

高等医药院校教材

(供药学专业用)

微生物学

第二版

王道若 主编

人民卫生出版社

高等医药院校教材

(供药学专业用)

微生物学

第 二 版

王道若 主编

微生物学编审小组

组长 王道若 (华西医科大学, 副教授)

陈知本 (南京药学院, 副教授)

陈小英 (南京药学院, 副教授)

李福德 (沈阳药学院, 副教授)

蒋意如 (沈阳药学院, 讲师)

人 民 卫 生 出 版 社

微 生 物 学

第 二 版

王道若 主编

人 民 卫 生 出 版 社 出 版

(北京市崇文区天坛西里 10 号)

四川省金堂新华印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米 16开本 17印张 385千字

1979年8月新1版 1988年5月第2版第9次印刷

印数: 106,401—113,940

ISBN 7-117-00031-7/R·32 定价: 2.35元

编写说明

1983年10月在卫生部与国家医药管理总局的直接领导下,在南京成立了高等医药院校药学专业教材编审委员会;在委员会内分设了各学科教材编审小组,组织对试用教材的修订。现在这本《微生物学》教材,就是微生物学教材编审小组对1979年出版的供中药、药学专业用的《微生物学》试用教材进行修订后的新版本,专供医、药院校药学专业学生使用。

《微生物学》第一版由成都中医学院主编,参加编写的有四川医学院、南京药学院、南京医学院及成都中医学院。本次修订,卫生部及国家医药管理总局指定由华西医科大学(原四川医学院)、南京药学院及沈阳药学院负责,修订后的新版本主要供药学专业用,也供药学其他专业参考。鉴于中医学院的中药专业的培养目标与医、药院校药学专业培养目标不尽相同,供中药专业用的微生物学教材将另由中医学院组织编写,本教材在修订时删去了第一版中与中药专业结合紧密的内容。由于微生物学发展十分迅速,一些新的基本概念必须加以反映,所以在修订后的教材中均作了相应的介绍,同时对第一版内容作了全面的修订。

华西医科大学林志靖教授对本书初稿作了全面的审阅;卫生部药品生物制品检定所郑昌亮主任对抗生素的效价测定部分提出了许多宝贵的意见,人民卫生出版社编辑同志认真负责地审校了全书,把好了书稿的质量关,所有这些都是使得本书修订取得进展的重要原因,在此谨致以深切的谢忱。但是,由于我们的水平有限,本修订教材必然还有不少缺点和错误,请各院校在使用过程中,给我们提出,以便进一步修订提高。

王道若

1985年5月

目 录

绪言	1
微生物与微生物学	1
微生物学发展简史	5
微生物学的发展方向	7
第一篇 微生物概论	9
第一章 细菌	9
第一节 细菌的形态与结构	9
第二节 细菌的物理性状	19
第三节 细菌形态检查法的原则	20
第四节 细菌的营养与繁殖	22
第五节 细菌的新陈代谢	30
第六节 细菌的致病性	37
第二章 放线菌	39
第一节 放线菌的分类	40
第二节 链霉菌属的生物学特性	40
第三节 放线菌的其他代表类型	42
第三章 真菌	43
第一节 真菌的生物学特性	44
第二节 几类常见的真菌	47
第三节 真菌与人类疾病	51
第四章 病毒	54
第一节 病毒的形态、结构和分类	54
第二节 病毒的增殖	58
第三节 病毒的人工培养法	59
第四节 病毒的干扰现象和干扰素	63
第五节 病毒对理化因素的抵抗力及抗病毒的化学治疗剂	64
第六节 病毒的致病性	66
第七节 噬菌体	67
第五章 其他微生物	70
第一节 螺旋体	70
第二节 支原体	72
第三节 衣原体	74
第四节 立克次体	76
第六章 微生物在自然界及正常人体的分布	79
第一节 土壤中的微生物	79
第二节 水中的微生物	79
第三节 空气中的微生物	80

第四节	正常人体常见的微生物	81
第七章	灭菌与消毒	81
第一节	物理方法	82
第二节	化学方法	87
第八章	微生物的遗传和变异	91
第一节	遗传和变异的物质基础	91
第二节	基因型突变与表型改变	98
第三节	突变	100
第四节	遗传物质的转移	107
第五节	基因工程	109
第二篇	免疫学基础	112
第九章	抗原	112
第一节	构成抗原的条件	113
第二节	抗原的分类	115
第三节	医学上重要的抗原	116
第四节	佐剂	118
第十章	非特异性免疫	119
第一节	生理屏障	119
第二节	吞噬作用	120
第三节	正常体液因素	122
第十一章	特异性免疫	125
第一节	免疫系统	126
第二节	免疫应答形成的过程	131
第三节	免疫应答的调节	133
第四节	免疫耐受性	135
第五节	抗体	135
第六节	淋巴因子	142
第十二章	变态反应	144
第一节	第Ⅰ型变态反应	144
第二节	第Ⅱ型变态反应	145
第三节	第Ⅲ型变态反应	146
第四节	第Ⅳ型变态反应	146
第十三章	免疫学的实际应用	148
第一节	人工免疫和生物制品	149
第二节	免疫学诊断	152
第三篇	常见病原性细菌和病毒	158
第十四章	病原性细菌	158
第一节	球菌	158
第二节	肠道杆菌	163
第三节	白喉杆菌	172
第四节	分枝杆菌	173
第五节	厌氧芽胞杆菌	176

