

人类微生物群和微生物毒力因子

PAUL A. GRANATO

“20世纪90年代，人们重新认识到人类仍陷于与细菌和病毒性入侵者的达尔文式斗争之中。”尽管这是由诺贝尔奖获得者乔舒亚·莱德伯格在讨论20世纪90年代初发生的获得性免疫缺陷综合征（AIDS）和耐多药结核分枝杆菌流行时引用的未注明出处的引语，但该评论同样适用于自19世纪80年代后期病菌学说创立以来发生的几乎所有感染性疾病。进入21世纪后，尽管现代医学不断进步，以及新疫苗和抗感染药物不断发展，但是人类仍然继续着与微生物入侵者的达尔文式的生存斗争。

微生物群与人类微生物组计划

人类正常菌群是由人体内共栖、共生和致病微生物组成的生态群落，维持着动态平衡，在整个生命周期中与人类共存。2001年，Lederberg创造了“微生物群”一词^[1]，用来描述这些可以通过培养获得的微生物群落。随后，在2008年，美国国立卫生研究院资助了人类微生物组计划（human microbiome project, HMP），该计划旨在使用非培养的方法研究人类微生物组的变化及其与健康 and 疾病的关系^[2]。HMP利用基于遗传学的分子分析方法，如宏基因组学和基因组测序，来描述体内某个部位存在的所有微生物的特征，甚至包括那些无法培养的微生物。因此，通过使用宏基因组学和全基因组序列测定，并进行遗传学分析，HMP使人们对那些存在于身体特定部位的微生物有了更为全面的了解。其中宏基因组学主要是针对特定微生物群落，而全基因组测序主要是针对特定微生物群落的个体微生物进行研究。

HMP研究表明，即使是健康的个体，在身体不同部位（如皮肤、口腔、肠道和阴道）的微生物也存在显著差异^[3]。尽管饮食、环境、宿主遗传和早期生物暴露都与此相关，但这种多样性的原因仍未得到很好的解释。通过这些研究，一些研究者得出人类微生物组可能在糖尿病、类风湿性关节炎、肌营养不良症、多发性硬化症、纤维肌痛和某些癌症等自身免疫性疾病中发挥作用的结论^[4]。也有研究者提出，肠道中特定的微生物群可能与常见的肥胖症有关^[5-7]。还有研究表明，人体内的部分微生物可以影响大脑中神经递质的产生，从而可能缓解精神分裂症、抑郁症、双相情感障碍和其他神经化学性失衡^[8]。

宿主与寄生生物的动态关系

宿主与寄生生物之间关系始终处于持续的变化状态，保持一种动态平衡。只有两者和平共处，方能维护机体的健康。只有当人类保持有效的宿主防御机制并且不暴露于任何特定的感染性微生物时，这种平衡才可以得到最好的维持。维持这种平衡以及人类的健康依赖于宿主3种主要防御机制的有效运行：①完整的皮肤和黏膜；②主要由网状内皮系统（reticuloendothelial system, RES）组成的吞噬细胞功能群；③产生体液免疫应答的能力。其中的任何一个或几个或所有这些宿主防御机制的缺陷都会打破这种平衡，使之有利于寄生物，而增加宿主发生感染性疾病的风险。例如，由于事故、创伤、手术或热损伤导致的皮肤或黏膜的破损可能成为微生物侵入机体的门户。此外，由于淋巴瘤或白血病导致RES不能有效地吞噬微生物，以及由于浆细胞缺陷或暴露于免疫抑制剂（即药物、辐射等）而不能产生有效的抗体，也可能诱发感染。通过使用抗微生物药物和（或）疫苗治疗和预防疾病，可以使有利于微生物的平衡向有利于宿主的方向发展。不幸的是，由于这些药物或选择性压力对微生物的生存产生不利影响，可能迫使微生物获得新的机制以适应新情况，发生平衡的逆转，从而引起人类疾病或微生物对抗微生物药物产生更大的耐药性。

微生物世界由细菌、真菌、病毒和原虫组成，代表着数十万个已知物种。然而，其中绝大多数与人类没有任何关系，因为它们不能在人体内生存，无法导致疾病。相比之下，那些与人类相关的微生物，数量较为有限，不到1000种，是本章讨论的重点。

人类与微生物之间的关系复杂多样，能够引起疾病的微生物侵入机体的过程被称为感染，出现症状的感染被称为感染性疾病。相比之下，微生物在身体特定部位的持续存在（如本章后续部分所讨论的正常微生物群）通常被称为定植，而不是感染。重要的是，感染或定植不一定会导致感染性疾病的发生。宿主如果有足够的防御能力，感染后致病微生物可以长期存在，而身体没有任何症状或体征。这样的感染者被称为无症状携带者，或者仅仅是无症状或亚临床感染的携带者。这些无症状携带者是重要的感染来源，可将病原体传播给易感者，使之感染发病。

微生物的感染力或致病能力取决于宿主的易感性，而宿主的易感性存在显著的物种差异。例如，狗不会得麻疹，人不会得犬瘟热。因此，“致病性”这一术语被定义为微生物引起疾病的能力，必须根据所感染的宿主物种进行界定。通常将不会在健康人体中引起疾病的微生物称为腐生菌、共生菌或非致病菌。

近年来，越来越多的感染性疾病是由所谓非致病的微生物引起的。这些情况往往发生于因外伤、遗传缺陷、基础疾病或免疫抑制治疗等造成的体表/黏膜屏障、细胞或免疫系统受到损伤的患者。只有在宿主免疫功能受损或当皮肤、黏膜表面或屏障受破坏时才会致病的微生物被称为条件致病病原体。这些条件致病病原体通常为腐生菌，在宿主防御机制功能完善时很少引起疾病。

致病性指微生物引起疾病的能力，而毒力是致病性的一种定量指标。毒力因子指能够使微生物侵入宿主体内并增强其致病性的各种要素。毒力一般不是由某个单独的因素决定的，而是取决于病原体、宿主及其相互作用等多个因素。病原微生物的毒力一般包括两个方面：①侵袭性，即在组织中附着、繁殖和传播的能力；②毒性，即产生对人体细胞有害物质的能力。在同一种病原微生物中，可存在高毒株、中毒株和无毒株。

引起人类感染性疾病的微生物主要有两种来源或渠道：一种是从体外获得微生物，称为外源性感染；另一种是由生活在人体某些部位的微生物引起疾病，称为内源性感染。大多数外源性感染是

通过直接接触、接触有感染性微生物的呼吸道分泌物的气溶胶、摄入污染的食品或饮料或间接接触被污染的物体（通常称为污染物）获得的。一些外源性感染可通过昆虫或动物叮咬时刺伤皮肤获得，也可通过职业暴露于锐器而获得。内源性感染比外源性感染更常见，从身体不同部位（称为正常共生菌群）的微生物获得，这些微生物可以进入健康个体无菌的部位而引起感染。

正常微生物群

术语“正常菌群”“正常共生菌群”“固有菌群”和“微生物群”通常是同义词，用于描述在健康个体的特定解剖部位经常发现的微生物，而术语“微生物组”则指其基因组。从每个个体刚出生开始，这种微生物群与其皮肤和黏膜密切相伴，直至死亡，并代表着一个极其庞大且多样化的微生物种群。健康的成年人由大约10万亿个细胞组成，携带着至少100万亿个微生物^[9]。微生物群占人体总质量的1%~3%^[10]，估计其重量高达3磅或1400 g。其组成和数量在不同的解剖部位有所不同，不同的年龄也会有所不同。这些微生物群所包含的微生物，其形态学、生理学和遗传学特性允许它们能够在身体特定部位进行定植和繁殖，与其他定植生物体共存，并抑制竞争性入侵者。因此，每一个存在正常菌群的解剖学部位都为独特的微生物生态系统的形成提供了特定的生态环境。

身体不同部位的局部生理和环境条件决定了该部位正常微生物群的性质和组成，这些条件有时非常复杂，可因部位的不同而不同，有时也随年龄而发生变化。这些局部条件包括微生物生长所需的营养物质的数量和类型、pH、氧化还原电位以及对局部抗菌物质（如胆汁、溶菌酶或短链脂肪酸）的抗性等。此外，许多细菌对所黏附和繁殖上皮细胞类型具有特殊的偏好。这种黏附是通过细菌菌毛、纤毛或其他表面成分完成的，使其附着在某些上皮细胞表面的特定受体位点上。通过这种黏附机制，微生物可以生长和繁殖，同时避免被表面液体的冲刷和蠕动作用清除。各种微生物的相互作用决定了它们在微生物群中所占的比例，这种相互作用包括对营养物质的竞争，以及生态系统中其他微生物代谢产物〔如过氧化氢、抗生素和（或）细菌素的产生〕对生长的抑制。

