

医学科学译丛

痢疾专辑

1961



上海市医药科学技术情报研究站編
上海科学技术出版社

医学科学译丛

痢疾专輯

1961

上海市医药科学技术情报研究站 編

主編 柳 向 光

副主編 都康平 刘湘云

审校者 (以姓名笔划为序)

叶自隽 杜 平 李祖蔚 李霍夫

余鼎新 陈希声 张孝秩 张炳瑞

郑开琪 郑国民 项經方 柳光青

徐志一 徐麟鹤 钱 潮 梅英石

戴自英 魏錫华

上海科学技术出版社

內 容 提 要

痢疾是一种常見的傳染病，国内近年来对本病的防治已經取得了很大的成績。但为了进一步研究、闡明慢性痢疾形成的机制、中毒型痢疾的发病机制等問題，以期在本病的防治方面能收到更大的效果，特將国外近两三年来有关本病实验、研究方面的最新資料，选譯汇编成本專輯，以供参考。

全部資料共40篇，分为病原学及免疫学、流行病学及預防、发病机制及临床等四个部門。对于医学科学研究工作者及医学院校教学上頗有参考价值。

医学科学譯丛

痢 疾 专 輯

1961

上海市医药科学技术情报研究站 編

上海科学技术出版社出版

(上海瑞金二路450号)

上海市书刊出版业营业許可証出 093 号

新华书店上海发行所发行 各地新华书店經售

上海新华印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印張 8 10/16 字數 252,000

1961年10月第1版 1961年10月第1次印刷

印數 1—5,000

統一書号：14119 · 1005

定 价：(十四) 1.25 元

編者的話

細菌性痢疾是一種常見的傳染病，發病率高，給生產建設和人民健康帶來很大損失。解放以來，在黨的領導下，廣大醫學衛生工作者深入調查研究，廣泛開展愛國衛生運動，採取中西醫結合的綜合性防治措施，顯著地降低了痢疾發病率和病死率，取得了一定的成績和經驗。此外，在病原學研究方面對於菌型分布、新菌種的發現、細菌的耐藥性及對外界的抵抗，在臨床診斷方面對中毒型痢疾的診斷標準和各種中西藥物的療效以及治療方法，在預防方面對流行病學調查和防治措施的組織工作等，都進行了一系列的研究，也已積累了不少的經驗。但從痢疾的流行病學的特點來看，要徹底消滅痢疾，還是個相當艱巨的任務，特別是病原的快速診斷，慢性痢疾形成的機制與防治方法，中毒型痢疾的發病機制和治療原則，痢疾防治組織措施以及尋找人工自動免疫方法等方面，尚有待進一步的研究和努力。

為了積極提高防治痢疾的工作，我們認為必須加強這方面的科學研究。為此特組織翻譯了蘇聯、捷克斯洛伐克以及部分資本主義國家近年來的痢疾文獻共 40 篇。在病原學及免疫學方面，主要介紹了各國的一些新的發現和新的診斷方法；在流行病學方面，着重介紹了痢疾防治的綜合性措施，慢性痢疾及帶菌者的處理，以及一些組織工作的情況；在發病機制方面，主要介紹了各國目前在理論上所探討的問題；在臨床方面，介紹了一些新的診斷治療方法和經驗；以供從事這方面工作的科學工作者的參考。由於時間匆促，選題不夠全面，翻譯的內容可能還有欠妥之處，熱誠地希望讀者們給以批評和指正。

上海市醫藥科學技術情報研究站

1961 年 6 月

目 录

一、病原学及免疫学

1. 苏耐氏及弗氏痢疾杆菌在綜合培养基通气培养下的生物学特性……………魏錫华譯 (1)
2. 新城型痢疾杆菌噬菌体的生物学特性和分类……………都康平譯 (3)
3. 痢疾菌抗合霉素变种在病人机体内形成的問題……………王增慧譯 (9)
4. 用螢光抗体作为弗氏 c 型痢疾杆菌菌型的特异染色……………高 間譯 (12)
5. 应用眼观螢光法檢查痢疾菌和伤寒菌……………姚 姚譯 (15)
6. 疗养院内施密茨氏菌痢流行中的細菌学及血清学观察……………張孝秩譯 (17)
7. 弗氏菌非典型变异株对于实验性痢疾发生的意义……………徐志一譯 (21)
8. 应用噬菌体效价增长反应诊断痢疾的經驗……………都康平譯 (23)
9. 改进半抗原沉淀反应快速诊断痢疾……………徐君佩譯 (26)
10. 不同血清型弗氏痢疾菌株中完全抗原
含量及其免疫原性的活力……………上海第二医学院微生物学教研組譯 (28)
11. 新城型痢疾杆菌示踪抗原經腸吸收的动物实验……………都康平譯 (31)
12. 貯藏的多联化学疫苗接种者对痢疾抗原免疫情况的变动……………徐君佩譯 (33)
13. 实验性角膜結膜炎对于研究痢疾免疫性的意义……………徐志一譯 (34)
14. 痢疾病人在一年内不同时期的免疫性……………郁庆福譯 (37)
15. 痢疾杆菌性角膜結膜炎康复后的自然免疫性……………陆德源、胡家宝譯 (39)

二、流行病学及預防

16. 非典型菌株在痢疾流行病学上的意义……………都康平譯 (48)
17. 市区炎热气候条件和山区气候因素对儿童慢性痢疾的影响……………徐志一譯 (53)
18. 关于痢疾带菌者問題……………都康平譯 (56)
19. 采用綜合措施降低痢疾发病率的經驗……………都康平譯 (58)
20. 痢疾杆菌在粪便中存活的一些資料……………郁庆福譯 (61)
21. Шлорофос 的杀菌特性 (初步报导)……………胡善联譯 (63)

三、发病机制

22. 暴发型菌痢时的电解质代謝……………錢 潮譯 (66)
23. 从暴发型菌痢样症状研究腸内細菌与胺的形成……………朱 燁譯 (69)
24. 实验中痢疾杆菌完全抗原对胃腸机能的影响……………郭履調譯 (77)
25. 关于痢疾发病机制的一些問題……………冷志勤譯 (79)
26. 暴发型菌痢样症状的发病机制与治疗……………錢 潮譯 (81)
27. 痢疾感染模型的实验性寻求 报导 I: 用事先致敏的方法在猫身上引起痢疾感染…王增慧譯 (87)
28. 痢疾感染模型的实验性寻求 报导 II: 应用刺激总和的原理作为在猫身上
引起痢疾感染的发病机制……………王增慧譯 (90)
29. 暴发型菌痢样症状发生机制的实验研究——痢疾菌內毒素及机体产生的胺
对肝細胞的影响……………錢 潮譯 (93)

