

NK
-jiangzuo-

内科 讲义 座

杨超前 王心禾 主编

11

人民卫生出版社

内 科 讲 座

——传 染 病

(第 11 卷)

杨超前 王心禾 主编

熊开钧 罗端德 编
蔡伟民 韩才英

人 民 卫 生 出 版 社

内科讲座

——传染病

(第 11 卷)

杨超前 王心禾 主编

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

人民卫生出版社印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 19¼印张 449千字

1982年11月第1版第1次印刷

印数：1—20,600

统一书号：14048·4250 定价：2.00元

出版说明

内科讲座系我社将陆续出版的一套大型临床参考书，主要介绍内科领域的临床经验、科研成果、医学进展，供有一定临床经验的内科医师学习提高用。本书内容新颖、实用、广泛。全套暂定 15 卷，即：

第 1 卷 内科基本理论与实践

第 2 卷 呼吸系统疾病

第 3 卷 心血管系统疾病

第 4 卷 胃肠疾病

第 5 卷 肝胆胰疾病

第 6 卷 血液系统疾病

第 7 卷 泌尿系统疾病

第 8 卷 内分泌系统疾病

第 9 卷 神经系统疾病

第 10 卷 精神疾病

第 11 卷 传染病

第 12 卷 寄生虫病

第 13 卷 变态反应疾病

第 14 卷 老年疾病

第 15 卷 肌肉和关节疾病

前 言

近年来国内外对传染病学研究有了较大的进展，特别是免疫学、微生物学、生物化学和药理学等基础学科的发展，大大地推动了传染病学研究。为帮助传染病专业医师了解国内外传染病学方面的动态，我们编辑了《内科讲座》第11卷传染病，并以此悼念本书主编之一杨超前教授。

本书不同于一般教科书，并不强调其系统性，而是根据某一疾病的重要进展，较为详尽地加以论述，并力求理论结合实际，讲深讲透。

在编辑过程中得到武汉医学院流行病学教研室，附二院儿科、内科传染病小组及湖北省医学科学院微生物研究所等单位的支持和协助，特表谢意。

由于编者及参加写作人员的水平有限，不可避免地存在一些缺点、错误，热望广大读者能热情指出，俾使再版时得以改进。

编 者

于武汉医学院第一附属医院

1981年12月

目 录

1. 传染病的免疫治疗·····	1
2. 内毒素和内毒素血症·····	8
3. 病毒性肝炎抗原抗体系统·····	17
4. 病毒性肝炎与免疫·····	29
5. 重症型肝炎与肝功能衰竭·····	41
6. 病毒性肝炎与药物·····	52
7. 病毒性肝炎与妊娠·····	61
8. 病毒性肝炎的肝外损害及其表现·····	70
9. 肠道病毒感染的临床表现·····	77
10. 病毒性胃肠炎·····	86
11. 呼吸道病毒感染·····	92
12. 虫媒病毒性脑炎·····	100
13. E B病毒和传染性单核细胞增多症·····	108
14. 出血热类疾病·····	114
15. 流行性出血热与腹膜透析·····	127
16. 全身性感染对肝脏的损害·····	137
17. 支原体感染·····	145
18. 衣原体感染·····	153
19. 肠外阿米巴病的发病机理、临床表现和治疗·····	160
20. 细菌性痢疾的研究进展·····	166
21. 伤寒与免疫·····	171
22. 近年来伤寒、副伤寒研究的情况·····	176
23. 非伤寒沙门氏菌病·····	184
24. 副霍乱的流行病学与预防·····	189
25. 副霍乱的发病原理和临床治疗进展·····	199
26. 金黄色葡萄球菌肠炎的诊断和防治·····	206
27. 葡萄球菌引起皮肤损害及其表现·····	210
28. 急性细菌性脑膜炎的分类及治疗·····	218
29. 脑膜炎双球菌感染的若干问题·····	224
30. 深部真菌病的治疗·····	233
31. 钩端螺旋体病肺大出血型的发病机理、诊断和治疗·····	243
32. 钩端螺旋体病的流行病学与预防·····	247
33. 钩端螺旋体病神经系统并发症·····	255
34. 发热待查·····	263
35. 白喉的研究进展·····	273
36. 酶联免疫吸附试验及其在传染病中的应用·····	280
37. 液体疗法在传染病中的应用·····	289
索引·····	298

传染病的免疫治疗

郝 连 杰

一、被动免疫·····	2
(一) 特异性免疫球蛋白制剂·····	2
(二) 非特异性免疫球蛋白制剂·····	3
二、免疫增进剂治疗·····	3
(一) 干扰素·····	3
(二) 免疫核糖核酸·····	5
(三) 转移因子·····	5
(四) 胸腺素·····	6
(五) 左旋咪唑·····	6
三、免疫抑制剂治疗·····	6
(一) 肾上腺皮质激素·····	7
(二) 硫唑嘌呤·····	7
(三) 环磷酰胺·····	7

