



“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材
中国高等教育学会医学教育专业委员会规划教材

全国高等医学院校教材
供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

医学微生物学

(第3版)

主编 张凤民 肖纯凌

Medical Microbiology



北京大学医学出版社



“十二五”普通高等教育本科国家级规划教

中国高等教育学会医学教育专业委员会规划教材
全国高等医学院校教材

供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

医学微生物学

Medical Microbiology

(第3版)

主 编 张凤民 肖纯凌

副主编 汤 华 林 旭 彭宜红 金玉怀

编 者 (按姓名汉语拼音排序)

- | | |
|------------------|-------------------|
| 安 静 (首都医科大学) | 鲁凤民 (北京大学医学部) |
| 博晓真 (内蒙古医科大学) | 马淑霞 (佳木斯大学基础医学院) |
| 曹明耀 (河北工程大学医学院) | 孟繁平 (延边大学医学院) |
| 陈香梅 (北京大学医学部) | 彭宜红 (北京大学医学部) |
| 楚雍烈 (西安交通大学医学院) | 强 华 (福建医科大学) |
| 丁天兵 (第四军医大学) | 汤 华 (天津医科大学) |
| 方艳辉 (承德医学院) | 万成松 (南方医科大学) |
| 谷鸿喜 (哈尔滨医科大学) | 王 丽 (吉林大学白求恩医学院) |
| 韩 俭 (兰州大学基础医学院) | 王明永 (新乡医学院) |
| 金玉怀 (河北医科大学) | 肖纯凌 (沈阳医学院) |
| 李波清 (滨州医学院) | 姚淑娟 (齐齐哈尔医学院) |
| 李明远 (四川大学华西医学中心) | 张凤民 (哈尔滨医科大学) |
| 李晓霞 (天津医科大学) | 张力平 (首都医科大学) |
| 林 旭 (福建医科大学) | 张晓莉 (牡丹江医学院) |
| 凌 虹 (哈尔滨医科大学) | 钟照华 (哈尔滨医科大学)(秘书) |
| 刘 新 (沈阳医学院) | 庄 敏 (哈尔滨医科大学)(秘书) |

北京大学医学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

医学微生物学 / 张凤民, 肖纯凌主编. —3 版.

—北京: 北京大学医学出版社, 2013. 12 (2014.2 重印)

“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材

ISBN 978-7-5659-0683-1

I . ①医… II . ①张… ②肖… III . ①医学微生物学—
医学院校—教材 IV . ①R37

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 268648 号

医学微生物学 (第 3 版)

主 编: 张凤民 肖纯凌

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E-mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京朝阳新艺印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 许 立 责任校对: 金彤文 责任印制: 苗 旺

开 本: 850mm × 1168mm 1/16 印张: 25.75 彩插: 2 字数: 801 千字

版 次: 2013 年 12 月第 3 版 2014 年 2 月第 2 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-0683-1

定 价: 48.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

全国高等医学院校临床专业本科教材评审委员会

主任委员 王德炳 柯 杨

副主任委员 吕兆丰 程伯基

秘 书 长 陆银道 王凤廷

委 员 (按姓名汉语拼音排序)

白咸勇 曹德品 陈育民 崔慧先 董 志

郭志坤 韩 松 黄爱民 井西学 黎孟枫

刘传勇 刘志跃 宋焱峰 宋印利 宋远航

孙 莉 唐世英 王 宪 王维民 温小军

文民刚 线福华 袁聚祥 曾晓荣 张 宁

张建中 张金钟 张培功 张向阳 张晓杰

周增桓

序

北京大学医学出版社组织编写的全国高等医学院校临床医学专业本科教材（第2套）于2008年出版，共32种，获得了广大医学院校师生的欢迎，并被评为教育部“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材。这是在教育部教育改革、提倡教材多元化的精神指导下，我国高等医学教材建设的一个重要成果。为配合《国家中长期教育改革和发展纲要（2010—2020年）》，培养符合时代要求的医学专业人才，并配合教育部“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材建设，北京大学医学出版社于2013年正式启动全国高等医学院校临床医学专业（本科）第3套教材的修订及编写工作。本套教材近六十种，其中新启动教材二十余种。

本套教材的编写以“符合人才培养需求，体现教育改革成果，确保教材质量，形式新颖创新”为指导思想，配合教育部、国家卫生和计划生育委员会在医药卫生体制改革意见中指出的，要逐步建立“5 + 3”（五年医学院校本科教育加三年住院医师规范化培训）为主体的临床医学人才培养体系。我们广泛收集了对上版教材的反馈意见。同时，在教材编写过程中，我们将与更多的院校合作，尤其是新启动的二十余种教材，吸收了更多富有一线教学经验的老师参加编写，为本套教材注入了新鲜的活力。

新版教材在继承和发扬原教材结构优点的基础上，修改不足之处，从而更加层次分明、逻辑性强、结构严谨、文字简洁流畅。除了内容新颖、严谨以外，在版式、印刷和装帧方面，我们做了一些新的尝试，力求做到既有启发性又引起学生的兴趣，使本套教材的内容和形式再次跃上一个新的台阶。为此，我们还建立了数字化平台，在这个平台上，为适应我国数字化教学、为教材立体化建设作出尝试。

在编写第3套教材时，一些曾担任第2套教材的主编由于年事已高，此次不再担任主编，但他们对改版工作提出了很多宝贵的意见。前两套教材的作者为本套教材的日臻完善打下了坚实的基础。对他们所作出的贡献，我们表示衷心的感谢。

