

FUER GANRANXING JIBING ZHENDUAN YU ZHILIAO

妇儿 感染性疾病

诊断与治疗

王晨虹 钟 巧 主编
龙 峰 侯庆中

华南理工大学出版社

妇儿感染性疾病 诊断与治疗

王晨虹 钟 巧 主编
龙 峰 侯庆中

华南理工大学出版社
· 广州 ·

内 容 简 介

全书分为四篇,共二十九章。第一篇主要介绍临床微生物学基础及感染性疾病的治疗原则和方法;第二篇主要介绍妇科、产科常见感染性疾病的诊断和治疗方法,其中包括妊娠期合并的感染性疾病的诊断与治疗;第三篇着重介绍胎儿和新生儿常见的感染性疾病;第四篇主要介绍儿科常见感染性疾病的诊断和治疗。为了有效地指导临床工作,本书主要介绍了一些常见病和多发病,并力求理论与实践、基础与临床、治疗与预防的紧密结合,突出实用性。本书可作为妇科、产科、新生儿科和儿科临床医生、科研人员、研究生、本科生及妇幼保健工作者的培训教材或参考书。

图书在版编目(CIP)数据

妇儿感染性疾病诊断与治疗/王晨虹,钟巧,龙峰,侯庆中主编. —广州:华南理工大学出版社,2005.8

ISBN 7-5623-2258-9

I. 妇… II. ①王…②钟…③龙…④侯… III. ①妇产科病-感染-诊疗②小儿疾病-感染-诊疗 IV. ①R71②R72

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 089126 号

总发行:华南理工大学出版社(广州五山华南理工大学 17 号楼,邮编 510640)

发行部电话:020-87113487 87111048(传真)

E-mail:scut202@scut.edu.cn

http://www.scutpress.com.cn

责任编辑:王魁葵 陈 蓝

印刷者:广州华南印刷厂

开 本:787×1092 1/16 印张:27 字数:670 千

版 次:2005 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

印 数:1~4 000 册

定 价:46.00 元

版权所有 盗版必究

编辑委员会

主编 王晨虹 钟 巧 龙 峰 侯庆中

参编人员(按姓氏笔画排列)

万新红	文 伟	王晨虹	张小兰	龙 峰
张铨富	刘寿桃	李国祥	许育娴	伍 倩
李 悦	刘培辉	李智泉	连朝辉	杨建珊
吴 敏	杨跃萍	邹新英	段 纯	周克英
钟 巧	胡海燕	侯庆中	袁 荣	梅家平
谢建生	董国庆			

第一主编简介

王晨虹,女,1982年毕业于湖南医科大学后留校工作,在湖南医科大学附属二医院(现改为中南大学湘雅二医院)妇产科工作,其间硕士毕业,1997年4月至2001年12月任湖南医科大学附属二医院妇产科副主任、产科主任;1998年起担任硕士生导师;多次出国考察访问及参加国际学术会议。2001年12月以学科带头人引入深圳市妇幼保健院(原深圳市妇儿医院)。现为妇产科教研室主任、产科主任、产前诊断中心副主任,主任医师,教授,硕士生导师。

二十三年来一直从事妇产科临床、教学、科研工作。近十余年来着重于妇产科急危重症的救治工作,对妊娠合并感染、抢救心脏骤停、羊水栓塞 DIC,产后大出血休克、甲亢危象、心脏病心衰、妊娠合并糖尿病酮症酸中毒等有较精深的研究。在围产医学方面有较深入的研究,《妊高征发病机制与临床监测的研究》获2001年首届中华医学科技进步二等奖;获省科委、省医药卫生科技进步二等奖2项。承担多项国家级、省级课题;在各级杂志上发表学术论文40余篇。已培养5名硕士研究生。参加全国高等医学院校七年制《妇产科学》规划教材、全国高等医学院校专升本《妇产科学》规划教材的编写。现为深圳市孕产妇危重病救治中心学科带头人;《中国现代手术学杂志》编委;《实用妇产科杂志》编委;《国外医学妇产科分册杂志》编委;中华预防医学会妇幼保健分会围产保健学组成员;中华医学会广东省围产医学专业委员会委员;中华医学会深圳市围产医学专业委员会副主任委员;深圳市生殖医学委员会委员;国家自然科学基金项目函审评委。

前 言

20世纪以来,随着科学技术的进步,人们生活水平的不断提高,以及医疗卫生事业的发展,妇幼保健工作得到普遍重视,尤其是疫苗免疫和抗生素及抗寄生虫药物的迅速发展和广泛应用,在妇幼感染性疾病的控制方面,已取得了重大进展。但至今感染性疾病仍然是危害妇幼健康的主要疾病,也是引起死亡的主要原因。感染性疾病的诊治仍然是日常临床工作的重要任务。对妇幼感染性疾病的研究,提高诊治水平,预防疾病的发生及减少死亡率,对妇幼临床工作具有极其重要的意义。

