

医学微生物学

(供高等医学院校中医、针灸、推拿、骨伤、
养生康复等专业用)



YIXUE WEISHENGWUXUE YIXUE WEISHENGWUXUE

- 主 编 章育正 吕乃群
- 副主编 潘达鑫 张德山 赵 琳
- 上海科学技术出版社

医学微生物学

（供高等医学院校中医、针灸、推拿、骨伤、养生康复等专业用）

主 编 章育正 吕乃群

副主编 潘达鑫 张德山 赵 琳

上海科学技术出版社

医学微生物学

(供高等医学院校中医、针灸、推拿、骨伤、养生康复等专业用)

主编 章育正 吕乃群

上海科学技术出版社出版

(上海瑞金二路450号)

新华书店上海发行所发行 江苏扬中印刷厂印刷

开本787×1092 1/16 印张14.5 字数338,000

1991年6月第1版 1991年6月第1次印刷

印数: 1—14,000

ISBN 7-5323-2466-4/R·745

定价: 4.80元

编写人员 (按姓氏笔划为序)

王桂山	黑龙江中医学院	副教授
吕乃群	辽宁中医学院	教授
李端芬	天津中医学院	教授
伍学洲	江西中医学院	副教授
安秀玲	天津中医学院	讲师
吴琦	北京中医学院	副教授
张德山	黑龙江中医学院	教授
陈琴琪	湖北中医学院	讲师
杨蕊英	上海中医学院	副教授
赵琳	北京中医学院	教授
骆永珍	成都中医学院	副教授
姜欣	辽宁中医学院	讲师
胡晓蕙	天津中医学院	讲师
姚颂一	上海中医学院	讲师
章育正	上海中医学院	教授
潘达鑫	江西中医学院	教授

前 言

中医院校的《微生物学》教材已编写过两版,它们结合了中医的特点,在中医院校的微生物学教学中起了很大作用。近年来,微生物学与免疫学发展迅速,新的病原微生物不断发现,过去认为已被控制的某些病原微生物其感染率又有增加的趋势,中医中药与免疫关系的研究有很多成果。因此,亟待对原有的教材加以补充和修订,以适应形势发展的需要。

中医院校微生物学教材的编写有其一定的难度,由于教学时数少,既要考虑内容的“少而精”,又要保证本学科的系统性、完整性;既要反映现代微生物学领域里的新进展、新成果,同时又要发扬中医特色。这些问题都需在原来教材基础上作进一步的尝试和探索。

有鉴于此,我们八所中医院校的微生物学教师,在原来教材的基础上集体编写了这本《医学微生物学》。在内容上,有关环境细菌的微生态学、遗传与变异、免疫学、性传播疾病的病原体、真菌和病毒学方面都增加和补充了新的进展和内容,同时,加深和扩大了中药的抗菌作用内容;较大幅度地补充了近年来中医药与免疫方面的最新科研成果。本书在很大程度上体现了本专业新的进展,并在发扬中医中药特色方面也向前推进一步。

限于篇幅,而本学科发展又较快,为了适应形势,我们用小字加排了一些内容,作为教学的补充或参考资料。

我们将实验指导一并编入,各校可根据具体情况,在实验课中决定取舍。

本书可作为医学院校中医、针灸、推拿、骨伤、养生康复等各专业的教科书,也可作为夜大、电大、职大微生物及免疫学进修班的教材。此外,广大的中西医结合的研究工作者、医护人员也可在工作中作为参考。

本教材承上海科学技术出版社的大力支持,使本书的编写工作得以顺利完成,在此表示诚挚的感谢。

限于水平,不当和错误之处在所难免,请不吝批评指正,俾便作进一步的修改。

章育正 吕乃群

目 录

1 绪言.....1	2.8.4 细菌侵入数量与侵入部位.....42
1.1 微生物与医学微生物.....1	2.8.5 感染的来源.....42
1.2 微生物学发展简史.....2	2.8.6 感染的类型.....42
1.3 微生物学与中医学.....4	2.8.7 医源性感染.....42
2 细菌学概述.....6	3 免疫学基础.....44
2.1 细菌的形态与结构.....6	3.1 免疫概述.....44
2.1.1 细菌的大小与基本形态.....6	3.1.1 免疫的概念和功能.....44
2.1.2 细菌的结构.....7	3.1.2 机体天然防御功能(非特异性免疫).....45
2.1.3 细菌形态学检查.....14	3.2 抗原.....49
2.2 细菌的生理.....15	3.2.1 抗原的概念.....49
2.2.1 细菌的营养.....15	3.2.2 抗原必备的条件.....49
2.2.2 细菌的新陈代谢.....16	3.2.3 抗原的种类.....51
2.2.3 细菌的生长繁殖.....20	3.2.4 医学上常见的抗原.....51
2.2.4 细菌的人工培养.....22	3.3 免疫系统.....53
2.3 环境与微生物.....23	3.3.1 免疫器官.....53
2.3.1 微生物在自然环境中的分布.....23	3.3.2 免疫细胞.....55
2.3.2 环境中微生物与食品污染和食物中毒.....26	3.3.3 免疫体液性因子.....60
2.4 消毒与灭菌.....26	3.3.4 免疫球蛋白.....61
2.4.1 消毒灭菌的基本概念.....26	3.4 免疫应答.....65
2.4.2 消毒灭菌方法.....26	3.4.1 体液免疫应答.....66
2.5 中药的抗菌作用.....29	3.4.2 细胞介导的免疫应答.....67
2.5.1 中药抗菌作用简介.....29	3.4.3 免疫应答的调节.....68
2.5.2 中药的抗菌效力测定.....30	3.5 变态反应.....69
2.6 噬菌体.....33	3.5.1 第Ⅰ型变态反应.....69
2.6.1 噬菌体的生物学性状.....33	3.5.2 第Ⅱ型变态反应.....73
2.6.2 噬菌体的增殖和溶菌.....34	3.5.3 第Ⅲ型变态反应.....75
2.6.3 噬菌体在医学上的应用.....34	3.5.4 第Ⅳ型变态反应.....77
2.7 细菌的遗传与变异.....34	3.6 免疫学的应用.....80
2.7.1 常见的细菌变异现象.....35	3.6.1 免疫学诊断.....80
2.7.2 细菌的遗传物质基础.....35	3.6.2 免疫学防治.....87
2.7.3 细菌变异的机理.....36	3.7 中医药与免疫.....90
2.7.4 细菌的耐药性及其遗传.....37	3.7.1 中医理论与免疫.....91
2.7.5 细菌遗传变异在医学上的应用.....38	3.7.2 中医临床与免疫.....92
2.8 细菌的致病作用.....39	3.7.3 针灸与免疫.....93
2.8.1 细菌的感染.....39	3.7.4 中药与免疫.....94
2.8.2 条件致病菌与菌群失调.....39	4 原核细胞型微生物(一).....100
2.8.3 病原菌致病的物质基础.....40	4.1 病原性球菌.....100

