

麻风 和其他分枝杆菌 感染

主审 邵长庚 主编 沈建平 张国成

凤凰出版传媒集团
江苏科学技术出版社

本书承蒙荷兰麻风救济会资助出版

The publication of the book
is supported by Netherland Leprosy Relief

前 言

分枝杆菌是一个很大的细菌家族,包括可引起人类和其他脊椎动物致病的分枝杆菌病原菌,明显无害的共生菌和死物寄生菌,还有许多在生物学上没有被确定属于分枝杆菌的细菌。分枝杆菌中最重要的是结核杆菌和麻风杆菌,可引起人类结核病和麻风病,至今大约有 15 种与结核杆菌和麻风杆菌不同的分枝杆菌已经被鉴定出可使人类致病。

在分枝杆菌引起的感染中,由麻风杆菌引起的麻风病,目前仍然是发展中国家面临的一个严峻挑战。由于缺乏有效的一级预防措施,加上疾病地方流行和症状隐袭的特点,要完全消灭麻风病将是一个长期而艰巨的任务,因此要求卫生工作者了解麻风病的临床表现,掌握诊断技能,早期发现和治疗病人,才能消灭麻风病。

目前在各类传染病中,结核杆菌感染是全球第一个传染病杀手。国际上,估计有 20%~33%的人口感染了结核杆菌,我国 2002 年初统计有结核病患者 500 万,占世界第二位。每年死亡 13 万人,其中 80%分布在农村。由于皮肤结核病患者在门诊皮肤病病人中的比例也在增加,所以皮肤科医务人员需要加强这方面的诊断和治疗

技能。

热带皮肤溃疡(Buruli ulcer)已经成为继结核病和麻风病之后的第三个分枝杆菌感染性疾病,也能够引起肢体和器官畸残。该病主要在中非和西非流行,但在我国南方省份也有病例报告。由于医务人员对其缺乏认识,可能有较多病例未能识别,导致病例数被低估。

随着艾滋病的流行、器官移植以及其他疾病应用免疫抑制药物,导致其他分枝杆菌感染越来越常见,也日益引起人们的重视。广大基层医务人员迫切需要了解这方面的知识,以便在医疗实践中能正确诊断和治疗疾病。

为适应当前我国医疗卫生工作的需要,提高广大基层医务人员对分枝杆菌感染性疾病的防治水平,我们编写了这本《麻风和其他分枝杆菌感染》。本书主要从临床、治疗和流行病学角度论述麻风病、结核病和其他较常见的分枝杆菌感染。本书特点是简明扼要、内容新颖、注重实用、面向基层,能切实有效地指导和帮助基层医务人员开展医疗工作。本书面向基层中级医务人员,适合广大县、乡级医务人员、防疫和管理人员阅读使用,对皮肤科医师、医学生、医学教育工作者也有参考作用。希望各级医务人员能从中受益,也欢迎医务人员对本书的不足之处提出宝贵意见。

中国医学科学院皮肤病研究所
沈建平

目 录

第一章 总 论

第二章 麻风杆菌感染

第一节	麻风病病原体·····	6
第二节	麻风杆菌免疫·····	10
第三节	麻风病的传染和流行·····	22
第四节	麻风病的临床表现·····	32
第五节	麻风病的临床检查和诊断·····	71
第六节	麻风病的反应和处理·····	80
第七节	麻风病的化学治疗·····	102
第八节	麻风病的复发和处理·····	111
第九节	麻风病残疾防治和康复·····	121

第三章 结核杆菌感染

第一节	结核病的传染和流行·····	137
第二节	机体对结核杆菌的免疫反应·····	141
第三节	常见器官组织结核感染的临床表现和诊断·····	146

第四节	结核病的治疗和预防	156
第五节	皮肤结核分类	163
第六节	皮肤结核的病理改变	164
第七节	结核性下疳	166
第八节	疣状皮肤结核	168
第九节	寻常性狼疮	170
第十节	瘰癧性皮肤病结核	173
第十一节	腔口部皮肤结核	174
第十二节	全身性粟粒性皮肤结核	175
第十三节	结核树胶肿	176
第十四节	瘰癧性苔藓	176
第十五节	丘疹坏死性结核疹	177
第十六节	硬红斑	179
第十七节	结节性血管炎	180
第十八节	少见皮肤结核表现	181

