

微生物生态学



PRACTICE OF MICROECOLOGY

主 编
康 白

副主编
李华军



• 上海科学技术出版社 •

微生物生态学

实践

PRACTICE OF MICROECOLOGY

主 编
康 白

副主编
李华军

编 委
唐 立 李 芳 袁杰力 文 姝



图书在版编目(CIP)数据

微生态学实践 / 康白主编. —上海: 上海科学技术出版社, 2014. 10

ISBN 978-7-5478-2355-2

I. ①微… II. ①康… III. ①微生物生态学 IV.
①Q938.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 200448 号



微生态学实践

主编 康 白

上海世纪出版股份有限公司 出版
上海科学技术出版社

(上海钦州南路 71 号 邮政编码 200235)

上海世纪出版股份有限公司发行中心发行

200001 上海福建中路 193 号 www.ewen.co

常熟市兴达印刷有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张: 21.5

字数: 500 千字

2014 年 10 月第 1 版 2014 年 10 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5478-2355-2/Q·27

定价: 88.00 元

本书如有缺页、错装或损坏等严重质量问题, 请向工厂联系调换

本书由

大连市学术著作出版基金资助出版

The published book is sponsored by the Dalian
Evaluation Committee for
Publishing Academic Works Financed

内容提要

微生物生态学是研究机体内正常微生物群与其宿主之间相互作用规律的科学。微生物生态学不仅与机体的生理、生化、病理有密切关系,而且与临床各个学科如内、外、妇、儿及皮肤科也有密切关系。本书收集了大连医科大学康白教授及其团队的微生物生态学实践应用研究成果,重点介绍了其团队开发的促菌生、回春生、定菌生、乳康生、健儿生、愈创生等微生物制剂的基础研究和生产应用的成果。

康白教授是我国微生物生态学领域的学术带头人,倡导并开拓了微生物生态学这一新学科,其创立的一整套系统的微生物生态学分析方法、试验技术及微生物制剂调整方法在此书中都有明确体现。本书可为国内微生物学研究及相关生产企业提供宝贵的参考资料,为推动微生物生态产业的大发展提供技术保障,对未来微生物生态学的研究工作有重要的指导意义。

本书主要读者对象是微生物生态学、微生物学及其相关学科的科研工作者,国内微生物生态制剂(人体健康产业、农业、渔业、畜牧业)相关产业的研究、开发、生产人员。

前 言

微生物生态学是一门研究环境与生命相互依赖、相互联系的新的生命科学。微生物生态学自 20 世纪 50 年代诞生以来,理论在逐渐加强与完善,现在已成为一门现代化的与人类健康不可分割的生命学科之一。1950 年以后,在我国著名微生物学家、微生物生态学家、中国科学院荣誉委员魏曦教授倡导之下,我国在微生物生态学方面取得了优异的成绩,成立了微生物生态研究所以及微生物生态学教研室,编写了全国第一部微生物生态教科书,成立了中国微生物生态学学会,取得了大规模发展,不仅在医学方面率先应用微生物生态学方面研究成果,建立起微生态系统、微生态调节系列,在医学临床试验中对抗感染,治疗慢性腹泻(慢性痢疾)及各种菌群失调症的防治,取得了可喜的成果,而且研制了一系列微生物生态制剂,成为国家微生物生态系列,并已被列入国家药典。

除了医学外,微生物生态学在农业、兽医学、植物养殖、水产养殖各方面都取得了优异的成绩。现在生物方面已形成了一个产业门类,构成一个产业系列。这些都是微生物生态基础理论与实践相结合的结果,是微生物生态学应用与研究的贡献。

(一) 生命与环境是对立统一的一体

生命是指环境而言,没有生命无所谓环境。环境是指生命而言,没有环境也无所谓生命。这一对统一体从来就是学术界探讨的核心。

环境分为宏观环境与微观环境。生命外部是宏观环境,如水、大气、土壤,在外部支持着生命。生命内部是微观环境,微观环境是由微生物和细胞构成的。宏观环境通过微观环境发挥对生命本质的影响,包括人类遗传学的影响。

