

综述

退伍军人病

浙江省卫生防疫站 乐焕钰

1976年7月21~24日美国退伍军人协会宾夕法尼亚州分会在费城Bellevue-Stratford旅馆举行第58届年会, 与会人员连同家属共4,400余人。从7月22日到8月3日爆发了原因不明但临床表现相同的流行病, 其特征为发热、严重咳嗽和肺炎, 发病149人, 同时还发现进入或接近过这家旅馆的当地居民也有同样症状病人72人, 这次流行共计发病221人, 死亡34人[1~3]。病理解剖诊断为肺炎。这次大规模流行而又未被认识的严重疾病, 就以会议的名称被命名为退伍军人病或军团病(Legionnaires'disease, LD.)。

此后, 不仅在美国的43个州和哥伦比亚特区蔓延[4], 并在世界各大洲的一些国家和地区也都证实有本病的发生和流行。美国自1976年起即对LD进行了广泛的研究, 并迅速证明本病是一种细菌性肺炎, 病原菌是嗜肺退伍军人病杆菌或嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*) [5, 26]。这一新菌的发现引起了各国的重视, 美国、澳大利亚、加拿大、瑞典、瑞士、西班牙、荷兰、挪威、丹麦、希腊、以色列、意大利、西德、英国、南斯拉夫等都不断分离到这一类细菌, 报告有退伍军人病[3, 6]。对本病的认识还在不断深入, 目前认为是一种急性呼吸道传染病, 与一般肺炎不易鉴别, 可散发, 可流行, 波及范围广泛, 病死率较高。

通过流行病学调查, 本病在北美及欧洲各地早已存在, 只是没有得到诊断。估计在北美每年可发生26,000例[3], 全球估计每年大概也有病例10万以上[6]。鉴于本病常在人群集中的地方爆发流行, 应引起我国医务工作者的重视, 值得加以研究。国内至今尚未见本病报告, 特此作一介绍。

病原学

1977年1月, 美国从死于退伍军人病患者的2例尸检肺组织标本接种豚鼠腹腔后, 发现了一种革兰氏阴性杆菌, 并与病人恢复期血清做间接荧光抗体(IFA)试验, 证实为退伍军人病的病原体。其生物学特性和已知病菌明显不同。对该菌进行遗传物质的鉴定, 观察DNA碱基对和杂交相关性, 该菌的鸟嘌呤

和胞嘧啶(GC)含量为39%, 基因组大小约 2.5×10^9 , 均证实LD菌(LDB)是一新病菌[7]。1979年Brenner等[5]将该菌定名为*Legionella pneumophila*, 以费城分离的philadelphia 1菌株为标准株。

用常规细菌学技术不能分离到LDB, 它在一般细菌培养基上不生长, 也不能被一般细菌染色法所着色。应用Giménez染色法及Dieterle镀银法镜检, 在染色上有特点[1, 8]。LDB无鞭毛、纤毛、芽胞、荚膜, 不抗酸, 也无运动性, 对许多种糖不发酵。LDB在生长的不同阶段形态上有差异, 在肉汤培养的对数生长期菌丝成团, 继而呈短菌丝, 最后呈杆菌状, 长期培养呈球状。用改良利夫生(Leifson)鞭毛染色法, 观察到个别菌株可见鞭毛。Feeley证明LDB的特殊营养要求为半胱氨酸和铁[9]。该菌首次在MH-IH琼脂[Mueller-Hinton琼脂加2%血红蛋白(铁)和1% Iso Vitale X(含大量半胱氨酸)]上分离, 放置于35°C、二氧化碳环境中, 3日后发育, 5~7日才能形成菌落。近年又有进一步发现, 如在每毫升培养基中加入硒酸钠5~10微克, 可促其生长, 18小时可见到菌落[10]。在MH-IH培养基基础上研究出二种更适宜于LDB生长的固体培养基和培养血液用的双相培养基, 即Feeley-Gorman(F-G)琼脂, 活性炭酵母浸出液Charcoal yeast extract简称(CYE)琼脂和CYE双相血培养培养基[11]。在F-G琼脂上菌落呈雕花玻璃状, 有色素。F-G肉汤培养物在紫外光下呈荧光。生化反应也有一系列特征。目前推荐分离LDB时可以同时使用CYE和F-G。MH-IH琼脂虽然已不再使用, 但常作为对照应用, 血培养使用CYE双相血培养基[11]。Wilkinson等[12]采用简易、特异的玻片凝集试验法进行了试验, 结果均具群特异性。作者认为可代替直接免疫荧光试验, 并认为是一种快速诊断的好方法。同时指出, 该法能否象直接免疫荧光试验那样来推断初次分离的菌株, 还需进一步试验。

