

绪 论

第一节 微 生 物

微生物 (microorganism) 是存在于自然界中的一群体形细小、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。

微生物种类繁多, 至少在 10 万种以上。按其结构、组成等差异, 可分成三大类。

1. 非细胞型微生物 体积微小、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, 只能在宿主活细胞内生长增殖。病毒属之。

2. 原核细胞型微生物 仅有原始核质, 无核膜或核仁, 细胞器不很完善。这类微生物众多, 有细菌、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 细胞核的分化程度较高, 有核膜、核仁和染色体;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, 例如 1g 肥沃土壤可有几亿至几十亿个。在人类、动物、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, 亦有多种微生物的寄生。

绝大多数微生物对人类和动、植物是有益的, 而且是必需的。自然界中氮、碳、硫等多种元素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、植物有机蛋白质转化为无机含氮化合物, 以供植物生长的需要, 而植物又为人类和动物所食用。此外, 空气中的大量氮气, 也只有依靠固氮菌等作用后才能被植物吸收。由此可见, 没有微生物, 植物就不能新陈代谢, 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同害虫作斗争。例如苏云金杆菌能在一些害虫的肠道内生长繁殖和分泌毒素, 导致害虫死亡。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, 为社会创造物质财富。

在工业方面, 微生物应用于食品、皮革、纺织、石油、化工、冶金等部门越来越广泛。例如利用多种能以石油为原料的微生物进行石油脱蜡, 可以提高石油的产量和质量; 以微生物发酵法代替盐酸水解法, 原来生产 1 吨味精需要 30 吨小麦, 现只需 3 吨薯粉, 既降低了成本, 又大大节约了细粮。

在医药工业方面, 几乎所有抗生素都是微生物的代谢产物; 同时, 还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, 利用微生物处理含酚、有机磷和含氰化物废水中取得良好效果。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, 保护环境, 已日益受到人们的重视。

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

些尚具有拮抗病原微生物的作用。再则,定居在肠道中的大肠杆菌等还能提供人类必需的硫胺素、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,从而可利用空气中的游离氮作为氮源营养物。

有一部分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。例如在人类可引起伤寒、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,在正常情况下不致病,只是在特定条件下引起疾病,是为条件性病原微生物。此外,微生物的破坏性,还表现在导致工业产品、农副产品和生活用品的腐蚀、霉烂等。

第二节 微生物学

微生物学(microbiology)是生物学的一个分支,是研究微生物在一定条件下的形态、结构、生命活动和规律、进化、分类以及与人、动物、植物、自然界相互关系等问题的一门科学。微生物学工作者的任务是对人类有益的微生物用于生产实际,同时改造、控制或消灭对人类有害的微生物,使微生物学朝着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向纵深发展。

微生物学发展过程

(一) 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。那时也发现豆类的发酵过程,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《天恩集》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,同时正确地指出了鼠疫与鼠的关系。

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,说明已有消毒的记载。

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，几乎都会遭受感染，且死亡率极高。但已患过康复者去护理天花病人，就不再得天花。这种免得瘟疫的现象，是“免疫”一词最早的概念。我国古代人民，在这个现象启发下，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对预防医学的一大贡献。

（二）实验微生物学时期

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年利用自磨镜片，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、螺旋样等，为微生物的存在提供了有力证据。

19世纪60年代，欧洲一些国家占重要经济地位的酿酒工业和蚕丝业发生酒味变酸和蚕病危害等，促进对微生物的研究。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与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，英国外科医师李斯特（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

19世纪主要病原体发现年代表

病原体	发现者	发现年代
回归热螺旋体	Obermèier 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
鸡霍乱杆菌	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
破伤风杆菌	Nicolaier A	1884
大肠杆菌	Escherich T	1885
肺炎球菌	Ffaenkel A	1886
脑膜炎球菌	Weichselbaum A	1887
产气荚膜杆菌	Welch WH, Nuttall GHF	1892
流感杆菌	Pfeiffer R	1892
鼠疫杆菌	北里柴三郎, Yersin A	1894
肉毒杆菌	Van Ermengem EPM	1895
痢疾杆菌	志贺洁日	1898
草状支原体	Nocard E, Roux E	1898

以及无菌操作打下基础。

微生物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出成为纯培养,便于对各种细菌分别研究。同时又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有利条件。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。

郭霍根据其炭疽杆菌的研究,提出了著名的郭霍法则 (1884)。认为①特殊的病原菌应在同一种疾病中查见,在健康者不存在;②此特殊病原菌能被分离培养而得纯种;③此纯培养物接种易感动物,能发生同样病症;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。例如看来明显健康者,可以是带菌或带毒者;有的病原体迄今尚未能在体外人工培养;亦有无适宜的易感动物等等。另一方面,随着科学技术的发展,郭霍法则将得到不断充实。例如,应在感染者血清中检出抗该病原体的特异抗体等。

1892 年俄国伊凡诺夫斯基 (Ивановский) 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。对人致病者首先证实的是黄热病病毒。细菌病毒 (噬菌体) 则由 Twort (1915) 和 d'Herelle (1917) 发现。以后相继分离出许多人类和动物、植物等病毒。

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 Behring 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。

免疫化学研究首先是从 Landsteiner (1910) 用偶氮蛋白人工抗原研究抗原、抗体反应特异性的化学基开始的。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。当时有两派不同学术观点:一派以俄国梅契尼科夫 (Мечников и. и., 1845~1916) 为首的细胞免疫学说,另一派以德国艾利希 (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,使人们对免疫机理有较全面的认识。

关于抗体生成的理论,1897 年艾利希提出侧链学说,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,这一学派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 用海葵浸液给狗二次注射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) 反复注射异种血清于兔皮下,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。

化学疗剂和抗生素的发明 首先合成化学疗剂的是艾利希,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化学治疗时期。1935年 Domagk 发现百浪多息(prontosil)可以治疗致病性球菌感染后,一系列磺胺药相继合成,在治疗传染性疾病中广泛应用。

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 等将青霉菌培养液加以提纯,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、红霉素等抗生素不断发现。

(三) 现代微生物学时期

近几十年来,随着化学、物理学、生物化学、遗传学、细胞生物学、分子生物学等学科的发展,以及电子显微镜、组织化学、细胞培养、免疫荧光、免疫酶、同位素标记、质谱仪、免疫印迹、分子杂交、电子计算机等新技术的应用,微生物学得到极为迅速的发展。例如使细菌细胞和病毒结构的研究提高到亚超微结构水平;对结构与功能及其同生命活动的规律加深了理解;对细菌毒性物质的性质和其作用机理得到进一步的阐明。在分离培养技术上亦有显著的改进,1976年在美国费城一次退伍军人会议期间发生肺炎流行,次年就分离出军团菌。同样,从病人标本中分出弯曲菌及类杆菌的阳性率也大为提高。在病毒方面,近年来在非洲发现了几种病死率很高的烈性传染病,如拉沙热、绿猴病(马尔堡病毒症)和埃波拉病,这些病毒性疾病均能通过呼吸道、皮肤伤口或粘膜等途径感染。拉沙热还可能通过肠道感染。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年时首先在美国发现,这种病死率极高的疾病现已几乎遍及全世界。据世界卫生组织报道,到1987年6月止,全世界至少有10万艾滋病病人和50~100万HIV感染者。