第四章 其他分枝杆菌感染

第一节	海鱼分枝杆菌感染	185
第二节	堪萨斯分枝杆菌感染	188
第三节	溃疡分枝杆菌感染	194
第四节	偶遇分枝杆菌感染	200
第五节	包皮垢分枝杆菌感染	205
第六节	高尔登分枝杆菌感染	206
第七节	嗜血分枝杆菌感染	209
第八节	瘰癧分枝杆菌感染	212

第九节	楚尔盖分枝杆菌感染	212
第十节	蟾蜍分枝杆菌感染	214
第十一节	鸟分枝杆菌复合体感染	216
第十二节	龟分枝杆菌感染	223
第十三节	牛分枝杆菌感染	227
第十四节	副结核分枝杆菌感染	228
附录 1	常用治疗分枝杆菌疾病药物	231
附录 2	麻风和其他分枝杆菌细菌学检查	248
附录 3	组织病理学检查	253
附录 4	麻风病杆菌血症检查	262
附录 5	麻风血清学检查和麻风分子生物学检查简介	264
附录 6	本手册英文缩略词	268
附录 7	参考文献	272

第一章 总 论

分枝杆菌一词是 1896 年对一大群生长于液体培养基,能产生霉菌样薄膜的细菌而命名的。这一细菌的分类学因菌群的多样性及相同菌株内的差异而命名困难。如偶遇分枝杆菌与龟分枝杆菌的分类仍然有争论。分枝杆菌形成一个大的家族,包括重要的人类和其他脊椎动物的病原菌、明显无害的共生菌和死物寄生菌,也有许多细菌在生物学上没有确定。

最重要的分枝杆菌是结核杆菌和麻风杆菌,可引起人类结核病和麻风病。另外有日益增加的与结核杆菌和麻风杆菌不同的分枝杆菌被鉴定出来。这些细菌能产生与结核病和麻风病完全不同的临床表现。这些病原体可直接通过微生物培养来鉴别。对于一些至今不能培养的分枝杆菌,可通过 PCR 鉴定基因序列来鉴别。在这些分枝杆菌中,大约有 15 种已经被鉴定出可使人类致病。

最早对分枝杆菌分类的学者是 Runyon,他根据分枝杆菌生长速度和在光线下或暗处产生色素能力进行分类,至今仍在被广泛应用。后来有人提出根据对糖分解和有机酸利用能力进行分类。近几年又有根据免疫荧光技术和 DNA 序列变异进行分类。在细胞壁脂类方面的分析进展缓慢,但这对在免疫学和细菌毒力方面区别不同菌株至关重要。100 多年前 Robert Koch 成功地培养了结核杆菌,开创了免疫学研究,建立了皮肤试验,成功研制了卡介苗,并于 1921 年首次应用。

一、皮肤科医师感兴趣的分枝杆菌

1. 慢生长菌

(1) 见光产生色素菌:海鱼分枝杆菌(*M. marinum*)、堪萨斯分枝杆菌(*M. kansasii*)。

(2) 暗产生色素菌:瘰癧分枝杆菌(*M. scrofulaceum*)、楚尔盖分枝杆菌(*M. sulgai*)。

(3) 非产生色素菌:结核杆菌(*M. tuberculosis*)、鸟分枝杆菌(*M. avium*)、溃疡分枝杆菌(*M. ulcerans*)、嗜血分枝杆菌(*M. hemophilum*)、蟾蜍分枝杆菌(*M. xenopi*)。

2. 快生长菌 草分枝杆菌(*M. piscium*)、包皮垢分枝杆菌(*M. smegmatis*)、偶遇分枝杆菌(*M. fortuitum*)、龟分枝杆菌(*M. chelonae*)。

