


XINBIAN YIYUAN GANRANXUE


新编医院感染学

主编◎陈 皋 等

 中国信息出版社有限公司 | 100028

新编医院感染学

主编◎ 陈 皋 等

 中国信息出版社有限公司

图书在版编目 (CIP) 数据

新编医院感染学 / 陈皋等主编. --北京 : 中国纺织出版社有限公司, 2019.12
ISBN 978-7-5180-6940-8

I. ①新… II. ①陈… III. ①医院-感染-卫生管理
IV. ①R197.323.4

中国版本图书馆CIP数据核字(2019)第237327号

策划编辑: 顾文章 特约编辑: 王慧艳
责任校对: 楼旭红 责任印制: 储志伟

中国纺织出版社有限公司出版发行
地址: 北京市朝阳区百子湾东里A407号楼 邮政编码: 100124
销售电话: 010-67004422 传真: 010-87155801
<http://www.c-textilep.com>
中国纺织出版社天猫旗舰店
官方微博<http://weibo.com/2119887771>
山东道克图文快印有限公司印刷 各地新华书店经销
2019年12月第1版第1次印刷
开本: 787×1092 1/16 印张: 13.5
字数: 316千字 定价: 68.00元

凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页, 由本社图书营销中心调换

《新编医院感染学》

编委会

主 编

- | | |
|------|------------|
| 陈 皋 | 四川省德阳市人民医院 |
| 蒋 奕 | 四川绵阳四〇四医院 |
| 石 莹 | 武警后勤学院附属医院 |

副主编

- | | |
|-----|--------------|
| 程良碧 | 连云港市市立东方医院 |
| 于笑难 | 北部战区总医院 |
| 孙银侠 | 陕西省铜川市人民医院 |
| 常群英 | 中国人民解放军二五四医院 |

前 言

传染性疾病对人民身体健康具有极大的威胁,各型病毒性肝炎、结核、艾滋病等传染病目前仍是临床的常见病、多发病;此外,近年来不少已被控制的传染病发病率出现升高趋势,新发的传染病也不断出现。医院感染是医疗质量控制的重要内容,也是确保医疗行为安全的重要环节。至此,本书的作者总结现代医学最新发展的理论和技术,结合多年来的临床实践,编著了本书。

本书以实用为原则,重点阐述常见传染病和医院感染的知识,内容丰富,资料新颖,具体实用,可供临床传染科及医学生参考使用。具体包括以下内容:结核病、耐药结核病、特殊人群的耐药结核病治疗、艾滋病、乙型肝炎、导管相关性血流感染的预防与控制、医院感染的病原学、医院感染暴发的调查与处理、多耐或泛耐药菌感染、医院消毒与隔离技术。

由于时间仓促、编写人员水平有限,编写中的缺点在所难免,恳请广大读者批评指正。

编 者

2019 年 8 月

目 录

第一章 结核病	(1)
第一节 中国结核病流行现状	(1)
第二节 结核杆菌病原学	(6)
第三节 结核病发病机制	(8)
第四节 结核病流行的生物学环节	(12)
第五节 结核病分类	(15)
第六节 肺结核诊断	(17)
第七节 结核病的治疗	(23)
第二章 耐药结核病	(28)
第一节 耐药结核病的定义及分类	(28)
第二节 耐药结核病产生的原因	(29)
第三节 常规细菌学检测方法	(30)
第四节 耐药结核病的快速生物学检测方法	(33)
第五节 耐药结核病的诊断	(35)
第六节 鉴别诊断	(37)
第七节 耐药结核病的化疗药物	(39)
第八节 耐药结核病的化疗原则	(46)
第九节 单耐药和多耐药结核病的化疗	(47)
第十节 耐多药结核病的化疗	(48)
第十一节 广泛耐多药结核病的化疗	(50)
第十二节 耐药结核病的预防措施	(51)
第三章 特殊人群的耐药结核病治疗	(54)
第一节 耐药结核病合并糖尿病的治疗	(54)
第二节 耐药结核病与人类免疫缺陷病毒双重感染	(56)
第三节 肝功能异常耐药结核病的治疗	(60)

