

借



卫生部“十一五”规划教材 全国高等医药教材建设研究会规划教材
全国高等学校医学研究生规划教材

传染病学

主 编 李兰娟

回顾·现状·展望



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

R51-48
28



卫生部“十一五”规划教材 全国高等医药教材建设研究会规划教材

全国高等学校医学研究生规划教材

传 染 病 学

主 编 李兰娟
副主编 王宇明 李 刚

编 者 (以姓氏笔画为序)

- | | |
|------------------|------------------|
| 万谟彬(第二军医大学长海医院) | 李用国(哈尔滨医科大学第一医院) |
| 王 凯(山东大学齐鲁医院) | 李兰娟(浙江大学医学院第一医院) |
| 王宇明(第三军医大学西南医院) | 张大志(重庆医科大学第二医院) |
| 王贵强(北京大学第一医院) | 张跃新(新疆医科大学第一医院) |
| 王慧芬(解放军第三〇二医院) | 赵龙凤(山西医科大学第一医院) |
| 乌 云(内蒙古医学院第一医院) | 黄祖瑚(南京医科大学第一医院) |
| 刘 沛(中国医科大学第一医院) | 龚作炯(武汉大学人民医院) |
| 阮 冰(浙江大学医学院第一医院) | 龚国忠(中南大学湘雅二医院) |
| 李 刚(中山大学第三医院) | 韩 涛(天津市第三中心医院) |
| 李 旭(安徽医科大学第一医院) | |

秘书

- 阮 冰(浙江大学医学院第一医院)
汤灵玲(浙江大学医学院第一医院)

图书在版编目 (CIP) 数据

传染病学/李兰娟主编. —北京: 人民卫生出版社,
2008.6
ISBN 978-7-117-10031-1

I. 传… II. 李… III. 传染病-研究生-教材
IV. R51

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 036297 号

本书本印次封底贴有防伪标。请注认识别。

传 染 病 学

主 编: 李兰娟
出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)
地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼
邮 编: 100078
网 址: <http://www.pmph.com>
E-mail: pmph@pmph.com
购书热线: 010-67605754 010-65264830
印 刷: 三河市富华印刷包装有限公司
经 销: 新华书店
开 本: 787×1092 1/16 印张: 22.75
字 数: 535 千字
版 次: 2008 年 6 月第 1 版 2008 年 6 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号: ISBN 978-7-117-10031-1/R·10032
定 价: 48.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

出版说明

目录

公共基础课系列

随着医学研究生培养规模的不断壮大,国内研究生培养硬件及软件水平的相对落后与培养高素质研究生之间的矛盾日益突出,如何解决这一矛盾成为我们国家医学研究生培养迫切需要解决的问题。

为了适应新时期国内研究生教育和教学的需要,全国高等医药教材建设研究会、卫生部教材办公室自2004年开始,针对各高校研究生院(处)、研究生导师、在校和毕业后研究生有计划、分期分批地进行了大量、大规模的调研和专家论证工作。在深入探讨“研究生规划教材在研究生培养过程中应该发挥的作用;研究生教材与五年制教材、八年制教材、专科医师培训教材、专著之间的区别与联系”的基础上,根据我国医学研究生教育的实际需要,率先组织策划了这套全国高等学校医学研究生规划教材。

在内容的组织上,该套教材突破传统应试教育教材系统全面的特点,紧扣研究生培养目标,着眼于学生进一步获取知识、挖掘知识和实践创新能力的培养。全套教材包括公共基础课和临床专业课两个系列:公共基础课系列主要围绕研究生科研过程中,从最初的科研设计到最终论文发表的各个环节可能遇到的实际问题展开。临床专业课系列以临床诊疗的回顾·现状·展望为线索,通过对具有转折点意义的诊疗理论、技术或方法探索过程的回顾,目前诊疗中的困惑、局限与不足以及诊疗实践中应注意问题等现状的分析,以及所在学科领域研究热点及发展趋势的展望来探讨新的解决问题的切入点,启发和培养临床创新思维。

该套教材的临床专业课系列主要适用于临床型的硕士生、博士生及相应的临床工作者;公共基础课系列适用于医药卫生各专业的硕士生、博士生及相应的医药卫生工作者。

主编

学习指导

学习指导

主编

主编

主编

主编

主编

主编

主编

主编

主编

教材目录

即将出版

一、公共基础课系列

医学科研课题的设计与申报	主编 龚非力 李卓娅	中英文医学科研论文的撰写与投稿	主编 张学军
医学信息搜集的途径与方法	主编 聂绍平	医学免疫学实验技术	主编 柳忠辉
医学实验技术的原理与选择	主编 李幼平	组织化学与免疫组织化学	主编 李和 周莉
医学实验动物学	主编 秦川	断层解剖学	主编 刘树伟
人类疾病动物模型	主编 施新猷 苏卫	医学免疫学	主编 曹雪涛
统计分析在医学课题中的应用	主编 蒋知俭	实验室生物安全	主编 叶冬青

