

微生物疾病的生化基础

章谷生 高驥千 陈仁溥 譯

上海科学技术出版社

微生物疾病的生化基础

René J. Dubos 著

12

章谷生 高驥千 陈仁溥 译

上海科学技术出版社

一九五九年

內 容 提 要

本書汇集了广泛的实验資料,以生化观点,闡明各种生化因素对微生物疾病所起的影响。

書中着重討論影响微生物在活体内繁殖,引致代謝紊乱与損害的生化因素,以及决定傳染过程与結局的宿主机体的特性。

本書对从事研究这一問題的工作者,特别是微生物学、病理生理学、生物化学工作者,以及医学院教师均有助益。

書后附載苏联学者在1959年发表的書評,以資参考。

BIOCHEMICAL DETERMINANTS OF MICROBIAL DISEASES

[英] René J. Dubos

Harvard University Press

Cambridge, Massachusetts 1954

微生物疾病的生化基础

章谷生 高驥千 陈仁溥 譯

上海科学技术出版社出版

(上海南京西路2004号)

上海市書刊出版业营业許可証出 033 号

人众文化印刷厂印刷 新华書店上海发行所总經售

开本 787×1092 1/27 印張 2 2/27 字數 91,000

1959年6月第1版 1959年6月第1次印刷

印数 1—5,000

統一書号: 14119·786

定价: (十二) 0.50 元

目 录

第一章 感染演变为疾病.....	1
第二章 微生物在活体内的命运	8
組織和体液是病原体的培养基	8
微生物在活体内的增殖	16
微生物在吞噬細胞内的命运	24
各种动物組織和体液中的抗微生物物质	31
微生物群性质的改变	44
第三章 感染所引起的生化紊乱	49
毒血症和組織破坏	49
由代謝竞争产生的毒性作用	51
酶毒素	55
一般性的組織毒性作用和选择性的毒性作用	59
組織参与革兰氏阴性杆菌的毒性作用	62
抗原抗体系统的毒性表现	68
第四章 关于結核病的若干課題	73
結核感染和結核病	73
哺乳类結核杆菌的毒力	73
結核病中的毒素和毒血症	75
代謝因素和結核杆菌在活体内的命运	78
第五章 免疫和炎症.....	87
書評.....	93

第一章

感染演变为疾病

十年前，在波司頓市 Lowell 氏研究院的主持下，作者曾做过题为“細菌細胞与毒力、免疫和化学疗法等問題的关系”的一系列演講(Dubos 氏, 1945)。在这些演講中，作者論述了那些决定微生物的潜在致病性、免疫原力以及对免疫机制和化学疗剂的感受性的微生物成分、产物和性质。本書将很少涉及这些傳染源問題，而将着重討論那些决定感染过程和結局的被感染宿主的性能。关于阻止感染发展或任其演变为明显疾病的多种組織因素的研究，虽尚处于原始状态，将是本書討論的中心課題。

在詳細討論决定感染过程的各种因素以前，試先扼要地說明作者对这一問題发生兴趣的原因。茲从近代史中举一实例。在第二次大战时期被德国作为政治犯拘留在集中营內的若干丹麦青年医生，曾有一些引人注意的关于集中营內疾病問題的記載(Helweg 氏等; 1953)。按照他們的經驗，最麻煩的傳染病并不是象斑疹伤寒、霍乱或細菌性痢疾等国外的不寻常的流行病，而是一般的皮肤病、伤风、支气管肺炎、葡萄球菌感染和肺結核等由微生物所引起的或輕或重的欧洲地方性疾病。接触感染的增加不易解釋这些地方病的加剧。可以肯定，更重要的是由于营养不良和其他生理上的困苦所导致的自然抵抗力的消失。值得注意的是，大多数被拘留者在回到正常环境中生活一个短时期后，时常不需特殊治疗，即能战胜这些微生物性疾病。即使是結核病人，虽然当时治疗上尚无可用的抗菌制剂，一般也能迅速康复。

机体对感染的感受性取决于宿主的生理状态这一事实，是人所熟知的。这个問題虽属老生常談，却是傳染病学中未受重視的一个方面。大多数人，甚至一切生物，在一生中都帶有对其本身具有潜在致病性的各种微生物。在大多数情况下，这些病原体并不

