

传染病的发病原理

CEDRIC A. MIMS 著

中国人民解放军第三军医大学

序 言

关于微生物引起感染和疾病这件事，对于医生和兽医当然都是一件很重要的事情。多数医学微生物学教科书讨论此课题时，不是单从微生物到微生物，就是从疾病到疾病。通常只有很少的章节概括地讨论微生物的性质，天然的和获得性的抗传染力等；而且学生也分开学习每种微生物和传染病。我深信此课题之中心问题是微生物感染和发病的机制，无论那一种传染因子，在这方面的原理都应相同：它们之进入机体、在组织中的散布、免疫应答反应的规律、毒素和吞噬细胞，甚至一般的表现等等，对于病毒、立克次体、细菌、真菌和原虫都是相同的。本书从此观点出发讨论感染和致病性。讨论到每一个分题时，将全部微生物都一齐考虑。没有系统地叙述个别疾病及其诊断和治疗，但是主要的微生物和疾病都附列于书末的各表和图中。

正如病毒学家不仅需要研究病毒本身，而且还需要研究细胞及其对感染的应答反应，因此，学习传染病的学生必须了解机体对感染的反应和入侵的微生物的特性。希望此探讨将给读者这样一个观点：应着重研究与任何类型的感染和任何种类的微生物都有关联的感染与发病原理。多数的例子都是关于人类的传染病，但是因为原理可用于一切传染病，本书对兽医和一般理科的学生也是有价值的。

C. A. MIMS

目 录

序 言	[1]
第一章 一般原理	1~4
第二章 微生物进入体内的通道	5~20
一、绪言	5
二、皮肤	6
三、呼吸道	7
四、肠道	9
五、口咽	11
六、泌尿生殖道	12
七、眼结合膜	13
八、正常微生物丛	14
九、微生物从体内排出	15
第三章 微生物进入身体后立即发生的情况	21~28
一、上皮细胞内生长	21
二、细胞内的微生物与全身散布	23
三、侵犯上皮下组织	24
第四章 微生物与吞噬细胞的遭遇	29~42
一、多形核白细胞的吞噬作用	29
二、巨噬细胞的吞噬作用	32
三、微生物对付吞噬细胞的策略	33
四、在吞噬细胞内的生长	39
五、不靠吞噬作用而进入宿主细胞的方式	40
六、吞噬细胞缺损的后果	41
七、结语	42
第五章 微生物在体内的传播	43~60
一、直接传播	43
二、促进传播的微生物因素	44
三、经淋巴管传播	44
四、经血流传播	46
五、经其他途径传播	58

第六章 抗感染免疫应答	61~74
一、抗体应答	62
二、细胞介导免疫应答	67
三、巨噬细胞及多形核白细胞	70
四、补体	72
五、关于抗微生物免疫应答的结语	73
第七章 微生物对付免疫应答的主要手段	75~85
一、耐受性	75
二、免疫抑制	78
三、缺乏免疫应答的适当靶子	78
四、微生物存在于体内难于接近免疫应答的部位	79
五、诱生无效的抗体	80
六、抗体被可溶性微生物抗原清除	81
七、局部干扰免疫力	81
八、抗原性变异	82
九、避免诱致免疫应答的微生物	84
十、降低干扰素诱生或易感性	85
第八章 组织和细胞损害的机制	86~104
一、无细胞或组织损害的传染	87
二、微生物直接损害	88
三、微生物的毒素	89
四、通过炎症的间接损害	95
五、通过免疫反应(免疫病理)的间接损害	96
六、其他间接按机制的损害	102
第九章 感染的恢复	105~117
一、恢复中的免疫学因素	105
二、炎症	110
三、补体	111
四、干扰素	112
五、温度	113
六、组织修复	114
七、对再感染的抵抗力	116
第十章 消除微生物功能的衰竭	118~125
一、潜伏感染	118
二、伴有排菌的持续感染	120
三、伴有排菌的持续感染的流行病学意义	122

四、不排菌的持续感染.....123

五、持续性感染对宿主个体的意义.....124

六、结语.....124

第十一章 影响易感性的宿主因素和微生物因素.....126~137

一、微生物的遗传因素.....127

二、宿主的遗传因素.....128

三、内分泌因素.....133

四、其他因素.....135

附 录.....138~141

〔补 篇〕 疫苗.....142~149

一、导言.....142

二、一般原则.....143

三、疫苗的并发症和付作用.....148

结束语.....150

第一章 一般原理

在一般生物学的术语中,两种生物之间的关系可分为寄生(Parasitic),即一方得利而使另一方受损;及共生(symbiotic),即互相有利;还有一个中间型称为共栖(Commensalism),只有一种生物得利,它们生活于另一种生物的表面上或其近旁而无损于此生物。这种类型一般不易确定,当进一步研究时常可证明它们实际上只是寄生或共生,有时它们也可变成寄生或共生。

此分类法也适用于微生物与脊椎动物的关系。全身性的感染如麻疹、结核或肠伤寒等都是明确的寄生;另一方面,牛瘤胃或兔盲肠中的微生物,它们从宿主获得营养及掩护,同时它们消化纤维素为宿主提供营养,这些明确地都是共生。或许在人与微生物间也有共生的,但很不明显。例如,理论上,生活于人肠道的细菌可能为宿主提供某些维生素,但是尚未证明在正常情况下它们的重要性。对营养不良的患者肠道细菌产生维生素可以是显著的。亚临床硫胺缺乏症及周围神经炎,在患者口服抗菌素后可能暴发。可以设想,原因是抗菌素对合成硫胺的肠道细菌起了作用。

