

医学基础系列教材

YIXUE JICHU XILIE JIAOCAI

医学微生物学

YIXUE WEISHENGWUXUE

主编 贾文祥

四川大学出版社



医学基础系列教材
(供五年制医学本科各专业用)

医学微生物学

主 编 贾文祥
副主编 邓学端 郭亚平 张育华 申元英 李明远
编 者 (以姓氏笔画排序)
王 玲 (昆明医学院)
邓学端 (昆明医学院)
韦鹏涯 (广西右江民族医学院)
申元英 (大理学院)
白 丽 (大理学院)
孙 玲 (昆明医学院)
许 琰 (昆明医学院)
张育华 (泸州医学院)
李 虹 (四川大学华西基础与法医学院)
李长山 (西藏大学医学院)
李明远 (四川大学华西基础与法医学院)
李婉宜 (四川大学华西基础与法医学院)
杨 春 (四川大学华西基础与法医学院)
杨宗琪 (川北医学院)
贾文祥 (四川大学华西基础与法医学院)
郭亚平 (川北医学院)
曾 蔚 (四川大学华西基础与法医学院)
秘 书 李婉宜 曾 蔚

四川大学出版社

责任编辑:胡兴戎
责任校对:胡 羽
封面设计:罗 光
责任印制:杨丽贤

图书在版编目(CIP)数据

医学微生物学 / 贾文祥主编. —成都: 四川大学出版社, 2005.1

ISBN 7-5614-2968-1

I. 医... II. 贾... III. 医药学: 微生物学-医学院校-教材 IV. R37

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 143463 号

书名 医学微生物学

主 编 贾文祥
出 版 四川大学出版社
地 址 成都市一环路南一段 24 号 (610065)
发 行 四川大学出版社
印 刷 华西医科大学印刷厂
开 本 787mm×1092mm 1/16
印 张 23
字 数 502 千字
版 次 2005 年 1 月第 1 版
印 次 2005 年 1 月第 1 次印刷
印 数 0 001~5 000 册
定 价 34.50 元

◆读者邮购本书,请与本社发行科联系。电 话:85408408/85401670/85408023 邮政编码:610065

◆本社图书如有印装质量问题,请寄回出版社调换。

◆网址:www.scupress.com.cn

版权所有◆侵权必究
此书无本社防伪标识一律不准销售

前 言

医学微生物学是生命科学领域中的重要学科之一，也是高等医学院校学生必修的一门基础课。四川大学出版社根据我国开发西部地区的战略思想，组织西部地区的医学院校编写了供五年制本科生使用的《医学微生物学》，其目的是鼓励西部地区中青年教师们脱颖而出，编写出有特色的教材。

本教材遵循三基（基础理论、基本知识、基本技能）和五性（思想性、科学性、启发性、先进性和实用性）的原则，密切结合医学本科教育的培养目标进行编写。在教材内容的选编方面做了改革，主要特点有：

（1）结合我国西部地区的特点，对近年来新发现和再出现的感染性疾病及其病原体进行重点介绍，删除了部分关联不大的陈旧内容。

（2）在编排形式方面，根据本学科的基本要求和教学规律，把医学微生物学基础放在第一篇，在学生掌握了细菌、病毒等微生物的共性和研究方法的基础上，再分别介绍各类微生物的特点，有利于学生前后联系进行纵向和横向的比较。

（3）在编写中强调了以预防为主的思想。对突发性的公共卫生事件的监测、预警和控制，以及加强实验室生物安全和防护等，在有关章节内进行了介绍。

本教材的编写是一次新的尝试，得到了各位编委和出版社胡兴戎副研究员的大力支持。由于编写时间紧迫，限于我们的学术水平和编写能力，本书可能存在错误和不足之处，诚恳希望广大师生批评指正，提出宝贵意见。

贾文祥

2004年12月1日

目 录

绪论	(1)
第一节 微生物与微生物学	(1)
第二节 医学微生物学的发展	(3)

