



中国出版集团
CHINA PUBLISHING GROUP

“十二五”国家级规划教材

全国高等医药院校教材

供临床、护理、药学、检验、口腔等专业用

医学微生物学

主编 刘朝奇



世界图书出版公司

“十二五”国家级规划教材
全国高等医药院校教材
供临床、护理、药学、检验、口腔等专业用

医学微生物学

主 编 刘朝奇

副主编 韩莉 马淑霞 孙剑刚 余辉

编 委 (按姓氏笔画排序)

马仁福 (武汉工业学院)

王 超 (长江大学)

邓毛子 (咸宁学院)

刘朝奇 (三峡大学)

李 波 (佛山科学技术学院)

余 辉 (九江学院)

罗开军 (吉首大学)

龚 权 (长江大学)

熊海蓉 (武汉大学)

马淑霞 (佳木斯大学)

王春敏 (佳木斯大学)

甘春葆 (佛山科学技术学院)

孙剑刚 (咸宁学院)

吴建芳 (九江学院)

应惠芳 (咸宁学院)

高劲松 (长沙医学院)

韩 莉 (三峡大学)

兴发图书出版公司

西安 北京 广州 上海

图书在版编目(CIP)数据

医学微生物学/刘朝奇主编. —西安:世界图书出版西安公司,2010.1

ISBN 978-7-5100-1718-6

I. 医... II. 刘... III. 医药学:微生物学—医学院校—教材 IV. R37

中国版本图书馆CIP数据核字(2010)第000473号

医学微生物学

主 编 刘朝奇
责任编辑 汪信武

出 版 世界图书出版公司
发 行 世界图书出版西安公司
地 址 西安市北大街85号
邮 编 710003
电 话 029-87285225,87285507,87285879(医学教材分社)
029-87235105(总编室)
传 真 029-87285817
经 销 全国各地新华书店
印 刷 陕西新世纪印刷厂
开 本 889×1194 1/16
印 张 18.5
字 数 600千字
印 数 1~5000

版 次 2010年1月第1版
印 次 2010年1月第1次印刷
I S B N 978-7-5100-1718-6
定 价 46.00元

☆如有印装错误,请寄回本公司更换☆

前言

医学微生物学作为研究与医学有关的病原微生物的生物学特性、致病性和免疫性、微生物学检查与特异性防治一门学科,不仅是生命科学的重要分支、临床医学和预防医学的重要基础课,也是联系临床医学的桥梁。当今迅速发展的医学微生物学,特别是SARS、艾滋病等新发传染病,突发公共卫生事件,微生物耐药性及医院感染等,为医学微生物教学提出了新的要求。根据全国普通高等学校医学(本科)主要课程基本要求,及适应医学微生物学的飞速发展,我们组织了长期从事一线教学的专家、学者编写了该教材。本教材以五年制本科教学计划和教学大纲为蓝本,结合不断积累的教学经验,编写内容以培养实用型和研究型人才为主,通过掌握和熟悉本课程的基本理论、基本知识和基本技能,可以为其他基础课和专业课的学习和研究奠定基础。本教材适用于本科临床专业及护理、口腔、预防等其他专业学生的学习。

全书共33章,主要内容包括细菌学、真菌学和病毒学。其编写风格统一,每章开头的“本章重点和学习目的”尝试解决医学知识难懂、难记、难背的问题,通过强调重点和目标,提高听课效率,使学生有目的的记忆和理解核心内容。中间的“知识链接”,主要是对知识内容的扩充及对该方向前沿研究的介绍,目的在于增强学生的专业兴趣、启发学生的研究思维,进一步拓宽学生视野、解决在学习中遇到问题。章节末的“思考题”重视学生对知识的总结归纳和融会贯通等综合素质的培养,提高分析问题、解决问题和自学的能力,调动学生的主动学习的积极性。学生通过听课、看书及完成思考题三个环节来把握所学知识。

各位编委对《医学微生物学》的完成都付出了辛勤的劳动,在此表示衷心的感谢。由于时间限制及编者水平有限,本书难免有缺点和错误,恳请同行和读者予以批评和指正。

刘朝奇

2009年11月

目 录

绪 论	(1)
第一节 微生物与病原微生物	(1)
第二节 微生物学与医学微生物学	(2)
第三节 医学微生物学发展简史	(3)

第一篇 细菌学

第一章 细菌的形态与结构	(6)
第一节 细菌的大小和形态	(6)
第二节 细菌的结构	(7)
一、细菌的基本结构	(7)
二、细菌的特殊结构	(12)
第三节 细菌的形态与结构观察	(15)

第二章 细菌的生理	(17)
第一节 细菌的理化性状	(17)
第二节 细菌的营养	(18)
第三节 细菌的生长繁殖	(18)
第四节 细菌的新陈代谢和能量转换 ...	(20)
第五节 细菌的人工培养	(23)
第五节 细菌的分类	(24)

第三章 消毒灭菌与病原微生物实验室 生物安全	(27)
第一节 消毒灭菌等常用术语	(27)
第二节 消毒灭菌方法	(28)
第三节 消毒灭菌的运用	(31)
第四节 影响消毒灭菌效果的因素	(32)
第五节 病原微生物实验室生物安全 ...	(33)

第四章 噬菌体	(35)
第一节 生物学性状	(35)
第二节 噬菌体与细菌的相互关系	(36)
第三节 噬菌体的应用	(37)

第五章 细菌的遗传与变异	(38)
第一节 细菌的遗传物质	(38)

一、细菌染色体	(38)
二、染色体以外的遗传物质	(38)
第二节 细菌的变异现象	(40)
第三节 细菌变异的机制	(41)
一、基因突变	(41)
二、基因的转移与重组	(42)
第三节 细菌遗传变异的实际意义	(46)

