

第5版 / 人体解剖学

第5版 / 生物化学

第5版 / 生理学

第5版 / 病原生物学

第5版 / 医学免疫学

第5版 / 病理学

第4版 / 病理生理学

第3版 / 药理学

第5版 / 诊断学

第5版 / 医学影像学

第5版 / 内科学

第5版 / 外科学

第5版 / 妇产科学

第5版 / 儿科学

第5版 / 神经病学

第5版 / 医学心理学与精神病学

第3版 / 传染病学

第4版 / 医用化学

第4版 / 组织学与胚胎学

第5版 / 皮肤性病学

第5版 / 预防医学

第4版 / 医学计算机应用

第5版 / 医学遗传学

第4版 / 循证医学

第4版 / 医学文献检索

第5版 / 卫生法学概论

第3版 / 临床医学概要

第5版 / 全科医学概论

第4版 / 急诊医学



国家卫生健康委员会“十四五”规划新形态教材

第5版

病原生物学



国家卫生健康委员会
“十四五”规划新形态教材

全国高等学校教材



供临床、预防、口腔、护理、检验、影像专业高等学历继续教育等使用

病原生物学

第5版

主 编
韩 俭

副主编
强 华 李忠玉 张宸豪



人民卫生出版社

人民卫生出版社

人卫官网 www.pmph.com
人卫官方资讯发布平台

策划编辑 胡冰雪
责任编辑 胡冰雪
数字编辑 师 静
书籍设计 尹 岩



人卫APP
获取海量医学学习资源



定 价：99.00 元



国家卫生健康委员会
“十四五”规划新形态教材

全国高等学校教材

供临床、预防、口腔、护理、检验、影像专业高等学历继续教育等使用

病原生物学

第 5 版

主 编 韩 俭
副 主 编 强 华 李忠玉 张宸豪

数字负责人 韩 俭 张宸豪
编 者 王 燕 哈尔滨医科大学
(以姓氏笔画为序) 王喜英 山西大同大学
牛红霞 浙江中医药大学
毛樱逾 西南医科大学
申丽洁 昆明医科大学
纪明宇 山东第一医科大学附属中心医院
芦亚君 海南医科大学
李忠玉 南华大学
李金福 贵州医科大学
李波清 滨州医学院
李菁华 吉林大学
杨 健 川北医学院
杨 靖 湖北医药学院
辛 奇 兰州大学
张立婷 兰州大学第一医院
张宸豪 吉林医药学院
张雄鹰 长治医学院
陈香梅 北京大学
单骄宇 新疆医科大学
赵玉敏 甘肃医学院
徐 佳 沈阳医学院
徐晓刚 复旦大学附属华山医院
陶格斯 内蒙古医科大学
韩 俭 兰州大学
强 华 福建医科大学

秘 书 李 菲 (兰州大学)

人民卫生出版社
· 北 京 ·

版权所有，侵权必究！

图书在版编目（CIP）数据

病原生物学 / 韩俭主编. -- 5 版. -- 北京：人民卫生出版社，2025. 6. --（全国高等学历继续教育“十四五”规划教材）. -- ISBN 978-7-117-38024-9

I. R37

中国国家版本馆 CIP 数据核字第 2025ZW0179 号

病原生物学

Bingyuan Shengwuxue

第 5 版

主 编 韩 俭

出版发行 人民卫生出版社（中继线 010-59780011）

地 址 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编 100021

E - mail pmph @ pmph.com

购书热线 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷 北京市艺辉印刷有限公司

经 销 新华书店

开 本 787×1092 1/16 印张：46 插页：1

字 数 1082 千字

版 次 2001 年 9 月第 1 版 2025 年 6 月第 5 版

印 次 2025 年 7 月第 1 次印刷

标准书号 ISBN 978-7-117-38024-9

定 价 99.00 元

打击盗版举报电话 010-59787491

E-mail WQ @ pmph.com

质量问题联系电话 010-59787234

E-mail zhiliang @ pmph.com

数字融合服务电话 4001118166

E-mail zengzhi @ pmph.com

出版说明

为了深入贯彻党的二十大和二十届三中全会精神，实施科教兴国战略、人才强国战略、创新驱动发展战略，落实《教育部办公厅关于加强高等学历继续教育教材建设与管理的通知》《教育部关于推进新时代普通高等学校学历继续教育改革的实施意见》等相关文件精神，充分发挥教育、科技、人才在推进中国式现代化中的基础性、战略性支撑作用，加强系列化、多样化和立体化教材建设，在对上版教材深入调研和充分论证的基础上，人民卫生出版社组织全国相关领域专家对“全国高等学历继续教育规划教材”进行第五轮修订，包含临床医学专业和护理学专业（专科起点升本科）。

本套教材自1999年出版以来，为促进高等教育大众化、普及化和教育公平，推动经济社会发展和学习型社会建设作出了重要贡献。根据国家教材委员会发布的《关于首届全国教材建设奖奖励的决定》，教材在第四轮修订中有12种获得“职业教育与继续教育类”教材建设奖（1种荣获“全国优秀教材特等奖”，3种荣获“全国优秀教材一等奖”，8种荣获“全国优秀教材二等奖”），从众多参评教材中脱颖而出，得到了专家的广泛认可。

本轮修订和编写的特点如下：

1. 坚持国家级规划教材顶层设计、全程规划、全程质控和“三基、五性、三特定”的编写原则。
2. 教材体现了高等学历继续教育的专业培养目标和专业特点。坚持了高等学历继续教育的非零起点性、学历需求性、职业需求性、模式多样性的特点，贴近了高等学历继续教育的教学实际，适应了高等学历继续教育的社会需要，满足了高等学历继续教育的岗位胜任力需求，达到了教师好教、学生好学、实践好用的“三好”教材目标。
3. 贯彻落实教育部提出的以“课程思政”为目标的课堂教学改革号召，结合各学科专业的特色和优势，生动有效地融入相应思政元素，把思想政治教育贯穿人才培养体系。
4. 将“学习目标”分类细化，学习重点更加明确；章末新增“选择题”，与本章重点难点高度契合，引导读者与时俱进，不断提升个人技能，助力通过结业考试。
5. 服务教育强国建设，贯彻教育数字化的精神，落实教育部新形态教材建设的要求，配备在线课程等数字内容。以实用性、应用型课程为主，支持自学自测、随学随练，满足交互式学习需求，服务多种教学模式。同时，为提高移动阅读体验，特赠阅电子教材。

本轮修订是在构建服务全民终身学习教育体系、培养和建设一支满足人民群众健康需求和适应新时代医疗要求的医护队伍的背景下组织编写的，力求把握新发展阶段，贯彻新发展理念，服务构建新发展格局，为党育人，为国育才，落实立德树人根本任务，遵循医学继续教育规律，适应在职学习特点，推动高等学历医学继续教育规范、有序、健康发展，为促进经济社会发展和人的全面发展提供有力支撑。

新形态教材简介

本套教材是利用现代信息技术及二维码，将纸书内容与数字资源进行深度融合的新形态教材，每本教材均配有数字资源和电子教材，读者可以扫描书中二维码获取。

1. 数字资源包含但不限于PPT课件、在线课程、自测题等。
2. 电子教材是纸质教材的电子阅读版本，其内容及排版与纸质教材保持一致，支持多终端浏览，具有目录导航、全文检索功能，方便与纸质教材配合使用，可实现随时随地阅读。

获取数字资源与电子教材的步骤

- 1 扫描封底**红标**二维码，获取图书“使用说明”。



- 2 揭开红标，扫描**绿标**激活码，注册/登录人卫账号获取数字资源与电子教材。



- 3 扫描书内二维码或封底**绿标**激活码随时查看数字资源和电子教材。



- 4 登录 zengzhi.ipmph.com 或下载应用体验更多功能和服务。



扫描下载应用

客户服务热线 400-111-8166

前言

为落实教育部关于高等学历继续教育改革的要求，推进高等医学继续教育专业课程体系及教材体系的改革和创新，探索教材建设新模式，提升我国医疗教育水平和人才培养质量，人民卫生出版社启动了全国高等学历继续教育临床医学专业规划教材第五轮修订编写工作。

本版修订坚持以习近平新时代中国特色社会主义思想为指导，按照国家高等医学继续教育临床医学专升本人才培养目标、行业要求和社会用人需求，坚持守正创新和“三基”“五性”“三特定”原则，充分考虑教材的适用对象具有“非零起点、学历需求、职业需要”的特征，从临床工作者的视角和需求便利着眼，在传承第四版教材核心内容的基础上，更新、修正和补充相关内容，并融入了数字资源。

为了便于学员使用，对本版教材的编排原则和修订的重点加以说明：

1. 本教材分为病原微生物总论、病原微生物各论和人体寄生虫学三大部分。在第一章绪论部分详细论述了病原生物学与医学微生物学和人体寄生虫学的关系。尽管上版教材中归并了医学微生物和人体寄生虫的共性知识形成了总论部分的内容，但是在实际应用中发现许多高校的病原生物学仍由传统的两个教学单元承担，这种融入的总论不利于教学的正常开展，因此本版教材中在保持总论内容编排顺序相似的基础上分成了两部分，这样既能体现出病原微生物和人体寄生虫均为病原的特征，又有助于教学工作的开展。

2. 在各论内容的编排上，考虑到临床实践的特点和需求，传承上版教材的特点和优秀理念，突破了传统的按生物学分类编排的惯例，坚持按病原的传播途径和/或侵害的组织器官系统进行编排。在各论的相关章节前，将不同的病原根据传播途径或方式汇总成了表格，并在该章内容中重点阐述了表格中以此传播途径为主的病原体。对于一些多途径传播的病原，也归并进入了相应的表格，并在表格里注明了内容所在的章节。这种编排有助于从事不同专业的读者更加全面、便利地了解 and 掌握自身专业领域的病原性疾病的相关知识。这也是本教材最大的特色。

3. 教材修订中认真梳理了病原生物学因为由两个学科组成所造成的概念及传统习惯的差异。着重对名词术语进行了标准化修订；对原来两个学科中对同样或类似知识表述不同的地方进行了仔细的查证和统一，使得全书的表述更为科学规范。

4. 教材在力求达到“三基”目标的同时，密切结合临床，增加了长期从事传染病学、临床微生物检验等专业的编委，承担教材中临床病例、临床微生物和寄生虫的检验、微生物的耐药、医院感染等内容的编写，使得相关内容更接近和符合临床实际，保证资料的科学性、准确性和实用性。减少或删除了在临床实际中应用很少或已经淘汰的内容。

5. 病原生物引发的传染病流行的数据随时代的变迁变化很大，本教材编写中对相关流行的数据进行了力所能及的检索和更新，确保数据的准确性和科学性。

6. 教材强调立德树人根本任务职责，在相应的知识点融入了思政元素，在传播知识的同时，

帮助学生树立医者仁心精神，增强实现健康中国的责任和担当。

7. 教材体现了数字时代的特色，以纸数融合形式呈现相关内容，读者可以通过扫描书中二维码获取相关资源。

在本版教材修订中，各位编委克服了日常繁重的教学、科研、临床工作的困难，经过热烈讨论和交流，相互配合，保质保量地完成了修订工作。其中李菁华、王燕、李波清、申丽洁和李金福五位编委在完成各自编写任务的同时，参与了大量文稿的审阅和校正工作；本版教材的编写得到了兰州大学教材基金的资助，在此一并表示衷心的感谢。

作为编写人员，我们竭尽所能，力求本版教材能够满足读者的需求，但由于我们水平有限和病原生物学的快速发展，书中难免存在疏漏和错误，恳请广大师生与读者批评指正！

韩 俭

2025年5月

仅供全国优秀教材申报使用

目 录

第一章 绪论 001

一、微生物和寄生虫的定义、 范畴和分类	001
二、微生物和寄生虫与人类的 关系	002
三、病原生物学	004
四、病原生物学发展简史	005
五、病原生物学展望	009

第二章 原核细胞型 微生物概论 011

第一节 细菌的形态与结构	011
一、细菌的大小与形态	011
二、细菌的结构	013
三、细菌形态的检查方法	024
第二节 细菌的生理	027
一、细菌的化学组成和物理性状	027
二、细菌的营养与生长繁殖	028
三、细菌的新陈代谢	032
四、细菌的免疫系统	035
五、细菌的人工培养	036
六、细菌的分类与命名	038
第三节 细菌的遗传与变异	040
一、细菌的变异现象	041
二、细菌遗传变异的物质基础	041
三、细菌变异的机制	045
四、细菌遗传变异的实际意义	049
第四节 放线菌的生物学特性	052
第五节 支原体的生物学特性	053
一、生物学性状	054
二、致病性与免疫性	056
三、感染后检查方法	057
四、防治原则	057
第六节 衣原体的生物学特性	058

	一、生物学性状	059
	二、致病性与免疫性	060
	三、感染后检查方法	061
	四、防治原则	062
第七节	立克次体的生物学特性	063
	一、生物学性状	064
	二、致病性和免疫性	065
	三、感染后检查方法	065
	四、防治原则	066
第八节	螺旋体的生物学特性	067

第三章
非细胞型微生物
的生物学特性
070

第一节	病毒的基本性状	071
	一、病毒的大小与形态	071
	二、病毒的结构、化学组成 与功能	072
第二节	病毒的复制	075
	一、病毒的复制周期	075
	二、病毒的异常增殖	080
第三节	病毒的抵抗力与变异	081
	一、病毒的抵抗力	081
	二、病毒的变异	082
	三、病毒变异的实际意义	084
第四节	病毒的分类	086

第四章
真核细胞型
微生物的生物学
性状
089

第一节	真菌的形态结构	089
	一、单细胞真菌	089
	二、多细胞真菌	090
第二节	真菌的生理与变异	092
	一、真菌的培养特性	092
	二、真菌的繁殖方式	093
	三、真菌的新陈代谢	093
	四、真菌的变异	094
第三节	真菌的分类	095

第五章	第一节	人体微生态	097
微生态平衡与	一、	人体微生物群	097
机会致病菌	二、	人体的正常菌群	098
097	第二节	微生态失调与机会致病	099
	一、	微生态平衡	099
	二、	微生态失调与机会致病	100
	第三节	微生态平衡与医学实践	101
第六章	第一节	感染的发生	103
病原生物的	一、	感染的来源、途径及类型	103
致病性	二、	感染性疾病流行的特征及	
103	影响因素	105	
	第二节	细菌的致病性	107
	一、	细菌的毒力、侵入数量及	
	侵入门户	108	
	二、	细菌感染的类型	116
	第三节	病毒的致病性	118
	一、	病毒感染的途径与类型	118
	二、	病毒感染的致病机制	121
	第四节	真菌的致病性	124
	一、	真菌感染	125
	二、	真菌引起的超敏反应性疾病	125
	三、	真菌毒素	125
第七章	第一节	抗感染免疫的组成及作用	128
机体的抗感染	一、	固有免疫	128
免疫	二、	适应性免疫	131
128	第二节	抗细菌感染免疫	132
	一、	抗胞外菌免疫	132
	二、	抗胞内菌免疫	133
	第三节	抗病毒感染免疫	133
	一、	固有免疫的抗病毒作用	133
	二、	体液免疫的抗病毒作用	135
	三、	细胞免疫的抗病毒作用	136
	第四节	抗真菌感染免疫	136

一、固有免疫的抗真菌作用	136
二、适应性免疫的抗真菌作用	137

第八章 消毒灭菌与 实验室生物 安全 139

第一节 消毒与灭菌	139
一、物理消毒灭菌法	140
二、化学消毒灭菌法	142
三、影响消毒灭菌的因素	143
第二节 病原微生物实验室生物安全	145
一、相关术语	145
二、病原微生物危害程度分类及 实验室生物安全防护水平	146
三、个人防护装备	146
四、实验室安全管理体系及 风险评估	147
五、安全工作行为	147
第三节 灾后病原生物感染的防控	149
一、灾后感染性疾病易流行的 原因	149
二、灾后主要流行的病原体及 感染性疾病	150
三、灾后病原体感染的防控	151

第九章 病原生物感染的 检查与防治原则 154

第一节 病原生物感染的检查	154
一、细菌感染的检查	154
二、病毒感染的检查	157
三、真菌感染的检查	161
第二节 病原生物感染的预防	162
一、一般预防	162
二、人工主动免疫	162
三、人工被动免疫	163
四、药物预防	164
第三节 病原生物感染的控制	165
一、流行环节控制	165
二、细菌感染的治疗原则	165
三、病毒感染的治疗原则	167

	四、真菌感染的治疗原则	169
第十章		
微生物耐药		
172		
第一节	细菌的耐药	172
	一、常用抗菌药物	172
	二、细菌耐药的机制	174
	三、细菌耐药的防控	180
第二节	病毒的耐药	182
	一、病毒耐药的机制	182
	二、病毒耐药的防控	184
第三节	真菌的耐药	185
	一、抗真菌药	185
	二、真菌耐药的机制	187
	三、真菌耐药的防控	189
第十一章		
机会致病		
病原生物		
191		
第一节	肠道杆菌	192
	一、肠道杆菌的共同生物学特性	192
	二、埃希菌属	193
	三、克雷伯菌属	197
	四、变形杆菌属	198
	五、肠杆菌属	198
第二节	肠球菌属	200
	一、生物学特性	200
	二、致病性	201
	三、感染后检查方法	201
	四、防治原则	201
第三节	不动杆菌属	203
	一、生物学性状	203
	二、致病性和免疫性	203
	三、感染后检查方法	204
	四、防治原则	204
第四节	艰难拟梭菌	205
	一、生物学性状	206
	二、致病性	206
	三、感染后检查方法	207

	四、防治原则	207
第五节	无芽胞厌氧菌	208
	一、生物学性状	208
	二、致病性	210
	三、感染后检查方法	211
	四、防治原则	211
第六节	假单胞菌属	212
	一、生物学性状	213
	二、致病性与免疫性	213
	三、感染后检查方法	214
	四、防治原则	214
第七节	念珠菌属	215
	一、生物学性状	216
	二、致病性与免疫性	216
	三、感染后检查方法	217
	四、防治原则	218
第八节	隐球菌属	219
	一、生物学性状	219
	二、致病性	219
	三、感染后检查方法	220
	四、防治原则	220
第九节	其他机会致病性真菌	221
	一、曲霉	221
	二、毛霉	222
	三、肺孢子菌	222

第十二章 经呼吸道感染的 病原生物

225

第一节	分枝杆菌属	226
	一、结核分枝杆菌	227
	二、麻风分枝杆菌	231
	三、非结核分枝杆菌	232
第二节	链球菌属	235
	一、A群链球菌	235
	二、肺炎链球菌	238
	三、其他链球菌	240
第三节	脑膜炎奈瑟菌	242

	一、生物学性状	242
	二、致病性与免疫性	243
	三、感染后检查方法	243
	四、防治原则	244
第四节	其他呼吸道感染的病原性细菌	245
	一、军团菌属	245
	二、嗜血杆菌属	246
	三、鲍特菌属	247
	四、棒状杆菌属	249
第五节	呼吸道感染的支原体和衣原体	252
	一、肺炎支原体	252
	二、肺炎衣原体	254
	三、鹦鹉热衣原体	255
第六节	正黏病毒	257
	一、生物学性状	257
	二、致病性和免疫性	260
	三、感染后检查方法	261
	四、防治原则	262
第七节	副黏病毒	263
	一、副流感病毒	264
	二、麻疹病毒	264
	三、腮腺炎病毒	266
第八节	冠状病毒	268
	一、生物学特性	269
	二、致病性与免疫性	269
	三、感染后检查方法	271
	四、防治原则	271
第九节	其他呼吸道病毒	272
	一、腺病毒	272
	二、鼻病毒	273
第十三章	第一节 志贺菌属	277
经消化道感染的	一、生物学性状	277
病原生物	二、致病性与免疫性	278
275	三、感染后检查方法	279

	四、防治原则	280
第二节	沙门菌属	281
	一、生物学性状	282
	二、致病性与免疫性	283
	三、感染后检查方法	284
	四、防治原则	285
第三节	螺杆菌属及弯曲菌属	287
	一、螺杆菌属	287
	二、弯曲菌属	289
第四节	弧菌属	292
	一、霍乱弧菌	292
	二、副溶血性弧菌	295
第五节	肉毒梭菌	297
	一、生物学性状	297
	二、致病性	298
	三、感染后检查方法	298
	四、防治原则	299
第六节	其他经消化道感染致病菌	300
	一、蜡样芽胞杆菌	300
	二、小肠结肠炎耶尔森菌	300
第七节	肠道病毒	302
	一、脊髓灰质炎病毒	303
	二、柯萨奇病毒、埃可病毒	304
	三、肠道病毒 A71 型	304
第八节	急性胃肠炎病毒	306
	一、轮状病毒	306
	二、杯状病毒	307
	三、肠道腺病毒	308
	四、星状病毒	308
第九节	经消化道传播的肝炎病毒	309
	一、甲型肝炎病毒	310
	二、戊型肝炎病毒	311

第十四章
经创伤或输血
传播的病原生物
314

第一节	葡萄球菌属	315
	一、生物学性状	316
	二、致病性	317
	三、免疫性	319
	四、感染后检查方法	319
	五、防治原则	320
第二节	经创伤感染的梭菌	321
	一、破伤风梭菌	322
	二、产气荚膜梭菌	323
第三节	放线菌属与诺卡菌属	326
	一、放线菌属	326
	二、诺卡菌属	327
第四节	经血液传播的肝炎病毒	329
	一、乙型肝炎病毒	331
	二、丙型肝炎病毒	339
	三、丁型肝炎病毒	341
第五节	EB病毒	344
	一、生物学性状	344
	二、致病性与免疫性	345
	三、感染后检查方法	346
	四、防治原则	346

第十五章
虫媒病原生物
348

第一节	致病性疏螺旋体	349
	一、伯氏疏螺旋体	349
	二、回归热螺旋体	351
第二节	立克次体	353
	一、普氏立克次体	353
	二、斑疹伤寒立克次体	355
	三、恙虫病东方体	356
	四、嗜吞噬细胞无形体	357
第三节	流行性乙型脑炎病毒	359
	一、生物学性状	359
	二、致病性与免疫性	360
	三、感染后检查方法	361
	四、防治原则	362

第十六章
经性接触传播的
病原生物
370

第四节 登革病毒..... 363

一、生物学性状 363

二、致病性与免疫性 364

三、感染后检查方法 364

四、防治原则 364

第五节 其他虫媒病原生物..... 365

一、森林脑炎病毒 366

二、克里米亚-刚果出血热病毒 ... 366

三、寨卡病毒 367

四、大别班达病毒 368

第一节 淋病奈瑟菌..... 371

一、生物学性状 371

二、致病性与免疫性 372

三、感染后检查方法 373

四、防治原则 373

第二节 梅毒螺旋体..... 374

一、生物学性状 374

二、致病性与免疫性 375

三、感染后检查方法 376

四、防治原则 377

第三节 沙眼衣原体..... 378

一、生物学性状 378

二、致病性与免疫性 379

三、感染后检查方法 380

四、防治原则 380

第四节 泌尿系统感染支原体..... 382

一、解脲脲原体 382

二、人型支原体 383

三、生殖支原体 383

第五节 阴道加德纳菌 384

第六节 逆转录病毒..... 386

一、人类免疫缺陷病毒 387

二、人类嗜T细胞病毒 393

三、人内源性逆转录病毒 395

	第七节 人乳头瘤病毒	397
	一、生物学性状	397
	二、致病性与免疫性	398
	三、感染后检查方法	399
	四、防治原则	399
第十七章	第一节 风疹病毒	402
垂直传播的	一、生物学性状	402
病原生物	二、致病性与免疫性	402
401	三、感染后检查方法	403
	四、防治原则	403
	第二节 巨细胞病毒	404
	一、生物学性状	404
	二、致病性与免疫性	405
	三、感染后检查方法	406
	四、防治原则	406
	第三节 细小病毒	407
	一、生物学性状	407
	二、致病性与免疫性	408
	三、感染后检查方法	408
	四、防治原则	408
第十八章	第一节 布鲁菌属	412
动物源性	一、生物学性状	412
病原生物	二、致病性和免疫性	413
410	三、感染后检查方法	413
	四、防治原则	414
	第二节 鼠疫耶尔森菌	415
	一、生物学性状	416
	二、致病性与免疫性	417
	三、感染后检查方法	418
	四、防治原则	419
	第三节 炭疽芽胞杆菌	420
	一、生物学性状	420
	二、致病性与免疫性	421

	三、感染后检查方法	422
	四、防治原则	423
第四节	其他动物源性细菌	424
	一、贝纳柯克斯体	424
	二、汉赛巴通体	425
	三、土拉热弗朗西丝菌	425
第五节	钩端螺旋体	427
	一、生物学性状	427
	二、致病性与免疫性	428
	三、感染后检查方法	429
	四、防治原则	430
第六节	汉坦病毒	431
	一、生物学性状	431
	二、致病性与免疫性	432
	三、感染后检查方法	433
	四、防治原则	433
第七节	狂犬病病毒	434
	一、生物学性状	434
	二、致病性与免疫性	435
	三、感染后检查方法	436
	四、防治原则	436
第八节	埃博拉病毒	437
	一、生物学性状	438
	二、致病性与免疫性	438
	三、感染后检查方法	438
	四、防治原则	438
第九节	朊粒	439
	一、生物学性状	440
	二、致病性与免疫性	441
	三、感染后检查方法	443
	四、防治原则	443

第十九章
皮肤或经皮肤
感染病原生物
445

第一节	单纯疱疹病毒	446
	一、生物学性状	446
	二、致病性与免疫性	447

第二十章
寄生虫的生物学
性状
459

	三、感染后检查方法	447
	四、防治原则	448
第二节	水痘-带状疱疹病毒	449
	一、生物学性状	449
	二、致病性与免疫性	449
	三、感染后检查方法	450
	四、防治原则	450
第三节	其他疱疹病毒	451
	一、人疱疹病毒6型	451
	二、人疱疹病毒7型	452
	三、人疱疹病毒8型	452
第四节	传染性软疣病毒	453
第五节	皮肤及皮下感染真菌	454
	一、浅部感染真菌	454
	二、皮下感染真菌	456
第一节	寄生虫的生活史	459
	一、生活史概念	459
	二、生活史类型	459
第二节	原虫的生物学性状	461
	一、形态	461
	二、生活史	461
	三、生理	462
	四、致病	463
	五、分类	463
第三节	吸虫的生物学性状	465
	一、形态	465
	二、生活史	466
	三、生理	467
	四、致病	467
	五、分类	467
第四节	绦虫的生物学性状	469
	一、形态	469
	二、生活史	472
	三、生理	473

	四、致病	473
	五、分类	473
第五节	线虫的生物学性状	475
	一、形态	475
	二、生活史	477
	三、生理	477
	四、致病	478
	五、分类	478
第六节	医学节肢动物的生物学性状	480
	一、形态特点	480
	二、分类	481
	三、发育与变态	481
第二十一章	第一节 寄生虫的致病性	483
寄生虫的致病性	一、致病机制	483
及机体的抗	二、寄生虫感染的特点及类型	484
寄生虫免疫	三、医学节肢动物的危害	485
483	第二节 机体的抗寄生虫免疫	488
	一、固有免疫的抗寄生虫作用	488
	二、适应性免疫的抗寄生虫作用	488
	三、寄生虫的免疫逃避	490
第二十二章	第一节 寄生虫感染的诊断	493
寄生虫感染的	一、流行病学史	493
诊断及防控原则	二、病原学检测	493
493	三、免疫学检测	497
	四、分子生物学技术	497
	五、其他技术	497
	第二节 寄生虫病的防治	498
	一、寄生虫病的预防	498
	二、寄生虫病的治疗	498
第二十三章	第一节 刚地弓形虫	500
机会致病寄生虫	一、形态	500
500	二、生活史	501

第二十四章
消化系统寄生虫
509

	三、致病	503
	四、诊断	504
	五、流行	504
	六、防治	505
第二节	隐孢子虫	506
第一节	溶组织内阿米巴	509
	一、形态	509
	二、生活史	510
	三、致病	510
	四、诊断	512
	五、流行	513
	六、防治	514
第二节	其他消化道阿米巴	515
	一、非致病性阿米巴	515
	二、致病性自由生活阿米巴	517
第三节	蓝氏贾第鞭毛虫	519
	一、形态	519
	二、生活史	520
	三、致病	520
	四、诊断	520
	五、流行	521
	六、防治	521
第四节	结肠小袋纤毛虫	522
	一、形态与生活史	523
	二、致病与诊断	523
	三、流行与防治	524
第五节	华支睾吸虫	525
	一、形态	525
	二、生活史	526
	三、致病	526
	四、诊断	527
	五、流行	527
	六、防治	528
第六节	布氏姜片吸虫	530

一、形态	530
二、生活史	530
三、致病	531
四、诊断	531
五、流行	531
六、防治	532
第七节 肝片形吸虫	533
一、形态与生活史	533
二、致病	534
三、防治	534
第八节 阔节裂头绦虫	535
一、形态	535
二、生活史	535
三、致病	536
四、诊断	536
五、流行	536
六、防治	537
第九节 链状带绦虫	538
一、形态	538
二、生活史	539
三、致病	540
四、诊断	541
五、流行	542
六、防治	542
第十节 肥胖带绦虫	544
一、形态	544
二、生活史	545
三、致病	546
四、诊断	546
五、流行	547
六、防治	547
第十一节 微小膜壳绦虫	548
一、形态	548
二、生活史	549
三、致病	550

四、诊断	550
五、流行	551
六、防治	551
第十二节 缩小膜壳绦虫	552
一、形态	552
二、生活史	552
三、致病	553
四、诊断	553
五、流行	554
六、防治	554
第十三节 似蚓蛔线虫	555
一、形态	555
二、生活史	555
三、致病	556
四、诊断	557
五、流行	557
六、防治	557
第十四节 毛首鞭形线虫	559
一、形态	559
二、生活史	560
三、致病	560
四、诊断	560
五、流行	560
六、防治	560
第十五节 蠕形住肠线虫	561
一、形态	562
二、生活史	562
三、致病	563
四、诊断	563
五、流行	563
六、防治	563
第十六节 十二指肠钩口线虫和美洲板口线虫	565
一、形态	565
二、生活史	567

三、致病	568
四、诊断	569
五、流行	569
六、防治	569

第二十五章
血液、骨髓、
淋巴液中寄生
寄生虫
571

第一节 疟原虫	571
一、形态	572
二、生活史	574
三、致病	576
四、诊断	578
五、流行	579
六、防治	580
第二节 杜氏利什曼原虫	582
一、形态	583
二、生活史	584
三、致病	585
四、诊断	586
五、流行	587
六、防治	587
第三节 锥虫	589
一、布氏冈比亚锥虫和布氏 罗得西亚锥虫	589
二、枯氏锥虫	591
第四节 裂体吸虫	594
一、形态	595
二、生活史	597
三、致病	599
四、诊断	601
五、流行	602
六、防治	604
第五节 丝虫	606
一、形态	606
二、生活史	608
三、致病	609
四、诊断	610

第二十六章
组织器官内寄生
寄生虫
613

五、流行	610
六、防治	611
第一节 并殖吸虫	613
一、卫氏并殖吸虫	613
二、斯氏并殖吸虫	617
第二节 曼氏迭宫绦虫	620
一、形态	620
二、生活史	621
三、致病	622
四、诊断	623
五、流行	624
六、防治	624
第三节 细粒棘球绦虫	625
一、形态	626
二、生活史	627
三、致病	627
四、诊断	629
五、流行	629
六、防治	630
第四节 多房棘球绦虫	631
一、形态	631
二、生活史	632
三、致病	632
四、诊断	633
五、流行	633
六、防治	633
第五节 旋毛形线虫	634
一、形态	635
二、生活史	635
三、致病	636
四、诊断	637
五、流行	637
六、防治	637
第六节 广州管圆线虫	639

一、形态	639
二、生活史	639
三、致病	641
四、诊断	641
五、流行	641
六、防治	642

第二十七章
泌尿生殖道
寄生虫
643

阴道毛滴虫	643
一、形态	643
二、生活史	644
三、致病	644
四、诊断	644
五、流行与防治	644

第二十八章
体外寄生虫
——昆虫纲
646

第一节 概述	646
一、昆虫纲的主要形态结构 与分类	646
二、昆虫的口器	647
第二节 蚊	649
一、形态	649
二、习性	651
三、危害	652
第三节 蝇	653
一、形态	654
二、习性	655
三、危害	655
第四节 白蛉	656
一、形态	657
二、习性	657
三、危害	657
第五节 蚤	658
一、形态	659
二、习性	659
三、危害	659
第六节 虱	660

	一、形态.....	661
	二、习性.....	661
	三、危害.....	662
第二十九章	第一节 蜱.....	664
体外寄生虫	一、形态.....	664
——蛛形纲	二、习性.....	666
664	三、危害.....	667
	第二节 蠕形螨.....	668
	一、形态.....	668
	二、习性.....	669
	三、危害.....	669
	第三节 疥螨.....	670
	一、形态.....	671
	二、习性.....	671
	三、危害.....	672
	第四节 恙螨.....	673
	一、形态.....	673
	二、习性.....	673
	三、危害.....	674
	第五节 革螨.....	675
	一、形态.....	676
	二、习性.....	676
	三、危害.....	676
	第六节 尘螨.....	677
	一、形态.....	678
	二、习性.....	678
	三、危害.....	678
第三十章	一、医院感染的概念及意义.....	680
医院感染及防控	二、医院感染类型及病原特点.....	680
680	三、影响医院感染发生的因素.....	682
	四、医院感染防控.....	683

推荐阅读资料

686

索 引

688

附录

影像学资料及彩插

703

仅供全国优秀教材申报使用



知识目标

1. 掌握病原生物、微生物和寄生虫的定义、范畴和分类；寄生物与宿主的定义。
2. 熟悉演化中的共生关系。
3. 了解微生物与人类的关系；病原生物学定义及发展史。

在广阔的地球上，生活着多种多样的生物。在数亿年的进化历程中，不同生物之间形成相互依存、竞争、捕食、寄生等错综复杂的关系。其中一部分微生物定居于人和动植物体，形成了机体的正常微生物群，还有部分生物寄生于宿主体内或体表，在一定条件下可造成宿主的损伤，称为病原生物（pathogenic organism, pathogen），与人类健康有关的病原生物按照大小、形态结构、遗传特性、生活习性和繁殖方式、致病及免疫特点等分为病原微生物和人体寄生虫。

一、微生物和寄生虫的定义、范畴和分类

（一）微生物

微生物（microorganism）是一类体积微小、结构简单、个体状态时肉眼看不到，必须借助于显微镜放大后才能观察到的一类微小生物的总称。微生物种类繁多、分布广泛、易变异、营养类型多样，大多数在适宜条件下繁殖速度快。

根据微生物的结构、生理学特征及生化组成，可分为三大类：

1. 非细胞型微生物 无细胞结构，体积小，一般需要电子显微镜观察形态；主要由蛋白质和核酸组成且核酸类型为DNA或RNA，缺乏产生能量的酶系统及合成生物大分子的细胞器，只能在活细胞内才能增殖。病毒属于此类。

2. 原核细胞型微生物 具有细胞的基本结构，但细胞分化程度低，无完整的细胞结构，无核仁和核膜，其主要遗传物质染色体存在于细胞质一定的区域内形成了拟核，胞质的核糖体为唯一细胞器。

根据其16S rDNA序列特征，原核细胞型微生物分为古菌（archaea）和细菌（bacteria）两类。古菌兼具有原核细胞和真核细胞的某些特性，但又有差异，多生存于高温、高盐、低pH等极端环境中，细胞壁无肽聚糖，如产甲烷菌（methanogen）、极端嗜盐菌（extreme halophile）和嗜热嗜酸菌（thermoacidophile）等，至今尚未发现对人或动物有致病性的古菌。与医学有关的原核细胞型微生物均属于广义细菌的范畴，包括细菌、放线菌、支原体、衣原体、立克次体和螺旋体。

3. 真核细胞型微生物 具有完整的细胞结构, 细胞核分化程度高, 有核膜、核仁和染色体, 胞质内有线粒体、内质网、高尔基体等多种细胞器。真菌属于真核细胞型微生物。

(二) 寄生虫

寄生虫 (parasite) 是指与另一生物共同生活时受益一方的生物。相对于微生物, 其是病原生物中体积比较大的一类。根据其生物学特征, 寄生虫可以分为以下3类:

1. 原虫 (protozoa) 是一类能独立完成生命活动全部生理功能的单细胞真核动物。与医学有关最重要的原虫分属于动鞭纲、叶足纲、孢子虫纲和动基裂纲, 如杜氏利什曼原虫、溶组织内阿米巴、疟原虫、结肠小袋纤毛虫等分别属之。

2. 蠕虫 (helminth) 是一类多细胞的无脊椎动物, 由于成虫借身体的肌肉收缩蠕动而运动, 故通称为蠕虫。与医学有关最重要的蠕虫包括扁形动物门的吸虫和绦虫、线形动物门的线虫等, 如日本血吸虫、猪带绦虫、蛔虫等分别属之。

3. 节肢动物 (arthropod) 是一类无脊椎动物, 体表骨骼化, 躯体分节, 左右对称, 具有分节的附肢。种类多, 占动物种类的2/3。其中, 可以对人体造成直接损害或传播病原生物引起间接危害的一类节肢动物称为医学节肢动物 (medical arthropod), 分属于昆虫纲、蛛形纲、甲壳纲、唇足纲和倍足纲, 如蚊、蜱、淡水蟹、蜈蚣、马陆等分别属之。

二、微生物和寄生虫与人类的关系

微生物是生命的起源, 原核生物是地球上最早出现和最古老的生命形式。微生物和寄生虫以及其他的各种生命体与人类共享一个地球, 多种生物之间以及与人类之间形成了错综复杂的关系。

(一) 演化中的共生关系

在复杂多态的生物界中, 有些生物间会产生联系。不管什么生物只要在其一生或一段时间内与另一生物生活在一起, 这种现象就叫作共生 (symbiosis), 根据其利害关系, 共生又可分为3种状态或关系:

1. 偏利共生 (commensalism) 也称为共栖, 指两种生物生活在一起, 一方受益, 另一方无益也无害。如人体肠道内共栖的结肠内阿米巴; 海洋中个体较小的鲱鱼用其吸盘吸附在大型鱼类的体表有助于其觅食, 但对大鱼无利无害。

2. 互利共生 (mutualism) 指两种生物生活在一起, 相互获利且相互依存。如人体与体表和体内多部位的正常微生物群 (microbiota)、海洋中的寄居蟹和海葵、白蚁与其消化道内的鞭毛虫等均形成互利共生的关系。

3. 寄生 (parasitism) 指两种生物生活在一起, 一方受益, 另一方受害。获利的一方是寄生物 (parasite), 如病原生物; 而受害的一方是宿主 (host), 如人体。病原生物在和人体产生关系时, 大多是营寄生生活的, 形成了寄生关系。

(二) 微生物与人类关系十分密切

自然界中绝大多数微生物对人或动、植物有益。

1. 参与自然界的物质转化 自然界中氮、碳、硫等元素的循环依靠微生物的代谢活动来推动。环境中的微生物可以将动、植物尸体中的有机氮化合物分解转化为无机氮化合物,以供植物生长需要。植物吸收了无机物后,通过光合作用合成了有机物,而植物又为人类和动物所食用。微生物在空气中氮、CO₂、O₂等的循环中,也扮演着重要角色。

2. 微生物与工农业生产 在农业方面,利用微生物可以制造肥料,如根瘤菌肥、固氮菌肥等;利用微生物及相关技术,可以研发和改良农作物,提高农作物的抗寒、抗旱、抗虫等能力;还可以生产微生物杀虫剂,如苏云金杆菌。

在工业方面,微生物发酵技术广泛应用于食品工业,利用微生物发酵工程可进行食品加工(酱豉制造、发酵乳制品、发面、油脂发酵、酸泡菜等),酒类、食醋和酱油酿造。微生物还可应用于皮革制造、能源开发(如沼气发酵、石油勘探、开采和加工、产氢发酵)以及氨基酸核苷酸发酵工业、有机酸发酵工业。冶金上用微生物浸矿来提炼金属等。

3. 微生物与环境保护 微生物可用于降解塑料、甲苯等有机物;处理污水和废水,微生物的新陈代谢作用可分解污水和废水中的有害物质。土壤中的微生物可以协助形成土壤结构;分解有机质,释放营养物质;土壤微生物的代谢产物能促进土壤中难溶性物质的溶解,分解矿物质;土壤微生物还具有固氮、调节植物生长、拮抗病原微生物、降解残留的有机农药等作用。

4. 微生物与生命科学及医药产业 微生物在生命科学研究领域发挥了重要作用,许多生命活动现象和活动规律是通过以微生物为研究对象和实验工具发现和验证的。在基因工程技术和应用领域,微生物发挥了必不可少的作用。如细菌质粒、噬菌体、病毒等作为基因重组中的载体,大肠埃希菌、酵母是最常用的基因工程菌,可以用于制备生物制品、疫苗和药物。微生物广泛应用于制备抗生素、维生素、辅酶、酵母等。

5. 微生物群与人体 在人体的体表和某些与外界相通的腔道表面(如消化道、呼吸道、泌尿生殖道等),定居着多种微生物,构成了人体的微生物群,以细菌为主,也包括真菌和病毒。正常微生物群与人体共生,参与了人体的发育、生长和衰老;通过与人体之间的基因交流而影响彼此的进化轨迹;调节和影响人体的代谢;调控人体的免疫系统、神经系统、内分泌系统,形成微生物组-肠-脑轴、微生物组-肠-肝轴、微生物组-肠-肺轴等。

有少部分微生物可引起人和动、植物的病害,称为病原微生物(pathogenic microorganism),有的病原微生物只对人致病如淋病奈瑟菌、幽门螺杆菌、梅毒螺旋体、麻疹病毒等;有的可引起人兽共患病,如狂犬病病毒、钩端螺旋体、鼠伤寒沙门菌等;有的可引起植物的病变如烟草花叶病毒等。有的微生物的破坏性体现在使物品腐蚀、食品霉变等方面。

综上所述,人类需要依赖微生物才能生存,我们无法消灭微生物,但是需要控制或消除微生物对人类和动植物的不利影响,并利用微生物为人类服务。

(三) 寄生物与宿主

寄生于人体的病原生物均为寄生物,包括病原微生物和人体寄生虫,当它们突破人体的防御体系,定居于机体内,机体为其提供了居住场所,同时病原生物掠夺机体的营养,还可通过黏附、移行、压迫、释放毒性产物等造成机械性和化学性损伤;病原生物感染还可引发免疫病理损

伤，因此与人体建立了寄生关系。

1. 生活史 病原生物完成一代生长、发育、繁殖的全过程称为生活史（life cycle）。大多数的微生物增殖方式简单，因此生活史过程简单。大多数寄生虫的生活史过程复杂，有的甚至需要多个宿主。

2. 寄生物 是寄生关系中的获益方。除了个别病原生物是毒素污染食物致病外，绝大多数的病原生物在致病阶段都是寄生物，营寄生生活。根据不同的寄生方式，寄生物可以被分成以下几种类型：

（1）按照对宿主的需求分类：分为专性寄生物、兼性寄生物。① 专性寄生物（obligate parasite）：指完成增殖或生活史全过程或其中一个阶段必须营寄生生活的病原生物。比如病毒、衣原体、立克次体等微生物为严格胞内寄生的微生物，必须侵入宿主对应靶器官的活细胞内才能够完成增殖。疟原虫的各个发育阶段都必须在人体和蚊体内完成。蛔虫的虫卵在外界环境中发育成感染期虫卵，但是感染期虫卵必须进入人体才能够继续发育为成虫。② 兼性寄生物（facultative parasite）：指既可营自生生活，也可以营寄生生活的病原生物。比如许多病原菌可以在外界环境中存活，甚至在条件适宜时增殖，如果经过一定的途径侵入机体可营寄生生活，造成人体感染，比如金黄色葡萄球菌、破伤风梭菌的芽胞等，以及寄生虫中的粪类圆线虫等。

（2）按照寄生部位分类：寄生物按照寄生部位可分为体内寄生物和体外寄生物。① 体内寄生物（endoparasite）指寄生在宿主体内的病原生物。大多数病原生物感染后往往寄生于人体内，比如病毒寄生于细胞内，日本血吸虫的成虫寄生于门静脉系统；② 体表寄生物（ectoparasite）指寄生于人体体表的病原生物，比如皮肤癣菌、吸血的节肢动物等。

（3）机会致病寄生物：某些微生物或寄生虫，在机体免疫力正常的情况下不致病，但是当机体免疫力降低后，异常增殖，造成机体的损伤。比如白念珠菌、刚地弓形虫等。

3. 宿主（host） 是指在寄生关系中为寄生物提供营养和居住场所的生物。根据病原生物不同发育阶段对宿主的需求，可将宿主分为以下几类。① 中间宿主（intermediate host）：病原生物无性生殖或幼虫阶段所寄生的宿主；② 终宿主（definitive host）：病原生物有性生殖阶段或成虫寄生的宿主；③ 保虫/储存宿主（reservoir host）：有一些病原生物在寄生于人体的同时，又可以平行地寄生于其他一些脊椎动物，而且可以再回传给人类，这些动物在流行病学上被称为保虫/储存宿主，是重要的传染源；④ 转续宿主（paratenic host, transport host）：一些寄生虫的幼虫侵入非正常宿主后可以长期保持幼虫状态生活而不能发育为成虫，一旦有机会再进入人体，还可继续发育为成虫，这种非正常宿主被称为转续宿主，转续宿主也是传染源。

在感染性疾病的发生中，不同的宿主在疾病传播中扮演的角色可能不同，需要科学准确地判断，有助于疾病流行的防控。

三、病原生物学

病原生物学（pathogenic biology）是研究与人类健康有关病原生物的生命现象和生命活动规

律及其与人类疾病和健康关系的一门学科,以控制和消灭感染性及其相关疾病,达到保障和提高人类健康水平的目的,是临床医学和预防医学等医学专业重要的专业基础课程。主要内容包括医学微生物学(medical microbiology)和人体寄生虫学(human parasitology)两部分。其中医学微生物学研究与人体的健康有关微生物的生物学特性、致病机制、感染与免疫、微生物学诊断及防治措施;人体寄生虫学研究与人体的健康有关寄生虫的形态结构、生活史、致病与免疫、诊断、流行与防治,阐明寄生虫与人体和外环境因素相互关系。

四、病原生物学发展简史

自从地球上有了人类,感染性疾病就伴随而来,不仅威胁着人类健康和生命,而且影响着人类文明的进程,甚至改写过人类历史。人类在抗击病原生物的过程中,从最初的朴素经验到发现病原微生物,再到深入研究其生物学特性、致病机制,并总结出防控策略,逐渐孕育和诞生了病原生物学,并在实践中不断发展和完善。根据病原生物学发展历程的重要标志性成果,可分为经验时期(17世纪前)、实验时期(17世纪至20世纪70年代前)和现代时期(20世纪70年代至今)三个阶段。

(一) 经验时期

在远古阶段,人类对病原的认识有限,特别是病原微生物及部分寄生虫(如原虫、蠕虫的卵及某些幼虫等)体积小,肉眼看不到或不易观察到,但是人类在对感染性疾病的防控中积累了丰富的经验,发挥重要作用。

我国早在3 000多年前的殷商时代就已有疟疾流行的记载,随后在我国古医籍中多处出现疟疾防治的记载,东晋的葛洪在《肘后备急方》中描述“青蒿一握,以水二升渍,绞取汁,尽服之”。古代先民很早就记载描述了天花,取名“痘、痘疹、豌豆疮、虏疮”等;葛洪在《肘后备急方》中也描述了天花的特点;唐宋时期已经有了人痘接种术预防天花,在明代隆庆年间(1567—1572)已盛行于世,开创了人类通过人工主动免疫预防传染病的先河。我国北宋末年刘真人曾提出肺癆病(即肺结核)是由小虫引起。早在公元217年,《金匱要略》中即有关于白虫(现称猪带或牛带绦虫)的记载;巢元方在《诸病源候论》中将白虫形态描述为“长一寸而色白,形小扁”,并指出是因炙食肉类而传染。16世纪中叶,意大利学者法兰卡斯特罗(Girolamo Fracastoro)通过对梅毒传染过程的认识,提出传染病主要通过直接、间接及空气等途径进行传播。18世纪清乾隆年间,我国师道南在《天恩集》中描述了当时鼠疫流行的凄惨情景:“东死鼠,西死鼠,人见死鼠如见虎,鼠死不几日,人死如圻堵。昼死人,莫问数,日色惨淡愁云护。三人行未十步多,忽死两人横截路……”我国自古就有将水煮沸后饮用的习惯。明朝李时珍在《本草纲目》中指出,将患者的衣服蒸过后再穿就不会传染上疾病,说明已有消毒的记载。

(二) 实验时期

1. 病原生物的不断发现 首先观察到单个微生物的科学家是荷兰人列文虎克(Antony van Leeuwenhoek),他于1676年用自制放大266倍的显微镜观察了牙垢、雨水、井水和植物浸液,发现其中有许多运动的“微小动物”(细菌),并用文字和图画科学地记载了它们的不同形态(球

状、杆状和螺旋状), 为证明微生物的存在提供了科学依据。

19世纪60年代, 法国的葡萄酒工业面临酒类变质的危机, 法国科学家巴斯德(Louis Pasteur)通过著名的“S”形曲颈瓶实验, 证实有机物的发酵是由微生物酵母引起的, 推翻了当时盛行的“生物自然发生学说”, 开创了微生物的生理学时代, 创立了用于酒类和牛乳的加温消毒法——巴氏消毒法, 此法至今仍在沿用。巴斯德被誉为微生物学的奠基人。

同时期的英国外科医生李斯特(Joseph Lister)受巴斯德研究工作的启发, 创用苯酚喷洒手术室并采用煮沸法处理手术器械, 创立了外科消毒术。

19世纪后期, 德国细菌学家罗伯特·郭霍(Robert Koch)创建了微生物学研究实验室, 并着手阐明炭疽病, 发明了染色方法和固体培养基, 证明了炭疽病、肺结核、伤口感染等是由细菌引起, 建立了传染病的细菌致病理论。在他的带领下, 他的团队成功分离了许多对人和/或动物有致病性的重要病原菌, 包括炭疽芽胞杆菌、结核分枝杆菌、霍乱弧菌、伤寒沙门菌、白喉棒状杆菌、葡萄球菌、破伤风梭菌、脑膜炎奈瑟菌等, 促进了细菌学的快速发展。郭霍根据对炭疽病和肺结核等传染病的研究, 于1884年提出了著名的郭霍法则(Koch's postulates), 该法则为病原学家确定微生物与疾病的因果关系提出了严格的标准, 为发现多种病原提供了理论指导。郭霍因为其杰出贡献也被誉为微生物学的奠基人。后来的科学家根据科学发展进一步修订了郭霍法则, 时至今日, 不断完善和进步的郭霍法则仍然指导着对病原体 and 疾病因果关系的判断, 在新病原的发现中具有重要的指导意义。

1892年, 俄国学者伊凡诺夫斯基(Dmitri Ivanovski)发现患烟草花叶病的烟叶的汁通过细菌滤器后仍保留传染性。1898年, 荷兰学者贝杰林克(Martinus Beijerinck)将滤液中比细菌小的致病物质用拉丁语“contagium vivum fluidum”(传染性活流质)对其命名, 后称之为“virus”。1898年, 德国学者吕夫勒(Friedrich Loeffler)和菲洛施(Paul Frosch)发现了第一种动物病毒——口蹄疫病毒。1901年, 里德(Walter Reed)和卡罗尔(James Carrol)发现了第一种人类病毒——黄热病毒。此后, 特沃特(Frederick Twort)和埃雷尔(Felix d'Herelle)发现了噬菌体。1909年, 美国科学家立克次(Howard Taylor Ricketts)在墨西哥城研究斑疹伤寒时第一次从患者血液和人虱体内发现了杆菌样病原体, 在分离该病原体的过程中不幸被感染, 献出了宝贵的生命; 1916年, 巴西学者利马(Henrique da Rocha-Lima)从斑疹伤寒患者的体虱中找到这种病原体, 并命名为立克次体(Rickettsia), 以纪念为研究该病原体而献身的科学家立克次。1955年, 我国科学家汤飞凡采用鸡胚卵黄囊成功分离出了沙眼衣原体, 明确了引发沙眼的病原。1942—1944年, 伊顿(Monroe D. Eaton)从原发性非典型性肺炎患者呼吸道分泌物中分离出一种致病因子, 命名为伊顿因子(Eaton agent); 1962年, 查诺克(Robert M. Chanock)将伊顿因子命名为肺炎支原体。

1828年Peacock在伦敦进行尸检时首次在人体肌肉组织中发现旋毛形线虫的幼虫。1880年, 法国学者拉韦朗(Charles Louis Alphonse Laveran)在阿尔及利亚恶性疟疾患者的血液中发现疟原虫, 并证实是疟疾的病原体。1897年, 英国军医罗斯(Ronald Ross)证实按蚊是疟疾的传播媒介。1901年, 利什曼(Willian Boog Leishman)从一印度士兵尸体的脾脏内查见了一种小体; 1903年,

罗斯将该病原体命名为杜氏利什曼原虫。1850年，Diesing在巴西水獭肺中发现并殖吸虫成虫。1866年，巴西学者吴策（Otto Eduard Heinrich Wucherer）报告了乳糜尿中存在班氏丝虫的幼虫。1876年，英国学者Joseph Bancroft描述了班氏吴策线虫的雌虫。1940年，Rao和Maplestone首次描述了马来布鲁线虫成虫。

2. 传染病预防及免疫学的兴起 1796年，英国医师琴纳（Edward Jenner）采用牛痘来预防天花，开启了近代抗感染免疫时代。巴斯德研制了炭疽疫苗、狂犬病疫苗，建立了通过预防接种预防传染病的方法。1891年，德国科学家贝林（Emil Adolf von Behring）首次采用白喉抗毒素成功治疗了一例患白喉的患儿，开创了人类防治传染病的血清疗法。19世纪末起，随着对抗感染免疫现象本质的深入认识，免疫学不断发展并超越了感染免疫的范畴，逐渐形成生物医学中的一门新学科。

3. 抗病原生物治疗 1910年，德国科学家欧立希（Paul Ehrlich）发明了合成化学药物砷凡纳明用于治疗梅毒。1935年，德国细菌学家多马克（Gerhard Domagk）发现磺胺衍生物百浪多息可治疗链球菌感染，随后一系列的磺胺药物相继被合成和应用。1929年，英国科学家弗莱明（Alexander Fleming）发现青霉产生的青霉素（penicillin）能抑制金黄色葡萄球菌的生长；1940年，澳大利亚科学家弗洛里（Howard Walter Florey）和德国科学家钱恩（Ernst Boris Chain）建立了青霉素的纯化方法，制定了生产方案，使青霉素进入了人类生活，挽救了成千上万人的生命，是人类发现抗生素史上的里程碑。随后，链霉素、氯霉素、金霉素、土霉素、四环素、头孢菌素等抗生素相继被发现并广泛应用于临床。

1820年，法国化学家佩雷蒂尔（Pierre Joseph Pelletier）和卡文顿（Joseph Bienaimé Caventou）从金鸡纳树皮中提取到了奎宁和辛可宁生物碱用以治疗疟疾，从此之后的一百多年，奎宁一直是治疗疟疾的特效药（现已经退出抗疟舞台）。1934年，德国科学家安德撒（Hans Andersag）合成了氯喹。1972年，我国科学家屠呦呦及其团队从中药黄花蒿中提取了具有抗疟活性的青蒿素，可以有效降低疟疾患者的死亡率。

（三）现代时期

近50年，随着物理学、化学等其他自然科学的不断发展和分子生物学、免疫学、色谱分析、生物信息学等研究技术的不断进步，病原生物学进入到现代高速发展时期。

1. 新病原发现 依赖于技术进步，新发传染病病原的发现和鉴定速度加快。1973年以来，新发现的病原生物已有近40种。其中主要有埃博拉病毒、微小隐孢子虫、轮状病毒、军团菌、汉坦病毒、空肠弯曲菌、伯氏疏螺旋体、幽门螺杆菌、大肠埃希菌O157:H7血清型、人类免疫缺陷病毒（HIV）、人疱疹病毒6/7/8型、朊粒、丙/丁/戊型肝炎病毒、亚洲带绦虫、霍乱弧菌O139血清群、大别班达病毒、西尼罗病毒、尼帕病毒、严重急性呼吸综合征冠状病毒（SARS-CoV）、中东呼吸综合征冠状病毒（MERS-CoV）、新型冠状病毒（SARS-CoV-2）等。最近发现的感染原生动物阿米巴的巨型病毒、感染拟菌病毒（mimivirus）的噬病毒体（virophage），进一步拓展了我们对病毒范畴及其起源的认识。新发现和确认了特殊的病原体包括类病毒（viroid）、卫星病毒（satellite virus）和朊粒（prion）。

同时，对病原的分类由传统根据表型为主的分类逐步发展为依据病原体的遗传特性进行分

类,更准确地揭示了病原进化的信息。

2. 病原生物基因组及组学研究取得重要进展 分子生物学技术和生物信息学的不断发展,有力地推动了病原生物学的快速发展。根据测定的16S rRNA(18S rRNA)基因序列,提出了生物的细菌(bacteria)域、古菌(archaea)域和真核生物(eukarya)域三域系统并构建了系统进化树。1990年人巨细胞病毒全基因组测序完成,截至目前,已发现的病毒基本都完成了基因组测序。1995年完成流感嗜血杆菌全基因组序列测序。2002年,Gardner等首次公布了恶性疟原虫基因组草图,后来随着更多疟原虫基因组测序的完成,建立了疟原虫全基因组测序数据库。2004年起绦虫的全基因组测序工作开启,多房棘球绦虫、细粒棘球绦虫、猪带绦虫、牛带绦虫、亚洲带绦虫等绦虫的基因组序列测定已完成。

随着不同病原体基因组测序的不断完成,基因组学与转录组学、蛋白质组学和代谢组学一起构成了系统生物学的组学(omics)基础。推动了对病原的遗传进化、群体遗传结构和溯源研究,发现了大量未知功能的新基因,带来新的分类和诊断方法,同时使得病原生物的致病机制和耐药机制的研究更加深入,发现新的抗病原生物的药物靶点,也为疫苗研究提供了新思路。

以组学为主的高通量技术发展,带动了人体微生物群(microbiota)、宏基因组(metagenome)等的不断进步和广泛应用,促进了人体微生物生态学的发展,利于阐明微生物及其基因在人类健康和疾病中所扮演的角色。同时推动了病原生物诊断和分型等的发展,为人类认识生命的复杂性、控制病原生物感染和提升人体健康水平开辟了广阔的前景。

3. 病原生物感染的诊断技术不断进步 在传统病原诊断技术基础上,免疫学技术、质谱技术、分子生物学技术在病原生物感染诊断中被广泛应用,提升了诊断的特异度、灵敏度,为感染性疾病防治提供了有力手段。一些新的诊断设备包括半自动和全自动微生物鉴定和药敏分析仪等的不断涌现和应用为临床微生物学检验提供了更快速、便捷、轻松的方法。另外,影像学技术(超声、CT、MRI等)的不断发展为病原感染的诊断提供了更有价值的辅助手段。

4. 抗病原生物治疗不断进步 一批新的抗病原生物药物诞生并用于临床,比如抗HIV的逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、抗流感病毒的神经氨酸酶抑制剂、靶向丙型肝炎病毒的直接抗病毒药物(DAAs)、抗疟疾的青蒿素衍生物(蒿甲醚、青蒿琥酯)等。与此同时,筛选出一批具有广阔前景的先导化合物。治疗方案不断完善,比如采用新的治疗策略和方案可以使大多数的丙型肝炎治愈;采用高效抗逆转录病毒方案治疗HIV感染;针对不同发育期疟原虫选用不同的用药方案。抗病原生物的耐药机制研究也在不断深入,为抗耐药病原生物治疗药物研发提供了新思路和靶点。

5. 疫苗研制不断取得突破 疫苗和佐剂的研制手段和技术不断进步,在传统灭活疫苗、减毒活疫苗、类毒素基础上发展出了亚单位疫苗、重组蛋白疫苗,核酸疫苗(DNA疫苗和mRNA疫苗)、多价疫苗、多联疫苗等,为预防乃至消灭传染病,甚至防治某些肿瘤提供了更多有效的手段,如人乳头瘤病毒(HPV)疫苗。

(四) 我国老一辈科学家为近现代病原生物学发展作出杰出贡献

在近现代病原生物学发展的100多年时间里,一大批中国科学家作出了杰出贡献。

伍连德（Wu Lien-Teh, 1879—1960）在1910—1911年和1920—1921年，临危受命，两次成功扑灭东北鼠疫大流行，同时提出了肺鼠疫学说，证实旱獭在鼠疫传播中的作用，获得“鼠疫斗士”的国际赞誉。汤飞凡（1897—1958）于1955年用鸡胚卵黄囊接种技术，在全世界首次从沙眼患者样本中成功分离出沙眼衣原体，证实了沙眼衣原体为引发沙眼的病原体，成功结束了持续半个多世纪的沙眼病原学争论，促进了沙眼防治与衣原体的研究。黄桢祥（1910—1987）在20世纪40年代首创了体外细胞培养病毒技术，为现代病毒学奠定了基础。钟惠澜（1901—1987）首先证明了中国中华白蛉是黑热病（内脏利什曼病）的传染媒介，阐明犬、人、白蛉三者在黑热病传播流行环节中的关系，提出用骨髓穿刺的方法进行临床诊断。冯兰州（1903—1972）确定了我国疟疾和丝虫病的主要蚊虫媒介，并对媒介白蛉传播黑热病的作用进行了深入研究。屠呦呦及其科研团队受我国古代医籍《肘后备急方》的启示，采用低沸点溶剂乙醚对黄花蒿进行分离，在1972年从黄花蒿中提取了具有抗疟活性的青蒿素。

另外，谢少文、魏曦、陈文贵、陈心陶、唐仲璋、余灏、顾方舟等一大批老一辈科学家，在病原发现、分离培养、致病和免疫机制、诊断、流行和防控、疫苗研发、治疗以及人才培养等诸多领域作出了杰出贡献。

经过数代人不懈的努力，我国传染病的防控取得了举世瞩目的成就，先后消灭了天花，消除了脊髓灰质炎、麻风病、丝虫病、新生儿破伤风、致盲性沙眼和疟疾；并有望在不久的将来消除或基本消除麻疹、狂犬病、黑热病、血吸虫病、乙肝甚至宫颈癌等感染性疾病。

五、病原生物学展望

人类在病原生物学和感染病防控领域已经取得了巨大成就，展望未来，在诸多领域仍然需要继续努力和突破。

1. 深入研究新发与再现传染病病原体的生物学特征、致病性、耐药机制、诊断及特异性的防治方法。

2. 基于“组学”时代的高通量数据和生物信息学分析，深入探索微生物群与人体健康，病原生物的变异、耐药、致病和免疫的机制，不断探索新的药物靶点，研制更多特效抗感染药物；筛选有效疫苗抗原，研制更多新型疫苗，有效预防和控制传染病。

