

第一篇

总 论

病原生物（pathogenic organism）包括传统意义上的微生物（microorganism）和寄生虫（parasite），主要引起感染性疾病。病原生物侵入机体后与宿主的免疫防御体系展开错综复杂的相互作用，可形成多种不同的结局。

第一节 病原生物及病原生物学的定义和范畴

侵入人体并且使人体致病的生物体称作病原生物 (pathogenic organism) 或称之为生物病原体 (biological pathogen, agent)。在一定环境条件影响下, 病原生物侵入机体, 与机体之间相互作用、相互斗争的过程称为感染 (infection)。由感染病原生物引起的疾病叫感染性疾病 (infectious diseases)。病原生物学 (pathogenic biology) 就是研究与病原生物有关的生物学特性、致病机制、感染与免疫、流行与防治等所有因素的一门学科。

病原生物的范畴非常广泛, 包括病毒 (virus)、细菌 (bacteria)、支原体 (mycoplasma)、衣原体 (chlamydia)、放线菌 (actinomycetes)、立克次氏体 (rickettsia)、螺旋体 (spirochete)、真菌 (fungus)、原虫 (protozoa)、蠕虫 (helminth, worm) 和节肢动物 (arthropod)。根据传统和习惯, 前 8 类病原生物合称为微生物 (microorganism); 后 3 类合称为寄生虫 (parasite)。如以体积大小来划分的话, 又可分为需要借助于显微镜才能观察的小型寄生物 (micro-parasite, 包括全部微生物及寄生虫的原虫), 与肉眼就能观察的大型寄生物 (macro-parasite, 包括寄生虫的蠕虫和节肢动物两大类)。事实上, 任何一种分类方法, 都有其不够严密的地方, 所以病原生物学最好的诠释就是与疾病有关的生物。目前仍难以以某种严格的定义划分微生物与寄生虫, 所述及的微生物和寄生虫的概念依然是经典传统意义的划分。

(一) 微生物

根据其结构特点, 微生物可分为以下 3 类:

1. 原核细胞型微生物 (prokaryotic microbe) 具有细胞的结构, 但无成形的核, 无核膜和核仁, 只存在称作“核区”(拟核)的裸露 DNA, 除核糖体外, 无其他细胞器。主要种类有细菌、放线菌、立克次氏体、支原体、衣原体、螺旋体。
2. 真核细胞型微生物 (eukaryotic microbe) 细胞核分化程度高, 有核膜和核仁, 行有丝分裂, 细胞器完善发达。主要指真菌。
3. 非细胞型微生物 (acellular microbe) 是最小的一类微生物, 无典型细胞结构, 无产生能量的酶系统, 只能在活细胞内生长增殖。核酸类型为 DNA 或 RNA, 病毒属于这一类微生物。

除了病毒以外, 属于非细胞型微生物的病原还有类病毒 (viroid)、拟病毒 (virusoid) 和朊粒 (prion), 前两者也统称为亚病毒 (subvirus)。类病毒只有 RNA 而不含蛋白组分; 拟病毒又称类类病毒 (viroid-like), 是一种环状单链 RNA, 它必须侵染辅助病毒并通过辅助病毒才能复制; 朊粒是一种传染性蛋白因子, 该因子只含蛋白质, 无核酸组分。

(二) 寄生虫

寄生虫是病原生物中相对于微生物体积比较大的一类。除原虫外，大部分寄生虫都是肉眼可见的、形态结构比较复杂的多细胞无脊椎动物。根据其形态特点，寄生虫可分为以下3类：

1. 原虫(protozoa) 是一类能独立完成生命活动的全部生理功能的单细胞真核生物。如疟原虫、溶组织内阿米巴原虫等。

2. 蠕虫(worm, helminth) 是一类多细胞的无脊椎动物，由于成虫借身体的肌肉收缩蠕动而运动，故通称为蠕虫。如蛔虫、日本血吸虫等。医学蠕虫学中最重要种类分属于扁形动物门和线虫动物门。

3. 节肢动物(arthropoda) 是主要以昆虫为主的一类无脊椎动物。因为节肢动物中以昆虫纲的物种占大多数，所以也习惯将医学节肢动物称为医学昆虫学。如蚊、蝇、虱、蚤等。

