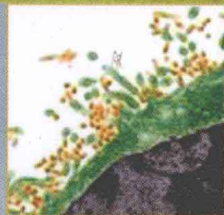




循证内科学丛书

感染性疾病

主 编 魏 来 李晓波 胡大一
副主编 刘文虎 刘玉兰 纪立农 栗占国
袁 云 高占成 黄一宁 黄晓军



北京科学技术出版社

▶▶循证内科学丛书

感染性疾病

 北京科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

感染性疾病/魏来,李晓波,胡大一主编.—北京:北京科学技术出版社,2011.4

(循证内科学丛书)

ISBN 978 - 7 - 5304 - 4980 - 6

I. ①感… II. ①魏…②李…③胡… III. ①感染 - 疾病 - 诊疗 IV. ①R4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 222641 号

感染性疾病

主 编:魏 来 李晓波 胡大一

策 划:李金莉

责任编辑:杨 帆

责任校对:黄立辉

责任印制:张 良

封面设计:耕者设计工作室

出 版 人:张敬德

出版发行:北京科学技术出版社

社 址:北京西直门南大街 16 号

邮政编码:100035

电话传真:0086 - 10 - 66161951(总编室)

0086 - 10 - 66113227(发行部) 0086 - 10 - 66161952(发行部传真)

电子信箱:bjkjpress@163.com

网 址:www.bkjpress.com

经 销:新华书店

印 刷:三河国新印装有限公司

开 本:889mm × 1194mm 1/32

字 数:440 千

印 张:17.625

版 次:2011 年 4 月第 1 版

印 次:2011 年 4 月第 1 次印刷

ISBN 978 - 7 - 5304 - 4980 - 6/R · 1326

定 价:38.00 元



京科版图书, 版权所有, 侵权必究。

京科版图书, 印装差错, 负责退换。

编者名单

主 编 魏 来 李晓波 胡大一
副 主 编 (以姓氏笔画为序)
刘文虎 刘玉兰 纪立农 栗占国
袁 云 高占成 黄一宁 黄晓军
编 者 (以姓氏笔画为序)
马小军 马 慧 王建六 代丽丽
叶颖江 吕 杰 吕 飒 安友仲
朱凤雪 朱建莹 吴 昊 宋广军
张建中 张 昕 张 柳 李文海
李 纾 李晓波 陈美芳 房继莲
武 楠 姜天俊 封 波 赵 敏
赵慧颖 饶慧瑛 秦恩强 郭 芳
郭晓琳 高志冬 高 燕 梁旭东
赫 兢 魏 来

前 言

当今医学的发展,正在经历深刻的变革,面临着巨大的机遇和挑战。一方面,随着医学本身及相关学科的发展,新的诊疗技术和方法层出不穷,解决了许多以往无法克服的难题,为患者和医生提供了更多的选择。例如冠心病监护病房(CCU)的建立使急性心肌梗死的住院病死率由30%降至15%,静脉溶栓开展之后又降至10%以下,而经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)的应用使住院病死率进一步下降至5%左右。这是人类医学发展史上的重大进步。另一方面,许多根据动物实验的发现、临床经验或推理认为正确的治疗并没有经过循证医学的检验,即没有有力的证据证明治疗安全有效,有些甚至有害。逻辑推理并不永远是真理!另一个更为严重的问题是,对新技术和新方法的不规范、不合理使用、过度使用甚至是滥用,导致的伤残实际超过空难、车祸和地震灾害的后果,而未引起人们甚至医务界的震动和重视。例如盲目使用I类抗心律失常药物治疗心肌梗死和心力衰竭患者的室性早搏和非持续性室性心动过速导致的死亡,远远超过了美国民航史所有空难死亡人数和朝鲜、越南战争阵亡美国士兵的总和。人们感到很神奇的Swan-Ganz导管在实际应用中并未证实获得预期的价值。在我国十分流行的定期输液,稀释血液防血栓的做法没有任何可靠的证据,浪费资源,延误病情。医疗行为不规范,不仅浪费了有限的医疗资源,





造成了沉重的社会负担,更给患者带来痛苦。这是需要整个医疗界深思的!

