

面向21世纪高等医药院校精品课程教材

(供临床、护理、预防、麻醉、口腔、药学等专业用)

LINCHUANG GEKE JIBING YU WEISHENGWU

临床各科疾病 与微生物

主 编 方平楚 朱圣禾

浙江大學出版社

面向 21 世纪高等医药院校精品课程教材
(供临床、护理、预防、麻醉、口腔、药学等专业用)

临床各科疾病与微生物

主 编 方平楚 朱圣禾

浙江大學出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

临床各科疾病与微生物 / 方平楚, 朱圣禾主编. — 杭州: 浙江大学出版社, 2004. 3

ISBN 7-308-03608-1

I. 临... II. ①方...②朱... III. 医药学: 微生物学 IV. R37

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 016025 号

责任编辑 严少洁

出版发行 浙江大学出版社

(杭州浙大路 38 号 邮政编码 310027)

(网址: <http://www.zjupress.com>)

(E-mail: zupress@mail.hz.zj.cn)

排版 浙江大学出版社电脑排版中心

印刷 浙江大学印刷厂

开本 787mm×1092mm 1/16

印张 15

字数 384 千

版印次 2004 年 5 月第 1 版 2004 年 5 月第 1 次印刷

印数 0001—3000

书号 ISBN 7-308-03608-1/R·135

定价 28.00 元

前 言

随着基础和临床医学各学科不断发展,医学微生物学领域也在不断拓展。微生物已不仅仅是传染病的病原,也不仅仅是传统观念的病原微生物才与疾病的发生有关。近年来,新的病原微生物陆续被发现,甚至寄居于人体内的正常菌群成员也被发现具有潜在的致病性。大量研究表明,临床各科许多疾病均与微生物感染有关,微生物或是疾病的病因,或启动疾病的发生,或参与了疾病的发病过程。深入了解其发病机制,对更好地诊断、治疗和预防这些疾病具有十分重要的意义。

本书突破了以往医学微生物学教材的模式,以临床各科常见疾病为出发点,将微生物相关疾病与基础微生物学知识相衔接,重点介绍近年来国内外对临床各科许多疾病的微生物病因、致病机制以及实验室诊断和防治等方面的研究现状和进展。本书旨在供有一定医学基础的医学院学生进一步认识医学微生物学的丰富内容和广阔领域,开拓临床医师对某些与微生物感染相关疾病的诊断和防治思路。

由于我们的水平所限,内容难免有不足、甚至错误之处,恳请同道及广大读者批评指正。

主 编
2004年1月

目 录

第一章 概 论	1
第一节 感染性疾病的概念.....	1
第二节 内源性病毒.....	2
第三节 人体正常菌群.....	3
第四节 微生物感染与有关疾病.....	6
第二章 微生物分类及主要生物学特性	9
第一节 微生物分类.....	9
第二节 细菌的分类及主要生物学特性	10
第三节 病毒的分类及主要生物学特性	15
第四节 其他类微生物	18
第三章 主要微生物的致病性	24
第一节 病毒的致病性	24
第二节 细菌的致病性	33
第三节 真菌的致病性	39
第四章 肿瘤与微生物	42
第一节 肿瘤与病毒	42
第二节 肿瘤与真菌	50
第三节 胃癌与幽门螺杆菌	53
第五章 心血管系统疾病与微生物	57
第一节 风湿热	57
第二节 动脉粥样硬化	60
第三节 感染所致心肌炎	63
第四节 扩张型心肌病	65
第六章 消化系统疾病与微生物	67
第一节 腹泻与大肠埃希菌	67
第二节 炎症性肠病	73
第三节 伪膜性肠炎	74

第四节	胃、十二指肠疾病与幽门螺杆菌·····	75
第七章	呼吸系统疾病与微生物 ·····	80
第一节	急性气管-支气管炎·····	80
第二节	慢性支气管炎·····	81
第三节	支气管哮喘·····	82
第四节	急性肺炎·····	83
第五节	支气管扩张症·····	87
第六节	过敏性支气管肺曲霉病·····	87
第七节	过敏性肺炎·····	88
第八节	结节病·····	88
第八章	泌尿系统疾病与微生物 ·····	90
第一节	感染后肾小球肾炎·····	90
第二节	溶血尿毒综合征·····	91
第三节	特异性感染性疾病所致的肾损害·····	92
第九章	结缔组织病与微生物 ·····	95
第一节	系统性红斑狼疮·····	95
第二节	类风湿关节炎·····	99
第三节	白塞病·····	103
第四节	干燥综合征·····	104
第十章	神经系统疾病与微生物 ·····	105
第一节	格林-巴利综合征·····	105
第二节	多发性硬化·····	107
第三节	重症肌无力·····	111
第四节	慢性疲劳综合征·····	112
第五节	亚急性硬化性全脑炎·····	113
第六节	克雅病、新变异型克雅病和疯牛病·····	114
第十一章	血液病与微生物 ·····	120
第一节	再生障碍性贫血·····	120
第二节	纯红细胞再生障碍性贫血·····	121
第三节	自身免疫性溶血性贫血·····	122
第四节	特发性血小板减少性紫癜·····	123
第五节	血栓性血小板减少性紫癜·····	124