随着新的医疗技术的发展,抗生素的大量使用,耐药菌株的广泛产生和扩散,耐药菌株的感染及医院内感染的现象日益突出。一些妊娠期感染性疾病可通过胎盘及产道感染胎儿及新生儿,导致先天性感染,重者可影响胎儿的生长发育,引起自然流产、早产、死产或胎儿畸形。因此,对妇女及妊娠期感染性疾病的诊治有其特殊重要的意义。

面对感染性疾病的严峻现实,为了提高妇幼感染性疾病的诊疗水平,我们组织了由妇产科、儿科、感染控制科、临床检验科、产前诊断中心、药剂科等20多位临床与理论经验丰富的专家参加编写了本书。

全书分为四篇,共二十九章。第一篇主要介绍临床微生物学基础及感染性疾病的治疗原则和方法;第二篇主要介绍妇产科常见感染性疾病的诊断和治疗方法;第三篇着重介绍胎儿和新生儿常见的感染性疾病;第四篇主要介绍儿科常见感染性疾病的诊断和治疗。

本书作者参考了近年来国内外杂志、专著,结合多年的临床感染性疾病的诊治经验、体会和科研成果,较为系统地编著了本书,尽可能地将新的知识、理论和治疗方法介绍给读者。为了有效地指导临床工作,本书主要介绍了一些常见病和多发病,并力求理论与实践、基础与临床、治疗与预防的紧密结合,突出实用性。本书可作为妇产科、儿科临床医生、科研人员、研究生、本科生、妇幼保健工作者的培训教材或参考书。

在本书编写及出版中,得到了美国贝克曼-库尔特公司、深圳市一辉龙公司的大力支持,在此深表谢意。因水平有限,本书内容如有不尽如人意之处,恳请读者批评指正。

编 者

2005年8月

目 录

第一篇 总 论

第一章 临床微生物学基础	(1)
第一节 常见微生物的致病机制	(1)
第二节 常规微生物分离鉴定技术	(13)
第三节 细菌对药物的敏感试验及其临床应用	(28)
第四节 临床医师和护士在微生物检查中的作用	(36)
第二章 感染性疾病的治疗	(40)
第一节 抗菌药物的合理应用	(40)
第二节 抗病毒药物	(47)
第三节 抗真菌药物	(49)
第四节 微生态制剂的应用	(54)

第二篇 妇产科常见感染性疾病

第三章 妊娠与 TORCH 感染	(58)
第一节 妊娠期 TORCH 综合征	(58)
第二节 妊娠与弓形体病	(60)
第三节 妊娠与风疹病毒感染	(63)
第四节 妊娠与巨细胞病毒感染	(67)
第五节 单纯性疱疹病毒感染	(70)
第四章 妊娠合并病毒性肝炎	(74)
第五章 妊娠期寄生虫感染性疾病	(84)
第一节 妊娠合并滴虫性阴道炎	(84)
第二节 妊娠合并疟疾	(88)
第六章 妊娠期性传播疾病	(94)
第一节 梅毒	(94)
第二节 淋病	(99)
第三节 尖锐湿疣	(103)
第四节 巨细胞病毒感染	(106)
第五节 生殖器疱疹	(109)
第六节 沙眼衣原体感染	(111)

第七节 支原体感染	(114)
第八节 人类免疫缺陷病毒感染	(116)
第七章 妊娠合并结核	(122)
第八章 MICU 感染	(129)
第九章 妊娠期口腔感染与防治	(144)
第一节 龋病	(144)
第二节 牙髓炎	(146)
第三节 根尖周炎	(149)
第四节 妊娠期牙龈炎	(151)
第五节 智齿冠周炎	(152)
第十章 外阴感染	(154)
第一节 非特异性外阴炎	(154)
第二节 急性外阴溃疡	(155)
第三节 眼、口、生殖器综合征(白塞氏病)	(156)
第四节 毛囊炎	(158)
第五节 前庭大腺炎及前庭大腺囊肿	(159)
第六节 外阴丹毒	(161)
第十一章 阴道感染性疾病	(162)
第一节 细菌性阴道病	(162)
第二节 病毒性阴道炎	(164)
第三节 滴虫性阴道炎	(167)
第四节 假丝酵母菌阴道病	(169)
第五节 阿米巴性阴道炎	(173)
第六节 老年性阴道炎	(174)
第七节 婴幼儿外阴阴道炎	(175)
第十二章 子宫颈炎	(177)
第一节 急性宫颈炎	(177)
第二节 慢性宫颈炎	(178)
第三节 病毒性宫颈炎	(182)
第四节 阿米巴性子宫颈炎	(184)
第十三章 盆腔炎	(187)
第一节 子宫内膜炎	(187)
第二节 宫腔积液	(190)
第三节 输卵管卵巢炎、盆腔腹膜炎	(191)
第四节 盆腔结缔组织炎	(198)
第十四章 女性生殖器结核	(201)
第十五章 妇产科术后伤口感染	(211)
第一节 妇产科术后伤口感染的分类和感染	(211)