3. 无法培养菌 麻风杆菌(*M. leprae*)。

二、各种分枝杆菌可引起不同临床症状

1. 播散性疾病 鸟分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌、嗜血分枝杆菌、龟分枝杆菌。

2. 类似于肺结核疾病 堪萨斯分枝杆菌、鸟分枝杆菌、脓肿分枝杆菌、蟾蜍分枝杆菌、猿分枝杆菌。

3. 淋巴结炎 鸟分枝杆菌、瘰癧分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌。

4. 皮肤溃疡 溃疡分枝杆菌、海鱼分枝杆菌。

5. 外伤后感染 偶遇分枝杆菌、龟分枝杆菌、脓肿分枝杆菌、海鱼分枝杆菌、鸟分枝杆菌。

6. 医源性疾病 偶遇分枝杆菌、龟分枝杆菌、脓肿分枝杆菌。

7. 节段性回肠炎 副结核分枝杆菌、海鱼分枝杆菌。

三、分枝杆菌生物学

分枝杆菌在形态学上都是细长、不活动、需氧的和无孢子的杆状形态。有4层细胞厚壁,含有糖肽脂、多肽和脂类。由于这些物质对毒力和免疫有影响,近年来对这些物质进行了深入广泛研究。大多数分枝杆菌在人工培养基上能生长,但生长速度比常见的细菌要慢得多。有一些分枝杆菌如麻风杆菌至今不能人工培养。各种能培养的分枝杆菌在培养基上生长速度有很大差别。因此可将分枝杆菌分为慢生长菌、快生长菌和不能培养的麻风杆菌。包皮垢分枝杆菌生长很快,溃疡分枝杆菌生长则需要很长时间。有些分枝杆菌在暗处或光线下产生色素。细菌表面有蜡样包膜,使其对许多染色有抵抗。但一旦染色,不容易脱色(抗酸)。

分枝杆菌在自然界广泛分布,可见于土壤、动物和人类粪便中,湖、港湾、河流、游泳池、水族馆、家庭内水源、植物和人类皮肤表面也有存在。

四、分枝杆菌致病性

分枝杆菌中只有2个是人类病原菌(结核杆菌和麻风杆菌),其余都是环境寄生菌。结核杆菌侵犯人类皮肤在发达国家已经很少看到。但在一些敏感种族和一些结核病发病率较高的国家仍然可以见到。尽管环境分枝杆菌不引起明显感染,但是根据分枝杆菌毒力、暴露程度和宿主免疫状态变化,一些人可发生明显临床症状或作为合并感染(通常是肺部)。肺、骨、关节和皮肤是主要的受累部位。环境寄生分枝杆菌在人与人之间传染是很少见的,但毒力的变异常见。从临床分离到的分枝杆菌并不意味着是致病菌。有报告在澳大利亚昆士兰的家庭中分离到的105株分枝杆菌,56%是有潜在致病力

的。在另一个 10 年以上的研究中,临床未确定诊断的 7 例皮肤感染均是机会分枝杆菌感染。

在缺乏临床症状时,从痰或消化道洗涤液中可分离出某些分枝杆菌。但从一个伤口或组织培养出单一的分枝杆菌通常有诊断意义。在进行性衰弱并有症状的病人体内反复分离出同种分枝杆菌可确定诊断。在分枝杆菌感染流行的地方,检测结核杆菌感染的皮肤试验可因交叉反应而影响结果。

分枝杆菌感染的临床症状是有变异的,包括肺部感染、淋巴结炎和伤口感染。对于外伤部位的损害,并有慢性过程,应考虑分枝杆菌感染。

五、分枝杆菌对化疗药物的敏感性

传统的抗结核杆菌化疗药物对某些分枝杆菌,如对堪萨斯和海鱼分枝杆菌是有效的,但有些药物如吡嗪酰胺对其他分枝杆菌不一定有效。选择有效的药物联合用药时,应对分离出的微生物作药敏试验。但应该注意有些体外药敏试验的结果并不完全代表药物在体内对分枝杆菌的作用。有些治疗方案完全是经验性的。在炎症局限时,如局限性肺结核,颈部淋巴结炎或皮下脓肿时,要慎重考虑手术利弊得失和术后抗生素的使用。

六、分枝杆菌感染诊断

一些分枝杆菌感染可根据一些临床特征而被怀疑,地点、职业、外伤史对诊断有帮助。任何不明确的肉芽肿或溃疡损害应做实验室检查。但这一检查对于慢生长分枝杆菌也许需要几周时间,应在得到结果前根据临床可能性进行治疗。而且实验室检查取决于许多实验开展的条件,需要鉴定各种菌株,有时会因培养的微生物变异而鉴定困难。海鱼分枝杆菌

感染的病史和肉芽肿对诊断有帮助。组织切片应该做抗酸染色。在溃疡分枝杆菌感染中,压片或刮除标本做抗酸染色可提供一个快速的答案。

纯结核蛋白衍生物(PPD)可消除因培养基中成分引起的非特异性反应,但不能去除对其他分枝杆菌抗原的交叉反应。相对特异的溃疡分枝杆菌素(burulin)是通过对培养的溃疡分枝杆菌超声而制取,建立了其特异的抗原。新的结核杆菌素尽管未完全去除共同抗原,但对菌种特异性已经足够。这些菌素对机会性分枝杆菌感染检测有价值。这些菌素的重要价值是对流行病学现场和卡介苗(BCG)规划的评估。但BCG保护作用在地区之间差异很大,可能与有些人群在以前环境中接触过有交叉抗原的分枝杆菌有关。

