

临床药物治疗系列

Practical Infectious Diseases Pharmacotherapy

实用感染性疾病 药物治疗

主编/熊旭东

- ▶ 感染病药物治疗实用指导
- ▶ 有助于理解感染病药物治疗
新知识和国内外的最新进展
- ▶ 患者用药教育

 人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

实用感染性疾病药物治疗

Practical Infectious Diseases Pharmacotherapy

主 编 熊旭东

副 主 编 蒋锦琪 朱长清 童朝阳 胡祖鹏

 人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

实用感染性疾病药物治疗/熊旭东主编. —北京:人民军医出版社, 2009. 3

ISBN 978-7-5091-2519-9

I. 实… II. 熊… III. 感染-疾病-药物治疗 IV. R453

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 012892 号

策划编辑:路 弘 文字编辑:海湘珍 责任审读:黄栩兵

出 版 人:齐学进

出版发行:人民军医出版社

经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱

邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927270;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300-8061

网址:[www. pmmp. com. cn](http://www.pmmp.com.cn)

印刷:北京天宇星印刷厂 装订:京兰装订有限公司

开本:850mm×1168mm 1/32

印张:15.375 字数:575 千字

版、印次:2009 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001~3000

定价:45.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

前 言

近年来随着细菌的多重耐药、病毒的隐匿变异和自然灾害的不断出现,感染病药物治疗的迅猛进展,在临床一线工作的医务人员需要了解感染病药物治疗新知识和国内外感染病药物治疗最新进展。鉴于这样的宗旨,我们编著了本书,从临床的实用性和操作性出发,给临床工作者在抗感染药物治疗方面提供临床参考。

本书分四篇共 21 章,第一篇为感染病药物治疗的临床基础,着重介绍全身反应综合征和脓毒症的基础知识等;第二篇为抗感染药物,重点介绍细菌耐药机制,细菌、病毒、真菌感染的常用抗菌药物的相关进展以及免疫调节药物治疗;第三篇为病原微生物感染及其治疗,根据微生物分类,分别阐述微生物的致病特点、临床治疗与预防的进展;第四篇为常见组织器官感染的治疗,从临床分类的角度出发,介绍对各系统具有代表性的感染病的药物治疗方案与临床指南。

本书以上海 20 多位感染病学专家、教授为主的编委会,参阅了大量的国内外最新专著和期刊,广泛征求了临床各科在抗感染方面的意见和建议。全体编写人员兢兢业业,一丝不苟,倾注了大量的心血,在此,表示诚挚的谢意。

限于主编和作者水平,不足之处恳请各位前辈和同仁不吝指正。

上海曙光医院 熊旭东

2009 年 1 月

目 录

第一篇 感染病药物治疗的临床基础

第1章 感染的免疫反应性组织损害	(1)
第一节 全身炎症反应综合征	(1)
第二节 脓毒症	(6)
第2章 感染的常见临床表现	(11)
第一节 发热	(11)
第二节 皮疹	(17)
第三节 肝脾大	(20)
第四节 全身中毒症状	(22)
第3章 感染的治疗与预防	(24)
第一节 感染的治疗	(24)
第二节 感染的预防	(28)

第二篇 抗感染药物

第4章 抗菌药物作用及耐药机制	(33)
第一节 抗菌药物作用机制	(33)
第二节 细菌耐药机制	(36)
第5章 细菌感染药物治疗	(42)
第一节 青霉素类抗生素	(42)
青霉素(43)	苄星青霉素(44)
哌拉西林(45)	
第二节 头孢菌素类抗生素	(46)
头孢拉定(47)	头孢呋辛(48)
头孢哌酮(50)	头孢曲松(50)
头孢他啶(51)	头孢吡肟(53)
第三节 头霉素类抗生素	(54)