二、临床专业课系列

呼吸内科学	主编 钟南山 王辰	泌尿外科学	主编 杨勇 李虹
心血管内科学	主编 胡大一 马长生	妇产科学	主编 曹泽毅
消化内科学	主编 胡品津 刘新光	儿科学	主编 桂永浩 申昆玲
肾内科学	主编 湛贻璞	神经内科学	主编 刘鸣 谢鹏
血液内科学	主编 周晋 黄河	精神病学	主编 江开达
内分泌内科学	主编 陆召麟 宁光	眼科学	主编 崔浩 王宁利
风湿内科学	主编 陈顺乐 邹和健	耳鼻咽喉头颈外科学	主编 孔维佳
普通外科学	主编 赵玉佩 姜洪池	传染病学	主编 李兰娟
骨科学	主编 田伟 陈安民	急诊医学	主编 黄子通
胸心外科学	主编 胡盛寿	老年医学	主编 张建 范利
神经外科学	主编 王忠诚		
血管淋巴外科学	主编 汪忠镐		

前言

受全国高等医药教材建设研究会、卫生部教材办公室的委托,我们组织编写了研究生规划教材《传染病学》。本教材属于我国医学教育史上第一套研究生规划教材之一,其问世有如下必然性。一方面,目前我国医学研究生教育有了很大发展,研究生招生人数及相应的师资力量逐年递增,许多研究型大学每年招收的医学研究生已在 500 人以上,需要有统一的规划教材作支撑,以保证我国不同地理区域特别是一些基础相对薄弱院校的教学质量;另一方面,近年国际医学研究生教育有了很大变化,已把自主创新人才作为其培养目标,不再是给研究生提供百科全书般的知识,而是培养他们批判性思考、正确推理和解决问题的能力,以及获取新知识、跟上时代变化的能力。目前国际上广为推崇的临床医学教学法“以问题为中心的学习法(problem-based learning, PBL)”很值得我国研究生教学借鉴,因为研究生已经完成本科阶段的学习,有比较系统、全面的三基(基本理论、基本知识、基本技能)基础,很适合开展 PBL 教学,可望通过相应的规划教材,加快我国医学研究生教育的国际化进程。

本教材的编写主要围绕:①回顾:主要涉及对一些发病机制的认识过程,以及诊疗方案的发展过程(比如有些原来认为正确,后来经过进一步研究发现是错误的);②现状:重在最新诊治指南的解读,目前诊断中的困惑,现有治疗手段的局限与不足;③展望:对该领域的研究热点及发展趋势进行分析评论,指出存在的问题及解决方法。为此,本教材的内容设置不再像传统本科生教材或学术专著那样,追求系统性、完整性、全面性,而是根据热点分层设题,有点有面,围绕常见的临床问题,通过描述各种诊疗方法的历史沿革,着重对这些发展沿革进行“点评”并“揭示”其启发意义,以启发研究生的科研思维,指导研究生的临床实践。因此,其写作风格是以事实为依据的启发式说理(述评),而不是简单的文献综述(主要告诉学生目前又有了哪些新进展)。在写作手法上,本教材根据具体情况,尝试问题式、案例式,甚至演义手法,以增加教材的趣味性和可读性,并强调循证医学的应用,注重间接资料的提供,介绍著名学者、研究单位、期刊专著、相关网站等,一来激发读者的学习兴趣,培养其自主学习的能力;二来着眼于培养研究生进一步获取知识、挖掘知识的能力与技巧。

本教材的内容编排:第一章为绪论,分析传染病的过去、现状与未来,包括人类与传染病斗争的历史回顾、我国传染病流行现状、当今人类面临的传染病主要威胁、我国传染病的未来流行态势以及我国传染病防治战略思考;第二章为病毒性感染,首先阐述病毒性疾病的诊断新技术及其发展、抗病毒治疗研究新进展,然后有重点的述评目前一些主要的病毒性传染病,包括乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎、戊型病毒性肝炎、艾滋病、流行性感冒、人感染高致病性禽流感、病毒性脑炎、病毒性出血热、传染性非典型肺炎、小儿出疹性传染病、狂犬病等;第三章为细菌性感染,首先阐述细菌耐药机制研究概况、合理应用抗菌药物存在的问题与挑战,进而重点述评目前一些主要的细菌性传染病,包括耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌感染、猪链球菌感染、沙门菌感染、霍乱、鼠疫、结核病、感染性休克等,并专题介绍感染微生态

