

试论医学微生物学各论的学习方法

朱 家 兴

(湖南省衡阳医学院)

医学微生物学各论是一些临床学科,特别是传染病学、儿科学和内科学的基础。在开始学习各论时,如何对同学们进行方法学方面的辅导,使同学们处于一种主动学习的状态,而且在复习时如何进行推理性的记忆,是本文探讨的目的。

有些同学认为微生物学各论并没有什么深奥不可理解的理论,就是多,要记,没有时间复习而已。但复习之后,又发现容易“打混”,特别是期末考试即将来临,心里的把握不大,新课的内容听不进,面对一本很厚的教材,无从着手进行有效的复习。

下面我介绍一个学习或复习的方案。这个方案曾在我院两个年级里推荐过,多数同学认为有一定的作用。该方案的内容如下。

(一) 重分类

将各种病原微生物按容易记忆的原则,或按在医疗实践中容易掌握的原则进行重分类。例如按分离时是否需要活细胞培养,对哪一类化疗剂敏感,致病因素是什么等等进行重分类。

按医学实践的需要对病原微生物进行分类。

1. 营细胞内寄生的微生物: 分离培养时必须用敏感的活细胞。

(1) 原核细胞型微生物 如衣原体和立克次氏体(战壕热罗沙利马体例外)。其特点是:①酶系不完整,不能营独立生活,分离时必须用活的细胞,如动物、鸡胚或体外培养的活细胞进行培养。②具有原核生物的组成和结构,如细胞壁、核糖体、RNA 和 DNA,且保留一部分酶系,在胞内有独特的代谢。与细菌型的原核细胞有很大的共性,因此对抗细菌型的抗生素敏感(如衣原体对四环素敏感,立克次氏体对氯霉

素敏感等)。

(2) 非细胞型微生物——病毒,其特点是:

① 酶系极不完整,细胞内寄生性更严格。某些病毒只能在某种或某几种动物的组织细胞中增殖。②病毒只有一种核酸,DNA 或 RNA,与原核生物没有什么共性,因此对常用的抗原核生物型的抗生素不敏感。③病毒的代谢与宿主细胞的代谢有很大的共性,因此不易找到能抑制病毒代谢而不影响宿主细胞代谢的化疗剂。但目前确已发现少数几种由病毒基因编码的酶,这些酶与某些底物有较强的亲和力,这样就为抗病毒化疗剂的筛选提供了目标。

2. 营独立生活的微生物: 分离培养时,不需活细胞培养。这些微生物包括属于原核生物的细菌、支原体、螺旋体、放线菌和属于真核型微生物的真菌等。

(1) 特点:①酶系统完整,绝大多数能在无生命的培养基中生长(梅毒螺旋体和麻风杆菌例外)。②均已找到多种有疗效的抗生素及化疗剂。

(2) 分类: 根据致病因素,再对营独立生活的微生物进行分类。①以侵袭力为主要致病因素的微生物 如肺炎双球菌、病原性螺旋体、肺炎支原体、白色念珠菌和新型隐球菌等。这些微生物无明显的内外毒素。从微生物的角度分析,单纯用抗生素治疗可收到良好的疗效。②以侵袭力为主要致病因素,但微生物诱导机体所产生的 IV 型变态反应与疾病的发病机制有关。如结核杆菌所致的感染。因此在分析发病过程注射结核菌素或接种卡介苗时,必须充分考虑 IV 型变态反应出现的可能性。③以侵袭力和内毒素为主要致病因素的微生物 如脑膜炎双球菌、肠道杆菌、革兰氏阴性小杆菌、军团菌

和弯曲菌等。这些微生物所致疾病的发热症状明显,有些甚至可产生内毒素休克。在治疗时,除了采用抗生素外,尚需考虑内毒素毒血症的处理。④以侵袭力和外毒素为主要致病因素的微生物,如金黄色葡萄球菌、乙种溶血性链球菌、霍乱弧菌和产气荚膜杆菌、炭疽杆菌等。这些微生物所致疾病一般比较严重,病程进展快,治疗时必需及时予以控制。⑤主要以外毒素为致病因素的微生物,如白喉杆菌和破伤风杆菌。这些微生物多在局部繁殖,所产生的外毒素侵入血流产生毒血症。毒素有特殊的组织亲嗜性,必需用抗毒素进行治疗,而且必须及时,以减少外毒素与组织相结合,预防可用类毒素。这样,将复习与今后的医疗实践结合起来,有利于较长期的记忆。

