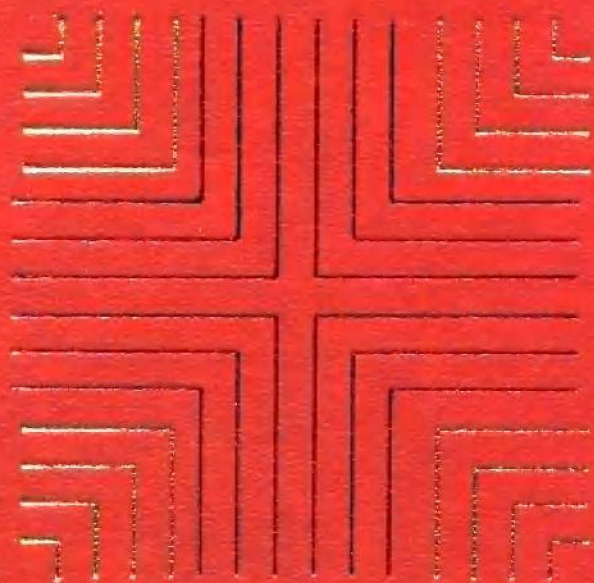


现代传染病学

翁心华 潘孝彰 王岱明 主编



16AH

20108

现代感染病学

翁心华 潘孝彰 王岱明 主编

戴自英 徐肇珩 主审

上海医科大学出版社



A0289615

现代感染病学

Xiandai Ganranbingxue

主 编 翁心华 潘孝彰 王岱明
主 审 戴自英 徐肇珩
责任编辑 王龙妹 王德勋
版面设计 丁 玮
责任校对 冯佳祺 王汇珊

出版发行 上海医科大学出版社

地 址 上海市医学院路 138 号(200032)

经 销 新华书店上海发行所

印 刷 江苏句容市排印厂

开 本 787×1092 1/16

印 张 78

插 页 5

字 数 2 635 000

版 次 1998 年 4 月第 1 版 第 1 次印刷

印 数 1—5 000

书 号 ISBN 7-5627-0363-9/R · 343

定 价 180.00 元

如遇印、装质量问题,请直接与印刷厂联系
(地址:江苏省句容市春城集镇 邮编:212404)

内 容 提 要

本书根据上海医科大学、上海第二医科大学、重庆医科大学、海南省人民医院热带病学研究室、第二军医大学、第三军医大学等单位的专家、学者数十年来积累的经验 and 资料,并结合国内外文献编写而成。它全面介绍了感染性疾病的基础理论(含抗菌及抗病毒、抗寄生虫药物等)、流行病学、临床诊断和治疗学等方面的知识,力求反映 90 年代国内外感染病学研究的最新成就,内容包括基础理论篇,细菌疾病篇,病毒疾病篇,其他微生物疾病篇(含支原体病、衣原体病、立克次体病、螺旋体病),真菌疾病篇,寄生虫疾病篇,系统、器官感染综合征篇,特殊宿主感染篇,范围涉及内科、外科、儿科、妇产科、五官科、皮肤科等临床科室发生的各种感染,共 8 篇 58 章。本书可作为各科临床医师、大专院校教师、科研人员、研究生、进修生以及临床检验人员的专业书籍或参考读物。

主 编 翁心华 潘孝彰 王岱明
主 审 戴自英 徐肇珩

编 委 (按姓氏笔画为序)

方 丽(上海医科大学皮肤病学教研室教授)
王岱明(上海医科大学儿科医院教授)
邬祥惠(上海医科大学传染病学教研室教授)
李子华(上海医科大学公共卫生学院教授)
张梅芳(上海医科大学抗生素研究所教授)
陆德源(上海第二医科大学微生物学教研室教授)
陈雅棠(重庆医科大学传染病寄生虫病研究所教授)
徐肇珩(上海医科大学传染病学教研室教授)
贾 杰(海南省人民医院热带病学研究室教授)
翁心华(上海医科大学传染病学教研室教授)
潘孝彰(上海医科大学传染病学教研室教授)
戴自英(上海医科大学传染病学教研室教授)

