

L C G R B X
天津科学技术出版社

临床感染病学

L C G R B X

主 编 宋诗铎
副主编 巩 路 祁 伟

LINCHUANG
GANRANBING
XUE

临床感染病学

主 编 宋诗铎

副主编 巩 路 祁 伟



天津科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

临床感染病学 / 宋诗铎主编. - 天津:天津科学技术出版社, 2004
ISBN 7-5308-3621-8

I. 临... II. 宋... III. 感染-疾病-诊疗 IV. R4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 118057 号

责任编辑:张 跃

版式设计:雒桂芬

责任印制:张军利

天津科学技术出版社出版、发行

出版人:胡振泰

天津市西康路 35 号 邮编 300051 电话(022)23332393

网址:www.tjkjbs.com.cn

天津新华印刷二厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 55.75 字数 1 303 000

2004 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

定价:98.00 元

编者名单

主 编 宋诗铎
副主编 巩 路 祁 伟

编 者 (按姓氏笔画为序)

王 玉 宝	王 玉 莲	王 悦	王 瑜	王 磊
冯 杰 平	叶 伟 胜	刘 长 山	刘 佩 海	刘 德 梦
吕 星	孙 文 闻	巩 路	朱 宁	祁 伟
邢 卫 斌	何 屏	佟 小 莺	吴 增 强	宋 诗 铎
张 宇 雯	张 怡 滨	张 虹	李 昕	宋 杨 惠 芬
邸 岩	陈 哲	单 笑 梅	周 蕾	杨 赵 洪 林
逢 崇 杰	郝 邯 生	骆 仲 智	郭 庆 兰	赵 高 永 明
崔 克 亮	曹 书 华	董 笑 影	韩 建 平	魏 殿 军
魏 蔚				

前 言

感染性疾病是严重威胁人类健康的一类重要疾病,不仅涉及到内科领域,还涉及外科、儿科、妇产科等多个临床学科。20 世纪末,人类与传染病的斗争已取得了辉煌的成绩。感染疾病谱发生极大的变化,有数百年历史的传染病已明显减少。这些归功于公共卫生事业普遍受到重视、抗菌药物和疫苗的发展。然而,人类在控制感染性疾病方面仍面临着严重的挑战。表现为新出现及再出现的感染疾病层出不穷,自 20 世纪 70 年代以来已出现数十种新的感染性疾病。新出现疾病是既往未曾发生的感染疾病如艾滋病(AIDS);再出现疾病为以往曾有过经历,但沉寂以后,现在以更强的毒力或新的流行特点出现,如流行性感冒病毒甲型曾以不同亚型在 1918、1957 和 1968 年造成全球或局部地区的大流行。新近 SARS 冠状病毒引起的传染性非典型性肺炎在我国和东南亚地区的爆发流行,给社会的稳定及发展带来很大影响,同时也给全世界再一次敲响了警钟。在世界多极化,经济全球化的今天,病毒、细菌或其他引发疾病的因素也在加速全球化。此外,细菌耐药性的加剧,抵消了抗生素年代带给人类的福音。当今抗菌药物的泛用和滥用很普遍,已导致了生态的紊乱,加速了细菌遗传耐药的进化。医院内多重耐药细菌菌株的出现和播散,尤其是在 ICU、肿瘤化疗后、介入治疗、移植外科及老龄和慢性患者中常见。尽管新的治疗技术给人们带来了生存、康复希望,但往往因不能克服多耐菌株感染而失败。为适应感染病学的发展,经典的传染病学需要进一步的修定和扩充。本书力图结合临床实际,反映出 21 世纪初感染性疾病的最新进展及动态;尽可能地用现代分子生物学及免疫学基础,阐明临床感染病学的基本原理,并与临床紧密相结合,以利于临床医护人员及疾病控制人员查阅和参考。全书共分三篇:第一篇总论,包涵感染疾病的病因学(即病原生物的致病性和宿主的应答机制),临床微生物学和抗菌药物学等基础理论,还包括经典传染病的一些特征和防治原则;第二篇以系统及特异人

群的感染为重点,介绍常见的感染综合征;第三篇依据病原生物的种类,阐述所致各类感染疾病的临床特点及诊治预防策略。

感染是各科临床医生面临的主要问题之一。感染性疾病已远远超出经典的传染病范畴。本书旨在提高感染性疾病的诊断、治疗、预防水平,加强对感染性疾病的发病机制的了解,合理使用抗生素药物,为更好地控制感染性疾病的蔓延、保障人民的健康尽微薄之力。鉴于水平所限,错误之处敬请各位专家及同仁指正。

宋诗铎

2004.1

目 录

第一篇 总 论

第一章 病原微生物的致病性 (1)