尽管本套教材的编者都是多年工作在教学第一线的教师，但基于现有的水平，书中难免存在不当之处，欢迎广大师生和读者批评指正。

王德炳 柯杨

2013年11月

第3版前言

本教材 2003 年出版第 1 版, 经全国医学院校师生使用反映很好, 被教育部列入普通高等教育“十五”国家级规划教材。2009 年出版的第 2 版在前一版基础上进一步完善, 更加突出重点及临床基础知识与临床的结合, 继续得到广大师生的欢迎, 第 2 版被教育部列入普通高等教育“十一五”国家级规划教材。2013 年本教材再次改版, 第 3 版被教育部认定为普通高等教育“十二五”国家级规划教材 [教育部教高函 (2012) 21 号文件]。

本次改版保持前两版的框架, 在此基础上做了大量的修订和增补。本次改版的指导思想仍沿袭前两版的编写思路, 以基本知识为主, 突出重点、少而精。在思想上强调医学微生物学相关的创新发展及其社会意义。在内容上保持以基础知识为主线, 同时体现医学微生物学的最新重要进展, 例如, 在抗感染免疫中增加了天然免疫分子机制的最新进展; 鉴于幽门螺杆菌与胃溃疡发病的关系逐渐清楚, 本版将螺杆菌属和弯曲菌属独立成章; 在细菌学中部分重要细菌病原增加组学特性描述; 在呼吸道感染病毒中包括了最新的禽流感病毒疫情与分子机制; 在小 RNA 病毒中对肠道病毒 71 型的致病加大了篇幅; 在肠道感染病毒中增加了重要食源性病原诺如病毒的介绍。考虑到真菌的生物学特性相对独立, 将真菌独立成篇。全书压缩篇幅, 将原书 42 章压缩为 40 章。

本书还在每章后增设“小结”, 便于临床专业学生在使用本书时备考执业医师考试。为帮助学生快速掌握各种病毒的传播方式, 本书在附录一中将各种病原微生物按传播途径列表分类。

由于医学微生物学进展迅速, 在编写过程中错误和疏漏在所难免, 我们特别感谢在学术和编排等方面均提出宝贵意见的教师和同学。我们诚挚希望本书继续得到广大师生的批评指正, 以便在后续印刷和改版中完善。

本教材由国内 23 所医学院校微生物学专业有丰富教学经验的教师共同编写, 在此谨对各位编委的辛劳表示感谢。庄辉院士、程志教授、罗军高级实验师、日本阿部贤治教授、美国国立卫生研究院 Cynthia Goldsmith 博士、Pierre Rollin 博士等为本书提供了珍贵图片, 钟照华教授为本教材制作了大量插图, 庄敏教授以及哈尔滨医科大学微生物学教研室全体教师在本教材的修校中做了细致工作, 在此一并致谢。

最后, 我们要特别感谢谷鸿喜教授、陈锦英教授, 是她们的智慧和辛勤为本书奠定了良好基础, 她们的严谨与卓识是我们的榜样。

张凤民 肖纯凌

2013 年 9 月 30 日

目 录

绪论	1
----------	---

第一篇 医学微生物学基础

第一章 细菌的形态与结构	12
第一节 细菌的大小与形态	12
第二节 细菌的结构	13
第三节 细菌形态与结构检查法	23
第二章 细菌的生理	25
第一节 细菌的理化性状	25
第二节 细菌的营养	26
第三节 细菌的新陈代谢	27
第四节 细菌的生长与繁殖	29
第五节 细菌的人工培养	32
第六节 细菌的分类	34
第三章 细菌遗传与变异	38
第一节 细菌遗传相关物质	38
第二节 细菌的变异现象	42
第三节 细菌变异的机制	43
第四节 细菌遗传学在医学上的应用	47
第四章 病毒的基本性状	50
第一节 病毒的形态、结构与化学组成	50
第二节 病毒的增殖	53
第三节 病毒的遗传与变异	59
第四节 理化因素对病毒的影响	61
第五节 病毒的分类和命名法	62

第五章 微生物的感染与致病	65
第一节 细菌的感染与致病机制	65
第二节 病毒的感染与致病机制	76
第六章 抗感染免疫	84
第一节 抗细菌免疫	85
第二节 抗病毒免疫	92
第七章 细菌与病毒感染的微生物学检查法	97
第一节 细菌感染的微生物学检查法	97
第二节 病毒感染的微生物学检查法	102
第八章 微生物感染的预防原则	108
第一节 细菌感染的特异性预防	108
第二节 病毒感染的特异性预防	112
第九章 感染性疾病的控制	115
第一节 抗感染药物与耐药性	115
第二节 消毒与灭菌	120
第三节 医院感染的控制	123
第四节 感染性疾病的防控	126
第五节 生物安全	128

第二篇 致病性细菌

第十章 葡萄球菌属	132
第一节 金黄色葡萄球菌	132
第二节 凝固酶阴性葡萄球菌	136

第十一章 链球菌属	139
第一节 A 群链球菌	139
第二节 肺炎链球菌	142
第三节 其他链球菌	144

第十二章 奈瑟菌属	147	第三节 假结核耶尔森菌	208
第一节 脑膜炎奈瑟菌	147		
第二节 淋病奈瑟菌	149	第二十三章 布鲁菌属	210
第十三章 埃希菌属	152	第二十四章 医学相关其他细菌	214
第十四章 志贺菌属	159	第一节 假单胞菌属	214
第十五章 沙门菌属	163	第二节 军团菌属	216
		第三节 克雷伯菌属和变形杆菌属	217
第十六章 弧菌属	169	第四节 嗜血杆菌属	218
第一节 霍乱弧菌	169	第五节 鲍特菌属	220
第二节 副溶血弧菌	173	第六节 拟杆菌属	221
第十七章 螺杆菌属和弯曲菌属	175	第二十五章 支原体	224
第一节 螺杆菌属	175	第一节 支原体属	225
第二节 弯曲菌属	177	第二节 脲原体属	227
第十八章 分枝杆菌属	180	第二十六章 立克次体	230
第一节 结核分枝杆菌	180	第一节 立克次体属	231
第二节 麻风分枝杆菌	185	第二节 东方体属	234
第三节 非结核分枝杆菌	186	第二十七章 衣原体	236
第十九章 棒状杆菌属	188	第一节 生物学性状概述	236
第二十章 梭菌属	191	第二节 沙眼衣原体	238
第一节 破伤风梭菌	191	第三节 肺炎嗜衣原体	241
第二节 产气荚膜梭菌	193	第四节 鹦鹉热嗜衣原体	242
第三节 肉毒梭菌	195	第二十八章 螺旋体	245
第四节 艰难梭菌	197	第一节 钩端螺旋体	245
第二十一章 芽胞杆菌属	199	第二节 梅毒螺旋体	248
第一节 炭疽芽胞杆菌	199	第三节 伯氏疏螺旋体	251
第二节 蜡样芽胞杆菌	202	第四节 回归热疏螺旋体	253
第二十二章 耶尔森菌属	204	第二十九章 放线菌	256
第一节 鼠疫耶尔森菌	204	第一节 放线菌属	256
第二节 小肠结肠炎耶尔森菌	207	第二节 诺卡菌属	257

第三篇 医学相关病毒

第三十章 肠道感染病毒	260	第三十一章 呼吸道病毒	272
第一节 肠道病毒属	260	第一节 流行性感冒病毒	272
第二节 急性胃肠炎病毒	266	第二节 副黏病毒	277
		第三节 冠状病毒	281

第四节 风疹病毒	283	第四节 丁型肝炎病毒	326
第三十二章 虫媒病毒	285	第五节 戊型肝炎病毒	328
第一节 流行性乙型脑炎病毒	285	第三十六章 疱疹病毒	331
第二节 登革病毒	289	第一节 单纯疱疹病毒	332
第三节 森林脑炎病毒	292	第二节 水痘一带状疱疹病毒	335
第三十三章 出血热病毒	294	第三节 巨细胞病毒	336
第一节 汉坦病毒	295	第四节 EB 病毒	337
第二节 克里米亚—刚果出血热病毒	298	第五节 新发现的人类疱疹病毒	340
第三节 非洲出血热病毒	299	第三十七章 腺病毒	343
第三十四章 逆转录病毒	303	第三十八章 其他病毒	348
第一节 人类免疫缺陷病毒	303	第一节 狂犬病病毒	348
第二节 人类嗜 T 细胞病毒	310	第二节 人乳头瘤病毒	351
第三十五章 肝炎病毒	313	第三节 细小病毒	353
第一节 甲型肝炎病毒	313	第四节 痘病毒	354
第二节 乙型肝炎病毒	316	第五节 博尔纳病病毒	355
第三节 丙型肝炎病毒	324	第三十九章 朊粒	357
第四篇 真 菌			
第四十章 真菌	362	第二节 主要病原性真菌	370
第一节 真菌概述	362		
附录 病原微生物的传播途径分类	381	中英文专业词汇索引	392
主要参考文献及主要相关网址	390	彩图	401

究,才能达到有效利用微生物有益的一面,并控制微生物对人类有害的一面的目的。根据应用领域可分为工业微生物学、农业微生物学、医学微生物学、兽医微生物学、环境微生物学和海洋微生物学等。

医学微生物学 (medical microbiology) 是研究与医学有关的病原微生物的一门科学。主要研究内容是病原微生物的生物学特性、致病性及免疫性、微生物学检查法及特异性预防和治疗原则等。医学微生物学不仅是基础医学的重要组成部分,对临床医学、预防医学的发展也起着重要作用。近年来,微生物学在生物技术等高科技领域中更是起着巨大的促进作用,甚至微生物生产已发展为独立的支柱产业,如微生物发酵工程、酶工程、基因工程等,为促进人类经济发展发挥了重要作用。展望 21 世纪的医学和经济发展,微生物学仍是领先学科之一。

二、医学微生物学发展简史

医学微生物学是人类在与传染病斗争中发展起来的一门科学。长期以来人们通过反复实践和研究,逐渐认识并掌握了各种传染病病原体的生物学特征、致病性及所致疾病的流行规律,并逐渐掌握对传染病的预防和治疗措施,有许多传染病被征服,甚至被消灭。医学微生物学的历史是成千上万微生物学研究者用实践经验、血汗甚至生命写成的。学习医学微生物学发展史,将会启迪和激励人们为医学微生物学的发展、控制传染病的发生以及发展生物产业等做出贡献。

