



21世纪高职高专教材

供药学、药剂学、中药学、制药工程、制剂工程、医药市场营销等专业使用

微生物学

蔡 凤 主编 



科学出版社
www.sciencep.com

21 世纪高职高专教材

(供药学、药剂学、中药学、制药工程、制剂工程、
医药市场营销等专业使用)

微生物学

主 编 蔡 凤

副主编 魏元刚

主 审 董 英

科学出版社

北 京

内 容 简 介

全书分为3篇共14章,详细介绍了各类微生物的生物学特性,同时强化了微生物在制药工业中的应用,如与微生物有关的药物制剂、药品生产中微生物的控制以及药物制剂的微生物学检验等。在免疫学基础中,突出微生物学和免疫学的知识、技能与药学专业的联系。

本书根据药学类高职高专教育的特点编写,力求理论联系实际,实用性强。可供药学类高职学生使用,也可作为药学专业本、专科学生课外自学参考用书。

图书在版编目(CIP)数据

微生物学/蔡凤主编. —北京:科学出版社,2004.9

21世纪高职高专教材

ISBN 7-03-014292-6

I. 微… II. 蔡… III. 微生物学—高等学校:技术学校—教材 IV. Q93

中国版本图书馆CIP数据核字(2004)第089067号

责任编辑:夏 宇 吴茵杰 / 责任校对:李奕莹

责任印制:刘士平 / 封面设计:卢秋红

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用。

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码 100717

<http://www.sciencep.com>

新蕾印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2004年9月第 一 版 开本:850×1168 1/16

2004年9月第一次印刷 印张:15

印数:1—4 000 字数:354 000

定价:24.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

21 世纪高职高专教材编写委员会

供药学、药剂学、中药学、制药工程、制剂工程、
医药市场营销等专业使用

主任委员 王广基

副主任委员 杨静化 周俭慰 徐文强

委 员 (按姓氏笔画为序)

王 泽 王小平 毛金银 朱连喜

邬瑞斌 汤启昭 阮田保 苏 斌

邵 芸 陆振达 明广奇 季常新

於 平 段国峰 钱春华 高祖新

黄 纯 黄达芳 黄家利 曹观坤

蔡 凤 翟松涛 樊一桥

编委会秘书 王 莉

总 序

近十几年来,中国高等职业技术教育的发展,为中国的高教事业撑起了一片新的蓝天绿地。高等职业技术教育越来越为社会和广大学生认同、看重。

高等职业技术教育对于学生承担着科学与技术的双重教育任务,既要讲授科学文化知识,又要培训实践技能。因此,它必须具有新的教育理念和新的培养模式。教材建设是办好高等职业技术教育的重要环节之一。

中国药科大学高等职业技术学院十分重视教材建设。经过两年多的运作,组织了一批有丰富知识、教学经验、实践经验的教师和一批有现代教育理念、熟悉科技发展进程和方向的青年骨干教师,围绕药学各专业高等职业教育培养的目标和方向,第一批编写了《工业药剂学》、《药物化学》、《化学原理与化学分析》、《药物分析》、《制药化工过程及设备》、《计算机组装与维护》、《医药市场营销》、《医学基础》、《医药工作应用文》、《制药机械学》、《生物化学》、《微生物学》、《中医学基础》、《药理学》、《生理学》、《医药应用统计》、《药用物理》、《中药炮制学》、《中药药剂学》、《中药方剂学基础》、《医药数学建模教程》、《高等数学》、《有机化学》、《实用中药鉴定学》等计 24 门课程的高职教材。

一本好的教材,会给学习者以巨大的深刻的启迪,学习者不但能从中循序渐进地学到科学文化知识,从中还能够较快地接触到这门课程的本质;能够打开视窗,拓展视野,发现和思考新问题;能够接受到相应的人文教育,提高学习者的品味;能够洞知科学技术的发展方向 and 前沿阵地。我们的教材编写人员尽力按这个方向编写教材,它们将受到广大读者的检验。

本套教材主要特色:紧扣职业技术教育,淡化理论推导,加强理论与实际的结合,面向药品生产、质量检验和销售一线的技术要求,特别是药剂专业与药学专业(质量保证),以工艺为主线进行了串联,充分体现了我院在进行示范性高职建设过程中的成果。因此,本套教材特别适合于药学类高职教育。