生活于人皮肤上的细菌都是特化地适应于宿主的,可认为是共栖的关系。它们从皮脂及汗液获取营养并得到皮肤的掩护,一般对人是无害的。在扫描电子显微镜下,可观察到皮肤表面上的上皮葡萄球菌及粉刺棒状杆菌等细菌的微小菌落分布似月形的图象,菌落中包含着成百上千的细菌*。皮肤细菌粘附在鳞状上皮角质层表面上,也可扩张到鳞状细胞之间、毛囊和腺体管口。擦洗可减少其数量,但不能彻底清除。汗腺分泌物被这些细菌消化后的代谢产物常发出恶臭。去臭剂含有铝盐可抑制汗腺分泌并具有消毒作用,常用于腋窝中。虽然这些细菌与产生狐臭有关,但把它分入寄生还不如分入共生更确切。已经证明无害的皮肤细菌能在皮肤上抑制致病性较强的细菌生长**,说明它们对宿主是有利的,所以可将这些细菌列入共生。

一个微生物的繁殖能力显然是最重要的,实际上,它若不能繁殖我们就称它为死的或无生命的微生物***。微生物从一个宿主传播到另一个宿主的能力也是同等重要。它们可在同一个种的各个体间水平地传播,即通过接触、昆虫叮咬等互相传染;它可在一个种内垂直地传播,即通过精子、卵子、胎盘、乳或接触等方式从亲代传播给子代。显然,若一个微生物不能从一个宿主传播到另一个宿主,它就会随此宿主而死亡,也就不能生存于自然界。从呼吸道感染和性病的水平传播,就可看出微生物的这个极为重要的特点。例如一个流行性感冒或普通感冒患者在拥挤的室内可以在很短时间内使几十个人受到感染。性病也是不断地从一个人传播到另一个人,其传播的规模不能象流行性感冒那样大,但是在性生活杂乱程度愈严重

* 这些菌落的平均大小是按以下两种方法的结果相比较而测定的:一是将菌落做其总数计数;二是用无菌绒布紧贴于皮肤上采样取下接种于培养基上做菌落计数。

** 例如,金黄色葡萄球菌的致病性株能在护理婴儿的护士中发生暴发性感染,接种非致病性株(502A)于婴儿已成功地终止其暴发。

*** 灭菌(sterilization)是指杀灭一切形式的微生物。此字原意是指不孕或无后代。

的社会中，这种感染更易于传播。（见图1）

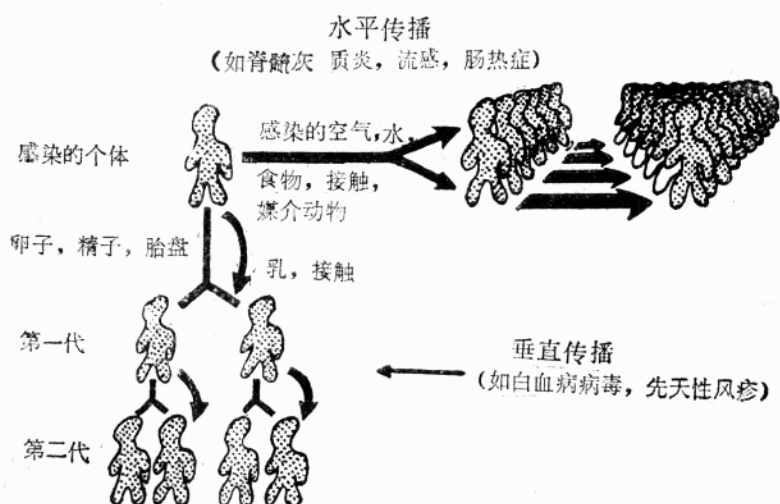


图1 感染的垂直和水平传播

在与人类打交道的微生物中，仅有一小部分能使人发生病变或引起疾病，多数的细菌都无害地生活于人的口腔、牙、肠道及皮肤上，如在约150多种病毒中，大多数病毒感染人体后，尽管它们侵犯了细胞和组织，但多数人并不发生可察觉的症状。从一个新的观点来看，微生物首先必须要能避免被机体消除掉，才能繁殖起来，流传后代而持续地存在于世界上。一个寄生性微生物生活在一个宿主体内或体表上，繁殖并传播到另一宿主，它们就是这样保持在自然界的生存。

一个成功的寄生性微生物，象所有的成功的寄生物一样，要能从宿主获得需要的物质，但又不过分地伤害宿主。若感染使宿主损伤过重或死亡，宿主与微生物将同归于尽。所以，虽然有极少数微生物确能使大部分受感染者发病，但是大多数微生物还是比较无害的，或不使人得病或仅使一小部分受感染的人发病。例如脊髓灰质炎病毒在一般情况下只引起隐性的肠道感染，但在极少数的人体中，病毒侵犯中枢神经系统，常引起脑膜炎，有时发生瘫痪，也有极少数人死亡。这种特殊的繁殖部位对病毒并不适宜，因为在中枢神经系统中生长对于传播给其它宿主是不必要的。事实上，这种情况若发生得太多，势必会减少宿主数量，病毒也有同时消失掉的危险。因此，完善的传染因子的致病性常与宿主的抵抗力达成一种平衡，既适合其进入、繁殖和排出的需要，又对宿主只产生最小量的损伤。澳大利亚兔的肌瘤病毒天然演化的例子，可以最显著地看出致病性平衡之重要性。在1950年首次报导此病毒时，感染兔的死亡率超过99%，但以后出现一新种，感染兔较少死亡。因为非致死的感染使宿主的存活时间较长，传播感染的机会就更多，于是此新种病毒就在兔群的演化过程中被选择出来，由于它是更适应的寄生物，就取代了原来高死亡率的病毒种。兔群也改变了它们的特性，因为那些遗传上对此病毒感染比较敏感的兔已被消除掉。看来霍乱在人类中好象正以相当类似的方式，向着较平衡的致病性演化。

狂犬病，一种中枢神经系统的病毒感染，看似似乎与上述理论矛盾，其实还是支持的。

狂犬病是由患犬咬伤而感染，病人几乎都死亡，而病毒却无毒性变弱的任何迹象。然而，对于狂犬病毒，人不是其天然宿主，它在一些动物中如蝙蝠和臭鼬等体内却保持着较弱的致病性，病毒长期地存在于唾液中，唾液成为在个体之间传播此病毒的载体。狂犬病毒就这样地在无严重后果的情况下保存于其天然宿主种内，但是通过咬伤可传播给其它种动物，在那些非天然宿主体内会发生严重而致死的感染。

