

对外
抗微生物感染
感染性疾病

对内
自身稳定
自身免疫性疾病

对内
免疫监视
肿瘤性疾病

对内/外
非特异防御
炎症

生命科学导论

——健康与疾病

第九讲 主要致病微生物 及感染性疾病



江维

Contact Email: ustcjw@ustc.edu.cn

School of Life Sciences, USTC

《**生命科学导论**—**健康与疾病**》

第九讲 主要致病微生物及感染性疾病

1. 病原微生物简介
2. 病毒引起的疾病(流感病毒、HIV、HBV、SARS、朊病毒)
3. 细菌引起的疾病(幽门螺杆菌、结核杆菌)
4. 真菌病(念珠菌、黄曲霉)
5. 疟疾
6. 耐药性

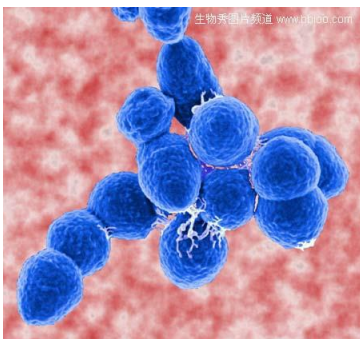
《**生命科学导论**—**健康与疾病**》

第九讲 主要致病微生物及感染性疾病

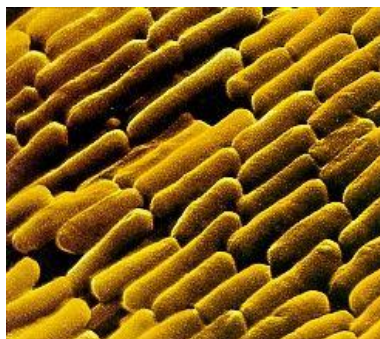
1. 病原微生物简介
2. 病毒引起的疾病(流感病毒、HIV、HBV、SARS、朊病毒)
3. 细菌引起的疾病(幽门螺杆菌、结核杆菌)
4. 真菌病(念珠菌、黄曲霉)
5. 疟疾
6. 耐药性

病原微生物

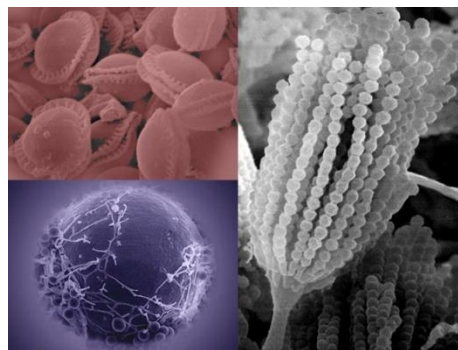
(引起疾病的微生物的统称)



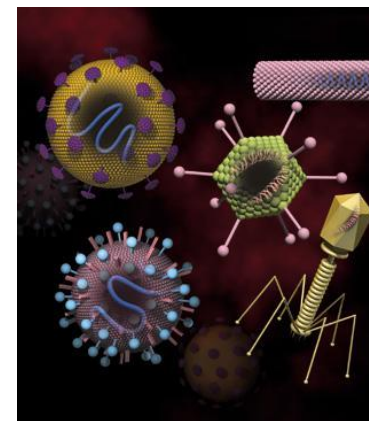
球菌



杆菌



真菌



病毒

病原体属于寄生性生物，能感染人的微生物超过400种，它们广泛存在于人的口、鼻、咽、消化道、泌尿生殖道以及皮肤中。每个人一生中可能受到150种以上的病原体感染，在人体免疫功能正常的条件下并不引起疾病，有些甚至对人体有益，如肠道菌群（大肠杆菌等）可以合成多种维生素。机体遭病原体侵袭后是否发病，一方面与其自身免疫力有关，另一方面也取决于病原体致病性的强弱和侵入数量的多寡。

消毒与灭菌

消毒 是指杀死病原微生物，但不一定能杀死细菌芽孢的方法。通常用化学的方法来达到消毒的作用。用于消毒的化学药物叫做消毒剂。

灭菌 是指把物理上所有的微生物（包括细菌芽孢在内）全部杀死的方法，通常用物理方法来达到灭菌的目的。

物理作用

➤ **温度**：病原微生物对低温的耐受性较强，可以在液态空气(-190℃)或液氧(-252℃)下可保存多年。高温对病原体有明显的杀伤作用，大多数在100℃煮沸时立即死亡，湿热灭菌：温度121~126℃，15~20分钟即能彻底杀灭细菌芽孢。

➤ **湿度**：大多数病原微生物的繁殖体在干燥空气中很快死亡，有些菌如结核杆菌对干燥耐力强，在干痰中保存数月后仍有传染性，干燥不能作为有效的灭菌手段，只能用于保存食物，

➤ **射线**：γ射线和紫外线都能杀死病原微生物，主要作用于病原微生物的DNA。

化学作用

凝固蛋白：包括酚类、酸类和醇类。

溶解蛋白：主要为碱性药物，常用有氢氧化钠、石灰等

氧化蛋白类：包括含氯消毒剂和过氧化物类消毒剂。因消毒力强，故目前在医疗防疫工作中应用最广。二氧化氯

烷基化消毒剂：福尔马林（为34~40%甲醛溶液），戊二醛环氧乙烷

抗生素：病毒对抗生素不敏感。

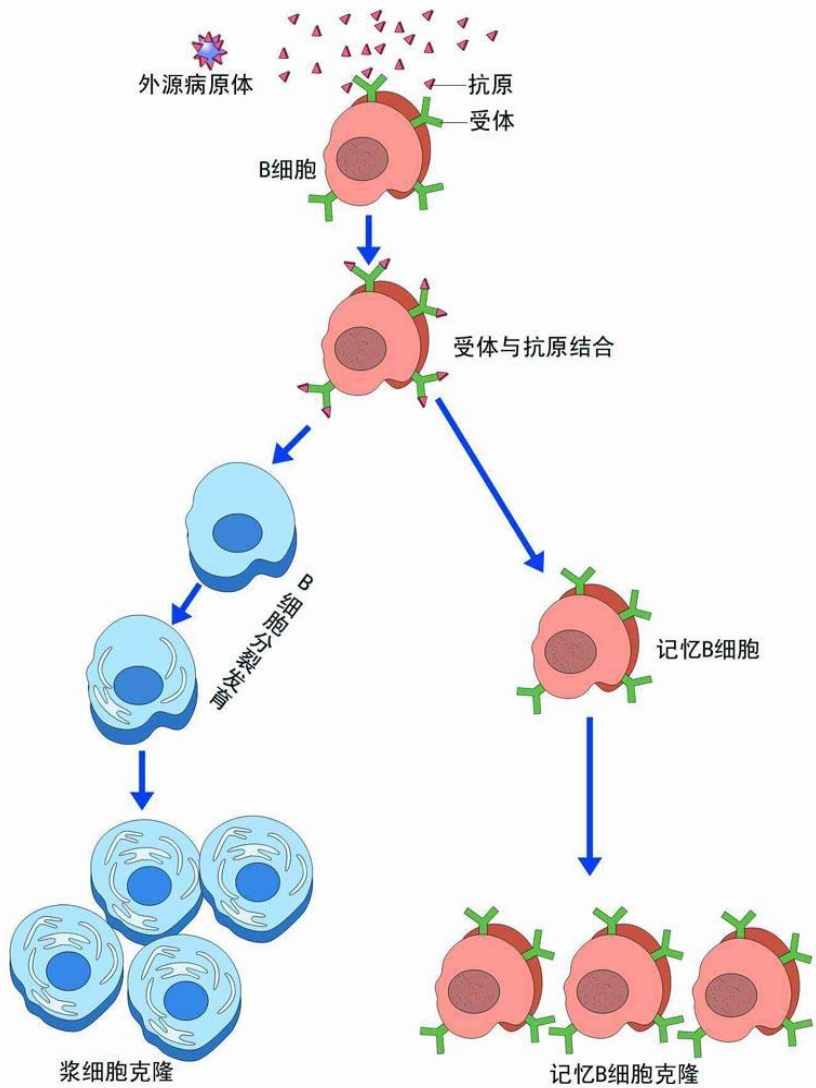
实验室常用的消毒灭菌

常用细胞培养相关物品的灭菌方法：

- 培养液等易失活物质：过滤；抗生素
- 平衡盐溶液及其它需要灭菌的液体：121°C, 20 分钟；过滤
- 布类、玻璃制品、金属器械、细胞培养耗材等：121°C, 20 分钟，然后烘干；
- 玻璃瓶：干热灭菌170°C, 4 小时。
- 操作台面：紫外线； 70%酒精涂擦
- 实验者：70%酒精涂擦

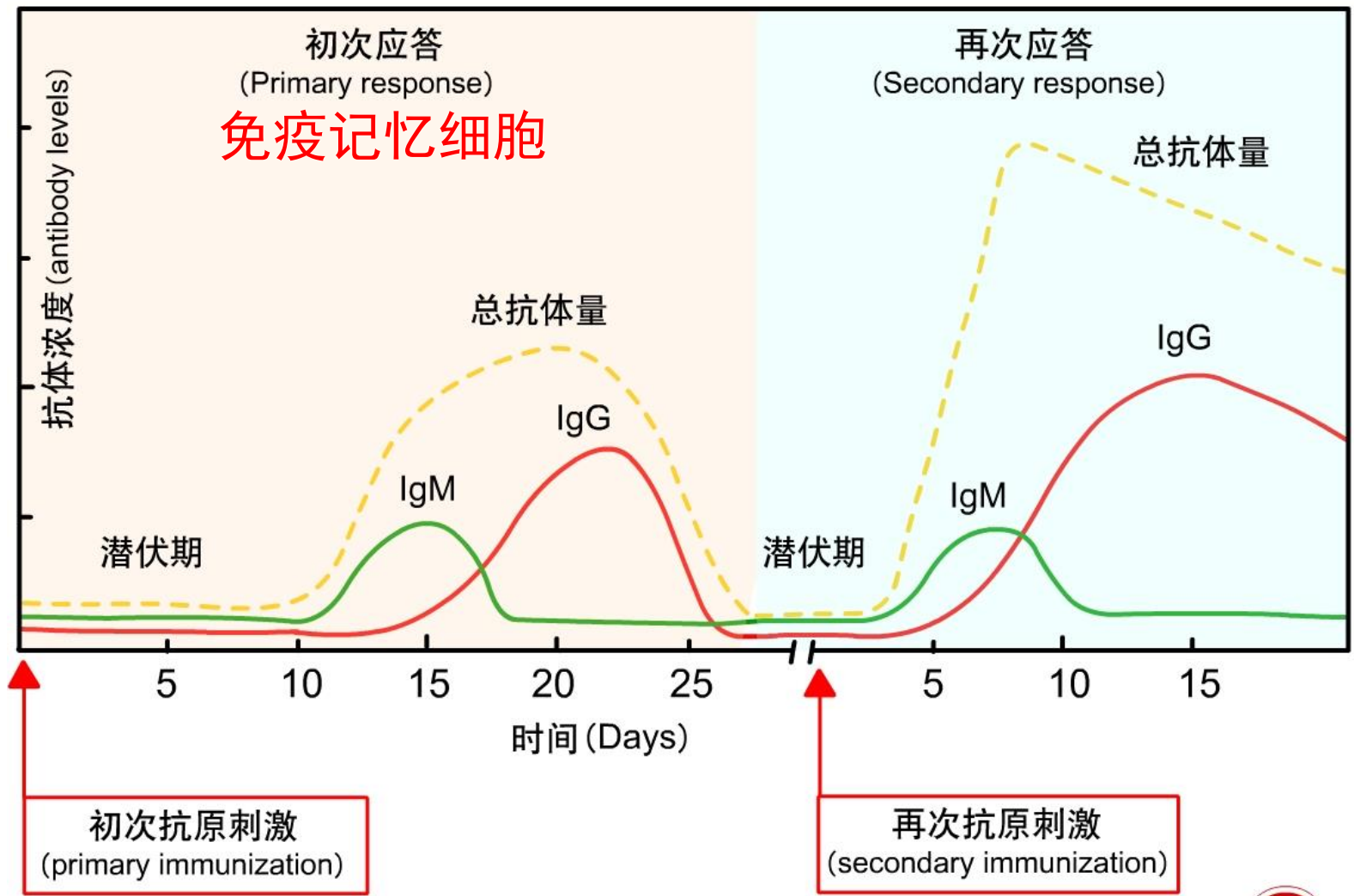
B细胞及体液介导的免疫应答（产生抗体）

- 当细菌和病毒等病原体入侵到血液、淋巴或组织液中时，由B细胞介导的体液免疫起关键的作用
- B细胞被抗原活化，克隆出更多的浆细胞（即生产抗体的终极B细胞）和**记忆细胞**。
- B细胞与抗原结合后的分化发育还需要巨噬细胞和Th细胞的参与。



免疫记忆—黑名单

获得性免疫中，免疫细胞一度对某抗原发生反应，则在下一次同样的抗原刺激时，可看到更强烈的反应。



疫苗

- 疫苗是将病原微生物（如细菌、病毒等）及其代谢产物，经过人工减毒、灭活或利用基因工程等方法制成的用于预防传染病的自动免疫制剂。
- 疫苗保留了病原体刺激动物体免疫系统的特性。

分类	获准使用的疫苗	研制中的疫苗
细菌性疫苗		
活疫苗	卡介苗	口服霍乱疫苗、口服痢疾疫苗、口服伤寒疫苗(Ty21a;vi-突变株)
灭活疫苗	霍乱、百日咳、伤寒、钩端螺旋体疫苗	口服霍乱疫苗+霍乱毒素B亚单位、麻风疫苗
亚单位疫苗	流感杆菌、脑膜炎球菌、肺炎球菌疫苗	伤寒疫苗（vi-携带者）
DNA疫苗		结核杆菌DNA疫苗
类毒素	破伤风、白喉	
病毒性疫苗		
活疫苗	牛痘、麻疹、腮腺炎、风疹、水痘、黄热病疫苗，脊髓灰质炎疫苗(Sabin)腺病毒疫苗，轮状病毒疫苗	巨细胞病毒、甲型肝炎病毒、流感病毒、副流感病毒、登革病毒、乙型脑炎病毒疫苗
灭活疫苗	脊髓灰质炎(Salk)、狂犬病、乙型肝炎、流感疫苗	甲型肝炎疫苗
亚单位疫苗	乙型肝炎疫苗、流感疫苗	HIV、疫苗/丙型肝炎病毒、流感病毒、疱疹病毒、巨细胞病毒
DNA疫苗		狂犬病毒DNA疫苗

抗生素

抗生素是微生物的代谢产物或人工合成的类似物，其主要用途是抑制微生物的生长（抑菌作用）或将它们杀死（杀菌作用），而一般情况下对其宿主不会产生严重的副作用。

作用机理：

1. 干扰细菌的细胞壁的合成，使细菌因缺乏完整的细胞壁，抵挡不了水份的侵入，发生膨胀、破裂而死亡。如青霉素
2. 使细菌的细胞膜发生损伤，细菌因内部物质流失而死亡。
3. 阻碍细菌的蛋白质合成，使细菌的繁殖终止。如链霉素
4. 通过改变细菌内部的代谢，影响它的脱氧核糖核酸的合成，使细菌不能重新复制新的细胞物质而死亡。如博莱霉素

抗生素滥用与耐药性

生物安全实验室

实验室分级	处理对象
一级	对人体、动植物或环境危害较低，不具有对健康成人、动植物致病的致病因子。
二级	对人体、动植物或环境具有中等危害或具有潜在危险的致病因子，对健康成人、动物和环境不会造成严重危害。有有效的预防和治疗措施。
三级	对人体、动植物或环境具有高度危险性，或对动植物和环境具有高度危害的致病因子。 <u>通常有预防治疗措施。</u> 3级实验室应与同一建筑内自由活动区域分隔开，并加以警示，限制进入的人员，进入的实验员必须穿防护服，实验室内的空气流动应由可控通风系统控制。
四级	对人体、动植物或环境具有高度危险性，通过气溶胶途径传播或传播途径不明，或未知的、危险的致病因子。 <u>没有预防治疗措施。</u> 如埃博拉病毒等传染力极强的疾病。

