



中国医师协会

全国专科医师培训规划教材（供专科医师培训使用）

感染病学

主 编 张永信



人民卫生出版社



中国医师协会

全国专科医师培训规划教材(供专科医师培训使用)

感 染 病 学

主 审 李兰娟 潘孝彰

主 编 张永信

副主编 卢洪洲 盛吉芳

编者 (按姓氏笔画排序)

- | | | | |
|-----|-------------------------|-----|-------------------------|
| 王宇明 | 中国人民解放军第三军医大学附
属西南医院 | 张继明 | 复旦大学附属华山医院 |
| 王晓红 | 复旦大学附属儿科医院 | 张跃新 | 新疆大学医学院 |
| 卢水华 | 复旦大学附属公共卫生临床中心 | 周伯平 | 广东省深圳市东湖医院 |
| 卢思奇 | 首都医科大学基础医学院 | 赵守松 | 蚌埠医学院 |
| 卢洪洲 | 复旦大学附属公共卫生临床中心 | 赵红心 | 北京地坛医院 |
| 白雪帆 | 中国人民解放军第四军医大学附
属唐都医院 | 聂青和 | 中国人民解放军第四军医大学附
属唐都医院 |
| 刘正印 | 北京协和医院 | 徐小元 | 北京大学附属第一医院 |
| 成 军 | 北京地坛医院 | 高志良 | 中山大学附属第三医院 |
| 吴 昊 | 北京佑安医院 | 唐小平 | 广东省广州市第八人民医院 |
| 李太生 | 北京协和医院 | 盛吉芳 | 浙江大学医学院附属第一医院 |
| 李兰娟 | 浙江大学医学院附属第一医院 | 温 海 | 中国人民解放军第二军医大学附
属长征医院 |
| 汪天平 | 安徽省血吸虫病防治研究所 | 谢 青 | 上海交通大学医学院附属瑞金医院 |
| 肖和平 | 上海市肺科医院 | 缪晓辉 | 中国人民解放军第二军医大学附
属长征医院 |
| 张永信 | 复旦大学附属华山医院 | | |

秘书 卢水华 复旦大学附属公共卫生临床中心

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

感染病学/张永信主编. —北京: 人民卫生出版社,
2009. 2

ISBN 978-7-117-10250-6

I. 感… II. 张… III. 感染-疾病-医师-培训-教材
IV. R4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 071994 号

本书本印次封底贴有防伪标。请注意识别。

感 染 病 学

主 编: 张永信
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: 北京铭成印刷有限公司
经 销: 新华书店
开 本: 787×1092 1/16 印张: 33.5 插页: 2
字 数: 794 千字
版 次: 2009 年 2 月第 1 版 2009 年 2 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号: ISBN 978-7-117-10250-6/R·10251
定 价: 52.00 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)

全国专科医师培训规划教材 编辑委员会

主任委员 殷大奎

副主任委员 杨 镜 胡国臣 刘海林 陆 君 曹金铎

委 员 (排名不分先后)

丛玉隆	王茂斌	刘新光	郭晓蕙	梁万年	王天佑
顾 江	李世荣	张尔永	胡大一	李仲智	于学忠
屈婉莹	唐 杰	党耕町	黄宇光	高润霖	马明信
黄晓军	王 辰	祝学光	陈孝平	孙永华	冷希圣
张奉春	栾文民	李学旺	贾建平	朱宗涵	张永信
黄魏宁	于 欣	赵家良	郭应禄	戴建平	郑志忠
廖秦平	王忠诚				

序

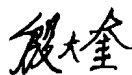
在卫生部毕业后医学教育委员会的领导下,“建立我国专科医师培训和准入制度”的研究,正向纵深发展,取得了卓有成效的硕果;现已进入专科医师培训试点实施阶段,经卫生部批准的试点基地已陆续启动,面向全国高等医学院校毕业生(包括研究生)招收培训人员。为推动规范化专科医师培训工作的进程,贯彻落实“专科医师培训标准”的要求,确保高质量、高水平培训效果,中国医师协会、卫生部教材办公室共同策划组织国内知名专家、学者,撰写了首套“全国专科医师培训规划教材”,涵盖了18个普通专科和16个亚专科,由人民卫生出版社出版发行,编制分册与读者见面。

本套教材,结合国情和地区特点,紧紧围绕“专科医师培训标准”,以提高实践技能和临床思维能力为主线;内容新颖与实用结合,突出实用性;编写体例链接学校教育教材,又凸显区别;编著队伍由资深专家、中青年医师组成,颇具活力;加之严格审稿制度,保证了编写质量。

相信本套教材问世,无论对指导教师还是对参加专科医师培训人员都具有较大的参考价值,实为不可多得的良好益友。同时也充分体现了行业协会配合卫生部工作,忠实履行行业职责,为培养与国际接轨的专科医师作出应有的贡献。谨此,衷心感谢为本套教材付出辛勤工作的专家、学者,出版社和编辑人员。