第二章 麻风杆菌感染

第一节 麻风病病原体

麻风病的病原体是麻风分枝杆菌,一般简称麻风杆菌。麻风杆菌在分类学上属放线菌菌目,分枝杆菌科,分枝杆菌属,都是属于一类细长杆菌,繁殖时有分枝生长趋势。本属杆菌一般不易着色,在加温或延长染色时间时,能对抗盐酸酒精的脱色,故又称抗酸杆菌。凡是致病性分枝杆菌均含脂较多,营养要求高,需氧,生长慢。麻风杆菌是分枝杆菌中惟一侵入人体神经组织的细菌。

自从 1873 年挪威学者汉森(Hansen)发现麻风杆菌以来,至今体外培养未成功,限制了从微生物和免疫学方面对它的全面深刻了解。目前有小白鼠足垫感染模型和犏狢实验感染模型。

一、麻风杆菌生物学特性

1. 形态 多形性,经抗酸染色后,在光镜下看到杆状,念珠状,颗粒状形态。在未治病人中常见的细菌染色形态完整,治疗后细菌呈短杆状,颗粒和串珠状。

2. 抗酸性 麻风杆菌被石炭酸复红染色后,不被酸性溶液脱色。其抗酸性为细菌的分枝菌酸及其衍生物(耐酸性类脂质)同石炭酸复红结合牢固,而细菌膜又阻止染料和石炭酸复红扩散到细菌体外,故不易退色。在治疗后或细菌死亡后,

细菌膜不完整,易脱色,使在光镜下呈颗粒状外观。

3. 集簇性 麻风杆菌多时呈团状,束状排列或形成菌球。

4. 生长速度慢 细菌世代生长时间为 11~13 天,而一般细菌为数小时,结核杆菌最快为 18 小时。在固体培养基上,结核杆菌需生长 2~4 周,最慢至 2 个月才长出肉眼可见的菌落。麻风杆菌慢生长特点是疾病潜伏期长的原因之一,当然麻风杆菌毒力较弱使疾病症状不明显也是原因之一。

5. 最适生长温度 低于 37℃,鼠足垫模型测量温度范围为 27~30℃。在这段温度中,麻风杆菌繁殖良好。在临床上麻风杆菌主要分布在周围神经、面部、四肢伸侧皮肤,而腋窝、腹股沟等屈侧基本不受累,也提示麻风杆菌适宜温度低于 37℃。

6. 麻风杆菌在体外活力 Davey1974 年报告以小鼠足垫接种模型表明麻风杆菌在 20℃时可活 7 天。Desikan 在 1977 年测定麻风杆菌在 37℃时可活 9 天。现已证明在一般标本运输中,含菌组织在 0~4℃时细菌活力能维持 7~14 天。麻风杆菌在体外生存时间可能出于原来人们意料之外。现已有报告应用 PCR 在麻风病高流行区水源中找到麻风杆菌的 DNA。许多新病人无明显接触史,与接触麻风病人排出污染环境的麻风杆菌而间接感染有关。这也可能是原来麻风高流行区新病人数无明显下降的原因之一。

二、麻风杆菌在体内分布

1. 皮肤及周围神经(包括末梢神经、巨噬细胞、立毛肌、毛囊、皮脂腺、血管壁)。

2. 粘膜,主要是鼻、颊部、咽喉部粘膜。

3. 淋巴结,早期为腹股沟、腋下、肘后浅淋巴结。后期为肝脾腹膜后等深部淋巴结。

4. 由于瘤型病人有麻风杆菌血症,故瘤型病人肝、脾、睾丸均能查到麻风杆菌。

5. 眼球前部、泪腺、巩膜、虹膜。

三、麻风杆菌排出途径

1. 麻风病人破溃的皮损,特别是瘤型病人的结节或麻风瘤,破溃后排出大量的麻风杆菌。通过完整的皮损排菌的可能性不大。

2. 鼻粘膜,主要是 LL 和 BL 病人,鼻粘膜查菌通常阳性。未治病人喷嚏物中能查到大量麻风杆菌,还有菌球。1 ml 瘤型喷嚏物中约含 2 000 万条菌,24 小时的分泌物中可达 3 亿 8 千万条。Rees 还发现裸鼠吸入含麻风杆菌的飞沫在 14~24 个月,在裸鼠耳、鼻和肺部可查到麻风杆菌。上呼吸道排菌在麻风病传播上不可忽视。但它不是经典意义上的呼吸道传播,即健康人在住房拥挤,空气不流通环境中吸入含菌飞沫或接触沾染飞沫中麻风杆菌的物品而传染。

