

小量魯米那催眠小白鼠對流行性乙 型腦炎感染的影響

黃禎祥 許兆祥 戴瑩 周明先

(中國醫學科學院病毒學系)

近幾年來,許多學者研究了藥物性睡眠對各種實驗性感染的影響;在嗜神經性病毒感染方面也進行了一些研究。Соловьев 和 Гайдомович 觀察到藥物性睡眠的家兔對人的急性大腦脊髓炎病毒幾乎不引起感染^[1]。Учитель 和 Ильенко 在藥物性睡眠對實驗性狂犬病影響的研究中,觀察到睡眠組比對照組病徵為輕,死亡也少^[2],但是作者沒有作出肯定的結論。Ильенко 還觀察到在藥物性睡眠的情況下對小白鼠自發性腦脊髓炎能減少死亡率及延長潛伏期^[3]。Sulkin 等^[4-5]研究了乙醚麻醉小白鼠對各種嗜神經病毒感染的治療作用。他們以嗜神經性病毒感染小白鼠後立即將感染了的小白鼠進行乙醚麻醉,觀察到乙醚麻醉的小白鼠對實驗性東方、西方馬腦脊髓炎感染及聖路易士腦炎感染能減少死亡率,但對實驗性狂犬病、脊髓灰白質炎(Lansing 株)未見效果。但 Шефер 等未能確證以上結果。

Сморodinцев 及 Дробышевская 等^[3]研究巴比妥酸的催眠藥對實驗性流行性乙型腦炎及森林腦炎感染的影響,觀察到在深度的和持久的藥物催眠下,病毒在機體敏感組織中的繁殖受到抑制,但在停止給藥後,死亡數在睡眠組反而比對照組為高,潛伏期也較短。

在以上的實驗中,研究者大都採用劑量較大的催眠藥,或雖用較少量的催眠藥,但仍然每天連續應用催眠藥,使動物處在長期的睡眠狀態下。考慮到深度的長期的藥物性睡眠可能抑制機體特异性免疫的產生,同時也可能影響機體其他防禦性的反應,這可能對感染發展的過程中產生不良的影響。根據巴甫洛夫學說的原理也說明只有劑量不大的催眠藥能引起和生理性相似的睡眠,也只有近於生理性的睡眠對機體才有好處。同時也考慮到大劑量的催眠藥或連續使用催眠藥,對機體或多或少有毒性作用,這對機體也是不利的。

我們爲了要研究在近於自然的睡眠條件下機體對流行性乙型腦炎感染的影響,因此採用了小量的一次催眠藥,以及小量的病毒感染來進行觀察小白鼠對實驗性流行性乙型腦炎的影響。採用小量的催眠藥可能使動物的睡眠接近於生理性睡眠;應用小量的病毒皮下感染動物也比較符合於自然界情況的,因為經蚊子叮咬而注入的病毒量實際上是不多的。我們採用了這些方法得到了較好的結果。

材 料

(1) 病毒:採用流行性乙型腦炎京衛研₁株病毒,該株病毒對小白鼠的皮下致死力

LD₅₀ 爲 7.6^[6]。由於該株病毒對小白鼠皮下致死力高,因此利用該株病毒作皮下的感染試驗較爲有利,因爲經稀釋後比較能正確地掌握實驗所需要的 LD₅₀ 病毒量。

(2) 動物: 爲本院動物房在防蚊條件下飼養的小白鼠,鼠齡均爲三週,每次應用的小白鼠體重的差別不超過二克。

(3) 催眠藥: 用魯米那鈉鹽(Sodium Luminal)以無菌蒸餾水稀釋並煮沸消毒。

實驗方法及結果

每次實驗均將小白鼠分爲試驗與對照兩組。試驗組先皮下注射魯米那,所用魯米那的劑量在同一次的試驗是相同的,但在各次試驗稍有不同,每只小白鼠注射劑量自 0.15mg—0.5mg,約爲 70mg/kg 體重。這樣劑量的魯米那能引起小白鼠大約 6—8 小時的睡眠。在實驗組小白鼠注射睡眠藥約 1 小時後與對照組同時皮下注射等量的京衛研株病毒。

經多次試驗的結果,觀察到小白鼠在小量魯米那催眠下,用少於 10 個皮下 LD₅₀ 的病毒量感染的動物死亡率較對照組爲低(表 1)。試驗組的死亡率爲 60.3%,對照組爲 78.6%($X^2 = 14.261$)。這種差別在統計學上是有顯著意義的。但當用 10—90 LD₅₀ 的病毒感染動物時,則實驗組的死亡率與對照組的差別在統計學上無意義。

