

病毒学 发展史

徐瑞裴 编著

辽宁教育出版社



病毒学发展史

徐瑞裴 编著

辽宁教育出版社

1993·沈阳

(辽)新登字6号

病毒学发展史

徐瑞裴 编著

辽宁教育出版社出版 辽宁省新华书店发行
(沈阳市北一马路108号) 沈阳市第二印刷厂印刷

字数: 120,000 开本: 850×1168¹/₃₂ 印张: 4³/₄
印数: 1—300

1993年4月第1版 1993年4月第1次印刷

责任编辑: 马 芳 封面设计: 刘 琥

ISBN 7-5382-1879-3/R·5

定价: 3.75元

前 言

人类的病毒性疾病历史悠久，早在公元前中国就记载了天花，而到19世纪末人们才发现病毒。当时发现引起烟草花叶病的病原体可通过阻挡细菌的滤器，所以称之为滤过性病毒。1915年F.W.Twot及1917年F.d!Herelle分别独立发现了噬菌体后，逐步揭示了病毒的实质，现代病毒学由此发端。

病毒学这个词出现较晚，病毒学这门科学的历史也不算太长。历史短也就意味着资料丰富、完整，即使分散也易搜集，参与早期研究的不少学者尚健在，他们的思维脉络也易于追踪。再有其它学科如生物化学、物理学、遗传学等的发展为病毒学提供了动力，而病毒学的研究也带动了很多学科的发展。因而病毒学史作为科学史的研究也是值得的，它可以被看作是从生物科学脱颖而出的一个分支并发展成为一门新学科的模式。

这本书主要是概念性的历史，基本主题是有关病毒概念的出现及演变，是一本逐步揭示病毒实质的历史，也可以看作是病毒学总论的入门。

写病毒学史首先要涉及产生本学科的社会环境及学术环境，在一新学科的建立中必须克服体制上的困难，要求有所需的资金、设施及相应的行政管理。在学科发展中这种学术和体制上推动力的变化，着重点的转移及引起这些事态变化的动因等一系列涉及科学哲学的问题是值得研究的。其次写病毒学史也要涉及有关的人物，是什么原因促使他们转入病毒学这一领域；他们在研

究中所形成的概念有哪些是正确的，哪些是错误的。病毒学家的行为来源于他们的思想，将他们的思想活动与任何时期的思想加以比较和评估，也会给我们以思维的启迪。再有，病毒学的发展和科学技术的发展也是相辅相成的；病毒学家面临的问题促进了新技术的开发，而用于病毒学的新技术又使病毒学的研究从机体水平上升到细胞水平直至分子水平。这互为推动力的历史研究也是很有意义的。此外，病毒学的创立也涉及到某些学科和某群学科之间的联系，特别是物理、化学学科和生物学科之间的联系。如德国的马克斯普兰克病毒研究所从生物化学研究所衍生；噬菌体的研究揭示了遗传规律；原子物理学家薛丁楞的《生命是什么？》对分子生物学和病毒遗传学产生了重要影响……上述种种开阔了我们的思维框架。“生物”还是“非生物”的古老争论课题带动了起源于非生物界和生物界的科学哲学的可喜躁动，这表明只有冲破旧有的哲学思维模式转变成综合的思维模式，生物学才能进一步发展。

如今“病毒”一词已不那么神秘莫测、令人费解了，但病毒病仍然威胁着人类的健康，人们仍关注着与医学有密切联系的病毒学的发展。为了使涉足病毒学的初学者对病毒学的起源和病毒学初始研究的框架有所了解，我们编著了《病毒学发展史》一书，以对认识和了解病毒学起到抛砖引玉的作用。

在本书编写过程中，自始至终得到涂长晟教授和辽宁教育出版社马芳编辑的大力支持和帮助，在此表示衷心感谢。由于水平有限，错误之处，在所难免，请读者批评指正。

徐瑞襄

1992年8月

目 录

前言	1
第一章 早期术语和基本概念	1
第二章 十九世纪末叶的发现	9
第三章 滤过性和滤过性病原体的性质	16
第四章 关于病毒性质的早期理论	28
第五章 方法论	35
第六章 细胞培养和组织培养技术的发展	40
第七章 接种和疫苗	48
第八章 细菌病毒 (I)	58
第九章 细菌病毒 (II)	67
第十章 植物病毒和昆虫病毒	79
第十一章 对流行性感冒及其它动物和人的一般性 病毒病的研究	91
第十二章 “出疹热”	98
第十三章 肿瘤病毒	105
第十四章 关于某些病毒潜伏期长的问题	113
第十五章 爱滋病病毒	119
第十六章 病毒学新技术	133
索引	139
参考文献	141