第六章 细菌耐药性	(48)
第一节 耐药性的分类	(48)
第二节 细菌耐药的遗传物质	(48)
第三节 耐药性的发生机制	(49)
一、耐药性产生的遗传性机制	(49)
二、耐药性产生的生物化学机制	(50)
第四节 控制耐药性的策略	(51)

第七章 细菌的感染和免疫	(52)
第一节 正常菌群与条件致病菌	(52)
第二节 细菌的致病性	(53)
第三节 感染的发生与发展	(57)
第四节 抗菌免疫	(59)

第八章 细菌感染的检查方法与防治 原则	(62)
第一节 细菌感染的诊断	(62)
一、细菌学诊断	(63)
二、血清学诊断	(66)
第二节 细菌感染的特异性预防	(67)
第三节 细菌感染的治疗	(70)

第九章 球 菌	(72)
第一节 葡萄球菌属	(72)
一、金黄色葡萄球菌	(72)
二、凝固酶阴性葡萄球菌	(76)
第二节 链球菌属	(76)
一、A 族链球菌	(77)

二、肺炎链球菌	(79)	亚种	(125)
三、其他链球菌	(81)	三、假结核耶尔森菌	(126)
第三节 肠球菌属	(82)	第三节 芽胞杆菌属	(126)
第四节 奈瑟菌属	(83)	第四节 柯克斯体属	(128)
一、脑膜炎奈瑟菌	(83)	第五节 巴通体属	(129)
二、淋病奈瑟菌	(84)		
第十章 肠杆菌科	(86)	第十六章 其他细菌	(130)
第一节 埃希菌属	(86)	第一节 流感嗜血杆菌	(130)
第二节 志贺菌属	(89)	第二节 棒状杆菌	(131)
第三节 沙门菌属	(92)	第三节 鲍特菌属	(133)
第四节 其他肠道细菌	(95)	第四节 军团菌属	(134)
一、克雷伯菌属	(95)	第五节 弯曲菌属	(135)
二、变形杆菌属	(96)	第六节 假单胞菌属	(136)
三、肠杆菌属	(96)	第七节 窄食单胞菌属	(138)
四、沙雷菌属	(96)	第八节 不动杆菌属	(139)
五、枸橼酸杆菌	(96)	第九节 莫拉菌属	(139)
六、摩根菌属	(97)	第十节 李斯特菌属	(139)
		第十一节 气单胞菌属	(140)
第十一章 弧菌属	(98)	第十七章 放线菌属与诺卡菌属	(141)
一、霍乱弧菌	(98)	第一节 放线菌属	(141)
二、副溶血性弧菌	(101)	第二节 诺卡菌属	(144)
第十二章 螺杆菌属	(103)	第十八章 支原体、立克次体、衣原体	(146)
第十三章 厌氧性细菌	(106)	第一节 支原体	(146)
第一节 厌氧芽胞梭菌属	(106)	一、肺炎支原体	(148)
一、破伤风梭菌	(106)	二、溶脲脲原体	(149)
二、产气荚膜梭菌	(108)	三、其他支原体	(150)
三、肉毒梭菌	(109)	第二节 立克次体	(150)
第二节 无芽胞厌氧菌	(111)	一、普氏立克次体	(152)
第十四章 分枝杆菌属	(114)	二、斑疹伤寒立克次体	(154)
一、结核分枝杆菌	(114)	三、东方体属	(154)
二、麻风分枝杆菌	(118)	四、埃立克体属	(155)
三、非结核分枝杆菌	(120)	第三节 衣原体	(156)
第十五章 动物源性细菌	(121)	一、沙眼衣原体	(158)
第一节 布氏菌属	(121)	二、肺炎衣原体	(159)
第二节 耶尔森菌属	(123)	三、鹦鹉热衣原体	(160)
一、鼠疫耶氏菌	(123)	第十九章 螺旋体	(162)
二、小肠结肠炎耶尔森菌 小肠结肠炎		第一节 钩端螺旋体属	(162)
		第二节 密螺旋体属	(165)
		第三节 疏螺旋体属	(167)

- 一、伯氏疏螺旋体 (167)
- 二、回归热疏螺旋体 (169)
- 三、奋森疏螺旋体 (170)

第二篇 真菌学

第二十章 真菌学总论 (171)

第二十一章 主要病原性真菌 (178)

- 第一节 皮肤感染真菌 (178)
 - 一、皮肤癣菌 (178)
 - 二、角层癣菌 (179)
- 第二节 皮下组织感染真菌 (179)
 - 一、申克孢子丝菌 (180)
 - 二、着色真菌 (180)
- 第三节 地方流行性真菌 (180)
 - 一、荚膜组织胞浆菌 (181)
 - 二、粗球孢子菌 (181)
 - 三、皮炎芽生菌和巴西副球孢子菌 --- (181)
- 第四节 机会致病性真菌 (182)
 - 一、白假丝酵母菌 (182)
 - 二、新生隐球菌 (184)
 - 三、肺孢子菌属 (184)
 - 四、曲霉菌属 (185)
 - 五、毛霉菌属 (186)
- 第五节 真菌毒素与肿瘤 (187)

第三篇 病毒学

第二十二章 病毒的基本性状 (189)

- 第一节 病毒的大小与形态 (189)
- 第二节 病毒的结构和化学组成 (191)
- 第三节 病毒的增殖 (193)
- 第四节 病毒的遗传与变异 (197)
- 第五节 理化因素对病毒的影响 (199)
- 第六节 病毒的分类 (199)

第二十三章 病毒的感染与免疫 (201)

- 第一节 病毒的传播方式 (201)
- 第二节 病毒感染的类型 (202)
- 第三节 病毒感染的致病机制 (203)
- 第四节 抗病毒免疫 (204)

第二十四章 病毒感染的检查方法和防治原则 (207)

- 第一节 病毒感染的诊断 (207)
- 第二节 病毒感染的特异性预防 (211)
- 第三节 病毒感染的治疗 (212)

第二十五章 呼吸道病毒 (214)

