

真菌感染性疾病的 药物治疗

主编 姜远英



人民卫生出版社

真菌感染性疾病的 药物治疗

— — —

人民卫生出版社

真菌感染性疾病的 药物治疗

主 编 姜远英

编 委 (以姓氏笔画为序)

李若瑜 张军东 姜远英 顾 军 曹永兵
温 海

编写秘书 王 彦

编写人员 (以姓氏笔画为序)

王 英 王 彦 王爱平 王端礼 朱红梅
刘 伟 李若瑜 李德东 吴建华 余 进

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

真菌感染性疾病的药物治疗/姜远英主编. —北京:
人民卫生出版社, 2010. 11

ISBN 978 - 7 - 117 - 13252 - 7

I. ①真… II. ①姜… III. ①真菌病 - 药物治疗
IV. ①R519. 05

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 153872 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

真菌感染性疾病的药物治疗

主 编: 姜远英

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 - 67605754 010 - 65264830

010 - 59787586 010 - 59787592

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 17

字 数: 411 千字

版 次: 2010 年 11 月第 1 版 2010 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978 - 7 - 117 - 13252 - 7/R · 13253

定 价: 36.00 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销售中心联系退换)

前 言

真菌感染分浅部和深部两种,浅部真菌感染发病率高,深部真菌感染危害性大。近年来,随着医学技术的发展,各种导管等生物材料越来越多地应用于人体,增加了深部真菌感染的机会;广谱抗菌药物的大量使用,增加了菌群失衡的机会;特别是癌症的放疗化疗、器官移植者免疫抑制剂的使用、艾滋病患者增加等,大大增加了免疫功能受损者的数量。这些因素使深部真菌感染的发病率在近 20 年来大幅上升,并越来越引起医学工作者的重视。在这一背景下编写该书,旨在为广大医药工作者提供一些真菌感染及其药物治疗的基本信息。

《真菌感染性疾病的药物治疗》主要包含三部分内容,一是真菌生物学,介绍常见致病真菌的分类、形态结构等生物学特征及实验室检查鉴别的方法等;二是抗真菌药理学,介绍常用抗真菌药物的作用机制、作用和用途、不良反应等;三是真菌病及其药物治疗,介绍真菌感染的流行病学、临床表现、药物治疗等,重点是真菌感染的药物治疗。书中特别介绍了近年来美国感染病协会最新推荐的念珠菌病、隐球菌病、曲霉菌病的临床治疗指南和中国学者推荐的血液病、恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的治疗原则,值得广大医务工作者参考借鉴。

在参考使用本书时,要用科学发展的眼光对待书中的内容,避免教条主义的生搬硬套,要把书上的知识和具体的病人、具体的疾病、具体的药物结合起来,灵活运用。特别在涉及药物的具体用法、剂量时,一定要结合实际,反复核对,避免因用药不当,给病人造成不必要的痛苦和损失。

本书在编写过程中,得到了各位编者及其同事的大力支持,并参考引用了国内外一些相关书籍和文献,书中索引词是由长海医院孙华君主任药师协助选取,在此一并表示诚挚谢意。

由于科学技术快速发展和编者水平提高有限,书中不可避免存在缺点和错误,恳请同行专家及广大读者批评指正。

姜远英

2010 年 9 月 28 日

目 录

第一篇 真菌生物学

第一章 真菌学概述	2
第一节 真菌的结构与形态	2
第二节 真菌的生长与繁殖	5
一、菌丝的生长	5
二、芽孢的生长	5
三、真菌的繁殖	6
第三节 真菌分类	8
一、概述	8
二、真菌种的概念	9
三、真菌的分类和鉴定	10
四、常见致病真菌的分类位置	12
第二章 皮肤癣菌	13
一、种类	13
二、结构与形态	14
三、生长与繁殖	14
四、致病性	15
五、实验室鉴别	15
第三章 念珠菌属	22
一、种类	22
二、结构与形态	22
三、生长与繁殖	23
四、致病性	23
五、实验室鉴别	24
第四章 隐球菌属	27