第一篇 医学微生物学基础

第一章 细菌的生物学性状	(11)
第一节 细菌的形态与结构	(11)
第二节 细菌的生长繁殖与代谢	(24)
第三节 细菌的人工培养及形态检查	(29)
第四节 细菌的分类	(32)
第二章 细菌的遗传与变异	(35)
第一节 细菌的变异现象	(35)
第二节 细菌遗传与变异的物质基础	(36)
第三节 细菌变异的机制	(43)
第四节 细菌遗传与变异在医学上的应用	(52)
第三章 细菌的感染与致病机制	(54)
第一节 细菌的感染	(54)
第二节 细菌的致病机制	(57)
第四章 病毒的生物学性状	(61)
第一节 病毒的形态与结构	(61)
第二节 病毒的增殖	(67)
第三节 病毒的遗传与变异	(72)
第四节 物理和化学因素对病毒的影响	(74)
第五节 病毒的分类	(75)
第五章 病毒的感染与致病机制	(78)
第一节 病毒的传播方式与感染类型	(78)
第二节 病毒的致病机制	(81)

第六章 抗感染免疫	(86)
第一节 抗细菌免疫	(87)
第二节 抗病毒免疫	(93)
第七章 病原微生物感染的检查方法	(100)
第一节 细菌感染的检查	(100)
第二节 病毒感染的检查	(104)
第八章 病原微生物感染的防治	(108)
第一节 消毒与灭菌	(108)
第二节 特异性预防	(113)
第三节 抗感染治疗的原则	(115)

第二篇 细 菌

第九章 球菌	(123)
第一节 葡萄球菌属	(123)
第二节 链球菌属	(129)
第三节 肺炎链球菌	(135)
第四节 奈瑟球菌属	(138)
第十章 肠杆菌科	(147)
第一节 埃希菌属	(148)
第二节 志贺菌属	(154)
第三节 沙门菌属	(158)
第十一章 弧菌属	(166)
第一节 霍乱弧菌	(166)
第二节 副溶血性弧菌	(170)
第十二章 螺杆菌属和弯曲菌属	(172)
第一节 幽门螺杆菌	(172)
第二节 弯曲菌属	(173)
第十三章 分枝杆菌属	(175)
第一节 结核分枝杆菌	(175)
第二节 非结核分枝杆菌	(182)
第三节 麻风分枝杆菌	(183)
第十四章 厌氧性细菌	(186)

第一节 厌氧芽胞梭菌·····	(186)
第二节 无芽胞厌氧菌·····	(194)
第十五章 与医学有关的其他细菌 ·····	(198)
第一节 棒杆菌属·····	(198)
第二节 芽胞杆菌属·····	(201)
第三节 耶氏菌属·····	(204)
第四节 布氏菌属·····	(206)
第五节 假单胞菌属·····	(209)
第六节 嗜血菌属·····	(210)
第七节 军团菌属·····	(211)
第十六章 支原体 ·····	(213)
第一节 概述·····	(213)
第二节 主要致病性支原体·····	(215)
第十七章 衣原体 ·····	(217)
第一节 沙眼衣原体·····	(218)
第二节 肺炎衣原体·····	(221)
第十八章 螺旋体 ·····	(223)
第一节 钩端螺旋体属·····	(223)
第二节 密螺旋体属·····	(226)
第三节 疏螺旋体属·····	(228)
第十九章 立克次体 ·····	(231)
第一节 立克次体属·····	(231)
第二节 其他立克次体属·····	(234)
第二十章 放线菌 ·····	(236)
第一节 放线菌属·····	(236)
第二节 诺卡菌属·····	(237)

第三篇 病 毒

第二十一章 呼吸道病毒 ·····	(241)
第一节 流感病毒·····	(241)
第二节 呼吸道合胞病毒·····	(246)
第三节 冠状病毒·····	(247)
第四节 其他呼吸道病毒·····	(250)

第二十二章 肠道感染病毒	(254)
第一节 肠道病毒.....	(254)
第二节 急性胃肠炎病毒.....	(257)
第二十三章 肝炎病毒	(261)
第一节 甲型肝炎病毒.....	(261)
第二节 乙型肝炎病毒.....	(264)
第三节 丙型肝炎病毒.....	(271)
第四节 丁型肝炎病毒.....	(273)
第五节 戊型肝炎病毒.....	(274)
第六节 肝炎相关病毒.....	(275)
第二十四章 虫媒病毒	(278)
第一节 流行性乙型脑炎病毒.....	(279)
第二节 登革病毒.....	(281)
第三节 森林脑炎病毒.....	(283)
第二十五章 出血热病毒	(284)
第一节 汉坦病毒.....	(284)
第二节 新疆出血热病毒.....	(287)
第三节 埃波拉病毒.....	(288)
第二十六章 人类疱疹病毒	(290)
第一节 单纯疱疹病毒.....	(291)
第二节 水痘-带状疱疹病毒.....	(293)
第三节 人巨细胞病毒.....	(294)
第四节 EB 病毒.....	(295)
第五节 其他人类疱疹病毒.....	(297)
第二十七章 反转录病毒	(299)
第一节 人类免疫缺陷病毒.....	(300)
第二节 人类嗜 T 淋巴细胞病毒.....	(304)
第二十八章 其他重要病毒	(306)
第一节 狂犬病病毒.....	(306)
第二节 人乳头瘤病毒.....	(307)
第三节 风疹病毒.....	(310)
第二十九章 朊粒	(313)