- 第一节 正黏病毒 (215)
- 第二节 副黏病毒 (219)
 - 一、麻疹病毒 (219)
 - 二、副流感病毒 (220)
 - 三、呼吸道合胞病毒 (220)
 - 四、腮腺炎病毒 (221)
- 第三节 其他呼吸道病毒 (222)
 - 一、风疹病毒 (222)
 - 二、鼻病毒 (222)
 - 三、冠状病毒 (223)
 - 四、腺病毒 (224)

第二十六章 肠道病毒、急性胃肠炎病毒 (226)

- 第一节 肠道病毒 (226)
 - 一、脊髓灰质炎病毒 (227)
 - 二、柯萨奇病毒 (228)
 - 三、埃可病毒 (229)
 - 四、新型肠道病毒 (229)
- 第二节 急性胃肠炎病毒 (230)
 - 一、轮状病毒 (230)
 - 二、其他急性胃肠炎病毒 (231)

第二十七章 肝炎病毒 (232)

- 第一节 甲型肝炎病毒 (232)
- 第二节 乙型肝炎病毒 (234)
- 第三节 丙型肝炎病毒 (241)
- 第四节 丁型肝炎病毒 (243)
- 第五节 戊型肝炎病毒 (244)
- 第六节 肝炎相关病毒 (245)
 - 一、庚型肝炎病毒 (245)
 - 二、TT 病毒 (246)

第二十八章 虫媒病毒 (248)

- 第一节 流行性乙型脑炎病毒 (248)
- 第二节 登革病毒 (250)

第三节 森林脑炎病毒	(251)	三、人类疱疹病毒 8 型	(265)
第四节 西尼罗病毒	(252)		
第二十九章 出血热病毒	(253)	第三十一章 逆转录病毒	(266)
第一节 汉坦病毒	(254)	第一节 人类免疫缺陷病毒	(266)
第二节 克里米亚-刚果出血热病毒	(256)	第二节 人类嗜 T 细胞病毒	(270)
第三节 埃博拉病毒	(257)		
第三十章 疱疹病毒	(259)	第三十二章 其他病毒	(272)
第一节 单纯疱疹病毒	(260)	第一节 狂犬病毒	(272)
第二节 水痘-带状疱疹病毒	(262)	第二节 人乳头瘤病毒	(274)
第三节 EB 病毒	(262)		
第四节 巨细胞病毒	(263)	第三十三章 朊粒	(277)
第五节 其他人类疱疹病毒	(265)		
一、人类疱疹病毒 6 型	(265)	参考文献	(281)
二、人类疱疹病毒 7 型	(265)	中英文词汇对照	(283)

绪论

【本章重点】细微生物是一个陌生而神秘的世界，是一扇通向自然本质的天窗，是开启我们的智慧之门。医学微生物学从医学的角度阐述了微生物与人体相互作用、微生物与人类疾病、人类疾病的预防与控制等方面的内容。要求掌握医学微生物学的基本概念、基本理论。通过学习，激发学习兴趣，提高学习动力，更好学习医学微生物学课程。

【学习目标】掌握微生物定义，微生物种类。熟悉微生物在自然界的分布，微生物与人类的关系。了解医学微生物学的内容和任务。

第一节 微生物与病原微生物

微生物 (microorganism) 是一类体积微小、结构简单、肉眼直接看不见，必须用光学显微镜或电子显微镜放大后才能看见的微小生物的总称。其特点为个体微小、结构简单、繁殖迅速、种类繁多、广泛分布、适宜环境中繁殖迅速和易变异等。

微生物在自然界中的分布极为广泛，空气、土壤、江河、湖泊、海洋等都有数量不等、种类不一的微生物存在。人类、动物和植物的体表及其与外界相通的腔道中也有多种微生物存在。其种类繁多，有数十万种以上。按结构特点、化学组成及遗传特性等差异可分成三大类。

1. 非细胞型 (acellular) 微生物 没有典型的细胞结构，亦无产生能量的酶系统，只能在活细胞内生长繁殖。病毒属于此类型微生物。

2. 原核细胞型 (prokaryote) 微生物 细胞核分化程度低，仅有原始核质，没有核膜与核仁；细胞器不完善。这类微生物种类繁多，与医学有关的原核细胞型微生物主要有细菌、螺旋体、支原体、立克次体、衣原体和放线菌。

3. 真核细胞型 (eukaryote) 微生物 细胞核的分化程度较高，有核膜、核仁和染色体；胞质内有完整的细胞器（如内质网、核糖体及线粒体等）。真菌 (fungus) 属于此类型微生物。

绝大多数微生物对人类和动、植物的生存是有益而必需的，微生物对自然界的氮、碳、硫等生物生态环境构成，对生物的繁衍及食物链的形成起着重要作用。

(1) 在农业方面：微生物肥料生产近十几年来发展较快，品种已由原来的固氮菌肥料、根瘤菌肥料等简单的几种发展到数十种，如硅酸盐细菌肥料、溶磷细菌肥料、光合细菌肥料、有机物料腐熟剂等已广泛应用；生物杀虫剂利用有益微生物或其代谢产物寄生在其他病原微生物或生物体内进行生物防治，已经取得了一定的成果，如日本研究和开发出一种微生物农药——冰核细菌，可冻死有害昆虫，而苏云金杆菌制剂 (BT 制剂) 作为一种应用最广泛、很有发展前途的微生物杀虫剂，受到许多国家尤其是发展中国家的高度重视。另外，微生物饲料、微生物食品以及转基因农作物等发展迅速。

(2) 在工业方面：微生物在食品、制药、皮革、纺织、石油、化工、新型能源等领域的应用越来越广泛。尤其是在医药工业方面，几乎所有的抗生素都是微生物的代谢产物。另外，

