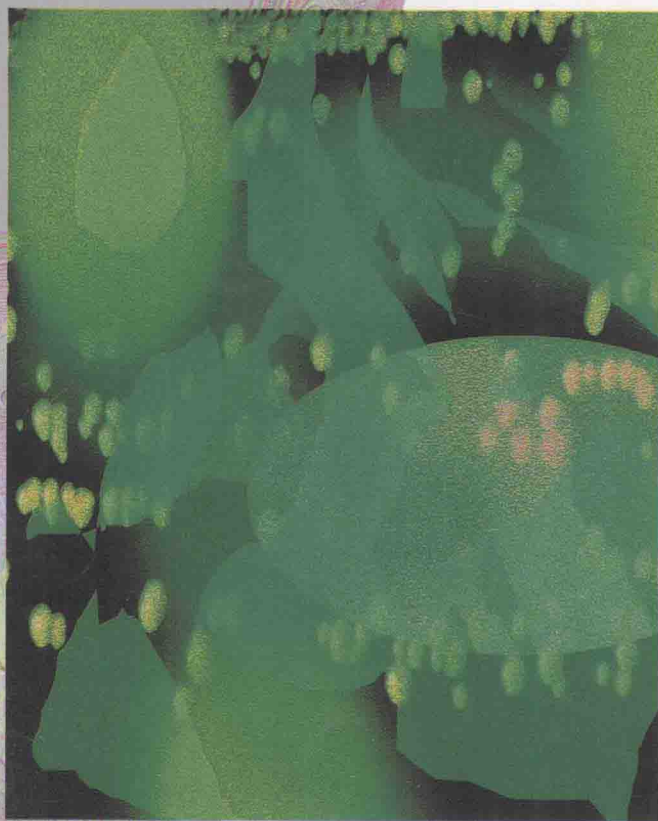


# 现代微生物生态学

熊德鑫 编著



中国科学技术出版社

# 现代微生物生态学

熊德鑫 编著

中国科学技术出版社

·北京·

图书在版编目(CIP)数据

现代微生态学/熊德鑫编著. - 北京:中国科学技术出版社,2000.1  
ISBN 7-5046-2788-7

I·现… II·熊… III·微生物生态学 IV.Q938.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(1999)第 73905 号

中国科学技术出版社出版

北京海淀区白石桥路 32 号 邮政编码:100081

电话:62179148 62173865

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

中国科学院印刷厂印刷

\*

开本:787 毫米×1092 毫米 1/16 印张 13.25 字数:320 千字

2000 年 3 月第 1 版 2000 年 3 月第 1 次印刷

印数:1-6000 册 定价:30.00 元

---

(凡购买本社的图书,如有缺页、倒页、  
脱页者,本社发行部负责调换)

## 内 容 提 要

《现代微生态学》是一本系统介绍生物科学中新型边缘学科——微生态学的专著。书中概括地介绍了微生态学的基本原理及其基础理论方面的研究进展；详细介绍了机体主要的生理性细菌——产乳酸菌的概念、组成及其生理作用的研究；第一次对微生态制剂——新型生物制品的定义、开发应用的基础理论及主要种类和研究动向做了较详尽的介绍；对微生态失调症，包括腹泻、便秘等病症，以及外科手术或抗生素相关性肠炎等相关疾病及其生态防治措施提出了自己独特的见解。

本书的特色是提出了一些新的观点，如应用微生态学观点选择抗生素的使用，微生态制剂和抗生素的生态疗法，并对社会上出现活菌制剂耐药性质粒问题提出了笔者个人的见解，为平息当时认识上的风波和促进微生态制剂发展起了重要的作用。

本书适合于广大临床医务工作者、科研人员及其医药院校师生参阅、学习。

## 编者的话

---

自我国著名微生物学家、微生态学家魏曦教授和刘秉阳教授创立微生态学新学科以来,弹指已 10 年。当年由康白先生倡导、组织和主笔,集中了我国 36 名微生态学者的智慧,编撰了国内外第一部大型《微生态学》。该书是一本综合性专著,既包括微生态基础理论,也包括医学、兽医(动物)及其植物等诸多生物方面,内容多而杂,涉猎面广,但涉及医学临床应用方面的内容却十分薄弱。

笔者在临床医院工作三十余年,基础医学理论离开临床应用,那只能是空洞的理论,深感应努力将微生态学基本理论和微生态制剂尽快地引入临床,以便使微生态学理论能造福于人类。这样,笔者将近 10 年来受全国各地邀请讲述微生态学有关问题的讲稿整理成书,为临床应用微生态学理论和制剂起抛砖引玉的作用。夙愿实现,此乃笔者对新世纪到来所做的点滴奉献。

