

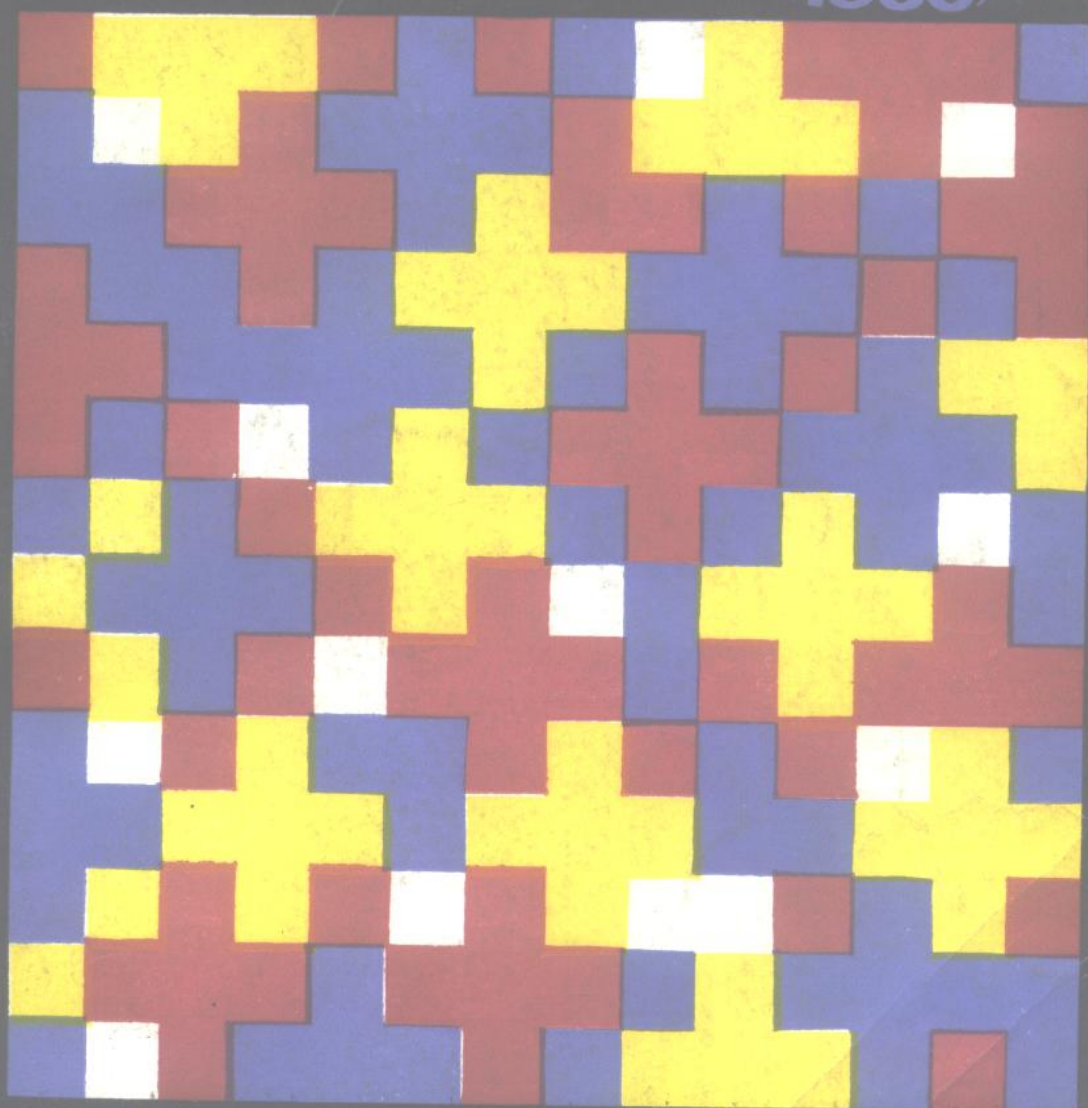
中国现代医学

Current Medicine in China

(中英对照)

《中国现代医学》编委会 主编

(1989)



人民卫生出版社

中国现代医学
1989



中国现代医学(1989) CURRENT MEDICINE IN CHINA

中英对照

《中国现代医学》
编辑委员会 主编

人民卫生出版社

内 容 提 要

本书系1986年开始创办的反映中国现代医学的年度系列丛书，每年出版一辑。第四辑(1989年版)介绍我国主要医学领域近年来的最新进展，较为集中地反映了基础、临床、预防医学的新成就、新经验、新动态。本辑编入的20余篇著述中，多数系由长期从事该专业领域工作的著名专家撰写。题材新颖，内容丰富。部分文稿作者对专题做了评论，此点对读者具有启发性、指导性。对区县以上的临床医师、科研人员、医学院校教育工作者既能丰富理论知识，开阔视野，亦能指导工作实践。各篇著述均为中英对照，有助于读者学习，并提高专业英语水平。

中国现代医学 (1989)

CURRENT MEDICINE IN CHINA

中 英 对 照

《中国现代医学》 主编
编辑委员会

人 民 卫 生 出 版 社 出 版

登记证号：(京) 081 号

(北京市崇文区天坛西里10号)

北京密云卫新综合印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 14³/₄印张 437千字

1990年6月第1版 1990年6月第1版第1次印刷

ISBN 7-117-01255-2/R·1256 定价：8.30元

〔科技新书目216—184〕

366/51

浙江医科大学
《中国现代医学》 第二届编辑委员会

主 编 王季午

副主编 裘法祖 邝安堃 陶寿淇 郑 树
金 幹 丁德云 姚竹秀 董绵国
徐学儒

编辑委员会

(以姓氏笔划为序)

丁岳梁	丁德云	马永江	王季午	王振生
包金良	邝安堃	石一复	冯致英	卢纯惠
齐伊耕	汤德骥	汤晓芙	汤钊猷	吕俊陞
江明性	李正之	李泽坚	邱蔚六	余应年
吴文烈	吴金民	陈源珠	金 干	金士翱
冼棠超	郑 树	郑思竟	郑怀美	郑永芳
赵士芳	姜 槐	洪文澜	姚竹秀	耿宝琴
徐学儒	徐英含	高永良	袁中兴	钱家庆
陶寿淇	陶祥洛	顾建人	夏穗生	黄元伟
黄怀德	黄康健	黄幸纾	龚兰生	童钟杭
彭淑牖	董绵国	曾 毅	韩 锐	裘法祖

