

# 第十章

## 微生物疾病的 诊断、预防和治疗

---

# 一、微生物疾病的诊断

---

- 病症观察
- 显微镜检查
- 生物化学检验
- 微生物培养
- 免疫学技术
- 分子生物学方法

# 1、病症观察

- 了解症状
- 分析感染部位
- 推测感染病原



麻疹



水痘



单纯疱疹病毒

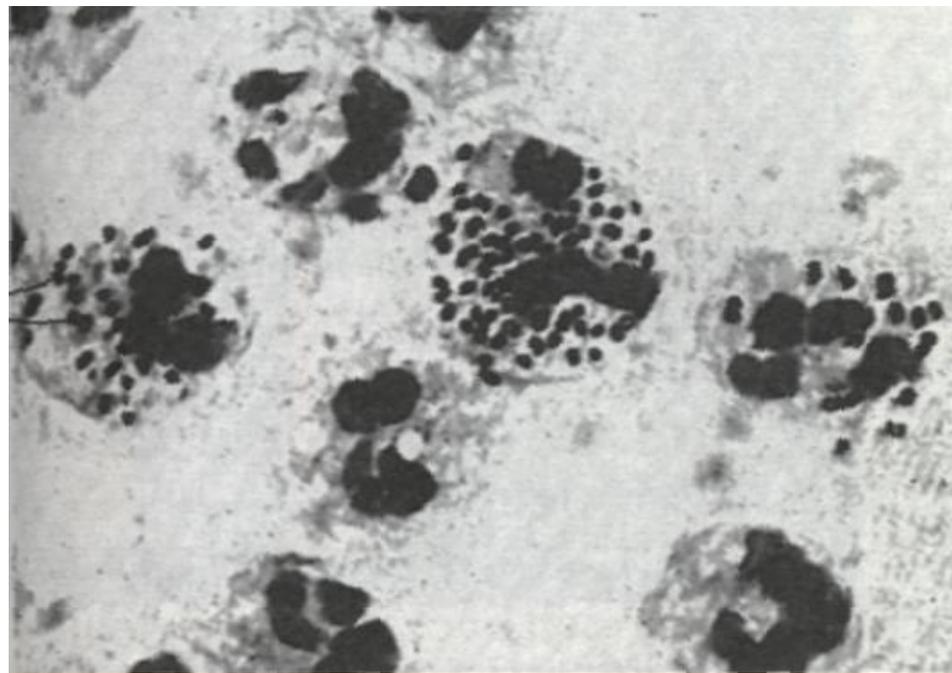
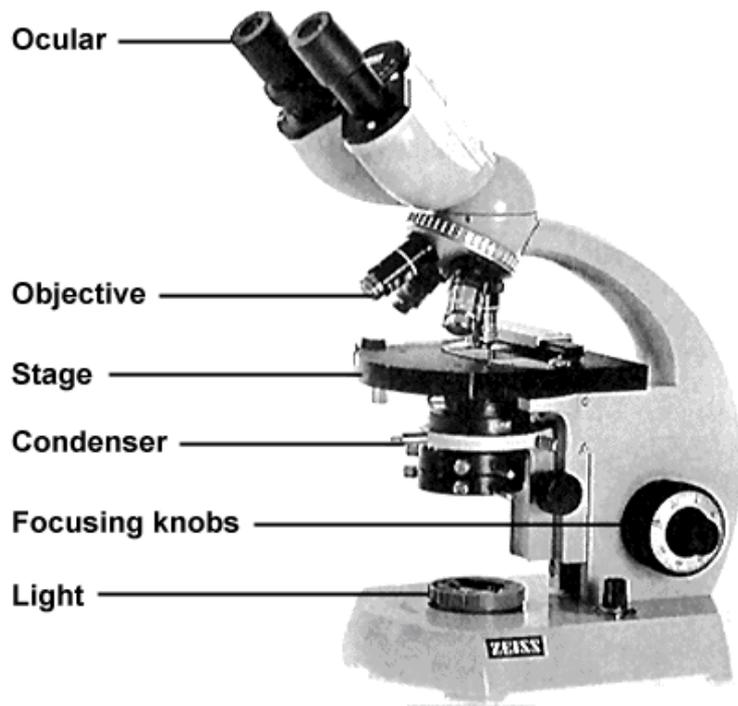


Erythema migrans

莱姆病

## 2、显微镜检查

- 取样观察病原的形态特征，确定病原的性质，了解感染的情况
- 观察免疫细胞的数量，了解体内炎症情况



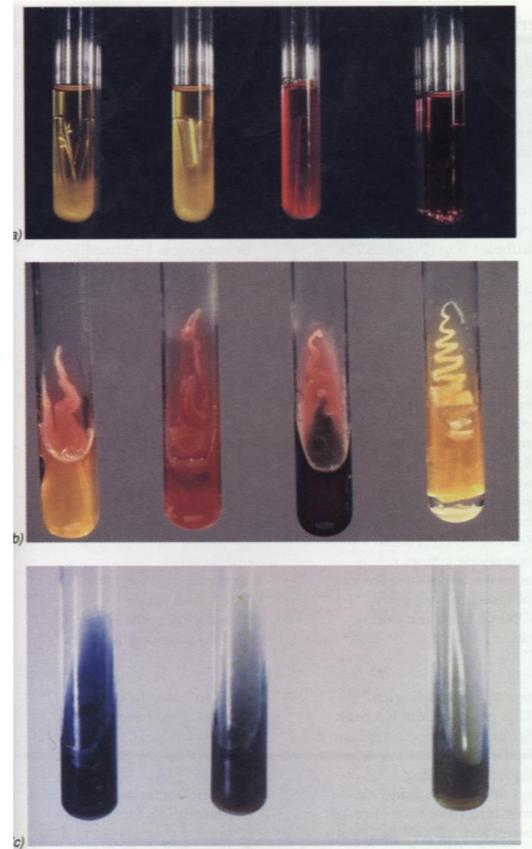
阴道分泌物涂片，显示奈氏淋球菌感染

# 3、微生物培养

- 从样品中分离微生物，进行培养，了解微生物的：
  - 营养需要、代谢特征，
  - 宿主



在不同培养条件下产生不同颜色，可以作为判定微生物种类的依据



上、中：微生物对糖的利用  
下：微生物对柠檬酸的利用

# 4、生物化学检验

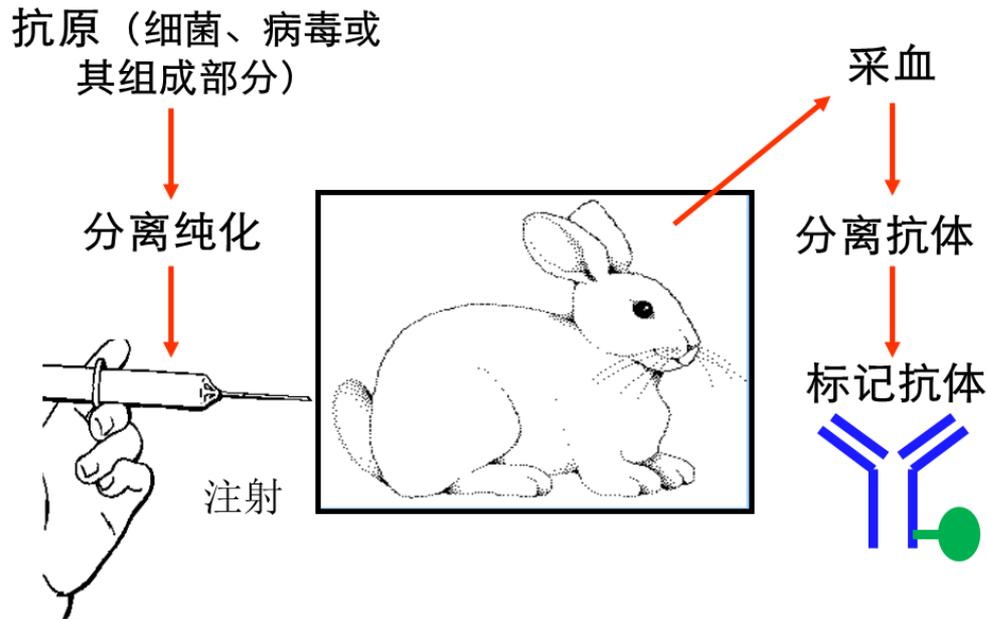
- 有些感染会造成生理代谢变化，产生特征性的物质，可以作为诊断的工具
- 举例：
  - 肝炎病毒感染造成血液中转氨酶水平上升，可用于诊断



自动生化分析仪

# 5、免疫学技术

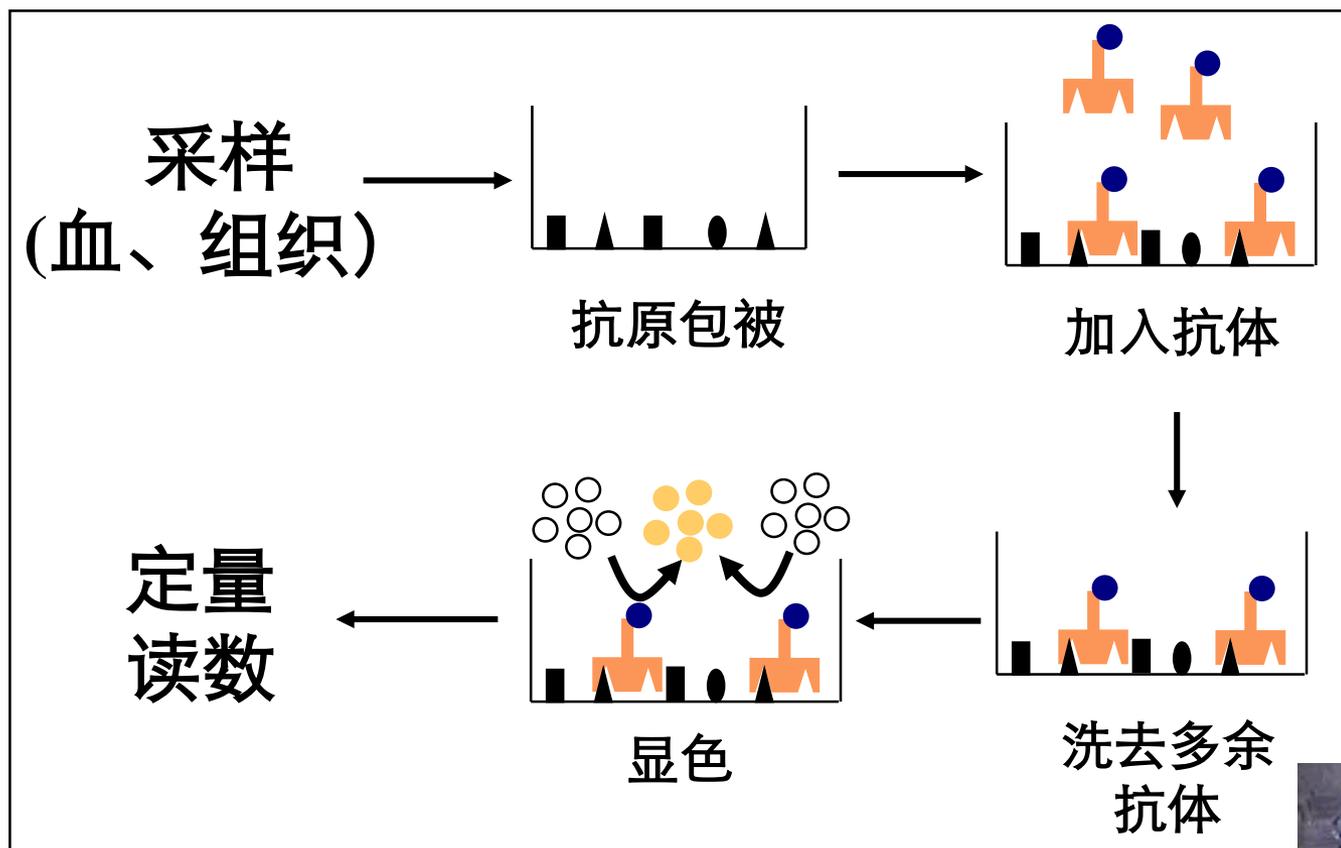
- 利用抗原-抗体反应的特异性来诊断特定的病原感染。
- 对于显微镜下难以看见的病毒等微生物的感染尤其有用。
- 主要针对蛋白质进行检测



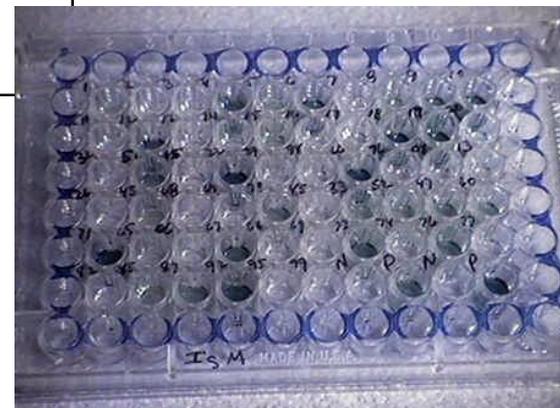
标记物:

- 酶：加入合适的试剂后可显色
- 荧光分子：发出荧光
- 同位素：产生放射线

# 检测病原体

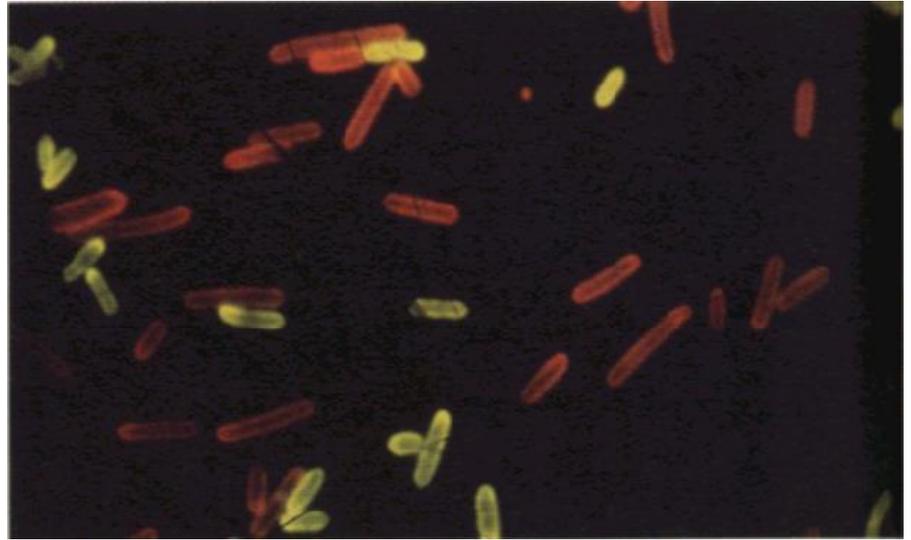
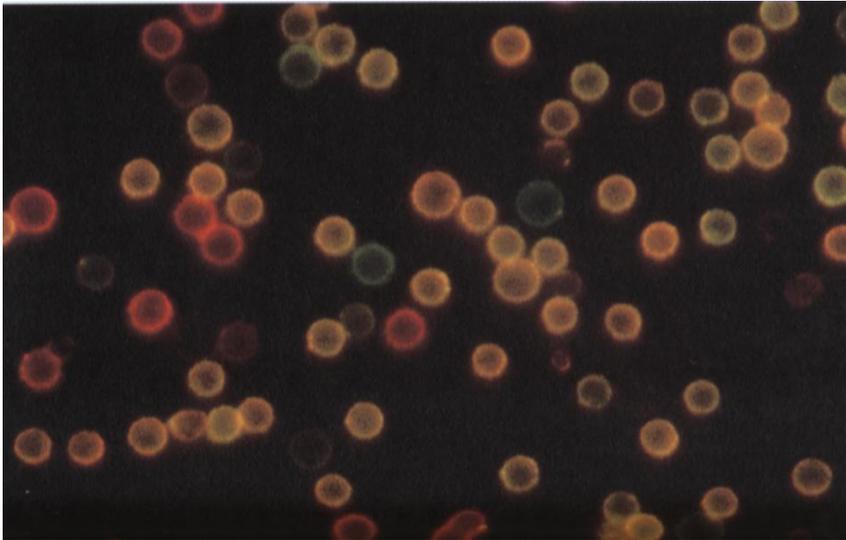


(ELISA: 酶链免疫固相吸附检测)



# 免疫荧光技术

- 用产生荧光的分子代替酶



# 免疫学技术应用举例

---

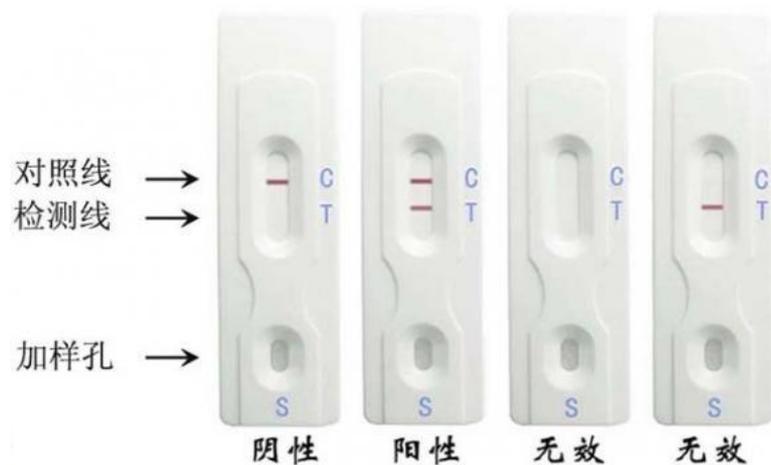
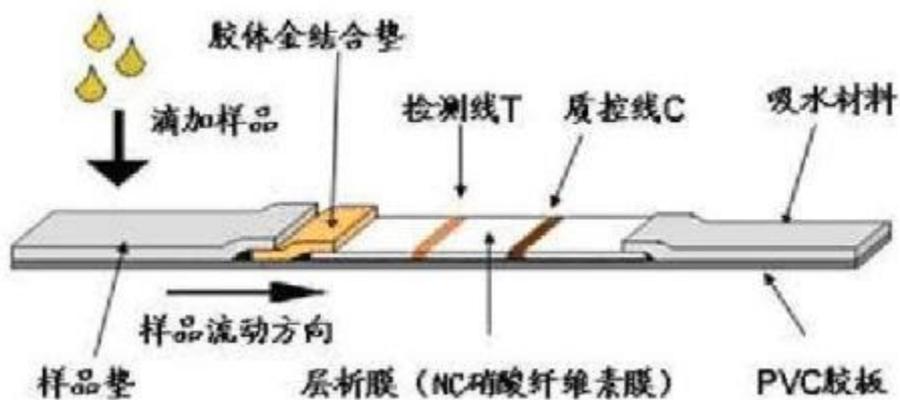
- 举例：乙肝病毒感染
  - 主要指标有（二对半）：
    - ◆ 表面抗原（HBsAg）
    - ◆ 表面抗原的抗体（HBsAb）
    - ◆ e抗原（HBeAg）
    - ◆ e抗原的抗体（HBeAb）
    - ◆ 核心抗原的抗体（HBcAb）

# 乙肝病毒感染的免疫学检测

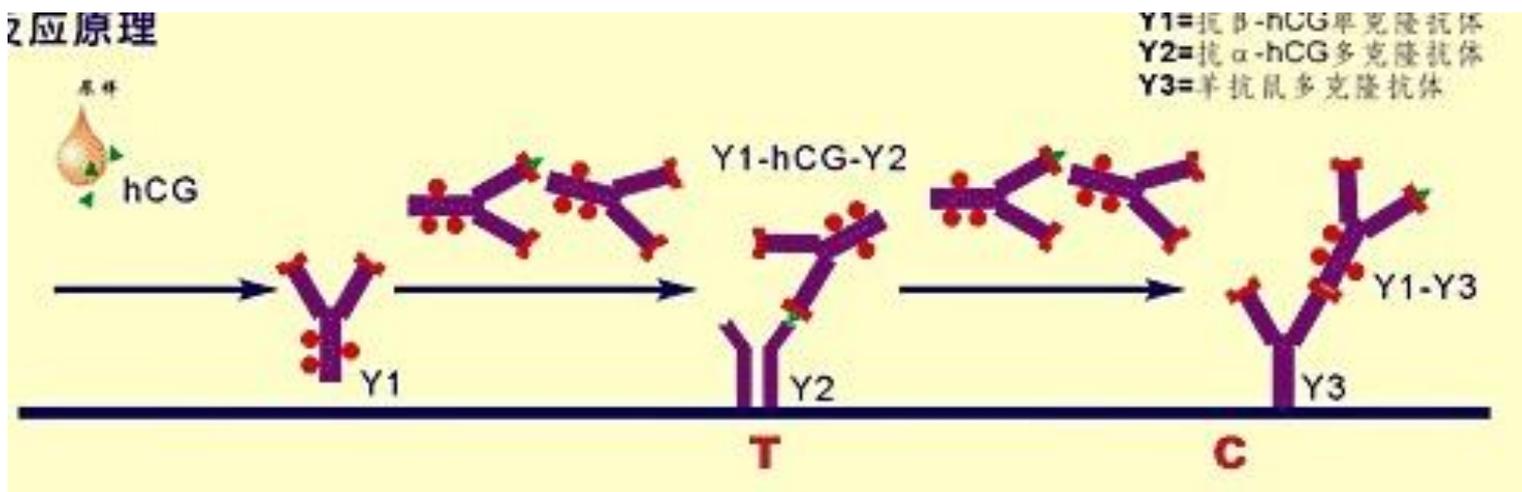
---

- 情况之一：表面抗原的抗体阳性，余皆为阴性——免疫接种产生效果
- 情况之二（大三阳）：表面抗原，e抗原，核心抗原的抗体——病毒活跃复制
- 情况之三（小三阳）：表面抗原，e抗体，核心抗原的抗体——病毒复制不活跃，传染性较小
- 情况之四：表面抗原，表面抗原抗体，核心抗原抗体阳性——病毒急性感染已结束

# 免疫金标快速检测



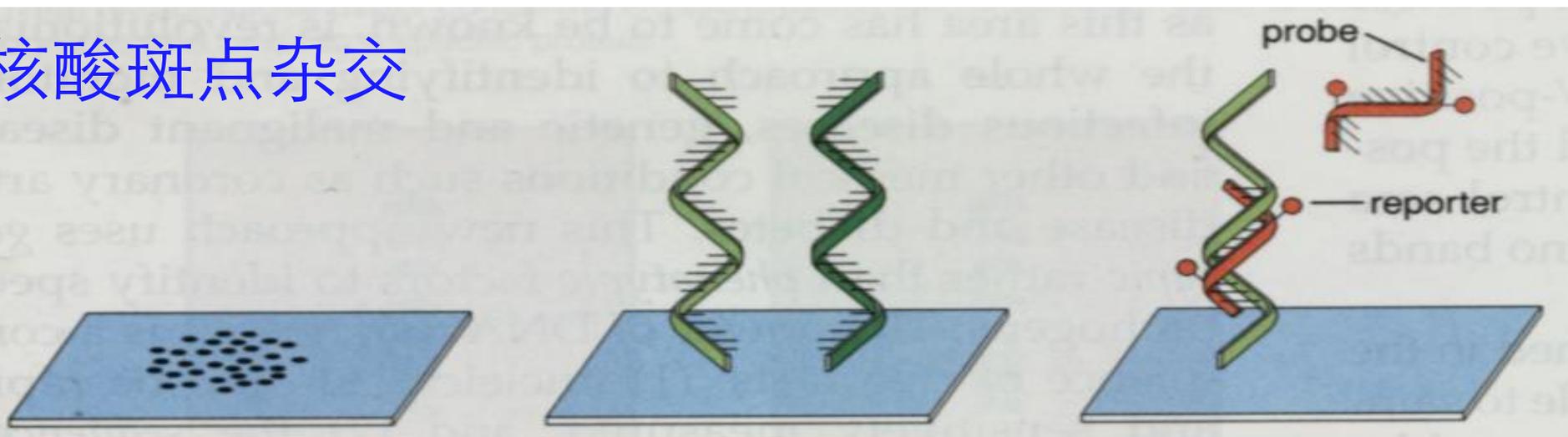
## 反应原理



# 6、分子生物学方法

- 基于基因的检测方法
  - 核酸杂交
  - 生物芯片
  - PCR
  - 核酸序列分析

## 核酸斑点杂交



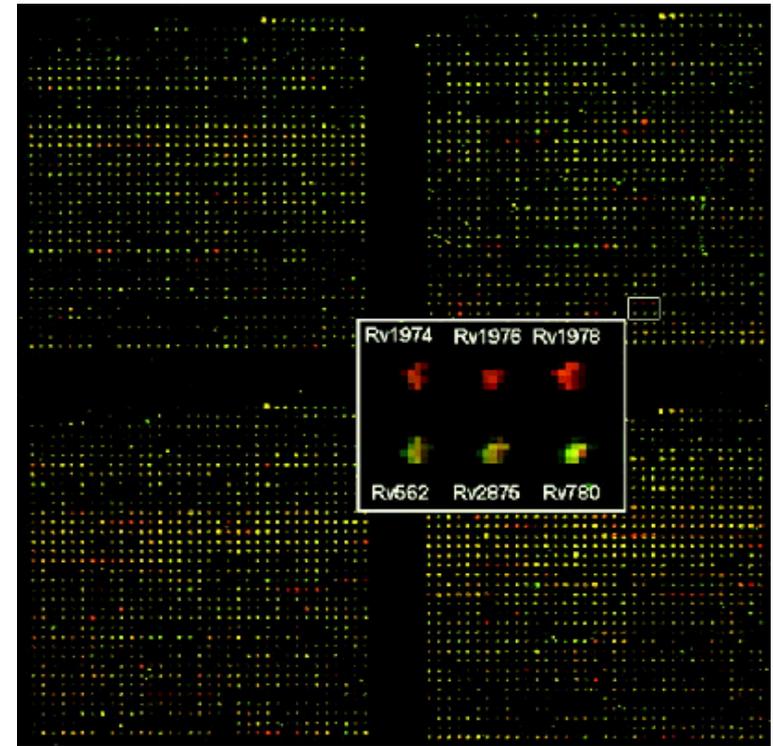
将DNA点在膜上

将双链DNA变性  
为单链DNA

加入根据特殊检测要  
求设计的标记探针

# 生物芯片——高度密集的核酸杂交

- 借助微量精密操作技术
- 高效率地检测不同基因的表达
- 一般过程：
  - 将不同的基因探针点在介质（玻璃，高分子材料等）上
  - 从细胞中提取总RNA，并用荧光或同位素标记
  - 将细胞RNA与介质上的基因（DNA）进行杂交，洗去未杂交的RNA
  - 用生物芯片扫描仪测定每一点上的信号，确定细胞中是否有特定的RNA及RNA的水平
- 特点：一次测出各种病原体

