

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20192087

鼠疫的临床诊治与预防

金文婷, 潘 珏*

复旦大学附属中山医院感染病科, 上海 200032

[摘要] 鼠疫是由鼠疫耶尔森菌感染引起的全身性人畜共患病, 人类主要通过被跳蚤叮咬而患病。常见的临床类型为腺鼠疫、败血症型鼠疫和肺鼠疫, 早期诊断和及时治疗可明显改善患者预后。治疗首选氨基糖苷类药物, 次选四环素类药物。预防措施主要包括防止跳蚤叮咬和直接接触感染动物或患者, 接触肺鼠疫患者时还需采取防止飞沫传播的控制措施。

[关键词] 鼠疫; 临床表现; 治疗; 预防

[中图分类号] R 254.8 **[文献标志码]** A

Clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention of plague

JIN Wen-ting, PAN Jue*

Department of Infectious Diseases, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] Plague is caused by *Yersinia pestis* and it is a systemic zoonotic infection. Humans acquire plague mainly *via* bites of rodent flea. The most common clinical types are bubonic septicemia, pneumonic plague. Early diagnosis and timely therapy can markedly improve patient outcomes. Aminoglycosides are preferred for treatment of plague and tetracyclines are acceptable alternative agents. Main precautions include preventing flea bites and close contact with infected animals or patients. Control measures of droplet transmission should also be taken when contacting pneumonic plague patients.

[Key Words] plague; clinical manifestations; treatment; prevention

鼠疫是由鼠疫耶尔森菌感染引起的全身性人畜共患病。科学家曾在 2 800~5 000 年前的亚洲和欧洲的人类牙齿中发现了鼠疫耶尔森菌的 DNA^[1]。人类历史上共有 3 次鼠疫大流行: 6 世纪的“查士丁尼瘟疫”、14 世纪的“黑死病”(死亡人数高达欧洲人口的 1/3, 有 1 700 万~2 800 万人)^[2]、以及 19 世纪末在中国的流行。WHO 数据显示, 21 世纪仍存在鼠疫的流行和暴发的风险, 2019 年 11 月北京某医院确诊 2 例肺鼠疫, 再次让医务人员对该疾病提高警惕。

1 流行病学

1.1 概 况 鼠疫疫区包括北美(主要是美国西南部和太平洋沿岸地区)、欧洲, 以及非洲、亚洲和南美洲。2000 年至 2009 年, 全球 16 个国家向 WHO 共报告鼠疫 21 725 例, 其中 1 612 例死亡(致死率 7.4%)^[3]。2010~2015 年共报告 3 248 例, 其中 584 例死亡^[4]。因世界上许多鼠疫流行或局部暴发地区, 其诊断设备和监测系统不完善, 发病率数

据可能被低估。截至 2017 年, 鼠疫发病率最高的国家是刚果民主共和国、马达加斯加和秘鲁。从 2017 年秋季开始, 马达加斯加暴发了一场大规模的影响城市中心的肺鼠疫^[5-6]。在我国, 鼠疫被列为甲类法定传染病。WHO 数据显示, 我国鼠疫主要集中在西北地区; 我国 CDC 数据显示, 20 世纪 80 年代平均每年报告病例约 20 例, 20 世纪 90 年代, 我国南方鼠疫发病率曾出现过短暂上升, 自 2010 年以来每年仅有零星病例报告, 主要集中在我国西北地区部分省份^[7-8]。

1.2 传播途径 人类通过被跳蚤叮咬、直接处理感染的动物(如野猫、野鼠等)组织、吸入感染动物的呼吸道分泌物、吸入感染患者的飞沫、在检查和实验室处理或测试期间暴露而感染鼠疫^[9-10], 潜伏期一般为 2~8 d。跳蚤叮咬是鼠疫最常见的传播途径, 其次是接触被感染的动物。被感染的家猫和狗可能通过被感染的跳蚤向人类传播鼠疫。感染鼠疫的宠物可表现为发热、嗜睡、厌食, 并有颈部、下颌或腹股沟淋巴结肿大。2014 年, 科罗拉多州 4 例

[收稿日期] 2019-11-17

[接受日期] 2019-11-26

[作者简介] 金文婷, 硕士, 主治医师。E-mail: jin.wenting@zs-hospital.sh.cn

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 64041990-3374, E-mail: pan.jue@zs-hospital.sh.cn

