

婴幼儿中毒型肺炎的病原学研究

朱既明* 黄永成* 孙丹枫** 傅文永** 梁荣根***
周贵春**** 武文焕* 赵克俭*

长春市自1958年10月开始至1959年3月止,于6个月至3岁的婴幼儿中曾流行一种中毒型肺炎,其特征为传染性強,发病时多为上呼吸道感染,有时伴有結合膜炎,逐漸轉重;出現神經系統症狀如昏迷、抽風,心脏血管系統症狀如手足冷、发紺、肝脾肿大,或腸胃系統症狀如腹瀉;白血球計数正常或下降;病程长(3—4周);經各种抗菌素治疗效果都不显著,且病死率較高(临床典型病例379例中死亡83例,病死率为21.9%)。細菌学检查結果,多数患儿咽头分泌物培养阴性,所培养出的細菌也沒有一致性,所以白血球数不高,抗菌素治疗无效,似足以証明細菌并非本病的主要病原。为了查明該病病原,于11月开始由吉林医科大学儿科及市立儿童医院住院患儿采集发病早期标本分离病毒,并取血进行血清学試驗。根据病毒分离及血清学試驗結果,初步认为7型和3型腺病毒可能是这次婴幼儿中毒型肺炎流行的主要病原,这些結果曾經初步报告^[1]。

1959—1960年冬、春类似病例又在长春市散在发生。为了进一步証明腺病毒在婴幼儿中毒型肺炎中的特异性病原作用,我們又从各种类型的肺炎,上呼吸道感染及其他疾病患儿采集标本进行了病毒分离与血清学試驗。

本文报告两年来病原学研究的綜合結果。

一、材料和方法

1. 病例的选择

1958—1959年的研究对象为临床上诊断为“婴幼儿中毒型肺炎”的病例。

1959—1960年的研究对象,包括了各种类型的婴幼儿肺炎病例。从1959年12月至1960年1月,多数病例病情輕,抗菌素治疗有效,病死率低,很少見到与1958年相似的典型病例。2月以后,典型病例开始增多。此外,为了对照比較起見,我們于同一时期选择了一部分相同年齡組患上呼吸道感染、咽結合膜热、麻疹、麻疹肺炎、百日咳肺炎、传染性肝炎的病例以同法进行了病毒分离。

2. 标本的采集

在急性期用棉拭蘸透pH7.4—7.6的Earle氏液,采集咽部粘液,投入盛装3—5毫升Earle氏液的試管中。死亡病例則于尸检时切取其有突变部分的肺組織。如不可能及时分离时,将标本冻存于-40℃冰箱中。

3. 病毒分离

患儿咽拭洗液經充分振蕩,放置后取其上清。如系肺組織时,取小块以乳鉢研細,加入199培养液,制成10%悬液,經离心后取其上清。所有标本均加入青霉素和鏈霉素,使每毫升含200单位或微克。

本文1962年9月13日收到。

* 长春生物制品研究所。

** 吉林医科大学儿科。

*** 卫生部生物制品研究所。

**** 长春市立儿童医院。

如初次接种染菌时,再取标本增加抗菌素量处理。如仍然染菌时则废弃。

分离用细胞主要为入胎肾单层细胞,每管换入 199 维持液 0.8 毫升,接种材料 0.2 毫升。如接种后 7—8 天未出现病变,换液后再观察 7 天,仍无病变时,将细胞冻化 1 次,以同法传代后做最后判定。

4. 組織培养

入胎組織培养用 3—8 月的剖腹产或流产的胎儿,取肾以胰酶消化法制备单层细胞或取肺作組織块培养。如胎儿太小时,则将其全部剪成小块进行培养。所用营养液为含 2% 牛血清的 0.5% 乳白蛋白水解物,维持液为不含血清的 199 液。

各种动物肾单层细胞均用胰酶消化法制备。细胞株曾用传代羊膜细胞 (FL 株)、猴心肌细胞 (SCH 株)、Detroit-6 细胞及 HeLa 细胞。营养液用 0.5% 乳白蛋白水解物或 199 液,根据不同细胞的要求加入不同量的牛血清,维持液为不含血清的 199 液。

