

主 编 汪 华

副主编 景怀琦 朱凤才 史智扬

阚 飙 倪大新 王子军

毕振强

小肠结肠炎 耶尔森菌



人民卫生出版社

主 编 汪 华

小肠结肠炎耶尔森菌

副主编 景怀琦 朱凤才
史智扬 阚 飙
倪大新 王子军
毕振强

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

小肠结肠炎耶尔森菌/汪华主编. —北京:
人民卫生出版社, 2004.6

ISBN 7-117-06239-8

I. 小… II. 汪… III. 小肠结肠炎—肠道杆菌
IV. R378.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 060840 号

小肠结肠炎耶尔森菌

主 编: 汪 华

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

印 刷: 湖南印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 8.25 插页: 4

字 数: 203 千字

版 次: 2004 年 7 月第 1 版 2004 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-06239-8/R·6240

定 价: 21.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

编辑委员会主任:

肖东楼 徐建国

主 编 汪 华

副主编 景怀琦 朱凤才 史智扬 阙 飙 倪大新
王子军 毕振强

编 委

汪 华	江苏省疾病预防控制中心	主任医师
景怀琦	中国疾病预防控制中心传 染病预防控制所	副研究员
朱凤才	江苏省疾病预防控制中心	主任医师
史智扬	江苏省疾病预防控制中心	副主任医师
阙 飙	中国疾病预防控制中心传 染病预防控制所	副研究员
倪大新	江苏省疾病预防控制中心	副主任医师
王子军	卫生部疾病控制司	副处长
毕振强	山东省疾病预防控制中心	主任医师
黄晓蓉	福州进出口检验检疫局检 验检疫技术中心	主任技师
胡万富	安徽省疾病预防控制中心	副主任医师
杨晋川	徐州市疾病预防控制中心	副主任技师
顾 玲	江苏省疾病预防控制中心	主管技师
逢 波	中国疾病预防控制中心传 染病预防控制所	实习研究员
郑 翰	中国疾病预防控制中心传 染病预防控制所	实习研究员
崔志刚	中国疾病预防控制中心传 染病预防控制所	实习研究员

郭喜玲	江苏省疾病预防控制中心	主管技师
杨 泽	珠海国际旅行卫生保健中心	副主任技师
崔树玉	山东省疾病预防控制中心	主任医师
王显军	山东省疾病预防控制中心	副主任医师
夏胜利	河南省疾病预防控制中心	副主任医师
张 锦	河南省疾病预防控制中心	副主任医师
王 伟	河南省科学院	副研究员
谢 琼	北京航天医学工程研究所	副研究员
董 雪	沈阳市疾病预防控制中心	副主任医师
李 显	江苏省疾病预防控制中心	主管技师
祖荣强	江苏省疾病预防控制中心	主管医师
曾晓燕	江苏省疾病预防控制中心	主管技师
胡月梅	江苏省疾病预防控制中心	副主任医师
张艺颢	江苏省疾病预防控制中心	主管医师
饶 红	北京进出口检验检疫局检验检疫技术中心	主管技师
曾卫东	珠海国际旅行卫生保健中心	主管技师
姚楚铮	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所	研究员
顾 峰	中国疾病预防控制中心全国鼠疫布鲁菌病防治基地	副主任医师

主编简历

汪华，男，1958年9月生于江苏省张家港市，1983年7月毕业于上海第一医学院卫生系。现任江苏省疾病预防控制中心副主任，主任医师，南京医科大学及东南大学兼职教授，卫生部鼠疫布氏菌病防制专家咨询委员会委员、中华预防医学会流行病学分会副主任委员、中国地方病氟砷专业委员会委员，第八届全国药典委员会委员、国家药品

审评专家库专家、中国麻风病防治协会副理事长、中国微生物学会人兽共患病原学专业委



员会委员、江苏省麻风病防制学会副会长兼秘书长、江苏省防痨协会副会长兼秘书长、江苏

省预防医学会常务理事，江苏省地方病协会常务理事。主要从事传染病、地方病和慢性非传染病的预防和控制工作。组织和参与多起重大疫情和突发事件的调查处理，特别是对人-猪链球菌感染综合征及 O157 大肠杆菌感染性腹泻爆发，从流行病学、病原学及疫情控制方面作了大量研究工作，填补了国内研究的一些空白。近几年获省政府科技进步三等奖三项，中华医学奖二等奖一项，负责国际、国内和省级科研合作项目数项。1999 年被江苏省委知识分子领导小组确定为第三批“333 工程”培养对象，2000 年省政府授予“有突出贡献中青年专家”称号。现为江苏省医学重点实验室肠道致病菌实验室学科带头人。