本套教材编写人员多,时间紧迫,误漏之处在所难免,恳请批评、指正。

中国医师协会会长



2008年12月30日

全国专科医师培训规划教材 编写说明

2003年11月,卫生部启动了“建立我国专科医师培养和准入制度”研究课题,中国医师协会和相关的专家组借鉴国外经验,结合我国医师培养的现状作了大量的探讨和研究,本着“先易后难、先粗后细、争议搁置”的原则,制订了我国第一阶段临床专科设置,共设置34个专科,其中普通专科18个,亚专科16个;制订了“专科医师培训标准”和“专科医师培训基地标准”。卫生部毕业后医学教育委员会、中国医师协会、卫生部教材办公室于2006年年底共同启动了与之配套的全国专科医师培训规划教材的编写工作,每种教材均由国内各专科知名专家主编。这是我国首套专科医师培训规划教材。

毕业后医学教育是临床医学人才培养过程中极为重要的阶段。对住院医师进行以提高临床技能为核心的规范化培训是专科医师培训的核心,紧扣这个核心,按照“专科医师培训标准”中各个专科的具体要求,对疾病种类和临床技能操作进行详细的、十分贴近临床的介绍,是本套教材的特色。该套教材共有18个普通专科和16个亚专科,每种约为50~100万字,其中将影像一分为三,共有教材36种。

本套教材的编写取材于临床,内容服务于临床,除主要供专科医师培训使用外,也可兼顾其他医生参考使用。

尽管该套教材在多方的共同努力之下终于顺利出版,但由于系国内首创,不足之处在所难免,需要在临床实际应用过程中进行检验、进一步补充、修订与完善,恳请读者给予批评指正。

卫生部教材办公室

中国医师协会

2008年12月

前 言

根据卫生部制定的感染科专科医师培训目标和培训标准细则，我们邀请国内相关专家共同编写了这本教材，供感染科专科医师参考学习。因撰稿时间短促，教材中难免出现不当和错误，请同行及时向我们反馈，以便再版时能纠正、改进。

新中国成立以来，随着国家经济的蓬勃发展，政府对卫生防疫工作的高度重视和医疗水平的不断提高，使我国的传染病得到了有效的控制，切实保护了国民的生命健康。然而，近二十年来，某些原已基本控制的传染病如血吸虫病、性病、结核病等又死灰复燃；我国的肝炎患者及病毒携带者、结核病患者数量已位居全球前列；还有传染性非典型肺炎、禽流感、艾滋病等新发传染病对人群的威胁日益严重。防治传染病的形势十分严峻，作为感染科的专科医师，肩负着艰巨而光荣的重任。

随着医学的发展，为顺应临床需要，过去的传染病科调整为感染科，这意味着我们除了承担经典传染病的诊治任务外，还必须负责诊治感染性疾病的任务，促使我们必须掌握更为广泛的感染病学相关的医学基础和临床理论，涉及临床微生物学、寄生虫学、抗感染药物临床药理学、内科学及各种辅助诊断学等范畴。专科医师除了熟悉当地常见的传染病、感染性疾病外，还应创造条件尽可能到疫区，到现场多看病种，通过具体病例实践操作深入学习。专科医师应该养成经常阅读国内外文献的习惯，及时了解学科进展，要特别重视跟踪新发传染病的流行动态。这样才能夯实专业基础，拓宽临床思路，丰富临床经验，避免漏诊、误诊。

在这本教材中，某些较少见的、有明显地方性的病种其文稿中附有病例讨论，以便读者加深理解。而某些经典传染病的文稿篇幅较小，未附病例讨论，读者可参考相关专业参考书或教科书。

就此书出版之即，我们真诚地感谢各位编者辛勤的工作，特别要感谢李兰娟院士和潘孝彰教授为我们认真主审文稿，我们也真诚感谢卢水华、沈银忠、胡辉等医师为编写本书提供资料、整理文稿、联系编委等所付出的辛勤劳动。

张永信

2008年3月

目 录

第一章 病毒性疾病	1
第一节 流行性感冒.....	1
第二节 麻疹.....	21
第三节 流行性腮腺炎.....	29
第四节 传染性非典型肺炎.....	34
第五节 水痘-带状疱疹.....	42
第六节 传染性单核细胞增多症.....	48
第七节 慢性乙型肝炎.....	52
第八节 慢性丙型肝炎.....	68
第九节 新型肠道病毒感染.....	79
第十节 登革热与登革出血热.....	86
第十一节 肾综合征出血热.....	99
第十二节 狂犬病.....	114
第十三节 获得性免疫缺陷综合征.....	123
第十四节 流行性乙型脑炎.....	145
第二章 细菌性疾病	157
第一节 猩红热.....	157
第二节 炭疽.....	167
第三节 白喉.....	172
第四节 布鲁菌病.....	177
第五节 霍乱.....	184
第六节 鼠疫.....	195
第七节 细菌性痢疾.....	202
第八节 沙门菌感染.....	218
第九节 梅毒.....	232
第十节 钩端螺旋体病.....	245
第十一节 莱姆病.....	255
第十二节 流行性脑脊髓膜炎.....	263
第十三节 流行性斑疹伤寒.....	270