第十二章 肝病与微生物	126
第一节 细菌性肝脓肿.....	126
第二节 肉芽肿性肝病.....	127
第三节 感染性肝病.....	128
第十三章 内分泌疾病与病毒	132
第一节 糖尿病.....	132
第二节 亚急性甲状腺炎.....	137
第十四章 免疫增生病与微生物	138
第一节 传染性单核细胞增多症.....	138
第二节 淋巴细胞白血病.....	139
第三节 淋巴瘤.....	142
第四节 浆细胞恶性增生病.....	143
第十五章 免疫缺陷病与微生物	144
第一节 原发性免疫缺陷病的分类.....	144
第二节 原发性免疫缺陷病的一般特征.....	144
第三节 继发性免疫缺陷的病因.....	146
第四节 获得性免疫缺陷综合征.....	147
第十六章 皮肤疾病与微生物	149
第一节 特应性皮炎.....	149
第二节 银屑病.....	152
第三节 丙型肝炎与皮肤病.....	156
第十七章 眼耳鼻咽喉疾病与微生物	158
第一节 眼部疾病.....	158
第二节 耳鼻咽喉疾病.....	160
第十八章 口腔疾病与微生物	166
第一节 龋病.....	166
第二节 牙髓及根尖周病.....	169
第三节 牙周病.....	170
第四节 口腔黏膜病.....	173
第十九章 生殖系统疾病与微生物	176
第一节 反复自然流产.....	176

第二节 男性不育·····	179
第二十章 器官移植与巨细胞病毒·····	182
第一节 巨细胞病毒分子生物学进展·····	182
第二节 巨细胞病毒感染与各类器官移植·····	184
第三节 巨细胞病毒感染与免疫系统的关系·····	186
第四节 巨细胞病毒感染的诊断·····	187
第五节 巨细胞病毒感染的预防与治疗·····	188
第二十一章 微生物感染的实验室检查·····	191
第一节 微生物学检查中的免疫学检测技术·····	191
第二节 微生物学检查中的分子生物学方法·····	193
第三节 基因芯片在微生物学检查中的应用·····	197
第四节 病毒感染的检查方法·····	198
第二十二章 疫苗研究进展·····	204
第一节 亚单位疫苗及合成多肽疫苗·····	204
第二节 基因工程疫苗·····	205
第三节 细胞疫苗·····	206
第四节 核酸疫苗·····	207
第五节 抗独特型抗体疫苗·····	208
第六节 疫苗佐剂·····	209
第二十三章 抗感染治疗研究进展·····	213
第一节 抗细菌治疗·····	213
第二节 抗病毒治疗·····	222
第三节 基因治疗·····	227
主要参考文献·····	231