虽然成功的寄生物的致病性不应太强，但为了要有效地散发微生物到体外去，还是有必要造成一定程度的组织损伤。例如，患感冒时从鼻腔流出的感染性液体，患传染性腹泻时从消化道排出的感染性液体。此外，最好是只引起极少的组织损伤，最低程度的炎症或免疫应答。还有极少的微生物能做到既不引起组织损伤，又不被宿主察觉其寄生（见第七章）。不同的微生物表现出不同程度的上述寄生状态。

平衡的致病性这个概念有助于理解传染病，但在对许多传染病的研究，还来不及达到这种理想的境地。首先，一种微生物，在感染所有易感性个体之后而尚未消失之前，或在较平衡的致病性尚未确立之前，偶然发生了强毒力变异株，并引起广泛的疾病和死亡。其次，有一些能使人患严重疾病的微生物，原在一个地区，后来在那里遗传性的易感性的人已被淘汰，它们才向着较平衡的致病性方向发展，但以后这些微生物传播到另一地区去时，由于那里有较强的遗传性易感的人群存在，其中有些人的感染就严重得多。例如结核病，从有抵抗力的欧洲人传播到易感的非洲人；黄热病从非洲人传播到欧洲人。最后一点，有许多微生物没有向着对人较轻的致病性这个方向演化，因为人这种宿主与这些微生物的生存明显地无关。例如狂犬病、斑疹伤寒、鼠疫、钩端螺旋体及鹦鹉热等都是这种类型的微生物。它们在自然界各有适合的天然宿主动物和节肢动物带菌者*，而不依赖人维持其生存。有几种从家畜传播给人的传染病也属此范畴，包括布鲁氏菌病，Q热和炭疽病等。当人们移居到某些地区时，遭遇到一种偶然地从野生动物来的微生物，常发生严重的或致死的感染。例如近来报导的从非洲啮齿动物和猴传染来的Lassa热及Marburg病**。

微生物与它们的脊椎动物宿主相比较，其繁殖速度是快速的。细菌平均每代约1小时或短一点，而人则需约20年。因此，微生物的演化与脊椎动物宿主相比较也是极快速的。脊椎动物经过亿万年的进化过程，曾经不断地接触过各种微生物的感染。他们已经发展了一个高效的对异物侵入的识别系统（早期报警），有力的炎症和免疫应答反应，去限制它们的生长和散布，并最后把它们排除到体外（见第九章）。若这些应答反应完全有效，微生物感染将为数极少，并能迅速地完结；微生物不会被允许长时期地存留于体内。但是，微生物面对着宿主的各种防御，也会演化并发展起各种特性，以逃避或胜过这些防御。宿主的防御不是永远可靠的，微生物的快速演化保证它们常常能够抢先。如果在建立起来的防御方面有点什么漏洞，微生物很易发现并加以利用而取得优势。成功的微生物，由于它们的适应和演化能力强，常能击破宿主防御的薄弱点。吞噬细胞和免疫防御被突破的情况将于第四和第七章中讨论。

微生物的毒力和致病性，它们损伤和杀死宿主的能力，对于医生和兽医都是很重要的问

* 这些传染病称为动物传染病。

** Lassa热是由一种沙粒病毒（arenavirus）（见表28）引起的人类的一种高死亡率的传染病。在西非洲此病毒保存于一些啮齿动物中，呈无害而持续的感染，极偶然地感染人类。Marburg病为另一种严重的传染病，它发生于1967年德国马尔堡少数的实验室工作者中，这些人都接触过新近从非洲进口猴的组织。其病原似为一种病毒，但对其天然的历史尚未明了。

题。假若没有一种微生物能伤害人或者对人有利，那么虽然有趣却没有什么重要的意义。可是实际上，它们曾经引起过鼠疫大流行，多次地决定过人类历史的进程，直到今天，人们尽管有疫苗和抗菌素，它们仍然是引起疾病的重要原因。由于它们演化的快速和人类生活的经常变迁，仍然存在着未来的鼠疫流行的威胁。

本书的目的是报导和讨论感染的机制，讨论微生物何以有致病性的问题。虽然关于微生物的这个方面所知甚少，但它是微生物应用于医学的中心。当前，现代的生物化学和免疫学的新技术已被用于研究这个问题，我们的知识也正在稳步地增长。

(张邦燮译 周善章校)

参 考 资 料

- Burnet, F. M. and White, D. O. (1972). "The Natural History of Infectious Disease" 4th edition. Cambridge University Press.
- Christie, A. H. (1974). "Infectious Diseases, Epidemiology, and Clinical Practice" 2nd edition. Churchill Livingstone, Edinburgh, London and New York.
- Fenner, F. McAuslan, B. R., Mims, C. A., Sambrook, J. and White, D. O. (1974) "The Biology of Animal Viruses" 2nd edition. Academic Press, New York, London and San Francisco.
- Mudd, S. (Ed) (1970). "Infectious Agents and Host Reactions" W. B. Saunders, Philadelphia.
- Smith, H. (1968). Biochemical challenge of microbial pathogenicity. Bact. Rev. 32, 164.
- Smith, H. and Pearce, J. H. (Eds) (1972). Microbial pathogenicity in man and animals. Symp. Soc. Gen. Microbiol. 22. Cambridge University Press.