3. 完善规范化病原体感染诊断技术，提升检测的特异度、灵敏度和效能。

4. 加强和完善病原生物学在公共卫生体系建设中的作用。围绕“健康中国2030”目标，密切关注国内外重点传染病及相关病原体的疫情监测和风险评估工作，建立智慧型监测预警体系，提升防控以及应对突发公共卫生事件的能力，应对社会和经济、气候变化、人口和货物流动加速等因素带来的传染病的威胁和挑战。

5. 深入推进人工智能以及合成生物学等先进技术在病原生物学研究和人才培养中的应用。

学习小结

病原生物分为病原微生物和人体寄生虫。其中微生物分为非细胞型微生物、原核细胞型微生物和真核细胞型微生物三大类；人体寄生虫分为原虫、蠕虫和节肢动物三大类。长期进化中，生物之间形成了共栖、互利共生和寄生的共生关系，其中在寄生关系中，受益方为寄生物，受害方为宿主，根据宿主在寄生虫发育中的作用分为中间宿主、终宿主、保虫宿主和转续宿主。病原生物学是一门古老而又比较年轻的科学，发展历程经历经验时期、实验时期和现代时期。

(韩俭)

复习 参考题

(一) A型选择题

- 下列属于非细胞型微生物的是
A. 立克次体
B. 溶组织内阿米巴
C. 蚊
D. 病毒
E. 真菌
- 古代中国先民发明的人痘接种术预防
A. 痄腮
B. 鼠疫
C. 霍乱
D. 炭疽
E. 天花
- 犬可以感染杜氏利什曼原虫，并可以通过白蛉叮咬传染给人，在流行病学上，犬的角色是
A. 非适宜宿主
B. 保虫宿主
C. 转续宿主
D. 终宿主
E. 死角宿主
- 以下属于我国已实现消除的传染病的是
A. 疟疾
B. 麻疹
C. 血吸虫病
D. 黑热病
E. 流行性乙型脑炎
- 以下属于机会致病性寄生虫的是
A. 疟原虫
B. 刚地弓形虫
C. 乙型肝炎病毒
D. 幽门螺杆菌
E. 朊粒

答案：1. D；2. E；3. B；4. A；5. B

(二) 简答题

- 试述病原生物、微生物和寄生虫的定义、范畴和分类。
- 试述寄生物与宿主的类别。
- 查阅资料，分析微生物与人类的关系。
- 谈谈学习病原生物学发展史对自己的启示。



第一节 细菌的形态与结构

知识目标

1. 掌握细菌细胞壁的结构及其功能；革兰氏阳性菌与革兰氏阴性菌细胞壁的主要不同点及其意义；细菌荚膜、鞭毛、菌毛和芽孢的功能及意义。
2. 熟悉细菌L形及其临床意义；革兰氏染色法的原理及其意义。
3. 了解细菌中介体、核糖体的组成与功能；核质的组成与功能。

细菌 (bacteria) 是一类具有细胞壁的单细胞微生物。分布广泛, 繁殖迅速, 形体微小, 结构简单, 仅有原始核质, 无核仁及核膜, 除核糖体外无其他细胞器。细菌在适宜的条件下生长旺盛时, 具有相对恒定的形态与结构。一般将细菌染色后用光学显微镜观察, 可识别各种细菌的形态特点, 而菌毛和内部的超微结构则需用电子显微镜才能看到。细菌的形态结构特点, 有助于细菌的鉴别, 也与其生理功能、致病性和免疫性密切相关。

一、细菌的大小与形态

(一) 细菌的大小

细菌个体微小, 观察细菌最常用的仪器是光学显微镜, 一般以微米 (μm) 为测量大小的单位。不同种类的细菌大小不一, 同一种细菌的大小也因菌龄和环境因素的影响而有差异。

(二) 细菌的形态

细菌按其外形可分为球菌、杆菌和螺形菌三大类 (图2-1-1)。

1. 球菌 多数球菌 (coccus) 直径在 $1\mu\text{m}$ 左右, 外观呈圆球形或近似于球形。由于繁殖时细菌分裂平面不同和分裂后菌体之间相互黏附程度不一, 形成不同的排列方式, 可用于一些球菌的鉴别。

(1) 双球菌 (diplococcus): 在一个平面上分裂, 分裂后两个菌体成对排列, 如脑膜炎奈瑟菌。

(2) 链球菌 (streptococcus): 在一个平面上分裂, 分裂后多个菌体粘连成链状, 如乙型溶血性链球菌。

细菌的基本形态	细菌举例
 球菌	 双球菌  链球菌  四联球菌  八叠球菌  葡萄球菌
 杆菌	 长杆菌  球杆菌  芽胞梭菌  棒状杆菌  分枝杆菌  链杆菌
 螺形菌  螺菌、螺旋体	 霍乱弧菌  幽门螺杆菌  鼠咬热螺菌  疏螺旋体  钩端螺旋体  密螺旋体

▲ 图 2-1-1 细菌的形态

(3) 四联球菌 (tetrad): 在两个互相垂直的平面上分裂, 分裂后四个菌体黏附在一起呈正方形, 如四联微球菌。

(4) 八叠球菌 (sarcina): 在三个互相垂直的平面上分裂, 分裂后八个菌体黏附成包裹状立方体, 如藤黄八叠球菌。

(5) 葡萄球菌 (staphylococcus): 在多个不规则的平面上分裂, 分裂后菌体无规则地粘连在一起似葡萄状, 如金黄色葡萄球菌。

除上述的典型排列方式外, 各类球菌标本或培养物在镜下观察常可有分散的单个菌体。

2. 杆菌 不同杆菌 (bacillus) 的大小、长短、粗细很不一致。大的杆菌如炭疽芽胞杆菌长 $3\sim 10\mu\text{m}$, 中等大小的如大肠埃希菌长 $2\sim 3\mu\text{m}$, 小的如土拉热弗朗西丝菌长 $0.3\sim 0.7\mu\text{m}$ 。

杆菌形态多数呈直杆状, 也有的菌体稍弯。多数呈分散存在, 也有的呈链状排列, 称为链杆菌 (streptobacillus); 菌体两端大多呈钝圆形, 少数两端平齐 (如炭疽芽胞杆菌) 或两端尖细 (如梭杆菌)。有的杆菌末端膨大成棒状, 称为棒状杆菌 (corynebacterium); 有的菌体短小, 近似椭圆形, 称为球杆菌 (cocciobacillus); 有的常呈分枝生长趋势, 称为分枝杆菌 (mycobacterium); 有的末端常呈分叉状, 称为双歧杆菌 (bifidobacterium)。

3. 螺形菌 螺形菌 (spiral bacterium) 菌体弯曲, 可分为弧菌和螺菌。

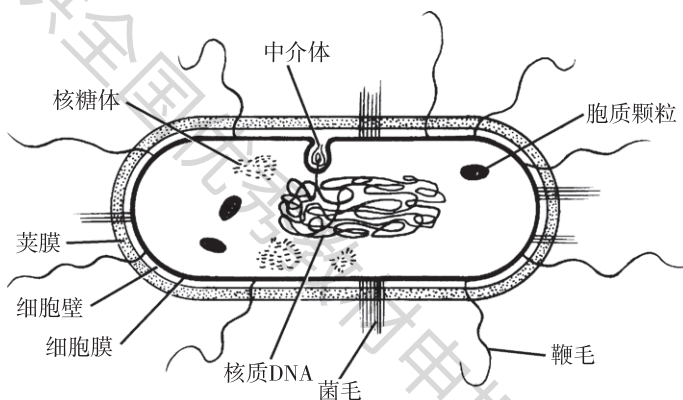
(1) 弧菌：菌体长 $2\sim 3\mu\text{m}$ ，只有一个弯曲，呈弧形或逗点状，称为弧菌 (vibrio)，如霍乱弧菌。

(2) 螺菌：菌体长 $3\sim 6\mu\text{m}$ ，有数个弯曲而称为螺菌 (spirillum)，如鼠咬热螺菌；菌体细长弯曲呈弧形或螺旋形，称为螺杆菌 (helicobacterium)，如幽门螺杆菌。

细菌的形态受各种理化因素的影响较大，一般来说，在适宜的生长条件下培养至对数生长期的细菌形态比较典型，在不利环境或菌龄老时常出现梨形、气球状、丝状和不规则形等多形性 (polymorphism)，称为衰退型 (involution form)。因此，观察细菌的大小和形态，应选择细菌适宜生长条件下的对数生长期为最好。

二、细菌的结构

细菌的结构包括基本结构和特殊结构。一般把各种细菌所共有的结构称为基本结构，如细胞壁、细胞膜、细胞质和核质 (图2-1-2)，某些细菌在一定条件下所特有的结构称为特殊结构，如荚膜、鞭毛、菌毛、芽孢等。



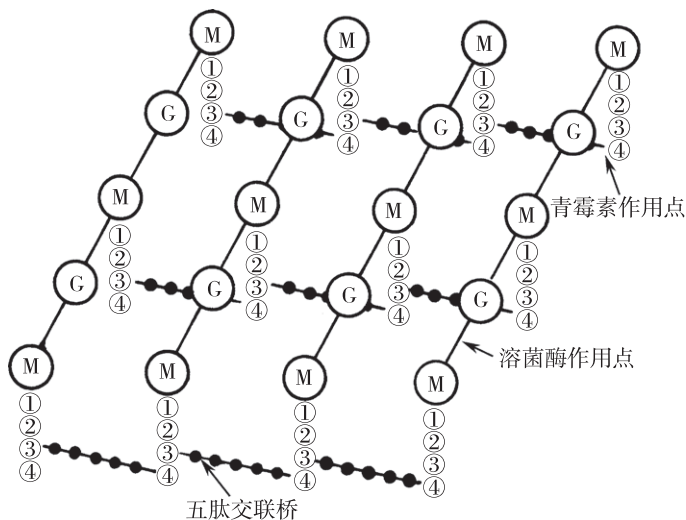
▲ 图2-1-2 细菌细胞结构模式图

(一) 细菌的基本结构

1. 细胞壁 细胞壁 (cell wall) 位于细菌细胞的最外层，包绕细胞膜，是一种膜状结构，组成较复杂，随不同细菌而异。

(1) 革兰氏阳性菌与革兰氏阴性菌细胞壁共有组分——肽聚糖 (peptidoglycan)：肽聚糖又称为黏肽 (mucopeptide)、糖肽 (glycopeptide) 或胞壁质 (murein)，是一类复杂的多聚体，是细菌细胞壁中的主要组分。革兰氏阳性菌的肽聚糖由聚糖骨架、四肽侧链和五肽交联桥三部分组成 (图2-1-3)，革兰氏阴性菌的肽聚糖仅由聚糖骨架和四肽侧链两部分组成 (图2-1-4)。

聚糖骨架由N-乙酰葡萄糖胺 (N-acetyl glucosamine) 和N-乙酰胞壁酸 (N-acetylmuramic acid) 交替间隔排列，经 β -1, 4糖苷键连接而成。各种细菌细胞壁的聚糖骨架均相同。四肽侧链的组成和连接方式随细菌不同而异。如葡萄球菌 (革兰氏阳性菌) 细胞壁四肽侧链的氨基酸依次为L-丙氨酸、D-谷氨酸、L-赖氨酸和D-丙氨酸；第三位的L-赖氨酸与相邻聚糖骨架第四位的

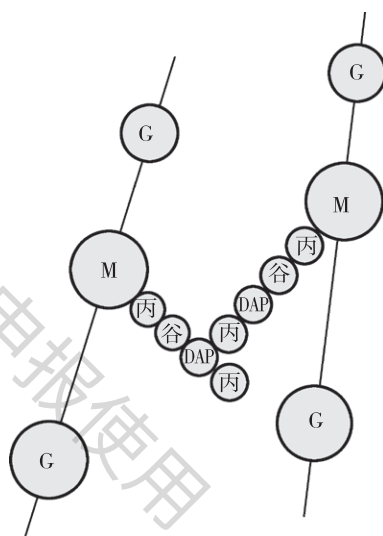


▲ 图 2-1-3 金黄色葡萄球菌细胞壁的肽聚糖结构
M. N-乙酰胞壁酸; G. N-乙酰葡萄糖胺; —. β -1, 4 糖苷键; ①. L-丙氨酸;
②. D-谷氨酸; ③. L-赖氨酸; ④. D-丙氨酸; ———. 甘氨酸链。

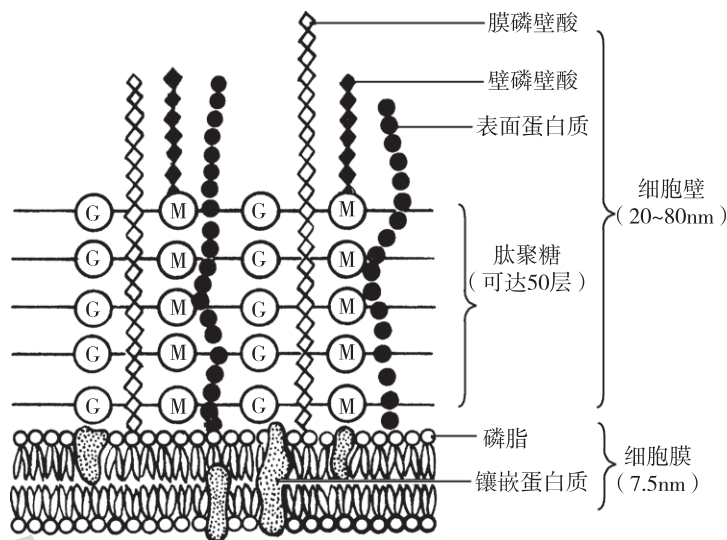
D-丙氨酸（四肽侧链末端）通过由五个甘氨酸组成的五肽交联桥相连接，从而构成机械性很强的三维立体网状结构，而且肽聚糖层厚（20~80nm），含有15~50层（图2-1-3）。在大肠埃希菌（革兰氏阴性菌）的四肽侧链中，除了第三位是二氨基庚二酸（DAP）外，其他与革兰氏阳性菌相同，并由DAP与相邻四肽侧链末端的D-丙氨酸直接连接，没有五肽交联桥，因而只形成单层二维平面结构，而且肽聚糖层只有1~2层（图2-1-4）。其他细菌的四肽侧链中第三位氨基酸变化最大，大多数革兰氏阴性菌为DAP，而革兰氏阳性菌可以是L-赖氨酸或其他L-氨基酸。

肽聚糖是保证细菌细胞壁机械强度坚韧的化学成分，凡能破坏肽聚糖结构或抑制其合成的物质，均能损伤细胞壁使其变形或裂解。如溶菌酶能裂解肽聚糖中N-乙酰葡萄糖胺和N-乙酰胞壁酸之间的 β -1, 4糖苷键，破坏聚糖骨架。青霉素能与细菌竞争合成肽聚糖过程中所需的转肽酶，抑制四肽侧链上D-丙氨酸与五肽桥之间的连接，使细菌不能合成完整的肽聚糖，造成细菌死亡。人和哺乳动物细胞无细胞壁，故溶菌酶和青霉素不会通过相同机制损伤人和哺乳动物细胞。

（2）革兰氏阳性菌细胞壁特殊组分——磷壁酸（teichoic acid）：革兰氏阳性菌细胞壁有特殊组分磷壁酸，少数细菌是糖醛酸磷壁酸（teichuronic acid），约占细胞壁干重的50%（图2-1-5）。



▲ 图 2-1-4 大肠埃希菌细胞壁的肽聚糖结构
M. N-乙酰胞壁酸; G. N-乙酰葡萄糖胺;
DAP. 二氨基庚二酸。



▲ 图 2-1-5 革兰氏阳性菌细胞壁结构模式图
M. N-乙酰胞壁酸; G. N-乙酰葡萄糖胺。

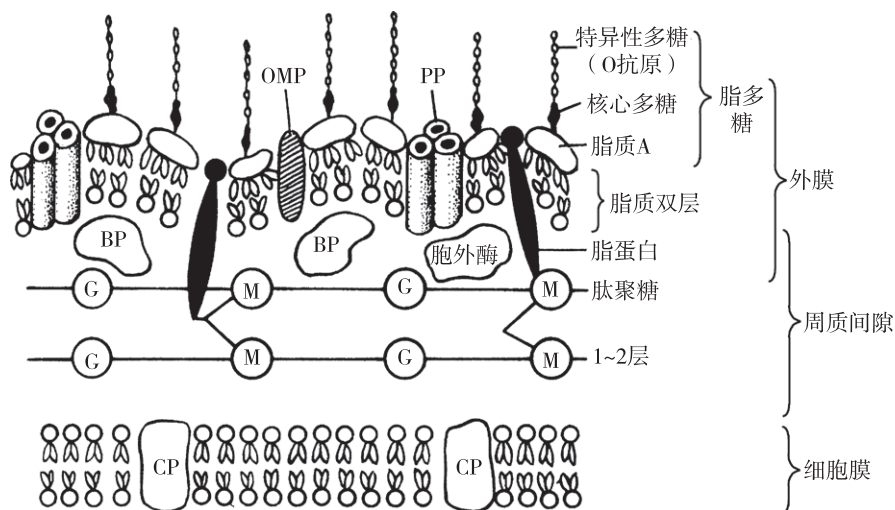
磷壁酸是由核糖醇 (ribitol) 或甘油残基经磷酸二酯键互相连接而成的多聚物, 其结构中少数基团被氨基酸或糖所取代, 多个磷酸分子组成长链穿插于肽聚糖层中。按其结合部位不同, 分为壁磷壁酸 (wall teichoic acid) 和膜磷壁酸 (membrane teichoic acid) 两种。壁磷壁酸的一端通过磷脂与肽聚糖上的胞壁酸共价结合, 另一端伸出细胞壁游离于外。膜磷壁酸, 或称脂磷壁酸 (lipoteichoic acid, LTA), 一端与细胞膜外层上的糖脂共价结合, 另一端穿越肽聚糖层伸出细胞壁表面呈游离状态。

此外, 某些革兰氏阳性菌细胞壁表面尚有一些特殊的表面蛋白质, 如金黄色葡萄球菌的 A 蛋白, A 群链球菌的 M 蛋白等。

(3) 革兰氏阴性菌细胞壁特殊组分——外膜 (outer membrane): 革兰氏阴性菌细胞壁结构较复杂。除含有 1~2 层肽聚糖结构外, 尚有其特殊组分外膜, 约占细胞壁干重的 80% (图 2-1-6)。

外膜由脂蛋白、脂质双层和脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 三部分组成。脂蛋白位于肽聚糖层和脂质双层之间, 其蛋白质部分与肽聚糖四肽侧链的二氨基庚二酸相连, 其脂质成分与脂质双层非共价结合, 使外膜和肽聚糖层构成一个整体。脂质双层的结构类似细胞膜, 双层内镶嵌着多种蛋白质称为外膜蛋白 (outer membrane protein, OMP), 其中有的为孔蛋白 (porin), 形成约 1nm 微孔, 可允许水溶性分子 (分子量 $\leq 600\text{kD}$) 通过; 有的为诱导性或去阻遏蛋白质, 参与特殊物质的扩散过程; 有的为噬菌体、性菌毛或细菌素的受体。由脂质双层向细胞外伸出的是 LPS, 即革兰氏阴性菌的内毒素 (endotoxin)。LPS 由脂质 A、核心多糖和特异多糖三部分组成。

1) 脂质 A (lipid A): 为一种糖磷脂, 由 β -1,6 糖苷键相连的 D-氨基葡萄糖双糖组成基本骨架, 双糖骨架的游离羟基可携带多种长链脂肪酸和磷酸基团。不同种属细菌的脂质 A 骨架基本一致, 其主要差别是脂肪酸的种类和磷酸基团的取代不尽相同, 其中 β -羟基豆蔻酸是肠道菌所共有的。脂质 A 是内毒素生物学活性的主要组分, 无种属特异性, 故不同细菌产生内毒素的毒性作用相似。



▲ 图 2-1-6 革兰氏阴性菌细胞壁结构模式图

CP 载体蛋白; BP 营养结合蛋白; PP 微孔蛋白; OMP 外膜蛋白; M. N-乙酰胞壁酸; G. N-乙酰葡萄糖。

2) 核心多糖 (core polysaccharide): 位于脂质 A 的外层, 由己糖 (葡萄糖、半乳糖等)、庚糖、2-酮基-3-脱氧辛酸 (KDO)、磷酸乙醇胺等组成, 经 KDO 与脂质 A 共价连接。核心多糖有属特异性, 同一属细菌的核心多糖相同。

3) 特异多糖 (specific polysaccharide), 即 O 特异性多糖链。位于 LPS 的最外层, 由数个至数十个寡聚糖 (3~5 个单糖) 重复单位所构成的多糖链。特异多糖即革兰氏阴性菌的菌体抗原 (O 抗原), 具有种特异性, 因其多糖中单糖的种类、位置、排列和空间构型各不相同, 从而决定了细菌抗原的特异性。O 特异性多糖链丢失可使细菌菌落由光滑型 (S 型) 变为粗糙型 (R 型)。

在革兰氏阴性菌的细胞膜和外膜的脂质双层之间有一间隙, 称为周质间隙 (periplasmic space)。该间隙含有多种蛋白酶、核酸酶、解毒酶及特殊结合蛋白, 在细菌获得营养、解除有害物质毒性等方面有重要作用。

革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌细胞壁结构有显著差异 (表 2-1-1), 导致这两类细菌在染色性、抗原性、致病性及对药物的敏感性等方面存在很大差异。

(4) 细菌细胞壁的功能

1) 保护细菌: 细菌细胞壁坚韧而富有弹性, 维持菌体固有的形态, 同时, 可保护细菌抵挡低渗的环境。细菌细胞质内有高浓度的无机盐和大分子营养物质, 其渗透压高达 5~25 个大气压 (507~2 533kPa), 受细胞壁的保护, 使细菌在低渗的环境下细胞不易破裂而生存。另外, 外膜可保护细菌不易受到宿主体液杀菌物质、肠道的胆盐及消化酶等的作用, 还可阻止某些抗菌物质的进入。

2) 参与菌体的物质交换: 细胞壁上有许多小孔, 可允许水分子及直径小于 1nm 的可溶性小分子自由通过, 与细胞膜共同完成菌体内外的物质交换。

▼ 表2-1-1 革兰氏阳性菌与革兰氏阴性菌细胞壁结构比较

特性	革兰氏阳性菌	革兰氏阴性菌
强度	较坚韧	较疏松
厚度	厚, 20~80nm	薄, 10~15nm
肽聚糖结构	三维空间 (立体结构)	二维空间 (平面结构)
肽聚糖层数	多, 可达50层	少, 1~2层
肽聚糖含量	多, 占细胞壁干重50%~80%	少, 占细胞壁干重5%~20%
糖类含量	约45%	15%~20%
脂类含量	1%~4%	11%~22%
磷壁酸	有	无
外膜	无	有

3) 具有免疫原性: 细菌细胞壁上带有多种抗原表位, 可以诱发机体的免疫应答。革兰氏阳性菌细胞壁磷壁酸是主要的表面抗原, 与血清型分类有关; 革兰氏阴性菌的特异多糖为菌体抗原。

4) 维持菌体内离子的平衡: 革兰氏阳性菌的磷壁酸和革兰氏阴性菌的LPS均带有较多的负电荷, 能与 Mg^{2+} 等二价离子结合, 有助于维持菌体内离子的平衡。

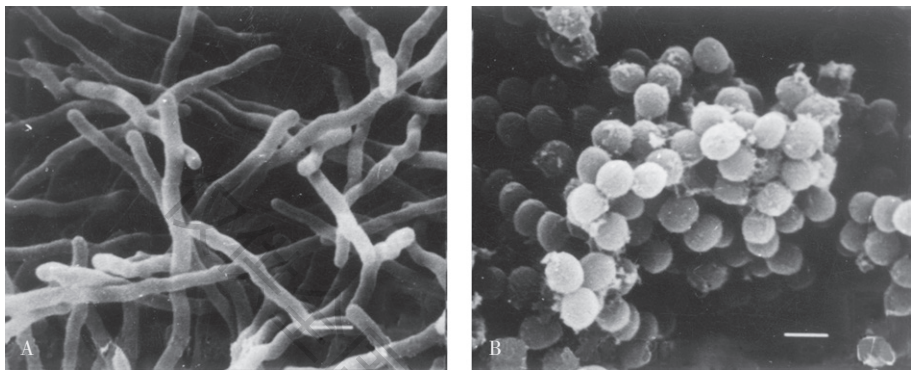
5) 与致病有关: 革兰氏阳性菌细胞壁脂磷壁酸具有黏附作用, 有助于细菌入侵致病; 革兰氏阴性菌细胞壁LPS (内毒素) 是其主要致病物质, 其脂质A在机体内可诱导产生多种炎症介质, 较大剂量可引起微循环障碍甚至休克、死亡。

6) 参与细菌耐药: 细菌细胞壁的缺失可导致作用于细胞壁的药物失效。革兰氏阴性菌外膜通透性的降低可阻止某些抗菌药物进入, 以及外膜主动外排 (泵出) 抗菌药物, 成为细菌耐药的重要机制。

(5) 细胞壁缺陷细菌或细菌L型: 细菌细胞壁的肽聚糖结构受到理化、生物因素的直接破坏或合成被抑制, 这种细胞壁受损的细菌在高渗环境下仍可存活, 甚至生长繁殖, 称之为细胞壁缺陷细菌 (cell wall-deficient bacteria, CWDB) 或细菌L型 (bacterial L form)。因1935年在英国李斯特 (Lister) 研究所首先发现而命名。革兰氏阳性菌细胞壁肽聚糖缺失后, 原生质仅被一层细胞膜包住, 称为原生质体 (protoplast); 革兰氏阴性菌肽聚糖层受损后, 还有外膜保护, 称为原生质球 (spheroplast)。

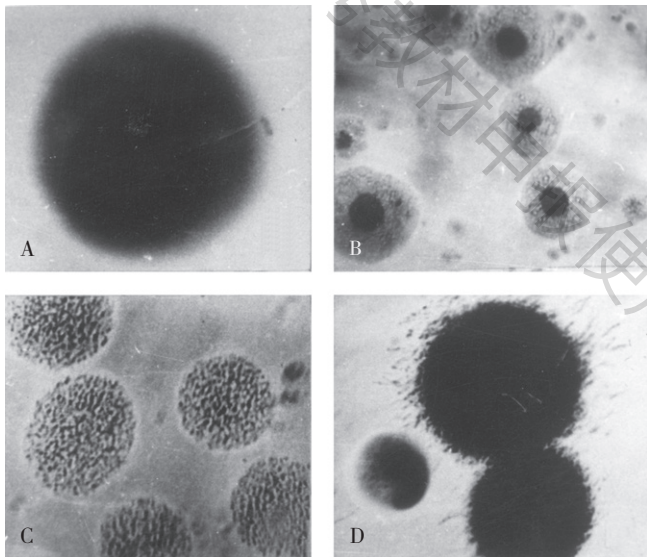
细菌L型在体内或体外, 人工诱导或自然情况下均可形成。诱发因素很多, 包括抗生素, 如 β -内酰胺类抗生素、杆菌肽、环丝氨酸等; 酶类, 如溶菌酶、溶葡萄球菌素等; 机体的一些免疫因素, 如抗体、补体、吞噬细胞; 物理因素, 如紫外线; 化学因素, 如去氧胆酸盐; 或因培养基中缺乏合成细胞壁的成分, 如二氨基庚二酸、赖氨酸等。

1) 特点: ① 高度多形性。细菌L型缺乏完整而坚韧的细胞壁的保护, 形态上呈高度多形性, 可表现为球状、杆状、链状及丝状等(图2-1-7), 且大小不一。② 革兰氏染色大多为阴性。③ 嗜高渗性。在普通培养基上不生长, 只有在高渗环境中才能生长。④ 细菌L型生长繁殖较原菌缓慢, 一般培养2~7天后在软琼脂平板上形成中间较厚、四周较薄的“油煎蛋”样细小菌落, 也有的形成颗粒状或丝状型菌落(图2-1-8)。⑤ 大多数有返祖性。当抑制、破坏细胞壁的因素去除后, 有些细菌L型可恢复完整的细胞壁, 回复亲本菌株, 并获得亲本菌株的特性; 有些则不能回复, 取决于L型是否含有残存的肽聚糖作为自身再合成的引物。



▲ 图2-1-7 葡萄球菌L型

A. 临床标本分离的丝状型L型菌落(扫描电镜, $\times 10\,000$); B. 丝状型L型菌落回复后(扫描电镜, $\times 10\,000$)。



▲ 图2-1-8 细菌L型菌落类型

A. 原细菌菌落; B. “油煎蛋”样L型菌落; C. 颗粒型L型菌落; D. 丝状型L型菌落。

2) 意义: ① 在致病上, 某些细菌L型仍有一定的致病力, 其致病特点是引起慢性和反复发作性感染, 如尿路感染、骨髓炎、心内膜炎等。细菌变为L型时致病性有所减弱, 但在一定条件

下L型又可回复为原菌，引起病情加重。②在诊断上，由于细胞壁缺损带来的细菌形态和染色性改变以及抗原性的减弱，使得细菌L型的感染有可能被误诊。因此，临床上如使用了作用于细胞壁的药物治疗后，患者感染的症状仍明显，而标本常规细菌培养阴性者，应考虑细菌L型感染的可能性，宜做细菌L型的专门分离培养。

2. 细胞膜 细胞膜（cell membrane）或称胞质膜（cytoplasmic membrane），位于细胞壁内侧，紧包着细胞质。厚约7.5nm，柔韧致密，富有弹性，占细胞干重的10%~30%。细菌细胞膜的结构与真核细胞的基本相同，由磷脂和多种蛋白质组成，但不含胆固醇。细菌细胞膜是细菌赖以生存的重要结构之一，有以下主要功能：

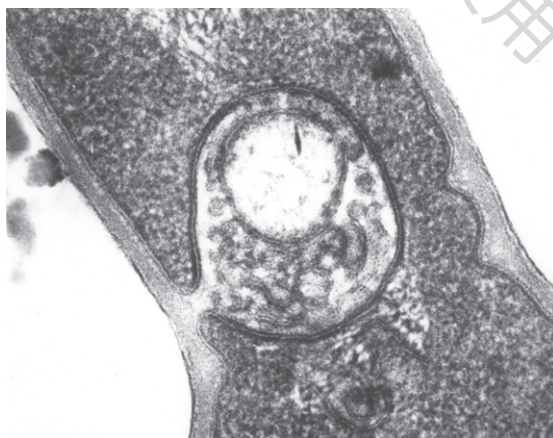
（1）物质转运作用：细胞膜上有许多微孔，具有选择性通透作用，选择性控制细胞内外营养物质及代谢产物的转运。

（2）合成作用：细胞膜上含有多种物质的合成酶类，肽聚糖、磷壁酸、磷脂、LPS等成分均可在细胞膜合成。其中膜上的青霉素结合蛋白（PBP）是参与细菌合成细胞壁肽聚糖的酶类（转肽酶或转糖基酶），同时也是青霉素作用的主要靶点。

（3）呼吸作用：需氧菌细胞膜上含有细胞色素及氧化还原酶，可进行转运电子及氧化磷酸化作用，参与细胞呼吸过程，与能量的产生、储存和利用有关。

（4）分泌作用：细胞膜内镶嵌的蛋白构成一种贯穿细菌细胞膜的特殊结构，称为细菌的分泌系统。其分泌的物质主要为蛋白质（如蛋白酶、溶血素、毒素等）和DNA，与细菌代谢和致病性相关。如通过分泌系统，细菌可将某些水解酶分泌至胞外，将大分子营养物（如蛋白质、多糖、类脂质）分解为简单的小分子化合物，再摄入胞内供营养所需。而分泌到细胞外的细菌毒素及毒性酶类则参与细菌的致病过程。根据细菌分泌系统的结构和功能不同，目前确认的有I~IX系统。

（5）形成中介体：中介体（mesosome）是部分细胞膜向细胞质内陷、折叠、卷曲形成的囊状结构，其中充满着层状或管状的泡囊。多见于革兰氏阳性菌（图2-1-9）。中介体扩大了细菌胞膜的面积，相应增加呼吸酶的含量，可为细菌提供大量能量。其功能类似真核细胞的线粒体，故有拟线粒体（chondroid）之称。



▲ 图2-1-9 白喉棒状杆菌的中介体（透射电镜，×130 000）

3. 细胞质 细胞膜包裹的溶胶状物质为细胞质 (cytoplasm) 或称原生质 (protoplasm), 由水、蛋白质、脂类、核酸及少量糖和无机盐组成。细胞质中含有以下重要结构:

(1) 核糖体: 核糖体 (ribosome) 是细菌合成蛋白质的场所, 游离存在于细胞质中, 每个细菌体内可达数万个。细菌核糖体的沉降系数为70S, 由50S和30S两个亚基组成。主要成分是RNA(60%~70%)和蛋白质(30%~40%)。核糖体常与正在转录的信使RNA(mRNA)相连呈“串珠”状, 称多聚核糖体(polysome)。有些抗菌药物可与细菌核糖体的30S亚基(如氨基糖苷类、四环素类等)或50S亚基(如大环内酯类、氯霉素类、林可酰胺类、利奈唑胺等)结合, 干扰其蛋白质合成而杀死细菌。真核细胞的核糖体沉降系数为80S, 因此, 作用于细菌核糖体的药物不会通过上述机制影响人体细胞。

(2) 质粒: 质粒(plasmid)是染色体外的遗传物质, 存在于细胞质中。为闭合环状的双链DNA, 带有遗传信息, 控制细菌某些特定的遗传性状。质粒能独立进行复制, 随细菌分裂转移到子代细胞中。质粒不是细菌生长所必需的, 失去质粒的细菌仍能正常存活。质粒除决定该菌自身的某些性状外, 还可通过接合或转化作用等将有关性状传递给另一细菌。质粒可编码细菌的菌毛、细菌素、毒素等, 也可协助细菌产生耐药性。

(3) 胞质颗粒: 细菌细胞质中含有多种颗粒, 大多为贮藏的营养物质, 包括多糖(糖原、淀粉等)、脂类、磷酸盐等。胞质颗粒又称为内含物(inclusion), 不同细菌、同一细菌不同生长期、养料和能量充足与短缺等不同情况下, 胞质颗粒可多少不一。胞质颗粒中有一种主要成分是RNA和多偏磷酸盐的颗粒, 其嗜碱性强, 用亚甲蓝染色时着色较深, 呈紫色, 称为异染颗粒(metachromatic granule)。异染颗粒常见于白喉棒状杆菌, 位于菌体两端, 故又称极体(polar body), 有助于鉴定。

4. 核质 核质(nuclear material)或称拟核(nucleoid), 集中于细菌细胞质的某一区域, 多在菌体中央, 是细菌的遗传物质, 因其功能与真核细胞的染色体相似, 故习惯上亦称之为细菌染色体(bacterial chromosome), 其决定细菌的遗传特征。细菌核质无核膜、核仁和有丝分裂器。

大多数细菌的核质由单一密闭环状DNA分子反复回旋卷曲盘绕组成松散网状结构。核质的化学组成除DNA外, 还有少量的RNA(以RNA聚合酶形式)和组蛋白样的蛋白质(histone like proteins)。细菌经RNA酶将RNA水解, 再用福尔根(Feulgen)法染色, 光学显微镜下可看到着染的核质, 形态多呈球形、棒状或哑铃状。有关细菌染色体的特征详见本章第三节。

(二) 细菌的特殊结构

细菌的特殊结构包括荚膜、鞭毛、菌毛和芽胞。

1. 荚膜 某些细菌在其细胞壁外包绕一层黏液状物质, 化学本质为多糖或蛋白质, 厚度 $\geq 0.2\mu\text{m}$ 时, 普通光学显微镜下可见, 称为荚膜(capsule)或大荚膜(macrocapsule), 如肺炎链球菌等(图2-1-10)。厚度 $<0.2\mu\text{m}$ 者称



▲ 图2-1-10 肺炎链球菌荚膜(透射电镜, $\times 42\,000$)

为微荚膜 (microcapsule), 如伤寒沙门菌的 Vi 抗原、大肠埃希菌的 K 抗原等。荚膜用普通染色不易着色, 需用特殊的荚膜染色法可染上与菌体不同的颜色。

(1) 化学组成: 大多数细菌的荚膜是多糖, 如肺炎链球菌、脑膜炎奈瑟菌等; 少数细菌的荚膜成分为多肽, 如炭疽芽胞杆菌、鼠疫耶尔森菌等。荚膜多糖为高度水合分子, 含水量在 95% 以上, 与菌细胞表面的磷脂或脂质 A 共价结合。多糖分子组成和构型的多样化使其结构极为复杂, 成为血清学分型的基础。例如肺炎链球菌的荚膜多糖物质抗原至少可分成 90 多个血清型。荚膜与同型抗血清发生反应后逐渐增大, 即荚膜肿胀反应, 可借此对细菌分型。

(2) 形成: 荚膜的形成需要能量, 与环境条件有密切关系。一般在动物体内或含有血清或糖的培养基中容易形成荚膜, 在普通培养基上或连续传代则易消失。有荚膜的细菌在固体培养基上形成黏液 (M) 型或光滑 (S) 型菌落, 失去荚膜后其菌落变为粗糙 (R) 型。

(3) 功能: 荚膜和微荚膜功能相似。

1) 抗吞噬作用: 荚膜具有抵抗宿主吞噬细胞的吞噬作用, 因此是病原菌的重要毒力因子。例如有荚膜的肺炎链球菌菌株数个菌就可使实验小鼠死亡, 无荚膜菌株则高达上亿个菌才能使小鼠致死。

2) 黏附作用: 荚膜多糖可使细菌彼此之间粘连并黏附于组织细胞或无生命物体表面, 形成生物被膜, 是引起感染的重要因素。变异链球菌依靠荚膜黏附于牙齿表面, 利用口腔中的蔗糖产生大量的乳酸, 积聚在附着部位, 导致牙釉质的破坏, 形成龋齿。

3) 抗干燥作用: 荚膜能潴留水分而使细菌抗干燥。

4) 抗有害物质的损伤作用: 荚膜对溶菌酶、补体、抗菌药物等有害物质的损伤有一定的抵抗力。

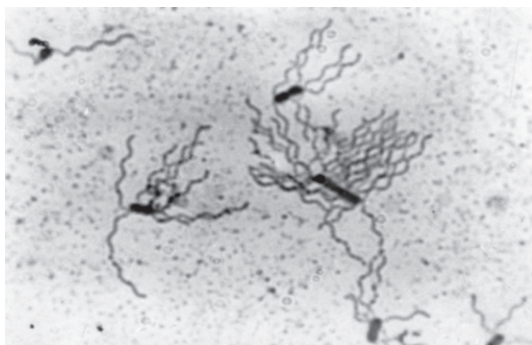
(4) 意义: 荚膜具有黏附、抵抗吞噬细胞的吞噬和抗有害物质损伤的作用, 是细菌的重要毒力因子。此外, 细菌有无荚膜及荚膜的厚薄等可用于其鉴别及分型。

2. 鞭毛 许多细菌 (所有的弧菌和螺菌, 约半数的杆菌和个别球菌) 在菌体上附有细长并呈波状弯曲的丝状物, 称为鞭毛 (flagellum)。鞭毛长 5~20 μm , 直径 12~30nm, 需用电子显微镜观察, 或以特殊染色法使鞭毛增粗后才能在普通光学显微镜下看到 (图 2-1-11)。

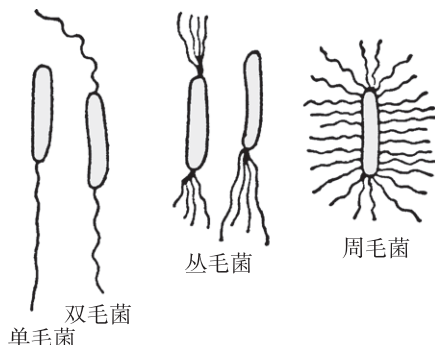
鞭毛自细胞膜长出, 游离于菌细胞外, 从结构上看, 可分为基础小体、钩状体和丝状体三部分。鞭毛蛋白是一种弹性纤维蛋白, 其氨基酸组成与横纹肌中的肌动蛋白相似, 可能与鞭毛的运动有关。细菌的鞭毛蛋白具有很强的免疫原性, 称为鞭毛 (H) 抗原。

(1) 类型: 根据鞭毛的数量和部位, 可将鞭毛菌分成四类 (图 2-1-12)。① 单毛菌 (monotrichate): 只有一根鞭毛, 位于菌体一端, 如霍乱弧菌; ② 双毛菌 (amphitrichate): 菌体两端各有一根鞭毛, 如空肠弯曲菌; ③ 丛毛菌 (lophotrichate): 菌体一端或两端有一丛鞭毛, 如铜绿假单胞菌; ④ 周毛菌 (peritrichate): 菌体周身遍布许多鞭毛, 如伤寒沙门菌。

(2) 功能: 鞭毛具有运动能力, 有鞭毛的细菌在液体环境中能自由游动, 速度迅速, 如单鞭毛的霍乱弧菌每秒移动可达 55 μm , 周毛菌移动较慢, 每秒 25~30 μm 。细菌的运动有化学趋向性, 常向营养物质处前进, 而逃离有害物质。



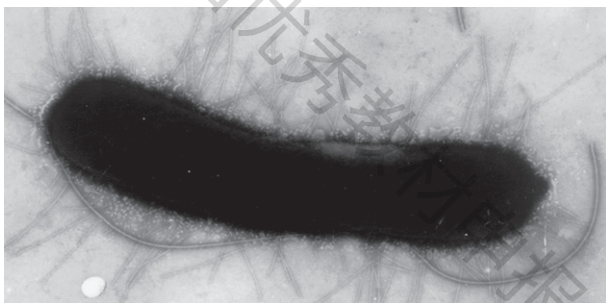
▲ 图2-1-11 伤寒沙门菌的鞭毛（鞭毛染色， $\times 1900$ ）



▲ 图2-1-12 细菌鞭毛的类型

（3）意义：鞭毛的类型、鞭毛的动力和鞭毛的抗原性，可用于鉴别细菌及细菌分类；有些细菌的鞭毛与致病性有关，例如霍乱弧菌、空肠弯曲菌等通过活泼的鞭毛运动穿透小肠黏膜表面覆盖的黏液层，使菌体黏附于肠黏膜上皮细胞。

3. 菌毛 许多革兰氏阴性菌和少数革兰氏阳性菌的菌体表面附有比鞭毛更细、更短而直的丝状物，称菌毛（pilus/fimbriae）。其化学组成是菌毛蛋白（pilin）。只有在电镜下才能观察。按功能分为普通菌毛和性菌毛（图2-1-13）。



▲ 图2-1-13 大肠埃希菌的普通菌毛和性菌毛（透射电镜， $\times 42500$ ）

（1）普通菌毛（ordinary pilus）：长 $0.2\sim 2\mu\text{m}$ ，直径 $3\sim 8\text{nm}$ 。遍布菌细胞表面，有 $100\sim 500$ 根。这类菌毛是细菌的黏附结构。

1）功能：细菌的普通菌毛具有黏附细胞的能力，使细菌结合到宿主细胞表面的特异性受体上。菌毛的受体常为糖蛋白或糖脂，与菌毛结合的特异性决定了宿主的易感部位。

2）意义：普通菌毛与某些细菌（志贺菌、肠致病性大肠埃希菌等）的致病性有关。有菌毛的细菌可黏附于宿主细胞上，有利于细菌感染致病。

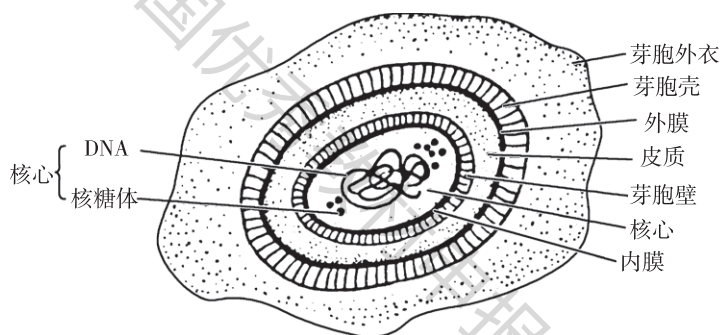
（2）性菌毛（sex pilus）：性菌毛见于少数革兰氏阴性菌，一般只有 $1\sim 4$ 根，比普通菌毛长而粗，呈中空管状。性菌毛由质粒携带的一种致育因子（fertility factor, F factor）的基因编码，故性菌毛又称F菌毛。

1）功能：向受体菌传递遗传物质。

2) 意义：通过接合方式在细菌之间传递毒力和耐药等质粒，引发细菌发生毒力和耐药性等变异。

4. 芽胞 某些细菌在一定的环境条件下，胞质脱水浓缩，在菌体内部形成一个圆形或椭圆形小体称为芽胞（spore）。芽胞是细菌的休眠形式。染色后普通光学显微镜下可看到。产生芽胞的细菌都是革兰氏阳性菌，重要的有芽胞杆菌属（炭疽芽胞杆菌等）和梭菌属（破伤风梭菌等）。一个细菌只形成一个芽胞，一个芽胞发芽也只生成一个菌体，细菌数量并未增加，因而芽胞不是细菌的繁殖方式。与芽胞相比，未形成芽胞而具有繁殖能力的菌体称为繁殖体（vegetative form）。

（1）结构及化学组成：成熟的芽胞具有多层膜结构（图2-1-14）。芽胞核心（core）是芽胞的原生质体，含有细菌原有的核质和核糖体、酶类等主要生命基质。核心的外层依次为内膜、芽胞壁、皮质、外膜、芽胞壳和芽胞外衣，将其层层包裹，成为坚实的球体。内膜和外膜由原来的细胞膜形成。芽胞壁含肽聚糖，发芽后成为细菌的细胞壁。皮质是芽胞包膜中最厚的一层，由一种特殊的肽聚糖组成。芽胞壳是一种类似角蛋白的疏水性蛋白质，致密无通透性，能抗化学药物进入，并增强对紫外线照射的抵抗力。有些细菌芽胞还有一层疏松的芽胞外衣，含有脂蛋白和糖类。



▲ 图2-1-14 细菌芽胞的结构模式图

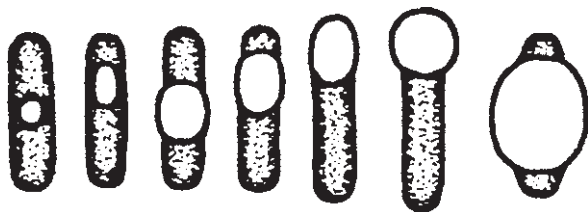
（2）功能

1) 维持细菌生存的特殊形式。

2) 芽胞对热力、干燥、辐射、化学消毒剂等理化因素均有强大的抵抗力。一般细菌繁殖体在80℃水中迅速死亡，而有的细菌芽胞可耐100℃沸水数小时。被炭疽芽胞杆菌芽胞污染的草原，传染性可保持20~30年。细菌芽胞抵抗力强的原因可能与下列因素有关：① 芽胞含水量少，使蛋白质及酶具有耐热性；② 芽胞具有多层致密的厚膜，理化因素不易透入；③ 芽胞的核心和皮质中含有吡啶二羧酸（dipicolinic acid, DPA），与钙结合生成的盐能提高芽胞中各种酶的热稳定性。

（3）意义：① 鉴别细菌。不同细菌芽胞的大小、形状、位置等不同，有重要的鉴别价值（图2-1-15）。例如炭疽芽胞杆菌的芽胞为卵圆形，比细菌小，位于菌体中央；破伤风梭菌芽胞呈

圆形，比菌体大，位于顶端，形状如鼓槌（图2-1-16）；肉毒梭菌芽胞亦比菌体大，位于次极端，形如网球拍状。② 由于芽胞抵抗力强，医学实践中进行消毒灭菌时，以芽胞是否被杀死作为判断灭菌效果的指标。③ 细菌芽胞是某些外源性感染的重要来源，如炭疽芽胞杆菌、破伤风梭菌、产气荚膜梭菌等的芽胞感染机体后，发芽变成繁殖体，可引发炭疽、破伤风、气性坏疽。



▲ 图2-1-15 细菌芽胞的形态、大小和位置



▲ 图2-1-16 破伤风梭菌芽胞（透射电镜，×21 000）

三、细菌形态的检查方法

（一）光学显微镜检查

根据目的不同，可将细菌直接用光学显微镜（light microscope）镜检或染色后镜检。

1. 不染色标本镜检

（1）悬滴法：主要观察细菌的动力。如变形杆菌有鞭毛，运动活泼，可向不同方向迅速运动。葡萄球菌无鞭毛，只能在一定范围内做位移不大的颤动（布朗运动）。

（2）暗视野映光法：用暗视野显微镜观察细菌的时候，其整个视野是暗的，样品则是明亮的，常用其观察不染色活菌体的运动。

（3）相差显微镜法：利用相差板的作用，使光线在穿入标本中密度不同的部位时，引起位相差异，显示出光强度的明暗对比。常用其观察活菌及其细微结构。

2. 染色标本镜检 细菌体积小，呈半透明，只有经过染色后才能观察清楚它们的形态结构特点。

（1）单染色法：只用一种染料使细菌着色，可观察细菌形态大小。在微生物学中大多采用结晶紫、亚甲蓝、碱性复红等碱性苯胺类染料。

(2) 革兰氏染色法 (Gram staining): 为鉴别染色法, 用两种以上染料染色, 可以鉴别细菌, 由丹麦细菌学家革兰 (Hans Christian Gram) 创建而得名。细菌涂片固定后, 先经结晶紫染色, 再加碘液媒染, 继而用95%乙醇脱色, 最后以稀释复红复染。细菌经过革兰氏染色后可被区分为革兰氏阳性菌或革兰氏阴性菌。凡不被乙醇脱色而保留结晶紫色的称革兰氏阳性菌 (Gram positive bacteria), 若被乙醇脱色而被复红染成红色的, 称为革兰氏阴性菌 (Gram negative bacteria)。革兰氏染色法在鉴别细菌、选择抗菌药物、研究细菌致病性等方面都具有重要意义。

革兰氏染色法的原理有关学说较多。染色反应的差别, 很大部分是由于这两类细菌具有不同的细胞壁结构, 等电点 (pI) 也不相同。近年来也有理论认为, 95%乙醇可使革兰氏阳性菌的细胞壁脱水而形成屏障, 不能使染料和碘的复合物透出; 革兰氏阴性菌不仅无此屏障形成, 而且其细胞壁的脂类含量较革兰氏阳性菌多, 而乙醇对表面脂类的溶解也可能是革兰氏阴性菌容易褪色的一个因素。

(3) 抗酸染色法: 抗酸染色 (acid-fast staining) 也可将细菌分为两大类, 即抗酸性细菌和非抗酸性细菌。结核分枝杆菌、麻风分枝杆菌等抗酸杆菌细胞壁中含有大量的脂质, 很不容易着色, 但用苯酚复红加温染色后, 用3%的盐酸乙醇不易脱色, 亚甲蓝溶液复染后仍保留红色, 而标本中的其他细菌及背景则呈蓝色。抗酸染色法在临床上是鉴别结核分枝杆菌的重要方法之一。

(4) 荧光素染色法: 将细菌用荧光素着色, 在荧光显微镜下能看到发射荧光的菌体, 或者将特异性抗体用荧光素标记, 检测对应的抗原。

(5) 特殊结构染色法: 荚膜、芽胞、鞭毛等特殊结构及异染颗粒, 用普通染色不易着色, 必须用相应的特殊染色法才能显示其结构。

(二) 电子显微镜检查

电子显微镜 (electron microscope) 的突出特点是放大倍数高, 其放大倍数可达数十万倍, 能分辨1nm的微粒。既可观察细菌的外形, 又可观察细菌内部的超微结构。电子显微镜标本需在真空干燥的状态下检查, 故不能观察活的微生物。目前使用的电子显微镜分为透射式和扫描式两种类型。① 透射电子显微镜 (transmission electron microscope, TEM): 常用于观察细菌、病毒及其他物体内部的精细结构; ② 扫描电子显微镜 (scanning electron microscope, SEM): 分辨率较TEM低, 但可清楚地显示物体的三维立体图像。主要用于观察样品的表面结构, 如观察菌毛。

学习小结

细菌个体微小, 测量细菌大小的单位是微米。细菌按其外形可分为球菌、杆菌和螺形菌。细菌的基本结构包括细胞壁、细胞膜、细胞质和核质。细菌细胞壁具有保护细菌、维持细菌固有形态等功能。革兰氏阳性菌与革兰氏阴性菌细胞壁共有组分是肽聚糖。革兰氏阳性菌肽聚糖由聚糖骨架、四肽侧链和五肽交联桥三部分组成, 革兰氏阴性菌的肽聚糖仅由聚糖骨架和四肽侧链两部

分组成。革兰氏阳性菌细胞壁特殊组分是磷壁酸，是细菌非菌毛黏附素之一。革兰氏阴性菌细胞壁特殊组分是外膜，由脂蛋白、脂质双层和LPS三部分组成。LPS即革兰氏阴性菌的内毒素，由脂质A、核心多糖和特异多糖三部分组成，脂质A是内毒素的毒性和生物学活性的主要组分。细菌的特殊结构包括荚膜、鞭毛、菌毛和芽胞。荚膜具有抗吞噬、黏附、抗干燥及抗有害物质损伤的作用，在鉴别诊断和致病中有重要意义；鞭毛是细菌的运动器官，在细菌鉴别及某些细菌的致病上有意义，普通菌毛具有黏附能力，与细菌的致病性有关，性菌毛具有向受体菌传递遗传物质的功能；芽胞是细菌的休眠体，对热力、干燥、辐射、化学消毒剂等理化因素均有强大的抵抗力，医学实践中以杀灭芽胞作为判断灭菌效果的指标，芽胞是某些外源性感染重要的来源。

(李菁华)

复习
参考题

(一) A型选择题

1. 革兰氏阳性菌与革兰氏阴性菌细胞壁共有的化学成分是

A. 肽聚糖

B. 磷壁酸

C. 外膜

D. 脂质A

E. 特异性多糖
2. 关于细菌L型的特性，下列选项错误的是

A. 高度多形性

B. 革兰氏染色阴性

C. 去除抑制物后，可回复原有的形态

D. 仍有一定的致病力

E. 在低渗高琼脂培养基上生长
3. 对外界抵抗力最强的细菌结构是

A. 鞭毛

B. 胞膜

C. 核质

D. 芽胞

E. 耐药质粒
4. 青霉素的抗菌机制是

A. 切断肽聚糖的聚糖支架

B. 抑制四肽侧链与五肽交联桥的联结

C. 干扰细菌DNA的复制

D. 干扰细菌蛋白质的合成

E. 损害细胞膜
5. 下列关于革兰氏染色法说法正确的是

A. 革兰氏阳性菌被染成红色

B. 有助于选择抗菌药物

C. 是一种单染色法

D. 复染时用结晶紫

E. 染色结果与细胞壁结构无关

答案：1. A；2. E；3. D；4. B；5. B

(二) 简答题

1. 革兰氏阳性菌与阴性菌细胞壁结构上有何主要异同点？它们在医学实践中有何意义？

2. 简述革兰氏阴性菌脂多糖的化学组成及作用。

3. 什么是细菌L型？细菌L型在医学

- 上有什么意义？
4. 细菌有哪些特殊结构？它们各有何功能及意义？
5. 为什么细菌芽胞对外界环境及理化因素抵抗力强大？它在医学实践中有何意义？

第二节 细菌的生理

知识目标

1. 掌握细菌的生长繁殖；细菌的代谢产物及其医学意义；细菌的人工培养。
2. 熟悉细菌生长繁殖的条件。
3. 了解细菌的化学组成和物理性状；细菌的营养类型与营养物质。

细菌是一大类具有独立生命活动能力的单细胞微生物，具有表面积大、代谢旺盛、生长繁殖迅速等特点。细菌在新陈代谢中，从周围环境摄取营养，以获得能量和合成自身组分的原料，同时产生多种代谢产物。通过研究细菌的生理，掌握其新陈代谢特点及生长繁殖规律，以便在医学实践中分离和鉴别细菌，为传染病的诊断和控制提供依据，同时有助于对益生菌的开发和利用。

一、细菌的化学组成和物理性状

（一）细菌的化学组成

细菌的化学组成与其他生物细胞相似，含有多种化学成分，主要包括：

1. 水 是细菌的重要组成部分，占细胞总重量的75%~90%。
2. 无机盐 主要有碳、氢、氮、氧、磷和硫等。还有少数的无机离子，如钾、钠、铁、镁、钙和氯等，用以构成细菌的各种成分、维持酶的活性和跨膜化学梯度。
3. 蛋白质 占细胞固体成分的50%~80%，大部分为复合蛋白，如核蛋白、糖蛋白和脂蛋白等，构成结构蛋白与功能蛋白。
4. 糖类 含量占固体成分的10%~30%。
5. 脂类 含量较少，仅占1%~7%。
6. 核酸 核酸包括DNA与RNA两种，在DNA碱基配对中，同一属的细菌其鸟嘌呤（G）与胞嘧啶（C）的含量在四种碱基总量中所占的百分比有一定的范围，故可利用G+C mol%的测定作为细菌分类的重要依据之一。
7. 特殊成分 如肽聚糖、磷壁酸、D型氨基酸、二氨基庚二酸、吡啶二羧酸等，这些成分在真核生物细胞中尚未发现。

（二）细菌的物理性状

1. 光学性质 细菌为半透明体，当光线照射至细菌，部分被吸收，部分被折射，因此，细菌

悬液呈浑浊状态，且细菌越多浊度越大，故可用比浊法或测定液体的光密度（OD）值估算液体中的细菌数量。

2. 带电现象 细菌蛋白由许多氨基酸组成，在溶液中可电离成带正电荷的氨基（ NH_4^+ ）和带负电荷的羧基（ COO^- ）。氨基酸的电离与细菌所处环境的pH有关。革兰氏阳性菌的等电点（pI）为2~3，革兰氏阴性菌的pI为4~5。在生理条件（中性或弱碱性）下，细菌均带负电荷，由于革兰氏阳性菌pI较阴性菌低，带有更多的负电荷。细菌的带电现象与细菌的革兰氏染色性、菌体凝集试验、抑菌和杀菌作用等都有密切关系。

3. 表面积 细菌体积小，但其单位体积里细胞表面积总和却比其他生物体大。细菌表面积大，有利于同外界进行物质交换，以满足其旺盛代谢和快速繁殖的需要。

4. 半透性 细菌的细胞壁和细胞膜均具有半透膜性质，允许水分子和小分子物质通过，有利于吸收营养物质和排出代谢产物。

5. 渗透压 细菌体内含有高浓度的营养物质和无机盐，一般革兰氏阳性菌菌体内的渗透压高达20~25个大气压，革兰氏阴性菌为5~6个大气压。细菌所处的一般环境相对低渗，但由于其有坚韧细胞壁的保护不致崩裂。若处于比菌体内渗透压更高的环境中，菌体内水分逸出，胞质浓缩，细菌就不能生长繁殖。

二、细菌的营养与生长繁殖

（一）细菌的营养类型

各类细菌的酶系统不同，代谢活性有差异，因而对营养物质的需要也不同。根据细菌所利用的能源和碳源不同，将细菌分为两大营养类型。

1. 自养菌（**autotroph**）能以简单的无机物为原料，如利用 CO_2 、碳酸盐作为碳源，以 N_2 、氨或硝酸盐等作为氮源，合成菌体成分。这类细菌所需能量可由无机化合物的氧化所产生，称为化能自养菌（**chemotroph**）；亦可通过光合作用获得能量，称为光能自养菌（**phototroph**）。

2. 异养菌（**heterotroph**）不能利用简单的无机物为原料，必须以多种有机物为原料，如蛋白质、糖类等，才能合成菌体成分并获得能量。异养菌包括腐生菌（**saprophyte**）和寄生菌（**parasite**）。腐生菌以分解动植物尸体、腐败食物等获取营养物；寄生菌寄生于活体内，从宿主的有机物中获得营养。所有的病原菌都是异养菌，在致病阶段大部分属寄生菌。

（二）细菌的营养物质

1. 水 水是构成菌体的重要成分，同时，细菌营养物质的吸收与代谢均需有水才能进行。

2. 碳源 多种含碳的无机或有机物，如 CO_2 、碳酸盐、糖、脂肪等都能被细菌吸收和利用，合成菌体组分和作为获得能量的主要来源。病原菌主要从糖类获得碳。

3. 氮源 用于合成菌体的结构蛋白、功能蛋白与核酸等。致病菌主要从氨基酸、蛋白胨等有机氮化合物中获得氮。少数可致病的细菌如克雷伯菌亦可利用硝酸盐甚至 N_2 ，但利用率较低。

4. 无机盐 细菌所需要的无机盐主要是钾、钠、钙、镁、磷、硫、铁、氯、钴、锌、锰、铜等。各类无机盐的功用如下：① 构成菌体的成分；② 作为酶的组成部分，维持酶的活性；③ 参

与能量的储存和转运；④ 调节菌体内外的渗透压；⑤ 某些元素与细菌致病作用有关。例如白喉棒状杆菌在含铁0.14mg/L的培养基中毒素产量最高，铁的浓度达到0.6mg/L时则完全不产毒。在人体内，大部分铁结合在铁蛋白、乳铁蛋白或转铁蛋白中，细菌必须与人体细胞竞争得到铁才能生长繁殖。具有载铁体（siderophore）的细菌就有此竞争力，它可与铁螯合和溶解铁，并带入菌体内以供代谢之需。如结核分枝杆菌的有毒株和无毒株的一个重要区别就是前者有一种称为分枝菌素（mycobactin）的载铁体，而后者则无。

5. 生长因子 许多细菌在生长过程中还需要一些自身不能合成的生长因子（growth factor），通常为有机化合物，包括维生素、某些氨基酸、嘌呤、嘧啶等。少数细菌还需要一些特殊的生长因子，如流感嗜血杆菌生长中需要X和V两种因子，其中X因子是高铁血红素，V因子是辅酶I或辅酶II，两者均为细菌呼吸所必需。

（三）细菌生长繁殖的条件

1. 充足的营养物质 主要包括碳源、氮源、无机盐、生长因子和水，为细菌的新陈代谢及生长繁殖提供必要的原料和充足能量。

2. 合适的酸碱度（pH） 细菌体内的生化反应是酶促反应，酶促反应都有一个最适pH范围。pH可影响细胞膜的透性和稳定性及物质的溶解度等。大多数病原菌的最适pH为7.2~7.6，在此pH时细菌的酶活性最强，在宿主体内极易生长。大多数嗜中性细菌生长的pH范围是6.0~8.0，嗜酸性细菌最适生长pH可低至3.0，嗜碱性细菌最适生长pH可高达10.5。个别细菌如霍乱弧菌在pH 8.4~9.2条件下生长最好，而结核分枝杆菌则在pH 6.5~6.8条件下最适宜生长。

3. 适宜的温度 温度影响细菌酶活性，影响细菌细胞质、细胞膜等组分的流动性以及物质的溶解度。大多数病原菌的最适生长温度为37℃，与人的体温一致。个别病原菌如鼠疫耶尔森菌在28~30℃的条件下生长最好。嗜热菌能在50~60℃下生长，海洋细菌嗜低温，能在0~30℃条件下生长。

