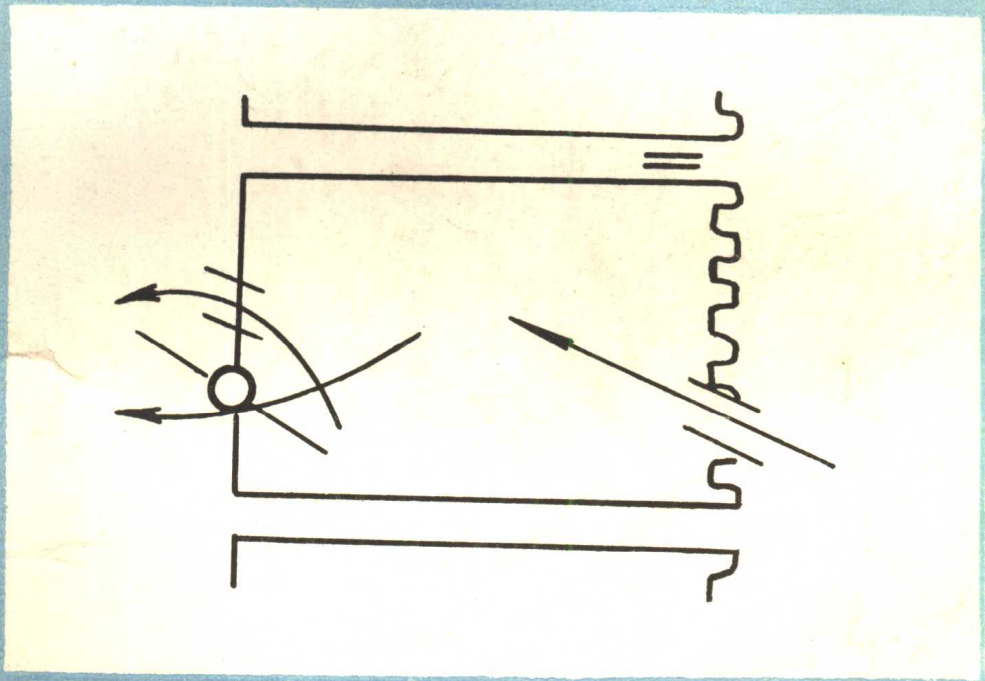


# 肠道感染

骆成榆 骆萍英 肖祥熊 王祖德 娄珍珠 编著



R516.1  
LCY

同济大学出版社

117033

# 肠道感染

骆成榆 骆萍英 肖祥熊 王祖德 娄珍珠 编著

同济大学出版社

## 内 容 简 介

本书共分31章:伤寒和副伤寒;细菌性痢疾;中毒型细菌性痢疾;空肠弯曲杆菌肠炎;沙门氏菌胃肠炎;大肠杆菌胃肠炎;耶氏菌肠炎;旅游者腹泻;伪膜性结肠炎;霍乱和副霍乱;急性副溶血弧菌肠炎;弧菌性胃肠炎;亲水气单胞菌肠炎;类志贺毗邻单胞菌肠炎;缓慢爱德华氏菌胃肠炎;霉菌性肠炎;肉毒杆菌中毒;轮状病毒性胃肠炎;诺沃克病毒性胃肠炎;冠状病毒和星状病毒性胃肠炎;腺病毒性肠炎;阿米巴病;原虫性腹泻的诊断和治疗;新生儿胃肠道感染;免疫缺陷者的胃肠道感染;胃肠道感染的抗生素治疗;治疗细菌性肠道感染的新抗生素;肠道菌群;肠道免疫;小肠抗原处理;粘膜水和电解质转运机理。

本书可供内科、儿科、传染科临床医师和医学院校师生参考。

责任编辑 顾家康  
封面设计 沈德恩

## 肠道感染

骆成榆 骆萍英 肖祥熊 王祖德 姜珍珠 编著

同济大学出版社出版

(上海四平路 1239 号)

新华书店上海发行所发行 崇明红卫印刷厂印装

开本 787×1092 1/16 印张 20.125 字数 51.5 千字

1990 年 10 月第 1 版 1990 年 10 月第 1 次印刷

印数 1—4000

ISBN 7-5608-0433-0/R·20 定价: 9.40 元

## 前 言

由细菌、病毒和原虫引起的感染性腹泻是我国和全世界的多发病和常见病。有人估计,亚洲、非洲和拉丁美洲每年发生腹泻病例为 35 亿,死亡为 500~1,000 万人。在世界上仅 5 岁以下儿童,每年发生 700 万例以上的急性腹泻性疾病,并且伴有多达 5 万人的死亡数,特别是在发展中国家。起于 1961 年的世界性埃尔托霍乱流行,至今仍未间断。由福氏痢疾杆菌(发展中国家)和宋氏痢疾杆菌(发达国家)引起的地方性细菌性痢疾,是一个世界性疾病。在 1969 年起始于中美洲的由志贺氏痢疾杆菌引起的流行性细菌性痢疾,目前已包括中非大部地区和国家以及印度次大陆。沙门氏菌病是世界范围分布的疾病。一些工业化国家实行了疫情监视,如美国估计,每年约有 200 万沙门氏菌感染患者,其中 50 万需要住院。英国和威尔士,每年约 20 万人感染。估计发展中国家也是如此。起始于 1972 年的墨西哥耐氯霉素伤寒大流行,80 年代继续在中美洲、东南亚和我国发生流行,并且发病率将有继续增长的趋势。世界上每年约有 2.5~3 亿人作 24 小时以上的国际旅行,其中发生腹泻者达 50~60%,50~70% 由产肠毒素大肠杆菌引起。

随着细菌学检测技术的进步,相继发现由空肠弯曲菌、耶氏菌、亲水气单胞菌、类志贺毗邻单胞菌、缓慢爱德华氏菌引起的胃肠炎,以及副溶血弧菌、霍利斯弧菌、拟态弧菌、河弧菌等等众多的弧菌性肠炎的发病和流行。同时,像不明原因的其他感染性疾病一样,急性胃肠炎最常见的原因是病毒。近年来,随着免疫电镜技术的广泛应用,相继发现由轮状病毒、诺沃克病毒、尊状病毒、星状病毒、肠腺病毒等各种病毒性胃肠炎的发病和流行。

在感染性腹泻的发病机理上,1959 年 De 在加尔各答发现无细胞培养滤液能刺激液体分泌进入兔小肠,证实有毒力霍乱弧菌产肠毒素。不久,毒素被提纯,并测出其生物学特性。由于毒素影响多种细胞功能,它立即成为研究胃肠道生理的重要工具。随着分子生物学技术的广泛应用,已相继弄清楚霍乱肠毒素、志贺氏毒素、大肠杆菌耐热肠毒素和不耐热肠毒素的分子结构和生化特性,从而推动了感染性腹泻发病机理的研究和认识。

在感染性腹泻的治疗上,随着分泌性腹泻发病机理的发现和阐明,早在 1970 年代,口服补液盐的发现是处理和控制在霍乱和霍乱样疾病的一大重要进步。口服补液盐治疗急性腹泻脱水的效果业已取得普遍的肯定。临床实践证明,口服补液盐具有安全、有效、简便和经济等优点,在减少住院和降低病死率方面起了重要作用。1976 年世界卫生组织和联合国儿童基金会推荐的口服补液盐治疗急性腹泻脱水,在世界范围内,特别是发展中国家,经数百万人次应用,其纠正脱水的成功率达 95% 以上,从而使腹泻病死率大幅度下降。WHO 建议应用口服补液盐治疗任何年龄的腹泻患者,特别是小儿的腹泻脱水。

