

081285

58.6
MJL

〔苏联〕Л. М. 莫杰里著 章谷生 高炳照 翁惠知译

结核分枝杆菌生物学 与结核病免疫生物学



結核分枝杆菌生物学 与 結核病免疫生物学

〔苏联〕Л. М. 莫杰里 著

章谷生 高炳照 翁惠知 譯

郑子穎 簡国模 校

上海科学技术出版社

內 容 提 要

本书是作者在 1952 年发表的“結核分枝杆菌的生物学与生物化学”一书的第二版,全书作了彻底的修訂,增补大量新資料,綜述結核杆菌的生物学、生物化学与免疫化学,以及結核病的发病机制与免疫生物学的现代知識。

本书分两部分,上卷阐述結核杆菌的細胞学与生态学,以及結核杆菌的发育阶段、变异性与毒力等,着重分析抗菌药物对結核杆菌生活能力与致病力的作用机制,以及产生耐药性的机理,詳細地叙述了結核杆菌培养物的营养与物质代謝过程。下卷分析結核杆菌的生化性质,及其在結核发病机制与产生特异性变态反应上的作用,最后討論結核病的免疫生物学問題,着重菌苗接种与結核病抵抗力的生理基础。

本书对从事研究这一問題的工作者,特别是微生物学、生物化学工作者、防痨医师以及医学院教师們均有助益。

БИОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНЫХ
МИКОБАКТЕРИЙ И ИММУНОБИОЛОГИЯ
ТУБЕРКУЛЕЗА
Л. М. МОДЕЛЬ
МЕДГИЗ 1958

結核分枝杆菌生物学与結核病免疫生物学

章谷生 高炳照 翁惠知 譯

郑子穎 簡国模 校

上海科学技术出版社出版 (上海瑞金二路 450 号)
上海市书刊出版业营业許可証出 093 号

上海新华印刷厂印刷 新华书店上海发行所发行

开本 850×1188 1/32 印张 7 24/32 版面字数 292,000
1963 年 3 月第 1 版 1963 年 3 月第 1 次印刷 印数 1—3,500

統一书号 14119·1081 定价(十四) 1.30 元

著 者 序

本书是1952年苏联医学科学院出版社出版的“結核分枝杆菌的生物学与生物化学”一书的修訂和增补版本。书中增訂了許多新的章节来闡述結核分枝杆菌的細胞学,毒力与耐药性等;并加了很大篇幅,专门闡述結核分枝杆菌免疫化学与結核病免疫生物学的問題。本书的其他章节也都根据近年来的文献資料作了修訂。

本书承 А. И. Тогунова 教授, А. Е. Рабухин 教授, Х. Х. Планельес 教授, М. Н. Лебедева 教授, М. А. Дыхно 讲师以及列宁格勒与乌克兰結核病研究所学术委员会审阅本书原稿,并提供宝贵的意見,特此致謝。

Л. М. 莫杰里

目 录

著者序

第一篇 結核分枝杆菌的生物学

第 一 章 分枝杆菌的种类	1
第 一 节 腐物寄生型分枝杆菌与毒力型分枝杆菌	1
1. 結核病的病原体及其在微生物系統中的地位	1
2. 腐物寄生型分枝杆菌以及它們在自然界中的分布与生物学的 特性	3
3. 毒力型分枝杆菌与其种类	6
第 二 节 分枝杆菌的耐酸性	10
第 三 节 結核分枝杆菌的发育阶段与多形性	16
1. 个体发生与生态学因素在分枝杆菌多形性现象中的作用	16
2. 在組織与培养物中分枝杆菌群的多形性	19
3. 微粒状滤过型在結核病发病机制上的意义	22
第 四 节 結核分枝杆菌的細胞学	25
1. 結核病病原体培养物的变种	27
2. 分枝杆菌培养物的有色(产色)菌株	30
第 五 节 結核分枝杆菌的毒力与致病性的生物学基础	31
第 二 章 結核分枝杆菌的生态学特性	38
第 一 节 結核分枝杆菌培养物的生活条件	38
1. 結核分枝杆菌培养物保存在温箱中的生活力	38
2. 温度对結核分枝杆菌生活力的影响	38
3. 放射能对結核分枝杆菌生活力的影响	40
4. 結核分枝杆菌在自然界中的生活力	43
第 二 节 結核分枝杆菌对氧的需要	44
第 三 章 結核分枝杆菌的营养、物质代謝、繁殖与自溶	48
第 一 节 結核分枝杆菌的氮营养	48
1. 菌細胞蛋白质的生物合成的基本途径	48

