



普通高等教育“十二五”规划教材
全国普通高等教育基础医学类系列教材

李明远 主编



医学微生物学

MEDICAL
MICROBIOLOGY

供基础、临床、预防、口腔、护理等
医学类专业使用



科学出版社



普通高等教育“十二五”规划教材

全国普通高等教育基础医学类系列教材

供基础、临床、预防、口腔、护理等医学类专业使用

医学微生物学

李明远 主编

科学出版社
北京

内 容 简 介

本书由我国西南地区 12 所高等院校的 18 位教师参加编写,全书分为医学细菌学、病毒学和真菌学三篇,共 33 章。本书主要介绍了细菌学基本知识及常见的病原性细菌、病毒学基本知识及常见的致病性病毒和真菌学基本知识及常见的致病性真菌。本书密切联系医学类专业和临床实际,合理安排教材编写内容,并注重启发读者的创新性科研思维。

本书可作为医学及相关专业本科生的教学用书,也可作为医学院校教师、研究生和进修生的参考用书。

图书在版编目(CIP)数据

医学微生物学/李明远主编. —北京:科学出版社,2013.8
全国普通高等教育基础医学类系列教材
ISBN 978-7-03-038141-5

I. ①医… II. ①李… 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(2013)第 150474 号

责任编辑:潘志坚 朱 灵
责任印制:刘 学

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号
邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

南京展望文化发展有限公司排版

上海欧阳印刷厂印刷

科学出版社出版 各地新华书店经销

*

2013 年 8 月第 一 版 开本:889×1194 1/16

2013 年 8 月第一次印刷 印张:25

字数:785 000

定价:60.00 元

全国普通高等教育基础医学类

• 系列教材 •

专家指导委员会

主任委员

侯一平

副主任委员

孙 俊 王应雄 胡华强

委 员

(以姓氏笔画为序)

王应雄(重庆医科大学)

王建伟(重庆医科大学)

左 丽(贵阳医学院)

龙汉安(泸州医学院)

阮永华(昆明医科大学)

孙 俊(昆明医科大学)

李 华(四川大学华西基础医学与法医学院)

吴玉章(第三军医大学)

张 波(川北医学院)

张 晓(成都医学院)

欧刚卫(遵义医学院)

胡华强(中国科技出版传媒股份有限公司)

侯一平(四川大学华西基础医学与法医学院)

高永翔(成都中医药大学)

《医学微生物学》

编辑委员会

主 编
李明远

副主编
王 和 宝福凯

编 委
(以姓氏笔画为序)

马碧书(昆明医学院海源医学院)	李婉宜(四川大学)
王 欢(遵义医学院)	杨 春(重庆医科大学)
王 和(贵阳医学院)	杨 健(川北医学院)
王保宁(四川大学)	宋 鸿(遵义医学院)
江 滢(贵阳医学院)	张 雷(大理学院)
许 琰(昆明医科大学)	陈 恬(成都医学院)
杜宝中(西藏大学)	宝福凯(昆明医科大学)
李汇明(昆明医学院海源医学院)	胡晓艳(泸州医学院)
李明远(四川大学)	黄大林(桂林医学院)

前 言

创新人才培养的关键在教育,而教育的核心在教材。教材既是知识的载体,也是重要的教学资源,目前全国各出版社和高等院校重视特色教材的建设已经蔚然成风。2012年3月,科学出版社成立了“基础医学类基础西南专家委员会”,并确定了《医学微生物学》的编写任务。在兄弟院校和科学出版社的大力支持下,组织了西南12所高等医学院校的18名来自教学第一线的教师来编写这本《医学微生物学》,希望她能够成为具有西南特色的高等医学院校医学及相关专业的优秀教材。

本教材坚持强调“三基”(基础理论、基本知识和基本技能)、“五性”(思想性、科学性、先进性、启发性和适用性)和“三特”(特定对象、特定要求和特定限制),并顺应医学教育由单纯的生物医学模式逐步转向社会-生物医学模式的发展需要,做到既有传承也有创新,力求建设好本教材,为西部医学人才培养作出更好的贡献。