第四篇 真 菌

第三十章 真菌的基本性状	(323)
第一节 真菌的生物学特性	(324)
第二节 真菌的致病性与免疫性	(329)
第三节 真菌感染的微生物学检查与防治	(331)
第三十一章 病原性真菌	(333)
第一节 皮肤及皮下组织感染真菌	(333)
第二节 深部感染真菌	(337)
索引	(343)
主要参考文献	(358)

绪 论

第一节 微生物与微生物学

微生物 (microorganism, microbe) 是一类肉眼不能直接看见, 必须借助光学显微镜或电子显微镜放大几百倍甚至几万倍后才能观察到的微小生物的总称。它们具有形体微小、结构简单, 繁殖迅速、容易变异, 种类繁多、分布广泛等特点。自然界存在的微生物达数十万种以上, 分布在土壤、空气、水、人与动物的体表及其与外界相通的腔道, 如呼吸道、消化道等部位。

一、微生物的分类

大量的微生物组成了一个生物多样性的微生物世界, 根据微生物有无细胞基本结构、分化程度、化学组成等特点, 微生物可分为非细胞型微生物、原核细胞型微生物、真核细胞型微生物三大类。

(1) 非细胞型微生物 (acellular microbe): 无细胞结构, 无产生能量的酶系统, 由单一核酸 (RNA 或 DNA) 和蛋白质衣壳组成, 必须在活细胞内增殖。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, 只有 DNA 盘绕而成的拟核 (nucleoid), 无核仁和核膜; 除核糖体外, 无其他细胞器。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。

在 1994 年出版的《伯杰鉴定细菌学》第 9 版中, 根据核糖体 RNA (16S rRNA) 序列分析技术的资料, 提出广义的细菌包括真细菌和古细菌。上述各类原核生物又被称作真细菌 (eubacteria)。古细菌 (archaebacteria) 的细胞结构更简单, 细胞壁中不含有肽聚糖, 此外古细菌还具有独特的新陈代谢方式, 可在极端环境 (如高温、高盐或低 pH 等) 条件下生存。

(3) 真核细胞型微生物 (eukaryotic microbe): 细胞核的分化程度高, 有核膜、核仁和染色体; 胞浆内有多种细胞器 (如内质网、高尔基体、线粒体等); 行有丝分裂。真菌、藻类等属于这类微生物。

二、微生物与人类的关系

自然界中的绝大多数微生物对人类和动、植物的生存是有益的，有些甚至是必要的。只有少数微生物能引起人类及动、植物发生病害，称之为病原微生物（pathogenic microbe）。

微生物在自然界的氮、碳、硫等元素的循环方面起着重要作用。例如空气中的大量氮气只有依靠固氮菌等作用后，才能被植物吸收和利用。土壤中的微生物能将动、植物蛋白质转化为无机含氮化合物，供植物生长的需要，而植物又是人类和动物的营养来源。可见微生物的代谢作用对保证自然界食物链的形成，维持人类和动、植物的生存和生命的延续十分重要。

微生物已被广泛应用于人类生活的各个领域。在农业方面，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。例如将苏云金芽胞杆菌或基因工程杆状病毒杀虫剂喷洒在田间农作物或茶树上，可感染害虫并导致其中毒死亡，这为农业增产开辟了新途径。在工业方面，微生物应用于食品发酵、石油、勘探、化工、制革、垃圾无害化处理、污水处理等行业，特别是在医药工业方面，许多抗生素（如青霉素、四环素、链霉素等）都是微生物的次级代谢产物。