随着分子生物学和免疫学的发展,特别是重组 DNA 技术的发展,使得有可能从分子和基因水平精确的分析细菌和病毒的致病性和免疫原性的重要决定簇,从而使得生产和制备有效疫苗如亚单位疫苗、口服减毒活疫苗、多肽合成疫苗和基因工程疫苗成为现实和可能。

总之,在过去 10 年中,有关感染性腹泻研究的业绩主要是阐明了急性腹泻的主要病原体及它们的致病机理。此外,方便、有效的口服补液法也显著地改善了疾病的预后。但在预防方

面还没有达到相似的水平。同时，肠道致病菌所致的腹泻及其他感染在世界大部分地区仍是医学难题之一，而其中的抗生素耐药性问题更应引起社会的重视和解决。另外，尽管在肠道抗毒和抗菌免疫机理方面的知识已有很大提高，但是制造有关霍乱和其他非侵入性肠道病原体的实用和有效的疫苗目前还处在研究阶段。作用于肠粘膜细胞逆转肠毒素作用链的药物仍未产生。最近，世界卫生组织的腹泻控制计划强调了在全球范围内进行有条不紊的科学研究。目前，需要对腹泻疾病的病理生理学和免疫学机理作更深入的研究，以寻找控制它们的途径并把发病率降下来。

本书在编写出版过程中得到同济大学出版社、上海放射免疫分析技术研究所、上海第二医科大学附属新华医院和上海市传染病医院领导和专家的大力支持和帮助，谨此致谢。

由于我们的水平有限，书中的缺点和错误在所难免，敬请读者批评指正。

编 者

1990年5月于上海

# 目 录

第一章	伤寒和副伤寒	( 1 )
第二章	细菌性病疾	( 43 )
第三章	中毒型细菌性病疾	( 62 )
第四章	空肠弯曲杆菌肠炎	( 71 )
第五章	沙门氏菌胃肠炎	( 83 )
第六章	大肠杆菌胃肠炎	( 99 )
第七章	耶氏菌肠炎	(114)
第八章	旅游者腹泻	(120)
第九章	伪膜性结肠炎	(125)
第十章	霍乱和副霍乱	(133)
第十一章	急性副溶血弧菌肠炎	(170)
第十二章	弧菌性胃肠炎	(183)
第十三章	亲水气单胞菌肠炎	(191)
第十四章	类志贺毗邻单胞菌肠炎	(197)
第十五章	缓慢爱德华氏菌胃肠炎	(201)
第十六章	霉菌性肠炎	(205)
第十七章	肉毒杆菌中毒	(210)
第十八章	轮状病毒性胃肠炎	(213)
第十九章	诺沃克病毒性胃肠炎	(222)
第二十章	尊状病毒和星状病毒性胃肠炎	(227)
第二十一章	腺病毒胃肠炎	(231)
第二十二章	阿米巴病	(235)
第二十三章	原虫性腹泻的诊断和治疗	(259)
第二十四章	新生儿胃肠道感染	(267)
第二十五章	免疫缺陷者的胃肠道感染	(271)
第二十六章	胃肠道感染的抗生素治疗	(276)
第二十七章	治疗细菌性肠道感染的新抗生素	(279)
第二十八章	肠道菌群	(282)
第二十九章	肠道免疫	(289)
第三十章	小肠抗原处理	(304)
第三十一章	粘膜水和电解质转运机理	(310)

# 第一章 伤寒和副伤寒

伤寒和副伤寒被人们认识已有几十年的历史,其临床表现、流行病学、诊断、鉴别诊断以及防治等方面都有较多研究。并且随着自然科学和临床科学的不断发展,对于伤寒和副伤寒的认识又进了一步。但是,伤寒在某些地区的发病率虽有下降,而在另一些地区仍有流行。根据世界卫生组织的报告,仍有26个国家年发病率超过10/10万,有的发病率竟超过50/10万。近年来,耐药伤寒在一些国家和地区流行,有的甚至发生大规模暴发性流行,从而造成极大的社会问题。因此,对伤寒和副伤寒,仍有重新认识的必要。

## 第一节 病原学

本病的病原菌是伤寒杆菌,属于沙门氏菌属中的D族。革兰氏染色阴性,呈短杆状,长 $1\sim 3.5\mu\text{m}$ ,宽 $0.5\sim 0.8\mu\text{m}$ 。体周满布鞭毛,能活动,不产生芽胞,无荚膜。在普通培养基上能生长,在含有胆汁的培养基中生长更好,因胆汁中的类脂及色氨酸可作为伤寒杆菌的营养成分。伤寒杆菌在自然环境中生活力较强。在地面普通水中可存活1~3周,井水中可存活约1周,粪坑及污水中存活1~2月。某些食品如牛奶、肉类中不仅能长期生存,且可繁殖。耐寒力较强,在冰冻环境中可存活数月不等。对光、热、干燥及消毒剂抵抗力不大,干燥和直射阳光下很快死亡。加温到 $56\sim 60^{\circ}\text{C}$ 经30分钟死亡,煮沸立即死亡。3%石炭酸能在5分钟将其杀死,消毒饮水余氯达 $0.2\sim 0.4\text{mg/l}$ 时迅速死亡。

伤寒杆菌本身不分泌外毒素,但在菌体裂解时可产生毒力很强的内毒素。以其少量注射于人或家兔静脉内,可引起发冷、发热、不适和白细胞减少,这些现象和在病人中所

见大致相似。伤寒杆菌的菌体(O)抗原、鞭毛(H)抗原和体表(Vi)抗原能使人体产生相应的抗体。由于O及H抗原的抗原性较强,故可用于血清凝集试验(肥达氏反应),以测定病人血清中的O及H抗体的增高来配合临床诊断。Vi抗原见于新分离(特别是从病人血液分离)的菌株,其抗原性不强,由此而产生的Vi抗体的凝集价一般较低且为时甚短。当细菌消除后,Vi抗体也随之消失,故在伤寒病人的诊断上并无很大帮助。但Vi抗体的检查有助于发现带菌者。具有Vi抗原的伤寒杆菌可被特异的噬菌体裂解。利用Vi II型噬菌体可将伤寒杆菌分为约100个噬菌体型,对伤寒杆菌进行噬菌体分型具有追踪传染源的流行病学意义。

副伤寒的病原体有三种:(1)副伤寒甲的病原体为副伤寒甲杆菌,有6个噬菌体型;(2)副伤寒乙的病原体为副伤寒乙杆菌,约有60个噬菌体型;(3)副伤寒丙的病原体为副伤寒丙杆菌。以上3种杆菌,属于沙门氏菌属中A、B、C三组。

各种副伤寒杆菌均为人类致病菌。在自然情况下,只能使人得病,而不能使动物自然感染。此种情况与伤寒相似,但与其他能感染动物及人而引起急性肠胃炎的沙门氏菌如肠炎杆菌、猪霍乱杆菌等则不同。