由于时代的进步,科学的发展,人类开始注意微观环境。微观环境是细胞水平、分子水平的生命科学,也就是微观生态学,也有人叫细胞生态学或分子生态学。

生命体体表、体腔在长期历史进化过程中已形成一个微生物群体。这个群体叫作微生物群落(microbiota)。这个群落是生命体的内环境与生命体外环境,如水、大气和土壤相互影响的,相互依赖,进行细胞信息的交流,使生命环境连续发展,否则生命即不存在。

(二) 微生物生态学在人体的实践

微生物生态学首先于人体进行了临床实践。早在 1950 年 2 月在大连市关东医学院(现在大连医科大学附属第一医院——长春路医院)内科收治了一名患者——安正中(男,18 岁)患败血症(鼠咬热),用青霉素(penicillin)治疗。3 日后体温恢复正常。医生为了避免病情复发,又追加

链霉素(streptomycin),结果病情反而恶化。尸体解剖后发现全身脏器被肺炎杆菌(*Friedlond bacillus pneanonia*)感染。化验结果证明患者开始被鼠咬热链丝杆菌(*Streptobacillus muris rati*)感染,用过青霉素后被消灭,体温恢复正常,然而用链霉素后,对链霉素耐药的肺炎杆菌(正常人肠道本就存在,只是数量较少)大量繁殖。链霉素对它不但不起作用,反而有促进作用,以致在鼠咬热杆菌被消灭之后,肺炎杆菌又引起了败血症,而致人死亡。这事件引起了魏曦、康白的高度警惕。在北京召开的中华医学会上,魏曦教授高呼:“在光辉的抗生素时代来临时,我们应注意其可能为人体带来阴影。”抗生素来临了,在其问世不到几年的时间就被发现其耐药性是严重的。

但是抗生素的应用方兴未艾,问题也更加严重了,我们进行肠道菌群或正常菌群的研究兴趣也越来越浓了。笔者在1980年研究出了第一个微生态制剂促菌生(Cereobiogen),随后又研制出了治疗胃肠疾病的回春生(Bigidobiogen)、治疗阴道炎的定菌生(Lactobiogen)及防治动脉硬化的降脂生(Enterococibiogen)。在国内相继出现了类似的产品,并在卫生管理部门出现了专门审批这批新生生物制品的部门。微生态制剂在医学方面正在发展并向纵深迈进。

(三) 微生态制剂在兽医学方面的应用

和抗生素一样,在微生态调节剂出现初期,也是先在人体应用,随后应用到兽医学方面。除了青霉素、链霉素以外,还有土霉素、四环素、金霉素、氯霉素出现并滥用于兽医中,造成重大灾害。国家一再禁止,仍不能杜绝。

利用微生态制剂,用生态方法来防治兽医方面的问题,过去几十年已取得了令人瞩目的成绩。

1. 羔羊痢疾防治 1953年笔者与内蒙古自治区兽医研究所张沛所长(已故)共同应用卫生部成都生物制品研究所生产的制剂防治羔羊痢疾,跑遍了内蒙古草原。经过半年时间,发现90%的羔羊痢疾可以用促菌生治愈,为牧区取得重大经济效益,笔者因此获内蒙古自治区颁发的科学技术一等奖。

2. 猪、鸡腹泻 在四川省17个县的农村,笔者与四川省农业大学何明清教授等共同对猪、鸡腹泻病用促菌生防治,取得了良好效果,并在四川省获得科技进步一等奖。

3. 海水养殖 辽宁省海岸线长,从丹东到盘锦市无不进行海水养殖。生产池塘经常出现因海水污染造成的生产灾害。笔者与曲嫣红研究员在庄河、金州、瓦房店等地进行生态制剂的研究,发现生态制剂可以净化水质,提高种苗成活率,并能提高产品的品质,深受养殖户的欢迎。

(四) 微生态制剂在农业方面的研究应用

1. 植物增产菌 中国农业大学植物系陈延熙教授(已故)、梅汝鸿教授率先提出植物微生态制剂、植物增产菌对植物有显著的增产作用,并经大规模应用研究确定有效,遂得多次奖励。另外实验证明某些益生菌有促进超氧歧化酶(SOD)增产菌的作用。曲嫣红还在叶菜、生姜生产方面取得良好经验。