第二章 微生物进入体内的通道

一、绪 言

图2是一个简化的哺乳动物的示意图。实质上，身体是被消化道这个管道所贯穿的，呼吸道和泌尿生殖道是从消化道近口处和近肛门处突进去的憩室，身体表面复盖着皮肤。它具有相对不透水的，干燥的角质化的外层。一般还有毛发。皮肤使身体与外界有一定程度的隔绝。皮肤的结构表现出既能保护身体，同时还能保持感觉上与外界的联系，皮肤具有机械的运动性，人类的皮肤还是一个重要的体温调节器官。

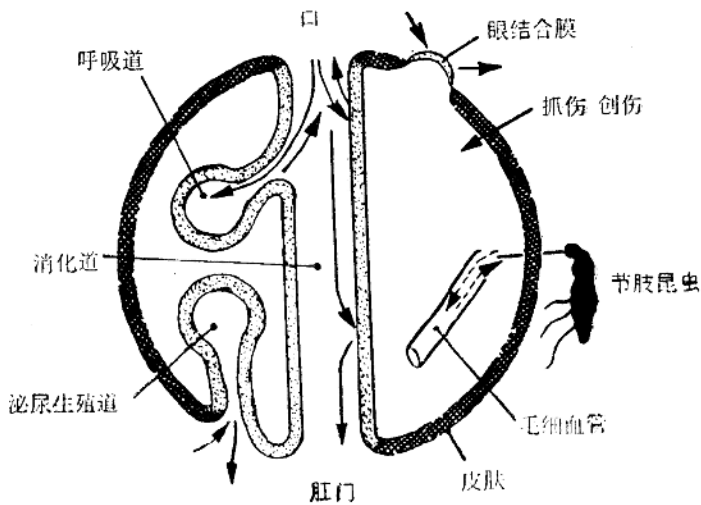


图2 体表充作微生物感染和散播的场所

身体表面不是完全由干燥的且有保护性的皮肤复盖的，眼部必须由透明的活细胞层（结合膜）代替皮肤；食物要被食入和消化，消化产物要被吸收，因此，在消化道为了便于与外界接触，就复盖一至数层活细胞；在肺中，气体交换要求通过一层活细胞与外界接触；泌尿生殖道还需要开口让尿及性分泌物排出体外。在这些细胞的表面上都有一分泌液层。消化道表面的细胞不可避免地会受到食物接触时的损伤，它们不断地脱落并修复；呼吸道及泌尿生殖道的脱落与修复较少；皮肤的脱落和修复则很显著，平均一个人每天会脱落 5×10^8 个鳞状上皮细胞。

眼结合膜和消化道，吸呼吸道和泌尿生殖道均为微生物感染大开方便之门，后者穿透这些表面比穿透紧密的皮肤外层容易得多。为了防止这种危险在进化过程中已发展了许多抗微生物的机制，还有特别的清洁系统来保持眼结合膜和呼吸道相当的清洁，以便保证它们的特殊功能。微生物要聚集或穿透身体表面，首先必须要能粘附住。表2中的许多例子表明这样的特异性粘附。全世界各地的急性传染病有一个共同的突出现象，即吸呼吸道与消化道感染的数量占最多，可见传染性因子在呼吸道和消化道是最多见的。

可将传染病分为三个组：第一组，微生物具有特异性的粘附机制，有时可穿透正常宿主的身体表面(见表2)；第二组，微生物可感染节肢动物并且依靠它们叮咬传播给健康宿主，如疟疾、鼠疫、斑疹伤寒或黄热病；第三组，微生物不能感染正常健康宿主，必须事先有体表损伤或防御缺损，如皮肤创伤感染。当第一组传染病中微生物使呼吸道损伤，或尿道异常使尿液冲洗作用受到干扰时，或机体防御机制有全身性缺损等情况，第三组的微生物也可以发生机会感染(见第十一章)。

虽然一般微生物穿过机体表面进入组织才能使人生病，但有些微生物也不一定如此，例如一些肠道菌分泌出毒性物质，在局部起作用而发病，如霍乱。细菌是在肠道中发挥致病作用，但从图2看，肠道表面仍属体外。其它一些细菌如白喉杆菌，它存在于体表但可释放出毒素，被吸收后引起全身性疾病。

二、皮 肤

皮肤对微生物是一种天然屏障，微生物只能在其破裂处进入。(见表1)。皮肤创伤导致的破裂显然是感染的渠道。种痘时人工产生的一个小创伤也能导致感染，活的痘苗病毒随针刺的损伤进入表皮及真皮。若纹身用的针或注射用的针受到感染血液的污染，乙型肝炎病毒也可通过针刺的创伤而感染。叮咬也是微生物进入体内的重要渠道。

表1 感染皮肤或经过皮肤进入体内的微生物

微 生 物	疾 病	备 注
节肢动物媒介病毒	各种热症	150种病毒，由节肢动物叮咬感染
狂犬病病毒	狂 犬 病	感染动物咬伤
牛痘病毒	皮肤感染	种痘预防天花
葡萄球菌	疖 等	最常见的皮肤入侵者
立克次体	斑疹伤寒，斑疹热等	由感染的节肢动物传染
钩端螺旋体	钩端螺旋体病	感染动物尿污染的疫水接触感染
链 球 菌	脓疱疮，丹毒	
炭疽杆菌	皮肤炭疽	感染部位发生局部损伤后的全身性疾病
苍白密螺旋体及雅司螺旋体	梅毒，雅司	温暖、潮湿的皮肤较易感
鼠疫杆菌	鼠 疫	感染鼠蚤叮咬
疟 原 虫	疟 疾	感染蚊叮咬
霉 菌	癣，脚癣等	感染局限于皮肤、指甲及毛发

(一)小叮咬伤

蚊、螨、蜱、蚤及白蛉等节肢动物吸血时，叮咬穿透皮肤，能使病原体进入身体。有些感染是机械性传播，节肢动物的口器受到病原体污染并未在其体内繁殖。肌瘤病毒就是这样传播的，通过污染肌瘤病毒的蚤或蚊之口器在兔间传播；有些感染被称为生物性的传播，如黄热病或疟疾，病原体在节肢动物体内繁殖，经潜伏期后出现于唾液，在新宿主皮肤上吸血时传播这种病原体。蚊或蜱在吸血时，将口器插入真皮组织中并吸吐出唾液，蚊的口器可插入毛细血管并在吸血时射出其唾液，很象一次小小的皮内或静脉注射，病原体就这样地被传播到真皮或血管内。其它由节肢动物经生物性方式传播的疾病有斑疹伤寒及鼠疫，微生物在

