

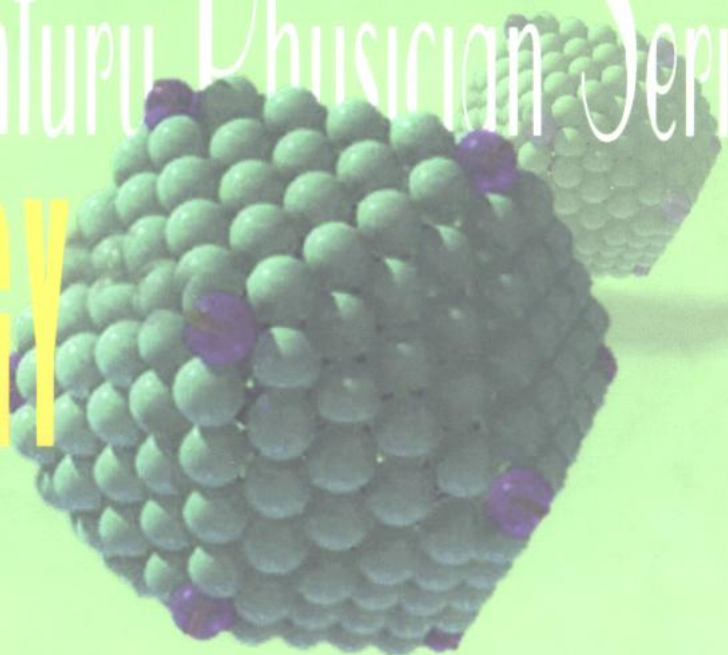


21世纪医师丛书

传染科分册

主编 王凝芳 陈菊梅

21st Century Physician Series
INFECTIOLOGY



中国协和医科大学出版社

21 世纪医师丛书编委会

主任委员：方 圻

副主任委员：张之南 罗慰慈

编 委：(按姓氏笔画为序)

任祖渊 孙衍庆 朱晓东 朱 预

张友会 邵孝铨 高润霖 潘国宗

传 染 科 分 册

王凝芳 陈菊梅 主编

编审 (以姓氏笔画为序)：

王凝芳 杨守纯 张玲霞

陈菊梅 皇甫玉珊 姜素椿

编者 (以编写章节为序)：

程 云	刘雪林	王业东	姜素椿	王凝芳
朱传琳	周先志	貌盼勇	汪力亚	杨守纯
毛远丽	王福生	赵景氏	王华明	韩铁铮
姚修奉	季 伟	刘丽萍	成 军	刘士敬
辛绍杰	李新军	周尚汉	杨振洲	李洪宝
庄英杰	周志平	陈菊梅	楼 敏	韩玉坤
王晓峰	张玲霞	皇甫玉珊	张鸿飞	魏振满
石健时	李迎新	陈德永	李跃旗	宋为芸
姚家佩	王慧芬	黄建七	赵 敏	周艳贤
张文瑾				

中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

21 世纪医师丛书: 传染科分册/王凝芳, 陈菊梅主编. - 北京: 中国协和医科大学出版社, 1999.12

ISBN 7-81072-064-3

I. 21… II. 王… III. ①医药学-丛书②传染病-诊疗 IV. R-51

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (1999) 第 69925 号

2193/38 15

21 世纪医师丛书——传染科分册

主 编: 王凝芳 陈菊梅

责任编辑: 陈永生

出版发行: 中国协和医科大学出版社

(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65228583)

经 销: 新华书店总店北京发行所

印 刷: 北京迪鑫印刷厂

开 本: 787×1092 毫米 1/16 开

印 张: 28.5

字 数: 705 千字

版 次: 2000 年 5 月第一版 2000 年 5 月第一次印刷

印 数: 1—5000

定 价: 49.60 元

ISBN 7-81072-064-3/R·058

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其它质量问题, 由本社发行部调换)

前 言

在 21 世纪即将到来之际,我们清醒地看到千百年来一直困扰着人类的各种传染病,仍在严重威胁着人类健康和生命。据世界卫生组织(WHO)统计,全球 60 亿人口中,有一半人受到新老传染病的危害,平均每年有 1700 多万人死于各种传染病。近 20 年来新发现各种病原体引起的传染病达 30 多种,如艾滋病,埃博拉出血热, C、D、E、G 和 TTV 等各型病毒性肝炎, O139 霍乱, O157: H7 大肠杆菌肠炎, 汉坦病毒肺综合征, 朊蛋白感染和禽流感等, 有的还在全球迅速蔓延, 致使数百万人丧失生命。曾经得到了有效控制的一些老的传染病, 如结核、疟疾、白喉、梅毒等, 由于病原体变异或耐药性产生等原因, 又死灰复燃, 再度蔓延。

新现和再现传染病的威胁已引起了国内外的广泛关注, 联合国将 1997 年世界卫生日的主题定为“全球警惕, 采取行动, 以防范新出现的传染病”; 美国成立了由 17 个政府部门参与的“新现与再现传染病”工作组, 协调新现与再现传染病的监测、控制和研究工作; 我国将“严重传染病的研究”列为 1999 年度重点支持的国家重点基础研究项目之一。

在即将到来的 21 世纪里, 我们和传染病的斗争仍将继续。为了及时反映国内外先进技术和研究成果, 迅速提高我国传染病的防治水平, 我们在中国协和医科大学出版社的大力支持和共同努力下, 编写这本《21 世纪医师丛书·传染科分册》, 旨在全面反映传染病的新概念、新技术和新疗法, 力求理论与实践、基础与临床、治疗与预防的紧密结合, 并突出其实践性和实用性。希望本书的出版, 能为我国传染病防治工作略尽微薄之力。因时间仓促, 水平所限, 本书内容定有诸多不足, 切望读者批评指正。

