

湖南省传染病诊治研究新进展培训班

讲 义

湖南省医学会

长沙市传染病医院

二〇〇四年七月·长沙

长沙市传染病医院（市第六医院）简介

长沙市传染病医院始建于 1950 年，是全国一所以肝病为主业，融预防、医疗、科研、教学、康复为一体的大型传染病专科医院，分为医院本部和分院（长沙市公共卫生救治中心）两部分。现有在职人员 238 人，其中高级职称 30 余人（享受国务院政府津贴 2 人），中级职称 70 余人，承担着省会长沙及周边地区的传染病防治重任。

医院本部开放床位 188 张，设有长沙市肝病研究所、长沙市肿瘤康复治疗中心、长沙市皮肤性病治疗中心、脂肪肝专科、重症肝炎专科、病毒性肝炎科、血液透析中心、人工肝治疗中心、动物咬伤专科、抗乙肝病毒特异性主动免疫疗法门诊等 15 个临床、医技科室。拥有人工肝治疗仪、彩超、全自动生化仪、呼吸机、进口 PCR 仪、肝病治疗仪、激光治疗机、数字化 X 光机、血液透析机、电子胃镜、腹水浓缩回输仪等一大批高精医疗仪器设备。医院检验科基因实验室是卫生部公布的首批认证的基因扩增（PCR）实验室。

规划建设中的分院——长沙市公共卫生救治中心座落于开福区捞刀河镇，设置床位 200 张，分为呼吸道病区、消化道病区、医务人员生活楼三个独立区域，主要用来收治 SARS 等烈性传染病患者。

作为一所专科医院，该院秉承“科技兴院、人才强院”的办院宗旨，以肝病重点学科为龙头，在各型病毒性肝炎转阴治疗、脂肪肝、皮肤性病、肿瘤康复治疗、阻断母婴垂直传播及重型肝炎的防治及科研方面处于国内领先水平，拥有一批省市科研课题，获得省市科研成果 10 余项，研制开发一批医院特色制剂，疗效明显，深受患者好评。

长沙市传染病医院是全国大型肝病医院，省、市医保定点单位，市级文明单位，市价格计量信得过单位，长沙市花园式单位。技术力量雄厚，住院环境优雅，收费合理，愿为您的健康提供优质服务。

地址：长沙市芙蓉区水絮塘 34 号

电话：

2223156（办公室） 4897708（医务科） 2222417（门诊部）

4895755（肿瘤康复治疗中心） 2232709（皮肤性病科）

2233347（抗 HBV 特异性主动免疫疗法门诊）

抗 HBV 特异性主动免疫疗法

治疗的原理

抗 HBV 特异性主动免疫疗法是近 5 年来兴起的唯一能打破慢性 HBV 感染患者的免疫耐受的新疗法。这种疗法属于抗 HBV 特异性免疫调节疗法范畴之内。是治疗慢性 HBV 感染诸多疗法中对 HBV 唯一有根除性作用的新疗法。对抗 HBV 来说，它起到清除 HBV 核糖核酸 (RNA)、HBV 脱氧核糖核酸 (DNA) 以及 HBV 复制模板 cccDNA (共价键聚合环状闭合 DNA) 的作用。

所谓清除 HBV 机理，是一种复合性抗病毒免疫。这种免疫反应包括不引起肝细胞损害的非细胞致病性抗病毒免疫反应，以及能引起细胞凋亡和炎性坏死的细胞损伤性免疫反应。在清除 HBV 过程中，前者最为重要，90%以上 HBVDNA (包括 CCCDNA) 要通过这种机理被清除；后者主要起到清除残存病毒的作用。产生这种清除病毒机理的条件是，免疫系统功能必须正常。在已经有免疫耐受的病人，不打破免疫耐受，就不可能产生这种根除性的抗病毒免疫。

治疗性疫苗的治疗作用在于打破慢性 HBV 感染患者的免疫耐受，重建患者对 HBV 的正常免疫应答。近几年来人们在探讨治疗慢性 HBV 感染的策略，尽管存在不同闹意见，但原则基本一致。即，首先要打破慢性 HBV 感染患者的免疫耐受，恢复患者对 HBV 的正常免疫应答。

治疗理念：慢性 HBV 感染的治疗应以打破免疫耐受为核心。免疫耐受打破了，正常的抗 HBV 免疫建立起了，通过患者本身的抗 HBV 免疫，在相当长时间内逐渐地根除肝内及血内 HBV，从而使病情长期稳定，减少肝硬化与肝癌的发生率。

主要方法是：根据病人的不同情况，采用抗 HBV 特异性主动免疫单一疗法或采用抗 HBV 特异性免疫疗法与抗病毒药、非特异性免疫调节剂及其它有抗病毒作用的中药的联合疗法。

治疗对象

治疗对象包括：1. 慢性乙型肝炎；2. 慢性 HBV 携带者。

入选病例条件

入选病例需完全符合下述条件：

一、根据 2002 年全国病毒性肝炎会议诊断标准，确诊的慢性乙型肝炎或慢性 HBV 携带者。

二、HBV 标记物：

示有下述三种类型中的任何一种：

(一) HBsAg(+), HBeAg(+), HBVDNA(+);

(二) HBsAg(+), HBeAg(-), HBVDNA(+);

(三) HBsAg(+), HBeAg(+), HBVDNA(-);