4. 渗透压 一般培养基的盐浓度和渗透压对大多数细菌是安全的，少数嗜盐菌如副溶血性弧菌在高浓度（30g/L）NaCl的环境中才能良好生长。

5. 必要的气体环境 病原菌生长繁殖时需要的气体主要是O₂和CO₂。一般细菌在代谢过程中产生的CO₂即可满足自身需要，但有些细菌（如脑膜炎奈瑟菌、淋病奈瑟菌、牛布鲁菌等）在初次分离培养时，需提供5%~10%的CO₂。按细菌代谢时对分子氧的需求与否可分为四种类型。

（1）专性需氧菌（obligate aerobe）：具有完善的呼吸酶系统，需要分子氧作为受氢体以完成需氧呼吸，仅能在有氧环境下生长。如结核分枝杆菌、霍乱弧菌等。

（2）微需氧菌（microaerophilic bacterium）：在低氧压（5%~6%）环境中生长最好，氧浓度>10%对其有抑制作用。如空肠弯曲菌、幽门螺杆菌等。

（3）兼性厌氧菌（facultative anaerobe）：兼有需氧呼吸和无氧发酵两种功能，不论在有氧或无氧环境中都能生长，但以有氧时生长较好。大多数病原菌属于此类。

（4）专性厌氧菌（obligate anaerobe）：缺乏完善的呼吸酶系统，只能在无氧环境中进行发酵获取能量。有游离氧存在时，不但不能利用分子氧，且还将受其毒害，甚至死亡。如破伤风梭

菌、脆弱类杆菌等。

专性厌氧菌在有氧环境中不能生长，其原因可能是：

1) 缺乏氧化还原电势 (Eh) 高的呼吸酶：各种物质均有其固有的 Eh。在氧化还原过程中，Eh 高的物质可氧化 Eh 低的物质，反之不能。人组织的 Eh 约为 150mV，普通培养基在有氧环境中 Eh 可达 300mV 左右，因此细菌必须具有 Eh 比它们更高的呼吸酶，如细胞色素和细胞色素氧化酶，才能氧化环境中的营养物质。专性厌氧菌缺乏这类高 Eh 呼吸酶，只能在 120mV 以下的 Eh 的环境中生长，有氧时 Eh 高于此值，故不能生长。

2) 缺乏分解有毒氧基团的酶：细菌在有氧环境中代谢时，常产生具有强烈杀菌作用的超氧阴离子 (O_2^-) 和过氧化氢 (H_2O_2) 等。在有铁存在的条件下，这两种物质还可产生对生物大分子有损害作用的羟基 ($-OH$)。需氧菌可产生超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和触酶 (catalase)，前者将超氧阴离子还原成 H_2O_2 ，后者将 H_2O_2 分解为水和分子氧。有的细菌不产生触酶，而是产生过氧化物酶 (peroxidase)，将 H_2O_2 还原成无毒的水分子。专性厌氧菌缺乏这三种酶，故在有氧时受到有毒氧基团的影响，不能生长繁殖。

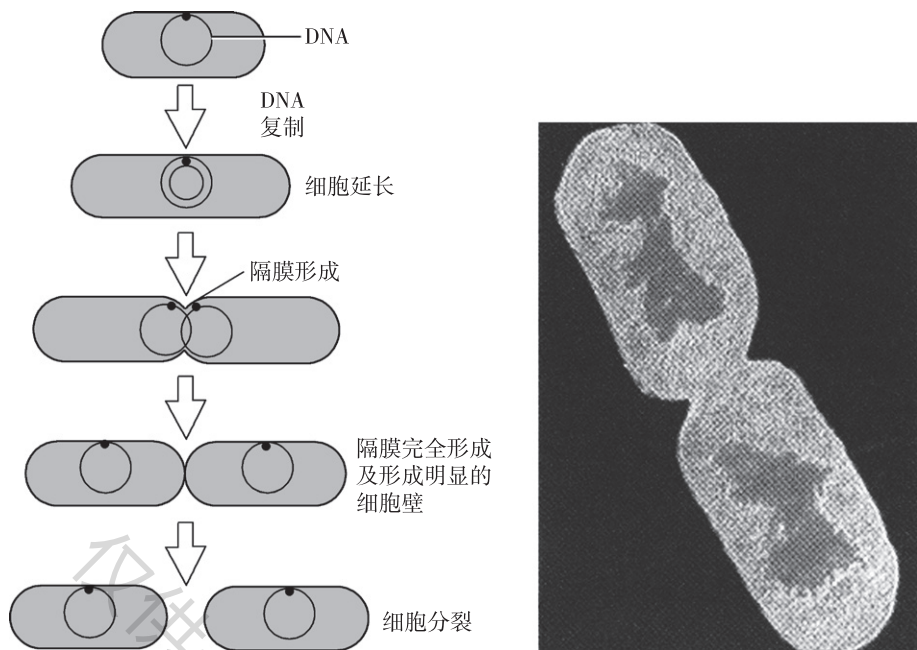
(四) 细菌的生长繁殖

1. 细菌个体的生长繁殖 细菌个体以二分裂 (binary fission) 的方式进行无性繁殖。细菌分裂数量倍增所需要的时间称为代时 (generation time)，细菌的代时随种类不同而异，但总体来看，在适宜条件下，绝大多数细菌的繁殖速度快，一般细菌 (如大肠埃希菌) 的代时为 20~30 分钟，个别细菌分裂较慢，如结核分枝杆菌的代时为 18~20 小时。

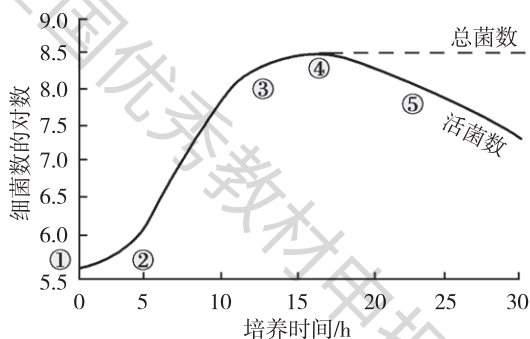
细菌分裂时菌细胞首先增大，染色体复制。革兰氏阳性菌的染色体与中介体相连，当染色体复制时，中介体一分为二，各向两端移动，分别将复制好的两条染色体拉向菌细胞的两侧。接着细菌中部的细胞膜向内陷入，形成隔膜。同时细胞壁亦向内生长，最后肽聚糖水解酶使细胞壁肽聚糖的共价键断裂，分裂成为两个菌细胞。革兰氏阴性菌无中介体，DNA 直接连接在细胞膜上，DNA 复制完成后，新染色体附着在邻近点上，两点之间形成新的细胞膜将各自的染色体分割在两侧，然后细胞壁沿隔膜内陷，整个细胞分裂成两个子代细胞 (图 2-2-1)。

2. 细菌群体的生长繁殖 细菌在适宜条件下繁殖快，若以 20 分钟繁殖一代计算，1 个细菌 1 小时后经 3 次分裂成 8 个细菌，10 小时经 30 次分裂可达 10 亿以上。以此计算下去细菌群体将庞大到难以置信的程度。但由于细菌经过一段时间繁殖后大量聚集，生长环境中的营养物质逐渐耗竭，有害代谢产物逐渐积聚，导致细菌的繁殖速度渐减甚至停止，死亡菌数增多，活菌增长减少并趋于停滞。如将一定数量细菌接种于适宜的液体培养基后培养，连续定时取样检查培养液中的活菌数，可发现其生长过程的规律性。以培养时间为横坐标，培养物中细菌数的对数为纵坐标，可绘出一条生长曲线 (growth curve) (图 2-2-2)，分为四个时期。

(1) 迟缓期 (lag phase)：此时是细菌适应新环境的过程，菌体增大，代谢活跃，为细菌的分裂繁殖合成并积累充足的酶、辅酶和中间代谢产物；但分裂迟缓。迟缓期长短因菌种、菌龄、接种菌量和接种前所处状态、培养基及培养条件等的不同而异，一般为最初培养的 1~4 小时。



▲ 图 2-2-1 大肠埃希菌二分裂过程示意图（左）和电镜照片（右）



▲ 图 2-2-2 细菌的生长曲线

①~②为迟缓期，②~③为对数期，③~④为稳定期，④~⑤为衰亡期。

（2）对数期（logarithmic phase）：又称指数期（exponential phase），此期细菌以恒定的几何级数迅速增长，活菌数目呈对数直线上升。此期细菌的大小、形态、染色性、生物活性等都较典型，对外界环境因素（如抗生素等）的作用敏感，因此，研究细菌的生物学性状，最好选用此期细菌。对数期长短亦因菌种、接种菌量、培养基及培养条件等的不同而异。

（3）稳定期（stationary phase）：对数期后，由于培养基中营养物质耗尽，有害代谢产物蓄积及pH下降等，细菌繁殖速度渐趋下降，而死亡菌数逐渐上升，细菌繁殖数与死亡数接近，使活菌数量保持相对稳定。此期细菌的生物学性状可发生变化。一些细菌的外毒素、抗生素等代谢产物在此期内产生，芽胞在此期形成。细菌在稳定期代谢缓慢，可形成持留菌（persister），对抗菌药物以及各种外界压力（如热、酸碱、消毒剂等）的抵抗力增加。

（4）衰亡期（decline phase）：细菌的繁殖速度从减慢至停止，死菌数逐渐增多。此期菌体变

形、肿胀、出现多形态的衰退型，甚至菌体自溶，不易辨认。

生长曲线是反映在人工培养条件下细菌体外群体生长的规律，对研究工作和生产实践都有指导意义。掌握细菌的生长规律，可以人为地改变培养条件，调整细菌的生长繁殖阶段，更为有效地利用对人类有益的细菌。但是，在自然环境中以及人和动物体内，由于受多种环境因素及机体免疫力的影响，不可能出现在培养基中的那种典型的生长曲线。

3. 细菌生物被膜 在自然界及人和动物体内，大多数细菌并非以浮游状态生长，而是以细菌生物被膜（bacterial biofilm, BBF）形式广泛存在于各种物体表面，如自来水管、工业管道、通风设备、医疗器械以及人体组织器官表面等。BBF是细菌附着在生物或非生物体表面后，由细菌及其所分泌的胞外多聚物（主要是胞外多糖、eDNA、蛋白质等）共同组成肉眼看不见的膜状多细胞结构（图2-2-3）。BBF是细菌在生长过程中为了适应周围环境而形成的一种保护性生存状态。BBF的形成是一个动态的过程，主要可分为五个阶段：① 细菌可逆性黏附的定植阶段；② 不可逆性黏附的集聚阶段；③ BBF形成初期阶段；④ BBF成熟阶段；⑤ “种子播散”期，即细菌的脱落与再定植阶段。组成BBF的细菌可以是一种或多种。根据细菌在BBF内位置可分为：游离菌、表层菌和里层菌。游离菌与表层菌比较相似，它们相对容易获得营养和 O_2 ，代谢通常比较活跃，菌体较大；而里层菌被包裹于基质中，其养料的获取及代谢只能通过周围的间质水道进行，代谢率较低，多处于休眠状态，一般不频繁地分裂，菌体较小。



▲ 图2-2-3 定植于静脉导管表面的表皮葡萄球菌生物被膜（扫描电镜， $\times 6\,000$ ）

几乎所有的细菌在一定条件下都可以形成BBF。铜绿假单胞菌、葡萄球菌及肠球菌等细菌更容易形成BBF。BBF与细菌的抵抗力、耐药、致病等关系密切。

三、细菌的新陈代谢

细菌的新陈代谢是细菌生命活动的中心环节，包括合成代谢和分解代谢。这些反应都是在一系列酶的控制与催化下进行的。

（一）细菌的能量代谢

细菌利用吸收的物质，在生物体内进行氧化分解，释放能量的过程叫生物氧化，即物质在生物体内的氧化还原反应。以有机物为受氢体的称为发酵；以无机物为受氢体的称为呼吸，其中以氧分子为受氢体的称为需氧呼吸，以其他无机物（硝酸盐、硫酸盐等）为受氢体的称为厌氧呼吸。需氧呼吸在有氧条件下进行，厌氧呼吸和发酵需要在无氧条件下进行。大多数病原菌只进行需氧呼吸和发酵，没有厌氧呼吸。现以葡萄糖为例，简述细菌的能量代谢。

1. 需氧呼吸 需氧呼吸中，葡萄糖经过EMP（embden-meyerhof-parnas）途径生成丙酮酸，

后者脱羧产生乙酰辅酶A后进入三羧酸循环彻底氧化。然后脱出的氢进入电子传递链进行氧化磷酸化,最终以分子氧作为受氢体。1分子葡萄糖在有氧条件下彻底氧化,生成 CO_2 、 H_2O ,并产生32分子三磷酸腺苷(ATP)。需氧菌和兼性厌氧菌进行这种需氧呼吸。

2. 发酵

(1) EMP途径:又称糖酵解。这是大多数细菌共有的基本代谢途径,专性厌氧菌产能的唯一途径。反应最终的受氢体是未彻底氧化的中间代谢产物,产生能量远比需氧呼吸少。1分子葡萄糖可生成2分子丙酮酸,产生2分子ATP和2分子 $\text{NADH}+\text{H}^+$ 。丙酮酸以后的代谢随细菌的种类不同而异。

(2) 戊糖磷酸途径:又称己糖磷酸(hexose monophosphate, HMP)途径,是EMP途径的分支,由己糖生成戊糖的循环途径。其主要功能是为生物合成提供前体和还原能,反应获得12分子的 $\text{NADH}+\text{H}^+$ 可供进一步利用,产能效果仅为EMP途径的一半。

3. 厌氧呼吸 专性厌氧菌没有需氧电子传递链和完整的三羧酸循环,1分子葡萄糖经厌氧酵解,只能产生2分子ATP,最终以外源的无机氧化物(CO_2 、 SO_4^{2-} 、 NO_3^-)作为受氢体的一类产能效率低的特殊呼吸。

(二) 细菌的代谢产物

1. 细菌的分解代谢产物和生化反应 各种细菌所具有的酶不完全相同,对营养物质的分解能力亦不一致,因而其代谢产物有差异。根据此特点,利用生物化学方法来鉴别不同细菌的试验称为细菌的生化反应试验。常见的有:

(1) 糖发酵试验:不同细菌分解糖类的能力和代谢产物不同。例如大肠埃希菌能发酵葡萄糖和乳糖;而伤寒沙门菌可发酵葡萄糖,但不能发酵乳糖。即使两种细菌均可发酵同一糖类,其结果也不尽相同,如大肠埃希菌有甲酸脱氢酶,能将葡萄糖发酵生成的甲酸进一步分解为 CO_2 和 H_2 ,故产酸并产气,以“ $\oplus$ ”表示;而伤寒沙门菌缺乏该酶,发酵葡萄糖仅产酸不产气,以“+”表示,不分解乳糖,以“-”表示。

(2) VP试验:由Voges和Proskauer两位学者创建,故名VP试验。某些细菌如产气肠杆菌能使发酵葡萄糖生成的丙酮酸脱羧生成中性的乙酰甲基甲醇,后者在碱性溶液中被氧化生成二乙酰,二乙酰与含胍基化合物反应生成红色化合物,为VP试验阳性,大肠埃希菌等分解葡萄糖不能生成乙酰甲基甲醇,故VP试验阴性。

(3) 甲基红试验:某些细菌如大肠埃希菌可分解葡萄糖产生丙酮酸等一系列有机酸,使培养液 $\text{pH} \leq 4.5$,以甲基红(methyl red)作为指示剂时培养液呈红色,为甲基红试验阳性。产气肠杆菌等可将分解葡萄糖产生的丙酮酸进一步脱羧生成中性的乙酰甲基甲醇,培养液 $\text{pH} > 5.4$,呈橘黄色,为甲基红试验阴性。

(4) 枸橼酸盐利用(citrate utilization)试验:某些细菌如产气肠杆菌等在枸橼酸盐培养基上可利用作为唯一碳源的枸橼酸盐和唯一氮源的铵盐,分解枸橼酸盐生成碳酸盐,并分解铵盐生成氨,培养基变为碱性,使指示剂溴麝香草酚蓝变为蓝色为阳性。大肠埃希菌等不能利用枸橼酸盐为唯一碳源的细菌,在该培养基上不能生长,为枸橼酸盐试验阴性。

(5) 吲哚(indole)试验:有些细菌如大肠埃希菌、变形杆菌、霍乱弧菌等能分解培养基中

的色氨酸，生成无色的吡啶（靛基质），与试剂中的对二甲基氨基苯甲醛作用，生成玫瑰吡啶而呈红色，为吡啶试验阳性。

（6）硫化氢试验：有些细菌如乙型副伤寒沙门菌、变形杆菌等能分解培养基中的含硫氨基酸（如胱氨酸、甲硫氨酸）生成硫化氢（ H_2S ）， H_2S 遇铅或铁离子生成肉眼可见的黑色硫化铅或硫化亚铁沉淀物，为硫化氢试验阳性。

（7）尿素酶试验：变形杆菌、幽门螺杆菌等可产生尿素酶，能分解培养基中的尿素产生氨，使培养基变碱，以酚红为指示剂可显示为红色，为尿素酶试验阳性。

细菌的生化反应用于鉴别细菌，尤其对形态、革兰氏染色反应和培养特性相同或相似的细菌更为重要。吡啶试验（I）、甲基红试验（M）、VP试验（V）、枸橼酸盐利用试验（C）四种试验常用于鉴定肠道杆菌，合称为吡啶、甲基红、VP、枸橼酸（IMViC）试验。例如大肠埃希菌这四种试验的结果是“++--”，产气肠杆菌则为“--++”。

2. 有重要医学意义的细菌的合成代谢产物 细菌在合成代谢中除了合成菌体自身成分外，还可合成多种其他代谢产物，其中部分具有重要医学意义，有的与细菌的致病性有关，有的可用于鉴别细菌或防治疾病。

（1）热原质（pyrogen）：又称致热原，是细菌在合成代谢中的产物，化学本质是LPS，注入人体或动物体内能引起发热反应。产生热原质的细菌大多是革兰氏阴性菌。热原质耐高温，不被高压蒸汽灭菌（ $121^\circ C$ 、20分钟）所破坏。 $250^\circ C$ 高温干烤才能破坏热原质。注射用液、生物制品、抗生素及输液用的蒸馏水均不能含有热原质。因此，在制备和使用注射制剂的过程中，需要严格的无菌操作，以防止被细菌污染。对液体中可能存在的热原质可用吸附剂吸附、特殊石棉滤板过滤或通过蒸馏方法除去。

（2）毒素和侵袭性酶：细菌产生的毒素有内毒素（endotoxin）和外毒素（exotoxin）两种。内毒素是革兰氏阴性菌细胞壁中的LPS，菌体死亡或裂解后才能释放出来。外毒素是由革兰氏阳性菌及部分革兰氏阴性菌产生的一种蛋白质，在代谢过程中可分泌到菌体外，毒性强。有些细菌还能合成一些胞外酶，促使细菌扩散，增强病原菌的侵袭力，如链球菌的透明质酸酶、链激酶，产气荚膜梭菌的卵磷脂酶等。

（3）色素：某些细菌在一定条件下（ O_2 、适宜温度等），能产生各种颜色的色素，细菌合成的色素分为水溶性和脂溶性两种，前者如铜绿假单胞菌产生的水溶性绿色色素，使伤口脓汁和敷料染成绿色；后者如金黄色葡萄球菌合成的脂溶性金黄色色素，色素仅见于菌落上，培养基不显色。细菌的色素有助于细菌的鉴别。

（4）细菌素：某些菌株产生的一类具有抗菌作用的蛋白质称为细菌素（bactericin）。细菌素仅对与产生菌株有亲缘关系的细菌有杀伤作用。细菌素的合成受菌体内质粒控制，如大肠埃希菌的col质粒控制大肠菌素的合成。现已知有十几种细菌素，如葡萄球菌素、绿脓菌素、弧菌素等。细菌素具有种和型的特异性，因此可用于细菌分型和流行病学调查等。

（5）抗生素：某些细菌在代谢过程中可产生一种能抑制和杀灭其他细菌或肿瘤细胞的抗生素物质，称抗生素（antibiotic）。如多黏菌素和杆菌肽等。主要用于临床治疗。

(6) 维生素: 某些细菌能合成一些维生素, 除供作自身的生长因子外, 也能分泌至菌体外, 如大肠埃希菌在肠道内能合成B族维生素和维生素K等, 可被人体吸收利用, 对维持肠道的生理环境起重要作用。

(三) 细菌的分泌系统

细菌在生长代谢过程中, 为了适应其生存环境, 在宿主体内生存、繁殖和扩散会产生一些毒素、蛋白酶等毒力物质, 参与细菌的致病及其他重要生命活动。细菌合成的这些毒力蛋白, 革兰氏阳性菌可以直接将其分泌到胞外, 革兰氏阴性菌则需要通过细菌的分泌系统进行蛋白质的跨膜转运。

细菌分泌系统 (bacterial secretion systems) 是一种贯穿细菌细胞膜及细胞壁的高度分化的蛋白大分子特殊结构, 由多种不同的镶嵌蛋白、细胞膜蛋白、外膜蛋白和辅助蛋白 (ATP酶、信号肽酶或分子伴侣等) 组成。目前已经发现了9型 (I~IX) 细菌分泌系统, 革兰氏阴性菌主要有 I~VI、VIII和IX型, 分枝杆菌及少数革兰氏阳性菌主要为IV型和VII型。一个菌株可带有多于一种分泌系统。按其分泌是否利用Sec转位酶可分为两大类: 一类是利用Sec途径跨细胞膜转运到细胞壁周质间隙中, 再经由外膜上的不同分泌系统转运到胞外或直接注入靶细胞内, 包括II型 (T2SS)、V型 (T5SS) 和VII型分泌系统 (T7SS); 另一类则不依赖Sec转位酶, 直接将效应分子跨过细胞膜和外膜转运到菌体外, 如I型 (T1SS)、III型 (T3SS)、IV型 (T4SS) 和VI型分泌系统 (T6SS)。细菌分泌系统的发现是近年来细菌致病机制研究的重要进展。

四、细菌的免疫系统

在细菌的生存过程中, 经常会面临外来DNA的侵袭, 如噬菌体的威胁、各种DNA元件也会通过多种方式转移到细菌细胞中。面对这些威胁, 细菌在进化过程中逐渐形成了多种防御机制, 尤其在DNA进入细胞后细菌通过各种机制对侵入的DNA进行干扰, 保证细菌的遗传稳定性。目前研究发现了以下四种不同的免疫类型:

1. 限制修饰系统 限制修饰 (restriction modification, RM) 系统是最早发现的细菌免疫系统。典型的RM系统由限制性内切酶 (REase) 和甲基转移酶 (MTase) 构成。RM系统通过识别DNA特殊位点的甲基化修饰来区分细菌自身和噬菌体DNA, REase识别并裂解特定的DNA序列, 并最终将其切割, 阻止其复制和增殖, 保护细菌。同源的MTase对同一识别位点上的腺嘌呤或胞嘧啶进行甲基化, 保护自身DNA不被REase裂解。

2. 流产感染系统 细菌被噬菌体感染后, 因正常生理功能被干扰而死亡, 阻止了噬菌体的复制和扩散, 这个过程被称为流产感染 (abortive infection, Abi)。该系统是通过干扰和阻止细菌基本的细胞过程, 如翻译、转录和复制, 或通过诱导膜渗漏来实现的。

3. 毒素-抗毒素系统 毒素-抗毒素 (toxin-antitoxin, TA) 系统由一种抑制细菌生长的毒素 (蛋白) 和一种保护细菌免受毒素损害的抗毒素 (蛋白或是RNA) 组成。噬菌体感染破坏了二者的平衡, 导致毒素功能被激活, 进而细菌的功能如DNA复制、蛋白质翻译受到干扰, 阻止噬菌体的繁殖。

4. CRISPR-Cas系统 CRISPR-Cas系统由CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic

repeats) 序列和CRISPR相关(CRISPR-associated, Cas) 基因翻译的Cas蛋白组成。CRISPR序列中重复序列(repeats)之间存在着各不相同的间隔序列(spacer)。具有该系统的细菌从噬菌体基因组上捕获间隔序列从而获得免疫记忆,当噬菌体再次入侵时,与噬菌体DNA通过碱基互补精确识别,通过Cas蛋白切割并破坏外源基因序列,阻止噬菌体DNA在宿主细胞内复制。目前已发现的CRISPR-Cas9,广泛用于包括人类等多种系细胞的基因编辑研究等。

在细菌免疫系统中,各种免疫机制相互配合,共同维持细胞的稳定。目前不断有新的文献报道,可能还存在不同的免疫机制。

五、细菌的人工培养

根据细菌的生理需要和繁殖规律,可用人工方法为细菌提供必需的营养及适宜的生长环境,使其在体外生长繁殖,即人工培养法。目前除极少数细菌外,绝大多数细菌都可在体外进行人工培养。

(一) 培养基

培养基(culture medium)是人工配制的适合细菌生长繁殖的营养基质,调整合适的pH(通常为7.2~7.6),经灭菌后即可使用。

1. 根据培养基的用途分类

(1) 基础培养基:能满足一般细菌生长繁殖的营养需要,可供大多数细菌生长,如肉汤(包括肉浸液、蛋白胨、氯化钠、磷酸盐等)、蛋白胨水等。若在肉汤中加入适当琼脂,可将液体培养基制成半固体或固体培养基。

(2) 营养培养基:在基础培养基中加入葡萄糖、血液、血清、酵母浸膏等,可供对营养要求较高的细菌生长,如血平板或血清肉汤等。

(3) 选择培养基:利用不同种类细菌对某种化学物质敏感性不同的特性,制成有利于选择欲分离的目的菌生长,而抑制其他杂菌生长的培养基。如SS琼脂培养基含有胆盐、煌绿等,能抑制革兰氏阳性菌及大肠埃希菌生长,利于选择肠道致病菌中的沙门菌和志贺菌。

(4) 鉴别培养基:可供细菌生化反应试验,借以鉴定细菌的培养基。在培养基中加入不同的底物,观察细菌在此培养基中是否分解这些底物,用生化方法检测,如各种单糖发酵管、双糖铁培养基等。

(5) 厌氧培养基:厌氧培养基营养成分丰富,含有特殊生长因子,氧化还原电势低,并加入亚甲蓝作为氧化还原指示剂。其中,心、脑浸液和肝块、肉渣含有不饱和脂肪酸,能吸收培养基中的氧;硫乙醇酸盐和半胱氨酸是较强的还原剂;维生素K₁、氯化血红素可以促进某些类杆菌的生长。常用的有庖肉培养基(cooked meat medium)、硫乙醇酸盐肉汤等,并在培养基表面加入凡士林或液体石蜡以隔绝空气。主要用于厌氧菌的培养。

2. 培养基根据物理性状分类 培养基根据物理性状可分为液体、固体(平板和斜面)、半固体培养基。决定其物理性状的成分为琼脂(agar)。其中固体和半固体培养基中的琼脂含量分别为15~25g/L和3~5g/L。

（二）细菌在培养基中的生长现象

1. 在液体培养基中的生长现象 细菌在液体培养基中可出现以下三种生长现象：① 均匀浑浊生长，多数细菌呈此现象，多属兼性厌氧菌；② 沉淀生长，少数呈链状的细菌生长繁殖后沉积于管底；③ 菌膜生长，需氧菌可浮在液体表面生长，形成菌膜。

2. 在半固体培养基中的生长现象 用接种针将细菌穿刺接种于半固体培养基中，若细菌无动力（无鞭毛），则细菌沿穿刺线生长，而周围培养基清澈透明；若细菌有鞭毛能运动，可由穿刺线向四周扩散呈云雾状生长，此法可用来检测细菌的动力。

3. 在固体培养基上的生长现象 细菌在平板培养基上因划线的分散作用，许多混杂的细菌在固体培养基表面上散开，这被称为分离培养。一般经过18~24小时培养后，单个细菌分裂繁殖成一堆肉眼可见的细菌集团，称为菌落（colony）。当进行样品活菌计数时，以在平板培养基上形成的菌落数来间接确定其活菌数，以菌落形成单位（colony forming unit, CFU）来表示。一个菌落是由一个细菌繁殖的后代堆积而成。挑取单个菌落，移种到另一培养基上，生长出来的细菌为纯种，称为纯培养（pure culture）。各种细菌在固体培养基上形成菌落的大小、形状、颜色、边缘、表面光滑度、湿润度、透明度及在血平板上的溶血情况等均有不同表现，可因细菌的种类和所用的培养基不同而有差异，这些有助于识别和鉴定细菌。菌落根据其特点分为光滑型菌落（smooth colony, S型菌落）（表面光滑、湿润，边缘整齐）、粗糙型菌落（rough colony, R型菌落）（表面粗糙、干燥、呈皱纹或颗粒状，边缘大多不整齐）和黏液型菌落（mucoid colony, M型菌落）（黏稠、有光泽、似水珠样，多见于有厚荚膜或丰富黏液层的细菌）。若细菌生长后菌落融合成片，称为菌苔（mossy）。

（三）人工培养细菌的用途及意义

1. 感染性疾病的诊断 从患者的病灶中分离培养出病原菌是诊断感染性疾病最可靠的依据，同时进行药敏试验又可指导对疾病的治疗。

从临床标本中培养病原菌一般分三步进行。① 增菌培养：某些标本如血液等，因含致病菌量少，可先将标本接种到增菌肉汤中培养；② 分离培养：将增菌培养物或含菌量多的标本（如粪便、脓汁等）直接在平板上划线分离，将其中的目的菌分离出来；③ 纯培养：将分离出来的可疑目的菌接种于斜面上，以获取大量纯种细菌，进一步做形态学、生化及血清学鉴定，同时做药敏试验，为提供临床病原学诊断及指导治疗做参考。

2. 细菌的鉴定与研究 研究细菌的生物学性状、基因与抗原的结构、致病性与疾病的相关性等，均需人工培养法，而且分离培养细菌也是发现新病原的先决条件。

3. 生物制品的制备 经人工培养细菌可制备菌苗、类毒素、诊断用菌液等生物制品，也可用菌苗及类毒素等进一步制备其他免疫制剂，如免疫血清、诊断用血清及抗毒素等。

4. 细菌毒力分析及卫生学指标的检测 利用免疫学和其他方法可检测人工培养细菌的毒力因子，配合动物实验可鉴定细菌的侵袭力并进行毒力分析，也可通过定量培养计数等，对饮水、食品等的微生物学卫生指标进行检测。

5. 基因工程中的应用 由于细菌具有繁殖快、易培养的特点，故大多数基因工程的实验和生

产是先在细菌中进行的,如细菌DNA包括质粒DNA的提取,原生质体融合,DNA的转移与重组,基因在细胞内的表达等。

六、细菌的分类与命名

细菌分类学(bacterial taxonomy)既是一个古老的、传统的学科,又是一个现代化的、发展的学科。随着生物科学的发展,细菌分类已从一般表型指征的鉴别深入到基因型特征的鉴定,即形成了现代的细菌分类学。

(一) 分类原则

细菌的分类可分为传统分类和种系分类两种。

1. 传统分类 主要以细菌较稳定的生物学性状作为依据,如细菌的形态与结构、染色性、培养特性、生化反应、抗原特性等作为分类的标记。由于对分类性状的选择有一定的主观性,所以传统分类也称为人为分类。传统分类是建立在表型基础上的,故也称为表型分类。20世纪60年代开始借助计算机建立了数值分类法,该方法将细菌的各种生物学性状分别赋予数字,再进行数学统计和聚类分析,然后按照相似程度进行归类(一般种的水平相似度>80%),以此划分种和属。近年来人们应用电泳、色谱、质谱等方法,对菌体组分、代谢产物等进行分析,如细胞壁脂脂肪酸分析、全细胞脂类和蛋白质的分析、多点酶电泳分析等,从而建立了分析分类法。这种分类方法本质上仍属于传统分类,为揭示细菌表型差异提供了有力的手段。

2. 种系分类 主要依据细菌组分(核酸、蛋白质等)的同源程度进行分类。这种以细菌发育关系为基础,以细菌的遗传型特征为依据的细菌分类,反映物种之间在遗传与进化上的相互关系,揭示细菌进化的信息,称为系统分类或种系分类,又称为自然分类。目前常用的方法有:细菌DNA碱基组成(G+C mol%)测定、核酸分子杂交(DNA-DNA同源性、DNA-rRNA同源性)以及16S rRNA基因寡核苷酸的碱基序列同源性分析。其中16S rRNA基因因其在进化过程中保守、稳定、很少发生变异,是种系分类的重要依据。近年来,随着微生物基因组测序的发展,又出现了“基于序列的分类(sequence based classification)”,成为分类学的发展方向。

国际上最具权威性的细菌分类系统专著是《伯杰氏细菌学鉴定手册》(*Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*)从1923年至1994年共出版了九版;2014年起该手册更名为《伯杰氏古菌与细菌系统学手册》(*Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria*, BMSAB)。原核生物分为2个域,即古菌域(archaea)和细菌域(bacteria)。

(二) 细菌的分类层次

细菌分类的层次与其他生物相同,依次为:细菌域(domain)、门(phylum)、纲(class)、目(order)、科(family)、属(genus)、种(species),细菌分类最基本的单位是种。按此原则,大肠埃希菌(*Escherichia coli*, *E. coli*)属于细菌域、假单胞菌门、 γ -变形菌纲、肠杆菌目、肠杆菌科、埃希菌属中的一个种,分类名为大肠埃希。生物学性状基本相同的细菌群体构成一个菌种;性状相近关系密切的若干菌种组成一个属;有时在两个主要分类单位间还添加次级分类单位。如化脓性链球菌按细胞壁多糖(C)抗原分为A、B、C等20个群(group);志贺菌属分为A、

B、C和D四个群。同一菌种的各个细菌，虽然性状基本相同，但在某些方面仍有一定差异，差异较明显的称亚种（*subspecies*）或变种，差异小的则为型（*type*）。按抗原结构不同分为不同血清型；按噬菌体和细菌素的敏感性不同分为不同噬菌体型和细菌素型；按生化反应和其他某些生物学性状不同而分为不同生物型。此外，还有亚型（*subtype*）等次级单位。

对不同来源的同一菌种的细菌称为该菌的不同菌株（*strain*）。经国际细菌分类命名委员会确定的具有典型性状的菌株称标准菌株（*standard strain*）或模式菌株（*type strain*）。

（三）细菌的命名

目前国际通用的细菌命名采用拉丁文双名法，由两个拉丁字组成，前一字为属名，用名词，首字母大写；后一字为种名，用形容词，首字母小写，印刷时用斜体字。如*Escherichia coli*、*Bacillus subtilis*。属名也可用第一个字母代表，如*E. coli*等。

中文译名则是种名放在前面，属名放在后面。例如，*Mycobacterium tuberculosis*（结核分枝杆菌）等。泛指某一属细菌、不特指其中某个菌种时，则可在属名后加*sp.*（单数）或*spp.*（复数），如*Salmonella sp.*表示沙门菌属中的细菌。

学习小结

细菌生长繁殖需要提供充足的营养物质、合适的酸碱度、适宜的温度、必要的气体环境等。专性厌氧菌的厌氧机制与缺乏氧化还原电势高的呼吸酶和缺乏分解有毒氧基团的酶有关。细菌以二分裂方式进行繁殖。细菌的生长曲线分为迟缓期、对数期、稳定期和衰亡期四个期。细菌常以生物被膜形式存在于自然界与人体中。常用的细菌生化反应包括糖发酵试验、VP试验、甲基红试验、枸橼酸盐利用试验、吲哚试验、硫化氢试验及尿素酶试验等，可用于鉴别细菌。细菌在合成代谢中产生的有重要意义的代谢产物包括热原质、毒素和侵袭性酶、色素、细菌素、抗生素和维生素等。细菌的分类可分为传统分类和种系分类两种。细菌分类最基本的单位是种，其他分类层次有属、型等。细菌命名采用拉丁文双名法。

（李菁华）

复习 参考题

（一）A型选择题

1. 细菌代谢产物中与致病性无关的是
A. 外毒素
B. 内毒素
C. 侵袭性酶
D. 细菌素
E. 热原质
2. 细菌生长繁殖的方式为
A. 二分裂方式

- B. 出芽方式
 - C. 自我复制
 - D. 菌丝孢子方式
 - E. 有丝分裂方式
3. 研究细菌性状应选用细菌生长繁殖期中的
- A. 稳定期
 - B. 迟缓期
 - C. 对数期
 - D. 衰亡期
 - E. 稳定期晚期
4. 下列试验不属于细菌生化反应的是
- A. VP 试验
 - B. 甲基红试验
 - C. 硫化氢试验
 - D. 吡啶试验
 - E. SPA 协同凝集试验
5. 能以简单无机物为原料合成复杂原生质的细菌是
- A. 异养菌
 - B. 自养菌
 - C. 腐生菌
 - D. 寄生菌
 - E. 致病菌
- 答案：1. D；2. A；3. C；4. E；5. B

（二）简答题

1. 细菌生长繁殖需要哪些营养物质和条件？
2. 专性厌氧菌为什么在有氧环境中不能生存？
3. 什么是细菌生长曲线？各期有何特点和实际应用价值？
4. 细菌产生的具有重要医学意义的合成代谢产物有哪些？各有何意义？
5. 细菌在培养基中有哪些生长现象？

第三节 细菌的遗传与变异

知识目标

1. 掌握细菌遗传与变异的物质基础；基因转移和重组的方式。
2. 熟悉细菌的变异现象。
3. 了解细菌基因突变规律；细菌遗传与变异在医学上的意义。

细菌与其他生物一样也具有遗传和变异的特性。细菌子代与亲代之间保持生物学性状的相似性，称为遗传（heredity）。在一定条件下，子代与亲代之间以及子代与子代之间的生物学性状出现差异称为变异（variation）。细菌的变异分为遗传性变异与非遗传性变异。遗传性变异是细菌的基因结构发生了改变，故又称基因型变异。基因型变异发生后是不可逆的，产生的新性状可稳定地遗传给后代。非遗传性变异是细菌在一定的环境条件下产生的变异，其基因结构未改变，称为表型变异。表型变异易受到环境因素的影响，当环境中的影响因素去除后，变异的性状又可复原，表型变异不能遗传。

一、细菌的变异现象

细菌的变异现象主要有形态结构的变异、菌落变异、毒力变异及耐药性变异等。

(一) 形态结构的变异

细菌的形态、大小及结构受外界环境条件的影响可以发生变异。如鼠疫耶尔森菌在含30g/L NaCl的高盐培养基上生长，可从典型的两极浓染的小球杆菌变为多形态性。细菌在 β -内酰胺类抗生素、抗体、补体和溶菌酶等因素影响下，细胞壁被破坏或合成受阻，形成细菌细胞壁缺陷型(L型)，这种细菌在高渗环境中仍可存活。有些细菌变异后可失去特殊结构，有鞭毛的普通变形杆菌点种在琼脂平板上，由于鞭毛的动力使细菌在固体培养基上呈弥散生长，似薄膜(德语 hauch，意为薄膜)，称为H菌落；失去鞭毛的细菌呈单个菌落生长，称为O菌落(德语 ohne hauch，意为无薄膜)，故细菌丢失鞭毛的变异又称H-O变异。

(二) 菌落变异

肠道杆菌的菌落变异较为常见。菌落由S型变为R型，称为S-R变异。这种变异是因为失去LPS的特异性寡糖重复单位或荚膜多糖等引起，常伴有其他性状的改变。一般而言，S型菌的致病性强。但有少数细菌，如结核分枝杆菌、炭疽芽胞杆菌和鼠疫耶尔森菌等的R型菌致病性强。

(三) 毒力变异

细菌毒力变异包括毒力增强和减弱。白喉棒状杆菌感染 β -棒状杆菌噬菌体后变成溶原性细菌，获得产生白喉毒素的能力，由无毒株变成有毒株。1908年，卡米梅特(Albert Calmette)和介林(Gamille Guérin)将有毒力的牛分枝杆菌接种在含胆汁、甘油和马铃薯的培养基上，经过13年，连续传230代，获得毒力减弱而保留免疫原性的变异株，即卡介苗(bacillus Calmette-Guérin, BCG)，用于结核病的预防。

(四) 耐药性变异

细菌对某种抗菌药物由敏感变成耐药的变异称耐药性变异。自从抗生素广泛应用以来，耐药菌株在世界范围内不断增长并迅速传播。如耐万古霉素肠球菌(vancomycin-resistant *Enterococcus*, VRE)、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA)等。有些细菌还表现为同时耐受多种抗菌药物，即多重耐药性。还有的细菌变异后产生对药物的依赖性，如痢疾志贺菌赖链霉素株。大量耐药菌株的出现，给临床感染性疾病的治疗带来了极大的困难，成为现代医学广为关注的问题。

二、细菌遗传变异的物质基础

细菌的遗传物质包括细菌染色体和染色体以外的遗传物质，后者指质粒、噬菌体、转座元件等。

(一) 细菌染色体

细菌染色体为单倍体，呈环状或线形。多数细菌染色体是一条环状双螺旋DNA长链(dsDNA)，整个染色体DNA组成若干超螺旋结构，其中DNA片段与类组蛋白结合构成拟核小体(nucleosome like)。拟核小体相对集中在一起，形成一个较为致密的区域，中央部分由RNA与支

架蛋白组成,称为拟核(nucleoid)。与真核细胞相比,细胞染色体具有如下特征:①基因组相对较小;②基因组中只有一个复制起始位点;③功能相关的几个基因组成操纵子结构,转录一条mRNA链,然后分别合成各自的蛋白质。数个操纵子还可以由一个共同的调节基因即调节子(regulon)调控;④编码基因是连续的,无内含子,DNA转录成RNA后不需剪切加工,且转录与翻译是偶联的,即边转录边翻译成多肽;⑤非编码序列少,主要为基因间隔区(spacer)、基因表达调控序列及各种功能识别区域,少有重复序列;⑥基因组中存在可在不同菌株之间水平转移的外源性DNA序列,目前被统称为基因组岛(genomic island, GI),长度一般为10~200kb,通常位于插入转运RNA(tRNA)基因位点,其G+C mol%、密码子使用偏嗜性等与细菌基因组有明显差异,常携带有整合酶基因,两端通常带有保守的重复序列,可携带多个基因。

(二) 染色体外的遗传物质

1. 质粒 质粒是染色体外的遗传物质,存在于细胞质中,为环状闭合的双链DNA,具有自主复制能力,所携带的遗传信息能赋予宿主菌某些生物学性状。

(1) 质粒DNA的主要特征

1) 质粒具有自我复制的能力。一个质粒是一个复制子(replicon),在细菌内可复制出拷贝(copy)。

2) 质粒DNA所编码的基因产物赋予细菌某些性状特征。如致育性、耐药性、致病性和某些生化特性等。

3) 质粒可自行丢失与消除。质粒并非细菌生命活动不可缺少的遗传物质,可自行丢失或经紫外线等理化因素处理后消除,随着质粒的丢失与消除,质粒所赋予细菌的性状亦随之消失,但细菌仍可存活。

4) 质粒可转移。质粒可通过接合、转化或转导等方式在细菌间转移,如耐药性质粒的转移。质粒转移并不限制两种菌均为革兰氏阳性菌或革兰氏阴性菌,也可发生在革兰氏阳性与革兰氏阴性菌之间。

5) 质粒可分为相容性与不相容性两种。几种不同的质粒同时共存于一个细菌内为相容性(compatibility);不能共存于同一细菌内的现象为不相容性。

(2) 医学上重要的质粒

1) 致育性质粒(fertility plasmid)或称F质粒:编码性菌毛,介导细菌之间的接合传递。

2) 耐药性质粒(resistance plasmid):又称R质粒或R因子。编码细菌对抗菌药物或重金属盐类的耐药性。耐药性质粒分为两类:可以通过细菌间的接合进行传递的称为接合性耐药质粒(R质粒);不能通过接合传递的为非接合性耐药质粒(r质粒),可通过噬菌体等其他方式传递,在革兰氏阳性菌(如葡萄球菌)中多见。

3) 细菌素质粒:编码各种细菌素。如col质粒编码大肠埃希菌的大肠菌素。

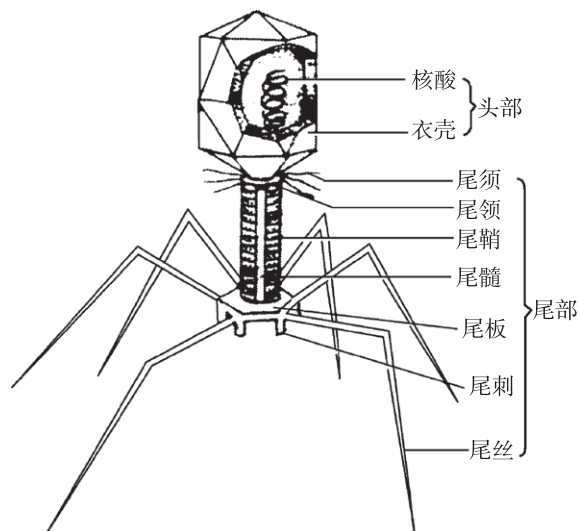
4) 毒力质粒(virulence plasmid)或Vi质粒:编码与细菌致病性有关的毒力因子。如致病性大肠埃希菌产生的耐热肠毒素是由ST质粒编码的,产生的不耐热肠毒素是由LT质粒编码的。

5) 代谢质粒(metabolic plasmid):编码与代谢相关的酶类。

2. 噬菌体 噬菌体 (bacteriophage, phage) 是侵袭细菌、放线菌和螺旋体等的病毒, 其基因组所携带的遗传信息可赋予宿主菌某些生物学性状。噬菌体具有个体微小、结构简单、专性胞内寄生、种类繁多、分布广泛、严格宿主特异性等特点。

(1) 形态与结构: 噬菌体形态有蝌蚪形、微球形和细杆形。大多数噬菌体呈蝌蚪形, 由头部和尾部两部分组成 (图2-3-1), 头部呈二十面体立体对称, 内含遗传物质核酸; 尾部是一个管状结构, 由一个中空的尾髓和外面包着的尾鞘组成。尾部末端有尾板、尾刺和尾丝, 尾板内可能有使宿主菌细胞壁裂解的溶菌酶; 尾丝为噬菌体的吸附器官, 主要识别宿主表面的特异性受体。在头尾连接处有尾领结构。

噬菌体由核酸和蛋白质组成。蛋白质构成噬菌体头部的外壳及尾部。蛋白质起到保护核酸的作用, 并决定噬菌体外形和表面特征。噬菌体的核酸仅有一种类型, 即DNA或RNA, 双链或单链, 环状或线状。

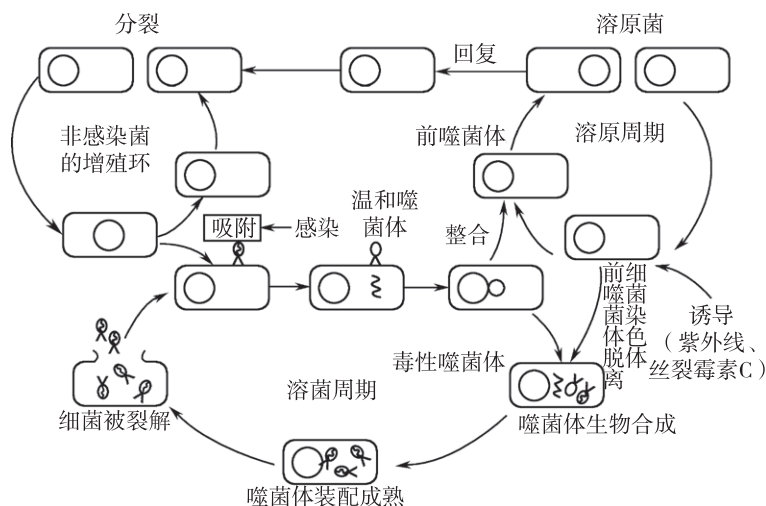


▲ 图2-3-1 噬菌体结构模式图

(2) 噬菌体与细菌的相互关系: 噬菌体感染细菌有两种结果。一是噬菌体增殖, 细菌被裂解, 建立溶菌周期, 这类噬菌体被称为毒性噬菌体 (virulent phage); 二是噬菌体核酸与细菌染色体整合, 成为前噬菌体 (prophage), 细菌变成溶原性细菌 (lysogenic bacteria), 建立溶原周期, 这类噬菌体被称为温和噬菌体 (temperate phage) 或溶原性噬菌体 (lysogenic phage)。

1) 溶菌周期: 包括三个阶段。① 吸附和穿入: 噬菌体感染细菌时, 其尾丝为吸附器官, 能识别并结合宿主菌表面的特殊受体, 然后分泌酶类溶解细胞壁, 使细胞壁出现小孔, 尾髓再收缩, 将头部的核酸注入宿主菌内, 蛋白质外壳留在菌细胞外; ② 生物合成: 进入菌细胞内的噬菌体核酸首先经早期转录和翻译产生核酸复制所必需的酶类等早期蛋白质, 并复制子代核酸, 再进行晚期转录和翻译, 产生噬菌体的结构蛋白 (头部外壳和尾部蛋白); ③ 装配、成熟与释放: 蛋白质与核酸分别合成后, 按一定程序装配成完整、成熟的子代噬菌体。子代噬菌体达到一定数量时, 由于噬菌体合成酶类的溶解作用, 菌细胞裂解, 释放出的子代噬菌体再感染其他敏感细菌。

2) 溶原周期: 温和噬菌体感染细菌后不增殖, 其核酸整合到细菌染色体上, 即前噬菌体, 随细菌染色体的复制而复制, 并随溶原性细菌分裂而分配至子代细菌的染色体中。偶尔自发或在某些理化或生物因素的诱导下, 整合的前噬菌体脱离宿主菌染色体, 进入溶菌周期导致细菌裂解, 并产生新的成熟噬菌体。可见温和噬菌体有溶原和溶菌两个周期, 而毒性噬菌体只有一个溶菌周期 (图2-3-2)。



▲ 图 2-3-2 毒性噬菌体与温和噬菌体的增殖过程示意图

温和噬菌体可以前噬菌体的形式整合到细菌染色体上，能改变溶原性细菌的某些生物学性状，如白喉棒状杆菌、肉毒梭菌等的外毒素就是由转座噬菌体的有关基因所编码。另外，当前噬菌体从细菌染色体分离脱落时，可带有邻近的细菌 DNA 片段，或者是噬菌体在溶菌周期的组装阶段将宿主菌的 DNA 片段组装入噬菌体内，因而在细菌遗传物质转移过程中起载体作用。

3. 转座元件 转位因子 (transposable element) 是细菌基因组中能改变自身位置的一段 DNA 序列。这种转位作用可以发生在同一染色体上，也可发生在染色体与质粒之间。已证实所有生物均有转位因子，其转位作用主要依赖自身合成的特异性转位酶。转位因子根据其结构和生物学特性的不同分为三类。

(1) 插入序列 (insertion sequence, IS): 是最小的转位因子，长度一般不超过 2kb，不携带任何与转位功能无关的基因。两端有反向重复序列 (3~10bp)，作为重组酶的识别位点，中心序列能编码转座酶及与转录有关的蛋白 (图 2-3-3)。IS 可独立存在，也可成为转座子的一部分。在细菌染色体和质粒中含有不少的 IS，每种 IS 还可有多个拷贝，这是造成基因重组的条件之一。



▲ 图 2-3-3 插入序列模式图

(2) 转座子 (transposon, Tn): Tn 结构比较复杂，分子量大小为 2.0~25.0kb，除两端的 IS 外还带有其他基因，如与转座无关的耐药性基因、抗金属基因、毒素基因等 (表 2-3-1)。这些基因可随 Tn 的转座而发生转移重组。当 Tn 插入某一基因时，一方面可引起插入基因失活产生基因突变；另一方面可因带入耐药性基因而使细菌获得耐药性。

▼ 表2-3-1 转座子基因编码的耐药性

转座子	耐药性	转座子	耐药性
Tn3	氨苄西林	Tn9	氯霉素
Tn4	氨苄西林、磺胺、链霉素、 Hg^{2+}	Tn9	四环素
Tn5	卡那霉素	Tn551	红霉素
Tn7	甲氧苄啶		

(3) 整合子 (integron, In): 是一种具有独特结构的可移动DNA分子, 能捕获和整合外源基因, 使之成为共转移、共表达的功能单位。可定位于染色体、质粒、转座子上, 由两端的5'和3'保守端和中间的可变区构成。可变区带有不同数量和功能的基因盒。

三、细菌变异的机制

遗传性变异是由基因结构发生改变所致, 主要通过基因突变、基因的转移与重组等实现。

(一) 基因突变

1. 细菌突变 (mutation) 是细菌遗传物质的结构发生突然而稳定的改变, 导致细菌发生遗传性变异。若细菌DNA上核苷酸序列的改变仅为一个或几个碱基的置换、插入或丢失, 出现的突变只影响到一个或几个基因, 引起较少的性状变异, 称为小突变或点突变 (point mutation); 若涉及大段的DNA发生改变, 称为大突变或染色体畸变 (chromosome aberration)。

2. 基因突变规律

(1) 突变率: 在细菌生长繁殖过程中, 突变经常自发发生, 但自然突变率 ($10^{-10} \sim 10^{-6}$) 极低, 即细菌每分裂 $10^6 \sim 10^{10}$ 次可发生一次突变。如果用紫外线、X射线、烷化剂、亚硝酸盐等理化因素诱导细菌, 可使突变率提高 $10 \sim 1\,000$ 倍, 可使突变率提高至 $10^{-6} \sim 10^{-4}$ 。

(2) 突变与选择: 突变是随机的, 不定向的。发生突变的细菌只是大量菌群中的个别菌, 要从大量细菌中筛选出该突变菌, 必须将菌群放在一个有利于突变菌而不利其他菌生长的环境中, 才能将其选择出来。如耐药性突变, 细菌在未接触药物之前就已发生, 并非细菌在药物环境中逐渐适应而成为耐药菌。将细菌培养在普通培养基中, 不能识别其中有耐药性变异株存在, 若要从中选择出耐药突变株, 就必须将细菌接种在含有药物的培养基中, 凡对药物敏感的细菌均遭淘汰, 只有耐药突变株才能形成菌落。药物在此过程中仅起筛选作用。为此 Lederberg 等 (1952) 设计了影印试验 (replica plating)。先将敏感菌接种到不含抗生素的琼脂平板上, 待长出分散的单个菌落后, 取一块包有无菌丝绒的压模, 在琼脂平板表面轻轻按印, 使压模丝绒表面粘有细菌菌落印迹, 再将此菌落印迹按印到一个含有抗生素的琼脂平板上。经培养后敏感菌完全被抑制, 但可见平板上耐药菌菌落的位置, 可在原无抗生素平板上找出与耐药菌落相应的菌落, 将此相应菌落移种至含抗生素的肉汤中可见细菌生长。琼脂平板上原菌落的细菌从未接触过抗生素, 但已对抗生素产生抗性 (图2-3-4)。上述实验证明, 突变是自发的、随机的, 突变是细菌在

接触抗生素之前已经发生。

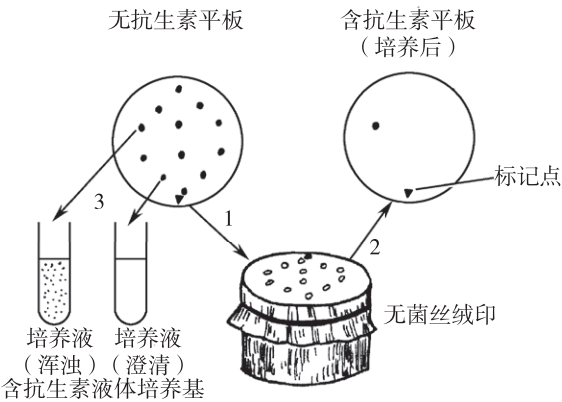
(3) 回复突变：某种细菌在自然环境下具有的表现型称野生型 (wild type)，发生突变后的菌株称突变株 (mutant)。细菌由野生型变为突变型是正向突变，有时突变株经过又一次突变可恢复野生型的性状，这一过程称回复突变 (backward mutation)。回复突变很难恢复原来的基因型，再一次突变只是抵消或校正了第一次突变所出现的表型改变。

(二) 基因转移与重组

外源性的遗传物质由供体菌 (donor) 转移给受体菌 (recipient) 的过程称为基因转移 (gene transfer)。转移的基因与受体菌 DNA 整合在一起称为重组 (recombination)，使受体菌获得供体菌的某些特性。外源性遗传物质包括供体菌染色体 DNA 片段、质粒 DNA 及噬菌体基因等。细菌基因转移和重组的方式有转化、接合、转导、溶源性转换和原生质体融合等。

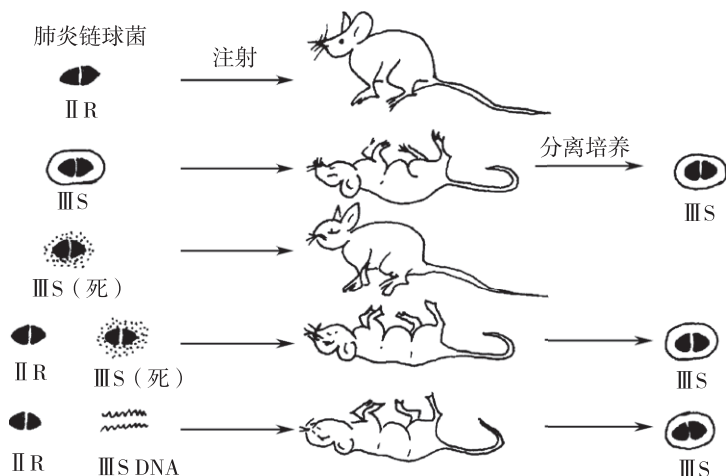
1. 转化 受体菌直接摄取供体菌游离的 DNA 片段获得新的遗传性状的过程称为转化 (transformation)。1928 年 Griffith 在研究肺炎链球菌时，首先发现细菌转化的现象。将有荚膜、毒力强、菌落呈光滑型 (S) 的 III 型肺炎链球菌注射至小鼠体内，小鼠死亡，从死鼠心血中分离出 III 型 S 型肺炎链球菌；将无荚膜、毒力减弱、菌落呈粗糙型 (R) 的 II 型肺炎链球菌或经加热杀死的 III 型 S 型肺炎链球菌分别注射小鼠，小鼠不死。但若将加热杀死的 III 型 S 型肺炎链球菌 (有荚膜) 和活的 II 型 R 型肺炎链球菌 (无荚膜) 混合注射至小鼠体内，小鼠则死亡，并从死鼠心血中分离到 III 型 S 型肺炎链球菌。1944 年 Avery 等人用 III 型 S 型肺炎链球菌的 DNA 代替加热杀死的 III 型 S 型肺炎链球菌重复上述实验，得到相同的结果。证实引起 II 型 R 型肺炎链球菌转化的物质是 III 型 S 型肺炎链球菌的 DNA (图 2-3-5)。

在转化过程中，转化的 DNA 片段称为转化因子，分子量小于 1×10^7 ，最多 10~20 个基因。受体菌只有处于感受态 (competence) 时，才能够摄取外源的转化因子。处于感受态的细胞具有特殊蛋白，包括一种与细胞膜相关的 DNA 结合蛋白、一种细胞壁自溶素和各种核酸酶，这些蛋白在接受和加工 DNA 过程中起作用。感受态的出现时期、持续时间因菌种而异，一般出现在对数生长期后期，此期只能维持几分钟至 3~4 小时。细菌的感受态也可通过人工诱导形成，如利用冰冷低渗的氯化钙溶液处理对数生长期的大肠埃希菌，使其形成感受态，该感受态移至 42℃ 作短暂热激活，可增加感受态细菌摄取 DNA 的能力。对一般转化方法不能成功的细菌，还可用电穿孔技术 (electroporation) 使转化率提高 10~100 倍。



▲ 图 2-3-4 影印培养示意图

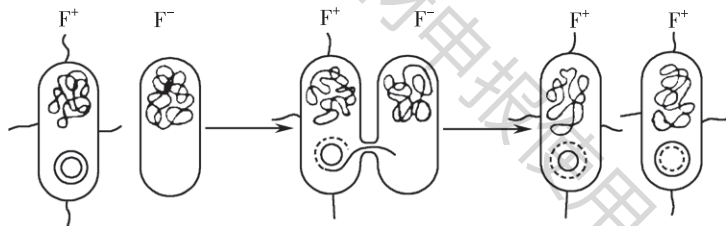
- 1. 压模丝绒按印无抗生素琼脂平板上的菌落形成印迹；
- 2. 将菌落印迹按印到有抗生素的琼脂平板表面；3. 在无抗生素平板上找出耐药菌落和敏感菌落移种至含抗生素的肉汤中。



▲ 图 2-3-5 小鼠体内肺炎链球菌的转化试验

2. 接合 细菌通过性菌毛相互连接沟通，将遗传物质（质粒或染色体DNA）从供体菌转移给受体菌的过程称为接合（conjugation）。能通过接合方式转移的质粒称为接合性质粒，主要包括F质粒、R质粒等。不能通过接合转移的质粒为非接合性质粒，如r质粒。

（1）F质粒的接合：带有F质粒的细菌有性菌毛，称为雄性菌（ F^+ ）；无F质粒的为雌性菌（ F^- ）。像有性生殖一样，当 $F^+ \times F^-$ 菌杂交时， F^+ 菌性菌毛末端与 F^- 菌表面受体接合，性菌毛逐渐缩短使两菌之间靠近并形成通道， F^+ 菌的质粒DNA中的一条链断开并通过性菌毛通道进入 F^- 菌内。两菌细胞内的单股DNA链以滚环式进行复制，各自形成完整的F质粒。因此供体菌虽转移F质粒但并不失去F质粒，而受体菌获得F质粒后即长出性菌毛，成为 F^+ 菌（图2-3-6）。



▲ 图 2-3-6 接合时F质粒的转移与复制

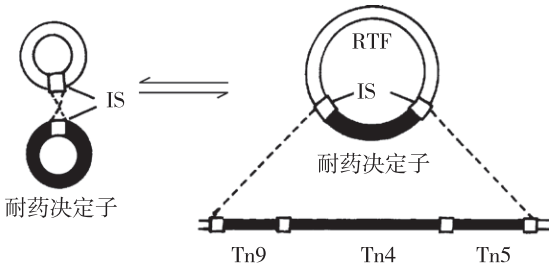
F质粒进入受体菌后，能单独存在和自行复制，但有小部分F质粒可插入到受体菌的染色体中，与染色体一起复制。整合后的细菌能以较高的频率转移染色体上的基因，故称此菌为高频重组（high frequency recombinant, Hfr）菌。在Hfr菌中，F质粒结合在染色体的末端。当Hfr菌与 F^- 菌杂交时，F质粒发动转移作用：首先从Hfr菌染色体伸出一股DNA链，通过性菌毛进入 F^- 菌，整个转移需时约100分钟。在转移过程中，任何震动都能使转移中的DNA断裂而终止。故在Hfr菌转移过程中，可有不同长度的供菌染色体片段进入 F^- 菌进行重组。但 F^- 菌获得F质粒的机会是很少的，因它位于染色体末端，最后才能进入 F^- 受体菌。Hfr菌中的F质粒有时会从染色体上脱离下来，终止其Hfr状态。从染色体上脱离时有时可带有染色体上几个邻近的基因，这种质粒称