4.1.1 葡萄球菌	100	5.3.2 沙眼衣原体	150
4.1.2 链球菌	103	5.3.3 肺炎衣原体	151
4.1.3 肺炎球菌	106	5.4 螺旋体	152
4.1.4 脑膜炎球菌	106	5.4.1 钩端螺旋体	152
4.1.5 淋球菌	108	5.4.2 梅毒螺旋体	153
4.2 肠道杆菌	110	5.4.3 回归热螺旋体	154
4.2.1 埃希菌属	111	5.4.4 奋森螺旋体	155
4.2.2 沙门菌属	113	5.4.5 莱姆病螺旋体	155
4.2.3 志贺菌属	118	5.5 放线菌	155
4.2.4 变形杆菌	120	5.5.1 衣氏放线菌	155
4.2.5 小肠结肠炎耶尔森菌	120	5.5.2 诺卡菌	156
4.3 弧菌	121	6 真菌	153
4.3.1 霍乱弧菌	121	6.1 真菌概述	158
4.3.2 副溶血性弧菌	123	6.1.1 真菌的生物学性状	158
4.4 弯曲菌属	124	6.1.2 真菌的致病性与免疫性	160
4.5 厌氧性细菌	125	6.1.3 真菌的微生物学检查法	161
4.5.1 概述	125	6.1.4 真菌性疾病的防治原则	162
4.5.2 厌氧芽胞杆菌	127	6.2 主要病原性真菌	162
4.5.3 无芽胞厌氧菌	131	6.2.1 深部感染真菌	162
4.6 白喉杆菌	133	6.2.2 皮下组织感染真菌	165
4.7 分枝杆菌属	135	6.2.3 浅部感染真菌	165
4.7.1 结核杆菌	135	6.2.4 产毒真菌	167
4.7.2 非结核分枝杆菌	138	7 病毒	168
4.7.3 麻风杆菌	138	7.1 病毒概述	168
4.8 其他病原性细菌	139	7.1.1 病毒的基本特性	168
4.8.1 绿脓杆菌	139	7.1.2 病毒的致病性与免疫性	172
4.8.2 军团菌属	140	7.1.3 病毒感染的实验室检查	177
4.8.3 动物源性细菌	141	7.1.4 病毒感染的防治	178
4.8.4 流行性感胃杆菌	143	7.2 呼吸道感染病毒	179
4.8.5 创伤感染性弧菌	143	7.2.1 流行性感胃病毒	179
5 原核细胞型微生物(二)	144	7.2.2 麻疹病毒	182
5.1 支原体	144	7.2.3 呼吸道合胞病毒	183
5.1.1 概说	144	7.2.4 腺病毒	184
5.1.2 肺炎支原体	145	7.2.5 其他呼吸道感染病毒	184
5.1.3 解脲脲原体	146	7.3 消化道感染病毒	186
5.1.4 其他支原体	146	7.3.1 脊髓灰质炎病毒	186
5.2 立克次体	146	7.3.2 柯萨奇病毒	187
5.2.1 概说	146	7.3.3 埃可病毒	188
5.2.2 斑疹伤寒立克次体	147	7.3.4 轮状病毒	188
5.2.3 恙虫病立克次体	148	7.4 肝炎病毒	189
5.2.4 其他立克次体	148	7.4.1 甲型肝炎病毒	190
5.3 衣原体	149	7.4.2 乙型肝炎病毒	191
5.3.1 概述	149	7.4.3 丙型肝炎病毒	191