拙作舛误不少,智者见之不吝赐教。

熊德鑫

于 2000 年元月



<b>第一章 微生物学基本原理</b> .....	(1)
第一节 概述.....	(1)
第二节 微生物系统的多维空间结构理论.....	(1)
第三节 微生物系群落理论.....	(3)
第四节 微生物系种群理论.....	(3)
第五节 微生物学中的三流假说.....	(4)
第六节 微生物平衡理论.....	(10)
第七节 微生物失调理论.....	(11)
第八节 微生物学中的生态防治理论.....	(11)
<b>第二章 微生物学研究进展</b> .....	(13)
第一节 微生物系多维空间结构理论的基本概念.....	(13)
第二节 微生物系动力学理论研究进展.....	(13)
第三节 微群落理论的基本概念.....	(14)
第四节 微种群理论的研究现状.....	(14)
第五节 微生物学中三流运转假说的部分研究进展.....	(15)
第六节 微生物平衡理论的基本观点.....	(20)
第七节 微生物失调理论的基本概念.....	(20)
第八节 微生物学中生态防治理论的基本观点.....	(21)
第九节 关于双歧杆菌粘附机制的研究.....	(21)
第十节 双歧杆菌抗肿瘤作用的研究.....	(24)
第十一节 胃肠道微小生境的研究进展.....	(25)
第十二节 关于双歧杆菌抗衰老的研究进展.....	(26)
<b>第三章 双歧杆菌等产乳酸菌的研究进展</b> .....	(28)
第一节 益生菌.....	(28)
第二节 产乳酸菌生理拮抗作用机理的研究.....	(31)
第三节 双歧杆菌的基础研究.....	(34)
第四节 双歧杆菌分子生物学的研究.....	(43)
<b>第四章 微生物生态制剂</b> .....	(58)
第一节 微生物生态制剂的概念.....	(58)
第二节 抗生素与微生物生态制剂.....	(58)
第三节 疫苗制剂与微生物生态制剂.....	(59)



第四节	免疫制剂与微生态制剂 .....	(59)	
第五节	微生态制剂开发的基本理论 .....	(60)	
第六节	微生态制剂应用于防治疾病的进展 .....	(61)	
第七节	微生态制剂的主要成分 .....	(62)	
第八节	微生态制剂产品的主要类型 .....	(63)	
第九节	人体结肠微生态的饮食调节和新概念 .....	(65)	
第十节	微生态制剂的主要研究动向 .....	(71)	
<b>第五章</b>	<b>微生态学观点用于抗生</b>	<b>素的选择 .....</b>	<b>(79)</b>
第一节	个体肠道菌群的研究与定植抗力 .....	(79)	
第二节	定植抗力和主要调节因素 .....	(79)	
第三节	重复感染和主要的原因菌 .....	(80)	
第四节	创伤与感染 .....	(80)	
第五节	选择性脱定植疗法的临床应用 .....	(81)	
第六节	用微生态学观点选择使用抗生素 .....	(81)	
第七节	意见和建议 .....	(84)	
<b>第六章</b>	<b>益生菌研究开发的现状和</b>	<b>发展趋势概述</b>	
	——关于活菌制剂耐药性质粒问题的讨论 .....	(85)	
第一节	抗生素与益生菌 .....	(85)	
第二节	益生菌及主要产品 .....	(86)	
第三节	益生菌活菌制剂中耐药性质粒问题 .....	(86)	
第四节	益生菌产品的发展趋势和应注意的问题 .....	(88)	
第五节	应用新型抗微生物方法控制条件致病菌 .....	(89)	
第六节	生物疗法 .....	(103)	
第七节	多细菌混合感染协同作用的研究 .....	(109)	
第八节	用于微生态制剂生产的主要菌类及发展趋势 .....	(112)	
第九节	基础微生态研究的重要问题 .....	(116)	
<b>第七章</b>	<b>抗生素的生态疗法简介</b>		
	——选择性脱定植疗法的临床应用 .....	(129)	
第一节	选择性消化道清洁术机理的研究 .....	(129)	
第二节	选择性肠道清洁术的实施方案 .....	(132)	
第三节	选择性消化道脱定植疗法存在的主要问题 .....	(136)	
第四节	展望 .....	(137)	



---

<b>第八章 微生态失调症与生态疗法</b> .....	(139)
第一节 概述 .....	(139)
第二节 微生态失调症的分类和实验室诊断 .....	(139)
第三节 生态疗法的适应证 .....	(145)
第四节 生态防治的主要措施 .....	(146)
第五节 联合生态疗法简介 .....	(155)
第六节 问题和展望 .....	(155)
<b>第九章 腹泻与相关疾病和生态疗法</b> .....	(157)
第一节 急性腹泻与相关疾病及生态防治 .....	(157)
第二节 慢性腹泻与相关疾病和生态防治 .....	(161)
第三节 常见慢性腹泻疾病实施生态疗法的原则 .....	(163)
<b>第十章 其他常见疾病和生态疗法</b> .....	(171)
第一节 慢性便秘时菌群变化的基本规律和生态疗法 .....	(171)
第二节 抗生素相关的菌群失调症和生态疗法 .....	(174)
第三节 胃切除术菌群改变的基本规律和生态疗法 .....	(179)
第四节 生态疗法在内源性感染症防治中的应用 .....	(184)
第五节 肝脏及其他疾病的生态疗法 .....	(195)
<b>参考文献</b> .....	(198)



正确的道路是这样的:吸取你前辈所做的一切,然后再往前走。

——列夫·托尔斯泰

## 第一章 微生物生态学基本原理

### 第一节 概 述

生态学是 19 世纪由德国伟大的生物学家海克尔(Haeckel)首先提出来的。他把研究有机体与环境相互关系的学科定义为生态学(ecology)。在这之前,许多伟大的生物学家都曾致力于此学科的研究。生态学为人们所熟悉,不过是近二三十年的事。现在人们知道,生态学对于创造和保持高度的人类文明是必不可少的,它与人类的生产、生活有着密切的联系。

微生物生态学是生态学向微观层次深入研究而发展起来的。宏观生态学规律包括生态规律,而宏观生态需通过微观生态对生物体产生影响。这样,着眼研究宿主(人、动物、植物)及其所栖居的微生物群(包括细菌、真菌、病毒、衣原体、支原体、噬菌体和原虫),以及其与环境(局部氧分压、氧化还原电势、pH 值、温度、湿度、磁场、营养、水分等)之间相互制约、相互作用的微生物生态学,作为既独立又与宏观生态有着紧密联系的学科而崛起。微生物生态学是生态学微观层次研究领域,是细胞或分子水平的生态学。