微生物作为遗传学、分子生物学的研究材料或模型被广泛利用。由于细菌具有繁殖速度快，变异频率高，容易纯培养，便于保存等特点，采用微生物作为遗传与变异的研究材料有显著的优越性，基因、遗传密码、转录、翻译等都是在微生物中被发现和得到证实的。目前已经知道的生命规律基本上都是通过微生物实验获得的。此外，在基因工程技术中使用的限制性核酸内切酶、DNA 聚合酶等工具酶来自细菌代谢的产物；质粒、噬菌体和病毒是基因转移的载体系统；大肠埃希菌、酵母等都是常用的工程菌，用以制备出大量的生物活性产物，如基因工程的乙肝疫苗、胰岛素、干扰素等。

人类和动物的腔道（口、鼻、咽部、肠道等）内也存在着微生物，在正常情况下这些微生物是无害的，称之为正常菌群。如寄居在肠道的大肠埃希菌除能合成维生素 B₁₂、维生素 K 和氨基酸等供机体利用外，还能抑制肠道内病原细菌和真菌的过度增殖，有利于肠道内微生态平衡。但在某些特定的条件下，这类微生物可致病，故又称之为条件致病微生物。如大肠埃希菌寄居在肠道不致病，但若移居到腹腔、胆囊、泌尿道后就能引起感染性疾病。

微生物学（Microbiology）是生命科学中的一门重要学科，主要研究微生物的基本结构、代谢、遗传与变异，以及微生物与人类、动植物、自然界的相互关系。随着微生物领域研究的深入和扩大，又形成了许多分支学科，着重研究微生物学基本问题的有普通微生物学、微生物生理学、微生物遗传学等。按研究和应用领域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。此外，由微生物学与细胞生物学融合成的交叉学科细胞微生物学（Cellular Microbiology），着重研究病原体与宿主细胞之间的相互作用，探讨病原微生物的致病机制。

现在人们已经认同微生物学是生命科学中发展迅速、最富有活力的前沿学科，包括

分子生物学、遗传学以及生物医学工程等在内的部分学科都因使用微生物材料进行研究而获得了飞速发展,这是其他学科所不能替代的。目前,微生物学不仅与生物化学、药理学、遗传学等有着密切的学科交叉和联系,而且微生物生产本身已经成为了一个重要的支柱产业,它包括了微生物工程、细胞工程、酶工程和基因工程等高科技领域技术。由此可见,微生物学在促进国民经济可持续发展的进程中将会发挥重要的作用,微生物学在 21 世纪仍将是领先的学科之一。

第二节 医学微生物学的发展

医学微生物学 (Medical Microbiology) 主要研究与人类疾病有关的病原微生物的基本生物学特性、致病机制、检测方法,机体的抗感染免疫,以及相关感染性疾病的防治措施。可见医学微生物学是一门与临床医学和感染性疾病密切联系的基础学科,掌握了医学微生物学的基础理论、基本知识和基本技能,将为学习临床医学各科的感染性疾病、超敏反应性疾病等奠定基础,在实际工作中有助于控制和消灭感染性疾病。根据临床医学专业的培养方向是未来的临床医师这一特点,本课程的编写内容力求密切联系临床医学实际,为解决临床上与感染有关的常见病和多发病的诊、防、治问题奠定扎实的临床前基础。

医学微生物学的发展经历了漫长的历程。从远古时代起人类就受到各种传染病的困扰,人们对传染病的病因、流行规律、致病机制等不断进行探索,从无知到有知,积累了丰富的经验和教训。回顾医学微生物学的发展历史,我们将得到启发,有助于确立研究方向,培养严谨的思维和创新精神,以促进医学微生物学及其防、治感染性疾病技术的发展。

一、微生物学的经验时期

在古代,人们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等。在北宋末年(11 世纪初),刘真人就曾提出肺癆病是由小虫引起的。明隆庆年间(1567—1572 年)中国就有人采用人痘接种来预防天花,该方法还先后传授到朝鲜、日本、俄国和其他欧洲国家。16 世纪,意大利人 Fracastoro (1483—1553 年)提出了传染生物学说,认为传染病在人群间可以相互传染,其传播方式可分为接触传染、媒介间接传染和空气传染,这一观点至今仍然符合流行病学规律。清乾隆年间(18 世纪),我国师道南在《天愚集》鼠死行篇中就生动地描述了当时鼠疫流行的情况,指出了鼠、鼠疫和人之间的关系。