概念的形成与发展;第四章为常见寄生虫病,涉及疟疾、日本血吸虫病以及食源性寄生虫病中的一些研究热点;第五章为感染性疾病其他相关问题,包括医院感染、感染性腹泻、器官移植后感染、朊粒、深部真菌病及抗真菌药物、生物恐怖及其对策等内容,并探索感染性发热的临床诊断思维以及寻找未明病原体的策略,同时介绍感染性疾病相关信息查询技巧。全书内容翔实、新颖,突破传统教科书编写过程中要求的规避有争议学术内容的旧框架,突出传染病学领域的新进展、新观点、新成就,注重近年来传染病疾病谱的变化,有选择地展示若干可能影响传染病学发展的争议性问题,并提出见解和展望,以开拓读者学术视野,培养与时俱进的创新思维和科研意识。

本教材的写作风格及内容编排充分体现了当代社会医学模式的转变,体现了系统整合和整体优化这个原则,体现了生命科学信息化、网络化的特点。编写者期望其能在研究生科研能力(科研思维、方法)和临床能力(临床思维、技能)的培养过程中,起到手电筒、探照灯、导航系统的作用,能为研究生的自主创新提供探索、挖掘新知识的工具与技能。

本教材定位于医学精英教育,主要面向临床医学、基础医学、预防医学、药学、护理学等专业的科研型和临床型硕士生、博士生,亦可作为本科生扩充视野的主要参考书,并可作为传染病及感染病、卫生防疫、医学检验及其他医药工作者从事临床、教学及科研工作的常备读物。

本教材由浙江大学、第三军医大学、中山大学、北京大学、解放军第三〇二医院、天津第三中心医院、山西医科大学、内蒙古医学院、中国医科大学、南京医科大学、第二军医大学、安徽医科大学、山东大学、武汉大学、中南大学、重庆医科大学、新疆医科大学、哈尔滨医科大学共18家单位的19位教授(绝大多数是博士生导师)共同编写,也凝聚着卫生部教材办公室工作人员的辛勤汗水。由于编写人员水平所限,加上时间仓促,错漏在所难免,恳请读者指出,以便再版时修正。本教材承载着各高等医药院校深厚的期望和寄托,肩负着我国医学研究生教育改革的使命与重任,需要大家的精心呵护和关爱,共同培养和扶植这个可爱的“新生儿”,使其健康茁壮地成长。

李兰娟

2008年5月

目 录

第一章 传染病的过去、现状与未来	1
第一节 人类与传染病斗争的历史回顾	1
一、人类与传染病斗争的重要历史事件有哪些.....	1
二、人类与传染病斗争过程中取得了哪些重要战果.....	1
三、人类与传染病顽强斗争并取得胜利的经典范例与启示.....	3
四、人类与传染病斗争的经验教训与思考.....	5
第二节 我国传染病流行现状	7
一、我国传染病流行概况.....	7
二、我国重点传染病流行态势及特点分析.....	9
第三节 当今人类面临的传染病主要威胁	13
一、新发传染病.....	13
二、再现传染病.....	20
三、生物恐怖相关的传染病.....	21
第四节 我国传染病的未来流行态势	22
一、传染病的防控工作所面临的挑战.....	22
二、我国传染病未来流行态势分析.....	23
第五节 我国传染病防治策略思考	24
一、需要重新审视传染病的危害性.....	25
二、未来我国传染病防治策略.....	25
第二章 病毒性感染	28
第一节 病毒性疾病的诊断新技术及其发展	28
一、病毒性疾病诊断技术的发展史.....	28
二、病毒性疾病诊断技术的现状.....	29
三、对病毒性疾病诊断新技术的若干思考.....	33
四、病毒性疾病诊断新技术的发展趋势.....	35
第二节 抗病毒治疗研究新进展	37
一、抗病毒药物研发的历史.....	37
二、从病毒复制特点看抗病毒治疗药物的开发.....	38
三、从病毒致病特点看抗病毒治疗药物的开发.....	39
四、抗病毒药物的分类和特点.....	39
五、治疗艾滋病的抗病毒药物(抗逆转录病毒药物).....	40