为F'质粒。

F⁺、Hfr、F'三种菌都有性菌毛，均可通过接合方式进行基因的转移。

(2) R质粒的接合：细菌耐药性的产生与耐药性的基因突变及R质粒的接合转移等相关。1959年日本学者将具有多重耐药的大肠埃希菌与敏感的志贺菌混合培养，发现多重耐药性可由大肠埃希菌传递给志贺菌，首次证明了R质粒的接合传递。在健康人中分离的大肠埃希菌30%~50%有R质粒，致病性大肠埃希菌约90%有R质粒，说明R质粒与耐药性有关，尤其与细菌的多重耐药关系密切。

R质粒由耐药传递因子(resistance transfer factor, RTF)和耐药决定子(resistance determinant, r-det)两部分组成，这两部分可以单独存在，也可结合在一起，但单独存在时不能发生质粒的接合性传递。RTF的功能与F质粒相似，编码性菌毛，决定质粒的复制、接合及转移；耐药决定子能编码对抗菌药物的耐药性，可由几个转座子连接相邻排列，如Tn9带有氯霉素耐药基因，Tn4带有氨苄西林、磺胺、链霉素的耐药基因，Tn5带有卡那霉素的耐药基因。RTF与耐药决定子之间结合与分离是因为两端有IS，每个Tn两端也均有IS可自由结合(图2-3-7)。



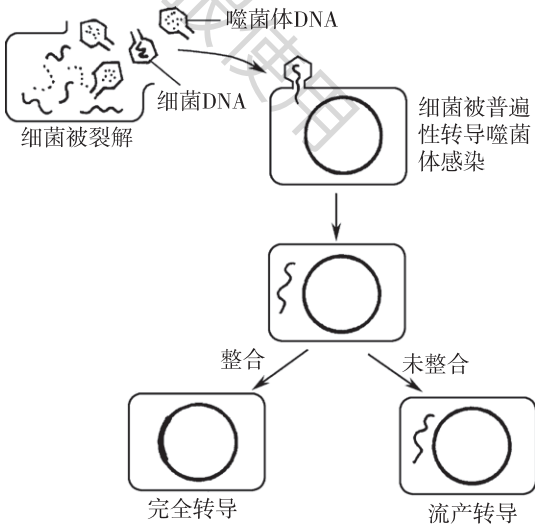
▲ 图2-3-7 R质粒结构图

IS. 插入序列；RTF. 耐药传递因子；Tn. 转座子。

3. 转导 转导(transduction)是以噬菌体为载体，将供体菌的一段DNA片段转移到受体菌内，使受体菌获得新的性状。根据转导DNA片段的范围，可分为以下两种转导：

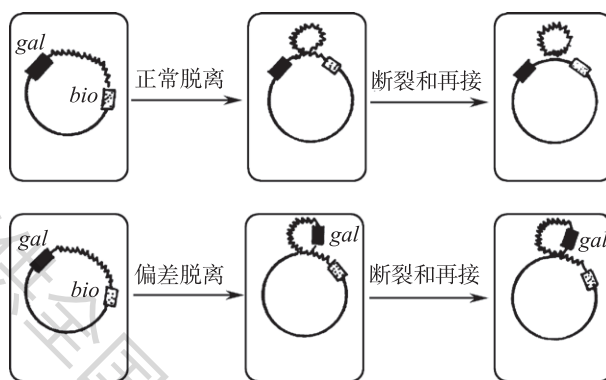
(1) 普遍性转导(generalized transduction)：溶菌性周期的后期，噬菌体的DNA已大量复制，噬菌体DNA装入外壳蛋白组成新的噬菌体时，每10⁵~10⁷次装配中会发生一次装配错误，误将细菌的DNA片段装入噬菌体的头部，成为一个转导噬菌体。转导噬菌体能以正常方式感染另一宿主菌，并将其头部的细菌DNA片段注入受体菌内。因被包装的DNA可以是供体菌染色体上的任何部分，故称为普遍性转导。普遍性转导也能转导质粒，金黄色葡萄球菌中R质粒的转导在医学上具有重要意义。

供体菌DNA片段进入受体菌后可发生两种结果：一种是外源性DNA片段与受体菌的染色体整合，并随染色体而传代，称为完全转导；另一种是外源性DNA片段游离在胞质中，既不能与受体菌染色体整合，也不能自身复制，称为流产转导(abortive transduction)(图2-3-8)。



▲ 图2-3-8 普遍性转导模式图

(2) 局限性转导 (restricted transduction): 所转导的遗传物质只限于供体菌染色体上特定的基因。如 λ 噬菌体进入大肠埃希菌K12, 当处于溶原期时, 噬菌体DNA整合在大肠埃希菌染色体的特定部位, 即在半乳糖苷酶基因 (*gal*) 和生物素基因 (*bio*) 之间。当噬菌体DNA从细菌染色体上分离, 约有 10^{-6} 概率发生偏差分离, 即噬菌体将其本身DNA上的一段留在细菌染色体上, 却带走了细菌DNA上两侧的*gal*或*bio*基因。这样的噬菌体基因转导并整合到受体菌中, 使受体菌获得供体菌的某些遗传性状。由于所转导的只限于供体菌DNA上个别的特定基因 (如*gal*或*bio*), 故称局限性转导 (图2-3-9)。



▲ 图2-3-9 局限性转导模式图

4. 溶原性转换 溶原性转换 (lysogenic conversion) 是指温和噬菌体感染宿主菌后, 以前噬菌体形式与细菌基因组整合, 成为溶原性细菌, 从而获得新的遗传性状。溶原性转换可使某些细菌发生毒力变异或抗原性变异。如 β -棒状噬菌体感染白喉棒状杆菌后, 由于噬菌体携带编码毒素的基因, 使无毒的白喉棒状杆菌获得产生白喉毒素的能力。同样, A群链球菌、产气荚膜梭菌或肉毒梭菌等, 均可因溶原性转换而产生相应的致热外毒素、 α 毒素或肉毒毒素等。

5. 原生质体融合 原生质体融合 (protoplast fusion) 是将两种不同的细菌经溶菌酶或青霉素等处理, 失去细胞壁成为原生质体后进行相互融合的过程。聚乙二醇可促使两种原生质体间的融合。融合后的双倍体细胞可以短期生存, 在此期间染色体之间可以发生基因的交换和重组, 获得多种不同表型的重组融合体。

四、细菌遗传变异的实际意义

(一) 在疾病的诊断、治疗与预防中的应用

1. 病原学诊断 由于细菌的变异可发生在形态、结构、染色性、生化特性、抗原性及毒力等方面, 造成性状不典型, 常给细菌鉴定工作带来困难。例如细菌失去细胞壁形成细菌L型, 用常规法分离培养呈阴性, 必须采用含血清的高渗培养基培养。多数细菌变异后, 其表型的改变可造成误诊或漏诊, 可选用DNA分子上的特异和保守序列片段, 通过分子生物学手段辅助诊断。

2. 临床治疗 由于抗生素的广泛应用, 临床分离的细菌中耐药株日益增多, 已发现有对多种抗生素多重耐药的菌株。有些耐药质粒同时带有编码毒力的基因, 使其致病性增强, 这些变异给疾病的治疗带来很大的困难。为提高抗菌药物的疗效, 防止耐药菌株扩散, 治疗时应注意在细菌药敏试验的指导下正确选择用药, 不能滥用抗生素。

3. 传染病预防 筛选或诱导减毒变异株制备减毒活疫苗用于人工主动免疫是预防传染病的有效措施。近年来出现了治疗性疫苗, 为疫苗的应用拓宽了范围。

(二) 在测定致癌物质中的应用

一般认为基因突变是细胞恶性转化的重要原因, 因此凡能诱导细菌发生突变的物质都有可能成为致癌物质, Ames 试验就是根据此原理设计的。选用鼠伤寒沙门菌的组氨酸营养缺陷型菌株 (his^-) 作为试验菌检测待试品是否为诱变剂。因 his^- 菌在组氨酸缺乏的培养基上不能生长, 若发生突变成为 his^+ 菌则能生长。比较含有被检物的试验平板与无待检物的对照平板, 计数培养基上的菌落数, 凡能提高突变率、诱导菌落生长显著增多的被检物有致癌的可能。

(三) 在流行病学中的应用

分子生物学的分析方法用于流行病学调查, 追踪基因水平的转移与播散。如用质粒指纹图 (plasmid fingerprint, PFP) 的方法来检测不同来源细菌所带质粒的大小, 比较质粒的各种酶切图, 其产生片段的数目、大小、位置是否相同或近似, 确定某一感染暴发流行菌株与非流行菌株, 也可用于调查医院感染的各种细菌的某种耐药质粒的传播扩散情况。

(四) 在基因工程中的应用

基因工程是根据细菌可因基因转移和重组而获得新性状的原理设计。基因工程的主要步骤是: ① 从供体细胞 (细菌或其他生物细胞) 的 DNA 上获得一段需要表达的基因, 即目的基因; ② 将目的基因结合在合适的载体 (质粒或噬菌体等) 上; ③ 通过载体将目的基因转移到工程菌 (受体菌) 内, 随着细菌的大量繁殖表达出大量的目的基因产物。目前通过基因工程已能使工程菌大量生产胰岛素、干扰素、多种生长激素、白细胞介素-2 (IL-2)、乙型肝炎疫苗等生物制品, 并已探索用基因工程的方法, 以正常基因代替异常基因治疗基因缺陷性疾病等。

学习小结

遗传与变异是生物的基本特征之一。细菌的子代与亲代生物学性状表现相同或相似为遗传, 而子代与亲代之间以及子代与子代之间的生物学性状出现差异则为变异。常见的细菌变异现象包括形态结构的变异、菌落变异、毒力变异及耐药性变异等。细菌的变异可分为非遗传性变异与遗传性变异。非遗传性变异也称表型变异, 是由环境因素引起的; 而遗传性变异则是由细菌染色体、质粒、噬菌体、转位因子及整合子等遗传物质决定。基因突变及基因的转移与重组是细菌遗

传性变异的两种主要途径。基因突变是细菌遗传物质的结构发生突然而稳定的改变，导致细菌性状的遗传性变异；外源性的遗传物质由供体菌转入某受体菌细胞内的过程称为基因转移，转移的基因与受体菌DNA整合在一起称为重组，重组后受体菌可获得供体菌的某些生物学性状。细菌的基因转移和重组可通过转化、接合、转导、溶原性转换和原生质体融合等方式进行。细菌的遗传变异在疾病的诊断、治疗与预防、致癌物质测定、流行病学调查以及基因工程等领域具有重要的应用价值。

(张宸豪)

复习 参考题

(一) A型选择题

1. 与细菌耐药有关的遗传物质是
 - A. 性菌毛
 - B. F质粒
 - C. R质粒
 - D. LPS
 - E. 异染颗粒
2. 白喉棒状杆菌产生外毒素是因为其基因发生了
 - A. 转化
 - B. 转导
 - C. 接合
 - D. 突变
 - E. 溶原性转换
3. 细菌转导和溶原性转换的共同特点是
 - A. 质粒参与
 - B. 性菌毛介导
 - C. 毒性噬菌体介导
 - D. 温和噬菌体介导
 - E. 供体菌与受体菌直接接触
4. 质粒在细菌间的转移方式主要是
 - A. 接合
 - B. 转导
 - C. 转化
 - D. 突变
 - E. 溶原性转换
5. 普遍性转导转移的基因是
 - A. 噬菌体基因
 - B. 质粒上的基因
 - C. 染色体上任何部位的基因
 - D. 染色体上特定部位的基因
 - E. 染色体、质粒、噬菌体上任何部位的基因

答案: 1. C; 2. E; 3. D; 4. A; 5. C

(二) 简答题

1. 举例说明细菌变异的现象。
2. 细菌遗传变异的物质基础是什么?
3. 细菌基因转移与重组的方式是什么?
4. 什么是噬菌体? 噬菌体与宿主菌有何关系?
5. 遗传变异在医学实践中有何实际意义?

第四节 放线菌的生物学特性

知识目标

1. 熟悉主要致病性放线菌所引起的疾病和特征。
2. 了解放线菌与人类的关系。

放线菌（actinomycetes）是一类丝状或链状、呈分枝生长的原核细胞型微生物。因其菌丝呈放射状排列，故名放线菌。放线菌种类繁多，多数是腐生菌，对人不致病。对人具有致病作用的主要为放线菌属（*Actinomyces*）和诺卡菌属（*Nocardia*）中的菌群，引起放线菌病（actinomycosis）、诺卡菌病（nocardiosis）和足菌肿（mycetoma）。

放线菌的结构和化学组成与细菌相同，没有核膜；细胞壁由二氨基庚二酸和磷壁酸构成；对常用的抗生素（如青霉素）等敏感，但对抗真菌药不敏感。因此，目前在分类学上把放线菌归为广义细菌的范畴。

放线菌属广泛分布于自然界，放线菌与人类的关系具有明显的双重性。放线菌的某些代谢产物具有重要的生物学功能，目前广泛使用的抗生素约70%由放线菌产生，包括氨基糖苷类、大环内酯类、四环素类、氯霉素、林可酰胺类、蒽环类等，产生最多的是链霉菌属（*Streptomyces*）的放线菌。另外，某些放线菌还可用于维生素、酶抑制剂和氨基酸等物质的生产，也可用于甾体化合物的微生物转化等。因此，放线菌在制药业和食品业等相关领域具有较大的应用价值和开发潜力。

放线菌属为革兰氏阳性、无芽胞、无荚膜、无鞭毛的非抗酸性丝状菌，培养比较困难，生长缓慢，厌氧或微需氧。人体内的放线菌多正常寄居于口腔、上呼吸道、胃肠道和泌尿生殖道，为人体正常菌群，当机体免疫力下降，口腔卫生不良、拔牙或口腔黏膜受损时，可致内源性感染，引起放线菌病。对人致病性较强的为衣氏放线菌（*A. israelii*）。放线菌病是一种软组织的化脓性炎症，多呈慢性肉芽肿性病变，常伴有多发性瘘管形成，脓汁中可找到特征性的硫磺样颗粒（sulfur granule），该颗粒是放线菌在组织中形成的菌落。

诺卡菌属广泛分布于土壤，不属于人体正常菌群。种类比较多，其中星形诺卡菌（*N. asteroides*）致病力最强，在我国最常见。诺卡菌为革兰氏阳性杆菌，形态与放线菌属相似，但菌丝末端不膨大，有时可见杆状与球状同时存在。诺卡菌属大多数为专性需氧菌，营养要求不高，在普通培养基或沙氏葡萄糖琼脂培养基上，22℃或37℃条件下生长良好，不同的菌株可产生不同的色素，如黄色、黑色、橘黄色等。

学习小结

放线菌是一类丝状、呈分枝生长的原核细胞型微生物。对人有致病作用的放线菌主要集中在放线菌属和诺卡菌属，引起人类放线菌病、诺卡菌病和足菌肿。该菌是抗生素的主要产生菌，可用于某些抗生素、酶抑制剂的生产。

(李忠玉)

复习 参考题

(一) A型选择题

- 放线菌感染的病变部位可见
 - 异染颗粒
 - 硫磺样颗粒
 - Dane颗粒
 - 包涵体
 - 质粒
- 放线菌与多细胞真菌的相似点是
 - 属于真核细胞型微生物
 - 对常用抗生素不敏感
 - 不形成孢子的丝状菌
 - 细胞器完善
 - 在固体培养基上可形成有分枝的长丝
- 诺卡菌主要分布于
 - 空气
 - 人与外界相通的腔道
 - 土壤
 - 水
 - 动物与外界相通的腔道

答案: 1. B; 2. E; 3. C

(二) 简答题

- 为什么放线菌在分类上属原核细胞型微生物?
- 简述放线菌在生物制药工业和食品工业中的应用。

第五节 支原体的生物学特性

知识目标

- 掌握支原体的形态结构特征。
- 熟悉支原体的致病性。
- 了解支原体感染后检查方法与防治原则。

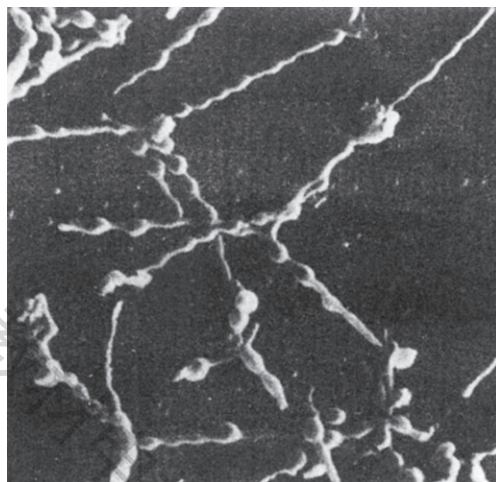
支原体 (mycoplasmas) 是一类缺乏细胞壁、呈高度多形性、能通过滤菌器和在无生命培养基中能够生长繁殖的最小原核细胞型微生物。1898年由Nocard等首次分离出支原体, 1967年将其正式命名为支原体。

根据16S rRNA和23S rRNA序列同源性分析, 将支原体目分为2个科, 其中支原体科又分为支原体属 (*Mycoplasma*) 和脲原体属 (*Ureaplasma*)。从人体中分离出的支原体有16个种, 对人类有致病性的支原体主要包括肺炎支原体、人型支原体、生殖支原体和嗜精子支原体; 机会致病支原体主要有发酵支原体、穿透支原体、梨支原体、解脲脲原体和微小脲原体。

一、生物学性状

(一) 形态与结构

支原体大小一般为0.3~0.5 μm 。基因组为环状双股DNA, 大小在600~2 200kb之间, G+C mol%仅25%~40%。支原体无细胞壁, 不能维持固定的形态而呈高度多形性, 有球形、杆形、丝状和分枝状等多种形态 (图2-5-1)。革兰氏染色为阴性, 但不易着色, 一般以吉姆萨 (Giemsa) 染色较佳, 被染为淡紫色。支原体的细胞膜厚7.5~10nm, 可分外、中、内三层, 内外两层为蛋白质及糖类, 中层为脂类, 主要为磷脂。胆固醇位于磷脂分子之间, 对保持细胞膜的完整性具有一定的作用。因此, 凡能作用于胆固醇的物质, 如皂素、洋地黄苷、两性霉素B等均能破坏支原体的细胞膜而导致其死亡。有的支原体可产生一种由多聚糖构成的荚膜或微荚膜。有些支原体具有一种特殊的顶端结构, 能黏附在宿主上皮细胞表面, 与支原体的致病有关。



▲ 图2-5-1 肺炎支原体的形态
(扫描电镜, $\times 10\,000$)

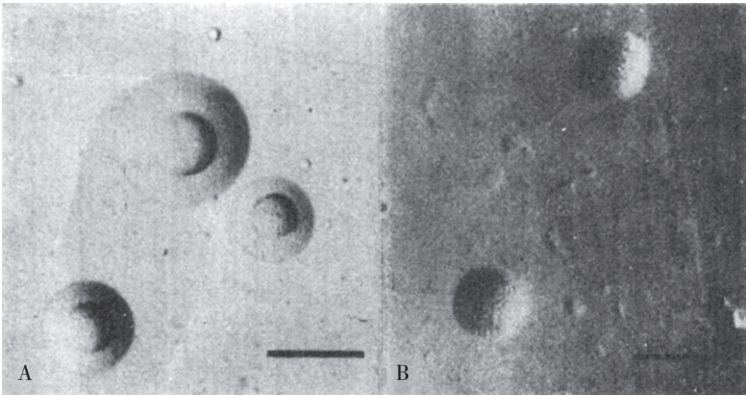
(二) 培养特性

支原体对营养物质的要求高于一般细菌, 需加入10%~20%人或动物血清以提供胆固醇与其他长链脂肪酸。多数支原体还需添加酵母浸液、组织浸液、核酸提取物和辅酶等才能生长。

大部分支原体生长适宜的pH为7.6~8.0, 低于7.0易死亡, 但解脲脲原体最适pH为5.5~6.5。支原体为兼性厌氧, 但大多数寄生性支原体在37 $^{\circ}\text{C}$ 、微氧环境 (含5% CO_2 和90% N_2) 中生长最佳。

支原体的繁殖方式多样, 除二分裂繁殖外, 还有分节、断裂、出芽或分枝等方式。繁殖时胞质分裂往往落后于基因组的复制, 故可形成多核丝状体。大部分支原体繁殖速度比细菌慢, 3~4小时繁殖一代, 在琼脂含量较低的固体培养基上, 2~7天长出直径10~600 μm 典型的“油煎蛋”样菌落 (图2-5-2), 低倍镜下观察菌落呈圆形, 中心致密隆起, 深入琼脂, 外周由颗粒包绕; 在液体培养基中支原体增殖量不超过 10^6 ~ 10^7 颜色变化单位 (color changing unit, CCU) /ml, 故液

体清亮。CCU 是指支原体接种在液体培养基中培养一定时间后能分解底物并使指示剂变色的最小支原体量。



▲ 图 2-5-2 肺炎支原体菌落
A. 传代“油煎蛋”样菌落；B. 原代菌落。

支原体有许多特性与 L 型细菌相似，如无细胞壁、呈多形性、能通过滤菌器、对低渗敏感、形成“油煎蛋”样菌落，但 L 型细菌在无抗生素等诱导因素作用下易返祖为原菌，支原体则在遗传上与细菌无关。

（三）生化反应

根据支原体对葡萄糖、精氨酸和尿素分解能力的不同，可对其进行鉴别（表 2-5-1）。

▼ 表 2-5-1 人类主要支原体的生化反应

支原体名称	葡萄糖	精氨酸	尿素	pH	吸附细胞
肺炎支原体	+	-	-	7.5	红细胞
生殖支原体	+	-	-	7.5	红细胞
人型支原体	-	+	-	7.3	-
发酵支原体	+	+	-	7.5	-
嗜精子支原体	-	+	-	7.0	-
穿透支原体	+	+	-	7.5	红细胞，CD ₄ ⁺ T 细胞
解脲脲原体	-	-	+	6.0	红细胞 ^①

注：① 仅血清 3 型。

（四）抗原结构

主要由支原体细胞膜上的蛋白质和糖脂组成。各种支原体均有其特有的抗原结构，交叉反应较少，可用于支原体的鉴定。补体结合试验可检测糖脂类抗原，酶联免疫吸附试验（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）可检测蛋白质类抗原。支原体特异性抗体可用于生长抑制试

验（growth inhibition test, GIT）和代谢抑制试验（metabolic inhibition test, MIT），以鉴定支原体，特异度与灵敏度高。GIT操作步骤与药敏试验的纸片法相似，将含有特异性抗体的纸片贴于接种有支原体的琼脂平板表面，若两者相对应，则纸片周围生长的菌落受到抑制。MIT是将支原体接种在一个含有支原体抗体与酚红的葡萄糖培养基中，若抗体与支原体相对应，则支原体的生长、代谢受到抑制，酚红不变颜色。GIT和MIT还可将某些支原体分成若干血清型，如解脲脲原体可分为14型。

（五）抵抗力

支原体无细胞壁，对理化因素的抵抗力比细菌弱。对重金属盐和常用消毒剂如乙醇、酚、甲醛等敏感，但对结晶紫、醋酸铊、亚碲酸钾有抵抗力，在培养基中加入适当浓度的上述物质可作为分离培养时防止杂菌污染的抑制剂。支原体对影响细胞壁合成的抗生素如青霉素类天然耐受，但对干扰蛋白质合成的抗生素如多西环素、交沙霉素等敏感，对作用于DNA旋转酶而阻碍DNA复制的喹诺酮类药物如左氧氟沙星、司帕沙星等敏感。

二、致病性与免疫性

（一）致病机制

支原体广泛存在于人和动物体内，大多数不致病。对人致病的支原体主要通过以下几种机制引起细胞损伤。① 黏附素：有些支原体（肺炎支原体、生殖支原体等）具有黏附素，能黏附于呼吸道或泌尿生殖道上皮细胞的黏蛋白受体上，导致宿主细胞损伤；② 荚膜或微荚膜：具有抗吞噬作用；③ 毒性代谢产物：如神经毒素、磷脂酶C、核酸酶、过氧化氢和超氧离子均能引起宿主黏膜上皮细胞或红细胞的病理损伤；④ 脂蛋白：可诱导产生肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α, TNF-α）、IL-1β、IL-6等促炎细胞因子，引起组织损伤。另外，穿透支原体能黏附并侵入CD4⁺ T淋巴细胞，导致免疫损伤。

（二）所致疾病

不同支原体感染机体不同部位，可引起不同类型的疾病（表2-5-2）。

▼ 表2-5-2 人类致病支原体的感染部位与所致疾病

支原体名称	感染部位	所致疾病
肺炎支原体	呼吸道	上呼吸道感染、原发性非典型性肺炎、支气管炎、肺外症状（皮疹、心血管和神经系统症状）
人型支原体	呼吸道、生殖道	新生儿肺炎、脑炎、脑脓肿、附睾炎、盆腔炎、产褥感染、慢性羊膜炎
生殖支原体	生殖道	尿道炎、宫颈炎、子宫内膜炎、盆腔炎、不育
嗜精子支原体	生殖道	不孕、不育
发酵支原体	呼吸道、生殖道	流感样疾病、肺炎
解脲脲原体	生殖道	尿道炎、宫颈炎等
穿透支原体	生殖道	协同HIV致病

（三）免疫性

人体感染支原体后可产生特异性体液免疫和细胞免疫。膜蛋白抗体包括IgM、IgG和分泌型IgA（SIgA），在抗支原体感染中发挥主要作用，特别是SIgA在局部黏膜抗支原体感染中起重要作用。细胞免疫主要是特异性CD4⁺ Th1细胞分泌IL-2、TNF- α 、 γ 干扰素（interferon- γ ，IFN- γ ）和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）等细胞因子，活化巨噬细胞以清除支原体感染。免疫细胞在清除支原体的同时，释放大量炎症细胞因子，也能引起自身组织损伤。

三、感染后检查方法

标本应采取患者咽洗液、咽拭子、痰液及生殖道分泌物。直接镜检意义不大，仅在早期临床诊断中比较重要。

1. 分离培养 取可疑患者的咽拭子、痰及生殖道标本接种在含血清和酵母浸膏的琼脂培养基或SP-4培养基上，在5% CO₂与95% N₂的环境中孵育2~7天出现典型的“油煎蛋”样菌落。根据糖发酵试验、溶血性、红细胞吸附与生化反应可进行初步鉴定，进一步鉴定需用特异性血清做GIT与MIT。

2. 血清学检测 采用ELISA检测支原体特异IgM抗体，对早期感染具有诊断意义。

3. 分子生物学检测 主要应用聚合酶链反应（PCR）检测标本中支原体16S rRNA基因。此法特异度与灵敏度高，适合大量临床标本检测。

四、防治原则

加强卫生宣传教育，切断传染源，患者可采用大环内酯类抗生素和喹诺酮类药物等进行治疗。

学习小结

支原体属于原核细胞型微生物，无细胞壁，能在无生命培养基中生长繁殖。在固体培养基上生长出典型的“油煎蛋”样菌落。不同支原体对葡萄糖、精氨酸和尿素的分解能力不同。支原体通过多种机制能引起机体不同疾病，如原发性非典型性肺炎、泌尿生殖道感染等。感染后检查方法包括分离培养、血清学试验与核酸检测。预防措施是注意个人卫生，避免接触感染。治疗首选大环内酯类和喹诺酮类药物。

（李忠玉）

复习
参考题

(一) A型选择题

1. 能在无生命培养基中生长繁殖的最小的微生物是

A. 支原体
B. 衣原体
C. 螺旋体
D. 立克次体
E. 病毒
2. 细菌L型与支原体的共同点不包括

A. 具有多态性
B. 通过滤菌器
C. 能形成“油煎蛋”样菌落
D. 可回复为原来的细菌型
E. 缺乏细胞壁结构
3. 可分解尿素的支原体是

A. 生殖支原体
B. 解脲脲原体
C. 肺炎支原体
D. 穿透支原体
E. 人型支原体

答案：1. A； 2. D； 3. B

(二) 简答题

1. 简述支原体形态结构的主要特征。

2. 比较支原体与L型细菌的异同点。
3. 简述支原体的种类及所致疾病。

第六节 衣原体的生物学特性

知识目标

1. 掌握衣原体的共同特性。
2. 熟悉人类致病性衣原体的感染部位与所致疾病。
3. 了解衣原体感染后检查方法与防治原则。

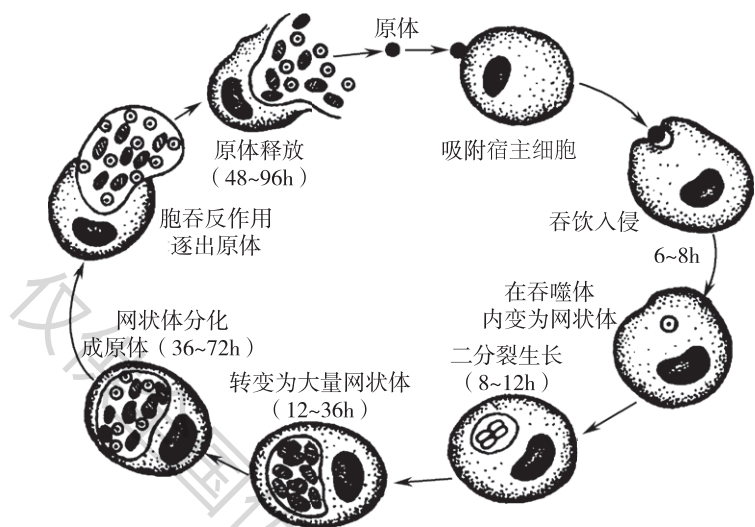
衣原体（*chlamydiae*）是一类严格真核细胞内寄生、具有独特发育周期，并能通过细菌滤器的原核细胞型微生物，归属于广义的细菌学范畴。衣原体的共同特性：① 有细胞壁，革兰氏染色为阴性，呈圆形或椭圆形；② 具有独特的发育周期，以二分裂方式繁殖；③ 有DNA和RNA两种类型的核酸；④ 有核糖体；⑤ 具有独立的酶系统，但不能产生代谢所需的能量，须利用宿主细胞的三磷酸盐和中间代谢产物作为能量来源，因而具有严格的细胞内寄生性；⑥ 对多种抗生素敏感。

我国科学家汤飞凡采用鸡胚卵黄囊接种法在全世界首先（1955年）分离培养出沙眼衣原体。根据16S rRNA和23S rRNA序列同源性分析，将衣原体目（*Chlamydiales*）分为8个科，12个属。衣原体属包括沙眼衣原体、鼠衣原体、猪衣原体、肺炎衣原体、鹦鹉热衣原体、流产衣原体、猫衣原体、兽类衣原体、豚鼠衣原体、鸟衣原体、家禽衣原体和朱鹭衣原体12个种。

一、生物学性状

(一) 发育周期与形态染色

衣原体在宿主细胞内生长繁殖，具有独特的发育周期（图2-6-1），可观察到两种不同的形态：一种是小而致密的颗粒结构，称为原体（elementary body，EB）；另一种是大而疏松的结构，称为网状体（reticulate body，RB）。



▲ 图2-6-1 衣原体的发育周期

原体呈球形、椭圆形或梨形，直径0.2~0.4μm。普通光学显微镜下勉强可见，电镜下观察可见有细胞壁，中央有致密的类核结构，是发育成熟的衣原体。吉姆萨染色呈紫色，麦氏（Macchiavello）染色呈红色。原体具有强感染性，在宿主细胞外较为稳定，无繁殖能力。当进入宿主易感细胞后，宿主细胞膜包绕原体形成空泡，称为包涵体（inclusion body），原体在包涵体中逐渐发育，增殖成为网状体。

网状体，亦称始体（initial body），体积较大，直径0.5~1.0μm，圆形或椭圆形。电子致密度较低，无胞壁，代谢活跃，以二分裂方式繁殖，在包涵体内增殖形成许多子代原体。成熟的子代原体从感染细胞中释放，再感染新的易感细胞，开始新的发育周期。每个发育周期48~72小时。网状体是衣原体发育周期中的繁殖型，不具有感染性。原体和网状体的性状比较见表2-6-1。

▼ 表2-6-1 原体和网状体的性状比较

衣原体/ 性状	直径/μm	细胞壁	代谢活性	胞外稳定性	感染力	繁殖能力	RNA：DNA	细胞毒性
原体	0.2~0.4	+	-	+	+	-	1：1	+
网状体	0.5~1.0	-	++	-	-	+	3：1	-

（二）培养特性

衣原体为专性细胞内寄生，大多数衣原体能在6~8日龄鸡胚卵黄囊中繁殖，于感染后3~6天致鸡胚死亡，鸡胚卵黄囊膜中可找到包涵体、原体和网状体。衣原体在HeLa细胞、McCoy细胞、HL细胞等细胞中生长良好，但多缺乏主动穿入组织细胞的能力，故通常将接种有标本的细胞离心沉淀以促使衣原体穿入细胞，在细胞培养物中加入代谢抑制物如二乙氨基葡聚糖（DEAE dextran）、细胞松弛素B，或先用X线照射，其目的是增强衣原体吸附能力，或使细胞生长代谢缓慢，有利于衣原体穿入细胞和寄生性生长。

（三）抗原结构

根据细胞壁的成分不同，可将衣原体抗原分为属、种、型特异性抗原。① 属特异性抗原：为位于细胞壁的脂多糖（LPS），可用补体结合试验检测；② 种特异性抗原：大多数衣原体的种特异性抗原位于主要外膜蛋白（major outer membrane protein, MOMP）上，可用补体结合试验和中和试验检测，可鉴别不同种衣原体；③ 型特异性抗原：根据MOMP可变区氨基酸序列的不同，可将每种衣原体分为不同的血清型或生物型（biovar），常用的检测方法是单克隆抗体微量免疫荧光试验。

（四）抵抗力

衣原体耐冷不耐热，60℃仅能存活5~10分钟；-60℃可保持5年，液氮内可保存10年以上，冷冻干燥保存30年以上仍可复苏。对常用消毒剂敏感，0.1%甲醛溶液24小时，2%氢氧化钠或1%盐酸2~3分钟，75%乙醇1分钟即可灭活。紫外线照射可迅速灭活。四环素、氯霉素、多西环素和红霉素等抗生素可抑制衣原体繁殖。

二、致病性与免疫性

不同的衣原体由于MOMP等不同，其嗜组织性和致病性也不同。有些只引起人类疾病，如沙眼衣原体和肺炎衣原体；有些只引起动物疾病，如兽类衣原体；有些人兽共患病原体，如鹦鹉热衣原体。

（一）致病性

衣原体通过皮肤或黏膜微小创面侵入机体后，将肝硫素作为“桥梁”，原体吸附于易感的柱状或杯状上皮细胞，并进入细胞内生长繁殖。衣原体也可进入单核巨噬细胞，细胞膜围绕衣原体陷形成空泡，称吞噬体。原体在空泡中生长发育成为网状体，完成繁殖过程。衣原体产生类似于革兰氏阴性菌内毒素的毒性物质，能够抑制宿主细胞代谢，直接破坏宿主细胞。MOMP能阻止吞噬体与溶酶体的融合，从而有利于衣原体在吞噬体内繁殖并破坏宿主细胞。MOMP表位容易发生变异，在体内可以逃避特异性抗体的中和作用而继续感染细胞。此外，衣原体可通过Ⅲ型分泌系统（type Ⅲ secretion system, T3SS）把毒力蛋白注入宿主细胞而发挥致病作用。另外，衣原体热激蛋白能刺激机体巨噬细胞产生TNF- α 、IL-1、IL-6等炎症因子，介导炎症发生和瘢痕形成，引起相关病变。

（二）所致疾病

不同衣原体感染机体的部位不同，因而可引起不同类型的疾病（表2-6-2）。

▼ 表 2-6-2 人类致病性衣原体感染部位与所致疾病

衣原体名称	血清型	感染部位	所致疾病
沙眼衣原体	A、B、Ba、C	眼	沙眼
	D~K	眼	包涵体结膜炎、新生儿眼炎
	D~K	生殖道	尿道炎、附睾炎、前列腺炎等（男） 尿道炎、宫颈炎、输卵管炎、子宫内膜炎等（女）
	D~K	呼吸道	婴儿肺炎
	L ₁ ~L ₃	生殖道	性病淋巴肉芽肿
肺炎衣原体	—	呼吸道	咽炎、支气管炎、肺炎
鹦鹉热衣原体	鸟株	呼吸道	鹦鹉热
	羊株	呼吸道	肺炎
流产衣原体	—	生殖道	流产、死产

（三）免疫性

衣原体感染后，能诱导机体产生特异性细胞免疫和体液免疫，以细胞免疫为主。MOMP可活化Th细胞分泌细胞因子，抑制衣原体的繁殖；特异性中和抗体可抑制衣原体吸附到宿主细胞，发挥抗衣原体感染作用。机体对衣原体的免疫力不强且维持短暂，因而常造成反复感染、持续性感染或隐性感染。衣原体感染也可引起迟发型超敏反应介导的机体免疫病理损伤，如性病淋巴肉芽肿等。

三、感染后检查方法

依据感染类型收集不同标本，包括分泌物、痰、鼻咽拭子、泌尿生殖道拭子、血清等。

1. 直接涂片查包涵体 取可疑患者眼穹隆部及眼结膜、泌尿生殖道和呼吸道分泌物等标本，吉姆萨染色或碘染色，在细胞内可见包涵体，但灵敏度差。免疫荧光试验在荧光显微镜下见典型衣原体包涵体可诊断为阳性。

2. 分离培养 可将标本接种于HeLa、McCoy、HEp-2细胞并进行离心处理，加入含放线菌酮的培养液，在5% CO₂、37℃恒温培养箱中培养48~96小时后观察结果。

3. 抗原检测 主要有直接免疫荧光检测法和ELISA，检测衣原体LPS或特异性蛋白抗原，这两种方法具有简单、快速、灵敏度高等优点，可广泛应用于大量临床标本的检测。

4. 血清学检查 应用ELISA或微量免疫荧光试验（microimmunofluorescence test, MIF）检测特异性IgM、IgG抗体。

5. 分子生物学技术 主要采用PCR检测衣原体特异性基因。此法特异度与灵敏度高，适宜大量临床标本检测。

四、防治原则

注意个人卫生防护，应广泛开展性传播疾病防治知识的宣传；加强疫鸟与疫禽的检疫，避免直接或间接接触传染。患者用四环素、米诺环素、红霉素和阿奇霉素等抗生素治疗有效。

学习小结

衣原体具有独特的发育周期，存在原体和网状体两种不同形态。不同种衣原体的组织亲嗜性有差异，感染部位和所致疾病也有所不同。感染后检查方法包括直接涂片镜检、分离培养、血清学试验与核酸检测。预防措施是注意个人卫生，避免接触感染。治疗可选用大环内酯类和喹诺酮类药物。

(李忠玉)

复习 参考题

(一) A型选择题

1. 有关衣原体的描述正确的是
 - A. 原体在细胞外不稳定
 - B. 网状体具有感染性
 - C. 细胞质包围原体形成空泡
 - D. 原体具有细胞壁结构
 - E. 原体是发育周期中的繁殖型
2. 有关衣原体的描述不正确的是
 - A. 衣原体对低温抵抗力强，-70℃可保存数年
 - B. 衣原体对热敏感，60℃仅能存活5~10分钟
 - C. 衣原体对四环素与红霉素敏感
 - D. 衣原体对75%乙醇敏感
 - E. 以干热灭菌方式处理衣原体仍有感染性
3. 不属于衣原体特性的是
 - A. 为原核细胞型微生物
 - B. 与细菌一样具有细胞壁
 - C. 在无生命培养基上能够生长
 - D. 对多种抗生素敏感
 - E. 具有独特发育周期

答案：1. D；2. E；3. C

(二) 简答题

1. 试比较原体与网状体的性状差异。
2. 简述衣原体的致病性与所致疾病。
3. 试比较衣原体与细菌、病毒的异同点。

第七节 立克次体的生物学特性

知识目标

- 1. 掌握立克次体的致病性与免疫性。
- 2. 熟悉立克次体的共同特点及生物学性状。
- 3. 了解立克次体的感染后检查法及防治原则。

立克次体 (rickettsia) 是一类以节肢动物为传播媒介、严格细胞内寄生的革兰氏阴性原核细胞型微生物。目前发现对人类有致病作用的立克次体主要包括：立克次体属 (*Rickettsia*) 的斑疹伤寒群 (typhus group) 与斑点热群 (spotted fever group) 立克次体；东方体属 (*Orientia*) 的恙虫病东方体；无形体属 (*Anaplasma*) 的嗜吞噬细胞无形体；埃里希体属 (*Ehrlichia*) 的查菲里希克体和伊文埃里希体；新立克次体属 (*Neorickettsia*) 的腺热新立克次体。原来的巴通体属现归于根瘤菌目巴通体科，柯克斯体属现归于柯克斯体目柯克斯体科。

立克次体的共同特点是：① 有细胞壁，形态多样，革兰氏染色为阴性；② 专性细胞内寄生，以二分裂方式繁殖；③ 含有DNA和RNA两种类型核酸；④ 以节肢动物作为传播媒介或储存宿主；⑤ 多数引发人兽共患病，以发热、头痛及出疹为主要临床表现；⑥ 多用四环素类药物治疗其感染。

由于不同立克次体的传播媒介——节肢动物的地理分布不同，各种立克次体病的流行也有明显的地区性。我国主要的立克次体病有流行性斑疹伤寒、地方性斑疹伤寒和恙虫病等。近年来世界范围内新发立克次体病不断出现，如人嗜粒细胞无形体病和人单核细胞埃里希体病等。常见立克次体的分类、所致疾病和流行环节见表2-7-1。

▼ 表2-7-1 常见立克次体的分类、所致疾病和流行环节

属	群	种	所致疾病	传播媒介	储存宿主
立克次体属	斑疹伤寒群	普氏立克次体 (<i>R. prowazekii</i>)	流行性斑疹伤寒	人虱	人
		斑疹伤寒立克次体 (<i>R. typhi</i>)	地方性斑疹伤寒	鼠、蚤、 鼠虱	啮齿动物
	斑点热群	立氏立克次体 (<i>R. rickettsii</i>)	落基山斑点热	蜱	啮齿动物、狗
		西伯利亚立克次体 (<i>R. siberica</i>)	北亚蜱传立克次体病	蜱	啮齿动物
		澳大利亚立克次体 (<i>R. australis</i>)	昆士兰蜱传斑疹伤寒	蜱	啮齿动物、袋鼠
		小蛛立克次体 (<i>R. akari</i>)	立克次体痘	革螨	啮齿动物

续表

属	群	种	所致疾病	传播媒介	储存宿主
		康氏立克次体 (<i>R. conorii</i>)	纽扣热	蜱	啮齿动物、狗
东方体属		恙虫病东方体 (<i>O. tsutsugamushi</i>)	恙虫病	恙螨	啮齿动物
无形体属		嗜吞噬细胞无形体 (<i>A. phagocytophilum</i>)	人嗜粒细胞无形体病	蜱	啮齿动物、马、 狗、鹿等
埃里希体属		查菲埃里希体 (<i>E. chaffeensis</i>)	人单核细胞埃里希体病	蜱	啮齿动物、马、 狗、鹿等
新立克次体属		腺热新立克次体 (<i>N. sennetsu</i>)	腺热新立克次体病	吸虫	鱼类

一、生物学性状

(一) 形态染色

立克次体形态多样，以球杆状或杆状为主。大小 $(0.2\sim0.6)\mu\text{m}\times(0.8\sim2.0)\mu\text{m}$ ；有细胞壁，革兰氏染色阴性，但不易着色，常用吉姆萨染色，立克次体被染成紫蓝色，常有两极浓染；也可用 Gimenez 或麦氏染色，前者将立克次体染成红色，后者染成红色或紫色。

(二) 结构

大多数立克次体结构与一般革兰氏阴性菌相似，有细胞壁和细胞膜。斑疹伤寒群与斑点热群立克次体细胞壁含肽聚糖和脂多糖 (LPS)，但东方体属、埃里希体属和无形体属的细胞壁均不含肽聚糖和 LPS。细胞壁上有外膜蛋白 OmpA 和 OmpB 等，这些表面蛋白能与宿主细胞表面受体结合，介导立克次体黏附并侵入宿主细胞内。表面蛋白是诱导体液免疫应答的主要抗原，也是血清分型的基础。多数立克次体细胞壁外有多糖组成的微荚膜样黏液层，此黏液层具有黏附宿主细胞和抗吞噬作用，与其致病性有关。

(三) 培养特性

立克次体由于酶系统不完善，故为专性细胞内寄生，以二分裂方式繁殖，生长速度缓慢，9~12 小时分裂一代，最适生长温度为 34°C 。可用细胞培养法和鸡胚卵黄囊接种法进行培养。也可接种动物，常用实验动物有豚鼠、大鼠、小鼠和兔。多种病原性立克次体在豚鼠和小鼠体内生长繁殖良好。

(四) 抗原结构

立克次体具有群特异性和种特异性抗原两种，前者主要由 LPS 构成，后者主要由外膜蛋白构成。斑疹伤寒群立克次体和恙虫病东方体与普通变形杆菌某些菌株的菌体抗原具有共同抗原成分，故可用这些菌株的菌体抗原（如 OX19、OX2 和 OXK）代替立克次体抗原检测患者血清中的相应抗体，此交叉凝集试验称为外斐反应 (Weil-Felix reaction)，可辅助诊断立克次体病，但由于灵

敏度低、特异度差，目前已较少应用。

（五）抵抗力

大多数立克次体抵抗力均较弱，56℃ 30分钟即被灭活，用5g/L苯酚和75%乙醇处理数分钟即可失活。置于-20℃或冷冻干燥可保存约半年，在节肢动物粪便中可存活数月。对氯霉素和四环素类抗生素敏感，但磺胺类药物可促进其生长繁殖。

二、致病性和免疫性

（一）流行环节

立克次体以节肢动物作为传播媒介或储存宿主，啮齿动物等亦常成为寄生宿主和储存宿主。大多数立克次体可引起人兽共患病，绝大多数为自然疫源性疾病，其流行有明显的地区性。立克次体易引起实验室感染，故在进行立克次体研究或临床标本检测时应注意实验室生物安全。

（二）致病性

立克次体主要感染的靶细胞是血管内皮细胞，主要致病物质是LPS和磷脂酶A。LPS具有内毒素活性，可刺激单核巨噬细胞产生IL-1和TNF- α 。IL-1具有致热性，引起发热；TNF- α 引起血管内皮细胞损伤、微循环障碍、中毒性休克和弥散性血管内凝血等。磷脂酶A能溶解宿主细胞膜和吞噬体膜，促进立克次体从细胞内吞噬体中释放到细胞质中繁殖。此外，荚膜样黏液层有利于立克次体黏附于宿主细胞，并具有抗吞噬作用。

（三）所致疾病

立克次体引起的疾病虽然在流行病学上有所不同，但在临床表现上有许多共同之处。潜伏期多为3~14天，约有半数病例为突然发病，以发热、头痛、皮疹、肝脾大等为主要临床特征。立克次体侵入人体后，首先在局部血管内皮细胞中大量繁殖，引起局部血管病变后进入血流引起第一次菌血症，随后进入全身脏器小血管内皮细胞中繁殖，再次释放进入血流引起第二次菌血症，导致皮疹及脏器功能紊乱。早期病变主要由LPS引起，晚期病变由免疫病理所致。埃里希体属和无形体属感染的靶细胞主要是白细胞，前者感染单核巨噬细胞，后者感染中性粒细胞。人类感染立克次体后，可产生抗原抗体复合物，可造成免疫病理损伤。另外通过影响宿主细胞基因转录、细胞凋亡、细胞因子产生紊乱、吞噬功能缺陷等方式造成组织损伤。严重者伴有全身实质性脏器的血管周围广泛性病变，常见于皮肤、心脏、肺和脑。宿主可因心、肾衰竭而死亡。

（四）免疫性

感染后机体可产生抗立克次体及其毒素的相应抗体，但立克次体为细胞内感染，故细胞免疫较体液免疫更为重要。病后可获得抵抗同株再感染的免疫力，但对其他株的免疫仅维持数月。

三、感染后检查方法

实验室诊断对鉴定立克次体病与流行病学监测极为重要，但分离培养、动物实验须在特定级别的实验室进行，以防止实验室生物安全事故发生。

1. 标本采集 急性期患者可取血液标本做血清学检测，也可做病原分离；恢复期可取血液做血清学试验，观察是否有抗体滴度变化，比急性期是否增加4倍及以上。流行病学监测应采集动物器官及节肢动物等标本。

2. 分离培养 将标本接种于雄性豚鼠腹腔，接种后体温升高到40℃表示已发生感染，取动物感染组织制备悬液接种鸡胚及细胞培养传代，最后用免疫荧光试验或PCR鉴定。

3. 血清学检测 主要用ELISA、免疫荧光试验及蛋白质印迹法（Western blot，WB）检测其相应的抗体。

4. 分子生物学检测 可用PCR检测立克次体的特异性核酸，该方法具有简便、特异、灵敏等优点。

四、防治原则

预防措施包括加强疫区检疫与控制消灭中间宿主和储存宿主，普及防病知识，加强个人防护。接种灭活疫苗及亚单位疫苗有一定预防效果。四环素类早期应用效果好，连续口服至退热后3~4天。重症患者应采用静脉滴注给药。喹诺酮类药物对斑点热效果好，最后能否完全清除立克次体以至痊愈取决于机体免疫功能状态。

学习小结

立克次体是一类以节肢动物为传播媒介、严格细胞内寄生的革兰氏阴性原核细胞型微生物。有细胞壁，形态多样；以二分裂方式繁殖；含有DNA和RNA两种类型核酸。斑疹伤寒群立克次体和恙虫病东方体与普通变形杆菌某些菌株的菌体抗原具有共同抗原，可用外斐反应辅助诊断立克次体病。立克次体主要感染的靶细胞是血管内皮细胞，主要致病物质是LPS和磷脂酶A，多数引发人兽共患病，以发热、头痛及出疹为主要临床表现；感染后的免疫以细胞免疫为主，可获得抵抗再感染的部分免疫力。开展微生物学检查要严格执行实验室生物安全规定。接种灭活疫苗及亚单位疫苗有一定预防效果。

（杨靖）

复习
参考题

（一）A型选择题

1. 协助诊断立克次体病的交叉凝集试验是
- A. 间接凝集试验
- B. 反向间接凝集试验

- C. 肥达试验
- D. 外斐反应
- E. 冷凝集试验
- 2. 立克次体与病毒的共同特点是
 - A. 以复制的方式进行增殖
 - B. 专性细胞内寄生
 - C. 对抗生素不敏感
 - D. 含有两种类型核酸
 - E. 无细胞壁
- 3. 以人名命名的病原生物是
 - A. 立克次体
 - B. 衣原体
 - C. 梅毒螺旋体
 - D. 支原体
 - E. 病毒
- 4. 不能用于治疗立克次体病的抗菌药物是
 - A. 氯霉素
 - B. 四环素
 - C. 磺胺类药
 - D. 红霉素
 - E. 多西环素

答案：1. D； 2. B； 3. A； 4. C

(二) 简答题

- 1. 什么是立克次体？立克次体具有哪些共同特点？
- 2. 简述立克次体的种类、所致疾病及临床特征。

第八节 螺旋体的生物学特性

知识目标

- 1. 掌握螺旋体的致病性。
- 2. 熟悉对人致病的螺旋体的生物学特性。
- 3. 了解螺旋体的分类。

螺旋体（spirochete）是一类细长、柔软、弯曲呈螺旋状、运动活泼的原核细胞型微生物。螺旋体的特性包括有原始核质，与革兰氏阴性菌相似的细胞壁结构，以二分裂方式繁殖，对多种抗生素敏感等，因此属于广义的细菌范畴。螺旋体有轴丝（也称为内鞭毛），轴丝的屈曲和收缩使其能自由活泼运动。

螺旋体种类繁多，在自然界和动物体内广泛存在。根据其大小、螺旋数目、螺旋规则程度及两螺旋间距可将螺旋体目分为螺旋体科（Spirochaetaceae）、钩端螺旋体科（Leptospiraceae）和蛇形螺旋体科（Serpulinaceae）3个科。螺旋体科分9个属，钩端螺旋体科和蛇形螺旋体科均包含2个属。对人致病的螺旋体主要分布于钩端螺旋体属、密螺旋体属和疏螺旋体属（表2-8-1）。

▼ 表 2-8-1 对人致病的螺旋体属

属	形态特点	代表菌	传播方式或媒介	引起人类疾病
钩端螺旋体属	螺旋细密规则，一端或两端弯曲成钩状	问号钩端螺旋体	接触疫水	钩端螺旋体病
密螺旋体属	螺旋较细密规则，8~14 个，两端尖直	苍白密螺旋体苍白亚种（梅毒螺旋体）	性接触	梅毒
		苍白密螺旋体地方亚种（地方性螺旋体）	黏膜损伤	地方性梅毒
		苍白密螺旋体极细亚种（雅司螺旋体）	皮肤损伤	雅司病
		品他密螺旋体	皮肤损伤	品他病
疏螺旋体属	螺旋稀疏不规则，3~10 个，呈波纹状	伯氏疏螺旋体	硬蜱	莱姆病
		回归热螺旋体	体虱	虱传回归热（又称流行性回归热）
		杜通疏螺旋体、赫姆斯疏螺旋体	软蜱	蜱传回归热（又称地方性回归热）
		奋森疏螺旋体	条件致病	牙龈炎、咽峡炎

1. 钩端螺旋体属（*Leptospira*） 螺旋细密而规则，一端或两端常弯曲成钩状，故名钩端螺旋体，主要分为问号钩端螺旋体（*L. interrogans*）和双曲钩端螺旋体（*L. biflexa*）两个种，仅前者能引起人及动物的钩端螺旋体病，后者一般不致病。钩端螺旋体病是全球性分布的人兽共患病，我国除新疆、西藏、青海、宁夏和甘肃尚未肯定有钩端螺旋体病流行外，其余地区均有钩端螺旋体病的流行，因而该病在 2005 年起被卫生部（现国家卫生健康委员会）列为我国重点监测的 13 种传染病之一。

2. 密螺旋体属（*Treponema*） 螺旋较为细密规则，两端尖细，包括致病性密螺旋体与非致病性密螺旋体两大类。对人致病的密螺旋体有苍白密螺旋体（*T. pallidum*）和品他密螺旋体（*T. carateum*）两个种。前者又分为 3 个亚种：苍白亚种（subsp. *pallidum*）、地方亚种（subsp. *endemicum*）和极细亚种（subsp. *pertenu*）。苍白密螺旋体苍白亚种俗称梅毒螺旋体，是人类性传播疾病梅毒的病原体。地方亚种和极细亚种分别引起人类地方性梅毒和雅司病。品他密螺旋体可引起人类品他病。

3. 疏螺旋体属（*Borrelia*） 螺旋稀疏不规则，一般有 3~10 个，呈波纹状。对人致病的主要有伯氏疏螺旋体、回归热螺旋体与奋森螺旋体，前两种均为节肢动物传播，分别引起莱姆病和回归热，后者为机会致病菌，引起溃疡性牙龈炎与咽峡炎等疾病。

学习小结

螺旋体是一类细长、柔软、弯曲呈螺旋状、运动活泼的原核细胞型微生物。对人致病的螺旋体主要有钩端螺旋体、密螺旋体和疏螺旋体3个属。其中问号钩端螺旋体能引起人及动物钩端螺旋体病；梅毒螺旋体是性传播疾病梅毒的病原体；对人致病的疏螺旋体属主要有引起莱姆病的伯氏疏螺旋体、引起回归热的回归热螺旋体及可引起牙龈炎和咽峡炎的奋森疏螺旋体。

(李忠玉)

复习 参考题

(一) A型选择题

1. 人兽共患的螺旋体病为
 - A. 梅毒
 - B. 雅司病
 - C. 品他病
 - D. 钩端螺旋体病
 - E. 地方性梅毒
2. 密螺旋体属的共同特点是
 - A. 螺旋细密而不规则
 - B. 螺旋细密而规则
 - C. 两端螺旋规则而中间螺旋不规则
 - D. 两端螺旋不规则而中间螺旋规则
 - E. 螺旋数目少、两端呈钩状
3. 莱姆病的传播媒介是
 - A. 蚊
 - B. 鼠蚤
 - C. 恙螨
 - D. 体虱
 - E. 硬蜱

答案: 1. D; 2. B; 3. E

(二) 简答题

1. 螺旋体与狭义的细菌有何异同点?
2. 简述对人致病的螺旋体种类及其所致疾病。

经创伤或输血传播的
病原生物



机体的皮肤或黏膜损伤后，失去了天然的防御屏障，许多病原生物可通过伤口侵入机体。血液中的病原生物可以通过输血或输注血制品、污染器械的操作等造成传播。常见的可经创伤或输血传播的病原生物见表 14-0-1。

▼ 表 14-0-1 可经创伤或输血传播的常见病原生物及所致主要疾病

病原体（属/种）	所致主要疾病	本教材中所在章
原核细胞型微生物		
金黄色葡萄球菌	化脓性感染	本章
乙型溶血性链球菌	化脓性感染	12
铜绿假单胞菌	化脓性感染	11
破伤风梭菌	破伤风	本章
产气荚膜梭菌	气性坏疽	本章
放线菌属	化脓性感染	本章
梅毒螺旋体	梅毒	16
病毒		
乙型肝炎病毒	乙型肝炎	本章
丙型肝炎病毒	丙型肝炎	本章
丁型肝炎病毒	丁型肝炎	本章
人类免疫缺陷病毒	艾滋病	16
人类嗜 T 细胞病毒 1 型	白血病	16
巨细胞病毒	巨细胞包涵体病	17
EB 病毒	传染性单核细胞增多症、伯基特淋巴瘤、鼻咽癌	本章
人细小病毒 B19	传染性红斑、自发性流产、死胎	17
西尼罗病毒	脑炎	未写入
寄生虫		
杜氏利什曼原虫	黑热病	25
疟原虫	疟疾	25
锥虫	锥虫病	25
巴贝虫	巴贝虫病	未写入

第一节 葡萄球菌属

知识目标

1. 掌握葡萄球菌的致病性、金黄色葡萄球菌的鉴别要点。
2. 熟悉葡萄球菌的生物学性状和感染后检查方法。
3. 了解葡萄球菌感染的防治原则。

问题与思考

患者，男，8岁，主因“发热、头痛、皮疹3天，神志不清2小时”入院。入院前3天着凉后出现发热、寒战、头痛、咳嗽、咳痰，面部及双下肢出现皮疹，当时测体温39.5℃，自行口服退烧药物并卧床休息，其间出现呕吐3次，并伴有腹泻，呈水样便，体温波动在39.0~39.5℃，2小时前家属发现呼之不应，随即送入院就诊。既往体健。入院查体：体温40.3℃，脉搏140次/min，呼吸30次/min，血压90/60mmHg，神志不清，浅昏迷，急性病面容，呼吸急促，口唇及四肢末梢发绀，皮肤湿冷，面部及双下肢伸侧皮肤可见散在脓疱疹，双侧瞳孔等大等圆，对光反射存在，颈软无抵抗，双下肺可闻及湿啰音。心率140次/min，律齐，腹平软，肝脾肋下未触及，肝区叩击痛(+)，双侧髋关节压痛明显，克尼格征、布鲁津斯基征、巴宾斯基征均未引出。实验室检查示血常规：白细胞计数 $24.3 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞百分比89.0%。肝功能：天冬氨酸转氨酶480IU/L，丙氨酸转氨酶562IU/L，碱性磷酸酶422IU/L， γ -谷氨酰转移酶397IU/L，总胆红素40.7 $\mu\text{mol/L}$ ，直接胆红素11.3 $\mu\text{mol/L}$ 。各型肝炎病毒标志物均阴性，肾功能、离子及脑脊液检查正常。胸部X线检查示：两肺纹理增粗、双下肺大小不等的斑片状影，边界不清，呈蜂窝状改变。超声示：脾大，少量腹水。

思考：

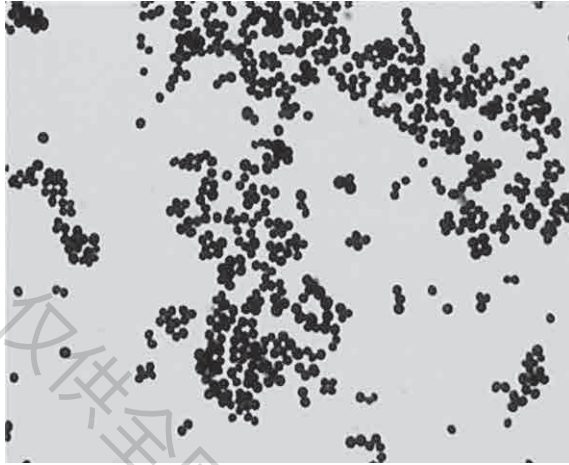
1. 本病例最可能的诊断是什么？请列出诊断依据。
2. 为了明确诊断，需尽快完善的实验室检查是什么？

(张立婷提供)

葡萄球菌属 (*Staphylococcus*) 是一群革兰氏阳性球菌，常堆聚成葡萄串状。多数为不致病的腐生菌，广泛分布于自然界的空气、水、土壤、物品和人和动物的皮肤及与外界相通的腔道中。在一般人群的皮肤和鼻咽部，致病性葡萄球菌带菌率可达20%~50%，医务人员的带菌率超过70%。少数可导致疾病，引起皮肤、黏膜及内脏器官的化脓性感染，其中金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*) 产生的毒素还可引发食物中毒、烫伤样皮肤综合征、毒性休克综合征等。近年来，耐药性金黄色葡萄球菌不断产生，已成为医院感染的重要病原菌，尤其是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA)。

一、生物学性状

1. 形态染色 球形或近似球形，直径为1.0~2.0 μm ，排列成葡萄串状，亦可见散在、成双或短链状排列（图14-1-1）。无鞭毛和芽胞，部分菌株可形成荚膜。革兰氏染色阳性。当其衰老、死亡、被白细胞吞噬后以及部分耐药菌株可被染成革兰氏阴性。



▲ 图14-1-1 葡萄球菌形态（革兰氏染色， $\times 1000$ ）

2. 培养特性及生化反应 在普通培养基上37 $^{\circ}\text{C}$ 生长良好。在琼脂平板上可形成圆形凸起，不透明的S型菌落。不同菌株可产生不同的脂溶性色素，常见为金黄色、白色和柠檬色。在血琼脂平板上形成的菌落较大，有的菌株菌落周围形成明显的完全透明溶血环（ β 溶血），也有不发生溶血者。致病性强的菌株大多具有溶血性。耐盐性强，在含有10%NaCl的培养基中能够生长，因此可用高盐培养基分离标本进行鉴别和诊断。致病性菌株能分解甘露醇，产酸不产气。触酶试验阳性，可与链球菌相鉴别。

3. 抗原结构 葡萄球菌产生有重要医学意义的抗原成分包括以下几种：

（1）葡萄球菌A蛋白（staphylococcal protein A, SPA）：是存在于葡萄球菌细胞壁上的一种表面单链多肽，SPA能与人及多种哺乳动物血清中IgG的Fc段发生非特异性结合，此种结合导致与吞噬细胞的Fc受体争夺Fc段，降低抗体介导的调理吞噬作用，起到保护细菌作用。90%以上的金黄色葡萄球菌尤其是Cowan I株具有SPA。此外，SPA还具有促细胞分裂、引发超敏反应、损伤血小板等多种活性。利用SPA可以与Fc段非特异结合的原理建立了协同凝集试验，可用于免疫学快速诊断。在免疫标记技术中可用SPA代替第二抗体进行检测。