第一章 早期术语和基本概念

病毒学这一术语仅是近几十年才出现在我们的词汇中。S. E. Luria的《普通病毒学》(第一版)在1953年出版,《病毒学》杂志于1955年创刊。然而病毒与人类共存已有相当长的历史,“病毒”这词也早已出现,尽管其涵义和运用在几个世纪以来已有不断的变化。

即使对病毒的定义作最广泛笼统的解释,我们也只能对真正的病毒这一概念的历史追溯到十九世纪末叶,因为从那时起我们才可以确定病毒的概念并给予确切的定义和充分的解释。而病毒(Virus)一词的使用早在公元一世纪就已出现在Celsus的著作中。在我们研究病毒的历史范围中必然要涉及传染病的内容,尽管在研究传染病的大部分历史进程中,还有很多病毒病说不清楚,但对狂犬病的描述则是一个显著的例外。

人们对狂犬病的记载和描述已有两千年的历史。这是由于其神秘的病因学,它可以将驯顺的家犬变得疯狂,转而咬伤人,患者在较长的潜伏期后,无可避免所呈现的死亡前的痛苦症状,已构成一幅极恐怖的图象,使得古代的许多思想家和学者不由自主地加以描述。来自古罗马和古希腊学者对狂犬病的描述,与现代所例出的狂犬病的症状相比所差无几,这表明狂犬病在几千年的历史进程中很少改变,从而使狂犬病与其它绝大多数病毒病有所区别,并在病毒的历史上占有独特的地位。

关于狂犬病的病因学的设想在很早以前就已提出,这种疾病本身至少可以追溯到“亚里斯多德”时期,他认为:“狂犬病可以使动物发疯,除人以外,任何动物如果被疯狗咬后都会得病,这

病对狗本身及其它动物来说都是致命的，但人除外”。尽管后来许多评论家对这位伟大的哲学家提出的论点不愿意表示怀疑，但对他明显提到人对之不敏感这一点感到困惑不已，直到F yacarsoro指出亚里斯多德只是要人们注意这样一个事实：即不见得所有被疯狗咬的人都必然会出现临床疾病。这一说法才比较更可信。对狂犬病症候群较详细和准确的描述是由Celsus提供的。他生活和进行写作是在公元一世纪罗马帝国的全盛时期。其著作中关于狂犬病的下面一句话曾被广泛引用：“特别是这狗如果是疯狗，这病毒(Virus)必须用拔火罐吸出”。当然，并没有人会认为Celsus用这句话把狂犬病的病原体看作是现代词汇中的病毒；但是他在用病毒这词表示狂犬病的动因和后来他在文章中用毒汁(Venenum)来描述蛇的有毒物质加以明显区别并不是完全没有根据的。它可以反映出拉丁词“Virus”的另一种意义“有毒粘液”，因此Celsus已经知道狂犬病的动因是通过疯狗的(有毒粘液)唾液传播的。

在Celsus以后的几个世纪，“病毒”一词偶尔被用作毒物(Poison)或毒汁的同义词，直到十八至十九世纪逐渐认识到疾病的传染性以后才用来表示传染源。在医学著作中，随着感染(Infection)和接触传染(Contagion)这一孪生概念的发展，就逐渐接受了“病毒”的这一用法。感染和接触传染这两个概念的形成还要归功于历史上另一种特殊的病毒病，即天花病。几世纪来它对社会和政治历史有着明显的影响。

在中世纪人类饱受灾难的蹂躏和感染性疾病中，天花和腺鼠疫竞相施虐，而天花在那时比狂犬病更为猖獗。这就是在人们普遍接受疾病传染源进程中天花病为何扮演一个重要角色的明显原因。另一方面，对历史学者而言，天花病的早期历史研究比研究狂犬病更为困难；因为当时像麻疹、水痘、风疹这些爆发性的热疹病在几百年前的阿拉伯文和古希腊、中世纪的拉丁文文献中都描述的含糊不清，要找出天花与其它疹热的鉴别诊断相当困难。

