

# 麻风

丘钜世 刘子君 李家耿 陈家琨 凌绍贤

上海科学技术出版社

# 麻 风

编 者

(按笔划顺序排列)

丘钜世 刘子君 李家耿  
陈家琨 凌绍贤

上海科学技术出版社

责任编辑 丁 震

麻 风

丘耀世 刘子君 李家耿

陈家瑞 凌绍贤

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 上海新华印刷厂印刷

开本 787×1092 1/32 印张 10.75 字数 257,000

1983年10月第1版 1983年10月第1次印刷

印数: 1—7,000

统一书号: 14119·1619 定价: (科四) 1.00 元

# 前 言

建国三十多年来，我国在麻风防治工作方面取得了巨大成就，麻风病发病率明显下降，不少地区麻风病已得到初步控制。但是，目前我国麻风病的基础理论研究仍感薄弱。与其他学科相比，还有不少差距。因此，本书的编写既注意理论联系实际，总结防治工作经验；又特别着重于麻风病基础理论研究的论述。

本书包括麻风病原学、病理学和临床学三部分。病原学部分较详细地介绍了近年来国内外的进展情况。病理学部分系统总结了中山医学院病理教研组多年来收集的大量麻风病尸解及活检资料，对麻风病的病理作了较全面的论述。临床学部分扼要地总结了多年来麻风病防治工作的经验。内容丰富。

在编写过程中，病原学部分得到中山医学院钟之英教授和上海市遵义医院纪宝宏副主任的指导和帮助，仅此表示衷心的感谢。

由于编者水平所限，本书一定存在不少的缺点，恳望读者们给予批评指正。

编 者

1982年10月

# 目 录

## 第一部分 病原学

凌绍贤

第一章 麻风菌	1
第一节 麻风菌的一般生物学性状	1
第二节 麻风菌的人工培养	14
第三节 麻风菌的动物接种	24
第二章 麻风免疫学	34
第一节 麻风病抵抗力的基础	34
第二节 麻风病的免疫光谱现象	35
第三节 麻风菌的抗原成分	36
第四节 麻风病的免疫反应	39
第五节 巨噬细胞活性	52
第六节 瘤型麻风免疫缺陷的可能机理	56
第七节 免疫治疗	64
第八节 麻风菌苗	67
第九节 麻风菌素	70

## 第二部分 病理学

刘子君、丘钜世

第三章 麻风的基本病变及其发展过程	75
第一节 麻风病变的各种细胞成分	75
第二节 麻风病变的组织学类型	97
第三节 麻风反应的病理组织学	149
第四节 麻风菌素反应的组织学	165

<b>第四章 神经系统的麻风病变</b> .....	158
第一节 麻风菌侵入神经的途径及病变分布 .....	158
第二节 皮肤神经末端及神经末梢的改变 .....	163
第三节 结核样型麻风外周神经干的病理改变 .....	173
第四节 瘤型麻风外周神经干的病理改变 .....	180
第五节 界线类麻风外周神经干的病理改变 .....	198
第六节 外周神经节病理改变 .....	199
第七节 中枢神经系统病理改变 .....	203
<b>第五章 麻风各脏器的病变</b> .....	204
第一节 造血系统的病变 .....	204
第二节 运动系统的病变 .....	214
第三节 呼吸系统的病变 .....	217
第四节 消化系统的病变 .....	229
第五节 心血管系统的病变 .....	238
第六节 泌尿系统的病变 .....	240
第七节 生殖系统的病变 .....	243
第八节 内分泌系统及其他器官病变 .....	243
第九节 麻风病的合并症及死亡原因 .....	254
<b>第六章 麻风病动物模型的病理改变</b> .....	258
第一节 鼠麻风杆菌所致的病变 .....	258
第二节 人麻风杆菌感染实验性动物模型的病理学 .....	265

### 第三部分 临 床 学 李家耿、陈家琨

<b>第七章 麻风病流行病学</b> .....	273
第一节 麻风病的流行简介和分布概况 .....	273
第二节 麻风病流行的有关因素 .....	275
第三节 麻风病的传染与发病 .....	276
<b>第八章 麻风病的临床表现</b> .....	278
第一节 临床症状 .....	279