学术秘书 陈一平 张继明 怀有为

序

继《现代肿瘤学》与《现代皮肤病学》之后,上海医科大学出版社在“现代”系列中又出版了《现代感染病学》,这是一件可喜的事。

本书着眼于现代新知识,也注意理论与实践的结合。近年来,在病原致病力和致病因子方面的研究有许多进展,对机体的免疫机理也有了更深刻的认识;在诊断方面,由于分子生物学的应用,使诊断手段有长足的进步,而抗菌药物则每年都有新发展。本书在以上几个方面,都紧紧地跟上时代的步伐,并将之与感染病的临床实践相结合。

中国是发展中国家,各地区的经济和文化发展不平衡,因此疾病的分布也不均衡。沿海一些发达地区的病种分布已类似发达国家,这些地区的人口老化,肿瘤、糖尿病、心血管疾病的发病率升高,创伤性医疗技术、化疗及放疗的应用增多,使“感染”成为各临床科室面临的重要课题,临床工作者对感染病学知识的需求甚为紧迫,《现代感染病学》一书的出版正符合他们的需要。而内地一些较不发达地区,除了上述问题也正日趋严重之外,经典的传染病尚未完全消灭,本书对这些疾病的进展也作了适当的阐述。因此本书的内容同时适应了我国发达地区和较不发达地区临床医师的不同需求,是一本好书。此外,本书还概述了“感染”与“传染”的关系,阐明“传染病”是“感染病”的一部分。

本书主编翁心华、潘孝彰和王岱明3位教授数十年来师从戴自英、徐肇珮、刘约翰、刘湘云和王其南等名教授,长期从事感染病的临床、科研及教学工作,又分别在美国、加拿大、前苏联的著名实验室进行过研究,深刻了解先进国家在该领域中的发展状况,也熟知中国在这方面的现状,因此本书必将成为我国从事临床工作的各科医师必备的参考书。在作者们的推动下,我国在“感染病学”方面必将有更大的发展,故乐为作序。

中国工程院院士 陈耀球

1997年2月25日
于上海医科大学

前言

在医学乃至整个生物学研究中,感染性疾病(简称感染病或感染,包括传染病、寄生虫病等)是一极为重要的课题,对其应有一准确的定义。同样,在长期的临床实践中,我们一直在思考“感染性疾病”与“传染病”在概念上的异同。早在1986年出版的《感染性疾病治疗学》中,我们曾提出把两者区分开,近来又有作者在《中华传染病杂志》中对此问题作了深入讨论。数十年来,国内常将“infectious disease”译为传染病,其实,该词宜译为感染性疾病。“传染病”常用“communicable disease”或“contagious disease”两词,英文中又有“noncommunicable infectious disease”之称,即“非传染的感染性疾病”,以上均说明两者在概念上是不同的。虽然两者均由微生物或寄生虫所致,但传染病具有特定涵义,是感染病的一部分,故本书名为《现代感染病学》。

各种病毒、衣原体、支原体、细菌、真菌、寄生虫等引起的感染,遍布内、外、妇、儿、皮肤等临床各科,因此,感染病学的知识也应为临床各科医生所具备。而作为专业的感染病工作者,除了要有良好的内科学(或儿科学)基础之外,还应具备扎实的临床微生物学、抗微生物药理学、临床免疫学、临床流行病学及分子生物学等知识,介绍上述各学科的基本知识是编者的宗旨,以求符合各科医生的需要。

近年来,由于分子生物学的快速进展,使临床微生物学也得到相应发展。许多细菌的分类有了新的变化,新的病原也在不断发现,诊断技术也有日新月异的进步。多年来,抗微生物药物一直不停地更新,尤其是抗菌药物、半合成抗生素的出现,使头孢菌素类、大环内酯类、喹诺酮类、氨基糖苷类等主要药物的新品种迅速增多。抗寄生虫药物也在不断地更新。随着免疫学研究的深入,许多问题逐渐明朗,不少微生物的致病因素也被人类所认识。

