

CHANG JIAN
CHUAN RAN BING
DE MIAN YI
YU
FANG

常见传染病 的免疫预防

董树林 主编

甘肃科学技术出版社

常见传染病的免疫预防

董树林 主编

甘肃科学技术出版社

常见传染病的免疫预防

董树林 主编

甘肃科学技术出版社出版

(兰州第一新村81号)

甘肃省新华书店发行 天水新华印刷厂印刷

开本787×1092毫米 1/16 印张25.5 插页4 字数593,000

1991年4月第1版 1991年4月第1次印刷

印数: 1—2885

ISBN 7-5424-0305-2/R·80 定价: 10.20元

主 编

董树林

编写人员（以姓氏笔划为序）

马慧琛 孙柱臣 阮 峰 张守让

张保安 欧阳耀昌 袁申朗 喻惟恭

董树林 韩义贞

前 言

传染病在发展中国家仍然是严重危害人民健康的疾病之一。近代预防医学的发展,使人们越来越认识到免疫预防是控制和消灭某些传染病的有效手段,而且远较化学药物治疗更为经济。因而使人们的观念从重视治疗药物转而重视防疫制剂的发展。已经能够采用免疫预防的疾病逐渐增多,特别是对某些儿童传染病已被列入计划免疫,如麻疹、脊髓灰质炎、结核、白喉、百日咳、破伤风等疾病;有些正在考虑列入计划免疫,如流行性脑脊髓膜炎、乙型肝炎等。这些疾病的免疫预防效果都是比较好的。还有些属于人兽共患病,如鼠疫、炭疽、布鲁氏菌病、野兔热、出血热、狂犬病等,对特定人群的免疫预防也是必不可少的。

本书内容特点,既注意流行病学、微生物学、免疫学和生物制品的基础理论知识,又注意到近些年来新技术、新方法、新制剂的重点介绍,力求反映当代科学技术水平。

本书叙述了18种常见传染病的临床、流行病学、发病和免疫机理、实验室诊断;也较系统地介绍了生物制品的生产、性能、使用方法和效果评价,是目前较新的传染病预防专著。对卫生防疫人员、计划免疫专业人员、临床检验医生、医学科研和教学人员,均有参考和实用价值。

参加本书编写的人员为从事本专业几十年的技术人员,既有较全面的基础理论知识,又有较丰富的实践经验,本书能反映理论与实践相结合的特点。但由于编写能力所限,疏漏之处一定难免,请同道们给予指正。

编 者

1990年元月

目 录

第一章 百日咳	(1)
第一节 病原学.....	(1)
第二节 流行病学.....	(3)
第三节 临床特征.....	(5)
第四节 发病和免疫机理.....	(6)
第五节 实验诊断.....	(7)
第六节 免疫预防.....	(9)
第七节 存在问题与展望.....	(16)
第二章 流行性脑脊髓膜炎	(17)
第一节 病原学.....	(17)
第二节 流行病学.....	(21)
第三节 发病和免疫机理.....	(22)
第四节 临床表现与实验诊断.....	(23)
第五节 免疫预防.....	(24)
第六节 存在问题与展望.....	(32)
第三章 霍乱、副霍乱	(35)
第一节 病原学.....	(35)
第二节 流行病学.....	(35)
第三节 发病机理.....	(37)
第四节 临床表现.....	(38)
第五节 免疫预防.....	(38)
第六节 实验诊断.....	(42)
第四章 伤寒、副伤寒	(54)
第一节 病原学.....	(54)
第二节 流行病学.....	(54)
第三节 临床与治疗.....	(59)
第四节 免疫预防.....	(63)
第五节 实验室诊断.....	(72)
第五章 白喉	(82)
第一节 病原学.....	(82)
第二节 流行病学.....	(84)

