

疟疾 (malaria)

南方医科大学第一临床医学院专科教研室

梁携儿

kuaiyi@smu.edu.cn





授课内容

概述

```
graph TD; A[概述] --- B[疟原虫生活史]; A --- C[发病机制与临床表现]; A --- D[诊断与鉴别诊断]; A --- E[治疗]; A --- F[流行病学与预防];
```

疟原虫
生活史

发病机制与
临床表现

诊断与
鉴别诊断

治疗

流行病学
与预防

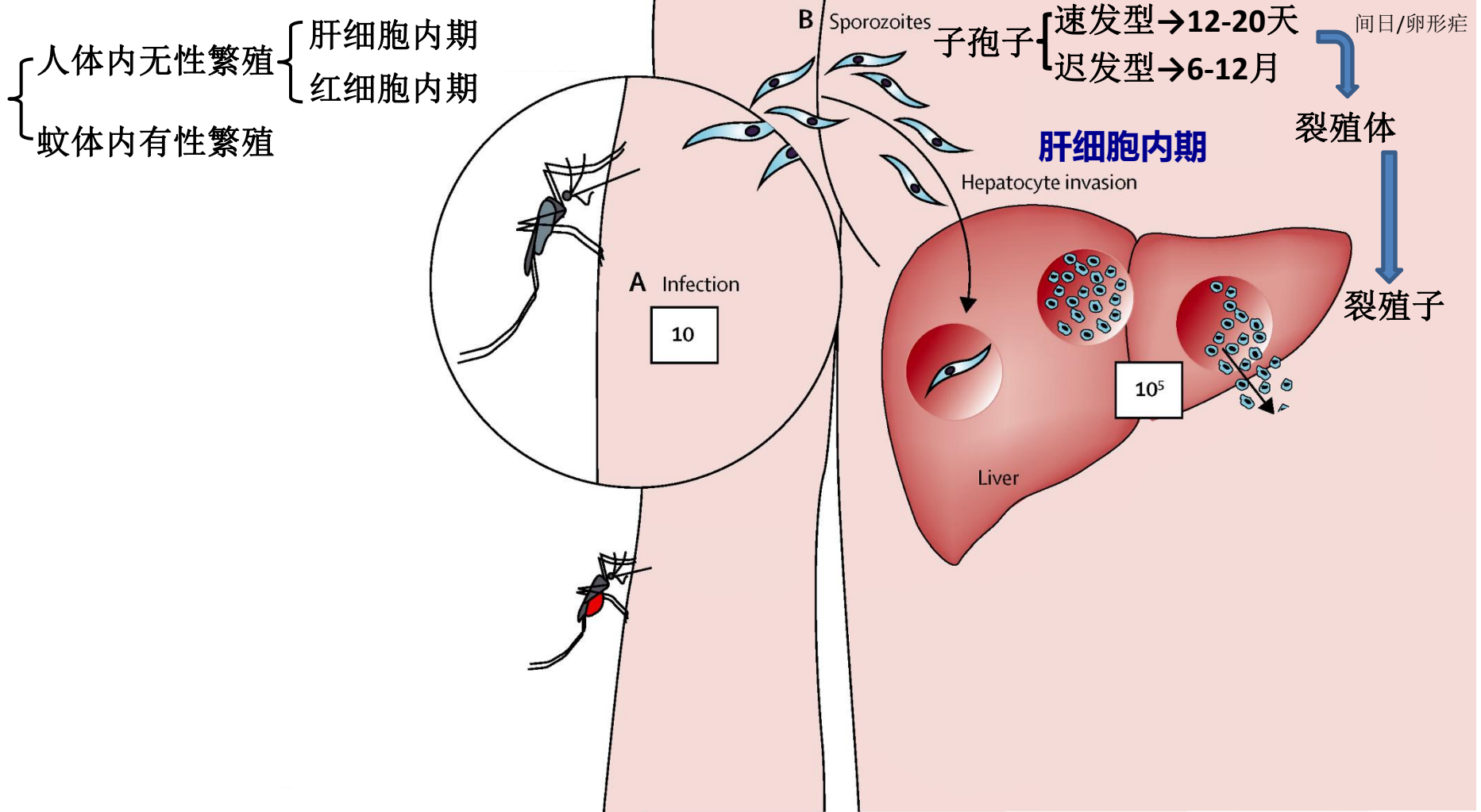
疟疾

- 由按蚊叮咬传播疟原虫引起的寄生虫病
- 广泛流行于热带、亚热带及温带地区
- 全世界每年约有3 - 5亿疟疾病人，100万人死于本病¹
(2010年：2.16亿病例，65.5万死亡²)
- 死亡病例大多数为恶性疟疾，多见于次 Sahara 沙漠非洲
- 临床表现以反复时间序惯性发作的寒战、高热、退热出汗为表现，呈周期性发作
- 慢性病例可有贫血、脾脏肿大
- 间日疟、卵形疟可复发，恶性疟可致脑型疟疾等凶险发作

