

传 染 病 学 新 进 展

PROGRESS IN INFECTIOUS DISEASE

李梦东 顾长海 主编

科学技术文献出版社重庆分社

传染病学新进展

主 编

顾长海 李梦东 顾长海

编 写 者

顾长海 李梦东 汪耕祥 胡大荣 罗昌涛

何长清 陈云亮 杨 钢 欧阳凤鸣 王志新

杨固镛 刘思瑛 郑智勇 郁立群 赵凤儒

审 阅

刘约翰 程懋坪

重庆出版社

112243

前 言

近年来,在传染病的研究方面取得不少重大进展。例如,由于免疫学和免疫技术的进步,对传染病发病机理的研究从以往集中在病原体的致病性,转向重视机体的反应性,从而发现免疫缺陷病大量存在。由于抗生素的发展及广泛应用,许多微生物出现耐药株,一方面促使人们不断寻求新的抗生素,另一方面也促进耐药菌株和条件致病菌的感染流行。器官移植后大量免疫抑制剂的应用,抗肿瘤化疗以及各种透析疗法的发展,也会造成机体反应性的改变,条件致病菌感染及院内感染率明显增多,使得传染病的研究领域不断扩大。尤其是乙型肝炎病毒的发现,促进了甲型肝炎、非甲非乙肝炎的研究,并进而把乙型肝炎和肝硬化及原发性肝癌联系起来,使得传染病所涉及的内容更加深入。生物学的进展,许多基因工程疫苗已成为现实。单克隆抗体技术的发展,使许多传染病的诊断方法突飞猛进。令人感兴趣的是近些年来不断发现新的传染病,如军团病、Lyme病、轮状病毒感染、爱滋病等。所有这些重大成就都值得我们进一步学习和探讨,故编成此书,冀望达到抛砖引玉之功。由于编者学识浅薄,片面性和谬误之处,在所难免,渴望同道指正。

目 录

第一章	微生物的致病性及宿主与寄生物之间的相互作用.....	(1)
第二章	宿主防御机制缺陷与感染.....	(17)
第三章	胸腺激素对免疫机能的调节.....	(34)
第四章	糖皮质激素对免疫机能的影响.....	(42)
第五章	环核苷酸对免疫反应的调控作用——环核苷酸与淋巴细胞.....	(51)
第六章	补体系统与补体缺乏症.....	(63)
第七章	感染与自身免疫.....	(75)
第八章	血液流变学的临床应用.....	(84)
第九章	免疫复合物的特性及其在传染病中的作用.....	(92)
第十章	内毒素及其在传染病发病机理中的作用.....	(104)
第十一章	单克隆抗体及其在传染病中的应用.....	(113)
第十二章	霉菌感染与免疫.....	(124)
第十三章	原虫感染与免疫.....	(132)
第十四章	乙型肝炎病毒的分子生物学及其有关成分的检测.....	(143)
第十五章	病毒性肝炎的病理形态学及有关问题.....	(160)
第十六章	肝特异性膜抗原与慢性活动性肝病.....	(174)
第十七章	δ 肝炎病毒感染.....	(182)
第十八章	非甲非乙型肝炎.....	(191)
第十九章	肝脏疾病时某些血清蛋白质异常的研究概况.....	(200)
第二十章	内脏脂变性脑病 (Reye综合征)	(211)
第二十一章	溶血尿毒症综合征.....	(221)
第二十二章	获得性免疫缺陷综合征 (爱滋病)	(229)
第二十三章	传染病与成人型呼吸窘迫综合征.....	(240)
第二十四章	流行性出血热病原学研究概况.....	(247)
第二十五章	皮肤粘膜淋巴结综合征.....	(254)
第二十六章	军团病杆菌感染.....	(262)
第二十七章	金黄色葡萄球菌感染.....	(274)
第二十八章	蜱媒螺旋体病——Lyme病.....	(288)
第二十九章	小肠结肠炎耶尔森氏菌病.....	(299)
第三十章	感染性腹泻.....	(308)

第一章 微生物的致病性及宿主与

寄生物之间的相互作用

能感染人类的微生物在500种以上,每个人一生中大约要经过100~150次感染。许多次感染可能不被察觉,少数感染才会出现临床症状。一些传染病可能给某些人造成极大的不幸,并可能影响其终身。医学领域重要的成就之一是有有效抗菌药物的发展,以及防疫措施和卫生保健方法的进步。这些进展可以极大地减少传染病对人类的威胁,同时也会使各种传染病的发病趋势发生巨大变化。另一方面愈来愈多的诊断治疗措施的应用,可导致医院内感染及一些机会性感染的增加。寄生物(parasites)有惊人的本领来适应宿主的防御能力,使得宿主与寄生物之间的关系日益复杂,互相斗争永不停息。因此,深入理解微生物的致病性以及宿主与寄生物之间的相互作用,是十分必要的。

一、宿主的正常菌群⁽¹⁾

在正常健康宿主体与外环境接触的部位上居住着大量微生物。在一般情况下这些微生物不仅不致病,而且还能为宿主合成多种营养物质,故称为共生菌(commensals)。这些常住菌群可产生一些杀菌物质,如杀菌素(bacteriocidin)及大肠杆菌素(colicin)等,用来抑制过路菌的移生,使机体正常菌群维持在平衡状态。用药物清除特殊的致病菌时,必须避免打破正常菌群的平衡。

胃肠道的菌株是由需氧和厌氧微生物两者构成的一个复杂的生态系统。隐藏在结肠中的菌株可达400余种。有代表性的微生物谱如表1—1。居住在口腔的菌群随唾液入胃,大多数

表1—1 人类胃肠道菌群

	胃	空肠	回肠	大便
细菌总数	0~10 ^{3*}	0~10 ⁵	10 ³ ~10 ⁹	10 ¹⁰ ~10 ¹²
需氧菌或兼性菌				
大肠杆菌类	0~10 ²	0~10 ³	10 ² ~10 ⁷	10 ⁴ ~10 ¹⁰
链球菌	0~10 ³	0~10 ⁴	10 ² ~10 ⁶	10 ⁵ ~10 ¹⁰
葡萄球菌	0~10 ⁴	0~10 ⁵	10 ² ~10 ⁵	10 ⁴ ~10 ⁹
乳酸杆菌属	0~10 ⁶	0~10 ⁴	10 ² ~10 ⁵	10 ⁵ ~10 ¹⁰
霉菌类	0~10 ²	0~10 ²	10 ² ~10 ⁴	10 ⁴ ~10 ⁶
厌氧菌				
类杆菌属	极少	0~10 ³	10 ³ ~10 ⁷	10 ¹⁰ ~10 ¹²
二裂球菌属	极少	0~10 ⁴	10 ² ~10 ⁹	10 ⁸ ~10 ¹¹
链球菌属	极少	0~10 ³	10 ² ~10 ⁶	10 ¹⁰ ~10 ¹²
梭状芽胞杆菌属	极少	极少	10 ² ~10 ⁴	10 ⁶ ~10 ¹¹
真细菌属	极少	极少	极少	10 ⁹ ~10 ¹²

