

急性细菌性感染 的原理与临床

刘汉明 编著

陕西科学技术出版社

急性细菌性感染的原理与临床

刘汉明 编著

陕西科学技术出版社出版

(西安北大街 131 号)

陕西省新华书店发行 国营五二三厂印刷

787×1092 毫米 16 开本 32.5 印张 739 千字

1987 年 1 月第 1 版 1987 年 1 月第 1 次印刷

印数: 1—4,000

统一书号: 14202·137 定价: 7.20 元

前 言

急性细菌性感染是长期以来严重危害人民健康的一类常见病，其发病率和病死率在旧中国曾居诸病之首。建国后，在党的领导下，经过临床医学和预防医学工作者的共同努力，对它的防治取得了举世瞩目的进步。但由于十年浩劫破坏了医疗卫生及防疫工作的正常开展，出现了一些反复，使急性细菌性感染的防治工作又成为当前重要的课题。

另一方面，这些年来自然界里所发生的多种变迁，如某些菌种的变异和消长、细菌对抗菌药物耐药性的动态变化等等，在一定程度上改变了某些急性细菌性感染的表现；而医学科学的研究工作在这些年来所取得的进展，也使急性细菌性感染的诊断治疗和预防水平不断得到提高。这些变化促使人们对急性细菌性感染重新予以重视和进行再认识。本书之撰写目的即在于此。

本书在实践的基础上，广泛吸取了国内外经验，对有关的急性细菌性感染的基础理论和临床实用均给予充分重视。在基础理论方面采用了微生物学、免疫学、生物化学、病理生理学、药理学等学科的研究进展。在诊断学方面，对简便易行、效果较可靠的诊断方法（如脑脊液、痰液染色涂片检查等）作了较详细的讨论，对某些灵敏性和特异性较高、有发展前途的新方法（如酶联免疫吸附测定等）略作介绍，而对目前临床较少应用的方法（如气相色谱测定等）则略而不提。在治疗学方面，对抗菌治疗（包括某些抗菌中草药的应用）作了较详尽的阐述，从药物的作用机理、致病菌对药物敏感性和耐药性的动态变化、药物的应用方法、人体在不同条件下对抗菌药物的反应等方面进行了探讨与剖析。这部分也可视为对拙著《抗生素的合理应用》（1981）一书的补充。

在撰写过程中，虽殚思极虑，力求减少谬误，奈久病之余，力不从心，欠妥之处谅不在少，希读者不吝指正。

编 著 者

一九八四年于第四军医大学

目 录

第一章 革兰氏阳性细菌败血症	(1)
第一节 葡萄球菌败血症.....	(1)
第二节 链球菌败血症.....	(34)
第三节 肺炎球菌与其它革兰氏阳性细菌败血症.....	(37)
第二章 革兰氏阴性细菌败血症	(40)
第一节 革兰氏阴性菌败血症.....	(40)
第二节 混合性败血症.....	(95)
第三章 细菌性脑膜炎概论	(101)
第四章 流行性脑脊髓膜炎	(138)
第一节 脑膜炎型.....	(140)
第二节 暴发性败血症型.....	(147)
第三节 暴发性脑膜脑炎型.....	(155)
第四节 其它临床类型.....	(163)
第五章 结核性脑膜炎	(166)
第六章 其它细菌性脑膜炎	(180)
第一节 肺炎球菌脑膜炎.....	(180)
第二节 葡萄球菌脑膜炎.....	(182)
第三节 链球菌脑膜炎.....	(184)
第四节 炭疽杆菌脑膜炎.....	(186)
第五节 单核细胞增多性李司忒氏菌脑膜炎.....	(188)
第六节 流行性感胃杆菌脑膜炎.....	(190)
第七节 大肠杆菌脑膜炎.....	(194)
第八节 绿脓杆菌脑膜炎.....	(196)
第九节 布氏杆菌脑膜炎.....	(199)
第十节 沙门氏菌属脑膜炎.....	(201)
第十一节 变形杆菌属脑膜炎.....	(201)
第七章 细菌性痢疾	(207)
第一节 急性典型细菌性痢疾.....	(213)
第二节 急性非典型痢疾.....	(235)
第三节 急性中毒型痢疾.....	(236)
第四节 慢性细菌性痢疾.....	(244)
第八章 沙门氏菌属感染	(250)
第一节 沙门氏菌属感染概述.....	(250)

第二节	伤寒	(252)
第三节	副伤寒	(276)
第九章	细菌性食物中毒	(280)
第一节	沙门氏菌属食物中毒	(280)
第二节	副溶血性弧菌食物中毒	(285)
第三节	葡萄球菌食物中毒	(288)
第四节	肉毒中毒	(291)
第五节	其它细菌性食物中毒	(297)
第十章	霍乱	(300)
第十一章	细菌性肺炎	(322)
第一节	细菌性肺炎概述	(322)
第二节	肺炎球菌肺炎	(334)
第三节	葡萄球菌肺炎	(339)
第四节	链球菌肺炎	(341)
第五节	肺炎杆菌肺炎	(342)
第六节	流行性感冒杆菌肺炎	(344)
第七节	军团病杆菌肺炎	(345)
第八节	其它细菌性肺炎	(347)
第十二章	白喉	(352)
第十三章	猩红热	(374)
第十四章	百日咳	(388)
第十五章	细菌性心内膜炎	(400)
第十六章	细菌性尿路感染	(425)
第十七章	炭疽	(446)
第十八章	布氏杆菌病	(459)
第十九章	鼠疫	(470)
第二十章	兔热病	(480)
第二十一章	其它细菌性感染	(486)
第一节	鼠咬热	(486)
第二节	类丹毒	(488)
第三节	鼻疽	(490)
第四节	类鼻疽	(491)
第五节	中耳炎	(493)
第六节	肺脓肿	(498)
索引		(503)