《**生命科学导论**—**健康与疾病**》

第九讲 主要致病微生物及感染性疾病

1. 病原微生物简介
2. 病毒引起的疾病(流感病毒、HIV、HBV、SARS、朊病毒)
3. 细菌引起的疾病(幽门螺旋杆菌、结核杆菌)
4. 真菌病(念珠菌、黄曲霉)
5. 疟疾
6. 耐药性

禽流感(Avian Influenza)

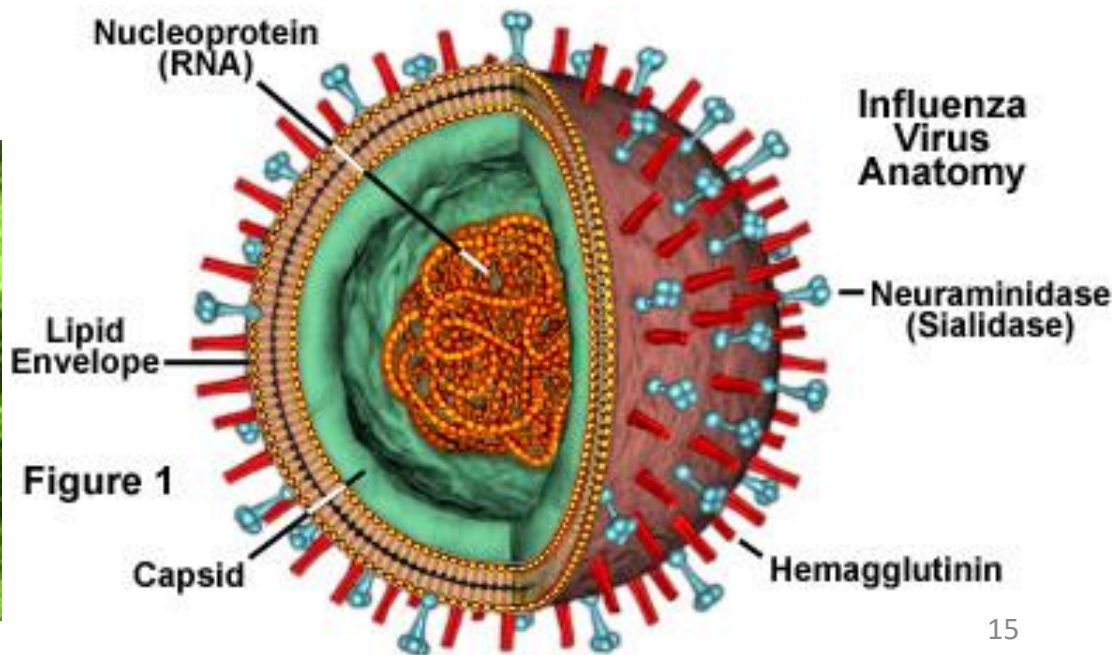
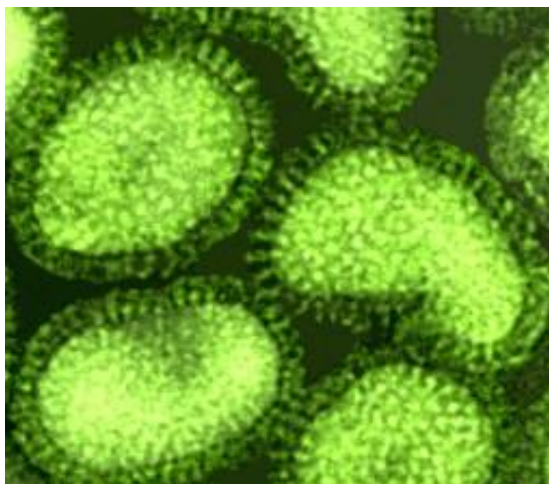


流感病毒

流感病毒属于正粘组液病毒科，球型，直径80~120nm，基因组为RNA病毒。其特点是容易发生变异。分为甲乙丙三型，其中甲型最容易发生变异，可感染人和多种动物，为人类流感的主要病原，常引起大流行和中小流行。乙型流感病毒变异较少，可感染人类，引起爆发或小流行。丙型较稳定，可感染人类，多为散发病例。

流感病毒不耐热，100°C1分钟或56°C30分钟灭活，对常用消毒剂敏感（1%甲醛、过氧乙酸、含氯消毒剂等）对紫外线敏感，耐低温和干燥，真空干燥或-20°C以下仍可存活。

流感病毒颗粒结构

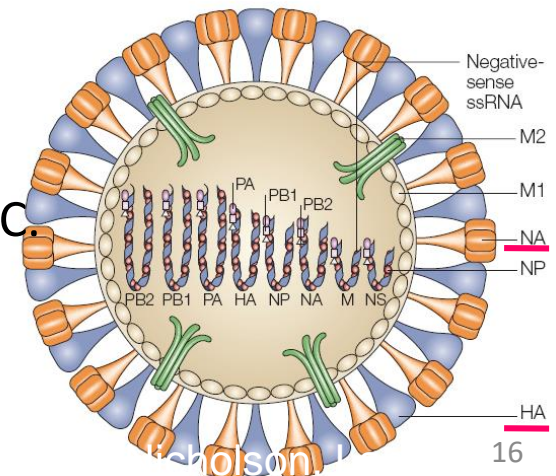


流感病毒的分类

Virology of Influenza A viruses

- Three types: A, B or C classed by antigenic differences in NP (核蛋白) and M1 (基质蛋白), 它们相对较稳定. B和C型只在人类有
- 甲型流感(A型流感)病毒以病毒表面突起的两种蛋白质 (血凝素,HA及神经氨酸酶,NA) 来区分。甲型病毒共有16种不同的HA以及9种不同的NA, 命名上便以H1N1, H2N2依此类推来命名。目前仅确定H1N1、H2N2、H3N2这3种会感染人类。另外H5N1禽流感虽然暂时未有人类之间互相传染的证据, 但世界各地卫生部门正密切关注其引起世界大流行的可能性。HA和NA对病毒侵入和吸附于宿主细胞、再释放等具有重要作用

- **Avian Influenza A:** all 16 HA and 9 NA subtypes.
- **Human Influenza A:** H1, H2, H3, N1, N2; Type B and C.
- **Porcine Influenza A:** H1,H3,N1,N2.
- **Caballine Influenza A:** H3,H7,N7,N8



甲型流感

甲型流感病毒根据H和N抗原不同，又分为许多亚型。其中仅H1N1、H2N2、H3N2主要感染人类。对禽类危害最大的为H5、H7和H9亚型毒株。一般情况下，禽流感病毒不会感染鸟类和猪以外的动物。但具有高致病性的H5N1、H7N7、H9N2等禽流感病毒，一旦发生变异可能具有人与人的传播能力，会导致人间禽流感流行。

流感病毒颗粒外膜由两型表面糖蛋白覆盖

一型为**植物血凝素** (即**H**) H分15个亚型

一型为**神经氨酸酶** (即**N**) N分9个亚型

禽流感病毒中，H5、H7、H9可以传染给人

依据流感病毒特征可分为HxNx共135种亚型，H7N9亚型禽流感病毒是其中的一种

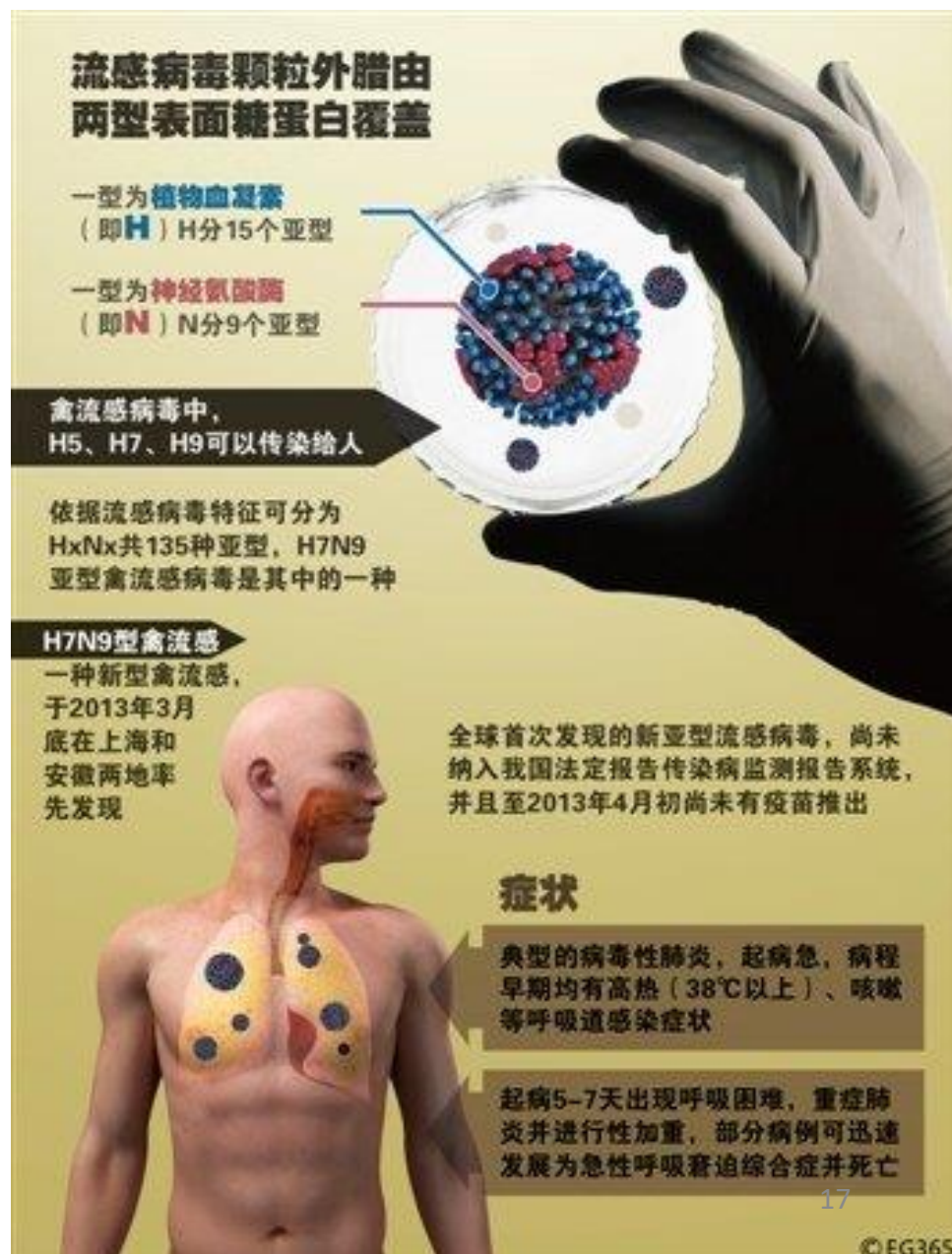
H7N9型禽流感
一种新型禽流感，于2013年3月底在上海和安徽两地率先发现

全球首次发现的新亚型流感病毒，尚未纳入我国法定报告传染病监测报告系统，并且至2013年4月初尚未有疫苗推出

症状

典型的病毒性肺炎，起病急，病程早期均有高热（38℃以上）、咳嗽等呼吸道感染症状

起病5-7天出现呼吸困难，重症肺炎并进行性加重，部分病例可迅速发展为急性呼吸窘迫综合症并死亡



流感病毒通过多遗传基因重排快速进化

1、**抗原性变异**：为了逃脱宿主已获得的免疫，病毒不断地改变其抗原性。根据抗原性变异的程度可分为两种：抗原漂移（antigenic shift）和抗原转变（antigenic drift）。

➤**抗原漂移**是由编码HA或NA蛋白的基因发生点突变，片段删除或者插入。

➤**抗原转变**是由于抗原的突变幅度较大，导致新亚型产生，这种变异称为抗原转变。

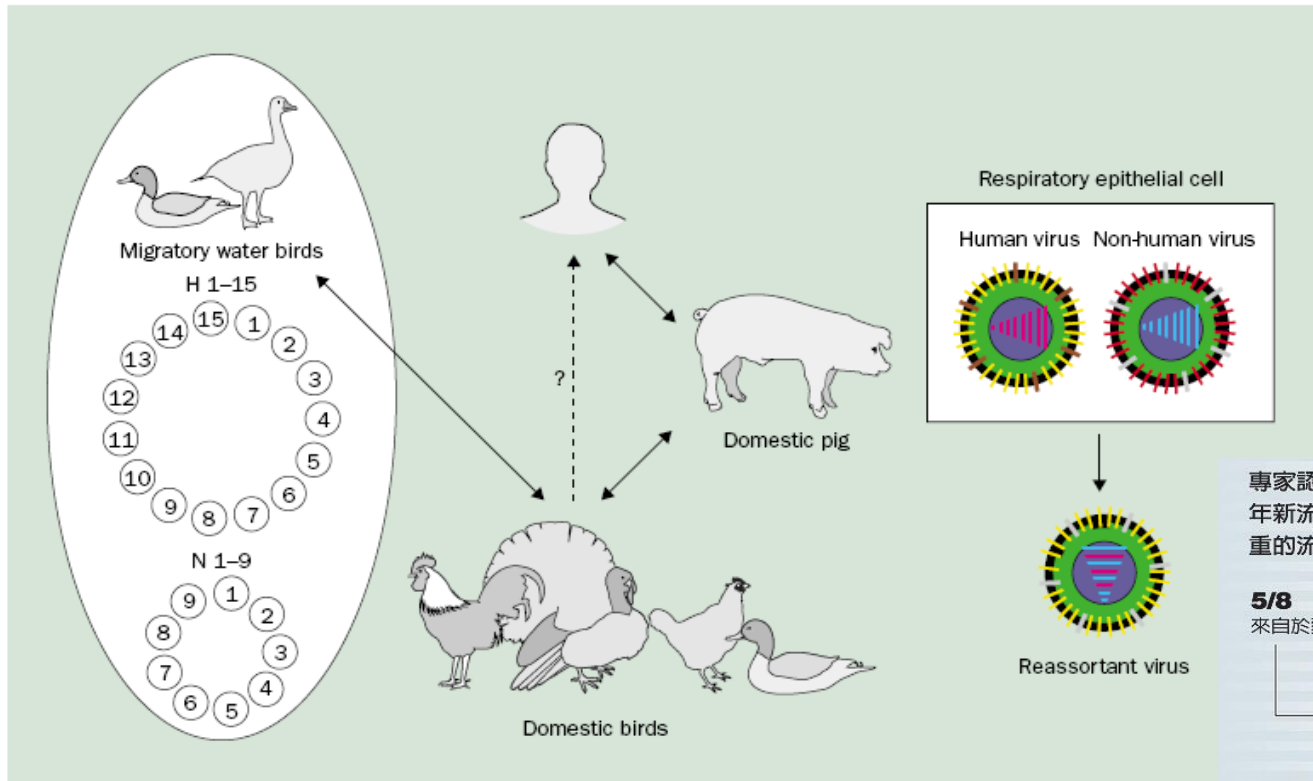
2、病毒在**基因组级别**的变异：

包括基因重组和基因组重排，例如：

1957年的亚洲H2N2流感大流行，就是人的H1N1病毒株与禽流感病毒株重排的结果，获得了禽流感病毒株的H2，HA，N2，NA，PB1基因。

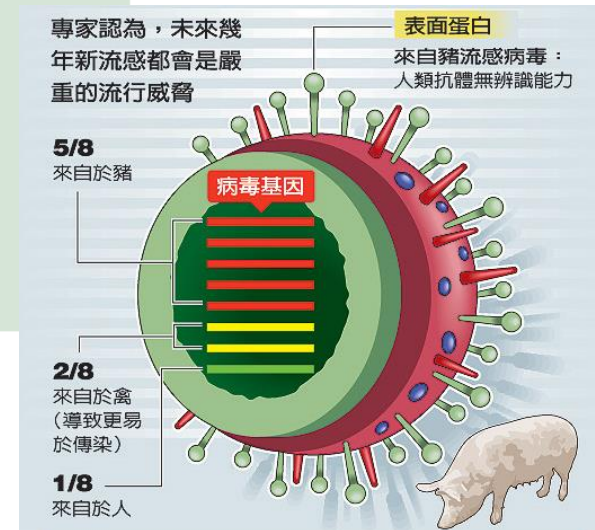
类似的，1988年香港的H3N2禽流感大流行是由于人H2N2病毒株与禽流感病毒株重排，获得了禽流感病毒株的H3，HA，PB1。

