

全国高等医学院校教材

传染病学

(第2版)

主编 宋诗铎

Infectious Diseases



北京大学医学出版社

国家卫生和计划生育委员会规划教材

传染病学

（第4版）

主编 俞卫群

Infectious Diseases

人民卫生出版社

全国高等医学院校教材

传 染 病 学

Infectious Diseases

(第 2 版)

北京大学医学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

传染病学/宋诗铎主编. —2 版. —北京: 北京大学医学出版社, 2009. 12
ISBN 978-7-81116-810-5

I. ①传… II. ①宋… III. ①传染病—医学院校—教材 IV. ①R51

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 194545 号

传染病学 (第 2 版)

主 编: 宋诗铎

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京溢漾印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 药 蓉 责任校对: 杜 悦 责任印制: 郭桂兰

开 本: 850mm×1168mm 1/16 印张: 18.5 插页: 1 字数: 570 千字

版 次: 2010 年 1 月第 2 版 2010 年 1 月第 1 次印刷 印数: 1—4000 册

书 号: ISBN 978-7-81116-810-5

定 价: 31.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

全国高等医学院校临床专业本科教材编审委员会

主任委员 王德炳

副主任委员 (以姓氏拼音排序)

曹德品 程伯基 王 宪 钱福华 毅 和 张文清

秘 书 长 陆银道

委 员 (以姓氏拼音排序)

安 威	安云庆	蔡景一	蔡焯基	曹 凯
陈 力	陈锦英	崔 浩	崔光成	崔慧先
戴 红	付 丽	傅松滨	高秀来	格日力
谷鸿喜	韩德民	姬爱平	姜洪池	李 冲
李 飞	李 刚	李 松	李若瑜	廖秦平
刘艳霞	刘志宏	娄建石	卢思奇	马大庆
马明信	毛兰芝	乔国芬	申昆玲	宋诗铎
宋焱峰	孙保存	唐 方	唐朝枢	唐军民
童坦君	王 宇	王建华	王建中	王宁利
王荣福	王维民	王晓燕	王拥军	王子元
杨爱荣	杨昭徐	姚 智	袁聚祥	曾晓荣
张 雷	张建中	张金钟	张振涛	赵 光
郑建华	朱文玉			

序

在教育部教育改革、提倡教材多元化的精神指导下，北京大学医学部联合国内多家医学院校于2003年出版了第1版临床医学专业本科教材，受到了各医学院校师生的好评。为了反映最新的教学模式、教学内容和医学进展的最新成果，同时也是配合教育部“十一五”国家级规划教材建设的要求，2008年我们决定对原有的教材进行改版修订。

本次改版广泛收集了对上版教材的反馈意见，同时，在这次教材编写过程中，我们吸收了较多院校的富有专业知识和一线教学经验的老师参加编写，不仅希望使这套教材在质量上进一步提升，为更多的院校所使用，而且我们更希望通过教材这一“纽带”，增进校际间的沟通、交流和联系，为今后的进一步合作奠定基础。

第2版临床医学专业本科教材共32本，其中22本为教育部普通高等教育“十一五”国家级规划教材。教材内容与人才培养目标相一致，紧密结合执业医师资格考试大纲和研究生入学考试“西医综合”的考试要求，严格把握内容深浅度，突出“三基”（即基础理论、基本知识和基本技能），体现“五性”（即思想性、科学性、先进性、启发性和适用性），强调理论和实践相结合。

在继承和发扬原教材结构优点的基础上，修改不足之处，使新版教材更加层次分明、逻辑性强、结构严谨、文字简洁流畅。教材中增加了更多能够帮助学生理解和记忆的总结性图表，这原是国外优秀教材的最大特点，但在本版我国自己编写的教材中也得到了充分的体现。

除了内容新颖、具有特色以外，在体例、印刷和装帧方面，我们力求做到有启发性又引起学生的兴趣，使本套教材的内容和形式都双双跃上一个新的台阶。

在编写第2版教材时，一些曾担任第1版主编的老教授由于年事已高，此次不再担任主编，但他们对改版工作给予了高度的关注，并提出了很多宝贵的意见，对他们作出的贡献我们表示诚挚的感谢。

本套教材的出版凝聚了全体编者的心血，衷心希望她能在教材建设“百花齐放”的局面中再次脱颖而出，为我国的高等医学教育事业贡献一份力量。同时感谢北京大学医学出版社的大力支持，使本次改版能够顺利完成。

尽管本套教材的编者都是多年工作在教学第一线的教师，但基于现有的水平，书中难免存在不当之处，欢迎广大师生和读者批评指正。

王德炳

第2版前言

本书第1版于2003年出版，作为5年制高等医学院校教材，受到了读者的普遍关注及欢迎。为适应医学教育改革及加强教材建设的需要，特对第1版进行了修订。

本书作者除了参与第1版的天津医科大学、首都医科大学和内蒙古医学院的知名学者外，还邀请了北京大学、河北医科大学、山西医科大学、河北工程大学及兰州大学等多名著名的临床专家，共同组成了由8家医学院校参与写作的团队，全书内容经专家互审及反复修改才定稿。本版更为精练，重点突出，能反映最新进展，较第1版篇幅也大大减少，不仅更方便全国高等医学院校本科生教材应用，对临床医师也是一本良好的参考书。

本版在第1版的基础上做了如下修订：①增加了当今较为关注的病毒性疾病，如新型流感病毒感染、EV71病毒所致手足口病、SARS病毒所致传染性非典型肺炎等；②在“螺旋体病”章中新增了新发感染疾病“莱姆病”，删去了较古老的传染病“回归热”；③修订了各章节的内容。