节肢动物消化道中繁殖。在吸血时感染蚤反刍呕吐鼠疫杆菌进入皮肤，感染斑疹伤寒立克次体的人体虱，在吸血时排粪于皮肤上，粪中的立克次体随后经叮咬创口进入皮肤。

(二) 大的咬伤

狂犬病就是经咬伤哺乳动物而传播的典型的传染病。病毒从感染的狗、狼及蝙蝠等的唾液中排出并从而进入咬伤创口。人咬人的情况很少有，多数人没有那末暴躁也没有那样的牙齿。当人咬人的情况发生时，由于人口腔中正常地生活着的梭形菌和螺旋菌，就会进入创口引起严重败血症。

三、呼 吸 道

空气包含着各种混悬的颗粒。其总量很大，据说在整个地球周围的大气中混悬着10亿吨以上的颗粒。其中大部分是烟、煤烟及灰尘，细菌也是不可避免地存在的。室内每立方呎空气中约含40~80粒微生物，几乎都是非致病的细菌或真菌。因此，平均一个人每天要吸入约10000粒微生物。人体具有清除机制，无论吸入的是什么性质的颗粒，都可被排除而保持呼吸道清洁。应考虑到呼吸道感染同这些机制失调有关。

“粘液纤毛毯”复盖着下呼吸道的大部分表面，它包括有纤毛的细胞与分泌粘液的细胞（杯状细胞）以及上皮下的粘液腺体。异物颗粒沉着在呼吸道表面上，就被粘液裹住，由纤毛运动传递它向上运动到喉后壁（图3）。此机制曾被称为粘液纤毛的“传送带”。鼻腔（上呼吸道）表面也有同样的粘液纤毛层，沉着在这里的颗粒也被传递到喉后壁并被吞入食管*。下呼吸道的末端为肺气泡，这里没有纤毛或粘液而是表衬着巨噬细胞。

关于吸入颗粒的结局已有大量的实验研究报导。颗粒的大小是最重要的因素：愈大的颗粒愈不易到达肺的末端部分，一切颗粒包括病毒的、细菌的、真菌的或其它惰性的颗粒都是这样的。鼻毛能滤去较大的颗粒，约10 μ 大的颗粒易沉着在鼻腔中复盖鼻粘膜的鼻甲上。较小的颗粒可进入肺内，小于5 μ 的颗粒可达肺气泡，上述观察结果几乎都是用动物实验的，而人的实验仅有偶然的几次。人吸入5 μ 大的标记⁵¹Cr之聚苯乙烯微粒，测定其示踪的 γ -射线，可看到在几小时内

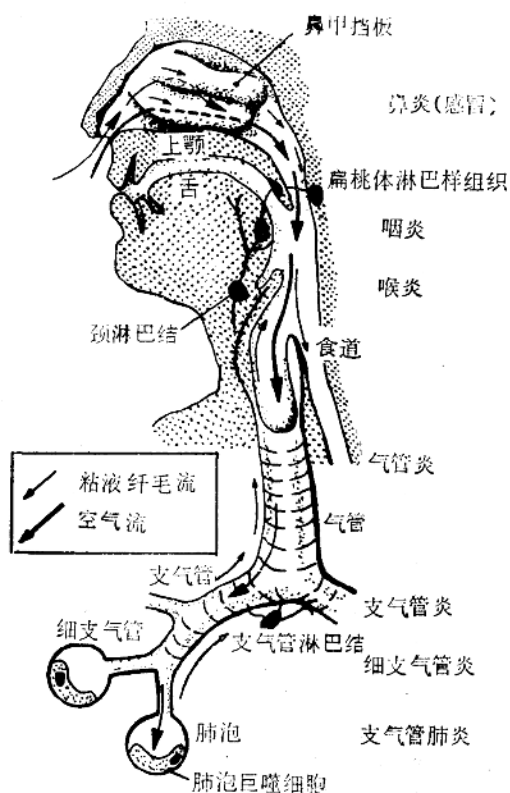


图3 呼吸道的感染机制

* 若用人血清白蛋白颗粒（¹³¹I 标记）滴入鼻腔，以晶体闪烁仪测定，可测出其运动速度平均为0.5~1厘米/分钟。

从肺大约排出一半,沉着在粘液-纤毛“传送带”上的颗粒被传递到喉后壁。其余部分排出很慢,150天以后才排出约一半,它沉着于肺泡壁上被巨噬细胞所吞噬。此实验中用的标记颗粒是不降解的,若用非致病性微生物做实验,其排出较快。吸入的煤烟被肺气泡中巨噬细胞所吞噬,其中有一些则被送到肺淋巴结,城市居民在死后解剖时常可见其肺淋巴结为灰黑色的*。

微生物要能引起呼吸道感染,首先必须不被粘液粘住而传递到喉部,并被吞噬下去;其次,能抵抗肺气泡巨噬细胞的吞噬,即使被吞噬进去,它不仅能抵抗其消化和杀菌作用,而且能在其中生存和繁殖。

但是微生物很少有机会能够逃过这样的第一关,除非粘液-纤毛机制发生故障,或微生物以其特殊手段紧紧地联结到上皮细胞上。例如,流感病毒的表面上有一种血凝素,能与上皮细胞上的受体物质(糖蛋白上组合的唾液酸)起反应。于是它们与细胞紧密地联结(图4),从

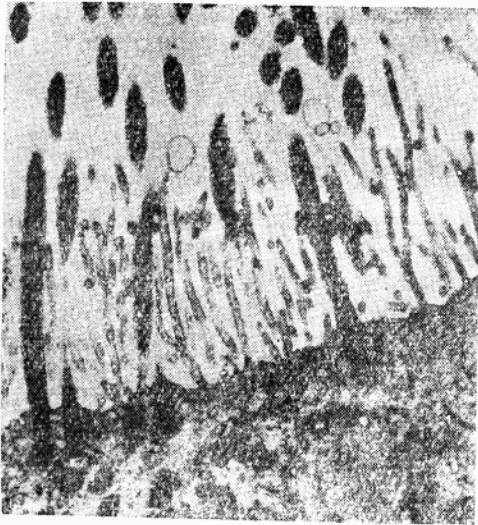


图4 自豚鼠气管的器官培养取得部份纤毛上皮细胞与流行性感冒病毒在4℃放置1小时。其薄片电镜检查表明病毒颗粒吸附在纤毛和微绒毛上,纤毛间的液体是水性的,纤毛上有一粘液层。

