

世界卫生组织技术资料译丛

急性疟疾的临床处理

王祥荣 译
黄森琪 校

人 民 卫 生 出 版 社

急性疟疾、特别是恶性疟急症的临床处理工作小组*

1978年12月4~9日于新德里

成员:

印度、新德里, G. B. 潘特医院院长 H. K. 丘塔尼博士,
英国、伦敦, 热带病医院顾问医师 A. P. 霍尔博士,
缅甸、仰光, 第一医学院内科教授 拉明特教授,
南斯拉夫、萨格勒布, 传染病医院院长 法里塞瓦克教授,
泰国、曼谷, 马希多尔大学热带医学学院副院长 昆因、特
拉纳奇特、哈里纳苏塔教授,
孟加拉国、朗布尔, 朗布尔医学院内科教授 A. 曼南教授,
刚果、布拉柴维尔, 法国驻刚果共和国医学代表团团长 R.
米歇尔博士,
泰国、曼谷, 马希多尔大学热带医学学院儿科专家 坦、张
苏华贾西蒂教授,
英国、伦敦, 热带病医院院长 A. W. 伍德拉夫教授。

世界卫生组织秘书处人员:

瑞士、日内瓦, 世界卫生组织疟疾与寄生虫病科医官 R.
库茨聂索夫医师,
世界卫生组织东南亚区域疟疾专家 T. 松岛医师,
世界卫生组织东南亚区域疟疾顾问 V. S. 奥洛夫医师,
世界卫生组织检验专家 威廉·鲁尼,
世界卫生组织东南亚区域疟疾顾问 F. A. 威克雷马辛格
医师

*下文是根据此工作小组拟的草稿编写的。

目 录

前言

引言

第一章 人类疟疾的寄生虫学 1

第二章 病理学, 特别论及恶性疟疾的病理学 3

一、全身性病变 3

二、各器官的病变 5

第三章 临床特征 9

一、一般临床特征 9

二、恶性疟的并发症 12

三、间日疟、卵形疟和三日疟的并发症 15

四、妊娠期疟疾 16

五、儿童期疟疾 16

第四章 诊断 17

一、显微镜诊断 17

二、临床——流行病学诊断 19

三、鉴别诊断 20

第五章 处理, 特别是并发症的处理 22

一、原则和方法 22

二、化学治疗 24

三、对症治疗 32

四、特殊病例的护理 40

五、医疗和卫生机构的作用 43

第六章 抗性疟原虫地理分布的情报工作 46

附表

1. 恶性疟原虫无性体对杀裂殖体制剂(4-氨基喹啉类)的 抗性程度分级·····	19
2. 疟疾治疗准则·····	24
3. 各级卫生人员的职责·····	44
4. 各级卫生机构的医药用品和装备·····	44
5. 恶性疟原虫对 4-氨基喹啉类的敏感性或抗性状况·····	50

附录

1. 血片染色法·····	59
2. 人疟原虫的特征比较·····	63

第一章 人类疟疾的寄生虫学

人类疟疾是由间日疟原虫、卵形疟原虫、恶性疟原虫和三日疟原虫这四种疟原虫中的一种所引起的。这些疟原虫是间日疟、卵形疟、恶性疟和三日疟的病原体。恶性疟和间日疟占全世界疟疾病例的95%以上。这四种疟原虫的生活史都有在人体内的和在各种按蚊体内的两个阶段。

当雌蚊吸进有感染性的血液时，吸进的既有无性体也有有性体。无性体在蚊胃内被消灭，有性体（即配子体）则存活下来。雄配子体使雌配子体受精。受精后的虫体穿过蚊胃壁，在哪里形成称为囊合子的结构，7~14天内（决定于温度）便发育成感染型疟原虫，称为子孢子。囊合子破裂后，子孢子被释放到蚊体血腔（体腔），最后到蚊的唾腺内。蚊叮人时，子孢子随唾液被注入人体，随血流移行，不到一小时即已侵入肝细胞进行红细胞前期的发育、繁殖。这些疟原虫通常在6~15天内破裂，放出成千上万的新疟原虫（裂殖子）。有的裂殖子被吞噬，另一些裂殖子则进入红细胞，开始红细胞内期或血内裂体增殖期。疟原虫生活史中的红细胞内期，一直持续到用药治疗宿主或原虫死亡，或宿主的免疫力制止了疟原虫的进一步发育时为止。

恶性疟，不存在持续性裂殖体，临床症状出现后，病程很少超过18个月；在间日疟和卵形疟，可能还有三日疟，肝内或红细胞外型是持续存在的，间歇地释放裂殖子到血流中，成为远期复发的原因。间日疟和卵形疟可持续复发2~3年，三日疟可持续10~20年或更长的时间。输入20年前

