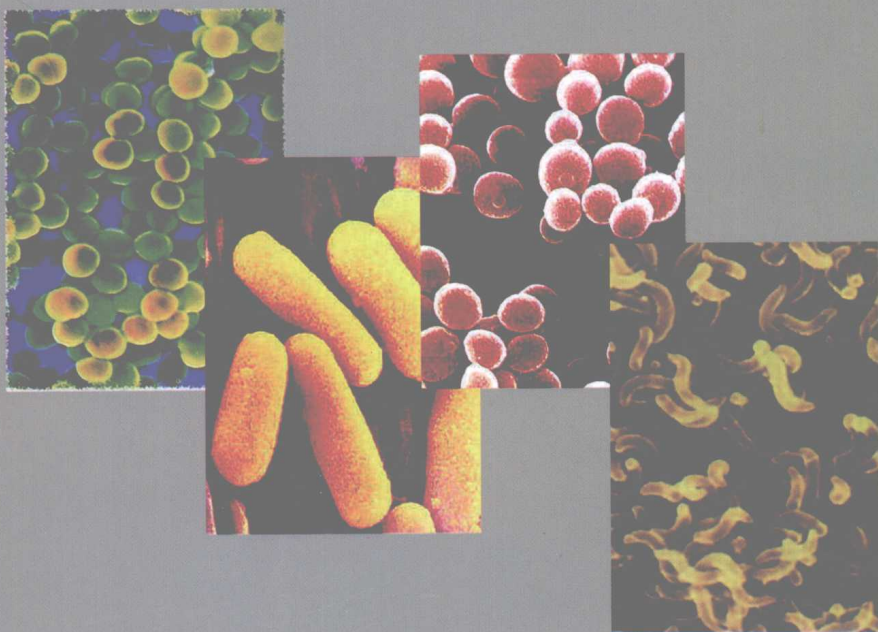


Medical Microbiology

医学微生物学

于威 段桂萍 刘景香 主编



黑龙江科学技术出版社

医学微生物学

于 威 段桂萍 刘景香 主编

黑龙江科学技术出版社

中国·哈尔滨

图书在版编目(CIP)数据

医学微生物学/于威,段桂萍,刘景香主编. —哈尔滨:
黑龙江科学技术出版社,2009.4
ISBN 978-7-5388-6159-4

I. 医... II. ①于... ②段... ③刘... III. 医药学:
微生物学 IV. R37

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 054273 号

责任编辑 苏凤霞
封面设计 刘 洋

医学微生物学

YIXUE WEISHENGWUXUE

于 威 段桂萍 刘景香 主编

出 版 黑龙江科学技术出版社

(150090 哈尔滨市南岗区湘江路 77 号)

电话 (0451)53642106 传真 53642143(发行部)

印 刷 黑龙江中亚印务有限公司

发 行 黑龙江科学技术出版社

开 本 787×1092 1/16

印 张 17.75

字 数 415 000

版 次 2009 年 4 月第 1 版·2009 年 4 月第 1 次印刷

印 数 1—1 000

书 号 ISBN 978-7-5388-6159-4/R·1582

定 价 35.00 元

《医学微生物学》编委会

主 编	于 威	段桂萍	刘景香
副主编	刘景瑶	田延新	高玉凤
编 委	于 威	东北农业大学校医院	
	段桂萍	黑龙江省农垦总局宝泉岭分局中心医院检验科	
	刘景香	黑龙江省农垦总局牡丹江分局中心医院检验科	
	刘景瑶	黑龙江省农垦总局中心医院检验科	
	田延新	黑龙江省农垦总局宝泉岭分局中心医院检验科	
	高玉凤	黑龙江省农垦总局牡丹江分局中心医院病理科	
	周玉珍	黑龙江省农垦总局中心医院检验科	
	徐育红	黑龙江省农垦总局中心医院检验科	
	孟冬梅	黑龙江省农垦总局中心医院检验科	
	李 敏	东北农业大学校医院	
	乔玉梅	东北农业大学校医院	
	王丽娟	东北农业大学校医院	
	魏艳娣	黑龙江省虎林市八五零农场医院检验科	

前 言

本书是我们在系统总结多年临床经验的基础上,吸收、借鉴了国内外著名教材、论著的内容精华编写而成。在编写中,重点突出了医学微生物学的基本理论、基本知识和基本技能的传授,全书分细菌学、病毒学和真菌学,共 32 章。并充实了有关艾滋病病毒、朊病毒、SARS 冠状病毒等新的内容,增加了细菌耐药性、医院感染等章节。力求做到科学性、先进性与继承性、使用性的统一。在编写形式方面,增加了专业英语单词词汇量,力求做到新颖性与可读性的统一。

作为病原生物,微生物在医学科学中的作用不言而喻;而作为模式生物,微生物在生命科学中的地位也日显突出。所以,要编好此书绝非易事。在编写过程中,各位编者集思广益,从内容遴选到审稿、定稿,逐章逐节地审议,花费了大量心血。本书的编写工作,始终得到黑龙江科学技术出版社和各编委医院领导的关心、帮助与支持。在此一并表示衷心的感谢。

