

传 染 与 免 疫

主 编

林飞卿 谢少文 闻玉梅

上海科学技术出版社

编撰者(以姓氏笔划为序)

王文风	王立亚	叶自雋	司马蕙兰	匡彦德	朱既明	齐文宁	李子华
余传霖	汪民	汪家禄	张汉荆	张永和	张泳	陆德源	陈伯权
陈聪敏	林飞卿	罗海波	周瑶玺	郑子颖	胡善联	段恕诚	闻玉梅
贺适民	黄晓莉	康晓明	章谷生	葛治华	蒋慧惠	程立	曾毅
谢少文	潘中文						

2-601/4122

传 染 与 免 疫

主 编

林飞卿 谢少文 闻玉梅

上海科学技术出版社出版

(上海瑞金二路450号)

新华书店上海发行所发行 上海市印刷四厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 16.75 字数 389,000

1986年11月第1版 1985年11月第1次印刷

印数: 1—4,400

统一书号: 14119·1863 定价: 3.10元

目 录

第一章 细菌的致病力与宿主的抵抗力相互作用

第一部分 细菌的致病物质和致病性

一、细菌的细胞壁和菌毛	1
(一) 肽聚糖	1
(二) 磷壁酸	1
(三) 脂多糖	2
(四) 菌毛及其他粘附因子	3
二、抗机体的防御因子	3
三、细菌的侵袭力	4
四、外毒素	4
(一) 外毒素是细菌致病的决定因素	4
(二) 具有多种致病因子的细菌,外毒素不 是致病的决定因素	6
五、内毒素	7
(一) 致热作用与耐受性	7

(二) Shwartzman 现象	7
(三) 血压下降与休克	7

第二部分 宿主的抗细菌性感染免疫

一、非特异性免疫	8
(一) 体表	8
(二) 吞噬细胞	8
(三) 体液	9
二、特异性免疫	10
(一) 体液免疫 应答	10
(二) 细胞介导免疫 (CMI) 应答	12
三、抗细菌性感染的免疫类型	12
(一) 体液免疫	13
(二) 细胞免疫	13
四、免疫应答对机体的有害作用	14

第二章 葡萄球菌感染的免疫学

一、分类	15
二、致病物质	16
(一) 葡萄球菌 A 蛋白	16
(二) 肠毒素	17
(三) 表皮溶解毒素	17
(四) 致热性外毒素	18
(五) 毒性休克综合征的致病物质	18
三、机体的免疫应答	19
(一) 非特异性免疫	19
(二) 特异性免疫	19
四、免疫诊断	20
五、免疫防治	20

第三章 链球菌感染的免疫学

一、分类	22
二、致病性	22
(一) 致病物质	22
(二) 链球菌感染	24
三、机体抗链球菌感染的免疫应答	26
(一) 体液免疫	26
(二) 细胞免疫	26
四、免疫诊断	27
五、免疫防治	28

第四章 肺炎球菌感染的免疫学

一、抗原构造	30
(一) 荚膜多糖抗原	30
(二) 菌体抗原	31
二、致病性	31

三、机体的免疫应答.....32	四、免疫诊断.....33
(一) 非特异吞噬细胞的作用.....32	(一) 荚膜多糖的检测.....33
(二) 体液免疫应答.....32	(二) 肺炎球菌抗体的测定.....33
(三) 细胞免疫应答.....33	五、免疫预防.....33

第五章 脑膜炎球菌感染的免疫学

一、分类.....35	三、机体的免疫性.....38
(一) 血清群.....35	(一) 非特异性免疫.....38
(二) 血清型.....35	(二) 特异性免疫.....39
二、致病物质和致病性.....37	四、免疫诊断.....39
(一) 脑膜炎球菌的一般特性及其结构.....37	(一) 抗体检测方法.....39
(二) 脑膜炎球菌的致病性.....37	(二) 快速诊断.....40
(三) 脑膜炎球菌的荚膜多糖及其与毒力 关系.....37	五、免疫防治.....40
(四) 脑膜炎球菌的内毒素(脂多糖)与致病 关系.....38	(一) 国内外脑膜炎球菌苗研制现状.....40
	(二) 菌苗效果与婴幼儿免疫.....41
	(三) 免疫治疗.....41

第六章 流感杆菌感染的免疫学

一、细菌学.....43	(二) 局部抗体.....47
二、致病因素和侵袭性感染的发病机理44	(三) 补体.....47
(一) 致病因素.....44	(四) 吞噬作用.....47
(二) 与流感杆菌感染有关的几个因素.....44	四、免疫诊断.....47
(三) 发病机理.....45	(一) 检测抗原.....47
三、机体的免疫应答.....45	(二) 检测抗体.....48
(一) 血清抗体.....45	五、免疫预防.....48

第七章 百日咳杆菌感染的免疫学

一、细菌变异.....50	(一) 非特异性免疫.....53
二、致病因子与发病机理.....50	(二) 特异性免疫.....53
(一) 致病因子.....51	四、免疫诊断.....54
(二) 发病机理.....52	五、免疫预防.....54
三、机体的免疫应答.....53	

第八章 嗜肺军团菌感染的免疫学

一、流行病学.....57	(二) 致病性.....59
二、军团菌的分类和特征.....58	四、机体的免疫应答.....59
(一) 分类.....58	五、免疫诊断.....60
(二) 特征.....59	(一) 检测抗体.....60
三、致病因子和致病性.....59	(二) 检测抗原.....61
(一) 致病因子.....59	六、免疫防治.....61

第九章 布鲁氏杆菌属感染的免疫学

一、分布与特性	62	(一) 免疫机理	64
二、致病性和发病机理	63	(二) 从菌苗研究看保护作用	64
(一) 宿主对布菌的易感性	63	四、免疫诊断	65
(二) 发病过程	63	(一) 测定机体及细胞免疫的方法	65
(三) 毒性作用	64	(二) 用抗体测定血液中布鲁氏菌抗原的方法	65
(四) 超敏反应	64		
三、机体的免疫应答	64		