编 者

于中国人民解放军第三〇二医院

1999 年 9 月北京

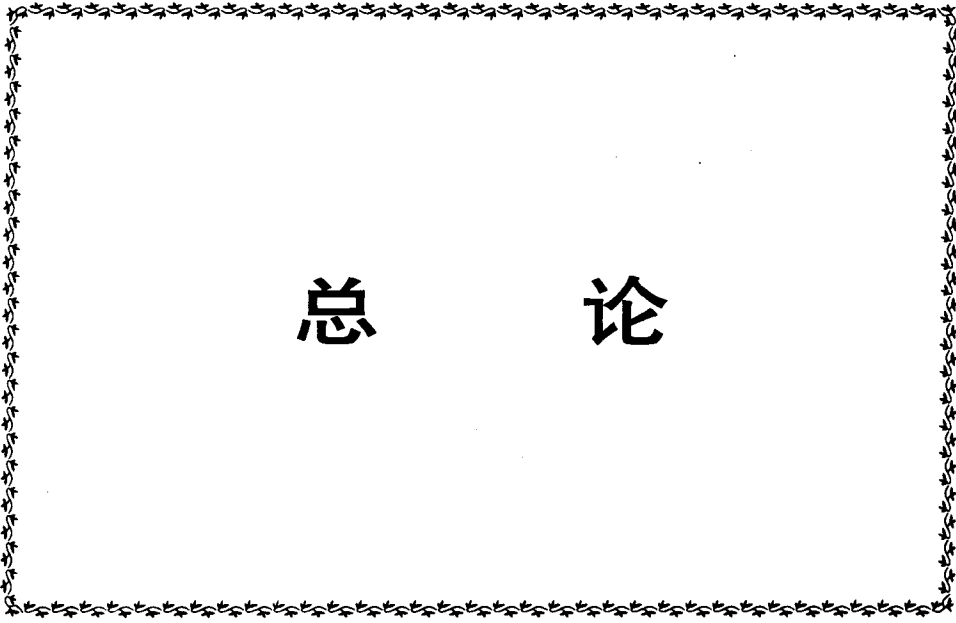
目 录

总 论

第一章 传染病的特征.....	(3)
第二章 传染病常见临床征候.....	(17)
第三章 传染病诊断技术.....	(34)
第四章 传染病的治疗.....	(91)
第五章 传染病的控制.....	(129)

各 论

第六章 病毒性疾病.....	(147)
第七章 衣原体病.....	(266)
第八章 支原体病.....	(272)
第九章 立克次体病.....	(280)
第十章 细菌性疾病.....	(294)
第十一章 螺旋体病.....	(378)
第十二章 深部真菌病.....	(392)
第十三章 寄生虫病.....	(402)
附 录.....	(442)



总 论

第一章 传染病的特征

感染与免疫

非特异性防御机制 特异性机体防御机制 病原微生物对宿主免疫应答的逃逸

传染病发生与流行

传染病的传染过程 传染病的流行过程 影响流行过程的因素

感染与免疫

随着千百万年的进化，人类在与病原微生物的斗争中形成了一系列特异性和非特异性的复杂防御体系，包括对外源病原微生物感染的抵御和对内源微生物的“正常菌群”的平衡，维持着机体的正常健康状态。感染和免疫就是这样一对矛盾的对立-平衡统一体。

一、非特异性防御机制

这是机体抵御病原体感染的第一道天然屏障，分局部和全身性防御体系

(一) 局部防御体系 包括局部皮肤粘膜的生理完整性，皮肤中存在的高浓度脂肪酸可抑制细菌和真菌的生长。局部分泌物如泪液、唾液、汗液及其他分泌物中的溶菌酶对革兰阳性细菌的杀菌作用，胃酸、消化道、泌尿生殖道、呼吸道粘膜分泌物的流动性，这些在粘膜表面形成的天然保护层具有防止病原微生物的附着并且使附着的微生物随着体液的流动排出体外。另外，局部的正常菌群也具有一定的保护作用，当用抗生素使局部的正常厌氧菌减少时就容易导致感染其他病原菌。表 1-1 示非特异性局部防御体系产生机制；表 1-2 示存在于机体的正常菌丛。

表 1-1 非特异性局部防御功能

体表防御：

粘液、咳嗽/蠕动、上皮细胞更生、局部抗感染物（如胃酸和皮肤脂肪）、正常微生物菌丛等

炎症反应：

炎性细胞参与（如单核、吞噬细胞等）、NK 细胞、补体、前列腺素和细胞因子等

表 1-2 机体的正常菌群

口腔粘膜:	绿色和厌氧链球菌
牙 斑:	均是厌氧性细菌如梭状杆菌、放线菌、螺旋菌等
阴 道:	氧链球菌和乳酸杆菌
结肠粘膜:	厌氧性的类杆菌、大肠杆菌、乳酸杆菌、链球菌和葡萄球菌
皮 肤:	厌氧性丙酸菌属、表皮葡萄球菌、棒状杆菌属等

(二) 全身防御体系 主要有发热、产生 IFN、吞噬功能增强及 NK 细胞的杀伤作用等 4 个方面。

1. 发热 发热是机体感染后的一个主要的、有时是必然的反应, 主要由细胞因子中的 IL-1、TNF- α 和 IL-6 引起。首先病原微生物及其产物激活单核-巨噬细胞系统释放各种细胞因子; 细胞因子刺激发热中枢引起机体发热而抑制感染因子的繁殖。

