

传染病的临床概念



传染病的临床概念

[美] L.E. 克茹夫, J.E. 约翰逊第三 等著

《传染病的临床概念》翻译组 译

江苏工业学院图书馆
藏书章

浙江省金华地区卫校 地区医院

一九七八年四月

传染病学临床概念

Clinical Concepts of Infectious Diseases

原著者 [美] L.E. CLUFF, J.E. JOHNSON, Ⅱ 等

原出版者 [美] The Williams & Wilkins Company

1972年版; 1974年重印

浙江省图书馆 杭州图书馆

一九八四年四月

序

内科教科书总是包括传染病和免疫学若干章节。在有些教科书里，这样的章节占去全书的五分之一甚至更多。内容十分广泛，由微生物引起的疾病几乎全部包括在内，不论这些疾病在美国是常见的还是少见的，临床上是重要的还是不重要的。这种比例上不恰当的资料势必限制了对学生、住院医生和开业医生进行适切的训练和实践。这样的课本可作为参考资料，但不适于阅读与深思。

几年来，通过临床前教学、培养见习学生、住院医生以及进修医生和研究生的训练，使我们深信编选一本着重论述传染病概念的书非常切合需要。这样，我们就主观地选择了临床上密切有关的、包括宿主抵抗力方面的一些问题加以论述。我们选择了一些临床上广泛牵涉的重要问题，但不只局限于临床工作，至于传染病预防的原则，在于强调临床正确处理。每篇之前都有一个介绍，以便读者心中有数。

我们希望读者读了本书之后，能得到一条正确的途径去探讨传染病问题和处理病人。

有些传染病本书并未详加讨论。我们选列了一些参考文献，帮助读者了解某些报导的主要来沅，排在该节前的表格可供读者回忆或指引读者对其它传染病的考虑。我们希望将来能添写些本书未论及的传染病，或以新的章节来取代现有的。比如，脊髓灰质炎20年前曾经论述很多，但现在此症基本上已能预防，在临床上也不那么重要了。

有一点可确信无疑，即传染是——甚至可以说永远是——人类疾病的一个原因，虽则微生物及其相关疾病在临床上和理论上的重要性可能随时间而更迭。

本书撰文作者大都是编者从前或现在的同事。编者感谢他们可贵的努力，并满怀希望地相信他们以及跟他们一起积极致力于医学教学和训练的人们会觉得本书在他们自己的教学方案中切实有用。

编者特别希望谢谢玛丽·苞波·艾斯普曼女士。要是没有她的诚挚而有效的帮助，这本书是编不成的。

L.E. 克茹夫

J.E. 约翰逊第三

目 录

原 序

第一篇 抗感染的机理和紊乱

第一章	绪 论	(1)
第二章	吞噬系统紊乱	(3)
第三章	血液循环抗体系统	(9)
第四章	分泌性免疫系统	(17)
第五章	获得性细胞抵抗力	(21)
第六章	感染的免疫学后果	(28)

第二篇 传染病的一般问题

第七章	绪 论	(35)
第八章	医院内感染	(36)
第九章	菌血症和菌血症休克	(42)
第十章	感染的血液学表现	(50)
第十一章	发 热	(56)
第十二章	急性感染的康复	(63)

第三篇 特异性传染病

第十三章	绪 论	(69)
第十四章	肺 炎	(70)
第十五章	流 感	(78)
第十六章	结核病	(82)
第十七章	荚膜组织胞浆菌病	(91)
第十八章	创口感染	(100)
第十九章	葡萄球菌性疾病	(105)
第二十章	链球菌感染及其后发病	(111)
第二十一章	脑膜炎	(119)
第二十二章	脑 炎	(128)
第二十三章	病毒性肝炎	(132)
第二十四章	泌尿道感染性疾病	(139)

第二十五章	感染性心内膜炎	(145)
-------	---------------	-------

第四篇 感染性疾病的处理及预防

第二十六章	绪 论	(151)
第二十七章	抗微生物治疗	(152)
第二十八章	病毒化学治疗	(163)
第二十九章	抗菌药物的不良反应	(169)
第三十章	住院病人的隔离	(177)
第三十一章	免疫程序	(183)

第五篇 传染病表格和其它参考文献

第三十二章	绪 论	(192)
第三十三章	传染病的综合症候或主要表现表格	(192)
第三十四章	其它传染病的主要参考文献 (略)	

译后记	(206)
-----------	-------

第一篇 抗感染的机理和紊乱

第一章 绪 论

人类生活于微生物的海洋，病毒、细菌和芽胞断断续续地播散于人类呼吸的空气中，在人体表面、皮肤的微小病灶和腔隙内，更有其它病原体生长着。实际上，人的食物和饮料决不是无菌的，胃肠道中充满着菌丛就证明了这一点。在人体深部组织中，甚至在细胞本身，微生物也潜伏着……。

严重感染的情况相对地较为罕见，小冲突却是经常不断地发生。不过，人体的抵抗力多能打退大多数入侵的微生物，或者至少能和它们共处。在过去，讲到人与微生物的关系时，人们惯常以“势不两立”的话来形容。实际上，在大多数情况下，机体与微生物海洋的生态学关系却是一种共生关系，有时甚至是互利的共生关系。