第六节 其他重要病原性细菌	177
第十五章 引起人类疾病的病毒	179
第一节 流行性感胃病毒	179
第二节 麻疹病毒	182
第三节 甲型肝炎病毒	183
第四节 乙型肝炎病毒	184
第五节 流行性乙型脑炎病毒	186
第六节 其他致病性病毒	188
第四篇 微生物在药物生产与药物检验上的应用	189
第十六章 抗生素	189
第一节 抗生素的概念和分类	190
第二节 抗生素产生菌的分离和筛选	194
第三节 抗生素的制备和生物合成	197
第四节 抗生素的效价、单位及效价测定法	206
第五节 耐药性	216
第十七章 微生物在其他药物生产中的应用	
第一节 维生素	221
第二节 氨基酸	225
第三节 酶及酶抑制剂	228
第四节 甾体化合物	230
第五节 其他产物	233
第十八章 菌种选育和保藏	235
第一节 菌种选育	235
第二节 菌种保藏和复壮	243
第十九章 微生物与药物变质	244
第一节 药物中的微生物	245
第二节 微生物引起的药物变质	246
第三节 防止药物污染微生物的措施	247
第二十章 药物的抗菌试验	248
第一节 常用的体外抗菌试验	248
第二节 杀菌试验及联合抗菌试验	249
第三节 抗菌试验的影响因素	253
第二十一章 药物制剂的微生物学检验	254
第一节 无菌药物制剂的无菌检验	254
第二节 口服及外用药物的微生物学检验	256

绪 言

微生物与微生物学

微生物的概念 微生物是指广泛存在于自然界, 体形微小, 具有一定形态结构, 并且能在适宜的环境中生长繁殖以及发生遗传变异的一大类微小生物。这些生物由于个体微小肉眼不能看到, 必须借助于光学显微镜或电子显微镜放大几百倍, 几千倍甚至数万倍才能看到。微生物包括藻类、细菌类 (包括细菌、放线菌、支原体、螺旋体、衣原体与立克次体)、蓝藻细菌、真菌 (包括酵母与霉菌)、原虫与病毒等。因而, 微生物是一群微小生物的总称。

微生物的分布与人类的关系 由于微生物具有种类繁多, 营养类型多, 适应环境能力强等特性, 所以, 微生物的分布极为广泛。水、土壤、空气中均有微生物的存在; 尤其在土壤中由于其中含有各种有机或无机物质及合适的水分和温度; 因而, 在土壤中微生物的数量及种类极为丰富, 在一克肥沃的土壤中微生物的数量可多达几亿至几十亿个。水中的微生物数量则视水中所含有机物的多少而有所不同。空气中的微生物主要来自尘埃与土壤, 在一般情况下不繁殖。

在自然界广泛存在的微生物绝大多数对人类是无害的, 其中一部分微生物可为人类所利用, 用于生产各种代谢产物。存在于自然界的各类微生物还参与自然界的物质循环。微生物在其生命活动中, 分解和利用周围环境中的有机物质作为养料, 除构成本身的细胞物质之外, 还有大量的有机物被分解成无机物和 CO_2 , 归还到土壤和大气中去, 以供植物用来合成有机物质。如没有微生物, CO_2 供应不足, 地球上生存的各种生物都会因食物不足而不能存在。与碳一样, 硫、氮亦通过一个由微生物为媒介的转化而完成其在自然界中的循环。此外微生物还对磷、铁、钾、钙、锰等化合物进行转化。这种转化构成生物生存所必需的条件。因而微生物与其他生物以及人类有着密切相关的联系。微生物还存在于人及动植物的表面以及人与动物同外界相通的腔道中, 如口腔、鼻咽腔、肠道、眼结膜、泌尿生殖道等也都寄生有不同种类及数量的微生物。在正常情况下, 寄生在人类和动物的各种腔道中的微生物是无害的, 有些尚具有抵抗某些病原微生物的作用。有些生活在肠道中的微生物还能合成某些维生素, 为宿主提供营养。但当条件发生改变时, 这种寄生于宿主内的微生物与宿主之间的相互关系也可发生变化。如: 寄生于体表、呼吸道、消化道中的微生物, 只有当机体生理功能正常时才能处于相对的稳定状态, 既不侵入机体内环境, 也不危害人类的健康; 如当机体的抵抗力减弱或有损害时, 这些微生物往往可侵入机体内环境而引起疾病。机体遭受到较大剂量的辐射线照射后或大面积灼伤时, 由于皮肤粘膜受到损害, 机体失去了天然存在的屏障, 同时体内杀微生物的因子亦大为减弱, 这种情况下, 经常寄居在体表与腔道中的微生物就有可能侵入血流, 引起严重的菌血症或败血症。具有此种特性的微生物通常称为条件致病菌。另有一部分微生物侵入人体或动植物体内可造成病害, 此类微生物称为病原微生物。