第四章 艾滋病	(63)
第一节 病原学	(63)
第二节 流行病学	(64)
第三节 实验室检查	(65)
第四节 诊断标准	(67)
第五节 机会性感染	(68)
第六节 抗反转录病毒治疗	(75)
第七节 免疫炎性反应重建综合征	(80)
第八节 抗反转录病毒药物干预	(81)
第九节 HIV 感染的全程管理	(81)
第十节 艾滋病合并肝硬化	(84)
第十一节 艾滋病合并恶性肿瘤	(103)
第十二节 HIV 合并 HPV 感染	(113)
第五章 乙型肝炎	(120)
第一节 乙型肝炎病毒的生物学特性	(120)
第二节 HBV 感染的自然史	(122)
第三节 HBV 的血清学标志	(124)
第四节 流行病学和预防	(128)
第五节 诊断	(131)
第六节 治疗	(134)
第六章 导管相关性血流感染的预防与控制	(144)
第一节 导管相关性血流感染的流行病学	(144)
第二节 CRBSI 预防与控制措施	(146)
第三节 CRBSI 监测与质量管理	(148)
第七章 医院感染的病原学	(149)
第一节 医院感染病原体特征	(149)
第二节 医院感染常见的微生物及其特点	(151)
第三节 医院感染部位分布及微生物种类的变化	(155)
第八章 医院感染暴发的调查与处理	(157)
第一节 医院感染暴发的概念	(157)
第二节 医院感染暴发的报告及管理	(158)
第三节 医院感染暴发的特点	(159)
第四节 医院感染暴发的发现与识别	(160)

第五节	医院感染暴发的调查与分析	(161)
第六节	医院感染暴发的控制措施及效果评价	(164)
第九章	多耐或泛耐药菌感染	(166)
第一节	多耐或泛耐药菌的定义与耐药机制	(166)
第二节	耐药鲍曼不动杆菌感染	(167)
第三节	耐药铜绿假单胞菌感染	(170)
第四节	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染	(173)
第五节	耐万古霉素肠球菌感染	(175)
第六节	耐碳青霉烯类药物肠杆菌感染	(177)
第七节	难辨梭菌感染	(178)
第八节	嗜麦芽窄食单胞菌感染	(180)
第九节	多药耐药菌医院感染控制	(182)
第十章	医院消毒与隔离技术	(184)
第一节	医院常用消毒技术	(184)
第二节	医院隔离技术	(198)
第三节	手卫生	(201)
参考文献	(205)

第一章 结核病

第一节 中国结核病流行现状

我国是全球结核病流行严重的国家之一,同时也是全球耐多药结核病流行严重的国家之一。我国曾于1979年、1984年、1990年、2000年和2010年先后开展了5次结核病流行病学抽样调查,2010年全国第五次结核病流行病学调查显示,我国15岁及以上人口中活动性肺结核患者约有499万,其中涂阳肺结核患者72万,菌阳肺结核患者129万,耐多药肺结核患者33.9万,广泛耐药患者10.5万,由此可见我国的结核病疫情相当严重,主要表现为如下特点:一是感染人数多,全国约有5.5亿人感染了结核分枝杆菌,明显高于全球平均感染水平;二是发患者数多,目前我国肺结核年发患者数约为100万,2001~2010年我国肺结核报告发患者数始终位居全国甲乙类传染病的前列;三是现患人数多,全国有活动性肺结核患者约500万人,其中传染性肺结核患者超过1/4;四是耐药患者人数多,我国每年新发耐多药结核病患者约为10万,每年新发广泛耐药肺结核患者约1万;五是结核分枝杆菌合并艾滋病病毒双重感染人数多,据世界卫生组织估算,我国目前结核分枝杆菌合并艾滋病病毒双重感染人数约为2万;六是疫情分布不平衡,农村地区高于城镇,西部地区高于东部地区;七是患病率随年龄增加呈上升趋势;八是患病率男性高于女性;九是活动性肺结核患病率下降缓慢,传染性肺结核患病率下降幅度明显,但是西部地区和农村地区患病率有所升高。

一、结核病发病情况

结核病发病率是指一定期间内一定人群中结核病新发病例所占的比例,包括肺结核和肺外结核。

结核病发病率的获取有三种方法:队列研究、传染病监测系统报告、利用一定方法进行估算。队列研究需要建立队列人群进行前瞻性观察研究,因耗费大量的人力、物力和财力,实际工作中应用较少。传染病监测系统报告的结核病发病率取决于监测系统的覆盖面和敏感性,目前大部分国家采用这种方法,我国也利用传染病监测系统的报告发病率来间接评价发病率水平。世界卫生组织从1997年开始估算每个国家结核病的发病率。