如何从浩如烟海的医学文献中筛选出最有用的证据,如何规范使用技术,是临床医师面临的主要问题。这都需要循证医学(evidence based medicine,EBM)的指导。1992年,加拿大学者 Gordon Guyatt 第一次提出了循证医学的概念。另一位加拿大学者 David Sackett 对循证医学做出了准确的定义:“Evidence based medicine is the integration of best research evidence with clinical experience and patient values”,即循证医学是通过整合最佳的研究证据、医师的临床经验以及患者的意愿,制定最优的医疗决策。

我国的医疗卫生事业的发展和改革都进入了一个关键时刻。坚持医疗卫生事业发展和改革的正确方向,必须高举三面旗帜:医学的公益性,医疗行为的规范化和预防第一的方针。实现医学的公益性,必须坚持医疗行为规范化,避免过度检查、过度医疗。推进医疗行为规范化,必须坚持循证医学的指导原则。坚持预防第一是解决看病难、看病贵的根本举措。做好预防工作,同样必须贯彻循证医学原则。

我们组织编写本书的目的就是进一步推动循证医学对内科疾病防治的科学化、规范化和现代化,实现医学的公益性,造福中国人民,造福人类的健康。

胡大一

目 录

第一章 循证感染病学概述	1
第一节 感染性疾病的循证和指南	1
第二节 感染性疾病中的循证诊断和循证预后	5
第三节 感染性疾病中的循证治疗	8
第四节 循证感染病学的未来和发展	11
第二章 免疫与疫苗接种	14
第三章 脓毒血症和感染中毒性休克	23
第四章 感染性腹泻	31
第五章 腹腔感染	48
第六章 泌尿道感染	55
第七章 皮肤软组织感染	62
第八章 医院内感染的控制	75
第九章 肺炎链球菌感染	93



第十章	葡萄球菌感染	99
第十一章	链球菌感染	104
第十二章	肠球菌感染	110
第十三章	脑膜炎球菌感染	114
第十四章	淋病奈瑟菌感染	122
第十五章	霍乱和弧菌感染	140
第十六章	沙门菌感染	144
第十七章	志贺(痢疾)杆菌感染	148
第十八章	假单胞菌及革兰阴性肠杆菌感染	151
第十九章	军团杆菌感染	168
第二十章	百日咳	174
第二十一章	白喉	178
第二十二章	厌氧菌感染	181
第二十三章	幽门螺杆菌感染	193
第二十四章	结核	202
第二十五章	鼠疫杆菌感染	221

第二十六章	炭疽	227
第二十七章	梅毒	233
第二十八章	钩端螺旋体病	243
第二十九章	莱姆病	247
第三十章	立克次体病	253
第三十一章	支原体感染	264
第三十二章	衣原体感染	267
第三十三章	流行性感冒	281
第三十四章	人感染高致病性禽流感	286
第三十五章	SARS	297
第三十六章	病毒性出血热	304
第三十七章	流行性乙型脑炎	311
第三十八章	狂犬病	320
第三十九章	病毒性肝炎的监管	329
第四十章	慢性乙型肝炎	334
第四十一章	慢性丙型肝炎	362





第四十二章	HIV 与 AIDS	380
第一节	HIV 与 AIDS 的基础与临床	380
第二节	循证抗反转录病毒治疗进展	394
第四十三章	疱疹病毒感染	408
第一节	单纯疱疹病毒感染	408
第二节	水痘一带状疱疹	435
第四十四章	麻疹	446
第四十五章	风疹	449
第四十六章	腮腺炎	453
第四十七章	肠道病毒感染	458
第四十八章	巨细胞病毒感染	465
第四十九章	Epstein-Barr 病毒感染	470
第五十章	组织胞浆菌病	476
第五十一章	芽生菌病	481
第五十二章	曲霉病	489
第五十三章	孢子丝菌病	493
第五十四章	球孢子菌病	502
第五十五章	念珠菌病	506