正常的微生物群在健康和疾病中起着重要作用。例如，在健康方面，肠道正常菌群参与人体营养和代谢，某些肠道细菌合成并分泌维生素K，然后被肠道吸收供人体使用。此外，某些关键化合物的代谢是通过肝脏分泌到肠道，再从肠道吸收后进入肝脏，形成肠肝循环。这种代谢方式对类固醇和胆盐的代谢尤为重要。这些物质以葡糖醛酸盐或硫酸盐结合物的形式通过胆汁排出，但不能以这种形式再吸收。肠道正常菌群的某些菌可产生葡糖醛酸酶和硫酸盐酶，可以解离这些化合物，从而被重新吸收利用^[11, 12]。正常微生物群的另一益处是对免疫系统的抗原刺激。虽然抗原暴露后刺激机体产生的各种免疫球蛋白的浓度较低，却对宿主的抵抗力起着重要作用。例如，针对抗原刺激而产生的不同种类的免疫球蛋白A（IgA）抗体是通过黏膜分泌的，虽然这些免疫球蛋白的作用尚不清楚，但是它们可能通过干扰正常菌群中某些菌在深层组织的定植而有助于宿主的防御。

正常微生物群最重要的一个作用是预防潜在微生物病原体暴露后引起的感染性疾病。正常的共生菌群具有在皮肤和黏膜上优先定植的优势，许多共生微生物会黏附于上皮细胞的结合位点，从而防止潜在微生物病原体附着在该受体位点上。正如本章后面所讨论的，某些不能黏附于特定上皮细胞受体的病原体则不能引起人类疾病。此外，一些共生微生物能够产生抗生素、细菌素或其他对致病性微生物具有抑制或杀灭作用的物质。正常菌群具有黏附于上皮细胞受体结合位点并产生抗菌物质的能力，在暴露于潜在的微生物病原体后，对维持宿主的健康起着重要作用。

正常的微生物菌群虽然对维持人类健康很重要，却也是人类感染性疾病的一种重要因素。由于



大量种类众多的微生物作为正常菌群定植在人体内，为了在宿主和微生物关系的动态变化中维持机体的健康，三种主要的宿主防御机制（完整的皮肤和黏膜、RES和免疫系统）应保持有效运行。在正常菌群进入身体正常无菌的部位，或在一种或多种宿主防御机制失能的情况下，会出现由一种或多种微生物引起的感染并引发疾病。

这些内源性感染比外源性感染发生得更为频繁。一般而言，在医生接触到的病例中，由正常微生物群引起的感染比外部获得的感染要多^[13]。正是由于这些原因，临床医生和临床微生物学家必须了解在不同解剖部位作为正常菌群存在的各种微生物。

在医学中，人们常说，“常见的事会经常发生”。了解特定解剖部位的正常微生物群，常有助于预测引起邻近组织发生内源性感染可能的病原体。因此，以下内容将对不同解剖部位的正常微生物菌群进行回顾。由于正常微生物群可能会随着宿主年龄的不同而有所变化，因此，本章内容还涉及健康新生儿和成人中的正常菌群，因为他们的微生物生态系统可能存在一定差异。

皮肤

人类皮肤是一个复杂的微生物生态系统。健康胎儿在子宫内是无菌的，直到胎膜破裂。在婴儿产出过程中和出生后，其皮肤暴露于母亲的生殖道菌群、母亲和照顾婴儿的其他人的皮肤菌群，以及婴儿与环境直接接触所获得的各种微生物中。在婴儿出生后的最初几天，其皮肤微生物菌群的性质往往反映出在没有其他竞争者的情况下能在特定部位生长的微生物的暴露机会。随后，婴儿暴露于各种各样的人类环境微生物中，最适合在特定皮肤部位生存的微生物将占主导地位，并作为皮肤菌群的一部分。此后，婴儿的正常菌群与成年人相似。

皮肤的pH通常约为5.6，这一因素本身就可抑制许多微生物在皮肤上生长和繁殖。尽管如此，皮肤还是为各种微环境提供了极好的例证。有些皮肤部位是潮湿的，如趾蹼和会阴；而有些部位是相对干燥的，如前臂；面部、头皮、上胸部和背部的皮脂腺可产生大量的脂质，而其他部位，如腋窝，则由顶质分泌腺分泌出特殊的分泌物。外分泌腺，也被称为局质分泌腺或汗腺，几乎在身体所有解剖部位的皮肤中都存在。这些腺体产生一种透明、无味的分泌物，其主要由水和盐组成，在暴露于高温或运动后产生。由于这些微环境的差异，以下三个区域的皮肤菌群的数量差异很大：①腋窝、会阴和趾蹼；②手、脸和躯干；③手臂和腿^[14]。这些部位菌群数量上的差异是由于皮肤表面温度和水分含量的差异，以及皮肤表面不同浓度的脂质而造成的，脂质可能对皮肤这些部位的不同微生物群具有抑制或杀灭作用^[15]。

尽管皮肤的主要微生物群的数量会因微环境的影响而有所变化，但其主要构成包括不同属的细菌和马拉色菌属的亲脂性酵母菌。非亲脂性酵母菌，如念珠菌，也主要在皮肤上生长和繁殖^[14]。其他种类细菌在皮肤上较为少见，如溶血性链球菌（特别是儿童）、非典型分枝杆菌和芽孢杆菌等。

皮肤的主要栖居细菌是凝固酶阴性葡萄球菌、微球菌、腐生棒状杆菌（类白喉）和丙酸杆菌。其中，对痤疮丙酸杆菌的研究最多，因为它与寻常痤疮有关。新生儿的皮肤上会短暂地出现痤疮杆菌，但真正的定植开始于性成熟前的1~3年，数量从不足10 CFU/cm²上升到约10⁶ CFU/cm²，主要分布在面部和前胸部^[16]。各种凝固酶阴性葡萄球菌是皮肤的正常栖居菌群，包括表皮葡萄球菌、头状葡萄球菌、沃氏葡萄球菌、人葡萄球菌、溶血性葡萄球菌、路邓葡萄球菌和耳葡萄球菌^[17-20]。其中一些葡萄球菌在某些解剖部位表现出生态位偏好。例如，头状葡萄球菌和耳葡萄球菌分别表现出

对头部和外耳道的偏好，而人葡萄球菌和溶血性葡萄球菌主要分布在有大量顶质分泌腺的区域，如腋窝和阴部^[17]。金黄色葡萄球菌主要栖居在约30%健康人的外鼻孔、约15%健康人的会阴、约5%健康人的腋窝，以及约2%健康人的趾蹼中^[14]。微球菌，尤其是藤黄微球菌，也可在皮肤上出现，特别是在妇女和儿童中可能大量存在。不动杆菌主要存在于约25%人群的腋窝、趾蹼、腹股沟和肘前窝的皮肤上。而其他革兰氏阴性杆菌很少出现在皮肤上，其中包括趾蹼中的变形杆菌和假单胞菌、手部的肠杆菌和克雷伯杆菌。腐生分枝杆菌偶尔会出现在外耳道、生殖器和腋窝部位的皮肤上，而溶血性链球菌倾向于在儿童的皮肤上定植，而非成年人^[14]。

皮肤主要的真菌菌群是马拉色菌，为一种酵母菌。皮肤真菌可以在没有疾病的状态下出现在皮肤上，但尚不清楚它们是正常菌群的一部分还是一过性定植。马拉色菌的携带率在成年人中可达100%，但由于在实验室中难以培养这些亲脂性酵母菌，因此无法准确确定其携带率^[14]。

皮肤菌群成员既以微菌落的形式存在于皮肤表面，也存在于毛囊和皮脂腺的导管中^[14]。沃尔夫等^[21]认为马拉色菌存在于导管开口附近，葡萄球菌存在于导管下方，而丙酸杆菌存在于皮脂腺附近。然而，最近一项研究^[22]表明，这三种微生物更均衡地分布在整个毛囊中。一般情况下，毛囊中的多数菌与皮脂一起分泌到皮肤表面，但葡萄球菌也存在于表面的微菌落中。这些微菌落大小各异，在面部等部位的微菌落（每个微菌落 $10^3 \sim 10^4$ CFU）比手臂上的（每个微菌落 $10 \sim 10^2$ CFU）更大一些。

清洗皮肤可以使微生物数量减少90%，但微生物在8 h内又可恢复至正常数量^[23]。不清洗也不会导致皮肤上的细菌数量增加更多，通常情况下，有 $10^3 \sim 10^4$ CFU/cm²。然而，在更为潮湿的部位，如腹股沟和腋窝，细菌计数可能会增加到 10^6 CFU/cm²。少量细菌可从皮肤扩散到环境中，但某些情况下，在30 min的运动中可能会流失多达 10^6 CFU。皮肤上出现的许多脂肪酸可能是抑制其他菌类定植的细菌产物。毛发的菌群与皮肤的菌群相似^[24]。

眼部

眼部的正常微生物群包括皮肤上发现的许多细菌。然而，眼睑的机械作用和含有溶菌酶的眼分泌物的冲洗作用限制了眼部的细菌数量。眼部的正常菌群包括凝固酶阴性葡萄球菌、类白喉杆菌，以及不常见的腐生奈瑟菌和草绿色链球菌。