5. 病毒传代、保存及滴定

从标本初次分离出病毒后皆以入胎肾细胞继续传代。于呈现明显病变时冻化 1 次,收获后冻结于 -40°C 保存。滴定时用传代羊膜细胞,每个稀释度接种 3 管,于 37°C 培育 5 天后判定结果,以出现 ++ 病变的稀释度为滴度。

6. 腺病毒标准株与标准血清

腺病毒标准株第 3 型系苏联医学科学院病毒研究所赠给;第 1 型来自英国医学研究院,皆以 HeLa 细胞传代保存。

腺病毒 1 型及 3 型标准血清为本实验室制备。7 型血清为中国医学科学院病毒系分给,系由苏联所赠给的标准株所制备。

7. 补体结合试验

抗原系用传代羊膜或 HeLa 细胞制备。免疫血清系用人胎肾培养物加入液体石蜡羊毛脂佐剂肌肉注射豚鼠制成^[2]。补体结合试验按一般常规方法进行。

8. 中和试验

于传代羊膜或 HeLa 细胞中进行试验。免疫血清系用人胎肾培养的病毒静脉注射家兔制成^[3]。试验采用血清稀释法。使用病毒剂量在 3 日内可使细胞完全呈现病变。于第 5 日判定结果。

二、試驗結果

(一) 病原分离

1958—1959 年共进行了 33 份标本(咽拭 28 份,肺組織 5 份)的病毒分离。分离用的組織培养,初期为猴肾和人胎肺組織,后期为人胎全胚、或人胎肾和 HeLa 细胞。1959—1960 年进行了 59 份标本(各类型肺炎咽拭 55 份,肺組織 4 份,从其他疾病分离的材料不计在内)的病毒分离。全部使用人胎肾细胞。

1958—1959 年共从 33 份标本中分离出 16 株病毒,计由 28 份咽拭分离出 12 株病毒,由 5 份肺組織分离出 4 株病毒。1959—1960 年共从 59 份标本中分离到 20 株病毒,计从 55 份咽拭分离出 17 株病毒;从 4 份肺組織分离出 3 株病毒。其中有两株病

表 1 咽拭标本按月别统计的病毒分离率

年 月	检查例数	阳性例数	阳性率(%)
1958.12.	8	5	63
1959.1.	4	2	50
1959.2.	12	3	25
1959.3.	4	2	50
1959.11.	1	0	0
1959.12.	17	1	6
1960.1.	12	4	33
1960.2.	10	2	20
1960.3.	15	10	67

毒是同一患者的咽拭及死后解剖的肺組織分离到的,故实际上是从19个病例分离到病毒。两年来从咽拭分离病毒的结果按月别统计如表1。

从表1可以看出,病毒分离阳性率1958—1959年逐月有所波动,但差别不大。1959—1960年从12月至3月有逐渐增高的趋势,3月份的分离率达67%。

采取咽拭标本的病日与病毒分离率的关系如表2。

表2 采取咽拭标本的病日与病毒分离率的关系

年	病 日													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	13	14	20
1958—1959	—	1/2	0/2	3/7	1/5	3/5	1/2	1/1	—	0/1	—	—	—	—
1959—1960	1/4	1/3	1/4	1/8	2/13	1/5	2/2	1/5	1/1	2/3	1/2	2/2	0/1	1/1

注:本表中分母为检查咽拭例数,分子为分离阳性例数。1958—1959年有3例,1959—1960年有1例发病日期不明确,未统计在内。

由表2可以看出,在发病后2周内均可分离出病毒,最长1例于发病后20日仍为阳性。此与本病继发于上呼吸道感染、病程长、逐渐转重的特点相符。1959—1960年发病6天以内的标本分离阴性者多,可能是由于这些标本多数系采自其他类型的肺炎病例之故。

于1958年分离病毒的初期,一部分标本同时还接种了小白鼠和鸡胚。计有20份标本感染了鸡胚的尿囊腔与羊膜腔,按分离流感病毒的方法进行。其中除5例因材料染菌而中断外,其余皆进行了传代,计共传递3代者11例,2代者3例,1代者1例。此15份标本中除1例经鸡胚2代后分离出1株亚洲甲型流感病毒外,其余皆为阴性。

