



博
学



Linchuang Yixue Xilie

临床医学系列

临床内科学

—— 新进展、新技术、新理论(续集)

● 主编 王吉耀

复旦博学·临床医学系列 复旦博学·临床医学系列 复旦博学·临床医学系列 复旦博学·临床医学系列

復旦大學 出版社

图书在版编目(CIP)数据

临床内科学:新进展、新技术、新理论(续集)/王吉耀主编.
—上海:复旦大学出版社,2004.12
ISBN 7-309-04216-6

I. 临… II. 王… III. 内科学 IV. R5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 102057 号

临床内科学——新进展、新技术、新理论(续集)
王吉耀 主编

出版发行 复旦大学出版社

上海市国权路 579 号 邮编 200433

86-21-65118853(发行部) 86-21-65109143(邮购)

fupnet@fudanpress.com <http://www.fudanpress.com>

责任编辑 王晓萍

装帧设计 马晓霞

总编辑 高若海

出品人 贺圣遂

印刷 常熟市华顺印刷有限公司

开本 787×1092 1/16

印张 23 插页 2

字数 560 千

版次 2004 年 12 月第一版第一次印刷

印数 1—3 100

书号 ISBN 7-309-04216-6/R·869

定价 40.00 元

如有印装质量问题,请向复旦大学出版社发行部调换。

版权所有 侵权必究

主编简介

王吉耀，女，1944年出生。1967年毕业于上海医科大学医学系，1981年获上海医科大学消化专业硕士学位，1986年获加拿大McMASTER大学科学硕士学位。现为复旦大学上海医学院内科系主任，复旦大学附属中山医院消化科主任，复旦大学临床流行病学中心副主任，复旦大学学术委员会委员，复旦大学学位委员会委员，复旦大学研究生教育指导委员会委员；内科学教授，博士生导师；中华医学会临床流行病学学会副主任，中华医学会临床流行病学学会上海分会主任委员，中华医学会消化病学会上海分会委员，卫生部内科消化重点实验室学术委员，国际肝病学会会员，美国、欧洲消化病学会会员。现任《中华医学杂志》、《中华消化杂志》、《中华肝脏病杂志》、《内科临床杂志》、《胃肠病杂志》、《肝脏杂志》、《中国临床药学杂志》、《世界华人消化杂志》、《临床肝胆杂志》等十多种杂志编委以及《胃肠病学和肝病杂志》副主编。长期从事胃肠、肝病及临床流行病学的研究，在国内外杂志发表论文100多篇，主编《内科学》（七年制全国统编教材）和《循证医学与临床实践》等专著。获得国家教委科技进步三等奖(1997年)、上海市科技进步三等奖(1994年、2001年)、中国人民解放军科技进步三等奖(1992年)，享受国务院特殊津贴。

内 容 提 要

这是一本反映内科学各领域新进展、新技术和新理论的专著，是在系统性学习内科常见疾病知识基础上，集中介绍临床各专科进展较多的疾病或综合征或跨学科病症的有关病因和发病机制新见解，在诊治方面专家的共识或指导性的意见。本书按呼吸、循环、消化、肾脏、内分泌、血液、风湿、老年病学以及急性中毒的抢救和治疗等专业分为9章，选择其中的40余个疾病。本书可作为七年制医学生、临床专业研究生、住院医师和进修医师的学习和参考用书。

主 编 王吉耀
副 主 编 顾 勇 姜林娣
编 写 者 (以章节先后为序)

胡必杰	陈雪华	张敦华	张 新
洪群英	钮善福	朱 蕾	陈 小
顾宇彤	颜 彦	葛 均	舒 先
李 清	史 剑	周 京	钟 良
邱冬妮	孙 旭	蒋 义	刘 懿
沈锡中	陈世耀	郭 津	王 吉
傅志君	刘天舒	刘 少	顾 勇
尤 莉	丁小强	史 虹	周 丽
沈稚舟	高 鑫	李 益	胡 予
徐建民	姜 林	於 明	陈 慧
张 玉	谢 瑞	朱 会	

前 言

《临床内科学——新进展、新技术、新理论》一书出版已有一年。正如在该书前言中所提到的：在目前知识爆炸时代，随着分子生物学、免疫学、药理学和分子物理学的发展，内科学的基础理论、基本技术、诊断方法和治疗手段进展飞速。该书的出版是为了及时反映内科各领域的新进展、新技术、新理论以补充教科书的不足，并可作为七年制高级内科学教程的教材和临床研修人员的参考书。

该书出版后深受读者的欢迎，但是由于当时作为课程教材出版时间上较局促，还有许多内容未被包括其中。读者的厚爱鼓励我们将未完成的部分重新整理、更新，作为该书的续集出版，以使本书(续集)能更符合题意、阐述的范围更广，更有助于读者捕获信息，开展临床和研究工作。

本书(续集)的编写得到复旦大学上海医学院领导、复旦大学附属中山医院和复旦大学附属华山医院内科各专科主任和专家的支持，复旦大学出版社王晓萍编辑通力合作，使之能顺利出版，一并致谢。

