

卫生部规划教材

高等医药院校教材

供基础、预防、临床、口腔医学类专业用

医学微生物学

第 四 版

陆德源 主编

人 民 卫 生 出 版 社

高等医药院校教材

医学微生物学

(供基础、预防、临床、口腔医学类专业用)

第四版

陆德源(上海第二医科大学) 主 编

任中原(天津医科大学)

陈秀珠(同济医科大学)

林特夫(蚌埠医学院)

闻玉梅(上海医科大学) 编 写

郭辉玉(中山医科大学)

童善庆(上海第二医科大学)

管远志(中国协和医科大学)

人 民 卫 生 出 版 社

110252/01

41'5-02

图书在版编目(CIP)数据

医学微生物学/陆德源主编. —4 版. —北京: 人民卫生出版社, 1996

ISBN 7-117-00246-8

I. 医… II. 陆… III. 医药学: 微生物学 IV. R37

中国版本图书馆 CIP 数据核字(95)第 22634 号

医学微生物学

第 四 版

陆 德 源 主 编

人 民 卫 生 出 版 社 出 版
(100078 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼)

北 京 人 卫 印 刷 厂 印 刷

新 华 书 店 北 京 发 行 所 发 行

787×1092 16开本 19 $\frac{3}{4}$ 印张 461千字

1979年6月第1版 1999年6月第4版第21次印刷
印数: 836 853—871 852

ISBN 7-117-00246-8/R·247 定价: 17.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究。

全国高等医学院校临床医学专业

第四轮教材修订说明

为适应我国高等医学教育的改革和发展,卫生部临床医学专业教材评审委员会,在总结前三轮教材编写经验的基础上,于1993年5月审议决定,进行第四轮修订,根据临床医学专业培养目标,确定了修订的指导思想和教材的深度及广度,强调临床医学专业五年制本科是培养临床医师的基本医学教育,全套教材共46种,第四轮修订38种,另8种沿用原版本。

必修课教材

- | | |
|-----------------|--------------|
| 1. 《医用高等数学》第二版 | 罗泮祥主编 |
| 2. 《医用物理学》第四版 | 胡纪湘主编 |
| 3. 《基础化学》第四版 | 杨秀岑主编 |
| 4. 《有机化学》第四版 | 徐景达主编 |
| 5. 《医用生物学》第四版 | 李璞主编 |
| 6. 《系统解剖学》第四版 | 于频主编 |
| 7. 《局部解剖学》第四版 | 徐恩多主编 |
| 8. 《解剖学》第二版 | 余哲主编 |
| 9. 《组织学与胚胎学》第四版 | 成令忠主编 |
| 10. 《生物化学》第四版 | 顾天爵主编 冯宗忱副主编 |
| 11. 《生理学》第四版 | 张镜如主编 乔健天副主编 |
| 12. 《医用微生物学》第四版 | 陆德源主编 |
| 13. 《人体寄生虫学》第四版 | 陈佩惠主编 |
| 14. 《医学免疫学》第二版 | 龙振洲主编 |
| 15. 《病理学》第四版 | 武忠弼主编 |
| 16. 《病理生理学》第四版 | 金惠铭主编 |
| 17. 《药理学》第四版 | 江明性主编 |
| 18. 《医学心理学》第二版 | 龚耀先主编 |
| 19. 《法医学》第二版 | 郭景元主编 |
| 20. 《诊断学》第四版 | 戚仁铎主编 王友赤副主编 |
| 21. 《影像诊断学》第三版 | 吴恩惠主编 |
| 22. 《内科学》第四版 | 陈灏珠主编 李宗明副主编 |
| 23. 《外科学》第四版 | 裘法祖主编 孟承伟副主编 |
| 24. 《妇产科学》第四版 | 乐杰主编 |
| 25. 《儿科学》第四版 | 王慕逖主编 |
| 26. 《神经病学》第三版 | 侯熙德主编 |