那么，在什么情况下这种互利的关系要垮掉？又是什么因素会导致组织受侵害、破坏或患病？

不难想象，不同的微生物据有各种程度不同的毒性。例如，在微观环境下，人类通常生活在各种菌丛之中，但几乎决不会产生严重的疾病。显然，这些细菌对正常存在的抗菌机制是敏感的。卵黄色八叠菌（*Sarcina lutea*）易被溶酶体灭活，枯草杆菌易被 β 溶素灭活。作为皮肤表面“正常菌丛”一部分的表皮葡萄球菌，易被吞噬细胞吞食而无需特异性抗体。还有其它的细菌如肺炎球菌，在有利于吞噬细胞吞食的调理素抗体的帮助下，通常可被很有效地处理掉。第三类有毒力的病原体，包括结核杆菌、李司忒菌属和组织原浆菌，被多形核白细胞吞食之后能够在细胞内生存。当多形核白细胞死亡时，仍然生存着的微生物能够耐受幼稚单核吞噬细胞在细胞内的攻击，但能被激活后产生的一种“炎症性巨细胞”所杀灭。

因此，某些传染性疾病，特别是那些由人类固有的微生物引起的传染病，通常是在宿主正常的防御崩溃时发生的。其它被说成具有第一类毒力的微生物，如麻疹、牛痘病毒和鼠疫、土拉伦斯杆菌，实际上所有的人群与其初次接触都可致病。免疫性，即患病后或预防接种后所获得的抵抗力，对防御这些病原体是需要的。

虽然所有宿主的决定性防御力是来自机体的细胞，通常认为有两个基本的系统，即体液系统和细胞系统。可观察到每个系统有一个“天然的”或正常存在的成分和一个“获得的”或免疫的成分。正常存在的体液成分包括溶酶体、 β 溶素、“天然抗体”和补系统等物质；而细胞成分这个“第一道防线”是吞噬细胞系统，由多形核白细胞（详见第二章）和单核吞噬细胞系统（以前称“网状内皮系统”）组成。多形核白细胞为成熟细胞，它饱含抗菌的酶和消化因子；而单核吞噬细胞倾向于未成熟的细胞，故需要时间和适当的刺激才能充分激活。

免疫系统也惯常地认为有一个体液成分——免疫球蛋白（抗体）和一个细胞成分——细胞中

介免疫。由于某些免疫球蛋白(IgA和IgE)主要在体表(呼吸道、胃肠道和生殖道)显示其功能,而早已明了的抗体系统(尤其是IgG和IgM)则主要是在血管内或间质中,看来,把体液系统分为循环亚类(详见第三章)和分泌亚类(详见第四章)是很有道理的。“细胞免疫”(详见第五章)是一个专门名词,它似乎专门适合描述这样一种情况,即细胞(如被激活的巨噬细胞)作为主要的免疫效应物质,显示出提高细胞内杀灭微生物(如结核杆菌)的能力。“细胞中介免疫”也是一个专门名词,用来描述某些细胞(如具有免疫活性的淋巴细胞)表面具有与特异性抗原起反应的分子识别点。

这些系统的所有成分之间是相互作用着的。例如(详见第六章),各种补体成分有直接对抗某些革兰氏阴性杆菌的功能,它们有如多形核白细胞的趋化因子的作用,或在吞噬过程中与抗体协同的作用。多形核白细胞作为防御肺炎球菌的第一道防线,无需特异性调理素抗体通过“表面吞噬作用”的帮助,便具有吞食微生物的能力。但在特异型抗肺炎球菌调理素的协同作用下,多形核白细胞的这种吞食能力便大大地增强。单核吞噬细胞可被非特异地“激活”并成熟为“炎症性巨噬细胞”,或者它们可因具有免疫学活性的淋巴细胞与特异性微生物抗原的相互作用而被激活(详见第五章)。

幸好人体的构造很巧妙:它似乎有种种可利用的“后备”(“back-up”)系统。要是身体抵抗力的一个方面有所不足,便会有另一个方面来弥补其缺陷。例如,多形核白细胞的杀菌机制似乎便是这种情形。某些类型的骨髓过氧化酶缺陷的细胞,虽是部分缺陷,却仍能在细胞内杀灭许多种类的细菌,使宿主几乎不经受什么困难。只是在发生严重缺乏时(可能是还原型辅酶I[NADH]氧化酶缺乏),细胞的抗菌机制才明显受到损害,而形成慢性肉芽肿病(详见第二章)。即使这样,这些细胞仍然能杀灭某些细菌。同样地,宿主至少能够部分地补偿特异性免疫球蛋白的缺陷,它的功能可以由别的系统承担。不论是体液系统还是细胞系统中的那一个发生缺陷,则可由另一个完好的系统部分地补偿。但当两个系统都有缺陷时,就会发生灾难性的结果。

关于免疫防御机制各种成分的生物学功能的许多知识,我们是从特殊的系统或物质发生缺乏或损害的疾病中观察到的。慢性肉芽肿患者有多形核白细胞的缺陷而招致葡萄球菌和某些革兰氏阴性杆菌的慢性复发性感染,但是,肺炎球菌和A族链球菌感染不会增多,对病毒感染也不是一个特殊问题。这些观察有助于描绘微生物被灭活机制所处理的直接研究。研究低丙种球蛋白血症综合征或多发性骨髓瘤病人特殊免疫球蛋白缺乏的结果,表明了这些物质所起的作用。同样地,研究细胞中介免疫的疾患也有助于弄清这个系统的生物学作用。例如,低丙种球蛋白血症的小儿对付常见的病毒感染(如麻疹)没有发生很大的困难,指示细胞中介免疫在这些疾病中的重大作用。改变多形核白细胞功能或免疫防御特异水平的现代疗法,也增进了对生物学功能的理解。