(一)概况

我国结核病负担很重,2015年世界卫生组织按照发病绝对数前20名和发病率前10名的原则分别确定了结核病、MDR-TB、TB/HIV三类高负担国家,每类含30个国家,我国在三类高负担国家中均榜上有名。2015年世界卫生组织估算我国新发肺结核患者为96万,占全球发病例数的9.23%,占22个高负担国家的12%,仅次于印度(284万)和印度尼西亚(102万)而位居全球第三位。国家卫生和计划生育委员会2016年3月23日公布的全国法定传染病疫

情显示,肺结核报告发病数居全国甲乙类传染病第 2 位,约占甲乙类传染病报告发病总数的 28.9%,仅次于病毒性肝炎。

2015 年,全国传染病网络直报系统共报告肺结核患者约 86.4 万例,报告发病率为 63.4/(10 万);其中涂阳患者 244343 例,涂阳报告发病率 17.9/(10 万)。2015 年与 2011 年相比,肺结核报告发病率下降了 9.4%,年递降率为 2.4%,涂阳发病率下降了 39.2%,年递降率为 11.7%,见表 1-1。

表 1-1 2004~2015 年肺结核报告发病顺位

年份	肺结核发病数/例	肺结核发病率/(1/10 万)	甲乙类传染病顺位
2004	970279	74.64	1
2005	1259308	96.88	1
2006	1127571	86.23	1
2007	1163959	88.55	2
2008	1169540	88.52	2
2009	1076938	81.09	2
2010	991350	74.27	2
2011	953275	71.09	2
2012	951508	70.62	2
2013	904434	66.79	2
2014	889381	65.63	2
2015	864015	63.42	2

(二)分布特征

1. 时间分布

2004 年传染病网络直报系统共报告肺结核患者 97.0 万,报告发病率为 74.6/(10 万),其中涂阳患者 34.9 万,报告发病率 26.9/(10 万)。2015 年共报告肺结核患者 86.4 万,报告发病率为 63.4/(10 万),其中涂阳患者 24.4 万,报告发病率为 17.9/(10 万)。与 2004 年相比,肺结核报告发病率下降了 15.0%,年递降率为 1.5%,涂阳发病率下降了 33.3%,年递降率为 3.6%,见表 1-2。

表 1-2 2004~2015 年全国肺结核和涂阳肺结核报告发病情况

年份	人口数/万人	报告发病例数		报告发病率/(1/10 万)	
		肺结核	涂阳	肺结核	涂阳
2004	129988	970279	349501	74.64	26.89
2005	130756	1259308	544689	96.31	41.66
2006	131448	1127571	442950	85.78	33.70
2007	132139	1163959	430994	88.09	32.62

续表

年份	人口数/万人	报告发病例数		报告发病率/(1/10 万)	
		肺结核	涂阳	肺结核	涂阳
2008	132129	1169540	438714	88.52	33.20
2009	132802	1076938	480376	81.09	36.17
2010	133474	991350	456677	74.27	34.21
2011	134094	953275	401667	71.09	29.95
2012	134736	951508	348773	70.62	25.89
2013	135404	904434	306910	66.80	22.67
2014	135514	889381	270101	65.63	19.93
2015	136247	864015	244343	63.42	17.93

2. 地区分布

2015 年肺结核患者报告发病数居前 5 位的省份为:广东(79485 例)、河南(59200 例)、湖南(55919 例)、四川(54645 例)、贵州(46817 例)。报告发病率位居前 5 位的省份依次是:新疆(184.5/(10 万))、西藏(140.2/(10 万))、贵州(133.5/(10 万))、青海(123.3/(10 万))和海南(97.9/(10 万)),全部为西部省份。

3. 人群分布

2015 年,全国报告肺结核患者中,男性(69.0%)多于女性(31.0%),除 5~14 岁组肺结核报告发病率女性高于男性外,其余年龄组均为男性高于女性。15~64 岁组患者最多(76.2%),肺结核报告发病率随着年龄的增长呈上升趋势,0~4 岁和 5~14 岁组较低,15~24 岁组明显升高,65 岁及以上组发病率最高。

2015 年全国报告的肺结核患者中,农牧渔民(64.43%)最多,其次分别为家务及待业人员(12.33%)、离退休人员(4.59%)、学生(3.97%)、工人(3.90%)、其他(10.78%)。

二、结核病患病情况

肺结核患病率是指某个调查时点一定人群中所有的现患肺结核患者所占的比例,包括新发现和既往诊断在治的肺结核患者。为了解我国结核病患病情况,我国先后于 1979 年、1985 年、1990 年、2000 年和 2010 年在全国开展了 5 次结核病流行病学抽样调查。