第五十六章	疟疾	512
第五十七章	阿米巴病	530
第五十八章	利什曼病	534
第五十九章	贾第鞭毛虫病	537
第六十章	弓形虫病	540
第六十一章	血吸虫病	545





第一节 感染性疾病的循证和指南

循证感染病学(evidence-based infectious disease)是循证医学中最活跃的一个领域。其定义是,从感染性疾病研究中撷取当前最好的证据,明确地、有思考地、认真地应用于个体或群体感染的预防和治疗。在人类疾病中,对于感染性疾病的循证医学研究占据了显著的地位,从而丰富了对感染性疾病的认识,促进了循证医学与临床实践的紧密结合。

由于感染性疾病的有病原体、有感染性、有流行病学特征以及感染后免疫等特点,感染性疾病的循证医学研究也涉及微生物学、流行病学、免疫学、分子生物学等领域。而导致人类感染的病原体有 500 种以上,又分为细菌、病毒、真菌和寄生虫等,并且,感染病原体不仅可以由外来环境入侵人体(外源性感染),也可由人体黏膜腔内移行易位或者在潜伏的组织器官内复活而导致内源性感染,使感染变得很复杂,据估计,每个人一生中大约会经过 100 ~ 150 次感染。

在临床上,感染性疾病可以分为单纯性感染、复杂性感染和难治性感染,其预后和治疗有很大差别。可引起人类感染的病原体,即使同一病原体感染不同的宿主,甚或同一宿主的不同组织器官,所引起的感染性疾病的表现和过程有很大差别,而同一脏器的感染性疾病也可由不同的病原体所引起。

随着科学技术的发展、公共卫生事业的进步、经济和生





活水平的提高,一些感染性疾病中传染性疾病预防性疫苗发展的今天,相当一部分病原体的感染可以通过预防性疫苗的接种免除感染,天花等已经消灭。但是,控制的感染性疾病可以在一定条件下“死灰复燃”,甚至造成比以往更严重的危害,比如结核病和血吸虫病;在抗微生物药物和环境因素的影响下,原有的病原体发生变异,使原有的预防和治疗受到了明显的影响;在人畜接触的数量和形式变化的今天,人畜共患性疾病增多,同时,原有的一些只感染动物的病原体侵入人体,引发新的感染性疾病;还出现了一些新的病原体,自20世纪70年代以来,新发现的病原体至少达37种,在病毒方面,1973年发现了轮状病毒,1977年发现埃博拉病毒,至2003年发现SARS相关冠状病毒,一共发现了21个新的病毒;在细菌方面,1977年发现了军团菌,迄今,一共发现了8个新的致病细菌;在寄生虫方面,1976年发现微小隐孢子虫,迄今一共发现了8个新的致病寄生虫。

现代诊疗技术也是引起新发感染的重要原因之一。介入性操作大大提高了我们的诊断和治疗水平,静脉置管治疗彻底改变了早先对于治疗、营养和生存的观念,但也给感染控制带来了新的挑战。

人类对于自然充分利用的同时,自然灾害的发生也越加频繁,数千年的原始森林暴露于现代社会。每一次自然灾害的发生改变了生态和生活环境,为经典的病原微生物提供了肆虐的可能;对原始地域的开发也使人类接触到从未接触的病原体。

循证医学在早期主要依赖于流行病学方法,而正是感染性疾病促进了19世纪和20世纪初流行病学的发展。传统的观察性流行病学研究增加了对霍乱、天花、结核病的认识,在一定程度上改变了防控的面貌。早期的预防研究也采用传统的流行病学研究方法,以后才逐步出现随机对照研究。巴斯德在研究炭疽疫苗的过程中采用了观察性流行病学方法,

