

++++++
++++++
++++++

感染性疾病的理念

Philosophy of Infectious Diseases

宁永忠 编著

刘晓光 陈民钧 曹彬 主审



化学工业出版社

R4
2016f

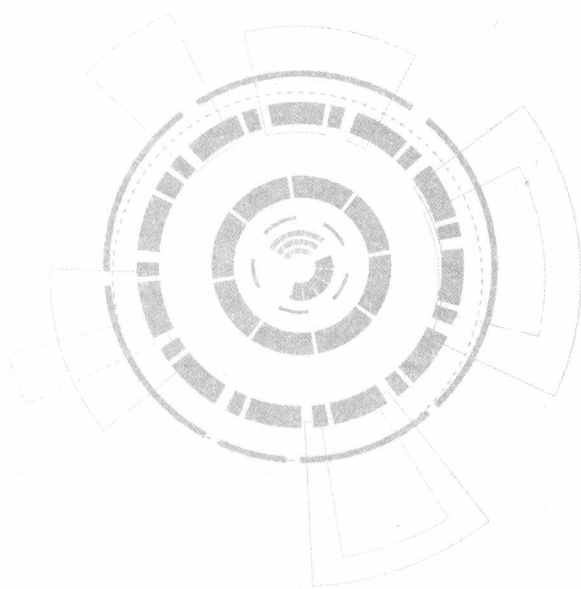
++++++
++++++
++++++

感染性疾病的理念

Philosophy of Infectious Diseases

宁永忠 编著

刘晓光 陈民钧 曹 彬 主审



化学工业出版社

· 北 京 ·

声明:

由于医学信息处于不断进展之中,本书所提供的治疗建议、药物使用建议也会随之改变。临床医师在参考本书时,应遵循最新的医学文献、药品说明书、专业学术团体的指南或专家共识及政府卫生部门的相关法规和文件等。本书不能成为任何临床诊疗决策的依据,更不能代替临床医师做出任何临床诊疗决策。特此声明。

谨以此书献给:

为抗击感染性疾病而奋斗的人!

为微生物学和临床微生物学做出贡献的人!

悉心教育我们的师长!

深情关爱我们的亲友!

图书在版编目(CIP)数据

感染性疾病的理念/宁永忠编著. —北京:化学工业出版社, 2014.1
ISBN 978-7-122-18472-6

I. ①感… II. ①宁… III. ①感染-疾病-诊疗
IV. ①R4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 219599 号

责任编辑:赵玉欣

装帧设计:史利平

责任校对:陈 静

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印 刷:北京永鑫印刷有限责任公司

装 订:三河市宇新装订厂

710mm×1000mm 1/16 印张7½ 字数226千字 2014年1月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:39.80 元

版权所有 违者必究

序言一

PREFACE

中旭，菌，小者菌。

——《尔雅·释草》

感染性疾病是一个老话题。它涉及很多医学分支学科，时有暴发，有时候治疗会面临很多困难，甚至失败。近十余年，新的致病原屡有发现，耐药性在增加，患者基础性疾病潜在改变，非医学因素如人口流动性等也在改变，感染性疾病对我们的威胁似乎有增无减。20世纪70年代有观点认为感染性疾病会被完全克服。现在看来，路途仍很遥远。

院内感染又面临更加特殊的情况。2009年中国卫生部启动抗生素合理使用专项整治行动，以规范一线抗生素的使用，避免抗生素滥用。这是全球共有的现象，不是国内所特有的。而且仅仅规范抗生素的使用还远远不够，更应对感染性疾病的特点和治疗进展给予更多的学习和了解，才能最终达到事半功倍的效果。

在这样的背景下，我看到了我院检验科宁永忠所写的《感染性疾病的理念》手稿。欣喜之余，觉得作为一名检验科医生能如此关注感染性疾病的整体诊疗研究，实属难得。

这本书首先提纲挈领地介绍了感染性疾病的全貌，相关学科都有涉及。很多细节给我留下了深刻印象。

然后，介绍了感染性疾病的研究进展。引用大量最新、最权威的文献。

本书虽然题目是“理念”，但实用性还是蛮强的。比如确诊时病原学证据的确立、经验治疗部分的信息、感控的信息等。

不仅如此，作者对指南的推荐非常值得重视。指南是目前医学国际竞争力的一个体现。

当然，也有一些“理念”，值得我们共同去思考。首先，这本书设定的读者群主要是一线青年医生。但作者本人是从事实验室工作的，日常较少直接面对患者进行诊治。因而该书偏理论性，角度也是偏微生物学。一线大夫能否真正认同这个角度，值得思考。其次，这本书带有作者鲜明的个人特点。中英文的专业书籍很少有如此面貌、如此特点的。坦白地说，我之前没有读到过。这么鲜明的个性，不知道大家能否接受。从宽容的角度讲，我们鼓励这样的实践。此外，书中引述国外内容较多，国内内容偏少。临床医学实用性很强，不同人群、不同地域的疾病都有很多细微的差别。知道这些差别并在处置中有所体现，对患者非常有益。该书国内内容偏少，当然有中文专业文献偏少等客观原因，我们期望未来的工作能积累更多的经验。

作为主管科研工作的院长，我赞同医生深入思考，积极创作！因而我愿意为此书作序并推荐给大家。宁大夫作为青年医生，已经结集成书，为其他大夫也树立了一个目标！若我们的年轻大夫都能如此，甚至创作出比本书更好的书籍，则是我们所乐于见到，并深感欣慰的！以此与宁大夫共勉！是为序。

北京大学第三医院 科研院长

刘晓光 教授 主任医师 博士生导师

2013年

序言二

PREFACE

茵，熏也，其叶谓之蕙。熏草，蕙草也。

——三国魏 张揖《广雅·释草》

这本《感染性疾病的理念》是由青年临床微生物学工作者——宁永忠推出的，它是我所读过的我国目前有关抗感染各类丛书中，对此专题理解最全面、最深刻的书籍之一。

他用 3421 数码引导出抗感染理念和临床实践，使我带着好奇心阅读，欣然接受了宁永忠的抗感染理念：三层诊断，四层用药，两源控制，指南一道。这是在现代困难重重的抗感染时代，对临床主科室、临床微生物学科室、药学科室、影像学科室等部门给出的一条理念轻松和快乐的突围路径。当然要达到标差距甚远。