(一) 概况

2010 年全国结核病流行病学抽样调查结果显示:2010 年全国共调查 252940 人,发现活动性肺结核患者 1310 例,其中涂阳患者 188 例,菌阳患者 347 例。全国 15 岁以上人口活动性肺结核患病率为 459/(10 万),涂阳肺结核患病率为 66/(10 万),菌阳肺结核患病率为 119/(10 万)。尽管活动性肺结核的患病率有所下降,但由于人口数量的增加,导致估算的全国 15 岁及

以上人口中的活动性肺结核患者数量与 2000 年相比反而有所增加,见表 1-3。

表 1-3 2010 年全国流行病学抽样调查肺结核患病率及估算患者数

患者分类	患者数/人	患病率/(1/10 万)	估算患者数/万人
活动性肺结核	1310	459	499
涂阳肺结核	188	66	72
菌阳肺结核	347	119	129

(二)分布特征

1. 时间变化趋势

2010 年与 2000 年患病率相比,2010 年全国活动性、涂阳和菌阳肺结核患病率均呈下降趋势,其中活动性肺结核患病率下降了 1.5%,年递降率为 0.2%;涂阳肺结核患病率下降了 60.9%,年递降率为 9.0%;菌阳肺结核患病率下降了 44.9%,年递降率为 5.8%,见表 1-4。

表 1-4 2000 年与 2010 年全国流行病学调查结核病患病率下降幅度及年递降率

患者分类	患病率/(1/10 万)		2000~2010 年 下降幅度/(%)	2000~2010 年 年递降率/(%)
	2000 年	2010 年		
活动性肺结核	466	459	1.5	0.2
涂阳肺结核	169	66	60.9	9.0
菌阳肺结核	216	119	44.9	5.8

活动性肺结核患病率下降较慢,主要原因如下:一是可能与两次调查采用的方法不同有关,本次流行病学调查(简称流调)对所有调查对象一律采用胸部 X 线检查,而 2000 年流调是对调查对象先采用胸透检查,结果异常者再摄胸部 X 线片。因此,本次流调的检查方法提高了患者检出的敏感度。此外,本次流调采用 2008 年颁布的肺结核新诊断标准(新诊断标准中将结核性胸膜炎也列入肺结核范畴)。二是我国人口数量增长和人口结构发生了变化,人口总数从 12.4 亿增加到 13.3 亿,老年人口由 10.4%增加到 13.3%。

2. 地区分布

西部地区活动性、涂阳和菌阳肺结核患病率均高于中部地区,东部地区最低。西部地区活动性、涂阳和菌阳肺结核患病率分别为 695/(10 万)、105/(10 万)和 198/(10 万),高于东部和中部地区,也高于全国水平,见表 1-5。

表 1-5 全国东部、中部、西部不同类型肺结核患病率(1/10 万)

患者分类	东部	中部	西部
活动性肺结核	291	463	695
涂阳肺结核	44	60	105
菌阳肺结核	65	118	198

3. 人群分布

活动性肺结核患病率男性高于女性,患病率随年龄增加而逐步增高。乡村患病率明显高于城镇。活动性肺结核患病率乡村为 569/(10 万),城镇为 307/(10 万);涂阳肺结核患病率乡村为 78/(10 万),城镇为 49/(10 万);菌阳肺结核患病率乡村为 153/(10 万),城镇为 73/(10 万)。活动性、涂阳和菌阳肺结核患病率均呈现出乡村高于城镇的特点,且高出近 1 倍。

三、结核病死亡情况

结核病病死率是表示在一定期间内,某人群中因结核病死亡人数在该人群中所占的比例,是测量人群结核病死亡危险最常用的指标。我国目前评价结核病死亡主要利用全国疾病监测点系统检测报告的结核病死亡数据。

(一) 概况

2015 年,世界卫生组织年报估算全球结核病死亡人数为 180 万,病死率为 19/(10 万)。中国结核病病死率处于较低水平,世界卫生组织估算中国结核病病死率为 2.8/(10 万),死亡数为 3.8 万例。2014 年全国疾病监测点监测的肺结核死亡人数为 5885 人,肺结核病死率为 2.32/(10 万)。