三、年龄：15-60 岁。

四、性别：不限

五、排除 HCV, HDV 或 HIV 重叠感染。

六、患者要求或自愿接受本疗法。

目 录

1. 生物恐怖与传染病	常伟宏 1
2. 循证医学在临床工作中的应用	李硕颀 8
3. 门诊常见发热性疾病的鉴别诊断思路	陈爱珍 23
4. 发热门（急）诊及传染病门（急）诊的消毒隔离	罗 沛 29
5. 补液疗法在传染病中的应用	尹梅影 35
6. 抗病毒药物的联合应用的策略	谢元林 42
7. 皮质激素在传染病中的应用	苏先狮 50
8. 丙型病毒性肝炎与自身免疫	谭德明 60
9. 近三十年新发现的传染性病毒性肝炎	钟风英 64
10. 肝肾综合征的诊断和治疗	陈爱珍 75
11. 药物性肝炎的诊断和治疗	尹梅影 81
12. 汉坦病毒肺综合征	张雪红 87
13. 艾滋病（AIDS）概述	常伟宏 89
14. 艾滋病的检验、诊断和抗病毒治疗	肖 刚 96
15. AIDS 机会性感染	崔 进 103
16. 艾滋病病毒的职业暴露和防护	谢元林 114
17. 新发传染病概论	范学工 119
18. 医院感染与抗菌药物管理	徐秀华 123
19. 内毒素血症与肝病	张树林 128

生物恐怖与传染病

长沙市传染病医院 常伟宏

一、何谓生物恐怖

1. 生物恐怖的概念及特点

生物恐怖是使用致病性微生物或毒素等作为恐怖袭击武器，通过一定的途径散布致病性细菌、病毒、造成烈性传染病的暴发、流行，导致人群失能和死亡，引发社会动荡。

生物武器虽然不像核武器和高能炸弹那样破坏建筑物，但是它可以在短时间内令一座生机勃勃的城市变成一座死城。生物战剂的特点是：一是致病性强，人或牲畜吸入或接触到细菌孢子病毒就会致病；二是容易释放，通过气溶胶、牲畜、植物、信件等释放传播，容易批量生产；三是有潜伏期，潜伏期最短的至少也有 3-6 小时，一般是 3-4 天，一般潜伏期的症状不明显，难以及时发现。

另一方面，生物武器的使用方法非常简单，而且难以防治，只要把 100 公斤的炭疽芽孢通过飞机、航弹、老鼠携带等方式释放散播在一个大城市，300 万市民就会感染毙命。生物战剂一旦释放后，可在该地区存活数十年。例如炭疽芽孢具有很强的生命力，可数十年不死，即使已经死亡多年的朽尸，也可成为传染源。其孢子可以在土壤中存活 40 年之久，并且极难根除。

2. 常见的生物战剂有哪些传播感染途径

生物战剂的感染途径主要有 3 种。细菌可以附着在食物上进入肠道形成肠道性感染；细菌飘浮在空气中，吸入肺部形成吸入性感染；手或身体外部接触到细菌后形成接触渗透性感染。皮肤性感染的死亡率只有 30%，而吸入性的死亡率非常高。

3. 生物恐怖的危害特点

由微生物引起的传染病发病快、死亡率高、传播范围广，不仅严重危害人们的健康，而且极易引起大众的心理恐慌。

生物恐怖难于防范。同其他武器相比，生物武器可以是随身携带的装有生物剂的胶囊，使用时不需要其他相关的设备和装置，使用后表面一般不会留下痕迹。

4. 自然界制约着生物战剂。由于太阳光辐射、温度、湿度、地形条件等，估计各种生物武器气溶胶每分钟衰亡率：病毒 30%、立克次氏体 10%、细菌 2%、炭疽芽孢 0.1%。

5. 预防措施起防御作用。人员接受免疫，例如接种活疫苗和类毒素对抗相应的病毒和毒素；人员培训及配备防护器材，例如适当、正确戴防毒面具或防护口罩，可防御口鼻感染。

6. 生物武器通常不能立刻发生杀伤作用，生物武器所致传染病都有一定时间潜伏

期，可在其间采取措施减小危害。

7. 常见可被用作武器的病菌有：埃博拉(Ebola)、天花(Smallpox)、炭疽(Anthrax)、鼠疫等。

二、常用作生物武器的传染病病原体

1. 鼠疫杆菌

鼠疫是由鼠疫杆菌引起的自然疫源性烈性传染病。临床主要表现为高热、淋巴结肿痛、出血倾向、肺部特殊炎症等。

本病远在 2000 年前即有记载。世界上曾发生三次大流行，第一次发生在公元 6 世纪，从地中海地区传入欧洲，死亡近 1 亿人；第二次发生在 14 世纪，波及欧、亚、非；第三次是 18 世纪，传播 32 个国家。14 世纪大流行时波及我国，1894 年，我国广州、香港暴发鼠疫，死亡 8-10 万人，其后 20 年内全世界共死亡 1000 多万人。

鼠疫杆菌属耶尔森氏菌属。为革兰氏染色阴性短小杆菌，长约 $1-1.5\mu\text{m}$ ，宽约 $0.5-0.7\mu\text{m}$ ，两端染色较深。无鞭毛，不能活动不形成芽胞。在动物体内和早期培养中有荚膜。可在普通培养基上生长。在培养基及化脓病灶中呈多形性。