## 第二节 流行病学

一、流行:伤寒和副伤寒全世界都有发病。在远东、中东、中美、南美和非洲的许多国家均有地方性流行。在东欧和南欧也呈地方性流行。而在欧洲的其余部分和北美,近半个世纪以来,伤寒的发病率持续下降。在英国报道的419例伤寒病人中,355例(85%)

是外国人受感染,大多数是印度次大陆人(63%),其次是欧洲人(16%)和近东人(5.6%)。16.6%的病例来自世界的其他地区。副伤寒的情况亦相似。在英国,2/3的副伤寒乙病例主要发生于去地中海国家和中东的旅游者,而副伤寒甲感染主要是发生在印度次大陆居民中。副伤寒C感染极为少见,在英国近年来没有遇到。

近年来,全世界伤寒发病率高低不一。目前每年登记的伤寒与副伤寒病例约35万例。拉美国家最多,发病率是欧洲的2倍。亚洲和非洲少一些,而欧洲发病率又是美国和加拿大的10倍。1976年拉美居民的平均混悬发病率为13.8/10万,个别国家发病率波动于0.7(委内瑞拉)至70.5(智利)。在一些国家(秘鲁、多米尼加、厄瓜多尔、洪都拉斯、哥伦比亚)一直保持在每10万居民几十个病例的水平。

近年来,亚洲居民的平均混悬发病率为3.5~11。但在巴林、科威特、斯里兰卡、伊拉克,每10万居民中有几十个病例。在比较发达国家伤寒传播很少,尤其是土耳其发病率同中欧一样,日本略高于美国和加拿大。

在非洲国家,近年来在个别国家(阿尔及利亚、扎伊尔)发病率有明显的增长。

在欧洲,意大利的发病率最高(20/10万居民),而且未见下降趋势。西班牙1979年伤寒、副伤寒感染发病率为6.8/10万居民。北欧国家则低得多:芬兰为0.7~1.3/10万居民,丹麦、瑞典、挪威和荷兰70年代中期不超过中欧发病率(4.3),法国和民主德国分别为1.9和1.2。14个国家低于1.0。

在北美发达国家发病率变化于0.22~0.31/10万居民,加拿大比美国高2~3倍。

伤寒、副伤寒在某些地区有很高的地方流行性。1972年墨西哥伤寒流行,记录了15,000个病例。秘鲁和多米尼加发病率比欧洲高10倍,亦无明显下降趋势。亚洲国家也是如此,可以认为这种疾病是斯里兰卡的地方

流行病,1972年发病率为35.1/10万居民,而1974年上升至54.4。北非出现周期性的大流行。

世界卫生组织提供的情报指出,最近15~20年期间的发病率,没有明显周期性。个别国家存在周期性波动。例如,在奥地利、意大利和芬兰每经过2~4年,瑞士1~2年,加拿大4年即观察到一次发病率升高。

拉美资料表明,在阿根廷、玻利维亚、智利、哥斯达黎加、古巴、海地、洪都拉斯、牙买加每2~4年出现一次周期性发病率上升。在多米尼加、墨西哥、秘鲁每4~5年有一次上升。蒙古则是下降时期持续1年,而上升时期连续3~4年。

资料证明15岁以下儿童在病人中占优势,例如在法国15岁以下儿童占伤寒、副伤寒感染总人数的40%。在阿尔及利亚,5岁以下儿童占患者的2.1%,5~9岁占16.9%,10~14岁占28.3%,成年组比重较小。1971年在特立尼达发生200人的暴发流行时,5~14岁的儿童占80%以上。发病率常带有暴发特征。即使象美国那样发病率很低的国家,也有暴发流行的记录。居民区饮用水质不良,以及对带菌者缺乏有效防治是暴发流行的原因。食物传播因子,在暴发发病率的形成中起重要作用。例如,在研究一种英国型(在约克群)的乙型副伤寒疫源地时曾提出一种假说:牛经水感染,而人则经病牛奶受传染。在特立尼达则记录到与吃冰淇淋有关的暴发流行,132名患者经细菌学诊断证实为本病,55名患者疑为本病。在匈牙利的肖耳果托里延市也发生过类似的暴发流行。1972年1月中旬曾记录了一次较大的暴发流行,奥地利某饭店客人中180名参加宴会者有70人发病而住了院,从无症状的厨师粪便中分离到病原菌。其它传播因素也起一定作用,例如在为11~17岁男孩设立的住宿学校也出现过伤寒的暴发流行,被认为是通过干燥的感染性尘埃发生传染的,在用福尔马林蒸汽消



毒之后发病被中止。

旅游在伤寒、副伤寒感染传播中的作用不容忽视。例如,1972年和1973年,在墨西哥发现由降解型病原菌 Vi(A) 所引起的地方性流行。这一时期在美国从 80 名病人中分离到类似菌株,与去墨西哥旅游有关。1977 年在英国曾记录了 261 例伤寒,其中 232 人是在欧洲大陆被传染的,29 例是在英国本土传染的。

资料表明,在北非水源所致伤寒暴发流行具有家族疫源性特征。把所观察城市的暴发流行同首批住院病人的诊断结合起来研究,发现有高度家族疫源性(48.8% 疫源地具有多个病例,其中 4~6 个病例的占 18.6%)。

目前伤寒的登记比较混乱,许多国家没有专门统计伤寒和副伤寒的发病率,有些国家实行伤寒和副伤寒分开登记。因此在比较伤寒和副伤寒的资料时,可以看出很多问题。例如,在美洲国家(10 国资料)副伤寒发病率波动于 1.4%(古巴)~61%(巴拿马)。在同一洲的 5 个国家伤寒发病率波动范围为 24.2~45.8/10 万,另 5 个国家不到 5.0/10 万。分析 6 个亚洲国家的资料发现没有规律性,在副伤寒比重相同(约 25%)的情况下,却有不同的总发病率,如日本为 1.0/10 万,科威特则达到 58.0。3 个非洲国家发病率指数相同,而副伤寒比重却不相同。欧洲国家提供的资料最为完整,与其它洲国家不同的是大多数欧洲国家副伤寒感染,在伤寒发病率的构成中占主导地位。例如 1976 年,18 个国家中有 8 个国家副伤寒发病率占 52~81%,4 个国家为 26.5~46%。

对流行过程各个特征之间的相关方向和密切程度进行统计学评价,并根据构成研究发病率动态,在它们之间发现了相反的中度相关( $\rho = -46$ )。这些结果表明伤寒动态在总发病率的形成中起主导作用。

这种情况与过去的文献资料是一致的:1956~1958 年,11 个发病率低于 10.0 的欧洲

国家中有 8 个副伤寒比重较高;6 个发病率为 10.0~20.0 的国家中有 3 个伤寒占优势;在发病率高于 25.0/10 万的 4 个国家中,伤寒显著地高于副伤寒。近年来欧洲国家伤寒感染发病率普遍下降,但仍具有上述规律性。例如,1976 年 4 个伤寒发病率最高的欧洲国家(希腊、意大利、葡萄牙、南斯拉夫)中有 3 个国家伤寒的发病率占明显优势。

关于暴发流行的原因,有人认为住院治疗少(不到 1/3 的病人),少数调查带菌状态的接触者,病人痊愈后很少做粪便培养检验,以及对井水和蓄水池的水质监测不够等因素,都促进了暴发流行的产生。