患过三日疟的供血者的血可以发生疟疾。最近认为，三日疟原虫是长期保存在血内而不是在肝内，这可解释输血感染三日疟的原因。

各种疟原虫都有一些红细胞内型不进行分裂而发育成配子体。在红细胞内期无性体发育过程中，疟原虫首先呈“环状”，随后出现带疟色素的滋养体，随后染色质分裂，由胞浆块包围，此时原虫成熟，称为裂殖体。裂殖体破裂时，释放出的裂殖子重新侵入红细胞。在间日疟、卵形疟和三日疟中，被感染的红细胞很少超过1%；但在恶性疟中，因其最初产生的肝内裂殖子数量比别的疟原虫多，所以在短期内就使循环红细胞有2%或更多被感染，产生严重的临床表现，有时导致死亡。必须记住，在恶性疟感染中，被感染的红细胞即使少于2%时，也可出现严重的症状。有些很严重的恶性疟，感染的红细胞可高达35%。

红细胞内期无性体原虫对药物的抗性，各种疟原虫都有报告。但是，恶性疟原虫对抗疟药的反应，比其它疟原虫要有更多的差别。抗4-氨基喹啉类恶性疟原虫的地理分布见表5和图1及图2。抗二氢叶酸还原酶抑制剂（如百乐君和乙氨嘧啶）的恶性疟原虫的灶点广泛分布于世界各疟区，特别在非洲分布十分广泛。已证实有高度抗氯喹恶性疟原虫存在的地区，也可见到抗奎宁的恶性疟原虫。

第二章 病理学，特别论

及恶性疟疾的病理学

疟疾是引起多数器官病变的一种全身性疾病，但其严重程度不一，由极轻到十分严重而致死。疟原虫有选择地定位于一些器官，似乎不是决定患者症状严重程度的主要因素。不过，疟原虫血症高时，病变通常是普遍而显著。

疟疾引起病理变化的主要原因是：血管内皮细胞受损，血液携氧量减少造成的组织缺氧，以至全身和局部血液循环的障碍。

一、全身性病变

缺氧

贫血性缺氧是因被感染的和未感染的红细胞在血管内、外被破坏所致。感染的红细胞在裂殖子成熟时破裂。感染和未被感染的红细胞一起被网状内皮细胞所吞噬。最近证明：在疟疾中，含有补体的免疫复合物可以粘附在未感染的红细胞上面。这种复合物中的补体可损坏红细胞膜，因而红细胞受破坏。溶血前，红细胞内的钠增加，钾减少，这种变化可能是因红细胞膜上的补体改变了其通透性或由于其他机制引起的。钠的流入可能促进溶血。已证明，被吞噬的受损的红细胞在血管外比血管内多。

有6-磷酸葡萄糖脱氢酶（G6PD）缺陷的人，服某种抗疟药后会引起血管内溶血和贫血。这会使由疟疾已引起的贫

血加重。这类病人的溶血程度要大于原虫血症水平相似而G6PD 正常的病人。

血红蛋白的减少，在疟疾发病的头几天即已开始；但是，由于发病初期有一定程度的血液浓缩，所以要在发病一周后才明显表现出来。有时血红蛋白值低至4~5克%者，可能部分是由于血液稀释的缘故。

血管内膜的损害

在重症疟疾病人中，血管内膜损害常见。资料记载，受损的血管内膜对液体和蛋白的通透性以及红细胞的渗出增加，因而使血液浓缩加重。虽然血管病变是全身性的，但是某些器官可表现出不同的严重程度。因此在重症疟疾中，脑、眼和胃肠道均可出现瘀点状出血，但是除在恶性疟外是很少见的。

全身和局部的血流变化

小动脉的收缩和毛细血管的扩张，被认为是引起组织和器官血流进一步减少的原因，在感染诺氏疟原虫的恒河猴上已证明有这些变化。一般认为，交感神经系统的机能亢进是其效应机制，因为这些变化可用肾上腺素能阻滞剂使其逆转。

被感染的红细胞没有正常红细胞那么容易变形，也不加入缢钱状形成。它们也较易与血管内皮粘着，很可能是因为它们的表面电荷降低以及在它们的表面伸出的瘤样突起造成的。这样，它们可进一步阻塞小血管而引起更多的组织缺氧。