27. 《精神病学》第三版
28. 《传染病学》第四版
29. 《眼科学》第四版
30. 《耳鼻咽喉科学》第四版
31. 《口腔科学》第四版
32. 《皮肤性病学》第四版
33. 《核医学》第四版
34. 《流行病学》第四版
35. 《卫生学》第四版
36. 《预防医学》第二版
37. 《中医学》第四版

沈渔邨主编
彭文伟主编
严 密主编
黄选兆主编
毛祖彝主编
陈洪铎主编
周 申主编
耿贯一主编
王翔朴主编
陆培廉主编
贺志光主编

选 修 课 教 材

38. 《医学物理学》
39. 《医用电子学》
40. 《电子计算机基础》
41. 《医学遗传学基础》第二版
42. 《临床药理学》
43. 《医学统计学》
44. 《医德学概论》
45. 《医学辩证法》
46. 《医学细胞生物学》

刘普和主编
刘 骥主编
华蕴博主编
杜传书主编
徐叔云主编
倪宗瓚主编
丘祥兴主编
彭瑞骢主编
宋今丹主编

全国高等医学院校临床医学专业 第三届教材评审委员会

主任委员 裘法祖
副主任委员 高 贤 华

委 员 (以姓氏笔画为序)

方 圻	王廷础	乐 杰	刘湘云	乔健天
沈渔邨	武忠弼	周东海	金有豫	金魁和
南 潮	胡纪湘	顾天爵	彭文伟	

第四版前言

1993年5月,卫生部在济南召开了临床医学专业第四轮教材修订工作会议。会议明确了五年制本科教育的培养目标是从事临床医疗工作的通科医师,并非培养某一学科的专业人才;同时再次强调了国家教委提出的教材必须具备思想性、科学性、先进性、启发性和适用性的要求。我们的第四版《医学微生物学》教材就是遵照这些原则进行修订的。

第三版《医学微生物学》教材经过五年多来的实践,表明其篇章的编排基本能被广大师生接受。因此,本版除将最后两章作了对换,并将第33章更名为“其他病毒”,包括狂犬病病毒、人乳头瘤病毒和人类微小病毒B₁₉外,其他未予变动。这次修订的重点是根据培养目标和“五性”,对每章内容进行了较全面的调整:主要删减与培养目标关系较小的学科专业性内容;补充近年较成熟的分子和基因水平新发展。此外,考虑到当前我国高等医学教育深入改革的需要,必修课程的学时数将相应压缩;为此,本版字数要比上版减少约20%。

在第三版使用期间,我们经常得到全国各地同道们的支持、关怀和建议;尤其是在青岛举行的第二届全国医学微生物学和免疫学教学学术会议上提出的许多宝贵意见,对我们这次修订工作帮助极大,深为感激并致衷心谢意。

谢念铭、袁曾麟、洪涛、赵同兴、李子华、王济中、庄辉、丁绍卿等专家无私地提供珍贵的照片;秘书童善庆教授为本教材的组织、编修等化了很大精力;朱佑明技师绘制了本版的全部线条图。在此,一并予以真诚的致谢。

由于我们的学术水平和编写能力有限,本版教材中肯定仍有不少欠缺之处,肯请同道们继续多多批评指正。谢谢。

陆德源

1995年5月1日

目 录

绪论	(1)
第一节 微生物	(1)
第二节 微生物学	(2)
第三节 医学微生物学	(7)

第一篇 细 菌 学

第1章 细菌的形态与结构	(9)
第一节 细菌的大小与形态	(9)
第二节 细菌的结构	(10)
第三节 细菌形态与结构检查法	(23)
第2章 细菌的生理	(24)
第一节 细菌的理化性状	(25)
第二节 细菌的代谢	(26)
第三节 细菌的生长繁殖	(31)
第四节 细菌的人工培养	(33)
第五节 细菌的分类与命名	(35)
第3章 消毒与灭菌	(38)
第一节 物理消毒灭菌法	(38)
第二节 化学消毒灭菌法	(41)
第三节 影响消毒灭菌效果的因素	(43)
第4章 噬菌体	(44)
第一节 噬菌体的生物学性状	(44)
第二节 毒性噬菌体	(46)
第三节 温和噬菌体	(47)
第四节 噬菌体的应用	(49)
第5章 细菌的遗传变异	(49)
第一节 细菌遗传的物质基础	(49)
第二节 突变	(50)
第三节 基因的转移与重组	(52)
第四节 细菌遗传变异研究的实际意义	(56)
第6章 细菌的感染与免疫	(58)
第一节 正常菌群与条件致病菌	(58)
第二节 细菌的致病性	(60)

