

The left side of the slide features three stylized balloons in green, blue, and purple, each with a yellow streamer and small yellow triangular flags.

微生物基础知识 培训

微生物的定义

微生物 (microorganism, microbe) :存在于自然界中的一群体型细小、结构简单、肉眼看不见,必须借助于特殊仪器放大后才能观察到的微小生物

➤ 按其结构、化学组成及生活习性可分为:

- ★ **原核类**: 仅有原始核质, 无核仁或核膜, 细胞器很不完善。如细菌、放线菌、支原体、立克次氏体、衣原体、螺旋体
- ★ **真核类**: 细胞核的分化程度较高, 有核膜、核仁和染色体, 细胞器完整。如真菌 (酵母菌和霉菌)、原生动物、藻类
- ★ **非细胞类**: 体积微小, 能通过除菌过滤器。如病毒和朊病毒等

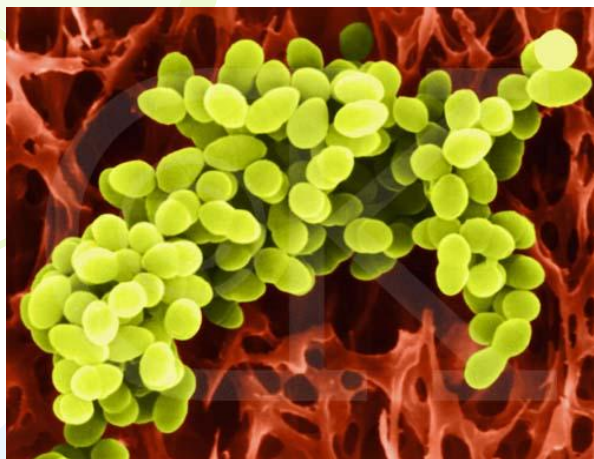
➤ 按其致病性可分为:

- ★ **病原性微生物**
- ★ **非病原性微生物**

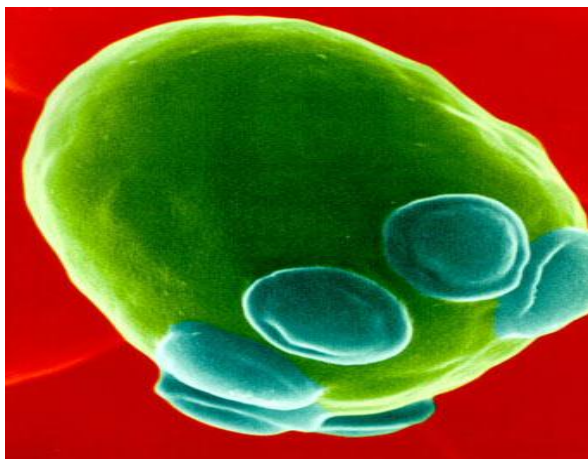
微生物的特点

- **个体小,面积大:** 小于**0.1mm**。肉眼不可见。
- **分布广,种类多 (10万多种)** : 自然界中到处都有, 如水、空气、土壤等, 土壤中的数量最多。
- **代谢强, 转化快:** 发酵乳糖的细菌在**1**小时内可分解其自重**1000~10000**倍的乳糖; 产朊假丝酵母合成蛋白质的能力比食用公牛强**10**万倍
- **生长旺, 繁殖快:** 微生物有惊人的繁殖速度, 大多数微生物几十分钟内就可以繁殖一代
- **适应性强, 易变异** (耐药性产生的原因)