囿于水平、人力、时间,教材中会有不尽恰当的地方,甚至会有谬误,欢迎广大读者、教师、专家赐教,批评,以便再版时修订。

今后,我们还将计划编写出版药学类专业其他课程的教材。

本套教材主要面向高职专科生,考虑到专转本的需要,《高等数学》增加了部分带 * 内容。另外,根据教学计划的差异,有的课程的教材可供高职本科使用。

承蒙科学出版社的大力支持和关注,这套教材得以较快的速度编纂和付梓,在此,我们谨向科学出版社表示诚挚的谢意。

杨静化

2004 年 5 月

编写说明

高等职业教育既具有职业技术的属性,又具有高等教育的属性,它所强调的是能力的综合性和实用性,结合药学专业的特点,需要培育的是医药行业生产第一线的管理型、技能型人才。因此,教材应适合教学的特点,在科学性的基础上,体现“实用性”原则。

基于以上特点,本书在编写过程中力求通俗易懂,重点突出,使学生在掌握普通微生物学的基础理论、基础知识、基本技能的基础上,突出微生物学在制药工业中的重要地位,并注重理论联系实际。鉴于国家要求药品在生产过程中应符合 GMP 操作规范,其中有很多内容要运用到微生物学的知识,所以在编写中增加了此方面的内容。

本书共 3 篇 14 章,第一篇微生物学概论,第二篇微生物与药学的关系,第三篇免疫学基础。为了帮助学生理解内容的理解和掌握,书中配有大量的图表,并且每章都编写了学习要求、小结和复习思考题,便于学生自学。

本次教材编写中,江苏大学董英教授在繁忙的工作之余,对教材的编写工作给予了极大的关心和支持,在此深表谢意。

由于教材编写时间短、编者水平有限,书中难免有欠缺之处,恳请读者提出宝贵意见。

蔡 凤

2004 年 6 月

目 录

绪 论	(1)
-----------	-----

第一篇 微生物学概论

第 1 章 细菌	(8)
第 1 节 细菌的形态与结构	(8)
第 2 节 细菌形态的检查方法	(17)
第 3 节 细菌的生长与繁殖	(18)
第 4 节 细菌的新陈代谢	(24)
第 5 节 细菌的致病性	(26)
第 6 节 常见病原性细菌	(31)
第 2 章 放线菌	(44)
第 1 节 放线菌的生物学特性	(44)
第 2 节 重要的放线菌属	(47)
第 3 节 病原性放线菌	(49)
第 3 章 其他原核微生物	(52)
第 1 节 螺旋体	(53)
第 2 节 支原体	(56)
第 3 节 衣原体	(58)
第 4 节 立克次体	(60)
第 4 章 真菌	(63)
第 1 节 酵母菌	(65)
第 2 节 霉菌	(67)
第 3 节 常用真菌简介	(71)
第 4 节 常见真菌性疾病	(73)
第 5 章 病毒	(76)
第 1 节 病毒的形态结构及化学组成	(77)
第 2 节 病毒的增殖	(81)
第 3 节 病毒的人工培养方法	(84)
第 4 节 病毒的干扰现象和干扰素	(86)
第 5 节 噬菌体	(88)
第 6 节 病毒与人类疾病	(90)
第 6 章 微生物的分布与消毒、灭菌	(102)
第 1 节 微生物的分布	(102)
第 2 节 消毒与灭菌	(105)
第 7 章 微生物的遗传和变异	(111)
第 1 节 微生物的变异现象	(112)
第 2 节 遗传变异的物质基础	(113)

第3节 基因突变	(120)
第4节 遗传物质的转移和重组	(125)
第5节 微生物遗传学的应用	(131)

第二篇 微生物与药学的关系

第8章 药物制剂的微生物学检查	(137)
第1节 药物的抗菌试验	(137)
第2节 灭菌制剂的无菌检查	(142)
第3节 微生物的限度检查	(147)
第9章 微生物在制药工业中的应用	(155)
第1节 抗生素	(155)
第2节 维生素	(162)
第3节 氨基酸	(164)
第4节 核酸类物质	(165)
第5节 酶制剂和酶抑制剂	(166)
第6节 甾体化合物	(167)
第7节 微生态制剂	(169)
第10章 制药工业中的微生物控制	(171)
第1节 制药工业中的微生物污染	(171)
第2节 制药工业中的消毒与灭菌	(176)
第3节 制药工业中常用灭菌法的验证	(179)