（2）荚膜和多糖抗原：介导葡萄球菌对细胞表面或生物合成材料（如生物性瓣膜、导管等）的黏附作用。

4. 分类与分型 依据生化反应和产生色素等不同，葡萄球菌属可分为30多个种，常见的包括金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌（*S. epidermidis*）和腐生葡萄球菌（*S. saprophyticus*）等，主要区别见表14-1-1。其中金黄色葡萄球菌多为致病菌，表皮葡萄球菌多为机会致病菌，腐生葡萄

球菌一般不致病。

▼ 表 14-1-1 常见葡萄球菌的特性

葡萄球菌	色素颜色	凝固酶	甘露醇	α 溶血素	SPA	耐热核酸酶	致病性
金黄色葡萄球菌	金黄色	产生	可发酵	产生	产生	产生	强
表皮葡萄球菌	白色	不产生	不发酵	不产生	不产生	不产生	多为机会致病菌
腐生葡萄球菌	柠檬色或白色	不产生	不发酵	不产生	不产生	不产生	一般无致病性

注：SPA，葡萄球菌 A 蛋白。

5. 抵抗力 葡萄球菌对外界因素的抵抗力强于许多其他无芽胞菌。在干燥脓汁、痰液中可存活 2~3 个月；加热 60℃ 1 小时或 80℃ 30 分钟才被杀死。耐盐性强；但对碱性染料敏感，1/20 万~1/10 万的龙胆紫溶液可抑制其生长。耐药菌多，仅有 10% 以下的菌株对青霉素敏感，特别是 MRSA 对所有 β -内酰胺类抗生素产生了耐药性。

二、致病性

（一）金黄色葡萄球菌

1. 致病性 金黄色葡萄球菌产生的致病物质主要包括侵袭性酶类、毒素等；其他致病因素有黏附素、荚膜、SPA、肽聚糖等。

（1）凝固酶（coagulase）：是能使含有枸橼酸钠或肝素等抗凝剂的人或兔的血浆发生凝固的酶类物质。凝固酶包括分泌至菌体外的游离凝固酶（free coagulase）和结合于菌体表面不释放的结合凝固酶（bound coagulase）两种。游离凝固酶为蛋白质，可被人或兔血浆中的协同因子（cofactor）激活，使液态的纤维蛋白原转化成固态的纤维蛋白，导致血浆凝固。结合凝固酶又称凝聚因子（clumping factor），存在于细菌表面，起纤维蛋白原特异受体的作用，能够与纤维蛋白原结合，使之菌体交联而发生凝聚。凝固酶耐热，粗制品 100℃ 30 分钟或高压蒸汽灭菌后仍可保持部分活性。

凝固酶和葡萄球菌的致病性密切相关，是鉴别葡萄球菌致病性强弱的重要标志。凝固酶阳性菌株产生的凝固酶使血液或血浆中的纤维蛋白沉积于菌体表面，具有如下作用：① 阻碍吞噬细胞的吞噬杀菌作用；② 保护病菌不受血清中杀菌物质以及药物的灭活作用；③ 使葡萄球菌引起的感染易于局限化和形成血栓。葡萄球菌根据是否产生凝固酶分为凝固酶阳性和凝固酶阴性葡萄球菌（coagulase negative staphylococcus, CNS）两类。曾经认为 CNS 无致病性，但是，近年来发现，CNS 为机会致病菌，当机体免疫力低下或进入非正常寄居部位时，可引起多种感染。凝固酶具有免疫原性，可刺激机体产生抗体，有一定的保护作用。

（2）葡萄球菌溶素（staphylolysin）：多数致病性葡萄球菌能产生多种葡萄球菌溶素。属外毒素，依据抗原性不同可分为 α 、 β 、 γ 、 δ 等，可被相应抗体中和。 α 溶素致病力最强，不耐热，65℃ 30 分钟即可被破坏。 α 溶素为孔形成毒素，对哺乳动物的红细胞、白细胞、血小板、肝细胞、

成纤维细胞等均有毒性和破坏作用,可导致组织坏死。如将 α 溶素注入动物皮内,能引起皮肤坏死,如静脉注射,则导致动物迅速死亡。

(3) 杀白细胞素(leukocidin):大多数致病性葡萄球菌能产生Panton-Valentine(PV)杀白细胞素,该毒素只攻击白细胞和巨噬细胞,主要作用于细胞膜。有F和S两个组分,在细胞膜上,S组分的受体主要是神经节苷脂GM1,F组分为卵磷脂,两个组分均与受体结合后,可使细胞膜通透性改变,造成细胞死亡。PV杀白细胞素在抵抗宿主的吞噬细胞,增强病原菌侵袭力方面具有重要意义。

(4) 肠毒素:从临床分离的金黄色葡萄球菌菌株约50%可产生肠毒素,依据血清学鉴定,可分为A~K 11个型。肠毒素是一种可溶性的耐热蛋白质,经100℃煮沸30分钟不被破坏,也不受胰蛋白酶的影响。产毒的金黄色葡萄球菌菌株若污染了牛奶、肉类等食品,之后在适宜温度下,因细菌繁殖而产生大量肠毒素。当误食被肠毒素污染的食物后,肠毒素在肠道与神经细胞受体作用,会刺激呕吐中枢引起呕吐,产生以呕吐为主的急性胃肠炎症状。肠毒素为超抗原(superantigen),只需微量即可激活多个克隆的T细胞,释放过量细胞因子引发炎症反应。

(5) 表皮剥脱毒素(exfoliative toxin, exfoliatin):主要由噬菌体II型金黄色葡萄球菌产生,是一种分子量为24~33kD的蛋白质,有A、B两个血清型。作用于表皮,引起葡萄球菌烫伤样皮肤综合征(staphylococcal scalded skin syndrome, SSSS)。主要发生于新生儿、婴幼儿和免疫功能低下的成人。

(6) 毒性休克综合征毒素-1(toxic shock syndrome toxin 1, TSST-1):系噬菌体I群金黄色葡萄球菌产生的一类外毒素,该毒性蛋白由细菌染色体tsst基因编码,含有194个氨基酸。TSST-1可引起发热、休克及脱屑性皮疹,并增加对内毒素的敏感性。往往与葡萄球菌溶素、肠毒素及革兰氏阴性菌产生的内毒素共同作用引发毒性休克综合征(toxic shock syndrome, TSS)。

(7) 其他致病物质:金黄色葡萄球菌还可产生耐热核酸酶、纤维蛋白溶酶、透明质酸酶、脂酶等。同时产生的SPA可以抗吞噬;脂磷壁酸(LTA)具有黏附作用;荚膜具有抗吞噬及黏附作用。

2. 所致疾病 金黄色葡萄球菌可引起侵袭性和毒素性两大类疾病。

(1) 侵袭性疾病:主要引起化脓性炎症。葡萄球菌可通过多种途径侵入机体,导致皮肤或器官的多种感染,甚至全身性化脓性感染。

1) 皮肤软组织感染:主要有疖、痈、毛囊炎、脓痤疮、甲沟炎、睑腺炎、蜂窝组织炎、伤口化脓等。

2) 内脏器官感染:肺炎(附图13)、脓胸、中耳炎、脑膜炎、心包炎、心内膜炎等。

3) 全身感染:败血症、脓毒血症等。

(2) 毒素性疾病:由金黄色葡萄球菌产生的外毒素引起。

1) 急性胃肠炎(食物中毒):进食含葡萄球菌肠毒素的食物后1~6小时即可出现症状,如恶心、呕吐、腹痛、腹泻,呕吐最为突出。大多数患者于数小时至1~2天内恢复。

2) 烫伤样皮肤综合征：由表皮剥脱毒素引起。多见于新生儿、婴幼儿和免疫功能低下的成人。患者皮肤开始有弥漫性红斑，1~2天起皱，继而形成水疱，最后出现表皮脱落。

3) 毒性休克综合征：由TSST-1引起，主要表现为高热、低血压、红斑皮疹伴脱屑和休克等，半数以上患者有呕吐、腹泻、肌痛、结膜充血，肝肾功能损害等，偶尔有心脏受累的表现。

(二) 凝固酶阴性葡萄球菌 (CNS)

CNS为医源性感染的常见菌，以表皮葡萄球菌最为常见。CNS是皮肤、黏膜的正常菌群，当机体免疫力下降或寄居至非正常部位时，可引起多种感染。常见的CNS引起的感染主要有以下几种：

1. 泌尿系统感染 CNS为年轻妇女急性膀胱炎的主要致病菌，仅次于大肠埃希菌。使用导尿管、器械检查或原有尿道疾病的老年男性患者也易发生这类膀胱炎。

2. 脓毒症 CNS引起的脓毒症仅次于大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌。CNS是血培养中常见的病原菌，特别是新生儿脓毒症。

3. 术后感染 CNS是引起外科感染常见的病原菌。多见于置换心脏瓣膜手术、骨关节手术等术后感染。

4. 植入性医用器械引起的感染 CNS产生由多糖组成的黏附因子，可牢固黏附于导管等植入性医用器械（如导管、动脉插管、人工关节和心脏起搏器等），表面，可形成生物被膜，保护细菌免于抗生素和免疫细胞的作用，并不断释放至血液，使患者持续出现菌血症，有些患者伴有免疫复合物介导的肾小球肾炎。

三、免疫性

人类对葡萄球菌有一定的天然免疫力。只有当皮肤黏膜受创伤后，或由于各种原因造成机体免疫力降低时，才引起葡萄球菌感染。患病后所获得的特异性免疫力不强，难以防止再次感染。

四、感染后检查方法

(一) 微生物学检查法

1. 标本采集 依据不同疾病采集相应标本，常见标本有脓汁、痰液、血液、脑脊液、尿液、可疑食物、呕吐物及粪便等。

2. 直接涂片镜检 取脓汁、痰液标本涂片，革兰氏染色后镜检，细菌形态、排列方式和染色性有助于初步诊断。

3. 分离培养与鉴定 将标本接种于血琼脂平板，血液、脑脊液标本需要增菌后再接种。37℃培养18~24小时，观察菌落特征并挑选可疑菌落进行涂片镜检。同时，用凝固酶试验、甘露醇发酵试验、耐热核酸酶试验等进行鉴定。凝固酶试验阳性、产生金黄色色素、有溶血性、发酵甘露醇等特性有助于区分金黄色葡萄球菌和CNS。药敏试验可判断对抗生素的敏感状况。

4. 食物中毒标本的检测 标本做细菌分离鉴定的同时，接种于肉汤培养基，37℃培养后取滤液，用酶联免疫吸附试验（ELISA）法检测肠毒素。也可用特异的核酸杂交和聚合酶链反应（PCR）技术检测葡萄球菌是否为产肠毒素的菌株。

（二）其他辅助检查法

肺炎、脓胸，以及肺、肝、肾、脑、腹腔等的脓肿可借助胸部X线、腹部超声、CT等进行检查。

五、防治原则

注意个人卫生，加强消毒隔离，防止医源性感染。皮肤创伤应及时做消毒处理。注意对从事饮食工作者感染的检查。

患者治疗应根据药敏试验结果选用适宜的抗菌药物，避免滥用抗生素。临床分离的对青霉素耐药葡萄球菌菌株非常多，特别是MRSA，目前，主要选用万古霉素治疗MRSA感染。

相关链接

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的耐药机制

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）最早发现于1961年，该菌表现为对所有 β -内酰胺类（包括碳青霉烯类）均耐药，往往也对氨基糖苷类、大环内酯类、四环素类、克林霉素类以及喹诺酮类抗菌药物耐药，是“超级细菌（superbug）”之一。20世纪70年代，我国MRSA院内感染分离率还不到5%；而现在，MRSA在医院感染的分离率已高达60%以上，成为医院感染和社区感染的重要病原菌。

MRSA的甲氧西林耐药性通过葡萄球菌染色体*mec*基因盒（SCC*mec*）移动遗传元件（20~65kb）的水平转移获得。MRSA染色体上携带的*mecA*编码与 β -内酰胺类抗生素低亲和力的PBP2a，导致对此类抗生素耐药。与此同时，针对青霉素、甲氧苄啶、红霉素、克林霉素和四环素的耐药基因*blaZ*、*dfrA*、*dfrK*、*ermC*、*tetK*和*tetL*已在MRSA的插入序列、转座子和质粒上鉴定。目前，治疗MRSA可选用的药物主要包括万古霉素、去甲万古霉素、利奈唑胺和替考拉宁。

学习小结

葡萄球菌属为革兰氏阳性、葡萄串状排列的球菌。在平板上的菌落因脂溶性色素而表现不同颜色，血平板上有不同程度的溶血，其中金黄色葡萄球菌可产生明显 β 溶血。金黄色葡萄球菌可分解甘露醇，致病性强，主要致病物质包括凝固酶、葡萄球菌溶素、杀白细胞素、肠毒素、表皮剥脱毒素及毒性休克综合征毒素-1等，引起侵袭性疾病（皮肤、软组织、内脏器官乃至全身化脓性感染）和毒素性疾病（急性胃肠炎、烫伤样皮肤综合征、毒性休克综合征等）。CNS可引起泌尿系统感染、败血症、术后感染、侵入性医疗器械引起的感染等。MRSA对 β -内酰胺类等多种抗菌药物耐药。

（张宸豪）

复习 参考题

(一) A型选择题

1. 下列细菌中可产生SPA的是
A. 化脓性链球菌
B. 金黄色葡萄球菌
C. 流感嗜血杆菌
D. 粪肠球菌
E. 结核分枝杆菌
2. 下列与金黄色葡萄球菌引发的脓肿往往呈局限性有关的致病物质是
A. 透明质酸酶
B. 肠毒素
C. 表皮剥脱毒素
D. 凝固酶
E. 毒性休克综合征毒素-1
3. MRSA产生针对 β -内酰胺类抗生素的耐药性相关的基因是
A. *pBP*s
B. *mecA*
C. 凝固酶基因
D. 肠毒素基因
E. *ermC*
4. 关于凝固酶阴性葡萄球菌的描述, 错误的是
A. 革兰氏染色阴性
B. 不产生凝固酶
C. 可引发泌尿系统感染
D. 可形成生物被膜
E. 黏附于植入性医用器械表面致病
5. 下列关于金黄色葡萄球菌肠毒素的描述, 不恰当的是
A. 属于外毒素
B. 为超抗原
C. 不耐热, 加热80℃、30分钟可被破坏
D. 可引发急性胃肠炎
E. 所致疾病中患者往往呕吐明显

答案: 1. B; 2. D; 3. B; 4. A; 5. C

(二) 简答题

1. 简述金黄色葡萄球菌主要的生物学特性。
2. 为什么金黄色葡萄球菌感染常引起局限性病灶?
3. 葡萄球菌可引起哪些毒素性疾病?

第二节 经创伤感染的梭菌

知识目标

1. 掌握厌氧芽胞梭菌的形态特征、致病性、防治原则。
2. 熟悉厌氧芽胞梭菌的感染特点。
3. 了解厌氧芽胞梭菌感染后的检查。

梭菌属 (*Clostridium*) 是一群专性厌氧、能形成芽胞、革兰氏染色阳性的粗大杆菌。其芽胞通常大于菌体, 使细菌膨胀呈梭形, 故此得名, 其芽胞形态及其在菌体中的位置有鉴别意义。厌氧芽胞梭菌广泛分布于土壤、人和动物肠道。多数为土壤中的腐生菌, 少数为致病菌, 主要病原

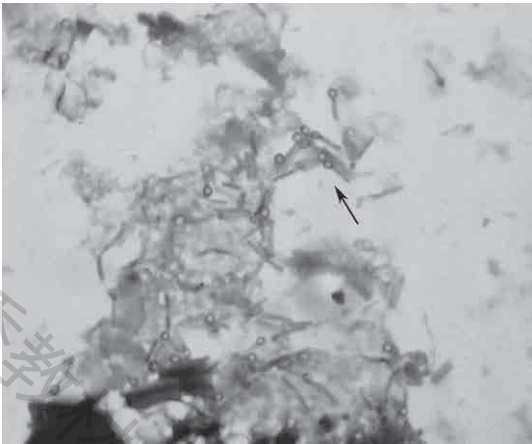
菌包括破伤风梭菌、产气荚膜梭菌及肉毒梭菌，分别引起破伤风、气性坏疽和肉毒中毒等疾病，其中破伤风梭菌和产气荚膜梭菌主要经创伤感染。

一、破伤风梭菌

破伤风梭菌（*C. tetani*）是引发破伤风的病原菌。当厌氧创口被污染，或分娩接生使用不洁器械剪脐带时，破伤风梭菌或芽胞可侵入伤口并生长繁殖，释放外毒素，引起破伤风（tetanus），是发展中国家新生儿死亡的主要原因之一。历经多年努力，我国已于2012年起消除了孕产妇和新生儿破伤风。

（一）生物学性状

革兰氏染色阳性，周鞭毛，无荚膜。菌体细长呈杆状，大小为（4~8）μm × （0.5~1.7）μm，芽胞圆形，位于菌体顶端，且比菌体粗，状如鼓槌（图14-2-1）。严格厌氧。37℃培养48小时以后，在固体培养基上形成不规则菌落。能产生溶血素，在血平板上可见β溶血。不发酵糖类，不分解蛋白质。繁殖体的抵抗力与一般细菌相似，但芽胞抵抗力很强，在土壤中可存活数十年。



▲ 图14-2-1 破伤风梭菌形态（×1 000）

（二）致病性与免疫性

破伤风梭菌感染的重要条件是创伤以及在创口形成厌氧微环境。窄而深的锐器伤，混有泥土、异物，坏死组织较多、局部组织缺血或同时伴有需氧菌混合感染，均易形成厌氧微环境，有利于破伤风梭菌繁殖。该菌不侵袭伤口组织，仅靠其分泌的外毒素致病。

破伤风梭菌能产生两种外毒素：破伤风痉挛毒素（tetanospasmin）、破伤风溶血素（tetanolysin）。破伤风痉挛毒素由质粒编码产生，毒性极强，腹腔注射小鼠的LD₅₀为0.015ng，对人的致死量是1μg。该毒素具有免疫原性，经0.3%甲醛处理后脱毒成为类毒素，可用于制备疫苗。

破伤风痉挛毒素属神经毒素，是其主要致病物质，由两条肽链借二硫键连接而成。从菌体内释出后，即在细菌蛋白酶作用下被切割成α轻链和β重链。β重链能与神经肌肉结点处运动神经元外胞质膜上的神经节苷脂（ganglioside）结合；促使毒素进入细胞及由细胞膜形成的小泡中。小泡从外周神经末梢沿神经轴突逆行向上，到达运动神经元细胞体，通过跨突触运动（trans-synaptic movement），小泡从运动神经元进入传入神经末梢，进而到达中枢神经系统。轻链为一种锌内肽酶（zinc endopeptidase），可裂解储存有抑制性神经递质（γ-氨基丁酸、甘氨酸）的突触小泡上膜蛋白，使小泡膜蛋白发生改变，从而阻止抑制性神经递质的释放。

机体在正常生理情况下，当一侧屈肌的运动神经元受到刺激而兴奋时，同时还有冲动传递给抑制性神经元，使其释放出γ-氨基丁酸、甘氨酸抑制性神经递质，以抑制同侧伸肌的运动神经

元,因此,当屈肌收缩时伸肌自然松弛,肢体屈伸动作才能协调。破伤风痉挛毒素阻止了抑制性神经递质的释放,从而干扰神经元的协调作用,使运动神经元持续兴奋而导致骨骼肌出现强烈痉挛。肌肉活动的兴奋与抑制失调,引起屈肌、伸肌同时发生强烈收缩,出现破伤风特有症状,如咀嚼肌痉挛所造成的苦笑面容、牙关紧闭以及由持续性背部肌肉痉挛引起的角弓反张,最后因呼吸肌强直致呼吸窘迫而死亡。

新生儿分娩时使用不洁器械剪断脐带或脐部消毒不严格,破伤风梭菌芽胞可侵入脐部,在局部厌氧环境下发芽增殖,引发新生儿破伤风。一般出生后4~7天发病,俗称为“七日风”“脐风”。早期出现哭闹、张口和吃奶困难等症状;进展期症状同全身型破伤风,死亡率高。

机体对破伤风的免疫主要是抗毒素抗体的中和作用。抗毒素能结合游离的破伤风毒素,阻断毒素与易感细胞受体的结合,但对已结合到受体的毒素则无中和作用。由于破伤风痉挛毒素的毒性很强,极少量毒素即可致人死亡,自然感染难以获得保护性免疫,因此人工接种破伤风类毒素是获得保护免疫的主要途径。

(三) 微生物学检查法

根据典型的症状和病史即可作出诊断。由于病菌分离培养阳性率很低,故一般不采集标本培养。

(四) 防治原则

1. 人工主动免疫 接种破伤风类毒素,作为特异性预防。自2025年1月1日起,我国实施2月龄、4月龄、6月龄、18月龄、6周岁各接种1剂次百白破疫苗的免疫程序。高危人群必要时可加强注射破伤风类毒素。

2. 受伤后处理 机体受伤后对伤口进行清创扩创,防止形成厌氧微环境。同时紧急注射精制破伤风抗毒素(tetanus antitoxin, TAT) 1 500IU,或人破伤风免疫球蛋白(HTIG) 250IU,通过被动免疫来紧急预防。注射TAT的同时,还可注射类毒素进行主动免疫。

3. 破伤风治疗 已发病者应早期、足量使用TAT,剂量为2万~5万IU;或HTIG 3 000~10 000IU,一旦毒素与细胞受体结合,抗毒素就不能中和其毒性作用。

TAT是经免疫马所获得的马血清纯化制剂,无论是在紧急预防还是治疗时,注射前必须先做皮肤试验,如有超敏反应,应采用脱敏疗法,以防止超敏反应发生。或选用HTIG。

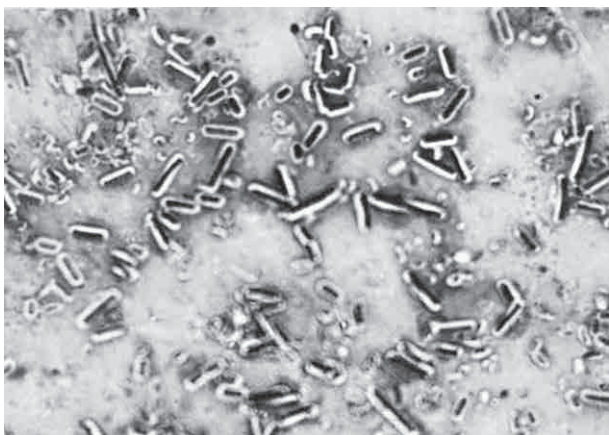
同时,选用青霉素和甲硝唑进行抗菌治疗,杀灭伤口中的破伤风梭菌繁殖体。注意控制痉挛,保持呼吸道通畅。

二、产气荚膜梭菌

产气荚膜梭菌(*C. perfringens*)在自然界分布广泛,多以芽胞形式广泛分布于土壤、人及动物肠道中,是气性坏疽的主要病原菌。

(一) 生物学性状

为两端平切的革兰氏阳性杆菌,散在排列。大小为(0.6~2.4) μm $\times$ (3~19) μm 。卵圆形芽胞位于菌体中央或近极端,直径略小于菌体。在机体组织内可形成荚膜,无鞭毛(图14-2-2)。



▲ 图 14-2-2 产气荚膜梭菌形态

厌氧培养中生长繁殖极快，适宜条件下每8分钟可分裂1次。在牛乳培养基中生长，分解乳糖产酸，可凝固酪蛋白，发酵糖类产生酸和大量气体，将凝固的酪蛋白冲成蜂窝状，把培养基表面的凡士林向上推开，称为汹涌发酵（stormy fermentation）现象。多数菌株在血平板上有双层溶血环，内环为 θ 毒素引起的完全溶血，外环为 α 毒素引起的不完全溶血。

根据产气荚膜梭菌的6种主要毒素（ α 、 β 、 ϵ 、 ι 、肠毒素和NetB）的产生情况，可将产气荚膜梭菌分为A~G七个血清型。对人致病的主要为A型，C型和F型分别是坏死性肠炎和急性胃炎（食物中毒）等的病原。A型可从外环境以及人和动物的肠道中分离到。B~E和G型在土壤中不能存活，主要寄生于动物肠道内，引起动物的肠道疾病。

（二）致病性

产气荚膜梭菌能产生10余种外毒素（表14-2-1），其中， α 毒素致病性最强，各菌型均能产生，以A型的产量最大。能造成红细胞、白细胞、血小板和内皮细胞溶解，血管通透性增加，组织坏死，肝脏、心功能受损，在气性坏疽的形成中起主要作用。只有部分型别的菌株能产生 β 、 ϵ 、 ι 毒素，可引起损伤、坏死和血管通透性增加。此外，很多A型菌株和少数C、D型菌株还能产生肠毒素，可引起食物中毒性腹泻。

▼ 表 14-2-1 产气荚膜梭菌产生的毒素及其分型

毒素	生物学作用	菌株分型
α	卵磷脂酶，增加血管通透性，溶血和坏死作用	各型均能产生，以A型产量最大
β	肠黏膜损伤、坏死	B和C型菌株质粒编码
ϵ	坏死，增加血管通透性	B和D型菌株质粒编码
ι	细胞死亡，增加血管通透性	E型菌株质粒编码
肠毒素	增加肠黏膜细胞通透性	主要由F型菌株产生
NetB	膜穿孔毒素	G型菌株质粒编码

产气荚膜梭菌所致疾病有：

1. 气性坏疽 60%~80%的临床病例由A型引起。多见于战伤、严重挤压伤、车祸等。致病条件与破伤风梭菌相同。感染该菌后，经过8~48小时潜伏期，由细菌产生的卵磷脂酶、胶原酶、透明质酸酶、DNA酶等分解破坏组织，使病菌迅速在组织间隙扩散，并发酵肌肉和组织中的糖类，产生大量气体，造成气肿，触摸有捻发感。同时血管通透性增加，水分渗出，局部水肿，进而挤压软组织和血管，影响血液供应，造成组织坏死，导致气性坏疽。严重病例可发生病菌毒素和组织坏死的毒性产物被吸收入血，引起毒血症、休克，死亡率高。

2. 急性胃肠炎（食物中毒） 主要由F型产气荚膜梭菌污染食物（主要为肉类食品）而引起。临床表现为腹痛、腹胀、水样腹泻；1~2天后自愈。

3. 坏死性肠炎 由C型菌株污染食品而引起，由 β 毒素致病。

（三）感染后检查方法

1. 直接涂片镜检 从深部创口取材涂片染色，镜检可见有荚膜的革兰氏阳性大杆菌，白细胞数量少且形态不典型，并往往伴有其他杂菌。

2. 分离培养 取坏死组织制成悬液，接种血平板、牛乳培养基或庖肉培养基，厌氧培养，取培养物涂片镜检。

3. 动物实验 取细菌培养液0.5~1ml静脉注射小鼠，10分钟后处死小鼠，置于37℃，经5~8小时，如动物躯体膨胀，取肝或腹腔渗出液涂片镜检并分离培养。

（四）防治原则

及时清创、扩创处理伤口，消除局部厌氧环境。切除感染和坏死组织，必要时截肢以防止病变扩散。大剂量青霉素等抗生素可杀灭病原菌。有条件可使用气性坏疽多价抗毒素和高压氧舱治疗气性坏疽。

学习小结

破伤风梭菌具有芽胞，菌体呈鼓槌状。破伤风梭菌通过污染的创口进入机体，在厌氧条件下芽胞发芽、细菌生长繁殖并释放破伤风痉挛毒素，该毒素能阻止抑制性神经递质释放，使运动神经元持续兴奋而导致骨骼肌出现强烈痉挛，引起破伤风特有临床表现。新生儿可因脐部感染引发新生儿破伤风。通过接种破伤风类毒素进行主动免疫、清创扩创处理伤口、注射破伤风抗毒素等措施进行预防和治疗破伤风。

产气荚膜梭菌是革兰氏阳性大杆菌，有荚膜，在牛乳培养基中进行厌氧培养时可出现“汹涌发酵”现象。产气荚膜梭菌可产生多种外毒素，在厌氧伤口感染后可引发气性坏疽，也可引发急性胃肠炎和坏死性肠炎。

（张宸豪）

复习
参考题

(一) A型选择题

1. 典型破伤风梭菌的形态特征是

A. 抗酸染色阳性
B. 革兰氏阳性，芽胞位于菌体中央
C. 革兰氏阳性，顶端芽胞，周身鞭毛，无荚膜
D. 革兰氏阴性，周身鞭毛
E. 芽胞椭圆形，位于菌体次极端
2. 注射TAT目的是

A. 对易感人群进行预防接种
B. 对可疑破伤风患者紧急预防或治疗
C. 杀伤繁殖的破伤风梭菌
D. 阻止细菌产生毒素
E. 中和与神经细胞结合的毒素
3. 关于破伤风痉挛毒素的特性，不正确的是

A. 属神经毒素
B. 阻止抑制性神经递质的释放
C. 轻链为锌内肽酶
D. α 轻链能与神经肌肉结点处运动神经元外胞质膜上的神经节苷脂结合
E. 毒素需要裂解后才能发挥致病作用
4. 能在牛乳培养基中培养时产生“汹涌发酵”现象的细菌是

A. 肉毒梭菌
B. 产气荚膜梭菌
C. 破伤风梭菌
D. 产黑色素普雷沃菌
E. 脆弱类杆菌

答案：1. C；2. B；3. D；4. B

(二) 简答题

1. 试述破伤风梭菌的致病机制和防治原则。
2. 试述产气荚膜梭菌的致病物质及其所致疾病。

第三节 放线菌属与诺卡菌属

知识目标

1. 掌握放线菌属的硫磺样颗粒特征及其临床意义。
2. 熟悉放线菌属和诺卡菌属的致病性。
3. 了解放线菌属和诺卡菌属感染后检查方法和防治原则。

一、放线菌属

放线菌属 (*Actinomyces*) 广泛分布于自然界，正常寄居在人和动物口腔、上呼吸道、胃肠道和泌尿生殖道。常见的有衣氏放线菌、牛型放线菌、内氏放线菌、黏液放线菌和龋齿放线菌等，其中对人致病力较强的是衣氏放线菌。

(一) 生物学性状

本属细菌为革兰氏阳性、无荚膜、无芽胞、无鞭毛的非抗酸性丝状菌。菌丝直径

0.5~0.8 μ m, 末端膨大, 菌丝断裂形成链球或链杆状, 形态与类白喉杆菌相似。放线菌属为厌氧或微需氧, 人工培养较为困难, 培养温度为35~37℃, 以裂殖方式繁殖, 常形成分枝状无隔菌丝。在葡萄糖肉汤培养基中培养3~6天后可在底部见到灰白色球形小颗粒沉淀物; 在血琼脂平板上培养4~6天后, 长出灰白或淡黄色的微小圆形菌落, 初次分离时表面粗糙, 多次传代后变为光滑, 不溶血。放线菌属生化反应缓慢, 能分解葡萄糖, 产酸不产气, 触酶试验阴性。

在患者病灶组织和瘘管流出的脓液中, 可找到肉眼可见的黄色小颗粒, 称为硫磺样颗粒(sulfur granule), 是放线菌属在组织中形成的菌落。将硫磺样颗粒制成压片或组织切片, 在显微镜下可见其呈菊花状, 核心部分由分枝的菌丝交织组成, 周围为放射状排列的菌丝, 菌丝末端膨大呈棒状, 经苏木精-伊红染色, 中央部呈紫色, 末端膨大部为红色。

(二) 致病性与免疫性

放线菌属正常寄居在人和动物口腔、上呼吸道、胃肠道和泌尿生殖道, 在口腔卫生不良与创伤、使用广谱抗生素和免疫抑制剂等条件下, 可导致内源性感染, 引起放线菌病(actinomycosis)。放线菌病是一种软组织的化脓性炎症, 多呈慢性肉芽肿性病变, 常伴有多发性瘘管的形成, 流出的脓液中可找到特征性的硫磺样颗粒。放线菌病因感染途径和涉及的组织器官不同, 可分为面颈部、胸部、腹部、盆腔和中枢神经系统的放线菌病。最常见的为面颈部, 约占患者的60%。

放线菌属与龋齿和牙周炎的发生有关。内氏放线菌和黏液放线菌能产生6-去氧太洛糖, 可将口腔中的放线菌和其他细菌黏附在牙釉质表面形成菌斑和生物被膜, 细菌分解食物中的糖类产酸, 进而酸化、腐蚀牙釉质形成龋齿, 其他细菌可进一步侵入引起牙龈炎和牙周炎。

放线菌病患者血清中可检测到多种抗体, 但无免疫保护作用。机体对放线菌的免疫保护作用主要依赖细胞免疫。

(三) 感染后检查方法

从患者脓汁、痰液和组织切片中寻找硫磺样颗粒。必要时进行厌氧培养, 因放线菌属生长缓慢, 故需培养1~2周, 观察菌落并做涂片, 经革兰氏染色后镜检对菌落进行鉴定, 也可进一步做抗酸染色以区别放线菌属和诺卡菌属。

(四) 防治原则

目前仍无有效的疫苗应用。注意口腔卫生, 及时治疗牙周病是预防放线菌病的主要方法。治疗时应长时间使用抗生素, 首选青霉素, 亦可用磺胺类以及红霉素和林可霉素等; 对已形成的脓肿和瘘管, 应及时进行外科清创处理。

二、诺卡菌属

诺卡菌属(*Nocardia*)广泛分布于土壤中, 对人致病的主要有星形诺卡菌和巴西诺卡菌, 我国以星形诺卡菌感染多见。

（一）生物学性状

诺卡菌属为革兰氏染色阳性杆菌，形态与放线菌属相似，但菌丝末端不膨大。部分诺卡菌因含诺卡菌酸具有弱抗酸性，仅用1%盐酸乙醇延长脱色时间即可使其变为抗酸阴性，借此可与结核分枝杆菌区别。诺卡菌属专性需氧，营养要求不高，易于人工培养，在22℃或37℃条件下，于普通培养基或沙氏培养基上均生长良好，但繁殖速度缓慢，一般需1周以上长出菌落，菌落可为橙色或红色等，表面干燥或呈蜡样。在液体培养基中表面形成菌膜，培养基澄清。

（二）致病性和免疫性

诺卡菌属广泛分布于土壤，多数为腐生性的非致病菌，不属于人体的正常菌群。致病性诺卡菌感染属外源性感染，所致疾病为诺卡菌病（*nocardiosis*）。星形诺卡菌主要由呼吸道或创口侵入机体，引起慢性化脓性肉芽肿。侵入肺后可引起肺炎、肺脓肿，此菌易通过血行播散，引起脑膜炎和脑脓肿。侵入皮下可引起慢性化脓性肉芽肿和形成瘰管，在病变组织或脓汁中可见黄、红、黑等色素颗粒，为诺卡菌属的菌落。

巴西诺卡菌好侵犯的部位是足和腿部的皮下组织，引起慢性化脓性肉芽肿，表现为肿胀、脓肿和多发性瘰管的形成，又被称为足分枝菌病或足菌肿（*mycetoma*）。此病也可由星形诺卡菌等其他多种放线菌引起。

（三）感染后检查方法

取脓液、痰等标本查找黄、红或黑色等颗粒状的菌落，涂片或压片后染色镜检，可用革兰氏染色法与抗酸染色法。亦可进行分离培养，观察产生不同色素的菌落，并涂片后染色镜检。诺卡菌侵入肺组织，可出现L型变异，在微生物学检查时应注意。

（四）防治原则

目前尚无特异性的预防方法。治疗可选用磺胺和环丝氨酸等药物；对已形成的脓肿和瘰管，应及时进行外科清创处理。

学习小结

放线菌为革兰氏阳性的非抗酸性丝状菌，多以断裂方式繁殖。放线菌属于正常菌群，在机体免疫力降低、口腔卫生不良、拔牙或外伤时容易引起内源性感染。常呈慢性无痛性过程伴有多发性瘰管形成，排出硫磺样颗粒为其特征，有诊断价值。

诺卡菌为革兰氏阳性菌，部分具有弱抗酸性。对人致病的主要有星形诺卡菌和巴西诺卡菌，属外源性感染，引起诺卡菌病、足分枝菌病。

（李忠玉）

复习 参考题

(一) A型选择题

1. 患者，男，56岁，因牙痛引起左颊部红肿，流脓已1个月余。查体发现左颊部软组织变硬，局部皮肤发黑，有一瘻管形成并不断排脓。查脓液发现有黄色小颗粒，压片镜检颗粒呈菊花状，由放射状排列菌丝组成，菌丝末端膨大呈棒状。该患者最可能感染的病原体是
A. 衣氏放线菌
B. 星形诺卡菌
C. 着色真菌
D. 申克孢子丝菌
E. 白念珠菌
2. 放线菌引起的化脓性感染脓液特征是
A. 黏稠，呈金黄色
B. 稀薄，呈血水样
C. 稀薄，呈蓝绿色
D. 可见到硫磺样颗粒
E. 稀薄，呈暗黑色
3. 关于诺卡菌属描述不正确的是
A. 革兰氏染色阳性
B. 主要引起内源性感染
C. 抗酸染色弱阳性
D. 为需氧菌
E. 可致慢性化脓性肉芽肿性病变

答案：1. A；2. D；3. B

(二) 简答题

1. 对人致病的放线菌属和诺卡菌属主要菌种有哪些？主要引起什么疾病？
2. 硫磺样颗粒的本质及特征是什么？

第四节 经血液传播的肝炎病毒

知识目标

1. 掌握肝炎病毒的种类，HBV的形态特征、抗原组成、乙型肝炎血清和病毒学标志物的检测意义。
2. 熟悉经血液传播肝炎的传染源、传播方式及人群易感性。
3. 了解经血液传播肝炎病毒的致病机制，所致病毒性肝炎的防治原则。

问题与思考

患者，男，33岁，自由择业者。主诉上腹不适11天，眼黄5天就诊。患者11天前出现上腹不适、反酸，伴乏力、食欲缺乏，伴恶心、厌油，无呕吐及腹泻，无腹痛，否认发热及盗汗，无咳嗽、咳痰，无后背胀痛。起病后服用吗丁啉等胃药后上述症状略减轻。入院前5天出现眼黄、尿黄，伴轻度乏力、食欲缺乏，呈进行性加重。病程中患者精神、食欲、体力较差，小便色黄，大便可。家族中母亲患有慢性乙型肝炎。辅助检查示肝功能：丙氨酸转氨酶1 065IU/L，天冬氨酸转氨酶235IU/L，总胆红素64.1 μ mol/L，直接胆红素42.6 μ mol/L。HBsAg (0.66IU/ml) 阳性，HBeAg阴性，抗-HBe阴性，抗-HBc阳性，抗-HBs阴性。HIV抗体阴性，梅毒螺旋体抗体阴性。抗丙型肝炎病毒抗体阴性。

自身免疫性抗体阴性。HBV DNA定量检查结果： 2.63×10^8 IU/ml。腹部超声显示：脂肪肝、胆囊息肉样病变。腹部CT平扫未见明显异常。

思考：

1. 针对该患者目前考虑的诊断及诊断依据是什么？
2. 该疾病目前的用药方案有哪些？

（张立婷提供）

问题与思考

患者，女，55岁，职员。主诉反复腹胀、食欲缺乏2个月就诊。2个月前无明显诱因出现腹胀、食欲缺乏，偶有反酸、胃灼热，无恶心、呕吐，无口苦、口干，无呕血、黑便，无低热、盗汗，无腹痛、腹泻，无发热、寒战。14年前曾进行子宫肌瘤手术，术中输血400ml。无其他特殊病史。查体：慢性肝病面容，有肝掌、未见蜘蛛痣，心肺查体未见异常，腹软、无压痛，无反跳痛，肝肋下未触及，脾肋下2cm，质中，移动性浊音阴性，双下肢无水肿。辅助检查示肝功能：丙氨酸转氨酶260 IU/L，天冬氨酸转氨酶220 IU/L，总蛋白64.1g/L，总胆红素19.6 μmol/L，直接胆红素11.1 μmol/L。抗-HBs阳性，HBsAg阴性、HBeAg阴性、抗-HBe阴性、抗-HBc阴性；抗甲肝抗体阴性；抗戊肝抗体阴性；抗丁肝抗体阴性；抗丙肝抗体阳性；HCV RNA 5.86×10^3 IU/ml。血常规：未见明显异常。腹部超声：肝脏形态尚可，最大门静脉内径1.4cm，脾厚4.9cm，长16cm，肋下3cm。胃镜提示：充血性胃炎，食管静脉轻度曲张。

思考：

1. 针对该患者目前考虑的诊断及诊断依据是什么？
2. 哪些途径容易引起该疾病的传播？该疾病如何治疗？

（张立婷提供）

肝炎病毒（hepatitis virus）是指主要侵害肝脏并引起病毒性肝炎的一组病毒，有明显的嗜肝特性。目前公认的肝炎病毒有5种，即甲型肝炎病毒（HAV）、乙型肝炎病毒（HBV）、丙型肝炎病毒（HCV）、丁型肝炎病毒（HDV）和戊型肝炎病毒（HEV）（表14-4-1）。其中经输血或血液、体液传播的肝炎病毒有HBV、HCV和HDV，其传播途径包括输血、手术、针刺、器官移植、血液透析、性接触及垂直传播等，本节将介绍这三种病毒。

表 14-4-1 各型肝炎病毒特征的比较

特征	甲型肝炎病毒	乙型肝炎病毒	丙型肝炎病毒	丁型肝炎病毒	戊型肝炎病毒
分类	小RNA病毒科 嗜肝病毒属	嗜肝DNA病毒科 正嗜肝DNA病毒属	黄病毒科 丙肝病毒属	三角病毒科 δ病毒属	戊型肝炎病毒科 帕斯拉戊型肝炎病毒属
包膜	无 ^①	有	有	有	无
基因组	+ssRNA	dsDNA	+ssRNA	-ssRNA	+ssRNA
传播途径	粪-口	血液/垂直/性	血液/垂直/性	血液/垂直/性	粪-口
慢性化	否	是	是	是	否/是
致癌性	否	是	是	是	否

注：+ssRNA.单正链RNA；-ssRNA.单负链RNA；dsDNA.双链DNA。

① 血清以及培养细胞上清液中的病毒颗粒有色膜。

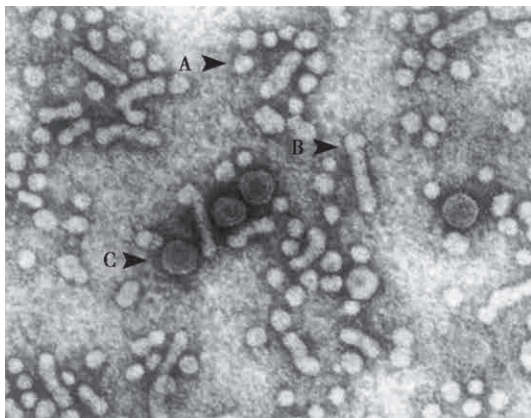
一、乙型肝炎病毒

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 是引起乙型肝炎的病原生物, 为嗜肝DNA病毒科 (*Hepadnaviridae*) 正嗜肝DNA病毒属 (*Orthohepadnavirus*) 病毒。1963年, Baruch Blumberg 博士首次发现澳大利亚土著人血清中存在一种新抗原, 并将其称为澳大利亚抗原 (Australia antigen)。后经证实, 澳大利亚抗原即为乙型肝炎表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg), 是分布于HBV病毒颗粒表面的糖蛋白。1970年, Dane和同事在肝炎患者血清中发现了具有传染性的完整HBV病毒体, 命名为丹氏颗粒 (Dane particle, Dane颗粒)。

(一) 生物学性状

1. 形态结构 在HBV感染者的血清中存在三种不同形态的HBV病毒颗粒 (图14-4-1), 分别称为大球形颗粒、小球形颗粒和管形颗粒。

(1) 大球形颗粒 (large spherical particle): 即Dane颗粒, 是具有感染性的完整HBV病毒体, 呈球形, 直径42nm, 有包膜。HBV包膜由来源于宿主细胞的脂质双层膜组成, 其上镶嵌有HBsAg。用去垢剂去除病毒的外包膜后, 可暴露出直径约27nm的病毒核衣壳。核衣壳的外壳是由HBV衣壳蛋白 (core protein) 组成的二十面体立体对称结构, 核衣壳内含病毒的核酸及DNA聚合酶等 (图14-4-2)。HBV衣壳蛋白具有抗原性, 也称乙型肝炎核心抗原 (hepatitis B core antigen, HBcAg)。



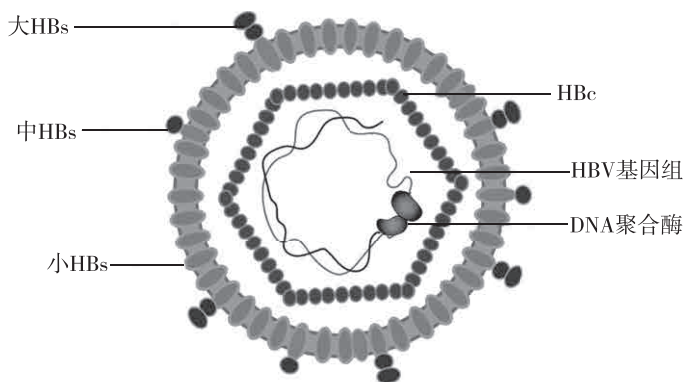
▲ 图14-4-1 乙型肝炎病毒三种颗粒的形态电镜图
A. 小球形颗粒; B. 管形颗粒; C. 大球形颗粒。

(2) 小球形颗粒 (small spherical particle): 直径22nm, 是由HBsAg形成的一种中空型颗粒, 不含病毒核酸和DNA聚合酶, 不具有传染性, 是HBV感染者血清中含量最多的一种亚病毒颗粒。

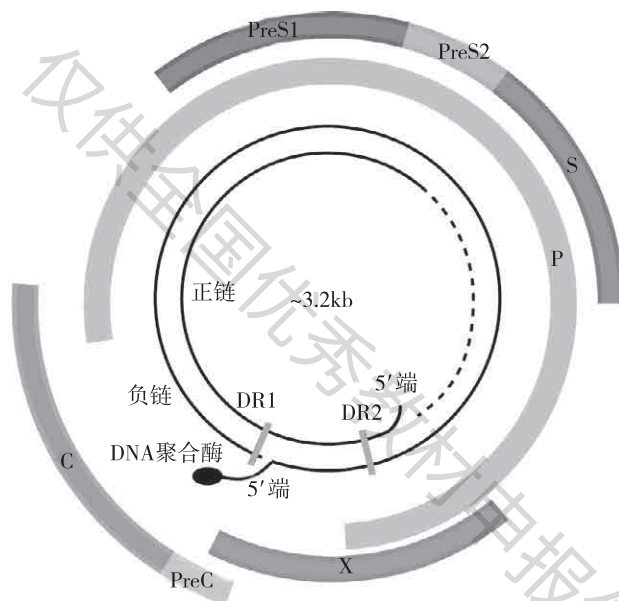
(3) 管形颗粒 (tubular particle): 直径22nm, 长100~500nm不等, 也是由HBsAg组成, 不含病毒核酸和DNA聚合酶, 不具有传染性, 在HBV感染者血清中的数量少于小球形颗粒, 但远多于Dane颗粒。

2. 基因组特征 HBV基因组为不完全双链的松弛环状DNA (relaxed circular DNA, rcDNA), rcDNA的两条链长度不等, 长链为负链, 约含3 200个核苷酸, 带有HBV基因组的全部遗传信息, 其5'末端与病毒DNA聚合酶共价结合; 短链为正链, 为半闭合环状, 长度为负链的70%~90%, 序列与负链互补。两条DNA链的5'末端有约250个核苷酸互补, 构成黏性末端, 以形成和维持病毒DNA分子的环状结构。黏性末端的两侧分别含有由11个核苷酸 (5'-TTCACCTCTGC) 组成的直接重复序列 (direct repeat, DR), 称为DR1和DR2。DR区是病毒DNA成环的关键序列 (图14-4-3)。

HBV基因组含有4个开放阅读框 (ORF), 分别称为S区、C区、P区和X区 (图14-4-3)。



▲ 图 14-4-2 乙型肝炎病毒 (HBV) 结构模式图



▲ 图 14-4-3 乙型肝炎病毒基因结构模式图

S区: S区包括串联的前S1 (*PreS1*)、前S2 (*PreS2*) 和S三个基因。S基因编码HBV的小表面蛋白 (S-HBs), 由226个氨基酸组成, 狭义的HBsAg即指S-HBs; *PreS2*+S基因编码HBV的中表面蛋白 (M-HBs), 由279~281个氨基酸组成; *PreS1*+*PreS2*+S基因编码HBV的大表面蛋白 (L-HBs), 由400个氨基酸组成 (图14-4-2、图14-4-3)。Dane颗粒和管形颗粒表面同时含有L-HBs、M-HBs、S-HBs三种表面蛋白, 而小球形颗粒则主要由S-HBs组成。S-HBs的第124~147位氨基酸组成了抗原性很强的序列, 称为“a”抗原决定簇, 血液中的L、M、S-HBs共同组成广义的HBsAg, 可刺激机体产生保护性抗体 (抗-HBs)。

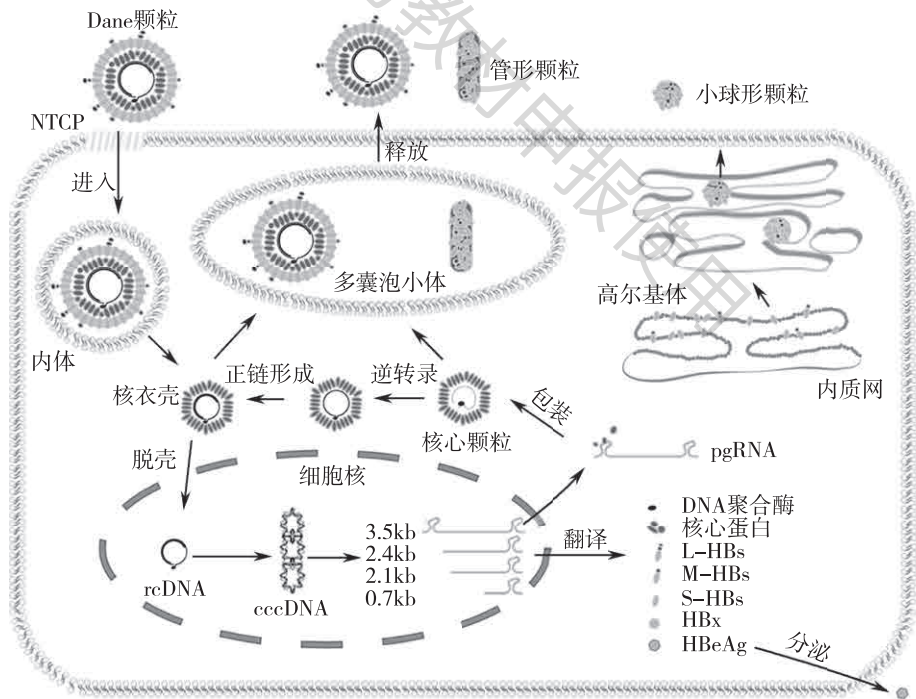
C区: C区包括串联的前C (*PreC*) 基因和C基因。*PreC*和C基因共同编码PreC蛋白, PreC蛋白经剪切后形成HBcAg。HBcAg为非结构蛋白, 可分泌到血液中。C基因编码形成衣壳蛋白, 即HBcAg。HBcAg是病毒衣壳的主要成分, 存在于受感染的肝细胞内, 而血清中病毒的HBcAg

由于被包膜包裹，很难被检出。

P区：P区最长，编码DNA聚合酶，也称P蛋白。HBV的DNA聚合酶既有以RNA为模板合成DNA的逆转录功能，又有催化合成DNA的DNA聚合酶功能，是目前抗HBV药物的重要靶标。

X区：X区最短，编码HBx蛋白。HBx可反式激活病毒基因和宿主细胞内某些癌基因的表达，与病毒的高效复制及原发性肝细胞癌的发生有关。

3. HBV的复制过程 2012年，我国学者李文辉首次发现肝细胞膜表面的钠离子-牛磺胆酸共转运多肽（NTCP）是介导HBV进入肝细胞的功能性受体。HBV感染肝细胞时，位于病毒包膜L-HBs上的PreS1通过与NTCP受体结合，继而通过内吞进入肝细胞，经微管系统运输至细胞核。核衣壳在核孔处脱壳释放出病毒基因组rcDNA。rcDNA进入细胞核后，在细胞DNA聚合酶的作用下，以负链DNA为模板修补正链缺口并形成完整的双链超螺旋DNA，称为共价闭合环状DNA（covalently closed circular DNA，cccDNA）。cccDNA是病毒核酸复制的模板，可转录出5种长度不同的病毒mRNA，并在细胞质内翻译出相应的病毒蛋白。其中，长约3.5kb的mRNA可翻译产生病毒衣壳蛋白和DNA聚合酶，并结合DNA聚合酶启动核衣壳的组装，因此也称为前基因组RNA（pregenomic RNA，pgRNA）。在核衣壳内，DNA聚合酶可将pgRNA逆转录形成负链DNA，再形成与其互补的正链DNA。核衣壳在肝细胞的多囊泡小体内获得外包膜，经出胞作用释放出成熟的病毒颗粒，即Dane颗粒。病毒复制产生的HBsAg也可以直接通过多囊泡小体或内质网-高尔基体分泌出肝细胞，分别形成不含病毒核酸的管形颗粒和小球形颗粒。HBV的复制过程见图14-4-4。cccDNA半衰期较长，很难从体内彻底清除，这也是慢性乙型肝炎难以治愈的主要原因。



▲ 图14-4-4 乙型肝炎病毒（HBV）复制过程示意图

4. **HBV基因型及变异** HBV至少有9种(A型至I型)基因型。我国以B基因型和C基因型为主。HBV基因型与疾病进展和抗病毒治疗应答有关。由于DNA聚合酶缺少校对功能,HBV DNA可自发或在抗病毒药物的干扰和选择作用下发生突变。HBV变异可发生于不同基因区。其中,位于S区的编码HBsAg“a”抗原决定簇的密码子常发生点突变,从而使HBsAg免疫原性发生改变,抗-HBs不能与之结合或亲和力下降,使HBV逃逸体液免疫的监视作用,引起持续性感染或隐匿性感染。而PreC区第1896位核苷酸发生点突变,可导致PreC的第28位密码子由TGG(色氨酸)突变为终止密码子TAG,使PreC基因不能与C基因共同转译出完整的HBeAg,突变株表现为HBeAg阴性,且可以在抗-HBe存在的情况下大量增殖,被认为与乙型肝炎疾病进展及肝癌发生有关。

5. 抗原组成

(1) 表面抗原(HBsAg): HBsAg存在于三种病毒颗粒的表面,化学成分为糖基化的病毒蛋白gp27。HBsAg的“a”抗原决定簇可刺激机体产生中和抗体,即抗-HBs,能抵抗HBV的再感染。HBsAg有不同的亚型,各亚型HBsAg均具有共同的抗原决定簇a,还有两组互相排斥的抗原决定簇d/y和w/r。按不同的组合方式,构成adr、adw、ayr、ayw四种亚型。HBsAg亚型的分布具有明显的地区差异,欧美各国以adw为主,我国汉族以adr多见,少数民族则多为ayw。HBsAg是制备乙型肝炎疫苗的主要成分,各亚型疫苗间有交叉保护作用。

(2) 核心抗原(HBcAg): HBcAg构成HBV的衣壳,因有外包膜覆盖的缘故,血液循环中HBcAg不易被检测到。HBcAg也可以表达于肝细胞,HBcAg免疫原性强,能刺激机体产生抗-HBc,但此抗体无中和保护作用。HBcAg可作为宿主细胞毒性T细胞(CTL)作用的靶抗原,触发细胞免疫机制,清除受感染的肝细胞。

(3) e抗原(HBeAg): HBeAg为可溶性抗原,血清HBeAg阳性可作为HBV复制及血液具有强传染性的一个指标。HBeAg具有免疫原性,可刺激机体产生抗-HBe。抗-HBe能与HBeAg结合,通过激活补体等方式破坏受染肝细胞,故对HBV感染具有有限的保护作用。

6. **细胞培养及动物模型** 目前尚无高效的HBV体外细胞培养系统,常用的细胞感染模型是稳定表达人NTCP的HepG2细胞和人原代肝细胞,主要用于筛选抗-HBV药物和制备疫苗等。HBV感染具有明显的种属性,仅可感染人类和黑猩猩,目前尚缺乏HBV慢性感染的小动物模型。

7. **抵抗力** HBV对外界环境抵抗力较强,耐受低温、干燥、放射线照射,对一般消毒剂均有抵抗力,也不被70%乙醇灭活。高压蒸汽灭菌法(121.3℃ 20分钟)、100℃加热10分钟或干热160℃ 1小时等方法可将其灭活。0.5%过氧乙酸、5%次氯酸钠、3%漂白粉和环氧乙烷可破坏病毒外衣壳结构,但仍保留HBsAg的免疫原性。

(二) 致病性

乙型肝炎为一种世界性疾病,WHO估计全世界HBV慢性感染的人数超过2.96亿。HBV感染后临床表现呈多样性,可表现为急性肝炎、无症状病毒携带者、慢性肝炎或重症肝炎,部分可演变为肝硬化或肝癌,其危害性远大于其他肝炎病毒。我国现有HBV慢性感染者约8 600万,其中慢性乙型肝炎患者约3 000万,所以乙型肝炎是我国重点防治的传染病之一。

1. 传染源 HBV主要的传染源为乙型肝炎患者及无症状的HBV携带者。患者在潜伏期(30~160天)、急性期及慢性期,其血清都具有传染性。无症状的HBV携带者因不易被察觉,为隐性的传染源,危害性更大。

2. 传播途径

(1) 经血液和血制品传播: HBV大量存在于乙型肝炎患者及病毒携带者的血液中,可通过输血或血制品、注射、器官移植、外科或牙科手术、血液透析、采血、内镜等诊疗过程传播。此外,亦可通过针刺(文身)、静脉吸毒、共用剃刀、皮肤黏膜的微小损伤等方式传播。

(2) 垂直传播: HBV可以通过感染的母亲发生垂直传播。垂直传播主要发生在围生期,胎儿多在HBV阳性母亲分娩时接触到母亲的血液和体液而被感染,HBV宫内感染的发生率很低。目前尚无证据表明哺乳可以传播HBV。

(3) 性接触传播: 从HBV感染者的精液和阴道分泌物中可检出HBV,配偶为HBsAg阳性者更易感染HBV,这些均支持HBV可以经性途径传播。国外有些国家已将乙型肝炎列入性传播疾病(STD)的范围。

HBV不经呼吸道和消化道传播,流行病学和实验研究亦未发现HBV能经吸血昆虫(蚊、臭虫等)传播。

3. 致病机制 HBV的致病机制尚不完全清楚。目前认为HBV在肝细胞内的复制并不直接引起肝细胞损伤,而机体的免疫病理反应可能是导致肝细胞损伤的主要原因。HBV侵入机体后在肝细胞内复制,表达出HBsAg、HBcAg和HBeAg等抗原成分,这些存在于血液及受染肝细胞膜表面的病毒抗原,可诱导机体产生针对病毒的特异性细胞免疫应答和体液免疫应答,其结果具有双重性,既清除病毒,又损伤肝细胞。肝细胞的损伤程度与病毒感染的数量及机体免疫应答的强弱程度密切相关。当受染肝细胞较少、机体免疫应答处于正常范围时,特异性CTL可杀伤受染肝细胞并清除病毒;当受染的肝细胞数量多、机体免疫应答超过正常范围时,可引起大量肝细胞迅速坏死,临床表现为重型肝炎;当机体免疫功能低下时,不能清除受染肝细胞及病毒,则病毒不断从肝细胞释放,再感染新的肝细胞,临床表现为慢性肝炎。

HBV导致肝细胞损伤的机制主要有以下四个方面:

(1) 细胞免疫介导的免疫病理损伤: HBV感染机体后,肝细胞膜可表达HBV抗原,这些抗原除诱导机体产生抗体外,还使机体产生CTL,活化的CTL可通过细胞毒效应直接杀伤感染的肝细胞。同时,由于受染肝细胞表面可高度表达凋亡受体(Fas蛋白),CTL可以特异性识别Fas蛋白并与之结合,从而介导受染肝细胞凋亡。此外,乙型肝炎患者血清中Th等免疫活性细胞可释放炎性细胞因子如IL-6、TNF- α 、IFN- γ 等,进一步加重肝细胞受损。

(2) 体液免疫介导的免疫病理损伤: HBV感染可介导机体产生抗-HBs和抗-HBe抗体,这些抗体可与血液循环中HBsAg和HBeAg结合,形成大量的免疫复合物。如果这些免疫复合物在肝内大面积沉积,引起血管栓塞,发生急性肝坏死,临床表现为重型肝炎。此外,免疫复合物还可沉积于肝外组织如肾小球基底膜、关节滑膜等处,引起肾小球肾炎、多发性关节炎等肝外病变。

(3) 自身免疫应答引起的病理损伤: HBV感染肝细胞后, 肝细胞表面除了出现病毒特异性抗原外, 自身抗原也可发生改变, 从而诱导机体产生针对肝细胞的自身免疫应答、抗体依赖细胞介导的细胞毒作用(ADCC)及补体激活效应, 进而破坏受染肝细胞。

(4) 免疫耐受与免疫应答能力低下: 新生儿免疫系统尚未发育成熟, HBV及其抗原成分与免疫细胞接触后, 可导致针对HBV的特异性淋巴细胞克隆被清除或克隆不应答, 形成免疫耐受; 在长期的慢性HBV感染过程中, HBeAg和HBsAg的持续表达及分泌可抑制宿主免疫细胞的活性, 导致HBV特异性CD8⁺T细胞功能受抑, 从而导致机体免疫应答能力低下。免疫耐受是导致HBV持续性感染的重要原因。

4. HBV感染的自然进程 影响HBV感染慢性化的主要因素是感染HBV时的年龄。新生儿及1岁以下婴幼儿感染HBV后发生慢性化的风险约为90%, 而成人感染HBV多可自发清除, 慢性化风险小于5%。

依据病毒学、生物化学及组织学等特征, 一般将慢性HBV感染的自然史划分为4个期, 即HBeAg阳性慢性HBV感染(也称免疫耐受期、慢性HBV携带状态)、HBeAg阳性慢性乙型肝炎(也称免疫清除期)、HBeAg阴性慢性HBV感染(也称免疫控制期、非活动性HBsAg携带状态)和HBeAg阴性慢性乙型肝炎(也称再活动期)。其中, HBeAg阳性、HBeAg阴性慢性HBV感染多表现为肝脏无明显炎症坏死, 血清丙氨酸转氨酶低于正常值上限; 而HBeAg阳性、HBeAg阴性慢性乙型肝炎多表现为肝脏有明显炎症坏死, 血清丙氨酸转氨酶持续或反复升高。

慢性HBV感染是肝硬化、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生的主要病因。据统计, 未经抗病毒治疗的慢性乙型肝炎患者的肝硬化年发生率为2%~10%, 非肝硬化HBV感染者的HCC年发生率为0.2%~1.0%, 而肝硬化患者HCC年发生率为3%~6%。