第二节 腹部伤口感染	(221)
第三节 会阴部切开伤口感染	(224)
附 会阴切口裂开	(226)
第十六章 妇产科感染性休克	(227)

第三篇 胎儿和新生儿感染性疾病

第十七章 病毒感染	(247)
第一节 概述	(247)
第二节 巨细胞病毒感染	(248)
第三节 先天性风疹综合征	(250)
第四节 单纯疱疹病毒感染	(253)
第十八章 细菌感染	(255)
第一节 新生儿感染性肺炎	(255)
第二节 新生儿败血症	(263)
第三节 新生儿化脓性脑膜炎	(269)
第四节 新生儿坏死性小肠结肠炎	(274)
第五节 新生儿脐炎	(277)
第六节 脓疱疮	(278)
第七节 新生儿结膜炎	(280)
第八节 新生儿破伤风	(281)
第十九章 其他感染性疾病	(285)
第一节 先天性梅毒	(285)
第二节 弓形虫病	(287)
第三节 真菌感染	(289)
第四节 衣原体感染	(292)

第四篇 儿科常见感染性疾病

第二十章 呼吸道感染	(294)
第一节 急性上呼吸道感染	(294)
第二节 急性感染性喉炎	(296)
第三节 急性支气管炎	(298)
第四节 细支气管炎	(300)
第五节 肺炎	(302)
第二十一章 消化道感染	(313)
第一节 感染性腹泻病	(313)
第二节 幽门螺杆菌感染	(323)

第三节 急性出血性坏死性肠炎	(327)
第二十二章 心血管感染	(331)
第一节 感染性心内膜炎	(331)
第二节 感染性心肌炎	(336)
第三节 感染性心包炎	(342)
第二十三章 泌尿系统感染	(347)
第二十四章 神经系统感染	(352)
第一节 病毒性脑炎	(352)
第二节 细菌性脑膜炎	(354)
第三节 脑脓肿	(363)
第二十五章 败血症	(365)
第二十六章 感染性休克	(372)
第二十七章 川崎病	(381)
第二十八章 医院感染	(391)
附 医院感染诊断标准	(394)
第二十九章 口腔粘膜感染	(409)
第一节 疱疹性口炎	(409)
第二节 手-足-口病	(411)
第三节 坏死性龈口炎	(414)
第四节 球菌性口炎	(415)
参考文献	(418)

第一篇 总 论

第一章 临床微生物学基础

第一节 常见微生物的致病机制

微生物是一些体形微小、结构简单的单细胞、多细胞或无细胞结构的生物。它们为众多、形态各异,其新陈代谢及生长、繁殖过程纷繁复杂,与动物、人体和外周环境的关系多变。根据微生物的结构和功能特点,通常可以把它们分为以下3类:

1. 真核细胞型

细胞核的分化程度较高,有核膜、核仁和染色体、细胞器,如真菌。

2. 原核细胞型

仅有原始核结构,无核膜和核仁,细胞器很少,如细菌、放线菌、螺旋体、支原体、衣原体和立克次体等。

3. 非细胞型

体积微小,能通过除菌滤器,无细胞结构,无完整的酶系统;必须在活细胞内生长繁殖,只具有蛋白质衣壳和一种核酸(DNA或RNA),如病毒。

由各种微生物引起的疾病始终都在危害人类的健康,人类和这些疾病的斗争从未停止过,即使医学发展到今天,微生物病原体仍然是对人类健康的主要威胁。

一、细 菌

细菌(bacteria)是单细胞原核生物,它们在自然界分布很广,种类很多。临床微生物学上根据其外形把细菌分为球菌、杆菌和螺形菌3类。细菌的细胞没有核膜包被,也不像真核生物那样具有完整的细胞核结构、线粒体及其他细胞器。但其细胞表层比较复杂,由大量多聚体构成了细胞壁;大多数细菌含有肽聚糖,而这是真核细胞所没有的。

细菌的致病性或病原性是对特定宿主而言,或仅对人类有致病性,或仅对某些动物致病,或对人类和动物均可致病。致病性是细菌属种特征之一。而且有些细菌在正常情况下并不致病,但在某些条件改变的特殊状态下可以致病,此类菌就是条件致病菌,也称机