2 实用感染性疾病药物治疗

	头孢西丁(55)	头孢美唑(56)	
第四节	单环 β -内酰胺类抗生素		(57)
	氨曲南(58)		
第五节	β -内酰胺酶抑制剂复合制剂		(59)
	哌拉西林/他唑巴坦(60)		
	头孢哌酮钠/舒巴坦钠(62)		
第六节	碳青霉烯类抗生素		(64)
	亚胺培南/西司他丁钠(65)		
	美罗培南(67)	帕尼培南(69)	
第七节	大环内酯类抗菌药		(70)
	罗红霉素(71)	阿奇霉素(72)	
第八节	氨基糖苷类抗生素		(74)
	阿米卡星(76)	奈替米星(77)	
	依替米星(78)		
第九节	喹诺酮类抗菌药		(79)
	左氧氟沙星(80)	加替沙星(82)	
	莫西沙星(83)		
第十节	糖肽类抗生素		(84)
	万古霉素(85)	替考拉宁(86)	
第十一节	唑烷酮类抗菌药		(88)
	利奈唑胺(89)		
第6章	病毒感染药物治疗		(91)
第一节	抗疱疹病毒药		(91)
	阿昔洛韦(92)	更昔洛韦(94)	
	伐昔洛韦(96)		
第二节	抗反转录病毒药		(97)
	司他夫定(98)	齐多夫定(99)	
	拉米夫定(100)	奈韦拉平(102)	
第三节	其他抗病毒药		(103)
	金刚烷胺(103)	干扰素(105)	
	利巴韦林(106)	利托那韦(107)	

茆地那韦(109)

第7章 深部真菌感染药物治疗 (111)

第一节 多烯类抗真菌药 (111)

两性霉素 B(111)

第二节 唑类抗真菌药 (114)

氟康唑(115)

伊曲康唑(117)

伏立康唑(119)

第三节 棘白菌素类抗真菌药 (122)

卡泊芬净(122)

第8章 免疫调节药物治疗 (126)

第一节 免疫球蛋白制剂 (126)

第二节 细胞因子制剂 (127)

第三节 肾上腺皮质激素 (130)

第四节 其他免疫调节药 (132)

第三篇 病原微生物感染及其治疗

第9章 病毒性感染 (144)

第一节 概述 (144)

第二节 水痘与带状疱疹 (145)

第三节 EB病毒感染 (150)

第四节 巨细胞病毒感染 (155)

第五节 人腺病毒感染 (161)

第六节 乙型病毒性肝炎 (164)

第七节 登革热与登革出血热 (178)

第八节 流行性乙型脑炎 (183)

第九节 严重急性呼吸综合征 (189)

第十节 流行性感冒 (195)

第十一节 狂犬病 (199)

第十二节 艾滋病 (203)

第十三节 柯萨奇、艾柯病毒感染 (209)

第10章 细菌性感染 (215)

第一节 概述 (215)

4 实用感染性疾病药物治疗

第二节	葡萄球菌感染	(216)
	金黄色葡萄球菌感染(216)	
	表皮葡萄球菌感染(221)	
第三节	肺炎链球菌感染	(223)
第四节	肠球菌属感染	(228)
第五节	奈瑟菌属感染	(232)
	脑膜炎球菌感染(232) 淋球菌感染(237)	
第六节	肠杆菌科细菌感染	(240)
	大肠埃希菌属感染(244) 克雷伯菌属感染(246)	
	肠杆菌属感染(247) 枸橼酸杆菌属感染(248)	
	沙雷菌属感染(248) 变形杆菌属感染(249)	
第七节	葡萄糖非发酵菌革兰阴性杆菌感染	(250)
	铜绿假单胞菌感染(252) 不动杆菌属感染(254)	
	嗜麦芽窄食单胞菌感染(256)	
第八节	沙门菌属感染	(257)
	伤寒(261) 副伤寒(265)	
第九节	志贺菌感染	(266)
第十节	弧菌科细菌感染	(271)
	霍乱(272)	
第十一节	流感嗜血杆菌感染	(278)
第十二节	嗜肺军团菌感染	(284)
第十三节	分枝杆菌属感染	(291)
	肺结核(293)	
第十四节	厌氧菌感染	(301)
	艰难梭菌感染(306) 破伤风(308)	
第 11 章	衣原体感染	(311)
第一节	概述	(311)
第二节	肺炎衣原体感染	(314)
第 12 章	支原体感染	(318)
第一节	概述	(318)
第二节	支原体肺炎	(320)