5. HBV感染与原发肝癌 HBV是原发性肝癌发生的重要病因, HBV携带者发生肝癌的危险性远高于正常人群。一般认为, HBV感染引起的持续炎症和HBV DNA在人类基因组中的整合是HBV引起肝细胞癌变的关键机制。HBV DNA整合致癌的机制: ①整合的HBV片段所表达的病毒蛋白具有致癌作用, 特别是整合过程中产生的HBx羧基端截短突变体的促肿瘤作用; ②病毒DNA整合直接导致宿主基因组结构的破坏, 引起宿主基因组不稳定; ③病毒DNA直接整合到某些宿主基因的结构内, 导致宿主抑癌基因的结构和功能异常, 或产生新的病毒-宿主融合基因; ④插入的病毒DNA片段通过自身所携带的表达调控元件上调整合位点邻近区域宿主癌基因的表达水平。

(三) 免疫性

1. 体液免疫的保护作用 抗-HBs对机体具有保护作用, 可抑制HBV与肝细胞之间的吸附作用, 中和血液中的病毒颗粒。急性感染恢复后体内会产生抗-HBs, 患者获得对HBV的特异性免疫力, 而HBV慢性感染者体内抗-HBs多为阴性。

2. 细胞免疫的保护作用 机体对进入肝细胞内的病毒颗粒主要通过细胞免疫机制进行清除。机体产生的特异性CTL可直接杀伤病毒感染的肝细胞, 而特异性Th1则通过释放细胞因子对受染肝细胞发挥间接杀伤作用。

(四) 感染后检查方法

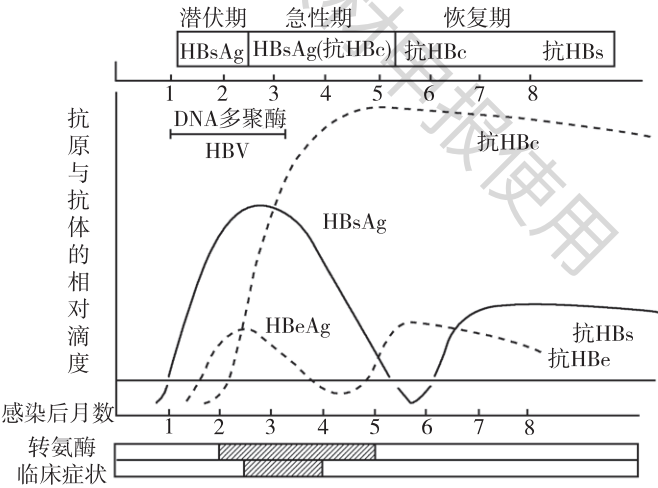
1. 标本的采集 HBV感染的实验室诊断方法主要是检测血清标志物，即HBV抗原、抗体，故采集的标本即是分离感染者的血清。

2. HBV抗原、抗体检测 临床上主要检查血清中的HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc（俗称“两对半”），用于乙型肝炎的实验室诊断以及判断预后、筛选献血者、判断疫苗接种效果及流行病学调查等。HBcAg因存在于肝细胞内，外周血中一般不易查到。检测血清HBV抗原和抗体最常用的方法包括ELISA和基于磁珠的化学发光法。

血清HBV抗原、抗体的变化与临床关系较为复杂，必须对几项指标同时分析方能作出临床判断。HBV抗原、抗体检测结果的临床分析见表14-4-2和图14-4-5。

▼ 表14-4-2 HBV抗原、抗体检测结果的临床分析

HBsAg	HBeAg	抗-HBc		抗-HBe	抗-HBs	结果分析
		IgM	IgG			
-	-	-	-	-	+	接种过乙型肝炎疫苗，有免疫力
+	+	+	-	-	-	乙型肝炎急性期，或慢性乙型肝炎急性发作
+	+	-	+	-	-	HBeAg阳性慢性HBV感染或慢性乙型肝炎
+	-	-	+	+	-	HBeAg阴性慢性HBV感染或慢性乙型肝炎
-	-	-	+	+/-	+	既往感染过HBV或乙型肝炎恢复期



▲ 图14-4-5 乙型肝炎的临床表现与血清学反应

(1) HBsAg: 是HBV感染的特异性标志，也是机体感染HBV后最早出现的血清学指标。HBsAg在感染HBV两周后即可阳性。HBsAg阳性见于HBV携带者、急性乙型肝炎、慢性乙型肝炎、与HBV有关的肝硬化及原发性肝癌患者。无症状HBV携带者可长期HBsAg阳性。急性肝炎

恢复后,一般在1~5个月内HBsAg消失,若持续6个月以上则定义为HBV慢性感染。但应该注意因S基因的突变或低水平表达,HBsAg阴性也不能完全排除HBV感染。HBsAg是筛选献血者的检测指标之一,HBsAg阳性者不能作为献血者。

(2) 抗-HBs:是一种保护性抗体,阳性表示对HBV有免疫力,见于乙型肝炎恢复期、既往HBV感染者或接种HBV疫苗后。患者体内检测抗-HBs阳性,表示预后良好或已恢复。少部分病例或疫苗接种者始终不产生抗-HBs。HBsAg和抗-HBs同时阳性可出现在HBV感染恢复期,此时HBsAg未消失,抗-HBs已产生;或S基因发生变异,原型抗-HBs不能将其清除;或抗-HBs阳性者感染了免疫逃逸株等。

(3) 抗-HBc:抗-HBc包括抗-HBc IgM和抗-HBc IgG。抗-HBc IgM产生早,在发病第1周即可出现,多数在6个月内消失。抗-HBc IgM阳性表示病毒在体内复制,可出现于急性乙型肝炎和慢性乙型肝炎急性发作期。抗-HBc IgG出现较晚,但在体内维持时间长,高滴度的抗-HBc IgG表示感染呈慢性过程或既往曾感染过HBV。

(4) HBeAg:HBeAg在HBV感染的早期出现,时间上略晚于HBsAg。HBeAg阳性表示病毒复制及血液具有强传染性。转为阴性者,常提示病毒在体内复制减弱。

(5) 抗-HBe:抗-HBe阳性表示病毒在体内复制减弱,机体已获得一定的免疫力。但长期抗-HBe阳性者不代表病毒复制停止或无传染性,因为有部分患者由于病毒的PreC基因变异,也会导致不能形成HBeAg,这部分患者体内的病毒复制能力相对更强且预后更差。故对抗-HBe阳性的患者也应检测其血中的病毒DNA,以便正确判断预后。

3. 其他检测

(1) 血清HBV DNA检测:HBV DNA是病毒复制和传染性的直接标志。可采用荧光定量PCR技术或核酸杂交法。HBV DNA的荧光定量PCR检测在临床已被广泛应用,主要用于抗病毒药物的疗效判定。核酸杂交法主要用于HBV病原学研究。

(2) 肝组织活检:通过免疫组织化学方法可检测肝组织中HBsAg、HBcAg的存在及分布,并判定肝脏的炎症活动度。但由于获取活检组织手段的限制,该法主要用于抗病毒治疗适应证的选择及疗效判定。

(五) 防治原则

1. 一般预防 严格筛选献血者,以降低输血后乙型肝炎的发生率。患者的血液、分泌物以及手术器械、注射器、针头等要进行严格的消毒。服务行业所用的理发、刮脸、修脚、穿刺和文身等器具也应严格消毒。对HBsAg阳性的孕妇,应尽量避免羊膜腔穿刺,减少新生儿暴露于母血的机会。

2. 主动免疫 接种乙型肝炎疫苗是最有效的预防HBV感染方法。乙型肝炎疫苗的接种对象主要是新生儿,其次为婴幼儿、15岁以下未免疫人群及成年高危人群。我国于1992年将乙型肝炎疫苗纳入计划免疫管理,新生儿在出生时、1个月、6个月接种乙型肝炎疫苗,抗-HBs阳性率达90%以上。由于实行计划免疫,2014年流行病学调查显示我国1~29岁人群的HBsAg阳性率为2.94%,5岁以下儿童为0.32%。据推算,我国2016年一般人群HBsAg阳性率下降为6.1%,说明

我国在乙型肝炎防控方面取得了显著的成效。

3. 被动免疫 含高效价抗-HBs的人血清乙型肝炎免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG)可用于乙肝的紧急预防。如果意外暴露,在接触HBV一周内注射HBIG 0.08mg/kg,一个月后重复注射一次,可获得免疫保护。HBsAg阳性母亲分娩的新生儿应在出生24小时内注射HBIG并全程接种HBV疫苗,可有效预防新生儿感染,阻断垂直传播。

4. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗 临床上常用的抗病毒药物主要有核苷(酸)类似物和干扰素,核苷(酸)类似物包括拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦、替比夫定、替诺福韦酯和丙酚替诺福韦等。新型抗病毒药物如核衣壳变构剂、反义寡核苷酸类药物等已经进入临床研究。

二、丙型肝炎病毒

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)是引起丙型肝炎的病原生物。1991年,国际病毒委员会将HCV归属于黄病毒科(*Flaviviridae*)丙型肝炎病毒属(*Hepacivirus*)。2020年,哈维·詹姆斯·阿尔特(Harvey J. Alter),迈克尔·霍顿(Michael Houghton)和查尔斯·赖斯(Charles M. Rice)三位科学家因在HCV发现和研究中作出的卓越贡献,获得诺贝尔生理学或医学奖。

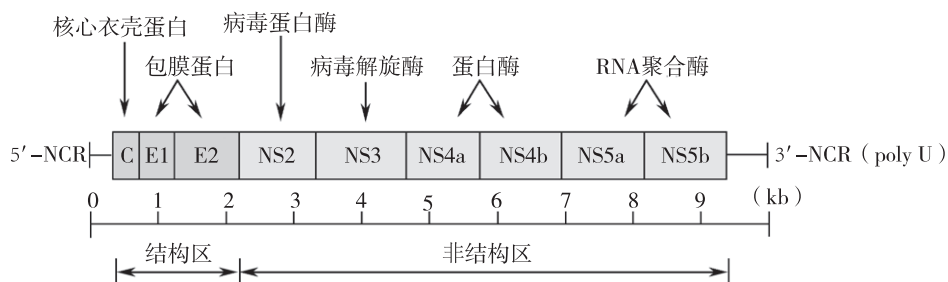
丙型肝炎的临床和流行病学特点与乙型肝炎类似,但是症状较轻,起病更隐匿,比乙型肝炎更易发展为慢性肝炎。HCV主要经血液或血制品传播,占输血后肝炎的80%~90%。据WHO统计,2019年全球有慢性HCV感染者5 800万,29万人死于HCV感染引起的肝硬化或HCC。2020年我国估计的HCV感染者约有948万,在全球范围内属低流行地区。

(一)生物学性状

1. 形态与结构 HCV呈球形,直径50nm,有包膜。HCV的基因组为+ssRNA,长度约为9.5kb,其5'端非编码区(5'UTR)是HCV基因组中最保守的序列,也是设计诊断用PCR引物的首选部位。HCV编码区只有一个ORF,含多个基因区,依次为核心蛋白区(C区)、包膜蛋白区(E1、E2区)、非结构蛋白区(NS2、NS3、NS4、NS5区等)(图14-4-6)。C区编码的核心蛋白构成病毒的核衣壳,免疫原性强,构成了HCV的核抗原(cAg),含有多数CTL识别位点,可诱导机体产生细胞免疫应答。E1和E2区编码病毒包膜蛋白,但这两个区极易发生变异,称为高变区(hypervariable region, HVR),常引起包膜蛋白E1和E2的免疫原性改变,使体内的抗包膜蛋白抗体失去作用,从而使病毒可以逃逸免疫监视,在体内持续存在,这可能是HCV所致丙型肝炎易发展为慢性肝炎的原因之一。NS3具有解旋酶和丝氨酸蛋白酶活性,参与HCV RNA分子解旋,以协助RNA复制;NS5具有RNA依赖的RNA聚合酶活性,在病毒核酸复制过程中起重要作用;3'端非编码区的功能尚不清楚,可能与病毒复制有一定关系。

2. HCV的变异与分型 HCV基因易变异,目前可至少分8个基因型及近100个亚型,我国以1b和2a较为常见。HCV的NS3/4A、NS5A和NS5B基因可能出现替代突变,影响直接抗病毒药物治疗的敏感性,并可能与治疗失败有关,称为耐药相关替代突变。

3. 易感动物及培养 HCV只能感染人和黑猩猩。体外细胞培养仅有2a型HCV的JFH1毒株获得成功,其他基因型至今尚未获得满意结果。



▲ 图 14-4-6 丙型肝炎病毒基因结构

4. 抵抗力 HCV对氯仿、甲醛、乙醚等有机溶剂敏感，100℃ 5分钟或高压蒸汽灭菌法等可灭活HCV。

（二）致病性

HCV的传染源主要是患者和无症状病毒携带者，主要通过血液、垂直和性接触传播。HCV的经血传播方式包括输血及血制品、使用被HCV污染的注射器和针头、牙科器械、内镜等，以及共用剃须刀、修足和文身等。静脉吸毒者共用注射器和不安全注射是目前新发感染最主要的传播方式。垂直传播罕见。与HCV感染者性接触和有多个性伴侣者，感染HCV的危险性较高。丙型肝炎的高危人群包括受血者、注射药瘾者、同性恋者、血液透析患者及经常接触血液的医护人员等。

丙型肝炎的临床症状与乙型肝炎相似，但多见无黄疸者，可不出现明显临床症状，多数患者发病时已呈慢性，重型肝炎少见。经输血导致的丙型肝炎患者的肝硬化发生率为18%~30%，HCV相关肝癌的发生率在感染30年后为1%~3%，主要见于进展期肝纤维化或肝硬化患者。肝硬化和肝癌是慢性丙型肝炎患者的主要死因。

目前认为，HCV的致病机制与病毒的直接致病作用和免疫病理损伤有关。丙型肝炎患者血清中HCV RNA的含量与血清丙氨酸转氨酶的水平呈正相关，提示病毒在肝脏的复制可导致肝细胞损伤。异常的细胞免疫应答也可破坏肝细胞，如通过特异性CTL释放穿孔素直接杀伤肝细胞，或HCV诱导肝细胞表达Fas抗原并诱导肝细胞凋亡等。肝穿刺病理学检查可见肝内淋巴细胞浸润及肝细胞坏死。部分丙型肝炎患者可出现肾小球肾炎，提示HCV的抗原可形成免疫复合物沉积于肾小球基底膜，引起病理损伤。

（三）免疫性

暴露于HCV后1~3周，在外周血中即可检测到HCV RNA，但抗-HCV阳性率仅为50%~70%，3个月后可上升至90%。抗-HCV阳性率随年龄增长而呈逐渐上升趋势，男女间无明显差异。丙型肝炎患者康复后，虽可获得一定免疫力，但由于病毒易变异，不断出现免疫逃逸株，因此抗体的免疫保护作用不强。

（四）感染后检查方法

1. 抗-HCV检测 抗-HCV不是保护性抗体，其阳性提示HCV现症感染或既往感染。血清抗-HCV检测可用于HCV感染者的诊断和流行病学调查，常用的检测方法有化学发光免疫分析

法和ELISA。对于抗-HCV阳性者，应进一步检测HCV RNA，以确定是否为现症感染。

2. HCV RNA定量检测 采用RT-qPCR技术可定量检测静脉血或指血中HCV RNA的含量。HCV RNA阳性是病毒感染和复制的直接标志，适用于HCV现症感染的确认、抗病毒治疗前基线病毒载量分析，以及治疗结束后的应答评估。

3. HCV cAg检测 采用酶免疫分析法（EIA）或化学发光法检测血液中的HCV cAg。该抗原在感染1~2周即可检出，几乎与HCV RNA同步，显著早于抗-HCV，可大幅缩短诊断窗口期，适用于HCV感染的早期诊断和筛查。

（五）防治原则

加强对血液及血制品的检测和管理是预防丙型肝炎的主要措施。我国已将检测抗-HCV作为筛选献血者的规定项目。HCV免疫原性不强，且容易变异，研制有效的疫苗有一定的难度。

长效干扰素联合利巴韦林治疗方案曾作为临床标准丙型肝炎治疗方案。近年来，直接作用于HCV的小分子化合物被批准用于临床，这类药物被命名为直接抗病毒药物（DAA），主要靶向NS5A、NS5B、NS3/4A蛋白，被视为治疗丙型肝炎的突破性药物。短期口服DAA治疗可以使几乎所有接受治疗的慢性丙型肝炎患者实现病毒学治愈。HCV RNA阳性、无治疗禁忌证的慢性丙型肝炎患者均应考虑抗病毒治疗。

三、丁型肝炎病毒

丁型肝炎病毒（hepatitis D virus, HDV）是引起丁型肝炎的病原生物。1977年，意大利学者Rizzetto用免疫荧光法检测乙型肝炎患者的肝组织切片时，发现肝细胞内除了HBsAg及HBcAg外，还存在一种新抗原，将其称之为 δ 因子。通过黑猩猩实验发现，自肝细胞提取的这种因子可引起实验动物感染。后经证实这是一种缺陷病毒，必须在HBV或其他嗜肝DNA病毒辅助下才能复制。1984年Rizzetto等建议将其正式命名为丁型肝炎病毒，现归类于卫星核酸核酶病毒域三角病毒科（*Kolmioviridae*）德尔塔病毒属（*Deltavirus*），该科名源自芬兰语kolmio（三角），因希腊字母delta的大写是“ Δ ”，故称“三角”。

HDV是一种嗜肝性的缺陷病毒，必须在HBV的辅助下才能建立感染，因此HDV只感染HBsAg阳性者。HDV感染呈世界性分布，但至今全球感染人数仍不清楚。2021年的报道显示，估计全球HDV感染人数为1 500万~2 000万，然而也有研究估计值为6 000万，在西非和中非、中东、亚洲、南美及地中海地区呈较高的流行率。我国以西南地区较多见，2023年来自10个省、自治区、直辖市的数据显示，总的抗-HD阳性率为0.7%。

（一）生物学性状

HDV呈球形，直径约36nm，有包膜。包膜蛋白是由HBV编码的HBsAg，可介导HDV进入肝细胞，与HDV致病性有关。病毒内部为核衣壳，由HDV核酸及与之结合的HDV抗原（HDAg）构成（图14-4-7）。HDV核酸为环状-ssRNA，长度为1.7kb，是已知动物病毒中最小的基因组。HDAg有24kD和27kD两种多肽形式，分别称之为p24和p27。p27称大 δ 抗原（L-HDAg），对HDV复制具有反式激活作用，且对HDV衣壳装配的启动必不可少；p24亦称小

δ抗原 (S-HDAg), 对HDV复制具有反式抑制作用。HDAg主要存在于肝细胞, 在血液中出现早, 但仅维持两周左右, 故在血清中不易被检测到。

根据HDV基因序列的差异可将HDV分为8个基因型, 其中1型分布最为广泛, 主要分布于北美、欧洲、非洲、东亚、西亚、南太平洋等地区。HDV只有一个血清型。

(二) 致病性与免疫性

丁型肝炎的传染源主要是患者, 传播途径与HBV相似。HDV是一种缺陷病毒, 不能独立复制, 必须在HBV辅助下才可复制, HBV可为HDV提供包膜蛋白。因此, HDV感染方式有两种: 一种是联合感染 (coinfection), 即从未感染过HBV的正常人同时感染HBV和HDV; 另一种是重叠感染 (superinfection), 即已受HBV感染的乙型肝炎患者或无症状携带者再发生HDV感染。在联合感染时, 超过90%患者发生急性丁型肝炎, 可自发康复。HDV重叠感染多发展为慢性HDV感染, 也可导致急性重型肝炎。HDV/HBV合并感染者发生症状更重的急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化和肝癌的风险高于HBV单独感染者。

HDAg可刺激机体产生特异性抗-HD IgM和IgG抗体, 但二者均非保护性抗体, 不能清除病毒。

(三) 感染后检查方法

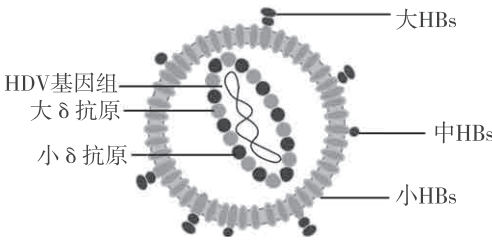
1. HDV抗原检测 HDAg是HDV颗粒内部成分。血清HDAg检测需要用去垢剂处理去除HDV表面的包膜, 然后用ELISA法或免疫荧光法检测。HDAg在病程早期出现, 持续时间平均为21天, 随着抗-HD抗体的产生, HDAg多以免疫复合物的形式存在, 此时检测HDAg为阴性。

2. HDV抗体检测 可采用ELISA检测抗-HD IgM和IgG。抗-HD IgM出现时间早, 在急性感染期患者血液中抗-HD IgM含量较高, 但通常会快速下降, 因此抗-HD IgM常被作为急性感染的指标。抗-HD IgG出现晚于IgM数周, 在血液中可以保持很高滴度, 而且持续时间很长, 因此抗-HD IgG常被作为HDV感染已经度过急性期的指标。但在临床中常同时检测抗-HD IgM和IgG用于丁型肝炎的初步筛查。

3. HDV RNA检测 血清或肝组织中HDV RNA是诊断HDV感染最直接的依据, 可采用RT-qPCR和分子杂交方法检测。

(四) 防治原则

目前尚无特异性预防丁型肝炎的方法。由于HDV传播途径与HBV相同, 且需在HBV的辅助下才能复制, 故其防治原则与乙型肝炎基本相同。



▲ 图 14-4-7 丁型肝炎病毒 (HDV) 结构示意图

学习小结

目前公认的人类肝炎病毒主要有5种,即HAV、HBV、HCV、HDV和HEV。这些肝炎病毒分别属于不同的病毒科,其生物学特性、传播途径、所致疾病以及预后均有着明显的差异。HBV和HCV传播途径主要包括经血途径、性接触和垂直传播,其中HCV是引发输血后肝炎的主要病原。HBV、HCV感染除引起急性肝炎外,还引起慢性肝炎,并与肝硬化和肝癌有关,且慢性病毒携带者多见。HDV是一种缺陷病毒,只能在辅助病毒HBV存在下才能复制,其传播途径与HBV相同。检测血清“两对半”以及HBV DNA是诊断及判断乙型肝炎病程进展和抗病毒疗效的重要指标。

(陈香梅)

复习 参考题

(一) A型选择题

- 下列属于DNA病毒的是
A. 流感病毒
B. HBV
C. HCV
D. HDV
E. HEV
- 人体感染HBV后,很难在其血清中查出的抗原是
A. HBsAg
B. HBcAg
C. HBeAg
D. PreS1
E. PreS2
- 具有感染性的完整HBV病毒颗粒为
A. 类病毒
B. 卫星病毒
C. Dane颗粒
D. 管形颗粒
E. 小球形颗粒
- HDV是一种缺陷病毒,它的辅助病毒是
A. HAV
B. HBV
C. HCV
D. HIV
E. HEV
- 与肝癌发生密切相关的病毒是
A. HAV
B. HIV
C. HEV
D. HPV
E. HCV

答案: 1. B; 2. B; 3. C; 4. B; 5. E

(二) 简答题

- 简述肝炎病毒的主要传播方式。
- 怎样分析解释乙肝“两对半”的检查结果?
- 根据乙型肝炎的传播途径,说明哪些人应该注射乙型肝炎疫苗。

第五节 EB 病毒

知识目标

1. 掌握EB病毒的致病性。
2. 熟悉EB病毒的防治原则。
3. 了解EB病毒的生物学性状和微生物学检查方法。

EB病毒（Epstein-Barr virus, EBV）是1964年由Epstein和Barr首先在体外培养的淋巴瘤细胞系中发现一种人疱疹病毒，后被命名为EB病毒，归属于疱疹病毒科 γ 疱疹病毒亚科，正式命名为人疱疹病毒4型（Human herpes virus 4, HHV-4）。在EBV原发感染中，约有半数患者表现为传染性单核细胞增多症。伯基特淋巴瘤和鼻咽癌易发生于感染过EBV的患者，因此EBV是一种重要的人类肿瘤病毒。

一、生物学性状

EBV电镜下形态呈球形，直径约180nm。核衣壳呈二十面体立体对称，有包膜。基因组为线性双链DNA，约为172kbp。

EBV具有嗜B淋巴细胞的特性。因EBV缺乏良好的体外培养系统，不能用常规的疱疹病毒培养方法培养，一般用人脐血淋巴细胞或用含EBV基因组的类淋巴母细胞培养，并可使其转化，长期传代。在人体内，EBV可感染口咽部、腮腺和宫颈上皮细胞。EBV感染B细胞过程的分子机制不同于上皮细胞，后者的过程更为复杂。

EBV感染可表现为潜伏性感染和增殖性感染。EBV进入B淋巴细胞后，可直接进入潜伏状态，其特征为：病毒持续存在、有限的病毒蛋白表达、具有被激活进入复制周期的潜能。在潜伏状态时，EBV基因组以游离环状附加体（episome）的形式或以线性分子插入宿主细胞染色体DNA的整合方式存在于感染的细胞核内。病毒初次侵入宿主和潜伏病毒被激活，均可呈现增殖性感染。增殖性感染时子代病毒以出芽的方式释放。少数EBV感染的B细胞和上皮细胞在不断分裂增殖的过程中，因受某些因素的影响，还可能发生染色体异常变化，转化为恶性肿瘤细胞。应用免疫荧光染色技术研究转化细胞表达的病毒抗原显示，EBV抗原包括两组，其一是病毒潜伏性感染表达的抗原，包括：① EBV核抗原（EB nuclear antigen, EBNA）。所有EBV感染和转化的B细胞核内可检出该抗原，EBNA抗体出现在感染的晚期。② 潜伏膜蛋白（latent membrane protein, LMP）。在B细胞表面，LMP-1具有诱导B细胞转化的作用；LMP-2可阻止潜伏病毒激活。其二是病毒增殖性感染相关的抗原，包括EBV早期抗原（early antigen, EA）、EBV衣壳抗原（viral capsid antigen, VCA）和EBV膜抗原（membrane antigen, MA）。EA是病毒增殖早期诱导的非结构蛋白，它标志着病毒增殖活跃和感染细胞进入溶解周期；VCA是病毒增殖后期合成的结构蛋白，与病毒DNA组成核衣

壳；MA是EBV的中和抗原，存在于病毒感染的转化细胞表面，能诱导产生中和抗体。

二、致病性与免疫性

EBV的传染源是隐性感染者和患者。主要通过唾液传播，偶见经输血传播。EBV在人群中感染普遍。根据血清学调查，我国3~5岁儿童EBV的VCA-IgG抗体阳性率高达90%以上。幼儿受染后多数无明显症状或引起轻症咽炎和上呼吸道感染，但长期潜伏，甚至终身携带。青少年和成人初次感染，可表现为典型的传染性单核细胞增多症。EBV在口咽部上皮细胞内增殖，然后感染局部黏膜B淋巴细胞，这些细胞进入血液循环而造成全身性感染。并可长期潜伏在人体淋巴组织中，当机体免疫功能低下时，潜伏的病毒活化形成复发感染。原发感染后，血清中出现中和抗体，虽能阻止外源性再感染，但不能清除潜伏在细胞中的EBV。由EBV感染引起或与EBV感染有关的疾病主要有以下几种：

1. 传染性单核细胞增多症 是一种急性全身淋巴细胞增生性疾病。多见于青春期末初次感染EBV后发病。典型症状为发热、咽炎和颈淋巴结肿大。随着疾病的发展，病毒可播散至其他淋巴结；可导致肝脾大，肝功能紊乱；实验室检查见有外周血单核细胞增多，并出现异型（非典型）淋巴细胞。病程可持续数周，一般预后良好。偶尔累及中枢神经系统（如引起无菌性脑膜炎、脑炎等）。急性患者口腔黏膜的上皮细胞内出现大量病毒，由唾液排出病毒可达6个月。严重免疫缺陷的儿童、艾滋病患者、器官移植接受者病死率较高。

2. 伯基特（Burkitt）淋巴瘤 多见于6岁左右儿童，在非洲中部、新几内亚岛和南美洲某些热带雨林地区呈地方性流行。好发部位为颌面和腭部。所有患者血清均含EBV抗体，其中80%以上患者的抗体滴度高于正常儿童。在伯基特淋巴瘤组织中可检出EBV DNA和EBNA，表明EBV感染与伯基特淋巴瘤发生关系密切。

3. 鼻咽癌 主要发生在东南亚、北非和北美洲北部地区。我国广东、广西、福建、湖南、江西、浙江和台湾等省、自治区、直辖市是高发区，多发生于40岁以上中老年人。EBV感染与鼻咽癌关系密切，表现在：① 所有病例的癌组织中有EBV基因组存在并表达相应的病毒抗原（EBNA和LMP）；② 患者血清中有高效价EBV抗原（主要是EA）的IgG和IgA抗体，经治疗后病情好转者，这些抗体效价也下降。此外，环境致癌物也可能引起癌前病变，进而刺激EBV活化。

4. 淋巴组织增生性疾病 免疫缺损患者中易发生EBV诱发的此类疾病。如1%~10%的器官移植患者会发生淋巴组织增生性疾病，如恶性单克隆B淋巴细胞瘤。约50%的霍奇金淋巴瘤（Hodgkin lymphoma）患者EBV DNA检测阳性。

原发感染EBV后，机体产生特异性体液免疫和细胞免疫。EBV的VCA抗体和MA抗体首先出现，EA抗体随后出现，随着感染的细胞溶解和疾病的恢复，出现EBNA抗体。中和抗体可防止外源性再感染，但不能完全清除潜伏在细胞内的EBV。细胞免疫在限制原发感染和慢性感染中发挥重要作用。在体内处于潜伏状态的EBV与宿主保持相对平衡状态，在口咽部持续性、低滴度地发生增殖性感染，可维持终身。

三、感染后检查方法

1. 病毒的分离培养 采用唾液、咽漱液、外周血细胞和肿瘤组织等作为标本，接种于人新鲜的B细胞或脐带血淋巴细胞，培养4周后，根据转化淋巴细胞的效率确定病毒的量。可通过荧光抗体染色技术检测EBV抗原，以做病毒鉴定。

2. 病毒抗原 检测病毒特异性蛋白质抗原（如EBNA等）多采用免疫荧光法。多数EBV感染的组织细胞中存在着EBV抗原，因此，标本直接检测抗原是诊断EBV感染的重要实验室手段。

3. 核酸检测 原位核酸杂交和PCR是临床常用的微生物基因诊断方法，分别可测定病变组织内的病毒核酸和病毒基因转录产物，PCR法比核酸杂交灵敏度更高。

4. 血清学诊断 包括特异与非特异性抗体检测两类。

（1）EBV特异性抗体检测：VCA-IgG抗体或EBNA-IgG抗体阳性均表示既往感染；EA-IgA和VCA-IgA效价为（1：5）~（1：10）或效价持续升高，可用于辅助诊断鼻咽癌。

（2）异嗜性抗体（heterophile antibody）检测：主要用于辅助诊断传染性单核细胞增多症。患者在发病早期，血清中出现一种能非特异地与绵羊红细胞发生凝集的IgM类异嗜性抗体，该抗体滴度于发病3~4周内可达高峰，恢复期逐渐降低至消失，抗体效价 $\geq 1:224$ 有诊断意义，阳性率为60%~80%。

四、防治原则

95%的传染性单核细胞增多症患者均能恢复，少数患者可发生脾破裂，为此应限制急性期时做剧烈运动。

国外研制的EBV疫苗，可用于预防传染性单核细胞增多症，并考虑用于伯基特淋巴瘤和鼻咽癌的免疫预防。目前对EBV没有疗效肯定的药物。近来报道使用阿昔洛韦（ACV）和更昔洛韦（DHPG）可抑制EBV复制，有一定疗效。

学习小结

EBV属于疱疹病毒科，是一种重要的人类肿瘤病毒。EBV形态结构与其他疱疹病毒相似，但抗原性不同，不能用常规方法培养。EBV在体内主要感染人及灵长类动物的B淋巴细胞和某些上皮细胞。EBV感染有增殖性感染与潜伏性感染两种类型。与EBV感染有关的疾病主要包括传染性单核细胞增多症、伯基特淋巴瘤、鼻咽癌及淋巴组织增生性疾病。感染EBV后，机体产生特异性体液免疫和细胞免疫可防止外源性再感染，但不能完全清除潜伏在细胞内的EBV。EBV感染的实验室诊断方法主要包括抗原、核酸及抗体检测。

（王喜英）

复习 参考题

(一) A型选择题

1. 与EBV感染关系密切的肿瘤是
 - A. 鼻咽癌
 - B. 肺癌
 - C. 胰腺癌
 - D. 骨肉瘤
 - E. 肝癌
2. 目前认为与传染性单核细胞增多症发病有关的病毒是
 - A. 鼻病毒
 - B. EB病毒
 - C. 单纯疱疹病毒
 - D. 麻疹病毒
 - E. 巨细胞病毒
3. EBV主要侵犯的细胞是
 - A. CD4⁺淋巴细胞
 - B. 红细胞
 - C. T细胞
 - D. 单核细胞
 - E. B细胞

答案: 1. A; 2. B; 3. E

(二) 简答题

1. 由EBV感染引起或与EBV感染有关的疾病有哪些?
2. EBV抗原有哪些? 各有什么意义?



第一节 疟原虫

知识目标

1. 掌握疟原虫的生活史及致病特点。
2. 熟悉疟原虫红内各期的形态特征及实验诊断。
3. 了解疟疾的流行及防治原则。

问题与思考

患者，男，31岁。主因“发热伴畏冷、寒战4天”入院。患者入院前4天无明显诱因出现发热，畏寒、寒战，继之高热，体温最高达40℃，出汗热退，无咳嗽、咳痰，无恶心、呕吐，无尿频、尿急，无头痛、头晕等不适。查体：神志清楚，精神欠佳，结膜苍白；心肺查体无特殊；腹部查体腹软，肝脏肋下未触及，脾脏肋下3指，余无明显阳性体征。患者曾在非洲务工，2周前从非洲回到国内，有蚊虫叮咬史。

思考：

1. 本病例最可能的诊断是什么，请列出诊断依据？
2. 明确诊断需要首先做什么检查？

（张立婷提供）

疟原虫（*Plasmodium*）是引起疟疾的病原生物，属于孢子虫纲、真球虫目、疟原虫科、疟原虫属。疟原虫种类繁多，可寄生于哺乳类、鸟类、爬行类及两栖类动物。寄生于人体的疟原虫主要有四种：间日疟原虫（*Plasmodium vivax*）、恶性疟原虫（*Plasmodium falciparum*）、三日疟原虫（*Plasmodium malariae*）和卵形疟原虫（*Plasmodium ovale*）。疟原虫有严格的宿主选择性，仅极少数的种类可寄生于亲缘相近的宿主，如间日疟原虫、恶性疟原虫和卵形疟原虫均专性寄生于人体，三日疟原虫除寄生于人体外也可感染非洲猿类。此外，感染猕猴的诺氏疟原虫（*Plasmodium knowlesi*）已在东南亚引起多起人体感染，现被认为是第五种能感染人的疟原虫。间日疟原虫主要分布在温带地区，恶性疟原虫多见于热带和亚热带地区，三日疟原虫主要在热带非洲局部流

行，卵形疟原虫则流行于非洲西海岸的较小范围。在我国流行的主要是间日疟原虫和恶性疟原虫，三日疟原虫少见，卵形疟原虫罕见。

疟疾（malaria）俗称“打摆子”，是一种古老的疾病，我国早在3 000多年前的殷商时代就有疟疾流行的记载。《黄帝内经》认为疟疾是因接触恶浊的气体所致，故称之为“瘴气”。国外学者也认为疟疾与污浊的空气有关，“malaria”就由意大利语mala（不良）和aria（空气）组成。直到19世纪末，引起疟疾的真正原因才被发现。1880年，法国学者Laveran在阿尔及利亚恶性疟患者的血液中发现疟原虫，证实疟原虫是疟疾的病原体。1897年，驻扎印度的英国军医Ross证实按蚊是疟疾的传播媒介，并描述了疟原虫在按蚊体内发育、繁殖和传播的过程。直到1922年，四种主要人体疟原虫的红细胞内期形态和发育过程才被阐明。1948—1955年，四种人体寄生疟原虫的红细胞外期发育相继经人工实验感染证实。其后经过许多学者的深入研究，逐渐明确了疟原虫的发育过程与疾病的关系，并先后发现了更多种类的疟原虫。在人类抗击疟疾的历程中，药物治疗起到了重要的作用，但随着疟原虫抗药性的产生，降低了抗疟药物的治疗效果，导致全球疟疾防治进程受阻。20世纪70年代，以屠呦呦为代表的中国科学家受东晋医家葛洪所著医书《肘后备急方》中关于青蒿治疗疟疾的记载（青蒿一握，以水二升渍，绞取汁，尽服之）启发，成功从黄花蒿中提取出活性成分青蒿素，青蒿素能高效快速杀死疟原虫，有效降低疟疾患者的死亡率。鉴于Ross、Laveran和屠呦呦在人类疟疾研究和防治中的杰出贡献，三位学者先后获得了诺贝尔生理学或医学奖。

疟疾曾是我国流行最严重的传染病之一，中华人民共和国成立后我国积极开展疟疾的防治工作。历经70余年积极治疗疟疾患者、组织喷洒杀虫剂和使用浸药蚊帐等方法开展灭蚊和防蚊行动，我国疟防工作成绩显著，发病率和死亡率大幅下降，有效地控制了疟疾的流行。从2017年我国首次实现无本土疟原发感染病例报告以来，中国已连续多年无本土原发感染病例；2020年，中国向WHO申请国家消除疟疾认证；2021年6月30日，中国正式获得WHO无疟疾认证。WHO公报认为，中国疟疾感染病例由20世纪40年代的3 000万减少至零，是一项了不起的壮举，是经过了数十年有针对性和持续性的行动才取得的。在人口众多、地域极为复杂的中国，取得如此的成就，堪称人间奇迹。中国消除疟疾对世界卫生作出了重要贡献，也让中国人民的健康和生命不再受疟疾的危害，这对中国公共卫生事业和全球疟疾消除都具有重要的里程碑意义。

一、形态

疟原虫在人体内经历了肝细胞内和红细胞内的发育，其中红细胞内的发育阶段是疟原虫致病的基础和疟疾临床确诊的依据。红细胞内寄生的疟原虫按发育顺序依次分为滋养体、裂殖体和配子体三个时期。经吉姆萨染液或瑞特染液染色后，疟原虫的胞核呈红色，胞质为蓝色，疟色素（malarial pigment）被染成棕褐色或黑褐色。

（一）红内期疟原虫的形态特征

1. 滋养体（trophozoite）分为早期滋养体（小滋养体）和晚期滋养体（大滋养体）。

（1）早期滋养体：疟原虫刚侵入红细胞内的发育阶段。虫体小，胞质少且有空泡，呈环状；

胞核位于虫体一侧；故又称为环状体（ring form）。被寄生的红细胞无变化。

（2）晚期滋养体：虫体体积明显增大，胞质增多、形态不规则、有伪足样突起；胞核也增大，但不分裂；胞质中开始出现棕黄色、烟丝状的疟色素（疟原虫在红细胞内的代谢产物）；被疟原虫寄生的红细胞开始出现大小和形态的变化，被间日疟原虫和卵形疟原虫寄生的红细胞变大、变形，颜色变浅，常见明显的红色薛氏小点（Schüffner's dots）；被恶性疟原虫寄生的红细胞有粗大的紫褐色茂氏小点（Maurer's dots）；被三日疟原虫寄生的红细胞可形成淡紫色细小的齐氏小点（Ziemann's dots）。

2. 裂殖体（schizont）是疟原虫增殖的阶段，分为未成熟裂殖体和成熟裂殖体。

（1）未成熟裂殖体（immature schizont）：滋养体发育成熟后，虫体外形逐渐变圆，胞质内空泡消失，核开始分裂，但胞质没有分裂，疟色素开始集中。

（2）成熟裂殖体（mature schizont）：疟原虫胞核继续分裂，胞质也随之分裂，每一个胞核都被分裂的胞质包裹，形成多个椭圆形的裂殖子（merozoite），疟色素聚集成团。此期疟原虫寄生的红细胞明显胀大，其余变化同晚期滋养体期。

3. 配子体（gametocyte）配子体是疟原虫有性生殖开始的发育阶段，有雌配子体和雄配子体之分。由于虫种的不同，配子体形状可为圆形、椭圆形、新月形或腊肠形等。雌配子体（macrogametocyte）亦称大配子体，虫体较大，胞质和核均致密，疟色素多且粗大；雄配子体（microgametocyte）又称小配子体，虫体较小，胞质稀薄，核疏松，疟色素少且细。

（二）寄生于人体的四种主要疟原虫红内期形态比较

疟原虫的结构基本相同，但不同种疟原虫有各自的形态特征，被寄生的红细胞也出现相应的变化。因此，根据疟原虫红内期的形态及被寄生红细胞的变化可鉴别虫种，详见表25-1-1和书末彩图。

▼ 表25-1-1 薄血膜中四种主要疟原虫红内期形态比较

发育阶段	间日疟原虫	恶性疟原虫	三日疟原虫	卵形疟原虫
早期滋养体（环状体）	环较大，约为红细胞直径的1/3；核1个，偶2个；红细胞内多为单个原虫寄生	环纤细，约为红细胞直径的1/5；核1~2个；红细胞内可见多个原虫寄生，虫体常位于红细胞边缘	环较粗壮，约为红细胞直径的1/3；核1个；多为单个原虫寄生	似三日疟原虫
晚期滋养体（大滋养体）	胞质增多，有伪足伸出，空泡明显，虫体形状不规则；核1个；疟色素棕黄色，烟丝状，分散于胞质内	一般不出现在外周血液，开始集中在内脏毛细血管。虫体小，圆形或不规则，胞质深蓝色；核1个；疟色素少，黑褐色，集中	体小，长圆形或带状，空泡小或无；亦可呈大环状；核1个；疟色素棕黑色，颗粒状，常分布于虫体的边缘	虫体不规则或圆形，空泡不显著；核1个，较大；疟色素似间日疟原虫但较少、粗大
未成熟裂殖体	核开始分裂；虫体渐呈圆形，空泡消失；疟色素开始集中	一般不出现在外周血液。虫体仍似大滋养体，但核分裂成多个；疟色素开始集中	体小，圆形或宽带状，空泡消失；核开始分裂；疟色素集中较迟	体小，圆或卵圆形，空泡消失；核分裂成多个；疟色素较少

续表

发育阶段	间日疟原虫	恶性疟原虫	三日疟原虫	卵形疟原虫
成熟裂殖体	虫体占满胀大的红细胞；裂殖子12~24个，通常16个，排列不规则；疟色素集中成团	一般不出现在外周血液。裂殖子8~36个，通常24个，排列不规则；疟色素集中成团	虫体几乎占满正常红细胞；裂殖子6~12个，常为8个，排列成环；疟色素多集中在中央	虫体小于正常红细胞；裂殖子4~12个，常为8个，排列成环；疟色素集中在中央或一侧
雌配子体（大配子体）	圆形，占满胀大的红细胞；胞质蓝色；核小而致密，深红色，常偏于一侧；疟色素较多而分散	新月形，两端较尖，胞质蓝色；核致密，深红色，位于中央；疟色素黑褐色，分布于核周	圆形或卵圆形，如正常红细胞大；胞质深蓝色；核小而致密，偏于一侧；疟色素多而分散	似三日疟原虫，但虫体小于正常红细胞；疟色素分布似间日疟原虫
雄配子体（小配子体）	圆形，略大于正常红细胞。胞质蓝而略带红；核大而疏松，淡红色，常位于中央；疟色素分散	腊肠形，两端钝圆，胞质色蓝而略带红；核疏松，淡红色，位于中央；疟色素黄棕色，小杆状，分布于核周	圆形或卵圆形，略小于正常红细胞；胞质淡蓝色；核大而疏松，淡红色，位于中央；疟色素分散	似三日疟原虫；疟色素分布似间日疟原虫
被寄生红细胞的变化	除环状体外，其余各期红细胞胀大，色淡，呈长圆形或多边形；晚期滋养体期开始出现鲜红色的薛氏小点	大小正常或略小，边缘常皱缩；可有数颗粗大、紫红的茂氏小点	正常或略小；偶见少量、淡紫色、微细的齐氏小点	略胀大，色淡，部分红细胞变长形，边缘呈锯齿状；薛氏小点较粗大，在环状体期即出现

二、生活史

寄生于人体的疟原虫生活史基本相同，都需要人和雌性按蚊作为宿主，在两个宿主体内经历无性生殖和有性生殖的世代交替。现以间日疟原虫生活史为例进行介绍（图25-1-1）：

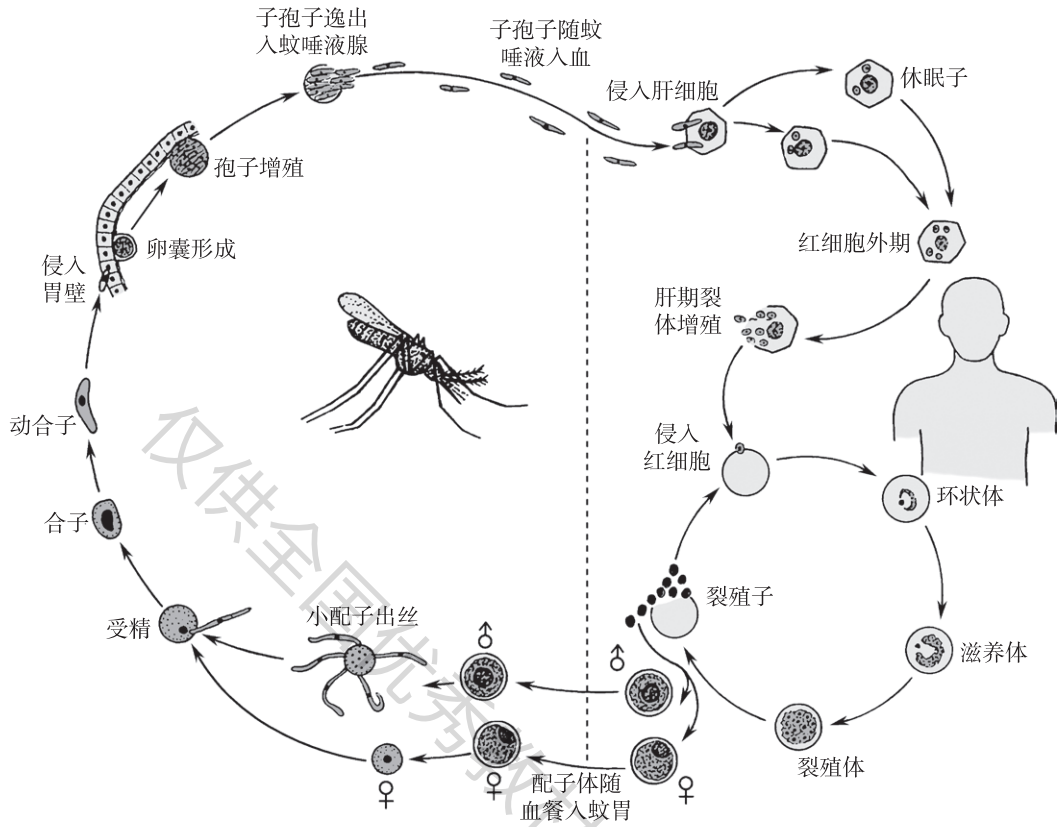
（一）在人体内的发育

在人体内，分红细胞外期发育和红细胞内期发育两个阶段。

1. 红细胞外期（**exoerythrocytic stage**）简称红外期，是疟原虫在肝细胞内发育的时期。当唾液腺内含有疟原虫子孢子的雌性按蚊刺吸人血时，子孢子随蚊唾液进入人体末梢血液，约经30分钟随血流侵入肝细胞，转变为滋养体，开始无性多分裂的裂体增殖，发育为红外期裂殖体。当裂殖体内的裂殖子达到一定数量时，肝细胞破裂，大量裂殖子释出，进入血窦，一部分裂殖子被巨噬细胞吞噬，其余部分则侵入红细胞内发育。肝细胞破裂释出的裂殖子不会再侵入其他正常肝细胞。

疟原虫完成红外期发育的时间因虫种不同而不同：间日疟原虫约8天，恶性疟原虫约6天，三日疟原虫11~12天，卵形疟原虫约9天。实验证明间日疟原虫和卵形疟原虫的子孢子具有遗传学上不同的两种类型，即速发型子孢子（**tachysporozoites**, TS）和迟发型子孢子（**bradysporozoites**, BS）。当子孢子进入肝细胞后，速发型子孢子继续发育完成红外期裂体增殖；而迟发型子孢子则需经过数月至年余的休眠期后，再进行红外期裂体增殖，故迟发型子孢子又

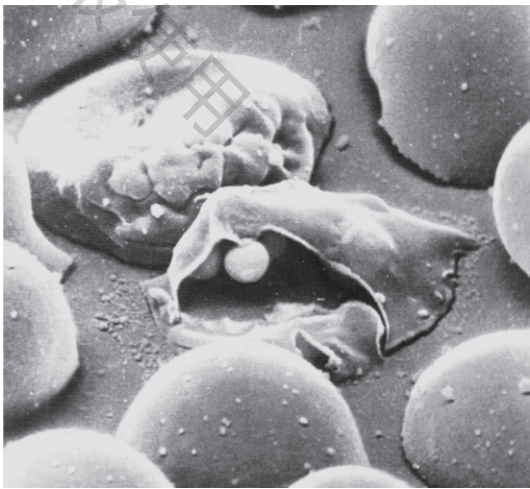
称为休眠子（hypnozoite）。现认为，休眠子与疟疾的复发有关。恶性疟原虫和三日疟原虫无休眠子。



▲ 图25-1-1 疟原虫生活史

2. 红细胞内期（erythrocytic stage）简称红内期，分为红内期裂体增殖和配子体形成两部分。在红细胞内寄生的疟原虫可吞噬红细胞的胞质，将其中的血红蛋白分解为血红素和珠蛋白。血红素不能被疟原虫利用，留在疟原虫的胞质内成为疟色素，待疟原虫完成裂体增殖时才能排出虫体外。四种疟原虫对寄生红细胞的选择不同，间日疟原虫和卵形疟原虫寄生于网织红细胞，三日疟原虫多寄生于较衰老的红细胞，恶性疟原虫可寄生于各发育期红细胞。

（1）红内期裂体增殖：肝细胞破裂释出的红内期裂殖子侵入红细胞，形成早期滋养体，经晚期滋养体、未成熟裂殖体发育为含有一定



▲ 图25-1-2 疟原虫感染红细胞及裂殖子释出电镜图

数量裂殖子的成熟裂殖体。裂殖体成熟后导致红细胞破裂，释出裂殖子（图25-1-2）。在血液中的裂殖子一部分被巨噬细胞吞噬，其余部分再侵入其他正常红细胞，重复红内期的裂体增殖过程。完成一代红内期裂体增殖所需要的时间称为红内期裂体增殖周期，间日疟原虫和卵形疟原虫需48小时，恶性疟原虫为36~48小时，三日疟原虫为72小时。恶性疟原虫的早期滋养体在外周血液中经十几小时的发育后，逐渐隐匿于微血管、血窦等血流缓慢处，在内脏和皮下脂肪的毛细血管内继续发育为晚期滋养体和裂殖体，故这两个时期在外周血液中一般不易见到。

（2）配子体形成：疟原虫在红细胞内经历几代裂体增殖后，部分裂殖子侵入红细胞不再进行裂体增殖，而是发育为雌、雄配子体。恶性疟原虫配子体主要在肝、脾和骨髓等器官的血窦或微血管里发育，在早期滋养体出现后7~10天，成熟配子体才出现于外周血液中。成熟的雌雄配子体进入按蚊胃中可继续发育，否则在人体内经30~60天因衰老变性而被清除。

（二）在按蚊体内的发育

疟原虫在按蚊体内的发育包括蚊胃内的配子生殖（有性生殖）和蚊胃壁的孢子增殖（无性生殖）。

1. 配子生殖 当雌性按蚊刺吸疟疾患者或带虫者血液时，红内期疟原虫随血液进入蚊胃。但只有雌、雄配子体才能继续发育，其余各期疟原虫均被消化。在蚊胃内，雌配子体很快从红细胞内逸出，发育为圆形或椭圆形的雌配子（female gamete）。雄配子体的核分裂为4~8个，胞质向外伸出4~8条细丝，每个核进入一条细丝内，细丝脱离雄配子体，形成4~8个游动的雄配子（male gamete），此过程称为出丝现象（exflagellation）。雄配子钻入雌配子体内，完成配子生殖，形成合子（zygote）。合子在数小时内变长，成为香蕉状、能运动的动合子（ookinete）。动合子穿过蚊胃壁上皮细胞或其间隙，在蚊胃基底膜下形成圆球形的卵囊（oocyst）。每个受疟原虫感染的按蚊胃壁上可有数个至上百个卵囊。

2. 孢子增殖 卵囊逐渐长大，从蚊胃壁向外突出。在卵囊内，核和胞质反复分裂，形成若干个成孢子细胞（sporoblast），每个成孢子细胞表面长出孢子芽，逐渐发育为子孢子（sporozoite），子孢子脱离母体游离于卵囊内。每个成熟的卵囊内含有数以万计的细梭形子孢子。子孢子随卵囊破裂释出或由囊壁钻出，进入蚊的血体腔，随血淋巴分布于各组织，但只有到达按蚊唾液腺的子孢子才能发育为成熟子孢子。当受染按蚊再次叮人吸血时，子孢子便可随唾液进入人体。在最适条件下，疟原虫在按蚊体内发育成熟所需时间：间日疟原虫为9~10天，恶性疟原虫为10~12天，三日疟原虫为25~28天，卵形疟原虫约为16天。

三、致病

疟原虫致病力的强弱与虫种、数量和人体免疫状态有关。疟原虫在红细胞内的裂体增殖期是主要致病阶段。红外期疟原虫对肝细胞有损害，但多无明显临床症状。

1. 潜伏期 疟原虫子孢子侵入人体到出现疟疾症状初次发作的间隔时间称为潜伏期，包括红外期裂体增殖和红内期裂体增殖几代达到发热阈值所需的时间。引起疟疾发作的虫血症的最低值称为发热阈值（threshold），间日疟原虫为10~500个/ μ l血液，恶性疟原虫为500~1300个/ μ l血

液。潜伏期的长短与疟原虫的种株、子孢子数量、感染方式及人体免疫力等因素有关，如间日疟短潜伏期株为11~25天、长潜伏期株6~12个月或更长；恶性疟潜伏期7~27天；三日疟潜伏期18~35天；卵形疟潜伏期11~16天。经输血和胎盘血流感染的疟疾因直接感染红内期原虫，无肝细胞内的红外期发育，故潜伏期较短。

2. 疟疾发作 在红内期裂体增殖周期中，裂殖体成熟后胀破红细胞可导致临床周期性寒热发作，称为疟疾发作（paroxysm）。一次典型的疟疾发作表现为寒战、高热和出汗退热三个连续阶段，发作具有周期性的特点，两次发作之间为间歇期。疟疾发作的机制是红内期裂殖体成熟、胀破红细胞，裂殖子和疟原虫的代谢产物、残余变性的血红蛋白及红细胞碎片等进入血流，部分可被巨噬细胞和中性粒细胞吞噬，刺激这些细胞产生 γ 干扰素（IFN- γ ）、肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）及白细胞介素（IL）等内源性热原质，热原质与疟原虫代谢产物共同作用于宿主下丘脑的体温调节中枢，引起发热。随着血液中刺激物被吞噬和降解，产生的内源性热原质减少和消失，机体大量出汗，体温逐渐恢复正常，机体进入发作间歇期。当血液中原虫密度又达到发热阈值时，再次出现疟疾发作，周而复始，呈现周期性。由于红内期裂体增殖是疟疾发作的基础，因此疟疾发作的周期与疟原虫红内期裂体增殖周期一致。典型的间日疟和卵形疟隔日发作1次，三日疟隔2天发作1次；恶性疟隔36~48小时发作1次。若寄生的疟原虫增殖不同步时，发作间隔则无规律，如初发患者；不同种的疟原虫混合感染或不同批次的同种疟原虫重复感染时，周期性多不明显。随着机体对疟原虫产生的免疫力逐渐增强，大量疟原虫被消灭，发作可自行停止。

3. 再燃与复发 疟疾初发停止后，患者若无再感染，在宿主抵抗力或特异性免疫力下降及疟原虫抗原变异的情况下，体内残存的少量红内期疟原虫大量增殖引起的再次发作称为再燃（recrudescence）。四种疟原虫都可有再燃。疟疾初发后，红内期疟原虫已被消灭，未再经蚊媒传播感染，由肝细胞内的休眠子结束休眠开始发育，经过一段时间后又出现疟疾发作，称为复发（relapse）。休眠子复苏的机制目前尚不清楚。由于只有间日疟原虫和卵形疟原虫有迟发型子孢子，因此间日疟和卵形疟可有复发，而恶性疟和三日疟无复发现象。

4. 贫血 疟疾多次发作后，可出现贫血，以恶性疟导致的贫血最为严重。贫血多见于孕妇和儿童，流行区的高死亡率与严重贫血有关。贫血的原因：① 红内期疟原虫对红细胞的直接破坏。② 脾功能亢进，脾脏巨噬细胞不仅吞噬被疟原虫寄生的红细胞，还吞噬大量正常红细胞。红细胞被吞噬后，含铁血黄素沉积于单核吞噬细胞系统中，铁不能被重复利用于血红蛋白的合成，进一步加重了贫血。③ 疟原虫及其代谢产物可抑制骨髓造血功能。④ 免疫病理损害，疟原虫寄生于红细胞时，使红细胞隐蔽的抗原暴露，刺激机体产生自身抗体；疟原虫的半抗原可附着于红细胞表面成为自身抗原，诱导机体产生抗体；宿主产生特异性抗体后，形成的抗原抗体复合物附着在红细胞表面，在补体参与下，导致红细胞溶解或被巨噬细胞吞噬。

5. 脾、肝大 疟疾患者常有脾大，恶性疟原虫引起的脾大最为显著。急性期脾脏因充血和单核巨噬细胞增生，脾脏明显增大，经积极抗疟治疗后，脾脏可恢复正常大小。慢性期脾包膜增厚，组织高度纤维化，脾脏质地坚硬，巨噬细胞增生并吞噬大量疟色素，虽经抗疟根治，脾脏也不能恢复到正常大小。在非洲和大洋洲的某些地区，部分患者可因疟疾而发生巨脾症，称为热带

巨脾综合征 (tropical splenomegaly syndrome)。除脾大外, 急性疟疾患者常有肝大。肝脾大是疟疾患者的重要体征, 肝脾大发生率可间接反映疟区疟疾流行情况。

6. 凶险型疟疾 是指血液中查见疟原虫, 排除了其他疾病的可能而表现出不同类型的严重症状者。凶险型疟疾多见于恶性疟原虫感染, 包括脑型疟 (cerebral malaria, CM)、严重贫血、急性肾衰竭、高热、电解质紊乱等, 症状严重, 死亡率高。患者多为疫区儿童和进入疫区的无免疫力人群, 常由误诊和延误治疗所致。临床上, 脑型疟常表现为剧烈头痛、高热、谵妄、昏睡或昏迷、惊厥等, 儿童脑型疟的死亡率约为5%。凶险型疟疾的发病机制, 多数学者倾向于细胞黏附和毛细血管阻塞学说, 认为恶性疟原虫红内期发育至晚期滋养体和裂殖体阶段时, 被寄生的红细胞表面形成许多小疣状突起, 易与脑部毛细血管和毛细血管后小静脉内皮细胞发生粘连及与未受感染红细胞粘连, 导致红细胞变形能力下降, 阻塞微血管, 引起组织缺氧、细胞坏死, 导致重要脏器发生器质性病变。

7. 疟性肾病 疟性肾病多见于三日疟患者, 可有肾小球肾炎或肾病综合征, 表现为全身性水肿、腹水、蛋白尿、高血压、肾衰竭。疟性肾病的发生机制是疟原虫的抗原抗体复合物沉积于肾小球毛细血管基底膜, 激活补体、产生细胞因子, 损伤血管壁并引起炎症反应的Ⅲ型超敏反应。

8. 妊娠疟疾 (placental malaria) 带虫状态或妊娠期间感染疟原虫的孕妇, 由于妊娠期免疫力降低, 导致妊娠后期、临产期或产褥期出现疟疾发作, 表现为虫血症密度高、症状重, 贫血严重, 可促发先兆子痫或子痫, 引起流产、早产和死胎, 足月顺产儿体重较轻。

9. 其他类型疟疾 先天性疟疾系因胎盘受损或分娩过程中母体带疟原虫的血液污染胎儿伤口所致, 新生儿出生后不久即有贫血、脾大, 血液中可查见疟原虫。婴幼儿疟疾的临床表现与成人不同, 起病缓慢, 精神迟钝或不安, 厌食、呕吐、腹痛、腹泻, 热型表现为不规则地发热, 病死率较高。输血后疟疾的临床表现与蚊传疟疾相似, 但潜伏期较短、无复发。

四、诊断

(一) 病原学诊断

从患者外周血中检出疟原虫是确诊疟疾的依据。厚、薄血膜染色镜检仍然是目前疟疾诊断和虫种鉴别的主要方法。取患者指尖或耳垂血液, 在同一张载玻片上制作厚、薄血膜, 经吉姆萨染液或瑞特染液染色, 镜检查找疟原虫。薄血膜中, 疟原虫形态完整, 结构清晰, 易于根据其特点辨识疟原虫的种类和发育阶段, 适用于临床诊断; 但因用血量少, 原虫密度低时易漏检。厚血膜用血量可达10~20 μ l, 制片过程中红细胞已被溶解, 疟原虫皱缩、变形, 虫种鉴别困难, 但原虫较集中, 易检获, 熟悉其形态特征后可提高检出率, 常用于流行病学调查。为提高疟原虫的检出率, 应注意采血时间。间日疟与三日疟患者的采血时间最好在发作后数小时至10余小时; 恶性疟患者宜在发作时采血, 可查到环状体或配子体, 一般在外周血液中较难检获恶性疟原虫晚期滋养体和裂殖体。

(二) 免疫学诊断

常用于临床的辅助诊断、流行病学调查、防治效果评估及输血对象筛选。

1. 抗体检测 疟疾特异性IgG抗体在感染后2~3周才出现,对初发患者无早期诊断价值。疟原虫被清除后,患者体内的IgG抗体仍能持续一段时间,因此抗体检测不易区分现症和既往感染。目前常用的方法有间接免疫荧光抗体试验(IFAT)、间接血凝试验(IHA)、酶联免疫吸附试验(ELISA)。

2. 循环抗原检测 循环抗原是由活的寄生虫产生的,一旦治愈,短期内即可消失。所以,检测循环抗原比抗体更能说明受检对象是否有现症感染。目前主要采用WHO推荐的快速诊断试验(rapid diagnostic tests, RDTs),该方法可鉴定不同种属疟原虫感染和混合感染,简单、快速,不需要特殊仪器,灵敏度和特异度接近血膜染色镜检法,在恶性疟的诊断中广为使用。