由于编者水平有限，本书选题范围、内容编排等难免有不尽完善之处，祈盼广大读者不吝指正。

王吉耀

2004年8月

目 录

第一章 呼吸系统	1
第一节 临床常见病原细菌分类与临床意义.....	1
第二节 肺结核诊断和治疗进展.....	16
第三节 胸膜疾病诊断与治疗进展.....	28
第四节 肺癌的基因诊断与基因治疗.....	38
第五节 弥漫性间质性肺病研究进展.....	45
第六节 无创伤性机械通气.....	55
第七节 机械通气的进展.....	61
第八节 稳定期慢性阻塞性肺疾病治疗进展.....	70
第九节 支气管哮喘免疫治疗进展.....	76
第十节 慢性阻塞性肺病发病机制研究进展.....	79
第二章 循环系统	84
第一节 心房颤动.....	84
第二节 冠心病的超声诊断进展.....	93
第三节 调脂药物在冠心病中的应用.....	104
第四节 分子心脏病学研究进展.....	113
第五节 导管射频消融治疗心律失常的现状和进展.....	128
第三章 消化系统	138
第一节 原因不明消化道出血诊治.....	138
第二节 肠激惹综合征研究进展.....	146
第三节 慢性胰腺炎.....	149
第四节 脂肪肝.....	158
第五节 肝内胆汁淤积.....	162
第六节 药物性肝病.....	168
第七节 急性肝衰竭.....	174
第八节 基因治疗与肝脏疾病.....	179
第九节 肝肾综合征.....	187
第十节 消化性溃疡治疗进展.....	193
第四章 肾脏病学	198
第一节 慢性肾脏疾病的进展机制及其防治.....	198
第二节 药物性肾病.....	204
第三节 IgA 肾病.....	212
第四节 慢性肾衰竭贫血治疗及其进展.....	217

第五章 内分泌系统	224
第一节 2型糖尿病口服药物治疗的作用机制和临床应用	224
第二节 糖尿病脂代谢紊乱与动脉粥样硬化.....	231
第三节 肥胖症.....	239
第四节 尿崩症的诊断与治疗进展.....	252
第五节 甲状旁腺疾病的诊断与治疗.....	259
第六节 糖尿病伴发脂代谢紊乱的治疗进展.....	267
第六章 血液病学	273
第一节 抗 CD ₂₀ 单克隆抗体在复发的低度恶性淋巴瘤中的应用	273
第二节 真性红细胞增多症的诊断和治疗进展.....	275
第三节 粒细胞集落刺激因子.....	287
第四节 获得性凝血机制障碍性疾病.....	295
第五节 出血倾向的评估.....	303
第六节 血小板聚集抑制剂 GP II b/III a 的临床应用	311
第七章 风湿病学	314
第一节 风湿病药物治疗学.....	314
第二节 血管炎病.....	319
第三节 风湿病患者的生命质量评价.....	325
第四节 血清阴性脊柱关节病.....	330
第八章 老年医学	336
第一节 老年人多脏器功能衰竭.....	336
第二节 老年人帕金森病研究进展.....	341
第九章 急性中毒的抢救和治疗	347

第一章 呼吸系统

第一节 临床常见病原细菌分类与临床意义

由于抗菌药物的广泛应用、免疫受损宿主的增加和人口老龄化等导致易感人群结构改变等因素,感染性疾病的病原谱已走向多元化。病原学检测技术的发展也使得部分以往不易或不能检出的病原体变得颇为多见。然而,医学教学体系存在微生物基础课程与临床实际状况的明显脱节,使不少临床医师对常见的病原微生物与临床意义缺乏系统了解,这对临床合理使用抗生素严重不利。充实临床微生物基础知识包括病原体分类与临床意义、微生物标本的采集方法和药敏测试技术等,对提高感染性疾病的临床处理能力已十分必要。限于篇幅,本节仅介绍普通细菌部分,有关分枝杆菌、放线菌与奴卡菌、真菌和其他微生物内容不作阐述。

细菌最早分类法是根据生物学特性确定的。如按细菌形状可分为球菌或杆菌等,按革兰染色特性分为革兰阳性菌或革兰阴性菌,按生长时对氧气的需求分为需氧菌、厌氧菌和兼性厌氧菌。完整的分类则尚需根据 DNA 相似性分析进行归类。临床细菌检验常根据形态和染色等生物学特性作大致归类,如革兰阳性球菌、革兰阴性杆菌,然后根据进一步生化试验等特性确定细菌的科、属、种。近年来,越来越多的实验室采用商品化的细菌生化反应板条并结合电脑数值编码鉴定系统进行菌种鉴定,不仅减轻了技术人员的劳动强度,缩短细菌鉴定和结果报告时间,同时也增加了细菌鉴定的准确性。但是,临床微生物实验室采用上述生化反应板条显示的有限的细菌表型特性来正确鉴定所有罕见细菌是不现实的。临床实验室检出的“罕见菌种”时不宜轻易作某菌感染病例个案报告,而应扩大生化试验种类或送参考实验室作进一步鉴定。

一、革兰阳性球菌

与人类感染有关的需氧或兼性厌氧的革兰阳性球菌有触酶阳性的微球菌科和触酶阴性的链球菌科。前者包括葡萄球菌属、微球菌属以及少见的口腔球菌属、动性球菌属,后者则包括链球菌属、肠球菌属以及少见的乳球菌属、气球菌属、无色藻菌属、平面球菌属和孪生球菌属。

1. 葡萄球菌属 葡萄球菌系革兰阳性球菌,成单、成双或葡萄状排列,营养要求低,绝大多数为兼性厌氧菌。根据新的细菌分类鉴定方法,葡萄球菌属至少分 32 个种,大部分可在人类标本中分离到。临床感染标本中常见的有金黄色葡萄球菌(简称金葡菌)、表皮葡萄球菌、腐生葡萄球菌、溶血葡萄球菌、人型葡萄球菌等。

按细菌是否产血浆凝固酶将其分为凝固酶阳性葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌(*coagulase negative staphylococcus*, CoNS)。前者不论是否产溶血素或金黄色素,如为人类标本分离株可确定是金葡菌。CoNS则通常指除金葡菌外的所有葡萄球菌,以表皮葡萄球菌最常见,其他较常见的还有腐生葡萄球菌、人型葡萄球菌、溶血葡萄球菌等。鉴于一般临床细菌室条件所限和临床实际应用价值,不少单位对凝固酶阴性葡萄球菌都不作进一步鉴定,而简单报告为CoNS。对血液或通常为无菌部位分离出的细菌,或医院感染标本需要追踪传染源,应进一步做有关生化试验将CoNS鉴定至菌种水平。