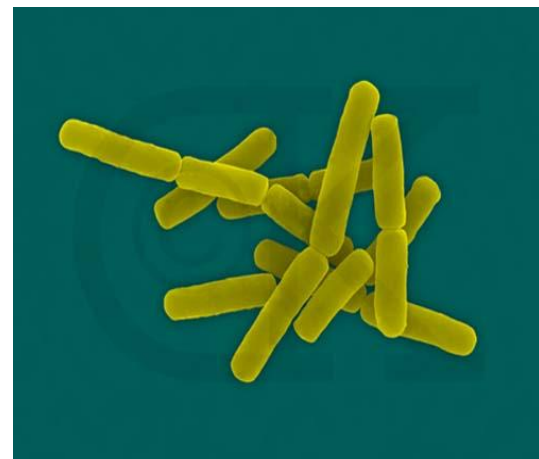
葡萄球菌



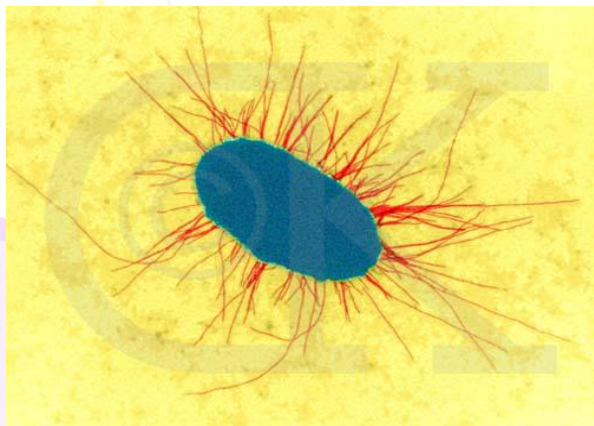
酵母菌（芽痕）



棒状杆菌



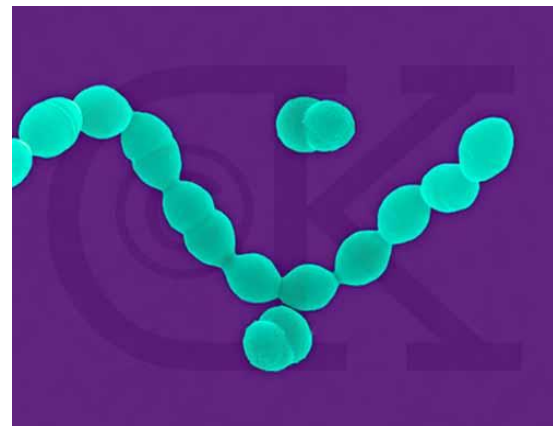
大肠杆菌



弧状菌



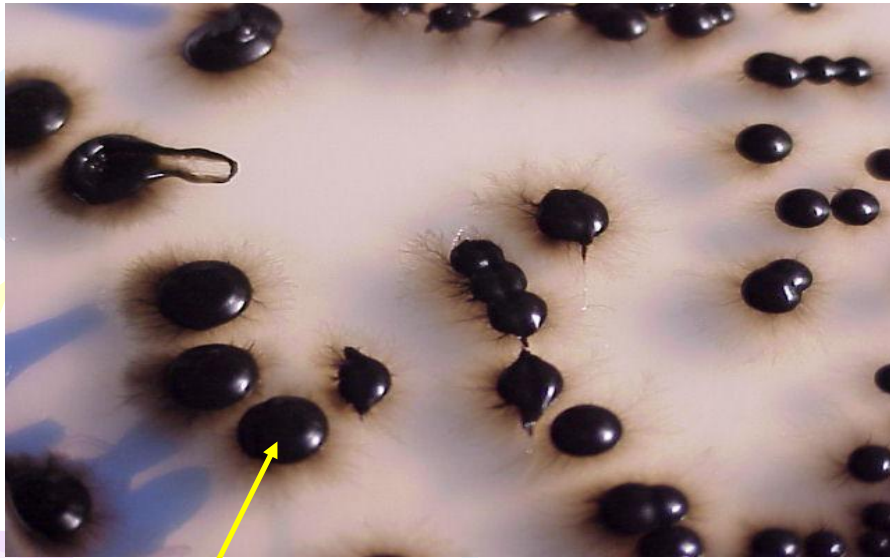
链球菌



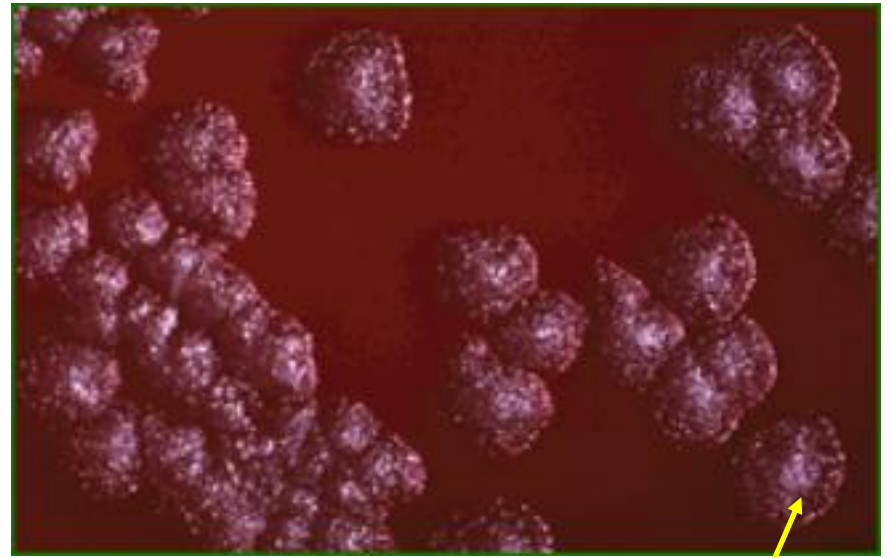
菌落单位

- 菌落单位-----CFU

由单个菌细胞或几个同种菌细胞在培养基上长成肉眼可见的菌落，每个菌落就是**1CFU**



光滑型菌落



粗糙型菌落

微生物的分布

- **土壤：** 是微生物生活的最适环境
- **水：** 仅次于土壤的微生物分布、定居的第二场所
- **空气：** 空气中的微生物主要来源于带有微生物菌体及孢子的灰尘，这类微生物大多数是腐生性的，还来源于人和动物，它们大多数是通过呼吸道排出的，其中也包含有病原微生物，悬浮在大气中。

人体中的微生物

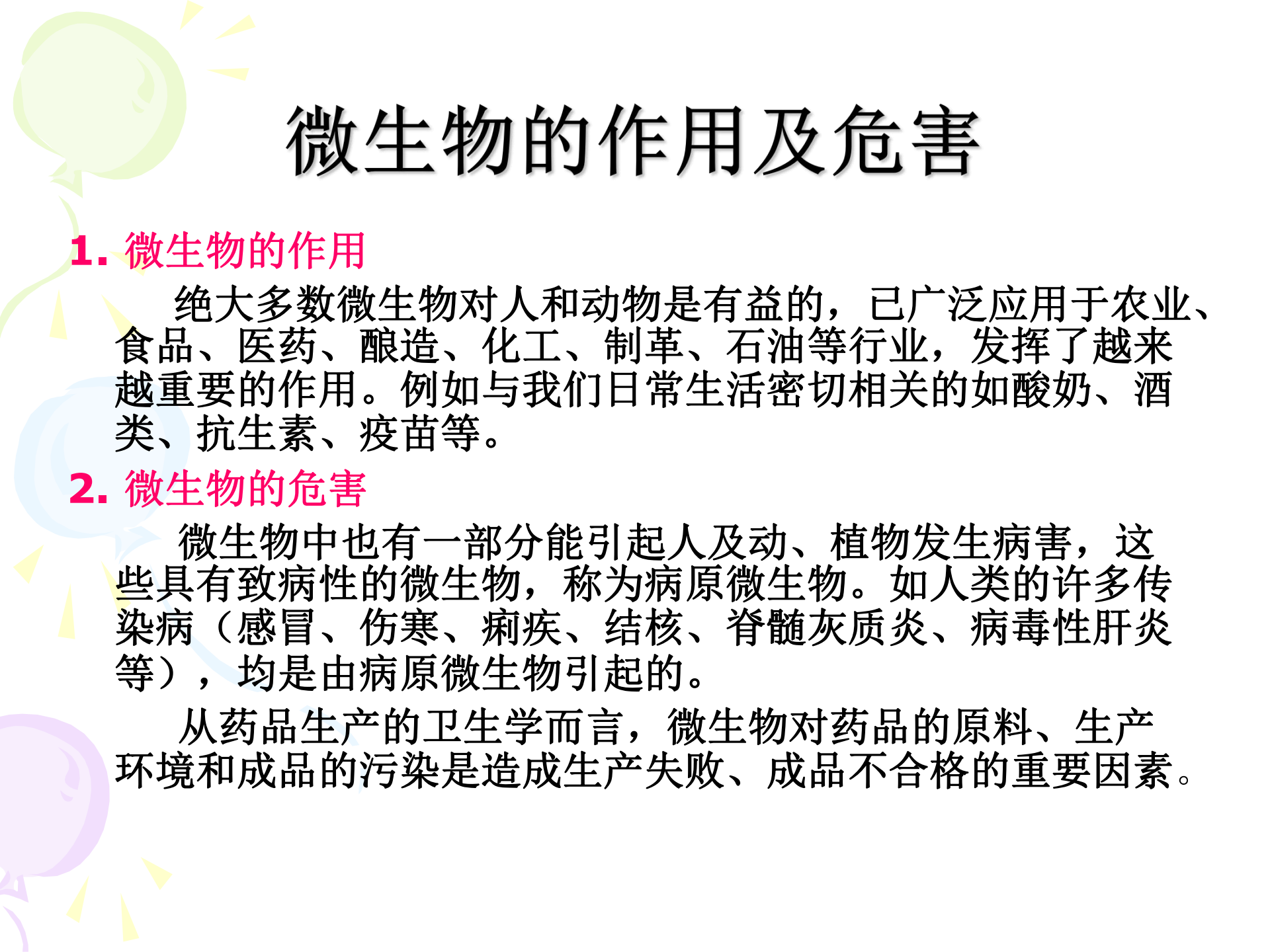
- 人自出生后，外界的微生物就逐渐进入人体。在正常人体皮肤、粘膜及外界相通的各种腔道（如口腔、鼻咽腔、肠道和泌尿道）等部位，存在着对人体无害的微生物群，包括细菌、真菌、螺旋体、支原体等，称为**正常菌群**。
- 能使宿主致病的为**致病菌或病原菌**，不能造成宿主感染的为**非致病菌或非病原菌**。有些细菌在正常情况下并不致病，但当在某些条件改变的特殊情况下可以致病，这类菌称为条件致病菌或机会致病菌

人体中的微生物

部位

常见菌种

◆ 皮肤	表皮葡萄球菌、类白喉杆菌、绿脓杆菌、耻垢杆菌等
◆ 口腔	链球菌（甲型或乙型）、乳酸杆菌、螺旋体、梭形杆菌、 白色念球菌、（真菌）表皮葡萄球菌、肺炎球菌、奈瑟氏 球菌、类白喉杆菌
◆ 胃	正常一般无菌
◆ 肠道	类杆菌、双歧杆菌、大肠杆菌、厌氧性链球菌、粪链球 菌、葡萄球菌、白色念球菌、乳酸杆菌、变形杆菌、破 伤风杆菌、产气荚膜杆菌等
◆ 鼻咽腔	甲型链球菌、奈氏球菌、肺炎球菌、流感杆菌、乙型链 球菌、葡萄球菌、绿脓杆菌、大肠杆菌、变形杆菌等
◆ 眼结膜	表皮葡萄球菌、结膜干燥杆菌、类白喉杆菌等



