

破傷風發病機制的研究

一. 可卡因封閉對破傷風發病的影響

姚 君 愼

(青島醫學院病理生理教研組)

五十多年來，關於破傷風的發病機制問題，研究家們都認為是由於破傷風毒素直接作用於中樞神經系統的結果。至於破傷風毒素如何進入中樞，長期以來存在着二個相矛盾的學說：一個學說是在 1903 年被 Meyer 和 Ransom^[1] 二氏所提出的神經傳遞學說。另一個學說是在 1934—1935 年由 Abel^[2] 等氏所提出。他們認為破傷風毒素是沿着血液和淋巴系統進入中樞。

至 1939—1941 年，Friedemann^[3] 氏及其同工曾作進一步研究，彼等所獲結果，認為：(1)破傷風毒素不會直接沿着血液循環達到中樞。(2)局部破傷風是中樞性的。(3)破傷風毒素在中樞中蔓延。(4)破傷風毒素沿着運動神經通路到達中樞。從此論點可見，彼等是支持神經傳遞學說，而不同意 Abel 氏的學說。

與此同時，關於破傷風發病機制的研究，在蘇聯循着另一獨特方向發展，特別是 Сис-ранский 氏及其同事們曾進行了大量研究。其中主要的乃是 Аристовский 氏^[4] 的研究證明，以家兔的坐骨神經中樞端浸於破傷風毒素內，經過幾秒鐘後即將神經的浸沒部分切除，這樣可使家兔患局部的或全身的破傷風。此結果似乎可以解釋破傷風發病機制為神經反射機制。但是，這結果未曾獲得公認。如 Шумакова 氏^[5] 應用新的研究方法進行一系列的研究，也未曾證實，破傷風發病機制具有神經反射機制。

從上述主要文獻材料可見，各家對破傷風發病機制的看法尚極不一致，特別對於神經反射機制，在文獻中尚未獲得闡明。

本文的主要目的在於，試用新的研究方法探討破傷風的發病機制。特別對於破傷風發病機制中是否存在神經反射學說？因它在病理學中既是一個爭論的問題，又是一個亟需解決的原則性問題，因此，對這一問題的解決不僅具有重大的理論意義，而且還有它的實踐意義。

材 料 和 方 法

材料：

一、破傷風毒素：

在研究過程中，採用的破傷風毒素是由北京中央生物製品檢定所供給的乾燥毒素。試驗時曾用每毫升含 100, 150 和 200 個家兔最小致死量（家兔體重為 1.3—1.5 公斤）三

種濃度的毒素劑量。

二、可卡因-麵粉-凡士林混合物：

用1%可卡因，與麵粉和凡士林調勻成漿糊狀。應用時每份用量約相當於0.1毫升。

三、毒素-麵粉-凡士林混合物：

將上述不同濃度的毒素與麵粉和凡士林調勻成漿糊狀。應用時每份用量約相當於0.1毫升毒素。

四、生理鹽水-麵粉-凡士林混合物：

製備方法同上。

五、動物：

在整個研究過程中，曾應用0.8—2.0公斤體重的家兔，而在每次試驗時選擇試驗組與對照組的家兔體重相近。

方法：

一、破傷風毒素刺激神經的新方法：

新方法提出的基礎在於：(1)生物性致病刺激物引起發病時，常有較長的潛伏期。由此推測，如果破傷風發病機制僅藉毒素的刺激作用於末梢神經即能引起，則需要有一個刺激積累過程，亦即需要經過長時期的刺激。(2)若破傷風毒素作用於末梢神經的時間延長時，應用一般方法不能排除毒素直接吸收進入中樞，因此必需設法使毒素長期作用於神經，而又能排除毒素被吸收進入中樞。

根據這種情況，作者提出採用半固體狀態的毒素，或許有可能避免這些因素。因此作者製備毒素-麵粉-凡士林作為刺激物。刺激方法如下：

(一)無菌手術：

將家兔固定於手術台，背朝上。在左後肢大腿之外背側部分剪毛，其次用2%碘酒和75%酒精進行皮膚消毒。手術野用1%普魯卡因皮下注射局麻。於是在皮膚上作縱形切開約8厘米長，暴露出大內收肌(*M. adductor magnus*)和半膜肌(*M. Semimembranosus*)，然後將大內收肌和半膜肌之間的筋膜切開，掀開大內收肌，並露出坐骨神經。用玻棒分離出腓神經，並在其遠側端剪斷。腓神經的中樞端用綫固定，此時將神經移至皮下，切開的筋膜重新連續縫合。手術後注射三萬單位青霉素防止感染。