第一章

革兰氏阳性细菌败血症

当细菌侵入血循环，在血流中生长繁殖，并引起全身感染和毒血症状时，就称为败血症。若侵入血流的细菌被人体防护机能彻底清除而不引起明显毒血症状时，就称为菌血症。实际上，败血症与菌血症并无本质的不同，只是在程度上存在差异而已。本书仍按国内习惯，沿用败血症这一名称。

很多细菌都可引起败血症，这包括多数革兰氏阳性及革兰氏阴性细菌。由于各种抗菌药物的发现和应用，以及自然界细菌种类的消长，败血症致病菌的种类也发生了变迁。这种变迁在新生儿时期尤为显著。

新生儿由于防护机能的低下、接触某些细菌的机会较多（如分娩时通过产道、出生后集中居住于人数众多的婴儿室）和对这些细菌缺乏免疫力，易发生各种细菌性感染，其中部分病例可发展成败血症。三十年代和四十年代初期，在新生儿败血症致病菌种中占优势者为A族溶血性链球菌，以后逐渐为葡萄球菌所取代。至五十年代，肠道革兰氏阴性细菌成为新生儿败血症的优势菌种，其中最占优势的是大肠杆菌，绿脓杆菌次之，克雷白氏菌属又次之。后者多发生于曾行外科手术者。肠球菌（粪链球菌）为部份患者的致病菌。至六十年代中期，B族溶血性链球菌取代了大肠杆菌的地位，一跃而成为新生儿败血症的主要致病菌种；其领先势头迄今未衰。

除新生儿外，其它年龄组的儿童和成人败血症的致病菌种类也至为复杂，包括多种革兰氏阳性和阴性细菌。在革兰氏阳性致病菌中，最重要的是葡萄球菌。

第一节 葡萄球菌败血症

葡萄球菌败血症是一种病情极为严重的急性细菌性感染，诊断和治疗不及时病例病死率较高。

【病原学】

一、形态学特点

葡萄球菌菌体呈圆形或卵圆形，在涂片上往往由多个菌体排列成类似成串的葡萄，故名。本菌无鞭毛，不能运动，不产生芽胞。个别菌株可产生荚膜。

葡萄球菌在一般人工培养基中生长良好，但在缺乏维生素B₁和烟酸的培养基中则

不易生长。培养基中加入 10% 氯化钠可抑制其它菌种的生长而不影响葡萄球菌的生长，因而有利于分离粪便和食物中的葡萄球菌。葡萄球菌在 10~40℃ 时均能生长，最适温度为 30~37℃。在繁殖时，葡萄球菌可按多个平面分裂，形成葡萄串状。

二、各种葡萄球菌的特点

在固体培养基上，葡萄球菌可产生不同颜色（金黄色、白色和柠檬色）的菌落。以往曾按所产生色素的不同来对葡萄球菌进行分类。但这种分类方法是不够完善的。多数人认为，按菌株有无产生凝固酶的能力来区分葡萄球菌是一种具有较大临床意义的分类方法。目前一般将本菌分为金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、腐寄葡萄球菌三种，其中金黄色葡萄球菌与临床的关系最为密切；而腐寄葡萄球菌的临床意义最小，仅偶而引起膀胱感染，故不予赘述。

（一）表皮葡萄球菌：表皮葡萄球菌在固体培养基上生成乳白色菌落，故过去称为白色葡萄球菌（但少数菌株可生成柠檬色菌落）。表皮葡萄球菌凝固酶阴性，广泛存在于自然界，人体皮肤表面、鼻部、口腔、尘埃和空气中均有存在，因而在采集临床检验标本和进行实验室细菌培养操作时，均易引起污染。在缺乏免疫力的患者（如新生儿或曾进行心脏、胸部手术而长期静脉输液的患者），表皮葡萄球菌也可引起败血症、心内膜炎及尿路感染等。

（二）金黄色葡萄球菌：绝大多数金黄色葡萄球菌菌株的菌落呈金黄色，但少数菌株可生成乳白色菌落。金黄色葡萄球菌多能产生凝固酶和各种毒素，对人类多具有较强的致病力，是引起本病的主要致病菌。

金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌的异同点可归纳如表 1-1。

表 1-1 金黄色葡萄球菌与表皮葡萄球菌的异同点

项 目	金黄色葡萄球菌	表皮葡萄球菌
凝固酶	阳 性	阴 性
甘露醇发酵能力	阳 性	部分菌株阳性
α 毒素	阳 性	阴 性
细胞壁结构		
1. 粘肽	阳 性	阳 性
2. 壁酸	阳 性	阳 性
3. 蛋白质 A	阳 性	阴 性
4. 甘油	阴 性	阳 性

三、细胞结构

（一）细胞壁：在葡萄球菌细胞的最外侧有一层坚韧的组织称为细胞壁，其厚度远

较人体细胞的细胞膜为厚。葡萄球菌细胞壁的主要化学成分是粘肽，其它成分包括壁酸 (Teichoic acid)、各种蛋白质及多糖等。葡萄球菌细胞壁的平均厚度约为 $200 \text{ \AA}^*$ 。

