

实用临床 感染性疾病学

(上)

侯新生等◎主编

实用临床感染性疾病学

(上)

侯新生等◎主编

图书在版编目（CIP）数据

实用临床感染性疾病学/ 侯新生，董加秀，杨变转
主编. -- 长春：吉林科学技术出版社，2016.8
ISBN 978-7-5578-1219-5

I. ①实… II. ①侯…②董…③杨…III. ①感染—
疾病—防治IV. ①R4

中国版本图书馆CIP数据核字(2016) 第203113号

实用临床感染性疾病学

SHIYONG LINCHUANG GANRANXING JIBING XUE

主 编	侯新生 董加秀 杨变转 赵鹏伟 张 伟 隋 杰
出 版 人	李 梁
责任编辑	孟 波
封面设计	长春创意广告图文制作有限责任公司
制 版	长春创意广告图文制作有限责任公司
开 本	787mm×1092mm 1/16
字 数	780千字
印 张	39.5
版 次	2016年8月第1版
印 次	2017年6月第1版第2次印刷

出 版	吉林科学技术出版社
发 行	吉林科学技术出版社
地 址	长春市人民大街4646号
邮 编	130021
发行部电话/传真	0431-85635177 85651759 85651628 85652585 85635176
储运部电话	0431-86059116
编辑部电话	0431-86037565
网 址	www.jlstp.net
印 刷	虎彩印艺股份有限公司

书 号 ISBN 978-7-5578-1219-5
定 价 155.00元

如有印装质量问题 可寄出版社调换
因本书作者较多，联系未果，如作者看到此声明，请尽快来电或来函与编辑部联系，以便商洽相应稿酬支付事宜。
版权所有 翻印必究 举报电话：0431-86037565

前 言

传染病最大的特点是可以在人群中传播与流行。古代曾因传染病的流行威胁到人类的生存，随着时代的变迁，新的传染病不断爆发和流行严重威胁人类的健康和生命，给社会造成巨大的危害，所以现代医学的发展正是以研究传染病为起点，广泛开展防治传染病的社会实践，使传染病得到有效的控制，健全控制传染病流行的较完整的防治体系，是目前重要的手段。

自青霉素的问世有效治疗肺炎以来，人们总是期待着不断开发的抗生素能清楚众多病原菌，提高治愈率。但是，随着抗生素的广泛应用，病原菌耐药变异快速增多，细菌耐药成为当今抗感染治疗中最为严峻的问题。

感染性疾病谱正在经历种种变迁；新发传染病不断涌现，一些以往已控制流行的传染病又再度猖獗；一些感染性疾病的常见病原体 and 临床过程正在发生明显变化。

这样的启示告诉我们：感染性疾病的防治将是一项长期而艰巨的任务，这就要求我们在很多方面不断加深甚至重新认识感染性疾病，故本书从临床实际出发，提供丰富的参考资料，对感染性疾病提出新的见解，进一步提高临床诊治水平。

《实用临床感染性疾病学》编委会

2016年7月

目 录

第一章 感染的发病机制	1
第一节 感染宿主的炎症反应	1
第二节 异常免疫致病机制	12
第二章 微生物感染与宿主免疫	24
第一节 宿主与微生物相互关系	24
第二节 病原微生物与感染病	25
第三节 条件致病微生物与内源性感染	27
第四节 人体微生物群与微生态相关疾病	30
第五节 细菌感染与宿主免疫	36
第六节 病毒感染与宿主免疫	42
第七节 真菌感染与宿主免疫	50
第三章 抗感染免疫	56
第一节 固有免疫与适应性免疫	56
第二节 抗感染的免疫遗传学	67
第三节 Toll 样受体及其信号通路与抗感染免疫	76
第四节 免疫与细胞因子	83
第五节 补体系统	87
第六节 宿主清除病原体的免疫机制	91
第四章 细菌性传染病	99
第一节 伤寒	99
第二节 细菌性痢疾	102
第三节 鼠疫	106
第四节 霍乱	110
第五节 流行性脑脊髓膜炎	113
第五章 病毒性疾病	120
第一节 病毒性肝炎	120
第二节 流行性感胃	134
第三节 人感染高致病性禽流感病	139

第四节 传染性非典型肺炎	147
第五节 肾综合征出血热	153
第六节 流行性乙型脑炎	161
第七节 登革热	166
第八节 艾滋病	170
第九节 狂犬病	176
第十节 麻疹	180
第十一节 水痘和带状疱疹	184
第十二节 手足口病	188
第十三节 流行性腮腺炎	192
第十四节 脊髓灰质炎	196
第十五节 埃博拉出血热	201
第六章 系统感染	206
第一节 感染病常见临床症候 / 症候群的诊断和处理	206
第二节 菌血症与脓毒症	211
第三节 发热性感染病与不明原因发热	229
第七章 呼吸道感染	257
第八章 中枢神经系统感染	285
第九章 朊毒体感染	314
第一节 概述	314
第二节 朊毒体感染性疾病	315
第十章 支原体感染	323
第一节 支原体肺炎	323
第二节 肺炎支原体感染肺外表现	326
第三节 其他支原体感染	328
第十一章 传染病的护理	333
第一节 感染与免疫	333
第二节 传染病的流行过程及其影响因素	337
第三节 传染病的基本特征和临床特点	339
第四节 传染病的诊断原则及治疗要点	341
第五节 传染病的护理	344
第六节 传染病的预防	365
第十二章 临床常见疾病的预防控制和护理	369
第一节 呼吸系统感染的预防控制和护理	369