第一章 概 论

第一节 感染性疾病的概念

随着现代医学科学的发展,临床诊疗技术的革新,许多不治之症成为可治,大大提高了人们的健康水平,延长了人们的平均寿命。近年来,由于分子生物学的飞速发展,临床微生物学也得到了迅猛发展。感染病原微生物能引发传染病,甚至导致疫病流行,这一事实早在 18 世纪的中国和国外都已有记载。古代人也早认识了天花、鼠疫等是烈性传染病,而患病幸存者今后不再感染该病,从而初步认识了“免疫”这一现象。我国古代开创了种痘预防天花,是预防医学上的伟大贡献。经过几百年的努力,人们在与传染病的斗争中取得了显著成效,抗生素等抗病原微生物药物的层出不穷,疫苗制品的更新换代,使许多危害严重的传染病得到控制,有些传染病已经或基本消灭。然而,人类与传染病的斗争是长期且艰巨的,在新的形势下,会不断出现新问题。目前,传染病仍是世界上发病率最高,引起人类死亡的主要原因。许多已被控制的传染病,一方面由于人口流动、人群拥挤、环境恶劣等因素;另一方面由于微生物本身的耐药性、毒力和结构等变异,从而卷土重来,再度流行,肆虐人间。更应引起重视的是近 30 年来,出现了 30 多种新发现的病原微生物及新认识或不全认识的传染病。随着国际贸易和旅游事业的迅速发展,通过交通工具、人员交往和商品贸易,某些局部地区新出现的传染病藉此可迅速蔓延扩散到世界各地。自美国 1981 年报道了艾滋病以来,全世界艾滋病患者及感染者已达数千万人;1986 年英国出现疯牛病,几年后从牛感染至人,从英国传播到欧洲等地;随着经济开发,开垦荒地,破坏了生态环境,致使 1982 年莱姆病这种人兽共患传染病从美国发生后播散到各大洲;由于人类与禽兽及野生动物的接触,更由于微生物(尤其是病毒)在不同环境、在不同宿主中因基因的突变,形成了新的微生物或微生物的变种,对新微生物毫无免疫力的人群,因而面临着极大的威胁。21 世纪初严重急性呼吸综合征(serious acute respiratory syndrome, SARS)在中国及世界众多国家的流行,使人们逐渐认识了这一严重危害人类的新传染病及其病原——变异的冠状病毒。30 年内,丙型、戊型、庚型肝炎和埃博拉出血热等相继出现,并在全球或局部地区流行,对人类造成极大危害。但是,人们在与这些传染病的斗争中积累了丰富的经验,在临床医学、流行病学及病原学等方面进行了大量调查,深入研究,在对这些新出现的传染病逐渐认识的基础上,制定了有效的防治控制措施。对于这类新出现的传染病,已经受到医学界及全社会和各国政府的极大关注。

在长期的医学实践中,一直对传染病(communicable disease 或 contagious disease)与感染性疾病(infectious disease)在概念上没有明确,以致将两者混为一谈,认为感染性疾病就是传染病,在外文上也未见明确的区分。固然,传染病和感染性疾病均由微生物(或寄生虫)引起,但传染病和感染性疾病各有其特定的涵义。传染病是感染性疾病中的一部分,其病

原有特定致病性的病原微生物(或寄生虫),一般是外源性感染,通过一定的途径传染、传播,有传染性,可在人群中造成流行。感染性疾病的范畴较广,它包括传染病,但更广的领域涉及到临床各科的许多器官系统疾病。

非传染病的感染性疾病的病原除有外源性外,主要的是寄居在人体内的正常微生物丛或某些条件致病性微生物,常是内源性微生物的感染,其传染性极小,一般不传播给他人,也不造成流行。然而,在近 10 多年的临床实践中,在微生物学与临床学科结合的调查研究中,发现微生物,尤其是人体内源存在的非致病性或条件致病性微生物,与临床各科许多疾病的关系十分密切。临床各科疾病中,许多非传染病的感染性疾病,其发病原因和发病机制与微生物感染的关系日益受到重视。这些在神经、血液、内分泌、结缔组织等组织系统内由微生物感染而引发的疾病,并非传染病,也非一般认为的由病原微生物引起,但微生物在疾病发生发展中起了重要的作用。而且,这些由微生物感染的非传染性疾病发病机制复杂,诊断困难,治疗棘手,且难以预防。因此,深入了解微生物在非传染病的感染性疾病发生发展中的作用,可以对疾病的诊断和防治采取更为正确的措施,和采取更为有效的对策。

微生物传统概念上分 8 大类,即:病毒、细菌、真菌、放线菌、螺旋体、衣原体、支原体和立克次体。20 世纪 80 年代,美国 Prusiner 等人在发现和研究动物和人群中传染发生的海绵状脑病(transmitted spongiform encephalopathy, TSE)时,提出了比病毒结构更简单的另一类致病病原——朊粒(prion)。由于生物学特性和致病性等特点,与临床各科疾病关系较为密切的是病毒和细菌,其他真菌、螺旋体、朊粒等微生物也与某些疾病的发生、发展有关。

第二节 内源性病毒

病毒体积微小,结构简单,仅有 DNA 或 RNA,一种核酸作为遗传物质。病毒在活细胞内方可显示其生命活性。病毒进入活细胞,根据病毒的自身指令,利用宿主细胞成分复制大量病毒的子代。由于病毒的影响,受染宿主细胞也就发生了多种改变。

在微生物引起的疾病中,由病毒引起的约占 75%。由致病性病毒引起的传染病,如各型肝炎、流行性感冒、艾滋病等对人类威胁极大,不仅流行广泛,且少有特效药物。而除传染病外,病毒可引起各系统很多非传染病的感染性疾病,现已成为各学科关注的热点。在近一二十年,临床医学结合分子病毒学等基础医学研究突飞猛进,病毒感染与临床各科疾病的关系备受关注。尤其值得注意的是那些引起多个器官系统非传染病的病毒感染性疾病的病毒,往往来自自身,是易被忽视的内源性病毒,也可称其为正常病毒丛。