第二节 麻风病的分类.....	290
第九章 麻风病的诊断与鉴别诊断.....	305
第一节 麻风病的诊断.....	305
第二节 麻风病的鉴别诊断.....	310
第十章 麻风病的防治 .....	319
第一节 麻风病的预防.....	319
第二节 麻风病的治疗.....	324

# 第一部分 病 原 学

---

麻风杆菌（以下简称麻风菌）是麻风病的病原菌。1873年为 Hansen 发现。学名为麻风分枝杆菌 (*Mycobacterium leprae*)，属于放线菌目，分枝杆菌科，分枝杆菌属。

## 第一章 麻 风 菌

### 第一节 麻风菌的一般生物学性状

#### 一、形态学

(一) 一般形态 麻风菌一般为短小直棒状，或稍弯曲。长 2~7 微米，宽 0.3~0.4 微米。无鞭毛、芽胞和荚膜。

麻风菌可有杆状、短杆状、念珠状和颗粒状等多种形态。有时还见到一端或两端膨大而呈鼓槌状或哑铃状。检查时往往同时见到上述多种形态。

抗酸染色后菌体着色鲜艳、完整而均匀者，称为染色完整菌，多见于未经治疗或复发的病人。短杆状、念珠状和颗粒状等称为染色不完整菌或变形菌，多见于接受过抗麻风化疗的病人。

光学显微镜下，还可见到异染颗粒和染色淡或失去抗酸



性等变化,其意义不明。Okada 认为可能是麻风菌的退行性变。

在人的瘤型麻风组织中,麻风菌常集簇存在,形成菌球或菌束状排列。它的形成可能和菌体的“菌胶质”有关。

(二)电子显微镜下形态 电镜下麻风菌的结构可分为:  
①外周部分。可见三层结构,即囊状结构(Capsular structure)、细胞壁和胞浆性膜。细胞壁厚 15~30毫微米,由电子致密的内层和电子透明的外层组成。麻风菌悬液经投影和阴性反差染色后,可见宽为 10~30 毫微米缠绕的成对纤维结构,在细胞壁上形成网状物。②胞浆内细胞器。在杆菌胞浆内,有两类细胞器,即细胞内膜性细胞器(中体)以及电子致密或均一性粒子。中体的形成似乎是由胞浆性膜内陷或折皱而形成,它在麻风菌分裂过程中可能起着作用。③细胞核。麻风菌的细胞核不完善,有时见到核丝呈丝球状,位于菌浆的一端。此外,菌浆内还充满电子密度较高的微粒(图 1)。