病原生物的分类基本上采用了瑞典学者卡尔·林奈(Carl Linnaeus)建立的双名制物种命名法和分类系统。即每一个物种由两个拉丁词(或拉丁化形式的词)所组成，前面一个词为属名，由名词单数第一格组成(第一个字母必须大写)，代表该物种所从属的分类单位；第二个词为种加词，由形容词或同位名词以及名词的所有格组成，全部小写。物种名全部采用斜体。一个完整的学名，双名的后面还应附加上命名人的姓名或姓名的缩写，第一字母大写，多人时用逗号隔开，后面再加发表的年代，但出现在一般论文中，通常可省略。物种名在第一次出现时须写全，以后可将属名缩写。如大肠埃希菌的命名为：*Escherichia coli* T. Escherich 1885，表明是由 T. Escherich 在 1885 年发现的，其缩写形式为 *E. coli*。

界是生物分类的最高单位，林奈最初将所有生物分为两个界。生物分类系统不断演变。目前广泛认同病原生物分属于病毒界(Kingdom Vira)、原核生物界(Kingdom Procaryotae)、真菌界(Kingdom Fungus)、原生生物界(Kingdom Protistae)和动物界(Kingdom Animalia)5个界。大部分病原生物在界以下阶梯的分类上基本沿用了林奈传统的门、纲、目、科、属、种的生物学分类系统(表 1-1-1)，而原核细胞型微生物的分类则多采用伯杰(Bergey)分类系统。

表 1-1-1 病原生物的分类^{*}

病原体	近似大小	纲 Class**	门 Phylum	界 Kingdom
病毒	30~300nm	—	—	病毒界
衣原体	0.2~1.5μm	衣原体纲	衣原体门	原核生物界
立克次氏体	0.5~2μm	α-变形菌纲	变形菌门	
革兰氏阴性菌	1~10μm	多个	多个	
螺旋体	5~250μm	螺旋体纲	螺旋体门	
支原体	0.2~0.6μm	柔膜菌纲	厚壁菌门	
放线菌	1~8μm	放线菌纲	放线菌门	
革兰氏阳性菌	1~10μm	多个	多个	
真菌	3~15μm	—	壶菌门	真菌界
			接合菌门	
			子囊菌门	
			担子菌门	

续表

病原体	近似大小	纲 Class**	门 Phylum	界 Kingdom
原虫	2~2000μm	根足纲	肉足鞭毛门	原生生物界
		动物鞭毛虫纲		原生动物亚界
		孢子虫纲	顶复门	
		动基裂纲	纤毛虫门	
蠕虫	1~300mm	有尾腺线虫纲	线虫动物门	动物界
		无尾腺线虫纲		
		后棘头虫纲	棘头动物门	
	0.5~80mm	蛭纲	环节动物门	
		吸虫纲	扁形动物门	
	1mm~12m	绦虫纲		

* 节肢动物名类繁多，分类复杂，但其中与人体健康相关的种类只是少部分。考虑到篇幅问题，不再列入。

** 病毒分类不使用门和纲阶层。

第二节 病原生物性疾病的发展与现状

病原生物学由传统的医学微生物学与人体寄生虫学组成。

荷兰人列文虎克（Anthony van Leeuwenhoek, 1632—1723）于1676年制作了可以放大200多倍的显微镜，并通过显微镜观察了牙垢、雨水、井水和植物浸液，在人类历史上首次观察到并用文字和图画记载了细菌的球状、杆状和螺旋状等不同形态，从而奠定了微生物学的基础。医学微生物学是微生物学的一个分支，最早起源于19世纪。医学微生物学伟大的奠基人——法国科学家巴斯德（Louis Pasteur）通过实验证明微生物不是“自然生成的”，同时证明微生物是有机物发酵和腐败的原因。在巴斯德研究成就的启发下，英国医生李斯特（Joseph Lister）意识到伤口的感染可能与微生物有关，从而通过石炭酸浸泡法、加热法处理手术用器械，创立了无菌外科手术。德国医生科赫（Robert Koch）用固体培养基分离出纯培养的细菌，开创了医学微生物学实验研究的先河，并通过用微生物接种动物奠定了研究微生物致病性的基础。英国细菌学家弗来明（Alexander Flemming）和弗洛瑞（Howard Walter Florey）发现的青霉素在半个多世纪中拯救了无数宝贵的生命。1798年英国乡村医生詹纳（Edward Jenner）发明了种牛痘的预防方法，极其有效地控制了肆虐的天花，成为近代抗感染免疫学的先驱。1892年俄国科学家伊凡诺夫斯基在烟草花叶病的研究中首次对病毒产生了认识。

