

传染性疾病的发病机理

CEDRIC A. MIMS 著

福建医科大学 包幼迪 译
福州市传染病院 林守詮等

福建医科大学科研处

一九八〇年九月

导 言

对医师或兽医师来说，微生物的要害问题无疑是感染和引起疾病。大多数医学微生物学教科书系按微生物或传染病的顺序，逐个进行讨论，其中只有少数章节涉及到微生物的特征、对传染的天然及获得性抵抗力等内容。这样，学生们不免孤立地学习每个微生物及各种传染病。作者确认微生物感染及其致病机理是本门学科的重点，传染因子虽异而基本原理相同。在讨论微生物侵入机体，它们在组织间的蔓延、免疫应答、毒素以及吞噬细胞的作用时，病毒、立克次氏体、细菌及原虫所表现的一般特点基本相同。本书就是用这种观点来讨论感染及致病性而把各个微生物有关内容综合于一些章节中一起论述。书中没有叙述各种疾病及其诊疗办法，仅把主要的微生物和疾病总结在一些表格中和书末的图解中。

病毒学家不但要研究病毒本身，还要研究细胞及其对感染的应答，学习传染病的学生也必须了解机体对感染的应答及感染性微生物的特性。作者期望这种编写方法可帮助读者，以互相联系的观点，来对待各种类型的传染病及病原因子的感染和致病机理。书中援引实例虽多取材于人类感染，但这些原理对各种感染均可适用，因此，本书对兽医及普通科学生是亦有参考价值。

（包幼迪 译）

目 录

导言

一、一般原理	(1)
二、微生物入侵体内的途径	(5)
引言	(5)
皮肤	(6)
呼吸道	(7)
肠管	(10)
口咽	(12)
泌尿生殖系统	(14)
眼结合膜	(15)
正常菌丛	(15)
身体上微生物的排出	(18)
三、微生物侵入体内后的变化	(23)
在上皮细胞中生长	(23)
细胞内微生物和在身体内蔓延	(25)
上皮下侵袭	(26)
四、吞噬细胞和微生物的搏斗	(32)
多核白细胞的吞噬作用	(32)
巨噬细胞的吞噬作用	(35)
微生物对吞噬细胞的战略	(36)
在吞噬细胞中生长	(43)
微生物不经吞噬作用而进入宿主细胞	(44)
吞噬细胞缺陷的结果	(44)
总结	(45)
五、微生物向身体传播	(46)
直接传播	(46)
促进传播的微生物因素	(47)
淋巴径路传播	(47)
血液径路传播	(49)
其他径路的传播	(61)

六、针对感染的免疫应答	(64)
抗体应答	(65)
细胞媒介的免疫应答	(71)
巨噬细胞和多核白细胞	(73)
补体	(74)
关于对微生物免疫应答的结语	(75)
七、微生物对付免疫应答的办法	(77)
耐受性	(77)
免疫抑制	(80)
缺乏供免疫应答适当的作用靶	(80)
微生物处在体内免疫应答无法接近的部位	(81)
诱发产生无效的抗体	(82)
可溶性抗原把抗体去除	(83)
免疫力遭到局部干扰	(83)
抗原的变异	(84)
避免诱发免疫应答的微生物	(86)
干扰素诱发作用或反应性的降低	(87)
八、细胞和组织损伤的机制	(88)
不伴有细胞或组织损伤的感染	(90)
微生物的直接损伤	(90)
微生物毒素	(91)
炎症所造成的间接损伤	(99)
免疫反应造成的间接损伤(免疫病理学)	(99)
其他的间接损伤机制	(107)
九、感染的恢复	(109)
恢复中免疫的因素	(109)
炎症	(115)
补体	(116)
干扰素	(117)
体温	(118)
组织修复	(120)
对再感染的抵抗力	(121)
十、消除微生物的失败	(123)
潜伏状态	(123)
有播散的持久感染	(125)
持久感染播散的流行病学意义	(127)
没有播散的持久感染	(127)
持久性感染个体的意义	(129)
结论	(129)

十一、宿主和微生物的因素对易感性的影响.....	(130)
病原微生物的遗传因素.....	(130)
宿主的遗传因素.....	(131)
内分泌的因素.....	(137)
其他因素.....	(140)
附 录.....	(142)

第一章 一般原理

在一般生物学涵义上，通常把两种不同生物体之间的相互关系的形式分为：一是寄生：其中一种生物体，从损害另一种生物体获得好处；另一是共生：双方都获得好处。还有中间类型叫做共栖：只有一种生物体获得好处，它生活在另一种生物体的附近或表面，并不损害对方。但这种区分实际上并不十分确切，因为一个看来很明显的共栖关系，在精密检查下常证明它系真正的寄生或共生，或时为寄生时为共生。

同样分类法可以适用于微生物和脊椎动物之间的相互关系。广泛性传染病如麻疹、结核或伤寒是寄生物感染的明显例子。另外，微生物丛，栖居在牛的瘤胃或兔子的盲肠，从中摄取养分，同时利用植物纤维素为宿主提供食物，这是明显的共生。共生的关系也可能发生在人和微生物之间，但不够明显，譬如：居住在人体的肠道内的细菌在理论上是有用的，因为它可能会供给人体以一些维生素，但是没有证据说明它们在正常情况下是很重要的。在营养不良的人体中，从肠道细菌供给维生素是很重要的。曾有这样记载，有些无临床症状的维生素生 B_1 （维生素 B_1 ）缺乏的人，在口服抗菌素治疗后，临床上突然发生了脚气病，这可能是抗菌素作用于合成维生素 B_1 的肠道细菌所致的。