会致病菌。由此可见,致病菌和非致病菌的概念并非绝对的。细菌侵入宿主体内后与宿主防御功能相互作用,引起不同程度的病理过程,此即细菌的感染或传染。就病原菌方面而言,构成细菌感染条件除足够强的细菌毒力外,还需要有足够的细菌量及合适的侵入部位。

(一) 胞外菌的致病机制

有些病原菌感染动物或人类机体后,主要寄生于宿主细胞外的血液、淋巴液和组织液中,而不寄生于细胞内,我们称之为胞外菌(extracellular bacteria)。胞外菌占病原菌的大多数,如葡萄球菌、链球菌、肺炎链球菌、淋球菌、白喉杆菌、破伤风杆菌、脑膜炎球菌、百日咳杆菌、致病性大肠杆菌、霍乱弧菌等均属此类。胞外菌无论在致病机制还是其宿主免疫等方面,都与胞内菌有着明显的不同。其主要致病机制是引起局部化脓性炎症,损害或破坏组织。有许多胞外菌能产生内毒素、外毒素和侵袭性胞外酶等,直接或间接地造成组织细胞损害或坏死。

胞外菌引起人类疾病的机制十分复杂,且不同病原菌也明显不同。总的来说其致病机制包括:①粘附宿主靶细胞;②夺取宿主营养并进行繁殖;③抵抗吞噬细胞和补体的杀菌、溶菌作用,逃避宿主的免疫应答;④产生和释放毒素或其他生物活性物质,直接或间接地造成宿主细胞与组织的损害与破坏。通常除极少数致病菌只因一种毒力因子就可引起人类疾病外,多数情况下是由致病菌的多种毒力因子共同作用的结果。而且在致病菌与宿主的相互关系中,决定是否致病以及疾病转归的往往是宿主的状况而不是致病菌的毒力。

胞外菌的致病机制主要有以下几方面:

1. 细菌的粘附作用

细菌感染的第一步是必须粘附宿主细胞,以获得立足点。然后再局部繁殖、释放毒素和酶类等,损害或破坏组织,导致感染。使细菌具有粘附作用的细菌表面结构统称为粘附素。

革兰氏阴性菌的粘附素主要为菌毛,即菌体表面的毛发样突出物,如A群链球菌的膜磷壁酸。粘附是细菌粘附素与宿主细胞表面相应受体特异性结合的结果。受体一般为粘蛋白或糖脂。一种粘附素可有一种以上受体,一种受体也可被多种粘附素识别。目前已发现大肠杆菌的粘附素有普通菌毛(或称1型菌毛)、定居菌毛、P菌毛和S菌毛等。

大多数大肠杆菌在合适的培养条件下可产生普通菌毛,能粘附人类几乎所有的组织细胞,包括白细胞、颊部粘膜上皮细胞、肠上皮细胞、尿道上皮细胞和尿道粘液样蛋白(Tamm-Horsfall糖蛋白)。1型菌毛的受体是 α -甘露糖苷。

牛、羊、猪等家畜中致腹泻大肠杆菌的定居菌毛是一种特殊菌毛,称K88、K99或987P;人的致腹泻大肠杆菌的类似菌毛也被称为定居因子,这些定居菌毛与1型菌毛不同,血凝作用不被甘露糖抑制,称为甘露糖抵抗粘附。定居菌毛具有很强的抗原性,能刺激机体产生特异抗体。兽医界已用同源型菌毛制成口服菌苗,在母畜中进行人工主动免疫,以其初乳喂养的新生猪可获得80%~100%的保护率。

P菌毛是尿路致病性大肠杆菌的粘附素,能凝集含有P血型抗原的人类红细胞。P抗原不仅存在于人类红细胞上,而且也存在于肾组织细胞上,因此P菌毛是致肾盂肾炎

大肠杆菌的一个重要标志。具有 P 菌毛的大肠杆菌株常见于肾盂肾炎患者尿标本中,也可见于膀胱炎和无症状菌尿症患者尿标本中,但大肠杆菌在粪便株中很少见。据此,具有 P 血型抗原的人容易患肾盂肾炎。同样,含有较多 P 血型抗原的 CBA 小鼠比含有较少 P 血型抗原的 BALB/C 小鼠易患实验性肾盂肾炎。

大肠杆菌的另一类型菌毛称为 S 菌毛,其特征是能与人类红细胞上的唾液半乳糖苷酶特异性结合,并与 O18:K1:S 菌毛、血清抵抗因子和溶血素产生大鼠肾盂肾炎中大肠杆菌株的毒力因子。幼龄大鼠模型研究证明,大肠杆菌所致菌血症和脑膜炎的发病机制与 S 菌毛的毒力作用有关,具有 S 菌毛的 IH3080、O18:K1 菌株的毒力比无 S 菌毛的菌株要强得多。