在本书修订过程中，承蒙各医学院校和北京大学医学出版社的指导和支持，参与编写的专家付出了大量心血，在此一并表示深深的感谢。

由于水平和时间所限，本书会有不少缺点，敬请读者不吝赐教和指正。

宋诗铎

2009年10月

目 录

绪论	1	[附] EV71 感染	116
第一章 感染性疾病概述	4	第六节 流行性乙型脑炎	118
第一节 感染性疾病和传染病的概念	4	第七节 狂犬病	125
第二节 传染病的特征	9	第八节 脊髓灰质炎	129
第三节 传染病的预防	12	第九节 艾滋病	133
第二章 常见的感染综合征	14	第六章 朊粒病	141
第一节 败血症	14	第七章 衣原体感染	144
第二节 感染性休克	21	第一节 概述	144
第三节 免疫功能受损宿主的感染	25	第二节 肺炎衣原体肺炎	145
第四节 医院内感染	31	第三节 沙眼衣原体感染	147
第五节 未明原因发热	36	第四节 鹦鹉热	147
第三章 性传播疾病	41	第八章 立克次体病	149
第一节 梅毒	41	第一节 概述	149
第二节 淋病	43	第二节 斑疹伤寒	150
第三节 非淋菌性尿道炎	44	一、流行性斑疹伤寒	150
第四章 抗微生物治疗及疫苗	46	二、地方性斑疹伤寒	153
第一节 抗微生物治疗的概念和原则	46	第三节 恙虫病	155
第二节 常用的抗菌药物	54	第四节 人粒细胞无形体病	157
第三节 抗病毒药物	59	第九章 支原体病	163
第四节 抗真菌药物	60	第一节 概述	163
第五节 抗寄生虫药物	60	第二节 支原体肺炎	164
第六节 疫苗	60	第三节 泌尿生殖系统支原体感染	166
第五章 病毒感染	62	第十章 细菌性疾病	167
第一节 病毒性肝炎	62	第一节 伤寒、副伤寒	167
第二节 病毒性出血热	82	第二节 细菌性痢疾	172
一、流行性出血热	82	第三节 霍乱	176
二、汉坦病毒肺综合征	89	第四节 细菌性食物中毒	181
三、登革热与登革出血热	91	一、胃肠型食物中毒	182
四、埃博拉出血热	94	二、神经型食物中毒	184
第三节 流行性感冒	96	第五节 流行性脑脊髓膜炎	186
[附] 传染性非典型肺炎	101	第六节 其他细菌感染	191
第四节 出疹性疾病	105	一、链球菌感染	191
一、儿童出疹性病毒感染——麻疹、水痘和风疹	105	二、葡萄球菌感染	196
二、成人出疹性病毒感染——带状疱疹和单纯疱疹	110	三、白喉	200
第五节 肠道病毒感染	113	四、破伤风	202
		五、炭疽	204
		六、鼠疫	206
		七、布氏杆菌病	209

八、军团菌病·····	211	第二节 疟疾·····	248
九、厌氧菌感染·····	212	第三节 贾第虫病·····	253
十、分枝杆菌感染·····	215	第四节 滴虫病·····	255
第十一章 螺旋体病·····	217	第五节 黑热病·····	256
第一节 钩端螺旋体病·····	217	第六节 弓形虫病·····	258
第二节 莱姆病·····	221	第十四章 蠕虫病·····	260
第十二章 深部真菌病·····	226	第一节 血吸虫病·····	260
第一节 假丝酵母菌病·····	226	第二节 囊虫病·····	265
第二节 曲霉病·····	230	第三节 华支睾吸虫病·····	267
第三节 组织胞浆菌病·····	233	第四节 丝虫病·····	270
第四节 隐球菌病·····	235	第五节 钩虫病·····	272
第五节 其他深部真菌病·····	239	第六节 蛔虫病·····	274
一、原藻病·····	239	第七节 鞭虫病·····	277
二、毛霉病·····	239	第八节 蛲虫病·····	278
三、孢子丝菌病·····	240	第九节 绦虫感染·····	279
四、着色芽生菌病·····	241	第十节 棘球蚴病·····	280
第十三章 原虫感染·····	243	一、细粒棘球蚴病·····	280
第一节 阿米巴病·····	243	二、泡型棘球蚴病·····	282
一、肠阿米巴病·····	243	专业名词中英文对照索引·····	284
二、肝阿米巴病·····	246		

绪 论

感染病学的历史回顾

感染病学的发展规律与其他科学一样，在观察疾病过程中发现规律；从不断进展的方法学中寻找疾病的发病机制，明确诊断和治疗手段；又通过大量实践积累促进学科的进展。

感染和微生物世界：1546 年意大利医生 Frascatoro 描述了当时称为瘟疫（contagious vivum）的疾病，即能引起人群患病且康复后获得免疫性的疾病，可能由微小的生物体所致。其传染性与直接接触污染的物品有关。Leeuwenhoek（1632—1723）发明了显微镜，使物体能被放大 300 倍。在镜下他发现了自己腹泻粪便中的贾第虫和细菌。以后，随着显微镜的不断改进，Pasteur（1822—1895）及 Koch（1843—1910）等打开了微生物世界的大门。Pasteur 发现了发酵的秘密，并开创了外科伤口消毒的概念。Koch 发展了细菌培养鉴定和无菌技术，进行了炭疽病、结核和霍乱的研究。19 世纪末人们已对微生物世界的多样性和独特性有了较全面的认识。传染病是特异的致病菌所致的疾病，同时还存在亚临床感染、病原携带状态和中间媒介体。20 世纪初的感染疾病学为公共卫生体系的建立和实践奠定了基础。传染病的诊治、预防和控制对各国政治、经济发展及社会稳定产生了重大影响。1952 年 Watson 和 Crick 的遗传密码破译开启了分子遗传学的新纪元，促进了对微生物的致病性及人类对疾病易感性的深入研究。