曾用两份肺組織及两份咽拭标本经鼻腔感染7—9克小白鼠,观察2周无任何异常症状,剖检时肉眼亦未见到明显病变。

(二) 分离的病原体的鉴定

1. 分离的病原体的生物学性状

(1) 細菌学培养:应用組織培养所分离出致細胞病变的材料接种于血琼脂斜面、葡萄糖肉湯、碎肉、沙氏等培养基,都未发现細菌生长。

(2) 組織培养特性:分离的病原体接种于人胎細胞(肺、腎、全胚),传代羊膜細胞、Hela細胞、Detroit-6細胞、猴腎、兔腎、猪腎、羊腎及牛胎腎单层細胞皆能引起細胞退化。在人胎肺、腎以及Hela細胞中并可有規律地传代。在鸡胚单层細胞中未見病变。

在人胎肺組織培养中,病毒主要侵袭上皮細胞,接种后24小时即可观察到肺組織块新生上皮細胞呈現圓縮、团聚,似一环状包围着組織块,但成纖維細胞病变出現緩慢,且仅有部分标本比較明显,主要表現为纖維断裂、肿胀、紧縮、細胞浆內顆粒增多。

人胎腎細胞出現病变快而明显,初期在边缘部分呈現散在的細胞圓縮、变形、肿胀等病变,很快进展,退化細胞堆积成葡萄状,以至最后全部脱落。

Hela、传代羊膜以及Detroit-6和猴心肌等細胞于出現病变同时可見維持液比对照者显著变酸。

猴腎单层細胞于初代分离时表現为顆粒增加、細胞畸型、但病变不甚明显。如接种已

分離的病毒時，其病變類似人胎腎細胞。豬、羊、兔及牛胎腎細胞出現病變稍慢，在兔腎中傳代時病變不規律。

以 1958 年分離的 #108 及 #167 株病毒在 Hela 細胞、傳代羊膜細胞以及人胎肺組織中滴定時，其感染滴度為每 0.1 毫升 10^{-1} — 10^{-2} ，在人胎腎細胞中的滴度為 10^{-3} — 10^{-1} 。

(3) 血球凝集性狀：於 0.4 毫升 #108 株病毒抗原中加 0.1 毫升 1% 血球懸液，混勻後分別置於 4℃、22℃ 和 37℃，待對照管血球完全沉下後判定。結果證明，該株在室溫和 37℃ 能凝集猴血球，但不凝集人 (O. A. B. AB 型)、豚鼠、家兔、大白鼠及綿羊的血球。以新分離的其他病毒株與標準腺病毒第 3 型試驗的結果也相同，而第 1 型則不能凝集猴血球。

(4) 小白鼠接種：取不稀釋的 #108 株病毒液接種於 7—9 克的小鼠和生後 24—48 小時的乳鼠，每組分腦內、腹腔和鼻腔 3 種途徑感染，皆未見到症狀或死亡。

(5) 雞胚接種：將 #108 及 #115 兩株病毒經羊膜腔、尿囊、卵黃囊或絨毛尿囊膜等途徑感染雞胚後，未觀察到死亡或病變。在羊膜腔及尿囊內傳 3 代未出現血球凝集。卵黃囊塗片以 Giemsa 染色未見到可疑病原體。

2. 補體結合試驗

根據分離病毒的生物學性狀，可能屬於腺病毒一屬。將腺病毒 1、3 型的標準株及 1958—1959 年新分離的 #108、#115 兩株所製備的豚鼠免疫血清進行交互的補體結合試驗，結果均能相互結合，表明它們確實屬於腺病毒一屬。從結合效價上可以看出，新分離的兩株病毒在抗原性方面似乎接近於第 3 型。以同樣方法證明兩年來新分離的其他病毒株均系腺病毒。各株病毒在傳代羊膜中製備的抗原的補體結合效價在 1:6 至 1:20 之間。