微生物生态学不同于微生物生态学,它们既有联系又有区别。微生物生态学是按生物类型分出的生态分支,犹如动物生态学、植物生态学,等等。微生物生态学是研究大环境,如大气、太阳、水、土壤中的微生物及其构成的微生态系客观规律的学科,研究重点是大环境中的微生物。而微生物生态学是生态系统中微观层次研究领域,是细胞分子水平的生态学,属总论性质,研究对象是微生物及其栖居的宿主,以及环境构成的微生物生态学的客观规律,侧重面是对宿主的生态效应。当然,微生物生态学的理论、方法、资料可供微生物生态学借鉴。微生物生态学向人们展示了生命与环境的普遍联系,以及相互制约的最生动的景象,它为人们顺应自然规律,保健增益,生态防治,以至增产丰收、回归自然、发展文明提供了有力的工具,如生理学监测、探讨生命现象的奥秘等。

### 第二节 微生物生态系统的多维空间结构理论

微生态系统(microecosystem)是由宿主、栖居的微生物和环境构成彼此相互作用、相互依赖、有机联系的整体。这个统一体是由不同层次、不同环节相互连结成的立体交叉网络,这个网络就是微生态系统的多维空间结构。

#### 一、空间层次和组织机构的平面观

微生物生态系的空间层次是指微生物所栖居的宿主部位,包括生物和非生物环境。微生物生态系

的组织结构是指空间层次中的微生物与环境构成的统一体,即空间层次中的内涵。为了更深入地研究生态系的网络结构,我国微生物学家康白教授提出,它们由五个空间层次和相应的五个组织机构组成。

### (一) 生态系的空间层次

1. 宿主个体(host individual) 是微生物所栖居的最大空间结构,如人的皮肤和膜,它相当于宏观生态学中的地球。

2. 生态区(biotic area) 是宿主的体表和腔道中许多相近但性质和功能各异的次级空间结构,如人体的呼吸道、消化道、口腔、阴道、皮肤等。它们对于整体空间结构来说,是相对的亚空间结构,并且是含有许多不同性质的微生物(正常菌群)定居的生态空间。

3. 生境(habitat) 是生态区空间结构的下一个层次,如口腔空间结构中的颊、舌、唾液、齿、龈等等。生境是相对的,对微生物群来说,宿主生境具有特异性。

4. 生态点(biotopes) 是狭意的生境,第4级微生态空间结构,是理论上的微生物群落占据的最大空间,如齿的菌斑、皮肤毛囊皮脂管等。

5. 生态位(niche) 即最小生境,是微生物群所占据的理论上的最高空间,如齿菌斑又可分为龈上菌斑和龈下菌斑;龈下菌斑又可分为附着和非附着菌斑等。

### 6. 细胞或分子水平的寄生 (Parasitism of cellular and molecular level)

### (二) 生态系的组织结构

1. 微生态圈(microsphere) 微生物与所栖居的宿主及环境构成相到依赖、相互作用的微生态系统。

2. 综合生态系(integrated ecosystem) 生态区定居的正常微生物群与宿主及环境构成许多生态系,这些生态组成综合生态系。

3. 微生态系统(microecosystem) 是理论上的单一生态系统,在一定生境中由原籍菌群、外籍菌群及环境菌群组成个体菌群。

4. 微生落(microcommunity) 占据生态点中,既具相对的独立性又有密切联系的,并受生态遗传学支配的多种群构成,如龈上菌斑由血链粘附菌获得膜上,其外层有序地排列着丝状菌和杆状菌等。

5. 微种群(micropopulation) 占据生态位由一定数量的微生物个体群构成,它们形成统一、有序的整体。它包括许多微生物的属(genus)、种(species)、型(type)等。

6. 寄生性分子(parasitic molecule) 带有一定遗传信息的分子,结合在宿主细胞 DNA 片段上,对宿主生命活动产生影响的分子,包括病毒类和基因性分子类。

## 二、生态系统的立体观

由微生物及其所栖居的宿主和环境构成彼此不可分割的相互作用又相互联系的整体。这个整体被称为微生态系统,它包括许多子系统(含许多次级子系统),次级子系统又含微系统。这些不同层次、不同环节的系统,由物质流、基因流的千丝万缕联系,形成立体交叉网络。这个网络的各条链和各个点彼此依存、相互制约,相辅相成、相生相克,成为有序的有机整体。这就是生态系统的立体观。

生态学的多维空间结构理论是生态学的基本理论,认识这一理论可使人们对生态系统的普遍联系有定位、定性和定量的认识,可预测生态系统由于各种因素影响,通过网络转

移所能产生的整体效应和长远的后果,从而掌握利弊得失的转化,为动植物增产和人类的保健服务。

### 第三节 微生物生态系群落理论

微群落是指在宿主生态点(即亚生境)空间结构中众多种群有序的有规律的聚集。它具有相对的独立性,也受生态遗传规律的支配。

微生物生态学中的微群落理论之所以重要,因为它是微生物生态学中的基本研究对象,是微生物生态系立体交叉网络结构中三流运转的基本单位,是生态思想和生态防治应用研究中的最主要原则之一。如在肠道菌群的研究中,胃粘膜亚生境在空腹时只有乳杆菌、链球菌和一些酵母菌,菌数不过  $10^2 \sim 10^3$  CFU/ml;而在结肠的亚生境中,厌氧菌占绝对优势,可分离到类杆菌、双歧杆菌、乳杆菌、优杆菌、消化链球菌、梭菌等十几个菌属几百个菌种,菌数可高达  $10^{11} \sim 10^{12}$  CFU/ml。在生态防治的应用中,控制某种特定微生物的方法,是改变微群落结构恢复微生物生态平衡,而不是直接“攻击”微生物本身,这是生态疗法的本质。它不同于抗生素疗法,后者是直接抑制和杀灭一些微生物(如特定的致病菌),当然这样必然会损伤其他生理性细菌。而生态防治是改造不正常的微群落,使之恢复微生物生态平衡,如促菌生的应用,旨在消耗局部环境中的氧气,改造失调的微群落,扶植厌氧菌群(即原籍菌),提高定植抗力,从而达到排斥和拮抗致病菌或条件致病菌的效应。