2. 結核分枝杆菌氮营养的来源	50
3. 氨基酸在結核分枝杆菌营养上的作用	51
4. 鉍盐是結核杆菌氮营养的来源	56
5. 腐物寄生型分枝杆菌氮营养的特性	59
第 二 节 結核分枝杆菌培养物的氮代謝	60
1. 在含鉍离子的培养基中氮的同化作用	60
2. 在含氨基酸或有机化合氮的其他来源的培养基上氮的同化作用	62
第 三 节 結核分枝杆菌培养物的碳的营养与代謝	65
1. 蛋白质分子的分解产物是分枝杆菌的碳源	65
2. 糖是結核分枝杆菌的碳源	66
3. 甘油在分枝杆菌营养上的作用	69
4. 碳酸在結核分枝杆菌培养物营养中的作用	70
5. 脂肪在分枝杆菌培养物的营养与代謝上的作用	72
6. 磷脂质对結核分枝杆菌培养物生长的影响	73
7. 羧基酸在分枝杆菌营养上的作用	75
8. 甘油与葡萄糖在分枝杆菌培养物中的分解	79
第 四 节 分枝杆菌培养物的培养基反应的变化	83
第 五 节 分枝杆菌的呼吸	86
第 六 节 結核分枝杆菌的酶功能	89
第 七 节 結核分枝杆菌的生长物质	92
1. 生长物质在菌细胞生活中的作用	92
2. 結核分枝杆菌培养物中的生长物质	94
第 八 节 結核分枝杆菌的矿物性元素的营养	98
1. 矿物性元素在細菌营养中的作用	98
2. 結核分枝杆菌的矿物性元素的营养	101
第 九 节 培养基的反应对結核分枝杆菌生长及生物学性质的影响	105
第 十 节 結核分枝杆菌培养基的最适宜成分	107
第十一节 結核分枝杆菌培养物的自溶作用	111
第十二节 在結核分枝杆菌自溶过程中結核菌素的形成	115
第 四 章 抗結核化学药物的生物学作用原理	117
第 一 节 抗結核制剂在玻管内的作用机制	117

第 二 节 抗菌疗法对結核病原体生物学性质的影响	125
--------------------------------	-----

第二篇 結核分枝杆菌的生物化学与免疫化学

第 一 章 結核分枝杆菌成分的生物化学与生物学性质	139
第 一 节 类脂质	139
1. 測定分枝杆菌类脂质含量的方法	140
2. 結核分枝杆菌类脂质的分溜	143
3. 溶于丙酮的“脂肪”部分	145
4. 結核分枝杆菌的蜡质部分	147
5. 結核菌磷脂质的部分	150
第 二 节 結核分枝杆菌类脂质的生物学活力	152
1. 結核分枝杆菌类脂质引起的細胞反应	152
2. 結核分枝杆菌类脂质的毒性作用	156
3. 分枝杆菌的蜡质在传染性变态反应型的过敏性中所起的作用	157
第 三 节 結核分枝杆菌的多糖	157
1. 菌細胞的多糖及其在生物学上的意义	157
2. 結核分枝杆菌的多糖	160
第 四 节 結核分枝杆菌的核酸	164
1. 菌細胞的核蛋白及其生物学意义	164
2. 結核分枝杆菌細胞中的核酸	166
第 五 节 結核菌素的結核菌蛋白质	169
1. 結核菌素活性物质的蛋白质性能	169
2. 結核分枝杆菌細胞中的結核菌蛋白质部分	171
第 六 节 結核菌蛋白质与結核菌素的生物学特性	173
1. 結核菌素在識別特异性結核变态反应中所起的作用	173
2. 結核菌蛋白质的毒性	175
3. 結核菌素的毒性	177
第 二 章 結核病的免疫生物学	181
第 一 节 結核分枝杆菌的抗原	181
1. 細菌抗原的生物学特性	181
2. 病原性細菌抗原的分离方法与抗原构造	181
3. 結核杆菌細胞浆制剂的抗原与免疫原性质	182
第 二 节 防癆接种	187