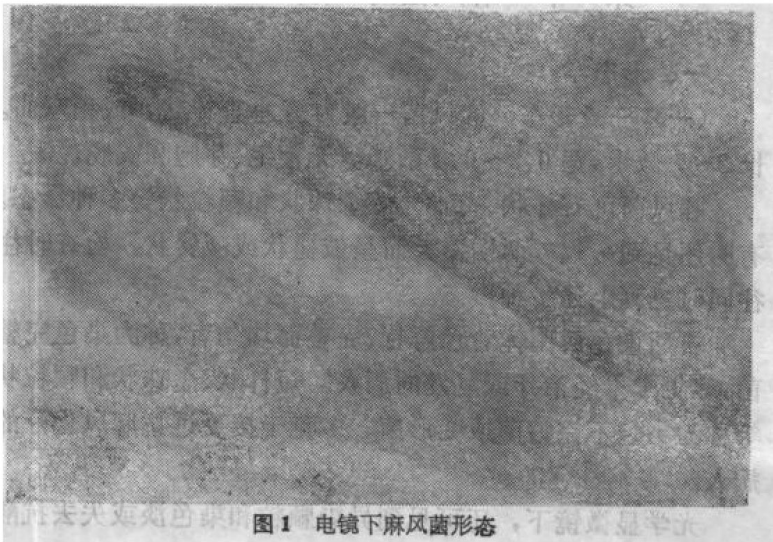


图 1 电镜下麻风菌形态

在组织中,麻风菌呈横分裂。在菌分裂过程中,可见细胞壁和胞浆性膜伸入胞浆内形成一个分隔,分隔逐渐扩大,将菌体一分为二,麻风菌分裂即告完成。

## 二、染色特性

麻风菌具有抗酸染色性。一经碱性复红着色后不易被酸性溶液或酸醇溶液脱色,而仍保持红色。分枝杆菌属的细菌都具有这种特性,故亦称抗酸菌。抗酸染色性是相对的,加大酸性溶液的浓度和延长酸液处理时间都可使复红着色减弱甚或消失。

麻风菌的抗酸性与菌体胞浆内的霉菌酸以及细胞壁的完整有关。霉菌酸与染料牢固地结合后,完整的细胞壁能阻止染料结合物从菌体细胞内脱出。此外,麻风菌的抗酸性也可能与其他脂类有关。菌体内不饱和脂类氧化为饱和状态,也可能是抗酸性产生的一个机理。抗酸反应中重要的是类脂的羧基,尤其是羟基。

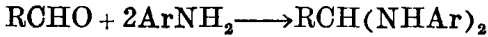
麻风菌的抗酸性稍低于结核杆菌,但高于非致病性分枝杆菌。麻风菌革兰氏染色阳性。

麻风菌可用吡啶提取其抗酸性。Convit 1972 年报告,麻风菌经过 37 °C 吡啶提取 2 小时的处理后,即丧失抗酸性。但革兰氏染色仍保持阳性。BCG、耻垢杆菌和鼠麻风杆菌等 5 种分枝杆菌则不丧失抗酸性,故认为麻风菌的抗酸性能被吡啶提取是特异的,可作为与其他分枝杆菌的鉴别点之一。但是,Skjingsnes 则指出,抗酸性能被吡啶提取的特性是老化或无活力菌的一个特征,并非麻风菌所特有。关于吡啶提取的特异性,目前尚无定论。

过碘酸染色:分枝杆菌是双相微生物,其染色特性受代谢影响。如代谢活泼,即为抗酸型菌。如代谢不活泼,则可能

表现为不着色性的特点。麻风菌亦可见到不着色性菌。这些菌见于抗酸性被提取或封闭后。如经过碘酸对位玫瑰苯胺法染色后即可显示抗酸性。

过碘酸染色法的机理是细胞壁内的羟胺基经过碘酸氧化,产生游离醛基。游离醛基与芳香胺基结合形成 Schiff 基,此基可抵抗酸液。其反应式是:



Harada 用过碘酸对位玫瑰苯胺染色法与常用的石炭酸复红染色法作了对照观察。结果表明,过碘酸对位玫瑰苯胺染色法可提高阳性率,尤其是对于菌少的结核样型病例。病理切片采用过碘酸对位玫瑰苯胺染色法亦可提高麻风菌的检出率。

### 三、抵抗力

由于人工培养麻风菌尚未成功,故目前只能依靠接种鼠足垫后的繁殖情况来判断其对各种因素的抵抗力。

(一) 离体干燥环境下的活力 鼻分泌物中的麻风菌,在平均温度 20.6°C、平均湿度 43.7% 的暗处自然干燥后,经过不同时间接种小白鼠足垫,发现维持活力平均 1.75 天,个别可长达 7 天。Desikan 报告,在南印度的气候条件下(平均最高室温 36.7°C,湿度 77.6%),从鼻排出物和皮肤活检取材的菌液在干燥和阴暗的环境下,其活力直到 9 天仍存在,说明麻风菌抵抗干燥的能力超过 9 天,此结果比 Davey 等在伦敦所测定的 1.75 天为长,结果的不同可能和两地气候条件不同有关。

(二) 温度对麻风菌接种材料活力的影响 麻风菌混悬液贮存于零下 25°C,活力至少可保持 6 个月。在 0°C 时,活力保持 20~30 天。在室温状态下(18~23°C),活力保持 3

