

耐药结核病学

DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

主编 唐神结 许绍发 李 亮



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

RS2
0032-1

耐药结核病学

Drug-Resistant Tuberculosis

主 编 唐神结 许绍发 李 亮



B0010181

B0010181

南京鼓楼医院
图书馆藏书

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

耐药结核病学/唐神结,许绍发,李亮主编.—北京:人民卫生出版社,2014

ISBN 978-7-117-19421-1

I. ①耐… II. ①唐…②许…③李… III. ①结核病-抗药性-研究 IV. ①R52

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 145009 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询,在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导,医学数据库服务,医学教育资源,大众健康资讯

版权所有,侵权必究!

耐药结核病学

主 编:唐神结 许绍发 李 亮

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址:北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编:100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线:010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷:三河市宏达印刷有限公司

经 销:新华书店

开 本:787×1092 1/16 印张:23 插页:1

字 数:560 千字

版 次:2014 年 8 月第 1 版 2014 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-19421-1/R·19422

定 价:72.00 元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

作者名单 (按姓氏笔画排序)

丁卫民 (首都医科大学附属北京胸科医院)

么鸿雁 (中国疾病预防控制中心)

王琳 (解放军第八五医院)

王卫华 (武汉市结核病防治所)

王甦民 (北京市结核病控制研究所)

王黎霞 (中国疾病预防控制中心结核病预防控制中心)

戈宝学 (同济大学附属上海市肺科医院)

尹洪云 (同济大学附属上海市肺科医院)

卢水华 (上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心)

乐军 (同济大学附属上海市肺科医院)

朱友生 (安徽省铜陵市第二人民医院)

毕爱笑 (同济大学附属上海市肺科医院)

刘刚 (安徽省肺科医院)

刘一典 (同济大学附属上海市肺科医院)

刘剑君 (中国疾病预防控制中心)

刘海鹏 (同济大学附属上海市肺科医院)

闫世明 (长春市传染病医院)

许绍发 (首都医科大学附属北京胸科医院)

孙照刚 (首都医科大学附属北京胸科医院)

李红 (同济大学附属上海市肺科医院)

李波 (北京市结核病控制研究所)

李亮 (首都医科大学附属北京胸科医院)

李琦 (首都医科大学附属北京胸科医院)

李发斌 (黑龙江省结核病防治所)

李传友 (首都医科大学附属北京胸科医院)

李晔坚 (浙江省杭州市红十字会医院)

李建伟 (广东省结核病防治研究所)

李登瑞 (河北省胸科医院)

张青 (同济大学附属上海市肺科医院)

张侠 (江苏省南京市胸科医院)

张鹭 (复旦大学生命学院)

张广宇 (解放军第309医院全军结核病研究所)

张忠顺 (同济大学附属上海市肺科医院)

张宗德 (首都医科大学附属北京胸科医院)

张惠勇 (上海中医药大学附属龙华医院)

沙巍 (同济大学附属上海市肺科医院)

初乃惠 (首都医科大学附属北京胸科医院)

宋言峥 (上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心)

肖和平 (同济大学附属上海市肺科医院)

吴琦 (天津市海河医院)

吴福蓉 (同济大学附属上海市肺科医院)

阿尔泰 (新疆维吾尔自治区胸科医院)

陈晋 (同济大学附属上海市肺科医院)

陈曦 (首都医科大学附属北京胸科医院)

陈明亭 (中国疾病预防控制中心结核病预防控制中心)

陈效友 (首都医科大学附属北京胸科医院)

陆宇 (首都医科大学附属北京胸科医院)

杨坤云 (湖南省胸科(结核病)医院)

易星 (新疆维吾尔自治区胸科医院)

范琳 (同济大学附属上海市肺科医院)

金锋 (山东省胸科医院)

罗百灵 (中南大学湘雅医院)

林明贵 (解放军第309医院全军结核病研究所)

林勇明 (福建省疾病预防控制中心)

郑金凤 (福建省疾病预防控制中心)

郑瑞娟 (同济大学附属上海市肺科医院)