学习笔记

还可利用微生物来制造一些维生素、多元醇、多肽、辅酶等药物。微生物资源可以多种形式用作能源生产,一方面传统上植物废弃物,经微生物发酵可产生沼气,用作燃料或发电照明;另一方面已被国际上公认为21世纪能够替代石油的绿色能源——植物的纤维素——可经微生物分解,转化成酒精作为能源燃料。

(3) 在环境保护方面:环境微生物是近几年新兴的一门学科,微生物可分解许多废弃的环境污染物,带给人类一个干净、舒适的生存环境。国际上微生物生态环境保护剂包括微生物除臭剂、空气清新剂、水除污剂、工厂污水除害剂、土壤改良剂、土壤中有害重金属降解剂、海面石油污染消除剂等。尤其是微生物因其种类繁多且代谢多样性在农药降解中表现出独特的优势,国内外对各种杀虫剂、苯氧乙酸类和均三氮苯类除草剂的降解微生物的分离和农药的微生物降解代谢途径都已有详细的研究,获得了多株有机磷农药降解菌。

(4) 在生命科学方面:随着分子生物学的发展,微生物在基因工程中的作用更显重要,不仅提供了必不可少的多种工具酶和载体系统,还创建了有益的工程菌新品种为人类服务。例如在基因重组中,细菌的质粒、噬菌体、病毒作为载体被广泛使用,大肠埃希菌、酵母菌等也是最常用的基因工程菌。

正常情况下,人和动物体内存在着大量的微生物群,这些微生物是无害的,而且有的还具有拮抗外来菌的侵袭和定居,以及提供人类必需的营养物质(如多种维生素和氨基酸等)的作用,称正常菌群(normal flora)。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。有少数微生物具有致病性,能引起人类或动、植物的病害,这些微生物称为病原微生物,它们能引起结核、艾滋病、肝炎等疾病。正常菌群与宿主之间通过营养竞争、代谢产物的相互制约等因素,维持着良好的生存平衡。在一定条件下这种平衡关系被打破,原来不致病的正常菌群中的细菌可成为致病菌,将这类细菌称条件致病菌(conditional bacterium),也称机会性致病菌(opportunistic bacterium)。

第二节 微生物学与医学微生物学

微生物学(microbiology)是生命科学的一个分支,是研究微生物的进化、分类,在一定条件下的形态、结构、生命活动规律及其与人类、动物、植物、自然界相互关系等问题的科学。随着研究范围的日益扩大和深入,微生物学又逐渐形成了许多分支学科,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。按研究对象可分为细菌学、真菌学、病毒学等。按研究和应用领域可分为农业微生物学、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、土壤微生物学等。近年来,微生物学在迅猛发展的生物技术等高科技领域中起着巨大的促进作用,甚至微生物生产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。

医学微生物学(medical microbiology)是微生物学的一个分支,它主要研究与人类疾病有关的病原微生物的形态、结构、代谢活动、遗传和变异、致病机制、机体的抗感染免疫、实验室诊断及特异性预防等。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、预防医学的发展也起着重要作用。随着生命科学技术的迅速发展,医学微生物学也得到了快速发展。但近30年来,许多早已控制的传染性死灰复燃,艾滋病、SARS等严重威胁人类健康的新的疾病的出现,医学微生物学面临新的挑战与机遇。学习医学微生物学的目的和任务是使学生掌握该学科的基础理论、基本知识和基本技能,培养学生观察、分析、综合和独立解决问题的能力,为学习基础医学及临床医学的有关学科以及由微生物所致疾病的诊断和防治工作奠定基础,并有助于控制和消灭传染性疾病。

第三节 医学微生物学发展简史

医学微生物学是人类在认识传染病及其病原体致病性、流行规律、预防和治疗措施过程中发展起来的。其发展史是成千上万微生物学研究者用实践经验、血汗、甚至生命写成的。

1. 微生物学的经验时期 古代人类虽未观察到微生物，却意识到传染病的发生与流行。在11世纪初，我国北宋末年刘真人就提出肺癆由虫引起。意大利学者Girolamo Fracastoro (1483—1553) 从梅毒的传染过程认识到传染性疾病是由微小颗粒传播，并于1546年提出了传染性生物学说 (contagium vivum theory)。18世纪清乾隆年间，我国师道南在《天愚集》鼠死行篇中生动地描述了当时鼠疫流行的凄惨景况，并正确地指出了鼠疫与鼠的关系。在明代隆庆年间 (1567—1572) 就已广泛应用人痘接种来预防天花，并先后传至俄国、朝鲜、日本、土耳其、英国等国家，这是我国对预防医学的一大贡献。

2. 实验微生物学时期 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年用自磨镜片制造了世界上第一架显微镜 (约放大40~270倍)，并从雨水、池塘水等标本中第一次观察和描述了各种形态的微生物，为微生物的存在提供了有力证据，亦为微生物形态学的建立奠定了基础。

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的。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”。巴斯德的研究开创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，微生物开始成为一门独立学科。

巴斯德创用的加温处理以防酒类变质的消毒法，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，英国外科医生李斯特 (Joseph Lister, 1827—1912) 创用石炭酸喷洒手术室和煮沸手术用具，为防腐、消毒以及无菌操作打下了基础。此外，巴斯德还首次研制出炭疽菌苗、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。

微生物学的另一位奠基人是德国学者科赫 (Robert Koch, 1843—1910)。他创用固体培养基，可将细菌从环境或病人排泄物等标本中分离成单一菌落，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了有利条件。他先后发现了炭疽芽胞杆菌 (1876)、结核分枝杆菌 (1882) 和霍乱弧菌 (1883)，1905年因对结核病的研究和旧结核菌素制造荣获了诺贝尔奖。在他的带动下，许多重要传染病病原体又相继被发现，如痢疾志贺菌、白喉棒状杆菌、脑膜炎奈瑟菌等。由于科赫创立的实验方法被广泛应用，到19世纪末，几乎所有病原菌都被发现。此外，科赫还提出确定某种细菌引起特定传染性疾病的验证标准，即科赫法则 (Koch's postulate)：①在可疑病例中发现并分离出同一种病原菌；②细菌必须能在体外获得纯培养并能传代；③将这种细菌纯培养物接种易感动物能引起相同疾病；④从实验感染动物体内能重新分离出同种细菌。虽然此原则过于强调细菌方面，忽视机体防御作用，但在确定新的病原体时，仍有一定的指导意义。