鼠疫杆菌产生二种毒素，一为鼠毒素或外毒素（毒性蛋白质），对小鼠和大鼠有很强毒性，另一为内毒素（脂多糖），较其它革兰氏阴性菌内毒素毒性强，能引起发热、DIC、组织器官内溶血、中毒休克。

传染源：家鼠中的黄胸鼠、褐家鼠和黑家鼠是人间鼠疫重要传染源。各型患者均可成为传染源，以肺型鼠疫最为重要。败血性鼠疫早期的血有传染性。腺鼠疫仅在脓肿破溃后或被蚤吸血时才起传染作用。

传播途径：“鼠→蚤→人”的传播方式是鼠疫的主要传播方式。

少数可因直接接触病人的痰液、脓液或病兽的皮、血、肉经破损皮肤或粘膜受染。肺鼠疫患者可借飞沫传播，造成人间肺鼠疫大流行。

人群对鼠疫普遍易感。

潜伏期一般为 2-5 日。腺鼠疫或败血型鼠疫 2-7 天，原发性肺鼠疫 1-3 天，甚至短仅数小时。

临床上有腺型、肺型、败血型及轻型等四型。

腺鼠疫：占 85%-90%。除全身中毒症状外，以急性淋巴结炎为特征。腹股沟淋巴结炎最多见，约占 70%，部分可发展成败血症、严重毒血症及心力衰竭或肺鼠疫而死；用抗生素治疗后，病死率可降至 5-10%。

肺鼠疫：是最严重的一型，病死率极高。除严重中毒症状外，在起病 24-36 小时内出现剧烈胸痛、咳嗽、咯大量泡沫血痰或鲜红色痰；呼吸急促，并迅速呈现呼吸困难和紫绀；如抢救不及时，多于 2-3 日内，因心力衰竭，出血而死亡。

败血型鼠疫：又称暴发型鼠疫。可原发或继发。原发型鼠疫因免疫功能差，菌量多，毒力强，所以发展极速。常突然高热或体温不升，神志不清，谵妄或昏迷。无淋巴结肿，

皮肤粘膜出血、鼻衄、呕吐、便血或血尿、DIC 和心力衰竭，多在发病后 24 小时内死亡，很少超过 3 天。病死率高达 100%。

轻型鼠疫：又称小鼠疫、发热轻，局部淋巴结肿大，轻度压痛，偶见化脓。血培养可阳性。多见于流行性初、末期或预防接种者。

实验室诊断是确定本病最重要依据，细菌学检查，血清学应以双份血清抗体升高 4 倍以上。

病原治疗：治疗原则是早期、联合、足量、应用敏感的抗菌药物。

链霉素：为治疗各型鼠疫特效药。可联合四环素或庆大霉素。

例 1. 在我国在北平房屯的 731 部队，1940 年 27 日下午 2 时许，日本飞机入侵宁波，投下大量麦粒、粟米和面粉，落在市中心开明街一带，该处上空顿呈一片淡黄色云雾，屋瓦上发出“沙拉拉”的响声，居民们感到十分惊奇和恐慌。日机过后，发现跳蚤骤增，红红地着色，形体略小，与本地的不同。后来才知道，这是一些吸饱了鼠疫病人的血液、体内充满着亿万个鼠疫杆菌的疫蚤，而这些疫蚤则来自日军 731 细菌部队的支队荣子 1644 部队，时隔两天，就有人染疫发病。鼠疫流行很快，疫情迅速蔓延扩大，死亡人数越来越多，宁波市民惶惶不可终日，全城笼罩着一种恐怖的气氛。鼠疫一直持续到 11 月 15 日，数百人死亡。

日本 1644 部队细菌队长佐藤供认说：“1940 年在宁波一带，1941 年在常德一带，1942 年在浙赣线一带，均使细菌武器，都是飞机散放的鼠疫跳蚤。

2. 埃博拉病毒

埃博拉出血热病毒是人类所知道的最恶毒的“杀手”之一，一旦感染了这种世上最危险的病原体，几乎无药可医。埃博拉病毒有多种变种，其造成的死亡率也在 50%到 90%间不等，它是我们这颗行星上最致命的病毒之一。

埃博拉病毒共包含 7 种蛋白质，其构造是在细管状外壳中包裹着基因和蛋白质复合体。

病毒诞生以河之名：1976 年，扎伊尔（现刚果民主共和国）布姆巴的一位医生尼果·姆硕拉游历到了埃博拉河边的小镇扬布库（Yambuku）。在当地的一家医院里，姆硕拉首次记载下一种新型疾病的临床反应，它传染迅速，致人死命。姆硕拉在旅行日志中描述道，“这种疾病的病征是——身体高烧 39℃左右、身体许多部位大量出血、胸腹部疼痛、严重下痢并使病人脱水、皮肤干薄如纸、眼眶下陷……一切治疗方法都难以奏效，三天左右内迅速死去……这种疾病由于附近的一条河流，而被命名为“埃博拉出血热病毒”，它在几个月后成功地抑制，但是 318 名感染者中的 90%不幸死去。

埃博拉爆发的规模并不大，频率也较小，这可能与它致人于死地的速度之快有关，而且传染的扩散主要经身体的直接接触，例如汗液传播、唾液传播和注射途径传播。因而，如果患者得以及时隔离，疫情就可以被容易地控制住。