由上述可知,在微生物生态群落中聚集着成千上万的微生物个体,它们并非简单地处于同等的地位,只不过少数几个种群对整个群落性质和功能起主要的控制影响作用,这些种群被称为微生物生态的优势种群(microecological dominant population)。如阴道菌群中的乳杆菌,标本分离率  $50\% \sim 80\%$ ,数量可达  $10^7 \sim 10^8$  CFU/ml,受宿主分泌物的雌激素影响,产生大量酸性产物,使阴道保持酸性环境,维持阴道的自净作用。它是阴道壁中微生物群落的优势种群。微生物群落中优势种群的研究是微生物生态学开发应用的重大课题。

### 第四节 微生物生态系种群理论

微种群是指占据宿主生态位空间结构中一定数量微生物个体群形成的有机的、有序的统一体。微种群是微生物与宿主、非生物环境因子相互依赖、相互作用最直接,最充分的体现者。

相互作用是事物发展和变化的终极原因。对微种群中某类微生物来说,与环境的相互作用是外因,而就微生物生态系统来说,它是微生物生态平衡和失调的内因,是生态系统动态变化的动力。网络中的生境、亚生境(生态点)、最小生境(生态位)的微生物生态系、微群落,尤其是微种群的相互作用,都是通过物质、能量、基因三流运转实现的。微种群是三流运转的起始部分。认识了三流的复杂机制和客观规律,也就认识了微生物生态系统。微种群与环境的直接相互关系,使种群具有数量、空间和遗传三个基本特征。数量特征,是指种群有一定的数量,并随时间而变化;空间特征,是指种群有一定的分布区域和型式;遗传特征,是指种群具有一定的遗传组成。这三大特征是微生物生态系种群的基本理论,是种群调节和生态防治应用的基础。

种群关系也是相互作用的现象之一。种群关系包括共生(symbiosis)中的共栖(commensalism)、互生(synergism)和共养(syntrophism)、助生(mutualism)、中立(neutralism);还包括拮抗(an-

tagomistic)中的偏生(amensalism)、寄生(parasitism)、竞争(competition)、吞噬(phagotroph)等。种群关系的研究也是微生物学应用研究的基础之一。

此外,微种群的密度(density)和丰度(abundance)指标(定量、定性),微种群空间分布格局(定位),种群周期性变动(生态演替),种群的免疫机制,种群的粘附原理,宿主的遗传背景对种群的选择压力,种群的生理(有益于宿主的微生态平衡)、病理(有害于宿主,使微生态失调)等等,都是微生态系统种群理论的内容。

## 第五节 微生物学中的三流假说

微生态系统中立体交叉网络的各条链各个点的相互作用,是通过能量流、物质流、基因流来实现的。因此,微生态系统是物质交换、能量流动、基因传递的网络。三流假说就是分子微生态学,或微生态学分子水平的研究领域。

### 一、微生态系统中能量流动假说

地球上生命的存在完全依赖于生态系统的能量流动和物质循环,二者不可分割而紧密结合成整体,成为生态系统的动力核心。能量的单向流动和物质周而复始的循环,是一切生命活动的齿轮。生态系统的最初能量来自太阳,而微生态系统的最初能量来自宿主。

能量在微生态系统中的行为称为能流,没有能量的流动,就没有生物,没有微生态系统。微生态系统的能量流动规律,遵循热力学第一定律和第二定律。

热力学第一定律即能量守恒定律,“在自然界的一切现象中,能量既不能创造,也不会消灭,只能以严格的当量比例,由一种形式转变为另一种形式。”数学表达式为 $\Delta E = Q + W$ 。 $\Delta E$ 是系统内能的改变,是一种变量,表示系统吸收了能量,或储存或用来作功。一个体系能量变化的同时,环境能量也发生相应的变化,当系统能量增加,则环境能量减少,反之则相反。 $Q$ 是系统从外界吸收的热量; $W$ 是系统对外界作的功。

热力学第二定律可概括为:“由于某些能量常常消耗为不能利用的热能,且这种消耗是自发过程或自动实现的。因此,没有任何能量能够百分之百地有效地自然转变为潜能(如菌细胞中原生质)。”自发过程的规律是不可逆的,单向趋于平衡状态。但是,借助于外界作用(向体系作功)才可以实现逆向过程。在自然过程中,一个封闭系统的熵有增无减,这就是熵增加原理。熵是物质的特性之一,是一种无序性或混乱度的量度;或者说,熵是不能再被转化作功的能量总和的测定单位。数学公式是: $\Delta S = Q_{\text{可逆}}/T$ 。 $\Delta S$ 为熵值的变化; $Q_{\text{可逆}}$ 为向体系中输入的热量; $T$ 为当时体系的绝对温度。在任何一个封闭系统内发生不可逆的变化时,体系的熵将增加。在一定条件下,体系的熵达到最大时就是平衡状态,也就是过程进行的限度。