有些细菌的粘附素为非菌毛性表面结构。如百日咳杆菌除产生菌毛外,还能产生 FHA 和百日咳毒素。FHA 是相对分子质量为 220 000 的表面蛋白,可与呼吸道纤毛上皮结合而不被半乳糖抑制。淋球菌除菌毛外还表达两类外膜蛋白:蛋白 I (PI) 或称微孔蛋白,蛋白 I (PI) 或称混浊蛋白 (opa - city protein, Opa),它们具有粘附作用。Opa 可使淋球菌在液体中相互粘附成团,在琼脂平板上形成混浊菌落,因此得名混浊蛋白,它能粘附人体上皮细胞和中性粒细胞上。

革兰氏阳性菌不产生菌毛,但产生一些表面粘附蛋白,可特异性粘附宿主的特殊部位。如唾液链球菌定居于舌背面,血链球菌定居于牙齿,轻型链球菌定居于颊粘膜。

2. 细菌的侵袭作用

一些致病菌一旦粘附至粘膜上皮表面后,即可利用宿主细胞的运输机制到达组织深部。如淋球菌通过菌毛粘附尿道上皮细胞,并在 Opa 的作用下,对宿主细胞的疏松接触转变为紧密接触,然后利用细胞的内吞与外吐机制侵入粘膜下层。体外器官培养研究证明,脑膜炎球菌感染人类鼻咽组织时也有类似过程。但另一些细菌如流感嗜血杆菌则不同,感染鼻咽组织时粘附于上皮细胞间的连接区,破坏上皮细胞的连接,并通过细胞间途径到达粘膜下组织。

志贺菌和肠侵袭性大肠杆菌侵袭结肠上皮细胞,沙门菌侵袭小肠上皮细胞,假结核耶尔森菌和小肠结肠炎耶尔森菌侵袭肠集合淋巴结中的 M 细胞。肠侵袭性大肠杆菌与志贺菌的侵袭机制类似,十分复杂,涉及大量基因产物。它们致病机制的一个重要作用是细菌产生一种溶血素,破坏吞噬体膜从而进入细胞质,利用细胞中的肌动蛋白在胞质内移动,最终能扩散至邻近细胞。产单核细胞李斯特菌也能这样逃出吞噬体,并通过宿主细胞肌动蛋白分子的多聚化而扩散至邻近细胞。

革兰氏阳性菌的侵袭机制目前知道得很少,很值得研究。革兰氏阳性菌产生很多侵袭宿主细胞的胞外酶,包括蛋白酶、脂溶酶、DNA 降解酶、溶纤维酶等。最典型的是链球菌产生的透明质酸酶、链激酶、链道酶等,这些酶均有利于细菌在组织内的侵袭、扩散。

3. 细菌内毒素的作用

内毒素是革兰氏阴性菌细胞壁中的脂多糖 (LPS),由 O 特异性多糖、非特异性核心多糖和类脂 A 三部分组成,其中类脂 A 是内毒素的主要毒性成分。不同革兰氏阴性菌的类脂 A 的化学组成虽有差异,但较保守,故不同革兰氏阴性菌感染时,由内毒素引起的毒性作用基本相似。内毒素具有热原性,能刺激机体发热反应。其机制是内毒素(外源性致

热原)作用于单核-巨噬细胞、中性粒细胞等,产生和释放 TNF- α 、IL-1 等内源性致热原,再刺激丘脑下部体温调节中枢所致。内毒素注射动物后,动物循环血中的白细胞数急剧下降,其机制是外周血中大量中性粒细胞粘附于毛细血管壁所致。但数小时后骨髓释放大量中性粒细胞进入血流,使白细胞数增多,且有左移现象。大量内毒素进入机体血液,可引起内毒素血症和休克,其机制主要是内毒素与血中 LPS 结合蛋白(LBP)结合,这一 LPS-LBP 复合物与巨噬细胞表面 CD14 分子结合,激活巨噬细胞产生和释放 TNF- α 、IL-1 等细胞因子,TNF- α 、IL-1 等又作用于免疫系统其他细胞产生和释放更多的细胞因子,这种细胞因子的联级反应会导致内毒素休克的发生。实验证明,TNF 和 IL-1 是内毒素休克的主要介质。注射内毒素的动物或受革兰氏阴性菌感染的病人血清中可查见高效价的 TNF,且 TNF 水平与病情的发展及预后明显相关。应用 TNF 抗血清或单克隆抗体可阻断或减轻休克的发生,从而具有一定的治疗作用。

受内毒素刺激的单核-巨噬细胞在释放细胞因子的同时,也产生毒性氧类物质,并激活膜相关磷脂酶,通过环氧酶和/或脂氧合酶途径释放花生四烯酸系列产物,另外还产生血小板活化因子(PAF)。这些产物引起系统性炎症状态,包括中性粒细胞浸润、毛细血管漏出综合征、凝血紊乱和心肌抑制等。由于内毒素激活 Haegman 因子(XII 因子),引起了血液凝固和微血管阻塞,最终导致 DIC。