第十四节 地方性斑疹伤寒·····	276
第十五节 恙虫病·····	279
第十六节 细菌性食物中毒·····	285
第三章 分枝杆菌感染·····	296
第一节 肺结核·····	300
第二节 结核性胸膜炎·····	322
第三节 结核性脑膜炎·····	327
第四节 肠结核·····	333
第五节 结核性腹膜炎·····	338
第六节 肾结核·····	343
第七节 淋巴结核·····	347
第四章 真菌病·····	356
第一节 念珠菌病·····	356
第二节 隐球菌病·····	361
第三节 曲霉病·····	367
第四节 毛霉菌·····	371
第五节 孢子丝菌病·····	373
第六节 组织胞浆菌病·····	375
第七节 着色真菌病·····	377
第八节 球孢子菌病·····	379
第九节 放线菌病·····	380
第十节 芽生菌病·····	383
第五章 寄生虫病·····	385
第一节 血吸虫病·····	385
第二节 包虫病·····	397
第三节 猪带绦虫病和囊尾蚴病·····	406
第四节 阿米巴病·····	413
第五节 疟疾·····	428
第六节 弓形虫病·····	444
第六章 抗细菌药物及其合理应用·····	455
第七章 临床感染综合征·····	502
第一节 不明原因发热病因诊断·····	502
第二节 败血症与感染性休克·····	509



第一章

病毒性疾病

第一节 流行性感冒

流行性感冒(influenza)简称流感,是由流感病毒引起的一种每年都会在世界某个地区暴发流行的、急性发热性呼吸道疾病。主要通过飞沫传播,具有高度传染性,其发病率居法定传染病的首位。主要临床特点为急起高热、全身酸痛、乏力和轻度呼吸道症状,病程短,为自限性。小儿、老年人、有心肺疾病及其他慢性病患者或机体免疫功能低下者,患流感时易并发肺炎或其他并发症,且有导致死亡的可能。

流感病毒分甲、乙、丙三型,甲型流感病毒经常发生抗原变异而引起流感反复流行和大流行。流感严重危害人类的健康和生命,在历史上流感的大流行曾夺去数百万上千万人的生命。每年因流感就诊人数达2000万~2500万人次,死亡2万,经济损失达30亿~50亿美元。儿童流感的感染率是成人的1.5~3倍,6岁以下的流感患儿20%可出现中耳炎。流感病毒表面抗原能连续不断地发生抗原性漂移和抗原性转换,可导致流感不断地发生流行,使本来有效的疫苗很快失效,易造成人群的反复感染,发病率极高。自发现人流感病毒至今已有60余载,在此期间人流感病毒曾出现3次大流行,不少资料提示流行的发生与中国南方的人禽畜混住易诱发流感病毒变异有关。因此,在我国流感预防工作任重道远。

一、病原学

(一) 历史及命名

在1889~1890年的流感流行中,Pfeiffer曾从患者中分离出流感嗜血杆菌,当时疑为流感的病原,后发现是错误的。直到1933年,Smith等人分离出甲型流感病毒,流感的病因才得以确定。1940年Francis和Magill分离出乙型流感病毒,1947年Taylor分离出丙型流感病毒。1971年,世界卫生组织统一了流感病毒的命名系统。根据病毒核蛋白(NP)的抗原特性不同,流感病毒分成甲(A)、乙(B)、丙(C)3个型。然后根据其血凝素(hemagglutinin, HA或H)和神经氨酸酶(neuraminidase, NA或N)抗原特性的不同又分为若干亚型。但后来发现这样的亚型划分法存在缺陷。1980年,世界卫生组织重新讨论

了流感病毒新的命名法,命名原则为:型别/宿主/分离地点/病毒株序号/分离年代(血凝素亚型和神经氨酸酶亚型)。

(二) 形态和结构(图 1-1)

流感病毒属于正黏病毒科(orthomyxoviridae),是有包膜的、含单股负链 RNA 的病毒。根据国际病毒命名委员会第七次会议的报告,正粘病毒科包括四个病毒属:甲、乙、丙型流感病毒,还有 Thogoto 病毒(有时也称丁型流感病毒)。

在鸡胚或组织细胞生长的甲、乙型流感病毒在电镜下多为球形颗粒,直径约 80~120nm;而初次从人或动物分离到的毒株形态变化较大,有时可见丝状病毒。

流感病毒核心是单链核糖核酸核蛋白,其囊膜内层为内膜蛋白,外层为脂层,其有两种微粒,即血凝素及神经氨酸酶,两者均有亚型和变种性。甲型流感病毒包膜上有 500 个放射状排列突起,杆状突起即上述的血凝素,蘑菇状突起是神经氨酸酶。HA 与 NA 的比例为 4:1 至 5:1。由于它们在病毒的抗原性的决定性作用。在描述一个病毒株时要加上它们的型别,“H”代表血凝素,“N”代表神经氨酸酶,其后面的数字代表不同的亚型(如 H₁N₁)。