流感病毒通过多遗传基因重排快速进化



甲型流感病毒在不同物种间的传播以及重组曾见于猪、人及鸡。

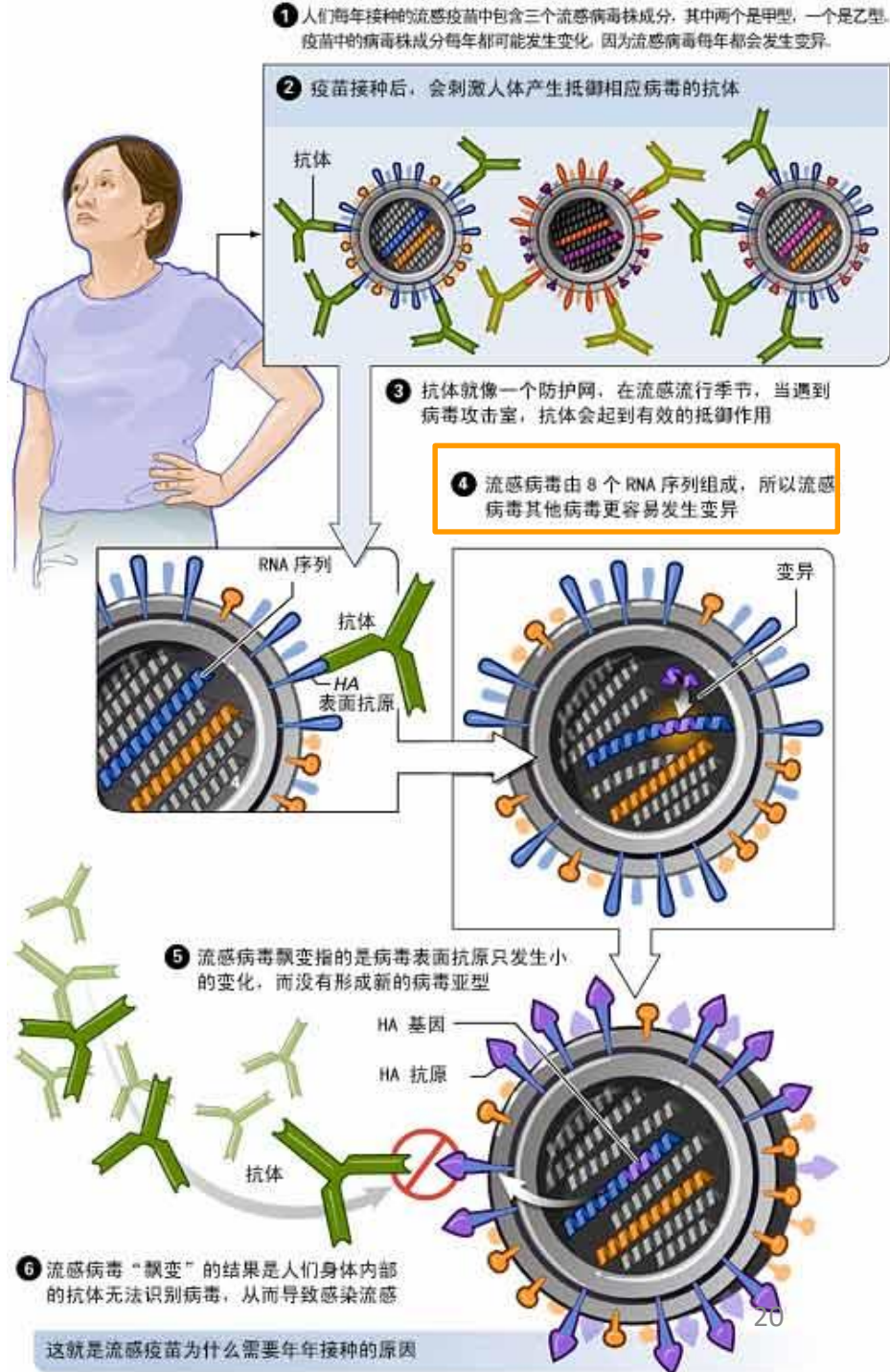
K.G. Nicholson, Lancet, 2003



流感疫苗

目前还没有治疗流感的特效手段，接种疫苗是国际上公认的预防流感的方法，注射流感疫苗的保护效力大约在70%。所以，接种疫苗是既经济又有效的措施，流感疫苗接种后，能迅速在人体内产生保护性抗体，通常两周内就会产生效果，保护性抗体能在人体内持续1年，但由于接种疫苗后人体内产生的抗体水平会随着时间的延续而下降，并且每年疫苗所含毒株成分因流行优势株不同而有所变化，所以每年都需要接种当年度的流感疫苗。

流感病毒RNA序列更容易发生突变



目前的疫苗研究和生产存在几个主要问题

WHO在全球设有多个参考实验室，负责收集整理当年在南北半球流行的流感病毒的毒株，在流感季节到来之前，发布当年的毒株信息。然后可据此研制当年的流感疫苗，再派发给疫苗生产商进行大规模生产。

(1) 疫苗研究速度较慢，从宣布流感大规模流行到第一支疫苗生产出来，需要3—6个月左右的时间。实现大规模接种需要1年左右时间。这给及时预防和控制流感带来了困难

(2) 目前全世界的抗病毒及疫苗生产能力还远远不能应付流感大规模爆发时疫苗的需要。

➤ 流感大规模流行之前，疫苗接种是不必要的！

因为病毒在不断突变过程中，流感流行时的病毒和现在的病毒很多遗传特征都不一样了。

➤ 目前的常用疫苗主要为灭活疫苗。美欧也用减毒疫苗。主要针对病毒的表面蛋白HA。

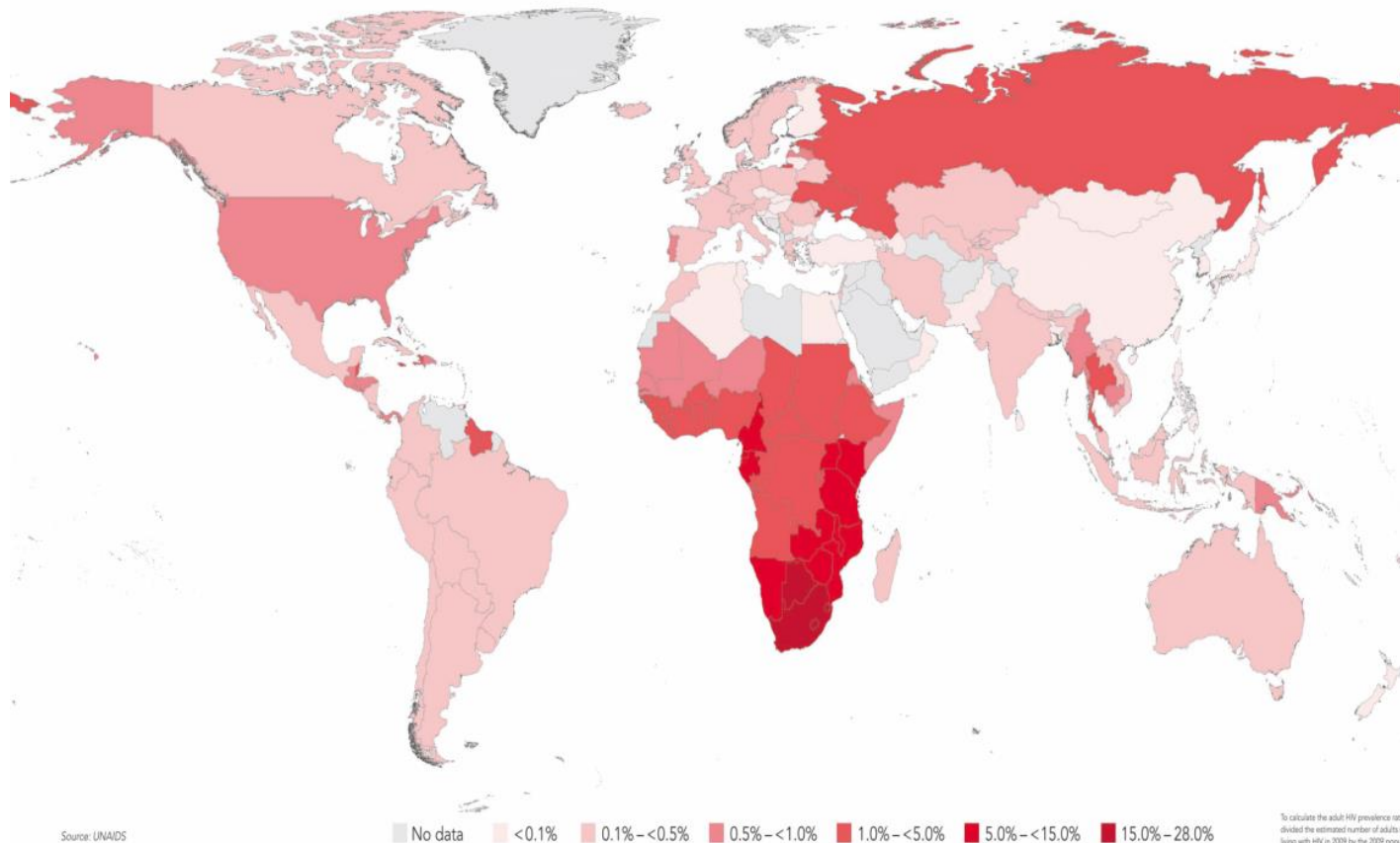
正确预防禽流感等呼吸道传播性疾病

- 1、勤洗手多通风；
- 2、养成良好的卫生习惯，咳嗽和打喷嚏时应遮掩口鼻；
- 3、 38°C 以上高热伴流感样症状应及时就诊，周围有相关症状者，应帮助其及时就医；
- 4、不要接触病死禽鸟及其分泌物、排泄物；
- 5、禽流感病毒普遍对热敏感， 65°C 加热30分钟或煮沸（ 100°C ）2分钟以上可灭活，因此进食正常烹饪条件下的禽肉蛋类是安全的；
- 6、避免去人口密集和通风不良的公共场所。

HIV in World

2010: A global view of HIV infection

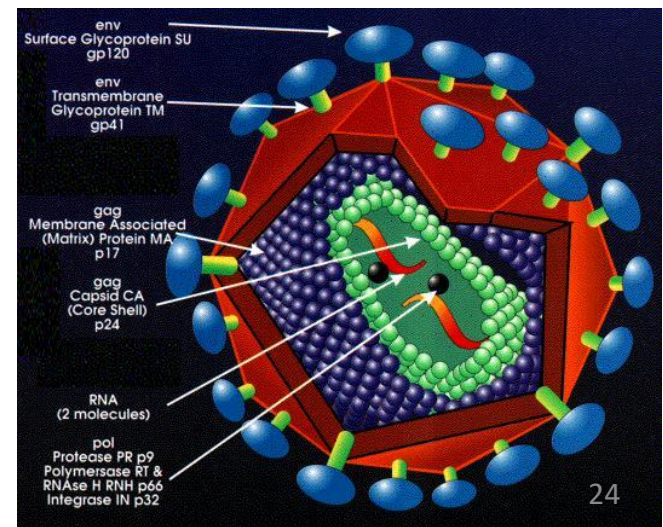
33.3 million people [31.4–35.3 million] living with HIV, 2009



HIV

- **人类免疫缺陷病毒**（Human Immunodeficiency Virus, HIV）是一种感染人类免疫系统细胞的**慢病毒**，属反转录病毒（RNA病毒）的一种。
- 普遍认为，人类免疫缺陷病毒的感染导致艾滋病（AIDS, Acquired Immune Deficiency Syndrome, 后天免疫缺乏综合症，或译作“爱滋病”），艾滋病是后天性细胞免疫功能出现缺陷而导致严重随机感染及/或继发肿瘤并致命的一种疾病。
- HIV是把人体免疫系统中最重要**的CD4T淋巴细胞**作为攻击目标，**HIV本身并不会引发任何疾病**，而是当免疫系统被HIV破坏后，人体由于抵抗能力过低，感染其它的疾病导致死亡。
- 艾滋病病毒在人体内的潜伏期平均为9年至10年，在发展成艾滋病病人以前，病人外表看上去正常，他们可以没有任何症状地生活和工作很多年。

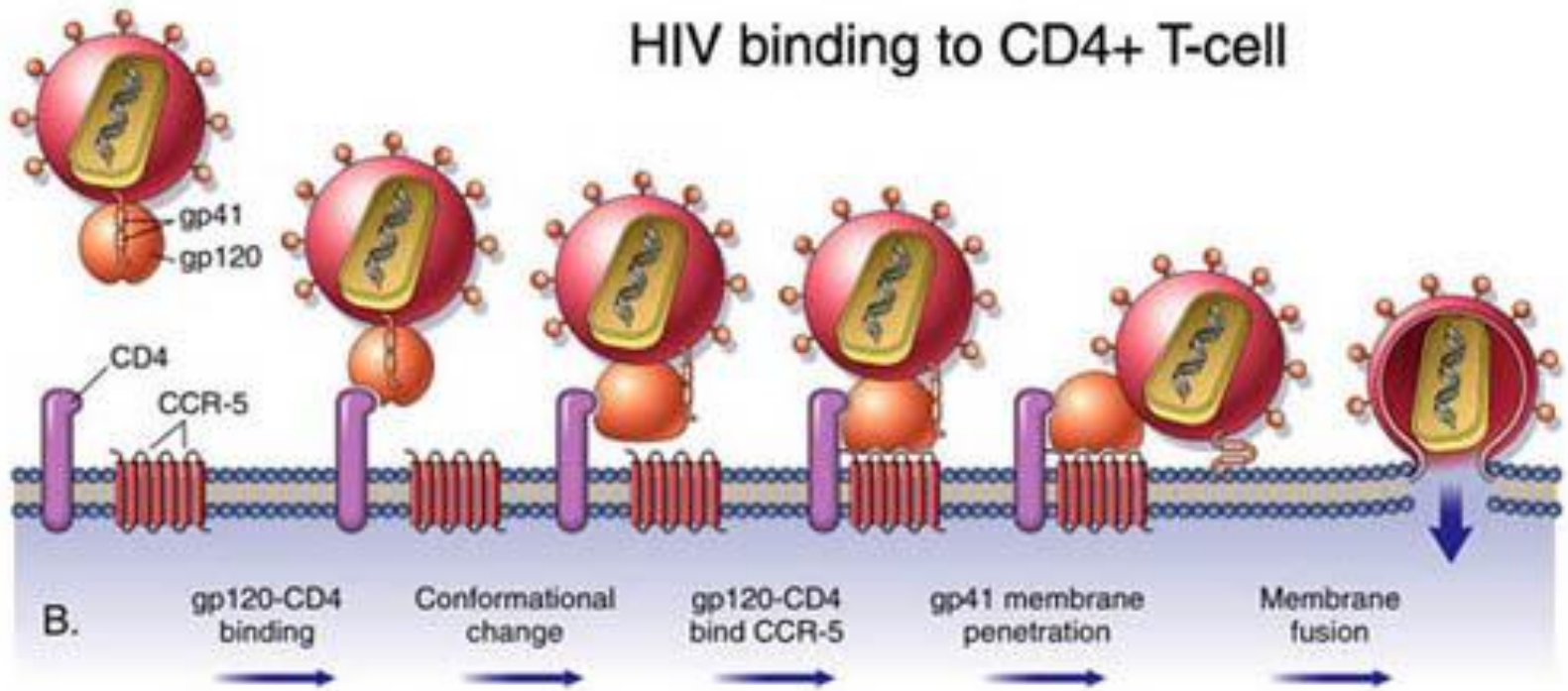
艾滋病病人由于免疫功能严重缺损，常合并严重的机会感染，常见的有细菌（分枝杆菌）、原虫（卡氏肺囊虫、弓形体）、真菌（白色念珠菌、新型隐球菌）、病毒（巨细胞病毒、单纯疱疹病毒），最后导致无法控制而死亡，另一些病例可发生Kaposi肉瘤或恶性淋巴瘤。