尽管我们尽了最大的努力,但限于学术水平和编写能力,本书还会有谬误和疏漏之处,希冀广大读者和同道们及时给予指正,并请多多谅解。

编者
2009 年 4 月

目 录

第一章 概论	(1)
第一节 微生物与人类	(1)
第二节 微生物学发展史	(3)
第三节 医学微生物学发展方向	(7)
第二章 细菌的形态与结构	(11)
第一节 细菌的形状与大小	(11)
第二节 细菌的构造	(12)
第三节 研究细菌形态与构造的方法	(24)
第三章 细菌的生长与繁殖	(30)
第一节 细菌的营养与代谢	(30)
第二节 细菌的生长繁殖	(33)
第四章 细菌的遗传与变异	(35)
第一节 细菌的基因与基因组学	(35)
第二节 噬菌体	(42)
第三节 细菌的基因突变	(45)
第四节 细菌的基因转移和重组	(48)
第五章 细菌的感染与免疫	(51)
第一节 正常菌群与条件致病菌	(51)
第二节 细菌的致病机制	(52)
第三节 抗菌免疫机制	(58)
第四节 感染的发生与发展	(63)
第六章 细菌耐药性与医院感染	(66)
第一节 细菌耐药性	(66)
第二节 医院感染	(72)
第七章 球菌	(75)
第一节 葡萄球菌属	(75)
第二节 链球菌属	(80)
第三节 奈瑟菌属	(85)
第八章 肠杆菌	(89)
第一节 概述	(89)
第二节 埃希菌属	(91)
第三节 志贺菌属	(93)
第四节 沙门菌属	(95)

第五节	克雷伯菌属	(98)
第六节	变形杆菌属、普罗威登斯菌属和摩根菌属	(99)
第九章	弧菌属	(101)
第一节	霍乱弧菌	(101)
第二节	副溶血弧菌和其他海洋弧菌	(104)
第十章	棒状杆菌属	(106)
第一节	白喉棒状杆菌	(106)
第二节	其他棒状杆菌	(109)
第十一章	分枝杆菌属	(110)
第一节	结核分枝杆菌	(110)
第二节	麻风分枝杆菌	(119)
第十二章	微小杆菌	(121)
第一节	嗜血杆菌属	(121)
第二节	鲍特菌属	(124)
第三节	军团菌属	(126)
第十三章	空肠弯曲菌和幽门螺杆菌	(129)
第一节	空肠弯曲菌	(129)
第二节	幽门螺杆菌	(130)
第十四章	厌氧性细菌	(132)
第一节	概述	(132)
第二节	破伤风梭菌	(135)
第三节	产气荚膜梭菌	(136)
第四节	艰难梭菌	(139)
第五节	肉毒梭菌	(140)
第六节	无芽孢厌氧菌	(141)
第十五章	动物源性细菌	(145)
第一节	炭疽芽孢杆菌	(145)
第二节	布鲁菌属	(148)
第三节	耶尔森菌属	(151)
第四节	土拉弗朗西斯菌	(154)
第十六章	其他细菌	(156)
第一节	假单胞菌属	(156)
第二节	李斯特菌属	(159)
第三节	奴卡菌属鉴定	(161)
第四节	放线菌属	(162)
第十七章	螺旋体	(165)
第一节	密螺旋体属	(165)
第二节	疏螺旋体属	(168)

第三节	钩端螺旋体属·····	(170)
第十八章	衣原体·····	(173)
第一节	概述·····	(173)
第二节	主要致病性衣原体·····	(174)
第十九章	支原体·····	(177)
第一节	概述·····	(177)
第二节	主要致病性支原体·····	(180)
第二十章	立克次体·····	(183)
第一节	概述·····	(184)
第二节	主要致病性立克次体·····	(186)
第二十一章	病毒的形态与结构·····	(189)
第一节	概论·····	(189)
第二节	病毒的大小与形态·····	(190)
第三节	病毒的结构·····	(190)
第四节	病毒的分类·····	(192)
第二十二章	病毒的复制与变异·····	(194)
第一节	病毒的复制·····	(194)
第二节	病毒的抵抗力与变异·····	(197)
第二十三章	病毒感染与免疫·····	(200)
第一节	病毒感染的途径和类型·····	(200)
第二节	病毒的致病性及机制·····	(202)
第三节	抗病毒免疫·····	(203)
第二十四章	病毒感染的诊断·····	(206)
第一节	检测病毒·····	(206)
第二节	检测病毒成分·····	(208)
第三节	检测病毒抗体·····	(210)
第二十五章	病毒感染的防治·····	(212)
第一节	免疫预防·····	(212)
第二节	病毒感染的治疗·····	(214)
第二十六章	肝炎病毒·····	(216)
第一节	甲型肝炎病毒·····	(216)
第二节	乙型肝炎病毒·····	(219)
第三节	丙型肝炎病毒·····	(224)
第四节	丁型肝炎病毒·····	(226)
第五节	戊型肝炎病毒·····	(227)
第六节	庚型肝炎病毒与 TT 型肝炎病毒·····	(229)
第二十七章	呼吸道病毒·····	(231)
第一节	流行性感冒病毒·····	(231)