1. 生活而毒力減弱的結核分枝杆菌培养物的接种	187
2. 杀死的結核分枝杆菌的接种	189
第 三 节 抗結核抵抗力的生理学基本理論	193
1. 抗結核病免疫力的血清学学說	193
2. И. И. Мечников 的免疫細胞学說	195
3. 組織酶在抗結核病抵抗力机制上的作用	196
4. 神經系統在免疫现象中的作用	198
第 四 节 結核病的物质代謝与抵抗力	201
1. 結核病时組織环境的生物化学和抵抗力	201
2. 蛋白源性代謝产物在結核病抵抗力机制中的作用	204
3. 組織的抗菌作用	208
4. 营养与結核病的抵抗力	210
总 結	214
参考文献	222

第一篇

結核分枝杆菌的生物学

第一章 分枝杆菌的种类^①

第一节 腐物寄生型分枝杆菌与毒力型分枝杆菌

1. 結核病的病原体及其在微生物系統中的地位

許多微生物学家指出，分枝杆菌与低等真菌之間有着种系发生史上的关系：它們近似之点是細胞浆中沒有叶綠素，具有共同的营养与生长特性，从而給分枝杆菌命名为裂殖菌綱。目前，普遍承认分枝杆菌(其中包括結核病的病原体)起源于放綫状真菌——放綫菌属。

放綫菌极其广泛地分布在自然界中——土壤、水以及动植物的残体上。絕大多数种类的放綫菌寄居在死物上；但其中有些菌株，寄生在人与动物体以及植物的組織內。

Н. А. Красильников (1948) 將放綫菌分为四属。它們的共同特性，是以細胞的分枝与出芽行无性繁殖，并形成孢子或其类似物。

① 参考的专题論文有：С. С. Стернопуло, 1908; В. А. Любарский, 1932; Л. М. Модель, 1928 与 1952; В. Н. Космодамианский, 1950; Strauss, 1895; Cornet, 1899; Cornet 与 Kossel, 1912; Much, 1923; Vaudremer, 1927; Valtis, 1932; Calmette, 1936; Hauduroy, 1946; Bacilles tuberculeux et paratuberculeux, 1950(见参考文献)。

1. 放綫菌属(*Actinomyces*)——产生不分裂为单个細胞的分枝状綫状菌絲,在空中菌絲的小枝上形成孢子。

2. 原放綫菌属(*Proactinomyces*)——在菌絲体中呈现中隔,而菌絲分裂成杆状与球状的細胞。

3. 分枝杆菌属(*Mycobacterium*)——不形成菌絲体;細胞呈杆状与分枝状,继而分裂成球形^①。

4. 分枝球菌属(*Mycococcus*)——細胞呈球形,在生长过程中形成靜息的形态——能发芽的孢子类似物。

分枝杆菌的分枝形态大部分见于幼齡的培养物。某几种分枝杆菌能形成孢子,但无耐热性。所有的分枝杆菌均为革兰氏阳性,但并非所有的分枝杆菌都具有耐酸性,亦即經稀釋的矿物酸处理后,仍能保留石炭酸复紅的性能。

与放綫菌族中的其他菌株一样,在自然界中的同样物体上也见有分枝杆菌属菌株的存在。

研究分枝杆菌的发育阶段,确証它們起源于放綫状真菌。

早在十九世紀八十年代,就在結核病原菌的培养物中发现放綫菌状的形态。И. И. Мечников (1888) 有时在这些培养物中,特别是在放置較高温度的温箱內的培养物中,找到曲頸瓶状突起的分枝形态。根据 И. И. Мечников 的意见,結核杆菌产生絲状与瓶状形态是它們对不良环境条件的一种特殊的适应过程。确实,А. И. Тогунова(1933)曾將結核杆菌培养在增加碱性的培养基上,移种时发现除牛型結核杆菌外,其余菌株都形成含大量游离顆粒的細长分枝形态。