第 13 章	深部真菌感染	(325)
第一节	概述	(325)
第二节	念珠菌感染	(331)
第三节	隐球菌感染	(334)
第四节	曲霉感染	(338)
第五节	毛霉感染	(342)
第六节	组织胞浆菌感染	(346)
第 14 章	寄生虫感染	(350)
第一节	概述	(350)
第二节	疟疾	(352)
第三节	血吸虫病	(362)
 第四篇 常见组织器官感染的治疗		
第 15 章	全身性感染	(381)
第一节	血流感染	(381)
第二节	脓毒性休克	(387)
第 16 章	呼吸系统感染	(392)
第一节	社区获得性肺炎	(392)
第二节	呼吸机相关肺炎	(396)
第三节	慢性阻塞性肺病急性加重	(404)
第 17 章	循环系统感染	(415)
第一节	病毒性心肌炎	(415)
第二节	感染性心内膜炎	(421)
第 18 章	消化系统感染	(430)
第一节	感染性腹泻	(430)
第二节	真菌性肠炎	(437)
第三节	细菌性腹膜炎	(441)
第四节	细菌性胆道感染	(448)
第 19 章	泌尿系统感染	(454)
第一节	前列腺炎	(458)
第二节	肾盂肾炎	(460)
第 20 章	神经系统感染	(464)

6 实用感染性疾病药物治疗

脑脓肿(464)

第 21 章 皮肤、骨、关节感染	(469)
第一节 蜂窝织炎	(469)
第二节 化脓性骨髓炎	(471)
第三节 化脓性关节炎	(475)

第一篇 感染病药物治疗 的临床基础

第 1 章 感染的免疫反应性组织损害

第一节 全身炎症反应综合征

全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)的概念是 1991 年美国胸科医师学会/危重病医学会(ACCP/SCCM)在芝加哥联合召开的讨论会上提出的,并于 1992 年在 Critical Care Med 上发表。SIRS 是指由感染或非感染因素引起的炎症因子瀑布式释放,致组织损伤,最后可能发展为多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。这个概念的提出得到了广泛关注和普遍认可,由此也推动了学科的发展。

一、SIRS 概念

SIRS 是感染与非感染因素刺激宿主免疫系统释放体液和细胞介质,发生炎症反应过度的结果。在机体遭遇到伤害刺激(如感染、创伤、休克、烧伤等)时,宿主防御反应不断扩大,超出机体的代偿能力,导致组织广泛损伤的病理过程。引起 SIRS 的感染因素包括细菌、病毒、真菌等引起的全身感染,临床多见胆道感染、腹腔感染、创伤感染等;非感染因素包括创伤、休克、胰腺炎、出血性休克、缺血再灌注损伤、免疫性器官损伤等。

1991 年制定的 SIRS 诊断标准,凡具备以下 4 项中的 2 项以上即可诊断:①体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 或 $<36^{\circ}\text{C}$;②心率 $>90/\text{min}$;③呼吸 $>20/\text{min}$ 或 $\text{PaCO}_2 < 4.3\text{kPa}$ (32mmHg);④白细胞 $>12 \times 10^9/\text{L}$ 或 $<4 \times 10^9/\text{L}$ 或未成熟杆状核细胞 $>10\%$ 。近年来逐渐认识到, SIRS 不是特定独立的疾病,而是许多危重病发展的共同途径;贯穿从严重的局部病变发展到全身多器官功能损害甚至死亡的整个过程。SIRS 的表现变化很大、过度敏感,也缺乏特异性而难于临床。但 Levy 等指

2 第一篇 感染病药物治疗的临床基础

出,SIRS可由感染和非感染因素诱发,为强调非感染因素的作用有必要保持SIRS这一术语,同时SIRS仍然有其共同的炎症介质和化学物质为基础。SIRS的一个显著特点就是炎症介质、细胞因子的失控性释放,多种炎症介质、细胞因子可以直接或间接激活凝血系统及干扰机体的抗凝系统,致凝血机制的失常;多个系统参与的炎症反应贯穿这一过程,主要包括中性粒细胞(PMN)及内皮细胞的黏附反应、多种免疫细胞的激活和促炎、抗炎细胞因子释放、缺血再灌注损伤、氧自由基释放、一氧化氮合酶(NOS)的表达和微循环障碍以及补体释放和凝血机制障碍等。SIRS可以治愈,但也常常发展成多器官功能衰竭(MOF)。其发生发展是由损伤→机体应激反应→SIRS→MODS→MOF。因此可以看出SIRS是整个病理生理过程的一个中间环节,是可以逆转的,这也是探讨SIRS的关键所在。