埃博拉病毒至今而言还是一个谜，其自然宿主及首发病例的传染源尚未确定，推测

与猴、鼠等哺乳动物有关。还未完全搞清楚它的复制过程，只知道病毒一旦侵入了人类细胞就自行复制。病毒感染还需要细胞表皮上的受体识别才能进入细胞内，然而，我们并不清楚这个“受体”到底是什么。

治疗：无特效治疗。输入恢复期病人的血清有一定疗效。

3. 肉毒杆菌

肉毒杆菌属革兰阳性厌氧性杆菌，周边有鞭毛，具有运动性，多分布于土壤，海、湖川之沙泥中，在缺氧状态下易增殖且产生毒素。

各种毒素及中毒情形：此类中毒因肉毒杆菌所产生毒素所致，其毒素可分为七型（A-G），造成人类食品中毒最常见的是 A、B、E 等型，此类中毒致命率占有所有细菌食品中毒的第一位。

型	罹患动物	中毒媒体	发生最多地带	备注
A	人、鸡	加工不良之罐头鱼类、肉类	北美西部、苏俄	
B	牛、马、人	肉类加工品（尤其是猪肉类）	法国、挪威、北美东部	
Ca	家禽	蛆	北美西部、加拿大、南美洲、南非	
Cβ	牛、马、食肉类、腐肉	猪肝、鲸肉	澳洲、南非、欧洲、北美、日本	
D	牛	腐肉	澳洲、南非	
E	人	鱼类、熏制品、水产、哺乳类	日本、加拿大、北美、阿拉斯加、 苏俄、瑞典、丹麦	
F	人	自制肝浆及香肠	丹麦、北美西部、病例较少	
G	人	不明	阿根廷、瑞士、由人类尸体中分离 出此菌型	

中毒症状：

潜伏期约 12-36 小时，发现其 3-7 天，主要症状为神经麻痹，症状有视力减退、复视、瞳孔散大、眼皮下垂等眼部症状及言语障碍，吞咽困难。唾液分泌障碍口渴等。初期虽会出现呕吐、恶心等，肠胃炎的症状，但在数小时内会消失，继而有腹部膨胀、便秘、四肢无力、虚弱等现象，但神志一直清醒，重症者会因呼吸障碍而死亡。A、B 型多于 4-8 日内死亡，E 型多于 2 日内死亡，但如能生存 10 日以上者，且未引发并发症者应不会有生命危机。

中毒条件及原因食品：摄入污染该类毒素之食品而引起，如有下列情况时均可能产生肉毒杆菌毒素。食品加工过程中混入菌体或芽孢，且杀菌条件不足。

在低酸缺氧状态有利该菌生长的条件下，放置了足够的时间，通常以低酸性罐头（含铁罐、玻璃罐）食品、香肠等加工为主要原因的食品。

治疗：特效治疗；抗病毒治疗（三联抗毒素 A、B、E）；一般支持治疗。

例 2. 1984 年 11 月 30 日在大西洋某地一美军潜水艇上，就发生了肉毒毒素中毒的

恐怖事件。后来调查证实，是由从地方订购的感恩节食品罐装橘汁被污染了肉毒毒素引起的。此次事件涉及两艘潜艇和一个基地，导致 63 人中毒，50 人死亡。事发 24 小时，一恐怖组织声称与此次生物恐怖行动有关。

4. 炭疽病

炭疽是炭疽杆菌所致人和畜类都可发生的急性传染病，人类炭疽主要侵袭皮肤，其次为呼吸道、胃肠道和咽部。

潜伏期 1-5 日，最短仅 12 小时，最长 12 日。临床可分五型。

皮肤炭疽：最为多见，约占 95%，多见于面、颈、肩、手和脚等裸露部位皮肤，初为丘疹或斑疹，第 2 日顶部出现水疱。往往单发。组织显著肿胀及浸润，由于组织出血坏死，在病灶的中心区可形成明显凹陷的黑色干痂。局部淋巴结肿大且常化脓。病人常有发热、呕吐、头痛、关节痛及全身不适等症状。大部分病例经 1-2 周后黑痂脱落而成溃疡，愈合成疤。少数严重病例，局部呈大片水肿及坏死。伴有高热和严重的全身中毒症状，可致死亡。

肺炭疽：由吸入炭疽杆菌芽胞所致，也可继发于皮肤炭疽。起病多急骤，但临床表现为寒战、高热、气急、呼吸困难、血样痰、胸痛等，常并发败血症和感染性休克，偶尔也可继发脑膜炎。若不及时抢救，则常在急性症状出现后 24-48 小时因呼吸、循环衰竭而死亡。

治疗原则：青霉素是首选药物，其次是氨基糖苷类、红霉素。

5. 天花

病毒性烈性传染病，经呼吸道直接接触传播，暴露的人有 30% 会得病。未接种死亡率达 20-40%，接种者死亡率下降。

潜伏期 7-17 天，突发高热，2-3 天后出疹，四肢脸部开始到躯干，平均每病人传染 1.7 人，医院 2.4 人，1972 年南斯拉夫一医院天花暴发，因误诊为药物皮疹，该病人传染 11 人，11 人每人又平均传染 13 人，50% 是医务工作人员。