- 第一节 概述 (1)
- 第二节 毒力 (1)
- 第三节 黏附和定殖 (3)
- 第四节 毒素 (4)
- 第五节 胞内病原体 (5)
- 第六节 操纵或逃避宿主免疫
应答 (6)
- 第七节 在宿主体外播散和生存
..... (7)

第二章 宿主的防御机制 (8)

- 第一节 宿主的固有防御机制
..... (8)
- 第二节 适应性免疫应答 (13)

第三章 临床微生物学 (21)

- 第一节 临床医生与临床微生物
学实验室 (21)
- 第二节 感染性疾病中样品的
采集 (22)
- 第三节 病原微生物的检测
..... (25)
- 第四节 抗生素的敏感性 (27)
- 第五节 真菌的检测 (29)

第四章 抗感染治疗 (30)

- 第一节 抗生素治疗的原则
..... (30)
- 第二节 细菌对抗菌药物的耐药

机制 (32)

- 第三节 抗菌药物的药代动力学
和药效动力学 (46)
- 第四节 青霉素类抗生素 (49)
- 第五节 头孢菌素类抗生素
..... (55)
- 第六节 其他 β 内酰胺类抗生素
..... (63)
- 第七节 氨基糖甙类抗生素
..... (69)
- 第八节 喹诺酮类抗生素 (74)
- 第九节 氯霉素和四环素 (85)
- 第十节 大环内酯类和林可霉
素类 (88)
- 第十一节 糖肽类抗生素 (97)
- 第十二节 磺胺类药物和甲氧苄
氨嘧啶 (102)
- 第十三节 甲硝咪唑 (107)
- 第十四节 新抗革兰阳性球菌
药物 (109)
- 第十五节 局部抗菌药 (113)
- 第十六节 抗分支杆菌药物
..... (117)
- 第十七节 抗真菌药物 (120)
- 第十八节 抗病毒药物 (129)
- 第十九节 免疫调节剂 (134)
- 第二十节 抗寄生虫病药物
..... (138)

第五章 疫苗 (148)

- 第一节 概述 (148)

第二节 疫苗接种的免疫学基础	(149)
第三节 疫苗概念及分类	(149)
第四节 疫苗应用的一般原则	(150)
第五节 疫苗的发展前景	(151)
第六节 疫苗面临的问题和挑战	(153)

第六章 传染病的特征	(154)
第一节 传染病的流行过程	(154)
第二节 传染病的基本特征	(155)
第三节 传染病的诊断	(157)
第四节 传染病的治疗和预防原则	(158)

第二篇 常见感染综合征

第一章 发热	(159)
--------------	-------

第一节 概述	(159)
第二节 不明原因发热	(164)

第二章 上呼吸道感染	(169)
------------------	-------

第一节 感冒	(169)
第二节 急性咽炎	(172)
第三节 急性喉炎	(174)
第四节 急性喉气管支气管炎	(174)

第五节 急性会厌炎	(176)
第六节 急性鼻窦炎	(177)
第七节 中耳炎和乳突炎	(178)

第三章 下呼吸道感染	(182)
------------------	-------

第一节 急性支气管炎	(182)
第二节 慢性支气管炎	(184)
第三节 细支气管炎	(188)
第四节 急性肺炎	(191)
第五节 肺脓肿	(199)
第六节 传染性非典型性肺炎	(202)

第四章 尿路感染	(208)
----------------	-------

第五章 败血症	(219)
---------------	-------

第六章 腹腔感染	(230)
----------------	-------

第一节 解剖结构	(230)
第二节 腹膜炎	(230)
第三节 腹膜内脓肿	(236)
第四节 内脏脓肿	(237)
第五节 腹腔内特异性感染	(240)

第七章 心血管系统感染	(244)
-------------------	-------

第一节 感染性心内膜炎	(244)
第二节 人工瓣膜的感染性心内膜炎	(254)
第三节 心肌炎和心包炎	(260)

第八章 中枢神经系统感染	(269)
--------------------	-------

第一节 急性脑膜炎	(269)
第二节 慢性脑膜炎	(280)
第三节 脑炎和脊髓炎	(286)
第四节 脑脓肿	(290)
第五节 硬脑膜下积液	(295)
第六节 硬脑膜外脓肿	(297)
第七节 颅内脓毒性血栓性静脉炎	(298)
第八节 硬脊膜下积液	(299)
第九节 硬脊膜外脓肿	(300)