(二)毒素刺激物包埋法：

為了控制毒素刺激物對神經刺激的時間，以及不使它漏出而發生持續作用，所以採用橡皮膜包埋神經，使作用於神經的毒素與體液相對地割斷聯系，並在一定時間內(10—16小時)摘除這橡皮囊。

當毒素刺激神經時，為了與可卡因封閉的動物作比較，在毒素前放一塊生理鹽水-麵粉-凡士林混合物作為對照。

(三)家兔機體所處的活動狀態：

毒素刺激神經時，在第一、二次試驗中是使家兔處於自由活動狀態，而在第三次試驗中將家兔固定於手術台上10小時，直至摘除橡皮囊後才恢復其自由。後一試驗的目的在於一方面是防止橡皮囊因活動而將毒素擠壓出來或防止可卡因擠出而失去封閉作用；另一方面可以使伸肌中樞處於興奮狀態^[10]，可能有利於毒素的刺激作用。

二、生物學測定毒素的方法：

上述方法最大的缺點是毒素漏出或被神經組織吸收，無論是漏出或吸收都是沿着神經蔓延。因此爲了排除實驗中的偶然性因素，所以採用生物學測定方法。當將橡皮囊摘除時，從橡皮囊上部剪取一段約 0.5 毫米長的神經組織，把它放到 0.2 毫升生理鹽水中研磨製成懸液，注射於小白鼠大腿肌肉內。如果家兔發病而小白鼠不發病作爲可靠陽性結果，若小白鼠也發病即爲不可靠陽性結果。

結 果

連續進行三次實驗，所獲初步結果（表 1），有根據推測破傷風發病機制具有神經反射機制，以及坐骨神經能傳導特殊性衝動。

表 1 試驗組與對照組所獲結果之比較

組別	試驗組：僅用毒素刺激神經						對照組：毒素刺激坐骨神經時用可卡因封閉				
	實驗次第	（最小致死量） 毒素濃度	動物數	小白鼠發病 家兔不發病	小白鼠不發病 家兔不發病	（可靠性結果） 小白鼠不發病 家兔發病	動物數	小白鼠發病 家兔不發病	小白鼠不發病 家兔不發病	小白鼠發病 家兔發病	（可靠性結果） 小白鼠不發病 家兔發病
1	200	10	1/10	2/10	6/10	1/10	5	2/5	0/5	2/5	1/5
2	150	4	0/4	1/4	2/4	1/4	4	0/4	0/4	0/4	0/4
3	100	3	1/3	0/3	0/3	2/3	2	0/2	0/2	0/2	0/2
合計		17	2/17	3/17	8/17	4/17	11	2/11	0/11	2/11	1/11

從表中可見，在第一次試驗中，僅用毒素刺激坐骨神經的一組有一隻家兔獲得可靠的陽性結果，而在可卡因封閉組中也有一隻家兔爲可靠的陽性結果，此可能爲可卡因濃度變淡而失去封閉作用的關係。從表中尚可見，小白鼠發病而家兔不發病，可見以小白鼠能測定出不能使家兔發病的毒素量。

在第二次試驗中，在僅用毒素刺激坐骨神經的一組仍然獲得 1/4 可靠的陽性結果，而封閉組均爲陰性結果。

當使家兔處於固定狀態時，僅用毒素刺激神經者有 2/3 爲可靠的陽性結果，而封閉組仍均爲陰性結果。

在這三次試驗中，如果不採用生物學測定法來排除偶然因素，對結果不能作出正確的估價。從僅用毒素刺激神經組與可卡因封閉組來進行分析，發病率比較爲 70.5:27.2，對闡明毒素的刺激作用來說是具有顯著意義，若以封閉的效果作比較爲 29.4:72.7，證明可卡因可能阻滯破傷風毒素的刺激。

相反的，用生物學測定方法不能獲得可靠性結果時，試驗中的陽性率獲得任何程度的顯著意義也是不可靠的結果。

討 論

根據作者的初步研究結果，可以認為用可卡因封閉對破傷風的發病具有阻滯作用，亦即證明破傷風是僅藉毒素的刺激就能引起；換言之，坐骨神經能傳導特殊性刺激。可卡因的阻滯作用是建立在毒素不吸收或蔓延的基礎上。Шумакова 氏^[6]所得結果，奴佛卡因不能防止破傷風的發生，可能是因為在她的研究中，沒有能夠避免破傷風毒素的吸收。

