

Emerging infectious diseases

新发现的

传染病



福建教育出版

主编：于恩庶 宋 干
原寿基 徐建国

医 务 人 员 继 续 教 育 培 训 教 材

医务人员继续教育培训教材

新发现的传染病

Emerging Infectious Diseases

主 编:于恩庶 宋 干
原寿基 徐建国

福建教育出版社

内 容 简 介

过去 20 多年中,发现 30 多种新的传染病,包括艾滋病、埃博拉出血热、O157:H7 肠出血性大肠杆菌病、新型克雅病、乃至造成全球范围儿童期腹泻最常见的轮状病毒病。加上早为人所知并一度已降到极低水平,不再视为公共卫生问题,但现在又重新流行的传染病。世界组织发出警告:世界正面临着一个传染病危机。

人类对原有传染病的斗争,已有一定经验,它的重新抬头,如能加强防治,是可以控制的。而对新发现的传染病还缺乏认识,为此,本书选出 18 种国内介绍不多的新发现的传染病加以介绍,希望本书的出版能对教学、科研、临床和预防工作有所裨益。

医务人员继续教育培训教材

新 发 现 的 传 染 病

于恩庶 宋 干 主编
原寿基 徐建国

* * *

福建教育出版社出版发行

(福州市梦山巷 27 号 邮编:350001)

福州富贵包装印刷有限公司印刷

(福州火车站桂山路 109 号 邮编:350013)

787×1092 16 开本 17.75 印张 420 千字 1 插页

1997 年 9 月第 1 版 1997 年 9 月第 1 次印刷

ISBN 7-5334-2471-9/Z·41 定价:32.00 元

如发现印装质量问题,由承印厂负责调换

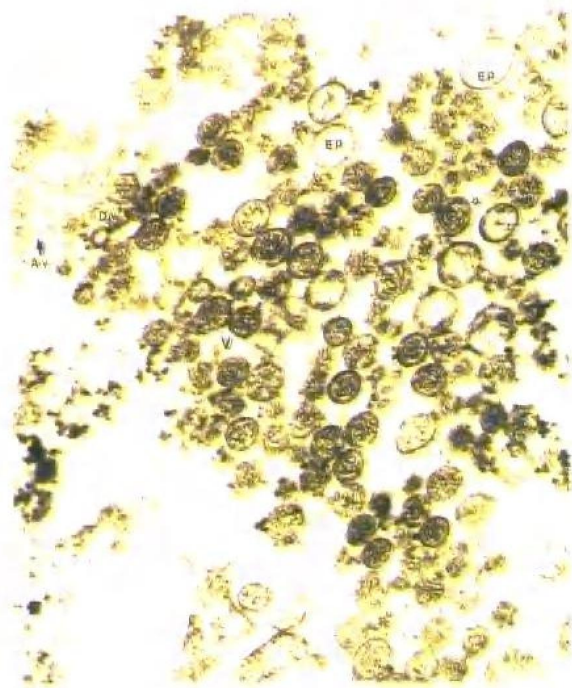


图 13-2 汉坦病毒的多形态特征

注:出血热病毒(R22株),感染12天的Vero E₆细胞,示病毒核蛋白结构和多形态性特征,大而空瘪的可能是未成熟的或流产的病毒(EP),小而中空的双膜病毒(DV)也可能是另一种畸形不成熟病毒,这种病毒不仅在细胞外病毒的群集中常见到,在细胞内也时见可见,它的实际上是管状颗粒的横断面,内部比较丰满,中等大小的颗粒可能是成熟的病毒(V)。病毒内部的核蛋白结构也具有突出的多形态性特征,大多是颗粒状,有的是丝状,可能与切面位置不同有关。☆指示核蛋白呈螺旋环状排列的病毒颗粒,AV为一个呈手镜状的异形病毒颗粒。×85000

引自:洪遵主编流行性出血热图谱,1988

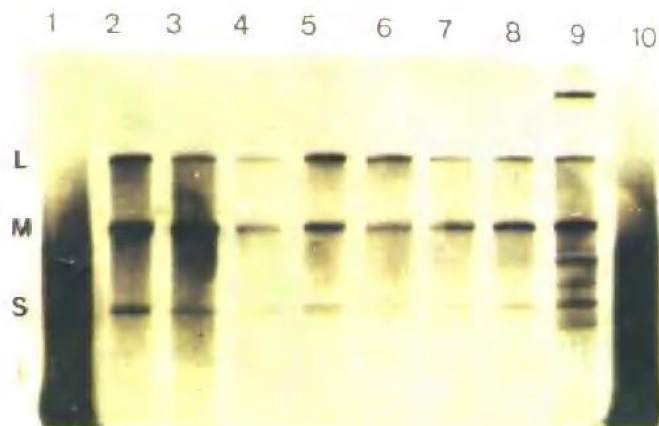


图 13-3 出血热病毒(R22株)RNA的3个片段

注:图中1和10为Vero-E₆细胞核糖体28S RNA;2,3和4为纯化病毒RNA,病毒于感染后8,11和14天收获;而本图中5,6和7是同样材料,仅30%蔗糖垫层离心(未经20%~70%蔗糖密度梯度离心纯化(称粗制病毒));8和9是另一批收获病毒,前者为纯化病毒RNA,后者为粗制病毒RNA和细胞的RNA或DNA。

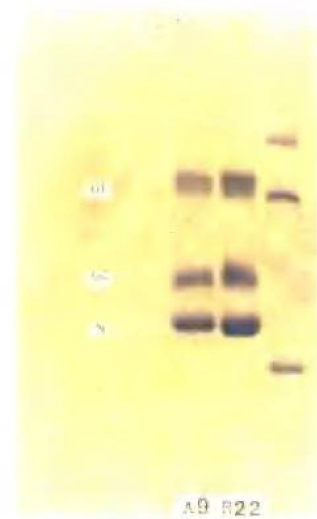


图 13-5 家鼠型出血热病毒(Ⅱ型)R22株和野姬鼠型出血热病毒(Ⅰ型)