即使是在十六世纪，在传染病方面很有见地的 Fracastoro 的一些论述中，对天花和麻疹也无所贡献。虽然他将其统称为“痘和疹”，并注释为：“……从腐败物中散发出来，从一个个体传到另一个体的是接触传染的菌（germ）……”使之符合他自己的接触传染学说，并努力将自己的观点和阿拉伯学者沿袭下来的思想联系起来，这些古代学者认为疹热是有利于健康的必要的净化形式，在幼年时期感染最有利，而且越早越好。

十七世纪和十八世纪天花病大流行，强毒的天花病毒株亦袭击了欧洲大陆，这种看不见的东西从一人传给另一人，从一家传到另一家，给人类带来深重的灾难。一些古老民族可能是出于迷信，试图将不幸和痛苦转移给第三者以恢复患者的健康，基于此目的实行种痘法。中国人早在16世纪便创用人痘苗接种法来预防天花。而后它以成熟的方式从中东传到欧洲，自1721年以后在英国很时兴，并在 Montagn 夫人的支持下逐渐在欧洲流行。（她的丈夫在康士坦丁堡任大使，她回到欧洲后即加以介绍）。种痘术后轻微的反应便可免除天花病的发生，作为两害相权衡，取其轻、避其重；使种痘术在知识界广泛流行，直至1798年Jenner创用他的更为安全的痘苗为止。

在十七世纪末期和整个十八世纪，围绕着接种痘苗的争论以及严重的流行病一直是医学界特别关注的问题。他们之中有一些人专注于推测接触性感染的实质，在十八世纪有把传染物称为“病毒”（Virns）的倾向，1730年Thomas Fuller 在讨论疹热病时具有十分先进的思想，他写道：“引起接触传染热（天花和麻疹）的主要和最常见的途径是通过传染，也就是说经由呼吸道或通过孔道而引起，这些病毒粒子有其独特的滋生方式。”大约也就在此时，病毒这一术语也进入到病理学中未曾料到的领域。如在1739年Lorem Heistes在外科手术学中谈到乳房切除时要特别注意“血被肿瘤病毒感染”，这可看作他已预料到现代肿瘤研究。

伟大的但曾一度被忽视的 Jenner 的先驱者 Angelo Catti 早在 1764 年就发表了关于接种痘苗的《回顾》，他对感染的性质的观察和迫切需要某些方法使接种病毒减毒的设想都具有预见性，然而令人沮丧的是他去世太早，未曾知道 Jenner 的发现，Catti 死于 1798 年 1 月，根本不知道 Jenner 偶然发现了“牛天花病毒”，满足了接种病毒的减毒要求。而这正是 Catti 30 多年来梦寐以求的愿望。

Jenner 经典论文的影响已超出医学文献的范畴，1806 年 Thomas Jefferson（美国总统）写信给 Jenner，祝贺他的伟大成就，他在信中写到：“你的成就使人类决不会忘记你的存在，将来人们会从历史上知道曾有过可怕的天花存在，却被你消灭了。”而这消灭天花几乎花了 200 年时间，这对 Jefferson 和 Jenner 来说未免是过于悲观的事实。当时种痘法真是家喻户晓，以致种痘医生的行话会进入湖畔诗人的比喻之中。1807 年著名湖畔诗人 Socithey 在诗篇《活着的人们》的序言中就曾写道：“如果不接种这种稀释液，妒忌的牛痘病毒，似乎我们的天性中就没有足够的忧虑色调”。

十九世纪早期 Virus 这词在医学界就已很好地建立了，它用来描述多种多样的传染性物质。在十九世纪细菌学兴起的整个阶段中都是如此运用。到十九世纪中叶病毒的涵义有所转移，这是由于当时在鉴定了某些传染病的病原后还有另一些传染病的病原无从鉴定，从而引起一些人的困惑。在对病毒病原的检出及对病毒涵义的认识进程中也涉及了很多人的，他们的工作为病毒概念的确立留下了不可磨灭的印记。

Claude Bernard 依靠植根于笛卡尔的哲学传统，建立了实验医学的框架。他运用蠕的试验观察，推测病毒是一种生物因素。与此同时 Davaine 在十九世纪六十年代利用观察和实验来追踪，在缺乏适当的人造滤器的情况下，他巧妙地利用豚鼠胎盘这种最有效的天然滤器论证了感染和非感染血之间的不同。而