周。在 30~33°C，活力保持 2 周。在 45°C 水中，菌液浸泡 1 小时，活力丧失。麻风菌的抗煮沸性一般认为是 1~3 分钟。60°C 1 小时处理后即失去活力。

麻风菌接种材料的保存时间，除了受温度的影响外，还受孵育培养基的影响。如菌液在室温条件下，孵育在 Sjöla 培养基中，活力保持时间超过 1 个月，某些材料甚至长达 4 个月。而 Dubos 液体培养基和加入甘油、血清的 Hanks 缓冲盐水，则活力保持时间少于 1 个月。

(三) 紫外线和日光照射的影响 据王荷英等测定，麻风菌悬液经 30 瓦紫外线杀菌灯、距离 120 厘米和 213 厘米直射照射 30 和 60 分钟后，麻风菌完全丧失活力，接种鼠足垫未见生长繁殖。麻风菌经夏季中午日光直接照射 1 小时后，菌活力呈现明显降低；照射 2 小时以上，菌活力完全丧失。此说明紫外线和日光对麻风菌都有显著的杀菌效能。

(四) 化学因素对麻风菌活力的影响 鼠足垫感染模型证明，一定浓度的利福平对麻风菌有强大的杀菌作用。B<sub>666</sub>、乙(丙)硫异烟胺和氨苯砒亦有不同程度的杀菌作用。硫脲类药物则为抑菌作用。

在室温条件下，麻风菌以 2% 氢氧化钠处理 20 分钟，或在 37°C 0.25% 胰蛋白酶磷酸盐缓冲盐水消化 1 小时，对活力无明显影响。但将氢氧化钠处理时间延长至 60 分钟，或将胰蛋白酶浓度增至 0.5%，则活力丧失。

(五) 麻风菌活力与形态的关系 麻风菌活力与形态的关系，长期以来都是一个争论的问题。人们早已发现，有效抗麻风治疗后，染色不完整菌数量增加。由于没有确切的方法测定其活力，因而一直无法判定其生物学性质。

通过电镜对鼠麻风杆菌形态学进行了研究，弄清了活菌

和死菌形态的区别。进而比较了同一条鼠麻风杆菌光学显微镜和电镜的所见，发现电子致密度与石炭酸复红染色之间有很高的相符率。抗酸染色均一的杆菌，其电子致密度亦是均一的，这一型菌与有正常活力菌相符。而光学显微镜下染色不完整菌，电镜下电致密度集聚，与无活力菌相符。结论认为染色不完整菌是死菌，染色完整均匀菌是活菌。

鼠足垫的实验结果亦支持这一结论。从未经治疗病人取材接种，如菌液中有一定比例的染色完整菌，则可见繁殖。如经化疗后接种材料均为不完整菌，则无繁殖。这就是麻风菌形态指数的理论根据，以染色形态来判断麻风菌的死活。并以此作为化疗疗效判断的一个指标。

但是，这一理论始终受到很多人的非难，反对的论据主要有：

① Karat 以未经化疗病人形态指数为零的麻风菌悬液（即100%为不完整菌）接种鼠足垫，36次中有30次（83.4%）麻风菌生长。此说明形态指数和活力没有一致的关系。

② 形态指数受染色方法的影响。方法和条件不同，完整菌比率不同。如用过碘酸氧化后再染色，菌量和完整菌比率都增加。又如萘-尼氏染色时温度升高，形态指数也升高。22°C染色15分钟，平均形态指数为41；如温度升高至60°C，平均形态指数亦增至62。在形态指数低的组，22°C染色15分钟，平均形态指数为1.2，温度升为60°C，平均形态指数亦升高至11。总之，在22~60°C范围内，温度愈高，形态指数亦愈高，考虑是由于加热后使菌体内抗酸物质重新分布，而使形态变为完整之故。

此外，不同质量的复红，亦影响菌的形态。如碱性复红的吸收光谱最大值较低，杆菌常染成念珠状；碱性复红的吸收光

谱最大值较高,菌常染成杆状。由此看来,以染色形态来判断杆菌的生死是不够全面的。

③ 鼠麻风杆菌在小白鼠巨噬细胞培养的生长早期,可见许多菌的末端有粉红色的弱着色点或在杆菌顶部有孤立的抗酸点。随着继续培养,末端和孤立的抗酸点最终长在一起,成为着色深的杆状菌。此提示染色不完整菌可能是抗酸菌生长过程中的一种正常形态。

