

综述

弯曲菌病研究的进展

南京市卫生防疫站 吴光先

弯曲菌病(campylobacteriosis)是由胎儿弯曲菌(*Campylobacter fetus*)引起的一种传染病,向来是在有蹄动物(牛和羊)以及禽类(鸡)中发生。自从1947年Vinzent等于法国首次证实人被感染[1]以来,英国(1967)[2]、丹麦(1969)[3]、美国(1970)[4]、比利时(1978)[5]、日本(1979)[6]和澳大利亚(1979)[7]等都相继有报告。国内,最近也有从患者检出胎儿弯曲菌(类似胎儿弯曲菌肠道亚种)的报导[8]。

弯曲菌所致人的疾病有胃肠炎、菌血症、脑膜炎、败血性流产、肺炎、血栓性静脉炎、关节炎、心内膜炎、淋巴炎、心包炎和局限性脓肿等[1,9],其中以胃肠炎较为普遍,而由胃肠炎引起其它脏器感染及菌血症的病例也不少[9,10]。本文乃就近年来有关弯曲菌病的研究情况和进展作一简介,供防治工作参考。

弯曲菌的发现及其在分类学上位置的确定

早在1913年,McFadyean和Stockman两氏于

英国从流产母羊子宫分泌物首先分离到一种弧菌,1918年Smith氏于美国从流产母牛也分离出一种弧菌并证明其与前两氏所分离者相同,氏名之为胎儿弧菌(*Vibrio fetus*)[11]。由于该菌形态上与弧菌极为相似,所以被分类于弧菌属内。1963年Sebald和Veron提出将弧菌属中不发酵碳水化合物、以极生鞭毛或丛生鞭毛运动的胎儿弧菌和牛羊弧菌(*V. bubulus*)转移到DNA碱基对比率(GC%)为30~34的弯曲菌属[12]内。1973年,Veron和Chatelan等在分类学上确立了弯曲菌属[13],胎儿弧菌即为该菌属成员并改称为胎儿弯曲菌[9]。按Bergey氏鉴定细菌学手册(1974)[14],弯曲菌属分3个种和5个亚种(见表1),其中对人有病原性的绝大多数是胎儿弯曲菌肠道亚种和胎儿弯曲菌空肠亚种,而后者主要引起肠炎为主的各种传染,因此能称“关系弧菌者(related vibrios)”,应当是胎儿弯曲菌空肠亚种。但最近也有从疑似结核性髓膜炎患者的髓液中检出胎儿弯曲菌胎儿亚种的报告[6]。可见,胎儿弯曲菌三个亚种都可对人体健康产生危害。

表1 弯曲菌属的分类和性状

菌名	接触酶	亚硝酸盐还原	H ₂ S产生		生长试验				
			三糖铁	醋酸铅试纸	1%甘氨酸	3.5%氯化钠	25°C发育	42°C发育	
1. 胎儿弯曲菌 (<i>C. fetus</i>)									
胎儿亚种 (<i>C. fetus</i> subsp <i>fetus</i>)	+	-	-	-	-	-	+	(-)	
肠道亚种 (<i>C. fetus</i> subsp <i>intestinalis</i>)	+	-	-	+	+	-	+	(-)	
空肠亚种 (<i>C. fetus</i> subsp <i>jejuni</i>)	+	-	-	+	+	-	-	+	
2. 唾液弯曲菌 (<i>C. sputorum</i>)									
唾液亚种 (<i>C. sputorum</i> subsp <i>sputorum</i>)	-	+	+	+	+	-	+	-	
牛羊亚种 (<i>C. sputorum</i> subsp <i>bubulus</i>)	-	+	+	+	+	+	d	d	
3. 粪弯曲菌 (<i>C. fecalis</i>)									
	+	?	+	+	+	d	-	+	