第三篇 免疫学基础

第11章 非特异性免疫	(182)
第1节 机体的屏障作用	(182)
第2节 吞噬细胞的吞噬作用	(183)
第3节 正常体液因素	(185)
第12章 特异性免疫	(190)
第1节 抗原	(190)
第2节 免疫佐剂	(195)
第3节 免疫系统	(196)
第4节 免疫球蛋白	(201)
第5节 免疫应答	(204)
第13章 变态反应	(209)
第1节 I型变态反应	(209)
第2节 II型变态反应	(212)
第3节 III型变态反应	(214)
第4节 IV型变态反应	(215)
第14章 免疫学的实际应用	(218)
第1节 免疫学防治	(218)
第2节 免疫学诊断	(221)
主要参考书目	(227)

绪 论

一、微 生 物

(一) 什么是微生物

微生物(microorganism)是一类个体微小、构造简单、人眼不能看见,需借助显微镜才能看清外形的微小生物。

在大自然中,生活着一类人们看不见的生物,无论是繁华都市、广阔田野、高山之巅、海洋之底,到处都有它们的足迹。它们和植物、动物共同组成了生物大军,使自然界显得生机勃勃。虽然人们对微生物的认识只有几百年的历史,但微生物却是地球上最早的“居民”。地球诞生至今已有 46 亿多年,最早的微生物 35 亿年前就已出现,而人类至今只有几百万年的历史。微生物出现最早,又能延续至今,与其自身的特点有关。

(二) 微生物的特点

1. 个体小、面积大、新陈代谢能力强 微生物的个体极其微小,需借助显微镜放大数十倍、数百倍甚至数万倍才能看清。表示微生物大小的单位是 μm ($1\text{m} = 10^6 \mu\text{m}$) 或 nm ($1\text{m} = 10^9 \text{nm}$)。我们知道,把一定体积的物体分割得越小,它们的总表面积就越大,因而比面积(表面积与体积之比)就越大,这样微生物就有一个吸收营养、排泄代谢废物的巨大表面,所以新陈代谢能力强。因此,这样一个小体积、大面积的系统是微生物与一切大型生物相区别的关键所在。

2. 吸收多、转化快、繁殖速度快 由于微生物新陈代谢能力特别强,使它们的“胃口”变得分外庞大,如发酵乳糖的细菌在 1h 内可分解比其自身重 100~1000 倍的乳糖。微生物的这个特性为它们高速生长繁殖提供了充分的物质基础,微生物以惊人的速度“生儿育女”,如大肠杆菌在合适的条件下,约 20min 可繁殖一代,以 2^n 的速度一分二、二分为四、四分成八……,如果按这个速度计算,一个细菌 10h 可繁殖成 10 亿个!实际上,这种几何级数的繁衍受环境等条件的限制,是不可能实现的,但即使如此,也足以使动、植物望尘莫及了。

3. 适应能力强、易变异 微生物对环境条件,尤其是对恶劣的“极端环境”具有惊人的适应力,是高等动植物无法比拟的。如大多数细菌能耐 $-196 \sim 0^\circ\text{C}$ (液氮)的低温;一些嗜盐菌能在接近于饱和盐水(32%)的环境下正常生存;许多微生物尤其是产芽孢的细菌可在干燥条件下保藏几十年。

由于微生物的个体一般都是单细胞、简单多细胞或非细胞的,通常都是单倍体,加上它们新陈代谢旺盛、繁殖快的特点,并且与外界环境的接触面大,所以容易受外界条件的影响而发生性状变化。尽管变异的几率只有 $10^{-10} \sim 10^{-5}$,微生物却可以在短时间内产生大量变异的后代,在外界环境条件发生剧烈变化时,变异了的个体适应新的环境而生存下来。