**二、传染:** 伤寒和副伤寒仅寄居于人,其传染源是人。传染是通过病人或带菌者大小便的直接或间接接触。主要传播媒介物是受污染的水和食物。水是伤寒传播的主要媒介物,并且许多次大规模的暴发性流行是水源性的。这主要是许多人同时饮用同一来源的水的缘故。另一方面,副伤寒的暴发性流行就不可能是水源性的。这是因为伤寒杆菌只要少量细菌就可引起感染,而副伤寒感染就需要较大的感染量。这一感染量除非有严重的污染,不然不可能在饮水中被发现。

食物是伤寒和副伤寒感染的常见媒介物。在某些热带国家,那里用人粪当作蔬菜作物的肥料,故生的水果和蔬菜是重要的媒介物。多次暴发性流行与未经巴斯德消毒的牛奶和牛奶制品如雪糕和冰砖有关。冻蛋也可引起副伤寒感染。罐头食品因经无菌高温处理,使所有不产芽胞的细菌被破坏,因此一般是十分安全的。但是如果有微细的裂缝,在冷藏过程中,罐头可受到污染。从污染水中捕获的贝类是感染的一个重要来源。

在热带国家,公共食品工作人员中的带菌者,在出售高危食品和饮料,如冷盆、新鲜水果和冷饮,特别从事制作和准备的工作人员,在引起感染的流行中,起极重要的作用。

**三、伤寒杆菌和副伤寒杆菌在水中的存活：**伤寒杆菌和副伤寒杆菌可在水中存活一段时间。其存活时间的长短随水温、水中溶解的氧含量和有机物的量而异。水中的细菌，夏天较冬天死得更快，在需氧环境中的存活较厌氧环境为长，并且在水库和湖中的细菌较污染的江水和溪水中的细菌死得更快。所有这些生态因素表明，作为饮用的水，只要澄清一段时间，就可使水中的细菌量大为下降。在澄清1周后，细菌量明显下降；3或4周后，90%以上的细菌已死亡。非澄清的水，有利于伤寒杆菌或副伤寒杆菌的存活，并易于引起伤寒的水源性暴发性流行。引起感染的确切细菌量不易明确，有人认为吞入10个细菌就可引起感染，但Hornick的非志愿者实验，发现要吞入1,000个细菌才能引起发病。这可能是根据细菌的毒力或侵袭力，或进入的水量。

**四、伤寒杆菌和副伤寒杆菌在污水中的存活：**在污水中，尽管存在与其他细菌和原虫的竞争，通过细菌和原虫自身的繁殖使伤寒杆菌和副伤寒杆菌减少或消失，但伤寒杆菌和副伤寒杆菌仍可存活数周。在一份研究报告中，在室温下，伤寒杆菌可在污水标本中存活38天，副伤寒乙杆菌为21天。在自然环境下，如果该地区存在带菌者或病人，污水可能是伤寒或副伤寒杆菌的持续补充来源，并使污染加重和持续。在1931年在埃及的一次副伤寒暴发性流行中，污水中含有每ml多达3,400个副伤寒杆菌。并且从河口进入溪流的水中，每ml含有355个副伤寒杆菌。一名带菌者排出每g粪便4亿5千万个细菌，并且估计在河口每ml水有98个细菌。在暴发性流行期间，计算每天有143亿个细菌进入溪流中。到1933年，尽管对污水作了处理，污水中每ml仍有219个细菌；在河水中的细菌每ml有16个。污染在数年后仍持续存在。应强调污水工程的功能不能破坏致病菌，但可减低流入河或溪的水中的

生物化学氧的含量。河或溪具有很大的自然的自身净化能力，并通过化学和生物学作用，结合自然沉淀，可使水在数里内获得澄清。伤寒杆菌和副伤寒杆菌可在清水中缓慢地繁殖，同时污染的河水进入贮水池，细菌数可能是小的。如果在饮用水中有少数伤寒杆菌，就很可能引起伤寒。但在相似的稀释度中，副伤寒杆菌可能就不会发生感染。

**五、伤寒杆菌和副伤寒杆菌在海水中的存活：**当内陆城镇的污水，在被排放进入江水前，经污水工程滤过和处理。而从海岸城镇的污水，通常就不经处理而进入海中。海岸沿线的海水从而可受污染。从受污水污染的海岸的海水中已分离出沙门氏菌和痢疾杆菌。有报道在569株沙门氏菌中，254株为副伤寒乙杆菌。但在受污染的海水中沐浴者很少感染伤寒和副伤寒，而已有证据吃从受污染的水中捕捉到的贝类的人而发生伤寒。

**六、由贝类引起的感染：**一只淡菜一天可滤过多达10加仑的海水。因此如果淡菜位于受伤寒杆菌污染的水中，就可聚集远较水中为多的细菌。这可能可解释为何在污染的水中沐浴或许是安全的，而吃受污染的贝类却不安全。实验表明，在受污染的牡蛎中，伤寒杆菌可存活长达4周。因此，淡菜和牡蛎是危险的传染源。乌蛤和大多数其他贝类在吃前通常用煮沸或蒸煮，因此不可能传播感染。而在法国，许多次伤寒的暴发性流行，是由于吃未经处理的贝类引起。但是，尽管在贝中的细菌浓度较水中为高，引起副伤寒却少见。在英国，采取措施防止未经处理的贝类出售，由此引起的伤寒感染就不常见，但危险性仍然存在。在西西里岛的墨西拿，在1961~1973年间，由受污染海水的软体动物引起几百例伤寒。

**七、由牛奶、奶油制品和其他食品引起的感染：**牛奶和奶油是极好的培养剂，细菌一旦接种上去，在合适的温度下，就会自由繁殖。如果人食入这些牛奶和奶油制品，

就可感染伤寒和副伤寒。

奶油,不管是人工的或是合成的,用于糕点中,在制作时,需要足够的温度才能杀死沙门氏菌和副伤寒乙杆菌。糕点在制作时通常有足够高的温度,可杀死沙门氏菌,但当后来加入奶油时,就给细菌提供了一个理想的生长环境。因此如果带菌者把沙门氏菌带入奶油中,就能引来沙门氏菌的繁殖。冰砖对传播伤寒和副伤寒,也是一个合适的媒介物。严格控制这些制品的制作过程,使其成为十分安全的食品,就能防止沙门氏菌感染。

副伤寒乙杆菌可在黄油中存活2月。肠道细菌可在乳酪中存活数周。椰子也是伤寒和副伤寒感染的一个来源。由牛奶和奶油引起的暴发性流行,在发病和发病人数上可十分明确。但在副伤寒感染,许多病例可很轻,或完全是无症状的,因此有些暴发性流行可以是亚临床型的。

