

· 讲 座 ·

## 我国传染病微生态的预防发展趋势

范明远<sup>1</sup> 向近敏<sup>2</sup> 苏文金<sup>3</sup> 郝维善<sup>4</sup> 何明清<sup>5</sup> 王世荣<sup>6</sup>

传染病的预防战略,传统观念仍局限于疫苗和药物两大主题。从微生态学(细胞或分子生态学)角度来考虑传染病的预防战略,是当今国际上生物医学的发展趋势。微生态学是边缘学科之一,根据其原理调整机体内环境的生态平衡,利用正常微生物群成员(生理性细菌)或其促进因子制成的生态制剂—益生菌(probiotics),对防治某些感染症和传染病,特别是对防治肠道传染病发挥了重要作用。

### 1 本学科国内外发展现状

1.1 国际 发达国家在微生态学领域中,对悉生生物工程(Gnotobiotis)的研究与应用已趋普及,用悉生动物建立动物模型对微生态学进行了卓有成效的研究。他们侧重从分子遗传学和生理学方面研究正常微生物群与宿主之间的共生关系。为预防传染病开发益生菌提供了理论根据。益生菌是用来自宿主体内的生理性细菌制成的活菌制剂,对宿主有明显的营养作用,能刺激宿主建立完备的免疫系统,提高防御疾病的能力。在兽医界益生菌能帮助动物健全消化功能,维持肠道的内环境相对平衡,美日等国用益生菌作为饲料添加剂既能使畜禽增重又能防治疾病。改进厌氧菌培养条件,挖掘厌氧菌资源以开发各种生态制剂,在生物工程领域中可自厌氧菌中分离出各种耐高温的酶类。由于悉生动物和厌氧培养两大技术的进步,大大促进了微生态学学科的迅速发展。国际上召开了11届含微生态学内容的悉生生物学学术会议,德国每年出版一册国际性的《微生态学与治疗》专刊。

1.2 国内 早在50年代初期,我国科学家魏曦教授就注意到抗生素除了能产生耐药性之外,还能引起机体菌群失调的问题。对体内正

常微生物群的微种群、微群落与宿主之间的生态平衡(生理效应)与失调(病理效应);正常微生物(包括正常病毒)与宿主之间的共生关系以及生物拮抗作用;对肠道菌群失调的临床分级分类与活菌制剂以及活菌制剂结合中医药等生态防治方法进行了有意义的探索。80年代以来,由于悉生动物和现代厌氧培养两大技术的发展,分子生物学及分子遗传学技术的应用,也有力地推动了我国微生态学学科的发展。我国有关科研、临床、教学及生产人员在微生态学新理论指导下进行了若干有意义的尝试和开拓工作。烧伤后的肠源性感染是近年引起人们关注的一个重要的微生态问题。我国科学工作者对口腔、肠胃道、皮肤、呼吸及泌尿生殖道广泛地进行了生态防治研究,并取得了较好的效果,研制出乳杆菌、双歧杆菌、粪链球菌、肠球菌、蜡样芽孢杆菌及地衣芽孢杆菌等活菌制剂。近年在动物微生态学和植物微生态学方面的发展相当迅速,研制出乳杆菌、蜡样芽孢杆菌、地衣芽孢杆菌及植物增产菌等,其生态制剂在畜禽和农作物中的应用,已获得明显的社会效益和巨大的经济效益。我国自80年代以来召开了五次全国微生态学学术会议,其专业队伍不断扩大,已成立了医学微生态学专科学会,组织有关人员进行生态医学研究,定期出版了《中国微生态学杂志》,并编撰了《微生态学》专著,为有关大专院校培训微生态学专业人才提供了教材。

### 2 本分题进展状态

2.1 发展前沿 正常微生物(包括正常病毒)与宿主细胞之间的活性分子的生理平衡态和病理失调态及两类活性分子互为环境条件并相互作用的分子机制。

1 中国预防医科院流研所(1000) 2 湖北医学院毒研所  
3 厦门大学生物系 4 河北医学院微生物教研室  
5 四川农业大学兽医系 6 山东省农科院兽研所