第九章 皮肤和软组织感染	(302)
--------------------	-------

第一节 蜂窝组织炎和皮下组织感染	(302)	第一节 结膜炎	(385)
第二节 糖尿病足和其他慢性表皮溃疡	(307)	第二节 角膜炎	(392)
第三节 皮下组织感染和脓肿	(308)	第三节 眼内炎	(404)
第四节 肌炎	(310)	第四节 眼周感染	(410)
第五节 淋巴结炎和淋巴管炎	(313)	第十七章 外科感染及烧伤后感染	(421)
第十章 胃肠道感染	(316)	第一节 外科感染	(421)
第一节 胃肠道感染的病因和症状	(316)	第二节 创伤感染	(424)
第二节 抗生素相关性腹泻与结肠炎	(324)	第三节 烧伤感染	(426)
第十一章 骨和关节感染	(332)	第十八章 老年人感染	(432)
第一节 感染性关节炎	(332)	第一节 肺炎	(432)
第二节 骨髓炎	(338)	第二节 尿路感染	(434)
第三节 骨和关节假体的感染	(340)	第三节 胆道系统感染	(435)
第十二章 泌尿生殖系统感染	(345)	第四节 结核病	(436)
第一节 尿道炎	(345)	第五节 败血症	(437)
第二节 女性生殖器感染	(350)	第六节 感染性心内膜炎	(438)
第十三章 艾滋病	(352)	第七节 感染性腹泻	(439)
第十四章 慢性疲劳综合征	(369)	第八节 脑膜炎	(439)
第十五章 医院内感染	(371)	第九节 褥疮和皮肤感染	(440)
第十六章 眼部感染	(385)	第十节 老年人感染抗菌药物的应用原则	(441)
		第十一节 老年人感染的预防	(442)
		第十九章 儿童感染性疾病	(443)
		第二十章 骨髓和器官移植后的感染	(457)
		第二十一章 免疫功能低下宿主的感染	(471)

第三篇 各 论

第一章 病毒性疾病	(479)	第二节 病毒性肝炎	(487)
第一节 概述	(479)	第三节 天花	(507)
		第四节 单纯疱疹	(514)

第五节 水痘一带状疱疹病毒 (520)	第二节 沙眼衣原体 (603)
第六节 巨细胞病毒感染 (524)	第三节 鹦鹉热 (605)
第七节 EB病毒感染 (527)	第四节 肺炎衣原体 (607)
第八节 人疱疹病毒6型 (531)	第三章 支原体感染 (609)
第九节 人疱疹病毒7型 (533)	第一节 概述 (609)
第十节 人疱疹病毒8型 (534)	第二节 支原体肺炎 (609)
第十一节 腺病毒感染 (536)	第三节 人支原体与解脲支原体 感染 (611)
第十二节 乳头状瘤病毒感染 (540)	第四章 立克次体感染 (613)
第十三节 微小病毒感染 (544)	第一节 概述 (613)
第十四节 呼肠孤病毒 (547)	第二节 立氏立克次体和斑点热 (614)
第十五节 轮状病毒感染 (548)	第三节 恙虫病 (616)
第十六节 风疹 (550)	第四节 流行性斑疹伤寒 (617)
第十七节 黄病毒属感染 (552)	第五节 地方性斑疹伤寒 (619)
第十八节 副流感病毒感染 ... (564)	第五章 细菌性疾病 (622)
第十九节 流行性腮腺炎 (566)	第一节 概述 (622)
第二十节 呼吸道合胞病毒感染 (568)	第二节 葡萄球菌感染 (624)
第二十一节 麻疹 (571)	第三节 链球菌感染 (629)
第二十二节 狂犬病 (574)	第四节 肺炎球菌感染 (634)
第二十三节 马尔堡病和埃博拉 出血热 (576)	第五节 肠球菌感染 (636)
第二十四节 流行性感冒 (577)	第六节 白喉杆菌感染 (640)
第二十五节 加州脑炎 (581)	第七节 炭疽杆菌感染 (645)
第二十六节 肾综合征出血热 (582)	第八节 脑膜炎奈瑟菌感染 (649)
第二十七节 汉坦病毒肺综合征 (586)	第九节 淋病球菌感染 (658)
第二十八节 脊髓灰质炎 (588)	第十节 霍乱弧菌感染 (668)
第二十九节 柯萨奇病毒感染 (591)	第十一节 其他致病性弧菌感染 (672)
第三十节 埃可病毒感染 (593)	第十二节 弯曲菌感染 (674)
第三十一节 新型肠道病毒感染 (594)	第十三节 螺旋菌属感染 (677)
第三十二节 朊毒感染 (595)	第十四节 肠杆菌科细菌感染 (683)
第二章 衣原体感染 (602)	第十五节 铜绿假单胞菌感染 (691)
第一节 概述 (602)	第十六节 不动杆菌感染 (696)

