



国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材
科研人员核心能力提升导引丛书
供研究生及科研人员用

医学微生物生态学

Medical Microecology

主 编 李兰娟

 人民卫生出版社



国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材
科研人员核心能力提升导引丛书
供研究生及科研人员用

医学微生物生态学

Medical Microecology

主 编 李兰娟

编 委 (以姓氏笔画为序)

丁维俊 成都中医药大学基础医学院
马淑霞 佳木斯大学基础医学院
方 红 浙江大学医学院附属第一医院
冉 陆 中国疾病预防控制中心
朱宝利 中国科学院微生物研究所
李兰娟 浙江大学医学院附属第一医院
杨云梅 浙江大学医学院附属第一医院
肖永红 浙江大学医学院附属第一医院
肖纯凌 沈阳医学院基础医学院
肖晓蓉 四川大学华西口腔医学院
吴南屏 浙江大学医学院附属第一医院
沈周俊 上海交通大学医学院附属瑞金医院
张凤民 哈尔滨医科大学基础医学院

张德纯 重庆医科大学基础医学院
杭晓敏 上海交通大学昂立生物医药研究所
郑树森 浙江大学医学院附属第一医院
郑跃杰 深圳市儿童医院
郑鹏远 郑州大学第二附属医院
秦环龙 上海第十人民医院
袁杰利 大连医科大学基础医学院
郭晓奎 上海交通大学基础医学院
唐 立 大连医科大学基础医学院
章锦才 南方医科大学附属口腔医院
曾忠铭 深圳大学医学部
瞿介明 复旦大学附属华东医院

秘 书 郑焙文 浙江大学医学院附属第一医院

胡新俊 浙江大学医学院附属第一医院



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

图书在版编目 (CIP) 数据

医学微生态学 / 李兰娟主编. —北京: 人民卫生出版社,
2014

ISBN 978-7-117-19007-7

I. ①医… II. ①李… III. ①医学微生物学-微生物生态
学-医学院校-教材 IV. ①R37

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 097557 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数 据库服务, 医学教育资 源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

医学微生态学

主 编: 李兰娟

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/16 印张: 20 插页: 2

字 数: 605 千字

版 次: 2014 年 7 月第 1 版 2014 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-19007-7/R · 19008

定 价: 85.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

主 编 简 介



李兰娟,女,中国工程院院士、教授、主任医师、博士生导师。从事传染病临床、科研和教学工作 40 年,是我国著名的传染病学家。作为我国人工肝的开拓者,她创建独特有效的人工肝支持系统治疗重型肝炎获重大突破。首次提出感染微生态学理论,从微生态学的角度审视感染的发生、发展和结局,为感染防治提供了崭新的思路。

现为传染病诊治国家重点实验室主任,兼任教育部生物与医学学部主任,中华医学会副会长,国际人类微生物组联盟主席,中国卫生信息协会副会长,中国生物医学工程学会副理事长,中华医学会感染病学分会主任委员,中华预防医学会微生态学分会主任委员,肝衰竭与人工肝学组组长,全国人工肝培训基地主任,中国医师协会感染科医师分会主任委员,国际血液净化学会理事,国家传染病学重点学科、211 建设学科学术带头人,浙江省医学会会长。还担任“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项“十二五”计划技术副总师,“综合防治示范区和现场研究”责任专家组组长,国家卫生和计划生育委员会第一届人口健康信息化专家咨询委员会主任。

承担国家“863”、“973”、“十五”攻关、国家科学基金重点项目等课题 20 余项,以第一发明人获得授权发明专利 23 项、软件著作权 3 项。发表论文 400 余篇,其中在 *Nature*、*Lancet*、*NEJM* 等 SCI 收录杂志发表论文 160 余篇。2008 年 12 月获中华预防医学会公共卫生与预防医学发展贡献奖。2010 年荣获“全国优秀科技工作者”称号。以第一完成人获得省科技进步一等奖 5 项,教育部高校推广应用奖二等奖 1 项。1998 年和 2007 年获国家科技进步二等奖,2013 年获国家科技进步一等奖。

担任《中华临床感染病杂志》、《中国微生态学杂志》、《浙江医学》主编及《中华传染病杂志》、《国际流行病学传染病学杂志》副主编等学术职务。主编出版了我国首部《人工肝脏》、《感染微生态学》和教育部规划教材《传染病学》等专著 27 部。

全国高等学校医学研究生规划教材

第二轮修订说明

为了推动医学研究生教育的改革与发展,加强创新人才培养,自 2001 年 8 月全国高等医药教材建设研究会和原卫生部教材办公室启动医学研究生教材的组织编写工作开始,在多次大规模的调研、论证的前提下,人民卫生出版社先后于 2002 年和 2008 年分两批完成了第一轮五十余种医学研究生规划教材的编写与出版工作。