宿主的免疫反应虽在许多方面显然是有益的,但对微生物病原体的免疫反应所产生的异常后果,也可解说许多不良的副作用和疾病状态。结核病的细胞中介免疫非常有助于抵抗结核菌(似乎主要是通过巨噬细胞的激活),同时,继发于结核蛋白的“迟发型变态”反应,则大大促进了结核病的组织破坏和许多临床表现(见第五章)。对吸入存在于霉草中嗜热放线菌的免疫(变态)反应所引起的疾病(即“农民肺”),可能是由于抗体与霉菌抗原的免疫复合物沉淀在肺间质中损害组织的结果(见第六章)。对A族链球菌感染的免疫反应,在风湿热的发病机理中是有明确作用的,这或许是通过微生物抗原与心脏组织成份间的交叉反应。链球菌感染后肾小球性肾炎似由于在肾组织中产生的免疫复合沉淀物所致。

因此,防御机制可能有时呈“双刃刀”的作用,甚至有益的多形核吞噬细胞也能在“免疫复

合物”疾病中积极地参与组织的损害。

本篇的其它章节试图以有用的知识收集关于人类抗微生物感染的防御机制之关键成份的情况，并阐明关系到这些系统疾患所引起的各种重要疾病状态的成份的生物学作用。我们已经知道，防御机制允许以合理的办法去增强或帮助宿主以便不断维持与其生态学微生物的共处。我们可以用主动或被动的免疫方法而并不因患病本身所致的天然方法来操纵免疫反应，以补充人的防御武器。最后，详尽地理解一种免疫过程可以变成“双刃刀”这个错综复杂的机制，指出了有可能去减轻或避免这些有害后果的方法。

邱高山译 何南祥校

第二章 吞噬系统紊乱

绪 言

有益于人类在敌对环境中生存的诸因素中，没有比吞噬系统清除侵犯人体的微生物的持久功能研究得更多了。考虑到细菌侵入血流是一种反复的、每天发生的事件，复杂和协调系统的重要作用不可低估，它们与持续地处置入侵的细菌有关。但入侵的微生物通常是皮肤、呼吸道及胃肠道中一部分正常的菌丛，当它们生存在各自经常生存的部位时，通常是非致病性的。它们对宿主潜在致病性的最好例证是在机体正常防御机制发生障碍的时候。

吞噬作用的机制

对抗入侵细菌的免疫系统，可被分为体液成份和细胞成份。体液成份由各种免疫球蛋白的特定抗体组成；而细胞成份由周围的白细胞或游走的巨细胞和网状内皮系统的固定的巨细胞组成。应注意的是，这个系统有时只有一种成份能随时参与杀灭入侵的微生物，而在多数情况下则由多种成份在从各种组织中杀灭和清除细菌时起协同作用。最好的例子是A族链球菌感染病例。链球菌细胞上的M蛋白的存在，使得该菌能够抵抗中性白细胞的吞噬作用。然而，在M蛋白诱发的特异性抗体（为型特异抗体）参与下，能消除这种抵抗，并极大地提高对该菌的吞噬作用。此外，最近的研究显示，与这种周围白细胞吞噬作用的现象相联系，抗革兰氏阴性细菌的免疫反应过程的后期所产生的特异性抗体，对从试验动物脾脏中清除细菌是高度有效的。

此外，对某些细菌的吞噬作用需要特异性抗体，其它的较无特异性或更不稳定的体液因子（称调理素）在这个过程中也起作用。对某些微生物及稳定颗粒的吞噬作用，并非总是需要抗体的参与。细菌表面的固定、汇集或在细菌周围形成纤维素凝块等物理因素则均不需调理素抗体，而让吞噬细胞以Wood称之为“表面吞噬作用”的现象吞食细菌。在组织感染的早期，感染宿主尚未产生调理性抗体时，这种有效的吞噬作用的机理是重要的。对吞噬作用有影响的其它因素是培养基的pH值，渗透力以及二价阳离子和阳离子蛋白质的存在。

虽然吞噬的过程和结局成为研究主题几达一世纪之久。吞噬细胞杀灭和处置被吞食细菌的机

制只是在最近才引起研究者的兴趣。吞噬作用所需的能量来自糖分解,在颗粒被吞食的同时伴随着白细胞摄氧量增加,二氧化碳释放增多以及暂时的乳酸盐产物增多。糖分解的抑制剂如碘醋酸盐和氟化钠可抑制吞噬作用。吞食之后,其代谢转变成单磷酸己糖支路。这种转变伴随白细胞代谢突然活化,致使吞食颗粒部位过氧化氢明显增加及PH的下降。这个细胞内过程是由胞浆中的一种对氰化物不敏感的还原型辅酶I氧化酶为介导的。最近的研究指出,过氧化氢与白细胞溶酶体骨髓过氧化酶、卤化物离子、碘化物或氯化物,对杀灭细菌有协同作用。因此,对一个吞噬系统中上述任何成份加入特殊抑制剂,得抑制吞噬细胞的吞食能力或对被吞食细菌的杀灭能力。

最近描述的溶酶体和阐明它们对被吞食细菌的分解作用,是关于白细胞结构和功能的知识很有价值的贡献之一。这些结构的大体观犹如某些细胞的胞浆颗粒,呈袋状,包有类似该种细胞的膜。溶酶体含有各种水解酶及适当的酸度,其中许多酸性水解酶能够分解细菌的巨分子成份。溶酶体参与吞噬细胞内的分解是由于形态学的研究而得到提示的,吞噬细胞吞噬了细菌后直接发生这些胞浆颗粒“爆出来并消失”的脱颗粒过程。虽然杀灭被吞食细菌的精确部位尚未确定,但形态学研究认为细菌被吞食之后在吞噬细胞内的变化系按以下顺序:空泡包围被吞食细菌,粘附于溶酶体;溶酶体壁与空泡壁融合,以使溶酶体将其内容物排入空泡内,成为吞噬体;酸性水解酶在吞噬体内对细菌起作用,有效地分解和消化其成份。这一过程的速度因被吞食的细菌和参与的吞噬细胞而有不同。虽然这一顺序适用于许多细菌,但某些细菌如分支结核杆菌及其它抗酸菌,在吞噬细胞内长期停留之后仍能生存。必须强调,虽然描述了溶酶体酶能够分解各种细菌的某些成份,但有价值的证据表明为了获得杀灭和完全分解细菌,有多种吞噬细胞内的因子共同在起作用。