第二节 副黏病毒·····	(234)
第三节 其他呼吸道病毒·····	(237)
第二十八章 疱疹病毒·····	(242)
第一节 概述·····	(242)
第二节 单纯疱疹病毒·····	(242)
第三节 水痘一带状疱疹病毒·····	(244)
第四节 巨细胞病毒·····	(245)
第五节 EB 病毒·····	(247)
第二十九章 肠道病毒·····	(250)
第一节 脊髓灰质炎病毒·····	(250)
第二节 其他肠道病毒·····	(252)
第三十章 出血热病毒·····	(254)
第一节 汉坦病毒·····	(254)
第二节 登革病毒·····	(256)
第三十一章 其他重要病毒·····	(258)
第一节 天花病毒·····	(258)
第二节 狂犬病病毒·····	(260)
第三节 急性胃肠炎病毒·····	(261)
第四节 细小病毒 B19·····	(263)
第五节 朊病毒·····	(264)
第三十二章 病原性真菌·····	(266)
第一节 真菌的生物学性状·····	(266)
第二节 真菌的致病性与免疫性·····	(267)
第三节 真菌感染的诊断和防治·····	(268)
第四节 浅部感染真菌·····	(269)
第五节 深部感染真菌·····	(269)
参考文献·····	(272)

第一章 概 论

微生物(microorganisms)是存在于自然界中的一类体形微小、构造简单、肉眼看不见的微小生物。必须借助于光学显微镜或电子显微镜放大几百倍、几千倍,甚至几万倍后才能看到。它们虽然个体微小,但具有一定的形态结构、繁殖快、易变异、营养类型多、适应环境能力强等特性。因此,在自然界中分布极为广泛。江河、湖泊、海洋、土壤、空气、垃圾、堆肥、腐烂的有机物、地下石油层等都有数量不等的微生物存在。尤其在土壤中,微生物的种类和数量较多。例如,在1g肥沃泥土中,微生物可多达几亿至几十亿个。在人类、动植物的体表,以及与外界相通的呼吸道、消化道等腔道中,均有微生物寄生,只是在不同的情况下,其种类和数量有所不同而已。在正常情况下,寄生在人类和动物口、鼻、咽部及消化道中的微生物是无害的,且有些尚具有抵抗某些病原微生物的作用。生活在肠道中的微生物,能合成某些维生素,为宿主提供营养。牛、羊等反刍动物的胃内由于与能分解纤维素的微生物共生,才能消化草料中的纤维素。豆科植物与根瘤菌共生,从而获得氮素营养。

第一节 微生物与人类

一、分类

微生物是一切体形微小、构造简单的单细胞、多细胞,甚至没有细胞结构的低等生物的统称。因此,其所包括的种类非常庞杂。在生物学发展的历史上,由于当时历史条件的限制,长期以来,武断地将所有生物包括结构简单的微小生物分为动物界与植物界。如原生动物,细胞柔软而不具有细胞壁,可运动,不行光合作用,属于动物界。有些类群,如藻类的细胞具有细胞壁,行光合作用,不能运动,归于植物界。但有些微生物如螺旋体,既具有类似动物的运动,又具有细胞壁。又如许多细菌可运动又不行光合作用,但都具有细胞壁,将它们归于植物界或动物界均不合适,引起很多争论。1866年 Haeker 提出将微生物分别从植物界和动物界区分出来,列为第三生物界——原生生物界(Protista),因此微生物除了非细胞型的病毒外,均属于原生生物界。按其细胞结构、组成等差异,原生生物又可分为原核细胞型和真核细胞型2大类。

1. 非细胞型微生物

病毒是非细胞型微生物。由核酸(DNA或RNA)和蛋白质外壳组成,体积微小,一般不能在光学显微镜下观察到,需用电子显微镜放大数万倍才可见。

2. 原核细胞型微生物

原核细胞型微生物仅有原始核,无核膜和核仁,不进行有丝分裂,缺乏细胞器。原核型微生物包括细菌、衣原体、立克次体、支原体、螺旋体和放线菌。

3. 真核细胞型微生物

细胞核的分化程度较高,有核膜和核仁,能进行有丝分裂,胞浆内有完整的细胞器。如

真菌。

1960年以后,Whittaker等学者提出将所有具有细胞结构的生物分为五界系统,即原核生物界(包括细菌与蓝藻)、原生生物界(包括大多数藻类与原动物)、真菌界、植物界与动物界。1970年以后,又有将所有生物分为六界系统的,即病毒界、原核生物界、真核原生生物界、真菌界、植物界与动物界。因此,微生物学的研究对象在生物分类系统中,分别属于病毒界、原核生物界、真核原生生物界与真菌界。

二、微生物在自然界中的作用

生活在自然界中的微生物,不仅总类多、数量大,而且所起的作用也多种多样,大多数微生物的活动,对人和动植物生活是有益的,而且是必须在自然界中,许多种物质循环是靠微生物的作用来进行的。没有微生物,植物就不能新陈代谢,人和动物就无法生存。

在农业方面,我国目前广泛应用5406防线菌、固氮菌等,它们具有抗病、促进生长和提高肥效等多种作用,还利用微生物能灭虫这一自然现象与害虫作斗争。例如,苏芸金杆菌能在一些害虫的肠道内生长繁殖,分泌毒素,使害虫死亡。这种细菌对松毛虫、苹果巢蛾、玉米蝗等害虫都有良好的杀灭效果。又如,应用白僵菌、青虫菌、杀螟杆菌等杀灭大豆食心虫、菜青虫、稻螟虫等害虫,利用昆虫病毒等防治森林害虫和农作物害虫等。由于这些微生物杀菌剂对人、畜、农作物安全无害,也不残留毒性,已被人们称为“无公害农药”,在生物防治中成为一个活跃的研究领域。总之,目前已开辟了一条以微生物造肥、催长、防病、治病等农业增产的新途径。