30. 白鼠实验性中毒的血象 报导IV:痢疾菌毒素中毒时的变动.....朱 燁譯 (97)
31. 暴发型菌痢脂肪肝的发病机制的实验研究 报导II:在低氧状态及丙二酸钠
作用下的痢疾菌、病原大腸菌体内毒素对肝組織的影响.....朱 燁譯 (99)
32. 暴发型菌痢的研究.....錢 潮譯 (106)

四、临 床

33. 不同病原体引起的乳幼儿痢疾临床病程的特点.....封桂馥譯 (109)
34. 不同年龄組的迁延型痢疾.....徐肇珩譯 (111)
35. 痢疾和非痢疾病因的急性营养紊乱小儿的脑电图.....郭 迪譯 (114)
36. 痢疾带菌者诊断中的錯誤.....郭 迪譯 (115)
37. 抗菌素間歇給药法对細菌性痢疾的疗效研究 报导I:細菌性痢疾的
少量氯霉素間歇給药法.....周頌凡譯 (118)
38. 抗菌素間歇給药法治疗細菌性痢疾的研究 报导III:实验研究.....朱 燁譯 (123)
39. 痢疾带菌者的治疗經驗.....潘伯民譯 (126)
40. 关于用抗菌素和 Черныхостов 氏菌苗治疗慢性痢疾的問題徐肇珩譯 (130)

一、病原学及免疫学

1. 苏耐氏及弗氏痢疾杆菌在綜合培养基 通气培养下的生物学特性

著者 Н. И. Ковалева 和 А. В. Яковлева 等

譯自苏联“微生物学、流行病学及免疫生物学杂志”(7): 68~68, 1959

运用綜合培养基生产腸道菌苗,是菌苗制造发展过程中的一个新阶段的开始。利用綜合培养基培养細菌使我們能够根据有关細菌生长和新陈代谢規律的知識来控制培养的过程。

在国外文献中,我們沒有見到过有关利用綜合培养基制造腸道菌苗的报导。許多学者曾用綜合培养基在試管内研究細菌的新陈代谢,但所培养的細菌濃度甚低,每毫升培养物約含 3~5 亿个細菌,因之不可能提出运用綜合培养基制造菌苗的問題。

近年来 Гамалей 氏研究所在通气条件下采用綜合培养基培养細菌来制造抗腸道傳染病的預防制剂的方法。

本文中报告对于用綜合液体培养基在通气条件下培养不同時間的痢疾菌培养物,在培养、生化、血清学、毒力及免疫性等方面的特性进行研究的結果。培养是在容量 250 升的反应鍋中进行的。用作研究材料的痢疾杆菌为弗氏 60 号, 26 号, 4437 号, 2696 号和 845 号菌株以及苏耐氏 714 号, 5063 号和 7380 号菌株。

同时又进行測定培养在习用的琼脂培养基上的菌种的生物学特性,每隔 4 小时檢查一次。

研究資料表明,不論在綜合培养基上抑或在琼脂培养基上培养出来的苏耐氏痢疾杆菌,均具有痢疾杆菌所特有的生化特性:全部均迅速分解葡萄糖、麦芽糖、甘露醇,使蔗糖輕度发酵,不产生吲哚,硫化氢反应阳性,但后一种改变是暂时性的,当移种于斜面琼脂时,这种产生硫化氢的特性即行消失。7380 号、5063 号及 714 号菌株的凝集能在生长过程中有輕微的改变; 7380 号及 714 号两株最初 6 小时的培养物的凝集能和原始培养物(琼脂上的培养物)都相当于 1:800~1:1600; 14 小时后两株的凝集能均下降一个稀釋度; 5063 号菌株在綜合培养基上通气培养时的凝集能在多数試驗中均无改变。

弗氏痢疾杆菌 845 号、26 号和 60 号株分解葡萄糖、甘露醇及麦芽糖,同时产酸,不分解乳糖和蔗糖; 2696 号和 4437 号两株仅分解葡萄糖及甘露醇。硫化氢的产生并不恒定,同一菌株在某几次試驗中产生硫化氢,但在另几次試驗中則不产生。产生硫化氢的能力并不稳定,經移种到琼脂培养基上后这种能力即行消失。通气培养的弗氏痢疾杆菌,其凝集力較琼脂培养为低。

前已指出,苏耐氏及弗氏痢疾杆菌能产生硫化氢,但各菌株間产生硫化氢的强度有所不同。根据这一事实,我們曾企图查明硫化氢的产生是由什么引起的——是菌种重新获得产生硫化氢的能力呢,还是培养基中含硫成分分解之故? 因为我們所使用的培养基中含有胱氨酸,而胱氨酸分解时可能形成硫化氢。于是我們便在含有胱氨酸和不含胱氨酸的培养基上,都培养了細菌。試驗結果証明:培养在不含胱氨酸培养基上的培养物不产生硫化氢。这就使我們有理由作出下列結論:硫化氢的形成是由于培养基中含硫成分分解之故。

根据通气及培养基成分这两个因素可能改变培养物毒力的假定,我們檢查了自己所研究的菌种在

整个培养过程中的毒力。毒力是用 LD_{50} 即能使动物 50% 死亡的菌量来测定的。为进行比较起见, 我們同时用同組小白鼠测定了琼脂培养基上的毒力。

測定苏耐氏菌株毒力时, 我們发现, 因培养時間的延长, 毒力降低了 $1/3 \sim 1/2$ 。7380 号菌株 2 小时培养物能引起 50% 小白鼠死亡之菌数为 3720 万个菌体, 培养 6 小时者为 4960 万个菌体, 培养 10 小时者为 8680 万个菌体, 培养 14 小时者为 8990 万个菌体。在 714 号和 5063 号两株方面亦可看到同样的規律。

比較綜合培养基与琼脂培养基上的两种培养物的毒力时, 可以看到: 通气培养時間短者, 毒力显然較琼脂培养者为高, 但比較了培养時間相同的, 即均为 18 小时的琼脂培养物与通气培养物之后, 并未发现毒力有何区别。只有 7380 号菌株是例外, 其毒力較强。