引起症狀或病損，只在發生某些情況擾亂了宿主和寄生物之間的平衡時，感染才演變為疾病。換句話說，在很多情況下，感染還是正常的，而只有疾病才是不正常的。如果篇幅許可的話，作者可以舉出許多例子來闡明這些見解與人體感染問題的關係。可以肯定，在我們社會中引起許多疾病災難的各種病原體，在正常情況下形成“隱匿”感染，只在其他環境因素的刺激下，才受到人們注意。在集中營內發生的事情，只是醫學實踐中日常所見的事態的擴大表現而已。

毋庸贅言，許多文獻涉及隱匿感染現象，常被稱為帶菌狀態，無症狀感染，或更確切地稱為潛伏感染(Meyer 氏，1936; Andrewes 氏，1939, 1950, 1952; Koprowski 氏，1952; Smith 氏，1952)。但是潛伏性如同抵抗力和痊癒的情況一樣，幾乎完全是用免疫學技術進行研究的。體液性抗體和細胞性免疫是最常被用以解釋宿主和寄生物之間的平衡或鬥爭狀態的因素，但是宿主和寄生物之間的關係問題尚需從許多其他觀點進行分析。茲從決定感染結局的許多非免疫性因素中任意選取幾個實例來加以討論。

據所知，引致生殖期雌性小白鼠乳腺癌的物質具有病毒的全部特性(Bittner 氏，1947)。Bittner 氏病毒在小白鼠的所有組織中都存在，但在開始哺乳前並不引起任何症狀或瘤腫。雄性小白鼠即使帶有或食入病毒也從來不發生瘤腫，雌性小白鼠除非在連續的生殖活動的刺激下也是如此。由此可見，只在生殖和哺乳期內的內分泌性和其他的刺激下，才能使病毒顯示其潛在的致病性。換句話說，這些生理性刺激是使感染演變為贅生性疾病的因素。

許多臨床觀察和動物實驗毫無疑問地證明，各種特異的內分泌素能夠改變感染過程。特別值得注意的是，使用皮質素可促使動物組織中正常帶有而呈不顯性感染的微生物繁殖，並使該動物發生致死性疾病。在大白鼠的試驗中，在開始大量使用這種內分泌素後的幾個星期內，時常可以見到廣泛的鼠性假結核棒狀桿菌(*Corynebacterium pseudotuberculosis murium*) 坏死病灶。這種棒狀桿菌顯然存在於正常動物的組織中，但菌數極少，以致用細菌學或組織學技術不能查出，只在內分泌素引起的生理紊亂使細菌

得以繁殖后才能查出(Le Maistre 和 Tompsell 二氏, 1952)。有人报告称, 用缺乏营养的飼料来喂养大白鼠, 也可能使其发生由棒状杆菌所引起的假結核性病理損害, 当用一种叫做維生素H的粗制品治疗, 以糾正其营养状态后, 病損即行消退(Gundel, Gyorgy 和 Pagal 三氏, 1931)。最近应用准确定量的飼料进行試驗, 結果証明缺乏泛酸可使潜伏性的棒状杆菌感染发作, 也可使正常动物感受实验性的棒状杆菌感染(Zucker 和 Zucker 二氏, 1954; Sero-ndo 氏, 1954)。小白鼠經照射后也可能发生由棒状杆菌所引起的假結核病(Schechmeister 和 Adler 二氏, 1953)。

在实验动物和植物中已发现有許多种潜伏性病毒感染, 且已对其生物学特性詳加叙述, 因此关于傳染病潜伏性問題的各个方面, 都可以从該領域中选取实例来加以說明。值得指出, 几乎所有各种非特异性刺激因素, 如温度的改变、营养紊乱、在身体的不同部位注入异物、放射綫的照射、异种感染、各种类型的外伤和中毒、料理不当以及內分泌紊乱等都曾用以促使潜伏性病毒感染发作。很有意义的是, 在許多不同种的实验动物中, 不同綱的微生物如原虫、真菌、細菌和立克次氏体等, 都可互为非特异性刺激而促使潜伏性感染发作。