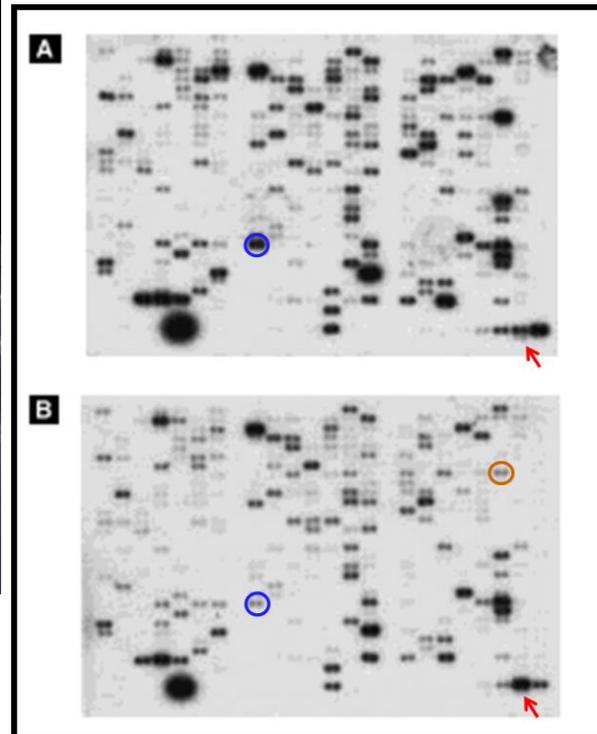
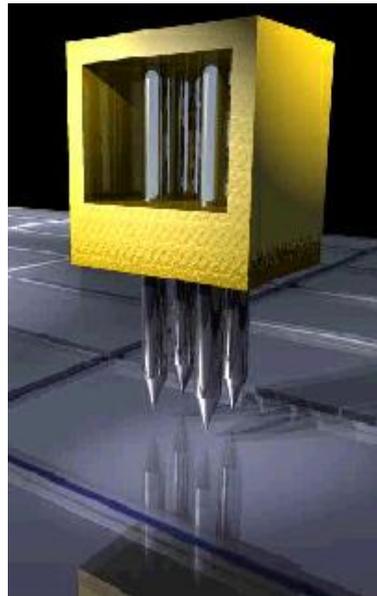


6400点的芯片  
(12x14mm)

# 生物芯片



生物芯片打印机



生物芯片扫描结果



生物芯片扫描仪

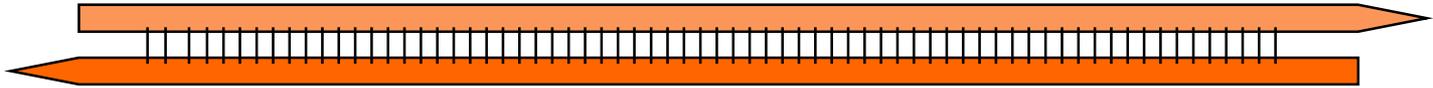
# 多聚酶链式反应（PCR）

---

- 通过将微量的核酸扩增来检测病原
- 材料：
  - 模板：样品中原有的核酸
  - 引物：DNA复制必须要有一小段DNA作为先导物，可以设计特殊引物来扩增特定的DNA序列
  - 高温多聚酶：能在高温下保持活性的酶
- 原理：
  - 高温下双链DNA变性成单链
  - 降低温度让引物和模板配对
  - 高温聚合酶合成新的DNA
  - 如此循环往复多次

# PCR反应的反应物

模板



引物1, 2  
(过量)

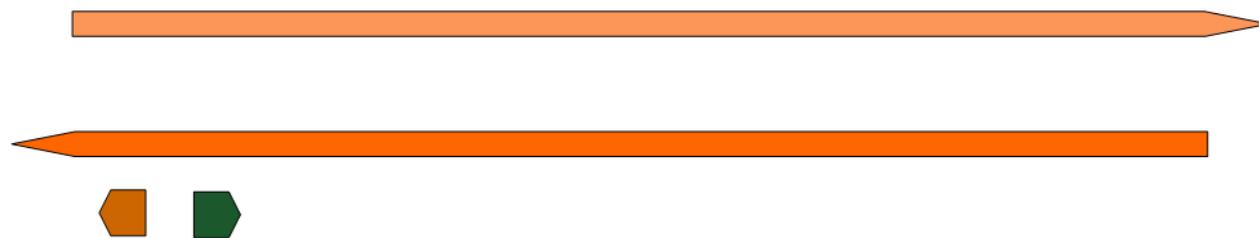


其他:

核苷酸、高温聚合酶等

# PCR反应：第一轮

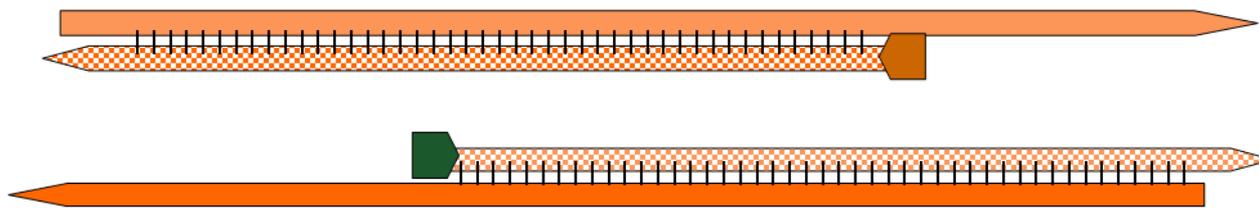
第一步：加热变性



第二步：降温配对



第三步：新链合成



# PCR反应：第二轮

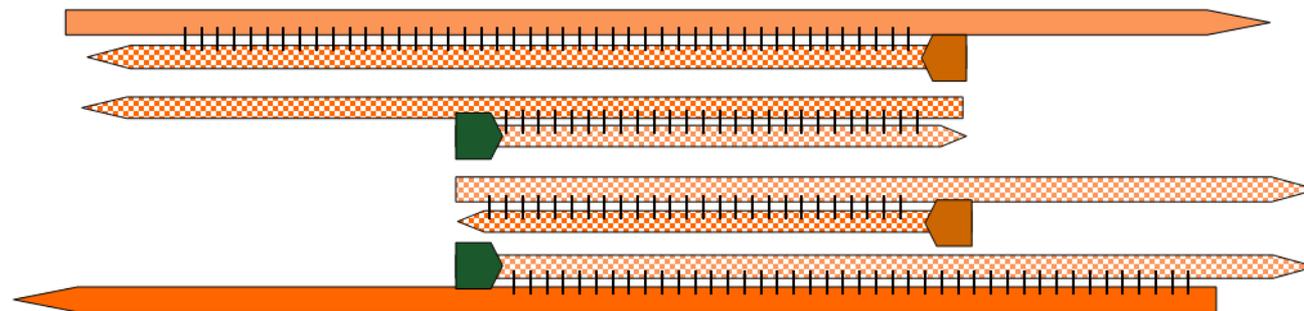
第一步：加热变性



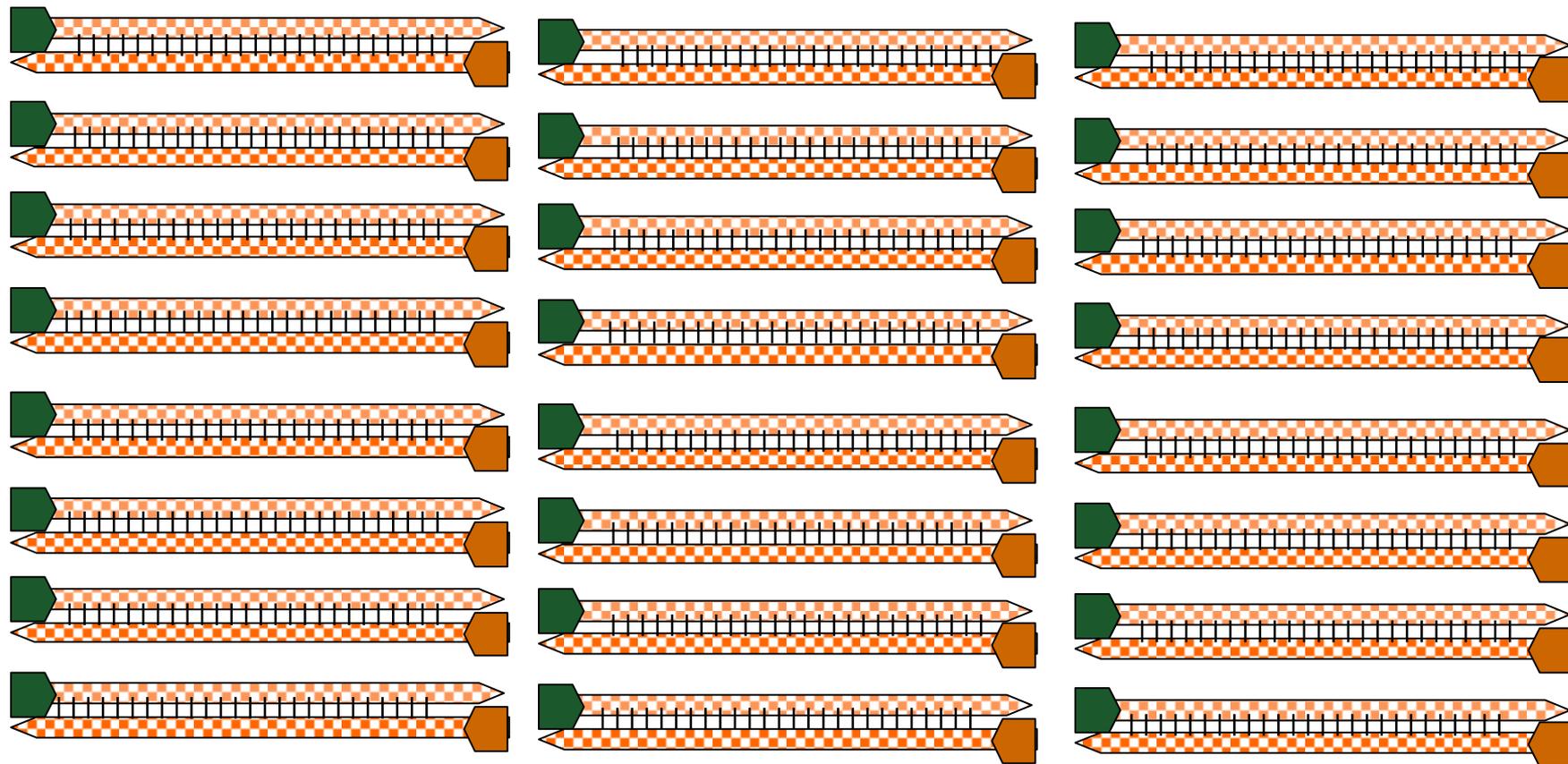
第二步：降温配对



第三步：新链合成



# PCR反应：第三十轮



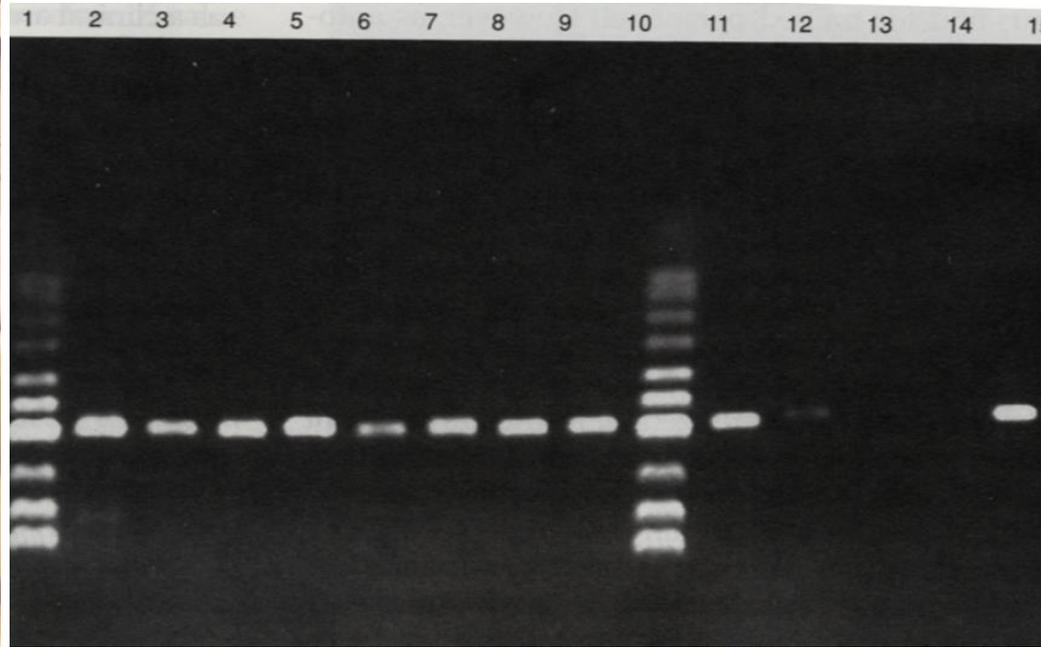
共  $2^{30} = 1,073,741,824$

# PCR：快速检测的基础

- 只要知道病原体的部分特征性核酸序列，就可以设计引物，进行PCR检测
  - 数小时之内可完成检测
  - 新的技术：定量检测



热循环仪（PCR仪）



PCR扩增得到目的DNA片段

# 1993年诺贝尔化学奖



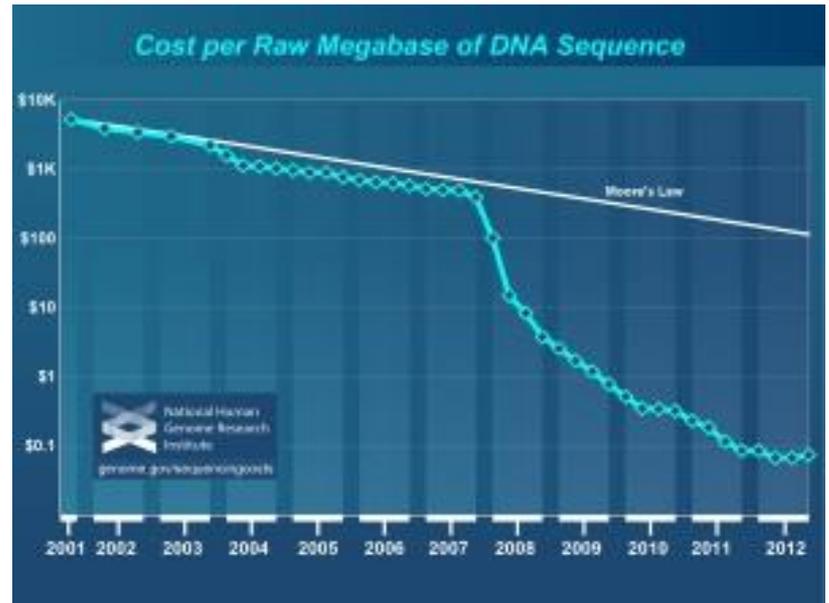
**Kary B. Mullis**

当时我在Cetus上班，工作内容是合成寡核苷酸（用于杂交探针，或DNA测序）。那是令人兴奋的年月，生物技术像花一样盛开。在一个春天的夜晚，加利福尼亚七叶树盛开，我有了聚合酶链式反应的灵感。当时我和珍妮弗·巴内特一起开车去了我在加州北部建造的一座小屋。她和我一起工作和生活了两年。在那段时间里，她对我很有启发，就像一个有头脑的、充满女人气质的女人所做的那样。她并不知道刚刚发生了什么，但我有一个直觉，这将改变我的一生

