

正常菌群与健康

——人体微生态学

魏 曦 主编 康 白 编著 上海科学技术出版社

正常菌群与健康

——人体微生态学

魏 曦 主编

康 白 编著

上海科学技术出版社

正常菌群与健康

——人体微生态学

魏 曦 主编 康 白 编著

上海科学技术出版社出版

(上海瑞金二路450号)

新华书店上海发行所发行 上海商务印刷厂印刷

开本 787×1092 1/32 印张 8.5 字数 187,000

1985年6月第1版 1985年6月第1次印刷

印数 1—6,000

统一书号: 14119·1751 定价: 1.75元

E196/01

保护生态环境的平衡,增进人类的健康,是全世界面临的重大课题之一。生态环境的破坏如果不加制止,其后果是不堪设想的。在我国,党中央和国务院一再号召全国人民,要治理环境,植树造林,绿化祖国大地,增加植被,这是一项具有战略意义的、造福于千秋万代的伟大功业。

除了应重视宏观生态环境的保护外,还应注意对人体微观生态环境的保护,这就是本书所要涉及的问题。现代医学,虽在疾病防治、增进健康和延年益寿等方面显示空前未有的功效,但是对正常菌群与健康的关系即人体微生态学规律却缺乏了解,使许多医疗措施不能正确使用,因而破坏了人体内的生态平衡,造成不良的后果。例如抗生素、激素、同位素等化学和物理疗法及其他现代医疗措施,如果用之得当,则可发挥有效的作用;用之不当,则会破坏生态平衡,引起一系列不良反应。与宏观生态失调一样,微观生态失调同样不是轻而易举可被矫正过来的,因而对人体健康的影响也是深远的、严重的。

为了促使人们重视和研究这一问题,遂编写了本书。本书通过对正常菌群广义地说对正常微生物群与人体(宿主)相互关系的论述和讨论,来阐明人体微生态学的意义和重要性,从而使人们在保护宏观生态平衡的同时也注意保护微观生态平衡。

本书内容具有基础科学的性质,因而与临床各科都有联

系,有关这方面的学术内容进展很快,国际上每隔三年召开一次国际会议,例如 1979 年在西德,1981 年在日本,1984 年在美国相继召开了第六、七及八届国际微生物学学术讨论会,每次会议都涌现了大量的内容新颖的重要科学信息,例如正常菌群与癌症、免疫、感染、生物拮抗、营养、代谢、临床表现及治疗等方面的资料,改变了我们的知识结构。1981 年,以魏曦教授为首的中国代表团参加了在东京召开的第七届会议,我国代表团“关于中国对正常菌群研究成果”的报告引起了与会者的重视,并给予很高评价。

在编写过程中,得到中国医学科学院卫生研究所孟昭赫教授、流研所刘秉阳教授、范明远副教授及卫生部药品生物制品检定所已故杨风文教授的支持、帮助和鼓励,大连医学院绘图室纪元春同志、正常菌群研究室贺向荣同志在本书绘图等编写工作中亦给予了支持,在此一并志谢。

编者 1984 年 3 月

目 录

第一章 绪论

概述	1
地球与生物圈	1
宏生物与微生物	2
正常微生物群与宿主	3
生态平衡与生态失调	4
医学理论的新发展	8
研究方向	8
微生物学与分类学	
研究	8
生态学研究	9
应用研究	9

第二章 历史发展

启蒙时期	11
细菌的直接观察	11
纯培养和固体培养基	13
正常菌群的意义	15
停滞时期	17
发展时期	20
抗生素的问世	20
无菌动物的养成	21
厌氧菌占绝对优势 的确定	22

现代化时期	23
悉生生物学的发展	23
厌氧培养技术的现 代化	23
厌氧菌分类学的进展	23
临床应用	24

第三章 悉生生物学

一般概念	25
定义	25
释名	26
历史	26
意义	27
悉生动物	28
悉生动物种类	29
生产和保持	30
无菌动物的特征	34
实际应用	38
对正常微生物群的 研究	38
现代实验动物模型	38
免疫学研究	39
肿瘤学研究	40
无菌隔离罩的应用	40

其他方面	40
------	----

第四章 正常微生物群检查法

标本采集	42
一般要求	42
健康动物	43
直接观察	44
湿式涂片	45
电镜制片	47
培养检查	49
生态环境的确定	49
培养基成分	50
厌氧培养法	51
厌氧培养法的评价	55
鉴定工作	55
定量标准	58
总菌数的测定	59
活菌数的测定	61
标本接种	62
菌数计算	64
原虫的定量	68
发酵产物的测定	68
细胞组分的测定	70

