



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

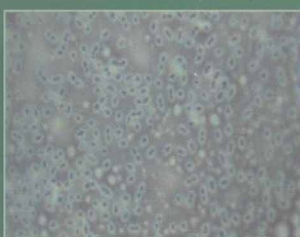
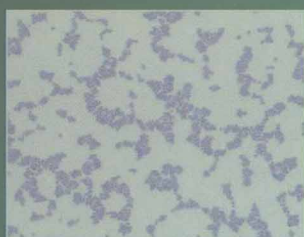
全国高等学校医学规划教材

(供临床、基础、预防、护理、检验、口腔和药学等专业用)

医学微生物学

第2版

主编 严 杰



高等教育出版社
HIGHER EDUCATION PRESS



医学微生物学

第1版

ISBN 7-309-04111-1

医学微生物学

第1版

第1版



第1版



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

全国高等学校医学规划教材

(供临床、基础、预防、护理、检验、口腔和药学等专业用)

医学微生物学

Yixue Weishengwuxue

(第2版)

主 编 严 杰

副主编 楚雍烈 江丽芳 黄 瑞 彭宜红

编者(以姓氏笔画为序)

马秀敏(新疆医科大学)	王 丽(吉林大学)
王桂琴(山西医科大学)	韦跃宇(杭州师范大学)
叶嗣颖(华中科技大学)	江丽芳(中山大学)
汤仁仙(徐州医学院)	阮 萍(绍兴文理学院)
严 杰(浙江大学)	何群力(新乡医学院)
余菲菲(福建医科大学)	宋元林(复旦大学)
张丽芳(温州医学院)	李立伟(浙江大学)
沈晓玲(内蒙古医科大学)	邵世和(江苏大学)
陈利玉(中南大学)	宝福凯(昆明医科大学)
林旭璦(浙江大学)	贾继辉(山东大学)
黄 瑞(苏州大学)	黄孝天(南昌大学)
彭宜红(北京大学)	楚雍烈(西安交通大学)
廖 芳(华中科技大学)	



高等教育出版社·北京
HIGHER EDUCATION PRESS BEIJING

内容提要

医学微生物学是一门研究引起传染病的微生物病原体的生物学性状、流行环节、致病性和免疫性、实验室诊断的基础医学学科,也是学习传染病学必需的前期知识基础。

为了适应我国高等医学教学改革需要及有助于提高医学微生物学教学质量,本教材在第1版教材使用基础上,对内容、编排、文字、图表等方面进行了改进,以期达到既内容精练又能及时反映本学科国内外最新进展的目的。并配有数字课程,以期提升教学效果。本教材由国内23所高等医学院校25位编委合作编写,分为绪论及4篇37章。绪论介绍了医学微生物学及其发展简史和发展趋势。第一篇为医学细菌学,分别由细菌学总论(第1章~第5章)和细菌学各论(第6章~第15章)组成。第二篇为医学病毒学,分别由病毒学总论(第16章~第18章)和病毒学各论(第19章~第26章)组成。第三篇为医学真菌学,分别由真菌学总论(第27章~第28章)及真菌学各论(第29章)组成。第四篇为医学微生物学实验教程(第30章~第37章),放在数字课程网络平台上,除包含医学微生物学基本实验和操作内容外,增加了细菌的分子生物学诊断和病毒的分子生物学检测两章。

本教材适用于临床、基础、预防、护理、检验、口腔、药学等专业学生,还可作为临床医生及科研人员参考用书。

图书在版编目(CIP)数据

医学微生物学 / 严杰主编. --2版. --北京:高等教育出版社,2012.7

供临床、基础、预防、护理、检验、口腔和药学等专业用

ISBN 978-7-04-035127-9

I. ①医… II. ①严… III. ①医学微生物学-高等学校-教材 IV. ①R37

中国版本图书馆CIP数据核字(2012)第137651号

策划编辑 杨 兵 责任编辑 杨 兵 封面设计 张 楠 责任印制 毛斯璐

出版发行 高等教育出版社
社 址 北京市西城区德外大街4号
邮政编码 100120
印 刷 国防工业出版社印刷厂
开 本 850 mm × 1168 mm 1/16
印 张 22.25
字 数 650千字
插 页 3
购书热线 010-58581118

咨询电话 400-810-0598
网 址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>
网上订购 <http://www.landaco.com>
<http://www.landaco.com.cn>
版 次 2008年8月第1版
2012年7月第2版
印 次 2012年7月第1次印刷
定 价 39.80元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换
版权所有 侵权必究
物 料 号 35127-00

序

医学微生物学是一门研究与预防、治疗医学相关微生物的生物学形状及其与机体相互作用的基础医学。根据我国高等医学教育改革与发展的需要,在总结与分析了《医学微生物学》第1版近四年来各高等院校使用后反馈意见的基础上,由严杰教授担任主编、23所医学院校25位编者合作编写了《医学微生物学》教材第2版。

本教材既介绍了经典内容,又反映了该学科的新知识、新进展。根据近年来不断出现传染及感染性疾病防治与研究的实际需要,介绍了与感染和抗感染相关的分子生物学、细胞生物学、分子免疫学等新进展。还对教材内容和编排等方面进行了有益的尝试。整本教材文字精练、图文并茂。

微生物是结构和功能均简单的一类生物,生命科学学科的进展也促进了医学微生物学的发展。新知识、新技术不断出现,要求为医学生编写医学基础学科教材时必须精心选择并作出有益取舍。严杰教授等编写的教材中所介绍内容,不仅仅是医学各个专业学生必须掌握或了解的医学微生物学基础知识,也是今后对病原生物学进行研究、探索和发现的入门之钥。我衷心希望该教材能受到广大学生和教师的欢迎,同时期望该教材经过教学实践的考核,能继续完善和提高,成为面向全球、具有中国特色、最优秀的医学微生物学教材之一。