第十七节 沙门菌感染	(699)	第七节 荚膜组织胞浆菌病	(789)
第十八节 志贺菌感染	(709)	第八节 芽生菌病	(791)
第十九节 嗜血杆菌属感染	(716)	第九节 球孢子菌病	(793)
第二十节 布氏杆菌病	(720)	第十节 皮肤真菌病	(795)
第二十一节 土拉热	(723)	第十一节 巴西芽生菌病	(799)
第二十二节 耶尔森菌感染	(726)	第十二节 无缘藻病	(800)
第二十三节 鼠咬热	(729)	第十章 原虫感染	(802)
第二十四节 军团菌感染	(730)	第一节 阿米巴病	(802)
第六章 螺旋体感染	(735)	第二节 疟疾	(809)
第一节 梅毒	(735)	第三节 黑热病	(817)
第二节 钩端螺旋体病	(738)	第四节 锥虫病	(822)
第三节 回归热	(743)	第五节 弓形虫病	(824)
第四节 莱姆病	(745)	第六节 滴虫病	(828)
第七章 厌氧菌感染	(749)	第七节 等孢球虫病	(830)
第一节 概述	(749)	第十一章 蠕虫感染	(833)
第二节 破伤风	(753)	第一节 概述	(833)
第三节 肉毒中毒	(755)	第二节 钩虫病	(833)
第四节 气性坏疽	(756)	第三节 旋毛虫病	(835)
第八章 分支杆菌感染	(759)	第四节 华支睾吸虫病	(840)
第一节 结核病概述	(759)	第五节 日本血吸虫病	(842)
第二节 肺结核	(762)	第六节 并殖吸虫病	(845)
第三节 结核性脑膜炎	(764)	第七节 姜片虫病	(849)
第四节 结核性腹膜炎	(766)	第八节 绦虫感染	(850)
第五节 肠结核	(767)	第九节 蛔虫病	(854)
第六节 非结核分支杆菌感染	(769)	第十节 鞭虫病	(860)
第九章 真菌感染	(771)	第十一节 蛲虫病	(861)
第一节 概述	(771)	第十二节 包虫病	(864)
第二节 念珠菌感染	(773)	第十三节 丝虫病	(866)
第三节 曲菌感染	(778)	第十二章 体外寄生虫病	(870)
第四节 毛霉菌感染	(782)	第一节 概述	(870)
第五节 着色真菌病	(784)	第二节 虱病	(871)
第六节 新型隐球菌病	(786)	第三节 疥疮	(872)
		第四节 蝇蛆病	(874)
		第五节 螨虫皮炎	(875)
		第六节 蝉叮咬	(876)
		第七节 川崎病	(877)

第一篇 总 论

第一章 病原微生物的致病性

第一节 概 述

广义的“感染”(infection)指微生物(病毒、细菌、螺旋体等)和寄生虫(原虫或蠕虫)在宿主体内的增殖,涉及微生物和宿主之间的相互作用。感染并非都有害,如人出生后立即暴露在微生物的包围中,不仅建立了对人体有保护作用的微生物菌丛,还刺激机体免疫系统的发展,提供了少量对人类有益的生长因子。感染性疾病(infectious diseases)是感染所致的机体损伤和生理改变,引发症状和体征。经典的传染病(communicable diseases)是感染性疾病的组成之一,因有传染性而得名。其中有霍乱、鼠疫等 35 种疾病在我国确定为法定传染病。

病原微生物对同一宿主群体并非都引起

相同的疾病,这取决于病原菌特有的毒力因子(virulence factor)和宿主的防御能力即免疫力。使正常防御能力宿主致病的微生物一般具有较强的毒力,常引起社区获得性感染(community acquired infection)。在抗菌药物不发达的历史年代,有些社区获得性感染可引起爆发和流行,即我们熟知的传染病范畴。防御能力不健全或缺乏的宿主易患感染病,甚至有些低致病性的微生物也能成为病原体。医院内获得性感染(nosocomial infection)是针对此类宿主群,指在医院内获得的一切感染。医院内感染是伴随现代医疗诊治技术发展的必然产物。

第二节 毒 力

一、概念

毒力(virulence)是衡量病原菌在宿主内生存繁殖的能力。毒力大小以在特异人群中发病频率、严重程度、传染能力等定量因素来判断。如有荚膜的肺炎球菌比无荚膜的肺炎球菌有更强的致病性;表达志贺样毒素(shige-like toxins)的大肠杆菌比其他大肠杆菌菌株的毒力更强。主要病原体(principle pathogens)指能在防御系统完善的敏感人群

中规律性的致病,如金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)和肺炎球菌(*pneumococcus*)。机会致病菌(opportunital pathogens)指该致病菌尽管也有毒力因子,但在防御系统完善的个体中一般不致病,医院内住院病人和免疫功能低下的病人可引起疾病,如绿脓杆菌(*Pseudomonas aeruginosa*)。