測定弗氏菌株毒力时, 发现其毒力有所不同。菌株間的毒力从 6200 万个到 10 亿个菌体不等。845 及 2696 号两株毒力較高, 4437 号菌株毒力較前两株为低, 而 60 号及 26 号两株毒力最弱。培养 2 小时者毒力最强。培养于綜合培养基者的毒力每次試驗均不比培养于琼脂培养基者为低。

毒力試驗时所得資料指出: 在綜合培养基通气条件培养下, 細菌在生长过程中, LD_{50} 的菌数是增加的, 这表明毒力是降低的。虽然如此, 但是我們还不能断言毒力是真正下降。我們过去的研究已經証明: 細菌在通气条件下培养的过程中, 細菌除大量繁殖外, 也发生死亡。能存活的細菌的百分率随培养時間的延长而减少。因之在測定生长不同時間的培养物时, 也会輸入一定量的死菌, 这就产生了毒力虛伪下降的現象。

在研究用培养不同時間(2, 6, 10, 14 小时)的細菌所制菌苗的免疫特性时, 曾采用了最小免疫量的方法。

測定弗氏痢疾菌苗的免疫性时, 系用自 780 万到 40,000 万个菌体累进增加的剂量免疫小白鼠两次, 第二次免疫后 10 天以 1 个絕對致死量的相应菌种感染之。研究結果表明: 用 26 号及 2696 号两菌株培养 2 及 6 小时所制的菌苗, 其免疫力最高, 60 号及 4437 号两菌株無論用 2 小时或 14 小时培养所制成的菌苗, 其最小免疫量都是一样的, 4437 号及 845 号两菌株所制菌苗的免疫力則以培养時間長者(14 小时)为較高。

測定苏耐氏痢疾菌苗的免疫性时, 曾用各种剂量(10,000, 5000, 2500, 1250, 625 万个菌体)使小白鼠一次免疫。所得結果証明苏耐氏痢疾菌苗有很高的免疫力。所有被檢查的菌株, 不論培养時間长短都有很强的免疫性。但最小免疫量随培养時間的不同而有差别: 5043 号及 714 号菌株培养 2 小时者, 其最小免疫量各为 2500 及 1650 万个菌体, 而培养 14 小时者則各为 680 及 840 万个菌体。7380 号菌株在任何培养时期, 其免疫性均同。

比較了琼脂和綜合培养基生长的細菌所制的菌苗的免疫力之后, 証明了后者显然較优。用綜合培养基上培养的細菌所制菌苗防止 50% 小白鼠死亡, 需要細菌数較少。某些菌株菌数之差别可达 $1/3 \sim 1/2$ 。

結 論

1. 在通气条件下用綜合培养基培养苏耐氏及弗氏痢疾菌时, 对这两种菌的生物学特性进行了研究, 結果表明: 这些菌的生化特性无变化, 而其凝集能逐漸降低。

2. 綜合培养基培养物在培养过程中毒力无变化。

3. 菌苗的免疫力特性随培养物的培养時間而有所不同。

(魏錫华譯 李霍夫审)

2. 新城型痢疾杆菌噬菌体的生物学特性和分类

著者 Ф. И. Ершов

譯自苏联“微生物学、流行病学及免疫生物学杂志”(7): 34~40, 1959

为了有效地解决关于噬菌体最重要的理論和实际問題, 全面研究各群噬菌体的生物学特性是有必要的。噬菌体合理的生物学鉴定和分类問題还没有得到最后解决, 但現在利用腸道-痢疾“T”系噬菌体的模式, 已研究出了主要的分类标准(Adams, 1953)。据我們看来, 这些标准可分为以下三組:

1. 研究細胞外噬菌体的特性

- (1) 噬菌体的形态;
- (2) 血清学特性;
- (3) 噬菌体对灭活动因作用的耐受性。

2. 研究噬菌体和細胞的关系

- (1) 噬菌斑的形态;
- (2) 敏感菌株細胞和噬菌体相互作用的特性;
- (3) 作用的范围;
- (4) 次代菌株的交叉稳定性。

3. 用混合傳染試驗、研究噬菌体間的相互关系

为了比較以上各种試驗的价值以及制訂統一的噬菌体特性和分类表, 必須广泛应用研究“T”系噬菌体的方法, 来研究其他各群噬菌体。

这次工作的目的, 是研究裂解新城型痢疾杆菌的新噬菌体群的生物学特性和分类。由于近来新城型痢疾杆菌引起的痢疾病例的增多, 研究新城型噬菌体就具有一定的意义。噬菌体研究是按照上述生物学特性和分类的工作方案进行的。

研究用的新城型噬菌体, 是由敖德薩 Мечников 流行病学微生物学研究所(敖德薩噬菌体)和 Тарасевич 国家鉴定所(莫斯科噬菌体)供給的, 另4株噬菌体是我們从河水或痢疾病人的粪便中分离出的。选用 Тарасевич 国家鉴定所的新城型痢疾菌株(Сергеев)作为标准菌株, 它对試驗用的噬菌体具有高度敏感性。

由于原始的噬菌体在本身組成上是不同种的, 并且用 Грациа (1936)琼脂层試驗时, 形成各种型別的噬菌斑; 我們用通常方法分出12株噬菌体純系: 从敖德薩噬菌体得到 H_1 和 H_2 純系, 从莫斯科噬菌体分得 H_3 , H_4 和 H_{10} 純系, 从河水分离的噬菌体得到 H_5 , H_6 和 H_7 純系, 自病人粪便中分离的噬菌体得到 H_8 , H_9 , H_{11} 和 H_{12} 純系。

所有噬菌体都形成圓形的噬菌斑, 邊緣高起, 底部透明, 輪廓清楚, 沒有再生菌落。有8株噬菌体, 其透明部分周圍有不完全裂解帶圍繞, 其他4株沒有这种現象。按照噬菌体噬菌斑的大小, 可以大体分为四組, 即小的(H_2 , H_7 , H_{10} 和 H_{12})、中等的(H_1 , H_4 , H_8 , H_9 和 H_{11})、大的(H_3 和 H_6)和很大的(H_5)。