二、实验微生物学时期

人类发现了微生物,开始了微生物的生理学研究进程,促进了病原微生物的研究。

早在1676年,荷兰人列文虎克(van Leeuwenhoek, 1632—1723年)采用自制的显微镜,在雨水、牙垢等标本中,首次观察到各种形态的微生物并进行了相应描述,证实了微生物在自然界中的客观存在,奠定了微生物学的发展基础。

法国科学家巴斯德(Pasteur, 1822—1895年)开创了微生物的生理学时代。在19世纪60年代,法国的葡萄酒工业面临酒类变质的危机,经济损失严重。巴斯德在解决葡萄酒变质原因的过程中,发现有机物的发酵与腐败现象均由微生物引起。他通过著名的“S型曲颈瓶”实验证实有机物的发酵是因酵母的作用,而酒味变酸是因其污染了除酵母以外的其他杂菌。为了防止酒类变质,他将待发酵的基质液预先经62℃处理30分钟,再加入酵母,成功解决了杂菌污染的难题。巴斯德用实验结果批驳了当时盛行的微生物是自然生成的谬论——“生物自生论”,使人们认识到不同形态的微生物的代谢产物也有所不同,开始了研究细菌代谢产物的生理学阶段。随后他还对当时流行的疾病,如蚕病、鸡霍乱、炭疽以及狂犬病等的病原体进行了研究,还研制了炭疽病疫苗、狂犬病疫苗。可以说巴斯德是微生物学和免疫学的奠基人,至此医学微生物学亦成为一门独立的学科。

英国外科医生李斯特(Lister, 1827—1912年)受巴斯德研究工作的启发,认识到伤口感染可能与微生物有关,便采用苯酚(石炭酸)喷洒手术室并采用煮沸法处理手术器械,创立了外科无菌手术,促进了外科学的发展。

德国医生郭霍(Koch, 1843—1910年)是微生物学的另一位奠基人,在确认引起传染病的病原菌方面做了大量工作。他创用了固体培养基,借此可从病人排泄物或其他标本中分离出单个菌落,有利于对各种纯培养细菌分别研究,以确定细菌与疾病的关系。同时他还建立了染色方法和实验性动物感染,有利于鉴别各种传染病的病原体。炭疽芽胞杆菌是他分离的第一种细菌。为证实该菌是病原菌,郭霍将该菌接种于健康动物,引起相同的疾病后,再从该动物体内分离出同样的细菌。据此他提出了确定病原微生物的标准,即著名的郭霍法则(Koch's Postulate)。这在当时对鉴定病原体起到了重要的指导作用,奠定了研究微生物致病性的基础。他密切联系临床实际工作,由他和他带动的一大批学者还相继发现了许多对人和动物致病的重要病原菌,如结核分枝杆菌、霍乱弧菌、脑膜炎奈瑟球菌、痢疾志贺菌、白喉棒杆菌(白喉棒状杆菌)等,开创了细菌学研究的“黄金时代”,促进了病原微生物学的发展。

俄国学者伊凡诺夫斯基(Iwanovski, 1864—1920年)在1892年发现患烟草花叶病的烟叶的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年)重复上述试验后指出,烟叶汁中存在一种比细菌更小的传染性病原体,这开创了人类对病毒的认识。同时,勒夫勒(Loeffler)和费罗施(Frosch)发现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物质,称之为滤过性病毒。1901年,美国科学家里德(Reed)首先成功分离出第一个人类病毒——黄热病毒。1951年,英国

学者托特 (Twort) 发现了细菌病毒 (噬菌体)。在 20 世纪早期, 植物病毒、动物病毒、人类病毒和细菌病毒相继被分离出来。

随着病原微生物学的发展, 人们也在不断探索防治传染性疾病的方法。在 18 世纪末, 英国医生琴纳 (Jenner, 1749—1823 年) 采用牛痘来预防天花, 这是近代抗感染免疫的开端。随后, 巴斯德研制成炭疽病疫苗和狂犬病疫苗, 德国学者贝林格 (Behring) 在 1891 年用白喉抗毒素成功地治疗白喉患儿, 推动了预防医学和抗感染免疫的发展。在研制抗病原菌的药物方面, 德国化学家欧立希 (Ehrlich) 首先合成化学治疗剂 “606” ——经过 605 次实验失败后才获得成功用于治疗梅毒的砷剂, 开创了微生物传染性疾病的化学治疗途径。此后一系列的磺胺类药物相继合成并得到广泛应用。1929 年, 英国细菌学家弗莱明 (Fleming) 意外发现污染的青霉在固体培养基上可抑制葡萄球菌生长的现象, 由此制备出青霉素滤液做进一步研究。1940 年, 弗洛瑞 (Florey) 等提取出青霉素 G 的纯品, 经临床验证有抗感染的确切疗效。青霉素的成功研制为抗生素的研究和生产翻开了第一页, 由此鼓舞了人们寻找从微生物来源的具有抗菌活性的化合物, 如链霉素、氯霉素、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。抗生素的发现给感染性疾病的治疗带来了新的曙光。为此, 弗莱明和弗洛瑞在 1945 年获得诺贝尔奖。

三、现代微生物学时期

进入 20 世纪中期, 随着物理学、生物化学、遗传学、细胞生物学和分子生物学等学科的发展, 许多高新科技和新仪器设备应运而生, 如电子显微镜、电子计算机、细胞培养、免疫学技术、分子生物学技术等日新月异, 这也促进了微生物学的迅速发展。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、免疫荧光技术、酶联免疫吸附试验 (ELISA)、聚合酶链反应 (PCR) 以及基因探针杂交技术等, 其敏感性高, 特异性强, 容易操作和普及, 为人类提供了新研究方法和手段, 加速了人类对病原微生物结构与功能的认识, 进而使研究从细胞水平深入到分子水平, 探索病原微生物基因组结构、基因表达、致病机制及其疾病的诊、防、治方法。

由于人类自身的不断努力和卫生条件的迅速改善, 某些病原微生物被有效地控制或消灭, 传染病的发病率显著降低。在这一背景下, 国外有少数学者当时曾提出 “现在应该关上《传染病学》教科书的时候了”。这一论断低估了病原微生物对人类的危害性。此后, 40 多种新的病原微生物相继被发现, 例如军团菌、霍乱弧菌 O139 血清群、幽门螺杆菌、伯氏疏螺旋体、人类免疫缺陷病毒 (HIV)、轮状病毒、新型肝炎病毒 (HCV、HDV、HEV、HGV 等)、人类疱疹病毒 (6、7、8 型)、埃博拉病毒、西尼罗河病毒、SARS 冠状病毒等。据世界卫生组织 (WHO) 报告, 全球平均每年有 1700 多万人死于各类传染病, 其中对人类危害最大的是 HIV, 2003 年全球新增 HIV 感染者约 500 万人 (平均每天新增加约 14000 人), 在全世界已累计感染 4200 万人。艾滋病正在全球范围迅速蔓延, 尤其以非洲和亚洲地区最为严重。从 1985 年至今, 我国 HIV 感染者累计达 100 万, 在亚洲居第二位。

人类对病原微生物基因组的研究已取得了重要成果。实际上人类基因组的研究工作就是在早期病毒基因组研究工作的基础上发展的。现今人们从发现感染性疾病到确认其病原体的周期已显著缩短,一般只需3年左右。截至2001年9月,已完成对572株病毒的全基因测序,其中与人类有关的病毒占76株。目前已完成了50种原核微生物基因组测序工作,其中包括16种病原微生物,如流感嗜血菌、结核分枝杆菌、幽门螺杆菌、变异链球菌等,还能进一步确定引起免疫应答的抗原基因或致病的毒力基因。预计在近3年内还将完成120种微生物基因组序列分析。在此基础上,对于病原微生物相关基因的调控、致病的物质基础及其与宿主细胞间的相互作用等致病机制的研究也更加深入,这将有助于人类研制疫苗或开发抗感染药物。

新型疫苗的研制工作发展很快,从过去的全菌体死菌苗,经历了减毒活疫苗、亚单位疫苗、基因工程疫苗以及核酸疫苗(又称DNA疫苗)等发展阶段。传统的疫苗不能有效诱导体内细胞免疫,核酸疫苗则能在体内诱导有效的细胞免疫和体液免疫,这为预防结核病、艾滋病等传染病提供了有效途径。疫苗的种类向多联疫苗(如DTP-HB、DTP-Hib和DTP-IPV等)、黏膜疫苗、缓释疫苗等多样化发展。疫苗的接种途径提倡口服、单剂注射、喷雾吸入或表皮透释等。为了增强疫苗的免疫原性,新的疫苗佐剂也不断被开发,如霍乱毒素B亚单位、大肠埃希菌不耐热肠毒素、乙酰胞壁酸等。经过人们的长期努力,1980年5月世界卫生组织宣布全球已彻底消灭了天花,世界卫生组织还计划在2005年在全球消灭脊髓灰质炎。随着人类计划免疫的实施,许多严重危害人类健康的感染性疾病都会被征服。

在医学微生物学及其相关学科的发展中,全球有近60位科学家因有突出贡献而荣获诺贝尔奖,可见医学微生物学在生命科学中的重要地位。我国学者也为此做出了重大贡献。在20世纪30年代,我国学者黄桢祥研究马脑炎病毒时,发现有病毒增殖的组织培养液与无病毒增殖的培养液相比较,其pH有显著差别,首创了病毒体外细胞培养新技术,为现代病毒学奠定了基础。在此基础上,美国学者安德斯(Enders)采用非神经组织培养了脊髓灰质炎病毒,并研制成功脊髓灰质炎疫苗。在诺贝尔奖获得者的报告会上,安德斯充分肯定了黄桢祥的有关工作。汤飞凡是我国第一代病毒学家,在病毒学发展的早期,他用物理方法研究病毒的本质,证明病毒是存在于宿主细胞内的、能自我复制的颗粒,对推动病毒学的发展做出了重要贡献。他采用鸡胚卵黄囊接种和加链霉素抑菌的技术,在1955年首次分离出沙眼衣原体(当时尚称作沙眼病毒——“汤氏病毒”),是世界上发现重要病原体的第一个中国人,也是迄今为止被世界所承认的具有最高成就的中国医学生物学家。朱既明是我国病毒学家、中国科学院院士,他在国际上首次将流感病毒裂解为亚单位,提出了流感病毒结构图,为以后研究亚单位疫苗提供了原理和方法。他发现的流感病毒抑制因子被国际学术界称为“朱氏抑制素”。此外,余贺、谢少文、林飞卿等老一辈微生物学家兼教育家也为我国医学微生物学与免疫学的发展做出了不可磨灭的贡献。

我国在病原微生物研究和预防医学方面也取得了公认的重大成就,有关流行性出血热的病因、鼻咽癌的发病机制,以及甲、乙、丙、丁、戊、庚型肝炎病毒和严重急性呼吸综合征(SARS)冠状病毒的研究等已进入世界前列,基因工程生产的乙型肝炎疫苗

和干扰素已大量投放市场。我国已控制了包括鼠疫、霍乱等在内的烈性传染病，其发病率显著降低。

为了促进医学微生物学的发展，有效控制和消灭传染病，我们还应该继续加强以下方面的研究：

1. 新现 (emerging) 与再现 (re-emerging) 病原微生物的研究

病原微生物仍然是对人类健康的主要威胁，新出现的传染病（如艾滋病，出血热，丙、戊、庚型肝炎，军团病，克-雅病，SARS，高致病性禽流感等）由新病原体引起，而再出现的传染病（如结核、霍乱、登革热等）多由病原体变异株或多重耐药株引起（表0-1）。此外新的人兽共患病的病原体陆续被发现，国际上还存在着生物武器威胁的危险。因此，我们要警惕和预防突发性公共卫生事件的发生，应从分子水平上研究病原微生物的变异规律、毒力、耐药机制及其致病特点。

2. 病原微生物致病机制的研究

医学微生物学除了研究病原微生物的基因组与功能基因组结构，寻找病原体的致病基因或致病相关基因外，还要研究病原微生物与宿主细胞之间，特别是与机体整体相互间的作用，才能从分子水平、细胞水平和整体水平来全面分析和揭示致病的机制。在此基础上，才能从分子水平上设计抑制或剔除致病基因的策略，或构建人工突变株供制备无毒力的活疫苗株，有利于临床上防治感染性疾病。

3. 建立标准化的微生物学诊断及方法技术

实践证明，实验技术或方法的创新或建立在推动学科发展方面有重要作用，科学的进步与技术的发展密切相关。目前，传统的细菌生化反应鉴别方法已被自动化检测仪器或试剂盒取代，PCR、核酸杂交等微生物基因诊断方法以及血清学检测技术已被广泛采用。但随着新现或再现病原微生物增多，应该不断改进和提高检测方法的敏感性和特异性，尽量与国际标准化接轨，以利于与外界交流和对话。此外，对各项检测技术或方法的利弊应有客观评价，用基因诊断法（包括基因芯片技术）不能代替一切，要研究病原体的生物学特性，还得依靠分离和培养出病原体才行。