工业方面,在食品、皮革、纺织、石油、化工、冶金等部门,微生物的应用也越来越广泛。例如,利用微生物进行石油脱蜡,提供各类低凝固点石油产品,以适应工业及国防上的需要。又如,在味精生产中。以微生物发酵法代替盐酸水解法,原来生产1t味精需要30t小麦,现只需3t山芋粉,不仅提高了生产效率,降低了成本,节约了用粮,而且保证了生产者的身体健康。

在污水处理方面,利用微生物处理含酚、有机磷及印染废水方面收到良好效果,对含氰废水的处理研究也取得了一定的进展。如何利用微生物的功能对有害物质进行转化,变害为利,变废为宝,保护和控制自然环境,日益受到人们的重视。

在医药工业方面,几乎全部抗生素都是微生物的代谢产物。我国已成功地生产了庆大霉素、春雷霉素、争光霉素等数10种抗生素,并找到了我国独有的创新霉素等新抗生素。近年来又开展细菌发酵制造三磷酸腺苷(ATP)等药品,对保障人民的健康起到重要作用。

自然界中除了对人类有益的大部分微生物外,也有一部分微生物能引起人类或动、植物的病害。例如,稻瘟病、小麦赤霉病等;鸡霍乱、鸭瘟、牛炭疽、猪瘟等人类的伤寒、菌痢、流感等。此外,微生物的破坏性还表现在引起工业产品、农副产品及生活用品等的腐蚀和霉烂。

三、微生物间的相互关系

在自然界中,微生物之间的相互关系是非常复杂的。它们之间既有相互依存、又有相互制约的关系。例如,在土壤中,氨化细菌分解有机氮化物而产生氨,促进亚硝酸菌的生长;亚硝酸菌氧化氨,生成亚硝酸盐,为硝酸菌提供新陈代谢原料,硝酸菌又进一步氧化亚硝酸盐为硝酸盐,供给绿色植物用来制备原生质。土壤中微生物之间互为条件、互为依存的关系是很多的。

微生物彼此之间的相互制约关系也是普遍存在的。例如产生抗生素的霉菌与放线菌,对某些细菌有杀死或抑制生长的作用,但这些细菌又能改变代谢功能,产生抵抗抗生素的杀菌或抑菌能力。又如噬菌体在易感的细胞内,增殖后可以溶解细菌。在一定的条件下,两者之间在斗争过程中,也存在着相互制约、相互依存的关系。当噬菌体的 DNA 进入易感的细菌细胞后,生长增殖,成为成熟噬菌体,溶解细菌,是其主要形式。但有时噬菌体的 DNA 进入菌细胞后,细菌可以抑制噬菌体不增殖为成熟的噬菌体,而以“前噬菌体”的形式存在于细菌细胞内,且不溶解细菌。这种带有前噬菌体的细菌,更有获得抵抗噬菌体再感染的能力,而前噬菌体还能随着细菌的繁殖传至后代。但在一定条件下,如用紫外线照射带前噬菌体的细菌,可使前噬菌体转化为能溶解细菌的成熟噬菌体而使细菌溶解。又如将带有前噬菌体的细菌培养在不含钙盐的培养基中,可使其失去前噬菌体,又转变为对噬菌体敏感的细菌。

四、微生物与大生物之间的相互关系

人和有些微生物,在一定条件下已能相互适应,但对某些微生物适应性较差,或甚至不能适应。例如,人对鼠疫杆菌、霍乱弧菌、天花病毒、麻疹病毒等不能适应,这些微生物在人群中传染,发病率高,容易造成大流行。然而,对这些人类不能适应的微生物,我们可以制造菌苗或疫苗,在人群中进行预防接种,这是有效控制传染和流行的措施之一。

人同某些微生物虽在一定条件下已能适应,但当条件改变时,两者之间的相互关系也就随之发生变化。例如,寄生在人的体表、呼吸道和消化道等腔道中的微生物,只有当机体生理功能正常时,才能处于相对的稳定状态,而不侵入人体的内环境,危害人的健康。反之,当人体的抵抗力减弱时,这些所谓条件性病原微生物,也能使人发生疾病。例如,在人体受射线照射后,或有大面积灼伤时,由于皮肤黏膜受到损害,机体失去了天然存在的防御屏障,同时体内的杀灭微生物的因素亦大为减弱,在这种情况下,经常居住在人的体表与腔道中的微生物,就有可能侵入血流,引起严重的败血症。有些病毒如疱疹、水痘及腺病毒等,能长期寄生在人体细胞内,并不损害细胞,显然是处于相对稳定状态。但因人的生理状态发生变化,如在感冒或发热时,则原来潜存于细胞中的病毒就能引起疾病。当我们了解了人与微生物之间相互对立统一的关系时,也认识到提高人们健康水平是战胜微生物和预防感染的关键之一。

第二节 微生物学发展史

微生物学是研究微生物在一定条件下的形态、结构、生命活动及其规律,研究微生物的进化、分类以及与人类、动植物、自然界相互作用等问题的一门科学。微生物学工作者的任务,就是要将对人有益的微生物充分用于生产实践中去,同时改造、控制和消灭对人有害的微生物,使微生物朝着人类需要的方向发展。