(二) 分布特征

2008~2014 年,肺结核病死率呈逐年下降趋势。2008 年肺结核病死率为 3.41/(10 万),2014 年肺结核病死率为 2.32/(10 万)。与 2004 年相比,肺结核病死率下降了 31.9%。

2011~2014 年肺结核病死率的地域分布从东部至西部呈现逐渐升高的趋势。2014 年东部报告肺结核死亡数为 1582 例,报告病死率为 1.59/(10 万);中部报告肺结核死亡数为 1896 例,报告病死率为 2.11/(10 万);西部报告肺结核死亡数为 2407 例,报告病死率为 3.75/(10 万)。2011~2014 年农村肺结核报告病死率均明显高于城市,2014 年城市肺结核报告病死率低于 2013 年。2014 年城市报告肺结核死亡数 1604 例,报告病死率为 1.98/(10 万);农村报告肺结核死亡数为 4281 例,报告病死率为 2.48/(10 万)。

2011~2014 年肺结核报告病死率均呈现随年龄增加而升高的趋势,老年人群肺结核报告病死率明显高于青壮年人群,25 岁及以下年龄组肺结核报告病死率基本平稳,30 岁以后有所上升,而 55 岁以后即快速增加。2011~2014 年男性肺结核报告病死率明显高于女性。2014 年全国报告肺结核总死亡数男性为 4470 例,女性为 1415 例,分别占 75.96% 和 24.04%,男女性比例为 3.16 : 1;男性、女性肺结核报告病死率分别为 3.46/(10 万)、1.14/(10 万)。

四、MDR-TB 疫情情况

MDR-TB 患者数是指至少对异烟肼和利福平同时耐药的患者数量。我国 1990 年、2000 年、2010 年三次结核病流行病学抽样调查结果显示:异烟肼和链霉素的初始耐药率呈现上升趋势;利福平的初始耐药率和获得性耐药率,1990 年和 2010 年低,而 2000 年高。在 12 个省的耐药监测资料中,初始耐药率最高的是辽宁省(42.1%),最低的是上海市(14.5%);获得性耐药率最高的是黑龙江省(67.7%),最低的是上海市(27.5%);总耐药率最高的是内蒙古自治区(44.8%),最低的是上海市(18.0%)。初始耐多药率最高的是辽宁省(10.4%),最低的是湖北省(2.1%);获得性耐多药率最高的是内蒙古自治区(36.8%),最低的是新疆维吾尔自治区(7.9%);总耐多药率最高的是内蒙古自治区(16.1%),最低的是北京市(3.5%)。

2015 年世界卫生组织估算,中国结核病新发患者的耐多药/利福平耐药率为 6.6%(95% CI:5.3~7.9),复治患者的耐多药/利福平耐药率为 30%(95% CI:25~34),耐多药/利福平结核病患者为 5.7 万例。Mtb/HIV 双重感染结核病患者为 1 万例。

综上所述,我国结核病流行特点为:西部地区高于东、中部地区,农村高于城市,高耐药率和低递降率。我国的结核病流行尚未得到有效的控制,结核病控制任务仍然十分艰巨。

第二节 结核杆菌病原学

一、分类

结核分枝杆菌简称结核杆菌,属于原核生物界、厚壁菌门、放线菌目、分枝杆菌科、分枝杆菌属。1882 年由德国学者 Koch 发现并证实,结核分枝杆菌是引起结核病的病原菌。按革兰染色分类属于革兰阳性棒状杆菌。目前,Mitchison 将结核分枝杆菌按生长情况和对药物反应情况分为四个菌群,即快速繁殖菌、缓慢繁殖菌、间歇繁殖菌和完全休眠菌,该细菌生长繁殖分组对药物选择有一定指导意义。

分枝杆菌科只包括分枝杆菌一个属。分枝杆菌属包括结核分枝杆菌复合群、麻风分枝杆菌和非结核分枝杆菌。而结核分枝杆菌复合群包括结核分枝杆菌、牛分枝杆菌、田鼠分枝杆菌和非洲分枝杆菌四种,隶属于放线菌目、分枝杆菌科,均能被抗酸染色染成红色。分枝杆菌属中除结核分枝杆菌复合群和麻风分枝杆菌外,其余的分枝杆菌统称为非结核分枝杆菌。