六、治疗 HBV 感染的抗病毒药物	41
七、抗病毒药物面临的问题和展望	49
第三节 乙型病毒性肝炎	50
一、慢性乙型肝炎的发病机制与临床的关系	50
二、《慢性乙型肝炎防治指南》的认识与思考	53
三、慢性乙型肝炎抗病毒治疗的疗效评价指标及其争议	61
四、重型乙型肝炎/肝衰竭的定义及分型诊断中的争议	65
五、重型乙型肝炎发病机制研究史及展望	72
六、重型乙型肝炎治疗研究中的热点问题	79
第四节 丙型病毒性肝炎	93
一、从丙型肝炎病毒的发现看近年病原学研究模式的变迁	93
二、丙型肝炎防治策略与思考	97
第五节 戊型病毒性肝炎	100
一、戊型肝炎的发现简史及启示	100
二、戊型肝炎现有血清学诊断中存在的争议	102
三、戊型肝炎疫苗研制现状	103
四、戊型肝炎的其他研究热点及其展望	104
第六节 艾滋病	107
一、艾滋病的发现与启示	107
二、艾滋病发病机制研究的思考	109
三、高效抗逆转录病毒治疗(HAART)对艾滋病治疗的价值与思考	114
四、我国艾滋病防治工作的回顾与展望	118
五、艾滋病疫苗研制与动物模型的问题与展望	120
第七节 流行性感冒	122
一、流感病毒的生物学特性及其流行特点	122
二、阻止流感不断流行的困难与出路	126
第八节 人感染高致病性禽流感	127
一、禽流感病毒跨越物种侵袭人类引发的思考	127
二、人类即将面临人禽流感暴发流行吗	128
三、禽流感病毒病原学特征	129
四、呈现多样性的人禽流感临床特征	130
五、人禽流感临床表现的多样性给临床诊断带来的困难	131
六、目前的治疗和存在问题	132
七、预防	133
第九节 病毒性脑炎	134
一、病毒性脑炎病原体的发现及变迁	134
二、病毒性脑炎的流行及诊治现状	135

208	三、新的挑战与对策	143
210	第十节 病毒性出血热	145
209	一、肾综合征出血热发病机制研究进展	145
209	二、肾综合征出血热病理生理机制及其临床意义	147
210	三、肾综合征出血热治疗原则及必须注意的问题	148
211	四、登革出血热	151
211	第十一节 传染性非典型肺炎	153
212	一、传染性非典型肺炎暴发流行的思考与启示	153
212	二、传染性非典型肺炎病原体的发现及其思考	155
212	二、传染性非典型肺炎临床诊断标准(试行)解读	156
211	第十二节 小儿出疹性传染病	157
220	一、麻疹——公共卫生领域又一重大挑战	157
223	二、风疹	160
224	三、水痘	161
224	四、猩红热——关键注意并发症	162
225	五、新的挑战与展望	163
226	第十三节 狂犬病	164
226	一、狂犬病的历史回顾	164
226	二、狂犬病的流行现状不容乐观	165
226	三、狂犬病诊断中应注意的问题	166
226	四、我国狂犬病流行的应对措施与思考	167
226	五、狂犬病免疫制剂的研究及其近况	167
226	六、狂犬病预防及我国疫苗存在的问题及其对策	170
	第三章 细菌性感染	177
226	第一节 细菌耐药机制研究概况	177
228	一、抗菌药物耐药的历史回顾与现状	177
229	二、细菌耐药机制研究进展	182
229	三、未来的展望	192
229	第二节 合理应用抗菌药物存在的问题与挑战	194
229	一、我国抗菌药物使用存在的问题与面临的挑战	194
229	二、合理应用抗菌药物的历史回顾与现状	194
229	三、合理应用抗菌药物的重要参数	196
229	四、防耐药突变和选择性扩增理论	198
229	五、序贯抗菌疗法	200
229	六、未来的展望	201
229	第三节 耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌的研究进展与展望	202
229	一、耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌的历史回顾与启示	203

141	二、耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌感染的流行趋势	203
141	三、耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌的诊断要点	204
141	四、治疗现状	205
141	五、对糖肽类抗生素耐药 MRSA 的对策	206
141	六、展望	210
121	第四节 加深对猪链球菌感染的认识	211
121	一、猪链球菌感染的流行简史及启示	211
121	二、猪链球菌感染及防治	212
121	第五节 沙门菌感染	215
121	一、沙门菌及沙门菌感染的历史回顾及启示	215
121	二、沙门菌感染的诊断及其存在的问题	216
121	三、沙门菌感染临床治疗中所面临的问题	220
121	四、未来防治沙门菌感染研究工作的热点	223
121	第六节 霍乱	224
121	一、霍乱流行史及其启示	224
121	二、O ₁₃₉ 霍乱的临床特征及诊断	225
121	三、治疗过程中应该注意的问题	226
121	第七节 鼠疫	229
121	一、鼠疫——人类历史的灾难	229
121	二、为何鼠疫难以消灭	230
121	三、鼠疫患者诊断需注意的几个问题	231
121	四、鼠疫治疗工作的历史回忆	233
121	五、未来工作的展望——鼠疫防治的长期性,历史的灾难不可再重演	233
121	第八节 结核病	233
121	一、结核病的历史	234
121	二、我国结核病流行现状以及耐药菌引发的思考	237
121	三、结核病防治的现状和面临的难题	239
121	四、展望	242
121	第九节 感染性休克	242
121	一、感染性休克认识的回顾——微循环障碍理论的建立	243
121	二、感染性休克发生的分子机制是什么呢	243
121	三、感染性休克的治疗	245
121	四、感染性休克未来研究展望	248
121	第十节 感染微生物生态学的形成和发展	248
121	一、微生物生态学发展的几个阶段	249
121	二、感染微生物生态学原理	251
121	三、感染微生物生态学防治	252