中国现代医学(1989)目录

基础医学

- 中枢神经髓鞘形成与脱髓鞘病机理的体外培养研究·····沈馨亚等·····(1)
- 绿脓杆菌的研究进展·····陆森泉等·····(5)
- 病毒学的研究与临床·····朱圣禾·····(9)
- 针刺调整心血管功能的研究进展·····张荣宝·····(14)
- 血吸虫病与大肠癌·····李英·····(19)
- 抗肿瘤抗生素的研究进展·····甄永苏·····(23)
- 维胺酸和S86019对HL-60细胞分化诱导及对c-myc基因表达的影
响·····路莹等·····(27)
- 5-氟尿嘧啶治疗方案的药动学研究·····耿宝琴·····(33)
- 寄生虫病化学治疗的研究·····沈一平·····(36)
- 激素受体研究现状·····童钟杭等·····(40)

临床医学

- 前列腺素与冠心病及动脉粥样硬化关系的研究·····丁怀翌等·····(45)
- 急性白血病的治疗近况·····林修基·····(50)
- 胎肝造血细胞移植治疗血液病的现状·····孙德本·····(54)
- 胆道出血的外科治疗·····朱士鑫等·····(58)
- 腹内脓肿治疗格式的转变·····彭淑牖等·····(61)
- 颞颌关节外科的现状·····邱蔚六·····(64)
- 慢性电离辐射性眼晶体损伤的研究·····包金良等·····(69)
- 数字减影心血管造影显示法乐四联症主动脉骑跨的新征象·····田鲁谦·····(73)
- 银屑病的研究进展·····孙国均·····(76)

预防医学

- 职业工人铅中毒研究·····王彩兰·····(80)
- 氟的环境分布、来源及影响的研究现状·····宋伟民等·····(85)
- 麻疹隐性感染的研究·····徐特璋·····(90)
- 性病流行趋向及当前防治策略·····陈锡唐·····(94)
- 艾滋病防治概况·····汤德骥等·····(98)

中枢神经髓鞘形成与脱髓鞘病机理的体外培养研究

上海医科大学解剖学教研室 沈馨亚 郑思竞

临床上脱髓鞘病,如多发性硬化症在欧美各国属常见病。我国发病率较低,但近年来也有明显上升趋势^[1,2]。其发病机理至今未明,故缺少有效的诊断与治疗方法。对中枢神经髓鞘形成及脱髓鞘机理进行研究,有助于临床的诊断与治疗。

利用中枢神经体外培养新技术,结合生化、药理、病理、免疫、遗传与临床实践的多学科策略研究,是当代国际上的新动向。神经髓鞘的体外培养在我国起步较晚。我室神经培养实验室自1985年建立以来,已取得如下进展。

I. 器官-组织型中枢神经髓鞘培养 成功地运用国产装备及国产玻璃器皿,自制工具及自己配制各项基本试剂,对新生 B₆C₃ 小鼠的小脑进行总数达160多片的改良 Maximow 双盖片培养,并观察到中枢髓鞘形成的全过程^[3]。在不加任何抗生素和激素的条件下,原代培养最长维持到6周以上。一般在培养2周左右出现髓鞘,至第三周髓鞘增厚更为明显。活体观察在光镜下呈现典型的平行折光包在轴索之外,纵横交错,有其特征性(图1)。在透射电镜下具有典型的板层构造:主致密线与周期内线间隔排列。这项工作取得成功,为国内提供了髓鞘培养的经验,并从发生神经生物学角度,对髓鞘形成过程提供了体外培养模型,摸索出一套髓鞘培养技术。

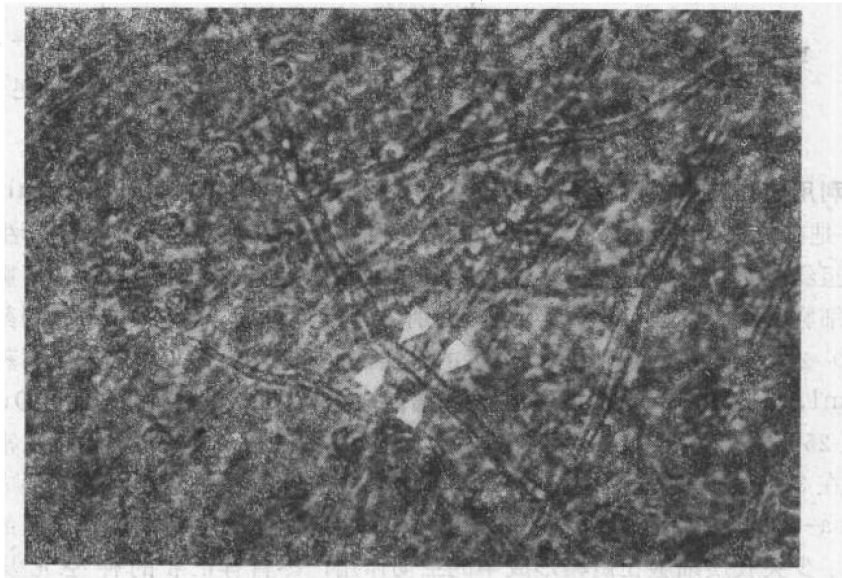


图1 新生 B₆C₃ 鼠小脑培养第23天。Maximow 双盖片法,活体观察 800 $\times$ 。箭头所指为体外培养中生成之髓鞘,呈典型的平行折光紧贴轴索之外,有其特征性。

II. 利用遗传性中枢脱髓鞘变异动物模型的体外培养研究 国内、外学者们一致认为利用脱髓鞘变异动物模型对人类脱髓鞘病具有重要的研究价值^[4]。1986年,我室首

次为我国引进美国麻省医学中心 Wolf 教授实验室的 shi^{mld} 变异小鼠, 接近交-回交配种的基因转移繁殖保种方式 (图 2), 成功地进行保种繁殖。 shi^{mld} 为第十八号常染色体异常的中枢脱髓鞘变异鼠, 与 shi 鼠具有等位基因关系。它脑部病理变化在白质部分, 无论在光镜或电镜下均呈现髓鞘缺失或髓鞘包卷异常; 电镜下其少突胶质细胞具有异常的微小突起和包卷错误^[5,6], 所形成的少量中枢髓鞘结构松散、零乱, 并缺少主致密线, 而在免疫组化上则显示出髓鞘碱性蛋白 (myelin basic protein, MBP) 大大低于正常对照组。对新生 (P-O) shi^{mld} 小鼠小脑的体外培养结果完全反映出上述在位 (in situ) 情况。本实验室成功地对 shi^{mld} 小鼠小脑的脱髓鞘培养, 为中枢神经脱髓鞘研究进一步提供了极有价值的体外培养模型, 为进一步发展联合培养工作提供脱髓鞘培养模型。我们的工作提示 shi^{mld} 鼠脱髓鞘原因是由于少突胶质细胞在形成 MBP 及构成主致密线的信息上具有某种遗传因子上的缺陷。