吞噬系统障碍的结果将是如何呢?从上述可以假设细菌在宿主中蔓延而不减弱,导致暴发性的感染和致命的结局。这一假设的正确性也从该系统的先天或后天性缺陷病人的临床征象中获得了支持。实验室工作显示,在吞噬过程的各个步骤加入抑制剂,可引起吞噬细胞或吞噬细胞内杀灭和消化过程的特异性封闭。与此相似,特异性缺陷病例提供的特征有助于确定在这个吞噬杀菌系统中这些因子的作用。这些缺陷状态的名目正在增多,但他们有一共同症状,即反复发作和严重的细菌感染。

与吞噬系统病变有关的疾病

吞噬系统的缺陷涉及循环中的吞噬细胞或网状内皮系统器官中固定的巨噬细胞。这种缺陷可以发生于吞噬作用所必需的体液因子的缺乏,或白细胞本身缺乏,或二者兼有,而导致伴有严重感染的疾病状态。

一、增强吞噬作用有关的体液因素的缺陷:

体液免疫(胸腺非依赖性)和细胞中介免疫(胸腺依赖性)机制的缺陷已在其它章节中叙述。在这些免疫缺陷状态中的反复或持久感染,与血清杀菌抗体或调理抗体的形成不足有关。

补体系统缺陷为另一种体液免疫缺陷,伴继发性吞噬细胞功能障碍和对感染的敏感性增高。这个血清蛋白系统($C_1 \sim C_9$)最初被描述对细胞的溶解或溶菌有作用。它的某些成份在吞噬过程中显示有特异性作用。吞噬作用涉及利用 C_3 ,而 C_5 , C_6 , C_7 则是增强趋化性与正常白细胞移动至损伤处。曾描述伴有反复感染的补体缺陷状态的少数病例。Alper等报告一例是因稳定 C_3 这

一因子的缺乏。Miller等报告一例家族性C₃缺乏的婴儿伴有反复感染。在这些病例中,当采用病人的血浆作体外试验时,病人连同正常人白细胞的吞噬作用均受抑制;但当应用健康供体的血浆时则变为正常过程。在后一病例中,将C₃加入患有同样缺陷的母亲的血浆中时,恢复了血浆强有力的吞噬作用。

Ward等报告了趋化性有缺陷的唯一病例。在病人血清的参与下,趋化性受抑制。该病人的一个弟弟显示有同样的抑制物质。也描述了这些病人伴有白细胞的杀菌能力缺乏。

二、吞噬细胞的缺陷:

吞噬细胞量或质的缺陷导致对感染的抵抗力降低。临床症状和感染菌的性质可以提供关于缺陷状态时的特征的一个好线索。中性白细胞数量的缺乏主要与毒力高的细菌引起的感染有关,而中性白细胞质的缺陷则与通常为人体或环境中一部分正常菌丛的细菌感染有关。

(一) 数量的缺乏 白细胞减少症(白细胞绝对数减少)可为先天性或后天性。循环中白细胞的减少可由细胞贮藏增加或细胞破坏(通常在脾脏中)过多,或骨髓的制造减少所引起。这种缺乏只限于多形核白细胞减少,因此另外的名称为中性白细胞减少症或粒性白细胞缺乏症。皮肤和呼吸道感染、口腔与直肠的溃疡都是循环中多形核白细胞数量相当缺乏的最初症状,于末梢血中多形核白细胞降至 $1000/\text{mm}^3$ 或更低时出现。

暂时性新生儿中性白细胞缺乏症是由于存在经胎盘输送的母体抗白细胞抗体所致,发生于出生后头二个月。婴儿粒细胞缺乏症是由遗传决定的、常染色体隐性遗传性疾病。其末梢血中嗜中性白细胞显著减少或缺如。此病的特点是严重的细菌感染反复发作及致命的后果。曾见到轻型中性白细胞减少症,即慢性良性中性白细胞减少症,这种情况可于儿童期后期完全缓解。周期性中性白细胞减少症的特点是中性白细胞减少呈周期性发作,每次持续约7天,骨髓内未成熟的中性白细胞数目减少。发作时伴有口腔溃疡和高热。发作间期的末梢血及骨髓则正常。曾描述2例软骨及毛发发育不全的病人伴中性白细胞减少及异常的细胞免疫。也有淋巴细胞减少症,其骨髓显示髓细胞成熟衰竭。这些病人可患异常严重的水痘。文献曾描述过三兄弟患家族性粒细胞减少症伴免疫球蛋白异常。由于他们患持久而严重的中性白细胞减少伴低水平的IgG与IgA,以致发生致命的感染。

中性白细胞减少症可由各种药物引起,如氨基比林、酚噻嗪、硫脲及磺胺类。氯霉素是一种可导致再生障碍性贫血和粒性白细胞缺乏症的抗菌素,且发生率较高。药物引起中性白细胞减少时所发生的感染十分突然。此病体温突然升高继以突然下降,然而由于缺乏白细胞,局部感染的体征及病变处的脓液形成则甚少。骨髓检查通常显示未成熟的中性白细胞减少。