自20世纪70年代后期以来，医学微生物学有了飞跃性的发展，这主要得益于分子生物学的发展。核酸疫苗等新型疫苗的研制，微生物全基因或部分基因片段的结构与功能研究，免疫学中的细胞因子、免疫调控及抗原呈递研究以及微生物致病因子、保护性抗原及机体抗微生物免疫应答的研究与应用等，就是这一阶段杰出成就的代表。

而医学寄生虫学则与热带医学一直有密切的关系。1684年意大利内科医生弗朗切斯科·雷迪（Francesco Redi）写下了第一部寄生虫学书籍，从而被誉为“寄生虫学之父”。1877年，帕特瑞克·梅森（Patrick Manson）阐明班氏丝虫生活史，第一次提出了虫媒传播寄生虫病的概念并创立了热带医学。随后帕特瑞克·梅森于1898年出版了《热带病手册》，正式将寄生虫学从热带医学中分出，成为一门独立的新学科。

病原生物学的发展为人类健康做出了巨大贡献，先后有 60 多位在本领域做出杰出成就的科学家获得了诺贝尔奖。

尽管随着科学技术的发展，随着人类社会的进步，病原性疾病等各种传染病的发病得到了有效的控制，但距离控制和消灭传染病的目标尚有很大差距。目前，由病原微生物引起的多种传染病仍然是严重危害人体生命和健康的重要因素。

据世界卫生组织（World Health Organization, WHO）报道：近年全球平均每年仍然有 1700 多万人死于传染病。

原先一些已经得到控制的传染病，由于多种耐药菌株的产生、多种病原生物性疾病的合并感染、人口快速增长和流动性增大、卫生资源严重不足和卫生服务不够完善等种种原因而重新流行，导致再现传染病（re-emerging infectious diseases）重新流行，而成为目前感染性疾病死亡的重要原因（表 1-2-1）。其中最典型的就是在我国已经基本得到控制的结核病，又卷土重来成为目前我国传染病中发病数、死亡数均居第二的疾病。

新的病原体还在不断地被发现，导致新现传染病（neoemerging infectious diseases）的发生。自 1968 年以来，新发现 30 多种（表 1-2-1）。

表 1-2-1 主要新现、再现病原体*

病原	所致疾病	传播途径	年代
再现病原体			
登革病毒	登革热	经皮肤（蚊叮咬）	
结核分枝杆菌	结核病	呼吸道、消化道	
霍乱弧菌	霍乱	消化道	
疟原虫	疟疾	经皮肤（蚊叮咬）或经血	
日本血吸虫	日本血吸虫病	经皮肤	
新现病原体			
诺如病毒（Norovirus） [#]	急性胃肠炎	消化道	1968
轮状病毒	急性胃肠炎	消化道	1973
微小隐孢子虫	隐孢子虫病	消化道	1976
埃博拉病毒	埃博拉出血热	接触性、多途径传播	1976
丁型肝炎病毒	急、慢性肝炎	经血或血制品	1977
HIV	AIDS	经血或血制品、垂直传播、性传播	1981
朊粒	传染性海绵状脑病	消化道	1982
大肠埃希菌 O157：H7	急性胃肠炎	消化道	1982
伯氏疏螺旋体	莱姆病	经皮肤（蜱叮咬）	1982
幽门螺杆菌	胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡	消化道	1983
戊型肝炎病毒	戊型肝炎	消化道	1988
亚洲牛带绦虫	亚洲牛带绦虫病	消化道	1988
丙型肝炎病毒	急、慢性肝炎	经血或血制品	1989
H5N1 型禽流感病毒**	人感染高致病性禽流感	呼吸道	1997
SARS 冠状病毒（SARS CoV）	严重急性呼吸综合征（SARS）	呼吸道	2003