还有一个概念是自由能,它是指体系总能量中具有作功本领的部分能量,以 $\Delta F < 0$ 时,则体系为自发过程; $\Delta F = 0$ 时,则系统处于平衡状态; $\Delta F > 0$ 时,则系统为非自发过程。但微生态系统不是一个封闭的系统,而是一个开放、活动的系统,它总是处于不平衡而趋向平衡状态的发展过程。这种趋势的自发过程说明熵值( $\Delta S \uparrow$ )增加,和自由能( $\Delta F \downarrow$ )降低,因此在开放系统中只要不断的补充物质和输入能量,便可维持一种稳定的平衡状态。

研究微生态系统能量流的目地,在于掌握能量的转换形式、机制、规律及能量效应,以便了解在维持微生态平衡所必须补充的物质和输入能量,应了解优势种群在能量效应中的作用。

当然,研究微生态系统的能量流才可能了解微生物、宿主和环境相互作用机理,从而有助于了解微生态系统和结构功能的本质。目前微生态系统的能量流研究尚处于开始阶段。

微生态系统中细胞和能量的关系,微生态系统的能量和细胞的理论产量是可以确定的,这个数字使得在一个生态系统中能量交换的最大限度也是可以计算的。虽然此工作刚刚开始进行,但它对生态防治的应用意义是巨大的。

(1)细菌的增长与培养基提供的能量——生产基质的量是直接成比例的,尤其是厌氧菌,它在许多微生态系统的群落中属优势种群,“厌氧菌细胞(生物量)干重的产量,与发酵过程获得的能量大小密切相关”,例如 ATP 的克分子。平均产量(yieldadenosine triphosphate)是催化基质每克分子所产生的 ATP,每克分子的细胞为 10.5 g。

(2)对于异养微生物(嗜氧生长的),不管种和利用的有机质,在最少介质的情况下,产量几乎是每  $ave^-$  (average electron) 约 3.14 g 干重(条件是嗜氧生长,最终产物是细胞和  $CO_2$ )。任何有机化合物可获得电子数  $ave^-$  都是可以计算的,完全燃烧 1 克分子量所需要的氧气,而后利用取得氧的分子量乘以 4,即为还原一个氧克分子量所需要的电子数。如葡萄糖包括 24  $ave^-$ ,乙酸为 8  $ave^-$ ,丙三醇达 14  $ave^-$ ,苯甲酸为 30  $ave^-$  等,即按照可获得电子数量考虑利用基质所产生的 ATP 克分子量与菌细胞生长(干重)产量关系。每氧化 1 分子葡萄糖,有氧酵解可产生 38 分子 ATP,而无氧酵解只产生 2 分子 ATP,微生物分解糖的途径主要有 EMP、TCA 环、HMP、ED 途径等。

(3)任何类型的细菌增长的细胞产量,经常与通过同化和异化作用取自培养基能量的数量相关。 $E_a + E_d = E_c$ ,  $E_a$  是同化到细胞结构中的能量,  $E_d$  是通过氧化发酵代谢而异化的能量,  $E_c$  是取自培养基的总能量,往往从实验数据计算而得,  $E_a = Y(\text{基质}) \times 4.186 \times 5.3 \text{ kJ/g}$ 。在任何微生物培养基中,无论是需氧或厌氧的,生长细胞从培养基中每用去 4.186 kJ/g 的热量(能),平均产生 0.118 g 细胞。这点是极其相似的。

(4)任何活体细胞内的各种代谢过程都伴随着能量的变化,如一定的热效应,目前已有微热计(如 LKB 型或 BAM 型)可以连续跟踪菌细胞生长过程的热效应变化,并能得到相应细胞生长过程的“热谱图”,且重现性好。因此不仅可用于静息细胞代谢的能量变化(即细胞内源代谢的热谱图),而且改变菌细胞环境因素,如给予一定营养物,或改变 pH 值,或改变温度,其细胞代谢的热效应都可得到热谱图,尤其是加入其他菌细胞混合,也可测出相互影响下的热谱图。因此,这种技术结合气相色谱或液谱技术,可能成为一种观察菌细胞间、菌细胞与环境之间丰富的生态信息极有效的工具。目前此技术多用在细菌鉴定方面。

可见,在微生态系统中,微生物—宿主—环境间的相互作用,可通过能量流来实现,此时导致熵的增加和自由能降低,这样必然会导致微生态系的干扰和紊乱,为维持生态系统或微生态系统平衡,就必须不断地从外界输入能量来加以克服。因此,在生态防治方法中营养调整不可忽视,这也是在微生物生态学中联合生态疗法的一个值得注意的重要方面。

## 二、微生态系统中物质流动假说

生物地球化学循环(biogeochemical cycles)就是生态系统的物质循环。而在微生态系统中,各种化学元素及其组成物,沿着某特定途径在宿主—微生物群—环境之间交换,物质的这种循环趋势称为微生态系统中物质流。那些对生物体生活必不可少的各种元素和无机化合物的运动,通常称为营养物质环(nutrient cycling)。