(三) 分子生物学技术

聚合酶链反应(PCR)、环介导等温扩增和基因芯片等方法可用于低虫血症、镜检阴性的疑似患者或镜检难以区分疟原虫虫种时的检测,还可鉴别混合感染、重复感染或复发。

五、流行

(一) 流行概况

疟疾是全球广泛关注的重要公共卫生问题,降低疟疾发病率、减轻疟疾疾病负担已列入“联合国千年发展目标”。疟疾曾流行于全球100多个国家,非洲撒哈拉以南地区是全球疟疾流行最严重的地区,东南亚和中南美洲等热带、亚热带各国也广泛流行。据WHO估计,2021年全球约有22亿人受到疟疾威胁,感染人数2.47亿,死亡61.9万(5岁以下儿童占80%),95%的病例和96%的死亡发生在非洲。疟疾曾是我国流行最严重的传染病之一,经过几代人的不懈努力,我国疟疾防控成效显著,2017年首次在全国范围内实现了本地病例零报告,2021年6月我国正式通过WHO消除疟疾认证,实现了消除疟疾目标。但是,境外输入性疟疾导致的继发病例在国内时有发生。2022年全国累计报告疟疾病例845例,较2021年(799例)增加了5.8%;其中境外输入性病例844例,长潜伏期再燃三日疟病例1例,无本土原发蚊传疟疾病例报告;全国报告疟疾危重症病例36例,死亡病例6例。目前全球疟疾流行形势依然严峻,随着国际交往的日益频繁和国内疟疾传播媒介的存在,我国面临的输入性疟疾的威胁也将长期存在。

(二) 流行环节

1. 传染源 外周血液中有成熟配子体的患者和带虫者是疟疾的传染源。间日疟原虫配子体在红内期虫血症2~3天后出现,恶性疟原虫配子体则在红内期虫血症7~11天后才出现,因此间日疟在发病早期即可使蚊媒感染。除蚊媒传播外,红内期疟原虫也可通过输血和胎盘血流传播。

2. 传播媒介 按蚊是疟疾的传播媒介。我国主要的传疟按蚊有中华按蚊、嗜人按蚊、微小按蚊和大劣按蚊。

3. 易感人群 除因遗传因素而对某种疟原虫具有先天免疫力、高疟区成人和从母体获得一定抵抗力的婴儿外,人群对疟原虫普遍易感,儿童的易感性较成人高。在高疟区居住的人群,重复感染可产生一定的保护性免疫力。非疟区人群进入疟区,常可引起局部疟疾暴发流行。

（三）流行因素

1. 自然因素 温度、雨量、植被和地形等自然因素决定了疟疾的分布和流行的严重性。其中，温度和雨量对疟疾流行最为重要，它们影响着按蚊的数量、吸血活动及疟原虫在按蚊体内的发育。全球气候变暖，导致蚊媒活动和疟疾传播季节延长，是全球疫情回升的原因之一。植被和地形等可影响蚊虫的滋生环境，直接影响蚊媒的种群数量。

2. 社会因素 社会经济水平、医疗保健、居民文化素质、生活习惯、人口流动、战争动乱等社会因素常直接或间接影响疟疾的发生和流行。

六、防治

我国的疟疾防治策略是“因地制宜、分类指导、突出重点”。自2010年我国启动《中国消除疟疾行动计划（2010—2020年）》后，建立了疟疾确诊后1日内完成疫情报告、3日内完成流行病学个案调查、7日内完成疫点调查与处置的“1-3-7”工作规范和相关指标要求，迅速阻断了本地疟疾传播。但由于境外疟疾病例的输入，原疟疾流行区传疟媒介依然存在，在疟疾消除地区由输入性病例再次引起本地疟疾传播的风险依然较大。因此，我们要继续完善疟疾监测响应体系，加强输入性疟疾和边境疟疾的监测，谨防输入性疟疾再传播；及时发现、准确诊断和规范治疗疟疾病例，减少危重症或死亡风险，巩固消除成果。

1. 控制传染源 疟疾患者或带虫者经血膜染色镜检确诊后，必须及时、彻底、规范地治疗，尽可能避免疟疾复发、再燃及带虫状态的出现。对疑似疟疾、不明原因的发热患者，应尽早明确诊断、积极治疗。抗疟药物种类很多，按其对抗疟原虫发育各期作用的不同，主要有4类。① 杀灭红外期裂殖体及休眠子：如伯氨喹、乙胺嘧啶，有抗复发的作用；② 杀灭红内期原虫：如氯喹、哌喹、青蒿素及其衍生物等，用以控制疟疾发作；③ 杀灭配子体：如伯氨喹，用于切断传播；④ 杀灭孢子增殖期：如乙胺嘧啶可抑制按蚊体内子孢子的增殖发育。间日疟患者常采用氯喹和伯氨喹治疗，对抗氯喹株疟疾（尤其是恶性疟）则采用青蒿素联合用药。目前抗疟药的使用基本遵循WHO推荐的青蒿素联合用药策略和原则，以延长抗疟药的使用寿命，如青蒿素加阿莫地喹、青蒿素加甲氟喹、二氢青蒿素加磷酸哌喹等。重症疟疾（如脑型疟）首选青蒿素类药物肌肉注射或静脉给药，如蒿甲醚油剂肌肉注射、青蒿琥酯钠静脉注射。

2. 切断传播途径 蚊媒防制是切断疟疾传播途径的重要措施，包括清除按蚊滋生地、防蚊灭蚊的物理措施、个人涂抹驱避剂、使用杀虫剂浸泡的蚊帐、室内喷洒杀虫剂杀灭按蚊成虫和幼虫等蚊媒防制手段。

3. 保护易感人群 包括防蚊叮咬、预防服药和疫苗防护。预防服药是保护易感人群的重要措施之一。在疟疾传播季节，进入流行区的个人可进行个体预防服药；在疟疾严重流行区或暴发流行区生活的人群可采取群体预防服药，减少发病和传播。常用的预防药物有伯氨喹、氯喹、乙胺嘧啶和哌喹等。不论个体或群体预防服药，均不宜超过半年。疟疾疫苗仍在实验阶段。

相关链接 |

疟疾疫苗的研发

疫苗接种是防治疟疾最经济、最有效的手段。根据作用时期的不同，疟疾疫苗主要有红外期疫苗、红内期疫苗和蚊期传播阻断疫苗。红外期是疟原虫感染的起始阶段，也是导致疟疾复发的主要时期，阻断红外期疟原虫的发育能从源头上控制疟原虫感染和复发，因此又将红外期疫苗称为疟疾预防性疫苗。红内期疫苗主要是降低临床发病率和死亡率，故又被称为疟疾治疗性疫苗。蚊期疫苗主要是阻断疟原虫的传播，所以又被称为传播阻断疫苗。根据疫苗形式不同，将疟疾疫苗分为亚单位疫苗和全虫减毒疫苗两种。由于疟原虫复杂的结构和生物学特性，导致疟疾疫苗研发始终是一个世界性难题，迄今为止尚无理想的疟疾疫苗问世。RTS, S/AS01 疟疾疫苗是一种针对恶性疟原虫红外期的亚单位疫苗，历经30余年研发和临床试验，终于在2021年获得WHO批准，建议在疟疾传播风险较高的地区给儿童接种，以降低5岁以下儿童因感染疟疾导致的死亡率。尽管RTS, S/AS01疫苗存在保护率不够高（仅有30%左右）、需要接种4剂、免疫保护持续时间短等不足，但预计该疫苗应用后每年能挽救数以万计的儿童生命、避免千万疟疾病例发生。因此，RTS, S/AS01疫苗的问世是人类抗疟史上的一个重要事件，给人类遏制疟疾乃至最终消除疟疾带来希望。当然，研制理想的疟疾疫苗仍存在诸多挑战，但更加完美的疟疾疫苗研发任重道远、值得期待。

学习小结

疟疾是世界上致死人数最多的寄生虫病，是全球重点防治的热带病。疟原虫子孢子随雌性按蚊叮刺皮肤侵入人体，子孢子先在肝细胞内完成红外期裂体增殖，产生大量裂殖子，肝细胞破裂，裂殖子入血并进入红细胞内发育、增殖。红内期裂殖体发育成熟，胀破红细胞，释出裂殖子。部分裂殖子侵入新的红细胞，开始下一个裂体增殖，周而复始。部分裂殖子等被巨噬细胞等吞噬，产生内源性热原质，干扰下丘脑体温调节中枢的功能，导致疟疾发作。疟原虫经历几代红内期裂体增殖后，部分裂殖子侵入红细胞发育为雌、雄配子体。成熟的雌、雄配子体随按蚊吸血进入蚊胃，进行配子生殖和孢子增殖，产生数以万计的子孢子。当按蚊再次叮人吸血时，子孢子随蚊唾液进入人体导致感染。疟疾的临床表现主要是周期性疟疾发作（寒战、高热和出汗退热）、贫血和肝脾大。血膜染色镜检是确诊疟疾最常用的方法。我国已实现消除疟疾目标，目前防治重点是加强疟疾监测、谨防输入性疟疾再传播。

（申丽洁）

复习 参考题

(一) A型选择题

1. 凶险型疟疾多见于哪种疟原虫感染
A. 间日疟原虫
B. 恶性疟原虫
C. 三日疟原虫
D. 卵形疟原虫
E. 诺氏疟原虫
2. 疟原虫的主要致病阶段是
A. 红外期裂殖体
B. 滋养体
C. 红内期裂殖体
D. 配子体
E. 子孢子
3. 典型疟疾发作的特点是
A. 地方性
B. 季节性
C. 周期性
D. 重复性
E. 间歇性
4. 确诊疟疾常用的实验诊断方法是
A. ELISA
B. 棉签拭子法
C. PCR
D. 血膜染色镜检
E. 培养法
5. 治疗疟疾首选的药物是
A. 甲硝唑
B. 阿苯达唑
C. 吡喹酮
D. 伊维菌素
E. 青蒿素

答案: 1. B; 2. C; 3. C; 4. D; 5. E

(二) 简答题

1. 根据间日疟原虫生活史, 简述疟疾发作、再燃及复发的机制。
2. 简述疟疾贫血的原因。
3. 如何确诊疟疾?
4. 蚊媒传播感染的疟疾与输血传播感染的疟疾有何不同? 治疗上有何差别?

第二节 杜氏利什曼原虫

知识目标

1. 掌握杜氏利什曼原虫的生活史与致病特点。
2. 熟悉杜氏利什曼原虫的形态特征及实验诊断方法。
3. 了解杜氏利什曼原虫的流行及防治原则。

问题与思考

患者, 女, 30岁, 甘肃人。因“反复发热1个月”入院。患者1个月前无明显诱因出现间断发热, 体温最高39.3℃, 发热时有畏寒, 偶有咳嗽, 无咳痰, 就诊当地医院予“莫西沙星”抗感染、退热等对症治疗后仍发热, 伴盗汗、鼻出血, 颈部及颌下淋巴结进行性肿大, 遂来院就诊。患者既往史、个人史等无特殊。查体: 神志清楚, 皮肤黏膜无黄染、瘀点、瘀斑; 颌下、颈部可扪及数枚肿大淋巴结, 直径

1.0~1.5cm，质中，压痛；心律齐，双肺听诊呼吸音粗，未闻及明显湿啰音，腹软，无压痛、反跳痛，肝肋下5cm，肝区无叩击痛，脾肋下3cm，移动性浊音（-），双下肢无水肿。辅助检查血常规：白细胞计数 $6.39 \times 10^9/L$ ，红细胞计数 $4.78 \times 10^{12}/L$ ，血红蛋白63g/L，血小板计数 $346 \times 10^9/L$ 。尿常规、便常规无明显异常。生化：丙氨酸转氨酶78IU/L，天冬氨酸转氨酶96IU/L。免疫： λ 轻链35.20g/L，IgG 78.70g/L，IgM 7.24g/L， κ 轻链70.40g/L。乙肝两对半：HBsAg、HBeAg、HBcAb均阴性，直接库姆斯试验（++）。结核T-SPOT阴性。胸部X线片：肺门增大。腹部CT：肝大。骨髓检查：粒、红、巨核三系增生减少，巨噬细胞胞质内外查见利杜体。

思考：

1. 本病例最可能的诊断是什么？请列出诊断依据。
2. 该病是如何传播的？

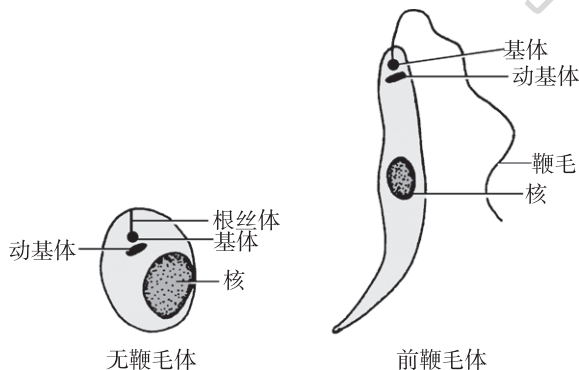
（张立婷提供）

利什曼原虫属于锥虫科，利什曼属。寄生于人体的利什曼原虫主要有杜氏利什曼原虫、婴儿利什曼原虫、硕大利什曼原虫、热带利什曼原虫、墨西哥利什曼原虫、巴西利什曼原虫等，导致内脏利什曼病、皮肤利什曼病和黏膜皮肤利什曼病，临床表现各有特点。杜氏利什曼原虫是我国主要的致病虫种。

杜氏利什曼原虫（*Leishmania donovani*）是内脏利什曼病的病原体。因内脏利什曼病患者常有皮肤色素沉着，伴发热，故该病又称为黑热病。杜氏利什曼原虫的无鞭毛体主要寄生在人与哺乳动物的单核巨噬细胞内，造成肝、脾、骨髓、淋巴结等器官损害。

一、形态

1. 无鞭毛体（amastigote）又称利杜体（Leishman-Donovani body, LD body），寄生于人和哺乳动物的单核巨噬细胞内。在染色涂片上，常因巨噬细胞破裂，可在细胞外查见散在的无鞭毛体。虫体卵圆形，大小为 $(2.9 \sim 5.7) \mu m \times (1.8 \sim 4.0) \mu m$ 。经瑞特染液染色后，虫体胞质淡蓝色或淡红色，大而圆的胞核淡紫色或红色。杆状、细小的动基体（kinetoplast）位于核旁，着色较深。动基体前端为颗粒状基体，根丝体由其发出（图25-2-1）。

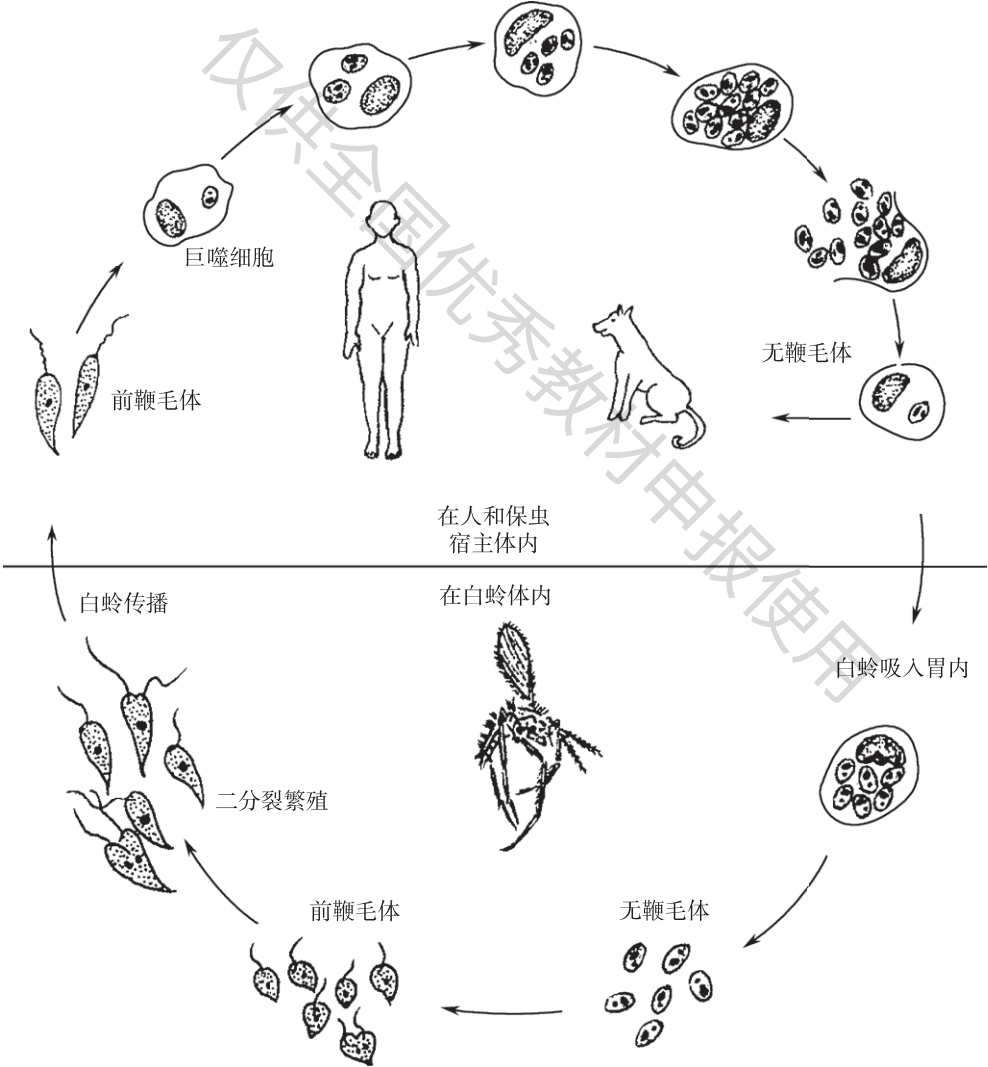


▲ 图 25-2-1 杜氏利什曼原虫无鞭毛体和前鞭毛体模式图

2. 前鞭毛体 (promastigote) 寄生于白蛉消化道内。虫体呈梭形, 大小为 $(14.3 \sim 20) \mu\text{m} \times (1.5 \sim 1.8) \mu\text{m}$ 。胞核位于虫体中部, 动基体在虫体前部, 基体在动基体之前, 鞭毛自基体发出并游离于虫体外 (图 25-2-1)。经瑞特染液染色后, 着色特性与无鞭毛体相同。活的前鞭毛体借助鞭毛运动活泼。在培养基内前鞭毛体前端常聚集成团, 排列成菊花状。有时也可见到粗短或长椭圆形前鞭毛体, 这与发育程度有关。

二、生活史

杜氏利什曼原虫生活史需要两个宿主, 即白蛉和人或哺乳动物, 犬是其重要的保虫宿主。前鞭毛体寄生于白蛉的消化道内, 是杜氏利什曼原虫的感染阶段; 无鞭毛体寄生于人和哺乳动物的单核巨噬细胞内, 是杜氏利什曼原虫的致病阶段。通过白蛉叮刺吸血传播 (图 25-2-2)。



▲ 图 25-2-2 杜氏利什曼原虫生活史

（一）在白蛉体内发育

当雌性白蛉叮刺受感染的人或哺乳动物时，宿主血液或皮肤内含无鞭毛体的巨噬细胞被吸入白蛉胃内。经24小时，无鞭毛体发育为早期前鞭毛体，此时虫体卵圆形，鞭毛已伸出体外。48小时后，虫体从卵圆形逐渐变为宽梭形或长度超过宽度3倍的梭形，鞭毛由短变长，发育为粗短的或梭形的前鞭毛体。第3~4天，前鞭毛体发育成熟，活动明显加强，以纵二分裂法繁殖，数量急剧增加，同时虫体逐渐向白蛉的前胃、食管和咽部移动。约1周后，具有感染性的前鞭毛体大量聚集在白蛉的口腔及喙部。当雌性白蛉叮刺健康人时，前鞭毛体即随白蛉的唾液进入人体。

（二）在人体内发育

感染有前鞭毛体的雌性白蛉叮刺人体吸血时，前鞭毛体随白蛉分泌的唾液进入人体皮下组织。一部分前鞭毛体被多形核白细胞吞噬消灭；一部分则被巨噬细胞吞噬，与溶酶体融合形成吞噬溶酶体。进入巨噬细胞的前鞭毛体逐渐变圆，失去鞭毛的体外部分，向无鞭毛体转化。同时巨噬细胞形成纳虫空泡，无鞭毛体在巨噬细胞纳虫空泡内存活、繁殖，导致巨噬细胞破裂。游离的无鞭毛体被其他巨噬细胞吞噬，重复上述的增殖过程。杜氏利什曼原虫对宿主的内脏环境有高度的适应性，尤其在脾、肝、骨髓、淋巴结内繁殖旺盛。

三、致病

当人体被受染白蛉叮咬后，前鞭毛体进入人体，在巨噬细胞内发育为无鞭毛体，大量繁殖，导致巨噬细胞破坏和增生。如此反复，使受累的脾、肝、淋巴结等组织器官出现一系列病理变化。

（一）内脏利什曼病

以长期不规则发热，脾、肝、淋巴结肿大以及全血细胞减少性贫血为特征。潜伏期3~5个月或更长。

1. 发热 起病缓慢，表现为长期不规则发热，多为双峰热型，病程可长达数月。

2. 脾、肝、淋巴结肿大 脾大是内脏利什曼病最主要的体征。无鞭毛体在巨噬细胞内繁殖，导致巨噬细胞大量破坏和增生，同时浆细胞也增生。细胞增生是脾、肝、淋巴结肿大的主要原因。感染后期，肿大的脏器组织因网状纤维结缔组织增生，质地变硬。

3. 贫血 是内脏利什曼病的重要症状，形成机制如下。① 脾功能亢进：使血细胞在脾脏内大量被破坏，红细胞、白细胞及血小板减少，造成全血细胞性贫血；② 免疫溶血：患者红细胞表面可附有利什曼原虫抗原，使机体产生的抗利什曼原虫抗体直接与红细胞膜上的利什曼原虫抗原结合，在补体参与下破坏红细胞，引起免疫溶血；③ 骨髓内受染巨噬细胞浸润，阻碍血细胞的生成。

4. 继发感染 由于全血细胞减少、免疫功能受损，患者大多在发病后1~2年易被溶血性链球菌、葡萄球菌、流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、HIV等病原生物感染，常因并发各种感染性疾病而死亡。

5. 肾脏受损及白蛋白/球蛋白(A/G)比例倒置 患者可出现肾小球淀粉样变和肾小球内免疫复合物的沉积而致肾功能受损,出现蛋白尿。肝肾功能受损使白蛋白合成减少排出增加,浆细胞大量增生导致球蛋白生成增加,患者出现白蛋白/球蛋白比例倒置。

6. 鼻出血和齿龈出血 内脏利什曼病常见的临床表现,与血小板减少和凝血因子缺乏有关。晚期患者面部两颊可出现色素沉着。

(二) 皮肤利什曼病

表现为丘疹、斑块、溃疡和结节四种皮肤病变,以结节型多见,病程数月到数年不等。结节呈大小不等的肉芽肿或暗红色丘疹状,可连成片,常见于面部及颈部,在结节内可查到无鞭毛体。易与瘤型麻风混淆。

(三) 淋巴结型利什曼病

无利什曼病病史,病变局限于淋巴结。表现为局部淋巴结肿大,大小不一,位置较表浅,无压痛,无红肿。淋巴结活检可见无鞭毛体。血中嗜酸性粒细胞增多。本病多数患者可自愈。

四、诊断

从患者的组织或血液中查到利什曼原虫是确诊利什曼病最可靠的依据。但并非所有患者都可查见原虫,故常需采用免疫学、分子生物学技术等辅助诊断。

(一) 病原学诊断

1. 穿刺检查

(1) 涂片法:以骨髓穿刺涂片法最常用,其中髂骨穿刺简便安全,穿刺物涂片、染色后镜检。无鞭毛体检出率为80%~90%。淋巴结穿刺应选取表浅、肿大的淋巴结,如腹股沟、颈部淋巴结,检出率为46%~87%;也可做淋巴结活检。脾脏穿刺检出率较高,可达90.6%~99.3%,但安全性较差,一般不用。

(2) 培养法:将上述穿刺物接种于NNN培养基,置于22~25℃恒温培养箱内。1周后,若在培养物中查见运动活泼的前鞭毛体,则判为阳性结果。

(3) 动物接种法:穿刺物接种于金黄地鼠等易感动物体内,1~2个月 after 取肝、脾做印片或涂片,染色镜检。

2. 皮肤活组织检查 在皮肤结节处,用消毒针头刺破皮肤,取少许组织液,或用手术刀刮取少许组织做涂片,染色镜检。

(二) 免疫学诊断

1. 检测抗体 采用IHA、ELISA、IFAT、对流免疫电泳(CIEP)等,阳性率高,但有交叉反应,假阳性率也较高。近年来,采用分子生物学方法获得纯抗原,降低了假阳性率。因抗体短期内不易消失,故不适于疗效考核。

2. 检测循环抗原 如单克隆抗体-抗原斑点试验(McAb-AST)用于诊断利什曼病阳性率高达97%,灵敏度高、特异度及重复性均较好,操作简便,仅需微量血清即可。该法不仅可反映现症感染,还可评价近期疗效。

（三）分子生物学技术

PCR方法检测利什曼原虫灵敏度高、特异度强，适合于诊断合并HIV感染的利什曼病。

五、流行

利什曼病广泛分布于全球，主要流行于印度、中国、尼泊尔、孟加拉国及地中海沿岸国家，中亚和部分中南美洲国家也有流行。1949年以前，利什曼病流行于我国山东、河北、天津、河南、江苏、安徽、陕西、甘肃、新疆、宁夏、青海、四川、山西、湖北、辽宁、内蒙古16个省、自治区、直辖市及北京市郊。1951年我国有利什曼病患者53万人，利什曼病曾为重点防治的五大寄生虫病之一；1958年我国宣布基本消灭内脏利什曼病。目前，新疆、内蒙古、甘肃、四川、陕西、山西、河南、河北等省、自治区、直辖市存在散发病例。

利什曼病是人兽共患寄生虫病。除在人与人之间传播外，也可在动物与人、动物与动物之间相互传播。根据传染源不同，我国利什曼病在流行病学上可大致分为三种类型。

1. 平原人源型 多见于平原地区，分布在黄淮地区的苏北、皖北、鲁南、豫东以及冀南、鄂北、陕西关中和新疆南部的喀什等地。患者以年龄较大的儿童和青少年为主，犬很少感染。患者是主要传染源，人的发病率高，可发生大流行。传播媒介为家栖型中华白蛉和新疆的长管白蛉。目前已被控制。

2. 山区犬源型 多见于西北、华北和东北的丘陵山区，分布在甘肃、青海、宁夏、川北、陕北、冀北、辽宁和北京市郊各县。犬为主要传染源，患者散在，一般不会形成大流行。患者多为10岁以下儿童，婴儿发病较多，成人很少感染。传播媒介为近野栖或野栖型中华白蛉。

3. 荒漠自然疫源型 分布在新疆和内蒙古的某些荒漠地区。病例散发，传染源可能是野生动物，当地患者主要是婴幼儿，2岁以下患者占90%以上。进入这些地区的外地成人如获感染，可发生淋巴结型利什曼病。传播媒介为野栖蛉种，主要是吴氏白蛉、亚历山大白蛉。

一项来自中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所的统计报道，2022年全国报告内脏利什曼病病例240例，较2019年的161例增加49.1%。其中，平原人源型流行区病例数在低位徘徊；荒漠自然疫源型流行区从2015年的385例下降至2022年的7例，病例数逐年下降；山区犬源型流行区病例数从2015年的82例增加至2022年的192例，增加了134.2%。另外，2015年以来，每年有境外输入皮肤利什曼病病例报告。山区犬源型流行区是我国目前内脏利什曼病主要的流行区，也是防控重点。

六、防治

在利什曼病流行区采取查治患者、杀灭病犬和消灭白蛉的综合防治措施。

1. 治疗患者 五价锑剂对利什曼原虫有很强的杀伤作用，低毒高效的葡萄糖酸锑钠（sodium stibogluconate）疗效较好。治疗无效或有禁忌证者可选用米替福新（miltefosine）、两性霉素B脂质体（L-AMB）、巴龙霉素（paromomycin）。

经多种药物治疗无效而脾脏高度肿大伴脾功能亢进者，可考虑脾脏切除。术后再给予抗

病原治疗。

2. 杀灭病犬 定期查犬，早发现、早捕杀。捕杀病犬是犬源型利什曼病流行区防治工作中的关键。

3. 灭蛉、防蛉 流行区采用溴氰菊酯等杀虫剂在室内和畜舍喷洒杀灭白蛉，使用蚊帐、纱窗和纱门等措施防蛉，户外活动应避免过度暴露身体或涂驱避剂等加强个人防护，减少或避免白蛉叮咬。

学习小结

杜氏利什曼原虫是内脏利什曼病（黑热病）的病原体。利什曼原虫前鞭毛体寄生于白蛉消化道内，雌性白蛉是其传播媒介及宿主。无鞭毛体寄生于人或哺乳动物单核巨噬细胞内，大量繁殖，导致巨噬细胞破坏、增生。犬是其重要的保虫宿主。临床表现为长期不规则发热、脾大及全血细胞减少性贫血。病原学诊断首选骨髓穿刺涂片法查无鞭毛体。

（申丽洁）

复习 参考题

（一）A型选择题

1. 黑热病的传播媒介是

A. 按蚊
B. 白蛉
C. 舍蝇
D. 锥蝱
E. 舌蝇
2. 杜氏利什曼原虫在人体内寄生的发育阶段是

A. 前鞭毛体
B. 后鞭毛体
C. 无鞭毛体
D. 锥鞭毛体
E. 包囊
3. 黑热病最主要的特征不包括

A. 脾大
B. 肝大
C. 淋巴结肿大
D. 皮肤结节样病变
E. 红细胞增多
4. 我国目前利什曼病的主要流行区是

A. 人源型
B. 犬源型
C. 自然疫源型
D. 草甸型
E. 湖沼型
5. 确诊利什曼病最常用的方法是

A. 脾脏穿刺涂片法
B. 淋巴结穿刺涂片法
C. 培养法
D. 骨髓穿刺涂片法
E. 动物接种法
- 答案：1. B；2. C；3. E；4. B；5. D

（二）简答题

1. 简述杜氏利什曼原虫生活史与致病及发病机制。
的关系。
2. 试述内脏利什曼病的主要临床表现
3. 如何确诊利什曼病?

第三节 锥虫

知识目标

了解布氏冈比亚锥虫和布氏罗得西亚锥虫、枯氏锥虫的形态特征、生活史、致病、诊断、流行及防治原则。

锥虫 (*Trypanosoma*) 属于锥虫科、锥虫属, 是寄生于人体及其他哺乳类、鱼类、两栖类、爬行类及鸟类血液和组织细胞内的鞭毛虫。寄生于人体的锥虫主要有布氏冈比亚锥虫、布氏罗得西亚锥虫和枯氏锥虫。

一、布氏冈比亚锥虫和布氏罗得西亚锥虫

布氏冈比亚锥虫 (*Trypanosoma brucei gambiense*) 和布氏罗得西亚锥虫 (*T. b. rhodesiense*) 同属于通过传播媒介舌蝇 (采采蝇) 唾液传播的涎源性锥虫, 是非洲锥虫病 (African trypanosomiasis) 或称非洲睡眠病 (African sleeping sickness) 的病原体。两种锥虫形态、生活史、致病及临床表现相似。

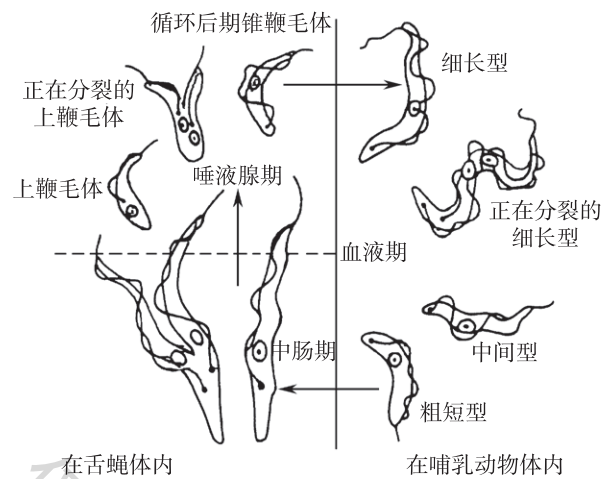
(一) 形态

在人体血液、淋巴液和脑脊液中寄生的是锥虫的锥鞭毛体 (trypomastigote)。锥鞭毛体呈长纺锤形, 前端较尖细, 后端略钝圆, 有细长和粗短两种类型。经吉姆萨染液或瑞特染液染色后, 锥鞭毛体胞质淡蓝色, 内有深蓝色异染质 (volutin) 颗粒; 核居中, 红色或红紫色; 波动膜淡蓝色; 点状动基体深红色, 位于虫体近末端; 鞭毛从虫体后端发出, 沿边缘向前, 游离于虫体前端, 与波动膜相连。细长型 ($20\sim40$) $\mu\text{m} \times (1.5\sim3.5) \mu\text{m}$, 游离鞭毛可达 $6\mu\text{m}$; 粗短型 ($15\sim25$) $\mu\text{m} \times 3.5\mu\text{m}$, 游离鞭毛短于 $1\mu\text{m}$, 或鞭毛不游离。

(二) 生活史

当受染舌蝇吸血时, 循环后期锥鞭毛体 (metacyclic trypomastigote) 随舌蝇唾液进入人体皮下组织, 转变为细长型锥鞭毛体, 二分裂增殖后进入血液和淋巴液, 感染晚期可侵入脑脊液。细长型锥鞭毛体经中间型发育为粗短型, 仅粗短型锥鞭毛体对舌蝇有感染性。舌蝇吸食人血时, 粗短型锥鞭毛体随血液进入舌蝇体内, 在舌蝇中肠内繁殖、发育为细长型锥鞭毛体。约在感染 10 天后, 细长型锥鞭毛体从舌蝇中肠经前胃到达下咽, 进入唾液腺, 转变为上鞭毛体 (epimastigote), 继续

发育为循环后期锥鞭毛体，其外形粗短，无鞭毛，对人具有感染性（图25-3-1）。



▲ 图25-3-1 布氏锥虫生活史

（三）致病

布氏冈比亚锥虫病呈慢性过程，病程数月至数年，出现症状时，中枢神经系统已受到损害。布氏罗得西亚锥虫病为急性过程，病程3~9个月，疾病发展迅速，锥虫很快侵犯中枢神经系统。锥虫侵入人体后的病理过程和临床表现包括：

1. 初发反应期 因锥虫在侵入局部增殖，引起淋巴细胞、组织细胞及少量嗜酸性粒细胞和巨噬细胞浸润，导致舌蝇叮刺部位皮肤红肿，出现肿胀及硬结，有触痛，可伴发热，称为锥虫下疳（trypanosomal chancre）。多为自限性，约3周后消退。

2. 血淋巴期 锥虫进入血液和组织间淋巴液后，淋巴结中的淋巴细胞、浆细胞和巨噬细胞增生，患者出现全身淋巴结肿大，以颈后、颌下、腹股沟等处尤为明显，颈后三角部淋巴结肿大（Winterbottom征）是布氏冈比亚锥虫病的特征。感染后5~12天，出现锥虫血症，可有发热、头痛、关节痛、肢体痛等症状。由于保护性抗体的出现及虫体抗原变异，血液中锥虫数量出现上升与下降交替现象，间隔时间一般为2~10天，使感染者发热持续数天后自行消退，隔几天后体温再次升高。此外，还可发生心肌炎、心外膜炎及心包积液。

3. 脑膜脑炎期 在发病数月或数年后，锥虫可侵入中枢神经系统，导致弥漫性软脑膜炎、脑皮质充血和水肿、神经元变性和胶质细胞增生。患者主要表现为行为改变，懒散、冷漠；后期出现深部感觉过敏、共济失调、震颤、痉挛、嗜睡，最后昏睡。如不积极治疗，一般认为睡眠病是致命的。

（四）诊断

1. 病原学检查 常用血液涂片染色镜检。当血液中虫体数量多时，检获的锥鞭毛体以细长型为主；虫体数量少时，则以粗短型居多。也可取淋巴液、脑脊液、骨髓穿刺液、淋巴结穿刺物、锥虫下疳渗出液等涂片检查，或进行动物接种。

2. 其他检查 采用ELISA、IFAT等方法检测抗体,辅助临床诊断;单克隆抗体检测循环抗原,可确定现症感染。利用PCR技术对锥虫DNA进行扩增可用于锥虫病的临床诊断及流行病学研究。

(五) 流行

非洲锥虫病主要流行于撒哈拉以南的36个非洲国家。布氏冈比亚锥虫病流行于西非和中非,约占非洲锥虫病报告病例的95%以上。主要传染源为患者及带虫者,牛、猪、山羊、绵羊等动物可能是保虫宿主;主要传播媒介为须舌蝇(*Glossina palpalis*),栖息在沿河岸的植物和潮湿的森林地带,嗜吸人血。布氏罗得西亚锥虫病分布于东非和南非,传染源为动物(非洲羚羊、牛、狮和鬣狗)和人;主要传播媒介为栖息在热带草原、湖岸低矮森林和灌木丛的刺舌蝇(*G. morsitans*),嗜吸动物血,在动物之间传播锥虫,人因进入栖息地而感染。

(六) 防治

治疗药物的选择取决于疾病进程,如舒拉明(suramin)、喷他脒对锥虫病早期有效;对已累及中枢神经系统的患者,可使用硫肿密胺、美拉肿醇进行治疗。有效的预防措施包括清除灌木丛、喷洒杀虫剂等来改变舌蝇滋生环境、消灭舌蝇;做好个人防护,避免舌蝇叮咬等。

二、枯氏锥虫

枯氏锥虫(*T. cruzi*)又称克氏锥虫,属粪源性锥虫,以锥蝱为传播媒介,是枯氏锥虫病即恰加斯病(Chagas disease)的病原体,主要分布于中南美洲,故又称为美洲锥虫。

(一) 形态

由于寄生环境的不同,枯氏锥虫有无鞭毛体、上鞭毛体和锥鞭毛体三种不同形态。

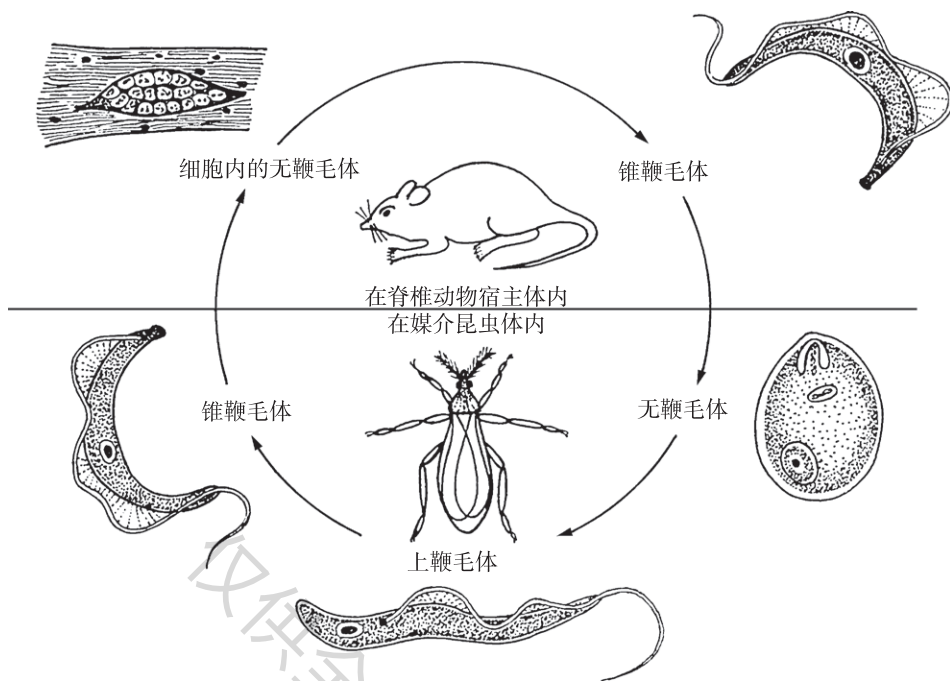
1. 无鞭毛体 寄生于宿主细胞内。圆形或椭圆形,大小为 $2.4\sim 6.5\mu\text{m}$,具有核和动基体,无鞭毛或有很短的鞭毛;以二分裂增殖。

2. 上鞭毛体 存在于锥蝱消化道内,长 $20\sim 40\mu\text{m}$,纺锤形,动基体在核前方,游离鞭毛从核的前方发出;以二分裂增殖。

3. 锥鞭毛体 存在于宿主血液或锥蝱后肠内(循环后期锥鞭毛体),大小为 $(11.7\sim 30.4)\mu\text{m}\times (0.7\sim 5.9)\mu\text{m}$,游离鞭毛自核后方发出,在血液内弯曲如新月;本期虫体不增殖。

(二) 生活史

锥蝱的雌雄成虫、幼虫和若虫均能吸血。当锥蝱吸入含有锥鞭毛体的人或其他哺乳动物血液后,锥鞭毛体在锥蝱肠道内发育和增殖,经无鞭毛体、上鞭毛体发育为循环后期锥鞭毛体,为枯氏锥虫的感染阶段。当受染锥蝱再吸血时,循环后期锥鞭毛体随锥蝱粪便排出,经被叮刺的皮肤伤口或黏膜侵入人体;宿主也可通过输血、母乳、胎盘或食用被锥蝱粪便污染的食物而获得感染。在人体侵入部位的组织细胞内,循环后期锥鞭毛体转变为无鞭毛体,经二分裂增殖形成内含数百个无鞭毛体的假包裹;约5天后,无鞭毛体转变为锥鞭毛体;假包裹破裂,锥鞭毛体释出,进入血液,再侵入新的组织细胞。锥鞭毛体可侵犯单核吞噬细胞系统、心脏、骨骼肌、平滑肌、神经系统等组织细胞(图25-3-2)。



▲ 图 25-3-2 枯氏锥虫生活史

(三) 致病

潜伏期 1~2 周，此期无鞭毛体在细胞内增殖，锥鞭毛体寄生在细胞内及血液中。感染枯氏锥虫并累及中枢神经系统的低龄儿童临床表现明显。

1. 急性期 约 50% 感染者可有急性美洲锥虫病的典型体征，即锥蝱叮咬局部的皮下组织出现结节性炎性肿胀，称为恰加斯肿（Chagoma）；若侵入部位为眼结膜，可出现一侧眼眶周围水肿、结膜炎及耳前淋巴结炎（Romana 征）。多数病例无症状或症状轻微，也可有发热、头痛、倦怠、广泛淋巴结肿大及肝脾大、肌肉疼痛、呼吸困难以及胸腹部疼痛等，还可见心动过缓、心肌炎或脑膜脑炎。此期持续数周或数月，多数患者急性期后进入几乎无症状的隐匿期，虫体主要隐藏在心脏和消化道的肌肉中，血液内很难找到。

2. 慢性期 原发感染 10~20 年后，约 30% 的患者发展至慢性期。慢性期以心脏、食管和结肠病变最突出，表现为心脏增大、心肌肥厚及食管和结肠肥大、扩张形成巨食管和巨结肠。心脏病变是慢性期最常见的后遗症和致死原因。慢性期血液及组织内很难找到虫体。

(四) 诊断

1. 病原学检查 急性期血液中锥鞭毛体数量多，可采用血涂片检查。隐匿期和慢性期血液中锥鞭毛体数量少，可用人工饲养的锥蝱幼虫吸食受检者血液，10~30 天后检查锥蝱肠道内有无锥虫；或受检者血培养检查。对于锥鞭毛体数量极少的血液标本，可采用灵敏度较高的 PCR 等分子生物学方法进行检测。

2. 其他检查 IFAT、IHA、ELISA 等免疫学方法检测抗体可提示是否存在感染，但多不能判

断是否为急性感染。

（五）流行

枯氏锥虫分布于中美洲及南美洲农村地区，贫困和恶劣的居住条件是导致流行的主要社会经济因素。美洲锥虫病是自然疫源性疾病和人兽共患病，人及狐、松鼠、食蚁兽、犰狳、犬、猫、家鼠等多种哺乳动物对枯氏锥虫均易感。传播媒介主要是骚扰锥蝱（*Triatoma infestans*）及长红锥蝱（*Rhodnius prolixus*），锥蝱多在夜间吸血。

（六）防治

治疗药物为硝呋莫司和苊硝唑，在急性期可降低虫血症，减轻临床症状，降低死亡率。重要的预防措施包括改善居住条件和房屋结构，以防锥蝱在室内滋生和栖息；室内喷洒杀虫剂杀灭锥蝱；妥善处理保虫宿主；加强孕妇和献血者锥虫感染的检查等。

学习小结

布氏冈比亚锥虫和布氏罗得西亚锥虫均是通过舌蝇唾液传播的涎源性锥虫，导致非洲锥虫病（非洲睡眠病）。锥鞭毛体经皮肤侵入时在局部增殖引起细胞浸润，出现锥虫下疳；随后进入血液和淋巴液，出现长期不规则发热、头痛、全身淋巴结肿大、关节痛、肢体痛、心肌炎等；发病数月或数年后锥虫侵入中枢神经系统，引起弥漫性软脑膜炎、脑皮质充血和水肿等。如不及时治疗，死亡率极高。

枯氏锥虫为通过锥蝱粪便传播的粪源性锥虫，是美洲锥虫病（恰加斯病）的病原体。急性期患者虫血症明显，可出现恰加斯肿、发热、头痛、淋巴结肿大和肝脾大等；发病后进入较长的、几乎无症状的隐匿期；慢性期以心脏和消化道病变为主，表现为心肌炎、巨食管、巨结肠等。除锥蝱叮咬外，枯氏锥虫还可通过输血、母乳、胎盘或食用被锥蝱粪便污染的食物等方式传播。

（申丽洁）

复习 参考题

（一）A型选择题

1. 非洲锥虫病的传播媒介是
 - A. 按蚊
 - B. 白蛉
 - C. 舍蝇
 - D. 锥蝱
 - E. 舌蝇
2. 美洲锥虫病的病原体是
 - A. 布氏冈比亚锥虫
 - B. 布氏罗得西亚锥虫
 - C. 蓝氏贾第鞭毛虫
 - D. 枯氏锥虫
 - E. 阴道毛滴虫

3. “睡眠病”指的是
 - A. 黑热病
 - B. 非洲锥虫病
 - C. 美洲锥虫病
 - D. 弓形虫病
 - E. 隐孢子虫病
4. 可以在锥虫病患者血液中检获的发育阶段是
 - A. 锥鞭毛体
 - B. 上鞭毛体
 - C. 下鞭毛体
 - D. 无鞭毛体
 - E. 循环后期锥鞭毛体
5. 美洲锥虫病慢性期主要的临床表现是
 - A. 肝脾大
 - B. 严重贫血
 - C. 巨食管、巨结肠
 - D. 皮肤溃疡
 - E. 昏睡、昏迷

答案：1. E；2. D；3. B；4. A；5. C

（二）简答题

1. 锥虫病主要流行于哪些国家和地区？人如何感染？
2. 布氏冈比亚锥虫和布氏罗得西亚锥虫、枯氏锥虫主要有哪些危害？
3. 如何诊断锥虫病？

第四节 裂体吸虫

知识目标

1. 掌握日本血吸虫的形态、生活史特点、致病机制，日本血吸虫病的临床表现与分型、病原学检查方法。
2. 熟悉日本血吸虫病的地理分布与流行状况、防治原则。
3. 了解日本血吸虫抗原种类、免疫学诊断方法。

问题与思考

患者，男，35岁，湖南人。因“发热10余天”收住入院。患者于10余天前无明显诱因出现发热，每天发热2~3次，无显著规律，体温高峰一般波动在39~40℃，用退热药物（双氯芬酸钠）后体温可降至正常。伴畏寒、轻微咳嗽；右小腿红色丘疹、瘙痒；无咳痰；无头痛、恶心、呕吐，无腹痛、腹泻；无尿频、尿急、尿痛；无四肢关节疼痛；精神、食欲略差。于当地医院就诊后查血常规提示白细胞升高（具体结果不详），诊断为“细菌感染”，给予头孢哌酮（2g，1天2次）治疗5天后无明显好转，仍反复发热，现为进一步诊治遂来院。患者发病以来，精神差，睡眠差，食欲下降，大小便正常，体重未见明显增减。平素身体健康，喜爱游泳。1个月前曾到湖中游泳。入院查体：体温39.7℃，脉搏118次/min，呼吸25次/min，血压121/65mmHg，皮肤、巩膜未见黄染，全身浅表淋巴结未触及肿大。甲状腺未触及肿大。气管居中，双肺呼吸音清，未闻及干湿啰音。心音有力，各瓣膜听诊区未闻及杂音。腹平软，

无压痛，无反跳痛，肝肋下3cm，质软，有压痛，脾肋下未及。移动性浊音阴性，双下肢无水肿。生理反射存在，病理反射未引出。入院后查血常规：白细胞计数 $12 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞百分比43%，淋巴细胞百分比14%，嗜酸性粒细胞百分比37%，血红蛋白115g/L，血小板计数 $122 \times 10^9/L$ 。生化：丙氨酸转氨酶135IU/L，天冬氨酸转氨酶121IU/L，总胆红素19.8 $\mu\text{mol/L}$ ，直接胆红素7.0 $\mu\text{mol/L}$ ；肾功能正常。凝血功能正常。C反应蛋白314mg/L；红细胞沉降率40mm/h。血培养、骨髓培养：阴性。骨髓细胞学：骨髓增生活跃，嗜酸性粒细胞增多。甲、乙、丙、戊肝炎指标均阴性。二便常规：阴性。胸部X线片：未见异常。腹部超声：肝大。

思考：

1. 为了明确诊断，应进一步完善哪些检查？
2. 本病例最可能的诊断是什么？请详细列出诊断依据。
3. 目前最主要的治疗措施有哪些？治疗过程中有哪些注意事项？

（张立婷提供）

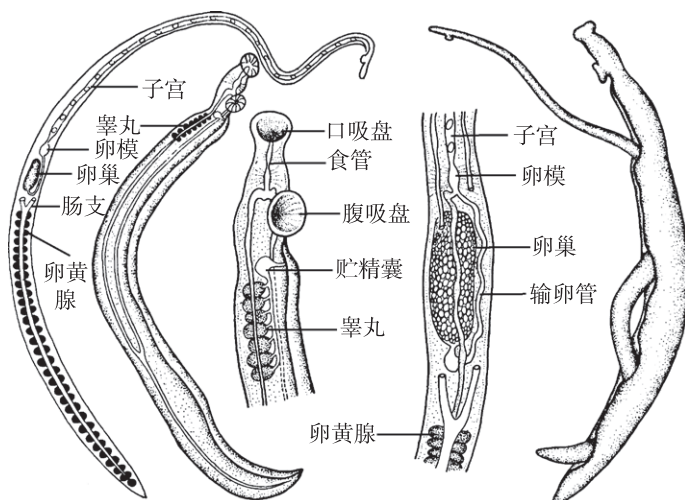
裂体吸虫（*Schistosoma*）的成虫雌雄异体，寄生于终宿主的静脉血管中，通常称为血吸虫或住血吸虫（blood fluke）。裂体吸虫隶属于扁形动物门、吸虫纲、复殖目、裂体科、裂体属。终宿主为哺乳类，中间宿主为淡水螺类。寄生于人体的血吸虫有6种，即日本血吸虫（*Schistosoma japonicum*）、曼氏血吸虫（*S. mansoni*）、埃及血吸虫（*S. haematobium*）、间插血吸虫（*S. intercalatum*）、湄公血吸虫（*S. mekongi*）和马来血吸虫（*S. malayensis*）。其中以日本血吸虫、埃及血吸虫和曼氏血吸虫引起的血吸虫病流行范围最广，危害最大。

我国流行的是日本血吸虫。日本血吸虫病在我国流行历史悠久。20世纪70年代，从湖南长沙马王堆及湖北江陵出土的西汉古尸体内均发现典型的日本血吸虫卵，证明2100多年前，我国就存在日本血吸虫病的流行。日本血吸虫病曾流行于我国长江流域及以南的多个省、自治区、直辖市，严重威胁当地人和家畜的健康。经过多年不懈地防治，截至2021年，我国血吸虫病疫情已降至历史最低，全国仅有12个县（市、区）尚处于传播控制阶段，其他流行县（市、区）均已达到血吸虫病传播阻断或消除标准。

一、形态

1. 成虫 雌雄异体，圆柱形，外观似线虫，体表具细皮棘，雌虫常居于雄虫的抱雌沟内，呈合抱状（图25-4-1）。口、腹吸盘位于虫体前端，突出如杯状。消化系统包括口、食管和肠，无咽。成虫吸食血液，雌虫摄取红细胞的数量远大于雄虫，其肠管内充满被消化或半消化的血红蛋白而呈黑色。肠内容物可经口排至宿主血液中。

雄虫长12~20mm，宽0.5~0.55mm，乳白色，较粗短，口、腹吸盘均较发达。自腹吸盘以下虫体两侧向腹面卷曲，形成抱雌沟（gynecophoric canal）。雄虫的生殖系统主要由睾丸、储精囊、生殖孔等组成。睾丸椭圆形，多为7个，呈串珠状排列于腹吸盘背侧，生殖孔开口于腹吸盘后方。



▲ 图 25-4-1 日本血吸虫成虫形态

雌虫长12~28mm，宽0.1~0.3mm，细长，圆柱形，前细后粗圆，形似线虫。雌虫常居留于抱雌沟内，与雄虫呈合抱状态。生殖系统由卵巢、卵黄腺、卵模、梅氏腺、子宫等构成。卵巢位于虫体中部，长椭圆形；输卵管始于卵巢后端，绕过卵巢而向前，与来自虫体后部的卵黄管在卵巢前汇合成卵模。长管状的子宫内含虫卵，开口于腹吸盘下方的生殖孔。

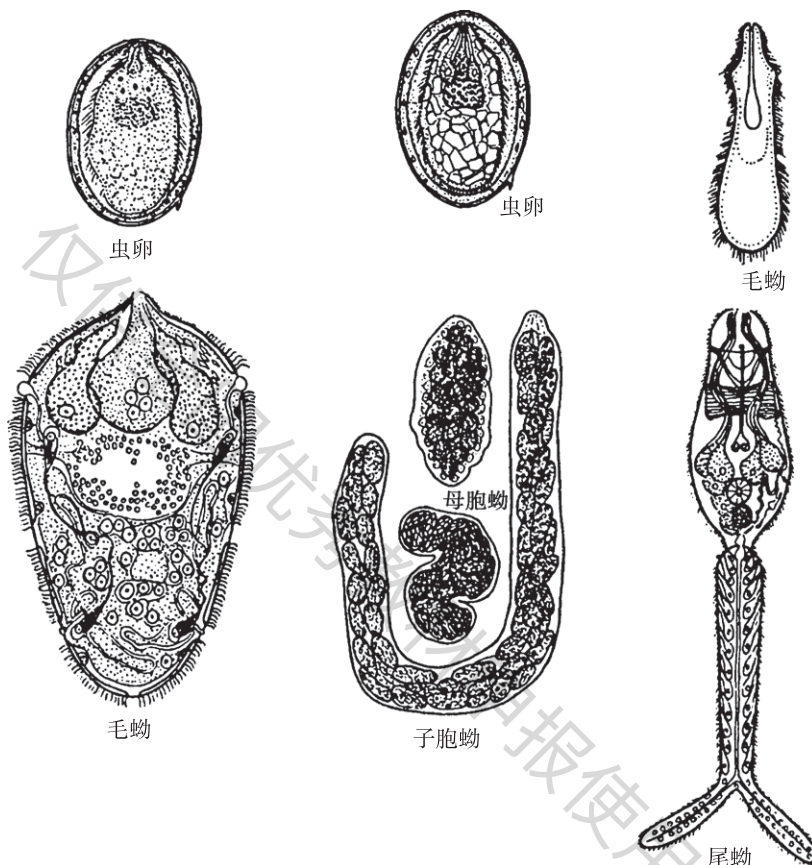
2. 虫卵 虫卵大小平均为 $89\mu\text{m} \times 67\mu\text{m}$ ，淡黄色，椭圆形。卵壳厚薄均匀，无卵盖，卵壳一侧有一侧棘，卵壳表面常附有许多宿主组织残留物（图25-4-2）。初产卵沉积在肝、肠等组织血管中，虫卵经过初产期、空泡期、胚胎期，逐渐发育至内含毛蚴的成熟期虫卵，此过程约需11天。在宿主粪便中所见的虫卵一般为成熟期虫卵，成熟虫卵内为一成熟的毛蚴，毛蚴和卵壳间常可见到大小不等、圆形或椭圆形的油滴状毛蚴头腺分泌物，称可溶性虫卵抗原（soluble egg antigen, SEA），SEA可透过卵壳（超微电镜下可见卵壳有微孔与外界相通）释出，破坏血管壁，造成周围组织发炎、坏死。

3. 毛蚴 毛蚴大小为 $(78\sim120)\mu\text{m} \times (30\sim40)\mu\text{m}$ ，平均 $99\mu\text{m} \times 35\mu\text{m}$ 。从卵内孵出的毛蚴游动时呈长椭圆形，静止或固定后呈梨形或长椭圆形，左右对称，银灰色。周身被有纤毛，为其运动器官。前端有锥形突起，为顶突（亦称钻孔腺），体内前部中央有一袋状的顶腺，内含中性黏多糖；顶腺两侧稍后各有一个长梨形的侧腺，含中性黏多糖、蛋白质和酶等，三个腺体均开口于顶突（图25-4-2）。毛蚴借助腺细胞的分泌作用主动侵入钉螺。

4. 母胞蚴和子胞蚴 毛蚴侵入钉螺后48小时内，体表纤毛脱落，胚细胞分裂，形成两端钝圆而透明，充满胚细胞的母胞蚴。母胞蚴体内的胚细胞经过分裂增殖可形成子胞蚴，一个母胞蚴可产出50多个子胞蚴，子胞蚴较母胞蚴大而长，呈袋状，子胞蚴内的胚细胞分裂发育形成许多尾蚴（图25-4-2）。

5. 尾蚴 血吸虫的尾蚴属叉尾型，由体部和尾部组成，尾部分为尾干和尾叉（图25-4-2）。大小为 $(280\sim360)\mu\text{m} \times (60\sim95)\mu\text{m}$ ，体部 $(100\sim150)\mu\text{m} \times (40\sim66)\mu\text{m}$ ，尾干 $(140\sim160)\mu\text{m} \times$

(20~30) μm , 尾叉 50~70 μm 。尾蚴外被糖萼 (glycocalyx)。体部前端为头器, 内有一单细胞头腺。体部有口、腹吸盘, 口位于虫体前端正腹面, 下连食管, 在体中部分支形成极短的肠叉。腹吸盘位于体后部 1/3 处, 由发达的肌肉构成, 具有较强的吸附能力。腹吸盘周围有 5 对左右对称排列的单细胞腺体, 称钻腺。位于腹吸盘前的 2 对称前钻腺, 内含钙、碱性蛋白和多种酶类, 具有粗大的嗜酸性分泌颗粒; 腹吸盘后的 3 对称后钻腺, 内含丰富的糖蛋白和酶, 具较细的嗜碱性分泌颗粒。



▲ 图 25-4-2 日本血吸虫虫卵及幼虫形态

6. 童虫 童虫为尾蚴侵入终宿主, 进入皮肤时脱去尾部和体表糖萼, 进入血液, 在体内移行直至发育为成虫前的发育阶段。

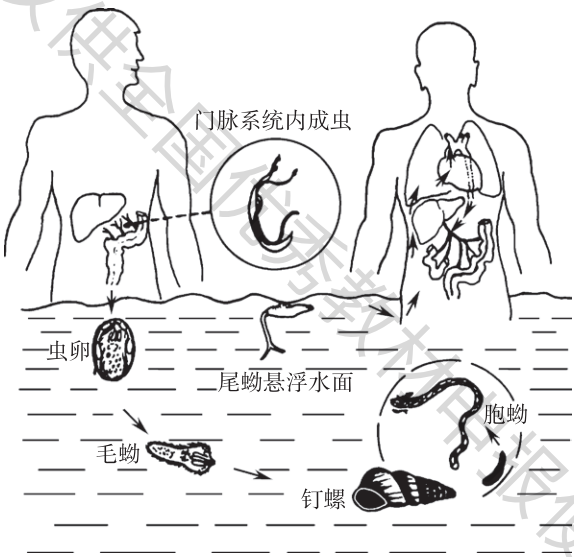
二、生活史

血吸虫的生活史较复杂, 需在终宿主体内完成其有性生殖世代, 并在中间宿主钉螺体内完成无性繁殖世代, 生活史包括虫卵、毛蚴、母胞蚴、子胞蚴、尾蚴、童虫和成虫七个阶段 (图 25-4-3)。

日本血吸虫成虫主要寄生于终宿主人和多种哺乳动物的门脉-肠系膜静脉系统, 借用吸盘吸

附于血管壁。雌雄合抱的虫体常逆血流移行至肠黏膜下层小静脉的末梢并产卵。产卵时，雌虫可离开或半离开雄虫的抱雌沟，阵发性地成串产出虫卵，每条雌虫每日可产卵300~3 000个不等。虫卵沉积于结肠肠壁静脉内和/或随门静脉系统流至肝门静脉并沉积在肝组织内。由于成熟卵内毛蚴的分泌物可透过卵壳释出，引起虫卵沉积周围组织和血管壁发生炎症、坏死，在血流的压力、肠蠕动和腹内压增加的情况下，肠壁坏死组织溃破，肠壁组织内的虫卵可随破溃的组织落入肠腔，再随宿主粪便排出体外。而沉积在局部组织中无法排出的虫卵，在卵内毛蚴成熟后10~11日就会逐渐死亡、钙化。雌虫产出的虫卵，大部分沉积于肠、肝等组织内，仅少数的虫卵能随粪便排出。由于虫卵常成串排出，故在宿主肝、肠血管内的虫卵往往呈念珠状沉积。

成熟虫卵在粪便中不能孵化，虫卵必须入水才能孵化。毛蚴的孵出与水的渗透压、温度和光照等条件有关。在清水中（渗透压接近12mOsm/L）毛蚴的孵化率为100%；水温在5~35℃之间均能孵出毛蚴，光照可加速毛蚴的孵化。毛蚴孵出后，多分布于水体的表层，做直线匀速运动，并具向光性、向上性和向温性的特点。



▲ 图 25-4-3 日本血吸虫生活史

毛蚴在水中一般能存活15~94小时，当遇到唯一的中间宿主湖北钉螺（*Oncomelania hupensis*）时，毛蚴便主动侵入其体内，经过母胞蚴、子胞蚴的无性增殖阶段发育成尾蚴。一个毛蚴钻入螺体后可产生上万条尾蚴。尾蚴从螺体内逸出的首要条件是水，钉螺在即使只有点滴露水的草地或潮湿的泥土地上也能逸出尾蚴。水温、光照和pH也影响尾蚴的逸出。最适温度为20~25℃，随着光照的增加，逸出数也增多。在pH 6.6~7.8的范围内，尾蚴逸出不受影响。在自然界，尾蚴逸出的高峰时间为上午8~12时，逸出后常分布于水面，在水中游动时若与宿主皮肤接触，便借着头器伸缩的探查作用，利用其吸盘黏附于宿主皮肤表面，然后借助腺体分泌物的酶促作用、体部的强烈伸缩活动和尾部的摆动而钻穿宿主皮肤。尾蚴钻皮过程非常迅速，在20~25℃，10秒钟即可侵入小鼠和兔皮肤。尾蚴钻入皮肤时，尾部和体表