* 菌落形成单位/ml或每克小肠内容

被胃酸破坏,仅耐酸菌属能够存活。在胃内微生物的数目一般少于 10^3 菌落形成单位/ml(colony forming units/ml, CFU)。突出的是链球菌、乳酸杆菌 (*Laetobacillus*) 以及各种霉菌。吞下去的厌氧菌如生脉链球菌 (*Peptostreptococcus*)、梭形杆菌 (*Fusobacterium*), 以及类杆菌 (*Bacteroides*), 梭状芽胞杆菌 (*Clostridium*) 及脆弱类杆菌 (*Bacteroides fragilis*) 也可能有少数存活。十二指肠、空肠及近端回肠的菌群性质与胃相似,远端回肠革兰氏阴性菌在数量上超过革兰氏阳性菌,大肠杆菌类 (*Coliforms*) 恒定存在,厌氧菌如类杆菌属,二裂球菌 (*Bifidobacterium*), 梭形杆菌属,及梭形芽胞杆菌等,皆有较大数量。在回盲括约肌的远端,细菌数量增加到 $10^{11} \sim 10^{12}$ CFU/ml,这个数目几乎是大便干重量的1/3。厌氧菌数超过需氧菌数 $10^2 \sim 10^4$,突出的菌株是类杆菌属,二裂球菌属,真细菌属 (*Eubacteria*), 厌氧革兰氏阳性球菌(生脉链球菌属),肠球菌及肠杆菌科 (*Enterobacteriaceae*)。这些细菌在肠上皮细胞上,不能被巨大冲洗力量所清除,并已证明有一种独特的粘附作用压在微绒毛 (microvilli) 之上。

在通常条件下,大肠杆菌类在实验室内每20分钟可以分裂一次,如在体内也是这种生长速度而不加以控制,其后果不堪设想。实际上在小肠内细菌传代的时间是相当长的,大致上是每日1~4次分裂。胃酸是重要的保护机制,如果胃酸缺乏时,则会在胃及小肠内有大量需氧菌及厌氧菌生长。大肠杆菌类及厌氧的革兰氏阴性杆菌、链球菌、乳酸杆菌等便可在近端小肠出现。用食物或重碳酸盐中和胃酸,可以增加肠道感染的机会。例如,用重碳酸钠事先处理后,霍乱弧菌的平均感染剂量可从 10^{11} 降到 10^6 。肠蠕动是小肠内限制细菌过度繁殖的重要防御机能。当肠蠕动降低或蠕动不够充分时,会有过度密集的细菌生长。肠液及胰液似乎皆无抗菌作用。未结合的胆汁酸在体外可抑制细菌生长,然而在体内未能证实它有任何的抗菌活性。

在细菌密集的结肠内,细菌的相互作用形成一种相互依存并防止某种菌属过度生长的特殊环境。兼性厌氧菌藉利用弥散入肠腔中的氧生存,并造成缺氧环境,若此类菌减少就会使许多对氧敏感的厌氧菌死亡。某些菌属能够产生各种抑制其它菌属生长,甚而可能产生抑制自身生长的物质,这是一种自身调节方式 (autoregulatory manner), 例如,大肠杆菌素类是由致病性大肠杆菌 *E. coli* 产生的一种杀菌物质。枯草杆菌 (*Bacillus subtilis*) 及绿脓杆菌也能产生抗生物质。厌氧菌可产生短链脂肪酸如乙酸、丙酸及丁酸,这些酸皆能抑制其它细菌的生长。

在个体之间正常菌群的构成可能有很大差别,但在同一个体身上,在一个长时间内菌群是相当稳定的,而且在胃肠道所有的位点都被适当的固有菌群所占据,一旦这些环境因素被破坏之后,又不能及时重新建立菌群的新平衡,就会出现病理过程。

二、宿主的防御机能

宿主的防御机能通常分为特异性和非特异性两种。在免疫学中,把特异性防御机能局限在仅对某种特殊分子结构(抗原决定簇)起反应的效应器官的功能。被免疫学效应所增强的吞噬作用也应包括在特异性防御机能之内,而机械的、物理的、化学性以及生物化学因素的防御作用,则属非特异性防御机能。没有免疫学效应参加的吞噬作用也属于非特异性防御机能。

(一) 非特异性防御机能⁽²⁾

宿主有许多物理屏障以防止微生物的入侵，如皮肤、粘膜、毛发等。在机体表面也有许多清洗机制，如角化的鳞屑不断脱落，呼吸道上皮细胞有节律的运动，把其上的粘液及颗粒状物体转运到咽部，咳嗽及喷嚏可增加这种转运的能力。肠道有节律的蠕动，可使某些寄生物不能接触到上皮细胞，呕吐和腹泻增加了肠道的清除效果。唾液可清除口腔，眼泪能清洗眼睑及结合膜等。宿主各种分泌物不仅可以机械地冲洗皮肤及粘膜而防止感染，并且这些分泌物的组成成分可使多种微生物致死。例如皮肤腺体的产物可使皮肤保持适宜的酸度，不利于微生物的生长，尿液中的氨对微生物也有抑制作用，锌在精液内也有一种保护作用，在精液中还有一种肽，称 spermin，也有杀菌作用。胆汁的小分子成分可以溶解多种微生物。胆盐可激活宿主的酶类，亦可激活微生物的自溶酶，如可激活肺炎球菌的酰胺酶 (amidase)，引起细菌溶解。

多种动物病毒有种属特异性 (species specific)，对某种病毒的易感性是由病毒体上及宿主细胞上有无特异性受体而决定的。乙型肝炎病毒仅在人类宿主或黑猩猩才有毒力，而并不侵犯其它动物，这是一种宿主范围狭窄的病毒。狂犬病病毒则是另一种宿主范围很宽的病毒，它可以使多种温血动物受染。霍乱弧菌或霍乱毒素必须与人类小肠上的受体建立牢固的接触，才能避免被清除。此类受体在不同部位的存在和分布，可以决定病理过程的部位和特征。缺乏受体可能使宿主对特定的寄生物感染发生抗性。

在有些传染病中，宿主可以断绝寄生物所需要的营养，从而中止感染。例如在镰状细胞贫血的杂合子 (heterozygote) 型患者，由于疟原虫不能有效地利用异常的血红蛋白，故宿主对疟疾有一定的抵抗性。同时红细胞从血循环中清除得较迅速，更多的疟原虫也可被吞噬细胞吞噬，其疟原虫的数目显然少于正常人感染疟疾的患者。但纯合子 (homozygote) 型镰状细胞贫血患者，往往病情严重而早期死亡。

