

卫生部规划教材

高等医药院校教材

供药类专业用

微生物学

第三版

王道若 主编

人民卫生出版社

3
ON.3

高等医药院校教材

(供药学类专业用)

微生物学

第三版

王道若(华西医科大学) 主编

陈知本(中国药科大学)

陈小英(中国药科大学)

李福德(沈阳药学院)

牟家琬(华西医科大学)

编写



A0283631

人民卫生出版社

第三版前言

1989年4月卫生部、国家医药管理总局在南京召开了全国高等医药院校药学专业教材编审工作会议，决定修订出版第三版药学专业用教材。这是因为自1982年组织修订二版教材以来，几年里医药科学的发展突飞猛进，组织修订出版一套反映先进水平的教材势在必行。修订的原则是提高教材的思想性、科学性、启发性、先进性和适用性。我们这本《微生物学》第三版，就是遵照这一“五性”原则进行修订的。

与二版相比，三版《微生物学》由原21章合并归纳为19章，将“放线菌”、“其他微生物”两章归入细菌章中，这是因为放线菌、螺旋体、支原体、衣原体、立克次体与细菌的分类地位同样属原核微生物，广义的细菌应包括它们在内。三版在编排次序上作了调整，将“微生物在自然界与正常人体的分布”及“灭菌与消毒”两章提到微生物概论之首，使更科学和更易接受。

为了体现“五性”原则，提高本书质量，虽然三版修订人基本上都是二版编者，但全书的各章节几乎重新改写。删去了过时的内容，补充了新内容，并特别注意了培养目标的需要，遵循药学专业的教学模式应逐步由化学模式向生物学模式倾斜这一原则，加深了教材的内容。

尽管如此，三版教材肯定还有不少缺点甚至错误，热情希望同道们批评指正。

王道若

1992年4月

目 录

前言	1
微生物与微生物学	1
微生物学发展简史	6
微生物学的发展方向	8
第一篇 微生物概论	10
第一章 微生物在自然界及正常人体的分布	10
第一节 微生物在自然界中的分布	10
第二节 微生物在正常人体的分布	11
第二章 灭菌与消毒	12
第一节 物理方法	13
第二节 化学方法	18
第三章 细菌	21
第一节 细菌的形态与结构	21
第二节 细菌的物理性质	32
第三节 细菌形态检查法的原则	33
第四节 细菌的营养与繁殖	35
第五节 细菌的新陈代谢	43
第六节 细菌的致病性	50
第七节 放线菌	53
第四章 真菌	58
第一节 真菌的生物学特性	59
第二节 几类常见的真菌	63
第三节 真菌与人类疾病	67
第五章 病毒	69
第一节 病毒的形态、结构和分类	69
第二节 病毒的增殖	74
第三节 病毒的人工培养法	76
第四节 病毒的干扰现象和干扰素	81
第五节 病毒对理化因素的抵抗力及抗病毒的化学治疗剂	82
第六节 病毒的致病性和机体的免疫性	84
第七节 噬菌体	87
第六章 微生物的遗传和变异	89
第一节 遗传和变异的物质基础	90
第二节 突变的基本概念	94
第三节 突变的分子机制	97

第四节	突变株的类型及实际应用	103
第五节	遗传物质的转移与重组	104
第六节	基因工程	110
第二篇	免疫学基础	113
第七章	抗原	113
第一节	抗原的概念	113
第二节	构成抗原的条件	114
第三节	特异性和交叉反应	115
第四节	抗原的分类	117
第五节	医学上重要的抗原	117
第六节	佐剂	119
第八章	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	121
第九章	特异性免疫	125
第一节	免疫系统	126
第二节	免疫应答	130
第三节	免疫耐受性	132
第四节	抗体	133
第五节	淋巴因子	140
第十章	变态反应	142
第一节	I型变态反应	142
第二节	II型变态反应	144
第三节	III型变态反应	146
第四节	IV型变态反应	147
第十一章	免疫学的实际应用	148
第一节	人工免疫和生物制品	148
第二节	免疫学诊断	152
第三篇	常见的病原性细菌和病毒	158
第十二章	病原性细菌	158
第一节	球菌	158
第二节	肠道杆菌	164
第三节	绿脓杆菌	170
第四节	棒状杆菌	171
第五节	分枝杆菌	173
第六节	厌氧芽胞杆菌	175
第七节	其他主要病原性细菌	176
第八节	螺旋体	178