(二) 结合实验课复习

微生物的主要生物学特性,特别是具有鉴别意义的生物学特性,如形态、关键性的生化反应,以及致病因素等,通过实验课进行复习,在感性认识的基础上,将微生物的特点牢固地“固定”在自己的记忆里。

1. 革兰氏阳性矛头状的双球菌是肺炎双球菌。

2. 脑膜炎双球菌是肾形成双排列的球菌,侵袭力强,能侵入血液产生菌血症或侵入中枢神经系统,产生脑膜炎。

3. 肠道杆菌都是革兰氏阴性的杆菌,但可用生化反应及抗原结构进行鉴定。

4. 白喉杆菌是具有异染颗粒的革兰氏阳性杆菌,感染 β 棒状噬菌体后可产生外毒素。

5. 产气荚膜杆菌是两端纯圆粗短的杆菌,厌氧要求不严格,能分解糖类产生汹涌发酵。

这样通过先分类,后“固定”的过程,整个各论的轮廓就比较清楚了。这为消除“打混”现象创造了有利的条件。

(三) 横向联系

微生物学各论的内容相当多,关于每一种微生物的描述,大标题就有四项,小标题则更多。重要的病原微生物至少有 80 多种。对这么多的内容,要靠机械识记来掌握是困难的,必

须依靠意义识记。所谓意义识记,就是找事物之间内在联系,或找出新事物与自己已有的知识之间的联系,或进行推理,或找规律性,或多问几个为什么等等。假若道理搞清楚了,那就比较容易记忆。即使忘了,也可以通过推理恢复记忆。

所谓横向联系,就是在微生物的生物学特性与所致疾病、微生物学检查法、特异防治之间寻找内在的因果关系。下面举例说明。

1. 致病因素与所致疾病、特异防治之间的关系:以强烈外毒素为致病因素的微生物,如白喉杆菌和破伤风杆菌所致的疾病,是外毒素亲组织性的表现,如白喉外毒素所致的心肌损伤和神经麻痹,破伤风外毒素所致的肌肉痉挛等。特异治疗用抗毒素,特异预防用类毒素。气性坏疽由于病原较多,所以特异治疗不是用单价的抗毒素,而是用多价的抗毒素。

2. 主要生物学特性与微生物学检查之间的关系:病原性钩端螺旋体有两种抗原,一种是存在于表面的特异性较高的型抗原,另一种是存在于内部的特异性较低的群抗原。补体结合试验、炭粒凝集试验和乳胶凝集试验所用的抗原是群抗原,所测出的抗体是群抗体。这种抗体的特异性低,它的出现或超过一定的滴度只说明患者所患的是钩体病,而不能定型。但这些试验操作简便,能满足临床的需要。相反,显微镜凝集试验代表型抗原,能测出抗体的型别(即感染的型别),可以为型特异疫苗的使用提供依据。这一事实说明钩体的生物学特性与微生物学检查法之间是密切相关的。

(四) 纵向对比

纵向对比可以说有两方面的含义。一方面是在横向联系的基础上,将各种病原微生物及其所致疾病进行比较,先找出其共性,再寻找其个性。另一方面的含义是将各论与总论及免疫学结合起来,从总论和免疫学里找理论,从各论里找实例。这样通过分析综合,达到融会贯通的目的。关于这方面的阐述,可以通过一些思考题的解答予以说明。

1. 如何掌握各种病原微生物对理化因素的

抵抗力?

答: 各种病原微生物对理化因素的抵抗力,内容多而繁琐,可分四个档次进行记忆。

(1) 抵抗力强的微生物,这里包括产芽孢的细菌,如炭疽杆菌和厌氧梭状芽孢杆菌。

(2) 抵抗力特殊的病原微生物,下列微生物的抵抗力比产芽孢菌的稍低,但有某些特殊性。

例: 乙肝病毒: 耐温, 60°C 2 小时不被灭活。

结核杆菌: 对化学消毒剂的抵抗力较强(对乙醇例外)。

白喉杆菌
Q 热柯克斯体

} 对干燥的抵抗力较强。

霍乱弧菌: 耐碱。

(3) 抵抗力弱的病原微生物: 如病毒,在室温中容易死亡,但耐低温,可耐 50% 的中性甘油。呼吸道合胞病毒不耐受冻化。脑膜炎双球菌及淋病双球菌不耐受寒冷。

(4) 抵抗力一般的病原微生物,除上述(1)、(2)、(3)之外均属于这一类。

2. 在诊断传染病时为什么有时用这一种血清学反应,而有时则用另一种血清学反应,有无一定的规律可循?

