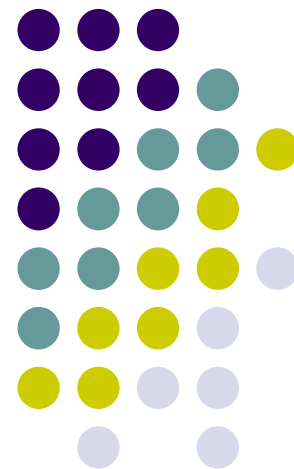


疟疾

(malaria)

复旦大学附属华山医院感染科

金嘉琳



疟疾 malaria



- ❖ 由疟原虫所致、主要经按蚊叮咬而传播
- ❖ 在肝细胞内寄生、繁殖，成熟后侵入红细胞，使红细胞成批破裂而致病
- ❖ 临床特征为间歇性寒战、高热、大汗常伴有肝、脾肿大及贫血
- ❖ 间日疟和卵形疟常有复发
- ❖ 恶性疟发热不规则，常侵犯内脏，可出现脑型疟等凶险发作。

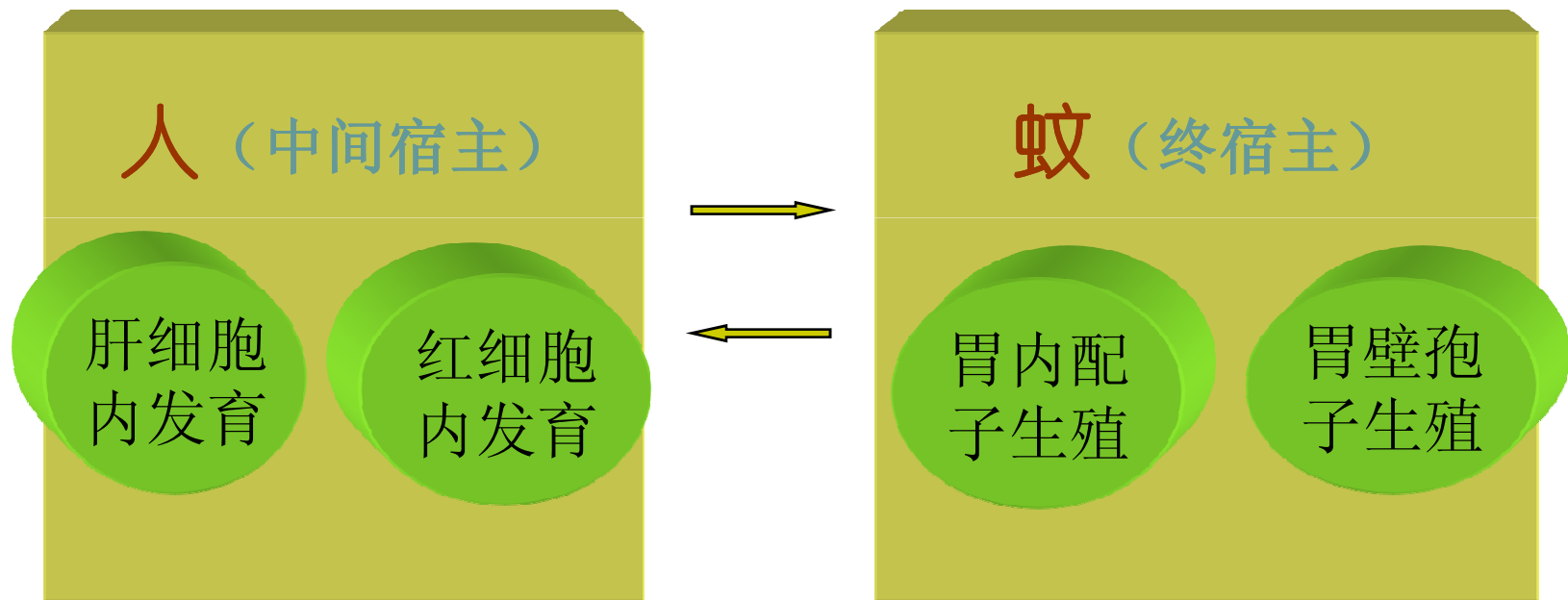
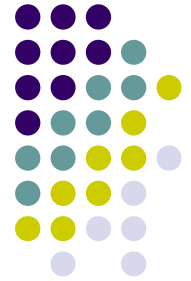




寄生于人体的疟原虫

- 疟原虫有**130**余种，对宿主有较严格的选择性，通常一种疟原虫只寄生于一种宿主。
- 寄生人体的疟原虫有4种
- 人疟原虫感染人体所引起的疾病称为**疟疾**（malaria）
- 疟原虫
 - 间日疟原虫(*Plasmodium vivax*)
 - 三日疟原虫(*P. malariae*)
 - 恶性疟原虫(*P. falciparum*)
 - 卵形疟原虫(*P. ovale*)

间日疟原虫生活史



生活史—人体内发育阶段



(一) 肝细胞内的发育(红细胞外期)

- 子孢子侵入肝细胞进行裂体增殖 → 裂殖体（内含大量裂殖子） → 肝细胞破裂 → 大量裂殖子逸出，进入血液循环 → 一部分被吞噬细胞吞噬杀灭，另一部分则侵入未感染的红细胞继续发育繁殖。
- 子孢子有速发型和迟发型两种，迟发型子孢子仅存在于间日疟及卵形疟中，与其复发相关。

(二) 红细胞内的发育(红细胞内期)

- 裂体增殖：裂殖子 → 小滋养体 → 大滋养体 → 裂殖体裂殖子。间日疟的周期为48小时
- 配子体形成：裂体增殖3~4代后裂殖子发育成雌雄配子体 → 进入雌性按蚊胃内进行有性增殖

