

肺部感染

主编 穆魁津 何权瀛

北京医科大学中国协和医科大学联合出版社

1
R 563.9
MKJ

肺部感染

主编 穆魁津 何权瀛

Y874/09



A0285441

北京医科大学
中国协和医科大学 联合出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

肺部感染/穆魁津, 何权瀛主编. —北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,
1996. 12

ISBN 7-81034-444-7

I. 肺… I. ①穆… ②何… III. 肺疾病, 感染性 IV. R 563.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (96) 第 04752 号

肺 部 感 染

穆魁津 何权瀛 主编

责任编辑: 陈永生 张忠丽

*

北 京 医 科 大 学
中国协和医科大学 联合出版社出版

四方计算机照排中心排版

北京昌平精工印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

*

787×1092 毫米 1/16 印张 43.5 千字 1084 插页 10 页

1996 年 11 月第一版 1996 年 11 月北京第一次印刷

印数: 1—4000

ISBN 7-81034-444-7/R · 443

定 价: 81.00 元

编者名单 (以书中章次排列)

穆魁津	北京医科大学第一医院呼吸内科	100034
于润江	中国医科大学呼吸病研究所	110001
康健	中国医科大学呼吸病研究所	110001
周惠平	北京医科大学第一医院检验科	100034
何权瀛	北京医科大学人民医院呼吸内科	100044
安琪	北京医科大学卫生学院环境卫生教研组	100083
王振刚	北京医科大学卫生学院环境卫生教研组	100083
廖松林	北京医科大学基础医学院病理教研组	100083
李铁一	首都医科大学友谊医院放射科	100050
赵鸣武	北京医科大学第三医院呼吸内科	100083
刘新民	北京医科大学第一医院呼吸内科	100034
何礼贤	上海医科大学中山医院肺科	200032
程义先	北京医科大学第一医院急诊科	100034
许建中	中国中医研究院西苑医院呼吸科	100091
张京安	中国中医研究院西苑医院呼吸科	100091
刘秉锬	北京医科大学第一医院呼吸内科	100034
林江涛	北京中日友好医院呼吸内科	100029
林友华	北京中日友好医院呼吸内科	100029
陈尔璋	北京医科大学人民医院呼吸内科	100044
明安宇	北京市结核病胸部肿瘤研究所	101149
李锡莹	上海医科大学中山医院肺科	200032
王勤环	北京医科大学第一医院感染病科	100034
曹玉璞	首都儿科研究所	100020
姜秀芳	北京协和医院呼吸内科	100730
刘又宁	中国人民解放军总医院呼吸内科	100853
肖序仁	中国人民解放军总医院泌尿外科	100853
郭应禄	北京医科大学泌尿外科研究所	100034
黄晓军	北京医科大学血液病研究所	100044
陆道培	北京医科大学血液病研究所	100044
张国良	北京医科大学人民医院胸外科	100044
张静华	北京医科大学人民医院胸外科	100044

李曰民	北京医科大学第一医院胸外科	100034
黄廷庭	北京医科大学第一医院外科	100034
尹大光	北京医科大学第一医院麻醉科	100034
陈茂森	北京医科大学第一医院呼吸内科	100034
侯 恕	山东潍坊哮喘病医院	261041
倪子俞	哈尔滨医科大学附属二院呼吸内科	150086
贺茂林	北京医科大学第一医院神经内科	100034
余宗颐	北京医科大学第一医院神经内科	100034
徐成斌	北京医科大学人民医院心内科	100044
叶任高	中山医科大学第一医院肾科	510080
杨念生	中山医科大学第一医院肾科	510080
王世俊	北京医科大学第三医院职业病科	100083
杨宗城	第三军医大学西南医院烧伤研究所	630038
黎 鳌	第三军医大学西南医院烧伤研究所	630038
钟南山	广州呼吸病研究所	510120
钱桂生	第三军医大学新桥医院呼吸内科	630037
毛宝龄	第三军医大学新桥医院呼吸内科	630037
陈正堂	第三军医大学新桥医院呼吸内科	630037
陈 萍	沈阳军区总医院呼吸内科	110015
马 壮	沈阳军区总医院呼吸内科	110015
张梓荆	首都儿科研究所	100020

前 言

感染性肺病，或简称肺部感染，远见于上古，历数千年，经无数先贤筚路蓝缕的摸索与探求，通过批判、扬弃、修改、补充而不断推陈出新，时至今日，无论在诊断方法或是治疗措施上，均远远优于往昔，这是科学进步的必然。

但是，在另一方面，不容否认的是肺部感染依然是严重危害人民健康的常见病、多发病，特别是在某些人群或在某些特殊情况下，病情危重，治疗棘手。我们面临的形势仍然是严峻的，承担的任务无疑是艰巨的。