关于結核病原菌与放綫菌之間遺传进化关系的学說,我們

① *Mycobacterium tuberculosis typus humanus* (人型結核杆菌) — *M. tub. hum.*; *Mycobacterium tuberculosis typus bovinus* (牛型結核杆菌) — *M. tub. bov.*; *Mycobacterium tuberculosis typus gallinaceus* (鳥型結核杆菌) — *M. tub. avium*; *Mycobacterium smegmatis* (耻垢分枝杆菌) — *M. smegmatis*; *Mycobacterium phlei* (草分枝杆菌) — *M. phlei*; *Bacillus Calmette-Guérin* (卡介苗杆菌) — BCG。

在许多学者的论著中，都能找到这一学说发展的资料 (Klein, 1892; Fishel, 1893; Corpen, Jones, 1895; В. И. Кедровский, 1900, 1915, 1935)。他们都记述过结核杆菌的丝状形态，它具有与放线菌相似的分枝与曲颈瓶状突起。在现代微生物学的分类中，根据这一理由将结核病的病原体命名为“结核分枝杆菌”，并确认它们与放线菌之间有着种系发生史上的关系。

放线菌的培养特性极不稳定，而且容易变异；当培养物衰老时，表现得更为明显。在各种培养条件下，菌丝可崩解成类白喉杆菌型的棒状物。因此，根据 В. И. Кедровский 的意见，放线菌与类白喉杆菌属之间有着密切的种属关系。

结核杆菌与麻风杆菌失去了耐酸性也能获得类白喉杆菌的特性。根据 В. И. Кедровский 的意见，这些事实确证结核与麻风都是真菌性的疾病。В. И. Кедровский 指出，“郭霍氏杆菌”在外界环境中能出现较复杂结构的真菌的形态，近似霉菌。

在培养物的生长过程中，结核病原体历经不同的生长期，而且可以停留在其中的每一个阶段：如滤过型，莫霍氏颗粒，嗜蓝性的球状与杆状形，放线菌状的分枝形以及耐酸型 (Е. М. Ромаскевич, 1939)。

М. В. Триус 与 Е. О. Политова (1931) 发现从平常的放线菌病患者分离出来的真菌转变为结核杆菌。除此以外，他们又从含极少量耐酸性分枝杆菌的淤积脓肿的脓液中分离出放线菌的培养物，用以感染豚鼠，可使其产生粟粒性结节，而且在其脏器的涂片中仅见有耐酸性杆菌。

2. 腐物寄生型分枝杆菌以及它们在自然界 中的分布与生物学的特性

Hauduroy (1946) 收集了 160 多种的腐物寄生型分枝杆菌，将它们总称为“副结核杆菌”。

这一命名没有严格的科学意义，只不过指出腐物寄生型与毒力型分枝杆菌之间有着种系发生史上的关系，在研究菌株的生物

化学与細胞学特性,以及它們的繁殖过程时都显示出这种关系。

腐物寄生型分枝杆菌之所以能在自然界中广泛分布,是与它們的許多生物学特性有关,例如对温度变化与外界环境中的理化作用的抵抗力,以及对有机化合物有很强的合成与分解的生物化学能力。

譬如說,草分枝杆菌菌株能在 $6\sim 59^{\circ}\text{C}$ 的温度間生长(Thomson, 1932)。但并非全部被检的耐酸性腐物寄生型菌种都能抵抗 $45\sim 54^{\circ}\text{C}$ 的温度;从土壤里分离出的腐物寄生型菌株,其中耐热菌株只不过半数而已。

腐物寄生型分枝杆菌更大的共性是能在 $15\sim 20^{\circ}\text{C}$ 或更低的温度下生长。当耐酸性杆菌在温血动物組織內营寄生生活方式时,即失去在广泛温度范围内生长的能力。

腐物寄生型分枝杆菌对营养条件的要求,要比那些能在动物体組織內繁殖的分枝杆菌低得多。許多学者証明,腐物寄生型分枝杆菌能在不含碳源与氮源的无机盐溶液中生长。特别是 Wolff (1925)发现,草分枝杆菌在不含碳源的綜合培养基中稍能生长,而且利用空气中的碳酸气与微量的含碳化合物作为合成的原料。

