

全国高等学校教材

供医学检验技术专业用

医学微生物学概论

主 编 刘运德
楼永良

副主编 邵世和
张玉妥



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

全国高等学校教材
供医学检验技术专业用

医学微生物学概论

主 编 刘运德 楼永良

副主编 邵世和 张玉妥

编 者 (以姓氏笔画为序)

王艾琳 (北华大学)

王 岚 (沈阳医学院)

申艳娜 (天津医科大学)

刘运德 (天津医科大学)

刘晓春 (天津医科大学)

杜季梅 (温州医科大学)

杨维青 (广东医学院)

张玉妥 (河北北方学院)

张晓延 (山西医科大学)

邵世和 (江苏大学)

罗 红 (大连医科大学)

岳 丹 (天津医科大学)

钟秀丽 (哈尔滨医科大学)

晏 群 (中南大学湘雅医院)

董晓晖 (天津医科大学)

楼永良 (温州医科大学)

秘 书 申艳娜 (兼)

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

医学微生物学概论/刘运德,楼永良主编.—北京:人民卫生出版社,2016

ISBN 978-7-117-21954-9

I. ①医… II. ①刘…②楼… III. ①医学微生物学-医学院校-教材 IV. ①R37

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 002929 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

医学微生物学概论

主 编: 刘运德 楼永良

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京机工印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/16 印张: 6.5

字 数: 192 千字

版 次: 2016 年 2 月第 1 版 2016 年 2 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-21954-9/R · 21955

定 价: 25.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

前言

《临床微生物学检验技术》(第1版)教材已经于2015年春季正式出版发行。该教材以检验技术为主线,共分五篇三十八章,包括微生物检验基本技术、临床细菌学检验、临床真菌学检验、临床病毒学检验和临床标本的细菌学检验等内容。基本技术篇中强调了细菌非培养检验技术和细菌检验的自动化;临床细菌学检验篇中根据医学检验技术专业的培养目标,以夯实基础理论为原则,以培养实际操作能力为目的,充分体现“三基”的编写思路,确立适于教师讲课和学生自学,乃至对学生毕业后临床工作有一定指导作用的适用范围。

为了保持与本套医学检验技术专业系列教材编写体例的一致性,新版《临床微生物学检验技术》(第1版)教材没有涵盖基础医学微生物学的内容。根据教材参编和使用单位的建议,我们组织部分院校教师编写了配套教材《医学微生物学概论》。教材本着总体精简、内容系统和方便实用的原则,共分8章3大部分,即细菌学、病毒学和真菌学。突出介绍了细菌的形态与结构、细菌的生理、外界因素对细菌的影响、细菌的遗传与变异、细菌的感染与免疫和细菌的分类与命名等基础微生物学知识。以期为《临床微生物学检验技术》的学习奠定基础。

尽管我们为了保证本配套教材有利于学生学习,方便教师讲授,在该书完成初稿后以校内讲义形式在部分学校医学检验技术专业进行了两个学期的小范围使用和意见的征询,但在《医学微生物学概论》结稿付梓,即将与同行和同学们见面的时候,还是心存忐忑,望读者不吝批评指正。

最后,衷心感谢出版社的支持,专家们的帮助,全体编委们的努力。

刘运德 楼永良

2015年12月

目 录

绪论	1
第一节 微生物学与医学微生物学	1
第二节 医学微生物学发展简史	3
第一章 细菌的形态与结构	7
第一节 细菌的大小与形态	7
一、细菌的大小	7
二、细菌的形态	7
第二节 细菌的结构	8
一、细菌的基本结构	8
二、细菌的特殊结构	14
第二章 细菌的生理	17
第一节 细菌的化学组成和物理性状	17
一、细菌的化学组成	17
二、细菌的物理性状	17
第二节 细菌的营养与生长繁殖	18
一、细菌的营养	18
二、细菌的能量来源	19
三、细菌的生长繁殖	20
第三节 细菌的新陈代谢	21
一、细菌的分解代谢	22
二、细菌的合成代谢	22
第三章 外界因素对细菌的影响	24
第一节 细菌在自然界的分布	24
一、土壤中的细菌	24
二、水中的细菌	25
三、空气中的细菌	25
第二节 物理因素对细菌的影响	25
一、温度	25
二、紫外线	26
三、电离辐射	27
四、滤过	27