医学微生物学的发展经历了不同的发展阶段。

经验微生物学时期 自古以来,就有许多烈性传染病威胁着人类生存,但其病因却长期未被认识。直到 16 世纪中叶,意大利学者吉罗拉摩·法兰卡斯特罗 (Girolamo Fracastoro, 1478—1553) 提出传染病的传播有直接、间接及通过空气等几种途径,并于 1546 年提出了传染性生物学说 (contagium vivum theory)。在我国明隆庆年间 (1567—1572) 就出现用人痘来预防天花的方法。18 世纪清乾隆年间,云南师道南写的“鼠死行”一文,就记载了鼠疫流行情况,表明了鼠、鼠疫与人间流行的关系。尽管当时人们已经发现天花、鼠疫等传染病的流行和传染的现象,但限于当时的条件,还不能证实这些传染病的病因以及传染性生物的存在。直到显微镜被发明后,传染性生物学说逐渐被确立。



图 1 吕文虎克 (Antony van Leeuwenhoek, 1632—1723)

实验微生物学时期 显微镜的发明使微生物学发展进入实验研究时期。1676 年荷兰人吕文虎克 (Antony van Leeuwenhoek, 1632—1723) (图 1) 首先制造出能放大 270 倍的显微镜,并用其第一次从污水、牙垢中观察到各种形态的微小生物。这从客观上证实了微生物在自然界的存在,为微生物学的发展奠定了基础。但微生物与疾病的关系却长期没得到认识,微生物研究停滞在形态描述上。

直到 19 世纪,法国科学家巴斯德 (Louis Pasteur, 1822—1895) (图 2) 开创了细菌生理学时代,微生物学开始成为一门独立的科学。巴斯德为了解释葡萄酒变质的原因,通过试验证实了有机物发酵与变质是由不同微生物的作用所致,酒类变质是污染了酵母菌以外的杂菌所引起的。人们认识到微生物间不仅有形态上差异,而且在生理特性上也有所不同。巴斯德为了防止酒类变质,还创造了目前仍沿用的巴氏消毒法 (pasteurization),即通过加温 (61.2℃ 30 分钟) 处理,杀灭待发酵基质液、啤酒、牛奶等液体中细菌的方法。此外,巴斯德还首次研制出了炭疽菌苗、狂犬病疫苗,成功地预防了炭疽病和狂犬病,创建了现今所用疫苗的原理。



图2 巴斯德 (Louis Pasteur, 1822—1895)

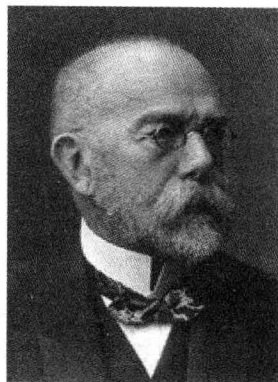


图3 郭霍 (Robert Koch, 1843—1910)

在实验微生物学发展过程中,另一有突出贡献的科学家就是德国医生郭霍 (Robert Koch, 1843—1910) (图3),他创立了细菌染色方法、固体培养基及实验动物感染等实验方法,为发现传染病病原体的鉴定做了大量研究并提供了技术。他先后发现了炭疽芽胞杆菌 (1876)、结核分枝杆菌 (1882) 和霍乱弧菌 (1883), 并因对结核病的研究和旧结核菌素制造荣获了 1905 年诺贝尔奖。在他的带动下,许多重要传染病病原体又相继被发现,如痢疾志贺菌、白喉棒状杆菌、脑膜炎奈瑟菌等。由于郭霍创立的实验方法被广泛应用,到 19 世纪末几乎所有常见病原菌都被发现。此外,郭霍还提出确定某种细菌引起特定传染性疾病的验证标准,即郭霍法则 (Koch's postulate): ①在可疑病例中发现并分离出同一种病原菌; ②细菌能在体外获得纯培养并能传代; ③将这种细菌纯培养物接种易感动物能引起相同疾病; ④从实验感染动物体内能重新分离出同种细菌。至今,在确定新的病原体时,郭霍法则仍有重要的指导意义。

1892 年俄国学者伊凡诺夫斯基 (Dmitri Ivanovski, 1864—1920) 发现烟草花叶病的叶汁通过细菌滤器后仍保留其传染性。1898 年荷兰学者贝杰林克 (Martinus Beijerinck, 1851—1931) 重复上述实验,认为烟草花叶病是由一类比细菌更小的“传染”生物体所致,开创了人类对病毒的认识。同年德国学者罗福乐 (Friedrich Loeffler, 1852—1915) 和弗罗斯 (Paul Frosch, 1860—1928) 发现患口蹄疫动物淋巴液中含有能通过滤器的感染性物质,并命名为滤过性病毒。1901 年美国学者里德 (Walter Reed, 1851—1902) 首先分离到致人类疾病的黄热病毒。20 世纪后陆续有许多动物病毒、植物病毒、细菌病毒及人类病毒不断被分离到,病毒学研究有了飞跃发展,逐渐成为一门独立学科。

随着病原微生物学的发展,人们不断探索防治传染病的方法。英国医生琴纳 (Edward Jenner, 1749—1823) 于 18 世纪末研制了牛痘苗预防天花,是人类运用人工接种免疫法预防传染病的开端。德国学者贝林格 (Emil von Behring, 1845—1917) 于 1890 年发现了白喉抗毒素,并用其成功地治疗白喉患儿,开创了被动免疫血清疗法,因此获得了 1901 年诺贝尔奖。

1929 年英国细菌学家弗莱明 (Alexander Fleming, 1881—1955) 发现固体培养基上污染的青霉菌能抑制金黄色葡萄球菌的生长。1940 年英国学者弗洛里 (Sir Howard Walter Florey, 1898—1968) 和钱恩 (Ernst Boris Chain, 1906—1979) 经过提纯首次获得青霉素 G 注射液并用于临床。青霉素的发现不仅是人们对细菌等微生物本身生理代谢的新发现,也是人类突破当时应用化学药物治疗传染病的新途径。为此三位学者因发现和纯化青霉素而共同获得 1945 年诺贝尔医学和生理学奖。此后,许多种抗生素相继被发现并投入生产,如链霉素 (1944)、氯霉素 (1947)、四环素 (1948)、头孢霉素 (1948)、红霉素 (1952)、庆大霉素 (1963) 等,为感染性疾病的治疗带来了转机。

现代微生物学时期 20 世纪中期以来,医学微生物学发展进入了现代微生物时期。在此时期,随着物理学、生物化学、遗传学、分子生物学、免疫学等学科的发展,微生物学有了飞

跃发展。1932年电子显微镜被发明,随后扫描电镜、免疫电镜、超薄切片技术以及电子计算机等相继出现,使深入直观地认识细菌、病毒等微生物的超微结构、感染过程和致病机制成为可能。由于免疫学技术、分子生物学技术、细胞培养等技术的出现,微生物学研究方法也有长足发展,一大批快速、特异的微生物学诊断方法在临床应用,如单克隆抗体、免疫荧光技术、酶联免疫吸附试验、聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)及核酸杂交技术等。同时,微生物学的发展又推动了整个生命科学研究。对基因编码和调控的认识主要来源于微生物学研究。细菌和病毒作为最简单的生命形式,成了生命科学研究最便利的载体工具。基因克隆、核酸杂交以及PCR等新技术大多奠基于微生物学研究。这些方法又加速了对传染病病原学诊断和对病原微生物的认识。特别是通过基因克隆、测序等分子生物学手段搞清楚了许多微生物的基因序列和功能。随着人类基因组计划的实施,1994年美国发起了微生物基因组研究计划(Microorganism Genome Project, MGP)。通过研究完整的基因组信息,获得了大量微生物基因和功能信息。自1995年流感嗜血杆菌基因组首先被测序后,至今已完成近两千株细菌基因组测序,其中60%以上为致病菌或条件致病菌,包括大部分的常见医学微生物的代表菌株。从而对微生物的致病机制进一步得到了分子水平上的深入研究,如毒力基因、耐药基因及调控基因等的结构与功能。同时,促进了传染病的诊断、防治研究的飞速发展。

20世纪70年代以来,新发现和确认的病原体已有40余种(表1)。新发现的病原微生物种类繁多,有细菌、病毒、立克次体、衣原体、螺旋体等,其中许多病原微生物引起的传染病造成世界性大流行,严重危害人类健康。但是,现代研究手段的发展使我们很快认识了这些新病原体及其流行所造成的危害,并可以迅速采取有效的防治措施。

新发现病原体以致病性细菌为主。例如1977年嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*)被发现,1982年莱姆病病原体伯氏疏螺旋体被确定,1982年肠出血性大肠埃希菌O157的发现,1992年霍乱弧菌O139血清群被发现。此外,一些已知细菌的致病性也有新的重大发现,例如1984年澳大利亚学者马歇尔(Barry Marshall)和沃伦(Robin Warren)证实幽门螺杆菌是造成胃炎和消化性溃疡的病原体,他们因此获得2005年诺贝尔医学与生理学奖。

新发现的病毒性疾病多数具有传播速度快、受染人数多、预防和治疗手段缺乏的特征,如引起获得性免疫缺陷综合征(艾滋病)(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)的人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)。艾滋病首例报告于1981年,随后法国学者吕克·蒙塔尼(Luc Montagnier)和弗朗索瓦丝·巴尔-西诺西(Francoise Barre-Sinouss)于1983年5月从一淋巴腺综合征患者淋巴结中分离到一株新的逆转录病毒,当时被命名为淋巴腺病相关病毒(lymphopathy-associated virus, LAV),后被证实LAV就是艾滋病病原体,1986年国际病毒分类委员会命名其为人类免疫缺陷病毒,两人因而获得2008年诺贝尔医学与生理学奖。随后,人们对HIV的生物学性状、基因结构及其编码蛋白功能,以及造成致病的机制进行了深入研究,同时对该病流行病学、传播途径、临床症状及预防措施也有了明确认识,并建立了多种抗逆转录病毒药物的治疗方法。但是,艾滋病蔓延的趋势尚未得到控制。据报告,目前全球有HIV感染者3400万人,年新感染病例250万例,年艾滋病相关疾病致死人数约170万;我国累计报告艾滋病病毒感染者和患者492 191例,现有感染者和患者383 285例,2012年新报告艾滋病病毒感染者和患者68 802例。

新型肝炎病毒的发现反映了肝炎病毒的多样性。1947年开始使用甲型肝炎和血清型肝炎的概念时,对其病原体并不清楚。直到1963年美国学者布伦伯格(Baruch Blumberg, 1925—2011)发现澳大利亚抗原(Australia antigen),于1968年证实是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV),因而获得1976年诺贝尔奖。随后,1973年Stephen Feinstone等利用免疫电镜技术发现了甲型肝炎病毒颗粒(hepatitis A virus, HAV)。1977年Mario Rizzetto等发现了丁型肝炎病毒(hepatitis D virus, HDV)。1978年Golafeld发现不同于甲、乙型肝炎的输血后

非甲非乙型肝炎病毒；1989年美国学者侯顿（Michael Houghton）将肠道外传播的非甲非乙型肝炎病毒定为丙型肝炎病毒（hepatitis C virus, HCV）；将肠道传播的非甲非乙型肝炎病毒定为戊型肝炎病毒（hepatitis E virus, HEV）。1995年美国学者根据当时称为非甲至戊型（non A-E）肝炎患者血清的基因克隆和测序结果，发现了GB病毒（GB virus, GBV）和庚型肝炎病毒（hepatitis G virus, HGV），并因两者的高度同源性被认为是同一病毒不同株，但至今没有正式命名，现多称其为GBV-C/HGV。1997年日本学者又从1名输血后非甲至庚型肝炎患者血清中检测到一种肝炎相关病毒，称为TT病毒（TTV），但由于TTV DNA在各类肝病患者、输血员甚至正常人血清中均可检测到，对其嗜肝致病性没有得到证实。

此外，还有人类疱疹病毒6、7、8型、埃博拉病毒、马堡热病毒、SARS病原体等相继出现，并引起严重的人类感染性疾病。特别是近年高致病性禽流感病毒新亚型的不断出现，如H5N1，H7N9也造成了人类的感染甚至流行。朊粒（prion）的发现使人们认识到在自然界尚存在比病毒更简单，无核酸成分与基因结构的致病因子，它仅由朊蛋白（prion protein, PrP）组成，故又称其为传染性蛋白粒子（朊粒）。自1996年英国首次报告由朊粒引起疯牛病以来，在英国已导致20多万头牛感染。现已证实朊粒可以通过食物传染给动物和人类，并引起动物和人类的海绵状脑病，包括人类的库鲁病、克雅病及动物羊瘙痒病、疯牛病等。由于美国学者布鲁希纳（Stanley Prusiner）对朊粒的研究有杰出贡献而获得1997年诺贝尔奖。但朊粒的增

表1 近年来新发现的病原微生物及所致疾病

年份	病原体名称	所致主要疾病或主要症状
1973	轮状病毒（Rotavirus）	婴儿腹泻
1975	细小病毒B19（Parvovirus B19）	面部、躯干红斑、再生障碍性贫血
1976	隐孢子虫（ <i>Cryptosporidium parvum</i> ）	隐孢子虫病（急慢性腹泻）
1977	埃博拉病毒（Ebola virus）	埃博拉出血热
1977	嗜肺军团菌（ <i>Legionella pneumophila</i> ）	军团菌病
1977	汉坦病毒（Hantaan virus）	流行性出血热
1977	空肠弯曲菌（ <i>Campylobacter jejuni</i> ）	空肠弯曲菌肠炎
1977	丁型肝炎病毒（Hepatitis D virus）	丁型肝炎
1980	人嗜T淋巴细胞病毒Ⅰ型（HTLV-Ⅰ）	T细胞淋巴瘤白血病
1982	人嗜T淋巴细胞病毒Ⅱ型（HTLV-Ⅱ）	毛细胞白血病
1982	大肠埃希菌O157:H7（ <i>Escherichia coli</i> O157:H7）	出血性结肠炎
1982	伯氏疏螺旋体（ <i>Borrelia burgdorferi</i> ）	莱姆病
1983	人免疫缺陷病毒（Human immunodeficiency virus, HIV）	艾滋病（获得性免疫缺陷综合征）
1983	肺炎衣原体（ <i>Chlamydia pneumoniae</i> ）	肺炎衣原体病
1984	幽门螺杆菌（ <i>Helicobacter pylori</i> , Hp）	胃炎、消化性溃疡病
1986	朊粒（prion）	传染性海绵状脑病（疯牛病、克-雅病）
1988	人疱疹病毒6型（Human herpesvirus 6, HHV-6）	突发性玫瑰疹
1989	丙型肝炎病毒（Hepatitis C virus）	丙型肝炎

续表

年份	病原体名称	所致主要疾病或主要症状
1989	戊型肝炎病毒 (Hepatitis E virus)	戊型肝炎
1990	人疱疹病毒7型 (HHV-7)	发热皮疹及重型神经系统感染
1992	O139霍乱弧菌 (<i>Vibrio cholerae</i> O139)	霍乱
1992	汉赛巴尔通体 (<i>Bartonella henselae</i>)	猫抓病
1993	辛诺柏病毒 (Sin nombre virus)	急性呼吸窘迫综合征
1993	汉坦病毒分离株 (Hantaan virus)	汉坦病毒肺综合征
1994	Sabia病毒 (Sabia virus)	巴西出血热
1995	人疱疹病毒8型 (HHV-8)	与AIDS卡波济肉瘤有关
1995	庚型肝炎病毒 (Hepatitis G virus)	庚型肝炎
1999	尼派病毒 (Nipah virus)	病毒脑炎
1999	西尼罗病毒 (West Nile virus)	西尼罗热
2003	SARS新型冠状病毒 (SARS-CoV)	传染性非典型肺炎 严重或急性呼吸综合征 (SARS)
2009	新甲型H1N1流感病毒 (Novel influenza A virus H1N1)	甲型H1N1流感
2012	新型致病性冠状病毒 (hCoV-EMC)	与严重呼吸道疾病和肾衰竭相关
2013	H7N9流感病毒	重症流感

