

## 综述

痢疾杆菌感染的特征与国内  
流行菌型的变迁动向

药品生物制品检定所 杨正时

## 严格的种属特异性

在自然界里只有人类和灵长类动物能够感染痢疾,人工饲养的猴群中可以爆发和人相似的菌痢流行,其它动物都不能自然感染[1~3]。以大量毒菌实验感染时,在饥饿,注射鸦片或用抗菌素予处理肠道的情況下,小鼠、豚鼠、猫、犬均可出现一定的痢疾症状和肠道损害,尤其是3~4周龄的小猫成功率较高。猴虽能发生痢疾,但在实验感染时也远不如人类敏感,就是刚从山野捕获的幼猴亦然。国外报告中提到:健康成人口服180个活痢疾菌足以使1/3的受试者发病,而猴一般则需百亿以上才能产生和人类相似的粘液脓血便。与其它肠道致病菌相比,痢疾菌对人的最小感染量是很小的,约为10~100个菌,而其它肠道菌则需10万个菌或更多。人类对志贺氏菌属的较高易感性是菌痢高发的一个重要原因[4]。

## 上皮细胞内感染

菌痢的感染方式是侵入肠粘膜上皮细胞内[5~7]。痢疾菌进入胃肠道后,选择性地侵袭于肠道粘膜上的特定结合部位,它不同于其它常见的2种肠道感染类型,产肠毒素性细菌,如产肠毒素大肠杆菌,霍乱弧菌仅附着在上皮上,产生肠毒素,通过活化腺苷环化酶(AC)使细胞中环单磷酸腺苷(cAMP)水平增高刺激细胞大量分泌肠液,沙门氏菌是通过上皮细胞之间直达粘膜固有层,或者激活上皮细胞将其摄入形成吞噬小体,然后再离开细胞抵达固有层,在固有层内引起炎症反应或导致血行播散。痢疾是细菌附着并侵入肠道粘膜上皮细胞,通过所谓“诱发作用”激活上皮细胞,使之能摄入细菌,细菌在上皮内大量繁殖,最后细胞破裂,导致肠粘膜损伤及溃疡,于是引起腹泻,而溃疡出血则形成血性大便,罕见菌血症。志贺氏1型是产生外毒素的痢疾杆菌,其外毒素具有神经毒性,细胞毒性与肠毒性[8],但是对上皮细胞的侵入是致病的先决条件,具产毒而丧失侵入力的菌株也不会引起痢疾,二者具有的菌株由于外毒素可单独引起组织损伤及炎症反应,在大量进入血循环时,还可通过损

伤血管内皮而起作用,加剧了临床中毒症状[9,10]。

痢疾菌穿透上皮细胞的能力已用荧光抗体的方法,在病猴的肠上皮细胞内发现痢疾杆菌[11],以及用Sereny试验,即豚鼠(或家兔)实验性角膜结膜炎[12]单层细胞培养法试验所证实[13]。

痢疾杆菌的上皮细胞穿透力,是一种遗传学性状,由基因所控制[14]。福氏志贺氏菌控制引起角膜结膜炎的基因位点称Kcpa,在基因图上位于Lac与Gal染色体符号之间,接近于PurE等位基因。大肠杆菌O<sub>25</sub>、O<sub>25</sub>株与福氏2a毒株杂交后,大肠杆菌的控制基因可转移到福氏2a的决定受体上,影响获得这些抗原的杂交株的毒力,这些杂交株大多数是粗糙菌,丧失了毒力。所有带有O<sub>3</sub>抗原的福氏杂交株,不论是否粗糙型、噬菌体裂解与否均无毒力。某些在免疫化学结构上与大肠杆菌O<sub>25</sub>因子有关的光滑形杂交株其原来的群抗原被O<sub>25</sub>因子所置换,这些菌株仍具有毒力,这表明菌体表面脂多糖的O-重复单位成份能够在稍有变动的情况下改变其毒力状态,因此菌体抗原侧链的化学成份与O<sub>25</sub>重复单位的结构是福氏志贺氏菌上皮侵入性的一个决定性因素。O抗原侧链的化学结构决定型特异性[15],也有报导痢疾杆菌粗糙突变株能侵入Hela细胞,并在胞浆内繁殖而不引起豚鼠角膜炎的,因此个别人认为毒力与O抗原无甚关系[16]。

尚有以下的一些因素影响侵入上皮细胞的能力:菌体表面抗原,即K抗原的存在与否,K抗原能增加菌株毒力;有纤毛的菌株可能更易粘附于肠上皮表面而有利于侵入;钙离子增加细菌粘附细胞膜的能力使毒力增强;具有使巨噬细胞致死的细胞毒因子毒株可能对上皮细胞产生细胞病理作用;具有型抗原的菌株在巨噬细胞内对其消化酶比缺乏型抗原菌株有更强的抵抗力而有利于病菌的生存;无毒菌株丧失了甘油激酶活性;机体的免疫状态,尤其是肠道局部的免疫功能可能影响毒菌的表面结构而使毒力改变。

痢疾菌能够穿透上皮细胞是菌痢感染的重要机理,也是区别痢疾菌毒力的主要指标,这是近20年来菌痢发病机理研究中的重要进展,从而摒弃了60年代以前所盛行的“毒源性学说”,这对阐明菌痢的免

疫特征与今后开展特异性预防的研究具有深远的影响。

### 痢疾流行菌型变迁特征

1. 流行菌型是相对稳定的。国内1922~1944年间主要流行株是福氏和志贺氏菌群。志贺氏菌群占20~30%，福氏菌群占60~80%，这种病原学结构一直持续保持20多年，福氏菌优势直到近年仍为如此[17]。