第三节	临床特征·····	(85)
第四节	发病和免疫机理·····	(86)
第五节	实验室诊断·····	(87)
第六节	免疫预防·····	(88)
第七节	存在问题与展望·····	(95)
第六章	破伤风·····	(98)
第一节	病原学·····	(99)
第二节	流行病学·····	(101)
第三节	临床特征·····	(102)
第四节	发病和免疫机理·····	(103)
第五节	实验诊断·····	(104)
第六节	免疫预防·····	(105)
第七节	存在问题和展望·····	(110)
第七章	鼠疫·····	(113)
第一节	病原学·····	(114)
第二节	流行病学·····	(119)
第三节	临床特征·····	(121)
第四节	实验诊断·····	(124)
第五节	免疫预防·····	(127)
第八章	布鲁氏菌病·····	(134)
第一节	病原学·····	(134)
第二节	预防和治疗·····	(142)
第三节	实验诊断·····	(146)
第九章	炭疽·····	(154)
第一节	病原学·····	(154)
第二节	流行病学·····	(156)
第三节	发病机理与病理学·····	(159)
第四节	实验诊断·····	(162)
第五节	临床特征及治疗原则·····	(165)
第六节	炭疽的预防·····	(167)
第七节	炭疽菌苗的历史及现状·····	(169)
第十章	土拉弗氏菌病·····	(173)
第一节	病原学·····	(173)
第二节	流行病学·····	(177)
第三节	临床分型·····	(179)
第四节	免疫预防·····	(180)
第五节	实验诊断·····	(182)
第十一章	结核病·····	(191)
第一节	病原学·····	(191)

第二节	流行病学	(194)
第三节	发病机理	(198)
第四节	临床表现	(199)
第五节	结核病的免疫与变态反应	(201)
第六节	卡介苗与化学药物预防	(203)
第十二章	麻疹	(215)
第一节	病原学	(215)
第二节	流行病学	(217)
第三节	临床特征	(218)
第四节	实验诊断	(219)
第五节	免疫预防	(229)
第六节	尚待解决的问题	(231)
第十三章	脊髓灰质炎	(233)
第一节	病原学	(233)
第二节	流行病学	(235)
第三节	免疫预防	(237)
第四节	常用的实验技术	(24)
第十四章	流行性乙型脑炎	(248)
第一节	病毒生物学性状	(248)
第二节	流行病学	(250)
第三节	发病与免疫机理	(251)
第四节	临床特征和诊断	(252)
第五节	免疫预防	(254)
第六节	实验室诊断	(255)
第十五章	狂犬病	(270)
第一节	病毒生物学性状	(270)
第二节	流行病学	(272)
第三节	发病机制与病理	(274)
第四节	临床特征和诊断	(274)
第五节	预防控制	(276)
第六节	治疗及预防	(279)
第七节	实验室诊断	(280)
第八节	展望与回顾	(284)
第十六章	乙型肝炎	(286)
第一节	病原学	(286)
第二节	流行病学特征	(287)
第三节	发病与免疫机理	(289)
第四节	临床特点及HBV初次感染后过程	(290)
第五节	血清学诊断	(292)

第六节	免疫预防	(297)
第七节	存在问题和展望	(306)
第十七章	病毒性出血热	(309)
I	新疆出血热	(312)
第一节	病原学	(313)
第二节	流行病学	(314)
第三节	临床特征	(315)
第四节	实验诊断	(316)
第五节	免疫预防与治疗	(321)
II	流行性出血热	(324)
第一节	病因研究简史	(325)
第二节	病原学	(324)
第三节	流行病学	(325)
第四节	临床特征	(329)
第五节	实验诊断	(332)
第六节	免疫预防与治疗	(335)
第十八章	斑疹伤寒	(351)
第一节	病原学	(356)
第二节	流行病学	(362)
第三节	临床症状	(365)
第四节	实验诊断	(367)
第五节	免疫预防与治疗	(371)
第十九章	Q热	(377)
第一节	病原学	(378)
第二节	流行病学	(383)
第三节	临床症状	(387)
第四节	实验诊断	(391)
第五节	免疫预防与治疗	(397)