中国工程院院士
复旦大学

 教授

2012年5月30日

前言

近年来我国不断加大高等医学教学改革力度,主要表现为强调宽基础、重临床。另一方面,近年来基础医学各学科发展迅速,新领域、新知识、新技术层出不穷。上述态势对包括医学微生物学在内的医学基础各学科教学而言,是一个持续的挑战,迫使我们必须不断学习、探索、改进与提高,以适应不断变化的形势和需求。

我们在总结与分析《医学微生物学》第1版使用四年来各高等院校反映意见和建议的基础上,编写了《医学微生物学》第2版。在第2版教材中,我们仍坚持“内容简新、编排合理、文字精练、图文并茂、经典实用”的教材编写指导思想,对教材内容进行合理的取舍,对文字叙述反复斟酌和提炼,根据实际需要安排适量的图表,力争达到内容精练、学术性和实用性平衡,又能全面、准确、合理反映本学科经典内容及最新进展的目的。

本教材的主要特点是,以符合临床需要并结合生物学体系为原则,对第1版教材章节编排进行了改动,使之更适合教学,另外对教材内容也做了进一步整合和精简,对病原生物与宿主相互作用及其机制、细菌与病毒及真菌基因组及其特点、黏膜免疫应答、细菌蛋白分泌系统和二元信号传导系统、与病毒感染密切相关的宿主细胞膜筏系统等医学微生物学最新进展也进行了阐述,特别是文字叙述和图表质量有了显著提升,第四篇医学微生物学实验,放在数字课程网络平台上,并增加了结果示意图,以便学生能更好地判断与把握实验结果。

本教材编写和出版过程中,各位编者尽心尽职地完成了编写任务;高等教育出版社也直接参与了本教材编写思路和编排策划,并在审稿和出版中付出了艰辛的劳动;我国著名医学微生物学家闻玉梅院士在百忙之中对教材再版给予了热心指导和大力支持;山西医科大学王艳红、昆明医科大学李冰雪和王玲、内蒙古医学院包丽丽、浙江大学医学院毛亚飞和彭慧琴老师为教材的编写和修订作出了贡献,在此一并表示由衷的感谢。

我们的宗旨是力争向我国高等院校医学生和教师奉献一本不断改进的高质量和高水平的《医学微生物学》教材,为此我们付出了艰苦的努力,并不断学习和提高。然而,受限于我们对医学教育规律以及医学微生物学发展趋向的认知水平,本教材中必然有不当、疏漏、谬误等不尽如人意之处,恳请读者和同道们批评和指正。

严 杰
2012年4月

目 录

绪论	1	第二节 医学微生物学及其发展简史	3
第一节 微生物与微生物学	2	第三节 医学微生物学发展趋势	7

第一篇 医学细菌学

第一章 细菌的基本性状	10	二、淋病奈瑟菌	87
第一节 细菌的形态、结构与功能	11	第五节 其他致病性球菌	88
第二节 细菌基因组的特点	21	一、肠球菌属	88
第三节 细菌的生长繁殖与代谢	22	二、卡他莫拉菌	88
第四节 细菌的抵抗力和耐药性	27	第七章 呼吸道感染细菌	89
第五节 细菌的分类	29	第一节 结核分枝杆菌	90
第二章 细菌的遗传与变异	32	第二节 白喉棒状杆菌	94
第一节 细菌遗传与变异的物质基础	33	第三节 流感嗜血杆菌	96
第二节 细菌的变异现象及机制	37	第四节 嗜肺军团菌	97
第三节 细菌遗传变异的医学意义及其应用	41	第五节 百日咳鲍特菌	99
第三章 细菌感染与免疫	43	第六节 麻风分枝杆菌	100
第一节 外源性感染与传播方式	44	第八章 胃肠道感染细菌	102
第二节 内源性感染	44	第一节 埃希菌属	104
第三节 细菌感染的类型	46	第二节 志贺菌属	107
第四节 细菌的致病性与致病机制	47	第三节 沙门菌属	109
第五节 细菌感染的基本过程及其影响因素	51	第四节 弧菌属	112
第六节 抗细菌感染的免疫机制	52	一、霍乱弧菌	112
第四章 细菌感染的实验室诊断与防治原则	59	二、副溶血性弧菌	115
第一节 细菌感染的实验室诊断	59	第五节 幽门螺杆菌	115
第二节 细菌感染的防治原则	64	第六节 弯曲菌	117
第五章 消毒、灭菌和生物安全	68	第七节 其他肠道杆菌	118
第一节 物理消毒灭菌法	69	一、克雷伯菌属	118
第二节 化学消毒灭菌法	71	二、不动杆菌属	118
第三节 生物安全	72	三、变形杆菌属	118
第六章 化脓性球菌	76	四、肠杆菌属	118
第一节 葡萄球菌属	77	五、沙雷菌属	118
第二节 链球菌属	80	六、枸橼酸杆菌属	119
第三节 肺炎链球菌	84	七、摩根菌属	119
第四节 奈瑟菌属	85	第九章 厌氧性细菌	120
一、脑膜炎奈瑟菌	85	第一节 厌氧芽胞梭菌属	121
		一、破伤风梭菌	121

二、产气荚膜梭菌	122	第一节 概述	150
三、肉毒梭菌	124	第二节 主要致病性衣原体	151
四、艰难梭菌	125	一、沙眼衣原体	151
第二节 无芽胞厌氧菌	125	二、肺炎衣原体	153
第十章 动物源性细菌	129	三、鹦鹉热衣原体	154
第一节 布鲁菌属	130	第十四章 螺旋体	156
第二节 炭疽芽胞杆菌	132	第一节 概述	157
第三节 耶尔森菌属	134	第二节 钩端螺旋体	158
一、鼠疫耶尔森菌	134	第三节 梅毒螺旋体	161
二、小肠结肠炎耶尔森菌	136	第四节 伯氏疏螺旋体	163
三、假结核耶尔森菌	136	第五节 回归热螺旋体	165
第四节 猪链球菌	137	第六节 奋森螺旋体	166
第十一章 放线菌与诺卡菌	139	第十五章 立克次体	167
第一节 放线菌属	139	第一节 概述	169
第二节 诺卡菌属	140	第二节 主要致病性立克次体	171
第十二章 支原体	142	一、普氏立克次体	171
第一节 概述	143	二、斑疹伤寒立克次体	172
第二节 主要致病性支原体	144	三、恙虫病东方体	172
一、肺炎支原体	144	四、查菲埃立克体	173
二、溶脲脲原体	146	五、嗜吞噬细胞无形体	173
三、其他支原体	147	六、汉赛巴尔通体	174
第十三章 衣原体	149	七、贝纳柯克斯体	174

