

# 猴实验性急性感染菌痢时对抗体形成的抑制和游离組織胺的释放

朱寿彭      張瀾生

(中国科学院西北分院      (兰州医学院微生物  
放射医学室, 兰州)      教研组, 兰州)

研究实验性菌痢急性发病过程中机体对注射菌苗抗体形成的影响和游离組織胺的释放, 可能涉及到对该疾患感染特性的了解<sup>[1]</sup>。当在患菌痢急性感染各阶段的猴体中, 其物质代謝发生严重障碍, 血液各种成分出现不同程度的变化。考虑到当猴体在发病的不同阶段中, 尤其是作为机体抵抗力重要表现的抗体形成能力的改变<sup>[2]</sup>, 以及在这些病态变化的过程中, 与机体中释放过敏物质游离組織胺是否存在着一定的相互关系, 就是本研究中企图探讨的问题。

至于选用猴为对象的理由是: 根据临床、病理形态学和免疫学上的观察, 都说明人与猴有最大的相似点, 并可在猴身上得到菌痢急性感染的典型发作<sup>[1,3]</sup>。

## 实 驗 方 法

本研究工作共选用华南断尾猴 (*Lysodes speciosa*) 20只, 雄性, 体重在4—7公斤之间, 实验中采用的菌种是从兰州地区痢疾患者中分离的福氏3型(F<sub>3</sub>型)的痢疾杆菌。

对猴体的人工急性菌痢感染是用胃管将培养一昼夜的福氏3型痢疾杆菌制成生理盐水混悬液灌下, 而能使猴急性痢疾发作的剂量是450亿/每公斤体重。感染操作都在早晨猴空腹时进行。同时为了保证有效的感染, 在灌入细菌前的5分钟, 先给猴服用碳酸氢钠以中和胃酸, 剂量为0.4克/每公斤。一般猴在接种痢疾杆菌后6小时左右即开始发热(平均40.5°C), 呼吸急促, 精神萎靡, 呆伏不动, 拒绝饮食(有时喝水), 时现恶心、呕吐现象。经过24—48小时后即发现大便带血及脓粘液, 镜检有红、白血球及大量的脓细胞, 细菌培养全为福氏3型痢疾杆菌阳性。同时更呈现脱肛典型痢疾症状, 随后呈昏迷状态, 末梢血液中的多形核白血球显著减少。在菌痢急性发作的过程中体重减轻, 食欲丧失, 为了维持其营养, 经常每天注射葡萄糖液。

观察猴在正常时和菌痢急性发作各阶段中机体对抗体形成的影响是分别在实验感染组和对照组各在10只猴身上进行的, 所有猴都曾证明不含有抗痢疾杆菌的天然抗体。实验中预先用活的福氏痢疾杆菌液, 给上述两组所有猴由皮下注入1毫升, 其浓度为每毫升含20亿个细菌。随即每天用细菌凝集法滴定抗体效价一次, 发现抗体形成的过程是在注入抗原后第三天开始。在第四天将实验感染组猴进行菌痢感染, 对照组猴则不加任何处理, 继续观察两组猴体中抗体滴度的能力动态。

在对照组和实验感染组猴抗体形成的不同阶段的同时, 测定了猴血浆中游离組織胺的含量变化过程。

血浆中游离組織胺的测定法是按 McIntire 氏<sup>[4]</sup>的净化組織胺法和 Lowry 等氏<sup>[5]</sup>的用二硝基氟苯(2,4-dinitrofluorobenzene)测定法, 并作如下改良: (1)血浆要用双重蒸馏水加倍稀释后, 再进行净化组

组织胺手續。(2) 淨化步驟应按同法操作两次,这样可以基本除淨类组织胺物质。(3) 用对溴苯胺来代替 2,4-二硝基氟苯,与组织胺反应后得黃色化合物,效果很好。操作測定用光电比色計在綠色滤光板下进行。我們曾在 10 只狗身上用上述改良操作先做預备試驗,結果平均正常狗血浆中游离组织胺的含量为 2.8 微克/每毫升,与文献中 Code 氏<sup>[6]</sup>对狗所測得数值非常接近(平均为 2.9 微克/毫升)。

