

第6章 细菌的感染与免疫

Infection and Immunity of Bacteria

主要内容

- normal flora and opportunistic pathogen
- 细菌的致病作用
- 宿主的免疫机制
- 感染的发生与发展
- hospital infection

— \ normal flora and opportunistic pathogen

normal flora

- **normal microbial flora are bacteria, fungi, and protozoa that live on or within the bodies of animals and plants.**
- **Normal flora, by definition, do not cause disease in healthy individuals. Instead, they are commensals or mutualists with regard to the host.**

正常菌群概念

- 是正常人的体表和同外界相通的口腔、鼻咽腔、肠道、泌尿生殖道等腔道中都寄居着不同种类和数量的微生物。
- 当人体免疫功能正常时，这些微生物对宿主无害，有些还对人有利，称为normal microbiotia/normal flora 。

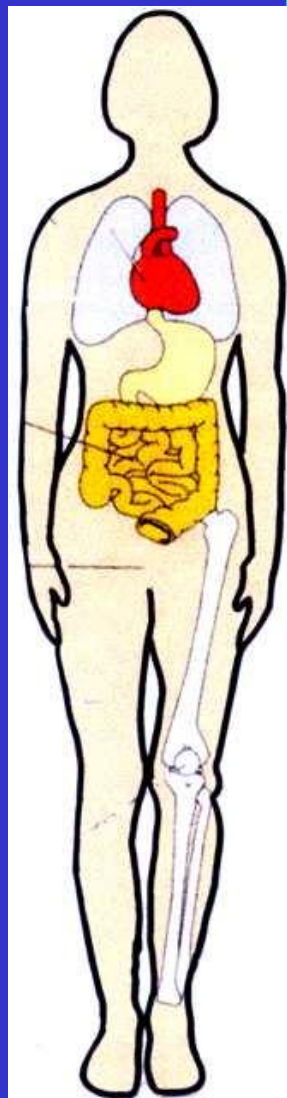
normal microbiota/normal flora

- 宿主出生后接触外界环境， **normal flora**即在体内建立并持续存在，有规律地定居于特定部位。
- 总重量约1.5公斤，总数达 10^{14} 个。
- **normal flora**可视为“人体的正常器官”，是宿主正常生理活动不可缺少的重要组成部分，对保持人体生态平衡和内环境的稳定有重要作用。

眼结膜
白色葡萄球菌
、干燥杆菌

人体内正常菌群的分布

阴道
大肠杆菌、乳杆菌
白念珠菌、类白喉杆
菌、非致病性分枝等



外耳道
葡萄球菌、类白喉杆菌
绿脓杆菌、非致病性分枝杆菌

表皮葡萄球菌 口腔
甲，丙型链球菌
类白喉杆菌、肺炎球菌
奈氏菌、乳杆菌、梭杆菌
螺旋体、放线菌、白念珠菌

尿道：白色葡萄球菌
、类白喉杆菌、非致病
性分枝杆菌

肠道：大肠杆菌、产气杆
菌、变形杆菌、绿脓杆菌、葡
萄球菌、厌氧性细菌、真菌、
乳杆菌，双歧杆菌等

鼻咽腔：葡萄球菌、甲，
丙型链球菌、肺炎球菌、
奈氏菌、类杆菌等

皮肤
葡萄球菌、绿脓杆菌、白念
珠菌、丙酸杆菌、类白喉杆
菌、非致病性分枝杆菌



normal flora生理学意义

- 生物拮抗
- 营养作用
- 免疫促进
- 抗衰老
- 抑瘤效应

normal flora与人体微生态平衡

人体微生态由正常微生物群与宿主及环境组成。三者长期进化过程中形成了动态平衡，即**微生态平衡**。

- 正常菌群与宿主之间，正常菌群和宿主与环境之间，正常菌群中不同种类之间，始终处于动态平衡状态中。
- **生理性组合。**

1977年德国 Volker Rush 首先提出

人体微生态失衡

正常微生物群与其宿主之间、正常微生物群之间，在外环境影响下由生理性组合转变为病理性组合。

微生态失调

易发生机会性感染

- 定位转移：大肠杆菌→肠道外感染
- 菌群失调：长期使用广谱抗生素引起。
- 免疫功能下降：处于营养不良状态、
长期使用激素、免疫抑制剂。

条件致病菌 (conditioned pathogen)

机会致病菌 (opportunistic pathogen)

菌群失调(dysbacteriosis)

- **dysbacteriosis**：在某一微生态环境中的正常菌群中细菌的种类和数量发生较大幅度变化而超出正常范围的状态，主要是量的变化，故又称为比例失调。
- 抗生素是引起菌群失调的重要诱因。
过度使用或滥用，则可能“滥杀无辜”破坏生态平衡，引起菌群失调。
- 亦称**二重感染**，即在抗菌药物治疗原感染性疾病过程中，造成体内菌群失调而产生的一种新感染，即**菌群失调症**。

二、细菌的致病性

- 细菌对宿主感染致病能力称为**致病性**。(质)
- 细菌致病性的强弱程度称为**毒力**。(量)
半数致死量LD50 (median lethal dose)
半数感染量ID50 (median infective dose)