表 1 在魯米那催眠下,對不同劑量腦炎病毒感染小白鼠致死率的影響

試驗次數	感 染 量 (LD ₅₀)	對 照 組			催 眠 組			死亡率%		X ²	P	顯 著 性
		總數	死亡數	生存數	總數	死亡數	生存數	對照組	催眠組			
9	1—9LD ₅₀	192	151	41	189	114	75	78.6	60.3	14.26	0.01 6.635	非常顯著
8	10—90LD ₅₀	102	97	5	101	93	8	95.1	92.1	0.348	0.05 3.841	無顯著差異

感染後至死亡的時間,在注射少於 10 個皮下 LD₅₀ 病毒量的試驗組平均生存時間爲 16.3 天,對照組爲 13.9 天(表 2)。這種差別從統計學上以 t 值來計算是有顯著意義的。至於注射 10—90LD₅₀ 病毒量感染動物時,實驗組與對照組小白鼠生存時間的差別在統計學上無意義,實驗組平均生存時間爲 10.5 天,對照組爲 11.2 天。

其次,我們在比較兩種不同劑量(0.15—0.25 毫克及 0.4—0.5 毫克)的魯米那催眠時,在小於 10 個 LD₅₀ 病毒量感染的小白鼠的研究中(表 3)觀察到每鼠注射 0.15—0.25 毫克魯米那時死亡率爲 42.9%較每鼠注射 0.4—0.5 毫克魯米那時的死亡率 64.3%爲低。它們之間的差別在統計學上是有意義的。我們也用過每鼠 1—1.5 毫克魯米那,結果試驗組的死亡率反而比對照組爲高。

以上實驗結果說明,用小量魯米那催眠的動物,能使少於 10 個皮下 LD₅₀ 腦炎病毒感染的動物減少死亡數和延長生存時間,同時也證明了大量的催眠藥可能獲得相反的結果。

表2 魯米那催眠對小白鼠感染腦炎病毒後至死亡時間的影響

試驗號	鼠 重	藥量(毫克)	感染量 1—9 LD ₅₀ (生存時間)		感染量 10—90 LD ₅₀ (生存時間)	
			對 照 組	催 眠 組	對 照 組	催 眠 組
1	7—8	0.25—0.5	13.3 天	16.3 天	13.3 天	12.8 天
2	7—8	0.25	13.2	14.6	9.4	10.8
3	7—8	0.40	12.2	17.4	9.6	9.8
4	8—9	0.40	16.5	20.4	13.7	13.3
5	9—10	0.45	14.2	13.2	10.1	10.7
6	7—8	0.15	14.2	18.0	9.8	12.9
7	7—9	0.15	13.5	17.8	7.2	7.8
8	8—9	0.40	15.4	17.7	11.0	11.6
9	8—9	0.50	12.7	13.4	—	—
平 均 (天)			13.9	16.3	10.5	11.2
t			2.84		0.785	
P			< 5% > 1%		> 5%	
顯 著 性			有 顯 著 差 異		無 顯 著 差 異	

表3 不同劑量魯米那催眠下,對小白鼠腦炎病毒感染(<10 LD₅₀)的致死率的影響

試驗次數	藥量(毫克)	對 照 組			催 眠 組			死亡率%		X ²	P (0.01)	顯 著 性
		總數	死亡數	生存數	總數	死亡數	生存數	對照組	催眠組			
4	0.15—0.25	42	32	10	35	15	20	76.2	42.9	7.564	6.635	非常顯著
6	0.4—0.5	162	129	33	154	99	55	79.6	64.3	8.497	6.635	非常顯著
X ²		0.076			4.611							
P		> 5%			< 5% > 1%							
顯 著 性		無顯著差異			有顯著差異							

討 論

根據王逸民氏等^[7]用小白鼠腦內滴定蚊體內病毒量的研究說明,帶有病毒的蚊子在28—31°C的環境下蚊體內的病毒滴度大多數為 10^{-3} — 10^{-5} 而在18—20°C時則蚊體內的病毒滴度大多不到 10^{-3} 。如果用皮下滴定則滴度應該更低一些,這說明了在自然情況下,腦炎病毒由蚊子感染人時,病毒量是不大的。因此根據以上的試驗結果可能作出這樣的假設,正常睡眠可能是人的流行性乙型腦炎不顯性感染中的一個因素。