第五章 共生关系

共生关系的起源	74
系统发育	74
个体发育	77
共生关系与种属	82
昆虫的共生关系	82

反刍动物的共生关系	84
食粪动物的共生关系	86
人类的共生关系	88
共生关系与生态区域	91
生态区域	91
生态系或生态系统	91
生境	94
生活小区或微小生境	94
定位	94
生态层次	95
共生关系与定植	95
定植开始	96
定植机制	97
定植的有序性	104
定植菌的组成	104
常住菌与过路菌	106
原籍菌群与外籍菌群	107
固定菌群与游动菌群	108
固有菌群与外袭菌群	108
宿主因素对微生物的	
影响	108
免疫因素	109
温度因素	109
气体组成	110
氧气的影响	111
酸的影响	112
渗透压和离子作用	113
表面张力	113
营养	114
菌与菌的共生关系	115

厌氧与需氧	115
代谢产物	116
细菌素	117
第六章 正常微生物群与健康	
——生态平衡	
宿主和环境	119
健康与疾病	119
环境对正常微生物群和宿主的影响	120
正常微生物群的变动原因	122
正常微生物群与免疫	123
体液免疫	123
细胞免疫	128
生物拮抗	130
正常微生物群与营养	135
维生素的合成	135
氮质代谢(或蛋白质代谢)	137
脂质与固醇代谢	141
药物代谢	142
肠道正常微生物群与健康	143
肠菌群的组成	144
婴幼儿肠菌群	155
成年人肠菌群	159
皮肤正常微生物群与健康	162
皮肤生态系的正常	

微生物群组成	162
皮肤正常微生物群的定植	164
影响生态平衡的因素	165
口腔正常微生物群与健康	168
生态环境	169
口腔正常微生物群的发生	171
口腔正常微生物群的组成	172
不同口腔部位正常微生物群组成	176
影响口腔正常微生物群的生态学因素	180
呼吸道正常微生物群与健康	185
鼻腔的正常微生物群	185
咽部的正常微生物群	186
阴道正常微生物群与健康	186
阴道生境	188
阴道正常微生物群的组成	188
正常病毒群与健康	193

第七章 正常微生物群与疾病	
生态失调概述	196
生态失调的分类	198
生态失调的原因	200

宿主患病	201	营养调整	241
医疗影响	202	根据代谢类型的调整	241
水土不服	202	对细菌种群的调整	242
抗菌药物	203	抗生素在生态防治中	
生态失调的表现	207	的作用	243
菌群失调	207	保护生态平衡	244
定位转移	213	多抑少补	246
内源性感染	214	先抗后调	246
有害代谢产物	223	清扫扶正	247
主要有害代谢产物	223	提高定植抗力	247
肠内气体	226	定植抗力的一般概念	248
正常微生物群与癌症	228	定植抗力的机制	249
流行病学调查的提示	228	定植抗力的检测指标	250
假说的建立	229	定植抗力与脱污染	252
肠菌群的致癌与抑癌	231	选择性脱污染的临	
		床应用	255
第八章 生态防治		生物夺氧	256
保护生态环境	233	一般概况	257
宏观生态环境	233	作用机制	258
微观生态环境	235	活菌制剂	258
微小环境	237	活菌制剂的种类	260
增强宿主适应性	238	活菌制剂的定植	261
免疫作用	238	活菌制剂的作用	262
营养作用	240		

概 述

地球与生物圈 地球表面一切生物的整体称为生物圈。生物圈是一切生物赖以生存的生物环境。所有生物以地球表面为外环境，并构成了一个最高级生物与环境(地球)的统一体。地球决定生物圈的特征，而生物圈又在改造地球。

生物产生以后，便产生了生物的运动形式。这种形式对自然界的无机物与有机物的循环，以及能量转化，都起着重要作用。生物与环境的相互作用，不仅决定着生物的发生、发展和进化，而且改造了环境，促进了环境的演化。

大气中的氧，是生物生存和发展的重要条件，但它也是生命产生的。早期的大气是没有氧气存在的。现代大气中的氧是植物光合作用的结果。因此，生物的出现改变了大气层的成分。大气中的主要成分为氮气(占 78%)，氧气(占 21%)，其余为氩、氖、氦等惰性气体(仅占 1%)。这个大气组成，完全是生物出现以后形成的。