**八、由肉类制品和罐头食品引起的感染:**由肉类引起的感染较牛奶、奶油和糕点引起的感染要少见。这是由于经烹调后,细菌没有机会侵犯肉类并在肉上繁殖。但当机会出现时,伤寒杆菌和副伤寒乙杆菌也能在肉制品上繁殖。在一次学校暴发性流行中,羊肉馅是63例副伤寒的传染源;肉在前一天被烧煮,然而在冷藏和下一次馅子加热过程中,一位带菌者把副伤寒乙杆菌带到馅子上,细菌在馅子上繁殖,并引起吃肉的人发生感染。但大多数由肉引起的暴发性流行,由通过工作人员污染的冷肉引起。店员可以是一个带菌者,并污染肉类。或通过污染的肉,把细菌传给另一人。在1977年在澳大利亚的墨尔本37名顾客吃了鸡三明治后,得伤寒。鸡三明治由一名在1950年在英国得伤寒,并最早用氯霉素治疗的妇女所制备。

罐头食品一般是很安全的食品,这是因为在灭菌过程中达到的温度足以杀死任何无芽胞致病菌。但当热罐浸入冷水中时,制冷室内的压力下降,而罐内的压力不下降,这可

引起微细裂缝。当罐头制冷时,有时冷水可从封口的裂缝吸入。如果冷水无菌,则就无害;但当水受污染,则致病菌就可进入罐内。由实验接种进入腌牛肉罐的伤寒杆菌已表明可迅速繁殖,从仅32个细菌到150万个细菌。

**九、感染的其他来源:**通常认为水果和蔬菜,特别在地中海和热带国家,是感染的常见传染源。苍蝇的足可递带细菌,其粪便可排出细菌。因此在卫生条件差的国家,苍蝇是重要的传染源。但在卫生条件好的国家,苍蝇不可能起重要作用。

狗已知可感染副伤寒杆菌,但动物是否是暴发性流行的原因,难于明确。龟和鳖偶而可成为传染源。

**十、交叉感染和二代病例:**由一个病人直接感染给另一人不常见,传染几乎均通过食物。但是已报道2例感染是通过男性同性恋配偶传给另一人的。护士因打扫病人的厕所、换床单或给病人沐浴等,与严重感染有接触。故医务人员可引起交叉感染。在个别场合,在同一天给两个病人使用同一纤维内窥镜,第一个病人后来得伤寒,其传染可能是通过内窥镜来自第二个病人。另有报道4例伤寒,是通过一根十二指肠导管感染到伤寒杆菌的。

在家庭中,接触感染也十分少见。在1974年哥丁根的一次青少年暴发性流行中,尽管在发病后在家2~4周后才住院,然而无二代病例。在克洛顿的暴发性流行中,在总数299例中,仅16例二代病例。在英格兰波茅斯的暴发性流行中,在总数718例中,亦仅4例二代病例。

**十一、伤寒和副伤寒带菌者:**在所有以水、牛奶、肉、馅饼和罐头食品等传播模式中,伤寒和副伤寒的最终传染源是人带菌者。在每一次暴发性流行中,一般均存在着人带菌者。伤寒杆菌一旦寄居于人宿主,带菌状态持续20年以上,有时甚至近50年亦属常见。

(一)大便带菌：带菌状态有慢性持续和慢性间隙带菌、恢复期带菌、暂时性带菌和无症状带菌等。每一肠道细菌感染病人，在一段时间中要排出细菌。所有病人，包括患病或无症状的，均应细菌学随访，直到排菌停止，或继续排菌成为带菌者。在伤寒，在恢复期初期大便培养阳性十分常见。但常在第二个月末很快下降，持续排菌在第三个月末不超过4~5%，以后就几乎不再下降，故在一年末仍大便排菌者约有3%。副伤寒乙的情况亦相似，只是排菌率开始下降的时间较伤寒早1或2周，但在一年末仍有3%的排菌者。因此，伤寒病人的大便带菌状况是(1)治疗后头2周，50%排菌；(2)第4周时20%排菌；(3)3个月时10%排菌；(4)6个月时5%排菌；(4)1年时3~4%排菌。

大便带菌较小便带菌更为常见，但人群中的确切带菌率很难明确。带菌率在纽约是每2,500居民中有1人，在密苏里是每3,500居民中有1人。在英国是每10万居民中有1人，即在5千万人口中仅500人带菌，带菌率很低。在疾病流行和卫生条件差的国家，带菌率很高，但没有确切的数字可利用。带菌状态在20岁以下病人不常发生，以中年病人为最常见，女性带菌较男性更为突出。在匈牙利检查了248个村庄的10万多居民的大便，301(2.5%)名伤寒杆菌阳性。进一步做大规模大便筛选，慢性带菌率每10万居民为1.92。1,680名是妇女，其中1,025名年龄在60岁以上。一旦受感染，一名带菌者可多年持续排出伤寒杆菌。

带菌强度十分不一。即使在同一病人，可从每g大便带有4千5百万细菌到不足500个细菌。一名副伤寒带菌者，每g大便可带有4亿5千万个细菌。一名伤寒带菌者，每g大便可带有1百万到100亿个细菌。十二指肠内容物亦可带有很多细菌，特别是静脉注射促胰酶素促使胆囊收缩后，1ml十二指肠液可含有1亿个细菌。关于排菌的持

续性和间歇性，很大程度依赖于细菌学研究的方法。Christie对8名带菌者每周检查二次大便做5个月，8例中5例，90%以上的试验均为阳性，包括2例带菌已在25年以上者。另3例，带菌均在7年以上者，试验的阳性数分别为43次中11次、31次中17次和42次中28次。1例经氨苄青霉素治疗的病人，196次大便培养均阴性，但是在第197次大便培养为阳性。

健康带菌者：伤寒杆菌和副伤寒杆菌偶而可从有胆囊疾病而做手术的病人的胆囊中被分离出来。但长期带菌的病人可发生严重甚至致命的全身性伤寒和副伤寒感染。1例儿童副伤寒带菌已两年，发生严重胸腔感染，从痰中分离出副伤寒乙杆菌。另1例妇女，带菌时期不清楚，大便培养已三次阴性，但不久发生严重副伤寒，并且恢复后仍成为带菌者。1例妇女，已知伤寒带菌至少有3年，发生胆囊炎合并败血症并死亡，尸检从脾、肝、血、胆囊和胆汁中分离伤寒杆菌。另1例病人，带菌已7年，死于胆囊癌，从胆囊、胆道、肝、肺、骨髓和脾中分离出伤寒杆菌。1例婴儿出生时得伤寒，其母亲是伤寒带菌者，在妊娠末期发生胆囊炎。

大便带菌状态的病理：存在结石使感染持续极为重要。偶而可整个胆道都受累，这些病例，慢性病变存在于肝内胆管中，而不在胆囊，因此胆囊切除不能治愈带菌状态。在2例胆囊切除带菌状态没有被治愈几年后死亡者，从胆管和肝管中分离出副伤寒乙杆菌。伤寒杆菌主要是细胞内寄生，从而保护细菌不被宿主清除，与带菌状态可能有某种联系。

鼠实验研究表明，肝浸出物、牛胆汁酸钠和糖原是强有力的感染促进物质，使沙门氏菌持续的存在于肝和胆囊。已证实带菌者不产生杀菌性IgM，从而使细菌长期存在于体内。但即使如此，带菌者仍需有极好的小肠细胞免疫，使经受住每天有数百万伤寒杆菌

通过小肠粘膜。带菌者或需有具某种遗传学上的易感性,但还没有明确带菌状态与血型间的关系。基础疾病,即先前有胆囊炎(伴或不伴结石)的伤寒病人易于成为带菌者。这从理论上解释了在儿童带菌状态少见,而妇女则多见。