生活史—蚊体内发育阶段



- 有性增殖

雌雄配子体交配 → 合子 → 动合子

穿过胃壁 → 囊合子

- 孢子增殖

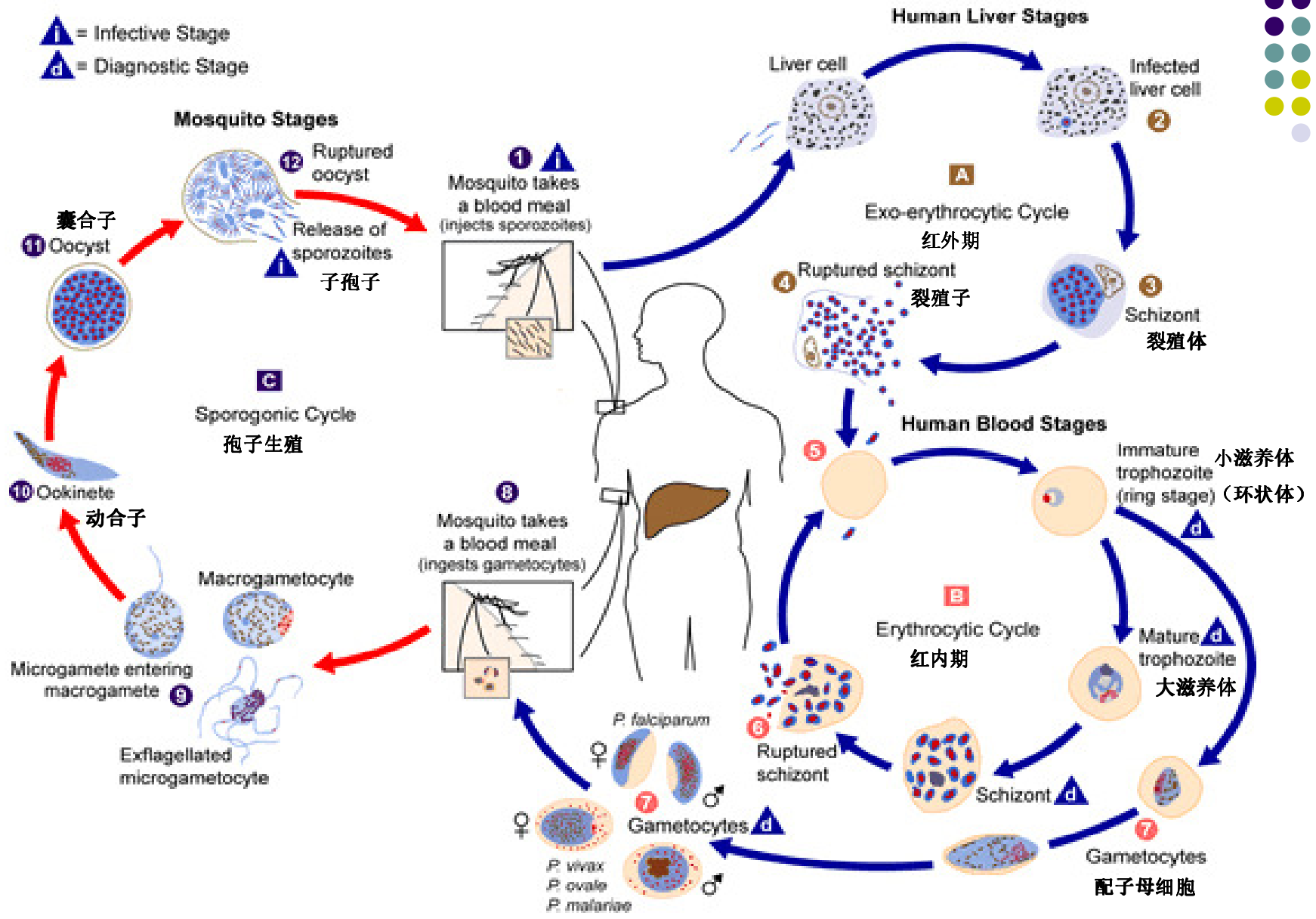
囊合子 → 孢子囊（内含数千个子孢子）

蚊唾液腺内 → 随唾液进入人体



四种人疟原虫生活史主要不同点

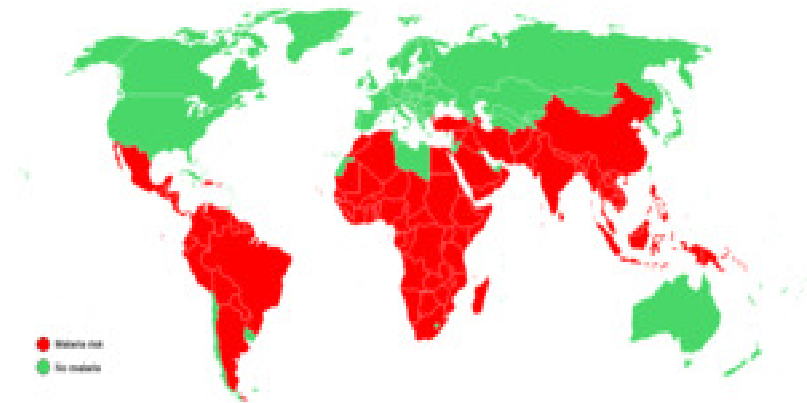
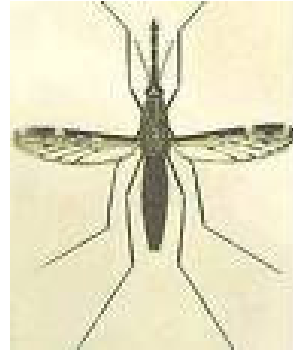
种类	红外期		红内期				25℃ 蚊体内 发育时间
	发育时间	裂殖子数	外周血 虫态	红细胞 变化	红细胞 选择	发育周期	
间日 疟原虫	8 天	1-1.2 万	各期	涨大, 薛氏 点	幼稚 红细胞	48h	9 天
恶性 疟原虫	6 天	4 万	R,G 期	缩小、茂氏 点	无选择	36-48h	11-12 天
三日 疟原虫	11 天	1.5 万	各期	缩小、齐氏 点	衰老 红细胞	72h	15-21 天
卵形 疟原虫	9 天	1.5 万	各期	红细胞变 形, 薛氏点	幼稚 红细胞	48h	15 天



流行病学



- 传染源
 - 疟疾患者和无症状带虫者
- 传播途径
 - 雌性按蚊
 - 平原地区：中华按蚊
 - 山区：微小按蚊
 - 丘陵地带：雷氏按蚊嗜人血亚种
 - 海南山林地区：大劣按蚊
 - 带虫者血液，污染的注射器
- 人群易感性
 - 普遍易感
 - 感染后产生一定免疫力，但不持久
 - 各型疟疾之间无交叉免疫性
- 流行特征
 - 主要流行于热带和亚热带地区，其次为温带
 - 地区性流行、季节性消长
- 发病人数：2006年，6.4万，中国





发病机制

- 引起临床典型症状的机理
 - 红细胞被裂殖子胀破后，大量裂殖子及其代谢产物释放至血液，引起体内大量炎性介质释放及异性蛋白反应时，才出现急性发作症状。
- 恶性脑型疟疾的发病机理
 - 恶性疟原虫在红细胞内繁殖时，受感染的红细胞彼此较易黏附成团，并易黏附于微血管内皮细胞上，引起微血管局部管腔变窄或堵塞，如发生在脑部，即引起脑部组织细胞缺血、缺氧而引起变性、坏死的病理改变。
- 贫血的发生机理
 - 疟原虫寄生于红细胞内，并大量破坏红细胞，故病程中发生进行性贫血。恶性疟原虫可侵犯各期的红细胞，故红细胞破坏广泛，贫血显著。
 - 间日和卵形疟原虫常侵犯幼稚红细胞；
 - 三日疟原虫仅侵犯老的红细胞，血中原虫数量少，故贫血相对不明显。但可产生可溶性循环抗原，不断地产生抗原抗体复合物，引起肾脏损害。



疟疾的复发机理

- ✦ 复发（远期复发）：由于两型子孢子进入肝细胞后发育速度呈现不同步引起。距初发病半年以上。
- ✦ 再燃（近期复发）：机体产生免疫力或治疗不彻底引起。经1~3个月后，再度出现临床症状。



病理

- 基本病理改变：**单核-吞噬细胞系统增生**
 - **脾肿大** 脾髓内网状组织呈弥漫性增生和纤维化，在脾髓内可见大量寄生红细胞内疟原虫与疟色素
 - **肝肿大** 肝细胞可有混浊肿胀与变性，巨噬细胞大量增生，内含疟原虫与疟色素
 - **脑部变化** 多见于恶性疟疾的脑型患者。毛细血管明显充血，血管内充满疟色素和疟原虫，凝集的栓子阻塞毛细血管引起局灶性坏死，环状出血和疟疾肉芽肿等病变。



临床表现

- 潜伏期
 - 间日疟和卵形疟 13~20天
 - 三日疟 20~28天
 - 恶性疟 7~12天
 - 输血疟 7~10天
- 临床类型
 - 典型疟疾
 - 凶险型疟疾（脑型、肺型、胃肠型）
 - 疟疾的再燃与复发
 - 输血疟疾
 - 婴幼儿疟疾