中性白细胞减少可以是各种疾病损害骨髓的一种表现。白血病、淋巴瘤和播散性肿瘤可导致骨髓消耗性中性白细胞减少、继发感染和全身性脓毒症。白细胞减少也与许多胶原性疾病有关,特别是系统性红斑性狼疮。暂时的骨髓抑制伴中性白细胞减少见于病毒和细菌感染。白细胞减少常见于伴有明显脾肿大的疾病,在这种情况下,白细胞减少是由于末梢血细胞在脾脏中贮藏。

慢性特发性中性白细胞减少症(是最近描述的一种疾病)不伴随感染发生率的增高。所描述的病人有1~19年严重的中性白细胞减少,但没有骨髓发育不全或脾肿大。这是一种良性的状况,无需处理。

上述情况的诊断是由严重感染的病史、发作时所见的中性白细胞减少及骨髓组织学确定的。处理方面包括立即用抗菌素治疗感染;更重要的是去除任何与中性白细胞减少有关的因素;对存

在败血症的病例，更明显地需要强有力的治疗，因为这些病例有25%的死亡率。根据分离到的细菌及其药敏谱选用抗菌素。长期的处理包括避免应用致敏性物质。对反复发作的中性白细胞减少的患者不推荐应用抗菌素预防。

(二) 质的缺陷 最近才认识由白细胞特异性代谢缺陷引起的，以反复发作严重的细菌感染为特征的疾病。归入本类的第一种疾病是在1957年作为一临床新病种来描述的。直至其后约10年才确定了它的发病机理：病人的多形核白细胞在吞噬之后不能有效地在细胞内杀灭细菌。在最近获得的关于在吞噬细胞内杀灭细菌代谢过程的资料的基础上，论述了对这种代谢过程有关的酶的缺乏，以解释这一发现。

“儿童慢性肉芽肿”为代表本病原型综合征的现代名称。此病的临床表现特殊，病人系婴儿，在出生后最初数月间患严重而冗长的感染，伴有发热，检查病人显示有受感染的湿疹样病灶和溢脓性淋巴腺炎，以及有慢性肺部感染的证据。此外，可发生肝脾肿大（伴肝脓肿）和骨髓炎。白细胞计数及分类正常或升高。胸部X线检查显示有急性和慢性支气管肺炎，其特点是散在的、均匀的和无形的阴影，称为“包被”肺炎。常见明显的肺门淋巴腺病。若有骨髓炎，则常累及手和足的小骨，病灶显示有少许急性破坏的证据，而无硬结反应。

与中性白细胞减少病人的病原菌相比，从慢性肉芽肿病人的病损中分离到的细菌毒力较低。凝固酶阳性的葡萄球菌和革兰氏阴性菌，如粘质沙雷氏菌、大肠（埃希氏）杆菌及几种肠杆菌为最常见的病原菌。未发现如A族链球菌和肺炎球菌等有毒力的细菌。研究这些病人的免疫学状况显示其血清中有相当数量的免疫球蛋白，补体总量及各补体成份为正常水平。用多种抗原攻击时，可诱发正常的体液和细胞免疫应答。以皮窗法研究局部炎症反应显示白细胞正常地移行至损伤处。对受累组织作组织学检查显示感染的部位有肉芽肿反应。这种组织反应型式是本病的特征。

对本病发病机理的初期研究导致建立了特殊的诊断学检验法。通过慢性肉芽肿病患者的白细胞对感染细菌（金黄色葡萄球菌和粘质沙雷氏菌等）吞噬能力的研究表明，虽然对细菌的吞噬作用正常，但不能杀灭被吞噬的细菌。细菌被正常白细胞吞噬之后2小时，存活的细菌数可减少2log (99%)，而取自慢性肉芽肿病人的白细胞则在相同时间内不能明显地减少存活的细菌数。有缺陷的白细胞杀灭金黄色葡萄球菌和粘质沙雷氏菌的能力降低，但该病人的白细胞与正常白细胞一样能够有效地杀灭链球菌和肺炎球菌。

另一种用于诊断本病的检验是慢性肉芽肿患者的白细胞不能还原硝基兰四唑(NBT)染料。如上所述，细菌被吞噬之后，在细胞内杀菌的同时可伴随代谢过程的改变，包括利用氰化物不敏感的还原型辅酶I氧化酶转变为单磷酸己糖支路。正常白细胞在体外吞噬时所以能还原硝基兰四唑染料成为甲臆，是由于还原辅酶I氧化酶的活性。在病人的白细胞中发现的硝基兰四唑的还原作用缺乏，大概反映了还原型辅酶I氧化酶系统有异常。这与白细胞杀菌能力的不足很有关系。现在，硝基兰四唑试验用于鉴定本病病人及其携带者双亲和同胞的筛选试验。本试验可作为定量试验或作为简易微量法玻片试验。必须指出，对于经过类固醇治疗的病人，硝基兰四唑试验则不准确。

“儿童慢性肉芽肿”是一种以性联遗传或常染色体隐性特征遗传的家族性疾病。本病患者的双亲和同胞的白细胞显示还原硝基兰四唑有部分缺陷。而白细胞杀菌能力的不足和还原硝基兰四唑染料的能力减弱表明单磷酸己糖支路有异常。此种缺陷的确切性质尚未最后确定。各种研究表明，基础代谢缺陷包括还原型辅酶I氧化酶缺乏和产生过氧化氢不足，吞噬后的碘化作用缺乏，骨髓过氧化酶缺乏或6-磷酸葡萄糖脱氢酶不稳定。感染与产生过氧化氢酶的原发细菌特别有关