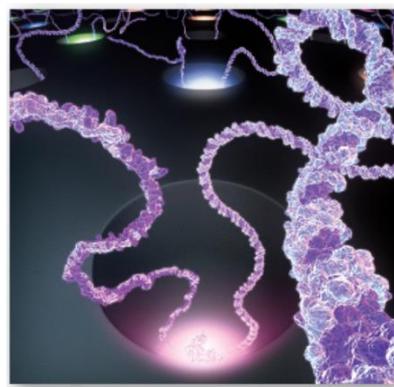
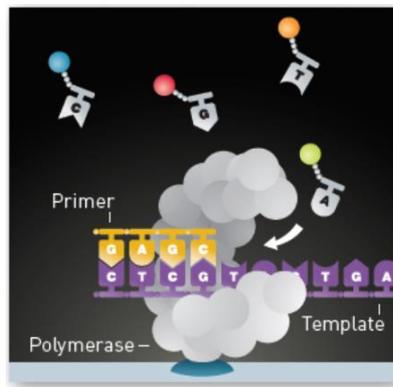
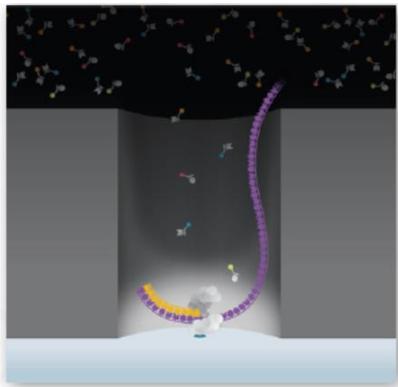


# DNA序列测定

- 对于一些难以判定的病原，和新的、变异的病原，有时需要通过序列测定来了解病原的特性
- 近年，核酸序列测定的成本大大降低，效率大大提高，可能彻底改变疾病检测和预防



DNA测序的成本降低速度之快使“摩尔定律”相形见绌



单分子测序：将聚合酶固定在小孔底部，上百万个反应同时进行反应，监控单个酶的反应过程中核苷酸的掺入次序

# 传染病诊断和病原体检测

---

- 典型性的传染病的诊断和检测已经不是太难的问题
- 还有很多病原感染相关的疑难杂症需要靠有经验的医生

## 二、微生物疾病的治疗

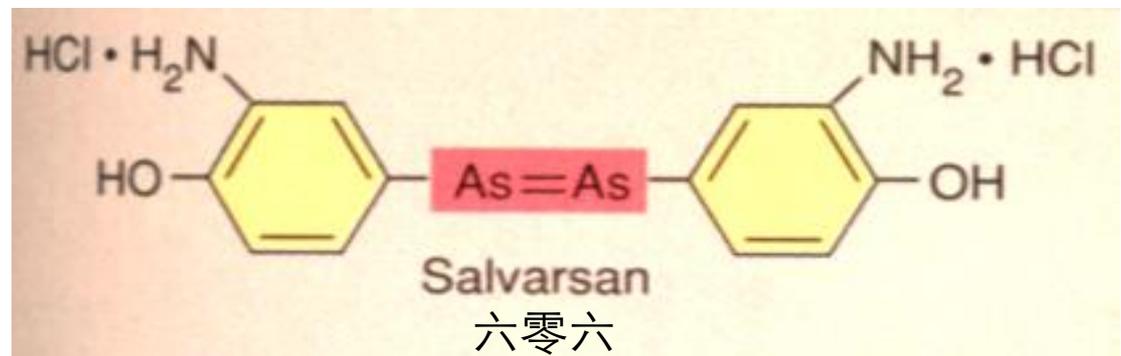
---

- 抗微生物的药物并不罕见，但作为一种药物，需要：
  - 有效性：对病原微生物有良好的抑制、杀灭作用
  - 安全性：对人体、对环境安全
- 严重的疾病，对有效性的要求高于安全性
- 一般的疾病，对安全性的要求高于有效性
- 药物的作用靶位的选择：
  - 微生物中独有的功能蛋白
  - 微生物与寄主之间在代谢上的差异
- 进化上与人类越远的微生物，越容易找到这样的靶位

# 抗菌药物——历史

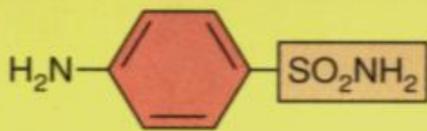
- 从西药学的角度看，抗微生物的药物最早产生于20世纪初：

第一种抗微生物药物的发现：二十世纪初，德国科学家 Paul Ehrlich 在进行细胞染色观察时注意到，有些染料只能染细菌细胞，对动物细胞没有作用从这类专一性染料中筛选出第一种抗菌药物六零六。

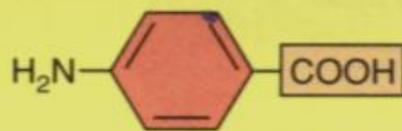


# 磺胺类药物

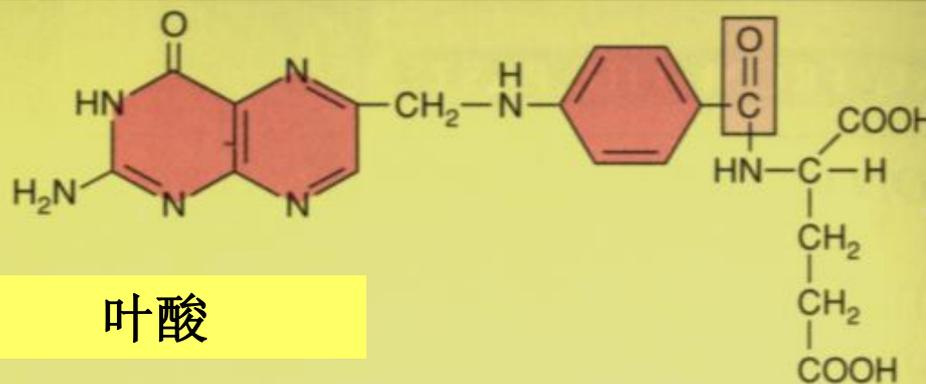
- 1930年代在德国拜耳公司发现
- 是对氨基苯甲酸的一种类似物
- 冒充对氨基苯甲酸，从而抑制细胞内叶酸的生产
- 而叶酸是细菌核酸合成的前体
- 哺乳动物自身不合成叶酸，直接从食物中摄取



磺胺(对氨基苯磺酰胺)



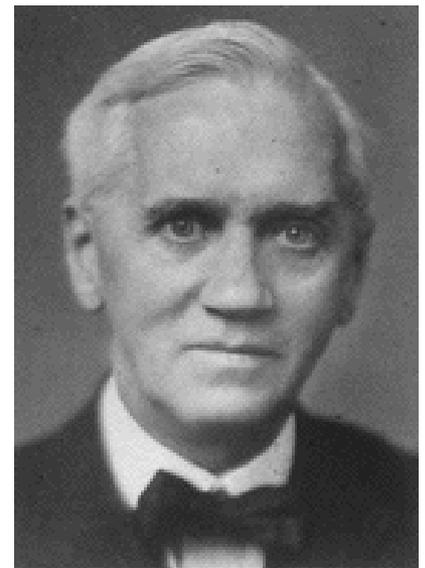
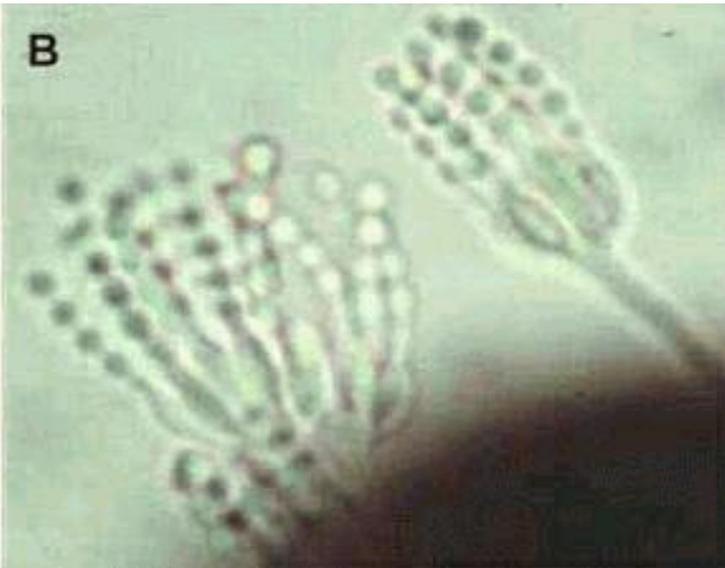
对氨基苯甲酸



叶酸

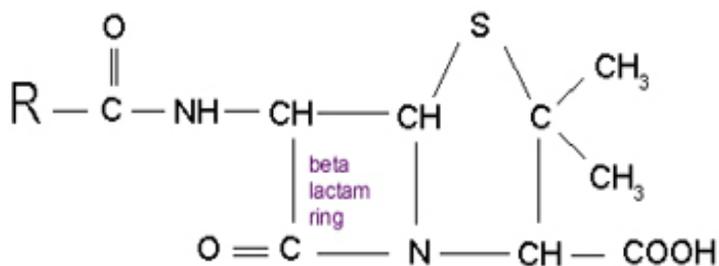
# 弗莱明发现青霉素

- 1928年，实验污染的偶然发现
- 由于不能提纯，青霉素并未能立即投入使用
- 十年后，由Howard Florey和Ernst Chain完成青霉素的提取
- 三人共获1945年诺贝尔医学生理学奖



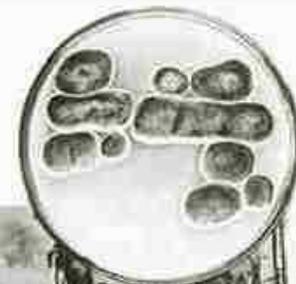
# 青霉素

- 拯救了无数的生命
- 也为寻找更多的抗菌物质指出了方向



青霉素

Thanks to PENICILLIN  
...He Will Come Home!



FROM ORDINARY  
MOLD—  
*the Greatest Healing  
Agent of this War!*

The discovery of penicillin, the greatest antibiotic in the laboratory, proved the antibiotic substance first discovered by Professor Alexander Fleming in 1928. Since penicillin by its discovery, it is the most potent weapon ever developed against many of the deadliest infections known to man. Recent research in mold has already a part of its history, especially the discovery of the mold which causes the problem of large-scale production of penicillin, when the great need for it arose.

When the thousands of bottles of this war hero were sold in a library book, the greatest success of World War II may well be the discovery and development — and of course, the use — of a weapon that saves lives. That weapon, of course, is penicillin.

Every day, penicillin is performing some unbelievable act of healing on men, for children. Thousands of men will never know who otherwise would not have had a chance. There will never and never of this precious drug is now available for civilian use... to save the lives of patients of every age.

A year ago, production of penicillin was difficult, costly. Today, due to specially devised methods of mass-production, it can be produced in large quantities, and the 20 million bottles developed by the government to supply penicillin, it is available in even larger quantities, at progressively lower cost.

Circle 14 on "THE OCCASION BOOK" Section 14, WORLD MARKET, January 1945.  
U.S.S. See your paper for time and location.