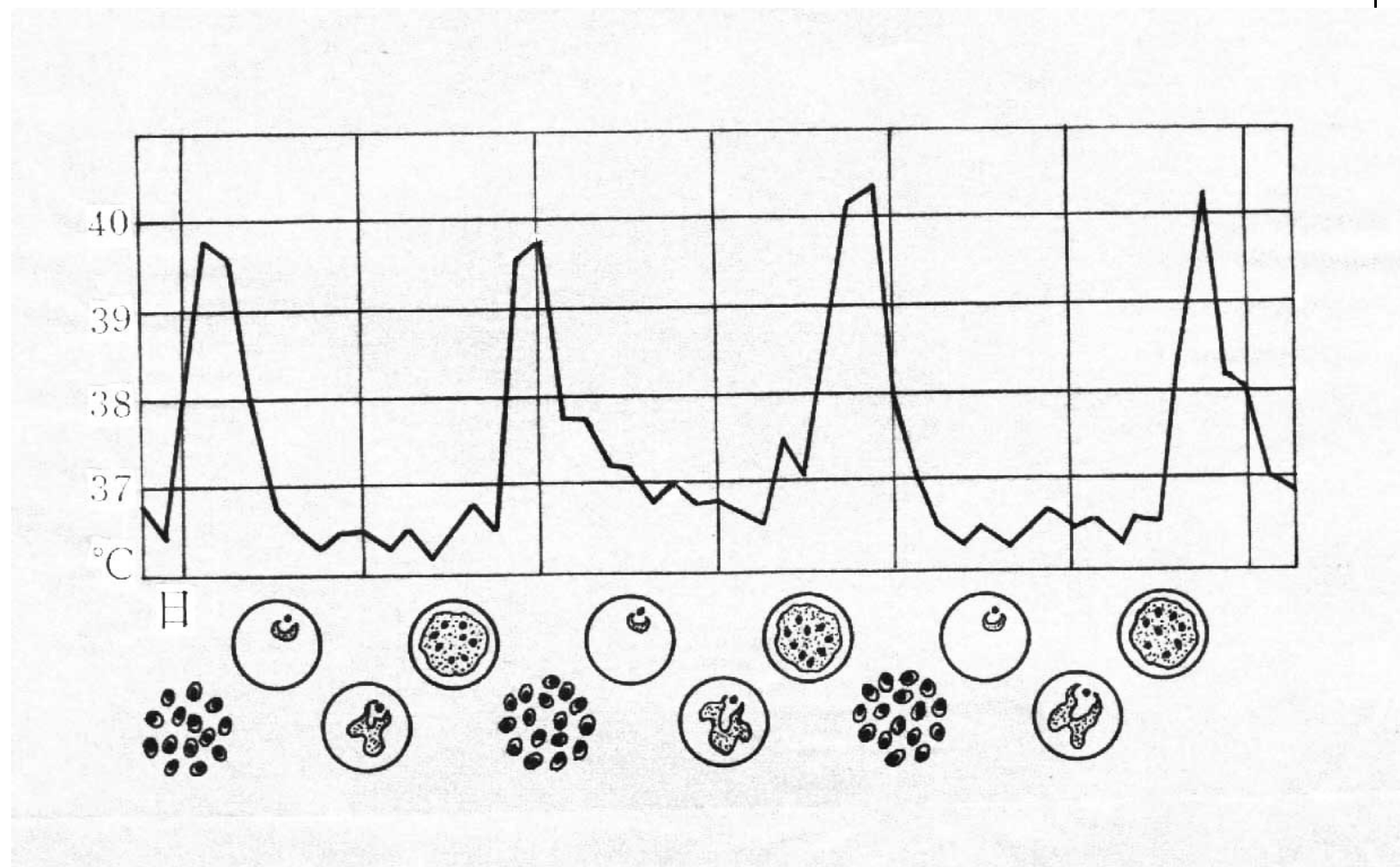
临床表现

- 典型发作
 - 临床特点: 周期性和间歇性发作
 - 症状: 寒战期、高热期、大汗期
 - 寒战期: 10分钟~2h
 - 高热期: 常达40°C 以上, 持续2~6h
 - 大汗期: 大汗后体温骤降至正常, 持续1~2h
 - 间歇期: 症状缓解, 乏力。
 - 发作5~7次后可产生一定的免疫力, 发作可自停
- 体征
 - 发作时脾脏轻度肿大, 质软
 - 肝脏轻度肿大有压痛, 血清ALT可增高
 - 发作后唇鼻部有单纯疱疹出现
 - 反复数次后常有贫血, 恶性疟尤为明显
 - 多次反复发作后脾脏明显肿大, 质变硬



临床表现

- 各型疟疾特点
 - 间日疟：间日发作，但初发数日内周期性不明显
 - 三日疟：三日发作一次，周期常较规则。
 - 卵形疟：与间日疟相似，多较轻。
 - 恶性疟：起病急缓不一，热型及发热周期多不规则，常无明显的缓解间歇，严重者可致凶险发作。
 - 输血后疟疾：国内主要为间日疟，表现与蚊传疟疾相同，但常因原发病而忽视。无肝细胞内繁殖阶段，无迟发型子孢子，故无复发问题。



疟疾热型与红内期发育的关系



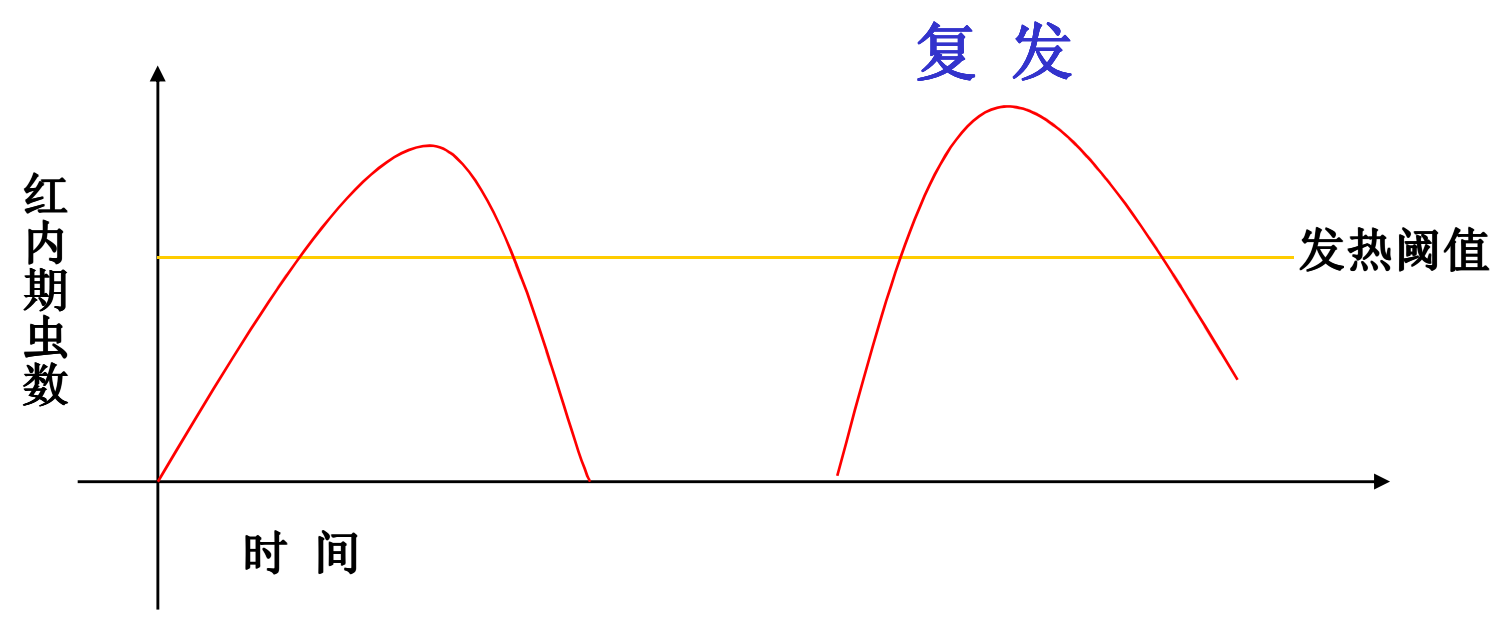
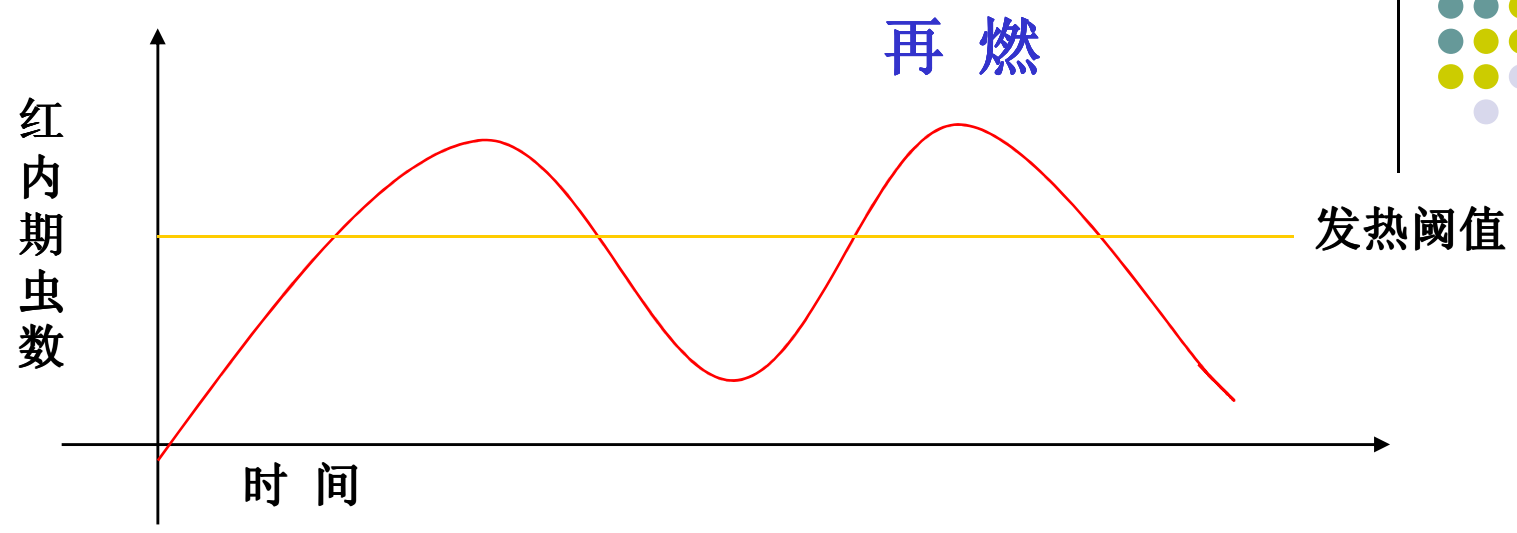
恶性疟的凶险发作