将试验性疫苗接种于不同动物,结果发现,接种过疫苗的动物存活了下来,而未接种疫苗的动物死于炭疽,证实了疫苗的预防作用。第一个真正的随机对照研究是1947年链霉素治疗结核病的临床研究。其后才有了更多的大样本的研究。

感染从未消失,永远也不会消失。并且,随着社会的发展,我们将面临更多的挑战。循证感染病学是在感染病学的基础上发展起来的,结合循证医学原理来分析感染性疾病发生发展的规律,随着科学研究方法的推广,作为感染病学的一个分支,循证感染病学和感染病学的发展更加密不可分。

由于以上的各种复杂情况和学科的发展,感染病学中的循证医学研究显得尤其活跃,根据这些循证医学证据发展起来的指南和专家共识也在整个医学领域占据醒目的地位。检索2010年7月美国国家指南网,可以发现,按疾病领域检索,一共有2333个指南,其中细菌和真菌疾病方面的指南345项,病毒疾病方面291项,寄生虫病方面38项。仅此三个方面,就有674项指南,占整个疾病领域的28.88%。而同期的心血管病指南为458项,神经系统疾病指南为563项。在Cochrane数据库中,人类免疫缺陷病毒(HIV)感染和艾滋病(AIDS)有107个研究,病毒性肝炎有14项大型研究,以外的其他感染性疾病还有128项。在Cochrane数据库中,最常应用的50个综述中,关于感染性疾病有6个,其中关于抗生素应用就有3项。这些数字体现了循证感染病学的成果,也显示我们面临的挑战。总结循证感染病学的进展,最重要的进展包括以下几个方面。

一、预防方面

感染性疾病具有病原体的特性是感染性疾病和其他疾病的重要区别,而感染后免疫的特点又为感染性疾病的预防奠定了基础。该方面的发展涉及不同病原体感染所引起的保护性抗体,诱导保护性抗体的特异抗原,以及根据该抗原研制出的特异性疫苗应用等。这些预防方面的研究构成了



循证感染病学的一个重要部分。其中,应用疫苗为主动性预防,而应用血源或生物工程制备的特异性保护抗体为被动预防。该方面的研究、发展和应用涉及接种的时间、接种的方式、接种的对象以及特殊人群的接种、不同疫苗间的同时接种或间隔时间、主动预防和被动预防之间的间隔,甚至细致到针头长度。在第二章中将有详细的介绍。循证感染病学的预防方面最典型的事例是乙型肝炎疫苗的诞生和应用。乙型肝炎病毒(HBV)是肝癌的主要病因,并且被认为是病毒引起肿瘤的典型事例,根据早期的循证医学研究制订了乙型肝炎疫苗预防接种策略,指出乙型肝炎疫苗全程接种共3针,按照0、1、6个月程序。新生儿接种乙型肝炎疫苗越早越好,要求在出生后24小时内接种。单用乙型肝炎疫苗阻断母婴传播的保护率达到了87.8%。早期乙型肝炎疫苗的接种使我国HBV感染率显著下降,已由高流行区下降为中等流行区,并且由此引起的肝癌发病率也显著下降。意外暴露后特异性乙型肝炎免疫球蛋白的应用和乙型肝炎疫苗的联合应用研究也为暴露后HBV感染控制提供了循证医学的证据。

二、诊断方面

感染性疾病的诊断不仅仅涉及生理、生物化学等方面,更由于感染性疾病具有病原体的特异性而涉及微生物学、病毒学、免疫学和分子生物学。而且,在病原学的诊断方面,包括病原体的培养、特异性抗原抗体的检测、微生物基因片段的检测、基因型的检测。病原学的诊断也不仅仅局限于感染诊断的应用,还包括用于疾病预后的预测、抗微生物治疗的启动和治疗结果的预测,甚至治疗疗程的调整。慢性丙型肝炎病毒(HCV)感染的抗病毒治疗就是一个典型,在抗病毒治疗过程中,如果在治疗前为低病毒负荷,而治疗4周时病毒低于检测水平,对于基因1型的患者疗程则可以由48周缩短为24周。