第十章 霍乱弧菌感染的免疫学

一、抗原结构	66	(一) 细菌的粘附作用	67
(一) 菌体抗原	66	(二) 霍乱肠毒素的作用	67
(二) 蛋白质抗原	66	三、机体的免疫应答	68
(三) 核糖体制备物	66	四、免疫预防	68
(四) 鞭毛抗原	67	(一) 霍乱菌苗	68
(五) 霍乱肠毒素(霍乱原)	67	(二) 类毒素	70
二、致病性	67		

第十一章 肠道杆菌感染的免疫学

一、流行情况与细菌分类	72	(二) 志贺氏菌感染	76
二、致病因子和发病机理	73	(三) 沙门氏菌感染	76
(一) 沙门氏菌	73	(四) 致病性大肠杆菌感染	77
(二) 志贺氏菌	73	五、免疫诊断	77
(三) 致病性大肠杆菌	74	(一) 沙门氏菌感染	77
三、机体的非特异性免疫	75	(二) 志贺氏菌感染	77
(一) 胃酸	75	(三) 致病性大肠杆菌感染	77
(二) 肠蠕动	75	六、免疫预防	78
(三) 正常菌群	76	(一) 伤寒	78
四、病原菌与宿主的相互作用	76	(二) 志贺氏菌	78
(一) 肠壁的粘膜抗体	76	(三) 大肠杆菌	78

第十二章 空肠弯曲菌感染的免疫学

一、细菌特征与分型	80	三、机体的免疫应答	82
(一) 特征	80	四、免疫诊断	83
(二) 分型	81	五、免疫预防	83
二、致病性	82		

第十三章 梭状芽胞杆菌感染的免疫学

一、破伤风杆菌	85	(二) 非特异性免疫	87
(一) 发病机理	85	(三) 特异性免疫	87

二、肉毒杆菌·····87	三、引起气性坏疽的梭状芽胞杆菌·····89
(一) 神经毒素的特性·····87	(一) 致病性·····89
(二) 神经毒素的作用机理·····88	(二) 产气荚膜杆菌毒素的免疫·····90
(三) 肉毒杆菌感染的类型·····88	四、艰难杆菌·····90
(四) 免疫预防和治疗·····88	五、产气荚膜杆菌与食物中毒·····90

第十四章 无芽胞厌氧菌感染的免疫学

一、类杆菌属·····93	(一) 致病性·····96
(一) 致病性与致病因子·····93	(二) 免疫性·····96
(二) 机体对类杆菌感染的免疫应答·····95	三、厌氧性球菌·····97
(三) 免疫诊断·····96	(一) 致病性·····97
二、梭形杆菌属·····96	(二) 免疫性·····97

第十五章 结核杆菌感染的免疫学

一、致病物质与致病作用·····99	三、免疫诊断·····102
二、机体的免疫应答·····100	(一) 体内试验·····102
(一) 非特异性免疫·····100	(二) 体外试验·····102
(二) 特异性免疫·····100	四、免疫防治·····102

第十六章 麻风杆菌感染的免疫学

一、致病性·····104	(二) 体液免疫·····106
(一) 小鼠足垫感染模型·····104	四、瘤型麻风免疫无反应性的性质·····107
(二) 狨猴感染模型·····105	(一) T 细胞功能·····107
二、免疫病理分型·····105	(二) 巨噬细胞功能·····108
三、机体的免疫应答·····106	五、免疫防治·····109
(一) 细胞免疫·····106	

第十七章 钩端螺旋体感染的免疫学

一、病原体的分类与特征·····111	(一) 体液免疫·····114
(一) 分类·····111	(二) 细胞免疫·····114
(二) 抗原构造·····112	四、免疫诊断·····114
(三) 致病因子·····112	(一) 免疫荧光染色法·····114
二、致病性与发病机理·····112	(二) 免疫过氧化物酶染色法·····115
(一) 对人的致病性·····112	(三) 酶联免疫吸附试验·····115
(二) 发病机理·····113	五、免疫预防·····115
三、机体的免疫应答·····113	

第十八章 支原体感染的免疫学

一、抗原结构与致病因子·····116	(一) 所致疾病·····117
二、肺炎支原体与宿主的相互作用·····117	(二) 呼吸道的病理变化与局部免疫应答·····117

(三) 全身性体液和细胞免疫应答	118	(一) 血清学诊断	119
(四) 免疫病理	119	(二) 细胞免疫检测	119
三、免疫诊断	119	四、免疫预防	120

第十九章 衣原体感染的免疫学

一、衣原体的种类及其所致疾病	121	(二) 体液免疫应答	124
二、衣原体与宿主细胞间的相互关系	122	五、免疫诊断	125
(一) 衣原体的生活环	122	(一) 补体结合试验	125
(二) 宿主细胞对衣原体的吸附和吞噬作用	122	(二) 免疫荧光试验	125
(三) 衣原体在体内的毒性作用	123	(三) 酶联免疫吸附试验	126
三、衣原体的抗原结构	123	(四) 中和试验	126
(一) 组特异性抗原	123	(五) 其他血清学试验	126
(二) 种特异性抗原	123	六、免疫学预防	127
(三) 型特异性抗原	123	(一) 疫苗的现场试验	127
四、对衣原体感染的免疫应答	124	(二) 疫苗前景的推测	127
(一) 细胞免疫应答的证据	124		

第二十章 立克次体感染的免疫学

一、立克次体分类和立克次体病概述	128	(三) 细胞介导免疫	131
二、致病性及组织病理学变化	129	五、免疫诊断	131
三、人群对立克次体感染的易感性	129	(一) 检测抗体与抗原	131
四、机体的免疫应答	130	(二) 细胞免疫检测	132
(一) 吞噬细胞	130	六、免疫预防	132
(二) 体液免疫	130		