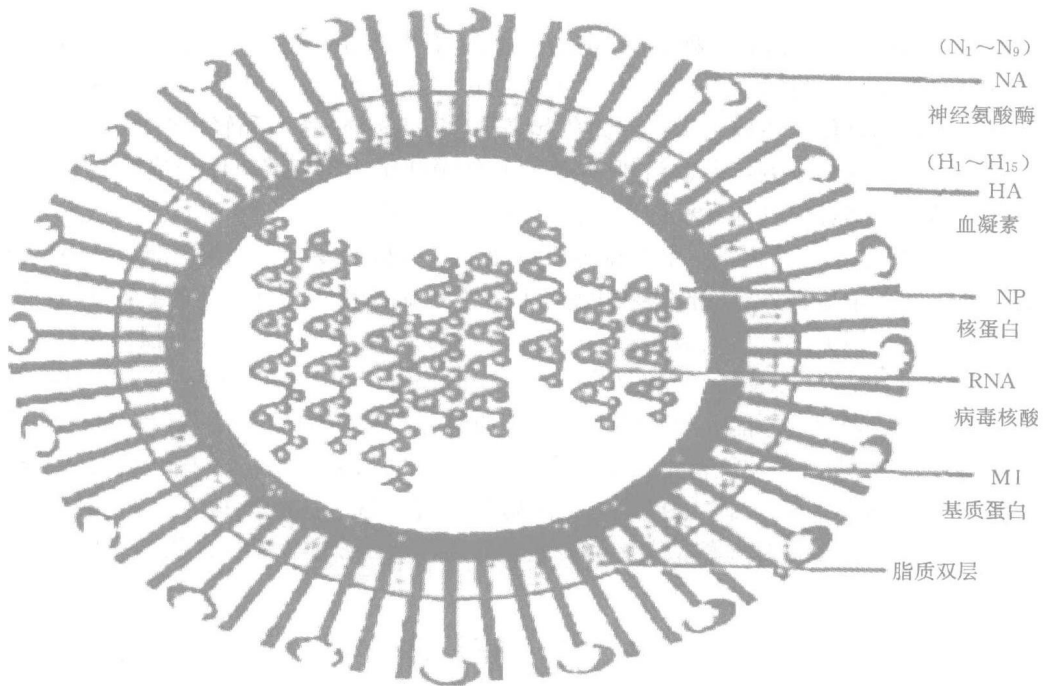


图 1-1 流感病毒的结构

(三) 分型

根据核壳蛋白(NP)和基质蛋白(M)抗原性的差异,将流感病毒分为甲型、乙型和丙型;根据血凝素(HA)和神经氨酸酶(NA)抗原性的不同,又将甲型流感病毒进一步分成不同的亚型。目前研究发现,甲型流感病毒的 HA 抗原有 15 个亚型(H_{1~15}),NA 抗原有 9 个亚型(N_{1~9})。这两种抗原的不同组合导致流感病毒有不同的亚型。乙型和丙型流感病毒至今尚未发现亚型。

还有一些重要的特征可以区分甲、乙和丙型流感病毒：①甲型流感病毒自然感染人类、禽类和其他多种哺乳类动物，包括猪和马。从目前资料得知乙型流感病毒仅感染人类，丙型流感病毒主要感染人类，曾在中国从猪中分离到。②甲型流感病毒的两个表面糖蛋白 HA 和 NA 的氨基酸的变化较乙型流感病毒要大得多。丙型流感病毒只有一个多功能的糖蛋白，称为血凝素酯酶融合蛋白(HEF)。③从病毒颗粒的形态也可区分甲、乙和丙型流感病毒。④虽然这三种型别的流感病毒有着相似的蛋白质，但每一型病毒的蛋白编码的机制不同。⑤甲型和乙型流感病毒的基因组含有 8 个分节段的 RNA 片段，丙型流感有 7 个 RNA 片段。

(四) 理化特性

流感病毒在 pH6.5~7.9 间最稳定，对高温抵抗力弱，不耐热，加热到 56℃ 数分钟后丧失致病性，100℃ 1 分钟被灭活。在温度低的环境下，病毒较为稳定，在 4℃ 可存活 1 个月，在真空干燥中或 -20℃ 以下可长期保存。流感病毒不耐酸和乙醚；对紫外线、甲醛、乙醇和常用消毒剂很敏感。

(五) 基因及其产物

病毒的基因组 RNA 被核壳蛋白 NP 包绕，甲型和乙型流感病毒的基因组 RNA 由 8 个节段的单链 RNA(ssRNA)组成，丙型流感病毒的 RNA 为 7 个节段的 ssRNA(丙型流感病毒没有 NA 基因)。