7.4.4 丁型肝炎病毒·····	195	8.2 细菌的生物学特性实验·····	207
7.4.5 戊型肝炎病毒·····	195	8.2.1 细菌形态观察·····	207
7.5 虫媒病毒和流行性出血热病毒·····	195	8.2.2 细菌的人工培养·····	209
7.5.1 流行性乙型脑炎病毒·····	196	8.2.3 细菌的分布·····	211
7.5.2 森林脑炎病毒·····	197	8.2.4 消毒与灭菌·····	211
7.5.3 登革热病毒·····	197	8.3 免疫学实验·····	213
7.5.4 肾综合征出血热病毒·····	198	8.3.1 吞噬试验·····	213
7.5.5 新疆出血热病毒·····	199	8.3.2 淋巴细胞转化试验·····	213
7.6 疱疹病毒·····	199	8.3.3 E-花环试验·····	213
7.6.1 单纯疱疹病毒·····	200	8.3.4 血清学试验·····	214
7.6.2 水痘-带状疱疹病毒·····	201	8.4 病原性细菌实验·····	215
7.6.3 巨细胞病毒·····	201	8.4.1 化脓性球菌·····	215
7.6.4 EB病毒·····	202	8.4.2 肠道杆菌·····	216
7.7 狂犬病病毒·····	202	8.4.3 厌氧性细菌·····	217
7.8 逆转录病毒·····	204	8.4.4 白喉杆菌·····	219
7.8.1 人类免疫缺陷病毒·····	204	8.4.5 结核杆菌及麻风杆菌·····	219
7.8.2 人类T细胞白血病病毒·····	206	8.5 病毒及其他微生物实验·····	219
8 医学微生物学实验·····	207	8.5.1 病毒·····	219
8.1 实验室规则·····	207	8.5.2 其他微生物·····	221

1 绪 言

1.1 微生物与医学微生物

微生物(microorganism) 是一群体积微小、构造简单、肉眼不能见到的微小生物,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看到。虽然微生物个体微小,但在自然界分布很广,对外界环境适应性强,在适宜条件下能迅速吸收营养物质而很快繁殖,故与人类关系极为密切。

自然界,在江河、湖泊、海洋、土壤和空气中有数量不等、种类不一的微生物存在。在人类、动植物的体表,在人、畜与外界相通的呼吸道、消化道等腔道中,也有多种微生物寄生着。绝大多数的微生物对人无害而有益。自然界中的氮、碳、硫等元素的循环靠微生物来完成,例如,土壤中的动物的尸体和排泄物以及枯萎的植物,即靠土壤中微生物通过腐败和发酵作用,将这些有机蛋白质转化为含氮的无机化合物,如氨、亚硝酸盐、硝酸盐等才能供植物生长的需要;根瘤菌能固定空气中游离的氮气,为植物所利用,而植物生长后再被人类和动物所利用。由此可见,没有微生物,植物就不能生长,人类和动物的生活和生存将受到影响。

微生物的新陈代谢非常活跃和多样化,在工农业生产和医药方面也被广泛利用。农业上可用来发酵饲料、制造细菌肥料和生长激素;还可用来杀灭害虫,如将苏云金杆菌感染害虫,使之在害虫肠道内生长繁殖,分泌毒素而杀死害虫。此外,在食品、发酵、制革、化工、冶金等行业也可多方面地利用。以微生物发酵法代替盐酸水解法制造味精,可以降低成本和大大节约粮食。

在医药卫生方面,几乎所有的抗生素都是来自微生物的代谢产物;维生素、辅酶、ATP等制品也是利用微生物制造的;废水处理和毒物无害化也可应用微生物进行。

近年来遗传工程和微生物工程的迅速发展,为工业和医药的发展开辟了广阔的前途。

微生物种类繁多,约有10万种以上,根据其结构、组成等差异,可分成三大类:

(1) 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。胞浆内有完整的细胞器。真菌属此类。

(2) 原核细胞型微生物 仅有原始核结构,无核膜和核仁,细胞器很少。大多数类型微生物属此类,如细菌、放线菌、螺旋体、支原体、衣原体和立克次体等。

(3) 非细胞型微生物 体积微小能通过除菌滤器,没有细胞结构,无完整酶系统,必须在活细胞内增殖,只有核酸和蛋白质衣壳,病毒属此类。此外,还有更小的类病毒、拟病毒和朊病毒。

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、分类以及与人类、动物、植物、自然界相互关系等问题的一

门科学。

在一般情况下,寄生在人类口腔、鼻咽部和消化道等处的微生物是无害的,其中有的还能与病原微生物起着拮抗作用;有的能综合人体所需的维生素,如硫胺素、核黄素、烟酸、维生素B₁₂、维生素K和氨基酸等营养物质,供人体利用。还有一部分微生物能引起人和动、植物疾病,称为病原微生物。本课程是着重讨论与人类疾病有关的微生物。

医学微生物学(medical microbiology) 是研究病原微生物的生物学特性及其与人体相互作用的规律的科学。医学微生物学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病原微生物的生物学性状、感染与免疫机理、特异性诊断和防治,用以控制和消灭感染性疾病和有关免疫性疾病的方法和机理。免疫学起源于抗传染的研究,它是与传染病作斗争过程中发展起来的,免疫学与微生物学是携手并进的,所以本课程也包括免疫学的基本内容。

本课程分为细菌学总论、免疫学基础、细菌学、病毒学、真菌学和其他微生物学几个部分。学习微生物学需以生物学、生理学、组织细胞学和生物化学等学科为基础,同时又为学习病理学、药理学和传染病学等有关临床学科打下基础。学习微生物学和免疫学知识,对整理、提高和发扬中医药学、中西医结合有重要意义。