生活在人体皮肤的细菌特别适应于习生地，骤看之下可以把它当作共栖，这些细菌栖身于皮肤并从而取得养料（皮脂、汗等），但正常情况下是无害的，假如皮肤表面用扫描电子显微镜检查，可以看到细菌诸如表皮葡萄球菌和粉刺棒状杆菌以小菌落，散在呈月形外观。这些菌落包含数百个体^{*}，并有污染表面的趋向。皮肤上的细菌是粘附在形成角化皮肤表面的鳞状上皮，并从鳞片之间向下延伸到毛囊口和汗腺在皮肤表面的开口处，它们的数量可以因擦洗而减少但不会被消除。汗腺的分泌产物，由于这些细菌的代谢作用产生一种带味的物质，使人体带有一种至少是在摩登人中不受欢迎的气味，因此，应在腋部预浆分泌腺的区域使用包含铝盐抑制出汗的除臭剂以及用抗菌剂去抑制细菌的生长。但在其他哺乳动物或原始的人，身体的气味在社交上和性生活上是有很大意义的。身体的所有臭味并不全是细菌所产生的。皮肤腺也可以分泌臭味的物质，而皮肤细菌对人体的臭味是起了一份作用的，并且可以由于这个原因，把皮肤细菌归属于共生要比归在寄生更为合理。但也有这样的证据即由于无害的皮肤细菌的存在抑制了皮肤较多的致病性细菌生长^{**}，说明对宿主有好处，因此

* 这些菌落的平均大小是由计算细菌被擦洗后重新获得的总数量并将其与从天鹅绒垫制品获得细菌生长中心的数量相比较而获得的。先将无菌的天鹅垫紧贴皮肤然后移置于细菌培养基上。

** 举例：金黄色葡萄球菌的致病性菌株是引起托儿所一次暴发性传染的根源，这种暴发传染可以通过婴儿移植另一种非致病性菌株（502A）而告终止。非致病性菌株的生长和移植可被致病性菌株所干扰。

可将这些细菌归于共生之列。

实际上，细菌繁殖的能力其重要性是极为明显，当细菌不能繁殖时我们管它叫做死亡或不能生存*。从宿主传播到另一宿主的能力也是同样的重要。传播可以在一个种（属）中水平传播，这种传播可通过接触或经由昆虫媒介等方式，从一个人传染给另一个人。也可以在一个种中垂直地交替传播，也就是父母通过精、卵、胎盘和母乳或者接触传染到下一代。显然如果细菌没有从人体传播到另一个人体，它将随人体的死亡而死亡，不能在自然界生存下来。细菌的传播能力的重要意义可以由比较呼吸道及花柳病的水平传染而得到说明，在拥挤的房子里一个传染的个体能把流行性感冒和普通感冒在短暂的时间内传染给二十几个人，性病传染也是这样，假如它欲在自然界保存自己，必须不断地从人传播到人。但性病的传播是一件很可怕的事。在这种情况下，一连串的水平传染，无论如何，需要一连串的两个个体之间的性交（性的关系），假如这些感染在一定时间内，其性交关系没有超过一个以上的异性，在整个生命期中其发生率虽然为传染者的一倍，但当感染者死亡时，有害的细菌亦将同时消除，换句话说，假如性病要保存和繁殖，它们必须传播给远超过一个以上的异性，两性混杂性乱交程度越大，性配偶的数量越大，这种传染成功的机会也就越多。

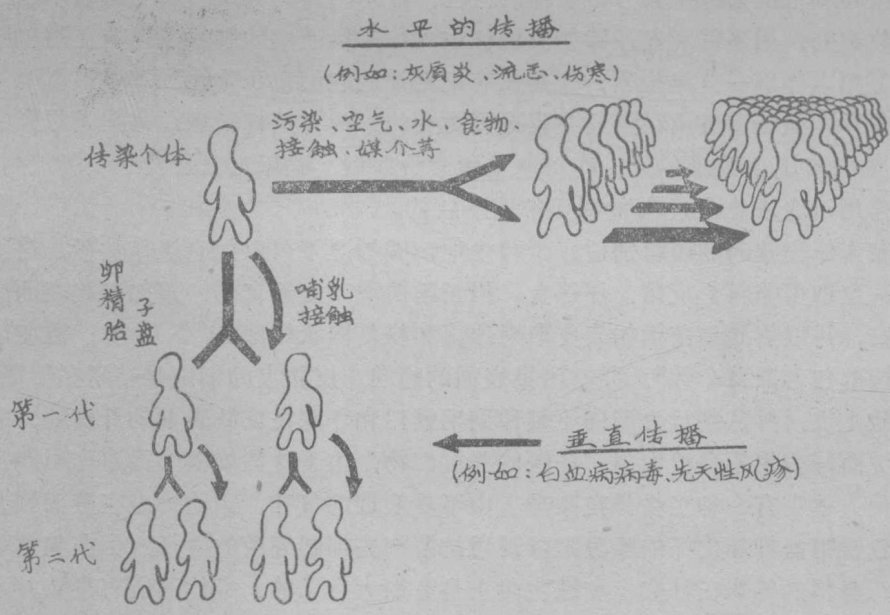


图1 垂直和水平的传染传播

只有小部分与人有关的微生物可以引起病理变化或引起疾病。大量的细菌无害地生活在人的口腔、肠道、牙齿和皮肤，感染人类的 150 种左右病毒中的大多数是在感染者中，尽管有细胞和组织的侵害，但大多数不引起疾病。从进化观点看，胜利幸存的细菌必须是避免被消灭并在世界生存、繁殖且遗留后裔。成功幸存的微生物寄居于一个宿主的表面或体内，繁殖并传播给新的个体，只有这样它们才能在自然界中维持自己。

