

微生物学专题报告集

高 尚 蔭 主 编

科学出版社

微生物学专题报告集

高 尚 蔭 主 编

科 学 出 版 社

1 9 6 4

內 容 簡 介

本书是 1963 年 11 月武汉大学庆祝建校五十周年时,由教育部在武汉大学組織的校际学术活动——“微生物学进展”报告会上宣讀的有关微生物学专题报告,介绍了微生物学几个主要領域的現状和发展趋势,可供微生物学教师、研究生、高年級学生以及有关研究人員参考。

微生物学专题报告集

高 尙 蔭 主 編

*

科 学 出 版 社 出 版

北京朝陽門大街 117 号

北京市书刊出版业营业許可証出字第 061 号

上海市印刷五厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店經售

*

1964 年 11 月 第 一 版

开本: 787×1092 1/18

1964 年 11 月 第一次印刷

印張: 14 2/9 插頁: 3

印数: 0,001—4,000

字数: 329,000

統一书号: 13031·2022

本社书号: 3104·13—4

定价: [科七] 2.20 元

前 言

人类、动物和植物的很多病害是由微生物引起的；土壤的肥力与水体的生产力和在其中生活着的微生物是分不开的；工业原料如乙醇、丙酮等可以利用微生物来生产；有些重要的有机酸如乳酸、柠檬酸等和抗菌素是微生物的代谢产物；微生物又能提供人类食用的蛋白质、脂肪、碳水化合物和维生素等；此外，微生物的活动常造成粮食、布匹、木材、皮革和电器材料等的霉腐。由于微生物和人类生活的密切关系，微生物学长期以来是一门偏重于应用的学科。但是近二十年来，这种情况已发生根本性的变化。现代生物化学的很多概念都是由微生物的代谢研究而获得的，遗传学家利用新的方法和技术以微生物为对象进行研究，大大地丰富了现代遗传学，病毒性质及其与宿主细胞间的关系的研究，启示了有机体的结构和功能的关系，并且改变了细胞的单一性和完整性的基本概念。在这些以及其他方面，微生物的研究对生物科学的基本理论作出了重要的贡献，同时，微生物学工作者也认识到不论微生物的特殊性如何，它们和其他有机系统具有共同的规律。无疑地，微生物学已发展成为生物科学中一门极其重要的基础学科。

1963年11月中旬武汉大学庆祝建校五十周年时，曾举办“微生物学进展”报告会。这报告会是教育部的校际学术活动，目的在于提高现有微生物学教师的水平和促进微生物学的研究工作，从而提高教学质量，因此，组织了一系列的专题综合性报告，介绍了微生物学几个主要领域的现状和发展趋向。同志们对这次报告会反映很好，认为通过这些专题报告扩大了眼界，增进了知识，对今后的教学和研究工作有很大的益处，建议将这些报告公开出版。我们接受了这一建议，并征得作者本人的同意，编成这本专集。其中有两篇报告，“流行性感冒病毒的结构、繁殖与遗传变异”和“烟草花叶病毒的研究对病毒学的贡献”，未在会上报告过。

作为本集编者，在此我谨对报告的作者们的支持和合作表示谢意，同时感到特别愉快的是：能将武汉大学庆祝建校五十周年时举办的教育部校际学术活动的“微生物学进展”报告会的内容以专集出版，向国内微生物学工作者，特别是青年同志，提供有关微生物学几个主要领域的参考资料。

高 尚 蔭

1964年1月于武昌珞珈山

目 录

前言·····	高尚蔭 (iii)
医学細菌学及免疫学的近况及展望·····	謝少文 (1)
工业微生物学近年来的进展·····	焦瑞身 (11)
海洋細菌研究的現况和展望·····	薛廷耀 (45)
流行性感冒病毒的结构、繁殖与遺傳变异·····	朱既明 (54)
病毒干扰現象及干扰素研究的現状与展望·····	向近敏 (82)
烟草花叶病毒的研究对病毒学的貢獻·····	高尚蔭 (110)
細菌的 L 型与类胸膜肺炎微生物·····	余 瀆 刘年翠 (123)
放綫菌分类学的进展·····	閻遜初 (142)
真菌生理生化进展現况·····	王鳴岐 (157)
微生物遺傳学进展評述·····	盛祖嘉 (170)
微生物的誘导酶·····	簡浩然 (186)
土壤生物活性和土壤有机态磷的来源、积累和矿化——主要研究成 果和問題·····	陈华癸 (219)
当前纖維素微生物学研究工作中的几个方面·····	王祖农 (235)

医学細菌学及免疫学的近况及展望

謝 少 文

(中国医科大学)

一、前 言

从巴斯德建立了医学細菌学及免疫学开始,經過无数科学家的不断努力,到今天已有一个世紀。在这一百年的过程中,最初是各种病原体的不断被发现;同时有各种特异性自动及被动免疫的成功,对預防及治疗傳染病的工作,作出了輝煌的成績。此外,血清学及細菌学技术的不断改进,对傳染病的診斷又提供了科学的基础,并且因此而提高了治愈率。血清学以后又发展成为免疫化学,对抗原、抗体及抗原-抗体反应作了深入的研究,并且提出了免疫反应特异性的各种理論,以及抗体产生的不同机制。在今天,生物学、生理学及生化学又有巨大进展,免疫学也同时有飞跃的发展。其中一个重要表現就是免疫学又从专门研究傳染病的学問扩大了范围,来研究許多不是傳染病的发病机制,以及它們的診斷及預防。