(二)尿路带菌:在疾病的急性期,从尿排出伤寒杆菌或副伤寒乙杆菌常见,但通常在头两月停止排菌。当排菌在第三个月和后来的数月仍持续时,就应怀疑尿道的某种异常,并应对病人作进一步的尿道检查。伤寒和副伤寒对尿路可引起进一步的损害,感染亦可从尿路的一侧播散到另一侧。

尿路带菌状态的病理:在慢性尿路带菌者的尿路中,可存在多种病变:慢性肾盂肾炎、钙化、单个或粟粒性肾脓肿和肾周围脓肿。1例病人有迁延性膀胱炎9个月,从左侧输尿管的小便中分离出伤寒杆菌,并做左肾切除。12天后小便成为无菌。切除的肾脏显示慢性肾盂肾炎伴有钙化,有大量浆细胞浸润和肾组织纤维化。在另1例病人感染已扩散到正常肾脏,但在病变肾脏切除后两个月,由保留肾来的小便成无菌。由于病变肾不能浓集所给的任何抗生素,因此扩散到对侧肾的危险性仍然存在,故切除病变肾可能较让其钙化更为安全。

血吸虫病的影响:有时肾脏作检查,发现病变在下段尿路。例如在埃及,血吸虫病常见,并可集中于膀胱壁,而伤寒杆菌就可寄居在膀胱壁上。在一份研究中,尿路带菌者在埃及在特殊人群中高达5%。一份研究测定尿中存在的抗体,发现在持续性或间歇性带菌者的小便中均存在H抗体,O抗体则不出现。抗体可能由血排向小便。在小便中仅见抗体不能诊断为尿路带菌状态,但可用作筛选试验。关于排菌的程度,细菌数不一,可从每ml低达700个到3千万个细菌或可能更高。

尿路带菌的流行病学意义:在卫生条件差的农村地区,小便带菌可引起广泛环境污

染,其对公共卫⊙生的威胁甚至超过大便带菌。

(三)不排菌的带菌:在第二次菌血症期,机体许多器官受累,因此存在于细胞内的细菌,除胆囊和肾脏外,在其他器官也可持续存在,并可寄居多年而不被发觉。此时,当机会来到时,机体改变了的病理生理状态可促使细菌活动繁殖。如Watson报道1例没有带菌证据的病人血培养阳性,此种情况有人称之为血管内库房。Nuttal报道1例卵巢皮样囊肿患者,从皮样囊肿的脓液分离出伤寒杆菌,细菌存在于卵巢组织至少有16年之久。此为另1例不排菌的带菌者的例子。

**十二、耐药伤寒的流行:**耐氯霉素(Cm)和其他抗生素的伤寒杆菌在1950年就已开始在散发病例中分离出来。印度于1959年,尼日利亚于1965年发现耐Cm的伤寒杆菌。1967年希腊和以色列报道少数伤寒杆菌有耐药性转移因子(R因子)。1972年从智利、亚丁、开罗、巴基斯坦各分离出1株耐Cm伤寒杆菌。越南1971年9月以前分离的伤寒杆菌均对Cm敏感。1971年9月1日分离出第1株耐Cm伤寒杆菌。此后,在1972年1月到1973年3月的流行中,分离出163株伤寒杆菌,46%的菌株耐Cm。

1972年墨西哥发生了一次严重的伤寒暴发性流行,几个月内迅速在墨西哥城及邻近的几个地区传播开来。发病率在3~4个月内达到高峰,确诊的病人数超过1万人。此次流行的主要特点是除了传播迅速及发病人数多以外,伤寒杆菌对Cm不论在试管内还是体内均高度耐药。在暴发流行的最初6个月内,分离出493株伤寒杆菌,452株(92%)对Cm、Tc(四环素)、Sm(链霉素)、Su(磺胺)耐药,但对Am(氨苄青霉素)、Gm(庆大霉素)、CEP(头孢噻吩)、COL(多粘菌素E)、NAC(萘啶酸)尚属敏感。在流行期中,另分离出7株伤寒杆菌,除对Cm、Tc、Sm、Su耐药以外,也对Am耐药,其中1株还耐Rm(卡那霉素)。流行的耐药菌株的噬菌体分型,

153株中148株(79%)均属Vi降解A型。说明这次流行是由耐药性伤寒杆菌所致,而散发病例则是由敏感菌株所致。

由于美国与墨西哥毗邻,此次流行可能对美国有影响。Overture和Baine对墨西哥流行后,美国的伤寒病人进行研究。1组39例临床诊断为伤寒的病人,35例分离出伤寒杆菌,28例在发病前3周内旅行去过墨西哥。其中12例的伤寒杆菌(43%)对Cm、Sm、Tc、Su耐药,噬菌体分型为Vi降解A型。另1组来自美国17个州80例病人的伤寒杆菌试管中对Cm耐药,对Am尚敏感,噬菌体分型为Vi降解A型。68例有旅游史,64例于发病前或发病中曾在墨西哥作短暂旅行。其中2例为墨西哥人专门到美国来住院,3例与墨西哥的伤寒病人有接触史。因此,墨西哥流行后美国发生的耐药性伤寒,经噬菌体分型证实是从墨西哥传入。

自墨西哥发生耐Cm的伤寒杆菌流行后,朝鲜、孟加拉国、马来西亚、印尼、泰国、英国、法国、马达加斯加及日本均分离出耐药性伤寒杆菌。

秘鲁在1978年以前仅分离出很少的耐Cm及其它抗生素的伤寒杆菌株。1978年在利马发生耐多种抗生素的伤寒杆菌株的第一次流行,报告的病例数从1978年的2,058例,增加到1980年的10,342例。从利马分离出241株伤寒杆菌,72株属耐药性伤寒杆菌(29.9%)。1株耐Cm、Sm、Tc,71株耐Cm、Sm、Su、Tc。其中15株同时耐Am(产TEM<sub>1</sub>β内酰胺酶),34株同时耐TMP,没有菌株同时耐Am和TMP。72株分属于8种噬菌体型:A、F<sub>3</sub>、M<sub>1</sub>、N、T、46、I+IV

Vi。70株可将其耐药标志转移给耐萘啶酸的大肠杆菌。质粒介导的耐Cm伤寒杆菌属不相容性H<sub>1</sub>组。用限制性内切酶将质粒消化,表明秘鲁的不相容性组H<sub>1</sub>质粒含有4~7种不同分子量的片段。DNA杂交研究提示不相容性组H<sub>1</sub>质粒与R27质粒(来自英国1961年的鼠伤寒杆菌)和TP123质粒(来自墨西哥1972年暴发流行的伤寒杆菌)具有明显的同源性,1株伤寒杆菌质粒与携带Am的移位子3(Tn<sub>3</sub>)同源,1株与携带Tc的移位子10(Tn<sub>10</sub>)同源,1株与携带Cm乙酰转移酶的移位子9(Tn<sub>9</sub>)同源。通过噬菌体分型及限制性内切酶分析证实,秘鲁的耐药性伤寒杆菌与墨西哥的耐药菌株为同一型。