1.2 微生物学发展简史

(1) 我国古代对微生物及传染病的认识 我国早在公元前二千多年,就利用微生物来酿酒,公元六世纪(北魏时)的《齐民要术》一书中,详述了制造酒曲、醋曲的方法和原理,所用的“饼曲”是微生物较好的保存方法。二千年前的《素问》描述了传染病的情景,“五疫之至,皆相染易,无问大小,症状相似”。东晋葛洪(265~341年)在《肘后方》中对恙虫病、天花、肺结核和马鼻疽等传染病也都有记载。十一世纪北宋刘真人即主张结核病由活病原体引起。十八世纪清朝师道南所作《鼠死行》正确描述了鼠疫流行的规律性。我国中药药源丰富,很早就对不少药物的作用有详细的记载,如早在《神农本草经》中就有“黄连止泻”的记载,用雄黄、水银制剂治疗皮肤病,用白头翁、黄柏、苦参治痢,大枫子油治麻风,生砒、轻粉、水银治梅毒等抗菌抗传染疗法,也早于国外多年。我国自古以来就把灵芝、神曲、冬虫夏草、茯苓等真菌用于医疗,近年来人工培养获得成功,如将灵芝在发酵罐中培育,使之大量生产并得以普遍应用。在免疫学方面,我国在二千年前的《内经》中即有“扶正祛邪”的思想,与近代免疫学思想相一致。现已证实,中医中药能调节机体的免疫功能,对多种免疫性疾病具有疗效。

(2) 微生物形态学时期 1676年荷兰人吕文虎克创造了第一架原始显微镜,观察到牙垢、污水、粪便中的许多球状、杆状和螺旋状微小生物,从而打开了显微镜下的另一个生物世界。

(3) 微生物生理学时期 十九世纪初期,酿酒业和蚕丝工业在欧洲占重要经济地位,但受到了酒变酸和蚕病的影响,法国科学家巴斯德经过大量科学实践,发现酒的发酵是微生物引起,酒变酸是由于发酵过程中被空气中其他杂菌污染所致,他创造了加温处理方法(巴斯德消毒法),可以防止酒类变质。巴斯德还研究了蚕病的病原,同时,也研究了其他动物和人的传染病病原体,取得了一系列成就。根据巴斯德消毒防腐原理,英国外科医生李斯特创造了无菌外科手术法,使手术感染率大大降低。德国医生郭霍发明了固体培养基,用来分离培养获得细菌的纯培养,并发明了细菌的染色法和动物的实验感染法,应用了这些方法发现了炭疽、结核和霍乱等病原体,由此而推动当时的微生物工作者发现了更多的病原微生物。

(4) 免疫学萌芽时期 我国最早即发明了人痘预防天花法,但未得到发展,直到1798年英国医生琴纳创制了牛痘苗预防天花,为预防医学开辟了广阔途径。随后,巴斯德用减低毒力方法创造了鸡霍乱、炭疽菌苗与狂犬病疫苗。1890年德国 Behring和日本北里发明了白喉抗毒素。从此引起了人们对感染免疫本质

的研究,十九世纪末叶,俄罗斯学者梅契尼可夫观察了吞噬细胞的吞噬作用,创立了细胞免疫学派;以欧立希为代表的学者认为机体的免疫能力,主要决定于血清中的抗体,是为体液免疫学派。由于两派的长期争鸣,促进了以后免疫学的进一步发展。

(5) 病毒的发现 1892年俄罗斯学者伊凡诺夫斯基用患烟草花叶病的烟叶,经过研磨过滤制成无菌滤液,用之仍能感染其他烟叶,证实了自然界还有更小的微生物—病毒存在。此后,由于组织培养和鉴定技术的发展,陆续发现了更多对人、畜致病的病毒,并进一步弄清了病毒与支原体、衣原体的区别。

(6) 化学药剂与抗生素的发现 1910年欧立希合成砷化合物606和914来治疗梅毒,1935年杜马克用原始的磺胺药百浪多息治疗链球菌感染,1929年弗来明发现青霉素,1943年华克斯曼发现了链霉素,此后化学治疗剂和抗生素即不断出现,为传染病的防治提供有力武器。

(7) 现代微生物学与免疫学

近几十年来,随着物理学、化学、生物学的突飞猛进,电子显微镜、免疫荧光、免疫酶标、放射性核素标记、组织化学、细胞培养、单克隆抗体技术、分子杂交、电子计算机等新技术的应用,使微生物学及免疫学得到极为迅速的发展。细菌和病毒的研究提高到亚超微结构和分子水平,对细菌、病毒的结构与功能的关系、新陈代谢、遗传变异、致病原理及生命活动规律等加深了了解,细菌毒性物质的性质及作用得到进一步阐明,发现了霍乱弧菌、炭疽杆菌、大肠杆菌和鼠疫杆菌产生的外毒素及其性质。微生物鉴定技术的不断改良,电子仪器自动化以及快速诊断技术的发展,使传染病的诊断趋向快速和更加准确化,不断分离到一些新菌种,提高了对非芽胞厌氧菌的培养阳性率、了解其种类及在人体分布和致病情况。在病毒方面,近年来在非洲发现了数种烈性传染病,如拉沙热、绿猴热和埃波拉病等,这些病毒传染病有较高的病死率。八十年代发现了人类免疫缺陷病毒(HIV)所致的获得性免疫缺陷病综合征(AIDS,艾滋病),已知此病在全世界流行较广,并对人类健康有很大的危害性。六十年代末七十年代初,发现了对植物致病比病毒更小的类病毒(Viroid),因此,有人推测人类的C-J病(Creutzfeldt-Jakob-disease)、库鲁(Kuru)病等也可能由类病毒引起。生物制品的创新,新抗生素的不断发现,在传染病的防治上发挥了很大作用。由于微生物结构简单、繁殖快、容易培养,因此用来作为研究遗传学和遗传工程的工具,现已能将一种生物基因的DNA中段移植到细菌或真菌体内,这种基因可以随之分裂而传代。基因工程中所用的限制性内切酶即是细菌的代谢产物。细菌质粒和噬菌体都是遗传工程中的重要载体,现已可将乙型肝炎病毒的DNA经质粒植入大肠杆菌或酵母菌中,使之表达乙肝病毒抗原物质,用来制作疫苗,同样原理可以用来制备胰岛素和干扰素或其他疫苗等。