而获得感染此细胞的机会。肺炎支原体也能与上皮细胞表面上的神经氨酸受体结合。鼻病毒也有其受体,百日咳杆菌也以类似的机制与呼吸道上皮联结。这些无疑地都利于它们感染正常呼吸道。缺乏这样一些手段的细菌,只有当粘液-纤毛清除机制受到损伤时才能引起感染。例如,肺炎双球菌就是这样的。当粘液-纤毛机制受到损伤或天然的防御机制衰弱时,它就有机会侵犯肺部而引起肺炎。病毒感染常可使粘液-纤毛机制发生故障。病毒感染如麻疹或流行性感冒等,常使呼吸道遭受破坏性损伤,于是,各种细菌,尤其是链球菌等就有机会在肺里生长起来并产生继发性肺炎。慢性支气管炎患者常有粘液-纤毛功能紊乱,因而其肺中就常发生低度的细菌感染,这是此病的一个长期持续的特征。已证明吸烟和污染的空气可导致暂时的或永久的粘液-纤毛防御机能减退(见第十一章)。最后,在住院病人中有许多原

* 在粘液-纤毛“传送带”上还有一种巨噬细胞的运动,乃从下呼吸道向上达咽喉后壁,每天可从正常鼠或猫收集这种巨噬细胞至少 10^7 个,在正常人中也有类似的数量,慢性气管炎病人则更多。这是吞噬了不消化物质的吞噬细胞排出的一种途径。

因可使天然的宿主防御机能减退。例如，插上气管导管的病人特别易患呼吸道感染。因为通过导管的空气既未在鼻腔中过滤，也未经过湿润，而干燥空气能损伤纤毛的活力，加以气管导管会进一步地损伤上皮。类似的条件如全身麻醉能降低肺抵抗力，再加上咳嗽反射受到抑制，因此也易发生呼吸道感染。

有一些感染呼吸道的微生物能直接地抑制纤毛的活性，被排除的机会减少从而导致感染。例如，百日咳杆菌能粘着于呼吸道上皮细胞上并干扰纤毛的活动；流感杆菌产生一种物质能抑制纤毛的活动并损伤呼吸道上皮细胞，因而延长了慢性支气管炎病人的流感杆菌感染。纤毛的活动还可受肺炎支原体的抑制，支原体粘着在呼吸道上皮细胞上进行繁殖，同时发挥纤毛制动作用，此效应可能的原因是支原体在该处产生过氧化氢，或者是粘着的支原体团块阻挠了纤毛的搏动。

空气中的微生物被肺泡巨噬细胞吞噬后的生存问题将在第四章讨论。结核杆菌常在易感性宿主的肺泡巨噬细胞中活存，肺结核的感染可能就是这样始动的。对比之下，感冒病毒常被这些细胞吞噬，但它既不能活存，更不能繁殖，因此，它不能引起下呼吸道感染。许多这样的病毒限于在 37°C 才生长。在有些情况下，肺泡巨噬细胞的抗微生物活性受到抑制。例如，吸入的毒性石棉颗粒被巨噬细胞吞噬后，可使后者的抗微生物的活性减退，因此，矽肺患者对呼吸道结核有较高的易感性。被呼吸道病毒感染的肺泡巨噬细胞，有时对于被吸入的细菌，甚至那些一般非致病性的细菌，其吞噬活性也明显减退，因而成为继发性细菌性肺炎感染的一个重要因素（见第八章）。

在正常情况下，肺几乎是无菌的，因为微生物虽不断地被吸入，但也不断地被吞噬或由于粘液-纤毛的作用而排出。

四、肠 道

肠道必须经常获取饮食，并接受来自口腔、鼻咽和肺的各种吞入的物质。平时除肠内容物流动外，这里别无特殊的清洗机制，除非呕吐和腹泻可算在这个范畴内。下肠道是微生物活动剧烈的场所，很容易由显微镜检查新鲜粪便而看出来。一方面细菌随肠内容物不断地排出，一方面因细菌不断繁殖而达到“收支”平衡，在合宜的条件下，一个大肠杆菌可在 $12 \sim 18$ 小时内繁殖到 10^8 之多，这正是肠内容物的正常的通过时间。肠内容物的流速愈快，微生物在肠道内生长繁殖的机会就愈少，因此，腹泻时粪中的细菌总量比正常少得很多。肠道常居菌常与肠壁打交道，它们或存在于粘液层中，或粘着在上皮细胞上。将一只小白鼠的胃或肠及其内容物一齐作冰冻切片、染色和镜检，可观察到各种常居菌大量的紧密地附着在上皮细胞上。这使它在肠内较易长期地居留。病原性的肠道菌为了增殖并引起感染，它们也有粘着上皮细胞的机制，这样才能避免与其它肠内容物一齐被带出肠道。实际上，它们的致病性主要依赖其粘着和穿透的能力。例如，霍乱弧菌的致病性似乎依赖于它粘着到肠上皮细胞表面的特异性受体上的能力，其它的例子见表 2。明显地，细菌毒素的浓度，和毒素的吸附都会受到毒素的产生与排除之间的平衡的影响。

经过肠道而引起感染的可能性，肯定会受到粘液、酸、酶及胆汁的影响。粘液能保护上皮细胞，或许起机械的屏障作用，其所含的分泌性 IgA 抗体有对抗感染的作用。经肠道而感染的微生物常能在酸、蛋白酶及胆汁中活存，这也适合那些从肠道排出体外的微生物。例如