Koch发现了炭疽杆菌芽胞的形成又帮助解决了Davaine实验数据中的一些矛盾。Chauveau当时也在从事疫苗工作，虽无明显的结果，但按其采用的理论，在一定程度上预示了细菌毒素的发现。在上述对细菌病毒，毒素和芽胞等混杂交替的探索中，加剧了1860时代运用病毒这一术语的混乱状态。Chauveau虽然分清了由不同病毒引起的病毒病和由已知的寄生虫感染的接触传染病，但认为病毒仍是一种神秘实体，它只能通过与溶液中的一些未确定其性质的粒子而显示致病作用。在1868年Chauveau将这些粒子称为“原生小体 (elementary bodies) 看作是病毒致病的原因，从而引进了“原生小体”这一术语，这术语的重要意义已远远超过Chauveau当时的工作而沿用下来，直致将之运用于一种更确切的实体为止。

1868年Keber在种过牛痘的淋巴中寻找微生物，称之为“引起发炎的物体”，但因没进行染色，难以进行观察。他将淋巴用滤纸过滤，原以为引起发炎的物体将留在滤纸上，滤液则无感染性，然而令他惊讶的是，他发现滤液在培养后却诱生了典型的痘苗水疱，他将滤过的淋巴液用显微镜检查，注意到虽然细胞性杂质已被清除，但仍保留了“一定量的细胞核的分子。”假若它们就是病毒颗粒的话，Keber对所设想的“小颗粒”就曾用过“分子”这一字眼，然而他又何曾想到将来有一天“分子”这一字眼是多么恰当。

英国在1865—1866年爆发了牛瘟，John Gamgee在英伦三岛牛瘟之前和瘟疫流行时，曾请求当局应加强检疫和屠杀疫牛管理，他的英明告诫未被理睬而使国家付出了惨重的代价。Gamgee后来十分沮丧地离开了英国。但他在离去之前写下了关于牛瘟疫十分有价值的评论，他的文章倾注了他许多实践观察的心血，在理论上具有深远的意义。关于牛瘟的性质，Gamgee写到：“如同绝大多数动物病毒一样，这种牛瘟病毒在病牛体内以令人惊异的速度繁殖并排出体外。病牛的呼吸以及病牛的固体排

泄物都具有诱发牛瘟的能力。并且当牛体内的病毒起作用时，再试图用抗毒药为时已晚，我还不知道有内用的抗毒药物，我不相信我们会对活动物体内的病毒产生作用。”当我们回顾起抗病毒的化学疗法的进展多么缓慢，而且除了疫苗接种外只有隔离和屠杀病牛才是对付绝大多数牲畜病的办法时，他的这一段话是应当记住的。

对炭疽病因学的真正理解是随着采用了一种方法学手段而实现的。这种研究手段在细菌学研究中非常重要。并且在十九世纪末前和病毒这一可滤过的生物实体的概念的出现直接有关。将未上釉的白粘土小容器连结一抽气泵这种装置似乎是由 Edwin Klebs 于 1870—1871 年在细菌学研究中首先使用，后来巴斯德按类似的方法使用过以石膏做的滤器，并运用这一技术与 Joubert 合作，进入了医学细菌学的研究，深入研究炭疽病及其它方面的工作。巴斯德和 Joubert 排除了炭疽病病因学的最后疑点。他们断定在病毒病和接触传染性疾病之间并不存在 Chaureau 所说的区别。巴斯德在采用了 1878 年由 Sedillot 创用的微生物 (microbe) 一词后，便在 1890 年宣称：“任何病毒都是微生物”。

从此以后，在从事针对炭疽、鸡瘟和狂犬病的开拓性疫苗研究中，巴斯德和其他进行病理学研究的人均用“Virns”一词来表示在痊愈后产生免疫效应的任何传染因子，无论是细菌性的还是其它的。虽然巴斯德长期研究狂犬病病原体并失败了，但他并没怀疑过狂犬病毒与他多年研究的其它病原微生物之间有何本质的不同，仅大小不同而已。他对 Virus 这个词和概念的态度被总结在上述引用的那段短句中，即任何病毒都是微生物。

1897 年，Robert Koch 的两个亲密合作者（也是他过去的学生）Loeffler 和 Frosch 进行口蹄疫的研究。这种病长期危害着德国的养牛业，他们发现传染性物质很容易通过滤器的滤孔而感到十分诧异，这一感染性物质和他们的导师加以详尽描述并仔细分类的微生物在本质上竟然有所不同的观点，这无论是对柏林的

传染病研究所还是对巴黎的巴斯德研究院的研究人员来说都是不容易接受的。煞费苦心潜心研究口蹄疫的 Loeffler和Frosch所作出的最后结论是：此病的病原体是一种极微小的微生物。