随着对SIRS的深入研究,越来越多的学者发现,在发生SIRS的患者中约有一半找不到感染和内毒素血症的证据。人们已经认识到肠道是人体一个重要的免疫器官,在炎症反应和器官功能衰竭的发生中起着不可忽视的作用。“肠道发病的中心器官学说”即肠道屏障功能的损害和肠道细菌的移位可能是引发SIRS和MODS的主要因素。认为肠道病变可以解释重症监护室(intensive care unit, ICU)中危重病患者衰竭和死亡的原因:发生在危重病患者中的感染绝大多数是由肠源性微生物引起的;早期进行肠道饮食的患者其感染发生率下降;改善内脏的血流灌注可以减少并发症,降低病死率;选择性的肠道净化治疗有可能降低患者的感染率,但并不能降低危重病患者的病死率。

二、炎症反应过程

(一)促炎反应

炎症变化主要包括细胞活化、炎症介质增多、白细胞和内皮细胞黏附增强、播散性炎症细胞活化。炎症细胞包括白细胞、单核巨噬细胞、血小板及内皮细胞等,这些炎症细胞一旦受到刺激其形态结构就会发生变化,如血小板变圆、中性粒细胞(PMN)绒毛增多、伸出伪足、脱颗粒现象,粒细胞和内皮细胞黏附分子的表达等。大量的炎症细胞活化后释放炎症介质,主要的促炎介质如下。

1. 细胞因子 SIRS时,介导的炎症级联的细胞因子可以分为促炎因子和抗炎因子两大类,促炎因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素(IL)系列(主要有IL-1、IL-6、IL-8)、克隆激活因子(CSF)、转化生长因子(TGF)、干扰素等,其中IL-6是最重要的促炎因子。细胞因子的瀑布效应(cascade)使细胞因子相互作用,导致细胞因子的数和量不断扩大;细胞因子可以使PMN浸润吞噬功能增强,增加氧自由基产生、溶酶体酶释放,增强粒细胞的黏附作用,刺激骨髓产生粒细胞。还可以作用于内皮细胞,增强PMN与内皮细胞的黏附作用,增强血管的通透性促进CSF和血小板激活因子(PAF)的分泌。使炎症反应不断扩大,当超

过机体的代偿能力,出现过度的炎症反应,引起广泛的组织细胞损伤,产生 SIRS。

2. 花生四烯酸的代谢产物 花生四烯酸在环加氧酶作用下产生前列腺素类(PGs)和血栓素(TXs),其中重要的是 TXA_2 、 PGE_2 和 PGI_2 ,在 SIRS 时明显升高;花生四烯酸在脂加氧酶作用下产生白三烯类(LTs),其作用是活化 PMN 以及使平滑肌收缩。

3. 血小板活化因子(platelet activating factor, PAF) PAF 由单核巨噬细胞、PMN、内皮细胞、血小板等产生,其作用是活化血小板,引起血小板黏附、聚集、释放组胺等,活化 PMN 使其分泌细胞因子,活化内皮细胞使其表达黏附分子。PAF 是很强的促炎介质,白细胞-内皮细胞黏附;PMN 贴壁并游离血管,在炎症反应中起着关键作用。黏附的物质基础是黏附分子,PMN 的黏附分子有:①选择素(L-selectin、E-selectin、P-selectin)。L-selectin 由淋巴细胞、单核细胞、PMN 产生,E-selectin 由内皮细胞产生,P-selectin 由内皮细胞和血小板产生。其作用是介导白细胞早期滚动。② β_2 整合素(β_2 integrin)。其作用是介导细胞与细胞及细胞与细胞外基质之间的黏附反应。③细胞间黏附分子(intracellular adhesion molecule, ICAM)。包括 ICAM-1、ICAM-2,其中 ICAM-1 介导白细胞和内皮细胞间的黏附。

(二) 抗炎反应

炎症反应除了促炎介质的作用以外,还取决于机体的抗炎反应。当机体受到严重刺激,而机体处在内环境稳定的情况下,由炎症反应占优势时就会出现 SIRS;当机体被感染或损伤时可以引起免疫功能低下和产生对感染易感的内源性抗炎反应,Bone 将此现象称之为代偿性抗炎反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS)。抗炎反应包括:

1. 抗炎因子 炎症介质中有些具有明显的抗炎作用,如内源性抗炎介质 $\text{IL-1}\alpha$ 、 IL-10 、 PGE_2 、 NO 。其中 IL-10 对炎症反应和凝血反应提供一种负反馈机制,并增强急性期反应物、免疫球蛋白功能的反应介导了 CARS 的发生。但应指出,有些细胞因子是多功能的,既有“促炎”作用,也有“抗炎”作用。