在人方面, 也常可見到生理生化紊乱在促使感染演变为疾病上远較免疫学因素为重要的情形。战时集中营內的傳染病問題, 已使我們了解这个事实, 此外并可从日常生活环境中选取例子作进一步闡明。在这方面, 可以回忆一下結核杆菌是在怎样的条件下被認为是結核病的病原体的。在1882年 Koch 氏发表他的著名报告的柏林生理学会會議上, 几乎可以肯定每一听众都有毒性結核杆菌感染, 因为当时在欧洲几乎每一个人都是受着感染的。事实上, Koch 氏自己也患过該病, 因为当他將結核菌素注入自己的臂內时, 曾有剧烈的反应。由于当时結核杆菌在环境中到处皆是, 使感染演变为症状和破坏性病变的因素才是結核病真正的和有实际决定意义的原因。关于这些因素, 我們目前并不比 Koch 氏在1882年知道得多許多。結核菌素試驗表明, 即使在繁荣的社会中, 也有很大一部分成年人在某一时期感染过結核杆菌。但在以

往的一世紀中，結核病的发病率和死亡率却降低了10~20倍。因此，虽說結核杆菌是感染的特异性病原体，但我們必需注意其他因素，才能完全了解結核病的病原学。

另举一例說明感染和疾病的对比。人体通常在早年即受到单纯性疱疹病毒的感染，但在受感染者的一生中，除非发生某些生理紊乱，潜伏在体内的病毒是不产生任何症状或显著病变的。据所知，热疱可由各种非特异性刺激因素引起，如月經、伤风和不同原因的发热、紫外綫照射或摄入干酪等。因此，疱疹是一个明显的人体傳染病实例，說明与原来的病原菌学說相反，活的病原体可能一直在宿主体内存在，也即是内在性的，而决定病理过程的却是一些生理性紊乱或者是一些其他的外在理化环境因素（Burnet氏，1945）。

如今認為弓型属病（toxoplasmosis）是一种非常普遍的不显性原虫感染（Weinman氏，1952）。用弓型属抗原作皮肤試驗的結果显示，城市中有30~60%的正常成年居民是受着感染的。虽然宿主的免疫机制至少不能长期完全清除組織中的寄生虫，但一般都能阻止它們的繁殖。在动物的脑中，寄生虫外圍的假囊膜可持續存在数年，这可能与慢性感染过程有部分关系。虽在成年人中曾見到由弓型属寄生虫所引起的严重甚或致死性的疾病过程，但以流产、早产、死胎和新生儿的各种缺損等形式为較常見。这些感染是由健康带菌的母体傳染而来的（Weinman氏，1952）。

腸道和呼吸道的正常菌群很好地說明各种因素对于組織限制微生物繁殖的能力所起的影响。这些微生物偶而也可进入正常动物和人体的血流，但引起的暂时性菌血症，只在伴有异常的情况下，例如已經損伤的心瓣或持久不愈的創伤，才能建立病灶性感染。如所知，亚急性性心內膜炎的病原菌据設想就是这样来的。在沒有异常的情况时，微生物很快从血流中滤出，通常被脾、肝、骨髓和肺等脏器中的网状內皮細胞所破坏（Kerby和Martin二氏，1951）。有潜在致病性的梭状芽胞杆菌可正常地存在于狗的腸道中，并不引起任何可查出的病損，但給狗体任何部分扎上止血带后不久，梭状芽胞杆菌即在該部开始繁殖，迅速达到很大的数量，并产生大量

