病患者肝脾肿大有时并不明显。如能及早诊断与治疗,预后较好。

【实验室检查】

(一)血象 急性血吸虫病患者血象以嗜酸粒细胞显著增多为特点。白细胞总数多在 $(10\sim 30)\times 10^9/L$ 之间,嗜酸粒细胞占 20%~40%。但极重型急性血吸虫病患者血中嗜酸粒细胞常不增多,甚至消失,代之以中性粒细胞增多。慢性期患者嗜酸粒细胞仍有轻度增多。晚期则因脾功能亢进,白细胞与血小板减少,并有不同程度贫血。

(二)肝功能试验 急性血吸虫病患者血清中球蛋白显著增高,血清丙氨酸转氨酶 (ALT)轻度增高。晚期患者由于肝硬化,血清白蛋白明显降低,并常有白蛋白与球蛋白比例倒置现象。慢性血吸虫病尤其无症状患者肝功能试验大多正常。

(三)影像学检查 B 型超声或 CT 扫描检查,对病情估计有重要参考价值。

1. 肝脏 B 型超声检查 从 B 型超声图像可判断肝纤维化程度。显示门静脉壁回声区带增强($\geq 6\text{mm}$):呈线状者为轻度;呈管状者为中度;呈网状分隔块者为重度。后者结合图像中肝表面结节与脾脏肿大,可提示肝纤维化。

2. CT 扫描 晚期血吸虫病患者肝包膜与肝门静脉区常有钙化现象,CT 扫描显示较特异性图像:肝包膜增厚钙化,与肝内钙化中隔相垂直;在两者交界处并有切迹形成。重度肝纤维化可表现为龟背样图象。增强后 CT 扫描检查肝纤维组织可强化,呈分隔状钙化,而肝癌则无,有助于本病诊断。脑血吸虫病颅脑 CT 平扫检查,显示条片状、结节状、团块状,混合密度或等密度块影,可分为四型:脑炎型、梗塞型、肉芽肿型和萎缩型,但并非特异性,需结合临床表现方可诊断。

【并发症】

(一)肝纤维化并发症 晚期血吸虫病患者并发食管下段或胃底静脉曲张者占 2/3 以上。曲张静脉破裂引起上消化道大出血者占 16.5%~31.5%,是血吸虫病肝纤维化的主要并发症,临床症状为大量呕血与黑粪,可引起血压下降与失血性休克,病死率为 15%。约半数病人有反复多次大出血史。上消化道大出血后可出现腹水或并发肝性脑病。肝性脑病在晚期血吸虫病较门脉性与坏死后肝硬化为少,国内报道占 1.6%~5.4%,其病程也较长。此外晚期血吸虫病腹水型并发原发性腹膜炎与革兰阴性杆菌败血症也不少见。

(二)肠道并发症 流行区患者的被切除阑尾标本中找到血吸虫卵者占 31%,常是急性阑尾炎的诱因之一,且易穿破并发腹膜炎或局限性脓肿。严重的结肠病变可引起肠腔狭窄,并发不完全性肠梗阻,以乙状结肠与直肠为多。此外,肠系膜与大网膜病变

粘连成团,形成腹内痞块。血吸虫病患者结肠肉芽肿偶可并发结肠癌,发病年龄较轻,大多为腺癌,恶性程度较低,转移较晚。

【诊断与鉴别诊断】

(一)诊断 除流行病学史与临床症状外,诊断主要依赖于实验室检查。

1. 寄生虫学检查 粪便涂片检查虫卵虽然简单易行,除重感染有腹泻患者外,虫卵检出阳性率不高。粪便虫卵计数可采用加藤(Kato-Katz)集卵透明法,以50mg粪便中虫卵数<100为轻度感染,100~400为中度感染,>400为重度感染。

毛蚴孵化法常采用新鲜粪便(50g)水洗沉淀孵化或使用尼龙袋集卵后取沉渣孵化,后者检出阳性率较高。但轻型患者粪便中排出虫卵数少且间歇性出现,需要多次反复检查。晚期血吸虫病患者由于肠壁纤维化,虫卵不易从肠壁排出,故阳性率低。

直肠粘膜活组织检查:用直肠镜直视下取米粒大小病变粘膜,置于二玻片之间,在显微镜下检查虫卵,阳性率很高。所见虫卵多系黑色死亡与空卵壳,含成熟活毛蚴的虫卵少见。近期与远期变性虫卵不易区别,故不能考核疗效或作为再次治疗依据。活检时要防止直肠大出血和穿孔危险,尤其晚期血吸虫病患者。

2. 免疫学检查 方法很多,包括血吸虫抗原皮内试验及检测成虫、童虫、尾蚴与虫卵抗体的血清免疫学试验:环卵沉淀试验(COPT)、间接荧光抗体试验(IFA)、间接血凝试验(IHA)、酶联免疫吸附试验(ELISA)等。敏感性均在80%以上,优点为采血微量与操作较简便。但由于病人血清中抗体在治愈后持续时间很长,故不能区别过去感染与现症病人,并有假阴性、假阳性及与华支睾吸虫、并殖吸虫病存在交叉反应的缺点。目前国内采用单克隆抗体检测病人血中循环抗原有可能诊断活动性感染,并可作为考核疗效的参考。采用单克隆抗体技术检测患者尿液中血吸虫肠相关抗原(GAA)、可溶性虫卵抗原(SEA)及循环阴极抗原(CCA)和循环阳极抗原(CAA)。其敏感性和特异性均较高,有助于诊断并可用作考核疗效。

(二)鉴别诊断 急性血吸虫病有误诊为伤寒、阿米巴肝脓肿、粟粒性肺结核等。血象中嗜酸粒细胞显著增多有重要诊断价值,不可忽视。慢性血吸虫病肝-脾型应与无黄疸型病毒性肝炎鉴别。后者食欲减退,乏力,肝区疼痛与肝功能受损均较明显。急性血吸虫病患者有腹泻,便血者粪便孵化阳性,而且毛蚴数较多,易与阿米巴痢疾、细菌性痢疾相鉴别。晚期血吸虫病与门脉性和坏死后肝硬化的鉴别,前者常有慢性腹泻、便血史,门静脉高压引起巨脾与食管下段静脉曲张较多见,肝功能损害较轻,黄疸、蜘蛛痣与肝掌较少见,但仍需依赖多次病原学检查才能鉴别。应当指出,在流行区,血吸虫病合并乙型病毒性肝炎在国内较为常见。此外,在流行区的癫痫患者均应除外脑血吸虫病的可能。

【预后】 血吸虫病患者,包括脑型及侏儒症如能早期接受病原学治疗,预后大多良好。晚期血吸虫病有高度顽固性腹水,并发上消化道大出血、黄疸、肝性脑病、原发性腹膜炎以及并发结肠癌患者预后较差。国内报告221例巨脾型晚期血吸虫病患者肝组织病理检查结果单纯血吸虫性肝纤维化占59.3%,血吸虫性肝纤维化合并肝炎占19%,合并肝炎后肝硬化者占12.2%;慢性肝炎5.9%,其他疾病1.6%,随访2~7年,病死率16.4%,主要死于肝功能衰竭或并发原发性肝癌;一组晚期血吸虫病死亡者中96%

检出 HBV-DNA, 29% 查出 HCV-RNA 或双重感染, 故晚期血吸虫病合并病毒性肝炎的病死率显著高于单纯血吸虫病肝纤维化病人。

【治疗】

(一) 病原学治疗 吡喹酮(praziquantel), 目前国内外应用的吡喹酮是左旋吡喹酮与右旋吡喹酮各半组成的消旋体, 左旋吡喹酮是主要杀虫成分, 而右旋吡喹酮几乎无效, 且毒性较大。

剂量与疗程: ①慢性血吸虫病: 成人吡喹酮总剂量 60mg/kg, 每次 10mg/kg(体重以 60kg 为限), 每日 3 次, 连服 2d。儿童患者体重 < 30kg, 总量为 70mg/kg。现场大规模治疗, 在轻流行区用吡喹酮 40mg/kg, 一剂疗法; 重流行区用 50mg/kg, 等分 2 次口服, 也取得满意效果。左旋吡喹酮可采用吡喹酮一半的剂量。②急性血吸虫病: 成人总剂量为 120mg/kg(儿童 140mg/kg), 4~6d 疗法, 每日剂量分 2~3 次服用。一般病例采用每次 10mg/kg, 每日 3 次, 连续 4d。③晚期血吸虫病: 根据药代动力学研究, 晚期患者口服常规吡喹酮剂量后, 药物在肝脏首次通过效应差, 药物由门静脉侧支循环直接进入体循环, 故血药浓度较高, 血药半衰期明显延长, 故应适当减少总剂量或延长疗程, 否则有引起严重心律失常的可能。

疗效: 吡喹酮治疗血吸虫病有良好的疗效。急性血吸虫病轻、中、重型患者平均退热时间分别为 3.9d、6.5d 和 9.5d。粪便毛蚴孵化于第 18~20d 阴转。治疗后 6~12 月的远期疗效: 粪孵阴转率达 90% 左右, 对慢性血吸虫病的疗效更好。但在湖北和四川重流行区可能由于重复感染, 远期疗效较低(75.3%~88.2%)。

药物不良反应: 轻而短暂, 于服药后 0.5~1h 出现, 不需处理, 数小时内自行消失。少数病人心电图检查发现房性或室性早搏, 5%~10% 病人有 T 波与 ST 段轻度变化。偶有 QT 延长与 I 度房室传导阻滞, 为时短暂, 迅速恢复正常。神经肌肉反应以头昏、头痛、乏力较常见。消化道反应轻, 可有轻度腹痛与恶心, 偶有食欲减退、呕吐等。少数重感染患者服药后发生大量便血。晚期患者口服吡喹酮剂量偏大或过量可引起严重心律失常。

(二) 对症治疗 急性血吸虫病应住院治疗。高营养易消化软食, 补充维生素, 适当补液, 保持水电解质平衡, 高热、中毒症状严重者可小剂量肾上腺皮质激素。晚期血吸虫病按肝硬化治疗, 采取内外科结合, 病原学治疗与对症治疗以及中西医结合的原则。巨脾型患者为了降低门脉高压, 消除脾功能亢进, 可作脾切除加大网膜后固定术。术后长期随访结果: 患者生存率与保持劳动力均达 80% 以上。对食管静脉曲张并发上消化道出血和肝性脑病、原发性细菌性腹膜炎等治疗与门脉性肝硬化相同。

【预防】 根据流行区具体情况, 因时因地制宜进行防治。采取以灭螺与查治病人病畜为重点, 结合粪便与水源管理及个人防护的综合性措施。

(一) 控制传染源 在重流行区采用人畜同步化疗。每年冬季集中治疗, 重点人群包括水上作业和流行季节频繁接触疫水者用吡喹酮 40mg/kg 一剂疗法。每年春秋对耕牛各治 1 次, 剂量按 30mg/kg 计算, 一次灌服。

(二) 切断传播途径

1. 加强粪便与水源管理 粪便无害化处理如粪便堆肥法、粪尿密封法、沼气池等,

不用新鲜粪便施肥,防止粪便污染水源。

2. 灭螺 氯硝柳胺乙醇胺盐 50%可湿性粉剂(商品名螺灭杀),浸杀法按 $2\text{g}/\text{m}^3$ 药物浓度灭螺,喷洒法按 $2\text{g}/\text{m}^2$ 灭螺。前者用药后第 3d,杀螺率(100%)优于喷洒法(55%)。该药不污染环境,不影响农业生产,无刺激性,群众乐于使用,但对水生动物有较强杀灭作用,不利于养殖业的发展。

溴乙酰胺(bromocelamide)用于湖草滩灭螺,药浓度为 $1\sim 2.5\text{g}/\text{m}^2$,即用 0.2%浓度喷洒沟渠草滩或 $1\sim 2\text{g}/\text{m}^3$ 铲草皮沿边的浸泡灭螺,对人畜及鱼类与农作物未见明显毒性作用,但对皮肤轻度灼伤。

(三)个人预防 加强卫生宣传教育,增强防病知识与自我保护能力。①预防服药:在流行区流行季节可用吡喹酮 $25\text{mg}/\text{kg}$ 或 $40\text{mg}/\text{kg}$,一次顿服,每隔 14d 或 1 月服药 1 次。蒿甲醚或青蒿琥酯经动物实验和现场观察证明有良好杀童虫作用,可预防或减少急性血吸虫病。其剂量为 $6\text{mg}/\text{kg}$,一次顿服(以 50kg 体重为限),每周 1 次,共 7 次,保护力达 100%。②个人防护:采用 75% 苯二甲酸二丁酯乳剂或油膏涂于手脚皮肤,药效维持 4h。穿长统胶鞋、尼龙防护裤、戴手套等。

(王小根)

第二节 并殖吸虫病

并殖吸虫病(paragonimiasis)是由不同虫种并殖吸虫寄生于人体脏器或皮下组织所致的慢性寄生虫病,亦是人畜共患蠕虫病,其临床表现因虫种而异。老疫区(东北和浙江)以卫氏并殖吸虫引起的肺型并殖吸虫病为主,又称肺吸虫病;新疫区(四川、贵州、湖北、湖南、福建、广东、广西、河南、山西和陕西)以斯氏狸殖吸虫引起的皮下型并殖吸虫病为主。另如团山并殖吸虫可致人体肺损害或皮下结节。人因生食或半生食含并殖吸虫囊蚴的溪蟹或蝾蛄而感染,其它肉食动物、野生动物均有自然感染,故亦属于自然疫源性疾病。

【病原学】并殖吸虫(*Paragonimus*)成虫雌雄同体,生殖器官并列为其特征,故名并殖吸虫。国内以卫氏并殖吸虫(*P. westermani*)和斯氏并殖吸虫(或四川并殖吸虫,*P. skjabini*)为主要致病虫种。卫氏并殖吸虫虫体肥厚、背面隆起、腹面扁平。活时红褐色,死后色灰白。其长宽之比 2:1,有口、腹吸盘各一,大小略同且距离较近。有二倍体型及三倍体型等两个染色体类型。各自在染色体数目、DNA 重复序列、生殖系中精子有无等方面存在明显差别。三倍体型虫体能在人体内成熟并产卵,二倍体型则不适宜于人体寄生。斯氏并殖吸虫虫体狭长,前宽后狭,两端尖,长宽比为 2.4~3.2:1,口、腹吸盘距离远,在人体不能发育为成虫,故不能检出虫卵。其终宿主为家犬、猫和果子狸等。

生活史 卫氏与斯氏并殖吸虫的生活史基本相似。需要二个中间宿主。概括其过程,如图(7-2-1)。卫氏并殖吸虫成虫主要寄生在肺部,产出虫卵随痰排出或痰液吞入消化道后由粪便排入水后,在 $25\sim 30^\circ\text{C}$ 温度时经 21 天,卵发育为毛蚴破卵盖孵出,浮游于溪水中,遇适宜的第一中间宿主螺类(卫氏并殖吸虫为短沟螺,斯氏并殖吸虫为

拟钉螺)迅即侵入螺体,经胞蚴、雷蚴等阶段,在3个月左右发育为尾蚴再逸出螺体。尾蚴在20℃水中能存活1~2d,如遇适宜第二中间宿主甲壳动物(溪蟹、蝲蛄),即从蟹体腹部体节间钻入,并在蟹足肌、螯肢、胸肌、鳃、肝、心脏等处形成囊蚴。囊蚴呈类圆球状,乳白色,直径400 μ m。囊壁两层或三层,因虫种而异。囊内可见挤缩成折叠卷曲的后尾蚴。囊蚴是并殖吸虫的感染型。生食溪蟹或蝲蛄时,囊蚴经口进入体内,经小肠消化液作用,脱囊并逸出后尾蚴,穿过肠壁进入腹腔,发育为童虫。童虫很快侵入腹壁,停留1周左右使虫体逐渐增大,随即又重返腹腔,沿肝表面或经肝实质窜行游走穿越膈肌至胸腔入肺,破坏肺组织并在细支气管附近形成虫囊,在虫囊内童虫发育为成虫,一般虫囊内含虫两条。虫囊与支气管相通,虫卵可随痰排出。虫卵也可沿淋巴管散播,沉着于肺门淋巴结。成虫可从虫囊穿出在体内各器官间游走。并殖吸虫的虫体(后尾蚴、童虫、成虫)具有较活跃的窜行游走与贯穿组织能力,从腹腔侵入腹膜、肝、脾、肾及生殖系统,通过腹股沟内环沿精索到阴囊,可穿过腹壁肌层到表层,直至胸壁或四肢。可沿颈部皮肤到颊部和眼眶部皮下组织。胸腔内虫体可沿纵隔入心包或沿纵隔经颈内动脉周围疏松组织,通过颈动脉管外孔,继由颈动脉管和破裂孔入颅中凹,侵入脑组织。从囊蚴感染至成虫发育成熟需2~3个月,病人粪便中每日排出虫卵数约至少58个或甚至达2380个卵。

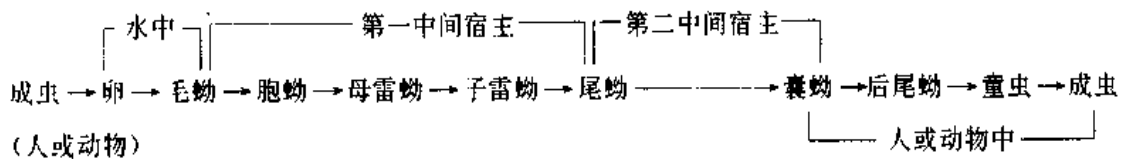


图 7-2-1 并殖吸虫生活史示意图

【流行病学】

(一)传染源 病人、病兽病畜或带虫并排虫卵者均为本病传染源。卫氏并殖吸虫三倍体型成虫在人体内可发育成熟产卵,并随痰或粪便排出体外,是主要传染源;而卫氏并殖吸虫两倍体型与斯氏并殖吸虫,在人体内不能发育为成虫,仅在动物体内成熟产卵,故以病猫、病犬为主要传染源。

(二)传播途径 流行区人群的饮食习惯,如生食或半生食含囊蚴的溪蟹(如醉、腌或烘烤)、蝲蛄或进食含有童虫的野猪肉或生饮溪水后受感染。从并殖吸虫的生活史而论,必须有适合于并殖吸虫发育的第一及第二中间宿主,以及适于中间宿主栖息繁殖的自然生态环境。并殖吸虫病往往起初先在具有一定条件环境中发生。如一定高程的山坡溪流,砂石溪床,水质清澈,流速缓慢,终年不息,适于中间宿主孳生,同时溪边周沿林木茂密,有食肉兽类出没其间,在野生动物间传播本病形成自然疫源地。兽类或野生动物进入溪流捕食第二中间宿主而受染发病,继而被感染动物又从粪便排出虫卵污染溪流,又感染第一、第二中间宿主。人因生产或旅游进入疫源地,饮用生溪水或生食半生食第二中间宿主而发病。野猪是卫氏并殖吸虫病的不适宜的终宿主,体内只带童虫,称为转续宿主,在构成自然疫源地方面有重要意义。

(三)易感人群 人群普遍易感。一般流行区,人群感染后皮试阳性率平均20%;如生食蟹类习惯较普遍,可构成重流行区。不同年龄组感染率有显著差别,据国内有关

调查结果:2~18岁皮试阳性率60.5%,19岁以上阳性率8.6%,而青少年组中7~14岁的学龄儿童占76.1%。发病与职业亦相关,以伐木工人、矿区工人、勘测人员较多。人群中凡有生食蟹类习惯者又是感染的必备条件。

(四)流行特征 本病分布颇广。主要在亚洲、美洲和非洲,不同虫种有不同分布区。国内研究曾概括我国并殖吸虫的系谱与地理区划关系,大致为青海向东,经甘肃、陕西、山西、河北,然后斜向东北,经辽宁、吉林至黑龙江一线以南地区是卫氏并殖吸虫分布范围;而青海经甘肃、陕西、山西到山东一线以南山区是卫氏和斯氏并殖吸虫混合流行地区。我国浙江、福建、台湾、江西、湖南、湖北、贵州、四川、云南、陕西、甘肃、河南、山西、安徽、辽宁、吉林、黑龙江、广东、海南、广西、江苏等21个省、区都有人体并殖吸虫病例报告。其中云南、广西、广东、海南、福建、浙江等省虫种较复杂。根据第二中间宿主不同,卫氏并殖吸虫在南方以溪蟹为主称溪蟹型卫氏并殖吸虫流行区;东北地区主要以拟螯虾(蝾蛄)为第二中间宿主,称为蝾蛄型卫氏并殖吸虫流行区。季节分布在直接捕食溪蟹的地方,感染季节以夏秋季为主,冬季蟹类蛰居穴内,不易捕获;但在喜食醉蟹为主的地区,则四季均可流行。本病有自然疫源地,往往在各水系上游,而下游平原处则无疫源地存在。由于水系与山脉互相交错,故各疫源地互不相连,而呈点状分布。

【发病机制与病理解剖】

(一)童虫引起的病变 并殖吸虫囊蚴经口感染后,在小肠脱囊逸出后尾蚴,引起肠粘膜出血性或脓性窦道,穿过肠壁进入腹腔发育为童虫。腹腔内广泛炎症与粘连伴混浊性或血性积液,并含大量嗜酸粒细胞。童虫可侵入肝脏造成窦道或空穴,虫体窜行径路附着纤维蛋白,见绒毛状或花斑状出血。多数幼虫或童虫穿过膈肌进入胸腔,引起渗出性胸膜炎或胸腔积液。虫体进入肺产生窜行后窦道、出血性脓肿,先为薄壁囊肿,进而形成厚壁,囊肿与细支气管相通。斯氏并殖吸虫的幼虫或童虫在人体内窜行游走所致病理损害较卫氏并殖吸虫显著,寄生部位形成嗜酸性肉芽肿,周围血象中嗜酸粒细胞增高,其幼虫极少进入肺部形成囊肿,而以游走性皮下包块与渗出性胸膜炎及肝损害较多见。全身反应亦较显著。

(二)成虫引起的病变 卫氏并殖吸虫成虫常固定在一定部位,多见为肺部,也可窜行游走,如沿纵隔而上,由颈部大血管周围疏松组织沿颈动脉上升,穿过破裂孔进入颅腔,侵犯脑组织,虫体形成多房性脓肿、囊肿、结节与瘢痕,并可在脑内继续窜行,反复损伤。囊肿内含大量虫卵,偶有虫体。受累脑组织有大脑、白质、内囊、基底节、侧脑室或小脑。脑膜有炎症反应常与皮质粘连。脑部病变多见于右侧脑部。如囊肿增大占位时,可压迫脑室或视神经。虫体在腹腔向后侵入腰背肌层,或通过椎间孔进入脊髓腔形成囊肿压迫脊髓。斯氏并殖吸虫的颅内病变由童虫所致。

(三)虫卵引起的病变 卫氏并殖吸虫虫卵可见于虫囊、脓肿或成虫穿行过的组织中,或经血流、淋巴管向远处播散。虫卵引起组织反应轻微,虫卵结节无明显坏死。

基本病理改变分三期:①脓肿期:虫体窜行组织引起出血和坏死,伴单核细胞、嗜酸粒细胞和中性粒细胞浸润形成脓肿;②囊肿期:脓肿周围有肉芽组织形成并围以纤维囊壁,囊内见棕褐色粘稠液。镜下见虫卵,夏-雷(Charcot-Leyden)晶体,嗜酸粒细胞,偶见虫体。囊肿间有隧道或空穴;③纤维瘢痕期:囊内虫体游出或死亡后,囊内容物被吸收,

肉芽组织和纤维组织增生形成瘢痕。

【临床表现】 潜伏期大多为3~6个月,缓慢起病,轻度感染者无症状,中或重度感染时因多个脏器受累,症状复杂。全身表现有低热、畏寒、头痛、胸闷、消瘦、盗汗、荨麻疹、哮喘发作等,尤以斯氏并殖吸虫引起者更重。血象中嗜酸粒细胞增高。卫氏与斯氏并殖吸虫病临床表现比较,见表7-2-1。此外还可在几个系统有突出的临床表现。

表 7-2-1 卫氏并殖吸虫病与斯氏并殖吸虫病的鉴别表

	卫氏并殖吸虫病	斯氏并殖吸虫病
全身症状	不常见	常见
荨麻疹	不常见	很常见
咳嗽	明显,伴中等或大量痰液	轻咳、痰量很少
咳痰	铁锈色痰、棕褐色痰或烂桃肉样	血丝痰
胸膜炎、胸腔积液	较少见	常见
脑部损害	常见	少见
肝损害	较少见	较常见
皮下结节与包块	10%~20%病人可见,结节内查见虫卵或成虫	30%~70%病人可见,有游走性包块,包块内偶见幼虫,未见成虫或虫卵

(一)呼吸系统症状 卫氏并殖吸虫最常见的感染部位在肺部。咳嗽、咳痰、咯血,痰呈铁锈色、棕褐色或烂桃肉状等为其典型表现,间歇出现并持续年余,血痰中带有虫卵。成虫向胸腔游走时,出现胸痛、气促或胸腔积液,胸液呈草黄色或略微血性,一般为单侧,有时也可双侧胸腔积液。慢性经过时伴胸膜粘连或包裹性积液。斯氏并殖吸虫病常表现为胸腔积液,但既无烂桃肉样痰液,也不能在痰液中查到虫卵。

(二)腹部症状 由于童虫或成虫在腹腔内窜行游走,引起腹痛、腹泻、恶心、呕吐及肝肿大,甚至出现腹水、肠粘连、肠梗阻。腹痛可阵发性或隐约性下腹部作痛。当肠壁脓肿或囊肿向肠腔内溃破后,常解出棕褐色粘稠状血便,内含虫卵。斯氏并殖吸虫以侵犯肝脏为主,除腹痛、腹泻外,以肝肿大和肝功能异常较常见,甚或导致肝硬化。

(三)神经系统症状 以脑型较多见,脊髓型较少见。

1. 脑型 常为一次大量或数次多量感染囊蚴者,以青少年发病居多数。脑组织内形成的囊肿及其囊肿内虫体逸出继续在脑内窜行游走,使新旧病变交替并存,故临床表现复杂多变。早期有头痛、呕吐、反应迟钝、视盘水肿或颅内压增高,甚或有瘫痪、失语、偏盲、共济失调等。后期脑部病灶愈合钙化,常遗留癫痫反复发作。其中以斯氏并殖吸虫病尤为最常见。

2. 脊髓型 脊髓受压部位多在第10胸椎水平以下,有运动障碍、感觉缺失、腰痛、坐骨神经痛或大小便失禁等。

(四)皮肤症状 主要表现有皮下结节或包块。皮下包块以斯氏并殖吸虫病多见,发生于50%~80%患者,成为该病的主要特征。包块常位于腹部皮下,亦可出现在胸部或腰背部皮肤。大小从黄豆状至鸭蛋大。初期为结节,边界不清而水肿较著伴痒感。发展为包块后仍具有游走性,反复出现,包块中心为灰黄色坏死组织,内含童虫,但无虫

卵、无成虫。镜下可见嗜酸性肉芽肿,大量嗜酸粒细胞、浆细胞及夏-雷晶体。包块消退后遗留纤维组织硬结。卫氏并殖吸虫病出现皮下结节者仅在 20% 患者,以腹部至大腿之间分布尤多,亦可遍布全身。结节多位于皮下深部肌层,需触诊时扪及,大小不一,小者能移动无压痛且质偏硬,大者移动度差,有压痛而质软。结节内有虫卵、童虫和成虫。

(五)其他 虫体侵入眼部致眼球突出,局部红肿,以斯氏并殖吸虫引起者较多;虫体侵入泌尿生殖系统,引起精索、阴囊、睾丸、附睾肿块。侵入心包常致心包积液。多见于小儿,血性心包积液,积液内嗜酸粒细胞占 32%~97%。可并发缩窄性心包炎。亚临床型(隐性感染),有食生蟹史,皮试或血清免疫学检测阳性,嗜酸粒细胞增高而无明显症状与体征。在疫区,这种病例较多见。

【实验室检查】

(一)一般检查 血象中白细胞总数及嗜酸粒细胞数常增高。急性期白细胞总数可达 $40 \times 10^9/L$,嗜酸粒细胞可达 80% 以上。脑脊液、胸水或腹水中嗜酸粒细胞数亦增高。血沉增快。

(二)病原检查 卫氏并殖吸虫(三倍体型)病患者痰液可检出虫卵,粪便中虫卵检出率 15%~40%,脑脊液和胸腹水中也偶可找到虫卵。斯氏并殖吸虫病患者痰与粪便中均找不到虫卵。皮下结节或包块活组织病理检查能见典型的嗜酸细胞肉芽肿,可找到虫卵、童虫或成虫,但斯氏并殖吸虫及卫氏并殖吸虫两倍体型所致的包块中不能发现虫卵。

(三)免疫学检查 对早期或轻度感染的亚临床型病人及异位损伤病例,常依赖特异的免疫学方法诊断。有的方法亦可作为确诊的依据。①皮内试验:以 1:2000 成虫抗原 0.1ml 注于前臂皮内,20 分钟后如皮丘大于 12mm,红晕超出 25mm 者定为皮试阳性。阳性率达 95%。虽较敏感亦简单易行,但与华支睾吸虫病、血吸虫病等有交叉反应,故仅用于筛查,不能作为确诊。②酶联免疫吸附(ELISA)试验:敏感性高、特异性强,该法与病人虫卵阳性符合率达 100%。当血清稀释度为 1:80 时,与猪囊虫病、华支睾吸虫病、血吸虫病、肺结核等出现轻度交叉阳性反应。但当血清稀释度 1:160 以上时,不发生交叉反应,因而有人提出凡有流行病学史者,不论有无明显症状体征,即使痰中未发现虫卵,若 ELISA 滴度大于 1:800 时,即定为现症患者并给予治疗。对此点尚待更进一步研究与评价。③快速斑点酶联免疫吸附试验(Dot-ELISA)或单克隆抗体蛋白印迹(Western blot)试验,均用于检测血清循环抗原,阳性率分别为 98.9%、93.8%~100%,可作为早期诊断。④间接血凝试验(IHA)、间接荧光抗体试验、放射免疫测定(RIA)、ABC-酶联免疫吸附试验等检测循环抗体,有诊断上参考价值。

(四)X线检查 胸部 X 线摄片,早期可见明显胸膜反应或胸腔积液,炎症消退后遗留胸膜粘连或肥厚。中下肺野见大小不等,边缘不清的类圆形浸润阴影,继后可见多个囊性阴影,圆形或椭圆形,密度均匀边界清楚,后期见致密点状或索状阴影,伴胸膜粘连或肥厚。斯氏并殖吸虫病人的胸片可见肺部脓肿或囊肿改变,部分见小片状阴影伴明显胸腔积液。CT 及脑血管造影、脊髓造影等有助于显示脑或脊髓的病变部位。

【诊断与鉴别诊断】

(一)诊断

1. 流行病学资料 注意流行地区分布或进入流行地区的人群,有生食或半生食溪蟹、蝾蛄或饮用溪流生水史。

2. 临床资料 反复出现咳嗽、咳铁锈色痰或烂桃肉样痰液,有游走性皮下结节或包块。不明原因癫痫、头痛和瘫痪者。若长期血象中嗜酸粒细胞增高者,更有意义。

3. 实验室资料 痰、粪或体液中找到虫卵,或皮下结节病理检查发现虫卵、童虫或成虫,可作为确诊依据。免疫学诊断对不能找到虫卵的斯氏并殖吸虫或卫氏并殖吸虫(两倍体型)有重要诊断意义。皮内试验仅作为筛选时参考,不能作为确诊。

(二)鉴别诊断

1. 肺结核 肺结核和结核性胸膜炎,有发热及全身中毒症状,常见咯血并见播散病灶。病变多居肺尖或上肺野,痰带结核杆菌。结核性胸膜炎的胸水中以淋巴细胞为主,与并殖吸虫病以嗜酸粒细胞为主可鉴别。如痰和胸水中找到虫卵更有利于诊断。

2. 脑部寄生虫病和脑肿瘤 脑型血吸虫病、囊虫病均可引起癫痫、颅内压增高或瘫痪等,囊虫病多伴皮下结节。可通过粪便检查、血清学检查或皮下结节活检与并殖吸虫病作鉴别。另在诊断脑肿瘤时亦应首先排除本病。

3. 病毒性肝炎 斯氏并殖吸虫病多有肝损害应与各种病毒性肝炎鉴别,可检测肝炎病毒的血清标志物或其病毒核酸以明确诊断。

【预后】 一般病人预后较好。脑脊髓型治疗效果不理想,甚或致残。斯氏并殖吸虫病较少累及脑部,童虫寿命短,治疗后较易恢复,预后尚好。

【治疗】

(一)病原治疗

1. 吡喹酮 对卫氏并殖吸虫、斯氏并殖吸虫、脑型或眼型病人均有良好疗效。剂量每次 25mg/kg,每日三次,连服 2~3d。治疗脑型,可间隔 7d 后再给一疗程。不良反应主要有头昏、恶心、呕吐、胸闷、心悸与早搏等。

2. 阿苯达唑 (丙硫咪唑,剂量为 8mg/kg,体重计算以 50kg 为限),分 2 次服,连服 7d。该药对斯氏并殖吸虫病效果较好。

3. 硫氯酚 剂量成人每次 1g,每日 3 次口服,连续 15d 或间日疗法 30d 为一疗程。半年远期治愈率 80%~90%,低于吡喹酮,且不良反应较多。现已较少用于治疗病人。在流行区,用该药治疗犬或猪并殖吸虫感染。

(二)对症治疗 包括咳嗽、胸痛者给予镇咳、镇痛剂、癫痫发作给苯妥英钠或安定等,颅内高压给脱水剂。脑脊髓型有压迫症状者可考虑外科手术。但并殖吸虫病的肺部病变,因病灶分散,不宜手术治疗。

【预防】

1. 加强卫生宣传教育,不饮生溪水,改变吃生的或半生的溪蟹、蝾蛄或醉蟹、腌蟹的习惯。加强水源管理,防止粪便或痰液污染水源或流入溪水。

2. 积极治疗病人与受感染的家犬或家猪,控制传染源。

3. 开展鲶鱼与家鸭饲养,可以大量捕食第一、二、中间宿主切断传播途径;并对转续宿主或保虫宿主如野猪、野鼠、野兔等实行管理或酌情捕捉管理。

(干梦九)

第三节 华支睾吸虫病

华支睾吸虫病(*clonorchiasis sinensis*)是由华支睾吸虫(*Clonorchis sinensis*)寄生在人体肝内胆管所引起的寄生虫病,因进食未经煮熟的淡水鱼(虾)而感染。其临床特征为肝肿大、上腹隐痛、疲乏以及精神不振等。严重感染可导致胆管炎、胆结石以至肝硬化等并发症。

【病原学】 华支睾吸虫成虫体形扁平,状似葵花子仁,色褐红,大小约(10~25)mm×(3~5)mm。雌雄同体,有口吸盘及腹吸盘各一个。在虫体后半部有两个前后排列的分支状睾丸,卵巢较小,分三叶,位于睾丸之前。虫卵是人体寄生虫卵中最小的一种,约为(27.3~35.1) μm ×(11.7~19.5) μm ,略似电灯泡形,壳厚呈棕黄色,上端有小盖,下端有一小结节,卵内有一成熟毛蚴。

成虫寄生在肝内的中、小胆管,有时移居较大胆管或总胆管。成虫产卵后,虫卵随胆汁进入肠道,与粪便一起排出体外,在池塘或溪沟水中被淡水螺(沼螺、豆螺等)所吞食。虫卵在螺体内孵化为毛蚴,经胞蚴和雷蚴阶段发育成尾蚴,然后逸出螺体,侵入淡水鱼(如鲢鱼、麦穗鱼等)或淡水小虾体内形成囊蚴。人或哺乳动物进食含有囊蚴而未经煮熟的鱼或虾后,囊蚴外壳被胃酸及胰蛋白酶溶化,在十二指肠内幼虫脱囊逸出,经胆道进入肝脏,在肝内的中、小胆管寄生。从感染囊蚴至成虫成熟排卵约需一个月左右。成虫的寿命可长达10~30年。

【流行病学】 本病主要分布在亚洲,尤多见于中国、日本、朝鲜、印度、菲律宾、越南、老挝等地。本病距今2000多年之前已在我国存在。目前我国已发现大多数省、市、自治区的一些地方有本病发生或流行,但各地的感染率及感染程度颇不一致。

(一)传染源 主要是已感染华支睾吸虫的人和哺乳类动物。后者以猫为主,其次为狗,再次为鼠、猪等。

(二)传播途径 进食未经煮熟含有华支睾吸虫囊蚴的淡水鱼(或虾)而获得感染。感染方式因生活习惯、饮食嗜好而有所不同,但多因生食或半生食鱼肉、虾,少数则由于烤、烧、炒、煎食小型鱼类不当而感染。

(三)人群易感性 人对本病普遍易感,无年龄、性别、种族之分,凡进食含有囊蚴而未经煮熟的鱼肉或虾肉,均可感染而发病。各地感染率高低与生活习惯、饮食嗜好有密切相关。

【发病机制与病理解剖】 发病与否及病变程度取决于成虫寄生在胆管中的数量。感染轻者,虫数自十余条至数十条,无临床症状,亦无肉眼可见病变。感染较严重者,虫数可达数千以上,肝内胆管及其分支均充满虫体。由于成虫的机械刺激及其分泌物和代谢产物的作用,胆管上皮细胞脱落,继而呈腺瘤样增生,胆管壁增厚,胆管周围淋巴细胞浸润和纤维组织增生。胆管上皮增生,管腔变窄和虫体堵塞胆管可引起胆汁淤滞,胆管呈圆柱状或囊状扩张。胆管堵塞可继发细菌性胆管炎、胆囊炎。虫卵、死亡的虫体、脱落的胆管上皮、炎性渗出物、细菌等可构成结石的核心,形成胆石症。偶尔成虫可寄生于胰管,引起胰腺炎。