Prepared by  
PENICILLIN

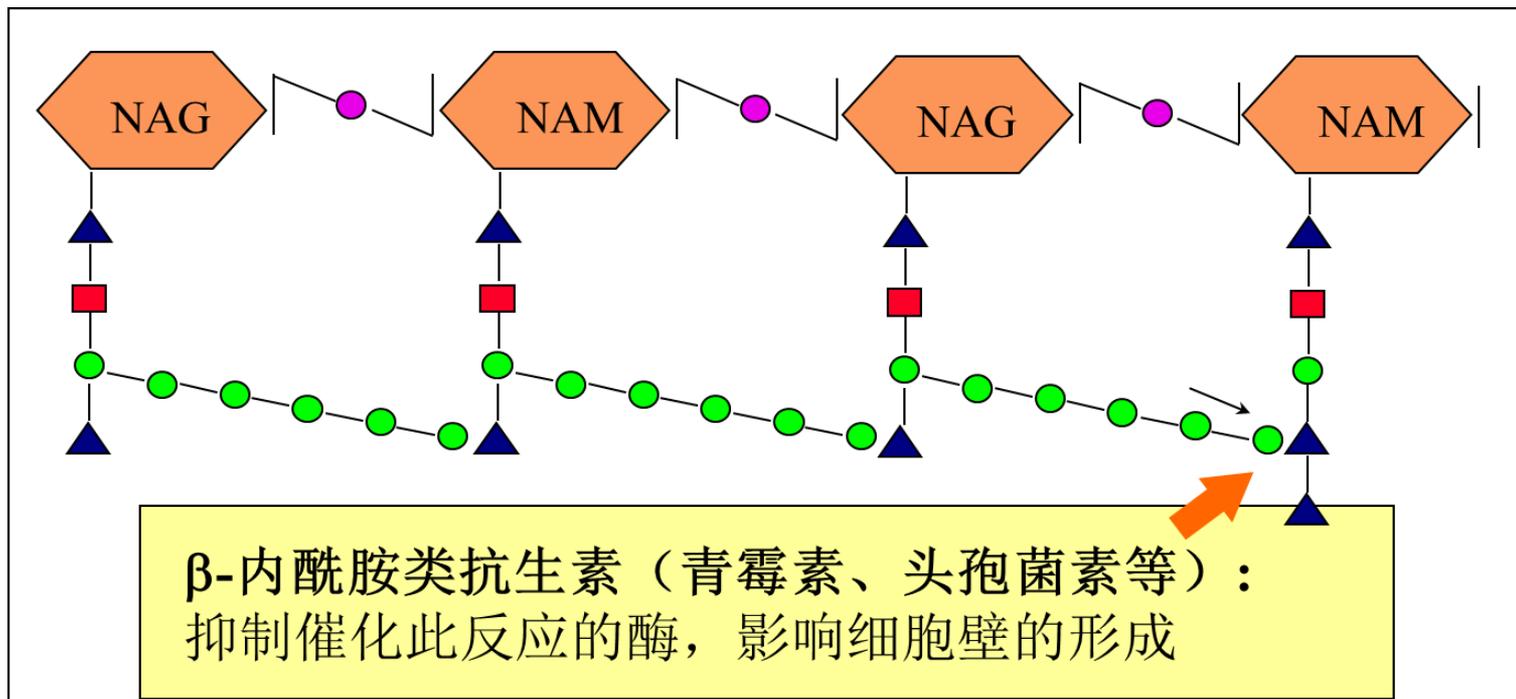
# 抗菌药物的类型

---

- 抗生素：由真菌、放线菌等产生的天然产物，能够杀死细菌，或抑制其生长
  - 如：青霉素，头孢菌素，四环素
- 合成化学药物：
  - 如：磺胺，甲氧苄啶
- 作用机理：
  - 抑制细胞壁的合成
  - 抑制细菌蛋白质的合成
  - 抑制细菌核酸的合成

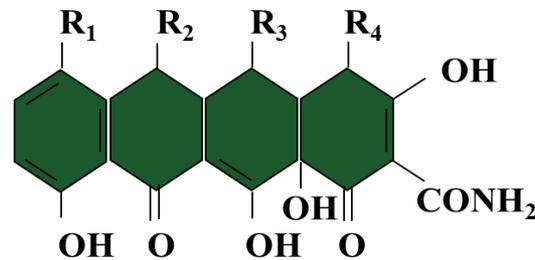
# 抑制细胞壁的合成

- 细胞壁为微生物特有，动物细胞没有
- 许多重要抗生素属于这一类：青霉素，头孢菌素，万古霉素

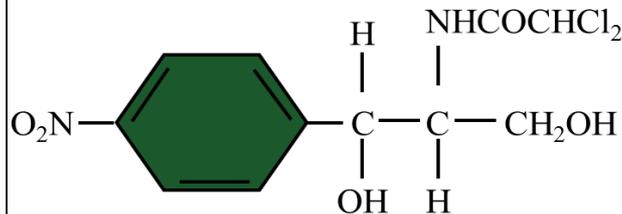


# 抑制蛋白质的合成

- 与细胞内核糖体结合，干扰其蛋白合成的作用
- 动物的核糖体与细菌的核糖体有明显的差别，因而具有选择性
  - 原核生物的核糖体较小
- 包括许多重要抗生素，如链霉素，四环素，氯霉素等



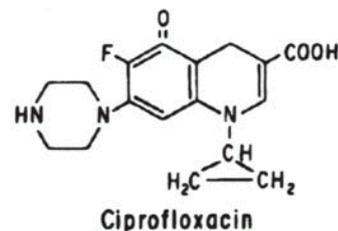
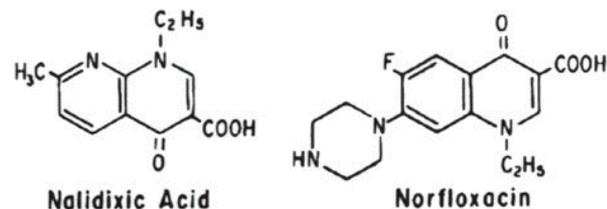
四环素：干扰tRNA结合到核糖体



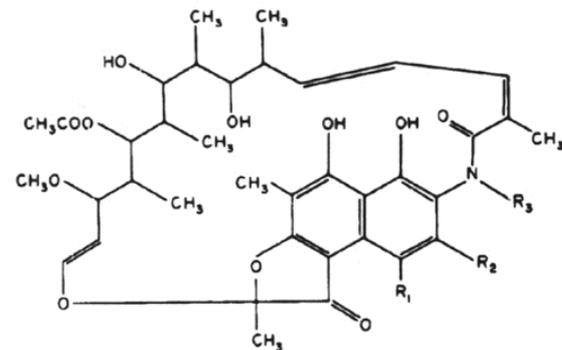
氯霉素：干扰肽键形成

# 抑制核酸合成

- 抑制核苷酸前体的合成
  - 如：磺胺类药物，也可用于许多寄生虫的治疗
- 抑制DNA复制
  - 如：喹啉类药物，抑制DNA旋转酶，使DNA不能形成超螺旋结构
- 抑制RNA聚合酶
  - 如：利福平，抑制细菌的转录酶



## 喹啉类药物



Basic structure of the rifamycins. Various derivatives are substituted in the R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, and R<sub>3</sub> positions. In rifampin, R<sub>1</sub> is -OH, R<sub>2</sub> is -CH=N-NON-CH<sub>3</sub>, and R<sub>3</sub> is H.

## 利福平

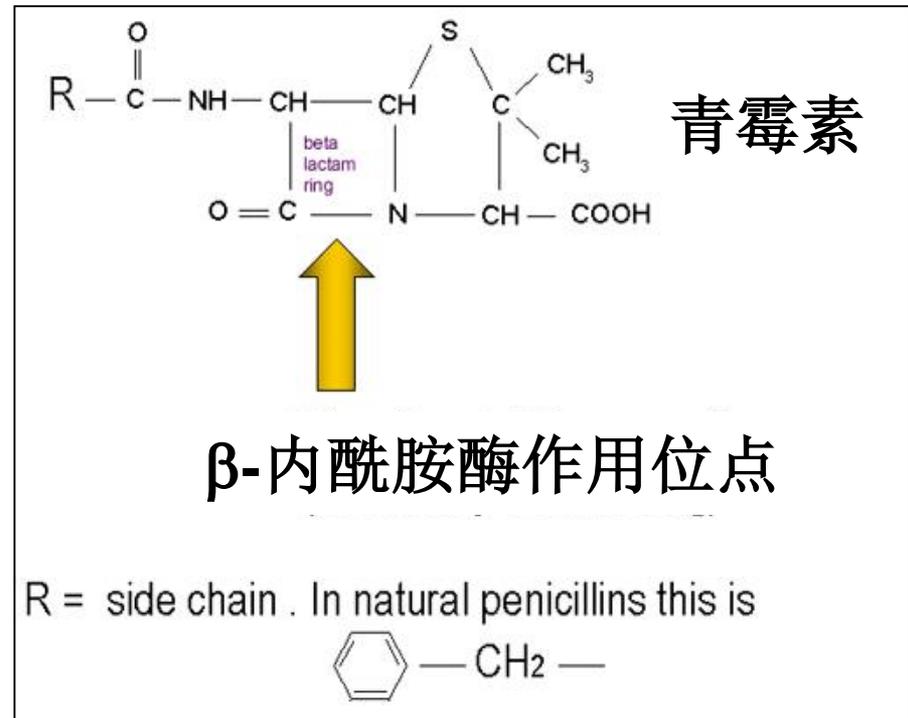
# 细菌耐药机制

---

- 药物的作用目标发生改变
  - 目标蛋白质（酶）位点发生变化，对药物的亲和力降低，但仍然具有原来的功能
- 细菌对药物的吸收发生改变
  - 细菌细胞壁的通透性降低，或排出药物的速率增加
- 细菌使药物失活
  - 细菌产生特殊的酶，修饰或破坏抗菌药物

# 细菌对青霉素抗性的机制

- 青霉素：与细菌的催化细胞壁合成的蛋白PBP结合，抑制其功能
- 细菌对青霉素抗性：
  - 产生降解青霉素的酶： $\beta$ -内酰胺酯酶
  - PBP蛋白发生变异，不再受青霉素的抑制
  - 阻止青霉素进入



# 细菌抗药性的危害

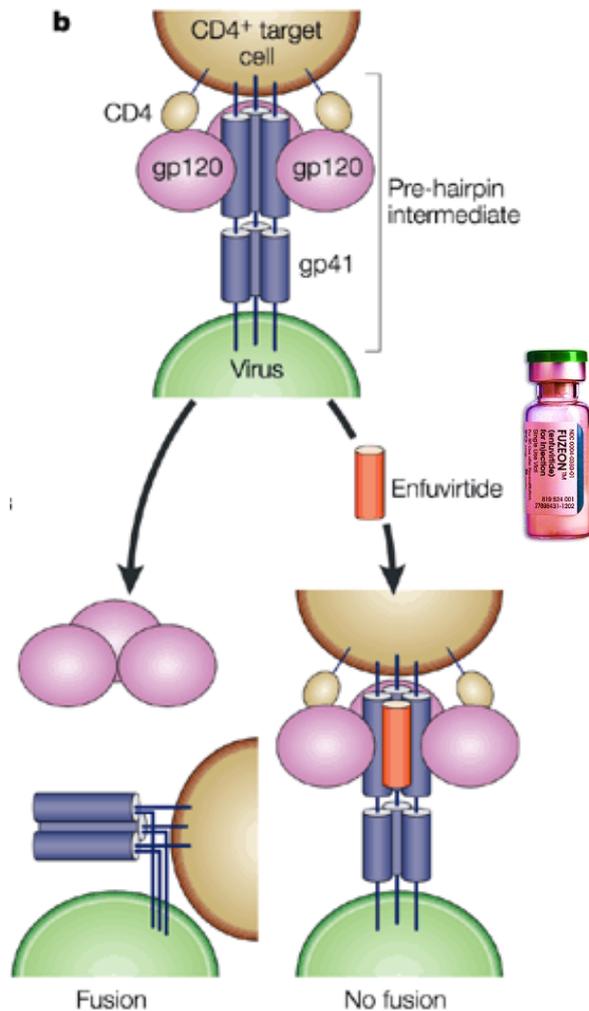
---

- 不得不提高药物使用剂量，形成恶性循环
- 耐药基因通过水平转移扩散
- 许多药物失效，新药开发跟不上
- 超级细菌出现：同时耐受多种药物，难以治疗
- 控制抗药性——合理使用抗生素，特别是非治疗用抗生素（如：畜牧养殖业）

# 抗病毒药物

- 有效的抗病毒药物比抗细菌药物更难得
- 病毒寄生生活，依赖细胞的系统复制，更难找到对所有病毒都适用的药物
- 需要根据病毒复制的特点设计药物
  - 阻止入侵
  - 抑制复制
  - 抑制释放
  - .....

抗艾滋病药物  
enfuvirtide (Fuzeon)  
抑制病毒粒子入侵细胞

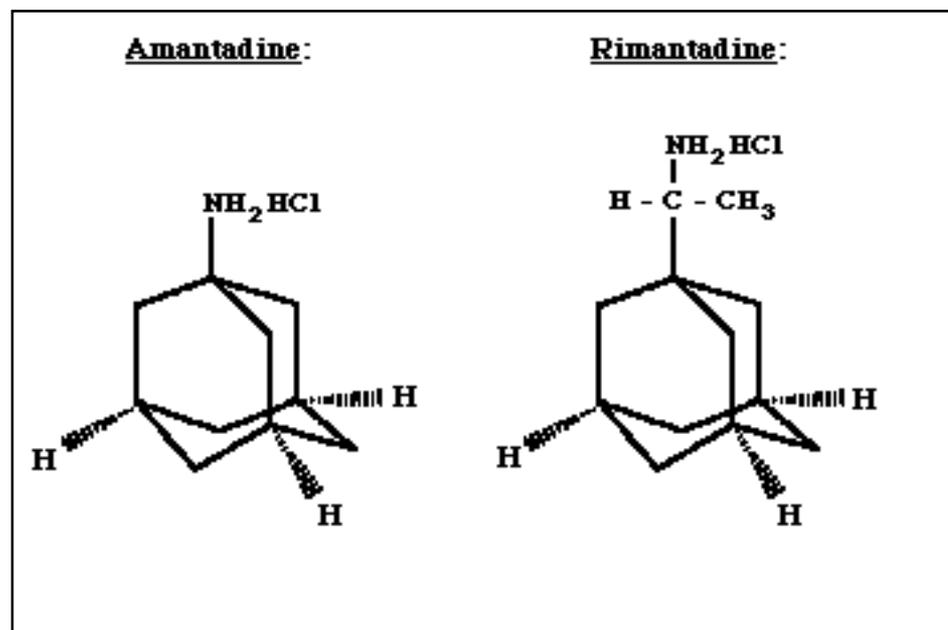


Nature Reviews | Drug Discovery

# 病毒复制过程与抗病毒药物

## ● 侵入与脱壳:

- 流感病毒被吞噬到小泡中后，病毒的M蛋白可将周围的氢离子泵入小泡内，降低其中的pH，酸性pH有助于病毒膜和吞噬小泡膜的融合，从而促进感染。
- 金刚胺可抑制M蛋白的作用，从而抑制流感病毒的感染

