



中国致敏空气真菌学

CHINA ALLERGIC AEROMYCOLOGY

于世英 乔紫慧 陈英杰 编著



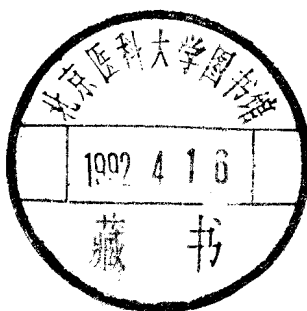
人民卫生出版社

120045

14
中国致敏空气真菌学

CHINA ALLERGIC
AEROMYCOLOGY

叶世泰 乔秉善 路英杰 编著



A1C00953850

人民卫生出版社

(京)新登字 081 号

中国致敏空气真菌学

叶世泰 乔秉善 路英杰 编著

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

人民卫生出版社胶印厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 16 1/2印张 4插页 390千字

1992年1月第1版 1992年1月第1版第1次印刷

印数: 00 001—1 250

ISBN 7 117-01602-7/R · 1603 定价: 15.00 元

[科技新书目 252—204]

前 言

DF 12

真菌对人类健康的危害，主要表现在致感染、致中毒和致过敏三个方面。对于真菌感染与真菌中毒等问题，近年来国内已有不少这方面的著述问世。但对于真菌的致敏问题，则迄今还没有一本这方面的专著。实际上，我国地处温带及亚热带，空气中的致敏真菌种类浩繁，分布极广。真菌致敏在我国人群中的发病率颇高。仅在呼吸道变态反应病人中，约有三分之一的患者有真菌变态反应问题。在皮肤变态反应及胃肠变态反应中，由真菌过敏引起者亦属不少。只是由于国内从事此项研究的人员尚不多，检测方法和鉴定手段亦尚不完善，因此掩盖了这一问题的严重性。

我们从50年代后期即已结合我国国情，开始从事有关真菌变态反应的研究。在实验室方面，着重在气传真菌的形态研究、地区分布及季节规律调查和真菌抗原的制备等。在临床方面，着重在真菌变态反应性哮喘、真菌变态反应性鼻炎、真菌变态反应性肺肺炎、变态反应性支气管真菌症等的诊断与防治。30年来积累了较为丰富的经验与资料。本书主要介绍气传真菌与变态反应的关系；气传真菌的实验方法；并通过光学及电子显微镜技术，从形态上介绍100种经我们从环境空气中收集到的常见气传真菌。对每种真菌的分类学归属、生长习性、形态特征、地区与季节分布、致病性等均作了概要介绍。本书所载入的415幅有关真菌形态的显微照片，图像之清晰、描绘之精细、资料之丰富，堪与国内外同类书刊相媲美。

我们希望通过本书的出版，能唤起国内对真菌变态反应的重视与兴趣；另一方面，亦将使从事变态反应和真菌研究工作者，对于识别及鉴定气传致敏真菌有所帮助，以推动我国真菌变态反应的研究。

气传真菌的种类极为浩繁而复杂。我们现有的工作显然还是初步的，菌种的收集和鉴定还在继续进行，我们希望再过一段时间，继续整理归纳，编辑成书，奉献给广大的读者。

本书在编写过程中，得到了协和医院电镜室、中日友好医院电镜室、医学科学院医学情报所声相室的大力协助；尤其是多年从事医学真菌学研究的老前辈郭可大教授，在身体欠佳和工作极其繁忙的情况下，亲自审阅了原稿，对本书给予了热情地肯定，并提出非常中肯的修改意见，谨在此表示衷心地感谢！

由于我们工作范围的局限，势难将气传真菌与有关真菌变态反应的各种问题都谈得很深入。应该承认，当前人类对于真菌变态反应的认识还仅仅是初步，我们现有的一些观点亦未必都很成熟，书中载入的真菌有一些其致病性尚待研究，亦有一些国内尚未见有报道，定名上未必都很准确，衷心欢迎批评指正和切磋探讨。但愿中国的真菌变态反应研究，能在广大读者和变态反应工作者的关心和参与下取得长足的进展。

作 者

一九九〇年九月于北京协和医院

目 录

第一章 真菌的基本知识.....	1
一、真菌的概念	1
二、真菌的主要特征.....	1
三、真菌的分类单位.....	3
四、真菌的传播.....	3
第二章 气传真菌与变态反应.....	5
一、真菌变态反应的认识史.....	6
二、大气真菌学.....	7
三、真菌的致敏性.....	8
四、致敏真菌的来源、分布与致敏途径.....	9
五、常见致敏真菌的种类.....	11
六、影响真菌变态反应的因素.....	12
七、真菌过敏在变态反应临床上的重要性.....	13
八、气传致敏真菌的调查.....	14
九、真菌变态反应的免疫学特性.....	15
十、气传真菌对变态反应的易感性.....	16
十一、致敏真菌抗原的毒性.....	17
十二、真菌变态反应的地区性.....	17
十三、真菌变态反应的季节性.....	19
十四、真菌变态反应的临床表现.....	20
十五、真菌变态反应的发病性别、年龄及病程.....	25
十六、真菌变态反应的诊断.....	26
十七、真菌变态反应的鉴别诊断.....	31
十八、真菌变态反应的防治.....	32
十九、真菌变态反应的前瞻.....	34
第三章 气传致敏医学真菌的实验方法.....	36
一、空气中真菌的分离接种.....	36
二、空气中真菌的调查方法.....	37
三、空气中真菌的鉴定技术.....	39
第四章 扫描电镜真菌样品的制备技术.....	42
一、真菌样品制备的基本要求.....	42
二、真菌样品的制备程序.....	42
第五章 气传致敏真菌的生物学特性.....	45
一、总状毛霉.....	45
二、刺状毛霉.....	45

三、美丽放射毛霉.....	46
四、匍枝根霉.....	47
五、米根霉.....	48
六、少根根霉.....	48
七、分支犁头霉.....	49
八、蓝色犁头霉.....	50
九、伞卷霉.....	50
十、总状共头霉.....	51
十一、刺孢小克银汉霉.....	52
十二、南瓜笋霉.....	53
十三、冠虫霉.....	53
十四、球毛壳菌.....	54
十五、绳生毛壳菌.....	55
十六、啤酒酵母.....	55
十七、玉米黑粉菌.....	56
十八、麦散黑粉菌.....	56
十九、棒曲霉.....	57
二十、阿姆斯特丹曲霉.....	58
二十一、匍匐曲霉.....	58
二十二、薛氏曲霉.....	59
二十三、局限曲霉.....	60
二十四、黄曲霉.....	61
二十五、烟曲霉.....	62
二十六、黑曲霉.....	62
二十七、白曲霉.....	63
二十八、构巢曲霉.....	64
二十九、杂色曲霉.....	65
三十、萨氏曲霉.....	65
三十一、焦曲霉.....	66
三十二、棕曲霉.....	67
三十三、土曲霉.....	67
三十四、产黄青霉.....	68
三十五、桔青霉.....	69
三十六、娄地青霉.....	70
三十七、圆弧青霉.....	71
三十八、荨麻青霉.....	71
三十九、岛青霉.....	72
四十、宛氏拟青霉.....	73
四十一、胶帚霉.....	74

四十二、好食串珠菌·····	74
四十三、粉红单端孢霉·····	75
四十四、砖红轮枝孢霉·····	76
四十五、葡萄孢霉·····	76
四十六、灰葡萄孢霉·····	77
四十七、头孢霉·····	78
四十八、康氏木霉·····	78
四十九、绿色木霉·····	79
五十、短帚霉·····	80
五十一、光孢帚短霉·····	80
五十二、单头孢霉·····	81
五十三、黄球瘤孢菌·····	82
五十四、白地霉·····	82
五十五、卵串孢菌·····	83
五十六、树粉孢霉·····	84
五十七、壳皮霉·····	84
五十八、汉斯霉·····	85
五十九、球孢白僵菌·····	86
六十、枝孢芽枝菌·····	86
六十一、蜡叶芽枝菌·····	87
六十二、大孢枝孢菌·····	88
六十三、互隔交链孢霉·····	88
六十四、匍柄霉·····	89
六十五、簇孢匍柄霉·····	90
六十六、柔毛匍柄霉·····	90
六十七、弯孢菌·····	91
六十八、新月弯孢菌·····	92
六十九、禾草蠕孢菌·····	92
七十、顶套菌·····	93
七十一、黑葡萄状穗霉·····	94
七十二、柱孢葡萄状穗霉·····	94
七十三、刺黑乌霉·····	95
七十四、球形阜孢·····	96
七十五、葱煤斑疣蠕菌·····	97
七十六、刀孢霉·····	97
七十七、色串孢菌·····	98
七十八、球黑孢菌·····	98
七十九、田字孢菌·····	99
八十、单纯沃德霉·····	100

八十一、星霉.....	100
八十二、亚黑团孢菌.....	101
八十三、喙枝霉.....	102
八十四、尾孢霉.....	102
八十五、深红酵母.....	103
八十六、出芽短梗霉.....	103
八十七、白色假丝酵母.....	104
八十八、禾谷镰刀菌.....	105
八十九、燕麦镰刀菌.....	105
九十、黑附球菌.....	106
九十一、紫附球菌.....	107
九十二、具柄矛束孢霉.....	108
九十三、盘多毛孢菌.....	108
九十四、茎点菌.....	109
九十五、球形茎点菌.....	110
九十六、盾壳菌.....	110
九十七、有色二孢菌.....	111
九十八、壳二孢菌.....	111
九十九、球壳孢菌.....	112
一百、壳霉孢菌.....	112
附录1. 真菌名词解释.....	114
附录2. 真菌分类大纲.....	118
主要参考文献.....	127

第一章 真菌的基本知识

一、真菌的概念

真菌是一类数目庞大的细胞生物，种类极多，分布广泛，自然界中约有十万多种。据我国真菌学家估计，中国大约有真菌4万余种。日常生活中经常食用的蘑菇、木耳、银耳，到中药里的灵芝、茯苓；酿酒、发面用的酵母，酒曲的曲种(曲霉、根霉)，做酱、豆腐乳用的毛霉、红曲霉，产生青霉素的青霉，生产赤霉素的镰刀菌，生物杀虫农药白僵菌，食品、衣物、用具等因潮湿而发的霉，某些禾本科农作物产生黑穗病、锈病的黑粉菌及锈菌等等，都是真菌。

尽管真菌的数量这样庞大，形态上又有极明显的差异，但它们都具有共同特性，即真菌都不含叶绿素，不能自制养料，是寄生或腐生的有机体；除少数种类是单细胞生物外，绝大多数真菌都是多细胞的有机体，都具有明显的细胞壁、细胞核，贮存的养料物质多为糖和蛋白质；绝大多数真菌的有机体是由微细的管状菌丝组成。菌丝可分有隔与无隔两种。无隔菌丝是由一个多核的有分支或不分支的细胞组成的。有隔菌丝是由多个细胞组成的，每个细胞中都含有一至两个或多个细胞核。高等真菌的菌丝，都具有一定的形状，并能分出能产生有性孢子的子实层——子实体。绝大多数真菌具有无性繁殖和有性繁殖两种方式；少数真菌只有无性繁殖，或很少进行有性繁殖。

综上所述，现代真菌学家为真菌下的定义是：具有真正的细胞核、能产生孢子、无叶绿素、以吸收为营养方式，它们一般进行有性和无性繁殖，并且是常有分支的丝状营养结构，其细胞壁含有几丁质或纤维素或两者皆有的有机体称真菌。

二、真菌的主要特征

根据现代分类学方法，真菌门下分为五个亚门，即鞭毛菌亚门，接合菌亚门，子囊菌亚门，担子菌亚门，半知菌亚门。亚门在真菌分类中最为重要，掌握每个亚门的主要特征，就为研究和认识真菌打下了基础。当在鉴定一株真菌时，先把观察到的菌丝结构、孢子形态及着生情况和各亚门的特征加以对照，确定所属的亚门，然后循此查阅有关资料。现将气传致敏真菌所属的亚门特征简介如下。

1. 接合菌亚门 本亚门是较低等的一类真菌，也是数量最少的一个亚门，共有115属，610种。其中接合菌纲、毛霉目、毛霉科是最大的一科，这个科中的毛霉、根霉、犁头霉、共头霉等，既是条件致病菌，可引起人类深部真菌病，又是引起呼吸系统等变态反应的重要致敏真菌。本亚门的主要特征是：

(1) 菌丝多为管状，通常无横隔(个别种类有少数隔膜)，有分支或假根等，菌丝直径较大。

(2) 无性繁殖时，多数是在孢子囊中产生孢子。孢子囊通常生在营养菌丝的顶端，或是生在被称为孢囊梗的特殊繁殖菌丝的顶端。在孢子囊的幼期，其中充满着多核的原生质，当发育时，整个原生质割裂成许多小块，每个小块发育成为一个孢囊孢子。孢囊孢子靠风来传

播，在适当的环境下孢子萌发生一芽管，进而发育成新的菌丝体。

(3) 有性生殖时，为配子或配子囊交配，然后形成休眠孢子、接合孢子。

2. 子囊菌亚门 本亚门是真菌中比较大的一个亚门，约有2700属、28000多种。从它们的复杂结构看，较接合菌进化得多，而且很可能是从接合菌演变来的。如空气中常见的毛壳菌、蛹孢假壳菌、荚孢腔菌等，均属于这一亚门。本亚门的主要特征是：

(1) 大多数种产生的子实体都含有子囊。子囊多为细长的棍棒形或圆筒形的袋状结构，也有少数为球形、卵形或长方形。通常子囊为一个腔，里面形成子囊孢子，也有的为分隔子囊。

(2) 子囊内具有一定数量的孢子，通常为8个，但因菌种的不同，孢子数目多少亦不完全一样。孢子的大小、形状、颜色及其它特征变化很大。通常以子囊孢子的特征作为子囊菌分类的依据。

(3) 无性繁殖可通过分裂、芽殖、断裂、粉孢子、厚垣孢子或分生孢子等进行

(4) 有性生殖是将两性的核结合起来，聚在一个细胞内，形成配偶，称为双核期。经过连续的双核并裂产生许多双核细胞。双倍体的核在将要发育成子囊的子囊母细胞中接合后，立即进行减数分裂，产生8个核，从而形成典型的8个子囊孢子。

(5) 许多子囊菌，特别是寄生的，每年只出现一次有性阶段，经常遇到的是分生孢子阶段。

3. 担子菌亚门 是真菌各亚门中最高级的一个亚门，约有1100属、16000多种。如蘑菇、木耳、灵芝以及空气中极多见的黑粉菌、锈菌（孢子）等都属于本亚门。其主要特征是：

(1) 有特殊的产孢子体，即担子。担子上通常生四个担孢子，担孢子的质配、核配和减数分裂发生在担子内。担孢子可以是圆形、椭圆形、狭长形或腊肠形；无色或有色素，有很多颜色很浅，只有当孢子成团堆积时方易识别。

(2) 无明显的生殖器官，两性的结合是由未经分化的菌丝的结合或孢子的结合。结合时只行质配，不行核配，结果有一个双核细胞期，并以特殊的锁状联合的方式形成新的双核细胞。两性细胞核在形成孢子之前才行核配，随之行减数分裂，产生单倍体的担孢子。

(3) 无性繁殖借助于芽殖、菌丝体的裂殖，或产生分生孢子和粉孢子。黑粉菌经常产生分生孢子，它的分生孢子是从担孢子和菌丝体两者芽殖而形成的；锈菌产生夏孢子，它在起源上和功能上是分生孢子；许多其它担子菌也产生分生孢子。有些担子菌的菌丝体通常裂成单细胞段，这些菌丝体的碎片即粉孢子。

(4) 有性生殖是以体细胞配合或受精作用来实现的。在产生体细胞的种内，两个单核细胞菌丝互相接触，接触点的胞壁溶化，一个细胞的核穿孔而进入另一个细胞内，使之成为双核。这个双核细胞连续分裂产生二生的双核菌丝体；在产生粉孢子的担子菌的种内，质配作用常在粉孢子和营养菌丝的联合时发生。

总之，担子、双核菌丝体和锁状联合的形成，是担子菌的三个典型特征。

4. 半知菌亚门 是尚未发现有性阶段的子囊菌及少数担子菌的分生孢子阶段的类群。它还包括一些在有性阶段发现前已经描述及定名的已知子囊菌及担子菌的无性阶段。半知菌的数量众多，在已经描述过的90000多种真菌中，半知菌占30000种以上。许多与变态反应有关的真菌如曲霉、青霉、芽枝菌、交链孢霉、木霉等，均属于本亚门。其主要特征是：

(1) 它们仅靠分生孢子或菌丝的碎片进行繁殖。分生孢子通常产生在分生孢子梗上，分

生孢子的形态不一，它们的产生有的是从普通的营养菌丝而来的，无任何明显的器官；或者可以组成一定的子实体，最普通的子实体有分生孢子器，分生孢子盘。

(2) 在它们的生活史中，仅发现了其无性阶段，所以称之为半知菌（或称不完全菌）。事实上，现已知道许多半知菌已发现了有性阶段。

(3) 菌丝都有隔膜，菌丝体发育良好，分支繁茂，有些种只有假菌丝或酵母状细胞。

三、真菌的分类单位

和高等植物的分类单位一样，“种”是分类上的基本单位。把具有共同祖先、亲缘关系较近的各个种，归纳为较大的分类单位即“属”，按照起源共同性的原则，又把一些属归纳为“科”，把科归纳为“目”，目又归纳为“纲”，最后还是按亲缘关系，把纲合并成“门”。门是分类学上的最大单位，也是最高等级。这就是生物分类系统通用的单位门、纲、目、科、属、种。在每一级单位上，又常设有较小的单位而冠以亚字，如亚纲、亚目、亚科、亚属、亚种。种以后还设有“变种”等单位。

门的学名词尾是 -mycota、纲的词尾是 -mycetes、目的词尾是 -ales、科的词尾是 -aceae；亚纲、亚目、亚科的词尾分别是 mycetidae、-ineae、-oideae。

根据上述的等级分类方法，现以总状毛霉举例说明：

界 真菌界 The Fungi

门 真菌门 Eumycota

亚门 接合菌亚门 Zygomycotina

纲 接合菌纲 Zygomycetes

目 毛霉目 Mucorales

科 毛霉科 Mucoraceae

属 毛霉属 Mucor

种 总状毛霉 Mucor racemosus

真菌分类的目的，首先是根据国际上已经承认的一些分类系统来给每一种真菌命名，以便于交流有关真菌的各方面知识；其次是尽可能地指出已知菌种之间的亲缘关系，因为亲缘关系相近的种，其生物学特性也相似。如果忽视了物种的系统分类位置，那么你对此所研究的一切资料，都无法被别人利用或造成混乱。

四、真菌的传播

真菌的繁殖量大且速度快，例如小麦锈菌一个夏孢子堆有1000个夏孢子，一个季节一般繁殖4~5代，则夏孢子可达1万亿个。

真菌的传播主要是靠孢子，当然一些真菌的子实体、菌核和菌丝碎片等也可以传播。传播的方式可有多种，如风力传播、水力传播、动物传播、人为传播等。其中风力传播最为广泛。真菌虽然不在空气中繁殖，但是它的孢子却大量地随风飘浮在天空。其原因是真菌的孢子数量极大，体积又很小，有些真菌的孢子成熟后又容易与产孢组织分离，因此一遇风便被带到空中而到处传播。风力传播包括水平传播和垂直传播，在自然界中常常是两者同时进行。据国外调查，在美国波士顿海拔6000m的上空发现青霉和曲霉的孢子；另据有人统计，20g发霉的干草，在风速1.2m/s的条件下，3分钟内吹散的孢量可达 112×10^6 g。这些飘浮在

空气中的真菌孢子，不仅是重要的吸入致敏原，而且由于它们保持萌发能力，遇到合适的环境条件，很快地发育生长成新的个体，所以也是引起人和动、植物病害的主要病原真菌。

(乔秉善)

第二章 气传真菌与变态反应

真菌是自然界分布最广的一类生物体。世界上约共有8万至12万种真菌。它存在于地表、土壤、水中、空气中及一切器物的表面或内部。即使在人迹罕见的地方亦有真菌的存在。它是自然界生态循环中最主要的平衡环节之一。如果没有真菌的存在,则世界的面貌将会完全改观。一切动、植物死亡后的尸体和残株将因没有真菌的腐殖而堆积如山。另一方面,一切高等植物则将因得不到从土壤中吸收真菌腐殖质的营养而无从生长。动物亦将因失去食物来源而无法生存。有了真菌的存在,随之也就有了一切高等动植物赖以生长的泉源。当今人类还在利用真菌进行无穷的物质创造。如酿造、化工发酵、制药、食品加工、食用真菌栽培等。可以断言,地球上如果没有了真菌,亦将不会有人类存在。但是另一方面,自然界浩如烟海的真菌,亦正给人类健康构成多种多样的影响。真菌的感染、真菌的致毒性、致癌性、致畸性、致敏性等,都是威胁人类健康乃至生命的大问题。在变态反应临床上最受人瞩目的问题之一是真菌的致敏问题,亦即真菌的变态反应。

据1987年Bush及Yunginger报道,正常人在日常生活中,每天约与100种不同的真菌相接触。在空气中的真菌孢子计数经常大幅度超过花粉的计数量。有时真菌孢子的计数可达花粉计数的1千倍。真菌孢子的季节性消长不如花粉明显,多数气传致敏真菌实际上都是全年存在的。真菌吸入的量亦不受室内室外的限制,无论室内室外孢子量都很惊人。据Harris测验,如将1g的交链孢霉*Alternaria*孢子吹入约213m³的小室的空气中,然后请间链孢霉皮试阳性的12名病人进入此室,呼吸带有间链孢霉孢子的空气,有10人相继哮喘发作。

Pennington用棉拭子从真菌培养碟上拭取少量真菌孢子,涂抹到61名对真菌皮试阳性者的鼻粘膜上,结果有22人迅速引起了过敏性鼻炎的发作。在北欧,变态反应病人中对真菌变应原皮试的阳性率为4~80%,皮试与真菌过敏症状的相符率为50%。

Salvaggio在美国新奥尔良医院发现哮喘病人的入院高峰与空气中真菌量的高峰期相一致,其中与体积小的真菌孢子计数关系尤为密切。真菌变态反应并常与其它吸入性变态反应同时存在。Santilli等发现在32例对豚草花粉过敏者中,有75%对担子菌纲*Basidiomycetes*的担孢子*basidiospore*抗原呈阳性皮试反应。

近年来在变态反应临床上,还发现真菌变态反应已成为最主要的职业性致敏因素之一。在食物变态反应与药物变态反应中,不少病人实际上亦属于对食物或药物中真菌成分的变态反应。进食蘑菇过敏与青霉素过敏即是一例。在农村或林区,有时由于气候及植物生长的特殊条件,真菌过敏还可成为季节性集体发病的重要因素。例如1983年Kawai曾报告过一种发生在日本的夏季型过敏性肺炎。发病者均居住于陈旧而潮湿的木屋中,同一家庭中常有多人发病,并且连年发病均在夏季高温潮湿时。认为发病是由于居住环境中的真菌大量吸入所致。

1968年Fink首先报道有些长期生活于安装空调器室内的人,出现咳嗽、气促、肺部出现阴影等,是由于长期吸入生长在空调器上的干草小多孢菌*Micropolyspora faeni*或嗜热性放线菌*Thermophilic actinomycetes*引起的变态反应所致。早期离开此环境或澈底清除空调器上的真菌后,症状即可自行缓解。

在国内,自1980年作者首先报道蘑菇肺Mushroom workers lung以来,在全国各地相继

发现了一大批蘑菇肺病人。近年来在推广生物性灭虫中,大量生产白僵菌*Beauveria bassiana* Vuill以消灭森林害虫。由于在白僵菌生产中未重视职业性防护,致使相继出现了大批由于吸入白僵菌所致的过敏性肺炎病人。在福建省某县的一个农药厂,凡参加了白僵菌三级培养、粉碎及包装的工作人员,全部出现了过敏性肺炎的症状。

对于真菌变态反应的机理及实验研究尚不够深入;诊断及防治方法亦尚不够满意。据Bush等报道,现在从美国的抗原制剂市场上购得的标有相同的PNU含量的交链孢霉抗原,经过测定,不同样品间的实际PNU量可相差300倍。美国现有商品真菌抗原281种,但至今还没有一种标准制品。真菌抗原的分离提纯工作正在开展,对少数致敏真菌的抗原成分虽已作了一些初步的分析,但尚远未能得出结论。即使在西欧及北美等对真菌变态反应研究起步较早的国家,至今亦尚未取得全国性的致敏真菌地区性及季节性的分布数据。我国的变态反应病人中,约有 $1/4 \sim 1/3$ 对真菌抗原皮试阳性。空气中的常见致敏真菌有上百种。全国性的致敏真菌调查尚未有计划地开展,因此真菌变态反应的临床和实验研究,无疑将成为我国今后变态反应学研究中的一个重要课题。

一、真菌变态反应的认识史

1728年John Floyer曾报道有人于参观酿酒厂时哮喘突然发作,但并未联系到发病与真菌过敏的关系。1924年Von Leeuwen最早提出在荷兰的哮喘病人中,发病的原因是由于潮湿。他设想在人们的生活中存在着一种气候性致敏原climate allergen。但是当时由于检测手段的限制,不能进一步证实病因究竟来自哪一种气候性物质。一年之后他发现一个对羽毛过敏的哮喘患者,当将病人的羽毛枕头用木棉更换之后哮喘发作依旧。将病人枕芯中的木棉和羽毛进行真菌培养,发现有大量毛霉、青霉和交链孢霉生长。他考虑这些真菌可能即是他一度提出的气候性致敏原。1924年在美国首先由Cadham报道3例由小麦锈菌诱发的哮喘。同年Von Leeuwen发现哮喘发作与气候有关,而气候变化则又与大气中的真菌密度有关。1928年Cohen发现对枕芯中的棉絮或木棉过敏者,实际上是由于对这类材料中的真菌过敏。如将发霉的枕芯材料清除之后哮喘随之缓解。1928年,德国的Hansen分析,有15%的哮喘病人对从病人环境中收集来的交链孢霉及青霉抗原皮试阳性。给其中一部分病人吸入交链孢霉或青霉菌孢子亦可诱发哮喘。同年西班牙的Jimenez Diaz及Sanchez Cuenca发现在西班牙对室内尘土过敏的病人中,实际上大多是对尘土中的真菌过敏。1934年Prince, Sella及Morrow用在病人生活环境中曝皿培养真菌的方法进行观察,发现当真菌生长旺盛时,病人哮喘亦加重。他们还发现当德克萨斯州的Galveston沼泽地区在冬季刮大风时病人哮喘加重,认为是由于沼泽中的大量真菌孢子在刮风时飘入空气,导致病人吸入大量的真菌孢子所致。

在早年对于真菌变态反应的研究工作做得最深入者,当首推美国的S. M. Feinberg。他在芝加哥从1936~1942的6年中,在空气中进行连续真菌培养,以观察真菌过敏的季节性影响。他发现在芝加哥地区空气中真菌以交链孢霉及芽枝菌*Cladosporium*为最多,它们在全年中以夏季出现的量最多。此时真菌变态反应病发生亦最多。1937年开始O. C. Durham发明用凡士林甘油作为粘附剂,用曝片的方法收集空气中的真菌。这给真菌变态反应及真菌在大气中的消长的研究创造了更方便而可以昼夜连续观察的途径,对推动以后气传真菌的调查提供了有利的条件。他在当时发现交链孢霉是美国广大地区空气中最常见的菌种,并发现该菌在小麦种植区尤为旺盛。

1939年Wittich发现谷尘中的锈菌(Rust)及黑粉菌(Smut)孢子是明尼苏达州哮喘病人的主要致敏病因。Tubs在1932年报道一例哮喘儿童每于进食发酵食物后发病,提出酵母菌及念珠菌是某些哮喘病人的发病诱因。Bruce发现对交链孢霉敏感的24个病人中,有15例发病与空气中交链孢霉的计数高峰相符。

由上可见在本世纪的20~30年代是真菌变态反应研究的启蒙时期。人类对于真菌变态反应的认识比起对花粉变态反应的认识大约晚了一个世纪。它开端于西欧,但不久即扩展到北美。

对于真菌变态反应的研究虽然已有半个多世纪,但至今仍是临床变态反应学中一个重要的方面。还有大量的问题未能解决。并且随着科学技术的发展,对于真菌变态反应又出现了很多新的认识和研究领域。例如真菌变态反应已超出了传统的速发型变态反应的范畴,发现很多的真菌变态反应属于免疫复合物型或混合型变态反应。有不少的真菌变态反应不仅来自生活环境,而且来自工作环境。真菌已成为职业性变态反应的主要病源。1958年Van Der Werff曾就真菌变态反应与支气管哮喘发表了专著。1969年Pepys就真菌与变态反应性肺疾患发表过专著。1979年Pepys与Davis深入地探讨了真菌与职业性变态反应的关系。

70年代以来,Reed及Salvaggio等就致敏真菌的抗原分离提纯作了大量工作。亦对多种真菌职业性过敏作了深入的研究,迄今为止已知由真菌引起的职业性变态反应已不下二十余种。1983年Crook就念珠菌对人体免疫功能的影响及以念珠菌过敏问题作了多方面的探讨。

在中国,自从第一个变态反应临床及科研基地于1956年在北京协和医院建立之后,经过临床实践,我们就发现在临床上有一大批病人每届雨季发病。环境中温度与湿度越高发病越频越重。居住在南方及沿海地区时症状突出,迁居北方或内陆干燥地区则症状减轻或缓解。进入地下室、仓库、打谷场地、行经瓜果蔬菜堆积腐烂或有机物垃圾存放的地方,或进入阴湿、缺乏阳光直射或久未启用的室内时,即出现憋闷、咳嗽、哮喘、喷嚏、流涕等症状。离去则症状缓解。凡此种种,使我们意识到在国内亦存在着大量真菌变态反应的病人。故从1957年起,即开始进行真菌过敏的临床及实验室研究。30余年来,通过数以万计病人的临床诊治和实验室空气中真菌曝片、曝皿培养等调查,对我国的致敏真菌的种类、出现规律、检验方法、抗原制备、真菌鉴定、菌种保存、抗原提纯等做了一些工作,并通过举办进修班培训,将这一工作推广到全国。目前除少数省市外,全国各地均已有人从事这方面的工作。对于真菌所致的过敏性肺炎、肺泡炎、变态反应性肺支气管曲菌症等均已开展工作,并取得了一些实践经验,为今后真菌变态反应的综合研究,创造了必要的条件。

二、大气真菌学

进入50年代以来,在变态反应学领域内派生出了一个新的分支。它专以研究在空气中飘浮着的各种可以致敏的有机微粒为目的,称之为大气生物学aerobiology。在这一领域中最主要的研究对象,一为空气中飘浮着的植物花粉,称之为大气花粉学aeropalynology。另一重要研究对象即为空气飘浮着的真菌孢子与菌丝,称之为大气真菌学aeromycology。它的研究内容包括空气中真菌孢子的形态特征,生长规律,不同季节、不同地区各种真菌在空气中出现的频率与数量,同时并研究影响大气真菌计数的气候因素、环境因素或种种人为因素的影响(如卫生状态,当地作物栽植状态,居住设施等)。通过空气中真菌种类与数量的研究,进而分析真菌与人体过敏的关系。

近年来这一研究领域又有了进一步发展。它已走出实验室,直接为临床病人服务。利用

特制的微型空气曝片取样器,可以将之佩带在病人的衣襟上,随着病人的行动,走到哪里即在哪里取样。经过佩带24小时或更长时间之后,可将曝片取下,在显微镜下进行真菌鉴定与计数,以了解该病人在日常生活中所接触的主要真菌的菌种和含量。必要时还可要求病人连日佩带微型取样器,逐日采样进行真菌鉴定与计数,同时逐日记录当天病人的活动规律,进而分析病人发病与曝片中真菌种类与数量的关系。亦可了解病人在不同场合逗留时,当时当地空气中真菌的种类与含量。从而可以帮助病人设计出最有利的生活方式及最安全的活动环境,以预防真菌变态反应的发生。

三、真菌的致敏性

迄今为止,在种类浩繁的气传真菌中,已经进行了深入变应原性研究的菌种为数尚不多。Gravesen于1979年通过交叉放射免疫电泳分析,对交链孢霉的变应原性进行了探索,发现至少有10种以上的抗原物质存在。1980年Yunginger等对交链孢霉进行了生化分析的结果,发现了一种较强的抗原物质,称之为Alt-I它是一种糖蛋白,分子量在25000~50000之间。Aukrust等于1979年对芽枝霉Cladosporium的抗原性作了分析,发现其中含有60多种不同的蛋白成分,其中有4种属于主要的抗原决定簇,其余部分都是次要的抗原决定簇。对其中的两种抗原决定簇进行提纯,其分子量分别为13000和25000。对10种不同种系的芽枝霉进行抗原性比较,发现不同种系中主要抗原决定簇的含量相差悬殊。1980年Kauffman等对烟曲霉Aspergillus fumigatus的抗原成分进行分析,发现培养时间长的菌群比培养时间短的菌群的抗原性高。说明该菌在培养生长期可能分泌某种代谢产物,以增强抗原性。1969年Pepys则发现烟曲霉致敏后,不但可产生反应素抗体IgE,还可产生沉淀性抗体IgG,成为过敏性支气管肺曲霉菌病发病的一个重要依据。

Kim等于1978年用一种人工合成的培养基对烟曲霉进行培养,亦能分离出抗原物质。协和医院变态反应科于1984年开始对青霉、交链孢霉、曲霉等进行免疫电泳及琼脂扩散测定,发现了一些不同的区带。1986年对产黄青霉抗原进行了初步的分离提纯。北京医科大学吴励等亦于1986年对交链孢霉变应原进行了初步的活性鉴定,发现了一种抗原性较强的组分。1987年Reed发现烟曲霉与土曲霉A. terreus、棒曲霉A. clavatus、黑曲霉A. nigrum、黄曲霉A. flavus之间均有很高的抗原交叉性。

从以上资料说明,气传致敏真菌的抗原性问题是一个极为复杂的问题,不但在不同种系的真菌中变化很大,而且在同一种系的真菌中亦可能存在不同的抗原决定簇。今后如何针对我国的常见致敏真菌的抗原性问题进行研究,将有大量的工作有待探索。

由于真菌的遗传特性复杂,形态各异而且多变,决定了它的变应原性的复杂性。因此很难找出一种具有代表性的真菌变应原成分。真菌的抗原物质绝大部分来自真菌的孢子及菌丝,而且不同的真菌菌株在有性繁殖期与无性繁殖期两个不同的阶段,在形态上有明显的不同。例如匍柄霉(Stemphylium)在无性繁殖期的形态几乎与多孢霉(Pleospora)的有性繁殖期无法分辨。因此不同真菌的变应原性又往往具有相对的交叉性。另一方面,同一种真菌变应原作用在不同的真菌过敏病人时,可以出现截然不同的反应;再加上真菌过敏患者在对真菌变应原过敏的同时,往往还具多种对其它非真菌性变应原的过敏反应,更使真菌的变应原性问题趋于复杂。

真菌的形态与发育又受环境的影响而变异。不同的接种条件、培养基成分、培养温度及

湿度，均可导致真菌形态的自动变异，从而影响其变应原性。据 Hoffman 于 1981 年报告用交链孢霉孢子制成的变应原中有 8 种重要的变应原成分，而其中有几种是用交链孢霉菌丝所制的变应原浸液所没有的。

对于真菌变应原性的测定，当前主要利用二种手段。其一是生物学方法，即通过真菌变应原的皮肤试验或其它激发试验，以推测其变应原性的强度与活性；另一是用放射免疫法，即利用放射变应原吸附试验（RAST），从体外测定变应原浸液的变应原强度与活性。

对于不同真菌浸液之间的变应原交叉性的测定，目前主要采用放射变应原吸附抑制试验 RAST inhibition。即在受测的两种真菌变应原之间，先用一种与受测血清进行吸附，然后再用另一种真菌变应原与之吸附。如在第二次吸附中吸附量受到抑制，即表明两者有交叉变应原性。

自从 70 年代后期在支气管哮喘的病人中，发现有 16~28% 对烟曲霉变应原浸液皮试呈阳性反应，认定这类病人可能属于一类特殊的变态反应类型，称之为变应性支气管肺曲菌症 allergic broncho pulmonary aspergillosis ABPA。相继对烟曲霉及其它真菌种类如交链孢霉、腊叶芽枝菌等的变应原性问题进行了提纯与分离。其结果如下表 2-1。

表 2-1 三种不同真菌的变应原成分分离提纯

变应原名称	变应原成分		分子量	等电点	发现者	年份
1. 烟曲霉 Aspergillus fumigatus	新 名	旧 名	18000~24000	4.8	Longbottom 等	1983
	Asp f I	Ag3 (Ag10)				1984
	Asp f II	Ag7	15000~20000		Harvey 等	1986
	Alt a I	{ Alt-1 Ag1 Ag8	25000~50000		Yunginger 等	1980
2. 交链孢霉 Alternaria alternata	Alt a I	{ Alt-1 Ag1 Ag8	60000	4.0	Nyholm 等	1983
	Alt a II	硷性多肽	6000	9.5~9.8	Budd 等	1983
	Cla h I	Ag32	13000	3.4~4.4	Aukrust 等	1979
3. 腊叶芽枝霉 Cladosporium herbarum	Cla h I	Ag32	13000	3.4~4.4	Aukrust 等	1979
	Cla h II	Ag54	19000~22000	5	Sward 等	1985

自从对烟曲霉的变应原进行分离层析以来，并结合临床进行对照分析，取得了很大进展。例如发现烟曲霉的 Ag3 为不耐热成分，加热后可使变应原性明显降解。Ag7 则为引起变态反应性支气管肺曲菌症最重要的变应原成分等。目前对真菌变应原的分离提纯正在作更深入的研究。在分离方法上采用交叉免疫电泳，可在不同的蛋白区带上进行更细的层析，取得更纯净的变应原成分。再用克隆化的技术，制备出效价高、特异性强的真菌变应原。这对指导真菌变态反应的诊断与防治，甚至对阐明整个变态反应的发病及防治机理，可能在分子水平上取得突破性进展。

四、致敏真菌的来源、分布与致敏途径

致敏真菌的来源多种多样，有的来自发霉的瓜果蔬菜，有的来自放置在潮湿阴暗处的各种有机物，亦有的来自经发酵加工过的各种食品或药物，有的则来自非食用或食用蕈类。然