

弯曲菌引起的肠道外感染

浙江省宁波市卫生防疫站 程志华 综述

杭州市卫生防疫站 许新强 审校

胎儿弯曲菌以往曾被认为是引起动物流产的一种病原。而空肠/结肠弯曲菌现已公认是导致人类腹泻的主要病原之一，尤其在婴幼儿腹泻中占有较重要的地位〔1, 2〕。随着人们对弯曲菌所致疾病范围认识的逐步深入，近年又新发现该菌亦能引起人类的肠道外感染〔3~5〕。本文拟就此有关内容作一概述。

临床表现

一、菌血症、败血症：虽然胎儿弯曲菌为弯曲菌属中引起人类菌血症的最多病原，但在临床上，血培养能分离该菌的比例仍较低。美国某一医院的实验室〔4〕二年中仅发现6例血培养阳性病例，主要临床症状为发热、腹痛和腹泻。分析91例菌血症病例〔3~6〕，发现有基础病者54%，发热者92%，腹痛、腹泻、呕吐者42%。诱发因素有赘瘤、胃切除术、脑积水、糖尿病、肝硬变、酒精中毒、严重龋齿和外伤等。病死率达20%。

而在空肠/结肠弯曲菌败血症病人中〔5〕，存在胃肠炎者占70%，少数伴有血便。80%病人亦有发热并伴有畏寒、恶心、呕吐、不适及头痛等症候。与胎儿弯曲菌感染相比，临床症状相对较轻，病死率也低。

二、流产、早产和新生儿感染：孕妇弯曲菌感染与其自发流产、早产和新生儿全身感染有联系。复习20例这类病例〔6〕，4例以前有流产史。20例中伴有发热者15例（75%），腹泻者6例（30%），其中3例发生败血性休克。血液、生殖道或粪标本培养常能从一份或多份标本中检出该菌。母亲一般均能治愈，但其胎儿或出生不满1月龄婴儿则死亡率高达80%。胎盘感染弯曲菌后的病理改变与动物中所见的病变相似。包括胎盘炎症、坏死或梗死形成，并致使胎盘循环障碍。孕妇分娩前常见胎盘移位，多数出生48小时后发病，3天至3周内出现败血症和/或腹膜炎，或罕见有脑膜炎〔7〕。

三、其它部位感染和发病：临床上，弯曲菌的肠道外感染尚有〔8, 9〕心内膜炎、血栓性静脉炎、肺炎、心

包炎、脓肿、败血性关节炎、自发性腹膜炎、骨盆感染、胆囊炎和泌尿道炎等。值得注意的是弯曲菌尤易在血管内表面定居。中枢神经系统侵犯主要表现为蛛网膜下腔出血，以及并发感染脑膜脑炎、脑脓肿、硬膜下积液。此外，弯曲菌亦可引起前眼色素层炎〔10〕，在艾滋病患者中发生弯曲菌性菌血症〔11〕，免疫功能低下者可导致反复肠外感染，有报道持续时间长达一年以上者〔12〕。

流行病学

一、传播途径：

1. 肠道逾越：多数病例遭受胎儿弯曲菌肠外侵犯的模式迄今仍不清楚，但从一次生食动物肝后引起的爆发流行提示，该病原可穿过肠粘膜屏障而进入血流〔13, 14〕。尽管胎儿弯曲菌全身感染者多伴有腹泻，但该菌仍极少从粪便中检出〔4〕。以前认为该菌感染与动物接触密切有关，但以后曾有报告城市地区和无动物接触史的病例，病人间也未显示流行病学联系〔14〕。

2. 垂直传播：由于妊娠期发生弯曲菌性菌血症，转移至胎盘而受染扩散。弯曲菌能移位到生殖道内，可能在分娩过程中受染或母婴间通过粪-口途径而传播〔6〕。对1例新生儿脑膜炎的血清流行病学调查表明，其母亲体内存在较高的抗弯曲菌IgG抗体滴度（1:256），患儿血清的间接荧光抗体滴度也发现有低水平升高（1:32）。提示该病原源于其母亲，可能系分娩时通过产道而传染给婴儿，但也不排除喂乳过程或其它的一些传播因素。

二、年龄、性别分布：肠外感染者有明显的年龄分布，一半以上病例发生在老、小年龄组，即多见大于50岁高龄者或小于5岁的婴幼儿〔6, 9〕。男、女性别的发生率无明显差异〔10〕。

三、细菌型别分布：胎儿弯曲菌分离株，在肠道外弯曲菌感染中约占总分离数的60%。尽管空肠弯曲菌在粪便中的分离数要远高出胎儿弯曲菌的490倍之多，但在血液中两者的分离数几乎相等。