五、其他	27
第三节 化学因素对细菌的影响	28
一、化学消毒剂及种类	28
二、化学消毒剂的杀菌机制	29
三、影响化学消毒灭菌效果的因素	29
四、化学消毒灭菌效果监测	30
第四节 生物因素对细菌的影响	30
一、噬菌体	30
二、细菌素	33
第四章 细菌的遗传与变异	34
第一节 细菌遗传的物质基础	34
一、细菌染色体	34
二、质粒	35
三、转位因子	35
第二节 细菌的变异现象	36
一、形态与结构的变异	36
二、菌落变异	37
三、毒力变异	37
四、酶活性变异	37
五、耐药性变异	37
第三节 细菌变异的机制	38
一、基因突变与损伤后修复	38
二、基因的转移与重组	39
第四节 遗传变异在医学上的实际意义	43
一、在感染性疾病的诊断、治疗和预防中的应用	43
二、在测定致癌物质中的应用	43
三、在流行病学中的应用	43
四、在基因工程中的应用	44
第五章 细菌的感染与免疫	45
第一节 正常菌群与机会致病菌	45
一、人体的正常菌群	45
二、微生态平衡及失调	46
三、机会致病菌	47
第二节 细菌的致病性	47
一、细菌的毒力	47
二、细菌的侵入数量与门户	51
第三节 宿主的抗感染免疫	51
一、天然免疫	52
二、获得性免疫	53
第四节 感染来源与感染类型	54
一、感染的来源	54

二、感染的类型	55
第六章 细菌的分类及命名	57
第一节 细菌的分类单位、分类系统和命名	57
一、细菌的分类单位	57
二、细菌的分类系统	58
三、细菌的命名	61
第二节 细菌的分类方法	61
一、生理学与生物化学分类法	61
二、遗传学分类法	61
第七章 病毒学	63
第一节 病毒的基本性状	63
一、病毒的形态与结构	63
二、病毒的增殖	66
三、病毒的遗传与变异	71
四、理化因素对病毒的影响	72
第二节 病毒的感染与免疫	73
一、病毒的感染	74
二、抗病毒免疫	79
第八章 真菌学	84
第一节 真菌的基本性状	84
一、真菌的形态与结构	84
二、真菌的繁殖与培养	87
三、真菌的变异性与抵抗力	88
第二节 真菌的致病性与免疫性	88
一、真菌的致病性	88
二、真菌的免疫性	89
中英文名词对照索引	91

绪 论

第一节 微生物学与医学微生物学

微生物(microorganism)是存在于自然界的一大群形体微小、结构简单、肉眼不能直接看见,必须借助光学显微镜或电子显微镜放大数百倍、数千倍,甚至数万倍才能观察到的微小生物。微生物的种类繁多,根据其结构特点、遗传特性及生化组成可生为三大类:

1. 原核细胞型微生物 这类微生物具有呈环状裸 DNA 团块结构的原始核,无核膜、核仁。细胞器很不完善,只有核糖体。DNA 和 RNA 同时存在。这类微生物有细菌、支原体、衣原体、立克次体、螺旋体和放线菌。后五类的结构和组成与细菌接近,故从分类学角度,将它们列入广义的细菌范畴。

2. 非细胞型微生物 该类微生物无典型的细胞结构,缺乏产生能量的酶系统,只能在活细胞内生长增殖。核酸类型为 DNA 或 RNA,两者不同时存在。是最小的一类微生物,病毒(virus)属于此类微生物。

3. 真核细胞型微生物 细胞核分化程度高,有核仁、核膜和染色体,胞浆内有多种细胞器,如线粒体、内质网、高尔基体等,可行有丝分裂。包括真菌、藻类及原生动物,与医学有关的是真菌(fungus)。

微生物在自然界的分布极为广泛。江河、湖泊、海洋、土壤、矿层、空气等都有数量不等,种类不一的微生物存在,其中以土壤中最多,1g 肥沃土壤可有几亿到几十亿个微生物。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。

微生物在自然界的氮、碳、硫等循环和构成生物生态环境中是必需的,对生物的繁衍及食物链的形成均起着重要作用。例如土壤中的微生物能将死亡动、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。微生物在人类生活和生产活动中已被广泛应用。

在农业方面,可以应用微生物制造菌肥、植物生长激素等;也可利用微生物感染昆虫这一自然现象来杀杀害虫,例如苏云金杆菌能在一些农作物害虫的肠腔中生长繁殖并分泌毒素,导致寄生昆虫的死亡。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、冶金等行业日趋广泛,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。另外,在基因工程领域微生物也是必不可少的,例如在基因重组中,细菌的质粒、噬菌体、病毒均作为载体被广泛使用;大肠埃希菌、酵母菌等是最常用的基因工程菌。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。

正常情况下,人和动物体内存在着大量的微生物群,称其为正常菌群(normal flora)。如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,且有些具有拮抗病原微生物的作用;再则,定植在肠道中的大肠埃希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。据此,利用正常菌群菌株及其产物生产生态制剂治疗菌群失调症等已得到广泛应用。

自然界仅有少数微生物对人和动、植物是有害的,它们可引起这些生物体的病害,这些具有致病性的微生物被称为病原微生物(pathogenic microbes)。它们可引起人类的伤寒、痢疾、结核、破伤风、麻疹、脊髓灰质炎、肝炎、艾滋病(AIDS)等;禽、兽的鸡霍乱、鸭瘟、牛炭疽、猪气喘等;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,只有在特定情况下导致疾病,这类微生物称为条件致病微生物,例如一般大肠埃希菌在肠道不致病,在泌尿道或腹腔中就引起感染。此外,有些微生物的破坏性还表现在使工业产品、农副产品和生活用品腐败和霉烂等。