Rosset(1947)曾将草分枝杆菌培养在1升蒸馏水中含0.2克磷酸鉀、0.1克硫酸鎂与0.1克氯化鈉的培养基中;不过,培养物在这种貧乏的培养基中生长极为稀少。Wolff(1925)曾将草分枝杆菌培养在不含氮源的培养基上,而且利用大气中微量的氮作为氮源。在这种条件下,細菌生长緩慢而稀薄;如果用石蜡封閉瓶口,細菌不生长。在这种情况下細菌不能生长的事实,只是說明氮量的不足,并不是氧的缺乏,因为,如果在培养基中增添丰富的醋酸銨,既或在瓶盖紧閉的情况下,培养物仍能很好的生长。

上述事实說明,腐物寄生型分枝杆菌具有合成功能和自营生活的能力。它們对于自然界中有机物的分解与氧化的能力也不低,因此使它們在自然界的物质循环中起着巨大的作用。在这方面,В. О. Таусон 收集在他自己的专题論文“植物生物能学的基本原理”中(1946)的研究資料引起了很大的兴趣。В. О. Таусон 証明,

某些放线菌、分枝杆菌与其他土壤微生物能分解许多化学上稳定的化合物,而且其中一部分能氧化高级醇、高级脂肪酸与它的衍化物——蜡质与脂肪。另一些细菌能氧化芳香族的化合物,例如苯、萘与菲的碳氢化合物;此外还有第三类细菌能氧化多甲基的碳氢化合物(石油的碳氢化合物),以及饱和的开链碳氢化合物(石蜡)。

许多学者曾发现腐物寄生型分枝杆菌具有氧化石蜡、石油与蜡质等高分子量化合物的能力。腐物寄生型分枝杆菌培养物产生1克碳酸气只消耗了0.37克石蜡,而且发现,从气理论上计算碳酸产量达80%(Söhngen)。腐物寄生型分枝杆菌能利用凡士林作碳源,以致有可能用以配制选择性培养基,分离土壤与水中的分枝杆菌。

上述资料使我们认为,腐物寄生型分枝杆菌同霉菌一样,在自然界中对动植物体分解时,而游离到土壤中的类脂质与脂肪的矿质化起着重要的作用。

腐物寄生型分枝杆菌广泛地分布在自然界的环境中。

Möller (1898) 曾在猫尾草上发现腐物寄生型分枝杆菌(定名为草杆菌、猫尾草杆菌、草分枝杆菌)。它们亦可见于胡萝卜、葱、番茄、芹菜、菠菜、甜瓜、草莓等等植物体上(Baldwin, 1942)。另一些研究者曾在各种树叶上找到这类菌。也见于任何水池的水与自来水(И. Баранников, 1902),以及污水等等。有时,腐物寄生型耐酸性分枝杆菌甚而存在于自来水中,就是在这种情况下,它们往往造成结核病细菌学诊断上错误的原因。

腐物寄生型分枝杆菌随同水与草进入草食动物的消化道内,与许多其他的肠道菌丛一样,在那里生长繁殖,并随粪便从肠道内排出。Северин(1895)最先在畜粪中发现它们; Möller 将它们命名为粪杆菌(粪分枝杆菌)。

畜粪内的腐物寄生型分枝杆菌可污染乳品, Möller 曾发现乳中有分枝杆菌, Lydia Rabinovitsch, Petri, Korn 等发现乳脂中也有之。所有这些腐物寄生型分枝杆菌的性质,与它们所起源的“猫尾草杆菌”很少有什么不同,因而,研究腐物寄生型分枝杆菌

的生物学与生物化学的特性时，大多数以草分枝杆菌的培养物作为对象。

腐物寄生型分枝杆菌不仅能在植物的表皮或动物的体表上生长；在那些富有皮脂腺的皮肤部位——例如包皮、腋窝、鼠蹊部皱襞等处也特别容易找到它们。耻垢分枝杆菌就是在1885年由 Alvarez 与 Tavel 从包皮垢内分离出来的。