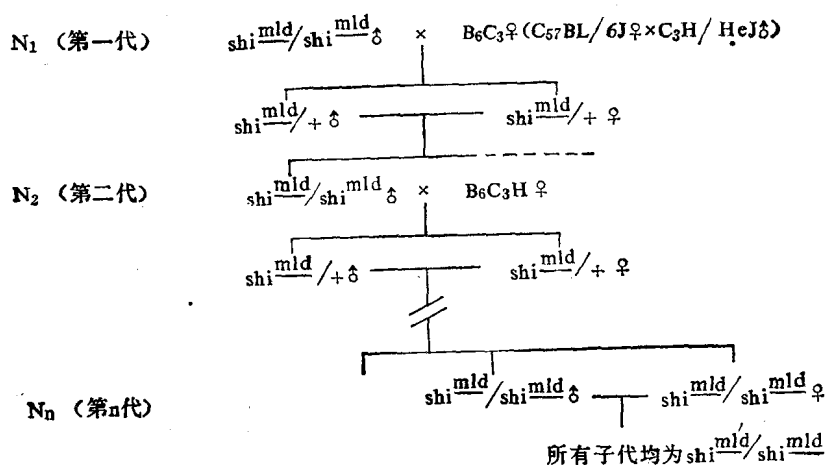


图 2 Shi^{mld} 变异鼠基因转移至 B_6C_3H

Ⅲ. 利用药物造成脱髓鞘体外培养模型 阿糖胞核嘧啶 (cytosine arabinoside, Ara-C) 是有丝分裂时 DNA 合成的抑制剂, 临床上用作抗肿瘤药物。对新生正常小鼠小脑培养组织以 Ara-C 处理后, 使少突胶质细胞停止髓鞘包卷功能而并不影响成熟的大型神经细胞。本实验室自 1987 年起, 分别以国产 Ara-C (上海第十二制药厂) 及美国 Gibco 公司的 Ara-C, 以不同浓度的筛选, 而采用 Ara-C (第十二制药厂) 浓度为 $10\mu\text{g/ml}$, 体外培养 7 天为可取的标准。培液成分为: 50% 胎牛血清, 25% Dulbecco's MEM 及 25% 平衡盐液 (含 2.4% 葡萄糖)。一周后清洗掉 Ara-C, 代之以常规培液。实验结果在 3~4 周后明显显示: 用 Ara-C 处理过的培养标本无任何髓鞘形成而对照组 (不加 Ara-C) 则有髓鞘形成 (图 3)。用 Ara-C 处理的脱髓鞘培养模型的建立, 进一步说明了少突胶质细胞在髓鞘形成中的主动作用; 尽管有正常的神经元及其轴突存在, 没有成熟的少突胶质细胞, 中枢髓鞘无法生成。

Ⅳ. 正常视神经与脱髓鞘培养标本的联合培养 既然上述两种脱髓鞘体外培养均能说明, 由于少突胶质细胞的缺陷而不能形成正常的中枢髓鞘包卷, 那末, 如果将正常的少突胶质细胞“引入”或“接种”到上述脱髓鞘培养标本上, 其结果如何呢? 我们选用了同种正常小鼠 (B_6C_3H 鼠) 的视神经作为供体。因为已知视神经在发生中来自间脑

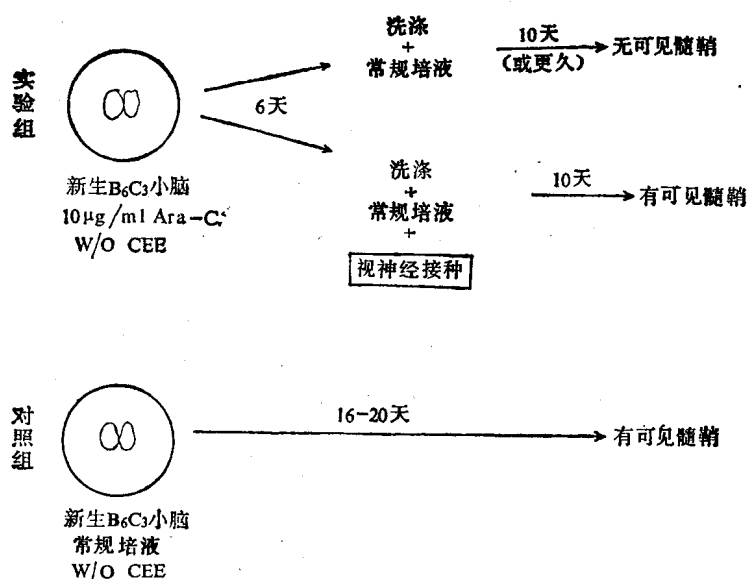


图3 阿糖胞核苷 cytosine arabinoside (Ara-C) 的影响

泡，属中枢神经白质纤维，不含神经元胞体。如图4所示，新生 shi^{mld} 小鼠脑常规培养1周后，接种一小段生后7~8天 (P7~8) 的 B₆C₃ 视神经，2周后在接种的视神经附近的 shi^{mld} 培养片上，可见到有明显的正常髓鞘形成：正常的少突胶质细胞自视神经向四周迁移，并对 shi^{mld} 的轴索形成正常的髓鞘包卷，在光镜及电镜下均得到证实。这种在联合培养下所形成的正常髓鞘，我们称之为“局部治疗”。同样方式的联合培养也在 B₆C₃ 视神经与由 Ara-C 处理过的 B₆C₃ 小鼠脑培养标本上进行，也能获得同样的“局部治疗”作用，如图3所示。

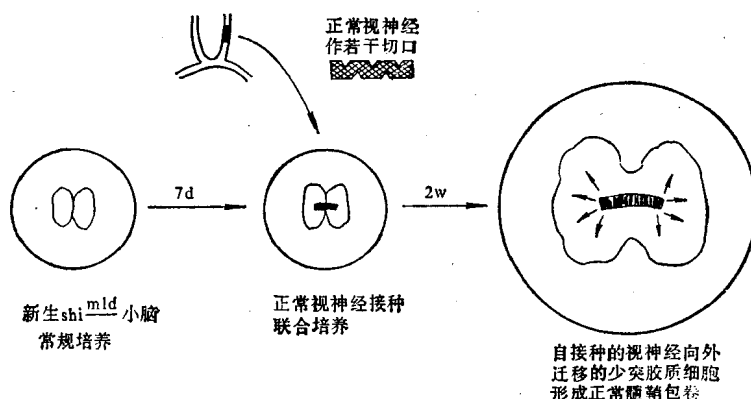


图4 正常视神经与 shi^{mld} 小鼠脑的联合培养

V. 异种视神经接种的联合培养 在上述同种视神经联合培养成功的基础上，我们进一步设想：如果以异种来源的少突胶质细胞作为供体，能否同样也能在联合培养中得到成功？1988年开始的初步尝试是乐观的。我们将正常的 Wistar 大白鼠的视神经作

为供体,接种到 shi^{ml} 或 Ara-C 处理过的小脑培养片上,也得到同样的结果。1988 年 11 月,在 Toronto 召开的第 18 届国际神经科学年会上,此工作作了介绍^[7]。研究提示,来自异种少突胶质细胞,在体外培养环境下,仍可具有形成中枢髓鞘包卷的能力与识别功能,并为异种脑组织之间的联合培养和临床脑移植工作提供参考。进一步工作将在较远的种系如兔或豚鼠等供主中采用。