续表

病原	所致疾病	传播途径	年代
中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS CoV)	急性呼吸窘迫综合征	呼吸道	2012
H7N9 禽流感病毒**	人感染高致病性禽流感	呼吸道	2013
寨卡病毒 (Zika virus)	寨卡热	经皮肤 (蚊叮咬)	2007/2015 (1952)##

* 新现传染病并非只指人群中首次出现的病原体引起的传染病,如艾滋病、SARS等,它还包括某些早已经存在但近年来其人群发病率迅速增加或发病范围迅速扩大的传染病(如寨卡病毒),或早已存在但对其致病性质重新认识和定义的传染病,如消化性溃疡(幽门螺杆菌)。

** 禽流感病毒分为很多亚型,其中多种亚型都能感染人体,但以H5N1亚型和H7N9亚型最为重要。

2002年国际病毒委员会重新命名。

1952年在人群中首次分离出病毒,2007年、2015年分别出现两次人群暴发流行。

由于病原自身的变异,一些原先并不感染人类的动物源性疾病开始在人群流行。1997年我国香港首先出现H5N1型禽流感病毒感染人类病例,随后许多国家先后出现高致病性禽流感病毒感染人体,全球自2003年以来,已有120多人死于禽流感,对家禽业更是造成了灾难性的打击,仅欧洲地区家禽业的直接经济损失已达420亿美元;2013年我国又首次发现人感染H7N9禽流感病例。迄今发现能直接感染人的禽流感病毒亚型有:H5N1、H7N1、H7N2、H7N3、H7N7、H9N2和H7N9亚型,其中,高致病性H5N1亚型和在人体上首次发现的新禽流感病毒H7N9亚型尤为引人关注。2015年巴西出现的寨卡病毒暴发流行是近年来发生的另一起严重的动物源性疾病。自第一例寨卡病毒感染病例确诊后,短短8个月内感染者激增至150万人。由于寨卡病毒可能会造成神经和自身免疫系统并发症,故孕妇感染后会常常会导致新生儿小头症。2015年5月至2016年1月,巴西共报道4000例感染寨卡病毒的孕妇分娩了小头畸形儿。而且,该病毒的感染还呈现蔓延全球之势。截至2016年1月26日,有24个国家和地区有疫情报道,其中大部分有疫情国家在美洲,欧洲多国也有报道。中国也出现多例输入性感染报道。

最近几年发生的动物源性人畜共患病(anthropozoonosis)感染人类事件和食源性传染病(foodborn infectious diseases)的爆发性流行,引起了整个人类社会的不安,严重危害社会安定,导致重大的经济损失。1996年日本暴发大肠埃希菌O157:H7食物中毒;1998年英国有十万头牛患牛海绵状脑病(疯牛病,BSE),死亡牛十万余头,至少有十个青年死于不典型的海绵状脑血管病变(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD, 克-雅病);2002年至2003年在全球32个国家和地区暴发SARS,累计病例共8400多例,死亡人数920多人,病死率近11%;2006年由于食用福寿螺而在北京引起广州管圆线虫病的暴发流行等。

根据原卫生部2005年发布的2001年6月—2004年底在全国31个省、自治区、直辖市组织开展的人体重要寄生虫病现状调查报告,近十年来虽然全国土源性线虫感染率总体呈下降的趋势,但与发达国家相比还有很大差距。我国土源性线虫感染率仍相当于日本20世纪60年代、韩国20世纪80年代的感染水平,而食源性寄生虫的感染率在部分省(区、市)不减反升。其中最有代表性的华支睾吸虫,其感染率比1990年第一次全国调查的结果上升了75%,带绦虫感染率比1990年第一次全国调查的结果上升了52.47%。另外,由于生食或半生食猪肉和鱼、蟹等引起的其他食源性寄生虫病感染率,如囊虫病、旋毛虫病、弓形虫病、肺吸虫病在局部地区,特别是西部贫困地区仍然较高(表1-2-2)。

表 1-2-2 近年多发的重要食源性病原体

病原	所致疾病	感染形式
广州管圆线虫	广州管圆线虫病	食用感染螺
华支睾吸虫	肝吸虫病	食用感染淡水鱼、虾
囊尾蚴	绦虫病	食用感染猪肉
旋毛形线虫	旋毛虫病	食用感染猪肉
弓形虫	弓形虫病	食用感染猪肉
朊粒	克 - 雅病 (CJD)	食用感染牛肉