男性比女性对感染的易感性增加的原因仍不明确，如新生儿败血症在男性的发病率高于女性。女性对感染有较大耐性的原因可能是因为控制免疫球蛋白合成的 X 染色体上基因的杂合性 (heterozygosity)⁽³⁾，女性具有两个 X 染色体，有可能在抗体产生等方面呈现一种较大的适应范围。内分泌因素也可能影响宿主防御机能的各成分。阴道淋球菌感染在妇女非常少见，但可以在少女发生，少女阴道分泌物量较高，乃由于她们的雌激素水平较低。怀孕对某些感染的易感性增加，如肝炎、水痘、流感及灰髓炎，可能是怀孕妇女的特异性免疫功能及吞噬功能受抑制之故⁽⁴⁾。

(二) 非特异性免疫的主要成分

1. 溶菌酶 溶菌酶存在于多种组织及体液内，在中粒细胞胞浆、鼻腔、小肠粘膜及唾液和泪液内的浓度最高。溶菌酶对许多革兰氏阳性细菌包括葡萄球菌，都有杀菌作用。然而，各种细菌种属的敏感性是不一致的。不同来源的溶菌酶制剂的活性也是不一致的，例如从人类血清制得的溶菌酶是最有效的杀菌物质，对抗枯草杆菌或其它腐物寄生菌都有效，它可裂解细菌细胞壁上粘肽的乙酰氨基多糖 (acetyl aminopolysaccharides)。溶菌酶是一种低分子量蛋白质，它在血清中的浓度为 6~15 μg/ml，它通常作用于革兰氏阳性细菌的对数生长期。金葡菌中粘肽的改变或杆菌属的膜内缺乏 N-乙酰 (N-acetyl) 基时，溶菌酶则失效。溶菌体的其它成分、血清或补体存在时，可能有助于溶菌酶杀灭有抗性的微生物。

2. 铁结合蛋白及过氧化物酶 乳铁蛋白 (lactoferrin) 是一种强有力的铁离子结合

物，因而对致病性大肠杆菌有抗菌活性。在临床上注射铁剂后，新生儿败血症发生率增加，证实了铁结合物的抑菌机制⁽⁵⁾。在人乳中及婴儿肠道内乳铁蛋白的抑菌活性可被重碳酸盐增强。血清中、乳汁中及粘液中的转铁蛋白 (transferrin)，由于能结合铁，也可使寄生物丧生，因为铁对细菌的生存，如致病性大肠杆菌是极端重要的。

乳内和唾液中乳过氧化物酶触发 (lactoperoxidase-catalysed) 硫氰酸盐的氧化作用，可促进这些体液的抗微生物活性。在有过氧化氢存在的情况下，乳过氧化物酶可触发硫氰酸盐的氧化作用，变成低硫氰酸盐离子 (hypothiocyanate ion)，这种物质对多种细菌如致性大肠杆菌均有抑制作用⁽⁶⁾。

3. 干扰素 干扰素是细胞对病毒的应答过程中在细胞内合成的一种小分子糖蛋白。这种物质有广谱的非特异性抗病毒活性，也能抗肿瘤细胞，并具有强大的免疫机能调节作用。干扰素的保护作用是有种属特异性的，人类白细胞产生的干扰素用于人类才能收到效果。这方面已有大量资料记载。

4. 调理素及其它体液因子 除了IgG及C3b能增强吞噬作用外，血清中可能存在有非特异性调理素，这种糖蛋白不仅能增强特异性抗体对致病性大肠杆菌的杀菌作用，而且对于大单核—巨噬细胞系统和多形核白细胞的吞噬功能皆有增强作用。

近年来研究较多的是纤维粘连素 (fibronectin)⁽⁷⁾，这种糖蛋白可能属于调理素成分，它主要存在于多种正常组织的细胞外间隙中，有可溶性与不溶性两种形式，在血浆中的正常浓度约300μg/ml。不溶性纤维粘连素在构成多种组织的细胞外纤维基质中起作用。可溶性纤维粘连素则可促进吞噬细胞功能。宿主的其它酶类如胰蛋白酶及糜蛋白酶，均能降解并消化细菌外衣的非粘肽类蛋白成分。

其次如C-反应性蛋白，多肽丛毛素 (polypeptide tuftsin)⁽⁸⁾等也是非特异性的抗菌活性分子。关于补体系统将另有专章讨论 (见第六章)

(三) 非特异性免疫过程

1. 发热^(9,10) 体温上升见于许多传染病。发热并不是直接由寄生物成分或其产物刺激而引起，而是通过吞噬细胞如巨噬细胞及中性粒细胞所产生的介质即内源性致热原 (endogenous pyrogens, EP) 而引起，这些小分子蛋白质能否通过血脑屏障，直接作用到下丘脑的问题，尚有某些争论。EP和LEM (leukocyte endogenous mediator) 很可能是同一物质，这些物质的释放，可使体温调节中枢的体温调定点增高，除引起体温上升外，还可出现多种应答 (表1—2)。

表1—2 EP/LEM的释放所引起的各种应答

血浆急性时相球蛋白 (plasma acute-phase globulins) 增加
血浆氨基酸浓度下降，氨基酸向肝内转移
中性粒细胞从骨髓释放
淋巴细胞活化
血浆纤维蛋白原浓度上升
溶酶体和乳褐素从中性粒细胞释放
肝内合成RNA增加
血浆锌浓度下降
血浆铁浓度下降
血浆铜浓度上升
体温调定点升高

在过去10多年中最受人重视的中间物质是前列腺素 E_1 及 E_2 ，注射少量到猫和兔的脑室系统内，于数分钟内可引起发热。因而推测致热原可能是通过特定的前列腺素的增加而引起发热的。退热药如阿斯匹林及消炎痛都是强力的抑制前列腺素合成的物质。但仍有不少资料反对这一假说，认为前列腺素并非在所有发热者中起作用，而前列腺素引起的发热和致热原引起的发热并不完全相同，在许多外伤性发热中，如挤压综合征 (crushing syndrome)、热烧伤以及严重的外伤等，可释放足够浓度的前列腺素或其代谢产物而引起发热。许多激素类物质及神经介质 (去甲肾上腺素、多巴胺及cAMP等)，也曾被认为可能是体温调定点改变的原因，但其证据都不太充分。有证据表明，发热在很多情况下对宿主的防御机能是有利的，其有益作用取决于体温相对的增加而并非其绝对值。家兔在体温升高时，对肺炎球菌的抵抗力比正常温度时有所增加。在出血败血性巴斯德菌 (*Pasteurella multocida*) 感染之后，仅有轻度发热的家兔比高烧的家兔更容易死亡，但极高烧的家兔其生存率也下降。因此，宿主的防御机能好像是有一个最适宜的温度范围。在人类，高热及人工引起的发热曾被用于治疗某些传染病，如用疟疾治疗神经梅毒、淋菌性关节炎、心内膜炎和肺炎球菌引起的脑膜炎。然而，随着抗生素的发展，发热疗法已经放弃。有报告用化疗和高热疗法联合治疗所得的最大效果优于两者单独的治疗效果。然而环丝氨酸则不受温度的影响，四环素及万古霉素在较低温度比常温下会有更大的效果。