最近Friedman等[13]证明了LDB能产生一种细胞毒素, 该毒素可耐胰酶(0.6微克/毫升), 但可被木瓜酶及链霉蛋白酶破坏50%。另外, Wong等[14]

证明LDB还存在内毒素,其作用较弱,可能因为没有和脂类A相联的羟基脂肪酸的缘故,因此或许是一种新型细菌脂多糖。

血清学检查

在LDB分离成功以后,曾用特异抗体作直接荧光抗体试验,可通过检查患者的痰及体液中的病原菌进行早期诊断。1979年Edson〔15〕比较了微量血凝法和IFA法,两者结果相同,但微量血凝法简单、快速,曾推荐作为普查用的方法。Lennette等〔16〕将免疫粘附血凝法(IAHA)用于LDB的血清学试验,并与IFA法和间接血凝法(IHA)进行比较,结果发现IAHA试验的敏感性与IFA和IHA不相上下,除了IFA滴度稍高外,看来这三个试验敏感性相同。IHA和IAHA看来均可用于LDB的血清学诊断,而IAHA法则具有可使用许多其他血清学抗原的优点。美国康涅狄格大学卫生中心研究小组〔17〕使用对流电泳能在30分钟,酶联免疫吸附测定法能在2~3小时作出快速诊断,两种试验法可先后使用,对流法迅速,酶联免疫吸附测定法较敏感,可证实前一法。

病后6~7天,血清抗体滴度升高,2~3周更明显,约第5周达高峰,数月后下降。在人群中约5~25%有抗体存在〔2〕。Edson等〔15〕1979年报告,用微量血凝法检查美国密执安1,200名健康居民血清,证明2~3月有15.2%,8~9月有29.8%的人存在LDB的抗体。说明LD有隐性感染者存在。意大利对亚得里亚海岸旅游地一个旅馆的一起爆发进行了流行病学调查,对其最后两批的旅游者及其家属,采血85人,19名曾有发热,其中11名(59%)的血清I群间接荧光抗体结合滴度 ≥ 128 ,而其他的66名成员中滴度 ≥ 128 仅发现4例(6%)($\chi^2=238, P<0.0001$)〔18〕。

1979年Mckinney〔19〕用直接荧光抗体试验将35株LDB分为4个血清群,免疫电泳结果表明,其代表株均具有单独的和共同的抗原。1980年又发现了第5个血清群〔20〕。

流行病学

近年通过经呼吸道感染豚鼠的实验证明在低剂量条件下,发烧持续天数与血凝抗体滴度和吸入菌量有直接关系,显示了感染经污染的空气散播〔21〕。这种传播途径在多次小流行中得到证实。美国〔2, 22〕对20起爆发性退伍军人病进行调查,有4起证实为由空气调

节系统的冷却塔或蒸发冷凝器中的水,被LDB污染,随喷雾散播到空气中造成。看来空调系统的冷却塔和冷凝器可能是某些爆发性LD的一个主要原因。爆发流行通常见于旅馆、医院和某些建筑物内及其附近。美国〔4〕曾从冷却塔、蒸发冷凝器和海湾的水中分离出LDB。还有报告〔2〕通过淋浴感染的。英国〔23〕曾观察到旅馆水源、肾移植单位浴水污染引起的共同来源的爆发。上述事件以及从地面水中分离出LDB,证明此菌来源于环境。传播途径现已证明由外界的土壤、水及空调中气体传播。可能在刮大风时,尘土被吹起,飞散在空气中的病菌被吸入而引起传染;或者尘土通过水冷式的空气调节使病菌散播于空气,然后被吸入而引起感染〔6, 24, 25〕。