2. 产生干扰素 IFN 有 I 型和 II 型 2 类。

I 型 IFN 包括 IFN- α 和 IFN- β , 多由病毒感染诱导单核细胞产生, 能诱导邻近未感染细胞合成抑制病毒复制的蛋白。

II 型 IFN 为 IFN- γ , 又称免疫 IFN, 由激活的 T 细胞产生, 可激活巨噬细胞和 NK 细胞, 增强机体的抗感染能力。

3. 吞噬功能 有 2 种细胞参与吞噬, 即多型核白细胞 (以中性粒细胞为主) 和巨噬细胞。调理素可增强这种吞噬功能, 但中性粒细胞可直接降解非调理性颗粒, 如粒细胞膜上的甘露糖受体可降解富含甘露糖的白色念珠菌; 当中性粒细胞低于 $200/\mu\text{l}$ 时就易发生细菌感染, 另外通过 C3b 受体激活补体替代途径而形成抗感染功能。

4. NK 细胞 NK 细胞的激活具有清除感染细菌和病毒细胞的能力。

二、特异性机体防御机制

当机体的非特异性防御功能不能很快清除入侵的病原微生物时, 这些病原微生物发生增殖并被邻近淋巴组织中的巨噬细胞吞噬, 经一系列的免疫加工和呈递过程激发机体的特异性免疫防御应答。机体的特异性免疫防御应答主要包括 B 淋巴细胞-抗体介导的体液免疫应答和 T 淋巴细胞介导的细胞免疫应答, 在机体非特异性防御机制如补体、吞噬细胞等的协助下对感染的病原微生物进行杀伤和清除。

(一) 抗体介导的特异性免疫防御应答 表 1-3 示抗体介导的机体免疫防御功能的特异性和非特异性机制简要。

表 1-3 抗体介导的免疫防御机制

免疫功能	感染因子	抗体类别	非特异性相关因素
免疫调理	病毒, 细菌, 真菌	IgG, IgM	吞噬细胞及补体
中和作用	病毒	IgG, IgM, IgA	补体
抑制吸附	细菌及部分真菌	IgA	
细胞裂解	病毒, 细菌, 寄生虫	IgG, IgM	补体

续表

免疫功能	感染因子	抗体类别	非特异性相关因素
中和毒素	细菌	IgG	
酶抑制	病毒, 细菌	IgG	
ADCC	病毒, 部分真菌和寄生虫	IgG, IgA	
生长抑制	支原体, 部分细菌	IgG, IgA	细菌需转铁蛋白

抗体介导的机体免疫防御应答作用通过以下机制:

1. 清除感染的病原微生物 包括补体介导的细胞裂解、吞噬细胞的吞噬和细胞毒细胞的清除 3 方面功能。

(1) 补体介导的细胞裂解作用 补体与抗体 (IgG, IgM) 结合后, 激活补体途径, 最后由补体 7~9 成分形成的膜攻击复合物 (membrane attack complex, MAC) 导致病原微生物的裂解, 补体裂解功能对一些奈瑟菌属有效, 多数细菌由于其复杂的细胞壁成分而抵抗该途径的裂解。补体裂解途径也可使有胞膜的病毒失去感染性和裂解有病毒感染的细胞。但哺乳动物细胞对补体途径的裂解往往有较强的抵御能力。另外, 该途径对寄生虫裂解作用不大。

(2) 调理作用 抗体通过其 Fc 和/或 C3b 受体促进吞噬细胞的吞噬活性。单核-吞噬细胞系具有 FcRg, FcRa 和 CR1 (C3b) 受体。在生理状态下 FcRg 和 CR1 是最有效的调理介质。

调理素: IgG 抗体是最有效的调理素, 无论有无补体存在均可促进吞噬作用。而 IgM 抗体则仅通过补体的 C3b 受体激活补体途径发挥调理作用。IgA 是弱的调理素。

由特异性抗体启动的调理杀伤作用可能是机体对病毒、细菌和真菌感染的清除最重要的防御机制。这种作用对寄生虫则不明显。

(3) 依赖抗体的细胞毒性作用 (ADCC) IgG₁、IgG₃ 和 IgE 可能过 Fc 受体裂解被感染的细胞, 病毒感染时, 大颗粒的淋巴细胞-K 细胞是 ADCC 最重要的效应细胞。寄生虫感染时, 嗜酸粒细胞释放一种主要碱性蛋白 (一种强嗜酸性染料的碱性蛋白) 对寄生虫具有细胞毒杀伤作用。

2. IgA 抗体可抑制感染因子对粘膜的吸附 在呼吸道和消化道分泌物中含有的 IgA 可直接或间接地阻止病原体对粘膜细胞的吸附, 是粘膜免疫的重要介质。

3. 中和毒素 抗体与病原微生物的毒素结合阻断毒素与其受体的结合, 毒素与抗毒素抗体形成免疫复合物, 进入血液循环由吞噬细胞很快降解。

4. 中和病毒 中和抗体与病毒表面的糖蛋白结合后可阻止病毒感染其靶细胞。已证明只要是中和抗体, 少量即可中和病毒, 有时单分子中和抗体即可中和单分子病毒颗粒。其机制可能是中和抗体与病毒结合后改变了病毒表面的分子构象和阻止病毒释放其核酸进入细胞而使病毒失去吸附和感染靶细胞的能力。

5. 原发性免疫应答 病原体感染机体后常需要约 1 周的时间产生原发性保护性免疫应答, 因此抗体介导的免疫防御功能具有时限性, 有一个接触病原体和产生抗体的时间差。