免疫和疫苗接种：长期以来人们认识到在某些传染病流行期间，已康复的人可以直接照顾患者而不必顾虑再次患病。在远东地区很早就有用人痘接种预防天花的方法。19 世纪中叶该方法传入欧洲。Jenner（1749—1832）将一名挤牛奶女工的牛痘液接种到 8 岁的男童，使该男童获得了对天花的免疫。1798 年 Jenner 发表了最早的牛痘记载。1885 年 Pasteur 偶然发现置留在橱内的霍乱病原菌培养液经过暑期后丢失了毒性。这种减毒的活菌能诱导机体对感染的耐受。Pasteur 称之为疫苗。以后又相继出现了灭活疫苗和有效组分的疫苗，包括预防破伤风、百日咳、黄热病、脊髓灰质炎、麻疹、风疹、腮腺炎、流行性脑脊髓膜炎等疾病的疫苗，及对抗肺炎链球菌和流感嗜血杆菌感染的疫苗。疫苗成为 20 世纪人类防治疾病最伟大的成就之一。

抗菌药物的特异治疗：1870 年，Robert 和 Tyndall 等发现真菌如青霉菌对培养中的细菌有抑制作用。当时人们曾用铜绿假单胞菌的浸出液（绿脓菌酶）处理感染伤口。20 世纪初，人们相继发现依米丁（吐根碱）治疗阿米巴、奎宁治疟疾、汞治疗梅毒等方法，但对细菌感染还没有有效的方法。1935 年 Domagk 发现了一种磺胺类药物百浪多息能治疗链球菌感染，后来被证实其抗菌作用并非来自染料，而是磺胺嘧啶的效果。Fleming 发现青霉素具有划时代的意义，1940 年发表了第一篇用青霉素对链球菌和金黄色葡萄球菌感染治疗产生卓越成效的论文。青霉素在第二次世界大战后期被广泛地应用。1957 年青霉素的化学组分 6-氨基青霉烷酸在欧洲被分离，此后相继开发了一系列青霉素类药物。头孢菌素自 1948 年发现至临床应用几乎相隔了二十年。其他种类的抗细菌和抗真菌药物在 20 世纪后半叶也得到了迅速的发展。抗病毒的特异药物发展相对滞后。直到 1963 年出现了用抗结核病的药物硫脲胺治疗疱疹病毒感染的报道。该药仅适于轻、中度感染。以后干扰素、碘苷（疱疹净）及许多核苷类抗病毒药物才相继出现。

感染病学的现状

20 世纪末，人类在与传染病的斗争中已取得了辉煌的成绩，这些成绩归功于公共卫生事业普遍受到重视及抗菌药物和疫苗的发展，从而使得感染疾病谱发生极大的变化。有数百年历史的传染病已明显减少，有些发达国家将某些传染病仅列为“热带病”，以警示赴国外的旅游者。但就世界范围而

言, 感染性疾病仍是导致死亡及致残的第二位原因。在我国, 病毒性肝炎、流行性出血热等仍是地方流行的主要传染病, 水痘、麻疹、腮腺炎等疾病的发病有倾向于中青年年龄组的趋势。新出现及再出现的感染性疾病层出不穷。

新出现及再出现的感染疾病 (emerging and reemerging diseases): 20 世纪 70 年代以来已出现了数十种新的感染性疾病。新出现疾病是指既往未曾发生的感染性疾病如艾滋病 (AIDS); 再出现疾病为以往曾有过经历, 但沉寂以后, 现在以更强的毒力或新的流行特点出现, 如甲型流行性感 (流感) 病毒曾以不同的亚型在 1918 年、1957 年和 1968 年造成全球或局部地区甲型流感的大流行。HIV/AIDS 在 1981 年出现。到 2000 年底 AIDS 感染人群已达 5 000 万, 其中 90% 以上分布在发展中国家。在非洲, 35% 以上成人 (15~49 岁) 和 25% 以上儿童患 HIV 感染。高效抗逆转录病毒药物对 AIDS 有效, 但仅能供应其中极少数人, 所以病毒仍在播散。第一例高致病性禽流感 (H5N1) 1997 在香港出现, 截至 2009 年 1 月已有 15 个国家报告 406 例, 其中死亡 254 例, 病死率达 63%。2009 年 3 月墨西哥暴发了“人感染猪流感”疫情, 造成人员死亡, 此后不到 3 个月, 全球有 100 多个国家报告 7 万多个病例。2009 年 4 月 30 日世界卫生组织 (简称 WHO) 宣布将流感大流行警告级别提高为 5 级。研究发现, 此次疫情的病原为变异后的新型甲型 H1N1 流感病毒, 该毒株包含有猪流感、禽流感和人流感三种流感病毒的基因片段, 可以在人与人之间传播。最初 WHO 将此次流感疫情称为“人感染猪流感”, 但随着对疫情性质的深入了解, 后来将其重新命名为“甲型 H1N1 流感”。我国卫生部于 2009 年 4 月 30 日宣布将其纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病, 依照甲类传染病采取预防、控制措施。其他新出现的疾病如埃博拉病毒和西尼罗病毒感染, 病毒毒性极强, 但涉及人群少, 有明显的地域性。登革热病毒感染在 19 世纪 40 年代出现, 以蚊子为媒介, 通过交通、旅游可广泛传播。