原发性肺鼠疫病例在与 1 只生病的宠物狗密切接触后发病,表明其传播途径是与狗直接接触传播^[11-12]。

1.3 病原体 鼠疫耶尔森菌是一种革兰阴性球杆菌,长 1~3 μm ,直径 0.5~0.8 μm ,表现为多极性和多色染色。它能在大多数培养基上有氧生长,包括血平板和麦康凯平板。分类学证据表明,鼠疫耶尔森菌在近期从假结核耶尔森菌进化而来,故商业自动化实验室识别系统可能错误地将鼠疫耶尔森菌识别为假结核耶尔森菌、甚至其他细菌种类(如不动杆菌或假单胞菌)^[13]。

1.4 临床表现 鼠疫的临床表现取决于接触病原体的方式,不同的接触方式,临床表现形式不同,但最常见的为腺鼠疫、败血症型鼠疫、肺鼠疫,其中腺鼠疫占 80%~95%,败血性鼠疫占 10%~20%^[11, 14],肺鼠疫较少见^[15]。未经治疗的鼠疫患者的死亡率为 60%~100%,而治疗后的死亡率低于 15%。

2 鼠疫分类

2.1 腺鼠疫 腺鼠疫通常是由被感染的跳蚤咬伤造成的,咬伤部位通常不明显而被忽略。但有些患者可能有焦痂、脓疱、甚至类似坏死性脓疮的坏死性病变出现^[16]。临床可表现为突然发热、头痛、寒战、虚弱,随后出现淋巴结肿痛。腹股沟淋巴结是最常累及的部位,其次是腋窝、颈部、肱骨上髁。鼠疫耶尔森菌在进入人体部位最近的淋巴结繁殖。如无适当的抗菌药物治疗,会立即扩散到身体的其他部位。

2.2 败血症型鼠疫 败血症型鼠疫主要通过被感染的跳蚤咬伤或接触被感染的动物造成。临床可表现为发热、寒战、极度虚弱、腹痛、休克,还可能出现皮下出血或内脏出血。皮肤和其他组织可能会变黑并坏死,特别是手指、脚趾和鼻子。败血症型鼠疫可作为鼠疫的首发症状,也可由未经治疗的腺鼠疫发展而来。临床上如果无特征性的腹股沟淋巴结炎,败血性鼠疫难以及时诊断。有些患者也可有胃肠道症状,包括恶心、呕吐、腹泻和腹痛。疾病发展的后期出现低血压、弥散性血管内凝血和多器官衰竭等症状。

2.3 肺鼠疫 肺鼠疫可由吸入传染性飞沫发展而来,也可由未经治疗的腺鼠疫或败血症型鼠疫在细菌扩散到肺部后发展而来^[17-18]。临床可表现为发热、头痛、虚弱和快速进展的肺炎,伴有呼吸困难、

胸痛、咳嗽,可伴血性或黏液性痰。若病情加重可表现为呼吸衰竭和休克,肺鼠疫是这种疾病最严重的形式,也是唯一可以在人与人之间传播的鼠疫形式(通过飞沫传播)^[19]。

2.4 其他类型 其他还包括脑膜鼠疫,不常见,表现为头痛和发热,常发生在腺鼠疫或败血症型鼠疫起病 1 周以后,可能与抗感染治疗不理想有关。鼠疫咽炎可发生于食用因鼠疫死亡的动物后或与肺鼠疫患者或动物接触后。

3 诊断及鉴别诊断

诊断鼠疫有 3 点重要的线索^[20]:(1)接触过死亡的啮齿类动物或前往疫区的发热患者;(2)发热伴无法解释的局部淋巴结肿痛;(3)有肺炎临床表现伴咯血,痰涂片见革兰阴性杆菌。通常败血症型鼠疫和肺鼠疫临床症状无特异性,肺鼠疫影像学可表现为支气管肺炎、实变、空洞或胸腔积液。临床诊断时一旦怀疑有鼠疫的可能,应尽快予以抗感染治疗。

鼠疫耶尔森菌在普通实验室培养基上生长良好,形成的菌落比其他肠杆菌科小。27%~96%的患者血培养可阳性,也可通过淋巴结抽吸物、痰、脑脊液涂片见革兰阴性小杆菌及培养阳性来诊断。PCR 可用于诊断标本,也可以通过玻片显微镜直接对 F1 抗原进行免疫荧光检测。近期,一项能够在 15 min 内检测出痰或血清中鼠疫 F1 抗原的快速诊断试验已开发出来,并在马达加斯加的现场试验中得到证实。该试验对鼠疫和其他耶尔森菌的敏感性和特异性均为 100%,阳性和阴性预测值分别为 91%和 87%^[21]。