早在1884年 Цан 在痰中发现腐物寄生型分枝杆菌。П. Н. Михайлов (1911) 曾强调指出，在痰中时常见有耐酸性“假结核”杆菌，这可能会造成结核病误诊的机会。此外，在下列许多部位也能找到腐物寄生型分枝杆菌：例如气管与支气管粘液，肺脓疡的内含物，罹患化脓性支气管炎与支气管扩张症时，以及在唾液、舌苔、牙垢、扁桃体隐窝与耳垢处等等。

П. Н. Михайлов 记述过一种染色方法，可以鉴别结核杆菌与“假结核”型耐酸性的耻垢杆菌。这一方法是以致病性分枝杆菌耐碱性与耻垢杆菌不同为根据，因为后者没有耐碱性。

涂片标本用曙红溶液染色，并用碘化钾碱性溶液脱色；再以含盐酸的甲基蓝酒精溶液复染。经上述方法处理后，结核杆菌被曙红着色，而耻垢杆菌则被甲基蓝复染着色。П. Н. Михайлов 确认，用这一方法来阐明从肺脓疡与腐败性支气管炎等病人痰中所分离到的耐酸性杆菌的性质，是最有价值的。

在痰、唾液、洗胃水、尿、粪便等许多标本中存在的腐物寄生型分枝杆菌，都可能成为严重误诊的根源。目前，研究了許多新的生物化学与新的染色方法，使有可能将腐物寄生型分枝杆菌与毒力型分枝杆菌加以鉴别。

3. 毒力型分枝杆菌与其种类

在消化道与呼吸道内生长的腐物寄生型分枝杆菌，在其生物学的进化过程中，渐渐地适应了动物体组织内的生活。同时，它们在克服动物体的防御性抗菌力后，而获得在组织内生长繁殖的能力。毒力菌与无毒菌的主要不同，是前者具有在动物体组织内生

长繁殖与扩散的能力；因而，无毒的腐物寄生菌-共生物可变为致病性的寄生物——传染的病原体。这种变化，与细菌全部的生物学性质的显著改变有密切的关系。

在变温动物体内，产生了分枝杆菌侵袭动物组织的最原始形式，分枝杆菌在变温动物的组织内，往往作为非致病性的腐物寄生菌行其生长繁殖，并不引起动物的感染。

许多研究者们曾从下列的动物组织内分离到分枝杆菌：例如鱼(Dubard, 1898)、蛙(Küster, 1905)、蛇(Silbey, 1892)、龟(Fridmann, 1904)等等。这些分枝杆菌约在20°C即能繁殖。它们在简单成分的培养基上迅速生长，按其生物学性质来说，近似腐物寄生型，但仍然能引起变温动物的疾病，不过，与典型的结核病很少有共同之点。

鸟型结核杆菌是分枝杆菌的毒力与致病性进一步的发展阶段。Strauss与Gamaleia(1891)最先记载了鸟型分枝杆菌。

鸟型结核杆菌对培养环境的要求，比牛型与人型结核杆菌要简单得多；它可在含葡萄糖的明胶、单纯明胶以及凝固的血清上生长。培养物生长十分快速；最适生长温度为40~43°C，培养物的细胞显示大量多形性的特性。

鸟型结核杆菌对豚鼠毒力很小，但对家兔的毒力却甚大，在大量感染时，可引起家兔急性中毒感染性疾病，但不形成结核结节。豚鼠对鸟型分枝杆菌也易感。这种对鸡有毒力而对豚鼠无毒力的性质，可用以诊断鸟结核病的病原体。

Wells(1937)最先发现田鼠(*Microtus agretis*)可因结核杆菌感染而引起特殊类型的自发性结核病。在这些啮齿类动物中时常见有结核病(20.4%)，下述数字表明结核病变在脏器内的分布情况：淋巴结——91.9%，肺——53.8%，脾——4.6%，肝——2.1%，肾上腺——1%，关节——6%。

按Wells所述，患病动物病状虽十分良好，但尸解时见有全肺病变。正常肺组织布有大量细菌聚积而成的不成形物。鼠结核病的病原体耐酸性，呈多形性，在不含甘油的鸡蛋培养基上生长良