近二十年来,免疫学有飞速发展。Burnet和Jerne提出的细胞系选择学说和免疫网络调节学说,较好地解决了抗体的产生、免疫记忆、免疫耐受、移植免疫、自身免疫和变态反应等问题,在理论上和实际上皆有重要意义。近代免疫学已认识到机体具有完善的免疫系统,对其各个组成,如胸腺、淋巴细胞和巨噬细胞等的性质和功能均有较深入的了解,对抗体和补体的研究也有突破性的成果,近年来更发现了多种细胞因子及其作用。单克隆抗体技术、免疫酶标法、发光免疫法、分子探针技术和放射免疫法等新技术的应用,大大促进了免疫学的发展。免疫学与生长、遗传、衰老、肿瘤、移植和自身免疫的发生等都有密切关系。它既有本身理论,又牵涉到细胞生物学、分子生物学、生物化学等多种学科,而且渗透到基础医学、临床医学和预防医学各个领域,与很多非感染性问题有关,免疫学已超越了抗感染免疫范围而逐渐发展成为一门独立学科。

(8) 新中国医学微生物学的成就

建国前,我国微生物学者曾发现旱獭是鼠疫杆菌的宿主,在抗日战争中揭穿侵华日军应用鼠疫杆菌进行细菌战,并取得首先应用鸡胚培养立克次体等成果。新中国建立后,我国微生物学工作大大发展,较快地消灭了天花,对鼠疫、霍乱、白喉、麻疹、脊髓灰质炎、新生儿破伤风得到了有效控制。1952年在反细菌战中,微生物工作者作出了重大贡献。1956年我国学者们首先分离出沙眼衣原体;1957年我国最早发现亚洲甲型流感病毒;1959年分离出麻疹病毒,并成功制成了有效的麻疹疫苗;1972~1973年分离出流行性出血性角膜结膜炎病原体,证明其为一种微小RNA病毒,属肠道病毒。我国对乙型肝炎三种抗原抗体系统已经建立了可靠的检测方法。甲型肝炎病毒已经培养建株成功。进行过大规模的甲胎蛋白普查;对流行性出血热进行过深入研究;在细菌方面,军团杆菌、空肠弯曲菌、幽门弯曲菌、无芽胞厌氧细菌等也都陆续分离培养成功。在免疫学方面,单克隆抗体技术、流式细胞术、基因工程和分子探针术也都引入国内免疫学的研究中。生物制品发展迅速,不少制品的数量和质量接近或赶上国际水平。抗生素的研制和生产也有很大的进展,在我国传染病防治工作中起了重要作用。全国广泛开展了中医中药的研究,发现很多中医方药对防治一些传染病有很好疗效,有些对机体的免疫调节作用较为明显,从而也促进了传统的中医药学的发展。

1.3 微生物学与中医学

细菌性或病毒性急性传染病与中医外感热病相符,中医对外感热病有“六经辨证”的伤寒学派和“卫气营血辨证”的温病学派,他们根据自己理论来指导临床治疗。自古以来,中医对治疗热病有行之有效的各类方药,经临床及实验室研究证明,可以消灭病原体治疗传染病。如黄连、黄芩、黄柏、秦皮、金银花、连翘等在体外实验证明有明显的抗微生物作用;其他如四季青、太黄、地锦草、蒲公英、板蓝根、大青叶、土槿皮、鱼腥草等分别有杀菌及抗病毒或抗真菌的作用,不少中药具有广谱抗生作用。有些方药虽在试管内抗菌作用不强,但在临床上有较好的治疗作用,如白虎汤治疗乙型脑炎,麻杏石甘汤治疗大叶性肺炎,板蓝根治疗腮腺炎和某些病毒性疾病等等。某些传染病经辨证施治后,往往能收到意想不到的效果。迄今为止,尚没有较为理想的抗病毒药物,但中医中药对某些病毒性传染病具有一定疗效。近年实验研究发现,大青叶、板蓝根、山腊梅、金银花、紫草等对流感、脊髓灰质炎、腮腺炎等有一定的抑制作用。从中草药中寻找有效抗病毒药物有着广阔的前途。中药药源丰富,毒副作用较小,大部为植物性药,深受病人欢迎。某些中草药的有效成分已被发现,进一步发掘及研究其作用机制,并与抗生素二者配合应用,取长补短,将能更有效地治疗感染性疾病。

中医认为“正气存内,邪不可干”,正气的盛衰决定疾病的发生、发展与转归的过程,免疫学则认为免疫应答是机体识别和清除抗原性异物的保护性反应。近十多年来,许多学者通过临床与实验室的观察,认为中医正气学说的理论与免疫有相似含义,认为中医的肾、脾、肺与免疫功能关系较密切。中医不但有着一套与近代免疫学相符合的理论体系,而且最早发明抗传染免疫——人痘接种预防天花法,对于变态反应性疾病也早有描述。经近年来的观察发现,中医辨证为虚证的病人,其免疫功能有不同程度的紊乱,且以降低为主,而实证病人的免疫功能无明显受损现象,并有亢进趋势,并且在复制的一些虚证动物模型测定其免疫功能也证明与临床是一致的。经临床观察以及实验室的证明,一些中医的方药,包括扶正固本、活血化瘀和清热解毒的单味药与复方,具有明显的免疫调节作用,对于一些免疫性疾病