1892年，俄国学者伊凡诺夫斯基 (Ивановский) 发现了第一种病毒，即烟草花叶病病毒。1897年，Loeffler和Frosch发现动物口蹄疫病毒。1901年，美国学者Walter-Reed首先分离出对人类致病的黄热病毒。1915年，英国学者Twort发现了细菌病毒 (噬菌体)。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。英国医生琴纳 (Edward Jenner, 1749—1823) 于18世纪末研制了牛痘苗预防天花，是人类运用人工接种免疫法预防传

学习笔记

染病的开端。随后巴斯德研制鸡霍乱、炭疽和狂犬病疫苗成功,为免疫学和预防医学开辟了途径。德国学者贝林格(Emil von Behring, 1845—1917)研制了白喉抗毒素,并用其成功地治疗白喉患儿,开创了被动免疫血清疗法。为此,1901年贝林格获得诺贝尔奖。

化学治疗剂和抗生素的发明:首先合成化学治疗剂的是欧立希,他在1910年合成治疗梅毒的砷凡纳明,后又合成新砷凡纳明,开创了微生物性疾病的化学治疗途径。此后又有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首先发现青霉菌产生的青霉素能抑制金黄色葡萄球菌的生长,1940年, Howard Florey和Ernst Chain经过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。青霉素的发现和应用极大地鼓舞了微生物学家,随后链霉素(1944)、氯霉素(1947)、四环素(1947)、头孢霉素(1948)、红霉素(1952)、庆大霉素(1963)等抗生素不断地被发现并广泛应用于临床。

3. 现代微生物学时期 20世纪中期以来,随着物理学、生物化学、遗传学、分子生物学、免疫学等学科以及电子显微镜、气相、液相色谱技术、免疫学技术、单克隆抗体技术、分子生物学技术的进步,微生物学有了飞跃发展,进入了现代微生物学时期。

(1) 新病原微生物的发现:人们从分子水平上探讨病原微生物的基因结构与功能、致病的物质基础及诊断方法,使人们对病原微生物的活动规律有了更深刻的认识。相继发现了一些新的病原微生物,如病原性细菌有嗜肺军团菌、空肠弯曲菌、O157:H7大肠埃希菌、O139血清型霍乱弧菌、幽门螺杆菌、单核细胞李司特菌等;新的螺旋体如伯氏疏螺旋体;新发现的病毒有HIV病毒、埃博拉病毒、汉坦病毒、新型肝炎病毒等。1967—1971年美国植物病毒学家Diener等发现马铃薯纺锤形块茎病的病原是一种不具有蛋白质的RNA,分子量约为100 000,这类致病因子被称为类病毒(viroid)。随后在研究类病毒的过程中又发现一种引起苜蓿等植物病害的拟病毒(virusoid)。1982年,发现引起羊瘙痒病的病原为一分子量为27 000的蛋白,称朊病毒(virino)。1983年,有关国际会议上将这些病原因子统称为亚病毒(subvirus)。人类中亦可能存在亚病毒,例如人类的C-J病(Creutzfeldt-Jakob disease)、库鲁病(Kuru disease)等可能由朊病毒或蛋白侵染因子(prion)引起。

(2) 微生物基因组的研究取得进展: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,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。目前已有150余种微生物完成了基因组测序,其中包括我国科学家协作完成的医学微生物——痢疾杆菌、钩端螺旋体及表皮葡萄球菌等6种病原菌的测序工作。对病原菌及病毒的功能基因组学与蛋白质组学研究正处于深入阶段。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。

(3) 微生物诊断技术快速发展:近十几年来,病原微生物迅速检验诊断方法发展很快。ELISA快速检测抗原及抗体技术已被普遍应用,简化了过去繁琐的微生物学检验手续,特别是通过采用单克隆抗体,进一步提高了检测的特异性和敏感性。目前,已制备出许多诊断试剂盒,其中病毒快速诊断试剂盒的广泛应用,使过去长期难以实现的病毒病的快速实验室诊断成为现实。目前许多实验室正在探索将基因探针、实时定量聚合酶链反应(PCR)及基因芯片等分子技术用于微生物的快速检验中,最新的分子检验可以同时测定并区分多种潜在的病

原体和致病因子,大多数检验可以(半)自动化进行,多元策略也允许病人只给出一份样品即可,如尿样可同时检测一组相关的性传播疾病的病原体。然而,分子遗传检验检测的是核酸片段,因而无法判断生物体的生存能力及微生物的生长速度;不同的组织与体液中的特定病原体核酸的检测,必须伴有可靠的对照并要小心判定,因为检测的高度灵敏性可能被随处可见的不相关核酸片断(非特异性的)所干扰。因此,尽管核酸技术大大改进了传染性病原体的诊断,但这些检验仍在不断完善中。

(4) 传染病的防治高速发展:随着牛痘苗的普遍接种,1980年世界卫生组织宣布在全球消灭了天花,这是人类完全依靠自身力量彻底消灭的第一种烈性传染病。目前,大多数严重危害人类健康的病原微生物均已研制出相应的疫苗,它已成为当今人类对付许多传染病的最有效和最经济的手段。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、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。基于微生物基因组序列设计开发新疫苗是通过病原体基因组学、生物信息学和分子生物学技术的有机结合,随着这些学科快速发展,在理论上可研制出对抗所有感染性病原体安全有效的疫苗,它可以减少疫苗研制的费用和时间,并且可以用于研制传统方法无法制备的疫苗,成为人类与疾病作斗争的一种新型武器。