关于肺部感染病因、发病机制、诊治诸方面，无论在基础理论还是临床实际工作中，在科学技术快速发展的今日，其进展之速、范围之广、水平之高、论著之多，对从事实际工作者，在医疗、教学繁重工作之余，对那些日新月异、浩如烟海的散佚知识，也很难做到博闻强记、触类旁通。

鉴于以上两因，我们深刻感到就肺部感染各个方面组织编写一本内容全面、翔实、新颖、深入的参考书是非常必要和有益的，希望它能够从事医疗、教学和科研工作者提供一些经过整理、参照、扬弃、提炼而又便于寻检、简明实用的辅助资料。

为了完成这项工作，我们曾向全国有关专家发出邀请，就有关问题分类编写。承蒙不弃，在繁重工作之余，参考大量国内外文献，并结合自己的实践经验，潜心撰述，全面、系统地反映了肺部感染的基础与临床方面的现状和进展，谨向诸位同仁致以诚挚的谢忱。

本书共分 60 章，百万字，分三篇：上篇为总论，1~17 章；中篇为各论，18~36 章；下篇为特殊情况下肺部感染的发生与处理，37~60 章。此外，书尾附录了肺部感染致病微生物、抗菌药物通用名称明细表和简要的主题词索引。

“肺部感染”一词，虽非正规命名，但约定俗成，现已为大家所共识，泛指感染性肺炎。本书所涉及的内容仅包括感染性肺炎，而未包括气管、支气管感染。

在本书编写过程中，得到了北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社的关心和支持，使其得以顺利出版，在此谨致衷心感谢。

鉴于不同作者文风各异，内容繁简不一，观点、内容有参差，间或有不妥、不当之处，希望惠与批评指正。

穆魁津 何权瀛

目 录

上篇 总 论

第一章	肺部感染的昨天、今天与明天	(3)
第二章	机体防御与肺感染	(10)
第三章	肺部感染性疾病的微生物学概论	(19)
第四章	肺部感染性疾病的分类	(42)
第五章	肺部感染的流行病学	(45)
第六章	肺部感染性疾病的病理学	(71)
第七章	肺部感染临床症状与体格检查	(113)
第八章	肺部感染的临床诊断	(118)
第九章	肺部感染影像学检查	(123)
第十章	微生物学检查	(134)
第十一章	纤维支气管镜检查	(151)
第十二章	免疫学诊断技术在肺部感染中的应用	(156)
第十三章	分子生物学诊断技术及在肺部感染性疾病中的应用	(161)
第十四章	肺部感染性疾病的一般疗法	(169)
第十五章	肺部感染性疾病的抗菌药物治疗	(177)
第十六章	中医中药在肺部感染性疾病治疗中的应用	(249)
第十七章	肺部感染的预防	(272)

中篇 各 论

第十八章	肺炎链球菌性肺炎	(279)
第十九章	化脓性链球菌性肺炎	(286)
第二十章	葡萄球菌性肺炎	(294)
第二十一章	绿脓杆菌性肺炎	(300)
第二十二章	大肠杆菌性肺炎	(305)
第二十三章	变形杆菌性肺炎	(311)
第二十四章	肺炎克雷伯杆菌性肺炎	(315)
第二十五章	流感杆菌性肺炎	(323)
第二十六章	厌氧菌性肺炎	(326)
第二十七章	军团菌性肺炎	(331)
第二十八章	结核杆菌性肺部感染	(339)
第二十九章	非结核性分枝杆菌肺部感染	(362)
第三十章	卡他布兰汉菌性肺炎	(373)
第三十一章	病毒性肺炎	(375)

第三十二章	立克次体性肺炎·····	(383)
第三十三章	支原体肺炎·····	(389)
第三十四章	真菌性肺部感染·····	(402)
第三十五章	卡氏肺囊虫性肺炎·····	(418)
第三十六章	衣原体性肺炎·····	(423)

下篇 特殊情况下肺部感染的发生与处理

第三十七章	获得性免疫缺陷综合征与肺部感染·····	(429)
第三十八章	肾移植与肺部感染·····	(439)
第三十九章	骨髓移植后肺部感染·····	(448)
第四十章	胸部手术后肺部感染·····	(454)
第四十一章	腹部外科手术后肺部感染·····	(464)
第四十二章	麻醉与肺部感染·····	(476)
第四十三章	纤维支气管镜检查术与肺部感染·····	(481)
第四十四章	呼吸监护室内的肺部感染·····	(484)
第四十五章	慢性肺原性心脏病与肺部感染·····	(494)
第四十六章	神经系统疾病与肺部感染·····	(501)
第四十七章	心脏病心力衰竭与肺部感染·····	(509)
第四十八章	糖尿病与肺部感染·····	(513)
第四十九章	肾功能衰竭与肺部感染·····	(517)
第五十章	职业性肺病与肺部感染·····	(530)
第五十一章	烧伤后肺部感染·····	(541)
第五十二章	医院获得性肺炎·····	(558)
第五十三章	疾病终末期肺部感染·····	(570)
第五十四章	ARDS 与肺部感染·····	(576)
第五十五章	老年肺炎·····	(586)
第五十六章	小儿肺炎·····	(609)
第五十七章	复发性肺炎·····	(644)
第五十八章	难治性细菌性呼吸道感染症·····	(647)
第五十九章	先期治疗无效的肺炎进一步处理的决策·····	(652)
第六十章	肺部 L 型细菌感染·····	(656)