【临床表现】 潜伏期约1~2个月。

轻度感染者常无症状,仅在粪便中发现虫卵。

感染较重者多缓慢起病,有食欲不振、上腹隐痛与饱胀、轻度腹泻、肝区隐痛、肝肿大(尤以左叶肿大为明显)等表现,并有头晕、失眠、疲乏、精神不振、心悸、记忆力减退等神经衰弱症状。偶可因大量成虫堵塞胆总管而出现胆绞痛及阻塞性黄疸。

慢性重复感染的严重病例可有肝硬化及门脉高压征,表现为消瘦、贫血、浮肿、肝脾肿大、腹水、黄疸等。严重感染的儿童可出现营养不良和生长发育障碍,甚至可引起侏儒症。

有些病者在严重感染后1个月左右突发寒战、高热、肝肿大伴压痛,有轻度黄疸,少数出现脾肿大,尚可有肺部浸润。血中嗜酸粒细胞增高。数周后急性症状消失而进入慢性期,表现为疲乏、消化不良、肝肿大伴压痛等。

【并发症】 以急、慢性胆囊炎,胆管炎和胆石症最常见。严重者并发门脉性肝硬化,甚至引起食管静脉曲张破裂出血,或因成虫长期堵塞胆管而导致胆汁性肝硬化。成虫阻塞胰管可引起胰管炎及胰腺炎。本病与原发肝癌或胆管上皮癌的发生关系密切。

【诊断与鉴别诊断】

(一)诊断依据

1. 流行病学资料 有进食未经煮熟的淡水鱼或虾的历史。
2. 临床表现 以消化道症状与肝肿大(以左叶肿大明显)为主,常伴有神经衰弱症状或胆囊胆管炎、胆结石等症状。

3. 实验室检查

(1)虫卵检查:取粪便作直接涂片检查操作简便,但阳性率低,沉淀集卵法或氢氧化钠消化法阳性率高,并可同时作虫卵计数。从十二指肠引流液中检出虫卵的机会较大,查出华支睾吸虫卵即可确诊。虫卵计数有助于了解感染程度及治疗效果。

(2)血象:可有嗜酸粒细胞增多。严重感染可出现贫血象。

(3)酶联免疫吸附试验(ELISA):检测患者血清中特异性抗体,可作为辅助诊断方法。

(二)鉴别诊断

1. 病毒性肝炎 疲乏、消化道症状较显著,肝脏普遍肿大,肝功能明显异常。肝炎病毒标志可阳性,粪便检查无华支睾吸虫卵。

2. 其他原因所致的肝硬化 应与华支睾吸虫病所引起者作鉴别。

3. 原发性肝癌 病情多迅速恶化,肝脏进行性肿大,质硬。甲胎蛋白含量常显著增高。超声波检查、同位素肝的扫描、CT或MR检查均有助诊断。

4. 肝片形吸虫病 是家畜寄生虫病,由肝片形吸虫寄生于牛羊的胆管或肝脏所引起。人偶可因食用含有此虫囊蚴的水生植物或饮用被囊蚴污染的生水而感染。其临床表现与华支睾吸虫病相似,但病情及梗阻性黄疸较严重,常并发胆道出血。粪检发现虫卵可确诊。

5. 其他 异形吸虫(*Heterophyes heterophyes*)、猫后睾吸虫(*Opisthorchis felinus*)

以及横川后殖吸虫 (*Metagonimus yokogawai*) 的虫卵均与华支睾吸虫卵相似, 须注意鉴别。

【预后】 轻症患者经治疗后预后良好。重症病人甚至已发展至肝硬化者, 如能避免重复感染, 经积极治疗后病情及肝脏病变均可获得明显好转。并发胆囊胆管炎、胆管阻塞者, 如及时治疗, 预后亦良好。合并病毒性肝炎时, 肝炎症状常较明显, 病程迁延, 肝功能恢复较慢。

【治疗】

(一) 病原疗法 吡喹酮是治疗本病的首选药物, 具有疗程短、疗效高、毒性低、反应轻以及在体内吸收、代谢、排泄快等优点。用法是 15~25mg/kg, 每日 3 次, 连服 2d (总剂量 90~150mg/kg), 治后 3 个月粪便虫卵阴转率达 90% 以上。

副作用: 少数病例有头痛、头昏、乏力、恶心、腹痛、腹泻等。一般治疗量对肝、肾无明显损害。个别病人可有心律失常、早搏等。

此外, 丙硫苯咪唑治疗华支睾吸虫病亦有较好效果。

(二) 对症与支持疗法 重度感染兼有营养不良、肝功能异常或肝硬化者, 应加强营养, 纠正贫血, 保护肝脏, 以改善全身状况, 并及时进行驱虫治疗。

对急性胆囊炎、胆石症、胆总管炎或胆道梗阻等并发症, 应手术治疗, 并加用抗菌药物。术后给予驱虫治疗。

合并病毒性肝炎时, 除积极保护肝脏外, 应在病情改善的基础上尽早进行驱虫治疗。

【预防】 认真做好卫生宣教, 不吃未经煮熟的鱼或虾, 是预防本病最简单而有效的措施。加强粪便管理, 不使未经无害化处理的人粪或猫、狗、猪等粪便污染水源及鱼塘。在流行区对居民进行普查普治。对猫、狗等家畜不喂给生鱼, 有条件者予以驱虫。

(姚集鲁)

第四节 姜片虫病

姜片虫病 (fasciolopsiasis) 是由布氏姜片吸虫 (*Fasciolopsis buski*, 姜片虫) 寄生于人、猪小肠内所致的人畜共患寄生虫病。临床以腹痛、腹泻为主要表现, 严重时可引起全身症状。

【病原学】

(一) 形态 布氏姜片虫属于扁形动物门、吸虫纲、复殖目、片形科、姜片属。成虫呈长椭圆形, 肉红色, 背腹扁平, 质软肥厚。体长 20~75mm, 宽 8~20mm, 厚 0.5~3mm。口吸盘与腹吸盘接近, 肉眼可见。成虫雌雄同体。经福尔马林固定后呈灰白色, 状似姜片。是人体寄生吸虫中最大的一种。

每条成虫每天产卵 15000~20000 个, 随粪便排出。虫卵椭圆形, $(130\sim140)\mu\text{m} \times (80\sim85)\mu\text{m}$, 淡黄色, 有薄卵壳及端侧卵盖, 卵内含一尚未分裂的胚细胞和 20~40 个卵黄细胞, 为人体最大的寄生虫卵。尾蚴呈蝌蚪状, 尾长大于体长 2 倍。囊蚴呈扁圆形, 有壁两层, 外壁脆弱易破, 内壁坚韧。囊内后尾蚴与尾蚴结构基本相似。

(二)生活史 虫卵随粪便入水,温度适宜时,一般在3周左右胚细胞发育为毛蚴,受日光照射影响,虫卵中毛蚴即孵出。毛蚴在水中运动活泼,在3h内感染力强,遇到适宜中间宿主扁卷螺即侵入螺体内,经过胞蚴、雷蚴、发育成尾蚴并不断从螺体逸出。前后约需45d。尾蚴逸出与温度、光线和氧气有关,大多在夜间逸出,游动范围不大,约1~3h后大多在附近的水生植物上附着,尾蚴体内成囊细胞分泌囊外壁,杆状细胞分泌囊内壁,脱落尾部终成囊蚴。囊蚴在潮湿环境中生活力较强,对干燥和高温抵抗力弱。终宿主(人或猪)吞食囊蚴后,其内壁难被胃液消化即入小肠,经肠液和胆汁的作用,内壁破坏,后尾蚴逸出并吸附于小肠粘膜上,摄取肠内营养物质,约1~3个月发育为成虫。宿主从吞入囊蚴至粪便排卵时间,在人体4~10周,在猪体一般为8周左右。虫体寿命,在人体为7个月或长达4年余,在猪体为10~20个月。

虫卵入水,中间宿主(扁卷螺)及媒介水生植物与囊蚴等构成本病流行。详见图7-4-1。

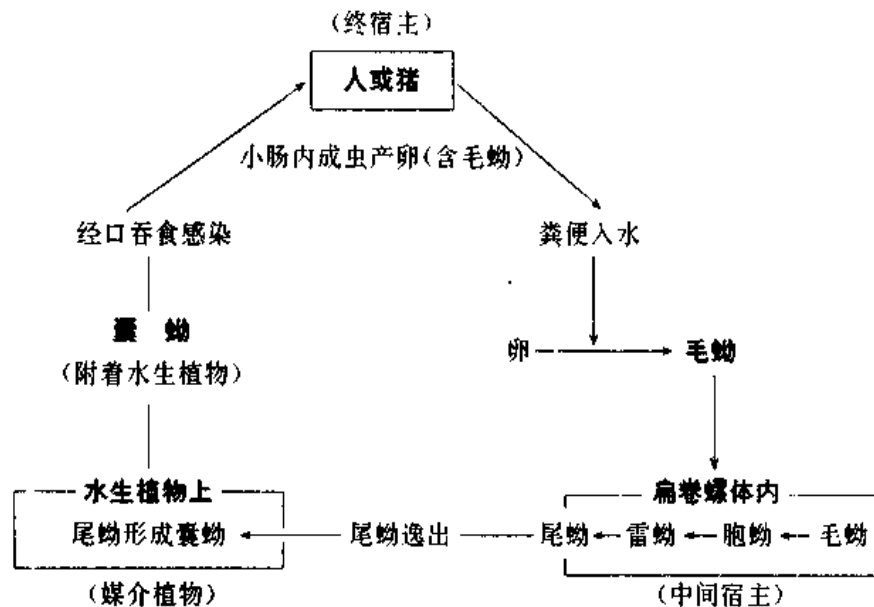


图 7-4-1 姜片虫生活史示意图

【流行病学】

(一)传染源 人和猪是姜片虫的重要终宿主。猪的感染率一般都高于人群感染。故病人和猪都是传染源。野猪和猕猴也曾有自然感染的报告。

(二)传播途径 人粪或猪粪内姜片虫卵,进入中间宿主扁卷螺和媒介植物共同存在的水源,是引起传播的重要因素。姜片虫病流行地区普遍种植菱角、荸荠等,这些媒介水生植物其种植环境、种植方法与收成季节水体干涸与否,对是否起传播作用有决定性意义。居民的生食水生植物和饮用生水的习惯也是受感染的途径,如生食大红菱、大菱、四角菱、荸荠和茭白等,有的在种养地区边采边吃或吃保持湿润的水生植物,其感染机会最多。以生的水生植物作饲料喂猪或放养的猪觅食新鲜水生食物而使猪受感染。此外,饮用污染囊蚴的生水而感染的占病人中10.3%,在猪感染中占35%。所以饮用生水也是重要的感染方式。

(三)易感人群 人对姜片虫病普遍易感,凡有生食媒介植物习惯者,均易感染。病

后无明显保护性免疫。感染的年龄分布与流行程度有关,感染率最高的多为儿童和青年。性别关系不明显。种植菱角、荸荠等水生植物的农业人口感染率远高于非农业人口。

【(四)流行特征】 姜片虫病主要分布在亚洲的温带和亚热带地区,如中国、泰国、越南、老挝、柬埔寨、孟加拉、印度、缅甸、菲律宾等国。国内分布在江苏、上海、浙江、福建等19个省、市、自治区。新中国成立以来,通过大规模的综合防治,人群感染率已大幅度下降。由于姜片虫的卵、幼虫和中间宿主的生态规律,使其感染具有明显的季节性,一般在9~10月份。

【发病机制与病理解剖】 姜片虫的吸盘,吸附力强,造成被吸附的小肠粘膜及附近组织水肿、点状出血、炎症及溃疡或脓肿形成。吸附部位有大量中性粒细胞、淋巴细胞或偶见嗜酸性粒细胞浸润。肠粘膜分泌大量粘液,严重时可见肠壁出血。除粘膜局部损伤外,还有消耗营养物质,虫体代谢产物引起的毒性反应等也与发病有关,在大量感染时偶可发生肠梗阻。

【临床表现】 潜伏期1~3个月。轻度感染时症状轻微,仅有腹部不适或消化不良。中度或重度感染时,有食欲减退、间歇性腹泻、腹痛或恶心呕吐等症状。腹泻为早期症状,每天数次,粪便腥臭见未消化食物,肠鸣音亢进、腹部胀气。腹痛常位于上腹部或右季肋下部,少数在脐间,每于饭后或空腹时发生,大部分隐痛,偶可剧痛。有些患者吐虫或自动排虫。少数病人因长期营养不良发生浮肿或腹水。久病重症患者常因衰竭、虚脱或继发感染,偶可危及生命。少数患者因虫体结成团块引起肠梗阻。儿童患病时常有睡眠不安、磨牙、抽搐等症状。

【诊断】 流行区有慢性腹痛、腹泻、营养不良、贫血、浮肿等症状,并有生食水生植物或饮生水习惯者,应考虑本病。确诊有赖于粪便内检出姜片虫卵。常用粪检方法有:①直接涂片法(检出率55%);②水洗沉淀法(检出率95%);③定量透明厚涂片法(检出率90%)。粪便虫卵计数与病情有相关性,以每克粪便虫卵数低于2000为轻度感染;2000~10000为中度感染;在10000以上者为重度感染。粪检时注意姜片虫卵应与肝片吸虫卵和棘隙吸虫卵相鉴别。

血象呈轻度贫血,白细胞总数略高,嗜酸粒细胞增高,一般10%~20%,偶可达40%。

【治疗】 首选驱虫药为吡喹酮,常用剂量10mg/kg,分早、中、晚3次口服,1d内服完。治疗后1个月,虫卵阴转率达97.5%~100%。不良反应有头昏、头痛、乏力、腹痛、腹鸣等,一般较轻。

另外,阿苯达唑(albendazole)、硫氯酚(bitin)或槟榔等亦有应用。

【预防】

(一)管理传染源 对病人及时进行驱虫治疗。对猪姜片虫病,用硫氯酚按100mg/kg拌入少量饲料中顿服,投药后12~36h即见排虫。如用吡喹酮按30mg/kg顿服,治愈率达100%。另外提倡家猪圈养,不用未经无害化处理的水生植物饲料和不用长有水生植物的池塘生水喂猪。

(二)切断传染途径 开展卫生宣教,改变生食水生植物的习惯,不饮生水。在每年

上半年扁卷螺产卵繁殖季节,积极开展养鱼灭螺或化学灭螺以杀灭中间宿主。管理粪便,在种植菱角、荸荠、茭白等食用水生植物的池塘或水田可考虑以化肥代替粪肥,并禁止在种植区的河塘洗刷粪具,防止虫卵入水是切断传染途径的重要措施。

(干梦九)

第五节 丝虫病

丝虫病(filariasis)是指丝虫寄生于淋巴系统、皮下组织、腹腔、胸腔、心血管等部位所致的疾病。目前已知寄生于人体的丝虫共有8种,我国仅有班氏丝虫病和马来丝虫病,两者可混合感染。我国在防治丝虫病上取得显著成绩,至1989年全国964个流行县(市)中已有803个(92.9%)基本消灭丝虫病。

一、班氏丝虫病

班氏丝虫病是由班氏丝虫(班氏吴策线虫, *Wuchereria bancrofti*)寄生于人体淋巴系统所引起的慢性寄生虫病,由蚊虫传播。早期临床特征主要为淋巴管炎和淋巴结炎,晚期因淋巴管发生阻塞常形成象皮肿。

【病原学】成虫虫体纤细如线,乳白色,两端渐细而钝圆,表面光滑,雌雄异体,但常缠结在一起。雄虫长28~42mm,直径约0.1~0.15mm,雌虫体大约为雄虫的二倍,早期虫卵发育成微丝蚴,头端钝圆,尾部尖细,体内有无数圆形细胞核。

幼虫在蚊体内,成虫在人体内发育,蚊为中间宿主。蚊叮咬微丝蚴阳性者时,微丝蚴随血进入蚊胃内,经4~17h在蚊胃内去鞘,后再侵入胸肌发育成蜡肠蚴,6~14d中经两次蜕皮成为感染期幼虫。蚊再叮吸人血时,Ⅲ期幼虫在蚊的下唇即可侵入人体,迅速侵入淋巴管,移行至淋巴结及淋巴液,逐渐发育为成虫。从感染期幼虫侵入人体至成虫产生的微丝蚴出现于周围血液约需8~12个月。成虫在人体内可存活10~15年,微丝蚴寿命约2~3个月,体外4℃可存活6周。

微丝蚴从淋巴系统进入血循环,可有明显的夜现周期性(nocturnal periodicity),即白天丛集在肺毛细血管内,夜间才出现于外周血液,夜晚10时至次晨2时达高峰。这种夜现周期性机制未明,有人认为夜间睡眠时迷走神经兴奋,肺微血管舒张而致大量微丝蚴进入周围血液;亦有人认为肺和周围血液氧分压变化与夜现周期性有关。依夜现周期性可将班氏丝虫分为3个类型,夜现周期型、无周期型和夜现亚周期型。

【流行病学】丝虫病呈世界分布、流行极广。丝虫病在我国流行遍及中南部的16个省、自治区、直辖市(包括台湾省),分布北起山东乐陵,南至海南三亚,东以沿海为界,西至四川雅安。曾居世界第一位,威胁几亿人的健康。经40多年努力防治,目前我国丝虫病患者5/6已被治愈。我国班氏丝虫病占丝虫病人总数的2/3,分布于14个县、市、自治区,多位于长江以北。

(一)传染源 班氏丝虫只感染人,微丝蚴血症者为唯一传染源(包括病人和无症状带虫者),自然界尚未发现班氏丝虫有贮存宿主。

(二)传播途径 传播媒介为蚊虫,我国北纬32°以北主要为淡色库蚊,以南以致倦

库蚊为主。

(三)易感人群 男女老幼皆易感。夏秋季节适于蚊虫繁殖及微丝蚴在蚊体内发育,故发病率以每年5~11月份为高。人体感染丝虫后仅产生低水平免疫力,故可反复感染。

【发病机制与病理解剖】 丝虫病的发病与病变主要由成虫引起,感染期幼虫亦起一定作用,与血中微丝蚴关系不大。病变的发生发展取决于丝虫种类、机体免疫反应、感染频度、感染期幼虫进入人体数量、成虫寄生部位以及是否合并继发感染等因素。在幼虫进入机体发育为成虫过程中,幼虫与成虫的代谢产物、幼虫蜕皮液、虫体子宫内排泄物以及死虫的裂解物均可引起局部淋巴系统的组织反应及全身过敏反应,表现为周期性发作的淋巴管炎、淋巴结炎及丝虫热等。晚期表现则为淋巴组织病理改变及继发细菌感染的结果。

目前认为,免疫机制是产生病理改变的主要原因。免疫反应与淋巴系统的损害有关,急性淋巴管(结)炎被认为属Ⅰ型或Ⅲ型变态反应,阻塞性丝虫病则属Ⅳ型变态反应。早期以渗出性炎症为主,淋巴结充血,淋巴管壁水肿,管腔内充满粉红色蛋白质液体和嗜酸性粒细胞。继之,淋巴结和淋巴管内出现肉芽肿性反应,肉芽肿中心为变性的成虫和嗜酸性粒细胞,周围绕以纤维组织和上皮样细胞,尚有大量淋巴细胞和浆细胞,类似结核结节。由于淋巴管内皮细胞增生,内膜增厚和纤维化,管腔中形成息肉或纤维性栓子,最后淋巴管形成纤维素状物,即为闭塞性淋巴管内膜炎。淋巴系统发生阻塞导致远端淋巴管内压力增高,形成淋巴管曲张,甚至破裂。淋巴液流入周围组织及器官,因阻塞部位不同,有不同临床表现。淋巴液长期滞留在组织内,因其蛋白含量较高,不断刺激纤维组织增生,使皮下组织增厚、变硬而形成象皮肿。由于局部血循环障碍,皮肤抵抗力降低,易引起继发性细菌感染,使象皮肿加重及恶化,甚至出现局部溃疡。

【临床表现】 潜伏期4个月至1年不等。感染后半数不出现症状而血中有微丝蚴者,称为“无症状感染者”。

(一)早期(淋巴组织炎性病变期)

1. 急性淋巴结炎和淋巴管炎 多发生于下肢,常见有腹股沟、腹部淋巴结肿痛,继之出现大腿内侧淋巴管炎由上向下蔓延,称“逆行性淋巴管炎”,当炎症波及皮内毛细淋巴管时,局部出现红肿与压痛,俗称“流火”。淋巴结炎和淋巴管炎常呈周期性发作,多发生于劳累之后,以夏秋多见,发作时伴高热(38~39℃)。此外,尚有乏力、食欲不振、肌肉关节酸痛、肢痛及头痛等全身症状。

2. 丝虫热 周期性突然发生寒战、高热,2~3d后自退。局部症状不明显。丝虫热可能为深部淋巴结炎或淋巴管炎所致。班氏丝虫病流行区多见丝虫热发作。

3. 精囊炎、附睾炎和睾丸炎 表现为发热及一侧自腹股沟向下蔓延的阴囊疼痛,并放射至大腿内侧,局部检查可见睾丸和附睾肿大,有压痛,精囊上有一个或多个结节性肿块,压痛明显,持续数天后可自行消退,肿块变小而较硬,反复发作可致肿块逐渐增大。

4. 肺嗜酸粒细胞浸润综合征 又称“丝虫性嗜酸粒细胞增多症(filarial hypereosinophilia)”,表现为畏寒、发热、咳嗽、哮喘及淋巴结肿大。肺部有游走性浸润,X线胸

片可见支气管血管纹理增多和广泛粟粒样斑点状阴影,痰中可找到嗜酸粒细胞和夏-雷结晶。周围血嗜酸粒细胞增多,占白细胞总数 20%~80% 不等。血中常找到微丝蚴。

(二)晚期(淋巴阻塞性病变期) 系淋巴系统增生、阻塞所引起的表现,但炎症仍反复出现,故多数病例炎性和阻塞性病变更交叉重叠出现。

1. 淋巴结肿大和淋巴管曲张 反复发作的淋巴结炎和淋巴结内淋巴窦的曲张为导致淋巴肿大的因素。肿大的淋巴结和其周围向心性淋巴管曲张形成肿块,触诊似海绵状包囊,中有硬核感觉,穿刺可得淋巴液,有时可找见微丝蚴。淋巴结肿大多见于腹股沟。淋巴管曲张常见于腹股沟、精索、阴囊及大腿内侧。精索淋巴管曲张常相互粘连而成索状,不易与精索静脉曲张相鉴别,且二者可并存。

2. 鞘膜积液 多见,轻者常无症状,积液较多者阴囊体积增大,皱褶消失,有下坠感而无疼痛,透光试验阳性,积液可为草黄色淋巴液或乳白色的乳糜液,积液沉淀中可找到微丝蚴。

3. 乳糜尿 主要临床表现之一。淋巴管阻塞造成肠干淋巴管内淋巴液返流,进入泌尿道内形成乳糜尿,淋巴瘘处伴出血,混入尿内称为乳糜血尿。常骤然出现,发作前可无症状,亦可有畏寒、发热,腰部、盆腔及腹股沟等处疼痛,继之出现乳糜尿。一般发病后持续数日或数周而自行停止,但劳累或进食油腻后可再诱发。尿呈乳白色,若混有血液则呈粉红色,静置后分三层:上层为脂肪,中层较清,下层为粉红色沉淀,内含红细胞、白细胞、淋巴细胞,有时可找到微丝蚴。

4. 象皮肿与淋巴水肿 两者在临床上常难区别,且常同时并存。淋巴水肿为可逆性水肿,淋巴液回流改善后可自行消退,若淋巴回流不能恢复,日久发展为象皮肿,此时有或无凹陷性水肿,皮肤肥厚、变硬、不出汗、干燥,后期为过剩的纤维化,皮肤粗糙,出现褶沟、疣状结节。由于局部循环障碍,抵抗力降低,易招致链球菌或其他化脓菌感染,形成慢性溃疡。象皮肿绝大多数发生于下肢,可波及全腿,发展快而严重,亦会引起阴囊象皮肿。

【实验室检查】 丝虫病早期有过敏反应的病人,白细胞总数常为 $(10\sim 20)\times 10^9/L$,以嗜酸粒细胞增加为主,伴有细菌感染者中性粒细胞显著增高。

(一)病原学检查 血液及体液中检出微丝蚴是诊断早期丝虫病唯一的可靠方法。

1. 血液微丝蚴检查 晚 10 时至次晨 2 时检出率最高。方法有:①厚血片法:耳垂血三大滴在玻片上制成厚薄均匀的厚血片,干后溶血,染色镜检;②鲜血法:耳垂血一大滴在玻片上加水溶血稀释,加盖玻片后低倍镜下找微丝蚴,微丝蚴自由摆动,前后卷曲,较易识别。方法简单,但阳性检出率低;③浓集法:取抗凝静脉血 2ml,加蒸馏水 10ml 溶血,摇匀,离心沉淀,取沉渣镜检,此法阳性率高;④白天诱出法:口服乙胺嗪 100mg 后,15、30、60 分钟分别采外周血找微丝蚴,检出率低;⑤薄膜过滤法:抗凝静脉血 2ml 经孔径 $3\mu m$ 的核孔薄膜过滤后取下薄膜,用热的苏木素染色 5min 后镜检。此法检出率和微丝蚴检出数均高于厚血片法和浓集法。

2. 各种体液微丝蚴检查 可在鞘膜积液、淋巴液、乳糜尿、乳糜腹水等标本中检查微丝蚴。

(二)免疫学检查

1. 皮内试验 注射犬恶丝虫抗原 0.05ml 于受试者前臂, 15min 后丘疹直径 > 0.9cm 者为阳性。此试验敏感性和特异性高, 与血中微丝蚴检出符合率为 86.2% ~ 94.1%。

2. 间接荧光抗体试验 国内以牛丝虫成虫为抗原, 间接荧光抗体法查患者血清中抗体, 阳性率 85% ~ 99.2%。该法具高度特异性和敏感性, 适用于流行病学调查, 又可反映防治的成效。

3. 酶联免疫吸附试验 以该法查血清中抗体灵敏度高、特异性强、操作简便, 为本病较理想的辅助诊断方法。

4. 检测循环抗原 检测微丝蚴阳性病人有较高的敏感性, 为一种特异诊断方法, 但对微丝蚴阴性病人则敏感性较差。用单克隆抗体查循环抗原可作为抗丝虫病药物治疗评价的监测方法。

(三) 分子生物学检查 DNA 杂交试验和 PCR 可用于微丝蚴血症检查, 血中微丝蚴量少和需行虫种鉴定者尤为适用。

【诊断与鉴别诊断】 依据流行区旅居史, 有反复发作的淋巴管炎、逆行性淋巴管炎、乳糜尿、精索炎、象皮肿等临床表现者, 即应考虑丝虫病可能。外周血、体液中找到微丝蚴, 诊断即可确立。疑为丝虫病而未检出微丝蚴者可以大剂量乙胺嗪(海群生)作治疗性诊断, 如出现发热、淋巴系统反应和淋巴结节, 诊断即可成立。急性期的淋巴管炎、淋巴管炎应与细菌性相区别。晚期腹股沟淋巴肿大形成之肿块注意与腹股沟疝区别。精索炎和附睾炎应与附睾结核鉴别。乳糜尿虽多见于丝虫病, 但也偶见于结核、肿瘤、包虫病以及其他因素所致腹膜后淋巴系统广泛破坏而引起的淋巴通路受阻。

【治疗】

(一) 病原治疗 首选药物为乙胺嗪, 对微丝蚴及成虫均有杀灭作用, 服药后反应较重, 治愈丝虫病须在数年内多次反复治疗。成人可用乙胺嗪 0.6g/d, 分 3 次服, 连服 7d, 总剂量为 4.2g; 血中微丝蚴多, 体质好的成人患者可每天午后服 1.5g, 连服 2 天; 或每次 0.75g, 每天 2 次, 连服 2d; 或每天下午 1.0g, 连服 3d, 总剂量 3.0g; 亦可采用小剂量长疗程法, 每周一次, 每次 0.5g, 连服 7 周, 总剂量 3.6g。

在流行区可采用全民服药, 以避免血中微丝蚴量少者或慢性病人漏治。成人每次服乙胺嗪 6mg/kg, 儿童酌减, 每周或半月服一次, 共服 12 次, 成人亦可 0.5g 一次顿服。

乙胺嗪杀死微丝蚴后释放的异体蛋白可引起过敏反应, 如发热、关节酸痛、皮疹等。随后药物作用于成虫可出现淋巴系统反应, 如淋巴管炎、淋巴管肿痛、淋巴管扩张和淋巴管结节等。严重心、肝、肾疾病、活动性肺结核、急性传染病、妊娠 3 个月以内或 8 个月以上妇女及月经期妇女, 乙胺嗪治疗应暂缓或禁忌。

呋喃嘧啶(furaprimidone)对成虫和微丝蚴均有杀灭作用, 可作为乙胺嗪的补充药物使用。副作用类似乙胺嗪。肠溶片每日 20mg/kg, 分 2~3 次口服, 连用 7d 为一疗程。

(二) 对症治疗

1. 淋巴管炎与淋巴管炎 可口服解热镇痛剂或泼尼松, 有继发细菌感染者加用抗菌药物。

2. 乳糜尿 发作时应卧床休息,少食脂肪,多饮水,药物治疗效果不满意。久治不愈者可试用 20% 碘化钠或 1%~2% 硝酸银 6~10ml 作肾盂内冲洗,有一定效果。顽固性乳糜尿患者行肾蒂淋巴管结扎剥脱术或淋巴转流术可能有较满意效果。

3. 象皮肿与淋巴水肿 采用绑扎为主的综合疗法可能有效。巨大阴囊或乳房象皮肿可手术整形,鞘膜积液可行睾丸鞘膜翻转术。患腿微静脉-淋巴管吻合显微外科手术治疗下肢象皮肿可获满意效果。

【预防】 普查普治,流行地区全民服用乙胺嗪为控制传染源较好措施。消灭蚊虫孳生地,药物灭蚊,加强个人防蚊措施,切断丝虫病传播途径。

二、马来丝虫病

马来丝虫分夜现周期型和夜现亚周期型两种。成虫形态与班氏丝虫相似,主要区别在于班氏雌虫肛孔两侧有 8~12 对乳突,肛孔至尾端间可见 1~2 对乳突,而马来雌虫肛孔两侧仅 2 对乳突,肛孔至尾端间无乳突。马来丝虫的生活史与班氏丝虫不同点为:①中间宿主蚊种不同,班氏丝虫为致倦库蚊和淡色库蚊而马来丝虫为中华按蚊、窄卵按蚊和曼蚊;②马来丝虫微丝蚴出现于周围血液的高峰时间为晚 8 时至次晨 4 时;③马来丝虫夜现周期型主要寄生于人,而夜现亚周期型除人外尚可寄生于叶猴、野猫、家猫等多种动物,在人与动物之间互相传播。马来丝虫病仅限于亚洲流行,我国分布于 10 个省、市、自治区,有多个省、市、自治区存在班氏丝虫和马来丝虫混合感染。马来丝虫病流行区的共同特点为:水源充沛,雨量大或有泉水,多为适宜于大量繁殖按蚊的水稻区。因此,马来丝虫病主要分布于:①浙、闽、赣及皖南的华东山区;②江汉湖沼平原区;③黔桂林区;④四川峨眉山区。马来丝虫病传染源除血中有微丝蚴的人外,一些感染马来丝虫的动物亦可作为传染源。传播媒介主要为中华按蚊,该蚊农村密度高,故马来丝虫病在农村流行较广。

马来丝虫和班氏丝虫均为寄生于淋巴系统的丝虫,两者发病机制与病理改变相同。

马来丝虫主要寄生于浅表淋巴系统,故以四肢淋巴结炎或淋巴管炎及象皮肿最为常见,丝虫热少于班氏丝虫病,发生乳糜尿、鞘膜积液机会亦较班氏丝虫少。

实验室检查、诊断及治疗和预防与班氏丝虫病相同。

三、罗阿丝虫病

罗阿丝虫病(loiasis)是由罗阿罗阿丝虫(简称罗阿丝虫,Loaloe)寄生于人体皮下组织所引起的寄生虫病。传播媒介为斑虻。主要临床特征为全身各部分的游走性肿胀,表现为暂时性皮下肿块,偶尔成虫可移行至结膜下,故又称眼丝虫病。

【病原学】 成虫呈线状,白色,雌雄分体,在人体皮下结缔组织中移动,但很少被结缔组织包围。其微丝蚴长 250~300 μ m,宽 6~8 μ m,有鞘膜,呈昼现周期性(diurnal periodicity),白天出现于外周血液中,亦可出现于尿、痰、脑脊液、子宫颈及阴道分泌物中。当斑虻叮咬人时,微丝蚴进入虻体,并在斑虻胸肌内发育为感染期幼虫,后者移行至斑虻口器,当虻再叮咬人时,感染期幼虫自口器逸出进入人体,约经一年时间,在人体皮下组织内发育为成虫。成熟的雌、雄虫交配后,雌虫在移行过程中间歇地产出微丝

蚴,进入血循环并周期性地出现于外周血液中。

【流行病学】 罗阿丝虫病分布在西非和中非等适于其传播媒介斑虻孳生的热带雨林地区,如苏丹、乌干达、加纳、刚果、赞比亚等国,发生率约占人口的3%~5%。近年在我国援外人员中已发现罗阿丝虫病。

(一)传染源 病人为唯一传染源。虽非洲猿猴可感染罗阿丝虫另一种夜现周期型生理株,但它不能感染人体。

(二)传播途径 传播媒介为斑虻属(*Chrysops*),主要为分斑虻(*C. dimidiata*)和静斑虻(*C. silacea*),俗称马蝇或红蝇。有人报告非洲曼蚊也可能为重要传播媒介。

(三)易感人群 人对罗阿丝虫普遍易感。流行区因反复被传染性斑虻叮咬,居民存在不同程度获得性免疫力。

【临床表现】 多数病人除血中嗜酸粒细胞增高外,并无其他临床症状。主要临床表现为反复发作的皮肤肿胀,称为“卡拉巴肿(calabar swelling),是由于成虫移行于皮下结缔组织,短暂停留某处时,其代谢产物刺激局部产生剧烈炎症反应所致。剧痛肿块有瘙痒感,多见于腕部和踝部,初始呈红色,直径2~3cm,渐扩大至10~20cm,持续数日至数周,虫体离去肿块消失。成虫亦可侵入其他脏器,当侵犯眼球前房时,常从结膜下移行,引起严重的结膜炎。侵犯心脏时可引起心包炎、心肌炎和心内膜炎。此外,尚可引起脑病、末梢神经炎和关节炎等。

【诊断】 凡有流行区生活史、皮肤游走性肿块、嗜酸性粒细胞增多者应怀疑本病。血中发现微丝蚴,或眼结膜下、皮肤肿块活检组织中找到成虫即可确诊。

【治疗】 乙胺嗪对微丝蚴和成虫均有效,成人剂量为200mg,每日三次,连服20d。必须注意,若外周血微丝蚴密度很高,乙胺嗪杀死大量微丝蚴时,阻塞大脑毛细血管,可出现脑膜脑炎综合征,严重者可引起死亡。

【预防】 流行区普查普治以控制传染源。消灭斑虻孳生地,使用杀虫剂杀灭斑虻幼虫。进入流行区应加强个人防护,避免斑虻叮咬史,涂用昆虫驱虫剂等。药物预防可选乙胺嗪每天5mg/kg,连服3d,每月用药一个疗程。

(张树林)

第六节 钩 虫 病

钩虫病(ancylostomiasis)是由十二指肠钩虫和(或)美洲钩虫寄生人体小肠所致的疾病。临床主要表现为贫血、营养不良、胃肠功能失调。轻者可无症状,称钩虫感染。严重贫血者可致心功能不全,儿童发育营养不良及孕妇流产等。我国钩虫感染率为17.6%,估计全国钩虫感染人数为1.94亿,每天因钩虫所致的失血量相当于45万人的总血量,14岁以下儿童钩虫感染约有4千万。长期反复感染可影响儿童生长和智力的发育。动物的钩虫如狗、猫的锡兰钩虫,犬钩虫等偶尔在人肠内发育为成虫;巴西钩虫的幼虫则可引起皮肤的匍行疹。

【病原学】 寄生于人体的钩虫主要有十二指肠钩口线虫(*Ancylostoma duodenale*,简称十二指肠钩虫)和美洲板口线虫(*Necator americanus*,简称美洲钩虫),雌虫较粗

长,雄虫细短,尾部有交合伞。十二指肠钩虫呈C形,口囊腹面前缘有切齿2对。美洲钩虫头部后仰,呈S形,口囊有切板一对。十二指肠钩虫的交合伞宽而短,呈扇形,美洲钩虫的交合伞较长,呈圆形。

(一)虫卵 成熟十二指肠钩虫雌虫每日产卵1万~3万个;美洲钩虫5千至1万个。两者虫卵相似,呈椭圆形,无色透明,卵壳薄,内含2~8个细胞。

(二)幼虫 分杆状蚴与丝状蚴。后者为感染期幼虫。两种钩虫杆状蚴相似,但丝状蚴有明显差别。十二指肠钩虫丝状蚴运动活泼,体态狭长,静止时尾部向一侧弯曲;美洲钩虫丝状蚴运动缓慢,体态粗短,静止时尾部垂直。显微镜下美洲钩虫丝状蚴可清楚看到食管矛,而十二指肠钩虫丝状蚴的食管矛不明显。