第二十一章 机会致病性真菌感染的免疫学

一、白色念珠菌	134	二、新型隐球菌	139
(一) 概述	134	(一) 抗原结构	139
(二) 抗原结构	135	(二) 致病作用	139
(三) 致病因素	135	(三) 机体的免疫应答	139
(四) 白色念珠菌感染的临床分型	136	(四) 免疫诊断	140
(五) 机体的免疫应答	137	三、曲菌	140
(六) 免疫诊断	138	四、藻菌	141

第二十二章 病毒的致病性与宿主抗病毒免疫

一、病毒的入侵、增殖与播散	142	(二) 构成持续性病毒感染的因素	146
(一) 病毒的入侵	142	三、病毒感染的非特异免疫应答	147
(二) 病毒的增殖	143	(一) 巨噬细胞	147
(三) 病毒的播散	144	(二) NK 细胞	148
二、病毒的持续性感染	144	(三) 干扰素	148
(一) 分类	144	(四) 炎症反应	150

(五) 其他·····	150
四、病毒感染的特异免疫应答·····	151
(一) 体液免疫·····	151
(二) 特异性细胞免疫·····	152

五、病毒感染引起的免疫病理过程·····	152
(一) 免疫复合物病·····	152
(二) 自身免疫反应·····	153
(三) 病毒对免疫系统的作用·····	154

第二十三章 单纯疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒感染的免疫学

一、单纯疱疹病毒(HSV)感染的免疫学155	(三) HSV 感染与肿瘤的关系·····	158
(一) HSV 的感染·····	(四) 免疫诊断·····	159
(二) 机体的免疫应答·····	二、水痘-带状疱疹病毒感染的免疫学160	

第二十四章 人类巨细胞病毒感染的免疫学

一、人类巨细胞病毒(CMV)的致病性 162	(二) 细胞免疫反应·····	165
(一) 传染方式·····	三、免疫诊断·····	166
(二) 感染类型·····	(一) 病毒分离·····	166
二、机体的免疫应答·····	(二) 血清学检查·····	167
(一) 体液免疫反应·····	四、免疫预防·····	168

第二十五章 EB 病毒感染的免疫学

一、EB 病毒的感染·····	169	三、与 EB 病毒有关的各种疾病的机
二、EB 病毒的抗原和抗体·····	169	体免疫反应·····
(一) 淋巴细胞确定的膜抗原·····	169	(一) 传染性单核细胞增多症·····
(二) 核抗原和抗体·····	170	(二) Burkitt 淋巴瘤·····
(三) 膜抗原和抗体·····	170	(三) 鼻咽癌·····
(四) 早期抗原和抗体·····	170	(四) 其他疾病·····
(五) 壳抗原和抗体·····	171	四、免疫预防·····
		174

第二十六章 麻疹、腮腺炎及风疹病毒感染的免疫学

一、麻疹病毒感染的免疫学·····	176	(二) 机体的免疫应答与特异性防治·····	179
(一) 病毒的抗原性与致病性·····	176	三、风疹病毒感染的免疫学·····	180
(二) 机体的免疫应答·····	178	(一) 病毒性质及流行病学特征·····	180
(三) 免疫预防·····	178	(二) 病毒的致病性与先天性风疹综合征·····	180
二、腮腺炎病毒感染的免疫学·····	179	(三) 机体的免疫应答与特异性防治·····	181
(一) 病毒的抗原性与致病性·····	179		

第二十七章 呼吸道感染病毒的免疫学

一、引起呼吸道感染的病毒·····	183	(六) 冠状病毒·····	185
(一) 流感病毒·····	183	二、病毒的气溶胶感染·····	185
(二) 腺病毒·····	184	三、体液免疫应答·····	185
(三) 鼻病毒·····	184	(一) 局部抗体·····	185
(四) 呼吸道合胞病毒·····	184	(二) 全身抗体·····	186
(五) 副流感病毒·····	184	四、细胞免疫·····	186

(一) 巨噬细胞.....186	(三) 鼻病毒.....189
(二) 特异性细胞免疫.....187	(四) 呼吸道合胞病毒.....189
(三) 免疫干扰素.....187	(五) 副流感病毒.....189
五、各种呼吸道感染病毒引起的免疫	(六) 冠状病毒.....189
应答.....188	六、免疫诊断.....189
(一) 流感病毒.....188	七、免疫预防.....190
(二) 腺病毒.....188	

第二十八章 肠道病毒感染的免疫学

一、肠道病毒的致病性和免疫特点.....192	三、柯萨奇病毒和 ECHO 病毒的致病
(一) 肠道病毒的致病性和抗原性.....192	特点.....197
(二) 机体对肠道病毒的免疫应答.....194	(一) 中枢神经系统疾病.....197
(三) 肠道病毒的免疫学诊断.....194	(二) 心脏疾病.....198
二、脊髓灰质炎病毒的免疫预防和型	(三) 新生儿疾病.....199
内鉴别.....195	四、其他肠道病毒的致病情况.....199
(一) 疫苗预防.....195	(一) 肠道病毒 70 型.....199
(二) 型内鉴别.....197	(二) 肠道病毒 71 型.....199

第二十九章 肝炎病毒感染的免疫学

一、乙型肝炎病毒(HBV)的特性、感	二、甲型肝炎病毒(HAV)的特性、感
染及免疫.....201	染及免疫.....207
(一) HBV 的特性.....201	(一) HAV 的特性.....207
(二) HBV 的感染.....202	(二) HAV 的感染.....208
(三) 机体的免疫应答.....203	(三) 机体的免疫应答.....208
(四) 免疫诊断.....206	(四) 免疫诊断.....208
(五) 疫苗种类及其应用.....207	(五) 疫苗研究.....208