本书冠之“现代”二字,除上述原因之外,我们认为对各具体疾病的阐述,也应跟上时代的步伐。就各临床科室最常见的肺炎而言,近年来,病原已发生变迁,肺炎链球菌独占鳌头的局面已不复存在,流感杆菌、金黄色葡萄球菌、卡他莫拉菌、大肠杆菌、肠杆菌、军团菌、厌氧菌等大

幅度增加,新发现的肺炎衣原体也已明确为肺炎的病原。诸如此类的变迁还见于许多其他疾病,是否认识这些问题乃直接关系着治疗的成败。在发病机理上,近年来的研究表明,胃肠内细菌可逆向定居于口腔,影响口腔革兰阴性杆菌的定居率,后者则与医院内感染肺炎密切相关。在诊断上,军团菌、分枝杆菌、衣原体、支原体、病毒及卡氏肺孢子虫等所致的肺炎已可采用基因技术诊断病因。被人们认为最常见,又是“最容易”处理的肺炎,乃包含有许多“现代”的概念,其他疾病也同样如此。

此外,本书希望给临床科研工作者以启迪,进一步开拓感染性疾病的研究。例如,过去认为隐球菌脑膜炎是发生在免疫缺陷基础上,实则有50%发生于正常人。究竟是何种原因造成“正常”人发病,值得探讨。为做好肺炎的病原诊断,已发展了不少采集标本的新技术,如经胸壁穿刺吸引、经纤维支气管镜毛刷取材、经支气管镜肺泡灌洗等,均有利于获得正确的病原,但操作繁复,尚有待感染病学工作者发展更简便的技术。

编写本书的指导思想是理论与实践相结合,希望读者提出意见,在今后再版时,以完善此书。由于本书从组稿到完稿的时间较紧,不妥之处在所难免,亦敬请指正。

编 者

1997年2月

目 录

基础理论篇

1 微生物的致病因子	3
2 宿主的防御功能	23
3 感染性疾病的流行病学	104
4 感染性疾病的诊断方法学	113
5 化学治疗学概论	166
6 抗菌药物及其应用	167
7 抗病毒药物及其应用	256
8 干扰素及其临床应用	265
9 抗真菌药物及其应用	269
10 抗寄生虫药物及其应用	275

细菌疾病篇

11 细菌性疾病总论	285
12 革兰阳性球菌感染	290
13 革兰阳性杆菌感染	319
14 革兰阴性球菌感染	337
15 革兰阴性杆菌感染	350
16 厌氧菌感染	436
17 特殊细菌感染	462
18 分枝杆菌感染	466
19 细菌 L 型感染	504

病毒疾病篇

20 病毒性疾病总论	513
21 DNA 病毒感染	517
22 RNA 病毒感染	561
23 未能分类的病毒感染	692

其他微生物疾病篇

24	支原体病概论·····	697
25	支原体病·····	698
26	衣原体病概论·····	702
27	衣原体病·····	705
28	立克次体病概论·····	714
29	立克次体病·····	717
30	螺旋体病概论·····	736
31	螺旋体病·····	738

真菌疾病篇

32	真菌病总论·····	759
33	念珠菌病·····	761
34	曲霉病·····	767
35	隐球菌病·····	770
36	组织胞浆菌病·····	775
37	毛霉菌病·····	778
38	着色真菌病·····	780
39	孢子丝菌病·····	783
40	芽生菌病·····	786
41	球孢子菌病·····	788
42	副球孢子菌病·····	791
43	足菌肿·····	793
44	真菌过敏症·····	795
45	真菌中毒症·····	797