第二节	泌尿系统感染的预防控制和护理	372
第三节	消化系统感染的预防控制和护理	374
第四节	中枢神经系统感染的预防控制和护理	377
第五节	血液系统感染的预防控制和护理	379
第十三章	外科感染患者的护理	385
第一节	概述	385
第二节	常见浅表软组织急性化脓性感染患者的护理	388
第三节	全身性感染患者的护理	392
第四节	特异性感染患者的护理	394
第十四章	中医内科学基础	401
第一节	中医内科病因学	401
第二节	中医内科病机学	403
第三节	中医内科治疗学	427
第十五章	中医内科常见疾病	432
第一节	咳嗽	432
第二节	哮病	438
第三节	喘证	446
第四节	肺癰	452
第五节	肺痿	455
第六节	肺痿	462
第七节	肺胀	466
第八节	痰饮	473
第九节	胁痛	480
第十节	黄疸	485
第十六章	呼吸内科常见疾病的诊断与治疗	492
第一节	急性上呼吸道感染	492
第二节	急性气管-支气管炎	494
第三节	流行性感冒	496
第四节	慢性支气管炎	501
第五节	慢性阻塞性肺疾病	506
第六节	急性呼吸窘迫综合征	523
第七节	急性呼吸衰竭	535
第八节	慢性呼吸衰竭	543
第九节	肺脓肿	549
第十七章	白血病的诊断	555
第一节	急性白血病的临床表现和体征	555

第二节 白血病的 FAB 分型、WHO 分型	558
第十八章 白血病的综合治疗策略	563
第一节 白血病的综合治疗策略	563
第二节 白血病的化学治疗	575
第三节 白血病的造血干细胞移植	581
第四节 白血病的中医治疗	590
第十九章 肾结石	600
第二十章 腹膜透析	605
第一节 腹膜透析植管术	605
第二节 腹膜透析相关性腹膜炎	607
第三节 出口处感染及隧道炎	610
第四节 腹膜透析导管非感染性并发症及其处理	611
第五节 腹膜透析处方调整	615
参考文献	621

第一章 感染的发病机制

第一节 感染宿主的炎症反应

一、炎症反应和炎症介质

炎症反应是机体对感染、创伤、变态反应等损伤因子产生的病理生理过程。一般具有减轻机体受损程度,限制损伤因子在体内扩散,并修复组织的作用,因此本质上属于机体的防御性应答反应。人类许多疾病伴随炎症过程,即使动脉粥样硬化其本质也是炎症。但是,仍然以生物性致病因子引起的各种感染性疾病的炎症反应最为广泛。近年来,对引发或加剧炎症反应的各种炎症因子的研究有长足进展,由此阐明了血管反应、白细胞游走和吞噬、损伤组织修复和再生过程等基本炎症现象的分子机制,与感染临床症状密切相关的病理生理现象也有了深层次的了解,从而给疾病治疗带来新的希望。

炎症反应是一把双刃剑,它一方面发挥清除有害因子的作用,最典型例子就是结合宿主免疫反应清除导致感染的病原微生物,这时机体通过一定的调控机制限制炎症介质的释放和作用强度、速度,把炎症反应控制在合理的适度范围内,所以炎症反应有一定的自限性;另一方面,如炎症反应失控或不能自限又可造成新的病理损害和发生新的疾病。举两个典型例子:①炎症反应过于激烈,或炎症介质作用于靶细胞后又引起继发性炎症介质释放,众多炎症介质相互诱导、刺激,引起炎症瀑布(inflammatory cascade)反应。两者都可因过度的炎症反应而伤及“无辜”,即引起炎症扩散到邻近的或远处的组织器官产生有害作用。其中最为严重的是“失控性全身性炎症反应”(uncontrolled inflammatory response)和由此而引起的多器官功能衰竭(multiple system organ failure, MSOF);②一般来说,感染病原微生物的消除即可使炎症反应趋向恢复和终止。但是,感染“扳机”学说揭示一些炎症介质在动脉粥样硬化中的作用,从发病机制上确认它不只是老年退化现象,而是一种全身性炎症性疾病。其炎症因子来源于早年的感染炎症反应不能自限,以致持续释放这些炎症因子。目前研究资料提示:单纯疱疹病毒(HSV)、幽门螺杆菌、巨细胞病毒、肺炎衣原体等感染后都有可能触发这种持续性炎症反应。

认识炎症反应过程及其本质可以帮助我们探索抗炎症治疗手段。感染性疾病的治疗应是:以消除病原微生物为主的,维护和提高宿主抗感染免疫功能,以及调控机体炎症反应等组成的综合治疗。

(一) 炎症(inflammation)

炎症局部组织都有变质、渗出、增生这一基本病理变化。一般说变质是损伤性的,实质细胞出现水肿、脂肪变性、凝固性坏死或液化性坏死,间质结缔组织可发生黏液样变性和纤维样变性。渗出、增生一般理解为损伤时机体的防御反应。渗出是炎症的重要标志,源自炎症的血管反应,其中液体、蛋白质和白细胞进入组织间质、体表、体腔,成为渗出物或渗出液。与组织体液比较,渗出液中有较多的蛋白质和细胞并有众多的崩

裂的细胞碎片。增生是炎症过程中的防御反应，在早期可以限制炎症的扩散，在后期则有明显的修复损伤组织的作用。增生多半是原先就在炎症局部的巨噬细胞、内皮细胞和成纤维细胞；炎症病灶周围的上皮细胞或实质细胞、间质也可发生增生。伴随炎症反应的间质细胞增生，其中库普弗细胞可转变为吞噬细胞参与炎症的细胞浸润；而成纤维细胞参与组织修复。根据炎症局部的变质、渗出和增生中哪一种占优势，分别用变质性炎症、渗出性炎症、增生性炎症来描述；而在临床治疗过程中也要根据炎症反应的突出表现及其临床意义来制定抗炎治疗措施。熟悉炎症现象及其形成机制会有助于临床感染的诊断和治疗。