- 脑型：
 - 最常见（80%），也最严重。
 - 厚膜片，300~500/视野，相当于 $0.15\sim 0.25 \times 10^{12}/L$
 - 高热，超高热（ $>42^{\circ}C$ ）或常温以下
 - 剧烈头痛、呕吐、烦躁不安或行为异常等先兆
 - 谵妄、抽搐（多见于儿童）、定向力障碍、嗜睡或昏迷
 - CNS 体征：脑膜刺激征（+）、失语、抽搐、病理反射阳性。
 - Csf: 压力增高，余多正常或轻度增高
- 超高热型
- 厥冷型
- 胃肠型
- 肾型
- 肺型



再燃与复发

- 再燃
 - 见于初次发作后抗疟药用量或疗程不足者，亦见于未接受抗疟治疗但病情已趋缓解的不完全免疫者
 - 抗氯喹株恶性疟易复燃
 - 通常在初次发作后1~3月后
 - 病情比初次发作轻，但身体虚弱，极度贫血
- 复发
 - 肝细胞内疟原虫迟发型子孢子发育成熟后，再次侵入红细胞内引起的发作
 - 距初发病半年以上
 - 发作与初发相似，但较轻
- 恶性疟、三日疟、输血疟一般无复发，但可有再燃。间日疟、卵形疟既可有复发，又可有再燃





其他类型疟疾

1. 输血疟疾：
 - 潜伏期：7~10日，
 - 只有红细胞内期疟原虫，无复发
 - 临床发作与蚊传疟疾相同
2. 婴幼儿疟疾
 - 发热不规则
 - 常有呕吐、腹泻，以至休克、惊厥
 - 脾肿大、贫血显著
 - 病死率较高



实验室检查

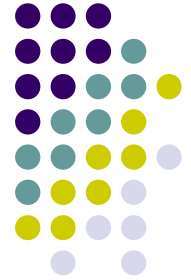
- 一般检查
 - 血象：RBC和Hb在多次发作后可下降，WBC 总数正常或偏低，单核细胞相对增多
 - 尿常规：部分患者可见蛋白尿、红细胞、白细胞和管型，恶性疟多见
- 肝肾功能检查
 - 血清胆红素可略增高，一般3~7天内恢复
 - 血ALT增高，多<200
 - 个别有肾功能损害





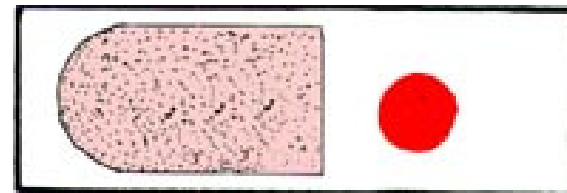
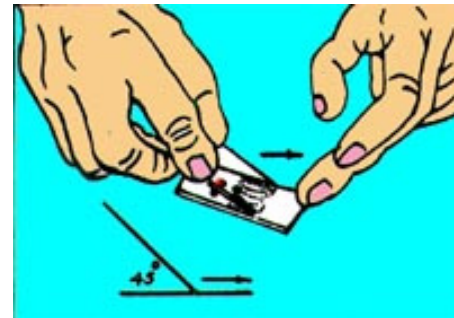
Courtesy of Martin Weber

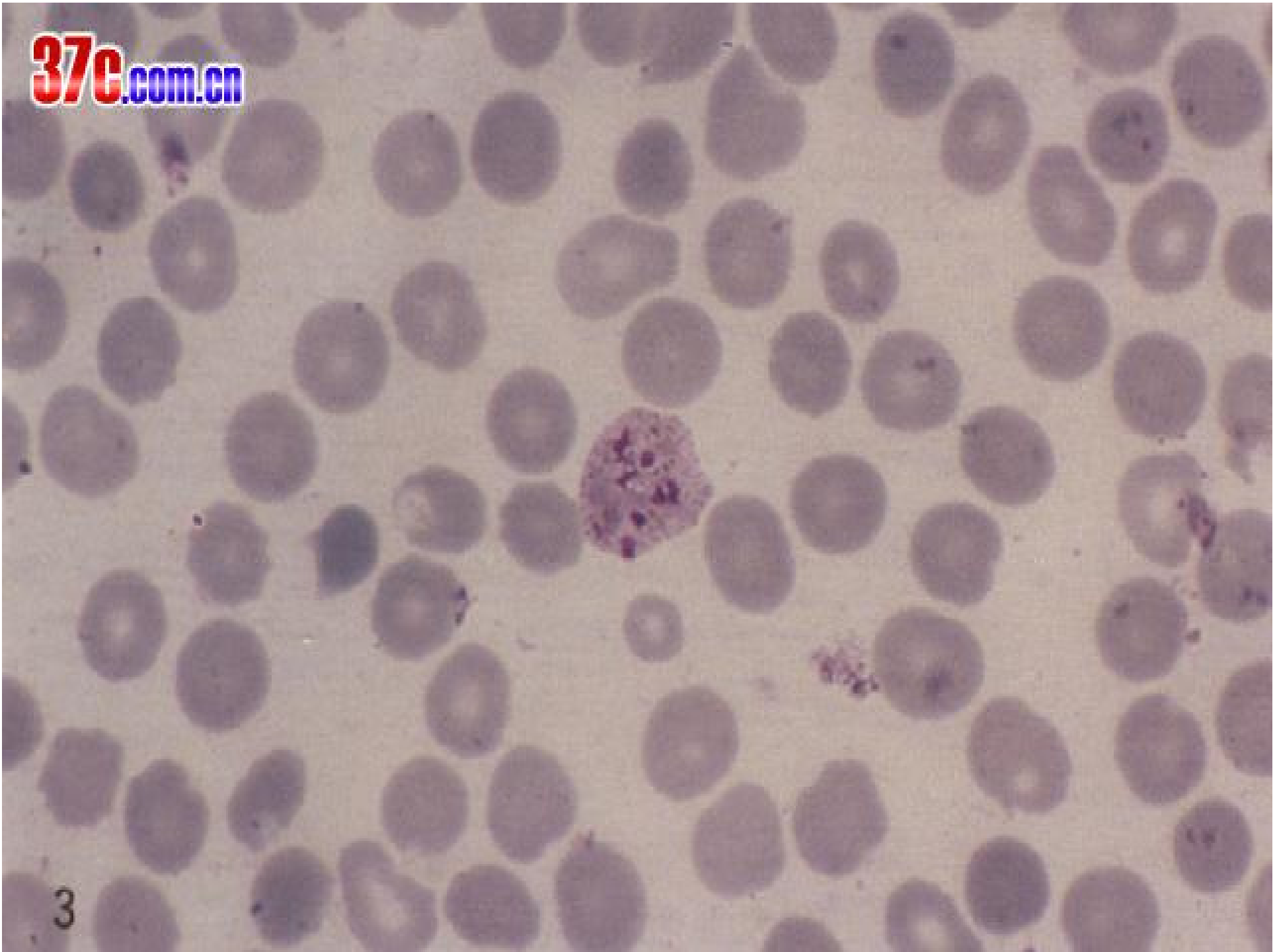
Figure 5: Gambian child with severe malaria anaemia