成功幸存的寄生细菌和所有成功幸存的寄生物一样，倾向于从感染的宿主取得尽可能多

* 灭菌是杀灭各种微生物的生命，同时sterilization也可以意味不妊或绝育。

的东西但不给宿主以太大的损害，假如一个感染是太常于致残或致病，将会减少宿主的数量也同样地会导致微生物的数量的减少。虽然有少数微生物在其感染时大多会引起疾病。但仍然可以希冀绝大多数是无害的，不产生疾病或者仅在其造成感染中的一小部分引起疾病。以灰质炎为例，它是由粪→口的途径传染的，而且在正常环境下，引起无症状性的肠道传染，但在个别宿主，病毒可侵入到中枢神经系统，发生脑膜炎且有时出现瘫痪，极个别可以造成死亡，这种特殊的繁殖场所，从病毒观点来说是有些离题，因为要传染到第二个宿主完全不需要在中枢神经系统生长，事实上如果上述情况发生过多，其结果，宿主的种将会变少了，而病毒亦将身受其害，因此，现存的传染病原物一般在宿主内要处于致病性的平衡状态，并将其进入体内、繁殖以及排出体外所带来的损害控制在最小限度内。澳大利亚兔多发性粘液瘤病自然发展的例子中可以清楚说明平衡致病性的重要性。1950年在病毒首次成功引入澳大利亚后感染的兔死亡率高于99%，但随后出现致死性较小的新病毒株，因此宿主的种也没有严重减少。同时由于没有致死的感染以及即使死亡也有较长的存活期，就给病毒有更多机会去传染给没有受感染的个体。因此在演化过程中从兔群中挑选出致死性较小的毒株，而取代了原来致死性较高的毒株，显然前者是较成功的寄生物，兔群在特性上也会发生变化。因为那些遗传上易于感染的兔子亦同时被消除。霍乱在人群似乎沿着类似型式而走向平衡致病性，（见第十章讨论）。狂犬病：是一种中枢神经系统的传染病，似乎与此相反，但事实上亦符合此原则。狂犬病是动物咬伤而得病的，这种疾病发生在人身上几乎全部死亡，但这种病毒没有变成毒性较弱的征象。人不是狂犬病的自然宿主，这种病毒在像吸血蝙蝠和臭鼬的动物身上是保持较小致病性的方式，而且在这些动物身上它是损害性较小的感染，病毒长期存在于唾液中，这就是由一个个体传染到另一个个体的媒介物。狂犬病就是以这种形式存在于自然宿主中而无严重的后果。但是咬伤可以传播给另一个种，咬伤从病毒观点来看是“意外的事件”，对这些非自然宿主来说这种传染是极为严重的且常为致死的。

虽然在进化中获胜的寄生物已无力再变为有过大的致病性，但某种程度的组织损害对微生物有效的外流是需要的，譬如，普通感冒的微生物存在于鼻腔流出的感染鼻涕中，而传染性腹泻的微生物则需要存在于消化道的感染液中。另外，还存在有极轻微组织损害，最低度的炎症或免疫应答的理想情况，以及少数微生物的寄生可获得无病损，宿主对它无法识别的“优越”结果（见第七章）。不同的微生物对此理想的寄生情况显示不同程度的能力。

致病性的平衡概念对于了解传染病是有帮助的，不过许多传染病迄今尚未来得及达到上述的理想状态。

首先：当每一个微生物进化时，可以偶然地出现毒力变异，它可以在所有易感个体受感染被消灭之前或在稳定到致病性平衡以前引起广泛性疾病和死亡。

其次：某些给人类带来严重疾病的微生物，可以原始地在世界的一部分地方发生，在该处消除了遗传上易于感染的个体，而趋向于取得更为平衡的致病性，以后微生物传播到新的大陆，结果在不同的人群感染中所致的疾病远为严重，因为他们有较大的遗传易感性。譬如：肺结核病从已有抵抗力的欧洲人传播到易感性的非洲人，还有黄热病从非洲人传播到欧洲人。

最后：存在有一定数量的微生物在人体上并不趋向于减少致病性，因为宿主对这些微生物的存活是无关的，这类微生物诸如引起狂犬病（见上）、恙虫病、鼠疫、钩端螺旋体病以及鹦鹉热等除人体宿主外，还有一些通常以节肢动物为传染媒介的正规宿主，后者是真正使它们能生存在自然界的宿主（这种传染叫做动物传染病）。人的致病性与这些微生物的存活

有关，几种人类传染病是从驯养动物时传染到人的，包括布氏杆菌病、Q热和炭疽在内也属于前述类型。由于人迁移到地球上的任何一个角落居住，他会偶然地遇到一种从外来的动物带来的微生物引起严重的甚至致死的疾病，从微生物的观点来说，是一种“意外伤害”。最近例子有莱萨（Lassa）热和marburg病，这些疾病分别是非洲啮齿动物和猴子带来的*。

微生物的繁殖比它的脊椎动物宿主主要快得多，细菌传一代平均时间只要一小时或者更短，人宿主传一代的时间大约需要20年，因而微生物的发展比起脊椎动物快得多，脊椎动物通过他们亿万年的进化过程不断地暴露于细菌传染之下，因此他们发展了对外来侵入物的高度有效判别（早期警告）系统，限制它们生长和传播的炎症和免疫反应，并从体内加以消除，假如这些反应是完全有效的活，微生物的传染病的数量将会极少且很快就会被终止了。微生物就不能在人体内长期的生存下去。但是面对宿主防御的微生物也在不断进化和发展成为能避免或战胜这种防御。防御不是绝对有效而微生物又不断迅速进化，保证了它们取得绝对优势，如果有绕过这种防御的办法，微生物也会发现并加以利用。成功幸存的微生物就是由于有适应和进化的能力以及利用宿主防御的弱点而取得成功。有关致病性和免疫防御的被克服的方法将在第四、七章描述。

就是由于微生物的毒力和致病性，以及能损害甚至杀害宿主的能力，使其对内科医师和兽医成为重要的，假如没有一个微生物和人是共存的并对人无所损害，同时对人没有什么益处的话，那末它们虽然很有趣的，但将相对地不是重要的对象，事实上，它们是历史上的大瘟疫的负责者，有时对历史过程起决定性作用的，尽管已有疫苗或抗菌素，它（指微生物）迄今仍然对疾病起重要作用，由于它们进化的极为迅速以及人生活环境的不断变化，它们仍然可以成为今后瘟疫的威胁。本书的意图，即描述和讨论传染病的机理及使微生物变成致病性的因素。我们将会看到微生物学对这方面是了解得很少，但在医学应用上它是微生物学的核心，而且随着在这个问题上现代生物化学和免疫学方法的应用，我们的认识将会逐步加深。