感染性炎症反应包括以下几个阶段：①在早期，感染区域血液供应量增加，毛细血管通透性增加，使得较大的蛋白分子可以从毛细血管逸出，并让参与免疫、炎症反应的可溶性介质到达感染部位。②白细胞等继而从血管中迁移到周围组织，出现细胞浸润。一般来说，因感染引起的急性炎症，早期以中性粒细胞为主。第一天之后，单核巨噬细胞和激活的淋巴细胞开始到达炎症部位， $CD8^+$ T 淋巴细胞和少量的 B 细胞一般到达较晚。对寄生虫的反应常导致嗜酸性粒细胞的聚集。如果出现慢性炎症，常见大量 $CD4^+$ T 淋巴细胞和单核巨噬细胞在炎症区聚集。③致病微生物一般在炎症反应和抗感染免疫反应后被消除，炎症才逐渐消退并进入组织修复阶段，出现组织细胞再生或（和）纤维化过程。

炎症时渗出到感染组织的细胞统称为炎症细胞，在病理上表现为细胞浸润。感染部位连续不断的炎症细胞浸润是炎症防御反应的中心环节，相继有多种炎症介质参与此过程。炎症细胞迁移主要由炎症部位血管内皮细胞释放的趋化性细胞因子所控制，后者激活循环白细胞，使它们与内皮细胞结合，并启动白细胞对内皮细胞的穿越。细胞进入组织后再受趋化因子的化学吸引，再向感染部位游走。如此，使白细胞沿着炎症部位趋化因子浓度梯度定向移动的现象称趋化作用（chemotaxis）。P 选择素储存于内皮细胞的韦帕小体中，只有当内皮细胞被激活和损伤时才释放到细胞表面，它能与白细胞表面的相应受体结合，从而白细胞黏附较紧，滚动缓慢而不被血流冲离。细胞因子 $TNF\alpha$ 或 IL-1 能诱导 E 选择素的合成和表达，E 选择素使中性粒细胞缓慢移动并迁移到炎症部位。E 选择素和 P 选择素均能使循环中的血小板和白细胞的移动减缓，为炎症细胞渗出做准备。炎症细胞迁移的第二阶段：中性粒细胞被内皮细胞和组织中细胞合成的趋化性细胞因子如：IL-8 所激发，启动中性粒细胞的迁移。C5a、LTB₄ 和 IL8、单核细胞趋化蛋白（MCP）、淋巴细胞趋化因子（lymphotactin）等炎症介质分别是中性粒细胞、单核巨噬细胞和淋巴细胞的部分趋化因子。淋巴细胞和单核细胞一旦到达感染或炎症部位，它们也能释放炎症介质，调控其他细胞随后的聚集和激活。特别是 IFN γ 可调节后续的淋巴细胞迁移。

（二）炎症介质（inflammatory mediators）

炎症介质是指一类在致炎因子作用下，血浆中或由吞噬细胞、组织细胞产生的参与炎症反应的化学活性物质。许多急性炎症反应全过程都是由一系列这些物质所介导的，故将其称为炎症介质。此类介质很多，还不断有新介质被发现，一般分为两大类：血浆源性和细胞源性介质。血浆源性介质最早被发现，包括血浆内凝血、纤溶、激肽和补体四个系统的活性化产物。细胞源性炎症介质常以颗粒的形式存储于炎症细胞内，炎症反应过程中适时地释放到细胞外，或在致炎因子的作用下由炎症细胞合成后释放。传统病

理学只把中性粒细胞和巨噬细胞认作炎症细胞,事实是肥大细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、树突状细胞、T 淋巴细胞和血小板亦参与炎症反应,此外内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞、上皮细胞等组织结构细胞亦能合成和释放炎症介质。按介质的主要功能又可分为血管通透性介质、细胞趋化性介质和细胞损伤性介质;按化学性质则可分为细胞因子、胺类、脂类、肽类、自由基等。

炎症病理上和临床上的局部红、肿、热、痛,以及全身性病理生理反应均与炎症介质作用相关。炎症介质通过增加血管通透性和吸引中性粒细胞、巨噬细胞等在炎症局部集中,以利于吞噬、酶解、消化作用,从而达到清除病原体等致炎因子的作用。炎症过程不同环节由不同的炎症介质参与和发挥作用,但不同介质可有不同的或相同的作用,共同组成一个复杂而有序的炎症网络。由于炎症介质种类繁多,即使在简单的炎症中也有众多介质参与其中,难以全部查出,更不要说把各种炎症性疾病的炎症网络说得一清二楚。

在炎症反应全过程都有炎症介质的参与,可以说没有炎症介质就没有炎症反应。已知炎症有 200 种左右。

二、炎症介质的种类和作用

(一) 血浆源性炎症介质

补体、激肽、凝血和纤溶系统各有多方面生理作用,其部分活性成分也是重要炎症介质。

补体系统的功能包括调控炎症反应、调控趋化作用、清除免疫复合物、激活免疫细胞以及抵抗病原微生物感染。补体活化是炎症早期主要反应,其中以 C3、C5 的激活与炎症反应的关系最为密切,其裂解片段 C3a、C5a 是最重要的炎症介质。它们在炎症反应中参与:①血管状态的改变: C3a、C5a 可促使肥大细胞释放组胺导致血管扩张和血管通透性的增加。②白细胞黏附: C5a 是中性粒细胞和单核巨噬细胞的强力趋化因子,还可通过激活中性粒细胞增加整合素的表达,促进其与内皮细胞的黏着。炎症反应时中性粒细胞释放的大量溶酶体酶又能激活补体产生 C5a,因而形成中性粒细胞游出的自我促进的正反馈。③吞噬作用: C3b、C3bi 是调理素的重要成分,炎症细胞吞噬过程中 C3b、C3bi 与细菌表面的相应受体结合,从而加强吞噬活性。④ C5a 还能激活中性粒细胞和单核巨噬细胞的花生四烯酸代谢途径释放炎症介质。