第一章 百日咳

百日咳是由百日咳杆菌 (*Bordetella Pertussis*) 引起的上呼吸道疾病。按照现代的生物分类学,百日咳杆菌属包特氏菌属 (*Bordetella*)。该菌属有3个种,百日咳杆菌是人类的百日咳病因;副百日咳杆菌能引起人类轻度的类百日咳疾病;支气管腐败杆菌主要是一些动物的致病因子,它可引起像狗的狗舍咳和猪的萎缩性鼻炎。这3个菌种可由它们的遗传表现型的特性加以区别,但是根据DNA的同源性,包特氏菌种间的基因关系的分析表明,百日咳杆菌、副百日咳杆菌和支气管腐败杆菌是没有足够的不同基因把它们分成不同的种,而大多数认为是同种,不同的生物型。(Kloos 1981)

百日咳是一种急性呼吸道传染病,多见于5岁以下的儿童,6月龄内婴儿最多。由于初期症状很不明显,而其传染性则以发病初期为最烈;难以实施隔离而容易造成流行。如不及时治疗,病程可持续2~3个月以上,体弱者易有肺炎等并发症,半岁以下幼婴往往因此死亡。

第一节 病原学

百日咳杆菌为百日咳的病原菌。于1900年由Bordet和Gengou在患者的痰液涂片中发现。至1906年他们采用血液—甘油—马铃薯培养基获得纯种。

一、形态与染色

百日咳杆菌短小,呈杆状或椭圆形,大小较一致,较流感杆菌稍大。长 $0.5\sim 1.5\mu\text{m}$,宽 $0.2\sim 0.5\mu\text{m}$ 。在液体培养基中为短链形,新分离的细菌(有毒株)为大小均一的球杆状,衰老退化时出现丝状。患者的痰和鼻咽分泌物中多单个或成对排列,也可以从百日咳死亡的儿童的肺切片上观察到。细菌只能在呼吸道纤毛上皮上并紧密结合在纤毛基质上。

I相菌有菌毛,无动力。有荚膜,但不能用荚膜膨胀试验检出。长期移种后极易变为粗糙型而失去荚膜。无芽胞和鞭毛。

染色:本菌略难着色,用石炭酸甲苯胺蓝染成淡紫色,有两极浓染倾向。革兰氏染色为阴性。

二、培养特性

百日咳杆菌属于专性需氧菌,生长温度为 $20\sim 37^{\circ}\text{C}$,但以 $35\sim 37^{\circ}\text{C}$ 发育最好,最适宜pH为 $6.8\sim 7.0$ 。

本菌初次分离需要复杂的营养成分。血液—甘油—马铃薯培养基(B-G培养基)对分离百日咳杆菌最适宜。一般在培养基内需要加入20~25%新鲜血液才能生长良好,加入3%酵母提取液和2%水解酪蛋白可减少血液数量,若含有盐、氨基酸、烟酸与0.1%

可溶性淀粉的综合培养基或用活性炭代替血液仍能生长。本菌经人工多次传代后营养要求渐低，在血清琼脂或普通平板上亦能繁殖，但其毒力随即消退。B-G培养基中加入羊肝浸液及0.5%蛋白胨能促使I相菌产量增高，并能保持良好的抗原特性（包括菌形、毒力、血清学及免疫学性质）。

在B-G平板上，孵育24小时的菌落极小，与流行性感胃杆菌相似。48小时后菌落稍大，呈银灰色，不透明，这种特点是流感杆菌（菌落小，透明似露珠）所没有，此时隐约可见不明显的狭窄溶血环，若继续培养至72~96小时，菌落直径约1~2 mm，圆形凸起，表面光滑有光泽。边缘整齐似珍珠或水银滴，菌落周围有绒毛状溶血环。

本菌常发生S→R变异，光滑型菌落为I相菌，抗原构造完整，有免疫原性，有毒力。一般在疾病急性期初次分离的细菌多为I相，在疾病晚期或不适宜培养基中培养传代，则可变为粗糙型，由于丧失了某些抗原，则逐渐由I相通过过度型II相及III相变为IV相菌。非I相菌无毒力，无免疫原性。这种改变反映了在人工培养基培养条件下进行而导致一系列无约束的突变和选择。（Rowatt, 1957; Parker, 1979）。最近研究指出相的变化是完全可逆的，并被染色体一个区域所调节，可能是一种起作用基因产物的密码用以表达各种不同毒力相基因（Weiss等1984）。