实 驗 結 果

研究結果见图 1 和表 1。  
从图 1 可以观察到,当猴体接受抗原后第三天即形成抗体(平均为 1:12—1:18),随后

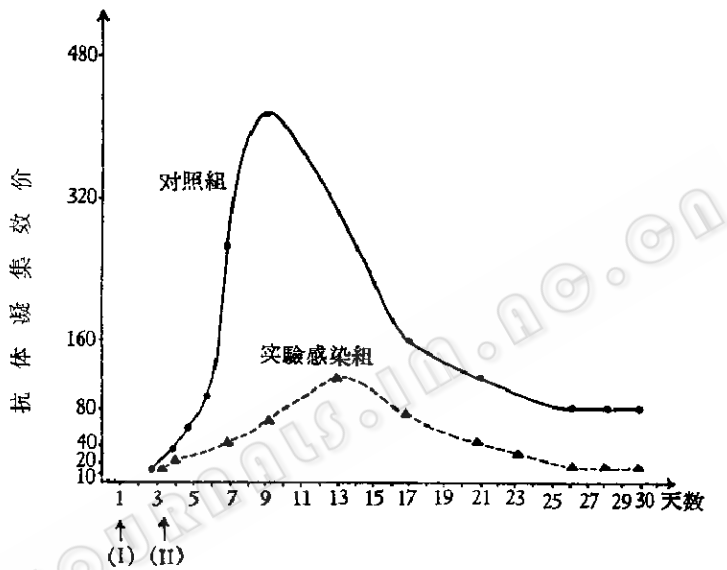


图 1 实验感染组猴与对照组猴抗体形成能力的比較(图中的每个数据都是 10 只猴的平均值)  
(I) 示抗原注入時間; (II) 示实验感染组猴进行急性感染時間。

表 1 猴在正常时和感染急性菌痢发病各階段中及抗体不同形成时期机体血浆中游离组织胺濃度的变化(微克/毫升)

| 实 驗 感 染 組 |      |                 |                         |                           |                     |
|-----------|------|-----------------|-------------------------|---------------------------|---------------------|
| 观察猴数      | 統計指标 | 实 驗 中 各 观 察 阶 段 |                         |                           |                     |
|           |      | 正 常 时           | 痢疾急性发作开始时<br>(感染后第 2 天) | 痢疾急性发作症状严<br>重期(感染后第 4 天) | 轉 归 期<br>(感染后第 9 天) |
| 10        | 平均值  | 4.10            | 6.46                    | 7.27                      | 6.14                |
|           | 标准差  | ±0.54           | ±0.62                   | ±0.84                     | ±0.59               |
|           | P 值  | —               | <0.05                   | <0.01                     | <0.05               |
| 对 照 組     |      |                 |                         |                           |                     |
| 观察猴数      | 統計指标 | 实 驗 中 各 观 察 阶 段 |                         |                           |                     |
|           |      | 抗 原 注 射 前       | 抗体形成高峯期(第 9 天)          | 抗体持續期 (第 20 天)            |                     |
| 10        | 平均值  | 4.25            | 4.57                    | 4.42                      |                     |
|           | 标准差  | ±0.57           | ±0.64                   | ±0.48                     |                     |
|           | P 值  | —               | >0.05                   | >0.05                     |                     |

在實驗感染組猴中，其抗體的繼續形成和對照組猴之間存在着顯著的差異。例如對照組形成抗體最高峯出現的平均時間是在注射抗原後的第 9 天，當時抗體的濃度是 1:410，而在連續一月的觀察中，其抗體效價持續到第 30 天為 1:102。但在受急性菌痢感染組的動物，其抗體形成的過程和濃度有所改變，而且降低也較快。如圖 1 可以看到，該組動物抗體滴度的最高峯平均要在注射抗原後的第 13 天出現，即比對照組遲 4 天，且其抗體形成濃度極低，只有 1:120，其效價到第 30 天時，平均只有在 1:25。

同時發現在實驗各觀察階段中，猴機體血漿內游離組織胺的釋放濃度變化是：在對照組猴體中，抗體形成的高峯期和持續期時游離組織胺的濃度一直保持無顯著的變動（ $P$  值  $> 0.05$ ）。至於實驗感染組猴機體血漿中游離組織胺的變化，在正常時的含量平均為 4.10 微克/毫升；而當猴體感染痢疾急性發作時（感染後的第二天），血漿中游離組織胺即增升到 6.46 微克/毫升；當到達感染症狀最明顯嚴重期（感染後的第四天）時，猴血漿中游離組織胺釋放濃度更上升到 7.27 微克/毫升。上述這些改變經統計處理後相差都是顯著的（ $P < 0.05$ ）。直到感染後第 9 天的疾病轉歸期階段，仍維持着明顯的游離組織胺濃度的升高。