注:未能显示L多聚酶蛋白,右侧为分子量标记,自上而下分别为97,4,68,43KD

编 写 者

(按章节顺序排列)

- 于恩庶 福建省卫生防疫站, 技术顾问、主任医师、研究员
徐建国 中国预防医科院流行病学微生物学研究所, 副所长、研究员
张见麟 中国预防医科院流行病学微生物学研究所, 研究员
段广才 河南医科大学公卫学院, 院长、教授、博士
高守一 中国预防医科院流行病学微生物学研究所、研究员、院士
原寿基 福建医科大学, 副教授
严延生 福建省流行病防治研究所, 室主任、博士
赵玉坤 中国医科大学, 教授
蓝祥英 中国预防医科院病毒学研究所, 研究员
江家骥 福州市传染病医院, 副院长、副主任医师
张健之 中国预防医科院流行病学微生物学研究所, 室副主任、副研究员
范明远 中国预防医科院流行病学微生物学研究所, 室主任、研究员
杭长寿 中国预防医科院病毒学研究所, 研究员
宋 干 中国预防医科院病毒学研究所, 研究员、博士生导师
方平楚 浙江医科大学, 室副主任、教授
罗海波 浙江医科大学, 教授
万超群 中国预防医科院流行病学微生物学研究所, 研究员
张哲夫 中国预防医科院流行病学微生物学研究所, 室主任、研究员
林 涛 中国预防医科院流行病学微生物学研究所, 副研究员
刘达宏 中山医科大学, 教授
祖述宪 安徽医科大学, 教授

目 录

1 绪论	(1)
2 肠出血性大肠杆菌感染	(6)
3 疯牛病	(20)
4 O139 霍乱	(28)
5 艾滋病	(44)
6 埃博拉出血热	(93)
7 人疱疹病毒-6 型感染	(104)
8 嗜人 T 细胞白血病病毒 I 型和 II 型感染	(116)
9 GBV-C/G 型病毒性肝炎	(125)
10 人类埃立克体病	(133)
11 肺炎衣原体病	(142)
12 东方斑点热	(154)
13 家鼠型出血热	(163)
14 幽门螺杆菌病	(181)
15 军团病	(197)
16 莱姆病	(218)
17 巴贝西虫病	(244)
18 隐孢子虫病	(254)

1 绪 论

于恩庶

要 目

1.1 新发现的病原体及其来源	(1)
1.2 新传染病流行扩大的因素	(3)
1.3 新传染病控制策略	(4)
1.4 接受新挑战促进新发展	(4)

近年来国外文献报道的 Emerging infectious diseases, 最初是指由新种或新型病原微生物引发的传染病, 还包括已基本控制、已不构成公共卫生的问题, 而又重新流行的一些古老传染病^[1,2]。最近, 开始把后者称为 Re-emerging infectious diseases。这样区分就比较清楚了。本书所指新发现的传染病, 即专指前者而言。

目前, 传染病仍是世界上发病率最高, 引发人类疾病和死亡的主要原因。1995 年全世界死亡 5 200 万人中, 至少有 1 700 万死于传染病, 占死亡人数的 32.7%, 其中大多是儿童。全世界几种性传播疾病的感染者有 10 亿多, 其中艾滋病感染者占 2 800 万人, 性病 3.33 亿, 乙型肝炎 3.5 亿, 丙型肝炎 1.0 亿, 结核病患者更为严重, 全世界总人口约 1/3 有结核病的感染, 仅 1995 年就死亡 300 万人^[2]。

消灭传染病是很困难的, 在人类共同的努力下, 已经消灭或可能消灭的传染病极为少数。一部分已被控制的传染病, 由于种种原因可能又重新抬头, 发病率又明显上升, 诸如: 人口流动, 大量农村人群流向城市, 人口拥挤, 环境恶化, 而引发呼吸道传染病和肠道传染病流行; 性生活紊乱和滥用毒品, 致使性病流行。这样, 原来的传染病仍在流行, 现又增加了新的传染病, 它先在某个国家或地区发现后, 其他国家或地区也会相继发生。

人类与微生物的斗争, 永远没有结束。人类对原有传染病的控制已有一定经验, 它重新抬头, 虽有各种原因, 但归根结底是放松了警惕, 如能加强防治, 仍是可以控制的。而新发现的病原体及其传染病, 由于人类对其缺乏认识, 还没有掌握与其斗争的武器, 又无天然免疫力, 往往造成对人类健康生命和社会经济更大的损失。为此, 本书从新发现的传染病中, 选出 18 种加以介绍。对国内文献已介绍很多的丙型肝炎、戊型肝炎、空肠弯曲菌病和产毒株葡萄球菌病等, 不再重述。

1.1 新发现的病原体及其来源

Laderbeng(1996)^[3]列出了 1973~1995 年经确认的新病原体及其传染病, 加上肺炎衣原体、日本斑点热立克次体和 GB 型肝炎病毒-C/G 型肝炎病毒等引起疾病, 见表 1-1。