3. 中和試驗

根據凝集猴血球的特性^[1]和細胞致病範圍來判斷所分離的腺病毒最可能為 3 型、7 型、或 16 型。因當時實驗室內僅有 1 型和 3 型標準血清，故先與這兩型血清進行了定性中和試驗。結果表明 1958—1959 年新分離的病毒有 4 株為腺病毒 3 型血清所中和，而其他 11 株則不能為 1 型或 3 型血清所中和，但均為其代表株 #167 所製備的免疫血清所中和。由此可見，1958—1959 年所分之病毒可分成兩種類型：一種以 #108 株為代表，依中和試驗結果可判定為 3 型腺病毒；一種以 #167 株為代表，其型別尚待鑑定。以後又進一步證明，以 #167 等株為代表的一組病毒均能為中國醫學科學院所贈給的標準 7 型血清所中和。這兩個代表株與 3 型及 7 型血清的中和試驗結果舉例說明如表 3。

概括鑑定結果，1958—1959 年冬、春所分離出之 16 株病毒除一株因染菌未進行鑑定外，其餘 15 株經分型結果有 4 株為腺病毒 3 型，11 株為 7 型。1959—1960 年共分離出 20 株腺病毒。經鑑

表 3 #108 與 167 兩株病毒與腺病毒 3 型及 7 型標準株交互中和試驗結果

家兔免疫血清	病 毒 株		
	3 型	108	167
3 型血清	64	35	<4
#108 株 ”	21	32	<4
7 型 ”	<4	<4	>16
#167 株 ”	<4	<4	>16

注：表中數字為血清的中和抗體滴度的例數，本表系由幾次不同試驗的結果綜合而成。

定結果,有 16 株为 7 型,2 株为 3 型,另有 2 株不能为这两型血清所中和。根据上述結果,可以看出两年来分离的腺病毒均以 7 型为主,3 型次之,但也分离出少数株不属于这两型的病毒。

(三) 患儿血清学試驗結果

1. 流行性感冒病毒血凝抑制試驗与补体結合試驗

1958—1959 年流行初期为了迅速判定病原,曾以部分患儿的单份晚期血清对各型流感抗原作血凝抑制試驗和补体結合試驗。結果 12 例血清除 5 例对亚洲甲型有低效价的血凝抑制抗体外,其余均为阴性。

2. 腺病毒补体結合試驗

1958—1959 年共采集了 69 例单份血清,計早期者(发病 7 天以内) 14 例,晚期者(发病后 8 天以上) 55 例。全部与腺病毒第 3 型抗原作补体結合試驗,部分血清并与 *108 株进行試驗,結果如表 4。

表 4 1958—1959 年 69 例單份血清与腺病毒 3 型标准株及 *108 株
抗原补体結合抗体滴度的分布及阳性率

血清	3 型 标 准 株					*108 株				
	<10*	10—20*	≥40*	阳性数/ 总数	阳性率 (%)	<10*	10—20*	≥40*	阳性数/ 总数	阳性率 (%)
早期份数	11	1	2	3/14	21	5	1	1	2/7	28
晚期份数	10	12	33	45/55	82	4	12	27	39/43	91

* 补体結合抗体滴度的倒数。

由表 4 結果看出,如以 1:10 以上的滴度判定为阳性,将早期及晚期血清分別統計时,早期血清补体結合抗体对 3 型与 *108 株抗原的阳性率分別为 21% 与 28%,而晚期血清則分別为 82% 与 91%。此外由本表可見,晚期血清效价在 1:40 以上者居多数。

1958—1959 年仅有 6 例取得双份血清,其中除 1 例外,第一次采血即已在发病两周以后,其补体結合效价各为: 560/>960、240/560、120/140、480/480、240/>960、60/140。由于采血日期过晚,第一份血清补体結合抗体都已很高,故抗体滴度增长不显著,6 份中增加 4 倍者 1 例,2 倍者 3 例,无增加者 2 例。

1959—1960 年 将 23 例的双份血清者进行了試驗,結果如表 5。

表 5 1959—1960 年 23 例双份血清补体
結合抗体滴度增长情况

年 月	例数	未增长	2 倍	4 倍以上
1959. 12.	13	5	5	3
1960. 1.	3	2	1	0
1960. 2.	4	2	0	2
1960. 3.	3	0	0	3
合計	23	9*	6	8