寄生虫疾病篇

46	寄生虫病总论·····	803
47	原虫病·····	811
48	蠕虫病·····	880

系统、器官感染综合征篇

49	全身感染综合征·····	941
50	呼吸系统感染·····	975
51	泌尿生殖系统感染·····	1025

52	心血管系统感染	1043
53	神经系统感染	1054
54	消化系统感染	1097
55	其他感染	1147

特殊宿主感染篇

56	医院内感染	1179
57	免疫缺陷者感染	1198
58	老年人感染	1204
索引		1214

基础理论篇

微生物的致病因子

1

1.1 毒素和其他毒力因子

1.1.1 毒素

1.1.2 其他毒力因子

1.2 微生物的粘附

1.2.1 粘附过程

1.2.2 粘附机理

1.2.3 抗粘附性治疗

1.3 微生物致病性的分子机理

1.3.1 致病性微生物的特性

1.3.2 病原菌的克隆性质

1.3.3 质粒、噬菌体、插入成分与致病性

1.3.4 细菌致病性的调节

1.3.5 与临床的关系

1.1 毒素和其他毒力因子

人类在自然界中虽然常和许多微生物接触,但只有极少数微生物导致人体感染。微生物的致病能力乃取决于它们的毒力因子。过去曾一度认为,所有宿主的损害仅由于微生物毒素的作用。但现已清楚,其致病过程复杂,是多种因素综合作用的结果。

首先,是宿主和微生物之间最初的相互作用,微生物吸附于宿主的体表或组织,该过程具有高度特异性,这是随后发生致病过程的基础。微生物吸附的特异性、机理和致病的意义,将于下一章详述。

对于某些细菌,吸附的部位即为最终的定位,如霍乱弧菌、百日咳杆菌和某些大肠杆菌,它们附着于粘膜上,通过与细胞的直接接触和(或)毒素的作用,对宿主造成有害作用。然而对其他微生物而言,吸附过程仅代表建立了一个桥头堡,然后从该处开始穿入组织,像沙门菌、志贺菌和耶尔森菌,穿透宿主的解剖屏障,不论是否进入细胞,均可在体内扩散。为此,这些微生物都有特殊的毒性因子,使之逃避宿主防御能力。一些微生物产生真毒素(true toxins),可杀死、损伤或改变宿主细胞的功能。而另一些如葡萄球菌的A蛋白和各种细菌的多糖荚膜,可提供保护作用,对宿主细胞,并无直接损害。

感染微生物的生存和增殖,常伴有毒素的产生,毒素蛋白对宿主的细胞和组织有害。某些毒素仅加快疾病的发展,而另一些毒素则是造成疾病的必要条件,例如白喉杆菌、霍乱弧菌、破伤风梭菌和肉毒梭菌的毒素,就属此例。

感染的最后结果有三:①微生物的增殖和毒性产物的产生,使宿主致死;②微生物与宿主处于相持状态,形成慢性感染;③由于宿主的防御功能强,无论有无外源性(如抗生素)的帮助,微生物仍可被清除。

值得注意的是,微生物的清除,并不意味着疾病的终止,因为毒素作用或免疫反应,使疾病仍可继续存在。

1.1.1 毒素

1.1.1.1 毒素的分类与结构

毒素一词系从希腊语“toxikon”一词衍生而来,表示毒害,原意为希腊战士安放在箭头上的有害物质。现在含意是细菌产生一种物质,作用于宿主细胞。Roux和Yersin首先用以描述白喉杆菌释放到培养基中的一种因子,注射该因子后动物可死亡。接着又发现许多种毒素。“外毒素”(exotoxin)一词,首先被用于革兰阳性菌生长时产生和释放的毒素。而“内毒素”(endotoxin)一词,用以描述革兰阴性菌体内的和菌体结合的毒性组分,包括脂多糖(LPS)成分。革兰阳性菌可合

成经典的蛋白质毒素,于细菌对数生长期时释放出来,对靶细胞和实验动物有毒性作用。但亦有一些外毒素存在于菌细胞内,只有当菌体裂解后才释放至细胞外。痢疾志贺菌和产肠毒素大肠杆菌的外毒素属此。内毒素存在于菌体内,只有当菌体细胞破裂时才释放出来,是革兰阴性菌的 LPS 成分,它可涉及粘附,可在局部或全身扩散,但对宿主无直接毒性作用。