根据有关统计数据,我国传染病中发病数居前五位的病种依次为:病毒性肝炎、肺结核、梅毒、淋病和痢疾(包括细菌性和阿米巴性痢疾),占报告发病总数的 92.78%;报告死亡数居前 5 位的传染病病种为:艾滋病、肺结核、病毒性肝炎、狂犬病和人感染高致病性禽流感,占报告死亡总数的 98.81%。

此外,迄今仍有一些感染性疾病的病原体还未确定,有些病原体的致病和免疫机制有待阐明,不少疾病尚缺乏有效防治措施。因此,要真正达到控制和消灭危害人类健康的感染性疾病这一目标,还需要全人类的共同合作,还需要病原生物学与相关各个学科共同合作,还需要付出长期和艰辛的努力。

人体微生物群(human microbiota)是近年来受到高度重视、发展迅速的一个领域。与一切事物的认识过程一样,对人体微生物群的作用,最初认识并不清楚,相关教科书对其着笔很少,最初的认识只是发现这部分细菌与人体共存,并不造成损害或部分有拮抗肠内有害菌的作用。近年来对人体微生物群,特别是肠内微生物群作用的认识突飞猛进,认为其对于人体的发育和健康维护有不可或缺的作用,甚至称其为长期被忽视的人体“另一个器官”,是人体的“第二大脑”。

人体微生物群泛指生活在人体体表以及外界相通的眼结膜、口腔、鼻咽、肠道、泌尿生殖道中对人体有益的微生物。人体微生物群由细菌、真菌、古生菌及病毒组成,以细菌为主要组成成分。在机体各部位中,以肠道微生物群(gut microbiota)数量、种类最多,意义也最重要。最初称之为无害菌,呈偏利共生,进而称之为益生菌,系互利共生,共同进化,以至于现在它被认为是人体正常发育与生长必不可少的因素。

人体正常菌群的数量十分庞大,据估计与人体细胞总数相等或更多,也有人认为其数量为人体的细胞总数的十倍!

目前认为人体微生物群的生理作用有:

1. 生物拮抗(antagonism) 作为第一道屏障抵御致病菌对机体的侵袭,维持皮肤的酸性环境($\text{pH}3\sim5$),造成抑菌效应,通过占位效应、营养竞争及其所分泌的各种代谢产物和细菌素等,抑制条件致病菌的过度生长以及外来致病菌的入侵;肠道内双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌的酸性代谢产物(乙酸、乳酸、短链脂肪酸等)能降低肠道局部 pH 和产生具有广谱抗菌作用的物质,如细菌素、过氧化氢等能抑制肠道致病菌及条件致病菌的生长,从而维持肠道的微生态平衡。

2. 营养补充 肠菌具有一些人体缺乏的酶,可以分解吸收一些人体无法利用的多糖、蛋白质和脂类。

3. 免疫 活化肠黏膜内的相关淋巴组织,使 sIgA 生物合成增加,提高消化道黏膜免疫功能;发挥免疫佐剂作用,在 toll 样受体的产生中起重要作用;同时肠内菌群可以刺激机体免疫系统和“训练”它对抗原的适度反应,而在发育早期缺乏这些肠内菌群会导致今后免疫系统对抗原的过度反应。

4. 抗衰老作用 正常微生物群通过多种机制发挥抗衰老作用,如产生超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD),保护细胞免受活性氧的损伤;降解进入体内的有害物质等。

5. 抗肿瘤 正常情况下人体食入的蛋白类食物均含有微分子物质(microcomponents)和大分子物质(macrocomponents)。二者均为有害物质,会导致肿瘤的产生。而肠菌可以保护机体免受其侵害。

6. 对大脑的影响 肠道微生物可能会以调节髓鞘形成的方式直接影响大脑的结构和功能。

此外,还发现肠内菌群的类型与肥胖有直接关系。

思 考 题

1. 病原生物包括哪些门类?
2. 由病原生物引起的疾病通常叫什么病?
3. 你认为今后还会有新的病原生物产生吗?为什么?
4. 导致病原性疾病发生的最主要的原因是什么?

(景 涛)