微生物学(microbiology)是研究微生物的生物学特性、生命规律及其与宿主间关系的一门科学。微生物学工作者的任务是将对人类有益的微生物用于实际生产,对人类有害的微生物进行改造、控制和消灭,使微生物学向着人类需要的方向发展。

随着研究范围的日益广泛和深入,微生物学又形成了许多分支,其中着重研究微生物学基础的有普通微生物学、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,又分为农业微生物学、工业微生物学、医学微生物学、诊断微生物学、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。这些分支学科的相互配合和促进,使整个微生物学不断的全面的发展。近年来,随着微生物学的迅猛发展其在生物技术等高科技领域中更是起着巨大的促进作用,甚至微生物在工业化生产领域已发展为独立的支柱产业,如微生物发酵工程、酶工程、基因工程等。展望未来的科学发展和经济发展,微生物学仍是重要学科之一。

医学微生物学(medical microbiology)是一门基础医学课程,是研究与医学有关的病原微生物的一门科学,主要研究与医学有关的病原微生物的生物学特性、致病性,免疫性、微生物学检查法及特异性预防和治疗原则等。医学微生物学不仅是基础医学的重要组成部分,对临床医学、预防医学和检验医学的发展也起着重要作用。

在医学微生物学领域,虽然取得不小成绩,但距离控制和消灭传染病的目标尚存在很大差距。目前,由病原微生物引起的多种传染病仍严重威胁着人类的健康。新病原体的不断出现,造成新现(emerging)传染病;原有病原体因变异、耐药等重新流行,导致再现(reemerging)传染病为病死的主要原因之一。近年来发生的来源于畜禽病原体的感染人类事件值得人们警惕,例如 1996 年日本爆发的大肠埃希菌 O157:H7 食物中毒,发病 1 万余人,死亡 11 例;1997 年我国香港地区有 18 人感染 H5N1 型禽流感病毒,死亡 4 人;1998 年英国有 10 万头牛患牛海绵状脑病(疯牛病, BSE),死亡 10 万余头,至少有 10 个青年死于该病。

鉴于迄今仍有一些感染性疾病的病原体还未发现,有些病原体的致病和免疫机制有待阐明,不少疾病尚缺乏有效防治措施等。因此,医学微生物学今后要继续加强对病原微生物的致病因子及其致病机制和免疫机制的研究,研制完全有效的疫苗,运用分子生物学和免疫学等手段,建立特异、灵敏、快速、简便的诊断方法,深入研究微生物的耐药机制,探讨防止和逆转耐药性措施,并积极开发抗细菌、真菌和病毒的新型药物等。只有这样多方面的综合研究,才能达到控制和消灭危害人类健康的感染性疾病这一目标。

我国微生物学家有许多研究成果在医学微生物学的发展中作出了很大贡献。20 世纪 30 年代,我国学者黄桢祥(1910—1987)研究马脑炎时,发现病毒增殖后培养液 pH 有显著改变,以此作为病毒增殖的一个指标,他首创了体外细胞培养病毒的技术,为病毒分离培养开

辟了新途径。汤飞凡(1897—1958)是我国第一代病毒学家,他于1955年采用鸡胚卵黄囊接种并加链霉素抑菌技术首次成功分离出沙眼衣原体,从而促进了衣原体的研究。我国新中国成立以来在传染病疫苗的研制和计划免疫方面,取得很大成就。成功地研制了脊髓灰质炎疫苗、麻疹疫苗、甲型肝炎疫苗、基因工程乙型肝炎疫苗等;不仅较早地消灭了天花,还消灭了野毒株引起的脊髓灰质炎;同时有效地控制了鼠疫、霍乱等烈性传染病,麻疹、白喉、破伤风、流行性脑膜炎等传染病也都得到控制,发病率大幅度降低。

第二节 医学微生物学发展简史

医学微生物学是人类在与传染病斗争中发展起来的一门科学。长期以来人们通过反复实践和研究,逐步认识并掌握了各种传染病病原体致病性及流行规律,并逐渐掌握了对传染病的预防和治疗措施,有许多传染病被征服,甚至被消灭。医学微生物学的发展历史是微生物学研究者用实践经验、血汗甚至生命写成的。其中许多微生物学家对医学微生物学的发展作出巨大贡献并获得诺贝尔奖。学习医学微生物学发展史,将会启发和激励人们为医学微生物学的发展、控制传染病的发生作出贡献。

古代人类虽未观察到具体的微生物,但早已将微生物知识用于疾病防治之中。11世纪北宋末年,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、间接和通过空气等数种途径。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,将病人的衣服蒸过再穿就不会感染到疾病,表明已有消毒的记载。