1. 粘肽：葡萄球菌细胞内存在着远比外环境为高的渗透压，最高可达 25 个大气压。在细胞内外渗透压差如此悬殊的条件下，葡萄球菌之所以能够生存，主要是由于具有相当硬度与韧性的细胞壁的支撑。而细胞壁的坚韧度又主要取决于粘肽。粘肽约占葡萄球菌细胞壁重量的 40~60%。粘肽的骨架由两种多糖——N-乙酰氨基葡萄糖、N-乙酰氨基己糖（乙酰氨基粘质酸）交替结合组成；这两种多糖之间有一条由四种氨基酸（L-丙氨酸、D-谷氨酸、L-赖氨酸、D-丙氨酸）组成的肽链相联结，而相应肽链又通过另一条肽链的桥梁作用而形成交互联结。属于同一种细菌的粘肽骨架中的多糖和肽链之化学结构是常相同的，而不同菌种的肽链桥之化学结构是不一样的。以葡萄球菌和链球菌为例，前者的肽链桥是由甘氨酸聚合而成，而后者的肽链桥则含有 L-丙氨酸。细菌粘肽具有抗原性，能刺激人体产生抗体（主要为 IgM 和 IgG）。由于各菌种的粘肽结构是大同小异的，因而其抗体的特异性不强。

青霉素与先锋霉素可阻断敏感葡萄球菌菌株的粘肽合成，使其肽链之间的交互联结受到阻抑，从而严重地削弱粘肽的（亦即细胞壁的）坚韧性；此时在细胞内外悬殊的渗透压差的影响下，可因水分的大量吸入而引起葡萄球菌细胞的急速膨胀和破裂。其它抗生素（如杆菌肽及万古霉素等）也可抑制葡萄球菌的粘肽合成而导致球菌的死亡。上述各种抗生素对人体细胞无作用，因为后者缺乏粘肽结构。

葡萄球菌的粘肽具有某些生理学特点：①皮下注射于家兔后，可引起局部皮肤损害；②静脉注射于实验动物时，可引起发热反应；③在实验条件下，可活化机体补体系统，主要是通过传统途径；有人认为也包括 C_3 旁路；④静脉注射于豚鼠后，可引起白细胞和血小板减少。

2. 壁酸：壁酸是一种结构复杂的化合物，只存在于革兰氏阳性细菌细胞壁而不存在于革兰氏阴性细菌的细胞壁中。壁酸存在于葡萄球菌细胞的表面，其存在和细胞表面的电荷有关，也可能同某些离子的摄入有关。葡萄球菌壁酸具有通过传统途径激活补体系统的能力。壁酸具有抗原性，可促使人体产生相应的抗体。对患者血液中壁酸抗体的检测，有助于葡萄球菌败血症的诊断和治疗。

3. 蛋白质 A：蛋白质 A 是金黄色葡萄球菌细胞壁中所独有的物质，具有特异的抗原性，因而对区别金黄色葡萄球菌和其它葡萄球菌具有一定意义。蛋白质 A 具有同哺乳动物的免疫球蛋白 G (IgG) 结合之能力；就人类的免疫球蛋白而言，蛋白质 A 主要同 IgG 中的亚类 IgG₁、IgG₂、IgG₄ 结合。同免疫球蛋白结合后，蛋白质 A 就获得一些生物学活力：如对补体系统的激活、对细胞吞噬作用的抑制等。

（二）胞浆膜：细胞壁内侧为胞浆膜。葡萄球菌的胞浆膜可向内凹进细胞浆中，形成小袋状结构，称为膜状结构或间体 (Mesosomes)。细菌属于原核生物范畴，其细胞浆中缺乏线粒体，而细菌的膜状结构含有一种能产生能量的酶，故其功能相当于真核细胞的线粒体。

* $1 \text{ \AA} = 10^{-10} \text{ 米}$

(三) **细胞浆**: 由胞浆膜包裹着的是含有多种超微结构之细胞浆。由于细菌缺乏粗面内质网, 作为合成蛋白质场所的核糖核蛋白体只能散处于细胞浆中和附着于胞浆膜上。细菌核糖核蛋白体是由多种蛋白质和核糖核酸 (简称 RNA) 共同构成的小体, 其沉降系数*属于原核细胞的 70S 型范畴。细菌核糖核蛋白体是由沉降系数分别为 30S 与 50S 的两个亚单位组成。经过葡萄球菌脱氧核糖核酸 (简称 DNA) 的指引, 以及多种 RNA 的操纵和活动, 按其代谢要求进行复制, 合成具有葡萄球菌特征的蛋白质。某些抗生素, 如氨基糖苷类抗生素 (包括链霉素、新霉素、卡那霉素、庆大霉素、妥布霉素等), 可干扰敏感葡萄球菌的蛋白质合成, 从而导致葡萄球菌的死亡, 而有些抗生素, 如四环素类、氯霉素、红霉素、林可霉素及氯林可霉素等, 则可通过不同的具体作用方式抑制敏感葡萄球菌的蛋白质合成, 从而使其生长繁殖受到阻碍。人体细胞的核糖核蛋白体属于真核细胞的 80S 型范畴, 与细菌细胞的 70S 型不同, 因此这些能影响细菌蛋白质合成的抗生素对人体细胞均无作用。

RNA 的合成需要多种酶的参与, 其中以 RNA 多聚酶的作用最为重要。利福平可同敏感葡萄球菌的 RNA 多聚酶结合, 形成稳定的结合物, 导致葡萄球菌因缺乏 RNA 多聚酶而死亡。

四、酶和毒素

葡萄球菌所产生的酶和毒素, 有凝固酶、透明质酸酶 (扩散因子)、纤维蛋白溶酶、多种溶血毒素 (包括甲、乙、丙、丁等型别)、青霉素酶、杀白细胞素、肠毒素等, 其中具有较大临床意义者有凝固酶、青霉素酶、甲型溶血毒素、杀白细胞素及肠毒素等。