HIV的特点

- 主要攻击人体的CD4T淋巴细胞系统。
- HIV作为反转录病毒，感染后会整合入宿主细胞的基因组中，一旦侵入机体细胞，病毒将会和细胞整合在一起终生难以消除，目前的抗病毒治疗并不能将病毒根除。
- 病毒基因变化多样。
- 广泛存在于感染者的血液、精液、阴道分泌物、唾液、尿液、乳汁、脑脊液等，其中以血液、精液、阴道分泌物中浓度最高。
- 对外界环境的抵抗力较弱，常规病毒消毒法也有效。
- 感染者潜伏期长，死亡率高。

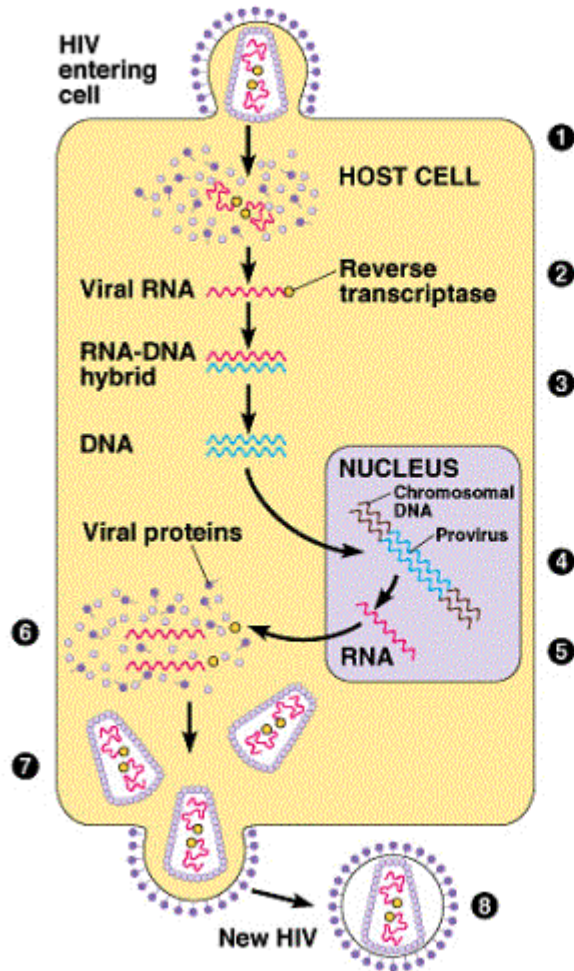
HIV入侵CD4T细胞



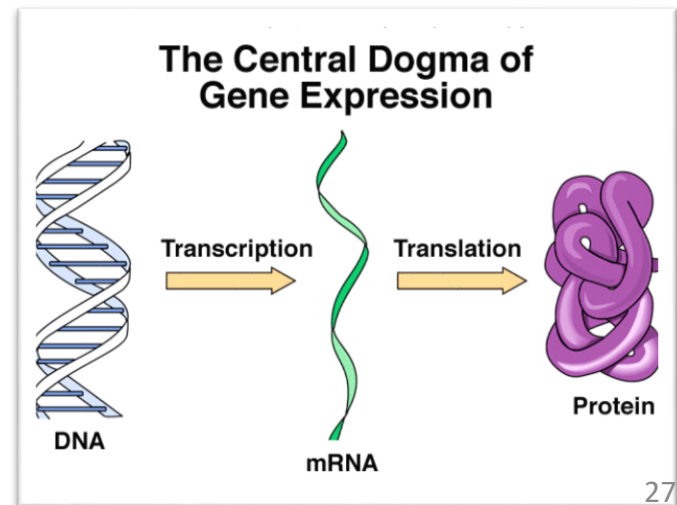
HIV的生命周期



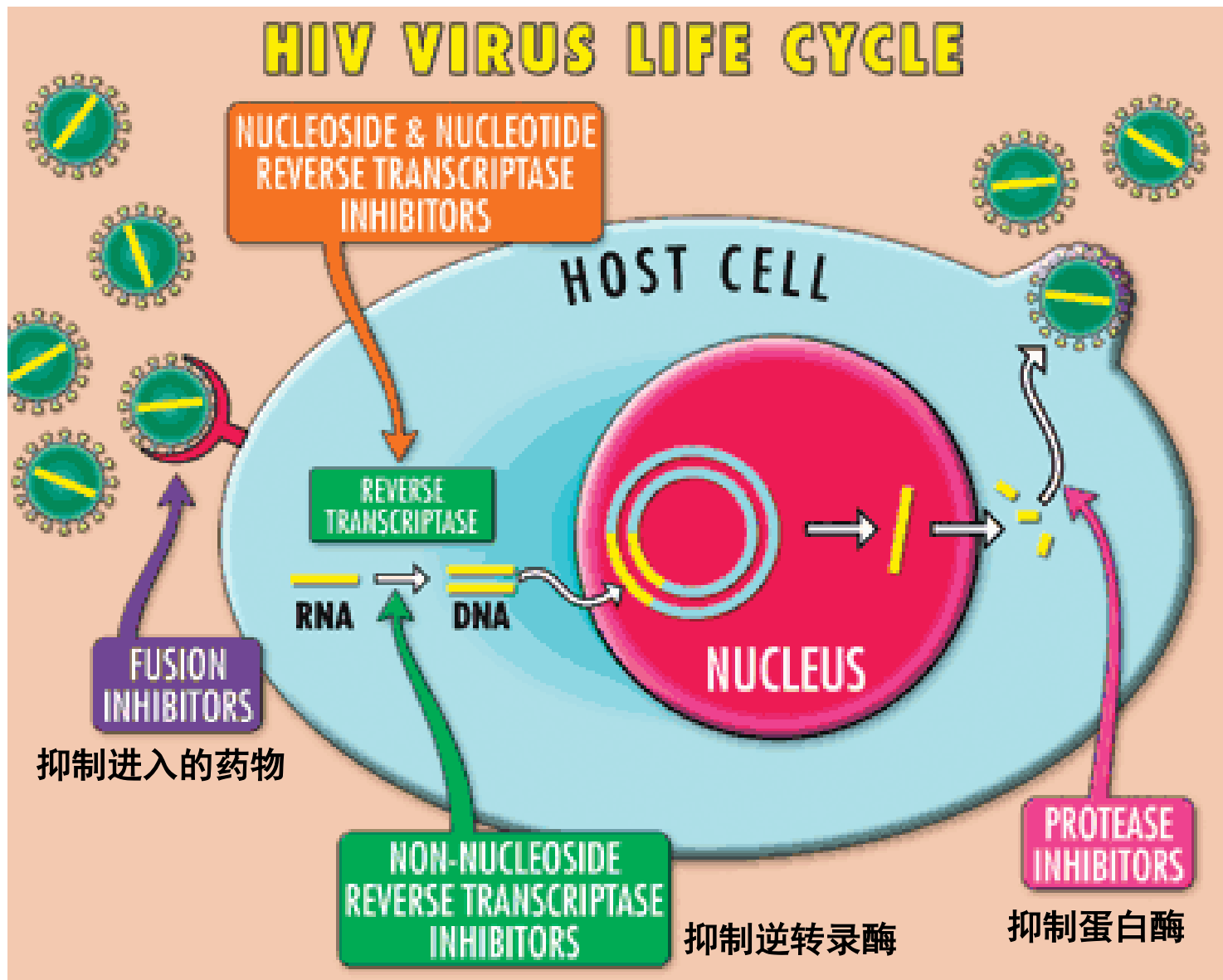
Penetration, Uncoating, Reverse Transcription



1. Virus fuses with cell membrane.
Capsid proteins and matrix proteins removed releasing RNA genomes
2. Reverse Transcriptase synthesizes DNA copy of genome.
Second strand is synthesized.



HIV生活周期及抗病毒策略



艾滋病的鸡尾酒疗法

高效抗逆转录病毒治疗方法

鸡尾酒疗法又称混合疗法，针对转录和蛋白酶及病毒复制过程。包括：

- (1) 将核苷酸类似物渗入细胞干扰病毒基因组的复制。
- (2) 采用逆转录酶抑制剂阻止HIV病毒RNA逆转录为cDNA。
- (3) 利用化合物抑制HIV蛋白酶的功能，使其不能将翻译的多蛋白多肽酶切加工成功能蛋白质。



艾滋病疫苗

“在黑屋子里头放枪”

20多年来，有75种艾滋病疫苗进入了临床试验，只有3种疫苗“坚持”到了大规模有效性临床试验的阶段。目前，只剩2种还在进行大规模临床试验，尚没有一种艾滋病疫苗被证明有效。

为什么艾滋病很难预防？

- 艾滋病病毒在感染细胞的初期并不表现明显的症状，此时RNA基因组的主要功能是反转录整合到宿主染色体进入潜伏期，不易检测。
- 逆转录酶没有校读功能，将RNA反转录为cDNA时增加了基因组突变的机率(达1%)，使 **RNA基因组在复制过程中积累大量突变**。
- 由于复制过程的高突变率使外壳蛋白不断发生变异，制备的抗体很快即失去识别的功能。

这是艾滋病很难采用免疫预防的根本原因！
因此，切断传播途径，切实做好预防工作是关键！

艾滋病的传染途径

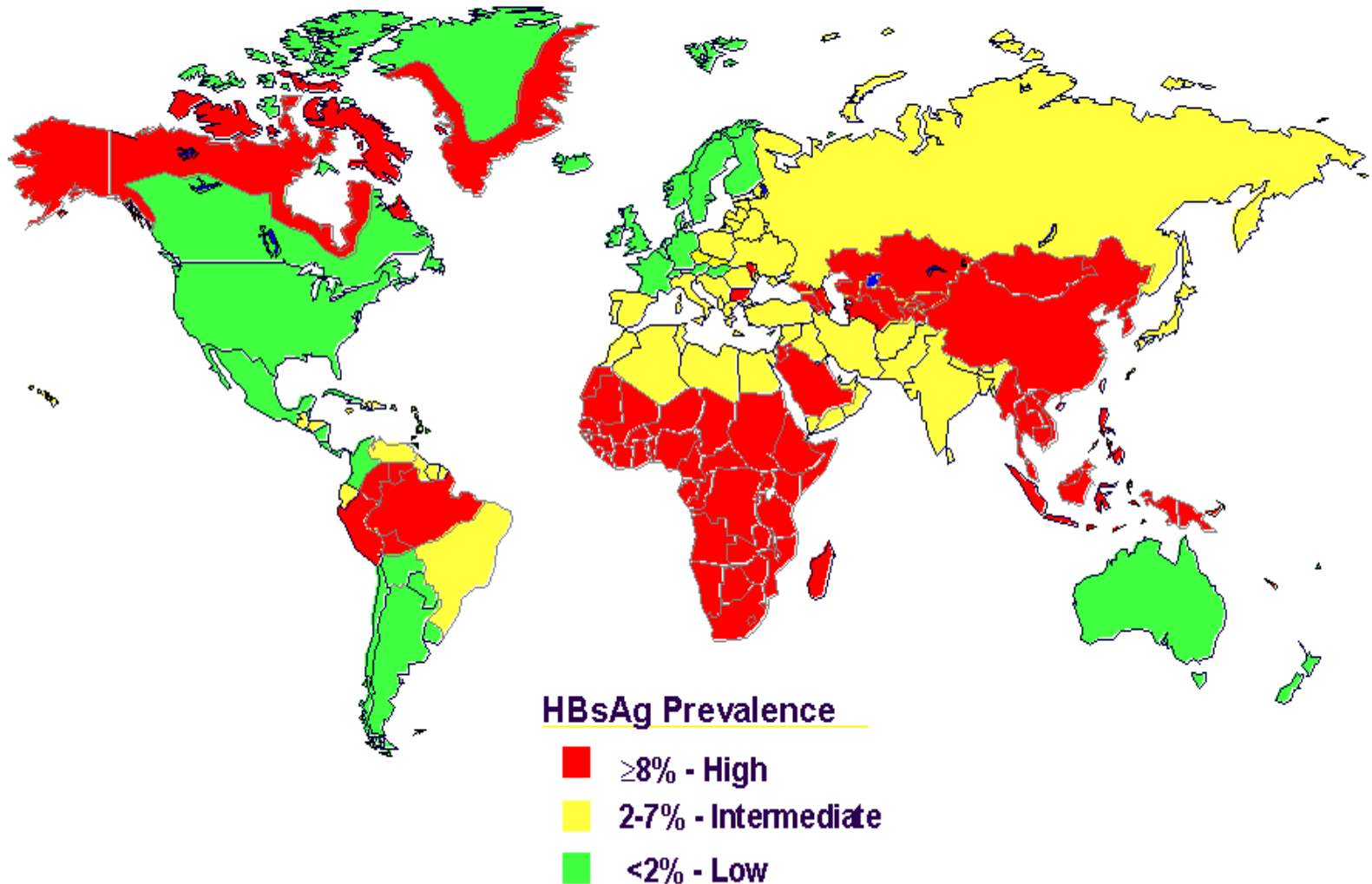
- 1) 艾滋病的感染源是HIV携带者和艾滋病患者。传染途径主要为：体液（性传播占75—85%），血液（3—5%），吸毒（5—10%），唾液，乳汁（母婴传播）。
- 2) HIV病毒在离体条件下很难生存，因此不会通过游泳池水源传播。
- 3) 蚊子不会作为中间寄主传播HIV。