微生物学及其分科 微生物学是研究微生物在一定条件下的形态, 结构, 生理, 遗

传, 变异, 以及微生物的进化, 分类, 与人类、动植物、自然界之间相互作用等生命活动规律的一门科学。

微生物学根据应用范围的不同, 可将微生物学分为普通微生物学, 农业微生物学, 工业微生物学, 医学微生物学, 药学微生物学, 兽医微生物学, 卫生微生物学等等。总之, 由于微生物学应用的范围日益扩大, 同时因为科学技术的突飞猛进, 今后还会出现一些新的分支学科。

药学微生物学的范畴与药学专业的关系 药学微生物学除研究微生物的一般生命活动及其规律外, 还研究微生物在药学实践中的应用。因此其范畴除包括普通微生物学, 医学微生物学以及工业微生物学的有关内容外, 还包括保证药物质量以及开发新的微生物药物的理论与技能, 为保障人民健康事业服务。

微生物学与药学专业有着极为密切的关系, 一方面由于微生物本身或其代谢产物, 或由于微生物生命活动可转化某些物质成为有效的药物, 例如抗生素、维生素、氨基酸、酶类、核苷类、多糖、酵母、药用真菌等; 另一方面又由于它与药学专业中的许多学科, 如生物化学, 药理学, 药剂学以及药物分析等, 有着紧密的联系。因而微生物学在药学专业的教学中具有重要的地位。值得特别注意的是近年来由于分子遗传学与基因重组技术的迅速发展, 不少药品以及精细化学制品已可应用遗传工程的技术采用微生物(工程菌)进行生产, 如胰岛素、干扰素、生长激素、乙型肝炎表面抗原等均已获得成功。因此微生物学在药品生产上就有了更加重要的理论意义与实际价值。

本课程的内容 根据专业的特点, 本课程内容分为四篇。第一篇微生物概论, 主要叙述各类微生物的生物学特性, 分布, 消毒与灭菌, 遗传与变异等; 第二篇免疫学基础, 讨论免疫学的基本理论, 病原微生物与机体相互作用的一般规律以及免疫学的实际应用等; 第三篇常见病原性细菌和病毒, 主要叙述几种常见及重要的引起人类疾病的致病性细菌、病毒的生物学特性、致病性和防治原则; 第四篇微生物在药物生产与药物检验上的应用, 主要叙述抗生素, 微生物在药物生产中的应用, 菌种的诱变、育种和保藏, 微生物与药物变质, 抗菌试验以及药物制剂的微生物检验等。

学习微生物学主要应掌握微生物学的基本理论知识, 免疫学的基础知识, 与药物生产和检验直接有关的微生物的生物学特性和在医药工业中的应用, 以及熟练掌握药物的微生物学检验法, 抗菌试验等技术。

微生物的分类 微生物种类繁多, 但根据其生物学特性可分为若干类(见第一节所述)。但长期以来, 人们将所有的生物划分为动物与植物两个界(kingdom)。这种划分显然不甚合理, 引起很多争论。1866年Haecker提出将微生物分别从植物界与动物界中划分出来列为原生生物界(protista)。当时原生生物界并不包括非细胞型的病毒。1969年Wittaker提出将具有细胞结构的生物划分为五个界, 即原核生物界(prokaryotae)(包括细菌与蓝藻细菌), 真核原生生物界(protistae)(包括原虫与藻类), 真菌界(fungi), 植物界(plantae), 与动物界(animalia)。1970年以后, 又增加了病毒界(vira)。因而, 可将所有的生物分为六个界。微生物学所研究的对象是除去植物和动物两个界以外的四个界的生物。

现在根据微生物有无细胞以及细胞核的结构, 可将微生物划分为以下三类:

一、非细胞型微生物 个体极微小, 能通过细菌滤器, 由单一核酸(脱氧核糖核酸

DNA或核糖核酸RNA)及蛋白质所组成,无细胞结构,只能在活细胞内增殖,一般不能在光学显微镜下观察到,需用电子显微镜放大数万倍才可见到,如病毒。

二、原核细胞型微生物 只具有原始核,无核膜、核仁等结构,不进行有丝分裂,缺乏细胞器,具有DNA和RNA两类核酸。这一型微生物包括细菌、放线菌、螺旋体、支原体、立克次体和衣原体等。