3 厦门大学生物系 4 河北医学院微生物教研室

## 2.2 活跃领域

### 2.2.1 肠内正常菌群对外袭菌生物拮抗作用、定植抵抗力防御传染病的机理

#### 2.2.2 微生物粘附于消化道的分子基础

#### 2.2.3 正常菌群成员相互作用的调节机制

#### 2.2.4 病毒体与宿主细胞相互作用的分子生态

#### 2.2.5 体内正常菌群定性、定量的方法学

## 2.3 带头领域

### 2.3.1 分子生态的平衡、失调与发病机理关系的研究(包括试管模型和动物模型)

### 2.3.2 新一代生态制剂——益生菌的开发与应用的研究

## 2.4 滞后领域

### 2.4.1 国产化悉生动物工程的研究与应用

### 2.4.2 国产化厌氧菌连续培养装置的研究与应用

### 2.4.3 生态制剂质量标准控制(特别是活菌数)

### 2.4.4 老年微生态学研究

## 3 我国的差距及当前存在的问题

### 3.1 我国生态制剂品种少、门类不全(我国生态制剂主要针对肠道疾病,而国外已有治疗肝硬化、降血脂的活菌制剂)

### 3.2 生态制剂工艺不过关,尚未能使用微胶囊化技术延长其保存期

### 3.3 微生态学研究手段比较落后,在悉生动物和厌氧培养技术方面比发达国家要落后许多年

### 3.4 国家有关部门对微生态学基础理论研究方面重视不够,投资不足,影响了研究的深入,使有的生态制剂缺乏论依据,难于打入国际市场

## 4 预测未来十年内学科发展变化、苗头及可能突破的领域

随着研究手段不断完善,分子生物学和分子遗传学技术在微生态学领域中的应用,有可能解决某些关键问题,如生物拮抗作用,是机体防御病原菌的重要机制,定植阻抗力的现象已被人们所共识,其分子基础是什么,阐明这些问题,将有助于防治有关的传染病。

与机体共生的正常菌群的微种群、微群落其稳定的机制;菌群成员间相互作用的调节机

制以及微生物粘附于消化道上皮的机制等基础问题,研究清楚这些生态医学问题,就可能达到防病保健的目的。

传染病很大一部分与病毒有关,由于分子病毒学发展迅速,从分子生态学角度来分析和研究病毒感染与宿主细胞相互作用的分子机制,从而可提出维持分子生态平衡的有效措施,是当前应有的战略思维。国内已有少数运用现代分子病毒学进展的资料来阐述某些病毒病是由于分子生态失调而引起的实例,在此基础上制定了病毒分子生态学研究的发展方向。

大肠杆菌、枯草杆菌、酵母菌作为基因工程的受体菌已被应用,但还存在不少问题。肠道内的正常菌群占多数的为双歧杆菌和乳杆菌等,它们既能长期定植,又对宿主有益,是制造益生菌的生理性细菌,若对它们进行基因修饰,有可能构建成为受体菌,把能引起肠道疾病的病原体或致病因子的具有保护力的特异性基因片段进行分子克隆,从而有可能获得预防肠道传染病的理想的多价基因工程菌(疫苗)。

近年内源性感染率上升,条件致病菌引起的感染也在增加,依靠抗生素来控制则难以奏效,生态制剂进行防治可达事半功倍之效。生态制剂—益生菌,在发达国家其产品种类繁多,推广应用普遍,某些益生菌作为保健食品饮料,兽医界作为饲料添加剂都收到良好效果。自80年代以来国内保健食品厂、药厂、兽药厂生产益生菌,但不论选用菌种和工艺流程都存在程度不同的问题,产品质量不能保证,数量不能满足需要,均极需研究解决。当然,从另一个角度来看,也有发挥我国优势之处,这就是中医药的作用,已有若干临床经验证实,将益生菌结合中草药防治急、慢性腹泻已获令人满意的结果。因此,开发新一代的生态制剂,特别是复合生态制剂势在必行。用生态学观点指导传染病的预防工作,必将使我国传染病的预防达到一个新的境界和一个新的水平。