《医学微生物学》全书分三篇,共三十三章。全书贯穿了四个主要特点:第一是结合医学教育的特点,即早临床、多临床和反复临床,注重启发性和实用性内容的介绍,如在介绍微生物结构的同时,引导学生了解抗微生物药物的作用靶点,启发学生知道如何寻找新的药物靶点和研发新药;在介绍微生物致病物质的同时,告诉学生们微生物很多代谢产物的利用价值,如将链球菌的链激酶可作为溶栓剂治疗血栓性疾病,白喉杆菌的白喉毒素作为生物导弹的细胞毒分子治疗肿瘤等。第二是针对西南地区医学教育的特殊性,努力突显教材的西南特色,强调突出具有西部特色的一些感染性疾病的病原体介绍,比如鼠疫杆菌、钩端螺旋体、基孔肯雅病毒等,使将来扎根西南地区工作的医学生学有所用。第三是适当补充近年较成熟的分子生物学的新内容,如病毒准种的概念、微生物基因组学和基因工程等,使同学们对分子生物学的医学应用有初步的了解。第四是适当增加专业英语词汇的介绍,并在全书后面做了英中文名词对照索引。这样做既方便了读者查阅,也可使读者有更多机会接触专业英语词汇,以提高读者掌握专业英语的能力。另外,为了方便读者学习,在每章的前面有学习要求,在每章后附有小结和复习思考题,以方便读者学习后掌握重点内容。

在本教材的编写过程中,得到了各地同行和前辈专家们的关心和鼎力帮助,提出了不少宝贵意见;尤其是得到了科学出版社和各位编委所在单位的大力支持,对顺利完成本书的编写工作提供了极大方便,谨在此一并致以衷心地感谢。

这本教材是参编者集体智慧的结晶,但限于我们的学术水平和写作能力,以及医学知识不断更新的客观情况,本教材中难免还有错误或疏漏之处。我们热情希望广大师生和读者在使用过程中提出宝贵意见或建议,以使本教材在修订过程中日臻完善。

主 编

2013年4月

目 录

前言

绪 论 001

第一节 微生物与病原微生物 001 第三节 医学微生物学发展简史 003
第二节 微生物学与医学微生物学 003

第一篇 细菌学

第一章 细菌生物学性状 010

第一节 细菌的形态与结构 010 第四节 细菌的人工培养 032
第二节 细菌的营养与繁殖 022 第五节 细菌的分类 034
第三节 细菌的新陈代谢 028

第二章 细菌的遗传与变异 037

第一节 细菌的变异现象 037 第四节 细菌的变异机制 044
第二节 噬菌体 038 第五节 微生物基因组学 049
第三节 细菌遗传与变异的物质基础 041 第六节 细菌遗传与变异在医学上的应用 051

第三章 细菌的耐药性 054

第一节 抗菌药物的种类及其抗菌机制 054 第三节 细菌耐药性防治 059
第二节 细菌耐药性机制 056

第四章 细菌感染与免疫	061		
第一节 正常菌群与微生态	061	第四节 细菌的感染	074
第二节 细菌的致病机制	063	第五节 医院感染	076
第三节 人体抗细菌感染的免疫	069		
第五章 细菌感染的检查方法与防治原则	080		
第一节 细菌感染的检查方法	080	第三节 细菌感染的治疗原则	089
第二节 细菌感染的特异性预防	085		
第六章 消毒灭菌和实验室生物安全	091		
第一节 消毒与灭菌的概念	091	第三节 微生物学实验室的生物安全	097
第二节 常用的消毒灭菌方法	092	第四节 灾害后微生物感染的防控	099
第七章 球菌	102		
第一节 葡萄球菌属	102	第三节 奈瑟菌属	113
第二节 链球菌属	107	第四节 肠球菌属	116
第八章 肠杆菌科	119		
第一节 埃希菌属	120	第三节 沙门菌属	128
第二节 志贺菌属	124	第四节 其他肠道杆菌属	133
第九章 弧菌属	136		
第一节 霍乱弧菌	136	第二节 副溶血性弧菌	142
第十章 螺杆菌属和弯曲菌属	144		
第一节 螺杆菌属	144	第二节 弯曲菌属	147
第十一章 分枝杆菌属	150		
第一节 结核分枝杆菌	150	第三节 其他分枝杆菌	156
第二节 麻风分枝杆菌	155		