有其独特的疗效,其对免疫的调节作用不同于免疫促进剂或免疫抑制剂,而为对机体整体的调节作用,尤其是中医复方,其调节作用可对机体免疫系统的多个成分发挥作用。近年的研究证明,针灸与气功的治疗作用与免疫调节作用有关,而且此种调节作用有时是双向性的,也值得进一步研究。中医学与免疫的研究,已应用多种现代免疫方法与手段,如单克隆抗体技术、IL-2 含量测定、放射性核素、电镜、酶标等技术,进一步的应用来阐明中医中药的免疫调节作用,将为免疫学提出了新的研究方向,且为发扬中医中药特色开创新路。

微生物与中药生产和中药制品质量检测也有密切关系。真菌除了可以用来制造抗生素、维生素、酶制剂等外,我国利用真菌来制造中药制剂已有悠久历史,我国最早的《神农本草经》,以及历代医书上都有茯苓、猪苓、马勃、冬虫夏草、灵芝、白僵蚕、银耳等的记载,这些真菌类中药,至今仍被广泛应用。

用中草药为原料制成的中药制剂,包括饮片、煎剂、糖浆、蜜丸、片剂及针剂等等,由于中草药本身带有大量真菌和其他微生物,在适宜条件下即能生长繁殖,使中药制剂发生腐烂或霉变而失效,甚至服用而致病。目前,我国中药制品的生产工艺还有不少薄弱环节,且有其难点,因此必需利用有效的物理或化学的消毒灭菌法,来防止微生物的污染。除了防止霉变外,更重要的是防止病原菌的污染,因此在制造过程中必需进行无菌操作。成品要进行细菌学鉴定,如细菌总数鉴定、真菌鉴定、抗菌作用鉴定、免疫学鉴定等,对不同剂型分别还要检查有无某种病原菌的存在,中国药典中对此已有具体规定与要求,这一切皆需有一定微生物学的知识才能进行。

(章育正)

2 细菌学概述

2.1 细菌的形态与结构

细菌(bacterium)是最常见的一类原核细胞型微生物。细菌在一定环境下有相对恒定的形态与结构。细菌的结构与其生理功能、致病性、免疫原性、抵抗力和对药物的敏感性等有密切关系。了解细菌形态结构的特点,除能鉴别细菌、诊断疾病外,对于理解细菌的遗传变异、传染免疫、消毒灭菌等均有一定的意义。

2.1.1 细菌的大小与基本形态

细菌个体微小,无色半透明,须用显微镜放大数百倍以上方可见到,通常以微米(μm)作为测量它们大小的单位。细菌按其外形可分为球形(球菌)、杆形(杆菌)、螺形(弧菌、螺菌及弯曲菌)三种基本形态(图2-1),大多数球菌直径为 $0.8\sim 1.2\mu\text{m}$,杆菌长约 $2\sim 5\mu\text{m}$,宽 $0.3\sim 0.5\mu\text{m}$ 。

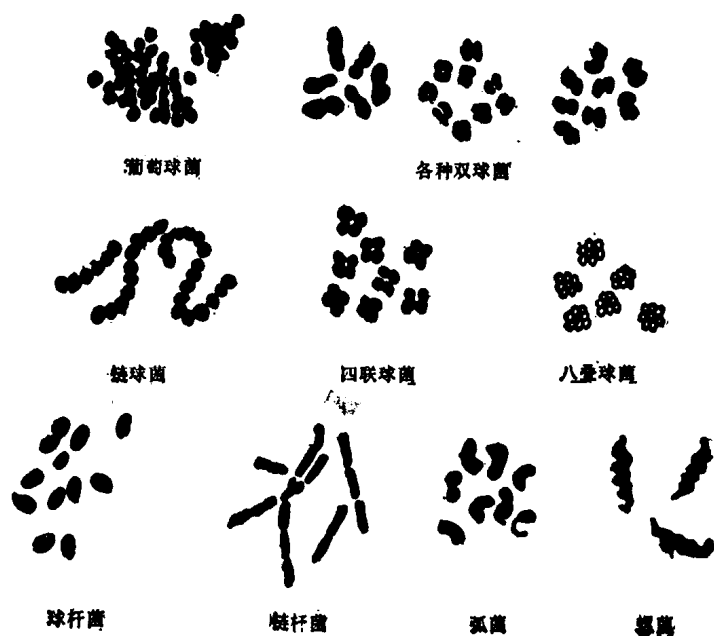


图2-1 细菌的基本形态

(1) 球菌(coccus) 呈球形或近似球形,有的呈矛头状或肾形。由于分裂繁殖时细胞分裂的平面不同和菌体分离是否完全以及分裂后菌体相互粘连的程度不一,可形成不同排列方式,分别称为双球菌、链球菌、葡萄球菌等。

- ①双球菌:在一个平面上分裂,分裂后的两个菌体成双排列,如脑膜炎球菌。
- ②链球菌:在一个平面上分裂,分裂后四个以上菌体相连成链状,如溶血性链球菌。
- ③葡萄球菌:在多个不规则平面上分裂,分裂后菌体不规则堆积成葡萄状,如金黄色葡萄球菌。

也有的球菌可在两个或三个相互垂直的平面上分裂,以致四个排成正方形或八个重叠呈立方体状,称为四联球菌或八叠球菌。此外,不论在何种球菌标本或培养物中都能看到分散的单个菌体存在。