2. 全身炎症反应对炎症的调制 许多应激激素都具有调制作用,其中以糖皮质激素作用最为明显,糖皮质激素抑制许多炎症介质的生成,包括许多细胞因子、黏附分子、PAF、 NO 等。临床证实创伤、出血、休克时血浆中糖皮质激素明显增高,而白细胞膜上的糖皮质激素受体却减少,因此监测和控制炎症介质是决定机体内环境平衡的关键。

三、基因调控与 SIRS

随着分子生物学的发展,基因调控在 SIRS 和 MODS 发生、发展中的研究也

4 第一篇 感染病药物治疗的临床基础

取得了一些进展,其中核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)被证实具有关键作用。

NF- κ B 是一种广泛存在于体内多种细胞内的具有转录调节作用的蛋白质,是急性炎症反应的中枢环节,在调节免疫应答、炎症反应和细胞增殖、分化及凋亡等方面起关键作用。炎症反应关键性的控制点可能是位于胞质中的 NF- κ B,其作用犹如核内炎症介质基因转录的启动开关。有资料显示,SIRS 患者 PMN 和巨噬细胞中 NF- κ B 的活化增多,且在患者死亡前期明显增高,增高程度与存活时间呈负相关。

典型的 NF- κ B 复合体是由 P50 和 P65/c-Rel 两个亚基组成,并与其抑制蛋白 κ B(inhibitory κ B)紧密结合,以无活性的形式存在于细胞质中。外源性损伤或毒性物质(如细菌毒素)均可诱导 NF- κ B 的活化。由于 NF- κ B 家族及 κ B 家族成员种类繁多、分布广泛、功能多样,所以,NF- κ B 激活的具体信号、途径十分复杂。不同的刺激信号、细胞类型及细胞状态所涉及的具体信号通路均有所不同,但在关键步骤上基本相同,可初步概括为:各种刺激信号借助受体将信号传递至细胞质,进而激活 κ B 激酶信号复合体(IKK),IKK 使 κ B 家族成员磷酸化,磷酸化的 κ B 与 NF- κ B 解离,并迅速触发泛素-蛋白酶体系而被降解,NF- κ B 与 κ B 解离后移位至细胞核内,与 κ B 增强子及目的基因的启动子序列结合,指导该基因的转录。多种炎症介质受 NF- κ B 调控,如细胞因子、趋化因子、黏附分子、急性反应期蛋白、免疫受体、转录因子、氧化应激相关酶等。

四、治 疗

SIRS 的治疗除了治疗原发病外,主要是免疫调理治疗。而多数的免疫调理治疗还处于研究探讨及临床摸索阶段。

(一)特异性免疫治疗

早期单纯针对某一种或几种炎症介质(如 TNF- α 单克隆抗体、sTNFR、IL-1 等)进行干预,虽然在动物模型取得良好的疗效,但在临床治疗中却接连失败,需寻找特异性指标来指导治疗。美国学者以 IL-6>1 000 ng/L 为敏感指标阈值,使用 TNF- α 单克隆抗体(afelimomab, 1 mg/kg, q8h)治疗脓毒症患者 3d,结果使 28d 相对死亡率下降 10%。

(二)细胞信号转导调节

由于细胞因子以级联反应形式释放,如在蛋白水平阻断一种细胞因子效果不佳,目前把目标调整到基因水平,研究最多的是 NF- κ B。NF- κ B 是核内炎症介质基因转录的启动开关,抑制 NF- κ B 可在分子水平中断细胞因子瀑布效应。临床可以应用糖皮质激素、IL-10、NO 来抑制 NF- κ B 活化。小剂量糖皮质激素已被证实能有效提高全身严重感染病人 28d 的存活率。研究显示糖皮质激素可以

抑制 TNF- α 等细胞因子的释放,临床表明可以减少细胞因子的生成和减轻器官的衰竭,适宜于早期与抗生素同时使用,这是由于抗生素杀伤细菌时释放大量的脂多糖(lipopolysaccharide,LPS),激素可能阻断 LPS 介导的细胞因子表达。