全世界每天艾滋病新感染者约16 000人。大多数5—10年内发病，确诊3年内死亡。

预防艾滋病毒传播的一些关键方法：

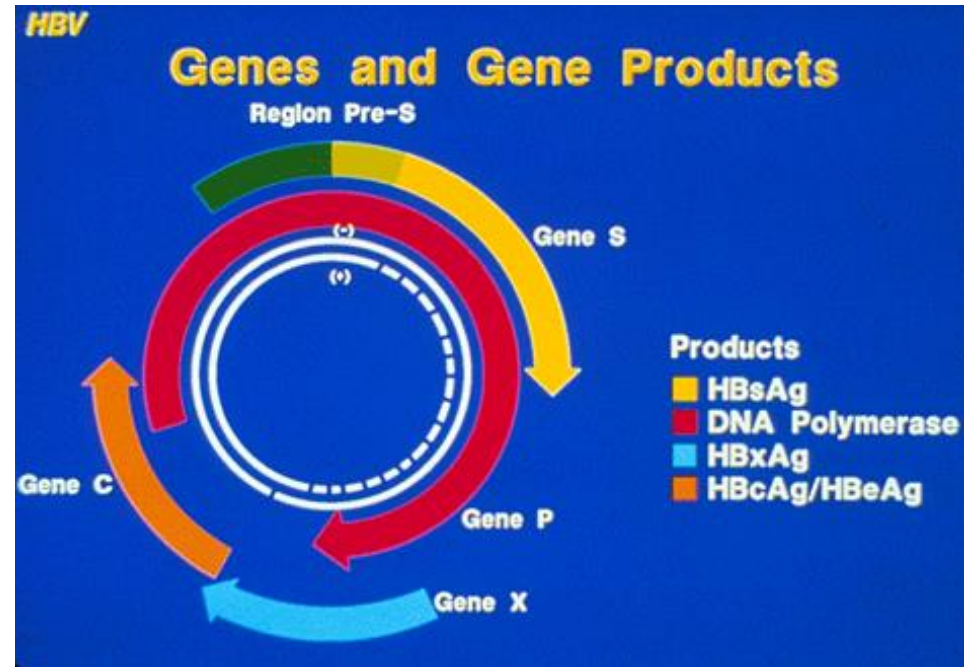
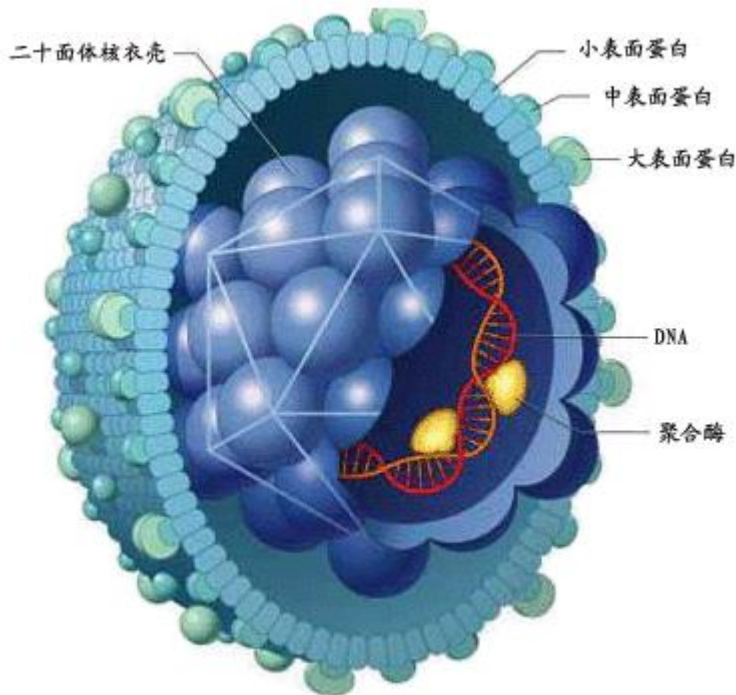
采用安全的性行为，例如使用避孕套；
接受检测并治疗性传播感染，包括艾滋病毒；
避免注射药物，或者在注射时一定要使用新的一次性针头和针管；
确保你可能需要的任何血液或血液制品都经过艾滋病毒检测。

Geographic Distribution of Chronic HBV Infection

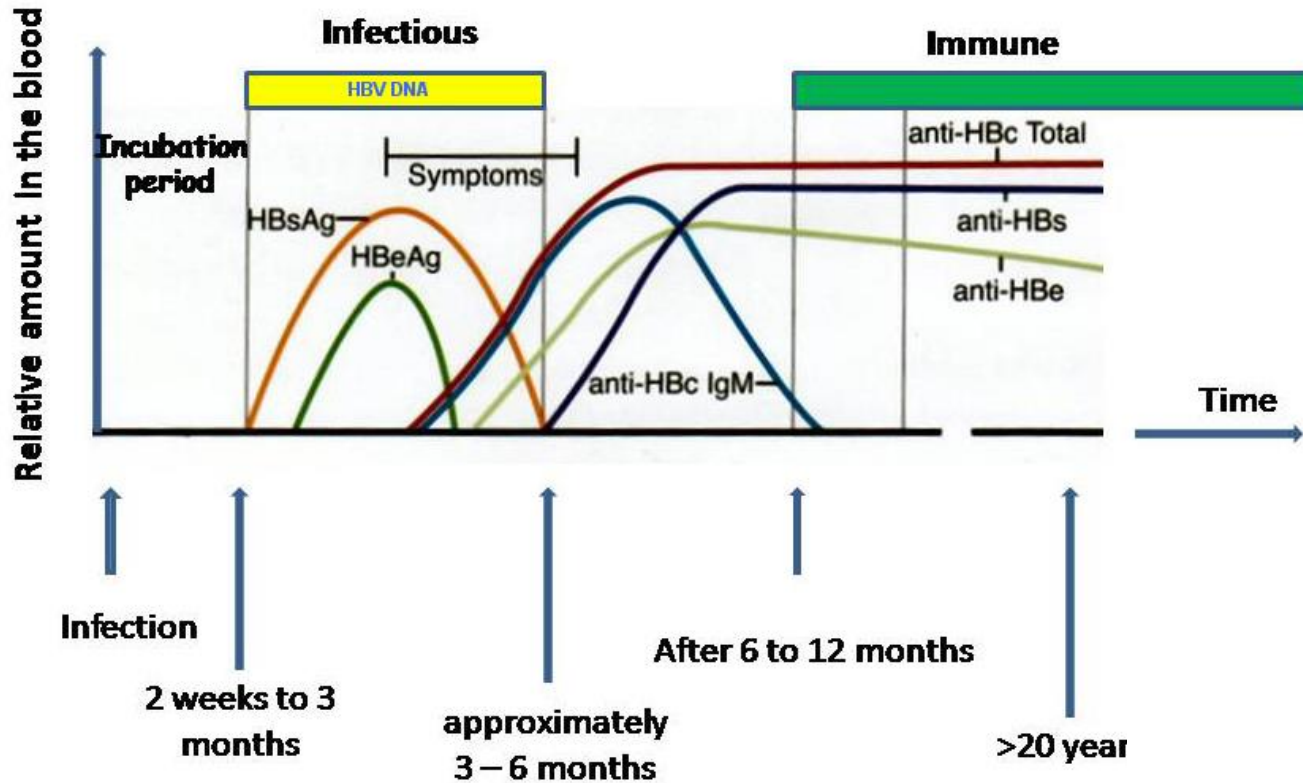


HBV

乙型肝炎病毒 (HBV) 属嗜肝DNA 病毒科 (hepadnaviridae)，基因组长约3.2kb，为部分**双链环状DNA**。HBV的抵抗力较强，但65°C10 小时、煮沸10 分钟或高压蒸气均可灭活HBV。含氯制剂、环氧乙烷、戊二醛、过氧乙酸和碘伏等也有较好的灭活效果。



HBV antigens and antibodies in the blood

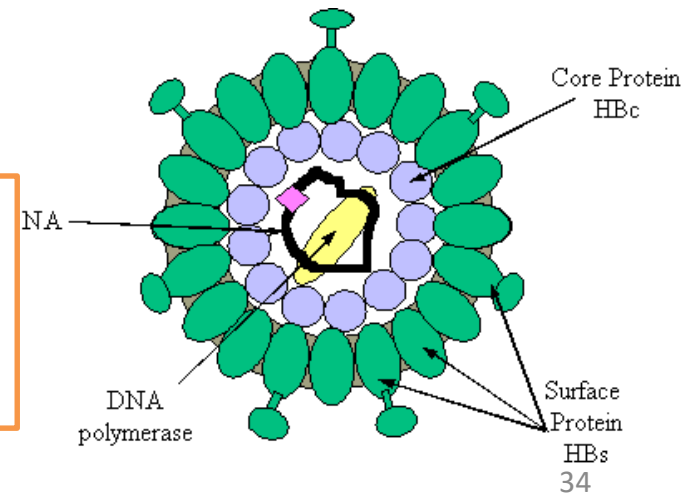


HBsAg (+)
病毒感染的指标

HBeAg (+)
病毒在体内复制的指标，提示传染性较强

抗-HBc (+)
体内存在HBcAg，是既往或现感染乙肝病毒的标志

•HBeAg是以隐蔽形式存在于HBV核心中的一种可溶性蛋白
•HBeAg阳性是乙肝病毒复制明显和传染性强的可靠标志，它与HBV-DNA的检出有明显的平行关系，是体现病毒复制的重要血清标志。



乙肝五项(两对半)

HBsAg 抗HBs
HBeAg 抗HBe
抗HBc

临床意义	HbsAg	抗-Hbs	HBeAg	抗 HBe	抗 HBc
急性乙肝病毒感染 潜伏期后期	+	-	-	-	-
急性乙肝早期 传染性强	+	-	+	-	-
(大三阳)急、慢性乙肝, 病毒复制 活跃, 传染性强	+	-	+	-	+
急、慢性乙肝	+	-	-	-	+
急、慢性乙肝, 由 HbeAg 向抗- Hbe 转换, 有一定传染性	+	-	+	+	+
(小三阳)急、慢性肝炎, 病毒复制 减弱, 传染性弱	+	-	-	+	+
乙肝进入恢复阶段, 开始产生免疫力	+	+	-	+	+
急性乙肝感染恢复期, 或有既往感染 史	-	-	-	+	+
乙肝恢复期, 已有免疫力	-	+	-	+	+
接种乙肝疫苗后, 或乙肝病毒感染康 复, 已有免疫力	-	+	-	-	-
急性乙肝病毒感染窗口期, 或既往乙 肝病毒感染的痕迹	-	-	-	-	+
乙肝恢复, 有免疫力	-	+	-	-	+

HBsAg (+)
病毒感染的指标

HBeAg (+)
病毒在体内复制的指标,
提示传染性较强

抗-HBc (+)
体内存在HBcAg,
是既往或现感染乙肝病
毒的标志

乙型肝炎常识

症状

乙型肝炎病毒可造成急性病患，症状可持续数周，包括皮肤和眼睛发黄（黄疸），尿色深、极度疲劳、恶心、呕吐和腹痛。患者可能需要数月乃至一年才能痊愈。乙型肝炎病毒也会造成慢性肝脏感染，以后可能发展成肝硬化或肝癌。

什么人患慢性疾病的风险最大？

乙型肝炎病毒感染将成为慢性疾患的可能性取决于一个人受感染时的年龄，感染乙型肝炎病毒的幼儿转为慢性感染的可能性最大。在出生第一年感染病毒的约90%婴儿和1-4岁被感染的30-50%儿童，最后都会转为慢性感染。在儿童时期转为慢性感染的成年人中，约25%会死于与乙型肝炎病毒有关的肝癌或肝硬化。感染乙型肝炎病毒的健康成年人中，约90%在六个月内会痊愈并完全清除病毒。

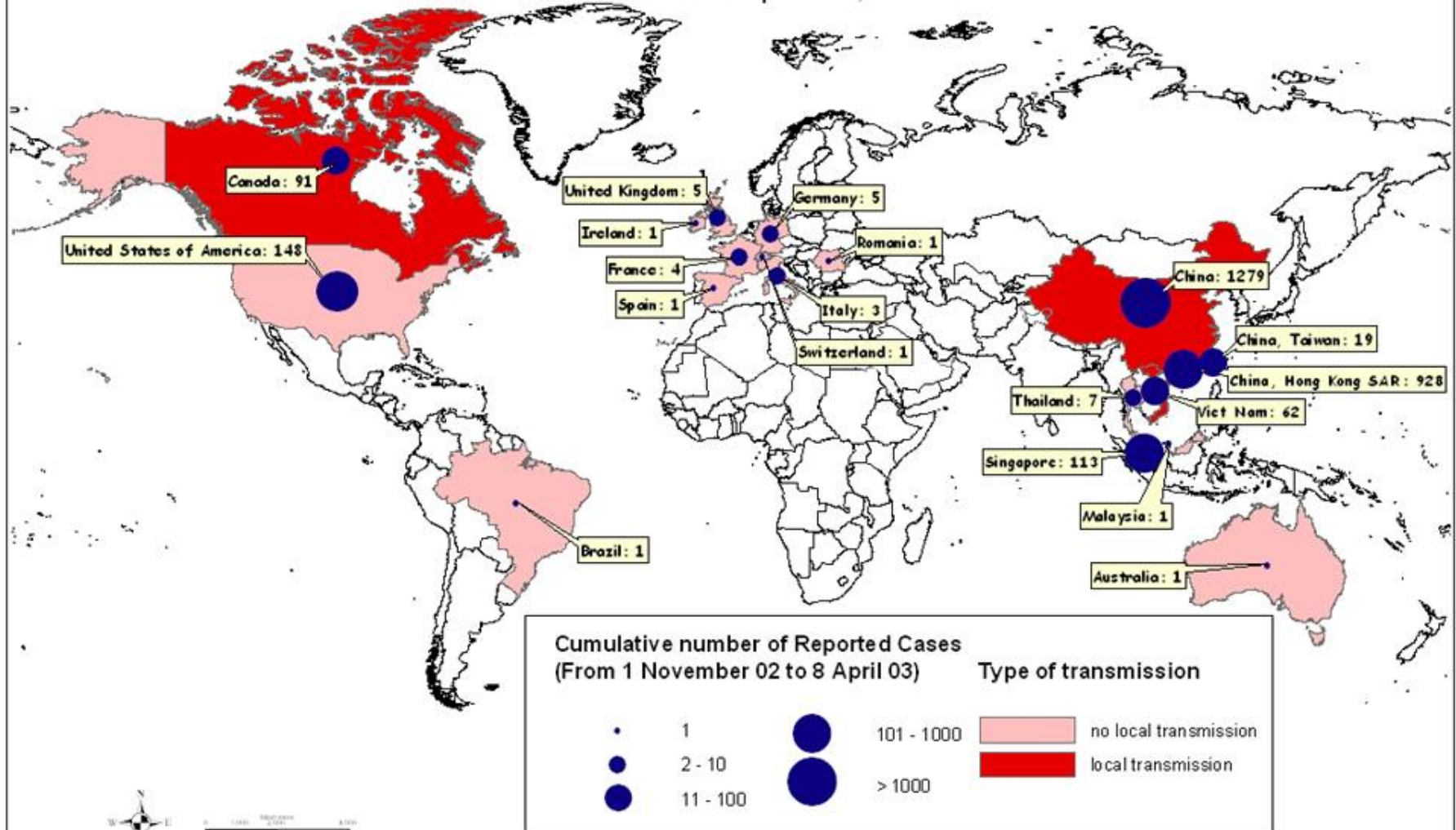
传播

乙型肝炎病毒通过与受感染者的**血液或其他体液**（比如，精液和阴道分泌物）接触而在人与人之间传播，传播途径与人类免疫缺陷病毒（艾滋病毒）相同。乙型肝炎病毒的传染性比艾滋病毒强50-100倍，乙型肝炎病毒在体外可存活至少7天以上。在此期间，如果病毒进入未感染者的身体，它依然可造成感染。

SARS的流行

SARS : Cumulative Number of Reported Cases

Total number of cases: 2671 as of 8 April 2003, 14:30 GMT+2



The presentation of material on the maps contained herein does not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or areas or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries.