注: +: 90%或更多菌株阳性; -: 90%或更多菌株阴性; d: 10%以上至90%以下菌株阳性; ?: 反应情况不明; (-): 通常不发育。

弯曲菌感染的临床症状及发病机理的探讨

弯曲菌所致疾病种类较多,按其病型可分为胃肠炎和肠道以外的感染症两种类型。

弯曲菌引起的胃肠炎,很早就存在。Levy氏最早报告了美国伊利诺斯州357人爆发胃肠炎的事件,其症状主要表现为恶心、呕吐、腹部痉挛、腹泻、发烧、全身不适和头背疼痛。从73人粘液便中检出弧菌的有31人,并从20个患者血液中培养出弧菌,其形态和生化性状很象空肠弧菌(*V. jejuni*; 现名胎儿弯曲菌空

肠亚种)[15,16]。根据1977年英国传染病监视中心及传染病(苏格兰)机构对1336个弯曲菌病患者和带菌者所作临床分析[17],其中腹泻1264人,占94.6%;带血、脓或粘液便186人,占13.9%;持续腹泻100人,占7.5%;呕吐197人,占14.8%;腹痛167人,占12.5%;从新生儿到65岁以上老人都有感染。1978年美国佛蒙特州某地因水系污染,致使10000个居民中2000人爆发了弯曲菌肠炎[18],其症状主要为腹痛或腹部痉挛(88%)腹泻(83%)、身体不适(76%)、头痛(54%)和发烧(52%)。从9个患者直肠拭子培养中有5个检出了胎儿弯曲菌空肠亚种。1979年,日本东京都6个团体在同一菜馆内举行宴会后爆发了食物中毒[19],就餐者118人中101人发病,发病率85.6%,其症状主要为腹泻(96%)、腹痛(90.1%)、疲倦(86.1%)、呕气(69.3%)和呕吐(40.6%),部分并有发烧(22.8%),52个患者粪便中有9个检出了胎儿弯曲菌空肠亚种。吉崎悦郎等[20]从1978年12月至1979年10月检查了173例散发性腹泻患者,18例(10.4%)被分离到作为原因菌的胎儿弯曲菌空肠亚种,其检出

频率与美国和欧州报告的大致相同。

近年来报告[9,19]表明,由胎儿弯曲菌引起的胃肠炎,潜伏期较长,一般为2~10天,平均5天左右,但爆发食物中毒时则较短,一般为20~60小时,多数在35小时左右。腹泻与腹痛是胃肠炎型的主要症状。大便从软便至水样便,再至脓血粘液便。婴儿腹泻较轻,其间可干稀交替,多数发烧(38°C以上较多),合并菌血症时,可在40°C左右。

弯曲菌引起的肠道以外的感染症,以发烧、肝脾肿大和呼吸道症状多见。King氏报告的19个病例中有12例无腹泻、恶心或呕吐症状[16]。但从口感染至菌血症、败血症或向其它器官传染的途径是可能的。Guerrant等[10]介绍91例胎儿弯曲菌的血行感染中,有胃肠道症状的病例占42%。关于胎儿弯曲菌引起91例菌血症的症状分析见表2。又另从病灶感染的13个患者:4个脑膜炎、3个脓疮或脓疡、2个化脓性关节炎、1个胎盘炎、1个胆道炎、1个胸膜炎和1患者粪便都检出了胎儿弯曲菌[10]。

鉴于弯曲菌所致胃肠炎较为普遍,其发病是否由

表2 91例胎儿弯曲菌菌血症分析(表内资料除病例数外,均以%表示)

菌名	病例数	性别 男:女	年龄组(岁)			*基础疾患	动物接触史	症 状							病死率
			<1	1~14	>14			发 烧	腹 泻	呕 吐	肝 脾 肿 大	呼 吸 道 症 状	神 经 症 状	皮 疹	
胎儿弯曲菌肠道亚种	50	63:37	2	2	96	72	26	96	38	44	34	28	2	12	26
胎儿弯曲菌空肠亚种	10	60:40	60	10	30	40	0	60	80	10	20	10	20	30	20
亚种不明	31	87:13	3	0	97	29	19	97	35	19	35	16	13	7	10
合 计	91	71:29	9	2	89	54	21	92	42	32	33	22	8	12	20