(2) 杆菌(bacillus) 各种杆菌的形态、长短、横径多不一致,一般呈直杆状,有的细长或稍弯曲,有的粗短呈球杆状。菌体两端多呈钝圆形,少数两端平截呈方形(如炭疽杆菌)或末端膨大呈棒形(如白喉杆菌)。杆菌无一定排列规律,一般分散存在,极少数排成链状,个别呈分枝状或特殊的栅栏状。

(3) 螺形菌(spirillar bacterium) 菌形弯曲,可分为三类:

- ①弧菌(vibrio):菌体只有一个弯曲,呈弧形,如霍乱弧菌。
- ②螺菌(spirillum):菌体较为僵硬,有数个弯曲,如鼠咬热螺菌。
- ③弯曲菌(campylobacter):菌体有单个或多个弯曲,如空肠弯曲菌。

细菌只有在适宜条件下,才能保持其固有的典型形态。幼龄或衰老的细菌,或环境中含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,其形态可发生改变,出现多形态或细胞壁缺陷菌,故观察细菌的大小与形态,应当在适宜的培养基中培养18~24h(个别细菌例外)为宜。

2.1.2 细菌的结构

细菌形体虽小,仍具有一定的细胞结构。各种细菌都具有的结构称为基本结构。有些结构仅出现在某些种类细菌中,称为特殊结构(图2-2)。

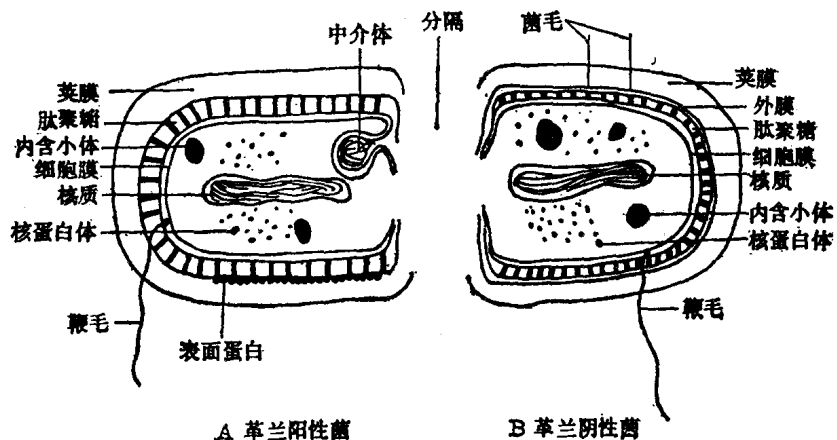


图2-2 细菌细胞结构模式图

【细菌的基本结构】

细菌的基本结构包括细胞壁、细胞膜、细胞浆及核质等。

(1) 细胞壁(cell wall) 位于细菌的最外层,坚韧而有弹性。其上有许多微小的孔,可

容许水和小分子物质自由通过，与细胞膜共同完成胞内外物质的交换。细胞壁的主要功能是保护和维持细菌一定的形态，能承受细胞内部约5~25个标准大气压的渗透压，并在低渗环境下，细胞不易破裂。细胞壁上还带有多种抗原决定簇，决定着细菌菌体的抗原性。

①细胞壁的化学组成与结构：细菌细胞壁的化学组成和结构与真核生物细胞壁显著不同，其主要成分是原核生物细胞所特有的肽聚糖(peptidoglycan) 或称粘肽(mucopeptide)。革兰阳性菌和革兰阴性菌细胞壁的结构与化学组成有很大差异，唯肽聚糖为共同成分，但其含量的多少和肽链的性质有所不同(表2-1,图2-3)。

表2-1 革兰阳性菌与革兰阴性菌细胞壁之比较

	革兰阳性菌	革兰阴性菌
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,1~3层
肽聚糖含量	多,占胞壁干重50~80%	少,占胞壁干重10%左右
糖类含量	多,约45%	少,约15~20%
脂类含量	少,约1~4%	多,约10~20%
磷壁酸	有	无
外膜	无	有
脂蛋白	无	有
脂多糖	无	有
溶菌酶作用	被破坏	多不受影响
青霉素作用	敏感	不敏感