第九节	支原体	181
第十节	衣原体	182
第十一节	立克次体	183
第十三章	引起人类疾病的病毒	185
第一节	流行性感冒病毒	185
第二节	麻疹病毒	188
第三节	甲型肝炎病毒	189
第四节	乙型肝炎病毒	190
第五节	流行性乙型脑炎病毒	192
第六节	人类免疫缺陷病毒	194
第七节	其他致病性病毒	195
第四篇	微生物在药学中的应用	197
第十四章	抗生素	197
第一节	抗生素的概念和分类	198
第二节	抗生素产生菌的分离和筛选	200
第三节	抗生素的制备	202
第四节	抗生素的生物合成机制	206
第五节	抗生素的主要作用机制	209
第六节	抗药性	214
第七节	抗生素的效价、单位及效价检定法	219
第十五章	微生物在其他药物生产中的应用	228
第一节	维生素	229
第二节	氨基酸	233
第三节	酶及酶抑制剂	235
第四节	甾体化合物的生物转化	238
第五节	其他产物	242
第十六章	菌种选育和保藏	243
第一节	菌种选育	243
第二节	菌种保藏和复壮	251
第十七章	微生物与药物变质	253
第一节	药物中微生物的来源	253
第二节	微生物引起的药物变质	254
第三节	防止微生物污染药物的措施	255
第十八章	药物的抗菌试验	256
第一节	常用的体外抑菌试验	256
第二节	杀菌试验	258
第三节	联合抗菌试验	260
第四节	抗菌试验的影响因素	262
第十九章	药物制剂的微生物学检验	262

第一节 无菌制剂的无菌检验.....	263
第二节 口服及外用药物的微生物学检验.....	265
主要参考资料	273

绪 言

微生物与微生物学

微生物的概念 在自然界中除常见的动物和植物外,还存在着一个十分庞杂的,个体微小的生物类群。它们虽然形体微小,仍具有一定的形态结构,并且能在适宜的环境中生长繁殖以及发生遗传变异。这些生物由于个体微小肉眼不能看到,须借助光学显微镜或电子显微镜放大几百倍,甚至数万倍才能看到。因此,将此类微小的生物称为微生物(Microorganism)。

根据微生物在形态、结构以及生物学性状等方面的差异,又可区分为细菌(包括细菌、支原体、螺旋体、立克次体、衣原体及放线菌)、真菌(包括霉菌与酵母)、原生动物、藻类及病毒等。

微生物的作用 微生物在自然界广泛存在,同时由于微生物种类繁多,营养类型多,适应能力强等特点,所以自然界的物质循环都凭借微生物代谢活动来完成。它们可分解和利用周围环境中的有机物质作为养料,除构成本身的物质外,可使大量有机物转化为无机物和二氧化碳归还到土壤和大气中去,供植物用来合成有机物质。氮、硫、磷、铁、钾、钙、锰等化合物亦均由微生物为媒介的转化而完成在自然界的物质循环。这种转化构成生物生存所必需的条件。

微生物还与人类的生产活动密切相关,在医药工业中利用微生物生产抗生素、氨基酸、维生素、核苷酸类、有机酸、醇类、生物碱及酶类等。在工业上还可用于冶金、石油脱蜡、制革以及污水处理等。在农业上用于造肥、催长、防治病虫害等。总之,自然界中的绝大多数微生物对人类是有益的,需要充分研究加以利用。