上述三点均不支持染色不完整菌即为死菌的观点。

鉴于麻风菌的多形性, Hirata 参照其他细菌有L型体的变异形态,推测麻风菌可能亦存在L型体的生活周期。并以此解释麻风菌的多形性。但是,麻风菌的颗粒状菌亦有细胞壁,可用萘-尼氏染色法检出,不易破坏;革兰氏染色阳性。这些都与其他细菌L型体的特点不符。

近年来, Khanolkar 等对麻风菌进行同位素标记研究。先用氘标记多巴(DOPA),以此代谢物质作为标记新鲜麻风菌的方法。结果发现,形态指数与代谢活泼菌数量相关。提示染色完整菌有活泼的代谢,染色不完整菌无活泼代谢。当然,无活泼代谢菌未必就是死菌。

总之,麻风菌染色形态和活力的关系尚无定论。看来染色不完整菌是代谢不活泼菌,但未必都是死菌,有可能其中一部分是杆菌处于不利环境时的形态变异。

#### 四、化学成分和酶活性

麻风菌迄今未能体外培养,影响了化学成分和酶活性研究的开展。随着狨猴接种的成功,为这个领域的研究提供了材料来源。同时进一步改善了从狨猴感染组织提取纯麻风菌的方法,因而有可能获得较纯的菌液。但是,到目前为止,这方面的工作还比较零星,尚缺乏系统的充分的研究。

(一)麻风菌的化学成分 麻风菌由蛋白质、多糖、类脂、核酸和各种酶组成。菌体蛋白质含有麻风菌特异性抗原。菌体多糖含有可与其他分枝杆菌交叉反应的抗原。麻风菌类脂成分的直接分析尚少报道。Sakurai 报告用层析法分析了草分枝杆菌、鼠麻风杆菌、瘤型皮损、结核样型皮损和正常人皮肤的类脂成分,通过对照间接推论麻风菌的类脂成分,认为麻风菌含有磷脂、甘油酯和游离脂肪酸。此外,麻风菌还有分枝杆菌共有的蜡质。

(二)细胞壁的化学成分 麻风菌和其他放线菌类一样,细胞壁成分有霉菌酸、阿拉伯半乳聚糖和肽聚糖。犰狳来源的麻风菌仅产生两种霉菌酸,与结核杆菌三种霉菌酸中之两种类似,而与鸟分枝杆菌、鼠麻风杆菌、牡牛分枝杆菌和耻垢杆菌不同。

阿拉伯半乳聚糖是分枝杆菌-奴卡氏菌-棒状杆菌组中一个特征性化合物。麻风菌细胞壁含有60%的中性糖类,其组成主要是阿拉伯糖和半乳糖,二者克分子比率为3:1。还有少量葡萄糖和核糖。

麻风菌的肽聚糖含有二氨基庚二酸、D-丙氨酸、谷氨酸、氨基葡萄糖和大量甘氨酸。

在细菌中,甘氨酸与二氨基庚二酸很少同时存在。在其他分枝杆菌亦不会同时出现。另一方面,其他分枝杆菌亦不会有麻风菌那样大量的甘氨酸。这些可能是麻风菌一个重要的有鉴别意义的特点。

(三)麻风菌的酶活性 关于麻风菌的酶活性,已经报告过的有多巴氧化酶、谷氨酸脱羧酶、 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶、N-乙酰- $\beta$ -氨基葡萄糖酶。但对酶的来源究竟来自杆菌还是宿主仍有争论。

多巴氧化酶：是 Prabhakaran 等首先发现。多巴氧化酶是邻-二酚氧化酶，能使多巴氧化为吲哚 5、6 醌。植物和哺乳类动物细胞也有二酚氧化酶，但只能氧化左旋多巴。麻风菌的多巴氧化酶则能氧化左旋和右旋多巴。