虽然外毒素可以有多种形式出现,但许多重要的外毒素都具有一致的结构模式,就是根据 Gill 所描述的 A-B 亚单位结构模式。每一种毒素都是由这两种亚单位所构成:即一种具有结合功能但无毒性的 B 亚单位蛋白和一种无结合功能但具有酶活性的 A 亚单位

蛋白,后者一旦进入宿主细胞就呈现毒性作用。

其他的分类准则可以根据毒素作用的靶细胞或组织来区分,如肠毒素、神经毒素及白细胞毒素等;也可根据它们的生物效应区分,如皮肤坏死毒素、水肿形成毒素、溶血毒素和促淋巴细胞增多毒素等;根据其作用机理,又可分为腺苷二磷酸核糖基化毒素(ADP-ribosylating toxins),腺苷酸环化酶毒素(adenylate cyclase toxins)等(表 1-1)。总之,毒素与致病性有关。由于迄今对毒素的生成与靶细胞的相互作用、作用机理和临床意义等知识的了解十分有限,要对这些细菌产物进行描述和分类,显然很困难。近年来对腺苷二磷酸核糖基化毒素的结构和功能研究有新的认识。

表 1-1 细菌毒素 A-B 亚单位的特性

毒素名称	产毒细菌	基因调控	亚单位结构	靶细胞受体	酶活性	生物学效应
炭疽毒素	炭疽杆菌	质粒	3 种各别的蛋白(EF, LF, PA) ^①	未知,可能是糖蛋白	EF 是一种钙调节蛋白依赖的腺苷酸环化酶, LF 的酶活性未知	EF + PA: 增高靶细胞 cAMP 水平, 局部水肿 LF + AA: 致死靶细胞和实验动物
鲍特菌属的腺苷酸环化酶毒素	鲍特菌属	染色体	A-B ^②	未知,可能是糖脂	钙调节蛋白活化的环化酶	增高靶细胞 cAMP 水平, 改变细胞功能或杀死细胞
肉毒毒素	肉毒梭菌	噬菌体	A-B ^③	可能是神经节苷脂(GD _{1b})	未知	减低外周突触前的乙酰胆碱释放, 引起松弛性瘫痪
霍乱毒素	霍乱弧菌	染色体	A-5B ^④	神经节苷脂(GM ₁)	ADP 腺苷酸环化酶核糖基化, 调节蛋白 G _s	腺苷酸环化酶的活化, 增高 cAMP 水平, 引起分泌性腹泻
白喉毒素	白喉杆菌	噬菌体	A-B ^⑤	可能是糖蛋白	ADP 延长因子 I 的核糖基化	抑制蛋白质合成, 引起细胞死亡
LT ^⑥	大肠杆菌	质粒			与霍乱毒素类似或相同	
百日咳毒素	百日咳杆菌	染色体	A-5B ^⑦	未知,可能是糖蛋白	ADP 信号转导 G 蛋白的核糖基化	阻断靶 G 蛋白介导的信号转导
假单胞菌属外毒素 A	绿脓杆菌	染色体	A-B	未知,但不同于白喉毒素	与白喉毒素类似或相同	
志贺毒素	痢疾志贺菌	染色体	A-5B ^⑧	糖蛋白或糖脂	RNA N-糖苷酶	抑制蛋白质合成, 使细胞死亡
类志贺毒素	某些大肠杆菌	噬菌体			与志贺毒素类似或相同	
破伤风毒素	破伤风梭菌	质粒	A-B ^⑨	神经节苷脂(GT ₁)和(或)GD _{1b}	未知	减少从抑制的神经元释放神经介质引起强直性的瘫痪, 临床上呈角弓反张的症状