三、真核细胞型微生物 具有高度分化的核,有核膜与核仁等结构,行有丝分裂,并具有细胞器,含有DNA和RNA两类核酸。这一类微生物包括真菌、藻类、原虫等。

细菌的分类和命名 根据林奈 (Linnaeus) 对动植物的分类在界下分为门 (phylum或division)、纲 (class)、目 (order)、科 (family)、属 (genus)、种 (species)。这种概念在原核细胞不十分适用,因在原核细胞没有精确的证据证明各种细菌之间的进化关系,门、纲、目的分类亦就不够成熟。1974年出版的第八版伯捷氏鉴定细菌学手册 (Bergey's Manual of Determinative Bacteriology, 8th Ed.) 将原核生物界分为二个门,一为蓝藻细菌门 (cyanobacteria),另一为细菌门 (bacteria)。在细菌门下不再强调纲、目等,将属细菌门的微生物分为十九群 (part),群以下分科、属、种。现将细菌门的分类列于表 1-1。

表 1-1 细菌门的分类

群	名 称	有关微生物
第1群	行光合作用细菌	
第2群	滑行运动的细菌	
第3群	有鞘细菌	
第4群	出芽细菌	
第5群	螺旋体	梅毒螺旋体 钩端螺旋体 回归热螺旋体
第6群	螺旋状及弯曲状细菌	小螺菌
第7群	革兰氏阴性需氧杆菌及球菌	绿脓杆菌 布鲁氏菌 醋酸杆菌
第8群	革兰氏阴性兼性厌氧杆菌	大肠杆菌 伤寒杆菌 痢疾杆菌
第9群	革兰氏阴性厌氧杆菌	拟杆菌
第10群	革兰氏阴性球菌和球杆菌	脑膜炎球菌
第11群	革兰氏阴性厌氧球菌	
第12群	革兰氏阴性无机营养细菌	硝化细菌
第13群	产甲烷细菌	
第14群	革兰氏阳性球菌	葡萄球菌 链球菌

群	名 称	有关微生物
第15群	芽胞杆菌和球菌	枯草杆菌 炭疽杆菌 破伤风杆菌 肉毒杆菌
第16群 第17群	革兰氏阳性无芽胞杆菌 放线菌及相关细菌	乳酸杆菌 白喉杆菌 结核杆菌 麻风杆菌 链霉菌
第18群	立克次体	Q热立克次体
第19群	支原体	沙眼衣原体 肺炎支原体

这种分类主要是根据形态学与生化反应来加以区分。近代由于分析方法的飞速发展，因而在细菌分类上亦已逐渐注意到某些成分的含量分析，如伯捷氏鉴定细菌学手册第八版中即已将细菌核酸的碱基对的克分子百分比作为分类依据之一。根据细胞壁中糖的组成可作为放线菌的分类依据之一。所以，在一些微生物中已应用化学分析方法对微生物分类进行研究。

细菌的命名一般采用生物学的双名法。细菌名称统一由拉丁语表示，即“拉丁双名法”，如金黄色葡萄球菌的学名为 *Staphylococcus aureus*。前面一个为属名，用名词表示应以大写字母开头；后一个为种名，用形容词表示。由于自然界生物种类太多，有时会发生同物异名，或同名异物的现象。为了避免误解，在种名之后附以命名者的姓。如金黄色葡萄球菌是 Rosenbach 所命名，因此金黄色葡萄球菌的学名全称是 *Staphylococcus aureus* Rosenbach。如在种内还有变种，则在种名后加变种名称，并在变种名称前加 var. (var. 为变种 *varieta* 的缩写)，如鼠伤寒沙门氏菌宾氏变种，其学名为 *Salmonella typhimurium* var. *binns*。如果仅指某一属的细菌，而不具体讲某一种时，则在属名后加 sp. 或 spp. 来表示。(sp 是种 *species* 的缩写，复数时用 spp.) 如 *Salmonella* sp. 即表示这是沙门氏菌属的细菌。

除采用学名外，通常还有通俗名称（俗称）。如结核分枝杆菌学名为 *Mycobacterium tuberculosis*，其俗称为结核杆菌，其英文名为 *tubercle bacillus*。

由密切相关的种组成属。如伤寒沙门氏菌、肠炎沙门氏菌、副伤寒沙门氏菌等等组成沙门氏菌属。但是细菌的属不如动、植物那样的明确，因而在细菌分类中常会遇到最初认为是一个属的细菌，以后又划分为几个属；或最初认为是不同属的细菌，以后又经修正为同一个属。