由于微生物结构简单,生长繁殖迅速,易于培养以及突变体的应用方便,使它们成为研究生物学中许多基本问题的良好材料,在探讨生命的本质、生命的起源与进化等方面具有重要作用。微生物学已成为生物学的重要部分,而且经常与分子生物学联系在一起,所以它不仅是一门应用科学,而且是很重要的一门基础科学。

科学是由生产发展的需要和人们的实践产生的,人们在长期的生产斗争中认识自然,改

造自然,推动了自然科学的发展。科学的发展反过来又对生产实践起着巨大的指导作用,促进生产实践向前发展。微生物学的发展过程也是如此。

在上古时代,我们的祖先虽然没有看到过微生物,但由于不断地与自然界进行斗争,在工农业生产和疾病的防治中,早已应用微生物的知识于实践之中。

在工业生产方面,公元前 2000 多年的夏禹时代,就有仪狄作酒的记载。北魏(386 ~ 534)贾思勰《齐民要术》一书中,详细记载了制醋方法。我国古代劳动人民也发现豆类的发酵过程,从而制成了酱。长期以来,我国民间常用的盐腌、糖渍、烟熏、风干等保存食物的方法,实际上都是防止食物因微生物生长而腐烂变质的好方法。

关于传染病的流行,在秦汉以后,就发现传染病与季节的关系,认为气候不正与传染病流行有关。11 世纪时,北宋末年刘真人就有肺癆由虫引起之说。意大利的学者—Girolamo Fracastoro (1483~1553)认为传染病的传播有直接、间接与通过空气等几种途径。奥地利内科医生 Pleneiz(1705~1786)主张传染病的病因是活的,每种传染病由独特的活的物体引起。清乾隆年间我国云南师道南写到“鼠死行”一文,记载着“东死鼠,西死鼠,人见死鼠如见虎,鼠死不几日,人死如堵墙,昼死人莫问数,日色惨淡愁云护,三人行未十步多,忽死两人横截路……”描述了鼠疫在引起人类流行之前,先在鼠中流行,当见鼠类大量死亡不久,就在人间引起流行。由此可见,当时对鼠疫流行的规律性已有相当清楚的认识。

在预防医学方面,我国自古以来,就有将水煮沸后饮用的习惯,这是预防肠道传染病的有效方法之一。李时珍《本草纲目》中亦有对病人穿过的衣服,应该进行消毒的记载。谓若把它蒸过,穿了就不会传染疾病,可见我国古人早有灭菌的概念。在治疗方面,我国古人已有用水银和硫磺治疗皮肤病的记载。

1. 微生物形态学时代

在资本主义开始发展的时代,海外贸易日益频繁。由于航海事业的需要,促进了光学仪器的发展,玻璃研磨工艺达到了相当的水平。随着显微镜的发明和改进,对微生物才有科学的认识。

首先看到微生物的是荷兰的吕文虎克(Antony van Leenwenhoek, 1632~1723),他以磨制的光洁晶莹镜片,制造出当时可认为最精巧、最优良的显微镜,能放大 200~300 倍。他观察了井水、牙垢、铁桶底吸出的积水、腐败有机物以及人与动物的粪便等,发现有许多微小的生物,当时他称它们为“活的野兽”。吕文虎克用自己制造的显微镜来观察一切可以收集到的微小东西,第一个正确地描述细菌等微生物的形态有球形、杆状,螺旋样等,对微生物的存在提供了有力的证据,为微生物的研究开创了有利的条件。随着科学的进步和工业的发展,由吕文虎克创制的显微镜,经过了许多能工巧匠的不断革新和改良,显微镜的放大倍数以及它的性能和质量都有显著的提高。许多科学家都在使用显微镜对细菌进行观察和研究,但是,这些细菌与人类的关系还不清楚。此后在许多年代里,微生物的研究停滞在形态学的描述。

2. 微生物生理学时代

19 世纪 60 年代,欧洲一些国家中占重要经济地位的酿酒工业和蚕丝业发生了酒味变酸和蚕病危害等,进一步推动了对微生物的研究,促进了微生物学的兴起。法国科学家巴斯德(Louis Pasteur, 1822~1895)为了解决在发酵工业上所遇到的困难,经过科学实践,证明了有机物质的发酵与腐败均由不同微生物引起,酒变质是由于污染了的杂菌生长繁殖的结

果。他还对流行的蚕病、鸡霍乱、炭疽病和狂犬病等病原体进行了研究,证明传染病的流行是由于病原微生物的传播而引起的,他还将肉汤装在“S”形瓶中作严格的科学实验,证明在发酵工业的生产过程中,只要消毒严密,根绝外界微生物的污染,不论肉汤还是麦酒都不会自然发生微生物而使产品变质。有机物中微生物的自然发生而使产品变质是不可能的。巴斯德的实践和理论,彻底驳斥了微生物在有机浸液里能自然发生的谬论。由于巴斯德的研究,开始了微生物的生理学时代。人们认识到微生物之间不仅有形态学上的差异,且在生理学特性上也有所不同,进一步认识到微生物在自然界中所起的重要作用。从此以后,微生物学开始成为一门独立的科学。