我们曾应用了高效薄层层析 (HPTLC) 技术,对 shi^{ml} 及正常小鼠小脑的神经节苷脂 (ganglioside) 的微量分析^[8]。结果表明,神经节苷脂 G₁₁ 含量为相对恒定,但 G_{m1} 含量在 shi^{ml} 小脑较正常小鼠小脑减少 1/2。进一步以 MBP 免疫组化及以半乳糖脑苷脂 (GC) 标记少突胶质细胞,以胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 来标记星状胶质细胞,以快速蛋白液相层析 (FPLC) 来分析鸡胚浸出液 (CEE) 中促髓鞘生成因子以及利用中草药和无血清培养等等技术,将是本研究课题继续开展的方向。

参 考 文 献

1. 徐文桢,等. 四川多发性硬化的临床和实验研究. 四川省多发性硬化论文汇编, 1986.
2. 徐章纯,等. 多发性硬化症 151 例临床分析. 中华神经精神科杂志 1984; 17(6):377.
3. 沈馨亚,等. 新生 B₆C₃ 鼠小脑体外培养中的髓鞘形成. 神经解剖学杂志 1988; 4(1):29.
4. Baumann N. Preface to the international symposium on neurological mutations affecting myelination. Elsevier Press, 1980.
5. Shen Xinya, et al. Myelin-deficient (shi^{ml}) mutant allele; morphological comparison with shiverer (shi) allele on a B₆C₃H mouse stock. Brain Res 1985; 360:235.
6. 沈馨亚. 脱髓鞘变异鼠 shi^{ml} 小脑的体外培养观察. 上海第一医学院学报 1985; 12(6):401.
7. Shen Xinya, et al. Increased myelination in hypomyelinated mutant mouse cerebellum co-cultured with normal rat optic nerve. Symposium of the 18th Annual Meeting of Neuroscience (Abstract 48). Toronto; 1988:14.
8. 祝曙鸣,等. 脱髓鞘变异小鼠 shi^{ml} 与正常小鼠小脑神经节苷脂的微量测定. 上海医科大学学报 1988; 15(6):409.

绿脓杆菌的研究进展

浙江医科大学微生物学教研室 陆森泉 罗海波

绿脓杆菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 为条件致病菌,也是医院内感染的重要致病菌之一。本菌不仅常引起烧伤和创伤感染,且易引起代谢性疾病、癌症病人以及婴幼儿和年老体弱者发生重症感染。此外,尚可发生于手术或某些疾病治疗后(如导尿、气管切开、腰穿和静脉给药)的急性感染。据报道,由绿脓杆菌引起的菌血症和肺炎的病死率达70%,而在烧伤败血症中的病死率高达80~100%。为了控制绿脓杆菌引起的多种感染,现将我国近年来有关绿脓杆菌的分群(型)、绿脓杆菌感染的免疫防治、快速鉴定以及抗菌谱等研究进展介绍如下。

I. 绿脓杆菌的分群(型)

1. 血清学分群(型) 为了提高对绿脓杆菌感染的防治手段,国内陆续开展了绿脓杆菌分群(型)工作。80年代以来,王世鹏等(1982)制备了绿脓杆菌12个血清群(I→XII)标准血清,并以该血清对成都等6个城市分离的213株绿脓杆菌进行了鉴定,结果鉴定菌株数为210株(分群率为98.5%)^[1]。嗣后,王世鹏等(1987)又对北京等18个省、市分离的1255株绿脓杆菌作了鉴定,有1169株可作出鉴定。在1169株菌种中,以I、II、III群占优势,其次为VII、VIII、IX群;IV、V、VI、XI、XII群较为罕见^[2]。王世鹏等(1988)研制了国际抗原分型系统(IATS)的绿脓杆菌分型血清(17个血清型),经对全国6个城市临床分离的782株绿脓杆菌分型考核,证明试制的血清凝集力强,特异性好,其分型率为97.1%。其主要血清型为6型,其次为3型、4型、5型、11型、1型、9型、2型、16型、8型,较少见的为10型、17型、7型、13型和15型,未发现12和14型^[3]。该分型血清较现今各国生产的分型血清分型率高,解决了美国Difco公司试剂中未曾解决的7型和8型血清的特异性问题,但仍有0.9%的菌株不被IATS 17型血清凝集。

2. 绿脓菌素分型 郭宝福等(1986)用Darrell和Wahba方法对我国辽宁等9个省、市的病人烧伤创面、外伤感染、血尿中分离的217株绿脓杆菌进行了绿脓菌素分型。结果产生绿脓菌素者有185株,不能产生者32株,分型率为85.3%。共分出19个绿脓菌素型,其中以6、8、9型最多,10型及17型较少。此外尚有一个不产生绿脓菌素的NT型^[4]。

李建南等(1988)选用Gillies和Govan 8个绿脓菌素指示菌对西安市11所医院分离的118株绿脓杆菌作菌素分型,结果有98株能予定型,共有24个菌素型,型别分布以1型最多,其次为NT型、3型、46型、18型。作者发现菌素型与血清型之间有一定关系^[5]。

绿脓杆菌的定型目的,系对微生物的型别作出鉴定,并作为追踪传染源和流行病学调查的重要工具,此外对于人和动物自动免疫和被动免疫时所必需。绿脓杆菌分型法目前计有血清学分型、菌素分型和噬菌体分型等,在国内以前两法报道较多。

II. 绿脓杆菌感染的免疫防治

绿脓杆菌感染,尤其是引起大面积烧伤病人感染,由于目前可选用的抗生素很少,因此从免疫疗法入手是多年来临床医师迫切期待与关注的问题。为了丰富防治手段,可以从主动免疫、被动免疫和过继免疫等方面的研究着手。