表 1-1 1973 年以来经确认的病原微生物和传染病

发现年代	病原微生物	病 名
1973	轮状病毒(Rotavirus)	婴儿腹泻
1975	小病毒 B19(Parvovirus B19)	慢性溶血性贫血
1976	小隐孢子虫(Cryptosporidium parvum)	急性和慢性腹泻
1977	埃博拉病毒(Ebola virus)	埃博拉出血热
1977	嗜肺军团菌(Legionella pneumophila)	军团菌病
1977	汉坦病毒(Hantaan virus)	肾综合征出血热
1977	空肠弯曲杆菌(Campyobacter jejuni)	肠道病,全球分布
1980	嗜人 T 细胞白血病毒 I 型(Human T-lymphotropic virus HTLV-1)	T 细胞淋巴瘤-白血病
1981	金黄色葡萄球菌产毒株 (Toxic producing strains of Staphylococcus aureus)	中毒性休克综合征
1982	大肠杆菌(Escherichia coli O157:H7)	肠出血性大肠杆菌感染
1982	嗜人 T 细胞白血病毒 II 型(HTLV-II)	毛细胞白血病
1982	伯氏疏螺旋体(Borrelia burgdorferi)	莱姆病
1983	人免疫缺陷病毒(Human immunodeficiency virus, HIV)	艾滋病(获得性免疫缺陷综合征)
1983	肺炎衣原体(Chlamydiae pneumoniae)	肺炎衣原体病(人类急性呼吸道感染)
1983	幽门螺杆菌(Enterocytozoon bieneusi)	幽门螺杆菌病(消化性溃疡病)
1984	日本斑点热立克次体(Rickettsia japonica)	东方斑点热
1985	比氏肠胞虫(比氏肠细胞内原虫)(Helicobacter pylori)	顽固性腹泻
1986	卡晏环孢子球虫(Cyclospora cayetanensis)	顽固性腹泻
1988	人疱疹病毒-6[(Human herpesvirus 6, (HHV-6)]	猝发蔷薇疹
1988	戊型肝炎病毒(Hepatitis E virus)	戊型肝炎(肠道传播非甲非乙型肝炎)
1989	人类埃立克体(Ehrlichia chaffeensis)	人埃立克体病
1989	丙型肝炎病毒(Hepatitis C virus)	丙型肝炎(肠道传播非甲非乙型肝炎感染)
1991	Guanarito 病毒(Guanarito virus)	委内瑞拉出血热
1991	脑胞内原虫(细胞内寄生原虫)(Encephalitozoon hellem)	结膜炎,弥漫性疾病
1991	巴贝西虫新种(New species of Babesia)	非典型巴贝西虫病
1992	O139 霍乱弧菌(Vibrio cholerae O139)	O139 新菌株引起流行性霍乱
1992	巴尔通氏体(Bartonella henselae)	猫抓病:杆菌性血管瘤病
1993	Sin nombre 病毒(Sin nombre virus)	成人呼吸窘迫综合征
1993	家兔脑胞内原虫(Encephalitozoon cuniculi)	弥漫性疾病
1994	Sabia 病毒(Sabia virus)	巴西出血热
1995	GBV-C/G 型肝炎病毒(GBV-C/HGV)	庚型肝炎

这些传染病共有 31 种,其中病毒病 14 种、细菌病 11 种和寄生虫病 6 种。病原体大都是新确认的新种,有的是已知病原体的新型,如霍乱弧菌 O139 型、大肠杆菌 O157:H7 型等。其来源主要有两种可能:一是在自然界中早已存在,只是由于检测和鉴定技术缺乏,尚未被认识,或者因为与人畜接触机会少或没有接触机会而未发现;二是微生物为了生存和发展,随着环境的改变而发生变异和进化。由原来非致病性的进化成致病性的,原为无毒力的因获得了毒力基因而变为有毒力的,许多毒力基因是由质粒或噬菌体介导,它们都是可移动性遗传因子,即使是位于染色体上的毒力基因,也可通过原生质融合或由于高频率重组子诱导,而发生毒力基因的转移。

新发现的病原体大部分属于动物源性。寄生于野生动物和家畜中,通过某些途径传染给人。例如埃博拉病毒,种种迹象表明:在森林深处猴类中带有这种病毒。加蓬采金者到森林深处砍伐,吃了猩猩肉,感染了埃博拉病毒而发病,死亡 13 人。又如扎伊尔有一次暴发流行,是从在森林中烧木炭工人而开始发病。瑞士一位女科学家在科特迪瓦西部,解剖 1 只可能是通过吸血昆虫而传播的死亡黑猩猩而受到感染。这些都证明埃博拉病毒具有明显的动物源性。又如艾滋病病毒(HIV),有越来越多的研究结果证实:来源于动物。在非洲的绿猴携带一种病毒 SIV,与人类免疫缺陷病毒(HIV),特别是 HIV-2 型非常近似,由 SIV 传到人类,转变为 HIV-2 型,对人类毒力还不太强。再由 HIV-2 型进化为 HIV-1 型,则毒力增大,且对原宿主毒力也增加,用艾滋病患者或感染者血浆输给黑猩猩,10~12 周后,有 1 只猩猩的 T₄ 细胞减少、淋巴结肿大、淋巴细胞变异和反应受损。从非洲绿猴分离的与 HIV 相似的病毒,对绿猴却不致病,但对其他动物可引起与人艾滋病相似的疾病。这表明各种宿主对 HIV 病毒,具有种的差异,不能认为对猴不致病,就否认 HIV 与猴的关系。从非洲绿猴和黑白眉猴分离到的 SIV,其形态特征和生物学特征与 HIV 相似,对 T₄ 细胞有同样的嗜性,对核苷酸序列同源性高,特别与 HIV-2 更为近似。恒河猴艾滋病(SAIDS)感染源为黑白眉猴,但从恒河猴分离的 SIV,再来感染黑白眉猴,却不发生 SAIDS。上述现象提示,SIV 从非洲绿猴、黑白眉猴转移到亚洲恒河猴,导致病原性的改变。同样,从猴类来源的 HIV,适应人类后,可能对猴的毒力减弱或丧失。Smith 等(1989)利用半胱氨酸位点和氨基酸变化及核苷酸替代等技术,对 9 株病毒进行了排列,重建一个进化树,结果指出:SIV 先演化为 HIV-2,再演化为 HIV-1。日本五条等(1987)使用分子进化学方法研究,也认为猴与人之间可通过某些形式而传播。现在查明,当地居民有食猴血以健壮身体的习俗,致使 SIV 向人体移行感染,适应人体后,导致毒力的改变,引起了发病,这种病毒跨越种间界限而发生深刻变化是很自然的。