第三十章 人类乳多空病毒感染的免疫学

一、人类多瘤病毒.....210	二、人类乳头瘤病毒.....212
(一) BKV 病毒尿症和体液性免疫缺陷.....211	(一) 致病作用.....212
(二) JC 病毒和进行性多灶性白脑病.....211	(二) 免疫应答.....214

第三十一章 狂犬病毒感染与急性散发性脑脊髓炎的免疫学

一、狂犬病毒的抗原性与致病性.....216	四、免疫预防.....218
二、机体的免疫应答.....217	五、急性散发性脑脊髓炎(ADEM)的
三、免疫诊断.....217	免疫病理.....219

第三十二章 流行性乙型脑炎病毒感染的免疫学

一、乙脑病毒的致病性与抗原性.....221	(二) 抗原性.....222
(一) 致病性.....221	二、机体的免疫应答.....222

(一) 非特异性免疫.....	222	(一) 病毒因素.....	224
(二) 特异性免疫.....	223	(二) 免疫因素.....	225
三、引起不显性感染的原因	224	四、免疫学诊断与预防	225

第三十三章 逆转录病毒的免疫学

一、逆转录 C 型病毒的抗原及其免疫特性	228	(一) 小鼠白血病细胞抗原——G 组和 FMR 组抗原	229
(一) 型特异性抗原.....	228	(二) 肿瘤特异性移植抗原.....	229
(二) 组特异性抗原.....	228	(三) FOCMA 抗原	230
(三) 种间抗原.....	229	三、机体对逆转录病毒感染的影 响	230
二、C 型病毒相关的细胞表面抗原	229	四、人类逆转录病毒的免疫应答	231

第三十四章 伴肾综合征出血热病毒感染的免疫学

一、伴肾综合征出血热病原分型与特性	234	三、病毒感染后机体的免疫应答	236
二、病毒抗原性与致病性	235	四、免疫诊断	237
		五、免疫防治	238

第三十五章 免疫预防

一、口服活菌苗的研制	239	四、应用重组 DNA 技术制备亚单位疫苗	241
二、核糖体菌苗	240	五、佐剂	242
三、合成疫苗	240		

第三十六章 免疫治疗

一、干扰素	244	三、白细胞间介素-2	247
(一) 原理.....	244	(一) 原理.....	247
(二) 干扰素的应用.....	244	(二) IL-2 的临床应用	248
二、Ia 抗原和抗 Ia 抗体.....	246	四、杀伤性 T(Tc)细胞	249
(一) 原理.....	246	(一) 原理.....	249
(二) 抗 Ia 抗体的试用.....	246	(二) 特异性 CTL 的试用.....	259

第三十七章 抗感染免疫的展望

一、结合免疫学的发现与发展对新型感染的研究	252	(四) 医院中感染.....	253
(一) Lyme 病的发现.....	252	二、通过建立实验感染动物模型研究发病与免疫机理	253
(二) 慢病毒感染的研究.....	252	三、传染病的免疫学诊断方法更新与改进	254
(三) 获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 的研究.....	253	四、免疫治疗的前景	255

第一章 细菌的致病力与宿主的抵抗力相互作用

什么是感染?感染是细菌的致病力同宿主的抵抗力相互作用的过程,表现为隐性感染、临床感染或潜伏性感染。后者是指症状消失后,病原菌仍留在体内,既不排菌,又难以分出。但当机体的抵抗力下降,或其他激发因素的作用,疾病可以复发,如结核、布鲁氏菌病等。

细菌的致病力,又称毒力,可被解释为病原体克服宿主防御的相对作用。也就是说,毒力并非决定于病原体单方面,还受其他因素的影响,包括病原体和宿主两方面。宿主的抵抗力可高可低。正常机体能对抗多种低毒细菌(如机会致病菌)的攻击,但免疫力降低者却对它易感。再如当宿主的抵抗力出现微小变化时,有时可显著地影响细菌的毒力。例如霍乱弧菌对酸很敏感,任何原因减弱胃酸,如暴饮暴食,可相对地增加细菌的毒力。总之,感染是一个非常复杂的过程,因为病原体与宿主都是可变因素,而且都可受体内、外因素的影响。近年来,由于遗传学、生物化学和免疫学的进展,促进了对病原体与机体相互作用机理的了解,但资料还不多。现就细菌的致病物质和致病性,以及机体的抗感染免疫应答简要介绍如下。

第一部分 细菌的致病物质和致病性

细菌的致病物质主要是细菌的表面结构及其某些有害产物。前者包括细胞壁、荚膜、K抗原和菌毛;后者为外毒素、内毒素等。下面拟对细菌的毒力因子从五个方面加以分析,即细胞壁和菌毛、细菌的侵袭力、抗机体防御因子、内毒素和外毒素。

一、细菌的细胞壁和菌毛

细胞壁是位于胞浆膜外围的一层坚固结构,具有维持细菌外形完整性的作用。革兰氏阳性(G^+)和阴性(G^-)菌细胞壁成分有明显差异。 G^+ 菌胞壁成分主要是肽聚糖(peptidoglycan)和磷壁酸(teichoic acid); G^- 菌主要是肽聚糖和脂多糖。

(一) 肽聚糖

是细菌和藻类所独有的化学成分,由长链多糖 N-乙酰葡萄糖胺(N-acetylglucosamine)和 N-乙酰胞壁酸(N-acetylmuramic acid)交替排列,通过短链多肽而连成巨分子栏杆状结构。 G^+ 菌中肽聚糖占胞壁干重 50%, G^- 菌占 5~10%。

肽聚糖有很多生物学活性:①内毒素样活性,如诱导发热、白细胞下降、非特异性抵抗力升高和局部 Shwartzman 现象;②活化补体的两个途径,经典途径活化可能是对 C_{1q} 的直接作用;③有强大佐剂活性。