根據本試驗也說明少量的催眠藥對機體是無害的,因此在臨床上病人有劇烈頭痛及痙攣等不安狀態時,根據需要,鎮靜劑及小量魯米那是可以應用的。至於是否有治療價

值,我們認為應作更進一步的研究。

至於為什麼小量魯米那催眠能減少實驗性腦炎動物的死亡呢?對於這方面的機制還應作更進一步的研究。這可能因為在睡眠狀態下,腦炎病毒從皮膚擴散至機體敏感組織較慢的緣故,由於擴散至機體敏感組織較慢,病毒在敏感組織外為機體的體溫及體液中的非特異性抗病毒物質所滅活,這樣減少了病毒在機體敏感組織中繁殖的機會。關於這方面的研究 Петров^[8] 以嗜菌體在藥物睡眠動物上做試驗也有類似的結果,Петров 證明在睡眠組皮下注射處嗜菌體保持時間較長。Яценко^[9] 也證明在睡眠狀態下,注射染料在皮下時,染料的擴散比較慢。

如所週知,睡眠能使新陳代謝降低。而機體新陳代謝降低是不利於病毒繁殖的,至於少量催眠藥所引起的新陳代謝的降低程度如何,及其影響大小還有待於今後的研究。

摘 要

(1) 用小量魯米那催眠小白鼠,能使受到少於 10 個皮下 LD₅₀ 腦炎病毒量感染的動物降低死亡率和延長生存時間。

(2) 關於在自然條件下,正常睡眠可能是引起人類流行性乙型腦炎不顯性感染中的因素之一的推論曾進行了討論。

參 考 文 獻

- [1] Дробышевская, А. И.: Вопросы патогенеза и иммунологии вирусных инфекций, Медгиз, 1955, 28—35.
- [2] Учитель, И. Я.: Вопросы инфекционной патологии и иммунологии, Медгиз, 1954, 71—90.
- [3] Смородицев, А. А., Дробышевская, А. И., Жуматов, Х. Ж., Илленко, В. И., Курашвили, В. Е. и Соколовская, Я. И.: Вирусные инфекции, Медгиз, 1953, 3—14.
- [4] Sulkin, S. E., Zakafonetis, C. and Goth, A.: *J. Exp. Med.*, **84**: 1946, 277—292.
- [5] Sulkin, S. E., Goth, A. and Zarafonetis, C.: *Science*, **104**: 1946, 53—54.
- [6] 黃禎祥、周明先: 一株對小白鼠皮下感染有高度致死力的流行性乙型腦炎病毒京衛研株與中山株感染力的比較, 微生物學報, **6** (1): 32—36, 1958.
- [7] 王逸民、任廣宏: 溫度對蚊體內流行性乙型腦炎病毒的影響, 中國醫學科學院、科學論文摘要, **2**: 100, 1956.
- [8] Петров, Ю. К.: *Новости медицины*, **38**: 1953, 82—89.
- [9] Яценко, Т. Н.: *Ж. М. Э. Н.*, **1**: (2), 1954, 65—68.

INFLUENCE OF SLEEP OF MICE INDUCED BY SMALL DOSE OF LUMINAL ON THE DEVELOPMENT OF JAPANESE B ENCEPHALITIS VIRUS INFECTION

HUANG, C. H., Hsu, C. H., TAI, Y. and CHOW, M. S.

Department of Virology, Chinese Academy of Medical Sciences

Favorable and unfavorable effects of induced sleep on experimental infections with different viruses have been reported by different workers. In the studies of Japanese B encephalitis virus infection, Drobyshvskaya observed unfavorable effects of mice under deep and prolong narcotic sleep. Considering that the prolonged course of sleep is not physiological and the repeated use of drug might have toxic action, only one single small dose of luminal, varying from 0.15 to 0.50 mg. per mice weighing 8—9 gms., just enough to induce the mice to sleep for 6—8 hours was used in our experiments.

Virus was inoculated into mice 1 hour after giving the sodium luminal. Results show that when the inoculum was less than 10 subcutaneous LD_{50} , the mortality rate of mice under the influence of one single small dose of luminal is statistically lower (60.3%) than that of the control (78.6%). The survival time is also longer than the control group. However, when the infective dose of the virus was larger (10—90 subcutaneous LD_{50}) no statistically significant difference in either mortality rate or survival time is found between the 2 groups.

These experiments together with the fact that the amount of subcutaneous infective dose of virus one might possibly receive from mosquitoes under natural condition is rather small suggest that normal physiological sleep in man might influence the course of infection to some extent when the infection is introduced during sleep. Thus, it is felt that natural sleep may serve as one of the factors in determining the natural occurrence of inapparent infection.