激肽系统中发挥炎症介质作用的是激肽原的活化物缓激肽 (bradykinin),它在炎症过程中的作用有:①增加血管通透性:它使血管内皮细胞中的微丝收缩,导致细胞间隙增宽;还能通过肥大细胞释放组胺扩张毛细血管。②扩张血管:缓激肽有明显的扩张血管的作用,其强度是组胺的 15 倍,包括微动脉、微静脉扩张以增加微循环;扩张骨骼肌、心、肺、脑、肾、肠等血管使外周阻力降低,导致血压降低。③收缩非血管平滑肌:缓激肽直接作用于平滑肌 B2 受体,或通过感觉神经末梢释放神经敏肽或 P 物质,导致气道平滑肌收缩,对肠道和子宫平滑肌也有收缩作用。④炎症局部产生疼痛:致痛作用为 5-HT 的 10 倍,并可被组胺、PG、TXA₂ 所增强。⑤活化炎症细胞:促使中性粒细胞进入细胞间隙。炎症时中性粒细胞溶酶体释出激肽释放酶,后者可使血管基底膜降解,从而有利于中性粒细胞质穿过其底膜进入组织间隙;缓激肽尚可作用于呼吸道上皮细胞促使其释放趋化因子,作用于巨噬细胞释放 TNF、PAF、IL-1 等参与炎症反应。缓激肽

虽然活性众多而强烈，但它随血流通过肺部时即迅速被灭活。

补体、激肽、凝血和纤溶系统的关系是相互影响和相互调控的，如激肽释放酶可激活VII因子使凝血酶活化，又可使纤溶酶原变成纤溶酶，纤溶酶又可激活补体系统，从而产生大量介质。凝血和纤溶系统在炎症过程中作用大致如下：①凝血酶可促使中性粒细胞黏附；纤维蛋白肽A和B有趋化白细胞的作用。②VIIa因子、纤维蛋白肽A和B，以及FDP中的D、E片段均能使血管通透性增高。FDP中的A、B、C片段可加强组胺、缓激肽增加毛细血管通透性的作用。③X因子与介导急性炎症的效应细胞蛋白酶受体-1(effector cell protease receptor-1)结合后可使血管通透性增高和中性粒细胞渗出。④Ha因子可直接或间接启动补体、激肽、凝血和纤溶系统，部分中间产物特别是激肽释放酶能反馈激活XE因子为孤a因子，从而有更多炎症介质参与。⑤凝血过程产生的炎症介质促进炎症的发展，反过来炎症反应产生的细胞因子又可促进凝血，两者相互促进以致效应不断放大，从而造成微循环障碍等严重后果。例如：TNF、IL-6强烈促进凝血，以及炎症局部大量纤维蛋白形成可阻塞微循环和缺血性损害等。

(二) 细胞因子

细胞因子主要由激活的淋巴细胞和单核巨噬细胞产生，也可来自内皮细胞、上皮细胞和结缔组织中的细胞。免疫和炎症过程中产生的细胞因子与靶细胞上特异性受体结合而发挥作用，除发生免疫效应外，还影响和调节炎症细胞的功能。介导炎症反应的细胞因子主要是白介素中的IL-1、IL-6、IL-8和肿瘤坏死因子(TNF)，分述如下：

1. IL-1 其功能或效应广泛，是参与免疫应答和炎症反应的起中心作用的细胞因子。IL-1的细胞来源很多，主要来自单核巨噬细胞，许多微生物和内毒素、脂多糖、异物颗粒、活化T淋巴细胞都可激活单核巨噬细胞产生IL-1；也可由中性粒细胞、淋巴细胞、自然杀伤细胞、成纤维细胞和内皮细胞分泌，这些细胞在摄取抗原抗体复合物后或在抗原提呈过程中均可产生IL-1。IL-1在感染炎症中具有广泛性生物学作用：①为内源性致热原，可作用于体温中枢引起发热。②可刺激内皮细胞和中性粒细胞产生NO和OFR等促进氧化应激，导致组织器官细胞受损。③促进代谢性消耗，使病人在短期内体重减轻、贫血、血清白蛋白降低。④促进肝细胞合成急性期反应蛋白，如CRP等。⑤激活并趋化炎症细胞，包括中性粒细胞、淋巴细胞和单核巨噬细胞，诱导和促进IL-6、TNF等炎症介质的分泌。⑥促使血管内皮细胞表达黏附分子ICAM-1、VCAM-1和白细胞表达黏附分子CD11b/CD18等，增强白细胞与血管内皮细胞的黏附，有利于白细胞渗出。⑦诱导抗原提呈细胞表面免疫分子的表达，为T淋巴细胞提供第二信号，促进B细胞的增生和免疫球蛋白的分泌。⑧由此激活补体，并强化细胞和体液免疫介导的组织细胞损伤。

2. IL-6 炎症时主要由巨噬细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞、Th2淋巴细胞和B细胞产生，但角质细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、平滑肌细胞亦可产生。IL-6参与免疫和炎症反应：可促进T细胞分化增殖，在IL-2存在下促进外周血T细胞分化为CTC细胞；促进B细胞分化增殖并产生抗体。IL-6可促进炎症细胞浸润，也是内源性致热原，与感染发热有关，能刺激肝细胞产生急性反应性蛋白。IL-6同时具抑制过度炎症的作用，在体外有抑制巨噬细胞表达和释放IL-1、TNF α 和抑制内毒素诱导TNF产生。此外，IL-6尚有促进造血，促进神经生长因子的释放，以及抑制肿瘤生成等生物活性。