由于化学药物及抗菌素的进展及在传染病中广泛的应用，的确对传染病的病因治疗，起着极其重要的作用。但是传染病的防治仍然存在不少问题，不是单纯应用抗菌素所能解决。例如：①虽然不断有新的抗菌素及其衍化物发现与合成，但是病原体的耐药性也不断增加，各种新的抗菌素的涌现，仍不能满足临床的需要，而且有些抗菌素具有一定的毒性作用。②有一些病原体如病毒，目前还缺乏控制的药物。③病原体及毒素所造成的损伤，也不是抗菌素类药物所能防止，如白喉外毒素对心肌的损伤等。④有一些感染的临床表现，在某些人特别严重，甚至种痘亦可致死。目前认识到，发病的原因，不仅与病原体感染的量与毒性有关，更重要的是在于机体的免疫力，若机体存在着某种先天性或继发性免疫缺陷，如细胞免疫缺陷或体液免疫缺陷，或因缺乏某一个补体成份等，均容易导致反复的严重感染。尤其是当前由于免疫抑制剂及肾上腺皮质激素的广泛而大量的应用，往往使机体的免疫反应受到抑制，存在着继发性免疫缺陷，成为严重感染的内在原因。此外，也有一些感染的病理改变，不是由病原体本身所引起，而是由宿主的免疫反应所造成的损伤。

因此，在传染病的防治中，除了应用针对病因的药物外，人们长期以来都知道，必须加强机体的防御力量来战胜传染病。例如平时的体格锻炼，疾病时适当的休息与营养，维生素的供给等，尤其是在感染时应用维生素丙更有必要，因维生素丙具有非特异性抗

细菌、真菌及病毒的作用，可促进抗体生成，增进白细胞的吞噬作用，提高机体的抵抗力。此外，严重感染时，临床上往往强调加强支持疗法，必要时输以新鲜血液和血浆。输血可以被动地输入免疫淋巴细胞、巨噬细胞、抗体、补体以改善病人的免疫状况，对帮助病人增加对感染的抵抗力，促进康复，确实具有一定的作用。

由于免疫学研究的进展，人们对于免疫功能失调的致病作用有了新的认识。虽然这些认识大多还处于试验研究阶段，应用于临床实践者仍很少，但却为人类防治疾病开辟了新的途径。本文将从被动免疫、免疫增强剂及免疫抑制剂三方面，重点介绍传染病免疫治疗的一些进展。

一、被动免疫

被动免疫，即将免疫物质如抗体被动输入机体，使之从低或无免疫状态迅速过渡到免疫保护状态的过程，亦称为人工被动免疫，临床上一般称为血清治疗。血清治疗的历史已近百年，早在 1890 年 von Behring 用白喉类毒素免疫马而获得抗毒素马血清，但这种异种血清抗毒素很易引起过敏反应。近年来由于应用提纯技术，而得到精制抗毒素，过敏反应已大为减少。

目前应用于临床的被动免疫生物制品有特异性与非特异性二类。

(一) 特异性免疫球蛋白制剂 (SIG) 此类制剂包括各种抗血清、抗病毒免疫球蛋白、抗某些细菌的免疫血清等，主要应用于下列几方面。

1. 种痘并发症 在机体免疫机能不全或丙种球蛋白缺乏的患者，接种痘苗后可引起痘性湿疹、坏疽、全身性发痘及种痘后脑炎等并发症，以往因没有特效药物治疗，病死率甚高。近年来应用特异性疫苗免疫球蛋白 (VIG) 进行治疗，或对天花病人的密切接触者进行预防，均有明显的效果。一般用每公斤体重 0.6 毫升，肌注；严重病例必要时加大剂量。

2. 外毒素所致疾病 如白喉、破伤风、气性坏疽及肉毒中毒，应用相应的抗毒素血清治疗，可获得显著疗效。但抗毒素必须早期应用，如白喉时早期应用抗毒素，可与外毒素相结合，阻止毒素对细胞内重要呼吸酶合成的干扰作用，从而消除毒素对心肌与神经的损害。抗毒素应用的量必须足够，如白喉病情越严重、伪膜面积越大，所需要的抗毒素量也越大。病变仅侵犯一侧扁桃体时只需用 5,000 单位，侵及二侧时需 10,000 单位，整个咽部及两侧扁桃体均受侵时需用 20,000 ~ 50,000 单位，而喉白喉则需用 50,000 ~ 100,000 单位抗毒素。

3. 百日咳及炭疽 应用于百日咳及炭疽的抗细菌血清及人体高效免疫球蛋白，虽对于改善症状有一定作用，但由于特效抗菌素的应用，抗血清临床上已很少应用。

4. 腺病毒感染及狂犬病 由于这些疾病尚缺乏特效治疗药物，因此目前采用抗病毒血清治疗仍有必要。应用抗腺病毒血清治疗小儿腺病毒性肺炎有较好的效果；抗狂犬病血清能中和病人体液中游离的病毒，是预防狂犬病发作综合措施之一。现主张，被狂犬咬伤后，除用地鼠肾或二倍体狂犬疫苗作自动免疫外，同时给予狂犬病抗血清作被动免疫，剂量的 50% (人制剂 20 单位/公斤) 作伤口局部浸润，余作肌注。

5. 乙型肝炎 目前针对乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 的高滴度抗 B 免疫球蛋白制品正在国外试用，认为在意外接触乙型肝炎抗原后，或在肾透析病人中作预防性应用，

有一定的保护作用。1977年曾在美国30个中心应用乙型肝炎免疫球蛋白治疗暴发性肝炎,并以人血清白蛋白为对照,结果两组并无差异,故认为外源性表面抗体无效。亦曾用来治疗慢性活动性肝炎,除有暂时性HBsAg下降外,未见效果。