1. Greenwood BM, et al. *J Clin Invest.* 2008, 118: 1266 - 1276

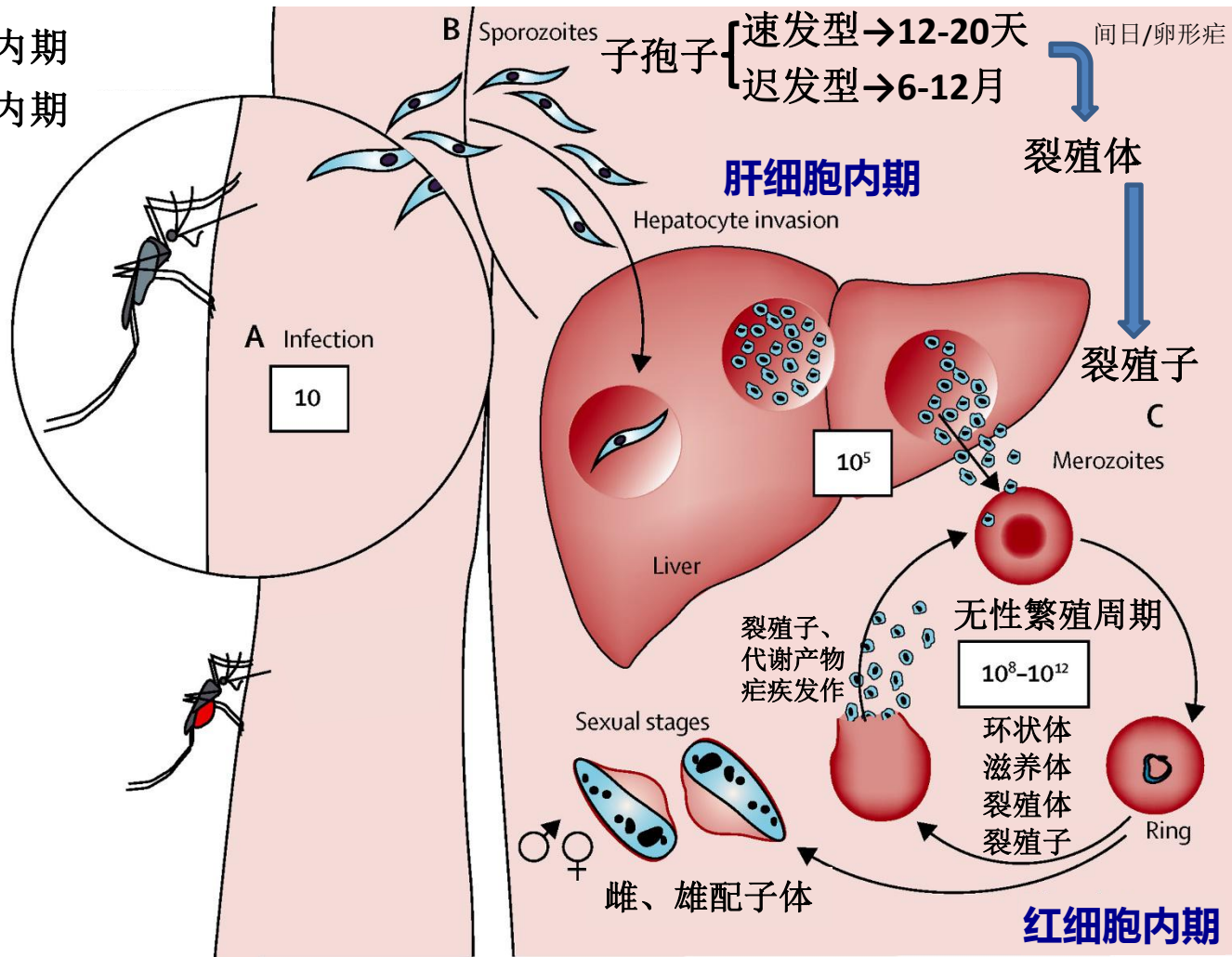
2. White NJ, et al. *Lancet.* 2014, 22 :723-35