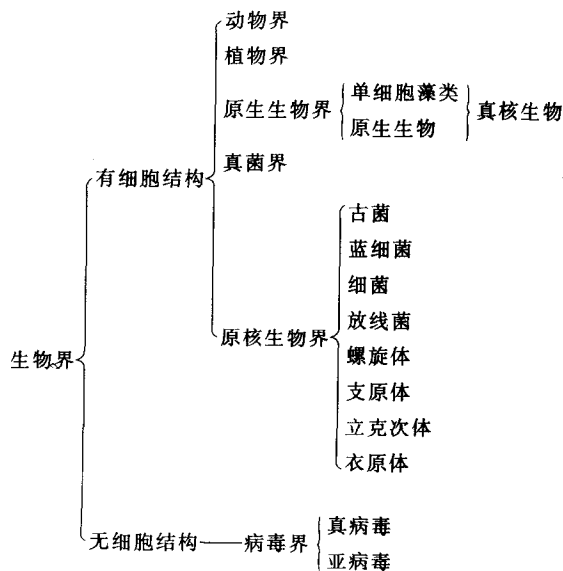
4. 种类多、数量大、分布广 微生物种类繁多。迄今为止,人们所知道的微生物约有 10 万种。但由于微生物的发现和研究的较动植物迟得多,有人估计目前已知的种类只占地球实际存在的微生物总数的 20%,所以微生物很可能是地球上物种最多的一类。

虽然我们不能看到微生物,但它们却是无处不在、无孔不入。85km 的高空、11km 深的海底、2000m 深的地层、近 100°C 的温泉、 -250°C 等极端的环境下,均有微生物生存。在人类正常生活的地方,更是微生物生长的适宜场所,其中土壤是多种微生物的大本营,任意取一把土,就是一个微生物的世界,在 1g 肥沃的土壤中,微生物的数量可达到千百万乃至数亿。

除了自然环境,动植物和人体内,如人的肠道中经常居住着 100~400 种不同的微生物,约 100 万亿个;把手放到显微镜下观察,一双普通的手上带有细菌 4 万~40 万个,即使刚刚清洗过,上面也有 300 个细菌,当然这些绝大多数不是致病菌。

(三) 微生物的分类

1. 微生物在自然界的地位 将整个生物界划分为几个界,有不同的分类系统,除了已确定的动物界和植物界外,其余各界都是随着人类对微生物的深入研究和认识后才发展建立起来的。近一百多年来,从两界发展到三界、四界、五界、六界系统,是一个由低到高、由浅到深的认识过程,在此介绍六界系统,如图绪-1 所示。



图绪-1 微生物在生物界的分类地位

由图可以看出,将所有的生物分成有细胞结构 and 无细胞结构两大类六个界:动物界、植物

界、原生生物界、真菌界、原核生物界和病毒界,微生物分属于除动物界和植物界以外的四个界。

2. 微生物按有无细胞结构分为三种类型

(1) 原核细胞型微生物:原核生物由单细胞组成,仅有原始核和裸露的 DNA,无核膜和核仁,没有细胞器。此类微生物包括细菌、放线菌、蓝细菌、古菌、支原体、衣原体、螺旋体、立克次体等。

(2) 真核细胞型微生物:真核生物大多由多细胞组成,具有高度分化的核,有核膜和核仁,且有多种细胞器,如内质网、核糖体、线粒体等。此类生物包括真菌、藻类和原虫等。

(3) 非细胞型微生物:此类微生物无细胞结构,仅有一种核酸(DNA 或 RNA)和蛋白质组成,必须寄生于活细胞。病毒属于此类微生物。

3. 微生物的分类单位 与动植物一样,微生物的分类单位自上而下可依次分为:界(kingdom)、门(phylum)、纲(class)、目(order)、科(family)、属(genus)和种(species)。在微生物分类中常用种和属,而种是最基本的分类单位,在种以下还可分为亚种、菌株和型等。

属:指生物学性状基本相同、具有密切关系的一些种组成属。

种:是一大群表型特征高度相似、亲缘关系极其接近、与同属内其他种有着明显差异的菌株的总称。在微生物中,一个种只能用该种的一个典型菌株(type strain)作为具体标本,该典型菌株就是这个种的模式种(type species)。在实际中,有时分离到的纯种具有某个明显而稳定的特征,与典型种不同,称为亚种(subspecies, subsp.)。

型:曾用于表示细菌种内的细分,但现在已废除,目前尚在使用的是以“型”作后缀,如生物型(biotype)、血清型(strotype)、噬菌体型(phagotype)等。

菌株:又称为品系(在病毒中称毒株或株),表示任何由一个独立分离的单细胞繁殖而成的纯种群体。因此,一种微生物的每一不同来源的纯培养物均可称为该菌种的一个菌株。

4. 细菌的命名 细菌的命名一般采用国际通用的拉丁文双名法。其学名(scientific name)由属名和种名两部分组成,前面为属名,用名词并以大写字母开头;后一个为种名,用形容词表示,全部小写,印刷时用斜体字。常在种名之后加上命名者的姓氏(用正体排字),也可省略。在少数情况下,当该种是一个亚种时,学名就应按“三名法”构成,具体如下:

(1) “双名法”:即属名 + 种名。

例如:金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* Rosenbach

大肠杆菌埃希氏菌(即大肠杆菌) *Escherichia coli*

(2) “三名法”:即属名 + 种名 + 亚种名(亚种名缩写“subsp.”,排正体以及亚种名称)。

例如:蜡状芽孢杆菌的蕈状亚种 *Bacillus cereus* subsp. *mycoides*

脆弱拟杆菌卵形亚种 *Bacteroides fragilis* subsp. *ovatus*

(3) 菌株的名称都放在学名的后面,可用字母、符号、编号等表示。

例如:大肠杆菌的两个菌株(B 和 K₁₂菌株)

Escherichia coli B(*E. coli* B)

Escherichia coli K₁₂(*E. coli* K₁₂)

(4) 通俗名称(common name):除了学名,细菌通常还有俗名。俗名简明、大众化,但不够

确切。如结核分枝杆菌学名为 *Mycobacterium tuberculosis*, 俗名是结核杆菌, 英文是 tubercle bacillus, 常缩写为 TB。

(四) 微生物的作用

1. 参与自然界的物质循环 微生物在自然界物质循环中起着重要作用, 整个生物圈显得生机勃勃, 其主要能源依赖于太阳的光能, 而组成机体的重要生命元素, 如 C、N、P、S、Fe 等的来源则主要依赖于微生物所推动的物质循环。以碳素循环为例, 绿色植物依靠太阳的能量吸收 CO_2 和 H_2O 进行光合作用, 而大气中所含的 CO_2 只够供应绿色植物约 20 年, 是微生物将有机物质(如动植物的尸体)中的碳元素分解, 产生 CO_2 释放到大气中。据估计, 地球上约 90% 的 CO_2 是靠这种作用形成的, 从而使生物界处于一种良好的碳平衡环境中。其他如氮素循环、硫素循环、磷的循环等都离不开微生物的作用。

2. 在工农业生产上的用途 在农业上, 通过固氮微生物的生物固氮作用, 将环境中游离氮转化为氨而增加了土壤的肥力, 供植物生长所需。这是一种极其温和的生化反应, 比人类发明利用铁作催化剂、在高温(300°C)、高压(300 个大气压)下的化学固氮优越得多。在我国, 种植豆科植物作绿肥有近二千年的历史。

在工业上, 微生物可应用于食品、酿造、石油化工、皮革以及环境保护等方面。例如, 传统上对植物秸秆的利用就是燃烧, 能快速取得其中约 10% 的热能及一些肥效较差的草木灰肥料, 而采用现代合理的梯级利用方式, 即先将秸秆打碎作牲畜的饲料, 再以畜粪进行沼气发酵, 可利用 90% 的化学能, 发酵后的残渣还可作为有机肥料, 形成饲料-燃料-肥料的良性循环, 而关键的沼气发酵则是一种由产甲烷菌形成甲烷的过程。

在医药工业上, 可利用微生物生产抗生素、维生素、氨基酸、核苷酸、生物碱以及酶制剂等。如目前临床上广泛应用的青霉素, 就是由英国人弗莱明(Fleming)于 1929 年发现的首例抗生素, 为人类抗细菌性感染做出了巨大贡献。近年来, 随着分子生物学和基因重组技术的发展, 很多药物, 如胰岛素、干扰素、生长激素等都可通过基因工程这一现代生物技术, 利用基因重组的菌株进行生产并应用于临床。

3. 微生物的危害 尽管大多数微生物对人类是有益无害的, 但仍有一部分微生物能引起动植物病害。人类的许多传染病, 如传染性很强的肺炎、痢疾、流感等; 感染率较高的肝炎病毒; 危害性大、死亡率高的艾滋病等, 均由微生物感染引起。随着现代微生物学的发展, 一些新的病原体不断被发现。例如羊瘙痒病, 该病的病原经过近两个世纪的研究都未能解决, 直到 20 世纪 80 年代初期才证实病原体是一种比病毒还小、不含任何核酸而只含有致病能力的蛋白质, 称为朊病毒, 能引起人及动物中枢神经系统疾病, 近年来英国爆发的疯牛病也是它引起的。