(一) **凝固酶**: 凝固酶是由致病性葡萄球菌产生并能释出于细胞外的一种蛋白质。在人类血浆中的一种辅因子的协同下, 凝固酶可使已加入枸橼酸钠或肝素的血浆发生凝固。凝固酶与血浆辅因子相互作用的机理还不清楚, 它可能是由血浆辅因子将细菌凝固酶激活后, 后者将血浆中的纤维蛋白原转化成纤维蛋白而导致血浆凝固。凝固酶有增强葡萄球菌致病力的作用, 它可抑制血浆中的某种杀菌物质, 或在葡萄球菌与吞噬细胞之间形成一种纤维蛋白屏障, 使细菌免遭吞噬。一般认为, 能否产生凝固酶是衡量葡萄球菌有无致病力的指标。但也不尽然, 文献上关于凝固酶阴性的葡萄球菌菌株所致感染的报告并非罕见。

(二) **青霉素酶**: 青霉素酶通过对青霉素 G 分子中的 β -内酰胺环的水解, 使青霉素分子变为没有生物学活性的青霉噻唑酸, 从而丧失抗菌作用 (见图 1-1)。有人通过电子显微镜观察发现: 对青霉素 G 敏感的葡萄球菌菌株, 其细胞壁外层的厚度约为 70 Å, 而对青霉素 G 耐药者的细胞壁外层则厚约 500 Å。据认为耐药菌株细胞壁外层的增厚, 是由于细菌产生了青霉素酶的结果。除青霉素 G 外, 其它各种常用青霉素 (如氨苄青霉素、羧苄青霉素等) 对青霉素酶也具有敏感性, 可被其破坏。

(三) **溶血毒素**: 葡萄球菌溶血毒素具有多种型别, 分别称为甲、乙、丙、丁型, 其中以甲型最为重要。

* 在超高速离心条件下, 物质的沉降速度称为沉降系数, 以 S 值来代表。

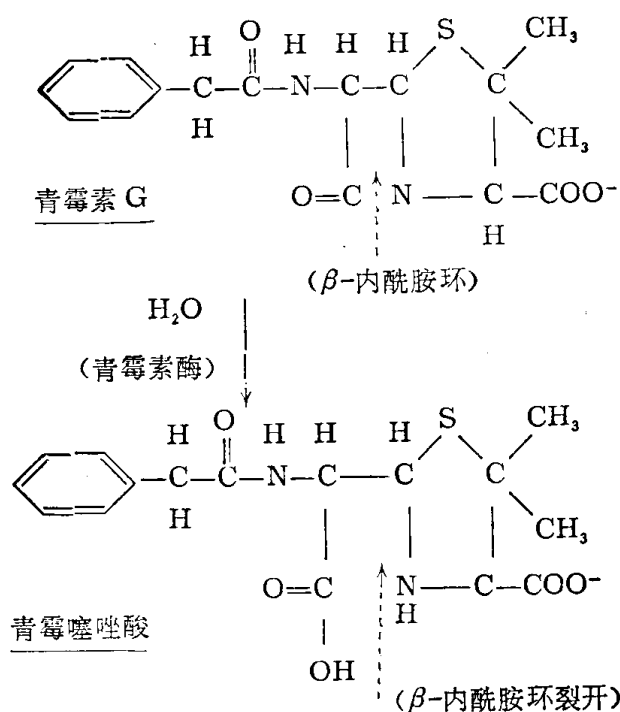


图 1-1 葡萄球菌青霉素酶对青霉素 G 的水解作用

1. 甲型溶血毒素：通常称为甲毒素或 α 毒素，可作用于敏感动物的心脏、外周循环及中枢神经系统，使动物致死。对小白鼠的 50% 致死量 (LD_{50}) 为每公斤体重 27~34 微克。给动物静脉注射过量的 α 毒素后，可使动物发生呼吸困难及肌肉痉挛，于数分钟后死去。皮下注射小量 α 毒素后，可引起组织坏死和脱落。 α 毒素还可引起动物的溶血反应，其中以家兔红细胞最为敏感，而人体红细胞则属于最不敏感的一类。 α 毒素可使血小板凝集和溶解，程度严重者可引起出血。

2. 乙毒素：乙毒素能分解红细胞膜的磷脂成分。

3. 丙毒素：丙毒素有使人类的白细胞和淋巴细胞解体的作用。

4. 丁毒素：丁毒素有类似肠毒素的作用，可引起程度不等的肠炎。

(四) 杀白细胞素：杀白细胞素是由分子量分别为 32,000 及 38,000 的两种蛋白成分组成，这两种蛋白成分协同作用时可导致人或家兔粒细胞和巨噬细胞的破坏，而单独作用时则对细胞无损。杀白细胞素结合于这些细胞的表面后，会增高其细胞膜对阳离子的通透性，从而引起一系列的损害并导致这些吞噬细胞的破坏。

在给家兔注射一定量的杀白细胞素后，家兔血中的粒细胞数在 4~8 小时后锐降，但不久以后，血中粒细胞数就恢复正常，而家兔依然无恙。这说明杀白细胞素是一种毒性作用不持久的物质。