型 (type) 是同一菌种，在某种性质上有所区别，被认为是同种中的不同的型。例如根据抗原组成的不同，可分为不同的血清型 (sero-type)；又如根据对噬菌体或细菌素敏感性的不同，则可分为不同的噬菌体型 (phage-type) 或细菌素型 (bacteriocin-type)；如根据生化反应的差别可分成不同的生化型等等。

株 (strain) 系从不同来源的标本中所得的相同的菌种。具有典型特征的菌株，称

为标准菌株 (type strain), 由菌种保藏中心收藏并加以编号, 可供鉴定、生产或教学、研究上使用。

为了促进我国微生物菌种保藏的合作、协调与发展, 以便更好利用微生物资源为我国经济建设、科学研究和教育事业服务, 我国于1979年建立了中国微生物菌种保藏管理委员会(China Committee for Culture Collection of Microorganisms; CCCC), 并成立了若干个菌种保藏中心。这对促进我国与世界各国进行学术交流及促进我国微生物学的研究将起到重要作用。1970年成立了世界菌种保藏联合会 (World Federation of Culture Collection), 有55个国家参加, 包括328个保藏中心。在国际文献中经常提到的世界菌种保藏中心见表2。

表2 主要的世界菌种保藏中心

名 称	简 写	国 家
美国典型菌种保藏中心 (American Type Culture Collection)	ATCC	美国
北方地区研究室 (North Regional Research Laboratory)	NRRL	美国
国立典型菌种保藏中心 (National Collection of Type Cultures)	NCTC	英国
国立工业细菌保藏中心 (National Collection of Industrial Bacteria)	NCIB	英国
苏联科学院微生物研究所 (All-Union Collection of Microorganisms, Institut of Microbiology, USSR Academy of Science)	IM (BKM)	苏联
东京大学应用微生物研究所 (Institute of Applied Microbiology, University of Tokyo)	IAM	日本
大阪发酵研究所 (Institute for Fermentation, Osaka.)	IFO	日本
巴斯德研究所 (Institute Pasteur, Lyon)	IPL	法国

微生物学发展简史

微生物学是在社会经济、生产技术发展到一定水平后, 才逐渐形成的, 并在实践中不断积累经验加以总结、归纳、演绎而成。

从出土文物中发现, 我国在公元前十七世纪 (殷商时期) 就有酒、醴 (甜酒) 等的记载。这说明远在三千多年前我国早已应用微生物的知识于实践中, 并选育出许多质量优良的酒曲、酱曲、醋曲等。北魏 (公元386~534年) 贾思勰《齐民要术》一书中, 详细地记载了制醋方法。我国古代劳动人民还创造了豆类的发酵过程, 从而制成了酱。

在医学方面我国很早就应用茯苓、猪苓、灵芝等真菌治疗疾病, 应用含有植物抗生物质的药物如黄连、黄柏、白头翁等治疗传染性疾病, 利用水银和硫磺治疗皮肤病等。在四世纪初期东晋时代, 在葛洪所著《肘后方》一书中, 就有防治狂犬病的记载: “杀所咬犬, 取脑傅之, 后不复发。” 在十一世纪 (宋代) 就有种人痘预防天花的记载。到了十六世纪 (明代隆庆年间) 用人痘预防天花, 不仅在我国使用, 而且先后传至俄国、日本、朝鲜、土耳其、英国等地。人痘的发明是我国对世界医学的一大贡献。

关于微生物与传染病流行的关系, 我国在二千年前就初步有了认识, 如《素问》中

记载：“五疫之至，皆相染易，无问大小，病状相似”。在十一世纪（北宋末年）刘真人就有肺癆由虫引起之说。到十八世纪奥地利内科医生Plenciz主张传染病的病因是活的，每种传染病是由独特的活的物体引起。在清乾隆年间师道南所作《死鼠行》记载：“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……”描述了鼠疫在引起人类流行之前，先在鼠中流行。说明当时对鼠疫流行的规律已有相当清楚的认识。在预防医学方面，我国自古就有饮用沸水的习惯，这是预防肠道传染病的有效方法之一。近几百年来，旧中国由于腐朽的社会制度及长期闭关自守，使我国的微生物学亦如其他方面的科学技术一样没有得到应有的发展。直到解放以后才有了蓬勃的发展。

资本主义兴起以后，海外贸易日益频繁，由于航海事业的需要，促进了光学仪器的研究。至1676年荷兰人吕文虎克（Antony van Leeuwenhoek）用镜片制造出能够放大200倍左右的显微镜，观察了牙垢、粪便、井水及各种污水，发现许多球状、杆状、螺旋状的微小生物。这时人们才第一次在显微镜下观察到微生物的形态。