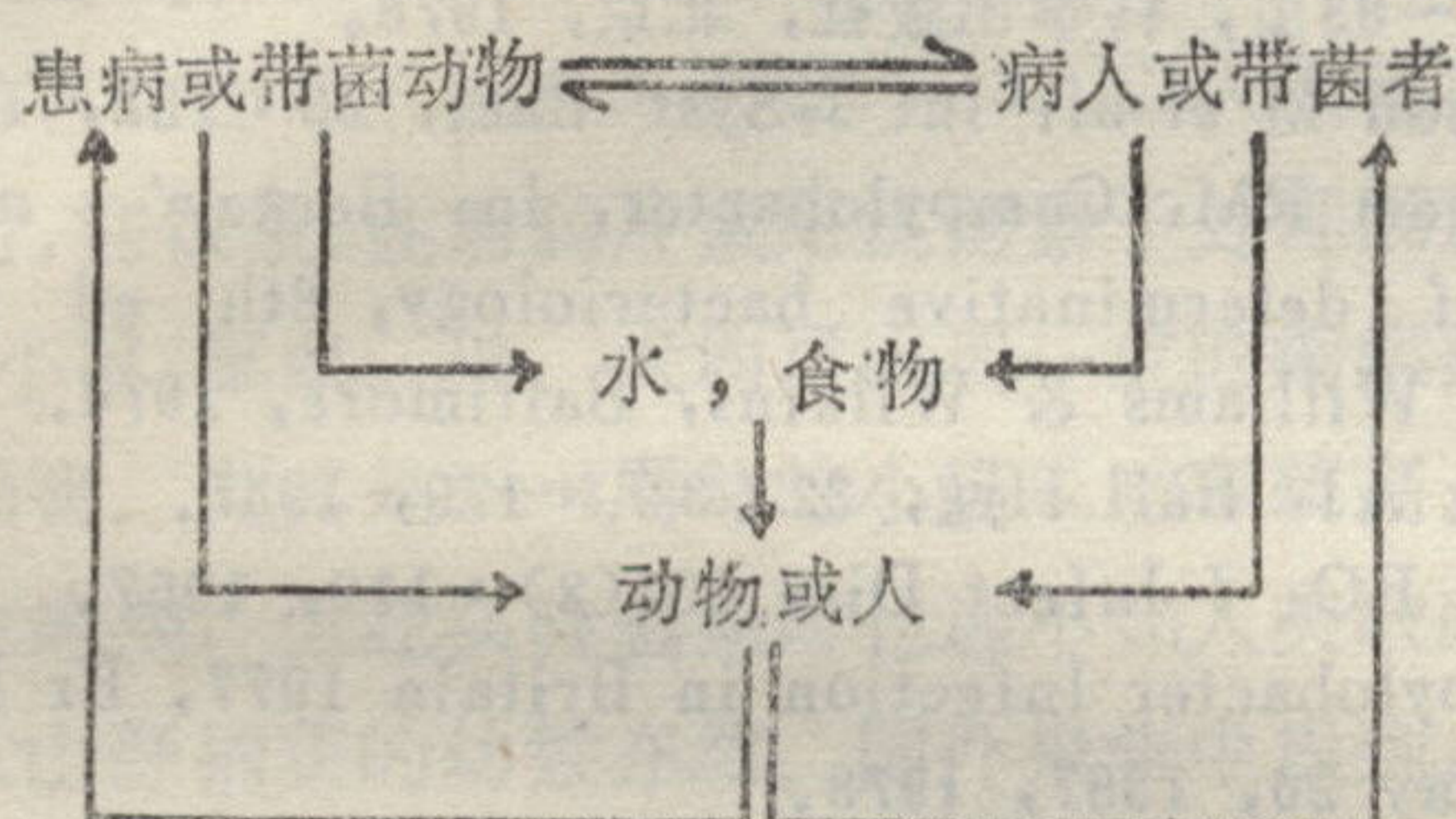
* 包括肿瘤、妊娠、胃切除、胃肠道交接处弛缓不能、糖尿病、肝硬变、酒精中毒、重度龋齿、脑积水、外伤、局灶性肠炎。

