

第14章

分枝杆菌属 (Mycobacterium)

分枝杆菌属是一类细长略带弯曲的杆菌，有分枝生长的趋势而得名。

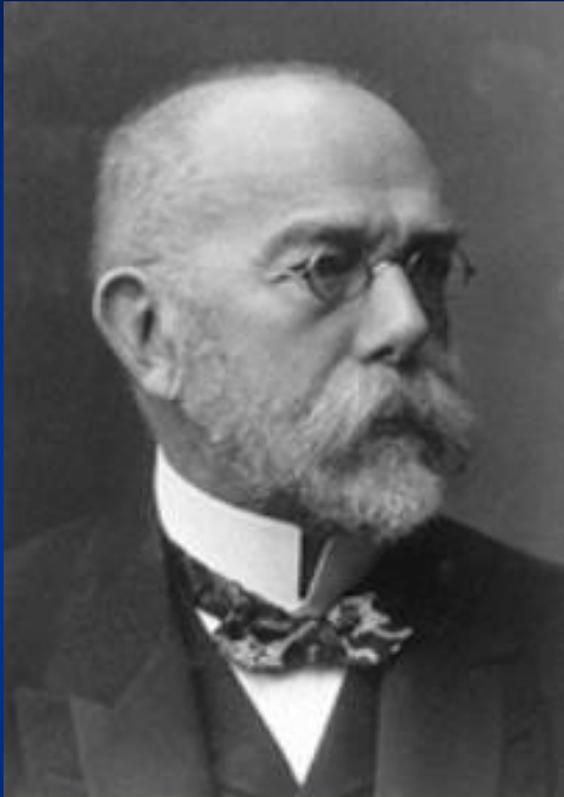
- 1) 细胞壁含有大量脂质，一般不易着色，抗酸染色法，故又称抗酸杆菌；
- 2) 无鞭毛、无芽胞，不产生内、外毒素；
- 3) 引起人类疾病的主要包括结核分枝杆菌、牛分枝杆菌、麻风分枝杆菌；
- 4) 所致感染多为慢性感染过程，并有破坏性组织病变。

第一节 结核分枝杆菌

(*M. tuberculosis*)

结核分枝杆菌是结核病的病原体。

结核病是一种古老的疾病。从新石器时代人类的遗骨和古代木乃伊的骨关节的病理组织中，已发现人类在史前时代已患过结核病。



Robert Koch



Robert Koch injects one of his patients with tuberculin. He hoped that it would be a cure to tuberculosis.

found & testified on march 24th, 1882

流行病学

由于AIDS的流行，以及结核分枝杆菌耐药株的出现，使得结核病成为威胁人类健康的一个严重的全球性公共卫生问题。

世界防治结核病日 3月24日

2007 TB anywhere is TB everywhere

“结核流行广泛，控制从我做起”

2008 I am stopping TB, You can stop TB join us

“控制结核，人人有责”

2009 “控制结核，人人有责--关注农民工，共享健康”