四、感染微生态学中的若干问题	254
五、感染微生态学发展展望	255
第四章 常见寄生虫病	260
第一节 对疟疾再燃和复发的认识	260
一、疟疾的历史回顾与启示	260
二、疟疾实验诊断方法的应用情况	261
三、疟疾疫苗研究的现状和挑战	262
第二节 日本血吸虫病的研究热点	263
一、我国血吸虫病的流行及治疗的回顾	264
二、血吸虫病引起肝纤维化机制的研究进展	264
三、血吸虫病的预防:从控制生态环境到血吸虫疫苗	267
四、血吸虫病研究的展望	270
第三节 重视食源性寄生虫病研究	270
一、食源性寄生虫病的流行现状	271
二、食源性寄生虫病的诊断	272
三、食源性寄生虫病的病原治疗	273
四、食源性寄生虫病存在的问题及控制策略	274
第五章 感染性疾病其他相关问题	277
第一节 医院感染常见病原体及其变迁与思考	277
一、医院感染	277
二、医院感染常见病原体及其变迁趋势	279
三、医院感染病原体变迁趋势的思考	288
第二节 感染性腹泻	291
一、感染性腹泻的历史及病原体的变迁	291
二、感染性腹泻流行现状	294
三、病原微生物不同的致病机制导致其临床表现上的差异	295
四、感染性腹泻诊治和预防	297
五、感染性腹泻的展望	300
第三节 器官移植后感染的防治进展	301
一、移植后感染的常见病原微生物	301
二、发生移植后感染的时间规律	302
三、移植后感染的早期诊断	303
四、通过微生态调节防治移植后感染的思考	303
五、通过免疫重建防治移植后感染	304
第四节 朊粒的发现对人类医学研究的影响	304
一、朊粒的发现	305

二、朊粒的研究现状	306
三、朊粒的发现对人类医学研究的影响及展望	309
第五节 深部真菌病诊断中的困难及抗真菌药物的发展	310
一、深部真菌感染的诊断难度很大	310
二、深部真菌感染的治疗	313
三、展望	316
第六节 生物恐怖及其防治对策	317
一、生物恐怖的历史回顾与启示	317
二、生物武器往往是一些特定的病原体	318
三、对生物恐怖流行病学特征的认识及思考	321
四、防治策略方面的启示	322
五、结语	323
第七节 感染性发热的临床诊治思维	324
一、感染性发热是临床上最为常见的不明原因发热	324
二、感染性发热的临床诊断流程	328
三、感染性发热易于误诊的原因分析	331
第八节 寻找未明病原体的策略	332
一、感染性疾病病因学的发展	332
二、寻找未明病原体的步骤与方法	333
三、未明病原体的诊断技术和程序	335
四、结语	336
第九节 感染性疾病相关信息查询技巧	337
一、搜索引擎	337
二、医学数据库	341
三、医学信息下载技巧	341
四、常用医学网址	342
五、结语	347

第一章 传染病的过去、现状与未来

第一节 人类与传染病斗争的历史回顾

传染病是指能在正常人群中引起流行的感染性疾病,由各种致病性的病原生物(病原体)所引起。对人类有致病性的病原生物约在 500 种以上,包括微生物,如病毒、衣原体、支原体、立克次体、螺旋体、细菌、真菌,以及寄生虫,如原虫、蠕虫等。因此,传染病学实际上是研究致病性微生物和寄生虫引起人类疾病的科学。