(二) 非特异性免疫球蛋白制剂 (ISG) 即丙种球蛋白或胎盘球蛋白。丙种(胎盘)球蛋白是从血液或健康产妇的胎盘及产后血液中提取的生物制品,其主要成份为丙种球蛋白。丙种球蛋白中95%为IgG,仅含少量IgM及IgA。由于成人血液中含有多种抗体,因此可用作人工被动免疫。

丙种(胎盘)球蛋白的作用有两个方面:①被动免疫:通过输给易感机体,使之获得完全保护而阻止发病,或得到部分保护,从而减轻症状与缩短病程;②被动-自动免疫:输给易感抗体使之在部分保护下发生轻度感染,随后产生较持久的自动免疫力。目前主要应用于下列疾病:

1. 病毒感染 用于预防麻疹、甲型肝炎及腺病毒感染,效果比较肯定。如在接触麻疹之后,早期应用丙种球蛋白(0.25毫升/公斤)可获完全保护,但效果是暂时的,以后再次接触仍可发病;如给小剂量,仅能减轻症状,但过后能产生持久的自动免疫,可以防止再感染。丙种球蛋白可以预防甲型肝炎,肌注正常人丙种球蛋白0.02~0.12毫升/公斤,能预防或减轻临床症状,但不能完全防止感染,仍可发生隐性或亚临床型肝炎。此种被动免疫可持续3~6个月,其作用很可能是一种被动-自动免疫作用,即免疫球蛋白与甲型肝炎病毒同时在机体存在,在免疫球蛋白防止感染发生的同时,病毒仍可适当增殖,从而产生自动免疫。

2. 丙球蛋白缺乏症 如先天性无球蛋白血症和后天性低丙球蛋白血症时,易发生顽固性或反复发作的病毒性及细菌性感染,特别是上呼吸道感染;丙种球蛋白含有对低丙球蛋白血症病人常感染的细菌高度特异性的抗体,故这种替代疗法有高度疗效。

3. 败血症及内毒素血症 严重创伤感染、大面积烧伤感染、体质衰弱者及大手术后抵抗力降低的人,常可发生绿脓杆菌、大肠杆菌及变形杆菌等革兰氏阴性杆菌败血症或内毒素血症,如在用抗菌素同时早期给予丙种球蛋白,可能有一定的帮助。

二、免疫增进剂治疗

为了加强机体的防御功能,近年来国外进行了有关免疫兴奋剂的研究,以提高细胞、体液免疫及巨噬细胞吞噬功能。由于抗体的免疫功能往往因先天性或后天性因素而受损,免疫促进治疗的作用更为重要。免疫增进剂不仅是传染病防治的一个方向,而且为肿瘤防治研究提供了一个新途径。

(一) 干扰素 (Interferon) 为白细胞、纤维母细胞及淋巴细胞等多种细胞在病毒或其他刺激作用下产生的一种低分子量蛋白质。据认为干扰素并非直接作用于病毒,其作用可能是激活细胞使产生另一种抗病毒蛋白质,称为转译抑制蛋白质(translation inhibitory protein)。这种蛋白质与细胞的核糖体连结而改变其转译病毒的能力,因而阻止病毒复制。亦有人认为,干扰素能抑制转录病毒mRNA,使病毒不能复制。干扰素的作用是非特异的,不同于抗体,一种干扰素可同时对多种病毒有干扰作用;因此干扰素具有广谱抗病毒作用,并无抗原性,毒性小,反复使用不形成对病毒作用的耐受性,理论上是治疗病毒感染的理想药物。但是存在的问题是抗病毒作用不够强,有高度种属

特异性，即人用的干扰素必须用人或灵长类动物的细胞制备，不易制备大量、纯净、高浓度的干扰素制剂，因此价格昂贵，不能大量生产，限制了干扰素的广泛试用。

干扰素的生产方式有内源性与外源性两种：

1. 内源性干扰素 即人们试用模拟病毒核酸的人工合成物质来诱导干扰素的产生，这种干扰素诱导剂（Interferon inducer）能在机体内诱导干扰素的产生。当前最有效的干扰素诱导剂是一种人工合成的双股核糖核酸，它是由聚肌苷酸（polyinosinic acid）和聚胞嘧啶酸（polycytidylic acid）构成，简称 Poly I:C。这种诱导剂进入宿主细胞或把信息传到宿主细胞，可能激发宿主细胞基因的“去抑制作用”，而转录出干扰素的信使 RNA，信使 RNA 再翻译成蛋白质，即为干扰素。

2. 外源性干扰素

(1) 人白细胞干扰素 用新城鸡瘟病毒或仙台株流感病毒刺激人白细胞而产生。

(2) 人纤维母细胞干扰素 用新城鸡瘟病毒、疱疹性口腔炎病毒或 Poly I:C 刺激人二倍体纤维母细胞而形成。

临床应用干扰素治疗的疾病主要有：

(1) 流行性感 在感染 A₂ 型流感病毒之前 24 小时，从鼻腔内喷入白细胞干扰素，有一定的预防效果。现场观察，在流感流行时，首例发病后开始给药，干扰素组的发病率比对照组低 56~69%。