(三)生活史 钩虫的生活史分为人体外和体内二个发育阶段才能完成。成虫寄生在小肠上段。虫卵随粪便排出,在温暖(25~30℃)、潮湿(湿度70%)、疏松土壤中,于24~48h内发育为杆状蚴。杆状蚴经5~7d发育为丝状蚴,活动力强,可生存数周。当接触人体皮肤或粘膜时,丝状蚴侵入人体,从微血管随血流经右心至肺,冲破肺微血管进入肺泡,沿支气管上行至咽部,随吞咽活动经食管进入小肠。在小肠内形成口囊,再经3~4周发育为成虫。自幼虫侵入皮肤至成虫成熟产卵的时间一般为5~7周,但十二指肠钩虫幼虫可因体内发育受阻,处于休眠状态,可长达200~279d。钩虫成虫寿命可长达5~7年,但大多数成虫在1~2年内排出体外。

【流行病学】 钩虫感染遍及全球,尤以热带和亚热带地区为最普遍。在国内除青海、新疆、内蒙古、黑龙江、西藏等省外,其他地区均有不同程度流行,尤以四川、浙江、湖南、福建、广东、广西等较重。南方较北方为重,大多数地区二种钩虫混合感染,但北方以十二指肠钩虫为多,在南方地区以美洲钩虫为主。

(一)传染源 主要是钩虫感染者与钩虫病患者。钩虫病患者粪便排出的虫卵数量多,故其传染疾病的作用更大。动物寄生的钩虫,在人体内不易发育成熟与产卵,故不传播。

(二)传播途径 未经无害化处理的新鲜粪便施肥,污染土壤和农作物,为造成传播的重要因素。人体感染主要是钩蚴经皮肤而感染,亦可生食含钩蚴的蔬菜、黄瓜等经口腔粘膜侵入体内。住宅附近地面被钩蚴污染,是儿童感染的主要途径。我国农村钩虫感染主要为经皮肤感染方式,若赤手裸足下地劳动与污染的地面接触,极易受到感染。福建农村调查蔬菜寄生虫卵检出率40%,包括大蒜、葱、卷心菜等可发现钩虫丝状蚴,故吃生菜亦可经口感染。在山东、辽宁等地的农民有吃生蔬菜的习惯,故钩虫感染者较多。国内曾有因生食污染有钩蚴的小白菜而造成爆发流行的报告。

(三)人群易感性 任何年龄与性别均可感染,但以青壮年农民感染率为高,感染者大多数为菜农、桑民、茶农、棉农、矿工和砖瓦厂工人。农村居民感染一般在30%~40%,亦有高达70%~80%。儿童较少;男性高于女性。婴幼儿感染因坐地或使用不洁尿布,如我国北方某些地区因习惯给婴儿使用含钩蚴的沙土袋作尿布因而受到感染,一旦发生感染病情较重。夏秋季为感染高峰,而且可重复感染。

(四)流行特征 钩虫病流行与自然条件、农业生产方式密切相关。南方气候温暖潮湿,土壤疏松肥沃,有利于钩虫卵的发育和幼虫生长,感染季节时间长。北方寒冷地

区,钩虫幼虫不能越冬,感染季节短。流行区居民多数是种植红薯、玉米、桑、烟草、甘蔗、棉花、咖啡和蔬菜等旱地作物,有利于钩虫卵与幼虫发育。此外,煤矿等矿井下温度较高,湿度大,如粪便管理不善,可引起钩虫病流行。

【发病机制与病理解剖】

(一)皮肤损害 由钩虫幼虫引起皮炎,丝状蚴侵入皮肤后数分钟至1h,局部皮肤出现红色丘疹,1~2d出现水疱、充血、水肿以及细胞浸润的炎症反应。感染后24h,大多数幼虫仍滞留在真皮层及皮下组织内,然后经淋巴管或微血管到达肺部。

(二)肺部病变 当钩虫幼虫穿过肺微血管到达肺泡时,可引起肺间质和肺泡点状出血和炎症。感染严重者可产生支气管肺炎。当幼虫沿支气管向上移行至咽部,引起支气管炎与哮喘。

(三)小肠病变 钩虫口囊咬附在小肠粘膜绒毛上皮,以摄取粘膜上皮与血液为食,且每日更换吸附部位,并分泌抗凝血物质,引起粘膜伤口渗血。渗血量远较钩虫吸血量为多。并在小肠粘膜上产生散在的点状或斑点状出血。严重者粘膜下层可出现大片出血性瘀斑,甚至引起消化道大出血。慢性失血是钩虫贫血的主要原因。贫血程度除取决于钩虫虫种、负荷虫数、感染期限外,尚与饮食中的铁含量,体内铁贮存量有关。长期小量失血可消耗体内铁质贮存,产生低色素性小红细胞贫血。根据⁵¹Cr标记红细胞的方法,测定每条美洲钩虫每天吸血0.01~0.09ml,平均0.03ml;十二指肠钩虫则为0.14~0.4ml,平均0.15ml。钩虫引起慢性失血也包括血浆的丧失。用¹³¹I标记蛋白测定每100条钩虫引起每天白蛋白丧失量为0.1g,相当于血浆3ml,故常伴有低白蛋白血症。长期严重缺铁性贫血可引起心肌脂肪变性,心脏扩大,长骨骨髓显著增生,脾骨髓化,指甲扁平,反甲,毛发干燥脱落和食管与胃粘膜萎缩等病理变化。儿童严重感染可引起生长发育障碍。

【临床表现】 临床症状取决于感染轻重程度和病程长短。轻度感染大多数无临床症状;感染较重者可出现轻重不一的临床表现,约10%左右。临床症状可分为幼虫和成虫所引起两个不同阶段。

(一)幼虫引起的症状 钩蚴皮炎,俗称“粪毒”或“地痒疹”。丝状蚴侵入皮肤处如足趾、足缘、手或臀部产生红色点状丘疱疹,奇痒。一般3~4d后炎症消退。7~10d后皮损自行愈合。重复感染又可发生钩蚴皮炎。若皮肤抓破,可继发细菌感染。

感染后1周左右,病人可出现咳嗽、咳痰,尤以夜间为甚。重者痰中带血,伴有阵发性哮喘、咽喉发痒、声音嘶哑等呼吸道症状与低热,持续数周。肺部检查可闻干啰音或哮喘音。X线检查显示肺纹增粗或点片状浸润阴影,经数日后自行消退。

(二)成虫所致的症状 病人大多数于感染后1~2个月出现上腹隐痛或不适,食欲减退、消化不良、腹泻、消瘦、乏力等。重度感染者常有嗜异癖,如食生米、泥土等。偶有发生消化道出血者,表现为持续黑便,常被误诊为十二指肠溃疡出血。也有5个月婴儿钩虫病引起消化道出血的个别报道。胃肠道钡餐X线检查常可见十二指肠下段和空肠上段粘膜纹理紊乱、增厚、蠕动增加,被激惹而呈节段性收缩现象等。

贫血是钩虫病的主要症状。重度感染后3~5个月后逐渐出现进行性贫血,表现为头昏、眼花、耳鸣、乏力,劳动后心悸与气促。患者脸色蜡黄,表情淡漠。心前区收缩期

杂音,血压偏低,脉压差宽,心脏扩大,甚至出现心力衰竭。重症贫血伴低白蛋白血症,病人常有下肢浮肿,甚至出现腹水与全身水肿。

婴儿钩虫病多见于1岁以内,主要由十二指肠钩虫引起。婴儿血量少,处于生理缺铁性贫血期,且肠粘膜柔嫩,被钩虫咬附后容易出血,故贫血严重。患者面色苍白,精神萎靡,食欲不振,哭闹不安。可有腹泻与黑粪,或血性水样便。并有显著浮肿,如不及时诊断与治疗,可引起死亡。

孕妇钩虫病易并发妊娠高血压综合征。在妊娠期由于需铁量增加,钩虫感染更易发生缺铁性贫血,引起流产、早产或死胎。新生儿死亡率也增高。

【实验室检查】

(一)血象 常有不同程度贫血,红细胞中央苍白区增大,体积变小,属低色素性小细胞贫血。网织红细胞数正常或轻度增高。白细胞数大多正常。嗜酸粒细胞数略增多。严重贫血病人嗜酸粒细胞数常不增多。血清铁浓度显著降低,一般在 $9\mu\text{mol/L}$ 以下。

(二)骨髓象 显示造血旺盛现象,但红细胞发育受阻于幼红细胞阶段,中幼红细胞显著增多。骨髓因贮铁减少,游离含铁血黄素与铁粒细胞减少或消失。当骨髓内贮铁耗尽,血清铁显著降低时,才出现周围血中血红蛋白明显减少。

(三)粪便检查 粪便隐血试验可呈阳性反应。

1. 直接涂片和饱和盐水漂浮法 可查见钩虫卵,但需与东方毛圆线虫卵鉴别。后者较长而大,卵内细胞数远较钩虫卵(2~8个)为多。因钩虫卵的比重(1.056~1.000)较饱和盐水(1.20)轻。漂浮法可提高检出率。

2. 虫卵计数 常用有 Stoll 稀释虫卵计数法和改良加藤(Kato-Katz)法可测定钩虫感染度,常用每克粪虫卵数表示(EPG)。已被用于流行病学调查和考核药物的疗效。EPG<3000 为轻度感染,3001~1 万为中度感染;>1 万为重度感染。

3. 钩蚴培养法 采用滤纸条试管法,将定量的粪便涂在滤纸上,然后置于含水试管中培养(20~30℃,3~5d),对孵出丝状蚴进行虫种鉴别和计数。

4. 掏虫法 主要用于新药驱虫的疗效考核。方法在驱虫治疗后收集24~48h内全部粪便,用水冲洗掏虫并按虫种计数。

【诊断与鉴别诊断】 在流行区有赤足下田和“粪毒”史以及贫血等临床症状,应怀疑钩虫病。通过粪便检查有钩虫卵者即可确诊。

钩虫病人有上腹隐痛,尤其有黑粪时应与十二指肠溃疡相鉴别。胃肠钡餐与胃镜检查有助于鉴别诊断。钩虫病贫血需与其他原因引起的贫血相鉴别,如妊娠期因生理性铁质需要增加而摄入不足以及其他原因胃肠道慢性失血所致的贫血等。凡是失血程度与粪便虫卵不相称时,应寻找其他原因。

【治疗】 包括病原学治疗与对症治疗。

(一)钩蚴皮炎 在感染后24h内局部皮肤可用左旋咪唑涂肤剂(左旋咪唑750mg,硼酸1.3g,薄荷1.3g加50%酒精溶液至100ml)或15%阿苯达唑软膏1日2~3次,重者连续2d。皮炎广泛者口服阿苯达唑,每日10~15mg/kg,分2次服,连续3d,有止痒、消炎及杀死皮内钩虫幼虫的作用。

(二)驱虫治疗

1. 苯咪唑类药物 目前国内外广泛使用的阿苯达唑(albendazole)和甲苯达唑(mebendazole),均是广谱驱肠道线虫药物,对肠道线虫有选择性和不可逆性抑制其摄取葡萄糖的作用,使虫体糖原耗竭和抑制延胡索酸脱氢酶,阻碍三磷酸腺苷产生,导致虫体死亡,具有杀死成虫和虫卵的作用。但其驱虫作用缓慢,于治疗后3~4d才排出钩虫。阿苯达唑剂量为400mg,每日一次,连服2~3d。甲苯达唑为200mg,每日1次,连续3d,儿童与成人剂量相同。感染较重者需多次反复治疗。药物不良反应轻而短暂,仅少数病人有头昏、腹痛、恶心等。

复方甲苯达唑(每片含甲苯达唑100mg,盐酸左旋咪唑25mg),成人每日2片,连服2d。4岁以下儿童的剂量减半。孕妇忌用。治疗后15d复查,驱虫与阳转率92%。

唇三片,体表有二条侧线。雄虫短粗,尾端向腹面弯曲,在肛门前后有多对乳突。雌虫较雄虫粗而长,尾端钝圆,肛门位于末端,生殖器官为双管形,阴门位于虫体腹面中部之前,子宫内含卵数可达2700万个,每日产卵约20万个。虫卵分为受精卵与未受精卵。受精卵在外界适宜的温度和湿度下约需24d后发育为含胚胎虫卵的感染期虫卵。蛔虫不需中间宿主。人经口吞入感染期虫卵后,在小肠上段孵出幼虫,经第1次蜕皮后,侵入肠壁末梢静脉经门静脉→右心→肺动脉→肺微血管→肺泡→细支气管。蛔虫幼虫在肺泡与细支气管移行时摄血清与氧,逐渐发育成长,进行第2次第3次蜕皮。约在感染后8~9d幼虫继续沿支气管向上移行至气管与会厌部,再随唾液或食物吞入食管,经胃抵达小肠。经第4次蜕皮后发育为童虫,再经数周发育为成虫。从经口感染至成虫产卵共需10~11周。有时长达15周。蛔虫在小肠寄生期限为9~12个月,很少超过15个月。

【流行病学】 蛔虫病是最常见的肠道寄生虫病,分布于世界各地,农村发病率尤高。全世界约1/4人口有蛔虫感染,主要在发展中国家,全球每年约2万人死于蛔虫病。据全国人体寄生虫分布调查结果,平均蛔虫感染率约47%,估计蛔虫感染人数约5.31亿。儿童感染率较成人高,造成儿童营养不良,发育延缓。少数地区感染可达90%以上,危害性大。

(一)传染源 病人和带虫者是本病传染源。每条雌虫每日产卵量大,故容易扩散。猪蛔虫(*Ascaris suis*)与人蛔虫相似,人偶可发生猪蛔虫幼虫病。

(二)传播途径 我国农村仍以人粪为主要肥料,蛔虫感染率与环境卫生及个人卫生密切相关。感染期虫卵主要经手入口;亦可随灰尘飞扬而被吸入咽部吞下而感染。潮湿土壤和气候温暖适宜于蛔虫幼虫发育。蛔虫卵在外界抵抗力甚强,在5~10℃土壤中可存活2年;在干燥环境中生存2~3周,不易被化学药物杀死。加热至60~65℃水中5min即死亡。直射阳光能很快杀死蛔虫卵。在农村使用人粪施肥是虫卵污染土壤的主要因素。在江苏、福建的农村调查,蔬菜、瓜果和鞋底泥土等蛔虫卵检出率很高(15%~55%),是传播的媒介。生食未经洗净的蔬菜、腌菜、泡菜等容易感染。随地大便造成庭院地面污染。儿童在地上游戏或爬行,吸吮手指中虫卵而感染。社会经济、文化与环境较差等综合性因素造成蛔虫感染呈高发性地方性流行。

(三)易感人群 人对蛔虫普遍易感。农村感染率一般在50%~80%。儿童较成人高,尤以学龄期与学龄前儿童感染率最高。男女无显著差别。本病以散发为多,有时可集体感染,如生食未洗涤的甘蔗、胡萝卜等发生爆发性蛔虫性哮喘。

【发病机制与病理解剖】 蛔虫病的病理变化可由蛔虫幼虫与成虫引起。蛔虫幼虫在经过肺部时由于其代谢产物和(或)幼虫死亡均可产生炎症反应。蛔虫幼虫损伤肺微血管可引起出血与嗜酸性和中性粒细胞为主的细胞浸润。严重感染者肺部病变可融合成斑片状病变。支气管粘膜也有嗜酸性粒细胞浸润、渗出与分泌物增多,并引起支气管痉挛。

成虫寄生在小肠内,以空肠与回肠上段为主。虫数自几条至数十条,甚至上千条者。重度感染者,小肠内大量虫体相互缠结成团,可引起部分性肠梗阻。梗阻部位以回肠末端或回盲部为常见。少数严重患者可并发肠坏死、肠套叠、肠扭转等。

蛔虫有钻孔的习性,常引起移位性损害。成虫可钻入胆总管,虫体前半部钻入胆总管,而尾部仍在十二指肠内。侵入虫数为1至数条,有多达10~20条者。由于奥迪(Oddi)括约肌与胆总管痉挛发生剧烈胆绞痛;继发细菌感染可引起胆管炎与肝脓肿。在胆管内死亡的蛔虫碎片与蛔虫卵均可作为泥沙样胆结石形成的核心。偶尔蛔虫钻入胰腺管可并发出血性坏死性胰腺炎;钻入阑尾则可引起急性阑尾炎,甚至阑尾穿孔。蛔虫如迷走至咽喉与支气管,偶可引起阻塞与窒息。

【临床表现】 人感染蛔虫后,大多数无临床症状,称蛔虫感染,有症状者以儿童和体弱者为主,症状较轻,多数患者有并发症才就医。临床症状可分蛔虫幼虫移行和成虫所致两类。

(一)急性蛔蚴性肺炎 由蛔虫幼虫在肺内移行所致。潜伏期为7~9d,患者常在生食含有大量受精蛔虫卵的蔬菜、瓜果等病史。临床上出现全身与肺部症状。患者有低热与乏力;少数病人伴有荨麻疹或皮疹。呼吸道症状为咽部有异物感。最突出症状为阵发性咳嗽,常呈哮喘样发作,痰少,偶有痰中带血丝。两侧胸部可听到干啰音。胸片X线检查可见两肺门阴影加深,肺纹增多与点状、絮状或片状浸润阴影,一般于2~3周内消失。痰液检查可见嗜酸粒细胞与夏-雷结晶,偶可查见幼虫。病程持续7~10d,症状逐渐消失。若集体发病时,引起“爆发性蛔虫性哮喘”。

(二)肠蛔虫病 绝大多数病例无任何症状。儿童患者以腹痛最常见,位于脐周,呈不定时反复发作,不伴有腹肌紧张与压痛。常有食欲减退与恶心,时而腹泻或便秘,可从粪便排出蛔虫或呕吐出蛔虫。儿童患者有时可引起神经症状,如惊厥、夜惊、磨牙、异食癖等。

【实验室检查】

(一)血象 蛔虫幼虫移行期白细胞与嗜酸粒细胞增多,胆道与肠道并发细菌感染时,血白细胞与中性粒细胞显著增多。

(二)粪便检查 蛔虫排卵量大,采用粪便直接涂片镜检容易查见虫卵。饱和盐水漂浮法虫卵检出率较高。

(三)特殊检查

1. B型超声检查 胆道蛔虫病患者腹部B型超声检查有时可发现蛔虫位于扩张的胆总管腔内,可见蛔虫蠕动,但阳性率不高。

2. 内镜逆行胆胰管造影术 内镜检查可发现十二指肠内蛔虫,取出钻入壶腹孔的虫体,可使胆绞痛立即缓解。逆行胆胰管造影可显示胆管内虫体,并可对阻塞的胆管进行减压与分流。

【并发症】 小肠内寄生的蛔虫通常处于安静状态,但在受到各种刺激如发热、消化不良、服驱虫药物剂量不足与泻盐后可引起骚动,离开寄生部位,向上从口中吐出,或向下随粪便排出。由于蛔虫有钻孔习性可引起各种并发症。国内报告移位性蛔虫病及其并发症8468例中胆道蛔虫病最常见(占53.8%),其次为蛔虫性肠梗阻(27.6%)、蛔虫性阑尾炎(1.9%)、蛔虫性胰腺炎(0.2%)、蛔虫性肝脓肿(0.4%)、蛔虫性肉芽肿(0.2%)。

(一)胆道并发症 在一组胆道蛔虫病外科治疗的104例中男性占76.9%,女性占

23.1%，年龄2~68岁。以青壮年为主。手术证实蛔虫位于胆总管内83例(占80%)，虫体一半在胆囊内，一半在胆总管内2例；虫体一半在胆总管内一半在十二指肠内7例，虫体进入胆囊内19例，蛔虫在左、右肝管内各1例。虫数一般为1条，多者为3条，合并胆石症者63例，胆囊穿孔7例。根据临床表现可分为胆绞痛型、急性胆囊炎、急性胆管炎、急性胰腺炎与肝脓肿等五型。

1. 胆绞痛型 最为常见，由于蛔虫钻入十二指肠壁上的壶腹孔引起奥迪括约肌与胆总管痉挛所致。临床上起病急骤，中上腹或右上腹突然阵发性、钻孔性绞痛，可放射至右侧肩背部(占1/5)，致使病人辗转不安，常伴有恶心与呕吐。蛔虫全部进入胆总管后腹痛稍可缓解；在胆管内蛔虫死亡后腹痛消失，故腹痛与蛔虫活动有关。约半数患者呕吐出蛔虫。患者腹部体征与症状不相称，无腹肌紧张，仅剑突下偏右有局限性压痛点。白细胞与中性粒细胞大多正常或轻度增多。绝大多数患者，蛔虫在24h内自动退回，胆绞痛亦随之消失。

2. 急性胆囊炎 蛔虫侵入胆管后可引起无胆石性胆囊炎，若蛔虫钻入胆囊引起胆囊管阻塞，则临床表现为右上腹痛与低热。有时可扪及肿胀的胆囊。

3. 急性胆管炎 胆道蛔虫病患者如出现寒战、高热，提示并发急性胆管炎，肝肿大、压痛，并可出现轻中度黄疸。严重急性化脓性胆管炎可引起革兰阴性杆菌败血症与中毒性休克。

4. 急性胰腺炎 国内报告急性胰腺炎402例，其中由蛔虫引起者占63.8%(136例)，男:女为1:1.6。年龄17~72岁，以20~40岁者占63.9%。农民患者占63.2%。由于蛔虫引起胆总管和(或)胰管部分阻塞使胆汁反流，激活胰酶，引起急性胰腺炎。患者表现为阵发性钻顶样绞痛，左上腹痛或剑突下疼痛，放射至背部伴恶心呕吐。血清和尿中淀粉酶显著升高。重者可发展为出血性坏死性胰腺炎、腹腔穿刺有血性腹水。

5. 肝脓肿 由蛔虫带人的细菌感染形成细菌性肝脓肿，临床表现为右上腹痛，高热、肝进行性肿大与疼痛，肋间压痛显著。肝穿刺所获脓液中可查见蛔虫卵，培养有革兰阴性杆菌生长。此外，个别胆道蛔虫病患者由于蛔虫强烈刺激，引起胆道大出血，可出现便血或呕血等症状。

胆道蛔虫病患者可由蛔虫再次侵入胆管而复发(15.2%)。少数患者远期随访发现胆石症，均为胆色素性泥沙样结石，位于肝内胆管内为多。组织学检查发现胆结石以蛔虫碎片与虫卵为核心，说明两者有一定因果关系。

(二)肠并发症 多见于重度感染的儿童患者。大量蛔虫在小肠内缠结成团引起机械性阻塞，大多为不完全性肠梗阻。临床上起病急，有阵发性腹痛，位于脐周，伴频繁呕吐，常吐出胆汁与蛔虫。腹胀明显。约半数患儿可见肠型与蠕动波。腹部柔软，约70%患儿可扪及条索状肿块，有活动性绳索感，为本病特征。腹部X线检查可见多个液平面与肠充气。由于呕吐与厌食，常发生脱水与代谢性酸中毒。肠梗阻时间过长，肠壁血循环障碍，缺血、坏死可并发肠坏死、肠穿孔、肠扭转等。蛔虫钻入阑尾可引起阑尾炎。

(三)蛔虫性腹膜炎 蛔虫可从小肠或阑尾穿孔进入腹腔。穿孔一般很小，故极少引起气腹。临床表现为亚急性腹膜炎，有腹痛、腹胀、全腹压痛，但腹肌痉挛不明显，腹

腔穿刺液中可发现虫卵。手术时除可见蛔虫外,并有许多灰白色粟粒状虫卵肉芽肿结节,类似结核。虫卵肉芽肿由嗜酸粒细胞、异物巨细胞与类上皮细胞组成,内含胚胎的受精卵。

【诊断】

(一)蛔虫幼虫移行症 根据患者近期有生食瓜果或蔬菜史,呼吸道症状尤其伴有哮喘,胸部X线检查有短暂游走肺部浸润,血中嗜酸粒细胞增多。

(二)肠蛔虫病 患者有腹痛,伴近期排虫或吐虫史。粪便检查发现蛔虫卵即可诊断。如仅有雄虫(占患者的3.4%~5%)或蛔虫尚未发育成熟粪检可阴性。仅有雌虫时,粪只见未受精卵。胃肠钡餐检查发现蛔虫阴影也可确诊。

(三)胆道蛔虫 诊断依赖临床典型胆绞痛发作,患者常吐出蛔虫。内镜逆行胆胰管造影术有重要诊断价值,并可作为一种治疗措施。蛔虫性肠梗阻以儿童患者为多,腹部扪及条索状肿块结合放射学有重要诊断价值。

【预后】 一般良好。但有严重并发症者,如化脓性胆管炎伴中毒性休克、肠梗阻伴穿孔、肠扭转或肠坏死及出血性坏死性胰腺炎与蛔虫性肝脓肿者,预后严重,应及早诊断与治疗。

【治疗】

(一)驱虫治疗

1. 苯咪唑类药物 阿苯达唑与甲苯达唑均为广谱驱虫药物,其抑制蛔虫摄取葡萄糖,导致糖原耗竭和三磷酸腺苷减少,使虫体麻痹。该两药驱虫作用缓慢,于服药后2~4d才从粪便中排虫。阿苯达唑剂量400mg,一次顿服。甲苯达唑C型结晶微粒片剂,剂量为500mg,一次顿服。疗效均达90%以上。一般无副作用,偶有轻泻与轻度腹痛,有时可引起蛔虫骚动和游走,服药后偶有吐蛔虫者。

2. 噻嘧啶(pyrantel pamoate) 为广谱驱虫药物,其作用为阻断虫体神经肌肉传导,先引起蛔虫收缩,后麻痹不动,驱虫作用快。儿童剂量按10mg/kg(基质)计算,成人500mg,一次顿服。副作用轻微,有头昏、恶心、腹痛等。孕妇、肝、肾、心脏等疾病者暂缓给药。

3. 枸橼酸哌嗪(piperazine citrate) 具有抗胆碱能的作用,在蛔虫肌肉神经接头处阻止乙酰胆碱的释放,使虫体肌肉麻痹,其作用缓慢。成人剂量为3g;儿童按80~100mg/kg计算。空腹或晚上1次顿服,连服2d。副作用少,偶有恶心、腹部不适与腹泻。服药过量可发生肌无力或四肢肌肉强直、过敏性紫癜、血清病及神经精神等严重副作用。有肝、肾疾患与癫痫者禁忌。治愈率70%~80%。

4. 左旋咪唑(levamisole) 具有抑制蛔虫肌肉中琥珀酸脱氢酶的作用,导致肌肉能量产生减少,使虫体麻痹而被排出。儿童剂量为2.5mg/kg,成人150~200mg,1次顿服。本药偶可引起中毒性脑病,故应慎用。

(二)胆道蛔虫病 应以内科治疗为主。效果可达90%以上。治疗原则为解痉止痛、早期驱虫与抗炎。可采用阿托品0.5mg加异丙嗪25mg静脉滴注或肌内注射。蛔虫大多自动从胆管退出。早期驱虫可防止复发与并发症。驱虫可采用阿苯达唑或甲苯达唑口服。儿童枸橼酸哌嗪口服剂量75~150mg/kg,每日1次,每日总剂量不超过

3g,共2~3d。如患者有发热等症状,应适当用抗菌药物控制感染。近年来内镜逆行胆胰管造影术既可诊断,又可将蛔虫取出。急性化脓性胆管炎、肝脓肿与出血性坏死性胰腺炎则需外科治疗。

(三)蛔虫性肠梗阻 应及早治疗。大多数患者为不完全性肠梗阻,内科疗法包括禁食、胃肠减压、解痉止痛、静脉补液、纠正失水和代谢性酸中毒。腹痛缓解后驱虫。服用豆油或花生油等有松解蛔虫团的作用。儿童用量60ml。如果蛔虫性肠梗阻并发肠坏死、穿孔或发展为完全性肠梗阻及出现腹膜炎者,应及时手术治疗。

【预防】 加强卫生宣传教育,广泛宣传蛔虫病的危害性。培养良好的个人卫生习惯,饭前便后洗手。不吃生菜与未洗净的瓜果。不随地大便。普查普治重点在幼儿园、中小學生,每年1~2次。人群感染率60%以上应予普治。粪便管理及修建卫生厕所,搞好环境卫生,粪便无害化处理。如今后多采用化肥取代粪肥,将更有利于本病控制。

(王小根)

第八节 蛲虫病

蛲虫病(enterobiasis)是人蛲虫寄生于人体盲肠所引起的疾病。患者以儿童为主。主要症状为肛门周围和会阴部瘙痒。

【病原学】 病原体为蠕形住肠线虫(*Enterobius vermicularis*),简称蛲虫,虫体呈乳白色,形状细小,雄虫较雌虫为小,大小为(2~5)mm×(0.1~0.2)mm,雌虫大小为(8~13)mm×(0.3~0.5)mm,呈梭形,尾端直而尖细。雄虫尾部向腹部卷曲,有一交合刺。成熟雌虫子宫膨大,充满虫卵。虫卵无色透明,卵壳较薄,一侧扁平,呈柿核状。成虫主要寄生在盲肠;重感染者可见升结肠内。雄虫交配后即死亡;雌虫发育成熟后,沿结肠向下移行,在夜间自肛门爬出,在体外受空气和温度降低的刺激,在肛周、会阴和女阴皱褶内产卵。一条雌虫每日产卵10000个左右。产卵后雌虫死亡。产出的虫卵为桑椹期,6h内即发育为含杆状蚴感染性卵。蛲虫不需要中间宿主。感染性虫卵经口感染后,在十二指肠内孵出幼虫。幼虫向下移行,经2次蜕皮,最后寄生在盲肠发育为成虫。自摄入虫卵至发育为成虫需11~43d。雌虫寿命2~4周。蛲虫卵可在肛门附近孵化,孵出幼虫可经肛门入肠内发育为成虫产卵,造成逆行感染。

【流行病学】 蛲虫病分布全球,温带与寒带地区感染率高于热带。城市高于农村。儿童感染远较成人为多。集体儿童机构如托儿所、幼儿园及家庭中易于传播与流行。托儿机构儿童感染率在30%~40%或以上。在四川科学城调查两所幼儿园和一所小学校,用透明胶纸法检查426儿童,蛲虫感染率50.9%,男女无差别,1~3岁者为38.24%,4~5岁为60.77%,6~7岁为53.13%。对桌椅、玩具、被褥等用生理盐水棉拭擦10次,离心沉淀物镜检蛲虫卵,结果玩具检出率86.96%,桌椅为94.44%,被褥为66.67%。

(一)传染源 蛲虫病患者是唯一的终宿主和传染源。虫卵在体外排出时即有传染性。

(二)传播途径 蛲虫卵对外界环境的抵抗力较强。一般消毒剂如2%石炭酸、

10% 甲醛, 1:1000 升汞不易杀灭。但对 10% 来苏或紫外线易被杀灭, 在室内阴凉, 潮湿不通风的环境中可存活数周。人群居住拥挤, 卫生条件差的场所易于传播。传播途径有四: ①直接感染: 虫卵从肛门至手经口感染。患者手指或指甲缝中可发现虫卵。②间接感染: 虫卵也可通过内衣裤、地板、桌面、玩具、门把手或食物等间接感染; ③通过呼吸道感染: 虫卵通过空气中尘埃飞扬, 从口鼻吸入而咽下, 也可引起感染; ④虫卵在肛门附近自孵, 幼虫进入肠内, 引起逆行感染。

(三) 易感人群 蛲虫病以儿童最多见, 成人感染率较低。儿童在托儿机构感染后也可在家庭中传播, 呈家庭集聚性。感染季节以 11 月份为高峰(20%), 5 月份次之(17.98%), 8 月份为最低(7.84%)。人们的经济与文化条件、卫生习惯以及气候条件等均可影响蛲虫病传播。

【发病机制与病理解剖】 蛲虫寄生虫数自几条至千余条。虫体头部刺入肠粘膜, 偶尔深达粘膜下层, 引起炎症与微小溃疡。由于蛲虫寄生期限短暂, 故肠粘膜病变轻微。蛲虫偶尔可穿破肠壁侵入腹腔或阑尾, 诱发急性或亚急性炎症。极少数女性患者可产生异位损害, 如侵入阴道、子宫、输卵管、甚至腹腔, 引起阴道炎。雌虫在肛周产卵, 刺激皮肤, 引起瘙痒。长期慢性刺激可产生局部皮损、出血和继发细菌感染。

【临床表现】 轻度感染者一般无症状。临床症状主要为肛周和会阴部奇痒与虫爬行感, 尤以夜间为甚。由于搔伤, 局部炎症又可引起肿痛。患儿常睡眠不安、夜惊、烦躁、磨牙等。有时出现食欲不振, 腹痛, 恶心等消化道症状。蛲虫偶尔侵入肛门邻近器官, 引起异位性并发症, 如刺激尿道引起尿频、尿急、尿痛与遗尿。蛲虫侵入阴道引起阴道粘液性分泌物增多, 在阴道与宫颈涂片可发现蛲虫卵。偶尔蛲虫经子宫与输卵管侵入盆腔, 形成肉芽肿, 有误诊为肿瘤, 进行剖腹探查, 在肉芽肿病理切片中发现成虫切面和虫卵而确诊。蛲虫引起阑尾炎时, 患者有腹痛、右下腹压痛等, 在切除阑尾的标本可查见侵入粘膜下层被包围的成虫。

【诊断】

(一) 发现成虫 儿童晚间入睡后 1~3h 检查其肛门周围, 有时可发现乳白色细小雌虫, 连续多次检查其阳性率较高。蛲虫数量多时可附在粪便表面排出。

(二) 检查虫卵 由于蛲虫爬出肛门后产卵, 故粪检虫卵的阳性率很低(<5%)。常采用在肛门周围刮取物镜检。检查时间应在早晨起床前, 未解大便或清洗肛门之前。蛲虫并不每晚从肛门爬出产卵, 故 1 次检出率约为 50%, 如连续检查 3~5 次, 检出率近 100%, 常用的方法如下。

1. 透明胶纸肛拭法 阳性率最高, 使用方便。可采用市售的透明胶纸, 剪成小块。检查时用镊子将有胶的一面拭抹肛周皮肤皱褶处, 反复数次, 虫卵即粘于胶面, 然后将胶面贴于载玻片上, 检查时加 1 滴二甲苯, 使虫卵清晰可见。

2. 湿拭法 蛲虫卵具有粘性, 将脱脂棉签, 用生理盐水湿润, 在肛周涂拭, 再涂于载玻片上镜检, 或采用饱和盐水漂浮法或加水沉淀法检查。

【治疗】

(一) 苯咪唑类药物 阿苯达唑与甲苯达唑为广谱驱虫药, 对驱除蛔虫、蛲虫均有良好效果。阿苯达唑剂量为 400mg, 一次顿服; 甲苯达唑为 800mg, 一次顿服。成人与儿

童剂量相同。治后虫卵阴转率达90%以上。两周后再服一次,以防复发。

(二)噻嘧啶(pyrantel pamoate) 剂量按10mg/kg(基质计算),1次口服,两周后复治1次。副作用轻微,偶有恶心、腹泻、腹痛、皮疹等。有肝病者慎用。本药对未成熟蛲虫无明显驱虫作用,使其效果不及阿苯达唑。

局部治疗:每晚睡前与大便后可用2%白降汞软膏或10%氧化锌软膏涂擦,有杀虫与止痒作用。

【预防】

(一)加强卫生宣传 使托儿机构与家属了解蛲虫病的传播方式与防治措施。

(二)普查普治 在集体儿童机构或家庭内蛲虫感染率超过50%时,可集体普治。7~10天后重复1次。既有治疗效果,又可控制流行。

(三)切断传播途径 注意个人清洁卫生,防止重新感染。儿童可穿满裆裤,防止因搔痒污染手指。剪短指甲。饭前便后洗手。淋浴洗澡,勤换内衣裤,不吮吸手指。患儿每天早晨用肥皂与温水清洗肛门周围,换下的内衣煮沸消毒。加强环境卫生;用具、桌椅、地板应常擦洗。清扫时勿使灰尘飞扬。玩具可日晒或紫外线消毒。

(王小根)

第九节 旋毛虫病

旋毛虫病(trichinosis)是由旋毛线虫寄生于人体骨骼肌所引起的人畜共患的寄生虫病。因食入含有活旋毛虫包囊而感染。主要表现为发热、水肿和肌肉疼痛等症状。

【病原学】 旋毛虫细小,雌雄异体,在宿主体内发育经过成虫、脱囊期幼虫、移行期幼虫及成囊期幼虫四个阶段。成虫与幼虫可在同一宿主体内寄生,故既是终宿主,又是中间宿主,但完成生活史必须更换宿主。人和猪、猫、狗、鼠等均易感,当吞食含有活的幼虫包囊的肉类而感染,经胃液消化,幼虫脱囊而出。寄生于十二指肠、空肠及回肠粘膜内,经5~7d4次蜕皮发育为成虫。雌雄交配后,雄虫死亡自肠腔排出。雌虫则深入肠粘膜不断胎生出幼虫,雌虫寿命约1~2个月,每条雌虫可产幼虫1500~2000条,少数产于粘膜表面的幼虫随粪便排出体外,绝大多数幼虫则产于粘膜内,幼虫经淋巴管或静脉散布至全身各器官、组织和体腔。只有达骨骼肌者才能发育成长。幼虫冲破微血管,侵入肌纤维内,在1个月内形成与肌纤维平行的梭形包囊,包囊约(0.25~0.5)mm×(0.21~0.42)mm大小,多经6个月左右,从包囊两极钙化,幼虫死亡。有时钙化包囊内的幼虫可存活5年以上。成熟的包囊再进入另一宿主则又重复其生活史。