我再读了一遍，并本能地提问，临床微生物学在 3421 理念中要起何作用？缺什么？今后要加强什么？这在临床微生物学——辅助诊断、临床微生物学——辅助治疗、临床微生物学——辅助感控中都得到了轻松快乐的回答。但就当前临床微生物学状况，要达到标差距甚远。

三层诊断、四层用药、两源控制还要靠指南、医道；要有懂此理念的各层领导来管理；要有独立、公正、民主的监督机构；社会的正道；还要各学科教授专家、医师针对抗感染任务一起努力，促进完成。

我再读了一遍，了解此书的写作特点、语言特点、引据特点和严谨程度，然后不胜佩服之至。

这本书的特点：几乎每页的下面有参考书及文献；一目了然，查找容易；作者介绍了 30 多个网上资源，400 余条文献、书籍、指南；对它们共引用 700 余次，91% 的文献都来自 2000—2013 年。因此，广积了抗感染及相关学科、临床各科、临床微生物学、影像学、药学等领域的最新信息、争论、实践经验。

更可贵的是，包含了欧、美、亚各国的最新概念和最新版指南。限于本书的篇幅，还画龙点睛地告诉读者读哪本书，到哪里去发掘更多的庞大指南宝库。本书语言简练，当然你要习惯当前青年作者的写作风格。例如，谈到当个别临床工作者有掩盖压制医院感染实时时，作者用一句话“重则会重演 Ignaz Semmelweis 的悲剧”，引来无限遐想；更紧接着还告诉你到哪个网站去读这个划时代的历史悲剧。

作者对抗感染知识的博学多才还表现在推出 3421 理念时，包含了国内相似丛书中从未见过的大量临床微生物学知识与细腻的经验、大量的内外科现代感控原则和细节。

作者读书准确深入，如确定暴发流行的病原菌源性分析时，他注意到美国疾病预防控制中心 (CDC) 用词为 sameness，它比 homology 要浅，易为临床常规实验室实施。又如他在讨论艰难梭菌诱发的抗生素相关性小肠结肠炎时，引文介绍产酸克雷伯菌也可诱发此病。这是可贵的发展观点，该疾病与同时期使用不同抗生素及病房污染状况有关。20 世纪 70 年代该病原可以是金黄色葡萄球菌，80 年代至今可以是艰难梭菌，也可为产酸克雷伯菌和真菌。临床微生物学工作者和临床医师、感控专家要合作研究确诊。

医院及社区感染加上微生物的耐药性的恶性增长，已成为 21 世纪全世界医药卫生领域的三大难题之一，富国穷国、富人穷人、元首和老百姓都同遭此害。希望在抗感染及控制耐药性增长的运动中，3421 理念及其实践能发挥重要作用。

中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院 检验科

陈民钧 教授 硕士研究生导师

2013 年

序言三

PREFACE

菌：地菴也。从艹困声。

——东汉 许慎《说文解字·艹部》

我初识宁永忠医生大约是 10 年前在北京协和医院，那时我是呼吸科主治医师，宁医生作为研究生，在微生物学实验室我夫人王辉教授指导下做科研。后来我调到北京朝阳医院，宁医生回到北医三院。我们因为从事相近的工作，在学术会议上经常见面。宁医生给我的印象是，谦虚、踏实、好学、思考。我们最近一次见面是在 2012 年 12 月我科主办的“京港感染医师论坛——综合医院感染专科医师能力提高学习班”上，宁医生全程参加了 3 天的会议，他认真思索的神态给我留下深刻印象。直至前几天拿到宁医生编著的《感染性疾病的理念》，一口气读完，突然我有一种遇到知音的快感。我想对宁医生说：士别三日当刮目相看。我联想到 20 世纪西方最伟大的经济学家熊彼得，1908 年出版经济学理论著作《经济学原理和方法》，奠定了他在奥地利青年经济学家中卓有才华的名声。

美国约翰霍普金斯大学的创始人之一 William Osler 教授在 *The principle and practice of Medicine* 一书中强调，临床诊疗三原则：“Diagnosis, Diagnosis, 还是 Diagnosis”。宁医生的这本书正是以感染性疾病的病原学诊断为核心的书，作者以“3421”，即“三层诊断、四层用药、两源控制、指南一道”为轴线叙述。读这本书，能体会到作者的博学和用心，能体会到作者付出的辛勤和汗水。这是一本原创的、难得一见的好书。作者用科学方法求证和溯源，体现了胡适先生所提倡的“大胆地假设，小心地求证”严谨治学思想。整本书文字并不多，但是作者引用了大量文献、指南和抗感染专著，每一个重要论点都有文献支持。有时某个论点文献较少，作者怕误导读者，还专门提醒“笔者只见到两篇文献提供该阈值，未见其他文献，待核实”。读者如果感兴趣，可以按图索骥，溯源到原始文献，一定会有更多收获。

本书随处可以体现出作者独立思考、不随波逐流的优秀学者品质。作者认为，antibiogram 不应翻译为“抗菌谱”，而应翻译为“抗生素谱”，或者“敏感谱/耐药谱”；sepsis 合理的翻译应为“脓毒症”；应正确区分“棒状杆菌”与“杆菌”。作者甚至还总结了抗感染用药的口诀“明确有需要，病原覆盖了，有效浓度高，起效时间早，步步评价巧”，朗朗上口，便于记忆。

读这本书，能体会到作者在抗感染诊断和治疗工作中的快乐。我感动于作者的细心，他甚至提到“育龄期妇女在放射检查前要做妊娠试验”，而这一细节，居于“垄断地位”的临床医师都未必注意到。我还感动于作者高度的责任心，宁医生作为一名临床微生物学工作者，他深层次思考目前我国微生物检验学科、感染性疾病学科、抗感染临床药学发展面临的困难，并对学科发展充满信心。