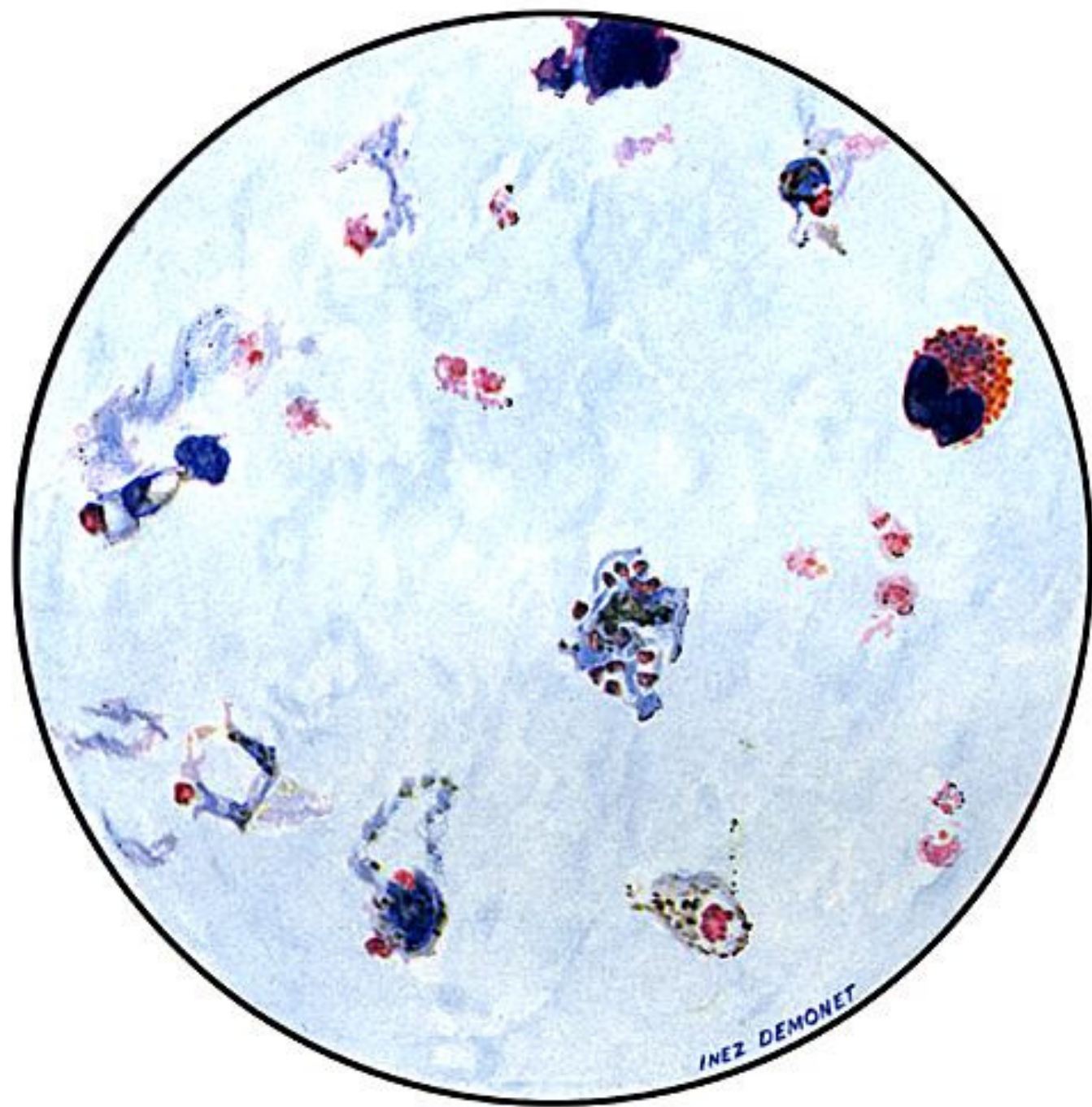
实验室检查

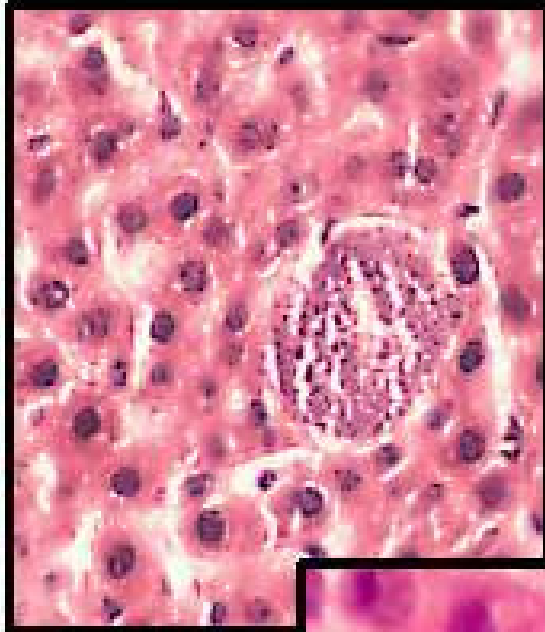
- 疟原虫检查
 - 血液涂片
 - 确诊的可靠依据
 - 厚、薄片
 - 厚片：快速发现疟原虫，成立诊断
 - 薄片：虫种鉴定
 - 发作前1~2小时血液涂片阳性率最高。
 - 骨髓涂片
 - 阳性率略高于外周血涂片
 - 免疫学检查
 - 主要用于流行病学调查，临床用于筛选供血对象，防止输血感染疟疾等





间日疟原虫厚血膜涂片





红细胞外期

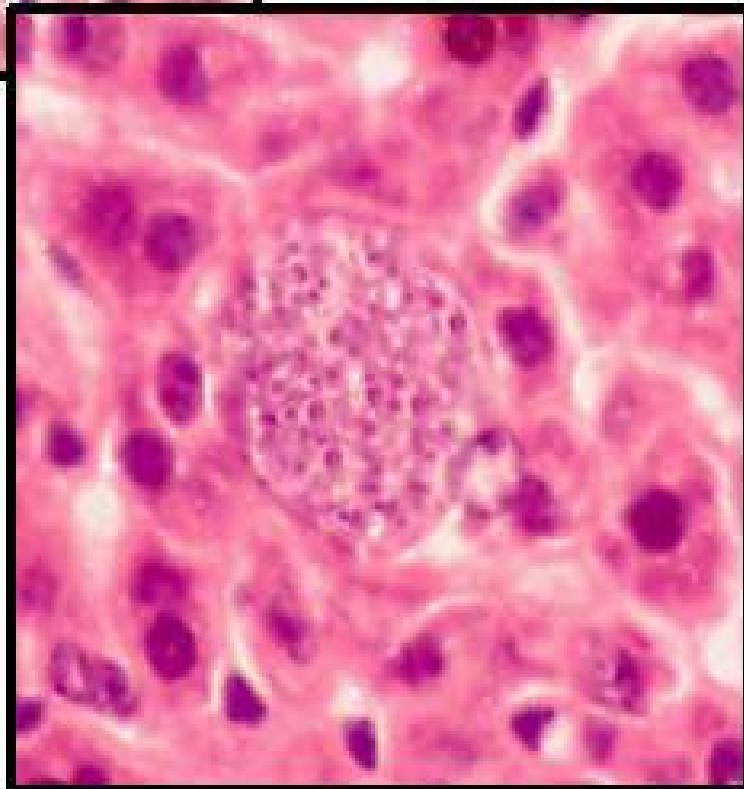
[exo-erythrocytic stage]