在自然界已经知道的 90 多种元素中,生物体大约需要 30~40 种化学元素。这些元素根据生命的需要可分为三类:①基本元素,如碳、氢、氧、氮;②必需元素,如钙、镁、磷、钾、硫、钠等;③微量元素,如铜、锌、硼、锰、钼、铁、钴、铝、氟、碘、溴等。这类元素也是生命必不可少的,但需要量极小,如许多酶的活性中心就包括有各种微量元素。铁元素在人体(宿主)中是许多合成酶和辅酶的活性中心。Higg 报告患家族性慢性粘膜皮肤念珠病者多伴有潜在性缺铁,即血清铁低下而血色素正常。以后又发现其他类型的慢性粘膜皮肤念珠菌病的病人也有缺铁者,尤其是弥漫性粘膜皮肤念珠菌病的患者有明显缺铁性贫血,其机理与宿主(个体)粘膜上皮内双硫基和硫氢基之间平衡可能有异常,从而抑制酵母细胞分裂的酶,使念珠菌形成菌丝型迅速繁殖并致病。Siepyan 早年就使用硒来治疗头皮脂溢性疾病。以后的研究认为,硒是人类必需的微量元素。它是人类红细胞谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)的成分,此酶已在其他许多组织器官中发现,能使过氧化氢还原为水而起解毒作用。硒在皮肤中的分布也具必需微量元素的特点,它能减少正常或脂溢性头皮的脱落角质细胞数量,使皮肤的某些葡萄球菌减少。另外还有报告肠道中的微生物(如类杆菌和大肠杆菌等)利用宿主摄入食物分解合成维生素 K 和维生素 B 等,而这些维生素又被宿主肠粘膜细胞吸收,以供宿主需要。

微生态圈包括宿主—微生物—环境,微生态系中的物质流必然具有独特规律。正常微生物群的能源和物质主要依赖于宿主,如皮肤正常菌群中的疮疱丙酸杆菌(*P. acnes*)和表皮葡萄球菌(*S. epidermidis*),它们利用宿主皮脂腺分泌的皮脂质和裂解细胞废弃物,分解成脂肪酸,后者又利于棒状杆菌(需氧)生长。它没有明显的生产者、消耗者、分解者等区别,但无论是宿主细胞还是微生物细胞,它们对物质作用的基本规律却相同,即分解(catabolism)和合成(anabolism)。宿主皮肤和粘膜细胞的分泌液、渗出间液、代谢产物、裂解细胞残余物,以及环境(包括宿主摄入食物、药物)中的物质等,都是寄生的微生物群所需物质被微生物分解和合成的;除了建设自身外,形成的维生素、蛋白质等,部分也可为宿主细胞吸收和利用,这就是生态系统中物质循环的概况。

当然,微生态系统中的物质循环又与生态学中食物网有联系。生态系的食物网由许多彼此有联系的食物链(food chain)构成。人类利用很短的食物链,即摄取吸收太阳能的禾谷类或摄食牛、羊(食草类)、猪(杂食)等肉类食物。把来自植物的食物能转化为一连串重复取食与被取食的有机体,这就叫食物链。每一次转化,大部分的潜能(80%~90%)化为热能而消耗。

目前微生态系的物质流研究,集中在微生物群落或种群,利用环境中物质,经分解或合成产生有益或有害于宿主物质的研究方面。

(1)肠道菌群直接参与宿主分泌物的代谢:如肝细胞分泌的胆汁进入肠道后,经类杆菌、肠杆菌等肠道菌群作用,在碳 7 位上脱去羟基,相应地转变成脱氧胆酸及石胆酸;后两者也可通过肠肝循环,重新吸收入肝和继之进入胆汁。这些胆汁酸是自由胆汁酸,也称为次级胆汁酸。类杆菌具有这种分解胆酸盐作用的酶已被纯化。

此外,肠道菌群还参加性激素的代谢。一般约 60% 的循环雌激素在肝脏与葡萄糖醛酸结合,并随胆汁分泌,在肠道中类杆菌、链球菌、优杆菌、肠球菌等作用下( $\beta$ -葡萄糖醛酸酶与硫化酶的催化脱水结合),才能进入黏膜上皮细胞再被吸收;也可形成雌三醇-3-葡萄糖醛酸或雌三醇-3-葡萄糖醛酸,不能进入肠肝循环而被排泄。

(2)肠道菌群如肠杆菌、类杆菌、双歧杆菌、乳杆菌等能合成维生素 B<sub>2</sub>、维生素 B<sub>12</sub>、硫氨基酸、叶酸、维生素 K、泛酸等维生素及一些蛋白质类物质(如肽、脉、腺等),其中部分宿主吸收和

利用,并参与一些难被宿主消化的物质(如纤维素)的分解。牛等反刍动物(宿主)利用纤维素就需靠胃肠道中共生菌群的作用。

(3)肠道菌群也形成一些有害物质,如组织胺、尸胺、色胺酸、偶氮类、酚类、类固醇、胍啉类、脲类、硫化氢、吲哚类及亚硝酸盐等。如 N-亚硝基化合物是在亚硝基和二级胺或三级胺的反应中形成的。有报道说,这个反应是在酸性环境的胃内,通过细菌作用而发生的。也有报道说,硝基胺是在下肠道通过肠内细菌产生的。还有人证明,更多的亚硝酸盐是在小肠内通过肠内菌的异养消化,由氨形成的,并且一部分亚硝酸盐是在下肠道继续与胺反应形成的,这些亚硝基化合物形成与宿主的饮食类型及肠道菌群作用密切相关。

微生物生态学物质流研究精确的、适宜的模型是悉生动物,上述许多结论都来自使用悉生动物的研究报告。

当然,微生物生态系中物质流的主要类型,如水循环、碳循环、氮循环、磷循环等主要的循环途径如何?它们的自调和反馈机制如何?循环率、交换率、排出率是多少(定量研究)?营养环包括食物链、食物网上的主要流动形式、特征怎样?以及如何再进行再循环?等等。这些都是微生物生态学物质流研究方面远远未揭开的问题,期待着微生物生态学者去攻克。