第十二章 厌氧性细菌	158
第一节 厌氧芽胞梭菌属	158
第二节 无芽胞厌氧菌	164
第十三章 动物源性细菌	168
第一节 布鲁菌属	168
第二节 耶尔森菌属	170
第三节 芽胞杆菌属	174
第四节 弗朗西斯菌属	177
第五节 巴斯德菌属	178
第六节 柯克斯体属	178
第七节 巴通体属	179
第十四章 与医学有关的其他细菌	182
第一节 棒状杆菌属	182
第二节 假单胞菌属	184
第三节 窄食单胞菌属	185
第四节 军团菌属	186
第五节 嗜血杆菌属	187
第六节 不动杆菌属	188
第十五章 放线菌	191
第一节 放线菌属	191
第二节 诺卡菌属	193
第十六章 支原体	195
第一节 概述	195
第二节 主要致病性支原体	197
第十七章 衣原体	202
第一节 概述	202
第二节 主要致病性衣原体	205
第十八章 螺旋体	210
第一节 概述	210
第二节 钩端螺旋体属	212
第三节 密螺旋体属	215
第四节 疏螺旋体属	219
第十九章 立克次体	223
第一节 概述	223
第二节 主要致病性立克次体	225

第二篇 病毒学

第二十章 病毒生物学性状			230
第一节 病毒的形态与结构	230	第四节 理化因素对病毒的影响	242
第二节 病毒的增殖与培养	234	第五节 病毒的分类	243
第三节 病毒的遗传与变异	239		
第二十一章 病毒感染与免疫			246
第一节 病毒的致病机制	246	第三节 病毒传播方式和感染类型	251
第二节 抗病毒感染免疫	248		
第二十二章 病毒感染的检查与防治原则			255
第一节 病毒感染的检查	255	第三节 病毒感染的治疗原则	260
第二节 病毒感染的预防原则	259		
第二十三章 呼吸道感染病毒			264
第一节 正黏病毒	264	第三节 冠状病毒	272
第二节 副黏病毒	270	第四节 其他呼吸道感染病毒	275
第二十四章 胃肠道感染病毒			279
第一节 肠道病毒	279	第二节 急性胃肠炎病毒	284
第二十五章 肝炎病毒			289
第一节 甲型肝炎病毒	289	第四节 丁型肝炎病毒	302
第二节 乙型肝炎病毒	292	第五节 戊型肝炎病毒	303
第三节 丙型肝炎病毒	299	第六节 庚型肝炎病毒与 TT 型肝炎病毒	304
第二十六章 虫媒病毒			307
第一节 流行性乙型脑炎病毒	308	第四节 西尼罗病毒	314
第二节 登革病毒	311	第五节 基孔肯雅病毒	315
第三节 森林脑炎病毒	313		

第二十七章 出血热病毒			317
第一节 汉坦病毒	317	第三节 埃博拉病毒	320
第二节 克里米亚-刚果出血热病毒	319		
第二十八章 人类疱疹病毒			323
第一节 单纯疱疹病毒	324	第四节 EB 病毒	329
第二节 水痘-带状疱疹病毒	327	第五节 其他人疱疹病毒	331
第三节 人巨细胞病毒	328		
第二十九章 反转录病毒			333
第一节 人类免疫缺陷病毒	333	第二节 人类嗜 T 细胞病毒	339
第三十章 其他重要病毒			341
第一节 狂犬病病毒	341	第四节 痘病毒	347
第二节 人乳头瘤病毒	344	第五节 博尔纳病病毒	349
第三节 细小 DNA 病毒	346		
第三十一章 朊粒			351
第三篇 真菌学			
第三十二章 真菌学概述			358
第一节 真菌的生物学性状	359	第三节 真菌感染的微生物学检查与防治	364
第二节 真菌的致病性与免疫性	362		
第三十三章 主要的病原性真菌			366
第一节 浅部感染真菌	366	第三节 真菌毒素与肿瘤	374
第二节 深部感染真菌	369		
索 引			377
主要参考文献			388