答: 在鉴定抗原或查抗体时都必须用血清学反应。由于免疫学发展迅速,血清学的方法不断更新,种类繁多,但仍有以下一些原则可以遵循。

(1) 根据抗原的性质决定血清学种类的原则。例如: 对于细胞、细菌、钩体等细胞性的抗原,可用直接凝集反应。对于具有传染性的病毒,可用病毒中和反应。对于可溶性抗原,如细菌的可溶性抗原、甲胎蛋白等可用沉淀反应、ELISA、RIA 等。

对于具有血凝性质的病毒,可用血凝抑制试验。

(2) 选择特异性和敏感性均较高的血清学方法的原则: 血清学方法总是朝着高度的特异性和高度的敏感性的方向发展,或者是在特异性不变的情况下,朝敏感度高的方向发展。

例如: 多数的血清学反应趋向于被酶标(ELISA)或放射免疫检测法(RIA)所取代。直接凝集反应的敏感度(以抗体蛋白的量表示)为 $0.01 \mu\text{g}(10^{-6}\text{g})$, 而放射免疫的敏感度可测到毫微克(10^{-9}g)或微微克(10^{-12}g)。

(3) 在选择查抗原或查抗体方面趋于查抗原的原则: 由于在感染后,特异的抗体出现较晚,不一定代表真正的感染(可能是由于隐性感染、疫苗注射或回忆反应所引起),而且有交叉反应(例如除立克次氏体病以外,变形杆菌感染也可以产生阳性外斐氏反应),因此不如查出现较早的,真正代表感染的,而且特异性也较高的抗原,如脑膜炎双球菌、甲型肝炎病毒或乙型肝炎病毒的抗原。

(4) 查特异性 IgM 的原则: 特异性 IgM 与其相应的 IgG 比较出现早,且在感染中止后约半年左右即消失。因此,在分离培养或查抗原有困难的情况下,查特异性 IgM 不失为一种可靠的辅助性的诊断措施。文献报道中常用的方法是用抗 μ 链抗体捕捉特异性的 IgM,后加特异性的抗原,再用酶标或放射性同位素标记的特异 IgG 予以检测。

由于特异的 IgM 在感染后出现较经常,不像特异性的抗原,有时消失快(如甲型肝炎),而分离培养又要求一定的条件。因此检查特异性的 IgM,在一些病毒性疾病的早期诊断中已成为一种趋向,例如流行性乙型脑炎、麻疹、风疹及乙型肝炎等。

(5) 现实性原则: 关于这一点有两方面的含义。首先,血清学反应由于结合了标记技术(如 ELISA 或 RIA),操作比较复杂,各种试剂都必需进行标准化,这在一般的基层实验室里是不容易作到的。因此必需由一些实验中心对反应的试剂进行标准化,作成药盒,并作为商品出售,这样才可能被一般实验室所接受。

其次,一些古典式的血清学反应,如肥达氏反应、外斐氏反应、布氏菌凝集反应,由于其抗原制备简单,阳性结果与疾病诊断的符合率尚能满足临床的需要,因此仍在使用。

(五) 对于不同的医学专业,重点应有所不同

同

目前在我国的医学院校里,有不同的专业,如医疗系、检验系和卫生系。医疗系的同学在学习微生物学方面的侧重,与检验系或卫生系比较,应有所不同。医疗系的同学在学习各论时,重点首先应当放在病原微生物的致病机理及所致疾病方面,如微生物的致病因素与所致疾病及疾病症状的关系,以及微生物与机体免疫力之间的相互关系等,其次是掌握一些现实可行的,可辅助确诊的微生物学检查法。因为这些都是初步认识一种疾病,以及采取相应的防治措施所必需的。

关于微生物学检查法,应当从医疗系的任

务,而不是从检验专业人员的任务来选择微生物学检查法的重点。为了早期诊断某一种疾病,应当选择哪一种或几种微生物学检查法,为什么?这些方法的可行性怎样,采什么标本,采标本合理的时间,采标本时应注意的事项,以及结果的解释和分析等等,这些都是医疗系学习的重点。至于一般的菌落形态,具体的生化反应等,可能是检验专业的重点,而不是医疗专业的重点。否则,没有选择地进行记忆,会造成“打混”的后果。

总之,在学习范围方面,应注意分别对待;在促进记忆方面,应注意学习方法,进行推理性的记忆。这样,“打混”现象是不难克服的。