有许多证据证实动物体和人体内有内源性病毒存在:①正常细胞和组织中存在病毒特异性蛋白。动物试验证明,用免疫学方法测得无外源感染的鸡和小鼠组织中有 RNA 肿瘤病毒的组特异性抗原存在。②正常细胞和组织中存在病毒特异性核苷酸序列,并整合于细胞核苷酸序列中。用同位素标记病毒的 70 S RNA 或以病毒 RNA 为模板所合成的 cDNA 为探针研究中,以分子杂交法检测到细胞核苷酸序列中有病毒特异性的核苷酸序列。③从正常细胞可诱导病毒。动物实验不仅证明了在正常细胞基因中存在病毒特异性基因,且能诱导出病毒。Rowe 等从正常的小鼠、大鼠和鸡细胞中均诱导出了内源性病毒。④正常细胞 DNA 中可分离出病毒基因组。Cohen 等从正常狒 BEF-3 细胞株的 DNA 中分离出 4 种内源性病毒基因组,基因组编码 gag P30。第 61~91 氨基酸序列能够感染狗细胞,而对狮细胞无感染性。

内源性病毒广泛存在于机体细胞。例如内源性 C 型病毒存在于多种动物中,并可以从动物中分离出病毒。Gallo 等建议将 RNA 病毒分为两类,一类是内源性病毒,其 70% 的 RNA 能与其未感染的自然宿主细胞的 DNA 进行分子杂交,病毒为垂直传递,对其自然宿主无致癌性;另一类是约 30% 病毒 RNA 能与宿主细胞 DNA 杂交,为平行传递,一般对宿主有致癌性。内源性病毒既然对其自然宿主无致癌性,就可认为是宿主的正常病毒丛,正如正常菌群一样,通常情况下是无致病性的,实际上也是条件致病菌。因此,人体存在的正常病毒丛,可以说是内源性病毒,它可以是非致病的,但也不能排除一定条件下具有致病性的潜在可能。

内源性 C 型病毒原来是从正常组织、胚胎和胎盘组织中分离得到,此类病毒抗原存在于胚胎及正常人组织中,对人类尚有有益作用,在胚胎发生、发育成熟和组织分化过程中必不可少。许多动物实验表明,内源性 C 型病毒能增加营养细胞的繁殖,有促进细胞融合的作用,这对胚胎着床可能有重要意义。在人体胎盘和胚胎组织中也观察到有这种病毒颗粒,病毒颗粒见于母体细胞和胎儿细胞相结合的滋养层,促进胚胎发生、发育及组织分化。当然,内源性病毒有它致病的一面,不但在衰老过程中起着促进作用,也可能引起癌症、自身免疫性疾病及其他各系统疾病。由于病毒需严格寄生到宿主细胞,利用细胞的核酸等成分复制增殖,因此当病毒感染细胞时,病毒和细胞均可发生改变,如外源性病毒核酸加内源性病毒蛋白、内源性病毒核酸加外源性病毒蛋白、两种核酸加外源性病毒蛋白、外源性病毒基因在细胞表面表达等情况,细胞就可能转化;又如内源性病毒使正常细胞发生性质改变而成为自身抗原,发生各种各样自身免疫性疾病。总之,内源性病毒的作用,可能是生理性的,也可能是病理性的,视其所在微环境中的条件而定。

内源性病毒的由来除随细胞分裂与生俱有外,尚有许多是在人早年时期遭受隐性感染而后伴随终生,由 90% 左右甚至 100% 成年人血清中可测到抗单纯疱疹病毒 I 型抗体和抗巨细胞病毒抗体,即为内源性病毒在体内存在的例子可见其感染之普遍。这些病毒虽然曾是外来的,但长期潜伏于人体,参与到内源性病毒的行列。

第三节 人体正常菌群

人体正常菌群,更确切地说是人体正常内源性微生物丛,与生俱来,伴随终生,构成微妙的微生态系统。人体正常菌群是在与人体共同的历史进化过程中演变而形成的,与人体共生,在一般情况下,不但对人体无害,而且有益,甚至为人体所必需。人类从出生后就生活在有菌环境中,因此人体皮肤以及与外界相通的口腔、鼻腔、咽、小肠下部、大肠、尿道口与阴道等处均有大量各类微生物寄居,称为正常菌群(normal flora)或正常微生物丛。正常菌群与其寄居宿主和外环境间构成一个复杂的生物层,它们相互依存,相互制约,成为一个统一的生态系(ecosystem)。不但正常菌群与人体间经常维持相对平衡,而且菌群之间的组成和数量均处于不断变化的动态平衡中。正常菌群在人出生后 1~2 小时迅速在体内产生并持续存在,成为宿主不可缺少的组成部分。当然,所谓正常菌群也是相对的,在一定条件下这些菌群可以获得使人体致病的机会,如机体防御机能下降,菌群迁徙原来寄居的部位或场所以及不合理的抗菌药物治疗等因素,内源性正常菌群也可能致病,这一点应引起注意。