附录

1	肺部感染致病微生物中英名词对照·····	(659)
2	常用抗菌药物英中名词对照表·····	(664)
3	主题词索引·····	(675)

上 篇

总 论

第一章 肺部感染的昨天、今天与明天

第一节 肺部感染的历史渊源

肺部感染久已散见于人类历史的文字记载。据称,公元前 10 世纪在木乃伊体内已有人发现肺部炎症的迹象,距今已近 3000 年。肺部感染,在古代一直被认为是一个非常凶险的疾病,致死者甚多,而治疗方法多是“传统”的或“经验式”的,掺杂着许多臆想成分,有些现在看来是幼稚可笑的。随着时间的推移,经过漫长的摸索与探查,对肺部感染的认识经历了从片面到全面、从肤浅到深邃、从主观臆断和教条的盲目遵循到近代医学的辉煌成就的曲折而复杂的过程,充分反映了对肺部感染的认识的演化与进步步伐,也说明了在认识上的提高与完善是借鉴于古代医学而不是凭空臆造。溯本而求源,温故而知新,在全面叙述肺部感染问题之先,概要地复习有关的历史渊源,对读者或许不无帮助。本章内容主要参考 R. E. McGrew 编著的《Encyclopedia of Medical History》和程之范编译的《肺炎的历史》一文,分四部分加以介绍。

一、古代医学对肺部感染的认识过程

Hippocrates (公元前 460~370) 早于公元前 5 世纪首次提出“peripneumonia”一词,泛指所有伴有胸痛的位于胸内的一切炎症。“peripneumonia”在有些译著中译为肺周围炎或胸膜肺炎、肺胸膜炎。“肺周围炎”一词不够全面,从字义上看近似胸膜炎症,依 Hippocrates 原意,译为肺胸膜炎为宜。在当时历史条件下,尚不能区分肺与胸膜,而是笼统地将凡诉胸痛、咳嗽、吐痰者统称为 peripneumonia。至公元 2 世纪, Aretaeus (131~201) 认为肺组织状似质地稀松的羊毛而并无感觉,若炎症发生在肺部,可有急性发热与肺部沉重感,一般并无疼痛。但若炎症发生在与肺相连结的膜状组织时,胸痛乃可出现。他首先指出炎症发生在肺或胸膜是在症状表现上有所不同。但他的看法并未受到重视与深入研究。到 17 世纪, T. Sydenham (1624~1689) 仍认为真正的 peripneumonia 与胸膜炎症相同,只是肺部受到侵犯的范围较为广泛而已。同时,他提出了病情进展缓慢、发热并不高的所谓“peripneumonia notha”,可能为今日所见的原发性非典型性肺炎的最初记载。在 1728 年, H. Boerhaave (1660~1738) 曾在解剖时发现两种 peripneumonia, 一种位于肺动脉末端, 另一种发生于双侧支气管内, 认为二者均与胸膜炎不同。同时期 W. Cullen (1710~1790) 仍认为所有胸腔内的炎症只是一种病, 肺炎与胸膜炎有时虽有差异, 但无明确界限, 亦无加以区别的实际意义。在那个时期, G. B. Morgagn (1682~1774) 在解剖时看到在肺炎尸体内有如硬肉一样的实变, 后来 M. Baillie (1762~1825) 又较详细地描述了肺炎的肝样变。直到 19 世纪初期, R. T. H. Laennec (1781~1826) 首先区分了肺炎与胸膜炎, 认为胸膜炎是胸膜本身的炎症。从此以后, “peripneumonia”这一模糊不清的名称, 在使用两千余年后方才弃置不用。Laennec 曾叙述肺炎的发展之三个阶段, 即充血、肝样变和化脓阶段。19 世纪中期, T. Addison (1793~1860) 述及肺炎发生的部位系在肺泡, 首先提出小叶性肺炎的概念, 认为后者多见于有恶液质或患有慢性病的后期病人, 以及经过外科手术的病人。同期, C. Robitansky 第一次提出小叶肺炎与大叶肺炎在病理改变上的差别。1920 年, Ramsay 描述了原发性非典型性肺炎在 X