(2) 普通感冒 用 1,400 万单位的人白细胞干扰素滴鼻，可减少 4 型感冒病毒的感染率和症状。

(3) 乙型肝炎 在人体已应用外源性干扰素来治疗 HBsAg 阳性的慢性活动性肝炎，有报告用仙台株副流感病毒刺激人白细胞而制成的干扰素，每毫克蛋白含 10^6 单位的干扰素治疗 3 例 DNA 多聚酶阳性的、经肝活检证实的 HBsAg 阳性慢性活动性肝炎，剂量为 $6 \times 10^3 \sim 17 \times 10^4$ 单位/公斤/天，当疗程在 1 个月以上时，血清中 HBeAg 及 Dane 氏颗粒伴随的 DNA 多聚酶水平有持续性下降，2 例 HBsAg 水平显著下降，2 例 e 抗原消失。

(4) 狂犬病 用人白细胞干扰素肌注及鞘内注入感染狂犬病病毒的猴子，可使病死率从 9/10 下降至 2/10。

(5) 其他 干扰素对巨细胞病毒感染有抑制作用，对带状疱疹病有明显的临床疗效。

由于外源性干扰素不易获得，近年来多用干扰素诱导剂，如 Poly I:C 或其他小分子化合物如甾支青霉素（statolon）、泰洛龙（tilorone）等诱导生成内源性干扰素。在人体滴注 Poly I:C 0.1~1.0 毫克/公斤，注射后 12~24 小时血清中干扰素浓度达最高峰，变动于 8~500 单位/毫升，48 小时后已无干扰素活力。临床初步试用于防治呼吸道感染、病毒性角膜炎和病毒性脑炎，有一定的效果。有报告用 Poly I:C 治疗感染乙型肝炎病毒的黑猩猩，静滴 Poly I:C 每日一次，每次 3 毫克/公斤，7 天后改为隔日一次，再用 7 次，半年后重复用一疗程，结果在治疗期间各项传染指标（DNA 多聚酶、e 抗原、HBsAg、肝内的 HBsAg 和 HBcAg）皆下降，但毒性反应较大。国内也有临床应用的报告，上海芦湾区中心医院报告 100 例慢性及迁延型肝炎，应用 Poly I:C 治疗，其中 50 例 HBsAg（反相间接血凝法）持续阳性，用 Poly I:C 0.33~0.5 毫克隔日肌注共 2 周，继后 1 毫克肌注，每周 2 次；1976 年后采用 1.0 毫克，每周 2 次治疗

8周,结果50例HBsAg阳性患者,经治疗后转阴者13例(26%),滴度下降者10例(20%),总有效率46%。也有持相反意见的报告。鉴于Poly I:C治疗者还有一定的复发率,故其疗效有待进一步随访研究。

(二) **免疫核糖核酸(iRNA)** 免疫核糖核酸是动物体内具有免疫活性的一类核酸。1961年Fishman首先发现免疫大白鼠巨噬细胞匀浆的无细胞滤液能在细胞培养中促使非免疫大鼠淋巴细胞产生特异性中和抗体,并证明核糖核酸酶(R-Nase)可抑制其活性。因而认为滤液中有效成份为一种核酸。随后,Mannick又相继报道了iRNA转移异体皮肤移植、迟发性超敏反应及肿瘤特异免疫等细胞免疫作用。近年来大量实验表明iRNA不仅可转移同系动物间的免疫反应,还能进行异种动物之间的转移。实验已证明对PPD(纯结核菌素)、念珠菌、细菌抗原、腮腺炎病毒及乙型肝炎抗原等的免疫反应,可以通过iRNA转移给受体。因此人们设想某些致病性微生物引起的疾病,尤其是伴有宿主细胞或体液免疫功能低下者,用特异性抗原免疫动物,用其所产生的iRNA进行治疗,可望收到一定的疗效。此外,iRNA还可能具有非特异性治疗作用,因为未经人工免疫的动物或人,由于生活环境中天然存在着大量的细菌、病毒、霉菌或其他具有抗原性微生物的自然感染。从这些免疫淋巴细胞提取的RNA称为正常RNA,含有对未知抗原的特异信息,在应用时可作为非特异RNA看待。

免疫核糖核酸可用于肿瘤治疗,在感染性疾病的临床应用报道还很少。初步研究提示,它能将细菌、结核菌素、念珠菌、腮腺炎病毒和乙型肝炎抗原的免疫反应转移给受体。国内亦有应用于临床治疗慢性肝炎的报告,认为对改善临床症状、提高T细胞功能似有一定效果,个别病例有抗-HBc和HBcAg消失,对HBsAg转阴不太理想,由于临床观察病例不多,其效果有待更多的病例证实。此外,国内也有应用于乙型脑炎的个别报道,认为乙型脑炎大多伴有细胞免疫功能低下,证实iRNA能激发和提高患者细胞免疫功能,对降低病死率似有一定帮助。

(三) **转移因子(Transfer factor)** 1954年Laurence实验证明,对链球菌H物质及结核菌PPD的细胞免疫,可以从致敏的个体转移给未致敏的个体,这种物质称为转移因子(简称TF)。转移因子是免疫白细胞的可透析提取物,为一种小分子(<10,000)的多肽或多核苷酸,可以从血液、扁桃体或脾脏分离出。

皮下注射转移因子后,于几小时后即可迅速地把正常的未致敏T淋巴细胞转变为致敏淋巴细胞。细胞免疫增强表现为迟发性皮肤超敏反应由阴性转为阳性,以及体外细胞免疫功能(玫瑰花结形成率、淋巴细胞转化率及白细胞移动抑制试验)的提高。