此外, 微生物还可引起工农业生产中的原料、产品、药材、木材、食品等的腐败霉变, 造成经济损失和人体伤害。

二、微生物学

(一) 微生物学定义

微生物学(Microbiology)是研究微生物的形态结构、生理代谢、遗传变异、生态分布以及与

人类、动植物、自然界之间相互关系的一门学科。学习、研究微生物的目的是为了充分利用微生物对人类有益的一面,开发微生物资源并运用到生活、生产中;控制其有害的方面,能使人类的传染性疾病得到有效的预防和治疗。

(二) 微生物学的分科

微生物学作为基础生物学,研究领域和范围日益广泛和深入,已涉及医学、工业、农业和环境等许多方面,从而形成了一些分支学科。按应用领域来分,有工业微生物学、农业微生物学、医学微生物学、药学微生物学、食品微生物学等分支学科;按研究对象来分,有细菌学、真菌学、病毒学等;按微生物所在的生态环境来分,有土壤微生物学、海洋微生物学、环境微生物学等。此外,研究人和动物对微生物反应的免疫学也成了一门独立的分支学科。

药学微生物学作为微生物学的一个分支,其范畴除了研究微生物学的基础理论外,还包括保证药品质量,研究、生产微生物药物制剂,开发新药等方面的内容。

三、微生物学发展史

(一) 微生物学的经验时期

在古代,人们虽然没有看到过微生物,但已经将微生物学知识运用到工农业生产和疾病防治上了。如我国北魏《齐民要术》书中详细记载了制醋的方法;长期以来民间用盐腌、糖渍、烟熏、风干等方法保存食品,实际上都是通过抑制微生物的生长以防止食物的腐烂变质。在医药方面,明朝李时珍在《本草纲目》书中就有对病人穿过的衣服应该进行消毒的记载;在 11 世纪(宋代)就有人种人痘预防天花,到 16 世纪(明代)此法传至俄国、朝鲜、日本等国家。此外,我国很早就应用茯苓、灵芝等中草药治疗疾病。

(二) 微生物形态学时期

首次观察到微生物的是荷兰人列文虎克(Antony van Leeuwenhoek, 1632~1723),他于 1676 年用自制的世界上第一台显微镜,观察到了雨水、牙垢、粪便中的微生物,并正确描述了他所看到的各种形态的细菌和原虫,为微生物的存在提供了有力的证据,从此揭开了微生物形态学时期的序幕。当后人们使用效率更高的显微镜观察他所描述的“小动物”,并知道它们引起人类的疾病和产生许多有用的物质时,才真正意识到他对人类认识世界所做出的伟大贡献。

(三) 微生物学发展时期

从 1676 年显微镜发明到 1861 年近 200 年的时间里,人们对微生物的研究仅停留在形态描述的低级水平上,对它们的生理特性、与人类的关系等却没有多少进展,直到法国科学家巴斯德(Louis Pasteur, 1822~1895)于 1861 年用曲颈瓶实验证明有机物质的腐败变质是由微生物引起,从而彻底推翻了当时盛行的自然发生学说,把微生物学的研究从形态学推进到生理学研究的新水平上。

19 世纪 60 年代,在欧洲国家占重要经济地位的酿酒业和蚕丝业出现酒质变酸和蚕病等

危害,推动了对微生物的研究。巴斯德通过研究发现,未变质的陈年葡萄酒和啤酒中有一种圆球状的酵母细胞,而变质的酒中,有一根根细棍似的乳酸杆菌,正是它们使得酒质变酸。找到病因后,他通过反复试验,终于找到了简便而有效的方法,时至今日仍一直使用的巴氏消毒法(63°C 30min 或 72°C 15s),解决了牛奶、酒类等的消毒问题。随后,巴斯德又着手对蚕病进行研究,他发现这是由微生物导致的一种传染病,并告诉人们预防方法很简单,就是检查淘汰病蛾,不用病蛾的卵孵蚕,从而遏止了病害的蔓延,挽救了法国的养蚕业。此外,巴斯德还证明鸡霍乱、炭疽病、狂犬病等都是由相应微生物引起,发明并使用了狂犬病疫苗。巴斯德为微生物学的发展建立了不朽的功勋,被誉为“微生物之父”。