耳部

外耳菌群与皮肤相似，以凝固酶阴性葡萄球菌和棒状杆菌为主。较少出现的是芽孢杆菌、微球菌以及奈瑟菌和分枝杆菌的腐生种群。耳道正常菌群中的真菌包括曲霉属、链格孢霉属、青霉属和念珠菌属。

呼吸道

鼻孔

在正常呼吸过程中，许多种微生物通过鼻孔被吸入上呼吸道。其中包括气溶胶化的正常土壤栖居菌（normal soil inhabitant），以及致病性和潜在致病性细菌、真菌和病毒。其中的一些微生物会被鼻孔中的鼻毛过滤掉，而另一些微生物则可能落在鼻腔湿润的表面，通过打喷嚏或擤鼻涕将其排出。一般来说，在健康状态下，这些空气中的微生物只在鼻部一过性定植，并不作为寄居共生菌群



的一部分。

外鼻孔外1 cm处是一层鳞状上皮，其正常菌群与皮肤菌群相似，但金黄色葡萄球菌例外，其可作为某些人外鼻孔正常菌群的主要部分。社区中25%~30%的健康成年人的前鼻孔中均携带金黄色葡萄球菌，15%是永久性的，其余15%是一过性的^[25]。

鼻咽部

出生后不久，婴儿就暴露于与其密切接触者的呼吸道微生物气溶胶中，微生物便开始在鼻咽部定植。婴儿鼻咽部的正常菌群在几个月内便可以形成，并且终生保持不变。鼻咽部的菌群与口腔的菌群相似（见下文），鼻咽部是携带潜在致病细菌的场所，如脑膜炎奈瑟菌、卡他布兰汉菌、肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌和流感嗜血杆菌等^[25]。

喉部以下的呼吸道受到会厌和柱状上皮纤毛层蠕动的保护。因此，气管和较大的支气管中只有短暂吸入的微生物。鼻旁窦通常是无菌的，并与中耳一起受到咽鼓管上皮细胞的保护。

消化道

口腔

当婴儿出生后暴露于环境中的微生物时，口腔细菌的定植立即开始，并且在出生后的最初6~10 h内数量迅速增加^[26]。在最初的几天里，有几种菌一过性地出现，其中许多不适合口腔环境。在此期间，口腔黏膜迎来第一批细菌永久性定植，这些菌主要来源于母亲及其他婴儿接触者的口腔^[26, 27]。儿童通过不断与家庭成员直接和间接接触（如通过勺子和奶瓶）以及细菌的空气传播暴露于口腔细菌中。在生命的最初几年里，随着对生长条件的适应，正常菌群逐渐建立起来。这种菌群的演替是由相关的环境变化引起的，如牙齿萌出或饮食变化，也与微生物之间的相互作用变化有关，例如，最初的定植菌降低了组织的氧化还原电位或为其他菌提供了生长因子。

在生命的最初几个月，口腔微生物群主要栖居于舌部，并以链球菌为主，还有少量其他菌属，如奈瑟菌、韦荣球菌、乳酸菌和念珠菌。从婴儿出生的第一天起，唾液链球菌就可定期从婴儿口腔里分离出来，而且其细菌素的类型通常与母亲的相同^[28]。血链球菌在牙齿萌出后很快就开始在牙齿上定植^[29]，而变形链球菌需在数年内完成定植，速度要慢得多，从牙槽和牙缝开始，逐渐扩散到牙齿的近端和四周^[30]。变形链球菌和乳酸菌的定植与龋齿有关^[29, 31]。事实上，婴儿母亲的龋齿预防措施可以抑制或延缓这两种菌的定植^[32]。龋齿是由于这些细菌产生的生物膜附着在牙齿表面所致。生物膜及其与细菌毒力的关系将在本章的毒力因子和机制部分讨论。

当新生的牙齿上形成牙菌斑时，口腔菌群变得更加复杂，以厌氧菌为主。对4~7岁儿童的研究表明，其牙龈菌斑的菌群与成人相似，显微镜下可直接观察到相同动力的杆菌和螺旋体，并且通过培养技术也能发现相同的放线菌属、拟杆菌、二氧化碳嗜纤维菌、艾肯菌等^[33-36]。然而，在对7~19岁儿童的研究中发现，一些菌群的分布及其构成似乎随年龄和激素水平的不同而有所不同，普雷沃菌属和螺旋体在青春期前后增加，而内氏放线菌和二氧化碳嗜纤维菌属则随着儿童年龄的增长而减少。

在健康成人中，口腔定植菌群由200多种革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌以及几种不同种类的支原体、酵母菌和原虫组成。根据生物化学和生理学特征，只有大约100种口腔细菌具有已知的属名^[37]。随着牙齿的萌出和牙龈缝隙的发育，厌氧菌逐渐成为口腔的主要菌群。细菌的浓度从唾液中的大约 10^8 CFU/mL到牙齿周围牙龈缝隙中的 10^{12} CFU/mL不等，厌氧菌的数量比需氧菌至少高出100倍。

口腔中有几个不同的部位适合细菌定植、生长，每个部位都有其独特的环境和生态系统，栖居着不同种属的菌群，各自具有不同的特征。作为菌群的一部分，每一种菌都发挥着一定的功能。在腭、牙龈、嘴唇、脸颊和口腔底部的黏膜、舌乳头和牙齿的表面，以及相关的牙菌斑、牙龈袋等部位，均可发现一些主要的菌群生态系统。为了能够留在口腔中，细菌必须黏附在口腔表面，以免被吞咽时的唾液清除，并能在每个部位的不同条件下生长。这些部位可以容纳非常多而复杂的细菌群落。关于详细和全面的信息，读者可以参阅泰拉德（Theilade）的综述^[37]。

一般来说，链球菌构成口腔内表面菌群的30%~60%，在牙齿和牙斑上发现的主要是草绿色链球菌组，包括唾液链球菌、变异链球菌、血链球菌和温和链球菌。业已证明，这些菌能与黏膜细胞或牙釉质特异性地结合，牙齿上形成的菌斑中除了放线菌、韦荣球菌和类杆菌外，链球菌的含量多达 10^{11} CFU/g。牙龈缝隙中氧浓度小于0.5%，存在大量的厌氧菌，如产黑色素普氏菌、密螺旋体、梭杆菌、梭状芽孢杆菌、丙酸杆菌和消化链球菌。这些菌中有许多是专性厌氧菌，在较高的氧浓度下无法生存，致病性的以色列放线菌自然栖居于牙齿缝隙。在真菌中，10%~15%的个体携带念珠菌和地丝菌^[37]。

食管

对食管中正常微生物群的研究很少。从本质上讲，食管是食物从口腔到胃的通道，每天大约吞咽1.5 L唾液^[38, 39]。尽管大部分唾液是随着食物的刺激而生成的，但据估计，唾液分泌的静息速率约为20 mL/h^[38]。此外，含有鼻部位微生物群的鼻腔分泌物也可能被吞咽，从而将葡萄球菌等耐盐微生物引入食管。因此，在食管中能发现口腔和鼻腔中的正常微生物群，但不确定这些微生物是一过性定植还是代表已建立的微生物群。

胃

食管、口腔和鼻腔的正常微生物群，以及食物和饮料中摄取的微生物，都被吞入胃中。然而，绝大多数微生物在暴露于胃酸（pH 1.8~2.5）后被杀灭^[40]。健康人胃中的细菌浓度通常较低，低于 10^3 CFU/mL，主要由相对耐酸的细菌组成，如螺杆菌、链球菌、葡萄球菌、乳酸杆菌、真菌，甚至更少量的消化链球菌、梭杆菌和拟杆菌等^[41-43]。胃中的细菌主要是革兰氏阳性菌，而几乎没有肠杆菌科以及类杆菌和梭状芽孢杆菌。

食物的缓冲作用，或患病或手术引起的低氯症^[40]，或使用奥美拉唑等质子泵抑制剂类药物，可使胃内的酸碱度发生改变。此时，胃菌群可能变得更为复杂。在新生儿中，胃分泌很少的胃酸，直到出生后15~20天胃酸分泌率才能达到最佳状态^[41]。因此，在生命的最初几天，胃还不能发挥肠道定植的杀菌屏障的作用。

肠道

出生后不久粪便菌群即形成^[44]。早期菌群的形成取决于许多因素，包括分娩方式、新生儿的胎龄以及婴儿喂养的方式（母乳喂养还是人工喂养）。

产道分娩后，在新生儿的肠道首先定植的是来自母亲产道菌群的兼性菌，主要是大肠埃希菌和链球菌^[44]。剖宫产的婴儿，肠胃首先定植的是大肠埃希菌以外的其他肠杆菌科的菌，其成分与产房的环境菌群相似^[45]。厌氧菌出现在出生后第一周或第二周内，人工喂养的婴儿比母乳喂养的更均衡和更快地获得厌氧菌。几乎100%的足月、产道分娩、人工喂养的婴儿在出生后的第一周内具有厌氧菌群定植，以脆弱类杆菌为主，而同样方式分娩但母乳喂养的婴儿，只有59%有厌氧菌，且不到10%有脆弱拟杆菌^[46]。母乳喂养的婴儿结肠内双歧杆菌占显著优势，其数量超过肠杆菌科