一裸露的 DNA 分子盘旋而成,无核膜、核仁等结构;除核糖体外无其他细胞器,但同时含有 DNA 和 RNA 两种核酸。这类微生物包括了细菌、放线菌、衣原体、支原体、立克次体和螺旋体等六大类微生物。另外,这类微生物还包括在极端环境下生存的古生菌(archaea),如嗜热嗜酸菌(thermoacidophile)和极端嗜盐菌(extreme halophile),目前尚未在古生菌中发现致病菌。原核生物与真核生物的细胞结构差异较大,所以有助于寻找抗菌药物的作用靶点。

3. 真核细胞型微生物 真核细胞型微生物(eukaryotic microbe)是分化程度最高的微生物,有核膜、核仁和染色体,细胞质内有多种细胞器,同时含有 DNA 和 RNA 两种核酸。真菌、藻类等即属于这类微生物。真核细胞型微生物与人体细胞的结构相似,给寻找效果好的抗真菌药物带来一定困难。

(二) 微生物的特点

微生物是一种微小的生物,它具有一般生物的共同特征,即新陈代谢、生长繁殖和遗传变异等。此外,微生物还具有以下重要特点。

1. 微生物多以独立生活的单细胞或细胞群体形式存在 动植物细胞是多细胞统一生物体的基本单位,某个细胞只执行着生命活动的某一生理功能。而单细胞的微生物却实现着它的全部生命活动过程,如生长、代谢、繁殖等。加之细菌细胞没有明显的分化,所以微生物的细胞是明显有别于高等动植物细胞的。

2. 微生物代谢能力强、生长繁殖速度快 微生物个体微小,又多以独立生活的单细胞而存在,所以代谢极其活跃。为了适应其活跃的代谢,细菌有极大的比面积(表面积/体容积)。例如一个直径为 $0.5\ \mu\text{m}$ 的球菌其比面积可达 120 000,而人体的比面积仅为 0.3 左右。细菌体积小表面积大,满足了细菌吸收营养物快和排泄代谢废物多的需要。从单位体重来看,微生物的代谢活力要比人大得多,如有的细菌 1 h 内分解糖的重量可为自身体重的 100~1 000 倍,但人要吃掉自身体重 100 倍的糖或粮食,需要花几十年的时间。

微生物新陈代谢能力强、生长繁殖速度快。多数细菌在适宜的条件下,每 20 min 左右就分裂一次,一个细菌经 10 h 就可以繁殖成 10 亿个,所以多数感染性疾病都呈急性过程。掌握好微生物生长繁殖规律,对研究微生物的生物学特性和开发利用都具有重要意义。

3. 微生物容易发生变异、适应性强 微生物大多以独立生活的单细胞而存在,通常都是单倍体,而且基因组相对较小,加之它们新陈代谢旺盛、繁殖快,数量多以及与外界环境直接接触等原因,容易发生变异,可在短时间内产生大量变异的后代。在外界环境条件发生剧烈变化时,大多数微生物死亡而被淘汰,而发生了变异的微生物则因适应新的环境条件而生存了下来,这就是自然界的物竞天择,适者生存。微生物具有极其灵活的适应性,这是高等动植物所无法比拟的。例如微生物对环境条件、尤其是“极端环境”的适应力是极其惊人的,堪称生物界之最,在一般生物无法生存的高温或低温、酸、碱、高盐等条件下都有微生物的存在,可以说微生物将永远伴随人类的存在而存在。

4. 微生物种类繁多、分布广泛 微生物是一个种类繁多,十分庞杂的生物类群。除前述与医药关系密切的八大类微生物外,还包括蓝细菌、古生菌、藻类和原生动物。各大类群的微生物各自又有千万种,例如真菌都有十多万种。它们适应能力强,几乎可以利用世界上所有的物质,一般动植物无法生存的极端环境中也有微生物的存在。微生物广泛分布于土壤、空气和水等自然环境中,动植物和人的体表以及与外界相通的腔道中也有微生物存在,其中土壤是微生物分布最多的地方,一克肥沃的土壤中,微生物的数量可达到数十亿之多。微生物在土壤中不仅数量最大,而且种类也多,他们对自然界各种物质的转化和循环起着非常重大的作用。