- 郝晓晖 (同济大学附属上海市肺科医院)
段鸿飞 (首都医科大学附属北京胸科医院)
胡忠义 (同济大学附属上海市肺科医院)
洪 峰 (北京市结核病控制研究所)
姚 岚 (同济大学附属上海市肺科医院)
赵 津 (中国疾病预防控制中心)
赵云虹 (长春市传染病医院)
赵雁林 (中国疾病预防控制中心结核病预防控制中心)
钟 球 (广东省结核病防治研究所)
席秀红 (上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心)
高孟秋 (首都医科大学附属北京胸科医院)
高微微 (首都医科大学附属北京胸科医院)
顾 瑾 (同济大学附属上海市肺科医院)
袁保东 (武汉市结核病防治所)
秦世炳 (首都医科大学附属北京胸科医院)
唐神结 (首都医科大学附属北京胸科医院)
菅记涌 (北京市结核病控制研究所)
黄学锐 (首都医科大学附属北京胸科医院)
黄海荣 (首都医科大学附属北京胸科医院)
崔振玲 (同济大学附属上海市肺科医院)
梅 建 (上海市疾病预防控制中心)
梅早仙 (天津市海河医院)
梁建琴 (解放军第 309 医院全军结核病研究所)
屠德华 (北京市结核病控制研究所)
傅 瑜 (首都医科大学附属北京胸科医院)
蒋 莉 (广东省结核病防治研究所)
谢 旺 (中南大学湘雅医院)
谢建平 (西南大学生命科学学院现代生物医药研究所)
谭守勇 (广州市胸科医院)
綦迎成 (新疆维吾尔自治区胸科医院)
潘金凤 (安徽省铜陵市第二人民医院)

《耐药结核病学》是唐神结、许绍发、李亮教授又一部开创性的著作，是一部系统性的耐药结核病专著。在人类对耐药结核病的认知逐步提高之时，这将成为一个重要的台阶。鉴于耐药结核病的疫情严峻，结核病控制工作面临新的挑战，迫切需要能反映当前国内外耐药结核病防治进展、研究成果，以及新理论、新措施的专著。

本书撰写严谨，内容全面丰富，不仅详尽地阐述了耐药结核病的病因学、流行病学、免疫学、临床诊断和治疗、诊断技术和操作规程等，并对耐药结核病的预防、管理、控制策略等进行了全面介绍与探讨；书中吸取了当代国内外在耐药结核病防治领域中的新理论和新观念，具有科学性和先进性；本书又是长期奋战在结核病临床及防治工作一线、具有丰富经验和较深理论造诣的专家们多年来实践经验的总结，有很强的实用性和可操作性。

本书的出版对耐药结核病控制新知识、新成果、新技术和新经验的传播及推广将会起到十分重要的作用，书中的内容在实践中也将会得到进一步丰富和完善，从而推动我国结核病防治事业的发展。

本书是耐药结核病基础、临床和控制成果的最新总结，既是一部有用的工具书，也是一部可读的参考书，值得结核病基础研究人员、临床医师和防治战线同仁乃至医学生阅读与学习。

我以先期阅读本书而深感荣幸，对本书的问世感到由衷的高兴，对参与编写的作者们表示衷心的感谢。正值学术风华之年的唐神结教授及其合著者们在繁忙的日常医疗科研工作之际，不顾辛劳，辛勤耕耘，提供了这本优秀的书籍。期望着有更多的后学才俊投入到耐药结核病的相关研究中来，期待着有更多的研究成果问世，有更多的著作出版。

端木宏谨

2014年8月于北京

序 二

跨越一个多世纪,我国结核病领域的先驱、前辈和仍然奋斗在结核病防治与临床前沿的专业人员,一直在探索、追寻,顽强地与结核病作斗争,亲身参与或与全世界共同见证了人类抗击结核病的近代史:发现结核菌、卡介苗用于人类、结核病住院疗养时代、化疗时代、短程化疗、不住院治疗、直接面视下治疗、全方位的结核病防治策略,直至 21 世纪的创新研究及成果。