4. 细菌外毒素的作用

外毒素是细菌分泌到细菌外围环境中的代谢产物,是一些具有免疫原性和酶活性的毒性蛋白,主要产自革兰氏阳性菌和少数革兰氏阴性菌。

根据外毒素的作用部位和生物学效应可将其分为:①神经毒素:如破伤风毒素、肉毒毒素等,主要作用于神经系统;②肠毒素:如志贺毒素、大肠杆菌肠毒、金黄色葡萄球菌肠毒素等,主要作用于肠道;③细胞毒素:如白喉毒素、绿脓杆菌外毒素 A 等,破坏细胞。

许多细菌毒素由 A、B 两种亚单位组成。A 亚单位是毒素的活性成分,B 亚单位是能与靶细胞表面特异受体作用的结合成分,并能促进 A 亚单位穿过细胞膜进入细胞质。

外毒素的作用方式有 3 种:①溶解靶细胞膜,如产气荚膜杆菌 α -毒素;②干扰蛋白质的合成,如白喉毒素等;③增强或抑制细胞的正常功能,如霍乱肠毒素等。

一些外毒素虽然作用的靶细胞和毒性表现不同,但其作用类似。例如霍乱肠毒素、大肠杆菌肠毒素、白喉毒素、百日咳毒素、绿脓杆菌外毒素 A 等,均为腺苷二磷酸核糖基化(ADP-R 基化)毒素。它们与 NAD 结合,将其 ADP-R 部分转移至靶蛋白或其他结构,使后者失活。只是由于靶细胞种类或结构的不同,最终结果是干扰蛋白质的合成或干扰细胞其他功能。作用机制相似的外毒素可能由共同的祖先进化而来,研究这些毒素结构的共同特点,有可能生产出新的类毒素或疫苗,即通过遗传工程方法,改变特定部位氨基酸种类或序列使毒素灭活,但仍保留其免疫原性和诱导机体免疫应答产生的能力。

5. 细菌超抗原的作用

一些细菌外毒素如葡萄球菌肠毒素 A、B、C₁₋₃、D 和 E、TSST-1,化脓性链球菌致热外毒素 A、B 和 C 等能激活大量 T 细胞,被称为超抗原。超抗原必须具备以下 3 个特征:①激活具有特异性 T 细胞受体 V β 链的 T 细胞;②不需抗原呈递细胞的细胞内加工;③在抗原结合沟槽外侧与 MHC II 类分子结合。也就是说,超抗原与普通抗原不同之处在于,它

不需先经抗原呈递细胞加工与处理,而是直接结合至抗原呈递细胞表面 MHC II 类分子,然后和 TCR 的 V β 区结合,在抗原结合沟槽的外侧。一种超抗原能激活 5% ~ 20% 的 T 细胞,而普通抗原只能激活 0.001%。由此可见,超抗原是一类高活性分子,只需要很低浓度就可引起机体明显的免疫应答。

超抗原与人类某些疾病的发病机制有关。典型的例子是中毒性休克综合症(TSS),其主要特征是发热、低血压、全身红皮病、皮肤脱屑、休克和多器官系统功能失常。致病毒素是 TSST-1。该病在 20 世纪 80 年代初期主要发生于妇女月经期,由于使用不洁月经塞而感染金黄色葡萄球菌所致;另外,TSS 也可见于非经期妇女、儿童和男人。后又发现两种新非经期 TSS,即流感相关 TSS 和顽固性红斑脱皮综合征,前者为流感病毒损害上呼吸道后,在损伤部位继发金黄色葡萄球菌感染所致,后者是一种发生于艾滋病病人的烈性 TSS,常导致死亡。

川崎综合征(Kawasaki syndrome,KS)的发病机制也与超抗原有关。这是多发生于婴儿和儿童的一种急性多系统性血管炎疾病,其特征是发热、皮疹、结膜炎、粘膜炎症、手和足红斑硬结、心肌炎以及冠状动脉的异常。在病人的外周血中,带有 V β 2 和 V β 8 受体的 T 细胞选择性扩增,从大多数患者可以分离到产 TSST-1 的金黄色葡萄球菌。