1967~1971年间,美国植物病毒学家 Diener 等在试图分离马铃薯纺锤形块茎病的病原体时,发现有一种不具有蛋白质的RNA,分子量约10万的致病因子,Diener称之为类病毒(viroid)。以后学者们又陆续发现菊花矮小类病毒(*Chrysanthemum stunt viroid*; CSV)、黄瓜白果类病毒(*Cucumber pale fruit viroid*; CPFV)等。迄今为止,类病毒只在高等植物中发现。后来,在研究类病毒过程中发现又一种引起苜蓿等植物病害的拟病毒(virusoid)。1983年有关国际会议上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,例如羊痒病(scrapie)、人类的C-J病(Creutzfeldt-Jakob disease)、库鲁(Kuru)病等可能由类病毒引起。

近年来,由于分子遗传学的深入研究,已能将一种生物体基因的DNA片段移植到细菌等中去,这种基因能随菌的分裂而传代。1977年美国采用基因工程技术,将人工合成的动物下丘脑生长激素释放抑制因子(somatostatin, SOM)基因,通过质粒载体转移至大肠杆菌,这个基因已能在大肠杆菌中表达。原需要50万头绵羊脑组织提出的5mgSOM,用此新工艺只需10L培养液(含100g细菌)就能提取得同样量的产品。又现已能将乙型肝炎病毒的DNA克隆至大肠杆菌或酵母菌中,以使之表达乙肝病毒抗原物质。这些将为今后制备胰岛素、干扰素、免疫球蛋白、疫苗、抗生素等生物制剂开创新的途径。

自1957年澳大利亚生物学家伯内特(Burnet, F. M., 1899~)根据前人工作和他自己的研究提出著名的“细胞系选择学说”,使免疫学进入了生物医学(biomedicine)新领域。其范畴涉及细胞生物学、分子生物学、分子遗传学等生物学的许多方面和临床医学各科,远远超越了感染免疫的传统概念。现今,免疫学已独立成为医学和生物学中极为重要的基础学科之一。

第三节 医学微生物学

医学微生物学(medical microbiology)是微生物学的一个分支,是一门基础医学课程。主要研究与医学有关的病原微生物的生物学性状、感染与免疫的机理、特异性诊断和防治等,以控制和消灭传染性疾病和与之有关的免疫性疾病,达到保障和提高人类健康水平的目的。

根据医学微生物学的系统性和教学上的循序渐进原则,本课程分为细菌学、真菌学和病毒学三篇。每篇有总论和各论两部分,将分别叙述原核微生物、真核微生物或非细胞型微生物的形态结构、生长繁殖、遗传变异等生物学特性,理化和生物因素对微生物的影响,病原微生物和宿主机体的相互关系和微生物学检查法和防治原则。

辛亥革命后,我国仅有少数学者从事医学微生物学的研究,在某些方面也有一些零星的成就。例如发现旱獭为鼠疫的宿主;首先应用鸡胚培养立克次体等。新中国成立后,较快地消灭了天花、鼠疫、白喉、麻疹、脊髓灰质炎、结核、新生儿破伤风等得到了控制;防治传染病的生物制品,无论是品种、数量和质量,都有迅速发展。我国学者汤飞凡等首先成功地分离培养出沙眼衣原体;较早发现亚洲甲型流感病毒;对流行性乙型脑炎病毒的生物学特性、免疫性、流行规律等的研究,也有一定的成果。1959年国内分离出麻疹病毒,成功地制成减毒活疫苗。1972~1973年分离出流行性出血性角膜结膜炎的病原体,并证明是一种微小RNA病毒,属肠道病毒70型。1976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;甲型肝炎病毒已经分离培养建株成功;流行性出血热的病因学和流行病学的研究已进入世界前列;EB病毒和鼻咽癌间发现有密切关系,并建立了早期诊断方法。在细菌方面,军团菌、空肠弯曲菌、结肠炎耶氏菌、类杆菌、幽门弯曲菌等都陆续分离成功。全国开展了中医中药研究,发现多种中草药对防治某些传染病有较好疗效;等等。

虽然我们取得了一定的成就,但还存在着很大差距。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。因此,医学微生物学今后要加强对病原微生物的生物学性状和致病性研究,建立特异的快速、早期诊断方法;研制新疫苗和改进原有疫苗,以提高防治效果。要加强感染免疫的研究,寻找或人工合成能调动和提高机体防御机能的非特异性和特异性物质。要加强基因工程学的研究,除制备供诊断、预防、治疗及研究用的制剂外,并能对一些与微生物感染有关的遗传性疾病采用基因疗法,以彻底治愈这类病症。要继续加强同生物化学、遗传学、细胞生物学、组织学、病理学等学科的联系和协作,应用先进技术,尤其是分子生物学手段。只有这样,才能加快医学微生物学的发展,为早日控制和消灭危害人类健康的更多传染病作出贡献。

(陆德源)

第一篇 细菌学

第1章 细菌的形态与结构

细菌 (bacterium) 是一类具有细胞壁的单细胞微生物, 形体微小, 结构简单, 无成形的细胞核, 只有原始的核质 (染色体) 而无核膜和核仁, 不进行有丝分裂, 除核蛋白体外无其他细胞器。

细菌有相对恒定的形态和结构。细菌的结构与其生理功能、致病、免疫等特性有关。了解细菌形态结构的特点, 对于鉴别细菌、诊断疾病和研究细菌的致病性与免疫性, 都有重要的理论和实际意义。

第一节 细菌的大小与形态

细菌个体微小, 须用显微镜放大数百倍才能看见, 一般以微米 (μm) 作为测量其大小的单位。不同种类的细菌大小不一, 同一种细菌也可因菌龄和环境因素的影响, 其大小有所差异。大多数球菌直径约 $1\mu\text{m}$, 杆菌长 $2\sim 5\mu\text{m}$, 宽 $0.3\sim 1\mu\text{m}$ 。