2. 粪肥发酵 大连水产学院汪松林教授利用微生态制剂发酵鸡粪取得良好效果,为微生态制剂“引子工程”方案的实施做出了典范。粪肥发酵也为土壤改良提供了条件。

(五) 三个阶段

纵观历史,从19世纪末到20世纪初,即第一次世界大战时期至现在的21世纪初叶,人类

对微生物的认识经历了三个阶段,在不同阶段人们对微生物感染有着截然不同的感受。

1. 恐菌时代(phobibacterial stage)(第一次世界大战时期,1890—1920) 自从微生物(细菌)被人类发现后,人们谈“菌”色变。在第一次世界大战时期,正值欧洲文艺复兴初期,工业发达了,交通便利了,促进了各种烈性传染病大流行,人们对微生物(细菌)无比恐怖,所以这个时期也叫作恐菌阶段。

2. 抗菌时代(antibacterial stage)(第二次世界大战时期,1930—1950) 一切均归罪于“菌”,把菌看作是万恶之源。所以抗菌、杀菌愈做彻底愈好。抗生素出现后更是愈演愈烈,对细菌赶尽杀绝就是杀尽与人类、动物和植物共同进化、共存共荣、与生俱来的战友和朋友。这是对正常菌群的围剿,国际上已经禁止滥用抗生素,目前正在清除这种不良影响。

3. 促菌(益生菌)时代(probiotal stage)(1980 年至今) 人们的错误思想正在被改变,细菌不都是坏的,而且大部分是好的,所以提出保菌。好菌坏菌是微生态正常结构,只要有有益菌占优势,就会产生利于生命体的有益作用,所以这时人类认识到了要保护有益菌,抑制有害菌。这是促菌时代的开始。

一个伟大时代来临了。微生态调节剂正在形成庞大产业潮流冲向我们,让我们满怀信心,踏着雄健的步伐为人类健康、幸福及长寿的时代到来而努力吧!

(六) 历史回顾

1950 年魏曦、康白一同开始进行微生态学(悉生生物学)研究。

1980 年研制成功促菌生(Cereobiogen)。

1980 年在中国第一届微生态学全国讨论会(旅顺)上发表促菌生研究成果。

1981 年在日本东京召开的第七届国际悉生生物学讨论会上,魏曦教授正式宣布促菌生研制成功。当时国际上称微生态学为悉生生物学(gnotobiology)。

1982 年成都生物制品研究所首先正式投入工业化生产,随后大连医学院(现大连医科大学,下同)又研制出一系列微生态制剂(microbiogen)。

1986 年研制成功乳康生。

1992 年研制成功双歧杆菌微生态制剂回春生。

此后又在阴道微生态制剂定菌生、调节脂代谢制剂降脂生、婴儿双歧杆菌制剂健儿生等方面有所突破。

魏曦教授在东京第七届微生物学会上指出:抗生素时代即将过去,代之而来的应该是微生态制剂。该观点得到国际学者的赞赏与认可。

本书顺利付梓,得到大连市学术著作出版基金的支持,在此深表感谢!

由于编著者能力有限,本书还存在某些缺点与不足,盼同道及读者多提宝贵意见。

康 白 李华军

2014 年 8 月

目 录

第一篇 导论	001
一、由菌群交替症引发的深思	002
二、与生态制剂有关的争议性问题	004
三、抗微生物新战略	008
四、对肠菌群失调状态及调整菌群疗法的研究	024
五、慢性腹泻的菌群调整疗法	027
六、由益生菌新定义引发的思考——经口免疫及其耐受性	032
第二篇 促菌生	041
第一章 概 述	042
一、促菌生研究概论	042
二、微生物学与促菌生研究	052
第二章 促菌生的基础研究	062
一、对 DM423 菌株的毒性试验	062
二、蜡状芽孢杆菌活菌制剂(促菌生)大罐深层培养的研究	063
第三章 促菌生的人体应用研究	067
第一节 促菌生在儿童中的应用	067
一、促菌生对健康婴幼儿正常肠菌群的影响	067
二、促菌生治疗婴幼儿腹泻的临床效果(1)	069
三、促菌生治疗婴幼儿腹泻的临床效果(2)	071
四、促菌生治疗婴幼儿腹泻的机制	076
五、促菌生在正常婴幼儿肠道内的定植	079