6. 回忆性免疫应答 当循环血液中已有相应的中和抗体时 (通过免疫接种、既往感染或有交叉反应性抗体时), 是最有效的抗感染保护机制。感染的病原体及其毒素可被迅速中和和清除使感染处于亚临床感染阶段而终止。而为维持有效浓度的循环性中和抗体, 加强性

免疫接种常常是必要和必需的。但一些感染只需一次即可获得有效的保护性终身免疫。

7. 交叉反应性抗体 这种抗体可识别具有相似抗原表位的病原体, 多为识别糖基的抗体。因为在不同的病原体表面可能具有相似的糖基结构。

(二) 细胞介导的保护性免疫应答 (CMI) 对清除细胞内感染起着关键的作用。其机制主要为对感染有病原体靶细胞的杀伤和激活感染细胞的内在抗病原体机制, 机体的 CMI 功能低下常表现为细胞内感染加重及感染频率增加。

1. 细胞毒性 细胞毒性 T 淋巴细胞是杀伤感染病毒细胞的主要效应细胞。感染病毒的细胞表达与其本身主要组织相容性复合物 (MHC) 紧密相关的病毒多肽, 使得机体免疫系统识别其为外来抗原, 细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL) 识别并清除感染细胞。

2. 激活巨噬细胞 许多胞内感染主要由巨噬细胞来清除。如一些细菌和寄生虫感染。T 辅助淋巴细胞 (Th) 识别感染细胞表面的 MHC - II - 微生物肽复合物, 激活并释放各种细胞因子, IFN - γ 是巨噬细胞激活的最主要细胞因子。激活的巨噬细胞产生高浓度的降解蛋白酶和一氧化氮, 清除胞内感染微生物。

3. Th1 及 Th2 免疫应答 免疫应答细胞与病原体抗原、抗原 - MHC 复合物的相互作用使免疫应答细胞活化。以 CD4⁺ 的 Th 细胞为主的细胞活化后分泌各种细胞因子, 其中在感染 - 抗感染中起重要作用的主要有肿瘤坏死因子 (TNF)、淋巴毒素 (LT)、干扰素 γ (IFN - γ) 和各种白细胞介素 (IL) 等。

近年来, 应用 Th 细胞克隆培养技术和建立的小鼠 T 细胞克隆可将 Th 细胞分为 2 类即 Th1 和 Th2。Th1 又称炎症性 T 细胞, 与细胞免疫、迟发性过敏性炎症和细胞毒性形成有关; 主要分泌的细胞因子有 IL - 2、IFN - γ 、IFN - β 和 IL - 3; 而 Th2 细胞可刺激 B 细胞增殖和抗体分泌, 是 Th 细胞, 主要分泌 GM - CSF、TNF - α 、IL - 4、6、10 等细胞因子。目前认为一些细胞因子与炎症反应形成有关, 如 IL - 1、IL - 6、IL - 8 和 TNF - α 等; 而 IL - 1 受体拮抗剂 (IL - 1ra)、IL - 10 和转化生长因子 (TGF) 则与炎症形成的抑制有关。表 1 - 4 示在感染与抗感染中起作用的细胞因子及作用。

表 1 - 4 细胞因子在病原微生物感染中的作用

细胞因子	产生细胞	生物学效应
IL - 1	单核 - 巨噬细胞系统	免疫调节、内源性致热原、介导炎症、抗肿瘤抗放射
IL - 1ra	单核细胞系	竞争 IL - 1 与其受体结合, 抗炎、抗休克、抗溃疡
IL - 2	T 细胞系	促进体液和细胞免疫, 抗肿瘤抗感染、免疫佐剂
IL - 4	Th2 等	刺激 B、T、肥大、巨噬细胞增殖, 抗原提呈, 抑制 IL - 1、6 和 TNF 的分泌, 抗炎抗肿瘤
IL - 6	淋巴和一些非淋巴细胞	刺激细胞生长分化、与某些自身免疫性病及肿瘤有关
IL - 8	单核细胞系	趋化因子, 与炎症及过敏有关, 治疗免疫缺陷及肿瘤
IL - 10	Th2 等	抑制 Th1 增殖及 IL - 2、3、TNF 等合成; 促进 IL - 1ra 合成, 抗炎抗休克
TNF - α	单核 - 巨噬细胞系统	内源性致热原, 恶病质, 恶液质, 中毒性休克, 抗感染抗病毒抗肿瘤
IFN - α/β	Th1、成纤维细胞等	MHC - I 类抗原、NK 细胞、CTL 活化, 抗感染抗肿瘤
IFN - γ	Th1 和活化 NK 细胞	严格的种属性, 诱导 MHC - II 抗原表达, 抗原提呈, LAK 细胞活性, 抗病毒抗肿瘤

续表

细胞因子	产生细胞	生物学效应
TGF- β	多种细胞	抑制免疫活性细胞增殖分化、细胞因子产生, 促进创伤愈合及修复。免疫抑制剂用于自身免疫及移植排斥
CD14*	表达在单核细胞系	是 LPS/LPS 结合蛋白复合受体

* 示白细胞分化抗原, 不属细胞因子类。

(1) 细胞因子在感染性疾病中的效应机制 在病原微生物感染中, 对机体的致病和机体产生的抗感染效应主要取决于 Th1 细胞产生的各种细胞因子和激活吞噬细胞产生一氧化氮 (NO)。即使在有高剂量的 IFN γ , 诱导 NO 合成酶活性仍可使动物易感。NO 可抑制 IL-2 的转录, 对 Th1 细胞应答有负效应。保护性免疫主要由 CD4⁺ 的 T 细胞抗原识别受体 (TCR $\alpha\beta$) 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞及 B 细胞构成的免疫效应系统完成。其中 $\gamma\delta$ T 细胞可能是构成机体抵抗病原微生物侵袭的第一道防御体系的主要成分, 它们可识别高度保守的抗原如结核杆菌、肠毒素和热休克蛋白等。对 Th2 效应细胞在感染中的机制了解不多, 已知 IL-4 对许多病原体的防御起主要作用, 在 IL-4 表达缺陷小鼠或用抗 IL-4 抗体处理的小鼠就失去清除病原体的作用。