一、影响正常菌群的因素

正常菌群的组成在各种、属间有所不同。不同个体间或同一个体在不同条件下,亦可有差异。影响正常菌群的因素,除微生物本身的相互作用外,宿主调节功能发生变化,或环境等其他方面的因素对原有正常菌群的影响也不可忽视。

1. 宿主的因素 ①不同年龄阶段,粪便中及皮肤上所带菌群有差别。②免疫状态不同,体内存在的菌群不一。早年就有 Dubos 等提出内源性菌群能被机体免疫活性细胞误认为是“自身”物质而不产生免疫反应,因此内源性菌群不被免疫系统排斥消灭。近年有报道大肠埃希菌抗原与人大肠组织成分有共同抗原,机体产生的免疫交叉反应可能是溃疡性结肠炎的发病原因。③正常人胃液因含有胃酸,pH 在 3~4 以下,而胃酸减少可使小肠内菌量增加,原来无致病性的微生物也可因繁殖过盛而发生肠炎。④肠蠕动不正常,或有腹泻、便秘均影响肠道菌群的组成和数量。⑤机体若有外来菌感染,该处正常菌群的平衡被扰乱,正常菌群相对减少。临床上也常见有一种病原微生物感染时,影响另一条件致病菌的致病性。⑥抗生素应用不当引起菌群失调。在某种抗生素治疗一种病原性微生物引起的感染时,同时杀灭抑制了对该抗生素敏感的正常菌群成员,而对该抗生素具耐药性的其他自身菌群因过度繁殖而显示其致病性。

2. 饮食和环境等因素 饮食不同影响体内正常菌群的种类和数量。素食者肠道内多厌氧性八叠球菌,肉食多者肠道内大肠杆菌数量增多;民族不同、地理环境不同,饮食习惯也不同,西方人肠道菌群以类杆菌、乳杆菌、真菌为主,东方人肠道内则以肠道杆菌及肠球菌为多;季节不同也影响人体正常菌群,秋季常见丙型链球菌群集,夏季则大肠埃希菌数量增多。Gillmore 曾置小鼠在低气压环境下,发现肠道内大肠埃希菌等肠道杆菌、厌氧性革兰阳性和阴性杆菌均增多;而在高气压下,需氧菌增殖,厌氧菌减少。上述现象说明,体内正常菌群不是一成不变的,而是随环境不同而有所改变。

二、正常菌群的意义和作用

正常菌群在正常情况下,给宿主带来益处,使宿主得到合适的体重,合宜的生长发育并保持健康成长,且可防止外来菌的侵袭。此外,在保证宿主的营养、抗感染、抗休克、抗肝昏迷等方面都有一定作用。

1. 维持宿主组织器官的正常结构和功能 肠道菌群是宿主内环境的重要组成部分。无菌动物和经抗生素处理后的动物,若出现肠内菌群缺如或减少时,肠黏膜固有层的白细胞、淋巴细胞、浆细胞、组织细胞和巨噬细胞均显著减少;肠壁薄且苍白,重量减轻,黏膜固有层少;小肠绒毛细长、薄且规则;无菌动物由于黏膜总表面积减少 33%,故吸收面积减少,盲肠大量水分贮留,明显增大;无菌鸡回盲部淋巴结比正常鸡小 4/5, Peyer's 斑也只有正常鸡的 40%。无菌动物肠道结缔组织减少的同时,血液内的淋巴细胞和单核细胞绝对数也下降。

2. 自然菌膜 正常菌群在宿主皮肤黏膜表面的特定部位粘附和繁殖,形成一层自然菌膜,是非特异性局部保护膜,使机体免遭致病菌的入侵和群集,起到抵御致病菌侵袭的作用。

3. 非特异性免疫作用 实验证明,无菌动物淋巴系统衰退,免疫细胞减少,淋巴结内生发中心萎缩,血清中免疫球蛋白量降低。而正常菌群能刺激机体产生所谓自然抗体以抑制致病菌的生长,如接种少量痢疾志贺菌可使无菌豚鼠产生致死性溃疡性肠炎,而正常豚鼠即使