1.2 新传染病流行扩大的因素

(1)随国际贸易和旅游业的迅速发展,通过交通工具,人员交往和商品交换而使传染病扩散到世界各地,最明显的例子是艾滋病。艾滋病的病原体,存在于非洲中部猴类中,传给人体后,由农村扩展到城市,又传播到欧美大城市,迅速传播至全世界。我国发现的第 1 个病例,就是 1 位美籍旅游者感染了艾滋病病毒来到中国后发病的。我国发生的第 2 例也是美籍华人回祖国治病时被发现的,即由我国自己诊断的首例艾滋病病人。

(2)随食品工业的发展,包装食品和冷藏食品的大量增加,由于消毒不完善或长期保存,使一些致病微生物存活,容易引起了肠道传染病的流行。例如, O157:H7 大肠杆菌即通过污染牛肉的汉堡包而引发食物中毒。又如最近疯牛病乃由活牛及其肉骨饲料的输出,而引起的疯

牛病的流行,震惊了欧洲,发生了贸易战。

(3)随着经济开发,如大型开垦荒地、森林砍伐和水坝修建等常常导致生态环境改变,大批人群进入未开发地区,扩散了传染病。埃博拉热和莱姆病的病原体,本系森林动物间寄生的微生物,接触到人群并适应后扩大了流行。

(4)血源性传播,主要指以血液为传染源,通过各种途径的传播,其中以输血、血液制品、注射器和虫媒传播者居多。随着人口的不断增长,社会生活方式的改变以及医疗事业的发展,对血液和血液制品的需求量逐年增加,同时也因输血和血液制品注射而引起的传染病也在增多。新发现的传染病不少是通过血源性传播的,如艾滋病、埃博拉热、丙型肝炎、戊型肝炎、庚型肝炎、人类T淋巴细胞病毒和巴贝西虫病等。

(5)微生物的进化与流行有密切相关。微生物在不同环境中能逐渐获得适应该环境的基因和基因产物,从而能从一种宿主转移到另一种宿主,可对付和抑制新宿主的特异性和非特异性免疫反应,而持续生存于新宿主,这就扩大了感染和流行的范围。

1.3 新传染病控制策略

1.3.1 树立长期观点 人类与微生物共存于一个世界上,两者相互斗争,这就是一部进化史。微生物适应性强、繁殖快、数量多、分布广,要控制和消灭它是很困难的。但社会在进步,高新技术在发展,还是有少数致病微生物可以消灭的,大部分致病微生物可能控制在较低水平,但总有部分微生物却无法控制,加上新的致病微生物出现,因此,必须树立与微生物长期斗争的思想。

1.3.2 疾病监测 发现和认识一种传染病的出现,只有进行疾病监测才能做到迅速反应和预防。监测的重点是高危地区和高危人群。监测的内容应当包括动物宿主、传播媒介和病原体的变异及抗药性。

1.3.3 改善公共卫生设施 最主要的设施是洁净水的供应及污水、污物的处理,这是控制肠道传染病的有效手段。

1.3.4 加强对媒介生物的控制 这不能专门依赖于杀虫剂,一是其容易产生抗药性,二是其可污染环境,故应采用化学、生物和环境改造等综合的措施。

1.3.5 疫苗预防 加速利用分子生物学技术生产安全有效的疫苗,是预防一些危害大的传染病的关键。

1.3.6 加强卫生防疫机构的建设 要有一批高水平的防疫队伍和必要的实验室及应有的仪器设备。

1.3.7 加强基础研究 搞清致病微生物与人类间的相互作用机制,以组织多学科联合攻关,应由国家组织和投资。

1.4 接受新挑战促进新发展

一种新传染病的出现,往往造成巨大的社会影响和经济损失。例如,艾滋病除造成大批人群感染和死亡外,还影响社会安定和国家形象,加剧人们的恐惧心理,由于感染者失去工作,小孩被迫离开学校,成为孤儿、老人无人照顾,到处受到歧视和孤立等不公平待遇,引起感染者的不满和报复情绪而诱发突然案件,有的引起了动乱。艾滋病的高发年龄为青壮年,是最强的劳

动力,在非洲的艾滋病严重疫区,已出现劳动力减少,生产成本升高,经济效益下降,一些田地无人耕种,给家庭和国家增加巨大负担,也为艾滋病研究、监测、宣传和治疗造成巨大经济损失。有专家预测,到2000年可造成世界经济损失3 500~5 000亿美元。又如,疯牛病对牛生产部门的经济冲击也是巨大的,在欧盟国家间出现了贸易战。O157:H7型大肠杆菌病的流行,迫使大批的小学停课。

一种新传染病的出现,也促进诊断方法、预测系统和控制工具的完善与发展,并要求开发安全有效适合大规模免疫接种的人用疫苗,以及人兽共患传染病的兽用疫苗。疯牛病的出现,推动了某些特殊病原体引起的动物和人群疾病发病机制的研究,有助于阐明常见的中枢神经系统退行性疾病诸如老年性痴呆等的机制。这些表明,由新型传染病引起的挑战,通常导致生物原、实验技术和控制工具的进步发展。

参考文献

1. Laderberg J. Infectious Disease-A Threat to Global Health and Secunity, JAMA, 1996; 276(5):417~419
2. Meslin, F. X. Sureveillance and Control of Emerging Zoonoses, Rapp Tnimast Statist Sanit Mond, 1992;45:200~205
3. 陈宁庆. 21世纪传染病展望. 中国军事医学科学院, 北京, 1996;1~9

2 肠出血性大肠杆菌感染

徐建国

要 目

2.1 定义和特点	(7)
2.2 毒力因子和致病机制	(8)
2.2.1 志贺样毒素	(8)
2.2.2 粘附和菌毛	(9)
2.2.3 致病机制	(10)
2.3 在动物中的感染情况	(11)
2.4 在人群中的感染情况	(11)
2.5 传染源与传播途径	(13)
2.6 临床表现	(14)
2.6.1 出血性肠炎	(15)
2.6.2 肾溶血性尿毒综合征	(15)
2.6.3 血栓性血小板减少性紫癜	(15)
2.7 实验室诊断	(15)
2.7.1 生化反应	(16)
2.7.2 血清学方法	(16)
2.7.3 DNA 探针技术	(16)
2.7.4 PCR 技术	(16)
2.7.5 毒素的检测	(17)
2.8 治疗原则	(17)
2.9 有待解决的几个问题	(17)