古代人早已认识到天花是一种烈性传染病,一旦与患者接触,几乎都将受染,且死亡率极高,但已康复者去护理天花病人,则不会再得天花。这种免得瘟疫的现象,是“免疫”一词的最早概念。我国祖先在这个现象的启发下,开创了预防天花的人痘接种法。大量古书表明,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。

1676年荷兰人吕文虎克(Antony van Leeuwenhoek, 1632—1723)首先制造出能放大40~270倍的原始显微镜,并用其第一次从污水、牙垢中观察到许多肉眼看不见的微小生物,并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。但微生物与疾病的关系却长期没得到认识,微生物研究停滞在形态描述上。

直到19世纪60年代,法国科学家巴斯德(Louis Pasteur, 1822—1895)首先实验证明有机物质发酵和腐败是由微生物引起,而酒类变质是因污染了杂菌所致,从而推翻了当时盛行的“自然发生说”,开创了细菌生理学时代,微生物学开始成为一门独立的科学。人们认识到微生物间不仅有形态上差异,而且在生理特性上也有所不同。巴斯德为了防止酒类变质,还创造了加温(61.2℃, 30分钟)处理法,即现仍沿用的巴氏消毒法。此外,巴斯德还首次研制出了炭疽菌苗、狂犬病疫苗,成功地预防了炭疽病和狂犬病,创建了现今所用疫苗的原理。英国外科医生李斯特(Joseph Lister, 1827—1912)创造性地采用苯酚喷洒手术室和煮沸手术用具,以防止术后感染,为防腐、消毒以及无菌操作奠定基础。

在创立微生物学过程中,另一位有突出贡献的科学家是德国医生郭霍(Robert Koch, 1843—1910)。他创立了细菌染色方法、固体培养基及实验动物感染等实验方法,为发现、鉴

定传染病病原体做了大量研究并提供了技术。在 19 世纪的最后 20 年中,许多传染病的病原菌如炭疽芽胞杆菌、伤寒沙门菌、结核分枝杆菌、霍乱弧菌、白喉棒状杆菌、葡萄球菌、破伤风梭菌、脑膜炎奈瑟菌、鼠疫耶氏菌、肉毒梭菌、痢疾志贺菌等相继发现并分离培养成功。

此外,郭霍根据对炭疽芽胞杆菌的研究还提出确定某种细菌引起特定传染性疾病的验证标准,即郭霍法则(Koch's postulates, 1884):①特殊的病原菌应在同一种疾病中查见,在健康人中不存在;②该特殊病原菌能被分离培养得到纯种;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分离得到该病原菌纯培养。郭霍法则在鉴定一种新病原体时确有重要的指导意义,另一方面,随着科学技术的不断发展,新病原体的确定尚可通过免疫学方法检测患者血清中的特异性抗体,以及分子生物学技术鉴定靶组织中的特异基因等。

1892 年俄国伊凡诺夫斯基(Dmitri Ivanowski, 1864—1931)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,随后相继分离出许多人类和动物、植物致病性病毒。20 世纪 50 年代后,病毒学研究有了飞跃发展,成为一门独立学科。

随着病原微生物学的发展,人们不断探索防治传染病的方法。18 世纪末,英国医生琴纳(Edward Jenner, 1749—1823)用牛痘苗预防天花,是人类运用人工接种免疫法预防传染病的开端,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。德国学者贝林格(Emil von Behring, 1845—1917)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、抗毒物质,导致血清学的发展。为此,1901 年贝林格获得了诺贝尔奖。

1929 年英国细菌学家弗莱明(Alexander Fleming, 1881—1955)首先发现污染的青霉菌能抑制固体培养基上金黄色葡萄球菌的生长。1940 年 Howard Florey 和 Ernst Chain 将青霉菌的培养液予以提纯,首次获得青霉素 G 注射液并用于临床。青霉素的发现不仅是人们对细菌等微生物本身生理代谢的新发现,也是人类突破当时应用化学药物治疗传染病的新途径。为此 Fleming、Chain 和 Florey 于 1945 年因发现和改进青霉素而获诺贝尔医学和生理学奖。青霉素的发现,鼓舞了微生物学家们寻找、发掘抗生素的热潮,许多种抗生素相继被发现和生产,如链霉素(1944)、氯霉素(1947)、四环素(1948)、头孢霉素(1948)、红霉素(1952)、庆大霉素(1963)等。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。