二、微生物与人类的关系

自然界中的微生物不仅种类繁多、数量巨大、分布广泛,而且所起的作用也多种多样,其中大多数微生物对人和动植物是无害或有益的。地球上所有的生物能如此生机勃勃地持续发展,一方面依赖组成有机体的重要生命元素,如碳、氮元素等的不断转化和循环,一方面绿色植物依靠太阳能量,吸收 CO_2 和 H_2O 进行光合作用,合成含碳有机化合物,将光能转化为化学能,直接或间接地供给动物和人类使用。那么大气中的 CO_2 又是从何处来的呢?简单的回答就是微生物的矿化作用。 CO_2 可以通过燃烧和动物呼吸产生,但主要还是通过微生物分解动植物尸体所产生。据有关资料报道,在地球的生物活动范围内,90%以上的 CO_2 都是微生

物生命活动的产物。换言之,如果没有微生物的分解作用,那么地球上的有机物就会堆积得越来越多,而植物所需要的营养物质就会越来越少,一切生物都将无法生存,也就没有我们人类的今天。微生物除了参与碳元素的循环外,还参与了氮、磷、硫、铁等元素的转化作用。

微生物与人类的生产活动也密切相关。在工业上,如食品、皮革、纺织、石油化工、冶金以及污水处理等方面,微生物都发挥了巨大的作用。在农业上可用于造肥、防治病虫害等。在医药工业中利用微生物生产抗生素、维生素、激素、氨基酸、核苷酸以及有机溶媒、生物碱和酶制剂等。总之,自然界中的微生物绝大多数对人是有益的,充分开发和利用微生物资源就能更好地造福于人类。

在人类和动物口、鼻、咽部以及消化道中,定植着不同种类和不同数量的微生物,总共达到 10^{14} 个细菌,是人体组织细胞数量的 10 倍。在正常情况下它们对人体是无害的,有些还是有益的,被称之为正常菌群(normal flora)。生活在人肠道中的微生物能合成人类需要的维生素、氨基酸,供人体吸收利用,所以它们可作为微生态制剂进行开发利用。少数微生物具有致病性,能引起人类的痢疾、结核、流感、病毒性肝炎、艾滋病、鼠疫和霍乱等传染病,这些具有致病性的微生物被称为病原微生物(pathogenic microbe)。此外,微生物的危害性还表现在引起工农业原料、药品以及食品和生活用品的腐败霉烂等。

第二节 微生物学与医学微生物学

1. 微生物学 微生物学(microbiology)是研究微生物在一定条件下的形态、结构、生理、遗传变异和分类等,以及与人类、动植物、自然界之间的相互关系的一门科学,是生命科学的一个重要分支。微生物学工作者的主要任务,一是改造、控制或消灭对人类有害的微生物,使人类的感染性疾病得到有效的预防和治疗;二是将对人类有益的微生物用于人们的生产和生活实践,延长人类的生命周期和提高生活质量。

2. 微生物学的分支学科 微生物与生命科学关系非常密切,研究领域和范围日益广泛和深入,从而微生物学又形成了很多分支学科。着重于微生物学基础理论研究的有普通微生物学、微生物生理学、微生物分类学、分子微生物学等。按应用范围的不同可划分为:工业微生物学、农业微生物学、海洋微生物学、医学微生物学、药学微生物学等。按研究对象划分有细菌学、真菌学、病毒学、放线菌学等。此外,还有微生物学与细胞生物学融合形成的交叉学科——细胞生物学(cellular microbiology)。随着科学技术的不断进步,将来还会出现一些新的微生物学分支学科。

3. 医学微生物学 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、机体的抗感染免疫,以及相关的感染性疾病的特异性诊断、防治措施,以达到控制和消灭感染性疾病,提高人类健康水平的目的。