线上的影像所见。

二、原始的诊断方法的提出

寻检古代医学著述,在19世纪以前未发现有体格检查的方法。当时对疾病的辨认不外观察病人的表现、排泄物以及从静脉放出的血液的性状,并通过手触估计体温。直到19世纪早期开始提出胸部叩诊和听诊的方法,尽管还是不完整的,但却构成了现代物理诊断学的基础。首先应推L. Auerbrugger(1722~1809)的工作。他爱好音乐,对不同的音色、音调有较高的洞察力,同时受其父用手叩击酒瓮从声音估计瓮内储酒多少的办法的启发,在临床实践中应用胸部叩击研究叩音与胸部疾病的关系。通过其所倡用的叩诊方法描述了肺气肿、胸腔积液等病的声音改变。50年后,叩诊方法获得承认与推广。1819年,Laennec又介绍了间接听诊法并设计了最早的数种不同形式的听诊器,用以分辨胸部在正常状态下与病理状态下所出现的各种不同声音。Laennec首先创用了水泡音、金属声等术语并阐明其产生机制。在当时条件下,通过叩、听初步描述了肺炎在其早期阶段的诊断方法,并提出肺炎与胸膜炎的区别。1849年Robitan-sky又据以区分了大叶性肺炎与小叶性肺炎。这些先驱者们,通过叩、听方法初步取得了对肺部炎症的诊断与鉴别诊断的成就是与详细的临床观察和周密的病理所见互相参照而取得的。

三、肺部感染病因学的初步认识

在16世纪至19世纪期间,在欧洲和北美洲曾有多次肺炎流行,首先由A. Hirsch记述并提出肺炎的发生可能与细菌有关。在1881年,L. Pasteur(1822~1895)分离出有关细菌并在以后于1886年由A. Weichselbaum命名为肺炎球菌(后称肺炎链球菌)。以后C. Friend-lander和A. Frankel陆续进行研究,最后发现Frankel菌即为现代公认的单独存在于大部分肺炎病人(95%)痰中的肺炎链球菌,而Friendlander菌,现称肺炎杆菌或克雷伯杆菌,但为数极少(1%),病情多较严重。在第一次世界大战期间,R. Dochez、O. Avery和其他科学家们提出了类型学(Typology),将肺炎链球菌分为I、II、III、IV四型,认为头两型较为常见,III型毒力高。1927年,又分出32型,现代已达85型,多为上述四型的亚型。1945年,Dingle提出原发性非典型性肺炎的病原可能是滤过性病毒而非肺炎球菌。

四、治疗方法的扬弃

在古代,早已认识到肺炎的多发性与严重性,但对其控制与治疗一直是束手无策,所采用的方法基本上是盲目的、“传统”的、不科学的,有些仅是对症的。自Hippocrates时代直到19世纪中叶所沿用的放血疗法,就是其中的一例。Hippocrates曾提出过“肺周围炎,如疼痛剧烈,可以大量放血而大胆行之”。Laennec也认为放血不失为一种“消炎”手段。在此期间,主张驱除“毒性物质”,曾使用过酒石酸锑催吐,甘汞助泄,亦曾用过洋地黄强心、吗啡或溴制剂镇静催眠、土的宁或可拉明兴奋;还曾主张多饮水、冷擦浴、饮酒或吸氧。这些方法,在没有特效疗法以前,为了减轻病人的症状是仅能采取的手段,其中有些方法还沿用至今。但有些做法,如放血疗法则是不科学的。直至1840年,有人凭统计资料证明放血对肺炎病人毫无益处。后来,在生理学和细菌学的启示下放血疗法逐渐被停止使用。放血疗法,从倡用、坚持到废黜经历了一个相当长的岁月,说明了主观臆断、盲目因循是正确认识事物的天敌,同时也提示了对那些无益甚至有害的方法要敢于提出不同意见,用批判态度辨别真伪。自“类型学”问世以来,抗血清疗法,即用由各种类型的肺炎链球菌免疫血清治疗肺炎曾取得一定的疗效,肺炎的病死率有所下降。但抗血清疗法操作复杂繁琐,血清注射有一定的危险性。1935年G. Domagk(1895~1964)提出prontosil等磺胺类药物应用于临床后,肺炎的病死率明显下

降,标志着包括肺炎在内的一切细菌性感染的现代有效的治疗方法的新纪元。后来,由 A. Fleming(1881~1955)、HW. Florey(1898~1968)等人研制成功了青霉素并大量应用于临床,后又由 SA. Wakesman(1888~1973)提出了链霉素,以及氯霉素(1947)、金霉素(1948)、土霉素(1950)、红霉素(1952)、卡那霉素(1957)、庆大霉素(1964)及其后的 β -内酰胺类多种抗生素相继问世,至今已不下百种,开创了抗生素时代的辉煌局面。