1983年1~12月,美国疾病控制中心(CDC)[13]共收到来自42个州的弯曲菌感染报告数总计为8393例。其中,肠道外感染病例数仅占0.4%。对肠外分离菌株进行血清学分型,见有多种型别存在,包括未定型菌株,但未发现某一优势菌型与肠外的侵犯有明显关联。

发病机理

一、病原因素:体外试验表明,空肠/结肠弯曲菌对正常人血清敏感,即正常人血清在补体介导下对该菌具有杀菌作用。有报道[14]来自正常宿主肠道外感染的分离菌株具有抵抗正常人血清的杀菌作用;而来自损伤机体的菌株则大多与肠道分离菌株相似,为对正常人血清敏感。然而,肠外感染分离的胎儿弯曲菌与空肠/结肠弯曲菌有明显区别,不仅能抵抗血清的杀菌效应,而且具有抵抗吞噬细胞的吞噬能力。提示血清抵抗是一种重要的毒力特征,而这特征可能有助于解释胎儿弯曲菌易感于慢性肝间质炎、淋巴瘤和免疫功能低下者。在这些病人中,该菌的全身感染往往具有致死性[4, 5]。

二、宿主因素:从美国CDC监测资料发现[13],一半以上的肠外感染病例原先有疾病,或某种先天性病因存在。如免疫功能紊乱、高丙种球蛋白血症、慢性肾功能衰竭,或存在局部损害诸如胆囊疾病、放射疗法和主动脉修复术后。这些基础病存在,为一种重要的易感因素。同性恋者也可引起肠外感染(菌血症)。在这类病例中,弯曲菌的肠道外扩散应认为是机会致病。

关于老小年龄组人群易感,而中、青年人中罹患数明显较少现象,可能的解释是[15, 16]:①人类受染弯曲菌的机率较高,成年人似早期曾已感染过弯曲菌,由于某种原因而未显性;②肠道细菌或其它革兰氏阴性菌的感染或定居,能诱导产生对弯曲菌有交叉应答的抗体;③弯曲菌(尤其是空肠弯曲菌)与有关的肠道病原可能含有共同的“核心”抗原,这种“核心”抗原能产生对多种革兰氏阴性致病菌作用的“自然”抗体。业已有资料证明,在健康人群的血清中存在有低滴度的抗空肠弯曲菌外膜蛋白的IgG、IgM和IgA抗体。

三、易位:弯曲菌的易位类似于沙门氏菌和小肠结肠炎耶尔森氏菌引起人类致病的特征[17, 18],该菌虽然缺乏菌毛,但它具有其它的一些粘附素,能粘附到多种细胞的表面,与其受体结合。同时,可藉

鞭毛穿过小肠粘膜而导致最低限度的机体损伤,使粘膜固有层增生及肠系膜淋巴结增大。在小鼠实验动物模型中已发现[17]弯曲菌可易位至肠系膜淋巴结。对一例多次血培养检出空肠弯曲菌持续感染者的研究发现[12],胆囊可能系长期携带该病原的贮留场所。另一例由于胆道管吻合术后引起弯曲菌性胆道炎的患者,似乎亦是由于该菌在胆囊中的慢性定居所导致。

综上所述,弯曲菌的肠道外发病既有机体因素也与菌株的毒力有关[19]。健康者受染弯曲菌大多局限在肠道,仅引起胃肠道症状。而存在基础病的宿主,因免疫功能下降,局限在肠道的病原即可逾越机体的局部屏障,引起一过性菌血症。这些病人常在腹泻的高峰期出现发热过程,此时,临床上仅呈较轻体征,一般不易被临床医师所觉察,亦忽视采集血液标本来作弯曲菌的分离培养[14]。受染者显然未及时使用抗生素治疗或服用不适当的抗菌药物,继之引起易感宿主的全身感染,或随血行播散而累及靶器官的损伤[5]。

实验诊断

已有报道[4, 8, 9],弯曲菌可在脊髓液、阑尾组织、胆汁、阴道分泌液、腹膜渗出液、脑硬膜下脓肿液、心包膜液、脑脓肿液、胎盘、皮肤脓肿、脑膜组织和子宫颈涂抹物等临床标本中分离到。弯曲菌的分离培养要求较高,必须在微需氧环境和营养丰富的培养基中才能生长。对存在肠炎,伴有发热、呕吐等症状的患者,应及时采取血液和局部病灶等标本。值得注意的是肠外标本进行弯曲菌培养的孵育时间需要延长,通常2~4天能观察到该菌的菌落,但也有报道培养至第14天才出现菌落生长。故当怀疑可能为弯曲菌病原时,孵育时间应延长至7天以上[4]。