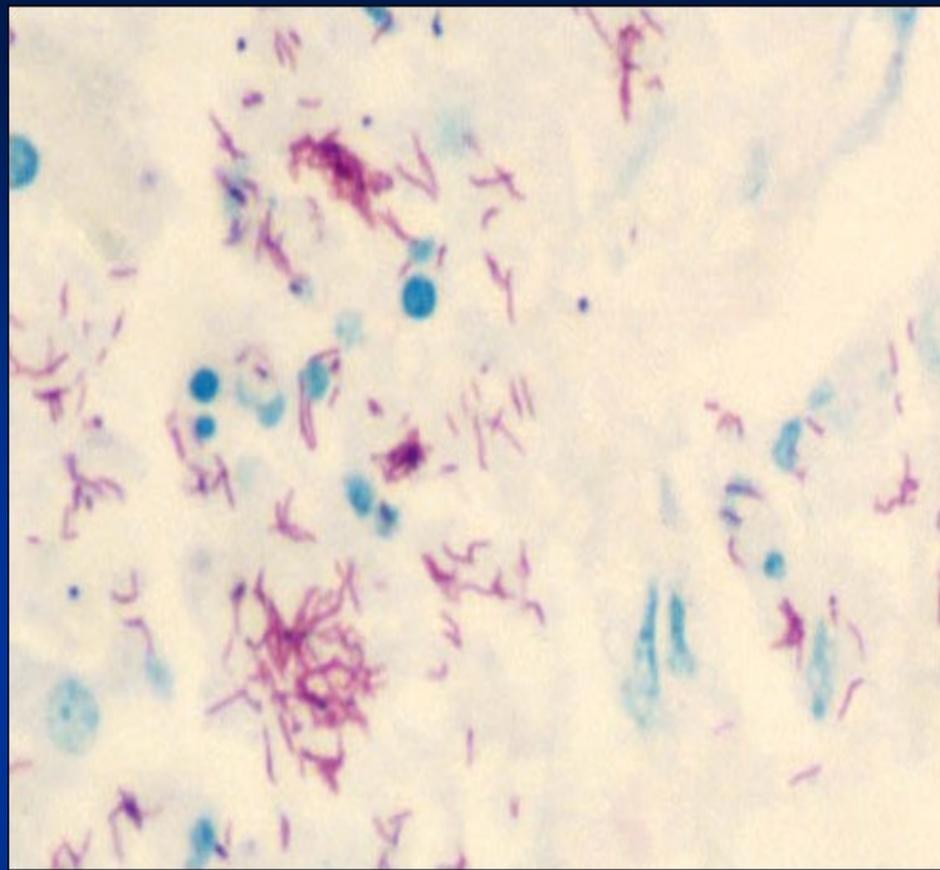
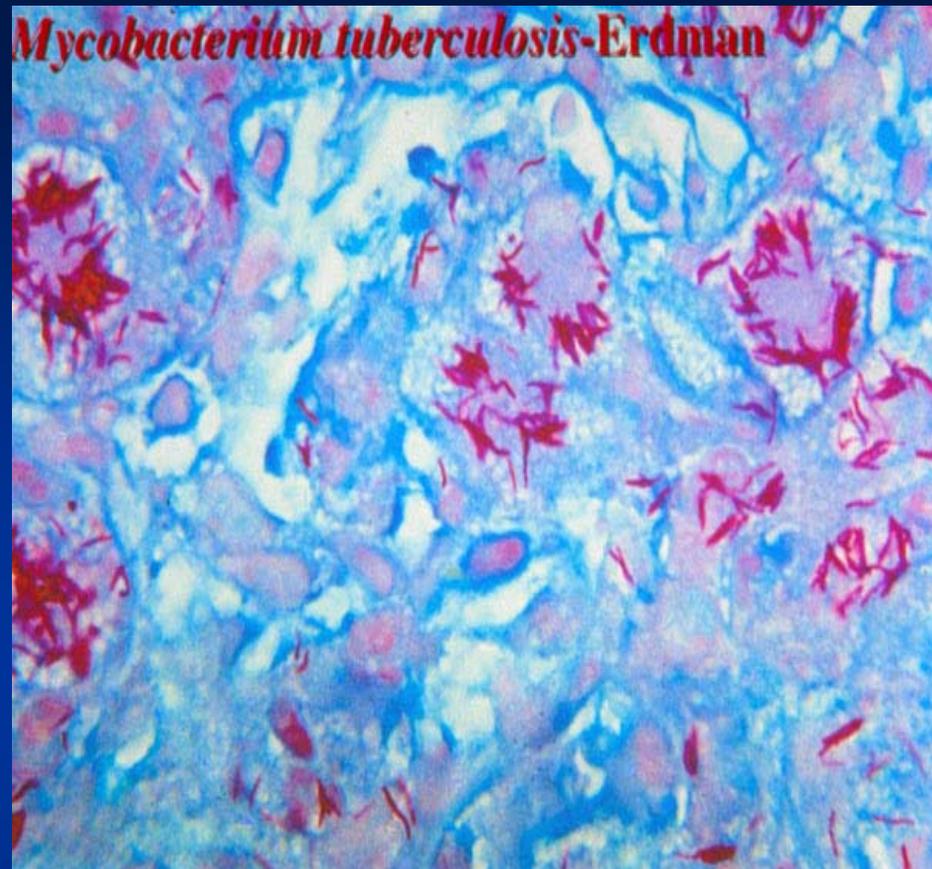
3月24日让我们
共同关注结核病