第二节 肺部感染的诊治水平不断提高 反映了现代医学的辉煌足迹

一、病原诊断受到重视

在相当长的时期里,肺部感染的诊断一直遵循综合分析的思维方法,从症状、体征、影像学所见、实验室检查各个方面推断病变的性质、范围与可能的病因。但时至今日肺部感染的病原日趋复杂,临床表现有时并不典型,不同病原可有相同表现,或同一病原在不同病人表现亦不尽相同,仅凭临床综合分析往往难以确定病因,病因不明,用药必然流于盲目而贻误病情。

在事实的昭示与启发下,病原诊断受到应有的重视。现有方法繁简不一,优劣各异,在多年的检验过程中,特别是在近代医学技艺的发展与应用下,诊断方法日趋完善,旧的方法也得到了改进提高,减免了污染的机会,提高了检出率。

痰涂片染色进行初检,方法简易、快速,对提示细菌或霉菌感染、初步鉴别球菌与杆菌感染,还是有一定的帮助的,但仅是初步的、粗略的,假阳性与假阴性检出率高。

培养方法一直在临床使用。为了减免污染,要求严格遵守操作规程或采取充分洗痰、细菌分类计数与定量培养。这些改进与补充办法无疑提高了培养的检出率。但据一些报告,尽管使用了这些办法,特别在某些严重病人,病原的检出率有时还不足 50%,而且操作繁琐耗时往往不能坚持使用。

以后,在取材方法上又进行了新的尝试。环甲膜穿刺吸引、经胸壁抽吸、开胸取材又进一步提高了病原检出的阳性率。通过开胸取材,病原确诊率可以达到 100%。但由于它属创伤性操作不易为病人所接受,而且合并症又多,甚至可因而加重病情,目前除个别急需明确病原又不能耐受纤维支气管镜检查的严重病人外,一般较少使用。1970 年后期, Wimberley 等人提出通过纤维支气管镜利用保护性标本刷(PSB)的取材方法,与后来更加完善的带塞导管(PTC)的取材方法,经过多方验证,被认为是截至目前病原学诊断的最好的方法。有人曾应用本法在肺炎病人中发现经定量培养细菌菌落 $>10^3/\text{ml}$ 者 75 例(95%),而在 35 名对照受试者中仅有 2 名(6%)细菌菌落达到相同水平。

免疫学检查,包括抗原或抗体检测也日益受到重视。抗原成分,在患者早期即可检出,因此有助于早期诊断,在临床上,偶用于肺炎链球菌、各型嗜血流感杆菌、军团菌等感染的诊断。抗体检测,目前常用于病毒、军团菌、支原体感染的诊断。由于血清抗体的出现较迟,双份血清又常需时日,抗体检测难以满足早期诊断的要求。

近年来,分子生物学技术的开展与使用,进一步丰富了临床诊断的有效手段。聚合酶链反应(PCR)在结核菌、支原体、衣原体等肺部感染方面的应用,灵敏、快速。核酸分子杂交

技术、核苷酸碱基序列分析 (DNA sequencing) 与分子克隆在探索病原体方面特异性高。

二、防治方法的充实与更新

(一) 扩大了抗感染药物的研制与推广 自青霉素发现与正式使用以来, 新的抗感染药物, 特别是抗生素类药物不断问世, 截至目前已不下百种。自 60 年代初期半合成抗生素研制以来, 半合成青霉素、头孢菌素和新型内酰胺类制剂, 由于抗菌谱广、抗菌力高、耐酸、耐酶、作用稳定等多种优异性能, 已成为控制重症感染的首选药物。全合成抗感染药物, 如喹诺酮类已有多种问世, 增加了治疗手段, 取得了可喜的临床效益。近年来病毒学和分子生物学的发展, 对病毒的复制的特异酶和对病毒药物的作用机制的阐明使一些抗病毒药物相继有所增加。抗霉菌药物, 特别对深部霉菌感染的药物, 已不只限于使用毒副作用较大的二性霉素 B 或氟胞嘧啶, 新的咪唑类药物, 特别是依特拉康唑抗菌谱广、用量小、毒副作用少与使用方便, 在霉菌治疗学上不失为一组有力的武器。在 70 年代临床药理学的迅速发展和细菌对抗生素敏感试验的建立及标准化避免了凭经验用药或不合理用药, 因而进一步提高了药物的治疗效果。