不仅如此，土壤也是生命的产物。无论岩石碎屑多么细，都不能说是土壤，土壤是由矿物质、水分、空气、有机物和微生物组成的综合体。因此，如果没有生物的出现，地球上就不会有土壤。土壤是生命发展的源泉，也是生命发展的产物。土壤的形成是生命对地壳岩圈上层的改造，是随四亿年前生物

由海洋向陆地进军所造成的。土壤形成了，反过来又促进植物的发育；植物发育了，又促进动物的发展，如此向前发展着。

地球上的生物总重量为 $10^{12} \sim 10^{18}$ 吨。这样大量生活物质的运动与能量转化，极大地改变了地球的自然动态的平衡，改变了物质循环和许多自然过程。物质循环，首先从植物的光合作用开始，太阳能、水、二氧化碳等无机物转化为有机物，通过食物链或生物网络、能量转化而形成各级生物的有机体。有机体死亡后，通过微生物的分解，又变成无机物。无机物又被植物利用，形成新的有机物。包括有机界与无机界的，自然界就是如此循环向前发展着。

以上所述，概括起来就是“生物与环境在地球这个层次上的对立的统一”。

自然界是由无数个层次组成的。生物圈内的一切生物与地球的对立统一是一个层次，生物与生物之间的对立统一是一个层次，植物与动物的对立统一是一个层次，微生物与宏生物之间的对立统一也是一个层次。层次可能有无数个，但归结起来，总是生物与环境的对立统一。环境是综合的，有物理、化学的和生物的。因此，两种生物除了都以外环境为环境外，两者之间又可互为环境，动物可以植物为环境，植物又可以动物为环境。

宏生物与微生物 宏生物与微生物是对立统一体。宏生物与微生物都以外界环境为环境，但两者又互为环境。微生物以人类植物、动物为环境，而人类、植物、动物反以微生物为环境。

微生物是无所不在和无时不在的物种，真可谓“塞乎天地充乎形骸”，只不过不象宏生物（人类及动物）那样用肉眼看得

见,摸得着,如果不经我们感官的延长——科学仪器,则是无法知道其奥秘的。

在 85 公里的高空,在 11 公里的海底,在 1~2 公里的土层下,都可找到微生物的踪迹。不仅分布范围广,而且数量与种类也是多得惊人。细菌、真菌和其他微生物,据估计至少有 50 万种,已经研究过的就有 10 万种之多。在人类及动物的肠道内,至少有 100~500 种,总数每克大便含 1000 亿以上。每毫升海水的细菌含量达 870 万~1200 万。每克土壤中最多可含有 100 亿个细菌和真菌。

这些微生物,与人类和高等动植物都有极为密切的关系,都是生态系统中的一个成员。在人类、高等动植物的体表都存在着一层微生物或微生物层 (microbial zone)。对微生物来说,人类、高等动植物,不仅是宏生物,还是它们的宿主,也是它们的外环境。这些微生物及其宿主在长期历史进化中,形成一个时刻不能脱离的终生伴侣,或者说组成一个相互依赖、相互制约的生态系统 (ecosystem)。这些与其宿主构成一个统一整体的微生物,称作正常微生物群或正常微生物区系 (normal microbiota)。

正常微生物群与宿主 正常微生物群可影响其宿主的生长、发育、消化吸收、营养转化、形态结构,以及生、老、病、死等方面,而生物圈可影响地球表面的气候变化、地表结构、山川湖海、沙漠草原、丘陵洼地等方面。反过来,寄主的营养状态、健康情况、精神面貌、躯体结构、生老病死等方面又会影响其正常微生物群的结构与功能,而地球的气候变化、纬度不同、火山爆发、地质地貌、地理景观、环境污染等变化也会影响生物圈的结构与形态。人体各部位的微生物群并不同,呼吸道、消化道、阴道、口腔和皮肤各自都有在结构和功能上不同的正