殖机制、致病机制及传播途径等尚需深入研究。

现代微生物学研究时期，另一突出的进展就是对传染病的特异性预防。1980年5月世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 宣告天花已在全球彻底被消灭就是人们长期应用疫苗预防传染病的成就之一。WHO下一目标是近年内全球消灭脊髓灰质炎。至今新型疫苗不断研制成功，除了灭活疫苗、减毒活疫苗外，尚有亚单位疫苗、基因工程疫苗及核酸疫苗、联合疫苗、多价疫苗等类型疫苗出现。这些疫苗为更有效、更安全地预防各种传染病提供了新的途径。如现在国内外普遍使用的乙型肝炎疫苗就是利用基因工程手段获得的有效疫苗。随着计划免疫的实施和有效疫苗的应用，许多严重危害人类健康的传染病将会逐步被控制或消灭，这也是我们研究微生物学的目标。

我国医学微生物学研究的许多成果在医学微生物学的发展中也作出了很大贡献。20世纪30年代，我国学者黄祯祥 (1910—1987) 研究马脑炎病毒时，首创了体外细胞培养病毒的技术，并发现病毒增殖后培养液 pH 有显著改变，可以作为病毒增殖的一个指标，为病毒分离培养开辟了新途径。汤飞凡 (1897—1958) 1955 年采用鸡胚卵黄囊接种并加链霉素抑菌技术首次成功分离出沙眼衣原体，从而促进了衣原体的研究。同时，我国在传染病疫苗的研制和计划免疫方面也取得很大成就，成功地研制并广泛应用了脊髓灰质炎疫苗，麻疹疫苗、甲型肝炎疫苗、基因工程乙型肝炎疫苗等。我国研制的艾滋病预防和治疗复合型疫苗已进入临床试验期。疫苗的应用，不仅使我国较早地消灭了天花，还消灭了野毒株引起的脊髓灰质炎；不仅有效地控制了鼠疫、霍乱等烈性传染病，麻疹、白喉、破伤风、流行性脑膜炎等传染病也都得到控制，发病率大幅度降低。

三、任务与展望

尽管医学微生物学已有很大发展,但摆在我们面前的任务还很重,在许多方面尚需深入研究。

1. 深入对病原微生物特别是对新现(emerging)与再现(re-emerging)传染病病原体的研究。前面提及的 HIV、新型肝炎病毒、出血热病毒、SARS 冠状病毒及高致病性禽流感病毒、朊粒等均属新被发现病原体。再现传染病,如结核、霍乱等多由耐药株或变异株引起的。生物武器被用于战争的危险也不容忽视,如炭疽芽胞杆菌等。这些传染病流行特点、再现原因、病原体变异及耐药机制、致病机制以及早期特异性诊断等均需加速研究,为建立其有效控制措施打基础。而且,由于抗生素滥用所造成的宿主微生态失调等问题亦不容忽视。

2. 研制各种新型微生物疫苗,有效预防和控制传染病 除了研制灭活或减毒疫苗外,利用基因工程技术开展基因重组亚单位疫苗、嵌合疫苗(微生物抗原或细胞因子嵌合表达的疫苗)和核酸疫苗等。有效、特异的新型疫苗应作为新世纪微生物学研究的一个主要目标。

3. 建立规范化的微生物学诊断方法 目前传统的细菌生化反应鉴别及药敏鉴定已逐渐被自动化检测仪器及试剂盒取代,检测微生物核酸或抗原成分检测等快速诊断法已被广泛应用于实际,但随着新的病原体及其变异株的不断出现,微生物学诊断技术和方法尚须不断建立和创新,才能尽快发现和确认新的病原体,在方法学上要将现代分子生物学技术应用于微生物学诊断中,使更特异更快速的微生物学诊断法不断建立,使新现传染病能得到及时、有效的治疗。

4. 不断研制特效抗感染药物 抗感染药物主要包括化学治疗药物和抗生素。虽然抗生素对细菌感染有效,但细菌不断出现耐药菌株也是在抗感染中需要解决的难题。尚需从分子水平研究其耐药机制,研制出对耐药菌株有特异作用靶点的药物。抗病毒药物的缺乏更是当今治疗病毒性感染最应解决的问题。除核苷类、非核苷类和蛋白酶抑制剂等抗病毒药物外,从基因水平入手研制出抑制病毒基因复制与表达的药物则是当前研究的重点方向之一,例如应用 RNA 干扰技术开发抗病毒药物已备受关注。

5. 加强和完善传染病的监测和防控措施 要建立健全公共卫生监测机构和体系,加强疾病控制,加强公共卫生突发事件应急处理能力,健全我国国家和地区级,包括省市级公共卫生信息网,及时有效控制和预防各种传染病的发生和流行。

总之,随着科学的发展,21 世纪医学微生物学将会以更快的速度发展,经广大医学微生物学工作者和医务人员的努力,人们将会更准确地掌握和解析病原微生物的自然规律和致病机制,更深入地发展微生物学诊断技术,发现更有效预防和治疗各种传染病的措施,使传染病逐渐被控制或消灭,为维护人类健康做出更大贡献。