第三节	宿主的免疫性	(65)
第四节	感染的发生与发展	(71)
第 7 章	细菌感染的检查方法与防治原则	(74)
第一节	细菌学诊断	(74)
第二节	血清学诊断	(76)
第三节	人工主动免疫	(77)
第四节	人工被动免疫	(78)
第 8 章	球菌	(79)
第一节	葡萄球菌属	(79)
第二节	链球菌属	(85)
第三节	肺炎链球菌	(90)
第四节	奈瑟菌属	(93)
第 9 章	肠道杆菌	(97)
第一节	埃希菌属	(98)
第二节	志贺菌属	(103)
第三节	沙门菌属	(105)
第 10 章	弧菌属	(112)
第一节	霍乱弧菌	(112)
第二节	副溶血性弧菌	(116)
第 11 章	厌氧性细菌	(117)
第一节	厌氧芽胞梭菌	(118)
第二节	无芽胞厌氧菌	(127)
第 12 章	棒状杆菌属	(131)
第一节	白喉棒状杆菌	(131)
第二节	其他棒状杆菌	(134)
第 13 章	分枝杆菌属	(135)
第一节	结核分枝杆菌	(135)
第二节	非结核分枝杆菌	(142)
第三节	麻风分枝杆菌	(143)
第 14 章	放线菌属与诺卡菌属	(145)
第一节	放线菌属	(145)
第二节	诺卡菌属	(146)
第 15 章	动物源性细菌	(147)
第一节	布鲁菌属	(147)
第二节	耶尔森菌属	(150)
第三节	芽胞杆菌属	(153)
第四节	弗朗西丝菌属	(156)
第 16 章	其他细菌	(157)
第一节	嗜血杆菌属	(157)

第二节	鲍特菌属	(159)
第三节	弯曲菌属和幽门螺杆菌	(161)
第四节	军团菌属	(162)
第五节	假单胞菌属	(163)
第 17 章	支原体	(165)
第一节	概述	(165)
第二节	主要病原性支原体	(168)
第 18 章	立克次体	(170)
第一节	概述	(171)
第二节	主要病原性立克次体	(175)
第 19 章	衣原体	(177)
第一节	概述	(178)
第二节	主要病原性衣原体	(180)
第 20 章	螺旋体	(184)
第一节	钩端螺旋体	(185)
第二节	密螺旋体	(189)
第三节	疏螺旋体	(193)

第二篇 真菌学

第 21 章	真菌概述	(198)
第一节	真菌的生物学性状	(198)
第二节	真菌的致病性与免疫性	(202)
第三节	真菌感染的防治原则	(204)
第 22 章	主要病原性真菌	(204)
第一节	表面感染真菌	(204)
第二节	皮肤癣真菌	(204)
第三节	皮下组织感染真菌	(206)
第四节	深部感染真菌	(207)

第三篇 病毒学

第 23 章	病毒的基本性状	(212)
第一节	病毒的大小与形态	(212)
第二节	病毒的结构和化学组成	(214)
第三节	病毒的增殖	(216)
第四节	病毒的干扰现象	(219)
第五节	理化因素对病毒的影响	(220)
第六节	病毒的遗传变异	(221)
第七节	亚病毒	(223)

第八节	病毒的分类	(224)
第 24 章	病毒的感染与免疫	(225)
第一节	病毒的传播方式	(225)
第二节	病毒感染的类型	(226)
第三节	病毒致病的机制	(228)
第四节	病毒的感染与免疫	(231)
第 25 章	病毒感染的检查方法与防治原则	(234)
第一节	病毒感染的检查方法	(234)
第二节	病毒感染的防治原则	(239)
第 26 章	呼吸道病毒	(241)
第一节	流行性感冒病毒	(242)
第二节	副粘病毒	(245)
第三节	其他呼吸道病毒	(249)
第 27 章	肠道病毒	(251)
第一节	脊髓灰质炎病毒	(252)
第二节	柯萨奇病毒与埃可病毒	(254)
第三节	急性胃肠炎病毒	(256)
第 28 章	肝炎病毒	(259)
第一节	甲型肝炎病毒	(259)
第二节	乙型肝炎病毒	(262)
第三节	丙型肝炎病毒	(269)
第四节	丁型肝炎病毒	(271)
第五节	戊型肝炎病毒	(272)
第 29 章	虫媒病毒	(274)
第一节	流行性乙型脑炎病毒	(274)
第二节	登革病毒	(276)
第三节	森林脑炎病毒	(277)
第 30 章	出血热病毒	(277)
第一节	汉坦病毒	(277)
第二节	新疆出血热病毒	(280)
第 31 章	疱疹病毒	(280)
第一节	单纯疱疹病毒	(282)
第二节	水痘-带状疱疹病毒	(284)
第三节	巨细胞病毒	(284)
第四节	EB 病毒	(286)
第五节	人疱疹病毒 6 型、7 型	(290)
第 32 章	逆转录病毒	(291)
第一节	人类免疫缺陷病毒	(291)
第二节	人类嗜 T 细胞病毒 I 型、II 型	(297)

第 33 章 其他病毒	(298)
第一节 狂犬病病毒.....	(298)
第二节 人乳头瘤病毒.....	(300)
第三节 人类微小病毒 B ₁₉	(302)
主要参考资料.....	(303)

绪 论

第一节 微 生 物

微生物(microorganism)是存在于自然界的一群体形微小、结构简单、肉眼看不见,必须借助光学显微镜或电子显微镜放大数百倍、数千倍甚至数万倍后才能观察到的微小生物。

微生物种类和分布 微生物的种类繁多,至少在10万种以上。按其结构、组成等,可分为三大类(表1)。

表1 三大类微生物的比较

性 状	非细胞型	细 胞 型	
		原核细胞型	真核细胞型
种类	病毒	细菌,支原体,立克次体,衣原体,螺旋体,放线菌	真菌
大小(μm)	0.02~0.30	0.2~5.0	6.0~15.0
核酸	DNA 或 RNA	DNA+RNA	DNA+RNA
核膜	—	—	+
核仁	—	—	+
组蛋白	—	—	+
内质网	—	—	+
线粒体	—	—	+
核蛋白体	—	+(70s)	+(80s)
溶酶体	—	—	+
活细胞培养	需	需(立克次体,衣原体)	不需

1. 非细胞型微生物 是最小的一类微生物,能通过除菌滤器。没有典型的细胞结构,无产生能量的酶系统,只能在活细胞内生长增殖。病毒属之。

2. 原核细胞型微生物 仅有原始核质,系呈裸露的环状DNA团块结构,无核膜或核仁;细胞器不很完善,只有核蛋白体。这类微生物众多,包括细菌、支原体、立克次体、衣原体、螺旋体和放线菌。

3. 真核细胞型微生物 细胞核分化程度高,有核膜和核仁;细胞质内细胞器完整。真菌属此类。

微生物在自然界中分布极为广泛,江河、湖泊、海洋、土壤、空气、矿层等都有数量不等,种类不一的微生物存在。其中以土壤中的微生物最多,如1g肥沃土壤可有几亿至几十亿个。在人类、动物和植物的体表,以及与外界相通的人类和动物的呼吸道、消

化道等腔道中，亦有大量的微生物存在。

微生物与人类的关系 绝大多数微生物对人类和动、植物是有益的，而且有些是必需的。自然界中 N、C、S 等元素的循环要靠微生物的代谢活动来进行。例如土壤中的微生物能将动、植物的有机氮化物转化为无机氮化物，以供植物生长的需要，而植物又为人类和动物所食用。此外，空气中的大量游离氮，也只有依靠固氮菌等作用后才能被植物吸收。因此，没有微生物，植物就不能进行代谢，人类和动物也将难以生存。

在农业方面，我国广泛应用微生物制造菌肥、植物生长激素等；还利用微生物灭虫这一自然现象来杀死害虫。例如苏云金杆菌能在一些害虫的肠道内生长繁殖并分泌毒素，导致寄生昆虫的死亡。这样，开辟了以菌造肥、以菌催长、以菌防病、以菌治病等农业增产新途径，为人类创造物质财富。

在工业方面，微生物应用于食品、皮革、纺织、石油、化工、冶金等部门越趋广泛。例如采用盐酸水解法生产 1 吨味精需要小麦 30 吨，现改用微生物发酵法只需薯粉 3 吨。既降低生产成本，又大大节约细粮。又如在炼油工业中，利用多种能以石油为原料的微生物进行石油脱蜡，可以提高石油的质量和产量。

在医药工业方面，有许多抗生素是微生物的代谢产物；也可利用微生物来制造一些维生素、辅酶、ATP 等药物。

此外，在污水处理方面，利用微生物降解有机磷、氰化物等亦有良好效果。

近年来，随着分子生物学的发展，微生物在基因工程技术中的作用日益受到重视。不仅可提供必不可少的多种工具酶和载体系统，更可人为地创建有益的工程菌新品种，能在无污染自然环境下制造出大量的人类必需品。

正常情况下，寄生在人类和动物口、鼻、咽部和消化道中的微生物是无害的，且有的尚能拮抗病原微生物。再则，定居在肠道中的大肠杆菌等还能向宿主提供必需的硫胺素、核黄素、烟酸、维生素 B₁₂、维生素 K 和多种氨基酸等营养物质。又牛、羊等反刍动物的胃，因有分解纤维素的微生物存在，才能利用草料作为营养物质。

有少数微生物能引起人类和动、植物的病害，这些具有致病性的微生物称为病原微生物。它们分别在人类引起伤寒、痢疾、结核、麻疹、脊髓灰质炎、病毒性肝炎等，禽、畜的鸡霍乱、鸭瘟、牛炭疽、猪瘟等，以及农作物的水稻白叶枯病、小麦赤霉病、大豆病毒病等。有些微生物，在正常情况下并不致病，只是在特定条件下导致疾病，这类微生物称为条件性病原微生物。此外，有些微生物的破坏性还表现在致使工业产品、农副产品和生活用品的腐蚀和霉烂等。

第二节 微生物学

微生物学(microbiology)是生命科学的一个重要分支，是研究微生物的类型、分布、形态、结构、代谢、生长繁殖、遗传、进化，以及与人类、动物、植物等自然界相互关系的一门科学。微生物学工作者的任务是将对人类有益的微生物用于生产实际，同时改造、控制和消灭对人类有害的微生物，使微生物学朝向人类需要的方向发展。

微生物学随着研究范围的日益广泛和深入，又形成了许多分支。着重研究微生物学基本问题的有普通微生物学、微生物分类学、微生物生理学、微生物生态学、微生物遗传学、分子微生物学等。按研究对象分为细菌学、病毒学、真菌学等。在应用领域中，分

为农业微生物学、工业微生物学、医学微生物学、兽医微生物学、食品微生物学、海洋微生物学、石油微生物学、土壤微生物学等。各分支学科间的相互配合和促进,使整个微生物学全面的不断的向纵深发展。

微生物学的发展过程可分为三个时期。

微生物学的经验时期 古代人民虽未观察到微生物,但早已将微生物学知识用于工农业生产和疾病防治中。公元前二千多年的夏禹时代,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。那时已经知道豆类的发酵过程,从而制成了酱。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有效措施。

11世纪时,北宋末年刘真人就有肺癆由虫引起之说。意大利 Fracastoro(1483~1553)认为传染病的传播有直接、间接和通过空气等几种途径。奥地利 Plenciz(1705~1786)主张传染病的病因是活的物体,每种传染病由独特的活物体所引起。18世纪清乾隆年间,我国师道南在《天愚集》鼠死行篇中写道:“东死鼠,西死鼠,人见死鼠如见虎,鼠死不几日,人死如圻堵,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……”。生动地描述了当时鼠疫猖獗流行的可怕凄惨景况,同时也正确地指出了鼠疫的流行环节。

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。明李时珍《本草纲目》中指出,对病人的衣服蒸过再穿就不会传染到疾病,表明已有消毒的记载。

古代人民早已认识到天花是一种烈性传染病,人们一旦与患者接触,几乎都将受染,且死亡率极高。但已康复者护理天花病人,就不会再得天花。这种免得瘟疫的现象,是“免疫”一词的最早概念。我国古代人民,在这个现象的启发下,创用了预防天花的人痘接种法。大量古书证明,我国在明隆庆年间(1567~1572),人痘已经广泛使用,并先后传至俄国、朝鲜、日本、土耳其、英国等国家。人痘接种预防天花是我国预防医学上的一大贡献。

实验微生物学时期

1. 微生物的发现 首先观察到微生物的是荷兰人列文虎克(Antony van Leeuwenhoek, 1632~1723)。他于1676年用自磨镜片,创制了一架能放大266倍的原始显微镜,正确地描述了微生物的形态有球形、杆状和螺旋样等,为微生物的存在提供了科学依据。

19世纪60年代,欧洲一些国家占重要经济地位的酿酒和蚕丝工业分别发生酒味变酸和蚕病流行,这就促进了对微生物的研究。法国科学家巴斯德(Louis Pasteur, 1822~1895)首先实验证明有机物质的发酵和腐败是由微生物引起,而酒类变质是因污染了杂菌,从而推翻了当时盛行的“自然发生说”。巴斯德的研究,开始了微生物的生理学时代。人们认识到不同微生物间不仅有形态学上的差异,在生理学特性上亦有所不同,进一步肯定了微生物在自然界中所起的重要作用。自此,微生物学开始成为一门独立学科。

巴斯德为防止酒类发酵成醋创用的加温处理法,就是至今仍沿用于酒类和乳类的巴氏消毒法。在巴斯德的影响下,英国外科医师利斯特(Joseph Lister, 1827~1912)创用石炭酸喷洒手术室和煮沸手术用具,以防止外科手术后的继发感染,为防腐、消毒,以及无菌操作奠定基础。

微生物学的另一奠基人是德国学者郭霍(Robert Koch, 1843~1910)。他创用固体培养基, 使有可能将细菌从环境或病人排泄物等标本中分离成为纯培养, 利于对各种细菌分别研究。他还创用了染色方法和实验性动物感染, 为发现各种传染病的病原体提供实验手段。在 19 世纪的最后 20 年中, 大多数传染病的病原体由郭霍和在他带动下的一大批学者发现并分离培养成功(表 2)。

表 2 19 世纪末发现的主要病原体

病原体	发现者	发现年份
回归热螺旋体	Obermeier OHF	1873
麻风杆菌	Hansen A	1874
炭疽杆菌	Koch R	1876
淋球菌	Neisser A	1879
伤寒杆菌	Eberth CJ	1880
鸡霍乱沙门菌	Pasteur L	1880
结核杆菌	Koch R	1882
鼻疽杆菌	Loeffler F, Schütz W	1882
霍乱弧菌	Koch R	1883
白喉杆菌	Loeffler F	1884
葡萄球菌	Rosenbach FJ	1884
破伤风梭菌	Nicolaier A	1884
大肠杆菌	Escherich T	1885
肺炎杆菌	Fraenkel A	1886
脑膜炎球菌	Weichselbaum A	1887
产气荚膜梭菌	Welch WH, Nuttall GHF	1892
流感杆菌	Pfeiffer R	1892
鼠疫杆菌	北里柴三郎, Yersin A	1894
肉毒梭菌	van Ermengem EPM	1895
痢疾志贺菌	志贺洁日	1898
蕈状支原体	Nocard E, Roux E	1898

郭霍根据对炭疽杆菌的研究, 提出了著名的郭霍法则(Koch's postulates, 1884)。认为①特殊的病原菌应在同一种疾病中查见, 在健康者中不存在; ②该特殊病原菌能被分离培养得纯种; ③该纯培养物接种至易感动物, 能产生同样病症; ④自人工感染的实验动物体内能重新获得该病原菌纯培养。郭霍法则在鉴定一种新病原体时确有重要的指导意义, 但应注意到一些例外情况。例如表面看来似很健康, 实则是带菌者; 有的病原体如麻风杆菌迄今尚未能在体外人工培养; 亦有的病原体尚未发现有易感动物等等。另一

方面,随着科学技术的发展,郭霍法则也得到不断充实。例如,应在感染者的血清中检出该病原体的特异抗体等。

1892年俄国伊凡诺夫斯基(Ивановский ДИ)发现了第一个病毒即烟草花叶病病毒。1897年Loeffler和Frosch发现动物口蹄疫病毒。对人致病的病毒首先被证实的是黄热病病毒。细菌病毒(噬菌体)则分别由Twort(1915)和d'Herelle(1917)发现,以后相继分离出许多人类和动物、植物致病性病毒。

2. 免疫学的兴起 18世纪末,英国琴纳(Edward Jenner, 1749~1823)创用牛痘预防天花,为预防医学开辟了广阔途径。随后,巴斯德研制鸡霍乱、炭疽和狂犬病疫苗成功。

德国Bebring在1891年用含白喉抗毒素的动物免疫血清成功地治愈一名白喉女孩,此为第一个被动免疫治疗的病例。自此,引起科学家们从血清中寻找杀菌物质,导致血清学的发展。

免疫化学研究始自Landsteiner(1910)的用偶氮蛋白人工抗原研究抗原、抗体反应的特异性化学基团。Tiselius和Kabat(1938)等创建血清蛋白电泳技术,证明抗体活性存在于血清丙种球蛋白部分,其后又建立了分离、纯化抗体球蛋白方法,对抗体的理化性质有了进一步了解。

人们对感染免疫现象本质的认识始于19世纪末。当时有两种不同的学术观点:一派以俄国梅契尼可夫(Мечников ИИ, 1845~1916)为首的细胞免疫学说,另派以德国艾利希(Paul Ehrlich, 1854~1915)为代表的体液免疫学说。两派长期争论不休。不久,Wright在血清中发现了调理素,并证明吞噬细胞的作用在体液因素参与下可大为增强,两种免疫因素是相辅相成的。从而统一了两学说间的矛盾,使人们对免疫机制有较全面的认识。

关于抗体生成的理论,1897年艾利希提出侧锁学说,是受体学说的首创者。本世纪30年代,Haurowitz等和Pauling等先后提出直接和间接模板学说,这一学说片面地强调了抗原对机体免疫应答的作用,忽视了机体免疫应答的生物学过程。

1902年Portier和Richet用海葵浸液再次注射狗体时不仅未见有保护作用,反而出现急性休克死亡,他们称之为过敏反应。Arthus(1903)多次注射同一异种血清于家兔皮下,可引起局部组织坏死,是为Arthus现象。Pirquet(1906)总结这些现象,提出了变态反应的概念。

3. 化学药剂和抗生素的发明 首先合成化学药剂的是艾利希,他在1910年合成治疗梅毒的砷凡纳明(编号606),后又合成新砷凡纳明(编号914),开创了微生物性疾病的化学治疗时代。1935年Domagk发现百浪多息(prontosil)可以治疗致病性球菌感染后,一系列磺胺药物相继合成,广泛应用于传染性疾病的治疗中。

1929年Fleming发现青霉菌产生的青霉素能抑制金黄色葡萄球菌的生长。直到1940年,Florey等将青霉菌培养液予以提纯,才获得青霉素纯品。青霉素的发现,鼓舞了微生物学家们寻找抗生素的热潮,因而链霉素、氯霉素、金霉素、土霉素、四环素、红霉素等抗生素相继不断地发现。使许多由细菌引起的感染和传染病得到控制和治愈,为人类健康作出了巨大贡献。

现代微生物学时期 近20年来,随着化学、物理学、生物化学、遗传学、细胞生物学、免疫学和分子生物学等学科的进展,电子显微镜技术、细胞培养、组织化学、标记技术、核酸杂交、色谱技术和电子计算机等新技术的创建和改进,使微生物学得到极为