### 三、微生物生态系统中基因流假说

在微生物生态系统中,微群落基因流的研究集中在优势种群的更替和动态的微生物生态平衡方面。环境中各种物理、化学和生物学诸因素不断地影响微群落,在该影响产生一定深度时,一些微群落必然导致在种群水平上发生遗传学的变化,如微群体选择(microgroup selection)。某些种群通过选择,固定了低种群适度(low - population fitness),而另一类种群则通过遗传漂变(genetic drift),固定高种群适度(high - population fitness)的等位基因,前者扩大形成相称的基因流;或者相反,有利的、高种群适度的等位基因频率在种内增加,形成不相称的基因流。这样导致新种群的更替,个体新种或新型的出现。此外还有诱变(induced mutation)和基因转移(genic transfer)等。

对微生物群落起选择作用的因素,包括整个天体自然界、人类社会、宿主的变动、药物(如抗生素)的使用,都可提供不同程度的选择压力,使微生物群落组成发生交替。如某些传染病周期型、传染病病原体型别变化的自然选择机制,流感、菌痢病原体,往往每隔几年或十几年就会出现新的血清型或种、种型更替,导致流行,这就是漂移(shift)。又如,宿主的遗传背景、营养和空间条件也对微生物组成有一定的选择性压力。此外,物理突变原和生物突变原所致突变作用,以及不同生物群落之间、种群之间,个体之间遗传物质的相互作用、基因转移、交换和重组(重排),也对新种群形成即微群落组成更替起重要作用。

微生物生态系统基因流的研究对象,主要是质粒、温和噬菌体和潜伏病毒等。

#### (一)质粒(plasmid)

质粒是一些菌细胞质中双股环状 DNA 分子,亦称为染色体外基因。质粒一般对栖居宿主的生长和代谢不是必需的,但是它使宿主菌具有某些非染色体决定的遗传特性,而且它是微生物生态系中基因流较活跃的部分。它包括 F 因子、R 因子、COL 因子及其他。

R 质粒是宿主菌耐药的遗传型变异机理之一。R 质粒编码的耐药性特点是:容易自发丢失或经理化因素作用而消除。耐药性既是单一的,也可以是多重的,且以多重耐药性多见。同时,R 质粒可以经接合转移进入受体菌,造成耐药菌株剧增。R 质粒的基因结构包括耐药区段

(r)、重组区段,以及耐药因子、转移因子(RTF)。有 RTF 的质粒为接合性 R 质粒,其菌能形成菌毛,与其他菌接合,将 R 质粒转移给受体菌。r 区段呈整合型时,可以一起转移或同时消除,呈聚合型接合时可分开转移。质粒可以重组,并且可以把获得的 r 基因再转移,这种能在质粒之间或质粒与染色体间转移位置的 DNA 片段,叫做转座因子(transposable element),它包括插入系列(insertion sequence,即 IS)和转座子(transposon,即 Tn)。这些是微生物生态系中种群基因流的研究对象。

国内关于 R 质粒生态学研究也有报告,某地把抗生素发酵菌丝体喂家畜(猪),不但家畜带有 R 质粒肠道菌污染了环境,而且传播到人,使当地从新生儿分离到 186 株大肠杆菌耐药株,R 质粒检出率高达 65.5%,其中耐 3 种药物以上菌株 72.3%携带 R 质粒,耐 6 种药物菌株 R 质粒检出率高达 95.58%,并且与猪大肠杆菌耐药株 R 质粒检出率趋一致性。R 质粒能在人畜间传播,其潜在危害性不可低估。

控制细菌产生外毒素的质粒,包括大肠杆菌肠毒素、 $\alpha$  溶血素及葡萄球菌表皮溶解毒素的产生。产生这些外毒素的基因亦可位于质粒上。与宿主粘附有关的大肠杆菌 K 抗原产生也受 K 质粒基因控制,并且有实验说明控制肠毒素 LT(不耐热)、ST(耐热肠毒素)和 CFA/II(定居因子 II)位于同一质粒上。R 质粒、K 质粒和产肠毒素质粒在菌体内通常独立存在,也可以整合或聚合形成一个质粒。

此外,还有与侵袭性有关的质粒,如福氏痢疾杆菌和伤寒沙门氏菌侵袭力有关的质粒,以及产生细菌素的 COL 质粒;还有介导某些细菌发酵的各种糖、碳氢化化合物的利用, $H_2S$  产生等多种功能的质粒。这可能说明:在一般环境下,染色体本身可以保证细菌的生长和繁殖,但在特殊环境下,细菌的生存就有赖于特定质粒存在了。在同一细菌微环境中,R 质粒可以与 COL 质粒共存,或相互排斥;同时,携带 COL 质粒种群与携带 R 质粒的种群又可在微群落内发生拮抗。因此,不同的 R 质粒、COL 质粒、CFA/II 质粒、K 质粒、LT 和 ST 产生质粒等质粒之间可能存在相互影响,相互作用的生态学关系。质粒种类繁多,它们本身也有共存和竞争关系,如质粒的相容(compatible)和不相容(incompatible)现象,相容就是不同质粒能在同一个宿主菌中共存,宿主菌细胞可以提供不同的代谢条件,以供这些质粒的需要;不相容则相反,宿主菌只能提供一套相同的代谢条件,竞争的结果只能有一个优胜者。它不同于表面排斥,是在进入细胞内复制过程中互相争夺代谢需要物质,适者生存,逆者死亡。因此,深入地研究质粒的生态平衡关系,将有可能对找出使对宿主有害的质粒失活或消除和以 COL 质粒类似的分子水平的质粒生态防治方法。