有些微生物侵入人体或动植物体内可造成病害,具有此种特性的微生物称为病原微生物。还有一些微生物存在于人或动植物的表面以及人与动物与外界相通的腔道中,如口腔、鼻咽腔、肠道、眼结膜、泌尿生殖道等。在正常情况下是无害的,其中一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能合成某些维生素,为宿主提供营养。但当宿主的条件发生变化时,这些寄生于宿主内的微生物与宿主之间的相互关系也可发生改变。如当机体的免疫力减弱或机体受到损伤时,或这些微生物移居至非正常寄居的部位或器官时,这些微生物也可引起疾病,在某些条件下尚可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(conditional pathogen)或机会致病菌(opportunist)。

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、自然界之间的相互作用等生命活动规律的一门学科。

微生物学根据应用范围的不同,可将微生物学划分为普通微生物学,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,由于微生物学研究与应用的范围日益扩大,同时由于科学技术的发展,今后还会出现一些新的分支学科。

药学生物学的范畴与药学专业的关系 药学生物学除研究微生物的形态、结构及一般生命活动及其规律外,还研究微生物在药学工作中的应用。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,还包括保证药物的卫生质量以及生产与开发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,或由于微生物的生命活动可转化某些物质成为有效的药物;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,药物化学以及药物分析等有着紧密的联系。其中免疫学部分近年来迅速发展,因而与药学的联系亦日趋密切,不仅是在免疫应答过程中所产生的各种细胞因子已可作为一类新的药物外,还可应用免疫学的方法来检测药物。因而微生物学在药学专业的教学中占有重要的地位。特别值得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能应用基因工程的技术采用基因重组的菌株(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、乙型肝炎核心抗原、淋巴因子等均已获得成功。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意义。

本课程的内容 根据专业的特点,本书内容共分为四篇。第一篇为微生物概论,主要叙述微生物的分布,灭菌与消毒,各类微生物的生物学特性,遗传与变异等;第二篇为免疫学基础,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;第三篇为常见病原性细菌和病毒,主要叙述几类常见及重要的引起人类疾病的致病性细菌及病毒的生物学特性、致病性和防治原则;第四篇为微生物在药物生产与药物检验上的应用,主要讨论抗生素及其他微生物药物的有关问题;菌种诱变、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学检验等。

学习本课程的要求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。并需熟练掌握微生物学的必要的实验方法与操作技术,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,根据其生物学特性可分为若干类(见微生物的概念)。长期以来,人们将所有的生物划分为动物界(animalia)与植物界(plantae)。微生物中不同的种类也就分别归属于动物界及植物界。这种划分显然不甚合理。因此微生物在生物界中的地位成为一个长期研究的课题。1866年 Haeckel 提出将微生物分别从植物界和动物界中划分出来列为原生生物界(protistae)。1968年 Murray 将微生物在核质中缺少碱性蛋白,同时不具有核膜的这一类单独定为一个生物界,称为原核生物界(prokaryotae)。1969年 Wittaker 提出将具有细胞结构的生物分为五个界,即原核生物界,原生生物界(包括原虫与藻类),真菌界(fungi),植物界与动物界。1970年以后,又增加了病毒界(vira)。因而,将所有生物分为六个界。微生物学研究的对象是除植物和动物两个界以外的其他四个界的生物。

从细胞学水平来划分,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** 只具有单一裸露的脱氧核糖核酸分子,无核膜、核仁等结构;不进行有丝分裂;缺乏细胞器;在细胞内同时含有 DNA 和 RNA 两类核酸。这一型微生物包括细菌、螺旋体、支原体、立克次体、衣原体和放线菌等。

(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;细胞内同时含有 DNA 和 RNA 两类核酸。这一类型微生物包括真菌、藻类与原虫等。