以及白细胞特别无能杀死该细菌，这表明此种缺陷与白细胞或被吞食的细菌所产生的过氧化氢有密切的关系，由两者之一所引起的氧化氢缺乏都可导致白细胞由骨髓过氧化氢酶中介的杀菌系统缺乏活性。

最近描述了性联遗传的慢性肉芽肿的临床变异。曾报告数例患此病的女性病人的临床和病理所见。这些病人白细胞代谢的缺陷包括谷胱甘肽过氧化酶减少或缺如。描述过另一个反复感染念珠菌的病人缺乏骨髓过氧化酶，病人的白细胞在体外不能杀灭念珠菌。也报告过一例反复发生葡萄球菌感染的病人有特殊的缺陷，他的白细胞不能完全杀灭葡萄球菌，但对革兰氏阴性菌则发挥正常的杀菌作用。

Davis等描述的Job氏综合征为慢性肉芽肿的另一变种。发生于红头发细嫩皮肤的女孩，通过常染色体隐性遗传。其临床表现为出生后形成反复发作的寒性葡萄球菌脓疡。患者的白细胞不能杀灭葡萄球菌或还原硝基兰四唑，但可消灭被吞食的链球菌。曾报告患者的一个姐妹显示还原硝基兰四唑的能力也有缺陷。

另一种伴有白细胞异常的综合征为Chediak-Higashi综合征，此时发生反复的、有时是致命的细菌感染。此综合征显示常染色体隐性遗传的型式。其特点是部分眼皮白化病、粒细胞减少和白细胞中存在巨大颗粒（或溶酶体）。在这些病人中，可见数个器官广泛的单核细胞浸润。粒细胞减少是由于在肿大的脾脏中白细胞贮藏过多以及在骨髓中细胞破坏增多所致。

三、网状内皮系统固定吞噬细胞的缺陷：

网状内皮系统清除血流中的细菌是一种重要的作用。研究表明肝和脾是与之有关的主要器官。在已免疫的试验动物中，肝脏负责清除血流中细菌，而脾脏则被认为是清除未免疫动物血中细菌起主要作用的器官。这些发现得到以下临床经验的支持：化脓性细菌引起的迅速暴发感染发生于无脾脏或脾脏无功能的病人中，特别是在生命的早期。

先天性无脾症发生于伴有心脏畸形的病人。若红细胞中存在靶细胞、球形红细胞过多、Howell-Jolly 或 Heing 包涵体提示发生本病。曾描述家族性脾发育不全症。病人有小的脾脏及患严重的暴发性菌血症。功能性、可逆性无脾症描述于伴有镰状细胞病的患者。描述过镰状细胞病患者对肺炎球菌的调理素减少，认为助长了病人对这种细菌引起严重感染的敏感性增高。婴儿和较小儿童因脾功能亢进，纠正血液学异常或创伤之后而施行脾切除术时，均有发生压倒优势的脓毒病的高度危险性。患重型地中海贫血、Wiskott-Aldrich 综合征和网状内皮增殖症时，此种危险性也较高。而创伤性骨折、遗传性球形红细胞症和特发性血小板减少性紫癜，则危险性较小。无脾症患者脓毒病的病程很急速，发病后24小时内死亡。鉴于脾切除术所产生的血液学难题，除非认为有较高的适应症，否则，在5岁以前不应施行此手术。

Ford等曾描述在一个家族中，其网状内皮组织细胞或固定的巨噬细胞普遍受累。这个熟知的情况的特点是多器官的组织细胞有脂色素沉着。病人患严重而反复的感染，其中一人还患有关节炎。所有成员都有肺浸润、脾肿大及高球蛋白血症。患者对感染的敏感性增高的原因被认为是由于组织细胞中存在脂类，继而封闭网状内皮系统所致。

末梢血涂片中存在包涵体和形态学异常的红细胞提示患无脾症，放射学检查和放射性闪烁扫描研究可获得确诊。淋巴结或肝组织的组织学检查可识别脂色素组织细胞病。通过从血流中测定放射性胶体金的清除率可估计网状内皮系统的吞噬能力。从血流中清除放射性标记的细菌也用来衡量试验动物中的网状内皮器官吞噬细胞的活性。

疑有吞噬系统缺陷的病人的研究

对反复细菌感染、持久感染伴肉芽肿形成以及有反复感染家族史的病人，应怀疑有吞噬作用的缺陷，由于某些疾病的临床表现与体液和吞噬系统双重缺陷时的临床表现常有互相交叉的现象，所以体液和细胞免疫机理二者应当首先进行研究。

为研究这些缺陷，宜从简单、有用和容易采用的筛选试验着手。第五章略述研究体液和细胞免疫机理的技术。其中，免疫球蛋白和同族血球凝集素的定量测定，Schick和Dick皮试法都能对免疫球蛋白的水平和活性提供迅速的答案。念珠菌和链激酶—链球菌脱氧核糖核酸酶皮试法也易于操作，可检验细胞免疫的功能。在感染发作和缓解时的白细胞计数与分类，用涂片法检查颗粒或包涵体的形态学异常，可获悉是否存在量或质的缺陷或脾脏机能障碍。用硝基兰四唑玻片试验可迅速检查到白细胞的代谢异常和吞噬细胞内杀菌活性的异常。

进行上述的研究，可获得关于反复感染的病人免疫缺陷特点的具体知识。由这些研究所提示的异常之性质，还要通过更具有决定性的试验加以证实和确定。这些试验比较精细，但只要有足够的实验室设备，任何医院均可进行。