细菌耐药性加剧: 抗生素的发现曾给人类带来了福音, 半个世纪以来挽救了无数因感染濒于死亡的患者。然而各类抗生素应用于临床后很快出现了耐药的菌株。当今抗菌药物的泛用和滥用很普遍, 不仅用于人类, 还用于农业和养殖, 已导致了生态紊乱, 加速了细菌遗传耐药的进化。医院内多重耐药细菌菌株的出现和播散的速度令人生畏。尤其是在 ICU、肿瘤化疗后、介入治疗、移植外科及老年和慢性患者中, 尽管新的治疗技术给人们带来了生存、康复希望, 但往往因不能克服多重耐药菌株感染而失败。对付医院内感染中日益增多的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA)、产超广谱 β -内酰胺酶 (ESBL) 革兰阴性菌及泛耐药非发酵菌等多重耐药菌株缺乏有效的新型抗菌药物。耐万古霉素肠球菌 (VRE)、对万古霉素敏感性降低的金黄色葡萄球菌 (VISA) 和多重耐药结核分枝杆菌的感染虽然涉及人群不多, 但威胁着全球健康。有人悲观地预言 21 世纪将进入抗生素后时代, 医院内感染将成为不治之症。

与微生物感染相关的慢性疾病: 20 世纪后半叶, 人们发现许多慢性疾病直接或间接与感染病原微生物有关, 如幽门螺杆菌与胃溃疡和胃癌、人乳头状病毒与宫颈癌、乙型或丙型肝炎病毒与肝癌等。应用疫苗预防微生物相关性肿瘤已成功地表现在肝癌的预防, 乙肝疫苗使危险人群的肝癌发病率减低。

21 世纪感染病学的科学基础

随着人类基因组计划和约五十种以上常见病原菌的基因组序列完成, 以及正在开展的功能基因组学和蛋白质组学研究, 人们将进一步揭开微生物致病及人类对感染免疫应答的秘密。临床上分子生物学和细胞生物学等新技术的应用将大大地提高了感染性疾病的诊断、治疗水平。微生物是地球上最古老的生物种系, 先于动、植物 30 亿年。微生物有极其多样且适应能力较强的特点, 占生物种群的 60%。但目前仅识别不到 0.5%。DNA 重组和序列分析等技术提高了识别新致病微生物的能力, 如丙型肝炎病毒是在传统培养方法和实验动物模型接种失败后应用新技术才被发现的。分子流行病学展示了耐药菌株播散规律和所涉及的机制, 如通过多位点序列分析 (MLST) 等方法发现近年分离的耐

甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 菌株与早期 (1961 年) 英国医院分离的第一株 MRSA 不仅耐药表型不同, 且基因组中插入的外源性遗传元件 (SCCmec) 也有差异, 第一株 MRSA 仅对甲氧西林耐药, 近期的 MRSA 还对不同种类的抗菌药物耐药, 呈现多重耐药的表型, 以克隆株的形式水平传播, 不仅在医院内传播还有向社区播散的趋势。遗传工程疫苗在 21 世纪将有巨大发展。微生物基因组学研究将源源不断地提供新的靶抗原。重组蛋白结合型疫苗、假病毒复制元载体疫苗、DNA 疫苗和微壳疫苗等各类不同种类疫苗将迅速发展。更安全有效的疫苗将为战胜 HIV/AIDS、疟疾、结核等全球最强大的微生物杀手而发挥作用。

捍卫全球公共健康事业

预防和控制感染性疾病已成为 21 世纪各国政府不可忽视的重大问题。公共健康问题变得更全球化。从“AIDS 病的模式”来看, 首例艾滋病患者于 1981 年在美国被发现。但该病目前在美国发生率下降而在发展中国家占优势。美国政府每年资助上百亿美元经费研究 AIDS 3 年内人们识别了病原体, 确认了致病性, 并迅速发展了简单而精确的诊断实验来筛选供血者和危险人群, 发展了 17 种以上较有效的抗病毒药物治疗 HIV, 使艾滋病在早期得到了控制, 预防了机会感染。同时, 公共卫生领域、教育、行为规范、预防措施的推进在公众中得到了响应, 结果美国 AIDS 的发病率已呈负增长。“AIDS 模式”将为新世纪出现的及再出现的感染性疾病的控制提供了经验。多重耐药细菌感染也应作为全球公共健康的重要问题来对待。当前医院感染中多重耐药菌株的播散给人类健康带来了严重的威胁, 如果不采取措施任其恶化, 将会使我们的后代进入感染性疾病治疗无药可医的时代, 对于许多新的医学重大成果因难以克服感染而失败。因此开展全球范围的广泛宣传, 制订策略, 严格控制和合理使用抗菌药物已刻不容缓。

(宋诗铎)

第一章 感染性疾病概述

第一节 感染性疾病和传染病的概念

病毒、衣原体、支原体、细菌、螺旋体、真菌、原虫、蠕虫等在宿主体内的增殖称为感染。感染涉及微生物和宿主之间的相互作用，并非都有害。如人出生后立即暴露在微生物的环境下，不仅提供了对人体有保护作用的微生物菌丛，还能刺激机体免疫系统的发展，产生少量对人类有益的生长因子。感染导致机体损伤和生理改变引发的疾病，被称为感染性疾病（infectious diseases）。经典的传染病（communicable diseases 或 contagious diseases）是感染性疾病的组成之一，因具有传染性而得名。其中有霍乱、鼠疫等 35 种疾病在我国已被确定为法定传染病。