接种大量该种细菌仍不致引发菌痢,故正常菌群在宿主抗御感染上有一定的作用,是非特异性免疫功能的一个组成部分。

4. 拮抗外袭菌的作用 正常菌群对外袭菌有拮抗作用,尤其是在正常菌群中占绝对优势的厌氧菌对外袭菌拮抗作用强烈。动物实验证明,在肠道完全无菌情况下,由外界输入的致病菌可迅速繁殖;而在肠道有正常菌群存在时,致病菌繁殖速度明显减慢,存活于肠道内的致病菌数量只有无菌动物的 0.01%~1%。婴幼儿的腹泻、消化不良、肠炎和痢疾均与其肠道正常菌群紊乱有关。母乳喂养婴儿的患病率和病死率比人工喂养者低,原因之一是前者肠道内的双歧杆菌和乳杆菌等正常菌群产生乳酸和醋酸,降低肠内 pH 和氧化还原电势,以及竞争养料,从而抑制了致病菌群集。

5. 合成维生素 人肠道细菌能合成足够量的核黄素、生物素、叶酸、维生素 K 等,尤其是维生素 K,不能从食物获得,只能依靠肠道细菌合成。人体肠道正常菌群也有可能具有合成泛酸和吡哆醇(维生素 B6)的功能。

6. 影响宿主新陈代谢 正常菌群影响宿主对糖、蛋白质、脂肪和维生素的代谢,还参与胆汁酸、胆固醇的代谢,如肠道菌群水解甘氨酸胆酸及牛磺胆酸成甘氨酸、牛磺酸和胆酸,又转变为去氧胆酸由粪便排出。食物中胆固醇可由微生物转变为胆甾烷和粪烷从粪中排出。

三、人体各部位常见的正常菌群

消化道从胚胎发育来看,属于体外环境,加之食物中丰富的营养,因此消化道内不仅细菌及其他微生物数量大,且种类多。胃内是高酸性环境,对细菌的生存和繁殖不利,故细菌较少。而在小肠细菌量达 $10^8 \sim 10^{10}$ 个菌/克,有乳酸杆菌、双歧杆菌、葡萄球菌、大肠埃希菌等。大肠内细菌更多,达 10^{11} 个菌/克,而且大肠内有几千倍的厌氧性细菌,尤其是无芽胞厌氧菌。肠道内细菌能帮助消化、合成维生素等,对人体有利,但也不排除其有致病性的可能。呼吸道鼻咽部可见链球菌、葡萄球菌、类白喉棒状杆菌或其他革兰阳性和革兰阴性杆菌,气管、支气管和肺部通常无菌。泌尿道一般只在前尿道有葡萄球菌、类白喉棒状杆菌等,膀胱以上输尿管、肾盂、肾盏等常无菌。皮肤也常见葡萄球菌、链球菌、类白喉棒状杆菌。正常情况下,神经系统和心血管系统无菌。

四、人体正常菌群的致病性

人体正常菌群一般对机体无害,甚至有利,但在某些条件下也可能具有致病性,此时常称其为条件致病菌。

条件致病菌是指在正常宿主的一定部位、一定情况下不表现致病作用的菌群,可以是宿主的寄居菌,也可以是外来菌在宿主体内暂住,只有当机体免疫力降低或离开原来定居部位时才有致病可能,故又称潜在性致病菌(potential pathogen)。其实,无严格标准划分非致病菌、条件致病菌和致病菌,无所不在的微生物,不能认为是永远无害的。体内微生物与宿主关系随时在发生变化,原来对机体没有致病性的微生物可获得致病的机会,故“致病性”并不是一个绝对的概念。毒力也仅是相对的,所谓某种菌无致病性或无毒力是相对正常健康宿主而言。以往临床医学和微生物学工作者都把注意力放在所谓致病菌上,认为只有少数致病菌有引起感染的能力,忽视了宿主与环境的关系或宿主与微生物的关系。学者们证实,宿主的健康状况、过去感染史、刺激以及某些非微生物因素都在感染的发生发展上起重要作用。如,被

公认非致病菌的枯草杆菌在一定情况下能引起严重眼疾,虚弱患者还可引起脑膜炎和菌血症。目前这些常居菌和暂住菌致病率增加与广泛应用或滥用抗生素、免疫抑制药物及一些可能损伤机体免疫力的医疗手段有关。所以,所有微生物均可能致病。在病灶中反复分离到某一非常居菌或常居菌中某成员数量明显增高时,都应慎重分析考虑其与疾病的关系。