【流行病学】

(一)传染源 主要是猪、猫、狗、鼠等,其他如野猪、熊、狐、狼等野生哺乳动物亦可作为传染源。其中以猪、鼠为重要,猪食垃圾中鼠尸肉,人再进食带虫的猪肉而感染。

(二)传播途径 人类食生或不熟的猪或其他动物肉而感染。骨骼肌中的包囊在-12℃时可存活57d,在腐肉中可存活2~3个月。不充分的熏烤或涮食都不足以杀死包囊幼虫。此外,在动物间通过粪便传播受到一定的关注,人群间此种传播亦并非不可能,尤其感染后4h内排出的粪便感染力最强。

(三)易感人群 人群普遍易感,与年龄、性别、职业、地域、季节无关,而主要与生食的饮食习惯有关。人被感染后既可产生体液免疫又可产生细胞免疫。对再感染具一定免疫力。感染后第2周,IgM、IgG抗体滴度升高,抗成虫抗体在感染后15d出现,对肠期感染有部分免疫;抗幼虫抗体出现在感染后30d,对肠期感染无保护作用。

(四)流行情况 旋毛虫病广泛分布于世界各地,欧美发病率较高。我国在云南、河南、西藏、广东、广西、湖北、黑龙江、吉林、辽宁等地有发生或流行。

【发病机制与病理解剖】 旋毛虫病发病机制与机械性作用、过敏反应及中毒性损伤等三方面因素有关。成虫寄生于肠道引起消化道症状;幼虫移行造成血管和组织、脏器损害。幼虫及其分泌物、排泄物导致过敏和中毒性病变。

旋毛虫寄生部位的肠粘膜有充血、水肿、出血或浅表溃疡。心肌呈充血、水肿改变,有淋巴细胞、嗜酸细胞浸润,并可见心肌纤维断裂和灶性坏死。骨骼肌以舌肌、咽肌、胸大肌、腹肌、膈肌、肋间肌、腓肠肌受累最著,表现为间质性肌炎、肌纤维变性及炎性细胞浸润等。时久则可发生肌纤维萎缩。此外在肝、肾可见脂肪变性和浊肿改变。如侵及其他脏器则造成相应的损害。

【临床表现】 潜伏期2~45d,多为10~15d,潜伏期长短与病情轻重呈负相关。临床症状轻重则与感染虫量呈正相关。

(一)早期 相当于成虫在小肠阶段。可表现有恶心、呕吐、腹痛、腹泻等,通常轻而暂短。

(二)急性期 幼虫移行时期。病多急起。主要表现有发热、水肿、皮疹、肌痛等。发热多伴畏寒,以弛张热或不规则热为常见,多在38~40℃之间,持续2周,重者最长可达8周。

发热同时,约80%的病人出现水肿,主要发生在眼睑、颜面、眼结合膜,重者可有下肢甚或全身水肿。进展迅速为其特点。多持续1周左右。

皮疹多与发热同时出现,好发于背、胸、四肢等部位。疹形可为斑丘疹、猩红热样疹或出血疹等。发生率约为20%~70%,部分病人可有指、趾甲下半月形出血改变。

全身肌肉疼痛甚剧。多与发热同时或继发热、水肿之后出现,病人自觉肌痛或压痛,以腓肠肌为甚,皮肤呈肿胀硬结感。重症患者常感咀嚼、吞咽、呼吸、动眼均有疼痛。

此外,累及咽喉肌可有吞咽困难和音哑;累及心肌可出现心音低钝、心律失常、奔马律和心功能不全等;侵及中枢神经系统常表现有头痛、脑膜刺激征,甚而抽搐、昏迷、瘫痪等;肺部的病变导致咳嗽和肺部啰音;眼部症状常有羞明、视力模糊和复视等。

(三)恢复期 成囊期所致症状。病程第3~4周,急性期症状渐退,而乏力、肌痛、消瘦等症状可持续较长时间。

【实验室检查】

(一)血象及生化检查 白细胞总数升高,多在 $(10\sim 20)\times 10^9/L$ 之间。嗜酸性粒细胞通常占20%以上,最高可达90%。血肌酸磷酸激酶(CPP)明显增高。

(二)病原学检查 残余的可疑肉类查包囊或以胃蛋白酶消化处理后,离心取沉渣,亚甲蓝染色镜检查找幼虫,亦可喂饲大鼠,2~3d后检查肠道内的幼虫。对病人,在发病10d后取腓肠肌或三角肌活检标本,压片镜检查包囊和活动的幼虫,是简便、检虫率

高的方法,亦可用前述蛋白酶消化法提高检虫率。患者的血液、脑脊液经离心后亦可查到幼虫。

(三)免疫学检查 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)或间接免疫荧光抗体试验(IFA)等方法,以已知的抗原检测患者血清中特异性抗体,是较为敏感、特异、实用的方法。在急性期结合临床表现,诊断意义很大。但由于病愈后其抗体可存在较长时间,故单凭该检查结果,不足以区分现症患者或既往感染而治愈者。而采用单抗与多抗双抗体夹心 ELISA 法检测病人血清循环抗原,可用于确定体内有否活虫寄生,并可考核疗效。

【诊断与鉴别诊断】 依进食未熟肉食的流行病学史及典型的临床表现,不难疑及本病,再结合病原学检查或免疫学检查结果,确定诊断并无困难。

本病应与食物中毒、肠炎、伤寒、钩端螺旋体病、血管神经性水肿及皮炎等鉴别。

【预后】 主要取决于感染度与个体反应程度。大多预后良好。重度感染、累及主要脏器、有严重并发症且未能及时治疗者预后较差。病死率约 5%~6%。

【治疗】

(一)病原治疗 阿苯达唑(albendazole)亦称丙硫咪唑,为首选病原治疗药物。对各期旋毛虫均有较好的杀虫作用,且副作用少而轻。剂量 400~500mg,每日 2~3 次,儿童按每日 20mg/kg 计算,疗程 5d。副作用仅有头昏、食欲减退等。其他如噻苯咪唑、甲苯达唑等或因毒性大或因疗效不如阿苯达唑而基本废用。

在病原治疗时宜注意赫氏反应发生,可以小量药物开始应用或投给肾上腺皮质激素。

(二)一般及对症治疗 急性期应卧床休息,应用镇静剂、肾上腺皮质激素等以改善症状。

【预防】 进行卫生教育,提倡熟食,不生食或半生食猪肉或其他哺乳动物肉及制品;提倡生猪圈养,饲料最好经加热处理;加强肉类检疫。

(乔光彦)

第十节 绦虫感染

一、肠绦虫病

肠绦虫病(intestinal taeniasis)是各种绦虫寄生于人体小肠所引起的疾病总称。常见的有猪肉绦虫病和牛肉绦虫病。系因进食含有活囊尾蚴的猪或牛肉而感染。

【病原学】 在我国常见的肠绦虫有猪肉绦虫(*Taenia solium*)、牛肉绦虫(*Taenia saginata*),其次为短膜壳绦虫(微小膜壳绦虫,*Hymenolepis nana*)和长膜壳绦虫(缩小膜壳绦虫,*Hymenolepis diminuta*),偶见阔节裂头绦虫(*Diphyllobothrium latum*)与犬复孔绦虫(*Dipylidium caninum*)。绦虫为雌雄同体。人为猪肉绦虫、牛肉绦虫和短膜壳绦虫的终宿主。

猪肉绦虫成虫寄生于人的小肠。妊娠节片内充满虫卵,虫卵和妊娠节片随粪便排出体外,猪吞食虫卵后,在十二指肠内孵出六钩蚴,六钩蚴钻破肠壁,随血流散布至全身,主要在骨骼肌内发育为囊尾蚴。当人摄食含有活囊尾蚴的猪肉(“米猪肉”),则囊尾蚴在小肠内伸出头节,长出节片经10~12周发育为成虫。

牛肉绦虫的生活史与上述相同。短膜壳绦虫则不需中间宿主,虫卵从粪便排出时即有感染性,可直接构成人与人之间传播。亦可由于肠管逆蠕动,虫卵返流入胃后再回到小肠而构成内源性自体感染。自吞入虫卵至虫体发育成熟仅需2~4周。长膜壳绦虫成虫主要寄生于鼠,偶亦可寄生于人,蚤、甲虫、蟑螂等倍足类及鳞翅目昆虫为其中间宿主。其中以面粉甲虫和蚤类最为重要。人因误食寄生有囊尾蚴的节肢动物而感染。

【流行病学】

(一)传染源 人是猪肉绦虫和牛肉绦虫的终末宿主,故病人是猪肉绦虫病和牛肉绦虫病的唯一传染源,从粪便中排出猪肉绦虫卵或牛肉绦虫卵,分别使猪或牛感染而患囊尾蚴病。鼠是短膜壳绦虫的保虫宿主,因此,鼠和人是短膜壳绦虫病的传染源。

(二)传播途径 猪肉绦虫病和牛肉绦虫病是因食人生或未熟的含有囊尾蚴的猪或牛肉而受感染。这与饮食习惯有关,亦可因生尝肉馅或生肉与熟食用同一砧板与炊具,造成熟食被污染。短膜壳绦虫病是由于手或饮食物被污染而传播。

(三)人群易感性 不分性别与年龄均可感染。猪肉绦虫病与牛肉绦虫病以青壮年为多,男多于女。短膜壳绦虫病则以儿童居多。

(四)流行情况 牛肉绦虫病主要流行于贵州、西藏、四川、广西、新疆、宁夏等少数民族地区,且常可呈地方性流行。东北、华北、河南、云南、内蒙古、上海等地则猪肉绦虫病多见,且多为散发。短膜壳绦虫病主要见于华北和东北地区。

【发病机制与病理解剖】 猪肉绦虫与牛肉绦虫以小钩和(或)吸盘钩挂和(或)吸附在小肠粘膜上,引起局部损伤及炎症。多条绦虫寄生偶可导致不全肠梗阻。短膜壳绦虫的幼虫寄生在小肠粘膜内,引起微绒毛肿胀。其成虫则可引起灶性出血与浅表溃疡等病变。

【临床表现】 自吞食猪或牛肉绦虫的囊尾蚴至粪便中出现虫体节片需2~3个月,此即潜伏期。短膜壳绦虫病的潜伏期2~4周。猪肉与牛肉绦虫病的症状多甚轻微,患者每不自觉,粪便中发现白色带状节片常为最初和唯一症状。牛肉绦虫脱落的节片蠕动能力较强,常可自动从肛门脱出。半数病人常有上腹隐痛,少数可有消瘦、乏力、食欲亢进等,偶有神经过敏、磨牙、失眠等神经系统症状。猪肉绦虫病人因自体感染而同时患有囊尾蚴病者可占2.5%~25%,感染期愈长而危险性亦愈大。短膜壳绦虫感染轻者常无症状,重度感染可有腹痛、腹泻、食欲减退、头昏、消瘦等症状。

【诊断】

(一)临床诊断 有进食生或未熟的猪、牛肉的历史,粪便中有白色带状节片排出者。

(二)实验诊断 粪便中找到虫卵可确诊,但猪肉或牛肉绦虫虫卵检出率低。妊娠节片检查不但可以确诊绦虫病,还可资鉴别绦虫种类(表7-10-1)。

表 7-10-1 三种绦虫形态鉴别

	猪肉绦虫	牛肉绦虫	短膜壳绦虫
体长	2~4m	4~8m	0.3~0.5m
节片数	1000 节以下	1000~2000 节	100~200 节
头节	较小、球形,顶突上有两排小钩	较大,方型,无顶突无小钩	球型,有小钩 20~30 个,吸盘 4 个
成熟节片卵巢	3 叶	2 叶	叶状,位于子宫中央
妊娠节片	呈树枝状	呈对分支状	袋状
子宫分支数	每侧 7~13 个	每侧 15~30 个	

【治疗】 主要为驱虫治疗。

(一)吡喹酮(praziquantel, pyquilon) 驱猪肉或牛肉绦虫按 15~20mg/kg,短膜壳绦虫按 25mg/kg,顿服。无需导泻,疗效可达 95% 以上。药物主要作用于绦虫颈部表皮,出现空泡,继而破溃,并可使虫体肌肉发生痉挛,致虫体随肠蠕动从粪便排出体外。

(二)甲苯达唑(mebendazole) 300mg 每日 2 次,疗程 3d,疗效亦佳,肠道内很少吸收,副反应少。

【预防】

(一)管理传染原 普查普治病人。防止猪与牛感染,变养猪放牧为圈养,饲料不被污染。灭鼠对预防短、长膜壳绦虫有重要作用。

(二)切断传播途径 加强肉类检疫,禁止出售含囊尾蚴的肉类。囊尾蚴在 -10℃ 储藏 5d 即可死亡。加强卫生教育,革除生食肉类的习惯。饮食器具应生熟分开。

(乔光彦)

二、囊尾蚴病

囊尾蚴病(cysticercosis,囊虫病)是猪肉绦虫的囊尾蚴寄生于人体所致。因误食猪肉绦虫卵而感染,亦可因身体内有猪肉绦虫寄生而产生自体感染。囊尾蚴主要寄生在皮下组织、肌肉和中枢神经系统,以寄生在脑组织者最为严重。

【病原学】 猪囊尾蚴在人体内寄生引起囊尾蚴病。人作为猪肉绦虫的终宿主,绦虫在人体内发育成为成虫,致人患绦虫病;人也可成为猪肉绦虫的中间宿主,使患囊尾蚴病。人不是牛肉绦虫适宜的中间宿主,因此牛肉绦虫不引起人的囊尾蚴病。人经口感染猪肉绦虫卵后,在胃与小肠经消化液作用,六钩蚴脱囊而出,穿破肠壁血管,随血液循环散布至全身,经 9~10 周发育为囊尾蚴。其寿命 3~10 年,最长可达 20 年。囊尾蚴结节因寄生部位不同而形态各异。在肌肉内呈椭圆形;脑实质内呈圆形;位于颅底脑室处的囊尾蚴较大,可达 4cm 以上,并呈葡萄状,称为葡萄状囊尾蚴(cysticercus racemosus)。

囊尾蚴结节的囊壁为三层,最外为皮层,是嗜酸性玻璃状薄膜,表面有纤毛;中间为细胞核层;内层为实质层,由细纤维网组成。其内含清亮液体与内凹呈白色点状的头节。葡萄状囊尾蚴不含头节。

【流行病学】

(一)传染源 猪肉绦虫病人是囊尾蚴病的唯一传染源。

(二)传播途径 ①异体感染:亦称外源性感染,系由于个人卫生和饮食卫生不好而经口感染。②自体感染:因体内有猪肉绦虫寄生而发生自体感染,即通过不洁的手把自体排出粪便中的虫卵带入口内受感染,称为自体体外重复感染;或因呕吐反胃,致使肠内容物返入胃或十二指肠中,绦虫卵经消化液消化后,孵出六钩蚴随血流侵入组织,此称为自体内重复感染。近来发现自体重复感染只占2.3%~25%,因而异体感染为主要方式。

(三)人群易感性 任何性别、年龄都可患本病。男女之比约为2:1。青壮年多见。农民居多,这与环境卫生和个人卫生习惯有关。

(四)流行情况 为我国北方主要的人畜共患的寄生虫病,以东北、内蒙古、华北、河南等省、自治区较多。

【发病机制与病理】 囊尾蚴病的临床表现和病理变化因囊尾蚴寄生的部位、数目、死活及局部组织的反应程度而不同。寄生在中枢神经系统的囊尾蚴以大脑皮质为多,是临床上癫痫发作的病理基础。寄生于第四脑室或侧脑室带蒂的囊尾蚴结节可致脑室活瓣性阻塞,引起脑积水。寄生于软脑膜者可引起蛛网膜炎。寄生于颅底的葡萄状囊尾蚴容易破裂引起囊尾蚴性脑膜炎,炎症性脑膜粘连造成第四脑室正中孔与侧孔阻塞,发生脑积水,亦可产生交通性脑积水。颅内大量囊尾蚴寄生或脑积水,均可引起颅内压增高。

颅内有囊尾蚴寄生,破坏了脑组织防御功能的完整性,而对乙型脑炎易感。尸检发现约1/3的乙型脑炎病例并发脑囊尾蚴病,而其他疾病尸检并发脑囊尾蚴病者仅0.04%~0.46%。

【临床表现】 潜伏期约3个月。依囊尾蚴寄生的部位、感染的程度、寄生时间的久暂、是否存活以及人体的反应不同,其临床表现也各不相同。

(一)脑囊尾蚴病 临床表现复杂多样,可分为以下类型:

1. 脑实质型 占脑囊尾蚴病的80%以上。囊尾蚴常位于大脑皮质表面临近运动中枢区,临床表现以癫痫最为常见,约半数患者表现为单纯大发作,且为唯一的首发症状,发作频度较低,多在3个月以上才发作1次,发作后可有一过性瘫痪、失语及发作性幻视、单纯性局限性癫痫等。弥漫性脑实质受累者常引起颅内压增高或器质性精神病。甚或因脑组织破坏和皮质萎缩导致痴呆。

2. 脑室型 约占脑囊尾蚴病的10%,囊尾蚴寄生在脑室孔附近,则可出现脑脊液循环梗阻、颅内高压等表现。有时可表现为活瓣综合征(Bruns征),即反复出现突发性体位性剧烈头痛、呕吐,甚至发生脑疝。

3. 软脑膜型 亦约占脑囊尾蚴病的10%,囊尾蚴寄生于软脑膜可引起慢性脑膜炎,反复发作,以颅底及颅后凹部多见,表现有头痛、呕吐、颈强直、共济失调等症状,发热常不明显,颅神经损伤亦较轻微。粘连性蛛网膜炎患者多有颅内压增高、视力减退症状,第四脑室正中孔或侧孔阻塞时产生脑积水。

4. 脊髓型 表现有截瘫、感觉障碍、大小便潴留等。此外兼具前述各型症状,以大脑与脑室型混合为多见,会使症状更为复杂。

(二)皮下及肌肉囊尾蚴病 约2/3的囊尾蚴病患者有皮下囊尾蚴结节,在皮下可扪及直径约0.5~1.0cm大小的圆或椭圆形结节,多在躯干及大腿上端,自数个至数百个不等,质坚韧似软骨,具弹性感、无痛、本皮色,与周围组织无粘连。结节可分批出现,时间久者结节变小变硬。若大量囊尾蚴寄生于躯干或四肢肌肉内,可引起假性肌肥大症,表现为四肢肌肉肥大,但却软弱无力,甚至行动困难。

(三)眼囊尾蚴病 占囊尾蚴病2%以下,多为单眼感染,最常寄生的部位在玻璃体和视网膜下。位于视网膜下者可引起视力减退,亦常为视网膜剥离的原因之一。位于玻璃体者可自觉眼前有黑影飘动,用裂隙灯检查时,可见灰蓝色或灰白色圆形囊泡,周围有金黄色反射圈,用电刺激可见虫体蠕动。囊尾蚴在眼内存活时患者尚可耐受,而虫体死亡产生强烈的刺激,可导致色素膜炎、视网膜脉络膜炎。

(四)其他 其他部位亦可有囊尾蚴寄生,如心肌等脏器或组织,但均罕见。

【实验室检查】

(一)血象 大多在正常范围,嗜酸粒细胞多无明显增多。

(二)脑脊液 软脑膜型及弥漫性病变者脑脊液压力可增高。囊尾蚴性脑膜炎的脑脊液改变为细胞数和蛋白质轻度增加,糖和氯化物正常或略低。

(三)免疫学检查 用酶联免疫吸附试验(ELISA)或间接血凝法(IHA)检测血清或脑脊液中的特异性IgG抗体,有较高的特异性和敏感性,对临床诊断和流行病学调查均有实用价值。近年有测定血清特异IgG的报告,认为其与感染度成正相关,且可评价疗效。检测血与脑脊液中循环抗原鉴定囊尾蚴死活则更有考核疗效的价值。上述免疫学检查可有假阳性或假阴性,故阴性结果亦不能完全除外囊尾蚴病。

【影像学检查】

1. X线检查 囊尾蚴病患者病程在10年以上者,X线平片检查可发现头部及肢体软组织内椭圆形囊尾蚴钙化阴影。脑室造影可协助脑室内囊尾蚴病的诊断。

2. 颅脑CT 阳性率高达90%以上。脑囊尾蚴的影像特征为直径<1cm的低密度区,注射对比剂后,其周围可见环形增强带(炎症性水肿)亦可见脑室扩大,钙化灶等。

3. 颅脑MRI 与CT同样可清楚显示脑内囊尾蚴阴影,而在下述两方面较CT更具优点:①活囊尾蚴结节周围水肿带影像更清楚,死虫不清楚,可资鉴别囊尾蚴死活,有助于疗效考核;②脑室内及脑室孔部位的病变更易查获。

(五)病原检查 取皮下结节作活体组织检查,对脑囊尾蚴病亦是重要的佐证。

【诊断与鉴别诊断】

(一)疑似诊断

1. 在皮下扪到弹力性硬的圆或椭圆形结节,约0.5~1cm直径大小。
2. 无其他原因可查的癫痫发作,若在此病流行区尤其有肠绦虫史或查体有典型的皮损囊尾蚴病者,应疑及脑囊尾蚴病。

(二)临床诊断及实验诊断

1. 凡疑似病例经IHA、ELISA等法检查阳性,可临床诊断。
2. CT和MRI检查可帮助作出脑囊尾蚴病的临床诊断。
3. 皮下结节活检或脑手术病理组织检查证实者,可为实验诊断的依据。

(三)鉴别诊断 脑囊尾蚴病应与原发性癫痫、颅内肿瘤、结核性脑膜炎、隐球菌性脑膜炎等鉴别,影像学检查和血清免疫学检查可提供鉴别依据。

【治疗】

(一)病原学治疗

1. 阿苯达唑 由于其疗效确切,疗程中副反应轻,故目前为治疗囊尾蚴病的首选药物,显效率达85%以上。按每日18~20mg/kg,2次分服,疗程10d,脑型患者需2~3个疗程,每疗程间隔14~21d。治后囊尾蚴结节变硬缩小,囊液混浊,继而消失,内囊塌陷,头节毁形,小钩脱落,最后残留纤维组织。副反应主要有头痛、低热,少数可有视力障碍、癫痫等。个别人反应较重,可发生过敏性休克或脑疝,原有癫痫发作更甚,也可加重脑水肿,此主要是虫体死亡后产生炎症性脑水肿,引起颅内压增高以及过敏反应所致。这些反应多发生于服药后2~7d,持续2~3d。亦有少数患者于第1疗程结束后7~10d才出现反应。第二疗程的副反应率明显地少而轻。

2. 吡喹酮 治疗囊尾蚴病有良好的效果。治疗人皮肤型囊尾蚴病后,切取囊尾蚴结节进行超微结构检查,可见虫体微绒毛稀疏不齐,肌纤维肿胀,间隙水肿,线粒体空泡化等改变,多于4周内死亡。药代动力学研究证明,血中游离的吡喹酮可自由通过血脑屏障,脑脊液中浓度为血浓度的1/7~1/5,可达到有效的杀虫作用。剂量为每日40~60mg/kg,分3次口服,连续3d,总剂量为120~180mg/kg,必要时2~3个月重复1疗程。副作用同阿苯达唑,但发生率高且严重,故目前多应用阿苯达唑。

(二)对症治疗 对有颅内压增高者,宜先每日静滴20%甘露醇250ml,内加地塞米松5~10mg,连续3日后再开始病原治疗。疗程中亦可常规应用地塞米松和甘露醇,以防止副反应的发生或加重。癫痫发作频繁者,除上述处理外,可酌情选用安定、异戊巴比妥钠及苯妥英钠等药物。发生过敏性休克用0.1%肾上腺素1mg,小儿酌减,皮下注射,同时用氢化可的松200~300mg加入葡萄糖中静脉滴注。

(三)治疗中注意事项

1. 必须住院治疗,皮肤型囊尾蚴病患者因亦有潜在的脑囊尾蚴病之可能,治疗中亦可能出现较剧烈的副反应或脑症状,严重者可发生脑疝,故亦应住院治疗。

2. 临床上发作频繁的癫痫或颅内压增高者,须先降颅压治疗,必要时须外科施行临时性脑室引流减压术后方能进行药物治疗。

3. 眼囊尾蚴病禁止杀虫治疗,因活虫被杀死后引起的炎症反应会加重视力障碍,甚至失明,必须手术摘除。同时,应注意存在其他器官囊尾蚴病的可能性。

4. 疑有囊尾蚴致脑室孔堵塞者,药物治疗时,局部的炎症反应会加重脑室孔堵塞,故宜手术治疗。

5. 有痴呆、幻觉和性格改变的晚期患者,疗效差,且易发生严重反应,尤其主张用阿苯达唑治疗。

【预防】 广泛宣传本病危害和传播方式。开展驱绦灭囊工作,提倡生猪圈养。彻底治疗猪肉绦虫病人。加强粪便管理,认真做好上市猪肉的检疫工作,禁止出售“米猪肉”。

(乔光彦)

第十一节 棘球蚴病

棘球蚴病(echinococcosis)又称包虫病(hydatid disease)是由棘球绦虫的幼虫感染引起的疾病。在我国有细粒棘球蚴病和泡型棘球蚴病两种。人因摄入棘球绦虫卵而感染。棘球蚴主要侵犯肝脏,其次为肺;脑与骨骼等偶尔可被侵犯。

一、细粒棘球蚴病

【病原学】 细粒棘球蚴病(echinococcosis granulosus)又称囊型包虫病(cystic echinococcosis)。成虫寄生在狗小肠内。虫体长2.5~6mm,有头节、颈与未成熟节片、成熟节片与妊娠节片。头节呈梨形,有顶突与4个吸盘。顶突上有两圈小钩。妊娠节片的子宫内充满虫卵。虫卵呈圆形,棕黄色,有辐射纹,内含六钩蚴。虫卵对外界抵抗力较强。在蔬菜、水果中不易被化学消毒剂杀死。煮沸或直射阳光(50℃)1h可杀死。

生活史:虫卵随狗粪排出体外,污染其皮毛、牧场、畜舍、蔬菜、土壤、水源等。虫卵被羊或其他中间宿主吞食后,经消化液作用,在十二指肠内孵出六钩蚴,侵入肠壁末梢静脉,随门静脉血流,侵入肝脏与其他脏器,形成棘球蚴即包虫囊肿。包虫囊肿被狗吞食,其中的头节在狗小肠内约7周发育为成虫。细粒棘球绦虫的终宿主和中间宿主的范围很广,但主要是狗与羊之间的家畜生活循环。此外,还有以狼、狐等终宿主及野生有蹄动物为中间宿主的生活循环,故本病也是一种自然疫源性疾病。

包虫囊为乳白色、不透明囊状,其结构分为角皮层和生发膜。囊内充满透明液体。角皮层不含细胞,厚1~3mm,由生发膜细胞的分泌物形成,有保护生发膜的作用,并通过渗透作用,吸取营养与排泄代谢产物,可被碘染色。生发膜为一层菲薄的细胞组织,厚20~30 μ m,为虫体本身,具有旺盛繁殖能力,以向内生长繁殖为主,也可向外生长。最初产生胚芽,后形成小的生发囊泡,逐渐发育成育囊。育囊有蒂与生发膜连接,从母囊脱落后,漂浮在囊液中,称为子囊。偶尔在子囊内又可形成孙囊,但较少见。约1/3~2/3的包虫囊无子囊与原头蚴,称为不育囊。生发膜胚芽有时向外生长为外生囊,位于角皮层与生发膜之间。原头蚴由生发膜产生,呈卵圆形白色颗粒状,其顶突内陷,有两圈头钩,具形态特征。

【流行病学】 本病是一种人畜共患病,分布于全球,主要流行于牧区和半牧区。我国以新疆、甘肃、宁夏、青海、内蒙古、西藏、四川西北部、陕西为多见。本病是动物源性疾病(zoonosis),不仅危害人体健康,对家畜危害也甚重。绵羊感染率很高。严重者使肉、毛、油、乳等畜产品减产,造成畜牧经济的巨大损失。

(一)传染源 狗是终宿主和主要传染源。在重流行区,狗的感染率一般为30%~50%。狼、狐等主要是野生动物中间的传染源。狗由于吞食绵羊含包虫囊的内脏而感染,其肠内寄生虫数可达数百至数千条,其妊娠节片具有活动能力,可爬在皮毛上,故与其密切接触甚易遭感染。

(二)传播途径 直接感染是由于人与狗密切接触,其皮毛上虫卵污染手指后经口感染。狗粪中虫卵污染蔬菜或水源,也可造成间接感染。在干燥多风地区虫卵随风飘

扬,也有经呼吸道感染的可能。

在畜牧地区,绵羊是主要中间宿主,感染率一般为50%左右。羊群在放牧过程中,需要牧羊狗防狼。牧民以病羊内脏喂狗,可使狗受感染,故羊与狗相互感染。狗粪便中虫卵污染牧草使羊受感染,完成家畜间生活循环。青海、甘肃、西藏、四川、陕西等地的牦牛感染率也很高。其他家畜如猪、山羊、黄牛和骆驼等以及啮齿动物也是自然中间宿主。

(三)易感人群 人群感染主要与环境卫生及不良饮食卫生习惯有关。患者以牧民与农民为多,少数民族较汉族为多。大多数在儿童期感染,至青壮年期才出现明显症状。男女发病率一般无明显差别。成人患者肝包虫囊大多含子囊,儿童90%以上不含子囊,主要与虫龄有关。

【发病机制与病理解剖】 细粒棘球绦虫卵经口入胃后,经胃肠消化液作用,孵出六钩蚴。六钩蚴随门静脉血流侵入肝脏,大多数在肝内形成包虫囊;少数六钩蚴通过肝静脉、右心侵入肺脏,再通过肺微血管至左心进入体循环到全身各器官,故包虫可寄生于人体任何部位。包虫囊主要寄生在肝脏(75%~78%),其次为肺、脑、脾、肾、骨骼、肌肉、皮肤、脊髓、女性盆腔与腹腔等。肝右叶包虫囊者较左叶者为多,同时侵入肝左叶者也不少见。肝左右叶者占24%,包虫囊大小不一,直径为5~15cm,大的包虫囊多含子囊。肺部包虫囊一般直径为5~10mm,单侧或双侧,单个或多个;小儿包虫囊在体内分布与成人有差别,脑包虫病较成人为多。肺包虫囊发生率也较高。六钩蚴在肝脏内沉着后,第4天发育至40 μ m大小,并开始出现囊腔;第3周可见囊泡,第5月达1cm,并分为角皮层与生发膜。此后生长速度约每年1cm左右。肺包虫囊生长速度较快,一年可增长4~6cm。包虫囊因机械性或化学性(胆汁)损伤或衰老而退化,外囊逐渐增厚,可发生钙化。

细粒棘球蚴病的病理变化主要因囊肿占位性生长,压迫邻近器官所致。肝包虫囊逐渐增长时,肝内胆小管受压迫,并被包入外囊囊壁中;有时胆小管因压迫性坏死破入囊腔,使子囊与囊液染成黄色,易引起继发性细菌感染。肺包虫囊大多不含子囊,也可破入支气管,使角皮层旋转收缩,内面向外翻出,使生发膜与头节及囊液一起咳出。如果包虫囊破入细支气管,由于空气进入内外囊之间,则可呈新月状气带。若包虫囊大量囊液与头节破入腹腔或胸腔,可引起过敏性休克与继发性包虫囊肿。

【临床表现】 细粒棘球蚴病的潜伏期,10~20年或以上。

(一)肝细粒棘球蚴病 最为常见,肝右叶较左叶为多,主要症状是上腹部肿块,无痛性或轻度隐痛,表面光滑,质地较坚。少数病人叩诊时可触到包虫震颤,因子囊互相撞击引起囊壁震动所致。肝左叶包虫囊的体征出现较早且较显著。肝右叶顶部的包虫囊向上生长,引起膈肌升高。肝包虫囊向下生长,位于肝门附近偶可压迫胆总管引起黄疸,或压迫门静脉引起门脉高压,但较少见。肝包虫病主要并发症为感染和破裂。二者常互为因果。细菌感染大多自来胆管,或因外伤、穿刺引起。临床上有发热、肝区疼痛、白细胞与中性粒细胞增多,酷似肝脓肿。包虫囊破裂也可因外伤或穿刺引起大量囊液破入腹腔或胸腔而引起过敏性休克,并使囊液中原头蚴播散移植至腹腔或胸腔内引起播散性继发包虫囊肿。

(二)肺细粒棘球蚴病 以右肺较左肺为多,下中叶较上叶多。肺包虫囊逐渐长大则可引起胸痛、咳嗽、血痰等症状。肺部包虫囊穿破至支气管时,患者突然发生阵发性呛咳,呼吸困难,咳大量水样囊液与粉皮状角皮层,偶尔引起窒息。并发感染时,患者有发热、咳脓痰等。

(三)脑细粒棘球蚴病 发病率为1%左右。儿童较多见,脑部以顶叶为常见,大多伴有肝与肺包虫病。临床症状有头痛、视神经乳头水肿等颅内高压征,常有癫痫发作。

其他器官的细粒棘球蚴病如脾、肾、骨等主要表现为占位性囊肿引起的压迫症状,几乎都伴有肝或肺包虫病。

【实验室检查】

(一)血象 白细胞计数大多在正常范围。嗜酸性粒细胞轻度增高。

(二)皮内试验 又称 Casoni 试验,采用包虫囊液或泡型棘球蚴提取物为抗原,大多呈速发反应。囊虫病、结核病、肝癌等患者,可出现假阳性反应。包虫皮试,操作简便,广泛用于流行病学调查与临床诊断的参考。

(三)血清免疫学试验 包括琼脂双向扩散试验和酶联免疫吸附试验(ELISA)等,用已知抗原检测患者血清中特异性抗体。检出的敏感性和特异性较高。但与囊虫病人血清的交叉反应率可高达20%~30%。采用抗原5和抗原B的亚单位进行免疫印迹试验,38kD是抗原5的亚单位。8/12kD抗原是抗原B的亚单位,能识别病人血清中特异性抗体,故对人畜细粒棘球蚴病有诊断价值。

(四)影像学检查 包括B型超声检查与CT扫描检查,对肝或肺包虫囊的部位、数目、大小与分型和诊断都有重要价值。

1. B型超声检查 根据肝细粒棘球蚴病的病理变化可分为5种影像:①单纯型:多见,表现为单纯圆形,边缘清晰,均质的液性暗区;②囊壁分离型:内囊与外囊分离,外囊与内囊部分或全部脱落,后者卷曲呈“水上浮莲”状;③多子囊型:在大的包虫囊内可见子囊环状隔,有时呈车轮状;④退化型:棘球蚴退化死亡,成为固体团块;⑤钙化型:外囊钙化,呈蛋壳样改变。

2. CT扫描 肝和肺细粒棘球蚴病可见圆形或卵圆形边缘光滑、均质的低密度阴影,较B超更为清晰。

【诊断】 凡在细粒棘球蚴病流行区有居住史,尤其与狗密切接触史,包虫皮试与血清免疫学试验阳性者提示有包虫感染。肝脏B型超声与CT扫描发现有囊性占位病变有助于诊断,但需与先天性肝囊肿、胆管囊肿、肝血管瘤等相鉴别。肺包虫囊破入支气管,患者咯出粉皮样物质,显微镜下查到膜状物,有原头蚴或小钩可确定诊断。

【治疗】

(一)外科治疗 内囊摘除术:肝、肺等包虫囊目前仍采用手术摘除内囊为主,尤其是巨大包虫囊的患者。手术前后服用阿苯达唑治疗以杀死原头蚴,可防止播散与复发。

近年来在青海细粒棘球蚴病流行区采用包虫囊经皮穿刺-吸液-注射与再吸出疗法。取得一定效果,但尚有待远期随访评估。

(二)化学疗法 阿苯达唑(albendazole)为首选,它是一种广谱抗蠕虫药,口服后在肠道吸收缓慢,且不规则,个体差异大。阿苯达唑在肝脏内转化为阿苯达唑亚砷,可透

过囊壁渗透至包虫囊液,其浓度约为血浓度 1/10,其代谢产物从胆汁排泄,在体内无蓄积作用。毒性很低,无致癌与致突变;但对大鼠和兔有胚胎毒与致畸性,故对孕妇患者禁忌。

临床治疗:80年代阿苯达唑用于细粒棘球蚴病临床治疗,现已在国内西北和西南各省流行区广泛使用。

1. 适应证 阿苯达唑目前主要用于不能或不愿手术的病人。①播散性继发性腹腔与胸腔内多发性细粒棘球蚴病。②多器官(肝、肺、脑、脾等)或同一器官(肝、肺等)两侧多发性包虫囊不易手术摘除者。③肺或肝细粒棘球蚴病患者术后复发不能耐受或拒绝再次手术者。④早期患者在 B 型超声普查发现为囊小壁薄的细粒棘球蚴病者。⑤手术前预防术中原头蚴可能播散与移植。服药期限为 1 个月左右。手术后预防复发,因为手术时可能有小的囊肿遗漏而未被切除者,服药期限为 1~3 个月。

2. 剂量与疗程 最佳剂量与疗程尚无统一标准,肺细粒棘球蚴病的每日剂量为 20mg/kg,分 2 次服用。成人剂量为 400mg,日 2~3 次,连续每日服用。疗程 1.5~3 年或以上,疗程中应依据 B 型超声检查或 CT 扫描结果判定服药期限。

3. 不良反应 阿苯达唑长期口服,耐受性良好。不良反应轻而少。少数患者在疗程中出现暂时性血清 ALT 与 AST 升高,除药物作用外,可能与虫体受药物作用后产生炎症反应有关,继续服药后可恢复正常,极个别病人出现粒细胞缺乏症、脱发,停药后可恢复。孕妇禁忌。