（连奎茵 译 林守詮 校）

* 莱萨（Lassa）热是动物传染病引起的一种高度致命性的人的传染。这种病毒存在于西非某种啮齿动物作为一种无害永久性寄生感染，在人类是极为偶然才被传染的，1967年曾经在德国marburg实验室的少数工作人员中发生另一种严重传染病，这些被感染者处理了最近从非洲引进的veruet猴子的组织，marburg病因似乎是病毒，但它的自然历史却毫无所知。

第二章 微生物入侵体内的途径

引言

图2说明哺乳动物宿主的简单图解,实质上人体被一条管道——消化道所穿通。呼吸道和泌尿生殖管道以盲端憩室从消化道或从肛门附近区域突出。机体的表面有皮肤覆盖,皮肤具有干燥不可渗透的角化层,通常尚有皮毛。使人体和外界有一定程度的隔绝。皮肤的结构说明了它一方面可以起保护机体不受外界损害的作用,而另一方面又同时保持与外界的感觉交通之间的矛盾统一,起着机械活动性的作用,特别在人体是起着体温调节器官的作用。干燥而具有保护性的皮肤不能把整个机体的表面全覆盖上。眼睛就是由透明层的生活细胞——眼结膜所取代,食物必须被摄取消化,而消化的产物必须被吸收。因此与外界接触的消化道的被盖是由一层或更多层的生活细胞组成的。气体交换场所的肺部也是由一层生活细胞和外界接触的。在泌尿生殖系统中与外界皮肤是被隔断而不连在一起,泌尿生殖系统分泌和排出尿液以及性的分泌物,这些细胞的表面被液体薄膜所覆盖住。消化道的衬细胞要连续不断地摄取和排出食物,衬细胞不可避免地要受到机械性的损害,因此它们是持续地被更取代。在呼吸系统和泌尿生殖系统中这种更取代是不明显的,但是在皮肤它是一个重要现象。人类皮肤的表皮鳞屑每天平均要排出约 5×10^8 。

眼结膜、消化道、呼吸道和泌尿生殖系统为微生物提供传染的途径。穿透这些表面比穿透没有损伤的皮肤远为容易。在进化中,许多抗菌装置的形成就是企图来对付这种危险性,并且发展许多特殊清洁系统去保持眼结膜和呼吸系统的清洁以便履行它们的特殊功能。为了穿通这些体表并移居其上,微生物首先要附着机体,在现实生活中有许多特殊附着的例子,后将述及(表2),全世界急性传染性疾患的一个突出现象就是它们中绝大多数在性质上属于呼吸道的或者呈痢疾样的,他们虽然不一定是烈性传染病,但是从感染的数量众多来看,它们是属于这一类型(指烈性),换句话说,长期来传染因子是局限于呼吸道和肠道。

将所有传染病分为三类是有一定意义的。

第一类:在这一类中微生物有附着或有时是侵入健康宿主的正常体表的特殊功能,本类包括表二中所列的传染病。

第二类:包括通过节肢动物的咬叮而传入正常健康宿主体内的微生物,如疟疾、鼠疫、斑疹伤寒或黄热病。这些微生物对节肢动物的传染具有特殊的机理,然后靠节肢动物再进入正常健康宿主的体内。

第三类:微生物不能靠自己的传染能力侵入正常健康宿主体内,它们必须在宿主机体预先存在某些损伤或体表的防御机能的损伤基础上传染的。譬如皮肤创伤、呼吸道先被第一类微生物所损害、或尿液畅流和清除作用受到干扰的泌尿道异常。或者有一般的机体防御功能的欠缺。本章后面将述及的机会感染属于第三类,在十一章详细举例说明。

虽然微生物只能通过穿透机体表面而到达机体的组织，但有些可以不必如此即可诱发疾病。例如某些肠道细菌分泌有毒物质作用于局部而发生疾病，像在霍乱那样。细菌在肠道里产生致病力，从一种意义上来说是位于宿主内，但也可以说是位于宿主外（细菌位于消化道内，直接与外界相通，并未侵入组织——译者）（图2）。还有些细菌停留在体表，释放毒素被吸收而引起全身性疾病，如白喉。

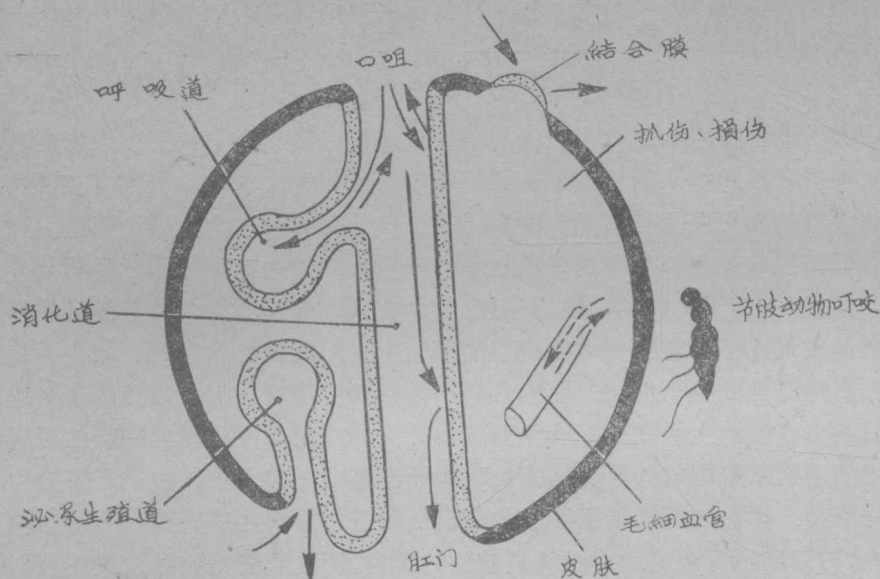


图2

皮 肤

皮肤对微生物来说是一个自然屏障，微生物在皮肤缺损处侵入体内。这种皮肤缺损可以是肉眼可见的也可以是微观的（表1）。

皮肤因创伤造成的大小伤口，都是明显的传染径路。天花接种的过程就是用人工的小损伤进行牛痘接种。牛痘苗活病毒就是在牛痘针造成小损伤后进入表皮和真皮。血清B型肝炎病毒也是通过人工造成的伤口传入体内的，也就是用污染的刺花纹的针或者医生用污染针注射药物时把污染的血液输入到体内而传染的。