一、人类与传染病斗争的重要历史事件有哪些

在漫长的历史长河中,传染病曾给人类带来巨大的灾难。天花是一种古老的烈性传染病,可能最初起源于 3000 年前的古印度或埃及,公元 4 世纪后向外传播。6 世纪,天花在中东地区开始第一次大流行,有的国家死亡人数达 10%~15%。15 世纪,欧洲大陆开始流行天花,以致每 5 个人中就有 1 个因得病而留下痘斑麻点,甚至法、英、德、俄国的一些皇帝也难逃厄运。到了 18 世纪,全欧死于天花的总人数高达 1.5 亿。16 世纪初,天花随着西班牙殖民者登陆美洲而扩散开来。1518 年,天花传入墨西哥和南美洲,继而传到北美洲,致使这片“未被污染的沃土”上的居民,对天花病毒完全没有免疫力,无数民众被夺去了生命。1346 年,鼠疫在欧洲蔓延达 8 年,使 2 000 多万人死于非命,接近当时欧洲人口的 1/3,使人类深刻认识到传染病流行的危害性。1817 年,霍乱发生世界性大流行,迄今已有七次,1961 年以来的第七次世界性大流行由霍乱弧菌的埃尔托生物型引起,1992 年则在印度、孟加拉国出现非 O₁ 群霍乱弧菌的新血清型——O₁₃₉ 型的暴发流行,已波及亚、欧、美洲大陆,有形成第八次世界性大流行的态势。1918~1919 年间,西班牙流感(H1N1 型)波及全球,引起 2 500 万人死亡,随后又于 1957 年出现亚洲流感(H2N2 型),1968 年出现香港流感(H3N2 型),均波及多个国家和地区,1997 年,首次发现禽流感病毒 H5N1 型感染人类,感染者病情危重,病死率高,称为人感染高致病性禽流感。1981 年,第一例艾滋病病例在美国发现,迄今已出现在 200 多个国家和地区,死亡 2 000 余万人。2002 年冬至 2003 年春夏,传染性非典型肺炎暴发流行,短短数月波及 30 多个国家和地区,共报告 8 437 例,死亡 813 例,对世界各国政治、经济及社会生活带来极大的冲击。

二、人类与传染病斗争过程中取得了哪些重要战果

人类虽然经历了无数次劫难,也在与传染病进行长期艰苦的斗争中,取得了巨大成绩。1683 年,虎克(Hoek)采用自制的显微镜,从牙垢中观察到细小的生命——细菌。1876 年,科赫(Koch)证明了疾病的细菌学理论,发现炭疽由细菌引起,随后相继鉴定了结核杆菌(1882 年)及霍乱弧菌(1883 年),并于 1890 年提出了著名的感染病因三段论,即:①每例病人均发现有病原体;②该病原体不可能成为与另一疾病相关的微生物;③从人体分离并在体

外培养的病原体可感染新宿主并导致发病。后又补充,④从第二代宿主中可分离到该微生物。这一假说成为感染病的病原学研究程序,沿用至今。1880年,拉韦朗(Laveran)在疟疾病人红细胞中发现疟原虫,并证实其在宿主体内复制。1892年,俄国学者伊凡诺夫斯基(Ivanovski)首次发现能通过滤菌器的微小感染因子。1898年,荷兰学者贝耶林克(Beijerinck)提取出这种能通过滤菌器的病原,并将其命名为病毒(virus)。这是第一个被证实的植物病毒。同年,德国学者莱夫勒(Loeffler)和弗罗施(Frosch)发现第一种人畜共患的传染病——口蹄疫(foot and mouth disease)病毒。19世纪的这些发现,为20世纪对病毒的进一步研究以及病毒学的建立奠定了基础。此后不久,人们通过过滤性试验,相继发现了引起流感、骨髓灰质炎、流行性乙型脑炎、狂犬病等疾病的近百种病毒。

在传染病防治方面,我国明代(公元16世纪前后)已用种痘方法预防天花,种痘法于17世纪传入欧洲。1796年,琴纳(Jenner)发明牛痘苗用来预防天花,1880年,巴斯特(Pasteur)发展了病原体减毒方法,分别研制出炭疽疫苗(1881)和狂犬病疫苗(1885)。1890年,培林(Behring)和北里(Kitasato)成功研制出白喉抗毒血清,率先开展了传染病的免疫治疗研究。1874年,罗伯茨(Roberts)首次报道真菌的生长常常抑制细菌的生长。这一观察还专门谈到一种青霉菌对细菌生长的影响,并且预示了50年后弗莱明(Fleming)的工作。可是它没有引起人们的注意,直到20世纪70年代才被医史学者所发现。

弗莱明发现青霉素是医学研究中偶然性作用的经典事例。在研究葡萄球菌的菌落形态时,他的实验平板中偶然污染了青霉菌的一个菌落。他用放大镜检查了这个平板,发现青霉菌落周围的葡萄球菌菌落被明显溶解。许多细菌学家可能会不加考虑地将污染平板扔掉,但弗莱明认为,这是微生物颌颌现象的一个有趣的例子,并进一步研究了这一现象。他有意识地在葡萄球菌培养物平板和其他微生物平板上点种和划线接种了青霉菌,证实其对葡萄球菌和许多其他细菌均有裂解作用。弗莱明开始研究青霉菌培养物的无细胞提取物,发现它们有显著的抗细菌作用。他试着用培养物的滤液局部治疗伤口感染,取得了成功。1929年,弗莱明将真菌培养物滤液中所含有的抗细菌物质命名为青霉素。