值得注意的是无芽胞的LDB对营养的要求严格,但在外界环境中亦可生存(不繁殖)。LDB可能广泛存在于自然界,曾有实验证明,在自来水中可生存一年以上,在土壤中也可长期存活,是湖泊、河流中常见的细菌〔2〕。曾观察到某些曾经发生过LD的场所,在经过一段相当长的时间以后常会再次出现,表现有持久性的特点。不但在美国是这样,在西班牙也是如此。这种现象说明病原体在这些环境中经常存在〔6〕。感染来源于环境,人与人之间极少传播〔23, 26〕。

流行季节多在秋冬季。曾有人测定600份普查血清标本抗体效价平均数,冬季(50.2)高于夏季(38.8),其血清抗体滴度 $> 1:16$ 者分别为29.8%和15.2%。亦有报告主要流行于夏季,美国75%的病例发生在6~8月份。散发病例终年不断〔2, 6, 11, 23〕。

从幼儿到老年人都可患LD。最小2岁,最大84岁〔4〕。在病人中,中年和老年人比年轻人发病多,40岁以上的病人约占80%,男性与女性之比为2.4:1。体弱及老年人,发病较重,病死率也高。散发病例在旅客、建筑工人以及建筑工地附近的人比较常见,很可能是由于这些人接触挖土时扬起的带菌灰尘所致。参加会议者的发病人数多于当地居民,旅馆工作人员表现有一定的免疫力。服用类固醇者、吸烟酗酒者易诱发本病〔11, 27〕。患有慢性病者如慢性支气管炎及肺气肿、白血病、高血压、心脏病、慢性肾炎、糖尿病、肿瘤等更易感染。因此,LD患者中有原发疾病者较多见。接受免疫抑制剂治疗及细胞免疫功能缺乏者,肾移植后的肾透析对LDB感染具有更大的危险性〔2, 6, 25〕。

临床表现

LDB大量存在于受损害的肺泡和细支气管的坏死组织中。在单核细胞内分裂繁殖。病理变化主要是急性纤维性脓性支气管肺炎，病变部位有大量中性白细胞及巨噬细胞浸润，只有少量坏死。这种病理变化虽有特点，但并非本病所特有〔8〕。从发病机制看来，可能是外毒素的中毒作用。抗体有保护作用，细胞免疫尚不清楚。除外毒素外，细菌的趋化因子也很明显，并有可能蛋白水解酶参与部分病理作用〔1〕。退伍军人病虽然累及许多器官，有人推测可能是由于循环中的内毒素样物质所致〔28〕。

潜伏期多为2~10天，可短至1天，长达26天〔2, 6〕。

本病的临床症状于1965年已在美国有所记载。发病急，当天出现全身发冷、不适、肌痛、头晕、头痛、伴有烦躁、呼吸困难、胸痛、腹痛、肾功能受损及呕吐、腹泻，90%以上的病例体温迅速上升，可高达39~41°C，一般不超过39.5°C，为弛张热型，可伴畏寒或寒战。咳嗽并有少量粘痰，有的痰中带血。重症病人可发生肝功能变化及肾功能衰竭，尿中有蛋白及红细胞；还可见中枢神经系统症状，谵妄，幻觉，但脑脊液检查正常。体检有时有肺干、湿啰音，腹部压痛，精神迟钝等。肺部X线检查，90%病人显示有肺炎，约50%为单侧肺炎。有胸肋膜渗出液。大叶性肺炎、间质性肺炎均可见。典型表现则为结节性肺实变。平均于发病后10天，肺部炎症开始好转。可能引起亚急性心内膜炎、肺脓肿等，值得注意〔6, 11, 24〕。

外周血白细胞中等度增高，多核白细胞增高，红细胞沉降率增快。血清谷草转氨酶(SGOT)升高〔28〕。

未经特效治疗者，约有15~20%的病例死于发病1周以内的进行性肺炎、呼吸衰竭或休克。据558例统计〔4〕，70例死亡，其中14%有肺炎。将近三分之一的病例，其肺部炎症要在3个月以后才能完全吸收，恢复正常。从症状看，美国1976年的爆发是严重肺炎型，病死率至少10%。

