

感染与非感染之惑的思考与临床实践

河北医科大学第三医院 申川 马路园 赵彩彦*, 石家庄 050051

关键词 感染; 炎症; 非感染; 鉴别; 思路

中图分类号 R183

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20180303

感染性疾病是病原体(病毒、细菌、支原体、衣原体、真菌和寄生虫等)侵入人体后,在组织、体液或细胞中增殖,引起炎症或器官功能障碍的疾病总称。非感染性疾病是在遗传、个体因素基础上,某些环境因素诱发机体出现的以全身炎症反应为核心的自身免疫调节异常、自身免疫性疾病、肿瘤性疾病等一系列疾病。两类疾病都具有共同的炎症反应和各种器官功能障碍,由于感染性疾病与非感染性疾病治疗原则完全不同,两类疾病可以合并存在、互相转化,使得临床情况复杂多变,“感染”与“非感染”的鉴别诊断是临床医生常常要面对的挑战,不仅要求临床医生具有扎实的理论,正确的临床思维方法,还要有极强的责任心,才能使每一例疑难病例得以柳暗花明。本文中,笔者将结合自己多年的临床实践,浅谈在“感染”与“非感染”鉴别诊断中的经验与思考。

鉴别“感染”与“非感染”是临床难题

在临床中,“感染”与“非感染”难于鉴别时,多提示该病例属于疑难病的范畴。疑难主要体现在两者具有较多相似性和迷惑性:一是炎症。发热是炎症最常见的症状,但在一些低毒力、产毒素较少的病原体感染或慢性感染时,患者并不伴有明显的感染中毒症状,故单从热型对两者进行区分具有局限性。同样,红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等炎症指标的升高因无特异性,亦不能对病因诊断有较准确的提示;其次是多系统和器官损害的个体差异大。一些播散性感染可出现类似风湿免疫病活动或肿瘤转移的全身临床表现,同时一些自身免疫性疾病又可能因器官受累程度不同仅出现局灶性的症状。

发热待查的病因是临床中最能体现“感染”与“非感染”鉴别诊断艺术的疑难病。目前认为,发热待查的病因可以分为感染性疾病、肿瘤性疾病、非感

染性炎症性疾病及其它原因。不同时期、不同地区、不同年龄的患者、不同医疗资源造成发热待查的病因谱构成比例不尽相同。比如感染导致的发热待查在发展中国家约占 50%,而自身免疫性疾病却是发达国家引起发热待查的最主要的病因。另外,随着筛查和诊断技术的提高,实体肿瘤作为发热待查病因的比例逐渐减少,但血液系统肿瘤尤其是淋巴瘤引起的发热待查却在逐年升高。值得注意的是,即使经临床经验丰富的医师诊治,并进行了详尽的化验检查,仍有约 15% 的患者最终也无法明确病因^[1]。因此,“感染”与“非感染”的鉴别始终是困扰临床医生的难题。

“炎症”是感染与非感染性疾病的共同病理学特征

炎症是机体对各种有害刺激产生的自我防御反应,也是临床上众多疾病发生发展过程中所具有的共同的病理学特征,炎症反应归根结底属于机体的免疫应答。炎症的启动、强度、受调控机制及对疾病转归的影响受遗传易感性、环境、宿主免疫调节等多种因素制约。在宿主抵抗各种病原体感染中,炎症发挥的作用具有“多面性”:一方面,在急性感染中,它是机体清除病原体的强有力的武器,并迅速启动组织修复过程促进愈合,随后炎症消退或转为慢性炎症,但在流感、EB 病毒感染相关噬血细胞综合征等疾病过程中亦能引起致死性的“细胞因子风暴”;另一方面,在慢性感染中,持续的炎症不仅反映了病原体(尤其是病毒)相关特异性免疫功能的缺陷,同时也是造成器官纤维化、肉芽肿、癌变等疾病的重要始动因素。在结缔组织病、血管炎、关节炎等自身免疫性疾病中,慢性炎症引起的器官和组织损伤则占据了主要地位。另外,值得注意的是,在一定状态下,炎症也是感染性疾病与非感染性疾病相互转化的桥梁,比如临床中可以观察到,感染后出现某些自身抗体的阳性、EBV 感染后发生淋巴瘤、HCV 感染后引起冷球蛋白血症、链球菌感染后继发肾小球肾炎、结核分枝杆菌感染引起大动脉炎等现象。由此