3. IL-8 近年来发现免疫细胞和一些组织细胞能产生一系列结构相似而对不同靶

细胞具有趋化效应的细胞因子，命名为趋化因子（chemokine）。IL-8 是趋化因子 CXC 家族中的主要成员，对中性粒细胞有很强的趋化作用，还可趋化嗜碱性粒细胞和 T 细胞。主要由单核巨噬细胞和内皮细胞产生，单核细胞在脂多糖、免疫复合物、TNF、IL-1 β 、GM-CSF 作用下，生成和释放 IL-8。呼吸道合胞病毒感染可促进上皮细胞表达 IL-8。

IL-8 在炎症中的作用可概括为：①它是中性粒细胞最重要的活化物和趋化因子。IL-8 使中性粒细胞黏附分子 CD11b/CD18、CD11c/CD18 从细胞内转移到细胞表面，并与内皮细胞表面的黏附分子 ICAM-1 相互作用，使之向炎症病灶迁移。在中性粒细胞活化过程中伴有 NADPH 氧化酶的激活，引起 OFR 和酶类物质的释放，以致加剧炎症反应和组织损伤。②诱导中性粒细胞生成 PAF，激活中性粒细胞的 5-脂氧化酶，生成 LT β 、cys-LT 等参与炎症。③趋化嗜碱性粒细胞，并诱导血液循环中嗜碱性粒细胞脱颗粒释放组胺、5-HT 和 cys-LT 等炎症介质。④对 CD4 阳性和 CD8 阳性 T 淋巴细胞也有一定的趋化作用。

4. TNF 根据肿瘤坏死因子的来源和结构分为 TNF α 和 TNF β 两大类。TNF α 旧称恶病质因子。它的来源很广，主要由单核巨噬细胞产生，其他如 T 细胞、B 细胞、NK 细胞、嗜碱性粒细胞、内皮细胞、上皮细胞、成纤维细胞、肥大细胞、成骨细胞和多种肿瘤细胞均可产生。TNF β 又称淋巴毒素（lymphotoxin, LT），与 TNF α 结合相同的受体，具有相似的生物学作用，但 TNF α 只能通过旁分泌发挥作用，而 TNF β 可在全身发挥作用。TNF 在免疫、炎症和多种病理生理现象中发挥广泛的生物学作用，除造成疾病恶病质状态外，在炎症方面主要有：①激活炎症细胞：TNF α 可激活和趋化单核巨噬细胞、中性粒细胞、血管内皮细胞等，促进释放 PAF、TXA $_2$ 、IL-1、IL-6、IL-8、溶酶体酶、氧自由基和其自身 TNF α 等炎症介质；并可激活 PLA $_2$ 使后续炎症介质增加，启动瀑布式炎症连锁反应，诱发感染性休克和全身性炎症反应综合征。②也是内源性致热原，引起发热、氧耗增加；另外抑制脂蛋白脂酶活性，导致身体脂肪消耗增加；分解代谢旺盛组织蛋白质丢失，以致感染宿主身体消耗很大，可出现消瘦、低蛋白血症、贫血。③血高浓度 TNF 可刺激血管内皮细胞释放 NO、OFR，并激活补体、凝血系统和诱发弥散性血管内凝血（DIC）。④TNF α 可直接作用于血管内皮细胞，并通过激活炎症细胞释放多种炎症介质，可使毛细血管通透性大大增加，大量血浆外渗，促成感染性休克、肺水肿、渗出综合征等临床病态。

（三）细胞释放的其他介质

包括：①胺类介质：即组胺和 5-羟色胺，它们是炎症反应首先释放的介质，主要作用于血管故称血管活性胺。②脂类介质：包括花生四烯酸代谢产物前列腺素、白三烯，以及血小板活化因子，这三种介质都是膜磷脂降解后生成的。③中粒细胞和吞噬细胞吞噬过程中或死亡时释放的溶酶体成分。

1. 胺类介质 组胺主要存在于组织血管周围的肥大细胞的颗粒内，外周血液中嗜碱性粒细胞的颗粒中也有，在致炎因素或其他炎症介质的作用下细胞表面的磷脂酶被激活，引起细胞脱颗粒而释放出来。不同组织细胞的细胞膜上存在组胺受体（H $_1$ 、H $_2$ 、H $_3$ ），组胺与之分别结合即迅速发生不同的生物学效应。组胺是最早发现的炎症介质，在炎症中的作用已较清楚：①一过性速发性微血管壁通透性增加，此作用可被 H $_1$ 受体阻滞剂所阻滞。这是由于血管内皮细胞的肌动蛋白和肌球蛋白收缩，细胞与细胞的间隙

迅速增大,以致血浆外渗和局部水肿。②组胺与血管内皮细胞 H1 受体结合,经细胞内信号传导后产生 NO,NO 使血管平滑肌松弛,有明显扩血管作用。组胺还可直接促使感觉神经释放神经多肽 P 物质引起血管扩张,以扩张微动脉最明显。但组胺可使肺微动脉和肺微静脉收缩,且以肺微静脉为强,故肺部感染伴有组胺的增加,常引起肺动脉高压。③组胺还可使多种组织的非血管平滑肌收缩,特别是以支气管平滑肌为甚,伴随支气管黏液分泌增加。④组胺对嗜酸性粒细胞有明显的趋化作用;经 H2 受体介导组胺可使中性粒细胞、嗜碱性粒细胞释放介质。