噬菌体的血清学特性, 被认为是噬菌体分类最重要的鉴别特征(Delbrück, 1946; Adams, 1952)。如果1株噬菌体的血清能中和另1株噬菌体, 这就表明在这2株噬菌体之間存在着联系。用抗噬菌体血清中和噬菌体的速度, 受百分率規律性的約束, 用下列公式可以表示出来(Adams, 1950):

$$K = \frac{2,3 \cdot B}{t} \times \log \frac{P_0}{P}$$

式中: K 是中和速度的常数(分钟 $^{-1}$);

P_0 是研究开始时噬菌体数量;

P 是经过“ t ”分钟后的噬菌体数量;

B 是血清稀釋度。

計算抗噬菌体血清中和噬菌体的時間,对确定噬菌体之間的抗原种属关系有很大价值,表 1 表明各种抗噬菌体血清中和新城型噬菌体速度的常数(分钟 $^{-1}$)。按全部新城型噬菌体交叉中和反应結果,可以分为 A, B, C 三个血清組: A 組包括噬菌体 $H_1, H_3, H_4, H_6, H_8, H_9$ 和 H_{11} ; B 組包括 H_2, H_7, H_{10} 和 H_{12} ; C 組为 H_5 。

表 1 各种抗噬菌体血清中和新城型噬菌体速度的常数

噬 菌 体	血 清 組	抗 噬 菌 体 血 清											
		H_1	H_3	H_4	H_6	H_8	H_9	H_{11}	H_2	H_7	H_{10}	H_{12}	H_5
H_1	A	58	50	39	30	236	32	23	0	0	0	0	36.8
H_3		56.3	108	44.6	26.4	230	44	43	0	0	0	0	2.8
H_4		41	32	58	35	165	23	28	0	0	0	0	26.2
H_6		32	34	32	48	234	48.3	39	0	0	0	0	22
H_8		46	55	28	28	338	46	33	>1	>1	4	5	41.8
H_9		47.1	26.4	29.4	28	331	62	32	>1	>1	17	9.7	25
H_{11}		41.4	44	29.9	25	189	46	58	>1	0	8.3	5	22
H_2	B	0	0	0	0	0	0	0	125	35	33	16	0
H_7		0	0	0	0	0	0	0	89	49.4	39.1	17.5	0
H_{10}		0	0	0	0	0	0	0	69	30.3	56	18.4	0
H_{12}		0	0	0	0	0	0	0	89.9	33.5	33.3	18.9	0
H_5	C	>1	0	>1	0	>1	0	0	0	2.6	0	0	47

同一組噬菌体的中和常数是相近的,此一情况証明这些噬菌体之間有紧密的种属发生关系,同时,用同种的血清中和噬菌体,在全部例內,均比异种血清为强,这亦說明噬菌体有抗原的型特异性存在; A 組噬菌体血清能微弱地中和噬菌体 H_5 (C 組), B 組血清对某些 A 組噬菌体亦有微弱的中和作用,这显然是依靠这些噬菌体群抗体所发生的中和作用。噬菌体 H_5 的抗原結構最复杂,它的水清强力地中和 A 組噬菌体。

用抗原分析得到的資料,經我們利用作为新城型噬菌体繼續分类的基础。

研究噬菌体对各种物理和化学因素作用的耐受性,与噬菌体的制备和保存有关。此外,研究噬菌体的耐受性可以对噬菌体的分类提供有价值的补充材料(Рапопорт, 1947; Burnet, 1933; Adams, 1953)。我們认为,查明噬菌体对温度、不同 pH、尿素、渗透震蕩、枸橼酸鈉、亚甲藍光力作用等灭活作用的耐受性,是有一定意义的。

試驗噬菌体对温度的耐受性,系按 Friedman 和 Cowles 两氏(1953)所記述的方法进行,結果証明有效灭活温度在 60~70°C 范围之間。热力灭活的效果与噬菌体血清分組有关。同时,温度愈高,各血清組噬菌体热力灭活速度的差异愈大,如以直座标表示噬菌体存活百分率的对数,横座标为時間分钟数,則直綫与热力灭活过程相符(图 1)。

根据所得到的資料,表明新城型噬菌体的热力灭活,亦象其他噬菌体群一样,受一級反应变动的約束。对热力作用最敏感的是 A 組噬菌体,耐受性最强的是噬菌体 H_5 (C 組), B 組噬菌体处于中間地位。65°C 时热力灭活速度的常数, A 組噬菌体为 0.17~0.28, B 組噬菌体为 0.12~0.13, 噬菌体 H_5 (C 組)为 0.07 分钟 $^{-1}$ 。

正如我們所知道的,培养基的氢离子濃度是影响噬菌体耐受性的重要因素。各种噬菌体对 pH 作用的敏感性是不一样的。但是这种試驗对生物分类学的意义,到現在还没有完全清楚。我們曾試驗以 pH 5.0, 6.0, 7.0, 7.4, 7.7, 8.0, 8.7 作用于噬菌体,发现各噬菌体对不同氢离子濃度的耐受性是每一

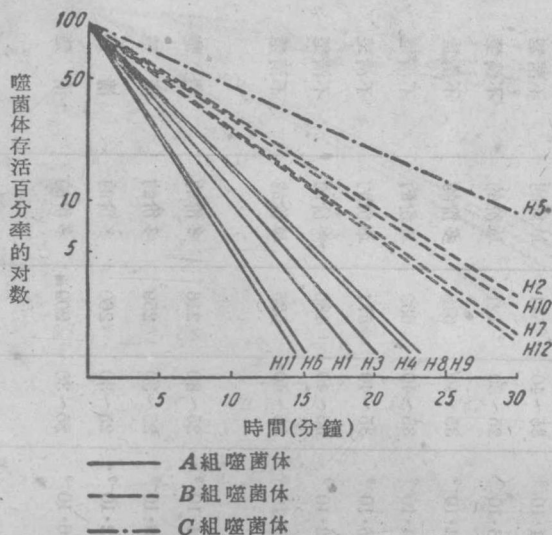


图1 新城型噬菌体 65°C 灭活

株噬菌体所具有的个别特性,与血清組无关(表2)。可是尽管这种試驗对噬菌体分类并没有什么价值,在同一血清組内区别噬菌体却可能有用。

为了試驗尿素对噬菌体的作用,应用了 Burnet 氏(1933)的方法,图2表明对全部噬菌体都受过尿素的灭活作用。但灭活的速度各有不同,例如,B組噬菌体经过15分钟几乎可以完全灭活,噬菌体H₅表现有高度耐受性,所以即使接触尿素达60分钟之久,还是没有变化。A組噬菌体,可以分为2个亚組,一部分(H₁, H₈和 H₉)对尿素的敏感程度接近B組噬菌体,另一部分(H₂, H₄, H₆和 H₁₁)近乎噬菌体 H₅。