细菌的致病作用主要与三方面有关：

- 毒力 (virulence) 的强弱
- 侵入的数量
- 侵入途径 (门户) 是否合适

细菌 virulence

- **侵袭力 (invasiveness)**

致病菌突破机体的防御功能，侵入机体并在体内定植、繁殖和扩散的能力。

- **毒素 (toxin)**

细菌产生的对机体组织细胞有损害的毒性物质。

细菌 **invasiveness**

- **invasiveness**三种能力：

粘附和侵入能力、

繁殖和扩散能力、

抵抗宿主防御能力

- **与invasiveness有关的物质：**

adhesin 、 **capsule** 、 **侵袭性酶类**、

侵袭素、 **bacterial biofilm**

adhesin

- 黏附：细菌黏附于宿主细胞表面的功能。
- adhesin :
 - 菌毛黏附素：主要存在于G⁻菌
(pilus疫苗对病原菌感染有预防作用)
 - 非菌毛黏附素：如G⁺菌的磷壁酸。

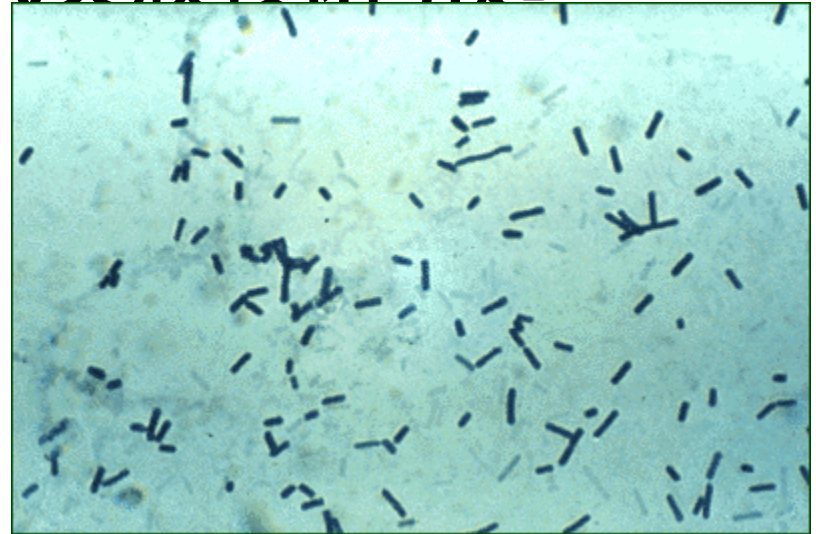
侵袭性酶

- 侵袭性酶本身并不损伤组织细胞，但在细菌感染的过程中有助于细菌的**抗吞噬作用及扩散**。

如：致病性金黄色葡萄球菌产生的**血浆凝固酶**，
A群链球菌产生的**透明质酸酶（又称扩散因子）**。

四川灾区发现58例气性坏疽病，已隔离治疗

气性坏疽病由产气荚膜梭菌引起



产气荚膜梭菌可产生多种外毒素及侵袭性酶类

- α 毒素（卵磷脂酶）——增加血管通透性，溶血、坏死作用，最重要
- β 毒素——组织坏死
- ϵ 毒素——增加胃肠壁通透性
- ι 毒素——坏死
- κ 毒素（胶原酶）——分解胶原纤维、组织崩解
- μ 毒素（透明质酸酶）——有利细菌及毒素扩散
- ν 毒素（DNA酶）——降低粘稠度，有利扩散
- θ 毒素——溶血毒素、细胞毒素
- λ 毒素——蛋白酶
- 肠毒素——增加肠黏膜细胞通透性

细菌生物被膜（bacterial biofilm BF）

- BF是由细菌及其所分泌的胞外多聚物附着在有生命或无生命材料表面后形成的膜状结构，是细菌的群体结构。亦是一种**保护性生存状态**。
- BF细菌容易对多种不同的抗生素产生耐药，造成**多重耐药性**。

毒素 (toxin)