1990—2010 年,我国涂阳性肺结核患病率下降 50%,结核病死亡率下降 80%,提前五年实现了联合国千年发展目标,受到国际社会的广泛赞扬。与此同时,耐药结核病的流行却成为了全球和我国结核病防治面临的最严峻挑战。世界卫生组织在《2013 年全球结核病报告》中,测算 2012 年全球新发耐多药结核病患者 45 万例,在已经登记的病人中新发 30 万例,其中我国为 6 万例。2012 年我国登记了 3007 例耐多药结核病患者,占测算数的 5.1%,其中 1906 例纳入治疗。2010 年纳入治疗的 1222 名耐多药结核病人的队列分析,仅 44% 有治疗转归。这些数据显示我国耐多药结核病的防治任重道远。我国五次结核病流行病学调查结果、WHO/IUATLD 结核病耐药性监测报告、14 省发表的数据以及 2007—2008 年全国结核病耐药性基线调查结果均显示我国总耐药、单耐异烟肼、单耐利福平及多耐药结核病的防治形势也不容乐观。

唐神结教授作为奋战在我国结核病临床一线的知名专家,多年来致力于耐药结核病防治研究,继 2011 年主编出版了《临床结核病学》后,瞄准我国耐药结核病防治的迫切需要,积极跟踪、潜心研究国际、国内耐药结核病方面的最新进展、前沿技术的研发与应用、成功的实践经验及待探索解决的问题,决定主持编撰《耐药结核病学》,为我国战胜耐药结核病助力。唐教授邀集全国近百位结核病各相关领域中学识渊博、经验丰富的专家撰写了不同章节,更有中华医学会结核病学分会主任委员许绍发教授和秘书长李亮教授共同主编,使本书的视角更广阔、内容更深入、结论更精准,吸引读者选读与应用。

该书系统、深入地探讨了耐药结核病的发病机制、分类与临床表现、诊断与治疗、流行现状及发展趋势,耐药结核病的分子生物学、免疫学和宿主遗传学机制,耐药结核病的监测、控制和健康教育等预防对策,常用耐药结核病的诊疗技术及操作规程等,是我国迄今为止出版的第一部有关耐药结核病的专著。本书内容翔实、系统、全面反映了国内外耐药结核病防治方面的新理论、新技术、新药物、新疗法,科学性、先进性、实用性、可操作性强,是医学大专院校、科研院所非常有价值的参考书。是结核病医院、综合医院及各类相关卫生机构各类卫生工作者必备的工具书。

我非常高兴地看到,本书的编者大多数为中青年专家,他们编写的篇章字里行间展

示出了他们渊博的学识和丰富的经验。有他们不懈的努力和勇于创新的精神,不断地积累和总结经验,及时将成果与同道分享,以及对结核病防治事业的执着追求,我深信人类将最终战胜结核病!盼望着这一天早日到来!

王撷秀

2014年8月于天津

前言

结核病是危害人类生命健康的主要疾病之一,也是全球关注的公共卫生和社会问题。耐药结核病尤其是耐多药(multi-drug resistant tuberculosis, MDR-TB)和广泛耐药结核病(extensively drug resistant tuberculosis, XDR-TB)的流行与传播使全球结核病控制工作面临着严峻的考验。2013年世界卫生组织(WHO)在《全球结核病报告》中估算,全球每年新发MDR-TB病例超过45万,有17万人死于MDR-TB;中国每年新发MDR-TB患者约10万例,约占全球总数的1/4。我国是WHO认定的27个MDR/XDR-TB高负担国家之一。2010年我国结核病流行病学抽样调查显示结核分枝杆菌的总耐药率高达42.1%,耐多药率为6.8%,广泛耐药率为2.1%。结核病的高耐药率和耐药结核分枝杆菌菌株的不断流行与传播已成为全球结核病控制工作中最为棘手的难题。

2009年人民卫生出版社出版发行了由国内38位知名的结核病防治专家编写的《耐药结核病防治手册》。《耐药结核病学》是在此书的基础上结合最新进展的深化与细化,也可以说是前书的再版与新版。本书分为基础篇、临床篇和控制篇,共计26章,50余万字,全面系统地论述了耐药结核病的历史、流行现状及发展趋势、发生机制、产生原因、传播与危害,重点介绍了耐药结核病的定义与分类、诊断与治疗及其难点与困惑。本书花了较大篇幅及插图对临床典型病例进行深入的介绍。同时,本书也介绍了耐药结核病的管理、预防与感染控制、监测、考核评价、健康教育等预防对策内容。在编写体例上,本书以耐药结核病的基本知识、基本理论和基本技术为依托,在体现科学性、先进性、系统性的基础上,强调可操作性,突出临床应用性,力求做到图、表、文并茂,理论结合实际,并努力反映作者各自的特长和工作积累,充分体现中国成就和中国特色。