20 世纪中期以来,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建立和改进,微生物学有了飞跃发展而进入了现代微生物学时期。1932 年电子显微镜被发明,扫描电镜、免疫电镜、超薄切片技术相继出现,使直观地认识细菌、病毒等微生物的超微结构、感染过程和致病机制成为可能。同时,微生物学的发展又推动了整个生命科学的研究。对基因编码和调控的认识主要来源于微生物学研究。细菌和病毒作为最简单的生命形式,成了生命科学研究最便利的载体工具。基因克隆、核酸杂交以及聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)等新技术大多奠基于微生物学研究,这些方法又加速了对传染病病原学诊断和对病原微生物的认识,特别是通过基因克隆、测序等分子生物学手段搞清楚了许多病毒的基因序列和功能。随着人类基因组计划的实施,1994 年美国发起了微生物基因组研究计划(Microorganism Genome Project, MGP),通过研究完整的基因组信息,获得了大量微生物基因和功能信息。自 1995 年流感嗜血杆菌基因组首先被测序后,结核分枝杆菌、幽门螺杆菌、脑膜炎奈瑟菌等致病菌基因图谱相继被提出,我国也完成了

福氏志贺菌、钩端螺旋体等6种病原菌的测序工作。在此基础上,对于微生物的致病机制从分子水平上如毒力基因、耐药基因及调控基因得到深入研究,不仅使传染病的诊断、防治研究获得飞速发展,促进人类控制和消灭这些传染病,而且还使人们不断发现和认识了许多新的病原体。自1973年以来,新发现的致病性细菌很多,例如1976年嗜肺军团菌(*L. pneumophila*)被发现;1982年莱姆病病原体伯氏疏螺旋体的确定;1982年幽门螺杆菌的分离培养成功;1992年霍乱弧菌O139血清群以及1996年肠出血性大肠埃希菌O157的发现等。现代研究手段使我们很快认识了这些病原体的生物学性状、致病性及其流行对人类造成的危害。

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)。后来在研究类病毒时发现另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)。1982年,美国科学家Prusiner从感染羊瘙痒病(scrapie)的鼠脑分离出一种称为朊粒(prion)的传染性蛋白因子,该因子只含蛋白质,无核酸组分,引起的海绵状脑病,是一种慢性进行性致死性中枢神经系统疾病。朊粒所致疾病,动物中除羊瘙痒病外,还有牛海绵状脑病(俗称疯牛病)、貂传染性脑炎等;人类中有库鲁(kuru)病、克雅病(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)、格斯特曼综合征(Gerstmann syndrome, GSS)、致死性家族性失眠症(fatal familial insomnia, FFI)等。

法国巴斯德研究所Luc Montagnier等人于1983年5月从一淋巴腺综合征患者淋巴结中分离到一株新的逆转录病毒,当时被命名为淋巴腺病相关病毒(lymphopathy-associated virus, LAV),后被证实LAV就是艾滋病病原体。1986年国际病毒分类委员会命名其为人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)。随着艾滋病在全球蔓延而引起各国政府和科学家的重视,自病毒体被分离后的短短20年内,对HIV的生物学性状、基因结构组成和编码蛋白及功能,以及侵袭CD4⁺T细胞等宿主细胞所造成免疫功能低下的机制和该病流行病学、传播途径、致病性等研究都有了深入发展。尽管如此,人们并没有完全征服它,艾滋病依然在蔓延,死亡依然威胁着成千上万HIV感染者。目前有些国家正面临感染率快速增长长期,提示中国 and 世界各国还需尽快寻求特效预防和治疗措施。

近年来,分子生物学技术的应用,对病原微生物致病机制的认识可深入到分子水平和基因水平。迄今人们对于一些主要病原菌的外毒素、内毒素、侵袭性蛋白、黏附素等,病毒的结构蛋白和非结构蛋白等组成和功能,以及相应的编码基因和调控基因均有所了解,对于它们与宿主间的相互关系亦有进一步的明确。这些都有助于为诊断和防治微生物感染性疾病设计更有效措施提供新的科学依据。

细菌的鉴定和分类,过去以表型方法为主,现在则侧重于基因型方法来分析待检菌的遗传学特征,包括DNA的(G+C)mol%测定、DNA-DNA杂交、DNA-rRNA杂交、16S rRNA寡核苷酸序列分析、氨基酸序列分析、质粒分析、基因转移和重组、基因探针、聚合酶链式反应(PCR)、限制性片段长度多态性(RFLP)分析等。这些分子生物学技术在分类、新种鉴定和流行病学中尤为重要。

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快速测定微生物抗原技术较为普遍。放射核素标记因有辐射危害,已逐渐为地高辛、光敏生物素等非放射性物质标记所替代。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,来替代各检验部门自行配制试剂、手工操作等缓慢和繁琐的状态。

多种抗生素的发现对细菌性感染的防治起着极大作用,抗感染药物主要包括化学治疗

药物和抗生素。虽然抗生素对细菌感染有效,但细菌不断出现耐药菌也是在抗感染中需要解决的难题。尚需从分子水平研究其耐药机制,研制出对耐药菌株有特异作用点的药物。抗病毒药物的缺乏更是当今治疗病毒性感染急需解决的问题。除核苷类、非核苷类和蛋白酶抑制剂外,从基因水平入手研制抑制病毒基因复制与表达的药物是当前研究的重点方向。近年来,应用生物工程产生大批量干扰素、白介素 2 等细胞因子,在治疗某些病毒性疾病中取得一定效果。