(二) 磷壁酸

是 G^+ 菌的特有成分,按其分布部位分为壁磷壁酸和膜磷壁酸。前者位于肽聚糖层的表面,是 G^+ 菌的重要抗原。后者又称脂磷壁酸,是两端(amphopathic)分子,一端是类脂,结

合在细胞膜上;另一端伸展通过细胞壁,到达细胞表层。葡萄球菌的深部感染,如心内膜炎、慢性骨髓炎等,常用此抗原检测相应抗体,以助诊断。

(三) 脂多糖(LPS)

又称内毒素,是G⁻菌细胞壁的主要成分。未纯化LPS含蛋白质。纯化LPS证实由三部分组成,即自内至外为类脂A、核心多糖和多糖侧链。

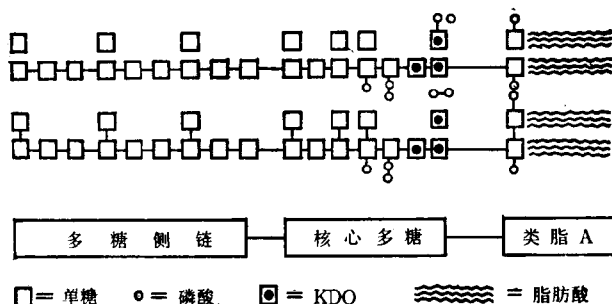


图 1-1 沙门氏菌属脂多糖示意图

1. 类脂A的化学组成 是葡糖胺双糖,通过焦磷酸链聚合成双糖链,在其上联结多种长链脂肪酸,其中 β -羟基 14 烷酸、14 碳脂肪酸是G⁻菌所共有,其他脂肪酸视细菌种类而别。类脂A是内毒素的毒性中心,有许多生物学活性,其毒性强弱与脂肪酸的种类有关。核心多糖与多糖侧链本身无毒性,但能赋予类脂A的可溶性,使之发挥生物学活性功能。将不溶性类脂A与蛋白质结合,使成为可溶性,然后接种动物,可出现多种生物学活性。小剂量时引起免疫应答,大剂量时可导致病理反应。

2. 核心多糖 可区分为低聚糖链组成的内外两部分。外部含几种己糖,包括葡萄糖、半乳糖等;内部含庚糖及3-脱氧-D-甘露糖-辛酮糖酸(KDO),后者与类脂A相连接。同一G⁻菌属的核心多糖组成相同,不同菌属则可不同。

3. 多糖侧链的组成 是不同种类细菌特异性抗原的物质基础。它以3~5个单糖组成的低聚糖为基本单位,重复联结成多糖链,最多时可达25个重复单位。多糖链上单糖种类很多,因菌而异。单糖的种类、位置、顺序和空间构型,构成了O抗原的抗原决定簇。当细菌的菌落从光滑型变为粗糙型,细菌的多糖部分和毒力同时消失,即从原来的抗吞噬、抗补体转变为对两者敏感。以上说明G⁻菌的多糖部分与细菌的毒力有关。

LPS的类脂A有许多生物学活性,已如前述,可作用于血液、循环、代谢和免疫系统。这是由于类脂A能作用于多种细胞和体液因子,如血管内壁细胞、肝细胞、各种白细胞、补体、凝血因子等,将其破坏或干扰其功能。在G⁻菌败血症中,大量内毒素入血可导致低血压、休克、弥散性血管内凝血等极其严重病症。

近年来,对于LPS作用机理的研究,已深入到分子水平,如①LPS能激活细胞膜上的腺苷酸环化酶,使胞内cAMP水平增高。后者与胞浆蛋白酶结合,进一步激活各种激酶,在不同种类细胞内发挥不同生物学效应,诸如影响蛋白质的合成、细胞的增殖等;②损伤线粒体膜。线粒体是细胞能源的供应站。线粒体损伤后,ATP的合成显著下降,结果导致脏器的功能衰竭、细胞水肿等。③损坏溶酶体膜,造成细胞自溶和损坏邻近的组织细胞,激活多肽系统,加重炎症和释放内源性热原质。

(四) 菌毛及其他粘附因子

细菌致病,首先必须先吸附于宿主体表,如呼吸道、消化道、泌尿生殖道的粘膜,以免被粘液分泌、呼吸道的纤毛运动、肠蠕动等所清除,才能增殖、积累毒力因子,引起感染。

具有粘附作用的细菌表面结构,统称粘附因子。这在 G^- 菌为菌毛,如引起牛、羊、猪腹泻的产肠毒素大肠杆菌(ETEC)的 K88、K99 和 987P 菌毛,和人类 ETEC 的 CFA/I 和 CFA/II 菌毛。 G^+ 菌的粘附因子是菌体表面的毛发样突出物,如 A 族链球菌的膜磷壁酸。

细菌的粘附作用有组织特异性,如 A 族链球菌选择性地粘附于咽喉部,ETEC 粘附于小肠粘膜等。易感细胞的表面有相应受体。 G^- 菌的受体是糖类,如沙门氏菌、志贺氏菌、克雷伯氏菌等的受体是 D-甘露糖,霍乱弧菌是岩藻糖和甘露糖。 G^+ 菌,如 A 族链球菌的受体是类白蛋白的膜蛋白和糖蛋白。细胞的受体可被纯制菌毛所封闭,而特异性抗体可阻止有相应菌毛菌株的粘附作用。

细菌的粘附性与其致病性密切相关。来自人腹泻病例的 ETEC 菌株,几乎都有菌毛。从泌尿道感染分离的奇异变形杆菌菌株,形成 IV 型菌毛数量与细菌的致病作用成正比。给志愿者口服 ETEC 变异株 H-10407 (无菌毛产毒株),不引起腹泻,并于服菌后 2~3 天细菌很快被排出。