* 其中有 4 例第 1 份血清抗体滴度在 1:10 以上。

病毒分离結果基本上是平行的。

从表 5 可見, 23 例双份血清抗体增长 4 倍以上者計有 8 例,占 35%。阳性率較低的原因主要是由于本年血清系采集各种类型的肺炎病例。但也有少数病例系由于采血日期不适当,这点在对比血清学与病毒分离結果时可以看出。从此 23 例共分离出 9 株病毒,其中抗体增长 4 倍以上者有 6 例,两倍者 2 例,另有 1 例分离了病毒,而抗体未見增长,但两份血清采取時間仅間隔 4 天。总的看来,补体結合試驗与病

3. 腺病毒中和試驗

为了进一步証明分离的 3 型和 7 型腺病毒与本病的病原关系，将部分双份血清同 1958—1959 年分离的病毒 #108 (3 型) 及 #167 (7 型) 株进行了中和試驗，其結果如表 6。

表 6 患儿双份血清与 #108 株(3 型)及 #167 株(7 型)的中和試驗結果

年	患儿	发病日期 (年 月 日)	采取血清日期	补体結合試驗	中和試驗		病毒分离結果
					108株	167株	
1958—1959	姜××	1959.3.10.	1959.3.27.	240	<16	<8	未做
			” 4. 7.	560	128	<16	
”	王××	” 3. 5.	” 3.19.	480	<8	16	”
			” 3.27.	480	<16	64	
”	邵××	” 3.14.	” 3.27.	60	8	64	”
			” 4. 7.	140	16	512	
1959—1960	57	” 12.23.	1960.1. 3.	60	<4	16	7 型
			” 3. 8.	>160	8	128	
”	321	不明确	” 2. 6.	70	<4	4	”
			” 3.10.	>160	<8	128	
”	328	1960年 2 月 8 日	” 2.17.	25	<4	<4	”
			” 2.27.	160	<8	128	

从表 6 可見，1958—1959 年 3 例双份血清中有 2 例对 #167 株 (7 型) 抗体滴度增长 4 倍以上，有 1 例对 #108 株 (3 型) 增长 8 倍以上。中和抗体的增长比补体結合抗体更加明显，主要是由于第一份血清的补体結合效价已相当高的緣故。

1959—1960 年 3 例分离 7 型腺病毒的患儿血清中基本上无 #108 株 (3 型) 抗体，而对 #167 株 (7 型) 抗体增长 8—32 倍。患儿血清的中和抗体的型特异性和分离病毒的型別是一致的。

(四) 进一步証实腺病毒与嬰幼兒中毒型肺炎病原关系的資料

根据上述病毒分离与血清学試驗的結果，已經初步說明了腺病毒与嬰幼兒中毒型肺炎的病原学关系。为了进一步証实这一点，还需要从以下两方面来加以佐証：

1. 不同类型嬰幼兒疾病与不同类型肺炎的病毒分离率

由于文献报导，在嬰幼兒中腺病毒感染是比较常見的，并可能引起各种不同的临床疾病^[5]，甚至健康儿童的扁桃体或腺样体也可能携带腺病毒^[5,6]，因而就发生了以下的問題：是否在冬、春季从患不同疾病的嬰幼兒中都可以分离出腺病毒，或者在患各种肺炎时活化了潛在的腺病毒感染，因而它与中毒型肺炎仅仅是偶然，而不一定有病原学的連系？

为了排除这一可能性，我們于 1959—1960 年設計了以下兩項研究：

(1) 在同一时期內，从 39 例临床診斷为麻疹、麻疹肺炎、百日咳肺炎、传染性肝炎、上

表 7 不同类型嬰幼兒疾病咽拭的病毒分离率

临床診斷	例数	分离阳性数	阳性率(%)
麻疹	11	0	0
麻疹肺炎	9	0	0
百日咳肺炎	1	0	0
传染性肝炎	4	0	0
上呼吸道感染	9	0	0
咽結合膜熱	5	3	60
嬰幼兒肺炎	55	17	31

呼吸道感染以及咽結合膜热的嬰幼兒病例同样采取咽拭进行病毒分离,結果如表 7 所示。

由表 7 可見,从前五类疾病的 34 例患儿均未能分离到病毒(从麻疹患儿的 11 份咽拭中分离到两株麻疹病毒不計在內),从 5 例咽結合膜热中分离到 3 株腺病毒,而从 55 例各类型嬰幼兒肺炎中分离到 17 株腺病毒。