前 言

近年来,不断出现的新发传染病引起全球密切关注,为此,世界卫生组织将 1996 年世界卫生日主题确定为“全球警惕,采取行动,防范新出现的传染病”,以号召全球各国科学家为预防控制新发传染病而努力。

小肠结肠炎耶尔森菌是 20 世纪 80 年代以来引起国际社会广泛关注的一种病原菌。1934 年美国 McIver 和 Pike 首先对该菌作了描述,1964 年 Frederiksen 根据众多学者的研究将该菌命名为小肠结肠炎耶尔森菌。

现已证实小肠结肠炎耶尔森菌广泛分布于自然界,是能在冷藏温度下生长的少数几种肠道致病菌之一。它除能引起胃肠道症状外,还能引起呼吸系统、心血管系统、骨骼结缔组织等局部组织和全身的疾患,甚至可引起败血症,造成死亡。该菌还是重要的食源性致病菌,很多国家都已将该菌列为进出口食品的常规检测项目。但国内既往对该菌重视不够,医务人员普遍缺乏对该菌的认识,临床医生在对胃肠道疾病诊断时很少考虑小肠结肠炎耶尔森菌感染,检验人员也很少能为准确诊断提供依据。由于诊断不及时,容易造成误诊,多数小肠结肠炎耶尔森菌感染病人很难得到及时、有针对性的治疗,易造成感染慢性化和并发各种合并症,有些小肠结肠炎耶尔森菌感染甚至被当做阑尾炎施行手术。另外,该菌的Ⅲ型分泌系统和铁摄取系统已作为许多细菌的研究模式。所以,加强对小肠结肠炎耶尔森菌及其感染的研究已成为我们面临的重要任务之一。

本书从病原学、免疫学、流行病学、临床学以及分子

生物学等诸方面对小肠结肠炎耶尔森菌进行了系统的描述，编译了“耶尔森菌毒力质粒和抗宿主基因组”作为本书的重要内容，同时就小肠结肠炎耶尔森菌实验室检测技术进行了较为详尽的介绍，这些内容无论是在理论方面还是在实际应用方面都有较高的价值，可供医务人员、检验人员以及有关研究人员参考。

本书由一批长期工作在疾病预防控制第一线的青年学者编著完成，得到了中国疾病预防控制中心传染病预防控制所多位专家的悉心指导，并得到江苏省“135”医学重点工程的大力支持，在此一并表示衷心感谢。由于编者水平有限，本书所存在的不妥之处，恳请读者不吝指正。