一、生物学性状

1. 形态与染色

细长略弯，有时呈分枝状，无鞭毛、无芽胞；
齐-尼抗酸性染色，呈红色



抗酸染色

结核分枝杆菌为红色，

其他非抗酸性细菌及细胞等呈蓝色。

2. 培养特性

专性需氧菌

营养要求高： 在含有蛋黄、马铃薯、甘油和天门冬酰胺等的固体培养基上才能生长。

生长缓慢： 3~4周可见菌落。乳白色或黄色，不透明，表面粗糙常呈颗粒、结节状，形似菜花样。
在液体培养基中呈菌膜生长。



3. 主要菌体成分及其作用

无内毒素，也不产生外毒素和侵袭性酶类，其致病作用主要靠菌体成分，特别是胞壁中所含的大量脂质。脂质含量愈高结核分枝杆菌的毒力愈强。

(1) 脂质：主要是磷脂、脂肪酸和蜡质D

① 磷脂：

刺激单核细胞增生，形成结核结节；
抑制蛋白酶的水解作用，病灶组织溶解不完全，形成干酪样坏死。

② 脂肪酸：

与分枝杆菌抗酸性有关。
其中6, 6-双分枝菌酸海藻糖(索状因子)，破坏细胞线粒体膜、影响细胞呼吸，抑制中性粒细胞游走和吞噬，引起慢性肉芽肿。

③蜡质D:

与结核菌素结合，引起迟发型超敏反应，具有佐剂作用。

④硫酸脑苷脂和硫酸多酰基化海藻糖:

抑制吞噬细胞中的吞噬体与溶酶体融合，使结核分枝杆菌在细胞内存活。

(2) 蛋白质

结核菌素 (tuberculin) 与蜡质D结合，引起较强的迟发型超敏反应。

(3) 核酸

核糖体RNA (rRNA) 是本菌的免疫原之一，刺激机体产生特异性细胞免疫。

4. 抵抗力

抵抗力较强：耐干燥，耐酸碱

对湿热、紫外线、乙醇的抵抗力弱

5. 变异性

耐药变异：对链霉素、利福平、异烟肼等抗结核药物易产生**耐药性**。

毒力变异：卡介苗（BCG）将有毒的牛分枝杆菌培养于含胆汁、甘油、马铃薯的培养基中，经230次传代，历时13年，使其毒力发生变异，成为对人无致病性，而仍保持良好免疫原性的疫苗株，称为卡介苗。

二、致病性

结核分枝杆菌无内毒素，也不产生外毒素和侵袭性酶

致病作用：

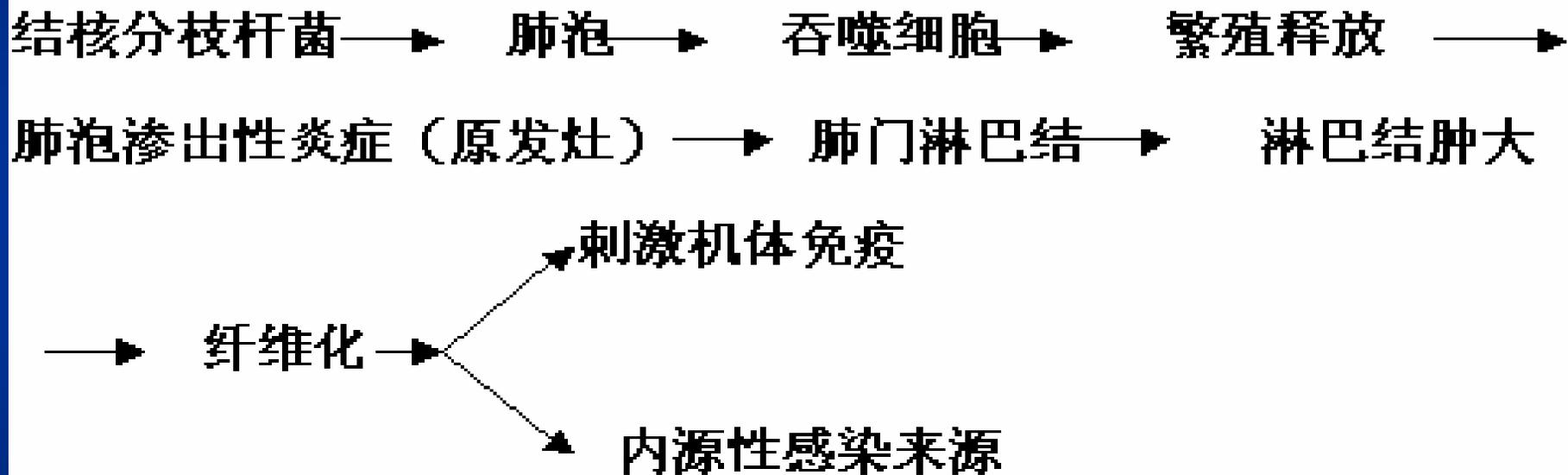
- (1) 细菌在细胞内顽强增殖引起炎症反应，
- (2) 诱导机体产生迟发型超敏反应性损伤有关。