(2) 病毒性感染和细胞因子 目前已知, 许多对人类危害较大的传染性疾病是病毒引起的。机体对病毒性感染的保护性应答由特异性和非特异性应答组成。非特异性防御机制有普通的炎性反应、NK 细胞导致的细胞溶解和细胞凋亡等, 这些生理或病理反应多由细胞因子介导。而病毒则可能产生一些类细胞因子蛋白来干扰细胞因子介导的应答。

病毒干扰宿主细胞因子应答的机制有三: ①抑制宿主细胞因子的合成和释放: 疫苗病毒的基因 cmA 编码一种蛋白酶抑制剂 B15R, 与二型 IL-1 受体有 30% 氨基酸同源性, 可抑制 IL-1 β 转换酶的功能, 使病毒感染的细胞不能产生有活性的 IL-1 β 。由于该病毒基因已被灭活, 病毒低水平的复制可导致感染部位的局部炎症; ②干扰细胞因子受体: 病毒产生细胞因子受体拮抗剂——可溶性的细胞因子受体, 如 IL-1、TNF、IFN 和各种趋化因子 (IL-8) 等。有趣的是乙型肝炎病毒 (HBV) 胞膜蛋白与 IL-6 受体虽无同源性却可与 IL-6 结合。这种蛋白模拟宿主细胞因子结构或功能的现象提示了 2 个方面, 一是病毒对宿主防御的逃逸, 二是可保护过量的细胞因子对宿主本身造成的损害; ③功能上的拮抗剂: 在调控机体的免疫应答和炎症反应中有 2 个重要的细胞因子 IL-10 和 TGF β 具有拮抗炎性细胞因子的作用, 可抑制某些炎性细胞因子的合成, 如 EB 病毒 (EBV) 基因编码的 BCRF1 蛋白与 IL-10 有 84% 氨基酸同源性, 因此具有相同的生物学活性。表 1-5 示常见病毒编码的细胞因子类似物。

表 1-5 病毒编码的细胞因子类似物

病 毒	编 码 蛋 白	类似细胞因子	作 用
疫苗病毒	B15R	IL-1 β 受体	抑制 IL-1 β 活性
人 CMV	US28	可溶性 C-C 趋化因子受体	阻断趋化因子活性
HSV	ORF74	可溶性 IL-8 受体	阻断 IL-8 活性
EBV	BCRF1	IL-10	抗炎性因子
HBV	PreS1	IL-6 受体	与 IL-6 结合

在慢性丙型肝炎病毒 (HCV) 感染中, 肝滤液中的 T 细胞主要是 Th1, 分泌的细胞因子以 IFN- γ 为主而不能分泌 IL-4 和 IL-5; 有研究表明, 慢性 HCV 中的进行性肝损伤是由于肝内 Th1 类细胞因子合成增加而 Th2 类细胞因子合成减少导致的肝内迟发性变态反应所致。在慢性 HBV 感染的肝滤液中多为 CD4⁺、CD8⁺ 的 Th0 细胞, 不但能产生 IFN- γ 而且能产生 IL-4 和 IL-5, 说明不同的病源可导致不同的免疫应答。

在人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染中, Th1 类因子合成受阻而 Th2 类因子生成增加, 使 T 细胞抗原识别受体 (TCR) 介导的细胞凋亡加重。而在 Th1 类因子合成为主的体内细胞凋亡则轻。在高表达的 IFN- γ 和低表达的 IL-10 AIDS 个体生存时间远长于高表达 IL-10 和低表达 IL-2 个体, 说明细胞因子在炎症疾病中的作用及双重性。

近年来的研究发现, 某些细胞因子具有明显的免疫佐剂功能, G-CSF、GM-CSF 和 IL-2 作为 HBV 疫苗的免疫佐剂已部分用于 HBV 疫苗的免疫接种以消除部分人群对 HBV 疫苗的低和不应答性, 提高机体对 HBV 疫苗的免疫应答。临床常用的 IFN 治疗各型病毒性感染尤其是作为病毒性肝炎的首选治疗药物已取得了较为满意的结果。

(3) 细菌性感染与细胞因子 相对人体众多的正常菌群, 为数不多的致病性细菌常导致人类的各种感染。细菌可产生多种诱导宿主细胞合成细胞因子的分子, 具有正、负调节参与感染-抗感染中炎症细胞因子的作用。了解最多的当属革兰阴性菌的内毒素和一些细菌的外毒素。

内毒素是一种由正丁醇处理革兰阴性细菌时释放的含脂多糖 (LPS) 及部分细菌表面成分的蛋白质样混合物, 将该混合物用酚、蛋白酶及核酸酶处理后形成无蛋白成分的 LPS。LPS 分子又分 3 个区域: 外膜的 O-抗原区、核心区 and 类脂 A, 已知内毒素的活性主要在于类脂 A 及与其相连的脂肪酸。90 年代初发现 LPS 必须与宿主各种蛋白结合后方具有活性, 其中主要是 CD14 和 LPS 结合蛋白 (LBP), 进入体内的 LPS 由 LBP 介导与可溶性的 CD14 形成 1:1 复合物后方可结合免疫细胞表面的类脂 A 识别蛋白达到刺激免疫应答细胞、合成细胞因子的作用。CD14 与 LPS 的结合可能是通过 CD14 识别细菌的碳水化合物实现的。另在革兰阴性细菌毒素中毒性休克中用抗炎因子 IL-10、免疫调节剂和使用抗内毒素抗体等中和炎症介质因子 IL-1、6 和 TNF- α 可防止中毒性休克的发生。有研究表明, IL-10 和 TGF β 具有使内毒素脱敏的作用。