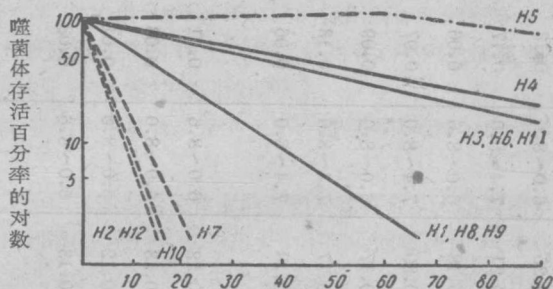


图2 尿素对新城型噬菌体的作用

用 Андерсон 氏法(1950)测定渗透震荡对噬菌体作用的資料,与尿素灭活的结果相符,B組噬菌体在震荡的影响下几乎完全死亡,而A組与C組噬菌体,或絕不灭活,或仅輕度灭活(表2)。

枸橼酸鈉是很多种噬菌体的抑制者 (Раутенштейн, 1955; Burnet, 1933; Adams, 1949),我們用 Burnet 氏法作确定枸橼酸盐作用的試驗,結果証明,全部噬菌体对枸橼酸盐的作用可以分为耐枸橼酸盐和对枸橼酸盐敏感两大类。B和C血清組噬菌体属于第一类,A組属于第二类,枸橼酸盐对敏感噬菌体的明显抑制作用,自琼脂中0.75%枸橼酸盐的濃度开始。

某些能强烈吸收光綫的染料,在絕对无害的濃度下,能使各种生物組織对光的吸收敏感性增加好多倍(Граевский, 1950)。研究得最多的是亚甲藍的光力作用。某些研究工作表明,各种噬菌体的光力灭活作用速度是不同的(Рапопорт, 1947; Burnet, 1933; Welsh 和 Adams, 1956),这就有可能应用这

表2 新城型噬菌体的特性

噬菌体	血清组	噬菌斑的形态	65°C 灭活速度的常数 (分钟 ⁻¹)	对 不同 pH 作用的耐受界限	不同光力灭活的速率常数 (分钟 ⁻¹)	作用 敏 感 性			噬菌体和标准菌株的相互作用相			作用范围	鉴定次代菌株交叉耐受性的结果, 按 Amémos 氏法			
						渗透	尿 素	枸橼酸钠	吸附速度 的常数 (毫升/分钟)	潜伏期 长短 (分钟)	每一感 染细胞 的平均 获得量					
H ₁	A	大的及中等的 (直径1.5~3毫米) 有不完全裂解带	0.25	6.0~8.6	0.13	+	+	+	+	+	+	4.4·10 ⁻⁹	35~40	541	不清楚	
H ₃			0.21	7.4~8.0	0.17	-	+	+	+	+	+	+	4.6·10 ⁻⁹	25~30	121	不清楚
H ₄			0.18	6.0~8.6	0.06	-	+	+	+	+	+	+	4.4·10 ⁻⁹	35~40	618	不清楚
H ₆			0.29	7.4~8.0	0.07	-	+	+	+	+	+	+	4.4·10 ⁻⁹	35~40	633	不清楚
H ₈			0.17	6.0~8.0	0.09	+	+	+	+	+	+	+	4.6·10 ⁻⁹	35~40	571	不清楚
H ₉			0.17	7.4~8.0	0.13	+	+	+	+	+	+	+	4.2·10 ⁻⁹	35~40	486	不清楚
H ₁₁			0.18	7.4~8.0	0.06	+	+	+	+	+	+	3.5·10 ⁻⁹	35~40	525	不清楚	
H ₂	B*	小的(直径0.8~1.2毫米)无完全裂解带	0.12	6.0~8.6	0.01	+	+	+	-	-	-	5.4·10 ⁻⁹	25~30	216	清楚	
H ₇			0.13	6.0~8.0	0.03	+	+	+	-	-	-	5.8·10 ⁻⁹	25~30	259	清楚	
H ₁₀			0.12	6.0~8.0	0.01	+	+	+	-	-	-	5.2·10 ⁻⁹	25~30	260	清楚	
H ₁₂			0.13	6.0~8.6	0.03	+	+	+	-	-	-	5.6·10 ⁻⁹	25~30	209	清楚	
H ₅	C	很大的(直径超过3毫米)有不完全裂解带	0.07	6.0~8.0	0.23	-	-	-	-	-	-	3.2·10 ⁻⁹	20~30	73	清楚	

注: + + + + 灭活 100% + + + 灭活 90~99% + + 灭活 50~90% + 灭活小于 50% - 不能使噬菌体灭活

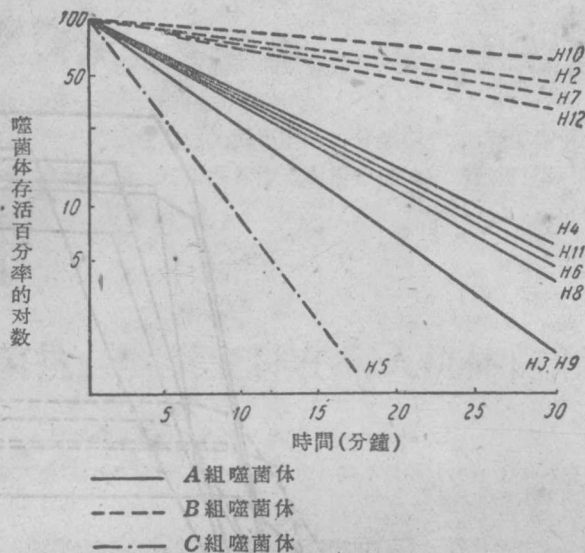


图3 亚甲藍对新城型噬菌体的光力作用

种試驗来作噬菌体分类。我們采用 Welsh 和 Adams 两氏的方法来研究噬菌体对亚甲藍作用的敏感性。

从表 2 和图 3 看来,噬菌体光力灭活的结果,与它們的血清分組相一致。

应当指出,噬菌体对各种試驗用的物理和化学因素的影响,在耐受性方面看不出有任何联系,这大約可以用灭活作用精細机制的差异来解釋(表 2)。

在以后几个試驗中,确定了噬菌体与标准菌株細胞相互作用个别时相的值,亦即噬菌体的吸附程度、它的生长潜伏期的长短和每一感染細胞的平均获得量。

研究噬菌体的吸附作用,是应用 Adams 氏(1950)提出的标准研究方法,經研究确定,噬菌体能很好地吸附于标准菌株,并且吸附量在最初 10 分钟內达最高点。不同血清組噬菌体之間,在吸附强度上有某些差别;在計算吸附速度常数时,这些差别特別明显。

噬菌体生长潜伏期的长短和平均收获量的大小,是用 Ellis 和 Delbrück 两氏(1939)的一个生长周期試驗方法来确定的。

表 2 和图 4 表明,潜伏期长短与噬菌体血清分組准确符合。A 組噬菌体,除 H_5 以外,其潜伏期为 35~45 分钟,B 組噬菌体的潜伏期較短,大約要少 10 分钟,而噬菌体 H_5 (C 組)的潜伏期最短(20~25 分钟)。必須着重指出,在几次試驗中,潜伏期长短并没有发生显著的变化。

关于利用噬菌体平均获得量来鉴别噬菌体,到現在看法还不一致。大部分研究者认为噬菌体获得量是一个极不稳定的特征,所以在分类学上并无重大意义。但是我們的多次試驗表明,如果遵守标准条件(Кривиский, 1955),每一感染細胞的新城型噬菌体平均获得量,变动于 ± 50 范圍內。从表 2 及图 4 可以得出結論,平均获得量的大小亦与噬菌体血清分类有关。例如,A 組噬菌体,除 H_5 以外,有相当高的获得量,B 組噬菌体的获得量就几乎要少 2 倍,但噬菌体 H_5 (C 組)的获得量特別低。引起我們注意的是,噬菌体生长潜伏期的长短与它的平均获得量有关:潜伏期愈长,获得量愈高,反之亦然。

噬菌体对腸道-伤寒菌族的作用范围,是用固体培养基上滴注法来測驗的。結果証明,全部新城型噬菌体,除 H_2 以外,仅有裂解痢疾杆菌的能力。根据噬菌体对痢疾杆菌的作用范围,可以把它們分为多价的(H_2 , H_4 , H_7 , H_9 , H_{10} 和 H_{12})及单价的(H_1 , H_3 , H_5 , H_6 , H_8 和 H_{11})两种。多价噬菌体几乎能裂解各組痢疾杆菌,但单价噬菌体仅具有狭窄的特异性作用,主要裂解相应的細菌。特別使人注意的是:我們所研究的噬菌体絕未裂解弗氏 6 个型中的任何一型菌株,以及鮑-諾氏第一型菌株,虽然这

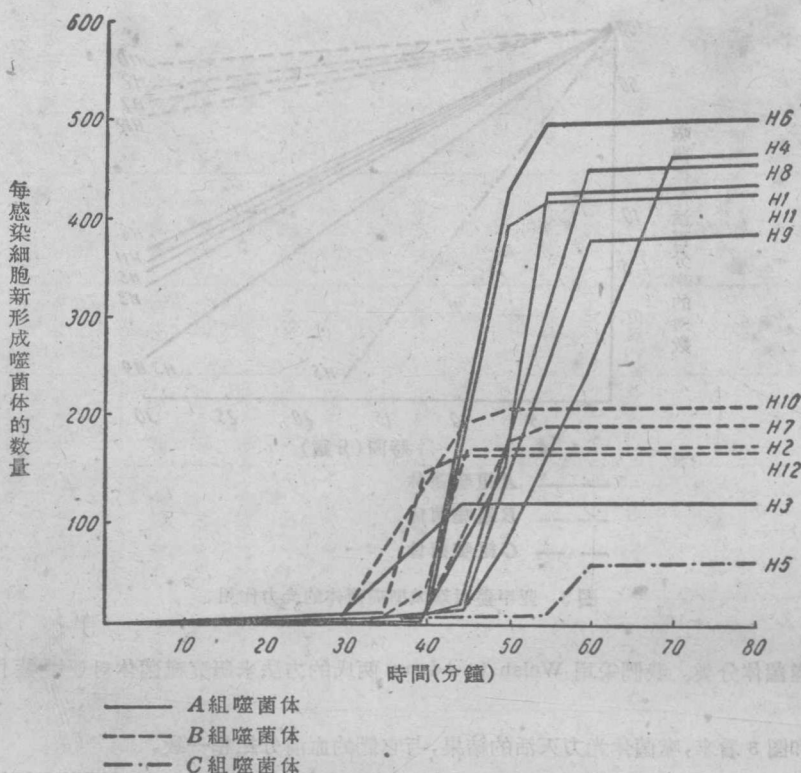


图4 新城型噬菌体生长的单相曲线

些杆菌在生物学上与新城型痢疾杆菌最为近似^①。

从上述看来,研究噬菌体的作用范围,虽然在噬菌体生物学鉴定上十分必要,但对噬菌体分类并没有很大价值,因为用这个方法得到的结果,与其他各种试验的结果并不符合。

按 Amemov 氏法研究次代菌株的交叉裂解易感性,可以区别噬菌体血清组 B 和 C。在 A 组中所得结果是各种各样的。假使用交叉耐受性来作为分类的主要标准,那末 A 组的每一株噬菌体都应当归入一个个别的亚组;血清分类与次代菌株的交叉耐受性经常不相符合的事实,过去已由 Luria (1945) 和 Hershey (1946) 及其他学者指出过。

总结以上的试验,可以作出结论,任何一种试用过的分类标准都不是万能的,所以不能脱离其他各种方法而单独使用。这样情况可以用下面各例来说明:

(1) 噬菌体 Π_5 按其血清学特性与 A 组噬菌体近似,但其他性质却又非常特殊,因此被看作一个独立的型别。

(2) 属于血清组 A 的噬菌体 Π_3 , 其生长潜伏期的长短和平均获得量与同组其他噬菌体有很大差别。

(3) 噬菌体 Π_4 及 Π_9 (A 组), 其作用范围与 B 组噬菌体相同。

上面的例子亦清楚地表明,在相关的噬菌体之间,所有的生物学特性并不总是完全相同的,但正如 Adams 和 Wade (1954) 正确地指出: 只要有两种主要的特性相同,如血清学特性与形态学特性,或血清学特性与对灭活因素的耐受性,就可以将噬菌体归入同一个组。