二、染色与培养

(一)形态与染色

结核分枝杆菌为细长、直或微弯曲的杆菌,大小为 $(0.2\sim 0.6)\mu\text{m}\times(1\sim 10)\mu\text{m}$,有时有分枝,生长可能呈丝状或菌丝体状,不同菌种在不同生长条件下菌体形态有变化,呈多形性,具有抗酸性和酸性乙醇的特点。本菌一般无鞭毛、无荚膜、无芽孢。分枝杆菌属的细菌细胞壁脂质含量较高,约占干重的 60%,特别是有大量分枝菌酸包围在肽聚糖层的外面,可影响染料的穿入。牛分枝杆菌则比较粗短。

结核分枝杆菌用 Gram 染色不易着色,必须用品红加热后才能染色,染色后即使用酒精冲洗亦不能脱色,镜检呈细长略弯红色的杆菌,故称为抗酸杆菌。结核分枝杆菌一般用萋-尼抗酸染色法,以 5%石炭酸复红加温染色后可以染上,但用 3%盐酸乙醇不易脱色。若再加用美蓝复染,则分枝杆菌呈红色,而其他细菌和背景中的物质为蓝色。结核分枝杆菌在细胞壁外尚有一层荚膜,一般因制片时遭受破坏而不易看到。若在制备电镜标本固定前用明胶处理,可防止荚膜脱水收缩。在电镜下可看到菌体外有一层较厚的透明区,即荚膜,荚膜对结核分枝杆菌有一定的保护作用。

在常见的痰标本涂片中,经抗酸染色,在显微镜下结核分枝杆菌呈红色杆状,细菌数量多时可呈束状或索状或相互聚集呈小丛状等形态,当细菌极多时则聚集成团。

(二)培养特性

结核分枝杆菌对营养要求较高,普通培养基上不能生长,为专性需氧菌,无动力。最适温

度为 37℃, 低于 30℃ 不生长, 最适 pH6.5~6.8。结核分枝杆菌细胞壁的脂质含量较高, 影响营养物质的吸收, 故生长缓慢。在固体培养基上生长, 每分裂 1 代需 18~24h, 形成肉眼可见的菌落, 一般需 4~6 周; 但液体培养基上稍快, 每分裂 1 代需 14~15h。

结核分枝杆菌的初代分离培养应使用选择培养基和非选择培养基。常用的有罗氏固体培养基, 内含蛋黄、甘油、马铃薯、无机盐和孔雀绿等。孔雀绿可抑制杂菌生长, 便于分离和长期培养。蛋黄含脂质生长因子, 能刺激生长。根据接种菌多少, 一般 2~4 周可见菌落生长。菌落呈颗粒状、结节状、花菜状, 为乳白色或米黄色, 不透明。液体培养时, 因结核分枝杆菌细胞壁中含大量的类脂, 疏水性较强, 细菌易聚在一起, 加之专性需氧, 故呈菌膜生长。在液体培养基中可能由于接触营养的面积较大, 细菌生长较为迅速, 一般 1~2 周即可生长。临床标本检查液体培养比固体培养的阳性率高数倍。

三、抵抗力

结核分枝杆菌因细胞壁含有大量的类脂质, 尤其是蜡质成分, 具有疏水性, 它不论对物理或化学因素的作用均较一般致病菌的抵抗力要强(含有芽孢的细菌除外)。

(一) 物理因素

1. 温度

结核分枝杆菌一般较耐低温, 在 -6~8℃ 能存活 4~5 年, -190℃ 时还能保持活力。菌悬液中的结核分枝杆菌在 60℃ 作用 10~30min, 80V 以上作用 5min 死亡。干热对结核分枝杆菌的杀伤力弱, 痰内结核分枝杆菌在 100V 下需要 4~5h 被杀死; 湿热的杀菌力较强, 在 60℃ 下作用 30min, 70℃ 下作用 10min, 80℃ 下作用 5min, 90℃ 下作用 1min 可杀死结核分枝杆菌。因此, 煮沸与高压蒸汽消毒均是有效的方法。对痰纸等可用火烧灭菌。

2. 光线

结核分枝杆菌对紫外线和射线敏感, 在太阳光直射下, 照射 1h 菌数迅速减少, 照射 4h 全部杀死, 在波长 256nm 时, 紫外线杀菌能力最强。结核病患者用过的物品在强阳光下直晒半天, 基本上可达到消毒的目的。但紫外线穿透力较弱, 难以透入固体物质和液体深层, 因此, 紫外线常用于空气和物体表面的消毒。