十九世纪六十年代，欧洲一些国家中占重要经济地位的酿酒工业和蚕丝业发生了酒变酸和蚕病的危害，提出了防治的要求，同时医学上的一些疾病也要求深入的认识与有效的治疗。这些都进一步推动了对微生物的研究，促进了微生物学的发展。法国科学家巴斯德（Louis Pasteur）经过大量的科学实验，证明了有机物质的发酵与腐败均由不同的微生物所引起，酒变质是由于杂菌生长繁殖的结果。并建立了用于杀灭微生物的加热方法，即巴氏消毒法。巴斯德不仅研究了“蚕病”的病原，而且还研究了动物及人类流行疾病的病原。他指出微生物之间不仅有形态学上的差别，而且在生理特性上也各不相同。巴斯德还证明经过充分煮沸的肉汤，在完全防止污染的条件下，不会发生变质。这就解决了当时有关“自然发生说”的长期争论。微生物学亦从形态学时代转入微生物生理学时代。

在微生物学发展史中，德国学者郭霍（Robert Koch）对微生物方法学有重要贡献，是微生物学研究方法的奠基人之一。他首先应用固体培养基分离各种细菌得到纯培养，只有纯培养获得成功才有可能对细菌进行分别的具体研究。他还创用了染色方法，以便于观察细菌的形态。此外，他还建立了实验动物感染法等。因为方法学的成就，他本人就发现了结核杆菌、霍乱弧菌等病原细菌。于1884年郭霍提出了确定病原菌的郭霍氏三原则：

1. 在相同的病例中都能分离出同一种病原菌，但不能在其他疾病患者或健康人中找到。
2. 必须能在体外获得纯培养，并能传代。
3. 这种纯培养接种于易感动物能引起典型疾病，并从这种实验感染的疾病中重新分离出相同的病原菌。

这些原则虽然不十分完善，但在肯定某一新的病原微生物中，仍有一定的指导意义。

在十八世纪末，英国医生琴纳（Edward Jenner）创用了牛痘接种，解决了天花的预防问题。接着巴斯德用减毒的细菌制成菌苗预防鸡霍乱，动物炭疽病；以后又用减弱毒力的狂犬病毒制成疫苗来预防人类狂犬病，为预防医学开辟了广阔的途径。同时开始

了对人类抗感染免疫本质的研究,形成了一派以梅契尼可夫(И.И. Мечников)为代表的细胞免疫学说,另一派以欧立希(Paul Ehrlich)为代表的体液免疫学说。两个学派进行了长期的争论,其实他们都是从不同角度片面强调了免疫的部分现象。随着研究的不断深入,现已了解到体液免疫与细胞免疫都是机体免疫系统中的重要组成部分,两者相辅相成,有时亦可相互制约。免疫反应一般对机体是有利的,但在特定条件下对机体也可造成损害。现在,免疫学发展很快,并已渗透到许多学科之中。

十九世纪末(1892年)俄国学者伊凡诺夫斯基(Д.И. Ивановский)首先发现烟草花叶病系由一种能通过细菌滤器,且在一般培养基上不能生长的有生命的物质所引起,这种物质称为病毒。由于组织培养、电子显微镜等新技术的应用,许多对人类致病的病毒相继被发现和分离成功。由于病毒知识的不断积累,目前已发展成一门独立的学科——病毒学。

传染病的化学治疗,开始于欧立希(Ehrlich)成功地合成了砷凡纳明(606)、新砷凡纳明(914),并用于治疗梅毒。由此开创了以化学制剂治疗微生物所致疾病的新时期。1935年杜马克(Domagk)发现百浪多息(Prontosil)可治疗链球菌感染。从百浪多息逐渐发展,就形成了现代的磺胺类药物。1929年英国弗来明(Fleming)发现了抑制革兰氏阳性细菌的青霉素(Penicillin),但至1940年经Florey与Chain继续研究并提纯了青霉素,才使之应用于临床,开创了化学治疗的新时代。在此以后又陆续发现了不少抗生素,对传染病的治疗和控制都起了重要的作用。

至本世纪七十年代,由于分子生物学,分子遗传学以及生物化学等方面的进展,微生物学亦随之进入了分子水平,这就给微生物学的发展开拓了广阔的前景。

微生物学的发展方向

解放以来,在党和政府的领导下微生物学与其他学科一样取得了飞跃的发展。在防治传染病上,由于大力开展爱国卫生运动与生产了各类生物制品,普遍进行预防接种,在短期内基本上消灭了一些烈性传染病,如天花、鼠疫等。其他一些传染病的发病率也大为下降。1949年我国在上海建立了第一座抗生素工厂以后,几十年来有了很大的发展。目前在品种与产量方面基本上已可满足人民保健事业的需要。近年来应用基因工程使微生物生产某些药品,亦已获得成功,有的并已投入生产。此外单克隆抗体技术亦已得到较广泛的应用。

在病原体研究方面,我国于1956年首先分离出沙眼衣原体。1959年分离出麻疹病毒,并成功地制成麻疹减毒活疫苗。1972~1973年还分离出流行性出血性结膜炎的病原体等。