二、毒力基因和致病岛

病原生物致病能力由自身遗传特性所决

定,即染色体基因组中携带一组或多组毒力基因,基因产物能有序地与特定宿主相互作用,建立感染。许多细菌携带的毒力基因集中在染色体基因组的一段独特片段上,称为致病岛(pathogenicity islands, Pai)。Pai 仅存在致病菌中。同属同种的非致病菌染色体无致病岛。在 Pai 上大约有数十个或数百个基因,片段大小约 10~200kb,其 G+C%含量及密码子应用明显不同于染色体其他部分。推测病原菌的致病岛可能来源于远亲微生物。在远古年代,Pai 已作为染色体外的元件存在了上亿年。在 Pai 的两翼通常发现有重复序列或 tRNA 基因,推测 Pai 可能通过噬菌体(bacteriophages)被导入。大多数 Pai 上基因编码的产物包括分泌蛋白和细胞表面蛋白(溶血素、菌毛)、分泌系统、信息传导和调控系统。一个细菌可能携带多个 Pai,如鼠伤寒沙门菌(*Salmonella serovar typhimurium*)的致病岛 SPI1,产生的物质具有使细菌进入宿主细胞的功能;另一个致病岛 SPI2 为细菌在宿主吞噬细胞内存活和繁殖提供了必备的物质。目前已在多种重要致病菌中发现 Pai,如大肠杆菌,鼠疫杆菌,伤寒杆菌,霍乱弧菌,幽门螺杆菌等。

三、毒力的传播

毒力相关基因(virulence-associated genes)在菌种/菌株间水平播散,在比较短的时间范畴内使原来非致病的细菌获得毒力,产生新的致病菌株。以往认为非 O1 血清型的霍乱弧菌对人类无明显损害,而近年发现的 O139 血清型霍乱弧菌已获得了编码霍乱肠毒素的基因,成为霍乱的重要致病菌。毒力基因的水平播散通常由噬菌体、质粒(plasmids)或转座子(transposons)等可运动的遗传物质介导。这些运动元件(movement element)携带毒力因子。毒力相关基因水平播散的临床意义不容低估。如宿主体内非毒素性白喉杆菌株(non-toxigenic *Corynebacterium diphtheriae*),一旦获得从噬菌体转导的白喉毒素基因,可能引

起白喉的爆发流行。志贺样毒素(shige-like toxins)基因播散到无害的大肠杆菌株基因组可产生肠出血大肠杆菌株(*Enterohemorrhage E. coli*)。

四、病原微生物致病过程

包括以下阶段:第一,病原微生物应有足够的数量能接触(attachment)和进入(entry)敏感宿主适当的门户。为此,作为外来菌,病原体不仅适应新环境获取营养的能力,又有动力(motility)和黏附结构。在自身产生的黏附素(adhesion)介导下,与宿主细胞表面的特异性受体(receptor)作用。第二,病原微生物为克服机体的正常防御机制和成功的定殖需要施展的独特策略。包括①有抗吞噬作用的荚膜(capsule);②能分泌毒素(toxins)和微生物酶类来破坏宿主解剖屏障和免疫细胞;③产生免疫球蛋白特异性蛋白酶(immunoglobulin-specific proteinase);④利用铁剥夺机制(iron sequestration)削弱宿主的免疫;⑤借宿主蛋白包装自身或抗原变异来混淆免疫识别和逃避宿主防御。

病原微生物进入宿主体内,可侵入细胞内或细胞外、黏膜或黏膜下、特异的组织或器官、血循环等诸多部位。病原体生长增殖涉及不同的生化机制,结果也各异。如暂时或长期定殖(colonization),或成功传播到新的敏感宿主。共生菌(commensal organisms)是指那些入侵后,在与微生物生态菌丛的竞争中能增殖或持续存在的微生物,一般不损伤宿主本身的稳态机制(homeostatic mechanisms)。那些能改变宿主的生理平衡和组织损伤,并产生临床症状的微生物称为致病菌(pathogens)。引起疾病和造成死亡的病原体仅极少数。

感染性疾病是病原微生物与宿主相互作用的结果之一。过去认为病原体大部分对宿主有害,其毒素和侵袭力引起临床症状。现在的观点认为病原微生物具有高度适应性,当进入另一种生物体内时,具有发挥存活和繁殖的潜能,偶然对宿主产生明显损伤。当