2. 菌型变迁时有明显转折[18]。在第二次世界大战后，国内志贺氏菌突然由20%下降到5%，在50年代初期继续下降到1%，现在在国内大多数地区已经灭绝，即使在个别地区发现也属少见菌型。这种转折在美国菌型变迁中也很突出。在观察的10年期间，分离到37,132株福氏菌，从1964、1965年的60.6, 61.6%，每年持续稳定下降到1973年的15.5%，宋内氏菌共67396株，从1964、1965年的38.1, 36.9%，每年持续稳定地上升到1973年的83.6%。在1967年时宋内氏菌超过福氏菌而占主要地位，二个菌(群、型)年度的分布曲线在1967年形成了交叉。

3. 突然局部爆发或导致流行[19]。最突出的例子是70年代前后波及6个国家的中美洲志贺氏菌群痢疾大流行。1968年末从危地马拉的西南部老疫源地开始爆发流行，于几个月内很快传布全国，1969年9月传到洪都拉斯，尼加拉瓜，萨尔瓦多，到1970年墨西哥及6个中美国家均被波及。

### 值得注意的引起国内菌痢流行的菌型的某些动向

菌型变迁与菌痢的防治有着密切的关系，不同菌型的痢疾杆菌其临床表现有一定区别。志贺氏痢疾杆菌能产生外毒素，它所产生的症状比其它型菌痢为重，病死率也高，宋内氏菌菌痢症状相对较轻，而慢性菌痢或迁延性菌痢则大多为福氏菌群所感染。菌型和特异性菌苗预防更有直接的关系，同时也影响着临床，防疫检验及诊断血清的制造，组合与供应，因此菌型调查与监测是细菌性痢疾流行病学研究的重要组成部分。

从郑素珍[20]收集整理的1955~1974年我国39585株痢疾杆菌的菌型分布来看，目前国内主要仍为福氏，约占30~90%，宋内氏菌次之，占5~10%，志贺氏菌以往在西藏地区发现较多，一般均在5%以下。大部份地区没有，鲍氏菌约占2%。从痢疾菌型组合的变动来看，福氏菌群比较稳定，宋内氏菌逐渐增多，福氏菌群中以2a、1b、3型和4a所占比重较大，

近年北方地区尤以1b突出，宋内氏菌也有增多。在一些南方城市宋内氏菌增加比较明显，最近报告上海郊区2142株痢疾杆菌中宋内氏菌高达67.13%[21]。

国内菌型变迁中值得注意的有二个动向：一是志贺氏菌已发生了几起局部性流行，60年代初期该菌曾在徐州地区局部爆发，志贺氏菌于70年代中期在中美洲流行之后也在我国海南岛地区发生过流行，1977~78年广西自治区与越南毗邻的靖西县也曾爆发[22]。二是自1979年11月以来，我所几乎同时收到不同地区要求鉴定鲍氏菌株，这些地区反映鲍氏菌均比往年明显增多，其中包括锦州、苏州、郑州、新乡、山西等地，这些地区送检的鲍氏菌株均为同一血清型，即鲍氏4型。郑州铁路中心防疫站反映鲍氏菌分别占他们观察的二个地区菌株的38.11%和44.10%，邻近郑州，新乡，并和这些地方来往密切的山西地区也是如此，80年在北京部份地区也发现了类似情况。由此可见，鲍氏菌株在相当广泛的国内地区范围中存在着局灶性爆发流行的倾向，这种多处分散的局部爆发是否会酿成具有较大范围的流行，是值得注意的另一动向。

(本文承中国医学科学院流行病学微生物学研究所高守一付所长审阅，特此致谢)

### 参 考 文 献

1. Takasak M et al: Jap J Med Sci Biol, 24(6):379, 1971.
2. Takeuchi A et al: Amer J path, 81(1):251, 1975.
3. Сиротинин НН и др: Дизентерия, Киев, 1959.
4. Gene JW: 国外医学参考资料, 流行病学传染病学分册, 3:121, 1975.
5. Labrec EH et al: J Bact, 88:1503, 1964.
6. Takeuchi A et al: Amer J path, 47:1011, 1964.
7. Takeuchi A et al: Amer J path, 52:503, 1968.
8. Keusch G et al: J Inf Dis, 131(supp):533, 1975.
9. Levine MM et al: J Inf Dis, 127:261, 1973.
10. Gemski p et al: J Inf Dis, 126:523, 1972.
11. Formal SB et al: J Bact, 91:2368, 1966.
12. Lin Feiching et al: Ch Med J, 83:454, 1964.
13. 杨正时等: 遗传学报, 6(4):396, 1979.
14. Formal SO et al: Gram negative Bacterial Infections, Springer-Verlag Wien, New York, 1975.
15. Simmons DAR: Bacteriol Rev, 35(2):117, 1971.
16. Okamura N: Infect Immun, 17(1):4-8 1977.
17. 康白等: 细菌性痢疾, 旅大市医学会论文汇编, 1963.
18. Rosenberg ML et al: Am J Epid, 104:543, 1979.
19. 郭成周等: 医学参考资料, 7:266, 1974.
20. 郑素珍: 沈阳军区卫生防疫资料, 3:8, 1975.
21. 孙善荪: 上海市1977年度医学检验年会论文汇编, 1978.
22. 梁贤芳: 第一届全国微生物学术会议资料, 1979.