- **外毒素 (exotoxin)**

多数G⁺菌和少数G⁻菌在生长繁殖过程中释放到菌体外的**蛋白质**。

- **内毒素 (endotoxin)**

G⁻菌细胞壁的**脂多糖**，菌体死亡崩解时游离出来。

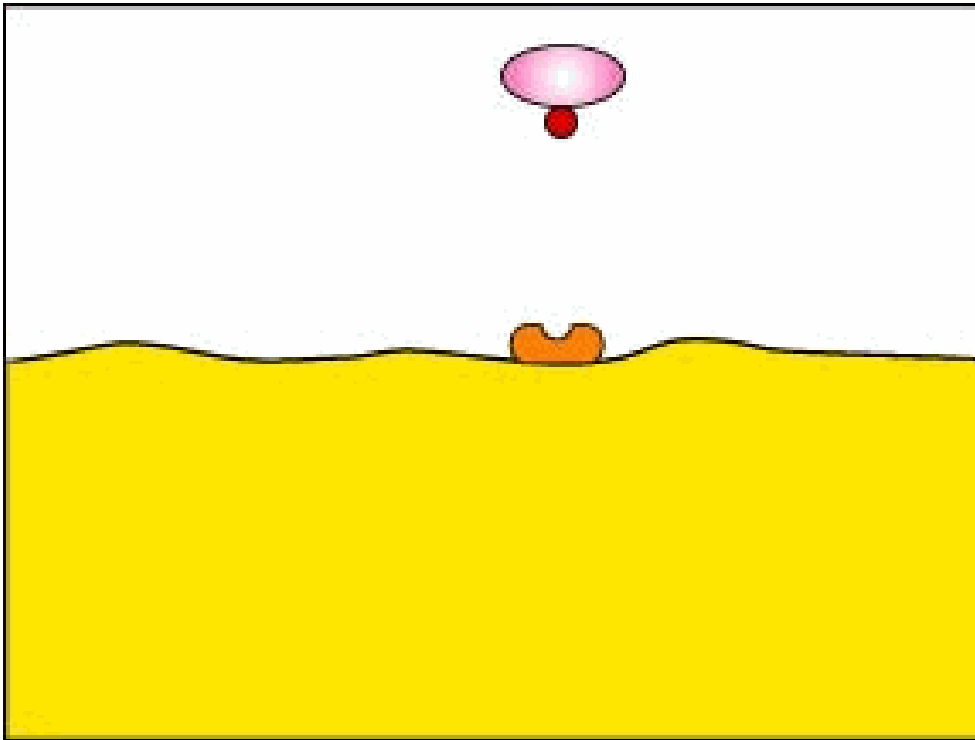
endotoxin和exotoxin比较

种类	exotoxin	endotoxin
来源	G ⁺ 菌及部分G ⁻ 菌	G ⁻ 菌
存在部位	活菌分泌或细菌溶解后释放	细胞壁成分、细菌裂解后释出
化学成分	蛋白质	脂多糖
稳定性	差、60-80℃ 30分钟破坏	好、160℃ 2-4小时破坏
毒性作用	强、对机体组织器官有选择性，引起特殊临床表现	较弱、无选择性。各种内毒素作用大致相同。
免疫原性	强，能刺激机体形成抗毒素，经甲醛脱毒后能形成类毒素	弱，不能用甲醛处理成类毒素

exotoxin

■ 分子结构：A-B模式

A: 活性亚单位 ●
B: 结合亚单位 ●



制备
类毒素

exotoxin种类及作用机制

类型	细菌	外毒素	引起疾病	作用机制
神经毒素	破伤风梭菌	痉挛毒素	破伤风	阻断上下神经元间正常抑制性神经冲动传递
	肉毒梭菌	肉毒毒素	肉毒中毒	抑制胆碱能运动神经释放乙酰胆碱
细胞毒素	白喉棒状杆菌	白喉毒素	白喉	抑制细胞蛋白质合成
	金黄色葡萄球菌	表皮剥脱毒素	烫伤样皮肤综合征	表皮与真皮脱离
	A群链球菌	致热外毒素	猩红热	破坏毛细血管内皮细胞
肠毒素	霍乱弧菌	肠毒素	霍乱	刺激肠粘膜细胞分泌增加

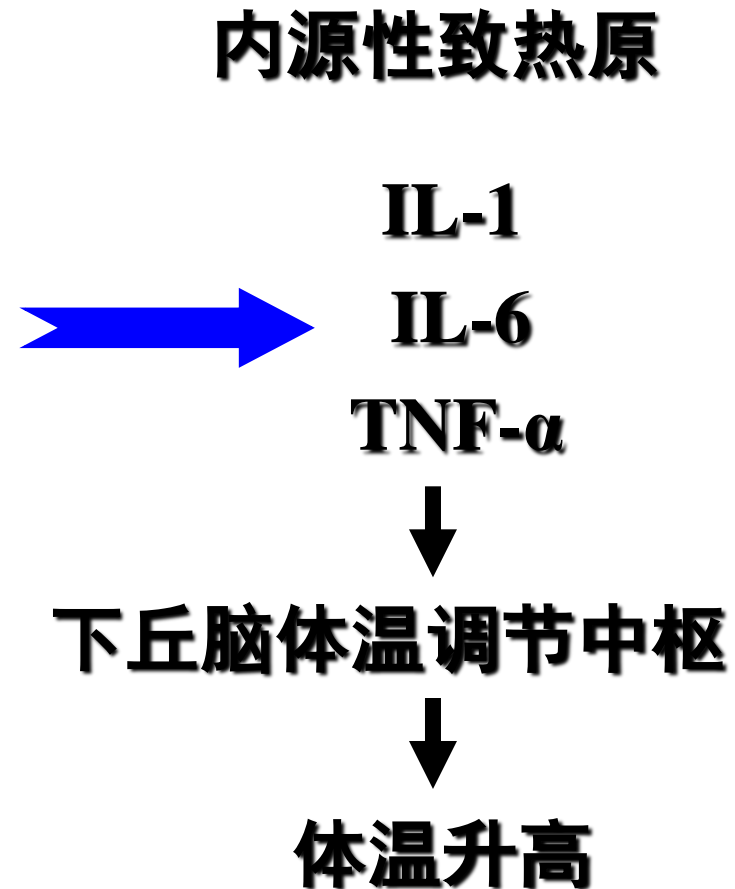
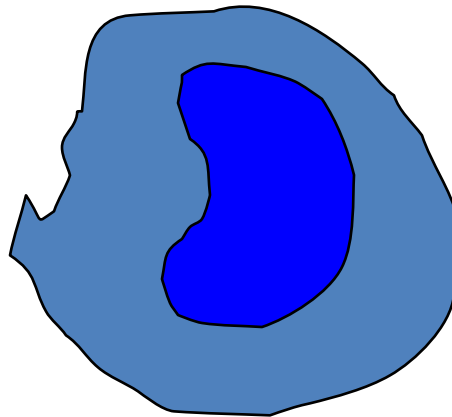
endotoxin生物学作用

- 致发热反应
- 引起白细胞数量变化
- 内毒素血症与内毒素休克

endotoxin生物学作用

①致发热反应:

内毒素
外源性致热原



endotoxin生物学作用

②引起白细胞数量变化:

endotoxin进入血液循环，中性粒细胞先急剧减少，数小时后显著增多（伤寒沙门菌例外）

LPS诱生的中性粒细胞释放因子刺激骨髓释放中性粒细胞进入血流

endotoxin生物学作用

③ 内毒素血症 (endotoxemia)

弥散性血管内凝血

(disseminated intravascular coagulation, DIC)

内毒素休克 (微循环衰竭和低血压)