注: ①补体结合保护性抗原(PA), 促进水肿因子(EF)和致死因子(LF)进入细胞; ②当结合或催化腺苷酸环化酶时, 明显合成一种信号多肽; ③当一种信号多肽如同白喉毒素蛋白水解裂开时, 当轻链等价 A 亚单位, 重链等价 B 亚单位参与时, 明显合成全毒素; ④当 A 亚单位是蛋白水解成 A₁ 和 A₂ 时, A₁ 具有 ADP 核糖基转移酶的活性; 结合的补体造成 5 个相同的 B 亚单位; ⑤当一种信号多肽(原由二硫键结合在一起)被蛋白水解成 A 和 B 两个组分时, 合成全毒素; ⑥大肠杆菌 LT, 现已认识是一族作用机理相关的相关分子; ⑦这结合部位是造成两个不同的异二聚体, 标记着 S2-S3 和 S2-S4, 它们是由肽桥 S5 结合在一起; ⑧是与霍乱毒素的合成和结构类似的亚单位

细菌的腺苷二磷酸核糖基化毒素是一种蛋白质,常由致病菌分泌于细胞外的培养基中,它能杀死或改变真核细胞的代谢。按经典的学说,细菌的毒素是由两个功能不同的区域所组成:①酶活性区,具有腺苷二磷酸核糖基化的活力,是决定毒素的毒性作用,即所谓A亚单位;②结合区,其功能是与真核细胞表面的受体发生相互作用,即所谓B亚单位。所有毒素的A亚单位均具有一种类似的酶活性,且其相对分子质量(M_r)大小、初级和三级结构亦类似。而B亚单位则起结合宿主细胞表面不同受体的作用。进而以不同的方式,使A亚单位易位并进入细胞。所有的差别均反映在B亚单位结构和组成的多样化上。大多数细菌的腺苷二磷酸核糖基化毒素可被分为3个主要的家族:第1族包括白喉毒素和假单胞菌属外毒素A(PAETA),它们是由同时含有A和B亚单位的一条单多肽链所组成。白喉毒素还被二硫键所连结。第2族则包括霍乱毒素、不耐热肠毒素1和2(LT1和LT2)及百日咳毒素。这些蛋白质的结构,可被描述为 A_1B_5 ,其组成表示一分子的A亚单位结合到一个5聚体的B亚单位上(5聚体由5个B单体组成)。第3族由其他一些毒素组成,如肉毒梭菌 C_2 和 C_3 毒素、产气荚膜梭菌的微毒素(iota toxin)和一些相关的蛋白、假单胞菌属的外酶S,以及由球果杆菌属(*Bacillus spaericus*)产生的灭蚊毒素等。

最近10年来,许多毒素的初级和三级结构已渐明了,已可鉴定其氨基酸残基,对阐明这些毒素的作用机理十分重要。尽管初级结构不同,但所有腺苷二磷酸核糖基化毒素的活性部位,均有一相同的结构。

1.1.1.2 毒素的合成与释放的调控

产毒素的基因调控有多种,例如合成和释放毒素的调控基因和结构基因,两者均可位于染色体上,如霍乱毒素即属此;另一方面,大肠杆菌LT则由质粒介导;白喉毒素的结构基因乃定位于一种 β -噬菌体上,而毒素的合成受过剩的铁离子所抑制,此乃通过与细菌的一种因子相互作用所致;破伤风毒素的结构基因定位于 7.5×10^4 的大质粒上;百日咳杆菌毒素的基因同时存在于3种鲍特菌中(即百日咳杆菌、副百日咳杆菌、支气管败血杆菌),但只在百日咳杆菌中得到表达,这是因副百日咳杆菌和支气管败血杆菌的基因启动区发生了变异之故;葡萄球菌肠毒素的基因既可定位于染色体上,亦可定位于质粒上,但是毒素的产生是受质粒上的基因所调控。

为何像毒素这样的大分子蛋白能从菌体内输出?