现代微生物学研究时期,另一突出的进展就是在传染病的预防上。1980 年 5 月世界卫生组织(World Health Organization, WHO)宣告天花已在全球彻底被消灭就是人们长期应用疫苗预防传染病的成就之一。针对灭活全菌体疫苗接种后普遍有一定的不良反应和减毒活疫苗株不易获得,可以通过分子生物学技术分离或克隆入无害载体生产新型疫苗。至今新型疫苗不断研制成功,除了灭活疫苗、减毒活疫苗外,尚有亚单位疫苗、基因工程疫苗及核酸疫苗、联合疫苗、多价疫苗等类型疫苗出现。这些疫苗为更有效、更安全地预防各种传染病提供了新的途径,如现在国内外普遍使用的乙型肝炎疫苗就是利用基因工程手段获得的有效疫苗。随着计划免疫的实施和有效疫苗的应用,相信许多严重危害人类健康的传染病将会被控制和消灭。

(刘运德)

第一章

细菌的形态与结构

细菌(bacterium)是一类个体微小、结构简单的原核细胞型微生物。其与真核细胞主要区别在于细菌只含有原始核质,无典型的细胞核,也无核仁、核膜,除核糖体外无其他细胞器。

在适宜的环境条件下,细菌具有相对稳定的形态和结构,因此了解细菌的形态和结构,对于鉴别细菌、诊断和防治细菌性感染以及在研究细菌的生理功能、致病机制和免疫机制等方面具有重要意义。

第一节 细菌的大小与形态

一、细菌的大小

细菌大小通常以微米(μm)作为测量单位。须借助光学显微镜放大几百甚至几千倍才能看到。大多数球菌的直径 $1.0\mu\text{m}$ 左右,杆菌的直径约为 $0.3 \sim 0.5\mu\text{m}$,长 $2.0 \sim 3.0\mu\text{m}$ 。不同细菌由于生态和遗传上的差异大小不一,同一种细菌随菌龄和环境变化大小也有所不同。

二、细菌的形态

细菌有球状、杆状和螺旋状三种基本形态,根据其外形可分为球菌、杆菌、螺形菌(图 1-1)。

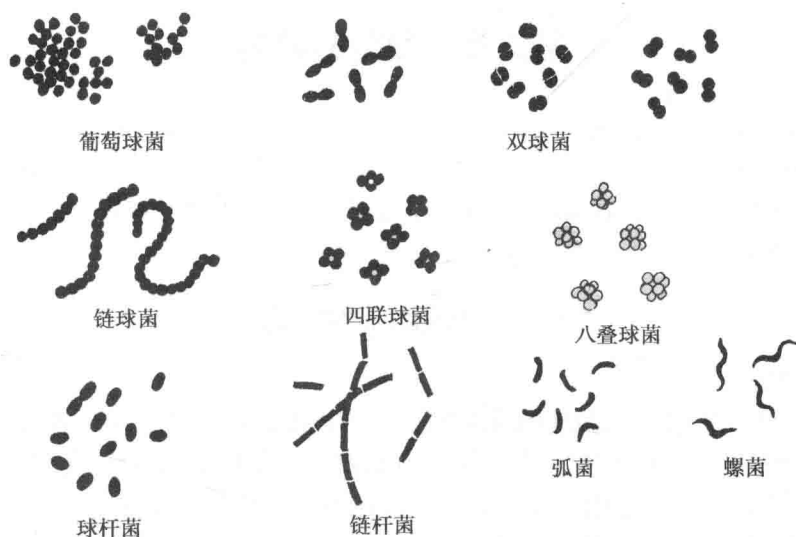


图 1-1 细菌的基本形态

(一) 球菌(coccus)

菌体呈圆球形、近圆球形。根据细菌繁殖时细胞分裂的方向和分裂后菌体的排列方式可分为双球菌、链球菌、四联球菌、八叠球菌和葡萄球菌等,无论何种球菌,均可见到单个菌体存在。

1. 双球菌(diplococcus) 细菌沿着一个平面分裂后,两个菌体成对排列,如淋病奈瑟菌、肺炎链球菌。

2. 链球菌(streptococcus) 细菌沿着一个平面分裂后,多个菌体粘连在一起形成链状,如乙型溶血性链球菌。

3. 四联球菌(tetrads) 细菌沿着两个垂直平面分裂后,四个菌体粘连成正方形,如四联加夫基菌。

4. 八叠球菌(sarcina) 细菌沿着三个垂直平面分裂后,八个菌体叠在一起,如藤黄微球菌。

5. 葡萄球菌(staphylococcus) 细菌沿着多个不规则的平面分裂后,菌体成葡萄串状排列,如金黄色葡萄球菌。

(二) 杆菌(bacillus)