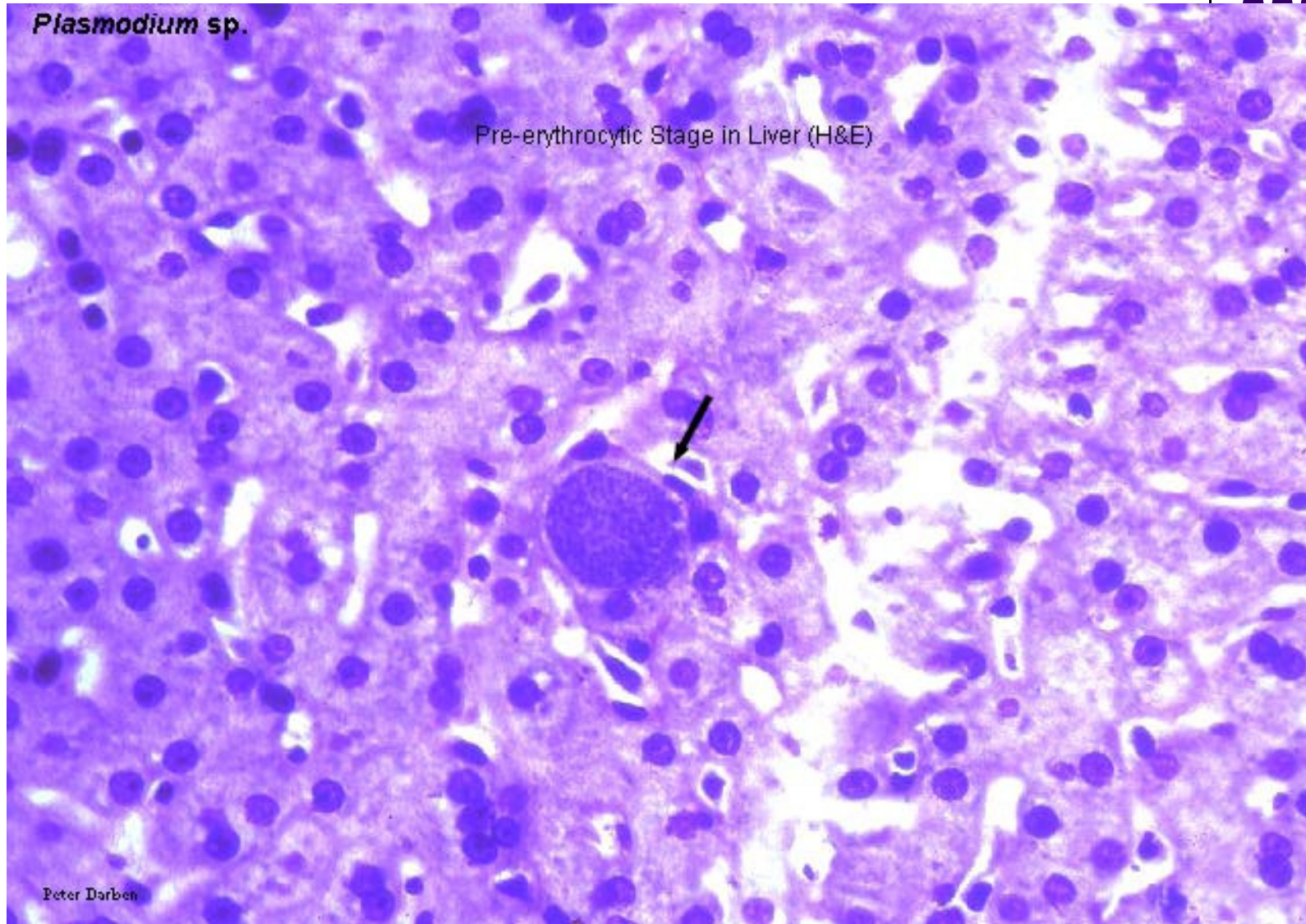
红细胞外期裂殖体

[exo-erythrocytic schizont]

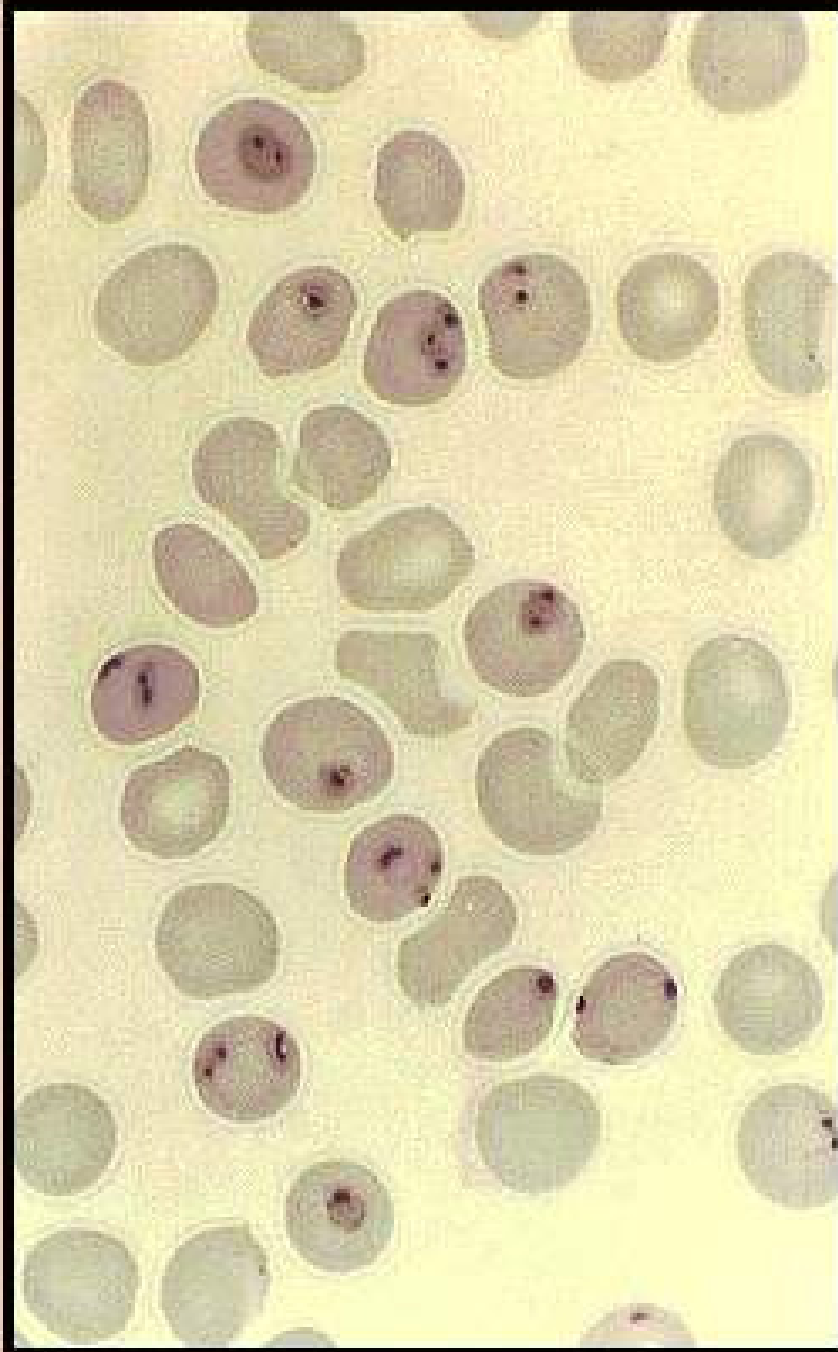
HE 染色

裂殖体在肝细胞内逐渐长大，反复进行核分裂，其后，细胞质也分裂，分别包绕细胞核，形成许多裂殖子，即为成熟裂殖体。不同的疟原虫裂殖子的数量不同，大约在12000~40000个之间。





间日疟病人肝组织切片（示红外期裂殖体）



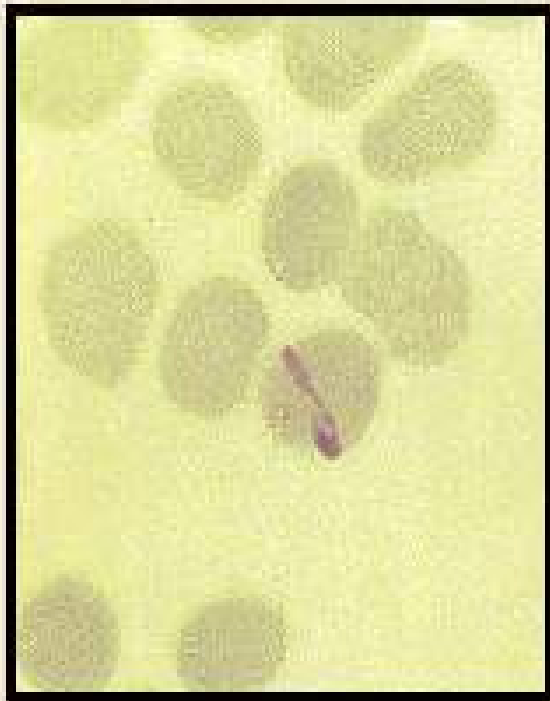
恶性疟原虫

环状体 [ring form]

姬氏染色 [Giemsa stain]

细胞质纤细,约为红细胞直径的
1/4 - 1/5,1个红细胞常有两个以上的虫体,
核1个,但2个核也很常见。

有的虫体位于红细胞的边缘,被
寄生的红细胞偶而可出现茂氏小点。

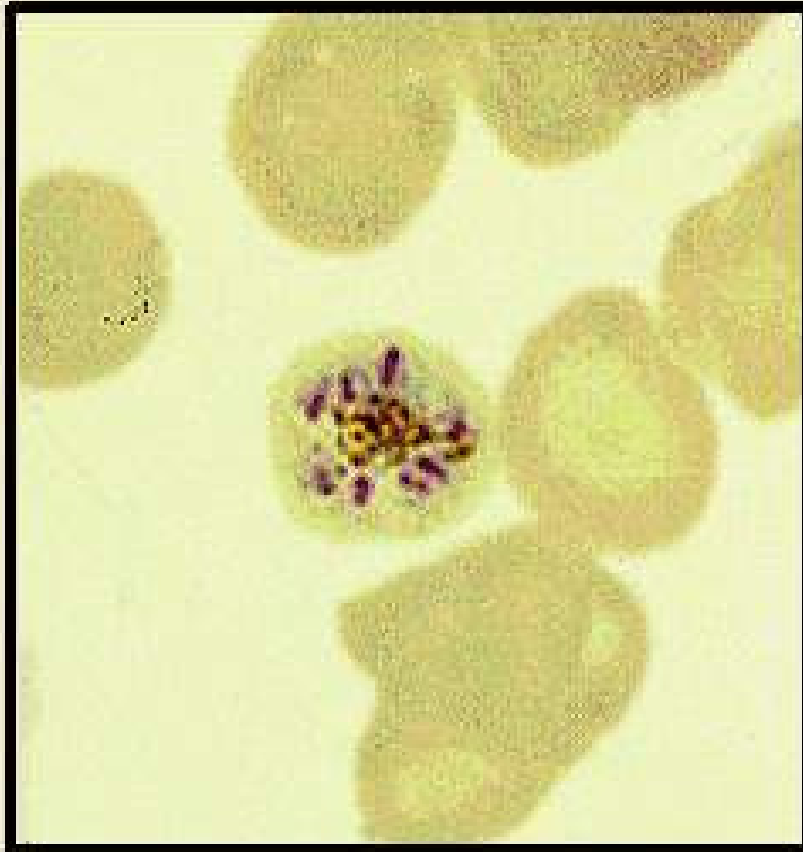


三日疟原虫

圆形或带状，细胞核一个，疟色素棕黑色，颗粒状，常分布于虫体的边缘，被寄生的红细胞无变化。

滋养体 (trophozoite)
姬氏染色 (Giemsa stain)