细菌按其外形可分为球菌、杆菌、螺形菌三大类 (图 1-1)。



图 1-1 细菌的基本形态

球菌 多数球菌 (coccus) 直径 $0.8\sim 1.2\mu\text{m}$, 外观呈圆球形或近似球形 (肾形、豆形、矛头状等)。由于分裂繁殖时细胞分裂的平面不同, 菌体的分离是否完全, 以及分裂后菌体间相互粘附的程度不一, 可形成不同的排列方式。

1. 在一个平面上分裂, 分裂后两个菌体成对排列者, 为双球菌 (diplococcus), 如脑膜炎双球菌。

2. 在一个平面上分裂, 分裂后多个菌体粘连成链状, 称为链球菌 (streptococcus), 如溶血性链球菌。

3. 在两个互相垂直的平面上分裂, 分裂后四个菌体排列在一起呈正方形, 称为四联球菌 (tetrads)。

4. 在三个互相垂直的平面上分裂, 分裂后八个菌体重叠排列成立方体者, 称为八叠球菌 (sarcina)。

5. 在多个不规则的平面上分裂, 分裂后排列无一定规则, 许多菌体杂乱堆积如一

串葡萄状，称为葡萄球菌 (staphylococcus)，如金黄色葡萄球菌。

不论在标本或培养物中的球菌，除有典型的排列形式外，都能看到还有分散的单个菌体。

杆菌 各种杆菌 (bacillus) 的大小、长短、粗细很不一致，大的杆菌如炭疽杆菌长 $3\sim 10\mu\text{m}$ ，中等的如大肠杆菌长 $2\sim 3\mu\text{m}$ ，小的如布鲁氏菌长仅 $0.6\sim 1.5\mu\text{m}$ ，多数杆菌为中等大小。杆菌形态多数呈直杆状，也有的菌体微弯；菌体两端多呈钝圆形，少数两端平齐（如炭疽杆菌）或两端尖细（如梭杆菌）。有些小杆菌菌体甚短，近于椭圆形，称为球杆菌 (coccobacillus)，如布鲁氏菌等；有的杆菌末端膨大成棒状，称为棒状杆菌 (coryneform bacillus)。一般杆菌多为分散存在，无特殊的排列形式，偶有可呈链状排列的，称为链杆菌 (streptobacillus)。少数杆菌常排列成栅栏状或如 V、Y、L 等字母形，常见于白喉杆菌。

螺旋菌 螺旋菌 (spirillar bacterium) 菌体弯曲，可分为二类：

1. 弧菌 (vibrio) 菌体短，只有一个弯曲，呈弧形或逗点状，如霍乱弧菌。
2. 螺菌 (spirillum) 菌体较长，坚硬，有几个弯曲，如鼠咬热螺菌。

细菌的形态受环境因素的影响很大。改变环境条件如培养温度、培养时间、培养基成分和浓度、pH 等，均可引起细菌形态变化。一般说来，在生长条件适宜时培养 8~18 小时的细菌形态比较典型；幼龄细菌形体较长；细菌衰老时或在陈旧培养物中，或环境中含有不适于细菌生长的物质（如药物、抗生素、抗体、过高的盐分等）时，细菌常出现不规则的形态，表现为多形性 (pleomorphism)，或呈梨形、气球状、丝状等，称为衰退型 (involution form)，不易识别。故观察细菌的大小与形态，最好是在适宜的培养基中培养 8~18 小时为宜（个别细菌例外）。

第二节 细菌的结构

细菌是单细胞微生物，形体虽小，仍具有一定的细胞结构。近年来应用超薄切片和电子显微镜技术及组织化学等方法进行研究，对于细菌的细胞结构包括其超微结构，有比较清楚的了解。

细菌细胞的结构大致可分为表层结构、内部结构和外部附件三部分（图 1-2）。习

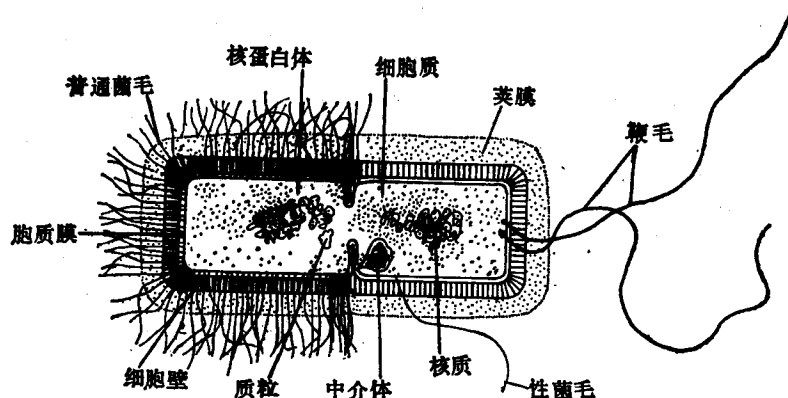


图 1-2 细菌细胞结构模式图

惯上又常将各种细菌所共有的结构（如细胞壁、细胞膜、细胞质、核质、核蛋白体等）称为细菌的基本结构，而仅为某些细菌所特有的结构（如荚膜、鞭毛、菌毛、芽胞等）则称为细菌的特殊结构。

一、细菌的表层结构

细菌的表层结构（cell envelope）包被于菌体的外表，包括细胞壁、细胞膜和荚膜。

细胞壁 细菌的细胞壁（cell wall）是细菌细胞最外表的一层结构，一般光学显微镜下不易见到，须用高渗溶液处理细菌，使胞质皱缩，细胞膜与紧贴的细胞壁分离，再经特殊染色检查，或制成超薄切片用电镜观察。

1. 细胞壁的性质与功能 细胞壁的厚度因菌种而异，平均15~30nm，占菌体干重的10~25%。细胞壁坚韧而有弹性，其主要功能是维持菌体固有的外形，并保护细菌抵抗低渗，起到屏障作用。细菌的胞质内有高浓度的无机盐和蛋白质、糖类等营养物质，菌体内渗透压高达5~25个大气压。由于细胞壁的保护作用，使细菌能承受内部巨大的渗透压而不致变形或破裂，并能在相对低渗的环境中生长。细胞壁上还有许多小孔，可允许水和小分子物质自由通过，而阻留大分子物质，完成细胞内外的物质交换。细胞壁上还带有多种抗原决定簇，决定了菌体的抗原性。

2. 细胞壁的主要成分——肽聚糖 细菌细胞壁结构的主要成分是肽聚糖（peptidoglycan），又称粘肽（mucopeptide）。肽聚糖为原核生物细胞所特有，由聚糖支架、四肽侧链和五肽交联桥三部分组成（革兰氏阴性细菌的肽聚糖无交联桥）。聚糖支架是由两种氨基糖即N-乙酰氨基葡萄糖（N-acetyl glucosamine）和N-乙酰胞壁酸（N-acetyl muramic acid）交替间隔排列，经 β -1,4糖苷键联结而成的聚糖链。四肽侧链连接在胞壁酸分子上，相邻聚糖支架上的四肽侧链又通过五肽桥交叉联结，构成网架结构。