一、种类	27
二、结构与形态	27
三、生长与繁殖	28
四、致病性	28
五、实验室鉴别	29
 第五章 曲霉菌	32
一、生态及种类	32
二、结构与形态	32
三、生长与繁殖	33
四、实验室鉴别	34
 第六章 双相型真菌	36
一、种类	36
二、结构与形态	36
三、生长与繁殖	37
四、致病性	38
五、实验室鉴别	39
 第七章 接合菌	43
一、种类	43
二、结构与形态	44
三、生长与繁殖	44
四、致病性	44
五、实验室鉴别	45
 第八章 暗色真菌	49
一、种类	49
二、结构与形态	49
三、致病性	49
四、实验室鉴别	50
 第九章 卡氏肺孢子菌	54
一、分类特征	54
二、结构与形态	55
三、生长与繁殖	55
四、致病性	55
五、实验室鉴定	57

第二篇 抗真菌药理学

第十章 抗真菌药物概述	60
一、抗真菌药物发展历史	60
二、抗真菌药物分类	60
三、抗真菌药物相互作用	65
四、抗真菌药物耐药	67
五、抗真菌药物不良反应	71
六、抗真菌药物发展现状和展望	71
第十一章 抗真菌药物作用机制	73
一、多烯类和非多烯类抗生素	73
二、唑类抗真菌药	74
三、丙烯胺类抗真菌药	76
四、嘧啶类抗真菌药	76
五、棘球白素类抗真菌药	77
六、几丁质合成酶抑制剂	77
七、作用于甘露聚糖的抗生素	78
八、吗啉类抗真菌药	78
九、其他类	78
第十二章 抗生素类抗真菌药物	80
两性霉素 B(80) 灰黄霉素(82) 制霉菌素(83) 克念菌素(84) 球红霉素(86) 曲古霉 素(86)	
第十三章 氮唑类抗真菌药物	88
一、咪唑类	88
咪康唑(88) 酮康唑(89) 克霉唑(90) 联苯苄唑(91)	
二、三唑类	91
氟康唑(91) 伊曲康唑(92) 伏立康唑(93) 泊沙康唑(94)	
第十四章 烯丙胺类及苄胺类抗真菌药物	96
盐酸萘替芬(96) 特比萘芬(97) 布替萘芬(98)	
第十五章 脂肽类抗真菌药物	100
卡泊芬净(100) 米卡芬净(102) 阿尼芬净(103)	
第十六章 其他类抗真菌药物	106

氟胞嘧啶(106) 碘化钾(107) 托萘酯(107) 利拉萘酯(107) 托西拉酯(108) 环吡酮
 胺(108) 阿莫罗芬(109) 三醋汀(109) 西卡宁(109) 卤普罗近(109) 碘氯羟喹
 啉(110) 聚维酮碘(110) 苯甲酸(111) 龙胆紫(111) 十一烯酸(111) 十一烯酸
 锌(112) 丙酸钠(112) 氯苯甘醚(112) 硫化硒(112) 环匹罗司氨乙醇(112) 大蒜
 素(112) 硫柳汞(112) 水杨苯胺(113) 羟苄巴脒(113) 丙噻酯(113) 舒苯汀(113)

第三篇 真菌病及其药物治疗

第十七章 真菌病学概述	116
第一节 真菌感染与免疫反应	116
一、概述	116
二、真菌病的天然免疫	116
三、真菌病的获得性免疫	117
四、免疫应答的实际应用——诊断和疫苗	118
五、曲霉菌属的感染与免疫	119
六、白念珠菌的感染与免疫	120
七、皮肤癣菌的感染与免疫	121
八、马拉色菌的感染与免疫	121
九、隐球菌的感染与免疫	121
第二节 真菌病的分类	122
一、浅部真菌病	123
二、深部真菌病	126
第三节 真菌病的诊断	127
一、标本采集及注意事项	127
二、常规检查	131
三、特殊检查	135
四、病理检查	137
五、医学真菌的免疫学和分子生物学检验	139
第十八章 浅部真菌病	148
一、概述	148
二、头癣	149
三、体股癣	155
四、手足癣	158
五、花斑癣	161
六、甲真菌病	163
七、叠瓦癣	166
八、掌黑癣	167
九、毛结节病	168