粪链球菌与其它链球菌不同，它能在胆汁中生长。其它的肠道常居菌（大肠杆菌、变形杆菌及假单胞菌）及病原菌（沙门氏菌和痢疾杆菌）等也是这样的。值得注意的是，肠道病毒（柯萨奇病毒、孤儿病毒及脊髓灰质炎病毒）都是能抵抗胆盐和酸的。结核杆菌能抵抗胃中的酸性环境，所以易引起肠道感染。大多数细菌对酸敏感而适宜弱碱性环境*。肠道微生物如沙门氏菌或霍乱弧菌当它隐藏于食物颗粒中或当宿主产酸机能不全时较易感染。实验证明，给志愿者口服各种剂量的霍乱弧菌（含于60毫升生理盐水中）时，如加2克碳酸氢钠于菌悬液中，霍乱弧菌的易感性就可增强一万倍。霍乱弧菌典型株在无碳酸氢钠时的最小致病剂量为 10^8 细菌。类似的实验，用肠伤寒杆菌感染志愿者，其最小口服致病剂量为 $10^3 \sim 10^4$ 个细菌，当口服碳酸氢钠时，此菌量就显著地减少。

肠道与呼吸道的不同处在于它是经常运动着的并改变其表面构形的。其表面由绒毛，隐窝及其它的不整齐的结构组成，绒毛自己能伸缩运动。肠腔中的颗粒被推动着，从而增加其接触活细胞的机会。消化道就是这样地将食物进行混合、消化和吸收的。病毒，按其本性只能在活细胞中繁殖；因而肠道病毒首先要找到能与上皮细胞紧密接触的机会，如脊髓灰质炎病毒、柯萨奇病毒和孤儿病毒（还有最近发现的一些引起人腹泻的病毒）等都能与肠上皮细胞表面上的受体紧密地粘着，这样就来得及穿透进入细胞中。另一方面，肠道的细菌，当它们进入粘膜前就在肠腔中生长和繁殖，当然它们也具有能与肠上皮细胞粘着的手段（表2）。病毒穿透入细胞的问题将在以后讨论，病毒颗粒可被吞噬，或与细胞膜表面融合，病毒颗粒的内容物就这样地进入了细胞。这两种方式不能截然划分，因为病毒颗粒在吞噬细胞的空泡中仍意味着在细胞之外，还需要穿透细胞膜才能将其内容物释放到细胞的原浆中去。

表皮的、消化道的或呼吸道的上皮细胞，大多数有吞噬的功能，但与特化的巨噬细胞和多形核白细胞等吞噬细胞相比，其规模是很小的（见第四章）。一些致病菌在肠道中被上皮细胞摄入的过程，看起来与吞噬过程一样。在动物实验电镜观察中可见到：肠伤寒杆菌或致病性大肠杆菌粘着在上皮细胞边沿的微绒毛上，粘着部位的微绒毛发生变性，细菌乘虚而入，细胞表面的缺口又重新修复，在细菌进入细胞顶端的原浆之前，成片的上皮细胞上的微绒毛先发生变性。共栖的肠道菌虽然粘着在肠上皮细胞上，仍不进入细胞内。至于什么因素促进或阻挠细菌进入细胞尚未明确。细菌穿透上皮后，其最后的致病性依赖于细菌的繁殖、散布（见第三章）和产生毒素、细胞损伤及炎症的应答反应（见第八章）。微生物的毒素、内毒素及其它蛋白质都能被肠道小量地吸收并产生免疫应答反应。腹泻可促进蛋白质的吸收，婴儿、乳猪及乳马等需要从母乳中吸收抗体，其肠道也较易吸收蛋白质。

人类正常的肠道微生物是已经特化适应其生活部位条件的，虽然大肠杆菌、肠球菌、乳杆菌及类白喉杆菌等是常见的，但最多的还是类厌氧杆菌（*Bacteroides*）。当肠内容物从小肠移到大肠，细菌的总数也在增加，回肠末端内容物每克含菌 $10^8 \sim 10^{10}$ ，直肠和结肠的内容物含细菌数可达 10^{11} /克。通常细菌占总粪量的 $\frac{1}{4}$ 。正常各菌丛处于平衡状态，不让其中一部分细菌过分生长**。可能的机制包括：能杀死其它细菌的大肠杆菌素（*Bacteriocine*），食物的竞争、或依附部位的竞争，以及细菌抑制物的产生等。例如，在小白鼠中，常居的大

* 分离霉菌和酵母菌的标准沙保弱氏培养基为酸性（pH5.4），能抑制细菌的生长。

** 例如，在正常情况下，乳酸杆菌存在于小白鼠胃的非分泌性上皮表面上，和粘着在角质化的鳞状细胞上。若在饮水中加入青霉素，乳酸杆菌就消失了，而它们原来存在的部位被酵母菌占据。在正常情况下，这些酵母菌仅居于胃的分泌性表面。当停用青霉素时，又恢复其天然的分佈。

肠杆菌和类厌氧杆菌产生醋酸和丙酸，皆可抑制痢疾杆菌。用广谱抗菌素治疗的病人，其正常菌丛发生变化，耐抗菌素的菌株不正常地过份生长，如白色念珠菌。在饲乳婴儿的大肠中最突出的细菌为乳酸杆菌，它们代谢所产生的酸及其它因子能抑制其它微生物。也许还由于人乳中的抗菌物质的作用，饲乳的婴儿肠道不让致病性大肠杆菌等其它细菌生长。另一方面，瓶饲婴儿缺乏保护性的乳酸杆菌，因而对致病性大肠杆菌易感而易发生严重的胃肠炎。

能利用食物中纤维素的肠道微生物，为草食动物提供重要的养料来源，例如，兔盲肠中的微生物产生的芳香性脂肪酸能为动物提供20%的日需能量。人类的肠道细菌通常没有营养的功能；它们虽能分解并反复利用脱落的上皮细胞成分并合成维生素，但在正常情况下这不是重要的。

五、口 咽

咽喉（包括扁桃体，咽等）是微生物通常的居留部位和进入身体的通道。

正常人口腔和咽喉的常居菌，种类多、数量大并皆已特化适应此生活环境。这些细菌包括链球菌、微球菌、类白喉杆菌和类厌氧杆菌等。其中有一些能牢固地粘着在牙和粘膜表面。例如，变异链球菌(*Streptococcus mutans*)能将蔗糖合成葡聚糖并形成粘性层，粘着于牙表面上（表2）。在幼儿及无牙老人口腔中，此菌无所依附，故不能在口腔中立足。含葡