疟原虫生活史

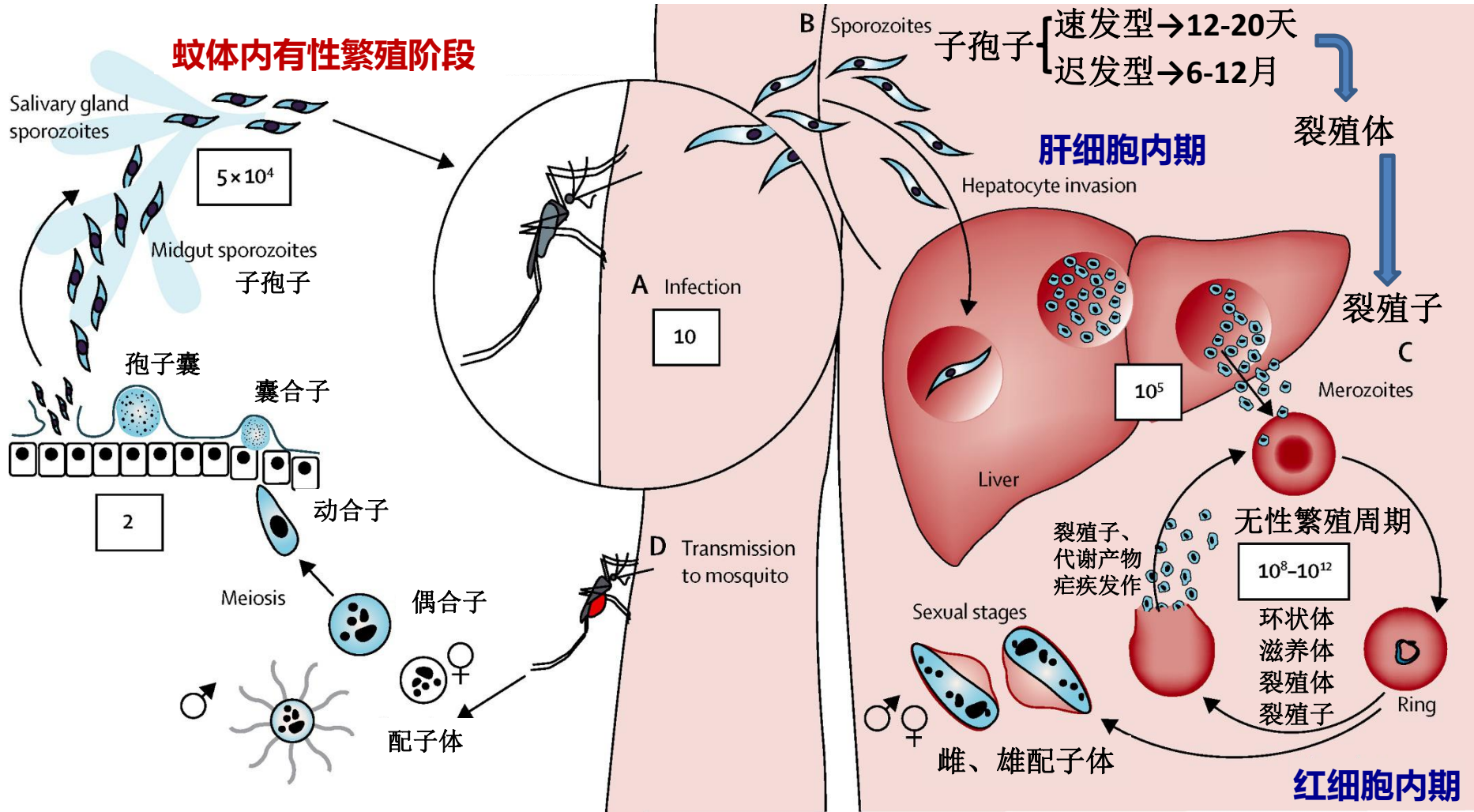


疟原虫生活史

{ 人体内无性繁殖 { 肝细胞内期
 { 红细胞内期
 { 蚊体内有性繁殖



疟原虫生活史



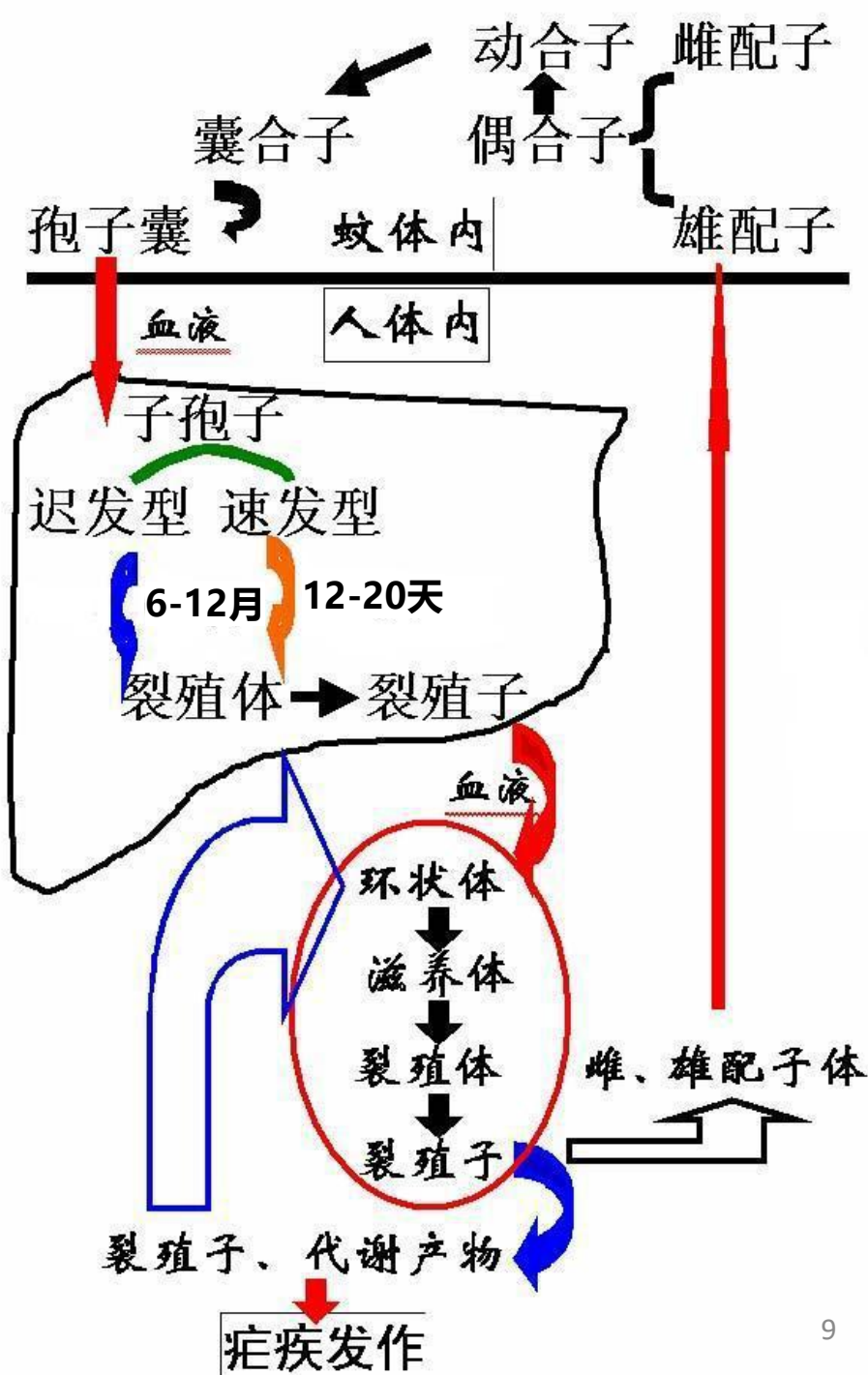
疟原虫生活史

间日疟原虫 (休眠子)

卵圆疟原虫 (休眠子)

三日疟原虫 (感染持续数十年)

恶性疟原虫 (死亡率高)



发病机理

- 红细胞破裂、裂殖子及代谢产物释放导致临床**症状发作**
- 发作周期取决于**红细胞内增殖周期**
- 疾病严重程度主要取决于感染的疟原虫种株特性

- 黑尿热:

血管内溶血  高血红蛋白血症  血红蛋白尿

- 凶险发作:

含虫红细胞粘附成团、附于血管内皮细胞，造成毛细血管官腔狭窄或阻塞，组织细胞缺氧，导致严重脏器损伤

疟原虫种类与贫血

- 贫血机制:

疟原虫破坏、巨噬细胞吞噬作用增强、骨髓抑制（或自身抗体）、抗原 - 抗体复合物结合补体免疫溶血

- 恶性疟:

侵犯各个发育时期的红细胞，感染细胞可占20%以上，繁殖周期36 - 48小时，贫血较严重

- 间日疟、卵圆疟:

侵犯网织红细胞，带虫细胞约0.5-1.0%，贫血轻

- 三日疟: 侵犯衰老红细胞，带虫细胞 $<0.2\%$ ，贫血不明显

疟原虫持续存在

- 巨大数量的子代，原虫数量可高达万亿 (10^{13})，有效对抗宿主强大吞噬功能
- 抗原的多样性削弱机体特异性免疫，各型疟疾之间无交叉免疫性
- 带虫免疫：

疟原虫感染未激发机体产生足够的细胞免疫，有效的体液免疫可以明显减少原虫血症，但彻底地清除原虫感染主要依靠细胞免疫

临床过程

潜伏期

寒战期

高热期

大汗期

间歇期

潜伏期

- 肝内发育时间+2~3个红内发育周期
- 间日疟、卵形疟：
13-15日, 间日疟可达12月
- 三日疟：24-30日
- 恶性疟：7-12日
- 输血传播或母婴传播者, 潜伏期较短：7-14天 (Why?)

临床特征

- **寒战期（红细胞破裂）：**

突起畏寒、寒战，面色苍白、唇指发绀、鸡皮样皮肤。体温处于上升中。持续约1-2小时

- **高热期（裂殖子及代谢产物刺激）：**

体温迅速上升，常达40°C以上。头痛、全身酸痛，口渴，烦躁，恶心，呕吐，呼吸和心率加快；无明显中毒症状。持续约2-6小时

临床特征

- **大汗期（病理刺激解除）：**

突发大汗，体温骤降至正常。除疲劳、口干外，顿感轻松舒服，安然入睡。持续30-60min

- **间歇期（红细胞内增殖期）：**

两次发作之间，无不适（间日疟、卵形疟约48hr；三日疟约72hr；恶性疟约36-48hr）

发作不规则

- 初发病人第1周左右, 部分病人可每日发作, 至第2周开始典型发作
- 两重或以上的感染初期, 扰乱了红细胞的裂体生殖的周期性
- 不同种的疟原虫混合感染: 如间日疟和恶性疟混合感染
- 疟疾后期免疫力增加
- 复发的临床表现多较轻
- 不充足的抗疟治疗

疟疾的凶险型

- **特别严重的、危险的临床表现**
- **主要见于恶性疟，偶可见于间日疟**
- **多见于缺乏免疫力的小儿和疟区的外来人口**

脑型疟疾

- **高热**

90-95%，体温在39-41℃。约25%病例发热前有寒战

- **谵妄、昏迷**

不同程度的意识障碍，多数有昏迷(约80%)。

昏迷发生于高热第1-5日，昏迷前有不同程度的意识障碍。一般可在24-48小时苏醒，一般如3日不醒，病死率甚高

脑型疟疾

- 抽搐

30-80%。可呈全身性、半身性、单肢性或仅见于面部肌肉。亦可发生阵发性或强直性痉挛。部分病例出现癫痫大发作

- 其他

头痛、呕吐、全身肌肉酸痛、脑水肿、心力衰竭和胃肠道出血

- 体征

以脑膜刺激征、失语、瘫痪、反射亢进多见

其他凶险型疟疾

- **超高热型**：体温42°C以上
- **冷厥型**：休克表现
- **胃肠型**：类似急性胃肠炎
- **水肿型**：急性肺水肿表现
呼吸困难、紫绀、血性泡沫痰
发生前有脑、肾并发症

复发与再燃

- 复发

初发经过治疗，临床症状及原虫血症均消失后又出现发作。90%以上的复发见于初发痊愈后3-6月

恶性疟、三日疟、输血后疟疾无复发 (Why?)

- 再燃

初发后免疫力不高，或未经过彻底治疗，临床症状受到控制，但血中疟原虫未完全消失，一旦免疫力降低，原虫再次增殖，引起临床发作。多见于病愈后1-4周

黑尿热

多见于成人，无免疫力、体内原虫多，G-6-PD缺乏者使用伯氨喹和奎宁

主要由急性溶血所致，引起溶血的原因尚无定论，可能与变态反应有关

溶血→溶血性贫血 { →黄疸
→血红蛋白尿→阻塞肾曲管及集合管→尿闭及尿毒症

- 起病急骤，先寒战、发热、伴有腰痛，酱油样尿(血红蛋白尿)
- 常呈极度衰竭状态，口干、脉细数，呕吐等也很明显
- 可有谵妄、昏迷等表现。严重者发生急性肾功能不全

并发症

- **急性肾小球肾炎**

见于恶性疟、间日疟等疟疾凶险发作；少尿、蛋白尿、管型尿，抗疟治疗有效（原因？）

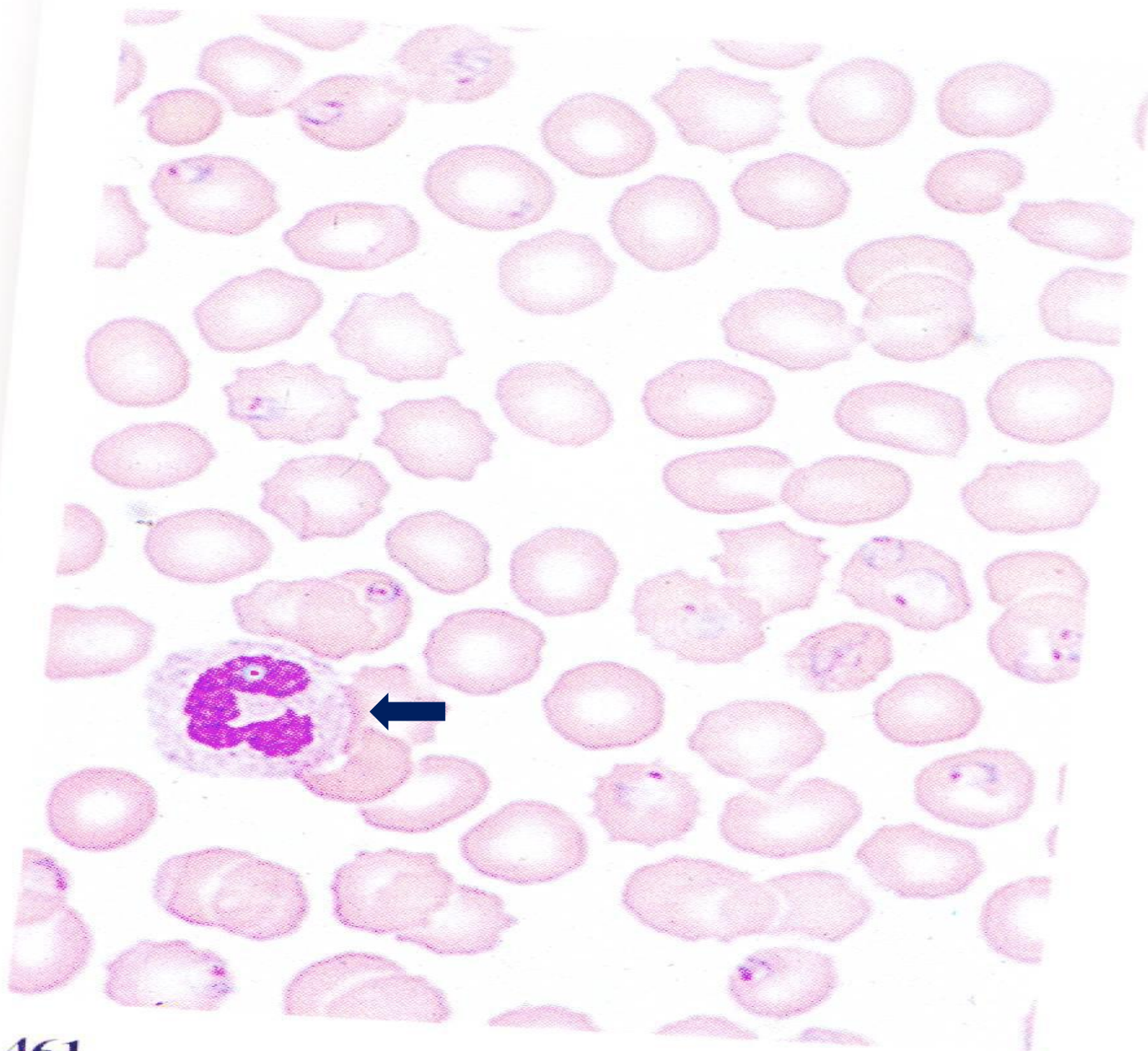
- **肾病综合症**

主要为三日疟反复发作后，也见于恶性疟，抗原抗体复合物沉积肾基底膜所致；进行性蛋白尿，贫血与水肿。早期治疗可有效，晚期无效（原因？）

诊断依据

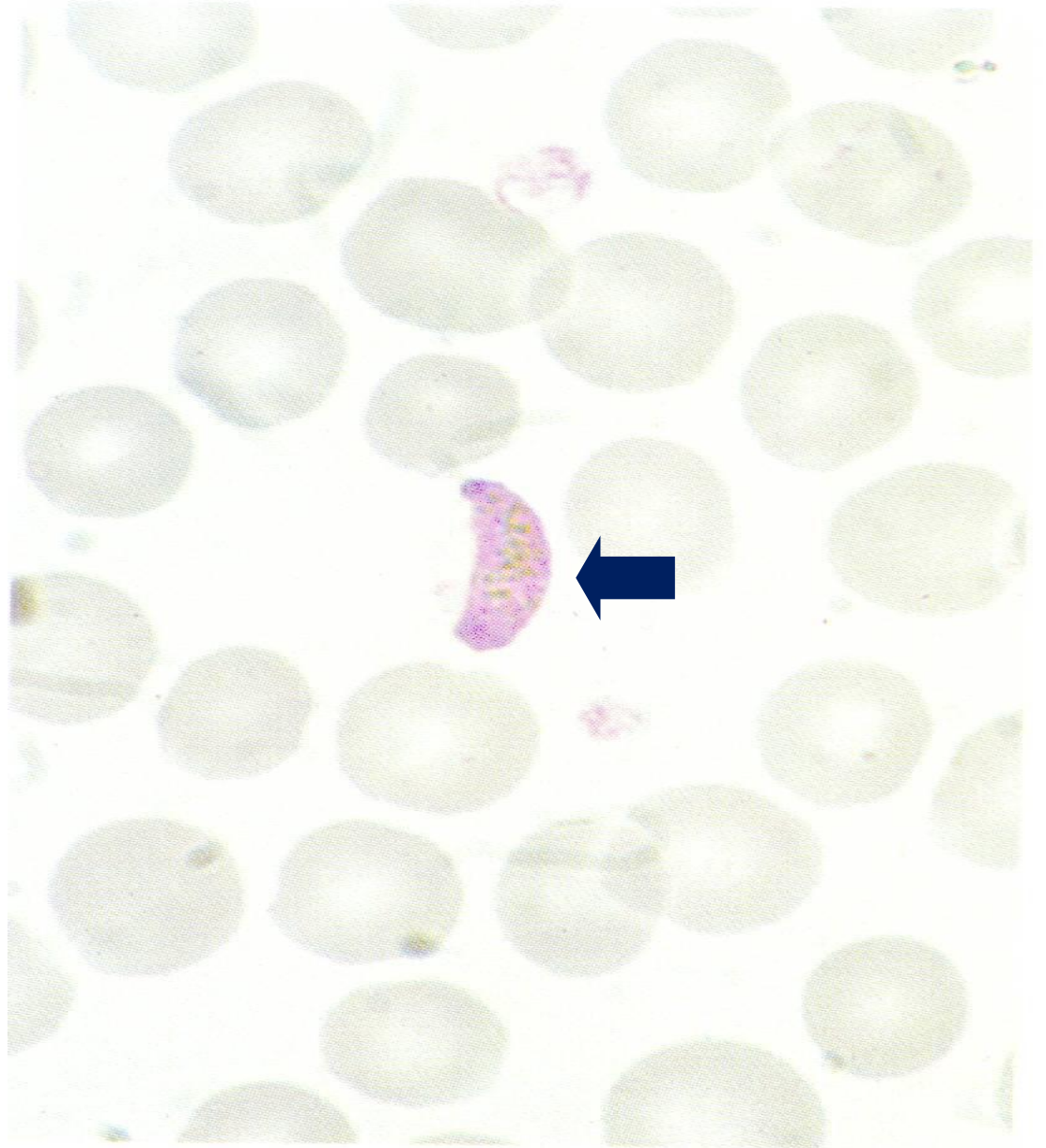
- **流行病学资料 + 典型临床表现 + 确诊依据**
- **查找疟原虫**
 - **厚血片**吉姆萨染色找疟原虫，**薄血片**甲醇固定后吉姆萨染色确定疟原虫种类
 - **发冷期及发作6小时内血内疟原虫最多**
 - **骨髓涂片检查阳性率更高**
 - **反复多次血涂片、骨髓涂片查找疟原虫，一次血片阴性不能排除诊断**

环状体或裂殖子



461

星月形配子体



实验室检查

- 血象

白细胞、粒细胞增加；多次发作后贫血，大单核比例上升

- PCR法：敏感度 - 10个疟原虫 / mL血液

- 吖啶橙荧光染色法、富含组胺酸蛋白2浸渍片：恶性疟诊断

Lancet Infect Dis. 2006;6(9):582-8

- 血清免疫学检查：抗原检测有助于早期诊断

预后

- 间日疟、三日疟、卵形疟预后较好
- 恶性疟死亡率较高
- 婴幼儿、诊治延误、多重耐药死亡率高
- 脑型疟疾死亡率9% - 31%

治疗

- 治疗原则
- 抗疟药物
- 控制复发传播
- 凶险发作
- 黑尿热治疗

治疗原则

- 尽早使用抗疟药控制发作，防止凶险型发作
- 彻底治疗，防止复发或慢性化（疫区病人?）
- 有溶血病史或G-6-PD缺乏者忌用伯氨喹啉
- 明确五个问题：
疟原虫种类、原虫血密度、疫区耐药类型、是否有凶险发作征象、能否耐受口服治疗

杀灭红内期疟疾药物

- 氯喹：非耐药株**首选**药物

- 青蒿素及其衍生物：

 - 适用于凶险发作抢救

 - 青蒿琥酯尤其适用于孕妇及脑型疟疾

 - 栓剂适合不能口服、静脉用药者

- 哌喹及羟基哌喹：氯喹耐药者

- 氨酚喹啉、磷酸咯萘啶

- 甲氟喹：耐氯喹恶性疟，可用于中、晚孕期

青蒿素研发历史



- ◆ 毒性低、抗疟作用强，已取代传统抗疟药物喹啉地位，WHO批准为世界范围内脑型疟疾及恶性疟疾治疗首选药物。
- ◆ 最早记载：公元340年间东晋医学家及炼丹化学家葛洪《肘后备急方》
- ◆ 美国越南战争、1967年国务院“5.23”办公室，数十个单位组成攻关协作组，500多名科研人员参与研究
- ◆ 1969年，卫生部中医研究院（屠呦呦任科研组长）整理《抗疟单验方集》，包含640多种草药，其中青蒿提取物对疟疾的抑制率很差。
- 传统中药青蒿包括两种：黄花蒿具有抗疟作用，青蒿没有抗疟作用
- 青蒿素在温度高于60度时完全分解

青蒿素研发历史

- ◆ 受《肘后备急方》“青蒿一握，水一升渍，绞取汁服，可治久疟”启发，屠呦呦用沸点较低的乙醚进行青蒿素提取。
- ◆ 1971年10月4日，第191次实验中，青蒿提取物对疟原虫抑制率达到100%，取名“191”
- ◆ 1972年8-10月赴海南昌江地区试用，首次取得30例青蒿抗疟成功
- ◆ 1973年，首次试用中性青蒿素单体，抗疟疗效优于氯喹
- ◆ 1973年，云南省药物研究所罗泽渊和山东省寄生虫病研究所先后用溶剂汽油或乙酸乙酯提取到有效单体，正式命名为“青蒿素”
- ◆ 青蒿素研制贡献：提炼青蒿素的屠呦呦；临床验证的李国桥；改造青蒿素分子结构并合成蒿甲醚的李英；率先研制复方蒿甲醚的周义清