总之，这是一本体现作者智慧和心血的著作，对感染科医师、微生物学同仁、抗感染临床药师都有指导意义。

首都医科大学附属北京朝阳医院 北京呼吸疾病研究所 感染和临床微生物科
曹彬 博士 教授 主任医师 博士研究生导师
2013 年

目录

CONTENTS

释题	1
写作目的是为了抗感染 (anti-infection)	1
理念是轻松的, 实现目的服务患者则是快乐的	3
3421 指三层诊断、四层用药、两源控制、指南一道	4
3: ▶ 三层诊断 (p) —— 临床医师	5
拟诊断 (possible diagnosis)	7
极似诊断 (probable diagnosis)	8
确定诊断 (proven diagnosis)	10
诊断相关信息	20
临床影像学——辅助诊断	27
临床微生物学——辅助诊断	31
临床病理学——辅助诊断	43
4: ▶ 四层用药 (t) —— 临床医师和临床药师	49
预防用药 (prophylaxis)	51
经验治疗 (empiric therapy)	54
抢先治疗 (preemptive therapy, presumptive therapy)	60
靶向治疗 (target therapy)	62
治疗和抗生素使用的相关信息	65
临床微生物学——辅助治疗	77
2: ▶ 两源 (s) 控制	86
感染灶控制 (source control) —— 外科医师	87
感染源和患者的控制, 感染性疾病的预防——感控从业者、 全体医务人员	90
临床微生物学——辅助感控	97
诊、治、控的共性话题	100
1: ▶ 指南 (guidelines) 一道	102
一道: 医道	104
▶ 几点思考	105
▶ 后记	111

写作目的是为了抗感染 (anti-infection)

圣德波诺，魏菌度洗。综邪流薄，梓邪寻螺。
藐浥泸漓，菌补邪推。辟危归险，莫受万柳。
——东汉 班固等《东汉观记·苻都夷》

1. 感染性疾病 (infectious diseases, ID) 是一类很特别的疾病。特别之处如下。

(1) 病因一定是微生物！这个微生物，要么是外来的，要么是正常微生物群 (normal microbial flora, normal flora) 的一部分。因为微生物不是人体固有的正常生理结构的一部分，所以相对而言，ID 更容易为我们所理解和识别。就临床而言，一般疾病关注的是什么病 (症)？怎么治两点，而 ID 关注的是什么病？什么微生物？怎么治三点，并且抗感染治疗的关键也是针对微生物的特异性治疗 (specific therapy)。

(2) 外来微生物的有害定植即感染 (infection)，而 ID 即微生物导致的有临床证据 (包括症状、体征、免疫学反应、微生物学证据) 的疾病。感染概念的范畴比 ID 大，包括了 ID 的概念范畴。

(3) 病原可以在体内播散。这一点类似于肿瘤细胞的转移，所以有转移感染 (metastatic infection) 一词。也有播散性淋病奈瑟菌感染 (disseminated gonococcal infection, DGI)、播散性假丝酵母菌病 (disseminated candidiasis) 等词。这个特点提示我们寻找并清除感染源非常重要。

(4) 病原可以在体外人际传播，是谓传染性疾病 (communicable diseases, contiguous diseases)。也有不传染的，称之为非传染性感染性疾病 (noncontiguous infectious diseases)。传播性 (transmissibility) 是传染病不同于其他疾病的特质之一。形成所谓地方流行性感染 (endemic infections)、流行性感染 (epidemic infections) 和暴发性感染 (outbreak epidemic infections)，甚至全球大流行 (pandemic disease)^[1]。这一特点提示我们感染控制 (infection control) 是必需的。

(5) 可以累及多系统，这一点不同于系统性疾病。累及多系统体现在两方面：一是全身所有部位都有可能出现原发感染 (primary infection)；二是播散后可在多部位形成继发感染 (secondary infection)。这一特点提示我们，不仅仅是感染科医师，几乎所有的专科医师都应关注感染，重视感染性疾病。

(6) 作为病原的微生物和宿主的个体行为、群体行为、生态系统 (ecosystem) 及微生态系统 (microecosystem) 和环境均有相互关联，因此感染性疾病本身、对感染性疾病的处置也都必然直接或间接地影响到它们的状态^[2,3]。尤其是耐药方面，可谓互相影响^[4,5,6]。而对微生态系统的深入认识也导致

- [1] Oxford JS. The so-called Great Spanish Influenza Pandemic of 1918 may have originated in France in 1916. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2001, 356 (1416): 1857-1859.
- [2] Remais JV, Eisenberg JN. Balance between clinical and environmental responses to infectious diseases. *Lancet*, 2012, 379 (9824): 1457-1459.
- [3] Cascio A, Bosilkovski M, Rodriguez-Morales AJ, et al. The socio-ecology of zoonotic infections. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Mar; 17 (3): 336-342.
- [4] Baquero F, Coque TM, De la Cruz F. Ecology and evolution as targets: the need for novel eco-evo drugs and strategies to fight antibiotic resistance. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55 (8): 3649-3660.
- [5] Wellington EM, Boxall AB, Cross P, et al. The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in gram-negative bacteria. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13 (2): 155-165.
- [6] Rolain JM, Canton R, Cornaglia G. Emergence of antibiotic resistance: need for a new paradigm. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18 (7): 615-616.

了微生物组 (microbiome)^[1,2,3] (如宏基因组 metagenomics^[4,5]; 或 Culturomics^[6])、抗生素的耐药组 (resistome)^[7,8] 这些新研究领域的诞生, 以及人类微生物组项目 (human microbiome project)^[9,10] 的启动。

(7) 感染性疾病的历史、挑战、特质见参考文献^[11,12,13]。

2. 感染分为社区感染和医院感染, 病原分为经典病原和机会病原。目前后者都是难点。

(1) 与社区获得性感染 (community-acquired infection, CAI) 相比, 医院获得性感染 (nosocomial infection, NI; hospital-acquired infection, HAI) 之所以难, 一方面是由于患者基础性疾病较重、自身免疫力不佳, 另一方面就整体而言, 很多感染本身是不得不进行的诊疗干预的几乎必然的后果。后者中因果关系明确者即所谓医源性感染 (iatrogenic infection)^[14]。