三、宿主的抗感染免疫

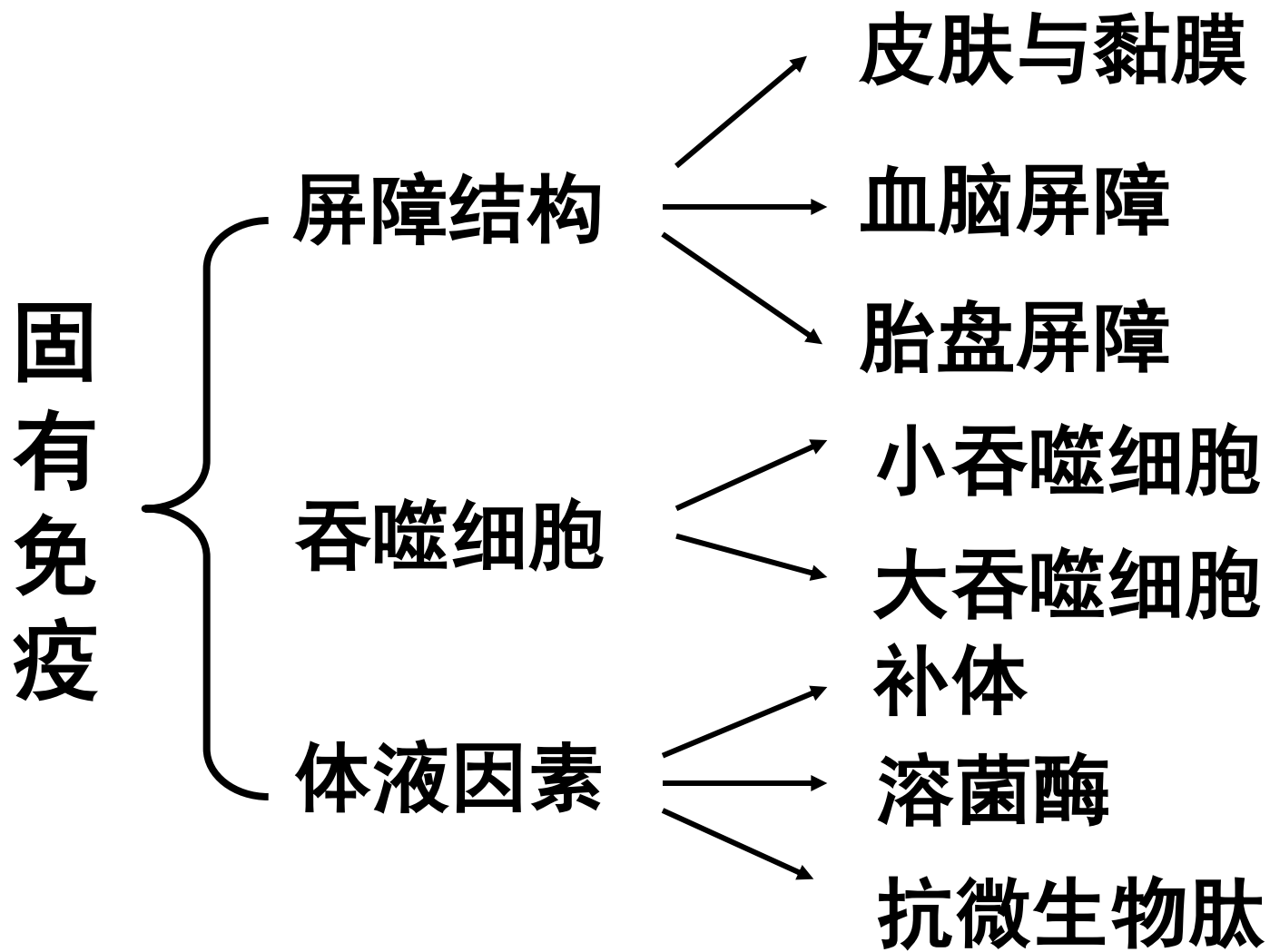
抗感染免疫： 是机体抵抗病原体及其有害产物，
以维持机体生理稳定的防御功能。

抗感染免疫

```
graph TD; A[抗感染免疫] --> B[固有免疫 (intrinsic immunity)]; A --> C[适应性免疫 (adaptive immunity)];
```

固有免疫
(intrinsic immunity)