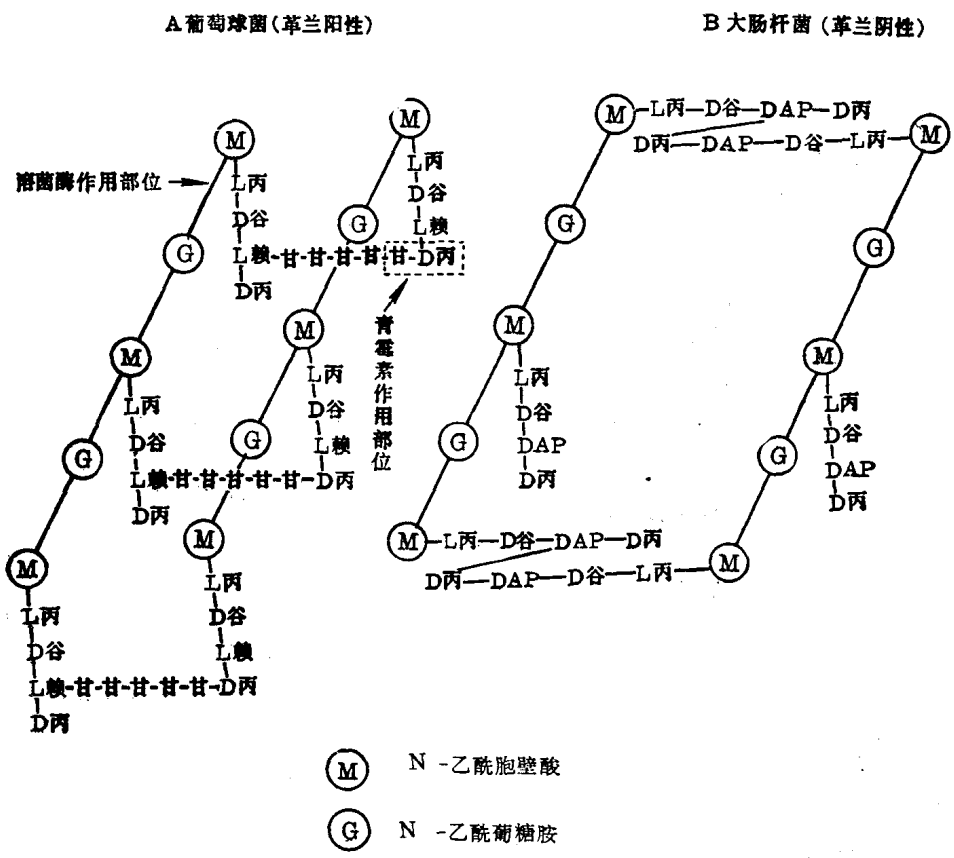


图2-3 金黄色葡萄球菌与大肠杆菌细胞壁肽聚糖结构

②革兰阳性菌的细胞壁：革兰阳性菌的细胞壁较厚，肽聚糖含量高。肽聚糖是由多糖骨架、四肽侧链和五肽交联桥三部分组成。多糖骨架是由N-乙酰氨基葡萄糖和N-乙酰胞壁酸两种氨基糖交替间隔排列，经 β -1,4糖苷键联结形成的聚糖链。在N-乙酰胞壁酸分子上连接四肽侧链(氨基酸依次为L-丙氨酸、D-谷氨酸、L-赖氨酸、D-丙氨酸)，其第3位的L-赖氨酸的氨基通过五肽(五个甘氨酸)交联桥联结到相邻聚糖链四肽侧链第4位的D-丙氨酸羧基上，形成机械强度相当大的三维立体结构，聚合成肽聚糖层。此外，革兰阳性菌细胞壁还含有大量磷壁酸(teichoic acid)，组成长链穿插在肽聚糖之中，其长链的一端可与肽聚糖上的胞壁酸结合或与细胞膜外层上的磷脂相连，另一端游离伸出细胞壁之外。

磷壁酸抗原性很强，是革兰阳性菌的重要表面抗原，与血清学分型有关。磷壁酸的功能可能在调节离子通过粘肽层中起作用，也可能与某些酶的活性有关。近来还发现某些细菌(如A族链球菌)的磷壁酸能粘附在人类细胞表面，可能与致病作用有关。此外，在某些革兰阳性菌细胞壁表面还有一些特殊的表面蛋白，如A族链球菌的M蛋白，金黄色葡萄球菌的A蛋白等，均与致病性有关。

③革兰阴性菌的细胞壁：革兰阴性菌的细胞壁较薄，结构较复杂。肽聚糖含量少，其结构与革兰阳性菌不同的是四肽侧链中的第3位L-赖氨酸被二氨基庚二酸(DAP)所取代，直接与相邻四肽链中的D-丙氨酸相连，没有五肽交联桥，只有二维结构，形成单层平面网络，故其结构较为疏松薄弱(图2-3)。但在肽聚糖层之外，还另有外膜，由脂蛋白、液态脂质双层、脂多糖三部分组成(图2-4)，是革兰阴性菌细胞壁的主要结构，厚8~10nm，约占细胞壁干重的80%。

脂质双层是外膜的基本结构，其结构类似细胞膜，其中镶嵌一些特殊蛋白质，除可允许水溶性的小分子通过，以进行胞内外物质的转运和交换外，还起屏障作用，能阻止大分子物质(如抗体、某些抗生素、化学药物和溶菌酶等)进入。

脂蛋白以其脂质部分联结于脂质双层的内层磷脂上，以其蛋白质部分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。

脂多糖(lipopolysaccharide, LPS) 为革兰阴性细菌的内毒素，由脂质双层向细胞外表伸出，包括类脂A，核心多糖和O特异性多糖三个组成部分。脂多糖具有多种生物学效应，能引起机体发热、中毒休克，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。

类脂A(lipid A) 是脂多糖的毒性部分及主要成分，耐热，与细菌致病性有关。类脂A无种属特异性，各种革兰阴性菌的类脂A均相同，故不同的革兰阴性菌感染时，由内毒素引起的毒性作用均大致相似。

核心多糖 位于类脂A的外层，具有属特异性，同一种细菌的核心多糖相同。

O特异性多糖 在脂多糖的最外层，露出于表面之外，即革兰阴性菌的菌体抗原(O抗原)，具有种的特异性。在各种不同革兰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。O特异性多糖如有缺陷，细菌菌落可由光滑型转变为粗糙型。

革兰阴性菌与革兰阳性菌的细胞壁结构显著不同，以致它们的染色性、抗原性、毒性以及对某些抗菌物质的敏感性等都有很大差异。溶菌酶能切断N-乙酰氨基葡萄糖和N-乙酰胞壁酸之间的 β -1,4糖苷键联结，破坏肽聚糖骨架，引起细菌裂解。青霉素可抑制五肽交联桥与四肽侧链上的D-丙氨酸之间的联结，使之不能合成完整的细胞壁，亦可导致细菌死亡。