葡萄球菌是最常见的化脓性球菌,可引起皮肤、血液、呼吸道、泌尿道、消化道等很多部位的感染。根据美国全国医院感染监测系统(NNIS)的统计结果显示,过去20年葡萄球菌在医院感染病原菌中所占比例由16%上升至24%。按菌种计,金葡菌在美国医院感染中已取代大肠杆菌成为最常见的病原菌。在手术部位感染、血管内装置相关感染(主要为中心静脉导管感染)、皮肤烧伤感染和ICU、青壮年、昏迷或严重创伤人群的医院内肺炎中相当常见,分别占20%~60%。在社区感染,如皮肤软组织感染中金葡菌是常见病原体。据报道静脉吸毒人群中金葡菌引起的细菌性心内膜炎相当常见。在社区获得性肺炎金葡菌也占一定比例,多数继发于病毒性肺部感染(麻疹、流感)后或系由皮肤感染经血道播及肺部,后者在农村地区较为多见。

一般认为非致病菌的CoNS在免疫功能正常人群中较少引起感染。近年来,随着静脉留置导管的广泛应用和各类免疫抑制患者的增加,CoNS引起的血液感染发病率明显上升,不少医院已成为医院内血液感染最常见病原体。在手术部位感染、导尿管相关泌尿道感染、呼吸机相关肺炎中CoNS也较为常见。社区感染中对CoNS的致病性的认识也在改变,以往认为尿液中检出腐生葡萄球菌为污染菌,而现已证实此菌为年轻妇女急性尿路感染的常见病原体,90%有症状且对治疗效果反应良好。

葡萄球菌耐药性是临床医疗中的一大难题。目前,绝大多数金葡菌包括社区获得的菌株对青霉素耐药。其原因通常是细菌产生青霉素酶,破坏青霉素类抗生素。据上海市2000~2001年监测资料,100%葡萄球菌已产生青霉素酶。甲氧西林、苯唑西林等半合成青霉素和头孢菌素对此青霉素酶相当稳定。然而,20多年前首先在欧洲出现耐甲氧西林金葡菌(*methicillin-resistance staphylococcus aureus*, MRSA)感染的暴发,以后很快扩展至全球范围。国内调查发现我国临床分离菌株中MRSA比例呈直线上升,1977~1979年上海地区200株金葡菌中MRSA占5%;1985~1986年125株中占24%;2000~2001年则有报道MRSA和甲氧西林耐药的凝固酶阴性葡萄球菌(MRCoNS)分别占金葡菌和CoNS的62.7%与76.9%,在呼吸机相关肺炎中甚至报道高达100%。

甲氧西林耐药葡萄球菌(MRS)的主要耐药机制是细菌产生一种与 β 内酰胺类抗生素亲和力低的青霉素结合蛋白(PBP-2a)。由于MRSA除对甲氧西林耐药外,对所有的青霉素、大多数头孢菌素和其他 β 内酰胺类抗生素耐药,同时对某些氨基糖苷类抗生素、红霉素、氯霉素、四环素和林可霉素也耐药,所以感染的病死率高。有些MRS菌株,体外药敏试验显示其对头孢菌素敏感,但临床治疗常常失败,故临床微生物实验室和临床医师对MRS不论药敏试验结果如何,均应认为其对头孢菌素耐药。MRS对利福平、某些氨基糖苷类抗生素(如庆大霉素、奈替米星)、褐霉素敏感,有些菌株对氟喹诺酮类和复方SMZ具有一定敏感性,但耐药菌株多。MRS对万古霉素、去甲万古霉素和替考拉宁极少耐药,对严重MRS感

染者,这些药物应列为首选药物。

2. 链球菌属 系革兰阳性球菌,直径为 $0.5 \sim 1 \mu\text{m}$,较葡萄球菌为小。常成双或短链状排列,在液体培养基上可呈长链,且营养要求较高,及菌种间差别较大。菌落小、较坚硬,多数为兼性厌氧菌。对热及化学消毒剂很敏感,易被杀灭。分类比较复杂,根据链球菌在血平板上溶血情况即部分溶血、完全溶血和不溶血,分为:①甲型(α)溶血性链球菌,又称草绿色链球菌。肺炎链球菌也呈甲型溶血;②乙型(β)溶血性链球菌,简称溶血性链球菌;③丙型(γ)溶血性链球菌,又称非溶血性链球菌,如牛链球菌和马链球菌等。此分类方法简便、易行,但由于不少链球菌溶血反应易变,而且培养环境改变也影响溶血类型,故此分类方法尚嫌粗糙。目前多按综合分类,即参照链球菌的溶血性、抗原性、生长特点和生化反应等进行分类,以期将链球菌分类至种的水平。目前对乙型溶血性链球菌已要求鉴定至种的水平,如化脓性链球菌即 A 群链球菌、无乳链球菌即 B 群链球菌,而尽量不用乙型溶血性链球菌之名。

草绿色链球菌群包括近 20 个菌种,由于生化鉴定繁复等原因,除肺炎链球菌外,目前临床实验室即使采用微生物鉴定仪也仅能鉴定到群,如溶血性链球菌群、唾液链球菌群等,多数单位则简单地报告为草绿色链球菌,尤其对痰或咽拭子培养。

A 群链球菌是人类重要致病菌,可引起急性咽炎和急性扁桃体炎、猩红热、丹毒、脓皮病、伤口感染、坏死性筋膜炎和链球菌中毒休克综合征(STSS)等,下呼吸道感染则较少见。链球菌感染诱发机体变态反应所致的疾病即风湿热和肾小球肾炎,主要也是系 A 群链球菌所致。A 群链球菌对许多抗菌药物多较敏感,青霉素仍是治疗该菌所致感染的首选药物。青霉素过敏者可选用红霉素。20 世纪 80 年代,A 群链球菌对红霉素耐药率低于 5%,而近年来耐药率在部分地区高达 20%~44%。