然,有些感染性疾病以极为流行的方式出现,如经典的传染性疾病似乎与进化朝向宿主—寄生生物间关系趋向平衡的方向相佐。其原

因可能受诸多因素影响,如畜牧免疫、社会经济政治等。多数严重传染病的病原菌常常既感染人,又对其他哺乳动物适应良好。

第三节 黏附和定殖

病原微生物与宿主接触(attachment)是早期重要的事件。丰富而特异的接触系统与宿主对应,使病原体首先能在宿主细胞外定殖(colonization)。

一、黏附

黏附素(adhesin)是微生物表面分泌的接触因子。有的病原体仅表达一种黏附素就可致病。而多数微生物的黏附素和与之对应的宿主受体是病原体宿主种类特异性、组织器官的趋向性(tropism)和细胞特异性的决定因素。黏附素的表达受多种因素调控。百日咳杆菌(*B. pertussis*)的黏附素是一种丝状的血凝素(filamentous hemagglutinin),为该菌最丰富的分泌蛋白。受到两组分系统(two-component system)调控,当需要时才大量分泌。微生物黏附素有利于微生物和微生物之间相互作用及菌膜(biofilms)的形成。如葡萄球菌(*Staphylococcus* spp.)分泌的多糖黏液(slime),有助于细菌在外物表面定殖(colonize)和抵御抗微生物物质。人体内植入的异物和非细胞物质表面都容易使细菌定殖。牙齿表面有种类繁多的细菌形成的菌膜,菌膜形成之初为宿主的一层富含脯氨酸的蛋白质,在经历不同种细菌受体和配基间结合后逐步形成。早期定殖的细菌包括链球菌(*Streptococci* spp.)和放线菌(*Actinomyces* spp.),这些细菌为晚期定殖的齿龈菌(*Porphyromonas gingivalis*)和密螺旋菌(*treponemes*)做准备,使之易接触。

二、菌毛

病原菌的接触还需要复杂的多聚结构。菌毛是细菌的亚单位(subunits),排列成螺旋

状伸出细菌表面。菌毛能弯曲,顶部为多种黏附素蛋白构成的帽状结构,提供不同的特异结合位点。菌毛可被相应的蛋白质受体所识别,介导与宿主细胞间的凝集素样(lectin-like)反应。菌毛素(pilin)蛋白具有抗原性,有不同的结构和含量。原虫也有负责接触的细胞器称为顶端复合物(apical complex),通过活化和分泌机制,产生侵入宿主细胞所需的因子,调控宿主细胞的接触。弓形虫属(*Toxoplasma* spp.)和隐孢子虫属(*Cryptosporidium* spp.)都发现了这类顶端结构。

三、纤连蛋白

病原菌为达到黏附目的,还常借用宿主的接触蛋白和宿主受体。许多致病菌用宿主胞外基质蛋白如纤连蛋白包装自身,这样就可与宿主胞外基质蛋白的受体如整联蛋白(integrins)结合。胞外基质蛋白在微生物和宿主细胞之间起分子桥梁作用。胞内黏附分子-1是宿主细胞的接触受体,鼻病毒能与之结合。病毒 HIV 能与淋巴细胞和巨噬细胞上的 CD4 和趋化因子受体结合,是趋化应答所必须的。

微生物配体与宿主受体之间的特异结合预示了下一步的事件,如亲和性的上调、微生物的内化作用(internalization)和宿主细胞中毒(intoxication)。致病性大肠杆菌(enteropathogenic *E. coli*, EPEC)特异的分泌系统(specialized secretion system, type III)能将自身的受体直接插入到宿主细胞膜上。然后该受体通过磷酸化被激活,促进了宿主细胞骨架的重排,产生基垫(pedestal)供细菌密切接触。

第四节 毒 素

一、毒素(toxins)及其作用

毒素是微生物合成和分泌的组分,与微生物毒力相关。毒素能破坏宿主细胞的防御功能、为微生物提供营养、破坏宿主解剖屏障,利于微生物的扩散和使宿主中毒(intoxication)。某些疾病如白喉和破伤风,细菌毒素可完全代表毒力,需应用抗毒素免疫治疗。在大多数的感染性疾病中,微生物的毒素以多种不同形式和活性存在。有些毒素位于微生物的细胞壁,如革兰阴性细菌的脂多糖(内毒素);另一些毒素可被分泌出来(外毒素)。

二、毒素分泌系统

现已发现四型毒素分泌系统。毒素分泌系统 I 型,能直接将蛋白质产物从细菌的胞质送到胞外,如大肠杆菌的溶血素。I 型外毒素含有毒素亚基和结合亚基,结合亚基能与宿主细胞表面受体结合,利于毒素亚基进入到宿主细胞内。分泌系统 II 型,能将蛋白质产物先到达细菌周质,然后通过孔蛋白达细菌外膜,在此过程中蛋白质 N 端信号肽序列被切除。肠致病大肠杆菌(EPEC)的束状菌毛(bundle-forming pili)经此途径分泌。细菌的分泌系统 III 型,可一步将蛋白质从胞质送到胞外,与分泌系统 I 型不同是有多种蛋白参与。分泌系统 III 型特点是:①需要能量;②接触依赖性分泌,即只有与宿主接触时才开始启动,分泌效应分子;③该分泌系统是一种多组分的分泌系统,其编码基因与革兰阳性细菌(G^+)和革兰阴性细菌(G^-)的细菌鞭毛输送装置有一定同源性,受温度、盐浓度等环境因素诱导;④该系统包括效应分子,调控蛋白,结构基因和伴侣分子等。其中伴侣分子能与胞质中的分子结合,将其输送到分泌装置,对效应分子的构象起一定作用;⑤编码基因聚集在一个 DNA 大片段上,位于质粒或染色体上,也可在噬菌体上;⑥可在菌株间传