(五) 肠毒素：将在细菌性食物中毒章葡萄球菌食物中毒节中讨论。

五、对各种抗菌药物的敏感性

葡萄球菌对多种抗菌药物具有程度不等的敏感性 (见表 1-2)；对多种中草药亦有程度不等的敏感性 (见表 1-3)。

表 1-2 各种抗生素的血清浓度和对葡萄球菌的最低抑制浓度

	在血清中能达到的浓度 (微克/毫升)	对不产酶葡萄球菌 菌株的最低抑菌浓度 (微克/毫升)	对产酶葡萄球菌 菌株的最低抑菌浓度 (微克/毫升)
青霉素 G	因剂量大小而异, 每小时静滴0.5克可维持于17(28单位)	0.03	耐药
新青霉素 I	肌注 1 克后可达15	2	2
新青霉素 II	口服0.5克后可达4.0, 肌注0.5克后可达7.4	0.3	0.4
新青霉素 III	口服1克后浓度不高	0.25~0.5	0.25~1.0
邻氯苯甲异恶唑青霉素	口服0.5克后可达9.6, 肌注0.5克后可达14.8	0.1~0.25	0.25~0.5
双氯苯甲异恶唑青霉素	口服和肌注0.5克后, 可分别较邻氯苯甲约高出一倍	0.06	0.12
先锋霉素 I	每小时静滴0.5克, 可维持于14~22	0.25~0.5	0.25~0.5
先锋霉素 II	18~38	0.12	0.25~耐药
庆大霉素	每天每公斤体重 2 毫克时可达3	0.12	0.12~耐药
卡那霉素	12~22	0.5~2.0	0.5~耐药
红霉素	口服十二烷硫酸丙酰 0.5 克后可达5.2, 静注0.5克后可达11.8	0.12~耐药	0.25~耐药
链霉素	20~40	2~耐药	2~耐药
新生霉素	10	0.12~1	0.12~1
万古霉素	10~25	1	1
四环素	2~4(静脉滴注可达20左右)	0.12~耐药	0.12~耐药
氯霉素	10~25	4~耐药	4~耐药
杆菌肽	0.3~3(单位)	0.05~2	0.05~2
强力霉素	3	0.39~耐药	0.39~耐药
二甲胺四环素	2	0.39~耐药	0.39~耐药
利福平	8	0.002~耐药	0.002~耐药
林可霉素	2.6	0.8~耐药	0.8~耐药
氯林可霉素	5.5	0.04~耐药	0.04~耐药

表 1-3 葡萄球菌对各种中草药(100%煎剂)的敏感度

药 物	稀 释 倍 数								
	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560
野菊花	-	-	-	-	-	-	-	-	0
石榴皮	-	-	-	-	-	-	-	-	+
儿 茶	-	-	-	-	-	-	-	-	+
黄 芩	-	-	-	-	-	-	-	+	+
千里香	-	-	-	-	-	-	-	+	+
丁 香	-	-	-	-	-	-	-	+	+
白 芷	-	-	-	-	-	-	-	+	+
黄 连	-	-	-	-	-	-	+	+	+
夏枯草	-	-	-	-	-	-	+	+	+
连 翘	-	-	-	-	-	-	+	+	+
金银花	-	-	-	-	-	+	+	+	+
芍 药	-	-	-	-	-	+	+	+	+
大 黄	-	-	-	-	-	+	+	+	+
蜜蒙花	-	-	-	-	-	+	+	+	+
厚 朴	-	-	-	-	-	+	+	+	+
当 归	-	-	-	-	+	+	+	+	+
牡丹皮	-	-	-	-	+	+	+	+	+
重 楼	-	-	-	-	+	+	+	+	+
蒲公英	-	-	-	-	+	+	+	+	+
秦 皮	-	-	-	-	+	+	+	+	+
地 榆	-	-	-	-	+	+	+	+	+
生 地	-	-	-	-	+	+	+	+	+
红 花	-	-	-	-	+	+	+	+	+
- 无菌生长 + 细菌生长 0 未作									

六、葡萄球菌耐药性的传递

在四十年代青霉素 G 初问世时, 绝大多数葡萄球菌菌株对之都很敏感, 微量药物即足以将敏感菌株杀灭。当时自然界中仅有为数不多的对青霉素 G 耐药之葡萄球菌

株存在，这些菌株所产生的青霉素酶能破坏青霉素 G 分子，使之丧失抗菌效能。此后一方面由于青霉素 G 在临床上的广泛应用，使敏感的葡萄球菌菌株逐渐减少；而另一方面，由于葡萄球菌菌株之间不时发生的耐药性传递，却使耐药菌株逐渐增多。目前从临床病例中分离出的葡萄球菌菌株对青霉素 G 已大多耐药。

葡萄球菌耐药性的传递，不是通过菌株之间直接接触的方式，而是通过噬菌体的媒介作用来完成的。这种称为转导作用（Transduction）的传递方式有以下过程：具有型特异性的葡萄球菌噬菌体，在接触相应型的葡萄球菌并粘着于其细胞壁的受体后，进入葡萄球菌细胞内。由于噬菌体基因组的作用，葡萄球菌不再继续合成其固有的核酸及蛋白质，却转而复制噬菌体的核酸及蛋白质。当这些复制成的核酸及蛋白质汇合并装配完毕后，即成为子代噬菌体，其数目可超过 100 个。子代噬菌体在破坏葡萄球菌细胞后又可对另一批葡萄球菌进行感染。每一轮感染过程约需半小时左右。在装配过程中，每个噬菌体的头部须装入一段新合成的核酸，其长度约相当于 100 个基因。葡萄球菌质体（染色体外的遗传物质）中的核酸有时可断裂成长度与噬菌体核酸相当的碎片，可被误装入噬菌体头部，亦即在数目众多的新一代噬菌体中，可混入少数带有葡萄球菌基因的“噬菌体”。当后一种“噬菌体”感染另一些葡萄球菌时，它们不会导致细菌的死亡，却将所携带的葡萄球菌基因转导给受染菌株，从而将前一轮细菌的特性“遗传”给受染菌株。若前一轮葡萄球菌菌株对青霉素 G 具有耐药性，则这种耐药性即被传递给受染菌株，使后者也转变成耐药菌株，并将这种耐药性遗传给后代。