(2) 经典病原都源自体外, 而机会病原 (opportunistic pathogen) 很多是宿主正常微生物群中的某些 (某种) 微生物。经典病原就原则而言, 很简单——确立感染证据后 “一网打尽” 即可, 而对机会病原所致感染的预后和处置, 却更需要理性、权衡和智慧。

-
- [1] Kinross JM, Darzi AW, Nicholson JK. Gut microbiome-host interactions in health and disease. *Genome Med*, 2011, 3 (3): 14.
 - [2] Joseph SJ, Read TD. Bacterial population genomics and infectious disease diagnostics. *Trends Biotechnol*, 2010, 28 (12): 611-618.
 - [3] Baquero F, Nombela C. The microbiome as a human organ. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18 (Suppl 4): 2-4.
 - [4] Tringe SG, Von Mering C, Kobayashi A, et al. Comparative metagenomics of microbial communities. *Science*, 2005, 308 (5721): 554-557.
 - [5] Daniel R. The metagenomics of soil. *Nat Rev Microbiol*, 2005, 3 (6): 470-478.
 - [6] Greub G. Culturomics: a new approach to study the human microbiome. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18 (12): 1157-1159.
 - [7] D'Costa VM, McGrann KM, Hughes DW, et al. Sampling the antibiotic resistome. *Science*, 2006, 311 (5759): 374-377.
 - [8] Wright GD. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Nat Rev Microbiol*, 2007, 5 (3): 175-186.
 - [9] Friedrich MJ. Benefits of gut microflora under study. *JAMA*, 2008, 299 (2): 162.
 - [10] Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project. *Nature*, 2007, 449 (7164): 804-810.
 - [11] Lederberg J. Infectious history. *Science*, 2000, 288 (5464): 287-293.
 - [12] Fauci AS, Morens DM. The perpetual challenge of infectious diseases. *N Engl J Med*, 2012, 366 (5): 454-461.
 - [13] Fauci AS. Infectious diseases: considerations for the 21st century. *Clin Infect Dis*, 2001, 32 (5): 675-685.
 - [14] Krishna SG, Stroehlein JR, Foo WC, et al. Iatrogenic infection of a colonic cystic lymphangioma following cold-forceps biopsy. *Endoscopy*, 2012, 44 (Suppl 2) UCTN: E104-E105.

理念是轻松的，实现目的服务患者则是快乐的

若夫天封大狐，列仙之隙上平衡而旷荡，下蒙笼而崎岖阪坻？阪坻截辟而成嶺，溪壑错缪而盘纡。芝房菌蠢生其隈，玉膏滂溢流其隅。昆侖无以参，阊风不能逾。

——东汉 张衡《南都赋》

之所以说理念轻松，是因为有下面 3421 的概括，很容易掌握。不过实践起来并不轻松！面对患者、面对疾病那一刻的轻松，只能用平时日积月累的辛勤和汗水来换取。实践之难在复杂多变：患者一般状态和基础性疾病多种，病原多种，感染部位多种，药物多种，四多组合，再加上时间变量，可谓恒河沙数！

实现了诊（diagnosis）、治（treatment）、防（prevention）、控（control）4 个目的，为患者提供了优质、快速、经济、热忱的服务，自然是快乐的！快乐，只有快乐，才是学习、工作的原动力和永动力！快乐，也只有快乐，才能将医学的枯燥、辛苦、复杂、无奈转化为灵动、轻松、简洁、神奇！如果你很久都没有体会到医学之乐，那赶紧离开医学领域吧！毕竟受苦的是自己啊！

3421 指三层诊断、四层用药、两源控制、指南一道

城之內薪蒸庐室，矢之所沓皆为之涂菌。令命昏纬狗篡焉，擊纬。

城之外，矢之所沓，坏其墙，无以为客菌。三十里之內，薪、蒸、水皆入內。

守城之法，木为苍旗，火为赤旗，薪樵为黄旗，石为白旗，水为黑旗，食为菌旗，……

——战国宋 墨翟《墨子·迎敌祠》

1. 三层诊断 (p) 拟诊断、极似诊断、确定诊断。
2. 四层用药 (t) 预防用药、经验治疗、抢先治疗、靶向治疗。
3. 两源控制 (s) 感染灶控制、感染源和患者的控制。
4. 指南一道 即国际、地区指南本身，当然也包括循证医学证据。

涉及感染性疾病的诊断学 (diagnostics)、治疗学 (therapeutics)、感染控制学 (infection control)、临床微生物学 (clinical microbiology) 和其他实验室医学 (clinical laboratory medicine)、临床影像学 (clinical imaging)、临床病理学 (clinical pathology)、护理学 (nursing) 7 个分支学科。实际工作中各学科没有短板，七手联弹，才能完胜感染性疾病的挑战！

3421 的理念 (principles)，关键在实践 (practice)！不以实践为基础，不经过实践检验，这些理念都只是水中明月——看起来很美！

3: 三层诊断 (p)——临床医师

小知不及大知，小年不及大年。奚以知其然也？

朝菌不知晦朔，蟪蛄不知春秋，此小年也。

——战国宋 庄周《庄子·逍遥游》

三层诊断英文词汇都以 p 开头，很好记忆。

1. 拟诊断 (possible diagnosis) 指初诊，根据患者的症状、体征和快速辅助检查结果形成的诊断。此时没有微生物学证据。与经验治疗相对应。

2. 极似诊断 (probable diagnosis) 指在风险因素或拟诊断的基础上，结合初步的微生物学证据形成的诊断。此时有初步的微生物学证据。与抢先治疗相对应。

3. 确定诊断 (proven diagnosis, definite diagnosis) 指在拟诊断、极似诊断的前提下，基于明确、特异的微生物学证据形成的诊断。患者临床表现明确时，确诊即微生物学诊断 (microbiological diagnosis)。此时的证据包括看到的病原/分离株并鉴定到种、特异性抗原/抗体检测、特异性毒素检测、特异性核酸检测、特异性免疫细胞检测等。确诊与靶向治疗相对应见表 1。