造成组织中毒的缺氧

疟疾缺氧是因红细胞破坏或因红细胞的改变、血管壁的变化和血流的改变而引起的。血流的改变曾一度被认为是组织损害的主要原因。然而，缺氧也可由细胞内部本身的变化而

产生，如已证明肝细胞线粒体的氧化磷酸化作用可被急性疟疾患者的血清所抑制。疟疾发作时，缺氧造成的影响增加，因为代谢率上升，氧化磷酸化过程需要加速。

组织内发生的病变开始是可逆的，但后来有的病变成为不可逆，并导致变性和坏死。

弥散性血管内凝血

血凝缺陷出现于重症恶性疟疾，但在其它疟疾中尚未见有这种报道。血凝缺陷的表现是出血时间和凝血时间延长，凝血因子V、Ⅶ、Ⅷ和X降低，血内纤维蛋白降解物增高。血凝因子的降低被认为是肝功能受损的结果，而血凝增加则是溶解的红细胞释放的凝血物质，如磷脂酰丝氨酸（phosphatidylserine）和磷脂酰乙醇胺（phosphatidylethanolamine）所引起的。最近的研究提示：弥散性血管内凝血在疟疾中是少见的，但在临终病情可能是例外。

二、各器官的病变

本节叙述的病理生理学变化主要见于恶性疟疾；在间日疟、卵形疟和三日疟中，中枢神经系统、肝、胃肠道和心脏的病变，即使有也是极少见。在肾脏内，肾小管坏死只见于恶性疟，但免疫复合物的沉积则特别发生于三日疟。

在恶性疟疾中，无免疫的患者，特别容易发生并发症。

中枢神经系统

脑型疟疾是最常见的严重表现，因而病死率很高。临床表现形式很多，包括谵妄、昏迷、惊厥、定向力障碍和运动性失语等。

脑部常有水肿，瘀点常见于白质，特别是在大脑。毛细血管可被疟原虫寄生的红细胞充塞。在较大的血管中，大多

数疟原虫寄生的红细胞都粘附在血管内膜上面，即所谓“边缘作用”。环状出血中，有疟原虫寄生的红细胞或血栓阻塞的一个中心血管，其周围是坏死组织区和未感染的红细胞区。环状出血愈后变为杜尔克氏（Durck's）微小肉芽肿，即神经胶质结节，内有沉着的含铁血黄素和疟色素。

血管病变的一般状态表明血管有内膜损坏和血流障碍。已记载有血脑屏障功能障碍和弥散性血管内凝血。脑脊液一般正常，但有些病例的脑脊液压增高，呈淡黄色，蛋白以及细胞数稍有增加，后者主要是红细胞和淋巴细胞。

肾脏

在恶性疟重症病例中常见肾功能障碍，临床依据有：蛋白尿、少尿、无尿和尿毒症。

肾脏损害主要是肾小管上皮的退行性病变，在皮质或近皮质的肾单位部分很明显。皮质常常有局部性缺血。组织缺氧导致肾组织发生病变，影响到血管内膜和肾小管上皮。受肾内反射刺激，血循环发生变化，造成皮质局部缺血。因此，肾小管上皮的缺氧状态逐步加重，结果进入肾小球的血流量减少，出现少尿和在重症病人中无尿。这就是急性肾小管坏死的临床表现。

免疫复合物的沉积也可损害肾脏，特别是在长期持续感染时，如患三日疟的一些人那样，复合物沉积在肾小球基底膜上和肾小球膜区，用荧光抗体技术已证明那里有疟疾抗原。这些病变是肾病综合征的基础。肾病综合征发生于一部分病人，主要在幼年期，而且特别是在有慢性三日疟感染的病人。

肝脏

肝细胞型黄疸常见，但通常较轻，然而有时也很重。急

性期，肝功能有损害，转氨酶轻度或中度增高，很少超过200国际单位。

最常见的病理发现是肝窦扩张和排列在肝窦边缘的枯氏细胞肥大和增生。这些细胞充满着疟色素和有疟原虫及无疟原虫寄生的红细胞。肝实质细胞中有胆色素的积聚。在严重病例中，发现这些细胞有退行性变。