医学微生物学是基础医学中的一门重要学科,能为学习临床各科的感染性疾病、传染性疾病、超敏反应性疾病以及肿瘤等奠定重要的理论基础。医学微生物学分为细菌学、病毒学、真菌学三篇,每篇内容分为总论和各论两个部分,分别讲述原核细胞型微生物、非细胞型微生物和真核细胞型微生物的形态结构、生长繁殖、遗传变异等生物学特性,常见的病原微生物的致病物质及其致病机制,感染与机体抗感染病免疫的相互关系,以及相应疾病的微生物学检查方法和防治原则。

第三节 医学微生物学发展简史

医学微生物学是人们在各种感染性疾病的长期斗争中逐步发展起来的,已经为我们积累了丰富的经验和教训,对本学科的发展有了深厚的积淀。回顾医学微生物学的发展历程,我们将受到深刻的启迪,应当学习前辈科学家们从偶然现象当中去发现它的必然,培养严谨的创新思维和求是的科学精神,把医学微生物

学与其他学科紧密联系在一起,为感染性和超敏反应性疾病的防治打下良好基础。医学微生物学的发展历程分为经验时期、实验时期和现代时期。

一、经验时期

经验时期就是指人类还没有观察到微生物或开展实验研究的阶段。公元前 17 世纪(殷商时期),我国就有了酒、醴(甜酒)等的记载,这说明早在三千多年前,我国就已将微生物应用于生活实践了。北魏(公元 386~534 年)贾思勰的《齐民要术》一书中,详细记载了制醋的方法;在 18 世纪清乾隆年间,师道南在《天愚集》中就生动描述了当时的鼠疫流行情况;我国在很早就应用中草药治疗传染病了,并且发明了用人痘苗预防天花(公元 998~1022 年),到 16 世纪明隆庆年间(1567~1572),人痘已经有了很大改进并普遍应用,先后传至周边邻国及英国。人痘苗接种可以说是免疫学的开端,而抗感染免疫是免疫学的核心内容之一。

二、实验时期

实验时期则是指人类开展医学微生物学实验研究的阶段,并有了重大发现核进展。1676 年,荷兰人列文虎克(Antony Van Leeuwenhoek, 1632~1723)用自制的能放大 266 倍的显微镜,观察了牙垢、粪便、井水及各种污水,首次在显微镜下观察到球状、杆状、螺旋状的微小生物,证实了微生物的客观存在。

19 世纪中后期,由于法国的巴斯德(Louise Pasteur, 1822~1895)和德国的郭霍(Robert Koch, 1843~1912)的卓越成就,更繁荣了微生物学实验时期。巴斯德根据著名的曲颈瓶实验(goose neck test)彻底推翻了自然发生学说,并建立了病菌学说(germ theory),认为活的微生物才是传染病、发酵和腐败的真正原因。他创立了巴氏消毒法、研制了鸡霍乱杆菌和炭疽芽胞杆菌减毒疫苗以及狂犬疫苗。巴斯德把微生物学的研究从微生物形态描述推进到了微生物生理学研究的水平,使之成为一门独立学科,他不愧是微生物学的奠基人。郭霍(Robert Koch, 1843~1910)是另一位微生物学奠基人,他对微生物学的贡献主要有三方面:① 他创用了固体培养基,使从标本中分离细菌的纯培养物成为可能,并创立了细菌染色方法和实验动物感染方法。② 他分离得到多种病原菌,如结核杆菌、霍乱弧菌等,对医学微生物学发展作出了积极的贡献。③ 他提出了确定病原菌的郭霍法则(Koch postulate),即病原微生物总是在患传染病的机体中发现而不存在于健康个体中;可以在体外获得病原菌的纯培养物,并能传代;这种纯培养物接种于易感动物能引起同样疾病,并从感染的实验动物中重新分离出相同的病原菌。

1892 年,俄国学者伊万诺夫斯基(Ивановский ДИ)发现了第一个植物病毒——烟草花叶病毒(TMV),从此开创了病毒学研究的新领域。1897 年,德国学者勒夫勒(Loeffler)和弗施(Frosch)发现了第一个动物病毒——口蹄疫病毒。1901 年,美国学者里德(Reed)分离成功第一个人类病毒——黄热病毒。1951 年,英国学者 Twort 发现了细菌病毒——噬菌体(bacteriophage),使病毒学领域的研究得到迅速发展并进入高潮。他们对病毒学的建立、对医学微生物学的发展起了积极的推进作用。由此可见,病毒是发现最晚的、研究最难的、存在未知数最多的微生物,也是当今医学微生物学领域的研究热点。