在传染病的治疗方面,新的抗菌药物不断被研制出来,有效地控制了细菌性传染病的流行。相比之下,抗病毒药物的研究进展较慢。近年来应用细胞因子(如白细胞介素-2、干扰素等)治疗某些病毒性疾病,已取得一定疗效。另外,单克隆抗体及基因治疗等手段在病毒性疾病治疗中的应用研究也日益广泛和深入。

虽然人类在医学微生物学领域及控制传染病方面已取得巨大成就,但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。新发(emerging)与再现(re-emerging)传染病病原体的深入研究如多重耐药结核分枝杆菌等,已成为各国政府及研究机构的关注重点。因此,新型疫苗、新型抗微生物药物已成为创新性研究与开发的“前沿阵地”,特别是利用基因工程手段发展单价、多价基因重组亚单位疫苗、嵌合疫苗(微生物抗原与佐剂或细胞因子嵌合表达的疫苗)和核酸疫苗等,能够诱导出机体产生较强及全面免疫应答效果的新型疫苗是新世纪微生物学研究的主要目标之一。建立规范化的微生物学诊断及开发有效的抗感染药物也是21世纪医学微生物学的研究方向。目前,虽然微生物自动化检测仪器及试剂盒、核酸及其抗原成分检测等快速诊断法已被广泛应用于实际,但随着新的病原体及其变异株的不断出现,微生物学诊断技术和方法尚须不断建立和创新,才能促进学科的发展。抗感染药物中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最应解决的问题。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。

医学微生物学今后要继续加强与免疫学、生物化学、遗传学、细胞生物学、组织学、病理学等学科的联系与协作,应用不断发展的先进技术,加快医学微生物学的研究与发展,为更好的控制和消灭危害人类健康的各种传染病作出贡献。

【思考题】

1. 试述微生物的概念和分类。
2. 何谓医学微生物学?涉及哪些研究内容。

(刘朝奇)

学习笔记

第一篇 细菌学

第一章 细菌的形态与结构

【本章重点】细菌属于原核型细胞的一种单细胞微生物，形体微小，结构简单。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，它在适宜的条件下具有相对稳定的形态与结构。细菌的结构与其形态、培养特点、染色性等生物学性状及致病性密切相关，掌握细菌结构特点，特别是细胞壁的结构，有利于理解细菌的生理活动、致病性和免疫性，对鉴别细菌、诊断疾病和防治细菌性感染有着重要意义。

【学习目标】掌握细菌肽聚糖的组成，革兰阳性菌与革兰阴性菌细胞壁的结构和医学意义，荚膜、鞭毛、菌毛的医学意义，芽胞特点及其医学意义，革兰染色的步骤、结果判定和医学意义。熟悉细菌的测量单位，细菌的基本形态。

第一节 细菌的大小和形态

细菌 (bacterium) 属于原核型细胞的一种单细胞微生物，形体微小，结构简单。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，它在适宜的条件下具有相对稳定的形态与结构。

检测细菌的最常用仪器是光学显微镜，一般以微米 (micrometer, μm) 作为细菌的测量单位。细菌的形态多种多样，一般有球菌、杆菌和螺形菌三种基本形态 (图1-1)。

(一) 球 菌

球菌 (coccus) 外形为球形或近似球形，直径约 $1\mu\text{m}$ 左右。根据细菌繁殖时分裂轴不同及分裂后排列不同，将球菌分为：

1. 双球菌 (diplococcus) 细菌成双排列，如脑膜炎奈瑟菌。

2. 链球菌 (streptococcus) 细菌在一个平面上分裂后首尾相连，排列成链状，如乙型溶血性链球菌。

3. 葡萄球菌 (staphylococcus) 细菌在多个平面上分裂后，无规则排列呈葡萄串状，如金黄色葡萄球菌。

4. 四联球菌 (tetrad) 和八叠球菌 (sarcina) 细菌在两个或3个互相垂直的平面上分裂，

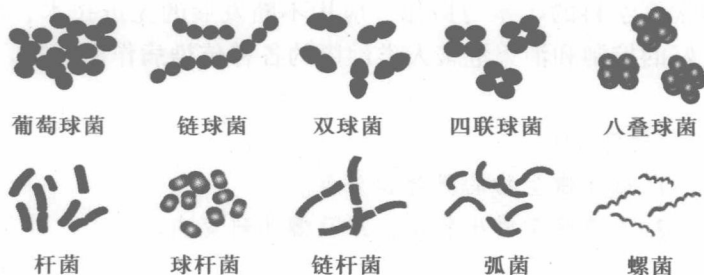


图1-1 细菌的形态

排列成正方形或立方体,如四联加夫基菌和藤黄八叠球菌。

(二) 杆菌

杆菌 (bacillus) 外形呈杆状或近似杆状,大小、形态差异较大。大多数为中等大小,长 $2\sim 3\text{ }\mu\text{m}$,两端钝圆,散在分布,如大肠埃希菌。小杆菌仅长 $0.6\sim 1.5\text{ }\mu\text{m}$,如布鲁菌;大杆菌长 $8\sim 10\text{ }\mu\text{m}$,如炭疽芽胞杆菌。少数杆菌两端平齐,如炭疽杆菌;有些杆菌整体呈棒状,如白喉棒状杆菌;或者形如梭状,如破伤风梭菌;有些细菌长宽比非常接近,称球杆菌 (coccobacillus);有些杆菌有分枝生长的现象;称分枝杆菌 (mycobacterium),有的末端分叉者称双歧杆菌 (bifidobacterium)。有的分裂后呈链状排列,称链杆菌 (streptobacillus)。

(三) 螺形菌

螺形菌 (spiral bacterium) 菌体形成一个或多个弯曲,可以分为三类:

1. 弧菌 (spiral bacterium) 菌体只有一个弯曲,呈弧状或括号状,如霍乱弧菌。
2. 螺菌 (vibrio) 菌体具有数个弯曲,如鼠咬热螺菌。
3. 螺杆菌 (helicobacterium) 细菌弯曲呈弧状或螺旋状,如幽门螺杆菌。