在人类历史的大部分时期内，传染病始终是各类疾病中发病率和病死率最高的疾病。瘟疫及天灾和战争后的疫病流行造成大量儿童和青壮年的死亡。人类平均寿命曾仅 30 多岁。然而，20 世纪的三大医学进步，即良好的公共卫生条件、抗微生物制剂和免疫预防，使传染病的格局发生了巨大变化。全球已于 1979 年消灭了天花，其他传染病的发病率明显下降。在发达国家基本已无传染病学，代之以感染病学。我国传染病格局变化也是如此，经典的传染病减少，新发或再发感染病增多，非传染性感染病相对增多，也有以感染病学代替传染病学学科的趋势。为保持教材的连贯性，本书仍冠以传染病学，并增加感染病的内容，以适应学科发展的需要。

【感染过程】

感染性疾病的致病机制涉及病原体毒力因子与宿主防御因子间复杂的相互作用，其结局还与环境和药物的干预有关（图 1-1-1）。感染性疾病最极端的一种结局是宿主死亡，病原体也随之死亡或播散到新的宿主。另一种极端的结局是感染期间病原体被宿主的免疫所清除，免疫记忆保护宿主避免被同种病原体再次感染，如小儿病毒性出疹疾病。当宿主免疫与病原体势均力敌时，可发展成慢性病，如 HIV 感染和许多慢性寄生虫病。感染过程的五种表现如下：

1. 病原体被清除 由宿主非特异性及特异性免疫作用，或抗微生物治疗将病原体消灭。
2. 隐性感染 病原体感染后，引起患者特异性应答，但不引起或只有轻度组织损伤，临床无任何症状、体征。仅通过免疫学检查发现特异性抗原或抗体。在大多数传染病中，隐性感染的数量远超过显性感染（10~100 倍）。其结局多数为病原体被清除，部分患者成为病原携带状态，称为健康携带者。
3. 显性感染 病原体感染后，不仅有宿主免疫应答，且引起组织损伤和病理改变，出现临床症状、体征。传染病自然病程中的大多数结局为病原体被清除。仅部分患者成为病原携带状态，称为恢复期携带者。
4. 病原携带状态 按宿主携带病原的持续时间 3 个月以下或以上分别称其为急性或慢性携带者。二者共同特点是无明显的临床症状，而持续排出病原体。病原携带者是疾病重要的传染源。
5. 潜伏性感染 宿主的免疫能抑制感染临床症状的出现，使病原体潜伏起来。一旦免疫衰退或被药物所抑制，病原体活跃而出现显性感染，常见的潜伏性感染有老年人的带状疱疹和结核。

【病原微生物致病性】

病原微生物致病过程包括以下阶段：第一，病原微生物应有足够的数量能接触和进入敏感宿主适当的门户。第二，病原微生物进入宿主体内可暂时或长期定植和增殖；也可成功地传播到新的敏感宿主。共生菌（commensal organisms）是指那些入侵后，在与微生态菌丛的竞争中能增殖或持续存在

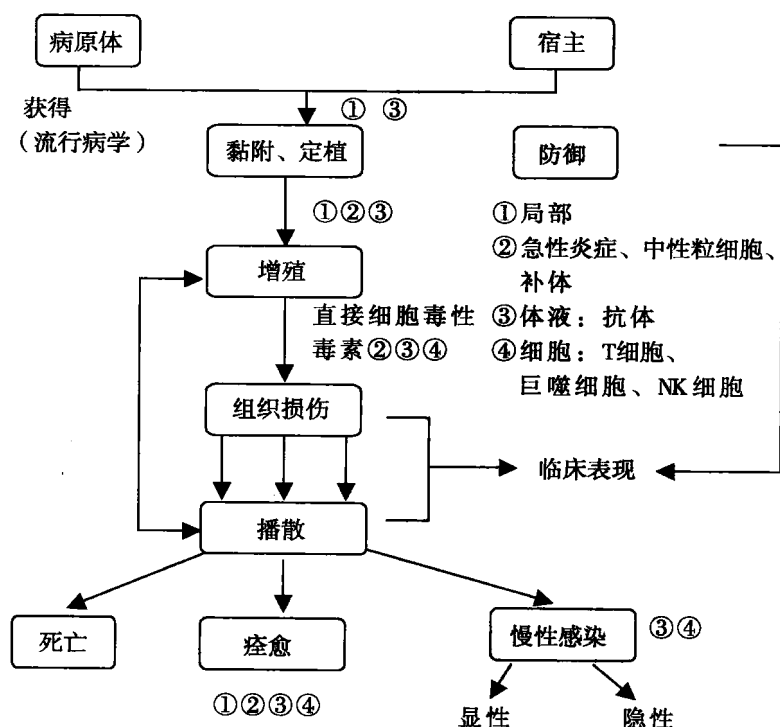


图 1-1-1 病原体毒力因子与宿主防御因子相互作用对感染结局的影响

的微生物，一般不损伤宿主本身的稳态机制。那些能改变宿主的生理平衡和组织损伤，并产生临床症状的微生物被称为致病菌。引起疾病和造成死亡的病原体仅为极少数。感染性疾病是病原微生物与宿主相互作用的结果之一。过去认为病原体大部分对宿主有害，其毒素和侵袭力引起临床症状。现在的观点认为病原微生物具有高度适应性，当进入另一种生物体内时，具有发挥存活和繁殖的潜能，偶然对宿主产生明显损伤。当然，有些感染性疾病以颇为流行的方式出现，如经典的传染性疾病。多数严重传染病的病原菌常常既感染人，又对其他哺乳动物适应良好。