本书87位作者都是长期从事结核病基础、临床、科研与预防控制领域的著名学者,均有着丰富的经验与渊博的知识。他们认认真真,一丝不苟,字斟句酌,反复修改,把独到的学术见解奉献给读者。他们既参阅大量国内外文献,吸收国内外先进学术成果,更毫无保留地向读者呈现了他们多年的研究心血与学术结晶。该书可以说是世界耐药结核病学学术成果的全面总结,也体现了我国耐药结核病诊治的高端水平,是对我国耐药结核病研究与应用性成就的展现与检阅。期盼本书能成为广大医务人员尤其是从事结核病医疗、教学、科研和防治工作者的良师益友。

虽然本书名称为《耐药结核病学》,力臻起点高,涵盖广,内容精,体现“学”,但由于目前人们对耐药结核病的研究与认知还处于初级阶段,许多问题还未被破解,难点与困惑众多。加之作者能力水平所限,编写时间仓促,参编人员写作风格各异,篇幅繁简不一,不足之处定当难免,是否能够达到或部分达到预定目标,则尚待广大读者的检验。也欢

迎广大同道不吝批评指正,进行讨论、提出质疑或商榷。我们相信书中的内容在大家共同的实践中将会得到不断的修正与完善。

本书在编写过程中承蒙我国著名结核病防治专家端木宏谨教授和王撷秀教授的精心指导并作序,在此表示衷心的感谢和崇高的敬意。在编写过程中我们参考了大量的文献,在此向所有原著作者以及该书编者表示感谢。向首都医科大学附属北京胸科医院、中国疾病预防控制中心结核病防治临床中心的领导、前辈和同事们致以深深的谢意。最后,特别感谢朱友生教授和方园园医生所做的大量文字修订和整理工作。

唐神结 许绍发 李 亮

2014年8月

目 录

基础篇

第一章 结核分枝杆菌的基本结构与特性	2
第一节 结核分枝杆菌的基本结构	2
第二节 结核分枝杆菌的特性	3
第二章 结核分枝杆菌基因组学	9
第一节 测序技术的发展	9
第二节 结核分枝杆菌种内基因组的比较	10
第三节 结核分枝杆菌复合群基因组的比较	13
第四节 结核分枝杆菌全基因组测序的应用价值	13
第三章 结核分枝杆菌的免疫原性与免疫逃逸	18
第一节 结核分枝杆菌的免疫原性	18
第二节 结核分枝杆菌的免疫逃逸	22
第四章 耐药结核病发生的一般机制	27
第五章 耐药结核病发生的分子机制	31
第六章 耐药结核病发生的免疫学机制	39
第七章 耐药结核病发生的宿主遗传学机制	48
第一节 结核病的遗传易感性	48
第二节 耐药结核病与基因多态性	56

临床篇

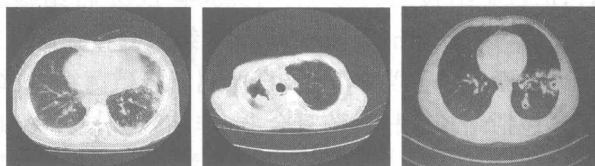
第八章 耐药结核病的定义与分类	62
第九章 耐药结核病的表型诊断方法	66
第一节 常规检测方法	66
第二节 快速培养仪检测方法	74
第三节 氧化还原指示法	82
第四节 酶活性测定法	85