B 群链球菌是产后感染(常见有子宫内膜炎和切口感染)和新生儿感染(主要为败血症、肺炎和脑膜炎)的常见病原体,临床较少见,但是其耐药率明显高于 A 群链球菌。国内已发现耐多种抗生素的 B 群链球菌菌株,有报道对青霉素、氨苄西林、红霉素、头孢曲松和复方 SMZ 的耐药率超过 50%。

D 群链球菌所致感染主要是菌血症和心内膜炎。肠球菌以外的 D 群链球菌如牛链球菌,对许多抗菌药物均呈高度敏感。

肺炎链球菌在机体内能形成荚膜,系多糖多聚体,可保护细菌免受吞噬细胞吞噬。根据荚膜多糖抗原特性,肺炎链球菌可分 80 多个血清型。常见所致疾病为肺炎、败血症、脑膜炎、中耳炎、腹膜炎等。半个世纪以前,本菌曾是肺炎的最常见病原菌。目前虽然仍为社区获得性肺炎的常见病原体,但在医院内肺炎中已属少见。肺炎链球菌耐药性是近年来的热点问题。耐药机制是由于青霉素结合蛋白(PBP)与青霉素的亲和力及速率发生变化所致,而与质粒介导的 β 内酰胺酶无关。自 1967 年澳大利亚发现耐青霉素肺炎链球菌(*penicillin resistance streptococcus pneumoniae*, PRSP)株以来,世界各地 PRSP 菌株逐年增加。目前已有许多 PRSP 高度流行区,不少超过 30%,韩国报道达 70%以上。从北京、上海和广州等地调查结果表明,近年来,我国 PRSP 比例已呈明显上升态势,成人中占 10%~20%,儿童和部分健康携带菌株的耐药率可高达 30%。

草绿色链球菌是细菌性心内膜炎的主要病原体,还可引起败血症、牙源性感染、中耳炎、肺脓肿和脓胸等。同时,草绿色链球菌又是上呼吸道的正常菌群的主要组成部分,与肺炎链

球菌同属甲型溶血,菌落形态相似,主要鉴别点是前者胆汁溶菌试验和 Optochin 敏感试验阴性,而后者阳性。由于经验不足和检验不细致,常规痰培养极易将肺炎链球菌误作草绿色链球菌而漏检,这也是国内绝大多数临床微生物实验室肺炎链球菌检出率极低的主要原因。草绿色链球菌对抗生素的敏感性差异较大,多数菌种对青霉素类和头孢菌素类呈高度敏感,耐药菌株可采用万古霉素、亚胺培南等治疗。

3. 肠球菌属 系革兰阳性球菌,卵圆形,单个或成双排列,有时呈短链状。兼性厌氧,通常菌落不溶血。本菌曾被归于 D 群链球菌,后者包括肠球菌群和非肠球菌群。近年来,核酸杂交和脂肪酸分析等新技术应用于细菌分类后,肠球菌群已从链球菌属独立出来而成为一个新属。能在 6.5% 氯化钠培养基生长,以此可与 D 群非肠链球菌相区分。根据目前分类方法,肠球菌属有 12 个菌种,包括粪肠球菌、屎肠球菌、坚韧肠球菌、鸟肠球菌等。

肠球菌系条件致病菌,致病力不强,但由于其高耐药特性,临床检出已明显增加。免疫功能正常人群和社区获得性感染中,肠球菌较少见。但在医院感染中,尤其在应用过第 3 代头孢菌素等广谱抗生素和免疫功能受损宿主,肠球菌感染明显增加。近年来,在美国肠球菌已成为第 4 位医院感染常见病原菌。虽然肠球菌在我国仅列于第 5~7 位常见病原菌,但顺位已较前明显前移。按菌种划分,引起感染的肠球菌大部分是粪肠球菌,占 80%~90%,屎肠球菌占 5%~10%,其他少见。

尿路感染是肠球菌感染最常见类型,多为留置导尿的住院病人,院外单纯性尿路感染中本菌少见;肠球菌引起的肺炎少见。肺炎病人痰培养到肠球菌应注意区分是否为污染菌,肠球菌是口咽部的正常菌群之一,广谱抗生素应用后口咽部定植可明显增加,因此咳痰培养出的肠球菌即使呈现高浓度,也不能肯定为肺部感染的病原菌。文献报道明确诊断的肠球菌肺炎预后较差;肠球菌性败血症和心内膜炎病情严重。感染性心内膜炎中,5%~15%由肠球菌所致;腹腔和盆腔感染中,肠球菌感染机会较大肠杆菌和厌氧菌少见,且多为混合感染。其他感染如手术伤口、蜂窝织炎和脑膜炎等,临床上较为少见。

肠球菌作为当今医院感染病原体的特点是其显著的耐药性。本菌对许多抗生素有天然或固有的耐药性,如对 β 内酰胺类、克林霉素、低水平氨基糖苷类、复方 SMZ 等的耐药。获得性耐药表现为对高水平的氨基糖苷类、高水平的青霉素、红霉素、万古霉素等的耐药。由于肠球菌含有低分子青霉素结合蛋白(PBP)与多种抗生素的亲合力较低,故其天然耐药率高。约 10% 可通过获得 β 内酰胺酶基因产生 β 内酰胺酶使青霉素和氨苄西林等抗生素失活。近年来,国内肠球菌对青霉素和氨苄西林的耐药率约为 20%,且有不断加重趋势,个别报道高达 50%。1979 年首次发现对高水平氨基糖苷类耐药菌株,此意味着当青霉素或糖肽类抗生素联合氨基糖苷类时,不会对该肠球菌产生协同作用,从而明显影响肠球菌感染的治疗效果。目前,有报道肠球菌对高水平庆大霉素的耐药率高达 50%;最为严重的是耐万古霉素的肠球菌(vancomycin resistance enterococcus, VRE)正在明显上升。美国国家医院感染监测网(NNIS)的资料显示,VRE 占肠球菌比例已由 1989 年的 0.3%~0.4% 上升至目前的 7.9%~13.6%,在少数大型医院则高达 40%。VRE 的主要危害有两点:其一它是它造成的威胁生命的感染目前还缺乏有效的抗生素治疗;其二它可能将万古霉素耐药基因转移到毒力更强、引起感染更常见的细菌如葡萄球菌,对人类将构成极大的威胁。