在分析末梢血和骨髓的基础上可确定白细胞量的缺乏的性质。这些病人应行骨髓穿刺，作培养和形态学研究。

对与吞噬作用有关的体液因子的估价涉及与引起反复感染有关的细菌之特异性及非特异性调理素测定。这通常作为检验吞噬作用的一个部分。将病人的新鲜血浆置于一试管中，而将混合的正常血浆置于另一试管中。可测量病人血浆的补体水平（总的补体活性水平或各种补体成分活性的水平）。若发现水平降低，可在吞噬试验中加进个别补体成分以估计它们在吞噬中的作用。

Rebuck描述了用“皮窗法”研究末梢白细胞对炎症刺激的反应。此法系将盖玻片放在皮肤损伤处，并对各时期积聚在玻片上的渗出物作形态学检查。本试验亦可在体外研究其趋化性，但应具备有特别设计的小室。

前已详述应用硝基兰四唑染料试测吞噬细胞内杀菌能力的基础知识。其步骤包括将染料加到体外的吞噬细胞系统中，经过吞噬作用并在吞噬细胞内消化之后，染料还原为兰色的甲臆。玻片试验包括测定含深兰色甲臆粒细胞的百分率。在正常人，不少于30%的多形核白细胞显示有还原的甲臆。定量试验是从同等数量的静止白细胞与正在吞噬的白细胞中提取染料，并将提取物作光密度测定。若吞噬作用的混合物孵育达15分钟，则正常成人的静止样本和正在吞噬的白细胞样本之间的光密度应升高约0.200。年轻人差别较少。

病人的白细胞在体外对感染的细菌的吞噬和杀菌能力，是测定有无任何特异性吞噬细胞缺陷的最有决定性的试验。以最适当数量的细菌加至含有病人的白细胞的新鲜正常血清悬液的试管中，在37℃下转动，任其吞噬。分别于0时、半小时、1小时及2小时取样。用蒸馏水稀释使白细胞破裂。将这些稀释液等量涂布于琼脂平板上孵育24小时或更久。然后计算菌落数。以上述各期间尚能生存的、形成菌落的细菌数的减少来衡量其杀菌能力。正常的白细胞在吞噬后2小时至少能杀灭90%细菌，而有免疫缺陷的白细胞，在此期间内活菌的减少数不超过50%。

在体外研究吞噬作用和吞噬细胞内降解的其它技术还可利用放射标记的细菌。以上清液中放射活性的减少来估价吞噬作用。用正在吞噬的白细胞所释放的可透析的放射活性来测定吞噬细胞内的消化作用。

通过检验已知的与吞噬作用和杀菌能力有关的酶的水平，可测定白细胞中特殊的代谢缺陷。例如还原型辅酶 I 氧化酶、骨髓过氧化物酶、谷胱甘肽过氧化物酶和 6-磷酸葡萄糖脱氢酶等，都已经测定过，并发现凡是吞噬作用和杀菌能力降低的白细胞，这些酶的含量都不高。可以推测，上述的酶并不是最终的目录，它或许仅仅构成名目越来越多的特殊缺陷的一个开端而已。我们还刚刚开始表明试图阐明上述那些缺陷，这在不到十年以前，还是一种与某些神秘疾病共存的、难以解释的现象。

邱高山译 何南祥校

第三章 血液循环抗体系统

正常人患急性传染病通常能获得痊愈，而且，复元之后常常对再次感染具有抵抗力。例如，肺炎球菌性肺炎为一急性发热性疾病，如不用抗菌素治疗，几乎都凶恶地进展，但经 7 至 14 天后很快退热（骤降），病人迅速痊愈。随后，这些病人即不会再发生该型肺炎球菌感染。这种感染恢复的过程可归之于产生特异性血清抗体的结果。对再感染具有的获得性抵抗力，差不多都归因于细胞或体液的免疫机理。这些原理的应用，关系到预防免疫接种法的发展，并推动我们对免疫学的理解。然而，防御传染病可能并不是免疫系统的首要功能，其更重要的功能是由宿主组织持续的免疫监视而控制异常细胞生长，从而维持机体的完整性。

免疫反应分为①产生血清或血循环抗体；②产生分泌性抗体；③改变淋巴细胞或巨噬细胞新的活力（细胞免疫系统）。体液免疫系统和细胞免疫系统将于第四、五章讨论。这里讨论的大部分局限于血清或血循环免疫系统。

血清抗体的特点

抗原是诱发宿主产生抗体并与该抗体起特异性反应的物质。抗原、抗体间的结合是由微弱的力（如氢键、分子间吸引力和静电学的互相作用）的作用所引起的。由微生物和其它抗原诱发的抗体，对抗原或结构密切相关的分子具有无比的特异性。

一种抗原首次接种于个体时，通常需要 7 至 10 天才能在血清中获得最大量的抗体，这叫“初次应答”。用同样的抗原再次注射或感染该个体时，发生“二次应答”，其特点是常常在较短时间内获得较高水平的抗体。

抗体为血清蛋白质，称为免疫球蛋白（Ig）。当在 pH 碱性的血清内作电泳时，它们存在于极缓慢移动的蛋白质中，但可伸展到 γ 、 β 及 α 球蛋白区。由氨基酸的顺序和抗原的特性最易确定免疫球蛋白，但也可根据它们的电泳性质、沉降系数、分子量和生物学活性（例如“固定皮肤”、结合补体、沉淀反应等）进行分类。在异种动物身上用免疫球蛋白诱发的抗体作分析（例如用人的免疫球蛋白免疫家兔）的基础上，按其抗原的特异性可进一步分为五大类。五类免疫球蛋白的物理和生物学特性列于表 3-1，各种免疫球蛋白间的差异与它们结构上的不同有关，比较起来，IgG 的结构最能说明问题。