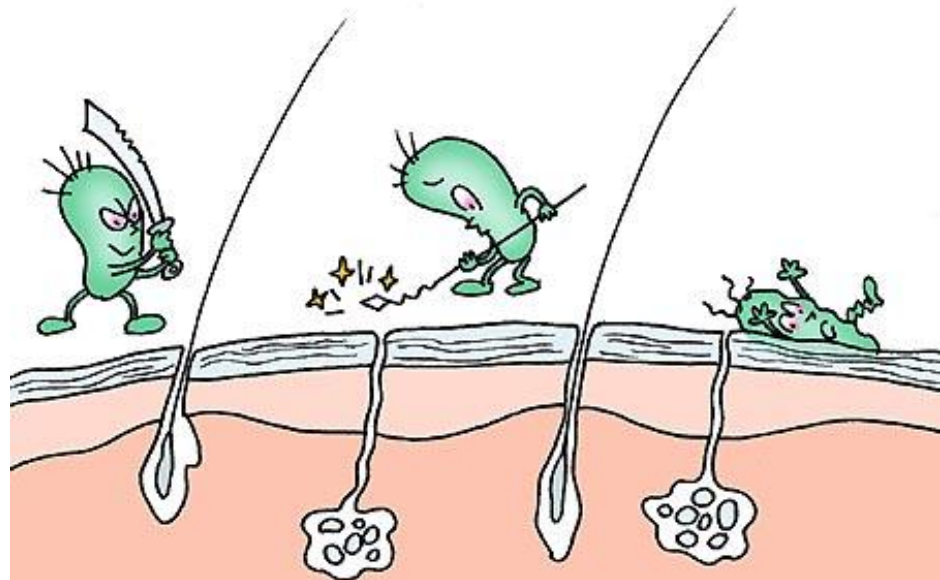
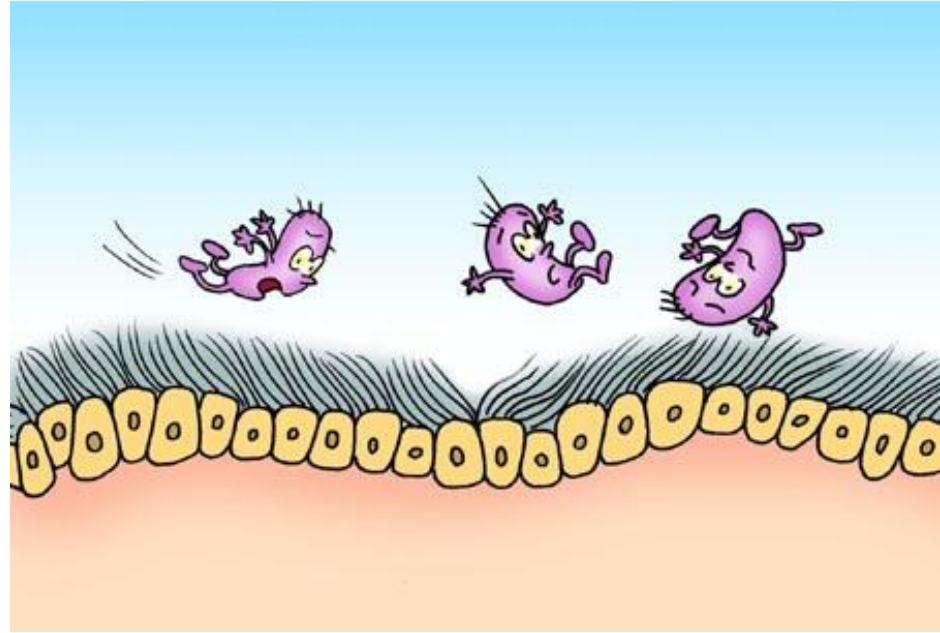
适应性免疫
(adaptive immunity)