递;⑦与致病性相关,获得分泌系统 III 型即可成为致病菌。分泌系统 III 型与病原微生物致病类型、症状表现有关。因为它们分泌不同的蛋白质,作用于不同宿主细胞和分子的靶位。如志贺菌和沙门菌分别侵袭大肠上皮细胞和小肠上皮细胞,都与分泌系统 III 型有关。耶尔森菌分泌 10 种效应分子,作用于起码 3 种细胞。YopE 和 YopH 修饰巨噬细胞蛋白,使之失去吞噬功能。YscN 可能是胞质蛋白,水解 ATP 产生能量,与内膜相关。YopB 和 YopD 可能是孔蛋白,起输送效应分子到外膜的作用。

三、微生物毒素分类

毒素的分类方法不同。包括依据毒素作用机制、宿主细胞受体和分子靶位的特性、活化机制、毒素在胞内的行为等多种因素划分。

(一)细菌的 ADP 核糖化毒素(ADP-ribosylating toxins) 包括白喉毒素(diphtheria toxin)、霍乱毒素(cholera toxin)、百日咳毒素(pertussis toxin)、大肠杆菌热不稳定肠毒素(E coli heat-labile enterotoxin)和绿脓杆菌外毒素 A(pseudomonas exotoxin A)等一组毒素,其靶位各异,生物功能呈现多样性。

(二)锌金属蛋白酶毒素 包括破伤风毒素(tetanus toxin)和布特林毒素(botulinum toxin)等。这类毒素虽然都能进入神经肌肉联结位点的传入运动神经元中,在含有神经递质小泡(neurotransmitter-containing vesicles)内水解本组内的其他蛋白质,但结果不同。破伤风毒素为弛缓性瘫痪,布特林毒素为痉挛性瘫痪。两种毒素结果各异的原因可能与不同的胞内行为有关。布特林毒素维持在神经肌肉联结点终末神经元内,是兴奋性神经递质释放的位点。而破伤风毒素以逆梯度方式转运穿过神经元内突触(synapse),此位点是抑制性神经递质释放部位。

微生物毒素的其他家族还包括成孔溶血素(pore-forming hemolysins)、分泌性腺苷环化酶毒素(secreted adenylate cyclase toxin)、

RNA糖苷酶(RNA glycosidases)和超抗原等类型。

第五节 胞内病原体

一、概念

微生物采用被动或主动过程进入宿主细胞内,在胞内特定的隔区(compartment)进行复制。能在宿主细胞内复制或原已生存宿主细胞内的病原体称为胞内病原体。宿主细胞内能提供丰富营养成分、大分子合成机制及能量来源。细胞内的隔区能保护微生物免遭胞外杀菌因子的作用。专性胞内病原体仅在宿主细胞内复制,如病毒。兼性胞内病原体指在胞内和胞外都能进行复制的病原体,如鼠伤寒沙门氏菌(*Salmonella* serovar typhimurium)。有些病原体如沙门菌和 HIV,能持续在淋巴细胞内生长,能够通过细胞移动携带到宿主的远端。军团菌属(*Legionella* spp.)可寄生在游离的变形虫(amoeba)隔区内,在水域环境中生存。变形虫的包裹使二者共生(encystment)。

二、内化作用

胞内病原体不仅能利用专职吞噬细胞天然的内化途径,还能利用非专职吞噬细胞的途径。白细胞整联素(integrin)受体能介导宿主细胞和细胞之间的接触、通讯和发育,同时也介导已包被补体或表达整联素配基的微生物的内化和接触(如百日咳杆菌的菌毛凝集素 B pertussis filamentous hemagglutinin)。经此途径进入宿主细胞,不需要启动氧化爆发(oxidative burst)。吞噬细胞表面的 Fc 受体也提供内化路径,但下一步则进入吞噬隔区(compartment)与溶酶体融合,多数胞内病原体不采纳此途径。如胞内病原体弓形虫(*Toxoplasma gondii*),一旦与 Fc 受体结合,进入胞内后将死亡。进入非专职吞噬细胞内的病原体通常靠诱导或主动过程。麻风杆菌

(*M. leprae*)、李斯特菌(*L. monocytogenes*)和耶尔森菌(*Yersinia* spp)等病原菌大多需要肌动蛋白(actin)的多聚化作用。如通过宿主细胞拉链样(zipperlike)机制可引起肌动蛋白细胞骨架的(cytoskeleton)变化,与之对应的宿主细胞受体如 E-钙黏素(E-cadherin)和整联素为微生物提供内化的路径和细胞黏附。志贺菌和沙门菌(*Shigella* spp and *Salmonella* spp)进入非专职宿主细胞,需要通过触发机制(trigger mechanism),产生效应蛋白(effector proteins),并与宿主 Rho 家族的低分子量 GTP-结合蛋白间相互作用才能进入细胞。顶端复合体类(apicomplexan)寄生虫的主动入径过程,要依赖自身肌动蛋白作为收缩骨架和顶端复合物邻近的接触蛋白,共同推动周围的宿主细胞膜。