菌毛的化学成分是蛋白质,有良好免疫原性,能刺激机体产生抗体。抗菌毛抗体可阻止大肠杆菌粘附于易感动物的细胞上。在大鼠的实验性肾盂肾炎模型中,抗菌毛抗体有预防作用。近年来菌毛菌苗已在欧洲若干国家已用于兽类,以预防新生小牛、羊、猪感染 ETEC,功效显著。是否可用于人类,现正在研究中。

二、抗机体的防御因子

有毒力细菌能抵抗宿主的正常防御,故能在体内生长。机体的天然防御主要有吞噬细胞和补体。许多种病原菌的表面结构,如荚膜、外膜蛋白和 K 抗原都能抗拒吞噬。① 荚膜是细菌周围一种较厚的粘稠胶质,化学成分大多是多糖类,少数是多肽类;② A 族链球菌的 M 蛋白是一种外膜蛋白,后者与菌毛形成复合物,故兼有抗吞噬与粘附作用;③ K 抗原主要见于 G^- 杆菌,如大肠杆菌、伤寒杆菌(vi 抗原)、克雷伯氏杆菌、变形杆菌、副溶血性弧菌等。化学成分是酸性多糖,少数是蛋白质。上述家畜中 ETEC 的 K88 和 K99 菌毛已证实是 K 抗原。K 抗原发育良好时,形态很象荚膜,对吞噬细胞的吞噬和正常血清的杀菌作用有抵抗力。

除细菌的表面结构外,某些细菌尚能合成毒性产物,杀死白细胞,如链球菌的溶血素和葡萄球菌的杀白细胞素,能诱导溶酶体酶向细胞浆内释放;炭疽杆菌的毒性复合物能杀死吞噬细胞。在吞噬细胞内大多数细菌被杀死与消化,但少数种细菌,特别是胞内菌(结核杆菌、麻风杆菌、布氏杆菌、沙门氏杆菌等)能抗拒胞内的杀菌物质。结核与麻风杆菌能阻止溶酶体与吞噬体融合,从而逃避溶酶体杀菌物质的作用。又如布鲁氏菌的细胞壁成分,链球菌的表面成分和大肠杆菌的 K 抗原,也能抵抗胞内的杀菌效应。

某些细菌能抵抗补体的杀菌作用,机理不详,但与细菌的表面结构,如脂多糖、荚膜与外膜蛋白可能有关。① 脂多糖; G^- 菌失去脂多糖的多糖成分,菌落由 S 型转变为 R 型,同时丧失抗吞噬与抗补体性能。甚至多糖侧链稍有些缺陷时,也能增加对补体的敏感性;② 荚膜;有些细菌的荚膜对补体抵抗,有人认为此作用与荚膜中唾液酸的含量有关,后者具有促进补

体内在性的抑制作用,从而抑制了补体的放大作用和补体旁路的活化;③ 外膜蛋白: M^+ 链球菌的抗吞噬作用在于抑制补体旁路的活化,但不知是 M 蛋白掩盖了活化补体旁路的位点,或激活了补体的内在抑制。最近资料表明,即使有相当量 C_{3b} 分子吸附在菌体表面,由于 C_{3b} 分布成撮,中性粒细胞不易将其识别,因而缺乏调理作用,结果 M^+ 链球菌仍能抵抗吞噬。

铁能促进大多数细菌的生长和增强毒力。哺乳动物血液和淋巴液中的铁存在于转铁蛋白(transferrin)中,分泌液中的铁则与乳铁蛋白(lactoferrin)相结合。在正常人体内,转铁蛋白仅 25~35% 饱和,需要从周围环境中吸收。细菌如不能与之争夺,即不能生长。致病菌具有高功能结合铁的物质,如 siderophore,故能在体表或体内增殖;非致病菌则往往不能。此外,机体受感染后,组织中的铁含量明显减少,在急性与慢性感染过程中血浆中铁含量可下降一半。在炎症部位,中性粒细胞所释放的乳铁蛋白与细菌争夺铁离子。

三、细菌的侵袭力

若干种细菌,如霍乱弧菌、ETEC、百日咳杆菌等,定植于粘膜表面后,在局部生长繁殖、积累毒素,引起感染,但不表现明显的穿透作用。大多数种类细菌则能穿透粘膜,侵入体内。关于细菌侵袭的机理研究尚少,一个较好的例子是志贺氏菌属。有毒力志贺氏菌能侵入肠壁的上皮细胞,在细胞内增殖并将其杀死,从而导致粘膜炎症、溃疡与出血;无毒力菌株则无侵袭力。细菌的毒力系质粒介导。宋内氏痢疾杆菌的 I 相有毒力,脂多糖完整,菌落光滑,若失去 $12 \times 10^7 \text{dal}$ 质粒细菌变为无毒,表面多糖部分缺损和菌落呈粗糙型。小肠结肠炎耶尔森氏菌的侵袭力和对局部组织的破坏作用系由编码菌体外膜结构的质粒所介导。新分出的有毒力菌株均有部分同源性质粒 ($40 \sim 48 \times 10^6 \text{dal}$),失去质粒,菌落形态发生变化、毒力下降。

四、外毒素

许多种细菌能产生有害于宿主的外毒素。外毒素是细菌合成和分泌的毒性蛋白,种类很多。有的已证明是酶,即初分泌时是酶原,与易感细胞结合后,因受蛋白酶的分解而表达出毒性作用。有些外毒素由两个亚单位组成,其中一个有毒性,另一个能与易感细胞相结合。到目前为止,由于对大多数细菌外毒素的分子结构、作用机理和在体内的毒性作用了解甚少,因而尚无统一的分类法。产生外毒素细菌的主要种类及其所产生的毒素见表 1-1。有些外毒素将在有关章中叙述,这里仅介绍几种有代表性的外毒素。