除青霉素 G 外，葡萄球菌对有些抗菌药物的耐药性，也可藉噬菌体的转导作用进行传递。

【发病原理】

一、葡萄球菌败血症的来源

葡萄球菌败血症的来源是多方面的，其中最重要的是皮肤和皮下组织感染。据估计，由皮肤和皮下组织感染（如疖、脓肿、疔、毛囊炎、汗腺炎等）所引起者，约占葡萄球菌败血症发病总数的 2/3。糖尿病患者较易发生葡萄球菌皮肤感染，这是因为糖尿病患者的胰岛素分泌不足，其白细胞因能量供应不敷需要而导致趋化性活动减弱；又由于患者的毛细血管基膜广泛增厚，使白细胞通过毛细血管壁的速度减慢，因而不能及时到达细菌的侵入部位。伴有酮血症的糖尿病患者发生这些局部感染后，较易引起败血症，这可能是由于糖尿病患者的酮血症干扰了白细胞的代谢，从而使其吞噬功能遭到削弱的缘故。

葡萄球菌所致的肺炎、尿路感染、骨髓炎、乳突炎、化脓性关节炎等，也可成为引致败血症的来源。葡萄球菌肺炎多继发于麻疹、流行性感冒等病毒性感染，也较多见于久病卧床之老年患者。这些病例有发展成败血症的可能。

某些诊疗操作可成为导致葡萄球菌败血症的原因，其中最重要的是手术操作，如前列腺手术、尿路手术、骨科手术、呼吸道手术等。静脉输液有时也可成为败血症的来源。在管理不善的条件下，细菌可粘附于静脉输液管的内壁，在静脉输液时随液体进入血液而引起败血症。粘附于输液管壁的细菌可产生大量粘液样物质；此种物质加强了细

菌对管壁的附着。很多种革兰氏阳性和阴性菌均可能以这种方式在管壁上寄生，其中以葡萄球菌最为常见。

葡萄球菌败血症的诸种来源可归纳如下：

1. 皮肤和皮下组织：疔、疖、蜂窝织炎、脓肿；
2. 胃肠道：肠结肠炎；
3. 尿道：上升性肾盂肾炎、前列腺脓肿；
4. 生殖道：子宫颈炎、输卵管炎、骨盆脓肿；
5. 呼吸道：乳突炎、副鼻窦炎、扁桃体周围脓肿、咽后壁脓肿、肺炎；
6. 骨、关节：骨髓炎、关节炎；
7. 诊疗操作（手术、静脉输液等）；
8. 原因不明。

二、人体与葡萄球菌的相互作用

人体对葡萄球菌的免疫反应分非特异性免疫和特异性免疫两类。非特异性免疫是指对包括葡萄球菌在内的许多病原体都有防护作用的免疫。它是由先天遗传而来，与生物种属有关。人体皮肤的生理防护机能、补体系统的活化、细胞吞噬作用等均属此类。特异性免疫是一种后天获得性免疫，是个体在与某种特定的病原体接触后，经过隐性感染或显性感染而获得的防护能力。此种机能仅对某种特定的病原体有作用，而对其它种类病原体则无影响。抗体的形成即属于此类。但抗体对某些非特异性免疫（如补体系统的活化、细胞吞噬作用等）也有增强作用。

（一）人体皮肤的生理防护机能：人类体表经常有各种各样的细菌及真菌存在，它们的种类很多，一般可分为“常住菌”及“过路菌”两类。“常住菌”多系非致病性寄生菌，其中最常见的是表皮葡萄球菌、卵圆癣菌、痤疮丙酸杆菌等。“常住菌”不仅见于一般皮肤表面，也可在皮肤皱襞的沟中及毛囊-皮脂腺的导管中找到。“过路菌”的种类也比较多，包括多种致病菌及非致病菌，其中临床意义较大的有葡萄球菌、溶血性链球菌及各种革兰氏阴性的肠道杆菌等。“过路菌”在完整的健康皮肤上，一般只能存活数小时。其存活时间之所以如此短促，是由于人体皮肤具有较强的生理性防护机能的缘故。

人体皮肤的生理防护机能有以下几方面：

1. 皮肤的屏障作用：人类皮肤结构复杂而致密，不仅能防止包括细菌在内的外界微粒物质侵入人体，且对水和电解质等物质亦可起到较有力的屏障作用。在这里对屏障作用有决定性意义的是在角化层之下的、由少数几层细胞组成的一层薄膜，其位置相当于表皮的透明层。若这层膜是完整的，由外界侵入的细菌在透过角化层后，就难以继续渗透而被阻挡于这层膜之外，因此不能引起感染。对这层膜的任何损伤，甚至是小至肉眼难以发现的损伤，即足以降低皮肤的屏障作用。电子显微镜对这层膜的观察发现，它是由几层紧密填塞的、具有纤维性结构的细胞所组成，提示这是一种由非角化细胞向角化细胞过渡的细胞层。这一细胞层的 pH 值是表皮诸层细胞中最偏酸性者，这对抑制细菌的繁殖和防止细菌感染可能也有所帮助。

人类皮肤虽系保护机体免受外界侵袭的良好屏障，但也不是无懈可击的。在连续的皮肤表面上，有许多散在的、对外开放的出入口——毛囊及汗腺管开口存在；这些出入口足以容微粒出入。毛囊在葡萄球菌皮肤感染中的重要地位是众所周知的（见下文），而汗腺管开口则较少成为皮肤感染的起源。