结 论

1. 有充分价值的噬菌体生物学鉴定和分类,必须采用许多不同的试验方法对每一株噬菌体的特性

① 按苏联的痢疾杆菌分类表。

进行全面的研究,才能做到。

2. 根据用生物学鉴定方法对 12 株新城型痢疾噬菌体所作的研究,得以将它们分为三个组((A, B 及 C),它们的代表株都具有一套固有的生物学特性。

3. 研究资料表明,原则上可以应用以上提出的各个分类标准,对新城型痢疾噬菌体进行分类。

4. 以上研究的一个噬菌体分组,可以推荐作为与新分离的新城型噬菌体比较的标准组。

(都康平译 徐麟鹤校)

3. 痢疾菌抗合霉素变种在病人机体内形成的问题

著者 В. В. Бельский

译自苏联“微生物学、流行病学及免疫生物学杂志”(10): 112~117, 1959

关于抗药菌株产生的生物学机制问题,文献中存在着不同的观点。一部分学者完全根据米丘林关于机体与环境统一的生物学理论,将细菌对抗菌物质的抗药性看作是由于菌细胞适应的变异性而产生的。另一部分学者站在古典遗传学的立场上,把抗药性解释为每个细菌群体中“事先存在的”自发形成的突变种的选择的结果。

Планельес 氏(1956)根据证明没有与某种药物接触过的同种间的不同株和同株间的不同个体,在对该药物的敏感度上能有很大差别的一些事实,认为通过单纯的选择,也可以形成对化学治疗剂不敏感的菌株。按照他的意见,临床上抗药变种的出现,主要是敏感性最小的个体或菌株的选择所致。因此,Планельес 和 Мороз 二氏(1956)指出,由于单纯的选择所形成的“敏感度的降低”与适应性变异所产生的“抗药性”之间,有着原则性的区别。

这两位学者根据一些理论性前提和自己的一些实验,认为至少与原始菌株有下列各种差别的菌株,才是对某种化学治疗剂有抗药性的菌株。

(1) 抗药菌株的平均敏感性,应当不同于敏感菌株的平均敏感性,两者大小的差除以平方误差和的根,得出的商等于 3 或大于 3。

(2) 在对该制剂的抗药性特征方面所获得的变化曲线,于随后若干世代中,在大致相同的范围内重复出现。

(3) 在抗药性培养物出现的同时,它们的化学成分和生化特征必起一定的变化。

我们的研究目的是:根据上述各个标准,试图确定从用合霉素治疗的病人体中分离出的痢疾菌对合霉素抵抗性的特征。

我们有足够的根据来断言:从病人体中分离出的痢疾培养物的抗合霉素性,是在合霉素的影响下形成的。关于这一点,以下事实可作证明:

(1) 在仅用合霉素治疗的情况下,从病人体内分离出的 101 个菌株中,80.2% 对这种抗菌素有抗药性,其浓度为每毫升 50~1200γ,而从用合霉素合并磺胺治疗的病人体内分离出的 182 个菌株中,只有 15.9% 具有抗药性;最后,从没有在住院期间受过合霉素治疗的病人体内分离出的 415 株痢疾菌中,则仅 4% 具有抗药性。

(2) 抗合霉素菌株,绝大多数对其他抗菌素有敏感性;47 个抗合霉素菌株中,对链霉素具有抗药性的仅 9 株,对生霉素^①具有抗药性的仅 1 株。

(3) 在用合霉素治疗的过程中,由病人体中重复分离出来的痢疾菌株,对这种抗菌素的抗药性,显著地高于治疗前从这些病人体中分离出来的菌株。

为了进行统计学的研究(按照 Планельес 和 Мороз 二氏的第一个标准),曾采取了 10 个菌株,其中 4 株是从治疗前的病人体中分离出来的(敏感的),6 株是从同一些病人体内在治疗过程中分离出来的(抗药的)。按照 Артемова (1950) 和 Мороз (1951) 二氏所叙述的方法,从这些菌株的每一株找出 100

① 即金霉素。

个菌落，研究了它們对合霉素的抗药性。当时証明，构成敏感菌株的各个体，对合霉素的抵抗程度相差达4~9.3倍，而构成抗药菌株的各个体，对合霉素的抗药程度相差达2.5~8.3倍(表1)。

表1

分离出 菌株的 病人	菌株号	对各种剂量(γ/毫升)合霉素敏感的个体(100个单独菌落)的分布																				个体間对 合霉素敏 感性的变 动范围
		敏 感 菌 株									抵 抗 菌 株											
		0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	4	7	10	30	50	75	100	125	150	200	250	300	400	450	
甲	107	0	4	29	23	32	12	—	—												4倍	
	600									0	39	11	38	12	—	—	—	—	—	—	2.5倍	
	820									0	3	2	5	32	40	11	7	—	—	—	5倍	
乙	3	0	2	23	27	23	13	12	—												8倍	
	3099									0	1	23	31	13	11	3	11	3	4	—	8倍	
	3231									1	2	4	6	7	45	32	3	—	—	—	8.3倍	
丙	2167	0	0	0	2	7	29	53	3	—											7倍	
	2247									0	2	2	3	3	5	8	36	23	18	—	8倍	
丁	2854	0	0	2	2	4	25	18	49	—											9.3倍	
	3241										2	2	3	7	8	54	20	4	—	—	8.3倍	

如果将治疗开始前由病人体内分离出来的对合霉素敏感的菌株，在某种可能范围内当作原始菌株，就可以根据统计学的可靠性断言：在合霉素治疗过程中，由病人体内分离出来的6株痢疾菌，其中4株的抗合霉素性，是在这种制剂的影响下发生的适应性变异过程中形成的(表2，菌株号：820,3231,2247,3241)。果然，从上述统计结果可以看出，这些抗药菌株中的每一个的敏感性与同一病人体中分离出来相应的原始菌株的平均敏感性之差，除以平方误差和的根，所得之商是大于3的。

在其余两个抗药性菌株(菌株号：600和3099,表2)之間，这个差小于3，因此，它們对合霉素的敏感性，应当认为是敏感性最小的个体选择的结果。但是必须指出，随着这些菌株之后，由同一些病人体中又分离出了820号菌株(600号菌株分离出以后经过9天分离出来的)和3231号菌株(3099号菌株分离出以后经过4天分离出来的)，其抗合霉素性，根据统计学的可靠性，应当认为是由于适应性变异而产生的获得性抗药性。