其他抗疟药物

- ◆ **奎宁：孕妇应用可致流产，已少用**
- ◆ **卤泛群、奎宁麦克斯、苯芴醇**
- ◆ **柏鲁捷特：
多种抗疟成分合剂，恶性疟不易产生耐药**
- ◆ **阿替夫林（常山素）：新药，疗效不如甲氟喹**
- ◆ **阿托伐醌：**
- ◆ **磷酸萘酚喹：
用于耐氯喹恶性疟，不宜用于脑型疟疾**

耐药虫株抗疟治疗（联合用药）

- 抗疟治疗方案的选择取决于患者是在氯喹敏感地区还是氯喹耐药地区获得疟疾
- 更进一步的决定因素是当地抗疟药耐药情况和政府抗疟治疗指南，以及药物供应情况及药物耐受情况
- 在服用药物预防疟疾过程中发生疟疾感染的患者应选用不同的药物来治疗
 - 氯喹敏感型疟疾：氯喹治疗
 - 氯喹耐药型疟疾：基于青蒿素的联合疗法
 - 蒿甲醚-本芴醇
 - 青蒿琥酯-阿莫地喹
 - 青蒿琥酯-甲氟喹
 - 双氢青蒿素-哌喹
 - 青蒿琥酯-磺胺多辛-乙胺嘧啶 (SP)，用于已知SP敏感的地区

青蒿素类药物应与另一种半衰期长于青蒿素的药物联用，目的是预防青蒿素类药物耐药，同时延长清除寄生虫血症药物浓度的维持时间。青蒿素类药物单独使用可能会导致疟疾再燃(治疗失败)

防止复发

- ◆ 杀灭红细胞内**配子体**及肝内**迟发型孢子**，防止传播与复发
- ◆ 伯氨喹：应用前常规检查G-6-PD缺乏
- ◆ 他非诺喹（特芬喹）：美国研发

抗疟药	肝细胞内		红细胞内		蚊体内
	裂殖体	休眠子	裂殖体	配子体	配子体
氯喹	-	-	+++	-	-
甲氟喹	-	-	+++	-	-
青蒿素	-	-	++	-	-
磺胺/TMP	-	-	+	-	-
乙胺嘧啶	++	-	+	-	++
伯氨喹	+	+++	±	+++	-
	初级预防	防止复发	控制发作	根治治疗	防止传播

抗疟治疗方案

◆ 间日疟、卵形疟：

氯喹或青蒿琥酯
(控制发作, 3天)



磷酸伯氨喹
(8天, 防止复发、传播)

◆ 恶性疟、三日疟：

氯喹或青蒿琥酯
(控制发作, 7天)



磷酸伯氨喹
(2-4天, 防止传播)