咬伤也是微生物进入的重要位置。

微小的咬叮伤：

像蚊虫、螨、扁虱、蚤和白蛉等节肢动物在叮咬时刺入皮肤，因此可以把致病物质传入体内，有些传染病就是依靠这种机械性传递的，节肢动物的口部污染上传染的物质，但这些传染物质在这里并不增殖。多发性粘液瘤病就是如此，蚤或蚊虫污染的口部携带粘液瘤病毒由这头兔子传染到另一头兔子。当属于生物学传递时，像黄热病或疟疾，这种传播形式的感染物，是在节肢动物身上增殖，经过潜伏期在节肢动物的唾液出现，吮血时传递给易感性的宿主。蚊虫或扁虱在吮血时刺入真皮组织并吐出唾液。蚊虫的吻可以刺入到毛细血管并沿

血管而延伸，进一步在摄取血液时注入唾液。感染的唾液就这样直接进入真皮并常进入血管系统，相当于皮内或静脉内小量微生物的注射。还有其他由节肢动物生物学传递的传染病，包括斑疹伤寒和鼠疫，在这类病例中微生物是在节肢动物的消化道增殖的，鼠疫细菌从感染的蚤吮血时反胃进入皮肤，人类体虱在吮血时把带有斑疹伤寒病原立克次体的粪便随咬叮的伤口侵入体内。

表 1 皮肤的微生物感染或经皮肤进入体内

微 生 物	疾 病	注 释
节肢动物携带的病毒	各种热病	150种不同的病毒，由感染的节肢动物咬伤后传递的
狂犬病毒	狂 犬 病	被感染的动物咬伤
牛痘病毒	皮肤损伤	牛痘防止天花
葡萄球菌	疖 等 等	最通常的皮肤侵入物
立克次氏体属	斑疹伤寒、斑疹热	感染的节肢动物昆虫传染
钩端螺旋体	钩端螺旋体病	接触污染的感染动物尿
链 球 菌	脓疱病，丹毒	
炭疽杆菌	皮肤炭疽	随着局部损伤或预防接种部位之后发生的全身性疾病
梅毒螺旋体和雅司病螺旋体	梅毒、雅司病	温暖且潮湿的皮肤敏感性较高
鼠疫杆菌	鼠 疫	由感染的鼠蚤咬叮
疟 原 虫	疟 疾	由感染的蚊虫咬叮
癣和其他真菌	癣菌病、脚癣	感染局限在皮肤、指甲和毛发

大的咬伤：

狂犬病是由咬人的哺乳动物传染的经典传染病，病毒是由感染的狗、狼及吸血蝙蝠等的唾液排出的，并且就这样进入咬伤创口。人咬人是不常见的，因为大多数的人既没有此习惯亦未具备咬人的牙齿。但如一旦发生了人咬人会发生麻烦的脓毒血症，这是由于正常人的口腔里就有梭形杆菌和螺旋体，这些细菌就可以从伤口传到体内的。

呼 吸 道

空气中包含多种多样悬浮的粒子，且其数量似乎相当大，在地球的大气层悬浮粒子的物质比10亿吨还多，其中绝大多数是烟、煤、烟灰和尘土但也包含有微生物。室内有40~80微生物/立方英尺，其中大部是非致病性或者是霉菌，因此，按在静止时换气率6升/分计算，那

么一个人平均最少每分钟要吸入8个微生物或者说每天大约吸入10,000的微生物,有效的清除机制消除了吸入的小粒并保持呼吸道的清洁。呼吸道感染必须考虑到这些机制的关系,后者具有消除和处理吸入小粒的性质。

粘液纤毛上皮覆盖在大部分下呼吸道的表面。它是由纤毛细胞和粘液分泌细胞(杯状细胞)和上皮下粘液分泌腺体组成的。外来的粒子沉着在其表面时就沉入粘液中并由纤毛作用从肺向咽喉后壁上送(图3),这种作用称做粘液纤毛的自动楼梯。鼻腔(上呼吸道)有类似的粘液纤毛的衬里,如果有粒子停留在这里也同样地被送到咽喉后壁并被吞噬*。下呼吸道的末端是肺泡,这里没有纤毛和粘液,但是为巨噬细胞所被盖。

对吸入的粒子的命运进行过大量的实验工作,认为最为重要的是粒子的大小,粒子越大传递到肺部的可能性就越少,所有的粒子不管是病毒、细菌、真菌或者无活性的粒子都是具有同样的规律。较大的看得见的粒子在鼻腔时被衬毛过沪,而粒子的直径在10微米或10微米左右的,常倾向于停留在所谓鼻腔的“障板”上,后者由鼻粘膜覆盖在鼻甲骨上而构成。较小的粒子较易到达肺部而直径在5微米或更小的可以到达肺泡。几乎所有的观察都是在动物上施行而很少在人类上观察。如果一个人吸入用铬⁵¹放射性同位素标记的5微米聚苯乙烯粒子,这些粒子的命运从外部伽马(γ)测量法来观察,大约有一半放射性同位素标志物质在不超过一小时已在肺部排除,在停留于粘液纤毛自动楼梯后,并被带到咽喉后壁。剩余的部分半衰期超过150天,消除非常缓慢,在沉淀于肺泡壁之后被巨噬细胞所吞噬,在这个试验中有标志的粒子是不会衰变,而不致病的微生物较迅速地被处理。吸入煤烟粒子会被肺泡的巨噬细胞吸收,余下的一些移动到肺淋巴结。城市居民在尸检房里可以被判认