1. 主动免疫

1) EP 菌苗 张雅萍等(1978)首先应用绿脓杆菌内毒素蛋白菌苗(EP 菌苗)免疫12例烧伤病人,当免疫后全部病人血清中抗体效价升高,其中9例免疫后7~14天抗体效价达高峰(1:16~1:256),一般比免疫前高4~8倍,从而表明EP菌苗可提高病人体液免疫功能。其后,卢东升等(1981)以EP菌苗间隔不同时间免疫家兔,观察外周血中嗜中性粒细胞的吞噬功能和杀伤功能的动态变化。结果证实,用EP菌苗免疫后,嗜中性粒细胞的吞噬杀菌功能均明显提高,表明EP菌苗可有效提高机体的非特异性细胞免疫功能。同时也阐明了伴随EP抗体效价的升降,嗜中性粒细胞的吞噬功能也发生相应的变化,但吞噬功能的增强和抗体产生水平并不完全一致^[6]。

赵津生等(1984)将研制成的EP菌苗接种于小鼠,能对1~11型绿脓杆菌感染获得良好保护作用;家兔接种EP菌苗能产生特异性抗体,2周内效价可达1:768,然后逐渐下降,此种保护性抗体可保持5~6周。中性粒细胞数量明显增多,且吞噬力强。此外对400例临床病例观察,EP菌苗不仅能增强宿主免疫功能,缩短疾病过程,增高治疗率,且能控制耐药的绿脓杆菌感染。EP菌苗毒性低,副作用小,价廉,应用方便。

2) PA-L 菌苗 由于从绿脓杆菌中能提取D-半乳糖专一性的拉克丁(Lectin, PA-L),且证实PA-L有增强小鼠抗PA感染能力,因而安云庆等(1987)认为PA-L可能作为疫苗或多价疫苗的一个组成部分。他的实验结果表明,PA-L不但对同型绿脓杆菌,而且对其它某些不同血清型绿脓杆菌感染有免疫保护作用。此种非特异性保护作用对PA-L疫苗的研制可能有重要意义,然而PA-L与EP疫苗的型非特异性保护作用相似,它们均不能抗御所有血清型绿脓杆菌感染的攻击。为了有效控制绿脓杆菌各血清型感染,可以考虑用PA-L混合疫苗^[7]。

鉴于PA-L易于制备,毒性较低,对绿脓杆菌感染有显著免疫保护作用,故有可能成为抗绿脓杆菌感染的新型疫苗。

3) 多糖菌苗 曹祖仲等(1988)自绿脓杆菌S菌株(S₃b和PA₃)提取的粘多糖(slime polysaccharide, SPS)具有免疫原性和抗原特异性。在绿脓杆菌感染的烧伤病人体内有SPS抗体,该抗体能被动保护小鼠耐受绿脓杆菌5个LD₅₀攻击。基于SPS抗体具有保护小鼠抗绿脓杆菌攻击作用和含有SPS抗体的烧伤病人未出现菌血症,故可进一步研究SPS作为绿脓杆菌多糖菌苗用于防治绿脓杆菌感染^[8]。

2. 被动免疫 王世鹏等(1985)以我国常见的绿脓杆菌主要菌群(I、II、III、VII群代表株)制成多价绿脓杆菌菌苗免疫献血员,此在国内尚属首次,并研制出冻干绿脓杆菌免疫血浆(PIP),凝集效价为1:40~1:320,并进行下列试验:

1) 被动保护试验 小鼠腹腔内注入1:1稀释的PIP,继而用活菌攻击。结果PIP对同群菌株感染可抗击8~15个LD₅₀,对异群(8,9群)分别可抗击7个或11个LD₅₀。

2) 临床防治疗效观察 经第三军医大学和泸州医学院等8个医院共观察36例严重

烧伤病人和 10 例呼吸道绿脓杆菌感染病人。前者中有 27 例为预防性使用, 用 PIP 后, 平均烧伤面积为 63%, 22 例 (81.5%) 达到预防目的。9 例为治疗性使用, 其中 6 例入院前出现绿脓杆菌败血症, 用 PIP 后有 4 例血培养阴转并痊愈出院; 3 例创面严重感染者也得到控制。呼吸道感染的 10 例中有 9 例经 PIP 治疗后痰培养阴转, 咳嗽次数明显减少, 病情基本得到控制^[9]。

3. 过继免疫 杨明久等 (1983) 将绿脓杆菌免疫于小白鼠, 从鼠的脾、肝脏中抽提免疫核糖核酸 (i-RNA), 用 i-RNA 经腹腔注射或在试管内致敏小白鼠腹腔细胞, 表现的噬菌作用与正常细胞对比均明显增强。动物实验证明用 i-RNA 致敏的小白鼠对绿脓杆菌的攻击有较高的抗感染保护作用^[10]。i-RNA 在抗绿脓杆菌治疗上已取得了初步效果, 亦未发现毒性、热源性和过敏性反应等副作用。我们认为 i-RNA 作为抗绿脓杆菌感染是一种有效的免疫制剂, 值得进一步探讨和推广。

III. 绿脓杆菌的快速鉴定

1. 乙酰胺酶试验与 O 多价血清凝集试验 绿脓杆菌的常规鉴定系采用一系列生化反应, 不仅耗费人力物力, 且费时, 以致不能满足临床需要, 为此, 必须解决快速鉴定方法。李建南等 (1988) 根据绿脓杆菌具有特有的乙酰胺酶以及该菌“O”多价血清特异性较高的特点, 对西安市 11 所医院分离的 150 株可疑菌株用上法进行鉴定, 其中 118 株为绿脓杆菌。该 118 株菌株乙酰胺酶试验全部阳性, 115 株能被 O 多价血清凝集, 与常规生物学鉴定法符合率为 100%, 但快速鉴定法仅需 2 小时即可获得结果。为了进一步证实快速鉴定法的特异性, 作者用快速鉴定法对临床分离的 30 株非绿脓杆菌菌株 (含大肠杆菌、产气杆菌、变形杆菌、沙雷氏菌、多型模仿杆菌、硝酸盐阴性杆菌、肺炎杆菌、枸橼酸杆菌、痢疾杆菌、伤寒杆菌、副伤寒杆菌、鼠伤寒杆菌和葱头假单胞菌) 作了鉴定, 结果全部阴性。说明快速鉴定法具有结果正确、特异性高、简易快速等特点,