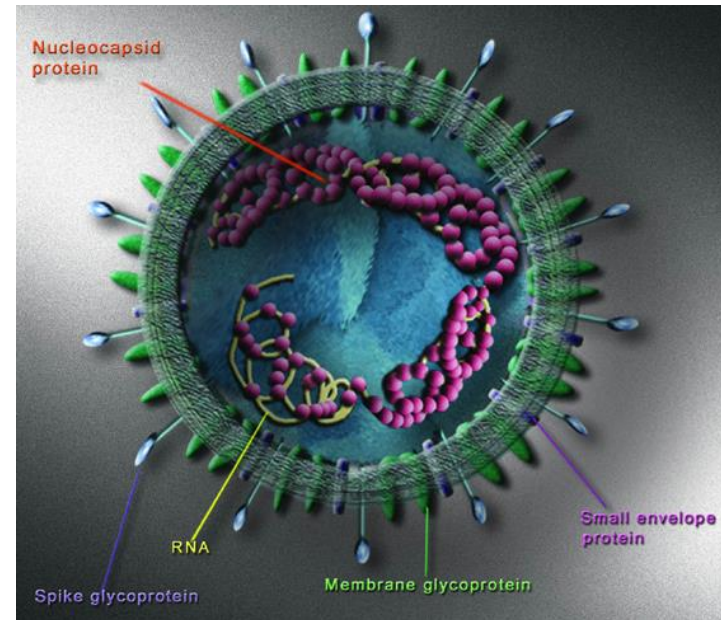
Data Source: World Health Organization
 Map Production: Public Health Mapping Team
 Communicable Diseases (CDS)
 © World Health Organization, April 2003

SARS

严重急性呼吸综合症（Severe Acute Respiratory Syndromes），简称SARS，也叫传染性非典型肺炎，是一种因感染SARS相关冠状病毒而导致的以发热、干咳、胸闷为主要症状，严重者出现快速进展的呼吸系统衰竭，是一种新的呼吸道传染病，传染性极强、病情进展快速。SARS病毒可以在室温情况下在一个塑料表面存活至少24小时，在低温环境中可以存活更长时间，不过它们在36.9摄氏度时就会死亡。



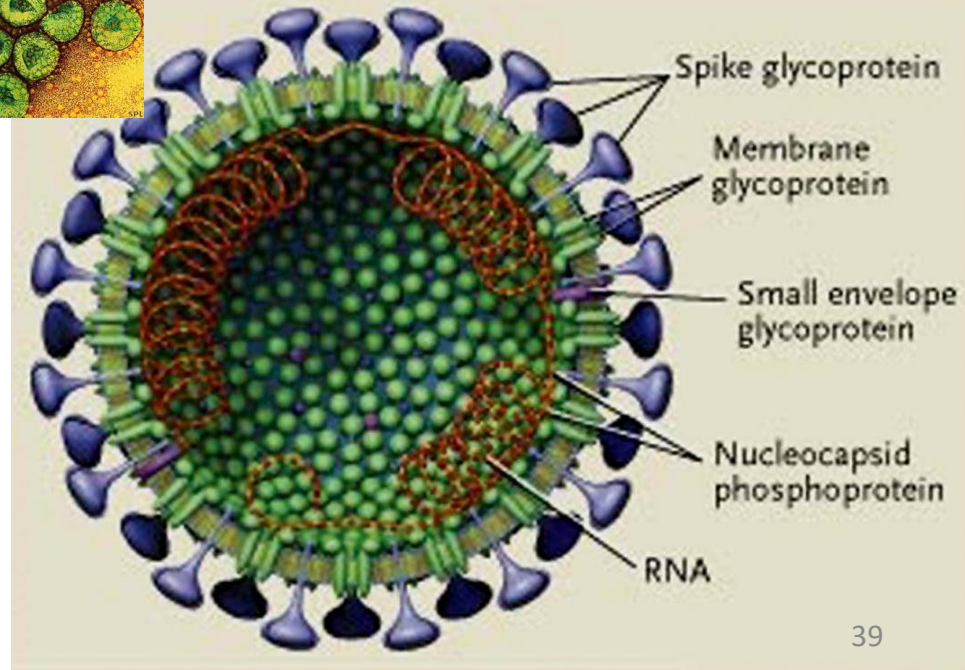
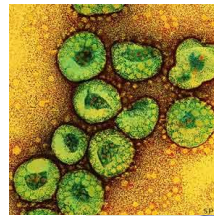
Wearing N95 mask was one of the main public preventive measures against SARS



SARS病毒结构

冠状病毒粒子呈不规则形状，直径约60-220nm。病毒粒子外包着脂肪膜，膜表面有三种糖蛋白：**刺突糖蛋白**（S，Spike Protein，是受体结合位点、溶细胞作用和主要抗原位点）；**小包膜糖蛋白**（E，Envelope Protein，较小，与包膜结合的蛋白）；**膜糖蛋白**（M，Membrane Protein，负责营养物质的跨膜运输、新生病毒出芽释放与病毒外包膜的形成）。冠状病毒的核酸为非节段单链（+）**RNA**，长27-31kd，结构与真核mRNA非常相似，也是其基因组RNA自身可以发挥翻译模板作用的重要结构基础，而省去了RNA—DNA—RNA的转录过程。

冠状病毒的RNA和RNA之间重组率非常高，病毒出现变异正是由于这种高重组率。重组后，RNA序列发生了变化，由此核酸编码的氨基酸序列也变了，氨基酸构成的蛋白质随之发生变化，使其抗原性发生了变化。而抗原性发生变化的结果是导致原有疫苗失效，免疫失败。

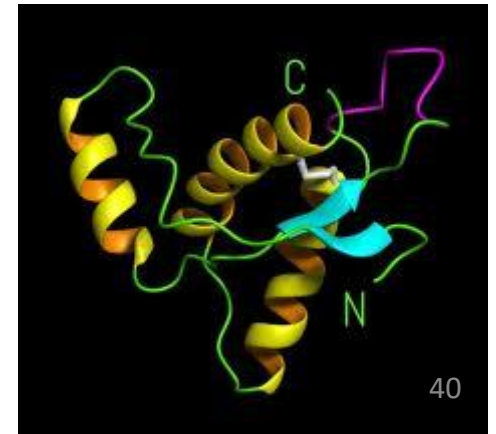


朊病毒

朊病毒又称蛋白质侵染因子（又称毒阮, prion）。朊病毒是一类能侵染动物并在宿主细胞内复制的小分子无免疫性疏水蛋白质，大小只有30—50nm，**电镜下见不到病毒粒子的结构**；经负染后要见到聚集而成的棒状体，其大小约为10~250 x 100~200nm。

通过研究还发现，**朊病毒对多种因素的灭活作用表现出惊人的抗性**。对物理因素，如紫外线照射、电离辐射、超声波以及80~100°C高温，均有相当的耐受能力。对化学试剂与生化试剂，如甲醛、羟胺、核酸酶类等表现出强抗性。**对蛋白酶K、尿素、苯酚、氯仿等不具抗性**。在生物学特性上，朊病毒能造成慢病毒性感染而不表现出免疫原性，巨噬细胞能降低甚至灭活朊病毒的感染性，但使用免疫学技术又不能检测出有特异性抗体存在，不诱发干扰素的产生，也不受干扰素作用。总体上说，凡能使蛋白质消化、变性、修饰而失活的方法，均可能使朊病毒失活；凡能作用于核酸并使之失活的方法，均不能导致朊病毒失活。

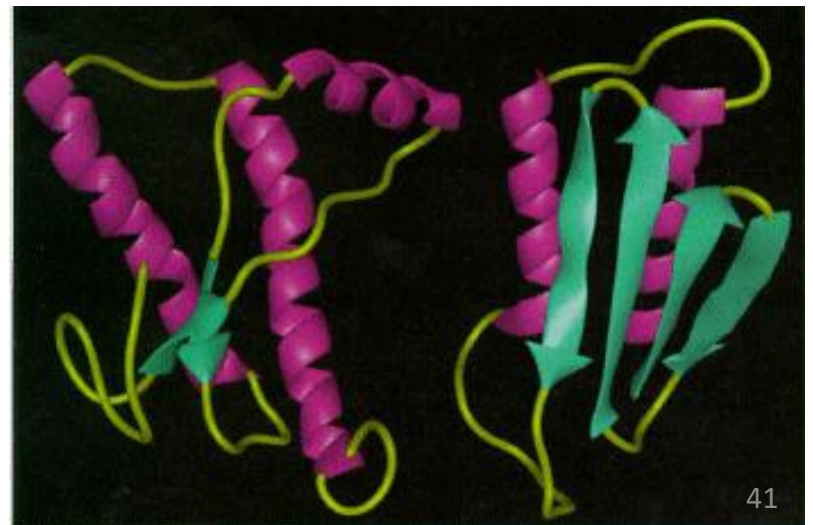
由此可见，**朊病毒本质上是具有感染性的蛋白质**。



朊病毒的复制

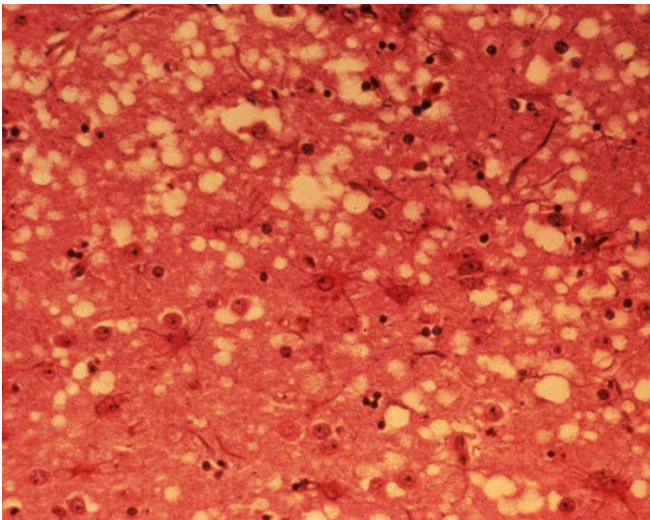
PrPc(c代表细胞cellular)由蛋白质组成的，可以在细胞的膜上找到。此PrPc正常结构为4个螺旋结构，由于不明原因使其中两个螺旋结构异构为 β 折叠结构，变成具有感染性的因子PrPsc（sc代表Scrapie）。PrPsc无法被正常的蛋白酶分解，堆积在脑组织中，引起神经细胞凋亡。

- ①朊病毒蛋白有两种构象：细胞型（正常型PrPc）和搔痒型（致病型PrPsc）。两者的主要区别在于其空间构象上的差异。PrPc仅存在 α 螺旋，而PrPsc有多个 β 折叠存在，后者溶解度低，且抗蛋白酶解；
- ②PrPsc可胁迫PrPc转化为PrPsc，实现自我复制，并产生病理效应；



朊病毒病

由朊病毒引起的病统称朊病毒病或传染性海绵脑病，它们都为**致死性中枢神经系统的慢性退化性脑病**，感染朊病毒后有**超长的潜伏期**，平均20年，最长可达到50年，**发病前无法检测和诊断**。其病理学的特点是淀粉样斑沉积，大脑皮层的神经元细胞退化、丢失，空泡变性、死亡、消失，最终被空泡和星状细胞取代，因而造成海绵状态——大脑皮层(灰质)变薄而白质相对明显，即海绵脑病。根据脑部受损的区域不同，发病的症状也不同，如果感染小脑，则会引起运动机能的损害；如果感染大脑皮层，则会引起记忆下降。患这种病的病人全部都伴有痴呆、共济失调、震颤等症状。目前发现的人和动物因感染朊病毒所致的疾病包括：震颤病或称库鲁(Kuru)、克—雅氏病(CJD)或称为早老性痴呆、吉斯特曼—斯召斯列综合症、致死性家族失眠症、羊瘙痒症、牛海绵脑病(BSE)即疯牛病等。



《**生命科学导论**—**健康与疾病**》

第九讲 主要致病微生物及感染性疾病

1. 病原微生物简介
2. 病毒引起的疾病(流感病毒、HIV、HBV、SARS、朊病毒)
3. 细菌引起的疾病(幽门螺杆菌、结核杆菌)
4. 真菌病(念珠菌、黄曲霉)
5. 疟疾
6. 耐药性

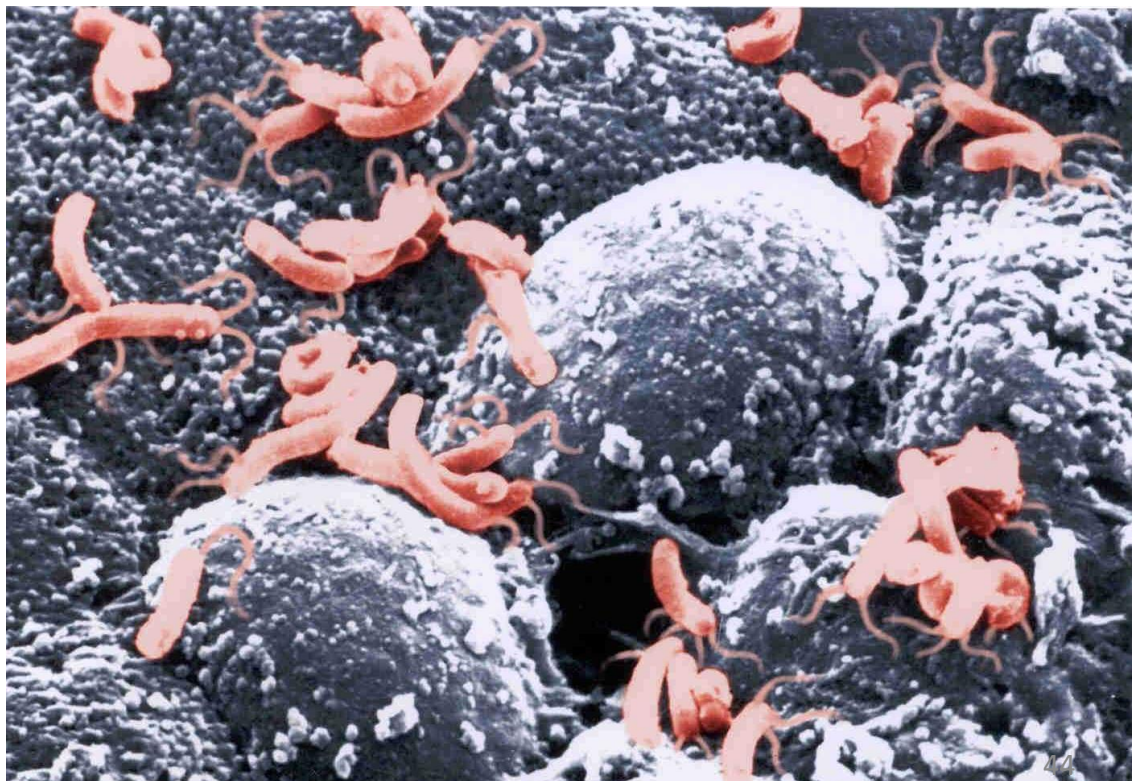
幽门螺杆菌

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)是革兰氏阴性、微需氧、多鞭毛的螺旋状细菌，生存于胃部及十二指肠的各区域内，在胃粘膜上皮细胞表面常呈典型的螺旋状或弧形。超过八成的带原者并不会表露病征。世界超过五成人口在消化系统上部带有幽门螺杆菌。感染较盛行于发展中国家，而西方国家的影响范围也逐渐缩小。幽门螺杆菌的传染途径不明。

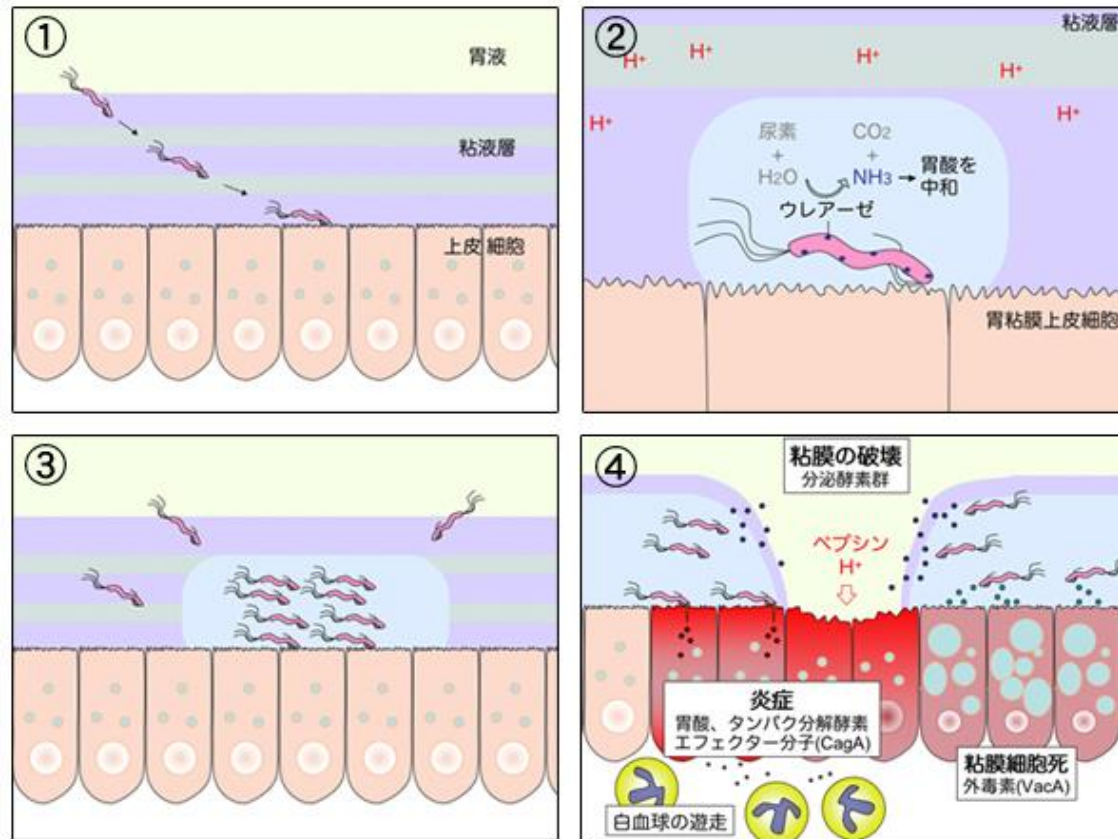
幽门螺杆菌感染是慢性活动性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织和胃癌的主要致病因素。

1994年世界卫生组织/国际癌症研究机构

(WHO/IARC)将幽门螺杆菌定为 I 类致癌原。



发病机制



- 借助菌体一侧的鞭毛提供动力穿过黏液层
- 到达上皮表面后，通过粘附素，牢牢地与上皮细胞连接在一起
- 分泌过氧化物歧化酶（SOD）和过氧化氢酶，以保护其不受中性粒细胞的杀伤作用
- 富含尿素酶，通过尿素酶水解尿素产生氨，在菌体周围形成“氨云”保护层，以抵抗胃酸的杀灭作用



The Nobel Prize in Physiology or Medicine for 2005

**"for their discovery of the bacterium
Helicobacter pylori and its role in gastritis and
peptic ulcer disease"**



Barry Marshall
Born 1951
Helicobacter pylori
Research Laboratory,
Queen Elizabeth II Medical
Centre, Nedlands, Perth,
Australia.