对付天花唯一的武器是接种和隔离病人。暴露前和暴露后 2-3 天内接种有完全保护，暴露后 5 天内接种可降低死亡率。接种 10 年后免疫保护功能大部消失。

1980 年，联合国卫生组织宣布已在全球消灭了天花。世界各国都早已停止接种牛痘，美国是在 1972 年停止接种牛痘的，其他国家在 20 世纪 80 年代接种牛痘疫苗。而天花病毒的免疫期只有 10 年，这就是说，不仅美国，而且包括中国在内的全世界的人，都已不再具备天花病毒免疫力。在我国尤其是在约 30 岁以下从来没有接种这牛痘的年轻人成为了最容易受到天花病毒感染的弱热人群，现只有美国和俄国合法保存天花病毒，据说法国和北朝鲜也有，不能排除恐怖分子拥有的可能。

三、重新审视传染病的危害

1. 微生物世界仍是“黑洞”

上世纪中叶，科学家曾乐观地预测，来自传染病的威胁会逐渐消失。但后来证实这

种预测只是人类一厢情愿的幻想。目前，人类只消灭了一种传染病——天花。世界卫生组织公布的数据显示，全球每年死亡的人数为 5100 万，其中 1600 万是被传染病夺去生命的。事实证明，传染病的扩散没有国界，无论发展中国家或发达国家都会发生传染病。

遗憾的是，许多灾难是人为造成的。抗生素是一种有效的治疗传染病的药物，曾挽救了成千上万的生命。但当人们在大量使用抗生素的同时，没有考虑到它可能带来的副作用和后果。这使得一些几近消失的传染病再次卷土重来，并且比以前更具危害性，其中就包括肺结核。

呈现在人们面前的是这样一幅画面：来自微生物和生物的威胁在增加，人类和自然界的保护水平却在下降。科学家计算过，地球上 90% 的生物和基因多样性来自微生物世界，但人们只研究了其中的 0.4 到 10%。微生物的威胁还有待进一步认识，目前只知道有 400 种传染病来自微生物。近年来科学研究发现，心血管、神经疾病、癌症的产生也与微生物有关。

2. 老病死灰复燃

被称为“痼疾”的结核病，近十几年来发病人数不断上升，全球每年发病人数已超过 800 万；英国过去 5 年中性病发病率已上升了 70% 以上；俄罗斯 1990 年暴发的白喉，波及东欧诸多国家，发病人数逾 10 万。此外，就连可怕的鼠疫也不能排除有重新暴发的可能。

据我国科学家调查，在内蒙古牧民肺结核病人中，有 10.6% 的患者有喝生牛奶的习惯。结核病作为人兽共患病，可通过多种渠道感染人类，如有调查发现，儿童可因被家畜污染的水源而发生皮肤结核及肺结核。世界卫生组织宣布，当前处于“全球结核病紧急状态”，可见人兽共防才是治本之策。

3. 新病更加难以对付

其一，新发传染病大都是病毒感染所致，而抗生素对诸如艾滋病等病毒性传染病基本无能为力。其二，病毒具有隐蔽性。比如 1981 年发现的艾滋病，其病原体可能早在 60 年前就传给了人类；其三，病毒具有变异性。病毒为了生存，会不断变异，以防人体免疫系统和抗病毒药物的攻击。这就是所谓“道高一尺，魔高一丈”。尤其是抗生素、抗病毒等药物的滥用，已使细菌病毒更加狡猾善变。医学专家说，病毒变异的速度极快，并在变异过程中逐步培养起对已有药物的抗药性。

自 1985 年英国首次发现疯牛病，到最近日本疯牛病惊扰四邻，加之日本一位从未出过国门的十几岁女孩，可能染上因疯牛病引发的新型克雅氏症的报告，如何防治人兽共患的“海绵状脑病”已成为全球政府和科学界的当务之急。

艾滋病被认为是“头号杀手”，仍无根治药物，据联合国艾滋病规划署报告，2003 年全世界又新增 500 万艾滋病病毒感染者，感染者总数上升到了 4200 万人。目前我国的艾滋病流行也进入了高速增长期，最保守的估计也已经有 84 万艾滋病病毒感染者，更有专家的估计中国艾滋病实际感染已达 104 万，并以每年 30% 的速度递增。

4. 生物恐怖制造疾病

传染病除了来自于自然界之外，还可能来自于生物恐怖袭击。“9.11”事件之后，世界上发生了炭疽事件和蓖麻毒素事件等，都说明生物恐怖活动也在威胁人类的生命安全。像天花病毒、汉坦病毒、肺鼠疫和肉毒杆菌等，都有可能成为恐怖分子人为制造传染病的工具。美国兰德公司最近发表研究报告指出，传染病已取代来自敌对国家直接的军事威胁，成为国际社会及各国政府面临的严重挑战。

掌握这些生物武器不需要特别高深的专业知识，只要稍有生物常识就可以轻而易举地掌握其增殖技术，世界著名科学家霍金说：“从长远来看，我更担心的是生物武器。核武器的生产需要庞大的设备，而生物武器的制造在一个小小的实验室里就能完成，人们根本无法控制世界上所有的实验室。也许有意或无意之中，我们就制造了某种可能彻底毁灭人类的病毒。”这绝不是危言耸听。

5. 传染病仍然是威胁人类健康的主要疾病

非典警示我们：对传染病的斗争必须警钟长鸣，坚持不懈。2003年，非典在近半年时间里迅速传播至全球32个国家，发病8445人，死亡790人，中国播及26个省，5328病人，死亡343人（截止2003年6月10日），其危害是非常大的。近30年来新发现的病原体已多达30余种，新病原体引发的新传染病可联想到艾滋病、疯牛病、军团病、0157出血性肠炎、0139霍乱、埃博拉出血热等症的暴发和蔓延。经典的微生物引起的传染病还没有消失，有的过去已基本控制的病原性微生物重新抬头，新的病原性生物不断出现，人类和病原性微生物的较量进入了一个新的阶段。