毒素(Aub 氏等, 1944)。

正常組織細胞和體液的防禦機制可被各種影響所破壞, 如放射綫或芥氣等。放射綫的作用很是複雜。如果X綫的劑量不大, 就對小腸絨毛的上皮層、隱窩和小腸絨毛的復蓋層有相當特異的作用, 使空虛的隱窩和赤裸的絨毛暴露在成群細菌之下。但在這種情況下產生的菌血症很少引起勢不可當的侵襲, 而是很快消退的。相反, 當小白鼠全身經較強烈的照射後, 抗微生物的防禦機制常遭全部毀損。這時微生物從腸道和呼吸道進入血流, 無限制地繁殖起來, 引起菌血症和毒血症, 這至少是小白鼠經照射後死亡的部分原因, 因為很多動物在使用抗微生物藥物治療後可以得救(Miller 氏等, 1950, 1951; Kaplan, Speck 和 Jawety 三氏, 1952; Hammond 氏等, 1954)。顯然, 上皮細胞並不是對抗來自腸道或其他區域的微生物進襲的惟一屏障。很可能在組織和體液中有著多種多樣更為重要的抗微生物因素, 我們在以後的章節中將加以詳細討論。

廣泛應用抗微生物藥物所造成的出乎意外的結果, 驚人地說明了各種影響寄生物毒力和宿主感受性的因素的複雜性(Finland 和 Weinstein 二氏, 1953)。有許多藥物能使腸道幾乎完全無菌。但是不論應用何種藥物, 在其抗微生物作用以後的幾天內, 即有新的微生物群出現, 以代替那些正常存在於腸道內的微生物。新的微生物群並不一定由正常腸道的微生物的抗藥性變種所組成, 而通常由一些在正常情況下顯然不能與原來的微生物群競爭的各個微生物種所組成, 它們僅在正常微生物群被抗微生物藥物消除或抑制後才有機會繁殖。如所知, 使用幾乎任何一種抗微生物藥物進行治療, 有時都可引起繼發的白色念珠菌性疾。這種真菌很可能經常污染著組織, 但只在正常內在環境被其他消耗性病理性情況或大劑量藥物治療所擾亂時, 才開始繁殖並引起疾病。

兩種生物間的平衡狀態被生理或理化力量所擾亂的例子並非動物界所特有。在自然界中, 許多“產溶性”(lysogenic)的細菌菌種帶有一種或幾種無活動性的噬菌體原(prophage), 這些噬菌體原對該細菌具有使其裂解的潛在能力。在一般的情況下, 噬菌

体原显然在細菌每次分裂时进行繁殖，并不在細胞内引起任何可查見的紊乱。这种平衡可用放射綫照射产溶性培养物，使产溶性培养物不能获得养料，或在培养基中加入某些物质等非特异的方法打乱，这时噬菌体原就轉化为具有活动性的噬菌体，并在大量繁殖时引起宿主細胞的破坏。可見，細菌所带有的噬菌体原，只要受到适当种类的刺激，就可成为細菌細胞的病原体。可以說，噬菌体原使細菌对放射綫易感，或者放射綫使細菌对噬菌体原易感，或者这两种因素都是引起溶菌所必需的。事实上，有人指出，放射綫的致活作用，至少有时只在含某种成分的培养基中才会发生，这样就使細菌被噬菌体所裂解的决定因素更为复杂了(Lwoff 氏, 1953)。

同样地，有許多例子可以說明，植物是否能与真菌、細菌或病毒相互协调地共同生存，或被后者所破坏，取决于发生这种关系时的理化环境的性质(Smith 氏, 1953)。根瘤菌是一个能很好地說明这种复杂关系的例子。在自然情况下，豆科植物能与根瘤菌建立自发的共生关系，这种关系对双方都有利益。在植物发芽的某一时期内，根部产生特异的渗出液，就使根瘤菌易于侵入。在細菌侵入后，宿主組織和細菌都发生了改变，根瘤实际上成为一种适合于共生細菌需要的变相的根。由于根瘤增生过多可损害植物根系統的功能而导致死亡，所以根和根瘤的分生組織产生抑制物质，以調节这种共生关系。但是这种調节系統本身是受环境因素控制的，当土壤或培养基中缺少硼素时，植物就会受到細菌的普遍侵袭(Thornton 氏, 1952)。因此，就这个例子而言，不但要有特异細菌存在，而且要植物缺乏一种养料(硼素)，共生关系才轉变为疾病状态。