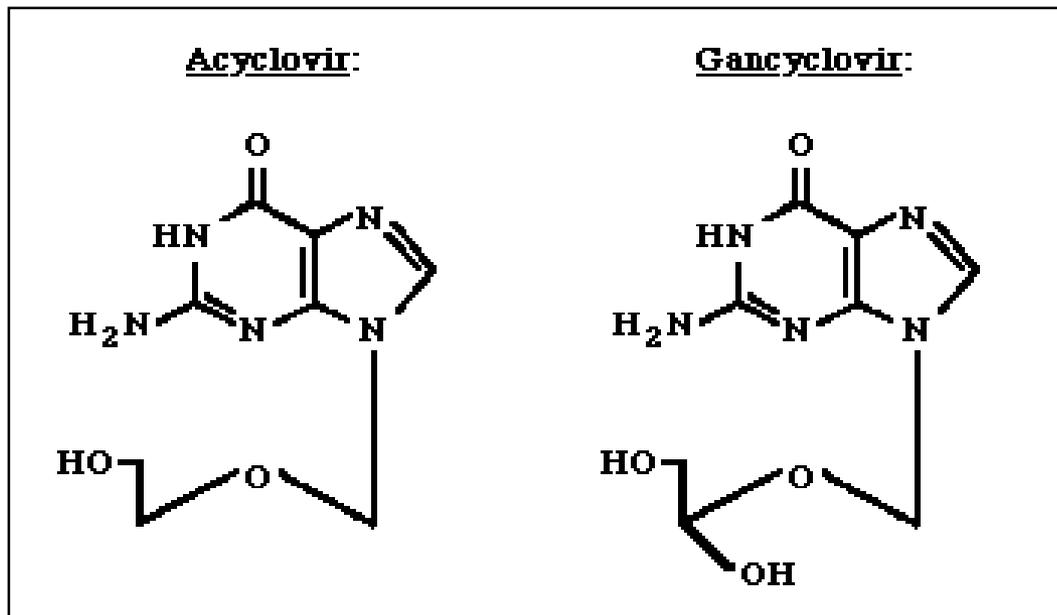


抗流感病毒药物金刚胺和金刚乙胺

# 病毒复制过程与抗病毒药物

- 基因组复制:

- 核苷酸类似物: 冒充核苷酸掺入新合成的核酸, 同时造成核酸合成终止

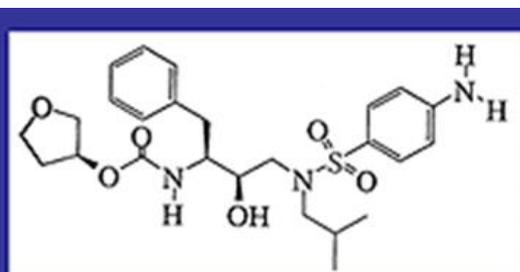


抗疱疹病毒药物阿昔洛韦和更昔洛韦

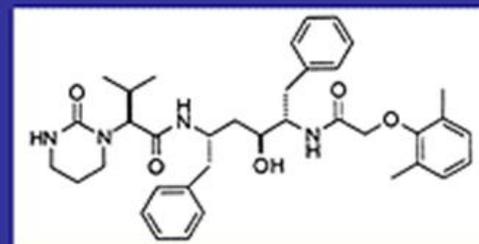
# 病毒复制过程与抗病毒药物

## ● 装配、释放和成熟：

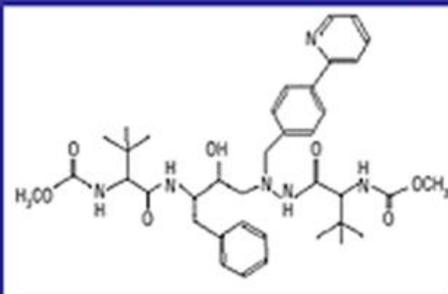
- HIV等病毒需要病毒的蛋白酶将新合成的蛋白质切割为活性片段
- 蛋白酶抑制剂抑制这种切割过程，从而抑制有感染能力的病毒的产生
- 鸡尾酒疗法：多种蛋白酶抑制剂混合使用，取得良好疗效



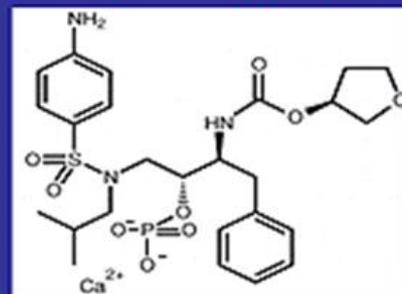
Amprenavir (APV)



Lopinavir (LPV)



Atazanavir (ATV)

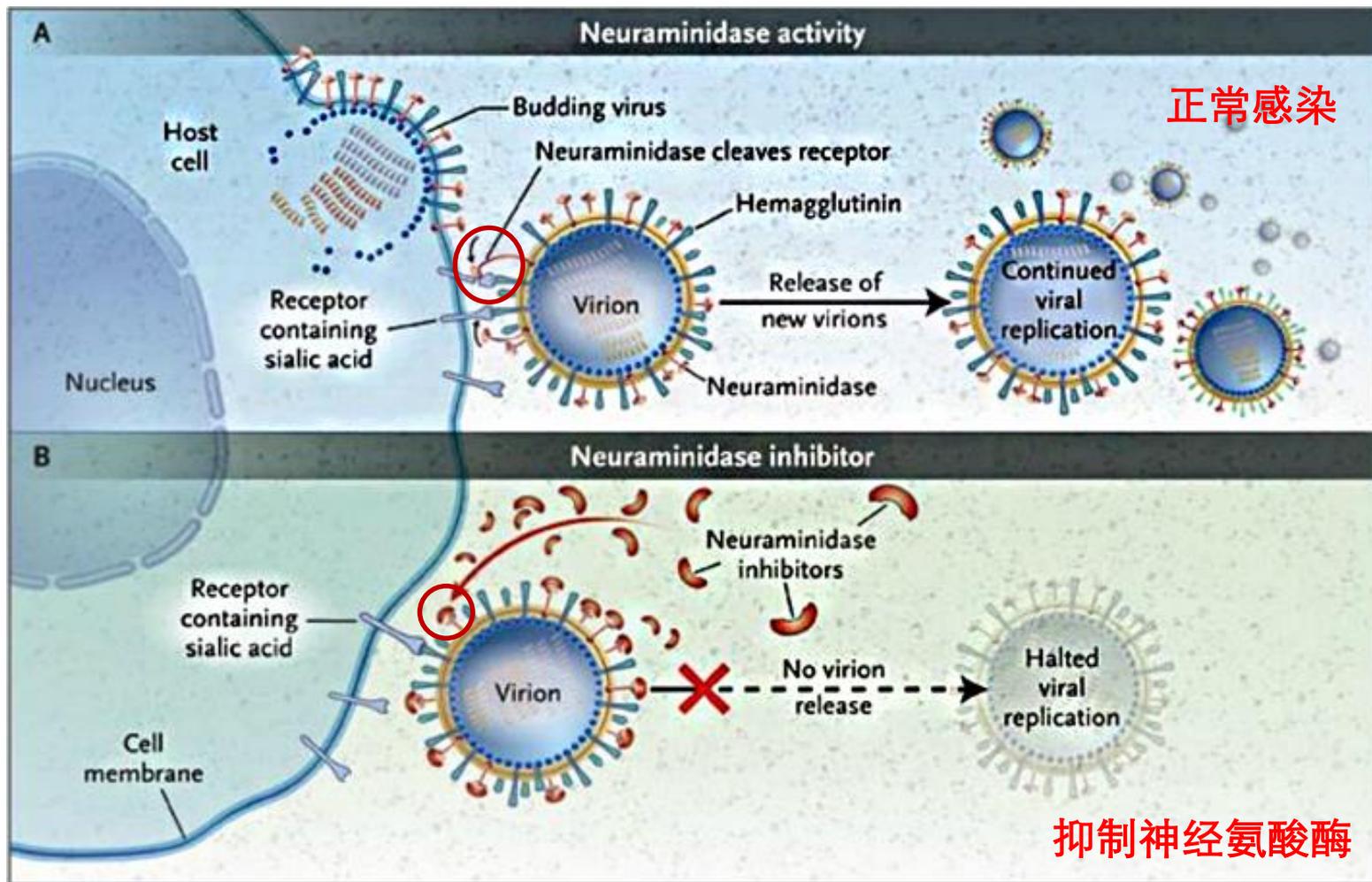


Fosamprenavir (FPV)

抑制HIV复制的  
蛋白酶抑制剂

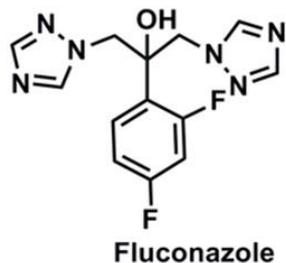
# 抗流感病毒药物：达菲

- 达菲：神经氨酸酶（NA）抑制剂，阻止病毒释放

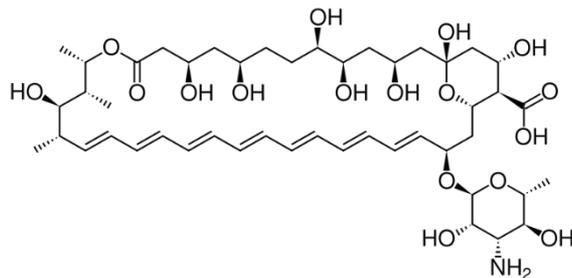


# 抗其他微生物的药物——真菌

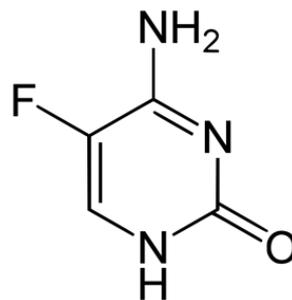
- 真菌：作为真核生物，与人类细胞的相似性远高于细菌，给药物设计带来困难
- 主要靶的：
  - 细胞膜合成：唑类药物，抑制细胞膜成分固醇的生物合成
  - 细胞膜功能：多烯醇类药物，与固醇结合，引起细胞膜破损
  - 核酸合成：嘧啶类药物
  - 抑制细胞壁合成：