总之,解放后我国微生物学不仅在上述几方面取得进展,在新抗生素的研究;微生物学诊断,免疫学应用等方面也都取得了较好的成绩。但与世界先进水平相比,还有不少的差距,亟待努力赶上。

今后,微生物学在应用方面,首先要充分利用、改造现在已经利用的一些微生物。同时要努力开发新的微生物资源,扩大以微生物为来源的药品的种类,充分利用这方面的潜力。在筛选菌种的过程中,需从不同科属的菌种进行筛选;应建立新的筛选方法与模型。如在筛选抗生素时可着重筛选抗耐药性菌株的抗生素,或抗绿脓杆菌的抗生素,

或抗肿瘤、抗病毒、抗真菌的抗生素。此外，还可采用诱变或杂交等技术以改变现有的产生抗生素的微生物的遗传物质，从而改变现有抗生素的结构与作用。其次要加强抗感染免疫的研究，尤其是分析各种抗原与抗感染免疫的关系，以制造各种化学疫苗或亚单位疫苗，从而提高生物制品的质量。第三是要进一步解决耐药性问题，除从抗生素中继续发现新的有效抗生素外，还可从酶抑制剂或质粒消除剂等方面加以考虑。

在基础理论方面，需要进一步对微生物的结构与功能，代谢，遗传以及与人类之间的相互关系等方面进行深入研究。以便使微生物更好为人类所控制与应用。

由于七十年代以来基因重组技术得到一些突破，基因工程不再只是实验室的规模，有的已在工业生产中应用。今后，如将微生物的固氮基因转移到植物中去；生产一些精细化学药物（如某些酶类或激素类）将对人类带来更多的利益及满足人类多方面的需要。如果能进一步对微生物遗传物质的排列，以及基因的控制与表达的机制有更透彻的了解，这将有可能解决正常细胞与不正常细胞（包括肿瘤）的分化，并创造出前所未有的新物种。

任何事物总是向前发展的，我国的微生物学也必然不断前进。我国微生物学工作者正以辩证唯物主义思想为指导，运用现代科学技术，使微生物学在医药卫生、工农业生产中朝着人民需要的方向迅速发展，为加速实现我国社会主义的四个现代化而作出应有的贡献。

（南京药学院 陈知本）

第一篇 微生物概论

第一章 细 菌

细菌 (bacteria) 是原核生物中的一类单细胞微生物, 由二分裂法繁殖。细胞是所有生物的基本单位, 一个单独的细菌细胞, 就是一个独立生活体。细菌体积虽小, 也有一定的形态与结构, 同一种的细菌细胞聚集体有相似的形态特征。细菌的形态结构, 与其在宿主体内、外繁殖, 致病, 免疫, 耐药及发酵等特性有密切关系。了解细菌的形态特征, 除能鉴别细菌的形态外, 还对理解细菌的生理功能、传染免疫、遗传变异、消毒灭菌等方面, 也都有一定的意义。

第一节 细菌的形态与结构

一、细菌的大小和基本形态

细菌的个体很小, 通常以 μm (微米) 作为测量单位。1 μm 等于1/1000mm, 必须借助显微镜放大数百倍以上才能看清楚。不同种类的细菌, 其大小与形态是不一样的; 同一种细菌随生活环境的改变和菌龄不同, 也有变化。但在一定条件下, 细菌有相对稳定的基本形态。根据外形不同, 可将细菌分为球菌、杆菌和螺形菌三类(图1-1)。

(一) 球菌 (cocci)