第五节 其他诊断方法	90
第十章 耐药结核病的基因型诊断方法	96
第一节 线性探针测定法	96
第二节 Xpert MTB/RIF 测定法	103
第三节 基因芯片方法	109
第四节 其他基因诊断方法	111
第十一章 药敏试验技术与方法的合理应用及其结果的评价与解读	118
第十二章 耐药结核病治疗概述	126
第十三章 耐药结核病的化学治疗	134
第一节 耐药结核病的化疗原则	134
第二节 耐药结核病的化疗药物	136
第三节 耐药结核病的化疗方案	146
第四节 耐药结核病的化疗药物不良反应及处理	158
第五节 耐药结核病化疗的难点与困惑	167
第六节 典型病例介绍	171
第十四章 耐药结核病的外科治疗	176
第一节 耐药肺结核病的外科治疗	176
第二节 耐药骨结核病的外科治疗	184
第十五章 耐药结核病的其他治疗	191
第一节 耐药结核病的介入治疗	191
第二节 耐药结核病的免疫治疗	207
第三节 耐药结核病的人工气腹治疗	220
第四节 耐药结核病的中医药治疗	227
第五节 耐药结核病的营养支持与康复治疗	233
第十六章 特殊人群耐药结核病的治疗	241
第一节 儿童耐药结核病的治疗	241
第二节 老年耐药结核病的治疗	249
第三节 妊娠合并耐药结核病的治疗	257
第四节 糖尿病合并耐药结核病的治疗	264
第五节 肝肾功能不全合并耐药结核病的治疗	269
第六节 人类免疫缺陷病毒感染合并耐药结核病的治疗	276
第七节 尘肺合并耐药结核病的治疗	287
第十七章 耐药结核病治疗的转归	292
第十八章 耐药结核病治疗失败的处理	296

控制篇

第十九章 耐药结核病的流行现状与趋势	300
第二十章 耐药结核病的分子流行病学	307
第二十一章 耐药结核病的产生原因	313
第二十二章 耐药结核病的传播与危害	318
第一节 耐药结核病的传播	318
第二节 耐药结核病的危害	321
第二十三章 耐药结核病的发现及其策略	325
第二十四章 耐药结核病的登记与报告	332
第一节 结核病登记与报告的基本要求	332
第二节 结核病的登记与报告	334
第三节 耐多药结核病的登记与报告	337
第二十五章 耐药结核病的管理与控制策略	341
第二十六章 耐药结核病的感染控制	347
第一节 结核病传播的相关因素	347
第二节 耐药结核病的感染控制	349

基 础 篇



第一章

结核分枝杆菌的基本结构与特性

结核分枝杆菌(*mycobacterium tuberculosis*, MTB), 俗称结核杆菌, 1882 年 3 月 24 日 Robert. Koch 首先发现了结核分枝杆菌是结核病的病原菌。结核分枝杆菌可侵犯全身各器官, 但以肺结核为最多见。1883 年 Zopf 将结核分枝杆菌命名为 *bacterium tuberculosis*, 1896 年 Lehmann 与 Neumann 将结核分枝杆菌正式命名为结核分枝杆菌。

在微生物分类中, 分枝杆菌属于裂殖菌纲、放线菌目、分枝杆菌科、分枝杆菌属。分枝杆菌属包括结核分枝杆菌复合群、非结核分枝杆菌和麻风分枝杆菌。结核分枝杆菌复合群包括结核分枝杆菌、牛分枝杆菌、非洲分枝杆菌、田鼠分枝杆菌、卡介苗(BCG 减毒牛分枝杆菌)和最近才列入的 1967 年发现的肯尼迪分枝杆菌。结核分枝杆菌是引起人类结核病的主要病原体, 此外牛分枝杆菌除引起牛结核外, 少数也可引起人结核病。

第一节 结核分枝杆菌的基本结构

一、结核分枝杆菌的基本形态

结核分枝杆菌的基本形态为杆菌, 细长略弯曲, 端极钝圆, 大小为 $(0.3 \sim 0.6) \mu\text{m} \sim (1 \sim 4) \mu\text{m}$, 呈单个或分枝状排列, 无菌毛和鞭毛, 不形成芽孢, 现证明有荚膜, 生长发育期间有分枝生长倾向。经抗酸染色菌体呈红色杆状, 单个散在或呈“人、V、T、Y”形排列。在陈旧的病灶和培养物中, 可呈颗粒状, 串球状, 短棒状, 长丝形等。结核分枝杆菌除典型形态外, 还具有多形态性, 这可能和环境条件或药物以及宿主免疫功能的影响有关。在营养不良的条件下可出现滤过型、颗粒型、球型(L 型)。

(一) 滤过型

1901 年 Foutes 在检查细菌滤器滤过的 MTB 培养滤液时, 在电子显微镜下观察到球状微粒小体。1991 年 Khomeko 在豚鼠损坏性肺结核模型中, 证实了滤过型的存在。化疗 3 个月和 6 个月后, 空洞仍存在, 在电子显微镜下观察发现空洞壁中存在着形态小于典型杆菌 20 倍的超小球状微粒小体。此球状微粒小体可通过细菌滤膜称为滤过型。

(二) 颗粒型

1907 年 Much 在结核性脓肿、干酪性淋巴结炎等脓液中观察到革兰染色阳性颗粒, 称为莫赫颗粒。莫赫颗粒的重要意义在于提醒临床医师与临床实验室人员结核病的病原体除典型 MTB 外, 尚有非抗酸性非细菌细胞性革兰阳性颗粒型体。这些颗粒型体仍有生机与活力, 在适宜的营养条件下, 可重新获得增殖, 发育生长出典型 MTB。

(三) 球型(L 型)

1935 年 Kleneberger 在 Lister 医学研究院发现链珠状杆菌存在一种菌落细小, 菌体细胞呈球形、线状体和膨胀的巨大球形等多种形态, 命名为 L 型。它是细菌在特定条件下的一种变异形态。在宿主体内受物理、化学、免疫等因素的影响下, 维持菌体固有的形态, 某些细菌的细胞壁部分或全部丧失, 产生 L 型。由于 L 型细菌细胞壁缺失, 随之失去了细胞壁中的分枝菌酸, 分枝菌酸具有抗酸性, 所以 L 型细菌抗酸性呈退行性改变或完全丧失, 抗酸染色阴性, 其致病力相对减弱。由于 L 型细菌细胞壁中的肽聚糖脂、磷脂、蜡质 D 等物质有程度不同的减少与丧失, 难以激活巨噬细胞转化为上皮样细胞与朗格汉斯细胞的形成, 毒力和致病性相对减低反映在临床病理组织学上不典型结核结节, 临床体征上的非特征性表现。L 型细菌可以在机体内存活, 具有潜在的危害性, 当机体免疫功能低下时, 细菌能够大量生长繁殖, 返祖为亲代结核分枝杆菌的毒力, 从而使结核病恶化。

二、结核分枝杆菌的微细结构

结核分枝杆菌大体上与其他细菌具有相同或相似的微细结构。在电子显微镜下观察菌体, MTB 由细胞壁、细胞膜、细胞质、核物质构成。

(一) 细胞壁

细胞壁位于菌体外层, 结核分枝杆菌的细胞壁比其他细菌的细胞壁厚, 且含有大量的脂类, 具有坚韧性和疏水性, 它起到保护菌体固有形态, 抵抗细胞质强大的渗透作用, 抵抗酸、碱物质以及宿主对细菌的破坏及杀伤作用。它的外周包有一层黏液层。

(二) 细胞膜

细胞膜位于细胞壁内层。主要成分是磷脂和蛋白质, 细胞膜是富有柔软性和弹性的半透膜, 具有选择性通透和物质转运功能。同时膜上含有多种酶类。

(三) 细胞质

细胞质是由水、蛋白质、核酸、脂质以及少量的糖类和无机盐类等组成, 细胞质含有多种酶类, 是细胞同化和异化的场所, 是细胞合成蛋白质和 RNA 的场所。细胞质内游离的小颗粒为核糖体, 核糖体是由 70%RNA 和 30%蛋白质组成。在细胞内 90%的 RNA 存在于核糖体上, 它是细胞进行转录合成蛋白质的场所。细胞质内含有多种颗粒, 颗粒内含有多糖、脂类、无机盐类等成分, 是营养储存的场所。有较强的嗜碱性, 可被亚甲蓝染成蓝色。颗粒大小与多少, 在不同环境和不同生长发育期不尽相同。细胞质内不含内质网与线粒体等结构。

细胞质内的中介体(间体)是一种膜样结构, 是由细胞膜内陷折叠而成。在中介体膜上含有大量呼吸酶类, 如琥珀酸脱氢酶、细胞色素氧化酶等, 为细菌的新陈代谢提供能量。

(四) 核质

核质由单一双股 DNA 组成的环状染色体反复回旋盘绕组成。是细菌的遗传物质基础。一个菌细胞内有 1~2 个核质, 多位于菌体内的中部。DNA 是细菌遗传和变异的物质基础。