胃肠道

胃肠道症状常见，包括厌食、恶心、呕吐、腹痛、腹泻，在一些罕见病例中还有痢疾症状。已有肠吸收有损害的报告。

粘膜的病变只在恶性疟中较显著，包括水肿、充血、瘀点出血和在严重病例中有坏死和溃疡。

骨髓

骨髓增生，但骨髓内红细胞的产生和释放减少。在静脉窦内可见疟色素和各期疟原虫寄生的红细胞。

脾脏

脾脏肿大，通常质软，呈青砖色。红髓充血，含有许多疟原虫寄生的红细胞和疟色素。在严重病例，有时可见到脾脏的灶性梗死。

心脏

心力衰竭可作为临终病情出现，特别是有严重贫血的病人和分娩后的妇女患者。

在严重病例中，心外膜有瘀点状出血，毛细血管充血，含有很多疟原虫寄生的红细胞。心肌纤维可能有变性，但尚无心肌梗死的报告。

肺脏

肺脏通常充血，毛细血管内含有大量疟原虫寄生的红细

胞和吞噬细胞。

肺水肿是一种严重的并发症，几乎常常是致命的。其病因仍然未明，虽然有人曾提出是弥散性血管内凝血、肺毛细血管的通透性增加和液体负荷过多。这些病人的肺泡充满着液体。

胎盘

胎盘绒毛和静脉窦充血，内塞满疟原虫寄生的红细胞和巨噬细胞。胎盘血流减慢，这可能是造成流产、早产、死产和产出体小婴儿的原因。血流减慢也可引起胎盘的梗死。

第三章 临床特征

根据疟原虫种类、患者的免疫状态、感染的轻重以及同时有无并发症，如营养不良或有其它疾病，疟疾的临床症状有轻有重，而且有的有并发症。儿童和孕妇疟疾有特别严重的倾向。疟疾的典型临床经过分为几个期，下面先叙述这几个期的情况，接着再叙述疟疾的特殊病型。

一、一般临床特征

潜伏期

潜伏期是指从接受感染性叮咬到出现疟疾症状的时间，潜伏期内，红前期（红细胞前期）疟原虫在肝内发育繁殖。这些疟原虫不引起症状，但潜伏期的末期可与初次发热期相合，此时可以出现如全身不适和畏寒的前驱症状。这些症状是由成熟早的肝内红前期疟原虫到血内发育的无性体疟原虫引起的。此时，疟原虫数量太少，一般血检查不出来，但用患者的血注射志愿者已证实疟原虫存在。

潜伏期的时间为 10~15 天，但是间日疟原虫和三日疟原虫可以更长。不能彻底消灭肝内发育的疟原虫的预防服药，也可使潜伏期延长。

初次发热

特别是关于恶性疟感染的初次发热

初次发热以疟疾发作为标志，而疟疾的发作与红细胞内疟原虫的发育繁殖是相应的。发热高峰与一批批裂殖子释放到血流中的时间是一致的。

初次发热的最初几天,热型通常是不规则的,甚至呈稽留型,以后才出现典型的48小时周期性。在恶性疟感染中,整个病程可持续不规则发热,在其它疟疾中如此典型的冷、热二期,在恶性疟疾中并不那么清楚。

典型发作可分的三个期:即发冷期、发热期和出汗期。随后为无热期,此时患者感到大为缓解。

发冷期:起病有疲乏、头痛、恶心和畏寒,过1小时左右出现寒战,体温很快升到 $39^{\circ}\sim 41^{\circ}\text{C}$ ($102^{\circ}\sim 106^{\circ}\text{F}$)。头痛剧烈,常有呕吐。最初皮肤发冷,后来变热,血中常可查到疟原虫。脉速,可能微弱。其下一期在 $\frac{1}{4}\sim 3$ 小时内开始。

发热期:此时患者感到发热,皮肤发烧、干燥、头痛剧烈,但恶心减轻,脉搏饱满,呼吸快速。此期持续 $\frac{1}{2}\sim 6$ 个小时。

出汗期:高热后大量出汗,持续约1小时,体温迅速降到正常,皮肤冷、凉而湿,脉搏变慢,患者感到症状缓解,很快入睡。

发热性疱疹在各种疟疾中均常见。

在初次发热后有一段48~72小时的无热期,然后又出现象初发时一样的发作。每次发作后都有一段类似的无热期。

免疫力低的恶性疟患者,不规则或有规则的发作均有明显的衰竭,且在7~10天后病情迅速恶化,出现休克或其它并发症(见12页),不进行治疗可造成死亡。

其它疟疾很少致死,在发作2~3次后,患者的获得性免疫增加,以后的发作,即使不治疗,症状也减轻。在自愈之前,有短期复发或一个阶段的健康不良。

在恶性疟疾中,头痛、恶心和呕吐通常比间日疟和其它疟疾严重,且较易发生谵妄、溶血性黄疸和贫血。病死率比

其它疟疾高得多。治疗不彻底或未经治疗而活下来的人，有持续感染，可在数周或数月内健康不佳，中间穿插有发热、疟疾贫血和身体虚弱。

间日疟感染

间日疟是东南亚最常见的疟疾种类，但在非洲很少见。无免疫力的人，在初次发热要比有部分免疫力的人严重。在那些疟疾已被控制的地区，人群免疫力已消失，如果再受感染，（如当疟疾再回到这些地区后）他们的症状将比疟疾未控制前更为严重。间日疟的症状与上面所述的相同，不过常比恶性疟轻，冷、热二期也分得比较规则。