甲型流感病毒最大的 3 个 RNA 片段 1、2 和 3 分别编码多聚酶蛋白 PB₂、PB₁ 和 PA，均与 RNA 合成有关；片段 4 编码 HA，是病毒表面的主要糖蛋白；片段 5 编码 NP，是主要的结构蛋白，也是主要的型特异性抗原之一，它与病毒 RNA 相互作用，构成核壳体蛋白(RNP)；片段 6 编码 NA，是病毒表面的另一主要糖蛋白；片段 7 编码膜蛋白(MA)，包括 M₁ 和 M₂，也是主要的型特异性抗原，M₁ 除了支撑病毒包膜外，还发现 M₁ 与 HA、NA、M₂ 的膜内区、RNP 复合体相互作用，而目前认为 M₂ 起了离子通道的作用；片段 8 编码 NS₁ 和 NS₂，原先认为这是两个非结构蛋白(non structural protein, NS)而得名。但目前发现，NS₂ 存在于病毒颗粒中，而 NS₁ 只存在于被感染的细胞中。

流感病毒包膜上糖蛋白——血凝素和神经氨酸酶在流感病毒生物学形状、抗原性变异等方面具重要作用，人们进行了深入的研究。

1. 血凝素(HA) HA 由病毒 RNA 基因组第 4 基因片段编码。最初是因观察到病毒能够凝集红细胞引起血凝现象而得名，目前知道这一现象是因为血凝素能与细胞上特异的含唾液酸的受体相结合所致。在流感病毒的繁殖周期中，HA 的三个主要功能是：①与细胞表面含唾液酸的受体结合，使病毒颗粒吸附到细胞表面。②病毒通过胞饮进入细胞后，HA 介导病毒颗粒的包膜与细胞内小体膜的融合，使病毒穿入细胞质，病毒的核衣壳随即释放到细胞质内。③可刺激机体产生中和抗体，HA 抗原结构改变而导致的流感病毒的抗原变异将引发流感的大流行。HA 水解成 HA₁ 和 HA₂，HA₂ 在病毒与感染细胞的融合中起了重要的作用，它的基因序列是高度保守的，而 HA₁ 编码区则易突变，突变会影响抗原位点的结构，导致病毒抗原性改变。

2. 神经氨酸酶(NA) 是流感病毒包膜上的另一个糖蛋白，分子量为 44 000，含 469 个氨基酸。NA 是一个由四个单体组成的四聚体。位于 NA 蛋白氨基端的疏水区将蛋白嵌入双层类脂膜，与疏水区相连的膜外部分称为“杆部”，其功能不明；NA 的蘑菇状的头

部有水解酶的活性,可水解细胞膜上多糖受体末端的 N 乙酰神经氨酸。NA 还在病毒复制周期的最后阶段发挥重要作用,它能够清除病毒颗粒表面及感染细胞表面的唾液酸,以防止子代病毒的自我凝集,促使病毒释放和感染的进一步播散。此外,NA 还可帮助病毒穿过呼吸道黏液,吸附于易感细胞。与 HA 一样,NA 基因也在持续不断地快速发生突变,也可发生基因重配现象。

(六) 复制与变异

与其他 RNA 病毒不同的是,流感病毒所有 RNA 的合成,包括转录和复制全在被感染细胞的核内完成。

与其他呼吸道病毒不同,流感病毒的抗原性变化明显。主要糖蛋白均存在两种变化方式:抗原漂移(antigenic drift)和抗原变异(antigenic shift)。抗原漂移是指 HA 和 NA 上抗原小的改变,而抗原变异则由于 HA 及 NA 分子发生了重大的改变导致抗原性发生重大变化,后者是基因片段替换,即基因重配(reassortment)的结果。抗原漂移是抗原性的量变,而抗原变异则是抗原性发生了质变。

甲型病毒的变异可分为三种类型:大组变异(H 和 N 都发生大变异),大约每 30~40 年发生一次;亚型变异(H 发生大变异,N 不变或仅小变异,约 10 年发生一次);变种(株)变异(H 和 N 均为小变异)则常发生。乙型病毒只有变种变异,丙型病毒还未发现变异。一般在新的亚种或变种出现时,旧变种和亚型随之消失。变种变异多引起小流行,亚型变异引起大流行,大组变异则引起更大流行。

造成 HA 和 NA 发生持续和快速变化的原因包括病毒 RNA 基因本身的快速改变及人群自然选择压力两种因素。RNA 快速改变是由于 RNA 多聚酶与 DNA 多聚酶不同,前者乃缺少纠错功能,导致 RNA 复制经常出错而得不到纠正。而人群自然选择压力是指人群的特异性免疫迫使病毒为“适应”生存而发生变异。