2. 皮肤的物理性防护机能：很多物理性因素，如干燥、阳光或紫外线照射等，均有消灭皮肤表面细菌的作用，其中以干燥的作用最为显著。实验证明，在干燥的皮肤上，葡萄球菌、溶血性链球菌及大肠杆菌等很难久存，而当皮肤表面长期处于汗湿状态时，这些细菌就较易繁殖。

3. 皮肤的化学性防护机能：由于汗腺、皮肤腺分泌物和表皮角质层某种水溶性成分的综合作用，人体皮肤表面经常被一薄层含脂类物质的酸性液体所覆盖。这类酸性物质对细菌及真菌都具有抑制作用。一般认为此系构成皮肤“自家消毒”的主要因素。成人皮肤皱裂和新生儿皮肤表面的 pH 值较高，因而新生儿皮肤以及成人皮肤皱裂较易发生感染。当酸性物质被中和或洗掉时，皮肤表面可以迅速恢复其酸性特点。但如在水中浸泡较久，使皮肤表面以至角质层的水溶性物质被完全去除后，则皮肤恢复其酸性特点的能力在一定时间内会明显减弱。一般认为，这种水溶性酸性物质是由基层皮肤组织细胞产生后，再被输送至皮肤表层的。皮脂腺分泌物中的不饱和脂肪酸和汗液中的乳酸，是消除人类皮肤表面微生物的重要酸性物质。

若皮肤表面长时间地处于潮湿和不清洁状态，就会降低皮肤的化学性防护机能。

物理因素与化学因素在人体皮肤“自家消毒”中的作用，常常是相互协同的。二者的协同作用可使皮肤经常保持较强的杀菌能力，在防止皮肤感染以及由此而引起的全身感染中，起着重要的作用。不同细菌对物理与化学因素的易感性不太一样：溶血性链球菌和葡萄球菌对化学因素及物理因素的易感性较高，而革兰氏阴性细菌对化学因素的易感性则比较低。人体皮肤表面的革兰氏阴性细菌主要由物理因素来予以清除。

4. 皮肤的免疫学防护机能：免疫学防护机能在防止皮肤感染方面亦占有重要的地位，这在一般情况下不易为人们所认识，而只有在这种防护机能明显降低的情况（如丙种球蛋白缺乏症）或其它导致抗体生成减少的场合（如重度营养不良等），才可能表现出来。在这些情况下，发生皮肤化脓性感染的可能性就显著增加。

（二）葡萄球菌对皮肤和皮下组织的侵入：葡萄球菌一般不易侵入具有较完善的屏障作用及抗菌机能的健康皮肤。汗腺管虽在皮肤表面上开口，但葡萄球菌较难由此处侵入人体。而毛囊则不然，它是引起葡萄球菌皮肤感染及皮下感染的常见侵入门户。

从毛囊的组织结构来看，处于皮肤表层的毛根上端并不直接贴附于毛囊壁，在毛根与毛囊壁之间有含有空气及脂类物质的空隙存在，此空隙与皮脂腺导管直接相通，从而亦与皮脂腺体沟通。当毛囊内的空气被压出而形成负压时，外界的空气和微粒即被吸入毛囊，其中可能有葡萄球菌存在。有时葡萄球菌可由毛囊进入皮脂腺导管以至皮脂腺体。皮脂腺体细胞与皮肤表皮细胞不同，它们对来自外界的异物缺乏足够的屏障作用，因而侵入的葡萄球菌易于通过。此处的葡萄球菌向上可扩散至皮肤表皮，向下、向四周可扩散至真皮。当葡萄球菌由真皮层再向下蔓延时，即可将感染扩散至皮下组织。

（三）抗体的生成：由于葡萄球菌抗原的刺激，人体可产生有限的免疫力。这种免

疫力随机体年龄的增长和葡萄球菌抗原的反复多次刺激而得到增强，故而葡萄球菌败血症较少见于成人而多见于幼儿。

人体对葡萄球菌抗原的反应之一是抗体生成。抗体即免疫球蛋白 (Immunoglobulin, 简称为 Ig) 是由 B 淋巴细胞衍生而来。B 淋巴细胞受细菌抗原刺激之后，即开始一系列的复杂变化，最后转化为浆细胞而产生免疫球蛋白。免疫球蛋白在浆细胞内合成后，被释出至全身各处，主要存在于血清、液体及外分泌液中。免疫球蛋白分子由称为轻链和重链的两种多肽链构成。免疫球蛋白分子经特殊处理后，可水解成两个 Fab 段片和一个 Fc 段片。Fab 段片含有抗原结合部位，因而具有结合抗原的能力。Fc 段片具有较广泛的生物学活性。由于分子中重链的具体结构不同，免疫球蛋白被区分为 IgG、IgM、IgA、IgD 及 IgE 五种，其中 IgG 和 IgM 同葡萄球菌感染的关系较为密切。

1. IgG : IgG 是唯一能透过胎盘的免疫球蛋白，胎儿从母体获得的抗体即属于 IgG 类。IgG 透过胎盘的能力可能与其分子中的 Fc 段有关。在人体的免疫球蛋白中，IgG 的数量居于首位，其总量的大约一半存在于血循环中。血清中的 IgG 平均浓度约为 1,200 毫克/100 毫升。其半衰期是所有免疫球蛋白中最长的，约为 3 周余。

IgG 可被区分为 4 个不同的亚类：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4。IgG1 和 IgG3 分子的 Fc 段中存在着结合补体的位点，在和相应抗原结合成复合物后，能同补体系统的 C_{1q} 结合而启动补体系统的活化过程。IgG1 和 IgG3 还具有结合单核细胞和粒细胞的能力，结合后的 IgG1 和 IgG3 可起到调理素的作用，从而增强这些细胞的吞噬机能。IgG1 和 IgG3 的这些特点也与其分子中的 Fc 段有关。IgG2 结合补体的能力较弱，而 IgG4 则毫无这种能力。