(2) 我們对部分嬰幼兒肺炎病例,于观察患儿的整个病程后,按严格的临床标准单独作出诊断,然后与病毒分离結果相核对,其結果如表 8。

表 8 按临床标准校对诊断后各类型
嬰幼兒肺炎的病毒分离率

临床类型	例数	分离阳性数	阳性率 (%)
非典型肺炎	1	0	0
支气管型肺炎	16	1	6
中毒型肺炎	10	8	80

由表 8 可見,由 17 例诊断为其他类型肺炎的患儿中,仅分离到 1 株腺病毒,而由 10 例诊断为中毒型肺炎的患儿中,却分离到 8 株腺病毒。

2. 不同地区嬰幼兒中毒型肺炎中分离到的病毒的比較。

1958 年于长春市发生中毒型肺炎的同时,在北京和沈阳也有类似的疾病流行。中国医学科学院病毒系曾自北京的流行中分离了病毒^[7]。沈阳医学院与辽宁省卫生防疫站于获悉了我們的結果后,曾取保存于低温冰箱中已达半年的标本(大部分为麻疹或百日咳合并中毒型肺炎的材料,一部分为单纯中毒型肺炎)以类似的方法分离出多株病毒。这些病毒是否都是腺病毒,是否也以 7 型与 3 型为主体? 这对闡明这两型病毒与中毒型肺炎的病原关系是极关重要的。为此,我們向以上单位索取了代表株的病毒与长春分离的 #108 株与 #167 株免疫血清进行中和試驗。結果发现在北京分离的 4 株病毒中,2 株属于 #108 类型(或 3 型),另 2 株属 #167 类型(或 7 型);在沈阳分离的 5 株病毒中,2 株属于 #108 类型(或 3 型),3 株属 #167 类型(或 7 型)。

三、討 論

长春市于 1958 年 10 月至 1959 年 3 月間在嬰幼兒中流行一种病死率很高的中毒型肺炎,于 1959—1960 年冬、春又有类似的散发病例。綜合两年来病原学研究的結果,我們认为 7 型与 3 型腺病毒是这种肺炎的主要病原体,其証据如下:

1. 两年来均从中毒型肺炎病例的咽拭分离到腺病毒,分离率最高的月份达到 71%。
2. 从 9 例死亡患儿的肺組織分离了 7 株腺病毒。此外,据吉林医科大学病理教研組的检查結果^[1],两年来从死亡病例的肺組織切片中均曾于支气管或肺泡壁細胞中找到核內包涵体,其形态与腺病毒感染的包涵体相符合。

3. 1958—1959 年长春、北京、沈阳三地分离的病毒型別是一致的,长春地区两年来分离的病毒型別也是一致的,均以 7 型为主,3 型次之,1959—1960 年并分离到少数株不属于这两型的未定型的病毒。

4. 患儿血清补体結合試驗与中和試驗証明有特异性抗体增长。从 1959—1960 年的材料中并証明中和抗体的型別与由同一患儿分离的病毒型別相一致。

5. 从細菌学培养与流感病毒分离及血清学試驗排除了細菌或流感病毒作为主要病原体的可能性。

6. 从同一时期相同年龄組的嬰幼兒除了咽結合膜热以外,患其他疾病的 34 例的咽拭

中未能分離到腺病毒；從 17 例臨床診斷為其他類型肺炎的病例中僅分離到一株，而從 10 例典型的中毒型肺炎中分離到 8 株腺病毒。

由腺病毒引起的致死性的嬰幼兒肺炎，文獻上亦曾有过報導：日本作者^[8]曾報告由肺炎死亡的一例 3 個月的嬰兒的肺組織中分離出具有 3 型與 7 型兩重抗原性的腺病毒。Chang 及 L'epine 氏等報告，在巴黎某托兒所中，於 1955 年 12 月起在 2—15 月齡的嬰幼兒中暴發的一種肺炎，於暴發中分離出 7a 型腺病毒，從散發病例中分離出 1 型和 4 型。Henle 氏^[10]從一例患病毒性肺炎死亡的 14 個月嬰兒的肺組織中分離出 1 型病毒。Дрейзин 氏等^[11]於 1958 年蘇聯高爾基城發生的一次嬰幼兒肺炎中分離出 3 型病毒。但是國外所報告的腺病毒肺炎均係個別散發病例或非常局限的暴發；象我國 1958—1959 年這樣的流行，國外還沒有見到過報告。到底是什麼因素引起嬰幼兒中腺病毒肺炎的流行呢？對這個問題還需要作更深入的研究，目前可以從幾個方面來進行推測：