细菌的分类和命名 根据林奈 (Linnaeus) 对动、植物的分类,在界 (kingdom) 下分为门 (phylum 或 division), 以下再顺序分为纲 (class)、目 (order)、科 (family)、属 (genus)、种 (species)。这种分类在原核细胞不十分适用,因在原核细胞尚未有精确的证据证明各种细菌之间的进化关系。因而门、纲、目的分类就不够成熟。1984 年开始出版的第一版“伯杰氏系统细菌学手册” (Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, 1st Ed.) 将原核生物界分为四个门。第一门为薄壁菌门 (Gracilicutes) (细胞壁由薄层肽聚糖和脂多糖构成), 第二门为硬壁菌门 (Firmicutes) (细胞壁含有厚层肽聚糖和磷酸), 第三门为无壁菌门 (Tenericutes) (天然无细胞壁的结构), 第四门为疣壁菌门 (Mendosicutes) (细胞壁为含蛋白质、杂多糖等, 非肽聚糖的结构), 在此手册将细菌分为 30 个组 (section)。每一组的名称反映它们最主要的特征, 每属细菌均分列于合适的组中。而对高级的分类 (纲、目、科) 大多没有列入, 而在个别的组中则有目与科的分类。现将其分类简化列于表 1。

表 1 细菌的分类

组	名 称	菌 属 举 例
第1组	螺旋体	密螺旋体属 (Treponema)
		钩端螺旋体属 (Leptospira)
		疏螺旋体属 (Borrelia)
第2组	需氧/微需氧, 能动, 螺旋状/类弧状革兰氏阴性细菌	小螺菌属 (Spirillum)
		弯曲杆菌属 (Campylobacter)
第3组	不动(或少动), 革兰氏阴性弯曲细菌	
第4组	革兰氏阴性需氧杆菌及球菌	假单胞菌属 (Pseudomonas)
		嗜盐杆菌属 (Halobacter)
		奈瑟氏菌属 (Neisseria)
		军团菌属 (Legionella)
第5组	兼性厌氧革兰氏阴性杆菌	埃希氏菌属 (Escherichia)
		沙门氏菌属 (Salmonella)
		志贺氏菌属 (Shigella)
		弧菌属 (Vibrio)
第6组	厌氧, 直形, 弯曲及螺旋状革兰氏阴性杆菌	类(拟)杆菌属 (Bacteroides)
第7组	分解硫酸盐或还原硫细菌	

组	名 称	菌 属 举 例
第8组	厌氧革兰氏阴性球菌	韦荣氏球菌属 (Veillonella)
第9组	立克次体和衣原体	立克次体属 (Rickettsia) 衣原体属 (Chlamydia)
第10组	支原体	支原体属 (Mycoplasma)
第11组	胞内共生菌 (Endosymbionts)	
第12组	革兰氏阳性球菌	葡萄球菌属 (Staphylococcus) 链球菌属 (Streptococcus) 八叠球菌属 (Sarcina)
第13组	形成芽胞的革兰氏阳性的 杆菌和球菌	芽胞杆菌属 (Bacillus) 梭状芽胞杆菌属 (Clostridium) 芽胞八叠球菌属 (Sporosarcina)
第14组	规则、无芽胞革兰氏阳性杆 菌	乳酸杆菌属 (Lactobacillus)
第15组	不规则、无芽胞革兰氏阳性 杆菌	棒状杆菌属 (Corynebacterium) 节杆菌属 (Arthrobacter) 放线菌属 (Actinomyces) 双歧杆菌属 (Bifidobacterium)
第16组	分枝杆菌	分枝杆菌属 (Mycobacterium)
第17组	诺卡氏类菌	诺卡氏菌属 (Nocardia)
第18组	滑行, 非光合无子实体细菌	噬纤维菌属 (Cytophaga)
第19组	无氧光合细菌	色紫菌属 (Chromatium)
第20组	出芽及/或有附属物细菌	柄杆菌属 (Caulobacter)
第21组	古细菌	甲烷菌属 (Methanobacterium)
第22组	有鞘细菌	纤发菌属 (Leptothrix)
第23组	滑行, 有子实体细菌	粘细菌属 (Myxobacterium)
第24组	化学硝化性细菌	硝化细菌属 (Nitrobacter)
第25组	芽生和/或附件	丝状单胞菌 (Hyphomonas)
第26组	氧光合细菌	原绿菌属 (Prochloron)
第27组	多平面分裂的放线菌	嗜皮菌属 (Dermatophilus)
第28组	多腔孢囊放线菌	游动放线菌 (Actinoplanes)
第29组	链霉菌及其相关菌	链霉菌属 (Streptomyces) 链轮丝菌属 (Streptoverticillium)
第30组	其他分生孢子属	小单孢菌属 (Micromonospora)