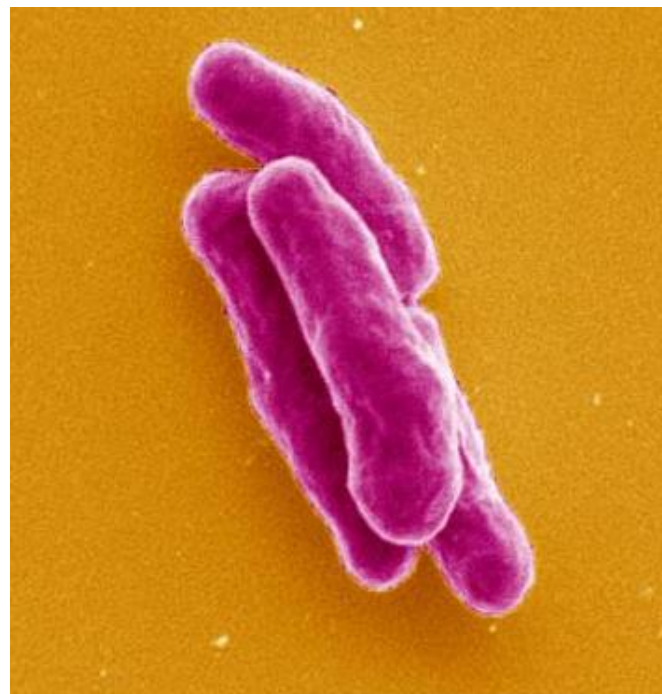


Robin Warren
Born 1937
Department of
Pathology, Royal Perth
Hospital, Perth,
Australia.

结核杆菌

结核分枝杆菌（*M. tuberculosis*）简称为结核杆菌。菌体为细长略弯的杆菌，细菌细胞壁脂质含量较高，约占干重的60%，特别是有大量分枝菌酸包围在肽聚糖层的外面，经抗酸染色染成红色。本菌营养要求高，专性需氧，最适pH以6.5~6.8为宜。生长缓慢，在固体培养基经2周~4周才出现肉眼可见的菌落。结核分枝杆菌不产生内、外毒素。其致病性与细菌在组织细胞内大量繁殖引起的炎症，菌体成分和代谢物质的毒性以及机体对菌体成分产生的免疫损伤有关。

早在1882年，德国细菌学家Robert Koch 就已证明结核分枝杆菌是结核病的病原菌。本菌可侵犯全身各组织器官，但以肺部感染最多见。随着抗结核药物的不断发展和卫生生活状况的改善，结核的发病率和死亡率曾一度大幅下降。20世纪80年代后，由于艾滋病和结核分枝杆菌耐药菌株的出现、免疫抑制剂的应用、吸毒、贫困及人口流动等因素，全球范围内结核病的疫情骤然恶化。





The Nobel Prize in Physiology or Medicine for 1905

"for his investigations and discoveries in relation to tuberculosis"



Robert Koch
Germany
Institute for
Infectious
Diseases Berlin,
Germany
b. 1843
d. 1910

关于结核病

- 结核是一种接触传染病，通过空气传播。只需要吸入少量杆菌就可造成感染。但是，感染结核杆菌的人不一定患病。免疫系统可杀死病菌或“隔离”结核杆菌，潜伏期可长达数年。如果免疫系统不能控制结核杆菌感染，就会导致活动性结核病，结核杆菌会繁殖并对人体造成破坏。如不进行治疗，每一个活动性结核患者平均每年可感染10至15人。
- 2009年共有170万人死于结核病（包括38万名艾滋病毒患者），相当于每天约4700人死亡。结核病是一个贫穷疾病，主要影响年富力强的年轻成年人。绝大多数结核病死亡发生在发展中世界，其中半数以上发生在亚洲。结核病对免疫系统受到削弱的艾滋病毒感染者来说是一个主要杀手

3月24日 “世界防治结核病日”

结核菌素试验 (PPD)

常规试验取PPD5个单位注入受试者前臂屈侧皮内，48h~72h观察结果，

- ▶ **阳性**：局部出现红肿硬结超过5mm，表明曾感染过结核分枝杆菌，但不一定发病。接种过卡介苗者也可呈阳性。
- ▶ **强阳性**：红肿硬结超过15mm,或者溃烂，可能有活动性结核，应进一步作其它检查。
- ▶ **阴性**：局部出现红肿硬结小于5mm。阴性反应表明未感染过结核杆菌，但应考虑以下情况：感染初期；老年人反应低下；严重结核病患者或正患有其它传染病如麻疹等；继发性细胞免疫功能低下，如艾滋病或肿瘤等用过免疫抑制剂者。



《**生命科学导论**—**健康与疾病**》

第九讲 主要致病微生物及感染性疾病

1. 病原微生物简介
2. 病毒引起的疾病(流感病毒、HIV、HBV、SARS、朊病毒)
3. 细菌引起的疾病(幽门螺旋杆菌、结核杆菌)
4. 真菌病(念珠菌、黄曲霉)
5. 疟疾
6. 耐药性

真菌：念珠菌

念珠菌是真菌中最常见的**条件致病菌**，又称假丝酵母。它常寄生于人的皮肤、口腔、阴道和肠粘膜等处，当机体免疫功能低下或正常寄居部位的微生态环境失调，容易引起念珠菌病。念珠菌可引起皮肤粘膜浅层或全身系统性感染，感染不同部位可引起不同的疾患，除皮肤念珠菌病外，还有念珠菌性口腔炎、阴道炎、膀胱炎、肾盂肾炎、脑膜炎、菌血症和胆道感染等。



治疗

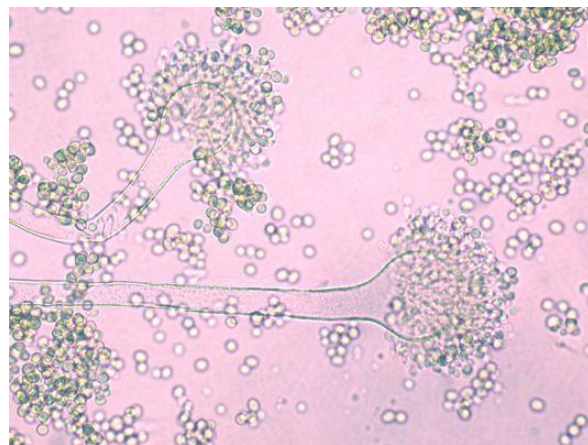
- 目前用于治疗念珠菌病的抗真菌药物主要有以下4类：多烯类(两性霉素B及其含脂复方制剂)、三唑类、棘白菌素类和氟胞嘧啶。
- 高危人群中预防性抗真菌药的应用，可降低发病率
- 增强免疫



黄曲霉



曲霉广泛分布在自然界中的腐生菌，种类繁多，烟曲霉、黄曲霉、黑曲霉和土曲霉等对人有致病性。



➤黄曲霉广泛存在于自然界，某些菌株寄生于饲料原料如花生、玉米、豆饼等，可产生黄曲霉毒素，家禽采食后可发生急性或慢性中毒，导致肝脏损伤，或引起肝癌。



➤黄曲霉毒素被世界卫生组织划定为1类致癌物。



产生毒素需要的条件：

- 食物基质的水分含量和湿度：大部分霉菌需要水分活性（ a_w ）0.80，部分0.91， <0.7 一般不能生长
- 基质：所需营养物质主要是糖、少量氮质和无机盐
- 空气流通
- 温度：生长温度20~28°C， $<10\text{ °C}$ 和 $>30\text{ °C}$ 减弱， 0 °C 几乎不生长。产毒温度略低于其生长最适温度

在湿热地区食品和饲料中出现黄曲霉毒素的机率最高。我国南方高温高湿地区一些粮油及其制品也受污染，而华北、东北及西北地区除个别样品外，一般检不出黄曲霉毒素。

生物活性

1) 毒性

- 急性毒性：黄曲霉毒素对家畜、家禽及动物有强烈的毒性，按毒性级别分类，属于超剧毒级，其毒性是氰化钾的**10**倍，是砒霜的**68**倍
- 靶器官主要为肝脏
- 急性毒性表现为：食欲明显减退、体重下降、口渴、便血、生长缓慢、发育停滞、皮肤出血或充血。随后出现抽搐、过度兴奋、黄疸等症状。中毒的主要病变在肝脏，表现为肝出血、坏死和胆管增生，也可见到肾脏损伤

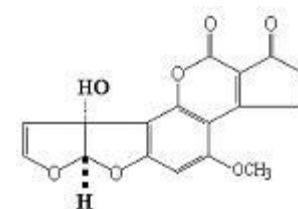
人类急性中毒，国内外都有报道

临床表现：黄疸为主，兼有呕吐、厌食、发热，重者出现腹水、下肢水肿、肝脾肿大及肝硬化

- 慢性毒性：
慢性中毒的表现往往使动物生长障碍，肝脏出现亚急性和慢性损害。如肝实质细胞变性和灶性坏死、肝实质细胞增生、以及胆管的囊性增生等

生物活性

- 2) 诱变性：动物实验中造成染色体畸形，染色体断裂及形成加合物
- 3) 致癌性
 - 实验模型包括啮齿类、灵长类和鱼类的许多种类动物中证实其致癌性
 - 与人类癌症关系尚不能肯定
 - 许多流行病学研究观察到人群暴露于黄曲霉毒素与肝癌发生率有相关关系
- 4) 胚胎毒性
 - 将黄曲霉毒素给予妊娠地鼠，能使胎鼠死亡及对仔鼠有发育毒性
 - 孕期暴露黄曲霉毒素越早，对子代的损伤越严重



黄曲霉毒素对人和动物健康的危害均与黄曲霉毒素抑制蛋白质的合成有关。黄曲霉毒素分子中的双呋喃环结构是产生毒性的重要结构。研究表明，黄曲霉毒素的细胞毒作用是干扰信息RNA和DNA的合成，进而干扰细胞蛋白质的合成导致动物全身性损害（Nibbelink,1988）。

霉菌毒素污染的控制措施

1. 食品防霉

- 主要的措施是控制食品的水分
- 选择优良的抗霉品种，可减少霉菌的污染

2. 加强监督检验工作

- 对将进入市场的食品应加强监督检验，凡超过国家食品卫生限量标准的一律不得投放市场，以保障人体健康

黄曲霉毒素中毒应采取如下措施：

- (1) 立即停止摄入有黄曲霉毒素污染的食物。
- (2) 补液、利尿、保肝等支持疗法。
- (3) 重症病人按中毒性肝炎治疗。

《**生命科学导论**—**健康与疾病**》

第九讲 主要致病微生物及感染性疾病

1. 病原微生物简介
2. 病毒引起的疾病(流感病毒、HIV、HBV、SARS、朊病毒)
3. 细菌引起的疾病(幽门螺杆菌、结核杆菌)
4. 真菌病(念珠菌、黄曲霉)
5. 疟疾
6. 耐药性

屠呦呦

中国药学家

创制新型抗疟药——青蒿素和双氢青蒿素，这种药物显著降低了疟疾患者的死亡率

大村智

日本学者

威廉·坎贝尔

爱尔兰医学研究者

发明一种新药阿维菌素，这种药物的衍生品极大地帮助降低了盘尾丝虫病以及淋巴丝虫病的发生率



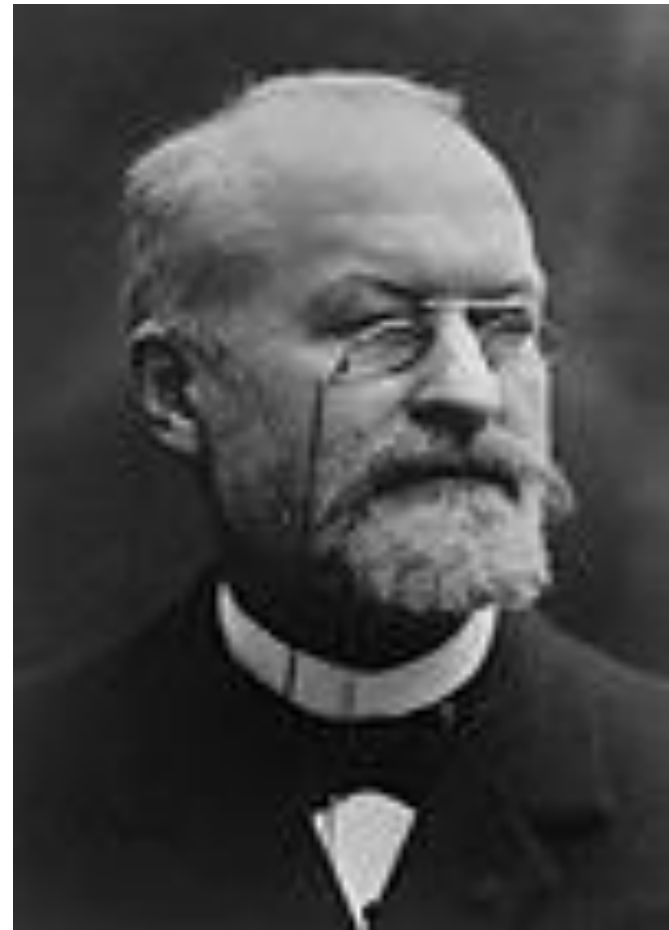
2015年
诺贝尔生理学或医学奖

疟疾

- 疟原虫引起，经按蚊传播的寄生虫病
- 临床以反复发作的间歇性寒颤、高热、继之出大汗后缓解为特点。
- 有间日疟、卵形疟、三日疟与恶性疟
- 恶性疟发热不规则，可引起脑型疟疾
- 疟疾是世界六大热带病和我国五大寄生虫病之一
- 全世界约40%人口生活在疟疾流行区，每年发病2-3亿，病死150-270万例
- 非洲每年死于疟疾的儿童约80万
- 疟疾居寄生虫致死病因的首位，绝大多数死于恶性疟疾