为了进一步贯彻落实第二次全国高等医学教育改革工作会议精神,推动“5+3”为主体的临床医学教育综合改革,培养研究型、创新性、高素质的卓越医学人才,全国高等医药教材建设研究会、人民卫生出版社在全面调研、系统分析第一轮研究生教材的基础上,再次对这套教材进行了系统的规划,进一步确立了以“解决研究生科研和临床中实际遇到的问题”为立足点,以“回顾、现状、展望”为线索,以“培养和启发研究生创新思维”为中心的教材创新修订原则。

修订后的第二轮教材共包括 5 个系列:①科研公共学科系列:主要围绕研究生科研中所需要的基本理论知识,以及从最初的科研设计到最终的论文发表的各个环节可能遇到的问题展开;②常用统计软件与技术介绍了 SAS 统计软件、SPSS 统计软件、分子生物学实验技术、免疫学实验技术等常用的统计软件以及实验技术;③基础前沿与进展:主要包括了基础学科中进展相对活跃的学科;④临床基础与辅助学科:包括了临床型研究生所需要进一步加强的相关学科内容;⑤临床专业学科:通过对疾病诊疗历史变迁的点评、当前诊疗中困惑、局限与不足的剖析,以及研究热点与发展趋势探讨,启发和培养临床诊疗中的创新。从而构建了适应新时期研究型、创新性、高素质、卓越医学人才培养的教材体系。

该套教材中的科研公共学科、常用统计软件与技术学科适用于医学院校各专业的研究生及相应的科研工作者,基础前沿与进展主要适用于基础医学和临床医学的研究生及相应的科研工作者;临床基础与辅助学科和临床专业学科主要适用于临床型研究生及相应学科的专科医师。

全国高等学校第二轮医学研究生规划教材 评审委员会名单

顾 问

韩启德 桑国卫 陈 竺 赵玉沛

主任委员

刘德培

副主任委员 (以汉语拼音为序)

曹雪涛 段树民 樊代明 付小兵 郎景和 李兰娟 王 辰
魏于全 杨宝峰 曾益新 张伯礼 张 运 郑树森

常务委员 (以汉语拼音为序)

步 宏 陈安民 陈国强 冯晓源 冯友梅 桂永浩 柯 杨
来茂德 雷 寒 李 虹 李立明 李玉林 吕兆丰 瞿 佳
田勇泉 汪建平 文历阳 闫剑群 张学军 赵 群 周学东

委 员 (以汉语拼音为序)

毕开顺 陈红专 崔丽英 代 涛 段丽萍 龚非力 顾 晋
顾 新 韩德民 胡大一 胡盛寿 黄从新 黄晓军 黄悦勤
贾建平 姜安丽 孔维佳 黎晓新 李春盛 李 和 李小鹰
李幼平 李占江 栗占国 刘树伟 刘永峰 刘中民 马建辉
马 辛 宁 光 钱家鸣 乔 杰 秦 川 尚 红 申昆玲
沈志祥 湛贻璞 石应康 孙 宁 孙振球 田 伟 汪 玲
王 果 王兰兰 王宁利 王深明 王晓民 王 岩 谢 鹏
徐志凯 杨东亮 杨 恬 药立波 尹 佳 于布为 余祥庭
张奉春 张 建 张祥宏 章静波 赵靖平 周春燕 周定标
周 晋 朱正纲

序 言

在人类的进化史中,微生物是人类密不可分的“伙伴”,与人体共同构成了一个“超生物体”。人体携带的微生物细胞总数是人体自身细胞的 10 倍,达 10 万亿~100 万亿,其基因数量是人类基因组的 100 倍。这些认识来自最新的微生态学研究成果。

微生态学的发展经历了漫长曲折的历程。20 世纪 70 年代,德国的沃克鲁什博士(Volker Rush)首次提出了“微生态学”(microecology)这一概念,并在德国的赫尔本创建了世界上第一个微生态研究所,这是微生态学首次以定义的形式出现于科学界。大连医科大学的康白教授是我国微生态学研究的前驱之一,康教授提出了微生态平衡的概念。在此基础上,浙江大学的李兰娟院士于 1994 年开始医学微生态的研究,并对肝病微生态开展了系统的研究工作,于 2002 年出版了《感染微生态学》,提出了感染微生态学理论,得到相关领域专家的重视。2007 年,“感染微生态学理论建立及应用研究”获国家科技进步二等奖,“肠道微生态与感染”获国家重大基础研究项目(973 项目)资助,进一步促进了我国微生态系列研究。这一研究项目还引起了国际同行的关注,Science 杂志就曾给予全面介绍。同时,很多国家相继启动了人类微生物组计划,并成立了国际人类微生物组联盟(International Human Microbiome Consortium, IHMC),推动人体微生态领域的国际科研合作。人类微生物组研究正帮助我们在健康评估与监测、新药研发和个体化用药、慢性病早期诊断与治疗等方面取得新进展。