作为最后一个例子，我們將简单地叙述一下一种叫做冠瘿(Crown galls)的植物瘤肿的病原問題，因为关于冠瘿的生理决定因素和化学基础的精确知識鮮明地說明了在分析病原概念上的困难。用冠瘿病菌(*Agrobacterium tumefaciens*)的純培养物接种某些植物，可任意引起特殊的瘤肿。因为我們知道沒有其他微生物或物质能引起这种病理反应，所以認為冠瘿病菌是特异病原体似乎是合理的。但已証实在同一植物体上，远离最初感染部位长

出的繼发性瘤肿却是无茵的,而且可以連續地移种給新的植物,或用組織培养方法象自体繁殖結構那样連續傳代下去。也可用調节加热的方法将瘤肿組織內的細菌除去,而并不影响瘤肿的自生能力。因此,瘤肿的傳代可不再需要在开始时是主要病原体的冠瘿病菌。再者,植物可能遭受細菌广泛的侵襲,而并不形成瘤肿。只有那些遭受与創伤愈合有关的刺激的植物細胞,才易被細菌轉变为瘤肿組織。因此,应当認為宿主細胞的生理状态也是冠瘿病的病原决定因素。最后,正常植物組織的生长需要吲哚基質醋酸(indole acetic acid)和椰子汁因素,而自体繁殖的瘤肿組織却不需要、且能合成这些生长因素;正是这种生化特性使瘤肿組織得以大量地、完全不协调地繁殖。因此,根据現阶段的分析,疾病的生化病原似乎合成能力的增加,但在另一方面,仍需冠瘿病菌才能引致最初的变化(A. C. Braun 氏 1952)。

依据研究工作者所注意的专题和选用的技术,可以認為冠瘿的首要病原决定因素是一种特殊的細菌,或是一种有賴于細胞某些生理状态的可傳遞性細胞变化,或是一种生化紊乱。病原学問題可由細菌学、瘤肿学、生理学或生物化学工作者从不同的角度加以研究。所有的观点都是可取的,任何发现都可增加对发病机制的了解,且很可能导致一些控制疾病的方法。

在以下的章节中,我們將仅討論在人和动物中所見的感染和疾病之間的关系的生化方面。在这一領域內尙无系統的研究,根据現有的片断事实,不可能完整地用化学名詞来叙述感染的过程。因此,我們在論証时不得不选择許多与微生物病原无关的病理例子,这不是因为这些例子具有实际重要性,而是因为它们可以說明某些論点。我們將首先討論与微生物在活体内的命运有关的現象,然后討論由感染所产生的可能引致疾病的生化紊乱。

第二章

微生物在活体内的命运

組織和体液是病原体的培养基

現代有关感染問題的科學文獻，往往有些十九世紀中葉的古風。疾病被描寫為兩個敵手之間的鬥爭，一個具有“侵襲武器”，犯着“侵略”的罪名，另一則“動員”各種防禦機制對抗侵略者，並保護其本身主要的功能和結構。這種賦與感染原和宿主組織以了解感染能力和控制感染方法的想法，在引導研究工作者發現借進化而建立的各种過程上，是有益的。

但很明顯，大多數醫學微生物學工作者所需要的知識，是用生理學和化學術語，而不是用人類戰爭史學工作者的術語來敘述病原物的作用。事實上，所有的傳染病學教材都在開始几章中討論代謝化學。但是正如在討論政治或其他普通集會前所舉行的宗教儀式一樣，這些章節几與以後的篇幅無關，而且不再提及。實際上，在分析宿主和細菌間的反應時，都不應用代謝知識，理由很簡單，因為近三十多年來細菌的代謝和生理學虽有巨大的進展，但對感染過程的認識却貢獻很少。

常有人說，感染生化方面的知識所以進展很慢，是因為除少數例外，研究微生物代謝的學者在其研究工作中應用了在疾病中從不遭遇的微生物，几乎完全忽略了病原微生物。作者懷疑這樣的解釋是否能令人信服。如果生物化學工作者研究了A組溶血性鏈球菌、炭疽桿菌或傷寒桿菌的代謝，他們將發現這些細菌為產生能量和合成有機物所進行的化學反應，是與在乳酸鏈球菌、巨大芽胞桿菌或大腸桿菌中所見者相同的。現代代謝化學闡明了大多數生物所共有的基本過程，但病原菌所以不同於腐生菌，並不在代謝的這些方面。致病作用似乎取決於感染原的一些次要和微妙的特性，