100 ~ 1000倍^[47]。

与添加铁等营养素的婴儿配方奶粉相比，母乳或牛奶中的营养素成分可能会影响肠道菌群的性质。铁营养素的存在似乎刺激肠杆菌科、梭状芽孢杆菌属和拟杆菌属组成的复杂菌群。低铁的母乳或牛奶会伴随简单菌群，主要由双歧杆菌和乳酸杆菌组成^[48, 49]。母乳喂养的婴儿，双歧杆菌的数量在出生后的前几周开始增加，直到断奶期才成为粪便菌群中稳定存在的主要成分^[50, 51]。母乳喂养是否促进革兰氏阳性杆菌在粪便中形成优势地位尚不清楚，但毫无疑问，母乳在营养和免疫中发挥重要作用。

添加辅食使肠道菌群的组成发生显著变化，导致大肠埃希菌、链球菌、梭状芽孢杆菌、拟杆菌和消化链球菌的数量增加。断奶后，形成更稳定的成年菌群，其中拟杆菌数量等于或超过双歧杆菌，大肠埃希菌和梭状芽孢杆菌数量减少^[16]。

成人粪便微生物群的组成，在不同个体间差异较大。但就个体而言，粪便菌群的成分似乎不会随时间的推移而发生很大的变化^[41, 43, 52]。结肠微生物群中大多数是细菌，占粪便干重的60%^[53]。有300^[54] ~ 1000种^[55]不同的细菌存在于肠道中，大多数在500种左右^[56-58]。然而，99%的肠道细菌可能只属于其中的30 ~ 40种^[59]。真菌和原虫也构成肠道菌群的一部分，但对它们的活性知之甚少。

小肠中细菌数量和种类取决于小肠蠕动的快慢。当出现肠淤滞时，小肠内可能含有大量的复杂菌群。通常情况下，小肠的快速蠕动足以在菌群增殖前将其输送到回肠的远端和结肠。因此，在十二指肠、空肠和回肠起始部分的细菌的种类和数量，与其在胃中的类似，平均含量约 10^3 CFU/mL^[60-63]。厌氧菌的数量略多于兼性菌，也有链球菌、乳酸杆菌、酵母菌和葡萄球菌。

随着接近回盲瓣，革兰氏阴性菌的数量和种类开始增加^[34, 42, 64]。大肠菌群始终持续稳定地存在，革兰氏阳性和革兰氏阴性厌氧菌（如双歧杆菌、梭菌、拟杆菌和梭杆菌）的平均数量急剧上升至 $10^5 \sim 10^6$ CFU/mL。一旦穿过回肠瓣膜，成人结肠中的菌群又会急剧增加。在这里，细菌的数量达到最高值，占粪便干重的近1/3，粪便中含菌量高达 $10^{11} \sim 10^{12}$ CFU/g^[65]，大约是人体细胞总数的10倍^[66, 67]。

在结肠菌群中，98%以上的是专性厌氧菌，厌氧菌的数量超过需氧菌的1000 ~ 10000倍。结肠内粪便中的主要菌属的含量如下：拟杆菌 $10^{10} \sim 10^{11}$ CFU/g，双歧杆菌 $10^{10} \sim 10^{11}$ CFU/g，真细菌 10^{10} CFU/g，乳酸杆菌 $10^7 \sim 10^8$ CFU/g，大肠埃希菌 $10^6 \sim 10^8$ CFU/g，需氧和厌氧链球菌 $10^7 \sim 10^8$ CFU/g，梭状芽孢杆菌 10^6 CFU/g，酵母菌数量不定^[24]。因此，超过90%的粪便菌群由拟杆菌和双歧杆菌组成。对结肠菌群的深入研究表明，平均每个健康成人中，仅已知的细菌就有200多种。

肠道菌群的益处

肠道菌群对宿主维持健康和生命有许多重要作用。如果没有肠道菌群，人体将无法利用一些未消化的碳水化合物，因为有些肠道菌群含有人体细胞缺乏的酶来水解某些多糖^[55]。此外，细菌可以分解碳水化合物，产生乙酸、丙酸和丁酸，这些物质可以为宿主细胞提供能量和营养^[58, 59]。肠道细菌也有助于吸收膳食中的钙、镁和铁等矿物质^[54]，还可以增强脂类^[55]的吸收和储存，产生必要的维生素（如维生素K）被肠道吸收利用。

肠道正常菌群通过竞争性排斥（通常称为“屏障效应”）阻止有害细菌在肠道内定居，从而起到防御感染的作用。一些有害的菌类，如艰难梭菌，其过度繁殖可导致伪膜性结肠炎，但由于来自有益肠道菌群的竞争，使其不能过度生长。这些菌群黏附在肠黏膜内层，从而防止潜在致病菌

的附着和过度繁殖^[54]。肠道菌群在建立系统免疫^[54, 56, 57]、预防过敏^[68]和炎症性肠病，如克罗恩病（Crohn disease）^[69]等方面，也发挥着重要作用。

泌尿生殖道

尿道

不管男性还是女性的尿道，仅在尿口1~2 cm处有正常菌群，其余部分的尿道在健康状态下是无菌的。尿道口的菌群由肠杆菌科的菌组成，以大肠埃希菌为主，也可以发现乳酸杆菌、类白喉、 α 溶血性链球菌和非溶血性链球菌、肠球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、消化链球菌和拟杆菌。此外，在健康状态下，从该解剖部位也能查到人型支原体、解脲支原体、耻垢分枝杆菌和念珠菌^[25]。

阴道

阴道内的正常菌群随着不同年龄激素水平的变化而发生变化^[70]。新生儿的外阴部在出生时是无菌的，但在出生后24 h，便有丰富多样的腐生菌群定植，如类白喉、微球菌和非溶血性链球菌。2~3天后，来自母体的雌激素诱导阴道上皮中糖原沉积，有利于乳酸杆菌的生长。乳酸杆菌分解糖原而产生酸，从而降低阴道pH。此时形成的菌群，与女性青春期的类似。

由乳酸杆菌产生的乳酸导致的pH降低，可以阻止潜在的阴道病原菌的生长，如阴道加德纳菌、动弯杆菌、淋病奈瑟菌和金黄色葡萄球菌，是青春期女性的一个重要宿主防御机制^[71-74]。此外，乳酸杆菌紧密地黏附在阴道上皮的受体部位，有助于防止潜在致病菌的定植，从而减少感染的可能性^[75]。此外，高达98%的乳酸杆菌也可产生过氧化氢，能灭活人类免疫缺陷病毒1型（HIV-1）、单纯疱疹病毒2型、阴道毛滴虫、阴道加德纳菌和大肠埃希菌^[76, 77]。总地说来，乳酸杆菌产生乳酸和过氧化氢是预防许多阴道感染的重要宿主防御机制。

当来自母体的雌激素被排出之后，上皮细胞糖原消失，导致作为阴道菌群主要成分的乳酸杆菌减少，并使pH上升到中性或弱碱性水平。此时，正常菌群是混合的、非特异性的，相对较少，并含有源自皮肤和结肠的微生物。在青春期，糖原重新出现在阴道上皮细胞中，并建立起成年期的微生物群。青春期女性阴道的主要菌群由厌氧菌组成，在阴道分泌物中的浓度为 $10^7 \sim 10^9$ CFU/mL，数量是需氧菌的100倍。有代表性的主要菌类包括乳酸杆菌、类白喉杆菌、微球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、粪肠球菌、微嗜酸性和厌氧链球菌、支原体、解脲支原体和酵母菌。妊娠期间，厌氧菌群显著减少，而需氧乳酸杆菌的数量增加了10倍^[78, 79]。

关于绝经后妇女的阴道菌群的研究很少。通常从这类健康女性中很难获得样本，因为她们很少去看医生，除非有一些妇科疾病，而且此时阴道分泌物的量大大减少，采样也很困难。然而，至少有一份报告^[80]显示，绝经后妇女阴道菌群中乳酸杆菌显著减少，这是雌激素水平降低而导致阴道黏膜中糖原减少的缘故。

毒力因子与致病机制

宿主和寄生物之间一系列复杂的、不断变化的相互作用，决定了感染的开始、发展和结局，这种相互作用可能因微生物的不同而异。一般来说，人类能够通过有效的自身防御机制来抵抗感染。当自身防御机制缺陷或暴露于一种毒力较强的微生物时，就可能导致感染性疾病的发生。微生物的毒力因子可分为三大类：①促进宿主表面定植的物质；②逃避宿主免疫系统并促进入侵组织的物质；③产生毒素导致人体组织损伤的物质。致病微生物可能有其中一种或全部的毒力因子。



促进定植的毒力因子

黏附性

大多数感染是从微生物吸附或黏附在宿主组织上开始的，随后进行繁殖和定植。这种附着可能是非特异性的，也可能是特异性的，这取决于微生物的表面结构和宿主细胞特异性受体之间相互作用。这种黏附现象在口腔、小肠和膀胱尤为重要，因为这些部位黏膜表面经常被体液冲刷，只有黏附在黏膜表面的微生物才能在该部位定植。