人类 5-羟色胺(5-HT)主要存在于血小板中,其作用与组胺类似,弓血管通透性升高有关,炎症局部血小板与血栓素、血小板活化因子、ADP、胶原、免疫复合物结合均时发生聚集,再释放 5-HT,还可造成局部疼痛。

2. 脂类介质 花生四烯酸(arachidonic acid, AA)广泛存在于前列腺、肾、肺、肠、脑等多种器官的细胞内,以脂化形式与膜磷脂结合,在致炎因子作用下释放,又通过环加氧酶(cyclooxygenase, COX)和脂氧化酶(lipoxygenase, LD)分别生成前列腺素和白三烯。前列腺素类(prostaglandins, PGs)包括前列腺素和血栓素(thromboxan),是一组由 5 个碳环与 2 条侧链组成的 20 碳不饱和脂肪酸衍生物,根据 5 碳环构型的不同可分为 A、B、C、D、E、F、G、H、I 等类型。体内各组织细胞具有不同的异构酶、还原酶和合成酶,所以各种细胞产生的 PG 种类不同。中性粒细胞、肥大细胞和血小板富含磷脂酶,是 PG 的主要来源。PGH₂ 又可经血栓素合成酶作用生成血栓素 A₂(TXA₂),主要功能为聚集血小板。

(1) PGE₂、PGI₂ 和 TXA₂ 在炎症过程中发挥重要作用:1) 对血管的作用:PGE₂ 增加微血管壁通透性的作用较组胺和缓激肽弱,但作用持久,且有加强缓激肽的作用。PGH₂ 在血管内皮细胞的前列腺素合成酶的作用下合成 PGI₂。PGE₂、PGI₂、PGD₂ 三者虽都可作用于微血管平滑肌上特异性受体而使血管扩张,PGI₂ 的舒血管作用是 PGE₂ 的 5 倍,PGE₂ 的作用大于组胺而比缓激肽弱。PGH₂ 在血小板血栓素合成酶作用下生成血栓素 A₂(TXA₂),它与 PGI₂ 不同具有已知介质中最强烈的收缩血管和聚集血小板的作用。2) PGE 是一种弱趋附化因子,可吸引白细胞,增加炎症细胞浸润。3) 内生致热原 IL-1、IL-6 和 IFN、TNF 等通过诱导脑组织产生 PGE₂,从而导致 PG 依赖性发热。阿司匹林通过阻断 PG 合成而达到退热。PGE 可降低痛阈而提高对疼痛的敏感性;非甾体类抗炎药可抑制环加氧酶活性,减少 PG 合成而减轻疼痛。

(2) 白三烯(leukotrienes, LTs) 首先在白细胞中发现故定此名。LTs 以其分子结构特点分为两大类,即 LTB₄(二羧酸白三烯)和 cys-LT(半胱氨酰白三烯),后者为 LTC₄、LTD₄、LTE₄ 和 F₄ 的总称。作为重要脂类介质,LTB₄ 在炎症中的作用:1) 它是中性粒细胞最强的趋化因子,使中性粒细胞黏附并聚集在血管内皮细胞上,并促其产生氧自由基和释放溶酶体酶,使炎症反应进一步扩大。2) LTB₄ 促使毛细血管通透性增加,引起血浆外渗和水肿,这现象还与黏附在血管内皮细胞的中性粒细胞释放溶酶体酶有关。3) 类似缓激肽,可使痛阈持续性降低而导致疼痛。4) 促进嗜酸性粒细胞膜上的 C3b 受体的表达和嗜酸性粒细胞的浸润。

半胱氨酰白三烯是炎症过程的慢反应物质,其作用有:1) LTC₄、LTD₄、LTE₄ 能引起强烈的血管收缩、支气管痉挛和血管通透性增高。LTC₄、LTD₄ 的收缩支气管平滑肌的作用是组胺的 1000 倍,比乙酰胆碱的 2 万倍。cys-LT 可通过继发性释放的 TXA₂

刺激支气管平滑肌增殖,气道阻力明显增加。2) cys-LT 是嗜酸性粒细胞的趋化因子,引起嗜酸性粒细胞浸润病理变化。3) cys-LT 提高气道敏感性,并刺激支气管黏膜腺体,增加呼吸道黏液量,降低黏膜纤毛的清除能力。

(3) 血小板活化因子 (platelet activating factor, PAF) 因能强烈激活血小板故名。PAF 来源于多种细胞:嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、肥大细胞、内皮细胞、单核巨噬细胞和血小板;PAF 一般只以前体形式存在于细胞,遇 PAF 合成刺激物时细胞才生成 PAF。它除激活血小板还参与炎症的众多环节:1) 趋化或活化炎症细胞:PAF 促进中性粒细胞聚集并黏附在内皮细胞,使之脱颗粒和释放溶体酶;它对嗜酸性粒细胞也有强烈趋化作用,造成细胞浸润,并释放大量毒性蛋白;单核巨噬细胞对 PAF 的刺激很敏感,以致聚集和释放自由基、 IL-1 和 $\text{TNF}\alpha$,从而炎症加剧,组织损害加重;PAF 还可刺激肥大细胞释放白三烯和 5-HT。2) 增加血管壁通透性:PAF 增加血管壁通透性的作用强度是缓激肽的 10 倍,还可通过激活白细胞释放自由基、溶酶体酶、前列腺素等间接引起内皮细胞通透性增加。