屏障结构

皮肤黏膜屏障

- 机械性阻挡与排除作用
- 分泌杀菌物质
- 正常菌群的拮抗作用



屏障结构

■ 血脑屏障

由脑内致密的毛细血管内皮细胞层、基底膜和包在外面的神经胶质细胞突起组成。

婴幼儿血脑屏障发育不完善。

■ 胎盘屏障

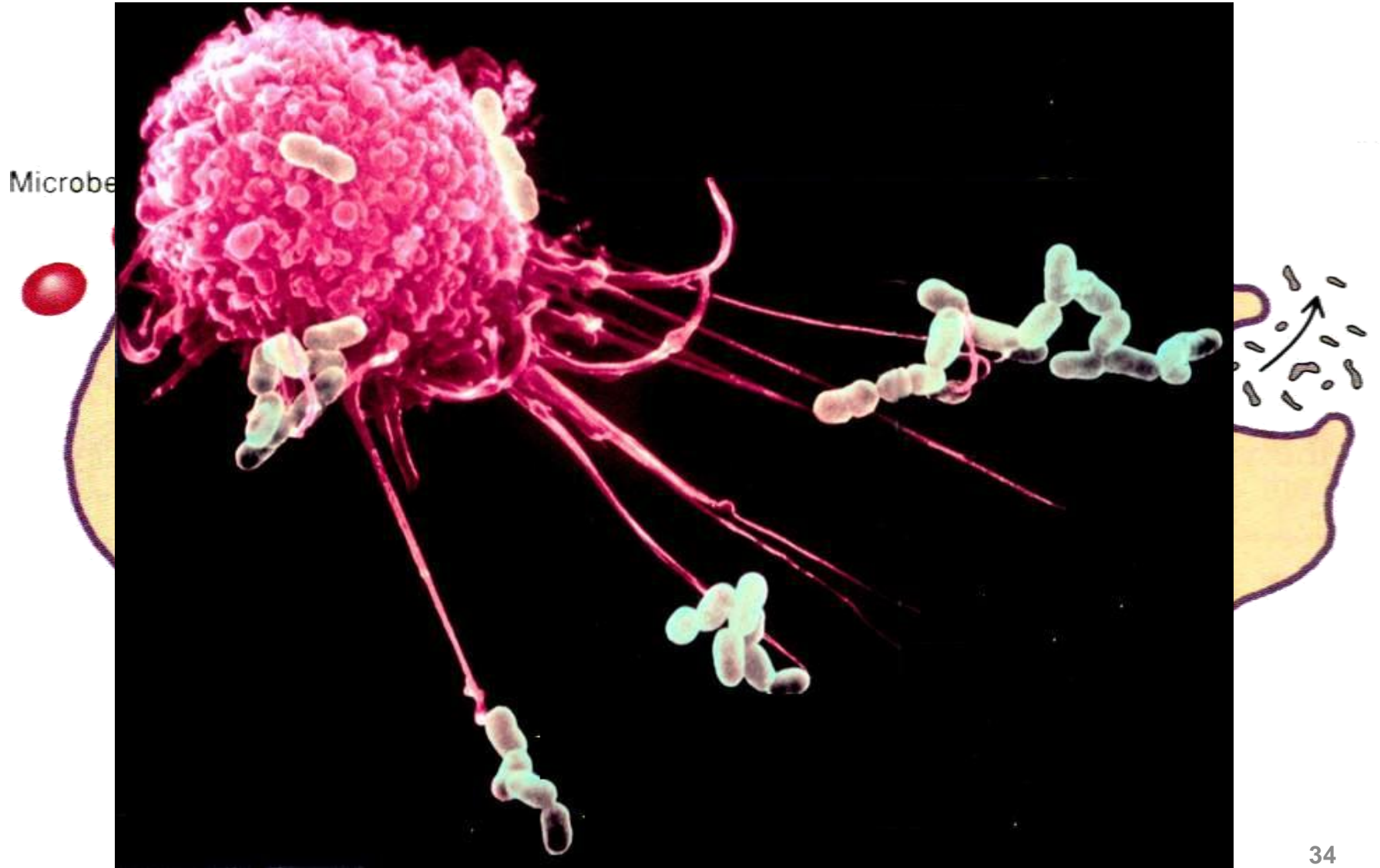
由母体子宫内膜的基蜕膜和胎盘绒毛膜组成。

在妊娠3个月内，尚未发育完善。

吞噬细胞

- **小吞噬细胞：外周血中的中性粒细胞**
- **大吞噬细胞：
单核吞噬细胞系统
(mononuclear phagocyte system, MPS)
包括血液中的单核细胞和组织中的巨噬细胞**

吞噬和杀菌过程：趋化→识别与黏附→吞入→杀灭与消化



吞噬作用的后果

■ 完全吞噬

胞外菌被吞噬后5-10分钟死亡，30-60分钟消化分解

■ 不完全吞噬

胞内寄生菌被吞噬但不被杀灭；

随吞噬细胞游走造成更广泛的扩散；

病原体得以保护，在吞噬细胞内增殖，导致吞噬细胞死亡。

■ 组织损伤

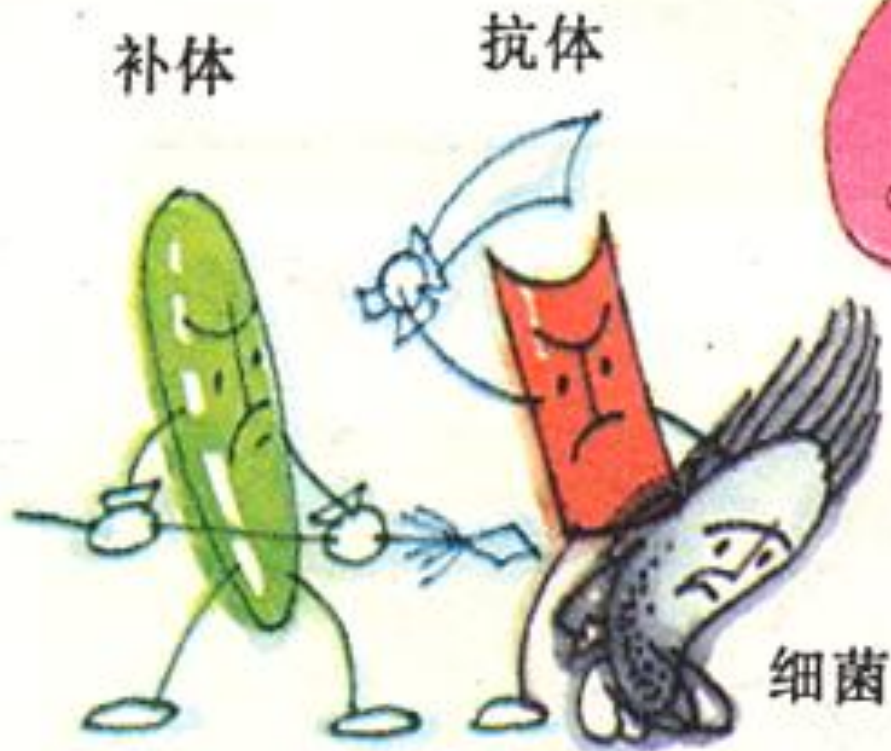
吞噬过程中，溶酶体酶也能破坏邻近的正常组织，造成组织损伤和炎症反应。

■ 抗原提呈

正常体液与组织中的抗菌物质

抗菌物质	主要来源	作用对象
补体	血清	多种细菌
溶菌酶	吞噬细胞溶酶体、 唾液、泪液、乳汁	革兰阳性菌
防御素	中性粒细胞、肠细胞	多种细菌
乙型溶素	血清	革兰阳性菌
组蛋白	淋巴系统	革兰阴性菌
白细胞素	中性粒细胞	革兰阳性菌
乳素	乳汁	革兰阳性菌