这种分类主要是根据形态学、生化反应、核酸碱基对的克分子百分比 [(G+C) mol%], 有些菌属还参考 16SrRNA 的指纹图、DNA 核苷酸的序列以及某些代谢物来加以区分。目前还有应用化学分类法, 即以其中某些构造的组分来作为分类的依据。总之, 分类的方法已由单纯的形态学及代谢发展到从分子水平上来加以区分。

细菌的命名一般采用生物学的双名法。同时统一应用拉丁语表示, 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, 并

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*。如果仅指某一属细菌的一种，而不具体明确是那一种时，则在属名后写 *sp* 来表示，如为数种则用 *spp* 来表示。(*sp.* 及 *spp.* 均种 *species* 的缩写，*sp.* 为单数，*spp.* 表示复数。) 如 *Salmonella sp.* 表示这是沙门氏菌属中的一种细菌。

除采用学名外，通常还有通俗名(俗名)。如结核分枝杆菌学名为 *Mycobacterium tuberculosis* Lehmann and Neumann，其俗名为结核杆菌，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、副伤寒沙门氏菌等组成沙门氏菌属。有共同亲缘关系的属组成科。如志贺氏菌属、沙门氏菌属、埃希氏菌属等组成肠杆菌科。但因细菌的属不如动、植物那样明确，因而在细菌分类中常会遇到最初认为是一个属的细菌，以后又划分成几个属；或最初认为是不同属的细菌，以后又经修正为同一个属。

在微生物的分类中还存在型与株的名称。其确切的含义为：

1. 型 (Type) 为同一种菌，在某些性质上有所区别，根据这一区别可分为不同的型。

表 2 主要的菌种保藏中心

名 称	缩 写	国 家
美国标准菌种保藏中心 (American Type Culture Collection)	ATCC	美国
美国农业部北方研究利用发展部 (Northern Utilization Research and Development Division, U.S. Department of Agriculture)	NRRL	美国
国立标准菌种保藏中心 (National Collection of Type Cultures)	NCTC	英国
前苏联科学院微生物研究所 (Institute of Microbiology, USSR Academy of Science)	IMUAS	前苏联
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 of Fermentation, Osaka)	IFO	日本
巴斯德研究所 (Institute Pasteur, Paris)	IP	法国
中国科学院微生物研究所 (Institute of Microbiology, Academic Sinica, Beijing)	AS	中国
卫生部药品生物制品检定所 (National Institute for Control of Pharmaceutical and Biological Products, Ministry of Health, Beijing)	NICFPB	中国

如根据抗原组成的不同,可分为不同的血清型 (serotype);又如对噬菌体或细菌素的敏感性不同,可划分为不同的噬菌体型 (phage-type) 或细菌素型 (bacteriocin-type);此外还有毒素型 (toxin-type) 等,这些统称为生物型 (biotype)。近年来有人主张不采用型,而命名为变种,如血清型改称为血清变种 (serovar)。

2. 株 (strain) 是指从不同来源的标本中所得到的相同的菌株。具有典型特征的菌株称为标准株 (standard strain) 或称为参考菌株 (reference strain)。由两种保藏中心收藏并加以编号,可供鉴定、生产、教学及研究中使用。在细菌检验的质量控制中,均需应用标准菌株作为检验的质量指标。