* 通信作者:赵彩彦, E-mail: zhaocy2005@163.com

可以看出,“感染”与“非感染”既是相互独立的,又可在某些状态下相互转化,这就需要临床医生用辩证、动态的眼光来审视。

感染性疾病与非感染性疾病的鉴别诊断思维

临床工作中,我们经常接诊发热伴有皮疹、肝脾肿大、关节炎、肺部阴影等临床表现的患者,许多患者经过全面的检查仍病因不明,部分甚至接受了多种抗菌药物治疗且无效。准确地鉴别“感染”与“非感染”是成功诊治这些患者的关键,而错误的判断轻则延误诊断和治疗时机,重则导致病情进展甚至出现严重不良后果。这一过程需要临床医生通过反复地临床实践,总结经验教训,最终形成正确的临床思维。

详细询问病史 在疑难病例的诊断中,反复、详尽的病史采集十分关键,尤其是常被忽视的旅游史、用药史、冶游史、动物接触史等。这不仅有助于临床医生从病史中寻找可能的病因,分析疾病发生、发展的脉络,更有助于在复杂的病史中梳理各要素之间的联系。我们曾诊治 1 例发热伴椎体骨质破坏的患者,久居城市,既往有陈旧性肺结核病史。骨结核?肿瘤骨转移?反复追问病史得知患者特别喜欢吃羊肉串,随后查布氏杆菌凝集试验阳性,故临床诊断为布鲁菌病,抗感染治疗后好转。

全面细致的体格检查 若患者临床表现较为单一时,时刻提醒自己是否有遗漏;若患者为多系统损害时,要注意区分是自身免疫性疾病、血液系统肿瘤、播散性感染或局灶感染的全身表现等多种可能。在纷繁复杂的症候群中,某些临床表现具有特异性,是诊断疾病的重要线索,尤其是多个系统或器官出现类似症状。如感染性心内膜炎患者指/趾端出现有压痛性的 Osler 结节,白塞病患者出现“口-眼-生殖器”三联征,系统性红斑狼疮患者的冻疮样皮疹等等,这些特征性表现往往能帮助临床医生找寻疾病的蛛丝马迹。

血清炎症与感染指标的应用 多项研究发现,白细胞、ESR、CRP、用于鉴别感染性发热与非感染性发热的特异性差,故确诊病因的价值有限,并常常受年龄、性别、伴随疾病等多重因素的影响,需要与影像学 and 活组织检查联合应用提高诊断价值。降钙素原(procalcitonin, PCT)被认为是反映细菌感染较为特异的指标,不仅在细菌感染早期即升高,亦可反映感染的严重程度并可监测治疗效果^[2~4],尤其是联合应用 PCT 与 CRP 对鉴别感染与非感染的意义

较大^[5~7]。血清铁蛋白在鉴别感染性与非感染性疾病也有一定的价值,当患者存在发热伴高铁蛋白血症时需警惕成人 Still 病^[8]、噬血细胞综合征、淋巴瘤、巨噬细胞活化综合征等疾病,而且铁蛋白小于 500 $\mu\text{g/L}$ 对排除恶性血液系统疾病更有价值^[9, 10]。

18FDG PET/CT 的应用 在发热待查患者的病因中,许多患者经过常规的 X 线、超声、核磁共振等影像学检查仍无法确定病灶或明确线索。此时,可酌情考虑应用成本较高的 18FDG PET/CT 检查,以发现早期或隐匿的病灶,并评估其代谢功能^[11]。需要注意的是,虽然较高的标准化摄取值往往提示肿瘤可能性大^[12],但不能绝对化;而 18FDG PET/CT 阴性未必无意义,在后续随访中这些患者预后多良好。我们曾诊治 1 例间断发热伴骶尾部疼痛 1 月余的青年女性,发病前有臀部肌肉注射史,核磁共振未发现脓肿和骨质破坏,多次骨穿无异常,经 18FDG PET/CT 检查后发现骶骨异常摄取,取病灶处骨组织后证实为骨淋巴瘤。