自从巴斯德发现了发酵和腐败的原因以后,在发酵工业上,创造了加温处理的方法,防止酒类等变质。巴斯德的加温处理法,就是现在沿用的巴氏消毒法。在巴斯德的启发下,英国外科医生李斯特(Joseph Lister, 1827~1912)创用石炭酸喷洒手术室和煮沸手术用具等,以防止外科手术的继发感染,为防腐、消毒以及无菌操作打下了一定的基础。

在微生物学中,另一创始人是从事微生物学研究工作的德国医生郭霍(Robert Koch, 1843~1910),他在研究微生物学的技术上贡献较大,可以说是微生物学研究方法的奠基者之一。他首先创用了固体培养基,有了这个重要的发现,人们才有可能将细菌从环境中、从病人的体内或排泄物中分离出来成为纯培养,才能对每种细菌分别加以具体的研究。他从观察炭疽病原菌的性质和生长开始,创用了染色方法、固体培养基以及实验性动物感染等。由于这些实验方法的发明,使自1875年后的短短10余年间,发现了许多对人类和动物能致病的细菌。通过对不同病原菌的实验观察,他提出确定病原菌的所谓郭霍氏三假设(或三原则):a. 必须有规律,能在可疑病例中发现并分离出同一种微生物;b. 微生物必须能在体外获得纯培养,并能传代;c. 这种纯培养接种于易感动物,应能引起典型疾病,并从这种实验感染的疾病中能重新分离出同种微生物。随着科学的进展,发现这些假设不够全面,过于偏重病原体的致病作用,忽视了机体的防御作用。如多年证明某种微生物若是某种疾病的病原时,往往在宿主体内引起特异性抗体等产生,并随着病程的进展,这种特异性抗体可继续增加。此外,有的能出现对感染微生物的变态反应;亦有一些病原微生物,用现有方法技术至今未能获得纯培养(如麻风杆菌)。虽然郭霍氏三假设不够完善,但这些假设为今后确定某一新的病原体时,仍有一定的指导意义。

3. 免疫学的兴起

我国古代劳动人民在与传染病斗争过程中,观察到有些患过传染病而康复的人,一般不再患同样疾病,有的即使再度感染,也比较轻微而不致死亡。有些资料还记载用患过同样疾病而康复的人来护理病人和埋葬病死的人。这些事实都说明古代劳动人民对免疫已有一定的认识。在四世纪初期东晋时代,在葛洪所著《肘后方》中,已有防治狂犬病的记载:“杀所咬犬,取脑傅之,后不复发。”这种方法与当前所用狂犬疫苗来预防狂犬病在原理上是一致的。我国古代医务人员在“以毒攻毒”的朴素的辩证唯物主义思想指导下,创造了预防天花的人痘接种,这在世界医学史中已有广泛的记载。我国古代接种人痘方法有4种:a. 痘衣法或接触法:穿天花患者的衣服,或与轻症患者共同起居,或涂痘浆于衣给小儿穿上;b. 痘浆法:用棉花蘸痘浆,塞入种痘儿童的鼻孔内;c. 旱苗法:把痘痂阴干研细,用银管吹到鼻孔内;d. 水苗法:把痘痂研细用水调湿,以棉花蘸染,塞入鼻孔内。在宋真宗时期(998~1022年),丞相名王旦,从四川请来了一位医生为其子种人痘,结果免于天花,而保全生命。大量古书证明,

我国在明代隆庆年间(1567~1572年),人痘预防天花,不仅在我国使用,而且先后传至俄国、日本、朝鲜,土耳其,英国等国家。人痘的发明是我国对世界医学的一大贡献。

18世纪末,英国医生琴纳(Edward Jenner, 1749~1823年)听到一个挤奶妇女对他肯定地说:“我已患过牛痘,不会再患天花”。自此以后,他通过对牛痘长期地系统试验,证明牛痘的免疫性可以扩大到对天花的免疫性,他将挤奶女孩尼姆斯(Sarah Nelmes)手上感染的牛痘小脓疱中取出材料制备预防天花的牛痘苗,接种到名叫菲普士 James Phipps)的小男孩手臂皮肤上,发现这个小男孩开始数天有些不适,很快就恢复健康。间隔6周后,琴纳又将从天花病人身上取来的痘痂脓液接种在菲普士身上,结果未发展为疾病。接着他又继续做大量试验。1798年,琴纳发表了关于接种牛痘预防天花的研究结果,这是科学方法制备牛痘苗的基础,是免疫学发展史中显著的标志之一。琴纳发明的牛痘接种,不仅使人类免受了天花的灾难,且为预防医学开辟了广阔的途径。继牛痘苗创制后,巴斯德创制了炭疽、狂犬病等疫苗。人们对抗感染免疫本质的认识是从19世纪末开始的,那时已经有了细胞学和其他一些基础医学的发展,这就大大促进了对机体防御机能的研究。当时对机体免疫性的认识有两派不同观点,一个学派是以俄国学者梅契尼科夫(N. N. Meyhnkob, 1845~1916)为代表,他首先发现机体内的白细胞及肝脾等的吞噬细胞具有吞噬和消化入侵细菌的能力,这些吞噬细胞吞噬能力的强弱可以代表整个机体的免疫程度,因而提出了细胞免疫学说,并认为是机体抵抗传染病的主要因素。另一学派以德国的医学和生物化学家欧立希(Paul Ehrlich, 1854~1915)为首的体液学派,他们用生物化学方法研究免疫现象,认为机体受病原微生物或其毒素刺激后,能产生抗毒素等抗体物质,它们存在于清和其他体液内,并认为是机体抵抗传染病的主要因素。两个学派发生长期的争论,主要是他们都从不同角度片面强调了免疫的部分现象。