现经DNA序列分析已经清楚,有两个主要的假设解释这个机理,即信号假设和膜触发(membrane trigger)假设。许多经典外毒素是与信号或前导序列连接的,信号序列可结合并插入胞质膜。继而信号-毒素蛋白解离,使后者游离于细菌的周浆(periplasm)中;另一假设(膜触发假说)认为毒素蛋白可能在胞质内合成后,经前导序列结合至胞质膜时引起变构,从而使毒素蛋白跨膜外逸。某些毒素的合成和释放,例如大肠杆菌的溶血毒素,很明显需有一个包括加工和(或)转运的多基因产物的处理过程。某些多成分的毒素,如霍乱毒素,其各个亚单位可各自分泌,然后在周浆间隙进行装配。然而在革兰阴性细菌中,外膜成为周浆蛋白分子外逸的另一道屏障。Middeldorp和Witholt曾提出,某些毒素如大肠杆菌的LT,当它们包含在外膜的囊泡中时,可以不释放出来,但能转运到靶细胞中去。因这些囊泡具有外膜相关吸附因子,使它们能进入靶细胞起炸弹(bombs)作用而释放其中的毒素分子。

1.1.1.3 毒素的吸附与进入

某些毒素如溶血性磷脂酶是细菌的外酶,并不进入宿主细胞,只是在特殊的催化反应下,与宿主细胞外膜相互作用后引起毒性效应。然而许多毒素,其毒性作用发生在细胞内的基质,因此必须进入细胞内。大部分这类毒素是属于A-B模式。它们能与宿主靶细胞受体相互作用:例如对霍乱毒素的受体是唾液神经节苷脂 GM_1 (sialogangliosides GM_1);破伤风毒素受体是 GT_1 ;肉毒毒素的受体可能是 GD_{1b} ;百日咳毒素与含唾液酸的糖蛋白受体相互作用。由于多数细胞对百日咳毒素敏感,该受体的分布广泛。而白喉毒素和假单胞菌的外毒素A,虽在细胞内的催化反应相同,两者也呈全身性分布,可是导致的疾病却截然不同,造成这种差别的部分原因是由靶细胞特异性所致。

A-B模式毒素的A亚单位进入靶细胞时,有几种不同的机理。但有一种是共同的,即大分子蛋白必须插入到细胞表面的双层类脂中或与其交叉处。白喉毒素先结合到表面受体上,随后被摄入到胞质内一种囊泡中,毒素将其酸性化,导致囊泡发生结构性改变,从而使一部分毒素分子能通过囊泡膜,最后一步是易位。白喉毒素B亚单位参与的部分过程,用能容许小离子渗透的人工膜模仿自然情况在试管中得到证实。假单胞菌属的外毒素A,其内在化过程似有不同,是通过内吞作用(endocytosis)或叫摄粒作用进入囊泡的。

毒素还常以相同的酶机理从各自的和特殊的途径进入细胞。从百日咳杆菌和炭疽杆菌产生的腺苷酸环

化酶毒素,两者均以宿主细胞内贮藏的 ATP 催化 cAMP 的产生。炭疽毒素(水肿因子+保护性抗原)进入细胞是通过受体介导的内吞作用。而百日咳的腺苷酸环化酶毒素是由另一种机理进入,系直接穿过细胞膜进入细胞。对于许多毒素,例如百日咳毒素、破伤风毒素和其他毒素,一些推想的受体已被证实,但其进入细胞的机理仍是一个谜。

1.1.1.4 毒素作用的机理及其在临床疾病中的作用

细菌毒素按其来源、性质和作用等的不同,可分为内毒素和外毒素两种。

1.1.1.4.1 内毒素

内毒素是革兰阴性菌细胞壁中的 LPS 成分,只有当菌体死亡或用人工方法裂解后才释放出来。革兰阳性菌中,只有产单核细胞李斯特菌含有内毒素。螺旋体、立克次体、衣原体亦含有 LPS,具有内毒素活性。

内毒素的 M_r 大于 10 万,由 O 特异多糖、非特异

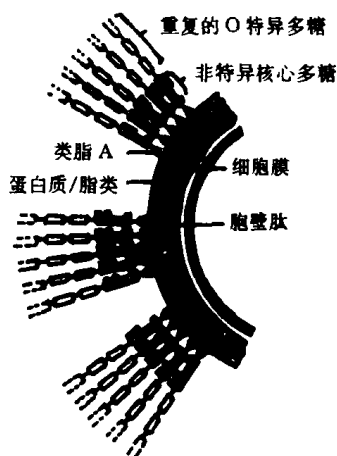


图 1-1 革兰阴性菌的细胞壁内毒素

核心多糖和类脂 A 等三部分组成(图 1-1)。O 特异多糖位于细菌细胞壁的最外层,由多达 40 个重复的寡糖单位组成,具有种的特异性。不同细菌菌体抗原的由光滑(S)型向粗糙(R)型变异时,菌落由 S 型变为 R