(三)血液净化治疗

血液净化(continuous blood purification,CBP)是利用物理学原理通过对流吸附作用达到清除血液中特定物质的方法,可以通过控制膜的孔径和渗透液的溶质、浓度来调节血液中成分的浓度,因其引出体外循环的血流量较少(一般为 200~300ml)对机体血流动力学作用影响小,可便于危重病人床旁治疗。CBP 溶质和液体的清除较持续且缓慢,并且滤器的血-膜反应小,生物相容性好,通透性和吸附能力强,可持续滤过和吸附各种中、小分子的炎症介质,如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 等,达到降低 SIRS 反应强度的目的。有报道 TNF- α 和 IL-1 β 在 CBP 治疗开始后逐步降低,6h 降到最低,12h 后逐步接近治疗前水平。SIRS 早期以中、小的促炎因子级联反应释放为主,这些物质大多可透过生物膜。一般在发病后 48~72h 进行连续性静脉-静脉血液滤过(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH)治疗,此时血液中促炎因子浓度高于抗炎因子浓度,可较大幅度降低促炎因子浓度,有利于减轻过度炎症反应,使 SIRS 与 CARS 较早达到平衡。若在 SIRS 反应中后期进行 CVVH 治疗,不仅使机体遭受过多的 SIRS 因子打击,同时也可能清除过多的抗 SIRS 反应的 CARS 因子,使 SIRS/CARS 失衡。

(四)乌司他汀治疗

乌司他汀是从人尿液中分离纯化的一种广谱的典型的 Kuniz 型蛋白酶抑制剂,可以抑制体内广泛分布的丝氨酸蛋白酶活性,具有减少炎症细胞浸润,抑制多种炎症因子和介质释放,消除氧自由基的功能。起到抗炎、减少细胞与组织损伤、改善微循环与组织灌注等作用。有研究发现,乌司他汀在体外试验中能抑制由内毒素活化的单核细胞产生 TNF- α ,也能显著抑制创伤弧菌脓毒症大鼠 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平,增高 IL-10 水平。乌司他汀可能是直接抑制了细胞因子转导通路的某些环节,同时降低促炎/抗炎活性;也可能是通过抑制蛋白水解酶、抗氧化、改善微循环等多方面的作用、减轻机体炎症反应程度,使炎症介质的表达下调,同时抗炎介质的表达也相应下调。

(五)血必净治疗

血必净注射液属于活血化瘀类中药,由赤芍、川芎、丹参、红花和当归组成,具有保护内皮细胞,降低脓毒症患者炎症因子 TNF- α 、IL-6 浓度,促进免疫功能恢复等作用。血必净注射液还可拮抗炎症细胞因子减少血小板聚集,消除促凝因素,恢复凝血-纤溶系统动态平衡;且能有效拮抗内毒素,抑制内毒素诱导单核/巨噬细胞产生炎症介质,下调促炎介质水平,保护内皮细胞。

第二节 脓毒症

脓毒症(sepsis)是指各种致病微生物或其毒素存在于血液或组织中,是机体对感染的一种 SIRS,是严重感染、重症创伤、大手术后、重症胰腺炎和休克等常见的并发症,进一步发展可导致脓毒性休克、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和 MODS。虽然脓毒症和严重感染的概念和诊断也常互换使用,但脓毒症的概念能更准确、更全面地反映感染和炎症反应的病理生理本质。脓毒症的诊断必须有感染的存在,但这里感染的认定并不都有阳性血培养的证据,也不都存在明显的局部感染灶,其严重程度也不呈正相关。脓毒症的发生发展不一定依赖细菌和细菌毒素的持续存在,其本质是炎症介质的失控性释放和炎症反应紊乱。在欧洲和美国每年死于脓毒症超过 35 万人,且以每年以 1.5% 的比例递增。因死亡人数已高于急性心肌梗死,因此被称为良性疾病的第一死因。

一、病因与发病机制

(一)病因

1. 病原体 脓毒症感染可由革兰阳性菌、革兰阴性菌、真菌引起。51% 的病例通过培养可以发现病原体,其中革兰阳性菌占 52.1%,革兰阴性菌占 37.5%,混合感染占 4.7%,真菌占 4.6%,厌氧菌占 1%。革兰阳性菌感染每年平均以 26.3% 速度增长。院内感染的主要原因是免疫抑制药应用和导管植入术,致病菌以耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)为主,且呈增长趋势。最常见的感染途径依次为呼吸道感染、泌尿系感染和腹腔感染。