(二) 维护与提高机体免疫功能, 增强机体抗病能力 多年的实践证明, 保持机体的免疫稳定平衡在感染性疾病的防治上至关重要, 其与抗感染药物一起, 可以从不同途径、不同机制共同抑制、杀伤致病病原体而获取疾病的痊愈。早年曾有人提出并使用“抗病血清”治疗肺炎链球菌性肺炎。其后又有人主张使用“疫苗”在高风险人群中接种, 虽然褒贬不一, 临床应用尚不普遍, 但防病效果还是满意的。营养支持也同样受到重视。改善营养, 补充必要的蛋白质与热量, 有助于增强机体的抗病能力。免疫增强剂, 如免疫球蛋白、转移因子、胸腺激素或 α -干扰素, 也可以非特异性地增强免疫功能。近年来动物与少数人体试验揭示有若干细胞因子, 如肿瘤坏死因子 (TNF)、白介素 (IL) 等, 对感染过程具有介导或调节的作用。TNF 抗体或受体拮抗剂、内毒素抗体、集落刺激因子 (GSF) 包括粒性白细胞与巨噬细胞集落刺激因子 (gCSF, mCSF) 等均可能在某些方面具有抗感染的作用。纤维连结蛋白 (fibronectin)、粘连素疫苗 (adhesin vaccine) 具有防止“细菌定植”的作用, 可能因而减少肺部感染的机会。当然, 这些报告大都处于试验阶段, 临床应用尚需时日, 但却昭示近年来对提高机体免疫功能的重视与努力方向。

在维护与提高机体免疫功能的同时, 对避免使用或慎重使用一些可能干扰或削弱机体抗病能力的创伤性抢救措施问题也受到足够的重视。在确实需要的情况下, 要求严格遵守“操作规范”。对危重病人, 特别是免疫功能高度受损的病人, 必要时要进行有效的环境保护或药物预防。多种药物的长期应用可能影响机体抗病能力的事实已在若干文献上揭示。有报告, 在老年病人中不少人在一日之内使用多种非甾体类固醇、强心剂或镇静安眠剂达 3~10 种之多, 其中有些药物经过对照验证在久服后可以减弱局部免疫功能而有利于肺部感染的发生。

第三节 肺部感染的严峻局面远未缓解

肺部感染历来被认为是严重的疾病。在抗生素问世以前, 病死率是很高的, 自 20 世纪 40 年代以后, 在磺胺、青霉素应用以来, 病死率下降达到较低水平, 但自 60 年代以后, 其下降趋势不再明显而出现停滞, 在发病频率上和严重程度上均较往昔甚至有所增加。当今, 在世

界范围内,无论是发达国家还是发展中国家,肺部感染仍较为常见。据1985年报告,在美国每年有600万人患肺炎,死亡率为24.1/100,000。在我国,据部分地区统计,每年大约有250万例,其中约有12万人致死。在内科,特别是呼吸内科因肺部感染住院人数占总住院人数之3~4%,在监护病房可以高达15%以上,在接受人工通气的病人中伴发肺部感染者约25%,其中有半数病人因而致死。肺部感染,特别是在儿童与老人,尽管目前多种抗感染药物相继问世,仍然是一组严重威胁健康的常见疾病。造成这样严峻局面的原因当然是多方面的,其中值得探讨与解决的问题有三。

一、肺部感染的病原学概况及其变迁

肺部感染的病原体,在磺胺、青霉素应用以前,主要为细菌,在细菌中,大部分是肺炎链球菌或葡萄球菌。自进入20世纪60年代以来,引起肺部感染的病原体,无论在种属上或是分布上均出现了迥异于前的改变。

(一)病原体种属增多 近年来,在细菌方面,相继出现不少新的或早已存在而近来又有新的认识的致病菌。尚有一些过去并不致病而现今可以在适宜条件下成为机会致病菌,甚至过去仅见于动物的某些致病菌有时亦感染于人。近年来霉菌感染也日渐增多。据报告,从1916年至1980年深部霉菌感染尸解发现率增加9倍,其中半数以上为肺部感染。除白色念珠菌外,过去远为少见的如曲霉菌、毛霉菌、隐球菌、尖端单孢子菌,甚至组织胞浆菌等亦屡有报告。病毒感染,如流感病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒、巨细胞病毒所引起的肺部感染,可以单独或与细菌混合存在,尤易发生于免疫功能低下的严重病人。支原体、衣原体感染并不少见。卡氏肺囊虫的感染,好发于免疫缺陷或抑制状态的病人,病情发展迅速,预后恶劣。

(二)病原体分布上的变迁 在50年代以前,引起肺部感染的菌种主要为肺炎链球菌、链球菌。至50年代,在住院病人中,金黄色葡萄球菌以及少数革兰阴性杆菌相对增多。自70年代以后,革兰阴性杆菌跃居院内感染之首位,可以高达50%以上。在院外感染,肺炎链球菌仍居榜首,但其致病频率却逐年下降。支原体、衣原体、军团菌感染有所增加。病原体分布上的变迁的主要特点是革兰阴性杆菌的相对增多,特别是院内感染尤为显著。