活组织检查 有创性的活组织检查需有的放矢地进行,时机尽量选在常规化验和影像学检查仍不能提供确切线索时。对于病灶的选择应在活检前进行评估,遵循特异性高的原则,如行淋巴结活检尽量取颈后^[13]、锁骨上、腹腔等部位,相反腋窝、腹股沟等部位的意义较小。此外,由于病灶分布不均匀,或疾病进展程度等差异,必要时需多次、反复从不同部位进行活检。我们接诊过 1 例发热伴腹水、淋巴结肿大 6 月余的老年患者,曾在多家三甲医院诊断“肝硬化失代偿期”颈部淋巴结活检,病理提示“淋巴结炎”,后我院重复锁骨上淋巴结活检确诊为“Castleman”病,化疗后病情得到控制。另外,目前活检中的“液体活检”已应用某些恶性肿瘤的早期筛查。研究发现,利用外周血,胸水,腹水等样本做流式细胞免疫分型及基因检测,有助于鉴别“感染”与“非感染”性发热,同时是判断“良性”与“恶性”体液、预测疾病转归及治疗效果的重要手段^[13]。

微生态失衡 目前研究已经证实,微生态失衡与许多感染或非感染性疾病密切相关。如肠道微生态失衡可以影响全身多个器官的功能,特别是机体免疫、胃肠道、肝脏及代谢功能,感染性疾病抗感染治疗也可导致或加重微生态失衡。呼吸道及泌尿系的微生态失衡均与疾病密切相关。微生物的选择性培养易受操作方法的影响产生误差,宏基因组学技术比较完整地保留微生物的全部遗传信息,16S rRNA 测序结合生物信息分析技术结果更加接近菌

群的真实概况,可以辅助诊断感染、炎症性疾病及代谢性疾病等^[14]。目前研究发现,这些技术仍不能呈现整个肠道微生态的情况,深入研究机体各系统微生物群落、物种分布及分子、基因、遗传位点,有助于感染性疾病及非感染性疾病的精准诊治。

病原学诊断 虽然微生物标本培养的阳性率相对较低,但仍是感染诊治的“金标准”,也是临床医生应追求的目标。对阳性的病原学鉴定结果,尚需联合涂片等,正确判断是定植、感染,还是污染;而对体外药敏结果,更要结合药代/药动学参数来理解。另外,如分枝杆菌、布鲁氏菌等的培养时间较长,切不可因为阴性结果而轻易排除。近年来,Xpert MTB/RIF、FilmArray、质谱技术、二代测序等病原体分子检测技术的广泛应用显著提高了许多感染性疾病的诊断率。

“感染”与“非感染”的鉴别诊断是临床医生必需面对的一个永恒的课题。它是在扎实的临床基本功基础上、经过反复思考及不断地临床实践后形成的一种临床思维,并不能确诊某一个疾病,亦不能作为临床抗感染治疗的指征。由于疾病的复杂性、患者个体的差异性,加之医生的知识储备和经验不同,使得“感染”与“非感染”的鉴别诊断极具挑战,从而导致较高的误诊和漏诊率。因此,临床医生需不断学习,善于总结和思考,同时最为关键的是,要养成正确的临床思维习惯,才能提高疑难病例的诊治水平 and 能力。

参考文献

- 1 《中华传染病杂志》编辑委员会. 发热待查诊治专家共识[J]. 中华传染病杂志,2017,11(35):641-655.
- 2 Chan, Tseng, Tsay, et al. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study [J]. Critical care (London, England), 2004, 8(1):12-20.
- 3 Lee. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases [J]. Kor J int med, 2013, 28(3):285-291.
- 4 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识 [J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 9(21):944-951.
- 5 Li JJ, Zhang T. Diagnostic value of serum CRP and procalcitonin levels in children with bloodstream infection-associated sepsis and septic infection at other sites [J]. Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chin J contemp pediatri, 2013, 15(3):212-215.
- 6 Miglietta F, Faneschi ML, Lobreaglio G, et al. Procalcitonin, C-reactive protein and serum lactate dehydrogenase in the diagnosis of bacterial sepsis, SIRS and systemic candidiasis [J]. Le infezioni in medicina: rivista periodica di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive, 2015, 23(3):230-237.
- 7 Nijman RG, Moll HA, Smit FJ, et al. C-reactive protein, procalcitonin and the lab-score for detecting serious bacterial infections in febrile children at the emergency department: a prospective observational study [J]. Ped inf dis J, 2014, 33(11):e273-279.
- 8 Lian F, Wang Y, Yang X, et al. Clinical features and hyperferritinemia diagnostic cutoff points for AOSD based on ROC curve: a Chinese experience [J]. Rheumatol int, 2012, 32(1):189-192.
- 9 Otrrock ZK, Eby CS. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Amer J hemitol, 2015, 90(3):220-224.
- 10 Schram AM, Campigotto F, Mullally A, et al. Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population. [J]. Blood, 2015, 125(10):1548-1552.
- 11 Sioka C, Assimakopoulos A, Fotopoulos A. The diagnostic role of (18) F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with fever of unknown origin [J]. Eur J clin invest, 2015, 45(6):601-608.
- 12 Qiu L, Chen Y. The role of 18F-FDG PET or PET/CT in the detection of fever of unknown origin [J]. Eur J radiol, 2012, 81(11):3524-3529.
- 13 陈丽婷. 液体活检在肿瘤临床精准诊断和预后判断中的应用 [J]. 内科急危重症杂志, 2017, 2(23):99-101.
- 14 孙丽莹. 微生物非培养技术的进步及肠道微生态的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 9(25):573-676.