脑型疟疾

- ◆ **抗疟治疗：静脉用药**

青蒿琥酯、氯喹、奎宁（仅耐氯喹者）、磷酸咯萘啶

- ◆ **肾上腺皮质激素：**

氢化考地松300mg/日或地塞米松20mg/日，连用3-5天

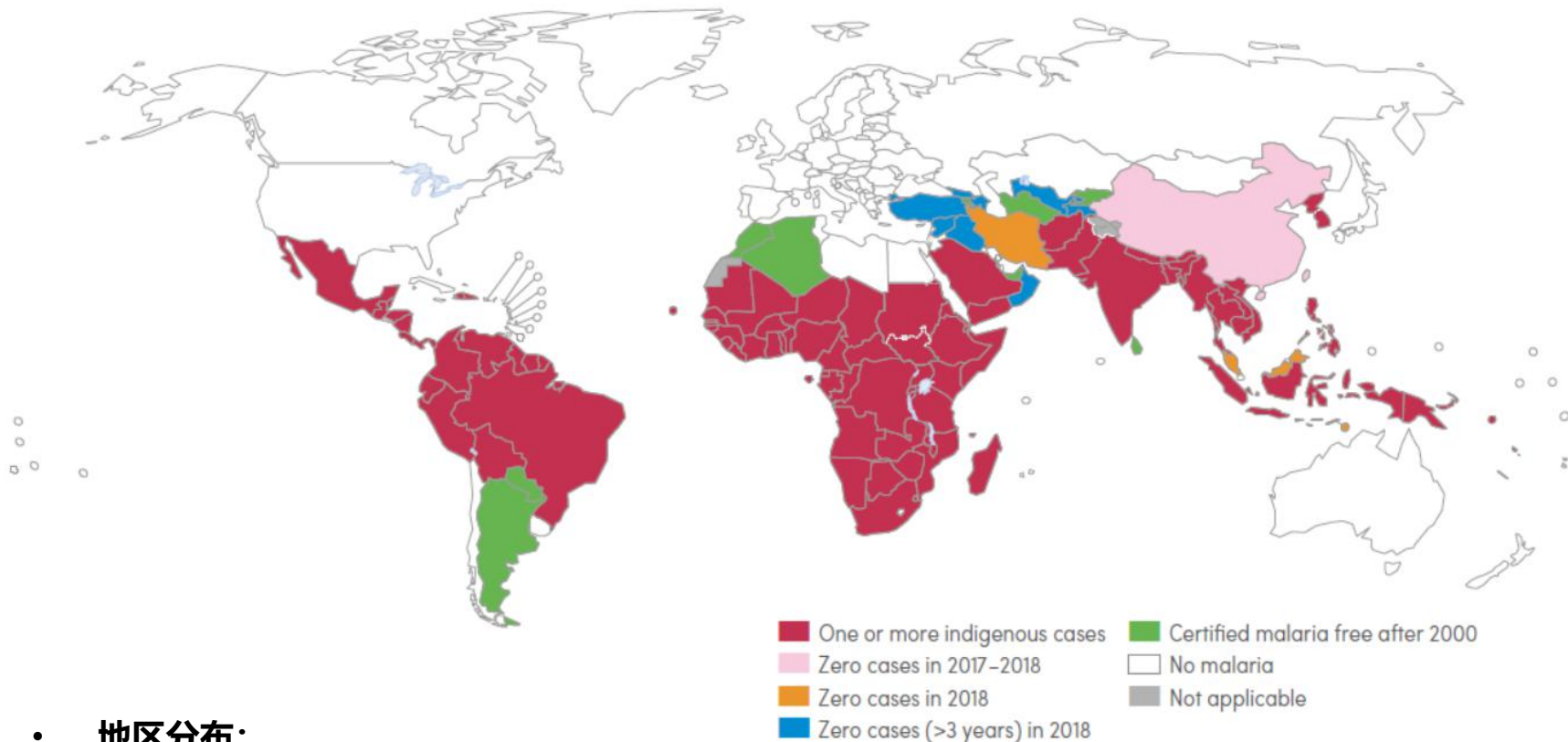
- ◆ **其他：**

脱水、镇静、降温、低分子右旋糖酐（慎用）改善微循环、己酮可可碱扩血管等

黑尿热 治疗

- ◆ **绝对卧床休息**
- ◆ **激素：地塞米松静滴控制溶血**
- ◆ **利尿剂及碳酸氢钠碱化尿液**
- ◆ **透析：肾衰病人**
- ◆ **抗疟治疗：胃肠外用药**

流行特征



- **地区分布:**

- 以热带、亚热带最多，其次为温带
- 流行区以间日疟最广，恶性疟主要流行于热带，云南、海南为间日疟、恶性疟混合流行
- 除寒冷的西南高原、西北及北部沙漠区外，均有流行，其中海南、福建、黄淮江河平原流行较重

- **季节分布**

全年发病，夏秋季为多；热带、亚热带不受季节影响

流行病学与预防—管理传染源

传染源:

传染性、发作次数、血中配子体数量有关

- 病人
- 无症状带虫者
 - 间日疟: 3-5年
 - 三日疟: 3-10年, 甚至数十年
 - 恶性疟: 多数3年以内

控制传染源:

- ◆ 早期发现
- ◆ 休止期根治

疟疾患者休止期根治方案

药物名称	剂型	总剂量	用法
磷酸氯喹 磷酸伯氨喹啉	含基质0.15g 含基质7.5mg	0.6g 120mg	第1日顿服4片 每日顿服3片, 连服8天
乙胺嘧啶 磷酸伯氨喹啉	含基质 6.25mg 含基质7.5mg	100mg 120mg	第1、2日每日顿服8片 每日顿服3片, 连服8天

流行病学与预防—切断传播途径

◆ 雌性按蚊

- 中华按蚊: 平原地区传播间日疟
- 微小按蚊: 南方山区
- 雷氏按蚊嗜人血亚种: 长江中下游与南方低山丘陵地区
- 大劣按蚊: 海南岛山林地区

◆ 输入带疟原虫的血或使用被疟原虫污染的注射器

◆ 母婴传播

切断传播途径

✓ 防蚊

✓ 灭蚊

✓ 阻断母婴传播

阻断母婴传播 - - WHO间歇性预防治疗

- ◆ **药物：磺胺多辛 - 乙胺嘧啶 (SP, 1500mg / 75mg)**
- ◆ **治疗次数：妊娠期间至少接受3剂治疗**
- ◆ **时机：**
 - **最好尽早在中期妊娠产前检查时给药，每剂给药至少间隔4周**
 - **如有可能，晚孕期妇女更应受保护性治疗，此期胎儿发育及疟疾损害最重要**
 - **早、中孕未接受预防性治疗，妊娠最后1月接受预防性治疗**
- ◆ **对象：所有孕妇（包括多次妊娠）**

流行病学与预防—保护易感人群

易感人群

➤ 普遍易感

疟区居民易感性相对降低

儿童和外来人口发病率较高

➤ 抗疟原虫免疫产生缓慢，维持时间短，
有种与株特异性，多次复发或重复感染后，
再感染症状减轻或无症状

✓ 疫苗：

研究中孢子蛋白及基因疫苗

✓ 药物预防(1/周)：

氯喹

甲氟喹

乙胺嘧啶

多西环素

伯氨喹啉(USA)：-1~+7

思考题

- **疟疾的诊断要点有哪些？**
- **如何选择抗疟药物控制疟疾发作、防止疟疾复发及中断疟疾传播？**
- **如何理解疟原虫生活史与发病、复发、传播的关系？**

Malaria

A protozoan disease caused in humans by four species of the PLASMODIUM genus: PLASMODIUM FALCIPARUM; PLASMODIUM VIVAX; PLASMODIUM OVALE; and PLASMODIUM MALARIAE; and transmitted by the bite of an infected female mosquito of the genus ANOPHELES. Malaria is endemic in parts of Asia, Africa, Central and South America, Oceania, and certain Caribbean islands. It is characterized by extreme exhaustion associated with paroxysms of shaking CHILLS, high FEVER, SWEATING, and ANEMIA. Malaria in ANIMALS is caused by other species of plasmodia.