【预防】

(一)卫生宣传教育 宣传包虫病对人畜的严重危害性,感染方式及防治措施等知识。做好家畜羊、牛放牧与饲养。狗舍和羊圈分开。重视饲料卫生与畜舍清洁。人畜应分塘用水,防止水源污染。改善环境卫生,培养良好卫生习惯,饭前洗手。食物应煮熟,不喝生水、生奶,不吃生菜等。避免与狗密切接触,对儿童尤为重要。

(二)控制传染源 广泛宣传养狗的危害性。牧羊狗、警犬等应予登记,定期检疫。在包虫病流行区,狗定期服驱虫药如吡喹酮 15~25mg/kg,一次顿服。

(三)严格卫生监督 严格执行兽医卫生监督,加强肉类卫生检验制度,把病羊内脏深埋或烧毁,或经煮熟后再作牧羊狗的饲料。严禁用病羊生内脏喂狗。

二、泡型棘球蚴病

泡型棘球蚴病(echinococcosis alveolaris)是由多房棘球绦虫(*Echinococcus multilocularis*)的幼虫(泡型棘球蚴)寄生人体所致的疾病,又称泡型包虫病。

【病原学】

(一)形态 多房棘球绦虫较细粒棘球绦虫略小,形态相似。生殖孔在中横线前的侧缘,而细粒棘球绦虫节片生殖孔位于中横线之后可资区别。

泡型棘球蚴呈球形,为聚集成群的小囊泡,大小形状不一,由生发膜细胞无限制芽生繁殖,产生育囊与原头节。角皮层无细胞。囊腔内含粘稠胶质样液体,亦有许多育囊与原头节。但人不是其适宜宿主,故球囊腔内常不含育囊与原头节。

(二)生活史 本虫在自然界以狐、野狗、狼等为终宿主,啮齿动物如田鼠等为中间

宿主。啮齿动物吞食其虫卵而感染。人亦因误食含虫卵的蔬菜或生水而感染。虫卵小肠内孵出六钩蚴,后者通过血运侵入肝脏,发育为泡型棘球蚴。在流行区内狐或野狗等捕食受感染的鼠类后,泡型棘球蚴囊腔中原头节在其小肠内 30~60d 发育为成虫。

【流行病学】 本病流行于北美、欧、亚三大洲的北半球高纬度(38°以上)的寒冷地区或冻土地带,包括北美阿拉斯加、加拿大、日本北海道、俄罗斯西伯利亚、欧洲各国,印度北部以及中东的地中海沿岸的各国。国内分布在西北的新疆、甘肃、宁夏、青海和西南的四川甘孜藏族自治州与西藏等。

(一)传染源 在北美阿拉斯加、俄罗斯西伯利亚以及我国宁夏,以红狐为主;四川甘孜州主要是野狗。

(二)传播途径 人通过接触狐或野狗的皮毛,误食虫卵而感染。也可通过虫卵污染的植物、蔬菜或水源等经口而感染。狐、野狗、狼、猫等捕食鼠类而感染。故本病也是一种自然疫源性人兽共患的疾病。

(三)易感人群 感染者一般男多于女,但也有女多于男(甘肃彰县)。国外以老年人居多;国内患者发病年龄为 40 岁左右。少数民族农牧民较汉族患者为多。在流行区羊、牦牛、鼠类与猪的感染率也较高。

【发病机制与病理解剖】 本病原发病变位于肝脏,泡型棘球蚴呈浸润性增殖,并可通过血液或淋巴等途径播散至肺、脑等器官产生继发性转移性病变。肝脏病理变化可分为巨块型、结节型、假囊型与混合型。肝脏病变常为多发性、大小不一(1~17cm 以上)。泡型棘球蚴由无数小囊泡组成,囊泡间有纤维组织间隔,象蜂窝状。单凭肉眼观察,不易与肝癌鉴别。

泡型棘球蚴增殖有内殖性和外殖性芽生两种,可侵犯邻近的肝内组织如肝门、总胆管、门静脉与其邻近组织如腹膜后淋巴结等。

【临床表现】 肝泡型棘球蚴病具缓慢进行性的特点。临床上可分为无症状期(潜隐期)、慢性活动期与晚期。从感染至发病一般在 20 年以上。临床表现视受累器官与其病变范围大小而异,病程长短不一。晚期则表现为严重肝损伤,如出现梗阻性黄疸、门脉高压症或出现邻近扩散或远处转移的症状。

(一)肝泡型棘球蚴病 主要症状为上腹隐痛或/与肿块。肝右叶顶部为好发部位,向上增大。上腹痛并向右侧肩背部放射。病变位于肝左叶者,早期即出现上腹部肿块,易于发现。晚期患者肝脏极度肿大,可占据整个肝叶,局部隆起,表面不平,可扪及多个大小不等结节、质硬,酷似肝癌。当肝右叶大部分被破坏时,肝左叶呈代偿性肿大,而质地较软。肝泡型棘球蚴病变波及肝门约占晚期病人半数,因压迫胆总管或(和)左、右肝管引起梗阻性黄疸。黄疸为进行性加重,伴有皮肤瘙痒,食欲减退等消化道症状,并可压迫门静脉,引起脾脏肿大与门静脉高压症。有少数病人肝内病变邻近肝门,早期即可出现黄疸,可被误诊为黄疸型病毒性肝炎。

(二)肺泡型棘球蚴病 肺部病变可由肝右叶泡型棘球蚴病变直接侵蚀膈肌至肺部所致,但大多数是通过血运转移引起,约占泡型棘球蚴病患者总数 20% 左右。临床症状以小量咯血为主,重者伴有咳嗽、气促。胸部 X 线检查可见双肺有大小不等结节性病灶,以中下部为多;少数患者可有少量胸腔积液。

(三)脑泡型棘球蚴病 脑部病变也是从肝泡型棘球蚴通过血运转移引起,约占泡型棘球蚴病总数5%,常同时伴有肝与肺泡型棘球蚴病。临床表现主要为局限性癫痫或偏瘫,但视病变部位而异。颅脑CT扫描常可见颞叶或/和枕叶部蜂窝状低密度病灶。

(四)其他器官如骨骼、脊髓腔与肌肉等也可被侵犯。骨泡型棘球蚴病变可引起病理性骨折;肌肉组织病变表现为皮下包块;脊髓腔病变引起截瘫等。

【实验室检查】

(一)血象 血中嗜酸性粒细胞可轻度增高。晚期患者出现显著贫血。

(二)肝功能试验 早期患者肝功能试验大多正常。少数患者可有血清碱性磷酸(AKP)升高。晚期患者血清白蛋白降低,球蛋白显著升高,出现白球蛋白比例倒置现象。并发梗阻性黄疸病例肝功能试验减损更显著,病程末期可引起肝功能衰竭。

(三)免疫学试验 ①泡型棘球蚴抗原皮内试验大多数呈阳性反应。②血清免疫学试验:采用泡型棘球蚴特异性抗原(Em2)用于ELISA检测病人血清中抗体,具有较高敏感性和特异性。但少数细粒棘球蚴病与囊虫病(猪囊尾蚴病)患者血清有交叉反应。Em2是泡型棘球蚴角皮层的一种成分,其产生的抗体可长期存在。③免疫印迹试验:采用从原头蚴分离的18kD与16kD为抗原。检测泡型棘球蚴病人血清中抗体,阳性率甚高,但与囊虫病血清仍有交叉反应。

(四)影像学检查

1. 腹部X线摄片 泡型棘球蚴死亡后5~10年才出现钙化。腹部平片阳性率低。

2. CT扫描与B型超声检查 可显示病变部位、数目、大小与形态以及与邻近器官的关系,故对诊断、鉴别诊断以及手术部位有重要意义。

肝CT扫描:泡型棘球蚴病变表现为不均质低密度区,轮廓不规则,边界不清,病变区内常有散在性点状或斑片状钙化,有时簇集成团状钙化。

根据CT扫描(平扫与增强扫描),可分为三型:①实质型:以点片状低密度区为主,少数患者病变呈等密度区,属早期病变。②假囊型:病变范围大,中央为水样密度的空腔,内壁不规则。③混合型:病变表现为高低不等密度的病灶,内有不同比例的固体与液体成分并存,呈地图状。

B型超声检查:肝B型超声检查所见影像与CT扫描基本相似。

3. 核磁共振 其优点可显示血管病变,在T2影像中可见高、低与等密度信号,但不如B型超声检查与CT扫描常用。

【诊断与鉴别诊断】 根据流行病学史与临床症状、影像学检查与免疫学试验,可确定诊断。

鉴别诊断:①原发性肝癌:肝泡型棘球蚴病在非流行病易被误诊为肝癌,有时在手术时单凭肉眼观察也不易鉴别。原发性肝癌病程短,病情恶化快。血清甲胎蛋白试验(AFP)阳性。肝泡型棘球蚴病诊断,流行病学史十分重要。泡型棘球蚴抗原皮试简单易行,结合B型超声检查与CT检查影像学特点与血清免疫学试验可资鉴别。②细粒棘球蚴病大多为无痛性,而肝泡型棘球蚴病质坚如石,表面有结节,大多有隐痛。通过B型超声检查与CT扫描或血清免疫学检查二者易于区别。

【预后】 泡型棘球蚴病如未及时治疗,病死率很高。病程晚期出现深度黄疸,门脉高压症、恶病质均为预后不良之兆。并发脑转移患者平均寿命为8个月。近年来使用阿苯达唑治疗后,尤其应用大剂量长疗程连续疗法,病死率显著下降,存活率提高。关键在于早期诊断和早期治疗。

【治疗】 大多数患者出现症状就医往往已是晚期,不能手术切除。如果采取姑息手术,术后应继续化学治疗,5~10年内存活率为90%左右。

化学治疗 70年代国外采用甲苯达唑治疗泡型棘球蚴病取得一定效果,剂量为50mg/(kg·d),每日2~3次分服,疗程平均为4.3年,治疗结束后1~6年随访复查,复发率高,效果不够满意,现已少用。现采用阿苯达唑每日剂量20mg/kg,分2次口服,疗程3年或以上。近期疗效好,治疗1个月后症状消失。治疗后CT扫描随访结果(平均随访6年),存活率达90%。

外科手术治疗 早期局限性小的病灶,适宜于手术切除。慢性活动期患者往往不能手术切净。少数患者作肝叶切除术,并发症多,术后复发率甚高。并发梗阻性黄疸者可考虑进行胆总管-十二指肠吻合术。外科手术后继续化学治疗。

【预防】 预防与细粒棘球蚴病基本相同。

(王小根)

第十二节 蠕虫移行症

蠕虫移行症(larva migrans)是由动物蠕虫幼虫在人体内移行所致的一类疾病。它不包括某些人类蠕虫如蛔虫、钩虫等幼虫在发育阶段经肺至肠的移行过程中所造成的病变。动物蠕虫幼虫侵入人体后,幼虫不能发育成熟与产卵,成为转运宿主。动物蠕虫幼虫在体内有移行特性,不易定居,寿命较短,最后自行死亡。

各种动物线虫与吸虫的幼虫在人体内均可引起蠕虫移行症。临床表现视病变部位而不同,可分为皮肤蠕虫移行症与内脏蠕虫移行症两大类。前者如皮肤匍行疹,后者可引起肝、肺、脑与脑膜病变等。

动物蠕虫幼虫在移行过程中可引起各种器官损害,其中以皮肤与肺部病变较多。主要由于人体对动物蠕虫尚不适应,故对侵入幼虫产生强烈的过敏与炎症反应。病理检查为肉芽肿病变。幼虫在贯穿经过的组织中常留虫穴与隧道等爬行的痕迹。虫穴中含有豆腐渣样坏死组织与渗出物,其周围的肉芽组织有大量嗜酸粒细胞浸润。由于动物蠕虫在人体内不能发育成熟,故实验室检查不能查见虫卵。

临床表现:全身反应有发热、荨麻疹、血中嗜酸粒细胞明显增多等。临床症状视其寄生脏器不同而异。活组织检查由于幼虫的移行特性,有时也不易发现虫体,本病需根据流行病学资料、临床症状,结合活组织检查,皮内试验与免疫学试验等综合分析,才能诊断。

一、皮肤蠕虫移行症

皮肤蠕虫移行症(cutaneous larva migrans)又称匍行疹(creeping eruption),是某

些动物蠕虫幼虫侵入人体移行所致的皮肤损害的疾病。

匍行疹病原以狗与猫的钩虫(巴西钩虫和犬钩虫)幼虫为主。除宿主不同外,其生活史与十二指肠钩虫与美洲钩虫相似。羊钩虫引起匍行疹曾在四川省汉源县农村发生过流行。国内由其他动物线虫幼虫引起人体匍行疹报告甚少。

人体皮肤与被动物(猫、狗)粪便污染的土壤接触后,感染性幼虫即可从皮肤侵入。侵入部位以足为多,手部次之。数小时后局部发痒,出现红色丘疹。1~3d后幼虫在皮肤的生长层与真皮之间移行,引起红色的蛇形状皮疹,略高出皮肤表面。患者有难忍的奇痒,尤以夜间为甚。匍行疹持续时间半月至数月。晚期起疱和结痂,最后虫体死亡,逐渐吸收好转。若皮肤搔破后可继发感染。

巴西钩虫与犬钩虫的幼虫除引起匍行疹外,偶可自皮肤经血流移行至肺,并在痰中发现。临床上X线检查可有短暂游走性肺浸润。血中嗜酸粒细胞增多与轻度咳嗽,但不发热。

匍行疹治疗可用液氮、氯乙烷或二氧化碳霜局部喷雾,以杀死幼虫。皮损广泛者口服阿苯达唑,成人的剂量为每次10mg/kg,每日2~3次,连续2d,如果皮损未愈,可重复治疗一疗程。

二、内脏蠕虫蚴移行症

内脏蠕虫蚴移行症(visceral larva migrans)是指动物蠕虫幼虫侵入人体,幼虫在体内长期移行,引起肺、肝、脑、眼等脏器病变,产生一系列综合征。幼虫也可从内脏移行至皮下组织,引起嗜酸性肉芽肿,形成皮下结节或包块。临床症状以肺部多见,症状轻重不等,病程长短也不同。病情轻而病程短者为吕弗勒综合征(Loeffler's syndrome)病因之一;该综合征也可由花粉、药物与真菌等引起。

(一)猪蛔虫病(ascariasis suis) 人因生食含猪蛔虫(*Ascaris suis*)虫卵的块根植物如番薯、胡萝卜、甘蔗等而感染。虫卵在小肠内孵出幼虫,穿过肠壁侵入肝,约7~8d移行至肺,引起炎症和过敏反应。除散发病例外,偶有集体感染引起爆发流行。临床症状有刺激性干咳、胸闷与气喘。重症者有呼吸困难,双肺哮鸣音及干、湿啰音。咽喉部异物感。半数病例低热,个别可高热伴有寻麻疹或皮疹。血中嗜酸粒细胞和IgE增高。X线检查肺门阴影加深,肺纹理增多,游走性点片状或絮状阴影,3~5d后消退。病程7~14d,轻症者可自愈,预后良好。重症者除给予解痉止喘药物对症治疗外,可用海群生治疗,成人剂量为100mg,每日3次饭后服,疗程15d。儿童每日按8~14mg/kg,分3次服,疗程7~14d,约80%患者嗜酸粒细胞降至正常;未恢复正常者,可重复一疗程,未见有不良反应。预防措施与人蛔虫病相同。

(二)弓首线虫病 本病主要是由犬弓首线虫(*Toxocara canis*)和猫弓首线虫(*Toxocara cati*)幼虫在人体内移行引起疾病。弓首线虫卵随狗、猫粪便排出,污染土壤,人因偶尔摄入虫卵而感染。患者以婴幼儿居多,此与婴幼儿在地上爬行、吸吮手指等不良卫生习惯有关。弓首线虫幼虫在体内移行可引起肝、肺等病变,亦可从血运侵入眼内,产生炎症反应或视网膜嗜酸性肉芽肿。累及中枢系统产生嗜酸粒细胞性脑膜炎或脑膜脑炎。但本病以肝脏病变最为显著,肝表面可见灰白色结节。肝活检可见弓首

线虫第2期幼虫的嗜酸性肉芽肿。

临床上病情轻重取决于感染幼虫数、受累器官组织和持续时间。轻者嗜酸粒细胞增多持续1年以上无临床症状。重者有发热、腹痛、腹泻、恶心、呕吐、乏力、消瘦。80%患者肝肿大伴肝功能损害,高球蛋白血症。约半数患者有肺部病变。偶有幼虫侵入视网膜引起嗜酸性肉芽肿,造成视力障碍;累及脑部引起脑膜脑炎者少见。病程5~18个月,直至幼虫死亡而痊愈。

【诊断】 患者有与猫、狗密切接触史和临床症状与体征外,应用免疫学方法如间接凝集试验、免疫荧光抗体试验及ELISA检测患者血清特异性抗体或免疫印迹法、单克隆抗体夹心ELISA检测病人血清循环抗原和弓首线虫孔穴沉淀法检测患者血清抗体等,敏感性和特异性较好,有助于诊断。必要时肝活检可发现虫体横切面,根据虫体形态结构鉴别虫种。

【治疗】 应用阿苯达唑每日20mg/kg,分2次口服,疗程10~14d,有一定效果。

(三)广州管圆线虫病(Angiostrongyliasis cantonensis) 本虫首先在我国发现而命名。成虫寄生在鼠肺动脉内并产卵。成熟虫卵含第1期幼虫,从卵内孵出,经气管、咽喉吞入胃肠道,随粪便排出。幼虫被贝类软体动物(第1中间宿主)吞食或主动钻入其体内发育为第2期幼虫,感染2周后,经2次蜕皮为第3期幼虫,对人和鼠具有感染性。人因生食或未煮熟的含第3期幼虫的螺、蛞蝓、鱼、虾或蔬菜、瓜果与生水而感染。幼虫常侵犯中枢神经系统引起嗜酸粒细胞性脑膜炎或脑膜脑炎。临床症状有头痛、恶心、呕吐、颈强、感觉过敏等脑膜刺激征。重者抽搐、瘫痪、昏迷死亡。脑脊液检查压力增高,呈混浊或乳白色。细胞数轻度增多,其中嗜酸粒细胞显著升高,蛋白升高,糖、氯化物正常。偶在脑脊液中找到幼虫而确诊。幼虫侵犯眼前房或玻璃体引起眼内出血和视网膜剥离,造成视力障碍,甚至失明。

免疫学方法检测早期患者血清特异性抗体阳性率高,晚期患者血清抗体阳性率降低。脑脊液中抗体阳性则具有诊断价值。

【治疗】 重症患者给予酌情补液,降低颅内压,可小剂量泼尼松或地塞米松等对症处理。早期患者应用阿苯达唑治疗,10mg/(kg·d),分2次口服,连服7~10d,疗效较好。常同时应用肾上腺皮质激素及20%甘露醇治疗。

本病应预防为主,不生食或半生不熟的螺、蛞蝓,不喝生水等。

(四)异尖线虫病(anisakiasis) 病原为异尖线虫(*Anisakis*)第3期幼虫。成虫寄生在海洋哺乳动物消化道,如鲸、海豚、海豹、鲨鱼等。虫卵随粪便排出,在海水中孵出并发育成第二期幼虫,然后再被甲壳类如磷虾(第一中间宿主)吞食后,侵入其血腔内发育为第三期幼虫。海鱼(第二中间宿主)吞食感染性磷虾,幼虫钻入其消化道与肌肉内寄生。我国东海、黄海和北部湾海域的鱼类感染率为70.0%,其中带鱼、鲈鱼、海鳗的感染率为100%。本病主要分布于日本与欧洲。人因生吃含第三期幼虫的鱼片而感染。幼虫钻入胃、肠道粘膜引起嗜酸性肉芽肿为其特征,粘膜表面溃疡与出血或诱发肠梗阻、腹膜炎。潜伏期为2~20h。临床症状为上腹疼痛或绞痛,恶心,呕吐,腹泻柏油样便。70%患者粪便隐血试验呈阳性反应。周围血嗜酸粒细胞显著增高。在呕吐物中偶可查见幼虫。幼虫穿破肠壁进入腹腔,移行至肝、胰、大网膜、卵巢或移行至腹壁皮下与

腹股沟,形成嗜酸性肉芽肿,易被误诊为恶性肿瘤。目前尚无特效药物治疗。胃异尖线虫病应及早做纤维胃镜检查摘除虫体,效果较好。晚期患者消化道嗜酸性肉芽肿并发肠梗阻、肠穿孔,应手术治疗。本病应预防为主,不吃生海鱼片,鱼肉应煮熟后食用。鱼肉幼虫在 -20°C 冻存2h才能杀死。

(五)曼氏裂头蚴病(sparganosis mansoni) 是由曼氏迭宫绦虫第二期幼虫(裂头蚴)感染所致。成虫寄生在猫、狗等小肠内。虫卵随粪便排出污染水源。在水中发育为成熟虫卵;孵出钩毛蚴被剑水蚤(第一中间宿主)吞食,在其血腔中发育为原尾蚴(第一期幼虫);剑水蚤被第二中间宿主如蝌蚪、蛇、刺猬、猪等摄入后原尾蚴则发育为实尾蚴(第二期幼虫),又称裂头蚴。受感染蝌蚪发育为成蛙时裂头蚴便寄生肌肉与内脏。裂头蚴在人肠道内不发育为成虫,而穿过肠壁,侵入腹腔移行至各器官和皮下组织。但在猫、狗的肠道内则发育为成虫。

裂头蚴病多见于东南亚各国。国内主要分布于福建、广东、浙江等沿海各省以及四川、湖南省。传染源以猫、狗为主。中间宿主为蛙、蛇、猪等。感染途径以含裂头蚴的蛙肉贴敷眼部、皮肤伤口、龋齿等感染者最多,其次为吃半生不熟的蛙、蛇、猪肉等。喝生水或游泳时误吞入含原尾蚴的剑水蚤也可感染。原尾蚴穿过肠壁,侵入腹腔、皮下组织、肌肉等,约20d发育为裂头蚴。患者以青壮年为多,儿童常因麻疹后眼结膜炎贴敷蛙肉受感染。

裂头蚴病的临床症状与其感染途径与寄生部位有关。国内报告485例裂头蚴病的分析,虫体寄生部位依次为眼部(44.7%)、口腔颌面部(21.03%)、躯干(16.29%)、四肢(8.87%)、生殖系(4.95%)、脑部(2.27%)、乳房(1.24%)、消化道(0.41%)、呼吸道(0.21%)。临床症状视虫体寄生部位而异。

眼裂头蚴病 临床症状为眼睑肿胀、结合膜充血、红肿、畏光、流泪、发痒、疼痛不明显,常反复发作。若虫体侵入球后组织,炎症剧烈,则引起眼球凸出,暴露性角膜炎或角膜溃疡引起视力减退。若虫体侵入眼前房可使前房积脓,虹膜粘连,继发性青光眼,视力严重减退,甚至失明。眼裂头蚴病以单眼为多,偶可双眼。病程数年至10余年。当虫体局限于上下眼睑、球结膜下,常有结节,于手术取出虫体后可获治愈;眼部病变溃破,虫体自动爬出,炎症消退而痊愈;虫体侵入眼眶深部,局部时肿时消,常反复发作。

【预防】 应加强卫生宣传教育,不吃生的或未煮熟的蛙肉、蛇肉和猪肉。不用以贴敷皮肤伤口或眼部,不喝生水。

(六)斯氏并殖吸虫病 又称四川并殖吸虫病,是由其童虫在人体内移行过程引起局部与全身反应。该虫在体内不能发育为成虫与产卵。临床表现为游走性皮下包块与胸膜炎伴嗜酸粒细胞性胸腔积液。童虫也可侵犯脑部与眼眶,产生严重症状。本病采用吡喹酮治疗有较好杀虫效果,可参考第二节并殖吸虫病。

(王小根)

附录一 抗微生物药的临床应用

抗微生物药是指具杀菌或抑菌活性,主要供全身应用的各种抗生素和磺胺、异烟肼等化学药物。磺胺药是最早发现的,毒性较低,而抗菌活性较强的化学药物。第一个合成的磺胺药百浪多息(prontosil)的应用使 A 组 β 溶血性链球菌所致产褥热的病死率显著下降。1968 年后将甲氧苄啶(TMP)与 SMZ 合用,使抗菌活性明显增强,抗菌和治疗范围也有增大。异烟肼(1952 年问世)至今仍是治疗结核病最好的药物之一。甲硝唑于 70 年代始被广泛应用于厌氧菌感染。呋喃类于 40 年代即用于临床,在抗菌方面应用较广的是呋喃唑酮、呋喃妥因等。吡咯类是重要的抗真菌合成药,目前应用较多的是酮康唑、氟康唑、伊曲康唑等。喹诺酮类是值得重视的抗菌合成药,尤以第三代含氟衍生物,主要品种有诺氟沙星、依诺沙星、氧氟沙星、环丙沙星等,80 年代后已广泛应用于临床。

抗生素中第一个应用于临床的是青霉素(1940 年),其后相继发现链霉素、氯霉素、多粘菌素 B、金霉素、新霉素、土霉素、制霉菌素、红霉素、四环素、两性霉素 B、万古霉素、卡那霉素、灰黄霉素、林可霉素、庆大霉素、妥布霉素、西索霉素、磷霉素等。上述药物中,除青霉素、庆大霉素、多粘菌素 B 等外,均从土壤中放线菌科链霉菌属的发酵液中分离而得。氯霉素、磷霉素等的生产已用化学合成替代了发酵法。1959 年和 1961 年分别分离得青霉素和头孢菌素的母核,为半合成 β -内酰胺类抗生素的研究奠定了基础,并开发了多种治疗效果突出的新品种。对氨基糖苷类、利福霉素类和大环内酯类等亦进行了结构改造,制成了较好的半合成新品种。在进入 21 世纪之际,人类仍将面临耐药菌及耐药菌感染的巨大挑战,继续开发和研究新的抗微生物药仍是一项艰巨的任务。

【抗微生物药的药代动力学】

(一)抗微生物药的体内过程

1. 吸收 一般药物口服后 1~2h,肌注后 0.5~1h 血浓度可达峰值。口服后吸收迅速而完全,生物利用度高者有:氯霉素、克林霉素、头孢氨苄、头孢拉定、阿莫西林、利福平、多西环素、异烟肼、SMZ-TMP、氟胞嘧啶、甲硝唑,以及氟喹诺酮类的某些品种,如氧氟沙星、依诺沙星、培氟沙星等。口服后甚少吸收或不吸收的有:氨基糖苷类、多粘菌素类、万古霉素、两性霉素 B 等,吸收量约为给药量的 0.5%~3%。四环素的吸收一般低于给药量的 60%。青霉素类多可被胃酸破坏,口服青霉素 V 和氨苄西林后分别吸收给药量的 10%~25% 和 30%~50%。治疗轻中度感染时,可选用口服易吸收,而病原菌对之敏感的抗微生物药,并不需肌肉注射或静脉给药,但治疗危重感染时则宜采用静脉注射或静脉滴注。

2. 分布 一般血供丰富的组织,如肝、肾、肺等药物浓度较高,脑、脑脊液、骨、前列腺等药物浓度则较低。①骨组织中浓度较高的药物有:克林霉素、林可霉素、磷霉素和氟喹诺酮类的多数品种,骨组织中药物浓度可达血浓度的0.3~2倍。②前列腺中药物浓度较高的有:喹诺酮类、红霉素、SMZ-TMP、四环素等。③脑脊液中浓度较高的药物有:氯霉素、磺胺药、异烟肼、氟胞嘧啶、甲硝唑等,无论脑膜有无炎症,脑脊液中药物均可达有效杀菌或抑菌水平;苯唑西林、红霉素、林可霉素、氨基糖苷类、两性霉素B、酮康唑等对血脑屏障的穿透性较差,无论脑膜有无炎症,脑脊液中药物浓度均不能达到抑菌水平,如病情需要除全身用药外,可加用鞘内给药;某些青霉素类、头孢菌素类等药物在脑膜有炎症时,其血脑屏障穿透性增高,脑脊液中药物浓度可达抑菌或杀菌水平,如青霉素、氨苄西林、头孢曲松,头孢他啶、头孢噻肟、头孢呋辛、环丙沙星、培氟沙星、万古霉素等。④浆膜腔和关节腔中药物浓度可接近血浓度的50%~100%,因此除有包裹性积液或脓腔壁厚者外,一般不需局部注入药物。⑤易穿过血胎盘屏障进入胎儿体内,对胎儿有不良影响的药物有:氨基糖苷类、四环素、氯霉素、磺胺药、TMP、呋喃妥因、氟喹诺酮类等,此类药物的胎儿血药浓度相当于母体血浓度的50%~100%;氨基糖苷类、红霉素在30%~50%间;头孢菌素类、多粘菌素类、苯唑西林、克林霉素等约为10%~15%或更低。在妊娠期间应避免应用氨基糖苷类、四环素类和氟喹诺酮类等对胎儿有损害的药物。

抗微生物药进入血液后部分与血浆蛋白结合,结合率可自很低至90%以上不等。结合的药物无抗菌活性,也不易透过各种屏障,但结合松弛而可逆,当血浓度下降时即渐释出。

3. 代谢 部分抗微生物药在体内代谢,代谢物可保持原有抗菌活性,也可减弱或消失。氯霉素、异烟肼、磺胺药、头孢噻肟等在肝内代谢后抗菌活性均较原药明显减低,代谢产物可与原药同时从肾排出体外或自肝胆系统排出。

4. 排泄 ①多数抗微生物药自肾排出,尿药浓度高达血浓度的数十至数百倍以上。即使主要不经肾排泄的大环内酯类、林可霉素类和利福平等也可在尿中达到有效药物浓度,仅两性霉素B例外。因此,凡未累及肾实质的下尿路感染,多种抗微生物药均可应用,应首先选用毒性小、使用方便、价格低廉的磺胺药和喹诺酮类。氨基糖苷类在碱性尿中抗菌作用增强,四环素类则在酸性尿中抗菌活性增高,被治疗尿路感染时可根据情况加用碳酸氢钠或服用维生素C以提高疗效。当患者肾功能减退时,主要经肾排出的抗微生物药的消除半衰期延长,尿浓度降低,药物在体内积聚致血药浓度升高,此时应调整用药剂量。②胆汁排泄:大环内酯类、林可霉素类、利福平、头孢哌酮、头孢曲松、哌拉西林等主要或部分由肝胆系统排泄,并有部分药物经胆汁排入肠道后重新吸收入血,形成肝肠循环。上述药物的胆汁浓度均高,可达血浓度的数倍至数十倍;氨基糖苷类和氨苄西林、哌拉西林等在胆汁中亦可达一定浓度;氯霉素、多粘菌素、万古霉素等在胆汁中浓度低,不宜作为胆系感染的治疗药物,必要时可与其他药物联合应用。③粪排泄:粪便中药物浓度较高者为:大环内酯类、四环素类、利福平及口服很少吸收的氨基糖苷类和万古霉素。④氨基糖苷类和头孢菌素类可经血液透析(部分经腹膜透析)而被大部分消除,故在术后有必要加用一次剂量或半量。

(二)抗微生物药有效组织与体液浓度和细菌药敏 一般而言,抗微生物药的组织体液浓度低于血药浓度,前者常仅为后者的 $1/10\sim 1/2$,因此为保证感染部位的组织 and 体液中药物浓度达到有效水平,血药浓度应达到病原菌最低抑菌浓度(MIC)的 $2\sim 10$ 倍。一般采用常规剂量后,大多组织和体液内可达有效浓度,不需测定血液和其他体液的药物浓度;但在肾功能和肝功能损害时,或细菌对药物的敏感性较差时,应作血药浓度测定,根据测定结果调整给药方案,使药物浓度保持在适当范围内,保证用药的安全和疗效。

【细菌对抗微生物药的耐药性】 细菌耐药性可分为:①天然或突变产生的耐药性,即染色体遗传基因介导的耐药性;②获得耐药性,或质粒介导的耐药性,后者所带的耐药基因易于传播,在临床上占有重要地位。

(一)突变耐药性 即染色体介导的耐药性。耐药性可由细菌经物理或化学因素诱发,也可为遗传基因 DNA 自发突变所致,以后者为主,每个基因有一极低的突变率,细菌分裂 $10^5\sim 10^9$ 代后才出现一次突变。此种耐药性仅对一二种类似的药物耐药,且较稳定,其产生和消失(回复突变)与药物无关,突变造成的耐药性居次要地位。

(二)质粒介导的耐药性 质粒为染色体外的 DNA。耐药质粒广泛存在于各种细菌中。通过耐药质粒传递的耐药性在自然界发生的细菌耐药现象中最为多见,具有重要意义。耐药质粒可分为接合型质粒和非接合型质粒两种类型,后者不能通过细菌接合转移,而是通过转化、转导等方式转移。耐药质粒在微生物间通过下列方式转移:①转化:耐药菌溶解后释出的 DNA 进入敏感菌体内,其耐药基因与敏感菌中的同种基因重新组合,使敏感菌成为耐药。此种传递方式基本限于革兰阳性细菌,临床上并无重要性。②转导:耐药菌通过噬菌体将耐药基因转移给敏感菌,是金黄色葡萄球菌(金葡菌)中耐药性转移的唯一方式。由于噬菌体有特异性,故耐药性仅能发生在同种细菌内;此外通过噬菌体所能传递的 DNA 量很少,除在葡萄球菌外,其临床意义可能不大。③接合:通过耐药菌和敏感菌的直接接触,主要发生在革兰阴性细菌,特别是肠道细菌。通过接合方式,一次可完成对多种抗生素的耐药转移,不仅可在同种细菌间进行,亦可在属间不同种细菌中进行,但其转移效果较差。动物的耐药菌也可转移给人。在自然界接合转移频率不高,且并非十分有效。但偶也可造成耐药菌的爆发流行。④易位或转座:耐药基因可从一个质粒转座到另一个质粒,从质粒到染色体或从染色体到噬菌体等。带有转座子的耐药质粒可通过插入顺序中碱基顺序的重新组合使耐药基因扩大,因而提高细菌对于抗生素的耐药水平,是造成多重耐药的原因,并易于传递散播,造成院内或院外感染流行。

(三)耐药性的发生机制

1. 灭活酶或钝化酶的产生 目前已分离出的钝化酶有:① β -内酰胺酶:包括青霉素酶、头孢菌素酶(头孢唑啉、头孢他啶、头孢噻肟等对其稳定);头孢唑啉酶,对多种头孢菌素均具水解作用。几乎所有革兰阴性菌均可产生某些染色体介导的 β -内酰胺酶。质粒介导的 β -内酰胺酶如水解青霉素的 TEM-1 等广谱青霉素酶;能迅速水解苯唑西林的 OXA-1, OXA-2, OXA-3;以及能迅速水解羧苄西林的 PSE-1, PSE-2, 等。还有可灭活氧亚胺基 β -内酰胺类如头孢噻肟、头孢他啶的超广谱酶。临床上以 TEM-1 最为普遍、最

为重要,其次为 OXA-1,其余各种酶的分离率均在 10% 以下。② 氯霉素乙酰转移酶:某些金葡菌、表皮葡萄球菌(表葡菌)、D 组链球菌和革兰阴性杆菌可产生此酶,使氯霉素转化为无抗菌活性的代谢物。③ 氨基糖苷类钝化酶:多由质粒所控制,基本均由革兰阴性菌产生。产生灭活酶是引起细菌耐药性的最重要机制。

2. 抗生素的渗透障碍 细菌细胞壁障碍或胞膜通透性的改变,致抗生素无法进入细胞内达到作用靶位发挥抗菌作用。革兰阴性菌对许多抗生素固有耐药性即由其胞壁中的类脂多糖-蛋白复合物形成非特异性屏障所致。革兰阳性菌对多粘菌素类耐药系由于后者难以透过细菌的厚胞壁所致。氨基糖苷类不易穿透革兰阳性菌,如肠球菌的细胞壁,需要较大量才能发挥抗菌作用;但与阻碍胞壁合成的青霉素、头孢菌素类合用时即有协同作用,所需剂量也大为减少。某些细菌的细胞膜存在能量依赖性泵出系统,使菌体内药物减少而出现耐药性

3. 靶位的改变 某些细菌可改变靶位酶,使之不易为抗生素所作用,如细菌可改变其体内的二氢叶酸合成酶,使之与磺胺药的亲和力大为降低而引起对磺胺耐药。

4. 其他 细菌代谢状态的改变、营养缺陷和外界环境变化等都可使细菌耐药性增加,耐甲氧西林金葡菌(MRSA)产生一种新的青霉素结合蛋白 PBP-2',后者与 β -内酰胺类抗生素等的亲和力降低,故对所有 β -内酰胺类均耐药,仅对万古霉素敏感。

在正常情况下,由染色体介导的耐药性,耐药菌往往有一定缺陷,但质粒介导产生的耐药菌则与敏感菌相同,迅速生长繁殖,并可在正常人和体弱者中引起感染。无论染色体或质粒介导的耐药性一般只发生在少数细菌中,难以与压倒优势的敏感菌竞争,故其危害性不大;只有当敏感菌在抗微生物药的选择性压力下被大量杀灭后,耐药菌才得以大量繁殖成为优势菌,并导致各种感染的发生,因此细菌耐药性的发生与发展是抗微生物药的广泛应用、无指征滥用的结果。

(四)细菌耐药性的防治 建立细菌耐药性监测网,掌握重要致病菌对抗微生物药敏感性的准确资料,供临床选用抗微生物药参考,医务人员必须严格掌握抗微生物药运用指征,可用窄谱者则不用广谱抗菌药。严格掌握抗微生物药的局部应用、预防应用和联合应用的指征,避免滥用。医院中严格执行消毒隔离制度,防止耐药菌的交叉感染。耐药菌感染患者应予隔离,与病人接触较多的医护人员应定期作带菌情况检查,必要时暂时调离以免传播院内感染。新抗微生物药的寻找和研制,并进行质粒消除剂或防止耐药质粒结合转移的药物的研究,以消除耐药性和防止细菌耐药性的转移。