氟康唑



两性霉素B



5氟胞嘧啶



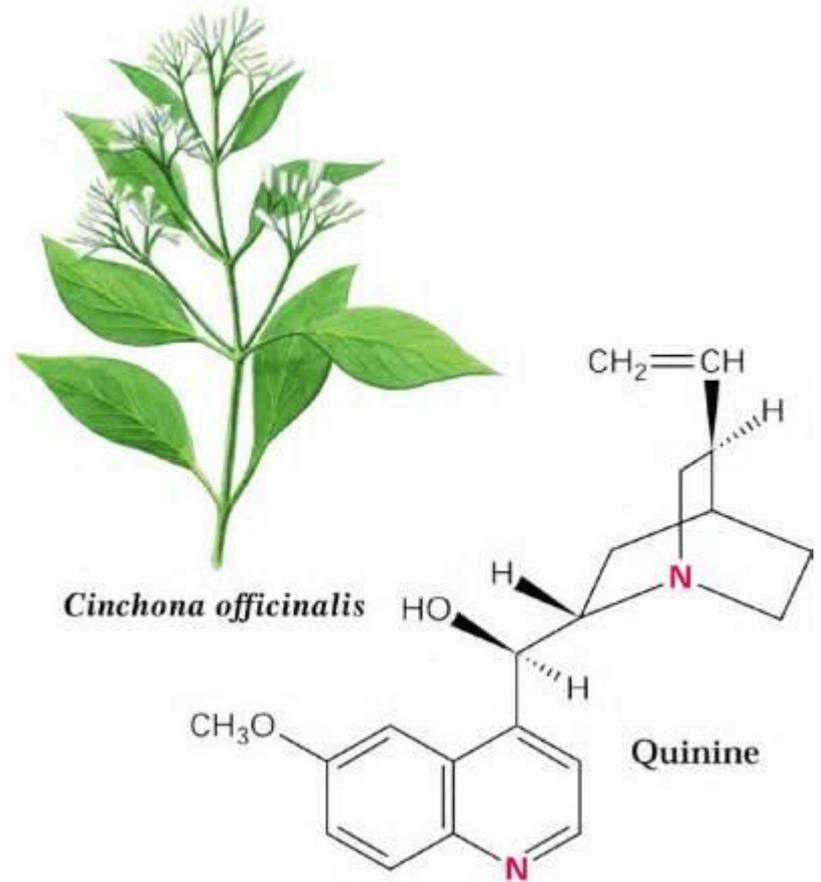
卡泊芬净

# 抗原生动物及蠕虫的药物

- 主要是化学合成药物，种类不多
- 药物作用的机理不甚清楚
- 副作用大

## 奎宁的抗疟疾作用

- 疟原虫感染造成大量血红蛋白分解，释放铁卟啉环
- 奎宁能与铁卟啉环结合，形成的复合物对疟原虫具有很强的毒性



奎宁（金鸡纳霜）

# 青蒿素——来自中药的抗疟疾药物

- 本草纲目有记载
- 上世纪七十年代分离有效成分
- 可能的作用机制：抑制疟疾中一个产生能量的分子：ATP酶

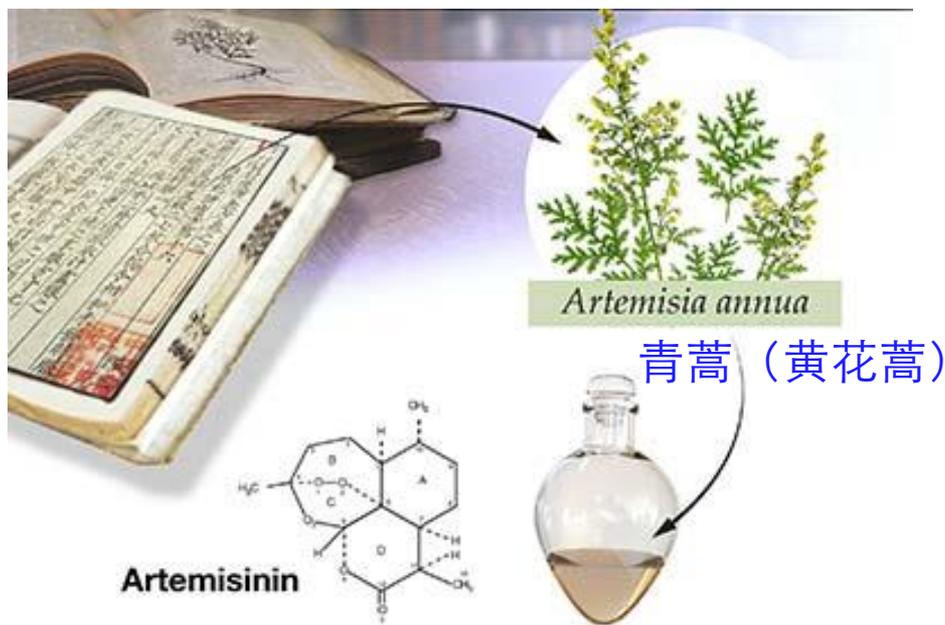


Photo: A. Mahmoud

Youyou Tu

Prize share: 1/2

屠呦呦因发现新的抗疟疾治疗方法（青蒿素）  
获2015年诺贝尔医学与生理学奖

# 抗微生物药物

---

- 我们已经拥有了一大批与病原体感染斗争的药物，这是一个世纪前无法想象的
- 人有一些传染病没有很好的药物，耐药和新出现的病原也要求开发更多有效和安全的药物

# 三、微生物疾病的预防

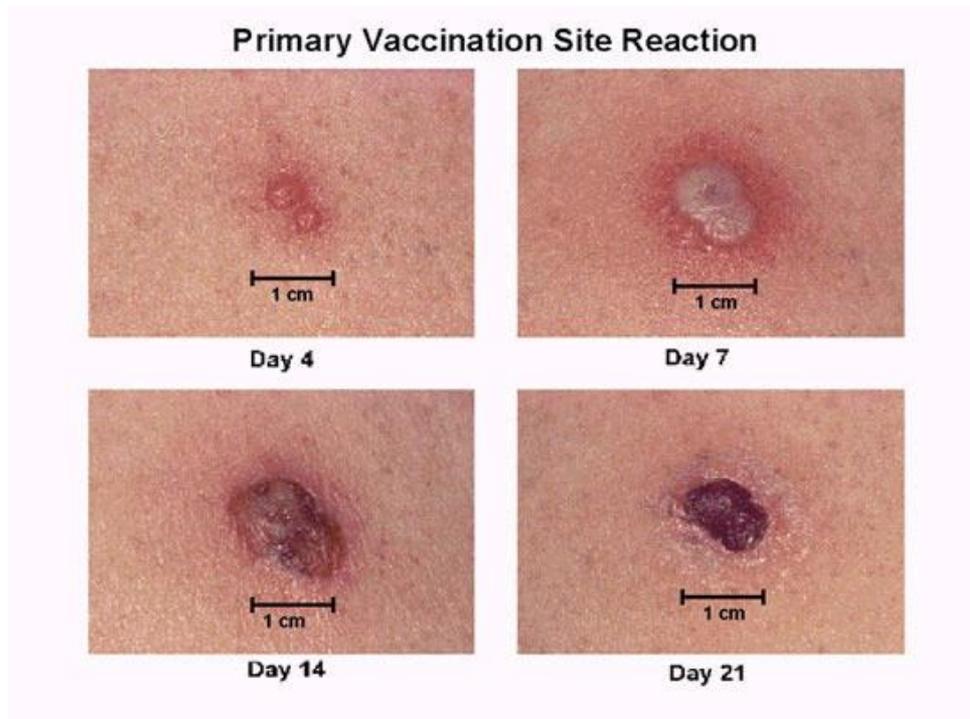
---

- 卫生
  - 良好的卫生习惯和生活方式
  - 环境卫生
  - 控制传播媒介
- 预防接种（疫苗）

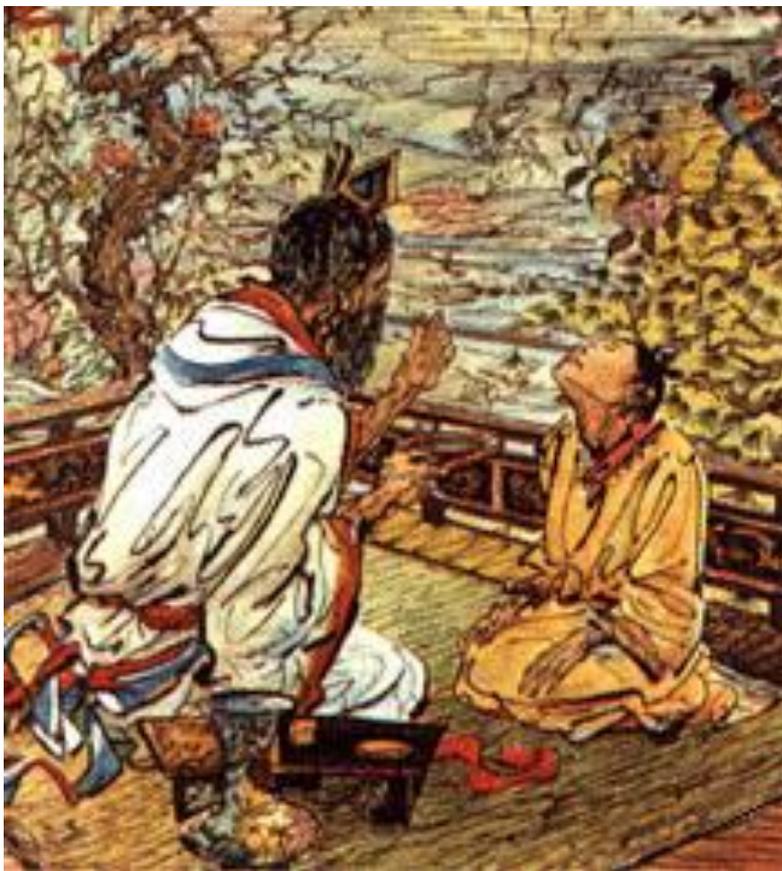
# 疫苗

- 免疫系统具有记忆性：B细胞和T细胞成熟时，会形成一部分**记忆细胞**，供再次接触同一抗原时作出快速反应，且免疫记忆可维持多年，乃至终身
- 可以人工模拟这第一次感染，从而使人体获得免疫记忆

“种痘”：模拟局部感染



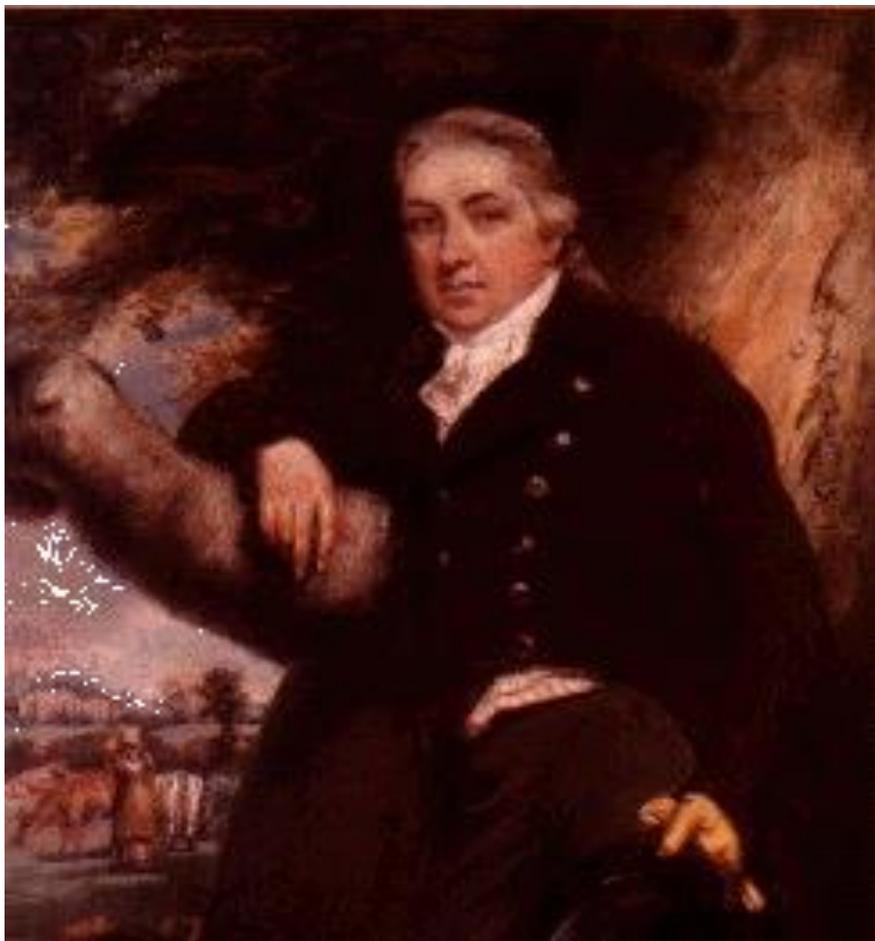
# 疫苗免疫的历史



## 中国古代的“种痘”

- 11世纪宋真宗时代就有记载，可以用天花脓泡的结痂
  - 干燥粉碎后用银管吹入人的鼻子中，男左女右，来预防天花
- 虽有可能预防，但也引起很多的天花感染

# 牛痘的发明



爱德华·詹纳  
Edward Jenner

- 英国医生詹纳观察到挤牛奶的女工虽然手上长一些痘，但不会患天花
- 得到启示，可以用牛痘代替人痘，来预防天花

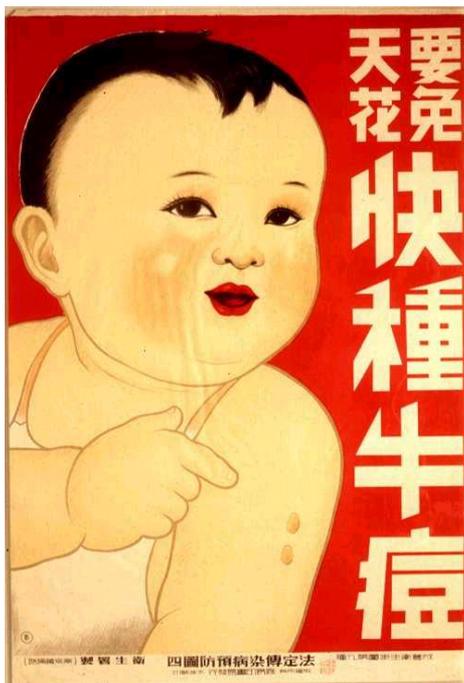
# 种牛痘

- 1796年5月14日，詹纳医生用从挤奶工 Sarah Nemes 手上取到的牛痘感染物为一个8岁小孩James Phipps 接种疫苗.
- 1796年7月1日，詹纳医生又用天花病毒人为地感染小孩，他没有被感染！





*The Good Doctor and the Wonderful Bitter of the New Dispensary*



从詹纳医生发明牛痘开始，最终人类在1979年消灭了天花



# 疫苗的种类

---

## ● 减毒活疫苗

- 筛选或人工获得低毒、无毒的病原体
- 优点：有复制、繁殖能力，最大限度地模拟真实的感染过程，效果好
- 缺点：安全性需特别注意，需冷链传送
- 举例：卡介苗（牛结核分枝杆菌），脊髓灰质炎疫苗等

## ● 灭活疫苗

- 用物理化学方法将病原微生物杀死，但仍保留原有的免疫原性
- 优点：安全性较好；缺点：效果不如减毒活疫苗，疫苗用量大
- 大多数现用疫苗属这一类

## ● 亚单位疫苗

- 提取病原物的一部分组份，作为疫苗
- 优点：安全性更好；缺点：效果相对最差，需高效的佐剂
- 基因工程疫苗：基因工程技术生产微生物抗原作为疫苗，安全性最好，易于生产，如：乙肝疫苗

# 流感病毒疫苗

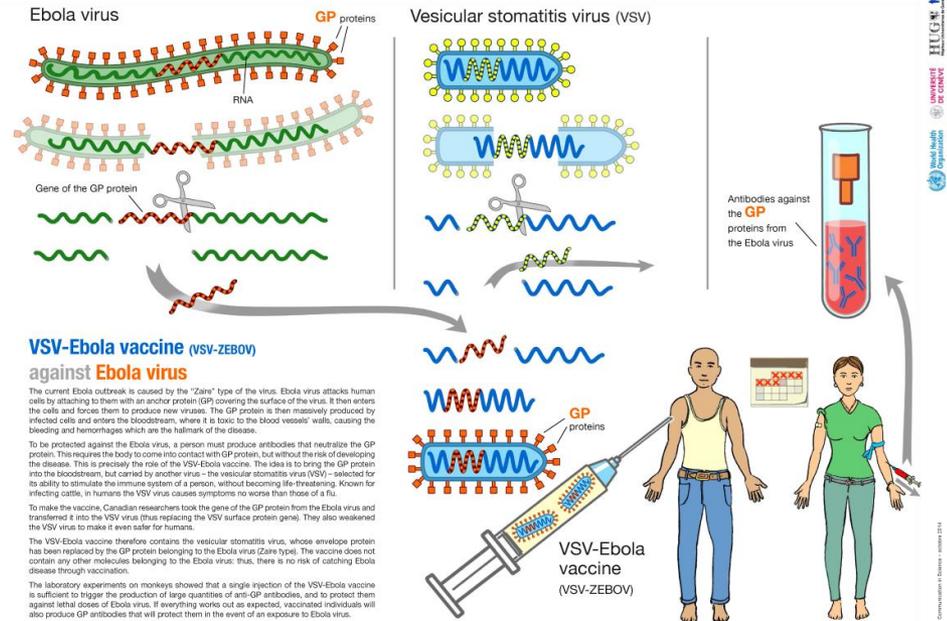
---

- 传统流感疫苗：灭活疫苗
- 鸡胚生产，灭活
- 副作用：仍可能有残余毒力，且常引起发烧等副反应
  
- 裂解疫苗
  - 鸡胚生产病毒，用有机溶剂（乙醚）将病毒的外膜裂解。离心去除核酸等内部组分，仅保留表面成分，得到安全有效的疫苗

# 疫苗新技术

- 载体疫苗：利用痘苗病毒（天花疫苗）等的优良疫苗特性，通过基因工程手段加入病原微生物的基因，作为疫苗
  - 开发中的艾滋病疫苗，埃博拉疫苗
- 基因疫苗：将病原体的基因直接注射到被免疫者的肌肉中，基因在肌肉细胞中表达产生蛋白质，诱导免疫
  - 制造方便，特别适合应对紧急状态