目前应用转移因子治疗的疾病主要为下列四大类:①先天性免疫缺陷;②慢性感染;③恶性肿瘤;④自身免疫性疾病。

有人综合了文献中用转移因子治疗的各种感染性疾病100例,包括播散性念珠菌病38例,瘤型麻风36例,播散性球孢子菌病5例,泛化痘4例,亚急性硬化性全脑炎7例,神经根脊髓炎及鹅口疮各3例,分枝杆菌病、粟粒性结核、间质性肺炎、慢性肝炎、乙型肝炎表面抗原阳性动脉周围炎各1例。治疗后有68例皮试及体外细胞免疫指标改善,41例临床上有改善。关于转移因子治疗慢性肝炎的疗效,国外仅有个别病例报告,国内已有不少非特异性转移因子临床应用的报道,但结果对HBsAg转阴率差异很大(0%~39.9%),对其疗效多持否定意见。此外,尚有用转移因子治疗乙型脑炎的报道。

(四) 胸腺素 (Thymosin) 1966 年 Goldstein 从小牛胸腺中提取出胸腺素, 实际上胸腺素是胸腺分泌的几种多肽激素的总称。目前用于临床研究的小牛胸腺素系第 5 组份(即胸腺素 F₅), 含有 12 种对热稳定的多肽, 分子量为 12,000~14,000。

胸腺素可作用于三种淋巴细胞: ①淋巴干细胞; ②较成熟的淋巴细胞; ③T 细胞亚群(抑制性与辅助性 T 细胞)。胸腺素可以降低切除胸腺的小白鼠的死亡率, 刺激淋巴细胞生成, 恢复细胞免疫。它可促进淋巴细胞对刀豆素和植物血凝素的反应。在试管内可促使胸腺细胞转化为杀伤细胞, 提高花结形成率、淋巴细胞转化率和辅助细胞的功能。

目前胸腺素应用于临床的报告还很少, 有报告用于: ①免疫缺陷病, 如胸腺发育不良、胸腺及副甲状腺不育症、湿疹血小板减少多次感染综合征、毛细管扩张性运动失调症、重症混合性免疫缺乏症及胸腺发育不良综合征等。结果大多数病人治疗后显著好转, 感染减轻, 细胞免疫指标提高; ②晚期肿瘤, 结果少数病例有改善, 但是否与治疗有关, 尚不能肯定; ③自身免疫性疾病及慢性肝炎等。仅见少数治疗系统性红斑性狼疮的报告, 其疗效有待临床进一步研究。

(五) 左旋咪唑 (Levomizole) 即左旋四咪唑, 为合成广谱驱虫药四咪唑的左旋体。1971 年发现左旋咪唑有增强免疫作用后, 被广泛地应用于许多疾病的治疗。

左旋咪唑在小鼠中, 可促进对羊细胞抗体的生成, 可增强人体对流感疫苗的抗体反应, 和增强鸡对新城鸡瘟疫苗的抗体反应。左旋咪唑亦可增加肿瘤和肝炎病人的血清总补体 (CH 50) 水平。报告认为左旋咪唑能使对某些抗原的迟发性变态反应皮试转为阳性; 对淋巴细胞转化率的影响有不同的结果, 经左旋咪唑治疗后, 老年病人的淋巴细胞转化率不提高, 而青年病人则在治疗后二天, 转化率达到高峰, 4 天后降至对照水平。用左旋咪唑治疗后, 在试管内参与吞噬作用的巨噬细胞数和每个细胞吞噬的颗粒数都有所增加。

临床应用左旋咪唑治疗的疾病主要有:

(1) 复发性鹅口疮 82 例每 2 周服左旋咪唑 3 天, 每天 150 毫克, 结果 25 例治愈, 25 例好转, 疗程 2 月; 69.7% 有效, 并可保持 6 个月。

(2) 复发性口唇或生殖器疱疹 用上法治疗 25 例中 24 例有效。

(3) 普通疣 用上法治疗 10 例多发性疣, 9 例有效。

(4) 急性病毒性肝炎 曾有人用左旋咪唑治疗 10 例 HBsAg 阳性肝炎, 每周 3 天, 每天 150 毫克, 结果 SGOT 恢复正常时间, 治疗组比对照组短 10 天; 3 月后治疗组 10 例中 HBsAg 全部阴转, 对照组 14 例 HBsAg 阳性者中 5 例仍为阳性, 似有一定的作用。国内也有应用左旋咪唑治疗慢性肝炎的报告, 一般认为虽部分病人的肝功能有改善, 但对清除 HBsAg 效果不著。

三、免疫抑制剂治疗

有一些传染病的临床表现, 是由于病原体感染后, 宿主的免疫反应所造成的损伤, 即所谓免疫损伤。用淋巴脉络丛脑膜炎病毒感染小鼠, 早期病毒虽在许多组织中繁殖, 但不引起细胞病变, 也不出现症状; 直至感染 5~7 天出现免疫反应后, 内脏和脑膜(病毒繁殖部位)才发生炎性细胞浸润, 同时出现明显症状, 并引致小白鼠死亡。若事先注射抗淋巴细胞血清或应用细胞毒药物以抑制免疫反应, 则可预防疾病的发生; 如给受淋

巴脉络丛脑膜炎病毒感染的小鼠注射环磷酰胺以抑制免疫反应，也可使症状不出现。因此，在感染过程中，如适当地应用免疫抑制剂，则有可能减轻免疫反应，使免疫损伤减轻，从而取得一定的治疗效果。但若应用不当，可致感染扩散，而得到相反结果。