雖然 Адо 氏^[7]引用了 Громова 等氏所作的電生理學材料認為神經不能傳導特殊性刺激。彼等的材料證明，毒素作用神經時所引起的變化，也能被物理化學刺激所引起，非毒素所特有。事實上，我們認為目前應用的最精密儀器還不能測定特殊性衝動；但這不等於神經不能傳導特殊性衝動。在作者的初步獲得的研究材料中，是可以認為坐骨神經能把破傷風毒素所引起的特殊性衝動傳入中樞。

在上述結果中，不僅是用了可卡因的封閉才證明破傷風的發病機制具有神經反射機制，單單在毒素刺激坐骨神經所獲得的材料即可證明，因為已經得到可靠的陽性結果。

那麼刺激傳入中樞如何引起發病呢？作者推測，當毒素刺激神經時所產生的特殊性衝動，它傳入中樞形成一個病理性興奮灶，而且興奮灶的形成必須經過刺激積累過程。興奮灶的暴發即為破傷風。在興奮灶形成的同時，機體必然會引起防禦反應，即可能在興奮灶周圍形成一種保護性抑制區，它可以阻止興奮的發放，但是抑制能力與興奮灶的強度有關係。

為什麼在結果中有陰性呢？其原因可能為：神經系統的機能狀態和反應性，以及手術時對神經的損傷致橡皮囊對神經的壓迫。這些因素都能影響刺激的傳導，但不能阻止毒素的吸收和蔓延。

總 結

1. 僅用毒素刺激坐骨神經的一組發病數為 12/17，而可靠的陽性結果為 4/17；可卡因封閉組發病數為 3/11，而可靠的陽性結果為 1/11。

2. 根據初步結果，推測破傷風發病機制具有神經反射機制以及坐骨神經能傳導特殊性衝動。

3. 作者推測，破傷風的發生，是由於毒素作用末梢神經所引起的特殊性衝動，它沿着神經干進入中樞形成一個病理性興奮灶，興奮的暴發即為破傷風。

參 考 文 獻

- [1] Meyer, H. und Ransom, F.: *Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.*, **64**: 369—416, 1903.
- [2] Abel, J. J.: *Science*, **79**: 121, 1954.
- Abel, J. J.: Evans, E. A. Jr., Hampil, B., and Lee, F. C., *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **56**: 84, 1935.
- Abel, J. J.: Hampil, B., Jonas, A. F., and August, F.: *Ibid.*, **56**: 317, 1935.
- Abel, J. J., Evans, E. A. Jr., and Hampil, B.: *Ibid.*, **58**: 307, 1936.
- [3] Friedemann, U., Zuger, B. and Hollander, A., *J. Immunol.*, **38**: 473, 1939.
- Friedemann, U., Zuger, B. and Hollander, A., *J. Immunol.*, **38**: 485, 1939.
- Friedemann, U., Hollander, A. and Tarlov, I. M.: *J. Immunol.*, **40**: 325, 1941.
- [4] 引自巴甫洛夫學說之發展，第 1,2 集，285 頁。東北醫學圖書出版社，1953.

- [5] Шумакова Г. В.: 'Вопросы инфекционной патологии и иммунологии. М., Медгиз, 29—42, 1954.
[6] 引自 (5).
[7] Адо А. Д.: *Журн. микробиол. эпидемиол. и иммунобиол.* (12): 95, 1955.

INVESTIGATIONS ON THE PATHOGENESIS OF TETANUS

I. THE BLOCKING EFFECT OF COCAINE ON THE OCCURRENCE OF TETANUS BY A NEW METHOD

YAO TWEN-SUEN

(Department of Pathological Physiology, Tsingtao Medical College)

By means of toxin and cocaine contained in semi-solid mass, and wrapped in non-permeable material, it was found that among 17 rabbits when the tetanus toxin alone was applied for 10 hours to the sciatic nerve, 12 developed generalized tetanus. Among these, by excluding those in which toxin could be detected to be diffused into the nerve trunk, there were still four animals considered to give definitely positive evidence of reflex stimulation by tetanus toxin.

When similar mass of cocaine was simultaneous applied proximal to the application of tetanus toxin, altogether 3 out of 11 developed tetanus, and by the same technic, only one was considered to have developed tetanus by reflex mechanism. This latter was considered to be due to weakening of the action of cocaine during incubation of 10 hours. The significance of the new approach and the preliminary results so obtained was briefly discussed.