细菌通过菌毛和（或）黏附素黏附在宿主的组织表面。菌毛或菌伞呈棒状结构，主要是由被称为菌毛素的单个蛋白质亚单位有序排列组成。菌毛尖端通过附着在宿主细胞表面的受体分子（由糖蛋白或糖脂的碳水化合物残基组成）实现细菌黏附。菌毛与宿主靶细胞的结合可能具有非常高的特异性，表现为某些细菌感染时对特定组织的亲嗜性。细菌菌毛很容易断裂和丢失，必须不断再生。至少对某些细菌来说，菌毛替换的一个重要功能是为细菌提供一种逃避宿主免疫反应的方法。与菌毛顶端结合的宿主抗体，在物理上阻止了菌毛与宿主细胞的结合。有些细菌可以通过生长不同抗原类型的菌毛来逃避这种免疫防御，从而使宿主的免疫反应失效。例如，淋病奈瑟菌可以产生超过50种类型的菌毛，这使得宿主几乎不可能产生阻止定植的抗体反应^[81]。

细菌黏附也可以通过细菌的黏附素（adhesin）来完成。黏附素是菌体细胞的表面结构，能与宿主细胞表面的互补受体结合，并借此来完成黏附。黏附素是一种蛋白质，也被称为菌毛黏附素。在菌毛最初结合后，可进一步促进细菌与宿主细胞的紧密结合。细菌黏附于宿主细胞的机制决定了其进入宿主细胞，并启动一系列病理生理过程的能力。在这方面，肠致病性大肠埃希菌（EPEC）就是一个很好的例子。EPEC完成初始黏附后，诱导细胞内 Ca^{2+} 水平升高，激活肌动蛋白切割酶和蛋白激酶，导致空泡形成和微绒毛断裂。然后，EPEC能够以更紧密的方式附着在上皮细胞上，从而最大限度地激活蛋白激酶。这会导致细胞骨架发生重构，细胞膜对离子的通透性发生改变。离子通透性的改变导致离子分泌增加，吸收减少，引起分泌性腹泻，这是EPEC感染的标志。已经发现，大多数EPEC菌株都含有一个大质粒，该质粒编码具有黏附特性的蛋白^[82]。

生物膜

当微生物不可逆地黏附在附着面时会形成生物膜，产生有助于黏附的细胞外聚合物，并作为一种结构基质。这种附着面可以是活组织，如牙齿或黏膜细胞，也可以是无生命的物质，如植入体内的留置医疗器具。大多数生物膜是由细菌产生的，但真菌，特别是酵母菌，也能形成生物膜。生物膜是微生物在有生命的组织或无生命的物体表面产生的复杂的胞外聚合物，具有化学异质性和结构多样性。在人体组织中，细菌或酵母的第一层或基础层直接附着在宿主细胞的表面，而菌体的其他层则通过多糖基质附着在细胞的基础层上。在阴道、口腔和肠道中已经检测到生物膜，事实上，栖居在这些部位的菌群可能是构成生物膜的一部分。这些密集的菌群层可能有助于解释为何这些部位具有保护宿主的屏障功能。然而，生物膜的形成也可能是疾病的前奏。例如，牙菌斑是一种已知可引起疾病的生物膜，如龋齿和牙龈炎；铜绿假单胞菌也已被证明可在囊性纤维化患者的肺部形成致病性生物膜。

生物膜也可能在植入人体的或反复接触人体组织的异物上形成。生物膜几乎可以在任何植入体内的医疗器具上形成，如中心静脉导管和无针连接器、气管内插管、子宫内装置、机械心脏瓣膜、起搏器、假体关节和导尿管。的确，在使用这种留置医疗器具的患者中，医院获得性感染通

常发生在这些器具表面形成生物膜之后。生物膜中的菌被嵌入细胞外聚合物基质中，这使得它们对抗生素产生很高的耐药性。因此，感染此类疾病的患者总是需要外科手术替换假体或移除导管或中心静脉管，因为这些感染的抗菌治疗是难以奏效的。在植入式塑料和不锈钢器具上生成的生物膜，是另一个出于善意进行治疗而引发病症的反面例子，这些医疗活动持续为细菌制造出新的生存环境，使其成为人类感染的原因。

铁的获取机制

一旦一种细菌附着在身体的某个部位，它就需要铁才能维持生长和繁殖。虽然人体含有丰富的铁，但体内大多数的铁是细菌无法利用的。因为乳铁蛋白、转铁蛋白、铁蛋白和血红素结合了大部分铁，致使可用铁的浓度特别低，而剩余的游离铁远远低于支持细菌生长所需的水平^[81]。因此，细菌已经进化出许多从其环境中获取铁的机制^[83]。细菌产生铁载体，以非常高的亲和力螯合铁，并与转铁蛋白和乳铁蛋白进行有效竞争，以调动铁为其增殖所利用。此外，一些细菌可以不需要产生铁载体，而直接利用宿主的铁复合物。例如，奈瑟菌属具有特异的转铁蛋白受体，能去除细胞表面转铁蛋白中的铁；鼠疫耶尔森菌可以利用血红素作为铁的唯一来源；创伤弧菌可以利用血红蛋白-肝球蛋白复合物中的铁；流感嗜血杆菌可以利用血红蛋白、血红蛋白-肝球蛋白、血红素-血红素结合蛋白和血红素-白蛋白复合物作为铁的来源。另外获取铁的机制是产生溶血素，它能释放细胞内与血红素和血红蛋白结合的铁。

动力

在口腔、胃和小肠等部位黏膜的表面，由于经常性体液冲刷，可以阻止微生物的定植。在其他部位黏膜表面，如结肠或阴道黏膜表面，是相对静止的区域。在这两种情况下，与无动力的细菌相比，有动力的菌能够定向移动到黏膜表面，与宿主表面接触的机会更大。虽然鞭毛或趋化性引起的动力作为细菌毒力因子可能性很高，但只在少数细菌（如幽门螺杆菌和霍乱弧菌）中，动力被证明是一个重要的毒力因子^[81]。

逃避宿主免疫系统的毒力因子

荚膜

荚膜是一种松散的、相对非结构化的聚合物网，覆盖在菌体的表面。大多数研究得比较透彻的荚膜都是由多糖组成的，但荚膜也可以由蛋白质或蛋白质-碳水化合物混合物组成。荚膜作为细菌毒力因子的作用，是保护微生物免受补体激活和吞噬细胞介导的破坏。虽然宿主通常会针对细菌荚膜的抗体，但有些细菌可以通过产生类似于宿主多糖的荚膜来破坏这种反应。

新型隐球菌是一种有荚膜的致病真菌，其逃避宿主免疫的机制是使其表面无法被吞噬细胞所识别。虽然新型隐球菌的荚膜是一种潜在的补体旁路途径的激活剂，但是在隐球菌败血症中，荚膜多糖大量激活的补体可能会导致血清补体成分的明显消耗并伴随血清调理能力的丧失。荚膜的其他免疫抑制作用包括下调细胞因子分泌、抑制白细胞聚集、诱导抑制性T细胞和抑制因子、抑制抗原呈递和抑制淋巴细胞增殖。

IgA蛋白酶

黏膜的表面有一种分泌型IgA抗体，该抗体可以阻止细菌在上皮细胞的黏附和生长，存在于黏



膜表面和（或）引起疾病的某些细菌，能够通过产生使IgA抗体失活的IgA蛋白酶逃避分泌型抗体作用。IgA蛋白酶的毒力作用尚不清楚，其重要性也存在争议；然而，这些酶非同寻常的特异性表明其在黏膜表面的定植中起到一定的作用^[81]。能够产生IgA蛋白酶的病原菌包括流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、脑膜炎奈瑟菌和淋病奈瑟菌。

细胞内滞留

侵入性微生物穿透解剖学屏障，或进入细胞，或穿过细胞在体内播散。为了在这些条件下生存，某些微生物已经进化出了特殊的毒力因子，使它们能够逃避或破坏宿主吞噬细胞的活性。这样的抗吞噬策略可以防止吞噬细胞迁移到微生物生长的部位，或者限制它们的吞噬作用。某些微生物能够产生毒性蛋白质，一旦遇到吞噬细胞就会将其杀死，还有一些微生物则进化出能够在被多形核细胞、单核细胞或巨噬细胞吞噬后存活的能力。被吞噬后能够存活的策略包括在吞噬体与溶酶体融合之前从吞噬体中逃逸，防止吞噬体-溶酶体融合，或者在融合后酶解吞噬溶酶体膜并逃逸。刚地弓形虫（*Toxoplasma gondii*）是一个成功的细胞内寄生的典型例子。进入细胞后，刚地弓形虫定居在一个吞噬溶酶体液泡内，这种液泡不与细胞内包括溶酶体在内的其他细胞器融合。刚地弓形虫在这个液泡中能否存活，取决于是否维持适当的酸碱度，排出溶酶体成分，以及激活在液泡中获得营养所必需的特定机制^[84]。