上述事实表明：那时医学细菌学家的认识还不太可能超出病原体的概念，另一方面就在口蹄疫报告发表的同一年，植物微生物学者竟然会得出烟草植物病是病毒病这一出乎意料的结论，并令人瞩目地进行了尝试性的解释（最后证明是正确的）。直到这时植物感染性病害的概念还没引起像对人及动物类似疾病的那样重视。Fracastoro就曾指出，有些只侵害植物及水果的感染并不传染给家畜，但他毕竟是个医生，不太关心特殊的植物病。因为，为了发现植物病毒学的早期记录需要阅读很多病理学之外的文献，并涉猎植物育种家和艺术史家提供的证据。艺术史家和医学史家偶然会在历代的艺术作品中提及人类疾病这类问题，但在艺术作品出现的通常是健康、完整的植物标本。而唯一的例外是带有碎斑病条纹的郁金香，这种花在它传到欧洲后的头几年里就被欧洲的一些花卉绘画大师们描绘过。而这正是在Fracastoro的有关接触感染病的论文发表后十多年的事。他在论文中声称此种花色是来源于一种病毒病。甚至在其传染源已被查明之后，这种遭到感染的观赏植物的特殊魅力仍超乎园艺家的意料，并把这种患病的变种委婉地命名为“Rembrandt”（荷兰绘画大师）郁金香，在许多鳞茎花卉栽培中仍享有盛誉。

十九世纪医学和兽医细菌学兴起后，植物病理学家主要从事真菌病的病因学研究，植物对细菌性疾病的敏感性问题的研究主要通过美国植物病理学家的研究，直到十九世纪末才被人们勉强接受。在十九世纪的大部分时间中，当时关注此项工作的许多人认为，植物传染疾病的起因几乎完全是真菌性的。一些人认为植物细胞内涵物的酸性以及细胞壁的纤维素使这类植物不易受细菌的侵袭。1882年末德国的一些教课书中还这样提出，但后来，又出现了其它的观点。

指明方向的成果来自对烟草病的研究。烟草病在染病的植株叶片上出现典型的花斑图案将之命名为烟草花叶病。此烟草病在荷兰和俄国经过20年的细致研究。在1892年俄国的伊凡诺夫斯基就已证明，烟草花叶病的病原体是小到足以通过当时已知的细菌无法通过的滤器。而后 Loeffe 和 Frosch在1897年证明口蹄疫的病原体与此类似。与此同时荷兰学者 M.W.Beijerinck 重复证明了伊凡诺夫的试验，发表了他自己的实验数据并提出了说明，这说的细节已远远超出了植物病的范围，创造了一个滤过病毒 (filterable Virus) 的概念。这概念如此大胆和早熟，以至在Beijerinck 的有生之年还不能被证实。

第二章 十九世纪末叶的发现

Pasteur-chambtrlawd滤蜡在 1880 年已臻完善并在微生物研究中被广泛应用，这使人们认识到有一些病原体能通过滤孔，在过去，这是始料未及的。由于大量的出色研究正是在那些研制滤器的实验室中进行，这似乎会使人们觉得奇怪，为什么狂犬病并非第一个，至甚也不是第二或第三个被列为“滤过性”病毒的疾病。巴斯德也曾多次努力试图分离狂犬病的病原体，但都失败了；他确实也曾推测过由于它们极小，所以无法提出。就过滤这一点而言，狂犬病毒显得特别困难，它相对而言，是相当大的病毒（约 $180 \times 80 \text{nm}$ ），但在悬浮液中混杂有脑和神经组织确实阻碍过滤。

烟草花叶病毒和口蹄疫病毒就没有这些困难，这些病毒很小（烟草花叶病毒直径仅 18nm ，虽然其最小感染长度约 300nm ；口蹄疫病毒直径是 24nm ）而且它们所在的液体相对来说成份并不复杂，因而在有效的细菌滤器制成后，不过十几年它们便以第一批“滤过性”病毒出现于文献中。

就多种使人致病的病毒这一概念的历史发展而言，在它所具有的重要意义和深远影响中，正是一种植物病毒在解决病毒学的许多重要问题上一再占有中心地位。烟草花叶病的病原体被证明是可以通过滤蜡的第一种病毒，是以纯结晶的形式取得的第一种病毒，也是被鉴定为感染性核酸的第一种病毒。植物病毒的实验工作无需顾及道德上的考虑还较比省力和方便。另一方面，完整植株容易取得而且处理又不费力，因而无须花更大精力去研究更好的检验方法，更不用说像噬斑方法和组织培养技术那样一些