微生物的作用及危害

1. 微生物的作用

绝大多数微生物对人和动物是有益的，已广泛应用于农业、食品、医药、酿造、化工、制革、石油等行业，发挥了越来越重要的作用。例如与我们日常生活密切相关的如酸奶、酒类、抗生素、疫苗等。

2. 微生物的危害

微生物中也有一部分能引起人及动、植物发生病害，这些具有致病性的微生物，称为病原微生物。如人类的许多传染病（感冒、伤寒、痢疾、结核、脊髓灰质炎、病毒性肝炎等），均是由病原微生物引起的。

从药品生产的卫生学而言，微生物对药品的原料、生产环境和成品的污染是造成生产失败、成品不合格的重要因素。

微生物的类群和形态结构

一、细菌

细菌是一类细胞细而短、结构简单、细胞壁坚韧，以二分裂方式无性繁殖的原核微生物，分布广泛。

1. 细菌的形态与结构

➤ **(1) 球菌** 多数球菌直径在**1**微米左右，外观呈球形或近似球形。由于繁殖时分裂平面不同可形成不同的排列方式，分为双球菌、链球菌、葡萄球菌等。

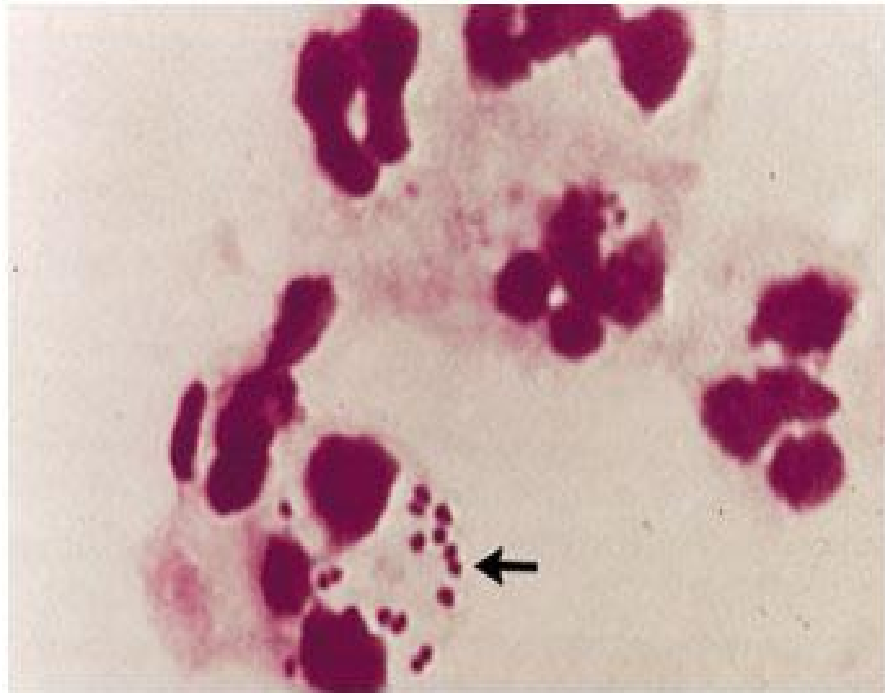
➤ **(2) 杆菌** 形态多数呈直杆状，也有的菌体稍弯，多数呈分散存在，也有的呈链状排列，分为棒状杆菌、链状杆菌、球杆菌等。

➤ **(3) 螺形菌** 菌体弯曲，呈弧形或螺旋形。如幽门螺杆菌。

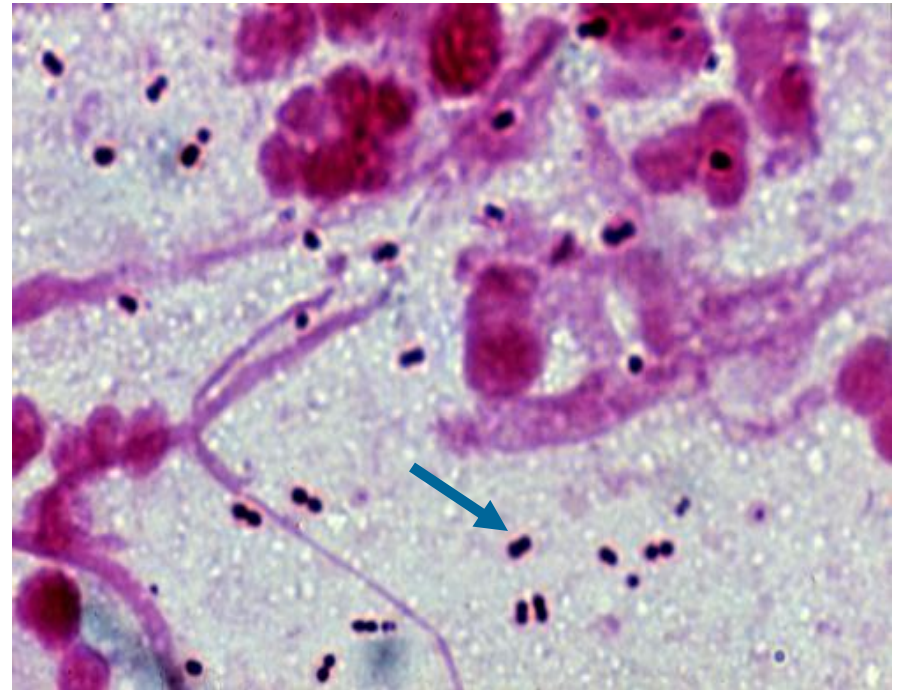
细菌虽小，仍具有一定的细胞结构和功能。细胞壁、细胞膜、细胞质和核质等各种细菌都有，是细菌的基本结构。

球菌 (coccus)

双球菌(diplococcus)