4. 微球菌属 有 9 个菌种,如四联微球菌、八叠微球菌、不规则微球菌等。许多生物学特性与葡萄球菌属相似,但本菌不能在无氧环境下分解葡萄糖产酸、改良氧化酶试验阳性、对杆菌肽敏感和呋喃唑酮耐药,以此可与葡萄球菌属相鉴别。微球菌极少引起临床感染,故多数情况下临床微生物实验室可直接报告微球菌属而不必鉴定至种。

二、革兰阴性球菌

1. 奈瑟菌属 需氧革兰阴性球菌,共分 10 个种,脑膜炎奈瑟菌、淋病奈瑟菌是致病菌,主要引起社区感染,本菌营养要求较高,只有在 5%~10% CO₂ 环境和营养丰富的培养基制成的血液琼脂或巧克力琼脂平板,并保持一定湿度下才能生长。对干燥、冷、热和常用消毒剂均非常敏感,所以对疑似脑膜炎奈瑟菌感染的送检标本一定要注意保暖。本菌产自溶酶,培养基内细菌如不及时移种,数日内即死亡。

其他奈瑟菌是人类口咽和鼻咽部的正常菌群,包括解乳糖奈瑟菌、浅黄奈瑟菌、干燥奈瑟菌、黏液奈瑟菌等,通常对人类无致病性,在普通血平板生长良好。因大部分是口咽和鼻咽部的正常菌群,不必进一步鉴定;但如血液、脑脊液及无菌体液标本分离到这类细菌时,应鉴定到种。其他奈瑟菌很少引起感染,报告的感染病例有脑膜炎、败血症、心内膜炎、心包炎、脓胸和眼部感染等,对青霉素和氨苄西林敏感,但要注意 β 内酰胺酶阳性菌株,必要时需做体外药敏试验。普通咳痰培养呈现高浓度生长的奈瑟菌,不应认为是肺部感染的病原菌。

2. 卡他莫拉菌属 为需氧革兰阴性球菌,DNA 酶阳性是其重要的鉴定特征之一。需要在 5%~10% CO₂ 环境下生长。本属按球菌和球杆菌分为两个亚属,与人类有关的是卡他莫拉菌,原称卡他奈瑟菌或卡他布兰汉菌。过去认为本菌是人体正常菌群,不致病。现在越来越多的研究提示本菌是一种致病菌,其不仅是社区获得性肺炎的病原菌,还可引起儿童和成人的中耳炎、鼻窦炎、尿道炎、结膜炎,在免疫功能抑制宿主,还可致肺炎、心内膜炎、败血症和脑膜炎。国内、外研究表明,本菌 β 内酰胺酶产生率已高达 90%~100%,临床治疗应采用青霉素类/ β 内酰胺酶抑制剂的复合剂或其他抗菌药物。

三、革兰阳性杆菌

需氧革兰阳性杆菌广泛分布于自然界,大多栖息于水和土壤中,部分则定植在人类和动物的黏膜,少数菌种具有致病性。与人类有关的革兰阳性杆菌主要包括棒状杆菌、李斯特菌、丹毒杆菌、乳酸杆菌和芽孢杆菌等。

1. 棒状杆菌属 是一群革兰阳性,菌体一端或两端膨大呈棒形、直的或微弯曲的杆菌,细菌常簇状聚集,呈 V、L、Y 形或栅状排列,着色不均,有异染颗粒。本属有 10 余个种,代表菌种白喉棒状杆菌(简称白喉杆菌),是绝对致病菌,主要通过分泌外毒素致病,在局部引起组织坏死和急性假膜性炎症,临床常见类型有咽白喉、喉及支气管白喉,鼻白喉和皮肤或伤口白喉少见;外毒素进入血液可引起心肌炎、周围神经麻痹和中毒性肾病等。白喉杆菌一般停留于局部病灶,不进入血液。假膜涂片发现类似白喉杆菌者可初步拟诊,如培养阳性则基本可确诊。在白喉流行期间,如咽拭子培养阳性而无相应的白喉临床表现,要考虑健康带菌可能。培养阴性不能完全除外白喉。有关白喉杆菌耐药性报告甚少,临床上青霉素和红霉素仍是治疗白喉的首选药物,其他可选阿莫西林和利福平等。

白喉杆菌以外的棒状杆菌也称类白喉杆菌,系条件致病菌或非致病菌,包括溃疡棒状杆菌、假结核棒状杆菌、杰克棒状杆菌和溶血棒状杆菌等,在普通血琼脂上生长良好,多数为口腔或皮肤正常菌群。近 10 余年来人们发现类白喉棒状杆菌也可引起人类疾病,主要为医院感染,包括菌血症、细菌性心内膜炎、尿路感染、肺炎和伤口感染等,尤其是免疫功能低下者。途径咽部的咳痰标本,或中段尿,分离出类白喉杆菌,或伤口拭子分离出少量类白喉杆菌,甚至单次从血培养、胸腹水培养有本菌生长,常考虑为污染菌。如痰、尿、伤口拭子多次培养到高浓度的单一细菌时,应认为是感染病原菌可能。一般认为从无菌部位采集标本,如血液、胸腹水、关节腔液,连续两次分离到同种类白喉杆菌可确定为感染的病原菌。对其他棒状杆菌,多选用红霉素和氯霉素,也有报道采用青霉素、头孢菌素或万古霉素等。棒状杆菌 JK 群对临床常用抗菌药物具有耐药性,万古霉素系首选药物。