各种细菌细胞壁的聚糖支架均相同，但四肽侧链的氨基酸组成及其联结方式则随菌种而异。如葡萄球菌、链球菌等革兰氏阳性细菌细胞壁四肽侧链的氨基酸依次为L-丙氨酸、D-谷氨酸（或D-异谷氨酰胺）、L-赖氨酸、D-丙氨酸；第三位的L-赖氨酸通过由五个甘氨酸组成的交联桥连接到相邻聚糖支架四肽侧链末端的D-丙氨酸上，从而构成机械强度十分坚韧的三维立体结构，并聚合成多层框架（图1-3）。而在大肠杆菌（革兰氏阴性）的四肽侧链中，第三位氨基酸是二氨基庚二酸（diaminopimelic acid, DAP），并由DAP与相邻四肽侧链末端的D-丙氨酸直接连接，没有五肽交联桥，只有二维结构，形成单层平面网络（图1-4），故其结构较为疏松，不如葡萄球菌的肽聚糖坚固。其它细菌还可有别的氨基酸组成和不同的联结方式。

肽聚糖是细菌细胞壁的主要成分。凡能破坏肽聚糖结构或抑制其合成的物质，都能损伤细胞壁而使细菌变形或杀伤细菌。例如溶菌酶（lysozyme）能切断肽聚糖中N-乙酰氨基葡萄糖与N-乙酰胞壁酸之间的 β -1,4糖苷键的分子联结，破坏肽聚糖支架，引起细菌裂解。青霉素和头孢菌素能与细菌竞争合成胞壁过程中所需的转肽酶，抑制四肽侧链上D-丙氨酸与五肽桥之间的联结，使细菌不能合成完整的细胞壁，可导致细菌死亡。人和动物细胞无细胞壁结构，亦无肽聚糖，故溶菌酶和青霉素对人体细胞均无毒性。

DAP 二氨基庚二酸

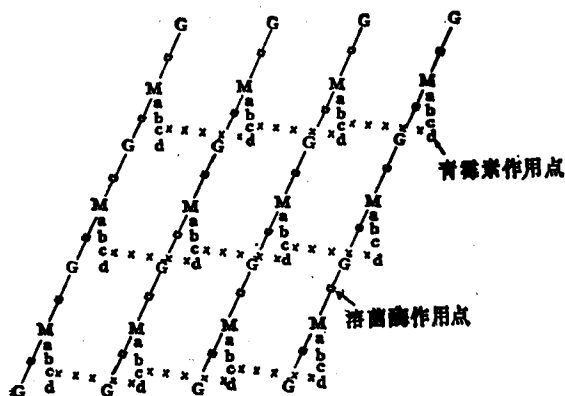


图 1-3 金黄色葡萄球菌细胞壁的肽聚糖结构

M, N-乙酰胞壁酸 G, N-乙酰氨基葡萄糖 O; β -1,4糖苷键 a; L-丙氨酸 b; D-谷氨酸 c; L-赖氨酸 d; D-丙氨酸 x; 甘氨酸

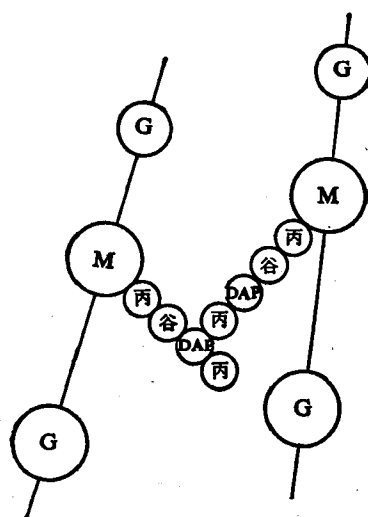


图 1-4 大肠杆菌细胞壁的肽聚糖结构

作用。

除肽聚糖这一基本成分之外，革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌还各有其特殊的结构和成分。

3. 革兰氏阳性细菌的细胞壁 革兰氏阳性菌的细胞壁较厚(图 1-5A)，约 20~80 nm。肽聚糖含量丰富，有 15~50 层，每层厚度约 1nm，占细胞壁干重的 50~80%。各层肽聚糖之间通过四肽侧链和五肽桥相互交联，交联率高达 75~100%，组成三维立体框架，结构坚固致密。

革兰氏阳性细菌细胞壁中还含有大量磷壁酸(teichoic acid)，是由核糖醇(ribitol)或甘油(glycerol)残基经由磷酸二酯键互相连接而成的多聚物。约 30 个或更多的磷壁酸分子组成长链，穿插于肽聚糖层中。按其结合部位不同，分为两种：结合在细胞壁上的是壁磷壁酸(wall teichoic acid)，其长链的一端通过磷脂与肽聚糖上的胞壁酸共价联结，另一端则游离伸出于细胞壁外。结合在细胞膜上的磷壁酸则称为膜磷壁酸(membrane teichoic acid)，或称脂磷壁酸(lipoteichoic acid, LTA)，其长链末端带有糖脂，经由共价键与细胞膜外层上的糖脂相联结，向外穿透肽聚糖层的网格而伸出细胞壁的表面。磷壁酸抗原性很强，是革兰氏阳性菌的重要表面抗原，与血清学分型有关。磷壁酸的功能尚不十分清楚，它常有较多的负电荷，能与正离子(如 Mg^{2+})结合，通过离子交换作用而有助于维持细胞内的离子平衡，因而也与某些依赖于正离子的酶活性有关。此外，细胞壁也可通过膜磷壁酸与细胞膜保持连接，从而增强了结构的稳定性。近来发现某些细菌(如 A 族溶血性链球菌)的 LTA 能粘附在人和动物的细胞表面，其作用类似革兰氏阴性菌的菌毛，可能与细菌的致病性有一定的联系。