好；但不能在甘油馬鈴薯培养基生长。“鼠型”結核杆菌对啮齿类动物具有毒力：1 毫克新鮮分离的培养物能引起豚鼠全身性結核病，家兔对它的抵抗力較强。

牛型結核杆菌是一毒力(侵袭力)与致病力都达到很高程度的分枝杆菌型。許多研究者认为，人型結核杆菌只是牛型的变种，不过，在对各种动物的毒力也好，对培养基的要求也好，以及所形成的菌落特性等都有許多性质不同。

人型結核杆菌在以甘油为碳源的培养基中生长最好，相反地，牛型結核杆菌在含高浓度甘油的培养基上生长受抑制。显然，新分离的培养物在含 4% 以上甘油的鸡蛋培养基上如能很好生长，即不是牛型結核杆菌。要分离牛型結核杆菌，培养基中所加的甘油量不应超过 1%。牛型結核杆菌的生长比人型結核杆菌慢，而且菌落亦欠丰盛。

牛型結核杆菌生长比較稀少，定名为“生长不良”型，而生长良好的人型結核杆菌，称謂“生长旺盛”型。

生长不良的牛型結核杆菌培养物，在缺乏甘油的鸡蛋培养基上形成小的光滑菌落——所謂光滑型(S)，而生长旺盛的人型結核杆菌培养物，在含甘油的固体培养基上，形成較大，而且大多为粗糙的菌落——所謂粗糙型(R)。

生长不良的牛型結核杆菌在人工培养基上多次移种后，它的性质向近似生长旺盛方向改变。此时，它們得到迅速而丰盛生长的能力，而且它們的菌落近似粗糙型，外表上类似人型結核杆菌的培养物。

牛型結核杆菌的培养物在甘油馬鈴薯培养基上多次传代后，其性质特别容易发生这样的变异。

为了鉴别人型与牛型結核杆菌，一般采用家兔与豚鼠作实验。

豚鼠对最小剂量的人型与牛型結核杆菌是同样敏感，但家兔对人型結核杆菌的易感性要比牛型結核杆菌低得多。

給家兔接种大至 1 毫克剂量的人型結核杆菌，50 天后解剖，一般在肺脏与肾脏内散布有不太明显的病灶；有时完全没有发现

任何的改变。

0.01 毫克或更少剂量的牛型結核杆菌，能引起家兔极其明显的全身性結核病，一般經 60 天或更早，动物死亡。

根据 Calmette 与 Guérin(1909) 的意见，用哺乳期的山羊作生物学試驗，可以正确地区分人与牛型結核杆菌。如果在山羊乳头深处注射含有 1 毫克被检培养物的悬液时，則人型結核杆菌只引起局部病灶，而牛型結核杆菌培养物一定能引起全身性結核病，經数月后死亡。

猪对人型与牛型結核杆菌也有类似的反应。

至于鸡，則無論对人或牛型結核病的病原体都有同样的抵抗力。

用培养方法鉴别人型与牛型結核杆菌，通常是利用两型菌株对甘油的不同关系。在鸡蛋培养基中添加 4~5% 的甘油，可加速人型結核杆菌菌落的发育，却抑制牛型結核杆菌培养物的生长。但是，这一性质主要在研究新分离的菌株时才有意义。

牛型結核杆菌具有一定的流行病学上的意义，它是人类結核病发病的因素之一，Buckanan (1954) 把从南非联盟的結核病人体内分离的 180 株結核杆菌作了分型，发现牛型占 7.2%，而从欧洲人分离的 29 株結核杆菌中有 5 株是牛型。

Altevogt 与 Kuckherm (1955) 介紹过一种特殊的固体培养基，适用于結核杆菌的分型(人型、牛型和鳥型)。

培养基中含有天门冬氨酸、酪蛋白水解物、脑浸液与血浆白蛋白，以及指示剂(溴酚蓝)。上述各型結核杆菌在这种培养基上的生长都具有特性，可資鉴别。

人型結核杆菌：早在第一周末即呈现单独的、細小、湿润、发亮而灰白色的菌落，继续生长时，融合成干燥的菌膜。經過三周，培养基的颜色从紫蓝色轉变为黄綠色；至第六周，菌落呈淡黄色。

牛型結核杆菌：生长得相当慢，即使經 6~8 周后，培养基的颜色仍为蓝色。

鳥型結核杆菌：生长非常迅速，經 3~4 天后，已在培养基表