借着这些特性,感染原在特异的活体环境中得以生存、繁殖,并引致损害。因为所有的动物,包括人类在内,都利用同一的基本代谢过程;致病性的决定因素,就必须从一般生理学观点看来是一些微不足道的、所以为研究生命的一般生化现象的人们所忽视的差异中去探求。

当企图发现致病性的代谢基础时,需要解答的第一个问题并不是病原菌为什么在活体内能致病,而是腐生菌为什么在活体内不能同样地繁殖,甚或完全不能繁殖。各种组织和体液中几乎含有所有各种的养料;身体不同部位的氧和二氧化碳气压的幅度足够广的,几乎足以供应任何一种类型的气压;即使身体各部的氢离子浓度也不相等,pH 值可低至3~5,高达7.5。一般认为腐生菌在其生长需要方面不如病原菌那样苛求,但前者在动物体内却反而不能生存和繁殖,这一点乍一看来似乎很可令人诧异。这个谜案肯定可在一个很少提到而且从未有人研究过的问题中,也即微生物在动物组织中所遭遇的很独特的环境类型中找到解答。

当然,关于机体各种机制所维持的大致恒定的生理性内在环境方面,所知已经很多。可是必须领会,这种内在环境所指的只是在正常条件下血球和组织细胞所浸浴的细胞外环境,而不是感染过程发展时的环境。可以肯定,微生物在一旦侵入机体后所处的条件,与所谓“生理性”条件是大不相同的。

在活体内,大多数病原菌与腐生菌一样,很快就被各种类型的吞噬细胞所吞食。有些菌体即刻被空泡所围绕,有些则显然仍游离在原浆中。关于在吞噬细胞中空泡内外的无机、有机和气体环境几乎是一无所知,而已经知道的很少一些资料反而更增加了这个问题的复杂性。例如有迹象表示,在吞食了某种类型的异物或微生物后,细胞内的 pH 值即下降至极低的水平,至少在吞噬细胞的空泡内是如此(参阅第 27 页)。此外也有一些很重要的事实,即各种类型吞噬细胞的某些化学作用是不同的(Opie 氏, 1922; Wells 氏, 1925)。再者,最近的发现似也说明,生理紊乱(先天性糖尿病或四氧嘧啶糖尿病)和内分泌素都可使细胞的新陈代谢发生改变(参阅第 31 页)。因此很清楚,要理解细胞内感染的代谢情

况(这是絕大多数和最重要的傳染病的原因), 将需要一种新型的关于宿主和寄生物的生化知識, 但在这方面甚至連研究的技术都还没有建立起来。

細胞外感染問題并不更简单一些。誠然, 微生物在血液和淋巴中最初所遭遇的条件, 与研究代謝时通常所用的条件差异并不大。但这种感染的早期“生理”状态不能持續很久。宿主对寄生物的存在发生复杂而多样的反应, 总称为炎症, 而炎症区域在生物化学上无疑与正常組織和体液是很不同的(表1)。不論刺激物的性質如何, 是无生命的物質或是生活的寄生物, 炎症区域总是炎症細胞, 或許也是固定組織細胞进行强烈糖酵解的場所: 葡萄糖用完了, 乳酸聚积起来, pH 值下降; 氧压减低而二氧化碳压增高; 血管床的改变引起血管通透性和血流的改变 (Schade, Neukirch 和 Halpert 三氏, 1921; Kempner 和 Peschel 二氏, 1930; Rich 氏, 1936; Kelley 氏等, 1938; Menkin 氏, 1940, 1950; Frunder 氏, 1953)。再者, 由于血浆蛋白酶的活化作用和坏死后的自溶作用, 結果釋放出各种組織成分和分解产物。一切演变在质和量上都視感染原的类型、被感染宿主的生理状态和发生炎症的特殊解剖部位而异。