(一) 外毒素是细菌致病的决定因素

属这类细菌的主要有白喉杆菌、破伤风杆菌、肉毒杆菌、霍乱弧菌和 ETEC。细菌在入口处生长,外毒素被吸收入血,扩散至易感组织细胞,发挥其毒性作用。兹举白喉毒素为例。

白喉杆菌由呼吸道传播。细菌在咽部定居,引起白喉症状,毒素进入血循环,对多种组织细胞有毒性,特别是心肌。实验证明白喉毒素的抑制靶细胞合成蛋白质,必须同时存在 NAD 和真核细胞合成蛋白质所必需的延长因子(EF-2)。将 NAD、EF-2 和白喉毒素共育,

表 1-1 主要细菌外毒素的种类

细菌名称	毒素种类与作用特点
白喉棒状杆菌	白喉毒素 抑制多种细胞的蛋白质合成
破伤风梭状杆菌	破伤风痉挛毒素 阻断上下神经元之间正常抑制性冲动传递
肉毒梭状杆菌	肉毒毒素(6型) 抑制胆碱能运动神经释放乙酰胆碱
霍乱弧菌	霍乱毒素 激活腺苷环酶,促进胞内 cAMP 升高
产肠毒素大肠杆菌	产肠毒素大肠杆菌毒素(LT与ST) LT的作用同霍乱毒素,ST促使胞 cGMP 升高
产气荚膜梭状杆菌	产气荚膜杆菌毒素(10种) α 毒素是卵磷脂酶,对宿主具致死、皮肤坏死与溶血作用
炭疽杆菌	炭疽杆菌毒素 复合致死性水肿
绿脓杆菌	绿脓杆菌 α 外毒素 抑制细胞蛋白质合成
志贺氏菌 I 型	志贺氏菌毒素 细胞毒、肠毒素
百日咳杆菌	百日咳毒素
鼠疫杆菌	鼠性毒素(?) 周围循环性虚脱
鼠伤寒杆菌	鼠伤寒 肠毒素
腊样芽胞杆菌	肠毒素共两种,一种致腹泻,一种引起恶心、呕吐
葡萄球菌	1. 葡萄球菌肠毒素 作用于腹腔器官受体,刺激沿迷走神经到达脑呕吐中枢 2. 葡萄球菌致剥脱毒素,有两个血清型
链球菌	红斑毒素 A、B、C 抗原型
艰难杆菌	1. 肠毒素 2. 细胞毒毒素

后者可通过催化 NAD 分子中的腺苷二磷酸——核糖(ADP-ribose)部分,将其转移至 EF-2,使之成为无活性的 EF-2 复合物:



白喉毒素是第一个被证实由两个亚单位组成的外毒素,分子量为 62,000~63,000。分子结构是一个肽链,内含两个二硫键(图 1-2),两链之间靠近 N 末端有三个精氨酸分子,很容易被胰酶切成 A 与 B 两个片断。A 链是毒性单位,单独不能进入易感细胞。B 链为结合单

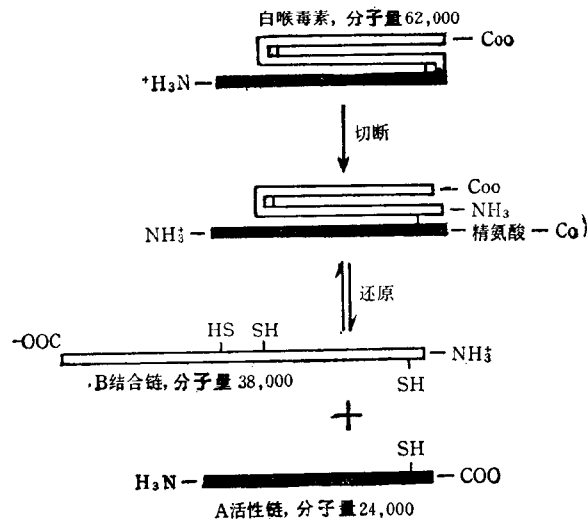


图 1-2 白喉毒素结构示意图

位,本身无毒性。细胞受体的化学性质不明。白喉毒素侵犯细胞可分成两步:第一步是吸附,为可逆性;第二步发生构形变化,为不可逆性,此时B链失去嗜水末端,暴露了畏水端,故能穿入细胞的双脂层。在胞膜中毒素分子被蛋白酶和硫代酶降解为A与B两个亚单位,随后A链进入胞浆内,很快抑制蛋白的合成;B链则留在膜中,最终被蛋白酶消化。一个毒素分子可灭活几个分子EF-2,经24小时后即可杀死一个细胞。

通过对白喉毒素和霍乱毒素的结构与功能的研究,发现有生物活性的蛋白质往往有两个组成部分,其一与细胞的受体结合,另一进入胞内,起生物学活性作用。属白喉毒素类的细菌外毒素都有两个亚单位。此外,来源于植物的某些毒性蛋白(如红豆碱与蓖麻蛋白)和动物的某些激素(如促甲状腺激素和促性激素)也是如此。

(二) 具有多种致病因子的细菌,外毒素不是致病的决定因素

这类细菌有较大侵袭力,兼产多种外毒素,其中有些毒性较强。由于细菌分泌的毒力因子较多,提取纯化外毒素和研究其在致病中的作用不易,故对其结构与作用机理了解不够。大多数产毒细菌均属此类,如梭状芽胞杆菌属、需氧芽胞杆菌属,绿脓杆菌、鼠疫杆菌、葡萄球菌、链球菌等。兹举产气荚膜杆菌等2例介绍如下:

1. 产气荚膜杆菌的 α 毒素 此菌有强大侵袭力,产生多种胞外酶和至少12种外毒素,以 α 毒素的产量为最多,毒性最强。由于不易获得相当量的纯化毒素,目前对 α 毒素的致病作用仍不完全清楚。 α 毒素是一种原毒素(Protoxin),经 Zn^{++} 离子活化成有活性的毒素。生物学活性有溶血、致死与坏死,但至今无法将此三种活性分开,有人认为可能是同一物质。