此外，某些革兰氏阳性细菌细胞壁表面还有一些特殊的表面蛋白，如 A 族链球菌的

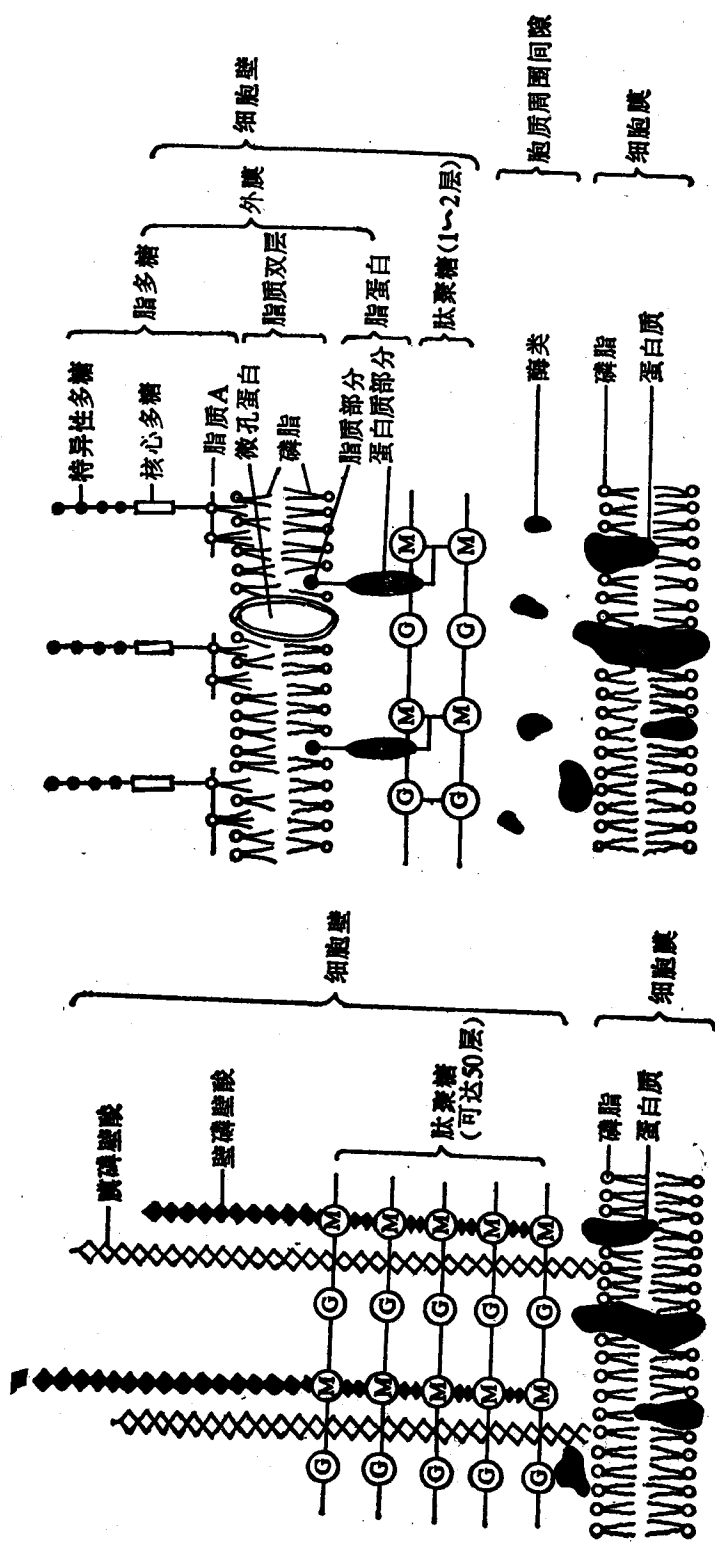


图 1-5 细菌细胞壁结构模式图

M蛋白,金黄色葡萄球菌的A蛋白等,均与细菌的抗原性或致病性有关。

4. 革兰氏阴性细菌的细胞壁 革兰氏阴性菌的细胞壁(图1-5B)较薄,厚度为10~15nm,结构比较复杂。肽聚糖含量少,只有1~2层,仅占细胞干重的5~20%。肽聚糖层之间由四肽侧链直接交联,缺乏五肽桥,不能形成三维结构,且交联率很低,如大肠杆菌仅25%,故其结构较为疏松薄弱。但在肽聚糖层之外,还有革兰氏阴性菌所特有的外膜(outer membrane)。

外膜是革兰氏阴性菌细胞壁的主要结构,厚8~10nm,约占细胞壁干重的80%。外膜的基本结构是液态脂质双层,从脂质双层中有脂蛋白向内伸入连接在肽聚糖上,脂多糖则向外伸出至细胞壁表面。整个外膜由脂质双层、脂蛋白、脂多糖三部分组成。

脂质双层的结构类似细胞膜,曲折成波状,其中镶嵌有一些特殊的蛋白质。内有一种基质蛋白(matrix protein),或称微孔蛋白(porin),贯通内外双层,构成三面体,中间形成约1nm的微孔,可允许水溶性的小分子通过,以进行细胞内外的物质运输和交换。另一方面,脂质双层能阻止大分子物质(如抗体、某些抗生素和化学药物)进入菌体,同时也能阻止聚积在胞质周围间隙中的水解酶和其它酶类逸出。此外,双层中镶嵌的蛋白质还可作为某些噬菌体和性菌毛的受体。

外膜通过脂蛋白与肽聚糖层相连。脂蛋白的一端以脂质部分经非共价键联结于脂质双层的内层磷脂上,另一端则以蛋白质部分共价联结于肽聚糖四肽侧链的DAP上,从而将外膜固着在肽聚糖层上。

由脂质双层向细胞外表伸出的是脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)。脂多糖即革兰氏阴性细菌的内毒素,包括脂质A、核心多糖、特异多糖三个组成部分。

(1) 脂质A(lipid A):是由焦磷酸键联结的氨基葡萄糖聚二糖链。其上结合有多种长链脂肪酸,借疏水键而与脂质双层的外层相连。也有人认为脂质A就是脂质双层的外层。脂质A耐热,是脂多糖的毒性部分,为内毒素的主要组分,与细菌致病性有关。脂质A无种属特异性,各种革兰氏阴性菌的脂质A均相同,故不同的革兰氏阴性菌感染时,由内毒素引起的毒性作用均大致相似。

(2) 核心多糖:位于脂质A的外层,由己糖(如葡萄糖、半乳糖等)、庚糖、2-酮基-3-脱氧辛酸(2-keto-3-deoxyoctonic acid, KDO)、磷酸乙醇胺等组成,经由KDO与脂质A共价连接。核心多糖有属特异性,同一属细菌的核心多糖相同。

(3) 特异多糖:为脂多糖的最外层,露出于表面之外。是由若干个(最多可达40个)低聚糖(3~5个单糖)重复单位所构成的多糖链,链上还可附加其它基团。特异多糖即革兰氏阴性细菌的菌体抗原(O抗原),具有种的特异性。各种不同革兰氏阴性菌的特异多糖中,单糖的种类、位置、排列顺序和空间构型各不相同,由此决定了菌体抗原的特异性。如沙门氏菌属中的细菌,抗原型别多达2000种以上。特异多糖如有缺损,细菌菌落即由光滑型转变为粗糙型。