第二篇 医学病毒学

第十六章 病毒的基本性状	176	一、麻疹病毒	214
第一节 病毒的形态、结构及功能	177	二、腮腺炎病毒	215
第二节 病毒基因组的特点	180	三、副流感病毒	216
第三节 病毒的增殖	182	四、呼吸道合胞病毒	216
第四节 病毒的遗传与变异	187	第四节 冠状病毒与 SARS 冠状病毒	217
第五节 病毒的抵抗力与耐药性	189	一、冠状病毒	217
第六节 医学病毒的分类和命名	191	二、SARS 冠状病毒	217
第十七章 病毒感染与免疫	194	第五节 其他呼吸道病毒	218
第一节 病毒的传播方式和感染类型	195	一、腺病毒	218
第二节 病毒的致病机制	196	二、风疹病毒	219
第三节 抗病毒感染免疫机制	198	三、鼻病毒	220
第十八章 病毒感染的实验室诊断与防治原则	202	四、呼肠病毒	220
第一节 病毒感染的实验室诊断	202	第二十章 胃肠道病毒	221
第二节 病毒感染的防治原则	205	第一节 人类肠道病毒	222
第十九章 呼吸道病毒	209	一、脊髓灰质炎病毒	222
第一节 流行性感冒病毒	210	二、柯萨奇病毒和埃柯病毒	224
第二节 禽流感病毒	213	三、新型肠道病毒	225
第三节 副黏病毒	214	第二节 急性胃肠炎病毒	226
		一、轮状病毒	226

二、肠道腺病毒	227	一、森林脑炎病毒	255
三、杯状病毒	227	二、西尼罗病毒	255
四、星状病毒	228	第二十四章 人疱疹病毒	257
第二十一章 肝炎病毒	229	第一节 单纯疱疹病毒	259
第一节 甲型肝炎病毒	230	第二节 水痘 - 带状疱疹病毒	261
第二节 乙型肝炎病毒	232	第三节 EB 病毒	262
第三节 丙型肝炎病毒	237	第四节 人巨细胞病毒	263
第四节 丁型肝炎病毒	238	第五节 其他人疱疹病毒	265
第五节 戊型肝炎病毒	239	一、人疱疹病毒 6 型	265
第六节 其他肝炎病毒	240	二、人疱疹病毒 7 型	265
一、庚型肝炎病毒	240	三、人疱疹病毒 8 型	266
二、输血传播病毒	241	第二十五章 反转录病毒	267
第二十二章 出血热病毒	242	第一节 人类免疫缺陷病毒	268
第一节 汉坦病毒	243	第二节 人类嗜 T 细胞病毒	274
第二节 克里米亚 - 刚果出血热病毒	245	第二十六章 其他病毒和朊粒	275
第三节 埃波拉病毒	247	第一节 狂犬病病毒	276
第二十三章 虫媒病毒	249	第二节 人乳头瘤病毒	277
第一节 流行性乙型脑炎病毒	250	第三节 朊粒	280
第二节 登革病毒	253	第四节 人类细小病毒 B19	282
第三节 其他虫媒病毒	254		

第三篇 医学真菌学

第二十七章 真菌的基本性状	284	第三节 真菌感染的实验室诊断	292
第一节 真菌的形态与结构	285	第四节 真菌感染的防治原则	293
第二节 真菌基因组的特点	287	第二十九章 主要病原性真菌	295
第三节 真菌的繁殖与培养	287	第一节 皮肤感染真菌	296
第四节 真菌的抵抗力	288	第二节 皮下组织感染真菌	298
第五节 医学真菌的分类和命名	289	第三节 新生隐球菌	299
第二十八章 真菌感染与免疫	290	第四节 白假丝酵母菌	301
第一节 真菌感染的类型与致病机制	290	第五节 其他致病性真菌	302
第二节 抗真菌免疫的机制	291		

第四篇 微生物学实验

第三十章 细菌培养和消毒灭菌	305	第三十四章 细菌毒素检测	305
第三十一章 细菌染色和药敏试验	305	第三十五章 病毒形态和分离培养	305
第三十二章 细菌生化和免疫学试验	305	第三十六章 病毒血凝和血凝抑制试验	305
第三十三章 细菌的分子生物学诊断	305	第三十七章 病毒的分子生物学检测	305

附 录

附录 I: 医学微生物学基本词汇英汉对照	307	附录 II: 主要参考文献	344
----------------------------	-----	---------------------	-----

绪 论

ABSTRACT

Microbes are tiny organisms that too small to be seen by naked eyes and it is necessary to use a microscope or an electro-microscope to observe them. Microbes have a large diverse numbers of genera and distribute extensively in natural environment and in open cavities of human and animals.

According to microbial structure, differentiation and chemical compositions, all the microbes can be divided into three categories: acellular microbes, prokaryotic microbes and eukaryotic microbes. Acellular microbes such as viruses have either DNA or RNA and a protein coat with no basic cellular structure and must replicate in living host cells. Prokaryotic microbes have nucleoids and ribosomes but no nuclear envelope and nucleolus and other cell organ. Bacteria, chlamydia, mycoplasma, rickettsia, spirochetes and actinomycetes are the prokaryotic microbes. Eukaryotic microbes such as fungi have nuclear envelopes, nucleoli, chromosomes and various kinds of cell organs.

Medical microbiology is an important subject of medical science to study basic features, pathogenic substances and mechanisms, immune responses, examination methods, prevention and therapy measures of microbes that cause human infectious diseases.