3. 干燥及其他

结核分枝杆菌对干燥或干热的抵抗力特别强, 脂质可防止菌体内水分丢失。黏附在尘埃上保持传染性 8~10 天, 在干燥痰内可存活 6~8 个月。结核分枝杆菌对湿热抵抗力弱, 60℃ 下作用 30min 或 80℃ 以上作用 5min 即可死亡。因此, 乳制品经巴氏消毒处理后已无危险。

(二) 化学因素

结核分枝杆菌的抵抗力与环境中有有机物的存在有密切关系, 如痰液可增强结核分枝杆菌的抵抗力。因为大多数消毒剂可使痰中的蛋白质凝固, 包在细菌周围, 使细菌不易被杀死, 所以一般消毒剂对结核分枝杆菌杀灭力不大。

结核分枝杆菌细胞壁中含有脂质, 故对乙醇敏感, 75% 的乙醇 5min 可杀死结核分枝杆菌, 可用于皮肤的消毒。由于乙醇能凝固蛋白质, 故不能用于痰的消毒。5% 的石炭酸在无痰时 30min 可杀死结核分枝杆菌, 有痰时需要 24h; 5% 的煤酚皂溶液(来苏尔液)无痰时 5min 可杀死结核分枝杆菌, 有痰时需要 1~2h。常用 5%~10% 的来苏尔进行痰液消毒。结核分枝杆

菌对酸(3% HCl 或 6% H₂SO₄)或碱(4% NaOH)有抵抗力,15min 不受影响。0.1%~1.0%的过氧乙酸 1~2h 可杀死尿内、大便内、痰内的结核分枝杆菌。可在分离培养时用于处理有杂菌污染的标本和消化标本中的黏稠物质。结核分枝杆菌对 1:13000 孔雀绿有抵抗力,加在培养基中可抑制杂菌生长。结核分枝杆菌对链霉素、异烟肼、利福平、环丝氨酸、乙胺丁醇、卡那霉素、对氨基水杨酸等敏感,但长期用药容易出现耐药性。

第三节 结核病发病机制

一、免疫学特征

(一) 抗原性

人群中结核分枝杆菌的感染率较高,但发病的概率相对较低,表明人体对结核分枝杆菌有较强的抵抗力。人体对结核分枝杆菌的自然免疫力(先天免疫力)也称为非特异性免疫力,经接种卡介苗或在结核分枝杆菌感染后所获得的免疫力为后天免疫力,也叫做特异性免疫力。特异性免疫力是针对结核分枝杆菌而言,能将入侵的结核分枝杆菌杀死或者严密包围,控制其扩散,使病灶包裹至愈合。特异性免疫力显著强于非特异性免疫力,但二者对防止结核病的发生与发展是相对的。一般情况下,人体初次感染少量结核分枝杆菌后,因具有特异性免疫力而不发展成结核病,即使发生结核病也是很轻微的,随着免疫功能的逐渐加强而愈合。

结核分枝杆菌的免疫属于感染免疫,又称有菌免疫,即只有当结核分枝杆菌或其组分存在体内时才有免疫力。一旦体内的结核分枝杆菌或其组分全部消失,免疫力也随之不存在。结核分枝杆菌是胞内感染菌,其免疫主要是以 T 细胞为主的细胞免疫。T 细胞不能直接和胞内菌作用,必须先与感染细胞反应,导致细胞崩溃,释放出结核分枝杆菌。机体对结核分枝杆菌虽能产生抗体,但抗体只能与释放出的细菌接触起辅助作用。结核分枝杆菌侵入呼吸道后,由于肺泡中 80%~90%是巨噬细胞,10%是淋巴细胞(T 细胞占多数);原肺泡中未活化的巨噬细胞抗菌活性弱,不能防止所吞噬的结核分枝杆菌生长,反可将结核分枝杆菌带到他处,但可递呈抗原,使周围 T 淋巴细胞致敏,致敏淋巴细胞可产生多种淋巴因子,如 IL-2、IL-6、INF,它们与 TNF- α 的共同作用可杀死病灶中的结核分枝杆菌。淋巴因子中 INF 是主要的,有多种细胞能产生 INF,按浸润的先后为 NK、CD4⁺、CD8⁺、 α/β T 细胞,上述细胞有的可直接杀伤靶细胞,有的产生淋巴因子激活巨噬细胞,使吞噬作用加强引起呼吸暴发,导致活性氧中介导物和活性氮中介导物的产生而将病菌杀死。