脂多糖是革兰氏阴性菌的重要成分,有多种生物学效应。它能使机体中毒致死(内毒素)、引起发热(热原质)、促进淋巴细胞分裂增殖、刺激骨髓细胞增生、激活补体和凝血因子、有免疫佐剂的作用等,在致病性与免疫性上都有重要意义。

革兰氏阳性菌与阴性菌细胞壁结构显著不同(表1-1),导致这两类细菌在染色性、抗原性、毒性、对某些药物的敏感性等方面的很大差异。革兰氏阴性菌细胞壁中肽聚糖含量少,且有外膜保护,故溶菌酶与青霉素对革兰氏阴性菌作用甚为微弱。

表 1-1 革兰氏阳性菌与革兰氏阴性菌细胞壁结构的比较

细胞壁结构	革兰氏阳性菌	革兰氏阴性菌
强度	较坚韧	较疏松
厚度	厚, 20~80nm	薄, 10~15nm
肽聚糖层数	多, 可达50层	少, 仅1~2层
肽聚糖含量	多, 占细胞壁干重50~80%	少, 占细胞壁干重5~20%
糖类含量	多, 约45%	少, 约15~20%
脂类含量	少, 约1~4%	多, 约11~22%
磷壁酸	+	-
外膜	-	+
脂蛋白	-	+
脂多糖	-	+

5. 细胞壁缺损的细菌——L型细菌 肽聚糖是细胞壁的重要成分。在某种情况下（如受溶菌酶或青霉素作用），肽聚糖结构可遭到破坏，或其合成受到抑制。细菌细胞壁受损后，在普通环境中大多数细菌不能耐受菌体内部的高渗透压而裂解死亡，但在高渗环境下，多数细菌仍可存活而成为细胞壁缺损的细菌，即所谓L型细菌（因在 Lister 研究院中最先发现，故取其第一个字母“L”命名）。L型细菌缺乏完整的细胞壁，不能维持其固有的形态，呈现高度多形性。若用溶菌酶处理细菌并将其置于高渗环境中时，细胞壁被破坏，由于表面张力的作用，细菌大多呈球形；如用青霉素处理时，原有的细胞壁虽未破坏，但新的细胞壁合成受阻，细菌继续繁殖却不能合成新的细胞壁，因而菌体不能断裂分离，可形成长丝状或巨球体（图 1-6）。

革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌都能形成L型。革兰氏阳性菌的L型，细胞壁几乎完

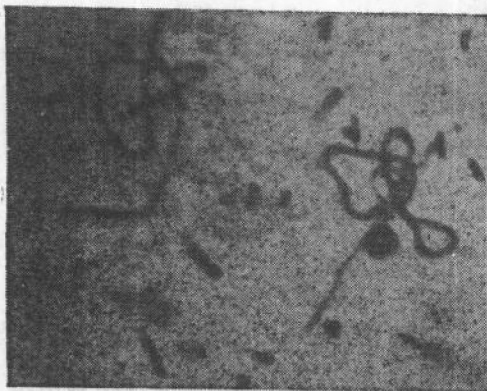


图 1-6 El Tor 弧菌 L型涂片
(×2000)

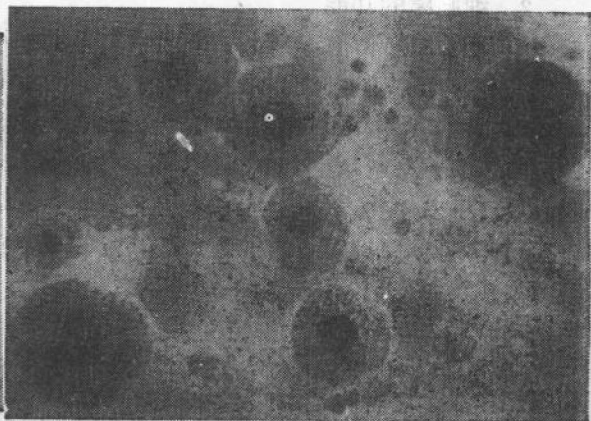


图 1-7 金黄色葡萄球菌 L型的荷包蛋样菌落(×200)

全缺失，原生质仅被一层细胞膜包住，称为原生质体 (protoplast)。原生质体内部的渗透压很高，可达 20~25 个大气压，在相对低渗的环境中（如在普通培养基上或人体内），很易胀裂死亡，但在高渗环境中（如 5% NaCl 或 12~15% 蔗糖溶液）仍可存活。革兰氏阴性菌细胞壁中肽聚糖含量少，且有外膜保护，肽聚糖的缺失对于细胞造成的损伤较小，其细胞内的渗透压（5~6 个大气压）亦比革兰氏阳性细菌低，故在低渗环境中仍有一定的抵抗力，称为圆球体 (spheroplast)。

L 型细菌形态不规则，大小不一，着色不匀，不论其原为革兰氏阳性或阴性菌，形成 L 型后均染成革兰氏阴性。L 型细菌在高渗低琼脂含血清的培养基中仍能缓慢生长繁殖，2~7 天后形成中间较厚四周较薄呈花边状的荷包蛋样细小菌落，须放大 100 倍左右才能看清（图 1-7）。L 型的子代细菌仍保有亲代的遗传特性；去除抑制物后，L 型菌（尤其是圆球体）可迅速返祖而恢复原有的形态。

L 型细菌在体外或体内均能产生。某些 L 型细菌仍有致病力，在临床上可引起尿路感染、骨髓炎、心内膜炎等病，并常在作用于细胞壁的抗生素（青霉素、头孢菌素等）治疗过程中发生，常反复出现。常规细菌学检查多为阴性。临床上遇有症状明显而标本培养为阴性者，应考虑 L 型细菌感染的可能性。分离培养 L 型细菌须用高渗的（0.2~0.5 mol/L 蔗糖或 5% NaCl）含 20% 人或马血清与低琼脂（0.8%）的培养基，才易生长。

细胞膜

1. 细胞膜的性质与结构 细胞膜 (cell membrane) 或称胞质膜 (cytoplasmic membrane)，位于细胞壁内侧，紧包住细胞质，厚 7.5 nm，柔韧致密，富于弹性，占细菌干重的 10~30%，含有 70% 蛋白质、30% 脂质及少量多糖。与真核细胞细胞膜不同之处是不含固醇类物质。细菌细胞膜的基本结构与一般细胞相同，是平行的脂质双层，大多为磷脂，少数是糖脂。其中镶嵌有多种蛋白质，多为酶类和载体蛋白。其位置或在膜的表面，或由一侧嵌入膜内，也可穿透脂质双层而露出于膜的两侧。脂质双层呈液态，镶嵌于其中的蛋白质位置常可移动变化。