当遇到非典型绿脓杆菌时尤为适用^[11]。

2. 协同凝集试验 王世鹏等 (1982) 以 12 群绿脓杆菌代表株的 3~6 小时肉汤培养物与金黄色葡萄球菌 A 蛋白 (SpA) 含量丰富的 1800 株制备的协同凝集试剂进行试验。发现与用 18~20 小时斜面培养物作普通玻片凝集试验的结果基本一致, 但前法反应迅速而强, 在 10 分钟内即可出现明显凝集。用此两种方法对 53 株绿脓杆菌临床分离物的检查结果说明, 协同凝集试验能正确定出群 (型) 别的绿脓杆菌为 83%, 而普通玻片凝集试验为 71.2%。用 SpA 分群试剂的协同凝集试验可达到快速鉴定和血清学分群 (型) 目的^[12]。

IV. 绿脓杆菌抗菌谱

绿脓杆菌毒力较强, 对抗菌药物有广泛的耐药性, 因而给治疗带来一定困难。为了控制绿脓杆菌感染, 除了积极制备人工免疫制剂进行有效的防治外, 目前临床上仍寄希望于化学疗法。李建南等 (1988) 以 10 种抗生素对西安市分离的 118 株绿脓杆菌作药敏试验。研究结果表明, 对四环素和头孢噻啶均不敏感, 对链霉素和卡那霉素的敏感性极低, 对羧苄青霉素、妥布霉素和庆大霉素居中位; 对新霉素和多粘菌素 B 的敏感性明显高于其它抗生素。但前者只能用于局部, 且产生过敏者较多; 后者毒性较大, 只能个别选择性应用。目前丁胺卡那霉素是引人注目的药物。该药不仅对绿脓杆菌敏感性较高, 且其毒性仅与卡那霉素相仿^[11]。朱百荣等 (1988) 用六种抗生素对 120 株绿脓杆菌作

药敏试验。实验表明,多粘菌素B效果最好,但有毒性,仅能供局部使用;其次为妥布霉素和庆大霉素,其敏感率分别为65.8%和59.16%^[13]。兰茂功等(1989)将医院中分离的152株绿脓杆菌用19种抗生素进行药敏试验。结果证实该菌对多粘菌素B和丁胺卡那霉素的敏感性高达100%,其次为妥布霉素和新霉素,其敏感的百分率分别为94.7%和86.84%^[14]。

据此,我们认为丁胺卡那霉素和多粘菌素B为治疗绿脓杆菌感染的理想药物,尤其是前者毒性小,敏感性高,有可能逐步成为治疗烧伤者严重感染的首选药物。

参 考 文 献

1. 王世鹏,等. 绿脓杆菌分群血清的研制. 中华微生物学和免疫学杂志 1982; 2(1):22.
2. 王世鹏,等. 1255株绿脓杆菌的血清学分群及菌群分布调查分析. 中华微生物学和免疫学杂志 1987; 7(2):125.
3. 王世鹏,等. 绿脓杆菌国际抗原分型系统(IATS)分型血清的研究. 中华微生物学和免疫学杂志 1988; 8(4):228.
4. 郭宝福,等. 绿脓假单胞菌217株菌素型别分布. 中华微生物学和免疫学杂志 1986; 6(4):283.
5. 李建南,等. 绿脓杆菌血清学分群和绿脓菌素分型的研究. 医院感染 1988; 2(1):38.
6. 卢东升,等. 绿脓杆菌内毒素蛋白菌苗对细胞吞噬功能的影响. 中华微生物学和免疫学杂志 1981; 1(1):33.
7. 安云庆,等. 绿脓杆菌拉克丁(Lectin)主动免疫对小鼠抗绿脓杆菌感染的实验研究. 中国免疫学杂志 1987; 3(1):22.
8. 曹祖仲,等. 绿脓杆菌粘多糖的理化性质和免疫学特性. 中华微生物学和免疫学杂志 1988; 8(4):224.
9. 王世鹏,等. 冻干绿脓杆菌人免疫血浆的研制和应用. 中华微生物学和免疫学杂志 1985; 5(2):72.
10. 杨明久,等. 抗绿脓杆菌i-RNA的免疫活性研究. 中华微生物学和免疫学杂志 1983; 3(2):124.
11. 李建南,等. 绿脓杆菌快速鉴定和耐药谱分型探讨. 医院感染 1988; 2(3):133.
12. 王世鹏,等. 金黄色葡萄球菌A蛋白协同凝集试验用于绿脓杆菌快速血清学分群. 中华微生物学和免疫学杂志 1982; 2(3):161.
13. 朱百荣,等. 120株绿脓假单胞菌的分型及药物敏感试验. 浙江医学 1988; 10(1):20.
14. 兰茂功,等. 杭州市125株绿脓杆菌的血清分群及抗生素敏感试验. 浙江医科大学学报待发表.

病毒学的研究与临床

浙江医科大学微生物学教研室 朱圣禾

当前病毒学的研究已涉及生物科学,基础医学和临床医学等各个领域。病毒与肿瘤、免疫、自身免疫性疾病,并与其它多种疾病密切相关,近年来国内外对此研究非常活跃。本文着重从国内临床病毒方面的部分研究进展作一简要介绍。

I. 肝炎病毒

1. 乙型肝炎病毒

近年来,有关乙型肝炎病毒(HBV)感染的防治研究较多。易健如和刘崇伯等用免疫电镜、免疫组化、Southern 吸印转移和核酸杂交等技术证明 HBV 可经围产期及子宫内途径传播后,以乙肝疫苗给新生儿及易感人群进行预防受到重视。刘氏等用乙肝疫苗阻断围产期母婴传播进行了观察。HBsAg 阳性母亲的新生儿给以国产 HBsAg 血源氢氧化铝疫苗,保护率为 60~93%,效果理想。以乙肝血源疫苗加高价乙肝免疫球蛋白(HBIG)给新生儿免疫,也可达到同样效果。康庸等观察了 HBIG 加乙肝血源疫苗预防乙型肝炎病毒围产期传播的效果。对 e 抗原阳性 HBsAg 携带者的新生儿在出生后 48 小时内肌注 400u/ml HBIG,于出生后 1、2、6 个月肌注乙肝疫苗各 30 μ g。受免疫婴儿 HBsAg 携带率明显低于未免疫组,免疫后保护率达 91.99%^[1]。对 e 抗原阳性产妇的婴儿用国产乙肝血源疫苗后的免疫应答曾进行了 4 年的观察,33 例中 28 例抗 HBs 持续阳性,其中 60% 以上婴儿抗体持续在保护水平。

利用基因工程技术大规模生产制备疫苗所需的 HBsAg,克服乙肝血源疫苗来源困难的问题。邱荣国等观察了基因工程转化细胞株 MT-5 中 HBsAg 的表达,发现 HBsAg 的表达在培养 48 小时收获最佳。实验证明 MT-5 细胞中存在重组 S 基因,能合成并分泌 HBsAg,可望用于生产基因工程乙肝疫苗^[2]。