麻疯分支杆菌广泛地分布在整个宿主体内，但病变突出地发生在有较低温度的部位。这可能是此微生物适宜于较低温度下生长之故。巨噬细胞的细胞免疫及吞噬作用在高温下可能被增强，热度暂时骤降会改善麻疯的症状，并导致病变的消退。中等度发热可能引起相对及绝对的中性粒细胞增多，粒细胞的运动也可能增强。近年来的研究证明，在中等度温度升高时趋化性、对金葡菌的吞噬、对白色念珠菌的消化，及人类中性粒细胞耗氧量等均增加。高温也会增加淋巴细胞和细胞毒性T细胞对致丝裂原的反应，淋巴活素的产量也可被增强。

另一方面，内毒素引起家兔的损伤，在高温度时也被增强。发热常激活潜在的病毒感染 (疱疹病毒引起的热性水泡)。人类白细胞杀灭致病性大肠杆菌的能力在高温时是下降的。长期高热可能合并副反应，心率增快，可能使儿童发生惊厥，代谢率的增加可能导致负氮平衡。很高热会导致血管通透性增加、出血、实质水肿以及细胞坏死。在高于 106°F 时体温调节中枢变得无规律性，在短期内可发生热休克 (heat shock)。

2. 吞噬作用⁽¹¹⁾ 皮肤及小肠上皮细胞及血管的内皮细胞都能摄取颗粒及其它颗粒。但此种活性是很局限的。多形核白细胞，特别是中性粒细胞以及大单核——巨噬细胞系统的细胞，对某些特殊物质的内吞化作用 (internalization) 和降解作用是有特殊意义的。人为地可把吞噬作用分为几个阶段：首先是被摄取的颗粒必须与吞噬细胞膜接触，然后被包绕在细胞膜内。含有颗粒的细胞膜段变得从细胞膜剥离，并在细胞浆内形成由膜围绕的泡囊即吞噬体 (phagosome)。这样所摄入的颗粒与胞浆保持分离而无直接接触。其次，溶酶体与吞噬体互相靠近，并在膜处建立接触而发生融合 (fuse)。溶酶体所含内容物便注入吞噬体内。在此期两个原始泡囊的膜 (溶酶体及吞噬体) 壁合二为一，形成继发性泡囊，叫吞噬性溶酶体 (phagolysosome)。在此泡囊中发生了对摄入颗粒的杀灭和消化。未消化的颗粒残体仍与泡浆分界明显，形成残留小体 (residual body)。

嗜中性粒细胞移动迅速，每分钟的移动速度可达 $40\mu\text{m}$ 。它们离开循环首先与小静脉内皮细胞接触，然后穿过血管壁，在组织中任意运动，这样有助于在传染因子处定位。它们的

定向运动是由趋化因子来控制的。寄生物的产物在炎症和免疫应答过程中所产生的物质以及其它吞噬细胞所产生的化合物，都可能吸引吞噬细胞沿浓度梯度向炎症或感染部位移动。大单核—巨噬细胞系统缓慢移动的细胞也遵循相似的规律。在重要的趋化因子中，还有补体成分C3a、C5a、C567复合体，以及一系列淋巴活素。吞噬细胞在感染部位出现之后，它们即受移动抑制因子（MIF）或补体成分C3b的约束而停留下来。

在吞噬细胞和寄生物之间建立密切的接触（attachment）取决于这两个反应体的表面特性、细胞表面电位、界面的游离能量、细胞形状、以及表面粘滞度。通常寄生物与吞噬细胞两者之间，具有一种高的负电子表面电位（Zeta电位），可使它们之间的距离保持大于50～60 Å。细胞表面的这种特性在吞噬作用中并不能增强细胞间的接触，而内面游离能量的差别以及细胞的形状才是起决定作用的因素。吞噬细胞为亲水性，被摄食的颗粒为相对疏水性，亲水性细胞与疏水性寄生物在热力学推进之后得以建立密切接触。寄生物的疏水性藉与抗体的相互作用而增强，这是由于IgG的Fc部位是高度疏水性之故。补体成分C3b可进一步增强这种疏水性。受调理素作用的微生物不仅与吞噬细胞接触更稳固，而且可以更有效地被杀死和消化。抗原—抗体复合物的Fc部位与吞噬细胞的相互作用，以及所接触的C3b与吞噬细胞的相互作用，都是通过白细胞表面的Fc及C3b受体而实现的。吞噬细胞的形状对于发生接触也起关键作用。细胞浆能伸出直径少于500 Å的伪足，使得它有可能抵消Zeta电位的排斥力量。如果细胞不能形成薄的、手指样的突出，它们的吞噬能力则显著减低。细胞的形状取决于环境及局部因素，如细胞膜粘滞性、二价阳离子的存在可调节细胞的吞噬活性。

3. 溶酶体的构造以及细胞内的消化过程

吞噬后的寄生物被溶酶体酶及其它化合物杀死并分解。这些酶类在溶酶体和吞噬体融合后激活。溶酶体具有低pH，当其与吞噬体融合时，摄入的颗粒或细胞处在pH3.5～4.0环境中，这种酸性环境对许多寄生物是有害的，并可能使其致死。在摄食后数分钟内就可杀死细菌，而寄生物的消化作用则迟些时候才能完成。中性粒细胞是溶酶体酶类最丰富的制造场所。中性粒细胞溶酶体的构成总结见表1—8。

在摄食之后，代谢增加会导致酶类生产增多，特别是髓过氧化物酶（myeloperoxidase）。这种酶与过氧化物及Cl⁻可形成一个强力的抗微生物系统（髓过氧化物酶—过氧化物—卤族系统）。这个系统对抗细菌、支原体及部分病毒都是有效的。溶酶体也含有中性及酸性蛋白酶及核酸酶，这些酶可裂解寄生物的细胞浆及细胞核成分。

巨噬细胞并不含有阳离子蛋白酶类，也不含有中性粒细胞所具有的髓过氧化物酶—过氧化物—卤族系统。所以它们吞噬和裂解寄生物的效率较差。其它大多数溶酶体成分在这两型细胞内都存在。然而，巨噬细胞合成溶酶体成分需要更长的时间。

吞噬性细胞的生命期限不同。嗜中性粒细胞在骨髓中产生，从骨髓放出后可生存2～3天。一个成年人的血循环中末梢约有200×10⁹嗜中性粒细胞，而且在骨髓中贮存着更多的嗜中性粒细胞，可以比把循环中多至100倍的嗜中性粒细胞立即调到宿主机体有病变的部位备调。嗜中性粒细胞在感染部位迅速死亡，既可因其内部活动的后果（由于过氧化基团的堆积），也可能是寄生物活动的牺牲者，或由于衰老。在感染部位嗜中性粒细胞的数量过低时，同时出现的巨噬细胞则可摄取短寿命的嗜中性细胞残骸。大量嗜中性粒细胞的积存，加之死亡的吞噬细胞、寄生物残骸，以及被溶解或坏死性酶类所消化的组织成分构成脓液。巨噬细胞存活的时间较长，并主动在组织中增殖。它们在感染部位可存活数周，并构成一种