1. 關於病毒本身：從所分離的病毒的抗原性與生物學性狀來看，並未發現有何特殊之處，但其對人的毒力或傳染性是否特別強烈，從現有資料尚難作出結論。

2. 從機體方面來看，臨床分析未能證明營養狀態或其他慢性疾病與中毒型肺炎的發病有何特殊的連系。從發病年齡來看，6 個月以下與 3 歲以上的小兒極為少見；可以推想 6 個月以下的小兒具有母體被動免疫，3 歲以上的小兒則或者已經患過輕型感染而獲得免疫，或者即使是初次感染，也僅表現為上呼吸道疾病而不致成為肺炎。

3. 本病多發生於冬、春季；1958—1959 年中中毒型肺炎發生較多的似乎主要在華北、西北與東北等比較寒冷的地區，而南方就少見到報告；可見氣候也是一個重要因素。至於氣候是否僅影響肺炎的發病率或直接影響到腺病毒的感染率，則需要進一步加以澄清。

4. 據國外文獻報導，嬰幼兒中最常見的腺病毒感染型別為 1、2、5 型，有時也見到 3 型，一般僅引起輕型疾病，而 4、7 型則較為少見。各年齡組人羣的血清學調查結果也証實了這一點^[12]。正由於此，3、4、7 型常常是青年人特別是新徵集的士兵中暴發呼吸道疾病的主要病原體。由此看來，似乎在一般情況下，嬰幼兒感染 7 型與 3 型腺病毒的機會是較少的。是否可以假設在某些具體條件下，嬰幼兒有了較多接觸感染這兩型病毒的機會，因而造成這兩型病毒在嬰幼兒間的廣泛傳播，在許多輕型感染的基礎上發生的一部分中毒型肺炎的病例呢？這一假設是可以利用細致的流行病學與病毒學調查來加以驗證的。目前我們只能舉出一些可疑的線索來。據調查^[13]，於 1958 年 5—8 月間在長春市某些保育機構中，有过臨床上可診斷為咽結合膜熱的流行。於 11 月某托兒所在咽結合膜熱流行的同時，伴有下呼吸道的症狀，並有一例因急性肺炎死亡。1959—1960 年我們曾從 5 例咽結合膜熱患兒中分離出 3 株腺病毒，其中 2 株為 7 型，但此 5 例均未能發展成為肺炎。這些現象使我們聯想到 1958—1959 年長春地區發生的嬰幼兒中毒型肺炎的流行，可能與流行前及流行當時發生的咽結合膜熱有一定的關係。事實上，很可能多數嬰幼兒的 7 型或 3 型腺病毒感染是屬於這種輕型的，僅有一小部分發展成為中毒型肺炎。

5. 於 1958 年嬰幼兒肺炎流行期間同時發生麻疹流行，從而就產生了兩個問題：首先，麻疹的流行是否促進了腺病毒的傳播或者提高了肺炎的發病率。其次，一部分麻疹並發的肺炎是否由於合併腺病毒感染所引起，並因此而提高了病死率？關於第一點，目前還無資料可作說明。關於第二點，是有一些証據的：1960—1961 年我們曾自 18 例麻疹肺炎中

分离了3株腺病毒,其中2株为7型^[14]。至于1959—1960年从少数麻疹合并肺炎患儿未分离出腺病毒,并不能否定麻疹合并腺病毒感染的可能性。由于该年麻疹与腺病毒都很少见,很难期望从少数的麻疹肺炎患者就能遭遇上合并腺病毒感染的例子。

