

## 学科先贤

克山病病因的不懈探索者  
——郭可大<sup>\*</sup>

郭可大,字乐生,外文名 Ko Da Guo,1910 年 12 月 27 日出生于江苏省如皋县丰利区吴陵乡(现南通市如东县凌民乡),2001 年 11 月 3 日在北京逝世。

郭可大出生在一个小地主家庭,1917 年进如皋县丰利区吴陵小学,1924 年毕业于丰利区高等小学后,考入江苏省南通中学。1928 年考入上海大夏大学预科,一年后入国立北平大学医学院学习,1935 年毕业获医学学士学位后,8 月赴德国深造,先在柏林大学医学院实习,后到汉堡热带病研究所进修 4 个月,1936 年初在该所从事研究工作,同时在田纳西大学医学院、北卡罗来纳州迪克大学医学院和华盛顿国立卫生研究院过敏和传染病研究所进修病原微生物学,侧重医学真菌学。1948 年回国后任上海圣约翰大学医学院细菌学教授。1950 年 7 月到北京中央卫生研究院(中国医学科学院前身)任研究员。1953 年参加中国红十字会医疗队,任细菌组组长赴越南从事防疫工作。1957 年后任中国医学科学院流行病学微生物学研究所(1983 年改属中国预防医学科学院)任研究员、真菌研究室和克山病研究室主任。

郭可大是中国微生物学会第一届理事会常务理事兼秘书长和第三届理事会 1979 年增选理事,1980 年曾任中国微生物学会真菌学会真菌学专业委员会副主任委员、医学微生物学专业委员会委员和《真菌学报》编委。他在 1951 年参加九三学社,曾任该社中央医药卫生工作委员会委员。

郭可大留学德国时,先后进修过热带病学和寄生虫学,又在热带病研究所研究过病原性锥虫、回归热螺旋体和肿瘤病,先后在德国《中央细菌学、寄生虫学和传染病学杂志》上发表过《病原性锥虫和回归热螺旋体在混合感染时的相互影响》和《休普氏纤维瘤病毒、粘液瘤病毒和嗜神经性痘病毒对家兔的免疫关系》两篇论文;创建了滤纸法梅毒絮状反应的检测方法,先后在德国和英国学术刊物上发表。1938 年,他在德国建立了“滤纸片法梅毒絮状反应”,用于梅毒流行病学大量标本的普查,这一方法后来得到改进而被长期应用。

1948 年郭可大在美国与外国人合作研究过肉芽肿杜诺凡小体,这是一种由肉芽肿克雷伯氏菌(*Klebsiella granulomatis*)在感染组织中的单核细胞内呈现的一种卵圆形小体,他们发表过该致病菌的培养、抗原制备和免疫反应的研究结果。

新中国成立以后,郭可大在中央卫生研究院任真菌研究室主任期间,于 1951 年发明了可用于显微镜下研究活体真菌的微型培养装置。这套装置由直径 2 厘米的不锈钢圈、载玻片和盖玻片组成。圈侧面有两支内塞棉花的微型漏斗式导管,可从该处注入培养基和接种。它既利于通气,又可防止真菌孢子流动,因而便于培养病原真菌、放线菌等,并可连续观察生长情况和显微摄影。这个结构简单、操作方便的装置后来被称为“郭可大环”,长期在真菌学研究中应用。

作为医学真菌的专家,郭可大在建国初期没有针对真菌感染的特定药物的年代,将探索治疗真菌病的药物作为工作任务。1954 年,他和李群曾试验过大蒜对于病原性真菌的抑菌作用,证明大蒜水浸液对多种皮肤真菌有不同程度的抑菌或杀菌作用。1954—1957 年,他和胡毓涵等用 28 种中药挥发油对 15 种病原真菌进行抑菌和杀菌作用,结果表明中药挥发油和黄连素对多种深部和皮肤真菌有显著的抑菌或杀菌作用,这一研究成果为采用中国传统医药治疗真菌病提供了实验参考。他和刘兴玠、张树波还进行过组织胞浆菌、球孢子菌和芽生菌等深部真菌的研究,这是在中国的开创性工作。

1957 年郭可大到中国医学科学院流行病学微生物学研究所从事克山病研究,此后 40 年间,曾经严重威胁某些地区居民



郭可大遗像  
(1910—2001 年)

汉堡大学攻读医学微生物学,1937 年获汉堡大学医学院医学博士学位。1938 年回国,以细菌学副教授的身份,到先后撤退至广西和昆明的同济医学院任细菌学副教授 1 年,1939 年到陕西汉中任西北医学院副教授,1940 年 8 月任迁至成都的齐鲁大学医学院细菌学教授。1942 年到昆明任中央防疫处技正,1943 年在云南平浪平安医院筹备生产兽用生物制品。1944 年夏到重庆任上海医学院细菌学教授。抗日战争胜利后,1946 年夏任沈阳医学院(今中国医科大学前身之一)细菌学教授。1947—1948 年先后在美国孟菲斯城

<sup>\*</sup> 本文之完成,参考了张树波先生所著郭可大传记(载《中国科学技术专家传略·医学篇》),得到中国疾病预防控制中心传染病预防控制所的大力支持,郭可大哲嗣郭俊先生提供了大量传主手稿。在此一并致谢。

的克山病的病因,成了他至死没有放弃的探究目标。

克山病是一种以心肌变性为主的地方病。自 1935 年在黑龙江省克山县首次发现该病爆发以来,先后在中国 17 个省、自治区发现。克山病的病因,一直是许多医学家长期探索的一个难题。他们提出许多假说和学说,但确实病因仍未查明,从而影响了对该疾病的预防。