近年来,国内陆续发生耐药性伤寒杆菌的局部暴发性流行。1986年浙江湖州和湖北仙桃地区发生暴发性伤寒流行,伤寒杆菌的耐药性研究表明,计93株伤寒杆菌全部耐药,而且是多元耐药。个别菌株对两种,严重者达8种耐药。耐Cm的菌株占12.7%,耐Su 87.3%,耐SMZco(复方新诺明)43.6%。1985年贵州省发生伤寒水源性暴发流行,药敏试验对Cm及多种抗生素耐药。1987年,国内东部沿海地区发生伤寒流行,临床特点是病情重、热程长,并发症多而重。分离出的伤寒杆菌株除对Cm耐药外,还对Sm、Su、Am等多种抗生素耐药。因此,国内发生的耐药性伤寒杆菌流行问题值得重视。

### 第三节 病 理

伤寒和副伤寒的基本病变由来自网状内皮系统的内皮细胞增生所致。增生细胞侵

表 1-1 72株多源性耐药伤寒杆菌的耐药类型和噬菌体型

耐 药 类 型	菌 株 数 %	噬 菌 体 型 (菌 株 数)						
		A	F <sub>3</sub>	M <sub>1</sub>	N	T	46	I+IV Vi <sup>-</sup>
Am Sm Cm Tc Su	15(20.8)			15				
Sm Cm Tc Su	22(30.6)	15		1	1			3 2
Sm Cm Tc Su TMP	34(47.2)		1	8	3	3	19	
Sm Cm Tc	1(1.4)			1				

犯血管,最后许多器官产生炎症病灶,并在有些区域产生组织坏死。以小肠壁淋巴组织,肠系膜淋巴结和脾脏最常见。出现的最特征性病变是小肠集合淋巴结区域的小肠粘膜溃疡形成。

尸检小肠有明显的病理改变。在某些病例有严重小肠炎,肠壁很薄,偶而整个粘膜普遍渗血。在另一些病例更为常见的是大多数粘膜正常。但下段回肠特别在集合淋巴结区域,到处都有大的溃疡并突出进入肠腔。有时溃疡虽然广泛,但十分浅表,并仅粘膜的浅层溃疡。偶而即使整个粘膜有急性炎症,而溃疡小而不明显。相反,有时溃疡深达肌层或甚至到达浆膜层。但有些病人,生前有典型的伤寒症状,而尸检小肠正常,并且从脾、肺和身体别处纯培养细菌阳性。

**一、小肠病变:** 小肠溃疡的严重性是腐蚀血管有引起出血的危险,或肠壁穿孔,肠腔内容物进入腹腔形成腹膜炎。出血可缓慢而轻微,或大出血。穿孔的影响随肠内容物漏出量的大小而异。在大多数死亡的伤寒或副伤寒病人,肠子的表面、大网膜和肠系膜普遍充血,通常有明显的腹膜炎证据,腹腔有纤维素片。大的穿孔,腹腔可有很多游离液体,或在右下腹或盆腔有局限性脓肿。当漏出量极微时,可无腹膜反应的征象。另一方面,腹腔有很多游离液体,并有肠麻痹的征象,可找不到肠壁的穿孔处。当用氯霉素治疗病人发生穿孔时,漏出液可无菌,并且尸检除局部区域肠子粘连水肿外,可无炎症的证据。发现有穿孔的病人,穿孔通常位于回肠下端的12英寸以内。有时大肠的淋巴滤泡亦受累,特别是接近回盲瓣处,并且兰尾可有溃疡和穿孔。穿孔可呈针头大小,或当整个溃疡损及肠子,浆膜可呈明显的撕裂。当溃疡愈合,粘膜生长复盖溃疡面,可无疤痕和无缩窄,但肉芽组织不能恢复。

**二、肠系膜淋巴结:** 有时大体上肠系膜淋巴结均受累。但有时即使有关肠段有明显的

溃疡形成,淋巴结的炎症可很轻。受累细胞是衬里在淋巴窦中的内皮细胞,不是淋巴细胞,并且在别处的淋巴细胞并不明显受累。如果在细胞外间隙找到细菌,多数存在于吞噬细胞或浆细胞中。

**三、脾、肝和肾:** 在脾和肝,有时在肾常可见到坏死灶。在脾脏的坏死灶可起感染灶的作用,在初热期或当再发时,细菌可释放进入循环。肝脏受累可接着引起胆囊感染。极个别可有严重炎症和整个器官的变性,引起急性肝坏死。肾脏受累可能常见,在疾病的急性期,多达1/4或1/3的病人,尿中排出伤寒杆菌。但正如尿路带菌者少见一样,对肾的永久性损害少见。它仅见于先前有肾脏异常和疾病的病人。

**四、其他病变:** 胆囊的病理变化见前。伤寒杆菌可在身体的其他部位被分离出,并可引起脑膜、骨、心内膜、关节和身体其他部位的炎症反应。

#### 第四节 发病机理

口服接种伤寒杆菌后,尽管动物不发生伤寒样疾病,然而动物的自然沙门氏菌感染常引起伤寒样疾病,并对伤寒的发病机理提供了有价值的资料。人体志愿者的研究亦有助于进一步弄清楚某些发病机理。

伤寒的自然感染由摄入细菌,接着细菌穿过小肠粘膜引起。感染剂量很重要。在志愿者,要使大多数人发病,需要 $10^9$ 个细菌量。而当感染剂量为 $10^5$ 个细菌时,仅1/4志愿者发病。感染剂量为1,000个细菌时,志愿者不发病。宿主因素如胃酸低可影响感染剂量。实验证据表明,有Vi抗原的菌株毒力强。给志愿者以 $10^7$ 个含Vi抗原的菌株,51%发病。而给予相同剂量的不含Vi抗原菌株,仅21%志愿者发病。胃酸对感染是一个有意义的屏障,胃酸缺乏者对霍乱和其他肠道感染易感。胃酸缺乏者亦易于胃肠道细菌菌落形成,和导致吸收不良。并且已表明

在热带国家,特发性热带性胃酸缺乏与营养不良和肠道疾病流行有关。

避开胃酸屏障后,尽管确切部位不明,细菌迅速通过小肠粘膜。大便通常在潜伏期的头3或4天细菌阳性,反映了初期的暂时性小肠内增殖。从粘膜下,细菌经淋巴管到肠系膜淋巴结。并经短期繁殖后,经血流(暂时性首次菌血症)播散到肝、脾和其他网状内皮系统。在这些部位,经一段时间的增殖后,细菌再次进入血流,临床开始发病。

在第二次菌血症时期,几乎没有一个器官不受累。可能每一病例的胆囊都受影响,即使是大便培养持续阳性的无症状病例。在大多数病例,胆囊炎呈亚临床型。在伤寒杆菌的生活周期中,永久性带菌状态很重要,但其宿主易感因素仍不清楚。大多数带菌者有慢性胆囊疾病,许多病人有结石。但是否原先存在慢性胆囊疾病是带菌状态的易感因素,还是沙门氏菌胆囊炎导致慢性胆囊疾病和胆结石形成并不清楚。带菌者在儿童极少见,而在中年妇女常见似提示原先存在的慢性胆囊疾病是带菌状态的易感因素。