于肠毒素引起,值得研究。Guerrant等(1978)[10]曾用来自腹泻病人的4株胎儿弯曲菌作了肠毒素测定。在兔回肠祥试验中,肠段内的平均容量对肠段长度的比率(毫升/厘米)均<0.2,表明分离株均不产生肠毒素。用中国地鼠卵巢(Chinese hamster ovary; CHO)的新鲜细胞与细菌培养液的上清液一起培养,细胞伸长者占1.5~5%,用乳鼠试验,肠对体重的比率仅为0.06,表明分离株既不产生不耐热的肠毒素(heat-labile; LT),也不产生耐热的肠毒素(heat-stable; ST)。将试验菌株的培养物加至豚鼠眼结膜囊内,观察5天,亦未出现巩膜充血、脓性分泌物或角膜混浊等炎症现象,表明其侵袭性试验亦为阴性。因此弯曲菌所致肠炎的发病机理尚待进一步研究。

弯曲菌的分布及流行因素

弯曲菌分布很广,它曾从牛、羊、狗、猫、兔等哺乳动物和禽类(鸡、火鸡、野禽)的肠管或排泄物检出[9,14,21,22]。据Richardson等(1979)[23]调查,胎儿弯曲菌空肠亚种在不同动物排泄物中的检出率如下:鸡粪86.7%、狗粪36.4%、牛肠内容物13.3%。人类感染胃肠炎型弯曲菌病曾有归因于饮水以及牛奶、鸡肉和猪肉等食品的报告[9,17,18,24]。人因接触带菌的狗而被感染弯曲菌肠炎的事例也曾有报导[21]。Wheeler等(1961)[20,25]指出,狗和猫等玩赏动物腹泻时,对人类弯曲菌肠炎有密切的关系。现已明确,本菌是人畜共患传染病病原体。因此,对狗、猫、鸡等作为带菌的传染源应予重视。据Steele等

[7]报告,一志愿者摄食了从腹泻病人新分离的胎儿弯曲菌空肠亚种的肉汤过夜培养物1毫升(菌量为 10^6)和200毫升牛奶,第三天开始不适,第四天粪便中有细菌出现,第五天开始腹泻,接着痉挛性腹痛,细菌在粪便中持续了约4周,可见患者粪便乃是重要的传染源。患病和带菌的人或动物所排粪便若污染水源,便有可能导致弯曲菌肠炎的爆发[8],若污染食品,亦有可能爆发食物中毒[19]。对于本菌的有关流行诸因素,通过最近几年来的调查研究,现已基本清楚,大致可用下图来概括。



弯曲菌感染的治疗

弯曲菌感染的治疗,用抗菌素药物有效。Vanhoof等[26]曾将95株胎儿弯曲菌空肠亚种与29种抗菌素进行敏感性试验,其中以呋喃唑酮(furazolidone)和庆大霉素(gentamicin)为最有效,四环素(tetracycline)、红霉素(erythromycin)和氯霉素(chloramphenicol)对大多数菌株有效,青霉素(penicillin)则相对地无效。Hallett等[1]将从患者分离出的胎儿弯曲菌肠道亚种用杯碟法与抗菌素作敏感性测定,所得结果如下:分离菌能抵抗邻氯青霉素(cloxacillin)、青霉素和链霉素(streptomycin),但对四环素、庆大霉素、磺胺异恶唑(sulphafurazole)、卡那霉素(kanamycin)、氯霉素、新霉素(neomycin)、羧苄青霉素(carbenicillin)、红霉素和硝基呋喃(nitrofurantoin)敏感。

一般认为,对败血症病例用庆大霉素或四环素,对肠炎病例用红霉素、四环素或氯霉素,可获得显著效果。但据最近介绍,有对四环素耐药的胎儿弯曲菌空肠亚种的菌株[9],在治疗上应予注意。