Medical microbiology has a long history. In 1674, a Dutchman, Anton Van Leeuwenhoek, used magnified lenses to firstly observe microbes existing in water and in dental calculus. Dr. Louis Pasteur (1822—1895), a famous French microbiologist, laid a foundation of modern medical microbiology and immunology. Dr. Robert Koch, a German doctor, established a principle called Koch's principle to determine microbial pathogens. On the other hand, an England doctor named Edward Jenner (1749—1823) invented bovine pox vaccination and an England bacteriologist named Alexander Fleming discovered penicillin in 1929, which opened a novel epoch of prevention and antibiotic therapy for infectious diseases.

In the past decades, medical microbiology has been greatly developed because of application of many advanced equipments and novel techniques. Much great advancements on genomics and pathogenic mechanisms of microbial pathogens have been approached. Simultaneously, many new antibiotics and vaccines were also commercially developed. Based on the advances in microbiology, some infectious diseases have been controlled, and even eliminated, and morbidities of many infectious diseases remarkably decreased.

Although great advances in medical microbiology have been made, a lot of questions about microbial pathogens and infectious diseases remain unclear. Since 1970's, many emerging infectious diseases and re-emerging infectious diseases have been continuously appeared and become a serious public health problem. More profound and extensive pathogenic mechanisms of microbes, such as interactions between infectious agents and hosts including signal pathways during infections, multifactor-associated drug resistance, microbial

induction of pathological immune response and so on, remain to be investigated as well as determined. More new detection methods, anti-microbial drugs and vaccines are required to improve diagnosis, treatment and prevention of human infectious diseases. Furthermore, more attention must be paid to biosafety which usually cause medical social problems.

第一节 微生物与微生物学

微生物(microorganism)是一大类必须借助光学显微镜或电子显微镜放大几百倍或几万倍后才能观察到的微小生物的总称,具有形体微小、结构简单、繁殖迅速、容易变异、种类繁多、分布广泛等特点。目前已知存在于自然界的微生物达数十万种以上,广泛分布于土壤、空气、水中,以及人和动物的体表或与外界相通的呼吸道和消化道等腔道中。

根据有无细胞基本结构、分化程度、化学组成等特点,微生物可分为三大类。

1. 非细胞型微生物(acellular microbe) 仅由单一核酸(RNA 或 DNA)和蛋白衣壳组成,无细胞结构及产生能量的酶系统,必须在活细胞内以复制的方式增殖。病毒(virus)属此类微生物。

2. 原核细胞型微生物(prokaryotic microbe) 细胞核分化程度低,无核仁和核膜,仅有 DNA 盘绕而成的拟核(nucleoid)或称核质(caryoplasm),除核糖体外无其他细胞器,主要以二分裂法繁殖。这类微生物包括细菌、衣原体、支原体、立克次体、螺旋体和放线菌。

根据核糖体 RNA (16S rRNA) 序列差异,广义的细菌包括真细菌(eubacteria)和古细菌(archabacteria)两大类。与人类疾病有关的原核细胞型微生物均属于真细菌。古细菌的细胞结构更简单,细胞壁中不含肽聚糖,具有独特的新陈代谢方式,因而可在高温、高盐或低 pH 等极端环境条件下生存并繁殖。

3. 真核细胞型微生物(eukaryotic microbe) 细胞核分化程度高,有核膜、核仁和染色体,有内质网、高尔基复合体、线粒体等多种细胞器,繁殖方式多样。真菌(fungus)属此类微生物。

自然界中的绝大多数微生物对人类和动、植物的生存不仅是有益的,甚至是必要的。仅有少数微生物能引起人类及动、植物发生病害,称为病原体(pathogen)。

首先,微生物在自然界中氮、碳、硫等元素循环方面起着重要作用。例如,空气中的大量氮气通过固氮菌作用后才能被植物吸收和利用,土壤中的某些微生物能将动、植物蛋白质分解或转化为供植物生长的无机氮化合物。其次,微生物处于食物链最底端,为地球生物体系的基础。

微生物已被广泛应用于人类生活的各个领域。在农业方面,可利用微生物生产细菌肥料、植物生长激素或生物农药杀虫剂。在工业方面,微生物广泛应用于食品发酵、石油等矿物勘探、化工、制革、垃圾和污水无害化处理等行业,青霉素等一些临床常用的抗生素是微生物的次级代谢产物。近年来,人类已能够应用基因工程技术,大量生产胰岛素、干扰素等重组蛋白或多肽类药物以及乙型肝炎病毒、人乳头瘤病毒等重组蛋白抗原疫苗,质粒、噬菌体或病毒是常用的基因克隆或表达载体,大肠埃希菌、酵母菌是常用的表达宿主菌。微生物尤其是细菌,具有遗传背景简单、繁殖速度快、变异频率高、易培养及保存等特点,常被作为探讨生命本质及其基本规律的模式生物,目前有关基因组成和结构、遗传密码、转录、翻译等方面的知识均首先从微生物中得以发现和形成。此外,基因扩增、克隆、鉴定中常用的 DNA 聚合酶、反转录酶、DNA 连接酶、限制性核酸内切酶等,也大多来源于细菌的代谢产物。

正常人类和动物的体表或与外界相通的腔道中也存在大量微生物。在正常情况下,这些微生物对人不仅无害甚至有利,如发挥拮抗外源性病原微生物、消化食物、合成某些维生素、促进免疫系统发育成熟等作用,称为正常微生物群或正常菌群(normal microflora)。但在特定的条件下,这类微生物也可引起疾病,称为条件致病性微生物(conditioned pathogen)或机会致病性微生物(opportunistic pathogen)。