4. 抗感染免疫的基础理论及其应用的研究

众所周知，预防疾病的效果优于临床治疗，而且能节约大量的经费和物力，因此应提倡疫苗免疫，研制更多的新型抗感染疫苗。有关病原微生物的有效抗原决定簇、抗原递呈的机制、新型佐剂的开发、免疫应答的调控等基础理论还值得进一步深入研究。重组疫苗、嵌合疫苗、核酸疫苗以及多联疫苗等虽然已显示出优越性，但对其作用机制、稳定性、免疫效应持续时间以及副作用等还应继续追踪。

5. 抗感染药物的研制与开发

抗微生物的药物主要包括化学治疗剂和抗生素。目前最缺乏的是抗病毒药物，应重点研制和开发。除核苷类、非核苷类和蛋白酶抑制剂外，还可从抑制病毒基因的复制与表达水平入手，筛选出能抑制病毒所特有的某些酶的药物。此外，耐药菌株或耐药病毒株大量出现，应从分子水平研究其耐药变异的机制，才能有针对性地研制出相应药物或改进药物作用的靶点。根据我国的国情，应重点开发抗感染的天然药物（如中草药、微生物次级代谢产物、海洋生物中的活性物质等）。人类可以从放线菌、真菌、海洋细菌

或其他微生物代谢产物中筛选出不同种类的新生物活性物质,促进医药工业的发展,使微生物造福于人类。

随着人类社会的进步和医学的发展,我们相信大部分传染病将被控制在较低的发病率水平,少数传染病将被消灭。微生物将永远伴随人类而存在,还将会出现新的病原微生物及其引发的新传染病。因此,医学微生物学工作者及广大医务人员任重而道远,在21世纪必将在生命科学领域继续做出更大的贡献。

表 0-1 近年发现的重要病原微生物

年份	病原微生物	疾病名称
1973	轮状病毒 (rotavirus)	婴儿腹泻
1975	细小病毒 B19 (Parvovirus B19)	慢性溶血性贫血 (fifth disease)
1977	埃博拉病毒 (Ebola virus)	出血热
1977	嗜肺军团菌 (<i>Legionella pneumophila</i>)	军团菌病 (Legionnaires' disease)
1977	空肠弯曲杆菌 (<i>Campylobacter jejuni</i>)	肠炎 (enteritis)
1978	汉滩病毒 (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 - I)	成人 T 淋巴细胞白血病 (adult T cell leukaemia)
1982	大肠埃希菌 O157 (<i>Escherichia coli</i> O157)	肠出血性综合征 (haemolytic uraemic syndrome)
1982	嗜人 T 淋巴细胞白血病病毒 II 型 (HTLV - II)	毛细胞白血病 (hairy cell leukaemia)
1982	伯氏疏螺旋体 (<i>Borrelia burgdorferi</i>)	莱姆病 (Lyme disease)
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>)	肺炎衣原体病 (pneumonia)
1983	幽门螺杆菌 (<i>Helicobacter pylori</i>)	胃炎 (gastritis)
1986	牛海绵状脑病朊粒 (Prion)	变异型克 - 雅病 (疯牛病)
1986	人疱疹病毒 - 6 (human herpesvirus 6, HHV - 6)	猝发蔷薇病 (exanthem 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	汉赛巴通体 (<i>Bartonella henselae</i>)	猫抓病 (cat scratch disease)
1993	辛诺柏病毒 (Sinnombre virus)	呼吸窘迫综合征 (hantavirus pulmonary syndrome)
1994	人疱疹病毒 - 8 (HHV - 8)	卡波济肉瘤 (Kaposi's sarcoma)
1995	Sabia 病毒	巴西出血热
1999	庚型肝炎病毒 (hepatitis G virus)	庚型肝炎 (hepatitis G)
1999	西尼罗病毒 (West Nile virus, WNV)	西尼罗热
2003	尼派病毒 (Nipah virus)	病毒性脑炎
	SARS 冠状病毒 (SARS coronavirus)	严重急性呼吸综合征 (SARS)

(贾文祥)