菌体呈杆状,长短粗细差异较大。大杆菌如炭疽芽胞杆菌长约 $3.0 \sim 10.0 \mu\text{m}$,小杆菌如流感嗜血杆菌长仅 $0.3 \sim 1.4 \mu\text{m}$,而同一种细菌的粗细相对比较稳定。杆菌菌体大多两端钝圆,少数两端平齐或尖细,有些杆菌一端膨大呈棒状,也有些杆菌短小,近似椭圆形,称为球杆菌。大多杆菌分裂后分散排列,少数呈链状、栅栏状或分枝状排列,故可根据杆菌形态和排列分为棒状杆菌、分枝杆菌、链杆菌、球杆菌等。

(三) 螺形菌(spiral bacterium)

菌体弯曲或扭转,根据弯曲数量可分为弧菌、螺菌、螺杆菌等。

1. 弧菌(vibrio) 菌体长约 $2 \sim 3 \mu\text{m}$,只有一个弯曲,呈逗点状或弧形,如霍乱弧菌。

2. 螺形菌(spirillum) 菌体长约 $3 \sim 6 \mu\text{m}$,有数个弯曲,呈螺旋状,如鼠咬热螺菌。菌体细长,弯曲呈螺旋状,如幽门螺杆菌。

一般细菌在适宜的条件下生长繁殖 $8 \sim 18$ 小时(对数生长期)后,可表现出上述的典型形态特征;当条件不适宜或者菌龄老化时则表现出形态的多形性(polymorphism)或称衰退型(involution form)。因此应在生长对数期观察细菌的形态大小。

第二节 细菌的结构

细菌染色技术的改进以及电子显微镜和超薄切片技术的应用,对细菌的结构和功能有了比较清楚的了解。各种细菌所共有的核质、细胞质、细胞膜以及细胞壁等结构,称为细菌的基本结构(图1-2)。而仅有某些细菌在一定条件下具有的荚膜、鞭毛、菌毛、芽胞等,称为细菌的特殊结构(图1-2)。

一、细菌的基本结构

(一) 细胞壁

细胞壁(cell wall)位于细菌细胞的最外层,包围在细胞膜的周围,是一种膜状结构,组成较为复杂,除支原体和一些古细菌外,大多数细菌都具有坚韧的细胞壁,其主要功能是维持菌体固有的形态,并保护细菌抵抗低渗环境。细胞壁可允许水及小分子(直径 $<1\text{nm}$)可溶性物质自由通过,与细胞内外物质交换有关。细胞壁上带有多种抗原表位,可诱发机体的免疫反应。

笔记

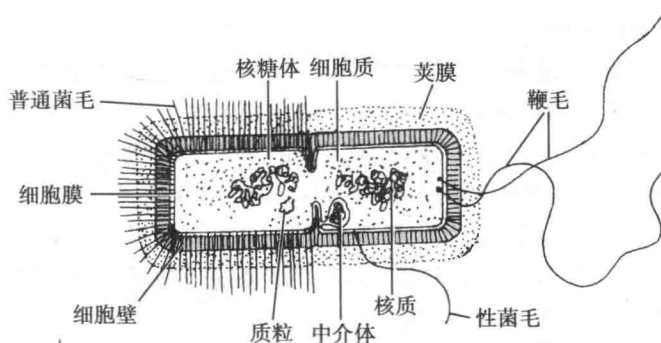


图 1-2 细菌的结构模式图

用革兰染色法可将细菌分成两类,即革兰阳性菌和革兰阴性菌。肽聚糖为两类细菌细胞壁所共有,各自又有其特殊组成。

1. 肽聚糖(peptidoglycan) 又称为胞壁质(murein),为原核细胞所特有,是细菌细胞壁的主要成分。革兰阳性菌的肽聚糖由聚糖骨架、四肽侧链和五肽交联桥三部分组成(图 1-3),而革兰阴性菌的肽聚糖仅包括聚糖骨架和四肽侧链(图 1-4)。