三、治疗方面

抗微生物治疗是感染性疾病在循证医学方面的最大进

展。随着抗微生物治疗药物研发的进展,越来越多的药物进入临床,随着临床药物试验规范的推广,抗微生物药物获得的证据越来越多,证据强度也越来越强。突出表现在抗生素和抗病毒药物的发展。其中,抗 HIV 药物研发和循证医学研究产生了大量循证医学的数据。为此,国内外都有很多与抗生素和抗病毒药物应用相关的指南。我国卫生部也出台了《抗菌药物临床应用指导原则》。

尽管我们在循证感染病学方面已经取得了显著的进展,但是,循证医学的发展需基于临床实际问题。因此,总是先有临床的问题,才有相应的循证医学研究。所以,循证总是落后于临床需求,落后于临床实际问题。

第二节 感染性疾病中的循证 诊断和循证预后

采用循证医学的原理和方法进行感染性疾病诊断研究,或者对一个感染性疾病诊断方法进行循证医学评价的时候,有必要先了解一些重要的方法和概念。

在循证医学研究中最最重要的一个方法是“盲法”,在诊断研究中同样很重要。在对任何一个病原体诊断方法的研究中,研究者并不知道哪一个是探讨和研究的检测方法,哪一个是标准方法,也不知道标准方法的检测值。当一个新的检测方法问世的时候,也应该了解该方法的研究中是否采用了“盲法”。

在对诊断方法评价中,除了要知道该方法的研究过程是否采用了“盲法”,还要关注的是敏感度(sensitivity)和特异度(specificity),前者是指用标准方法(或参考方法)检测阳性的样本中,用新方法检测同样为阳性的百分比;后者是指用标准方法(或参考方法)检测阴性的样本中,用新方法检测同样为阴性的百分比。在理想的情况下,新的诊断方法在敏感度和特异度方面都能达到 95% 以上。

但是,95%的敏感度和特异度仅仅对于检验人员选择优秀的检测试剂有所帮助,在临床医生的工作中还难以具体操作。当我们采用一个方法诊断某一个病原体感染时,该诊断方法的敏感度和特异度达到95%以上,检测结果为阳性,此时,我们还不能认为该患者感染该病原体的可能性就是95%,还需要借鉴另外两个概念,阳性预测值(positive predictive value, PPV)和阴性预测值(negative predictive value, NPV)。前者是指所有检测阳性者中真阳性的百分比;后者是指所有检测阴性者真阴性的百分比。当阳性预测值为90%时,我们可以认为阳性检测结果提示该患者感染该病原体的可能性为90%。但要注意,阳性预测值和阴性预测值往往随着该感染性疾病目前的患病率而变化,患病率越高,阳性预测值也高;临床医生根据某病的患病率和诊断试验的阳性结果就能预测就诊者患某病的可能性大小;在患病率一定时,特异性越高,阳性预测值越准确;敏感性越高,阴性预测值越高。

为了解决疾病患病率对于阳性预测值和阴性预测值的影响,更准确地诊断疾病,可以采用似然比(likelihood ratio, LR)。似然比不受疾病患病的影响,可以检验诊断方法的敏感度和特异度,提示我们,应该增高或降低检测结果对于诊断疾病的可能性。阳性似然比(positive likelihood ratio, LR+)提示我们,应该增高检测结果对于诊断疾病的可能性。阳性似然比的简单计算方法是,敏感度/(1-特异度)。比如,检测某一病原体新方法的敏感度是80%,特异度是90%,那么,阳性似然比就是 $0.8/0.1$ 或者8,这表示检测阳性患者患该病的可能性是未患该病患者的8倍。阴性似然比(negative likelihood ratio, LR-)的简单计算方法是,(1-敏感度)/特异度,提示我们,当检测结果为阴性时,应该降低对于诊断疾病可能性的考虑。

此时,我们已经明确,检验诊断结果可以倾向于诊断某一疾病或排除某一疾病。但是,当一项研究推荐某一个诊断