## 5 在今后十年内我国应优先资助的前沿和定向课题

### 5.1 前沿课题

## 经皮肤吸收引起急性 铅中毒一例报告

梁青枝 杨晓玲 易震伟  
(长沙市职防所 410005)

铅及其化合物主要是通过呼吸道及消化道进入人体,经完整皮肤吸收的可能性较小。有实验证明,皮肤破损,外用含铅药物确有铅吸收的危险,但引起中毒者迄今未见报道。现将我们遇到的一例报告如下。

患者李××,男性,48岁,于1992年5月16日不慎被固体酒精烧伤双下肢,当即在烧伤面外敷用游医自配药物治疗。半月后,出现头昏、乏力、腹胀、脐周呈阵发性绞痛,停止排便排气7天,以“肠梗阻”收住院。入院时T36.4℃,P124次/分,R22次/分,BP16/12kpa。急性重病容,神志恍惚,腹肌紧张,压之无反跳痛,肠鸣音减弱,无包块,实验室检查为Hb 69g/l, WBC  $15.5 \times 10^9/L$ , cosp 26.1mmol/l,  $Na^+$  130mmol/L,  $k^+$  3.84mmol/L,  $Cl^-$  94.1mmol/l, SGPT128u, ECG 窦性心动过速。B超未见肝脾胆胰异常。入院诊断为小肠机械梗阻;大腿内侧浅度烧伤并感染;

SGPT增高原因待查。入院后经胃肠减压、补钾、消炎、对症治疗,症状略减轻。追问病史知患者所用外敷药内含有氧化铅。考虑到铅中毒,遂送来我所会诊。经检查尿铅0.139mg/L、尿色素(+)、尿汞0.008mg/L。即用CaNa<sub>2</sub>EDTA 1g加50%GS 20ml/iv Qd3天为一疗程,间隔四天,再用一个疗程,症状完全消失,心率80次/分,化验Hb106g/L, WBC  $9.6 \times 10^9/L$ , SGPT均正常,尿铅0.035mg/L,尿棕色素阴性,回家休养,两月后随访完全恢复正常。

该患者用含有氧化铅的药物敷烧伤面,出现较典型的铅中毒脐周为著的阵发性腹绞痛,并未引起注意,以致出现了铅中毒性肠麻痹性肠梗阻,SGPT增高,贫血等症状。用CaNa<sub>2</sub>EDTA驱铅两个疗程,症状完全消失,各项检查恢复正常,说明用含氧化铅的药敷于烧伤创面,同样可以被吸收引起急性中毒。该患者的病史提示我们:详细追问病史、职业史,了解熟悉药物的治疗和毒副作用。严格掌握适应症及剂量,才能防止误诊及给患者带来不应有的痛苦。

(1993-10-08 收稿 李衡 编发)

- 5.1.1 分子生态平衡和失调与发病机理关系的研究(试管模型和动物模型)
- 5.1.2 消化道、呼吸道、泌尿生殖道及皮肤正常菌群正常值的研究
- 5.1.3 微生态区系的微生物微种群、微群落稳定机制和正常菌群成员间相互作用调节机制及生物拮抗作用机制的研究
- 5.1.4 微生物粘附于消化道分子基础的研究
- 5.1.5 内源性感染和条件致病菌生态防治问题的研究
- 5.1.6 病毒分子生态学研究
- 5.2 定向课题
- 5.2.1 悉生动物、厌氧培养技术在微生物生态学研究中应用的研究
- 5.2.2 对益生菌进行基因修饰扩大菌种功能

范围,提高代谢和益生活性及构建受体菌的研究

- 5.2.3 益生菌生产工艺及质量标准的研究
- 5.2.4 中医药微生态学和老年微生态学研究

### 6 我国应采取的措施建议

国家教委已同意在有关大专院校的微生物课程中加进微生物学的内容,有条件的院校应独立开设微生物学课程或讲座,以扩大微生物学教育面。国家科委、国家自然科学基金会及有关部委对微生物学课题应独立立项以加强基础研究和应用基础研究;聘请本学科领域专家担任评委以保证基金确实用于与微生物学有关的课题。

(1993-11-12 收稿 王木 编发)