近几十年来,随着研究的不断深入,发现吞噬细胞吞噬微生物等的作用,在抗感染免疫方面是有重要意义。但同时也要看到,在免疫力低的人体内,吞噬细胞在吞噬微生物后,还可能引起不利后果,因它们虽被吞噬,却不被杀灭,反可得到保护,不受免疫血清等体液中的杀菌、抗菌物质或抗生素等药物的影响,在吞噬细胞内大量生长繁殖,引起细胞死亡或随游走吞噬细胞经淋巴液或血液被带至人体其他部位,造成扩散,引起更广泛的感染。此外,吞噬细胞在吞噬过程中,溶酶体释放出多种酶的活性物质,在一定条件下,也能破坏邻近组织细胞,造成组织损伤。当异己的物质进入机体后,机体可以产生特异性抗体,以解除或消灭异物的有害作用,但有时可引起变态反应性疾病。又如当机体受外伤、感染、电离辐射、药物等影响或机体自身稳定功能失调等,则容易导致自身免疫病的发生。总之,目前已了解到整个机体免疫性,是在中枢神经系统的调节下进行的,细胞免疫和体液免疫都是机体免疫系统的重要组成部分,它相辅相成,有时亦可相互制约。免疫反应一般对机体有利,但在特定条件下,对机体亦可造成损害。

4. 病毒的发现

在微生物领域中,继有细胞结构的微生物被发现之后,人们又发现没有细胞结构的微生物——病毒。1892年俄国学者伊万诺夫斯基(1864~1920)首先发现病毒。当时在俄国种植烟草的大片农田里,发生了一种传染十分迅速的瘟疫,成片成片烟草田的烟叶完全枯萎腐烂。根据他的实验研究,证明患烟草花叶病的烟叶经研磨过滤后,无菌的滤液仍然具有引起健康烟叶发生烟草花叶病的能力。这种在普通显微镜下看不见、能通过除菌滤器、且在一般

培养基上不能生长的有生命物质,就是病毒。1897年,Loeffler和Frosch发现动物口蹄疫的病毒。随着电子显微镜及其他新技术的应用。1935年斯坦来(Stanley)首次得到烟草花叶病毒的结晶,随后鲍登(Bawden)等证实该结晶为核蛋白,它和生物一样有增殖能力,且具有传染性、与遗传变异性。此后还证明其他病毒的主要成分也是核蛋白,而核蛋白中的核酸和蛋白质两个部分分开以后,只有核酸才有传染性。以后又发现并分离出许多人类常见病、多发病和烈性传染病的病毒。由于病毒知识的不断累积,目前已发展成为一门独立的科学——病毒学。

5. 化学疗法及抗生素研究的发展

传染病的化学疗法,在古代医学中即有记载,我国古代医师就曾应用植物如黄连、大蒜治病。首先合成化学治疗剂的是欧立希,他经过无数次试验,合成了治疗梅毒的胂凡纳明(salvarsan,606),以后又合成了新胂凡纳明(neo-salvarsan,914)。另外有些学者,发现用奎宁、阿的平等药物治疗疟疾。1935年德国医生杜马克(G. Domagk)发现百浪多息(prontosil)可以治疗病原性球菌的感染后,一系列的磺胺类药物先后研制成功,广泛用于治疗,拯救了无数在死亡线上被病菌威胁着的病人生命。

抗生素的应用,亦以我国为最早。早在2500年前,我们的祖先已知用霉菌。如豆腐上的霉治疗疮、痈等疾病,并获得一定疗效。在十三四世纪时已知用丹曲治疗赤白痢。欧洲、南美等地在数世纪前也曾用发霉的面包、旧鞋和玉蜀黍等治疗溃疡、肠道感染和化脓创伤等疾病。故用真菌等产物(抗生素)治疗疾病,并非最近的新发现,很早就有,只是那时科学尚未昌明,知其然而不知有所谓真菌和抗生素而已。

随着微生物学的发展,人们对自然界的认识也逐渐深入,到19世纪已注意到了微生物间的拮抗作用,1876年Tyndall发现繁殖于细菌悬液表面的青霉菌,可使混浊的悬液转清。1929年英国细菌学家弗来明(Fleming,1881~1955)发现污染葡萄球菌培养平板上的青霉菌,有拮抗及溶解该菌落的现象。经过实验,发现青霉菌的培养经一定的稀释,仍能抑制或杀死许多病原菌,他将这一抗菌物质命名为青霉素,但因含杂质过多,不宜临床应用,当时并未引起人们的注意。直到1940年英国的Florey和Chain联合了有关基础学科和临床工作者,继续弗来明的研究工作,将青霉菌的培养加以提炼,发明了可供人体注射用的青霉素G,给传染病防治工作带来了有力的武器。