自从分离出LDB后，人们追溯到过去10~20年间所发生的病原不明的呼吸道疾病，用77年鉴定的新菌株测保存下来的病人血清证明，那些病都是由同类细菌引起的。最值得注意的是美国密执安州在1968年爆发的庞蒂亚克(Pontiac)热〔1, 2, 3, 6, 24, 29〕，

发病率高达95%，潜伏期短，仅1~3天，症状是发热、发冷、咳嗽、头痛、肌痛、腹泻、呕吐、胸痛，有胸膜炎及渗出，但无肺炎，不伴有休克症状，也不累及肾和肝，症状较轻，病程3~5天，可自愈，无死亡。病人血清中可有特异抗体。1977年美国CDC的研究人员证实了LDB是庞蒂亚克热的病因。可见同种病原菌可引起轻重两个型的临床不同疾病，潜伏期和发病率也不同。在研究工作中也初步证明临床表现为轻重两个型细菌株的毒力并无差别，确实原因尚不清楚。

诊 断

从临床表现和体检结果来看，LD很象一种常见的肺炎的症状，没有什么特殊的临床表现。因此，不能仅凭患者的临床症状来作诊断，而必须从患者材料(胸水、肺组织或其他标本)中分离到LDB和血清抗体滴度测定的结果为依据。LDB的特点是除过氧化氢酶、氧化酶和β-乳酸酶阳性外，其他生化试验均阴性。确诊LDB〔1, 11, 30〕可用直接荧光抗体试验。气相色谱测定有大量支链脂肪酸，超过68%。最后可考虑用DNA杂交试验。由于分离培养和接种豚鼠、鸡胚需要一定时间，早期诊断多用间接荧光抗体试验。血清学检查一般也用间接荧光抗体试验〔1〕。在发病第1周和发病后至少22天各取血2~3毫升，当恢复期血清抗体滴度有4倍增长，或滴度达1:128以上时即可确定诊断〔4〕。一般病人半数于第2周末抗体效价达一定高度，但也有于第6周仍未测出抗体或效价很低〔1〕。检查水标本的方法是用荧光显微镜直接检查，或是先接种豚鼠和鸡胚，然后转入琼脂培养基再进行分离培养〔22〕。

散发病例类似其他呼吸道传染病，不易鉴别，易误诊为鹦鹉热、支原体肺炎、Q热及其他病毒性肺炎等。LD没有流涕和咽痛，上呼吸道症状明显少于肺炎球菌性肺炎及支原体肺炎，容易出现无法解释的脑病，痰中查不出普通肺炎的致病菌，有助于临床上鉴别肺炎球菌性肺炎和支原体肺炎〔2, 28〕。

治 疗

除对症处理外，红霉素疗效较好，成人每天2克，儿童按25毫克/公斤/日计算，分3~4次口服，也可静脉滴注。曾用红霉素治疗22人中1人死亡，未用药组41人中10人死亡。利福平也有一定疗效，重症病人或疗效不佳者红霉素可与利福平联合使用。四环素、氯霉素、博来霉素也有疗效。除前述药物外，庆大

霉素、链霉素、磺胺嘧啶都能抑制LDB生长。对头孢菌素属产生一种酶，因而有耐药性。不宜用激素治疗，以免影响免疫反应，降低疗效。重症病例若有呼吸衰竭、休克或急性肾功能衰竭时，需给氧、换气、抗休克及透析疗法等对症措施〔1, 2, 3, 6, 24, 27, 31〕。

预 防

经实验观察，0.1%石炭酸、20%福尔马林、70%酒精，对LDB都有抑制作用〔2〕。目前认为，退伍军人病的预防措施，主要是对大饭店、高层建筑办公楼、医院和实验室的空调设备加以控制。如用次氯酸钠清理水管，而且全部用水系统都用清水冲洗〔27〕。1978年美国〔22〕用3.3毫克/每升的次氯酸钙所释放出来的游离氯，或50%的氯化双癸基双甲基胺(didecyldimethylammonium chloride，一种季铵盐类)或20%的异丙醇(isopropanol)以及30%的非活性成分在7.2毫克/升的浓度等量水中时，通过3、6、24和168小时后，均证明有预防效果。这些研究证明了目前已经商品化了的一些水的消毒剂的效果，然而尚不能表明上述消毒剂具有实际上的抑菌作用，或是长期地抑制冷却塔或冷凝器中LDB的生长，从而长期防止LDB的传播。英国认为〔26〕：凡从国外旅行回来不久的肺炎患者均应检查，以排除本病。