1956 年,郭可大受命带领调查组,结合对大骨节病的调查研究,到黑龙江和吉林两省克山病区进行考察。1958 年,他又带领科研人员深入病区进行调查,和黑龙江、陕西、甘肃等省的地方病研究所协作,开展了克山病的流行病学、临床、病理特征以及病原体分离等工作,做了近 4 年的调查和实验研究。他们通过细致的调查,掌握了许多第一手材料,采集了各型克山病患者的血液标本,还从病死者尸体中采取血液、心肌和各种脏器等标本,进行了各种培养和血清反应。又将这些患者的血液接种到包括猴子等各种实验动物身上,但都未能证明在克山病人血清和病理组织中存在有致病性微生物。用电子显微镜检查病死者的组织标本,也未发现病原体。

1958 - 1959 年间,他们对克山病病区和非病区所产粮食受有毒真菌侵染的情况进行了调查。结果发现克山病区产的玉米等粮食被多种产毒真菌污染,而有毒镰孢菌污染的程度与当地克山病发病的轻重有一定的正相关。郭可大等用从重病区所产粮食中分离出的两株强毒性镰孢菌进行动物实验,发现多数实验动物的胃肠粘膜充血、出血,有些心肌纤维发生肌溶坏死,横纹肌也有坏死病变。为此,他们用非克山病区北京所产粮食替换黑龙江省的一个重病村的粮食,先后 4 年进行了 7 次流行病学、临床、心电图和 X 射线检查,还以食用本地粮食的相邻地区居民克山病的发病情况为对照,结果发现换粮对克山病起到了较良好的预防作用。因此,郭可大等认为,克山病生物性病因的可能性大,而其临床、病理特征又似非生物性因子所致。结合他们的实验研究及换粮试验等的结果,他在 1961 年发表了《克山病的本质和病因问题综述》一文(载 1961 年 9 月《全国防治地方病经验交流会议资料选集》,中共中央北方防治地方病领导小组办公室编),论文提出了“克山病病因真菌毒素中毒假说”。以后,随着研究的深入,1981 年郭可大等将这一假说修改为“学说”。他们认为克山病的主要病因很可能是由病区所产粮食上繁殖的产毒性真菌,特别是镰刀菌属真菌所产生的毒素所致。郭可大解释道:“由于毒性真菌是微生物,生态环境可决定其本身的消长和产毒能力,从而形成了克山病流行病的特征。但这类真菌在自然界适宜的基质(如发霉的粮食)上所产生的毒素都是无生命的低分子化学物质,一般的煮沸温度不能将它破坏。”他还说:“当这类毒素随食物长期、多次、少量进入机体后,如果对心肌等组织有特别侵犯力时,那就可能经消化道吸收进入血液循环,侵入心肌以及其它脏器细胞,从而使人体发生急性或慢性中毒。当人的心肌病变较重并失去代偿能力时,就因心力衰竭而发病,以至死亡。这一学说虽然并没有得到公认,但一直被研究克山病病因和防治的工作者重视,是今天有关科研的重要参考。

郭可大等的克山病病因真菌毒素中毒学说的提出,是他们长期深入病区进行较系统的调查和实验研究,并吸收了各家对本病在流行病学调查、病理学、超微病理学和生物化学等的研究成果而形成和逐渐充实的,其间经过了十分艰难曲折的道路。20 世纪 80 年代以后,病理学家和生物物理学家证明克山病患者心肌线粒体被损伤。生物学家发现克山病患者心肌线粒体一系列酶系被抑制、破坏。化学家合成了串珠镰刀菌素结晶。这些都为验证郭可大的学说提供了帮助。他先后在 1986 年、1991 年著文进一步阐述了克山病真菌毒素中毒病因研究的科学依据和发病机制。1998 年 10 月,他以年近九十的高龄参加了中华医学会在哈尔滨召开的克山病病因研讨会,对这个课题的 40 年研究经历进行了回顾,指出探讨病因的工作还远未完成,建议今后从流行规律、症状、病理、生化代谢和发病机理 5 个方面来探索。

郭可大从 1954 年起曾先后多次带领调研组深入病区,系统调研了另一种地方病——大骨节病的流行病学、临床表现及可能的致病因子,进行了较系统的调查研究。发现流行区粮食中可检出镰刀菌产生的毒素,用染毒粮食饲喂实验动物后能引起类似人的大骨节病的病理变化。1956 年郭可大等发表了《大骨节病镰刀菌中毒病因的实验研究》一文。但是和克山病一样,这种地方病的病因之谜仍未解开。

郭可大是我国微生物学界学术活动的积极倡导者,1952 年他协助汤飞凡等重新创建了中国微生物学会,并担任第一届理事会秘书长,编辑出版了会讯和《微生物学译报》,他一生著述颇丰。1951 年与谢少文和陶善敏合作翻译过第 3 版《秦氏细菌学》,以后作为医学真菌的著名专家,陆续参与编写过《皮肤真菌病图谱》、《真菌毒素研究进展》、《医学微生物学》等。

郭可大年轻时学习勤奋,因毕业论文获优秀奖金 200 大洋而得以赴德留学;在赴越南工作期间,因表现突出被授予“抗战”纪念章,还受到胡志明的接见和赠以奖品;他在德国受到多年的严格医学培训,精通英语和德语,晚年在发展中德两国医学交流中作出了贡献。他是我国医学真菌学的奠基人之一。他的后半生为克山病病因的探讨倾注了大量心血,其坚持不懈的探索精神足以激励后辈。

(青宁生 供稿)