吞噬细胞



适应性免疫（adaptive immunity）

1. 体液免疫

由特异性抗体介导的免疫应答

抗胞外菌感染

2. 细胞免疫

以T淋巴细胞为主的免疫应答（CTL、Th1）

抗胞内菌感染

3. 黏膜免疫

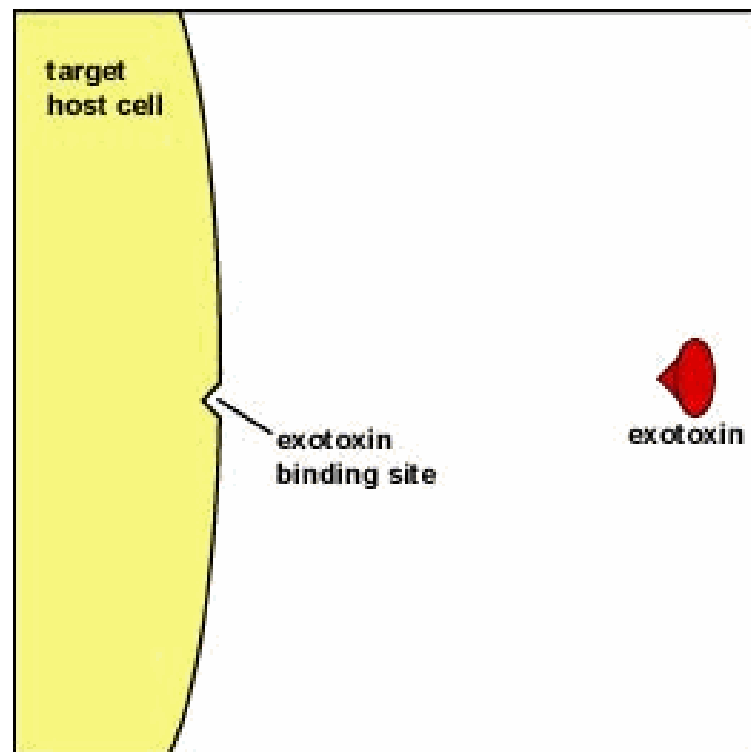
黏膜免疫系统（mucosal immune system, MIS）

抗胞外菌免疫

致病机制：产生毒性物质，引起炎症反应。

免疫机制：体液免疫

- 抗毒素中和外毒素
- SIgA阻挡致病菌定植
- 抗体调理吞噬
- 激活补体经典途径
- ADCC作用



抗胞内菌免疫

- **致病机制：慢性病理性免疫损伤**
 - **免疫机制：T细胞为主的细胞免疫**
 - **CD4⁺Th1细胞**
产生细胞因子，活化巨噬细胞和CTL，
诱导迟发型超敏反应
 - **CD8⁺CTL**
释放穿孔素、颗粒酶直接杀伤靶细胞
- 吞噬细胞对胞内菌的作用**
- 特异性抗体对胞内菌的作用**

四、感染的发生与发展

- 感染的来源
- 感染的类型

感染的来源

- **外源性感染 (exogenous infection)**

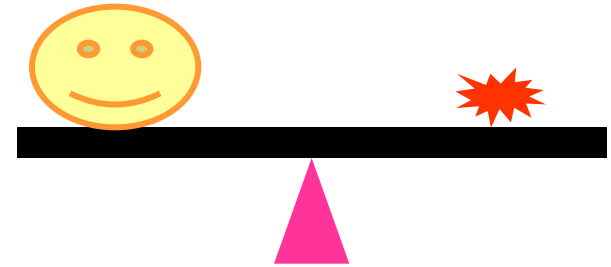
来源于宿主体外

- 病人
- 带菌者：隐性传染源
- 病畜和带菌动物：人畜共患病

- **内源性感染 (endogenous infection)**

源于宿主体内或体表，大多为正常菌群。

感染的类型



- 隐性感染 inapparent infection
- 显性感染 apparent infection
- 带菌状态 carrier state



- **毒血症 toxemia**
- **内毒素血症 endotoxemia**
- **菌血症 bacteremia**
- **败血症 septicemia**
- **脓毒血症 pyemia**

