

伤寒

葛普仁 编著

16.3

贵州科技出版社

XA01219

95
R516.3
4
2

伤寒

苟普仁 编 著

钱定毅 审 阅



3 0109 4822 6

贵州科技出版社



C

149432

黔新登(90)03号

伤 寒

苟善仁 编著 钱定毅 审阅

贵州科技出版社出版发行

(贵阳市中华北路289号 邮政编码550001)

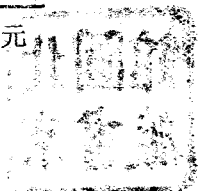
贵阳云岩科技书刊印刷厂印刷 贵州省新华书店经销

787×1092毫米 32开本 4.625印张 104千字

1994年5月第1版 1994年5月第1次印刷

印数1—1000

ISBN7-80584-305-8/R·094 定价: 4.60元



审 阅 意 见

伤寒为我国危害较大的一种法定传染病，临床表现复杂，并发症较多，病情严重。近几年来，耐药性伤寒杆菌比率较高，疗效不令人满意，仍有一定的病死率，直接威胁人民健康。苟普仁医师编写的《伤寒》一书，既介绍了伤寒的系统知识，也介绍了自己临床实践中积累的可贵经验，可供临床参考，有较好的实用价值。希望该书能早日出版，为伤寒的防治作出贡献。

贵阳医学院传染科主任、教授

钱定毅

1990年9月8日

前 言

伤寒系由伤寒杆菌引起的一种急性肠道传染病。数年前国内外曾有多篇文献报道：“目前伤寒病情一般较轻，且有不典型化的趋势，病死率也有所下降。”但从1985年贵州省安顺市暴发伤寒大流行期间，安顺地区医院收治的1277例伤寒病人的情况看，则完全相反：这批患者，病情十分严重，高烧持续不退，中毒症状明显，细菌（ M_1 噬菌体型）多重耐药，疾病难治，并发症多，病死率高，故早于1986年7月在北京召开的“全国首届伤寒沙门氏菌检验及噬菌体分型技术交流会”上，卫生部防疫司负责同志就指出“近年来我国伤寒有发展趋势，尤其是在新疆、云南和贵州等部分地区，还发生暴发性流行，因此要求各地，必须提高警惕，加强对此病的预防和治疗”；接着在1988年5月于昆明召开的“西南四省五方传染病与寄生虫病会议”总结中，又再次强调“伤寒的发病率近年有上升趋势，特别是1985年以来，四川、贵州等省均有流行，而且发现不少耐氯霉素菌株……”；1989年7月1日《健康报》公开惊呼“伤寒再次威胁南方部分地区”，在报道中称：“伤寒病例已连续5年突破10万，去年高达15万，占全国25种传染病的第二位，江苏部分地区发病率高达300~550/10万（按规定超过10/10万即属高发区）；流行菌株，系 M_1 噬菌体型，临床症状严重，高烧持续不退，并发症多，病人久治不愈，有的长达80~90天……”

故须加强对本病的预防和治疗”。鉴于近年耐药菌所致伤寒明显增多，发病率显著上升，临床中毒症状十分严重，且难治而并发症多，病死率高。为了更好地对此病进行预防和治疗，为了给广大基层卫生工作者在处理疑难危重伤寒及其严重并发症时，提供一点参考资料，笔者特据本人经验和科研成果，结合有关文献资料，编写成这本小册子。由于水平所限，书中定有许多不妥之处，敬请读者批评指正。

目 录

前言

一、伤寒的概念.....	(1)
二、伤寒的病因、细菌的生物特性和噬菌体的分型.....	(1)
三、伤寒的流行病学.....	(24)
四、伤寒的发病机理与病理改变.....	(27)
五、伤寒的主要临床表现.....	(31)
六、伤寒的实验室检查.....	(36)
七、伤寒的诊断与鉴别诊断.....	(51)
八、伤寒的治疗.....	(61)
九、伤寒并发症的诊断与治疗.....	(86)
十、关于多重耐药菌所致伤寒的几个重要理论与实 践问题.....	(106)
十一、关于其他沙门氏菌感染的问题.....	(119)
十二、关于伤寒、副伤寒及其他沙门氏菌感染的 预防.....	(139)

一、伤寒的概念

伤寒是由伤寒杆菌所引起的一种急性肠道传染病，以持续败血症、网状内皮系统受累、远端回肠微小脓肿及溃疡形成为基本病理特征。典型的临床表现为持续高烧、腹痛、便秘或腹泻、肝脾肿大、白细胞低下、噬酸性白细胞减少或消失，部分病人还有舌尖震颤、右下腹压痛、玫瑰疹和相对缓脉等。

二、伤寒的病因、细菌的生物学特性和噬菌体分型

引起伤寒的病原是伤寒杆菌，它属于肠道杆菌科沙门氏菌属，不形成芽胞、无荚膜、革兰氏染色阴性，有鞭毛、能运动、大小为 $1\sim 3\mu\text{m}\times 0.4\sim 0.9\mu\text{m}$ ，需氧或兼性厌氧，在普通培养基上即能生长，含有胆盐、煌绿或亚硒酸盐的培养基，可以抑制大肠杆菌生长而起增菌作用，加入胆汁后因供给类脂及色氨酸而生长更好。生长的最适温度为 37°C ；PH为 $6.8\sim 7.8$ 。其生化特性为有动力，可利用葡萄糖，产酸不产气，不发酵乳糖和蔗糖，不分解尿素和淀粉基质。

伤寒杆菌在自然环境中生活力较强，能耐低温，在水中可存活 $2\sim 3$ 周，在粪便中可存活 $1\sim 2$ 月，在冰冻土壤中可过冬，在 -20°C 以下可长期保存。但对热抵抗力不强， 60°C 15分钟即可杀死。对一般化学药品敏感，5%的石碳酸或1:500升汞，5分钟可杀死。饮水余氯达 $0.2\sim 0.5\text{mg/L}$ 时，伤寒杆

菌迅速死亡。

沙门氏菌具有复杂的抗原构造，有菌体（O）抗原，鞭毛（H）抗原和表面（Vi）抗原。O抗原为细菌的多糖部分所决定，特异性不高。沙门氏菌属O抗原可分为34组，引起人类疾病的大多为A、B、C、D、E 5组，伤寒杆菌属D组。H抗原是蛋白质，有特异性较高的第一相及较低的第二相。伤寒杆菌与副伤寒杆菌甲、乙、丙的H抗原各不相同。Vi抗原见于自病人新分离到的伤寒杆菌及副伤寒丙，为细胞壁外的酸性多糖包膜，能阻止吞噬、抵抗抗体和补体的作用、使细菌侵袭力增强（关于伤寒病情轻重与致病菌R质粒和Vi抗原的关系问题详见本书后述），这三种抗原可刺激机体产生相应的抗体。应用已知的O抗原和各型H抗原，测定患者血清中的相应抗体，即所谓肥达氏反应，可协助诊断（关于肥达氏反应诊断伤寒价值的验证，笔者等做了一系列实验详见本书后述）。Vi抗原凝集效价较低、对诊断价值不大，但90%的带菌者Vi抗原阳性，故可用于发现带菌者及作噬菌体分型。

应用噬菌体分型，可将具有vi抗原的伤寒杆菌分为至少96型，国内目前已有40个型，我省已有11个型。噬菌体分型对流行病学调查及追查传染源有一定帮助。如《健康报》1939年7月1日报道的“伤寒再次威胁南方部分地区”中称：“我国伤寒病例已连续5年突破10万，去年高达15万，占全国25种传染病的第二位，江苏部分地区发病率高达300~550/10万，且流行菌株也是耐氯霉素的M₁型，临床症状严重并发症多，病人久治不愈，有的长达80~90天……”这就使我们高度怀疑，病源是否由我省传出，根据是：1985~

1986年安顺市发生耐药菌(M₁噬菌体型)所致伤寒大流行,接着贵阳、遵义、六盘水、黔西南和毕节等贵州省的部分地区也先后发生耐药伤寒的流行,而这时江苏来黔搞建筑及其他工作的人很多,如规模较大的启东建筑公司,就在我们安顺,有的人当时染上伤寒,临床症状稍缓解但大便培养仍为阳性就急于出院返家,很可能将病原菌带至江苏播散、流行。鉴于噬菌体分型对流行病学调查和追究传染源有较大意义,这项工作国外虽已开展多年,而国内近几年来才开始建立伤寒噬菌体分型。为了推广这项技术,现作较为详细的介绍:

1. 噬菌体分型技术的发现和发展

噬菌体对其宿主菌的特异性溶菌作用,决定了噬菌体分型技术的特性,这一特性在噬菌体研究工作的早期就被人们发现并应用于实际工作, Somenschein(1925、1928年)据此特性分离到乙型副伤寒沙门氏菌的特异性噬菌体,且建议用这些噬菌体来作该细菌的快速鉴别。一些学者使用这个方法: Schmiolt(1931年)发现 Somenschein的乙型副伤寒沙门氏噬菌体可以适应“如鼠伤寒沙门氏菌、猪霍乱沙门氏菌等菌”所产生的噬菌体,对用于增殖该噬菌体的血清型有特异性。Marcuse(1931年)用特异性噬菌体来鉴定福氏痢疾杆菌(Marcuse)、鉴定乙型副伤寒沙门氏菌和伤寒沙门氏菌等,并对469株伤寒沙门氏菌进行了鉴定,证明这些噬菌体是特异的,虽有30%的菌株不被裂解,但是他用噬菌体连续“适应”抗性菌株,所得到的噬菌体制备物能使抗性菌株裂解。它用噬菌体连续“适应”于抗性培养物中,而得到5个噬菌体,这些噬菌体可将伤寒沙门氏菌分为若干个群,这就是伤寒

沙门氏菌的早期的噬菌体分型表式。1934年Felix和Pilt 发现伤寒沙门氏菌Vi抗原，Vi 抗原为一种特别的菌体抗原。存在于菌体抗原O 的外围，新分离到的伤寒沙门氏菌中绝大多数都有Vi抗原，含有此抗原的菌株不与O血清产生凝集，对小白鼠的毒力比无此抗原菌株的毒力强，因其毒力强，而取Virulence（毒力）一词之首Vi为其抗原名称。1936年Craigie和Brandon、Seretic和Boulgakov及Schoefens 三组学者同时分离到Vi形体的伤寒沙门氏特异性的噬菌体，它们对各Vi型的菌株如 Rawlings、Watson 及其它菌株有溶菌作用，而对非Vi形体的伤寒沙门氏菌即W型菌株如 Ty2、Ty201 及其它菌株无溶菌作用。Craigie和Brandon 用648株伤寒沙门氏菌与此噬菌体进行试验，结果对此噬菌体有感受性的菌株均属Vi型（即V型）而无一株W型能被此噬菌体溶解，因此Craigie等称此噬菌体为Vi噬菌体。

关于噬菌体的种类：自第一株噬菌体发现以后，继之又发现其他Vi噬菌体。1937年Craigie和颜春晖对此Vi噬菌体进行比较研究，用抗血清作中和试验，将噬菌体分为4组不同的血清型称Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ型。这些噬菌体不仅血清中和试验不同，而且在噬菌体大小及热死点上也不同（表1）。他们计划根据这些噬菌体对不同的伤寒沙门氏菌菌株所产生的不同裂解型式来设计伤寒沙门氏菌的分型表式。但其同Vi-Ⅱ噬菌体有特殊的行为，引起他们的注意，发现此噬菌体对用于增殖该噬菌体的最后一株伤寒沙门氏菌有高度特异性。对宿主范围的改变能力很广。1938年Craigie、颜春晖根据Vi-Ⅱ噬菌体这一特性最初用具有Vi抗原菌株Ty2及Watson株进行试验，将Vi-Ⅱ噬菌体与Ty2菌同时培养于肉

汤中，获得对Ty₂菌有强特异性溶菌力(10^{-7})而对Watson溶菌力很弱的Ty₂噬菌体；同样，将Vi-Ⅰ噬菌体与Watson菌同时培养于肉汤中，也可获得对Watson菌有强溶菌力(10^{-5})的Watson噬菌体。他们应用这两种噬菌体的临界稀释度对592株V型伤寒沙门氏菌进行试验，结果可将所有菌株分为四组：第一组能被二种噬菌体裂解(后定名为A型菌株)；第二组能被Ty₂噬菌体裂解而不被Watson噬菌体裂解(后定名为E型)；第三组能被Watson噬菌体裂解而不被Ty₂噬菌体裂解(后定为F型)；第四组：不被二种噬菌体

裂解但可被两类 $\left\{ \begin{array}{l} \text{不完全V型裂解} \\ \text{典型V型裂解} \end{array} \right. 0.4\%$ 他们用Vi-Ⅰ噬菌

体分别与上述四组各菌进行培养，获得“适应”噬菌体，将伤寒沙门氏菌分为11型(此种噬菌体除能裂解本型菌外，均能裂解A型菌，即A₁、B₁、B₃、C、D₁、D₂、E、F、G、H、J)，并建立了最初的伤寒沙门氏菌Vi噬菌体分型表式和分型技术，且进一步观察到伤寒沙门氏菌对Vi-Ⅰ型噬菌体的反应是稳定的：不论培养保存、通过实验动物或从患者不同病程及带菌者的粪便中所分离到的菌株均属同一噬菌体型；从传染源相同的病人分离出来的菌株也属同型。Felix 1947年通过7年时间的实践，进一步证明这一分类方法在流行病学上的应用是可靠的，从而确认了表式的价值，并被国际广泛采用。后Craigie和Felix提出了标准化的建议，随着使用这个表式的人日渐增多，表式的内容也得到不断的改进和补充，此时伤寒沙门氏菌已被分为24个型和亚型。由于国际交流，表式广泛应用，这项技术就得到更大的发展：1956年分为33型，1961年增加到72型，现为96型(附表)，Vi噬菌

体也由4个血清型增至8型,即Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ、Ⅶ、Ⅷ。

现在国际上已设立“国际肠道噬菌体分型委员会(TCEPT)”负责国际间技术交流和情报收集,此外还有一些国家包括比利时、加拿大、美国、德国、法国等,组成肠道噬菌体分型协作中心,每年交流情况,并向世界卫生组织(WHO)报告工作。

由于伤寒沙门氏菌Vi噬菌体分型表式的确立、分型技术的标准化和标准制剂的统一供应,及通过国际肠道噬菌体分型委员会的交流,已使这项技术为控制伤寒越来越显示出它的重大意义。

各Vi噬菌体血清比较表(表1)

Vi噬菌体	噬菌体大小	热死点30分	中和试验抗噬菌体血清				对V型伤寒杆菌的裂解作用
			Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	
Ⅰ型	较大	60~70℃	+	—	—	—	能裂解所有V型菌
Ⅱ型	中等大	69~70℃	—	+	—	—	培养于某一伤寒菌株时则对此型菌株有较强的溶菌力
Ⅲ型	较小	61~64℃	—	—	+	—	能溶大部分V型菌
Ⅳ型	中等小	59~62℃	—	—	—	+	除F(Rauling及Watson株)及D型外,能裂解大部分V型菌

2.关于伤寒沙门氏菌噬Vi菌体的几个理论问题

(1) Vi-Ⅱ噬菌体宿主范围的变量: 伤寒沙门氏所有分型噬菌体制备物,均可被A噬菌体的抗血清中和, A噬菌体是最初分离到的噬菌体,各分型噬菌体的制备物,都是A噬菌体的变体。所有伤寒沙门氏菌噬菌体是由其宿主范围变异所致。对其变异机制有以下几种解释: 最初人们把这种变异

特性简单解释为是噬菌体对宿主的逐渐“适应”，伤寒沙门氏菌Vi-Ⅰ噬菌体分型表式中的所有分型噬菌体制备物，是噬菌体对其宿主菌的“适应”产物。Craigie和颜春晖1938年论述了噬菌体的“适应”过程，是用增殖噬菌体来选择它的互补性突变体，使噬菌体发生突变，导致噬菌体溶菌谱的改变，产生噬菌体对于宿主菌株的“适应”，形成新的“适应”噬菌体；但Anderson和Felix及Bertani等于1952~1953年则认为噬菌体宿主范围的改变主要是宿主诱导的表型修饰引起，噬菌体利用宿主细胞内的材料来繁殖自己，这些材料对于噬菌体的繁殖是很必要的，故其特性完全或几乎完全受到宿主细胞的控制，噬菌体进入新的宿主细胞以后，如只有很低的平板效应，绝大多数的噬菌体DNA被菌株内切酶降解，称为“环制”，极少数的噬菌体DNA得以在新的宿主细胞内繁殖，被宿主细胞所修饰，而改变了原来的特性。这种表型修饰作用，首先是Wria和Hertani于1953年在T₂噬菌体描述的，后来又经过Hertani和Weigle用P₂噬菌体和入噬菌体做了详细研究，如伤寒沙门氏菌噬菌体X·A在菌株A和B均可生长，在菌株A生长的噬菌体称X·A A噬菌体，X·A感染菌株A生长良好，其EOP为1，但感染菌株B的EOP仅为10⁻⁴，即被B菌细胞所限制，少数在细胞B生长的噬菌体，被菌细胞所修饰而改变了原来的特性，称为X·AB，此X·AB噬菌体，如再接种于菌细胞B，其生长就不再受限制，EOP为1，如噬菌体X·AB在其它菌细胞上生长一个周期，则又恢复原来的限制，即恢复为X·A噬菌体的特性。这种改变与突变不同，在一个生长周期中即可完成其改变。伤寒沙门氏菌分型噬菌体，大部分是Vi-Ⅰ噬菌体的

修饰变种，也有少数是突变种。Anderson和Wilson、Bernstein等人在这方面做了大量工作，他们把Vi分型噬菌体分为4个遗传学类型，野生型的Vi-Ⅰ噬菌体——A型，系表型变异的噬菌体，是Vi噬菌体被非溶源性菌株C₁E₁等型别修饰而成，这些噬菌体再度适应于A型菌株后，可失去对C₁E₁等型别的裂解能力。基因变异的噬菌体，兼有表型和基因型变异的噬菌体。

(2) 决定伤寒沙门氏菌噬菌体型特异性的因素：伤寒沙门氏菌的Vi型特异性，取决于宿主细胞的Vi抗原，其Vi抗原为分型噬菌体提供一个共同的受体，使之吸附菌细胞，注入DNA，以完成其细胞内的增殖，没有vi抗原，这些过程就不能完成。Felix和Anderson于1951~1953年指出，伤寒沙门氏菌噬菌体型特异性，很大部分受宿主细胞所携带的前噬菌体控制。这些噬菌体可从若干型菌细胞中分离到。如D₁型菌所携带的噬菌体，能使A型转变为D₁型，由D₆型分离到的噬菌体，能使A型转变为D₆，由25型分离到的噬菌体，可使A型转变为25型，这些影响到伤寒沙门氏菌噬菌体型别的前噬菌体，称为决定噬菌体型的噬菌体(Tgpedetermining Phage)。伤寒沙门氏菌噬菌体型的改变，还决定于宿主细胞本身质粒的传递和质粒的得失。也就是说与该质粒所控制的限制性DNA内切酶有关。由于菌细胞体内的质粒均控制着一种限制性DNA内切酶的产生，使该菌株受到相应的噬菌体感染，其噬菌体DNA被限制性内切酶所降解，对该噬菌体敏感的菌株，即变为抗性的菌株，导致菌株的噬菌体型的改变。伤寒沙门氏菌的Vi抗原、宿主细胞质粒的传递和得失，和前噬菌体均对其噬菌体型特异性起着控制作用。

3. 伤寒沙门氏菌噬菌体分型表式

伤寒沙门氏菌Vi-Ⅰ噬菌体分型表式，由Craigie和颜春晖1938年创立，目前已有96型，为避免试验过程中偶然的误差，每制备一批新的噬菌体，应在常规分型之前进行检测，要与表式中列出的结果一致。为了全面确知制备的噬菌体裂解能力的变化，应以高于RTD（常规试验稀释度即噬菌体悬液在琼脂平板上，恰好与其宿主菌和A型菌形成完全裂解或几乎完全裂解的噬菌体最高稀释度。下同）浓度的噬菌体进行交叉裂解反映，为了防止噬菌体的污染，每个新制备的Vi-Ⅰ型噬菌体应用特异的抗血清作中和试验。现对以下几个问题再作一点说明：

A型菌株有特殊的地位，它对所有的Vi-Ⅰ噬菌体均敏感，是伤寒沙门氏菌Vi噬菌体型最原始的一个型，也是对vi-Ⅰ噬菌体反应最强的型。可以从病人和由此型菌株的带菌者的流行病学观察证明，故应保留其在表里。Craigie和Felix认为A型是其它Vi伤寒沙门氏菌的不正常变异，他们曾从B、C、D₅、F、N、O和T型菌株的培养物中分离出A型。Craigie曾于1942年在简化表式中与A合并，他认为B₁是A型的变异，B与A的关系有如表中的E₂和E及F₂和F型。后因A型曾从上述各菌株中分离出，因此保留B₁型作为B组中的一个独立亚型。B₃型目前证实是N型的退化株，所以从表中撤出。最初的D₃型是1938年在Chatham Egnland分离到并划为D组亚型，它仅和D₁、D₂呈交叉反应，但London和Foronto则在实验中得出不同的结果，如在Difco肉汤琼脂上38℃培养，它能抵抗所有的异源噬菌体，但

在低于37℃或增补改变培养基成分，其交叉反应明显增加。**D₆**型不多，与**D₆**型噬菌体有很强的交叉反应。**F₁**和**F₂**型是由相同病人分离到的，**K**型是最初的亚型**B₄**菌株在胰酶消化琼脂上的培养物，显示明显的交叉反应，故划为**B**组。后将原始的**B₄**型菌株在**Difco**肉汤琼脂上研究，确认它是一个独立的型别。**N**型噬菌体制剂(**England**称为**Richmond**型)和**Chatham**株(以前称为亚型**D₅**)无区别，但是**N**型在抵抗异源**Vi-Ⅰ**型噬菌体制剂方面不同，有些仅对**N**型噬菌体敏感，另一些如**Chatham**株可呈明显交叉反应。**O**型曾被命名为**91**型(**Felix** 1943年)，此型在英国常见，其他国家也有发现，有些**O**型菌株能产生正常大小的噬菌斑，用这些菌株与同型噬菌体培养8小时易获得完全裂解，另外一些**O**型菌株只产生微小噬菌斑，要用放大镜和透射强光才能观察到，从重症死亡患者的血培养中分离到的菌株，可获得微小噬斑，而在实验室保存若干年的菌株则可产生大的噬斑。表中有的型可组成独立的群，在整个群内有一个型能被该群各型噬菌体裂解，它在群内所处的位置正如**A**型在整个表式中的关系一样。分型工作中的“型”、“**Vi**型”及“**Vi**噬菌体型”，均系指菌而言，如系分型噬菌体，应加上“噬菌体”以区别。考虑到噬菌体的变异，实验室应在伤寒沙门氏菌分型前自制分型表，并参照国际分型表及北京市防疫站噬菌体实验室制定的分型表来读取结果，判定型别。

4. 伤寒沙门氏菌噬菌体分型技术的方法和操作程序

伤寒沙门氏菌噬菌体分型技术、方法和具体操作，自1938年由**Craigie**和**颜春晖**建立以来，至今改动不大，实际