表1 急性炎症渗出物的性質*

注射松节油量 (毫升)	炎症持續的时间 (小时)	糖(毫克/100 毫升)		乳酸(毫克/100 毫升)		pH 值		渗出液中的 細胞(%)	
		血液	渗出物	血液	渗出物	血液	渗出物	多形核 白血球	大单核 細胞
1.5	0	100	—	—	—	7.5	—		
	19	88	93	11	55	7.5	7.3	85	15
	68	145	117	16	28	7.5	7.3	74	26
2.0	96	81	14	22	136	7.4	6.5	15	85
	115	139	6	38	249	7.4	6.5	2	98
	167	189	35	15	217	7.4	6.5	2	98

概括 Menkin 氏1940年第78~79頁的記錄。

* Frunder 氏(1951, 1953)关于炎症区域中酸性反应发展的重要著述, 由于作者未能及时見到, 故未轉載。

另一方面，必須記住，在機體的各种組織和體液中存在着許多物質，這些物質在適當條件下對微生物有毒害作用，而在炎症和坏死區域中則有聚積或被致活的趨向，在呈免疫和變態反應時尤其如此（參閱第 31~43 頁）。

組織的理化性質對微生物的生存和繁殖不僅有量的作用，而且對它們的生物性質也有質的作用（參閱第 44~48 頁）。理化環境的很小差異就能深刻地影響微生物的表型，例如毒素的產生、表面抗原的聚積以及可使微生物群發生顯著變化的可遺傳性能等。換句話說，產生疾病的微生物，不論是在細胞內、炎症區域內或坏死組織內繁殖，都與同一種微生物在試管內生長的型式大不相同，因為試管內的條件完全不象感染過程所造成的環境那麼複雜多變。

致病現象的非常特异性，即寓於體內環境微妙的複雜性之中。一種微生物的潛在致病力，包括在活體內生存和繁殖以及引致病理紊亂的性能在內，在為了便於生化分析而選用的定規培養基中進行研究時是很難揭露的。要了解發病機制，就必須在每一宿主和每一感染期所獨具的特定環境下觀察病原菌的生長和毒性現象。

為了較易領會在對感染過程進行代謝研究時考慮局部組織環境的絕對必要性，可以扼要說明幾個只有依照這種觀點才能理解的特殊問題。

讓我們檢查一下那些可用作生活疫苗以預防某些有毒感染的病毒或細菌的菌株在活體內的動態。黃熱病毒(17D)、新城雞瘟病毒(NDV-B)、結核桿菌(B.C.G)、炭疽桿菌(巴斯德氏第一和第二菌苗)、鼠疫桿菌(Girard 和 Otten 二氏菌株)、布氏流產桿菌(19)等可用以預防相應疾病的菌株通常稱為“無毒的”菌株，因為它們在一般條件下不能在實驗動物或人體內引起致死性疾病。可是無疑地，這些“無毒的”微生物確在被接種的宿主組織和體液中廣泛地繁殖；正因為這樣，巴斯德氏明智地稱這些微生物為“減毒的”而不是“無毒的”。事實上，這些微生物所以能刺激機體產生對抗有毒感染的免疫力，就在於它們能引起明確的雖然是頓挫性的疾病。由此可見，作預防接種用的減毒株與有毒原株的差異，僅僅是減毒株在活體內繁殖的廣泛程度和持續時間，不足以引起明顯的致死

性疾病而已。

当我们比較牛型和人型有毒結核杆菌在活体内的作用时，也可見到类似的情况。将微量的任一型結核杆菌注射豚鼠或小白鼠，都可致死，但只有牛型結核杆菌能使牛和家兔产生进行性的結核病。但这并不意味着，人型結核杆菌在牛和家兔組織中找不到适于其繁殖的生长因素和环境。事实上，定量的細菌学研究已經証明，在牛和家兔感染人型結核杆菌后的最初几天內，人型菌在体内繁殖很快，并侵犯所有脏器，这种情况与牛型菌一样（Lurie 氏，1928, 1953），但是牛型菌繼續繁殖，引起进行性疾病，而人型菌則不久即停止繁殖，接着迅速发生細菌的大量破坏（表 2）。显然，結核感染使牛和家兔組織发生一种变化，这种变化对人型菌較对牛型菌有害。造成人型菌和牛型菌毒力之間差异的代謝特性必須用这种独特的变化才能說明。