四、几点启示

1. 保护生态环境。
2. 科学地研究新疫苗。
3. 改变一些传统的饮食和饲养禽畜的习惯。
4. 加强对危险生产产品的管理，防止意外泄漏和被恐怖分子利用。
5. 加强对社会公众的卫生宣传教育。
6. 一旦传染病暴发流行，医学专业人员必须处于第一线，你作好准备了吗？
7. 发生生物恐怖的可能性不大，一旦发生，造成破坏极大。不怕一万，只怕万一，没人输得起。
8. 计划准备不能保证不出问题，不计划准备肯定出问题。
9. 生物恐怖有规律可预防：对付生物恐怖，应与对付其他传染病一样，预防为主。

循证医学在临床工作中的应用

中南大学公共卫生学院流行病学教研室 李硕颀

今天的临床医生应该保持知识的不断充实和更新,才能接受医学模式转变的挑战和适应现代医学的发展。

今天的临床医生不应该仅仅是阅读医学文献,还必须学会如何追踪和鉴别医学文献,才能保持知识的不断充实和更新。

实践循证医学将提高医生的权威。因为权威来自知识。实践循证医学可使医生保持知识更新,跟上时代发展。

循证医学(Evidence-based medicine, EBM)是上世纪80年代以来在医学实践中发展起来的一门新兴学科。从字的表面,我们即可知道,它要强调的,是临床工作中对证据的重视和遵循。虽然此前的临床医学并非不重视证据,或者说,自近代以来,证据观念一直是临床医学一个带有根本性的核心;但是在此之前,证据不是循证医学所特指的“现有最好的证据”。

过去临床知识是在长期的失败与成功的尝试与摸索中获得的。这种非系统的临床经验的总结,也是证据,但是相对来讲它们是不可靠的、低质量的证据。此外,如果说过去也有遵循科学证据实施医学实践的行为,那么这些行为多是尝试性的、自发的、不系统的、不明确的和无意识的,循证医学就是要将遵循证据实施医学实践明确化,合理化,系统化,形成一种有组织的有计划的集体行为。

有许多看似很有道理的治疗措施、经验,如从疾病的病理生理进程推测,心肌梗死患者发生室性心律失常是猝死的重要危险因素,因此不少人认为有充足理由对此类患者常规使用利多卡因来抗心律失常。但随后却被大规模随机临床试验所否定,这就使得临床医学逐步从以经验为基础的临床医疗模式转变为以证据为基础的临床医疗模式,而80年代以来迅速蓬勃发展起来的大规模临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)为循证医学的发展奠定了基础。

第一节 循证医学的基本概念

一、循证医学的起源和发展

RCT是用正规的随机化方法将研究的病人分组,使每一位对象都有同等机会进入治疗组和对照组,然后治疗组给予需要评价的干预措施,对照组则不给予,并尽量使其他所有的非干预因素(如年龄、性别、种族及对干预可能有影响的病程、病情轻重等其他因素)均等可比。再比较两组结果的差别,从而得出该干预措施是否有效的结论。这样做可

以排除病例分配中存在的选择偏倚，均衡两组已知和未知的预后因素，使两组在治疗前有可比性。大样本使统计检验的有效性得以保证，因此其论证强度最高，结果最可信。在临床试验结果测定的评价中，不仅需要考虑到治疗的中间结果，例如血压下降程度、HBsAg 阴转率、血糖控制程度、溃疡愈合率等，还应考虑到病残率、死亡率、生活质量、功能状态等健康指标。某些药物临床观察对症状和化验指标有改善，但最终并不能延长生命，甚至缩短生命。因此要确定药物的有效性，除了观察短期疗效外，还应随访其长期生存率和生活质量的优劣。许多学者认为临床随机对照试验在医学上的广泛开展可与显微镜的发明相媲美，根据临床研究结果来处理病人的观点已经形成。至今为止，国际及国内已进行了数百个大规模临床试验，它们客观公正地评估了大量治疗措施的确切临床效果，肯定并推广了一些疗效确切的治疗措施：如通过大规模临床试验，我们肯定了阿司匹林预防心、脑血管病的价值，推广其使用可使大量高危人群避免心、脑血管病的侵害，也正是它明确了溶栓治疗对急性心肌梗塞的治疗价值，从而挽救大量的患者，同样，我们也通过它对冠状动脉腔内成形术（PTCA）和射频消融术等新技术在心脏病现代治疗中的价值和限度有了更清晰的了解；同时，也正是大规模临床试验的应用，限制或淘汰了一些无效甚至是有害的治疗措施：如 70 年代医生们用利多卡因控制急性心肌梗塞室性早搏的发生，预期能降低猝死率，然而临床试验结果却恰恰相反，利多卡因组死亡率增加，故停止了利多卡因预防猝死的这一有害的治疗措施；再如心律失常抑制试验（CAST）结果也证实急性心肌梗塞后应用抗心律失常药物并不能降低猝死率。总之，正是由于大规模随机临床试验的应用，大大提高了我们的临床治疗水平。大样本、多中心的 RCT 取代了以前分散的、个别的观察性研究以及临床经验总结。RCT 的出现是临床医学研究新纪元的里程碑。