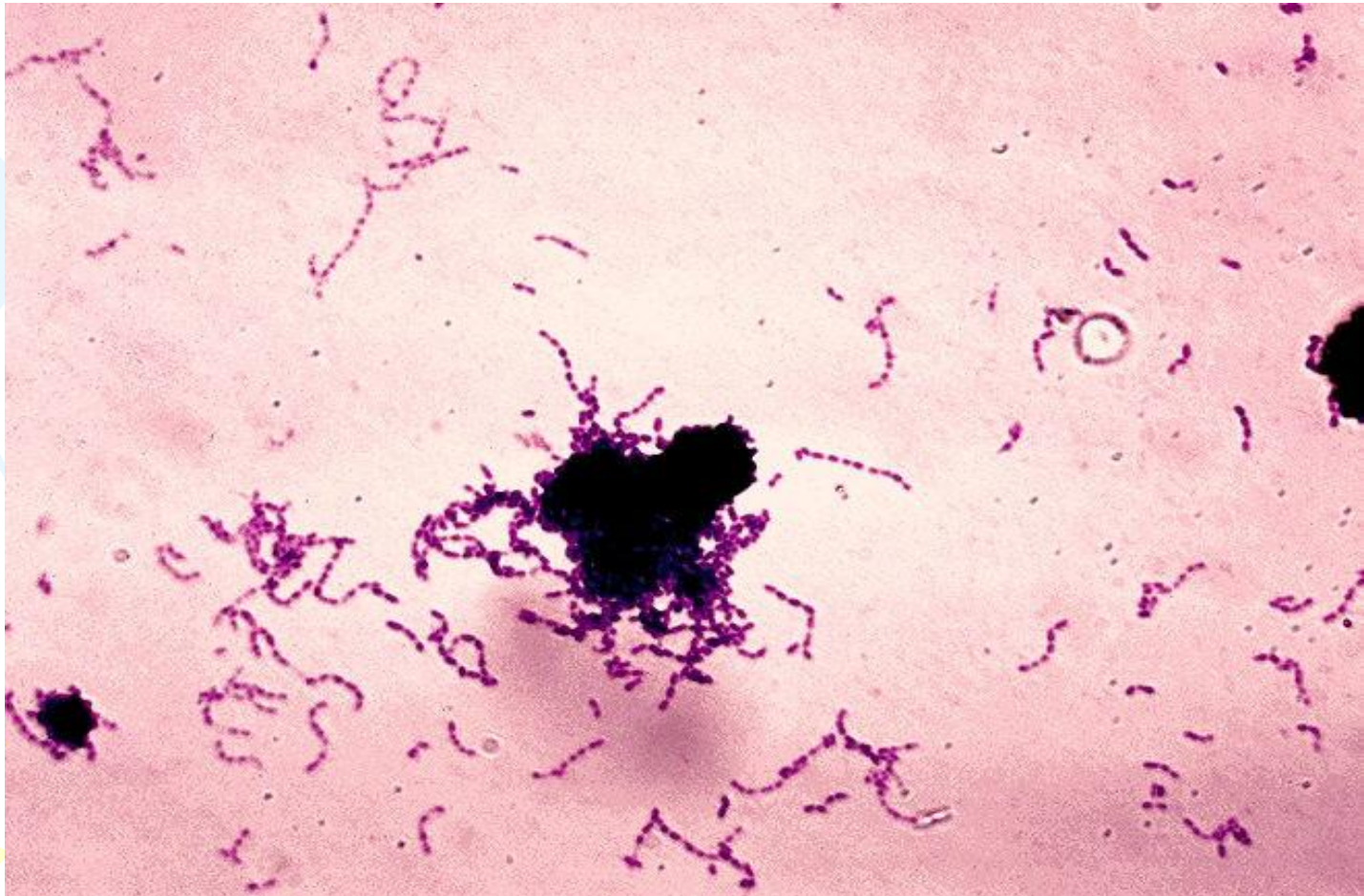
脑膜炎奈瑟菌



肺炎链球菌

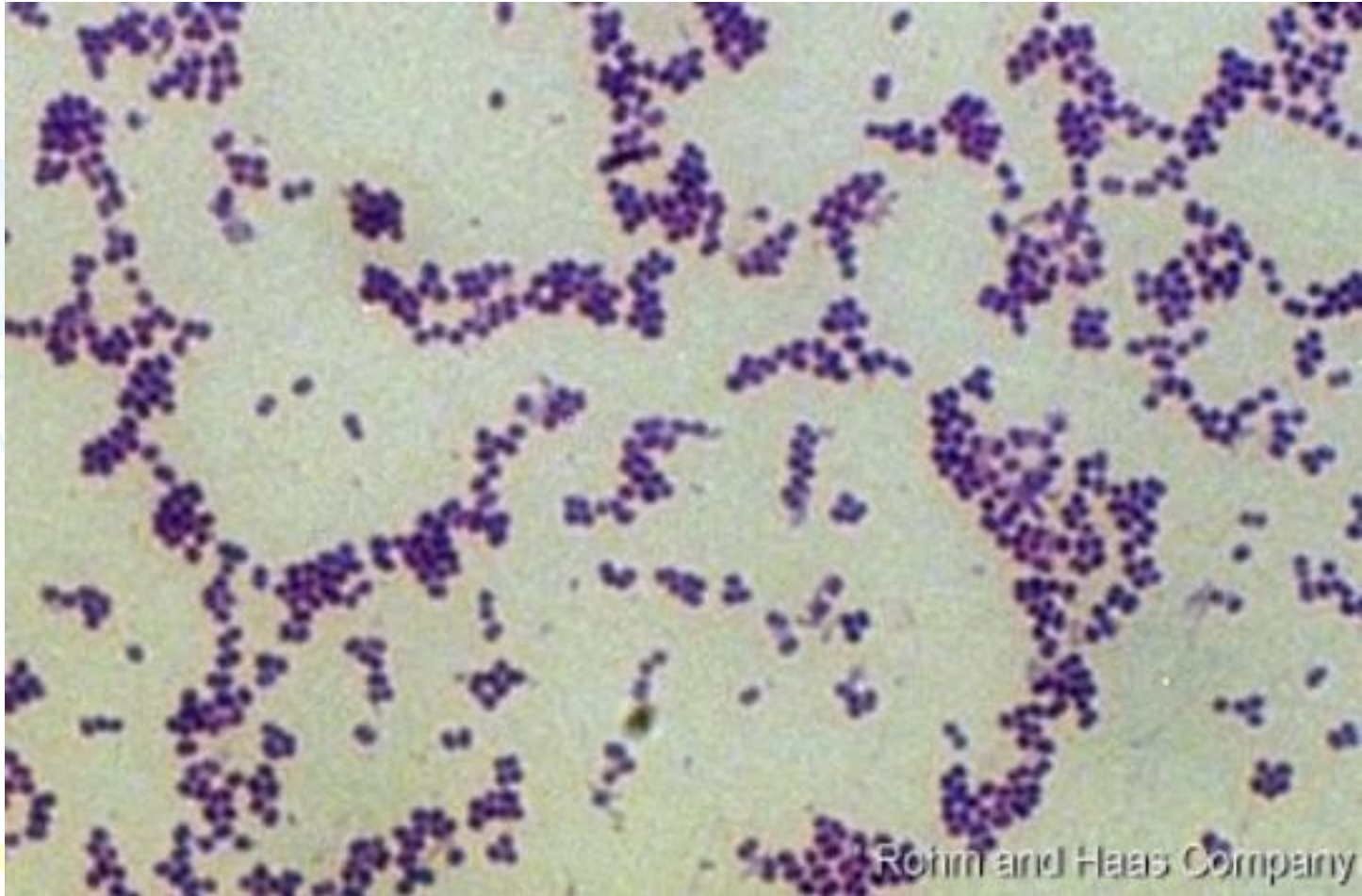
球菌 (coccus)

链球菌(streptococcus)



球菌 (coccus)