2. 李斯特菌属 系革兰阳性、无芽孢的短小杆菌或球杆菌。本属有 7 个种,对人类致病的主要是产单核细胞李斯特菌。过去对本菌认识甚少,实验室分离到的细菌也常误鉴定为其他容易与之混淆的细菌,如棒状杆菌、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌等。近年来,本菌在国内外的检出率均有大幅度提高。产单核细胞李斯特菌是胞内寄生菌,免疫变态反应和细菌的本身毒力是引起疾病的主要机制。大多呈短暂带菌状态,显性感染,临床表现各异。婴幼儿和 5 岁以下儿童以脑膜炎和败血症多见,成人则可表现为原发性败血症、肝脓肿、化脓性腹膜炎、心内膜炎和局部感染等,主要见于老年和免疫功能受损宿主,引起肺炎者较少见。对许多抗菌药物均有较好的敏感性,利福平、红霉素、青霉素、氨苄西林、庆大霉素、复方 SMZ 和氟喹诺酮类药物对该菌有较强抗菌活性。

3. 芽孢杆菌属 系革兰阳性、粗大杆菌,需氧,产芽孢。营养要求不高,普通营养琼脂平板上长成较大菌落。本属有 10 余个种,除毒性强烈的炭疽芽孢杆菌外,还有很多通常不致病的类炭疽芽孢杆菌,包括蜡样芽孢杆菌、枯草芽孢杆菌、嗜热脂肪芽孢杆菌等。炭疽芽孢杆菌是炭疽的病原体,绝对致病菌,正常人不带有本菌。其他芽孢杆菌系腐生菌,广泛分布于自然界,泥土、灰尘、水、乳品和粪便等均常被检出,但较少致病。临床上常见有蜡样芽孢杆菌,可产呕吐毒素和腹泻毒素两种肠毒素,是夏秋季节发生食物中毒的常见病原菌,偶可引起眼部感染、肺炎、菌血症、心内膜炎、骨骼肌肉感染。对氯霉素、红霉素、庆大霉素、万古霉素、头孢菌素等敏感,耐青霉素、磺胺类和呋喃类。枯草芽孢杆菌是自然界最常见的需氧芽孢杆菌,也是实验室常见的污染杂菌,大多数菌株无致病性。嗜热脂肪芽孢杆菌是罐头食品中常见的腐败菌。

四、革兰阴性杆菌

需氧或兼性厌氧的革兰阴性杆菌是目前临床上种类最多的一大类细菌,包括肠杆菌科细菌、非发酵菌群、嗜血杆菌、军团菌以及弧菌科细菌等,至少涉及数百种细菌。

1. 肠杆菌科 肠杆菌科细菌系革兰阴性杆菌,无芽孢,兼性厌氧。以发酵葡萄糖、氧化酶阴性和还原硝酸盐等为特点,可与非发酵菌群和弧菌科相鉴别。营养要求不高,在普通培养基上生长良好。生化反应活泼,且不同菌属间生化反应甚不一致,临床实验室常以此作为细菌种属鉴别的重要依据。肠杆菌科细菌种类繁多。目前被承认的菌属已达 29 个,至少包含 123 个种及亚种,但临床常见的约 20 余种。表 1-1 列出部分种属的临床意义。

表 1-1 肠杆菌科细菌常见菌种及其临床意义

属名	常见菌种或代表种	临床意义
埃希菌属 (<i>Escherichia</i>)	大肠埃希菌 <i>E. coli</i> (简称大肠杆菌)	从人和动物中分离到,肠道常见菌群。有 6 种,大肠杆菌是人类最常见的病原菌
志贺菌属 (<i>Shigella</i>)	痢疾志贺菌 <i>S. dysenteriae</i> 福氏志贺菌 <i>S. flexneri</i> 宋内志贺菌 <i>S. sonnei</i>	人类是唯一的细菌储存库,绝对致病菌,引起急性胃肠炎和菌痢
沙门菌属 (<i>Salmonella</i>)	伤寒沙门菌 <i>S. typhi</i> 副伤寒沙门菌 <i>S. paratyphi</i> 鼠伤寒沙门菌 <i>S. typhimurium</i>	本属血清型超过 2 000 种,广泛分布于人和动物,是胃肠炎和肠热病的常见病原菌
枸橼酸杆菌属 (<i>Citrobacter</i>)	费劳地枸橼酸杆菌 <i>C. freundii</i> 异形枸橼酸杆菌 <i>C. diversus</i>	肠道菌群,至少有 9 种,可引起伤口感染、尿路感染、败血症和肺炎等
克雷伯菌属 (<i>Klebsiella</i>)	肺炎克雷伯菌 <i>K. pneumoniae</i> 产酸克雷伯菌 <i>K. oxytoca</i> 臭鼻克雷伯菌 <i>K. ozaenae</i>	粪便正常菌群,部分菌种可从环境中分离到。下呼吸道感染常见菌,也可引起泌尿道、伤口和血液感染
肠杆菌属 (<i>Enterobacter</i>)	阴沟肠杆菌 <i>E. cloacae</i> 产气肠杆菌 <i>E. aerogenes</i> 聚团肠杆菌 <i>E. agglomerans</i>	很常见的肠道正常菌群。有 10 余种,可引起伤口、呼吸道、泌尿道和血液感染,以阴沟肠杆菌最重要
哈夫尼亚菌属 (<i>Hafnia</i>)	蜂房哈夫尼亚菌 <i>H. Alvei</i>	可从人类呼吸道或其他部位分离到
沙雷菌属 (<i>Serratia</i>)	黏质沙雷菌 <i>S. marcescens</i> 液化沙雷菌 <i>S. liquetaciens</i> 红色沙雷菌 <i>S. rubidaea</i>	从人类和水中分离到,动物体内少见。黏质、液化、红色沙雷菌是人类重要条件致病菌,其他菌种对人类的致病性不明
变形杆菌属 (<i>Proteus</i>)	普通变形杆菌 <i>P. vulgaris</i> 奇异变形杆菌 <i>P. mirabilis</i>	常见肠道菌群。常引起泌尿道、下呼吸道、伤口、血液和其他部位感染
摩根菌属 (<i>Morganella</i>)	摩根摩根菌 <i>M. morganii</i>	正常肠道菌群,可引起泌尿道、血液和其他部位感染
普鲁非登菌属 (<i>Providencia</i>)	雷极普鲁非登斯菌 <i>P. rettgeri</i> 司徒普鲁非登斯菌 <i>P. stuartii</i>	多数菌种是正常肠道菌群,引起泌尿道、伤口、血液和其他部位感染
耶尔森菌属 (<i>Yersinia</i>)	鼠疫耶尔森菌 <i>Y. Pestis</i> 假结核耶尔森菌 <i>Y. pseudotuberculosis</i> 小肠结肠炎耶尔森菌 <i>Y. enterocolitica</i>	本属有 10 余种,可从人类、动物和环境分离到。部分菌株是绝对致病菌,是引起鼠疫、胃肠炎和其他如血液、泌尿道和伤口感染的病原菌
爱德华菌属 (<i>Edwardsiella</i>)	迟钝爱德华菌 <i>E. tarda</i>	从人类和动物分离到。与腹泻、伤口感染和败血症有关
西蒂西菌属 (<i>Cedecea</i>)	戴维斯西蒂西菌 <i>C. davisae</i>	可从呼吸道和伤口分离到
欧文菌属 (<i>Erwinia</i>)	草原欧文菌 <i>E. amylovora</i>	与植物的疾病有关
爱文菌属 (<i>Ewingella</i>)	美洲爱文菌 <i>E. americana</i>	可从人类呼吸道和血液中分离到
克卢瓦菌属 (<i>Klayuera</i>)	抗坏血酸克卢瓦菌 <i>K. ascorbata</i>	可能为肠道正常菌群,可引起呼吸道、血液和泌尿道感染
塔特姆菌属 (<i>Tatamella</i>)	咳痰塔特姆菌 <i>T. Ptyseos</i>	可从呼吸道、泌尿道、血液中分离到,对青霉素 G 敏感
约克纳菌属 (<i>Yokenella</i>)	雷吉斯伯约克纳菌 <i>Y. regensburgei</i>	人类粪便、伤口、呼吸道中分离到