2012 年,李兰娟院士担任 IHMC 第四届国际人体微生态大会主席,标志着我国科学家在国际该领域开始扮演更为积极活跃的角色。在此基础上,李兰娟院士联合国内多位著名专家新出版了《医学微生态学》。根据教学要求、学科发展以及实际应用的需要,该版教材较为详细地介绍了医学微生态学的基本理论、研究方法、临床进展和转化应用,探讨了人体正常微生物群与人类健康和疾病的联系,反映了当前医学与微生态学有机结合、融会贯通、相互促进的最新发展。此外,还介绍了国内外的最新研究进展,如人体微生物测序工作、微生物群落及功能、人体肠道微生物的构成、肠道微生物与炎症性肠病和肥胖等疾病的关系,以及新的潜在有益微生物如分节丝状杆菌、毛螺菌等方面的研究进展。相信本教材能充分提高读者的学习兴趣,加深对医学微生态学科的了解。

本书的编者来自全国各大医学院校教学科研一线,具有多年“医学微生态学”教学实践经验。在他们的努力下,该书不仅对于广大临床医生、科研工作者和医学院校学生是一本有特色的教科书,而且对于从事医学微生态学及其相关工作的科研人员也是重要的参考书。期望在今后的使用过程中,编者和出版单位认真汲取广大读者提出的宝贵意见和建议,精益求精,不断提高,使之为促进我国医学微生态发展发挥更大作用。

中华医学会会长 

2014 年 2 月 20 日

序 言

医学微生物学是 21 世纪生命科学领域发展态势良好的基础应用学科之一,涉及临床医学、预防医学、保健学、微生物学等诸多学科。将微生物学的基本理论方法和技术手段应用于医疗实践和科学研究,不仅推动了医学的发展,促进了医学模式的转换,拓宽了医学的研究与治疗领域,也体现了当前医学发展更着眼于人群而非仅仅疾病的人文关怀和高瞻远瞩。

在漫长的进化过程中,人体正常微生物群与人类处于相互依存、互利互惠的平衡状态,当这种平衡被打破引起微生态失衡时,即可引发严重的临床后果如无法控制的感染等。虽然学界很早就开始对这些古老的微生物进行研究,但直到近年来系统生物学的发展才加速了我们对人体正常微生物群的认识。最新的研究利用分子生物学手段分析了人体 5 大主要区域 18 个位置的微生物数量和构成,几乎获得了健康者体表、体内全部微生物组的普查结果。该结果发现身体部位对居留的微生物群落有极大的影响,远远大于时间的推移或个体间的差异,对最终揭示人体微生物群如何引起(防止)疾病的发生提供了极有价值的参考。在对健康人群正常微生物群的理解基础上,研究者们发现微生物与某些疾病的发生发展有紧密的联系,如克罗恩病、肥胖、糖尿病、肝病等。这些研究改变了人们对于患病的固有看法——从外来因素致病转变为人体微生态失衡引起疾病。正如十多年前的人类基因组计划(HGP),如今的人类微生物组计划(HMP)吸引了大批医学、微生物学、微生态学及相关领域的专家学者参与到医学微生物学的研究,遑论近年来席卷全球的新发、再发传染病如 H7N9 更是将医学微生物学带入了各家学者们竞相研究的风潮中。

对于这样一门新兴而又热门的课程来说,有一部合适的教材是当务之急。由浙江大学医学院附属第一医院李兰娟院士主编的《医学微生物学》教材,传承了国内外优秀参考书的特色,根据课程教学的要求、学科的发展以及实际应用的需要,较为详细地介绍了医学微生物学的基本理论、研究方法、临床进展和转化应用,探讨了人体正常微生物群与人类健康和疾病的联系,反映了当前医学与微生物学有机结合、融会贯通后带来的快速发展。同时引入了国际上的最新研究进展,如人体微生物测序工作、微生物群落及功能、人体肠道微生物的构成、肠道微生物与炎症性肠病和肥胖等疾病的关系等,相信这本教材能充分提高读者的学习兴趣和医学微生物学学科的深入了解。

本教材的编者是来自全国各大医学院校教学和科研第一线的专家、教授,均具有多年丰富的“医学微生物学”教学实践经验,并多次参与微生态领域相关著作的编写工作。编者们群策群力,集思广益,反复推敲,达成一致见解,终于完成了这本难得的好教材。本教材图文并茂,叙述流畅,内容

丰富,兼具启发性、适用性、科学性和创新性。对于广大临床医生、科研工作者和医学院校学生、研究生是一本很有特色的教材,同时对于从事医学微生物学及其相关工作的人员也是很好的参考书。希望编者认真听取广大师生在教学实践中提出的宝贵意见和建议,使本教材能够不断完善,力臻完美,为促进我国医学微生物发展做出应有的贡献。