表2

分离出菌 株的病人	菌 株 号	分离日期	病人的治疗	对合霉素的 平均抗药性	平方误差	统计学计算的结果
甲	107	7/I	合霉素	1.1875	0.44	$\frac{80.75-1.1875}{(0.44)^2+(51)^2} = \frac{79.5}{51} = 1.5$
	600	24/I	6~13/I	80.75	51	$\frac{147.5-1.1875}{(0.44)^2+(41)^2} = \frac{146}{41} = 3.5$
	820	3/II*	和28/I~3/VI	147.5	41	
乙	3	1/VIII	合霉素	0.8875	0.53	$\frac{140-0.8875}{(0.53)^2+(80.6)^2} = \frac{139}{80.7} = 1.6$
	3099	3/VIII	1~10/VIII	140	80.6	$\frac{158.05-0.8875}{(0.53)^2+(42)^2} = \frac{157}{42} = 3.7$
	3231	8/VIII		158.05	42	
丙	2167	16/VII	合霉素	3.275	1.31	$\frac{260.75-3.275}{(1.31)^2+(83)^2} = \frac{257}{83} = 3.09$
	2247	20/VII	12~27/VII	260.75	83	
丁	2854	30/VII	合霉素	4.745	2.1	$\frac{151.85-4.745}{(2.1)^2+(42)^2} = \frac{147}{40} = 3.6$
	3241	8/VIII	27/VII~8/VIII	151.85	42	

标志抗合霉素的变化曲线(即菌株群体中,对抗菌素敏感程度不等的个体的分布),于第一次测定后,经过12个月,对3个痢疾菌株(由病人甲体中分离出来的3099号和3231号菌株,以及由病人乙体中分离出来的820号菌株)作了第二次测定。在上述时间内,这些菌株在不含抗菌素的培养基中通过了8次。

由变化曲线的对比看来,3231号和820号菌株群体中,对合霉素具有各种程度敏感性的个体的分布,几乎没有改变。我们以前根据统计学的可靠性,把这些菌株的抗合霉素性看作是由于适应性变异而产生的获得性抗药性。相反,在3099号菌株的群体中,对合霉素敏感程度不同的个体的分布,在最初几个世代和后来几个世代中有显著的不同。菌株对合霉素敏感性的降低,根据统计学的可靠性,认为是由于单纯的选择所致。对于所有的菌株而言,统计学计算的结果仍然和从前相同,即:820号和3231号菌株大于3,3099号菌株小于3。因此,这些菌株的抗药特性,也可用Планельес和Мороз二氏所提出的第二个标准来证实。

关于痢疾菌产生抗合霉素性,伴随有其他特性改变(第三个标准)的问题,经过研究得出下列结果:借助实验室中通用的方法,将抗合霉素的痢疾菌株,与治疗前分离出的对合霉素敏感的痢疾菌株作比较研究之后,未曾发现抗合霉素菌株在培养上、形态上和糖分解上的改变。可是对抗合霉素变种的血清学、抗原性和毒力的研究结果,都表明与其敏感的上代不同。抗合霉素菌株,比治疗前由同一病人体中分离出来的敏感菌株,不论在与诊断血清的凝集情况方面,或者在与用这些菌株直接免疫家兔所获得的血清的凝集情况方面,都比较差。全部4个敏感菌株(107号,3号,2167号,2854号菌株)与特异性血清凝集到血清的原来滴定度,6个抵抗菌株中,有4株(600号,820号,3231号,2247号菌株)与特异性血清凝集到其滴定度的 $\frac{1}{2}$,有2株(3099号与3241号菌株)与特异性血清凝集到其滴定度的 $\frac{1}{4}$;3241号菌株(抗药菌株)与其相应血清凝集到1:1600,而在合霉素治疗之前在同一病人体中分离的2167号菌株(敏感菌株),与这个血清凝集到1:3200。

在凝集交互吸收试验中,抗药性变种不能吸收用敏感菌株免疫的家兔所获得的血清,而后者(对合霉素敏感的菌株),无论对敏感菌株本身的免疫血清或抗药菌株的免疫血清,都能吸收。

1955年,Башмакова氏曾于试管内对左旋霉素(Левомицетин,苏联制氯霉素。——译者)适应的痢疾菌进行试验,得到了类似的结果;1958年,Горбунова和Парина又曾于试管内对合霉素、左旋霉素和生霉素适应的伤寒菌进行试验,也获得了类似的结果。我们的试验使我们认为在合霉素治疗过程中,细菌于病人体内形成抗药性的同时,痢疾菌也发生抗原构造的相应改变。

在用同一病人体中分离出来的敏感菌株和抗药菌株对小白鼠进行毒力试验的结果表明:由于痢疾菌在病人体内获得抗合霉素性的结果,它们的其他特性也发生了变化。在这些试验中,选取了7对痢疾菌株。每一对都是由治疗前分离出来的敏感菌株和从同一病人在治疗过程中分离出来的抗药菌株所组成;1对是由对合霉素的敏感性不同,但由同一平板中分离出来的两个菌株所组成。当时获得了如下的结果:7对中有5对敏感菌株引起小白鼠的死亡数目,比抵抗菌株大1~8倍。其余2对,未发现毒力的差别。由小白鼠体中分离出的菌株,也作了抗合霉素性的测定,结果表明在这两个试验中,抗合霉素的菌株在小白鼠体内失掉了对合霉素的抗药性。

应当指出,600号和3099号菌株也发生了可凝集性与毒力的改变,这两个菌株对合霉素的不敏感,根据统计学的可靠性,是由于单纯选择的结果所产生的;而根据Планельес和Мороз二氏的第三个标准,在这种培养物上不当有这种现象。这个矛盾,可拿上述两个菌株是过渡型来解释。因为,象上面已经提到的那样,随着这些菌株之后,即在晚一些时间由同一病人分离出来的菌株,其抗药性与全部三个标准都符合,这种抗药性应当看作是由于适应性变异而产生的获得性抗药性。

結 論

1. 痢疾菌对合霉素的抗药性,是在用这种药物治疗的过程中于病人体内形成的。
2. 由病人体中分离出来的菌株的抗合霉素性是特异的:对合霉素有抵抗性的菌株,大多数对生霉素和鏈霉素是敏感的。