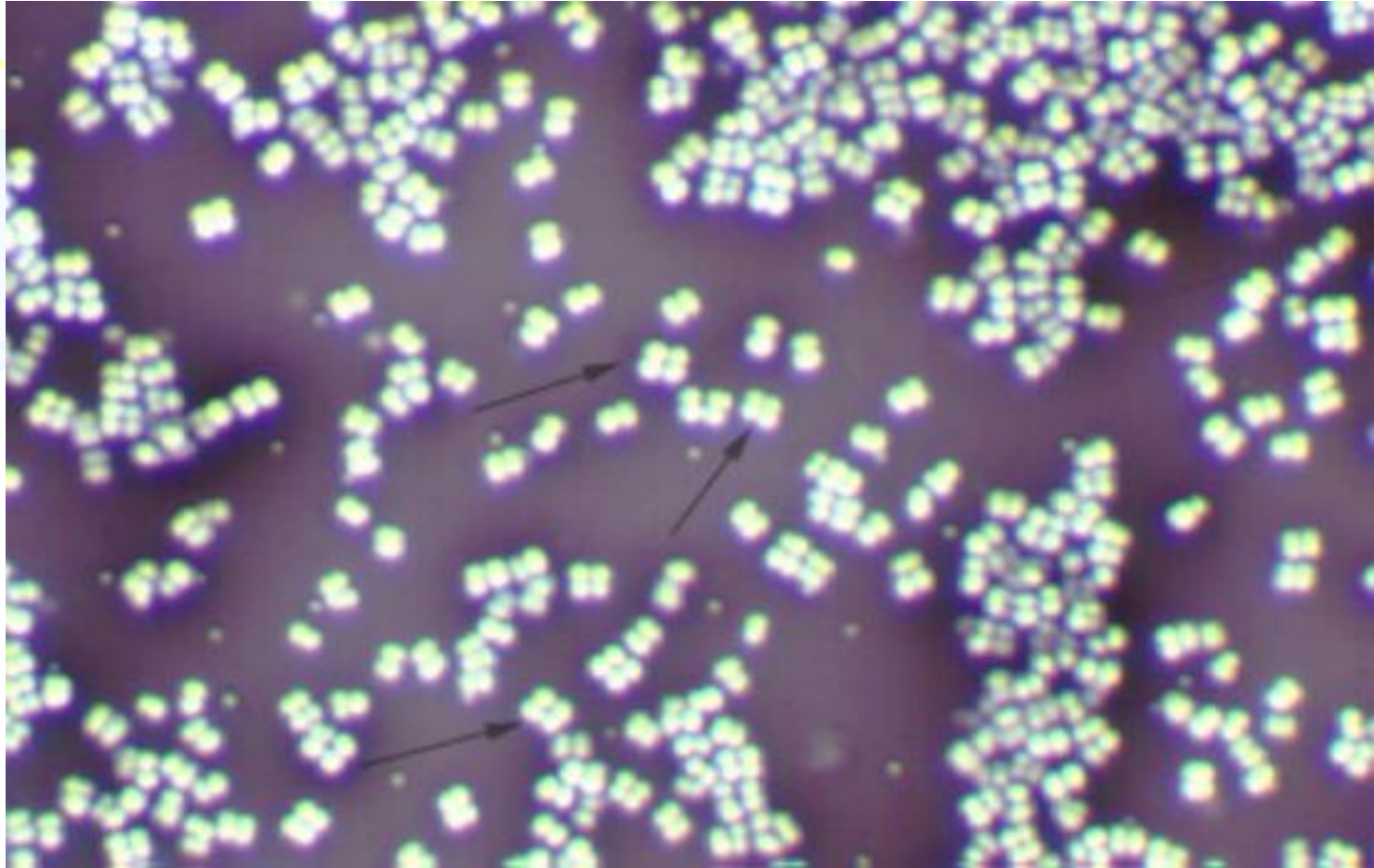
葡萄球菌(streptococcus)



Rohm and Haas Company

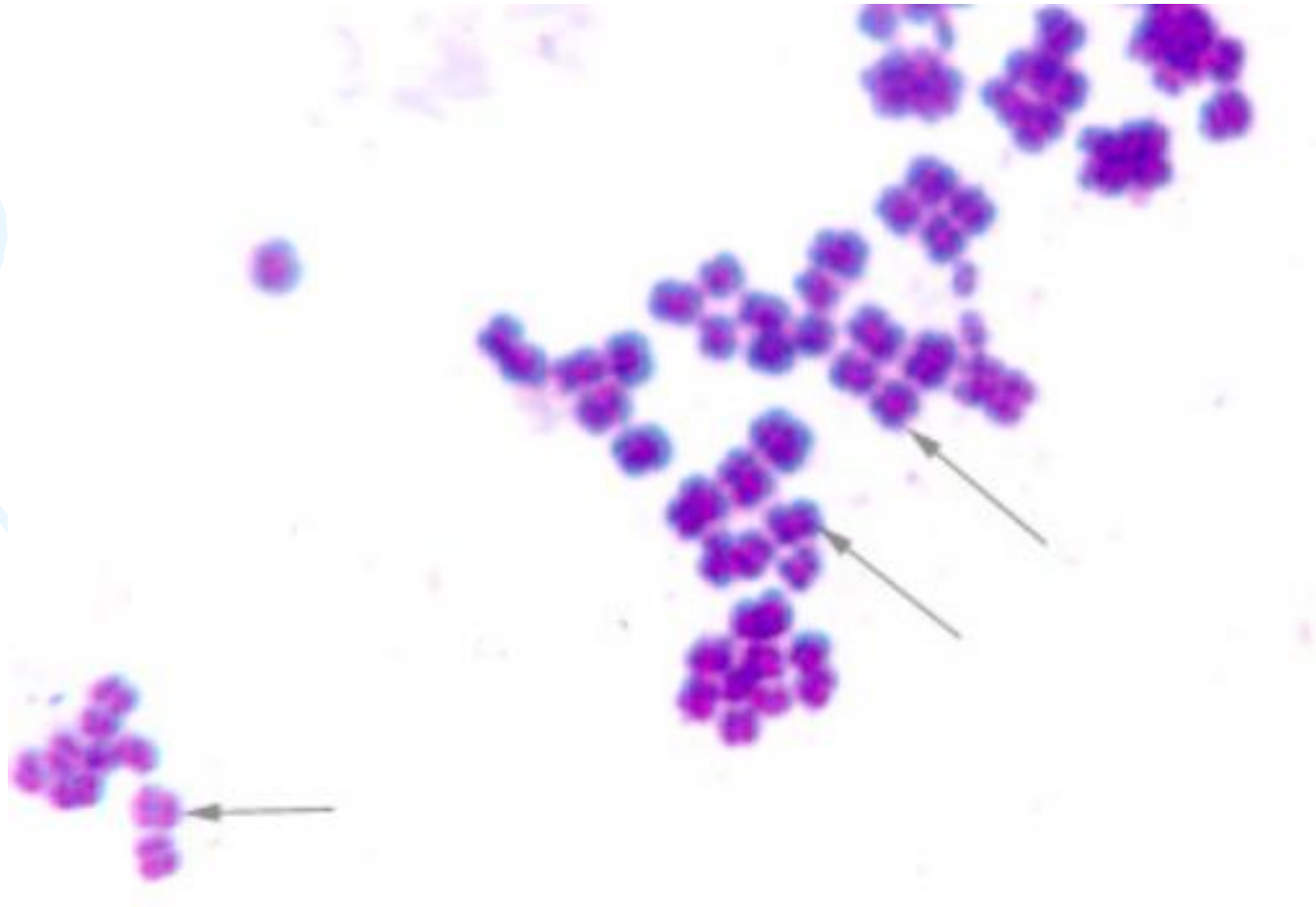
球菌 (coccus)

四联球菌(tetrad)



球菌 (coccus)

八叠球菌(sarcina)



杆菌(bacillus)