弯曲菌的分离与鉴定

在弯曲菌属中,由于各亚种对生长温度要求不同,分离时应于 42°C 和 25°C 两种不同温度中培养(见表1)。

一、分离培养基:分离时,通常在血琼脂中加入

对亚种不敏感的抗菌素,将其它杂菌抑制,选择性的仅让本菌发育,这样可提高检出率。常用的是Skirrow氏选择性培养基,其制备方法如下[27]:在已融解而保温 50°C 的灭菌琼脂中,加入7%溶血马血(将脱纤维马血经4次反复冻结和融解使完全溶血;也可用绵羊血等[28]),再加入抗菌素使其中含万古霉素(vancomycin)10微克/毫升、多粘菌素B(polymyxin B)2.5单位/毫升和三甲氧苄氨嘧啶(trimethoprim)5微克/毫升,校正pH为7.2,充分混合后浇注平板,待干燥后使用。

二、标本接种与培养:用接种环将待检粪便(为了提高检出率可用经0.65微米微孔滤过的粪便悬液[27])、发烧时的血液以及其它供检品制备的盐水悬液划线涂布于上述分离用的选择性培养基上,置真空干燥器中,用真空泵将空气抽出,使其中气压由76厘米汞柱下降至38厘米时,换入下列混合气体:10% CO_2 、10% H_2 和80% N_2 ,使恢复至常压。输入气体后再按上述抽气法重复一次[9]。此时真空干燥器中约含有5% O_2 、7.5% CO_2 、7.5% H_2 和80% N_2 。以上一式两份,然后将所得两只真空干燥器分别移至 43°C 和 25°C 中培养。如不具备上述条件,也可用烛罐法[29]代替,即于密闭罐内放入上述平皿后,点燃蜡烛放入,当烛火熄灭,即可产生少量 CO_2 ,并使其中 O_2 降低至微量,然后分别置于上述两种不同温度中培养。

三、用于分纯或传代的培养基:一般采用George等报导的培养基进行分纯或传代培养。此培养基的制备方法如下[29]:以布氏杆菌琼脂为基础培养基,加入 $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 、焦性亚硫酸钠(sodium metabisulphite)和丙酮酸钠(sodium pyruvate),使三者(FMP)在培养基中的含量均各为0.025%,当接种至此培养基后,再用上述烛罐法进行培养。

四、鉴定:弯曲菌属中胎儿弯曲菌具有下述性状。

1.形态[14]:细长弯曲状杆菌,有时呈螺旋状或S形,宽0.2~0.5微米,长1.5~5微米,两端尖,具有特快的螺旋状运动。革兰氏阴性着色(复染时用石炭酸复红稀释液较沙黄为佳)。

2.培养特性:微需氧,大多数在氧浓度为3~10%的环境中发育。

①胎儿弯曲菌肠道亚种[14]:菌落小而光滑、无色或微带乳脂色,直径1毫米;粗糙型菌落不透明、白色至乳脂色,直径1~2毫米。光滑型菌落经培养6~8天可变粘。本菌于血琼脂平板上形成的菌落不溶血,直径1~2毫米,光滑、凸起、灰白色或微带

棕色。在含0.1%亚硒酸钠的布氏杆菌琼脂斜面上生长，并将亚硒酸钠还原。少数菌株在42°C也发育。

②胎儿弯曲菌空肠亚种[14]：本菌在42°C中发育。初分离的菌落有两种类型。一为扁平、半透明、灰白色，有不规则的边缘。另一为圆形、凸起、光滑、完整并反光，具半透明较暗的边缘，中心稍不透明。菌落大小均约为1~2毫米。本菌于血琼脂平板上形成的菌落不溶血。能在含0.1%亚硒酸钠的布氏杆菌琼脂斜面上生长，并将亚硒酸钠还原。