关于乙型肝炎的治疗问题,近年研究表明慢性乙型肝炎病人细胞免疫功能降低,因此,用免疫学方法进行治疗以提高病人的免疫功能甚为重要。在免疫制剂中常用干扰素。熊开钧等用小剂量人白细胞干扰素给 HBV 感染者治疗 3 个月,治疗后 HBsAg 滴度明显下降,抗原阴转率为 65%。干扰素与无环鸟苷联合应用更好。给慢性病人和病毒携带者肌注干扰素一次 6 万 U,每周 3 次共 3 个月,静脉输注无环鸟苷每天每公斤 15mg,每月 20 天,疗程 3 个月,其疗效较单独用为佳。

2. 甲型肝炎病毒

1979 年,Provost 首先在组织培养中培养甲型肝炎病毒(HAV)获得成功,国内自 1984 年以来,开始了此项研究。李成明等用我国建株的人胚肺 2 倍体细胞 2BS 和 SL₇ 从急性甲型肝炎病人粪便中分离到 HAV。增殖数代后,繁殖周期从一个半月减少至 3 天,为甲肝疫苗的制备开拓了良好前景。1987 年毛江森等根据猴体试验,选择了 H₂M₂₀K₅(32℃) 毒株以试制甲肝减毒活疫苗。随后董德祥等报道了用该株在 KMB₁₇ 人胚肺二倍体细胞上制备了实验性甲肝减毒活疫苗。静脉或皮下接种疫苗的 12 只猕猴,

全部产生抗 HAV 抗体, 未出现临床明显肝炎指征。疫苗的免疫原性和安全性在猴体得到了证实^[3]。

抗 HAV 单克隆抗体的研制成功, 为甲型肝炎的特异性诊断提供了有效方法。以此单克隆抗体检测病人粪便中 HAV 时, 病毒滴度较用人抗体高 2~8 倍。郑纪山等 (1988 年) 将 HAV 抗原免疫荧光阳性的人外周血单个核细胞冻融后接种 PLC/PRF/5 细胞, 分离到两株 HAV, 经形态学和血清学观察, 发现 HAV 不仅游离在血浆中, 而且伴随白细胞存在^[4]。

3. δ 型肝炎病毒

δ 型肝炎病毒 (HDV) 必须依附 HBV 才能复制, 临床表现亦与乙型肝炎重叠感染, 是乙型肝炎慢性倾向和病情加重的重要因素。1977 年 Rizzetto 等发现 HDV 以来, 各国均有病例报告。某些高发地区或国家, 该病毒感染率为 40~50%, 爆发流行时高达 80% 以上。抗 δ 抗体检出率以欧美为高, 亚洲较低。1984 年北京地区人群抗 δ 抗体检出率为 2%。1988 年, 刘寿鹏等报道在青海省藏族 562 名 HBsAg 携带者中, 抗 δ 抗体阳性 17 人, 而在 332 名汉族 HBsAg 携带者中无一例阳性。最近, 买凯等报道我国 11 个省、市、自治区 1027 人的抗 δ 抗体测定结果。北京、上海、广西、四川、黑龙江、福建、辽宁及河南等地未检出阳性, 而内蒙、新疆和西藏的阳性率为 4.3%^[5]。此结果提示我国 δ 型肝炎病毒感染呈明显地方性散发特征。应重视其感染对慢性肝炎形成的意义。

II. 某些疾病病毒病因探讨

1. 心肌炎

国内病毒性心肌炎病例颇多, 但缺乏病原学证据。近年来在长春和武汉等地调查, 证实该病主要由柯萨奇 B 组等肠道病毒和腺病毒引起。长春地区报道的 20 例心肌炎病人血液中曾分离到柯萨奇 B₁ 病毒 2 株, B₃ 和 B₅ 各一株。从对健康人血清流行病学调查中, 发现 40% 具有柯萨奇 B 组病毒抗体, 18.4% 同时存在两型以上抗体。提示柯萨奇 B 组病毒与心肌炎有密切关系, 且该病毒普遍存在于健康人群中^[6]。武汉地区则从患心肌炎的小儿咽拭和粪便标本中分离出病毒, 阳性率近 27%, 主要为腺病毒和柯萨奇 B 组病毒。

2. 类风湿性关节炎

近年来, EB 病毒 (EBV) 与类风湿性关节炎 (RA) 间的关系受到重视。试验发现 RA 病人血清和滑液中 EBV-VCA-IgG 抗体阳性率及滴度明显高于正常人及其它关节病人。EBV 和抗 EBV 抗体参与 RA 病人体内免疫复合物的形成, 可能是 RA 的发生原因。有一种抗原称类风湿性关节炎相关核抗原 (RANA), 可从转化的 B 淋巴细胞株中获得。栗占国等用间接免疫荧光法, 证实了 RANA 只存在于 EBV 感染的细胞中, 是一种 EBV 相关抗原, 进一步提示 EBV 感染与 RA 的密切关系^[7]。

3. 病毒性腹泻

病毒性腹泻病原很多, 我国用病毒核酸电泳、电镜观察、抗原检测和病毒分离等手段, 几年来陆续报道小儿和成人的病毒性腹泻除由轮状病毒和副轮状病毒引起外, 尚有腺病毒、星状病毒、冠状病毒、环状病毒和小圆病毒等。1987 年张新生等在昆明地区病毒性腹泻婴儿粪便中又发现了一种新的病毒颗粒。当地健康成人中该抗体阳性率达

11.7%。这种颗粒与已知的各种腹泻病毒的大小和形态结构不同。因发现于昆明地区干海子,故暂名“干海子”因子。

4. 其它

有几种新的或罕见的疾病,近年国内有相应的病例及病毒学证据的报道。如1985~1986年发生在贵州省纸坊村等地的一种新的传染性纸坊病,国内外未见报道,主要症状为高热、乏力、肌痛和游走性肌肉痉挛,2~4天内死亡。从病人和接触者粪便中,病毒分离率21~44%。病毒为RNA型25nm小颗粒,经鉴定系埃可3型病毒;另一种为流行性红斑性肢痛症,其症状为肢端发红、并有烧灼性疼痛的综合征,病因未明。最近郑志明等在湖北该病爆发性流行时,从病人咽拭分离到一种痘病毒。目前,世界上从咽拭直接分离痘病毒报道尚属罕见。