传播途径：呼吸道、消化道、破损的皮肤黏膜，侵犯多种组织器官，引起肺结核、肠结核、骨结核、皮肤结核等，以**肺结核**最为常见。

(一) 肺部感染

1. 原发感染

首次感染结核分枝杆菌，多见于儿童。外源性感染



少数免疫力低下者，经淋巴、血流扩散至全身，导致全身粟粒性结核或结核性脑膜炎。

2. 原发后感染

多见于成年人。大多内源性感染，少数由外源性感染所致。

由于机体已形成对结核杆菌的特异性细胞免疫，对再次侵入的结核菌有较强的局限能力，故原发后感染的特点是**病灶局限**，主要表现为慢性肉芽肿性炎症，形成结核结节，发生纤维化或干酪样坏死。

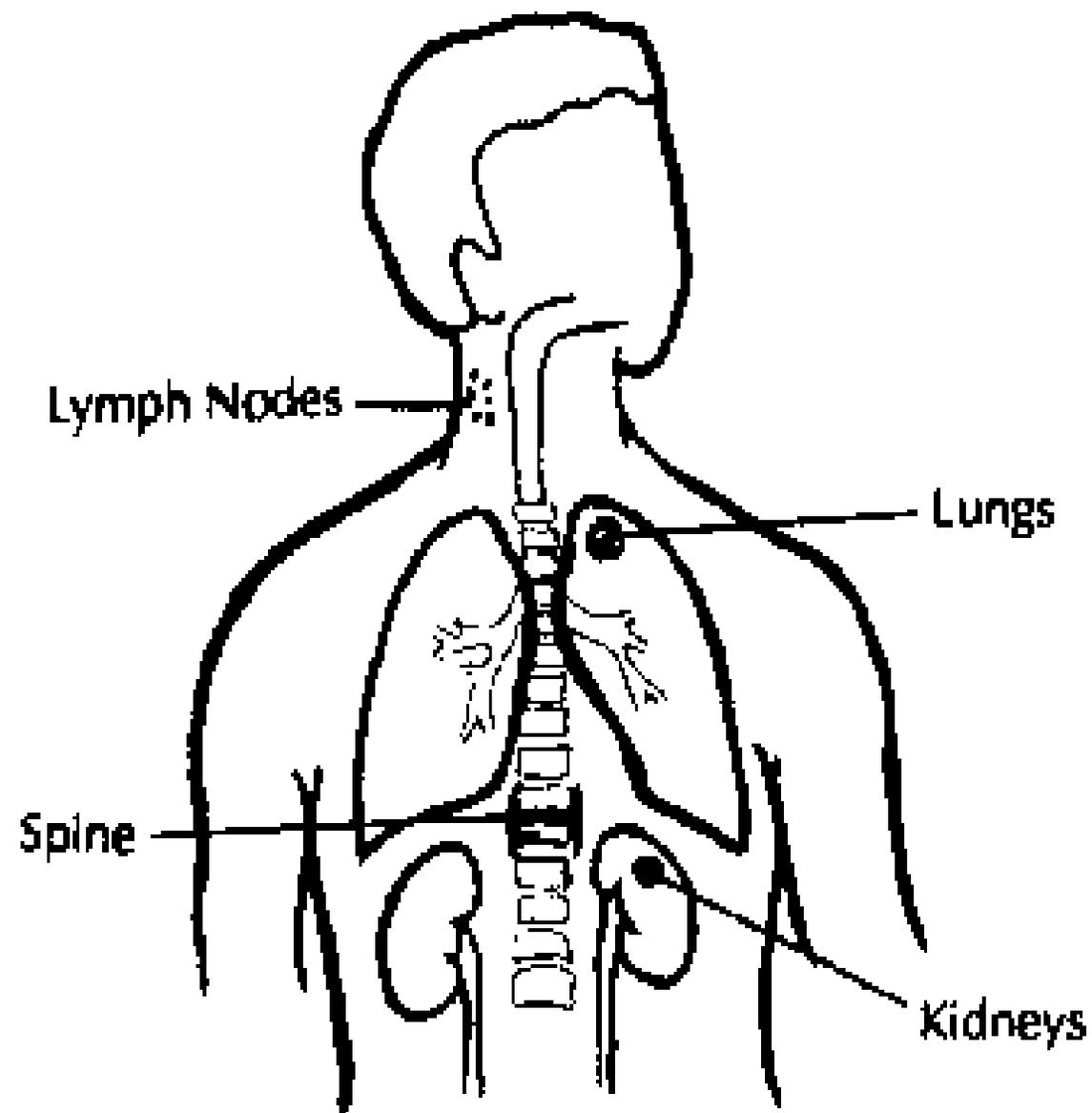
(二) 肺外感染

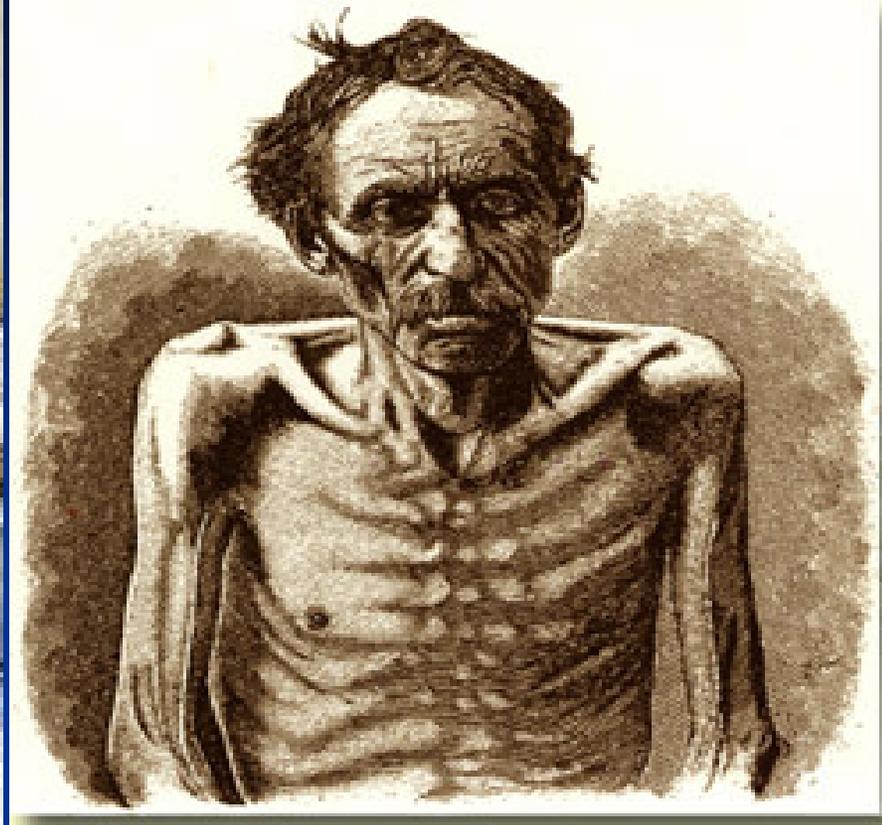
经血液、淋巴液扩散→ 脑、肾、骨、关节、生殖器官结核

消化道 → 肠结核，结核性腹膜炎

破损皮肤 → 皮肤结核

艾滋病等免疫力极度低下者，可造成全身播散性结核。





皮肤结核

三、免疫性与超敏反应