2. 血清降钙素原(PCT)和 C 反应蛋白(CRP) 与感染微生物相关的生物学标志物 PCT 和 CRP 指标对临床应用有一定的操作性。

(1)PCT:PCT 在宿主免疫应答中的作用机制尚不清楚,TNF- α 增加早于 PCT,且显示出其浓度之间有一定的联系。PCT 浓度 8~24h 达到高峰。半衰期为 22~29h,在脓毒症期间浓度增加持续时间较长。革兰阳性菌和革兰阴性菌引起的 PCT 浓度增加没有显著差异。PCT 与感染和炎症明显相关,但肝功能障碍、创伤、抗 T 细胞治疗、烧伤、心源性休克、真菌感染等也可导致其增加。脓毒症白细胞减少患者 PCT 浓度则显著降低。提示虽然 PCT 是脓毒症感染的重要标志物,但它不能提供确定性诊断。

(2)CRP:CRP 为感染的急性时相反应蛋白,作为非特异性炎症标志物被广泛应用。CRP 作为革兰阳性菌对抗吞噬作用的调理素,脓毒症患者的浓度在 12~159mg/L 和 SIRS 患者的 CRP 浓度 13~119mg/L 重叠,ROC 曲线分析显示,CRP 诊断脓毒症感染的敏感度和特异性均不高。

(二)发病机制

脓毒症发病机制非常复杂,内容涉及感染、炎症、免疫、凝血及组织损害等一系列基本问题,并与机体多系统、多器官病理生理改变密切相关。

1. 肠道细菌和(或)内毒素移位 20世纪80年代以来,人们注意到机体最大的细菌及毒素贮存库——肠道可能是原因不明感染的“策源地”,肠道细菌和(或)内毒素移位所致的肠源性感染与严重创伤、休克、外科大手术等应激后发生的脓毒症、MODS密切相关。细菌感染、创伤、烧伤、休克等可引起细胞因子产生,其中较为重要的是细菌内毒素,其有效的激活成分为LPS,LPS与CD14膜受体结合,产生促炎细胞因子如TNF- α 、IL-1等,导致脓毒症的发生。

2. 金黄色葡萄球菌(简称金葡菌)外毒素及其致病作用 近年来金葡菌的发病率占革兰阳性菌的首位,是烧伤创面感染、急性肝功能衰竭的重要病原菌。研究表明,可溶性外毒素的产生是革兰阳性菌感染的重要标志之一,在革兰阳性菌感染性疾病的发生、发展中具有重要意义;金葡菌肠毒素尤其是肠毒素B,因其“超抗原”特性以及在中毒性休克中的特殊意义而备受关注。

3. 基因多态性 基因多态性是决定人体对应激易感性与耐受性、临床表现多样性及药物治疗反应差异性的的重要因素。严重损伤或感染后SIRS失控及器官损害受体内外众多基因的调控,表现出高度的个体差异性。目前通过对创伤后并发严重脓毒症患者重要炎症介质基因型分析,TNF- α 、IL-1及其受体拮抗剂(IL-1ra)、IL-10、CD14、人白细胞抗原等均存在基因多态性,这可能为脓毒症和MODS易感人群的早期识别、预后分析和基因治疗提供新的理论依据。

4. 信号传导与脓毒症 LPS与受体结合后可通过细胞内酪氨酸蛋白激酶或G蛋白偶联受体的信号途径激活细胞内重要的蛋白激酶——丝氨酸活化蛋白激酶(MAPK)家族的成员,不同的MAOK参与炎症反应,使体内NO过度产生可引起血管病理性扩张及对血管收缩剂反应性下降,导致血流动力学紊乱和器官组织灌注不足,这可能是诱发脓毒症的最后共同通道。

5. 凝血功能障碍、凝血通路激活 脓毒症时凝血系统活化,并促进炎症的进一步发展;炎症也可引起凝血系统活化,二者相互影响,共同促进脓毒症的恶化。脓毒症患者常伴有凝血通路和纤维蛋白溶解异常,凝血系统激活的重要标志物纤维蛋白原降解产物D-二聚体升高,活化蛋白C(APC)等抗凝物质下降,纤维蛋白溶解系统在脓毒症过程中直接受到影响,最终受到抑制,可引起多种细胞因子一系列反应,导致器官功能损害和脓毒症发生、发展。发病机制见图1-1。

二、脓毒症诊断标准

2001年在美国华盛顿召开的“国际脓毒症联席会议”对SIRS诊断标准进行了修改完善,提出了严重脓毒症(severe sepsis)和脓毒性休克(septic shock)的诊