2. 细胞膜的功能

(1) 物质转运作用：细胞摄取营养和排出废物均须通过细胞膜。细胞膜上有许多小孔，具有选择性通透作用，能允许分子量小于 1000 的可溶性物质通过。细胞膜上还镶嵌有特殊的载体蛋白如透性酶 (permease)，能在胞膜外侧与特定的营养物质结合，在脂质双层中移动至胞膜内侧卸下，完成主动转运的作用。此外，菌体的代谢产物也须通过细胞膜排出体外。

(2) 呼吸作用：细菌的细胞膜上（主要在中介体中）含有多种呼吸酶，包括细胞色素和某些脱氢酶。可以转运电子，完成氧化磷酸化作用，参与细胞呼吸的过程，与能量的产生、贮存和利用有密切关系。

(3) 分泌作用：细胞膜分泌多种酶类，大多是水解性的胞外酶，通过细胞膜上的小孔排出，能将大分子营养物质降解成简单的小分子，便于吸收，在细菌的营养机制中起重要作用。也有的胞外酶能分解对细菌有害的物质，从而保护自身。革兰氏阳性菌将胞外酶直接分泌到周围环境中，而革兰氏阴性菌的胞外酶则多集聚于胞质周围间隙中。

(4) 生物合成作用：细胞膜上有多种合成酶。菌体的许多成分，如肽聚糖、磷壁酸、

磷脂、脂多糖、荚膜、鞭毛等，均在细胞膜上合成。

3. 中介体 中介体 (mesosome) 是细菌的细胞膜折叠形成的囊状物。向内陷入于胞质中，内含卷曲的管状、板状或泡状结构，在电子显微镜下方能看到 (图 1-8)。中介体多见于革兰氏阳性菌，一个菌细胞内可有一个或数个，常位于菌体侧面(侧中介体)，或靠近中部 (横膈中介体)。中介体一端连在细胞膜上，连接点亦即细胞分裂时横膈开始形成之处；另一端则与核质相连，当细菌分裂时中介体亦一分为二，各自带着复制好的一套核质移向横膈两侧，进入子代细胞，从而起着类似真核细胞有丝分裂时纺锤丝的作用。由于中介体是细胞膜的延伸卷曲，它扩大了细胞膜的表面积，相应地增加了呼吸酶的含量，可为细菌提供大量能量，其功能类似真核细胞的线粒体，故有拟线粒体 (chondroid) 之称。

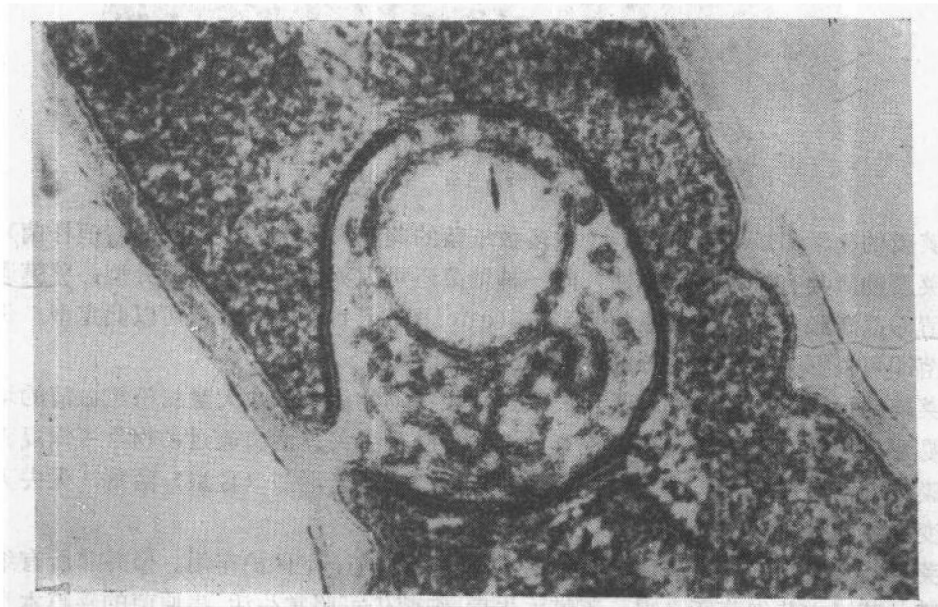


图 1-8 白喉杆菌的中介体
(透射电镜 $\times 130000$, 谢念铭提供)

4. 胞质周围间隙 在革兰氏阴性细菌的细胞膜与细胞壁之间有一空间，称为胞质周围间隙 (periplasmic space)。此处聚集了若干种胞外酶，主要是水解酶，与营养物的分解、吸收和转运有关。能破坏某些抗生素的酶(如青霉素酶)亦集中在此间隙内。

荚膜 某些细菌在细胞壁外围绕着一层粘液性物质，其厚度在 $0.2\mu\text{m}$ 以上者，普通显微镜下可见，边界分明，称为荚膜 (capsule)；疏松粘附于菌体表面，其界限不如荚膜清楚而易被洗脱者，称为粘液层 (slime layer)；厚度小于 $0.2\mu\text{m}$ ，光镜下不能见到，但可用免疫学方法测知者，称为微荚膜 (microcapsule)。近来有人提出将由细菌分泌而附着于菌体表面的多糖成分统称为糖被膜 (glycocalyx)。

荚膜对碱性染料亲和力低，不易着色，普通染色只能见到菌体周围有未着色的透明圈。如用墨汁作负染色，则荚膜显现更为清楚 (图 1-9)。用特殊染色法可将荚膜染成与菌体不同的颜色。

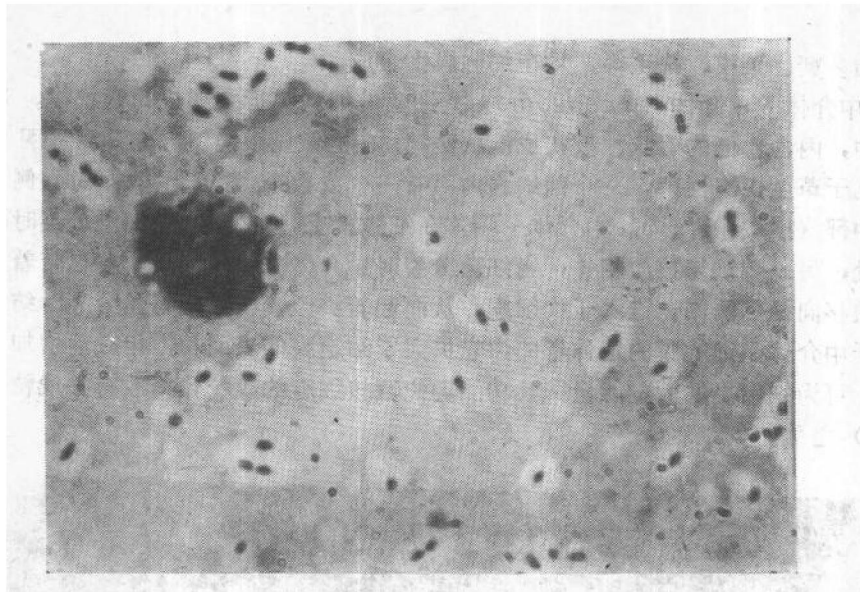


图 1-9 肺炎球菌的荚膜

(墨汁负染色法 × 1500)