三、胞内病原体在宿主细胞内的行为

全部病原体在进入宿主细胞后立刻被小泡膜(vacuole)包裹。有些病原体在泡内达到成熟阶段才进入内吞途径(endocytic pathway)或与溶酶体融合。Q 热病原体(*Coxiella burnetii*)在吞噬溶酶体内需要酸化环境,才能完成其生活周期。有些病原体还修饰胞内小泡的环境,如军团菌(*Legionella pneumophila*)能吸引线粒体(mitochondria)和其他细胞器围绕在小泡附近。李斯特菌能迅速破坏小泡膜,逃进宿主的胞浆中。李斯特菌溶菌素 O(Listeriolysin-O)有溶解小泡膜的作用。一旦李斯特菌进入细胞浆,细菌的极位(pole)能诱导肌动蛋白多聚化,在胞浆中形成彗星尾样(comet tail-like)结构。细菌从一个细胞的内部移动到邻近细胞的内部主要借助宿主细胞膜的突起和下一个细胞的内吞过程

(engulfment)。志贺菌和立克次体 (Shigella and Rickettsia spp.) 及疫苗病毒 (vaccinia virus) 能诱导自身在胞浆中依赖肌动蛋白而移动。

第六节 操纵或逃避宿主免疫应答

一、概念

病原菌拥有一套完整对抗宿主免疫防御的策略。包括建立溶原方式、抗原变异、抑制抗原加工和提呈、抑制吞噬作用和氧化爆发 (oxidative burst)、抑制或刺激细胞因子的应答、抗补体策略、诱导或抑制凋亡、抑制淋巴细胞回流 (homing) 等。这些策略见表 1-1-6-1, 反应了病原菌与宿主之间的共进化和相互适应。

二、抑制宿主细胞凋亡

细胞凋亡 (apoptosis) 是宿主细胞对抗病毒的常见方式。病毒能产生特异的蛋白质来抑制凋亡。如乳头状病毒 (papillomaviruses) 和腺病毒 (adenoviruses) 表达的蛋白能与宿主的细胞周期调控蛋白 P53 和 Rb 结合, 从而避免了宿主细胞的凋亡。EB 病毒和其他疱疹病毒的抗凋亡蛋白是 Bcl-2 的同源物。触染性软疣病毒 (molluscum contagium virus) 和疱疹病毒产生的蛋白质, 具有死亡效应子的功能域, 能干扰凋亡信号途径相关的 Fas-受

体和肿瘤坏死因子受体。细菌与病毒不同, 许多细菌致病原采用诱导凋亡, 促进宿主防御细胞死亡的方式。

三、影响细胞介导免疫应答

破坏细胞介导免疫应答或与之共存 (co-optation), 也是病原体病菌对抗宿主防御的手段。如卡氏肉瘤疱疹病毒 (Kaposi's sarcoma hHPV8) 编码的一种蛋白与人趋化细胞因子巨噬细胞炎性蛋白-1 α (human chemoattractant cytokines macrophage inflammatory proteins-1 α) 有相近的生物活性, 具有血管生成作用, 还能与其他配基竞争共同的趋化因子受体。卡氏肉瘤疱疹病毒能产生一种类似 IL-6 的物质, 与人的 IL-6 有相似的作用, 传递前炎症途径信号。另外表达一种 G-蛋白偶联受体, 与人 IL-8 受体同源, 能刺激宿主细胞增殖。黏病毒 (poxviruses) 编码人 IL-1 受体的可溶型, 在黏病毒感染的动物模型中, 该病毒基因失活可致更严重的疾病。因这种可溶型受体有下调宿主 IL-1 的作用。

表 1-1-6-1 病原微生物对抗正常宿主防御的策略

机 制	举例(致病菌, 毒力因子)	
诱导宿主细胞凋亡	痢疾杆菌	IpaB
	沙门菌属	SipB
	耶尔森菌属	YopJ
预防宿主细胞死亡或促进生长	乳头状病毒	E6, E7
	腺病毒	E1B
	疱疹病毒	Bcl-2 同源物
	卡氏肉瘤疱疹病毒	IL-8R 同源物
	巨细胞病毒	gpUL40(上调 HLA-E)
干扰宿主细胞信号传导	耶尔森菌属	YopH(酪氨酸磷酸化酶)
干扰抗原提呈	结核杆菌	
	腺病毒	E3
	巨细胞病毒	US11, US6