20世纪40年代,抗生素的历史翻越到新的划时代的一页。1941年,青霉素开始应用于临床,从此进入了抗生素治疗时代。1942年,瓦克斯曼(Waksman)给抗生素下了一个明确的定义:抗生素是微生物在代谢中产生的,具有抑制他种微生物生长和活动甚至杀灭他种微生物的化学物质。1944年,他发现了一种由土壤微生物灰色链霉菌产生的新抗生素——链霉素。链霉素发现的更重要的意义是它改变了结核病的预后。它宣告了无特殊治疗只能靠卧床静养和一般支持治疗的结核病治疗时代的结束。

瓦克斯曼的成就引起人们在世界范围内寻找土壤微生物所产生的其他抗生素,于是开始了大规模筛选抗生素的时代。在短短的一二十年间,相继发现了金霉素(1947)、氯霉素(1948)、土霉素(1950)、红霉素(1952)、卡那霉素(1958)等。这些抗生素的问世,使当时的细菌性疾病与立克次体病得以成功的治疗,使人的寿命显著延长。

20世纪60年代以后,半合成抗生素开始出现。1958年,谢汉(Sheehan)合成了6-氨基青霉烷酸,开辟了生产半合成青霉素的道路。在此后的几年中,人们生产和开发出了整整一个家族并可按常规方法制造的半合成青霉素,如甲氧西林、氨苄西林等。1961年,亚伯拉罕(Abraham)从头孢霉菌代谢产物中发现了头孢菌素C。由于合成化学的进展和技术难关的

攻克,将头孢菌素 C 水解,加上不同侧链后,成功地合成许多高活力的半合成头孢菌素。经过一二十年的发展,头孢菌素一代、二代、三代出现,如今,以青霉素、头孢菌素为主体的 β 内酰胺类抗生素已成为最重要的化学治疗剂。

抗生素的广泛运用在临床上引起了一些问题,如细菌耐药性逐年增加,致使一些抗生素疗效降低,一些不致病的细菌成为条件致病菌。为解决这些问题,近年来,除继续致力于筛选对耐药菌有效,具有新抗微生物谱、新作用机制或新作用靶位的抗生素之外,开始寻找提高抗生素效能、增强宿主防御机能的“抗菌”物质。例如 β 内酰胺增强剂(MC-270252)、药物渗透促进剂(磷霉素)、抗生素钝化酶抑制剂(棒酸)、药物排出阻滞剂(verapamil)、细菌生物被膜形成抑制剂等。

20 世纪 50 年代,多烯大环内酯类抗真菌抗生素制霉菌素(1950 年)开始应用于真菌感染的临床治疗。1960 年两性霉素 B 被用于临床,立即成为抗真菌抗生素中的主力。20 世纪 90 年代,两性霉素 B 脂质体、两性霉素 B 脂质体复合物(ABLC)和两性霉素 B 胶体分散剂(ABCD)的出现,进一步减少了其肾毒性和其他毒性(如发热、寒战、恶心等)。此后 10 余年间,氟康唑(1990)、伏立康唑(2002)、伊曲康唑(2003)等唑类抗真菌药,特比萘芬(1995)等烯丙胺类抗真菌药,卡泊芬净(2001)、米卡芬净(2002)等棘白霉素类抗真菌药相继出现,为临床抗真菌治疗提供了更多、更有效的选择。

在抗菌药物大量出现的同时,抗病毒药物也得到开发。干扰素和核苷(酸)类药物新品种的不断出现,已成为目前病毒病的有效治疗手段。正是由于免疫预防及卫生知识的推广普及、抗菌药物的临床应用、物质生活和卫生条件的不断改善,一些危害人类健康的传染病得到控制,如天花已于 20 世纪 70 年代从全球根除,脊髓灰质炎目前也已基本消灭。

三、人类与传染病顽强斗争并取得胜利的经典范例与启示

(一) 接种牛痘预防天花

天花是一种由天花病毒引起的烈性传染病。正常人一旦接触患者,几乎无不遭受感染,即使侥幸不死,也免不了在脸上长满麻点。在人类历史上,多次记录过天花大规模流行的悲惨情景。公元 846 年,在入侵法国的诺曼人中突然暴发天花,诺曼人惊恐万分,杀掉了所有的病人及其看护者。1555 年,墨西哥天花大流行,全国 1 500 万人口中,死了 200 万人。16~18 世纪天花多次流行,平均每年死亡人数欧洲为 50 万人,亚洲达 80 万人。有人估计,18 世纪内有 1.5 亿人死于天花。

公元 1796 年,是人类医学史上一个非常值得纪念的日子,在这一年的 5 月 17 日,人类成功进行了一项具有划时代意义的医学试验——天花疫苗接种。这项试验的成功,标志着困扰人类一千余年、曾夺走无数生命的病魔、被医学史家们称为“死神的帮凶”的天花,从此被人类制伏。主持这项试验的人就是英国著名医生琴纳(Jenner)。