第二节 结核分枝杆菌的特性

一、染色特性

结核分枝杆菌本身无颜色, 着色性与一般细菌不同, 革兰染色不宜着色。但可在石炭酸

的辅助下被碱性复红着色,着色后,能抵抗酸和酸性乙醇脱色。只要具有这种特性的细菌统称为抗酸菌,这种染色法称为抗酸染色法。经此法染色的标本在生物显微镜下可分出抗酸菌和非抗酸菌。但不能作为分枝杆菌种的鉴定标准。

二、生长特性

结核分枝杆菌为专性需氧菌。营养要求高,在含有鸡蛋、血清、丙三醇和天门冬素等的培养基上才能生长发育、分裂、增殖。培养时如供给 5%~10%CO₂ 可刺激其生长,最适 pH 为 6.8~7.2,最适温度为 35~37℃,生长缓慢,接种后培养 2~4 周才出现肉眼可见的菌落。菌落为干燥、坚硬、表面呈颗粒状、乳酪色或黄色,形似菜花样。在液体培养基内呈膜样生长,随着菌龄增长,菌膜逐渐加厚,皱褶,有毒株在液体培养基呈索状生长。

(一) 生长所需主要成分和作用

结核分枝杆菌生长所需主要成分及其作用有:

1. 氧气 结核分枝杆菌是需氧菌,氧是其生长发育的必需成分。如果在无氧的环境中,无论营养条件有多高,结核分枝杆菌都不会生长。

2. 碳 丙三醇是结核分枝杆菌生长所需的重要碳源。丙三醇可促进结核分枝杆菌等许多分枝杆菌的生长发育,但抑制牛分枝杆菌和耐 INH 结核分枝杆菌的生长。常用的改良罗氏培养基中丙三醇的含量为 0.75%。葡萄糖也是结核分枝杆菌生长的碳源和能源。是细菌进行新陈代谢需要的基础物质,也是结核分枝杆菌生长需要碳源的提供者,能够促进细菌的生长。在鸡卵培养基中葡萄糖浓度为 0.25%,若葡萄糖浓度高于 4%则抑制生长。

3. 氮 结核分枝杆菌的生长需要氮,它是合成分枝杆菌原生质的重要原料,而结核分枝杆菌又不能直接利用空气中的氮,因此在培养基中必须加入能溶于水的有机含氮化合物。所以我们在制作培养基时加入天门冬素,它是分枝杆菌生长的最好氮源,不仅氨基和氨基酸容易被分枝杆菌利用,而且,它在脱氨基中产生的琥珀酸,对结核分枝杆菌的生长起着重要作用。其他的氨基酸对结核分枝杆菌的生长作用都不如天门冬素。

4. 磷脂 卵黄是分枝杆菌生长所需磷脂的主要来源。磷脂能促进分枝杆菌的生长。卵白可阻止分枝杆菌的生长,但它可以中和培养基内脂肪酸的毒性,且有一定的缓冲酸碱度的作用。陈旧鸡卵中脂肪酸的含量较高,能抑制分枝杆菌的生长,所以,在制备含鸡卵的培养基时一定要用新鲜鸡蛋。

5. 无机盐类 无机盐类是结核分枝杆菌生长发育不可或缺的营养成分,在细菌细胞赖以维持渗透压和调节胞浆内环境的酸碱平衡中起到重要作用,是组成和促进细菌细胞酶活化、蛋白质转运与蛋白质的合成中不可缺少的因子,也是细菌发育、繁殖、生长中必需的营养物质。主要有硫、磷、钾、镁、铁、锌等,一般认为不需要钠、氯、锰等。

(二) 影响生长的因素

结核分枝杆菌生长的影响因素主要有:

1. 酸碱度 结核分枝杆菌的生长、繁殖与其生活环境中的氢离子浓度有很大关系。结核分枝杆菌的最适 pH 6.8~7.2。据研究,整个鸡卵的 pH 为 7.8,卵白的 pH 为 8.6,而卵黄 pH 为 6.5,改良 L-J 培养基的酸碱度凝固前为 6.9,凝固后为 7.1,当 pH≤5 时,结核分枝杆菌生长的菌落明显减少;当 pH≥7.5 时,结核分枝杆菌生长非常缓慢。

2. 温度 结核分枝杆菌和牛结核分枝杆菌的最适温度为 37℃;鸟分枝杆菌最适生长温