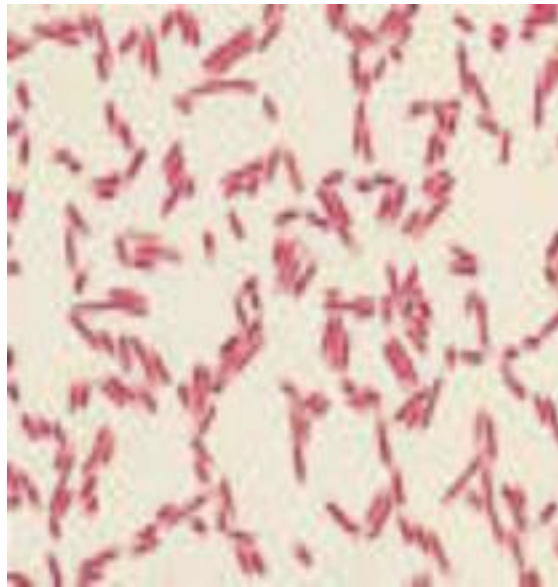
不同杆菌的大小、长短、粗细很不一致。

大



炭疽芽胞杆菌 3-10 μm

中



大肠埃希菌 2-3 μm

小

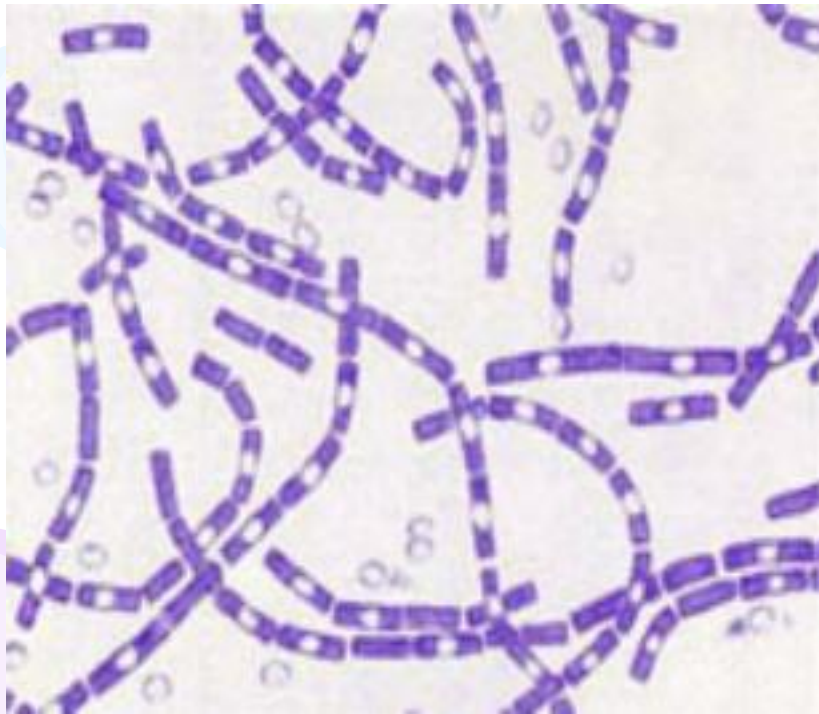


布鲁菌 0.6-1.5 μm

杆菌(bacillus)

杆菌的形态多样

两端齐平



炭疽芽胞杆菌

两端尖细

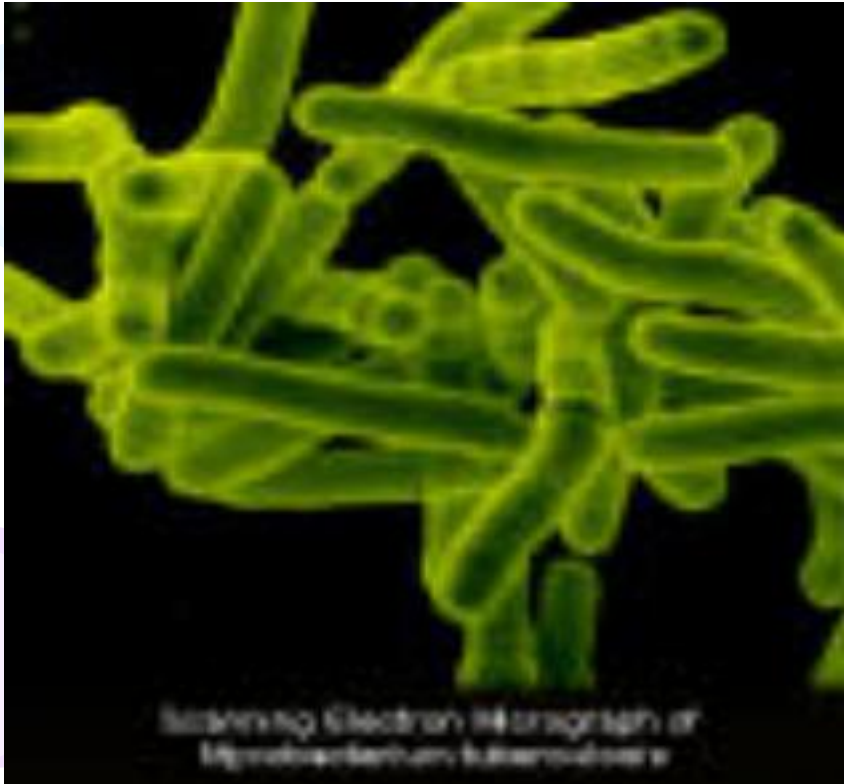


白喉棒状杆菌

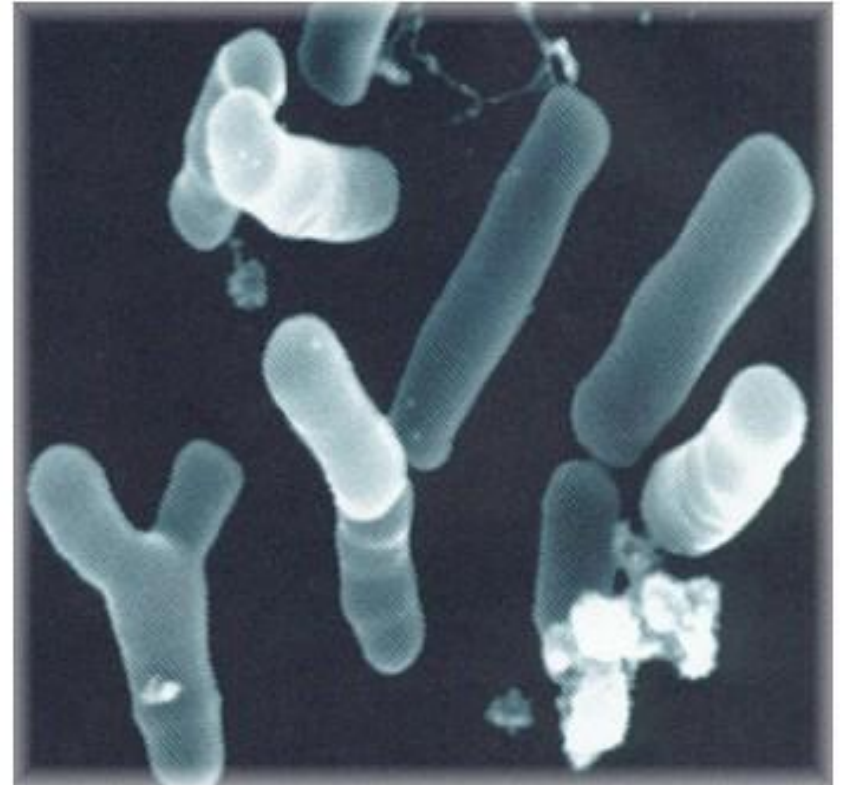
杆菌(bacillus)