表 1 三层诊断比较表

诊断分层	风险因素	临床表现*	初步的 ME※	明确特异的 ME	对应的用药	选药的关键
无感染	有	无	无	无	预防用药	病原谱/病原
拟诊断	有	有	无	无	经验治疗	(推测的)病原谱↓
极似诊断	有	无/有§	有	无	抢先治疗	最可能病原
确定诊断	有	有	有	有‡	靶向治疗	确定的病原

注：*，临床表现包括症状、体征、非微生物学的辅助检查，尤其是快速检查

※ME，即微生物学证据 (microbiological evidence)。

‡，一些指南将病理学 (pathology) 证据列在确诊证据中，如曲霉菌病诊断^[1]。一般而言，笔者完全赞同。本质而言，其实这些都是微生物学证据。具体讨论详后

↓，拟诊断时考虑的病原谱包括两个层面：该种疾病总的病原谱、该患者最可能病原所构成的病原谱。前者来自临床流行病学资料，后者来自接诊医师基于前者、患者临床表现和检查结果、风险因素等的主观判断。经验治疗主要针对后者

§，极似诊断是否需要临床表现存在争议。有时候一些临床表现也很难区分是细菌感染，还是真菌感染所致，或是非感染性疾病所致

诊断的核心是证据。医师诊断，如同法官断案，证据是决定性因素。证据是多方面的，包括患者的病史、症状体征信息，也包括实验室、其他辅助科室的检查结果。当然也包括随机对照试验 (randomized controlled trial, randomized comparative trial, RCT)^[2] 证据，是谓循证医学 (evidence-based medicine, EBM)^[3]。因为重要性不同，证据也是分层的。基于微生物学的证据分层，和感染性疾病诊断、治疗的分层有对应关系。在感染性疾病的诊断中，微生物学证据，尤其是种属特异性的微生物学证据，非常重要。感染性疾病的确定诊断，甚至就是微生物学诊断。这是由感染性疾病的特质所决定的。恰如肿瘤性疾病的确定诊断是病理学诊断一样。

[1] Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 2008, 46 (3): 327-360.

[2] Meldrum ML. A brief history of the randomized controlled trial. From oranges and lemons to the gold standard. Hematol Oncol Clin North Am, 2000, 14 (4): 745-760.

[3] Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ, 1996, 312 (7023): 71-72.

三层诊断对应的感染概率各是多少? 笔者未见到明确表述。一个业界专家讲解侵袭性真菌性感染时提到, possible 为 5%~15%、probable 为 15%~35%、proven 为 100%, 没有列引文; 笔者认为, possible 和 probable 的对应概率似乎低了些。实际工作中不同的感染不可能有明确的或相同的概率对应, 列出这些数值仅为加深理解。参见输血医学领域不良反应对应“相关度”(imputability)的界定。

从形式上看, 三层诊断中, 拟诊断最容易, 确定诊断要获得明确、特异的微生物学证据, 因此较难。不过, 虽然有难度, 我们还是要把诊断推到确诊层面, 原因如下。

1. 这是专业的内在要求, 可以体现业者的专业能力。在没有客观条件——包括学科发展阶段(如肺炎的病原学诊断目前仍有难度)、医疗条件(如能否行支气管镜等检查)等因素限制的前提下, 如果某个医生的所有诊断都是拟诊断, 那真是一个遗憾!

2. 确诊可以实现经验治疗向靶向治疗的转换。拟诊断对应的经验治疗较难, 而确诊对应的靶向治疗较为容易。拟诊断容易经验治疗难与确定诊断较难靶向治疗容易, 是我们必须去权衡取舍的矛盾。

3. 治疗效果判断中微生物学评价是关键之一。不确诊, 不知道病原, 则没法进行该评价。

4. 每一个个体确诊了, 累积资料形成流行病学信息, 可以为未来其他患者的诊治提供更好的证据。

目前多种感染性疾病的诊断标准, 或者就是“三层诊断”方式本身, 或者是对其进行了细化, 抑或简化。

1. 如侵袭性真菌性疾病(invasive fungal diseases, IFD)诊断标准^[1], 即该三层诊断。另如欧洲假丝酵母菌病指南^[2]。真菌性疾病指南多采用三层方式。

2. 如感染性心内膜炎(infective endocarditis, IE)诊断标准^[3], 即该方式的简化, 只有拟诊断和确定诊断。

3. 如严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS, 即国内所谓的“非典型肺炎”, 注意“非典型肺炎”一词不准确、不规范)诊断标准: 国内 2003 年前后的诊断标准分层很细, 甚至有“不是 SARS”一层诊断, 此即三层诊断方式的细化。而 2008 年卫生部行业标准(Ws 286-2008)^[4]和 WHO 诊断标准^[5]则是典型的三层诊断。WHO 诊断标准中的排除标准和国内“不是 SARS”一层诊断本质上异曲同工。

4. 当然也有一些指南/诊断标准没有明确区分三层。如美国 CDC/NHSN(The Centers for Disease Control and Prevention, The National Healthcare Safety Network)的医院感染诊断标准^[6]。不过这不能否定三层诊断的价值。相反, 笔者认为, 三层细分是学科发展的必然, 体现了人类对感染性疾病的深入认识及亚学科的分工、发展与合作, 是感染性疾病诊断学的进步和未来!

[1] De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis, 2008, 46 (12): 1813-1821.

[2] Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012; non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect, 2012, 18 (Suppl 7): 19-37.

[3] Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications; a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association; endorsed by the Infectious Diseases Society of America. Circulation, 2005, 111 (23): e394-e434.

[4] <http://www.moh.gov.cn/zwgkzt/s9491/200901/38821.shtml>

[5] <http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/en/>

[6] Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control, 2008, 36 (5): 309-332.