条件致病菌致病的条件主要有:①寄居部位改变。常居菌由常居部位进入宿主其他部位或无菌器官则可引起疾病。如,外伤或腹部手术使肠道的大肠埃希菌进入血流、腹腔、泌尿生殖道,可引起败血症、腹膜炎和肾盂肾炎等。②宿主免疫力低下。机体在B淋巴细胞缺陷时,常见链球菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、不动细菌和非致病性肠道杆菌引起的肺炎、上呼吸道感染、败血症和脑膜炎。T淋巴细胞缺陷时,易感染分枝杆菌、李斯特菌和诺卡菌等。两者均缺陷者易得厌氧性革兰阴性杆菌败血症和脑膜炎。补体某些成分缺乏也易引发链球菌、金黄色葡萄球菌和革兰阴性杆菌等感染。新生儿的白细胞趋化及吞噬活性较差,可能与缺乏C1q、C3、C4、C5等补体成分有关,此时往往易受大肠埃希菌、沙雷菌和念珠菌感染。③抗菌治疗不当。抗生素等抗菌药物应用不当能导致正常菌群失调,这是条件致病菌引起感染的主要原因。微生物、宿主与外界环境间在正常条件下处于相对平衡状态,这是动态平衡。抗菌药物应用等因素可使微生物发生菌群改变,当某些细菌过量增殖时,正常菌群间比例发生大幅度变化,生态系出现不平衡状态,称为菌群失调。此时,正常菌群中某些细菌过量增殖且对使用的抗菌药物耐药时,即产生了致病性。

第四节 微生物感染与有关疾病

微生物感染与临床各科许多疾病的发生发展有关。这些微生物一般是人体内存在且与宿主长期共存的正常微生物中的成员,或为条件致病菌。微生物在各科疾病中的作用可能是疾病重要的病因;可能启动某些疾病的发生;也可能参与了疾病的发病机制。总之,微生物的作用不可忽视。由于病毒或为内源性,或持续潜伏感染隐蔽于体内,因此,病毒伴随体内与临床上很多疾病发生发展的关系十分密切。

列举临床某些疾病与微生物感染的关系如下。

一、微生物感染与癌症

有些病毒感染了宿主细胞,不仅没有抑制细胞DNA的合成,反而促进其合成。小鼠实验发现,注射SV40病毒可使其发生肿瘤,因为SV40病毒编码的T蛋白可以与细胞的DNA复制起始点及细胞的DNA多聚酶结合,从而促进细胞的增生。实验还发现,以小鼠成纤维细胞与SV40病毒体外培养,病毒能使细胞转化为上皮样细胞形态,细胞增生加快,这为病毒与肿瘤关系的研究提供了有力依据。从基因水平研究发现病毒基因整合入宿主细胞有两种方式,一种是逆转录病毒复制过程中的双链DNA整合入细胞染色体DNA;另一种是DNA病毒感染细胞后,病毒的DNA在宿主细胞核内,以病毒部分基因片段与细胞的染色体DNA随机进行重组,使整合的病毒DNA随细胞分裂而进入细胞中。如果整合的病毒基因片段编码T蛋白,即可持续表达T蛋白并长期致细胞转化。如果病毒基因整合入细胞染色体部位或附近有抑癌基因或癌基因存在,则细胞可发生与肿瘤相关的一系列变化。近年来,有些病毒感染与某些癌症的关系已受到重视,如丙型肝炎病毒和乙型肝炎病毒与原发

肝细胞癌;EB病毒与鼻咽癌;Ⅱ型单纯疱疹病毒与宫颈癌、阴茎癌、前列腺癌;人类T淋巴细胞病毒与白血病;人乳多空病毒与肺癌等。

真菌致癌病因和致癌机制也不能忽视,如黄曲霉素与原发性肝细胞癌、胃癌、肾癌和甲状腺癌等,杂色曲霉素、岛青霉素、灰黄霉素与肝脏肿瘤,念珠菌、小孢子菌与肺癌、白血病等的关系,均有许多研究报道。

细菌的致癌问题,现也受到重视,如幽门螺杆菌与胃癌、肠道菌群与结直肠癌等。

二、微生物感染与免疫缺陷病

血清型IgA缺乏症与某些病毒感染有关。Wiskott-Aldrich综合征与细菌毒素的作用有关。在继发性免疫缺陷病中最引人注目的是获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)。自1984年即发现并认识了其病因为人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)所致,HIV主要侵犯 CD_4^+ T细胞,造成 CD_4^+ T细胞等免疫细胞大量被破坏而致继发性免疫缺陷。其他病毒或细菌、真菌等感染也可能导致免疫缺陷病。