早在1930年前后已发现 α 毒素是卵磷脂酶,最适合的基质是卵磷脂,也能水解其他磷脂,如脑磷脂和神经鞘磷脂。卵磷脂是多种细胞膜的成分,分解卵磷脂可破坏细胞或使其受损。上述3种生物学活性可能是 α 毒素作用于不同类型细胞的后果。但是,仅细胞膜上的卵磷脂被水解,尚不足以解释气性坏疽中的严重病变和终末休克。有人提出气性坏疽中的许多病变是继发性的,即肌肉细胞破坏后可释放出大量自身降解的组织酶,破坏其他组织细胞并向周围扩散。晚近,Sugahara等应用高度纯化 α 毒素证实可使豚鼠皮肤的通透性提高和在体内外使血小板聚集,导致血栓和血流阻塞。这些新发现有助于说明感染部位的水肿和外周缺血,促进细菌侵犯附近的健康组织,并开始终末休克。在实验动物感染中,早期使用抗生素和(或)抗毒素可以阻止气性坏疽的发生。如组织坏死已形成,则效果不显。类毒素可以保护动物中实验感染,为期约一年。今后的方法是获得大量纯化的 α 毒素,以供进一步研究。

2. 绿脓杆菌的外毒素A 绿脓杆菌是机会致病菌,主要侵袭局部或全身性免疫力降低的患者,如长期应用免疫抑制剂、严重烧伤等。一旦扩散,甚难治愈。此菌的致病机理研究很难,因其产生多种有潜在毒性的胞外产物,包括磷脂酶、胶原酶、脂酶、溶血毒素等以及脂多糖内毒素。近年来,越来越多的资料表明外毒素A是重要的毒力因子。来自临床标本的菌株,90%以上能产生外毒素A。

外毒素A系1969年Liu从绿脓杆菌培养物的滤液中分出,将其接种小鼠,所引起症状与注射活菌相仿。在某些情况下抗毒素可以保护小鼠与犬对抗致死量活菌的攻击。1975年Iglewski和Kabat报道外毒素A能抑制细胞合成蛋白质,其作用机理很象白喉毒素,即通过催化NAD分子中的ADP-核糖部分转移给EF-2,使后者失去活性。分子量为66,000~70,000,经蛋白酶处理后,证实活性存在于分子量为26,000片段中。白喉毒素与外毒素A

的不同如下：① 抗原性不同；② 细胞表面的受体不同；③ 鼠细胞系对外毒素 A 的敏感性比 HeLa 细胞为高。

五、内毒素

纯化的内毒素是脂多糖(LPS)，由类脂 A、核心多糖和多糖侧链三个部分组成。类脂 A 的生物学活性很复杂，其作用机理目前看法不一。这里仅就 G⁻菌败血症时所见症状作一简述。

(一) 致热作用与耐受性

人和家兔对内毒素均很易感。给人皮下注射极小量内毒素，体温于 2 小时内上升，维持 4 小时，反复多次注射可引起耐受性。过去认为发热是中粒细胞在内毒素刺激下所释放的内源性热原质所致，现已证明内源性热原质的主要来源是肝脏的枯否氏细胞。耐受性的形成也如此，即多次接种内毒素可抑制枯否氏细胞合成与释放内源性热原质。

(二) Schwartzman 现象

有局部和全身性两种。对后者的研究较多，因它不仅是异常的生物学现象，而且作为其主要特征的血凝和休克是 G⁻菌感染所见的最严重并发症。全身性 Schwartzman 现象的特点是微循环血凝，特别是肾小球毛细血管形成栓塞与继发性肾上腺坏死，其起因可能由中性粒细胞所引起。静脉接种内毒素可使白细胞受损，变为粘性，粘附于毛细血管壁上，致使外循环中白细胞减少。不久白细胞又急剧上升，于 12~24 小时达最高峰，同时出现暂时性轻度血管内凝血。新增加的白细胞系来自骨髓的幼稚细胞，内含大量富有高电荷的蛋白颗粒。此时如再接种内毒素，大量白细胞受损，释放高电荷颗粒，从而激活多种血液成分，最后形成血管内凝血。

有一个很有吸引力的看法，认为全身性 Schwartzman 现象的中心问题是白细胞增高。此外，内毒素能激活补体系统、促进血小板聚合和 Hageman(XII)因子的活化。触发因素是第一次注射内毒素使白细胞受损，24 小时后再次接种内毒素导致更多白细胞受损与释出大量活性物质。发生血凝的机理，首先是形成副血凝现象，即产生多种可溶性纤维素，包括可溶性纤维素单体复合物(SFMC)。再次接种内毒素导致白细胞释放高电荷蛋白，能溶解 SFMC，其结果是纤维素自动聚合成纤维素凝块，或与 SFMC 结合成不溶性复合物。

(三) 血压下降与休克

可分为四期：① 早期：血容量减少，但不足以引起严重症状；② 代偿期：出现血管收缩，以减少皮肤、肾脏的血流量和脾脏储血量，而保证中枢神经系统和心脏的血供；③ 进展期：血压继续下降，血管继续收缩，脉搏加速，脉压下降，尿减少，此时代偿作用已耗竭；④ 不可逆期：此时血液滞留于外周血床中，组织中血灌注达最低限度。

关于内毒素毒血症的致病机理，已争论了几十年，目前仍在争论中。值得提出的是高效价抗内毒素血清可以减轻由 G⁻菌引起的严重症状和阻止血管内凝血，已引起临床医师的很大关注。

第二部分 宿主的抗细菌性感染免疫

人体表面和周围环境中存在大量微生物，有些是病原体，但人很少得病，这是因为人体