拟诊断 (possible diagnosis)

和之美者，阳朴之姜，招摇之桂，越骆之菌，蜃鲈之醢，大夏之盐，宰揭之露，……

——战国秦 吕不韦《吕氏春秋·本味》

1. 定义 指初诊 (initial diagnosis)，根据症状和体征、快速辅助检查结果形成的诊断。

2. 患者临床表现 一般来说多有发热、感染部位局部表现和炎症反应综合征。分三层。

(1) 特征性表现 具有确诊意义。如麻疹时的柯氏斑 (Koplik 斑)；布氏菌病的波浪热；疟疾时的三日热、间日热。可惜的是，有特征性表现的疾病种类很少。

(2) 重要表现 尽管不能确诊，却可高度怀疑某感染。如脓血便则怀疑痢疾；尿频、尿急则怀疑尿路感染 (urinary tract infection, UTI)；脑膜刺激征则怀疑脑膜炎等。

(3) 一般表现 没有诊断特异性，如头痛、乏力、食欲缺乏、全身不适等。参见心率变化在感染诊断中的价值^[1]。

(4) 有专家总结了急性传染病的五大症候群 发热与急性出血、皮疹症候群；发热与急性腹泻症候群；发热与急性呼吸道感染症候群；发热与急性神经系统症候群；发热与急性黄疸症候群。该总结有助于理解感染性疾病的临床表现。

3. 影像学证据 如肺炎、感染性心内膜炎，脓肿、骨髓炎。

4. 实验室证据 没有微生物学证据，仅有非特异性炎症指标，如白细胞 (white blood cell, WBC)、中性粒细胞百分比、反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)。

5. 拟诊断主要根据临床表现进行判断。风险因素是次要的 (有临床表现时，如果有疑似的感染性疾病的风险因素，可进一步佐证拟诊断。反之，无临床表现，仅有风险因素，拟诊断是不能成立的)。临床微生物学证据全无。

6. 拟诊断和经验治疗相对应。

7. 拟诊断环节的关键理念

(1) 确立拟诊断，即到底是不是感染。鉴别诊断是医学思维的核心，最能体现医生的能力。对疑似感染性疾病而言，到底是不是感染，与非感染性疾病的鉴别诊断，是拟诊断环节的关键。

(2) 明确感染部位。

(3) 根据病原谱 (普通细菌、少见细菌、病毒、真菌、寄生虫) 推测病原。

(4) 判断严重程度。

(5) 确定是否需要获得明确的病原学证据。如果需要，则根据推测的病原确定检查的标本、方式、对象。经验治疗前留取微生物学标本进行微生物学检验，是绝大多数感染性疾病诊治的根本原则。遗憾的是现实中这条原则常常被忽略。

(6) 确定是否需要启动经验治疗。如果需要，则根据部位、病原谱和最可能病原、严重程度确定经验治疗药物、治疗方式。注意有些感染不必经验治疗 (详见后)。

8. 感染确立与排除的流程

(1) 明确病史、症状、体征、某些检查结果的提示，尤其是异常结果的提示。

(2) 基于上一条拟就初诊，疑似感染或不除外感染。

(3) 基于初诊进行相应检查，如影像学、实验室检查 (非微生物学、微生物学)。

(4) 基于初诊进行相应干预。

(5) 基于初诊，结合检查结果和干预效果，进一步明确感染或排除感染。

(6) 基于上述信息，进行进一步检查和干预，形成反馈。

[1] Ahmad S, Tejuja A, Newman KD, et al. Clinical review: a review and analysis of heart rate variability and the diagnosis and prognosis of infection. Crit Care, 2009, 13 (6): 232.

极似诊断 (probable diagnosis)

五芝者，有石芝，有木芝，有草芝，有肉芝，有菌芝，各有百许种也。
菌芝，或生深山之中，或生大木之下，或生泉之侧。其状或如宫室，或如车马，……
——东晋 葛洪《抱朴子·内篇·仙药》

1. 定义 指在风险因素或拟诊断的基础上，结合初步的微生物学证据形成的诊断。

2. 译名 该词更常译作“临床诊断”^[1]，笔者以为这个译法和英文对应关系不好，中文字面含义又和该词的具体内涵不一致，容易导致混淆，所以斗胆妄改，俟方家教正！

3. 证据 有初步的微生物学证据。

(1) 病毒学证据 有病毒释放，或核酸检测结果高于阈值。如乙型肝炎病毒 (HBV)^[2]、丙型肝炎病毒 (HCV)^[3]、呼吸道合胞病毒 (RSV)^[4]、巨细胞病毒 (CMV)^[5]、埃泼斯坦-巴尔病毒 (EBV)^[6,7] 等。注意病毒学领域一般不用 probable diagnosis 一词。该诊断和抢先治疗相对应，Pubmed 中病毒性感染抢先治疗的文献很多。

(2) 真菌学证据 G (1,3- β -D-glucan, 1,3- β -D-葡聚糖)^[8]、甘露聚糖 (mannan) 试验和抗甘露聚糖抗体试验^[9]、半乳甘露聚糖 (galactomannan, GM) 试验^[10]。目前业界最为期待的是分子生物学证据。真菌学领域极似诊断的理念出现在 2000 年左右^[11]，伴随着治疗效果的实效^[12,13]而逐步为业界接受。侵袭性真菌病极似诊断标准见 EORTC/MSG 指南^[14] (一个宿主因素+一个临床证据+一个真菌学证据=极似诊断；而一个宿主因素+一个临床证据=拟诊；临床证据包括影像学证据)。

(3) 细菌学证据 极似诊断很少用于细菌学领域。有文献建议将降钙素原 (procalcitonin, PCT) 作为细菌学领域证据^[15]。笔者认为，脑脊液中的乳酸^[16]、正常无微生物部位体液的內毒素^[17] (注意检测方法) 可以是细菌学证据。