3. 溶酶体成分 溶酶体是胞质中的细胞器,中性粒细胞和巨噬细胞内最多。至今已发现 60 多种溶酶体成分 (lysosome constituents),如组织蛋白酶、酸性磷酸酶、酸性核酸酶等酶蛋白,以及很多非酶类活性物质。在炎症时溶酶体膜受刺激或受损伤,则这些成分可释放到细胞质外。溶酶体成分主要作用是破坏邻近组织,能降解细菌残骸和组织碎片,但有些蛋白酶,如胶原酶、弹力蛋白酶、组织酶等可破坏胶原纤维、弹性蛋白、纤维蛋白、基质和软骨等,以致形成炎症过程中组织破坏、溶解和脓液积聚。

溶酶体成分通过增强趋化和增加血管通透性而加强炎症:①促进白细胞黏附:阳离子蛋白具有黏附、趋化白细胞的作用;而组织蛋白酶可使纤溶酶原转为纤溶酶,纤溶酶又能激活补体,产生 C3a , C5a 进而趋化炎症细胞,加剧炎症反应。②扩张血管和增加毛细血管的通透性:有些溶酶体成分可使肥大细胞脱颗粒而释放组胺,白细胞溶酶体中的组织蛋白酶可使激肽原变成激肽,从而间接扩张血管和增加血管通透性。

(四) 氧自由基和一氧化氮

氧自由基 (oxygen-derived free radicals, OFR) 是中性粒细胞、巨噬细胞在杀灭病原微生物过程中释放的活性氧,包括超氧负离子 (O_2^-)、过氧化氢 (H_2O_2)、羟自由基 ($\cdot\text{OH}$)、烷氧基 ($\text{LO}\cdot$)、甲基自由基 ($\text{CH}_3\cdot$),它们对杀灭病原微生物有重要作用,同时又有炎症介质的作用:1) 细胞膜脂质过氧化可激活磷脂酶,分解膜磷脂,催化花生四烯酸反应,促进白三烯、血栓素等炎症介质生成。2) 炎症细胞释放的 $\text{TNF}\alpha$ 、 IL-1 、 IL-6 可使白细胞产生大量 OFR,作为强氧化剂 OFR 又可激活中性粒细胞、上皮细胞、巨噬细胞,启动炎症因子的基因表达,又使炎症介质产生增加,导致炎症信号扩大。3) 它还可以直接损伤内皮细胞,增加血管通透性。4) 少量 OFR 可提高机体抗病能力,促进细胞的氧化应激反应;体内产生的 OFR 可被体内抗氧化系统清除。但是,炎症过程中产生的大量 OFR 呈现细胞毒作用,可引起细胞组织的严重损伤,促进细胞凋亡。

一氧化氮 (nitric oxide, NO) 主要由内皮细胞、巨噬细胞、脑内一些神经细胞所产生,细胞内高浓度的 NO 可限制病毒复制和细菌、寄生虫的生存。它与氧自由基结合后产生活性氮中间产物,如 OONO 和 NO_2 等通过破坏微生物的 DNA、蛋白质和脂类而杀灭微生物。NO 有广泛的生理或生物学功能,为维持细胞免疫功能所必需;在抗感染的同时

也是炎症介质中重要成员之一，可对细胞组织造成炎症性损伤。NO 与其他介质不同，它不需要受体，通过弥散方式直接进入细胞，与胞内靶分子结合即发挥作用：1) 主要功能作用是松弛血管平滑肌，使血管扩张。有人认为，NO 是使平滑肌舒张的最终介质，组胺和缓激肽的舒张血管作用也是由 NO 介导的。持续的血管舒张使血压下降和血浆渗出，可导致组织器官缺血，炎症性损伤加重。2) NO 是一种抗黏附分子，它可减少中性粒细胞和血小板的黏附和聚集，抑制肥大细胞诱发的炎症反应。

三、急性炎症和急性期反应蛋白

(一) 急性炎症

急性炎症起病较急，病程较短，仅几日到 1 个月。临床红肿热痛现象都发生在微循环水平的组织部位。微循环变化初期以血管扩张和血浆透过性亢进为主，经过数小时或数天则出现局部血流滞缓、出血、白细胞浸润和组织坏死等炎症现象。血管内的白细胞和抗体等透过血管壁进入炎症反应部位，可消灭病原体，稀释并中和毒素，为消除病原体和感染恢复创造条件。

炎症介质对红、肿、热、痛起着诱发、加强作用。哺乳动物的各种细胞几乎均能产生前列腺素类物质，当其形成或释放后多在局部起作用，发红和热感是毛细血管前微动脉扩张以致毛细血管床内血流增加的现象。炎症初期局部产生的 PGE₂、PGI₂ 有强烈的微动脉扩张作用。初期炎症部位的肿胀是细静脉内血浆渗漏到血管外、滞留于组织间隙的结果。缓激肽 (bmdykinin) 和组胺使毛细血管后微静脉的内皮细胞收缩，以致细胞间形成较大间隙，血浆得以自此漏出。PGE₂ 和 PGI₂ 本身虽然对微静脉壁间隙形成的作用微弱，但可加强缓激肽和组胺的作用，加上毛细血管床血流增加，血浆自微静脉漏出加剧。这种血浆渗漏现象有时异乎寻常得剧烈，以至出现局部甚至全身性高度水肿，称之“渗漏综合征”。关于炎症疼痛与前列腺素的关系，已证明是 PGE₂、PGI₂ 提高末梢疼痛感受器的感受性的缘故，而非其本身的作用，皮下分别注射 PGE₂、缓激肽或组胺，或组胺与缓激肽的混合物，均不引起明显疼痛。但将 PGE₂ 分别加入缓激肽或组胺作皮内注射，则产生强烈的疼痛。