表2 从感染人型結核杆菌的家兔脏器中所分离的菌落数

注射后的时间	感染剂量/公斤体重			
	0.001 毫克		0.1 毫克	
	肝	脾	肝	脾
1~48 小时	1.5	4.5	35	100
1 周	8	14.3	283	1000
2 周	43	968	350	—
4 周	47	2344	333	455
8 周	0	69	4	8
16 周	0	0	0	0

概括 Lurie 氏 1928 年第 153, 166 和 167 頁的記錄。

目前的代謝知識还不足以提供区别毒力的生化基础，但有一些生物学上的事实能帮助研究这一問題。在有些例子中，某一微生物的毒株和减毒株所引起感染的不同結局决定于这些微生物最初在宿主某一特殊器官中的繁殖速度。但这并不意味着疫苗株的增殖时间，本来就比毒株为长；事实上，在注射入一定环境时，这两株微生物的繁殖速度是相同的。例如新城鷄瘟病毒的毒株和疫苗株在小鷄的各种非神經性組織（血液、肺、直腸与脾）中繁殖的速度

相同,但毒株在脑组织中繁殖远较疫苗株病毒迅速,这种差异在感染后不久即可看出。在鸡胎中,两株病毒在尿囊膜的细胞内繁殖同样迅速,但在其他器官中的生长情况则有显著差异 (Karzon 和 Bang 二氏,1951; Liu 和 Bang 二氏,1953)(图 1 和 2)。

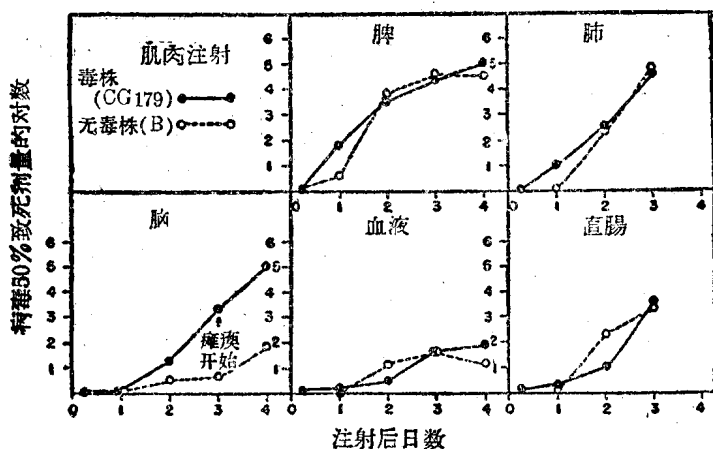


图 1 两株毒力不同的新城鸡瘟病毒在动物各种组织中的繁殖速度 (Karzon 和 Bang 二氏, 1951)

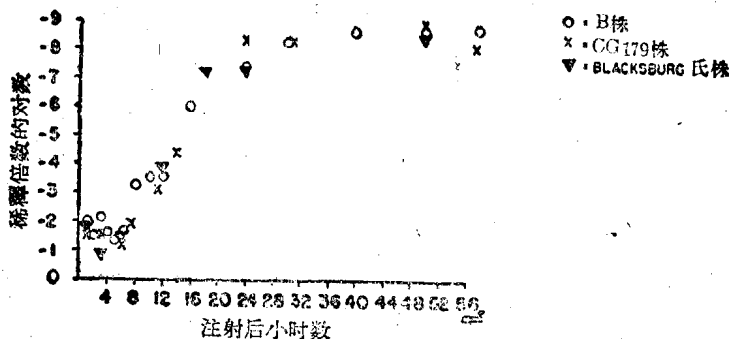


图 2 三株毒力不同的新城鸡瘟病毒经尿囊接种后在鸡胎中的繁殖速度 (Liu 和 Bang 二氏, 1953)

毒(嗜内脏性)和减毒(嗜神经性)的黄热病病毒毒株之间的差异更为显著。如从周围(不经中枢神经系统——译注)给猴子接种两种毒株的混合物,则嗜内脏株的繁殖较嗜神经株为迅速,但如将混合物注入小白鼠脑内,则结果适得其反(Theiler 氏,1951),因此