现已知许多细菌外毒素具有刺激炎症细胞因子表达的作用, 如破伤风毒素、霍乱毒素、白喉毒素和链球菌毒素等。链球菌毒素可诱导 IL-1、IFN- γ 和 TNF- β 生成; 霍乱毒素可诱导 IL-6、10 的生成, 后者具有抑制 LPS 活性的作用。例如, IL-6 可抑制革兰阳性菌如葡萄球菌内毒素在小鼠中所致的中毒性休克。大肠杆菌溶血素 (ECH) 有强烈的细胞毒作用, 可刺激单核细胞释放 IL-1 β , 和一些炎症介质。目前认为细菌中最强的细胞因子诱导剂为肺炎球菌的肺炎素, 其刺激 IL-1 生成的活性是 LPS 的 100~200 倍。

此外, 细菌还含有许多刺激炎症细胞因子合成的成分如类脂 A 相关蛋白、脂蛋白、毒素、溶素和超抗原等, 均可刺激宿主细胞分泌 IL-1、TNF α 、IL-6 和 IL-8 等炎症细胞因子。与此相反, 一些细菌成分则抑制细胞因子的产生: 绿脓杆菌产生的一种碱性磷酸酶和弹性蛋白酶可灭活 IL-1、2, IFN γ 、TNF α 等许多细胞因子; 军团菌产生的一种蛋白酶可灭活 IL-2 和人 T 细胞表面的 CD4 抗原。

细胞因子与细菌的相互作用机制目前尚未完全明了,有实验表明,细胞因子与细菌之间存在有互利和互抑双重效应。例如, $\text{TNF}\alpha$ 和 $\text{IFN}\gamma$ 可抑制放线菌的生长而 $\text{IL}-6$ 的作用则反之; $\text{IL}-1$ 、2 和 GM-CSF 可促进某些致病性大肠杆菌生长而 $\text{IL}-1\text{ra}$ 可抑制之。研究表明,某些致病性大肠杆菌有与 $\text{IL}-1$ 高亲和性的受体存在。图 1-1 示 Th1/Th2 细胞间的调节机制。

三、病原微生物对宿主免疫应答的逃逸

据上所述已涉及一些病原体对宿主免疫防御机制的逃逸;现概括如下:

(一) 抗吞噬作用 常见于细菌及真菌。其抗吞噬机制可能与电荷排斥效应、弱免疫原性(如细菌多糖)等有关。

(二) 抗补体作用 A 属链球菌的 M 蛋白可灭活补体转换酶,抑制补体替代途径的激

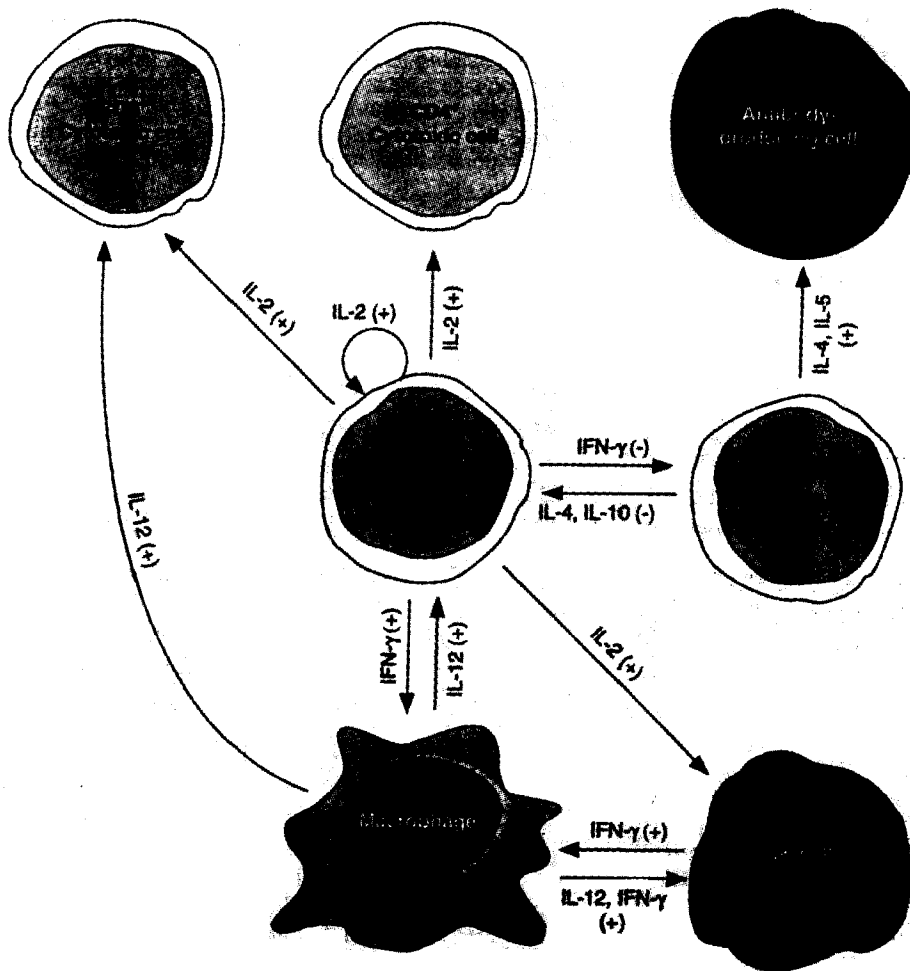


图 1-1 Th1/Th2 细胞调节机制简图

(+) 正调节, (-) 负调节。

活；鼠疫杆菌的一种 PL_a 蛋白酶可降解补体 C3 及 C5，减少趋化因子的释放。

(三) 抵御胞内消化作用 多见于细菌、病毒和寄生虫感染，病原体分泌一些阻止吞噬的因子，合成抵御降解的外膜、合成可中和 IFN- γ 的产物等。

(四) 细胞间的直接感染 常见于病毒逃逸抗病毒抗体的清除。

(五) 干扰 MHC 分子的表达 常见于病毒感染。

(六) 抗原变异 可能是逃逸宿主抗感染防御机制的最重要机制，如流感病毒血凝素抗原的变异往往导致流感的流行；AIDS 和 HCV 感染不能产生有效的中和免疫应答是这些病毒长期感染的主要原因。一些细菌如沙门菌属的鞭毛抗原及寄生虫如疟原虫的抗原变异等。

(七) 干扰免疫应答 如诱导宿主合成无效抗体，对吞噬细胞系的负调节等。

总之，机体的各种抗感染防御机制在抵御病原微生物感染的过程中发挥着至关重要的作用。它们与病原体之间的作用与反作用、对机体的保护与致病的双重性是亿万年进化的结果。例如，一些病毒表达与宿主细胞因子及受体同源的蛋白或功能类似物，就是病毒与宿主之间相互作用产生的对宿主防御功能免疫逃逸所致。通过了解机体的免疫防御机制与病原微生物之间的相互作用机制而建立一系列有效的抗感染方法，利用这些机制在感染-抗感染中的不同作用将有助于我们研究出有效的抗病毒、抗细菌的新型药物。

(程 云)

参 考 文 献

1. Bertolotti A, D'Elia - MM and Boni - C, et al. Different cytokine profiles of intraphepatic T cells in chronic hepatitis B and HCV infection. *Gastroenterol*, 1997, 112 (1):193 ~ 9
2. Henderson B and Bodmer M. *Therapeutic Modulation of cytokines*. CRC Press, 1996
3. Gianani R and Sarvenic N. *Virus, Cytokines, antigens and autoimmunity*. PNAS USA, 1996, 93:2257 ~ 59
4. Komiyama TK, Ray CA and Pickup DJ, et al. Inhibition of IL-1 β converting enzyme by the cowpox virus serpin CrmA *J Biol Chem*, 1994, 269:19331 ~ 7
5. Neurath AR, Strick N and Sproul P. Search for HBV cell receptors reveals sites for IL-6 on the virus envelope protein. *J Exp Med* 1992, 175:461 ~ 9
6. Stites DP, Terr AI, Parslow TG. *Basic and Clinical Immunology*. 8th edition, by Appleton and Lange. New York: Paramount Publishing Business and Proffes - Sional Group, 1994

传染病发生与流行

传染病是由病原微生物引起的能在人与人、动物与动物或动物与人之间相互传染的疾病。它的发生与流行具有下述基本的特征：①传染病的致病因子是活的病原微生物，任何传染病都是由特异的病原体所引起。可作为传染病病原体的有细菌、病毒、去原体、衣原体、立克次体、螺旋体、真菌、放线菌、原虫等。这些病原体在生物的长期进化过程中适应了定居于人或其他宿主的一定组织或器官。传染病就是病原体和宿主两种生物在一定环境下相互作用的结果；②传染病能在宿主之间直接地通过媒介互相传播，即有传染性。病原体侵入机体，引起感染（传染）。传染过程是指病原体进入宿主体内，并在其组织内孳生、繁殖，而

机体防御、免疫、抵抗的过程。传染病的传播是病原体更换宿主的过程,即病原体自感染的机体通过适当的途径进入另一易感者体内造成感染的过程。传染过程与传播过程共同构成传染病流行过程的基础;③传染病的流行过程表现以下特征:在强度上表现为散发、暴发、流行及大流行;在流行的地区分布方面表现为广泛性和地方性,外来性和自然疫源性;在时间分布上表现为季节性、周期性;在人群分布上表现为年龄、性别、民族及职业人群发病的不同。

一、传染病的传染过程

人类周围存在大量不同种和同种不同株的微生物,可感染于人类已知的有 400 多种。传染过程不一定都有临床症状、体征。只有出现临床症状者才称为传染病。临床医师在门诊或病房看到的只是传染病病人,而不是所有的感染者。

构成传染过程必须具备三个条件,即病原体、人体和环境因素。

(一) 病原体 病原体侵入人体后能否引起疾病,除人体的防御能力外,同病原微生物的致病力、侵入的数量和侵入的途径等有关。

1. 病原体的致病力是由其毒力和侵袭性所决定的 前者是指病原体产生内毒素或外毒素的能力,后者是指病原体侵入人体并在组织内扩散的能力。

2. 病原体引起传染必须有一定的数量 引起传染或引起发病,甚至死亡,数量的多少同病原体的种类、传播途径、机体状况等因素有关。各种致病菌的感染量有很大不同,如经口侵入,伤寒杆菌为 10^5 个菌体,志贺痢疾杆菌则 10 个菌体即可,霍乱弧菌为 10^8 个菌体;而吸入 1~10 个结核杆菌即可使人受到感染。当大量病原体侵袭人体时,潜伏期一般较短,且病情亦较严重。