【抗微生物药的临床应用原则】

(一)应及早确立病原学诊断 确立病原学诊断为合理选用抗微生物药的先决条件。应尽一切努力分离出致病菌。多次抽血送培养可提高败血症、感染性心内膜炎的病菌检出率。痰中杂菌多,应清洁口腔,鼓励患者深咳嗽以获得较满意的标本、作涂片和培养。分离和鉴定病原菌后必须作细菌药敏试验,有条件者宜同时作联合药敏测定,并保留细菌标本,以备作血清杀菌试验等之用。

(二)熟悉选用药物的适应证、抗菌活性、药动学和不良反应 在药敏结果未知晓前或病原未能分离而临床诊断较明确者可先进行经验治疗。选用药物应结合其抗菌活性、药动学、药效学、不良反应、药源、价格等综合考虑。药敏结果获知后是否调整用药

应以经验治疗的临床效果为主要依据。

(三)应根据患者的生理、病理、免疫等状态而合理用药 新生儿体内酶系发育不全,血浆蛋白结合药物的能力较弱和肾小球滤过率较低,故按体重计算抗微生物药用量后,其血药(特别是游离部分)浓度较年长儿童和成人为高,血药半衰期也见延长。老年人中血浆蛋白减少较为普遍,肾功能也因年龄增长而日益减退,致用同量抗微生物药后血药浓度较青壮年为高,血药半衰期亦有延长。因此,新生儿应用抗微生物药时应按日龄而调整剂量或给药间隔;而老年人应用抗微生物药时应根据肾功能情况予以调整,用量以偏小为宜,如能定期监测血药浓度则更为妥当。孕妇肝易遭受药物的损伤,宜避免采用四环素类和红霉素酯化物;氨基糖苷类可进入胎儿循环中,用后有损及胎儿耳蜗的可能,故应避免使用;孕妇血浆容积增大,血浆蛋白量减少,肾血流量、肾小球滤过率和肌酐清除率均增加,使主要通过肾排泄的抗微生物药的消除加快,血药浓度降低,因此妊娠期间用药量应略高于一般常用量。

肝功能减退或肝病患者应慎用或避免使用四环素类、氯霉素、红霉素酯化物、利福霉素类、两性霉素B、异烟肼、磺胺药、酮康唑等;林可霉素、克林霉素亦应慎用。肾功能减退时氨基糖苷类、万古霉素、多粘菌素类、呋喃妥因、四环素、头孢噻啶不宜应用;可根据肾功能损害程度(以内生肌酐清除率作为参考值较为可靠),调整药物剂量:肾功能轻、中和重度损害时,每日剂量可分别减为原用药量的 $2/3 \sim 1/2$, $1/2 \sim 1/5$ 和 $1/5 \sim 1/10$ 。

免疫缺陷者,如粒细胞减少的白血病等患者,发生细菌感染时,约 $2/3$ 为革兰阴性杆菌所引起,其中半数是对多种抗微生物药耐药的铜绿假单胞菌、肺炎杆菌等肠杆菌科细菌、金葡菌、白念珠菌等,应按药敏试验采用杀菌剂。

(四)下列情况下抗微生物药的应用要严加控制

1. 病毒性疾病和发热原因不明者不宜用抗微生物药,咽峡炎、上呼吸道感染等大部分为病毒所引起,因此,除确定为细菌性感染或继发细菌感染以及发热原因不明除病情严重,疑有细菌感染可能者外,一般无采用抗微生物药的指征。

2. 皮肤、粘膜等局部应用抗微生物药应尽量避免,除主要供局部应用者(如新霉素等)外,局部应用应尽量避免,以防止过敏反应和导致耐药菌的产生。

3. 抗微生物药的预防应用要严加控制,抗微生物药的预防应用多偏滥,估计要占药物总用量的 $30\% \sim 40\%$ 以上,而有明确指征者仅限于少数情况,如:①风湿热复发的预防;多数认为宜对易复发的儿童或成人进行长期预防用药,直至病情稳定为止。常用药为苄星青霉素,每月肌内注射一次,儿童每次60万~120万U;成人120万U;对青霉素过敏者可用红霉素口服。②流脑的预防:流脑流行时,可对重点机构(托儿所、部队)、学校等中的密切接触者采用SMZ预防,耐SMZ者可用利福平,每12h一次,共4次,成人每次0.4~0.6g,儿童为10mg/kg。③疟疾的预防:目前多用乙胺嘧啶与磺胺多辛的复方制剂作为预防用药,每2周一次,每次2片(每片含乙胺嘧啶25mg,磺胺多辛500mg),连用3个月。宜于进入疫区前2周开始,离开疫区后继续服药6周。④结核病的预防:与新发现排菌患者密切接触的儿童,结核菌素试验新近阳转的青年以及糖尿病、矽肺患者中结核菌素试验阳性者为预防对象。异烟肼剂量为成人300mg,儿童

5~10mg/kg, 一次顿服, 疗程 1/2~1 年。⑤新生儿眼炎的预防: 致病菌主要为淋球菌和沙眼衣原体, 宜用红霉素(0.15%), 四环素(0.5%)或硝酸银(1%)眼水滴眼。⑥实验室感染的预防: 布氏杆菌病、鼠疫等实验室工作者不慎感染宜用四环素及链霉素或庆大霉素常用剂量, 疗程 10d。⑦菌尿症: 妊娠期和婴儿菌尿症宜给予相应抗微生物药治疗以防止感染上行至肾。⑧外科领域中的抗微生物药预防应用: 目前多主张术前或麻醉开始皮肤切开前 30min 给予一次药物静滴, 以及术中(手术时间较长者)短程应用, 如手术部位原有感染则术后可继续用药数日, 所用药物视手术部位而定。⑨严重烧伤, 创面或焦痂下常有金葡菌、铜绿假单胞菌、肠杆菌科细菌、A 组溶血性链球菌, 扩创前可用哌拉西林(2g)加头孢唑林(1g)静脉注射, 术后同量, 每 4~6h 一次, 疗程 3~5d。

4. 抗微生物药的联合治疗 抗微生物药联合应用在体外或动物实验中均获得“无关”、“累加”、“协同”或“拮抗”四种作用。联合用药的目的在于获得协同或累加作用。联合用药的指征为: ①病原未明的严重感染; ②单一抗微生物药不能控制的严重混合感染; ③单一抗微生物药不能控制的严重感染, 如感染性心内膜炎或败血症; ④需较长期用药而细菌可能产生耐药性者, 如结核病、慢性骨髓炎等; ⑤用以减少药物毒性反应, 如两性霉素 B 和氟胞嘧啶合用治疗深部真菌病, 前者的用量可减少, 从而减轻毒性反应。

(五) 常用抗微生物药的合理选用

1. β -内酰胺类抗生素 是化学结构中具有内酰胺环的一大类抗生素, 包括青霉素类、头孢菌素类。此类抗生素影响细菌细胞壁的合成, 为杀菌剂, 具有抗菌活性强、毒性低、临床疗效好等优点。

(1) 青霉素类: ①青霉素虽为第一个发现的抗生素, 但至今仍是治疗许多感染的首选药物, 如致病菌对之敏感, 则极大多数 β -内酰胺类, 包括新发现的品种在内, 均难与其抗菌活性相匹敌, 青霉素的主要适应证为革兰阳性球菌(葡萄球菌除外)和奈瑟菌属感染、梅毒、雅司、钩端螺旋体病、鼠咬热、气性坏疽、炭疽等。苄星青霉素用于预防风湿热复发。②耐酶青霉素: 甲氧西林是第一个应用于临床的耐酶青霉素, 因其活性不强, 疗效不满意, 不良反应较多, 现已不用。异噁唑组青霉素耐酸、耐酶, 有苯唑西林、氯唑西林等, 其抗菌活性较甲氧西林强 10 倍以上, 对溶血性链球菌、肺炎球菌、草绿色链球菌等革兰阳性球菌有抗菌作用, 但较青霉素为差, 限用于治疗产酶金葡菌和凝固酶阴性葡萄球菌感染, 耐甲氧西林葡萄球菌对本组药物也耐药。③广谱青霉素: 有氨基青霉素(常用者为氨苄西林)和抗假单胞菌青霉素(羧苄西林、磺苄西林、呋苄西林、阿洛西林、美洛西林、哌拉西林等, 以后者作用最强, 目前应用亦最多)。氨苄西林对 β -内酰胺酶不稳定, 对 A 组溶血性链球菌、B 组溶血性链球菌、肺炎球菌和青霉素敏感金葡菌有较强活性, 但略逊于青霉素; 对青霉素较耐药的肺炎球菌一般对氨苄西林敏感; 对草绿色链球菌有良好抗菌作用; 对肠球菌和利斯特菌属的作用优于青霉素; 医院内分离的大肠杆菌对氨苄西林常耐药, 多数其他肠杆菌科细菌和铜绿假单胞菌对本组药耐药。主要用于儿童脑膜炎, 因常见致病菌如流感杆菌、脑膜炎球菌、肺炎球菌、链球菌、大肠杆菌、沙门菌属等, 对氨苄西林多敏感。阿莫西林为氨苄西林同类物, 抗菌作用与氨苄西林基本相似, 对多数细菌的作用则较氨苄西林迅速而强。

(2) 头孢菌素类: ①第一代头孢菌素: 除耐甲氧西林金葡菌(MRSA)和耐甲氧西林

表皮葡萄球菌(MRSE)外,对其他革兰阳性菌都有良好抗菌作用,对革兰阴性菌作用差,仅对部分大肠杆菌、肺炎杆菌、奇异变形杆菌等有一定作用。对革兰阴性杆菌产生的 β -内酰胺酶不稳定;血药半衰期大多较短,不易进入脑脊液中;某些品种对肾有一定毒性。品种有头孢噻吩、头孢唑林、头孢拉定、头孢氨苄(主要供口服)等。主要用于治疗金黄色葡萄球菌等敏感细菌所致的呼吸道感染、尿路感染、皮肤软组织感染、败血症、感染性心内膜炎、肝胆系感染、眼耳鼻喉科感染,亦广泛应用于预防外科手术后感染,以头孢唑林应用较多。②第二代头孢菌素:其特点为对革兰阳性菌的作用与第一代者相似,对多数肠杆菌科细菌有较好抗菌活性;对各种 β -内酰胺酶较稳定,头孢呋辛尤为突出;血药半衰期较短;头孢呋辛在脑脊液中浓度较高;无显著肾毒性。品种主要有头孢呋辛、头孢孟多等,以前者为优,应用亦较多。头孢呋辛酯为头孢呋辛的1-醋酸乙酯,脂溶性强,口服吸收良好,为治疗轻、中度感染的选用药物,尤宜用于儿童。头孢克洛亦为口服头孢菌素,其抗菌活性较头孢氨苄为强,国外应用较广泛。头孢呋辛主要用于敏感革兰阳性和阴性细菌的各种感染,亦被广泛用于预防外科手术后感染获得成功。③第三代头孢菌素:其特点为对葡萄球菌的作用较第一、二代者弱,肠球菌耐药;对革兰阴性菌,尤其是肠杆菌科细菌、奈瑟菌属、流感杆菌均有强大抗菌活性;对 β -内酰胺酶高度稳定;某些品种,如头孢曲松血药半衰期可长达8小时,每日用药1~2次即可;在胆汁和脑脊液中浓度较第一、二代为高;基本无肾毒性。品种有头孢噻肟、头孢曲松、头孢哌酮(胆汁中浓度高、血浓度为头孢噻肟的2~3倍,但对 β -内酰胺酶不甚稳定),头孢他啶(对铜绿假单胞菌的作用为目前临床应用的头孢菌素中最强者,对不动杆菌属作用亦较好),头孢曲松单剂治疗淋病效果较好。④第四代头孢菌素与第三代头孢菌素相比抗菌谱更广,抗菌活性更强,对细菌产生 β -内酰胺酶更稳定,已上市品种有头孢匹罗、头孢吡肟。其对革兰阳性球菌作用较第三代头孢菌素明显增强。对革兰阴性菌的作用与第三代头孢菌素相似,对阴沟杆菌、枸橼酸杆菌、沙雷菌等可能强于后者。

(3)其他 β -内酰胺类抗生素:①头霉素类抗生素:有头孢西丁、头孢美唑、头孢替坦等。其特点为对革兰阳性和阴性、需氧和厌氧菌均有抗菌活性,对 β -内酰胺酶稳定。②青霉烯类和碳青霉烯类抗生素;具有超广谱、高效能抗菌活性。品种有硫霉素和亚胺培南(为硫霉素的脒基衍生物)。亚胺培南抗菌活性甚强,抗菌谱极广,较硫霉素稳定。临床上亚胺培南与等量西司他丁(为肾去氢肽酶-1抑制剂,后者可使亚胺培南在近端肾小管细胞中代谢失活)合用,主要用于治疗重度感染病因未明者和多数菌感染、腹腔与盆腔感染等,偶可引起癫痫发作。③单环 β -内酰胺类抗生素:有氨曲南等。对革兰阴性菌(包括肠杆菌科细菌和铜绿假单胞菌)抗菌作用强,对后者的活性与头孢哌酮和哌拉西林相仿而逊于头孢他啶,对不动杆菌属、产碱杆菌属和各种厌氧菌耐药。

2. 氨基糖苷类抗生素 属于本类抗生素者有:①由链霉菌属的培养滤液中获得的链霉素、新霉素、卡那霉素、妥布霉素、核糖霉素、大观霉素等;②由小单孢菌属的滤液中获得者,如庆大霉素、西索米星等;③半合成氨基糖苷类,如阿米卡星(为卡那霉素的半合成衍生物)、奈替米星(为西索米星的半合成衍生物)。

氨基糖苷类抗生素的共有特点为:①水溶性好,性质稳定,在碱性环境中作用较强;②抗菌谱广,对葡萄球菌、需氧革兰阴性杆菌均有良好抗菌活性,某些品种对结核杆菌

及其他分支杆菌属有作用;③对细菌的作用机制主要为抑制蛋白质的合成,为杀菌剂;④与人血清蛋白结合率低,大多 $<10\%$;⑤胃肠道吸收差,肌注后大部分经肾以原形排出,肾功能减退时血药半衰期显著延长,应调整给药方案;有不同程度的肾毒性和耳毒性,并可有神经肌肉接头的阻滞作用;⑥细菌对不同品种间有部分或完全交叉耐药。

各种氨基糖苷类抗生素的选择:①链霉素主要用于结核病初治病例,常与异烟肼、利福平等联合应用;此外亦与其他药物联合,如与青霉素合用治疗草绿色链球菌心内膜炎;与四环素或氯霉素合用治疗布氏杆菌病、鼠疫等。②新霉素由于毒性大,仅口服用作肠道消毒剂,或供局部用。③卡那霉素因近年来临床分离的革兰阴性菌对其耐药率高($>50\%$),故已趋淘汰。④庆大霉素、妥布霉素、奈替米星、阿米卡星抗菌谱和抗菌作用基本相似,妥布霉素对铜绿假单胞菌活性较强。庆大霉素对沙雷菌属及其他肠杆菌科细菌活性较妥布霉素稍强,奈替米星对金葡菌及其他革兰阳性球菌活性较强,但对铜绿假单胞菌活性较差。阿米卡星对细菌产生的钝化酶稳定,对庆大霉素耐药菌株多数仍具抗菌活性。⑤大观霉素临床应用的唯一适应证为无并发症的淋病。

3. 大环内酯类抗生素 为快效抑菌剂,影响细菌蛋白合成。本类抗生素的特点为:抗菌谱窄,主要作用于需氧革兰阳性菌,以及军团菌、胎儿弯曲菌、衣原体、支原体和某些厌氧菌、奴卡菌、分支杆菌;细菌对不同菌种间有一定交叉耐药性;大多不耐酸,在碱性环境中抗菌作用较强;血药浓度一般较低,而痰、皮下组织和胆汁中药物浓度却明显超过血药浓度,主要经胆汁排泄,进行肝肠循环;不易透过血脑屏障;毒性低微,静脉给药易引起血栓性静脉炎。品种有红霉素、麦迪霉素、乙酰螺旋霉素、柱晶白霉素、交沙霉素等。新近开发的新大环内酯类,如罗红霉素、阿奇霉素、克拉霉素等,其抗菌谱和抗菌作用与红霉素相近,但具有良好的药动学特性,例如半衰期延长,趋组织性增强,可降低用量,减少给药次数或减少不良反应等。本类抗生素的主要适应证为革兰阳性菌感染、支原体肺炎、军团病、衣原体感染、L-型细菌感染、弯曲菌肠炎、白喉带菌者等。

4. 四环素类抗生素 为快效抑菌剂,主要抑制细菌蛋白质的合成;亦可引起细菌胞质膜通透性的改变,使胞内核苷酸等重要成分外漏,从而抑制DNA复制。本类抗生素的抗菌谱广,除常见致病菌外,对立克次体、支原体属、衣原体属、非典型分支杆菌属和阿米巴原虫均有抑制作用,但近年来细菌对四环素的耐药现象严重,大多数常见致病菌所致感染的疗效较以往为差,半合成四环素类抗菌活性高于四环素,耐药菌株较少,且用药次数少,不良反应轻,已取代四环素和土霉素。品种有金霉素(现已不用)、土霉素、四环素,以及多西环素、米诺环素等半合成四环素类。为治疗布氏杆菌病、霍乱、回归热、衣原体感染和立克次体病的首选药,其次用于支原体肺炎,以及敏感细菌所致的呼吸道、胆道、尿路感染等。

5. 氯霉素类抗生素 为快速抑菌剂,主要抑制细菌蛋白的合成,性质极为稳定,脂溶性强,抗菌谱广。作用于各种需氧和厌氧菌,包括革兰阳性和阴性菌,如各种链球菌、肺炎球菌、奈瑟菌属、流感杆菌、沙门菌属、各种厌氧菌,对金葡菌和某些肠杆菌科细菌有一定抗菌活性,但对铜绿假单胞菌、沙雷菌、不动杆菌属等耐药。对螺旋体、军团菌、胎儿弯曲菌、衣原体、肺炎支原体和立克次体具良好作用,胃肠道吸收好,易透过血脑屏障,易渗入细胞内。85%以上在肝内与葡萄糖醛酸结合而失活。主要由肾小管分泌排

出,其中活性型约 10%~15%,主要品种为氯霉素和甲砒霉素(人工合成)。两者抗菌作用基本相似,主要适应证为伤寒、副伤寒、立克次体病、厌氧菌感染以及敏感菌所致的脑膜炎、细菌性眼科感染。

6. 林可霉素与克林霉素 为快速抑菌剂,抑制细菌蛋白的合成,性质稳定,易溶于水。抗菌作用与红霉素相似,但抗菌谱窄。对大多数革兰阳性菌以及各种厌氧菌具良好活性,对肠球菌及需氧阴性菌均耐药。在肝内代谢,经胆汁和粪便排泄,骨与骨髓中浓度高,易透过胎盘,易引起难辨梭菌假膜性肠炎,主要用于革兰阳性球菌感染、骨髓炎及厌氧菌感染。

7. 利福霉素类 通过抑制细菌 RNA 合成,最后导致 DNA 和蛋白质的合成停止。品种有利福平、利福定、利福喷丁等。蛋白结合率高,血药半衰期前二者为 5h,后者长达 18~31h,主要用于治疗结核病和金葡菌(包括 MRSA)感染,也可用于其他革兰阳性菌和厌氧菌感染,由于致病菌对之易产生耐药性,需与其他药合用。

8. 多肽类抗生素 抗菌谱不广,但抗菌作用强,属杀菌剂,毒性多较明显,肾损害尤为突出,适应证较严格。

(1)多粘菌素:多粘菌素 B 和 E 抗菌谱相似,抗菌活性以前者为强。对绝大多数肠杆菌科细菌(除变形杆菌和沙雷菌属外)及铜绿假单胞菌高度敏感,因其毒性大,已基本被氨基糖苷类、半合成青霉素和第三代头孢菌素等取代。

(2)万古霉素与去甲万古霉素:仅用于严重革兰阳性菌感染,特别是 MRSA、MRSE 及肠球菌感染。本品口服对难辨梭状芽胞杆菌所致的假膜性肠炎具良好疗效。

(3)替考拉宁:对革兰阳性需氧和厌氧菌具强大作用,不良反应较万古霉素低,因此可作为万古霉素替代用药。

9. 抗真菌药 最有效的控制深部真菌感染药为两性霉素 B,属多烯类抗生素,因其毒性大,应用受到限制。氟胞嘧啶毒性小,但其抗真菌谱窄,且真菌易对之产生耐药性,故需与两性霉素 B 合用,合用时两性霉素 B 的用量可减少,也减少了不良反应。吡咯类抗真菌药抗真菌谱广,真菌对其产生耐药性较缓慢,毒性也小;品种有酮康唑、咪康唑和益康唑等。酮康唑仅供口服,易吸收,体内分布广,但血脑屏障通透性差。咪康唑或克霉唑口服后吸收甚少,仅用于消化道真菌感染,其霜剂可局部用于皮肤粘膜真菌感染,前者静脉给药可达有效血药浓度。益康唑口服吸收亦较少,主要供局部应用。新三唑类药物氟康唑弥补了上述品种的缺点,口服后迅速吸收而完全,血脑屏障穿透性高,脑脊液浓度可达血浓度的 50%~60%,脑膜有炎症时更高。制霉菌素亦属多烯类抗生素,口服后不吸收,几乎全部自粪便排出,用于白念珠菌的肠道感染,亦可制成混悬剂、软膏、阴道栓剂等局部应用。灰黄霉素为浅表真菌药,适用于头癣、体癣、股癣、甲癣等。

10. 抗结核药物异烟肼对细胞内外的结核菌均有杀菌作用,结核杆菌对之易产生耐药性。口服后吸收迅速而完全,药物在体内分布广,可透过血脑屏障,脑膜炎症时脑脊液浓度几乎与血浓度相等,亦可通过胎盘进入胎儿体内。在肝内乙酰化代谢产生有毒性的乙酰肼,对肝和周围神经有损害。此外尚有利福平、链霉素,对氨水杨酸(PAS)、乙胺丁醇等。PAS 为抑菌剂,仅对细胞外结核菌有抑制作用,其抗菌活性不如链霉素和异烟肼,单用易导致耐药株的产生,与异烟肼、链霉素有协同作用。口服吸收好,体内

分布广,但脑脊液中药物浓度低,乙胺丁醇口服吸收迅速而完全,脑膜有炎症时,有少量药物进入脑脊液中;每日剂量 $>25\text{mg/kg}$ 时较易发生球后视神经炎,中毒剂量与治疗剂量接近,应严格按体重计算给药量,12岁以下小儿不宜应用。其他二线抗结核药物尚有吡嗪酰胺,乙硫异菸胺和丙硫异菸胺等。但开展短程治疗后,吡嗪酰胺已成为三联或四联方案组成之一。

11. 其他抗生素 磷霉素抗菌谱广,对金葡菌等革兰阳性菌、革兰阴性菌及铜绿假单胞菌均有抗菌活性。但作用较弱,与其他抗微生物药间无交叉耐药性,口服吸收不受食物影响,体内分布广,与血浆蛋白不结合,可通过炎症脑膜,脑脊液浓度可达血浓度的50%,毒性低微,适用于敏感细菌所致的各种感染。

12. 磺胺药与TMP 磺胺药阻止细菌的叶酸代谢,为抑菌剂,与TMP联合则使细菌的叶酸代谢遭到双重阻断,对某些细菌具杀菌作用。具广谱抗菌作用,对金葡菌、溶血性链球菌、脑膜炎球菌、大肠杆菌、伤寒杆菌、志贺菌属等有良好抗菌作用。对卡氏肺孢子虫病有特效。口服吸收完全,血浓度高,组织分布广,SMZ脑膜通透性好,主要在肝内代谢灭活。品种主要有SMZ与TMP的复合剂。磺胺多辛与乙胺嘧啶联合用于耐药虫株所致疟疾的防治。

13. 喹诺酮类抗微生物药 作用于细菌细胞的DNA旋转酶,干扰DNA合成而致细菌死亡,为杀菌剂,抗菌谱广。新品种对革兰阳性和阴性菌均具抗菌作用,对革兰阴性菌尤有强大杀菌作用,某些品种对结核杆菌、支原体、衣原体及厌氧菌亦有作用;与其他抗微生物药无交叉耐药性;蛋白结合率低(14%~30%);口服吸收良好,部分品种可静脉给药;体内分布广,细胞内浓度亦较高,对细胞内细菌如军团菌、沙门菌、分支杆菌等作用良好;多数经肾排出,尿中浓度高;半衰期较长(大多在3~7h或更长);副作用大多轻微。目前应用于临床主要是含氟的喹诺酮类,品种有:①诺氟沙星:口服吸收约35%~45%,空腹服药血浓度可高2~3倍,主要用于尿路感染和肠道感染。②氧氟沙星:抗菌活性强,对肺炎支原体、奈瑟菌属、厌氧菌及结核杆菌等有一定作用,口服吸收快而完全,血浓度高而持久,体内分布广,尤以痰中浓度较高,70%~90%经肾排出。③依诺沙星:口服吸收好,血浓度介于诺氟沙星与氧氟沙星之间。④环丙沙星:抗菌谱广,抗菌活性为目前临床应用的喹诺酮类中最强者,对军团菌、弯曲菌亦有抗菌作用,对耐药铜绿假单胞菌、MRSA、产酶淋球菌、产酶流感杆菌等均有良好活性。口服后血浓度较低,静脉给药可弥补此缺点,脑膜炎时脑脊液内药物浓度可达血浓度的40%。⑤培氟沙星:抗菌谱与诺氟沙星相似,对军团菌和MRSA有效,对铜绿假单胞菌的作用逊于环丙沙星,口服吸收良好,半衰期可达10小时以上,血药浓度高而持久,脑脊液中可达有效浓度。孕妇和小儿骨骼发育不良者不宜应用。大剂量静注可引起抽搐。

【抗微生物药的不良反应及其治疗】 抗微生物药的不良反应主要有毒性反应、过敏反应、二重感染和细菌耐药性等。

(一)毒性反应

1. 神经系统 ①对中枢系统的影响,青霉素类全身应用如剂量过大,浓度过高或注射速度过快时可引起“青霉素脑病”,出现肌阵挛、惊厥、癫痫、昏迷等严重反应,一般于用药后24~72h内出现。鞘内注射剂量过大、速度过快时可引起头痛、颈强直、呕吐、

下肢疼痛、感觉异常、尿意频繁、发热,甚至惊厥、昏迷等。青霉素、氨基糖苷类、多粘菌素 B、两性霉素 B 等均可引起;鞘内注射应尽量避免,必须应用时应掌握剂量。②脑神经:氨基糖苷类对第八对脑神经有损害,易引起前庭功能损害或耳毒性。万古霉素、多粘菌素等也有一定耳毒性,红霉素、氯霉素偶也可引起,长期口服氯霉素可引起视神经炎。乙胺丁醇可致球后视神经炎(服药 2~6 个月内),异烟肼、链霉素等偶也可引起。③神经肌肉接头阻滞:出现眼睑下垂、复视、吞咽困难、四肢无力、神志不清、呼吸麻痹等,胸腹腔内放置或大剂量静注氨基糖苷类或多粘菌素均可引起,可给新斯的明 0.25~1mg 静注或肌注,半小时重复一次,直至恢复正常,亦可静注葡萄糖酸钙。④周围神经炎:氨基糖苷类、异烟肼、呋喃类药、多粘菌素、乙胺丁醇等均可引起,可给予维生素 B₆、葡萄糖酸钙等。⑤精神症状:如失眠、幻视、幻听、定向力障碍、类偏狂、癫痫样发作等,氯霉素、普鲁卡因青霉素、异烟肼、两性霉素 B 等均可引起。

2. 肾 多数抗微生物药由肾排泄,肾毒性相当常见,以氨基糖苷类引起者最多见,多粘菌素、两性霉素 B、万古霉素等亦可引起,青霉素类及第一代头孢菌素偶亦可引起。老年人、新生儿、肾功能减退者尤易发生,应尽量避免,必须采用时应掌握剂量、疗程,定期查肾功能。

3. 肝 异烟肼、利福平、红霉素酯化物、四环素类、氯霉素、两性霉素 B、磺胺药、β-内酰胺类、吡咯类等均可引起肝毒性,临床出现类似肝炎的症状,应予注意。

4. 血液系统 氯霉素、β-内酰胺类、链霉素、四环素类、两性霉素 B、氟胞嘧啶、万古霉素、多粘菌素、利福平、灰黄霉素等可有造血抑制作用,引起贫血、白细胞和粒细胞减少、血小板减少、再生障碍性贫血等,以氯霉素引起者最多见,用药时应定期检查网织红细胞计数等。头孢哌酮、氯霉素等应用过程中应忌酒。

5. 其他多数抗微生物药口服或注射后胆汁中浓度较高者可引起胃肠道反应,化学刺激是主要原因,但也可可是肠道菌群失调的后果,或两者兼而有之。四环素类引起者最为常见。红霉素、氯霉素、氨基糖苷类、磺胺药等口服后也易出现胃肠道反应,但一般较四环素为轻。许多抗微生物药静注或静滴后可引起血栓性静脉炎,故静注给药时应适当稀释,缓慢滴入。林可霉素类、多粘菌素类静滴速度宜缓慢。抗微生物药肌注可引起局部疼痛,四环素不可肌注。四环素类可影响新生儿和小儿牙齿和骨骼生长发育,故 7 岁以下儿童与妊娠后期禁用。新生儿勿用氯霉素,以免发生灰婴综合征而致死亡。婴幼儿应用四环素类(偶尔氟喹诺酮类)后可出现良性颅内压升高,表现为前囟隆起,伴呕吐,停药后症状迅速消失。氟喹诺酮类在幼年动物可见软骨损伤,少数病例亦出现关节疾病和炎症,故不宜用于妊娠期或哺乳期妇女和骨骼系统未发育完全的小儿。两性霉素 B 和万古霉素静滴过快可发生心室颤动心跳骤停等。青霉素大量静滴时可引起暂时性心电图变化。

(二)变态反应 抗微生物药可引起过敏性休克、药物热、皮疹、血清病样反应、血管神经性水肿等过敏反应,以青霉素引起过敏性休克最为多见,其次为链霉素。以氨苄西林引起的皮疹最多见。此外,氟胞嘧啶、喹诺酮类、磺胺药、甲氧苄啶、呋喃妥因等亦可引起。用青霉素类前需作皮试,出现过敏性休克时应立即就地抢救、注射肾上腺素等。皮疹可给予抗组织胺药或静注葡萄糖酸钙等。

(三)二重感染 抗微生物药应用过程中可能诱发二重感染,长期用药和应用多种抗微生物药者尤易发生,以四环素类和其他广谱抗微生物药引起者较常见。肺炎及败血症的致病菌以金葡菌、革兰阴性杆菌及念珠菌较多。口服抗微生物药易引起念珠菌口炎、舌炎等。假膜性肠炎常见于胃肠道癌肿手术后,以及肠梗阻、恶性肿瘤、慢性心力衰竭、尿毒症、糖尿病,再生障碍性贫血等患者应用抗微生物药过程中,老年患者尤易发生。除万古霉素外,几乎所有抗微生物药都可引起本病,其中氨苄西林、林可霉素、克林霉素等的发生率较高,多于用药过程中或停药后2~3周内发生,多由难辨梭状芽胞杆菌的外毒素所引起,可用万古霉素或去甲万古霉素治疗,并停用有关抗微生物药。

(翁心华)

附录二 传染病的潜伏期、隔离期 与观察期

	潜伏期		隔离期	接触者观察期及处理
	常见	最短—最长		
病毒性肝炎 甲型	30 日左右	15~45 日	自发病之日起 3 周	密切接触者检疫 45 日,每周检查 ALT 一次,以便早期发现,观察期间可用丙种球蛋白注射;接触后 1 周内应用有效
乙型	60~90 日	45~160 日	急性期最好隔离至 HBsAg 转阴。恢复期不阴转者按 HBsAg 携带者处理。有 HBV 复制标志的患者,应调离接触食品、自来水或幼托工作。不能献血	急性肝炎的密切接触者应医学观察 45 日。幼托机构发现病人后的观察期间,不办理入托、转托手续。疑诊肝炎的幼托和饮食行业人员,应暂停原工作
丙型	40 日左右	15~180 日	急性期隔离至病情稳定。饮食行业与幼托人员病愈后需 HCV RNA 阴转方能恢复工作	同乙型肝炎
丁型	重叠感染 混合感染	3~4 周 6~12 周	同乙型肝炎	同乙型肝炎
戊型	40 日左右	10~75 日	自发病之日起 3 周	密切接触者应医学观察 60 日。丙种球蛋白注射无预防效果
脊髓灰质 炎	5~14 日	3~35 日	自发病之日起隔离 40 日。第 1 周为呼吸道及消化道隔离。第 2 周以后为消化道隔离	密切接触者医学观察 20 天。观察期可用活疫苗进行快速免疫
霍乱	1~3 日	数小时至 6 日	腹泻停止后 2 日,隔日送大便培养 1 次,连续 3 次阴性解除隔离	密切接触者或疑似患者应检疫 5 日,并连续送粪便培养 3 次,若阴性可解除隔离观察
细菌性痢 疾	1~3 日	数小时至 7 日	急性期症状消失,粪检阴性后,连续 2 次粪培养阴性可解除隔离	医学观察 7 日。饮食行业人员观察期间应送粪培养 1 次。阴性者解除观察
耶尔森菌 肠炎	4~10 日		症状消失后解除隔离	不检疫
伤寒 副伤寒甲、 乙 副伤寒丙	8~14 日 6~10 日 1~3 日	3~60 日 2~15 日	临床症状消失后 5 日起间歇送粪培养,2 次阴性解除隔离。无培养条件时体温正常 15 日解除隔离	密切接触者医学观察:伤寒 23 日,副伤寒 15 日。饮食行业人员观察期间应送粪培养 1 次,阴性者方能工作
沙门菌 食物中毒	2~24 小时	数小时至 3 日	症状消失后连续 2~3 次粪便培养阴性解除隔离	同食者医学观察 1~2 日

(续表)

	潜伏期		隔离期	接触者观察期及处理
	常见	最短~最长		
阿米巴痢疾	7~14日	4日至1年	症状消失后连续3次粪检未找到滋养体或包囊,可解除隔离	接触者不隔离,但从事饮食工作者发现本病时,其他人员应作粪检,发现溶组织阿米巴滋养体或包囊者应调离饮食工作
病毒性肠炎	1~3日	1~10日	症状消失后解除隔离	不检疫
流行性感 冒	1~3日	数小时至4日	热退后2日解除隔离	大流行时集体单位应进行检疫,出现发热等症状时应早期隔离
麻疹	8~12日	6~12日	隔离期自发病之日起至退疹时或出疹后5日	密切接触而未进行疫苗接种的儿童检疫21日,并应用丙种球蛋白。曾接受被动免疫者检疫28日
风疹	18日	14~21日	出疹后5日解除隔离	不检疫
水痘	14~16日	10~24日	隔离至水痘疱疹完全结痂为止,但不得少于发病后14日	医学观察3周,免疫力低者可应用丙种球蛋白
猩红热	2~5日	2~12日	发病后6日	接触儿童作咽拭培养,可疑者隔离治疗
流行性腮腺炎	14~21日	8~30日	隔离至腮腺肿大完全消退,约3周左右	成人一般不检疫,但幼儿园、托儿所及部队密切接触者应检疫3周
流行性脑脊 髓膜炎	2~3日	1~7日	症状消失后3日,但不少于发病后1周	医学观察7日,密切接触的儿童可服磺胺或利福平预防
白喉	2~4日	1~7日	隔离至症状消失后2次鼻咽分泌物培养阴性	医学观察7日
百日咳	7~10日	2~20日	痉咳发生后30日或发病后40日解除隔离	医学观察21日,观察期间幼儿可用红霉素等预防
流行性乙 型脑炎	10~14日	4~21日	隔离至体温正常	接触者不检疫
流行性出 血热	7~14日	4~46日	隔离期10日	不检疫
登革热	5~8日	3~19日	隔离至起病后7日	不检疫
钩端螺旋 体病	10日左右	2~28日	隔离至治愈	密切接触者不检疫,但有疫水接触者医学观察2周,观察期间可注射青霉素作预防性治疗
艾滋病	15~60日	9日至10年以上	HIV感染者及病人均应隔离至病毒或P24核心蛋白从血液中消失。不能献血	密切接触者或性伴侣应医学观察2年
狂犬病	4~8周	10个月至10年以上	病程中隔离治疗	被狂犬或狼咬伤者应进行医学观察,观察期间应注射免疫血清及狂犬疫苗
布氏杆菌 病	2周	7日至1年以上	急性期临床症状消失后解除隔离	不检疫
鼠疫	腺鼠疫 2~4日 肺鼠疫 1~3日	1~8日 数小时至3日	腺鼠疫隔离至淋巴结肿大完全消退。肺鼠疫在临床症状消失后,痰连续培养6次阴性,方能解除隔离	密切接触者检疫9日

(续表)