细菌的形态受各种理化因素及自身生理状态的影响而不同,如环境温度、酸碱度、营养成分、培养时间等,一般环境适宜时培养 $8\sim 18\text{ h}$ 细菌形态较典型,而如果环境不适宜或培养时间过长,细菌可出现梨形、丝状等不规则形状,称衰退型细菌 (involution form bacterium),不利于细菌的观察和识别。观察细菌应选择适宜环境中处于对数生长期 (一般为 $8\sim 18\text{ h}$) 的细菌。

第二节 细菌的结构

细菌虽然形态非常微小,但也有一定的结构和化学组成。一般将细胞壁、细胞膜、细胞质和核质等各种细菌均有的成分称为基本结构,荚膜、鞭毛、菌毛、芽胞等仅某些细菌具有或只在某些环境中具有的结构称特殊结构 (图1-2)。

一、细菌的基本结构

(一) 细胞壁

细胞壁 (cell wall) 是细菌最外层的基本结构,为坚韧、透明的网状结构,用一般光学显微镜不易观察到。不同细菌细胞壁不同,染色性也不一致,通常根据革兰染色法可将细菌分为革兰阳性菌和革兰阴性菌两大类。两类细菌均有肽聚糖,同时还有各自的特殊组分。

1. 肽聚糖 (peptidoglycan) 又称黏肽 (mucopeptide),是一种多聚体,为细胞壁的主要组成部分,为原核细胞特有的物质。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,而革兰阴性菌的肽聚糖仅有聚糖骨架、四肽侧链两部分组成,缺乏五肽交联桥。

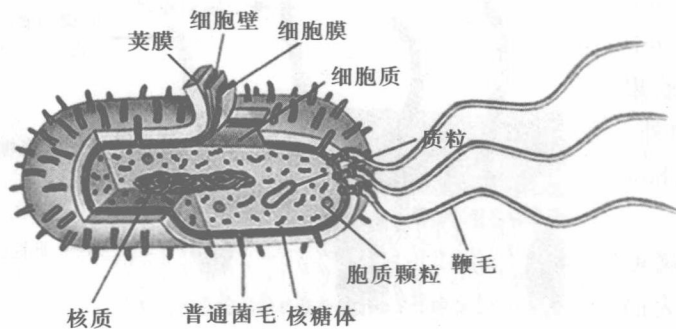


图1-2 细胞的结构模式图

聚糖骨架 (polysaccharide framework) 由N-乙酰葡萄糖胺 (N-acetyl glucosamine, G) 和N-乙酰胞壁酸 (N-acetylmuramic

学习笔记

acid, M) 两种单糖交替间隔排列组成, 两者间通过 β -1,4糖苷键连接, 各种细菌的聚糖骨架组成均相同。

四肽侧链连接在聚糖支架的N-乙酰胞壁酸上, 其4个氨基酸组成和排列顺序随菌种而异。如金黄色葡萄球菌(革兰阳性菌)四肽侧链氨基酸依次为L-丙氨酸、D-谷氨酸、L-赖氨酸和D-丙氨酸, 而大肠埃希菌(革兰阴性菌)第三位氨基酸为二氨基庚二酸(diaminopimelic acid, DAP)。

五肽交联桥由5个甘氨酸组成, 金黄色葡萄球菌五肽交联桥两端分别连接于四肽侧链第3位L-赖氨酸和相邻四肽侧链末位D-丙氨酸上, 形成由聚糖支架、四肽侧链和五肽交联桥构成的机械强度高的三维立体结构(图1-3), 而大肠埃希菌缺乏五肽交联桥, 四肽侧链一般处于游离状态, 少数四肽侧链的DAP与相邻四肽侧链末端的D-丙氨酸相连, 形成疏松、机械强度低的二维平面结构(图1-4)。

肽聚糖是维持菌体结构完整的重要结构, 如果破坏肽聚糖或抑制其合成, 均能造成细菌变形或破裂死亡。如溶菌酶(lysozyme)能切断N-乙酰葡萄糖胺和N-乙酰胞壁酸之间的 β -1,4糖苷键, 破坏聚糖骨架。青霉素能干扰四肽侧链上的D-丙氨酸与五肽交联桥的连接, 均可导致细菌死亡。人和动物等真核细胞无细胞壁结构。因此, 溶菌酶和青霉素对这些细胞均无损伤作用。

2. 革兰阳性菌细胞壁特殊结构 革兰阳性菌细胞壁较厚约20~80 nm, 肽聚糖多达15~50层, 还含有大量的磷壁酸(teichoic acid), 约占细胞壁干重的50%。磷壁酸是由核糖醇(ribitol)或甘油残基经磷酸二酯键互相连接而成的多聚体, 穿插于肽聚糖中。磷壁酸可分为壁磷壁酸(wall teichoic acid)和膜磷壁酸(membrane teichoic acid)两种, 其一端分别结合于肽聚糖或细胞膜上, 另一端游离于肽聚糖外。膜磷壁酸也称脂磷壁酸(lipoteichoic acid, LTA)(图1-5)。