百日咳杆菌的培养，若培养基中缺乏谷氨酸、L-脯氨酸与L-谷氨酰胺时，细菌的生长受到严重限制。谷氨酸和一种含硫的氨基酸（半胱氨酸、胱氨酸或蛋氨酸）为最低需要的氨基酸，在19种生长因子中烟酸是最必需的维生素（Jebb等1957）。Rowatt认为除最低的营养要求外，其他的生长因子（诸如嘌呤、血红素与生物素）有刺激百日咳杆菌繁殖的作用。此外培养基中加不同牌号的商业蛋白胨可能含有生长抑制物，包括不饱和脂肪酸、胶体硫磺或硫化物以及一种未经确定的物质（可能是有机的过氧化物）均是抑制本菌生长的物质。若加入血清蛋白或活性炭，虽可吸收不饱和脂肪酸，但是含有蛋白胨的培养基不宜作临床的原代分离。

三、抗原构造与分型

20世纪50年代以前认为I相百日咳菌的抗原相同，不再分型。但Anderson (1953) 及Eldering等 (1957) 先后报告了不同I相百日咳菌的抗原有不同，抗原1为所有的百日咳菌都有，而2、3、4、5、和6对个别分离的百日咳菌是不同的。何秋民、陈正仁 (1965) 进一步证实上述报告，在国内首先制出a、b及c分型血清，并证实不同的I相百日咳菌有a、b及c三种不耐热荚膜抗原。近年来中国药品生物制品检定所发出的1、2及3型血清与上述a、b及c型血清相当。国际间证明1、2及3抗原因子是I相菌的主要抗原成分；4、5及6抗原因子是次要成分。因此国际上都以1、2及3三个因子来定型，最常见的有三个血清型，即原型（1、2、3）及中间型（1、2和1、3）。血清型在传染过程中或人工培养中可发生变异。

Cameron (1967) Preston (1974) 先后报导含有1、2型抗原因子4132号菌株可失去2抗原因子变为1型菌株；含有1、2及3抗原因子的18323菌株可变为1、2或1、3型，甚至变为1型，由此证明I相百日咳菌的特异型抗原是不稳定的，此点对生产菌苗应予充分注意保持各抗原成分的稳定和全面。

血清型是提供一个有用的血清学的标志，凝集原是重要的保护性抗原，要使菌苗有效必需含有这种成分。（Eldering, 1963; Preston等1967）。许多工作者认为，有高效

价凝集素的人不患病，所以凝集素的产生或存在是菌苗效价或保护力的间接证明（Manclark等1980）。

百日咳杆菌的毒素和其他抗原组，见表1-1。

四、生化反应

百日咳杆菌的生化反应较弱。不发酵任何糖类，不分解糊精，不液化明胶。

五、抵抗力

对一般物理化学因子抵抗力甚弱。50℃30分钟即被破坏，大多数菌株对氯霉素敏感，对多粘菌素高度敏感。对磺胺类及青霉素具有抵抗力，故从患者取材分离标本时，在培养基中加入后可防杂菌污染。

表1-1 百日咳杆菌的毒素和其他组分

名 称	在菌体部分	理 化 及 生 物 学 活 性
丝状血凝素 (FHA)	菌表面纤毛	可从百日咳杆菌静止培养上清液中分离，它是血凝素蛋白，可能参与百日咳杆菌粘附于宿主细胞的过程。动物模型表明它是保护性抗原。
凝 集 原	细胞表面	百日咳杆菌含有1~6型凝集原。它们是有用的血清学标志，凝集原是保护性抗原，2型和3型凝集原的性质可能是纤毛。
腺苷环化酶 (AC)	细 胞 内	百日咳杆菌产生一种耐热的由钙调蛋白激活的腺苷环化酶，它存在于培养上清液和细胞内，它是一种干扰宿主防御机理的毒素。
内 毒 素 (ET)	细 胞 壁	100℃不能破坏其活性，对动物有毒性，与人体反应有关，但比不耐热毒素毒性小，与免疫力无关。
不耐热毒素 (HLT)	细 胞 内	又称皮肤坏死毒素，56℃加热30分钟可灭活，经甲醛处理可脱毒，对家兔和豚鼠有皮肤坏死效应，可致死小白鼠。
淋巴细胞增多 促进因子 (LPF)	细 胞 内	又称组织胺致敏因子、胰岛激活蛋白、百日咳毒素及百日咳原。它是百日咳杆菌特有的毒素。
气管细胞毒素 (TCT)	细 胞 内	是一种小分子糖蛋白，能抑制仓鼠气管上皮细胞单层培养物的DNA合成，可引起上皮细胞纤毛运动停滞和病理变化。