荚膜的化学组成随菌种而异，大多数细菌的荚膜为多糖，少数（如炭疽杆菌）为多肽。荚膜物质具有特异的抗原性，同一种细菌还可因荚膜组分不同而分型；荚膜遇同型抗血清即逐渐胀大，称为荚膜肿胀反应 (quellung reaction)，可以此定型。例如肺炎球菌即可根据荚膜多糖组分的不同而分为 84 型。

荚膜的形成与环境条件有密切关系。一般在动物体内和含大量糖份或血清的培养基中容易形成荚膜，在普通培养基上则易消失，已失去荚膜之菌通过动物常可恢复荚膜。有荚膜的细菌在固体培养基上形成粘液型 (M 型) 或光滑型 (S 型) 菌落，失去荚膜后菌落变为粗糙型 (R 型)。

荚膜能贮留水分，抗干燥，对细菌在外界存活有一定保护作用。但并非所有细菌都有荚膜，荚膜亦非细菌所必需。荚膜丢失后，细菌仍可照常生活。病原菌的荚膜本身并无毒性，但荚膜在动物体内能保护细菌抵抗吞噬细胞的吞噬和消化，以及体液因子的杀菌作用，使细菌在体内不被杀灭，能大量繁殖而造成病理损害。故荚膜是构成细菌致病力的重要因素，失去荚膜后致病力随即减弱或消失。例如有荚膜的肺炎球菌只需几个菌即可杀死一只小鼠，失去荚膜后则需几亿个菌才能达到同样效果。

二、细菌的内部结构

细胞膜包裹的菌体内部，即为细菌细胞的原生质 (protoplasm)，其基质是细胞质，其中含有许多重要结构。

细胞质 细胞质 (cytoplasm) 呈溶胶状态，其化学组成随菌种、菌龄和环境条件而异。基本成分是水、蛋白质、核酸和脂类，也含有少量的糖和无机盐。细胞质中的 RNA 含量很多，可达菌体固体成分的 15~20%，故有较强的嗜碱性，易被碱性染料均匀着色。菌龄较老时，RNA 被作为氮源和磷源利用，含量减少，着色力亦减弱。

细胞质含有多种酶系统，是细菌合成蛋白质和 RNA 的场所。细菌的分解代谢和合

成代谢都在胞质中进行。

核蛋白体 核蛋白体 (ribosome) 是游离存在于胞质中的微小颗粒, 每个细菌体内可达数万个。核蛋白体的直径 15~20nm, 沉降系数为 70S。由 50S 和 30S 两个亚基组成; 其化学组成 70% 是 RNA, 30% 为蛋白质。核蛋白体是细菌合成蛋白质的场所。核蛋白体的稳定性有赖于 Mg^{2+} 的存在, Mg^{2+} 不足时, 核蛋白体易解离成两个亚基。

细菌的核蛋白体和真核生物 (包括人类) 的核蛋白体不同, 后者的沉降系数为 80S, 两个亚基分别为 60S 与 40S, 且多存在于内质网上。链霉素能与细菌核蛋白体的 30S 亚基结合, 红霉素能与 50S 亚基结合, 干扰细菌的蛋白质合成, 从而杀死细菌, 但对人的核蛋白体则无作用。

胞质颗粒 细菌胞质中含有多种颗粒, 大多为营养贮存物, 包括多糖 (如糖原、淀粉)、脂类 (如多聚羟丁酸盐, poly- β -hydroxybutyrate)、多磷酸盐等, 总称为胞质颗粒 (cytoplasmic granule), 又称内含物 (inclusion)。胞质颗粒并非恒定的结构, 各种细菌有不同的胞质颗粒。同一细菌在不同环境或不同生长时期中, 胞质颗粒亦可不同。也有些细菌没有胞质颗粒。一般营养充足时, 细菌贮存养料, 胞质颗粒较多; 养料和能源短缺时, 动用贮备, 颗粒减少或消失。胞质颗粒中较为常见的是异染颗粒 (metachromatic granule), 多见于白喉杆菌、鼠疫杆菌、结核杆菌等, 主要成分为 RNA 和多偏磷酸盐 (polymetaphosphate)。嗜碱性强, 用美蓝染色着色较深呈紫色, 与菌体其它部分不同, 故名异染颗粒, 亦称迂回体 (volutin); 白喉杆菌的异染颗粒多在菌体两端, 又称极体 (polar body), 有助于鉴定 (图 1-10)。

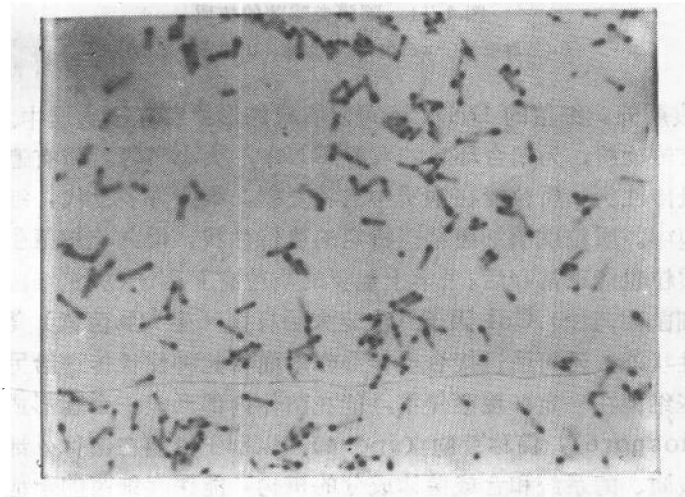


图 1-10 白喉杆菌的异染颗粒

(Albert 染色法 $\times 1000$)

核质 细菌是原核细胞, 不具成形的核, 亦无核仁或有丝分裂器。其遗传物质称为核质 (nuclear material) 或拟核 (nucleoid), 集中于细胞质的某一区域, 多在菌体中部, 四周无核膜将其与胞质隔开, 故不成形。超薄切片电镜显示, 细菌的核质是由裸露的纤丝状双股 DNA 组成的单一环状、反复回旋卷曲盘绕而成的松散网状结构, 无组蛋白包绕 (图 1-11)。大肠杆菌的染色体分子量为 3×10^9 , 伸展后长度可达 1.1mm,