结核分枝杆菌为胞内寄生菌

特异性抗体：仅对细胞外细菌发挥作用

结核分枝杆菌的免疫性与致病性均与结核分枝杆菌感染后诱发机体产生的由T淋巴细胞介导的两种免疫应答反应相关，即细胞免疫和迟发型超敏反应。

1. 免疫性

(1) 有菌免疫或传染性免疫 (infection immunity)

抗结核免疫力的持久性依赖于结核分枝杆菌在机体内的存活，一旦体内结核杆菌消亡，抗结核免疫力也随之消失。

(2) 抗结核免疫主要是细胞免疫

致敏T淋巴细胞可杀死有结核杆菌的靶细胞，同时释放多种淋巴因子，吸引NK、T、M ϕ 等聚集炎症部位，并增强这类细胞的杀菌活性。

激活的M ϕ 对结核杆菌的吞噬消化、抑制繁殖、阻止扩散及杀灭的能力极大增强。

2. 超敏反应

机体获得对结核杆菌免疫力的同时，结核杆菌的结核菌素蛋白质与蜡质D共同刺激T淋巴细胞，形成迟发型超敏反应状态。

体内被致敏的T淋巴细胞再次遇到结核分枝杆菌刺激时，释放出淋巴因子，引起强烈的迟发型超敏反应，形成以单核细胞浸润为主的炎症反应，容易发生干酪样坏死，甚至液化形成空洞。