表1—3 中性粒细胞中溶酶体的成分

水解酶类	5'—核苷酸酶
α—及β—葡萄糖苷酶	蛋白酶
α—及β—半乳糖苷酶	肽酶
α—甘露糖苷酶	酯酶
碱性磷酸酶	磷脂酶A, B
溶酶体酶	卵磷脂酶A
酸性核糖核酸酶	溶血卵磷脂酶 (lysolecithinase)
酸性脱氧核糖核酸酶	α—淀粉酶
酸性磷酸酶	右旋糖苷酶
γ—葡萄糖醛酸酶	氨酰基脯氨酸酶 (prolidase)
萘基酰胺酶 (naphthylamidase)	弹性蛋白酶 (elastase)
N—乙酰基—β—葡萄糖苷酶	胶原酶
(N—acetyl—β—glucosaminidase)	加氧酶类
芳香基硫酸酯酶 (arylsulfatase)	髓过氧化物酶
磷酸二酯酶	阳离子蛋白质类

屏障，以防止寄生物进一步扩散。巨噬细胞在形成肉芽组织方面是重要的反应细胞。

在防御的第一线，吞噬作用可能是特异性的或非特异性的，吞噬作用可被炎症介质所增强。内毒素可激活补体，或者是免疫复合物介导的补体激活之后，吞噬作用均可进一步增强。吞噬细胞也能被细胞免疫中所产生的反应物所激活。总之，吞噬细胞包括多形核白细胞及大单核—巨噬细胞系统的细胞，当有炎症时，两者都在趋化因子的作用下，向炎症部位的毛细血管后小静脉内皮细胞上粘附，并穿透内皮细胞间隙离开血循环。趋化物质还包括补体系统的活化产物（如C3a, C5a），细菌性或霉菌性产物，或受损组织所释放的物质。

有荚膜的细菌为专性细胞外寄生菌，主要可被吞噬作用杀灭。IgG的Fc组分和C3b能够部分地改变此类微生物的表面特性，然后藉宿主吞噬细胞上的Fc受体和C3b受体使之更容易被吞噬。当C3b结合于细菌细胞表面时，许多革兰氏阴性菌都会遭到补体系统的终末膜攻击复合体的作用而溶解。这些成分中任何一种有先天性缺乏，都会导致弥漫性的奈瑟氏菌属感染。有抗体形成异常或补体系统异常的人，可被有荚膜的细菌感染。有中性粒细胞缺乏或吞噬细胞功能障碍的人，所引起的感染常常是毒力较低的细菌或机会致病性霉菌。葡萄球菌比有荚膜的细菌对细胞内杀伤作用具有更大的抗性，部分是由于它们含有触酶 (enzyme catalase) 之故。触酶活性可能是某些微生物的重要毒力因子。许多中性粒细胞障碍的人所发生的革兰氏阴性杆菌或机会致病性霉菌感染，大都是触酶阳性微生物。细胞免疫在防御粘膜皮肤念珠菌属感染是重要的，中性粒细胞在防止这些微生物侵入内脏方面却起着关键作用。

(四) 特异性免疫应答⁽¹¹⁾⁽¹²⁾

近20年来由于对微生物抗原性质的不断深入研究，以及免疫学方法的进展，所以对特异性免疫应答的认识已经发生了巨大变化。细胞免疫、体液免疫、巨噬细胞系统以及补体系统和非免疫学炎症反应之间均处于一种极端复杂而密切相关的统一状态。例如许多特异性抗体可以导致I、II或III型变态反应。在特异性抗原攻击之后，从T淋巴细胞释放的淋巴毒素又可造成IV型变态反应。特异性抗原与抗体的结合可激活补体的细胞毒性，特异性武装的

巨噬细胞则能破坏靶细胞及肿瘤细胞等。在麻疹潜伏期的后期，病毒增殖旺盛，病毒与细胞相互作用，可引起发疹前皮疹，柯氏斑（Koplik spots）以及少见的脑炎。病毒入侵后约10~13天，就会有典型的皮疹出现，可以看作它是病毒对T细胞的特异性免疫反应。这种反应也可引起胃肠道症状、非细菌性肺炎、淋巴细胞性脑膜炎及少见的脑炎。此时特异性体液免疫也有一定意义，尤其是对出血性皮疹的患者，抗体抗原反应引起的血管炎可能占突出地位。如果是T细胞缺陷的患者，例如DiGeorge综合征患者，可因麻疹病毒继续复制而死于巨细胞性肺炎，这时不管是否出现体液性抗体，都不能起保护作用。由感染麻疹而获得的特异性免疫，一般是终身的。如过早地感染麻疹，少数情况下可能在以后发生亚急性硬化性全脑炎（subacute sclerosing panencephalitis）。这主要是病毒继续增殖，特异性抗体在局部及全身继续产生之故。对一些经过麻疹免疫注射的儿童，一旦发生感染，会有高热、腹痛、肺炎、胸膜炎，皮疹可呈片状、风团状、疱疹状等不典型麻疹综合征。这些表现很可能是由于既往有免疫应答，以后出现特异性Ⅳ或Ⅲ型变态反应之故。从此看来，特异性免疫的质和量，似乎可决定麻疹病毒感染的不同临床表现及转归。

传染性单核细胞增多症与EB病毒（Epstein-Barr virus）的其它感染，在临床表现出来的多样化，可能也是由于免疫学反应不同所致。如亚临床感染、急性传染性单核细胞增多症、致死性传染性单核细胞增多症，以及某些恶性淋巴瘤等。在本病急性期的第一周，EB病毒通过细胞膜的特异性受体攻击B细胞，这种受体类似于补体受体，感染的B淋巴细胞数目可达循环中单个核细胞的0.05%，在3个月之后，可下降到少于 $1/10^7$ 。EB病毒很像是B淋巴细胞的致丝裂原，这样可以解释本病所出现的多种自身抗体。同时，主要由B细胞表面抗原所引起的细胞免疫也很活跃，使T杀伤细胞增殖。这就是临床表现有全身淋巴结肿大、扁桃体以及腺体病变和肝脾肿大的主要原因。在外周血中见到的异型淋巴细胞，主要是被激活的T淋巴细胞⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾。流行性出血热患者的临床表现也可能有类似机理。