治疗和预防

一旦确诊为由弯曲菌引起的全身感染时,最好使用对该菌敏感的一种或几种抗生素进行治疗。个别病例也有报告未给治疗而自愈。体外药敏试验发现,多数弯曲菌株对红霉素、氨基甙类药如庆大霉素、四环素、丁胺卡那霉素以及氯霉素敏感[5]。但对青霉素、头孢霉素、新青霉素I敏感性差或有耐受性。红霉素为临床上的常用药物,但亦有报道经红霉素治疗19天后仍见复发[4]。因而有人提出红霉素辅加氨基青霉素或氨基甙类药联合使用,可提高治愈率,尤其适于存在基础病患者的治疗,同时需要延长疗程。怀孕期间

使用适量红霉素认为是安全的, 故宜选作孕妇弯曲菌感染的首选药物(6)。妊娠期治疗的目的旨在根除胎盘感染的危险性。对新生儿弯曲菌感染如不发生脑膜炎和败血症者, 一般单用红霉素或庆大霉素治疗即可。对弯曲菌性脑膜炎患儿则使用青霉素加庆大霉素为宜。

孕妇与新生儿弯曲菌全身感染的预防(14), 最好在其早期局部感染开始时进行。但初期感染的诊断颇为困难, 因为母亲常无特殊症状, 如轻度发热或腹泻或亚临床型。在此阶段, 微生物学检查尚未进行。为了尽早确定传染源, 对可疑病人有必要采取血液、粪便或阴道拭子标本, 将弯曲菌的分离培养列入常规检测项目。一旦发现细菌, 及时作药敏试验。使用适量抗生素能预防孕妇的自发流产和早产, 从而有利于母亲安全分娩和新生儿的健康。

参 考 文 献

1. Thompson JS, et al. Rate of *Campylobacter spp.* isolation in three regions of Ontario Canada from 1978-1985. *J Clin Microbiol* 1986; 24 : 876.
2. Geroges-courbot MC, et al. Prospective study of enteric *Campylobacter* infection in children from birth to 6 months in the central African republic. *J Clin Microbiol* 1987; 25 : 836.
3. Feder HM, et al. *Campylobacter* urinary tract infection value of urine Grams stain. *JAMA* 1986; 256 : 2389.
4. Francioli P, et al. *Campylobacter fetus* subspecies fetus bacteremia. *Arch Intern Med* 1985; 145 : 289.
5. Dhawan VK, et al. *Campylobacter jejuni* septicemia-epidemiology, clinical features and outcome. *West J Med* 1986; 144 : 324.
6. Simor AE, et al. Abortion and perinatal sepsis associated with *Campylobacter* infection. *Rev Infect Dis* 1986; 8 : 397.
7. Kist M, et al. *Campylobacter coli* septicemia associated with septic abortion. *Infection* 1984; 12 : 88.
8. Mendelson MH, et al. Subdural empyema cau-

- sed by *Campylobacter fetus ssp. fetus*. *J Infect Dis* 1986; 153 : 1183.
9. Kristinsson KG, et al. *Campylobacter* peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Infection* 1986; 13 : 199.
10. Howard RS, et al. Anterior uveitis associated with *Campylobacter jejuni* infection. *J Infection* 1987; 14 : 186.
11. Wheeler AP, et al. *Campylobacter* bacteremia, Cholecystitis and the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann Intern Med* 1986; 105 : 804.
12. Johnson RJ, et al. Persistent *Campylobacter jejuni*; Infection in an immunocompromised patient. *Ann Intern Med* 1984; 100 : 832.
13. Riley LW, et al. Results of the first year of National Surveillance of *Campylobacter* infection in the United States. *J Infect Dis* 1985; 151 : 956.
14. Martin J, et al. Extraintestinal *Campylobacter* infections. *West J Med* 1986; 144 : 353.
15. Blaser MJ, et al. Susceptibility of *Campylobacter* isolates to the bactericidal activity of human serum. *J Infect Dis* 1985; 151 : 227.
16. Cimolai N, et al. *Campylobacter cinaedi* bacteremia: case report and laboratory findings. *J Clin Microbiol* 1987; 25 : 942.
17. Walker RI, et al. Pathophysiology of *Campylobacter* enteritis. *Microbiol Rev* 1986; 50 : 81.
18. Youssff M, et al. Comparative translocation of enteropathogenic *Campylobacter spp.* and *Escherichia coli* from the interstitial tract of gnotobiotic mice. *Infect Immun* 1987; 55 : 1019.
19. Blaser MJ, et al. Extraintestinal *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* infection: Host factors and strain. *J Infect Dis* 1986; 153 : 552.