血清抗性

对于穿过黏膜或皮肤屏障进入细胞外环境中生存的病原体来说，想要存活就必须抵御补体的裂解作用。血清对革兰氏阴性菌的裂解作用是由补体介导的，可由经典或替代途径激活。补体的主要靶点之一是革兰氏阴性菌的脂多糖（lipopolysaccharide, LPS）。一些病原体被称为有“血清抗性”，并已进化出防御机制，包括：①不结合和激活补体；②激活补体系统的表面分子脱落；③在形成C5b-C9复合体之前阻断补体级联反应；④增强非溶解复合物的形成。许多能够引起全身感染的微生物，如沙门菌和大肠埃希菌的某些菌株，都具有血清抗性，表明这种特性非常重要。

毒素

某些微生物在生长过程中产生的毒素可能会改变人类细胞的正常代谢，有时对宿主产生有害的作用。一般来说，毒素与细菌性疾病有关，但也可能在真菌、原虫和蠕虫引起的疾病中发挥重要作用。细菌毒素主要有两种类型：外毒素和内毒素。外毒素通常是不耐热的蛋白质，一般被分泌到周围的介质或组织中。然而，也有些外毒素与细菌表面结合，在细胞死亡和裂解时释放出来。相反，内毒素是革兰氏阴性细菌外膜的脂多糖。

外毒素

多种微生物都可以产生外毒素，包括革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌，并可通过多种机制引起疾病：①外毒素可在食物中产生，并可与食物一起被人食入。这些外毒素导致的疾病通常是自限性的，因为细菌不滞留体内，没有持续的毒素来源；②在伤口或组织中生长的细菌可能产生外毒素，对宿主周围组织造成损害，从而导致感染的播散；③细菌可能在伤口或黏膜表面定植，产生外毒素，进入血流，并影响远端的器官和组织。攻击各种不同类型细胞的毒素称为细胞毒素，而攻击特定类型细胞的毒素则按受影响的细胞或器官命名，如神经毒素、白细胞毒素或肝毒素等。外毒素也

可以按致病细菌或与所致疾病命名,如霍乱毒素、志贺毒素、白喉毒素和破伤风毒素等。外毒素也可以根据其活性来命名,如腺苷酸环化酶和卵磷脂酶,而有些毒素则简单地以字母命名,如铜绿假单胞菌外毒素A。

根据文献综述^[85, 86],已知的细菌外毒素按其作用机制可分为五大类:损害细胞膜、抑制蛋白质合成、激活第二信使途径、抑制神经递质的释放和激活宿主免疫反应。一些外毒素也被称为A-B毒素,因为完整的毒素是由宿主细胞受体结合部分(B部分或结合部分)和介导其毒性的酶活性的部分(A部分或活性部分)组成。A-B毒素有两种结构类型。一种比较简单,是由二硫键连接的单一蛋白质组成。另一种A-B毒素稍微复杂一些,B部分由多个亚单位组成,但仍通过二硫键与A部分相连。当B部分与宿主细胞表面特定的分子结合并将A部分转运到宿主细胞内时,二硫键发生断裂。因此,毒素分子的B部分决定了其宿主细胞特异性。例如,如果B部分仅仅与神经元表面的细胞受体特异性结合,则毒素将是一种特定的神经毒素。一般来说,如果没有细胞受体特异性,这些毒素进入细胞内,则可以杀死许多类型的细胞。一旦进入宿主细胞,由于A部分的酶活性被激活,就可以发挥其毒性作用。大多数外毒素的A部分通过控制cAMP的蛋白的核糖基化影响宿主细胞中的环磷酸腺苷(cAMP)水平,造成离子流失,导致组织中的水分流入肠腔,引起腹泻。其他毒素的A部分可切断宿主细胞核糖体RNA(rRNA),从而阻止蛋白质合成,白喉毒素^[85, 86]就属于这种情况。

另一些外毒素称为破膜毒素,通过破坏宿主细胞质膜的完整性来裂解宿主细胞。破膜毒素也有两种类型。一种是利用胆固醇作为受体,将自身插入宿主细胞膜,形成通道或孔,使细胞质内容物外漏,并使水进入。另一种破膜毒素由磷脂酶组成。这些酶能去除细胞膜磷脂头部的带电基团,降低细胞膜稳定性,从而引起细胞裂解。这些酶也因此被称为细胞毒素。

一些细菌外毒素通过直接作用于免疫系统的T细胞和抗原呈递细胞(antigen-presenting cell, APC),发挥超抗原的作用。毒素破坏这些细胞的免疫功能可导致严重的人类疾病。致热毒素超抗原是这类毒素的一个大家族,其重要的生物学活性包括强力刺激免疫细胞系统、致热性和增强内毒素性休克。细菌外毒素作为超抗原的例子还有葡萄球菌外毒素和链球菌外毒素,相关文献也进行了详细阐述^[85-87]。

一般来说,细菌超抗原发挥作用的机制,是在巨噬细胞或其他APC细胞的主要组织相容性复合体(main histocompatibility complex, MHC)Ⅱ类分子和与该分子相互作用的受体或T细胞之间形成桥梁。通常,APC通过将蛋白质抗原切割成肽,然后将切割后的肽以MHCⅡ类分子复合物的形式送至APC细胞的表面,从而完成抗原呈递作用。只有少数辅助性T细胞具有识别这种特殊MHC-肽复合物的受体,因此只有少数T细胞会受到刺激。这种T细胞被刺激后产生的细胞因子,如白细胞介素-2(IL-2),刺激T细胞增殖和T细胞与B细胞的相互作用,导致B细胞产生抗体。超抗原的产生并非通过APC细胞内部的蛋白水解消化来完成,而是直接结合到APC表面的MHCⅡ类分子上。这个过程不是特异性的,因此许多APC细胞将超抗原分子结合到自身的表面。超抗原不加区分地结合T细胞,从而形成比正常情况下更多的APC-辅助T细胞对。因此,与对普通抗原的正常反应(APC使万分之一的T细胞得到刺激)不同,超抗原的桥梁作用刺激多达1/5的T细胞。这种超抗原的作用会导致过量的IL-2的释放,从而产生恶心、呕吐、发热和虚弱的症状。过量的IL-2产生也会导致其他细胞因子的过度产生,从而导致休克^[85]。

关于外毒素的生物学和病理生理学的知识,我们已经介绍了很多。希望获得更多详细信息的读



者，可参阅以下优秀的参考文献和书籍^[86, 88-90]。

内毒素

内毒素是革兰氏阴性菌外膜的脂多糖，其毒性的脂质部分（脂质A）被包埋在外膜内，核心抗原从细菌表面向外延伸。内毒素对热稳定，可被甲醛灭活，比许多外毒素毒性相对要低。脂质A通过与血浆蛋白结合，然后与单核细胞、巨噬细胞和其他宿主细胞上的受体相互作用，在菌体裂解时发挥其作用，从而刺激其产生细胞因子，并激活补体和凝血级联反应。引起宿主体温升高，血压降低，血管壁受损，发生弥散性血管内凝血，以及肺、肾和脑等重要器官的血流减少，导致器官衰竭。凝血级联的激活导致凝血成分不足，引起出血和进一步的器官损伤。超抗原还可以通过与内毒素协同作用，进一步增加炎性细胞因子的释放，而这些细胞因子对免疫系统细胞往往是致死性的，从而大大提高宿主对内毒素休克的易感性^[87]。

水解酶

许多致病微生物产生细胞外酶，如透明质酸酶、蛋白酶、DNA酶、胶原酶、弹性蛋白酶和磷脂酶，它们能够水解宿主组织并破坏细胞结构。虽然这些酶通常不被认为是典型的外毒素，但能像外毒素一样有效地破坏宿主细胞，并且常常足以引发临床疾病。例如，曲霉属真菌能分泌不同类型的蛋白酶，作为毒力因子发挥作用，破坏宿主细胞的结构屏障，从而促进入侵组织的过程^[91]。再如，透明质酸酶和明胶酶，长期以来被认为与产毒肠球菌的毒力有关。产透明质酸酶的肠球菌能破坏上皮细胞间的黏合物质^[92]，被认为是引起牙周病的原因。在对其他微生物研究报告中，透明质酸酶被认为是十二指肠钩虫皮肤幼虫移行症的扩散因子^[93]，以及苍白密螺旋体（梅毒螺旋体）传播的重要因素^[94]。

结论

随着健康和疾病之间平衡的改变，宿主-寄生物之间关系在整个生命过程中都处于一种不断变化的状态。乔舒亚·莱德伯格的话在今天继续引起共鸣，与20世纪90年代一样中肯。因为，今天人类仍然处于与细菌和病毒性入侵者的达尔文式的生存斗争之中。

原著参考文献

- [1] Lederberg J, McCray AT. 2001. 'Ome sweet 'omics—a genealogical treasury of words. *Scientist* 15:8.
- [2] The NIH NMP Working Group; Peterson J et al. 2009. The NIH human microbiome project. *Genome Res* 19:2317–2323.
- [3] NIH/National Human Genome Research Institute. 2012. Human microbiome project: diversity of human microbes greater than previously predicted. *Science Daily* <https://www.science daily.com/releases/2010/05/100520141214.htm>.
- [4] Wu S, Rhee K-J, Albesiano E, Rabizadeh S, Wu X, Yen H-R, Huso DL, Brancati FL, Wick E, McAllister F, Housseau F, Pardoll DM, Sears CL. 2009. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nat Med* 15:1016–1022.
- [5] Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, Griffin NW, Lombard V, Henrissat B, Bain JR, Muehlbauer MJ, Ilkayeva O, Semenkovich CF, Funai K, Hayashi DK, Lyle BJ, Martini MC, Ursell LK, Clemente JC, Van Treuren W, Walters WA, Knight R, Newgard CB, Heath AC, Gordon JI. 2013. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 341:1241214.
- [6] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. 2006. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 444:1027–1031.
- [7] Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, Gordon JI. 2009. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 457:480–484.