(一) 肾上腺皮质激素 肾上腺皮质激素为在感染时常用的药物，实际上肾上腺皮质激素为一免疫抑制剂，其作用有多方面：①抗炎作用；②稳定溶酶体；③一般剂量时，主要抑制初次免疫反应，大剂量可溶解淋巴细胞，使外周血液、淋巴结、脾脏内淋巴细胞减少，因而有抑制免疫反应的作用；④抑制单核-巨噬细胞系统功能，减弱对抗原刺激所引起的免疫反应。因此常应用于变态反应，如急性血吸虫病、风湿热及结核性胸膜炎，以及严重感染如伤寒、肺炎、流脑及败血症等，作短期治疗，可有获得挽救生命之效。又如流行性腮腺炎重症病人可给予肾上腺皮质激素 3~4 天，剂量为 10 毫克/公斤/天。但必须注意，由于肾上腺皮质激素可抑制炎症及免疫反应，如应用剂量过大，时间过长，或未同时应用有效抗感染药物，则将导致感染的扩散。

(二) 硫唑嘌呤 (Azothiopyrine) 为嘌呤类代谢拮抗药物，主要作用是代替 DNA 的嘌呤基，改变其结构使之不能正常代谢。得以选择性地损害正常分化繁殖的免疫活性细胞，从而抑制免疫反应。单独或与强的松合并应用于 HBsAg 阴性慢性活动性肝炎，对改善肝功能及缓解病情有一定的作用。

(三) 环磷酰胺 (Cyclophosphamide) 为烷化剂，其作用系以烷基与 DNA 结合，形成交叉联结，从而破坏 DNA 的结构与功能，以致杀伤参与免疫过程的淋巴细胞，特别是对正在增殖分裂的细胞作用更强。自 1975 年以来应用环磷酰胺治疗流行性出血热，国内上海、武汉及西安等地均有报道，认为流行性出血热早期应用环磷酰胺，有阻断流行性出血热病情发展的效果。

2

内毒素和内毒素血症

王 心 禾

一、内毒素的构造·····	8
二、内毒素的生物活性反应·····	9
(一) 发热反应·····	9
(二) 血小板和中性粒细胞的变化·····	10
(三) 激活补体·····	10
(四) 播散性血管内凝血和全身性施瓦茨曼反应·····	10
(五) 血循动力学变化·····	11
(六) 致流产作用·····	12
(七) 内分泌系统反应·····	12
(八) 致死作用·····	12
三、内毒素和免疫·····	13
四、内毒素血症的临床、诊断和治疗·····	15

内毒素 endotoxin 是革兰氏阴性细菌引起疾病的主要成分,是存在于革兰氏阴性细菌细胞壁中的一种脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS)。革兰氏阴性细菌菌血症和革兰氏阴性细菌的局部病灶感染所引起的全身性病变,主要是由内毒素血症 (endotoxemia) 所致。近来又认识到,不仅感染性疾病可以有内毒素血症,非感染性疾病例如肝脏疾病和免疫排斥的疾病,也有内毒素血症参与其间。其内毒素多来源于肠道菌丛并为肠壁所吸收,且常成为致命的重要原因。

一、内毒素的构造

革兰氏阴性细菌在其细胞浆膜之外,还有一个细胞壁。细胞壁又分内外两层 (图 2-1)。

(一) **内层** 是由粘肽 (murein) 和脂蛋白所组成。粘肽是由纵行的多糖链和横行的短肽链交织而成,如网袋样将整个细菌细胞包裹起来,粘肽上连接着脂蛋白分子,由内向外伸出,直到外层的内三分之一,与其类脂分子相连接。

(二) **外层** 是由脂多糖所构成,即所称的内毒素 (endotoxin),由多种碳水化合物 (如庚糖、葡萄糖胺、葡萄糖、半乳糖等)、脂肪酸 (如豆蔻酸、月桂酸、棕榈酸等)、磷酸等所组成。按其化学结构和生物活性的不同,由内向外又可分成三个部分:

1. 类脂 A (lipid A) 是最内层靠近粘肽的部分,以葡萄糖胺为骨架与脂肪酸、磷酸

连接所构成，向内与粘肽通过脂蛋白分子相连接，向外则通过2-羰基-3-去氧辛糖酸 (2-Keto-3-desoxyoctonate acid, 简称 KDO) 与多糖核心部分的多糖去链相接。它是内毒素脂多糖分子中具生物活性的部分；而多糖部分的存在，可使类脂分子成水溶性。

2. 核心部分 (core region) 类脂A的外面是多种糖类组成的长链，称为核心部分。同一菌属细菌的核心，其多糖成分是相同或相类似的，其抗体可有交叉的反应。

3. O抗原 (O-antigen) 由核心部分再向外则为O抗原部分，是细胞壁的最外层。它是由许多多糖的侧链所构成，具有血清型特异性并和细菌的毒力 (virulence) 密切相关。细菌的光滑型 (S-型) 都具有完整的O-抗原；而粗糙型 (R-型) 则O-抗原不完整，其多糖侧链短而不完整。