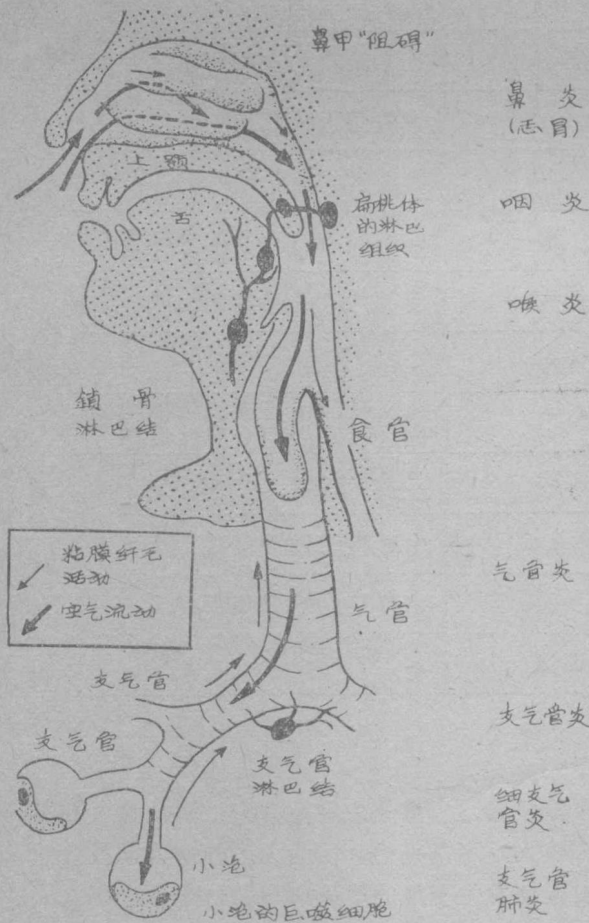


图3

* 带有碘¹³¹同位素标志的人类血清白蛋白注入志愿者的鼻腔,它们的运动可以晶闪耀探测器加以追踪,运动的速度变异不定,但平均速度为0.5~1厘米/分。

出来，因为其肺淋巴结变成灰色*。

假如微生物系引发呼吸道的感染，这种引起疾病的要求是简单的。首先，微生物必须能避免被粘液捉住且不被带到咽喉后壁也不吞咽下去。其次，它必须能抵抗肺泡巨噬细胞的吞噬。假如被吞噬就必须能存活或且其繁殖速度要比被消化或杀死为快。

微生物似乎不可避免地极少有机会躲避其第一个命运，除非粘液纤毛机制有缺陷或者微生物有特殊方法牢固地附着而且幸运地遇到的是上皮细胞，在这种特殊的情况下使附着物变得牢固，例如有高度成功率的粘病毒——流感病毒其表面有血凝素，后者特别可以与上皮表面的感受体物质（唾液酸归类于一种糖蛋白质）起反应。建立了牢固的结合病毒就有机会使细胞感染。（图4）肺炎支原体似乎也是附着在上皮细胞表面神经氨酸受体上，有很高幸存率的，普通感冒鼻病毒就有它自己的受体。引起百日咳的细菌（百日咳杆菌）有同样附

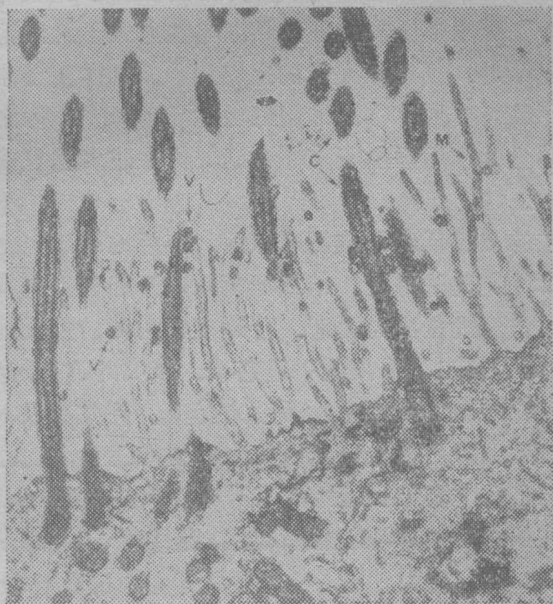


图4 在荷兰豕气管的组织培养，接种流感病毒于4℃一小时后的部分纤毛上皮细胞。薄切片的电镜图示病毒颗粒附着在纤毛和小绒毛上。纤毛间液为水样。位于纤毛上的为粘性类粘蛋白层。

* 存在有从下呼吸道由粘液纤毛自动楼梯上升到咽喉后壁的巨噬细胞的运动。在正常老鼠或猫一天最少能 10^7 的巨噬细胞，正常人也有同样的数量，但在慢性支气管炎病人其数量要多得多。这是载满难于消化物质的巨噬细胞通向外界的途径。

着在呼吸道上皮的机能，这就肯定会帮助它们有能力来感染正常的肺脏。缺乏这种作用的细菌要造成感染的话，那只得在粘液纤毛清除作用受到损伤的基础上才有机会侵入，肺炎球菌只有在粘液纤毛机制受到损害或者因宿主其他的天然防御机能的衰弱的时候才有机会侵犯肺脏，引起肺炎。病毒感染是粘液纤毛损伤的常见原因。破坏性的呼吸道损害是由诸如麻疹、流感病毒性传染所诱发，然后各种各样的细菌，尤其链球菌，就有机会在肺部生长并且产生一种续发性肺炎。患慢性支气管炎的人们呈现粘液纤毛机能的紊乱，构成肺脏轻度细菌感染、形成一种半永久性疾病的特征。也有证据表明香烟和大气中污染物质导致粘液纤毛防御功能暂时性或持久的损害（见第十一章）。最后，在医院里的病人在许多原因使宿主天然防御机能衰弱的。例如气管插管的病人特别易于感染呼吸道传染病，其原因就是由于进入插管的空气没有经过鼻腔的过滤和湿润，干燥的空气损伤纤毛的活动力而插管进一步促使上皮的损害，另外全身麻醉也是在类似情况下降低肺部的抵抗力并且抑制咳嗽反射。