肠杆菌科细菌可以粗略地分为致病菌和条件致病菌两大类。传统上的致病菌主要是指志贺菌、沙门菌和耶尔森菌。以后发现大肠杆菌的某些菌株,也可对肠黏膜有侵袭力或产生肠毒素如大肠杆菌 O157 等。致病性大肠杆菌的致病力主要与内毒素和细菌的侵袭力有关,少数菌株可产生外毒素。耶尔森菌病属于自然疫源性疾病,主要感染啮齿类动物、猪和鸟,人类偶尔也能感染。鼠疫耶尔森菌引起鼠疫,属烈性传染病,临床上最常见的为腺鼠疫,其他包括肺鼠疫、败血型鼠疫和脑膜炎型鼠疫。鼠疫在我国除自然疫源地零星分布外,其他地区已基本绝迹。

条件致病菌是指上述细菌以外大多数细菌,如普通大肠杆菌、肺炎克雷伯杆菌、变形杆菌等。肠杆菌科中许多条件致病菌在人体肠道内定植,与人体“和平共处”。当机体局部或全身抵抗力下降、接受侵袭性诊疗操作或手术、使用抗菌药物等,细菌可易位定植于呼吸道、泌尿道引起感染,甚至侵入肠道黏膜的深层组织或进入血液引起菌血症、败血症。条件致病菌是医院感染、老年人或免疫抑制人群或反复使用抗菌药物后所发生感染的常见病原菌,致病物质主要与内毒素有关。感染部位有下呼吸道、泌尿道、血液、皮肤伤口等。不同感染人群和部位常见的病原菌可有较大差异。大肠杆菌是尿路感染和医院感染最常见的病原菌,也可引起败血症、胆管感染、腹腔感染以及新生儿感染;肺炎克雷伯菌、肠杆菌属细菌是引起肺炎的常见细菌,也可引起败血症、泌尿道感染等。

肠杆菌科各菌种之间的耐药性差异很大,在不同地区分离的同种细菌对同种抗菌药物的耐药性也可有较大差别。带有多重耐药基因的质粒在细菌种、属间的传递,更使肠杆菌科细菌的耐药特性变得复杂而难以预测。一般而言,经济相对发达的地区、抗菌药物选择性压力高、特别是广谱和超广谱抗菌药物应用频繁地区的菌株,以及大型综合性医院内分离的医院感染菌株,细菌耐药率较高。许多条件致病菌如克雷伯菌、肠杆菌属细菌、沙雷菌和枸橼酸菌等的耐药率超过传统意义上的致病菌即志贺菌、沙门菌和耶尔森菌。为正确指导临床抗感染治疗方案的制订,常规细菌药敏试验和定期总结本单位或本地区各种细菌对常用抗菌药物的耐药情况,显得十分重要。对肠杆菌科有效的抗菌药物有磺胺类、青霉素类、头孢菌素类、氨基糖苷类、氟喹诺酮类、四环素等,但是近 20 多年来,耐药菌株不断增加,特别是医院感染菌株。产超广谱 β 内酰胺酶(ESBL)菌株如大肠杆菌、肺炎克雷伯杆菌以及产 AmpC 酶的阴沟肠杆菌、枸橼酸菌和沙雷菌的流行,使第 3 代头孢菌素失去对这类细菌的抗菌活性是当前肠杆菌科细菌的严重耐药问题。在我国大肠杆菌对氟喹诺酮类耐药率更为严重,不少地区报告其耐药率超过 50%,可能与这类药物应用太多、太滥有关。