杆菌的形态多样

分枝杆菌

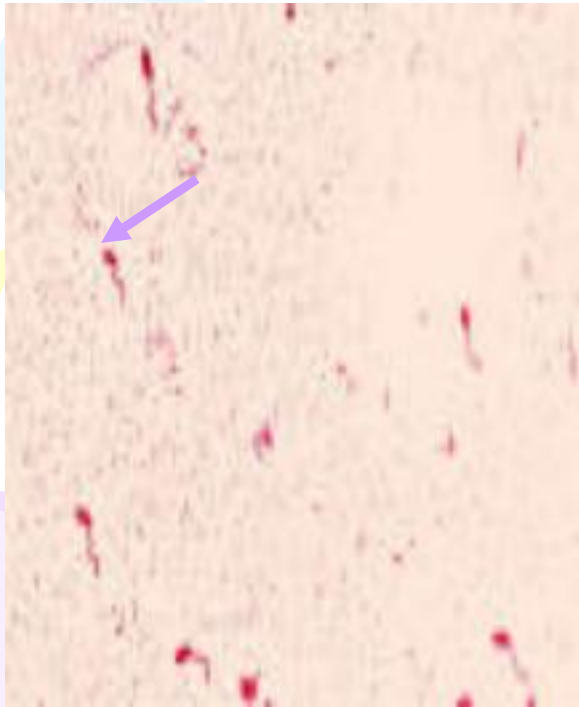


双歧杆菌

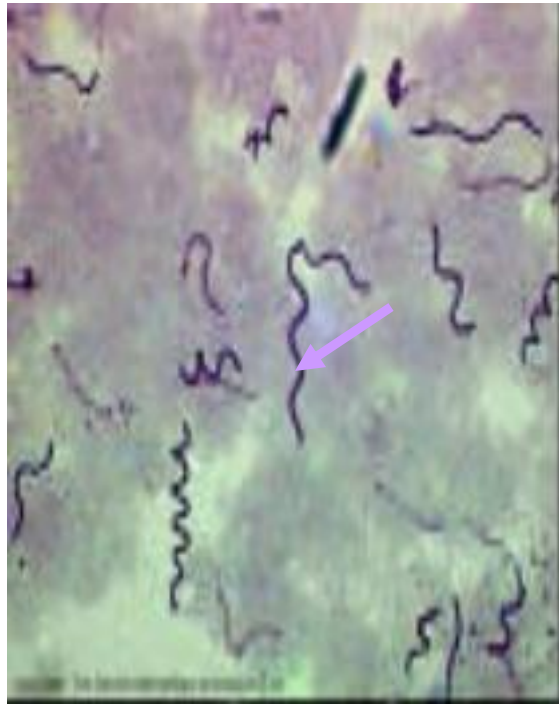


螺形菌(spiral bacterium)

弧菌



螺菌



螺杆菌



2、细菌的繁殖

细菌生长速度很快，一般约**20min**分裂一次。若按此速度计算，细菌群体将庞大到难以想象的程度。但事实上由于细菌繁殖中营养物质的逐渐消耗，有害代谢产物的逐渐积累，细菌不可能始终保持高速度的无限繁殖。经过一段时间后，细菌繁殖速度逐渐减慢，死亡菌数增多，活菌增长率随之下降并趋于停滞。

二、真菌

- 真菌是一类有细胞壁，无叶绿素，以寄生或腐生方式生存，少数为单细胞，多数为多细胞，能进行无性或有性繁殖的一类真核细胞型微生物。
- 真菌包括单细胞与多细胞两类。单细胞真菌呈圆形或卵圆形，称为**酵母菌**；多细胞真菌由菌丝和孢子组成，并交织成团，称**丝状菌**或**霉菌**。
- 真菌生长的最适的温度为**22~28℃**，最适的pH值为**4~6**。其繁殖能力强，但增长速度比细菌慢，常需**1-4**周才形成菌落。真菌对热的抵抗力不强，一般加热**60~70℃ 1**小时即被杀死，但对干燥、日光、紫外线和一些化学消毒剂有抵抗力，但对**2.5%碘酒**、**10%甲醛**则较敏感。

三、病毒

- 病毒属非细胞型微生物，在自然界分布非常广泛，可在人、动物、植物、真菌和细菌中寄居并引起感染。病毒是体积最小、结构最简单的微生物，它仅有一种核酸（**DNA**或**RNA**）作其遗传物质。病毒必须在宿主活细胞内寄生，依靠细胞提供的能量、营养物质及生物大分子合成机制，完成病毒的复制过程。
- 病毒与人类的关系极为密切，人类的传染病约**75%**是由病毒引起的。有些病毒传染性强，可引起世界大流行（如流感、艾滋病等）。

热原与内毒素

- 许多细菌、病毒和真菌（如酵母菌）都能产生热原。**热原是微量即可引起恒温动物体温异常升高的物质的总称。**主要物质为细菌内毒素、胞壁酰二肽及其他抗原抗体复合物、半抗体原物质和某些药物（类固醇）等。
- 1、细菌内毒素一般指革兰阴性细菌细胞壁的结构成分，主要是脂多糖。
- 2、细菌内毒素生物学活性可分为两类：一是致病作用，一是保护性反应。
- 3、其他理化特性①耐热性：**120℃加热4h，可破坏98%。180℃加热2h或250℃加热30min，才可彻底破坏。**②滤过性：其体积小，约在**1~5nm**之间，故能通过滤器进入滤液中。③具有水溶性及不挥发性。④能被强酸、强碱和氧化剂破坏

热原与内毒素

4、热源引入的途径

- 从溶剂中带进
- 从原料中带进
- 从容器、用具、管道和装置等带进
- 制备过程中的污染
- 从输液器带入

热原与内毒素

5、消除细菌内毒素的方法

- 高温破坏法：可用**180℃**干烤**3~4h**或**250℃**干烤**30min**。
- 吸附法：一般选用活性炭。
- 蒸馏法：此法仅限于制备蒸馏水。
- 化学酸碱和氧化法。
- 离子交换法。
- 反渗透法。
- 凝胶过滤法。
- 超滤法

药品的微生物污染

- 药品微生物污染：微生物的产生、附着而给药品及生产环境带来不良影响。药品的微生物污染也称染菌。
- 污染药品的细菌：常见污染药物制剂的细菌是一些生命力较强的细菌，如：葡萄球菌、大肠杆菌、绿脓杆菌、枯草杆菌及一些霉菌，抵抗力弱的细菌一般不易造成污染。
- 药品的微生物污染源：空气、水、厂房与设备、药品生产用原辅料、包装材料、昆虫和其它啮齿动物、生产操作人员

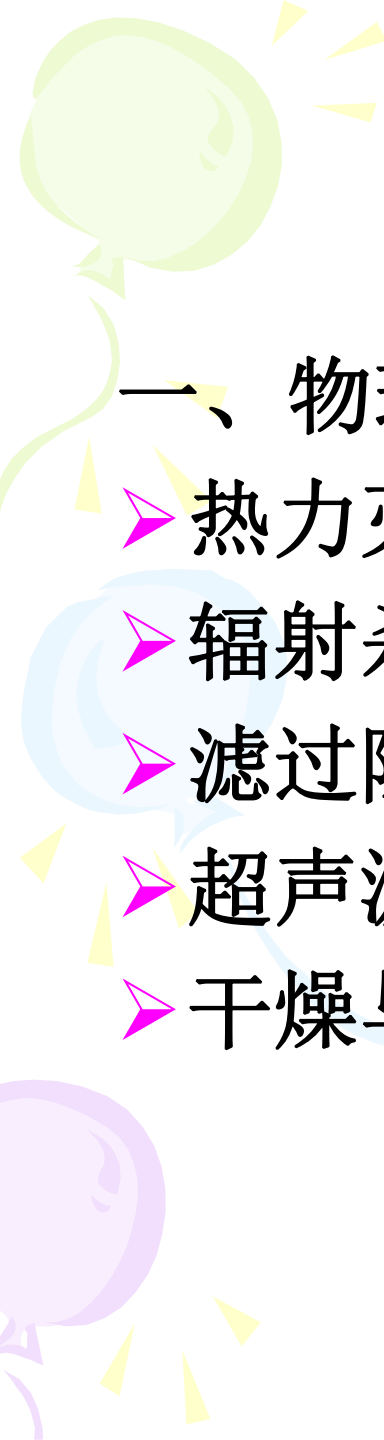
消毒与灭菌

下列术语常用于表示物理或化学方法对微生物的杀灭程度

- **消毒**：杀死物体上病原微生物的方法，并不一定能杀死细菌的芽胞。消毒所用的试剂称为消毒剂。
- **灭菌**：杀灭物体上所有微生物的方法。灭菌比消毒要求高，包括杀灭细菌芽孢在内的全部病原微生物和非病原微生物。
- **抑菌**：抑制体内或体外细菌的生长繁殖。常用的抑菌剂为各种抗生素，可抑制细菌的繁殖。
- **防腐**：防止或抑制体外细菌生长繁殖的方法，细菌一般不死亡。同一种化学药品在高浓度时为消毒剂，低浓度时常为防腐剂。
- **无菌**：不存在活的细菌。防止细菌进入人体或其他物品的操作技术，为无菌操作。