2014年1月13日

前言

在人类的进化史中,微生物是人类密不可分的“伙伴”,与人体共同构成了一个“超生物体”。人体携带的微生物细胞总数是人体细胞总数的 10 倍,达 10 万亿~100 万亿,重达 1.2kg,接近人体肝脏的重量;其基因数量是人类基因组的 50~100 倍。这些认识来自最新生态学的发现,但生态学的发展却经历了漫长而曲折的时期。直到 20 世纪 70 年代,德国的沃克鲁什博士(Volker Rush)首次提出了“微生物生态学”(microecology)这一概念,并在德国的赫尔本创建了世界上第一个微生物生态研究所,这就是微生物生态学首次以定义的形式出现于科学界。后来,随着厌氧培养技术、电镜技术、细胞分子生物学等现代科学技术引入微生物生态领域,微生物学研究得到了飞速发展。人们越来越认识到人体微观生态的庞大和复杂性,并提出了对应于宏观生态平衡的微生物生态平衡理论。其中,我国康白教授在总结了前人各种论述基础上提出的微生物生态平衡概念具有代表性:“微生物生态平衡是在长期历史进化过程中形成的正常微生物群与其宿主在不同发育阶段的动态的生理性组合。这个组合是指在共同宏观环境条件影响下,正常微生物群各级生态组织结构与其宿主(人类、动物与植物)体内、体表相应的生态空间结构正常的相互作用的生理性统一体。这个统一体的内部结构和存在状态就是微生物生态平衡。”

抗生素在抗感染方面起的作用是非常重要的。但是,任何事情都有两面性,随着抗生素的广泛使用,其引起的菌群失调、二重感染和宿主对感染的抵抗力下降,引起了微生物学家对抗生素广泛使用的忧思。早在 20 世纪 50 年代,微生物学家魏曦教授就指出:“在光辉的抗生素降临后,我们必须注意其给人类带来的阴影:即扰乱正常微生物群和引起菌群失调。”所以在抗生素普遍应用、微生物生态失调、抗生素耐药率逐渐增加的今天,感染已从外源性、传播性向内源性、自身感染性演化。感染病的防治仍然是 21 世纪的重大课题,亟须新的理论及方法加以指导和研究。在这种研究背景下,在老一辈微生物学家康白教授的指导下,1994 年我们开始开展了医学微生物生态学研究,首次将微生物生态学和感染相结合,尤其在肝病与微生物生态关系方面进行了一系列的开创性研究,并于 2001 年正式提出“感染微生物生态学”的概念。2002 年由李兰娟院士主编,邀请国内多位著名专家一起出版了国内外第一部《感染微生物生态学》专著,得到了国际著名学者的高度评价。感染微生物生态学的提出不仅为感染的预防和控制提供了新的理论依据,还可使人们从微生物生态学的角度重新审视感染的发生、发展及转归过程,改变更新了抗感染的策略,提出了由纯粹“杀菌”转向“杀菌”同时需“促菌”的感染微生物生态治疗新观念。

光阴荏苒,在系统生物学理念和多组学技术,如基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学技术的发展,以及人类元基因组计划开展的推动下,微生物学研究得到国内外前所未有的重视。我们面对的是一个飞速发展的世界,各种医学技术和成就从来没有像如今这样令人振奋又充满挑战。2005 年以来,*Science*、*Nature* 等杂志相继报道:肠道微生物为人体提供营养、调控肠道上皮发育和诱导先天性免疫,其功能相当于人体一个重要的“器官”,破坏肠道微生物就是损害人体健康。2007

年,以浙江大学医学院附属第一医院为首席科学家单位的“肠道微生态与感染”项目首次获得了国家重大基础性研究项目——“973”计划资助,开展了一系列有意义的研究。2008年2月,我们在美国科学院院报(*PNAS*)上首次报道了肠道微生物对人体代谢的调节作用。2008年10月,来自全球的科学家汇聚德国的海德堡,共同创立了国际人类微生物组联盟(International Human Microbiome Consortium, IHMC),促进全球科学家共同合作。2010年,我们发现肠道菌(毛螺菌科等细菌)变化与重症肝病的发病密切相关,该研究发表于《肝脏病学》(*Hepatology*)。国际上最新研究利用分子生物学手段分析了人体五大主要区域十八个位置的微生物数量和构成,几乎获得了健康人体表和体内全部微生物组的信息,发现身体不同部位对居留的微生物群落有极大的影响,远远大于时间的推移或个体间的差异,对最终揭示人体微生物群如何引起(阻止)疾病的发生提供了极有价值的参考。微生态不仅与感染性疾病,而且也与慢性疾病的发生发展密切相关,如肝病发生发展及重症化、肥胖、糖尿病、炎症性肠病、结直肠癌、代谢综合征、肠易激综合征、儿童自闭症、过敏症等。这些研究改变了人们对于疾病病因的固有看法——从外来因素致病转变为人体的微生态失调引起疾病。越来越多的研究证据表明,破坏人体微生态就是破坏人体健康,医学微生态与健康已成为新世纪的重大课题。

随着现代社会生活方式的改变,人类的疾病谱也悄然变化,正从以单纯生物病原体为主要致病因素的急性传染病模式过渡到以社会、心理等多因素作用或影响明显的慢性疾病模式。将人体与疾病分隔开来进行的医学实践已经难以满足当代医学的发展。医学微生态学正是迎合这种需求应运而生,并将微生态学的基本概念、理论知识和技术方法有机地应用于医学各领域,如临床诊断、治疗、预防,使人们可以从微生态学的角度审视相关疾病的发生、发展及转归过程。相信在不远的未来,更多的人体疾病与医学微生态学之间关系的奥秘将被揭开,医学微生态学的研究理论和成果将应用于临床医学实践。医学微生态学在医学中的地位和作用日趋重要,亟须大量的微生态学人才参与到科研、教学的队伍中来,因此在医学生中加强开展本课程的教育刻不容缓。