1. 毒力 毒力用来衡量病原菌在宿主内生存繁殖的能力。毒力大小以在特异人群中的发病频率、严重程度、传染能力等定量因素来判断。如有荚膜的肺炎链球菌比无荚膜的肺炎链球菌有更强的致病性。主要病原体指能在防御系统完善的敏感人群中规律性致病的病原体。如金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌。机会致病菌指该致病菌尽管也有毒力因子，但在防御系统完善的个体中一般不致病，对医院内住院患者和免疫功能低下的患者可引起疾病，如铜绿假单胞菌。

病原微生物致病能力由自身遗传特性所决定，即染色体基因组中携带一组或多组毒力基因，基因产物能有序地与特定宿主相互作用，建立感染。许多细菌携带的毒力基因集中的染色体基因组的独特片段被称为致病岛（pathogenicity islands, *Pai*）。一个细菌可能携带多个 *Pai*，如鼠伤寒沙门菌的致病岛 *SPI1*，其基因产物能使细菌进入宿主细胞；而另一个致病岛 *SPI2* 为细菌在宿主吞噬泡内存活和繁殖提供了必备的物质。目前已在多种重要致病菌（如大肠埃希菌、鼠疫杆菌、伤寒杆菌、霍乱弧菌、幽门螺杆菌等）中发现 *Pai*。

毒力相关基因在菌种/菌株间水平播散，能使原来非致病的细菌在比较短的时间内获得毒力，产生新的致病菌株。以往认为非 O1 血清型的霍乱弧菌对人类无明显损害，而近年发现的 O139 血清型霍乱弧菌成为霍乱的重要致病菌，是由于获得了编码霍乱肠毒素的基因。当志贺样毒素基因播散到无害的大肠埃希菌株基因组，可引发肠出血大肠埃希菌株的肠道感染。

2. 黏附和定植 黏附是病原体与宿主接触的早期事件。黏附素（adhesin）是微生物表面分泌的

接触因子。宿主表面特异受体决定了病原体的宿主种类特异性、组织器官的趋向性,以及细胞特异性。黏附素的表达受多种因素调控。百日咳杆菌的黏附素是一种丝状的血凝素,为该菌最丰富的分泌蛋白,受到两组分系统调控,当需要时才大量分泌。

菌毛(pilus)或纤毛(fimbria)是革兰阴性菌最常见的黏附素。菌毛是细菌的亚单位,排列成螺旋状伸出细菌表面,顶部由多种黏附素蛋白构成帽状结构,提供不同的特异结合位点。菌毛可被宿主细胞相应的蛋白质受体所识别,产生宿主细胞间的凝集素样反应。菌毛素(pilin)蛋白具有抗原性,有不同的结构和含量。原虫也有负责接触的细胞器,称为顶端复合物,调控与宿主细胞的接触。弓形虫属和隐孢子虫属都发现了这类顶端结构。

有些病原体能利用宿主胞外基质蛋白如纤连蛋白(fibronectin)包装自身,这样就可与宿主胞外基质蛋白的受体如整联蛋白结合,达到黏附目的。微生物配体与宿主受体间的结合预示了下一步的启动,如亲和性的上调、微生物的内化作用以及宿主细胞中毒等事件。

3. 毒素 毒素是由微生物合成和分泌的组分,与毒力相关。其功能包括破坏宿主细胞的防御,为微生物提供营养,破坏宿主解剖屏障使微生物扩散,使宿主中毒。某些疾病如白喉和破伤风,细菌毒素可完全代表其毒力,应用抗毒素免疫治疗有效。在大多数的感染性疾病中,微生物的毒素以多种不同形式和活性存在。有些毒素位于微生物的细胞壁,如革兰阴性细菌的脂多糖(内毒素);还有些毒素可被分泌出来(外毒素),如霍乱肠毒素。金黄色葡萄球菌和酿脓链球菌产生另一类细胞外毒素,称为超抗原,能与宿主T细胞受体上特异肽链和巨噬细胞MHCⅡ类分子结合,诱导大量的细胞因子释放。

毒素的分类可依据毒素作用机制、宿主细胞受体和分子靶位的特性、活化机制、毒素在胞内的行为等多种因素划分。细菌的ADP核糖化毒素包括白喉毒素、霍乱毒素、百日咳毒素、大肠埃希菌热不稳定肠毒素和铜绿假单胞菌外毒素A等一组毒素,其靶位各异,生物功能呈现多样性。锌金属蛋白酶毒素包括破伤风毒素和布特林毒素等。此类毒素虽然都能进入神经-肌肉联结位点的传入运动神经元内,在含有神经递质小泡内水解本组内的其他蛋白质,但结果不同。破伤风毒素造成弛缓性瘫痪,布特林毒素造成痉挛性瘫痪,这两种毒素结果各异的原因可能与不同的胞内行为有关。布特林毒素维持在神经-肌肉联结点终末神经元内,是兴奋性神经递质释放的位点。而破伤风毒素以逆梯度方式转运穿过神经元内突触,此位点是抑制性神经递质释放部位。微生物毒素的其他家族还包括成孔溶血素、分泌性腺苷环化酶毒素、RNA糖苷酶等类型。