3. 病原体侵入人体必须经过一定的途径,在体内生长繁殖亦有一定的部位 如破伤风杆菌芽胞进入深部创口,可能发生破伤风,如经口侵入,则不会发病。但有些病原体可以有一个以上侵入途径,如结核杆菌,既可经呼吸道也可经消化道引起传染。

4. 病原体的变异性 环境改变且影响病原体的遗传因子,可能使其毒力减弱或增强,导致疾病流行或新的传染病出现。如甲型流感在不同时期流行,皆与其病毒变异有关,而 0139 霍乱的出现可能是埃托霍乱弧菌 O 基因突变或是非 O1 群霍乱弧菌获得了毒力基因。有些病原体可在实验条件下减毒,用以制备减毒活疫苗,如脊髓灰质炎疫苗。

(二) 机体的防御能力 人体免疫反应可以分为非特异免疫和特异性免疫。(见“感染与免疫”节)

(三) 环境因素 环境对传染病发生的影响是多方面的,如冬季寒冷,引起上呼吸道粘膜血管收缩,导致局部缺血,降低了局部抵抗力,使人易患呼吸道传染病;而夏季炎热,人体血流多流向体表,造成肠粘膜缺血,降低了肠壁的抵抗力,易患肠道传染病;霍乱弧菌耐碱不耐酸,在正常胃酸中仅存活 4 分钟,胃酸缺乏的人,易感染霍乱弧菌;良好的卫生习惯和完善的预防接种有利于减少传染病的发生。

(四) 感染谱 宿主机体受到病原体感染后,所产生的传染过程并不完全相同,其范围可以从隐性感染到严重的临床症状或死亡。宿主机体对病原体传染过程反应的轻重程度的频率称为感染谱。一般可概括为三大类:

1. 以隐性感染为主 这类传染病隐性感染所占比例很大,换言之,只有一小部分感染

者在感染后有明显临床征象出现,严重的和致死性病例更属罕见。如结核菌素试验阳性者的人数远超过有临床症状的结核病病人。流行性脑脊髓膜炎、脊髓灰质炎、乙型脑炎等传染病也属于此类以隐性感染为主的疾病。

2. 以显性感染为主 这类疾病传染过程中绝大多数呈显性感染,隐性感染只有一部分。多数感染者有明显临床症状,极少数患者有严重症状或导致死亡,例如麻疹、水痘等。

3. 大部分感染者以死亡为结局 在这类疾病传染过程中,绝大部分感染者呈现严重临床症状,以死亡为结局,艾滋病、狂犬病为本组感染中最突出的例子。

就上述三种感染类型来看,可概括为显性与隐性感染两大类型。从发现传染源来说,显性感染往往只凭临床表现便可确诊;而隐性感染需借助实验室方法才能发现。就预防措施的实施而言,许多传染病隐性感染者能向外界排出病原体具有传染性。因此,对传染源采取隔离措施,只能对那些以显性感染为主的疾病方才有效。而对隐性感染者,往往难以查清,因而不可能将隐性感染者全部进行隔离。所以,对隐性感染为主的疾病,隔离传染源的预防措施作用甚微。

二、传染病的流行过程

传染病在人群中发生、传播、蔓延及终止的过程形成了传染病的流行过程。在一定条件下,传染源向周围传播病原体所能波及的范围称为疫源地。每个传染源可单独构成一个疫源地。每个疫源地都是由它前面的疫源地发生的。它又是其后发生新疫源地的基础。一系列相互联系、相继发生的新旧疫源地的过程称为传染病的流行过程。疫源地是流行过程的组成部分,疫源地一旦被消灭,流行过程也就中断了。传染病的流行过程必须具备三个条件,即传染源、传播途径和易感人群,称之为流行过程的三个基本环节。只有当三个环节同时存在、相互联系,才会出现传染病的传播蔓延。

(一) 传染源 传染源是指体内有病原体发育、繁殖并能排出病原体的人和动物。就是传染病的病人、病原携带者和受感染的动物。

1. 病人作为传染源 病人是重要传染源,其体内存在着大量病原体,而且某些症状有利于病原体排出,如咳嗽、腹泻等。有些传染病,如麻疹、天花、水痘等,病人是惟一的传染源。

(1) 潜伏期 潜伏期的长短主要与病原体在机体内繁殖时间有关。短则只有数小时,长的可达数月,甚至数年。常见的潜伏期为数日至十数日。在潜伏期之末,即可排出病原体,如甲肝、霍乱、流感、乙脑等。

(2) 临床症状期 为出现该病特异性症状和体征的时期。病人在临床症状出现的前驱期或稍后,机体的组织已遭损害因而开始排出病原体,许多疾病对周围的危害性随病程的发展而加重。重症病人所排出的病原体量较大,轻型患者排出量较小,例如,细菌性痢疾、伤寒、百日咳等。有些疾病在临床症状期开始不久,病原体的排出即可停止,如麻疹、水痘;也有的逐渐减少,如百日咳、鹦鹉热。具有慢性临床过程的病人,例如结核病由于持续排出病原体,因而对周围健康人群威胁拖长。

(3) 恢复期 临床症状逐渐消失,病人进入恢复期。有些传染病,病人体内的病原体迅速被清除,不再成为传染源,如天花、麻疹。有些传染病如白喉、伤寒、痢疾、病毒性乙型肝炎等,仍可排出病原体,继续作为传染源。有些疾病排出病原体的时间很长,甚至终身作