几种原发性皮肤疾病也与金黄色葡萄球菌和链球菌等的超抗原性毒素有关。如烫伤样皮肤综合征患者皮肤的剥脱是表皮剥脱毒素结合至桥粒芯蛋白 I,使粒层角质细胞分离所致。另外,细菌感染能加剧一些慢性炎症性皮肤病,如特应性皮炎和牛皮癣等。特应性皮炎是一种慢性瘙痒炎症性皮肤病,其特征是局部组织中 T 细胞和单核-巨噬细胞浸润。在其发病机制中,Th₂细胞的扩增与变应原致敏起着重要作用,从这类患者体内分离出的金黄色葡萄球菌能产生肠毒素 A、B 和 TSST-1 等超抗原性毒素。在 50% 的牛皮癣病人皮肤中可分离到金黄色葡萄球菌或链球菌,很可能是它们产生了超抗原性毒素,刺激 MHC II 类分子阳性的角质细胞、T 细胞和巨噬细胞,使之释放细胞因子,致使角质细胞增生。

超抗原也与自身免疫性疾病的关系密切。大量超抗原刺激 T 细胞和 B 细胞,其中包括自身反应性 T 细胞和 B 细胞,因而可能引起或加剧自身免疫性疾病。如 TSS 病人常发生关节炎和滑膜炎。

6. 细菌感染所致的免疫损伤作用

感染性疾病可由细菌毒力因子的直接作用和/或对细菌抗原的免疫应答的损伤作用引起。在某些疾病中后者可能更为重要。许多细菌感染可诱发自身损伤性的免疫应答,最明显的例子是链球菌感染所致风湿热与肾小球肾炎。

(二) 胞内菌致病机制

大多数的人类致病菌是胞外菌,只有少数是胞内菌(intracellular bacteria),它们入侵机体后在宿主细胞内生长繁殖。

根据胞内菌的寄居特征,胞内菌的种类一般分为两大类。

(1) 兼性胞内菌 这类菌并非一定需在细胞内生存,它们在体外的细胞适宜条件下也可生长繁殖。对人类重要的兼性胞内菌有结核杆菌、牛型结核杆菌、麻风杆菌、伤寒杆菌、副伤寒杆菌、布氏杆菌、嗜肺军团菌和产单核细胞李斯特菌等。这类胞内菌喜寄居于

单核-吞噬细胞中,也可寄居于其他宿主细胞中。例如,麻风杆菌能寄居于多种细胞,其中主要是雪旺细胞(Schwann cells);产单核细胞李斯特菌的另一重要寄居细胞是肝细胞。而结核杆菌在体外可感染多种哺乳动物细胞,在体内似乎只限于巨噬细胞。

(2)专性胞内菌 这类菌不论在体内或体外,都只能在细胞内生存和繁殖。它们喜居于内皮细胞、上皮细胞等非职业吞噬细胞,有时也可在单核-吞噬细胞内被发现。对人类重要的专性胞内菌有普氏立克次体、立氏立克次体、恙虫病立克次体、贝纳柯克斯体、沙眼衣原体等。

1. 胞内菌的致病机制

胞内菌有很多种,是一个异质性群体,但它们具有一些共同的特征。

(1)胞内寄生 胞内菌正是因此特征而得名。但兼性胞内菌也可在体外的无活细胞的人工培养基中生长繁殖;另外,在致病过程中,某些胞外菌可穿越粘膜屏障并短暂留存在上皮细胞内。

(2)细胞免疫为主 抗胞内菌感染的免疫主要是T细胞为中心的细胞免疫。这些免疫T细胞并不直接与胞内菌起作用,而是同其入侵的宿主感染细胞发生反应。在防御胞外菌感染时,体液免疫中的抗体非常重要;但在胞内菌感染中,抗体相对分子质量大不能进入感染细胞,因而无从对胞内菌发挥作用,只能等细胞免疫应答导致被感染的靶细胞崩解后,抗体才能与被释出的胞内菌直接接触,所以体液免疫只能起辅助作用。

(3)低毒性 胞内菌自身的毒性低弱,有利于与宿主细胞的长期共存,这是胞内菌在长期进化过程中适应的结果。否则一旦胞内菌寄居的细胞因细菌毒性强而死亡,胞内菌就失去赖以生存的微环境。胞内菌感染所致的病变主要由宿主对胞内菌感染产生免疫应答的病理性免疫损伤引起,而不像胞外菌感染那样常由细菌产生毒性大的毒素造成组织破坏。

(4)慢性疾病过程 胞内菌感染的潜伏期较长、病程缓进,趋慢性化,这与胞内菌毒性低、能与宿主细胞共存有关。相反,胞外菌感染大多呈急性过程,进入宿主体内后较快引起病变和症状,但一旦特异性免疫应答产生,感染通常很快终止。

(5)肉芽肿组织反应 胞内菌感染引起的组织反应呈肉芽肿性,这种反应具有双重作用。一方面在局部造成一定的病理损害,另一方面能阻挡病菌向四周扩散而具保护效应。因此,若肉芽肿溃破,常出现病菌播散而造成远处组织新病灶的形成。而胞外菌感染的组织反应主要呈化脓性,进一步发展可形成脓肿或出现全身反应。