1933 年首次分离到人类流感病毒以来,甲型流感病毒经历了几次大的抗原变异,这种抗原的变异导致甲型流感病毒新亚型的出现:1957 年 H_2N_2 替代了 H_1N_1 ,1968 年出现了 H_3N_2 ,1977 年再次出现了 H_1N_1 。每次变异株都伴随着流感的大流行,而且变异株的出现都具有一些共同的特点:①变异株的出现都十分突然。②它们的抗原性与当时在人群中流行的毒株截然不同。变异株的来源可能是中国南方。通过病毒基因进化的研究发现,人流感病毒可与动物流感病毒的基因发生了杂交,人流感病毒株之间的基因也能发生杂交,使某些 RNA 节段发生了置换而导致基因重配株的形成。如 1957 年出现的 H_2N_2 病毒是鸭 H_2N_2 病毒与人 H_1N_1 病毒重配而形成的。1968 年出现的 H_3N_2 病毒是鸭 H_3N_2 病毒与人 H_2N_2 病毒重配而来。但并不是所有的抗原突变株都来自于基因重配,有些病毒株直接来自于动物。如 1918 年出现的 H_1N_1 流行株,8 个基因节段均与禽 H_1N_1 病毒高度同源。但有些现象目前还难以解释,如 1977 年重新出现的 H_1N_1 与 1957 年以前流行的 H_1N_1 病毒几乎完全一致,为什么在消失了 20 年以后又重新出现,而且与 H_3N_2 同时在人群中流行,至今仍是难解之谜。

二、流行病学

(一) 流行概况和特点

流感发病呈全球性分布。流感的流行特点是:突然暴发,迅速蔓延,发病率高,并发

症重。据估计全球每年有 10% 的人患流感,每次流感流行后,总要造成人群中不同程度的死亡并带来巨大的经济损失,防治流感已成为一个重大的社会问题。从 1580 年起,世界上已经记录过 31 起大规模的流感事件,1918 年世界流感夺走了 2000 万人的生命。在意大利,流感占据着传染病死因的第 3 位。在美国每年由于流感及其并发症引起的死亡高达 1 万~4 万人。我国是流感流行较为严重的地区之一,每年都发生不同程度的流行。

流感一般是在秋冬季到春季流行,在某一地区一般在 2~3 周内达到发病高峰,并持续 4~10 周,经 2~3 个月期间传播至其他地区。在大多数热带和亚热带地区,实验室证明流感可全年发生,每年会有 1~2 个高峰。虽然各地的流行特征不尽相同,但每年总有一个优势毒株,使流感流行呈现周期性。人群中暴发流感的最初征象是患发热性呼吸道疾病的学龄儿童人数骤然增加,随后很快涉及成人;约在 1 周后出现流感相关并发症患者人数增多。

甲型流感常呈暴发或小流行,可引起大流行或世界性大流行。新亚型的大流行发病率高形成明显高峰,流行期短。但第一波后还可能有第二、三波,常沿交通线迅速传播;先集体后散居,先城市后农村;患者年龄多在 20 岁以下,但新亚型流行无显著年龄差别。

乙型流感呈暴发或小流行;丙型流感常为散发。

(二) 传染源

患者是主要传染源,其次是隐性感染者,再次为流感感染动物。患者自潜伏期末到发病后 3 天,从鼻涕、口涎、痰液中排出大量病毒,排病毒时间可长达病后 7 天;其中病初 2~3 天传染性最强,体温正常后则很少再带病毒。隐性感染者体内有病毒增殖,但无明显症状而不易发现。轻型患者和隐性感染者数量大,感染期间常继续从事正常活动,是对公共卫生威胁最大的传染源。

动物流感与人流感的关系尚需进一步研究。目前已证实禽流感病毒感染可经禽类传染给人,但目前尚无证据表明其他受染家畜是人流感的传染源或储存宿主。

(三) 传播途径

流感经空气飞沫由呼吸道传播,或由密切接触传播。空气飞沫传播是主要的传播途径,故流感传染性强,传播速度快、流行广泛。其传播速度和广度与人口密集程度有关。病毒污染食物、食具、茶具、毛巾等间接传播的可能性也存在。

(四) 易感人群

人群对流感普遍易感,与性别、职业等无关。病后有一定的免疫力。甲、乙、丙 3 型无交叉感染,不同亚型之间无交叉免疫。对同一亚型的变种有一定的交叉免疫力,但维持时间不长,由于病毒不断发生小变异,故可引起反复发病。各亚型间无交叉免疫力,对同亚型的免疫力可维持较久。

三、发病机制和病理

流感病毒致病的主要机制是病毒复制引起的细胞损伤和死亡。流感病毒经呼吸道吸入后,侵入呼吸道的纤毛柱状上皮细胞内进行复制,借神经氨酸酶的作用释出,侵入其他柱状上皮细胞引起变性、坏死和脱落,并在上皮细胞引起变性坏死后排出较多量病毒,随呼吸道分泌物排出引起传播流行。

除了直接引起细胞坏死作用外,甲型、乙型流感病毒可以诱导受感染的细胞发生凋亡。流感病毒引起凋亡的机制尚不清楚,可能与病毒复制过程中诱导 Fas 抗原有关。

单纯流感病变主要在上呼吸道,以气管黏膜为主。纤毛柱状上皮细胞变性、坏死和脱落,但基底细胞正常,第 5 日开始再生,形成未分化的“过渡”性上皮细胞,两周后恢复成新的纤毛柱状上皮细胞。