表2 微生物特异地粘着于宿主细胞或体表

微 生 物	疾 病	粘 着 部 位	粘 着 机 制
流感病毒	流行性感	呼吸道上皮细胞	病毒的血凝素与细胞上的神经氨酸受体反应
脊髓灰质炎病毒	脊髓灰质炎	易感性的组织细胞	病毒的衣壳蛋白与细胞上的特异性受体反应
腺病毒	结合膜炎, 咽炎, 呼吸道病	易感性的组织细胞	病毒的衣壳蛋白与细胞上的特异性受体反应
衣原体	结合膜炎	结合膜上皮	未知
肺炎支原体	非典型肺炎	呼吸道上皮	支原体表面上的“足”粘着于细胞上神经氨酸受体上
淋病双球菌	淋 病	尿道上皮	细菌表面粘着于细胞上的未知成分
霍乱弧菌	霍 乱	肠道上皮	未知
大肠杆菌(某些株)	腹泻	肠道上皮	需要特异性的细菌表面成分 (如牛腹泻病原菌的K88抗原)
肠伤寒杆菌	肠热症	肠道上皮	未知
福氏痢疾杆菌	痢 疾	肠道上皮	未知(菌毛?)
变异链球菌	龋 齿	牙	细菌合成的葡聚糖“胶”
化脓性链球菌	喉 痛	咽上皮	需要细菌表面上的特异性的M蛋白
唾液链球菌	不致病	口腔上皮	
白喉杆菌	白 喉	粘膜上皮	未知(特异的?)
百日咳杆菌	百日咳	呼吸道上皮	未知
流感嗜血杆菌	肺 炎	呼吸道上皮	未知
诺氏疟原虫	疟 疾	易感宿主的红细胞	未知

聚糖的分泌物构成基构,其中存在各种细菌,它们多数是厌氧的细菌,它在牙面上形成一层薄膜,称为牙斑(dental plaque),含菌约 10^9 /克。牙斑中的细菌利用食物中的糖分而形成的酸可引起龋齿,此膜可以大量地被刷掉,但它在数小时内又重新形成。其它的链球菌可牢固地粘着于人的舌和颊,而不吸附于牙上。化脓性链球菌表面的M蛋白可特异地粘着于这些上皮细胞上,白喉杆菌也有类似的表面物质能粘着于喉上皮细胞上。正如在肠中那样,常居微生物也不让其它微生物顺利地生长。这种干扰的机制将在以后谈及。口腔菌丛的平衡也有时被破坏,例如白色念珠菌平时在口腔中是无害的,但在长期服用广谱抗菌素后,正常菌丛的变化容许白色念珠菌的假菌丝穿透入口腔上皮细胞而且引起鹅口疮。

每人每天流出的唾液可达1升左右,唾液具有冲洗口腔的作用,机械地排出微生物并提供抗菌物质如溶菌酶和分泌性抗体。唾液中包含白细胞,脱落的粘膜细胞和来自咽喉、舌及牙龈等处生长的细菌。在两餐之间,唾液流量减少已达3~4小时,唾液中的细菌数量增加约4倍。口腔中抗微生物能力和清除机制有障碍时,正常菌丛的平衡可能受到破坏。失水的病人,患肠热症、斑疹伤寒及肺炎等病人,唾液流量大减,由于微生物的过分增长而发生口臭,且常并发部分组织感染。维生素C缺乏症患者,其粘膜的抵抗力下降,正常居留的细菌亦可引起牙龈感染。同全身体表一样,常居微生物无害的共生与组织受到侵犯之间的界限是可变更的,视宿主抵抗力的变化而定。

当用口呼吸时,咽喉起着阻挡的作用,吸入气流中的较大颗粒在它表面上沉着下来,而唾液和鼻分泌物中的颗粒及微生物被输送到咽后壁。口腔及喉的微生物需要粘着到鳞状上皮表面钻或进上皮的缝隙中去,才能避免被冲洗掉,也才能在以后引起感染。不过吞嚥的活动也会增加感染的机会。因为来自鼻腔、口腔和肺的东西都被送到咽部而强大的肌肉器官一舌,猛烈地向后推进这些东西,并紧贴咽部进行擦拭,上呼吸道病毒感染常见的最早期症状为喉痛,很可能早期病毒是在这里生活的,以后才引起粘膜下组织的炎症。

六、泌尿生殖道

尿道通常是无菌的,尿道每1~2小时经尿冲洗一次,使侵入尿道的微生物难于立足和增殖。男性的尿道除末端 $\frac{1}{4}$ 外通常是无菌的,微生物要能避免排尿的冲洗作用才能进入此段以上的部位。淋病双球菌是高度感染性的尿道寄生菌,由于它具有特别的能力,可极牢固地粘着到尿道上皮表面,其粘着的机制,部分地是由于细菌表面伸出的菌毛起作用*(图5)。

男性的膀胱不易受到感染,其尿道约有8吋长,细菌一般经器械如导尿管带入膀胱。女性的尿道短得多,仅约2吋长,微生物比较容易通过而进入膀胱。妇女的尿路感染率比男性高约14倍,有时许多妇女易发生尿路感染。性交时尿道的变形也可导致妇女的膀胱发生感染。在一些青年妇女中,尿从膀胱倒流入输尿管,这容易散播感染到肾。

尿对许多种细菌都是良好的培养基,当尿路流通不畅、尿清洗作用发生障碍或膀胱排尿不全等情况下,较易发生尿路感染。因膀胱及输尿管畸形、结石或前列腺肥大等而来的尿潴留等情况,都这样地与尿路感染相关。膀胱对感染尿不再是一个惰性的容器,它可发生炎症反应和产生分泌性抗体。正常的膀胱壁还有一些尚未被了解的固有的抗菌作用。

阴道没有特殊的清洗机制并且很适宜常居微生物的生长繁殖。在育龄期间,从青春期到

* 在含有精胺和锌的前列腺分泌物中,淋球菌可以生长,而这些物质可抑制许多种其它的细菌。