有利于动物病毒研究的检验法了。

在发现美洲后，烟草便在欧洲发展成为一种农作物。由于十九世纪中期它又已成为荷兰和俄国部分地区的一种重要农作物。当时一种迅速蔓延的烟草疾病直接影响到烟草的产量引起了人们的普遍关注。它首先是由一个荷兰籍学生J·H·van Swieten于学院假期中在烟草农场工作时报导的。这种病害日益严重，到1879年荷兰烟草农户由于损失巨大而惊恐万分。他们向行政当局求援，官方随即着手进行调查。这一调查的负责人是在德国出生的瓦根灵根市农业实验站的站长 Adolf Mayer。他摆脱当时一些德国植物学家的偏见（不相信植物会受到细菌的侵袭而主张一切植物病都来至真菌）。

Mayer证明烟草病是传染性的，他尤其相信这病是由细菌引起的，但他认为也可能和“非生物性酵素”有关。他用双层滤纸滤过烟草的传染性汁液来试图说明这一点。他以为病原体会被阻留在滤纸中，在用显微镜检查时，在滤渣中并没发现任何细菌的情况下，他就断定这病原体就是细菌。Mayer感到他亦不能进一步弄清这个问题，就放弃了这项研究。

他所进行的过滤试验以及他在显微镜下又不能观察到病原体这一事实，在日益增多的病理学家追踪人和动物疾病的特殊病原体的分离和特征描述的时期内并没有被人们忽视。就在1879年，Addf Mayer着手研究烟草花叶病的时候，Pawl Bert也在同一年首次将狂犬病动物的脑组织悬液通过熟石膏滤器过滤，并检查其滤液，但他的实验结果和Mayer的一样无法确定，却引起了巴斯德的注意。科赫和巴斯德运用这一类滤器仔细研究过许多有机体，但在烟草花叶病和狂犬病的研究中却一无所获。

在俄国Mayer的报告被一个青年伊万诺夫斯基读到，他与一个同学被派遣到乌克兰和比萨拉比亚调查，报道对烟草作物造成相当大损失的各种病害，他发现并认出其中一种正是由Mayer描述的烟草花叶病，并证明来自染病植株汁液在通过1884年由

Chamber land改进的滤蜡过滤后仍保有感染力，这样他就在Mayer实验的基础上有所前进。他在1892年发表他的试验结果时，同Mayer一样，相信该病的病因是细菌性的。但是由于无法分离出微生物又不能培养，他便设想这是一种产生毒素的病原体，他的这种想法在1892年倒是合乎逻辑的；因为在四年前Roux与Yersin就曾发现白喉的细菌毒素。伊万诺夫斯基对烟草花叶病的病因并没有坚定观点。由于他所作的试验数量有限，他也很难做到这一点。虽然Mayer在1886年后已放弃对烟草及其病害的研究，而M·W·Beigerinck却不能将Mayer的实验置之脑后。Beigerinck是微生物学早期与人很少交往的忘我工作的学者之一，他有一学生时代的好友是在二十几岁时就创立了立体化学的Jan Van't Holf。在彼此闲谈时就已在Beigerinck富于想象力的头脑中播下了生化观点的种子，当他精心地重复Mayer最初的试验时，他不仅提供了惊人的结果，同时提出了同时代人以至下一代人都对之表示怀疑的，令人吃惊的试探性的解释。伊万诺夫斯基细心地培育着他自己的细菌理论，对Beigerinck的全然不同的观点毫不理采，阅读烟草病的其它文献，从早年的Koning Heintzel和稍后的Hueger，人们得到的印象是，不仅他们，甚至Mayer也都很难理解Beigeinck的思路，E.Rowx和Pastuer学院的同事们用这样一句话：“有趣，但未经证明就否定了Beigerinck的学说”。Loeffler和Frösch尽管被口蹄疫病毒的微小所困扰，仍然继续确信它的微生物性质。

像伊万诺夫斯基那样，Beigerinck也表明烟草花叶病的病原体很容易通过瓷制滤器，他进一步证明，它在感染的组织中增殖，因而不是毒素，但它又不能在体外培养，因为它仅在活组织中（特别是在生长中的组织中）增殖，他运用他的化学知识所下的断言一直引起极大争议，直到实验技术和显微镜被充分改进后，才充分证实了这样一种在当时除了最不安分的微生物学者以外都