为了促进我国微生物菌种的保藏、合作、协调与发展,更好的利用微生物资源为我国的经济建设、科学研究和教育事业服务,我国于 1979 年成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与推动我国微生物学的研究起到重要的作用。1970 年成立了世界菌种保藏联合会 (World Federation for Culture Collection), 有 55 个国家参加,包括 328 个保藏中心。在各国文献中经常提到的菌种保藏中心见表 2。

微生物学发展简史

微生物学亦如同其他学科一样,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。

我国古代对微生物及传染病的认识 我国在公元前 17 世纪 (殷商时期) 就有酒、醋 (甜酒) 等的记载。这说明远在三千多年前我国就已应用微生物于实践中。北魏 (公元 386~534 年) 贾思勰的《齐民要术》一书中,详细记载了制醋方法。

在医药方面我国很早就应用茯苓、猪苓、灵芝等真菌治疗疾病,并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。在 11 世纪 (宋代) 就有种人痘预防天花的记载。到了 16 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。人痘的发明是应用疫苗预防传染病的开端。

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,黄帝内经《素问》篇中记载:“五疫之至,皆相染易,无问大小,病状相似。”在 11 世纪 (北宋末年) 刘真人就有肺癆由虫引起之说。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,人死如折堵。昼死人莫问数,日色惨淡愁云护,三人行未十步多,忽见两人横截路……”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了清楚的认识。

细菌的发现 1676 年荷兰人吕文虎克 (Antony van Leeuwenhoek) 用镜片制造出能够放大二百倍左右的显微镜,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细菌的形态。

微生物生理学时期 19 世纪 60 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。这些问题的提出都进一步的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。他确认各种发酵,如酒精发酵、乳酸发酵、丁酸发酵都是由各自不同的微生物所引起。并发现丁酸发酵需在无氧条件下进行,因而将发酵分为需氧和嫌氧两种。并发现酒变质是由于杂菌生长繁殖的结果。建立了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,还研究了动物及人类流行疾病的病原。还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。这一实验解决了当时有关“自然发生说”的长期争论。微生物学亦从形态学时期转入生理学时期。

传染病病原与免疫学的发展 在微生物学发展史中,德国学者郭霍 (Robert Koch) 对微生物学的方法学有重要贡献,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,而得到纯培养。纯培养的获得,才使得可对不同细菌进行形态、生理生化、致病等方面的具体研究。他还创造了染色方法,以便于进行形态学的研究。此外他还建立了实验动物感染法等。因为方法学的成就,他本人就发现结核病,霍乱等疾病的病原菌。1884年郭霍还提出确定病原菌的**郭霍氏三原则**:

1. 在相同的疾病病人中均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动物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。

由于这三原则以及固体培养基的应用,在很短的时间内相继发现了许多人类和禽畜的病原性细菌,如白喉杆菌、肺炎球菌、脑膜炎球菌、破伤风杆菌、鼠疫杆菌等等。

近来由于培养技术进一步改进和厌氧培养技术的发展,因此又不断发现一些新的致病菌,如军团菌、空肠弯曲菌以及肯定了肠道中的一大群革兰氏阴性厌氧杆菌,如粪杆菌、双歧杆菌等等与疾病的关系。

在18世纪末,英国医生琴纳 (Edward Jenner) 创制了牛痘苗,解决了天花的预防问题。由于各种病原菌的发现和纯培养的获得,接着巴斯德研制出炭疽、鸡霍乱和狂犬病疫苗,为预防医学及抗感染免疫开辟了广阔的途径。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,实质上他们是从不同的角度来研究免疫现象,且又都只强调了免疫的一个方面。随着研究的不断深入,现在已知道体液免疫与细胞免疫都是免疫系统中不可缺少的组成部分,两者相辅相成,有时亦可相互制约,以完成整个免疫过程。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,形成免疫病理。免疫学近年来有了飞跃的进展,不仅在理论上与方法学上均有很大的进展,而且已从抗感染免疫的概念发展成机体对“自我”与“非我”的识别,藉以维持机体稳定性的生物学概念。因而免疫学已由微生物学的范围内扩大到其他领域,如移植免疫,免疫药理等。此外还渗透到其他学科中,并已形成一个个独立的学科。