第二节 促菌生在成人肠道疾病中的应用	082
一、促菌生对肠炎、痢疾的预防效果	082
二、促菌生对成人肠炎、细菌性痢疾的疗效	084
三、促菌生治疗急性细菌性痢疾的临床疗效	086
四、促菌生治疗慢性腹泻的疗效	089
第三节 促菌生在肝炎、肝硬化中的应用	092
一、促菌生治疗肝炎、肝硬化患者腹胀及其他体征的临床效果(1)	092
二、促菌生治疗肝炎、肝硬化患者腹胀及其他体征的临床效果(2)	093
第四节 促菌生在其他疾病中的应用	096
DM423 活菌制剂治疗精神病	096
第四章 促菌生的动物应用研究	097
第一节 促菌生在猪病中的应用	097
一、促菌生对仔猪大肠杆菌下痢的防治效果	097
二、口服促菌生对仔猪白痢的疗效	099
三、促菌生对仔猪白痢 4 种肠菌群的影响	101
四、促菌生治疗仔猪黄、白痢的实验研究和应用效果	103
五、促菌生治疗仔猪黄痢的效果	106
第二节 促菌生在羊病中的应用	107
一、促菌生防治羔羊痢的效果及其作用机制	107
二、DM423 活菌制剂对羔羊痢的防治效果	124
第三节 促菌生在鸡病中的应用	127
一、促菌生防治雏鸡白痢的实验研究及防治效果	127
二、促菌生防治鸡白痢的效果	132
第三篇 回春生	135
第一章 概述	136
对回春生生产菌种 DM8504 菌株的研究	136
第二章 回春生的基础研究	140
第一节 回春生在免疫方面的研究	140
一、青春型双歧杆菌微生态制品对小鼠腹腔巨噬细胞酸性磷酸酶含量的影响	140
二、灭活双歧杆菌对小鼠血清中细胞因子水平的影响	142
三、回春生及其中药合剂对脾虚动物肠道双歧杆菌的调整作用	143
四、灭活双歧杆菌对肠上皮细胞的黏附及其影响因素	146
五、灭活双歧杆菌对 EPEC 的黏附抑制作用	148
六、灭活双歧杆菌调整小鼠抗生素相关性菌群失调	149

第二节 回春生在内毒素血症方面的研究	151
一、双歧杆菌对实验性肠梗阻肠道革兰阴性菌及血内毒素的影响	151
二、双歧杆菌对门静脉血内毒素的影响	156
三、肠道需氧革兰阴性杆菌与门静脉血内毒素水平的关系	161
第三节 回春生在肿瘤方面的研究	164
一、双歧杆菌黏附对肠上皮癌细胞酶的影响	164
二、双歧杆菌 DM8504 菌苗对小鼠肝癌抑制作用及对免疫功能的影响	165
三、双歧杆菌的抗癌效应及其机制	168
四、青春双歧杆菌 DM8504 菌株对荷瘤小鼠体内一氧化氮的诱生作用	170
五、青春双歧杆菌 DM8504 菌株对小鼠体内 HCa-F25/16A ₃ -F 肿瘤细胞的抑制作用	172
六、青春型双歧杆菌生态制品对小鼠肝癌的抑制作用	174
七、回春生治疗大鼠亚急性重型肝炎模型的实验观察	177
第四节 回春生的生产工艺研究	180
一、双歧杆菌微囊化的初步研究	180
二、冻干青春型双歧杆菌 DM8504 存活期的加速预测	182
三、海藻糖对双歧杆菌 DM8504 菌株冷冻干燥保护效果的研究	184
第三章 回春生的临床研究	186
第一节 回春生在肝硬化中的应用	186
一、回春生治疗肝硬化双盲法临床疗效观察	186
二、回春生治疗急性肝炎双盲法临床疗效观察	189
三、青春型双歧杆菌活菌制剂(回春生)对肝硬化患者的疗效观察	192
四、应用回春生制剂对肝硬化、各型肝炎治疗效果的观察	196
五、丽珠肠乐(回春生)对肝硬化的疗效观察	200
第二节 回春生在其他疾病方面的研究	202
一、微生态调节剂抗癫痫敏感性形成作用中神经胶质原纤维酸性蛋白免疫活性变化	202
第四篇 定菌生	205
第一章 概 述	206
一、定菌生的研究概论	206
第二章 定菌生的基础研究	211
第一节 定菌生的微生物学研究	211
一、德氏乳杆菌 DM8909 菌株的微生物学研究	211
二、乳杆菌 DM8909 菌种产生 H ₂ O ₂ 及乳酸含量的测定	212
三、乳杆菌 DM8909 对金黄色葡萄球菌与阴道上皮细胞黏附的影响	213
四、乳杆菌 DM8909 对大肠杆菌黏附阴道上皮细胞的抑制作用	214
五、乳杆菌 DM8909 对阴道上皮细胞黏附现象的初步研究	216
六、乳杆菌 DM8909 菌株抑制小鼠阴道感染的研究	217

七、DM8909 菌株治疗菌群失调性阴道病的作用机制	219
八、乳杆菌对小鼠阴道滴虫感染的影响	222
九、乳杆菌生态消毒剂的杀菌效果	223
第二节 定菌生的药理学研究	224
一、德氏乳杆菌 DM8909 菌株的药理学研究	224
二、乳杆菌生态制剂(定菌生)对家兔阴道上皮的刺激性实验	226
三、对德氏乳杆菌 DM8909 菌株的临床药动学研究	227
四、乳酸杆菌对小鼠腹腔巨噬细胞的活化作用及细胞毒作用	228
第三节 定菌生的生产工艺研究	229
一、德氏乳杆菌 DM8909 菌株的发酵工艺	229
二、德氏乳杆菌 DM8909 的冻干工艺及产品稳定性	230

第三章 定菌生的临床研究 232

第一节 定菌生在细菌性阴道炎中的应用	232
一、德氏乳杆菌 DM8909 菌株对细菌性阴道病治疗的Ⅱ期临床试验研究	232
二、乳杆菌活菌制剂治疗细菌性阴道病的临床疗效观察	235
三、乳杆菌活菌胶囊制剂治疗细菌性阴道病与甲硝唑对照临床效果观察	236
四、乳酸杆菌体内外对阴道菌群及 pH 的生物学影响	238
第二节 定菌生在其他型阴道炎上的应用	241
一、乳杆菌活菌制剂对滴虫性阴道炎治疗效果的临床观察	241
二、乳杆菌制剂对非特异性阴道炎的治疗及其机制的研究	242
三、非特异性阴道炎患者阴道微生物群的研究	245

第五篇 乳康生 249

第一章 乳康生的基础研究 250

一、蜡样芽孢杆菌与干酪乳杆菌混合生态制品的基础研究	250
二、蜡样芽孢杆菌与干酪乳杆菌的共生关系	254
三、乳康生调整肠菌群失调的药效试验	256
四、乳康生一般药理作用的实验观察	259

第二章 乳康生的临床研究 261

一、新促菌生对急、慢性肠炎的治疗效果观察	261
二、对新促菌生治愈后病例复发率的调查	262

第六篇 降脂生 265

第一章 降脂生的基础研究 266

一、屎肠球菌活菌制剂的研究	266
二、肠球菌 DM891129 菌株在试管内降胆固醇作用的研究	268
三、肠球菌 DM891129 菌株耐酸性及其对生产工艺影响的初步研究	269

四、屎肠球菌 DM891129 菌株对大鼠脂血症的调节作用	271
五、DM891129 菌株对沙土鼠高胆固醇血症的影响	273

第二章 降脂生的临床研究	276
一、肠球菌生态制剂对人血清胆固醇水平的影响	276
二、生态制品脾墩乐初步临床效果观察	277
三、降脂生与藻酸双酯钠治疗脂血症疗效比较	278

第七篇 健儿生	281
----------------	-----

一、双歧杆菌 DM9227 菌株生物学特征的研究	282
二、双歧杆菌 DM9227 株的试管内生物拮抗作用研究	284
三、双歧杆菌 DM9227 株对小鼠的毒性试验研究	286
四、双歧杆菌 DM9227 株与蜡样芽孢杆菌 DM423 株共生关系的初步研究	286
五、双歧杆菌对人大肠癌细胞黏附作用的初步探讨	289
六、双歧杆菌黏附对肠上皮癌细胞酶的影响	290

第八篇 愈创生	293
----------------	-----

一、人体正常皮肤、鼻黏膜需氧微生物群的定量分析	294
二、人体正常皮肤蠕形螨生态分布的研究	296
三、淤积性皮炎与皮肤菌群关系的研究	299
四、腋臭患者腋窝皮肤需氧微生物群的研究	300
五、慢性湿疹患者皮损、鼻黏膜需氧微生物群的定位、定量研究	302
六、生态蛇胆美容霜对治疗蠕形螨病及护肤美容的效果观察	304

第九篇 其他动植物微生态制剂的研究	309
--------------------------	-----

一、微生态调节剂对提高中国对虾抗病力的研究	310
二、微生态调节剂对鲤生长及肠菌群的影响	312
三、3 种益生菌对种鸡肠内环境及生产性能的影响	313
四、生态制品对鲤生长的影响及其作用机制的研究	315
五、复方回春生对鲤急性重型肝炎治疗效果的初步研究	318
六、降胆微生态制剂对肉鸡生产的现场应用研究	319
七、启用引子工程促进传统农业向现代有机农业转化	321

附 篇	325
------------	-----

益重青青志 风雪恒不渝——康白微生态学实践轨迹	326
-------------------------	-----

国际微生态舞台上的中国声音	330
---------------	-----



第一篇

导论



一、由菌群交替症引发的深思

菌群交替症一词是魏曦及其学生康白在 1950 年用以描述一例鼠咬热患者,经用青霉素、链霉素治疗,继而出现克雷伯菌血症不治身亡的临床现象的。用现在的术语来说,这是一种由于抗生素引起的一先一后,即甲病未治愈又出现乙病的超感染;但在当时,在开始使用抗生素的早期,这是一个令人迷惑不解的问题,因此使魏曦长久地思考,并终于在此后几年间,在他与康白的倡导和努力下,为微生物学在我国的建立和发展奠定了基础,为在我国研制一种新型生态制剂,即促菌生开创了先例。

青霉素的问世,至今已有七十余年。青霉素以及其他抗生素在医学上的贡献是功不可没的。但是,长期以来,由于人们误用、滥用抗生素的结果,其带来的忧患确实令人担心。姑且不论因质粒传递引起抗药菌株的扩散,单就抗生素对肠道菌群选择性的破坏作用来说,其后果就十分严重,不但能引起肠道菌群失调(dysbacteriosis),或称生态失调(dysbiosis),而且是造成目前医院获得性感染的主要原因。

何谓肠道菌群失调?这是指正常人或动物肠道内优势菌群的组成和数量发生明显变化,致使肠道微生态系统丧失其应有的平衡。在抗生素作用下,有益细菌数减少,而原来存在肠道内为数较少的机会菌,条件致病菌就有机会增殖,终于导致并发症,甚或顽症的出现。在目前,由抗生素引起的顽症,主要有抗生素伴联腹泻(antibiotic associated diarrhea)、超感染(super-infection)和肠道细菌与非肠道细菌的易位(translocation)。对这些顽症的治疗是很棘手的,只是从 20 世纪 80 年代开始,零星的报道才认为使用生态制剂可以收到良好的效果。

肠道正常菌群对人类和动物的健康怎么会有如此巨大的影响?而生态制剂又怎么能够发挥如此显著的功效?

原来,存在于人类和动物机体各个部位的非致病性细菌,其分布是十分广泛的,凡是肤表、腔穴、管道等处,无不有细菌存在。但是就个别部位而论,则以肠道最为重要。它兼有养生和保健双重作用,是人类和动物赖以生存的主要条件之一。

在肠道的各个节段中,尤以结肠,即回肠下部开始以至整个结肠是细菌最为集中的地方,种类最多,达 400 余种,数量也最大,占粪便湿重的 20%~40%。据称,人类结肠内有多达 1.5 kg 重的湿菌。结肠内聚集如此大量的细菌,对机体的生理过程必然会产生十分重要的影响。概括地说,它们帮助消化食物,参与物质代谢,为机体提供某些维生素和必需的氨基酸,由于它们的存在,可以阻止某些有害细菌在肠道内的定植,还可以诱发肠道局部免疫和刺激肠道相关淋巴组织(GALT)的发育。芝加哥大学的一位肠道菌学者 Rolf Freter(1986)甚至说:“人类和动物的生理参数,很少不因内源性细菌的存在而受到某些影响。”由此可见,肠道正常菌群的功能是何等的广泛和重要。

有关人类肠道菌群功能方面的知识,主要来自无菌动物和悉生动物的实验研究。悉生生物学是近 20 多年来,在美国印第安纳州圣母大学 Trexler(1957)推动下发展起来的一门学科。悉生动物实验的优点在于可用无菌动物进行人工感染,可任意用一种或多种细菌做成单联、二

联或多联悉生动物来研究宿主体体内,细菌与细菌、细菌与宿主之间的相互关系和作用,这就是微生物学的精髓所在。

关于肠道菌群对宿主的重要意义,事实上早在 1885 年,巴斯德就已有论述,并且是他首先提出了悉生生物学的概念和设想,然而在此后半个世纪,并未引起人们的重视。原因有二:一是在二战以前,人们的注意力集中在对传染病的斗争上,尤其是特异性免疫的研究,以致忽视了肠道细菌的非特异性特殊功能;二是在二战以后,人们又全力寄望于抗生素,不料随之而来的却是耐药性和肠道菌群失调这两个难以处置的问题。正是这两个问题多年来一直困扰着各国的公共卫生界和医务界。

至 20 世纪 70 年代,人们的观念发生了转折,在国际上连续召开了几次医院感染会议和悉生生物学会议之后,有关细菌的耐药性及其危害、肠道正常菌群及其生理功能,肠道菌群失调及其与抗生素和耐药性的关系等才逐渐受到人们的关注;英国 Swann 委员会并据此于 1969 年宣布停止使用抗生素作为动物生长促进剂,而生态制剂就是在这一背景下应运而生并成为用以取代抗生素的制剂。

生态制剂是在酸奶基础上发展起来的一类活菌制剂。酸奶已有 450 年的历史。多年来一直被推崇为具有保健和食疗价值的佳品。特别是 20 世纪的上半叶,经 Metchnikoff(1907)的渲染及美国的 Rettger 等人(1921,1935)和德国的 Becker 等人(1940—1950)对酸奶中有益细菌的临床验证,其治疗效果已经基本上得到了肯定。

生态制剂在最初是在农牧部门得到推广应用的,酸奶中的保加利亚乳杆菌、O 群嗜热链球菌(两者均非肠道细菌)、人类和动物肠道中某些有益的优势菌,如双歧杆菌、类杆菌等属的细菌,在用作饲料添加剂时,均证实对家禽和牲畜有增重作用。

我国生态制剂的缘起应归功于魏曦,他是我国微生物学的奠基人,又是我国生态制剂的倡导者,他多年思索的菌群交替症,直到 20 世纪 70 年代,才从理论上追溯到肠道菌群的失调,从实践上落实到生态制剂。

在 20 世纪 70 年代,生态制剂在国际上起步不久,大连医学院康白教授在魏曦的热心支持和鼓舞下,创制了我国特有的新型生态制剂——蜡样芽孢杆菌活菌制剂,商品名称叫做促菌生,其含义为促进肠道内有益细菌的生长,通过服用促菌生,纠正肠道菌群的失调,达成生态平衡(eubiosis),从而疾病也得以治愈。魏老在 1981 年在东京召开的第七届国际悉生生物学讨论会上还就此做了专题报告,受到了与会者的赞许与好评。

近 10 年来,我国在微生物学和生态制剂方面有了蓬勃的发展。全国各地畜牧兽医、农业、教育、卫生部门的科研单位自发地竞相奋起,选课题、上项目,为寻求在微生物学的基础理论和新的生态制剂的研制上登上一个更高的台阶,为争取在卫生保健和国民经济上做出更大的贡献。这是一个十分可喜的,也是新中国成立以来在科研战线上少有的现象。

下面结合中医理论,就生态制剂的作用和作用机制做一诠释。在理论上,现已证明,完整的肠道正常菌群,亦即肠道菌群的平衡是宿主赖以生存和保护机体免于感染(养生)的根本保证。用中医术语来说,此谓之“本”。肠道菌群一旦丧失平衡,则将出现菌群失调症。此时,能从细菌学上反映出来的变化是某些有益细菌菌数的减少和原先存在于肠道内的,为数较少的有害细菌菌数的增多,因此,这个本是能落到实处的本,而不是玄虚之本。

生态制剂的功用有二:一是正常人和动物服用后,可以使肠道菌群保持平衡,起着固本的作用;二是患病后,给肠道补充有益的细菌(补益),或者借生态制剂中的有益细菌与原先存在于肠道内的有害细菌之间的拮抗作用,或借生态制剂中的有益细菌对肠道内的有益细菌的刺

激生长作用,使肠道菌群恢复平衡(扶正)。据此可知,生态制剂的作用可归结为养生补益和固本扶正。这是西为中用的一个非常恰当的实例。

另一方面,从临床上来说,生态制剂的特殊之处在于其功能杂而应用广,不但能用于治疗肠道功能紊乱,而且对远离肠道的器质性疾病也有疗效。尤为突出的是从20世纪80年代以来,西方医学界在万般无奈的情况下,对因抗生素引起的某些顽症不得不转向求助于生物防治(生态制剂),借其补益扶正作用,以期重新建立肠道正常菌群。虽然这一尝试尚处于起始阶段,但是初步结果是十分令人满意的,特别是对反复发作性艰难梭状芽孢杆菌伴联假膜性结肠炎这一顽症的疗效,甚至可以说是神奇的。此外,引人注目的是生态制剂的应用,在某些情况下尚可出现正负两种效应,可以用来控制腹泻,也可以用于治疗便秘;可以使幼龄动物增重,也可使青少年减肥。由此看来,生态制剂显然是一类有别于免疫调节剂的调节剂,借其调节肠道菌群微生态系统的平衡,达到养生补益和固本扶正的目的。因此,生态制剂在本质上应当称之为微生态调节剂或缩名生态制剂。

可以预期,一向被“贬入另册”的生态制剂必将得到生物制品界的认同,成为生物制品学的一个篇章,并且在可预见的将来,受到临床医务界的欢迎,而微生态学在21世纪必将在我国放出异彩。

(陈廷祚)

二、与生态制剂有关的争议性问题

在我国,生态制剂的正规生产是从1982年开始的。此前曾经有过乳酶生(粪链球菌活菌制剂商品名称)和枯草杆菌片(亦称活菌制剂)产品出售。这些是在开展微生态学工作之前,按照日本和西方学者、厂商的资料与经验,自行实践仿制的,既无正规的生产程序和检定手续,又未进行基础理论研究。

从20世纪80年代初起,在大连医科大学的倡导下,全国各地先后开展了主要是肠道微生态学的研究,由此带动并掀起了开发生态制剂的热潮。截至目前,已获卫生部新药生产批准和正在接受新药评审待批的治疗用生态制剂计有7种,其中用于治疗因肠道菌群失调所致腹泻症者有5种,另有2种分别用于烧伤创面做喷涂治疗和阴道感染做局部治疗。此外,在市场上还出售有大量的酸奶(属保健食品类)、众多品牌水剂保健用生态制剂(属保健药品类)以及农牧渔业部门用于家畜、家禽、鱼类增重的饲料添加剂。上述四类生态制剂都是用所谓益生菌,即对机体有益无害的细菌制成的活菌制剂,因而被称为益生菌(probiotics),俗称生态制剂。probiotics一词来源于希腊语,pro(有益于,有利于)+bio(生命)+字尾tics(制剂)。取名生态制剂是因为用于生产益生菌的细菌不是从自然界(大环境)就是从机体内(微生境)分离而得。在我国,现在用作生产的益生菌因产品及其品牌不同而略有差异,其中最常用的有乳杆菌、双歧杆菌、链球菌和芽孢杆菌,是我国自己开发的生产菌,未见有国外报道。

1994年6月在德国黑博恩召开的益生菌研讨会上,与会者对益生菌的旧定义做了修改(Araneo等,1996)。修改后的新定义为:益生菌是含活菌和(或)死菌包括组分和产物的微生物制剂,供口服或经由其他黏膜途径投入,旨在黏膜表面处改善微生物和酶的平衡,或刺激特异性和特异性免疫机制。

和旧定义(Fuller,1989)相比较,新定义的含义更为明确,适用范围更为广泛;不但从中可