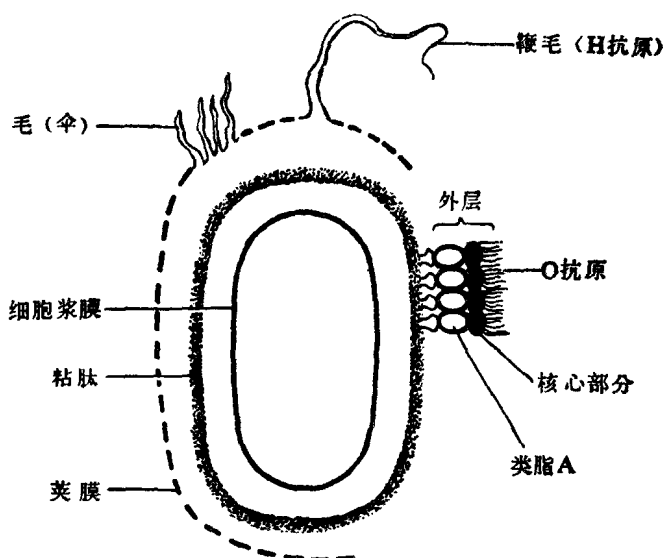


图 2-1 革兰氏阴性细菌的主要细胞壁抗原

二、内毒素的生物活性反应

革兰氏阴性细菌死亡后，菌体破坏，其脂多糖外壁游离于血中，即为内毒素血症 (endotoxemia)。它使机体产生病理变化，即其生物活性作用，计有以下数种。

(一) 发热反应 (pyrogenic effect) 内毒素直接注射于兔子体内，可引起双峰型的发热，第一次发热发生于15~30分钟后，到90分钟左右达于高峰，其后逐渐下降，2~3小时后发生第二次高峰。在人体仅一个发热高峰，在接种后90~120分钟后发生，持续约3~4小时。目前认为兔子的第一次发热是内毒素直接作用于视丘下体温调节中枢的结果，第二次发热则为内毒素刺激具有吞噬作用的细胞 (如多形核粒细胞、肺泡吞噬细胞、脾脏的单核细胞、肝脏枯否氏细胞等)，使之产生内源性致热原 (endogenous pyrogen, EP) 而引起。现在的意见，在以上各种细胞中，主要的致热作用是由枯否氏细胞所引起。人体因为不被内毒素直接刺激，故无第一高峰。

E. Atkin 氏认为，内毒素除直接作用于吞噬细胞产生EP外，也可以由于迟发性超敏反应的存在，间接地通过刺激T淋巴细胞，使其产生淋巴因子 (lymphokine)，再刺激吞噬细胞而产生EP。

EP的致热作用是由于刺激丘脑下体温调节中枢，提高了中枢的调节阈所引起。Wolff 观察到当人体发热时，虽然多数先有产热增加，随之有体温上升，但也有人先有体温上升，然后才有体内产热增加，这说明EP也可通过血循环调节，使体内热量分布发生变化，引起发热。

当用内毒素引起发热后,再以内毒素反复注射,或持续滴注,动物和人都可以对之产生耐受性;在家兔仅见一个发热高峰,而在人体则无发热反应,或发热程度降低。Greisman 将其分为早期耐受性和晚期耐受性二种。早期耐受性在一次亚致死量内毒素注射后即可发生持续时间较短(48小时即消失),是非特异性的,其耐受性不能用血清转移于正常动物。故将前者名为热原反拗状态(pyrogenic refractory state),并认为是由于吞噬细胞,特别是枯否氏细胞,处于反拗状态,不能释放EP的原故。晚期热原耐受性可能与内毒素抗体形成有关。Milner 认为,轻度的过敏反应(anaphylaxis)可使动物产生体温降低,晚期耐受性可能是过敏反应的结果。Greisman 则认为无论O-抗体或共同的核心多糖抗体,均可保护枯否氏细胞,使不受内毒素侵袭,是晚期耐受性的原因。

(二) 血小板和中性粒细胞的变化 注射内毒素后,实验动物血中可有中性粒细胞下降,以后又升高,在12~24小时可以达到高峰。开始时白细胞下降,是通过补体的作用使白细胞粘附于末梢毛细血管所致。这种周边化的现象和清除细菌的作用有关。粘附的部位主要在肺组织中。如补体不正常,则粒细胞边缘化粘附较差,杀菌作用也弱。

此外,内毒素有刺激骨髓引起粒细胞增生的作用。由于外周周边化的粒细胞回流和骨髓粒细胞的增生和释放,所以在内毒素血症时,在短暂的粒细胞减少后,有明显的粒细胞升高。Heilmeyer 认为可以用内毒素作测定骨髓中粒细胞贮存能力试验之用。Wolitt 认为,在人体早期粒细胞下降的现象较为少见,可能与内毒素剂量过小有关。也可能是由于粒细胞迅速从周边毛细血管回流而被掩盖。

内毒素还有明显的降低血小板作用,使血液呈高凝状态。但是也都需要补体的存在。

(三) 激活补体 内毒素可以激活机体内的补体。激活补体可通过两个不同的途径,一种是传统途径,即补体和体内的自然抗体结合,产生补体 C_3 转化酶(C_3 convertase),即 C_{32} ,再顺序激活 $C_3 \sim C_9$ 。另一条途径不需 C_1 、 C_4 、 C_2 的参加,由内毒素直接激活 C_3 激活酶(C_3 reactivator),然后激活 $C_3 \sim C_9$ 。许多内毒素的生物活性作用,均需补体参加而影响粒细胞的吞噬作用。通过对粒细胞的作用,激活激肽类物质,产生血循环动力学变化;也可以促进弥散性血管内凝血。但对血小板降低和血液高凝的作用必须有传统途径激活的补体,而其他途径激活的补体则无作用。