在传染性单核细胞增多症时，由抗病毒蛋白囊（viral capsid）抗原及抗膜抗原所产生的抗体是病毒的中和抗体。抗病毒核成分的抗体有些为一过程（IgM），有些为终身的（IgG），其高峰多在急性期5~9周之间。自身免疫性抗体如抗核抗体、抗平滑肌抗体，常见于传染性单核细胞增多症的急性期。类风湿因子也可能有暂时或持久的上升。免疫复合物也可能在循环中形成并固定于细胞膜上，其有害作用是引起炎症及血管内膜的改变。少数传染性单核细胞增多症患者，可表现为Ⅰ型及Ⅲ型变态反应性肾小球肾炎。

从以上资料来看，近些年来对于传染病的研究已经从对微生物病原体的研究，开始把重点转移到对宿主免疫应答的研究，宿主的免疫应答在许多传染病发病机理中可能占主导地位。

三、微生物的致病性

（一）粘附素（Adhesins）⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾

寄生物必须接触到宿主的表面，靠近细胞或组织，才能最终移生在适宜其繁殖的场所。许多病毒及细菌的表面有一种伸出作用，便于向其它细胞粘附，并产生与宿主细胞或组织结构起反应的分子，保证在寄生物与宿主之间建立密切的接触。这些产物叫做粘附素。宿主细胞上有与粘附素起反应的相应受体。受体和粘附素的存在或缺乏决定着传染因子的种属及

组织特异性。例如变异型链球菌 (*S. mutans*) 是一种致龋齿性细菌,在牙体上有大量存在,但在舌面上皮细胞上仅有少许或完全没有。唾液链球菌 (*S. salivarius*) 则相反,这是一种 α -溶血性链球菌,一般存在于人类口腔,但在牙体上却是缺乏的。另外,典型例子是化脓性链球菌及致病性大肠杆菌,前者主要限于鼻咽部和皮肤,而后者则是泌尿道感染最常见的病原,很少寄生于鼻咽腔。

细菌和宿主组织之间相互作用时,也有种属特异性,例如淋球菌感染仅限于人类。致病性大肠杆菌移生因子抗原 I 型和 II 型 (colonization factor antigen, CFA/I 和 CFA/II) 以及 A 族链球菌感染也仅限于人类。致腹泻性大肠杆菌 *K₈₈* 感染限于猪及家兔,但在豚鼠及大白鼠不但不能引起腹泻,而且用此菌饲喂后,很短时间即能排出此菌。从这些有耐性的动物或人类分离的小肠上皮细胞,在体外也不能和此菌结合。反之从敏感的家兔分离的小肠上皮细胞的刷状缘与此菌却有强烈的粘附作用。

上述现象说明宿主组织与病原体之间的结合是有严格的特异性的,这种特异性结合是一种复杂的过程,例如霍乱弧菌的感染,除了细菌向小肠上皮细胞结合之外,还取决于一系列因子,如细菌的运动能力,趋化性,对小肠微绒毛上面的粘液胶质 (mucous gel) 的穿透能力,在粘液胶质中向受体的粘附作用,向更深入的微绒毛间隙 (intervillous space) 的趋化作用,以及最后向上皮细胞的接触,继而产生损伤性霍乱肠毒素。由此看来,致病性微生物在它们接触到上皮细胞之前,必须跨越一系列非特异性局部防御机能。

(二) 寄生物的穿透作用

大多数寄生物在完整的皮肤上几乎是不能穿透的,但血吸虫的尾蚴却能穿透组织而打开皮肤通路。当阿米巴接触到宿主组织时,藉在上皮细胞间的积极活动,然后穿过粘膜屏障阻碍较少的地方。嗜血性流感杆菌及肺炎支原体,抵消粘液纤毛屏障的清除机制,是通过抑制纤毛运动而实现的。

当发生吞噬作用时,许多寄生物可被动地进入宿主细胞,有些则主动地穿透进入细胞膜。痢疾杆菌属及沙门氏菌属可引起细胞膜结构局部的破坏,并从而进入肠道上皮细胞,细胞膜上的裂隙很快可以修复。某些原虫如锥虫、弓形体及溶组织阿米巴则依靠其本身的溶酶体酶类起作用,从而破坏宿主细胞膜。由于许多病毒对溶酶体成分的杀灭作用是敏感的,在溶酶体酶类起作用之前,可避开吞噬作用,使组织细胞直接感染,从而寄生物有机会进行繁殖。溶酶体成分并非只限于吞噬细胞存在,也存在于许多其它类型的细胞中,只是含量甚低而已。病毒的衣壳可能与细胞膜融合,从而核心有可能进入细胞。有些病毒在溶酶体融合之前的间歇中就能够穿过吞噬体的膜。疟原虫能够在宿主红细胞内居住是藉其圆锥外形和红细胞膜之间建立起接触,然后被宿主细胞摄入。

(三) 病原体和宿主细胞的特异性结合

细菌和宿主细胞两者表面皆为负电荷,构成一种排斥力量。然而两者表面有不定数量的亲水疏水分子所形成的吸引力,往往超过排斥力量,病原体就有可能向宿主细胞靠拢,成为一种疏松的可逆性结合,进而在细胞和细菌表面上可形成许多特异性键,一旦这种结合键在整个表面形成,这种结合变得实际上是不可逆性。

对于细菌和宿主细胞特异性的结合,研究比较彻底的是链球菌、大肠杆菌、淋球菌及霍乱弧菌等。已经证明脂壁酸 (lipoteichoic acid, LTA) 是链球菌的特异性结合物质,而宿主的血小板、淋巴细胞、完整的红细胞以及口腔上皮细胞表面都有与链球菌 LTA 的特异性结

合点(受体)。用同位素标记的LTA进行研究,可进一步证明对LTA的特异性结合点存在于人类细胞膜表面的外部比表面内面多10倍。如果用氨把LTA裂解成磷酸多糖(polyglycero phosphat, PGP)成分及脂质,则发现加入脂质成分后,能竞争性抑制链球菌的粘附,表明LTA向宿主细胞膜的接触乃通过其脂质成分,并且LTA经常和M蛋白形成复合体的形式来起作用。

根据研究证明,A族链球菌能够恒定地把LTA分泌到外周,与其表面蛋白形成复合体,LTA被固定于细菌表面,并使其脂质末端游离,以便与宿主细胞膜上的LTA受体相互作用。脂质成份是暴露在链球菌表面的这一概念已不断有人证实,因为菌体表面呈高度疏水性。并且相信,由LTA-结合蛋白复合物构成的链球菌体表的纤毛(fibrillae)使革兰氏阳性菌能够向宿主上皮细胞起粘附作用。

对其它一些细菌的粘附作用也已逐渐明确。一般地讲,革兰氏阴性菌的粘附素多伴随于表面菌毛(surface fimbriae),革兰氏阳性菌则多伴随于表面纤毛。淋球菌菌毛的结合单位已证实位于菌毛的亚单位,属氨溴酸裂解面衍生的一种肽链片段。革兰氏阴性菌在细胞膜上的受体一般由碳水化合物构成,肠杆菌科的受体好像是属于单糖,用甘露糖就能竞争性阻断这些微生物向宿主细胞的结合。尿路致病性及致腹膜炎性大肠杆菌及淋球菌的受体好像是由较复杂的碳水化合物所构成。然而,研究得较彻底的是革兰氏阳性菌中的化脓性链球菌,其受体乃属于一种白蛋白样膜蛋白或糖蛋白。除了宿主细胞上的自然受体之外,现已证明可藉病毒感染而形成新的受体,这一点在流感病毒感染的细胞上表现得非常明显。