病毒的发现 19世纪末俄国学者伊凡诺夫斯基(Д. И. Ивиповский)首先发现烟草花叶病系由一种能通过细菌过滤器,且在一般培养基上不能生长的有生命的物质所引起,这种生物称为病毒。由于组织培养,电子显微镜,核酸分离与分析等技术的应用,许多对人类致病的病毒相继发现和分离成功。由于对病毒研究的材料不断积累,目前已发展成一门独立的学科——病毒学。近代分子生物学的大部分内容主要也是从噬菌体的研究中所获得。分子生物学的技术也推动了病毒学的进展。近年严重危害人类的一种性病——艾滋病(AIDS),即获得性免疫缺陷综合征,也是由病毒所引起的,已经分离到的病原为 HTLV-Ⅲ/LAV 病毒,现称为人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)。

化学制剂和抗生素的发现 20世纪初欧立希合成了治疗梅毒的化学制剂,砷凡纳明(606)和新砷凡纳明(914),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,很快证明这是由于百浪多息在体内转化为磺胺所致。由此开始合成了一系列磺胺类药物,就形成了目前应用的磺胺类药物。1929年英国弗莱明(Fleming)发现了抑制革兰氏阳性细菌的青霉素(Penicillin),但到1940年经 Florey 与 Chain 继续研究,并将青霉素纯化后,才使之能应用于临床,开创了抗生素治疗的新时代。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发挥了重要的作用。近年来化学制剂又有了新的进展,除磺胺类以外,又合成另外一类药物,即喹诺酮类(quinolone)化合物,具有较强的抗菌作用与良好的治疗效果。

近代我国微生物学的发展 解放前从事微生物学工作的人员为数不多,但也取得一些进展;如发现旱獭为鼠疫的宿主;首先应用鸡胚培养立克次体等。新中国成立后的几十年中进展较快,不仅对烈性传染病和常见传染病的防治作出了卓越的成绩,有效的控制了一些烈性传染病,如天花、鼠疫等。此外在微生物学的研究中也取得不少成绩,如50年代汤飞凡等首先分离沙眼衣原体获得成功;1959年分离出麻疹病毒,并成功地制成减毒麻疹活疫苗;1972~1973年还分离出流行性出血性结膜炎的病原体。80年代又相继分离出军团菌,弯曲杆菌,类杆菌等等,并证明在我国的流行状况。同时已开展微生物的分子生物学研究。

解放后我国首先在上海建立了第一座抗生素工厂,几十年来了有了很大的发展,目前在生产的品种与数量上已基本可以满足人民保健事业的需要,有些尚可提供国际市场。近年来又开展应用基因工程生产某些药品,亦已得到成功,有的已在进行试生产。此外单克隆抗体亦已有投产,并得到较广泛的应用。

微生物学的发展方向

近代生物学已进入分子生物学时期,对微生物的研究亦已从分子水平上来进行。如研究微生物细胞结构中分子的相互关系与功能,尤其着重于遗传的分子调控,基因分析等。并以这些方面的研究来解决与阐明在致病与生产中存在的各种问题。

在应用方面,首先要充分利用、改造现在已经应用的一些微生物,使它们的生物活性得到进一步的提高。其次,尚需努力开发新的微生物资源,扩大以微生物为来源的药品应用范围。为此在筛选这些药物方面,必须设计与建立一些新的筛选方法与模型,