腺鼠疫鉴别诊断包括其他病原体引起的急性局灶性淋巴结病,如链球菌或葡萄球菌感染、兔热病、猫抓病、斑疹伤寒、传染性单核细胞增多症或淋巴丝虫病。这些病原体引起的感染通常进展相对缓慢,淋巴结肿痛不明显,且可伴蜂窝织炎或上行性淋巴管炎。败血症型鼠疫需与其他病原体引起的脓毒血症、脓毒症休克相鉴别,若无典型的腹股沟淋巴结肿大,则可能诊断存在困难。即使血培养阳性,微生物实验室可能对该病原体的形态认识不足,以及目前的商业化病原鉴别系统易将鼠疫耶尔森菌鉴定为其他病原体而存在漏诊、误诊。肺鼠疫需与其他引起重症肺炎的病因相鉴别,但因影像学缺乏特异性而诊断困难。

4 治疗和预防

4.1 治 疗 肺鼠疫未经治疗可迅速致死,因此早期诊断和治疗对提高生存率、减少并发症至关重要。如早期确诊,及时抗菌药物治疗和支持治疗可有效治疗鼠疫,同时可以防止传播。如延误治疗,肺鼠疫在发病后 18~24 h 内可能致命,死亡率 100%;腺鼠疫死亡率为 50%~90%。鼠疫的抗菌药物选择见表 1。

表 1 鼠疫的抗菌药物选择及疗程^[22-23]

药 物	剂量及给药间隔	疗程
氨基糖苷类(首选)		
链霉素	30 mg/kg 每天,分 2 次, q12 h, 静滴	10 d
庆大霉素	5 mg/kg 每天, qd, 静滴	10 d
四环素类(次选)		
多西环素	200 mg bid×1 d 后 100 mg bid, 静滴/口服	7 d
其他		
环丙沙星	500 mg bid 口服	7 d
左氧氟沙星	500 mg qd 静滴/口服	7~10 d
甲氧苄啶-磺胺甲噁唑(复方新诺明)	160 mg bid 口服	7~10 d

4.2 预 防 预防措施包括告知环境中何时存在人畜共患鼠疫,并建议采取预防措施防止跳蚤叮咬,勿随意处理动物尸体。避免直接接触感染者的体液和组织。在处理潜在感染患者和采集标本时,应采取标准预防措施。对于怀疑有肺鼠疫的患者应进行隔离治疗,采取防止飞沫传播的措施,直至排除肺炎或至有效抗菌治疗后 48 h。抗菌药物出现前,鼠疫主要的感染风险是处于疾病末期、咳痰中有大量血液和(或)脓液的患者。此时外科口罩即可起到保护作用,不需要使用特别防护颗粒物的口罩(如 N95 或更高级的口罩)。

预防性抗菌药物应用:除了高危人群(如经常暴露于污染风险的实验室人员和卫生保健工作者),WHO 不建议接种鼠疫疫苗。暴露后预防性使用抗菌药物适用于无保护状况下近距离接触(1~2 m 内)与未接受治疗或治疗短于 48 h 的已知或疑似肺鼠疫患者的人群。预防性治疗方案见表 2。

2017 年马达加斯加的鼠疫疫情中^[24], 2 414 例临床怀疑鼠疫,其中肺鼠疫占绝大部分(1 878 例),

仅 2% 实验室确诊病原学,更多的是临床诊断病例。因很多医生缺乏肺鼠疫的临床经验,仅凭非特异性呼吸道症状诊断,也不能排除过度报道的可能,故开发和验证新的诊断方法,提高确诊率才能提高对鼠疫的认识,尽早治疗。在分子诊断技术的帮助下,研究发现人畜共患病的暴发流行可能来自于环境中的多个毒株同时传播而不是单个克隆株的广泛传播^[25]。这对肺鼠疫来说至关重要,关系到防控措施的有效性。肺鼠疫传染性不高,可通过公众教育和保持社交距离而中断人与人之间的传播^[26]。

表 2 鼠疫的预防性抗菌药物选择

药物	剂量及给药间隔	疗程
多西环素	100 mg bid 口服	7 d
左氧氟沙星	500 mg qd 静滴/口服	7~10 d
甲氧苄啶-磺胺甲噁唑(复方新诺明)	160 mg bid 口服	5~7 d

综上所述,鼠疫是由鼠疫耶尔森菌感染引起的全身性人畜共患病,人类主要通过被跳蚤叮咬而患病。常见的临床类型为腺鼠疫、败血症型鼠疫和肺鼠疫,早期诊断和及时治疗可明显改善患者预后。治疗首选氨基糖苷类药物,次选四环素类药物。预防措施主要包括防止跳蚤叮咬和直接接触感染动物或患者,接触肺鼠疫患者时还需采取防止飞沫传播的控制措施。