Charles Louis Alphonse Laveran

- 直至1880年法国学者 Laveran 才发现疟疾的病原体是疟原虫，为此获得1907年诺贝尔医学奖；
- **The Nobel prize in physiology or medicine 1907**



Ronald Ross

- **Ross**证实蚊子是疟疾的传播媒介，为此获得1902年诺贝尔医学奖
- **The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1902**



疟原虫的生活史

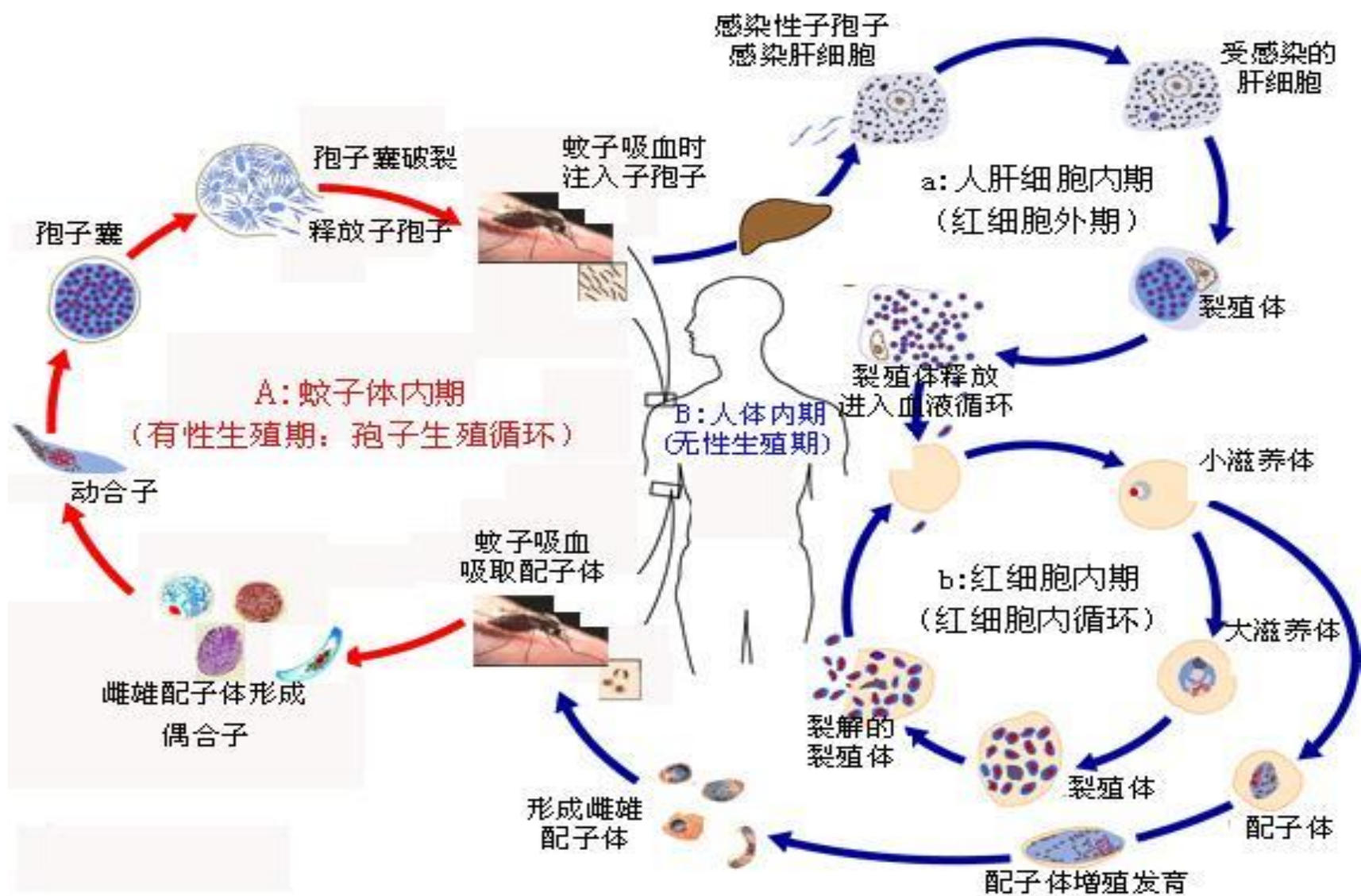
2个阶段： 人体内发育阶段（无性分裂）
蚊体内阶段（有性生殖）

2个宿主： 中间宿主—人
终末宿主—蚊虫

2个时期： 红细胞外期（肝细胞内期）
红细胞内期

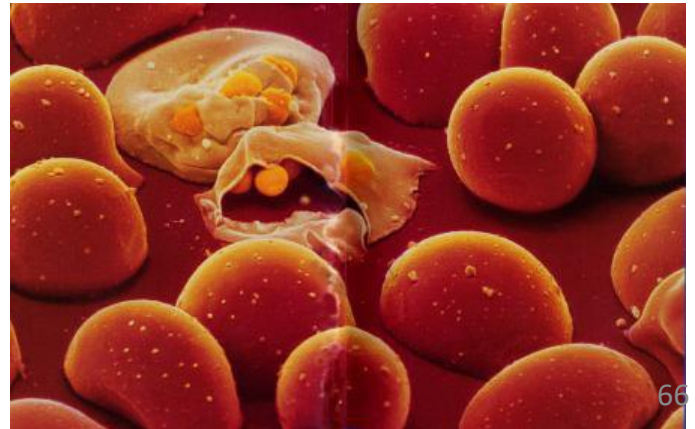
裂体增殖周期： 间日疟、卵形疟48小时；
三日疟72小时；恶性疟36-48小时。

生活史



发病机制

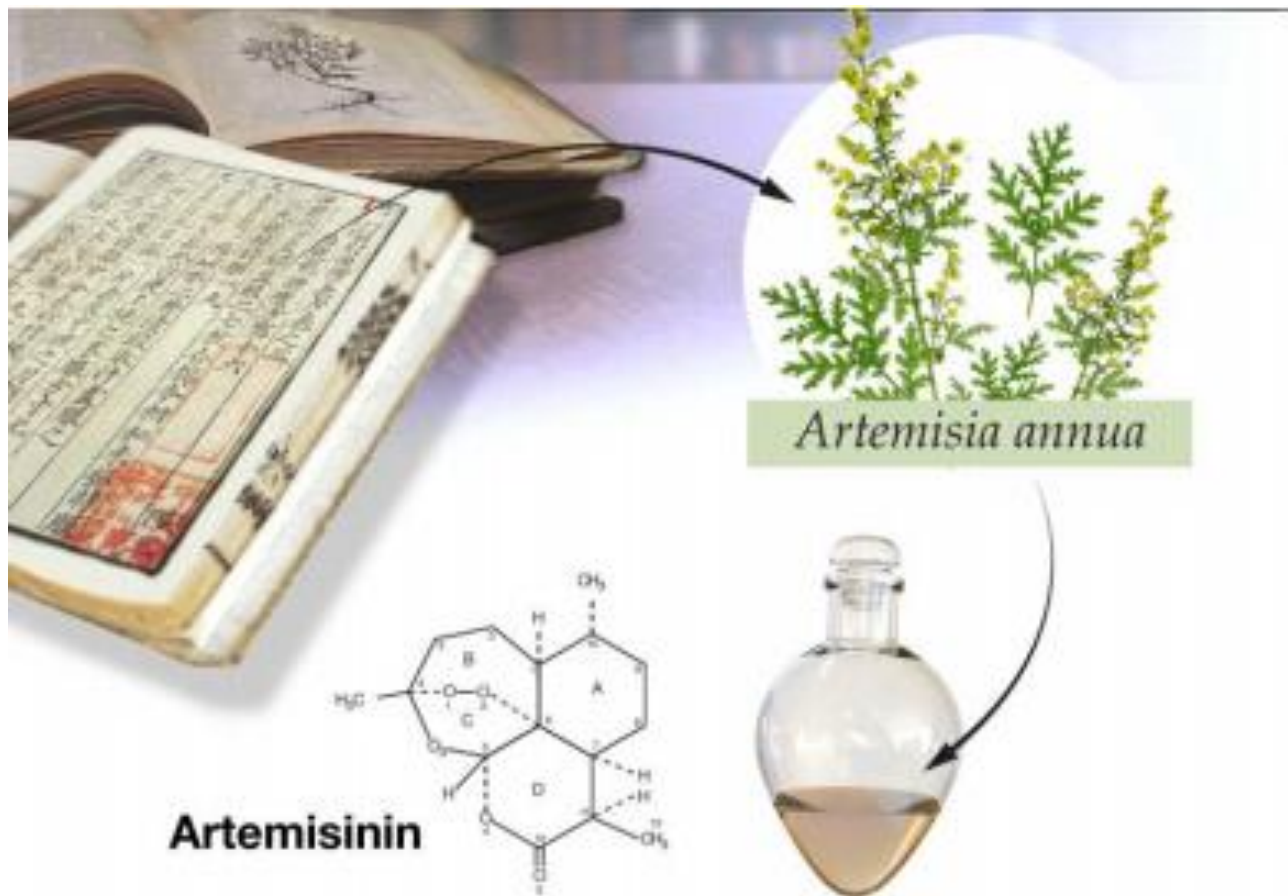
- 人类疟疾发病是由于原虫在红细胞内裂殖体增殖所引起的红细胞病变及免疫反应的结果(发高烧、打寒战)
- 贫血是疟疾的一个重要表现。
- 裂殖子表面有一特异的标志，适合于红细胞特异性受体而侵犯红细胞。
- 足够量的裂殖子、原虫的代谢产物和红细胞碎片进入血浆时，体温调节中枢就会受到刺激，引起异物蛋白反应，即为临床发作。
- 恶性疟原虫能侵犯任何年龄的红细胞，间日疟和卵形疟原虫侵犯年幼的红细胞，三日疟仅感染衰老的红细胞。



抗疟治疗

- 可分为针对红细胞内滋养体及裂殖体、配子体及预防服药。
- 消灭血循环内裂体生殖原虫的常用药有氯喹、青蒿素、甲氟喹、奎宁等。





青蒿素目前已被广泛用在疟疾横行的地区。结合其他治疗手段，疟疾的致死率整体能够下降超过20%，在儿童患者身上能够超过30%。单就非洲而言，这意味着每年有10万人的生命被挽救。

《**生命科学导论**—**健康与疾病**》

第九讲 主要致病微生物及感染性疾病

1. 病原微生物简介
2. 病毒引起的疾病 (HIV、HBV、流感病毒、SARS、朊病毒)
3. 细菌引起的疾病 (幽门螺杆菌、结核杆菌)
4. 真菌病 (念珠菌、黄曲霉)
5. 疟疾
6. 耐药性

关于耐药性



什么是抗菌素耐药性？

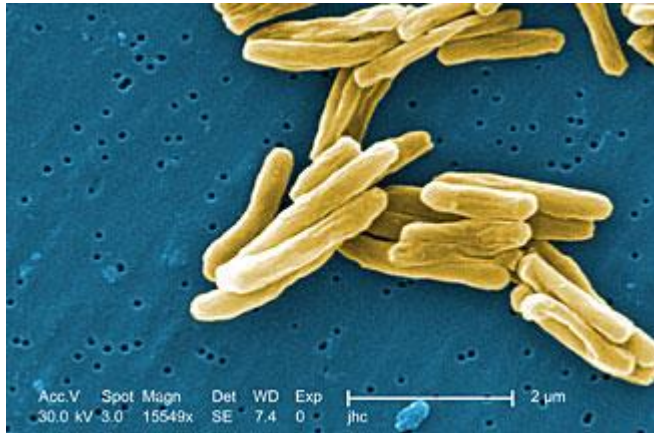
抗菌素耐药性或者耐药性就是微生物（像细菌、病毒和一些寄生虫）阻止抗菌素（比如抗生素、抗病毒药物和抗疟药物）对其产生作用的能力。这样一来，标准的治疗方法就会失去效力，感染持续存在并且可能会传给他人。



耐药性属于全球性问题。

过去几年中，由于抗菌素的使用和滥用而使耐药微生物的数量和种类出现上升。因此，许多传染病可能有一天会变得不可控制。随着全球贸易和旅行的增长，耐药微生物可能会迅速蔓延到世界的每一个角落。

关于耐药性



什么原因导致耐药性？

耐药性是一种自然演变现象。当微生物接触到抗菌素时，较为敏感的生物被杀死，对抗菌素有抵抗性的生物就留了下来。耐药生物可随后将抵抗性传给后代。



药品使用不当导致了耐药性。

抗菌素使用不当促进了耐药性的产生。药品的过度使用、不充分使用还有滥用都可导致耐药问题。要确保病人了解有必要以正确的剂量来服用正确的抗菌素，就需要开处方者、药剂师及配药师、制药业、公众和病人以及决策者行动起来。

关于耐药性



缺乏高质量的药品造成了耐药性。

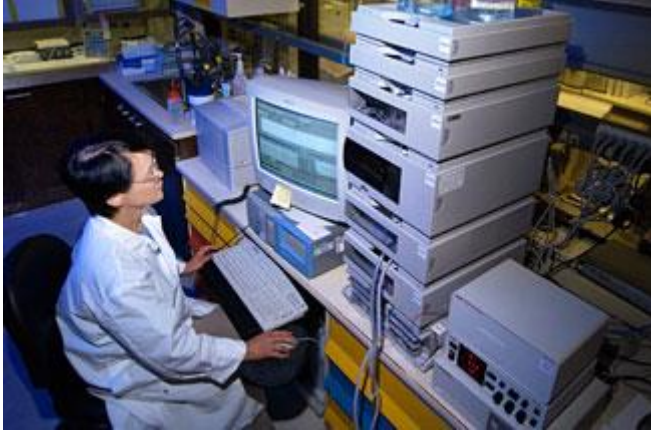
大多数的药品质量保证体系十分薄弱。劣质药品可能会随之而来，这使病人得到的抗菌素浓度不够，从而为耐药性的产生创造了条件。某些国家存在难以获得抗菌素情况，这可促使病人完成不了治疗疗程，或者寻找可能含有不合格药品的替代方案。



畜牧业是耐药性的一个来源。

饲养动物时使用低于治疗剂量的抗菌素来促进生长或者预防疾病。这可能会造成耐药微生物的产生，并可传给人类。

关于耐药性



制止耐药性的新工具渠道正趋于枯竭。

现有的抗菌素正在失去效力。同时，新型抗菌素的开发有所下降。同样，在开展新的研究，获得发现耐药微生物的新型诊断方法，以及获得防控感染的疫苗方面的力度不够。如果这种趋势持续下去，制止耐药微生物的工具库会很快耗尽。



世卫组织呼吁各利益攸关方制止耐药性。

由耐药性带来的威胁在不断加大。有必要紧急行动起来，每个人都可发挥作用。在耐药性这个复杂问题上，需要采取集体行动。在世界卫生日这一天，世卫组织将发出一项行动呼吁，通过向所有国家介绍六点政策一揽子方案，来阻止耐药性的蔓延。

耐药性的控制策略

1. 合理使用药物
2. 严格执行消毒隔离制度，防止耐药菌的交叉感染。
3. 加强药政管理
4. 研制新抗菌药物
5. 药物“轮休”

《**生命科学导论**—**健康与疾病**》

第九讲 主要致病微生物及感染性疾病

1. 病原微生物简介
2. 病毒引起的疾病(流感病毒、HIV、HBV、SARS、朊病毒)
3. 细菌引起的疾病(幽门螺杆菌、结核杆菌)
4. 真菌病(念珠菌、黄曲霉)
5. 疟疾
6. 耐药性

简答题：

你对疫苗接种的看法



谢谢!

中国科学技术大学