以满足开发新型药物的需要。第三、可通过人工诱变或杂交等技术改变现有产生药品的微生物的遗传物质，从而改变产物的结构和作用。第四、研究抗原的结构与功能，分析各种抗原与抗感染免疫的关系，用于制造各种化学疫苗或亚单位疫苗；以及制备某些抗原的单克隆抗体，用于检测以及制备“生物导弹”型药物。第五、进一步研究耐药性机制，以解决临床上大量存在的问题；目前已有一些耐药机制研究的结果已应用于实际工作中并取得一定的效果，然距离解决耐药性问题还有不少距离。

由于70年代以来，基因重组技术得到突破。到现在基因工程不再是实验室的规模，已进入大规模的工业化生产；但这方面的工作还有待进一步的探索。近年来在抗生素、维生素及氨基酸生产上的基因工程亦均在进行，由于这些物质为多基因控制，难度较大，均已进展。为此必须进一步研究微生物的基因图以及对基因控制与表达的机制，将能更好利用微生物本身或作为载体以产生人类保健事业所必须，而且价格低廉的药物。

除上述几方面外，还有许多实际问题涉及到微生物学的问题有待进一步研究探索。例如，癌症的病因与防治，新的病原微生物的分离与鉴别等等。

事物总是向前发展的，微生物学也必然不断前进。我国人口众多，地域辽阔，经济还不十分发达，需应用微生物学去解决的问题还很多，有待我们去努力，朝着人民需要的方向勤奋工作，为实现我国社会主义的四个现代化作出应有的贡献。

(陈如本)

第一篇 微生物概论

第一章 微生物在自然界及正常人体的分布

微生物在自然界中分布很广，无论在土壤中、水中、空气中、物体表面以及生物机体的体表及其与外界相通的腔道中，都有微生物的存在。这些微生物大部分对工农业及药物生产有利，但也有一些是危害人类和动、植物的病原微生物。研究微生物的分布，在于利用它们对人类有益的方面和控制其有害的方面。

第一节 微生物在自然界中的分布

一、土壤中的微生物

土壤是大多数微生物生活的最好场所，具有对这些微生物生长繁殖所必须的一切营养物质，适当的水分和 pH 值以及需氧或厌氧环境，并能使微生物免受日光的直接照射。因而土壤中存在大量的微生物。

微生物在土壤中分布很广，无论终年冰冻的南、北极地带、炎热的赤道地带，甚至酷热的沙漠土壤中也都有微生物存在。从表层土壤到深层土壤，都有不同类型的微生物活动。

土壤中微生物的种类、数量和分布，变化很大。在无植被的土壤表面，由于受日光照射和干燥，微生物的数量较少，在离地面 10~20 cm 的土壤中，由于含有丰富的有机物质、温度适宜、空气流通、微生物数量较多，每克土壤可有几亿至几十亿个。随着土壤深度的增加而逐渐减少，在数米深的土壤中，只有极少的微生物存在。

土壤中的微生物有细菌、放线菌、真菌等。这些微生物中，有的能分解动、植物的尸体和排泄物成为简单化合物，供植物吸收；有的能固定大气中的氮，使土壤肥沃，利于植物生长；产生抗生素的微生物，大部分也是从土壤中分离出来。但是病原微生物也随着粪便、尿、痰和其它排泄物以及死于传染病的人、畜尸体至土壤中，污染土壤。其中能形成芽胞的细菌如炭疽杆菌、破伤风杆菌、肉毒杆菌、产气荚膜杆菌等的芽胞，在土壤中能生存很久，可通过创伤感染机体。肠道病原菌如伤寒杆菌、痢疾杆菌、霍乱弧菌等可生活几十天，结核杆菌可存活几个月。这些病原菌能借水源、蔬菜及飞扬的尘埃而感染人。

植物药材，特别是根类药物，常常带有土壤中的微生物，如采收后未及时干燥，常因微生物的繁殖而致药材变质。

二、水中的微生物

水中微生物主要来自土壤。其种类与数量因水源不同而异。地下水含微生物较少，