儿童结核病大多为**初次感染**，机体尚未建立免疫和超敏反应，可发生急性**全身粟粒性结核**和**结核性脑膜炎**。

成年人结核大多为**复发或再次感染**，此时机体已建立了抗结核分枝杆菌的免疫和超敏反应性，病症常为慢性**局限性结核**，**局部病症较重**，形成结核结节，发生纤维化或干酪样坏死。

4. 结核菌素试验

将一定量结核菌素注入皮内，如受试者曾感染结核杆菌，则在注射部位出现迟发型超敏反应炎症，判为阳性，未感染者则为阴性。

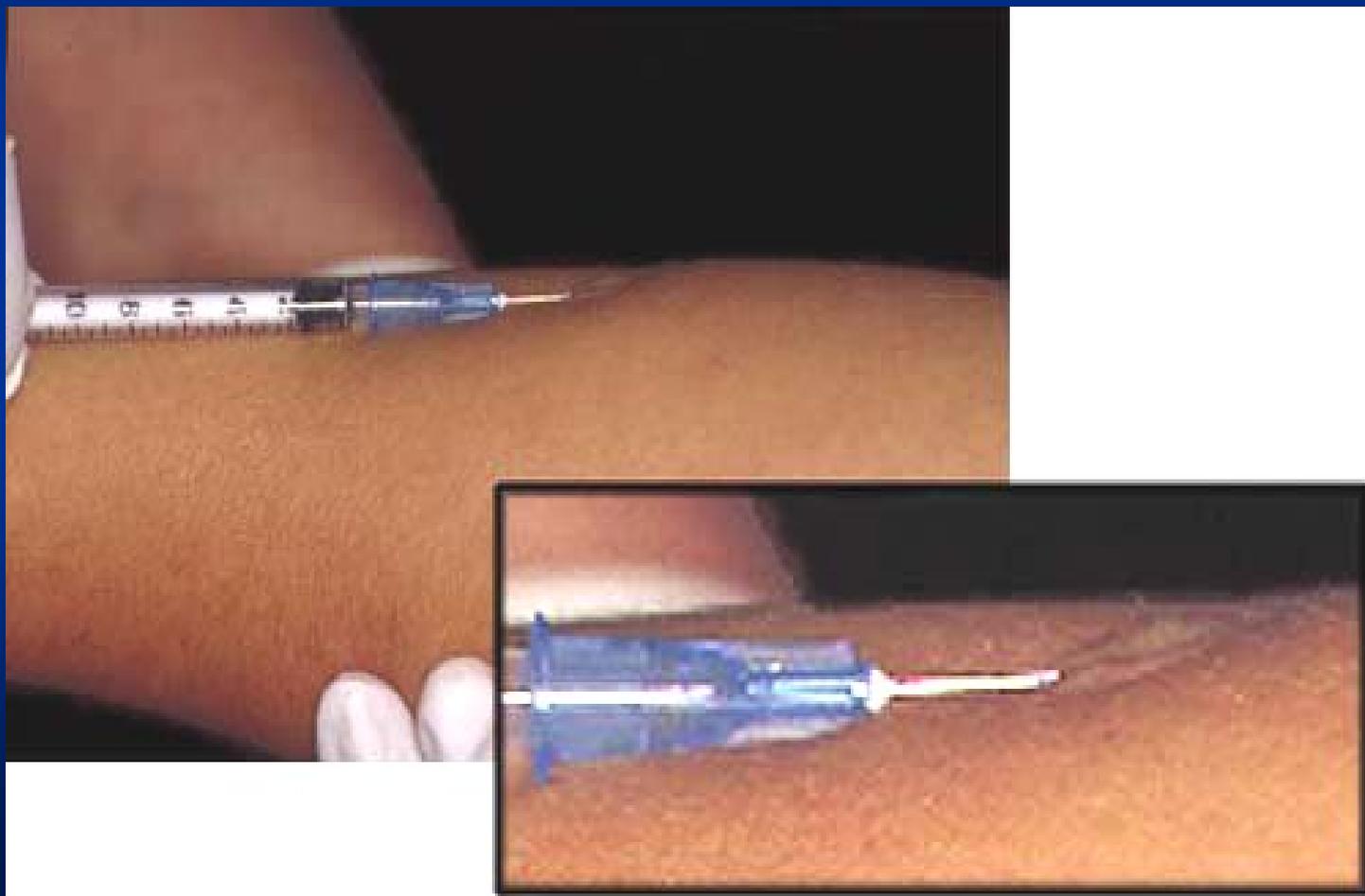
结核菌素试剂：

旧结核菌素（OT）：

纯蛋白衍生物（PPD）

方法

- ◆ PPD5个单位 前臂皮内注射



48~72h后红肿、硬结



实验结果分析

- (1) 阳性——注射部位硬结、红肿直径5-15mm之间。
表明机体已感染过结核或BCG接种成功，对结核分枝杆菌有迟发型超敏反应，说明有特异性免疫力；
- (2) 强阳性——硬结直径超过15mm以上；
表明可能有活动性结核病，应进一步检查；
- (3) 阴性——注射部位有针眼大的红点或稍有红肿，硬结直径小于5mm。
说明未感染结核分枝杆菌或未接种BCG，细胞免疫功能低下者，或者于原发感染的早期。

应用

- ◆ 作为婴幼儿(尚未接种过卡介苗者)结核病的诊断
- ◆ 测定卡介苗接种后的免疫效果。
- ◆ 在未接种卡介苗的人群中作结核杆菌感染的流行病学调查,了解人群自然感染率
- ◆ 测定肿瘤患者的细胞免疫功能

三、微生物学检查法

晨痰或根据感染部位选择标本

标本处理：浓缩集菌（氢氧化钠处理）

直接镜检：抗酸染色，若找到抗酸阳性菌即可初步诊断

分离培养：培养基、培养时间（2~4周后见结果）

动物试验：豚鼠等

快速诊断：PCR等

四、防治原则

预防:

接种卡介苗能极大降低结核病发病率。

治疗:

常用药物有异烟肼、利福平、链霉素、对氨基水杨酸、乙胺丁醇等。

抗结核药物的治疗原则

早期、联合、适量、分阶段治疗和坚持全程

一般治疗——合理营养，注意休息

嬰兒在出生24小時以後
要接種卡介苗、衛生單位發的
預防接種卡上就有這一項。

15歲以下的兒童，如果經
結核菌素測驗發現沒有
抵抗力，就必須接種卡介苗。



接種卡介苗會留下小小的疤痕

第二节 麻风分枝杆菌

麻风分枝杆菌可引起麻风病。

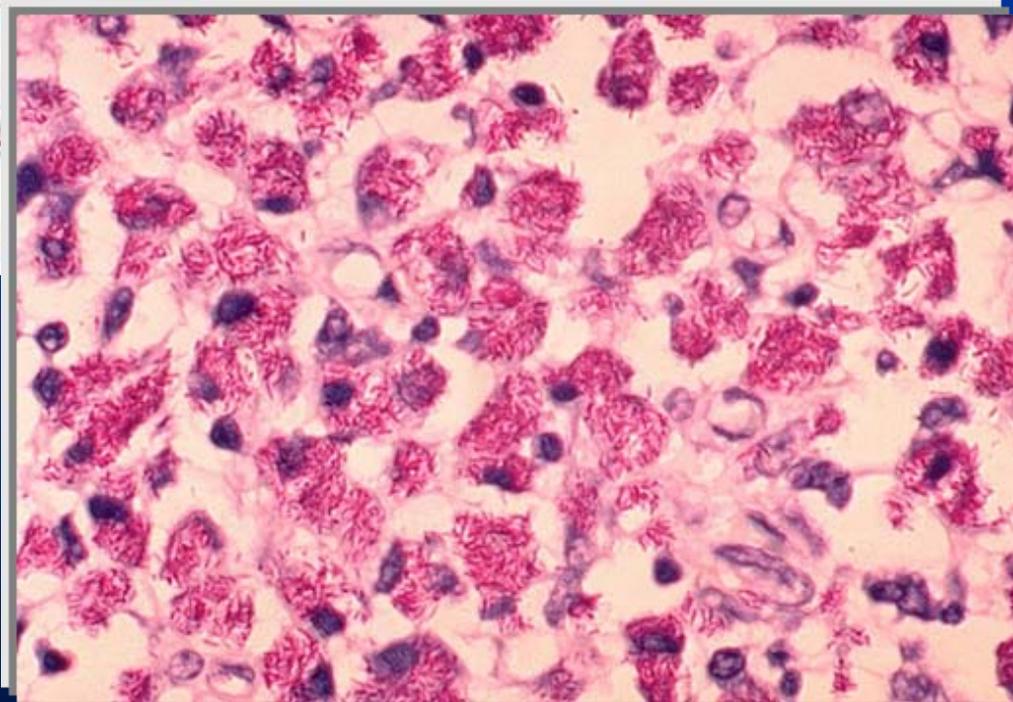
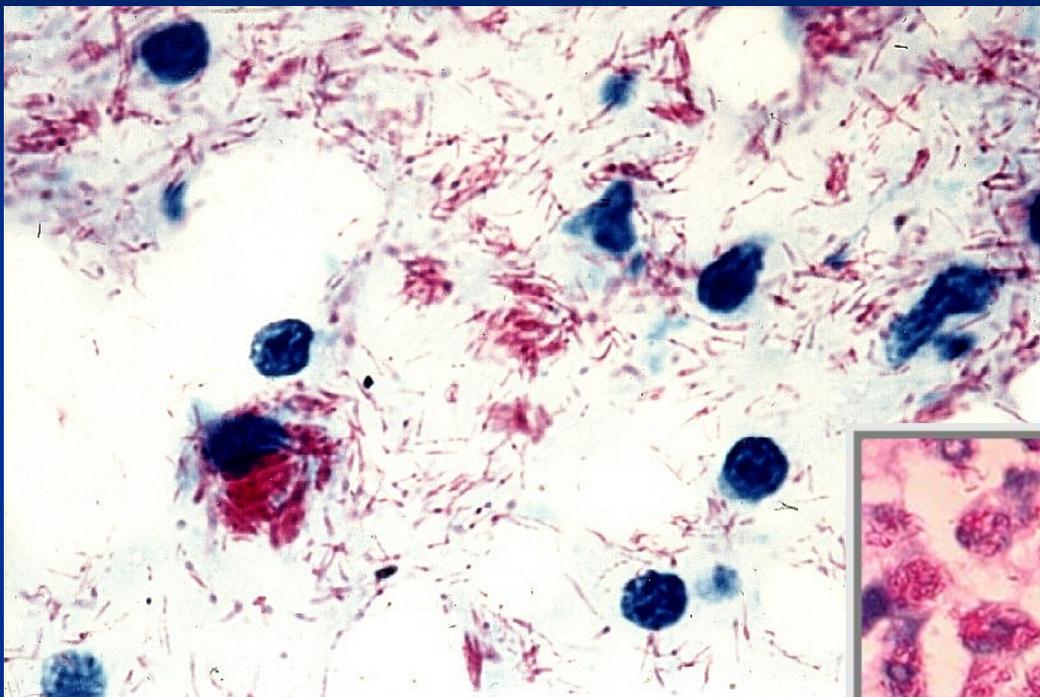
该病是一种慢性传染病。病菌可侵犯皮肤、黏膜和外周神经组织，晚期可侵入深部组织和脏器，形成肉芽肿。

一、生物学性状

形态上酷似结核分枝杆菌，明显的抗酸染色特性。典型的胞内寄生菌，大量麻风分枝杆菌存在的感染细胞，胞质呈泡沫状，称为**泡沫细胞**或**麻风细胞**，这是与结核分枝杆菌感染的一个主要区别。

麻风分枝杆菌是至今**唯一不能人工培养的细菌**。

麻风分枝杆菌抗酸染色



二、致病性与免疫性

主要通过呼吸道、破损皮肤和密切接触等方式传播，家庭内传播多见。

根据临床表现、免疫病理变化、细菌检查等可将大部分患者分为瘤型麻风和结核样型麻风。



四、防治原则

预防:

主要依靠早期发现、早期隔离及早期治疗患者，特别是对密切接触者要做定期检查。目前尚无特异性的疫苗。

治疗:

麻风药物主要是砒类。为防止耐药性产生应采用多种药联合治疗。

思考题

1. 试述结核杆菌的染色、培养、致病物质及感染特点。
2. 何谓结核菌素试验？解释其原理与应用。