然而，一方面由于文献检索方法的限制，另一方面由于人们对这些科研成果的意义认识不足，这些科学研究产生的大量的医学新知识都被静静地埋在医学文献的海洋里。英国流行病学家和内科学家 Archie Cochrane，曾尖锐的指出，整个医学界忽视了临床研究成果的总结和应用，并提出了一个十分具有远见卓识的建议，呼吁医学界着手系统地总结和传播随机对照试验的证据，并将这些证据用于指导医学实践，提高医疗卫生服务的质量和效率。

1979 年，Archie Cochrane 首先提出应该根据特定病种疗法将所有相关随机对照试验联合起来进行综合分析，并随着新的临床试验的出现更新，以便得出更为可靠的结论。1987 年 Cochrane 根据孕妇和新生儿的随机对照试验撰写的系统评价被誉为“随机对照试验和卫生评价方面的一个真正里程碑”，随着统计方法的逐步完善，80 年代即出现了跨国合作的对某些常见疾病和重要疾病某些疗法的系统评价，这对改变临床实践和指导临床研究方向产生了重大的影响。

1992 年加拿大学者 David Sackett 等在国际上正式发表名为“循证医学：医学实践教学新模式”的文章，第一次提出了“Evidence-based medicine”这一概念，并就如何

将这一观念引入临床教学，如何在证据基础上实践循证医学进行了探讨。1992 年在牛津大学成立了以英国已故著名流行病学家、内科医生、循证医学的奠基人之一 Archie Cochrane 名字命名的 Cochrane 中心，为循证医学的实践提供了实际研究的场所。1993 年在英国牛津召开了第一届 Cochrane 年会，并成立了国际 Cochrane 协作网。到目前为止，世界上已有 13 个国家相继成立了 Cochrane 中心，包括英国、澳大利亚、美国、荷兰、挪威、南非和中国等。Cochrane 中心旨在通过制作、保存、传播和更新系统评价，提供证据，帮助人们做出尽量客观、正确、可靠的医疗卫生决策，由这些中心作为地区性协调组织，为所在地的临床研究人员提供技术支持，制作高质量的临床证据，并以此为基础为各类用户提供最佳临床证据；同时，以这些中心为平台实现不同国家、不同语言的研究人员之间的对话与交流，通过国际协作实现有限资源的共享。为达到这些目的，协作网建立了一套行之有效的证据生成和传播机制：通过建立面向不同临床专业的协作组为各专业问题的解决提供专家意见；通过建立方法学协作组解决系统评价过程中的技术问题；建立以互联网为基础的用户支持网络以促进用户的参与；采用多种途径发布相关信息—光盘数据库、《循证医学》杂志以及与 BMJ、JAMA、NEMJ 建立的平行发表机制，以及各中心网站的网上信息传播。

我国 1995 年开始筹建中国 Cochrane 中心，1999 年 3 月被国际 Cochrane 协作网正式批准并予以注册，成为亚洲地区第一个 Cochrane 中心。中国循证医学/Cochrane 中心的成立，表明我国可共享协作网内部所有的信息资源。中国循证医学中心成立后，建立了中国临床研究资料数据库，出版发行相关刊物及建立协作网络，形成覆盖全国的循证医学中心网络体系。

由于以下六方面的需要，使人们对开展循证医学越来越感到兴趣。

1. 每日临床工作的需要：在日常临床工作中在对某一疾病作出诊断或对病人提供治疗方案时都需要有根据。

2. 需要好的证据：如果没有最好、最新的证据，则我们可能采用过时或有害的治疗诊断措施。以往我们常将教科书上的意见或某位专家的意见作为指导意见。实际上许多教科书上的意见已经过时，而专家的个人意见也并不一定正确。例如用溶栓疗法治疗急性心肌梗塞。早在 70 年代已有大量临床随机对照试验证明此方法在降低患者死亡率上优于对照组，但一直未被推广应用，教科书直到十年后才推荐该方法。也有些已有多篇研究证明是有害的方法由于没有人来总结和指出，一直还用于病人。如用利多卡因预防急性心肌梗塞病人的室性心律失常，理论上通过控制致死性心律失常可以减少死亡，然而临床试验结果正好相反，因此尽管在 70 年代起就有多项临床试验结果发现用药组死亡率高于对照不用药组，但是直到八十年代末的教科书还在推荐采用这种方法。

3. 需要好的方法来整理文献提供的资料：现在世界上有 2 万多种医学杂志，每年有 200 多万篇文章发表，如果每天阅读 19 篇文献则需要 365 天才能将相关领域的最新资料看完。由于临床医师工作繁忙，没有更多的时间来搜索证据。因此希望有人能对不同临

床问题收集资料，进行整理，提供证据。

4. 学习途径改进上的要求：常规的继续教育项目常常不能适应临床医师对个别病人处理时碰到问题时的需要。

5. 希望站在该领域前沿，不断用新的知识武装自己，消除诊断技能及临床判断之间的距离。

6. 需要节约时间：使繁忙的临床医师在处理病人时碰到问题能采用简单的程序得到正确的答案。

二、开展循证医学的可能性

20 世纪 70 年代起是知识爆炸时代，由于以下四方面的发展，为循证医学的开展提供了可能。

(一) 临床流行病学提供了评价证据的方法：

临床流行病学是一门科学地解释和观察临床问题的方法学，其对临床研究进行设计、测量、评价的方法在 20 世纪 70 年代起由 David Sackett 为首的加拿大麦克玛斯特大学临床流行病组制订，他们对诊断、治疗、病因、预后等临床研究和医学文献评估制订的标准已广为出版，这些标准成为日后评估证据科学性的标准，为开展循证医学奠定了基础。