微生物学(microbiology)是主要研究微生物的基本结构、代谢、遗传与变异及其与人类、动植物、自然

界的相互关系的学科。按不同的微生物研究和应用领域,微生物学可分为医学微生物学、兽医微生物学、工业微生物学、农业微生物学、食品微生物学等。根据研究微生物基本问题的不同层次和角度,微生物学可分为普通微生物学、微生物生理学、微生物遗传学等。此外,尚有一些微生物学相关的新兴交叉学科,如微生物学与分子生物学融合而成的分子微生物学(molecular microbiology)、微生物学与细胞生物学融合而成的细胞微生物学(cellular microbiology)等。

第二节 医学微生物学及其发展简史

医学微生物学(medical microbiology)是主要研究引起人类传染性疾病的病原微生物基本性状、致病物质和机制、免疫应答、检测方法、防治措施的微生物学分支学科。学习与掌握医学微生物学的基础理论、基本知识和基本技能,将为传染病的临床诊治及其预防和控制等奠定基础。

医学微生物学是历史悠久的学科。回顾医学微生物学发展历史,不仅有助于了解其发展规律和趋势,同时也可使初学者受到启迪并有利于培养科学思维和创新精神。

一、经验医学微生物学时期

人类传染病古已有之,一般将其称为“瘟疫”。受当时对传染病认知水平的限制,只能凭感性认识进行估计或推论传染病的病因及其流行规律。11世纪初,我国北宋末年刘真人提出肺癆病是由侵入人体的小虫所引起。16世纪明隆庆年间,我国已开始采用人痘接种来预防天花,该方法还先后传授至朝鲜、日本、俄国和欧洲。16世纪中期,意大利人Fracastoro提出了传生物学说,认为传染病在人群之间可通过接触、媒介和空气三种途径传播并传染。18世纪清乾隆年间,我国师道南在《天愚集》鼠死行篇中描述了当时鼠疫流行的情况,指出鼠、鼠疫和人之间有密切关系。

二、实验医学微生物学时期

早在1676年,荷兰人列文虎克(Antony Van Leeuwenhoek, 1632—1723)采用自制的放大镜,从雨水、牙垢等标本中首次观察并描述了各种形态的微生物,由此奠定了早期微生物学实验研究的基础。

法国科学家巴斯德(Louis Pasteur, 1822—1895)开创了微生物的生理学研究时代,也是医学微生物学和免疫学的主要奠基人。通过著名的“S型曲颈瓶”实验,巴斯德发现由微生物引起的有机物发酵与腐败是葡萄酒变质的原因。随后巴斯德还对当时流行的炭疽病、狂犬病等的病原体进行了研究,研制了炭疽病疫苗和狂犬病疫苗。至此,医学微生物学成为一门独立的学科。

英国外科医生李斯特(Lister, 1827—1912)受巴斯德研究工作的启发,认为伤口感染可能与微生物感染有关,因而采取了手术室喷洒苯酚、煮沸法处理手术器械等措施,从而创立了外科无菌手术方法。

德国医生郭霍(Robert Koch, 1843—1910)是另一位医学微生物学的奠基人,主要在确认引起传染病病原体方面作出了重大贡献。郭霍建立了传染病病人标本中单个菌落的分离、细菌纯培养及细菌染色方法、实验性动物感染的基本实验体系,用以阐明细菌与传染病之间的关系。郭霍根据其对炭疽芽胞杆菌的研究结果,提出了确定病原微生物的标准,即著名的郭霍法则(Koch postulate):①某一特定病原菌应存在于同一疾病的不同个体中,健康人中不存在;②该病原菌能被分离并获得纯培养;③该病原菌纯培养物接种易感动物后能产生同样病症;④人工感染的动物体内能分离该病原菌并获得纯培养。根据郭霍法则以及郭霍及其他学者的大量研究工作,许多对人和动物致病的重要病原菌,如炭疽杆菌、结核分枝杆菌、霍乱弧菌、脑膜炎奈瑟菌、痢疾志贺菌、白喉棒状杆菌等相继被发现和确定,使医学微生物学尤其是医学细菌学取得了重大进展。

俄国学者伊凡诺夫斯基(Iwanovski, 1864—1920)于1892年发现,烟草花叶病的烟叶汁通过除菌滤器

后仍具有感染性。1898 年,荷兰科学家贝杰林克(Beijerinck, 1851—1931)重复了伊凡诺夫斯基的实验,认为烟叶汁中确实存在一种比细菌更小的传染性病原体。与此同时,还有学者发现了患口蹄疫动物的淋巴液中也含有能通过除菌滤器的感染性因子,并称之为滤过性病毒。1901 年,美国科学家 Walter-Reed 成功地分离出第一个人类病毒——黄热病毒。1951 年,英国学者 Twort 发现了细菌病毒(噬菌体)。20 世纪早期,许多植物病毒、动物病毒、人类病毒和细菌病毒得到了分离和鉴定,人类对病毒的认识和研究也随之不断深入。值得一提的是,20 世纪 30 年代我国学者黄桢祥研究马脑炎病毒时,首创了病毒体外细胞培养技术,为现代病毒学奠定了基础;1955 年我国学者汤飞凡首次分离出以往被认为是病毒的沙眼衣原体,是发现人类重要病原体新种类的第一个中国人。

18 世纪末,英国医生琴纳(Edward Jenner, 1749—1823)采用牛痘接种来预防天花,开创了抗感染免疫的时代。加之随后巴斯德研制成功的炭疽病疫苗和狂犬病疫苗、1890 年德国学者 Behring 研制成功的白喉毒素抗血清及创立的白喉病抗血清疗法等研究成果,成为近代预防医学和抗感染免疫学的基石。

20 世纪初,德国化学家 Ehrlich 合成了用于治疗梅毒的砷剂,开创了传染病化学治疗的时代。此后,一系列的磺胺类药物相继合成并得到临床应用。1929 年英国细菌学家弗莱明(Alexander Fleming)发现污染的青霉菌可在固体培养基上抑制葡萄球菌生长的现象,1940 年澳大利亚 Florey 和英国 Chain 提纯了青霉素并经临床验证有抗感染疗效,开创了抗生素研究、生产和应用之先河。随后,链霉素、四环素、头孢菌素、红霉素、庆大霉素等抗生素相继被发现并广泛应用于临床。

三、现代医学微生物学时期

20 世纪中期,随着生物化学、遗传学、细胞生物学、分子生物学等生命相关学科的发展,以及电子显微镜、电子计算机及细胞培养技术、免疫学技术、分子生物学技术等新仪器、新技术的创建和应用,极大地促进了医学微生物学的发展。

经过人类不懈努力,不少传染病的发病率得到有效控制,少数传染病如脊髓灰质炎等在许多国家和地区消失。然而,20 世纪 70 年代以来新发传染病(emerging infectious diseases)和再现传染病(re-emerging infectious diseases)不断出现,使得传染病再次成为威胁人类健康和生命的重大公共卫生问题。目前新发现的病原微生物及相关传染病已多达 40 余种,包括军团菌、霍乱弧菌 O139 血清群、幽门螺杆菌、伯氏疏螺旋体以及人类免疫缺陷病毒(HIV)、轮状病毒、新型肝炎病毒(HCV、HDV、HEV 等)、人类疱疹病毒 6~8 型、埃波拉病毒、西尼罗河病毒、SARS 冠状病毒、猴痘病毒、高致病性禽流感病毒等(绪表 -1)。重要的再现传染病有结核、霍乱、鼠疫、麻疹、登革热、狂犬病等。

绪表 -1 近年发现的重要病原微生物

时间	病原微生物	所致疾病
1973	轮状病毒(Rotavirus)	婴儿腹泻
1975	细小病毒 B19(Parvovirus B19)	传染性红斑(erythema infectiosum)
1977	埃波拉病毒(Ebola virus)	出血热
1977	嗜肺军团菌(Legionella pneumophila)	军团病(legionnaires disease)
1977	空肠弯曲杆菌(Campylobacter jejuni)	肠炎(enteritis)
1978	汉坦病毒(Hantaan virus)	肾综合征出血热(HFRS)
1980	嗜人 T 淋巴细胞白血病病毒 I 型(human T lymphotropic virus, HTLV-1)	成人 T 淋巴细胞白血病(adult T cell leukaemia)
1982	大肠埃希菌 O157(Escherichia coli O157)	溶血性尿毒症综合征(haemolytic uraemic syndrome)
1982	嗜人 T 淋巴细胞白血病病毒 II 型(HTLV-1D)	多毛细胞白血病(hairy cell leukaemia)
1982	伯氏疏螺旋体(Borrelia burgdorferi)	莱姆病(Lyme disease)

续表

时间	病原微生物	所致疾病
1983	人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)	艾滋病(AIDS)
1983	肺炎衣原体(<i>Chlamydia pneumoniae</i>)	衣原体肺炎(ehlamydia pneumonia)
1983	幽门螺杆菌(<i>Helicobacter pylori</i>)	胃炎(gastritis)
1986	朊粒(prion)	克-雅病(疯牛病)
1986	人疱疹病毒-6(human herpesvirus 6, HHV-6)	幼儿急疹(exanthema subitum)
1988	戊型肝炎病毒(hepatitis E virus)	戊型肝炎(hepatitis E)
1989	丙型肝炎病毒(hepatitis C virus)	丙型肝炎(hepatitis C)
1992	霍乱弧菌 O139 (<i>Vibrio cholerae</i> O139)	流行性霍乱(epidemic cholera)
1992	汉塞巴尔通体(<i>Bartonella henselae</i>)	猫抓病(cat scratch disease)
1993	辛诺柏病毒(Sin-nombre virus)	呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)
1994	人疱疹病毒-8(HHV-8)	卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma)
1994	Sabia 病毒	巴西出血热
1999	西尼罗病毒(West Nile virus, WNV)	西尼罗热
1999	尼派病毒(Nipah virus)	病毒性脑炎
2003	SARS 冠状病毒(SARS coronavirus)	严重急性呼吸综合征(SARS)
2004	高致病性禽流感病毒(high pathogenic avian influenza virus, HPAIV)	上呼吸道感染
2006	猪链球菌(<i>Streptococcus suis</i>)	猪链球菌病

病原微生物基因组研究已取得重大进展,目前完成了 224 个微生物全基因组测序工作,其中包括与人类有关的近百株病毒和 30 多种致病菌。此外,人类基因组的研究成果也为深入了解传染病发病机制、研究预防和控制方法、研制抗感染药物等提供了重要的基础。

病原微生物致病机制研究取得了重大进步。20 世纪 70~80 年代,分子生物学技术在医学微生物学领域中开始广泛应用,并形成了医学微生物学新的分支学科——医学分子微生物学。由于病毒基因组较小且相对简单,因而分子生物学技术最早用于医学病毒学研究,然后逐渐扩展至医学细菌学。早期医学分子微生物学研究成果,主要集中于确定某一病原微生物基因表达产物的致病性。近年来,医学分子微生物学研究在深度和广度上有明显拓展,主要体现在病原微生物基因组学和蛋白组学研究,以及某一致病性基因产物的表达调控、基因群及其产物不同致病作用及协同关系、不同微生物型或株的基因型及其产物的异质性与致病性关系、致病性基因产物分子中病理功能表位研究等方面。20 世纪末,出现了由医学微生物学、生物信息学、分子生物学和细胞生物学交叉形成的另一门医学微生物学分支学科——医学细胞微生物学。医学细胞微生物学主要研究病原微生物与宿主相互作用及其相关信号传导与调控对疾病发生、发展和结局的影响。应用细胞微生物学观念和技术研究病原微生物致病性,尤其是阐明病原微生物致病机制方面,取得了令人瞩目的突破性进展。

近 20 年来,一大批快速、特异的微生物学诊断方法相继建立。如单克隆抗体技术、免疫标记技术、酶联免疫吸附试验(ELISA)、聚合酶链反应(PCR)、分子杂交技术、基因芯片等,不仅为人类检测病原微生物提供了更为敏感、特异和高通量的方法和手段,也使医学微生物学研究从细胞水平深入到分子甚至亚分子水平。

接种疫苗是预防和控制传染病最为有效和经济的手段。近 20 年来,疫苗研制进展迅速。以往常用全菌死菌苗进行预防接种,近年来研制出不少高效低毒或无毒的减毒活疫苗、亚单位疫苗、基因工程疫苗和核酸疫苗等。疫苗剂型也发展成为多联疫苗、黏膜疫苗、缓释疫苗等,疫苗接种途径也实现了注射、口服、

喷雾吸入、表皮透释的多样化。为了进一步增强疫苗的免疫效果,新型疫苗佐剂也不断被开发出来,如霍乱毒素 B 亚单位、大肠埃希菌不耐热肠毒素 B 亚单位、乙酰胞壁酸等。

我国在医学微生物学研究也取得了一些重大成就,部分研究成果已达到国际先进水平。例如,首先由我国科学家独立完成的第一个生物模式种——问号钩端螺旋体全基因组序列测定及其功能诠释的研究成果,发表于 2003 年国际著名学术期刊 *Nature* 上;由我国科学家领衔完成的有关 SARS 冠状病毒分子进化的研究成果,发表于 2004 年另一国际著名学术期刊 *Science* 上。此外,我国应用基因工程技术生产的乙型肝炎疫苗和干扰素等新型疫苗和药物已大量投放市场,产生了巨大的社会效益。

医学微生物学在生命科学中有非常重要的地位,迄今已有近 40 位科学家因在医学微生物学及其相关学科研究中有突出贡献而获得诺贝尔奖(绪表-2)。

绪表 -2 与医学微生物学相关的诺贝尔奖获得者及其主要成就

获奖时间	获奖者	主 要 成 就
1901	Emil von Behring (德国)	1890 年制成白喉毒素抗血清,建立抗血清疗法
1905	Robert Koch (德国)	1882 年分离并鉴定了结核分枝杆菌、霍乱弧菌,提出细菌致病学说
1910	Ehrlich P (德国)	先提出免疫学说,后发明治疗梅毒的砷剂 606
1928	Charles Nicolle (法国)	1910 年发现斑疹伤寒的传播媒介是体虱
1939	Gerhard Domagk (德国)	1935 年发现磺胺的抗菌作用
1944	Avery O (美国)	肺炎链球菌 DNA 转化实验
1945	Alexander Fleming (英国) Ernst Chain (英国) Howard Florey (澳大利亚)	1929 年 Fleming 发现青霉素及其抗菌作用,1940 年 Chain 和 Florey 分离纯化了青霉素,开创了抗生素时代
1946	Wendell Stanley (美国) John Northrop (美国)	1935 年制备出烟草花叶病毒的纯化结晶,并发现病毒结晶体仍有感染性
1951	Max Theiler (南非)	1937 年将黄热病病毒经鼠传代制成黄热病疫苗
1952	Selman Waksman (美国)	1944 年发现链霉素
1954	John Enders (美国) Thomas Weller (美国) Frederick Robbins (美国)	1949 年建立了脊髓灰质炎病毒体外培养方法
1958	Joshua Lederberg (美国)	1952 年证明了细菌耐药性及噬菌体无需接触药物也可发生抗性变异
1965	Francois Jacob (法国) Jacques Monod (法国)	1960 年发现细菌乳糖操纵子模型
1966	Peyton Rous (美国)	1911 年发现鸡肉瘤病毒,证明该病毒可致肿瘤
1969	Max Delbruck (美国) Alfred Hershey (美国) Salvador Luria (美国)	1943 年通过噬菌体研究提出病毒的感染机制
1975	David Baltimore (美国) Renato Dulbecco (美国) Howard Temin (美国)	1970 年发现某些肿瘤病毒含反转录酶,证明遗传信息可从 RNA 流向 DNA
1976	Baruch Blumberg (美国) Carleton Gajdusek (美国)	1963 年 Blumberg 发现乙型肝炎病毒(HBV)的抗原,继而发现了 HBV; Gajdusek 发现 Kuru 病、羊瘙痒病是慢病毒感染所致
1978	Daniel Nathans (美国) Werner Arber (瑞士) Hamilton Smith (美国)	1962 年 Nathans 实现了 F2 噬菌体衣壳蛋白的原核表达。1967 年 Arber 发现甲基化酶。1970 年 Smith 发现细菌限制性内切酶。
1980	Paul Berg (美国)	1972 年将噬菌体基因和大肠埃希菌乳糖操纵子插入腺病毒 SV40 DNA 中,开创基因重组技术

续表

获奖时间	获奖者	主 要 成 就
1989	J. Mechael Bioshop (美国) Harold Varmus (美国)	1976 年发现 Rous 鸡肉瘤病毒相关致癌基因也存在于人类和动物细胞中,提出原癌基因(proto-oncogene)概念
1993	Kary Mullis (美国)	1988 年从耐热菌 <i>Thermus aquaticus</i> 中分离出耐热 DNA 聚合酶,建立聚合酶链反应(PCR)
1997	Stanley Prusiner (美国)	提出朊粒(prion)是瘙痒病和疯牛病的病原体
2005	Barry J. Marshall (澳大利亚) J. Robin Warren (澳大利亚)	1983 年从人胃黏膜中分离出幽门螺杆菌,并证实该菌是胃炎的病原菌

第三节 医学微生物学发展趋势

尽管医学科学与技术已取得了长足的进步,但传染病仍然是目前威胁人类健康及生命安全的主要疾病,是人类非正常死亡的第二位原因。以研究人类传染病病原体为己任的医学微生物学,其研究水平、科研成果及发展速度,无疑将对传染病的预防和控制产生极为重大的影响。虽然一些传染病已得到了控制甚至消失,但也有不少传染病依然流行,加之新发传染病和再现传染病的不断出现,预防和控制传染病将是人类必须面临的长期而又艰巨的任务。

在准确了解医学微生物学发展现状的基础上,正确把握医学微生物学主要发展方向,将有助于加快医学微生物学发展并提升人类对抗传染病的能力。为了达到上述目的,应加强以下医学微生物学方面的研究:

一、新发与再现传染病病原体的研究

人类为了自身生存,必须不断地认识自然并改造自然,但此举必然导致人类与自然相互关系和相互影响发生变化。此外,人类对传染病及其病原体的认识也是一个不断深入的过程。可以断言,除目前已知的
新发传染病及其病原体外,今后仍将不断出现未知病原微生物及其感染引起的传染病。新发传染病不仅是医学问题,甚至可以引起社会问题,因而新发传染病病原体作为一个相对独立的医学微生物学研究方向有其充分理由。由于人们对新发传染病病原体各方面了解甚少,加强对已知新发传染病病原体的基本性状、致病物质和机制、免疫应答、检测方法、防治措施各个方面的研究,具有必要性和迫切性,研究结果将对相关新发传染病的预防和控制及临床诊治产生重要影响。

再现传染病大多是病原微生物变异或耐药所引起。因此,加强此类病原微生物毒力和抗原的变异及其规律、病原微生物耐药机制等方面的研究,以及建立病原微生物毒力和抗原变异的预测系统、研发对抗病原微生物耐药性的新型药物,将使人们获得预防、控制、治疗再现传染病的有效手段。

二、病原微生物致病机制的研究

病原微生物全基因组序列测定,使得人们获得了病原微生物完整的遗传背景物理图谱。然而,在致病过程中发挥实质性作用的主要是蛋白质等病原微生物的代谢产物。因此,除了继续确定病原微生物新的致病基因或致病相关基因外,开展病原微生物蛋白组学研究,阐明基因与蛋白质、蛋白质与蛋白质的相互作用及其致病意义,才能较为全面和实际地了解病原微生物的致病机制。

病原微生物的感染,是一个必须有病原微生物和宿主双方参与才能完成的过程。因此,应用医学细胞微生物学观念和技术,加强对病原微生物与宿主的相互作用、相关信号传导和调控及其对传染病发生和发展影响的研究,无疑将使人们对病原微生物致病机制、传染病发病机制有更为深入的了解。

目前已知的
新发传染病病原体,几乎均是人畜共患病原微生物,其中部分病原体对不同生物物种的致

病性有很大差异。因此,开展人畜共患病原微生物跨物种传播途径、对不同物种致病性差异的分子机制、动物源性病原微生物变异及其对人类致病性关系的研究,将为人有效应对新发传染病提供依据。免疫系统一向被认为是机体对抗感染的有效工具,但目前已知部分病原微生物主要通过诱导病理性免疫应答而实现其致病性。因此,研究机体免疫系统有无协同某些病原微生物致病的作用,将有助于阐明此类病原微生物的致病机制。

三、病原微生物诊断新方法和新技术的研究

尽管目前病原微生物实验室诊断方法和技术已达到了相当高的水平,但创建更为快速、简便、敏感、特异、高通量的病原微生物实验室诊断新方法和新技术仍然是医学微生物学研究的重要方向之一。此外,将已有的病原微生物诊断方法标准化、自动化和集成化,也是提高病原微生物诊断准确性、敏感性、特异性、便捷性的有效途径之一。研究病原微生物流行和变异规律并建立相关模拟和预测系统,建立和发展新型病原微生物的筛查和甄别技术,将为新发传染病提供有效预警奠定基础。

四、抗感染免疫基础理论及其应用的研究

进一步深入研究病原微生物有效抗原分子及其决定簇、抗原递呈机制以及机体抗感染免疫应答特点、调控机制等,将直接为新型疫苗研制提供依据。为了增加对同一病原微生物的作用靶点,或达到一种疫苗可同时预防同种不同型或不同种病原微生物感染引起的传染病的目的,研制多价抗原重组疫苗和嵌合疫苗将是切实可行的途径。病原微生物抗原分子的免疫原性主要取决于其中的抗原决定簇,因而可采用近年发展起来的含多个或多种抗原表位(epitope)的多抗原肽(multiple antigenic peptide, MAP)技术和研究策略,结合生物高分子材料,研制亚分子多价多肽疫苗。各种基因重组疫苗因其有较高的安全性和较低的毒副作用,是近年新型疫苗研究的主要方向,但其免疫效果欠佳一直是限制其实际应用的主要原因,采用疫苗佐剂应当是解决该问题的途径之一。因此,研究新型多肽类佐剂、纳米级传统化学佐剂,将为基因重组疫苗的实际应用提供坚实的基础。此外,更为有效和安全的疫苗免疫途径的研究,也可为提高各种疫苗的免疫效果和安全性作出贡献。

五、抗感染药物的研制与开发

目前抗感染药物主要是针对病原微生物的化学治疗剂和抗生素。抗感染药物中主要是抗菌药物,抗病毒药物和抗真菌药物甚少。鉴于上述情况,在继续研制传统类型抗感染新药的基础上,应重点对植物(包括中草药)、陆地昆虫、海洋生物抗感染功能进行研究,并在此基础上开发出新型抗生素,如抗菌肽以及有抗感染作用的生物碱药物等。在深入了解病毒、真菌繁殖和生理代谢过程的基础上,以抑制病毒、真菌关键基因复制与表达为出发点,筛选出能特异性抑制病毒、真菌特有酶类的新药。在深入阐明病原微生物耐药机制的基础上,针对性地研制作用于耐药相关靶分子的新药。医学细胞微生物学研究结果认定,几乎任何病原微生物致病过程中,必然与宿主发生信息交换和应答,若切断病原微生物与宿主之间的信息交换可阻断感染,因而研究基于阻断感染相关信息交流的新型化学或生物分子,无疑将成为新一代抗感染新药物研制的重要方向之一。

六、生物安全性的研究

近年来,病原微生物实验室安全已成为社会问题,同时生物恐怖和生物武器的威胁也在逐步升级。因此,深入研究病原微生物毒力的物质基础及其变异规律、更为有效和简便的病原微生物消杀技术和防护方法,也将是医学微生物学新的研究任务之一。

(严 杰)