三日疟原虫

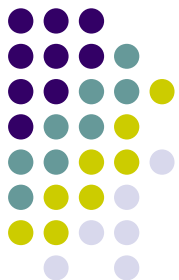
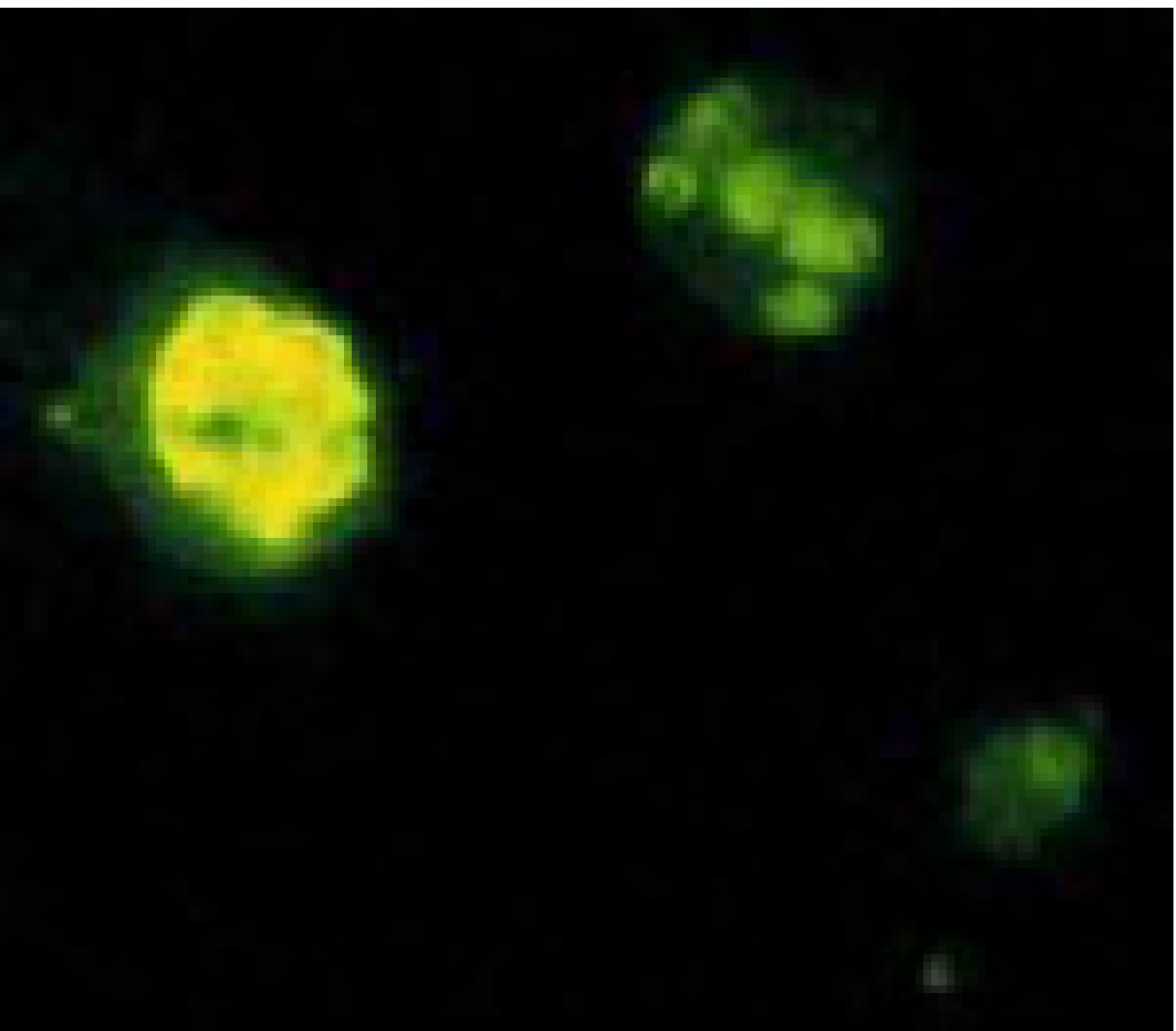


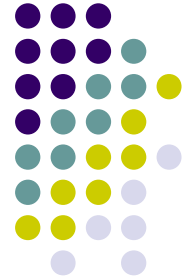
成熟裂殖体有 6~12 个 细胞核，
排列较规则，有时呈菊花状，疟色素
在虫体中央，被寄生的红细胞无变化。

裂殖体 (schizont)

姬氏染色 (Giemsa stain)

疟原虫血涂片间接荧光抗体试验





诊断

- 流行病学资料
 - 疟疾流行区居住或旅行史，近年来疟疾发作史或近期接受输血史
- 临床表现
 - 周期性、间歇性发作的体温变化，也可有不规则发热
 - 多数发热前有寒战或畏寒
 - 发作定时，有一定规律性
 - 发作间歇期，一般状态良好
 - 发作多在中午前后
 - 经若干次发作后，症状渐次减轻，有自愈趋势
 - 有溶血性贫血表现，其程度与发作次数呈正比
 - 脾肿大程度与病程相关
- 实验室检查：血涂片或骨髓涂片发现疟原虫
- 诊断性治疗
 - 临床上颇似疟疾，但未能查到疟原虫或无条件进行疟原虫检查者，可考虑试用氯喹作诊断性治疗。
 - 24~48小时后发热控制并未再发作者，可拟诊疟疾
 - 发热未控制，而患者不是来自耐药地区，基本可排除疟疾



鉴别诊断

- 一般疟疾
 - 伤寒与副伤寒：起病多缓，持续高热，一般无寒战及大汗，可有听力减退、相对缓脉、玫瑰疹、血清肥达试验多阳性，血和骨髓培养可有致病菌生长。
 - 败血症：尤革兰氏阴性杆菌败血症。虽有畏寒、发热，但无定时，全身中毒症状严重而无缓解间歇，可有原发局部感染灶和（或）化脓性迁徙病灶。血培养可有致病菌生长。
 - 钩端螺旋体病：下稻田接触疫水史，急起持续高热，腹股沟淋巴结肿大并有压痛，有腓肠肌压痛与疼痛。白细胞总数增加，中性粒细胞增加。

鉴别诊断



- 脑型疟疾

- 流行性乙型脑炎：一般无寒战与多汗，脾不肿大，无贫血，白细胞计数升高。脑脊液可呈浆液性改变
- 中毒性菌痢：突起高热、昏迷、抽搐，甚至呼吸衰竭与休克，白细胞总数与中性粒细胞增加，肛检大便有痢疾变化。



并发症

- 黑尿症
 - 疟疾最严重的并发症
 - 多见于恶性疟
 - 急性血管内溶血所致溶血性尿毒综合征
 - 病因
 - 患者红细胞缺乏6-磷酸葡萄糖脱氢酶（G-6-PD）
 - 疟原虫释放的毒素及抗疟药（奎宁与伯氨喹）的应用（多为诱因）
 - 表现：急起寒战、高热及腰痛，数小时后出现酱油样尿（血红蛋白尿），并伴有急性贫血，黄疸及肝、脾迅速增大，严重者可发生急性肾功能衰竭。