迅速的发展。

1. 新病原微生物的发现 1976 年在美国费城一次退伍军人会议期间发生肺炎流行,次年分离出军团菌;1983 年从慢性胃炎病人活检标本中分离出幽门螺杆菌;1992 年自印度的霍乱流行中分离出非 O1 群霍乱弧菌 O139 血清型新流行菌株。1974 年从莱姆(lyme)病患者分得其病原体博格图弗疏螺旋体(*B. burgdorferi*)。1986 年自我国台湾省分离得肺炎衣原体。

由人类免疫缺陷病毒(HIV)引起的获得性免疫缺陷综合征(AIDS, 艾滋病),1981 年首先在美国发现,1982 年和 1983 年分别由法国和美国学者分离出该病的病原体 HIV-1,后从西非 AIDS 患者分得 HIV-2。核酸杂交发现两者的非同源核苷酸序列>30%。

1967—1971 年间,美国植物学家 Diener 等从马铃薯纺锤形块茎病中发现一种不具有蛋白质组分的 RNA 致病因子,称为类病毒(viroid)。后来,在研究类病毒过程中发现另有一种引起苜蓿等植物病害的拟病毒(virusoid)。1983 年有关国际会议将这些微生物统称为亚病毒(subvirus)。人们推测在人类和动物中亦可能存在有亚病毒,例如羊的羊瘙痒病(scrapie)、人类的 C-J 病(Creutzfeldt—Jakob disease)、库鲁(Kuru)病等可能由亚病毒引起。

此外,近期新发现的病毒尚有肾综合征出血热病毒、新疆出血热病毒、B 组轮状病毒,以及原归于非甲非乙型肝炎病毒的丙型肝炎病毒(HCV)和戊型肝炎病毒(HEV)等。

2. 致病机制 采用传统方法并结合分子生物学新技术,对致病微生物的致病物质,它们与宿主间的相互关系和调控都有较深入的了解。例如致病菌的毒素、粘附因子等的分子结构和功能以及遗传学基础和基因调控;微生物超抗原和热休克蛋白(HSP)在感染和免疫中的作用等,将为防治传染病措施的新设计思路提供进一步的科学根据。

3. 诊断技术 近年来,分子生物学技术的介入,微生物学诊断技术有很大的变革。

细菌的鉴定和分类,过去以表型方法为主,现则侧重于基因型方法来分析待检菌的遗传学特征。后者有质粒分析、限制性内切酶分析、16sRNA 分析、核苷酸序列分析等。这些技术在分子流行病学中甚为重要。

临床微生物学检验中,快速诊断方法发展较快。免疫荧光、放射核素和酶联(ELISA)三大标记技术中,以 ELISA 快速测定抗原技术较为普遍。放射核素因有辐射危害,已逐渐为地高辛、光敏生物素等非放射性物质替代。

核酸杂交技术是一种能定性、定量的特异、敏感和快速的感染性疾病的诊断方法。目前常用的有斑点杂交、原位杂交、DNA 印迹法和 RNA 印迹法等。1985 年创建的多聚酶链反应(PCR)技术,其特点是能将病毒或细菌等微生物中特异性 DNA 片段进行非细胞依赖性的体外迅速大量扩增,检测水平可达 pg 甚至 fg 水平。它的问世标志着分子生物学领域中出现的一个崭新的技术革命。

细菌检验中的微量化和自动化,也是微生物学诊断中的发展方向。经过多年的研究和不断改进,常规的临床细菌学诊断已可由系列的试剂盒商品成套供应替代自行配制试剂,手工操作的缓慢和繁琐状态。

4. 防治措施 在应用分子生物学方法确定致病微生物的毒力组分和通过基因工程技术引入有效免疫原基因的人工构建新微生物基础上,安全、有效的新菌(疫)苗陆续研制成功。例如肺炎球菌荚膜多糖菌苗、百日咳杆菌血凝素组分菌苗、绿脓杆菌外膜蛋白菌