五、医院感染（hospital infection）

——病人在住院期间发生的感染。

hospital infection分类

■内源性医院感染（endogenous hospital infection）

亦称自身感染（self-infection），

由病人自身体内正常菌群引起的感染。**机会性感染**

■外源性医院感染（exogenous hospital infection）

交叉感染（cross infection）

由医院内病人或医务人员直接或间接传播引起的感染。

环境感染（environmental infection）

在诊断、治疗或预防过程中，因所用器械、环境消毒不严而造成的感染。

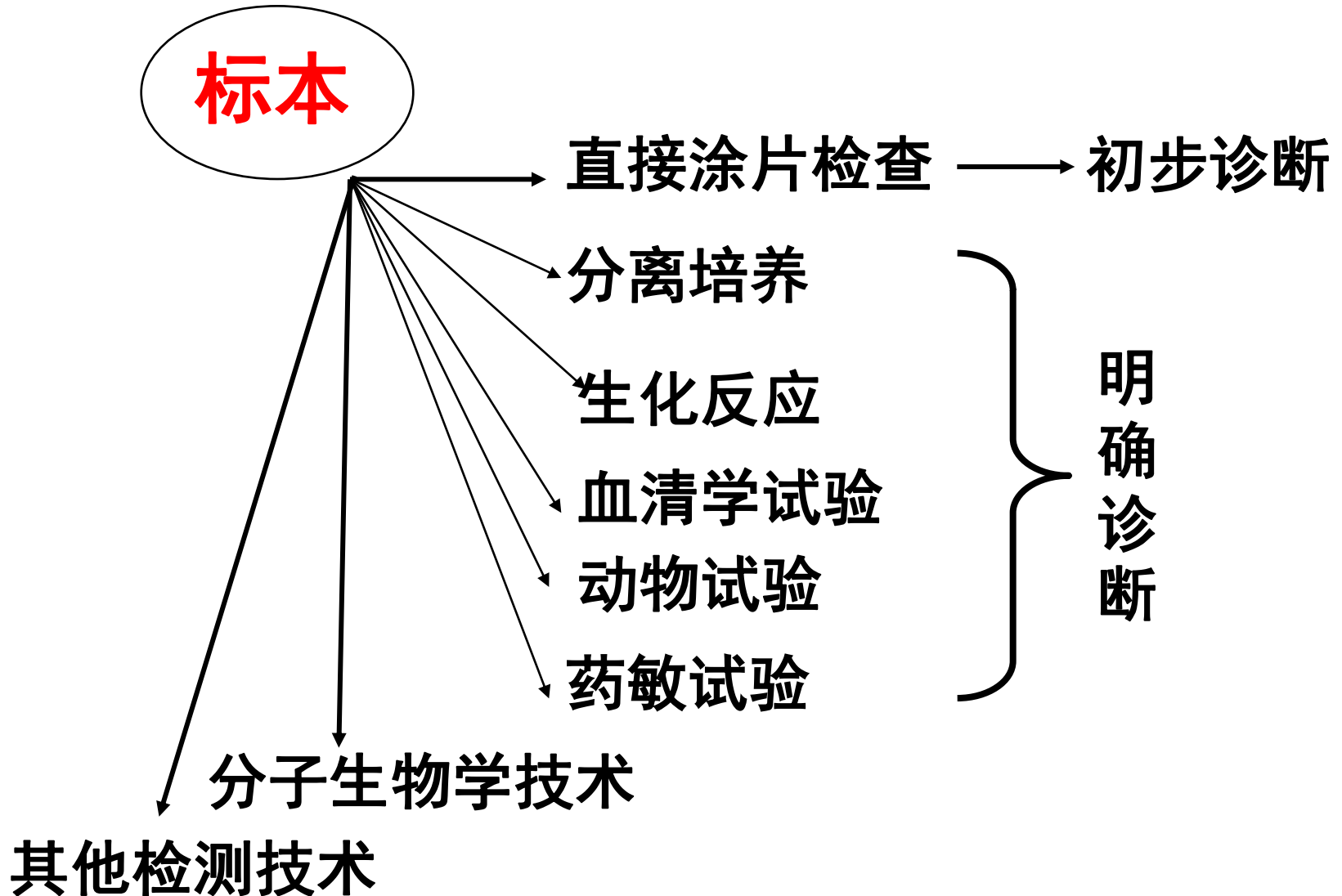
hospital infection 微生物生态特征

1. 主要为机会致病菌
2. 常具有耐药性
3. 常发生种类的变迁

第七章 细菌感染的检测方法 与防治原则

Laboratory Diagnosis and Prevention of Bacterial Infection

一、细菌感染的实验室诊断



标本的采集和处理原则

- 标本采集的一般原则

When? What? How?

何时取，取什么，怎么取？

- 标本的处理

保持细菌的活性

标本采集的一般原则

1. 早期采集

2. 无菌采集

3. 不同疾病以及疾病的不同时期，采集标本不同。

疾病的不同时期致病菌在体内分布和排出部位不同。

采集病变明显部位的新鲜的标本。

4. 安全采集

采集标本时要防止传播和自身感染。

标本的处理

1. 对环境敏感的细菌如脑膜炎奈瑟菌、淋病奈瑟菌和流感嗜血杆菌等应保温并**立即送检**。
2. 其他标本采集后最好在**2h之内送检**。
3. 若不能及时送检，标本应置于一定环境中保存。
4. 一般情况下，用于细菌培养的**标本保存时间不应超过24h**。
5. 送检过程中要采取适当的保存方式，并注意防护。

细菌的检测

- 形态学检查
- 分离培养
- 生化反应
- 药敏实验

细菌培养检测方法

- 血清学或免疫学检测
- 分子生物学方法
- 动物实验

其它检测方法

二、细菌感染的特异性预防

1. 人工主动免疫 (artificial active immunity)

将疫苗或类毒素接种于人体，使机体产生获得性免疫力的一种防治微生物感染的措施，主要用于**预防**。

- 死疫苗 (killed vaccine)
- 活疫苗 (living vaccine)
- 亚单位疫苗 (subunit vaccine)
- 基因工程疫苗 (gene engineered vaccine)
- 重组载体疫苗 (recombinant carrier vaccine)
- 核酸疫苗 (nucleic acid vaccine)

➤ **类毒素**
(toxoid)

2.人工被动免疫 (artificial passtive immunity)

注射含有特异性抗体的免疫血清或纯化免疫球蛋白，或细胞因子等免疫制剂，使机体立即获得特异性免疫力，**主要用于治疗或紧急预防。**

- 抗毒素 (antitoxin)
- 血清丙种球蛋白 (serum gammaglobulin)
- 胎盘丙种球蛋白 (placental gammaglobulin)
- 抗菌血清 (antiserum)

两种人工免疫方法的比较

区别点	artificial active immunity	artificial passtive immunity
免疫物质	抗原	抗体或细胞因子
接种次数	1-3次	1次
免疫出现时间	慢（注射后2-4W）	快（注射后立刻出现）
免疫维持时间	长（数月-数年）	短（2-3周）
用途	预防	治疗或应急预防

三、细菌感染的治疗原则

抗菌药物：抗生素、人工合成化学药物

正确合理应用抗菌药物是提高疗效、降低不良反应发生率以及减少或减缓细菌耐药性发生的关键。

summary

- **normal flora and opportunistic pathogen**
- **细菌致病的物质基础**
- **宿主的免疫防御机制**
- **感染的类型**
- **hospital infection**

Review Questions

1. **normal flora and opportunistic pathogen**定义及在医学上的意义。
2. 何为**virulence**? 何为**invasiveness**? 举例说明。
3. **exotoxin and endotoxin**比较。
4. **toxoid**的概念及其用途。
5. 何为**carrier**?
6. **toxemia, endotoxemia, bacteremia, septicemia, pyemia**概念, 举例说明。