某些感染呼吸道的微生物直接抑制纤毛活动，因而阻碍了吸入的微生物从肺部移走并诱发感染。百日咳杆菌附着在呼吸道上皮细胞，并以某些方式干扰纤毛活动的的能力。流感杆菌产生一种物质它阻碍纤毛活动并损害呼吸道的上皮细胞，这样使慢性支气管炎病人感染流感杆菌的传染病迁延不愈。肺炎支原体亦能抑制纤毛的活动。支原体附着在呼吸道上皮细胞的表面时进行增殖，纤毛静止的作用系由于支原体局部产生过氧化氢或者因为附着的支原体的透明肿物妨碍了纤毛摆动。

空气传染的微生物在肺泡被巨噬细胞吞噬以后，存活的问题也是在吞噬细胞中微生物存活的一般问题将在第4章较完整的描述。结核杆菌倾向于能在易感宿主的肺泡里的巨噬细胞内存活，看来呼吸道的结核病就是由此而来。普通感冒病毒，相反地它常被巨噬细胞所吞噬，不能存活和繁殖，因此不会在下呼吸道引起感染。该类的许多病毒的生长发育限在37℃。在某种情况下肺泡里的巨噬细胞的抗微生物活动力降低。例如在吸入带毒性的石棉粒子后以及它们被肺泡的巨噬细胞吞噬以后就会使巨噬细胞的抗微生物活动力降低。石棉粒子吸入的病人增加了对肺结核的易感性。肺泡巨噬细胞在呼吸道有病毒感染以后对细菌的侵入的抗力降低，甚至这些细菌在正常时属非致病性者也可以致病，这可能是发生继发性细菌性肺炎的一个因素（见第八章）。

正常的肺脏几乎是无菌的，因为微生物虽然不断地吸入，但不断地被吞噬掉，或者由于粘膜纤毛的作用被排除出去。

肠 管

肠道会摄取饮食中的物质同时也会摄取吞咽下来的其他各种各样原在于口腔、鼻咽和肺部的物质。除了肠内容物的一般流动外并无其他特殊清洁机制，除非把腹泻和呕吐也算做清洁机制。肠管下段是微生物活动活跃的场所有似一个沸腾的大锅，这点很容易从新鲜大便镜检中体会到，细菌的繁殖由于它们和其他肠管内食物一起不断地被排出体外而得到平衡，在适当条件下，一个简单的大肠杆菌在12~18小时之内也就是肠管正常排空时间大约可增加 10^8 。肠内容物流动速度越快细菌生长的机会就越小，因此，在腹泻的大便中其细菌总量要此正常大便为少。共栖在肠道的细菌常常是与肠壁发生关系，或位于粘膜层或贴附于其上皮上。假如

小鼠胃或肠连带内容物加以冰冻切片染色，可以看到大量各种共栖的细菌与上皮细胞紧密相贴。这就使它们更容易作为持久居留者。致病性肠道细菌必须建立感染并增加数量而它们中是有许多具有附着于上皮的机制，因此，它们可以避免伴随肠其余内容物被运送到肠管下部。的确，它们致病性也是依靠它们的粘着和穿透的能力。例如霍乱的致病性似乎就是依靠该细菌附着于肠管上皮细胞表面特殊的受体，其他例子见表二，显然，细菌聚集和细菌毒素的吸收也将受产生和排出之间平衡的影响。

经肠道传染的可能发生必然要受到粘液、酸度、酶和胆汁的存在的影响。粘液能保护上皮细胞，对传染病起着象一种机械性屏障的作用，它含有分泌性 IgA 抗体，使免疫的个体免受感染。由肠管感染的微生物通常可以在酸性、蛋白水解酶和胆汁存在的情况下幸存下来。这也适用于由这条途径排出到体外的微生物。通常在正常人类肠道内栖居的链球菌（粪链球菌）不象其他链球菌，它可以在有胆汁的环境下生长。其他正常肠道细菌，（大肠杆菌、变形杆菌属、假单胞菌属）和致病性肠道细菌（沙门氏菌属、志贺氏菌属）也有这种情况。应该注意的是肠道病毒（柯萨奇、孤儿热和灰质炎病毒）对胆盐和酸具有抵抗力。结核杆菌在胃内能抵抗酸的环境，这样就容易形成肠结核。绝大多数的细菌对酸是敏感而嗜好的弱碱性环境*。肠内细菌象沙门氏菌属或霍乱弧菌感染的建立常是靠隐藏在食物粒子中或当宿主产酸力减弱（胃酸缺乏症）情况下发生的。志愿试验当喝者了 60 ml 含有不同剂量的霍乱弧菌的盐液又加用含细菌的碳酸氢钠液 2 克时，其结果对霍乱易感性增加一万倍。采用古典霍乱菌株，其最低发病量，在无碳酸氢钠情况下是 10^8 细菌量。在伤寒杆菌也进行类似志愿者的试验，口服最小感染剂量为 $10^3 \sim 10^4$ 细菌，经碳酸氢钠的摄取，这数字可以明显减少。