国际上倾向于把致泻性大肠杆菌分为 5 类:肠致病性大肠杆菌(Enteropathogenic *E. coli*, EPEC)、肠产毒性大肠杆菌(Enterotoxigenic *E. coli*, ETEC)、肠侵袭性大肠杆菌(Enteroinvasive *E. coli*, EIEC)、肠出血性大肠杆菌(Enterohemorrhagic *E. coli*, EHEC)和肠集聚性大肠杆菌(Enteraggregative *E. coli*, EAggEC)^[1,2]。我们实验室在 1994 年还发现和命名了肠产志贺样毒素且具侵袭力的大肠杆菌(EnterosLT-producing and invasive *E. coli*, ESIEC)^[3],关于 ESIEC 的命名,还有待于世界范围的承认和证实。

在文献中我们还可以看到肠粘附性大肠杆菌(Enteroadherent *E. coli*, EAEC)、产 VT 毒素(Verotoxin-producing *E. coli*, VTEC)的大肠杆菌的名称^[4],由于一部分大肠杆菌对上皮细胞有粘附力,对肠道上皮细胞的粘附能力被认为是肠道病原菌致病的重要因素之一,所以有人把对上皮细胞具有粘附力的大肠杆菌称为 EAEC。但是,许多大肠杆菌对上皮细胞都有程度不同的粘附力,如 EPEC、EHEC、ETEC 等^[1]。从这一点来看,EAEC 的范围过于广泛。自从 VT 毒

素发现以后,人们发现许多大肠杆菌都产生 VT 毒素,就把这些产生 VT 毒素的大肠杆菌统称为 VTEC^[4]。但是,EHEC、EPEC 的部分菌株,我们发现和命名的 ESIEC 以及一些实验室常用的工具菌株也产生 VT 毒素。不同的菌株产生 VT 毒素的量不同,只有产生高量或中量 VT 毒素的大肠杆菌才是致病性的,看来 VTEC 的范围也有点广泛了。

1996 年,5~8 月份在日本发生了 O157:H7 大肠杆菌的暴发性流行,历时 3 个月左右。10 000 多名儿童感染,400 余名住院,数名死亡。波及 40 多个都府县。从分离 O157:H7 大肠杆菌这一上点来看,日本几乎没有什么“净土”。这是世界上发生的最大一起 O157:H7 大肠杆菌引起的暴发流行,O157:H7 大肠杆菌属于 EHEC,是 EHEC 的主要血清型菌株。

2.1 定义和特点

EHEC(肠出血性大肠杆菌)因能引起出血性肠炎而得名,包括所有能引起出血性肠炎、肾溶血性尿毒综合征、血小板减少性紫癜的大肠杆菌^[6,7],其中最主要的是 O157:H7 大肠杆菌,还包括原来认为是属于肠致病性大肠杆菌(EPEC)的部分血清型的部分菌株,如 O26:H11、O111 等^[7,8]。近年来已有不少关于无动力的 O157 菌株(O157:NM)引起出血性肠炎和溶血性尿毒综合征的报道^[9]。

O157:H7 过去是一种罕见的血清型,认为是非致病性的。1982 年在美国的俄勒冈和密执安州的一起出血性肠炎的暴发中首次分离到 O157:H7 大肠杆菌,并被确认是这次暴发的病原菌^[6]。这是世界上第 1 次证实 O157:H7 大肠杆菌与腹泻病有关的报道。不少学者发现,根据临床症状和流行病学资料,一部分非 O157:H7 血清型大肠杆菌也可引起症状类似的疾病,因此他们认为 EHEC 还应包括一些原来被认为是 EPEC 的部分菌株。根据这个假设,我们对 O157:H7 血清型大肠杆菌和一部分从出血性肠炎或溶血性尿毒综合征患者分离的非 O157:H7 血清型大肠杆菌菌株进行了分析。结果发现,O157:H7 大肠杆菌的临床分离菌株几乎都含有一个分子量为 60MDa 的大质粒,质粒 DNA 高度同源,同时一部分 O26:H11、O111 等血清型的部分菌株的质粒和 O157:H7 大肠杆菌的大质粒也高度同源,说明他们应属于 EHEC^[8]。

从致泻性大肠杆菌的基因型来看,EHEC 和 ETEC 不同,既不具有 SL 和 LT 基因,也不具有 CFA/I、CFA/II 等 ETEC 特有的菌毛;与 EIEC 不同,不具有 EIEC 特有的侵袭性基因 ipaBCD,豚鼠角膜试验阴性;与 EAaggEC 不同,对 HEp-2 细胞不具有集聚性粘附现象,不和 EAaggEC 探针杂交;与 EPEC 不同,不具有 EPEC 的 EAF 基因和 BFP 菌毛,在通常条件下对 HEp-2 细胞不具有 EPEC 菌株的局灶性粘附和弥散性粘附现象。而与 EPEC 的部分菌株相同的是 EHEC 也产生志贺样毒素 1、志贺样毒素 2 及其变种,不同的是 EHEC 菌株产生一种特异性的溶血素,与 EHEC 特异性 DNA 探针杂交。EPEC 菌株不产生这种溶血素,不和 EHEC 特异性 DNA 探针杂交。ESIEC 菌株虽然也产生志贺样毒素,但是不具有 EHEC 的溶血素基因。