【宿主对感染的应答】

机体抵御微生物入侵的机制包括固有或天然的宿主防御和适应性免疫应答。病原体感染与宿主免疫相互作用的结果决定了疾病的临床表现和预后。

1. 宿主的固有防御机制

(1) 局部防御机制:人体体表及与外界相通的腔道附有复杂和种类繁多的微生物菌群,称为正常菌丛,分布在上呼吸道、胃肠道、泌尿生殖道。正常菌丛有保护功能,起阻止其他细菌定殖的作用。人体大肠内约有两百多种不同的细菌。广谱抗菌素治疗可减少肠腔内全部细菌的数量,增加共生真菌和耐药细菌菌株的比例。当抗菌治疗停止,肠道菌丛有重新恢复的倾向。由于需氧肠杆菌科细菌复制生长速度超过厌氧菌,肠道中革兰阴性菌优势加强,有发生革兰阴性杆菌败血症的可能。有些定植在体表的病原菌可能与正常菌丛共同存在,如健康人的咽喉有肺炎链球菌。一旦肺炎链球菌被吸入下呼吸道,细菌毒力因子克服了宿主的防御,在缺乏竞争菌群的高营养环境下,利于病原菌复制,最终引起细菌性肺炎。

人体正常解剖是预防微生物入侵的屏障。完整的皮肤使细菌、真菌难以进入。皮肤相对干燥并呈微酸性(pH 5~6),连同其表面的正常菌丛共同形成了高效的抑菌环境。分泌液含有抗微生物分子,如眼泪中的溶菌酶能水解革兰阳性菌细胞壁的肽聚糖骨架。肠道平滑肌蠕动使肠内容不停地流动,避免细菌过度堆积在肠腔。胃酸能杀伤吞入食物中的大量细菌。呼吸道黏膜的纤毛运动有冲洗、清洁、

促进黏液排出的作用。正常的解剖被破坏和异常的生理过程可导致疾病的发生。如发生自身免疫性疾病(干燥综合征)时损伤唾液腺,缺失了含有杀细菌和杀真菌成分的唾液,使口腔细菌过度繁殖,引起牙龈炎和龋齿,甚至牙周病和牙齿脱落。

(2) 急性相反应:急性相反应由微生物侵袭引起,为累及多器官的炎性反应,包括局部红、肿、热、痛和丧失功能等。细菌和其他微生物的信号分子,如内毒素、毒素、细胞壁的成分胞壁酰二聚糖、葡聚糖和甘露聚糖等,都可作为 T 细胞和 B 淋巴细胞的激活子,与宿主单个核吞噬细胞(MNPs)上的受体或网状内皮系统内皮细胞上的受体结合,产生的前炎性细胞因子和白介素-1(IL-1)等又可诱导下一级的级联反应,影响多种不同组织及功能。在 T 细胞调控下,急性相反应还诱导 B 细胞和细胞介导的免疫应答(CMI)合成抗体。测定血液中急性相反应物有助于诊断感染和其他炎性疾病。

(3) 吞噬细胞和自然杀伤细胞:吞噬细胞包括多形核粒细胞(PMN)、单个核细胞及巨噬细胞(monocytes and macrophages, MNPs)。PMN 主要与病原细菌和真菌有关,当遭遇微生物后数秒钟被激活。中性粒细胞对革兰阳性、革兰阴性球菌以及肠道杆菌始终有高度杀菌性。但对兼性或细胞内病原体如分枝杆菌、二态真菌和原虫缺乏活性。MNPs 离开骨髓后为血液中的单个核细胞,在周围成熟为巨噬细胞,分布于体内各个器官,组成网状内皮系统(RES)。肝窦和脾窦的 RES 能清除来自循环中的不同微生物。毒力强的细菌因其抗吞噬特性(如有外源性多糖荚膜)可能不被肺或肝的 RES 完全清除,脾是清除这类病原体效率极高和特异性强的 RES 区域。巨噬细胞在肺泡之间形成第一道防线,吞噬和杀灭被吸入的病毒、细菌和真菌。巨噬细胞和巨噬样细胞(如树突状细胞)可与 T 淋巴细胞协同,负责细胞介导免疫应答(CMI),抵抗细胞内致病菌。巨噬细胞能加工和呈递抗原,在免疫反应时接受活化信号,使巨噬细胞能控制胞内微生物的复制,起杀灭作用。吞噬细胞杀灭细菌和真菌涉及一系列协同事件,包括:①吞噬细胞生成;②释放到血液循环中;③被吸引到感染位点;④黏附和穿过邻近的毛细血管壁;⑤趋化性;⑥接触和吞噬微生物;⑦激活杀灭机制;⑧降解死亡的微生物等。

自然杀伤细胞(natural killer cells, NK 细胞):NK 细胞是非 B、非 T 淋巴细胞。在血液循环中存在,能识别和破坏病毒感染的细胞,起宿主防御功能。NK 细胞内的颗粒携带特异的蛋白和酶类,有干扰病毒复制、溶解被病毒感染的宿主细胞、结合和破坏真菌等作用。NK 细胞还能产生细胞因子和信息分子以调控免疫应答。当急性感染时,NK 细胞产生的 γ 干扰素(IFN- γ)可激活巨噬细胞杀灭微生物。

(4) 补体蛋白:补体蛋白通常以“C”表示,补体组成了复杂的血浆酶原系统,它既是固有防御系统的一部分(替代途径),又与抗体一起共同组成适应性免疫(经典途径)。补体系统虽然包括了多种不同的蛋白质,但与凝血系统有严格的同源性。补体主要从肝细胞产生,MNPs 也合成和分泌全部的补体蛋白。补体系统有三种重要功能:①产生主要调理素 C3b,促进吞噬作用;②产生趋化因子 C5a,引导吞噬细胞朝炎症刺激方向运动;③通过膜攻击复合物(membrane attack complex, MAC)杀伤某些革兰阴性菌。