并发症

- 急性肾功能衰竭

- 分为肾前性及肾性，后者多见于重症恶性疟如脑型疟及伴有黄疸者，多发生于发热发作后的第4~7天，表现为进行性少尿和闭尿，血清尿素氮和肌酐增高。

- 低血糖

- 多见于恶性疟患者中的孕妇、儿童，使用奎宁和奎尼丁治疗者及重症恶性疟患者

- 黄疸及肝功能不全

- 黄疸在重症恶性疟的成人患者中较常见，但其中伴有肝功能不全者较少见，部分肝功能不全者可能系抗疟药所致，一般不出现肝衰竭，肝、脾肿大亦不意味着肝功能异常。血清胆红素增高以非结合胆红素为主者提示为溶血性黄疸，以结合胆红素为主者提示肝功能不全。血清白蛋白降低是肝功能不全的重要标志。



预后

- 间日疟和三日疟预后良好
- 恶性疟及时治疗、无凶险发作、无严重并发症，预后尚好，反之，预后甚差
- 黑尿热病死率**25~30%**
- 外周血含疟原虫越多，预后越严重

原虫数	病死率
$<0.25 \times 10^{12}/L$	0.2%(3/1426)
$0.25 \sim 1 \times 10^{12}/L$	1.1%(8/713)
$1 \sim 5 \times 10^{12}/L$	14.8%(23/155)
$>5 \times 10^{12}/L$	72.7%(16/22)



疟疾的治疗

1. 抗疟原虫治疗
 - 控制临床发作的药物
 - 防止复发和传播的药物
 - 用于预防的药物
 - 治疗方案
2. 对症治疗



抗疟原虫治疗（一）

（一）控制临床发作的药物

1. **氯喹** 是控制临床发作的首选药物。对各种疟原虫红细胞内裂殖体有迅速而强效的杀灭作用。
2. **奎宁** 其抗疟机制与氯喹相似，对红细胞内裂殖体有较强的杀灭作用。
3. **甲氟喹** 作用与氯喹相似，对各种疟原虫红细胞内期裂殖体均有杀灭作用。
4. **磷酸咯萘啶（疟乃停）** 对恶性疟和间日疟原虫有较强的杀灭作用。
5. **青蒿素及其衍生物** 是我国研制的抗疟药，对间日疟和恶性疟原虫，包括耐氯喹的红细胞内裂殖体都有强效的杀灭作用。



抗疟原虫治疗（二）

（二）防止复发和传播的药物

伯氨喹 能杀灭肝细胞内的速发型和迟发型疟原虫，有病因预防和防止复发的作用，但对红细胞内裂殖体的作用差，不能单独用于控制发作。能杀灭各种配子体以防止传播。不良反应有头晕、恶心、呕吐、腹痛与发绀等。先天性缺乏葡萄糖-6-磷酸脱氢酶者，服药后可发生急性溶血性贫血。

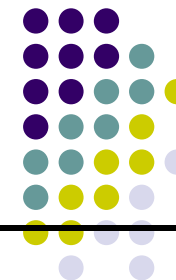


抗疟原虫治疗（三）

（三）用于预防的药物

乙胺嘧啶 能杀灭各种疟原虫的裂殖体，对红细胞内期末成熟的裂殖体有抑制作用，但对已成熟的裂殖体无效，故控制发作效果较慢。可抑制配子体在蚊体内的生长发育，因而有防止传播的作用

抗疟原虫治疗方案



疟疾类型	可选用药物	用法
对氯喹敏感（联合用）	磷酸氯喹	首剂4片，第2~3天各顿服3片
	伯氨喹	顿服3片/日，连服8天，恶性疟2~4天
对氯喹耐药	盐酸咯萘啶	第一天，0.4g分2次，第2、3天各0.4 顿服
	青蒿素及衍生物	青蒿素片，首剂1.0，6~8小时后0.5，第2~3天各0.5；或蒿甲醚针剂，首剂300mg肌肉注射，第2、3日分别注射150mg；或青蒿琥酯，成人第1日100mg，2次/日，第2~5日50mg，2次/日，总量为600mg
	双硫酸奎宁	0.24g, 3次/日，10~14天，常配伍乙胺嘧啶25mg,2次/日x3 d
	甲氟喹	顿服750mg
凶险型	氯喹	基质10mg/kg于4小时内静滴，继以5mg/kg于2h内滴完，总量<25mg/kg
	磷酸咯萘啶	3~6mg/kg，稀释于250~500ml静滴，12h后可重复，疗程2~3天
	青蒿琥酯	60mg加入5%碳酸氢钠0.6ml，摇匀 2 min至完全溶解，再加 5%GS5.4ml，成青蒿琥酯10mg/ml，1.2mg/kg/次，0,4,24,48h各一次

附录:常用抗疟药制剂规格含量表

药品名称	剂型含量	相当其磷酸盐含量	说明
磷酸氯喹片	片剂 0.15g(基质)/片	0.25g/片	
磷酸哌喹片	片剂 0.15g(基质)/片	0.26g/片	按无水物计
磷酸伯氨喹片	片剂 7.5mg(基质)/片	13.2mg/片	
磷酸咯萘啶片	片剂 100mg(基质)/片	176mg/片	
磷酸咯萘啶注射液	针剂 80mg(基质)/安瓿(2ml)	140.8mg/安瓿	供肌内注射或静脉滴注 ^[1]
蒿甲醚注射液	油针剂 80mg/安瓿(1ml)	非盐制品	只供肌内注射
蒿甲醚片	片剂 50mg/片	非盐制品	
注射用青蒿琥酯	粉针剂 60mg/瓶	非盐制品	供静脉注射 ^[2]
双氢青蒿素片	片剂 20mg/片、60mg/片	非盐制品	
乙胺嘧啶片	片剂 6.25mg/片	非盐制品	
复方乙胺嘧啶片	片剂乙胺嘧啶 175mg + 磺胺多辛 250mg/片	非盐制品	
复方蒿甲醚片	片剂蒿甲醚 20mg + 本芴醇 120mg/片	非盐制品	

[1]将静脉滴注所需剂量,用 500ml 5%葡萄糖液或生理盐水稀释摇匀后滴注,每分钟不超过 60 滴。

[2]临用时将粉针剂 60mg 用所附 5%碳酸氢钠 1ml 溶解摇匀,即成为其钠盐溶液,再加入等渗葡萄糖液或生理盐水稀释至 6ml 静脉注射,若放置后产生混浊,不得应用。



治疗

- 对症治疗
 - 高热：物理降温、输液、氢化考的松
 - 抽搐：镇静剂
 - 脑水肿与呼吸衰竭：脱水剂
 - 黑尿热
 - 立即停用可疑抗疟药如奎宁或伯氨喹等
 - 如需抗疟药治疗，改用氯喹、乙胺嘧啶或青蒿素
 - 输液中加入糖皮质激素
 - 5%碳酸氢钠250~500ml静滴，以碱化尿液，防止肾小管阻塞
 - 无尿或少尿，按急性肾功能衰竭处理
 - 严重贫血者少量多次输血



预防

- 控制传染源
 - 健全疫情报告制度，根治现症病人及带虫者
- 切断传播途径
 - 灭蚊、防蚊
- 保护易感人群
 - 避免蚊虫叮咬
 - 预防性用药（高疟区、暴发流行区的外来人群，接受输血者）
 - ①乙胺嘧啶25mg，每周1次，或每2周顿服1次，每次50mg，服药不宜中断，离开疟区宜继续服药1个月
 - ②氯喹0.3g，每周1次；
 - ③甲氟喹0.25g，每周1次；
 - ④接受输血者可酌服氯喹每日1片，连服3~5日。

预防—疫苗



- ✦ **红细胞前期疫苗（子孢子疫苗）**
 - ✦ 诱导产生灭虫性免疫，以防止感染
 - ✦ **RTS, S**, 总有效率为34 % , 前9 周保护率为71 % , 但后6 周的保护率为0; 其他还有ME—TRAP, LSA—3
- ✦ **无性增殖期疫苗（裂殖子疫苗）**
 - ✦ 可诱导产生抑制红内期无性繁殖的免疫性，以减轻疾病和降低发病率与死亡率
 - ✦ 红细胞结合抗原175 (EBA—175), 裂殖子表面蛋白(MSP—1, —2 , —3 , —4 , —5)
- ✦ **有性增殖期疫苗（配子疫苗）**
 - ✦ 可妨碍蚊体内配子生殖，以阻断传播。
 - ✦ **Pvs25, Pf s25, Pf s230, WARP**
- ✦ 复合多价疫苗: SPf66, PfCP229
- ✦ DNA 疫苗



Courtesy of Matthew Burns

Figure 7: Insecticide-treated tarpaulins used for malaria prevention in a refugee camp in Sierra Leone (Tobanda)