婴幼儿中毒型肺炎病原学的确定,一方面为精确的临床诊断与流行病学调查提供了基础,另一方面,也开辟了制备疫苗与免疫血清作为特异性防治措施的可能性。

四、摘 要

根据1958—1959年冬、春长春市婴幼儿中毒型肺炎流行与1959—1960年冬、春类似的散发例的病原学研究结果,认为7型与3型腺病毒是本病的主要病原体。本文从患儿咽拭和肺组织的病毒分离与鉴定,长春、北京、沈阳三地所分离的病毒型别的一致性,患儿血清的补体结合与中和试验,从婴幼儿其他疾病或其他类型肺炎中病毒分离基本阴性的结果,并从排除其他病原体等各个方面论证了这一结论。并对7型与3型腺病毒引起中毒型肺炎流行的可能因素,加以讨论。

后配: 本文完成初稿时,国内对婴幼儿腺病毒肺炎的病原学研究工作尚无系统报导。于修稿期间,见到任贵方等在中华医学杂志发表的报告(任贵方等:中华医学杂志,48(2):71—76,1962;戴莹等:中华医学杂志,48(2):77—82,1962),其结论与我们所报告的基本一致。

参 考 文 献

- [1] 吉林医科大学、长春市儿童医院、长春生物制品研究所,吉林卫生, (11):29—42, 1960.
- [2] Werner, G. H.: *J. Bacteriol.*, 72(4):568—569, 1956.
- [3] Pereira, H. G.: *J. Pathol. Bacteriol.*, 72(1):105—109, 1956.
- [4] Rosen, L.: *Virology*, 5(3):574—577, 1958.
- [5] Rowe, W. P. & Huebner, R. J.: *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 5(3):453—460, 1956.
- [6] Evans, A. S.: *Am. J. Hyg.*, 67(3):256—266, 1958.
- [7] 戴莹、任贵方、林毓纯、陶三菊、李思翘、陆榴楣、张育琴、陈伯权: 中华医学杂志, 48(2):77—81, 1962.
- [8] Matumoto, M., Uchida, S., Hoshika, T. & Matsuyama, T.: *Jap. J. Exptl. Med.*, 28(4):305—315, 1958.
- [9] Chany, C., Lépine, P., Lelong, M., Le-Tan-Vinh, Sargé, P. and Virat, J. *Am. J. Hyg.*, 67(3):367—378, 1958.
- [10] Henle, W.: 引自文献[8].
- [11] Дрейзин, Р. С., Болдырева, А. С., Исаченко, В. А. и Князева, Л. А.: *Вопр. Вирусол.*, (2): 183—189, 1960.
- [12] Dingle, J. H. & Ginsberg, H. S.: *The Adenovirus Group*, in "Viral and Rickettsial Infections of Man" (eds. Rivers & Horsfall), 3rd ed., pp. 613—632, Pitman, London, 1959.
- [13] 孙丹枫、傅文永: 吉林卫生, (11):62—66, 1959.
- [14] 黄永成、赵克俭、白雅琴: 微生物学报, 9(1): 30—34, 1963.

ADENOVIRUS AS THE ETIOLOGY OF INFANTILE TOXIC PNEUMONIA

CHU CHI-MING, HUANG YUNG-CHENG, SUN TAN-FUNG,
FU WEN-YUNG, LIANG YUN-KEN, CHOU KWEI-CHUN, WU WEN-HUAN
AND CHAO KE-CHIEN
(Changchun Vaccine and Serum Institute etc)

From the results of virological and serological studies on cases of "infantile toxic pneumonia" during the epidemic of 1958—59 and on sporadic cases in 1959—60, it is concluded that adenovirus type 7 and type 3 are the principal etiological agents of this disease. Evidence in testimony of this conclusion is presented along the following lines:

- (1) isolation of type 7 and type 3 adenoviruses from the throat and the lung tissue in a high percentage of cases;
 - (2) the identity of virus types recovered from clinically similar cases occurring in Changchun, Peking and Shenyang;
 - (3) rise in complement fixing and neutralizing antibodies in paired sera;
 - (4) essentially negative results in virus isolation attempts during the same period among infants suffering from various other diseases or from other types of pneumonia;
 - (5) negative findings of bacteria and other viruses as possible alternative agents.
- The possible factors responsible for the epidemic of 1958—59 are discussed.