(本文承中国医学科学院流行病学微生物学研究所高守一教授审阅，特此致谢)

参 考 文 献

1. 谢少文等：中华微生物学和免疫学杂志，1(3):221, 1981。

2. 于长水：中级医刊，4:9, 1981。
 3. Fraser DW et al: Sci Am, 241(4):82, 1979。
 4. WHO: WKLY Epidem Rec, 54(12):92, 1979。
 5. Brenner DJ et al: Ann Intern Med, 90:656, 1979。
 6. Brachman PS: 来华学术讲座记录稿, 1980。
 7. Brenner DJ et al: Curr Microbiol, 1:71, 1978。
 8. Carrington CB: Ann Intern Med, 90(4):496, 1979。
 9. Feeley JC et al: J Clin Microbiol, 8:320, 1978。
 10. Smalley DL et al: J Clin Microbiol, 12(1):32, 1980。
 11. 司马惠兰等：国外医学(微生物学分册)，(3):109, 1980。
 12. Wilkinson HW et al: J Clin Microbiol, 11(1):99, 1980。
 13. Friedman KL et al: Infect Immun, 29:271, 1980。
 14. Wong KH et al: Ann Intern Med, 90:(4)624, 1979。
 15. Edson DC et al: Ann Intern Med, 90:691, 1979。
 16. Lennette DA et al: J Clin Microbiol, 10(6):876, 1979。
 17. 国外医学情报, 1(4):57, 1980。
 18. WHO: WKLY Epidem Rec, 56(3):20, 1981。
 19. McKinney RM et al: Ann Intern Med, 90(4):621, 1979。
 20. England III AC et al: Ann Intern Med, 93(1):58, 1980。
 21. Berendt RF et al: J Infect Dis, 141(2):186, 1980。
 22. WHO WKLY Epidem Rec, 56(17):132, 1981。
 23. Galbraith NS et al: Br Med J, 281(6237):427, 1980。
 24. 国外医学情报, 2(2):26, 1981。
 25. 兰州生物制品研究所：微生物免疫学译刊, 62页, 1980。
 26. 叶克龙：国外医学(流行病学传染病学分册)，8(1):1, 1981。
 27. 国外医学情报, 1(19):341, 1980。
 28. 国外医学情报, 1(4):57, 1980。
 29. 国外医学情报, 2(1):11, 1981。
 30. Hebert GA et al: Ann Intern Med, 92(1):53, 1980。
 31. Weintein L: Ann Intern Med, 92(4):559, 1980。

1980年广西二村庄登革热的流行病学调查简报

崔君兆 吴太才 王树声 韦克昌 李继龙# 黄克林**

1980年6~10月广西首次在合浦沙田村及钦州大路街发生登革热的流行。沙田1,257例,发病率44.2%;大路街150例,发病率57.4%,其中沙田死亡2例,病死率0.16%。

调查证实沙田的传播媒介是埃及伊蚊,流行高峰在8月下旬,大路的传播媒介是白纹伊蚊,流行高峰在10月中旬。用C₆-36白纹伊蚊传代细胞分离出Ⅲ型登革病毒,沙田从病人血及埃及伊蚊中分离出41株病毒,分离率70.6%,大路从病人血中分离出22株,分离率

53.7%。

我们在一经诊断为登革热,不等分离结果,立即开展灭蚊,在10~15天内采取速效及滞留性化学杀蚊剂室内、外喷洒并结合爱国卫生运动,使房屋指数,容器指数及Breteau指数降至6~10以下,即可控制流行。

*广西壮族自治区防疫站
 **南宁卫生检疫所
 *广西寄生虫病防治研究所
 **广西卫生局