	潜伏期		隔离期	接触者观察期及处理
	常见	最短~最长		
炭疽	1~5日	12小时至12日	皮肤炭疽隔离至创口痊愈,痂皮脱落。其他类型患者症状消失后分泌物或排泄物连续培养2次阴性方能取消隔离	密切接触者医学观察8日
流行性斑疹伤寒	10~12日	5~23日	彻底灭虱后隔离至体温正常后12日	密切接触者灭虱后检疫观察15日
地方性斑疹伤寒	1~2周	4~18日	隔离至症状消失	不检疫,进入疫区被蜱叮咬者可口服多西环素预防
淋病	2~10日		患病期间性接触隔离	对性伴侣进行检查,阳性者进行治疗
梅毒	2~4周	10~90日	不隔离	性伴侣定期检查观察
急性出血性结膜炎	2~3日	14小时~6日	隔离至症状消失	不检疫
破伤风	7~14日	2日~数月	不隔离	不检疫
疟疾				不检疫
间日疟	13~15日	2日~1年	病愈后原虫检查阴性解除隔离	
三日疟	21~30日	14~45日		
恶性疟	7~12日	7~15日		
卵形疟	13~15日			
黑热病	3~5月	10日~9年	隔离至症状消失,原虫检查阴性	不检疫

(罗端德)

附录三 预防接种

	性质	接种对象	初种剂量与方法	免疫期与复种	保存与有效期
麻疹活疫苗	活/自/病毒	主要为8个月以上的易感儿童	三角肌附着处皮下注射0.2ml注射丙种球蛋白后,至少1~3个月才能注射	免疫期4~6年,7岁加强1次	2~10℃暗处保存,冻干疫苗有效期1年,液体疫苗2个月,开封后1小时内用完
水痘减毒活疫苗	活/自/病毒	1~2岁儿童和免疫功能低下的高危人群	上臂皮下注射0.5ml,可与其他儿童期疫苗同时使用,但须在不同部位。15岁以上间隔6~10周2次注射	随接种时间而降低	2~8℃保存,有效期2年
风疹减毒活疫苗	活/自/病毒	12个月~14岁及青春期少女、育龄期妇女,接种3个月内避免妊娠	三角肌处皮下注射0.5ml,可与其他儿童期疫苗同时使用,但须在不同部位	10~28天产生抗体,维持10~20年	2~8℃或0℃以下保存,有效期1.5年
腮腺炎减毒活疫苗	活/自/病毒	8月龄以上的易感者	三角肌处皮下注射0.5ml	免疫期10年	2~8℃或0℃以下保存,有效期1.5年
麻疹、腮腺炎、风疹减毒活疫苗	活/自/病毒	8月龄以上的易感儿童	三角肌处皮下注射0.5ml	免疫期11年,11岁~12岁复种	2~8℃避光保存
脊髓灰质炎糖丸活疫苗	活/自/病毒	3个月至4岁	生后3个月始口服三联混合疫苗,连服3次,间隔1个月,冬春季服苗,温开水送服	免疫期3~5年,4岁加强1次	-20℃保存有效期2年,2~10℃保存5个月,20~22℃保存12日,30~32℃保存2日
甲型肝炎减毒活疫苗	活/自/病毒	1岁以上儿童/成人	上臂皮下注射,一次1.0ml,注射过丙种球蛋白者,需8周后注射	保护期4年以上	2~8℃暗处保存,有效期3个月,-20℃以下有效期1年
甲型肝炎灭活疫苗	死/自/病毒	1岁以上儿童、成人	1~18岁0.5ml,19岁以上1.0ml三角肌内注射	14天产生保护性抗体,维持1年,在6~12个月加强免疫,可保护20年	2~8℃保存,有效期3年,严禁冻结
乙型肝炎疫苗(重组酵母疫苗)	自/抗原	新生儿及易感者	全程免疫:5μg按0.1、6个月各肌内注射1次,新生儿首次应在生后24h内注射,部位以三角肌为宜。HBsAg、HBeAg均阳性母亲的新生儿首次须10μg,并可先注射HBIG 2~4周后再开始0.1、6方案注射	全程免疫后抗体生成不佳者,可再加强免疫1次10μg,免疫期5~9年	2~8℃暗处保存,有效期2年,严防冻结

(续表)

	性质	接种对象	初种剂量与方法	免疫期与复种	保存与有效期
甲型流感疫苗	活/自/病毒	主要为健康成人	疫苗按 1:5 生理盐水稀释后,每侧鼻孔喷入 0.25ml,稀释后 4 小时内用完	免疫期 6~10 个月	2~10℃ 暗处保存,冻干疫苗有效期 1 年,液体 3 个月
流行性乙型脑炎疫苗	死/自/病毒	6 个月至 10 岁	皮下注射 2 次,间隔 7~10 日,6~12 月龄每次 0.25ml,1~6 岁每次 0.5ml,7~15 岁每次 1.0ml,16 岁以上每次 2.0ml	免疫期 1 年,以后每年加强注射 1 次	2~10℃ 暗处保存,冻干疫苗有效期 1 年,液体 3 个月
流行性出血热双价疫苗	死/自/病毒	流行区易感人群及其他高危人群	0.7,28 天注射 3 次每次 1ml,高危人群 6~12 月加强 1 针		4℃ 保存,有效期 28 个月
森林脑炎疫苗	死/自/病毒	流行区的人群及来自非流行区的人员	间隔 7~10 日皮下注射 2 次,2~6 岁,7~9 岁,10~15 岁,16 岁以上每次分别为 0.5ml,1.0ml,1.5ml 和 2.0ml	免疫期 1 年,以后每年加强注射 1 次,剂量同初种	2~10℃ 暗处保存,有效期 9 个月,25℃ 以下有效期 1 个月
人用狂犬病疫苗(地鼠肾组织培养人用疫苗)	死/自/病毒	被狂犬或其他动物患狂犬病及被患者咬、抓伤及被患者唾液污染伤口者	于咬伤当日和 3,7,14,30 日各注射 2ml,5 岁以下 1ml,2 岁以下 0.5ml,严重咬伤者可在注射疫苗前注射抗狂犬病血清	免疫期 3 个月,全程免疫后 3~6 个月,再次被咬伤需加强注射 2 次,间隔 1 周,剂量同左,若超过 6 个月再被咬伤则需全程免疫	2~10℃ 暗处保存,有效期液体疫苗 6 个月,冻干疫苗 1 年
冻干黄热病疫苗	活/自/病毒	出国到黄热病流行区或从事黄热病研究人员	以无菌生理盐水 5ml,溶解冻干疫苗,皮下注射 1 次 0.5ml,水溶液保持低温,1 小时内用完	免疫期 10 年	-20℃ 保存有效期 1.5 年,2~10℃ 有效期 6 个月
流行性斑疹伤寒疫苗	死/自/立克次体	流行地区的人群	皮下注射 3 次,每次间隔 5~10 日,14 岁以下分别为 0.3~0.4,0.6~0.8,0.6~0.8ml,15 岁以上分别为 0.5,1.0,1.0ml	免疫期 1 年,以后每年加强免疫 1 次,剂量同第 3 针	2~10℃ 暗处保存,有效期 1 年,不得冻结
Q 热疫苗	死/自/立克次体	畜牧、屠宰、制革、肉、乳加工及实验室、医院工作人员	皮下注射 3 次,每次间隔 7 日,剂量分别为 0.25,0.5,1.0ml		2~10℃ 暗处保存
卡介苗	活/自/细菌	初生儿及结核菌素试验阴性的儿童	于出生后 24~48 小时内皮内注射 0.1ml	免疫期 5~10 年	2~10℃ 保存液体疫苗有效期 6 个月,冻干疫苗有效期 1 年
霍乱菌苗	死/自/细菌	根据疫情,重点为水陆口岸人员,环境卫生、饮食业、医务、防疫人员及水上居民点	皮下注射 2 次,间隔 7~10 日,6 岁以下 0.2ml,7~14 岁 0.3ml,15 岁以上 0.5ml,第 2 针分别为初次的剂量,应在流行前 1 个月完成	免疫期 3~6 个月,以后每年加强注射 1 次,剂量同第 2 针	2~10℃ 暗处保存,有效期 3 年
伤寒、副伤寒甲、乙三联菌苗	死/自/细菌	用于水陆口岸及沿线的人员及部队、环卫、饮服人员	皮下注射 3 次,间隔 7~10 日,1~6 岁 0.2,0.3,0.3ml,7~14 岁 0.3,0.5,0.5ml,15 岁以上 0.5,1.0,1.0ml	免疫期 1 年,以后每年加强注射 1 次,剂量同第 3 针	2~10℃ 暗处保存,有效期 1 年

(续表)

	性质	接种对象	初种剂量与方法	免疫期与复种	保存与有效期
霍乱、伤寒、副伤寒甲、乙四联菌苗	死/自/细菌	同上	同上	同上	同上
流脑 A 群多糖菌苗	死/自/细菌	15 岁以下儿童及少年, 流行区成人	皮下注射 1 次 25 ~ 50 μ g	免疫期 0.5 ~ 1 年	2 ~ 10 $^{\circ}$ C 保存, 有效期 1 年
布氏杆菌菌苗	活/自/细菌	畜牧、兽医、屠宰、皮毛加工、疫区防疫及有关实验人员	儿童: 上臂外侧皮肤上滴 1 滴菌苗, 其上皮肤划成“井”字痕, 划痕长 1cm, 成人划 2 个“井”字, 间距 2 ~ 3cm。严禁注射	免疫期 1 年, 需每年接种 1 次	2 ~ 10 $^{\circ}$ C 保存, 有效期 1 年
鼠疫菌苗	活/自/细菌	重点用于流行区的人群, 非流行区人群接种 10 天后才可进入疫区	皮下法: 一次注射, 15 岁以上 1ml, 7 ~ 14 岁 0.5ml, 6 岁以下 0.3ml; 划痕法: (菌液浓度与上不同) 15 岁以上 3 滴, 7 ~ 14 岁 2 滴, 6 岁以下 1 滴, 在每滴处各划一个“井”字, 两滴之间隔 2 ~ 3cm。皮下法难以形成对空气感染的免疫	同上	同上
炭疽菌苗	活/自/细菌	牧民、屠宰、兽医和皮毛加工人员	皮肤划痕法: 滴 2 滴菌苗于上臂外侧, 间距 3 ~ 4cm, 于其上划“井”字, 痕长 1 ~ 1.5cm, 严禁注射	同上	2 ~ 10 $^{\circ}$ C 暗处保存, 有效期 2 年, 25 $^{\circ}$ C 以下有效期 1 年
钩端螺旋体菌苗(单价或多价)	死/自/螺旋体	流行区人群	间隔 7 ~ 10 日三角肌皮下注射 2 次, 14 ~ 60 岁 0.5、1.0ml, 7 ~ 13 岁减半, 1 年后加强 1 针, 剂量同第 2 针	接种后 1 个月产生免疫, 维持 1 年	2 ~ 8 $^{\circ}$ C 保存, 有效期 1 年
吸附精制破伤风血清	自/类毒素	发生创伤机会较多的人群	全程免疫: 第一年间隔 4 ~ 8 周肌内注射 2 次, 第二年 1 次, 剂量均为 0.5ml	免疫期 5 ~ 10 年, 每 10 年加强注射 1 次 0.5ml	25 $^{\circ}$ C 以下暗处保存, 有效期 3 年半, 不可冻结
百、白、破混合制剂(百日咳菌苗、白喉、破伤风类毒素)	死/自/细菌和毒素	3 个月至 7 岁	全程免疫: 第一年间隔 4 ~ 8 周肌内注射 2 次, 第二年 1 次, 剂量均为 0.5ml	免疫期同单价制品, 全程免疫后不再用百白破混合制剂, 加强免疫用白破或百白二联制剂	2 ~ 10 $^{\circ}$ C 保存, 有效期 1.5 年
吸附精制白喉类毒素	自/类毒素	6 ~ 12 岁	皮下注射 2 次, 每次 0.5ml, 间隔 4 ~ 8 周	免疫期 3 ~ 5 年, 翌年加强 1 次 0.5ml, 以后每 3 ~ 5 年注射 1 次 0.5ml	25 $^{\circ}$ C 以下暗处保存, 有效期 3 年半, 不可冻结
精制白喉抗毒素	被/抗毒素	白喉患者, 密切接触又未受过白喉类毒素免疫者	治疗: 依病情决定, 3 万 ~ 10 万 u 肌内或静脉(滴)注射; 预防: 皮下或肌内注射 1 次 1000 ~ 2000u, 亦可同时与白喉类毒素 0.5ml 分两处注射	免疫期 3 年	2 ~ 10 $^{\circ}$ C 保存, 液状制品有效期 2 ~ 3 年, 冻干制品 3 ~ 5 年

(续表)

性质	接种对象	初种剂量与方法	免疫期与复种	保存与有效期
精制破伤风抗毒素	被/抗毒素	破伤风患者及创伤后有患破伤风危险的人	治疗:新生儿24小时内1次或分次肌注2万~10万u,余者不分年龄均为5万~20万u,肌内或静脉注射,以后视病情决定追加用量及间隔时间; 预防:不分年龄均为1500~3000u/次皮下或肌内注射,伤势严重者剂量加倍	免疫期3周 2~10℃暗处保存,液状制品有效期3~4年,冻干制品5年
多价精制气性坏疽抗毒素	被/抗毒素	受伤后有发生气性坏疽的可能者及气性坏疽患者	预防:皮下或肌内注射1次1万u;治疗:3万~5万u静脉注射,同时,适量注于伤口周围组织内,以后依病情而定	免疫期3周 同上
精制肉毒抗毒素	被/抗毒素	肉毒中毒或可疑有肉毒中毒者	治疗:1万~2万u肌内或静脉注射,以后视病情决定; 预防:1000~2000u皮下或肌内注射1次	免疫期3周 同上
精制抗狂犬病血清	被/免疫血清	被患狂犬病的动物咬伤者	成人0.5~1.0ml/kg,儿童0.5~1.5ml/kg半量肌注,半量伤口局部注射,愈早应用愈好	免疫期3周 同上
乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG)	被/免疫球蛋白	HBsAg阳性母亲(尤其HBeAg阳性)所产新生儿,医源性或意外受HBsAg(+)血污染者	新生儿出生后24小时内和2个月龄各肌注1次,每次1ml(100U)医源性污染后立即肌注5ml	免疫期2个月 2~10℃有效期2年
人丙种球蛋白	被/球蛋白	丙种球蛋白缺乏症患者,麻疹或甲型肝炎密切接触者	治疗:丙种球蛋白缺乏症,每次肌注0.5ml/kg; 预防麻疹0.05~0.15ml/kg 1次肌注(不超过6ml);预防甲型肝炎:儿童0.05~0.1ml/kg 1次肌注,成人3ml	免疫期3周 同上

注:活:活疫(菌)苗;自:自动免疫;被:被动免疫。

儿童计划免疫程序

起始免疫月(年)龄	疫 苗
出生	卡介苗 乙肝疫苗
1月龄	乙肝疫苗
2月龄	脊髓灰质炎三价混合疫苗
3月龄	脊髓灰质炎三价混合疫苗、百白破混合制剂
4月龄	脊髓灰质炎三价混合疫苗、百白破混合制剂

(续表)

起始免疫月 (年)龄	疫 苗
5月龄	百白破混合制剂
6月龄	乙肝疫苗
8月龄	麻疹疫苗
1.5~2岁	百白破混合制剂
4岁	脊髓灰质炎三价混合疫苗
7岁	麻疹疫苗, 吸附精制白喉、破伤风二联类毒素

(乔光彦)

附录四 常用消毒方法

消毒(disinfection)是指用化学、物理、生物的方法杀灭或消除环境中的致病微生物,达到无害化。消毒是传染病防治工作中的重要环节,是切断传染病传播途径的有效措施之一,藉以阻断和控制传染的发生。

一、消毒的种类

(一)疫源地消毒 是指对目前存在或曾经存在传染源的地区进行消毒。其目的是杀灭由传染源排到外界环境中的病原体。疫源地消毒又可分为:①终末消毒:当患者痊愈或死亡后,对其原居地进行的最后一次彻底的消毒。消毒范围除对病人所处环境、接触物品和排泄物消毒外,还包括病人治愈后出院前的一次自身消毒或病人死后的尸体消毒处理。②随时消毒:指对传染源的排泄物、分泌物及其所污染的物品及时进行消毒。

(二)预防性消毒 是指未发现传染源,对可能受病原体污染的场所、物品和人体所进行的消毒措施。如饮水消毒、餐具消毒、手术室和医护人员手的消毒等。

二、消毒的方法

(一)消毒方法的分类 根据消毒杀灭微生物的种类和作用强弱可将各种物理和化学消毒方法分为高效、中效、低效三种消毒方法。具有不同消毒效果的化学消毒剂也分为高效、中效和低效消毒剂。

1. 高效消毒法 可杀灭物体上一切微生物。该类消毒方法有热力灭菌、电离辐射、微波等物理消毒法,化学消毒法中高效消毒剂有醛类(甲醛、戊二醛)、环氧乙烷、过氧化氢、臭氧等。含氯制剂和碘伏居于高中效消毒剂之间。

2. 中效消毒法 有杀灭除细胞芽胞以外的各种微生物。主要消毒方法有紫外线、超声波等物理消毒法。中效消毒剂有碘类、醇类、酚类和有些含氯消毒剂。

3. 低效消毒法 只能消灭细菌繁殖体和亲脂病毒。此类物理消毒方法有通风换气、冲洗等。低效消毒剂有季胺盐类(如新洁尔灭)、胍类(如洗必泰)消毒剂等。

(二)常用消毒方法

1. 物理消毒法 包括机械、热、光、电、微波、辐射等。在医疗工作中常用的有:

(1)热力灭菌法:包括:①煮沸消毒:该法简单易行,可杀死细菌繁殖体,但细菌芽胞耐热力较强,不易杀灭。本法可用于处理传染病人的剩余食物、污染的棉织品、食具及金属、玻璃等制品。煮沸 10 分钟即可,但对乙型肝炎病毒污染的物品,应延长至 15~20 分钟。②高压蒸汽灭菌:效果较可靠,适用耐热和耐潮物品。通常压力为 98kPa,温度

为 121~126℃,15~20 分钟即能彻底杀灭细菌芽胞。③预真空型压力蒸汽灭菌:这是新型灭菌法,先使灭菌器形成负压,再导入蒸汽,能加强蒸汽对消毒物品的穿透力,2 分钟内能杀灭芽胞,物品亦能迅速干燥。④巴氏消毒法:方法有二,一种利用热水灭菌,一种利用蒸汽进行消毒。温度一般为 65~75℃,10~15 分钟,但不能杀死芽胞。此外,尚有流动蒸汽消毒、干热灭菌法、火烧等。

(2)辐射消毒法:在医院中也较常用,可分为:①非电离辐射:包括紫外线、红外线和微波。紫外线常用于室内空气消毒和一般物品的表面消毒,为低能量电磁波辐射,光波波长在 250~265nm 之间,杀菌作用最强,有广谱杀菌作用,但紫外线穿透力差,对真菌孢子效果最差,细菌芽胞次之,对乙型肝炎病毒无效。直接照射人体能发生皮肤红斑、紫外线眼炎和臭氧中毒等。红外线和微波主要依靠产热杀菌。②电离辐射:有 γ 射线和高能电子束两种。可在常温下对不耐热物品灭菌,又称“冷灭菌”,有广谱杀菌作用,剂量易控制,灭菌效果可靠,但设备昂贵,对人及物品有一定损害作用。国外多用于精密医疗器械、生物医学制品(人工器官、移植器官等)和一次性医用产品等的灭菌。

2. 化学消毒法 常用的化学消毒剂有:

(1)含氯消毒剂:常用的有漂白粉、次氯酸钠、氯胺及二氯异氰尿酸钠等。这类制剂在水中产生次氯酸,具有强大的杀菌作用,其优点是杀菌谱广,作用快,其余氯毒性低,价廉,但对金属制品有腐蚀作用。

(2)氧化消毒剂:如过氧乙酸、过氧化氢、臭氧、高锰酸钾等。主要靠其强大的氧化能力灭菌,但有较强腐蚀性 with 刺激性。

(3)醛类消毒剂:常用的有甲醛和戊二醛,具有广谱、高效、快速的杀菌作用。戊二醛对橡胶、塑料、金属器械等物品无腐蚀性,故适用于精密仪器、内镜的消毒。但对皮肤和粘膜有刺激性。

(4)杂环类气体消毒剂:主要有环氧乙烷、环氧丙烷等。为一种广谱高效消毒剂,杀灭芽胞能力最强,对一般物品无损害作用,故常用于消毒电子设备、医疗器械、精密仪器及皮毛类等。有将惰性气体如二氧化碳加入环氧乙烷混合使用,以减少其燃爆的危险。

(5)碘类消毒剂:常用有 2.5% 碘酊及 0.5% 碘伏。碘具有广谱和快速杀菌作用。碘伏是碘和表面活性剂不定型的结合物,刺激性和腐蚀性小,可供皮肤和食具等消毒。

(6)醇类消毒剂:主要有 75% 乙醇及异丙醇,乙醇可迅速杀灭细胞繁殖型,但对乙肝病毒及芽胞作用较差。异丙醇杀菌作用大于乙醇,但毒性也较大。

(7)其他消毒剂:①酚类,如石炭酸、来苏等。②季胺盐类,为阳离子表面活性剂,如新洁尔灭、消毒净等。③洗必泰(hibitane),可用于手、皮肤、医疗器械等消毒。这类消毒剂均不能杀灭细胞芽胞,属于低效消毒剂。

各种物品常用消毒方法详见附表。

三、消毒效果检查

消毒效果检查的方法有:①物理测试法,是通过仪表来测试消毒时的温度、压力

及强度等。②化学指示剂测试法，其颜色变化能指示灭菌时所达到的温度。③生物指示剂测试法，利用非致病菌芽胞作为指示菌以测定灭菌效果。④自然菌采样测定法，用于表面消毒效果检查。⑤无菌检查法：检查样品中的需氧菌、厌氧菌及霉菌，除阳性对照外，其他各管均不得有菌生长。

附表 各种物品常用消毒方式

消毒对象		消毒剂	消毒方法		时间	备注
名称	性质		剂型与浓度	用量		
医疗器械	橡胶、压舌板、手术器械、敷料、直肠镜、玻璃类	高压蒸汽	压力 1~1.2kg/cm ²		15~30分钟	
	胃镜、膀胱镜、纤支镜	戊二醛	2%	完全淹没消毒物品	4~20分钟	确诊或可疑分支杆菌感染，应消毒60分钟
	锐利器械（剪刀、刀片等）	戊二醛	2%	完全淹没消毒物品	4小时以上	
	硅胶管	戊二醛	2%	完全淹没消毒物品	1~4小时	
	体温计、雾化吸入器及管道	过氧乙酸、碘伏	0.2%~1% 0.5%	同上	30分钟	
衣服、单被等	棉织品	煮沸	加(或不加)0.5%~1%碱或肥皂	15L/kg	30分钟	芽胞1小时
		高压蒸汽	压力 1~1.2(kg/cm ²)		15~30分钟	
		湿热空气	相对湿度80%~100%、温度100℃		30分钟	可用蒸笼代替
		84消毒液(有效氯≥5%)	0.5%浸泡	配成0.5%溶液	30分钟	
	丝织品及皮毛类	福尔马林	加热蒸发福尔马林消毒室	繁殖体75ml/m ³ 芽胞200ml/m ³	10~24小时	需求温度15℃以上
		环氧乙烷	蒸发	0.5~0.7L/m ³	24~48小时	排气时注意通风
食具	瓷器及搪瓷类	煮沸	加(或不加)1%~2%的碱	完全淹没消毒物品	15分钟	金属食具不用漂白粉,玻璃及塑料食具不宜蒸煮
		漂白粉	0.2%~1%澄清液	同上	30分钟	
		湿热空气	100℃	同上	15分钟	
		新洁尔灭	0.5%	同上	15分钟	
		84消毒液	1%	同上	30分钟	
		碘伏	有效碘含量2~8mg/L	同上	10~20分钟	

(续表)

消毒对象		消毒剂	消毒方法		时间	备注
名称	性质		剂型与浓度	用量		
居室及 日用品	家具	漂白粉	0.2%~1%澄清液	200ml/m ³ 喷洒或湿抹	1小时	金属或油漆家具不用漂白粉,肝炎病房或病家消毒可用戊二醛,水果、鸡蛋、体温表亦可用过氧乙酸消毒
		来苏	3%~5%	同上	同上	
		氯胺等	0.2%~0.5%	同上	同上	
		戊二醛	2%	同上	同上	
	塑料制品	过氧乙酸	0.5%	完全淹没消毒制品	15分钟	
	书籍	福尔马林	加热蒸发	12.5~50ml/m ³	10~24小时	
		环氧乙烷	蒸发	0.5~0.7kg/m ³	24~48小时	
	地面 墙壁	漂白粉及氯胺	与家具同	与家具同	与家具同	
		84消毒液	0.5%	200~300ml/m ³ 喷洒	干燥后	
	空气	人工紫外线	270nm左右		30分钟	
乳酸		熏蒸	2~4ml/100m ³	30分钟		
粪便	稀	漂白粉	干粉	200g/L	2小时	完全搅匀,成形便可用20%漂白粉乳剂
		氯胺等	3%	完全淹没粪便	2小时	
		石灰	20%乳剂	同上	2小时	
尿		漂白粉	干粉	2g/L	2小时	
痰和脓		漂白粉	干粉	200g/L 5g/L	15分钟 2小时	
便盆尿 壶等	搪瓷 水器	漂白粉	0.2%~0.5%澄清液	浸泡	30分钟	
		氯胺等	0.2%~0.5%	同上	30分钟	
残余 食物	固体	漂白粉	10%~20%乳剂	完全淹没消毒物品	30分钟	亦可煮沸消毒
皮肤	手或其它 污染部位	洗必泰	0.2%~0.5%	浸泡洗手	5~10分钟	
		新洁尔灭	0.1%	同上	同上	
		来苏	3%~5%	浸泡	同上	
		过氧乙酸	0.5%~1%	同上	同上	
皮毛	可疑污染 的生皮毛	盐酸加食盐	2.5%盐酸加热至25~30℃加15%食盐	500~1000ml/m ² 喷洒、浸泡	40小时	
		环氧乙烷	蒸发	0.5~0.7kg/m ²	24~48小时	

(谭德明)

附录五 中华人民共和国传染病防治法

第一章 总 则

第一条 为了预防、控制和消除传染病的发生与流行,保障人体健康,制定本法。

第二条 国家对传染病实行预防为主方针,防治结合,分类管理。

第三条 本法规定管理的传染病分为甲类、乙类和丙类。

甲类传染病是指:鼠疫、霍乱。

乙类传染病是指:病毒性肝炎、细菌性和阿米巴性痢疾、伤寒和副伤寒、艾滋病、淋病、梅毒、脊髓灰质炎、麻疹、百日咳、白喉、流行性脑脊髓膜炎、猩红热、流行性出血热、狂犬病、钩端螺旋体病、布氏杆菌病、炭疽、流行性和地方性斑疹伤寒、流行性乙型脑炎、黑热病、疟疾、登革热。

丙类传染病是指:肺结核、血吸虫病、丝虫病、包虫病、麻风病、流行性感冒、流行性腮腺炎、风疹、新生儿破伤风、急性出血性结膜炎、除霍乱、痢疾、伤寒和副伤寒以外的感染性腹泻病。

国务院可以根据情况,增加或减少甲类传染病病种,并予公布;国务院卫生行政部门可以根据情况,增加或减少乙类、丙类传染病病种,并予公布。

第四条 各级政府领导传染病防治工作,制定传染病防治规划,并组织实施。

第五条 各级政府卫生行政部门对传染病防治工作实施统一监督管理。

各级各类卫生防疫机构按照专业分工承担责任范围内的传染病监测管理工作。

各级各类医疗保健机构承担责任范围内的传染病防治管理任务,并接受有关卫生防疫机构的业务指导。

军队的传染病防治工作,依照本法和国家有关规定办理,由中国人民解放军卫生主管部门实施监督管理。

第六条 同防治传染病有关的食品、药品和水的管理以及国境卫生检疫,分别依照有关法律、法规规定办理。

第七条 在中华人民共和国领域内的一切单位和个人,必须接受医疗保健机构、卫生防疫机构有关传染病的查询、检验、调查取证以及预防、控制措施,并有权检举、控告违反本法的行为。

第八条 对预防、控制传染病做出显著成绩和贡献的单位和个人,给予奖励。

第二章 预 防

第九条 各级政府应当开展预防传染病的卫生健康教育,组织力量消除鼠害和蚊、

蝇等病媒昆虫以及其他传播传染病的或者患有人畜共患传染病的动物的危害。

第十条 地方各级政府应当有计划地建设和改造公共卫生设施,对污水、污物、粪便进行无害化处理,改善饮用水卫生条件。

第十一条 各级各类医疗保健机构应当设立预防保健组织或者人员,承担本单位和责任地段的传染病预防、控制和疫情管理工作。

市、市辖区、县设立传染病医院或者指定医院设立传染病门诊和传染病病房。

第十二条 国家实行有计划的预防接种制度。

国家对儿童实行预防接种证制度。

第十三条 供水单位供应的饮用水必须符合国家规定的卫生标准。

第十四条 传染病病人、病原携带者和疑似传染病病人,在治愈或者排除传染病嫌疑前,不得从事国务院卫生行政部门规定禁止从事的易使该传染病扩散的工作。

第十五条 医疗保健机构、卫生防疫机构和从事致病性微生物实验的单位,必须严格执行国务院卫生行政部门规定的管理制度、操作规程,防止传染病的医源性感染、医院内感染、实验室感染和致病性微生物的扩散。

第十六条 传染病菌种、毒种的保藏、携带、运输,必须按照国务院卫生行政部门的规定严格管理。

第十七条 被甲类传染病病原体污染的污水、污物、粪便,有关单位和个人必须在卫生防疫机构的指导监督下进行严密消毒后处理;拒绝消毒处理的,当地政府可以采取强制措施。

被乙类、丙类传染病病原体污染的污水、污物、粪便,有关单位和个人必须按照卫生防疫机构提出的卫生要求进行处理。

第十八条 同人畜共患传染病有关的家畜家禽的传染病防治管理工作,由各级政府畜牧兽医部门负责。

同人畜共患传染病有关的野生动物,未经当地或者接收地的政府畜牧兽医部门检疫,禁止出售或者运输。

狂犬病防治管理工作,由各级政府畜牧兽医、卫生、公安部门按照国务院的规定分工负责。

第十九条 在自然疫源地和可能是自然疫源地的地区兴办的大型建设项目开工前,建设单位应当申请当地卫生防疫机构对施工环境进行卫生调查,并根据卫生防疫机构的意见,采取必要的卫生防疫措施。施工期间,建设单位应当设立专人负责工地上的卫生防疫工作。

第二十条 对从事传染病预防、医疗、科研、教学的人员,现场处理疫情的人员,以及在生产、工作中接触传染病病原体的其他人员,有关单位应当根据国家规定,采取有效的防护设施和医疗保健措施。

第三章 疫情的报告和公布

第二十一条 任何人发现传染病病人或者疑似传染病病人时,都应当及时向附近

的医疗保健机构或者卫生防疫机构报告。

执行职务的医疗保健人员、卫生防疫人员发现甲类、乙类和监测区域内的丙类传染病病人、病原携带者或者疑似传染病病人,必须按照国务院卫生行政部门规定的时限向当地卫生防疫机构报告疫情。卫生防疫机构发现传染病流行或者接到甲类传染病和乙类传染病中的艾滋病、炭疽中的肺炭疽的疫情报告,应当立即报告当地卫生行政部门,由当地卫生行政部门立即报告当地政府,同时报告上级卫生行政部门和国务院卫生行政部门。

第二十二条 各级政府有关主管人员和从事传染病的医疗保健、卫生防疫、监督管理的人员,不得隐瞒、谎报或者授意他人隐瞒、谎报疫情。

第二十三条 国务院卫生行政部门应当及时地如实通报和公布疫情,并可以授权省、自治区、直辖市政府卫生行政部门及时地如实通报和公布本行政区域的疫情。

第四章 控 制

第二十四条 医疗保健机构、卫生防疫机构发现传染病时,应当及时采取下列控制措施:

(一)对甲类传染病病人和病原携带者,乙类传染病中的艾滋病病人、炭疽中的肺炭疽病人,予以隔离治疗。隔离期限根据医学检查结果确定。拒绝隔离治疗或者隔离期未满擅自脱离隔离治疗的,可以由公安部门协助治疗单位采取强制隔离治疗措施;

(二)对除艾滋病病人、炭疽中的肺炭疽病人以外的乙类、丙类传染病病人,根据病情,采取必要的治疗和控制传播措施;

(三)对疑似甲类传染病病人,在明确诊断前,在指定场所进行医学观察;

(四)传染病病人、病原携带者、疑似传染病病人污染的场所、物品和密切接触的人员,实施必要的卫生处理和预防措施。

传染病病人及其亲属和有关单位以及居民或者村民组织应当配合实施前款所列措施。

第二十五条 传染病爆发、流行时,当地政府应当立即组织力量进行防治,切断传染病的传播途径;必要时,报经上级地方政府决定,可采取下列紧急措施:

(一)限制或者停止集市、集会、影剧院演出或者其他人群聚集活动;

(二)停工、停业、停课;

(三)临时征用房屋、交通工具;

(四)封闭被传染病病原体污染的公共饮用水源。

县级以上地方政府接到下一级政府关于采取前款所列紧急措施报告时,应当在规定的时限内作出决定。

紧急措施的解除,由原决定机关宣布。

第二十六条 甲类、乙类传染病爆发、流行时,县级以上地方政府报经上一级地方

政府决定,可以宣布疫区,在疫区内采取本法第二十五条规定的紧急措施,并可以对出入疫区的人员、物资和交通工具实施卫生检疫。经省、自治区、直辖市政府决定,可以对甲类传染病疫区实施封锁;封锁大、中城市的疫区或者跨省、自治区、直辖市的疫区,以及封锁疫区导致中断干线交通或者封锁国境的,由国务院决定。

疫区封锁的解除,由原决定机关宣布。

第二十七条 发生重大传染病疫情时,国务院卫生行政部门有权在全国范围或者跨省、自治区、直辖市范围内,地方各级政府卫生行政部门有权在本行政区域内,调集各级各类医疗保健人员、卫生防疫人员参加疫情控制工作。

第二十八条 患鼠疫、霍乱和炭疽死亡的,必须将尸体立即消毒,就近火化。患其他传染病死亡的,必要时,应当将尸体消毒后火化或者按照规定深埋。

医疗保健机构、卫生防疫机构必要时可以对传染病病人尸体或者疑似传染病病人尸体进行解剖查验。

省、自治区人民代表大会常务委员会对民族自治地方执行前两款的规定,必要时可以作出变通的规定。

第二十九条 医药部门和其他有关部门应当及时供应预防和治疗传染病的药品和器械。生物制品单位应当及时供应预防和治疗传染病的生物制品。预防和治疗传染病的药品、生物制品和器械应当有适量的储备。

第三十条 铁路、交通、民航部门必须优先运送卫生行政部门批准的处理疫情的人员、防治药品、生物制品和器械。

第三十一条 以控制传染病传播为目的的交通卫生检疫的具体办法,由国务院卫生行政部门会同有关部门制定,报国务院批准后施行。

第五章 监 督

第三十二条 各级政府卫生行政部门对传染病防治的工作行使下列监督管理职权:

- (一)对传染病的预防、治疗、监测、控制和疫情管理措施进行监督、检查;
- (二)责令被检查单位或者个人限期改进传染病防治管理工作;
- (三)依照本法规定,对违反本法的行为给予行政处罚。

国务院卫生行政部门可以委托其他有关部门卫生主管机构,在本系统内行使前款所列职权。

第三十三条 各级政府卫生部门和受国务院卫生行政部门委托的其他有关部门卫生主管机构以及各级各类卫生防疫机构内设立传染病管理监督员,执行卫生行政部门或者其他有关部门卫生主管机构交付的传染病监督管理任务。

第三十四条 各级各类医疗保健机构设立传染病管理检查员,负责检查本单位及责任地段的传染病防治管理工作,并向有关卫生防疫机构报告检查结果。

传染病管理检查员由县级以上地方政府卫生行政部门批准并发给证件。

第六章 法律 责任

第三十五条 违反本法规定,有下列行为之一的,由县级以上政府卫生行政部门责令限期改正,可以处以罚款;有造成传染病流行危险的,由卫生行政部门报请同级政府采取强制措施:

(一)供水单位供应的饮用水不符合国家规定的卫生标准的;

(二)拒绝按照卫生防疫机构提出的卫生要求,对传染病病原体污染的污水、污物、粪便进行消毒处理的;

(三)准许或者纵容传染病病人、病原携带者和疑似传染病病人从事国务院卫生行政部门规定禁止从事的易使该传染病扩散的工作的;

(四)拒绝执行卫生防疫机构依照本法提出的其他预防措施的。

第三十六条 当事人对罚款决定不服的,可以自收到处罚决定通知书之日起十五日内向上一级卫生行政部门申请复议;对复议决定仍然不服的,可以自收到复议决定通知书之日起十五日内向法院提起诉讼。当事人也可以自收到处罚决定通知书之日起十五日内,直接向法院提起诉讼。逾期不申请复议或者不提起诉讼又不履行的,做出处罚决定的卫生行政部门可以申请法院强制执行。

第三十七条 有本法第三十五条所列行为之一,引起甲类传染病传播或者有传播严重危险的。比照刑法第一百七十八条的规定追究刑事责任。

第三十八条 从事实验、保藏、携带、运输传染病菌种、毒种的人员,违反国务院卫生行政部门的有关规定,造成传染病菌种、毒种扩散,后果严重的,依照刑法第一百五十五条的规定追究刑事责任;情节轻微的,给予行政处分。