受全国高等医药教材建设研究会的委托,我们组织编写了研究生规划教材《医学微生态学》,由于本教材是第一版,因此在多年的研究与临床实践基础上,我们还参阅了国内外有关微生态学研究的最文献,系统地阐述了医学微生态学的理论、技术及最新进展,希望能为医学研究生及各科临床医师提供医学微生态学的新知识。

本书分三篇共28章。第一篇包括第1~8章,介绍医学微生态学观念的由来及其历史发展背景,详细介绍正常微生物的组成、生理功能;正常微生物的宿主转换、定位转移;正常微生物群变异及微生态失调与相关疾病的关系;系统介绍医学微生态学的研究方法。第二篇包括第9~23章,根据现有资料,介绍各系统微生态学特征及预防处理方法。第三篇包括第24~28章,详细介绍微生态调节剂的种类、功能及其发展趋势。

本教材由浙江大学、上海交通大学、复旦大学、中国科学院、中国疾病预防控制中心(Chinese Center for Disease Control and Prevention, CDC)、郑州大学、沈阳医学院、哈尔滨医科大学、大连医科大学、成都中医药大学、佳木斯大学、四川大学、南方医科大学、深圳大学、重庆医科大学、上海第十人民医院、深圳市儿童医院共17家单位的多位教授(绝大多数是博士生导师)共同编写。由于编者水平有限,加之写作时间仓促,自知有诸多不足之处。本书旨在抛砖引玉,恳请广大读者批评指正。

李兰娟

2013年12月

目 录

第一篇 基础微生物生态学

第一章 医学微生物学..... 2	第五章 微生态平衡..... 42
第一节 医学微生物学的概念 2	第一节 微生态平衡的概念 42
第二节 医学微生物学的发展史 4	第二节 微生态平衡的标准 44
第三节 医学微生物学的研究领域及与 其他学科的关系 6	第三节 微生态平衡的影响因素 46
第四节 医学微生物学研究前景 9	第四节 保持微生态平衡与人体健康 的思考 47
第二章 微生物学基础..... 12	第六章 微生态失调..... 51
第一节 微生态空间与组织 12	第一节 微生态失调的概念 51
第二节 微生态动力学 13	第二节 微生态失调的分类 51
第三节 人体微生物群的结构及演化 15	第三节 微生态失调的影响因素 53
第四节 常见的正常微生物群简介 17	第四节 微生态失调与疾病 55
第五节 人类微生物组计划 20	第五节 微生态失调与其他疾病 59
第三章 微生态与其宿主的相互关系 及研究进展..... 23	第七章 环境生态学与微生物学..... 63
第一节 正常微生物群与宿主的营养代谢..... 23	第一节 环境生态学概述 63
第二节 正常微生物群与药物代谢 26	第二节 环境生态对微生态的影响 65
第三节 肠道菌群与发育 27	第三节 环境生态与微生态的研究现状 与展望 68
第四章 病毒与细胞的微生物学..... 30	第八章 医学微生物研究方法..... 71
第一节 病毒的本质特征与分类 30	第一节 传统的研究方法 71
第二节 病毒复制周期及病毒 - 细胞 微生态系的组成 32	第二节 分子生物学研究方法 73
第三节 病毒-细胞微生态系中病毒的作用 35	第三节 元基因组学 76
第四节 病毒 - 细胞微生态系的改变 与病毒的跨物种传播 37	第四节 代谢组学 78
第五节 噬菌体 - 细菌微生态系的形式 与医学意义 38	第五节 宏转录组学 83
第六节 病毒 - 细胞微生物学研究展望 40	第六节 宏蛋白质组学 85
	第七节 单细胞分析技术 87
	第八节 基因芯片技术 89
	第九节 无菌悉生动物模型的制备与应用 91

第二篇 临床微生物生态学

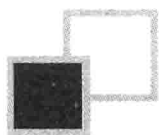
第九章 生态防治原则..... 98	第二节 生态防治的基本理论 98
第一节 生态防治及微生态调节剂概念 98	第十章 口腔微生物生态学..... 103