流感病毒肺炎的肺脏呈暗红色、水肿,气管、支气管黏膜充血并有血性分泌物。其纤毛柱状上皮细胞坏死脱落。黏膜下层有灶性出血、水肿和轻度白细胞浸润。肺泡中有纤维蛋白渗出液,含中性粒细胞与单核细胞,肺下叶肺泡中常有出血。肺泡与肺泡管内附有透明膜。肺组织中易分离出流感病毒,如有继发细菌性肺炎,可查出大量脓细胞与病原菌。

病毒因素对致病性的影响尚在研究中。大多数情况下,人类流感病毒的致病性导致威胁人群的严重性取决于其流行的规模,而后者又主要由人群免疫状态所决定。

流感病毒感染可激发机体的保护性免疫应答反应,包括体液免疫反应和细胞免疫反应。当病毒在呼吸道上皮增殖时,同时感染对之敏感的单核巨噬细胞。受染细胞产生干扰素等多种细胞因子,引起机体对病毒的特异免疫反应,并与患者出现的全身中毒症状有关,而流感很少发生病毒血症。

四、临床表现

潜伏期为 1~3 日,可短至数小时,长至 4 日。流感的症状通常较普通感冒重。

典型流感:此型最常见。急起畏寒高热,显著乏力、头痛、咽痛、胸骨后烧灼感,多无鼻塞流涕等。可有鼻出血,腹泻水样便。急性热病容,面颊潮红,结膜外眦充血,咽轻度充血,肺部可有干啰音。发热 1~2 日内达高峰,3~4 日后消退。乏力可持续两周以上。

轻型流感:急性起病,发热不高,全身及呼吸道症状都较轻,病程 2~3 日。

肺炎型流感(流感病毒肺炎):主要发生于年幼及老年流感患者,原有较重基础疾病或采用免疫抑制剂治疗者。初起如典型流感,1~2 日后病情迅速加重,出现高热、剧烈咳嗽、血性痰液、呼吸急促、发绀、全身衰竭等。双肺满布湿啰音,而无肺实变体征。X 线检查双肺弥漫性、结节性阴影,近肺门处较多。痰培养无病原菌生长,易分离出流感病毒。抗生素治疗无效,多于 5~10 日内发生呼吸衰竭和循环衰竭而死亡。

中毒型和胃肠型流感:中毒型极为少见。病毒侵入神经系统和心血管系统引起中毒症状,临床上有脑炎或脑膜炎的症状,主要表现为高热、昏迷,成人常有谵妄,儿童可出现抽搐,并出现脑膜刺激征,脑脊液细胞数可轻度增加。个别病例可出现心血管系统症状如发生心肌炎、心包炎甚至出现血压下降或休克。胃肠型流感在儿童中常见,以恶心、呕吐、腹泻、腹痛为主要症状,一般 2~3 日恢复。

五、并发症和后遗症

流感引起的并发症有肺炎、中耳炎、鼻炎、肌炎、雷耶(Reye)综合征、中毒性休克、心肌炎及心包炎等。

继发上呼吸道细菌性感染,气管炎或支气管炎。

继发细菌性肺炎:流感 2~4 日后,高热、剧烈咳嗽、脓性痰、呼吸困难、发绀、肺部湿啰

音,或肺实变征,白细胞总数与中性粒细胞显著增高。痰培养可有病原菌生长。

雷耶综合征:为甲型和乙型流感的肝脏、中枢神经系统并发症。主要发生于2~16岁患者,成人罕见。因与流感有关,故有时可呈暴发流行。雷耶综合征的临床表现为:在流感高热消退数日后出现恶心、呕吐,继而出现嗜睡、昏迷、惊厥等神经系统症状,脑脊液压力升高,细胞数正常,脑脊液中可检出流感病毒RNA;肝脏肿大,无黄疸,肝功能轻度损害、血氨增高。病理基础为脑水肿和缺氧性神经细胞退行性改变,肝细胞脂肪变性。雷耶综合征病因不明,目前认为可能与服用阿司匹林有关。

其他并发症:少数患者可能发生肌炎,儿童比成人多见,表现为腓肠肌和比目鱼肌的疼痛和压痛,可发生下肢搐搦,严重者不能行走。乙型流感病毒较甲型更易发生这一并发症。血清肌酸磷酸肌酶含量短暂升高,患者3~4天后完全康复。极少数患者可出现肌红蛋白尿和肾衰竭,也有出现心肌损害者,表现为心电图的异常、心律失常、心肌酶升高等,还可有心包炎等。

六、实验室检查

1. 外周血象 白细胞总数不高或偏低。
2. 病毒抗原检查 可采用免疫荧光法直接检查患者呼吸道脱落上皮细胞内流感病毒抗原。患者呼吸道标本还可经接种敏感细胞(狗肾传代细胞 MDCK)增殖1~3天后,将细胞消化分散制成抗原片,再用免疫荧光法或免疫酶染法检测细胞内抗原。
3. PCR 检测流感病毒基因 采集患者呼吸道标本抽提病毒RNA,再进行荧光定量RT-PCR检测流感病毒基因。
4. 血清学检查抗体 血清学检查取初期和2~4周后双份血清进行血凝抑制试验和补体结合试验。患病后1周可查出抗体,2~3周达高峰,1~2个月逐渐下降,1年左右降到最低。
5. 流感病毒培养分离 病毒分离于起病3日内用咽部含漱液或棉拭子接种鸡胚或组织培养。