第二节 流行病学

百日咳一年四季都有散在病例，冬末春初发生较多，但在城市春夏季节增高并不少

见。

本病遍布全球，一般呈散发性，在儿童集体机构可形成流行。人群对百日咳普遍易感，婴幼儿出生后就对本病易感，据统计5岁以下患病率约占85%，其中一岁以下占30%，其死亡率占百日咳总死亡率一半以上。易感与死亡女性均多于男性。

患者是唯一传染源，包括不典型的轻型病人，由于未接受全程预防接种或发病后使用有效的抗生素者，都可以表现不典型症状而影响诊断。这类病人，由于诊断不明，未加防范而增加散播传染的机会。据Linnermann报导，儿科住院医师血清中的百日咳抗体滴度在1:160以上者占82%，超过其他的成人水平。

由于百日咳杆菌比较脆弱，不能在自然界长期生存，因此易感者必需与患者密切接触才能感染。同家易感儿发病率可达75~90%，托幼机构为20~50%，户外接触感染率低。接触病菌污染物品如毛巾、手帕、衣服或其他用具而发病者亦有报导。患百日咳后，可产生持久的免疫力，一生得两次百日咳者罕见。

百日咳与其他小儿传染病不同，如麻疹等通常在生后6个月内不会发生，但百日咳对婴幼儿的侵犯最强烈，刚出生几天的新生儿也会受到百日咳的侵袭。而且年龄愈小，受到威胁愈大。

到目前为止尚未证实有健康带菌者的存在。病原体存在于患者的喉部和气管中，藉着喉和气管的分泌物排出体外而散布在患者的四周，发病初期，咳嗽虽不剧烈，但病原菌在上呼吸道粘膜大量繁殖，可随飞沫散播体外，故此期传染力最强。如易感人群吸入含有病原菌的飞沫，就会引起百日咳发病。

下列几种场合最易受到感染：

1. 小孩间的相互接触，很容易被感染本病，同时也可能将百日咳菌带到家中而传给自家的小孩。

2. 公共场所如剧院、电影院，如果邻近有小孩患百日咳，则很易因飞沫的散布而被传染；医院候诊室也会因医治别的疾病而被感染了百日咳。

3. 学校、幼儿园、托儿所、保育院发生百日咳若不加以预防，很可能传播开。

据文献记载，儿童间互相传染的百分率为25~85%。据估计，和患者相隔5尺的距离，仍难免有吸进这种飞沫的危险。所以一般认为百日咳的传染性不次于麻疹、水痘等疾病。

飞沫传染虽是百日咳传播的主要方式，但患者早期咳嗽吐出的粘液或痰液，其中亦含有大量的病原菌，倘不慎通过器具衣服等媒介，进入健康人的呼吸道，亦能感染。

就百日咳患者传染的时期而言，一般认为卡他期传染性最强，这时如能做到有效隔离，可减少传播。到痉挛性的症状发作后，传染力逐渐减弱。概括地说，自接触或受传染后7天起，到发生典型痉挛性阵咳后3周，是百日咳患者最普遍的传染时期。但个别情况例外，如哺乳儿、贫血虚弱或有阳性结核菌素反应的儿童虽在传染性不强的时期，亦可能被感染，所以对幼婴或体弱的儿童，尤应注意保护。患者咳出物培养结果表明，愈在发病早期，阳性率愈高，在病程的1~3周阳性率最高达90%以上，至4~5周阳性率明显降低。由此可知，卡他期症状并不严重，但传染性最强；当痉挛性阵咳发作时，病原菌已浸入肺部，而鼻腔和咽喉部的病菌反而比较少；症状虽很明显，而传染性反而减弱。这种情况，使医务人员对患者实施隔离有所困难。

百日咳虽然是一种流行于儿童时期的传染病，但在儿童时期未患者，到年龄较大时，仍有被感染的危险，但症状多不显著，不易被发现而成为潜伏的传染源。

从各方面看，百日咳确是一种危害小儿较严重的传染病。根据百日咳的流行情况，首先应注意对新生儿的保护，患病的儿童应予以早期诊断并隔离，与患者接触者亦应隔离。虽然隔离方法对疾病预防不起决定性作用，但仍然是控制百日咳传播比较简便的预防措施。不仅疾病不致于传给他人，而患者亦可因此不受外界其他疾病的感染而继发其他疾病。当然有效的预防方法仍属自动免疫。

第三节 临床特征

百日咳整个病程大约5~7周或更长，分为4个病期。

一、潜伏期

一般为7~10天，长者可达14天，症状不明显，末期开始有传染性。病初起时并无特殊症状，来势相当迁缓，因而病程究竟从何日开始，以及潜伏期究竟有多少天，都很难确定。

二、卡他期

此期起初干咳，无痰；一切病状与普通感冒完全相同，不易识别。倘病例中不述及在短期内曾与百日咳患者接触，很难怀疑到本病，发病时偶有轻微热度，1~2天后体温温和一般感冒症状逐渐减退而咳嗽反而加重。食欲减退，四肢无力等症状；普通化痰止咳药剂不能阻止病程的发展。经1~2周后，咳嗽加重，次数逐渐增加，但肺部体征常不明显。

三、痉咳期

由普通感冒状的咳嗽变为阵发性痉挛性咳嗽。在此期内，气管和支气管的粘膜纤毛因百日咳菌在其中繁殖，而失去其藉向上运动以输出支气管系统各部所分泌粘液的功能；故粘液愈积愈多，终至影响呼吸而不得不依赖强烈的痉挛性咳嗽将其排出。

本期病程长短可因治疗早晚及病情轻重而异，短者数天，长者达6周以上，大多为2~4周。

此期特点为出现阵发性痉挛性咳嗽。多为自发，亦可因进食、受凉、烟熏、过劳或情绪激发等诱发。发作时呈一连串的短咳，继之为一次深长的吸气，空气通过部分肿胀的咽部到肺，发出本病特殊的吼鸣。接着又一连串短咳，如此反复发作，直至咳出较多的粘稠痰液为止，或以呕吐而告终。每次痉咳时，患者表情痛苦，面红耳赤，双目圆瞪，涕泪交流，舌向外伸，口唇紫绀，颈静脉怒张，身躯常向前下方弯缩。每次痉咳发作后，患者迅即恢复常态，幼儿或体弱者可能出现极度乏力状态。痉挛性咳嗽每日发作数次至数十次，一般以夜间为多，发作剧烈或持续时间较长时，可有大小便失禁。痉咳时血液由大静脉至右心回流障碍，因而出现郁血现象，常见颜面及眼睑浮肿，鼻粘膜、眼球结合膜下及面部皮下出血。痉咳时由于舌向外伸，舌系带反复撞击下门牙或牙龈而产生溃疡。肺部多无异常，或仅有轻微支气管炎表现。

新生儿及婴幼儿症状特殊，常无痉咳，更无典型吼鸣。由于声门痉挛或粘液不易咳出而表现为阵发性窒息，并常因脑部缺氧而发生抽搐。

四、恢复期

由痉咳开始减轻，发作次数减少至痉咳消失为止，如无并发症，本期约2~3周，有并发症者，则迁延较久。

据临床297例病历统计：病程最短为1周，最长为17周，而5~12周占全数病例的70%。痉咳时间最短为1周，最长为13周，而1~4周占痉咳患者80%；呕吐为时最短为1周，最长为14周，1~4周占86%。

第四节 发病和免疫机理

百日咳的发病过程可分四个阶段：

一、细菌在呼吸道的粘附

百日咳杆菌是一种非攻击型微生物，它在有纤毛的上呼吸道粘膜上定居繁殖并释放出大量内毒素，引起粘膜发炎，破坏了纤毛的清除作用。从一些用人细胞及动物组织培养进行的研究来推断，该菌对粘膜纤毛有亲和性，粘附可能是一个多因素参与的过程。目前认为FHA是百日咳杆菌粘附于宿主细胞的介质。

二、细菌的生长繁殖

此阶段细菌抵抗粘膜纤毛的摆动和宿主咳嗽的非特异性清除作用。粘膜表面的营养足以维持细菌的生长繁殖，粘膜被损伤后，细菌的营养便会大大加强，以保持其表型为X型，因为变为抗原性不足的C型将导致粘附素的丢失，并由于失去疏水性能，则非特异的吸附能力也会丧失。

三、局部病变

百日咳是百日咳菌的局部感染，不产生败血症，只在感染的部位发生病理学变化。据报导，百日咳菌在动物上呼吸道感染造成的显微病变与人相同，包括粘膜纤毛倒伏、郁滞、纤毛形态变小，数量变少，纤毛细胞向管腔突出。患百日咳后的特异性咳嗽和局部损伤之间的关系尚不清楚。痉咳期在患者体内难于查到病原菌。在炎症过程中，粘膜内部神经末梢不断受到刺激，传到大脑形成对咳嗽中枢的兴奋，乃出现咳嗽反射。

四、全身病变

LPF是百日咳发病过程中的主要毒素。促使宿主淋巴细胞增多，出现低血糖、神经系统的变化以及血管通透性的改变。痉咳症状是机体对局部组织损伤及LPF对神经作用的综合反应。在LPF对糖代谢及神经系统的影响下，缺氧可能诱发患者发生脑损伤。百日咳菌虽定居于上呼吸道粘膜纤毛并繁殖而形成局部感染，但代谢产物可由此逸出而产生全身反应。由内毒素引起的发热反应。宿主的发热和炎症反应的减弱，可能由于腺苷环化酶，它可引起环腺苷酸（CAMP）合成失调，从而降低细胞功能，导致宿主防御能力下降。

关于本病的保护性免疫机理迄今尚不清楚。在比较体液内抗体水平与感染的关系时表明含抗体量较高的发病低，两者有一定的平行关系。

本病隐性感染可获得一定程度的免疫力。病后或预防接种后，一般可产生较高的免疫力，其血液内可出现保护性抗体，补体结合抗体、调理素、凝集素和白细胞噬菌反应增高。

第五节 实验诊断

主要包括病原菌检出与血清学诊断。

一、病原菌检出

1. 直接涂片染色检查：百日咳患者的鼻咽分泌物与咯痰标本，虽能在直接涂片染色后用普通光学显微镜检查细菌，但阳性率亦较低，且不能与本属各菌相鉴别。因此本法仅有参考价值，不能作临床诊断。

2. 分离培养：百日咳杆菌的分离培养为最常用可靠的诊断本病的方法，但有时难以成功。欲获得较高的阳性结果，必须重视标本的采集、培养基的配制要求、培养的条件和时间。标本应在发病早期（2周内）采集。卡他期的分离率较高，至病的晚期不易获得阳性结果。据Осинова (1954) 报告，卡他期儿童百日咳杆菌的检出率可达96.5%，痉咳期为60%，晚期病人只达26%。分离培养时可采取鼻咽分泌物，咳嗽飞沫或咯痰液。

进行培养多采用两种方法：一为咳碟法，将B-G平板打开置病孩口前10厘米处，阵咳数次后将平皿盖合好，置37℃培养。另一方法为鼻咽拭子法，即将灭菌棉花卷于弯曲之铜丝一端，由鼻孔插入鼻咽部，取鼻咽分泌物。因百日咳菌离开人体后易于死亡，故取材后应立即送往实验室或涂于B-G平板（内含青霉素G 0.5单位/ml培养基）的1/4处运送。不能及时送检者，在装有拭子的试管底加入190酪蛋白水解液0.25~0.5ml（pH7.2~7.4），2小时内接种。平皿宜放置在含饱和水气的干燥器内培育。培养过程中应尽量避免来自标本和空气的杂菌污染，这是分离培养本菌的关键。标本连续培养5~7天或更长时间后，若不生长百日咳杆菌即为阴性。但一次未分离出本菌不能否定临床诊断，必须反复多次培养才能获得较高的阳性率。亦有介绍培养在35℃湿环境中5天，典型菌落直径1mm，如小滴水银样，周围有溶血圈。可用百日咳诊断血清作玻片凝集反应以鉴定细菌。鼻咽拭子涂片作直接免疫荧光染色法检查，能得出检查结果。