另一方面,細菌生理学也有很大的进展,不但在細菌的营养需要上,有了許多新的发现,而对于細菌耐药的机制,也已經提出不少的成果。

在最近 20 年来,医学細菌学开始迈进了一个新的时代,就是抗菌素的时代。当抗菌素开始广泛地应用到許多种傳染病治疗的时候,有人认为傳染病都会很快地消灭,而医学細菌学也将完成其历史上的使命。确实,由于抗菌素的正确应用,使細菌性傳染病的病死率大大降低,但是同时除了正确使用綜合防治措施而控制了一部分傳染病之外,大多数傳染病的发病率并没有减少,反而出現了一些新的問題。简单地可概括如下:

(1) 細菌所致的病确实有所减少,但病毒及真菌和螺旋体所致的病,相应地增加。

(2) 耐抗菌素及耐药物的菌株,以及条件性致病菌所引起的疾病,大大地增加;減低了特异性免疫的預防效果及抗菌素的疗效。

(3) 疾病的表現也有所改变。例如复发或再感染比較多見,慢性感染及新的病变也有所出現。

(4) 采用了抗菌素以后,从病人标本中分离細菌的阳性率减低,有人认为血清中抗体效价也較低。

由于以上各种問題的出現,在今天医学細菌学不是不重要了,反而更复杂而更重

要。因此医学細菌学及免疫学的研究也有了新的内容。在此地我們要將有关这方面的材料,加以重点介紹。

二、細菌形态和結構同致病性及耐药性的关系

細菌形态同致病性的关系可以說是从荚膜的发现开始的。30 多年以前已經証明肺炎球菌的致病力是同它的荚膜分不开的。以后又証明一些其他細菌,象鏈球菌、葡萄球菌、肺炎杆菌、鼠疫杆菌及炭疽杆菌等的荚膜,也有类似的作用,但它們沒有象肺炎球菌那样显著和突出。此外,也有一些荚膜同致病性沒有关系。肺炎球菌的荚膜所以能致病,已經証明是荚膜物质能够中和自然或免疫抗体,而抑制白細胞的吞噬作用,而鼠疫及炭疽杆菌的荚膜又参加到菌体的毒性作用中去。

自从电子显微鏡用来研究細菌形态之后,細菌的亚显微結構有进一步的发现,而同医学細菌学关系較大的有細胞壁的研究。已經証明:

(1) 青霉素在体外是作用于細胞壁,而其化学組成的改变是耐药机制的一个原因^[1]。

(2) 噬菌体也作用于細胞壁。

(3) 身体中的溶菌酶也作用于此。

(4) 在細胞壁破坏后,如果条件合适,可出現 L 型。

(5) 細胞壁同細菌的抗原性及脂多糖都有很大关系,而这些又同傳染有关。

在此地再介紹一种可能同致病性有关的新的結構,它被命名为菌毛(fimbria)^[2],是在 1950 年由 Houwink 及 van Iterson 二人所发现。它同鞭毛不同,直徑只有 5—10 微微米(比鞭毛细几倍),从細菌壁上生出(鞭毛从胞浆中生出并有一个基础顆粒)。它能够不断生出,不断脫落。它的化学組成是蛋白,含有 4.6% 的氮。它在新分离菌中存在較多,而在老菌株中較少。在福氏几个型中,沙門氏菌、变形杆菌、克氏菌及某些大腸菌中已經有人看到。有人认为它同致病性有关,因为有菌毛的細菌能够凝集豚鼠紅血球及腸粘膜上皮細胞。

細菌的 L 型的形态也是近年来引起注意的一种变异型^[3]。它主要是在不良外界因素作用时,細胞壁被破坏,形成圓形,但仍能生存及繁殖。根据外界条件的改变,它可以很快反祖,或进一步形成滤过型,接近天然間存在的一类細菌——所謂类胸膜肺炎菌。从医学細菌学的角度来看,主要是 L 型菌的致病性以及其能否在人体内反祖。这个問題研究很不够。大多数研究家认为其对抗菌素不敏感,但本身也不致病。

除了結構之外,細菌的化学組成也早已証明是同致病力有关。特別是細菌的变异过程中这种改变比較明确。象最近一些报告^[4]說明同一个結核菌株,在变异后毒力减弱,而其用石油乙醚所提出的脂类物质减少很多(从 18—3%);其 RNA 也从 17% 减到 10%,用酒精提出的脂类或 DNA 則基本上沒有改变。可惜这种研究工作研究得还不够。

三、細菌的产物及其作用物质同致病力的关系

在近年来細菌生理学有很大的发展。因此,在細菌的生长需要,糖、蛋白及脂类的代謝,其耐药机制等方面,已經有了許多理論及实际上的了解。我們从医学細菌学出发,将提出其中的一个問題,就是細菌产物同致病力的关系,特別是初步探討它們的作用机制。这个問題,从細菌被发现后,即証明有各种产物,对机体具有不同种类及程度的损害作用。有的叫外毒素,有的叫內毒素,有的是酶,有的叫什么“素”。由于現在对于这些产物的本质有了进一步的認識,我們建議一种新的分类方法,即将主要产物分四类:

1. 毒性物质(真正的毒素) 它包括过去所謂外毒素及一部分不容易分类的毒素。它的化学組成是蛋白,有的已經得到結晶;具有蛋白质的特性。它的毒力比較强,而且具有独特的作用及一定的潜伏期。它具有强的抗原性,注射适应材料(类毒素,或毒素同抗毒素混合物)可以在动物及人体中产生高效价的抗毒素。它可能同菌体分开,但不一定是在生长过程中的一种分泌物。对甲醛类物质有特殊反应,就是变为无毒而具有抗原性的类毒素。暂时我們认为它們不是酶(这样要将魏氏菌 α 毒素放在另外一类中)。这种毒性物质不是細菌所独有,更不限于革兰氏阳性菌,而立克次氏体,某些病毒,甚至于某些动物及植物也有同类的物质。現在将主要細菌的毒性物质及其所作用的組織列在下面:

(1) 白喉毒素:咽、喉、鼻部等粘膜,心肌,某些运动神經,腎上腺皮层,皮肤及皮下組織等。

(2) 破伤风杆菌毒素:运动神經中樞,紅細胞。

(3) 肉毒杆菌毒素:运动神經末梢。

(4) 猩紅热鏈球菌毒素:皮肤,粘膜。

(5) 葡萄球菌毒素:腸粘膜,皮肤等組織。

(6) 痢疾杆菌毒素:腸粘膜,肝脏,神經。

(7) 炭疽菌毒素:細胞內亚显微結構^[5]。

(8) 鼠疫菌毒素:吞噬細胞。

上述各种毒性物质,在致病性作用的重要性方面,不完全一样。例如破伤风毒素同肉毒毒素是这两种細菌致病的唯一因素;毒素在猩紅热中占重要地位,而鼠疫菌的毒素,只是許多毒性因素之一,而且单独不能起作用。它們都是細菌致病力中比較明确的因素,而且由于能够产生抗毒素,因此在防治工作中就显得很重要。肯定了毒性物质的作用部位及其作用方式,对发病机制又能进一步的了解。

2. 脂多糖类物质 在这类物质中包括許多細菌的細胞壁的成分以及所謂內毒素。它的組成是脂类,多糖及蛋白质三类物质,但是可以用人工方法除去蛋白而不完全改变其毒性。有人认为毒性中心是在脂类,名为 Lipid A 成分。它同蛋白质的毒性物质不同,对动物的致死力較低,但在1微克左右仍能用敏感方法測出其一些作

用^[6]。它也具有抗原性,但是所产生的抗体不具抗毒作用,而是对菌体抗原起反应;也不能形成类毒素。不同的脂多糖,大半具有下列作用:

- (1) 热原作用。
- (2) 对血管的作用: 过大量时造成血管扩大及休克。
- (3) 对机体代谢的作用: 影响糖、蛋白及铁的代谢。
- (4) 对白细胞的作用: 改变数量及其活性。
- (5) 对局部组织的作用: 炎症反应。
- (6) 引起 Shwartzman 氏现象。

这类物质已被证明是伤寒、布氏菌病的发烧的主要原因。此外比较小的剂量也有提高非特异性免疫及抗体产生的能力。

3. 酶类产物 很早以前从不同细菌中发现有许多酶,已广泛地应用于工业生产中;但它们和致病性的联系还是比较近年来的发现^[7]。它们是多种多样的,而且作用于不同基质。很可能今天所知道的还是一个非常初步的情况,因此我们同意 Домарадский 的意见,将来在这方面可能有更大的发展。现在只举几个代表性酶,以及其所起的致病作用于下:

- (1) 葡萄球菌的凝固酶: 抗吞噬,凝血。
- (2) 透明质酸酶: 作用于结缔组织。
- (3) 二磷酸吡啶核苷酸酶 (DPNase): 作用于细胞的线粒体,抑制檸檬酸,延胡索酸, α -酮戊二酸等基质的氧化酶系统^[8]。
- (4) 变形杆菌的尿素酶: 破坏肾小球^[9]。

4. 其它产物 除了以上三类毒性作用物质外,尚有一些物质有致病的作用,象肺炎球菌及其他细菌的荚膜物质,它们既是一种结构又是一种产物。特别是结核菌的索状因子,已经证明是一种脂肪酸的结 合物 (Trehalose-6, 6'-dimycolate), 它能够作用于组织的某些酶系统,象琥珀酸的脱氢酶系统,减低其作用而影响组织的代谢。在这方面研究得更少一些,尚有待今后进一步的发现。

毒性物质的作用机制 过去的研究,主要是放在毒素作用的组织,及其在体内分布的情况。近年来对于毒性物质的作用机制的研究已有一个开端。在这方面,白喉毒素研究略多。Pappenheimer 用丝蚕作研究^[10],证明白喉毒素是选择地作用于细胞色素系统,主要是琥珀酸脱氢酶。他发现在蚕的不同发育阶段,有不同细胞色素酶的活力,而只有这个酶活跃时,蚕对白喉毒素敏感。最近另外有别人用组织培养的方法^[11]发现在体外白喉毒素作用于细胞结合三磷酸腺苷的能力,因而使细胞发生病变。在体内是否如此尚没有报导。

在此地可以再提出 Домарадский 对于各种代谢产物作用机制的看法。他认为在今天除了少数毒素已经提纯外,大半酶类物质是很复杂的,因此要细致地分析它们的作用是有一定的困难。但是总的看来,细菌的致病作用,主要是通过破坏机体的各种酶系统或各种基质,造成功能同结构的损坏。这个概念,今后将会受到更多学者的

同意。

四、抵抗傳染病免疫的近况及影响其作用因素的研究

早在病原体发现之前,我国古代人民已普遍采用人工种天花来同为害生命及损害健康的天花作斗争,并且获得了辉煌的成績。自科学免疫学出现后,经过一百年的不断研究,不断发展,在今天已經有很多非常有效的預防用的生物制剂,象活疫苗、死疫苗及类毒素等。最近一个成就是預防小儿麻痹的活疫苗。它的生产比死菌要經濟,施用要方便(可以經口服)及安全,效果又很显著,反应又很少。确实可以被称为理想疫苗的一个代表。在我国也已經大量生产,并开始在大城市中广泛地应用。除了这个方向之外,另外一个重要趋势是走向純化抗原的研究。例如过去占优势的炭疽活菌,可能今后被效果更好的化学抗原所代替。

在生物制品的制备方面,也有很大的改进,主要是从使用固体培养基改为液体深层通气的培养方法,以便于半自动化,大量生产,更适宜于化学提純。近年来我国試用的伤寒菌純化抗原,大半是用这个方法培养出的。通气培养也可用于毒素的生产,并已在國內試用上提高毒素单位产量。这样就有利于馬匹的免疫以及类毒素的生产。

在疫苗接种方法的方面,近年来也有很大改进。一方面呼吸道免疫的研究成功,已开始在人群中試用。另外一方面,又有加压接种法,可以不用針头而将菌苗压入皮下。在我国又正在試用划痕法。这些措施都有利于大量人群的免疫工作。

但是特异性免疫的方向,看来暂时不太可能有很大的发展,而由于出现了許多减低机体抵抗力因素的作用,象生活紧张,各种对精神及身体的严重創伤,化学中毒,特别是各种射綫的作用,大量抗菌素的长期使用等,都能够使人体减低对許多本来不致病的条件致病菌的抵抗力,而出现不同程度的感染,甚至死亡。此外特异性免疫出现較迟,在发病后起初是要靠非特异性免疫。这样在近年来免疫学的研究重心,逐漸轉向研究影响免疫的非特异性因素的方面。最近国内外文献中也反映出这种情况。在这方面巴甫洛夫学說及 Selye 的应激学說都起了促进作用,使人們更加注意到机体的一般反应性在抵抗感染中所起的作用。現在分別将有关因素简单地述說于下:

1. 遺傳因素的研究 机体抵抗力同遺傳的关系是很久以来被研究的課題,但是由于缺乏具体深入的了解,长期来停留于現象的观察,而对于其有关机制无法提出。最近細胞遺傳学及生化遺傳学有了新的发展,再加上大量的血型种类地发现,为个体差异提供了科学根据。今天的工作看来是要从无数的不同个体特点中找出同抵抗感染能力有关的几个主要差异,就有可能用这些指标,預測对感染的趋向性。例如最近有人报导在 178 个患沙門氏菌感染的儿童中,有 52 个儿童本来就有其他疾病,其中镰状血球貧血症占 10 个^[12]。我們知道镰状血球貧血症已經証明是一种生化遺傳症^[13],因此如果能够将这个生化遺傳缺陷同对沙門氏菌易感的一种因素結合起来,有可能找到容易得这种感染的遺傳因素。在此地要提醒大家,在注意到遺傳因素时不要忘记在胚胎期,可能因为免疫忍受性而造成后天易感性。这一点在下面再进一

步討論。

2. 神經活动同抵抗力的关系 有許多材料証明在中樞神經高度抑制状态时^[14], 在药物睡眠时^[15], 不同神經类型^[16] 以及植物神經系統活动改变时^[17], 机体对傳染同免疫的刺激出現另外一种反应。在此地只要談一談神經活动影响抵抗力的重要性。我們同許多其他学者們一样, 认为高級动物, 特別是人的全部活动, 是在神經系統的支配下进行的, 因此机体对微生物的感染的反应, 自然也不是例外。这个支配, 可能受到中樞神經, 也可能受到周圍或自主神經系統的支配, 而且經常是通过神經体液途徑而完成的。我們也认为特別是机体在慢性感染中, 变态反应中, 自身免疫病中等的反应, 可能受到神經活动較大及較明显的支配。确定了这个关系之后, 我們就有可能, 通过神經药物(巴甫洛夫的咖啡因溴剂是最早的一个, 以及新的神經药物)加上教育启发, 体育鍛炼, 理疗气功等等, 来逐渐改变神經的反应性, 使机体抵抗力也逐渐改变过来。在今天急性中毒性感染逐渐减少, 而不少慢性风湿病, 結核病, 布氏菌病, 慢性肝炎, 及自身免疫病病人长期在医院及疗养院中休养。他們的生活活动已受到极大限制。通过神經活动的改变, 加上必要的药物治疗, 我們相信对很多人的病情会有好处, 并可使他們早日恢复健康。这就是我們认为了解这个問題的重要性原因。

3. 激素同傳染及免疫的关系 激素在机体的抵抗力中起极大的作用, 因为在神經的支配下, 具体改变組織代謝的, 主要是各种各样的激素或內分泌。在这方面, 过去对于性腺, 甲状腺, 最近对于胸腺及垂体都有不少研究, 而特別从腎上腺皮层激素对傳染及免疫研究为最多。首先我們要再一次強調各种激素間的相互关系, 相互抑制或刺激的已知事实, 因此在这方面的研究, 应当是綜合性的而不是孤立的。可惜这样綜合研究还是比较少。其次是对不同感染及对不同动物对于各种激素的反应可能不同, 这样用不同动物所得出的結果, 就会出現矛盾。最好的例子是动物对皮质素的反应可以分为两大类^[18]: 一类包括人、猴及豚鼠, 它們对皮质素不太敏感, 除非用大剂量, 不会抑制抗体的形成; 另外一类包括家兔, 大鼠及小鼠, 它們对皮质素敏感, 注射之后使一些感染严重化。这就要求在这方面研究时, 全面考虑, 不然就可能引起錯誤的結論。

4. 其他因素 影响免疫的因素非常之多, 象年龄、营养、外界环境、气候等等, 都或多或少地改变某个机体对傳染的抵抗力。在此地只再談正常菌群同机体抵抗力的关系。較多的材料充分証明在腸道中如果没有大腸杆菌及其他革兰氏阴性杆菌, 实验性伤寒、痢疾及霍乱感染就容易产生。首先可以看它作为一个生态学的現象, 因为有一些材料指出正常腸道菌对致病菌, 在体外有拮抗作用。这个观察可能說明为什么有些人在某些时候容易得到腸道致病菌的感染。近年来腸道的葡萄球菌及白色念珠菌的继发感染, 也可能是由于正常腸道菌群受到抗菌素抑制的結果。

另外一方面, 也可能更有意义的, 但是尚沒有很好解釋的事实, 乃是 Dubos 等所指出, 缺乏大腸杆菌的小鼠, 对非經口感染的某些病原菌, 也比较易感染^[19]。这个問

題的解釋,可能是大腸菌能分泌出一種非特异性抵抗感染的因素。如果能夠証明真有這種因素,在非特异免疫的研究中,可能出現一條新的途徑。

此外針灸同抵抗力的關係,在國內已經有初步總結^[20],但其真正機制尚不清楚。有人認為是刺激局部及全身神經系的結果^[21]。

五、同傳染無關或關係較少的免疫的研究

在免疫學研究的早期,早已發現,免疫現象是生物界普遍存在的一種現象,而機體對病原菌的抵抗力,只是其中的一部分。近年來由於血清學的不斷進展,進一步發現除了種屬間的不同抗原性,同種動物間,不單在紅細胞的抗原間有很多種類抗原,在白細胞及其他細胞之間,也有個體的區別。這就解決了為什麼同種組織移植,不能成功。這種所謂非傳染性免疫又可分為兩類:

1. 免疫生理學 在此地只提出近年來所發現一個重要現象,就是獲得性免疫無反應性,也就是免疫麻痺及免疫忍受性。已經証明對某些成年動物,注射過量的抗原,以及在胚胎及初生動物中,注射適量的某種抗原,可以產生免疫無反應性,也就是再次接觸同樣抗原時,不會出現抗體的形成。這個現象,理論上非常重要,因為它對於抗體產生的理論,提出新的要求,但尚沒有實際應用,因為這些措施是無法在一般情況下進行的。在此地也可以提出,免疫忍受性可能是有些動物對淋巴脈絡叢腦膜炎病毒不產生抵抗力的一個機制,而且也可能是其他病原體不產生免疫的原因。

2. 免疫病理學 主要可分為二種情況:

(1) 丙種球蛋白缺乏症或無能症: 它的主要特點是病人血清中缺乏抗體,就是天然的血型抗體也沒有,即使在人工免疫後,或得病後也都不出現抗體,同時也缺乏漿細胞反應。但是他們仍舊有變態反應。病人以兒童較多;有的是遺傳的,經証明同男性因子有關;也有獲得的及暫時的,男女都有,老少都有。這種病人過去不易查出,由於用了抗菌素治愈感染之後,發現他們屢次得某些急性感染,特別是化膿性球菌所引起的。有的兒童可在幾年中得到10—20次的同樣感染。到1960年為止,世界各國已有150例報告,國內也有一例^[22]。

(2) 自家免疫病^[23]: 近年來由於免疫學技術的進展,愈來愈多地發現因對自身組織免疫而引起的各種病變。它們可以分為三類:

a. 由於外界因素,如化合物(藥物)及病原體作用於身體組織,或結合起來,成為新的抗原,或是使組織變性造成對自身有抗原性,因而產生病變。

b. 本來同免疫活性細胞沒有接觸的組織,由於種種原因得到接觸,這樣也造成自身的反應。

c. 由於自身穩定(homeostasis)機制失調,本來存在於全身的各种組織,能夠產生自身免疫性而出現不同病變及症狀。

在很多上述自身免疫病中可以獲得體液抗體,雖然其中有的是不完整抗體。也有一些病看來同實驗性自身免疫病很相似,但是沒有找到抗體。這就對於研究工作

造成更多困难。

3. 超敏感性或变态反应 这是一个老问题,但在今天同组织移植及自身免疫病结合起来,又成为一个新的研究课题。近年来不论在反应的现象,产生的方法,影响因素,发病机制等各个方面,都有很多新的研究及讨论。对于概念也比较明确,分类比较清楚。现在我们把其主要内容列于下面:

(1) 非免疫性超敏感性: 它们有同超敏感性相同的表现,但不是一种抗原抗体反应,或者甚至不是抗原物质所引起的,所用的量往往较大。举例象 Schwartzman 氏现象就没有特异抗原的要求;类过敏症及物理性的过敏症,尚不能将刺激因素同抗原相連在一起。这种现象,除了 Schwartzman 现象有较深入的研究之外,尚没有很多探讨。

(2) 免疫性超敏感性: 习惯上将它们分为两类,速发型或即刻型及迟发型或延缓型。其主要差别乃是:

a. 在注射激发剂抗原后,前者反应出现较快,最短在 15 分钟或更短时间内可以出现明显症状,而延缓型大半要在 2—3 天内,反应方始达到最高峰。

b. 速发型的病变,主要是水肿及血管扩张,缺乏细胞浸润,一般没有坏死及血栓形成。而延缓型超敏的病变主要是单核细胞的浸润,有一些血栓形成以及局部坏死。全身的改变,在前者主要是平滑肌的收缩,以及许多介质物的释放,也可能有大脑皮层的超限抑制而造成休克;后者的致死原因,尚不清楚,比较迟缓,可能是一种中毒。

c. 我们认为最大的区别,是体液抗体的存在或不存在。在速发型中,可以用各种不同方法测出来,而到今天为止,有延缓超敏的动物及人体内,尚不能测出有作用的体液抗体。有人认为延缓超敏也是一个抗原抗体反应,只是由于抗体量特别小^[24],不能测出,但是这尚未为多数学者们所接受。

d. 延缓超敏可以用细胞来转移,有人提出有一种转移因子^[25],它既不是抗原又不是抗体,也不是核酸。它转移到正常宿主后,可以同细胞结合而同抗原起反应,又可以在新宿主内被复制,而使这个被动致敏可保留 6—12 月之久。

现在延缓超敏除了是某些传染病的发病机制外,在组织移植及某些自身免疫病中(没有自身抗体的)被认为也起主要作用。

六、免疫学的新理论

由于免疫新的现象及技术的不断发现,自然要求新的理论来解释这些现象,现在只提下列二种:

1. 抗体形成的新理论 Burnet^[26] 同其他几个学者,提出无性细胞系选择学说来代替模板学说,作为抗体产生的机制。这个学说的要点如下:

(1) 各种抗体球蛋白合成的能力,是由各个免疫活性细胞受到免疫学的遗传信息所决定的,并且通过体细胞变异有所扩大。它并非由于抗原诱导而出现,抗原只起一种选择作用。免疫活性细胞只起信息传递作用而本身不产生抗体。

(2) 接受抗原刺激后, 免疫活性細胞的反应, 要看当时机体的免疫反应性而轉变。如果机体是处在无反应性时, 象在胚胎期, 或在某些动物的初生期, 抗原使免疫活性細胞的功能受到抑制, 甚至于相应細胞退化而消失。在机体产生强的免疫反应时, 免疫活性細胞受到抗原的刺激, 就繁殖成更多同样免疫活性細胞而又分化成为淋巴細胞(延緩型超敏)及浆細胞(抗体分泌)。这种抗原的刺激, 不需要进入細胞内而起作用。

(3) 在胚胎期, 免疫活性細胞的变异率很高, 因此出現无数种的免疫活性細胞, 有可能产生各种不同的抗体。而到机体的免疫反应成熟期, 其变异率变为千分之一, 并且受到机体自身稳定机制所控制。只有在这个机能失調时, 所变异出来的对自身組織能产生抗体的免疫活性細胞, 得到繁殖及分化。这样造成自身免疫病。

細胞系选择学說, 实际上尚停留于細胞水平上。最近刘思职提出^[27]一种改良的間接模板学說, 作为分子水平上抗体球蛋白形成的机制。他采用了已經知道蛋白质形成的二步, 加上推测的二步。并且提出二个可能性。(a)同一抗原分子既作为一級肽鏈模板的决定者, 同时又是立体結構模板的决定者。(b)一个抗原分子作为一級結構模板的决定者, 而另外一个抗原分子作为立体結構模板的决定者。这个問題正在发展中, 我們相信今后将有不断新的理論出現来丰富抗体形成的机制。

2. 速发型超敏感性的休克机制 近年来由于許多新的影响休克的因素被發現, 因此也要求新的更完整的假說, 来解釋过敏症休克的发病机制。我們同意余瀛和陈仁二人所提出的多途徑学說^[28], 同时再补充一个体液途徑如下:

(1) 第一个途徑, 抗原作用于致敏細胞, 但除此之外也可能作用于在致敏机体中的肥大細胞及血小板, 使他們产生各种介质物质。

(2) 第二个途徑, 是抗原在体液中同抗体相結合, 激活几种酶原, 象溶纖維素酶原, 也放出各种介质。

(3) 第三个途徑, 抗原刺激已經致酶的神經化学感受器, 使中樞受到兴奋, 特別使胆碱能神經兴奋, 促使乙酰胆碱的增多。此外, 也可能由于中樞神經受到兴奋, 出現超限抑制, 直接引起休克。

当然这些途徑都是推論, 在一次休克反应中不一定都存在, 可能只有一个主要的, 这就要求在每一种情况中作进一步的分析。

七、今后的展望

医学細菌学及免疫学, 在近年来有长足的进步, 这是同新技术的应用分不开的。例如用代謝及酶作用的測定方法, 来研究細菌生理学、吞噬細胞及組織在感染中的反应性; 用連續培养的技术来获得比較大量稳定的細菌材料, 可以更好地研究其化学組成及酶的活性; 进一步应用电子显微鏡及各种放大技术来研究細菌及細胞的亚显微結構; 用組織培养来研究在体外不易生长的細菌的营养需要及免疫机制; 結合化学遺傳学来研究免疫的遺傳; 利用无菌动物, 无大腸菌动物, 以及新型动物, 来研究实验感

染及其过程;用生理的原理及技术来研究超敏感性 & 非特异性免疫。由此看来,医用细菌学及免疫学今后也必定依着生化、生物及生理学科的发展而更加扩大其范围,而且这是完全可以期待的。

参 考 文 献

- [1] 張寬厚主編,細菌生理学.
- [2] Gillis, R. R. and Duguid, J. P., *J. Hyg.*, **56**:303, 1958.
Brinton, C. C., *Nature*, **183**:782, 1959.
Duguid, J. P., *J. Gen. Microb.*, **21**:782, 1951.
Thornly, M. J. and Homo, M. O., *ditto* **28**:51, 1962.
Duguid, J. P. *et al.*, *J. Path.*, **70**:335, 1955.
- [3] Тимаков, В. Д. и Каган Г. Я., Биология L-Форм Бактерий, 1961.
- [4] Степанченко-Рудник, Г. И., *Ж. М. Э. И.*, (1) 44, 1963.
- [5] 見 Thorne, C. B. *et al.*, *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, **88**:1024, 1960 的討論.
- [6] Berry, L. J. and Smythe, D. S., *J. Exp. Med.*, **113**:83, 1961.
- [7] Домарадский, И. В., *Успехи Сов. Биол.*, **54**:57, 1962.
- [8] Bernheimer, A. W. *et al.*, *J. Exp. Med.*, **106**:27, 1957.
- [9] Braude, A. J. *et al.*, *J. Bact.*, **77**:270, 1959.
- [10] Pappenheimer, A. M., *Mechanism of Microbial Pathogenicity*.
- [11] Массинова, О. В. и п., *Ж. М. Э. И.*, (1) 20, 1963.
- [12] Hook, E. W., *Bull. N. Y. Acad. Med.*, **37**:499, 1961.
- [13] Pauling, L. *et al.*, *Science*, **110**:543, 1949.
- [14] Eklung, C. M., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **105**:52, 1960.
- [15] Учитель, И. Я., *微生物譯報*, **2**, 327, 1955.
郑振群, *微生物学报* **2**:1, 1954.
楊德榮, *微生物学报* **6**:199, 1958.
謝少文, 陈华粹, *中华医学杂志* 1958 (8) 229.
- [16] 謝少文, *免疫学进展*, 1962.
- [17] 王文余等, *微生物学报*, **8**:105, 1960.
- [18] Long, D. A., *Inter. Arch. Allergy*, **10**:5, 1957.
- [19] Dubos, R. J. and Schneider, L. W., *J. Exp. Med.*, **115**:1161, 1962.
- [20] 楊貴貞, *免疫学进展*, 1962, 141.
- [21] Кассиль, Г. Н. и п., *Вест. А. М. Н.*, (3):37, 1961.
- [22] 樊万福等, *中华内科杂志*, 1962 (4) 249.
- [23] 裴德愷, *中华内科杂志*, 1961 (8) 261.
- [24] Karush, F. and Eison, H. E., *Science*, **136**:22, 1962.
- [25] Lawrence, H. S., *Cellular and Humoral Aspects of Hypersensitive State*, 1959, p. 243.
- [26] Burnet, F. M., *Immunity and Virus Infections*, p. 1—17.
- [27] 刘思职, *生理科学进展*, **5**(1):11, 1963.
- [28] 余濱及陈仁, *免疫学进展*, 1962, 204.

工业微生物学近年来的进展

焦 瑞 身

(中国科学院植物生理研究所)

一、引 言

工业微生物学是应用微生物学的一个分支,近年来有惊人的进展。在科学技术先进国家,微生物工业在国民經济中都占有重要的地位。微生物醱酵不仅是多种化工原料和保健药物的来源,而且在农业、食品工业以及畜牧业方面微生物产品的作用也日益重要。

就性质上来看,近代的工业微生物学已发展成为綜合的技术科学。工业醱酵的建立一般包括几方面的工作:第一是普通微生物学的工作,包括菌种的分离、选育、保藏等。第二是微生物生理的研究,找出影响菌体、生长分化与代謝产物的因素,为中間生产提供参考資料。第三是根据实验室結果,在結合生产的条件下进行小規模試驗,为扩大生产获得数据。第四是根据中間試驗再扩大到生产水平,且須逐步降低成本、提高产量和控制污染。第五是产物的提取、精制、保藏以及綜合利用等。最后,为了建立一項近代微生物工业,必須使各方面的工作相互配合,因而組織与管理工作是十分重要的。由以上所述,我們可以看出微生物工业的成功需要微生物学、生化学、生化工程、化学工程、仪器控制、动力工程、工程統計、組織管理等方面人員的密切合作,它們的綜合性也是显然的。

上面提到的近代微生物工业的兴起并不是很远的事,追溯发展的历史,应从抗菌素工业开始。四十年代的微生物工业仅有酒精、丙酮-丁醇、乳酸、酵母等醱酵,所以当青霉素采用深层醱酵时,由傳統工业所接受的經驗是很有限的。但在不到二十年的時間内,抗菌素工业迅速发展,抗菌素产值在各国都占醱酵工业的首位,并且为后来的醱酵工业积累了丰富的生产經驗,建立了一套研究方法。

本文摘要論述近十多年来有关工业微生物学进展的一些方面,包括抗菌素工业、生化工程与工业醱酵过程的討論,限于篇幅,不对各种醱酵分別討論。最后对連續醱酵以及微生物学理論研究与生产結合的問題,亦略加討論。

二、抗菌素工业的兴起

(一) 抗菌素应用的范围^[1, 2, 23]

自第二次大战末期抗菌素开始应用于临床后,十多年来抗菌素在人类傳染病的

治疗上起了极大的作用,掀起了抗菌素治疗的时代。近年来抗菌素的应用又扩大到食品工业、农业与畜牧业中。在食品工业中,抗菌素的应用可以延长食品的保藏时间,特别是对易腐败的海产品,将少量金霉素加于冷藏用冰,可以大大降低细菌的腐败作用。在农业方面,主要是植病的防止,例如链霉素和放线菌酮对多种致病细菌和真菌有显著的效果。在畜牧业中抗菌素不仅限于家畜疾病的防治,而且还可以用来促进幼小动物的生长与节约饲料。在这方面,金霉素与青霉素的应用较为普遍。

(二) 国际上实际应用的抗菌素

抗菌素广泛应用于医疗、农业与食品工业等方面,因此各国生产的品种和产量都在逐年增加。到目前为止,国际上应用的抗菌素约三十多种,计有青霉素、链霉素、金霉素、四圈素、土霉素、氯霉素、红霉素、碳霉素、夹竹桃霉素、新生霉素、制霉菌素、抗癌霉素、放线菌酮、灰黄霉素等。最近国内外应用半合成方法制出多种临床上有特效的青霉素,例如对酸稳定的青霉素有 α -苯氧乙基青霉素和 α -苯氧丙基青霉素,还有对青霉素酶稳定的2,6-二甲氧基苯甲酰氨基青霉酸和5-甲基-3-苯基-4-异噻唑基青霉素。以上几种新型青霉素在临床上的应用解决了葡萄球菌的严重耐药性问题。

(三) 促进抗菌素工业兴起的因素

我们回顾抗菌素工业的进展,一方面可从抗菌素种类的增加来看,另一方面也可以从产量的提高来比较。如表1所示,几种国际上应用的抗菌素产量与原来菌种相比已提高15—400倍,其中青霉素的进展最为突出。有两方面因素促使抗菌素产量提高,就是抗菌素产生菌种的选育与发酵条件和工艺的改进。

表1 几种抗菌素产量的提高^[24]

抗 菌 素	菌 种 发 现 时 的 产 量 (单位/毫升)	由 诱 变 因 素 所 产 生 变 种 的 产 量 (单位/毫升)
青 霉 素	20 (1943)	8,000 (1955)
链 霉 素	50 (1945)	5,000 (1955)
金 霉 素	200 (1948)	4,000 (1959)
地 霉 素	400 (1950)	6,000 (1959)
红 霉 素	100 (1955)	2,000 (1961)

通常应用U. V.、X光、乙烯亚胺、氮芥等诱变因素处理抗菌素菌种,从而分离出高产的变种。这方面的工作最早由青霉菌开始,Backus与Stauffer^[25]通过系统工作选育出威斯康辛系统菌种,广泛应用于青霉素工业生产。稍后Alikhanian等^[26]采用物理化学因素与杂交方法培育出苏联系统的青霉菌。其他抗菌素亦都经过相似选育工作,例如链霉素^[27, 28]、四圈素类^[29]、红霉素^[30]等。应指出的是除高产外其他特性的改进也是重要的,例如,由产生黄色素的青霉菌Q176选育不生色素的BL3-D10、Wis. 49-133与Wis. 51-20等菌株^[25],由链霉菌选育出产生甘露糖链霉素较