微生物学的另一奠基人是德国医生柯赫(Robert Koch, 1843~1910),他的功绩主要有三个方面:①创造了固体培养基代替液体培养基,通过固体培养基可将环境中或病人排泄物中的细菌分离成单个的菌落,从而建立了纯培养技术;②分离得到多种病原菌,利用纯培养技术,几年内他先后分离出炭疽杆菌(1877年)、结核杆菌(1882年)和霍乱弧菌(1883年)等病原菌,此后的短期内世界各地相继发现了许多细菌性传染病的病原菌;③提出了确立病原菌的柯赫法则,主要内容是:病原微生物总是在患传染病的机体中发现,健康机体中不存在;可以在体外获得病原菌的纯培养物;将病原菌接种于健康动物后能引起同样的疾病,并可从患病动物体内重新分离出相同的病原菌。此外,柯赫还创立了染色方法、显微摄影等技术。

继巴斯德和柯赫的研究工作后,微生物学有了迅速的发展,一系列分支学科相继创立了。

(1) 病毒学:俄国学者伊凡诺夫斯基于1892年发现了首例病毒——烟草花叶病毒;1897年德国 Löffler 和 Frasc 发现牛口蹄疫病毒;1901年美国科学家分离出对人致病的黄热病病毒。此后,相继分离出人类、动植物的许多病毒。

(2) 免疫学:1796年英国医生 Jenner 发明了接种牛痘预防天花的方法,揭开了免疫学的序幕;巴斯德研制鸡霍乱、炭疽以及狂犬病疫苗的成功,为人工免疫在预防医学中的应用开辟了广阔的前景。随着人们对免疫机制的研究,形成以俄国学者梅契尼可夫为代表的细胞免疫学说和德国学者欧立希为代表的体液免疫学说,这两派学说后来得到了统一,其实双方只是各强调了免疫的一个方面。现代免疫学的理论、技术和应用已有很大进展。

(3) 化学治疗法和抗生素:20世纪初(1909年),德国医生和化学家欧立希合成了治疗梅毒的化学药物——砷凡钠明和新砷凡钠明,从而开创了化学治疗微生物传染性疾病的新时期。1935年另一位德国医生杜马克及其同事发明了能治疗链球菌的新化学治疗剂——“百浪多息”,后来证明它的抑菌有效成分是磺胺,此后就形成了目前使用的磺胺类药物。1929年, Fleming 发现青霉素并于20世纪40年代应用于临床,随后链霉素、氯霉素等抗生素相继发现。磺胺药物和抗生素在疾病的治疗和控制方面起了重要作用。

(四) 现代微生物学时期

近几十年来,随着生物化学、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,气相、液相色谱技术,免疫学技术,单克隆抗体技术等的发展,可以在分子水平上探讨微生物基因结构的功能、致病的物质基础及诊断方法,一些新的病原菌,如军团菌、弯曲菌、HIV等相继被发现。同时,微生物学也从一门较为独立的以应用为主的学科,迅速成为一门前沿的

基础学科,在生命科学、生物工程等的研究中发挥重要的作用。

对于药学微生物学工作者而言,今后面临的挑战还很多。在药物生产上,抗微生物药物将继续沿着化学治疗剂和抗生素两大方面发展,其中重点将是对抗病毒药物的研制与开发、寻找和筛选微生物来源的药物,微生物耐药性的机制研究与对策也是一项重要内容。在发现新药的基础上,利用重组技术寻找源自微生物的新一代重组药物。在预防方面,将发展重组疫苗及嵌合疫苗(微生物抗原与佐剂或细胞因子嵌合表达的疫苗)等新型疫苗。重组疫苗与传统疫苗相比较,在体液免疫、细胞免疫以及可能产生的变态反应等方面的优、缺点均需要进行深入的抗微生物感染研究。在微生物诊断方面,要规范微生物学诊断方法,加强微生物特异性诊断技术的建立、人员培训及国际合作与信息网络的建立,对突发性的公共卫生传染事件有快速、准确的反应和相应的措施。同时,要加强同相关学科的交流与协作,以推动微生物学的发展。

第一篇 微生物学概论

第

1

章

细 菌

学习要求

1. 正确描述各类细菌的大小和基本形态,掌握细菌细胞的基本结构和特殊结构及其功能。
2. 比较革兰阳性和革兰阴性菌细胞壁的异同,掌握革兰染色法的过程,了解一些其他染色方法。
3. 掌握细菌生长繁殖的条件、方式及速度,熟悉一些常用培养基的种类及用途,描述细菌在培养基中的生长现象,掌握细菌生长曲线的概念及意义。
4. 能利用细菌的生化反应及其现象来鉴别细菌,掌握细菌合成性代谢产物在药学中的应用。
5. 掌握细菌致病途径及致病物质,列表比较细菌的外毒素和内毒素,了解感染的来源和类型。
6. 熟悉常见病原性细菌及其所致疾病和防治原则。