- [8] Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. 2011. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:16050–16055.
- [9] Davis CP. 1996. Normal flora, p 113–119. In Baron S (ed), *Medical Microbiology*, 4th ed. The University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston, TX.
- [10] National Human Genome Research Institute (NHGRI). 2012. NIH human microbiome project defines normal bacterial makeup of the body. National Institutes of Health. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-human-microbiome-project-defines-normal-bacterial-makeup-body>.
- [11] Bokkenheuser VD, Winter J. 1983. Biotransformation of steroids, p 215. In Hentges DJ (ed), *Human Intestinal Microflora in Health and Disease*. Academic Press, New York.
- [12] Wilson KH. 1999. The gastrointestinal biota, p 629. In Yamada T, Alpers DH, Laine L, Owyang C, Powell DW (ed), *Textbook of Gastroenterology*, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD.
- [13] Eisenstein BI, Schaechter M. 1993. Normal microbial flora, p 212. In Schaechter M, Medoff G, Eisenstein BI (ed), *Mechanisms of Microbial Disease*, 2nd ed. Williams and Wilkins, Baltimore, MD.
- [14] Noble WC. 1990. Factors controlling the microflora of the skin, p 131–153. In Hill MJ, Marsh PD (ed), *Human Microbial Ecology*. CRC Press, Inc, Boca Raton, FL.
- [15] McGinley KJ, Webster GF, Ruggieri MR, Leyden JJ. 1980. Regional variations in density of cutaneous propionibacteria: correlation of *Propionibacterium acnes* populations with sebaceous secretion. *J Clin Microbiol* 12:672–675.
- [16] Mevissen-Verhage EA, Marcelis JH, de Vos MN, Harmsen van Amerongen WC, Verhoef J. 1987. *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, and *Clostridium* spp. in fecal samples from breast-fed and bottle-fed infants with and without iron supplement. *J Clin Microbiol* 25:285–289.
- [17] Kloos WE. 1986. Ecology of human skin, p 37–50. In Maardh PA, Schleifer KH (ed), *Coagulase-Negative Staphylococci*. Almqvist & Wiksell International, Stockholm, Sweden.
- [18] Kloos WE. 1997. Taxonomy and systematics of staphylococci indigenous to humans, p 113–137. In Crossley KB, Archer GL (ed), *The Staphylococci in Human Disease*. Churchill Livingstone, New York.
- [19] Kloos WE. 1998. *Staphylococcus*, p 577–632. In Collier L, Balows A, Sussman M (ed), *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections*, 9th ed, vol 2. Edward Arnold, London.
- [20] Kloos WE, Schleifer KH, Gotz F. 1991. The genus *Staphylococcus*, p 1369–1420. In Balows A, Truper HG, Dworkin M, Harder W, Schleifer KH (ed), *The Prokaryotes*, 2nd ed. Springer-Verlag, New York.
- [21] Wolff HH, Plewig G, Januschke E. 1976. Ultrastruktur der Mikroflora in Follikeln und Komedonen. [Ultrastructure and microflora in follicles and comedones.] *Hautarzt* 27:432–440.
- [22] Leeming JP, Holland KT, Cunliffe WJ. 1984. The microbial ecology of pilosebaceous units isolated from human skin. *J Gen Microbiol* 130:803–807.
- [23] Evans CA. 1976. The microbial ecology of human skin, p 121–128. In Stiles HM, Loesche WJ, O'Brien TC (ed), *Microbial Aspects of Dental Caries*, vol. 1 (special supplement to *Microbiology Abstracts—Bacteriology*). Information Retrieval, Inc., New York.
- [24] Gallis HA. 1988. Normal flora and opportunistic infections, p 339. In Joklik WK, Willett HP, Amos DB, Wilfert CM (ed), *Zinsser Microbiology*, 19th ed. Appleton & Lange, Norwalk, CT.
- [25] Sherris JC. 1984. Normal microbial flora, p 50–58. In Sherris JC, Ryan KJ, Ray CG, Plorde JJ, Corey L, Spizizen J (ed), *Medical Microbiology: an Introduction to Infectious Diseases*. Elsevier Science Publishing, New York.
- [26] Socransky SS, Manganiello SD. 1971. The oral microbiota of man from birth to senility. *J Periodontol* 42:485–496.
- [27] Tannock GW, Fuller R, Smith SL, Hall MA. 1990. Plasmid profiling of members of the family Enterobacteriaceae, lactobacilli, and bifidobacteria to study the transmission of bacteria from mother to infant. *J Clin Microbiol* 28:1225–1228.
- [28] Tagg JR, Pybus V, Phillips LV, Fiddes TM. 1983. Application of inhibitor typing in a study of the transmission and retention in the human mouth of the bacterium *Streptococcus salivarius*. *Arch Oral Biol* 28:911–915.
- [29] Carlsson J, Grahnen H, Jonsson G. 1975. Lactobacilli and streptococci in the mouth of children. *Caries Res* 9:333–339. 30. Ikeda T, Sandham HJ. 1971. Prevalence of *Streptococcus mutans* on various tooth surfaces in Negro children. *Arch Oral Biol* 16:1237–1240.
- [31] Ikeda T, Sandham HJ, Bradley EL Jr. 1973. Changes in *Streptococcus mutans* and lactobacilli in plaque in relation to the initiation of dental caries in Negro children. *Arch Oral Biol* 18: 555–566.
- [32] Köhler B, Andréen I, Jonsson B. 1984. The effect of cariespreventive measures in mothers on dental caries and the oral presence of the bacteria *Streptococcus mutans* and lactobacilli in their children. *Arch Oral Biol* 29:879–883.
- [33] Delaney JE, Ratzan SK, Kornman KS. 1986. Subgingival microbiota associated with puberty: studies of pre-, circum-, and postpubertal