二、难治性肺部感染相当棘手

近些年来,在临床上常可遇到病情严重或病程绵长而在治疗上收效甚微,甚至终致不起的肺部感染病人。这一组难治性肺部感染病例,究其因不外为病原体因素或机体因素。前者已如前述。在机体因素方面,主要由于免疫功能障碍与抗病能力降低。近年来老龄人口比例激增,在增龄的影响下,呼吸生理与局部免疫功能均可发生一定的变化,由于肺组织的弹性功能下降,空气滞留,残气增多,横膈低平,咳嗽反射与气道自洁功能下降;细胞免疫与体液免疫也常因高龄而出现不同程度的衰退。尤为严重的是,在老人中常常患有心、肺、肾等重要器官的慢性疾病,或在抢救过程中接受一些带有创伤性的措施,将更加重机体防御功能的损害。近年来,器官移植或其他大手术的开展,药物,特别是皮质激素、免疫抑制剂或广谱抗生素的不合理应用常可损伤免疫功能而致感染。这些感染常常严重、难治或反复发作,有时临床表现不典型或与其他病原体混合出现而不能及时辨认,贻误治疗。

三、耐药现象日趋严重

自抗生素问世以来,特别是近10年来,细菌耐药迅速增长,院内感染尤为严重。1988年在《Lancet》曾有报告称在南非地区肺炎链球菌耐青霉素者已高达50%。其他多种抗生素,在不同地区,均不同程度的发生耐药。有资料报告,在上海地区肺炎链球菌对四环素的耐药率

可高达 60%，对红霉素、氯霉素、林可霉素、头孢噻吩的耐药率达 10~20%。近年来，甚至不少 β -内酰胺类抗生素由于耐药菌的出现而疗效减低。耐先锋必已达 10%。细菌耐药现象普遍、严重、增长迅速，缩短了有效抗生素的使用寿命，构成了肺部感染防治工作中极为严重的问题。

第四节 展 望

肺部感染，从临床诊断到病因诊断，从症状治疗到有效控制，经历了多年的漫长而曲折的过程，时至今日，成就是喜人的，但也应看到摆在我们面前还有严重的有待解决的问题。病原学诊断，尽管方法日新，但尚有相当一部分病例不能及时明确病因；在治疗工作上，尽管强效药物倍出，但在部分严重病例中病死率仍居高不下。览古律今，有一点必须看到：现今所不同于往昔者，在广大人群中有一组易患肺部感染的所谓高风险或易感人群的形成与存在。药物或创伤性医疗措施的滥用，器官移植或大手术的开展，老龄生理衰退，心、肺、肾等重要器官疾病的困扰等诸种原因所引致的免疫功能受损与抗病能力降低，构成了易患肺部感染且在患病后往往病情严重、预后恶劣的高风险人群。这就可以说明在医疗水平远胜于前的今日，肺部感染在总体上发病与病死频率并不逊于往昔的基本原因。因此，我们认为今后的努力方向应当是针对这组高风险人群开展并深入研究在现有的基础上如何进一步增强防病能力和提高医治水平。两者中，前者更为重要，防患于未然，方能事半功倍。不幸的是往往重治轻防，预防工作未得到应有的重视。

一、预防为主

应重新评价与研制高效疫苗。疫苗的制备与使用已历有年所，对其功效，褒贬不一，但时至今日尚无可靠依据。今后应通过周密、严格的临床试验对疫苗重新评价。在制备方法上，应提高质量，减少副反应，扩大作用范围，向多功能“超级疫苗”或“分子疫苗”的方向发展。可以通过基因工程技术，一方面使病原的蛋白质抗原借“工程菌”扩大生产；一方面借重组技术研制多价疫苗，达到一次接种可以预防多种病原体感染；还要力求简便易于推广。深入研究与合理应用对局部免疫功能的增强措施也不容忽视。局部防御功能，包括纤毛粘液功能、巨噬细胞吞噬功能、中性粒细胞趋化功能等，可在诸多全身疾病的影响下而受到损害，也可在抢救过程中，由于种种措施如：输液、输血、吸氧，气管切开、插管或人工通气导致局部防御功能的损害而有助于肺部感染的发生与发展。应早期和有效地治疗心、肺、肾等重要器官的慢性疾病，减少或慎重使用有创伤性的抢救措施，并应严格遵循消毒规范。气道内细菌“定植”是继发肺部感染的前驱。据报告，在健康人，革兰阴性杆菌在上部气道内定植只有 2~18%；而在危重病人抢救病区可以高达 45%以上。其中有 23%续发肺部感染，无“定植”者只有 3%。因此，减少上呼吸道细菌“定植”也是重要的预防工作之一。这方面工作在文献上曾有报告，但大部分停留在设想或试验阶段，如：粘素（adhesin）抗体的制备、IgA 抗体雾化吸入、改变气道内酸碱度（pH）、点滴纤维连结蛋白（fibronectin）等。雾化吸入抗菌素，如多粘菌素或庆大霉素，确实可以减少“定植”，但由于细菌耐药的迅速产生而未能推广应用。对这一方法不应轻易放弃，是否可以控制使用，仅在少数危重病人短期使用，同时要改进雾化方法并减少药物剂量。另外，也应认识到气管切开、插管、气道病毒