III. 病毒与肿瘤

1. EB 病毒

动物试验证明EB病毒(EBV)有致癌性,该病毒与人的鼻咽癌关系十分密切。鼻咽癌在我国某些地区人群中是一种男性常见的肿瘤,血清流行病学表明,EBV抗体在高发区(如我国东南各省)显著高于低发区。近年来曾毅等建立了该病毒衣壳抗原(VCA)和早期抗原(EA)的IgA抗体检测方法,以早期诊断鼻咽癌,结果令人满意。为提高特异的EA IgA抗体检出率,金传芳等又建立了蛋白印迹法,从质粒中获得EA。该法特异、敏感、简便。检测鼻咽癌病人、其它肿瘤病人和正常人EA IgA的阳性率分别为97%、10%和0%^[8]。

在正常人某些细胞中可存在EB病毒基因,曾毅等提出EBV诱导物可通过呼吸而粘在鼻咽部粘膜,从而起到促癌作用。检测广西自治区鼻咽癌高发地区一些市县公路和江河两旁桐油树下泥土,诱导EBV的阳性率高达40~58%。钟建明等又发现除桐油树外,了哥王、桤曲草等处的泥土对EBV EA也有诱导作用。在这泥土下生长的绿豆芽、芥菜、红薯藤和空心菜等也有此作用^[9]。许多中成药亦可诱导EBV EA,曾毅等试验了350种中成药,证明巴豆霜、千金霜和甘遂等有诱导作用。用于妊娠引产的芫花酯乙和芫花提取液也能促使EBV对淋巴细胞的转化。此外,纪志武等发现45.3%中国男子的精液也含激活EBV的物质,子宫颈部的厌氧菌代谢产物与精液有协同诱导作用,前者可能是宫颈癌的促癌物^[10]。

研究也发现许多干扰EBV基因表达的理化生物因素,如中子、亚硒酸钠、二甲亚砷、干扰素和人参提取物,均能抑制EBV抗原的形成及肿瘤细胞的增殖。

2. 乳头瘤病毒

近年来,人们注意到人乳头瘤病毒(HPV)感染与人宫颈癌的发生发展有一定关系。司静懿等以HPV的DNA为探针,通过核酸杂交法检测宫颈鳞状上皮细胞癌病人活检标本,HPV-16 DNA的检出率为72%。为了及早发现子宫颈的HPV感染,舒珉俐等应用免疫组织化学过氧化物酶-抗过氧化物酶(PAP)法检查慢性宫颈炎病人组织内的HPV抗原,阳性率为33.66%,而正常对照均为阴性。最近孟祥金等用斑点杂交技术检测宫颈癌病人标本中HPV DNA序列,结果HPV16、18和11型DNA阳性率在宫颈癌分别为43%、8%和4%,其HPV16型检出率明显高于慢性宫颈炎和宫颈不典型增生病例,其结论也提示HPV与宫颈癌发生有关。孟氏又以免疫组化PAP染色

检测宫颈癌病人组织内单纯疱疹Ⅱ型病毒 (HSV-2) 抗原, 证明部分病例可同时有 HPV DNA 和 HSV-2 抗原, 提出两病毒在宫颈癌发病中可能起协同作用^[11]。

值得注意的是某些药用植物, 如巴豆油、了哥王和黄芩花等不仅能诱导 EBV EA, 且在兔乳头瘤模型证明, 也促进乳头瘤病毒的生长。因此, 这些促癌物与 HPV 感染及人癌的关系值得进一步研究。

3. 肿瘤的病毒治疗问题

1979 年 Faye 提出某些对人和动物无致病性的病毒可能抑制肿瘤细胞生长。1984 年黄祯祥用新城鸡瘟病毒 (NDV) 治疗小鼠艾氏腹水癌和甲型流感病毒治疗小鼠 S₁₈₀ 腹水癌, 治愈率 50~60%。彭通才等用两种病毒 (NDV 和流感病毒, 或 Sindbis 病毒和流感病毒) 两次治疗小鼠 S₁₈₀ 腹水癌, 明显提高治疗效果, 小鼠 3 个月后存活率比一次单剂治疗约高 30%^[12]。病毒的抗癌作用可能直接破坏瘤细胞; 可能激活了巨噬细胞和自然杀伤细胞; 或通过诱生干扰素、补体及抗体等介导肿瘤免疫作用。有动物实验证明, 病毒感染可增强肿瘤细胞的抗原性, 此种抗原性的增强与病毒抗原在细胞膜上的表达程度有关。

IV. 抗病毒感染研究

治疗病毒性感染性疾病除用病毒唑等化学药物及干扰素等免疫制剂外, 应用中草药进行治疗则是我国的特色, 近来这方面的研究颇多。

几年来许兆祥等对许多国产植物和中草药的抗病毒作用进行了研究, 试验了萝卜属和胡萝卜提取物在组织培养中对水疱口炎病毒的抗感染活性。将测试提取物在病毒攻击前前置细胞中孵育 18 小时, 则抑制病毒活性非常明显。至于抗病毒机理, 可能由于这些蔬菜植物系良好的干扰素诱生剂^[13]。小鼠体内试验也证明白萝卜提取物对乙型脑炎病毒的感染有保护作用。蛇瓜和瓠子芽提取物也有抗病毒活性, 这些植物在动物体证实均为干扰素诱生剂。瓠子芽对小鼠 NK 细胞亦有明显激活作用。实验证明它们可以直接或通过促进机体免疫功能而达到抗病毒感染目的。商陆常用以治疗宫颈糜烂和疮疖等病, 尹明标等证明其嫩叶提取物有明显抗单纯疱疹Ⅱ型病毒活性。黄芪也能激活干扰素的产生, 从而发挥抗病毒感染的作用。杨英珍等证明黄芪对柯萨奇 B₂ 病毒感染引起大鼠心肌病变有明显保护作用^[14]。其研究结果为进一步防治急性病毒性心肌炎提供了线索。

病毒唑有广谱抗病毒作用, 对多种 DNA 及 RNA 病毒均有效。向近敏等最近报道用病毒唑治疗肾病综合征出血热, 经临床和实验室详细观察, 证明能改善症状, 缩短病程, 降低病死率^[15]。肾病综合征出血热病人存在循环免疫复合物和补体的激活, 在肾脏及血管内皮等处有广泛的免疫复合物沉积, 导致相应血管改变和组织损伤。肖书渊等证实病毒唑治疗后的病人 IgG 和 IgM 量降低, 因而减少免疫复合物的形成, 有利于改善病情。

最后, 需强调的是病毒可能在许多自身免疫性疾病、免疫综合征、亚急性和慢性进行性神经疾患中起重要作用。内、外、妇儿、眼耳鼻喉、皮肤和口腔等许多疾病往往与病毒感染有一定联系, 这些工作在我国报道极少, 今后尚需进一步进行研究探索。

参考文献

1. 康庸, 等. 高效价乙肝免疫球蛋白加乙肝疫苗预防乙肝病毒围产期传播效果观察. 中华微