常微生物群，而地球上的各个地区、纬度、地形等区域，也有各自独特的植被、动物区系和微生物的分布。

因此，正常微生物群与宿主，生物圈与地球，尽管层次不同，但都是受生态学规律支配的。

生态平衡与生态失调 生态学是研究生物与生物、生物与环境相互关系的生物学科，也是研究生态平衡与生态失调的科学。在这里可举一个古老的例子来说明这个概念。伟大的生物学家达尔文(1809~1882)在他的《物种起源》一书中论述了“猫与三叶草”的故事，与达尔文同时代的另一位生物学家赫胥黎(1825~1895)曾幽默地把这个故事称作“老处女与英国海军”的故事。在十八世纪初叶，英国凭借强大的海军称霸于全球，到处掠夺殖民地。那么其海军为何能如此强大呢？其中一个重要原因就在于发展了牛肉罐头工业（当然并非完全如此）。英国牛肉罐头工业所以发达，因为当时英国有着丰富的可作牛饲料的三叶草。而盛产三叶草的原因是由于英国有一种野蜂，这种野蜂舌头长，可在红色的三叶草花朵的花蕊内采蜜，同时又完成了传授花粉的任务。因此，野蜂愈多，三叶草愈繁茂。但是野蜂也常常遇到天敌——田鼠。田鼠喜欢吃野蜂的蜜和幼虫，因而经常捣毁蜂巢，吃掉野蜂的蜜和幼虫。于是，田鼠一多，野蜂便减少；野蜂减少，三叶草就不繁茂；三叶草不繁茂，养牛业就不可能发达，这就影响了牛肉罐头的制作。牛肉罐头做不成，英国海军就没有具有丰富营养的给养。没有给养当然海军就发展不起来。但是，英国的海军是很强大的，原因是什么呢？就是因为英国当时有许多抱独身主义的老处女喜欢养猫，猫多了，捕捉田鼠。田鼠少了，野蜂就多了，因而一系列的环节又活跃起来了，照样有丰茂的三叶草生长着。因此，英国的海军发达最终应归功于老处女。这个故事说明，自

自然界、生物界和人类社会都是有联系的，且相互制约、相互依存的，1980年作者去内蒙古草原作科学考察，听当地牧民讲述一个故事，故事叫“狼与天旱”，说的是打狼可使天气干旱。我刚听说还认为是迷信，不会有这样的事。但在听完故事后，才恍然大悟，非常有道理。狼除了猎食羊群或其他牲畜外，还吃草原中的野鼠。野鼠特别是黄鼠主要是靠吃草根为生。狼少了，野鼠就多了。野鼠多了，草原因草根被啮断而枯老和退化，进而沙化。在烈日下，由于蒸发和蒸腾，气湿下降，不能形成云彩，因而雨少干旱。愈干旱，草原愈退化，形成恶性循环。因此，现在不提倡随便捕狼，目的是为了保护自然生态平衡。

以上两个例子说明，宏观生态学的生态系统是经过长期历史演化而形成的。任何一个生态系统都按其各自的特有的规律进行物质、能量和信息交换，从而推动生态系统的不断发展。

生态系统只要正常运转，其结构和功能就能保持平衡状态。只要有一定的自主性、适应性，就可以自我调节和自动控制。生态关系是一个统一的整体，组成这个统一体内部的各方面，基本保持动态的生态平衡。生态平衡一旦被破坏，就会形成恶性循环，并由生态平衡转化为生态失调。正常微生物群与其宿主的生态平衡是在长期历史进化过程中形成的生态平衡。这种平衡，受微生物与微生物，微生物与宿主，以及微生物、宿主与环境相互关系的影响。由于这些组分是不断运动着的，因而由它们构成的生态平衡或生态系统也只能是动态的。动态的平衡是在正常的、生理的、和谐的范围波动着的平衡。如果这种波动超出了正常范围，就会发生质变，转化为异常的、病理的、不协调的动态平衡。生态平衡与生态失调是可逆的，平衡可转化为失调，失调也可转化为平衡，转化条

件来自微生物、宿主与环境三个方面，或单独或综合发生作用。转化是绝对的，只有在宿主死亡时，才随这对矛盾的对立统一体的消亡而终止。

人类过去的活动，忽视了生态系统完整性的重要意义，对自然界随心所欲。如滥砍滥伐，三废随意丢弃，结果遭到了自然界的报复。1981年的洪水泛滥，使四川许多美丽的山峰“剃光了头”。这些教训是严酷的。我们必须响应党中央和国务院的号召，搞好大地绿化，种草种树，实行综合治理，保持生态平衡，为造福于子孙万代做出贡献。