EHEC 除 O157:H7 外,还包括 O26:H11、O111:H8、O125:NM、O121:H19、O4:NM、O45:H2、O125:NM、O145:NM、O5:NM、O91:H21、O103:H2、O113:H2 等的部分菌株。强调“部分菌株”的原因,就是说并不是所有这些血清型菌株都是肠出血性大肠杆菌。至于哪些菌株是,哪些菌株不是,要靠 DNA 探针试验或特异性 PCR 试验来判断^[8,9,10]。

虽然在一些文献中把 O157:H7 大肠杆菌划归为 VTEC,但是 VTEC、EHEC 不能互用。相对来说,VTEC 覆盖的范围大一些,EHEC 覆盖的范围小一些。VTEC 包括 EHEC, EHEC

只是 VTEC 的一部分。并不是所有的产 VT 毒素的大肠杆菌都能引起出血性肠炎或溶血性尿毒综合征,两者关系的完全明确还需要进一步的研究工作。O'Brien 等将产生志贺样毒素的大肠杆菌,根据毒素产量的高低分为 3 类:①低产量菌株,其细胞裂解物的 50% 细胞致死量 (CD_{50}) 为 $2 \times 10^2 \sim 2 \times 10^3$ /ml;②中产量菌株,其细胞裂解物的 CD_{50} 为 $2 \times 10^3 \sim 2 \times 10^4$ /ml;③高产量菌株,其细胞裂解物的 CD_{50} 为 $2 \times 10^5 \sim 1 \times 10^8$ /ml。一般认为高产量与中产量菌株与出血性肠炎和溶血性尿毒综合征有关^[5]。

目前已经报道的产 VT 毒素大肠杆菌的血清型有:O1:NM、O2:H5、O2:H7、O4:NM、O4:H10、O5:NM、O5:H16、O6:H1、O18:NM、O18:H7、O25:NM、O26:H11、O26:H32、O38:H21、O39:H4、O45:H2、O50:H7、O55:H7、O55:H10、O82:H8、O84:H2、O91:NM、O91:H21、O103:H2、O111:NM、O111:H8、O111:H30、O111:H34、O113:H7、O113:H21、O114:H48、O115:H10、O117:H4、O118:H12、O118:H30、O121:NM、O121:H19、O125:NM、O125:H8、O126:NM、O126:H8、O128:NM、O128:H2、O128:H8、O128:H12、O128:H25、O145:NM、O145:H25、O146:H21、O153:H25、O157:NM、O157:H7、O163:H19、O165:NM、O165:H19、O165:H25^[4,9]。

2.2 毒力因子和致病机制

目前已认识比较清楚的 O157:H7 大肠杆菌的毒力因子,有志贺样毒素、溶血素、对上皮细胞的粘附力等。

2.2.1 志贺样毒素 Komowalchuk 于 1977 年首次报道一些 O26:H11 大肠杆菌能产生一种细胞毒素,该毒素能使 Vero 细胞变性坏死,因而命名为 VT 毒素(Vero toxin, VT)。VT 毒素不引起中国仓鼠肾细胞或 Y1 腺细胞的任何变化。VT 毒素的基因位于噬菌体上。O'Brien 等发现, O157:H7 大肠杆菌产生大量的 VT,且该毒素可被志贺抗毒素完全中和,因而提出了志贺样毒素的概念^[5]。志贺样毒素包括 STL1、STL2 以及 STL2v(STL2 变种)。SLT2、SLT2v 不能被 SLT1 的抗毒素中和。

SLT1、SLT2 的生物学作用与志贺毒素非常相似,对 HeLa 细胞、Vero 细胞具有细胞毒素作用,对兔回肠段结扎有肠毒素作用,对小鼠的致死剂量在 100ng~2 μ g 之间,其毒性作用的分子基础可能是灭活 60S 核糖体的活性。据报道,SLT1 具有抑制 HeLa 细胞蛋白合成的能力。关于 SLTs 的致病作用,多数资料来自流行病学调查。Padhye 报道,腹腔注射 SLT2 毒素可致小鼠腹泻,使肠道表面上皮细胞和隐窝上皮细胞死亡、脱落,肠粘膜破坏及肠道出血,且可引起脾脏边缘区、淋巴鞘细胞死亡和肠系膜淋巴结细胞损伤,并引起肾远曲小管、集合管的空泡变性^[4,5,28]。

志贺样毒素 1 和志贺样毒素 2 都有变种,但是志贺样毒素 1 只有一个变种,志贺样毒素 2 有多个变种。不同变种之间的氨基酸序列、核苷酸序列和基因调控上有着差异。前面说过志贺样毒素和 VT 毒素是同一种毒素的两个名称,从表 2-1 中可以看出这两种毒素及其变种名称之间的关系。

许多蛋白毒素都是由两种亚单位组成,称之为 A-B 模式。一种为无毒性的 B 亚单位,它对机体的组织或细胞有选择性的亲和作用,使毒素能够与敏感细胞相结合;另一种亚单位 A 则是毒素的活性中心,它决定毒素的致病特点及作用方式。志贺样毒素就是这样一种 AB 亚单位毒素,其中 B 亚单位是已知最小的具有识别并结合受体能力的亚单位,完整的毒素由 1 个

A 亚单位和 5 个 B 亚单位组成。

表 2-1 志贺样毒素和 VT 毒素的对称关系

志贺样毒素(SLT)	VT 毒素及其变种	编码基因
SLT1	VT1	slt1
SLT2	VT2	slt2
SLT2c	VTc(VT2vp1)	sltv
SLT2vha	VT2va(VT2vha)	vt2xha
SLT2vhb	VT2vb(VT2vhb)	vt2xhb
SLT2va	VTev(VT2vp2)	slt2va