参考文献

- [1] RASMUSSEN S, ALLENTOF T M E, NIELSEN K, et al. Early divergent strains of *Yersinia pestis* in Eurasia 5,000 years ago[J]. *Cell*, 2015, 163(3): 571-582.
- [2] DRANCOURT M, RAOULT D. *Past plague* [M]. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2008:145.
- [3] BUTLER T. Plague gives surprises in the first decade of the 21st century in the United States and worldwide[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2013, 89(4): 788-793.
- [4] WHO. Plague around the world, 2010-2015 [J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2016, 91(8): 89-93.
- [5] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Fact sheet-Plague. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs267/en/>
- [6] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Disease outbreak news: Plague-Madagascar, 2 October 2017 <http://www.who.int/csr/don/02-october-2017-plague-madagascar/en/>
- [7] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global distribution of natural plague foci as of March 2016. <https://www.who.int/csr/disease/plague/Plague-map-2016.pdf?ua=1>
- [8] 中国疾病预防控制中心. 鼠疫监测数据. http://www.phsciencedata.cn/Share/ky_sjml.jsp?id=2a5029fc-36f2-42aa-9d4c-b112b3954f73

- [9] KWIT N, NELSON C, KUGELER K, et al. Human plague—United States, 2015[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2015, 64(33): 918-919.
- [10] CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Fatal laboratory-acquired infection with an attenuated *Yersinia pestis* Strain—Chicago, Illinois, 2009[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2011, 60(7): 201-205.
- [11] FOSTER C L, MOULD K, REYNOLDS P, et al. Clinical problem-solving. Sick as a dog[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(19): 1845-1850.
- [12] RUNFOLA J K, HOUSE J, MILLER L, et al. Outbreak of human pneumonic plague with dog-to-human and possible human-to-human transmission—Colorado, June-July 2014[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2015, 64(16): 429-434.
- [13] CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Notes from the field: malaria imported from West Africa by flight crews — Florida and Pennsylvania, 2010 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2010, 59(43): 1412.
- [14] PRENTICE M B, RAHALISON L. Plague [J]. *Lancet*, 2007, 369(9568): 1196-1207.
- [15] RATSITORAHINA M, CHANTEAU S, RAHALISON L, et al. Epidemiological and diagnostic aspects of the outbreak of pneumonic plague in Madagascar[J]. *Lancet*, 2000, 355(9198): 111-113.
- [16] WELTY T K, GRABMAN J, KOMPARE E, et al. Nineteen cases of plague in Arizona. A spectrum including ecthyma gangrenosum due to plague and plague in pregnancy [J]. *West J Med*, 1985, 142(5): 641-646.
- [17] WANG H, CUI Y, WANG Z, et al. A dog-associated primary pneumonic plague in Qinghai Province, China[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(2): 185-190.
- [18] BUTLER T. *Yersinia* infections: centennial of the discovery of the plague bacillus[J]. *Clin Infect Dis*, 1994, 19(4): 655-661.
- [19] BEGIER E M, ASIKI G, ANYWAINE Z, et al. Pneumonic plague cluster, Uganda, 2004[J]. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12(3): 460-467.
- [20] RATSITORAHINA M, CHANTEAU S, RAHALISON L, et al. Epidemiological and diagnostic aspects of the outbreak of pneumonic plague in Madagascar[J]. *Lancet*, 2000, 355(9198): 111-113.
- [21] CHANTEAU S, RAHALISON L, RALAFIARISOA L, et al. Development and testing of a rapid diagnostic test for bubonic and pneumonic plague [J]. *Lancet*, 2003, 361(9353): 211-216.
- [22] DENNIS L KASPER. 哈里森感染病学[M]. 中文第 1 版. 上海:上海科学技术出版,2019.
- [23] DAVID N GILBERT. 桑德福抗微生物治疗指南[M]. 中文第 46 版. 北京:中国协和医科大学出版社,2016.
- [24] RANDREMANANA R, ANDRIANAIVOARIMANANA V, NIKOLAY B, et al. Epidemiological characteristics of an urban plague epidemic in Madagascar, August-November, 2017: an outbreak report[J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(5): 537-545.
- [25] SIDDLE K J, EROMON P, BARNES K G, et al. Genomic analysis of Lassa virus during an increase in cases in Nigeria in 2018[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(18): 1745-1753.
- [26] KOOL J L. Risk of person-to-person transmission of pneumonic plague [J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 40(8): 1166-1172.

[本文编辑] 翟铨铨, 贾泽军