IgG是一种对称的分子。Porter提出直棒模型（见图3·1）。该分子含有两对不同的氨基酸链，分别称为轻链和重链，这些链由双硫键连接起来，可用化学的还原法或分次分析法予以分离。各分子的轻链与重链的不同在于氨基酸的顺序不同。这些链的N端107残基显示其顺序的变异最大，因此称为可变区或V区。余下部分较少变化，所以称为恒定区或C区。

IgG分子被旦白水解酶或化学的方法降解后，形成Fab和Fc两个碎片（图3·1），Fab区由轻链和重链的氨基端组成，这个碎片保有抗体的抗原结合点；Fc碎片则保有与补体结合、附着于细胞膜及具有其它生物学特性的位点。

各类免疫球蛋白（IgG、IgE、IgA、IgM、IgD）之间的不同与重链恒定区的氨基酸顺序有关。同类免疫球蛋白的C区相同，不同类则C区也不同。

表3.1 免疫球蛋白的物理和生物学特性

类 别	Ig G				IgM		Ig A		Ig D	Ig E
亚 类	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄	IgM ₁	IgM ₂	IgA ₁	IgA ₂	Ig D	Ig E
分 子 量	160,000				900,000		160,000(血清) 370,000(分泌物)		160,000	200,000
沉 淀 系 数	7 S				19 S		7 S(血清) 11 S(分泌物)		7 S	8 S
重 链 分 子 量	51,600	51,600	59,000	?	—70,000		56,600	51,300	60,000	75,500
血 清 中 mg%	800—1680				50—190		140—420		0.3—40	0.02
(亚 类 %)	70—80%	13—18%	16—8%	3%	65% 35%		93% 7%			
体内分布(静脉内%)	48—62				65—100		40(血清)		63—86	?
半 衰 期 (天)	23				4—5		4—5(血清)		3	?
合 成 部 位	脾, 淋巴结				脾, 淋巴结		肠、肺粘膜, 淋巴结		脾, 淋巴结	粘 膜
通 过 胎 盘 否	是				否		否		否	否
补 体 结 合	+	+	++	0	++++		0		0	0
另 一 途 径	+	+	+		+		+			±
与人肥大细胞结合的能力	不 能				不 能		不 能		不 能	能
主 要 功 能	在补体的参予下于中间隙及血管内间隙中，由毒素中和作用，调理作用和溶解革兰氏阴性杆菌而起到保护作用				在血管内间隙中起保护作用		通过中和病毒而保护粘膜表面		?	使人不幸地发生变态反应

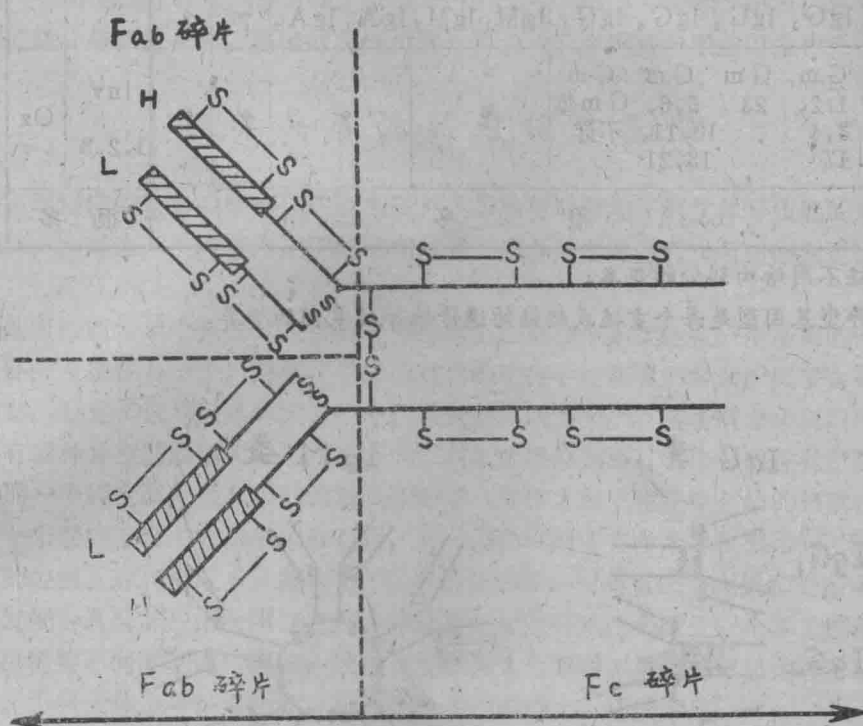


图3·1 IgG的“直棒”模型

有阴影处代表V区，无阴影处代表C区，链内（L—H和H—H）双硫键的数目及（或）位置因亚类的不同而有异（见图3·2），但所有（IgG）亚类均有共同的链外双硫键。

测定同一或不同个体免疫球蛋白轻、重链氨基酸的顺序和相应的抗原特性，可作更详细的分类（见表3·2）。轻链可分为两型，称 κ 型和 λ 型。一定的个体兼有两型，但在同一免疫球蛋白分子中则不兼有两型。轻链两型的合成受各自基因的控制，正如它们的C区有不同氨基酸顺序所表明的那样。 κ 链和 λ 链可进一步分为不同的同种异型，称为Inv 1、2、3或O_Z因子。同种异型基因型的特征是等位基因，而同一个体不能含有两种以上不同 κ 型轻链的同种异型基因型，也不会含有两种以上 λ 型轻链的同种异型基因型。轻链的同种异型基因型可根据V区的氨基酸顺序或所发生的抗原点进一步分为几个个体基因型。这种个体基因型大概与免疫球蛋白分子的抗体—抗原特异性密切相关。每种不同的个体基因型似受各自基因的控制。