(4) 形态学 几大类微生物感染极似诊断基本都未涉及形态学证据。笔者认为，革兰染色^[18]、真

- [1] 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则 (第三次修订). 中华内科杂志, 2010, 49 (5): 451-454.
- [2] Papamichalis P, Alexiou A, Boulbou M, et al. Reactivation of resolved hepatitis B virus infection after immunosuppression: is it time to adopt pre-emptive therapy? Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2012, 36 (1): 84-93.
- [3] Sugawara Y, Tamura S, Yamashiki N, et al. Preemptive antiviral treatment for hepatitis C virus after living donor liver transplantation. Transplant Proc, 2012, 44 (3): 791-793.
- [4] Adams RH. Preemptive treatment of pediatric bone marrow transplant patients with asymptomatic respiratory syncytial virus infection with aerosolized ribavirin. Biol Blood Marrow Transplant, 2001, 7 (Suppl): 16S-18S.
- [5] Paltiel AD, Goldie SJ, Losina E, et al. Preevaluation of clinical trial data: the case of preemptive cytomegalovirus therapy in patients with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis, 2001, 32 (5): 783-793.
- [6] Weinstock DM, Ambrossi GG, Brennan C, et al. Preemptive diagnosis and treatment of Epstein-Barr virus-associated post transplant lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant: an approach in development. Bone Marrow Transplant, 2006, 37 (6): 539-546.
- [7] Aalto SM, Juvonen E, Tarkkanen J, et al. Lymphoproliferative disease after allogeneic stem cell transplantation-pre-emptive diagnosis by quantification of Epstein-Barr virus DNA in serum. J Clin Virol, 2003, 28 (3): 275-283.
- [8] Bellanger AP, Grenouillet F, Henon T, et al. Retrospective assessment of β -D-(1,3)-glucan for presumptive diagnosis of fungal infections. APMIS, 2011, 119(4-5): 280-286.*
- [9] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock; 2012. Crit Care Med, 2013, 41 (2): 580-637.
- [10] Marchetti O, Lamothe F, Mikulska M, et al. European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) Laboratory Working Groups. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. Bone Marrow Transplant, 2012, 47 (6): 846-854.
- [11] Leather HL, Wingard JR. Prophylaxis, empirical therapy, or pre-emptive therapy of fungal infections in immunocompromised patients: which is better for whom? Curr Opin Infect Dis, 2002, 15 (4): 369-375.
- [12] Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. Clin Infect Dis, 2005, 41 (9): 1242-1250.
- [13] Schneider T, Halter J, Heim D, et al. Pre-emptive diagnosis and treatment of fungal infections-evaluation of a single-centre policy. Clin Microbiol Infect, 2012, 18 (2): 189-194.
- [14] De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis, 2008, 46 (12): 1813-1821.
- [15] Chromik AM, Ender W, Uhl W, et al. Pre-emptive antibiotic treatment vs 'standard' treatment in patients with elevated serum procalcitonin levels after elective colorectal surgery: a prospective randomised pilot study. Langenbecks Arch Surg, 2006, 391 (3): 187-194.
- [16] Cunha BA. Cerebrospinal fluid (CSF) lactic acid levels: a rapid and reliable way to differentiate viral from bacterial meningitis or concurrent viral/bacterial meningitis. J Clin Microbiol, 2012, 50 (1): 211.
- [17] O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al. American College of Critical Care Medicine; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. Crit Care Med, 2008, 36 (4): 1330-1349.
- [18] Aoki Y. Refinement of presumptive antimicrobial therapy based on initial microbiological information on positive blood culture. Rinsho Byori, 2010, 58 (5): 498-507.

菌形态学、疟原虫血涂片（确定具体是哪一种疟原虫，则为确诊，否则即极似诊断。注意形态学共有的难题：血涂片见到疟原虫虫体后确定种属容易判断错误，参见第5种疟原虫 *Plasmodium knowlesi* 的文献^[1,2]）等可以是该层面证据。

① 支气管肺泡灌洗液，吞噬菌体的嗜中性粒细胞比例超过5%，可以完全肯定有相应病原的感染。但菌种未知。

② 呼吸道标本抗酸染色。阳性只能说明是分枝杆菌，不一定是结核分枝杆菌。

③ 尿液查见假丝酵母菌管型。可以完全肯定是假丝酵母菌感染。但菌种未知。

④ 一般而言，正常无微生物部位标本（如脑脊液）查见细菌、真菌菌体，对细菌性、真菌性感染有确诊意义。如感染性心内膜炎（IE）改良 Duke 诊断标准^[3]。但感染性疾病确定病原的基本要求是确定到菌种，因此笔者以为这类结果（只是看到菌体，不知道菌种）应只是极似诊断层面证据。病理学证据同理。这个理解和主流观念不同，俟方家指正。注意例外的是，脑脊液墨汁染色见到隐球菌，男性生殖道分泌物革兰染色见到嗜中性粒细胞吞噬的革兰阴性双球菌，这是确诊证据。

（5）研究中可能有潜力的证据 中性粒细胞和淋巴细胞比值对菌血症^[4]；嗜酸粒细胞减少对脓毒症^[5]。分子生物学证据是最有潜力的证据（特异、快速），如真菌学领域，标准化的难题解决后即会成为现实^[6]。

（6）肺炎 咳痰标本常见分离株本身只是可能致病菌（probable pathogen），只是极似诊断（presumptive diagnosis）层面证据，同时有胸水、血液、尿液抗原等检查有对应菌株证据时，才是确诊证据。2000年左右英语世界对此已有认识^[7,8]。参见肺炎支原体肺炎^[9]、儿科细菌性肺炎^[10]相关信息。看来至少在肺炎领域，极似诊断是业界近乎公认的一层诊断。咳痰标本的临床诊断价值在这种诊断分层中，也非常明晰。肺炎领域的文献，极似诊断很多用 presumptive diagnosis 一词。似乎在此语境中 probable 和 presumptive 可以同义互换。

（7）尿路感染诊断也包括极似诊断一层。

4. 及早获得标本和证据 如果是等到出现症状、体征，再获得微生物学标本，并等待检查结果，治疗可能就来不及了。因此，标本的采集一定要早，检查方法一定是快速、特异的方法。应该在高危患者出现临床表现前就开始监测。如粒细胞缺乏、血培养阳性患者中，四成菌血症出现在症状之前^[11]。

5. 极似诊断和抢先治疗相对应。

6. 区分 极似诊断的理念较新，它与拟诊断、确定诊断的区别如下。

（1）拟诊断 有临床表现（症状、体征、非特异性辅助检查证据），没有特异性微生物学感染的证据。

（2）极似诊断 有特异性微生物学证据，无临床表现，或有临床表现但无法判断是否由非感染性疾病、其他微生物感染所致。

（3）确定诊断 临床表现+确定的微生物学证据。

7. 争议

① 极似诊断层面的微生物学证据是什么；② 对应的抢先治疗比谁领先。

[1] Cox-Singh J, Davis TM, Lee KS, et al. *Plasmodium knowlesi* malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. Clin Infect Dis, 2008, 46 (2): 165-171.