宏观生态学是如此，微观生态学又何尝不如此呢？尽管我们对保持宏观生态系统的平衡已有了一定的认识，但对微观生态平衡却很缺乏认识，甚至没有认识。在医学界，由于抗生素、激素、同位素、细胞毒类药物、免疫抑制剂等现代化的医药出现，给正常微生物群与其宿主间的生态平衡造成了严重的破坏。有众多的人，就是因为不适当地接受了这些药物而造成了久治不愈、生态失调(dysbiosis)或菌群失调症(dysbacteriosis)。这种不顾自然规律的做法也必然受到自然规律的惩罚。要想使人类掌握自己的命运，不受自然规律的惩罚，就必须不仅重视保持宏观生态系统的平衡，而且也要重视保持微观生态系统的平衡。

正常微生物群(microbiota)包括微植物群或微植物区系(microflora)、微动物区系(microfauna)及病毒群(viral flora)。微植物群包括细菌、真菌、衣原体、支原体、螺旋体和立克次体等。由于对细菌与真菌的研究较多，积累的资料也多，因而一般常把正常微生物群称作“正常菌群”。

对正常微生物群的研究，近年来由于无菌动物学或悉生生物学的崛起，大有起飞的形势。正常微生物群的作用，在某

些方面已构成其宿主和其他功能不可分割的组成部分。因此，不仅在生态学方面，在生理、生化和病理学方面，甚至在整个医学方面都正在或应该重视这个新兴的知识领域。

定性与定量：对致病菌的研究，一般只要定性就可以了，因为细菌是可以繁殖的。大肠杆菌如果条件适宜，每 20 分钟就可繁殖一代，因而定量似乎没有必要。其实不然，质量与数量是对立统一的。对正常菌群来说不仅定性，而且要定量与定位。不论正常菌群，还是致病菌或条件致病菌，菌量的不同，其致病作用并不相同。少量细菌感染可能不发病，多量细菌感染可能造成严重的后果。造成这种只重视定性、不重视定量的原因，主要是只重视了致病菌的作用，而没有重视正常菌群的作用。

1882 年，德国的细菌学家科赫(R.Koch) 发表了他的著名论文“结核病的病原学”。在这篇文章中他提出了所谓“科赫三条件”。这三个条件是：(1)在病变部位始终可证明该菌的存在；(2)该菌只能在该病病人中找到；(3)能把该菌从病变部位中分离出来和获得纯培养，而且如果把纯培养接种动物能再现同样的疾病。估且不论这三条不可能完全适用于其他感染性疾病，而且也完全不适用于对由正常微生物群所引起的疾病的研究。由于是正常微生物群，一切正常的个体都有，因而单纯的定性就没有意义。例如大肠杆菌和肠球菌，一切人或动物的肠道内都存在，只是在菌数减少或增加时才具有致病的作用。

上述事实说明，不论对致病菌或非致病菌(正常菌群的研究)，都应质、量并重，定性与定量同时进行。一种致病菌，如果数量少，就可能不致病；一种非致病菌，如果数量大，就可能致病。这种观点是对正常微生物群研究的重要核心之一。

医学理论的新发展 人、动物和植物等宏生物都必须与环境构成统一体，否则生物就不能存在。宏生物的外环境或自然环境包括物理的、化学的及生物的。作为外环境的生物有宏生物与微生物。微生物又分环境微生物群与正常微生物群。正常微生物群寄居在宏生物的体表与体内，一方面受宿主的影响，另一方面也受外环境的影响。因此，我们对疾病的认识应从综合的、全面的、相互连系的、相互依存的观点出发，而不应从孤立的、片面的、静止的观点出发。不能简单地把一种病仅仅看作一种病因或一种微生物引起的，而应具体情况具体分析，区别对待。在这一点上，祖国医学是有优越性的。祖国医学认为疾病是内因、外因和不内外因综合造成的。祖国医学将健康与疾病看作是平衡与失衡的表现。“表里，寒热，阴阳，虚实”就是从对立统一规律，从不同侧面来探讨发病机制的。正常微生物群的变化是很迅速的，人们在感冒前和感冒后，其细菌的种类和数量有明显的不同，这就是外环境，通过宿主或直接对正常菌群发生了影响，因而造成了生态失调与菌群失调。

研究 方 向

微生物学与分类学研究 过去的微生物学是病原微生物学，主要研究对象是致病菌(微生物)和条件致病菌(微生物)，而对正常微生物群的研究是生理微生物学或生理细菌学(并非细菌生理学)的任务。在这方面发展较慢，仅仅近十年来才得到国内外的重视。因此，未知数很多。许多细菌数量很大，终生伴随着宿主，其生物学特性、对宿主的作用，以及与其他微生物的相互关系等，都尚了解甚少。特别是在分类学上不