汪 华

2004年6月



第一部分 小肠结肠炎耶尔森菌

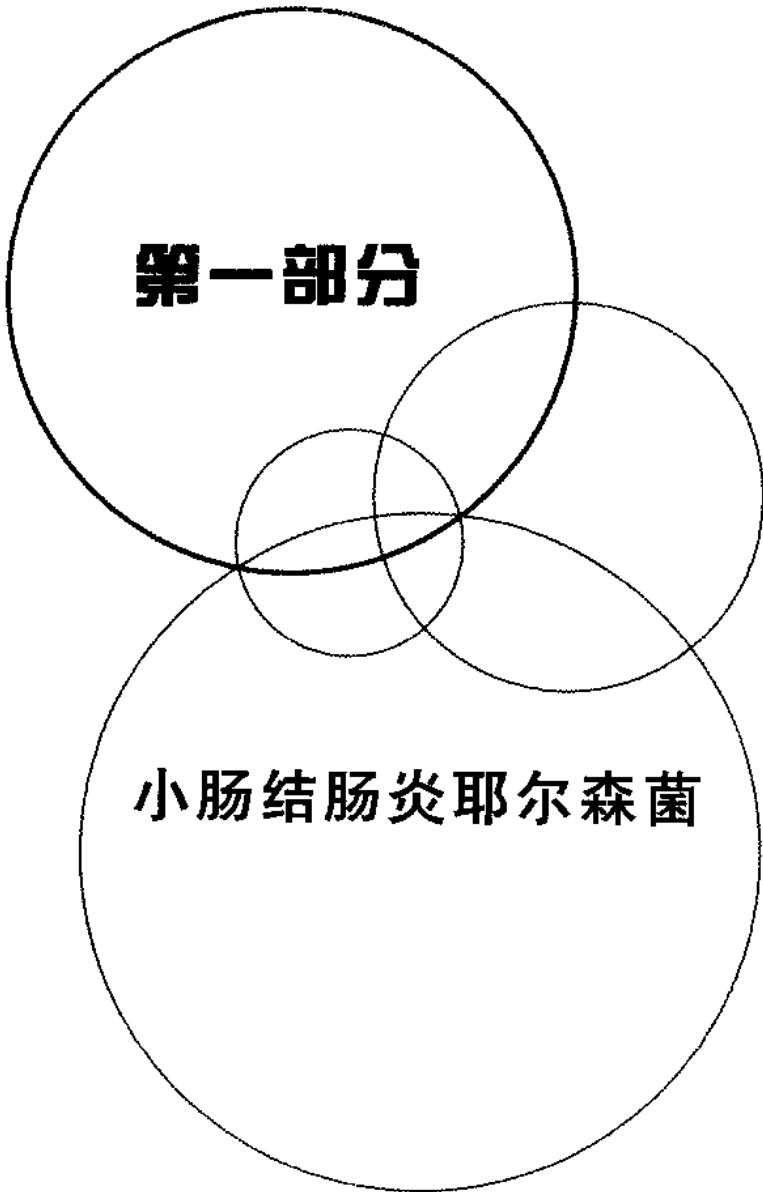
第一章 病原学	3
第一节 概况	3
第二节 定居与嗜淋巴组织特征	4
第三节 形态及培养生长特性	5
第四节 生化代谢特征	6
第五节 分型	9
第六节 毒力质粒	25
第七节 抗生素敏感性	26
第八节 致病因子	27
第九节 铁摄取系统	29
第二章 外膜蛋白	32
第一节 外膜蛋白的功能及分类	32
第二节 外膜蛋白在细胞炎性反应中的特殊作用	34
第三节 外膜蛋白的特殊调节作用	36
第四节 外膜蛋白效应子与肌动蛋白重排	37
第三章 超抗原	42
第一节 超抗原的特性和激活 T 细胞的机制	42
第二节 细菌性超抗原及其致病性	44
第三节 超抗原与相关疾病	46
第四节 耶尔森菌超抗原	49
第四章 免疫学研究进展	53

第一节	Ⅲ型分泌系统与自身免疫性疾病	53
第二节	封套抗原与抗人促甲状腺素受体的抗体	54
第三节	热休克蛋白的免疫学特性	56
第四节	感染与细胞凋亡	58
第五节	感染与 CD4 和 CD8 T 细胞的关系	59
第六节	外膜蛋白和宿主细胞免疫	61
第五章	流行病学	63
第一节	流行的基本特征	63
第二节	流行过程的基本环节	65
第三节	人群预防	71
第六章	临床学	72
第一节	临床表现	73
第二节	发病机理	85
第三节	诊断	86
第四节	治疗	89
第七章	实验室检测方法	97
第一节	分离小肠结肠炎耶尔森菌材料的选择	97
第二节	小肠结肠炎耶尔森菌的分离培养和鉴定	98
第三节	血清学检测	110
第四节	毒力特性的评价	113
第五节	分子分型和基因检测方法	120
第六节	对鼠疫耶尔森菌菌素的检测方法	139

第二部分 耶尔森菌毒力质粒及抗宿主基因组

第一章	引言	147
第一节	耶尔森菌生存方式	148
第二节	从 Ca^{2+} 依赖到该系统的全面了解	149
第二章	对宿主细胞的作用	155

第一节	巨噬细胞	155
第二节	多形核白细胞	163
第三节	上皮细胞	166
第三章	Yop 分泌	168
第一节	Yop 分泌途径	168
第二节	Ysc 分泌装置	172
第三节	Syc 细胞质蛋白伴侣	182
第四章	效应子 Yop 转运进入真核细胞	190
第一节	透过真核细胞质膜的转运	190
第二节	转运装置	195
第三节	Yop 释放的控制	200
第四节	Yop 效应子及其靶标	205
第五节	不同细菌种间功能的保守性	214
第五章	YadA 粘附素和 YlpA 脂蛋白	216
第一节	发现和描述	216
第二节	YadA 在毒力方面的作用	217
第三节	小肠结肠炎耶尔森菌 YadA 的 结构功能分析	218
第四节	YadA 小结	220
第五节	YlpA	220
第六章	遗传学	221
第一节	毒力子基因转录的调控	221
第二节	pYV 质粒构造	229
	结语和展望	230