第一节	口腔生态系	103	第十六章	肝脏微生物生态学	176
第二节	口腔微生物群	104	第一节	肝脏微生物生态学基础	176
第三节	口腔微生物多样性	107	第二节	肝病的发病机制及诊断	178
第四节	口腔微生物的相互关系	110	第三节	肝病感染微生物生态学研究展望	188
第五节	口腔微生物群与疾病	112	第十七章	胆道和胰腺感染微生物生态学	190
第六节	研究热点和前沿课题思考	114	第一节	胆道系统和胰腺系统的微生态基础	190
第十一章	皮肤微生物生态学	118	第二节	胆道感染和胰腺感染的微生态学解析	191
第一节	皮肤的微生态特点	118	第三节	胆道感染和胰腺感染的抗感染治疗及研究进展	193
第二节	皮肤微生态的研究进展	123	第四节	胆道感染和胰腺感染的微生态治疗及研究进展	195
第三节	微生态失调与皮肤病	125	第十八章	器官移植微生物生态学	197
第四节	皮肤病的微生态学防治进展	127	第一节	器官移植术后感染与微生态学关系	197
第五节	皮肤微生物生态学展望	129	第二节	实质器官移植与微生物生态学	199
第十二章	呼吸系统疾病与呼吸微生态的关系	131	第三节	造血干细胞移植与微生物生态学	204
第一节	呼吸系统微生态概述	131	第四节	器官移植术后微生态防治及研究展望	208
第二节	呼吸微生态系统与肺部感染	132	第十九章	手术和创伤感染微生物生态学	211
第三节	微生物在呼吸系统的定植与感染	134	第一节	手术和创伤感染的微生物学研究回顾	211
第四节	微生态与呼吸道其他疾病的关系	137	第二节	手术和创伤后伤口感染与微生物生态学	212
第五节	呼吸系统微生物生态学防治的主要措施及展望	138	第三节	手术和创伤后肠源性感染与微生物生态学	214
第十三章	胃肠道微生物生态学	140	第四节	手术和创伤感染的防治及研究展望	216
第一节	正常胃肠道微生物生态学	140	第二十章	微生态与医院感染及抗菌药物的关系	220
第二节	幽门螺杆菌与胃部疾病	142	第一节	医院感染	220
第三节	抗生素相关性腹泻及感染性腹泻的微生态学改变	143	第二节	细菌耐药与耐药机制	223
第四节	炎症性肠病的微生物学研究	146	第三节	抗菌药物合理使用的原则与策略	229
第五节	结肠癌与肠道微生态	148	第二十一章	放化疗及免疫功能低下相关微生物生态学	234
第六节	胃肠道微生物生态学的研究展望及热点思考	149	第一节	放化疗及免疫功能低下对微生态的影响及机制	234
第十四章	泌尿系统微生物生态学	153	第二节	放化疗及免疫功能低下下的微生态防治	240
第一节	泌尿系统的微生物学研究	153	第三节	放化疗及免疫功能低下与微生态的研究进展	243
第二节	微生态失调与泌尿系统疾病的关系	155			
第三节	泌尿系统微生态失调的防治策略	157			
第四节	泌尿系统微生物学研究展望	160			
第十五章	女性生殖道微生态系统	163			
第一节	阴道微生态系统的结构与功能	163			
第二节	微生态失调与女性生殖系统疾病的关系	169			
第三节	女性生殖道微生态系统研究回顾与展望	171			

第二十二章 儿童微生态特点·····	245	第一节 肠道微生态对老年人健康的作用及其演替性变化·····	255
第一节 儿童正常菌群的建立及其影响因素·····	245	第二节 老年人群易发生微生态失调的影响因素·····	256
第二节 正常菌群建立延迟相关性疾病·····	249	第三节 老年胃肠道恶性肿瘤与肠道微生态·····	257
第三节 儿童腹泻与肠道微生态研究进展·····	250	第四节 老年肺炎与肠道微生态·····	258
第四节 黄疸和婴儿肝炎综合征与肠道菌群紊乱的研究·····	251	第五节 老年多器官功能障碍综合征和肠道微生态·····	259
第五节 儿童微生态防治及研究·····	252	第六节 老年微生物学的回顾与研究现状及展望·····	260
第二十三章 老年微生态特点·····	255		

第三篇 微生态调节剂

第二十四章 微生态调节剂概论·····	262	第四节 当前国内外常用益生菌制品菌种简介·····	282
第一节 微生态调节剂的概念及分类·····	262	第五节 益生菌菌种改良与展望·····	285
第二节 微生态调节剂的发展史·····	263	第二十七章 益生元及其他微生态调节剂·····	287
第三节 人体微生态调节剂应用概况·····	263	第一节 益生元的作用及应用回顾·····	287
第四节 人体微生态调节剂前景展望·····	264	第二节 常见的益生元·····	289
第二十五章 中医药微生态调节剂·····	266	第三节 益生元在体内的代谢·····	291
第一节 中医药微生态调节剂作用机制与特点·····	266	第四节 益生菌菌体成分及代谢物中的活性成分·····	292
第二节 中医药微生态调节剂研究进展·····	269	第五节 益生元的临床应用与展望·····	293
第三节 中医药微生态调节剂的研究展望·····	272	第六节 合生元及其他微生态调节剂·····	294
第二十六章 益生菌制品的研究现状·····	275	第二十八章 微生态调节剂的临床应用与质量安全问题·····	296
第一节 益生菌的概念、分类、分布及临床应用·····	275	第一节 益生菌的相关法规·····	296
第二节 益生菌的作用机制·····	278	第二节 益生菌产品的质量·····	297
第三节 益生菌功效的影响因素·····	280	第三节 益生菌产品的安全性·····	298
		中英文名词对照索引·····	301