## (二)温和噬菌体(temperate phage)

噬菌体(bacteric - phage)是微小生物,又称为细菌病毒,它也是种群基因流重要的研究对象。噬菌体结构简单,种类繁多,分布广泛,具有严格的寄生特性,虽然可以独立存活和自然流动散布,但必须在宿主菌内增殖。它有高度的特异性,可作为一种 DNA 片段的载体,把某些基因带到宿主菌细胞中去与 DNA 整合,因此也有人把噬菌体称为质粒。

噬菌体的核酸一般是双股线状 DNA,少数为单股 DNA 或 RNA 噬菌体,并且发现几乎所有种类细菌都有不止一种噬菌体。它们具有抗原性,且对环境有一定的抵抗力;它在宿主菌特定部位吸附后,DNA 进入菌细胞,蛋白质外壳留在菌细胞外,宿主菌细胞本身 DNA 合成即终止,代之噬菌体 DNA 的复制,并通过基因转录为 mRNA 和 tRNA,再转译合成有关蛋白质(包括感染后期的溶菌酶合成),尔后装配成完整噬菌体。噬菌体增殖到一定程度后,引起宿主菌裂解,



此即为毒性噬菌体(virulent phage);另一方面,噬菌体进入宿主菌后不增殖,而是整合到宿主菌染色体中去,随宿主菌的基因复制而复制。当菌细胞分裂时,噬菌体的基因也随宿主菌的基因组分布到子代细菌的基因组中去,此即温和噬菌体,又称为溶原性噬菌体。整合在宿主菌细胞染色体上的噬菌体又叫前噬菌体。它在一定外环境作用下(如紫外线照射或烷化剂处理),可转化为毒性噬菌体,使宿主菌裂解。但这一过程是可逆的,在一定条件下又可恢复溶原状态,世代传下去。

溶原性转换可使宿主菌发生一些性状改变,即噬菌体 DNA 插入宿主菌染色体上,作为基因发挥作用。典型的例子是白喉外毒素产生。乙型溶血性链球菌红疹毒素、葡萄球菌的 $\beta$ 溶血素,以及 C、D 肉毒素产生等,都是温和噬菌体介导的溶原性转换引起的。此外,像伤寒杆菌、金黄色葡萄球菌噬菌体型,以及沙门氏菌等噬菌体吸附性,菌体表面抗原的转换,都与溶原性转换有关。宿主菌对抗生素敏感性(如金黄色葡萄球菌对红霉素)也会发生溶原性转换。除了转换,噬菌体可携带一种菌细胞基因(或只将限定的基因)传递给另一种菌细胞,即转导(或限制性转导)。

因此,根据噬菌体的特异性可用于细菌的分类、分型鉴定,还可作为分子生物学的重要工具——DNA 载体来加以应用。噬菌体还是微生物种群基因流的重要研究对象,有可能成为重要的微种群调节工具,在生态防治方面应用。此外,它也可能发展成微生物学的分支——噬菌体微生物学。

### (三)病毒

比其他各类微生物更容易发生潜伏,像噬菌体整合到宿主菌细胞一样,将它的遗传物质整合到宏生物宿主细胞的基因组中,随宏生物宿主细胞复制而复制,缺陷病毒在造成带毒状态中可能起作用,大多数已知病毒能产生这种非感染性病毒。在一定条件下(如化学诱变剂等)也可以转化成致病病毒,引起各种感染或与致癌有关。因此,病毒也是微生物系基因流研究的一个重要对象。它是微生物系群落或种群与生物环境(包括空间结构和内涵物)相互作用的一个极重要的环节。如果说质粒和噬菌体属于微种群基因流的重要研究对象,那么可以说病毒是微群落基因流的重要研究对象,它涉及生物环境—(宏)生物宿主的空间结构和内涵物的变化,这对微种群分布区域和型式必然产生影响,增加对微种群的天然选择压力,因此它也可能是种群调节因素之一。

病毒进入宿主细胞后,宿主细胞的作用大致有下列三种:①由杀细胞病毒引起感染细胞的破坏或死亡,这类病毒称杀细胞性(cytocidal)或溶细胞(cytolytic)病毒,如骨髓灰质炎病毒对灵长类细胞的作用;②由病毒引起的隐态感染(steadystate infection)或称为潜伏感染,病毒在细胞中增殖不引起明显的细胞损害,这类病毒多不断缓慢地释放,机体产生抗体,一般不易除去这类病毒,如副黏病毒、沙眼病毒与逆转录病毒都有隐态感染;③病毒感染引起宿主细胞染色体畸变,或引起宿主细胞死亡,或引起宿主细胞转化,以致无限增殖导致赘生物形成或恶变。

在各种动物宿主(从两栖类到灵长类)可能引起恶变肿瘤发生的病毒,有乙型肝炎病毒、疱疹病毒、腺细胞、乳多空病毒(都是 DNA 病毒)和小 RNA“逆转”病毒,由此而导致生物环境改变是显而易见的。此外机体对病毒感染会产生相应的免疫反应,B 细胞、T 细胞亚群、NK 细胞、巨噬细胞和单核细胞,在对抗病毒感染及其感染后恢复过程中起重要作用。此外,中性白细胞也参与抗病毒的免疫应答,能吞噬和破坏某些病毒如流感病毒等。宏生物机体对病毒的免疫应答常常伴发两种相反的过程:一是病毒或感染细胞被清除,使疾病痊愈;另一是细胞、组织和