(四) 细菌的粘附作用与传染性

一般地说,除了沙门氏菌属的变异株在体外不太粘附而仍有中低传染性之外,微生物的传染性与粘附能力是平行的(表1-4)。

易感者的上皮细胞对细菌的粘附作用增加,而有耐性者或有先天性免疫者其粘附作用降低。因此,可以把细菌的粘附作用看作传染病发病机理中最基本的第一步。可以设想粘附作

表1-4 细菌粘附作用与传染性的关系

细 菌	变异株	体外粘附作用	体内传染性
淋球菌	T ₁ (有菌毛株)	好	高
	T ₄ (无菌毛株)	差	低
大肠杆菌 (产肠毒素性)	CF阳性	好	高
	CF阴性	差	低
链球菌	葡聚糖阳性	好	高
	葡聚糖阴性	差	低
沙门氏菌属	有菌毛株	合致病菌粘附于宿主细胞	二
	无菌毛株	差	中度
致病性大肠杆菌	K88阳性	好	高
	K88阴性	差	低
奇异变形杆菌	有菌毛株	好	高
	无菌毛株	差	低
百日咳杆菌	有菌毛株	好	高
	无菌毛株	差	低

用对致病菌首先是有利的,因为致病菌为了生存必须粘附于易感组织,为了产生足够量的致损伤毒素也必须侵入易感组织。然而,粘附作用对于细菌也不是没有害处的。

已经证明有菌毛的奇异变形杆菌能完善地粘附于泌尿道上皮细胞,并能对大白鼠引起上行性肾盂肾炎。同时,这种细菌比其无菌毛的变异株更能恒定地接触到吞噬细胞。所以长菌毛的细菌一旦接触吞噬细胞很快可被吞噬致死。研究者们还进一步发现,有浓厚菌毛的大肠杆菌能够顺利地粘附于上皮细胞而引起上行性肾盂肾炎,但当静脉注射时则易被吞噬细胞吞噬而不能引起肾脏感染。菌毛稀少的大肠杆菌株粘附上皮细胞的能力很差,上行途径未能引起肾盂肾炎,但用血源途径则能引起感染,表明其被吞噬的可能性较少。同样地,从慢性携带者的鼻咽部分离的脑膜炎球菌,向咽上皮细胞粘附的能力较强,反之,从脑膜炎患者血内分离的脑膜炎球菌,则粘附能力很差或完全不粘附。此外,化脓性链球菌的透明质酸荚膜及肺炎球菌的多糖荚膜是一种抗吞噬细胞的因素,但只有除去荚膜才能恢复粘附于上皮细胞的能力。由此看来粘附作用与传染性是一致的,对细菌的生存是必要的,但对宿主也不完全是有害的。如果能在微生物引起组织损伤之前,阻止有害的病原体向粘膜表面的粘附作用,从而可防止传染病的发生。但是,用药物防止细菌的粘附作用,一定不要干扰细菌向吞噬细胞的粘附作用。有人用一株对甘露糖敏感的致病性大肠杆菌向小白鼠膀胱内滴注,同时滴注其受体类似物 α -甲基甘露糖甙,结果仅20%有细菌移生,而对照组则70%有大肠杆菌移生。已经比较明确的是霍乱弧菌肠毒素在小肠粘膜上的受体为GM-1单涎酸神经节甙(mono-sialoganglioside),人类小肠粘膜共有此类受体约 10^6 个,仅当50,000个受体被肠毒素占据时,即可发病。用纯化的GM-1给感染霍乱弧菌的动物口服,可减轻症状或不发病。甘露糖也是霍乱弧菌及伤寒沙门氏菌粘附素受体的类似物。⁽¹⁷⁾

对静止期的链球菌加亚致死量的青霉素,可引起微生物分泌大量LTA。细菌细胞内LTA的丢失与向上皮细胞粘附能力的减弱是一致的。反之,青霉素对静止期的致病性大肠杆菌的粘附能力并无影响。青霉素或链霉素皆可使大肠杆菌在生长期时失去粘附能力。青霉素引起粘附能力的丢失,与丝状体(filament)形成和不能形成表面菌毛有关,而鞭毛的形成似乎仍正常。有时链霉素亚致死量也可造成菌毛的形成降低或缺乏。也有报告,对链霉素耐药的致病性大肠杆菌中,链霉素虽未能抑制菌毛的形成,但这些菌毛的粘附能力可极大的降低。有些情况,在药物的作用下虽然菌毛微器官(fimbrial organelles)以正常的数目合成及表达,但在形态及功能上皆有畸形。这可能由于核糖体对mRNA密码错误(misreading),将菌毛蛋白中的氨基酸取代之故。利用抗生素的作用对细菌粘附作用进行研究,有助于阐明其遗传学及生物化学。

目前已经从致腹泻性大肠杆菌制备纯化的菌毛疫苗,用于母犊母牛者有K₈₈、K₉₉及987菌毛疫苗。幼小动物能被保护而不发生腹泻,提示在初乳中有能菌毛的抗体存在。这些实验结果对于将类似疫苗应用于人类,以对抗某些细菌的粘附素,是很有意义的。

(五) 细菌毒素

寄生物含有并分泌损害宿主细胞及组织成分,或引起细胞及器官功能紊乱的某种化合物称毒素,研究得最充分者为细菌毒素。由增殖的细菌所分泌者称为外毒素,微生物裂解而释放者称为内毒素,表1—5列举了外毒素的种类及性质。外毒素主要由革兰氏阳性菌所产生,最强力的外毒素是由肉毒杆菌所合成,1g此类毒素足以使 2×10^{11} 只小白鼠致死。产气荚膜梭状芽胞杆菌是气性坏疽中最主要的细菌,其毒素可破坏结缔组织并引起细胞坏死,使

此菌容易扩散，其中 α -毒素是一种卵磷脂酶，可作用到细胞膜上，到达血循环之后，此酶可引起大量血管内容血。金葡菌的表皮剥脱毒素可使儿童引起所谓少见的皮肤烫伤综合征