为医学微生物学的发展做出巨大贡献并获得诺贝尔奖的科学家列于表 2。

表2 与医学微生物学相关的主要诺贝尔奖获得者

获奖人	奖项和时间	研究成就
Emil von Behring (德国)	1901年医学和生理学奖	1890年发现白喉抗毒素血清,建立血清治疗方法
Robert Koch (德国)	1905年医学和生理学奖	1882年分离、鉴定结核分枝杆菌,明确与结核病的关系
Charles Nicolle (法国)	1928年医学和生理学奖	1910年发现斑疹伤寒的传播媒介是体虱
Gerhard Domagk (德国)	1939年医学和生理学奖	1935年发现磺胺的抗菌作用

续表

获奖人	奖项和时间	研究成就
Alexander Fleming (英国) Ernst Chain (英国) Howard Florey (澳大利亚)	1945年医学和生理学奖	1929年Fleming发现青霉素具有抗菌作用, 1940年Chain和Florey分离纯化了青霉素, 开创了抗生素时代
Wendell Stanley (美国) John Northrop (美国)	1946年化学奖	1935年发现纯化结晶的烟草花叶病毒仍具有感染性, 纯化的晶体实际是病毒核酸
Max Theiler (南非)	1951年医学和生理学奖	1937年将黄热病病毒经鼠传代建立疫苗, 用于黄热病预防
Selman Waksman (美国)	1952年医学和生理学奖	1944年发现链霉素, 是第一个有效治疗结核的药物
John Enders (美国) Thomas Weller (美国) Frederick Robbins (美国)	1954年医学和生理学奖	1949年发现脊髓灰质炎病毒可以在多种人类胚胎组织增殖, 建立了病毒体外培养方法
Joshua Lederberg (美国)	1958年医学和生理学奖	1952年通过影印培养方法证明细菌的耐药性和抗噬菌体变异无需接触药物和噬菌体就能发生, 影印培养促进了细菌遗传学研究
François Jacob (法国) Andre Lwoff (法国) Jacques Monod (法国)	1965年医学和生理学奖	1950年发现紫外线可以终止噬菌体的溶原状态而进入溶菌周期, 阐明了酶的遗传控制和病毒复制机制。1960年Jacob和Monod发现乳糖操纵子 (Lac operon)
Peyton Rous (美国)	1966年医学和生理学奖	1911年发现鸡肉瘤病毒, 证明微生物可致肿瘤
Max Delbruck (美国) Alfred Hershey (美国) Salvador Luria (美国)	1969年医学和生理学奖	1943年通过噬菌体研究发现病毒的复制机制和遗传结构
David Baltimore (美国) Renato Dulbecco (美国) Howard Temin (美国)	1975年医学和生理学奖	1952年Dulbecco建立病毒噬斑形成试验。1970年Baltimore和Temin分别发现某些肿瘤病毒含逆转录酶, 证明遗传信息可从RNA流向DNA
Baruch Blumberg (美国) Carleton Gajdusek (美国)	1976年医学和生理学奖	1963年Blumberg发现澳抗, 继而发现了乙型肝炎病毒, 并建立了疫苗。1957年Gajdusek提出Kuru病、羊瘙痒病是由慢病毒引起
Werner Arber (瑞士) Daniel Nathans (美国) Hamilton Smith (美国)	1978年医学和生理学奖	1962年Nathans用E.coli无细胞提取物表达获得φ2噬菌体衣壳蛋白。1967年Arber发现细菌甲基化酶。1970年Smith发现细菌限制性内切酶, 后广泛用于分子生物学研究
Paul Berg (美国)	1980年化学奖	1972年Berg将λ噬菌体基因和E.coli的半乳糖操纵子 (galactose operon) 插入到SV40 DNA中, 开创基因重组先河
J.Michael Bishop (美国) Harold Varmus (美国)	1989年医学和生理学奖	1976年发现Rous鸡肉瘤病毒的癌基因也存在于动物和人类细胞, 提出原癌基因 (proto-oncogene) 概念
Kary Mullis (美国)	1993年化学奖	1988年从耐热菌Thermus aquaticus中分离耐热DNA聚合酶, 建立聚合酶链反应 (PCR)

续表

获奖人	奖项和时间	研究成就
Stanley Prusiner (美国)	1997年医学和生理学奖	证明朊粒(prion)是羊瘙痒病的病因
Barrv Marshall (澳大利亚) Bobin warren (澳大利亚)	2005年医学和生理学奖	发现并分离培养幽门螺杆菌, 并阐明其是引起胃炎和胃肠溃疡的主要原因
Harald zur Hausen (德国) Francoise Barre-Sinoussi (法国) Luc Montagnier (法国)	2008年医学和生理学奖	发现人乳头瘤病毒与宫颈癌发生的关系 发现人类免疫缺陷病病毒

小 结

1. 微生物是一类体积微小、结构简单、肉眼直接看不见, 必须用光学显微镜或者电子显微镜放大后才能看得见的微小生物的总称。

2. 三大类微生物: (1) 原核细胞型微生物: 此类微生物细胞分化低, 仅有染色质组成的拟核, 无核仁和核膜。包括细菌、螺旋体、衣原体、支原体、立克次体和放线菌。(2) 真核细胞型微生物: 这类微生物细胞核分化程度高, 有核仁、核膜和染色质, 细胞质内有多种细胞器。与医学有关的是真菌。(3) 非细胞型微生物: 这类微生物无细胞结构, 仅由一种核酸和蛋白质组成, 必须在活细胞内增殖, 如病毒。

3. 医学微生物学主要研究内容是病原微生物的生物学特性、致病性及免疫性、微生物学检查法、特异性预防和治疗原则等。

(谷鸿喜 张凤民)