型的同时,也失去了特异性 O 抗原。同属甚至不同属的革兰阴性菌之间,可以有共同的核心多糖抗原,故有些细菌存在抗原交叉,并出现交叉的血清学反应。类脂 A 为特异的糖磷脂,是内毒素的主要毒性成分。

内毒素耐热,100℃1h 不被破坏,必须加热 160℃2~4h 才被灭活,或用强碱、强酸、强氧化剂加热煮沸 30min 才被灭活,不能用甲醛液脱毒成类毒素。将内毒素注入机体,可产生针对其中多糖抗原的相应抗体,但此抗体无中和内毒素的毒性作用。

(1) 内毒素的主要生物学活性

内毒素具有多种生物学活性。O 特异性多糖和非

特异性核心多糖除具有免疫原性,诱生特异性抗体外,对于内毒素生物学活性的表达并不起直接作用。引起内毒素生物学活性的物质,主要是类脂 A。内毒素主要的生物学活性如下:

1) 发热反应 将极微量的内毒素注入人体(1~5ng/kg),2h 内可使体温上升,维持 4h 左右。内毒素引起发热反应的作用机理不是直接的,而是通过诱生内源性热原质(endogenous pyrogen)所起的间接作用。当内毒素激活肝脏库普弗细胞(枯否细胞)等单核-巨噬细胞后,这些细胞可合成并释放白细胞介素-1(IL-1)和肿瘤坏死因子(TNF)等内源性热原质,继而刺激下丘脑体温调节中枢的温敏神经元,使体温的“调定点”(set point)上升而导致发热。

2) 白细胞升高反应 注射内毒素后,血循环中的白细胞数首先开始骤减,这可能与大量白细胞粘附于毛细血管壁有关。经 1~2h 后,骨髓因受到内毒素刺激,释放出大量白细胞,致使血循环中的白细胞数显著增多。但伤寒杆菌的内毒素例外,它始终使血循环中的白细胞总数减少,机理尚不清楚。

3) 舒瓦兹曼反应(Shwartzman reaction)与弥散性血管内凝血(DIC) Shwartzman 首先发现若将革兰阴性菌的培养物上清液或杀死的菌体注入家兔皮内,8~24h 后,再以同种或另种革兰阴性菌的产物作静脉注射,隔 10h 左右,在第 1 次注射的局部皮肤可出现出血、坏死;若两次均为静脉注射,则动物两侧的肾皮质呈现坏死,动物最终死亡。以上分别是局部和全身性的舒瓦兹曼反应。这种现象并不属于抗原、抗体结合的免疫学反应,因两次注射仅隔 10h 左右,且两次注射的革兰阴性菌可为无抗原交叉反应者。临床上脑膜炎球菌败血症等革兰阴性菌严重感染时,可出现皮肤、肾上腺大量出血的 DIC 及全身性舒瓦兹曼反应,与此现象类似。

内毒素引起的凝血机理甚为复杂,与白细胞的减少和增多,激肽系统、凝血系统和补体系统的激活,血小板的凝集等有密切关系。其过程是初期进入血循环的内毒素使白细胞受损,粘性增加,进而粘附于血管壁上。不久白细胞数急剧上升,于 12~24h 达高峰,同时出现暂时性血管内凝血。来自骨髓新增加的白细胞中含有很多幼稚细胞,带大量富有高电荷的蛋白颗粒,此时若有多量的内毒素继续进入血循环,则新增加的大量幼稚细胞遭到破坏,释放出高电荷颗粒,从而激活多种血液成分,最后形成 DIC。

4) 内毒素毒血症与休克 内毒素毒血症(endotoxemia)是由于血液中细菌或病灶内细菌释放出大量内