3. 其他在瘤型病人血、尿、便、乳汁、精液、阴道分泌物和泪液中偶尔也可查到麻风杆菌。麻风杆菌通过消化道传播可能性不大。

四、麻风杆菌的结构和主要成分

在电镜下显示麻风杆菌有细胞壁、细胞膜、细胞质和细胞核等其他结构。细胞壁外层有层脂液性蜡状物质,相当于菌胶,经治疗后此物质消失,提示此物质与麻风杆菌染色抵抗力有关。麻风杆菌细胞壁由一种交错联结的缩肽糖脂组成,其间含分枝菌酸和阿拉伯半乳聚糖。20 世纪 90 年代初搞清了

细胞壁的分枝菌酸的一部分,其中还有多量的甘氨酸。麻风杆菌细胞壁中的分枝菌酸几乎占整个壁重的一半,这与分枝杆菌疏水的原因有关。

麻风杆菌产生一种脂质,通常通过与壁相连形成外层或分泌到细菌周围环境,这是一种血清学上有活性的酚糖脂,可刺激人体产生抗体。

细胞膜中已鉴定出有细菌铁蛋白 35KD 蛋白。在细胞质中鉴定出有 10KD、65KD、18KD 超氧歧化酶 L-12 核糖体蛋白,这些发现有助于对麻风杆菌了解,也有助于了解麻风病的发病机制。

五、麻风杆菌的生化代谢

麻风杆菌含有二羟苯丙氨酸氧化酶,也称 DOPA 氧化酶。该酶能氧化 D-DOPA,但不能氧化 L-DOPA,故 DOPA 氧化酶为麻风杆菌特有,可作为鉴定方法之一。

通过放射同位素示踪法研究,示麻风杆菌可利用宿主细胞中氨基酸、胸腺嘧啶、嘌呤、无机盐来合成核酸和蛋白质。

氧代谢:非麻风杆菌依靠自身的游离氧残基自我保护以及靠超氧歧化酶(SOD)和过氧化酶产生的游离氧残基来防止宿主细胞的杀灭作用。细胞内的非麻风寄生菌还依靠触酶来防止宿主细胞的过氧化酶的氧化。因麻风杆菌 SOD 和过氧化物酶水平低,且无触酶,解释了麻风杆菌生长慢,且未经治疗的病人组织内死菌比例高,麻风病潜伏期长,未经治疗的病人出现麻风反应等表现。

葡萄糖和甘油代谢:麻风杆菌有利用糖和甘油作为能量的全部酶类。

叶酸合成:麻风杆菌的叶酸合成酶有高度亲和力,对

DDS 敏感。

六、麻风杆菌鉴定

能在试管中生长的抗酸杆菌很多,故必须对抗酸杆菌 (AFB) 鉴定。麻风杆菌鉴定方法有:

1. 形态学 抗酸染色呈杆状形态。
2. 生长特性 在细菌培养基上不生长,有小鼠足垫传代特征,在狨猴体内能大量繁殖。
3. 生化特性 吡啶提取抗酸性,即经吡啶处理 2 小时后细菌抗酸性消失,也可经过碘酸处理后恢复。这种吡啶提取性属麻风杆菌特有,这个试验国外有争议,但只要涂片均匀,吡啶纯净新鲜,这个试验是真实可靠的。
4. DOPA 氧化酶试验阳性。
5. 免疫特性 培养细菌制成的麻风杆菌素在 TT 病人中试验要出现典型晚期反应,而 LL 病人中则阴性并与麻风单克隆抗体起反应。经麻风杆菌基因扩增试验证明。
6. 神经损害特征 在小鼠模型的坐骨神经中有稳定和典型的变化。

以上标准对辨认培养物是否为麻风杆菌有帮助。但有人认为体外培养的菌与体内生长的菌性状可能不同,在鉴定麻风杆菌时要考虑到这种观点。

第二节 麻风杆菌免疫

麻风病不仅是一种感染性疾病,也是一种免疫性疾病。因为机体免疫能决定感染后是否发病,还决定了临床类型。