第一部分

小肠结肠炎耶尔森菌



第一章 病原学

小肠结肠炎耶尔森菌感染是近年来受到全球重视的一种肠道性疾病，属于自限性疾病。在许多国家已经证实由小肠结肠炎耶尔森菌引起的感染在人群中是比较常见的，属于全球性疾病。由于本菌易在低温生长，所以在一些寒冷的国家和地区或在寒冷的季节较为常见，因此有人称其为“冰箱病”。对小肠结肠炎耶尔森菌研究最多的是法国的巴斯德研究所和比利时的 Louvain 大学。在 20 世纪 80 年代中期我国证实过两次大的流行，造成五百多人感染。近年来随着人们生活水平的提高，暴发较为少见，主要以散发为主，但值得关注的是由它感染引发的后遗症，如结节性红斑、关节炎、耶尔森肝炎等。另外，由于耶尔森菌的Ⅲ型分泌系统和铁摄取系统的通用性，已作为许多细菌研究的模式。

第一节 概 况

小肠结肠炎耶尔森菌是由 Frederiksen 在 1964 年命名的，在此之前称做 X 巴斯德菌。80 年代经过对分类学的广泛研究，目前将 11 种已证实的菌种归属于耶尔森菌属，其中致病性的耶尔森菌有：鼠疫耶尔森菌 (*Yersinia pestis*)、假结核耶尔森菌 (*Yersinia pseudotuberculosis*)、小肠结肠炎耶尔森菌 (*Yersinia enterocolitica*)；条件致病性或非致病性的耶尔森菌有：弗氏耶尔森菌 (*Yersinia frederiksenii*)、中间耶尔森菌 (*Yersinia intermedia*)、克氏耶尔森菌 (*Yersinia kristensenii*)、

伯氏耶尔森菌 (*Yersinia bercovieri*)、莫氏耶尔森菌 (*Yersinia mollaretii*)、罗氏耶尔森菌 (*Y. rohdei*)、阿氏耶尔森菌 (*Y. aldovae*) 和鲁氏耶尔森菌 (*Yersinia ruckeri*)。DNA 杂交试验证实, 耶尔森菌属与其它肠杆菌科各菌属有 10%~32% 的同源性。该属菌 DNA 的 G+C 含量为 46.0%~46.5%。根据 DNA-DNA 杂交结果, 小肠结肠炎耶尔森菌与鼠疫耶尔森菌和假结核耶尔森菌的同源性为 43%~64%。然而, Bercovier 等人证实, 鼠疫耶尔森菌和假结核耶尔森菌具有十分密切的亲缘关系, 并建议将鼠疫耶尔森菌归属于假结核耶尔森菌的一个亚种。世界卫生组织起初采纳了这个建议, 但最后还是因鼠疫菌所致疾病的严重性而引起世界各地的反对和异议, 最终放弃。

小肠结肠炎耶尔森菌如同鼠疫耶尔森菌和假结核耶尔森菌一样, 为了突破宿主细胞的主要免疫反应, 包含一整套复杂的由一个 70kb 的毒力质粒编码的毒力系统, 即 Ysc III 型分泌系统。然而它与鼠疫耶尔森菌感染引起的疾病有本质的区别, 是一种食源性疾病。

第二节 定居与嗜淋巴组织特征

鼠疫耶尔森菌、假结核耶尔森菌和某些血清型小肠结肠炎耶尔森菌对人类和某些温血动物具有明显的致病性。虽然感染的途径不同, 所引起疾病的严重程度不同, 但都具有一种嗜淋巴组织的特征, 定居在淋巴组织后, 进行繁殖成为细胞外病原体。小肠结肠炎耶尔森菌经口腔灌胃途径感染小鼠后, 在肠粘膜通过 M 细胞进入下层的淋巴组织 (即 Peyer 结), 这种侵袭作用导致大量的多核白细胞增生, 并与细胞外耶尔森菌形成微小脓肿, 最终导致 Peyer 结细胞结构的完全崩解。在感染过程中出现肠系膜淋巴结脓肿的现象提示: 小肠结肠炎耶尔森菌和假结核耶尔森菌有可能是通过淋巴管扩散的。