卵形疟感染

与上述的间日疟感染差别很小，但症状轻些，即使不治疗在发作几次后也有停止发作的倾向。此种疟原虫见于非洲，在东南亚很少见。

三日疟感染

临床上，三日疟的发作与间日疟相似，但其周期为 72 小时而不是 48 小时。发生远期复发的倾向很突出。近来有人怀疑这些发作并非真复发（即真复发是由红外型疟原虫释放到血液中的一批新裂殖子引起的），而是由血液内持续存在的疟原虫引起的。如果确实如此，就可以解释为什么文献上有许多记载提到，甚至 20 年前有过三日疟感染的人，通过输血把疟疾传给了他人。在这些长期持续的三日疟感染中，有发生肾病综合征的特别倾向。

潜隐期

在潜隐期中，患者通常无症状，但肝内存在红外型疟原虫。治疗不够的恶性疟，疟原虫只在血内存在，患者很少完全无症状。

近期复燃

近期复燃发生于初次发作后数日或数周之内，或在患者有较高免疫力，特别是对恶性疟有免疫力时，甚至可在数月之后才发生。近期复燃是由血内持续存在的无性体疟原虫引起的。这些疟原虫的存在是因治疗药量不足或因病人有不完全的免疫力，获得了部分恢复而未进行治疗的结果。临床症状一般比初次发作轻。

远期复发

远期复发是由肝内红外期疟原虫成熟后释放的裂殖子进入红细胞后引起的。在间日疟，这种复发可在初发后约三年内发生；而卵形疟则约在一年半的时间内发生。恶性疟无此种复发。在三日疟，疟疾发热的发作，如前所述，可在初次感染后二十年或更长的时间发生。

二、恶性疟的并发症

脑型疟

脑型疟的发生特别见于未治疗的无免疫力的患者初发后7~10天。此时患者病情容易迅速恶化，头痛、思睡加剧，最后进入精神错乱和轻度昏迷的状态。此时，即使给予治疗，病情仍可进一步恶化而陷入深度昏迷，并伴有鼾声呼吸。昏迷程度轻时，情况可似伤寒中的谵妄，患者可能还能讲话和回答问题，但事后并不能记起。在极重的感染中，谵妄和昏迷可以突然发生，甚至可在发病的早期出现。有时发生惊厥、幻觉和狂躁性暴行。超高热常见，偶尔可发生麻痹。除在幼儿患者外，脑膜刺激征罕见。偶尔，在门诊病人中可见到疟疾性精神错乱和狂躁，有时被误认为酒精中毒，特别是患者喝了一点酒，呼吸有酒味时更易混淆。

急性肾衰竭

重症疟疾病例，尤其有脑部特征时，伴有的休克样现象，可导致少尿或无尿。对这些病例进行组织学检查时，将发现有肾小管坏死。肾小管坏死和损伤的程度决定于肾脏局部缺血的程度和持续的时间。肾脏局部缺血必须已存在数小时后才可能检出组织学变化。所以，陷入精神错乱后数小时或由恶性疟引起其它严重病情后容易出现少尿或无尿。如同时有失水、血管收缩和低血压时，坏死很可能发生。但是，当存在有严重的血管收缩时，即使血压下降较少也足以引起严重的或完全的局部缺血。重症疟疾中，几乎都要有明显的血压下降。引起血压下降的一个重要因素是重症病人因出汗和呕吐造成的失水和失钠。进行组织学检查时发现，即使肾小管有明显损害，肾小球通常无损。肾小管的损害通常是由一些局部坏死区构成。电镜检查显示的肾小管病变比普通光学显微镜下看到的更为突出和广泛。因此，对重症疟疾病人应注意观察其排尿量。除了在极热的气候条件下，每天排尿量降至 400 毫升或更少时就提示有肾衰。这些病人的血中尿素很快升高，除非进行有效的治疗，可以升到每百毫升血 300~400 毫克，即高至大约 70 毫克分子/升。

肝脏损害

疟疾中的溶血性黄疸可因肝脏损害而加重，因此出现双相范登伯格氏反应。这些病例的肝脏比通常更肿大，触痛也更严重。

胃肠道症状

在疟疾的感染中有严重的肠壁损害或坏死，有时可出现腹泻，其症状可拟似痢疾，甚至可拟似霍乱。

失水