志贺样毒素是目前发现的毒力最强的毒素之一。

SLT2 多见于培养上清液中, SLT1 多见于细胞裂解物中。SLT1 由噬菌体 933J 编码, SLT2 由噬菌体 933W 编码。933J 是 λ 样噬菌体。933W 与 933J 不同。上述资料并不说明所有编码 SLT1 或 SLT2 的噬菌体均相同。SLT1、SLT2 和 SLTv 的基因序列已经清楚, SLT1 和志贺样毒素的 DNA 序列高度同源。根据 DNA 序列, 已发展了 SLTs 的特异性 DNA 探针和 PCR 检测方法。当一株细菌同时产生志贺样毒素 1 和 2, 志贺样毒素 1 主要存在于细菌细胞的裂解液中, 而志贺样毒素 2 主要存在于细菌的培养液中, 这就是说它们在是否分泌与在细胞内的定位方面有着极大的差异。与志贺样毒素 1 相比, 志贺样毒素 2 的毒性弱些, 而小鼠致死性更强, 志贺样毒素 2 的 E 变种比志贺样毒素 1 和 2 对热更敏感。志贺样毒素 2 经过 80℃ 30 分钟处理还有活性。

志贺样毒素的特异受体是球丙糖酰鞘氨醇(Gb3)。志贺样毒素 2 的 E 变种既能与 Gb3 结合, 也能与球丁糖酰基鞘氨醇(Gb4)结合。Gb3 是兔空肠微绒毛膜上的主要受体, 也是 HeLa 细胞上的主要受体。所以 HeLa 细胞对志贺样毒素非常敏感。志贺样毒素 2 比志贺样毒素 1 的 50% 致死剂量低 400 倍左右。人如果感染了产志贺样毒素 2 的 O157:H7 大肠杆菌后, 发生溶血性尿毒综合征的机率更大一些, 其中非常可能的原因是志贺样毒素 2 对人肾小球微血管内皮细胞的细胞毒性比志贺样毒素 1 强, 它的受体和志贺样毒素 2 结合的效率更高。各种组织内皮细胞的受体分布差异, 可能是当同一种毒素作用于靶器官不同及临床表现各异的根本原因。

志贺样毒素能抑制真核细胞的蛋白合成, 它通过 A 链上的核糖核酸 N-糖苷酶的活性作用, 切断参与蛋白质合成的 28S 核糖体核糖核酸 5' 端 4324 位腺嘌呤的 N-糖苷键, 腺嘌呤残基因此脱落, 使依赖延长因子 1 的氨基酰化, tRNA 不能与已灭活的 60S 核糖体亚单位结合。

志贺样毒素还有促进血小板聚集的功能, 有损伤内皮细胞的作用。这可能与患者发生血栓性血小板减少性紫癜有关。试验动物出现的后肢麻痹是因为中枢神经系统出血和水肿后功能受损所致^[28]。

2.2.2 粘附和菌毛 Gravioto 等 1979 年报道, 80% 的 EPEC 菌株表现出对 HEp-2 细胞的甘露糖抗性粘附, 而肠道正常大肠埃希氏菌则很少表现出甘露糖抗性粘附。Gravioto 建立的 HEp-2 细胞粘附方法, 是 EPEC 粘附作用研究的一个重要的里程碑。对上皮细胞的粘附力是许多肠道病原菌的共同特征。大肠杆菌对上皮细胞的粘附, 可根据菌细胞在 HEp-2 细胞表面的分布的特征可分为 4 类: 局灶性粘附(Localized adherence, LA)、弥散性粘附(Diffused adherence, DA)、集聚性粘附(Aggregative adherence, AA)和散点状粘附(Spotted adherence, SA)。

局灶性粘附的特征是细菌成斑块状局限性粘附在 HEp-2 细胞的某一处,细胞与细胞之间、粘附灶与粘附灶之间无细菌存在。弥散性粘附是细菌无规律地粘附在上皮细胞表面,在细胞与细胞之间无细菌存在。集聚性粘附是细菌像砌砖一样堆积在细胞表面,呈多层次,在细胞与细胞之间有大量细菌存在。在作 HEp-2 细胞粘附试验时,集聚状粘附特征可被过多、过猛的冲洗步骤破坏,而被误认为是弥散性粘附。散点状粘附是在我们实验室里,首先描述的一种粘附类型。细菌星星点点,呈稀疏状分布在细胞表面,但与阴性对照有明显区别。

研究发现,几乎所有的 O157:H7 大肠杆菌菌株均含有 1 个 60MDa 的大质粒,几乎所有的学者都认为这个质粒与细菌的致病力密切相关。但却无法证实质粒的功能。Karch 等 1987 年曾报道该质粒编码着一种菌毛,但该结果未能得到其他实验室的证实,也没有进一步的报道。世界上数家试验室对质粒功能进行了研究,报道不一,相互矛盾,有人认为与粘附有关,有人认为与粘附无关而争论不休。使用 Hela 细胞和 HEp-2 细胞,我们也实验了国外报道的各种方法,未能发现粘附现象。在研究中偶尔将 O157 抗血清加入培养基后,发现可增强 O157:H7 大肠杆菌对 HEp-2 细胞粘附能力,在显微镜下可观察到细菌弥散性粘附到 HEp-2 细胞表面。O157 抗血清只对含有质粒的 O157:H7 大肠杆菌具有对 HEp-2 细胞的粘附能力增强作用,而对无质粒菌株却无增强作用。结果提示,EHEC 菌株对上皮细胞的粘附能力与血清凝集作用无关,而与 60MDa 质粒有关^[29]。

为了进一步证实上述推论,我们提取含质粒菌株的表面蛋白,制备了抗表面蛋白的特异性抗血清。用免疫酶斑技术证明,抗血清与所有含 60MDa 质粒的 O157:H7 大肠杆菌起阳性反应,而不与阴性对照大肠杆菌 C600 和获得 60MDa 质粒的 C600 菌株起阳性反应。说明细菌上某些表面成分基因的表达,需要位于质粒和染色体上的基因的共同存在。继而用蛋白印迹试验证明,该血清与一个分子量为 67KDa 的蛋白质起特异性反应,不含 60MDa 质粒的 O157:H7 菌株和含 60MDa 质粒的普通大肠杆菌 C600 菌株,均不表达此蛋白。说明该质粒与 67KDa 蛋白的表达有关,67KDa 蛋白质的表达需要位于质粒和染色体上的基因同时存在。

2.2.2.1 溶血素 曾经报道了 O157:H7 大肠杆菌和一部分其他血清型的溶血素,可能属于 EHEC 的大肠杆菌所产生,但是这种溶血素用普通方法不能检测到。我们曾发展了 EHEC 的特异性 DNA 探针,该探针是一个 3.2kb 的源自 O157:H7 大肠杆菌的大质粒 DNA 片段。1994 年我们分析了这个片段的 DNA 序列,通过电子计算机进行 DNA 同源性检索,结果发现其编码溶血素基因。O157:H7 大肠杆菌的溶血素和已经报道的泌尿道致病性大肠杆菌等产生的溶血素在 DNA 序列和氨基酸序列都不同,这是 O157:H7 大肠杆菌所特有的。但是,目前尚不能明确溶血素的致病作用和机制^[30]。

2.2.2.2 eae 基因 Jerce 等人报道 EPEC 菌株具有 eae 基因。ae 是 attaching 和 effacing 的英文缩写。是指 EPEC 菌株能够附着到肠上皮细胞表面的微绒毛上,并发挥作用,将微绒毛破坏,抹平。O157:H7 大肠杆菌也能产生同样的病理改变。后来发现 O157:H7 大肠杆菌也具有 eae 基因,它的 eae 基因序列和 EPEC 的 eae 基因序列的头 2 200 个碱基几乎是一样的,在后 800 个碱基有 59% 的同源性,它的 eae 基因和假结核耶尔森氏菌 INV 基因中间部分的同源性为 50%^[13]。

2.2.3 致病机制 关于 O157:H7 大肠杆菌感染的动物试验的报道不少,用过的试验动物有小鼠、兔子、悉生猪、牛、鸡等。根据试验动物和组织活检所获得的资料,O157:H7 大肠杆菌主要侵犯小肠远端和结肠、肾脏、肺脏、脾脏和大脑,可引起肠粘膜水肿、出血、液体蓄积、肠粘膜脱落、肠细胞水肿、坏死,以及肾脏、脾脏与大脑的病变,这些病变都是通过组织切片,在显

显微镜下观察证实的^[4,7,13]。

关于 O157:H7 大肠杆菌的致病机制还不十分清楚,根据有限的资料目前认为:

(1)粘附到肠道上皮细胞、并能够繁殖是引起肠道病变的第一步。虽然目前已经发现 O157:H7 大肠杆菌对上皮细胞有粘附能力,但是各个实验室的报道并不一致。有人认为 EHEC 有粘附力,有人认为无粘附力。

(2)腹泻和附着与抹平(AE)病变有关。EPEC 的致病机制与 AE 病变有关,已经发现 O157:H7 大肠杆菌也能产生 AE 病变。

(3)腹泻可能与志贺样毒素对肠道的作用有关。无论使用活的细菌,还是使用提纯的毒素,都能够在试验动物的肠道造成病理改变。

目前对 O157:H7 大肠杆菌的致病机制还不能作出结论的原因是,使用悉生猪或其他试验动物都不能证实质粒或噬菌体在致病过程中的确切作用。已知噬菌体编码志贺样毒素、质粒编码溶血素基因,与粘附有关。所以说发展适宜的动物模型对最后阐明 O157:H7 大肠杆菌的致病机制是十分重要的。

目前认为 O157:H7 大肠杆菌和志贺氏菌一样。只需要很少的细菌就可以使人发病。对志贺氏菌而言,只要 100 个左右的细菌细胞,就可使饥饿豚鼠得病。有人估计,1 个汉堡包的牛肉馅里可含 1 000 个细菌细胞,也就是说,1 000 个 O157:H7 大肠杆菌足以使人得病。既然游泳都可以传播 O157:H7 大肠杆菌,也许不需 1 000 个细菌就可以使人得病。

2.3 在动物中的感染情况

EHEC 感染是一种人兽共患病。有资料表明,牛、鸡、羊、猪可能是 O157:H7 大肠杆菌的传染源,Clarke 曾经作了一次调查,发现在 200 头肉牛、200 头奶牛、200 头小牛,分别有 10.5%、19.5% 和 3.5% 有 VTEC^[7,9,21,22]。牛群中 O157:H7 大肠杆菌的感染情况,在不同的国家、不同的调查中有很大的差别。有人对 207 头牛作了调查,只有 1% 含有 O157:H7 大肠杆菌。1990 年的一次调查,在所检查的 259 头牛中,10.8% 有 VTEC,其中,40% 菌株的血清型与从病人标本分离菌株的血清型一致,说明牛可能是重要的传染源,其中,有 2 株菌是 O157:H7 大肠杆菌。在美国进行的一次调查中,曾经从 3.7% 的牛肉、1.5% 的猪肉和 2.0% 的羊肉中分离到 O157:H7 大肠杆菌。在加拿大进行的一次调查中,在随机挑选的 50 份牛肉标本中,有 9 份标本(18%)含有产 VT 毒素的大肠杆菌。在我国还没有以动物 O157:H7 大肠杆菌感染的调查报告。

2.4 在人群中的感染情况

虽然 O157:H7 大肠杆菌感染是 1982 年在美国首次发现的,但并不能说明 1982 年在其他国家和地区不存在 O157:H7 大肠杆菌感染的问题。当一种病原性微生物在某个国家或地区发现后,不能以分离病原菌时间的先后为依据,认为这种病原性微生物是从最先发现的国家或地区传过来的。由于新发现的病原性微生物引起的问题是世界性的,不是局部的、独立的事件,任何一个国家都不可以高枕无忧,对 O157:H7 大肠杆菌问题也是如此。

美国曾检查了 1982 年以前收集的 3 000 多株从腹泻病人中分离到的大肠杆菌,发现只有 1 株是 O157:H7 大肠杆菌;英国分析了 1982 年以前收集的 1 万多株从腹泻病人分离的大肠