为了控制微生物感染,欧立希(Ehrlich)于 20 世纪初合成了治疗梅毒的化学剂——砷凡纳明(编号 606)和新砷凡纳明(编号 914),开创了化学治疗(chemotherapy)的新时期。1935 年,杜马克(Domagk)发现百浪多息(prontosil)可治疗链球菌感染,很快证明这是由于百浪多息在体内转化为磺胺所致,由此开始合成一系列磺胺药物,形成了目前应用的磺胺类抗菌药物。1929 年,英国学者弗莱明(Alexander Fleming)从纯培养平板上污染的青霉菌中发现了青霉素(penicillin),Florey 等将青霉素提纯并于 1940 年成功应用于临床。1944 年,美国瓦克斯曼(Waksman)发现链霉素(streptomycin),接着又发现氯霉素、金霉素、土霉素等,开创了寻找抗生素的黄金时代。物转星移,当年的黄金时代早已不复存在,现在人们把寻找新抗生素的目光转向了极端微生物。

在此时期,医学微生物学还为核酸的生物学作用研究提供了重要资源。1944 年,Avery 等通过著名的肺炎球菌转化实验,证明了使其发生遗传性改变的转化因子是 DNA 而不是蛋白质,这一发现极大地推动了对核酸结构与功能的研究。

三、现代时期

现代时期是指人类可以从分子水平和基因水平认识微生物的阶段。从1953年Watson和Crick提出了DNA结构的双螺旋模型开始,整个生物科学就进入了分子生物学研究的新时代,同时也是医学微生物学发展史上成熟期到来的标志。这一时期的医学微生物学,从一门在生命科学中以应用为主的学科,迅速成长为一门十分热门的前沿基础学科,渗透到许多生命学科的研究领域,尤其是分子生物学、分子遗传学、生物化学等,并取得了巨大成就。1960年, Jacob等通过对大肠杆菌乳糖发酵过程研究,提出了乳糖操纵子模型(lac operon model),开创了基因表达调控机制研究新领域;1988年, Mullis和Saiki等从嗜热杆菌(*Thermus aquaticus*)中提取到一种耐热DNA聚合酶,建立了稳定的体外核酸扩增技术——聚合酶链式反应(Polymerase Chain Reaction, PCR),成为生物学领域中核酸扩增技术的一场革命。在基础理论的研究方面,力求从分子水平去揭示微生物形态结构、生理代谢、生长繁殖、遗传变异等生命活动的规律和机制。医学微生物学已成为分子生物学的三大支柱(生物化学、遗传学和微生物学)之一。在应用方面,向着更自觉、更有效和可人为控制的方向发展。自20世纪70年代初,发酵工程的研究与遗传工程、细胞工程和酶工程等紧密结合,使微生物已成为了新兴的生物工程的主角。基因工程中有基因供体,基因载体、工具酶和基因受体等四个主要元素,其中除基因供体可以是来自任何生物的基因外,至今所用的基因载体、工具酶和基因受体,都与微生物有密切关系,由此显示出微生物在当代基因工程中的突出地位。医学微生物学中的一套独特的实验技术迅速应用到高等生物的研究中,例如将动、植物体内原来联系紧密的细胞群在人为条件下各自分离、使之单细胞化,再在发酵罐中进行大规模深层培养,包括烟草单细胞、人参或洋地黄细胞、小鼠肿瘤细胞都已可像微生物那样进行深层液体培养。又如HeLa细胞,白血病细胞或杂交瘤细胞等都可以在人工培养基平板上,像微生物的菌落那样进行克隆化生长和单克隆制备。另外,显微镜技术、无菌操作技术、纯种分离和克隆化技术、突变型标记和筛选技术、菌种保藏技术、原生质体融合技术以及DNA重组技术等,也已成为生命科学领域研究的必要手段,使医学微生物学为整个生命科学的发展作出了巨大贡献。表0-1列举了与医学微生物学有关的诺贝尔奖获得者及其主要贡献,既希望借此反映本学科对生命科学的重要贡献,但更希望激发大家探索和研究医学微生物的热情。

表0-1 与医学微生物学相关的诺贝尔奖获得者

获奖时间	获奖者	主要成就
1901	Emil von Behring(德国)	1890年,制成白喉抗毒素血清,建立血清治疗感染疾病的方法
1905	Robert Koch(德国)	1882年,分离和鉴定结核分枝杆菌、霍乱弧菌;提出确定病原体学说
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
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,发现纯化结晶的烟草花叶病毒仍具有感染性,制备出病毒晶体
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,并推动抗生素研究热潮
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,通过影印培养方法证明细菌的耐药性和抗噬菌体变异是自发产生的,促进了细菌遗传学研究
1965	Francois Jacob(法国) Jacques Monod(法国)	1960年 Jacob和Monod提出乳糖操纵子模型(Lac operon model)
1966	Peyton Rous(美国)	发现鸡肉瘤病毒,并证明Rous病毒可致肿瘤

续表

获奖时间	获奖者	主要成就
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“澳抗”,后证实为乙型肝炎病毒表面抗原 Gajdusek发现Kuru病和羊瘙痒病是由慢病毒引起的
1978	Daniel Nathans(美国) Wemet Arber(瑞士) Hamilton Smith(美国)	1962年,Nathans用 <i>E. coli</i> 培养物提取物表达的f2噬菌体衣壳蛋白 1967年Arber发现细菌DNA甲基化酶,1970年Smith发现细菌内切酶,后广泛用于分子生物学研究
1980	Paul Berg(美国)	1972年,Berg将λ噬菌体基因和 <i>E. coli</i> 的半乳糖操纵子模型(galactose operon)插入到SV40 DNA中,开创基因重组技术
1984	Kohler G(德国)	用杂交瘤技术制备单克隆抗体
1989	J. Mechael Bishop(美国) Harold Varmus(美国)	1976年,在动物和人类细胞中发现Rous鸡肉瘤病毒的癌基因,提出原位癌基因(proto-oncogene)的概念
1993	Kary Mullis(美国)	1988年,从嗜热菌 <i>Thermus aquaticus</i> 中分离出耐热DNA多聚酶(Taq酶),创立稳定的PCR技术
1997	Stanley Prusiner(美国)	提出朊粒(prion)是羊瘙痒病和疯牛病的病因
2005	Barry J Marshall(澳大利亚) J. Robin Warren(澳大利亚)	1983年,从胃炎和胃溃疡组织标本中分离出幽门螺杆菌,并证实该菌是消化道溃疡及胃炎的病原菌
2008	Harald Zur Hausen(德国) Francoise Barre-Sinoussi(法国) Luc Montagnier(法国)	发现HPV是宫颈癌的病原体 1983年,分离到AIDS的病原体——HIV

此外,由于各学科的相互渗透,新技术的广泛应用,使医学微生物学也得到迅速发展。一是新现(emerging)的病原微生物在不断地被发现,自1973年以来,已经发现数十种新病原体,如HIV、埃博拉病毒、西尼罗病毒、SARS冠状病毒、肠出血性大肠杆菌O157、霍乱弧菌O139血清型、幽门螺杆菌、H7N9禽流感病毒等(表0-2),严重危害人类健康。二是诊断技术在不断更新,特别是PCR技术在病毒和生长缓慢的细菌检查中得以广泛应用,敏感性达到Pg水平,并使微生物学检验逐渐趋于微量化和自动化。三是疫苗研究的突破,已从传统的全菌疫苗,发展到亚单位疫苗、基因工程疫苗、治疗性疫苗和核酸疫苗等。四是微生物基因组学研究进展迅速,目前已完成数百种微生物(其中细菌有近300种)核酸的测序工作,我国科学工作者也完成7种细菌的基因组测序工作。

表0-2 新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)	婴幼儿腹泻
1975	细小病毒B19(Parvovirus B19)	慢性溶血性贫血
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(Legionaire's 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-1)	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; H7)	溶血性尿毒综合征(hemolytic uremic 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)