③胎儿弯曲菌胎儿亚种[6,14]：在血琼脂平板上形成的菌落小，直径约1毫米，有时呈α型溶血。在醋酸铅试纸法中，有3%~4%的菌株经培养5天后可产生少量的H₂S，极少数菌株在42°C发育。本菌在0.1%亚硒酸钠的培养基中不生长，不还原亚硒酸钠。

3.生化反应[14,28]：胎儿弯曲菌能还原硝酸盐，不发酵碳水化合物，不水解明胶和尿素，甲基红与VP试验阴性，氧化酶阳性，不产生色素。靛基质阴性，不能利用丙二酸盐，赖氨酸与鸟氨酸脱羧酶均为阴性。

根据上述特性，并参照表1中有关试验的性状，即可作出鉴定。在爆发急性胃肠炎或食物中毒时，应采取患者双份血清与自样品中检出的弯曲菌属菌株进行试管定量凝集试验，观察有无抗体出现以及其动态变化，从而可进一步证实分离菌与本次发病的关系。据Skirrow氏用从病人粪便检出的胎儿弯曲菌空肠亚种对同次发病的38人调查，31人血清中抗体滴度在1:80以上，并且有些病人恢复期血清中的抗体滴度较急性期升高达4倍或4倍以上[27]。

参 考 文 献

1.Hallett AF et al: J Hyg (Camb), 79(3):381, 1977.

2.Whiet WD: Br Med J, April 29, 283, 1967.
 3.Raahave D: Danish Med Bull, 16:182, 1969.
 4.Bokkenheuser V: Am J Epidemiol, 91:400, 1970.
 5.Lauwers S et al: Lancet, March 18, 604, 1978.
 6.藪内英子等: 日细菌志, 34(2):452, 1979.
 7.Steele TW et al: Med J Aust, Oct 21, 404, 1978.
 8.王庆泰等: 中华医学检验杂志, 3(1):25, 1980.
 9.善养寺浩: 临床和细菌, 6(2):53, 1979.
 10.Guerrant RL et al: Am J Med, 65(4):584, 1978.
 11.Merchant IA et al: Vibrio fetus In: Veterinary bacteriology and Virology, 6th ed, p 323-332, 1961.
 12.蔡妙英等译(Skerman VBD著): 细菌属的鉴定指导, 第82~83页, 科学出版社, 北京, 1978.
 13.Ve'ron M et al: Int J Syst Bact, 23:122, 1973.
 14.Smibert RM: Campylobacter, In: Bergey's manual of determinative bacteriology, 8th ed p207-210, Williams & Wilkins, Baltimore, 1974.
 15.Levy AJ: Bull Hyg, 22(3):179, 1947.
 16.King EO: J Infect Dis, 101(2):119, 1957.
 17.Campylobacter Infection in Britain 1977, Br Med J, May 20, 1357, 1978.
 18.Waerborne campylobacter gastroenteritis - Vermont, Abs Hyg, 53(11):1351, 1978.
 19.海沼胜等: 食品卫生研究, 29(10):73, 1979.
 20.吉崎悦郎等: 食品卫生研究, 30(2):7, 1980.
 21.Blaser M et al: Lancet, Nov 4, 979, 1978.
 22.Ribeiro CD: Lancet, July 29, 270, 1978.
 23.Richardson NJ et al: South African Med J, 20:73, 1979.
 24.Campylobacter enteritis—Colorado, Abs Hyg, 53(11):1352, 1978.
 25.Wheeler WE et al: Am J Dis Child, 101(1):60, 1961.
 26.Vanhoof et al: Abs Hyg, 54(10):1077, 1979.
 27.Skirrow MB: Br Med J, July 2, 9, 1977.
 28.小酒井望: 微生物检查, 第7卷, 第202页, 医学书院, 东京, 1974.
 29.George HA et al: Abs Hyg, 54(2):215, 1979.

本刊1981年第1期更正

页	栏	行	误	正
30	题下	作者名	康保全	康保安
44	短报右	倒6	杆绝	杜绝
47	短报左	倒3	制定	判定
47	短报右	倒12	趋过	超过
68	右	倒12	预预措施	预防措施