细菌(bacterium)是具有细胞壁的一类单细胞原核细胞型微生物,形体微小,结构简单。细菌无成形细胞核,也无核仁和核膜,除核蛋白体外无其他细胞器,在适宜的条件下有相对稳定的形态与结构。细菌在自然界分布广泛,种类繁多,与人类关系也很密切。

第1节 细菌的形态与结构

一、细菌的大小

细菌形体微小,通常以微米(micrometer, μm ; $1\mu\text{m} = 10^{-3}\text{mm}$)作为测量细菌大小的单位,肉眼的分辨率0.1mm,所以观察细菌要用光学显微镜放大几百倍到上千倍才能看到。

二、细菌的基本形态

细菌按其外形分主要有三类,分别是球菌、杆菌和螺形菌(图 1-1)。

(一) 球菌(coccus)

球菌呈圆球形或近似圆球形,有的呈矛头状或肾状。单个球菌的直径约在 $0.8 \sim 1.2 \mu\text{m}$ 左右。根据繁殖时细菌细胞分裂方向和分裂后细菌粘连程度及排列方式不同可分为:

1. 双球菌(diplococcus) 若菌细胞在一个平面上分裂,分裂后的两个新菌体成对排列者称双球菌,如肺炎链球菌、脑膜炎双球菌。

2. 链球菌(streptococcus) 在一个平面上分裂,成链状排列,如溶血性链球菌。

3. 四联球菌(micrococcus tetragenus)和八叠球菌(sarcina) 若菌细胞在两个相互垂直平面上分裂,分裂后的新菌体排列在一起呈正方形者称四联球菌;在三个互相垂直的平面上分裂,八个菌体重叠呈立方体状称八叠球菌,如藤黄八叠球菌。

4. 葡萄球菌(staphylococcus) 在几个不规则的平面上分裂,菌体多堆积在一起而呈葡萄状排列,如金黄色葡萄球菌。

球菌是细菌中的一大类。对人类有致病性的病原性球菌主要引起化脓性炎症,又称为化脓性球菌(pyogenic coccus)。

(二) 杆菌(bacillus)

各种杆菌的大小、长短、弯度、粗细差异较大。大多数杆菌中等大小,长 $2 \sim 5 \mu\text{m}$,宽 $0.3 \sim 1 \mu\text{m}$ 。菌体的形态多数呈直杆状,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),也有两端尖细(如梭杆菌)或末端膨大呈棒状(如白喉杆菌)。排列一般分散存在,无一定排列形式,偶有成对或链状,个别呈特殊的排列,呈八字状或栅栏状,如白喉杆菌。

(三) 螺形菌(spirillar bacterium)

螺形菌菌体弯曲,可分为:

1. 弧菌(vibrio) 菌体只有一个弯曲,呈弧状或逗点状,如霍乱弧菌。弧菌属广泛分布于自然界,尤以水中为多,有一百多种。

2. 螺菌(spirillum) 菌体有数个弯曲,如鼠咬热螺菌。

细菌形态可受各种理化因素的影响。一般说来,在生长条件适宜时培养 $8 \sim 18\text{h}$ 的细菌形态较为典型,而幼龄细菌形体较长。当细菌衰老或在陈旧培养物中、或环境中不适合于细菌

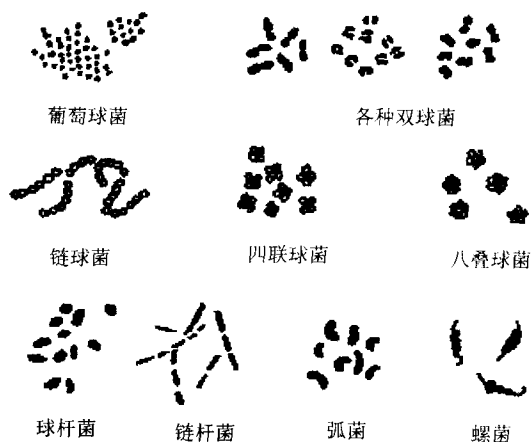


图 1-1 细菌的基本形态和排列