十、癣菌疹	169
十一、红癣	170
十二、腋毛菌病	171
第十九章 皮下组织真菌病	172
第一节 着色真菌病	172
第二节 孢子丝菌病	175
第三节 青霉病	178
第四节 毛霉病	180
第二十章 系统性真菌病	185
第一节 组织胞浆菌病	185
第二节 念珠菌病	187
第三节 隐球菌病	202
第四节 曲霉病	215
第二十一章 危重症患者真菌感染	227
第一节 真菌败血症	227
第二节 器官移植患者的真菌感染	229
第三节 重度烧伤患者的真菌感染	230
第四节 恶性肿瘤患者的真菌感染	232
第五节 血液病患者的真菌感染	233
第二十二章 艾滋病患者真菌感染	240
第一节 浅部真菌感染	240
第二节 深部真菌感染	242
一、念珠菌病	242
二、隐球菌病	243
三、组织胞浆菌病	244
四、孢子丝菌病	245
五、曲霉病	246
六、马尔尼菲青霉病	246
七、副球孢子菌病	247
八、肺孢子菌感染	248
第二十三章 孕妇真菌感染	250
中文索引	255
英文索引	259

真
菌
感

染
性
疾

病的

药物治疗

第一篇

真菌生物学

态引已因杂由菌真 廿一第

第一章

真菌学概述

真菌(fungus,复数 fungi)一词源于拉丁文的蘑菇,中文早期称为蕈,后称真菌。真菌是广泛分布于自然界的一大类真核生物,地上、天上、水中到处都有。真菌虽然不在空气中生长繁殖,但它的孢子却成群地漂浮在空气中,只要稍微注意,你会发现人类原来是生活在真菌的汪洋大海中。难以给出真菌确切的定义,生物学家传统上把真菌定义为具有真正细胞核和细胞器、能产孢的、不含叶绿素的有机体,依靠吸收营养,通过有性或无性两种方式进行繁殖,通常为丝状、分枝的体细胞结构(称作菌丝),一般具有细胞壁。近年来随着分子遗传学的进步,真菌的定义也将不断修改和完善。真菌菌体的基本结构为丝状的菌丝体(mycelium)和(或)孢子(spore),细胞壁含有甲壳质(chitin)和葡聚糖(glucan),细胞内含有各种细胞器。真菌的种类繁多,估计自然界中有150万种以上,但已被人类发现和描述过的真菌只有约10万种左右。大多数真菌对人类有益,其中对人类具有致病能力的致病性真菌(pathogenic fungi)不过300余种,但随着临床免疫受损宿主的不断增多,发现越来越多的真菌可以引起机会性真菌感染。

真菌可引起人类、动物的疾病,称为真菌病(mycosis,复数 mycoses),还可引起植物的疾病、人类过敏性疾病和真菌毒素中毒症。真菌感染(fungal infection)或真菌病按照其侵犯部位可大致分为浅部真菌病(superficial mycosis)和深部真菌病(deep-seated mycosis)。随着广谱抗生素、抗肿瘤药物、糖皮质激素和免疫抑制剂在临床的广泛应用,器官移植及导管技术的活跃开展,艾滋病和糖尿病的发病率不断上升,免疫受损(immunocompromised)患者不断增多,有很多原本不致病的真菌可以作为机会致病菌(opportunistic pathogen)引起感染,甚至成为免疫受损患者的重要死亡原因。机会性真菌感染的发病率和病死率呈急剧上升趋势,这种现状已日益受到医学界的关注。目前除了已知的皮肤癣菌和某些致病性双相真菌外,有不少与人类共生或腐生于自然界的真菌可以引起机会性感染,最常见的有念珠菌、曲霉、隐球菌、毛霉等机会致病菌。真菌病的临床诊断一直存在困难,很多患者由于病情延误,导致治疗失败甚或失去生命。面对这种现状,如何提高真菌病的诊治水平已成为国内外临床工作者们共同关心的热点问题。

第一节 真菌的结构与形态

真菌属于真核生物,形态多种多样,大小变化很大。真菌形态学特性在真菌鉴定方面依

然发挥主要作用。真菌菌体的基本结构为单一的丝状或管状结构,称为菌丝(hypha),多数菌丝分枝延伸、交织成团形成菌丝体(mycelium),这类真菌称为丝状真菌(filamentous fungi)或霉菌(mould)。另一类真菌属于单细胞性,称为酵母菌(yeast),通过芽殖(budding)和裂殖(fission)的方法进行繁殖,产生芽孢(spores)。霉菌或酵母菌这两大类真菌在形态学上有很大不同。除此之外,还有双相真菌(dimorphic fungi),这类真菌在特定条件下既能以菌丝形式又能以酵母形式生存,双相真菌是人类重要的致病性真菌。

真菌菌丝或芽孢经大量生长繁殖后形成真菌集团叫菌落(colony)。在不同成分的培养基上生长所形成的菌落形态可不同。一般在相同的培养基、培养温度和时间固定条件下,真菌菌落的形状、大小、颜色和纹饰等特性是划分基本类型的依据。真菌菌落主要分为以下几大类:①酵母型菌落(yeast type colony)柔软,光滑,湿润,似奶酪样。在光镜下可见单细胞性的芽生孢子,无菌丝。②类酵母型菌落(yeast-like type colony)外观与酵母型菌落相同,但镜下可见假菌丝。③丝状型菌落(filamentous type colony)呈绒毛状,棉毛状,粉末状等,在光镜下可见有或无隔,分枝或不分枝,有色或无色的各种类型的菌丝。④双相真菌(dimorphic fungi)在室温培养时呈丝状型菌落,而在37℃培养时则呈现酵母型或酵母样型菌落。真菌菌落的形状可为疏松的、紧密的、平坦的、光滑的等。质地可为毡状、絮状、毛发状、绳索状、皮革状等。菌落生长过程中可出现同心圆或放射状纹。大多数真菌菌丝透明,有些可以产生色素而使菌落呈不同的颜色,菌落颜色多种多样,甚至很难用常见的颜色描述,需借助于色谱加以区别。菌落大小差别很大,在相同的时间内有的扩展至整个培养皿,有的却仅呈局限性生长,直径不足1cm。

真菌的孢子发生、菌丝顶端生长、产生不同形态的孢子、各种色素、大小、形态、分隔等特性,均可作为真菌鉴定的参考依据。

(一) 真菌的基本结构(basic structure of fungi)

真菌属于真核细胞,具有真正的细胞核,核膜上具有核孔,核中有核小体和线性染色体。胞浆中有微丝构成的细胞骨架,主要由肌动蛋白组成,还有含微管蛋白的微管。胞浆中含有各种细胞器,如线粒体、空泡、泡囊、溶酶体、粗面内质网、核糖体等。高尔基体不常见。要想研究这些细胞器,首先要把菌丝打碎成单个细胞,然后用机械或酶法破壁,使细胞器释放,再用密度梯度离心或差速离心方法分离和纯化各种细胞器。真菌细胞膜含有大量的甾醇,与人类细胞膜的主要成分胆固醇不同,真菌主要是麦角甾醇,是抗真菌药物作用的靶位。

(二) 真菌细胞壁组成(composition of fungal cell wall)

细胞壁是细胞最外层的结构单位,它包含了细胞中30%左右的干物质。真菌细胞壁十分坚固,位于细胞膜外,作为真菌与周围环境的分界,具有十分重要的作用。包括:维持细胞的外形、保护细胞免受渗透压的影响、调节营养物吸收和代谢产物分泌、组成真菌的抗原成分等。

真菌细胞壁在生长繁殖以及与其他生物之间的相互作用中发挥着重要作用,近年来对其化学成分的研究十分活跃。研究表明真菌细胞壁主要成分是多糖(polysaccharide),所有真菌细胞壁均具有纤维状和无定形两类组分。纤维状组分由晶状不溶于水的物质组成,主要包括几丁质(chitin)和葡聚糖(glucan)。几丁质主要是由 β -(1,4)键连接的N-乙酰糖胺聚合物形成的微纤丝。葡聚糖主要包括 β -(1,3)和 β -(1,6)葡聚糖两种。无定形组分主要

由多糖组成,大多数可溶,包括 α -葡聚糖和甘露糖蛋白等,常混杂在纤维网中,可使细胞壁具有通透性。真菌细胞壁从外向内一般分为四层:①不定形的葡聚糖层;②糖蛋白形成的粗糙网;③蛋白质层;④几丁质微纤丝及其他蛋白质组分。

近年来随着对真菌细胞壁的了解不断加深,细胞壁的组分分析已成为真菌分类的重要依据;检测真菌细胞壁组分的试验已成为诊断深部真菌感染的重要手段;同时,抑制真菌细胞壁成分如几丁质和葡聚糖合成的抗真菌药物如卡泊芬净已成为抗真菌治疗的重要武器。

(三) 真菌细胞膜(plasma membrane of fungi)

细胞膜控制着细胞与外界物质的交换,具有选择性通透功能,细胞器、大分子物质和电解质都被包围在细胞膜内,维持细胞正常的生命活动。

真菌细胞膜主要由脂类和蛋白质构成,其脂类成分主要是磷脂和鞘脂类,它们都是由亲水性的头部和两个长的疏水性尾巴构成的极性分子。磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺是最常见的磷脂,磷脂酰丝氨酸和磷脂酰肌醇微量存在。鞘脂又称神经酰胺,由一个脂肪酸、一个极性头部和一个长链鞘氨醇乙醇胺或它的衍生物组成,如果极性头部上有糖分子则称作脑苷脂。蛋白质和磷脂双分子层镶嵌排列,一些蛋白质所受的约束作用较少,在盐和螯合剂作用下容易被除去,这些蛋白称作外周蛋白;还有一种蛋白称作整合蛋白,它穿过磷脂双分子层,在膜的两侧有极性区,又叫做跨膜蛋白;绝大多数蛋白为内周蛋白,暴露在膜的内侧,所受约束较大。膜蛋白可以调节物质的运输,也可作为酶参与细胞壁组分的合成。细胞膜上也有糖类存在,主要位于细胞膜的外表面,可能与细胞的识别功能有关。

脂筏是细胞膜上富含胆固醇和鞘磷脂的一种特殊结构域,脂筏形成的膜微区具有更低的膜流动性,参与包括跨膜信号转导、物质内吞、脂质及蛋白定向分选在内的多种重要细胞生物学过程。

(四) 真菌的隔膜(septa of fungi)

高等真菌菌丝中形成典型的横壁称为隔膜(septa),有隔膜的菌丝称为有隔菌丝(septate hyphae);而低等真菌菌丝中不存在横隔,称无隔菌丝(aseptate hyphae)。隔膜是由菌丝细胞壁向内作环状生长而形成的,它的结构与细胞壁的结构相似,成熟的隔膜往往有一几丁质的内层,外层被蛋白质或无定形的葡聚糖所覆盖。由于隔膜的存在而把菌丝分割成许多小室,隔膜还起着支持菌丝强度的作用。隔膜可以是全封闭的,也可以有1个或多个小孔,在子囊菌和半知菌的隔膜孔附近可以有一个伏鲁宁小体(woronin body),当菌丝受伤时它们迅速堵塞隔膜孔而防止细胞质流失。各类真菌隔膜不尽相同,主要包括以下几种类型:①单孔型,隔膜中央具有1个较大的中心孔,这种单孔型隔膜是子囊菌和半知菌菌丝的典型隔膜。②多孔型,隔膜上有多个小孔,小孔在隔膜上的排列类型有差异。③桶状隔膜,这种隔膜有一中心孔,孔的边缘膨大而使中心孔呈“琵琶桶”状。④极小腔等。

(五) 真菌线粒体(mitochondrion of fungi)

真菌线粒体的功能与动、植物细胞相似,是一个重要的细胞器。真菌细胞中至少有1个或几个线粒体,线粒体的数目和形态与真菌细胞的生长状态和外界环境有密切关系,生长旺盛需要能量多的细胞内,线粒体的数目多。线粒体是能适应一定目的而相应地发生变化的细胞器。线粒体具有双层膜,外膜光滑与质膜相似,内膜较厚,常向内延伸成不同数量和形状的嵴,嵴的外形可以是板片状或管状,与真菌的类群有关。

线粒体是含有DNA的细胞器,真菌线粒体DNA是闭环的,周长介于动物和植物线粒体

之间。线粒体拥有自己的 DNA、核糖体和蛋白质合成系统,线粒体核糖体的功能是合成外膜和嵴上的蛋白质,线粒体核糖体与原核生物的核糖体更具有相似性。线粒体内膜和外膜的化学组分和功能有区别,内膜缺少麦角甾醇。

线粒体是细胞呼吸产生能量的场所,内膜上有细胞色素 P450、NADH 脱氢酶、琥珀酸脱氢酶、ATP 磷酸化酶、三羧酸循环的酶类、蛋白质合成酶以及脂肪酸氧化的酶类等;外膜上也有多种酶类。线粒体是细胞生命活动的“动力房”。

(六) 真菌细胞核(nucleus of fungi)

真菌细胞核的功能是携带遗传信息,控制细胞的增殖和代谢。酵母细胞核是有双层膜结构的细胞器,直径 40 ~ 70nm,核膜上有数个核孔,通透性比任何生物膜都大,是核与细胞质间物质交换的通道。核内染色体由 DNA 和组蛋白牢固结合而成,呈线状,数目因种而异。核内有一个或几个区域 rRNA 含量很高,这一区域为核仁,是合成核糖体的场所。中心体位于核膜外,是由蛋白质亚基组成的细丝状结构,在细胞繁殖分裂中起作用。

真菌核内染色体较小,用常规方法不易见到,脉冲场凝胶电泳(PFGE)技术通过对电泳核型(electrophoretic karyotype)的分析已广泛应用于真菌染色体数目和大小的测定。

真菌的基因组大小在 $1.7 \times 10^4 \sim 9.3 \times 10^4$ kbp 之间,其 DNA 含量介于原核和高等动植物之间。目前已完成很多真菌的基因组测序,包括核糖体基因、线粒体基因和编码蛋白质的基因。特别是核糖体基因对于真菌的系统分类和进化研究都均有重要意义。随着微生物基因组计划的进展,已完成了包括白念珠菌及其他致病性念珠菌、新生隐球菌、粗球孢子菌、烟曲霉、构巢曲霉、组织胞浆菌和卡氏肺孢子菌等十几种致病真菌在内的全基因组测序工作,这些序列资料为深入研究致病真菌的生物学特性奠定了牢固基础。

第二节 真菌的生长与繁殖

一、菌丝的生长

丝状真菌的生长特征是菌丝顶端延长。一般先由孢子萌发产生短的芽管,以此为中心向各方向均等生长。在菌丝体生长时,其顶端有大泡囊和小泡囊两种泡囊(vesicles)积聚,几丁质和葡聚糖等物质聚集于芽管顶端。小泡囊存在于大泡囊周围微丝网状通道内。几丁质是细胞壁的主要组成成分, β -1,3 葡聚糖是细胞壁的支架。有证据表明,菌丝细胞壁有合成酶的存在,形成新的几丁质微丝和细胞壁的伸展,维持真菌的生长,以调整真菌生长的形态。

二、芽孢的生长

与菌丝生长不同,单细胞真菌如酵母的生长是通过裂殖和芽殖两种方式完成的。酵母菌的出芽方式表现为一端芽殖、两端芽殖和多端芽殖。芽体一般比母细胞小,有的连续发芽,形成链状,发芽繁殖形成菌丝,称为假菌丝(pseudohyphae)。

酵母菌芽孢在其出芽前必须达到一定大小,早期出芽部位有大量泡囊聚集,但没有顶体。酵母生长借助顶端生长和赤道扩张相结合的方式,芽体发生时,其与母体相连部位出现

隔膜。隔膜分开时,在母体形成芽痕(bud scar),在芽体形成胎痕(birth scar)。

酵母菌的裂殖生长不同于原始细胞裂殖,在开始前,母体延长形成圆柱体并进行有丝分裂。在近母体中间部位产生隔膜,一分为二,产生两个大小相同的子细胞。

酵母菌在液体培养状态下以其细胞数目的对数相对于时间作图可得出其生长曲线,典型的分为五期,即延迟期、指数期、减速期、稳定期和衰亡期。

三、真菌的繁殖

真菌的繁殖方式包括有性繁殖(sexual reproduction)和无性繁殖(asexual reproduction)。有性生殖需要经过核的融合及减数分裂,产生有性期(teleomorphs)或称为完全阶段(perfect states)。无性生殖则不需减数分裂仅经过有丝分裂,称为无性期(anamorphs)或不完全阶段(imperfect states)。如果一种真菌具有有性和无性两种阶段,它可以具有两个名称。真菌的繁殖特点是其鉴定的重要依据。

(一) 无性繁殖(asexual reproduction)

酵母无性繁殖主要包括芽殖和裂殖两个类型。菌丝无性繁殖包括产生孢子囊孢子、关节孢子、厚垣孢子和分生孢子等几种类型。许多真菌繁殖可有两种以上的繁殖方式。无性繁殖的过程主要包括:体细胞断裂;裂殖成子细胞;体细胞或孢子产生小芽,每个小芽发育为新个体;产生有丝分裂孢子,孢子产生芽管,芽管产生菌丝。

1. 酵母菌繁殖

(1) 芽殖(budding):酵母的芽生是从细胞壁的某一点发芽,形成小突起,母细胞进行核分裂,一部分核进入子细胞,原生质进行分配,在母细胞和子细胞之间产生横隔,形成新的细胞膜,成熟后从母体分离,母体上遗留一个瘢痕。酵母出芽繁殖时,子细胞与母细胞分离,在子、母细胞壁上都会留下痕迹。出芽方式主要有多边出芽、两端出芽、三边出芽、单边出芽等。

(2) 裂殖(fission):是指细胞首先加长,核一分为二,中央产生横隔,分成两个子细胞,进行裂殖的酵母菌种类较少,双相真菌马内菲青霉在组织内是裂殖繁殖的,着色芽生菌病的致病菌在组织内也是裂殖繁殖。

2. 菌丝繁殖 许多低等真菌如壶菌纲、接合菌纲等的无性繁殖均先形成一个孢子囊,然后分割细胞质形成单核的无性孢子,主要是游动孢子和孢子囊孢子(sporangiospore)。在高等真菌中,由菌丝特化形成孢子梗,在梗上产生分生孢子(conidia),分生孢子包括丝裂型(thallic)孢子和芽殖型(blastic)孢子两类。丝裂型孢子包括关节孢子(arthric conidia)、粉孢子(aleuriospore)、厚垣孢子(chlamydospore);芽殖型孢子主要包括全芽殖型(holoblastic)和内芽殖型(enteroblastic)。

(1) 孢子囊孢子:由接合菌产生,见于毛霉、根霉、犁头霉等,孢子囊、孢子囊孢子和孢囊梗各有不同,可作为菌种鉴定依据。孢子囊发生于菌丝分枝或其顶端,菌丝的核及胞浆移至菌丝顶端,顶端肿胀产生孢囊。发育时孢子囊中的核分裂变为多核,原生质割裂成小块,每一小块有一细胞核,再在其周围被以薄膜,产生单核的孢子囊孢子。成熟时孢囊破裂,释放孢子囊孢子。孢子囊孢子若有一根或两根鞭毛,而且靠鞭毛游动,则称为游动孢子;若无鞭毛,不能游动,则称为静止孢子。

(2) 分生孢子:见于半知菌、子囊菌和担子菌,多种多样。分生孢子发生主要在半知菌

(有丝分裂孢子真菌)中,这群菌主要包括丛梗孢科、暗色孢科、瘤座孢科和束梗孢科等。又可以分为以下几类:

1) 丝裂型孢子:其中关节孢子(arthric conidia)是由原来菌丝的顶端形成横隔而断离产生,如白地霉是所有菌丝的壁参与分生孢子的壁称为外生关节孢子发育型(holoarthric),而球孢子菌的外层壁破裂仅留下内层壁包围关节孢子则称为内生关节孢子发育型(enteroarthric)。单一丝裂型(thallic_solitary),见于皮肤癣菌(毛癣菌、小孢子菌、表皮癣菌),菌丝顶端肿胀,壁加厚,产生横隔,称为粉孢子(aleuriospore),也称粉分生孢子(aleurioconidium),如皮肤癣菌的大小分生孢子。厚垣孢子(chlamydospore)也由断裂方式产生,壁厚,寿命长,能抗御不良外界环境,如白念珠菌在玉米吐温培养基上产生厚垣孢子,某些毛霉中的真菌也可产生厚垣孢子。

2) 芽殖型孢子:生育的菌丝,其顶端好像吹起的气泡,形成一个分生孢子,此过程可以产生单一的分生孢子,称单一型(solitary),分生孢子的形成是从产孢细胞的末端和(或)侧面产生。可以是向基性的连续产孢,如瓶梗产孢或环痕产孢。也可由退缩性产孢细胞产生。其次是总状型或葡萄串型(botryose),分生孢子簇生,常从产孢细胞肿胀的尖端产生,可以是同步的或是不同步的。串珠样型(catenulate)分生孢子,形成一个向顶性的链,单个或分枝,从产孢细胞顶端或侧面产生。产孢细胞的发生,有三种形态:限定型(determinate)产生末端的芽生分生孢子后,产孢细胞不再生长;退缩型(retrogressive)连续产生分生孢子后,产孢细胞缩短;增长型(proliferous)连续产生分生孢子,产孢细胞不断加长。芽殖型孢子按照其孢子与产孢细胞壁之间的关系又可分为以下两大类:

全芽殖型(holoblastic):在芽生分生孢子基部产生横隔,断离时细胞内层、外层壁均构成分生孢子的壁。产孢方式可以为孤立的、链状的和合轴(假单轴)式的,后者最多见,即围绕一个菌丝(产孢细胞)为主轴,产生芽生孢子如申克孢子丝菌、裴氏着色霉等。

内芽殖型(enteroblastic):产孢细胞壁顶端外壁破裂,仅由内层壁参与形成分生孢子的壁。如瓶梗(phialide)产孢,见于青霉、曲霉、瓶霉、镰刀菌、枝顶孢等。有多种分生孢子梗,环痕梗(annelid)产孢是指环痕梗外壁破裂,梗与孢子之间产生横隔,孢子脱落,梗向前生长,遗留一圈环痕,如外瓶霉、帚霉、赛多孢子菌等。孔出产孢(porospor)是指孢子由母细胞顶端孔中产生,子细胞的外壁是母细胞的内壁,可以成串产生。如链格孢、离蠕孢、凸脐孢等。

(二) 有性繁殖(sexual reproduction)

真菌的有性繁殖有同宗配合(homothallic)和异宗配合(heterothallic)之分,同宗配合是在同一单纯菌落里,不需要交配,产生同宗真核有性期,如某些接合菌的种,担子菌无同宗配合。异宗配合需要交配株,才能产生有性期孢子,如新生线性黑粉菌(担子菌)等。有性繁殖有三个因素:①胞质融合(两个原生质体互相融合);②核融合(两个核融合);③减数分裂。有性繁殖主要存在于接合菌门——产生接合孢子;子囊菌门——产生子囊孢子;担子菌门——产生担孢子。

1. 接合菌的有性繁殖 特征是通过配子囊(gametangium)配合产生各种形状的接合孢子(zygospore)。接合孢子产生于接合孢子囊中,是由两个同等的或不同等的配子囊互相融合而成。配子囊可以从同一菌丝产生(同宗配合),也可由不同菌丝融合产生(异宗配合)。在两个配囊柄之间,当两个配子囊互相融合后,横隔消失,前接合孢子囊形成,以后囊增大,