的糖萼脱落，转变为童虫。童虫在宿主皮下组织短暂停留后，进入血管或淋巴管，随血流经右心到肺，再由左心进入血液循环，到达肠系膜动脉的童虫可穿过毛细血管进入肝门静脉。童虫在肝门静脉发育到性器官初步分化后，雌、雄合抱，再移行到肠系膜静脉及直肠静脉寄居、交配、产卵。从尾蚴钻入皮肤到虫体发育成熟并产卵约需24天。日本血吸虫的平均寿命为4.5年，最长可达40年。

三、致病

(一) 致病性

在血吸虫感染过程中，其每一个阶段，包括尾蚴、童虫、成虫和虫卵均可造成人体损害，除机械性或一些非特异性反应引起的损伤外，血吸虫不同虫期释放的抗原皆能诱发宿主产生免疫病理损害，如Ⅰ型或Ⅳ型超敏反应所致的尾蚴性皮炎、Ⅲ型超敏反应引起的急性血吸虫病和血吸虫性肾病以及Ⅳ型超敏反应为主所致虫卵肉芽肿病变。因此，血吸虫病被公认为是一种免疫性疾病。

1. 尾蚴感染所致病变 人体初次接触血吸虫尾蚴可引起机体致敏，在致敏期（约19天）后，当再次接触血吸虫尾蚴时可出现尾蚴性皮炎（cercarial dermatitis）。表现为尾蚴入侵部位出现红色丘疹，伴有刺痛样感觉和明显瘙痒。反复感染者反应逐渐加重，严重者可伴有全身水肿和多形红斑或风疹块。丘疹和瘙痒的症状一般持续1~5天不等。病理变化为皮肤毛细血管扩张、充血、水肿及中性粒细胞、单核细胞和嗜酸性粒细胞浸润。其致病机制中既有速发型（Ⅰ型）超敏反应，也有迟发型（Ⅳ型）超敏反应。

2. 童虫移行所致病变 血吸虫尾蚴经宿主皮肤或黏膜感染后转变为童虫，并随血流移行到其他脏器。童虫在宿主体内移行造成的机械性损伤和代谢产物或崩解物引起的炎症及超敏反应可导致所经过的器官发生病变，出现一过性的血管炎，毛细血管栓塞、破裂，局部细胞浸润，点状或块状出血和淤血。肺部病变较为明显，临床上可见咳嗽、痰中带血、发热、荨麻疹、血中嗜酸性粒细胞增多及X线改变等现象。

3. 成虫寄生所致病变 日本血吸虫及曼氏血吸虫成虫均定居于肝外门静脉系统，以口吸盘及腹吸盘吸附于血管内壁来抵抗血流阻力，并以两吸盘交替吸游方式进行迁移运动。这种运动和寄生方式可对血管造成一定的机械性和化学性损伤，出现轻微的静脉内膜炎及静脉周围炎性病变。而成虫的代谢产物，分泌、排泄物和更新脱落的表膜，释放于宿主血液循环中刺激机体产生相应抗体，形成免疫复合物，引起免疫复合物型（Ⅲ型）超敏反应。

4. 虫卵沉着于组织内所致病变 虫卵是主要的致病阶段。沉积于宿主肝脏和肠壁小静脉内的虫卵发育成熟后，卵内毛蚴释放的SEA经卵壳上的微孔渗到宿主组织中，被巨噬细胞等抗原递呈细胞呈递给T细胞（主要是Th细胞），致敏T淋巴细胞。当SEA再次刺激致敏的T细胞时产生多种淋巴因子，如IL-2、IFN- γ 、嗜酸粒细胞刺激促进因子（ESP）、细胞趋化因子（CFS）、巨噬细胞移动抑制因子（MIF）及成纤维细胞刺激因子（FSF）等，各种淋巴因子趋化或吸引巨噬细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和浆细胞聚集到虫卵周围形成肉芽肿（Ⅳ型超敏反应）。

因日本血吸虫卵常成串沉积于组织内，所以虫卵肉芽肿的体积较大。虫卵肉芽肿的形成有利于隔离虫卵所分泌的可溶性抗原中的肝毒抗原对邻近肝细胞的损害，避免局部或全身免疫性疾病的发生或加剧；与此同时，沉积在宿主肝、肠组织中的虫卵肉芽肿及其纤维化，又可不断破坏组织结构，导致慢性血吸虫病。日本血吸虫产卵量大，肉芽肿的急性期易液化而出现嗜酸性脓肿，虫卵周围出现许多浆细胞伴以抗原-抗体复合物沉着，称为何博礼现象（Hoepli phenomenon）。当卵内毛蚴死亡后，逐渐减少或停止释放SEA，肉芽肿缩小，虫卵破裂或钙化，成纤维细胞产生大量的胶原纤维，层层包绕使肉芽肿纤维化，形成瘢痕组织。在肝脏，虫卵肉芽肿位于门脉分支的终端、窦前静脉，重度感染时门脉周围出现广泛的纤维化。在肝切面上，围绕在门静脉周围长而白色的纤维束从不同角度插入肝内，形成干线型纤维化（pipestem fibrosis），是晚期血吸虫病的特征性病变。由于窦前静脉阻塞，导致门静脉高压，引起肝脾大，侧支循环开放，腹壁、食管及胃底静脉曲张，上消化道出血及腹水等症状。

（二）临床表现

根据病期早晚、感染轻重、虫卵沉积部位以及人体免疫反应的不同，临床上可将其分为急性、慢性、晚期血吸虫病以及异位血吸虫病4种类型。

1. 急性血吸虫病（acute schistosomiasis） 急性血吸虫病大多发生于感染后5~8周，常见于初次感染较大量尾蚴者，慢性患者再次大量感染尾蚴后亦可发生。这段时间内血吸虫成虫大量产卵且虫卵发育成熟、卵内毛蚴释放大量的抗原进入宿主血流中，诱导宿主迅速产生高水平特异性抗体，可形成中等大小可溶性免疫复合物，引起血清病样综合征和过敏反应。临床上常表现为畏寒、发热、淋巴结肿大、肝大（左叶为主）、肝区压痛、脾大、食欲减退、恶心、呕吐、腹泻、腹痛等；血吸虫抗原刺激机体还可致荨麻疹、神经血管性水肿、面部水肿、出血性紫癜、支气管哮喘等不同类型的过敏反应症状；急性期的重度感染者如不及时治疗，则可迅速出现消瘦、贫血、营养不良性水肿和腹水而死亡。

2. 慢性血吸虫病（chronic schistosomiasis） 见于急性期症状消失而未经病原治疗者或反复轻度感染者。血吸虫病病例中约有90%为慢性血吸虫病，常发生于与疫水经常接触的血吸虫病流行区人群，少部分为非血吸虫病流行区的急性感染者未经治疗而自行退热演变为慢性者。患者常出现隐匿型间质性肝炎或慢性结肠炎。此类患者病程较长，可持续10余年，甚至达40多年。依据临床表现可分为隐匿型和普通型两类。

隐匿型慢性血吸虫病主要发生于轻度流行区或接触疫水频率低或感染尾蚴数量不多，且在临床上无明显症状的血吸虫感染者。这类人群通常是在粪便普查或因其他疾病就医时才发现。隐匿型的儿童病例常出现肝脏中等程度肿大，少数可伴轻度脾大。嗜酸性粒细胞正常或略高、丙氨酸转氨酶和 γ -球蛋白可升高。粪检可查获虫卵，结肠黏膜活检可发现近远期变性虫卵，但易漏检（假阴性）。血清中抗日本血吸虫虫卵抗原的抗体多为阳性。

普通型慢性血吸虫病是一类有症状的血吸虫病。因多次少量重复尾蚴感染使肝和结肠组织的慢性炎症与修复反复出现，临床上轻者以腹痛、腹泻为常见，每日2~3次稀便，偶尔有黏液血便或便中带血，间歇性出现；重者常出现黏液血便或持续性的脓血便，并伴里急后重及全身不同程度

度的消瘦、乏力，常有肝脾大，故有肝脾型血吸虫病之称。此类人群血清学特异性抗体检测阳性率约为90%。

3. 晚期血吸虫病 (advanced schistosomiasis) 由于患者反复或大量感染血吸虫尾蚴未能得到及时或有效治疗，血吸虫性肝纤维化不断发生与发展，形成以门静脉高压综合征（脾大、侧支循环开放、腹水）、严重生长发育障碍或结肠显著肉芽肿性增殖为主要表现的晚期病症。其病程短的不到一年，长的可达数十年，一般在感染后2~10年可演变为晚期血吸虫病。临床上将晚期血吸虫病分为腹水型、巨脾型、结肠增殖型和侏儒型。腹水型是门静脉高压与肝功能代偿失调的结果，高度腹水者可出现脐疝、股疝、下肢水肿、胸腔积液和腹壁静脉曲张。肝性脑病是此型患者后期的严重并发症。巨脾型指脾大超过脐平线或横径超过腹中线，主要是长期门静脉高压使脾脏持续淤血而致，也可由单核巨噬细胞增生而加重。脾大继发脾功能亢进，表现为以白细胞和血小板为主的全血细胞减少。食管下段静脉和胃底静脉曲张而破裂出血是此型晚期患者的主要并发症，并可诱发腹水和肝性脑病，故死亡率高。结肠增殖型突出的表现为左下腹经常疼痛、腹泻、便秘或腹泻与便秘交替出现，可伴有黏液血便或里急后重。侏儒型患者现在极为少见，见于反复感染又未及时治疗儿童和青少年，由于脑垂体前叶功能减退及其他因素影响生长发育而致侏儒症。临床表现为个体矮小，生长发育程度多停留于11~15岁之间，同时伴有性器官发育不良和第二性征缺乏，其中多数伴有不同程度的血吸虫性肝纤维化的症状和体征。

晚期血吸虫病的主要合并症有上消化道出血和肝性昏迷。50%以上的晚期患者死于上消化道出血。肝性昏迷占晚期患者总数的16%~54%，死亡率达70%以上。

4. 异位血吸虫病 (ectopic schistosomiasis) 血吸虫成虫寄生在门静脉系统以外的器官或组织，称为异位寄生。由此产生的虫卵沉积所造成的损害称为异位血吸虫病或异位损害 (ectopic lesion)。出现异位血吸虫病的原因有两种：童虫有可能移行至门脉系统以外的组织器官寄生、发育并产卵；当肝纤维化引起的门腔静脉吻合支扩大时，肠系膜静脉内的虫卵可经血流到门脉系统以外的器官或组织内沉积。由虫体寄生引起损害较轻，而虫卵形成的肉芽肿炎症反应强烈，对宿主组织器官损伤大。常见的异位损害部位为肺和脑，肺部占60%左右，多表现为干咳伴少量白色泡沫状痰，偶可带血。

四、诊断

(一) 病原学诊断

病原学诊断是血吸虫病的确证依据。但对轻度感染者、晚期患者或者经过有效防治的疫区感染人群，病原学检查常会发生漏检。慢性或晚期患者，肠壁纤维化使粪便中虫卵显著减少，做病原检查时需要多次反复并采用大量粪便集卵法（如尼龙筛集卵法结合毛蚴孵化法和改良加藤法）。对反复粪检阴性而高度怀疑有血吸虫感染者可采用直肠镜活检肠黏膜组织检查。

1. 粪便直接涂片法 此法具有简单易行又能确诊的特点，但虫卵检出率低，仅适用于重感染患者和急性感染者。

2. 毛蚴孵化法 利用虫卵中的毛蚴在适宜条件下可破壳而出和毛蚴在水中运动具有一定的特

点而设计。由于孵化法采用的是全部粪便沉渣，因此虫卵的检出率高于直接涂片法。

3. 定量透明法 利用甘油的透明作用，使粪便涂片薄膜透明，以便发现虫卵的一类方法。常用的有改良加藤法和集卵定量透明法。此类方法可做虫卵计数，因此可用于测定人群的感染度和考核防治效果。

4. 直肠黏膜活组织检查 对于从粪便中查找虫卵困难的慢性患者，特别是晚期血吸虫病患者，直肠镜取直肠黏膜组织检查有助于发现沉积于肠黏膜内的虫卵。发现虫卵只能证明感染过血吸虫，可进一步通过对虫卵的判断（活卵、近期变性卵、远期变性卵和死卵），推断体内有无活虫，并以此确定患者的治疗方案。

（二）免疫学诊断

1. 检测抗体 常用的方法有环卵沉淀试验（circumoval precipitin test, COPT）、间接血凝试验、ELISA、蛋白质印迹法（WB）和快速试纸法（dipstick assay）等。使用最多的是ELISA。COPT的灵敏度高（94.1%~100%），假阳性率较低（25%~56%），且具有操作简单、经济等优点，但需要纯净的虫卵，因而限制了其使用；WB操作繁杂、费用较高。

2. 检测循环抗原 在感染血吸虫的宿主体液内可检出3种血吸虫循环抗原，即肠相关抗原（gut associated antigen, GAA）、膜相关抗原（membrane associated antigen, MAA）和可溶性虫卵抗原（soluble egg antigen, SEA）。由于循环抗原在体液中的含量通常很低，故对检测方法的灵敏度要求更高。目前检测循环抗原的技术基本上类同于检测抗体的ELISA，采用单克隆抗体包被反应板。

（三）分子生物学检查

血吸虫的特异性DNA片段的检测与病原学检测具有同等的确诊价值。常用的方法有逆转录聚合酶链反应（RT-PCR）、实时荧光定量聚合酶链反应（qPCR）、DNA探针技术、环介导等温扩增技术（loop-mediated isothermal amplification, LAMP）等，这些方法特异度、灵敏度高，快速简便，在血吸虫病的诊断中具有良好的应用前景，并显示较好的疗效考核价值。

（四）影像学检查

超声、CT检查对检查肝脏的纤维化程度（附图17）、腹水、脾大状况有辅助诊断价值。

五、流行

（一）流行概况

日本血吸虫病流行于亚洲，日本已消除了该病，目前仅有中国、菲律宾及印度尼西亚有该病流行。日本血吸虫病是一种人兽共患寄生虫病，其自然感染的动物种类包括多种家畜或家养动物及野生哺乳动物。在中国发现的自然感染的哺乳动物种类很多，这些哺乳动物既是终宿主，又是保虫宿主，给我国血吸虫病的现场防治工作带来了极大的困难。日本血吸虫病在我国曾流行于广东、广西、福建、江西、浙江、江苏、安徽、湖南、湖北、云南、四川和上海12个省、自治区、直辖市。在20世纪50年代，累计感染者达1130余万人，受威胁人口1亿以上，严重危害当地的人民健康和社会经济。经过70余年的不懈努力，我国的血吸虫病防治取得了重大成就，全国血

吸虫病疫情已进入极低度流行水平。截至2023年底,12个流行省份全部达到了传播阻断标准,其中广东、上海、福建、广西和浙江5个省、自治区、直辖市继续维持消除巩固状态,其余7个省先后达到了传播阻断标准;累计78.5%(354/451)的流行县已达到消除标准。2022年全国现有晚期血吸虫病患者28 565例,比2012年患者数(240 597人)下降了88.1%。

2022年全国报告耕牛粪检阳性为0。近10年间全国钉螺面积维持在约36亿 m^2 ,感染螺面积由2012年的172万 m^2 降至2020年在个别环境查出感染螺。

血吸虫病流行因素复杂,动物传染源种类繁多,野生动物传染源在血吸虫病传播中的作用日益突出;流行区的家畜存在复养、放养现象,部分洲滩家畜粪便污染严重;中间宿主钉螺控制难度大,受洪涝灾害、苗木移栽、湿地建设等因素影响,钉螺控制面临严重挑战;风险监测时发现一些地区仍存在血吸虫核酸阳性环境;吡喹酮单一治疗药物长期化疗可能带来的耐药性;现代社会人、畜流动频繁,造成传染源的扩散等。因此,血吸虫病防治工作仍需加以重视。

(二) 流行环节

1. 传染源 可排出虫卵的人和动物皆为传染源。其中患者和病牛是最重要的传染源。
2. 传播途径 血吸虫病的流行包括带虫卵的终宿主粪便污染水体,水体中有钉螺滋生,以及人、畜接触疫水这3个环节。
3. 易感人群 人普遍易感,但儿童、青少年及由非疫区进入疫区的人群更为易感。在流行区,随着年龄的增长,人群对血吸虫再感染的易感性下降。

(三) 流行特征

影响血吸虫病流行的因素包括自然因素和社会因素。自然因素主要是指与中间宿主钉螺滋生有关的地理、气温、雨量、水质、土壤、植被等。社会因素涉及社会制度、生活水平、文化素质、生产方式和生活习惯以及农田水利建设、人口流动等。在控制血吸虫病流行过程中,社会因素起主导作用。

1. 地方性 在我国主要流行于长江流域及其以南的12个省、自治区、直辖市,其分布与钉螺的地理分布相一致。
2. 季节性 全年都可感染,但以春夏感染的机会最多,冬季感染的机会较少,与中间宿主钉螺滋生有关的地理、气温、雨量、水质、土壤、植被及当地居民的农业生产活动等多方面因素有关。
3. 年龄、性别分布 不同年龄、性别的人群都可感染血吸虫,但感染率不同。5岁以下幼儿感染率低,因与自然界疫水接触的机会少。由于两性生产劳动方式及生活习惯的不同,女性感染率往往低于男性。
4. 职业分布 患血吸虫病的人群中,农民占比最大;由于日常生活中接触疫水的机会较多,渔民、船民的感染率最高。

(四) 流行区类型

根据钉螺滋生地的地形、地貌和流行特点,我国血吸虫病流行区分为3种类型,即水网型、

湖沼型和山丘型。

1. 水网型 又称平原水网型，主要指长江与钱塘江之间的长江三角洲的广大平原地区（如上海、江苏、浙江等）。这类地区河道纵横，钉螺随网状水系分布。人群主要因生产或生活接触疫水而感染。

2. 湖沼型 分布在长江中下游的湖南、湖北、江苏、江西、安徽5个省的沿江两岸及其所属的大小湖泊沿岸，以及广东佛山市三水区与四会市接壤的六泊草塘，该地区水位有明显的季节性涨落，洲滩有冬陆夏水的特点，该地区有螺面积约占我国钉螺总面积的82.1%，为当前我国血吸虫病流行的主要地区。

3. 山丘型 主要分布在我国四川、云南的山区。水系多起于山谷，以山峰为界，钉螺一般沿山区水系分布，因此钉螺的分布单元性强，消灭钉螺较难，血吸虫病的防治难度较大。

六、防治

血吸虫病的防治是一项长期而艰巨的任务。目前我国对血吸虫病防治实行预防为主方针，坚持防治结合、分类管理、综合治理、联防联控，人与家畜同步防治，重点加强对传染源的管理。要围绕“健康中国2030”目标，落实好全国血吸虫病防治工作会议精神，高质量推进《加快实现消除血吸虫病目标行动方案（2023—2030年）》的实施。

1. 控制传染源 对人、畜同步开展普查、普治是控制传染源的有效途径。吡喹酮是当前治疗血吸虫病的首选药物。人群化疗措施分为全民化疗、选择性化疗和高危人群化疗三种。各地可根据当地的流行程度，制订适当的措施。

2. 切断传播途径

（1）灭螺：消灭钉螺是切断血吸虫病传播的根本措施，主要为结合农田水利建设和生态环境改造，配合使用氯硝柳胺等杀螺药，以改造环境灭螺为主，药物灭螺为辅。灭螺需全面规划，因地、因时、因条件制宜。根据有螺水系分布特点，实行先上游后下游、由近及远、先易后难的灭螺原则。在国外，亦有用生物灭螺方法获得成功的报道。

（2）粪便管理：加强人、畜粪便管理，避免新鲜粪便污染水源，这在控制血吸虫病传播方面至关重要。建造无害化粪池和沼气池；采用粪、尿混合贮存，尿素分解产生的氨可杀灭虫卵。以机械化耕作代替牲畜耕作，减少家畜粪便污染。加强对牛、羊、猪等家畜的管理。

（3）安全供水：结合新农村卫生建设规划，因地制宜地建设安全供水设施，可避免水体污染和减少流行区居民直接接触疫水的机会。

3. 保护易感人群 人体感染血吸虫多由生产生活中接触疫水而引起，因此，做好防护是避免血吸虫感染的重要环节。可使用防护药、具，如穿长筒胶靴、经氯硝柳胺浸渍过的防护衣或涂擦苯二甲酸二丁酯油膏等防护药物。青蒿琥酯对童虫有很好的杀灭作用，可用于已接触过疫水者预防日本血吸虫病发生。

学习小结

日本血吸虫成虫寄生于人和家畜及野生哺乳动物的门静脉系统，钉螺是其中间宿主，感染期为尾蚴阶段。其多个发育阶段对人体都能产生危害，其中虫卵是最主要的致病阶段，最基本的病变是以Ⅳ型超敏反应为主所致的虫卵肉芽肿及其纤维化，引起急性血吸虫病、慢性血吸虫病、晚期血吸虫病和异位血吸虫病。病原学诊断包括粪便查虫卵以及直肠黏膜活检；免疫学检查包括抗体检测及循环抗原检测等。吡喹酮是治疗血吸虫病的首选药物。日本血吸虫病的防治难度较大，需采用综合防治措施。

(毛樱逾)

复习 参考题

(一) A型选择题

1. 日本血吸虫的保虫宿主主要是
 - A. 鸡、鸭等禽类
 - B. 牛、猪等哺乳动物
 - C. 无症状感染者
 - D. 爬行动物
 - E. 野生兽类
2. 日本血吸虫卵的致病性主要在于
 - A. 虫卵机械阻塞血管
 - B. 虫卵的压迫和破坏作用
 - C. 卵壳抗原刺激引起炎症反应
 - D. 毛蚴分泌的毒素溶解组织
 - E. 毛蚴分泌的抗原引起超敏反应及肉芽肿形成
3. 血吸虫病所引起的肝硬化为
 - A. 胆汁性肝硬化
 - B. 干线型肝硬化
 - C. 病毒性肝硬化
 - D. 淤血性肝硬化
 - E. 坏死性肝硬化
4. 日本血吸虫感染方式为
 - A. 喝生水
 - B. 生食鱼、虾
 - C. 生吃水生植物
 - D. 生食溪蟹和蜊蛄
 - E. 接触疫水经皮肤感染
5. 日本血吸虫的中间宿主是
 - A. 钉螺
 - B. 豆螺
 - C. 水生植物
 - D. 溪蟹和蜊蛄
 - E. 川卷螺
6. 患者，男，50岁。持续发热2天，食欲缺乏、乏力、黄疸、肝区疼痛，小便色黄。入院后查体：肝大右肋下可触及，质地中等；脾大。全身浅表淋巴结多处肿大。超声检查结果显示肝门静脉至主干延伸至肝内，出现较强的条索状光点或小光团。追问病史得知患者8年前曾到洪湖地区旅游，因天气炎热到湖中游泳，事后全身还出现了红疹。该患者考虑感染了
 - A. 华支睾吸虫
 - B. 日本血吸虫
 - C. 卫氏并殖吸虫
 - D. 布氏姜片吸虫
 - E. 杜氏利什曼原虫

答案：1. B；2. E；3. B；4. E；5. A；6. B

（二）简答题

1. 结合日本血吸虫的生活史阐述其致病机制。
2. 为何日本血吸虫病被公认为免疫性疾病?
3. 简述日本血吸虫病的流行特点及防治原则。

第五节 丝虫

知识目标

1. 掌握班氏吴策线虫和马来布鲁线虫的生活史和致病。
2. 熟悉班氏吴策线虫和马来布鲁线虫的诊断、流行及防治原则。
3. 了解班氏吴策线虫和马来布鲁线虫的微丝蚴鉴别依据。

丝虫（filaria）是由节肢动物传播的寄生性线虫，因虫体细长如丝线而得名，属于丝虫目、盘尾科。寄生于人体的丝虫有八种，包括班氏吴策线虫、马来布鲁线虫、帝汶布鲁线虫、罗阿罗阿线虫、旋盘尾线虫、常现唇棘线虫、链尾唇棘线虫及奥氏曼森线虫。

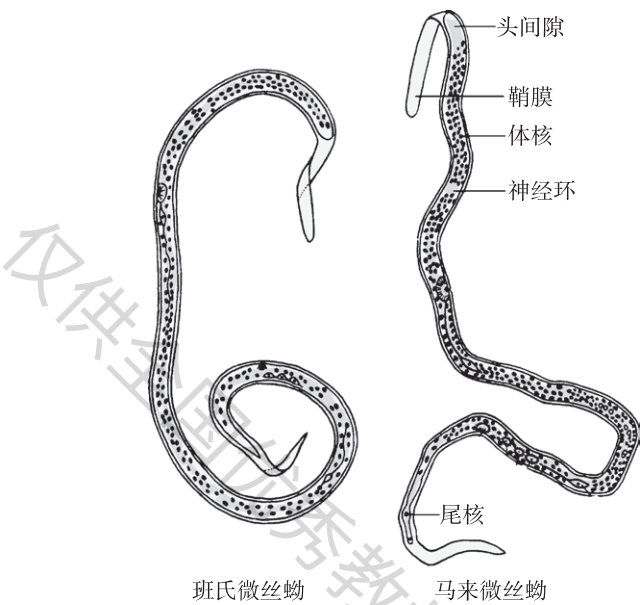
班氏吴策线虫（*Wuchereria bancrofti*）又称班氏丝虫，巴西学者 Otto Edward Henry Wucherer 在 1866 年报告了乳糜尿中存在班氏丝虫的幼虫；英国学者 Joseph Bancroft 于 1876 年描述了班氏丝虫的雌虫。马来布鲁线虫（*Brugia malayi*）又称马来丝虫，科学家 Sundar Rao 和 Mapleston 于 1940 年首次描述了马来丝虫成虫。帝汶布鲁线虫（*Brugia timori*）又称帝汶丝虫，荷兰寄生虫学家 Steffen Lambert Brug 于 1927 年首次描述了苏门答腊土著人血液中的新型微丝蚴，*Brugia* 属丝虫由此得名。班氏丝虫、马来丝虫和帝汶丝虫成虫寄生在人体淋巴管和淋巴结内，引起淋巴丝虫病（lymphatic filariasis）。在我国流行的主要是班氏丝虫和马来丝虫。

一、形态

1. 成虫 班氏丝虫和马来丝虫成虫形态相似，虫体表面光滑，呈乳白色半透明，细长似丝线。头端略有膨大呈椭圆形，虫体向后渐细。雌虫尾端稍钝圆，雄虫尾端向腹面卷曲 2~3 圈。雌虫大于雄虫，班氏丝虫雌虫大小为（80~100）mm × （0.24~0.30）mm，雄虫 40mm × 0.1mm；马来丝虫稍小，雌虫（43~55）mm × （0.13~0.17）mm，雄虫（12~20）mm × （0.07~0.08）mm。雌虫子宫内含大量虫卵，卵细胞在卵壳内发育为卷曲幼虫，然后向阴门移动，从雌虫体内释放到外界，卵壳变细长且透明，包裹于幼虫外面成为鞘膜（sheath），幼虫称作微丝蚴（microfilaria）。鞘膜紧密贴合微丝蚴难以分辨，只在其前端和后端明显突出容易观察。这种由雌虫直接产出幼虫的生殖方式称为卵胎生（ovoviviparity）。

2. 微丝蚴 微丝蚴呈细长杆状，无色透明，弯曲自然，活动自如，头端钝圆，尾端尖细，可

在鞘膜内向前和向后移动，也常常折叠使头端靠近尾端。经瑞氏染色后，微丝蚴体内沿着中心轴，可以看到一系列呈圆形或椭圆形的颗粒，称为体核。虫体头端没有体核的透明区域为头间隙（cephalic space），前1/5处有一个没有颗粒的斜间隙为神经环（nerve ring）（图25-5-1）。班氏微丝蚴（*microfilaria bancrofti*）与马来微丝蚴（*microfilaria malayi*）形态上的不同主要体现在大小、体态、头间隙、体核及尾核，临床上 also 根据两种微丝蚴的形态差别判断患者感染丝虫的种类（表25-5-1）。



▲ 图 25-5-1 丝虫微丝蚴模式图

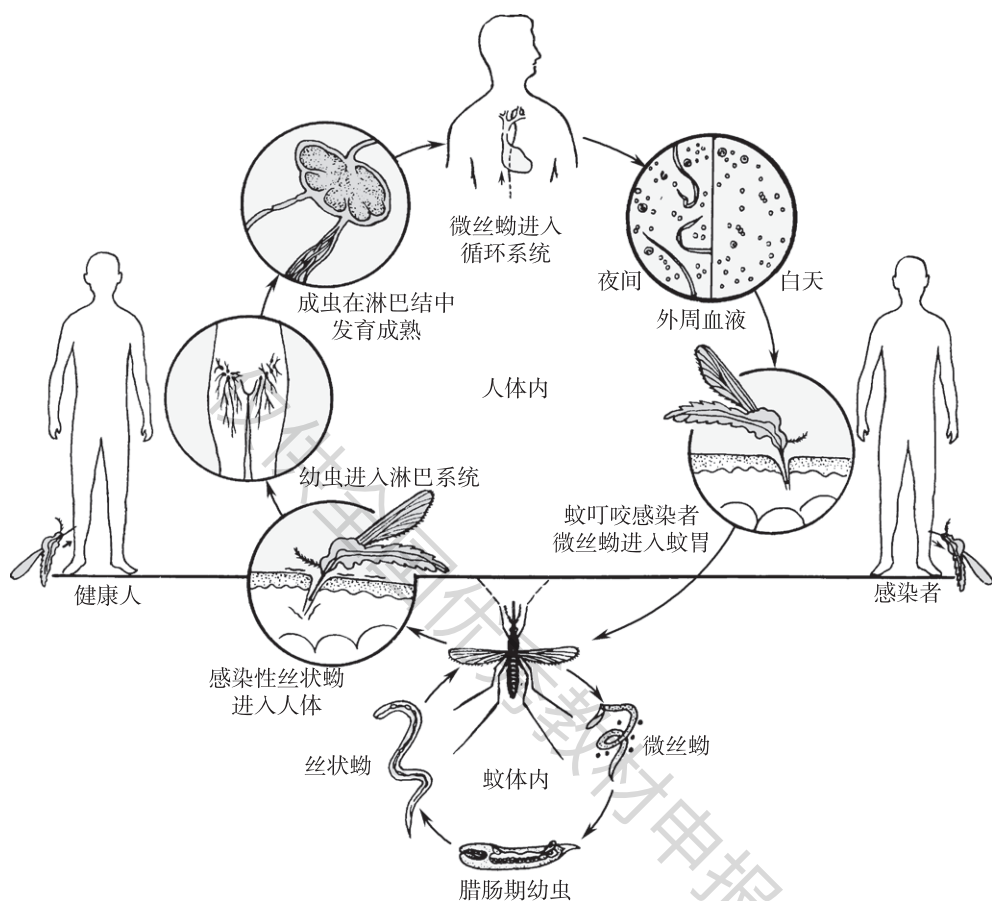
▼ 表 25-5-1 班氏微丝蚴与马来微丝蚴形态差异比较

比较要点	班氏微丝蚴	马来微丝蚴
大小/ μm	$(244\sim296) \times (5.3\sim7.0)$	$(177\sim230) \times (5\sim6)$
体态	自然、柔和、弯曲较大	硬直、大弯上有小弯
头间隙	较短，长宽比=1：1或1：2	稍长，长宽比=2：1
体核	较小，圆形或椭圆形，核与核之间有空隙，不连接，易计数	大小不等，椭圆形，核与核之间紧挨或重叠，不易计数
尾核	无	2个尾核前后排列

3. 丝状蚴（filariform larva）细长丝状，大小（1 500~1 800） $\mu\text{m} \times (18\sim23) \mu\text{m}$ ，运动活跃，在蚊的刺吸式口器中，对人具有感染性，是丝虫感染人体的阶段。

二、生活史

班氏丝虫和马来丝虫的生活史过程基本相同，需要经历人和蚊两个宿主体内的发育过程（图25-5-2）。



▲ 图 25-5-2 丝虫生活史

当雌蚊叮吸丝虫病患者或感染者的血液时，微丝蚴和血一同进入蚊胃。2~6小时后，微丝蚴脱去鞘膜，穿透蚊胃壁，并在4~17小时内迁移至胸肌，在2天内蜕皮1次发育成第一期幼虫（腊肠期幼虫）。随后虫体逐渐变长，内部组织分化，消化道形成，体腔出现，再经2次蜕皮发育为第三期幼虫（丝状蚴），即感染期幼虫。丝状蚴进入蚊的喙，具有活跃的运动性和传染性，等待蚊吸血以获得感染人的机会。蚊体内的幼虫阶段只有发育没有繁殖，发育所需时间与环境温度和湿度有关，也与寄生的蚊种有关，在最适条件下，班氏丝虫在易感蚊体内需10~14天发育成熟，马来丝虫则需6~6.5天。

当含有丝状蚴的雌蚊叮咬人吸血时，喙中的丝状蚴通过蚊叮咬伤口或正常皮肤进入人体。丝状蚴进入人体后迅速侵入附近的淋巴管，再移行至大淋巴管和淋巴结寄生，蜕皮2次后发育为成虫。成虫以淋巴液为食，常相互缠绕在一起，雌、雄虫成熟后交配并产出微丝蚴。部分微丝蚴可

停留在淋巴液中，但大多数微丝蚴随淋巴液经胸导管进入血液循环。微丝蚴一般白天滞留在肺血管中，夜间则出现于外周血液，微丝蚴在外周血液中夜多昼少的现象称为夜现周期性（nocturnal periodicity）。微丝蚴一般夜晚8时以后开始出现在外周血液，9~10时数量达到高峰。两种丝虫微丝蚴在外周血液中出现的高峰时间略有不同，班氏微丝蚴为夜间10时至次晨2时，马来微丝蚴则在夜间8时至次晨4时。

两种丝虫成虫在人体的寄生部位有所不同，班氏丝虫寄生于浅部淋巴系统和下肢、阴囊、精索等深部淋巴系统，马来丝虫多寄生于上、下肢浅表淋巴系统。在我国，两种丝虫的传播媒介也有差别，淡色库蚊和致倦库蚊是班氏丝虫的主要传播媒介，嗜人按蚊和中华按蚊是马来丝虫的主要传播蚊种。

三、致病

1. 潜伏期 从丝状蚴进入人体到外周血液中首次出现微丝蚴的时期称为生物潜伏期（biological incubation period），一般为8~12个月。从丝状蚴进入人体到最早出现临床症状的时期称为临床潜伏期（clinical incubation period），通常为8~16个月或更长时间。

2. 微丝蚴血症（microfilaremia） 潜伏期后在感染者的血中出现微丝蚴，但是没有明显的临床症状，多为无症状感染，血液检查显示有大量微丝蚴，对淋巴系统、肾脏和免疫系统可造成损伤，也能传播丝虫，这类感染者称为带虫者或微丝蚴血症者。

3. 急性淋巴丝虫病 淋巴丝虫病中90%病例由班氏丝虫导致，其余大部分由马来丝虫引起，极少数病例由帝汶丝虫引起。急性淋巴丝虫病患者主要表现为淋巴管炎、淋巴结炎、淋巴水肿、淋巴液渗出及丝虫热。淋巴管炎多发生在下肢，由腹股沟或股淋巴结开始，沿大腿内侧淋巴管走向出现逆行性延伸的炎症，即逆行性淋巴管炎，俗称“流火”或“红线”。淋巴管炎连续发作可引起淋巴水肿，常先从脚踝周围开始肿胀，扩散到脚和腿的后部。还可能影响手臂、乳房、阴囊、外阴或身体的其他部位。水肿起初是凹陷的，但随着病程延长，水肿变得坚硬且不凹陷。阴囊内的淋巴管受累时可导致患者出现精索炎、附睾炎和睾丸炎，睾丸肿大，有剧烈疼痛。

出现局部症状的同时，患者常伴有畏寒、发热，即丝虫热。

4. 慢性淋巴丝虫病 随着急性病变的不断发展，症状反复发作导致病情加重，逐渐发展为慢性淋巴丝虫病。淋巴管部分阻塞或完全阻塞，淋巴液回流受阻、堆积引起淋巴管扩张甚至破裂，使淋巴液流入周围组织引起病变。

（1）象皮肿（elephantiasis）：虫体阻塞淋巴管，受累区域纤维结缔组织瘢痕形成，引起皮肤或组织增厚，皮肤表面粗糙有明显裂缝，有疣状分泌物。男性受累器官通常是阴囊和四肢，女性受累器官通常是四肢，很少影响外阴和乳房。象皮肿通常在感染10~15年后发生，膝盖以下及肘部以下的部位较少受到象皮肿影响。身体畸形和严重残疾往往会使患者丧失劳动力。

（2）鞘膜积液（hydrocele）：男患者的精索和睾丸淋巴管阻塞，淋巴液流入鞘膜腔，出现生殖器淋巴水肿，表现为睾丸鞘膜积液。多见于班氏丝虫感染，轻者无明显症状，积液增多时，阴

囊体积增大，皮肤皱褶消失，穿刺液离心沉淀后可见微丝蚴。

(3) 乳糜尿(chyluria): 由于淋巴管阻塞、扩张，乳糜液反流至泌尿系统，引起乳糜尿，尿液浑浊似乳汁或泔水。多见于班氏丝虫感染，轻者出现间歇性乳糜尿，重者出现持续性乳糜尿，或合并尿潴留、血尿等。

四、诊断

1. 病原学诊断

(1) 外周血液检查

1) 血标本采集: 根据微丝蚴夜现周期性的特征，在夜间9时至次晨2时取耳垂血或指尖血；或口服乙胺嗪在白天诱出微丝蚴，使其出现于外周血中，在微丝蚴密度上升时采外周血。

2) 新鲜血滴法: 取1大滴末梢血滴于有1滴生理盐水的洁净载玻片上，加盖玻片后立即在光学显微镜下镜检，观察卷曲摆动的微丝蚴。此方法操作简便，能快速筛选患者，且成本低，但不能鉴定虫种。

3) 厚血膜法: 取3大滴末梢血滴于洁净的载玻片上，均匀涂成厚血膜，自然晾干，滴加纯水溶血，晾干血膜，经瑞氏染色或吉姆萨染色后镜检。镜下观察微丝蚴的形态特征以鉴别虫种。此法检出率高，能明确感染虫种，是丝虫病最常用的诊断方法。

4) 乙胺嗪白天诱出法: 受检者服用乙胺嗪(diethylcarbamazine)，又称海群生(hetrazan)，15分钟后外周血的微丝蚴密度开始上升，2小时后血中微丝蚴密度下降，可在此期间内取血检查，适用于难以在夜间取血的受检者。此方法对感染较轻者容易漏诊。

(2) 体液及尿液检查: 取患者的乳糜尿、鞘膜积液、淋巴液、腹水、胸腔积液为检验物，直接涂片或染色镜检；也可先离心浓集虫体后，取沉渣染色镜检。此方法适用于慢性丝虫病患者的检查。

(3) 活组织检查: 以受检者浅表肿大的淋巴结、皮下结节、附睾结节作为检验物，用无菌注射器穿刺抽取活组织进行检查，以检获成虫或微丝蚴为确诊依据。

2. 免疫学诊断 是重要的辅助诊断方法，常用于丝虫感染的流行病学调查。通过检测受检者血清中的特异性抗体或抗原，筛查其是否感染丝虫。常用方法有皮内试验、ELISA、IFAT、补体结合试验等。由于可能存在与其他线虫的交叉反应，阳性者需要结合其他方法进一步确认。

3. 分子生物学诊断 使用PCR、DNA杂交检测受检者的血液、体液或结节，均具有较高的灵敏度和特异度，可检出轻度感染者。

五、流行

丝虫病流行于热带及亚热带地区，是全世界重点控制的十大热带病之一，病例主要分布于非洲、东南亚、太平洋和美洲地区。班氏丝虫分布遍及于全世界，以亚洲和非洲较为严重。马来丝虫仅局限于亚洲，流行于东南亚、东亚和南亚的数十个国家。至2018年，全球共有5 100万人感染。2021年，有44个国家的8.825亿人受淋巴丝虫病的威胁。淋巴丝虫病患者中，约2 500万男

患者有鞘膜积液症状，约1 500万患者有淋巴水肿。

丝虫病也曾是中国五大重点防治的寄生虫病之一，20世纪50年代，中国受丝虫病威胁的人口达3.3亿人，丝虫病患者3 099.4万人。经过70多年的艰苦奋斗，2007年，WHO审核认可，中国在全球83个丝虫病流行国家和地区中率先消除丝虫病，这是全球消除丝虫病进程中的里程碑。

微丝蚴血症者是主要传染源，在丝虫传播上具有重要意义。传播淋巴丝虫病的主要媒介是库蚊，次要媒介是按蚊。人被含有丝状蚴的蚊叮咬吸血时，就有感染丝虫的可能，人群普遍易感。丝虫传播与蚊的季节消长相关，环境温度、湿度、降雨均会影响丝虫病的流行。夏季和秋季是感染丝虫病的主要季节。

六、防治

1. 控制传染源 治疗丝虫病的首选药物是乙胺嗪，能消除微丝蚴和成虫。WHO推荐在丝虫病流行区应用阿苯达唑和伊维菌素进行群体治疗，可明显降低微丝蚴血症水平，连续多年可控制淋巴丝虫病。使用压力绷带可以迫使淋巴液从肿胀区排出，对治疗有淋巴水肿的四肢非常有效，但对结缔组织增生无效。有鞘膜积液的患者也可通过手术治疗。

2. 切断传播途径 通过环境治理，配合驱蚊灭蚊、使用蚊帐、室内滞留喷洒杀虫剂等综合措施切断传播途径。

3. 保护易感人群 加强个人防护，防止被蚊叮咬，保护人群免受感染。

4. 监测工作 有助于巩固和发展我国防治丝虫病的成果。包括人群监测、蚊媒监测、血清学监测、原微丝蚴血症人群监测。及时发现输入性传染源。

学习小结

丝虫是以蚊为传播媒介、人为宿主的生物源性线虫。我国仅有班氏丝虫和马来丝虫，引起淋巴丝虫病。感染蚊的阶段是人外周血的微丝蚴，而感染人的阶段是蚊喙中的丝状蚴。丝状蚴进入人体经潜伏期后出现临床症状，但大多数感染者无症状。急性淋巴丝虫病患者表现为淋巴管炎、淋巴结炎和淋巴水肿等。慢性淋巴丝虫病患者表现为鞘膜积液、乳糜尿和象皮肿。临床上以外周血中检测微丝蚴为常用诊断方法。中国已消除丝虫病，需要继续做好监测，巩固防控成效。

（芦亚君）

复习
参考题

(一) A型选择题

1. 患者，男，55岁，颈部淋巴结肿大，伴发热39℃，下肢出现逆行性淋巴管炎。临床上用于诊断患者疾病应关注的检查是

A. 血压
B. 肺活量
C. 尿常规
D. 粪便涂片检查
E. 血液涂片检查
2. 感染丝虫的高危因素是

A. 光脚下水
B. 夏季户外作业未采取防蚊措施
C. 生食猪肉
D. 家中使用蚊香灭蚊
E. 喝生水
3. 丝虫病的临床症状是

A. 腿部象皮肿
B. 牙龈出血
C. 贫血
D. 白蛋白/球蛋白比例倒置
E. 眼球突出
4. 以下属于合理治疗丝虫病的方案是

A. 室内使用蚊香
B. 使用蚊帐纱窗
C. 注意个人卫生
D. 口服海群生
E. 避免接触疫水
5. 去丝虫病流行区旅游，属于预防丝虫感染措施的是

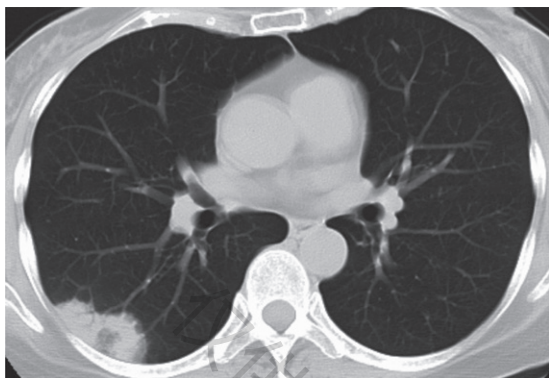
A. 不光脚下水
B. 注意防蚊虫叮咬
C. 不喝生水
D. 不生食海鲜
E. 避免接触猫

答案：1. E； 2. B； 3. A； 4. D； 5. B

(二) 简答题

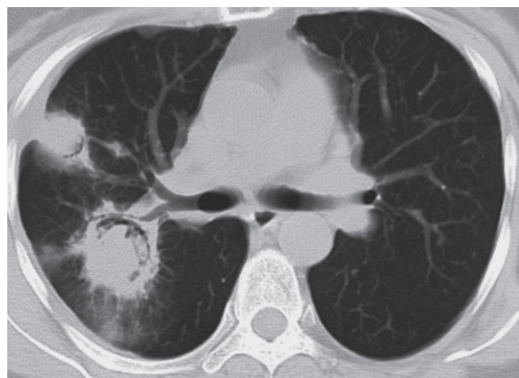
1. 试述丝虫的生活史及致病。
2. 试分析丝虫病诊断采集血标本时的

注意事项。



▲ 附图1 隐球菌肺炎 (CT)

右肺下叶背段近胸膜处见片状实变影，其内密度不均，并可见空气支气管征，边缘尚清。



▲ 附图2 肺曲霉病 (CT)

右肺上叶可见两个曲霉球，两薄壁空洞内均可见弧形透亮影（空气半月征），其周可见磨玻璃样影（晕轮征）。



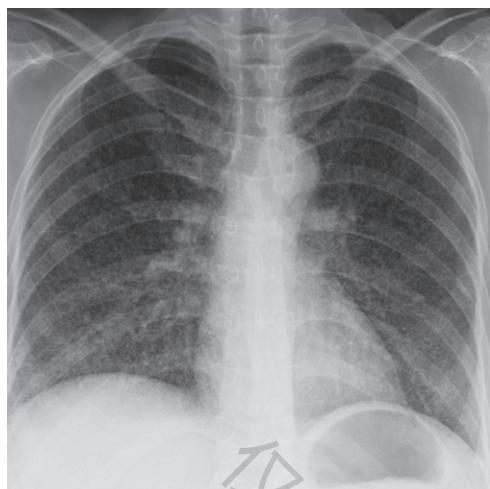
▲ 附图3 肺卡氏肺孢子菌病 (CT)

双肺片絮状磨玻璃影，以左肺为著。

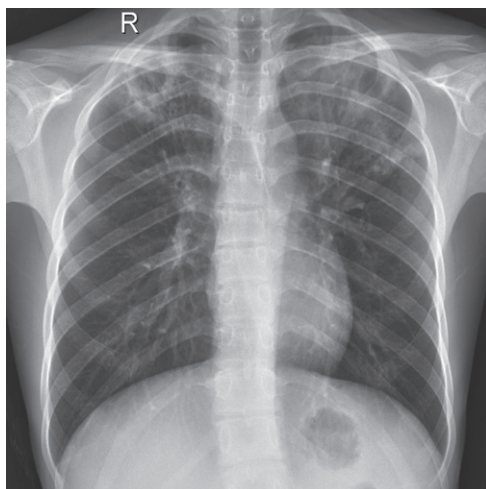


▲ 附图4 急性粟粒型结核的肺部表现 (CT)

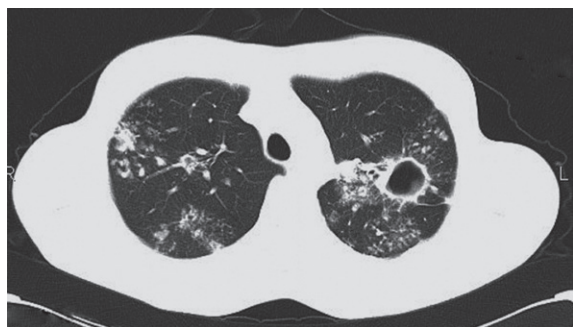
双肺均匀分布大小、密度相近的粟粒样小结节，部分肺纹理结构显示不清。



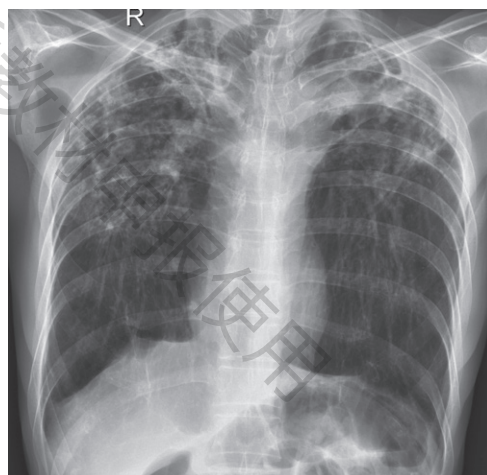
▲ 附图5 急性粟粒型结核的肺部表现（X线片）
双肺野均匀分布大小、密度相近的粟粒样小结节，肺纹理结构被遮盖。



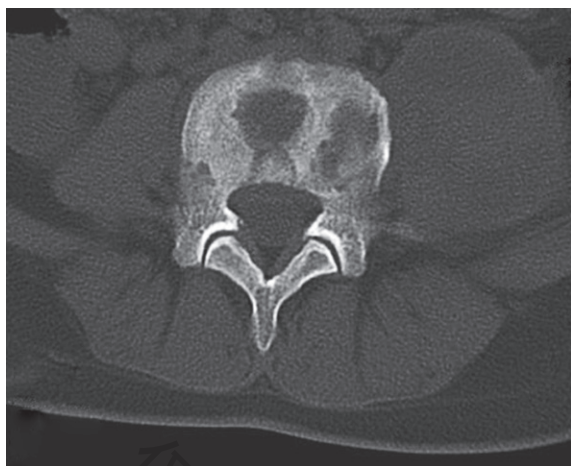
▲ 附图6 双肺继发性肺结核（X线片）
双肺上野可见片絮状影及类圆形空洞形成，右侧空洞壁较厚，左侧空洞壁不明显。



▲ 附图7 双肺继发性肺结核（CT）
双肺上叶多发斑片状及结节影，左肺上叶见空洞形成，空洞壁内缘光滑，其周围可见多发索条影。



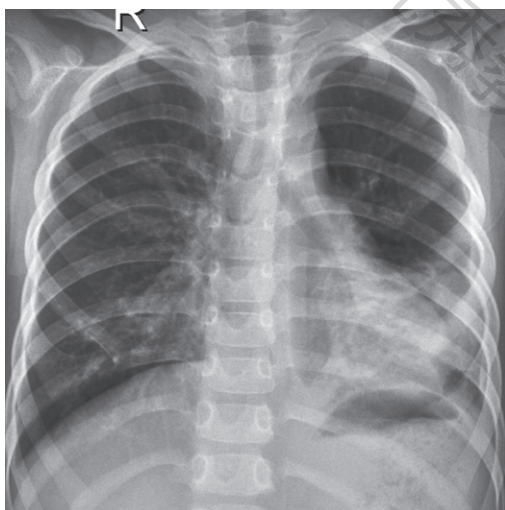
▲ 附图8 双肺继发性肺结核（X线片）
双肺中上野可见多发空洞及索条状、片絮状混杂密度影，双肺门上提，肺纹理垂直向下呈“垂柳征”。



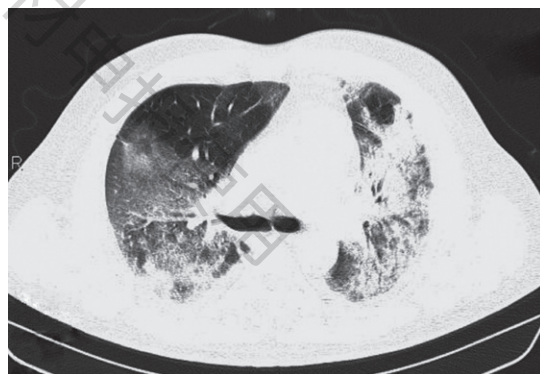
▲ 附图9 腰椎结核 (CT)
腰椎骨质破坏并左侧腰大肌脓肿形成。



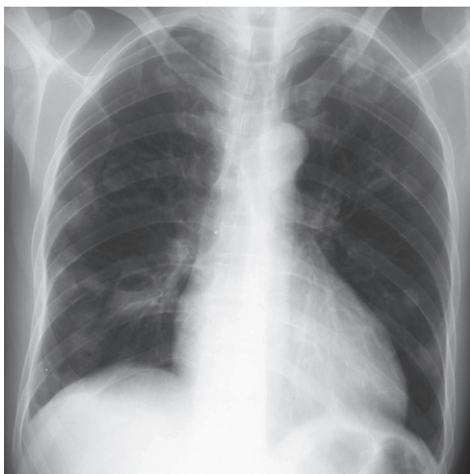
▲ 附图10 细菌感染致右肺中叶大叶性肺炎 (X线片)
右肺下野以水平裂为界的片状实变影，
其上缘清晰，下缘模糊。



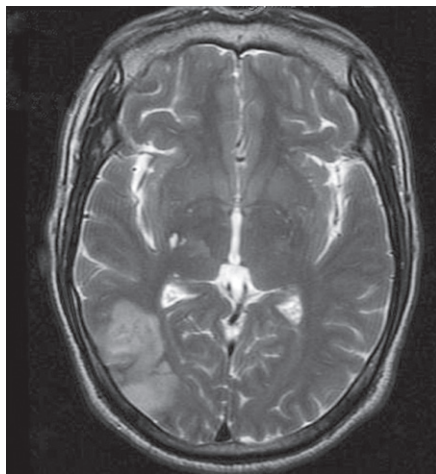
▲ 附图11 肺炎链球菌肺炎 (X线片)
左肺下野心缘旁可见片状模糊影。



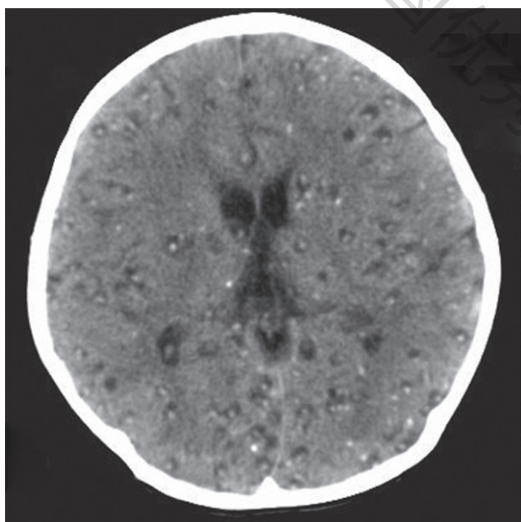
▲ 附图12 重症甲型流感病毒肺炎 (CT)
双肺可见大片状磨玻璃影，左肺上叶部分实变。



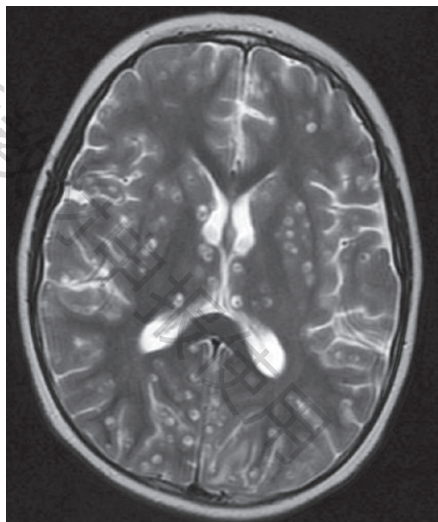
▲ 附图 13 金黄色葡萄球菌多发肺脓肿
(X线片)
双肺可见多发、大小不一圆形空洞影，以双肺
外带为著，右下肺动脉旁空洞内可见气液平。



▲ 附图 14 病毒性脑炎 (MRI T₂WI)
右侧颞叶可见片状高信号影，局部脑回肿
胀，灰质、白质均受累。



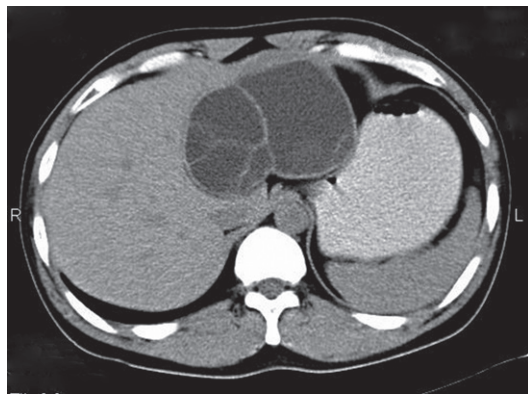
▲ 附图 15 脑囊虫病 (CT平扫)
脑实质多发散在小圆形低密度影，其内可见小结
节状致密影，为囊虫头节钙化。



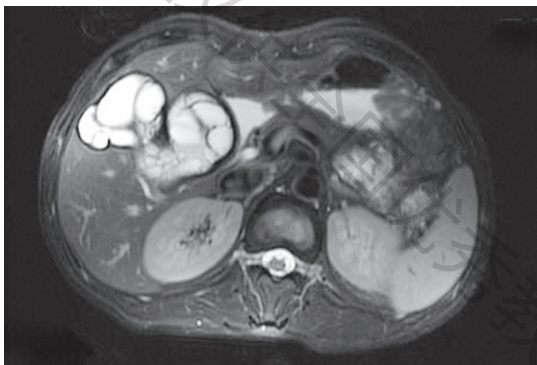
▲ 附图 16 脑囊虫病 (MRI T₂WI)
脑实质多发散在小圆形高信号病灶，其内可
见小结节状低信号影，为囊虫头节。



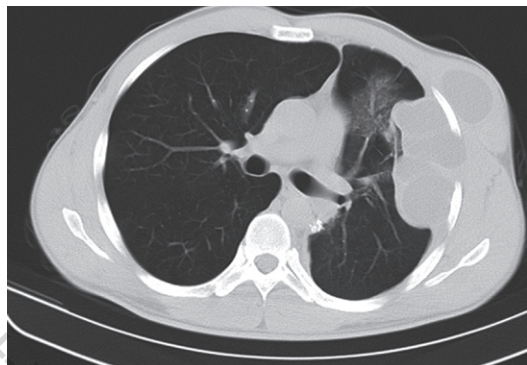
▲ 附图17 血吸虫病肝纤维化 (CT)
肝脏内可见多发条片样高密度钙化影。



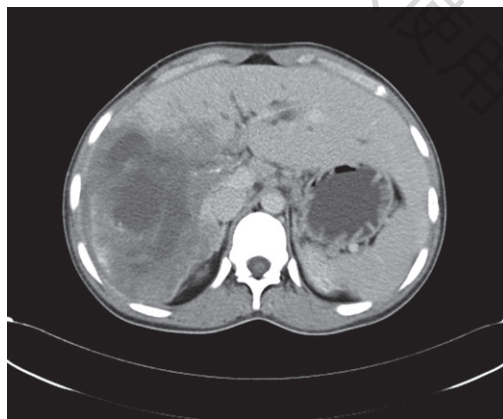
▲ 附图18 肝棘球蚴病 (CT)
肝左叶囊性低密度影, 界限清楚, 其内可见多个子囊, 包膜较厚。



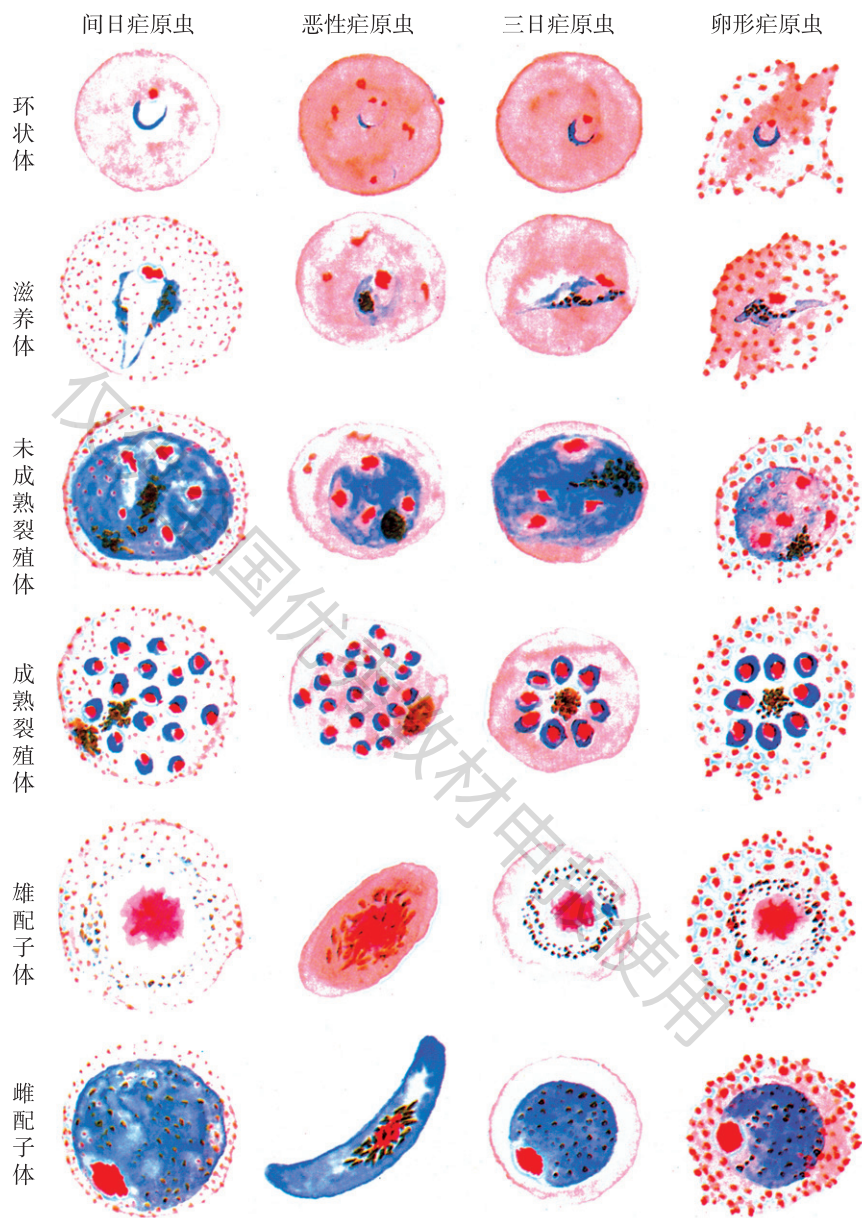
▲ 附图19 肝棘球蚴病 (MRI T₂WI)
肝内多发圆形及类圆形高信号病灶, 其内信号均匀, 界限清楚, 边缘光滑, 并见囊内囊征象。



▲ 附图20 肺棘球蚴病 (CT)
左肺上下叶及左侧前胸壁可见多发类圆形囊性影。



▲ 附图21 肝泡球蚴病 (CT)
肝右叶不规则低密度肿块, 其内密度不均, 中央可见更低密度影, 边缘可见弧形钙化影; 肝周可见少量腹水。



▲ 彩图 四种人体疟原虫形态（吉姆萨染色）