2. 适应性免疫应答 适应性免疫应答是宿主清除病原体更有效和特异的防御机制。一般需要数天致数周,分两类:第一类为体液免疫,由浆细胞生成特异的免疫球蛋白,又称抗体。第二类为细胞免疫应答,由淋巴细胞和其他的辅助细胞(如巨噬细胞)介导,直接或间接攻击微生物。这两类应答有共同的特点,首先都针对来自微生物特异的生化域——抗原。另外,应答在宿主体内都留下记忆。当再次暴露于特异的抗原时,发生更强的免疫应答。

(1) 体液免疫:抗体是体液免疫的主要效应分子,需要补体系统的帮助来对付“非己”细胞。抗体的作用包括:①补体活化,促进溶菌;②调理吞噬功能,抗体使微生物接触到吞噬细胞,有利于杀伤;③抗体依赖性细胞毒性(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC),抗体在效应细胞(淋巴细胞或单核细胞)和靶细胞(病毒感染的体细胞)之间起桥梁作用,激活杀伤机制,破坏靶细

胞；④中和作用，抗体与微生物毒素或病毒结合，干扰病原体与其受体结合。

人类免疫球蛋白(Ig)分类见表1-1-1。当初发免疫应答时，最先出现IgM。抗原与IgM抗体的亲和性通常不如IgG。在感染早期测定特异的IgM和浓度有诊断意义。IgG是抗体中最丰富的组分，约占75%以上。能穿过胎盘，为新生儿前6个月提供了保护。IgG存在于下呼吸道和外分泌液中。IgA是二聚体，在肠道淋巴样组织中产生，从黏膜下转运到肠腔内。此过程由整合膜蛋白介导，整合膜蛋白是胃肠道上皮细胞基底表面的一种分泌组分，为IgA的受体，当与IgA结合后启动内吞作用。呼吸道、泌尿生殖道、鼻腔、眼睛、口腔液的黏膜和初乳中也存在IgA。IgA还干扰微生物与黏膜表面接触，具有中和毒素的作用，并能促进粒细胞迁徙到黏膜上皮，增进吞噬。IgE虽然在循环中含量极少，但在肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面很丰富，IgE通过Fc段结合到细胞的非共价高亲和性受体上。当抗原与细胞表面IgE结合时，Fc段的构型发生改变，从而触发肥大细胞脱颗粒，导致组织胺、激肽类和白三烯的释放，造成即刻过敏反应或变态反应。

体液免疫应答主要由B细胞介导。B细胞前体来自于骨髓，在脾和淋巴结中分化成熟。B细胞成熟为能产生抗原浆细胞的过程极为复杂，通过B细胞表面受体分子的表达来调节。抗体具有可溶性，通过循环和淋巴分配到全身发挥宿主防御功能。抗体对兼性或细胞内微生物的免疫应答作用很小或无，后者主要依赖细胞介导的免疫(CMI)。

表1-1-1 免疫球蛋白分类

特点	IgG 单体	IgA 二聚体	IgM 五聚体	IgD 单体	IgE 单体
分子量(kD)	150	400	900	180	190
血液浓度(mg/dl)	600~1600	60~330	45~150	微量	微量
半衰期(天)	23	6	5	3	2
补体激活	2+	0	4+	0	0
调理素作用	4+	2+	0	0	0
即刻反应	0	0	0	0	4+
B细胞受体作用	+	±	4+	4+	±

(2) 细胞免疫应答：细胞介导免疫(CMI)主要通过细胞间细胞表面分子的作用和经化学信息分子(细胞因子)的相互作用，激活了细胞毒效应细胞，达到抑菌和杀菌的目的。

①细胞间相互作用：细胞间相互作用的分子包括主要组织相容复合体分子(MHC)，MHC分两类。MHC I类分子涉及经典的免疫应答，针对病毒感染的细胞、外源移植物和肿瘤。MHC I类分子本质是经宿主细胞表达的肽类(如病毒基因编码的蛋白质)，通过内质网、高尔基体转运到细胞表面。MHC I类所呈递的抗原为9肽物。全部有核细胞都可呈递MHC I类。MHC II类仅在专职抗原呈递细胞(APCs)上表达抗原，APCs包括巨噬细胞(MNPs)和相关的细胞、全身的树突细胞、皮肤的朗格汉斯细胞、某些B细胞。MHC II类抗原被呈递为12~24个肽类。T细胞在识别已被加工的抗原肽类时，直接与携带MHC II类分子的APCs细胞作用，推动特异性免疫应答和细胞因子的分泌。细胞因子直接激活了其他的免疫应答细胞，使特异抗原的应答被放大。T细胞表面携带的受体能与抗原呈递细胞上的肽类抗原-MHC分子复合物结合。携带MHC I类抗原的抗原呈递细胞能与表达CD8⁺的T细胞结合。MHC II类抗原能与CD4⁺T细胞结合。CD4⁺T细胞有细胞因子分泌器的作用，能帮助B细胞产生Ig。CD8⁺T细胞是有效的细胞毒细胞，能溶解病毒感染的细胞。

②细胞因子：细胞因子过去称为淋巴因子。后来发现CMI期间不仅淋巴细胞产生信号分子，巨噬细胞、内皮细胞和成纤维细胞等其他细胞也产生信息分子，现在统称细胞因子，包括白介素、干扰