(6)迟发型变态反应 胞内菌感染常伴有迟发型变态反应。若在患者局部注射相应的可溶性抗原,则呈现由T细胞介导、巨噬细胞参与的迟发型组织反应。迟发型变态反应的本质是病理性的细胞免疫应答,而胞内菌主要诱发的正是细胞免疫应答。

事实上,并非所有胞内菌都完全符合上述所有特征。结核杆菌最接近以上这些标准,但该菌也可在宿主体内崩解细胞的碎屑中进行胞外繁殖。小鼠的实验性李斯特菌感染具有以上大部分胞内菌特征,但其病程却呈急性。另外,在伤寒杆菌感染中,抗体也参与保护性免疫应答。

2. 胞内菌进入宿主细胞的机制

(1)粘附 与胞外菌一样,胞内菌致病第一步也必须先粘附于靶细胞,继而才能侵入

靶细胞内。具有粘附作用的分子称为粘附素。能与粘附素结合的靶细胞结构分子较广,包括信号转导和非转导受体。在单核-吞噬细胞等职业吞噬细胞的表面有3种类型的植物血凝素样糖蛋白受体,即甘露糖型、半乳糖型和果糖型。它们能分别与不同细菌表面的N-乙酰葡萄糖胺、甘露糖、葡萄糖、L-果糖、N-乙酰半乳糖胺和半乳糖等配体相结合。由于单核-吞噬细胞具有多种类型受体,而包括胞内菌在内的不同细菌表面广泛存在上述糖类配体,因此细菌与职业吞噬细胞间的粘附现象很常见。

在某些情况下,细菌与单核-吞噬细胞的粘附可通过间接方式实现。配体是IgG抗体、C3补体降解产物或纤连蛋白,受体则为职业吞噬细胞的FcR、CR1、CR3或FnR。例如结核杆菌、麻风杆菌和嗜肺军团菌能吸附C3bi于其表面,然后与靶细胞CR3结合;结核杆菌能分泌具有纤连蛋白活性的一种相对分子质量为32000的蛋白,IgG抗体通过其Fc段与吞噬细胞的FcR结合,IgG的Fab段则与细菌表面的特异表位分子相连接等。

(2)入侵 胞内菌进入宿主细胞需要侵袭素启动细胞的内吞作用。侵袭素能特异地与宿主细胞的一些具有生理学意义的受体结合,其中主要是许多细胞都表达的整合素家族和生长因子家族。在非职业吞噬细胞中,侵袭素与整合素分子的结合将诱发吞噬机制,这与单核-吞噬细胞的吞噬机制类同。鼠伤寒杆菌侵袭素能导致小鼠细胞表皮生长因子(EGF)受体的磷酸化,这一作用对菌的入侵是必需的;因无侵袭素菌株,不能活化EGF受体,细菌不能入侵宿主细胞,若给予外源性EGF,则小鼠对这种原无毒的变异株变为易感。由此可见,胞内菌能进入宿主细胞,不仅后者应有相应受体,而且该受体处于生理活化状态亦很重要。

有些粘附素能和侵袭素作用的同一受体相结合,但随后并不发生细菌进入宿主细胞达到入侵目的,其原因是配、受体间的亲和力不同之故。侵袭素与相应受体间亲和力大,结合后能诱发细胞形成伪足将细菌包围内吞;相反,粘附素与有关侵袭素相应的受体结合时亲和力小,形成的能量只能供局限于细菌与宿主细胞间端-线的接触,不能提供足够能量来完成内吞作用。

二、病毒

病毒侵入机体后首先进入易感细胞,并在细胞中增殖,进而对宿主产生致病作用。病毒能否感染机体以及能否引起疾病,取决于病毒致病性和宿主免疫力两方面因素的力量对比。病毒致病性是指某一病毒感染特定宿主并引起疾病的特性;病毒毒力则反映其引起的病理变化和症状的强弱。如流感病毒可感染人群,具有致病性,但人群中个体症状轻重程度不一;而流感病毒的流行株和减毒疫苗株相比,两者毒力强弱明显不同,前者引起疾病,后者并不引起疾病。病毒的致病作用从入侵细胞开始,然后蔓延到多数细胞,最终造成组织器官的损伤和功能障碍。病毒致病作用表现在细胞和机体两个水平上。

(一)病毒感染对宿主细胞的致病作用

病毒是严格的细胞内寄生微生物,其生物学特性、致病机制均具有特征性,许多病毒感染的表现较为特殊,其致病机制与细菌比较有很大的不同。病毒对细胞的致病作用又包括来自病毒的直接损伤和机体免疫病理反应两个方面。病毒感染对宿主细胞的致病作用主要有以下几方面。