[2] White NJ. *Plasmodium knowlesi*: the fifth human malaria parasite. Clin Infect Dis, 2008, 46 (2): 172-173.

[3] Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association; endorsed by the Infectious Diseases Society of America. Circulation, 2005, 111 (23): e394-e434.

[4] De Jager CP, Van Wijk PT, Mathoera RB, et al. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. Crit Care, 2010, 14 (5): R192.

[5] Abidi K, Khoudri I, Belayachi J, et al. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. Crit Care, 2008, 12: R59.

[6] Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect, 2012, 18 (Suppl 7): 19-37.

[7] Arancibia F, Ewig S, Martinez JA, Ruiz M, Bauer T, Marcos MA, Mensa J, Torres A. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. Am J Respir Crit Care Med, 2000 Jul; 162 (1): 154-160.

[8] Dominguez J, Gali N, Blanco S, Pedrosa P, Prat C, Matas L, Ausina V. Detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. Chest, 2001 Jan; 119 (1): 243-249.

[9] Miyashita N, Kawai Y, Yamaguchi T, Ouchi K, Oka M; Atypical Pathogen Study Group. Clinical potential of diagnostic methods for the rapid diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adults. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011 Mar; 30 (3): 439-446.

[10] Nunes AA, Camargos PA, Costa PR, Campos MT. Antigen detection for the diagnosis of pneumonia. Pediatr Pulmonol, 2004 Aug; 38 (2): 135-139.

[11] Penack O, Rempf P, Eisenblätter M, et al. Bloodstream infections in neutropenic patients: early detection of pathogens and direct antimicrobial therapy due to surveillance blood cultures. Ann Oncol, 2007, 18 (11): 1870-1874.

确定诊断 (proven diagnosis)

又南水行七百里，曰孟子之山，其木多梓桐，多桃李，其草多菌蒲，其兽多麋鹿。

——《山海经·东山经》

1. 确诊=相应的临床表现+确定的微生物学证据。对有相应临床表现的患者，确诊=微生物学诊断。所以确诊即确定所获得的微生物学证据在临床诊断决策中的决定性价值和排他性地位。一般而言，确诊是拟诊断或极似诊断的升级诊断。

2. 笔者以为，到底是不是感染？病原到底是什么？这是感染性疾病诊治的核心，也是最难点。二者某种程度上是一个问题。

3. 确立病原的前提

(1) 尽一切可能确定疾病状态、感染的临床表现，如肺炎，临床诊断要成立；系统性/重度细菌性感染，降钙素原 (PCT) 会阳性。

(2) 尽一切可能留取标本获得病原信息，如肺炎要做肺泡灌洗；骨髓炎要留骨标本 (骨组织、骨髓等)。

(3) 微生物学检查有阳性的结果。

4. 确定病原的角度和方法

(1) 看到的病原并鉴定到种 通过形态学检查 (肉眼观察、涂片镜检) 看到病原，如果能确定种属并确立感染，则确诊。注意通过革兰染色等非特异性检查，所见微生物绝大多数情况是不能确定到种 (species) 的。结合免疫荧光技术和单克隆抗体技术的形态学检查是目前业界的重点，笔者以为，这几乎是光镜肉眼判断的极限。形态学检查如下。

① 神经系统标本形态学检查见到内基小体 (negri body)，可以确诊狂犬病毒感染。

② 结合免疫学方法，如霍乱弧菌动力试验、制动试验双阳性。

③ 男性生殖道标本革兰染色见到嗜中性粒细胞吞噬革兰阴性双球菌，可以确诊淋病奈瑟菌感染。

④ 脑脊液标本墨汁染色可见隐球菌，可以确诊新型隐球菌感染。*Cryptococcus gattii* 感染是地方病 (也是免疫受损患者的感染)，非流行区罕见。

(2) 分离病原并鉴定到种 对很多感染性疾病而言，分离出致病病原，并进行了种属鉴定，是诊断的金标准。注意定植微生物的污染判断。

(3) 特异性抗原检测 没有定植时，抗原转阳或升高可确立感染。难在定植微生物的污染判断。

(4) 特异性抗体检测 IgM 表示现症感染；缺点是慢，需要等待 IgM 的产生。笔者以为，条件许可时最好是抗原抗体联合检查，如乙肝两对半检查。参见梅毒相关文献^[1]。

(5) 特异性毒素检测 如抗生素相关腹泻 (antibiotic-associated diarrhea, AAD) 时艰难梭菌毒素；食物中毒时蜡样芽孢杆菌毒素。这一般指感染后有中毒，感染伴随中毒。没有感染单有中毒一般属于中毒性疾病。参见产志贺毒素大肠埃希菌相关文献^[2,3]。

(6) 特异性核酸检测 包括扩增和杂交。可以进一步结合测序技术、电泳技术等。对不能培养、培养周期长、其他检测方法少的微生物有突出的优势。难在假阳性的判断、标准化。

(7) 特异性免疫细胞检测 目前临床只有结核感染 T 淋巴细胞 γ -干扰素释放试验^[4,5]。

[1] Loeffelholz MJ, Binnicker MJ. It is time to use treponema-specific antibody screening tests for diagnosis of syphilis. J Clin Microbiol, 2012, 50 (1): 2-6.

[2] Marcon MJ. Point: Should all stools be screened for Shiga toxin-producing Escherichia coli? J Clin Microbiol, 2011, 49 (7): 2390-2394.

[3] Kiska DL, Riddell SW. Counterpoint: Should all stools be screened for Shiga toxin-producing Escherichia coli? J Clin Microbiol, 2011, 49 (7): 2394-2397.

[4] Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, et al. IGRA Expert Committee; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection-United States, 2010. MMWR Recomm Rep, 2010, 59 (RR-5): 1-25.

[5] Alexander TS, Miller MB, Gilligan P. Should interferon gamma release assays become the standard method for screening patients for Mycobacterium tuberculosis infections in the United States? J Clin Microbiol, 2011, 49 (6): 2086-2092.