表1—5 外毒素的种类及其意义

微生物	毒素	作用	在体内的意义
产气荚膜梭状芽胞杆菌	α -毒素	磷脂酶（作用于细胞膜）	细胞坏死、溶血、毒血症
破伤风梭状芽胞杆菌	外毒素	抑制性神经原的阻断作用	运动神经原过度兴奋、肌肉痉挛、牙关紧闭
白喉杆菌	外毒素	抑制细胞蛋白质的合成	心肌损害、神经瘫痪
志贺氏痢疾杆菌	肠毒素（神经毒素）	肠道体液丢失、大脑血管内皮细胞损伤	腹泻、神经系统障碍
霍乱弧菌	肠毒素（霍乱毒素）	激活腺苷环化酶，升高细胞cAMP水平	作用于肠上皮细胞，水分和电解质丢失到肠腔
炭疽杆菌	毒性复合物	三种因素形成一种毒性复合物、引起血管通透性增加。	水肿和出血（原发性损害） 循环衰竭（全身性障碍）
肉毒梭状芽胞杆菌	外毒素	阻断乙酰胆碱的释放	神经系统中毒征、瘫痪
百日咳杆菌	外毒素	纤毛上皮损伤	?
化脓性链球菌	致红斑毒素	血管扩张	猩红热红斑
	杀白细胞素	杀死吞噬细胞	抗吞噬作用
	链球菌溶血素		
	链激酶	纤维蛋白溶解	促进细菌播散
金葡菌	透明质酸酶	结缔组织基质的液化	
	α -毒素	细胞毒性，作用于细胞膜	感染部位坏死、全身中毒
	杀白细胞素	杀灭吞噬细胞	抗吞噬作用
	肠毒素	作用于大脑呕吐中枢	恶心、呕吐、腹泻（食物中毒）

(scalded skin syndrome)，皮肤颗粒层裂开，并引起大疱的形成。

其它毒素则为全身作用，如肉毒中毒、破伤风、白喉及猩红热等。白喉杆菌在上皮细胞内繁殖，并不向组织深部穿透。但白喉毒素可到达循环，并引起肾脏、心脏及神经组织损伤，它也在局部起作用引起上皮细胞的坏死，使吞噬细胞功能失去。破伤风毒素可结合到脊髓内的突触体。肉毒杆菌毒素，在肠道吸收，并在胆碱能神经接头间及运动终板处干扰乙酰胆碱的释放。某些化脓性链球菌的致红斑毒素，可引起猩红热样红斑。在某些感染中，微生物只产生短距离作用的毒素，但也有全身作用，因为微生物已扩散到全身，例如炭疽杆菌感染。

还有其它两类毒素需加以讨论。一类为细菌肠毒素，如霍乱弧菌肠毒素作用到胃肠道与上皮细胞膜上的受体结合后，可激活腺苷环化酶，导致细胞内cAMP的浓度增加。随后，水分和电解质丢失。致病性大肠杆菌的肠毒素也可发生类似机制。志贺氏痢疾杆菌的肠毒素可穿透上皮细胞并导致其变性，它也可与血管相互作用而造成休克。另一类外毒素为霉菌毒素，紫麦霉菌 (*claviceps purpurea*) 能感染小麦和黑麦并产生麦角胺 (ergotamine)，可

引起麦角中毒。一些毒蘑菇产生的物质对人类及其它动物也有高度的毒性。

内毒素是革兰氏阴性细菌的脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS)。与外毒素相反, 内毒素对热稳定, 并且不能转变成无毒型。LPS可引起内源性致热原的释放, 从而引起发热, 并通过经典途径而激活补体。大量释放入血循环时, 可能导致严重休克。LPS引起的休克最常见于革兰氏阴性菌败血症时, 这种休克综合征的特点是外周血液郁滞而引起血压剧烈下降, 虚脱以致死亡。已证明LPS是淋巴细胞的丝裂原, 并且是B细胞的多克隆激活剂。关于内毒素在传染病中的地位, 将有专章讨论 (第十章)。

四、 寄生物对宿主防御机能的对策

(一) 寄生物外壳的保护作用

病毒外边覆盖有蛋白质形成的衣壳, 除可增进病毒体向宿主细胞膜吸附之外, 也可保护病毒的核酸不受宿主酶类的影响。许多动物病毒也有含脂质的双层膜及蛋白组成的衣壳。这些衣壳大多有病毒特异性。革兰氏阳性菌大都有一种厚的粘肽层, 保护胞浆不受蛋白质溶解酶的消化。即使如此, 人类仍有一些酶系统能有效地消化粘肽, 最突出的是溶酶体酶。革兰氏阴性菌虽然比革兰氏阳性菌的粘肽层更薄, 但也有一个外膜防止与溶酶体酶以及类似的酶类接触。耐酸细菌具有特殊的细胞壁成分, 对大多数化学消毒剂有抵抗, 在飞沫及尘土中可存活一周以上。

有些细菌能产生芽胞, 可通过休眠延长生存。许多细菌及霉菌能产生粘液多糖 (mucopolysaccharide) 荚膜。这些结构可增加菌体的亲水性, 从而减少被吞噬的威胁。此外, 荚膜也可防止寄生物和宿主的免疫反应相互作用。形成荚膜株能产生光滑菌落 (S), 无荚膜的微生物产生粗糙的菌落 (R), 从光滑到粗糙菌落的转移通常伴有毒力的丢失。

(二) 寄生物的运动及其对吞噬细胞的对策

很多寄生物利用运动可在宿主体内扩散, 一些细菌、原虫及蠕虫都有各种运动方式。寄生物在血中生存并利用宿主的血循环也可达到扩散的目的。寄生物也可生存在游动的宿主细胞内而扩散, 如吞噬细胞。流感病毒、分枝杆菌及某些原虫皆具有此种运动方式。

大部分微生物, 尤其是病毒、立克次体及某些细菌, 对宿主和宿主防御机制的适应能力惊人。它们的传代时间比人类宿主主要短得多 (大多数细菌为20分钟, 而人类为15~30年), 当与宿主的防御机制竞争时, 微生物在选择优势并发展优势方面具有充分的便利条件。这种适应能力在抗原性变异、遗传信息的交换、以及在抗药性的扩散方面均具有重要意义。

当宿主把吞噬细胞布署到全身的免疫应答时, 寄生物也引起一系列机制来包围或破坏这些细胞。吞噬性细胞参与防御的第一线, 以及感染的整个过程, 是和免疫应答及炎症过程紧密相联系的。寄生物可产生一系列物质使吞噬细胞的吞噬功能降低, 并损害吞噬细胞, 如毒素或称为攻击素 (aggressins)。另外一些因素可阻碍吞噬作用而不引起吞噬细胞的损伤者, 称为阻抗素 (impedins)。化脓性链球菌产生的链球菌溶血素O, 可引起溶酶体成分释放到吞噬细胞本身的胞浆中, 引起细胞自身消化。同样地, 葡萄球菌溶血素及杀白细胞素也可引起溶酶体的破裂, 使吞噬细胞自溶。这些能引起溶酶体向细胞浆内分泌的毒素, 对中性粒细胞远比对巨噬细胞更容易起作用。衣原体被巨噬细胞摄食后, 也能引起溶酶体酶向胞浆中释放。在巨噬细胞内寄生并增殖的多种微生物最终都可导致吞噬细胞的破坏, 这可能由于寄生