少数革兰阳性菌以磷壁醛酸取代磷壁酸。某些革兰阳性菌还有一些特殊的表面蛋白, 如金黄色葡萄球菌的A蛋白(SPA)、

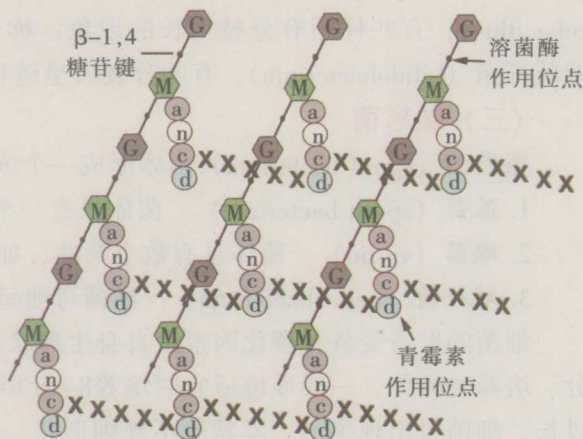


图1-3 金黄色葡萄球菌肽聚糖结构示意图

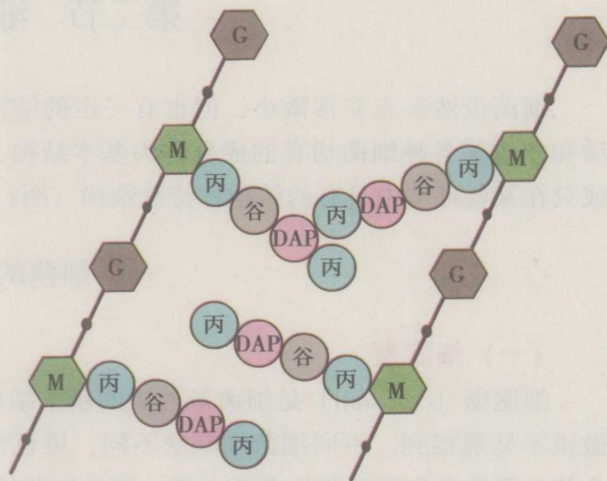


图1-4 大肠埃希菌细胞壁的肽聚糖结构示意图

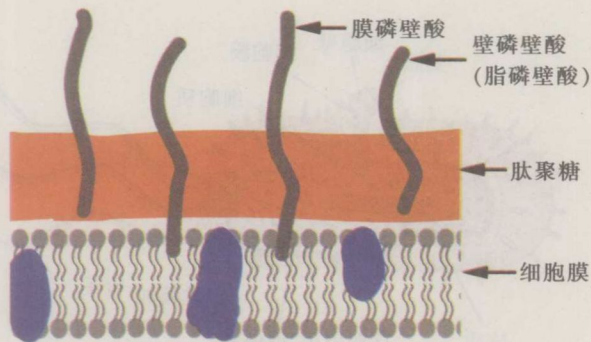


图1-5 革兰阳性菌细胞壁结构示意图

A群链球菌的M蛋白等。

3. 革兰阴性菌细胞壁特殊结构 革兰阴性菌细胞壁较薄约10~15 nm, 肽聚糖只有1~2层, 细胞壁主要结构为外膜 (outer membrane), 占细胞壁干重的80%左右。外膜位于肽聚糖之外, 由内至外分为脂蛋白、脂质双层和脂多糖三部分 (图1-6)。

(1) 脂蛋白 (lipoprotein): 其蛋白质部分连接于肽聚糖四肽侧链的二氨基庚二酸 (DAP), 脂质部分连接于脂质双层, 使外膜和肽聚糖形成一个整体。

(2) 脂质双层: 其与细胞膜结构相似, 中间镶嵌多种蛋白质, 称外膜蛋白 (outer membrane protein, OMP), 具有重要的生理意义。如孔蛋白可容许小分子物质通过, 进行细菌细胞内外的物质交换, 同时可屏蔽大分子物质、青霉素等进入细胞, 有的外膜蛋白为噬菌体、性菌毛的受体。

(3) 脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS): 也称革兰阴性菌的内毒素 (endotoxin), 由脂质A、核心多糖和特异多糖三部分组成。

脂质A (lipid A) 位于脂多糖最内层, 为糖磷脂, 是内毒素的主要组分, 不同种属细菌的脂质A骨架基本一致, 无种属特异性, 故不同细菌产生的内毒素作用均相似。

核心多糖 (core polysaccharide) 位于脂质A和特异多糖之间, 由己糖、庚糖、2-酮基-3-脱氧辛酸等组成。核心多糖具有属特异性。

特异多糖 (specific polysaccharide) 位于脂多糖最外层, 由数个至数十个重复的寡糖单位组成, 每个寡糖含3~5个单糖。特异多糖即革兰阴性菌的菌体抗原 (O抗原), 具有种特异性。缺失特异多糖可导致细菌由光滑 (smooth, S) 型变为粗糙 (rough, R) 型。

革兰阴性菌外膜脂质双层与细胞膜之间有一间隙, 称周浆间隙 (periplasmic space)。该间隙含多种水解酶及具有毒力作用的胶原酶、透明质酸酶等, 与细菌的新陈代谢和致病作用密切相关。

革兰阳性菌和革兰阴性菌因细胞壁结构不同 (表2-1), 因此两类细菌在染色性、抗原性、致病性、对药物和消毒剂的敏感性等方面有显著差异。

表2-1 革兰阳性菌和革兰阴性菌细胞壁结构比较

细胞壁	革兰阳性菌	革兰阴性菌
厚度	厚, 20~80 nm	薄, 10~15 nm
机械强度	较坚韧	较疏松
肽聚糖含量	50层, 占细胞壁干重 50%~80%	1~2层, 占细胞壁干重 5%~20%
糖类含量	多, 约 45%	少, 15%~20%
脂类含量	少, 1%~4%	多, 11%~22%
磷壁酸	有	无
外膜	无	有

4. 细胞壁的功能 细胞壁的主要功能是维持菌体固有的形态, 保护菌体抵抗外界低渗环境。细菌内因高浓度的无机盐离子和有机物, 形成506.6~2 533.1 kPa (5~25个大气压) 的渗透压。因细胞壁强大的保护作用, 使细菌能承受内外环境巨大的渗透压差而不破裂, 并使细菌在相对低渗的环境中生存。

细胞壁为网状结构, 可参与细菌内外物质交换。菌体表面带有多种抗原表位, 可诱发机体的免疫应答。革兰阳性菌主要的抗原为磷壁酸, 革兰阴性菌抗原包括外膜的核心多糖、特