(2018-03-15 收稿)

(上接第179页)

- 15 Tai XY, Koeppe M, Duncan JS, et al. Hyperphosphorylated tau in patients with refractory epilepsy correlates with cognitive decline: a study of temporal lobe resection [J]. Brain, 2016, 139(Pt 9):2441-2455.
- 16 Luo C, Li Q, Lai Y, et al. Altered functional connectivity in default mode network in absence epilepsy: a resting-state fMRI study [J]. Hum Brain Mapp, 2011, 32(3):438-449.
- 17 Hazra A, Corbett BF, You JC, et al. Corticothalamic network dysfunction and behavioral deficits in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Aging, 2016, 44:96-107.
- 18 Ittner LM, Ke YD, Delerue F, et al. Dendritic function of tau mediates amyloid- β toxicity in Alzheimer's disease mouse models [J]. Cell, 2010, 142(3):387-397.
- 19 Maeda S, Djukic B, Taneja P, et al. Expression of A152T human tau causes age-dependent neuronal dysfunction and loss in transgenic mice [J]. EMBO Rep, 2016, 17(4):530-551.
- 20 Wu JW, Hussaini SA, Bastille IM, et al. Neuronal activity enhances tau propagation and tau pathology in vivo [J]. Nat Neurosci, 2016, 19(8):1085-1092.
- 21 Andrews-Zwilling Y, Bien-Ly N, Xu Q. Apolipoprotein E4 causes age- and tau-dependent impairment of GABAergic interneurons, leading to learning and memory deficits in mice [J]. J Neurosci, 2010, 30(41):13707-13717.
- 22 Stefanis H, Wesseling C, Kovacs GG. Loss of calbindin immunoreactivity in the dentate gyrus distinguishes Alzheimer's disease from other neurodegenerative dementias [J]. Neurosci Lett, 2014, 566:137-141.
- 23 Bartfai T, Sanchez AM, Andell JS, et al. Interleukin-1 system in CNS

- stress; seizures, fever and neurotrauma [J]. Ann NY Acad Sci, 2007, 1113:173-177.
- 24 Nitika G, Rupa J, Bikash M. Cracking novel shared targets between epilepsy and Alzheimer's disease: need of the hour [J]. Rev Neurosci, 2018, doi. org/10. 1515/revneuro- 2017-0064.
- 25 Vossel KA, Beagle AJ, Rabinovici GD, et al. Seizures and epileptiform activity in the early stages of Alzheimer disease [J]. JAMA Neurol, 2013, 70(9):1158-1166.
- 26 Rao SC, Dove G, Cascino GD, et al. Recurrent seizures in patients with dementia: frequency, seizure types and treatment outcome. Epilepsy Behav, 2009, 14(1):118-120.
- 27 Vossel KA, Ranasinghe KC, Beagle AJ, et al. Incidence and impact of subclinical epileptiform activity in Alzheimer's disease [J]. Ann Neurol, 2016, 80(6):858-870.
- 28 Belcastro V, Costa C, Galletti F, et al. Levetiracetam monotherapy in Alzheimer patients with late-onset seizures: a prospective observation study [J]. Eur J Neurol, 2007, 14(10):1176-1178.
- 29 Cumbo E, Ligor LD. Levetiracetam, lamotrigine and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease [J]. Epilepsy Behav, 2010, 17(4):461-466.
- 30 Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine and carbamazepine [J]. Neurology, 2005, 64(11):1868-1873.
- 31 Fleisher AS, Truran D, Mai JT, et al. Chronic divalproex sodium use and brain atrophy in Alzheimer disease [J]. Neurology, 2011, 77(13):1263-1271.

(2018-04-20 收稿)