利用水泡状口膜炎病毒  
作为载体的埃博拉疫苗

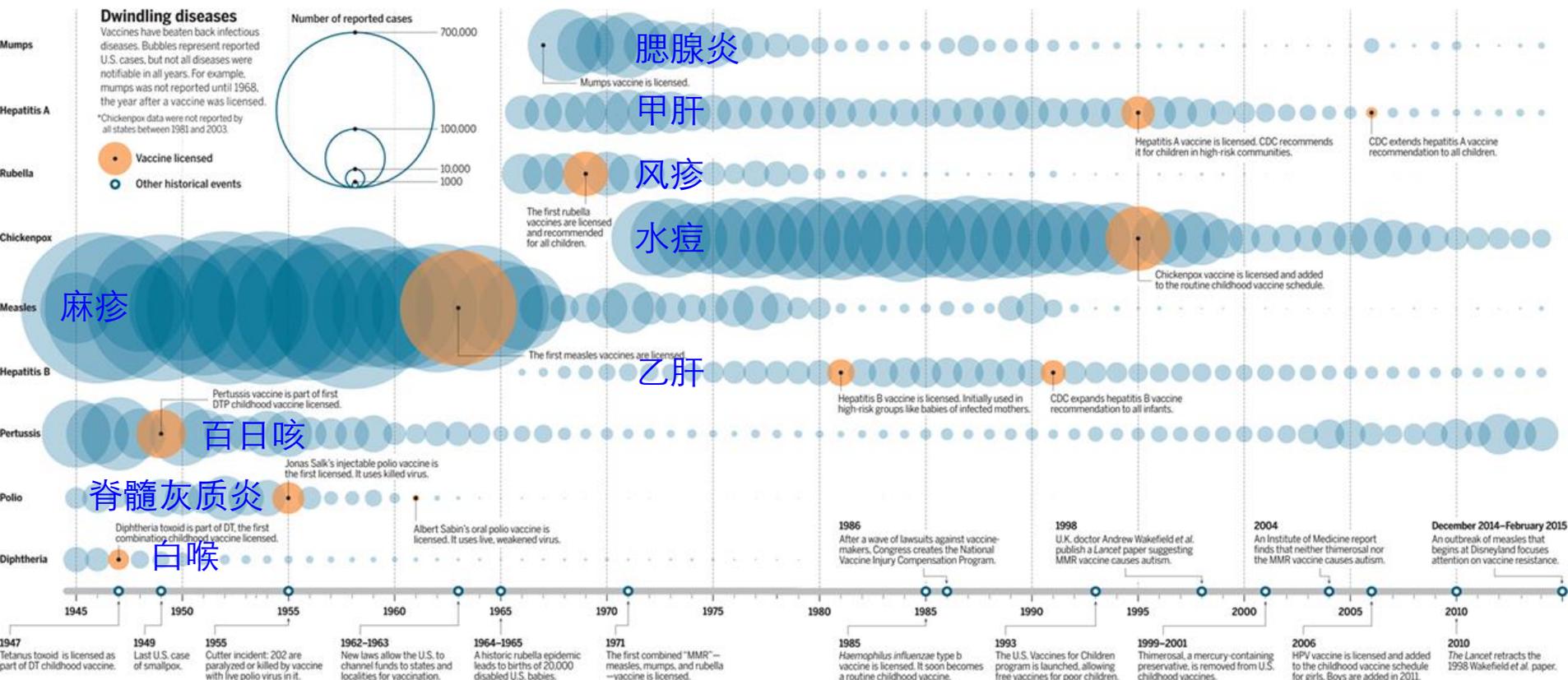


HUIC  
UNIVERSITÉ  
DE GUYANE  
World Health  
Organization

# 疫苗的发展（美国）

| 疾病    | 年份   | 疾病     | 年份   |
|-------|------|--------|------|
| 天花    | 1798 | 风疹     | 1969 |
| 狂犬病   | 1885 | 芥子气    | 1970 |
| 伤寒    | 1896 | 脑膜炎    | 1975 |
| 霍乱    | 1896 | 肺炎     | 1977 |
| 鼠疫    | 1897 | 腺病毒    | 1979 |
| 白喉    | 1923 | 乙肝病毒   | 1980 |
| 百日咳   | 1926 | 嗜血流感细菌 | 1985 |
| 破伤风   | 1927 | 日本脑炎   | 1992 |
| 结核    | 1927 | 甲肝病毒   | 1995 |
| 流感    | 1945 | 水痘     | 1998 |
| 黄热病   | 1953 | 莱姆病    | 1998 |
| 脊髓灰质炎 | 1957 | 麻疹     | 1963 |
| 轮状病毒  | 1998 | 腮腺炎    | 1967 |

# 疫苗的作用



疫苗使用后 ● 发病率迅速降低

# 疫苗存在的问题

---

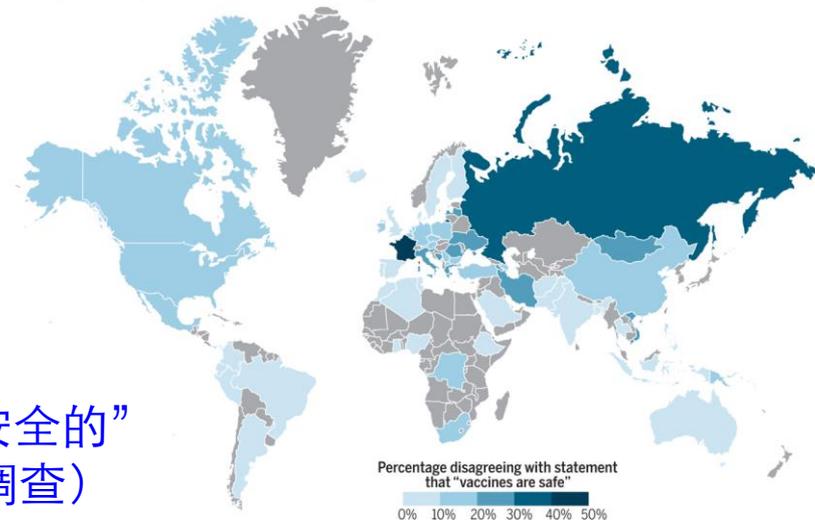
- 并非所有的病原物都有疫苗，如：
  - 快速变化的RNA病毒，特别是反转录病毒
  - 抑制免疫系统的病毒
- 采用新的技术可望改善这些问题
  
- 举例：HIV的疫苗
  - 由于HIV感染的特殊性，开发疫苗尤其困难
    - ◆ 1988-1992 主要用囊膜蛋白gp120作疫苗,没有效果
    - ◆ 1992-1996 开始重视细胞免疫的作用，使用病毒载体+囊膜蛋白
    - ◆ 1997-2000 DNA+/- 病毒载体，双价囊膜蛋白
  - 现状：已经试验过的HIV疫苗，几乎都没有明显的保护作用，有的还有负面的作用 – 发病率提高
  - 近年提出了一些新思路，还有待验证：任重道远。

# 疫苗使用中的问题

- 疫苗为人类消除传染病做出了重大贡献，但由于疫苗质量控制、个体生理和遗传差异，难免会有不良反应和副作用。
- 疫苗不良反应：
  - 较常见：局部疼痛、红肿，轻度发热、头疼、疲劳乏力、恶心；
  - 偶见：咽喉和肌肉疼痛、咳嗽、腹泻、过敏、胸闷等
- 有些找不到原因的疾病，可能被误认为是疫苗的副作用
  - 绝大多数很可能仅仅是巧合
- 举例：
  - 英国：自闭症与麻疹疫苗；
  - 中国：新生儿死亡与乙肝疫苗

## A matter of trust

A 2016 survey in 67 countries found that trust in vaccines is high overall but varies by country. Safety concerns were highest in Europe and Russia; in France, 41% disagreed with the statement that vaccines are safe.



不认可“疫苗是安全的”  
的比例（2016调查）

# 多价麻疹疫苗与自闭症

- 1998年英国医生Andrew Wakefield在柳叶刀杂志（The Lancet）上发文提出多价麻疹疫苗与自闭症有关
- 由于事关重大，许多研究机构开展了大规模的研究（>14,000,000儿童），证实并不存在疫苗与自闭症的关联性
- 记者揭露该医生接受了律师协会的资助（>40万英镑）、伪造数据
- 2010年，柳叶刀杂志撤销该论文。该医生受到医师协会惩处
- 该医生似乎仍然坚持立场

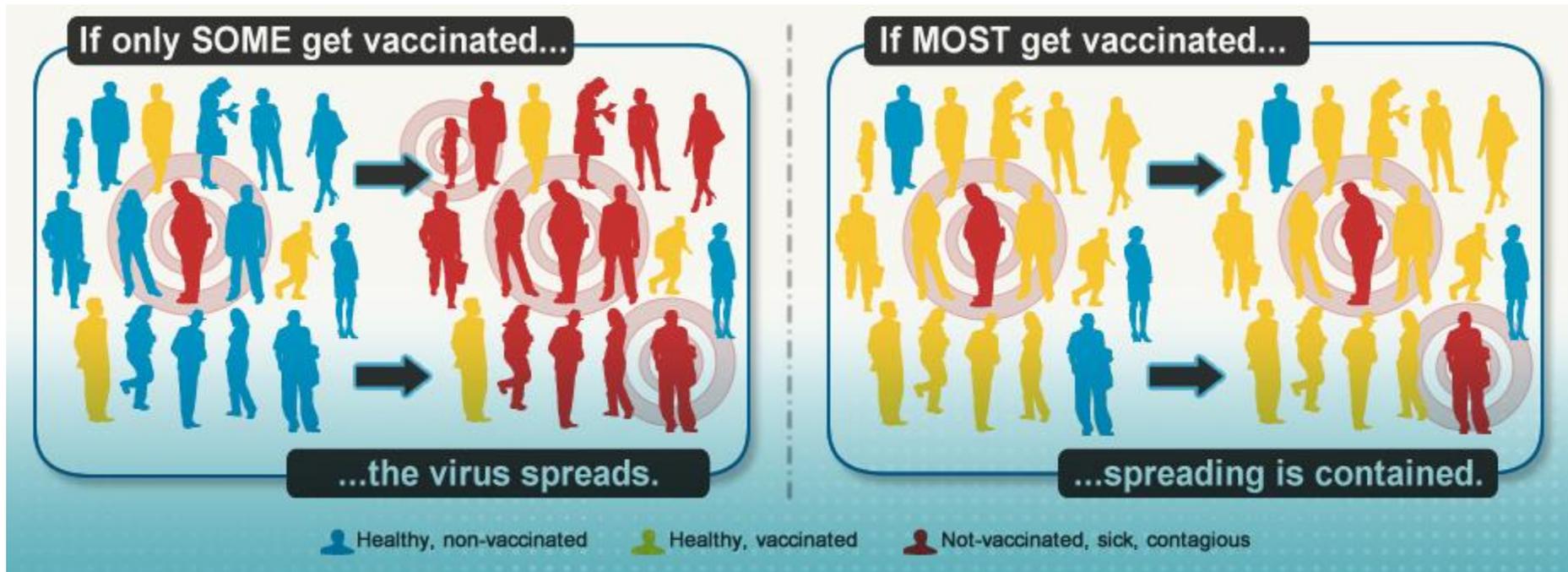


Andrew Wakefield

# 保持疫苗接种率的重要性

- 群体免疫 (herd immunity)

- 只有达到一定的接种率，疫苗接种才真正有效
- 是否参加免疫，不仅事关个人得病风险，而且关系到整个免疫计划的成败



# 保持免疫接种率的重要性

- 病原体传播力越强，所需要达到的免疫接种率越高

(白喉)  
(麻疹)  
(腮腺炎)  
(百日咳)  
(脊髓灰质炎)  
(风疹)  
(天花)

| Estimated Herd Immunity thresholds for vaccine preventable diseases |                  |       |                         |
|---|------------------|-------|-------------------------|
| Disease   | Transmission     | $R_0$ | Herd immunity threshold |
| Diphtheria  | Saliva           | 6–7   | 85%                     |
| Measles   | Airborne         | 12–18 | 92–94%                  |
| Mumps   | Airborne droplet | 4–7   | 75–86%                  |
| Pertussis   | Airborne droplet | 12–17 | 92–94%                  |
| Polio   | Fecal-oral route | 5–7   | 80–86%                  |
| Rubella   | Airborne droplet | 5–7   | 80–85%                  |
| Smallpox  | Social contact   | 6–7   | 83–85%                  |

$R_0$  is the basic reproduction number, or the average number of secondary infectious cases that are produced by a single index case in completely susceptible population.

# 疫苗

---

- 疫苗帮助我们消灭或接近消灭了很多传染病
- 疫苗是用于健康人防病的，其安全性要求高于一般药物
- 面临的问题：
  - 仍有不少传染病没有疫苗，或疫苗效果不佳
  - 欠发达地区能够获得疫苗
  - 发达地区能够保持高的接种率