(四) 播散性血管内凝血和全身性施瓦茨曼反应(generalized shwartzman reaction, GSR) 全身性施瓦茨曼反应,表现为播散性血管内凝血,可由两次注射内毒素而引起,两次间隔为24小时,第一次注射使机体致敏,第二次注射即可诱发播散性血管内凝血,产生肾小球内血栓形成和继发性肾皮质坏死。

关于GSR发生的机理,还不完全明了,根据内毒素的生物活性可以触发血液凝固的作用,有以下几种:①凝集血小板;②活化因子XII(Hageman factor);③激活补体,损伤血管壁,促进血凝;④影响纤维蛋白溶解系统,导致血凝;⑤影响网状内皮系统清除血中纤维蛋白和活化的凝血因子的作用。这些因素都有导致GSR的可能。但长期以来,有三种主要的理论,即:①第一次注射内毒素时网状内皮系统被封闭,使血中活化的凝血因子和纤维蛋白不能被清除,因而第二次注射内毒素即引起DIC;②纤溶系统活性被抑制,所以第二次注射引起DIC;③一种粒细胞的介导作用,使第二次注射引起DIC。

R. G. Horn 认为内毒素血症所引起的GSR主要是由粒细胞所致。因为在第一次内

毒素注射后网状内皮系统被封闭的现象,仅存在于最初几小时,但在24小时,也就是可以诱发DIC时,网状内皮系统机能早以恢复。用胶质二氧化钍(Thorotrast)封闭网状内皮系统,亦不能证明网状内皮系统的作用,因为胶质二氧化钍不仅封闭网状内皮系统,还可导致粒细胞增加。胶质二氧化钍在氮芥引起的粒细胞减少情况下,则不能引起GSR。所以网状内皮系统封闭并非内毒素诱发GSR的原因。其次,关于纤溶系统抑制的理论,根据目前的证据,仅为辅助原因,而非主要原因。

粒细胞介导的作用可以下述情况证明:①粒细胞增加是内毒素血症必有现象;②粒细胞增高的时间,与可以诱发GSR的第二次注射所需时间相符;③氮芥可以阻断GSR的产生,而且其抑制作用与血小板降低无关,也不影响凝血因子,而主要是抑制骨髓中粒细胞的形成,因而抑制了内毒素所引起的白细胞升高现象;④输注粒细胞可使动物致敏,再注射内毒素,即发生GSR,不论在正常动物,或氮芥引起粒细胞降低的动物均可;⑤在注射内毒素后,立即输注粒细胞的游离颗粒或其溶解物,均能诱发GSR;⑥其他物质如胶质二氧化钍和肺炎球菌感染,能引起粒细胞增多,都可使注射内毒素发生GSR;⑦其他疾病,如粒细胞增加,均有DIC为明显的伴发现象(如急性粒细胞白血病)。

根据Horn的意见,粒细胞可能促使DIC发生的机理见图2-2。

在注射内毒素后,引起各种凝血因子致活,但纤溶系统也活跃,所以不发生DIC。而在粒细胞增多时,其中含有溶酶体阳离子蛋白(lysosomal cationic protein, LCP)和酸性粘液物质(acidic mucosubstance, AMS)明显增加,可以使可溶性的纤维蛋白降解物和纤维蛋白单体复合物(soluble fibrin-monomer complex, SFMC)形成纤维蛋白样产物,称为副凝固反应(paraag lutination)因而引起DIC。

(五) 血循动力学变化 内毒素常能使病人发生血液动力学改变,重者并能引起休克,常为致死的原因。在动物试验中,常以内毒素作感染性休克的试验模型。犬类的内毒素性休克与人类不相似,但猴子等灵长类动物,则与人相仿,足证内毒素所引起的休克有种别上的不同。猴子试验中血循动力学变化主要为末梢血管扩张,阻力下降。临床上伴有革兰氏阴性细菌菌血症的病人血液动力学变化与之很相似。Gunna观察21例菌血症的早期血液动力学变化,其中8例为革兰氏阴性细菌菌血症,10例为革兰氏阳性细菌菌血症,3例为混合感染。在血液动力学检查时发现革兰氏阴性细菌菌血症者都有外周血管阻力下降,心排出量增加,中心静脉压明显下降;而革兰氏阳性细菌菌血症,三种指标无明显变化。在观察过程中有3例发展成早期休克,2例革兰氏阴性细菌菌血症末梢阻力下降明显,心排出量仍高,经输液后均恢复。

但在血液循环障碍的晚期发生明显休克时则有明显的不同。Gunna等观察50例脓毒性休克,其中19例为革兰氏阳性菌血症,31例为革兰氏阴性细菌菌血症。治疗前革兰氏阴性菌血症病人的外周血管阻力明显升高,心排出量明显减少,而中心静脉压则升高。而革兰氏阳性菌血症病人,各项指标变化不及革兰氏阴性菌血症者明显。这说明了在内毒素血症时开始为外周血管扩张,心脏为代偿性排出量增加;晚期心脏为心脏抑制因子作用而功能下降,末梢血管因继发性儿茶酚胺增加、酸中毒、缺氧及其他血管活性物质作用而高度收缩。

Miller等观察在猴子内毒素血症时,有大量的缓激肽物质产生,而兔子则否,故