在发生葡萄球菌感染后，IgG 反应的出现较 IgM 为迟。

2. IgM : 在发生葡萄球菌感染时，人体内最早出现的免疫球蛋白是 IgM。IgM 具有活化补体系统的能力，这与其分子中的 Fc 段有关。大部分 (约 75%) IgM 存在于血循环内，其含量随人的年龄之增长而加多，成人的血清含量为 40~345 毫克/100 毫升。

3. IgA : IgA 有两种类型，一种是单体结构，主要存在于血清中，一般称为血清 IgA；另一种是双体结构，主要存在于胃肠道、呼吸道、泌尿道等处的外分泌液中，一般称为分泌型 IgA。IgA 在葡萄球菌败血症中不占重要地位，而在肠道、呼吸道等感染的发病原理上却很重要。

4. 其它免疫球蛋白：IgD 和 IgE 在葡萄球菌感染和其它细菌感染中的作用不十分清楚。

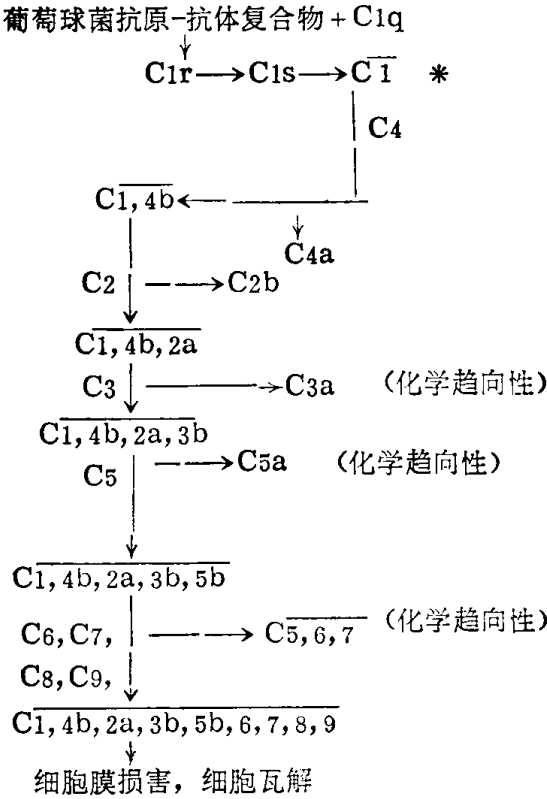
(四) 补体系统的活化：补体系统是存在于正常人血清中的一种血清蛋白质系统，至少含有 15 种蛋白质。按其作用的不同，可将这些蛋白质区分为 9 种成分。补体系统的各种成分均以无活性的方式存在，须经过活化过程才能获得生物学活力。补体系统的活化过程包括两种不完全相同的途径，第一种是所谓传统激活途径；第二种途径被称作 C3 旁路。与葡萄球菌感染有关的主要是传统激活途径。与 C3 旁路关系较多的是革兰氏阴性细菌感染，但近有迹象表明，在某种情况下，C3 旁路与葡萄球菌感染也有关系。

补体传统激活系统的活化过程是由抗原-抗体 (多为 IgG 或 IgM) 复合物启动的。未与相应抗原结合的 IgG 或 IgM 均不能与补体结合，因为此时它们的分子呈折叠状而

将其 Fc 段隐蔽起来，不能与补体接触。当抗体同相应的抗原（如葡萄球菌的壁酸及蛋白质 A 等）相遇后，前者分子中的 Fab 段就同后者结合，而将同一分子中的 Fc 段显露出来；补系统中的 C1q 同 Fc 段有亲和力，二者相接触而发生结合。抗原-抗体复合物在同 C1q 结合后乃获得激活 C1r 的活力。C1r 被激活后，将作为前脂酶的 C1s 激活成脂酶。脂酶将 C4 分子分割为两个大小不等的片段 C4a 和 C4b；较大的 C4b 与活化了 C1 (C1[~]) 相结合后共同作用于 C2，将其分子割裂成 C2a 和 C2b 两个片段，其中较大的片段 (C2a) 同 C4b 结合而形成 C3 转化酶。C3 转化酶作用于 C3，将其裂解成 C3a 和 C3b。C3 转化酶与 C3b 形成 C5 转化酶后，将 C5 裂解成大小不等的两个片段——C5a 和 C5b。C5b 同 C3 转化酶、C5 转化酶一起将 C6、C7、C8、C9 激活。这些被全部活化的补体成分所共同形成的大分子蛋白质复合物 (C1[~], 4b, 2a, 3b, 5b, 6, 7, 8, 9) 粘着于细胞膜上，进而插入细胞膜中，造成细胞膜类脂层的改变和破坏，导致细胞的瓦解。

在活化过程中所产生的 C3a、C5a 和多分子复合体 (C569) 都具有吸引中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和单核细胞趋赴炎症区域的活性，被认为是化学趋向因子 (简称趋化因子)，它们对细胞的吞噬作用产生有利影响。

补体传统激活途径的过程可归纳如图 1-2：



* 补体成分代号之上的短横线表示该补体成分已被活化。

图 1-2 葡萄球菌对补体系统的激活 (传统激活途径)

(五) 细胞吞噬作用：细胞吞噬作用是人体与入侵的细菌相对抗的重要机能之一。

1. 吞噬细胞的种类和特点：同细菌相对抗的吞噬细胞有两类，即粒细胞和单核细胞。