在机体对结核分枝杆菌产生保护作用的同时,也有迟发型超敏反应的产生,二者均为 T 细胞介导的结果。结核分枝杆菌侵入人体后 4~8 周,身体组织对结核分枝杆菌及其代谢产物所发生的敏感反应称为变态反应,与另一亚群 T 淋巴细胞释放的炎性递质、皮肤反应因子即淋巴细胞毒素等有关,局部出现炎性渗出,甚至干酪样坏死,常伴有发热、乏力、食欲减退等全身症状。此时,PPD 试验可呈阳性或强阳性反应。注射局部组织充血水肿,并有大量致敏的 T 淋巴细胞浸润,人体对结核分枝杆菌及其代谢产物的此种细胞免疫反应,属于第 IV 型(迟发型)变态反应。从郭霍现象可以看到,将结核分枝杆菌初次注入健康豚鼠皮下,10~14 天后局

部溃烂不愈,附近淋巴结肿大,细菌扩散至全身,表现为原发感染的特点。若以结核分枝杆菌对以前曾感染过结核的豚鼠进行再感染,则于1~2天内局部迅速产生溃烂,易愈合。附近淋巴结不肿大,细菌亦很少扩散,表现为原发后感染的特点。可见再感染时溃疡浅、易愈合、不扩散,表明机体已有一定免疫力。但再感染时溃疡发生快,说明在产生免疫的同时有超敏反应的参与。近年来研究表明,结核分枝杆菌诱导机体产生免疫和超敏反应的物质不同。超敏反应主要由结核菌素蛋白和蜡质D共同引起,而免疫则由结核分枝杆菌核糖体RNA(rRNA)引起。通过测定机体对结核分枝杆菌有无超敏反应即可判断有无特异性免疫力。

(二)致病性

结核分枝杆菌不产生内、外毒素。其致病性可能与细菌在组织细胞内大量繁殖引起的炎症、菌体成分和代谢物质结核分枝杆菌的毒性以及机体对菌体成分产生的免疫损伤有关。结核病的发病取决于入侵细菌的毒力、数量、机体的免疫状态与超敏反应。结核分枝杆菌的致病物质主要与荚膜、脂质和蛋白质有关。

1. 荚膜

荚膜的主要成分为多糖、部分脂质和蛋白质。荚膜对结核分枝杆菌的作用如下:①荚膜能与吞噬细胞表面的补体受体3(CR3)结合,有助于结核分枝杆菌在宿主细胞上的黏附与入侵;②荚膜中有多种酶可降解宿主组织中的大分子物质,供入侵的结核分枝杆菌繁殖所需的营养;③荚膜能防止宿主的有害物质进入结核分枝杆菌,甚至如小分子NaOH也不易进入。故结核标本用4%NaOH消化时,一般细菌很快杀死,但结核分枝杆菌可耐受数十分钟。结核分枝杆菌入侵后荚膜还可抑制吞噬体与溶酶体的融合。

2. 脂质

据实验研究,细菌毒力可能与其所含复杂的脂质成分有关,特别是糖脂更为重要。

(1)索状因子:分枝菌酸和海藻糖结合的一种糖脂,能使细菌在液体培养基中呈蜿蜒索状排列,此因子与结核分枝杆菌毒力密切相关。它能破坏细胞线粒体膜,影响细胞呼吸,抑制白细胞游走和引起慢性肉芽肿。若将其从细菌中提出,则细菌丧失毒力。

(2)磷脂:能促使单核细胞增生,并使炎症灶中的巨噬细胞转变为类上皮细胞,从而形成结核结节。

(3)硫酸脑苷脂:可抑制吞噬细胞中吞噬体与溶酶体的结合,使结核分枝杆菌能在吞噬细胞中长期存活。

(4)蜡质D:一种肽糖脂和分枝菌酸的复合物,可从有毒株或卡介苗中用甲醇提出,具有佐剂作用,可激发机体产生迟发型超敏反应。

3. 蛋白质

有抗原性和蜡质D结合后能使机体发生超敏反应,引起组织坏死和全身中毒症状,并在形成结核结节中发挥一定作用。

不同结核分枝杆菌引起不同种类宿主病损的能力明显不同。人类和豚鼠对其结核分枝杆菌高度易感,禽类和家畜则相反。结核分枝杆菌和牛分枝杆菌对人致病性相同。在发达国家牛分枝杆菌感染很少见,而非典型分枝杆菌(如堪萨斯分枝杆菌)引起的人类疾病难以与结核区分。对人致病的结核分枝杆菌现一般认为有人型、牛型和非洲型。人型与牛型菌体形态