## 討 論

從本文的研究結果來看，當猴體在急性菌痢感染發病情況下，雖然仍能保持形成抗體的能力，但其形成的速度、濃度和持續效價都顯著較對照組動物為低。聯系到我們以前發現的<sup>[1]</sup>當機體受急性菌痢感染時，首先其血液中多形核白血球呈現劇烈減少，從而降低了白血球所具有的主要吞噬能力。說明了機體在患菌痢的最初階段中抵抗力即已減退，隨後這種低降的能力又呈現在抗體形成上，因而減弱了機體自身的防禦力量，使疾病繼續發展。

尤其值得指出的是：發現到機體血漿中游離組織胺存在的變化，是和機體的感染發病程度密切相關的，往往在病態的體液中呈現更多的游離組織胺。所以在各種情況下精確地測定它的變動，是有着重大的理論和臨床意義的。

至於游離組織胺在體內的釋放，可能是機體受菌痢急性感染過程中導致組織的破壞所引起，同時機體中植物性神經系統的活動與游離組織胺的存在水平也有密切的關係。Дяблова<sup>[7]</sup>曾觀察到在迷走神經中存在着組織胺能纖維，所以当注射阿託品時，可以使血漿中游離組織胺的濃度下降，而當注射毒扁豆素時，則可使其濃度上升。聯系到當猴患菌痢急性發病時的植物性神經系統中迷走神經的緊張狀態<sup>[1]</sup>，從而亦有可能使得游離組織胺得以大量釋放。文獻中 Haulf 氏<sup>[8]</sup>更論證到當抗原抗體如在組織細胞或是血小板上作用時，亦可以引起其釋放，所以關於其確切的釋放機制有待進一步闡明。

## 結 論

(1) 當猴感染急性菌痢發病時，其機體中產生抗體的能力被顯著壓低，表現在抗體形成過程的速度、濃度和持續效價上。

(2) 在菌痢感染猴體中抗體形成能力被顯著壓低的同时，其血漿中游離組織胺的含量即明顯增升，而這種增升的程度是隨着病程的加劇而逆增的。

(3) 产生上述改变的主要原因在于急性菌痢感染猴体中自身防御力量的显著减退, 并伴随着病态感染的刺激而促使过敏物质游离组织胺的释放。

## 参 考 文 献

- [1] 朱寿彭、张澜生: 中华医学杂志, **46**(6):449—451, 1960。
- [2] 朱寿彭: 微生物学报, **8**(3): 298—300, 1962。
- [3] Rewell, R. E. and Bridges, R. F.: *Month Bull. Min. Health and Pub. Health Lab. Serv.* (7):25—29, 1948.
- [4] McIntire, F. C., Roth, L. W. and Shaw, J. L.: *J. Biol. Chem.*, **170**(2):537—544, 1947.
- [5] Lowry, O. H., Graham, H. T., Harris, F. B.: *J. Pharm. Exptl. Therap.*, **112**:116—120, 1954.
- [6] Code, C. F.: *J. Physiol.*, **89**:257—268, 1937.
- [7] Дяблова, П. Е.: *Бюл. Экспер. Биол. и Мед.*, **39**(1):40—43, 1955.
- [8] Haulf, C. W.: *J. Physiol.*, **128**:9—27, 1955.

## ОБРАЗОВАНИЕ АНТИТЕЛ И ОСВОБОЖДЕНИЕ СВОБОДНОГО ГИСТАМИНА У ОБЕЗЬЯН ПРИ ОСТРОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ДИЗЕНТЕРИИ

Чжу Шоу-пэн

(Северо-западный филиал Академии Наук Китая, Ланьчжоу)

Чжан Лань-сень

(Кафедра микробиологии Ланьчжоуского медиц. ин-та)

В работе нами изучалось образование антител и освобождение свободного гистамина у обезьян при экспериментальной острой бактериальной дизентерии. Опыты были поставлены на 20 обезьянах-самцах. Полученные результаты позволяют заключить:

(1) У обезьян, зараженных острой бактериальной дизентерией, наблюдалось значительное влияние угнетающее на уровень образовавшихся антител и динамику их образования по сравнению с контрольными животными.

(2) Во время снижения образования антител у зараженных обезьян, одновременно отмечалось повышение концентрации свободного гистамина в плазме крови. Причем, это увеличение тесно связано со степенью развития данного инфекционного заболевания у обезьян.

(3) Угнетение способности антителообразования представлялось как одна из важных причин снижения резистентности у обезьян. Одновременно при сочетании болезненного раздражения в организме отмечалось освобождение анафилактина — свободного гистамина.