2. 非发酵菌群 葡萄糖非发酵革兰阴性杆菌(简称非发酵菌),是一大群属于不同科、属,不能以发酵形式分解糖类(碳水化合物)作为能源的革兰阴性杆菌。其生物学特性各异,菌落生长形态如菌落大小、产生的色素、氧化酶试验、双糖或三糖琼脂斜面产酸情况等,对提示细菌是否为非发酵菌具有意义。鉴定特性包括菌落形态、营养要求、生长速度与温度、动力、鞭毛及其他生化特性,有时需要多达 40 个以上的生物学特征才能将细菌正确鉴定。细菌生化反应板条和电脑数值编码鉴定系统使能检出的菌种数得到了扩大,但由于许多非发酵菌生化反应不够活泼,加上菌种分类仍在不断完善之中,临床实验室非发酵菌鉴定的正确性逊于肠杆菌科细菌。

由于耐药率较高等原因,在临床标本检出的革兰阴性杆菌中,非发酵菌所占比例已大幅度上升,在医院内肺炎中甚至超过 50%。与人类感染有关的非发酵菌约有 20 余个属,至少

有 97 个菌种及未定名细菌,临床上常见的有 5~6 个属,约 20 个菌种,见表 1-2。

表 1-2 非发酵菌常见菌种及其临床意义

属名	常见菌种或代表种	临床意义
假单胞菌属 (<i>Pseudomonas</i>)	铜绿假单胞菌 <i>P. aeruginosa</i> 荧光假单胞菌 <i>P. fluorescens</i> 恶臭假单胞菌 <i>P. putida</i> 斯氏假单胞菌 <i>P. stutzeri</i> 门多辛假单胞菌 <i>P. mendocina</i> 产碱假单胞菌 <i>P. alcaligenes</i>	本属广泛分布于自然界。铜绿假单胞菌(绿脓杆菌)是最重要和最常见的非发酵菌。其他假单胞菌也经常从医院环境中检出,由于毒力低,引起的感染较铜绿假单胞菌为少
不动杆菌属 (<i>Acinetobacter</i>)	鲍曼不动杆菌 <i>A. baumannii</i> 醋酸钙不动杆菌 <i>A. calcoaceticus</i> 洛非不动杆菌 <i>A. lwoffii</i> 溶血不动杆菌 <i>A. haemolyticus</i> 琼氏不动杆菌 <i>A. junii</i> 约翰逊不动杆菌 <i>A. Johnsonii</i>	广泛分布于自然和医院环境,健康人皮肤和上呼吸道可检出,是仅次于铜绿假单胞菌的第二位常见非发酵菌。可引起呼吸道、泌尿道、伤口和血液感染等。在部分医院 ICU 内获得的下呼吸道感染中,鲍曼不动杆菌已成为最常见病原菌
窄食单胞菌属 (<i>Stenotrophomonas</i> , 原归黄单胞菌属)	嗜麦芽窄食单胞菌 <i>S. maltophilia</i>	广泛分布于自然界,耐药率甚高,可引起败血症(多伴有静脉插管)、肺炎、伤口感染,其他感染少见
伯克菌属 (<i>Burkholderia</i> , 原归假单胞菌属)	洋葱伯克菌 <i>B. cepacia</i> 鼻疽伯克菌 <i>B. mallei</i> 假鼻疽伯克菌 <i>B. pseudomallei</i> 皮氏伯克菌 <i>B. pickettii</i> 麝香石竹伯克菌 <i>B. caryophylli</i>	洋葱伯克菌和假鼻疽伯克菌肯定对人类有致病性,前者是医院感染和囊性肺纤维化感染的重要病原菌。假鼻疽伯克菌可引起无症状的感染到致命性败血症等很多类型的感染。其他细菌临床意义较小
产碱杆菌属 (<i>Alcaligenes</i>)	粪产碱杆菌 <i>A. faecalis</i> 木糖氧化产碱杆菌脱硝亚种 <i>A. xylosoxidans</i> sp. <i>denitrificans</i> 木糖氧化产碱杆菌木糖氧化亚种 <i>A. xylosoxidans</i> ssp. <i>xylosoxidans</i>	本属细菌主要见于环境中。有报告木糖氧化产碱杆菌木糖氧化亚种可引起医院获得性败血症,其他菌种则极少发现对人类有致病性
黄杆菌属 (<i>Flavobacterium</i>)	短黄杆菌 <i>F. breve</i> 脑膜败血性黄杆菌 <i>F. meningosepticum</i> II b 群黄杆菌 <i>F. group II b</i> 芳香黄杆菌 <i>F. odoratum</i>	广泛分布于土壤、植物、食物、水和医院环境。临床标本中 II b 群黄杆菌最常检出。其他较常见的有脑膜败血性黄杆菌、芳香黄杆菌和短黄杆菌。其他黄杆菌极少有临床意义
莫拉菌属 (<i>Moraxella</i>)	缺陷莫拉菌 <i>M. lacunata</i> 非液化莫拉菌 <i>M. nonliquefaciens</i> 林肯莫拉菌 <i>M. linconii</i> 奥斯陆莫拉菌 <i>M. osloensis</i> 苯丙酮酸莫拉菌 <i>M. phenylpyruvica</i>	本属定植于人类皮肤和黏膜的表面,奥斯陆、非液化和林肯莫拉菌是人类上呼吸道的正常菌群的组成部分。莫拉菌是眼结膜炎、脑膜炎、败血症、心内膜炎、关节炎和耳鼻喉咽喉部感染的少见病原菌
鲍特菌属 (<i>Bordetella</i>)	支气管败血鲍特菌 <i>B. bronchiseptica</i> 鸟鲍特菌 <i>B. avium</i> 百日咳鲍特菌 <i>B. pertussis</i> 副百日咳鲍特菌 <i>B. parapertussis</i>	主要引起动物感染,与病猫、狗、豚鼠接触的人可发生支气管败血鲍特菌所致的呼吸道感染 引起百日咳或类似百日咳病症,表现有卡他症状或支气管炎和肺炎