由于青霉素的制造成功,激励和加强了各国微生物学者们向抗生素进军的信心。在世界范围内开展了大量筛选工作,新的抗生素如链霉素、氯霉素、金霉素和土霉素等不断被发现。目前各国学者仍在努力寻找新的抗生素,一方面是用以解决尚无满意治疗效果的传染病;另一方面,由于一些抗生素在大量的使用以后,原来对它们敏感的微生物,产生了耐药性,或是机体对抗生素产生了变态反应等。因此寻找新的、疗效高的抗生素,仍系当务之急。

第三节 医学微生物学发展方向

医学微生物学(medical microbiology)主要是研究病原微生物的生物学特性,在一定环境条件下与人体相互作用的规律性,从而寻找和掌握同疾病作斗争的措施,以达到消灭和控制传染病及与微生物有关的其他疾病的一门科学。

解放后,在党的领导下,医学微生物学取得了一定的成就,由于大力开展爱国卫生运动,

各类生物制品的生产飞跃发展,普遍进行预防接种,使我国在短期内基本上消灭了在人类历史上曾经造成一些严重灾难的烈性传染病。如鼠疫、天花等,有些传染病得到了控制。此外,在1952年抗美援朝期间,彻底粉碎了美帝的细菌战争,取得了极大的胜利。科研方面,首先成功地分离培养出沙眼衣原体,并最早发现亚洲甲型流感病毒。对流行性乙脑病毒的生物学特性、免疫性、流行规律等的研究,也取得一定的成果。1959年分离出麻疹病毒,成功地制成了麻疹减毒活疫苗。1972~1973年分离出流行性出血性角结膜炎的病原体,并证明是一种微小RNA病毒,属肠道病毒70型。1972年以来,对乙型肝炎三种抗原抗体系统的血清学检查法已分别建立,并用于临床诊断。在全国范围内开展了中医中药的研究,发现许多中草药,对防治传染病有一定的疗效。此外,慢性气管炎病因、新抗生素生产、基础免疫、肿瘤免疫及移植免疫等科研工作,也都取得了较好的成绩。虽然我们取得了一定的成就,但根据形势的要求,还存在着很大差距,至今仍有一些传染病的病原体尚未完全认识,某些疾病还缺乏有效的防治方法。我们一定要从病原微生物的生物学特性、致病性与机体的免疫力两方面进行深入的研究,为早日控制和消灭危害人民健康的一些传染病做出贡献。

近几年来,国内外对于病原微生物的分离培养及抗原的提取与纯化,创造了不少新技术与方法,推动了生物制品的革新,促进了新的生物制品的研究,为疾病的防治开辟了更广阔的途径。例如在菌苗方面,从脑膜炎球菌中制备了高度纯化具有免疫原性的多糖菌苗。肺炎球菌多糖菌苗在美国等地经试验均证明安全有效。在绿脓杆菌内毒素中分离出一种蛋白成分(original endotoxin protom, OEP),证明是不同型别的绿脓杆菌中的一种共同抗原,其所产生的抗体对不同型别的绿脓杆菌感染均有保护作用:由灵杆菌(*Bacteritlm prodigiosum*)细胞壁中提取的脂多糖称为灵菌素(Prodi giosin),是细菌脂多糖中对人毒性最小的一种,它能激活骨髓造血系统,提高白细胞与巨噬细胞的吞噬能力。临床上证明使用灵菌素或灵菌素与抗生素合用,对抗生素治疗无效的慢性炎症有消炎作用。在疫苗方面,近来一个显著的改革是用二倍体细胞培养病毒来制备疫苗,以代替动物组织细胞与鸡胚细胞。国外已生产了用人二倍体细胞制造的狂犬病疫苗。日本学者高桥等人在二倍体细胞中培养OKa株水痘病毒,已充分减毒,儿童接种4周后,血清补结反应全部阳转。在持续性病毒感染中,巨细胞病毒疫苗仍处于小规模试验阶段,但有可能制成疫苗。疱疹类病毒如EB病毒等的致癌性问题,如2型单纯疱疹病毒与宫颈癌、EB病毒与鼻咽癌、巨细胞病毒与人类癌症的关系,虽尚无确实证据,但在制备疫苗时要慎重考虑。类毒素方面,近几年来可用甲醛液将霍乱弧菌、某些大肠杆菌、葡萄球菌等肠毒素脱毒制成类毒素。这些类毒素,除具有抗感染作用外,且可能有防止细胞的癌变,这一发现引起许多微生物学、分子生物学、免疫学工作者的重视。对于病毒,特别是对引起持续性病毒感染的机理及防治措施,以及对能引起自身免疫性疾病与诱发肿瘤的病毒的分离培养,也是亟待解决的问题。

免疫学是微生物学中的一个重要组成部分,长期以来,免疫学的传统概念一直认为是研究传染病的特异性预防、诊断和治疗,亦即研究抗传染免疫的专门学科,认为“免疫”只是指机体能防御和消除外来病原体的侵害。现代免疫学认为“免疫”是指机体识别和排除抗原性异物的一种功能。它既包括对机体有利的防护反应,也包括对机体不利的免疫病理反应。

近年来,由于免疫学研究的新进展非常迅速,且已渗透到医学领域的许多方面,形成免疫生物学、免疫化学、免疫遗传学、免疫病理学、免疫药理学以及临床免疫学等,大大地充实和更新了免疫学的理论和技术,显示出广阔的前景。例如现今已了解到体内有一完整的免