第一篇

基础微生物学

- | | |
|-----|-------------------|
| 第一章 | 医学微生物学 |
| 第二章 | 微生物学基础 |
| 第三章 | 微生物与其宿主的相互关系及研究进展 |
| 第四章 | 病毒与细胞的微生物学 |
| 第五章 | 微生物平衡 |
| 第六章 | 微生物失调 |
| 第七章 | 环境生态学与微生物学 |
| 第八章 | 医学微生物研究方法 |

第一章 医学微生物生态学

第一节 医学微生物生态学的概念

一、医学微生物生态学的定义

医学微生物生态学是一门用微生物生态学(microecology)理论和方法研究人类不同生命现象(健康、疾病)的本质及发生、发展规律和结局,并引导疾病向宿主健康发展的学科,是微生物学、免疫学与医学交叉而成的新兴学科。医学微生物生态学是研究健康个体正常微生物的生物性状与功能,以及与人体疾病相互关系的学科,是一门与临床各科室联系极为紧密的基础应用学科。作为微生物学与医学的结合,医学微生物生态学成为生命科学中一个蓬勃发展的新兴领域,不仅对医学的发展进步起到了积极的推动和促进作用,同时也拓展了生态学原理和方法在医学中的应用。

二、正常微生物群及其分类

(一) 正常微生物群

微生物生态学是研究微生物群的结构、功能及其与宿主(人、动物、植物)相互关系的一门生态学分支。医学微生物生态学的研究重点是研究人体微生物群与人体细胞、组织、器官等的相互关系,及其对人体健康的影响,探索并引导疾病向健康方向发展的相关机制和干预措施的学科。医学微生物生态学的研究内容是健康人体的正常微生物群落结构和功能,以及这种群落结构紊乱对人体健康的影响,并引导宿主向健康方向发展的微生物干预手段。医学微生物生态学与微生物生态学一样,其核心是正常微生物群(normal microbiota)。所谓正常微生物群,是微生物与人体在共同的历史进化过程中形成的生态结构,包括细菌、真菌、病毒及生物活性物质等。

人体微生物生态存在两种状态:微生物生态平衡和微生物生态失调。人体微生物生态平衡是健康的基础,是指在长期进化过程中形成的正常微生物群与其宿主在不同发育阶段的动态生理性组合,这个动态平衡是微

生态环境、人体与微生物三方面相互作用的结果。人体微生物生态平衡表现在两方面。一方面是人体微生物本身,指的是微生物在数量、种类和定位上的动态平衡。其中数量平衡指生境内微生物总菌数和各微生物菌的活菌数保持在一定范围内。种类平衡指人体不同位置微生物群的种类不同,根据菌群在其生境内的生理功能保持着种类的平衡,例如肠道菌群中 90% 以上占主导的菌种为拟杆菌门和厚壁菌门。定位平衡是指正常情况下细菌在人体内特定位置定植,被称为原籍菌,此时细菌对人体是有益的,例如大肠埃希菌在消化道是原籍菌,如果转移到呼吸道会成为异籍菌而引起感染。微生物生态平衡的另一方面是微生物与人体之间的平衡,即同一生境的微生物群随着人体不同发育阶段进行动态调整以适应人体的需求,例如肠道的微生物群在婴儿、青少年、壮年和老年这些不同年龄段存在着规律的动态变化。

微生物生态失调是指在外界环境影响下,正常微生物群与人体之间,各种微生物群落之间的平衡,由生理性组合转变为病理性组合的状态。一旦发生微生物生态失调,包括不同微生物之间的失调、微生物与人体之间的失调、微生物和人体构成的“超生物体”与外环境的失调,都可能使人体从正常情况转向病态。

(二) 正常微生物群的功能

正常微生物群对人类的健康至关重要,是人体密不可缺的共生体。人体存在着许多正常菌群系统,有肠道菌群、口腔鼻咽腔菌群、泌尿生殖道菌群、皮肤菌群等。其中人体肠道微生物群落是一个庞大而复杂的微生态系统,包含 500~1000 种微生物,其细胞数量是人体自身细胞数量的 10 倍,重达 1.2kg,接近人体肝脏的重量,其编码的基因是人体自身基因的 100 倍。肠道菌群的生理功能包括以下几个方面。

1. 营养作用 营养作用是肠道微生物对人类的一个重要功能。肠道菌群在与人体的共同进化过程中,形成相互依赖、相互作用的关系。人体肠道菌群代谢产生的短链脂肪酸(short-chain fatty

acids, SCFAs) 如乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐对于宿主的生理有很重要的影响,其中丁酸盐几乎可以全部被结肠的上皮细胞所吸收,并且是结肠上皮细胞的主要能量来源。而丁酸盐和丙酸盐基本上完全被肝脏摄取。此外,正常微生物,如双歧杆菌、乳杆菌等能合成多种人体生长发育必需的维生素,如 B 族维生素、维生素 K、烟酸、泛酸等,在无菌动物中,如果不人工补给维生素 K,会出现凝血异常;肠道菌群还能为人提供蛋白质,合成非必需氨基酸,如天冬氨酸、丙氨酸、缬氨酸和苏氨酸等。通过 ^{15}N 放射性核素标记显示技术研究发现,双歧杆菌蛋白质成分的 90% 可被人体吸收,并且其中的 70% 可以在人体血清池中发现,对人类的健康有着重要作用。