(二) 开创了获得证据的方法：

1. **Meta 分析**：Meta 分析 又称荟萃分析，是一种对同一问题的多项独立研究结果进行系统定量的综合性分析，得出比较精确的结论，来回答根据临床情况提出的研究问题的一种分析方法，该方法由 Glass 于 1976 年提出，最初用于心理学和教育学的研究。Meta 分析的步骤如下：①提出拟研究的问题；②制定研究文献的入选和剔除标准；③收集先前完成的某一类研究结果相关的文献资料；④评价文献的质量，筛选出符合 Meta 分析要求的合格文献，整理相关资料；⑤对全部入选的文献数据进行异质性检验，根据检验结果选用固定效应模型(fixed effect mode)或随机效应模型(random effect mode)对各研究的效应进行加权合并；⑥通过敏感性分析考查影响 Meta 分析研究结果的主要因素；⑦展示 Meta 分析结果。由于 Meta 分析的资料来源全面，有清晰的搜索收集资料的措施，是在批判、评价基础上收集证据，有统一的评估方法，对资料进行质量综合而不是以往综述中的定性估计。文章的推论常建立在证据基础上，为临床进一步研究和决策提供全面的文献复习和综合。由于作定量综合时增加了样本数，因此在临床发生率较低情况下，为发现两种结果之间的差异增加了统计学上的把握度，增加了对治疗作用的正确估计，有助于防止小样本导致的偏倚。通过分析可以测定及解决文献报道中矛盾的结果。Meta 分析所要求的研究报告不仅是发表在期刊杂志上的临床论文。除了在现有的数据库中进行计算机检索以外，还需向该研究领域的专家咨询，以获取那些方法可靠但因其它原因未被发表的论文，因此 Meta 分析的结果常被用作开展循证医学的证据。现被广泛应用于医学研究领域，并日益受到重视。80 年代国际上即有 50 种杂志发表各种介绍或应用 Meta 分析方法的论文。90 年代以来，已发表数以千计的有关 Meta 分析的论文，涉及医

学研究的各个领域,包括病因研究、诊断性试验、防治评价、预后研究等等。Meta 分析的基础是建立在全面、系统的对文献研究质量评价基础上,因此,学术界也把对于医学文献的全面系统的评价称之为“系统分析”,当应用特定统计方法定量地进行系统分析时称之为 Meta 分析。

2. 系统综述:又称系统评价,是系统全面地收集全世界已发表或未发表的临床研究,筛选出符合质量标准的文章,进行定量综合,得出可靠的结论。系统综述的方法基本同 Meta-分析,但比 Meta-分析更为严谨,需事先订方案,进行预审,并在评价发表后不断更新。系统综述为临床提供了质量高、科学性强、可信度大、重复性好的证据,以指导临床实践,也为临床科研提供重要信息。

3. Cochrane 中心:国际 Cochrane 协作网(Cochrane Collaboration, CC),其生产、储存、传播、更新医学各领域防治效果的系统综述。以提高医疗保健干预措施的效率,帮助人们制定遵循证据的医疗决策。协作网有系统综述专业组 50 余个,即按照大家共同感兴趣且对人类健康影响最大的病种成立的系统评价小组(Cochrane Review Groups, CRGs),例如中风组、传染病组、性传播疾病组,肿瘤组等,几乎涵盖了临床医学各专业,Cochrane 图书馆(Cochrane Library, CL)是国际 Cochrane 协作网的主要产品,由英国牛津 Update Software 公司出版发行,它是以协作网光盘或 Internet 形式向全世界发行的电子刊物,是临床医学个专业防治方法最全面的系统评价和临床对照试验的资料库,在众多的临床医学数据库中,该数据库是以医护人员为对象的数据库,特点是:有按病种收集可能得到的全部高质量的临床试验所作的系统评价;该数据库专为临床医务工作者设计,充分考虑到他们的职业特征,因此是循证医学重要的信息源。它主要包括以下内容:

Cochrane Database of Systematic Review, CDSR (Cochrane 协作网系统评价资料库)

Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, DARE (疗效评价文摘库)

Cochrane Controlled Trials Register/CENTRAL (Cochrane 临床对照试验资料库和 CENTRAL 管理资料库)

Cochrane Review Methodology Database (Cochrane 系统评价方法学数据库)

About Cochrane Collaboration (Cochrane 协作网信息)

CL 适用于临床医生、临床科研和教学工作者,医疗卫生行政部门等有关人员。它为循证医学开展提供最新证据,保证了循证医学的顺利开展,为其迅速发展提供了最有力的支持。

(三)二次性医学杂志的出现:医学文献资料二次评价的实质是再次开发文献中的间接证据,使其成为真正能被临床医生理解和使用的证据。90 年代起全世界出现的二次杂志,是在按一定标准收集原创性文献基础上,对纳入研究的文献所涉及临床领域的具体问题的科学性进行评价,按照 Meta 分析和系统综述原则进行综合,并予以发表。目的