继血管扩张和血浆漏出后即发生中性粒细胞浸润，各种炎症介质，包括微生物产物、细胞因子、活化的补体成分，以及白三烯类中的 LTB₄ 等对中性粒细胞均有趋化作用，毛细血管吸收的 LTB₄ 作用于血流内的中性粒细胞，经 1~2 秒钟血流达微静脉时即出现中性粒细胞穿过血管壁，并在组织中形成浸润的现象。动态观察这种现象有三个步骤：①中性粒细胞先在血管内壁滚动黏附。②继而很快紧密黏附于血管壁。③几乎与血管壁成垂直方向穿过血管内皮细胞间隙，迁移到炎症组织。自黏附到从血管内消失仅需 7 分钟。中性粒细胞的渗出过程已从分子水平具体阐明清楚，此过程是各种炎症介质的不断释放和调节的结果。中性粒细胞最初的渗出是 INF γ 、C5a、LTB₄ 的作用；继而 IL-6 和 IL-8 活性增高，激起进一步的渗出；而 IL-1 β 、GM-CSF 和 TNF α 的释放使局部炎症活性达到高潮。浸润的中性粒细胞可吞噬和消化组织中的细菌等物质，但从细胞中释放溶酶体酶、氧自由基和一些介质又可损害组织。除淋巴细胞和单核巨噬细胞外，肥大细胞、嗜碱性粒细胞和血小板也在急性炎症启动和发生发展中起重要作用。它们作为血管活性介质组胺和 5-羟色氨的来源，引起血管扩张和通透性增高。

由于致炎因子和机体反应性的差异，以及炎症部位和血管壁损伤程度不同，急性炎

症的病理变化可有轻重程度、损伤性质、持续时间等不同而呈多种类型：①浆液性炎症，如一般病毒感染只有轻微血管损伤和渗出。②纤维素性炎症，如白喉杆菌、肺炎链球菌感染时有较显著的血管壁损伤，以致纤维蛋白原渗出，转化为纤维素。③化脓性炎症，如葡萄球菌、溶链菌感染时有大量中性粒细胞渗出和组织坏死，而形成脓液。④出血性炎症，如汉坦病毒、钩端螺旋体感染，因严重血管损伤而有大量红细胞漏出。

（二）急性期反应蛋白

感染与组织损伤引起的机体的体液反应分为两个时相。一为急性期反应（acute phase reaction, APR），其特征是血清或体液中一些蛋白质成分出现显著变化。其初期急性反应物质（early acute phase reactant）是指炎症刺激后 24h 血液中一组含量迅速增高的蛋白质，又称急性期蛋白质（acute phase protein, APP）。另一为迟缓反应或免疫反应，其特征是产生特异性和非特异性免疫球蛋白。随之血液 APP 浓度恢复正常。两个时相紧密联结，构成人体对感染的防御性体液反应的总和。

肝脏是产生 APP 的主要场所，局部的单核巨噬细胞（可能还有成纤维细胞和淋巴细胞）亦有少量产生。炎症部位与肝脏一般相距甚远，故推测中间有一体液介导系统，即介质的存在，IL-1、PGE1、白细胞的亚细胞组分及内源性物质都能刺激 APP 的产生。特别是 IL-1 为主要介质，致炎因子直接或间接作用于单核巨噬细胞，使其产生和释放 IL-1 触发急性期反应全过程。

急性期蛋白质有很多种，例举如下：

1. C 反应蛋白 1930 年 Tillet 和 Francis 发现大叶肺炎急性期的血清中有一种可与肺炎球菌荚膜的 C 多糖物质（C-polysaccharide substance, CPS）结合而发生沉淀的蛋白质，后来被定名为 C 反应蛋白（C-reactive protein, CRP）。CRP 由 5 个亚单位对称排列成环状，相对分子质量为 10×10^3 的蛋白质，等电点为 4.82，电泳时单纯的 CRP 移动于 γ 区带；但在血清中常与黏多糖结合，则移动于 β 和 γ 位中间。

急性炎症（感染）和组织破坏后 12 ~ 24 小时，血流中即有多量 CRP，至 2 ~ 5 日达最高峰，到 1 周时开始逐渐减少和消失，肝脏是 CRP 的主要合成部位，促进肝细胞合成 CRP 的介质可能是前面提及的 IL-1 和 PGE 等，介质流经肝小叶门脉区时诱导更多的肝细胞去合成 CRP。肝脏 CRP 合成增加的幅度和持续时间与组织损伤程度呈正相关。

炎症组织破坏产生较多的黏多糖，CRP 与之结合，起到运送和消除这类物质的作用。急性感染初期 CRP 增加，而当体内产生抗体后 CRP 逐渐消失，所以设想 CRP 是种非特异性体液性早期抗感染物质，其作用有：① CRP 与坏死细胞释出的磷脂结合，在钙离子存在的可激活补体经典途径，从而促进中性粒细胞的吞噬作用。用 CRP 致敏以 C 多糖（CPS）被覆的红细胞，在补体存在的可被单核细胞吞噬。因此，CRP 是种类似抗体的吞噬促进因子（phagocytosis-promoting factor）。② 血小板在炎症中具有重要作用，它聚集和黏附于损伤的血管壁，释放 PGE2、PGF2a 等炎症介质和血管活性胺。CRP 可抑制血小板聚集，从而抑制血小板因子 3（PF3）的激活和 5-羟色胺的释放。据称 CRP 尚能通过干扰前列腺素的代谢而调节血小板活性。③ CRP 可能参与特异性免疫反应的诱导，因观察到 CRP 可与 T 细胞和 B 细胞结合，以及促进受抗原刺激后的淋巴细胞的增殖。④ 因感染而引起重度组织损伤时 CRP 在血液大幅度增加，且沉积于炎症局部。有人认为 CRP 可减轻炎症所造成的组织损伤，并促进组织愈合。

CRP 增加是急性感染、炎症和组织破坏的敏感指标，临床意义较大。正常人血清