2. 代谢作用 肠道微生物参与人体的重要代谢过程,为人类的某些代谢过程提供了各种酶和生化代谢通路。如肠道菌群可以把不溶性蛋白质转化成可溶性物质,将复杂的多糖转化成单糖供人体吸收,参与酪蛋白水解,氨基酸的脱羧基、脱氨基作用,参与胆汁和胆固醇代谢等。肠道微生态不仅是药物的补充代谢通路,而且还能激活哺乳动物肝脏酶系统,因此肠道微生态的组成可显著影响动物和人类对外来化合物如药物的代谢过程,对个体化医疗有重要意义。

3. 生物拮抗 (antagonism) 肠道微生物对宿主具有保护作用。正常菌群在人体某一特定部位黏附、定植和繁殖,形成一层“菌膜屏障”,是抵抗外源微生物定植的重要防线,对于机体组织免受外来病原菌的侵袭具有很重要的作用。通过拮抗作用,抑制并排斥过路菌群的“入侵”,维护人体与微生物之间的平衡状态,这种抵抗外来病原菌的能力被称为“定植抗力”(colonization resistance),同时这种定植抗力又为宿主提供了一个稳定的内环境系统,维护宿主的内环境稳定。另外细菌还通过对营养物质的竞争来抑制病原菌的生长,宿主向共生微生物提供它们所需要的营养物质,而这些共生微生物也会通过某些机制为宿主提供一定能量。这种共生关系可以避免营养物质的过度产生,从而避免某些具有潜在病原性的正常菌群的竞争者的生长。定植抗力是肠道正常菌群阻止潜在致病菌在肠道定植的抵抗力或抵抗力。肠道的定植抗力与肠道菌群中厌氧菌有关,厌氧菌的增减,直接影响定植抗力。此外,肠道共生菌在肠道局部可以产生一些抑菌物质,如细菌素,抑制它的竞争者生长。20 世纪 90 年代开始,李兰娟教授提出 B/E 值(即双歧杆菌

和肠杆菌的数量比值)作为衡量人体肠道定植抗力的指标。

4. 免疫刺激 肠道正常菌群的存在对机体的免疫刺激可以分为两个方面。其一是可以使宿主产生广泛的免疫屏障。由于肠道细胞直接与肠道共生菌及外来过路菌相接触,因此肠道细胞成为宿主的免疫屏障。如乳杆菌和双歧杆菌,对宿主的免疫功能有增强作用,不仅活菌体有作用,菌体的破碎液和发酵液均有免疫活性。另一方面,肠道正常菌群可以刺激宿主免疫系统的发育和细胞免疫的发生,使宿主固有的免疫系统对机会致病菌和共生菌进行区分。一些有益菌具有激活吞噬细胞和淋巴细胞,增加抗体形成,刺激脾细胞和派尔集合淋巴结(Peyer patches)的细胞增殖功能。近年来发现分段丝状杆菌(segmented filamentous bacteria, SFB)与人体免疫密切相关,SFB 可以促进肠道 Th17 细胞的分化、成熟。双歧杆菌和乳杆菌可以增强派尔集合淋巴结的淋巴组织,促进 B 细胞的活性。无菌动物研究中还发现,无菌条件下饲养的动物肠黏膜淋巴细胞密度小,淋巴滤泡小,血液中免疫球蛋白 IgA 的循环浓度低,对疾病的易感性较高。

5. 生长、发育和衰老 肠道菌群与宿主的共生对宿主的生长和发育具有重要作用。当缺乏肠道微生物时,哺乳动物微绒毛发育不良,结肠上皮细胞包含的细胞数明显减少,表明哺乳动物的肠道正常发育需要有肠道菌群的共生,肠道菌群参与了宿主的进化过程,促进了肠道上皮细胞的生长和发育。人体肠道菌群的定植种类对其健康发展具有至关重要的影响。婴儿从母体中娩出时就从母体获得一些菌种,并且不同的生产方式如顺产和剖宫产婴儿肠道菌群存在显著差异,顺产的婴儿主要定植菌为以乳杆菌为主的乳酸菌和普氏菌。一般情况下,随着年龄的增长,肠道优势菌群间的比例会改变。到了老年,人体内的双歧杆菌等有益菌的数量显著下降,而产生硫化氢等有害物质的小梭菌等有害菌增加,这些肠道微生态的变化有可能加速衰老的过程。因此肠道菌群动态地参与了人的生长、发育和衰老的整个生命过程。

此外,了解肠道正常菌群与一些致病菌的关系,将有利于我们更好地认识肠道正常菌群。以白念珠菌为例,在一般情况下,正常的肠道菌群对白念珠菌的过度生长有抑制作用,因此白念珠菌感染常发生在免疫缺陷或者长期使用抗生素治疗的患者。在无菌动物以及服用抗生素的动物模型中,研究者发现白念珠菌的肠道定植力增加,并侵入肠道上