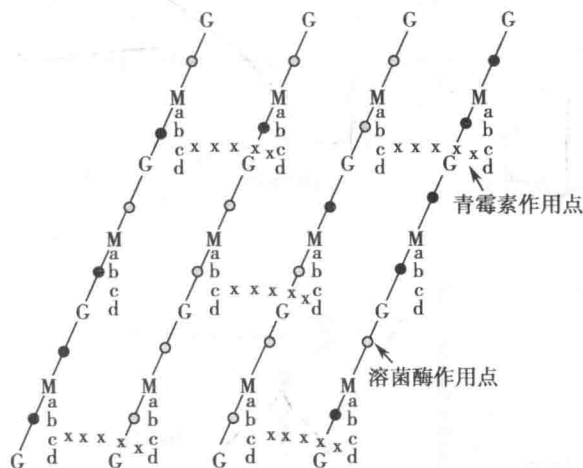


图 1-3 革兰阳性菌(金黄色葡萄球菌)细胞壁肽聚糖结构

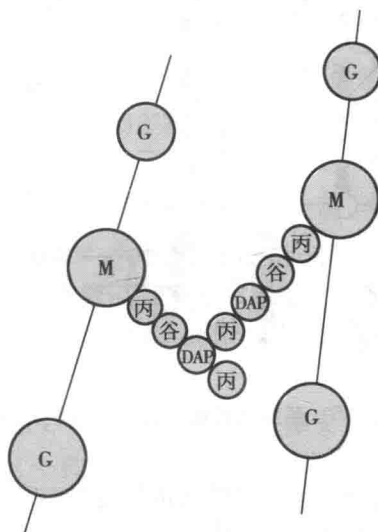


图 1-4 革兰阴性菌(大肠埃希菌)细胞壁肽聚糖结构

各种细菌细胞壁的聚糖骨架均相同,由 *N*-乙酰葡萄糖胺(*N*-acetyl glucosamine)和 *N*-乙酰胞壁酸(*N*-acetyl muramic)经 β -1,4 糖苷键连接,交替排列形成。四肽侧链的组成和连接方式随菌种不同各异。革兰阳性菌如金黄色葡萄球菌细胞壁的四肽侧链的氨基酸依次为 *L*-丙氨酸、*D*-谷氨酸、*L*-赖氨酸以及 *D*-丙氨酸,第三位的 *L*-赖氨酸通过由 5 个甘氨酸组成的五肽交联桥与相邻聚糖骨架上四肽侧链的第四位 *D*-丙氨酸相联结,从而构成了机械强度十分坚韧的三维立体结构。而革兰阴性菌如大肠埃希菌的四肽侧链则是由第三位氨基酸即二氨基庚二酸(diaminopimelic acid, DAP)直接连接到相邻聚糖骨架的四肽侧链末端的 *D*-丙氨酸上,形成单层平面网络的二维结构,较革兰阳性菌疏松。

肽聚糖是保证细菌细胞壁机械强度十分坚韧的化学成分,凡破坏肽聚糖结构或抑制其合成的物质均能损害细胞壁,而对人和哺乳动物无毒性作用,例如青霉素能干扰甘氨酸交联桥与四肽侧链上的 *D*-丙氨酸之间的链接,使细菌无法合成细胞壁。

2. 革兰阳性菌的细胞壁成分 革兰阳性菌的细胞壁较厚(20 ~ 80nm),除 5 ~ 15 层肽聚糖外,尚含有大量的磷壁酸(teichoic acid),约占细胞壁干重的 50%(图 1-5)。磷壁酸是甘油残基或核糖醇经磷酸二酯键相互连接形成的聚合物,多个磷壁酸分子组成的长链穿插在肽聚糖层中。按其结合部位可分为两种:壁磷壁酸(wall teichoic acid)和膜磷壁酸(membrane teichoic acid)。前者一端经磷脂与肽聚糖上的胞壁酸共价结合,另一端伸出肽聚糖层游离在外;后者其长链末端糖脂与细胞膜外层的糖脂共价结合,另一端穿过肽聚糖层呈游离状态。磷壁酸是革兰阳性菌的重要表面抗原,与血清学分型有关。某些细菌(如 A 群链球菌)的磷壁酸能黏附宿主细胞表面,与细菌的致病性有关。此外,有些革兰阳性菌的细胞壁表面还有特殊蛋白质,如 A 群链球菌的 M 蛋白,金黄色葡萄球菌的 A 蛋白等。

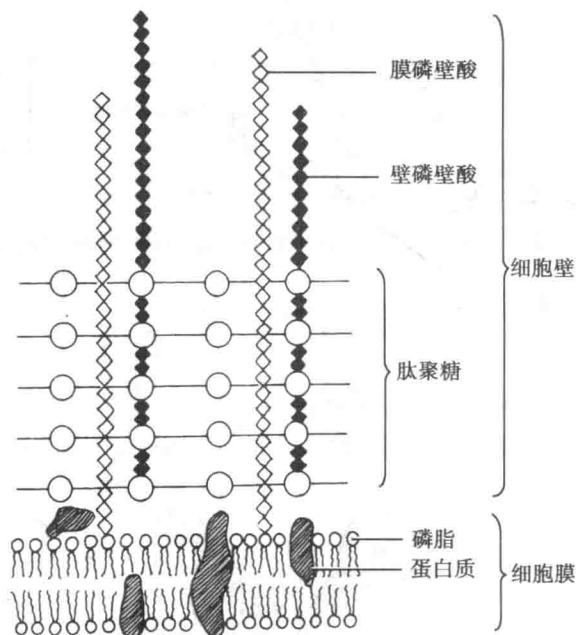


图 1-5 革兰阳性菌细胞壁结构模式图

3. 革兰阴性菌的细胞壁成分 革兰阴性菌的细胞壁较薄(10 ~ 15nm),由 1 ~ 2 层的肽聚糖构成。肽聚糖外尚有阴性菌特有结构外膜(outer membrane)(图 1-6),较革兰阳性菌复杂。