按照 Prabhakaran 的观察，来自病人的皮肤、脾和睾丸的麻风菌，来自感染鼠足垫生长的麻风菌以及来自感染狢狢的皮肤、脾和肝的麻风菌均可氧化多巴，而结核杆菌  $H_37RV$  和  $H_37Ra$ 、BOG、游泳池分枝杆菌、草分枝杆菌、耻垢杆菌、溃疡分枝杆菌、*M. microti*、*M. sp607*、“麻风杆菌”培养物、IC-RC 杆菌和 Kedrowsky 杆菌则不能氧化多巴。此结果表明，只有麻风菌有多巴氧化酶，而其他分枝杆菌则缺如，故认为可作为和其他分枝杆菌鉴别依据之一。

用  $^{14}O$  标记多巴和麻风菌一起孵育的研究提示，与多巴的结合是一个酶的过程而不是底物的非特异性摄取。

$\beta$ -葡萄糖醛酸酶：Matsuo 等通过电镜和光学显微镜组织化学研究发现，在麻风菌菌体内及菌的周围存在  $\beta$ -葡萄糖醛酸酶。推测这些酶的作用是降解透明质酸，使麻风菌能利用酸性粘多糖作为一种养料。然而，Prabhakaran 按照他的观察认为，感染组织  $\beta$ -葡萄糖醛酸酶的增加，不是来自杆菌，而是来自浸润的各型吞噬细胞。

### 五、麻风菌在麻风病人体内的分布和排出

麻风菌在体内的数量和分布随病型而异。瘤型麻风病人体内有大量麻风菌。据推测，未治疗过的瘤型病人体内约有麻风菌  $10^{10} \sim 10^{12}$ ，每克瘤型组织含菌量为  $10^7 \sim 10^9$ 。麻风菌主要分布于皮肤、粘膜、外周神经、淋巴结、肝和脾，亦见于横纹肌、骨髓、阴囊平滑肌和肾上腺等组织和器官。

外周神经是麻风菌最有意义的庇护所。与其他组织比较，



每克神经组织含菌量最高，形态指数亦最高。鼠足垫模型证明神经组织内麻风菌的活力较其他组织高。

近有报告谓，瘤型病人手指和足趾含菌量多，而且形态指数高。当耳垂和臀部皮肤查菌阴性后，仍有 5% 病人手指和足趾查菌阳性。未治疗过的瘤型病人 100% 有菌血症。含菌量为  $10^8$  条/毫升血，2~3% 血单核细胞含菌。菌血症阳性率随着治疗而减少。氨苯砜治疗在 1 年以内者，41.9% 有菌血症；治疗在 1 年以上者，22.9% 有菌血症。界线类病人 25% 有菌血症。

现已证明，不仅瘤型麻风为系统性感染，结核样型麻风亦为系统性感染。Singh 观察了 24 例未治疗过的结核样型病人，这些病人均无结核病的证据，各组织器官抗酸菌的检出率为：肝 55%，淋巴结 36%，横纹肌 54%。这表明尽管结核样型麻风含菌量少，但亦是一个系统性感染。

带菌多的瘤型和界线类病人是主要的排菌源。

麻风菌的排出，除通过麻风结节溃破和各种分泌液、排泄物排菌外，目前认为最重要的是鼻分泌物的排菌。据测定，24 小时鼻分泌物排菌量约为  $10^7 \sim 10^8$ ，相当于开放性肺结核病人每天的排菌量。其次，通过喷嚏、口腔分泌物亦可排出多量麻风菌。喷嚏时离面距离 50 厘米的飞沫涂片，亦查到较多的抗酸菌。口腔洗涤液平均抗酸菌量为  $1.59 \times 10^6$ 。

此外，电镜下发现瘤型麻风病人正常表皮角质细胞亦见有菌。由于角质细胞有吞噬活力，菌可随角质细胞一起被推移到表皮表层而排走，提示瘤型麻风正常表皮亦可排菌。

由此可见，多菌病人的排菌途径是多方面的，这在传染上有着重要的意义。

## 六、麻风菌的鉴定方法