肠道和呼吸道不同的地方，就是肠道一直在蠕动着并伴随外形不断变化。其表面是由绒毛、陷窝和其他不规则的东西构成的，绒毛本身可以缩小和扩大。在消化腔内的颗粒，大规模运动就有机会遇到活细胞，这就是消化道在履行对混合食物的消化和吸收的功能。按照定义病毒只能在活细胞中繁殖。这样肠道病毒大多数必须具有与上皮细胞相遇到的机会，灰质炎、柯萨奇和埃可病毒（可能最近在人类中发现的腹泻病毒）与位于肠上皮细胞的表面受体形成牢固结合，然后才有机会让病毒侵入到细胞内。另一方面，进入粘膜的肠道内细菌是可以在进入粘膜以前于肠腔内繁殖增加数量，但用不着奇怪，它们也同时具有附着于上皮细胞的能力（表 2）。病毒穿入细胞问题留待后述，但它可以从病毒颗粒被吞噬或因病毒表面和细胞膜的融合而使病毒颗粒进入细胞内。这两种形式没有什么不同，因为病毒粒子在吞噬细胞空泡中仍然可以看作是位于细胞外，病毒必须侵入细胞膜。并将其内容物释放到细胞浆中。

大多数的上皮细胞，不管是表皮还是呼吸道的或肠道的上皮细胞都具有吞噬能力，但是与特异性吞噬细胞如巨噬细胞、中性白细胞相对比，其功能是极为微小（见第四章）。在消化道内的某些致病性细菌被摄入肠道上皮细胞，其过程看起来很象是吞噬作用，如同电子显微镜所看到的在试验动物中鼠伤寒沙门氏菌或致病性大肠杆菌株附着在形成肠道上皮细胞刷状边缘的微绒毛上，在有细菌附着的局部地方绒毛变性，允许细菌能够进入细胞内，细胞表面的缺口得到修补，在细菌进入到顶端细胞浆之前形成变性带。共栖在肠道内细菌，当它们附着在肠道的上皮时，似乎并没有被移走，但是它们繁殖和不被移走的因素尚不清楚。侵入

* 分离发酵菌和霉菌的标准 Sabausaul 培养基，酸度该为 PH5.4 以便使一般细菌的生长受到抑制。

上皮之后，其致病性就要看细菌的繁殖散播（见第三章），毒素产生、细胞损害和炎症反应（见第八章）而定。细菌的毒素、内毒素及蛋白质肯定地可以小范围地被肠管吸收而免疫反应将被诱发，腹泻能促进蛋白质的吸收，在婴幼儿动物蛋白质的吸收则更为容易，特别在猪或马之类为然，因为它们需要从母亲的乳汁中吸收抗体。

正常人的肠道内微生物特别适应生活在肠管内，大多数是厌氧类杆菌，虽则大肠杆菌、肠球菌、乳酸杆菌和类白喉杆菌亦为常见，细菌总数是随着肠内容物从小肠向大肠的不断移动而增加，在迴肠的末端，其细菌大约每一克肠内含物中有 $10^8 \sim 10^{10}$ 的数量，而在结肠和直肠则增加到每克中有 10^{11} 的数量，正常情况下整个大便团约有 $1/4$ 是细菌。正常菌丛是保持平衡状态的，趋向于抵抗其他细菌的移殖定居，抵抗其他细菌的移殖的方式有：由细菌毒素杀伤其他细菌*，互相争夺细菌的食物和附着的地方以及细菌抑制剂的产生。举例：栖居小鼠的大肠菌类和类杆菌能产生醋酸和丙酸可以抑制志贺氏杆菌属（痢疾）。用广谱抗菌素治疗的病人可呈现正常肠道菌丛的改变，结果使耐抗菌素的微生物例如真菌、白色念珠菌异常生长。母乳喂养的婴儿，其大肠占优势的细菌是乳酸杆菌，而且这细菌新陈代谢活动能产生的酸和其他可抑制另外微生物的因素。由于这个结果也可能由于在人类乳汁中有抗菌成分，母乳喂养的婴儿能抵抗移殖的其他细菌，象致病性大肠杆菌株。另外人工喂养的婴儿由于缺乏保护性乳酸杆菌，对致病性大肠杆菌株敏感，所以可以发生严重的胃炎。

在食草动物肠道内微生物利用吞下的植物纤维素为其重要的食物来源。例如在兔子，微生物在盲肠中所产生的挥发性脂肪酸提供了该动物20%的每日所需的热量。人的肠道细菌正常没有滋养的功能；它们使脱屑上皮细胞的成分脱落并进行再循环，还可能合成维生素，但是在正常情况这个合成并不重要。

口 咽

咽喉（包含扁桃体、咽门等等）是微生物通常居住部位，同时又是进入体内常见的部位。正常口腔和咽喉的栖居细菌是各种各样的，为数极为众多，而且这些细菌特别适应生活在这个环境中。口部的细菌包括链球菌、微球菌和类白喉杆菌以及大量的厌氧细菌。其中有些能非常牢固地附着在牙齿或粘膜的表面。例如突变链球菌（*Streptococcus matans*）。从蔗糖综合右旋糖酐（高分子量多糖）形成一种带粘性的一层，细菌因此附着在牙齿的表面（表2）。如果象幼儿和高龄一样没有牙齿，在口腔的突变链球菌没东西吸附就不能保存自己。包含右旋糖酐的分泌物构成一种基质在这个地方有各种各样的其他细菌存在，许多是厌氧。牙齿的表面形成一层薄膜此地就称为齿斑，这里容纳了大约 10^9 /克的细菌。在这个地方食物的糖分被细菌所利用，所合成的酸是龋齿的主要原因。这个薄膜可以经过充分刷牙大部被清除掉，但是几个小时内又会再形成。其他链球菌菌株很牢固地贴附在人的舌头和颊，但不贴附在牙齿上，可以在颊刮物中证明它是粘附到上皮细胞。咽细胞可以从棉拭子擦洗咽后壁而得到。同

* 例如：乳酸杆菌在鼠胃粘膜不分泌的上皮是正常存在的，并且紧贴在角质化的鳞状细胞上。假如在饮水中加上青霉素而乳酸杆菌就消失了，并且此处被酵母菌所占据，而后者正常是栖居在胃分泌粘膜的表面。当青霉素治疗停止正常的分布就恢复了。