1749 年 5 月 17 日,琴纳出生在英国格洛斯特郡伯克利牧区的一个牧师家庭,13 岁起即跟随一位外科医生学医,8 年后又从师于当时最著名的医学家亨特。亨特精湛的医术特别是勇于献身的科学精神给了琴纳莫大的影响,使他毕生为人类健康服务。随后他回故乡当了一名乡村医生。18 世纪的欧洲到处蔓延着天花,所造成的不幸令人惨不忍睹。面对这残酷的现实,琴纳怀着一种强烈的责任感和浓厚的兴趣,迫切希望自己能为防治天花作出贡

献。就在他感到举步维艰的时候，一次门诊中的意外发现使他迈出了这艰难而又关键的第一步。

有一天，一位少女来到琴纳的诊所。琴纳根据少女的症状，诊断她患的是天花，然而却遭到少女反驳：“我不是得了天花。我是一名奶牛场女工，在挤牛奶时，我的手指被装牛奶的铁桶擦破了，第二天，擦破的手指又接触到奶牛常患的痘疮上，第三天，我手指上就生出了几颗小痘疮。这肯定不是天花，几十年来，我们奶牛场没有一个挤奶女工得过天花，只是差不多都生过这种小痘疮。”听了少女的话，琴纳仿佛意识到了什么，然而又有点半信半疑。一个星期后，少女未再来复诊，琴纳就带着疑问来到奶牛场，只见那位少女正和其他挤奶女工谈笑风生，手上痘疮全好了。这次门诊的意外发现，点燃了琴纳灵感的火花：挤奶女工为什么能够幸免于天花之难？是不是因为她们染上了牛痘呢？牛痘与天花之间是否存在某种内在联系呢？一连串的问号，无休止的思索，琴纳决定就从对牛痘的研究开始。

在此后近 20 年时间里，琴纳经常来到奶牛场，细心观察奶牛如何生痘疮，牛痘怎样感染给人，人感染了牛痘后又出现哪些症状。琴纳详细记载了观察结果，进而进行动物试验，先给动物接种牛痘，然后再接种天花，结果显示，凡是接种过牛痘的动物都能抵御天花的感染。动物试验成功了！但琴纳并不满足于已经取得的成功，他开始思索：能不能给人也接种牛痘呢？如果可行，人类就可找到预防天花的“秘方”了。当他说出自己的想法时，亲友们都奉劝他不要去冒这个风险，还是继续安稳行医。然而，琴纳是一个为了事业而奋不顾身的人，他下决心要做人体试验。

1796 年 5 月 17 日，琴纳选择在自己 47 岁生日这一天，作为给人类接种牛痘的试验日，被试验的对象是一位活泼可爱的 8 岁男孩。琴纳将男孩手臂上的皮肤划开，然后将一位挤奶女工痘疮里的淡黄色浆液涂抹在男孩的伤口上，在场的人们都深深地为他捏了一把汗。然而，琴纳却从容镇定，他相信自己的试验会取得满意的结果。一个星期后，男孩安然无恙，人接种牛痘的试验成功了。但是，接种了牛痘的人是否就肯定不患天花呢？一个更为严峻的考验摆在琴纳的面前。经过周密的准备，他又给接种过牛痘的男孩再接种了天花。人们格外紧张，为琴纳的大胆悬着一颗心，琴纳自己也度日如年，急切地等待着试验的结果。半个月过去了，被接种天花的男孩依然无恙。琴纳终于用事实向世界宣告，人类历史上第一次接种牛痘预防天花的试验成功了，被称为“死神的帮凶”的天花从此被人类征服。1979 年 10 月 26 日，世界卫生组织在内罗毕宣布，全世界已经消灭了天花。这也是到目前为止，在世界范围内被人类消灭的第一个传染病。

类人(二)“斯诺调查”确认霍乱的流行来自水源污染

19 世纪初，霍乱从印度恒河三角洲传播到亚洲和欧洲。1831 年，霍乱传到英国，在一年多的时间里，使 2 万多英国人死亡。当时，18 岁的斯诺正在纽卡斯尔做实习医师，亲眼目睹了许多霍乱死者无助的表情。1848 年，斯诺成为伦敦一家诊所的开业医生，通过详细的调查，他认为霍乱可能是通过脏水中的“毒物”传播，并将调查结果写入了第二年出版的《论霍乱的传播模式》的小册子。1854 年，霍乱又一次侵袭伦敦。这年 8 月 30 日，有个街区暴发霍乱，几天之内就有数十人死亡。斯诺开始调查霍乱流行的原因，发现该街区布罗德街口的一眼水井中的水质有些混浊，但在显微镜下检查并未发现微生物。随后，斯诺通过政府有关部门搜集到霍乱死者的资料，对死者的住址逐一在地图上进行标注。结果发现，越靠近布罗