单个球菌直径为0.8~1.2 μm , 平均1.0 μm 。呈球形、类球形, 球菌分裂后产生的新细胞常保持一定的排列方式, 在分类鉴定上有一定意义。

1. 双球菌 (diplococci) 由一个平面分裂、分裂后两个球菌成对排列, 接触面扁平 (如肺炎球菌) 或稍凹陷 (如脑膜炎球菌)。

2. 链球菌 (streptococci) 分裂后的两个球菌, 在一个平面上分裂, 分裂后排成链状, 如溶血性链球菌。

3. 四联球菌 (tetrads) 由两个互相垂直的平面分裂, 分裂后每四个球菌呈正方形排列。

4. 八叠球菌 (sarcina) 由三个互相垂直的平面分裂, 分裂后每八个球菌呈立方体排列。

5. 葡萄球菌 (staphylococci) 在多个不同角度的平面上分裂, 分裂后堆积成葡萄串状, 如金黄色葡萄球菌。

(二) 杆菌 (bacilli) 杆菌在细菌中种类最多。各种杆菌的长短、宽窄

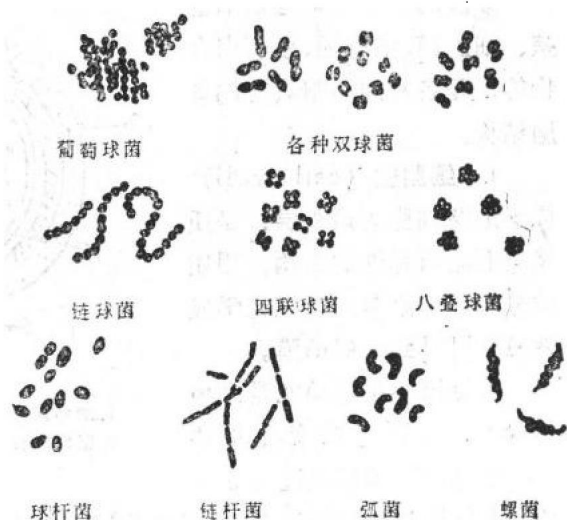


图 1-1 各种细菌的形态与排列

不一，长 $2\sim 5\mu\text{m}$ ，宽 $0.5\sim 1.0\mu\text{m}$ 。一般说来，同一种杆菌其宽窄比较稳定，而长短常因培养条件等不同而有较大的变化。大肠杆菌、伤寒杆菌长约 $2\sim 3\mu\text{m}$ 称为中等大小杆菌，菌体较长者称长杆菌，较短者称短杆菌，菌体短粗呈卵圆形者称球杆菌。菌体末端多呈钝圆，也有少数呈方形、尖形、膨大呈棒状。大多数杆菌分裂后呈散在状态，也有杆菌为长短不同的链状如枯草杆菌，分枝状排列的称为分枝杆菌，八字形排列者如谷氨酸棒状杆菌。

(三) 螺形菌 (spirillar bacteria)

菌体弯曲，分为两类：

1. 弧菌 (vibrios) 菌体只有一个弯曲，呈香蕉状，如霍乱弧菌。
2. 螺菌 (spirilla) 菌体有数个弯曲，具有坚韧的细胞壁，菌体较硬，如鼠咬热螺菌。

二、细菌的不规则形态

细菌在幼龄和在适宜环境下，形态正常、整齐、表现其特定形态，但环境条件改变，细菌则出现不规则形态，称多形性。如在陈旧培养物中，或培养的温度和酸碱度波动太大，需氧菌的供氧不足，培养基中含有药物、抗生素等，细菌细胞常出现不正常形状，如菌体变小、变粗或有的细胞膨大，出现梨形、丝状等多种形状。由于环境条件一时改变而引起的多形性是暂时的，若将细菌转移到新鲜培养基中或重新获得适宜条件，又可恢复原来的正常形态。

三、细菌的细胞结构

细菌细胞的结构包括基本结构和特殊结构。研究细菌细胞结构的方法，除使用光学显微镜和染色法外，还应用电子显微镜和超薄切片等方法，以阐明细菌的超微结构(图1-2)。

(一) 细菌的基本结构

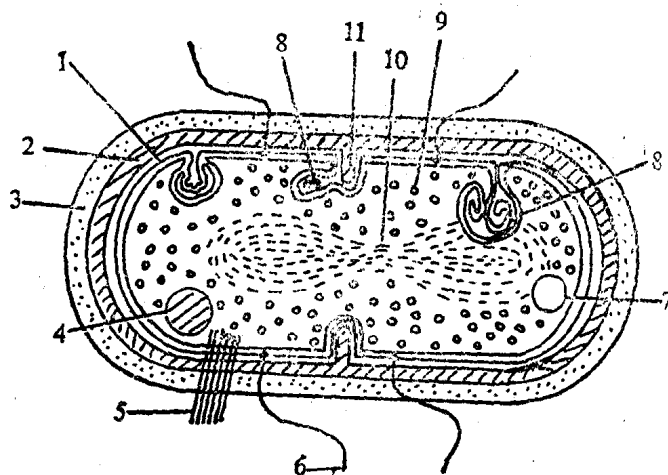
细菌的基本结构包括细胞壁、细胞膜、细胞质、核和内含物等；是各种细菌都具有的细胞结构。

1. 细胞壁 (cell wall)

位于细菌细胞的最外层，是质坚韧而略有弹性的结构。用质壁分离法和染色法，在光学显微镜下可见到一层薄膜。

细胞壁的主要功能是保护细胞不易受渗透压变化而破坏。菌体内渗透压很高 ($5\sim$

25个大气压)，由于细胞壁的保护作用，细菌才能在比菌体内渗透压低的培养基中生长。细胞壁还有维持细胞外形的作用，失去细胞壁后，各种形状 of 细菌都将变成球形。细胞



1. 细胞质膜 2. 细胞壁 3. 荚膜 4. 异染颗粒 5. 菌毛 6. 鞭毛
7. 脂质颗粒 8. 中介体 9. 核糖体 10. 核 11. 横隔壁

图1-2 细菌细胞结构模式图