三、微生物感染与神经系统疾病

常见病毒,如巨细胞病毒、EB病毒、风疹病毒、流行性腮腺炎病毒、柯萨奇病毒和埃可病毒等感染与格林-巴利综合征的发病有关。近年甚至发现了乙型肝炎病毒HBsAg与神经髓鞘成分有共同抗原,因而,病毒抗原启动了对周围神经髓鞘的自身免疫攻击而致病。多发性硬化也与麻疹病毒、粘病毒、逆转录病毒等感染有关。克雅病(Creutzfeldt-Jacob disease, CJD),尤其是近年研究疯牛病时,发现传染给人类的新变异型克雅病(new variant CJD, vCJD)由朊粒(prion)引起,从而也推动了对一类新的微生物——朊粒的研究。

四、微生物感染与结缔组织疾病

系统性红斑狼疮患者血清中往往有高滴度麻疹抗体、副流感病毒抗体、C型病毒抗体,还检出EB病毒抗体及流行性腮腺炎病毒抗体;在患者皮肤和周围淋巴组织中均发现有病毒的衣壳蛋白,因此认为系统性红斑狼疮的发病原因与病毒感染关系十分密切。类风湿关节炎的发生常与EB病毒、细小病毒 B_{19} 、人类嗜T细胞病毒Ⅰ型和Ⅱ型、乙型肝炎病毒感染有关;链球菌感染也诱发关节炎;类风湿关节炎患者关节滑膜中可分离到支原体;近年发现包柔螺旋体及衣原体感染也与类风湿关节炎发病有关。

五、微生物感染与心血管系统疾病

早已明确A族乙型溶血性链球菌感染与风湿热的发病密切相关。链球菌的许多成分与心血管某些成分有共同抗原性。链球菌感染使机体诱生的抗体和致敏淋巴细胞与心血管组织成分通过Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ型变态反应发病机制而导致风湿热及心肌损伤。近年有众多文献报道,动脉粥样硬化的发生与微生物感染有关,尤其是巨细胞病毒、单纯疱疹病毒等持续感染,诱导体内多种细胞因子的产生,粘附分子的表达。微生物感染引起体内许多免疫分子的异常,可能是动脉粥样硬化的始动因子之一。

六、微生物感染与内分泌系统疾病

胰岛素依赖型糖尿病(1型糖尿病)的发生与病毒感染关系也十分密切。与此型糖尿病发病有关的病毒有巨细胞病毒、柯萨奇病毒 B 组、流行性腮腺炎病毒、风疹病毒和 EB 病毒等。病毒感染与胰岛素依赖型糖尿病发病的因果关系尤被重视。

七、其他

如血液病、呼吸系统、消化系统、泌尿系统、眼耳鼻喉、口腔、皮肤等以及临床其他各科许多疾病的发生发展也与微生物感染有关。

(朱圣禾)

第二章 微生物分类及主要生物学特性

第一节 微生物分类

医学微生物的种类繁多,至少在 10 万种以上。按其结构、组成等,可分为三大类(表 2-1)。

表 2-1 三大类微生物的比较

性状	非细胞型	细胞型	
		原核细胞型	真核细胞型
种类	病毒	细菌,支原体,立克次体, 衣原体,螺旋体,放线菌	真菌
大小(μm)	0.02~0.30	0.2~5.0	6.0~15.0
核酸	DNA 或 RNA	DNA+RNA	DNA+RNA
核膜	—	—	+
核仁	—	—	+
组蛋白	—	—	+
内质网	—	—	+
线粒体	—	—	+
核蛋白体	—	+(70S)	+(80S)
溶酶体	—	—	+
活细胞培养	需	不需(细菌、支原体、 螺旋体、放线菌) 需(立克次体、衣原体)	不需

1. 非细胞型微生物 最小的一类微生物,能通过除菌滤器。没有典型的细胞结构,无产生能量的酶系统,只能在活细胞内生长增殖。病毒(virus)属之。20 世纪 80 年代又明确提出了比病毒更小、结构更简单的微生物朊粒(prion),至今未检出其基因组核酸,仅知其为疏水性糖蛋白。

2. 原核细胞型微生物 仅有原始核质,系呈裸露的环状 DNA 团块结构,无核膜或核仁;细胞器不很完善,只有核蛋白体,DNA 和 RNA 同时存在。这类微生物众多,包括细菌(bacterium)、支原体(mycoplasma)、立克次体(rickettsia)、衣原体(chlamydia)、螺旋体(spirochete)和放线菌(actinomyces)。

3. 真核细胞型微生物 细胞核分化程度高,有核膜和核仁;细胞质内细胞器完整。真菌(fungus)属此类。