在伤寒的发病机理中,长期发热和毒血症的原因亦不清楚。即使在疾病的第一周,许多病人的血培养还未曾阳性,病人仍继续恶化并逐渐进入毒血症状态。长期发热曾被认为是由伤寒杆菌持续释放内毒素所致。这一概念是基于伤寒的某些表现与注射细菌内毒素后所观察到的相似,以及已证实伤寒恢复期病人对内毒素具有耐受性。但是近来研究已表明,重复静注内毒素致使产生内毒素耐受性的志愿者发生的伤寒,与对照组发生的伤寒并无区别。而且,持续静注内毒素不能产生长期发热状态。从这些观察中得出的结论是,内毒素血症不是引起伤寒持续发热和毒血症的主要机理。Butler等的研究支持这一点,对21例未经治疗的伤寒做鲎试验,未发现有循环内毒素的证据。

Hornick和Greiseman最近认为伤寒

的持续发热是由于内毒素的局部作用。在这些伤寒杆菌积极繁殖的部位,炎症细胞刺激内源性致热原的合成和释放。Butler等的研究也发现,弥漫性血管内凝血在伤寒常见。一般呈亚临床型,但偶而可表现为溶血尿毒综合征。溶血尿毒综合征的主要病变可能是肾微血管的局部血管内凝血,并细菌在局部释放内毒素,导致肾小球微血管病变。其他证据是免疫复合物肾小球炎,肾小球毛细血管壁有免疫球蛋白、 $C_3$ 和沙门氏菌Vi抗原沉积,提示在肾小球病变的发病机理中伤寒杆菌的直接作用。但是在急性伤寒观察到有血清高补体浓度,因此在发病机理中,循环可溶性免疫复合物似乎不起重要作用。

## 第五节 免疫学

### 一、体液免疫:

(一)免疫球蛋白:Kumar等首先发现伤寒病人IgM明显增高。Sarma等对30例血培养证实为伤寒的病人、21例健康对照者和13例非伤寒的发热病人进行免疫球蛋白的测定,结果进一步证实伤寒病人IgM明显增高,平均为367.96 mg/dl,而健康对照组平均为216 mg/dl,非伤寒发热组平均为193.18 mg/dl,伤寒组和对照组有明显差别。IgG及IgA在伤寒组与对照组中却无明显差别。但Fourrier等对33例伤寒病人进行IgM、IgG及IgA测定,发现所有免疫球蛋白均增高,而且IgM增高出现最早,次为IgG和IgA。以上结果说明伤寒病人IgM增高是一致的,IgG和IgA是否增高则有矛盾,这可能与测定时病期不同有关。

(二)补体:伤寒病人的补体检查,文献报道的结果常互相矛盾。Maksimova发现伤寒病人的补体是低的,Sarma等发现伤寒病人的 $C_3$ 是正常的,而Kumar等则发现伤寒发病一周后 $C_3$ 明显升高。Schubert在5例实验性伤寒的研究中,发现血清补体均增高。伤寒合并免疫复合物性肾小球炎时,补体降



低。

(三)体液免疫与发病的关系：伤寒的复发与再感染和人体内 O、H、及 Vi 抗体的存在与否没有关系。Hornick 等曾在志愿者的研究中发现，没有伤寒抗体的人和有高滴定度抗体的人一样，可以不发病。临床上亦常常看到存在高滴定度伤寒抗体的病人可以复发，而且血培养再次阳性，新的玫瑰疹重新出现。这类病人甚至有第三次复发者。Fourrier 等亦发现 IgM、IgG 和 IgA 均增高的病人可以复发。以上情况似说明体液免疫不能阻止伤寒的发病。但大多数死菌苗在广泛的试验中，证明是有预防价值的。这又似乎提示菌苗所引起的体液免疫反应，可以保护人体不发生伤寒，而菌苗所导致的保护作用，也与人体 O、H 及 Vi 抗体滴定度之间没有明显的关系。所以目前认为其他的抗体，例如尚未检出和尚未证明的伤寒抗原所产生的抗体，可能对人体产生保护作用。

**二、细胞免疫：**对伤寒的免疫并不完全依赖于体液免疫应答。用淋巴细胞移动抑制试验检测细胞免疫，是大多数伤寒杆菌感染的一个重要特点。大多数伤寒病人证实对伤寒杆菌抗原的淋巴细胞移动抑制。淋巴细胞移动抑制的强度和阳性病人的百分率，从第 1 周到第 3 周明显升高。淋巴细胞移动抑制试验阴性病人趋于疾病重，同时并发症较试验阳性者更为常见。氯霉素治疗不影响淋巴细胞移动抑制试验。并且凝集试验的滴度和淋巴细胞移动抑制试验的阳性率之间没有关系。用灭活疫苗免疫并不刺激细胞免疫，也不引起淋巴细胞移动抑制。而且由灭活疫苗免疫产生的抗体不同于由疾病所产生的抗体。后者对二巯基乙醇敏感，而前者对二巯基乙醇抵抗。不否认灭活疫苗的预防价值，但对伤寒感染的免疫应答，体液免疫应答不是最重要的部分。在实验研究中，由肠炎沙门氏菌感染的 T 细胞缺乏的鼠，可存活下来，但不能把细菌清除。因此，至少在鼠，细

胞免疫缺陷者有时可成为带菌状态。而且沙门氏菌活疫苗对正常鼠有保护作用，但对不能保护 T 细胞缺陷鼠对有毒力沙门氏菌株的再攻击。这进一步证明在这些感染中，细胞免疫的重要性。

**迟发性皮肤反应：**Siasoco 对 26 例成人伤寒病人及 38 例同一地区的成人对照者，应用纯结核菌素蛋白 (PPD) 5 个结核菌素单位进行皮试，结果发现对照组 24 人 (63%) 阳性，而伤寒病人仅 2 人 (7.7%) 呈阳性，两者有非常显著的差异。认为存在显著差异的原因有两种可能：(1) 感染伤寒后，出现短暂的抑制结核菌素反应；(2) 结核菌素反应阴性者，可能存在细胞免疫缺陷。Pieroni 则认为最大可能是，伤寒杆菌的感染能导致抑制象结核菌素反应那样一种迟发型变态反应。Pieroni 曾报道接种过卡介苗的百日咳儿童，结核菌素试验 86% 呈阴性。而接种过卡介苗的正常儿童，结核菌素试验阴性者低于 20%，因而认为是感染抑制了结核菌素反应。Mitchell 及 Heiss 等的研究表明，各种发热性细菌感染或病毒感染如猩红热、麻疹和其他疾病，都可能出现短暂的抑制迟发性变态反应，而且这种抑制作用随感染的消失而消失。

**三、伤寒耐药机理：**耐药性可从一种细菌转移给另一种细菌。这一现象对治疗十分重要，特别是肠道感染。基因编码是耐药性的一个特征。细菌有足够的 DNA 录入  $10,000^0$  个基因。大多数 DNA 位于基因组上，但大约 20% 是在染色体外，称为质粒。一个质粒可递带大约 100 个基因，每个基因可编码为细菌代谢和存活所必需的各种特性。存在于自然界的细菌无疑会接触抗生素，并可突变获得质粒编码对抗生素的耐药性。这些基因可位于基因组上或外染色体质粒上，并且某些质粒可递带耐药基因从一种细菌传给另一种细菌。

一个质粒从一种细菌到另一种细菌的传递是通过转导和结合两个主要机理。在转导