二、血清学诊断

Finger·H等认为血清学试验作为百日咳诊断和流行病学调查是有价值的工具。研究的目的是确定血清学诊断百日咳的价值。应用微量凝集试验、补体结合试验和酶联免疫技术测定百日咳抗体，后者的试验是采用百日咳I相菌为抗原，测定特异性IgG、IgA、IgM、和IgE。对133例可疑百日咳患儿，于病后第5天和第30天的血清测定结果表明，36%的病人没有查出抗体，64%病人有不同种类的免疫球蛋白抗体。在诊断上，特异性IgA和IgG很有价值，而其它类免疫球蛋白则没有更多的帮助。

Granstrom (1982) 报导，以精制丝状血凝素为抗原，用微量板ELISA(Voller法)研究了自然感染过程中人血清对百日咳杆菌的抗体应答。用于检测抗百日咳抗体具有特异性，但也能检出副百日咳抗体。

三、细菌的鉴定

1. 菌落性状：从B-G平板分出的生长缓慢、小而圆形、凸起、边缘整齐，银灰色似珍珠状的不透明菌落，应考虑为百日咳杆菌生长的菌落。但应该注意与本菌属和嗜血杆菌属的各种菌落相鉴别。

表 1-2 包特氏菌属与嗜血杆菌属的细菌在B-G平板上菌落性状的鉴别

菌落性状	包 特 氏 菌 属			嗜 血 杆 菌 属		
	百 日 咳 菌	副百日咳菌	支气管腐败菌	流行性感菌	副流行性感菌	溶血性嗜血杆菌
生长速度	慢	较快	更快	较快	较快	较快
大小	较小	较大	较大	小	小	小
色素	银 白	无	灰 黄	无	无	无
透明度	不透明	不透明	不透明	透 明	透 明	半透明
溶血环	不明显	不 定	不 定	无	常 无	极明显

2. 凝集反应：用I相百日咳诊断血清与特定株作定性玻片凝集试验，凡30~60秒钟内出现肉眼可见的凝集为阳性。但由于本属各菌均产生交叉凝集，故有典型的菌落性状和细菌形态才能作出诊断，否则即使凝集反应阳性亦应进行营养要求试验后再进行确定。

3. 营养要求试验：本法是将分离的可疑菌株接种在几种含有不同营养的培养基中以观察不同细菌的生长情况。采用本法具有确定诊断的价值。

表 1-3 包特氏菌属与嗜血杆菌属的细菌在不同培养基上生长情况的鉴别

培 养 基	包 特 氏 菌 属			嗜 血 杆 菌 属		
	百 日 咳 菌	副百日咳菌	支气管腐败菌	流行性感菌	副流行性感菌	溶 血 性 嗜 血 杆 菌
B-G琼脂平板	+	+	+	+	+	+
普通琼脂平板	-	+	+	-	-	-
酵母浸出液琼脂平板	-	+	+	-	+	-
兔血琼脂平板	-	+	+	+	+	+
巧克力琼脂平板	-	+	+	+	+	+

十，生长；一，不生长

4. 生化特性：生化反应不活泼。但可供菌株的研究，在临床上多不采用。分出的细菌需要与副百日咳杆菌、支气管腐败杆菌相鉴别。

包特氏菌属的抗原构造可用血清学方法检出。本属共有14种细胞表面凝集原（抗原），称之为抗原因子，皆为光滑形I相菌所共有。其中因子1为百日咳杆菌所特有，即种的特有因子。因子14为副百日咳杆菌所共有，除因子1之外，因子2、3、4、5和6亦为百日咳杆菌所特有，但并非所有百日咳菌株均有，据此可将百日咳杆菌加以区别并进行流行病学的研究。