第三节 形态及培养生长特性

小肠结肠炎耶尔森菌不形成芽胞，革兰染色阴性，有时革兰染色不稳定，呈球杆状或球状，宽 $0.5 \sim 0.8 \mu\text{m}$ ，长 $1 \sim 3 \mu\text{m}$ 。它与鼠疫耶尔森菌不同，在 $22 \sim 30^\circ\text{C}$ 培养时有动力， 37°C 培养则无动力，周身鞭毛，这一特征对小肠结肠炎耶尔森菌的鉴定是十分重要的。小肠结肠炎耶尔森菌在 $22 \sim 30^\circ\text{C}$ 培养时有丰富的菌毛形成； 33°C 培养时有少量菌毛形成；在 35°C 培养时则无菌毛形成。本菌在需氧或厌氧条件下均可生长，生长温度范围 $0 \sim 45^\circ\text{C}$ ，最佳生长温度为 $25 \sim 28^\circ\text{C}$ ，能在多数非选择性或某些选择性培养基上生长。在 $22 \sim 30^\circ\text{C}$ 生长的幼培养物主要为球形，在选择培养基上生长的陈旧培养物可呈现多形性。特别要注意该菌革兰染色的不稳定性，并且在有些情况下很难判断出球状或杆状。

小肠结肠炎耶尔森菌的分离目前已得以解决，它在所有的非选择性培养基或者在经过改良的分离肠杆菌选择培养基上都能生长。腹泻病人的粪便标本不需要增菌，但是，如果检测固体粪便，如健康排菌者、末端回肠炎的病人或者感染后关节炎病人的粪便时，则建议使用增菌液增菌。 0.1M 磷酸盐缓冲盐水 ($\text{pH } 7.4$) 可作为一种简单而有效的肠道耶尔森菌增菌液，培养物置 4°C 21 天，每周传代一次。但是，非致病性的耶尔森菌种也能增菌繁殖，非致病的耶尔森菌的生长有可能掩盖病原菌或者使得它们的鉴定困难化，同时还可能延误对疾病的诊断与治疗，但已有的研究证实冷增菌可使标本分离的阳性率大大提高。除了冷增菌的方法以外，肠道致病性耶尔森菌的最适培养温度应为 $25 \sim 30^\circ\text{C}$ ，比 35°C 的生长情况还要好。CIN 琼脂 (Cefsulondin - Irgasan - Novobiocin Agar) 是最好的选择性培养基，在可获得的这种商品化培养基中含有不同浓度的头孢

磺啉，浓度范围为 $4\sim 84\mu\text{g/ml}$ 。研究表明，低浓度的头孢磺啉能使小肠结肠炎耶尔森菌生长良好，也能用于鼠疫耶尔森菌和气单胞菌种的分离。目前已知，只有可疑的小肠结肠炎耶尔森菌和气单胞菌种，在 $28\sim 30^{\circ}\text{C}$ 条件下生长 48 小时之后可形成直径大约为 2mm 的菌落，可通过观察到一个围绕在红色中心周围的透明圈（“公牛眼”）来加以识别，假结核耶尔森菌则缺乏这一特征。也可用麦康凯和沙门-志贺琼脂培养基分离肠道致病性的耶尔森菌。在不同的培养基上，致病性的耶尔森菌在 $25\sim 30^{\circ}\text{C}$ 培养 24 小时后，形成不发酵乳糖的针尖样或直径为 1mm 的扁平菌落，不产气，硫化氢试验阴性。

目前，国内外的研究表明，小肠结肠炎耶尔森菌的血清型繁多，菌株特征非常复杂，它们的营养要求和生长能力都有差异。所使用菌株的不同亦会得出不同的结果，所以，没有十分固定的培养基模式。国内外都比较公认的培养基为 CIN 琼脂，且有商品化的成品供应。也有研究者认为小肠结肠炎耶尔森菌具有一个耐碱的特征，用 0.5% 氢氧化钾处理标本或者给增菌液中滴加氢氧化钾可显著提高分离率。

第四节 生化代谢特征

小肠结肠炎耶尔森菌分布广泛，与其它的肠道致病菌一样，生化反应颇不一致。众所周知，生化代谢反应是许多细菌鉴定的基础，小肠结肠炎耶尔森菌如同假结核耶尔森菌和非致病性的耶尔森菌种，可通过以下特征鉴定，发酵葡萄糖和其它的碳水化合物、不产气、产生尿素酶、 30°C 以下形成动力， 35°C 则无动力、缺乏苯丙氨酸脱氨酶和赖氨酸脱羧酶。但是，进行葡萄糖发酵试验时，小肠结肠炎耶尔森菌也能产生直径为 2mm 的小气泡，这与鼠疫耶尔森菌有较大的差异。耶尔森菌属内的各个种不同的生化试验见表 1-1-1。典型的小肠结肠炎