- human females. *Pediatr Dent* 8:268–275.
- [34] Frisken KW, Tagg JR, Laws AJ, Orr MB. 1987. Suspected periodontopathic microorganisms and their oral habitats in young children. *Oral Microbiol Immunol* 2:60–64.
- [35] Moore LVH, Moore WE, Cato EP, Smibert RM, Burmeister JA, Best AM, Ranney RR. 1987. Bacteriology of human gingivitis. *J Dent Res* 66:989–995.
- [36] Wojcicki CJ, Harper DS, Robinson PJ. 1987. Differences in periodontal disease-associated microorganisms of subgingival plaque in prepubertal, pubertal and postpubertal children. *J Periodontol* 58:219–223.
- [37] Theilade E. 1990. Factors controlling the microflora of the healthy mouth, p 1–54. In Hill MJ, Marsh PD (ed), *Human Microbial Ecology*. CRC Press, Inc, Boca Raton, FL.
- [38] Bartholomew B, Hill MJ. 1984. The pharmacology of dietary nitrate and the origin of urinary nitrate. *Food Chem Toxicol* 22:789–795.
- [39] Parsons DS. 1971. Salt transport. *J Clin Pathol* 24(Suppl. 5): 90–98.
- [40] Drasar BS, Shiner M, McLeod GM. 1969. Studies on the intestinal flora. I. The bacterial flora of the gastrointestinal tract in healthy and achlorhydric persons. *Gastroenterology* 56:71–79.
- [41] Gorbach SL. 1971. Intestinal microflora. *Gastroenterology* 60: 1110–1129.
- [42] Gorbach SL, Nahas L, Lerner PI, Weinstein L. 1967a. Studies of intestinal microflora. I. Effects of diet, age, and periodic sampling on numbers of fecal microorganisms in man. *Gastroenterology* 53:845–855.
- [43] Gorbach SL, Plaut AG, Nahas L, Weinstein L, Spanknebel G, Levitan R. 1967b. Studies of intestinal microflora. II. Microorganisms of the small intestine and their relations to oral and fecal flora. *Gastroenterology* 53:856–867.
- [44] Roberts AK. 1988. The development of the infant faecal flora. Ph.D. thesis. Council for National Academic Awards.
- [45] Neut C, Bezirtoglou E, Romand C, Beeren H, Delcroix M, Noel AM. 1987. Bacterial colonization of the large intestine in newborns delivered by caesarian section. *Zentralbl Bakteriol. Hyg A* 266:330–337.
- [46] Keusch GT, Gorbach SL. 1995. Enteric microbial ecology and infection, p 1115–1130. In Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE (ed), *Gastroenterology*, 5th ed. W. B. Saunders Co, Philadelphia.
- [47] Benno Y, Sawada K, Mitsuoka T. 1984. The intestinal microflora of infants: composition of fecal flora in breast-fed and bottle-fed infants. *Microbiol Immunol* 28:975–986.
- [48] Hall MA, Cole CB, Smith SL, Fuller R, Rolles CJ. 1990. Factors influencing the presence of faecal lactobacilli in early infancy. *Arch Dis Child* 65:185–188.
- [49] Smith HW, Crabb WE. 1961. The faecal bacterial flora of animals and man: its development in the young. *J Pathol Bacteriol* 82:53–66.
- [50] Mata LJ, Urrutia JJ. 1971. Intestinal colonization of breast-fed children in a rural area of low socioeconomic level. *Ann N Y Acad Sci* 176:93–109.
- [51] Mitsuoka T, Kaneuchi C. 1977. Ecology of the bifidobacteria. *Am J Clin Nutr* 30:1799–1810.
- [52] Donaldson RM Jr. 1964. Normal bacterial populations of the intestine and their relationship to intestinal function. *N Engl J Med* 270:938–945, 994–1001, 1050–1056.
- [53] Stephen AM, Cummings JH. 1980. The microbial contribution to human faecal mass. *J Med Microbiol* 13:45–56.
- [54] Guarner F, Malagelada JR. 2003. Gut flora in health and disease. *Lancet* 361:512–519.
- [55] Sears CL. 2005. A dynamic partnership: celebrating our gut flora. *Anaerobe* 11:247–251.
- [56] Steinhoff U. 2005. Who controls the crowd? New findings and old questions about the intestinal microflora. *Immunol Lett* 99: 12–16.
- [57] O'Hara AM, Shanahan F. 2006. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 7:688–693.
- [58] Gibson GR. 2004. Fibre and effects on probiotics (the prebiotic concept). *Clin Nutr Suppl* 1:25–31.
- [59] Beaugerie L, Petit J-C. 2004. Antibiotic-associated diarrhoea. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 18:337–352.
- [60] Cregan J, Hayward NJ. 1953. The bacterial content of the healthy small intestine. *BMJ* 1:1356–1359.
- [61] Finegold SM, Sutter VL, Mathison GE. 1983. Normal indigenous intestinal flora, p 3–31. In Hentges DJ (ed), *Human Intestinal Microflora in Health and Disease*. Academic Press, New York.
- [62] Justesen T, Nielsen OH, Jacobsen IE, Lave J, Rasmussen SN. 1984. The normal cultivable microflora in upper jejunal fluid in healthy adults. *Scand J Gastroenterol* 19:279–282.
- [63] Plaut AG, Gorbach SL, Nahas L, Weinstein L, Spanknebel G, Levitan R. 1967. Studies of intestinal microflora. 3. The microbial flora of human small intestinal mucosa and fluids. *Gastroenterology* 53:868–873.
- [64] Simon GL, Gorbach SL. 1984. Intestinal flora in health and disease. *Gastroenterology* 86:174–193.
- [65] MacNeal WJ, Latzer LL, Kerr JE. 1909. The fecal bacteria of healthy men. I. Introduction and direct quantitative observations. *J Infect Dis* 6:123–169.

- [66] Birkbeck J. 1999. Colon cancer: the potential involvement of the normal flora, p 262–294. In Tannock GW (ed), *Medical Importance of the Normal Flora*. Kluwer Academic Publishers, London.
- [67] Shanahan F. 2002. The host-microbe interface within the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 16:915–931.
- [68] Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. 2001. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 108:516–520.
- [69] Guarner F, Malagelada J-R. 2003. Role of bacteria in experimental colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 17:793–804.
- [70] Ison CA. 1990. Factors affecting the microflora of the lower genital tract of healthy women, p 111–130. In Hill MJ, Marsh PD (ed), *Human Microbial Ecology*. CRC Press, Inc, Boca Raton, FL.
- [71] Graver MA, Wade JJ. 2011. The role of acidification in the inhibition of *Neisseria gonorrhoeae* by vaginal lactobacilli during anaerobic growth. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 10:8.
- [72] Matu MN, Orinda GO, Njagi ENM, Cohen CR, Bukusi EA. 2010. In vitro inhibitory activity of human vaginal lactobacilli against pathogenic bacteria associated with bacterial vaginosis in Kenyan women. *Anaerobe* 16:210–215.
- [73] Skarin A, Sylwan J. 1986. Vaginal lactobacilli inhibiting growth of *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* and other bacterial species cultured from vaginal content of women with bacterial vaginosis. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [B]* 948:399–403.
- [74] Strus M, Malinowska M, Heczko PB. 2002. In vitro antagonistic effect of *Lactobacillus* on organisms associated with bacterial vaginosis. *J Reprod Med* 47:41–46.
- [75] Boris S, Barbés C. 2000. Role played by lactobacilli in controlling the population of vaginal pathogens. *Microbes Infect* 2:543–546.
- [76] O'Hanlon DE, Moench TR, Cone RA. 2011. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. *BMC Infect Dis* 11:200.
- [77] Baeten JM, Hassan WM, Chohan V, Richardson BA, Mandaliya K, Ndinya-Achola JO, Jaoko W, McClelland RS. 2009. Prospective study of correlates of vaginal *Lactobacillus* colonisation among high-risk HIV-1 seronegative women. *Sex Transm Infect* 85:348–353.
- [78] Goplerud CP, Ohm MJ, Galask RP. 1976. Aerobic and anaerobic flora of the cervix during pregnancy and the puerperium. *Am J Obstet Gynecol* 126:858–868.
- [79] Lindner JGEM, Plantema FHF, Hoogkamp-Korstanje JAA. 1978. Quantitative studies of the vaginal flora of healthy women and of obstetric and gynaecological patients. *J Med Microbiol* 11:233–241.
- [80] Cruikshank R, Sharman A. 1934. The biology of the vagina in the human subject. II. The bacterial flora and secretion of the vagina at various age periods and their relation to glycogen in the vaginal epithelium. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 32:208–226.
- [81] Salyers AA, Whitt DD. 1994. Virulence factors that promote colonization, p 30–46. In Salyers AA, Whitt DD (ed), *Bacterial Pathogenesis: a Molecular Approach*. ASM Press, Washington, DC.
- [82] Baldini MM, Kaper JB, Levine MM, Candy DCA, Moon HW. 1983. Plasmid-mediated adhesion in enteropathogenic *Escherichia coli*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2:534–538.
- [83] Litwin CM, Calderwood SB. 1993. Role of iron in regulation of virulence genes. *Clin Microbiol Rev* 6:137–149.
- [84] Schaechter M, Eisenstein BI. 1993. Genetics of bacteria, p 57–76. In Schaechter M, Medoff G, Eisenstein BI (ed), *Mechanisms of Microbial Disease*, 2nd ed. Williams & Wilkins, Baltimore, MD.
- [85] Salyers AA, Whitt DD. 1994. Virulence factors that damage the host, p 47–60. In Salyers AA, Whitt DD (ed), *Bacterial Pathogenesis: a Molecular Approach*. ASM Press, Washington, DC.
- [86] Schmitt CK, Meysick KC, O'Brien AD. 1999. Bacterial toxins: friends or foes? *Emerg Infect Dis* 5:224–234.
- [87] Kotb M. 1995. Bacterial pyrogenic exotoxins as superantigens. *Clin Microbiol Rev* 8:411–426.
- [88] Brogden KA, Roth JA, Stanton TB, Bolin CA, Minion FC, Wannemuehler MJ (ed). 2000. *Virulence Mechanisms of Bacterial Pathogens*. ASM Press, Washington, DC.
- [89] Cossart P, Boquet P, Normark S, Rappuoli R (ed). 2000. *Cellular Microbiology*. ASM Press, Washington, DC.
- [90] Salyers AA, Whitt DD (ed). 1994. *Bacterial Pathogenesis: a Molecular Approach*. ASM Press, Washington, DC.
- [91] Kothary MH, Chase T Jr, Macmillan JD. 1984. Correlation of elastase production by some strains of *Aspergillus fumigatus* with ability to cause pulmonary invasive aspergillosis in mice. *Infect Immun* 43:320–325.
- [92] Rosan B, Williams NB. 1964. Hyaluronidase production by oral enterococci. *Arch Oral Biol* 9:291–298.
- [93] Hotez PJ, Narasimhan S, Haggerty J, Milstone L, Bhopale V, Schad GA, Richards FF. 1992. Hyaluronidase from infective *Ancylostoma* hookworm larvae and its possible function as a virulence factor in tissue invasion and in cutaneous larva migrans. *Infect Immun* 60:1018–1023.
- [94] Fitzgerald TJ, Repesh LA. 1987. The hyaluronidase associated with *Treponema pallidum* facilitates treponemal dissemination. *Infect Immun* 55:1023–1028.