七、诊断和鉴别诊断

(一) 诊断

流感流行时一般根据临床症状、结合流行病学可对患者作出初步诊断。如确定诊断则需要分离病毒阳性或取患者双份血清抗体,测定恢复期抗体较急性期增高4倍或以上。

1. 流行病学史 在流行季节一个单位或地区同时出现大量临床表现类似上呼吸道感染患者;或近期本地区或邻近地区上呼吸道感染患者明显增多;或门诊上呼吸道感染患者明显增多。

2. 临床症状 出现急起畏寒、高热、头痛、头晕、全身酸痛、乏力等中毒症状;可伴有咽痛、干咳、流鼻涕、流泪等呼吸道症状;少数患者有食欲减退,伴腹痛、腹胀、呕吐和腹泻等消化道症状。

3. 实验室诊断 外周血白细胞总数不高或偏低;从患者鼻咽分泌物分离到流感病毒;恢复期患者血清中抗流感病毒抗体滴度比急性期有4倍或4倍以上升高;直接检查呼吸道上皮细胞的流感病毒抗原阳性;标本经敏感细胞增殖1代后查抗原阳性。

(二) 鉴别诊断

本病应与其他上呼吸道感染、急性细菌性扁桃体炎、钩端螺旋体病等相鉴别。

其他病毒性呼吸道感染:主要靠病毒分离与血清学检查加以鉴别。

急性细菌性扁桃体炎:扁桃体红肿且有脓性渗出。

钩端螺旋体病:可有其特异的流行病学和临床特点。

八、治 疗

早期隔离、对症治疗和防治并发症是治疗总原则。

(一) 一般治疗

早期发现、早期隔离患者是最重要的措施。呼吸道隔离 1 周至主要症状消失。宜卧床休息,多饮水,给予易消化的流质或半流质饮食,保持鼻咽和口腔卫生,补充维生素 C、B₁ 等,预防并发症。

(二) 对症治疗

主要用解热镇痛药与防治继发细菌感染等。但不宜使用含有阿司匹林的退热药,尤其是 16 岁以下患者。高热、食欲缺乏、呕吐者应予静脉补液。

(三) 抗病毒治疗

目前,预防和治疗流感的药物主要有 M₂ 受体阻滞剂、神经氨酸酶抑制剂和流感疫苗。

1. M₂ 受体阻滞剂 临床上使用的 M₂ 受体阻滞剂主要有金刚烷胺(amantadine)和金刚乙胺(rimatadine)。M₂ 受体阻滞剂的作用机制是阻断 M₂ 蛋白形成的离子通道,抑制病毒进入宿主细胞后的复制。因 B 型流感病毒缺乏 M₂ 蛋白,故 M₂ 受体阻滞剂治疗 B 型流感无效。用 M₂ 受体阻滞剂治疗 A 型流感,可减轻疾病的严重性。健康人感染流感病毒后,在出现症状 48 小时内治疗,可缩短病程 1 日左右。大多数试验证明,M₂ 受体阻滞剂可减少呼吸道分泌物中流感病毒的数量,从而降低其传染性。

金刚烷胺刺激体内儿茶酚胺的释放,可引起中枢神经系统的副作用,如头晕、焦虑或抑郁、失眠、易激动、共济失调等,发生率约为 10%;金刚乙胺副作用相对较小,发生率约为 2%。药物毒副作用与其血浆浓度高低直接相关,血浆浓度高的金刚烷胺还可引起幻觉和惊厥。M₂ 受体阻滞剂在治疗开始后 24~48 小时产生耐药。主要与 M₂ 蛋白跨膜区 25~43 位残基中或疏水区个别氨基酸发生替换有关,其耐药率可达 33%,且耐药株可通过密切接触而传播。M₂ 受体阻滞剂主要优点是价格低廉、口服生物利用度高,且金刚乙胺在儿童中的耐受性较好。但药物有以下缺点:①对 B 型流感病毒无效;②副作用较多,尤其是可逆性中枢神经系统不良反应;③治疗过程中易出现耐药株。因此在临床上的应用受到限制。

金刚烷胺和金刚乙胺的推荐剂量为 10 岁以下患者 5mg/(kg·d),每日 1~2 次,用量不超过 150mg/d;10 岁以上患者剂量为 100mg/d,每日 2 次。

2. 神经氨酸酶抑制剂 目前临床上使用的神经氨酸酶抑制剂有两种:扎那米韦(zanamivir)和奥司他韦(oseltamivir)。神经氨酸酶抑制剂通过选择性地抑制 A、B 型流感病毒的神经氨酸酶,使病毒难以释放,并促进已释放的病毒相互凝聚,继而死亡。Graeme 等指出,当一种新的流感病毒出现时,针对该病毒的疫苗尚未生产出来,可以将