第三十九条 从事传染病的医疗保健、卫生防疫、监督管理的人员和政府有关主管人员玩忽职守,造成传染病传播或者流行的,给予行政处分;情节严重、构成犯罪的,依照刑法第一百八十七条的规定追究刑事责任。

第七章 附 则

第四十条 国务院卫生行政部门根据本法制定实施办法,报国务院批准后施行。

第四十一条 本法自一九八九年九月一日起施行。

附:

刑法有关条文

第一百一十五条 违反爆炸性、易燃性、放射性、毒害性、腐蚀性物品的管理规定,在生产、储存、运输、使用中发生重大事故,造成严重后果的,处三年以下有期徒刑或者拘役;后果特别严重的,处三年以上七年以下有期徒刑。

第一百七十八条 违反国境卫生检疫规定，引起检疫传染病的传播，或者有引起检疫传染病传播严重危险的，处三年以下有期徒刑或者拘役，可以并处或者单处罚金。

第一百七十七条 国家工作人员由于玩忽职守，致使公共财产、国家和人民利益遭受重大损失的，处五年以下有期徒刑或者拘役。

附录六 进一步阅读材料目录

第一章 传染病学总论

1. 王季午主编. 传染病学. 第三版, 上海: 上海科学技术出版社, 1998: 1~46
2. 李梦东主编. 实用传染病学. 第二版, 北京: 人民卫生出版社, 1998: 1~47
3. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE(eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th Ed, New York: Churchill Livingstone, 1995: 2~492

第二章第一节 病毒性肝炎

1. 病毒性肝炎防治方案(试行). 中华传染病杂志 1995; 13(4): 241~247
2. 第五次全国传染病与寄生虫病学术会议论文汇编. 中华医学会, 1995年5月
3. 彭文伟主编: 病毒性肝炎研究. 广州: 广东科学技术出版社, 1998
4. 彭文伟. 病毒性肝炎. 见: 陈敏章主编. 中华内科学. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 979~1000
5. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute viral hepatitis. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al(eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th Ed, New York: McGraw-Hill, 1998: 1677~1692
6. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Chronic hepatitis. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al(eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th Ed, New York: McGraw-Hill, 1998: 1696~1704

第二章第二节 疱疹病毒感染

1. 黄祯祥主编. 医学病毒学基础及实验技术. 北京: 科技出版社, 1990: 824~829
2. Heia M, Scholz H, Dorffel W, Hermann J. Antiviral therapy of varicella-zoster virus infection in immuno-compromised children: A prospective randomized study of aciclovir versus brivudin. Infection, 1991; 19: 401
3. 刘小琳. 儿童和成人接种水痘疫苗后体液与细胞免疫持久性分析. 国外医学预防、诊断、治疗用生物制品分册, 1999; 22(1): 39
4. Smith RS. Antibodies to an Epstein-Barr virus nuclear antigen synthetic peptide in infectious mononucleosis. Am J Clin Pathol, 1989; 92: 447
5. 许红梅, 王纺映. 传染性单核细胞增多症的临床特征. 实用儿科临床杂志, 1999; 14(1): 27~28
6. 劳辉华. 传染性单核细胞增多症 6 例误诊分析. 临床误诊误治, 1999; 12(1): 10

第二章第三节 人轮状病毒感染

1. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE(eds). Principles and Practice of Infectious

Diseases. 4th Ed, New York: Churchill Livingstone, 1995:1448~1454

2. 王季午主编. 传染病学. 第三版, 上海:上海科学技术出版社, 1998:153~155

第二章第四节 风疹

1. Cutts FT, Robertson SE, DiazOrtege JT, et al. Control rubella and congenital rubella syndrome (CRS)in developing countries. Part 1: Burden of disease from CRS. Bull World Health Organ, 1997;75(1):55~68
2. Robertson SE, Cutts FT, Samuel R, et al. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS)in developing countries. part 2: Vaccination against rubella. Bull World Health Organ, 1997;75(1):69~80

第二章第五节 登革病毒感染

1. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE(eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th Ed, New York: Churchill Livingstone, 1995:1465~1473
2. 王季午主编. 传染病学. 第三版, 上海:上海科学技术出版社. 1998:203~213

第二章第六节 流行性乙型脑炎

1. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE(eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th Ed, New York: Churchill Livingstone, 1995:1465~1473
2. 王季午主编. 传染病学. 第三版, 上海:上海科学技术出版社, 1998:157~167

第二章第七节 狂犬病

1. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE(eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th Ed, New York: Churchill Livingstone, 1995:1527~1542
2. 王季午主编. 传染病学. 第三版, 上海:上海科学技术出版社. 1998:267~273

第二章第八节 流行性感胃

1. Cox NJ, Fukuda K. Influenza. Infect Dis Clin Nlin North Am, 1998;12(1):27~38
2. Calfee DP, Hayden FG. New approaches to influenza chemotherapy: Neuraminidase inhibitors. Drugs, 1998;56(4):537~553
3. Yuen KY, Chan PKS, Peiris M, et al. Clinical features and rapid virus diagnosis of human disease associated with avian influenza A(H₅N₁) virus. Lancet, 1998; 351:467

第二章第九节 副粘液病毒感染

1. 段恕诚. 流行性腮腺炎. 见:王季午主编. 传染病学. 第三版, 上海:上海科学技术出版社, 1998:110~115
2. John W, Gnann JR. Mumps. In: Gorbach SL(eds). Infectious Disease. 2th Ed, Philadelphia:W. B. Saunders, 1998:1768~1770
3. Janai HK, Arguedas A, Marks MI. Mumps virus. In: Bennett JC(eds). Cecil Textbook of Medicine. 20th Ed, London:W. B. Saunders. 1996:2131~2134

第二章第十节 流行性出血热

1. 罗端德. 流行性出血热. 见:王季午主编, 传染病学. 第3版. 上海:上海科学

技术出版社,1998

2. 宋干等. 流行性出血热防治手册. 第二版,北京:人民卫生出版社,1998
3. Kelly T,McKee JR. Hemorrhagic fever with renal syndrome. In: Gorbach SL (eds). Infectious Disease. 2nd Ed, London:W. B. Saunder,1998:2254~2258

第二章第十一节 艾滋病

1. 罗端德. 艾滋病发病机理的研究进展. 国外医学内科分册,1995;22:93~114
2. Masur H. Approach to the patient with human immunodeficiency virus infection: clinical features. In:Gorbach SL(eds). Infectious Disease. 2th Ed, London:W. B. Saunders,1998:1052~1062

第二章第十二节 脊髓灰质炎

1. 刘红梅,郭存三,魏文杰,等. 对我国部分 I 型脊髓灰质炎病毒分子流行病学分析. 中华流行病学杂志,1997;18(4):208~210
2. 刘湘云. 脊髓灰质炎. 见:翁心华,潘孝彰,王岱明主编. 现代感染病学. 上海:上海医科大学出版社,1997;624~649
3. Stephen L Cochi,Harry F Hull,Roland W Suffer,et al. Commentary;The unfolding story of global poliomyelitis eradication. J Infect Dis,1997;175 (supple): S1~S4
4. 国外几种主要传染病的疫情及研究动态. 国外医学流行病学传染病学分册,1997;24(1):1~6

第二章第十三节 新型肠道病毒感染

1. 杜平,等. 现代临床病毒学. 北京:人民军医出版社,1991:651
2. Alexander TP Jr,Baden L,Pallansch NA,et al. Enterovirus 71 infections and neurologic disease in the United States,1977~1991. J Infect Dis,1994;16:905

第三章 立克次体感染

1. 俞树荣. 10年来新发现的立克次体. 国外医学微生物学分册,1994;17(1):27~29
2. 张健之,范明远. 立克次体分类学研究进展. 中国人兽共患病杂志,1995;11(2):45~48
3. 时绪清,杨储海,时孝忠,等. 斑疹伤寒误诊为肾综合征出血热 53 例报告. 中华传染病杂志,1996;14(4):241~242

第四章第一节 败血症

1. 陈灏珠主编. 实用内科学. 第十版,北京:人民卫生出版社,1997:488~495
2. 刘正印等. 从 99 例败血症看院内感染的新动向. 中华内科杂志,1998;37(5):323~326
3. Weinstein MP,et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s:A prospective comprehensive evaluation of the microbiology,epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. Clin Infect Dis,1997;24:584~602

4. Gastmeier P, et al. Catheter-associated primary bloodstream infections: epidemiology and preventive methods. *Infection*, 1999; 1 (Supple): S1 ~ S6

第四章第二节 感染性休克

1. 陈灏珠主编. 实用内科学. 第十版, 北京: 人民卫生出版社, 1997: 637
2. Astiz ME, Rachow EC. Septic shock. *Lancet*, 1998; 351: 1501 ~ 1505

第四章第三节 猩红热

1. 傅希贤. 猩红热. 见: 王季午主编. 传染病学. 第三版, 上海: 上海科学技术出版社, 1998: 380
2. 刘茂松. 猩红热及溶血性链球菌感染. 见: 耿贯一主编. 流行病学. 第二版, 北京: 人民卫生出版社, 1996: 640 ~ 649
3. 张婴元. 链球菌感染. 见: 陈灏珠主编. 实用内科学. 第十版, 北京: 人民卫生出版社, 1997: 416 ~ 423
4. 储全胜, 鲁开国, 叶彩仙, 等. 青岛市猩红热的流行病学分析. *中国公共卫生*, 1993; 9 (9): 387 ~ 388

第四章第四节 流行性脑脊髓膜炎

1. 高志良. 流脑研究近况. *国外医学流行病学、传染病学分册*, 1996; 23 (5): 200 ~ 203
2. 吕治林. 脑膜炎球菌病的流行病学及预防. *国外医学流行病学传染病学分册*, 1996; 23 (3): 133 ~ 136
3. 钟备, 殷国庆, 黄茂萍, 等. 流行性脑脊髓膜炎患者血浆 ACTH、考的松和 TNF- α 的变化. *中华传染病杂志*, 1998; 16 (3): 172 ~ 173
4. Kornelisse R F, Savelkul H F, Mulder P H G, et al. IL-10 and STNF receptors in cerebrospinal fluid of children with bacterial meningitis. *J Infect Dis*, 1996; 173 (June): 1498 ~ 1501
5. Raymond NJ, Reeves M, Ajello G, et al. Molecular epidemiology of sporadic (endemic) serogroup C meningococcal diseases. *J Infect Dis*, 1997; 176 (November): 1277 ~ 1284

第四章第五节 伤寒、副伤寒

1. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th Ed, New York: Churchill Livingstone, 1995: 2013 ~ 2032
2. 王季午主编. 传染病学. 第三版, 上海: 上海科学技术出版社, 1998: 406 ~ 420

第四章第六节 细菌性食物中毒

1. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th Ed, New York: Churchill Livingstone, 1995: 1754 ~ 1772
2. 王季午主编. 传染病学. 第三版, 上海: 上海科学技术出版社, 1998: 457 ~ 465

第四章第七节 细菌性痢疾

1. 尹有宽. 细菌性痢疾. 见: 翁心华, 潘孝彰, 王岱明主编. 现代感染病学, 上海: 上海医科大学出版社, 1997: 363 ~ 370

2. 汪复. 氟喹诺酮类药物临床应用进展. 中华内科杂志, 1999; 38 (1): 65~67
3. 丁建强. 志贺菌属感染若干方面的研究进展. 国外医学流行病学传染病学分册, 1997; 24 (2): 56~60
4. 邹家浩. 甲硝唑治疗婴幼儿迁延型菌痢 178 例. 中华传染病杂志, 1999; 17 (2): 133~134

第四章第八节 霍乱

1. 王季午, 戴自英, 彭文伟. 传染病学. 第三版, 上海: 上海科学技术出版社, 1998: 434~446
2. 翁心华, 潘孝彰, 王岱明. 现代感染病学. 上海: 上海医科大学出版社, 1998: 350~357, 361~362
3. 高守一, 魏承毓. 霍乱防治手册(内部发行). 第五版, 北京: 卫生部疾病控制司, 1999: 31~42, 102~115
4. Fauci AS, et al. Harrison's principles of Internal Medicine, 14th Ed, New York. Mc Graw-Hill Co, 1998: 962~967

第四章第九节 弯曲菌感染

1. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE(eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th Ed, New York: Churchill Livingstone, 1995: 1948~1955
2. 王季午主编. 传染病学. 第三版, 上海: 上海科学技术出版社, 1998: 474~477

第四章第十节 白喉

1. 王欲明, 陆明瑞, 刘原, 等. 宿松县一起白喉爆发流行的调查. 中华流行病学杂志, 1995; 10: 353
2. Sacchi CT, De-Lemos AP, Casagrande ST, et al. Genetic relationships of corynebacterium diphtheriae strains isolated from a diphtheria case and carriers by restriction fragment length polymorphism of rRNA genes. Rev Int Med Trop Sao Paulo, 1995; 37: 291

第四章第十一节 百日咳

1. Prevel A, Zambardi G, Cagnin S, et al. Biological diagnosis of whooping cough: Contribution of gene amplification. Press Med, 1997; 26: 271~273
2. Richard B, Johnston JR. Whooping Cough. In: Bennett JC. Cecil Textbook of Medicine. 20th Ed, London: W. B. Saunders, 1996: 1627~1629
3. William A, Durbin JR. Bordetella. In: Gorbach SL. Infectious Disease. 2th Ed, Philadelphia: W. B. Saunders, 1998: 1864~1869

第四章第十二节 炭疽

1. Farrar E. Anthrax: virulence and vaccines. Ann Intern Med, 1994; 121: 379
2. Franz DR, Jabrling PB, Friedlander AM, et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. JAMA, 1997; 278 (5): 399~411
3. 毕书苑, 赵艳波, 吕志文, 等. 爆发性皮肤炭疽 5 例分析. 中华传染病杂志,

1998;16(1):53~54

第四章第十三节 布氏杆菌病

1. 田庚善. 布氏杆菌病. 见:王季午主编. 传染病学. 第三版,上海:上海科学技术出版社,1998:484~491
2. Gotuzzo E, Carrillo C. Brucella. In: Bennett JC (eds). Cecil Textbook of Medicine. 20th Ed, London: W. B. Saunders Company, 1996:1837~1843
3. Salata RA. Brucellosis. In: Gorbach SL (eds). Infectious Disease. 2th Ed, Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1998:1678~1680

第四章第十四节 鼠疫

1. 高崇华,李福荣. 80年代以来国内外人间鼠疫及防治动态. 中国地方病防治杂志,1996;11:358
2. 方喜业,王光明. 鼠疫. 见:耿贯一主编. 流行病学. 第二版,北京:人民卫生出版社,1996:926
3. 王虹. 鼠疫杆菌特异性 DNA 探针的鉴定和克隆. 中华流行病学杂志,1998;11:36
4. 马世宽,张悟,马兴荣,等. 一起人间鼠疫的发生和控制. 中国地方病防治杂志,1999;14(2):111

第五章第一节 钩端螺旋体病

1. 高善彬. 钩端螺旋体病 23 例临床表现及误诊分析. 中国人兽共患病杂志,1998;14(6):33
2. 赵芝雅,龚震宇,傅桂明,等. 浙江省钩端螺旋体病流行病学调查研究. 中华流行病学杂志,1998;19(5):270
3. 黄永茂,李强,钟森,等. 钩端螺旋体病肺部出血性损害 65 例临床观察. 中国实用内科杂志,1998;18(3):164~165
4. Dai BM. Advances in research on leptospira and human leptospirosis in China. Chin Med Sci J, 1992;7:239
5. Farr RW. Leptospirosis. Clin Infect Dis, 1995;21:1
6. Binder WD, Mermel LA. Leptospirosis in an urban setting: case report and review of an emerging infectious disease. J Emerg Med, 1998;16(6):851~856

第五章第二节 回归热

1. 王明义. 虱传回归热. 见:耿贯一主编. 流行病学,第二版,北京:人民卫生出版社,1996:950~957
2. 邵冠南. 蝉传回归热. 见:耿贯一主编. 流行病学,第二版,北京:人民卫生出版社,1996:958~968
3. 赵树馨. 回归热. 见:王季午主编. 传染病学,第三版,上海:上海科学技术出版社,1998:525~529

第五章第三节 莱姆病

1. 乔光彦. 莱姆病. 见:范学工主编. 临床新传染病,长沙:湖南科学技术出版社,

1998;184~192

2. 张方振,梁万年. 莱姆病. 见:耿贯一主编,流行病学. 第二版,北京:人民卫生出版社,1996:976~979
3. 张泮河,我国莱姆病病原研究和诊断方法进展. 中国公共卫生,1996;12:280
4. 艾承绪,等. 黑龙江省海林县莱姆病的临床表现和流行病学特点. 军事医学科学院学报,1987;1:37
5. 潘滔. 莱姆病菌苗的研究动态. 中国人兽共患病杂志,1999;15(2):74~75

第六章第一节 溶组织阿米巴感染

1. 王季午,戴自英,彭文伟. 传染病学. 第三版,上海:上海科学技术出版社,1998:644~657
2. 翁心华,潘孝彰,王岱明. 现代感染病学. 上海:上海医科大学出版社,1998:814~822
3. 陈灏珠主编. 实用内科学. 第十版,北京:人民卫生出版社,1997:544~552
4. Mandell GL, et al(eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th Ed. New York:Churchill Livingstone Inc. ,1995:2395~2404

第六章第二节 疟疾

1. Miller LH,Good MF,Milin G. Malaria Pathogenesis. Science,1994;264:1878
2. Jelinek T,Grobusch MP,Schwenke S,et al. Sensitivity and specificity of dipstick tests for rapid diagnosis of malaria in nonimmune travelers. J Clin Microbiol, 1999;37(3):721~723
3. Mohan K,Sam H,Stevenson MM. Therapy with a combination of low doses of interlunkin12 and chloroquine completely cures blood-stage malaria, prevents severe anemia, and induces immunity to reinfection. Infect Immun,1999;67(2):513~519
4. 陈耀祥节译. 疟疾控制的新进展. 国外医学寄生虫病分册,1998;25(4):159~162
5. 李国栋,周全,赵长文,等. 青蒿素类药物的研究现状. 中国药学杂志,1998;33(7):385~389
6. 李海燕. 间日疟原虫基因诊断概况. 国外医学寄生虫病分册,1998;25(6):259~262

第六章第三节 隐孢子虫病

1. 王季午,戴自英,彭文伟. 传染病学. 第三版. 上海:上海科学技术出版社,1998:679~682
2. 张习坦主编,新传染病的发现与防治. 北京:军事医学科学出版社,1998:18~36
3. 翁心华,徐肇玥,王岱明. 传染病手册. 上海:上海科学技术出版社,1997:262~264

第六章第四节 黑热病

1. 贾杰. 利什曼病. 见:翁心华,潘孝彰,王岱明主编. 现代感染病学. 上海:上海

医科大学出版社,1997:837~843

2. Sunder S, Singh VP, Sharma S, et al. Response to interferon plus pentavalent antimony in Indian Visceral Leishmaniasis. *J Infect Dis*, 1997; 176 (October): 1117~1119
3. 王兆文,汪金,张占平,等. 南疆地区黑热病9例临床分析. *中国人兽共患病杂志*, 1997; 13 (4): 16~18

第六章第五节 弓形虫病

1. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE(eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th Ed, New York: Churchill Livingstone, 1995: 2455~2474
2. 王季午主编. *传染病学*. 第三版, 上海: 上海科学技术出版社, 1998: 689~697

第七章第一节 日本血吸虫病

1. 徐肇玥. 血吸虫病. 见: 翁心华, 等主编. *现代感染病学*. 上海: 上海医科大学出版社, 1998: 900~910
2. 赵慰先, 高淑芬主编. *实用血吸虫病学*. 北京: 人民卫生出版社, 1996
3. 周晓红综述. 刘国章, 陈晓光审校. 血吸虫病血循环免疫物质检测的研究进展. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 1998; 16 (2): 143~147
4. 刘约翰, 徐肇玥. 寄生虫病化学治疗的进展. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 1998; 16 (1): 68~71
5. 章荣寿, 郑厚福, 郑婉玉, 等. 急性日本血吸虫病315例临床分析. *中国寄生虫病防治杂志*, 1997; 10 (3): 234~235
6. 林丹丹, 刘跃民, 陶波, 等. 血吸虫病湖沼型重疫区居民肝脾超声图像变化. *中国人兽共患病杂志*, 1997; 13 (6): 76
7. 田海生综述. 朱昌亮审校. 寄生虫宿主尿抗原的检测研究进展. *中国寄生虫病防治杂志*, 1998; 11 (4): 327~329
8. 杜稀恩, 骆名其, 舒清波, 等. 临床诊断巨脾型晚期血吸虫病的病理、病原检查和随访观察. *中国寄生虫病防治杂志*, 1997; 10 (1): 27~29

第七章第二节 并殖吸虫病

1. 赵慰先主编. *人体寄生虫学*. 第二版, 北京: 人民卫生出版社, 1994: 478~519
2. 耿贯一主编. *流行病学*. 第二版, 北京: 人民卫生出版社, 1996: 380~393
3. 翁心华, 潘孝彰, 王岱明. *现代感染病学*. 上海: 上海医科大学出版社, 1998: 916~920

第七章第三节 华支睾吸虫病

1. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE(eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th Ed, New York: Churchill Livingstone, 1995: 2538~2543
2. 王季午主编. *传染病学*. 第三版, 上海: 上海科学技术出版社, 1998: 750~757

第七章第四节 姜片虫病

1. 耿贯一主编. *流行病学*. 第二版, 北京: 人民卫生出版社, 1996: 368~377
2. 王季午, 戴自英, 彭文伟. *传染病学*. 第三版, 上海: 上海科学技术出版社,

1998;758~760

第七章第五节 丝虫病

1. 全国丝虫病防治科研技术指导组. 中国防治淋巴丝虫病的重大成就. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志,1995;13:81
2. Pani SP. Manifestation of *Brugia malayi*, Indian. J Med Res,1990;91:200
3. 张开仁,黄生权,叶明文. 基本消灭丝虫病后残存微丝蚴血症者监测结果分析. 实用预防医学,1999;6(1):42~43
4. 马学斌. 淋巴丝虫病患者体内循环抗原的定量测定:用滤纸条收集血样做单克隆抗体包被的ELISA的实地评估. 国外医学寄生虫分册,1999;26(1):40

第七章第六节 钩虫病

1. 张乃昌. 钩虫病. 见:王季午主编. 传染病学. 第三版,上海:上海科学技术出版社,1998:791~799
2. 任安有,王翔飞. 四川宜宾市人体寄生虫感染情况调查报告. 实用寄生虫病杂志,1997;5(1):47
3. 张祥,常庆文,商继英. 湖洼地区棉农钩虫感染病调查. 中国寄生虫病防治杂志,1998;11(2):148
4. 桓玉英,孙述田,宗伟,等. 复方甲苯咪唑驱治肠道线虫效果观察. 中国寄生虫病防治杂志,1998;11(2):140
5. 贺明钊,唐书贵,冯声正,等. 赛特斯与复方甲苯咪唑驱肠线虫效果比较. 实用寄生虫病杂志,1998;6(2):57
6. 许汴利,张玉林,高广汉,等. 肠道线虫病现场防治研究. 中国寄生虫病防治杂志,1998;11(2):99~103
7. 沈一平,刘影,章涛,等. 肠线虫病低感染人群防治新措施——目标化疗的研究. 实用寄生虫病杂志,1998;6(2):52~53
8. 闻礼永,夏昭华,姚善滢,等. 钩虫等土源性线虫病防治试点10年纵向观察. 中国寄生虫病防治杂志,1998;11(3):165~167

第七章第七节 蛔虫病

1. 张乃昌. 蛔虫病. 见:王季午主编. 传染病学. 第三版,上海:上海科学技术出版社,1998:800~807
2. 林霜枝,林彩芬. 蛔虫性胰腺炎136例分析. 中国寄生虫病防治杂志,1998;11(2):319
3. 傅兆义,徐静综述. 我国胆道蛔虫病近年来治疗概述. 中国寄生虫病防治杂志,1998;11(3):220~222
4. 桓玉英,孙述田,宗伟,等. 复方甲苯咪唑驱治肠道线虫效果观察. 中国寄生虫病防治杂志,1998;11(2):140
5. 张秀河,赵建平. 胆道蛔虫症的外科治疗(附104例报告). 中国寄生虫病防治杂志,1998;11(2):87
6. 张德洪,张孝蓉,唐中玫,等. 复方阿苯达唑驱除肠道线虫的现场观察. 中国寄

生虫学与寄生虫病杂志,1998;16(1):1~5

7. 钱跃升,顾祥田,张涛,等. 健康教育行为干预对控制小学生肠道寄生虫感染的效果观察. 中国寄生虫病防治杂志,1998;11(2):146

第七章第八节 蛲虫病

1. 张敏,鞠芸,向勇. 516例儿童蛲虫感染情况调查. 中国寄生虫病防治杂志,1997;10(1):33
2. 张德洪,张孝容,唐中玫,等. 复方阿苯达唑驱除肠道线虫的现场观察. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志,1997;16(1):1~5
3. 桓玉英,孙述田,宗伟. 复方甲苯咪唑驱治肠道线虫效果观察. 中国寄生虫病防治杂志,1998;11(2):140

第七章第九节 旋毛虫病

1. 乔光彦. 旋毛虫病的诊断与治疗. 见:于润江主编. 中国内科专家经验文集. 沈阳:沈阳出版社,1991:895~897
2. 王小根. 旋毛虫病. 见:王季午主编. 传染病学. 第三版. 北京:人民卫生出版社,1997:813~818
3. 房其美. 旋毛虫病 225例爆发流行报告. 中国寄生虫病防治杂志,1997;10(3):220
4. 许隆祺,方悦怡,许景田,等. 我国食物源性寄生虫病的流行形势与对策. 中国寄生虫病防治杂志,1999;12(2):84~87
5. 杨毅梅. 旋毛虫病诊断方法的研究进展. 中国寄生虫病防治杂志,1997;10(1):58~59

第七章第十节 绦虫感染

1. 陈雅棠. 肠绦虫病. 见:王季午主编. 传染病学. 第三版. 上海:上海科学技术出版社,1998:818~827
2. 许焯. 带绦虫病. 见:斯崇文,田庚善主编. 现代传染病治疗学. 合肥:安徽科学技术出版社,1998:394~398
3. 刘影,沈一平,杨维平,等. 缩小膜壳绦虫病综合防治效果观察. 中国人兽共患病杂志,1999;15(2):100~101
4. 赵明辉,何振艳,刘德惠. 囊尾蚴病 4638例流行病学分析. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志,1997;15(6):418~419
5. 张永福,李洪伟,黄文成,等. 脑室囊尾蚴病的诊断与治疗. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志,1993;11(4):255~257
6. 徐凤全,李桂萍,赵中平,等. 脑囊尾蚴病人血清特异 IgG4 测定. 中国人兽共患病杂志,1999;15(1):50~51
7. 纪爱萍. 丙硫咪唑治疗脑囊尾蚴病的剂量与疗程探讨. 中国人兽共患病杂志,1997;13(5):79~80
8. 王小根. 囊尾蚴病. 见:王季午主编. 传染病学. 第三版. 上海:上海科学技术出版社,1998:827~832

第七章第十一节 棘球蚴病

1. 刘约翰. 包虫病. 见:王季午主编. 传染病学. 第三版,1998:832~840
2. 蒋次鹏. 96例肝泡型棘球蚴病的临床与病理学研究. 中国寄生虫病防治杂志, 1998;11(3):187~190
3. 马良,伊藤亮,刘约翰,等. 用免疫印迹法评价多房棘球18kDa与16kDa抗原诊断泡型棘球蚴病的价值. 中国寄生虫与寄生虫病杂志,1997;15(2):65~68
4. 邵英梅,温浩. 阿苯达唑脂质体治疗肝、腹部细胞棘球蚴病的动物实验研究. 中国寄生虫病防治杂志,1998;11(3):191~195
5. 蒋次鹏. 泡型棘球蚴病研究回顾. 中国寄生虫病防治杂志,1998;11(1):65~68
6. 朱启新. 125例肝包虫病的治疗. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志,1997;15(2):106
7. 王小根,刘约翰,余登高. 阿苯达唑连续治疗肝泡型棘球蚴病伴梗阻性黄疸的临床观察. 中华内科杂志,1996;35(4):261~264

第七章第十二节 蠕虫蚴移行症

1. 刘约翰. 蠕虫蚴移行症. 见:王季午主编. 传染病学. 第三版,上海:上海科学技术出版社,1998:846~849
2. 王光西,罗仲金,廖琳,等. 幼虫移行症. 犬弓首线虫幼虫在小鼠体内分布和组织反应. 中国人兽共患病杂志,1997;13(3):27~30
3. 潘长旺,邢文鸾,梁韶辉,等. 温州福寿螺体内首次发现广州管圆线虫幼虫. 中国寄生虫病防治杂志,1998;11(1):78
4. 罗仲金,田玉,罗春华,等. 犬弓首线虫孔穴沉淀试验:检测人体弓首线虫感染的一种简便特异方法. 中国人兽共患病杂志,1998;14(5):50~52

附录一 抗菌药物的临床应用

1. 戴自英,刘裕昆,汪复主编. 实用抗微生物药理学. 第二版,上海:上海科学技术出版社,1998
2. 翁心华,潘孝彰,王岱明主编. 现代感染病学. 上海:上海医科大学出版社,1997:167~254
3. 汪复. 抗微生物药的临床应用进展. 中华传染病杂志,1996;36~40

附录二至六

1. 田庚善,贾辅忠. 临床感染病学. 南京:江苏科学技术出版社,1998
2. 翁心华,潘孝彰,王岱明. 现代感染病学. 上海:上海医科大学出版社,1998
3. Fauci AS, Brannwald E, Isselbacher KJ, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th Ed, McGraw-Hill, 1998
4. CDC. Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR, 1999;48(RR-2):1~23
5. Hanna J, Ritchie S, Loewenthal M, et al. Japanese encephalitis acquired in Aus-

tralia. EID, 1995

6. CDC. Human rabies, Texas and New Jersey, 1997. MMWR, 1998; 47 (01): 1 ~ 5
7. CDC. human rabies prevention-United States, 1999 recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR, 1999; 48 (RR-1): 1 ~ 21
8. CDC. Measles eradication: Recommendation from a meeting cosponsored by World Health Organization, the Pan American Health Organization and CDC. MMWR, 1997; 46 (RR-11): 1 ~ 20

索引词

- EB病毒 49
阿苯达唑 234, 244, 248, 251, 253, 258, 262, 265, 267
阿米巴病肝脓肿 196, 198, 199, 200
艾滋病 88
巴西钩虫 266
白喉 161
白喉杆菌 162
白喉外毒素 162
白蛉 208, 209
百日咳 165
百日咳杆菌 165
败血症 111
班氏丝虫 235
斑丘疹 10
包虫病 259
爆发流行 8
暴发型肝炎 36
吡喹酮 223, 229, 232, 234, 255, 258, 269
变应性亚败血症 116
丙型肝炎病毒 20
并殖吸虫病 224
病毒性肝炎 16
病原体 1
病原携带状态 2
波状热 9
博氏包柔螺旋体 185
布氏杆菌 171
布氏杆菌病 171
长膜壳绦虫 253
肠阿米巴病 193
肠蛔虫病 246
肠炭疽 170
超声检查 13
成人腹泻轮状病毒 52
弛张热 9
出血疹 10
川崎病 53
传播途径 6
传染 1
传染病 1
传染性 1
传染性单核细胞增多症 49
传染源 6
窗口期 20
磁共振成像 13
促肝细胞生长因子 44
大流行 8
带虫免疫 202
带状疱疹 46
戴恩颗粒 17
胆道蛔虫病 247
登革热 56
地方性斑疹伤寒 106
地方性回归热 185
地松鼠肝炎病毒 17
调理素 4
丁型肝炎病毒 22
定植 2
毒力 3
毒血症状 10
杜氏利什曼原虫 208
短膜壳绦虫 253
顿挫型 9
多聚酶链反应 11
发疹 9
泛昔洛韦 43
放射免疫测定 12

非特异性免疫 3
 肺孢子虫肺炎 92
 肺弥漫性出血型钩体病 182
 肺炭疽 169
 风疹 55
 匍行疹 266
 复发 9
 副伤寒 141
 副粘液病毒 73
 肝豆状核变性 41
 肝肾综合征 34
 肝性脑病 34
 感染后免疫 8
 感染谱 2
 感染性疾病 1
 感染性休克 118
 刚地弓形虫 212
 庚型肝炎病毒 23
 弓首线虫病 267
 弓形虫病 212
 共生状态 1
 钩虫病 240
 钩端螺旋体病 180
 广州血管圆线虫病 267
 汉坦病毒 79
 赫克斯海默反应 184
 黑热病 208
 后遗症 9
 呼肠病毒科 52
 呼吸衰竭 63
 华支睾吸虫病 230
 化学预防 205
 黄病毒 21,56
 黄疸出血型钩体病 182
 恢复期 9
 回归热 185
 回归热包柔螺旋体 185
 蛔虫病 244
 蛔蚴性肺炎 246
 活体组织检查 13
 霍乱 153
 霍乱弧菌 153
 机会性感染 1
 稽留热 9
 极期 9
 急性出血性结膜炎 100
 急性肝炎 35
 急性期改变 5
 脊髓灰质炎病毒 95
 计算机断层扫描 13
 甲苯达唑 248,251,255,265
 甲氟喹 204
 甲硝唑 199
 间歇热 9
 姜片虫病 232
 焦痂 109
 巨细胞病毒 49
 卡氏肉瘤 91
 抗菌药物的应用 270
 抗微生物药 270
 抗原漂移 70
 抗原转换 70
 科普利克斑 77
 口服补液盐 159
 狂犬病 66
 狂犬病毒 66
 拉米夫定 43
 莱姆病 189
 类传染性单核细胞增多症 51
 利巴韦林(病毒唑) 42
 临床感染 2
 流行 8
 流行病学特征 8
 流行性斑疹伤寒 102
 流行性出血热 79
 流行性感冒 69
 流行性回归热 185
 吕弗勒综合征 246
 氯喹 204
 卵囊 200
 轮状病毒 52
 罗阿丝虫 239
 麻疹病毒 76
 麻疹粘膜斑 77

马鞍热 9
 马来丝虫 239
 曼氏裂头蚴病 268
 慢性肝炎 33
 玫瑰疹 136
 酶联免疫吸附试验 12
 美洲钩虫 241
 弥散性血管内凝血 5
 免疫发病机制 5
 免疫球蛋白 4
 莫氏立克次体 106
 内毒素 3
 内格里小体 67
 内脏利什曼病 208
 内脏蠕虫移行症 266
 内疹 10
 耐药性 272
 囊尾蚴病 255
 蛲虫病 249
 脑脊髓膜炎 127
 脑膜炎奈瑟菌 127
 牛肉绦虫 253
 疟疾 200
 泡型棘球蚴病 262
 疱疹或脓疱疹 47
 皮肤蠕虫移行症 266
 皮疹(外疹) 10
 蜱传回归热 185
 普氏立克次体 102
 前驱期 9
 潜伏期 8
 潜伏性感染 2
 侵袭力 3
 禽流感 72
 青蒿琥酯 204
 青蒿素 204
 犬钩虫 240
 人免疫缺陷病毒 88
 人兽共患病 6,174
 日本脑炎 61
 日本血吸虫 217
 日本血吸虫病 217
 溶菌酶 3
 溶血尿毒症综合征 53
 溶组织内阿米巴 193
 蠕虫移行症 265
 乳糜尿 237
 腮腺炎 73
 腮腺炎病毒 73
 噻嘧啶 248
 散发性发病 8
 伤寒 134
 肾综合征出血热 79
 虱传回归热 187
 十二指肠钩虫 240
 嗜肝病毒 17
 嗜异凝集试验 51
 输血传播病毒 24
 鼠疫 174
 鼠疫耶尔森菌 174
 水痘 46
 丝虫病 235
 斯氏并殖吸虫 224
 微小膜壳绦虫 253
 炭疽 168
 套式 RT-PCR 22
 特异性免疫 4
 体温上升期 9
 体温下降期 9
 体液免疫 4
 天然杀伤细胞 4
 土拨鼠肝炎病毒 17
 外毒素 3
 外耳病 182
 弯曲菌 159
 微丝蚴 235
 微小膜壳绦虫 253
 微循环障碍 119
 卫氏并殖吸虫 224
 戊型肝炎病毒 22
 细胞免疫 4
 细胞因子 4
 细菌性痢疾 146
 细菌性食物中毒 142

细粒棘球蚴病 259
 纤连蛋白 4
 显性感染 2
 象皮肿 237
 微小核糖核酸病毒 95
 猩红热 124
 旋毛虫病 251
 旋毛线虫 251
 血清Ⅲ型前胶原肽 40
 血清层粘蛋白 40
 鸭乙型肝炎病毒 17
 亚急性硬化性全脑炎 78
 亚临床感染 2
 恙虫病 107
 药代动力学 270
 药物不良反应 279
 乙型肝炎 e 抗体 20
 乙型肝炎 e 抗原 20
 乙型肝炎 X 抗原 17
 乙型肝炎表面抗体 18
 乙型肝炎病毒 17
 乙型肝炎核心抗体 20
 乙型肝炎核心抗原 20
 乙型脑炎病毒 61
 易感者 7
 隐孢子虫 205
 隐孢子虫病 205
 隐性感染 2
 印迹法 13
 淤胆型肝炎 33
 再燃 9
 症状明显期 9
 志贺菌属 146
 致病能力 3
 肿瘤坏死因子 5
 重叠感染 30
 重型肝炎 40
 重组白细胞干扰素 42
 猪蛔虫 245
 猪肉绦虫 253
 自然疫源地 7
 左旋咪唑 248