感染、吸烟、营养不良、抗酸剂、皮质激素、广谱抗生素的长期应用等均可促进“定植”形成，应予以重视。对全身免疫的增强措施方面，如免疫球蛋白、转移因子、胸腺激素等均曾进行过研究与试用，尚须进一步验证。营养补给，特别是在重症与高龄病人尤为重要。

二、提高治愈率

(一) 早期诊断、早期治疗 首先要提高病原学检查的质量，要求达到高敏、快速、简便。保护性标本刷和定量培养无疑地满足了高敏的要求，只是定量培养尚需时日，一般需 72 小时，最快也不少于 24 小时，这对早期治疗还是不利的。Marguette CH (Eur Resp J, 1994, 7: 105) 曾设计通过保护性标本刷取材进行定量培养并同时直接涂片检查的并行试验，认为直接涂片可以代替定量培养，且操作方便，极大地缩短时间，一般仅需 2~5 分钟。这是一个值得研究使用的堪称高敏、快速的方法。稍嫌不足的是保护性标本刷取材操作繁琐尚逊简便，费用也较昂贵，有待进一步改进提高。

(二) 提高认识并大力防范细菌耐药问题 目前细菌耐药现象是非常严重的。严酷的现实是不论多么新或多么好的抗感染药物问世以后，为时不久，就会出现多种耐药菌，而且随着时间的推移抗药程度不断上升，缩短了使用周期。因此，殚思竭虑防止细菌耐药问题是今后提高治愈率的重要方向。当然，彻底解决这个问题并不是轻而易举的。研制新的抗感染药物是缓解目前严峻局面的一种措施，但不是唯一的，也不是重要的办法。首先，要纠正、防止目前在抗感染药物的生产、供销与临床使用诸方面存在着的严重无政府状态。在药品推销方面，经济手段渗透到各个环节，临床使用往往喜“新”求“洋”，不讲求针对性与计划性，这是耐药现象之所以相当普遍的一个重要原因。为了减缓细菌获得耐药性的增长和耐药性转移、播散问题的加重，要从各个方面着手解决，有必要由国家行使有力的行政干预，在有关部门、地区或单位成立专门机构，对抗感染药物的研制、开发、分配与使用严加管理，坚决制止自由推销、宣传，甚至与临床医师直接联系等不合法的做法；还要对某一地区、某一单位常见致病菌的流行情况和耐药菌群的动态定期通报，作为药物的合理使用的决策依据。只有通过综合治理方可及时扭转并肃清目前存在的被动局面与不合理用药现象。

另一方面，药物研究机构还要继续加强与深入研究耐药产生的机制，希冀找出不产生或少产生耐药菌的药物。早于 60 年代末期，通过对灭活酶的研究，曾提出了对 β -内酰胺酶稳定的第三代头孢菌素就是一个例证。可惜的是第三代头孢抗菌素最后仍未能防止耐药问题。我们应继续这方面的工作，通过应用近代科学方法全面而深入地从多方面探索耐药形成的机制，从而找出防止耐药形成的有效途径与方法。

(三) 新的抗感染药物的研制 这还是目前仍应采取的方法。Imipenem 问世以来，对一些重症感染疗效显著，使用后至今虽然有少数低度耐药的报告，目前仍然是较为理想的抗生素。我们希望在不久的将来将会得到不是一种而是更多的抗菌谱广、杀菌作用强、稳定性高、毒副作用少的新抗感染药物。目前，在研制抗感染药物工作中，开始重视复方或合剂的制备，例如泰能 (tienam)、特美丁 (timentin)、安灭菌 (augmentin) 等。在复方的研制的方向上，除了着眼于抑制脱氢肽酶与 β -内酰胺酶的作用外，还开始试制抗感染药物与增强免疫功能制剂的复合药物，例如莫敌威 (modivit)。这种药物，究竟疗效如何尚待验证，但从设计思想看，兼有“扶正”与“祛邪”之功效，对重症病人或有裨益。抗感染药物是否可与中药合制亦未尝不是值得研究的课题。

(穆魁津)