★芽孢

- 芽孢是细菌的休眠体，在适宜的条件下可以重新转变成为营养态细胞；
- 一般的芽孢在普通的条件下可保存几年至几十年的生活力；世界上最古老的芽孢：**2.5亿年**；
- 其对热力、干燥、辐射、化学消毒等理化因素有强大的抵抗力；
- 杀灭芽孢最可靠的方法是高压蒸汽灭菌。



消毒与灭菌

一、物理灭菌方法

- 热力灭菌法
- 辐射杀菌法
- 滤过除菌法
- 超声波杀菌法
- 干燥与低温抑菌法

消毒与灭菌

● **热力灭菌法**：使蛋白质、酶及核酸永久性破坏，细胞膜溶解，导致细胞发生不可逆转的死亡。

1、干热灭菌法—采用灼烧或干热空气灭菌，使用方便，适用于玻璃器皿和瓷器等耐高温的固体物的灭菌。

2、湿热灭菌法—利用热蒸汽杀死微生物。

高压蒸汽灭菌：利用高温高压蒸汽进行灭菌的方法，蒸汽的穿透力较热空气强可以杀死一切微生物，包括细菌的芽孢，真菌的孢子或休眠体等耐高温的个体。最可靠最适用最广泛的灭菌方法。

消毒与灭菌

● 辐射灭菌法

1、紫外线：波长**200-300nm**的紫外线具有杀菌作用。穿透物质的能力很差，一般要求紫外灯距离照射物不超过**1.0**米为宜

2、电离辐射

高速电子、**X**射线、**γ**射线

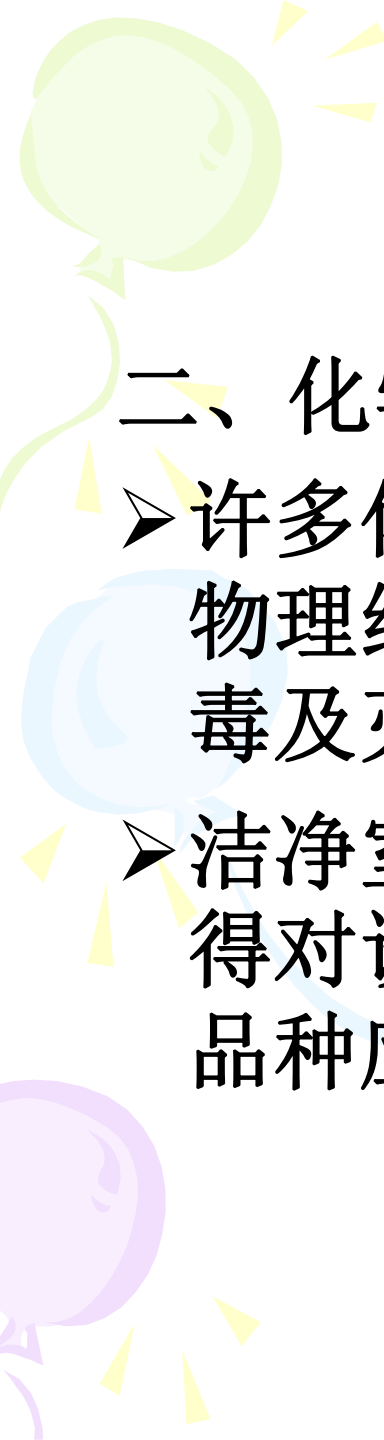
3、微波

波长**1mm~1m**

消毒与灭菌

● 滤过除菌法

- 用物理阻留的方法将液体或空气中的细菌除去, 以达到除菌目的。
- 滤菌器含有微细小孔 ≤ 0.22 微米, 只允许液体或气体通过, 而大于孔径的细菌等颗粒不能通过。
- 适用范围: 血清、毒素、抗生素以及空气等的除菌。



消毒与灭菌

二、化学灭菌方法

- 许多化学药物能影响微生物的化学组成、物理结构和生理活性，从而发挥防腐、消毒及灭菌的作用。
- 洁净室(区)应定期消毒，使用的消毒剂不得对设备、物料和成品产生污染。消毒剂品种应定期更换，防止产生耐药菌株。

消毒与灭菌

★常用消毒剂种类和用途

类别	作用机制	常用种类	用途
酚类	蛋白变性，细胞膜损伤	石炭酸	地面、器具表面、皮肤消毒
醇类	蛋白变性	75%酒精	皮肤、体温计消毒
氧化剂	氧化、蛋白沉淀	二氧化氯	地面、器具表面、皮肤消毒
重金属盐	氧化、蛋白酶变性	红汞、硫柳汞	皮肤、粘膜、小创伤消毒
氧化剂	氧化、蛋白沉淀	过氧乙酸、碘酒	塑料、玻璃器材、皮肤消毒
表面活性剂	蛋白变性，细胞膜损伤	0.1%新洁而灭	地面、器具表面、皮肤消毒

卫生管理

1. 了解污染源

对药品生产全过程可能造成污染的来源，进行深入的了解研究，从而设计一个完好的生产工艺，制定规章制度和标准操作规程，从各个环节采取消毒和卫生措施来防止微生物污染，使产品达到所要求的卫生学质量，包括稳定性及各种微生物参数。

2. 进行微生物监测

在药品生产过程中，应按GMP要求不断进行各项微生物卫生学监测。例如：对洁净室空气中的浮游菌、沉降菌的监测；对无菌设备清洁灭菌的验证；对非无菌药品进行细菌和活菌数测定和病原菌的限制性检查等。

卫生管理

3. 定期进行环境卫生清洁

严格按照“**管理规程（生）管-3生产科环境卫生管理的有关规定**”对生产科各个区域进行清洁卫生，确保生产区域符合**GMP**卫生管理要求。

4. 做好生产人员卫生管理

- 新进人员的健康检查：药品生产企业在招收新职工时，一定要对新职工进行全面的健康检查，要确保新员工不患有急性或慢性传染病。
- 建立生产人员健康档案：药品生产企业应对职工建立个人健康档案，直接接触药品的生产人员至少每年体检一次；患有传染病或体表有伤口者不得进入洁净室。
- 培养药品生产人员良好的个人卫生习惯
- 洁净区生产人员要求：进入洁净室必须更换洁净服；并按照规定程序进出洁净室；在洁净区生产操作动作要准、稳、轻、少，减少不必要的谈话和活动；生产人员应定期进行微生物基础知识和卫生教育。

本次培训到此结束 谢谢大家！



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE