

浙江医科大学附属第一医院

一九七二年

年 报

1972年12月

前 言

在伟大领袖毛主席的无产阶级革命路线指引下，国内外形势一片大好。在党的一元化领导下，我院革命职工认真读马列的书、毛主席著作，坚持为工农兵服务的方向，积极地参加三大革命运动的实践，取得了一些成绩。

遵照毛主席“**要认真总结经验**”的教导，兹将一年来我院在教学、医疗、科研中的工作总结资料，汇编成一九七二年年报。冀求检阅过去，吸取教益，以便进一步推动我院中西医结合和各项工作向前发展。

汇编中有些资料是在兄弟单位合作和支持下完成的，谨致谢忱。并愿今后继续虚心地向兄弟单位学习，为了一个共同的革命目标，不断地相互协作。

限于我们的水平，对汇编工作缺乏经验，一定会有缺点和错误，深切期望同志们批评指正。

团结起来，争取更大的胜利！

浙江医科大学附属第一医院一九七二年年报

目 录

野百合碱对25例成人白血病的疗效观察	(1)
合—520 治疗慢性粒细胞性白血病的初步临床观察	(6)
合—520 治疗血小板增多症二例报告	(9)
成人急性白血病的治疗: 不同治疗方法诱导缓解效果的比较	(10)
麻疹疫苗免疫综合治疗4例急性白血病的初步报告	(16)
应用麻疹及新城鸡瘟病毒疫苗治疗恶性肿瘤的初步观察	(18)
异构肿瘤传代细胞(HeLa, L ₁₆ , D ₆) 治疗宫颈癌、肝癌及肺癌的临床近期疗效 观察	(28)
应用荧光显微镜筛选抗白血病药物	(33)
血清甲种胎儿蛋白测定法普查肝癌的观察	(39)
应用碘 ¹³¹ ——酚四溴酸钠(I ¹³¹ -B. S. P.) 作肝脏扫描的初步观察	(40)
应用铟 ^{113m} 肝扫描剂作肝脏扫描的初步观察	(42)
铟 ^{113m} ——氢氧化铁作肺扫描的初步观察	(44)
滋肾法治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病42例疗效报告	(49)
复方当归液穴位注射治疗高血压病37例效果观察	(55)
碘 ¹³¹ 化人血清白蛋白体外测定冠状循环指数对冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断 价值的初步观察	(57)
铟 ^{113m} ——人血清白蛋白体外测定冠状循环指数对冠状动脉粥样硬化性心脏病 诊断价值的初步观察	(62)
气管炎菌苗治疗慢性气管炎的疗效观察	(70)
枯草杆菌及其复合制剂对1229例老年慢性气管炎的疗效观察	(72)
二十例老年慢性气管炎气管镜检查材料的病毒分离及鉴定	(76)
副流感病毒及其疫苗研制	(79)
鼻病毒的分离与鉴定	(80)
原代猪肾细胞培养及其应用的初步报导	(83)
中药《利肝汤》治疗无黄疸型传染性肝炎的疗效观察	(85)
五例肝炎后肝硬化门脉高压分流术近期效果的观察	(89)
肝炎相关抗原(HAA)的初步调查报告	(91)
杭州××厂传染性肝炎发病的流行病学调查	(93)
一种测定谷——丙转氨酶活力的新型标准物质——丙酮酸二硝基苯胺	(100)
单项谷丙转氨酶(P. T.)增高在肝炎诊断中的价值	(107)
钩端螺旋体病的早期临床诊断及鉴别诊断	(113)

钩端螺旋体病误诊原因分析	(116)
34例钩端螺旋体病的心电图改变	(119)
中西医结合治疗急性肺脓肿 100 例临床分析	(122)
蘑菇血宁对白细胞减少症的疗效观察	(130)
蘑菇血宁对血小板减少的疗效观察	(132)
蜂王幼浆片治疗白细胞减少的疗效观察	(134)
接骨金粟兰治疗类风湿性关节炎的初步观察	(136)
41例 X 射线工作者眼睛变化的分析	(138)
305 例 X 射线工作者临床分析 (摘要)	(139)
心包切除术选用针麻的点滴体会	(139)
输精管吻合术的介绍	(141)
《浙江 I 型》人工肾实验报告	(146)
人造球型二尖瓣膜更换术初步实验观察	(155)

附 录

国外病毒治疗恶性肿瘤的研究概况 (综述)	(162)
急性白血病国外治疗进展 (综述)	(171)
肝炎相关抗原 (Hepatitis Associated Antigen) 的研究概况 (综述)	(187)
弥散性血管内凝血 (Disseminated Intravascular Coagulation) 的诊断和治疗 (综述)	(197)

野百合碱对25例成人白血病的疗效观察

肿瘤白血病研究组

野百合碱是从植物大叶猪屎青(学名 *Crotalaria assamica* Benth) 中分离出的一种生物碱。根据浙江人民卫生实验院的分析, 这种物质即 monocrotaline, 与草药农吉利 (*Crotalaria sessiliflora* Linn) 中分离出的农吉利甲素性质相同。经动物实验和临床应用, 已显示这种物质对某些癌肿有一定疗效, 但对白血病是否有效, 尚未有所闻。遵照毛主席“中国医药学是一个伟大的宝库, 应当努力发掘, 加以提高”的教导, 和周总理提出的对肿瘤“应研究根治办法”的指示, 我们自1971年11月至1972年4月以野百合碱试用于25例白血病, 观察其疗效和毒性反应, 摸索其剂量。现将所得结果, 报告如下。

材 料 和 方 法

本组病例全是在我院住院观察的病人。25例白血病中计有急粒12例、急淋6例、急单3例、急浆1例、慢粒3例。其中有4例是用其他药物治疗引起缓解或接近缓解后又复作者。所有病人均为成人, 年龄在18—59岁间, 35岁以下的有20人(80%)。

野百合碱制剂系由浙江人民卫生实验院生产供给。药物是水溶液高温灭菌后装入安瓿的。

剂量方面, 最初试用的2个病例, 开始用量分别为60毫克及100毫克, 静滴。因应用期间无不良反应, 故以后即增至100及200毫克。自第3个病例起, 一般均为每日200毫克, 一次或分2次静滴或静注。但有少数例外, 一例因用药后血液中白细胞迅速显著减少, 故于第5天起改为100毫克, 第6天起完全停药18天, 以后再用药时是每日100毫克。另有一例开始用药为200毫克, 后将剂量增至每日400毫克, 分2次静滴, 共7天。

疗程和用药总量, 根据疗效之不同而有长短多少的差别。一般原则是连续用药2星期左右。如果血象不见进步, 大多停用野百合碱, 换用其他药物治疗。如果连续用药2星期后, 血象有所进步, 或虽无明显进步而全身情况尚较好者, 则仍继续用药, 直至血象不再进步或又恶化时为止。用药时间最短者为9天, 总量为1.8克; 用药时间最长者为30天, 总量6.0克。在3/4病例中(17例), 用药总量不超过3.1克。

为了便于分析疗效, 在野百合碱治疗期间, 一律不用其他知有抗白血病作用的药物, 但并不排除一般辅助药物如止血及抗感染的中西药物及输血等措施。在多数病例中亦采用一些强的松, 一般剂量为每日30毫克, 但在急淋患者中, 即使小剂量的强的松或考的松也一概不用。

在治疗过程中, 血象检查一般为3—4天一次, 如变化剧烈, 也有相隔1—2天即作检查的。

在多数病例中, 在治疗前后进行了肝功能试验(包括血清谷丙转氨酶, 白、球蛋白, 锌浊度, 黄疸指数等测定)及尿检。在少数病例中进行了磺溴酞酞钠试验, 心电图及胸部透视等检查。

结 果

25例白血病用野百合碱治疗前及治疗过程中疗效最明显时血液中白细胞计数及分类计数的比较见表。

25例 白血病野百合碱治疗前后的血象比较

病例号	白血病类型	用药天数(日)	用药总量(克)	治 疗 前		治 疗 后		
				白 细 胞 (每立方毫米)	幼稚细胞 (%)	治疗开始 后天数	白 细 胞 (每立方毫米)	幼稚细胞 (%)
1	慢粒	28	1.92	230,000	44	12	50,000	20
2	慢粒	21	2.36	80,000	23	18	246,000	42
3	急粒	25	2.46	4,100	70	13	12,800	67
		16	3.2	10,600	84	14	8,400	90
4	急粒	5	0.9	20,000	79	18	1,900	0
		22	2.2	3,000	8	13	7,400	0
5	慢粒	21	4.2	48,800	18	14	17,000	8
6	急淋	28	5.6	22,500	84	22	2,800	35
7	急淋	9	1.8	91,000	73	10	3,750	16
8	急粒	28	5.6	3,000	68	9	1,900	24
9	急淋	19	3.8	247,000	91	8	43,400	4
10	急浆	30	6.0	18,700	5	15	10,800	1
					4.5*	33		28*
11	急粒	13	2.6	22,400	95	8	2,100	69
12	急粒	17	4.8	272,000	63	12	30,000	5
13	急单	15	3.0	19,400	60	12	15,000	35
14	急粒	15	3.0	2,350	48	14	12,100	76
15	急淋	12	2.4	20,900	93	8	11,300	89
16	急粒	15	3.0	120,800	74	12	59,600	37
17	急粒	26	5.2	4,200	24	16	2,750	0
18	急单	13	2.6	31,400	60	13	9,200	53
19	急单	14	2.8	1,350	79	11	1,950	70
20	急粒	13	2.6	150,000	96	13	102,000	90

21	急淋	13	2.6	224,000	98	12	117,000	95
22	急粒	13	2.6	2,050	2	16	6,800	1
	66**				15	34.5**		
23	急粒	11	2.2	1,450	56	6	1,550	34
24	急粒	13	2.6	30,800	88	12	55,600	89
25	急淋	10	2.0	65,000	29	8	56,000	91

* 此系骨髓中原始浆细胞百分数 ** 此系骨髓中原始粒细胞百分数

疗效大致上可以分成下列4等:

1. 缓解: 血液中幼稚细胞消失, 白血病的临床症状消失, 全身情况明显好转。属于此等者计有2例(例4、17)。其中1例(例4)骨髓象也恢复正常。另一例(例17), 骨髓象没有完全恢复正常, 但骨髓中原始粒细胞从治疗前的94%减少至28%。

2. 好转: 血象明显好转(血液中幼稚细胞分别减少至4%, 5%, 16%, 24%, 症状明显减轻或消失(如肿大的淋巴结、脾脏缩小, 胸骨压痛消失等), 全身情况好转(如胃口增加, 体力好转, 贫血减轻等)。属于这一等者有4例(例7、8、9、12)。

3. 血象进步: 血液中幼稚细胞有所减少(比治疗前减少27—58%, 但症状减轻不明显, 全身情况维持原状。属于这类情况的计有7例(1、5、6、11、13、16、23)。此外有1例(例22)治疗前血液中仅有少数幼稚细胞, 但骨髓中有原粒细胞66%, 治疗后血液中幼稚细胞仍未消失, 但骨髓中原粒细胞减少至34.5%。合此一例, 则属于这一等者共有8例。

4. 无效: 血象及临床症状均无进步, 甚至恶化。个别病例血液中白细胞总数虽有较明显的减少, 但幼稚细胞的百分数并不减少。有1例(例10)治疗前血液中幼稚细胞已很少, 治疗后, 血象变化不大, 全身情况有所好转, 但骨髓中原始细胞减少不明显, 亦作无效论。属于这一类的共有11例(例2、3、10、14、15、18、19、20、21、24、25)。

属于上述前三种情况的共有14例, 都算有效, 总的有效率为56%。但疗效较明显者(缓解或好转)仅6例(24%)。

在有效的14个病例中, 见效时间都比较快。血液中白细胞计数开始下降、幼稚细胞开始减少的时间均在治疗开始后的第4至第13天间; 平均时间为第7天。血象进步最明显时是在治疗开始后的第4—20天间, 一般在两星期内, 平均为治疗的第12天。

有效时间大多相当短促, 一般只一星期左右, 甚至只有3—5天。有效时期最长的2例(例4、17)也不过40天和20余天。过此时期, 即使野百合碱治疗并未停止, 但血液中幼稚细胞又逐渐出现或增多, 症状也逐渐出现或加重。

在有效的14个病例中, 计有急粒8例, 急淋3例, 急单1例, 慢粒2例。

毒性反应: 对18个病例在治疗前后进行了肝功能检查。结果显示肝功能不正常者有4例, 其中3例尤为持久或严重。

例4在治疗过程中, 根据病情是间歇给药的。最初4天每天静滴野百合碱200毫克, 第5天100毫克, 第6天起停药18天。此后每天静注100毫克, 连续16天。此后又停药6天, 然后又给予每天100毫克, 连续6天。在先后55天中, 共给药3.1克。在开始治疗时, 血清谷丙转氨酶为50单位(本院正常范围最高值为100单位)。至治疗开始后的第7个星期, 血清谷丙转氨

酶增至113单位。在以后的4个月中，又复查多次，每次结果均不正常，最高时达268单位。其他肝功能数据尚属正常。自血清谷丙转氨酶上升后，发现肝肿大并有压痛，同时有食欲减退，但由于白血病发生缓解，故一般情况尚好。血清谷丙转氨酶的升高持续很久，直至治疗开始后7个月时始降至正常范围之上限。

例12共用药17天，先是每天200毫克，连续10天，继以每天400毫克，分2次静注，连续7天，总量4.8克。在治疗开始的第15天，血清谷丙转氨酶为46单位。2个多月后，胃纳减退，乏力消瘦，谷丙转氨酶增至113单位，到3个月时，转氨酶增至208单位，剑突下肝可触及，有压痛，腹胀，随即出现黄疸及肺炎体征，不久因衰竭死亡。

例6共用药28天，每天静滴200毫克，总量5.6克。在治疗开始后4个月时，剑突下有轻压痛，血清谷丙转氨酶为215单位，血清白蛋白2.7克，球蛋白3.5克。继续观察2个月，肝功能始恢复正常。

例2共用药21天，先为每天60毫克，后增至每天100毫克，再增至每天200毫克，总量2.36克。治疗前及治疗开始后22天，血清谷丙转氨酶均属正常。但至治疗开始后2个月时，谷丙转氨酶上升至128单位，虽然无食欲减退或肝肿痛等症状，其他肝功能试验结果亦均正常。至治疗开始后3个月时复查，血清谷丙转氨酶已降至20单位。

在其余的14个病例中，肝功能试验检查的结果均在正常范围内，虽然有些病例的用药总量有大至5克以上或6克者。

关于造血功能方面的损害，绝大多数病例在治疗过程中都不明显。仅有1例（例4）在用药后数天内血液中白细胞计数迅速下降。该例治疗前的白细胞计数为20,000/毫米³，治疗开始后的第8—14天，白细胞下降至550—1900/毫米³，同时幼稚细胞亦迅速消失。当时骨髓涂片中粒系细胞也显著减少。10余天后，血液中白细胞计数已回升至正常范围内。一个月后复查骨髓，骨髓象完全正常。此例血小板和红细胞的抑制均不明显。即使在白细胞明显减少时，由于病情好转，血小板反见上升，骨髓中幼红细胞增生很活跃。在其他病例中，只有1例（例14）因病情恶化，血小板从治疗前的56,000/毫米³，减少至9,400/毫米³。

个别病例在治疗过程中，胃口稍有减退，也有感恶心的，但一般并不严重，没有遇到呕吐、腹泻等症状。未见因采用野百合碱而引起脱发、口腔溃疡、神经炎或泌尿者。少数病例在治疗前后曾作心电图检查，均无异常发现。尿蛋白和沉渣检查在治疗前后均无异常。

讨 论

根据本组25例白血病单独应用野百合碱治疗所得结果，现提出一些初步体会和设想如下。

1. 有关疗效问题：野百合碱对白血病有一定的疗效，应予肯定。其特点为：

①有效率高。

②在疗效最好的病例中可引起白血病短期的完全缓解。

③作用快。在作用最快的一例中，用药3天，血象已开始好转，用药5天后，不久即引起完全缓解。这种情况在目前所用的抗白血病药物中，尚属罕见。

④有效时期较为短促。最短的只有3—5天，最长的也不过一个多月。

⑤野百合碱对白血病细胞似有特殊的破坏作用。在对这种药物敏感的病人中，白血病细胞的百分数显著下降，而血小板和红细胞并无明显减少，相反，由于病情好转，反见上升。在我院非白血病患者中，用野百合碱治疗并不引起血液中白细胞减少。由此看来，野百合碱

似乎确具有抗白血病的作用。

2. 有关制剂问题：在本组25个病例中，前13例所用制剂较为新鲜，有效率是10/13或77%，而后12例中有部分病例所用制剂不及前一批新鲜，其有效率仅4/12或33%。据有关单位的经验，野百合碱很不稳定，尤其在水溶液中。本组病例中所用的野百合碱制剂都是做成水溶液的安瓿。在后一半病人中的疗效不及前一半显著，看来与制剂的新鲜程度有关。因此，对野百合碱的剂型、存放、有效期等问题，均待进一步研究解决。

3. 有关毒性问题：野百合碱有一定的毒性，主要是对肝脏。在本组病例中有4个病人在用野百合碱治疗后，有肝脏受损害的表现。在我们病房中不用野百合碱治疗的白血病患者中有时也有发生肝功能损害和黄疸的。在本组病例中停用野百合碱后几个月出现肝功能损害，是否可能是传染性肝炎或其他抗白血病药物所引起？这一可能虽然不能排除，但鉴于在动物实验中野百合碱能引起严重的肝脏损害，且在本组有肝功能损害的病例中，用药剂量有的比较大，故在本组病例中肝脏受损害的原因，首先应考虑野百合碱的毒性。

应用野百合碱后肝脏方面的毒性反应有下列几个特点：

①不同病人对野百合碱毒性反应的个体差异很大。用药总量有大至5.69克和6.0克者，而肝功能试验多次复查，结果仍属正常；相反，用药总量比较小，照样可以引起血清谷丙转氨酶超过正常范围（例2）。又如例4，每次用量比较小，又是间歇用药，总量也不是很大（3.1克），结果也引起了较持久的肝脏损害。

②肝脏损害在用药期间或停药后不久往往不表现出来，因此其潜在毒性作用很容易被忽视。但经过1—2个月后，其毒性反应开始表现出来。

③肝功能损害轻者可以恢复正常，但重者可以很持久，甚至经过半年后才恢复正常，其严重程度亦颇不一致，重者可以致死。

④肝脏受损的主要表现是血清谷丙转氨酶的上升，超出正常范围，说明有肝细胞坏死。其他肝功能试验往往变化不大，尤其在早期。故血清谷丙转氨酶的测定是觉察肝脏对野百合碱毒性反应的一个较重要的检查法。

由于野百合碱对肝脏的毒性作用较强，可以造成严重的后果，因此在临床上应用这种药物时，必须非常慎重。在考虑用药之前，应仔细检查患者的肝脏情况。在可用的病例中，剂量方面也要仔细斟酌。

野百合碱对骨髓的抑制作用，据目前有限的经验，似乎不很严重。但应注意到曾有一例用药数天后即引起严重的粒系细胞生成抑制，虽然持续时间不是很长。另有一例血液中血小板计数减低较多。虽然此二例都没有造成严重后果，但在今后推广试用这种药物时，这种毒性反应也要适当注意。对胃肠、心、肺、肾等脏器的毒性反应在本组病例中均较轻微，或不明显，但今后仍应严密观察。

4. 剂量和用法问题：在本组病例中有良好疗效者，每日剂量大多为200毫克，也有用100毫克即见效者。有一例（例12）先用200毫克/日获得明显好转，待失效后将剂量增至400毫克/日，结果还是无效。由此可见，在对野百合碱敏感的病例中，每日剂量100—200毫克已经足够。每日剂量超过200毫克，徒然增加毒性反应，甚至到达危险的程度，也未必能获得良好的疗效。

由于对野百合碱敏感的白血病患者血象的改进出现较迅速，我们初步考虑，在单独应用野百合碱治疗的情况下，可以开始剂量为每天100—200毫克，连续10天。如果届时血象不见进步，或虽曾进步而此时疗效已经过去，则不必再继续用下去，应该停用野百合碱，换用其

他治疗措施。如果届时血象确有进步，且仍在继续进步中，则可以继续给药4—5天，每日剂量100毫克，然后停药。这样，总的疗程至多15天，野百合碱的总量最多也不致超过2.5克。

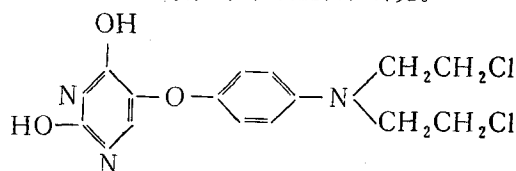
但是野百合碱对白血病的的作用过于短促，看来不宜单独使用以治疗白血病。且根据近年国内外治疗急性白血病的经验，都认为几种抗白血病药物同时合并应用所得疗效比单独应用一种药物的效果要好得多，因此，我们认为今后也应该以野百合碱与其他抗白血病药物同时合并应用，以提高总的疗效。在合并化疗的情况下，野百合碱的剂量可以考虑从一开始即为每天100毫克，疗程同上。这样即使连续应用15天，总量也不过1.5克，可以在不影响疗效的条件下，进一步减少其毒性反应，更加安全妥当。

至于给药的方法方式，用静脉滴注还是推注，一天剂量一次注射还是分二次注射更为适宜，根据目前的经验尚不能得出结论。我们认为最好能再作进一步的观察，分别在上述几种不同的给药情况下，每隔数小时测定一次血液中野百合碱的浓度，以便了解这种药物在人体内的分布情况和排泄速度。然后根据所得结果，决定采用何种给药方法最为适宜。

合一520治疗慢性粒细胞性白血病的初步临床观察

肿瘤白血病研究组

合一520是上海医药工业研究院和上海药物研究所协作下合成的新抗癌药物。其化学名称为5-〔对-(双-(β-氯乙基)氨基)苯氧基〕尿嘧啶。



我组自1971年12月起以此药试用于18例慢粒白血病，其中包括2例慢粒急变。现将试用结果和初步经验，报告如下。

治疗对象

十八例慢粒白血病中，男女各9人，年龄在17~61岁间。其中2例为慢粒急变。诊断均经我院血液及骨髓检查证实。16例慢粒患者自症状出现至合一520治疗开始的时间，最短者15天，最长者17个月，其中2例系经马利兰治疗疗效不明显，1例系经马利兰治疗缓解后复发，再用马利兰治疗而长期未获缓解者。2例慢粒急变过去均曾用过马利兰治疗而好转，开始急变的时间不能肯定，因当时不在我组观察下。此2例自起病至合一520治疗开始的时间，分别为半年余及一年余。18例在合一520治疗前的白细胞计数，最低为30,200/立方毫米，最高470,000/立方毫米，中位数175,000/立方毫米。治疗前血液中的幼稚细胞，最低为10%，

最高79%，中位数39%。治疗前的脾脏，一例触不到，其余各例均有不同程度的肿大，最大者脾下缘达下腹。

剂量和用法

始用剂量一般为每日三次，每次2.5毫克，口服。用药后，如血液中白细胞计数下降很快或达15,000以下时，则根据各病人的具体情况，将剂量减小至每日5毫克或2.5毫克，或暂时停药观察数天，然后再给以小剂量。如白细胞总数已正常，而分类计数示尚有少数幼稚粒细胞，则每日或间日服药2.5毫克。当血象及骨髓象已经缓解，在多数病例中停药观察，但有4例曾以小剂量维持一段时间或较长时间。

在合一520治疗期间，一概不用任何其他抗白血病药物。

结 果

用合一520治疗后，16例慢粒白血病的白细胞总数开始下降的时候一般均在治疗开始后的7天内，最短的仅3天，最长的15天，中位数为5天。此16例中有1例用药后，很快也出现血象进步，但用药至15天时（合一520总量为60毫克），血液中出现7%原粒及7%早幼稚粒细胞。因顾虑是否会发展成慢粒急变，故即停用合一520，改用马利兰治疗（最后亦获得缓解）。如果除去此例，在可资评价的15例中，经过长短不同的时间，均达到血象缓解（幼稚细胞连续数次找不到），但此时血红蛋白不一定恢复正常，脾脏大多仍可触到。此时或在此后的1~2周内骨髓中有核细胞量，分类计数及粒、红比例均回复至正常，说明骨髓象亦已缓解。血象缓解所需时间为9~59天，中位时间26天。此时用药总量为50~257.5毫克，中位用药量为110毫克。

随着治疗后血象的好转，自觉症状均逐渐有所减轻，以至趋向消失。脾脏的缩小比血象的进步较为缓慢。除1例在治疗开始时，脾脏本来就不能触及者外，其余各例在血液中幼稚粒细胞消失时，脾脏均仍可触及，但比治疗前均有明显缩小，且在停药后或以小剂量合一520维持时，仍能继续缩小。有一患者入院时脾区剧痛难忍，可听到摩擦音，脾肿大至肋缘下13厘米，但服用合一520后，第二天脾区疼痛即明显减轻，第四天已基本不痛。

根据以上情况，16例慢粒白血病中，15例均获得缓解，缓解率为93.8%。如果除去因治疗不足、中途改用其他药物治疗的一例，则15例全部能获得血象和骨髓象的缓解。

血象缓解和停药后，部分病人的血液中有时又会出现少数幼稚粒细胞。如再给以小剂量合一520，幼稚细胞不久即又消失。

合一520在慢粒白血病患者中引起的缓解期究竟能维持多久，因目前追踪观察的时间还比较短，在部分病例中还不能得出结论。但在缓解后不以小剂量维持的11个病例中，已有4例分别在缓解开始后的13天至1个月间复发，但对这些病例，再用合一520治疗，仍能引起第二次缓解。在缓解后继续用小剂量合一520维持的4例中，1例于缓解后18天发生急变，1例于4个月时复发，另2例于10个月时尚未复发。

二例慢粒急变病例中，1例经合一520治疗21天，用药总量137.5毫克后，白细胞自432,000减少至12,200，幼稚细胞自79%减少至27%，自觉症状减轻，但以后不再进步，脾脏亦未见缩小。此例以后经改用6 MP及马利兰治疗后获得短期的缓解。另一例慢粒急变，经合一520治疗9天，用药总量67.5毫克，血象、骨髓象及自觉症状均无明显好转。

副 作 用

1. 消化道反应：在约2/3病人中均有食欲减退及恶心感，大多发生于治疗的早期当每日用量较大时。多数并不严重，但有3人较为严重，且曾发生呕吐，1人并有腹泻，直至停药数天后方始消失。

2. 骨髓抑制：在治疗过程中有6例的白细胞曾降至3000左右或以下，最低者1750，但经暂时停药后，白细胞计数不久即上升至正常范围内。血小板计数在治疗前过高者，在治疗后大多降低或降至正常范围内；在治疗前原在正常范围内者，有4例在治疗过程中曾暂时降至8万以下，最低者为54,000。但另有1例情况稍特殊，此病人因病情复发，除每日规定服药外，又私自一次顿服合一520 4片（10毫克）及马利兰3片（6毫克），结果血小板降至1万以下，长期不能回升，并有齿龈及口腔粘膜出血，皮肤出现大量出血性的药疹样皮疹。

3. 嗜酸及嗜碱细胞增多症：18例中有3例在治疗过程中曾出现嗜酸细胞增多症（6%、12%及61%），同时伴发皮肤瘙痒，停药后血液中嗜酸细胞的百分数即降至正常范围内。2例在治疗过程中，曾出现暂时的嗜碱细胞增多症（11%及12%）。

4. 皮肤瘙痒及皮疹：18例中有8例在治疗过程中出现不同程度的皮肤瘙痒，其中2例同时四肢出现水泡样皮疹，亦有奇痒感。停药后瘙痒消失。8例中有1例经一次自服合一520 10毫克及马利兰6毫克后，手部皮肤红肿，全身皮肤出现大量暗红色出血性斑丘疹，奇痒，以后皮肤出疹处长期留有色素沉着。

5. 发热：1例在治疗过程中脾脏迅速缩小时，曾于短期内出现高热。另有2例出现低热，经检查未发现明显感染病灶，但是否一定与用药有关，尚难完全肯定。

讨 论

根据以上少数病例的经验，我们认为合一520治疗慢粒白血病的疗效是可以肯定的。其优点是：①缓解率高；②见效比马利兰快；③对马利兰疗效不佳的病例，仍能引起缓解；④在停药后不久复发的病例，再用此药，仍能引起第二次缓解；⑤在药物剂量控制的条件下，其副作用不是很大，且停药后能较快消失；⑥给药方式方便。其缺点是在缓解期不用小剂量合一520维持的病例中，缓解期较短，4例在1个月内已经复发，但在用小剂量维持的病例中，2例于10个月后尚未复发。另有一问题值得注意的是合一520治疗是否有激发慢粒急变之可能。在16例中有1例于缓解开始后18天发生急变。急变离缓解开始的时间这样短，离起病的时间也不很长（8个月），不由得使人考虑急变与合一520的使用有关而非偶然巧合之事。另一例在治疗过程中，在血象本已获得好转的情况下，血液中忽然出现原粒细胞，早幼粒细胞的比例也上升，这可能也是急变的预兆。因此，今后值得进一步注意合一520究竟是否确有促使慢粒急变之可能。

合一520治疗慢粒急变的疗效，看来是不够好的。

关于合一520的剂量，在治疗开始时，对白细胞总数在10万以上的病例，每日给药7.5毫克，看来是合适的。但由于白细胞总数下降很快，故在治疗过程中，必须严密观察，时常检查血液，根据白细胞下降的速度和具体数字，及时调整剂量或暂时停药，以防白细胞减少过度而造成严重后果。在白细胞已降至最低正常范围以下而血液中仍有少数幼稚细胞时，也需暂时停药，待白细胞上升至正常范围以内时，再给以小剂量合一520，以便达到完全缓解。根据我们的经验，在血象及骨髓象看来已经完全缓解后，如完全停药，血液中往往又可出现少

数幼稚细胞，或于短期内复发。故在缓解开始后仍宜以小剂量合一520(2.5毫克/1~3天)维持，以冀获得较长的缓解期。

合一520引起的副作用主要是胃肠道反应、骨髓抑制引起的白细胞减少和血小板减少以及皮肤瘙痒和皮疹等。看来在本组所采用的剂量下，毒性反应不是很严重，但应注意在用量过度时，照样可引起较长时间的血小板减少和出血症状。胃肠道反应虽然一般较轻，但少数敏感者也可发生较重的食欲减退和呕吐，甚至腹泻。因此，对合一520的潜在毒性应提高警惕。

总 结

根据初步观察结果，我们认为我国试制的新抗肿瘤药物合一520治疗慢粒白血病，疗效快，缓解率高，对马利兰治疗无效的病例，亦能引起缓解，毒性较低，故认为今后值得推广应用。但对慢粒急变病例的疗效不够满意。

合一520治疗血小板增多症二例报告

肿 瘤 科

我们用合一520(尿嘧啶芳芥)治疗慢粒白血病中，发现此药能引起骨髓抑制，造成较明显的血小板及白细胞减少。据此，我们曾以合一520试用于二例不同原因引起的出血性血小板增多症，并获得一定效果。现将临床治疗结果，摘要报告如下：

例1 龚××，男性，26岁。四年前，因晚期血吸虫病伴门脉高压及巨脾，行脾切除术。此后经常有牙龈渗血。本次因上消化道严重出血，牙龈渗血而入院。住院期间，发现血小板高达117万/毫米³。口服马利兰，2毫克，每天三次，计14天，总剂量达84毫克，疗效不明显，血小板仍高达113万/毫米³，并时有牙龈渗血及鼻衄，乃改服合一520 2.5毫克，每日三次，共4天，以后改为2.5毫克，每日一次，共服药12天，总剂量47.5毫克。服合一520后，血小板逐渐下降，由最高时138.6万/毫米³降至64万/毫米³。白细胞也由5300/毫米³降至2900/毫米³。因白细胞过低，故未再继续用药。血小板计数虽仍较高，但出血症状已消失。服药期间无明显不良反应，肝功能，尿常规检查亦无异常发现。

例2 金××，男性，30岁。患者于71年上半年经骨髓涂片检查，确诊为慢粒白血病。经马利兰治疗而缓解。本次入院前约一个月，发现血小板由20万/毫米³左右逐渐增加，服马利兰2毫克，每天3或4次，约20天左右，血小板仍高达161万/毫米³，并出现牙龈严重渗血。入院时再作骨髓涂片检查提示：慢粒白血病缓解期，唯巨核细胞数量增多，产生大量血小板。乃于72年8月20日起试用合一520治疗，每日三次，每次2.5毫克，计服药31天，总剂量为232.5毫克。于服药后第5天起，血小板由161万/毫米³逐渐下降；服药后第8天，出血症状消失。停药时血小板计数是38万/毫米³，同时白细胞由9800/毫米³降至2750/毫米³，血色素由13.6克%降至10.0克%。停药后第15天时血小板降至2.8万/毫米³，白细胞1750/毫米³，全身皮肤散在的出血点甚多。经用刺激骨髓生长的药物7天后，血小板回升至7.8万/毫米³，但不稳定。经过50天的支持疗法及输血，血象恢复正常，血小板11万/毫米³以上，白细胞3350/毫米³，中性66%，淋巴细胞31%，单核3%，血色素11.8克%，恢复正常出院。本例

在服药期间有较明显的消化道反应，胃纳锐减，皮肤出现斑丘疹，奇痒，停药后消失。

用合一520试治上述二例不同原因引起的出血性血小板增多症，均经过马利兰治疗，但效果不够满意，改用合一520后，症状及血象很快得到控制，故合一520对出血性血小板增多症具有一定疗效，且比马利兰的疗效更为明显。但上述报告的第二例，由于用药总量较大，停药后，骨髓仍表现较严重抑制。故对合一520的潜在毒性应提高警惕。

成人急性白血病的治疗 不同治疗方法诱导缓解效果的比较

肿瘤白血病研究组

近年国外治疗急性白血病的疗效有显著提高。究其原因，最近几年疗效高的新抗白血病药物之发明和应用，虽有一定关系，但并非唯一的原因。即使不使用这些新药，但根据经验或根据白血病细胞和正常血细胞动力学的知识，来指导和改进治疗方法，对疗效的提高，实是极为重要的关键之一。我组于最近二年来，对成人急性白血病采用了不同的诱导缓解的治疗方法，使缓解率获得不断的提高。本文的目的是为了明确在目前的条件下，采用那一种治疗方式能获得较高的疗效。现将初步所得结果，加以分析，报告如下。

临床资料和方法

本报告中所治疗的急性白血病患者71人全部都是在1971~1972年间在我组直接观察下的住院病人，年龄在15~61岁间。根据不同的诱导缓解的治疗方法，所有病人可以分为3组：

第一组：26例，包括急粒21例，急淋、急单、红白血病各1例，淋巴肉瘤白血病2例。住院时间大多在1971年间。本组采用在同一时期内单独只用一种抗白血病药物复合强的松的持续疗法。如一种抗白血病药物经连续用药2~3周后无明显疗效，则改用另一种。最常用的药物为6巯嘌呤(6MP)，其他有长春新碱(VCR)、氨甲喋呤(MTX)、丙脒脘和环磷酰胺。常用剂量如下：

6MP 每日150毫克，口服

VCR 每周1~3毫克，静注

MTX 每日5毫克，口服或静注

丙脒脘 每日或间日200毫克，静注

环磷酰胺 每日或间日200毫克，静注

强的松 每日30~40毫克，口服

如用药过程中，骨髓抑制或其他毒性反应太强以致不能耐受或已经发生缓解，则将上述剂量减小或暂时停药。

第二组：25例，包括急粒12例，急淋7例，急单、淋巴肉瘤白血病各3例。治疗时间大多在1972年上半年。本组采用2~3种抗白血病药物复合强的松同时给药的联合化疗、连续给药的方法。每种药物所用剂量与第一组基本相同。毒性反应太强或已经发生缓解时，则根

据具体情况，将剂量减小或暂停用药。

第三组：20例，包括急粒17例，急淋2例，红白血病1例。治疗时间均在1972年下半年。本组一般采用同时给予4种抗白血病药物的联合化疗、间歇给药法。每一疗程一般为5天，间歇期10~14天。在治疗过程中，有14例同时给予卡介苗及麻疹疫苗的注射，作为对白血病的非特异性自动免疫疗法。每一疗程的基本治疗方案如下：

(一) 化学疗法：

甲、急粒、急单、红白血病的诱导缓解方案

药 物	剂量及用法	给药时间
VCR	1毫克，静注	第1天
6MP	150~200毫克/日，口服	第1~5天
丙 脎 腺	100~200毫克/日，静注	第1~5天
野百合碱	100毫克/日，静注	第1~5天

乙、急淋的诱导缓解方案

药 物	剂量及用法	给药时间
VCR	1毫克，静注	第1天
强 的 松	60~100毫克/日，口服	第1~5天
6MP	150~200毫克/日，口服	第1~5天
野百合碱	100毫克/日，静注	第1~5天

* 野百合碱的各疗程累积量不超过1500毫克

(二) 免疫疗法：

卡介苗：0.5毫克，皮内注射，化疗开始时即应用，若无局部反应，以后再作同样注射，每周一次，共2~3次；有局部溃烂者以后不再注射。

麻疹疫苗：每日4毫升，肌注，连续2周，停用卡介苗后开始。(疫苗效价：3160 TCID₅₀/0.1毫升)

上述化疗方案在执行中并非一成不变，而是根据各个病人的具体情况，可以有所变动。如患者血液中白细胞计数本来就很低或治疗后降得较低，则酌量改小剂量，如白细胞在3000以下，6MP及丙脎腺的剂量一般减少一半，1500以下，则完全停药。间歇期一般为10~14天，但届时如白细胞仍很少，则延长间歇期，直至白细胞升至3000以上时再开始下一疗程。相反，如治疗后白细胞计数仍很高，且无下降趋势，则疗程可延长至7天，间歇期缩短至7天左右，不过，这种情况较为少见。有时因治疗后血小板及白细胞过少，也有加用或持续应用小剂量强的松的(30~40毫克/日)。如经上述化疗3~4疗程后仍不缓解或无明显进步者，则改用其他联合化疗方案。仅有2例在治疗药物的组合中曾采用过小剂量的阿糖胞苷(50~100毫克/日)。在获得缓解后，定期重复上述治疗方案，并以MTX作鞘内注射，作为巩固治疗。

上述三组病人中，其他的治疗措施如抗感染及止血所用的药物，输血，以及其他各种技术条件，基本上都是相同的。

三组病人中，每一组都只包括初次治疗的病人，以便作疗效的比较。凡复发后再治疗的病人和住院后治疗不足两星期即死亡或自动出院的病人，一概都不作统计分析。

缓解标准：

完全缓解：骨髓中原始白细胞 $< 5\%$ ，原始粒细胞+早幼粒细胞(或原淋+幼淋，原单

+幼单) $<10\%$, 血液中幼稚白细胞找不到或偶有少数几个($<5\%$)。

部分缓解: 骨髓中原始白细胞 $<10\%$, 血液中幼稚细胞找不到或尚有少数, 但最多不超过 8% 。

结 果

第一组的26个病例中, 获得完全缓解者仅3人(12%), 部分缓解者1人(4%)。从治疗开始到达缓解开始所需时间是 $32\sim 90$ 天, 中位时间60天。

第二组的25个病例中, 获得完全缓解者有8人(32%), 部分缓解者6人(24%)。从治疗开始到达缓解开始所需时间是 $19\sim 135$ 天, 中位时间78天。

第三组的20个病例中, 获得缓解者有15人(75%), 而且都是完全缓解。到达缓解所需治疗为 $1\sim 4$ 个疗程, 以3个疗程最多, 所需时间为 $20\sim 153$ 天, 中位时间45天。(表1)

表1 用不同治疗方法治疗急性白血病的缓解率比较

组 别	治 疗 方 法	例数	完 全 缓 解		部 分 缓 解		缓 解 开 始 所 需 时 间 (天 数)	
			人 数	%	人 数	%	范 围	中 位 数
第一组	单独化疗+强的松	26	3	12	1	4	32~90	60
第二组	联合化疗, 持续给药	25	8	32	6	24	19~135	78
第三组	短期联合化疗, 间歇给药+免疫疗法	20	15	75			20~153	46

第三组中经化疗加免疫疗法的病例计14例, 其中发生缓解者有12例(86%), 仅接受化疗而未合并免疫疗法者有6例, 其中获得缓解者为3例(50%)。

由于有些病人自治疗开始到目前为止, 时间较短, 尤其是第三组, 现在尚难明确许多病人缓解期的长短, 且缓解期的长短与缓解开始后的维持或巩固治疗方法, 关系极为密切, 故各组缓解期的长短, 这里暂且不作比较。

在第一组中, 由于多数病人(85%)没有获得缓解, 感染和出血症状的出现均较多见, 并常常成为死亡的直接原因。第二组与第三组在治疗过程中血液中白细胞和血小板显著下降者(白细胞 $<1500/\text{毫米}^3$, 血小板 $<1\sim 2$ 万/ 毫米^3)均较多, 但严重出血者尚不多见。在第三组中发生难以控制的感染者比第二组少, 这可能与第三组在治疗过程中有不用抗白血病药物的间歇期和缓解率较高, 因而血象进步较快有关。

在第三组中, 约有半数病人在治疗过程中, 血清谷丙转氨酶曾有暂时性的轻度升高或胆红素轻度增高, 但不久均恢复正常。尿检查除2例短期出现少量蛋白、红细胞和管型, 1例并发败血症时亦有异常发现外, 余均始终正常。

评 论

本文所报告采用三种不同诱导缓解疗法的结果, 由于所有病人都是在最近连续二年的时间内治疗的, 病人的情况大致相似, 各组病例数也很接近, 所采用的各种非特异性的治疗措施以及其他各种技术条件等, 基本上都是差不多的, 故各组的疗效可以加以对比, 疗效的差别可以认为主要是抗白血病治疗方案之不同所造成。

根据所得结果，显然，同时只采用一种抗白血病药物合并强的松的持续用药方法（第一组），疗效最差（完全缓解率12%，部分缓解率4%）。联合化疗持续给药法（第二组）的缓解率（完全缓解率32%，部分缓解率24%）显然比前一方法要高（ $P < 0.01$ ），而短期联合化疗间歇给药加免疫疗法（第三组）的缓解率（完全缓解率70%）比第二组更高（ $P < 0.01$ ）。因此，以诱导缓解来说第三组的方法显然最为优越。国外近年在成人急性白血病中采用短期而强烈的联合化疗间歇给药的缓解率大致是23~67%^(1~5)，在加用柔毛霉素的病例中可高达91%（但病例数很小，仅11例）⁽⁶⁾（表2）。以我组目前在第三组中所得结果与国外的疗效相比，我们所得的缓解率也是高的。

表2 国外成人急性白血病的缓解率

药 物	剂 量 及 方 案	病 例 数	完全缓解 %	部分缓解 %	报 告 者
VCR 强的松 6MP MTX	2毫克/米 ² ×1日 1000或150毫克/米 ² /日 500毫克/米 ² /日 7.5或5毫克/米 ² /日 5天为一疗程	66	23	12	Henderson 及Serpick ⁽¹⁾ (1967)
VCR 强的松 6MP MTX	25微克/公斤/周 60毫克/日 1.25毫克/公斤/日 2.5毫克/日	23	43		Thompson等人 ⁽²⁾ (1965)
强的松+6MP +阿糖胞苷+ 丙 脒 腺		32 (成人及 儿童)	43	3	Bernard ⁽³⁾ (1967)
VCR 强的松 6MP MTX	2毫克/米 ² ×1日 1000毫克/米 ² /日 500毫克/米 ² /日 7.5毫克/米 ² /日 5天为一疗程	39	44		Henderson ⁽⁴⁾ (1968)
VCR 强的松 6MP MTX	2毫克/米 ² ×1日 1000毫克/米 ² /日 500毫克/米 ² /日 7.5毫克/米 ² /日 5天为一疗程	66	67		Karon等人 ⁽⁵⁾ (1965)

在第三组病人中我们所用的治疗方法，与国外近年采用联合化疗方法有相同之处：（1）多种抗白血病药物的同时联合应用；（2）疗程短；（3）反复的治疗；（4）疗程之间有一段停用抗白血病药物的间歇期，使正常血细胞受损后有恢复更新的机会，这些都是共同的特点。但也有不同之处：（1）我们所用的化疗方案与VAMP、POMP、COAP等方案并不相同，仅2例短期用过阿糖胞苷，在所有的病例中均未用过柔毛霉素或门冬酰胺酶；而我们较普遍地应用了丙脒腺（对急粒病例）及野百合碱；（2）每一种药物的剂量都比较小，与国外应用巨大剂量，迥然不同；（3）我们在多数病例中，应用化疗的同时，合并卡介苗及麻疹疫苗注射作为抗白血病的非特异性自动免疫疗法；（4）在治疗过程中，当血液中白细胞和血小板显著减少时，我们仅采用一般的新鲜全血的输血，并未采用国外用浓缩的白细胞和血小板输血，也没有采取特殊的隔离措施。

野百合碱是一种源自植物的生物碱，其作用同烷化剂，我们在单独用此药于急性白血病诱导缓解时，其完全缓解率并不很高，且其有效时间很短促，但对血象进步的有效率尚较高，且有效作用出现很快⁽⁷⁾。在第三组的化疗方案中采用此药，就是为了利用其后面两个特点及其烷化剂的作用，使与其他作用较慢、作用机制不同的抗白血病药物，互相配合，或许能起协同作用，更有利于缓解的诱导。

近年国外采用的联合化疗方案中很强调应用巨大的药物剂量，借以杀伤最大量的白血病细胞，以期获得最好的疗效。这种方法常引起严重的骨髓抑制，因此在治疗过程中常需采用浓缩的血小板和白细胞的输血，否则治疗很难持续下去。但即使采用了这些特殊的支持疗法，仍有相当一部分病人死于出血或感染。因此有些工作者不主张采用巨大剂量的联合化疗⁽⁸⁾。在我们第三组病人中，所用剂量都是每一种药物的常用剂量或比此更小的剂量，而所得缓解率并不低于国外以巨大剂量所得的缓解率。这说明巨大剂量的联合化疗比小剂量的联合化疗对诱导缓解的效果，未必见得更加优越，而所冒骨髓抑制的危险却要大得多。我们认为较小剂量的联合化疗疗效既高，而又比较安全。

免疫疗法对急性白血病的疗效如何，目前尚未十分肯定，临床上也没有广泛被采用。法国的工作者曾以卡介苗试用于缓解开始后，看来缓解期有相当的延长⁽⁹⁾。通常认为免疫疗法与化学疗法是有矛盾的，故不宜同时应用。其理由是前者刺激免疫机制，而后者抑制免疫机制。但我们认为这两种疗法对免疫机制的作用虽然相反，但为了消灭白血病细胞的目标是一致的。在缓解开始后卡介苗的应用既有利于缓解期的延长，则根据推理，没有理由说在诱导缓解期应用卡介苗便会起不利作用。在白血病患者中，感染特别是麻疹或其他病毒感染，或注射某些病毒疫苗⁽¹⁰⁾，有时能使白血病患者得到暂时的缓解或好转。从这些事实看来，在诱导缓解期应用卡介苗和麻疹疫苗，是无可非议的。且在应用化疗和强的松的过程中，由于免疫机制的被抑制，患者对感染的抵抗力减弱，故从理论上讲，此时应用卡介苗及麻疹疫苗如能刺激患者机体的免疫机制，对病人无论对抗感染或对抗白血病，也应起到良好作用。本报告中第三组如再分成免疫疗法与未作免疫疗法两小组，则每小组中病例数过少，难以作统计学比较。故免疫疗法合并化疗是否确实起到作用，尚待以后积累更多资料，方能得出结论。

总 结

本文报告以三种不同治疗方法对71例初次治疗的急性白血病成人诱导缓解的效果。第一组26例采用同一时期内单独用一种抗白血病药物加强的松的持续给药法，所用药物有6MP、MTX、VCR、丙脒脞、环磷酰胺等，待一种无效时则改用另一种，所用剂量为一般常用的较小剂量。获得完全缓解者仅3人（12%），部分缓解者1人（4%）。第二组25例采用同时以2~3种抗白血病药物加强的松的联合化疗持续给药法。所用药物种类及剂量与第一组大致相同。获得完全缓解者有8人（32%），部分缓解者6人（24%），其缓解率显然比第一组为高（ $P < 0.01$ ）。第三组20例采用同时4种药物小剂量的联合化疗，短程间歇给药法，复合卡介苗及麻疹疫苗的非特异性自动免疫疗法，完全缓解者有15人（75%），此组的完全缓解率比第二组更高（ $P < 0.01$ ），与国外近年治疗成人急性白血病的缓解率相比，也是高的。因治疗开始至今，时间较短，多数病人均仍在缓解中，故缓解期的长短目前还不能知道。我们认为这一治疗方法比较优越，因比近年国外强调强烈的大剂量联合化疗的缓解率为高，而所冒因骨髓抑制而引起严重后果的危险要小。在诱导缓解的治疗阶段，加用卡介苗及麻疹疫苗的非特异性自动免疫疗法，看来似乎能使缓解率提高，值得进一步探讨。

参 考 文 献

1. Henderson, E. S. and Serpick, A., The effect of combination drug therapy and prophylactic oral antibiotic treatment in adult acute leukemia, *Clin. Res.* 15:336, 1967.
2. Thompson, I., et al., Combination therapy of adult acute myelogenous leukemia, *New Eng. J. Med.* 273:1302, 1965.
3. Bernard, J., Acute leukemia treatment, *Cancer Res.* 27:2565, 1967.
4. Henderson, E. S., Treatment of acute leukemia, *Ann. Int. Med.* 69:628, 1968.
5. Karon, M., et al., Effective combination therapy of adult acute leukemia, *Proc. Amer. Ass. Cancer Res.* 6:34, 1965.
6. Leventhal, B. G., and Henderson, E. S., Therapy of acute leukemia with drug combinations which include asparaginase, *Cancer* 28:825, 1971.
7. 浙江医科大学附属一院肿瘤白血病研究组, 野百合碱对 25 例成人白血病的疗效观察, (见本年报第一页)
8. Guyer, R. J., et al., Combination therapy in acute myeloblastic leukaemia, *Brit. Med. J.* 1:231, 1971.
9. Mathé, G., Approaches to the immunological treatment of cancer in man, *Brit. Med. J.* 4:7, 1969.
10. Wheelock, E. F. and Dingle, J. H., Observations on the repeated administration of viruses to a patient with acute leukaemia, a preliminary report, *New Eng. J. Med.* 271:645, 1964.

麻疹疫苗免疫综合治疗

4例急性白血病的初步报告

传染病研究室肿瘤病毒免疫治疗组

72年8—10月间对收住的4例儿童急性白血病患者，在采用中西医结合治疗中（包括中草药、综合化疗、免疫疗法）也并用了麻疹病毒疫苗的免疫疗法获得较显著效果，现着重对免疫疗法在急性白血病治疗中的作用介绍如下：

治 疗 方 法

4例急性白血病中3例为急性淋巴性白血病，1例为急性粒细胞性白血病，其中男孩3人，女孩1人，年龄在6—12岁间，均采用联合化疗，中草药，免疫疗法治疗。

1. 化疗：采用间歇疗法：以每日口服氨甲喋呤0.1—0.2毫克/公斤及长春新碱0.025毫克/公斤，静脉注射，每周一次，以7—10天为一疗程。间歇7—10天，再进行同上第二疗程。

另外在化疗第一疗程开始时应用野百合碱1—2毫克/公斤，静脉滴注，每日一次，共10—14天。

2. 中草药：根据养阴、补气血及清热解毒原则，使用白血方Ⅰ号和Ⅱ号交替轮回。

白血方Ⅰ号组成：

板兰根四钱 麦冬三钱 半枝莲四钱 首乌五钱 天花粉四钱 黄精四钱
太子参四钱 石斛四钱 白术四钱 生熟地各四钱

白血方Ⅱ号组成：

板兰根四钱 忍冬屯五钱 半枝莲四钱 猪殃殃一两 蚤休四钱 石斛四钱
白术四钱 生熟地各四钱

其中Ⅰ号方以养阴，补气血为主在化疗同时应用，Ⅱ号方以清热解毒为主在间歇期应用。

3. 免疫疗法：在治疗开始时即用卡介苗0.1毫升皮内注射（1毫克/毫升）每周一次，共4次。在化疗第二疗程结束时即用麻疹减毒活疫苗（浙医传染病研究室供应）每日一次，每次2毫升，深部皮下注射，共15天。

疗 效 观 察

4例急性白血病患者经化疗、中草药、免疫疗法综合治疗后好转明显，特别在经过麻疹疫苗15天治疗后，均达到完全缓解而出院，住院天数分别为50、53、58、76天（平均为59.2天），其中住院76天的患儿因三次并发肺炎而延长了疗程。

4例患儿经过二个疗程化疗、中草药口服达到部分缓解。我们在第二疗程化疗结束后，未进入第三疗程间歇期开始就应用麻疹减毒活疫苗2毫升，皮下注射，经15天注射后能达到

完全缓解。

使用麻疹疫苗后临床症状显著改善，都有体重增加（每例都增加2公斤）胃纳改善，体力增强，精神好转，面色红润的良好作用；这种作用有利于患者进一步进行化疗以达到完全缓解。体会到合理的联合应用化疗及适当的维持治疗在经过第二疗程后加用麻疹减毒活疫苗疗效明显提高。

麻疹疫苗在急性白血病治疗中的作用

姓名	住院号	诊断	时期	血色素	血小板	白总十分类			骨髓象		肝		脾肋下	淋巴结	体重(公斤)		
						总数	中性	淋巴	幼稚	原始	早幼	肋下				剑突下	
贺××	111581	急性粒细胞性白血病	入院时	8	68000	9600	19	39	40	22	36	刚及	/		黄豆大	25	
			使用麻疹疫苗前	7.5	163000	3400	38	60	0				刚及	—		绿豆大	28
			使用麻疹疫苗后	10.3	169000	4700	64	34	0	0	0.5	未及	/			未及	30
王××	111709	急性淋巴细胞白血病	入院时	4.5	54000	2800	8	68	24	58	28	1.5	4.5	4	米粒大	23	
			使用麻疹疫苗前	7.2	94000	6000	56	41	1				1.5	4	4	米粒大	28
			使用麻疹疫苗后	12	196000	8000	38	32	0	0.5	3.5	未及	未及	未及	未及	未及	30
徐××	112120	同上	入院时	3.6	17000	294000	4	5	91	71	14	3	4.5	4.5	黄豆大	22	
			使用麻疹疫苗前	8.4	268000	5100	36	52	10				未及	未及	未及	未及	22
			使用麻疹疫苗后	10.5	282000	6200	49	51	0	1	2.5	未及	未及	未及	未及	未及	24
列××	112569	同上	入院时	4.9	12000	95000	4	18	77	51	30	3	4.5	6	黄豆大	16	
			使用麻疹疫苗前	10.5	160000	3400	52	45	2				0.5	0.5	1.5	未及	18
			使用麻疹疫苗后	11.5	315000	6200	52	45		0.5	2.5	未及	0.5	刚及		未及	20

体 会

1. 4例患儿入院时身体虚弱，情况甚差，经综合化疗2个疗程后，未稍血象，临床体征、自觉症状均有明显的进步，故联合化疗目前仍不失为最基本、最重要的治疗之一。几种化学药物的联合应用，确实比过去单独使用一种疗效增高。

在化疗期间补以中草药白血方I号煎服，既有同上的扶正作用又发挥其抗癌作用，中草药的应用在保证化疗的顺利进行和协同抗白血病治疗中起着一定的作用。当然由于治疗开始时即用卡介苗0.1毫升皮内注射，每周一次，共四次，激发了机体内在网状内皮系统的免疫作用给抗白血病治疗加强内在因素。

2. 4例患儿在2个疗程化疗后达到部分缓解，在第二疗程的间歇期应用了麻疹减毒活疫苗15天，出现了令人鼓舞的进展。血色素平均每人增高2.7克，血小板平均每人增高68,000，白血球总数在麻疹疫苗使用前均在6,000以下，使用后平均每人增高1800/立方毫米，骨髓象：原始幼稚细胞<5%，肝脾进一步缩小至正常。第三疗程后都达到“完全”缓解的标

准。

3. 4例患儿在使用麻疹疫苗15天后出院随访, 用6PM、氨甲喋呤交替轮回使用, 剂量为化疗时的1/2, 每日一次口服。每月按间歇疗法用量治疗5天, 经过2—3月的追踪, 所有患儿仍继续缓解未发生复发, 故麻疹疫苗在巩固治疗效果方面似有一定作用。

4. 麻疹疫苗注射后无不良反应, 在使用时间方面, 文献记载多在完全缓解后应用, 但我们4例均在未达缓解前应用, 不但无害, 而且可促进患者的完全缓解。

5. 我们的结果只是初步汇报, 如何进一步观察免疫疗法, 尤其病毒在急性白血病治疗中的作用, 除了更进一步扩大治疗病例, 及设立对照组、并对免疫指标加以研究外, 尚需肿瘤防治领导全面开展工作, 有计划协做, 长期随访才能阐明免疫疗法的真正作用。

(本文工作与浙医大附属儿童保健院白血病病房协作)

应用麻疹及新城鸡瘟病毒疫苗治疗 恶性肿瘤的初步观察

传染病研究室肿瘤病毒免疫治疗组

在治疗肿瘤时, 注射病毒可有良好的作用, 其作用机制除了直接破坏瘤细胞外, 还可能免疫性溶瘤作用, 产生干扰素抑制肿瘤的生长及提高宿主的非特异性免疫力。按此线索为治疗肿瘤提供新的研究途径。

1970年10月起我室与杭州肿瘤医院, 我院肿瘤病房, 浙二肿瘤病房, 浙妇肿瘤病房, 浙儿白血病房等相互协作, 使用了传研室生产的麻疹疫苗及新城鸡瘟疫苗, 对肿瘤及白血病进行了临床试用及观察, 兹将这些病毒对123例恶性肿瘤及白血病的作用观察简介汇报如下(见表I)。

材料与方 法

一、疫苗制备:

(一) 病毒疫苗:

1. 病毒

麻疹病毒: 杭M₁₃株, 系本室分离减毒的鸡胚适应株。

新城鸡瘟病毒: 来自上海生化所鸡胚适应株, 曾对实验肿瘤动物作过实验。

2. 疫苗: 系传研室按生物制品常规制备检定。

3. 疫苗效价:

麻疹疫苗: 是以传代羊膜细胞(FL)株或传代肝癌细胞(L₁₆)株测定。TCID₅₀/0.1毫升Log^{-2.5}以上为合格。

新城鸡瘟疫苗: 原代鸡胚细胞测定效价, TCID₅₀/0.1毫升在10⁻⁷以上。

(二) “异构”麻疹苗制备:

取自患者自身癌肿的转移淋巴结(或自身癌块)放入麻疹疫苗液并内, 以机械消化法制

备成麻疹疫苗细胞悬液。

(三) 麻疹病毒异构肿瘤传代细胞 (HeLa-海拉)

二、治疗病例:

麻疹疫苗: 共治疗75例恶性肿瘤, 包括恶性实体瘤59例, 白血病16例。其中25例(包括5例 HeLa+麻疹病毒)单纯以麻疹疫苗治疗, 或在其他抗癌疗法无效者, 改用单以麻疹疫苗治疗。余均为参与综合治疗。(见表Ⅱ)。

新城鸡瘟疫苗: 治疗28例恶性实体肿瘤及4例白血病共32例, 其中20例系单纯以新城鸡瘟疫苗治疗或在其他抗癌疗法无效者改用单以新城鸡瘟疫苗治疗, 余均为参与综合治疗。(见表Ⅲ、Ⅳ)。

脊髓灰质炎疫苗: 治疗10例宫颈癌, 及6例卵巢癌共16例(见表Ⅴ)。

三、给疫苗途径与方法

曾对不同病例采用皮下或穴位、局部瘤内或瘤周围, 静脉或局部动脉插管注射(肝、颞浅动脉), 腹腔肿瘤行腹腔注射或术中撒入, 少数肺癌病例行雾化吸入。

剂量: 随治疗途径不同而异, 皮下每次2—4毫升, 静脉与动脉每次10—20毫升左右, 肿瘤局部或周围每次2—10毫升, 腹腔每次20—60毫升不等, 每天一次或每周2—6次, 总量10毫升至220毫升左右。

如胃痛等手术病例, 在胃切除或胃空肠吻合手术同时, 将麻疹疫苗40—60毫升撒入腹腔内或肿块内注射, 术后行皮下注射麻疹疫苗4毫升/日, 5—7日后再行麻疹疫苗注射10—15天。

白血病病例, 在综合化疗取得部分缓解后, 再用皮下注射麻疹疫苗, 每日每次皮下4毫升, 15天为一疗程, 个别病人使用5疗程(与新城鸡瘟病毒交替使用)或与其它免疫疗法综合应用。

结 果

一、疫苗作用的近期观察:

在123例中62例属麻苗及新城鸡瘟疫苗参与综合治疗, 其中包括白血病20例(另见附件1), 胃癌21例(另见附件2)。在综合治疗病例中, 虽常伴有自觉症状改善, 一般情况好转或化疗反应减轻有助于完成化疗疗程等现象, 但难以肯定疫苗的确切作用, 故不作分析。6例晚期卵巢癌系减毒灰质炎病毒异构 HeLa 细胞疫苗参与综合治疗, 疗效(见表Ⅵ)。

对45例单独应用麻苗及新城鸡瘟疫苗治疗者, 包括其它治疗无效而改用病毒疫苗单独治疗者, 进行近期疗效观察, 观察疗效标准如下:

1. 显效: 症状明显减轻, 肿瘤缩小一半以上。
2. 有效: 症状减轻, 好转, 肿瘤缩小一半以下。
3. 无效: 症状未减轻或恶化, 肿瘤无变化。

单用麻疹疫苗的20例中有效7例, 其中何杰金氏病1例显效; 黑色素瘤2例、胃未分化癌1例、转移性肝癌1例、乳腺癌1例及胫骨巨细胞瘤恶变1例均有效。麻疹病毒异构 HeLa 细胞免疫治疗宫颈癌5例中显效3例, 有效1例, 无效1例(表Ⅳ)。

单用新城鸡瘟疫苗有疗效的20例中, 有效的有5例, 其中2例宫颈癌显效, 2例何杰金氏病及1例宫颈癌为有效(表Ⅲ)。

减毒灰质炎病毒异构 HeLa 细胞治疗宫颈癌10例, 显效2例, 有效3例, 无效5例,

(见表Ⅶ)。

二、随访:

用麻疹疫苗治疗有效的7例中,一例黑色素瘤治疗后已存活2年3月,目前情况良好。另一例黑色素瘤,治疗后二个月内显效,迄今已五月,未经化疗,放疗及手术,发展缓慢继续治疗中。一例胫骨巨细胞瘤恶变,经麻疹疫苗治疗后,X光片见肿瘤缩小,皮肤挛缩,已进行截肢手术,术后至今一年八月,信访情况好,可轻微劳动。一例何杰金氏病,随访五月情况尚可,继续治疗中。一例乳腺癌,术后上臂复发大结节,注射麻疹疫苗后肿块曾一度缩小,中央坏死,2月后又增大,现继续化疗中。一例转移性肝癌,麻疹疫苗治疗一月内,肝脏缩小6cm,症状有明显改善,因故未继续治疗,二月后死亡。一例未分化胃癌,剖腹探查确属后,腹腔撒入麻疹疫苗,出院时肿块有缩小,症状消失。

麻疹疫苗免疫综合化疗治疗5例晚期卵巢恶性肿瘤中,2例缓解2月余。

用新城鸡瘟疫苗治疗的20例中,5例有效,得到随访的4例中,2例宫颈癌治疗后生存1年2月及1年6月,一般情况良好,1例何杰金氏病治疗后生存1年2月后死亡。1例何杰金氏病治疗后1月死亡。

参与综合治疗中,1例上颌癌治后生存1年5月,可上班劳动,1例纵隔肿瘤治疗后存活11个月,1例淋巴肉瘤治后8个月死亡,1例黑色素瘤治疗后6个月死亡。

白血病区:经化疗部分缓解后,给白血病患者皮下注射麻疹疫苗。因合并其他化疗,部分病例还用过卡介苗,难以评定疗效,故尚需全面加以分析其作用。有3例儿童白血病用化疗部分缓解后继续用麻疹疫苗,在此期间血象改善,临床症状显著看到好转,体重增加。

白血病区病例,经化疗麻疹疫苗综合治疗后3至8月均存活,仍继续诱导化疗,一般比较稳定。麻疹使用期间无不良全身及局部副反应,皆自觉症状好转,食欲睡眠佳。血象稳定。

胃癌组病例21例,由于治疗期间尚短,暂不作疗效的判定,但从治疗过程中看到病人在术后精神状态、食欲及体力恢复较好且快,未发现局部或全身副反应,此外亦没有象化疗那样有较重的副作用,容易为病人所接受。按此免疫法治疗的第一例至今已达七月之久,术后五月随访一般佳,每餐二两饭,大便基本正常,偶有便秘,参加一般劳动。

三、副作用:

用麻疹疫苗皮下及瘤内注射一般无全身及局部反应。个别出现红肿、痛、痒、淋巴管炎或畏寒恶心、胃纳差及上腹部饱胀,静脉注射偶有发热。腹腔内注射一般无不良反应。

用新城鸡瘟疫苗静脉注射大部分无反应,曾有1例注射新城鸡瘟疫苗半小时后,有畏寒发抖,继发热约5小时退热。有一例注射4次后出现全身荨麻疹。有一例注射后出现眩晕,2—3小时后好转。瘤内局部注射新城鸡瘟疫苗大部分无反应,只有一例在腋部肿物注射后出现左肩酸痛不适,有畏寒发热,局部红肿,引起感染高热,原手术切口裂开破溃。宫颈癌局部注射时偶有出现下腹部隐痛,低热等情况。

以上这些表现是属于副作用还是正常免疫反应尚难肯定。

典型病例介绍

一、严××,男,16岁,浙二,住院号:88612

临床诊断:左腋何杰金氏病。病理诊断:何杰金氏病

69年8月起病,70年6月先后进行左腋肿块手术切除,化疗(环磷酰胺、氮芥)及中草药治疗,曾缓解一年。

71年10月左锁骨上及左颈散在肿物发作，伴发热，用强的松、长春硷，环磷酰胺、光辉霉素治疗后，体温增高，肿物增大增多，两颈及腹股沟均出现肿大淋巴结。

72年6月11日开始麻苗治疗，当时体温39°—40℃左右，发热不退，白血球低而无法化疗，乃每天注射麻苗二次、每次4c.c.，注后第二天体温下降，到第三天降到37℃，自觉舒适，颈部松动，肿物有缩小，6月26日停注麻苗。

7月6日复查肿物，均有明显缩小，肿块大小前后对比如下表。

日 期	左 颈 中 (cm)	左锁骨上	左腹股沟	左 肘 上	右锁骨下	下 颌	腋
5/6	2.5	3	5	1.5	3.4	3.5	2
6/7	1—1.8	0.8	1×2.5	不 清	1.5	1	不 清

7月7日起又高热再用麻疹疫苗无效。

8月4日改麻苗及环磷酰胺交替试用，热又渐退、稳定，肿物再次增大后又缩小，目前继续化疗中。

二、马××，男，64岁，浙二，住院号97087

71年11月20日入院，发现左锁骨上肿物三月，伴气急胸闷，乏力，行走不便，吞咽有阻塞及异物感。

诊断纵膈肿瘤伴左锁骨上转移，穿刺活检病理诊断为腺癌Ⅱ级（71—3556）

入院后先后用5Fu、环磷酰胺及噻替派治疗共六月，症状及体征均无变化。

72年7月4日开始麻苗治疗，每天4c.c.皮下及局部交替注射共20次，局部无改善。

72年8月5日又开始用5Fu，每天0.25g共10次，出现消化道大出血，出血同时锁骨上肿块明显增大，出血后肿块逐渐缩小变硬，自觉症状明显改善，一般情况好转，胃纳佳，气急胸闷改善，可行走4华里以上，发音改善，声带活动有好转，左锁骨上肿块穿刺活检病理诊断为坏死退变组织（72—3544）。

目前继续观察及服中药中。根据此例，显示于麻疹疫苗治疗后应用了原不敏感的5Fu而显示敏感，可能是麻疹疫苗作为非特异性免疫反应改变了机体对于5Fu的敏感性，这一问题尚待今后工作继续进一步认识。

三、钱××，男，39岁，住院号11460（肿瘤医院），经病理切片确诊为腹壁黑色素瘤。

70年6月至杭州肿瘤医院作免疫疗法，70年10月因两侧腹股沟淋巴结肿大而再次入院。

入院后经AT-1258及中草药治疗后，肿块缩小后又增大，于70年12月10日开始在两侧腹股沟下方肿块处注射麻疹疫苗，后于左肩上方及前胸壁出现新结节亦局部注射之。71年1月23日因前胸壁硬结缩小，乃于局麻下切取送检，病理报告（71—267）恶性黑色素瘤伴瘤细胞退行性变。

至71年2月10日止，注射麻疹疫苗总量179毫升，71年3月检查腹股沟下方肿块缩小，左肩前结节已近乎不可摸及。71年5月在胸壁，上腹部及剑突下又出现多个米粒大结节，但两侧腹股沟肿块稳定，数月后上述结节又自行消退，72年4月右锁骨上又出现肿物，经放疗及争光霉素治疗后，肿物消失。72年9月随访，情况良好，治疗后已存活2年4月。

四、许××，男，82岁，99558（浙二），经病理切片诊断为黑色素瘤伴转移。

患者于72年5月23日左第三趾远端高出皮面处作切片，活检为皮肤恶性黑色素瘤。确诊

一周后入院发现髂窝淋巴结转移，因患者有高血压，房颤多年而放弃手术治疗，开始用麻疹疫苗，局部及全身隔日一次，第一疗程20针，发现局部肿块及髂窝淋巴结有缩小，无全身及局部反应，1月后出院时局部接种牛痘苗。出院后在家中作随访治疗则加用卡介苗4次，后又改用新城鸡瘟疫苗，共30天，曾有局部硬结及反应，一月后渐愈，结束后又重复以卡介苗及麻疹疫苗轮回治疗，随访5个月患者情况较好，基本上与平时相仿，左第三趾远端及髂窝淋巴结稍有增大，而锁骨淋巴结未及，现仍间隔行麻疹疫苗注射。

五、茹××，女，59岁，住院号14583（肿瘤医院），诊断宫颈癌（鳞癌Ⅱ级）1971年4月入院。入院后每日局部注射新城鸡瘟疫苗一次，每次注射2处，各1.5c.c.，注射6次后，局部肿物开始变平，变光滑，注射量77c.c.时，宫颈肿物明显好转。于2°，6°，12°咬取活检，病理报告（71—1384）2°，6°未见癌细胞，12°处有鳞癌组织，镜下泛见炎性肉芽组织，内有少量癌组织，部分癌组织细胞核内有空泡变。麻苗总量达97c.c.时，宫颈肿物显著好转，咬取活检（71—1589）报告少量鳞癌组织。体外放射与病毒同时进行，接着乃行镭疗4次出院。72年10月随访，情况良好，治后活存1年6月，可做家务劳动。此例说明病毒有直接溶癌作用和免疫作用外，有加强其他治疗的敏感性。

六、张××，男，25岁，住院号14753（肿瘤医院），诊断左上颌癌（病理切片，鳞癌Ⅰ—Ⅱ级），患者因左面部浮肿2月余，伴左偏头痛，于71年5月入院，经探查手术，左上颌内全部有新生物，未进行手术。

术后先服中草药及局部放疗12次，肿瘤量达2772r/14天。71年6月9日局麻下作颞浅动脉插管，注射AT-1258 140mg，及新城鸡瘟疫苗220c.c.，结束上述治疗时，左面部浮肿基本消退，局部上颌变平，左眼裂开大，头痛减轻，左枕后大片脱发。

71年7月又开始放疗及中草药，肿瘤量5544r/28天以后用1213—384支及争光霉素300mg。

71年9月治疗结束，出院时左面部稍麻木及肿胀情况良好。

72年10月随访，治疗后存活1年5月，已上班工作。新城鸡瘟疫苗是否促进综合疗法的疗效，尚待更多的工作证实。

七、贺××，女，10岁，住院号111581（浙儿）急粒，1972年7月3日入院，72年9月19日出院。该患儿于综合化疗后第二个月开始用麻疹疫苗，5/9—19/9，麻疹疫苗2ml×15天，注射期间无局部及全身反应，见到血象改善，幼稚细胞消失，骨髓象正常，临床症状显著改善，体重逐渐增加，完全缓解出院，现继续随访及诱导治疗（综合化疗及病毒免疫治疗）。此例证实文献所述，儿童患麻疹后，可延长白血病的缓解期，提高缓解率，应进一步探索其免疫疗效规律。

体 会

自从意大利医生 Depace(1912)^{1、2、3}发现一个妇女因被犬咬而接种狂犬病疫苗，其所患的宫颈癌也获得缓解以后，各学者曾使用各种活病毒希望再产生此种作用，而结果大部分为阴性。正是由于这些不能令人满意的结果，所以 Southam(1952)² 早就强调过，病毒在实际应用上有很大困难。但 Sinkovics 和 Harris(1970)³ 则认为用溶瘤病毒来治疗动物和人类肿瘤之所以曾一度几乎被放弃的原因，在于肿瘤于开始被病毒破坏以后，又会再度生长。不过最近几年根据病毒治疗的有关不少资料说明病毒在治疗肿瘤方面是有一定的，甚至相当好的效用，并认为病毒治疗，除了直接破坏肿瘤细胞外，还可能有一定的免疫作用，这包括

(1) 免疫性溶瘤作用; (2) 产生干扰素, 干扰致癌病毒或癌变细胞的生长; (3) 提高机体非特异性免疫力。病毒疗法的这些作用机制又重新引起从事肿瘤防治工作者的注意。

Pasquinucci(1971)⁴ 观察到急淋白血病的治疗过程中, 感染麻疹, 对该病可能有良好的影响, 因为他在 1965 年开始治的四个病人中, 有二人已于 1967 年死亡, 而另外二个在治疗中得麻疹的病人, 则直到作者 1971 年报导时还健在。Gross(1971)⁵ 也报导一例, 急淋白血病患者, 在患麻疹后曾一度缓解。Wheelock 及 Dingle(1964)⁶ 以仙台、新城鸡瘟、PR8 株流感甲型、Lee 株流感乙型、Semliki Forest 病毒及 Sindbis 病毒相继应用于一例急性白血病患者也曾获得数次缓解。对这些病毒中的部分病毒还能清楚地检查出干扰素反应。Bluming(1971)⁷ 报导一个非洲儿童活检证实系 Burkitt 淋巴瘤后, 不久得麻疹, 结果肿瘤获得完全消退。

在新城鸡瘟病毒(N. D. V.) 方面, Cassel 等(1965)⁸ 与 Robest 及 Smith 合作曾将 N. D. V. 试用于不能手术的宫颈癌可见到锁骨上淋巴结转移灶皱缩, 肿瘤局部停止出血现象。然七月后死亡。Csatory(1961)⁹ 报导一个匈牙利养鸡农民患晚期胃癌并已转移, 于其居住区域经过一次病毒性鸡瘟流行以后, 癌肿获得消退。在此启发下曾对一个患转移性前列腺癌亲戚用活的 N. D. V. 作肌肉注射数次, 后经放射线学及临床检查表明, 所有的肿瘤都已消退, 在报告时已超过一年, 又有二个病人, 一个患膀胱转移性移行性细胞癌, 一个患转移性乳房癌, 经活 N. D. V. 治疗以后, 放射线学及临床体征亦均见肿瘤消退。

又 Paek(1950)³ 曾指出, 狂犬病疫苗能抑制黑色素瘤, Balisario(1961)^{2, 10}, Busdick 等(1964)^{2, 10} 和 Millon 等(1964, 1966)^{2, 11} 对黑色素瘤亦曾用牛痘苗接种, 有些病例不仅局部病损获得缓解, 而且对皮肤及内脏转移灶亦有同样效果, 接种牛痘也能引起 Burkitt 淋巴瘤明显的暂时消退。

总的说来, 在国外, 到现在为止, 病毒疗法虽然基本上还仅限在晚期恶性肿瘤患者身上使用(Webb 等 1970)¹, 这些患者几乎都已用过多种抗癌疗法而无效, 于生命垂危时才试用病毒疗法的, 其中有的明显出现缓解, 体重增加, 食欲恢复, 感觉改善, 肿瘤也有消退的, 由此看来, 如治疗的方法再加以改进或在使用安全及不贻误病情的前提下, 对早期患者考虑使用, 很可能取得更显著的成绩。

根据国内有些单位的报导, 如病毒治疗癌性胸腹水等^{12, 13, 14}, 也看到不少好的苗头。我们因刚开始试用病毒疗法, 经验很少, 从已试治病例的初步汇报结果, 可以看出工作仍需继续改进及提高, 探讨其价值。并提出下面一些看法。

由于一种病毒感染以后, 很快会发生免疫而限制该病毒的扩散, 故用此种治疗, 仅能获得短时间的缓解, 为了克服此一困难(1) 病毒要用的早一些, 趁还没有太多的恶性细胞需要破坏时就使用。(2) 对进行性晚期肿瘤可将选好的病毒直接注入肿瘤或转移灶内, 然后在溶瘤作用最大时将些肿瘤切除, 这些有病毒感染的肿瘤溶解产物可作为肿瘤免疫的激发物。或将肿瘤内容物(在不影响患者病情下)以无菌注射器尽量吸出, 并注入选好的病毒疫苗。(3) 在施行免疫疗法前, 必需先用其它方法治疗, 尽量先将恶性细胞破坏掉, 而不损害其免疫机制, 为了此目的最好是手术后进行。我们胃癌手术就是按这设想试用的, 术中腹腔撒入麻苗, 并取自身癌块, 制备麻癌苗而行免疫治疗。(4) 又因病毒治疗恶性肿瘤不适用于免疫抑制的病人, 免疫刺激疗法与常用的免疫抑制疗法(化疗)同时并用可以达到免疫反应延长状态, 以便存活期延长。麻疹病毒是对通过体液和细胞产生免疫最强刺激之一。但为了加强非特异性类似淋巴网状系统刺激物, 常在化疗开始前并用卡介苗, 然后在化疗达

到缓解或部分缓解期再参与麻苗治疗。白血病的治疗就是按此设想治疗的。由于我们病例太少，又无适当对照，虽在麻苗参与治疗期间，一般自觉症状改善，血象有改进，缓解期还稳定，但尚难评价其疗效。（5）有可能时，将原始的肿块用手术切除作组织培养，或将选择的病毒在培养的细胞内繁殖生长，以达到相当数量再静脉注射或在保存的培养细胞中试几种病毒的溶瘤作用以选用一系列有用的病毒。最有希望的方面是通过病毒在肿瘤细胞内繁殖，激发对肿瘤细胞的体液和细胞免疫来对抗肿瘤细胞。目前我们进行病毒异构疫苗则是我们进一步研究的方向之一。

目前我们使用的麻苗及新城鸡瘟疫苗是以原代鸡胚细胞制备，细胞来源宽广，代价亦较低廉，便于制备，推广。如能再选一、二种鸡胚适应株如牛痘病毒及减毒的乙脑芽生病毒，虽然病毒直接溶瘤作用短暂，然二、三种病毒相继使用则更属合理。另一方面免疫作用又可通过一种或二种免疫途径促使细胞溶解。无论在治疗肿瘤中，病毒参与治疗是辅助疗法还是早期治疗，如能有领导、有组织、有计划大量进行工作，一定能寻找出病毒在抗癌作用中的作用。为肿瘤防治开辟一条新途径。

参 考 文 献

1. Webb, H. E. et al., *Lancet*. i:1206, 1970.
2. Hunter, Craig, I. et al, *Brit. Med. J.* 2:512, 1970.
3. Harris, J. E. Sinkovics, J. G. *The Immunology of Malignant Diseases*, The C. V. Mosby company, 1970. pp. 217—218. 226—228.
4. Pasquinucci, G. *Lancet*. i:136, 1971.
5. Gross, S., *Cancer*. i:397, 1971.
6. Wheelock E. F. et al. *New. Engl. J. Med.* 271:645, 1964.
7. Bluming A. Z. et al. *Lancet*, ii:105, 1971.
8. Cassel, W. A. et. al, *Cancer* 18:863, 1965.
9. Csatory, L. K., *Lancet*. ii:825, 1971.
10. Fairley, G. H. *Brit. Med. J.* 2:467, 1969.
11. Horton, T. et al. *Cancer Research*, 31:1066, 1971.
12. 肿瘤工作简报第15期1971. 12全国肿瘤防治研究办公室
13. 肿瘤工作简报第16期1972. 6
14. 肿瘤工作情况，汇报1971. 8 浙江省肿瘤防治研究协作组

表 I 123例病毒治疗恶性肿瘤及白血病例种分布

病名	病毒疫苗 例数	病 毒 疫 苗			病毒异构传代肿瘤细胞			总 计
		麻 疹	新城鸡瘟	共 计	麻疹病毒	脊 髓 灰 炎	共 计	
胃 癌	21			21				21
白 血 病 [△]	16		4	20				20
宫 颈 癌			4	4	5注 ₂	10注 ₂	15	19
卵 巢 癌	5注 ₁			5		6注 ₁	6	11
黑 色 素 瘤	7		3	10				10
肝 癌 伴 腹 水	2		4	6				6
肺 癌	4		1	5				5
乳 腺 癌 [○]	4		1	5				5
肉 瘤 [*]			5	5				5
何 杰 金 氏 病	2		3	5				5
骨 肿 瘤 [⊙]	2		1	3				3
纵 隔 肿 瘤	1		2	3				3
转 移 性 肝 癌	1		1	2				2
基 底 细 胞 瘤	1		1	2				2
鼻 咽 癌 放 射 复 发			1	1				1
胆 囊 癌	1			1				1
上 颌 癌			1	1				1
胰 头 癌	1			1				1
升 结 肠 癌	1			1				1
胃 未 分 化 癌	1			1				1
共 计	70		32	102	5	16	21	123

△ 白血病：包括急粒14例，急淋5例，急单核1例

* 肉 瘤：包括淋巴肉瘤2例，网状细胞肉瘤1例，滑膜肉瘤1例及纤维肉瘤1例。

⊙ 骨肿瘤：包括胫骨巨细胞恶变、股骨成骨肉瘤及腰椎4骨肉瘤术后各1例。

○ 乳腺癌：包括肺转移及锁骨上转移各一例。

注1.其中10例已另文报导。

注2.其中14例亦已另文报导。

表II 以麻疹疫苗治疗患者近期观察

	单以麻苗			综合麻疗			不做 评定	共 计
	显 效	有 效	无 效	显 效	有 效	无 效		
胃 癌							21	21
白 血 病							16	16
宫 颈 癌 [△]	3 [△]	1 [△]	1 [△]					5
卵 巢 癌					2	3		5
黑 色 素 瘤		2	4				1	7
肝 癌 伴 腹 水			2					2
肺 癌			3				1	4
乳 腺 癌		1	1				2	4
何 杰 金 氏 病	1						1	2
骨 肿 瘤		1 [△]	1					2
转 移 性 肝 癌		1						1
基 底 细 胞 癌			1				1	2
胆 囊 癌							1	1
胰 头 癌							1	1
胃 未 分 化 癌		1						1
纵 隔 肿 瘤			1					1
共 计	4	7	14	0	2	3	45	75

△ 此例为胫骨巨细胞瘤恶变

△ 宫颈癌△系HeLa++麻疹病毒

表III 单用新城鸡瘟疫苗治疗患者近期观察

病 例 名	疗 效 数	疗 效			共 计
		显 效	有 效	无 效	
宫 颈 癌		2	1	1	4
肝 癌				3	3
何 杰 金 氏 病			2		2
黑 色 素 瘤				2	2
淋 巴 肉 瘤				1	1

网状细胞肉瘤			1	1
滑膜肉瘤			1	1
转移性肝癌			1	1
肺 癌			1	1
鼻 咽 癌			1	1
乳 腺 癌			1	1
腰椎骨 ₄ 肉瘤			1	1
基底细胞癌			1	1
共 计	2	3	15	20

表IV 麻疹疫苗治疗恶性肿瘤疗效观察

治疗方法	例数	疗效			共 计
		显 效	有 效	无 效	
单独病毒治疗		1	6	13	20
麻疹病毒异构Hela (子宫颈癌)		3	1	1	5
麻疹疫苗综合治疗 (卵巢癌)			2	3	5
共 计		4	9	17	30

表V 新城鸡瘟疫苗治疗患者近期疗效观察

治疗方法	例数	疗效			共 计
		显 效	有 效	无 效	
单用病毒疫苗治疗		2	3	15	20
病毒疫苗综合治疗		1	4	3	8
共 计		3	7	18	28

表VI 减毒灰质炎病毒异构HeLa₉细胞治疗癌肿的近期疗效观察

治疗方法	例数	疗效			共 计
		显 效	有 效	无 效	
单纯灰质炎病毒 + HeLa ₉ (子宫颈癌)		2	3	5	10
同上异构疫苗综合治疗 (卵巢癌)			3	3	6
共 计		2	6	8	16

异构肿瘤传代细胞(HeLa, L₁₆, D₆)

治疗宫颈癌、肝癌及肺癌 的临床近期疗效观察

传染病研究室肿瘤病毒免疫治疗组

毛主席教导我们“唯物辩证法认为外因是变化的条件，内因是变化的根据，外因通过内因而起作用。”目前治疗肿瘤的外科，放疗及化疗等方法还是从外因着手，而如何通过机体内因起作用，这是当前值得探索的问题。

近年来，肿瘤免疫治疗工作取得进一步的发展，引起普遍的重视，临床报告亦日益增多，在治疗肿瘤的措施上多一新的途径。

70年10月起我室与杭州肿瘤医院的协作下，使用异构肿瘤传代细胞治疗42例恶性肿瘤，现总结如下：

一、异构海拉细胞(HeLa)治疗宫颈癌

自70年11月到72年8月期间共治疗22例宫颈癌，其中〇期4例，Ⅰ期5例，Ⅱ期13例，Ⅲ期1例，全部病例均经宫颈病理切片证实为鳞癌。

(一) 制备疫苗方法：

1. 5-氟尿嘧啶异构 HeLa 细胞：

长成单层致密的 HeLa 细胞，经 Hanks' 液洗涤三次后，以东风或 Eagle 液作维持液，其中加入 5-氟尿嘧啶 2.5mg/ml 及链霉素 100mg/ml 经 1—3 天收液，经无菌试验阴性后，分装在 4℃ 备用。

2. 麻疹病毒异构 HeLa 细胞：

长成单层致密的 HeLa 细胞，接种麻疹病毒（杭 M₁₃ 鸡胚细胞适应株）待出现麻疹病毒典型多核区细胞病变后，同上换东风或 Eagle 液作维持液，其中加链霉素 100mg/ml，当细胞病变+++时收取之，经无菌试验阴性后分装存 4℃ 备用。

3. 脊髓灰质炎病毒异构 HeLa 细胞：

长成单层致密的 HeLa 细胞，接种灰质炎减毒株病毒 I 型或 III 型，35—37℃ 吸附一小时后，用 Hanks' 液洗涤一次，换东风维持液，其中加链霉素 100mg/ml，病变+++后经冻融，无菌试验阴性后，分装存 -20℃ 备用。

(二) 治疗方法：

全部病例均采用宫颈局部分点注射，仅 1 例作过宫旁注射，隔日注射 1 次，每周 3 次，每次剂量从 0.8ml 至 8ml 不等，治疗时间为 37 天至 90 天，总剂量为 35ml 至 197ml 不等，工作开展初期，部分病例增加体外放射。

(三) 副作用:

本组大部分病例注射异构 HeLa 疫苗后无反应, 少数病例有全身不适, 下腹酸痛, 局部出血, 个别病人注后有发冷, 发热。

(四) 疗效:

本组疗效标准如下:

1. 痊愈——宫颈肿瘤消失, 活检阴性, 宫颈锥切标本内未见癌细胞。
2. 显效——宫颈肿瘤缩小一半以上, 癌瘤细胞形态有退行性改变, 但活检仍为阳性者。
3. 有效——宫颈肿瘤缩小一半以下, 癌瘤细胞形态有退行性改变, 活检仍阳性者。
4. 无效——宫颈肿瘤大小无变化癌细胞形态无变化者。

本组近期疗效与分期见下表:

异构HeLa细胞治疗宫颈癌的疗效与分期

组别	疗效与分期	疗 效				共 计	分 别			
		痊 愈	显 效	有 效	无 效		0	I	II	III
第一组 (HeLa+5Fu)			4		4	8	1		6	1
第二组 (HeLa+麻疹病毒)			3	1	1	5		2	3	
第三组 (HeLa+灰质炎病毒)			2	3	4	9	3	3	3	
总 计			9	4	9	22	4	5	12	1

(五) 附典型病例:

病例一: 徐××, 女, 50岁, 住院号 14029 诊断宫颈癌Ⅱ期早, 病理检查: 宫颈鳞癌Ⅱ级。

1970年11月入院, 给中草药治疗一月, 无变化, 试用第一组疫苗, 隔日局部宫颈注射 0.8ml 至 1ml, 共 39 次, 总量 35ml, 两子宫各注射 6 次 (6ml), 治疗 15 次后, 宫颈局部连续 2 次活检, 报告宫颈粘膜上皮间变 (细胞已显著变性), 伴上皮间变及纤维增生, 注射结束时, 宫颈局部肿物明显缩小, 于 71 年 2 月 4 日行宫颈锥切术, 病理检查为宫颈粘膜慢性炎伴小区鳞状上皮增生间变。

治疗途中加体外钴-60 照射。

71 年 6 月 11 日返院检查, 宫颈光滑, 盆腔无殊。

72 年 9 月 4 日返院检查; 一般性说良好, 宫颈盆腔无殊, 宫颈光, 涂片与活检均阴性。

病例二: 丁××, 女, 50 岁, 住院号 15847 诊断宫颈癌Ⅱ期早, 病理检查, 鳞癌Ⅰ—Ⅱ级。

72 年 4 月入院, 于 72 年 4 月 22 日开始注射第三组疫苗, 每次 4ml, 隔日 1 次, 至 6 月 4 日止, 共注射 20 次, 总量 80ml, 宫颈活检上唇粘膜轻度慢性炎及小堆癌细胞, 下唇鳞状细胞癌Ⅱ级伴癌细胞轻度退行性变, 6 月 9 日又继续注射至 6 月 26 日止, 共 60ml, 又作活检: 上唇粘膜慢性炎下唇小堆鳞癌组织。又继续注射至 7 月 11 日共注射 36ml, 结束时总量 197ml 宫颈局部光滑, 宫颈活检上下唇慢性炎宫颈管慢性炎小区腺体增生, 腺上皮轻度间变, 宫颈涂片内未找到癌细胞, 7 月 26 日行子宫广泛切除术加盆腔淋巴结清扫术, 术后标本病理检查: 宫颈深部有原位癌累及腺体。

(六) 体会:

1. 本组异构 HeLa 细胞治疗宫颈癌 22 例, 其中有效 13 例, 无效 9 例, 有效率占 59%。说明异构 HeLa 细胞治疗宫颈癌还有一定的效果, 但因观察病例太少, 疗效还有待进一步提高。
2. 本方法副作用小, 无放疗, 化疗敌我不分的缺点, 对白血球亦无影响。
3. 临床观察中体会对表浅的肿瘤效果好, 而大菜花差, 对病期早的效果好, 病期晚的差。
4. 本组 4 例注射 HeLa 细胞治疗无效后, 改用镭疗, 仅给原定剂量的 $1/2$, 肉眼见肿瘤基本消失, 比单纯镭疗病人敏感得多, 似乎免疫治疗后能增加放射敏感性。
5. 异构 HeLa 细胞治疗宫颈癌的疗程, 剂量, 方法, 尚需进一步探索。

二、异构 L₁₆ 细胞

自 70 年 10 月到 71 年 9 月期间共治疗 12 例肝癌, 经病理证实的有 4 例, 余均经临床病史, 体征, 同位素, 超声波, 生化, 及甲种胎儿球蛋白试验诊断。

(一) 制备疫苗方法: 与异构 HeLa 细胞制备方法大致相仿。

(二) 治疗方法:

应用异构 L₁₆ 细胞有 4 种

1. L₁₆ + 5Fu
2. L₁₆ + 杭 M₁₃ 麻疹疫苗
3. L₁₆ 水剂
4. L₁₆ 油剂

有 7 例进行穴位注射循经取穴, 3 例肌肉注射, 2 例皮下注射, 每次注射 1—2ml, 总量 15—20ml 左右, 每周 1—3 次。

(三) 副作用:

注射 L₁₆ + 5Fu 及 L₁₆ + 麻疹病毒组一般无反应, 注射 L₁₆ 水剂及油剂时, 在注射部位有时引起红肿, 痛及硬结, 持续最长的约 7—10 天才消退。

(四) 疗效:

本组疗效标准:

1. 显效: 症状明显减轻, 肿物缩小一半以上。
2. 有效: 症状减轻, 肿物缩小一半以下。
3. 无效: 症状无变化, 肿物无缩小。

在注 L₁₆ 的同时应用中草药治疗的 5 例中仅有一例, 肝区疼痛消失, 精神及食欲好转, 肝脏肿物亦有缩小, 余均无即时疗效。

在注射 L₁₆ 的同时或先后应用化疗的 7 例中, 有 1 例腹胀减轻, 肿物有软变, 余均无效。

(五) 随访:

在已取得随访的 10 例中, 在治疗后 4—6 月内死亡的 8 例, 在治疗后 11 月及 13 月死亡的有 2 例。

(六) 附典型病例:

邵××, 男, 37 岁, 住院号 14804。

病人于 1971 年 6 月 7 日因肝区肿物, 剧烈疼痛, 诊断肝癌, 入院先经中草药及每周注射

3次 L_{16} 疫苗，每次 1ml，总量 6ml，治疗一周后，主诉上腹部疼痛消失，腹部肿物变软，肝脏检查亦缩小。71年 7月 1日在硬膜外麻醉下，行剖腹探查，加肝动脉插管，病理检查证实肝细胞肝癌（71—2730），肝动脉内注射噻替派，后加用“286”“684”及 5Fu 注射及局部钴—60放疗。

随访病人于1972年 7月 20日死亡，存活13个月。

三、异构 D_6 细胞

自70年10月到72年 6月期间共治疗 8例肺癌，5例系晚期，其中 3例已有锁骨上转移，1例有颌下转移，另一例有肺内转移。经病理切片诊断的有 2例，痰涂片找到癌细胞有 3例，经 X片诊断的 3例。

（一）制备疫苗方法：与异构 HeLa 细胞的制备方法大致相同。

（二）治疗方法：

应用异构 D_6 细胞剂型有 2种：

1. $D_6 + 5Fu$ 治疗的有 3例。

2. $D_6 + 噻替派$ 治疗的有 5例。

放射治疗结束后应用 D_6 的有 5例，在化疗后应用 D_6 的有 2例，放疗及化疗后应用 D_6 的有 1例。

（三）副作用：

在穴位注射的 1例，于注射后 12小时出现皮肤发痒，发红，二天后症状消失，余穴位注射 3例，在注射处有酸、肿、痛，及麻木感估计与 D_6 无关，其余注射 D_6 无反应。

（四）疗效：

应用 D_6 均在放疗及化疗后进行，所以难以判定即时疗效。

（五）随访：

5例晚期肺癌病人于治疗后 6月死亡的二例，治疗后 7月 8月死亡的各 1例，只有 1例于治疗后 5月尚带病生存。另 3例中一例于治疗后生存 4个月，二例治疗后生存 6月，情况尚好。

（六）附典型病例：

徐××，男，62岁，诊断左上肺癌，痰涂片 3次阴性，拍 X片（号 22335）右上肺球形病灶，72年 3月 29日—5月 13日进行钴—60 外放射为中草药治疗肿瘤量 6482r/44天，结束后肿块已明显缩小，72年 5月开始进行 $D_6 + 噻替派$ 穴位注射，每次 2—3 穴位，2ml 左右，每周 3次，共 6次，第 6次注射结束后 3周又加强一次，病人从注射前开始抽血，以后连续每周抽血一次做补体结合试验，均未测出抗体。

治疗后 6个月病人情况良好。

（七）体会：

1. 本组综合免疫治疗肝癌及肺癌的疗效均不满意。大部分病例在治疗后半年内死亡，估计与病期晚及免疫抑制有关。

2. 异构的 L_{16} 细胞， D_6 细胞与化疗及放疗中草药等综合措施，怎样配合应用才能发挥最大的免疫作用及如何相互取长补短是值得探索的问题。

小 结

一、两年来我们应用异构传代肿瘤细胞治疗22例宫颈癌，12例肝癌，肺癌8例，大部分采用免疫综合疗法，对其近期疗效作一初步报导。

二、观察综合免疫治疗宫颈癌、肝癌及肺癌的三组近期疗效，以宫颈癌组的疗效较好，这与宫颈癌组选择较早期的病例，而肝癌，肺癌组选择较晚期的病例，是有一定的关系。因此免疫治疗在早期的病例中，可能更好的调动机体内在的因素，充分发挥免疫抑制的作用，从而在综合治疗中提高了疗效。

三、异构传代肿瘤细胞的实验室工作较复杂，工作量亦大，是否可采用更简单有效的方法，是值得进一步探索研究的。

(本文工作与杭州肿瘤医院协作)

应用荧光显微镜筛选抗白血病药物

肿瘤白血病研究组

遵照毛主席“中国医药学是一个伟大的宝库，应当努力发掘，加以提高”的教导，从中草药和新合成的药物中找出有效的抗白血病药物是一项重要的工作。为了工作进行顺利，很需要有一种简便、迅速而有效的体外筛选药物的方法。另一方面，在临床工作中，由于各个病人对同一种药物的敏感性并不都一样，在选用某一种抗白血病药物时，同样需要有一种适合临床需要的药物敏感试验，以便预测疗效，作为临床上选用抗白血病药物时的参考。从以上的需要出发，我们经过反复实验，以白血病患者的血液在体外特定的条件下与各种中草药或抗白血病药物接触一定时间后，在荧光显微镜下观察白血病细胞内核糖核酸和脱氧核糖核酸染色反应的改变及胞核形态上的改变，以估计各种药物对所试白血病细胞的损坏作用。所得结果与临床治疗结果相对照，在多数情况下基本上能够相符。现将这种检查法，报告如下。

方 法

将需作试验的各种中草药制剂或抗白血病药物的溶液稀释于生理盐水中，按照临床上所用或拟用的一日剂量稀释40倍的比例配制，保存于冰箱中。作试验时，先于小玻璃瓶内加入上述药液5滴，再加入等量以肝素抗凝的病人新鲜静脉血液。以血液标本加生理盐水为对照。置37℃恒温箱中2天。以上操作均需遵守无菌操作过程。第三天进行荧光显微镜检查。以0.02%吖啶橙1滴置玻片上，加适量血液，复以盖玻片，吸去边缘多余液体。数分钟后，即可检查。如室温过低，宜先将玻片置37℃恒温箱中数分钟，以加快染色。在荧光显微镜下，仔细观察各细胞形态。计数100或200个白细胞，根据各细胞中胞浆和胞核的荧光染色反应和结构形态，加以分类计分，计算出其积分和“抗白血病细胞指数”（以下简称“抗白指数”）。以对照的指数为100，各加药标本的指数越低，表示白血病细胞受损坏的程度越严重，说明所试验的药物在体外特定的条件下，抗白血病细胞的作用越大。积分记录的标准（图1）和抗白指数的计算如下：

- 4分—胞浆亮红，胞核完整，常可见到细致结构，呈微绿萤光。
- 3分—胞浆淡红或微红，胞核同上；或胞浆仍亮红而胞核暗淡或稍浓缩。
- 2分—胞浆呈微弱白色萤光，胞核稍浓缩；或胞浆不能见到而胞核尚完整。
- 1分—胞浆看不出，胞核稍缩小或浓缩；或胞核呈红色萤光。
- 0分—胞浆看不出，胞核肿大，或显著缩小，或分裂成几个小块或碎粒，或萤光极微弱暗淡。

$$\text{抗白指数} = \frac{\text{加药标本的积分}}{\text{对照标本的积分}} \times 100$$

根据抗白指数，估计抗白血病作用的强弱。初步以指数在75以上，作为无抗白血病作用，指数在51—75间有轻度作用，指数在26—50间有中度作用，指数在25以下有较强作用。

野百合碱体外荧光药敏试验与临床疗效的对照

序 号	试 验 号	抗白指数	临床疗效	试 验 结 果 与 临 床 疗 效 符 合 情 况		
				符 合	基 本 符 合	不 符 合
1	30	30	○			✓
2	31	70	+	✓		
3	32	55	+	✓		
4	33	10	卅	✓		
5	34	21	+		✓	
6	35	80	卅			✓
7	39	9	卅		✓	
8	40	18	+		✓	
9	41	3	卅		✓	
10	42	2	卅		✓	
11	46	18	卅		✓	
12	47	18	+		✓	
13	50	45	○			✓
14	52	90	○	✓		
15	53	11	卅	✓		
16	54	56	+	✓		
17	55	35	○			✓
18	56	6	○			✓
19	57	88	○	✓		
20	58	20	○			✓

符号说明：○——无效 +——血象进步 卅——血象及临床明显好转 卅——血象及临床缓解

结 果

到目前为止，我们以各白血病患者血液对60余种中草药和13种抗白血病西药或新合成的药物，进行了600余次萤光药敏试验。检查结果显示在不加药的对照标本中，白血病细胞一般都很完整。在加药的标本中，细胞损坏的情况便很不一致（图2—5），暗示这些药物的抗白血病作用可以很不一致。在加抗代谢药物如巯基嘌呤，AT-1438，阿糖胞苷，叶酸对抗物如氮甲喋呤或酶类药物如门冬酰胺酶的各血液标本中，抗白指数与对照很接近，一般均在75以上。这也可以说明这些药物的抗白血病作用必须通过体内代谢作用，而不是依靠其接触后直接发挥破坏白血病细胞作用的。至于中草药的筛选结果，有些表示无效，有少数几种有不同程度的抗白血病细胞作用。

为了检验这种体外试验的价值如何，我们曾以所得结果与临床上应用同一种药物所得的疗效相对照。由于中草药品种繁多，许多药物的实际疗效和毒性都还不够清楚，作试验用的制剂大多数还没有经过动物实验，因此不可能一一都试用于临床。在单独应用野百合碱作临床治疗而同时做过萤光药敏试验的20个白血病患者中，试验结果与临床疗效完全符合或基本符合的有14例（70%）。详细情况见下表。在同时单独采用一种抗白血病西药的病例中，试验结果与临床治疗结果，除了前面提到的几种药物外，基本上也是一致的。

现举数例如下：

例1 马××，女，22岁，急粒白血病患者。入院时白细胞计数为20,000，原粒79%。萤光药敏试验示患者的白血病细胞对野百合碱极度敏感（抗白指数10）。即以野百合碱治疗。3天后；白细胞迅速下降至2,250，原粒减少至28%，次日18%。第6天起停用野百合碱。白细胞继续下降至1,000以下，骨髓中粒系细胞明显减少。第17天，白细胞回升至1,900，幼稚细胞消失。此后，血液中白细胞，血小板，血色素均逐渐上升，并又有少数幼稚细胞出现。经再用野百合碱每天静注100毫克后，血象及骨髓象完全缓解，一般情况良好，体重增加4公斤。自初次治疗后40天又复发。

此病例的萤光药敏试验示患者的白血病细胞对野百合碱高度敏感。临床上应用野百合碱治疗后，于短期内获得完全缓解，虽然缓解期较为短促。体外试验与临床疗效的结果完全符合。

例2 项××，男，31岁。70年1月起发现患慢粒白血病，经用马利兰治疗而缓解。71年7月起发生急变，用马利兰治疗无效。入院时血象：白细胞180,000，幼稚细胞90%以上，脾肿大至脐下2指，全身情况很差。经用6MP治疗39天，白细胞降至20,900，幼稚细胞69%，脾脏未见缩小，以后不再进步。萤光药敏试验示马利兰的抗白指数为93，6MP为94，丙脒脞为68。采用丙脒脞治疗后，病情逐渐有所好转，5个星期后，白细胞降至2,250，幼稚细胞21%，脾脏缩小至肋下3指。以后，病情又渐恶化。

此病例的萤光药敏试验示患者的白血病细胞当时对马利兰不敏感，而对丙脒脞轻度敏感。临床上应用这两种药物治疗的结果，与体外试验的结果基本相符。

例3 陈××，女，35岁，入院时血液中白细胞61,000，幼稚细胞18%，脾肋下3厘米，诊断为慢粒白血病。萤光药敏试验示喜树碱的抗白指数为73，丙脒脞63。先用喜树碱治疗，11天后白细胞降至23,900，幼稚细胞6%，但一星期后，血象又恶化。乃改用丙脒脞治疗。26天后，白细胞3,950，幼稚细胞2%，骨髓象有明显进步，脾缩小至肋下约一厘米。

这是一例较轻的慢粒白血病。丙脒脞原是治疗急粒白血病的药物，未闻对慢粒有疗效。

但此病例的荧光药敏试验示患者的白细胞对喜树碱及丙脒脞均轻度敏感。临床上采用喜树碱后，血象有一些进步，改用丙脒脞后，血象接近缓解，脾脏亦有所缩小。试验结果与临床疗效基本相符。

讨 论

根据以上结果，以荧光显微镜检查法作为抗白血病中草药的初步筛选或抗白血病药物的药敏试验，我们认为有效的，且有下列优点：

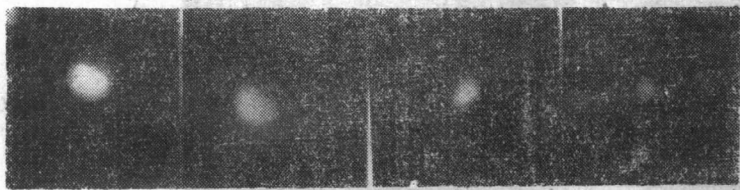
1. 试验结果与临床疗效相对照，在多数病例中是基本相符的。
2. 利用这种方法可以在显微镜下直接观察到白血病细胞在体外受到药物的损害作用后，核糖核酸和脱氧核糖核酸在荧光染色反应方面所起的变化和胞核受损后的形态改变。其损害程度可以用数字表达出来，便于在各种药物之间作比较。
3. 这种检查法不受患者血液中白细胞计数高低的限制。
4. 操作简便，所需时间亦不多。

但是，由于体外的实验条件与体内复杂的生理条件是存在着巨大差别的，如药物的浓度在体外试验时比体内用药的情况下要高得多；试验中药物的浓度可以保持比较恒定，而在体内则药物受到某些脏器和组织的不断破坏和排泄，因此，血液中的药物浓度不断地在降低。且各个病人的个体差异很大，各人机体内对某一种药物的破坏和排泄速度，必然也会有很大差别。加之各人病情本来也有轻重之不同。这些因素，可能还有许多其他复杂因素，都可以使体外试验的结果与临床疗效有时不相符合。即使是同一个病人，可能对某一种药物起初是敏感的，但经过临床用药一段时间后，发生了对该种药物的“抗药性”，而在体外试验时，白血病细胞对该种药物可能仍是敏感的。这也可以造成体外试验与临床疗效的不符合。

还有一点应予指出，在荧光药敏试验中，药物对白血病细胞的损害作用是通过药物与细胞直接接触后发生的。如果某些药物的抗白血病作用不是通过直接破坏，而是通过细胞内代谢发生障碍而产生的，如巯基嘌呤、氨嘌呤和门冬酰胺酶等一类药物，则这种试验作为对这一类药物的药敏试验当然是无效的。

虽然这种试验还受到一定的限制，还不能代替以实验动物为试验的筛选法，但我们认为这种试验作为抗白血病药物初步筛选的一种法还是有一定价值的。

生理学报

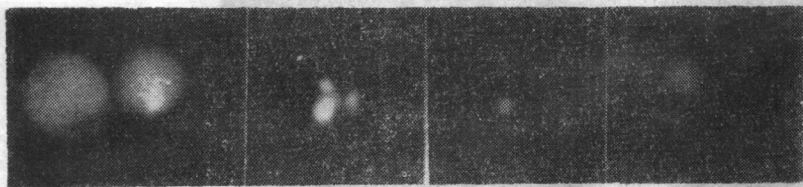


①

②

③

④



⑤

⑥

⑦

⑧

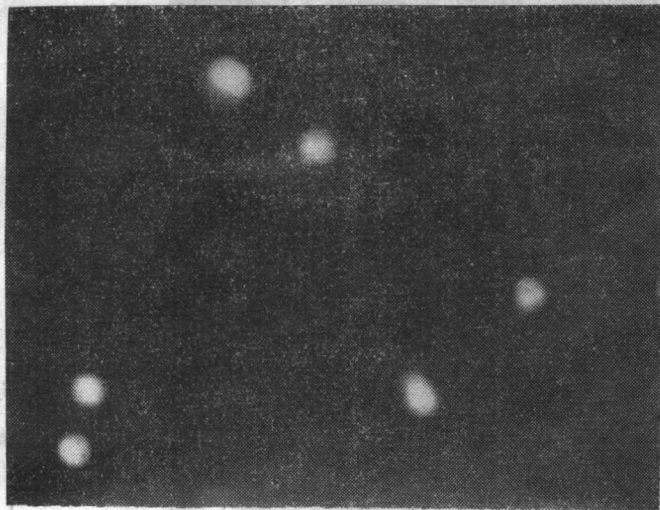
图1 荧光药敏试验：白血病细胞的计分标准

①4分 ②3分 ③2分 ④1分 ⑤胞核肿大，○分 ⑥胞核破裂，○分

生理学报

⑦胞核显著缩小，○分 ⑧胞核荧光微弱暗淡，○分

生理学报



生理学报

生理学报

图2 荧光药敏试验：对照

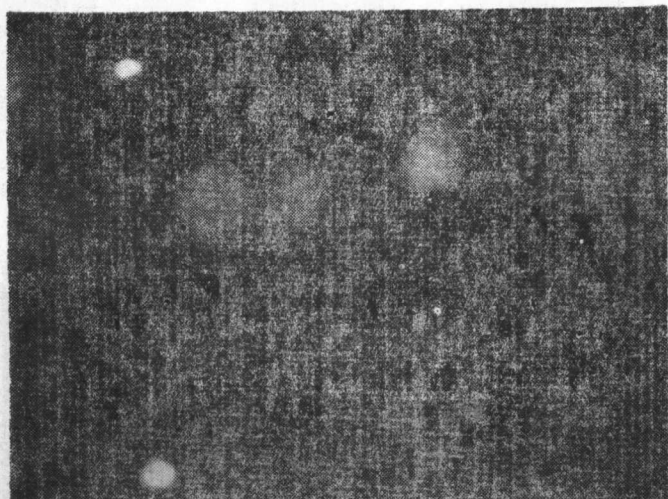


图3 荧光药敏试验：加野
百合碱

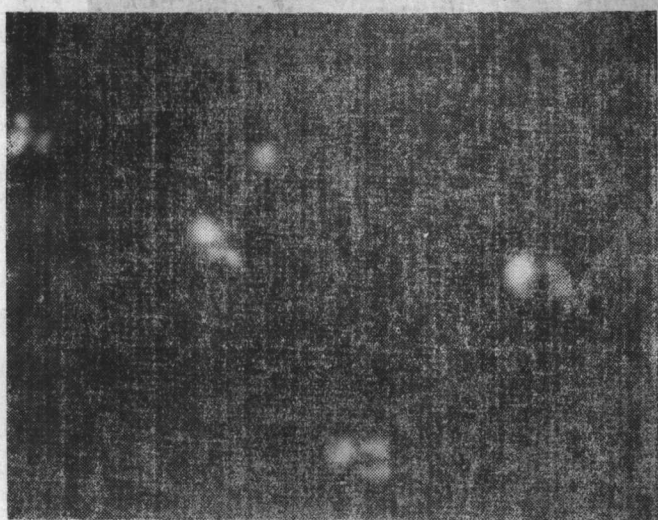


图4 荧光药敏试验：加狗
舌液草浸出

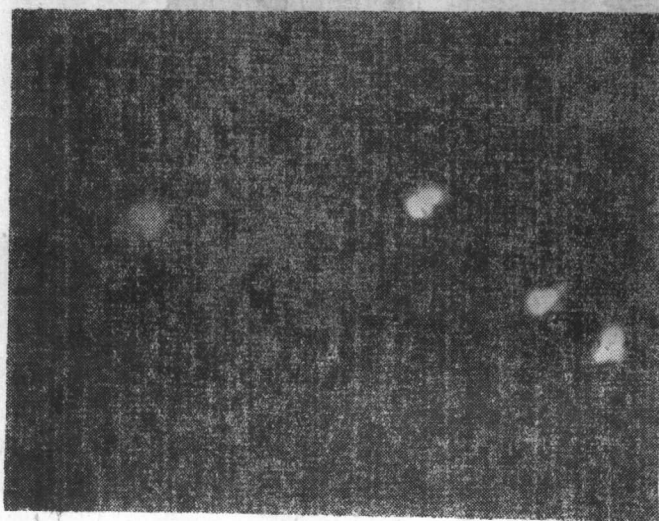


图5 荧光药敏试验：加六
甲基磷酰三胺

血清甲种胎儿蛋白测定法普查肝癌的观察

肿瘤白血病研究组

肿瘤的发病情况，近年来国内外文献报导较多。我们在临床实践中发现肝癌病例亦比以往为多，严重地威胁广大劳动人民的健康。为了积极开展肿瘤防治，早期诊断，早期治疗甚为重要。应用血清甲种胎儿蛋白测定在健康人群中进行普查，以期早期发现肝癌病例，目前这样的报导尚属不多。1972年5月我们在杭州市六个工厂9126名职工中进行了这一方面的观察，现将普查结果总结如下。

普查方法

(1) 血清甲种胎儿蛋白测定法：用3—6个月剖腹产之人胚血清制备抗血清，琼脂扩散玻片微量技术进行测定，少数标本也用对流免疫电泳方法，具体操作见浙医大编“医学研究参考”1972年第6期。

(2) 在受检查者中也进行了超声波探查和腹部触诊以资参考。

普查对象

选择近一、二年来肿瘤发现较多单位，共六个工厂的“健康”职工进行了全面检查。

结果

在9126名职工中，结果用血清甲种胎儿蛋白测定发现一例阳性，其后临床进一步检查和住院观察证实为原发性肝癌，对检查结果阴性的职工，经临床追踪观察至今未见肝癌发生。关于超声波探查和腹部触诊等检查结果详见附表。

杭州市六个工厂肝癌普查结果

工厂	检查结果	检查人数	甲种胎儿蛋白测定		硷性磷酸酶 20单位以上	超声波探查		肝癌确诊 人数
			阳性	阴性		肝肿大	肝脾肿大	
厂1		5173	1	5172	13	328	131	1
厂2		851	0	851				0
厂3		231	0	231				0
厂4		421	0	421				0
厂5		300	0	300				0
厂6		2150	0	2150		101		0
合计		9126	1	9125	13	429	131	1

注：肝肿大系指肝右肋下2厘米以上，脾左肋下1厘米以上。

病 例 介 绍

陆××，女，42岁，浙江×厂工人，因坐骨神经痛及盆腔炎在家休养，1972年5月26日来厂参加肝癌普查，体检所见：一般情况佳，心肺听诊无殊，腹平软，肝肋下一横指，质软，脾未及，超声波探查肝肋下1.5厘米，剑突下2厘米，上界第6肋间，脾未及，肝区稀疏波，血化验：硷性磷酸酶4.2单位，谷丙转氨酶7单位，甲种胎儿蛋白测定阳性，于6月2日住院观察，入院时体检发现同前，6月13日起诉右季肋部有持续性疼痛，检查：较消瘦，巩膜无黄染，两侧锁骨上淋巴结未及，右背呼吸音较低，心界不大，心率72次/分，律齐，未闻什音，腹平软，肝肋下1.5厘米，剑突下2.5厘米，有轻度压痛，质软，脾未触及。

7月2日患者一般情况较差，肝区剧烈疼痛，肝脏明显增大，肝肋下6.5厘米，剑突下6—7厘米，同位素肝扫描，提示右叶有占位性病变，超声波复查：肝肋下5厘米，剑突下6厘米，肝区较密微小波，波型迟钝，出波右移衰减，提示肝癌波型，血清硷性磷酸酶19单位，谷丙转氨酶65单位，锌浊度11单位，白蛋白3.8克%，球蛋白3.3克%。患者病情日益严重对手术治疗有顾虑，经中草药等抗癌治疗无效，终于1972年11月死亡。临床诊断：原发性肝癌。

讨 论

目前肝癌的治疗，包括手术、化疗和中草药等，但疗效均不满意，其失败原因往往与早期病例临床上不易发现，所发现的病例，大多均已较晚期有密切关系。据最近上海肿瘤协作组报告，他们用甲种胎儿蛋白测定法普查肝癌曾发现有数例早期肝癌病人，这些病人因没有自觉症状，貌似健康，都在参加劳动，一般检查亦属阴性，但发现甲种胎儿蛋白阳性后，剖腹探查证明确为肝癌病人，肝癌结节直径仅2厘米大小，通过手术切除获得了良好效果，有的自血清甲种胎儿蛋白阳性后经过6—10个月左右才出现临床症状，提示血清甲种胎儿蛋白测定对早期诊断肝癌确有较大价值，为今后肝癌治疗，特别是手术切除提供了有利条件。

此次用血清甲种胎儿蛋白测定法普查肝癌中也发现一个既无自觉症状又无临床体征的肝癌病人。我们认为血清甲种胎儿蛋白测定对普查肝癌是一个简便有效的新方法，值得推广。

肝癌普查工作是关心职工健康的一个方面，根据工人的实际需要，我们体会，肝癌普查应与健康检查相结合，诊断应与治疗相结合，这样深受工人同志的欢迎；对于我们医务工作者来说，也是接受再教育，改造世界观，走与工农兵相结合道路的途径之一。

应用碘¹³¹—酚四溴酞钠(I¹³¹—B.S.P)

作肝脏扫描的初步观察

放射医学研究室

肝扫描术对诊断肝脏占位性病变方面有较大的参考价值。在毛主席的无产阶级革命路线指引下，随着我国和平利用原子能事业的蓬勃发展，应用于肝扫描的放射性标记化合物日益增多，常用的有放射性胶体金¹⁹⁸(Au¹⁹⁸)、碘¹³¹—四碘四氯萤光素(Rose Bengale)及碘¹³¹

化人血清蛋白(I^{131} -HSA)等。我组在校各级党组织的领导下,自一九七一年下半年起应用碘 131 -酚四溴酞钠(I^{131} -B.S.P.)在国产SM-3X型闪烁扫描仪上进行40例肝扫描,同样获得显影清晰的肝扫描图。现将所得结果初步报导如下,以供参考。

原 理

酚四溴酞钠(B.S.P.)是一种临床检验肝功能的药物。静脉注射后大部分被肝细胞吸收,很快又经胆汁排泄。当肝细胞受损时肝脏对此种物质吸收排泄变慢。用放射性碘 131 标记的酚四溴酞钠(I^{131} -B.S.P.)同样具有上述特性,静脉注射碘 131 -酚四溴酞钠后主要也被肝细胞吸收。因此在肝脏部位有较高的放射性积聚,当肝脏被肿瘤组织侵犯,局部肝细胞破坏时,局部放射性便减少或缺如,在肝扫描图上呈现局限性放射性减低或缺损区。当肝细胞受损时对碘 131 -酚四溴酞钠排泄变慢,便可直接在各个时间肝脏连续扫描图上出现变化,因此可提供临床诊断时参考。

方 法

病者仰卧扫描检查床上,按肝扫描法给予标记,以后静脉注射碘 131 -酚四溴酞钠(I^{131} -B.S.P.)150—200微居里(μ c),3—5分钟后启动SM-3X型闪烁扫描仪,经30分钟左右即可得 I^{131} -B.S.P.肝扫描图。

结 果

(一)正常 I^{131} -B.S.P.肝扫描图:由于静脉注射后碘 131 -酚四溴酞钠很快被肝细胞排泄,不如胶体金 198 在肝脏滞留时间长,因此不同时间内B.S.P.肝扫描图可能差异很大。为此我们选定静脉注射后5分,30分,2小时,6小时四个时相分别记录肝扫描图,以观察其动态变化,结果如下:

正常5分钟 I^{131} -B.S.P.肝扫描图形态大部呈三角形,上缘位于右乳头下方、下缘在肋弓缘。上缘由于肝组织较厚,因此边缘较清晰锐利;下缘由于呼吸运动及肝组织较薄,边缘较模糊。放射性密度分布基本均匀,但右叶稍高,右叶下缘及左叶稍低,心脏切迹与肝门区切迹等同胶体金 198 肝扫描一样可见。

正常30分钟 I^{131} -B.S.P.肝扫描图形态如上述,由于肝细胞排泄碘 131 -酚四溴酞钠故肝脏放射性密度逐渐稀疏、肝外形不如5分钟肝扫描图清晰,同时肝门区上肝组织开始出现一个放射性密度增高的胆囊阴影,此系 I^{131} -B.S.P.经胆管滞留在胆囊内之故。

正常2小时 I^{131} -B.S.P.肝扫描图肝脏外形逐渐模糊及缩小,相反胆囊部位由于放射性积聚浓缩而显影更清楚。同时扫描图左下方开始出现放射性积聚现象,系碘 131 -酚四溴酞钠随胆汁排到小肠部位所致。

正常6小时 I^{131} -B.S.P.肝扫描图显示肝脏部位放射性消失,仅留下一个胆囊图影。

(二)原发性肝癌扫描图形:

原发性肝癌典型扫描图象为癌瘤组织部位放射性较周围组织低或完全缺如。肝脏形态一般不规则增大,失去常态,放射性分布不均匀,呈局限性放射性减低或缺损区。周围正常肝组织放射性强度尚正常。

讨 论

我们应用碘¹³¹—酚四溴酞钠作肝扫描共40例。根据临床症状、实验室检查、超声波检查等确诊为肝癌者10例，其中男性8例，女性2例。碘¹³¹—酚四溴酞钠肝扫描结果9例出现肝脏占位性病变存在，一例呈现肝占位性病变可疑。非肝癌患者30例，其中男性18例、女性12例，临床诊断分别为慢性肝炎、肝大待查、肝硬化及其它部位肿瘤怀疑肝转移等，碘¹³¹—酚四溴酞钠肝扫描结果均提示肝脏未见明确占位性病变存在。

由于碘¹³¹—酚四溴酞钠 (I¹³¹-B.S.P.) 被肝脏吸收排泄较快，在正常肝扫描图上静脉注射后六小时后肝脏已经不显影，因此放射性物质在肝脏滞留时间较短。而胶体金¹⁹⁸注射后24小时内均可重复扫描，肝脏都显影清晰。另外就射线能量而言，胶体金¹⁹⁸γ射线能量95%为0.41百万电子伏特 (M.e.v.)，少数γ线能量可达1.1M.e.v.，而碘¹³¹—酚四溴酞钠中放射性碘¹³¹γ射线能量80%为0.36M.e.v.，个别γ线最大能量为0.72M.e.v.，两者相比，碘¹³¹γ射线能量低于胶体金¹⁹⁸γ射线能量。用碘¹³¹—酚四溴酞钠作肝扫描在肝脏滞留时间短加上射线能量低，因此碘¹³¹-B.S.P. 肝扫描对肝脏影响较胶体金¹⁹⁸小。其次由于碘¹³¹物理半衰期为8.05天，而金¹⁹⁸物理半衰期为2.7天，碘¹³¹半衰期相对较长，在同位素使用上也较金¹⁹⁸方便，可以应用更长时间。

碘¹³¹—酚四溴酞钠肝扫描由于可以显示胆囊情况，因此对肝门区病变以及胆道功能测定方面可以提供一定临床资料；另外对某些影响肝脏对酚四溴酞钠排泄障碍的疾患，可用碘¹³¹-B.S.P. 各个时相的连续肝扫描来得到诊断。这些均有待今后进一步工作来证实。

我们对一例临床确诊原发性肝癌患者先后用胶体金¹⁹⁸及碘¹³¹—酚四溴酞钠两种肝扫描法，以比较其所得结果。该例胶体金¹⁹⁸扫描结果为肝右叶下部及肿块部位放射性缺损，提示肝占位性病变存在。以后用碘¹³¹—酚四溴酞钠肝扫描获得同样结果。

碘¹³¹—酚四溴酞钠在肝脏排泄较快，因此不如胶体金¹⁹⁸能在24小时内重复扫描而不影响结果，同一病者静脉注射碘¹³¹—酚四溴酞钠后，立即扫描与间隔一定时间后扫描所得肝扫描图差异很大，因此对碘¹³¹—酚四溴酞钠扫描图解释时必须注意时相变化，否则容易引起由于正常酚四溴酞钠自肝脏排泄造成肝扫描图上放射性稀疏或缺损现象而引起误诊。

应用铟^{113m}肝扫描剂作肝脏扫描的 初步观察

放射医学研究室

应用于肝扫描的放射性标记化合物有胶体金¹⁹⁸、碘¹³¹化人血清白蛋白，四碘四氯荧光素 (I¹³¹—玫瑰红) 以及碘¹³¹—四溴酚酞钠等，我组对胶体金¹⁹⁸及碘¹³¹—四溴酚酞钠 (I¹³¹-B.S.P.) 作肝扫描前已作过报导。最近我们在中国科学院原子能所的指导帮助下，成功地应用锡¹¹³—铟^{113m}—发生器 (Sn¹¹³-In^{113m}) 的淋洗液标记化合物在国产 SM-3-X 型闪烁扫描仪上进行90例肝扫描，均获得显影清晰的肝扫描图，现将初步结果报导如下，以供

参考。

铟^{113m}肝扫描剂的装备

由中国科学院原子能所供应的锡¹¹³—铟^{113m}发生器(Sn¹¹³—In^{113m}—发生器)中取淋洗液 10 毫升, 加入三氯化铁溶液 0.3 毫升, 三氯化铁溶液的浓度为 0.52 毫克/毫升 0.05NHCl, 继之再加入保护剂柠檬酸溶液(2 毫克/毫升) 0.5 毫升, 充分搞匀, 以后用 2NNaOH 调 pH 在 7.5—8 之间, 至此肝扫描剂已标记成功, 将此溶液与标准原进行放射性测量, 确定其比放射性强度。所用器皿均经过 180℃ 以上干燥处理, 全部操作过程均在无菌手套箱内进行, 由于属静脉注射剂故所用试剂要求分析纯(A.R.)级。标记好的铟^{113m}肝扫描剂经过热原检查, 细菌培养, 动物毒性试验外形观察合格后留待备用。

检查方法

病者仰卧扫描检查床上, 按肝扫描法常规给标记, 以后立即静脉注射铟^{113m}肝扫描剂 400 微居里左右(约 7—8 微居里/公斤) 3—5 分钟后发动 SM-3X 型闪烁扫描仪, 经 30 分钟左右即可得肝扫描图。

结 果

(1) 正常铟^{113m}肝扫描剂肝扫描图:

正常肝扫描图肝脏形态大部呈三角形, 上界位于乳头下方, 下缘在肋弓缘, 右上部由于肝脏组织较厚故显影清晰, 下缘由于呼吸运动关系边缘较模糊, 全肝区放射性密度分布基本均匀, 右下角放射性密度与左上角放射性密度相仿, 上缘有心脏切迹, 下缘有肝门切迹。

(2) 原发性肝癌铟^{113m}肝扫描剂肝扫描图:

由于原发性肝癌组织破坏肝脏网状内皮细胞故癌瘤组织部位放射性较周围组织低或缺如, 一般肝脏外形肿大, 失去正常形态, 呈大块状局限性放射性减低或缺损区, 周围正常肝组织放射性密度分布均匀。

(3) 肝硬化铟^{113m}肝扫描剂扫描图:

由于肝硬化时肝脏结缔组织增生, 使网状内皮细胞均匀减少, 因此在扫描图上呈现肝区放射性密度均匀稀疏, 同时由于肝硬化时脾功能增强, 吞噬了大量胶体颗粒, 故脾脏显影清晰, 其放射性密度甚至会高于肝脏放射性。

讨 论

我们应用铟^{113m}肝扫描剂作肝扫描共 90 例, 其中根据临床症状, 体征, 超声波检查, 碱性磷酸酶测定以及 A.F.P. 试验等临床确诊为肝癌者 15 例, 同位素扫描结果 12 例提示占位性病变存在, 3 例提示占位性病变可疑。非肝癌患者 75 例中仅 2 例肝扫描结果提示肝占位性病变可疑, 建议复查, 其余病例肝脏均未见占位性病变存在, 与临床诊断符合。

铟^{113m}肝扫描剂制备原理的初步探讨:

在锡¹¹³—铟^{113m}发生器淋洗液中加入保护剂, 然后用 2NNaOH 碱性溶液调 pH 到一定数值即可生成 In^{113m}(OH)₃ 胶体, 我们用三氯化铁溶液(FeCl₃)作载体而生成 In^{113m}(OH)₃—Fe(OH)₃ 胶体。由于肝脏网状内皮细胞可摄取大小为 1μ 以下的胶体颗粒, 用 In^{113m} 标记的肝扫描剂, 实际上就是用 In^{113m} 标记 1μ 以下的胶体颗粒, 用上述方法制备的肝扫描

剂胶体颗粒大小为 1μ 左右, 因此静脉注射后大部为肝脏网状内皮细胞吞噬, 由 $\text{In}^{113\text{m}}$ 蜕变时放射出单能量 γ 射线 (393Kev) 用作扫描记录。

$\text{In}^{113\text{m}}\text{-Fe}(\text{OH})_3$ 肝扫描与胶体金¹⁹⁸ (Au^{198}), 碘¹³¹-四溴酚酞钠 ($\text{I}^{131}\text{-B.S.P.}$) 肝扫描相比较, 我们初步认为 $\text{In}^{113\text{m}}\text{-Fe}(\text{OH})_3$ 肝扫描具以下优缺点:

(1) 由于 $\text{Sn}^{113}\text{-In}^{113\text{m}}$ 发生器可随时供应淋洗液标记合成 $\text{In}^{113\text{m}}$ 肝扫描剂, 其方法较简便, 3—5 分钟即可标记成功, 因此可随时进行肝扫描术, 不受同位素供应的限制, 这方面优于胶体金¹⁹⁸ 或其它标记化合物的肝扫描。

(2) 在放射的 γ 射线能量方面, $\text{In}^{113\text{m}}$ 仅放射单一的低能 γ 线为 393 千电子伏特 (Kev) 低于胶体金¹⁹⁸ 或碘¹³¹-四溴酚酞钠 ($\text{I}^{131}\text{-B.S.P.}$) γ 射线能量, 因此对病员来说人体所受剂量较小。有报导用胶体金¹⁹⁸ 进行肝扫描时, 肝脏所受剂量为 84rad/mci, 而用 $\text{In}^{113\text{m}}$ 胶体则为 0.54rad/mci, 这是 $\text{In}^{113\text{m}}$ 肝扫描另一个优点。

(3) $\text{In}^{113\text{m}}$ 物理半衰期为 104 分, 因此肝扫描剂标记成功后要立即使用, 否则会因蜕变而引起剂量不足或扫描图形不清楚。因此 $\text{In}^{113\text{m}}$ 肝扫描不如胶体金¹⁹⁸ 一样能在 24 小时内重复进行扫描。 $\text{In}^{113\text{m}}$ 注射后半小时进行扫描, 图形即不甚清楚, 易引起误诊因此在诊断上要注意时间因素。

关于 $\text{In}^{113\text{m}}$ 肝扫描剂的标记工作, 我们初步体会全部标记过程中将 pH 值控制在 7.5—8 之间是很重要一环, pH 值较小, 生成胶体颗粒少, 肝脏网状内皮细胞吞噬少, 肝扫描图显形不清楚。pH 值过大, 往往生成颗粒较大 ($>1\mu$), 形成肺毛细血管梗塞而肺脏显影, 影响肝扫描图。pH 值调节在 7.5—8 之间是合适的。

小 结

- (1) 报导应用 $\text{In}^{113\text{m}}(\text{OH})_3\text{-Fe}(\text{OH})_3$ 胶体进行肝扫描方法, 结果。
- (2) 初步探讨 $\text{In}^{113\text{m}}(\text{OH})_3\text{-Fe}(\text{OH})_3$ 肝扫描的原理, 并分析 $\text{In}^{113\text{m}}$ 肝扫描优缺点。
- (3) 介绍 $\text{In}^{113\text{m}}$ 肝扫描剂装备及其操作注意点。

$\text{In}^{113\text{m}}$ —氢氧化铁肺扫描初步观察

放射医学研究室

用放射性同位素扫描的方法对肺部的某些疾病进行观察, 最近十年来有所进展, 1962 年及 1963 年用汞²⁰³ 标记的示踪剂在动物实验性肺扫描中, 获得较满意的结果, 1964 年用碘¹³¹ 或铬⁵¹ 标记的大聚合白蛋白作为示踪剂, 在动物实验的基础上并应用于临床肺扫描。此后, 肺扫描的临床应用和观察已有不少的报导, 例如: 从单一示踪剂的肺扫描及利用钨^{99m}-硫酸体和碘¹³¹-大聚合白蛋白的双重示踪剂进行肝肺同时扫描检查隔下脓疡, 累积了一些经验。

我国, 在毛主席革命路线的指引下, 科学院原子能研究所、北京药品生物制品检定所以及有关单位制备、检定、实验与运用成功了钨⁹⁹-钨^{99m} 发生器及锡¹¹³- $\text{In}^{113\text{m}}$ 发生器, 为我国开展肺扫描的研究工作提供了良好的物质基础和经验。我室在他们的直接指导下, 同时

在省肿瘤研究协作组的协作下，于1972年3月份开始，初步开展了以肺部肿瘤为重点的肺扫描探索，兹将一个多月来所做的33例肺扫描结果综述如下。

方 法

(1) 病员的来源与选择：自本校附属第一医院、附属第二医院，杭州市肿瘤医院，浙江省中医院的病房及门诊中，选择33例病员进行肺扫描，其中包括：肺肿瘤15例，可疑肺肿瘤6例，肺结核空洞8例，肺炎症1例，胸膜炎1例，支气管扩张1例，纵隔肿瘤1例。在肺肿瘤的15例中，肺癌14例，肺平滑肌瘤1例。肺癌的诊断是按照胸部X线拍片，痰中找到癌细胞，转移的淋巴结摘出经病理切片检查证实，胸外科手术后病理证实以及临床等综合诊断确定的。关于可疑肺肿瘤6例，现在正在继续追踪观察中。

(2) 肺扫描的示踪剂：用 $\text{In}^{113\text{m}}$ 的标记化合物作为肺扫描的示踪剂 1966 年底开始应用，到目前为止，在所看到的资料中，用 $\text{In}^{113\text{m}}$ 标记化合物进行肺扫描的详细资料尚不很多。我们用 $\text{In}^{113\text{m}}$ -氢氧化铁 ($\text{In}^{113\text{m}}\text{-Fe(OH)}_3$) 作为示踪剂，颗粒大小 $10\mu\sim 70\mu$ 可以得到较满意的肺扫描图形。

(3) $\text{In}^{113\text{m}}\text{-Fe(OH)}_3$ 的标记过程：

1) 接 $\text{Sn}^{113}\text{-In}^{113\text{m}}$ 发生器的淋洗液 10ml，加入三氯化铁 0.5ml (2.09mg/ml, 0.05 N·HCl)。

2) 用 2N·NaOH 调 pH 至 11.5—12.5 之间，移到水浴上加热 3 分钟，并继续搅拌。

3) 橙黄色 $\text{In}^{113\text{m}}\text{-Fe(OH)}_3$ 颗粒沉淀后，(可弃除上清液 5—6ml)，然后用 0.5N·HCl 调 pH 到 8，待用。

(注：静脉注射前必需摇匀，注射液呈浅橙黄色透明液体，以无颗粒出现为原则，每公斤体重 10 微居)

(4) 仪器装置：我们使用天津市医疗电子仪器厂制造的闪烁扫描仪 (SM-3-X 型)，静脉注射 $\text{In}^{113\text{m}}\text{-Fe(OH)}_3$ 5—10 分钟后。闪烁探头前端与病员仰卧位的前胸皮肤相隔 4—6 cm 左右进行扫描。

结 果

(1) 15 例肺肿瘤病员中，13 例肺扫描图有不同程度的异常图形，放射性密度减低或缺损，肺扫描的异常图形部位与胸部 X 光片所表现的异常部位大致相一致。见表 1。

表 1 十五例肺肿瘤病例的肺扫描结果：

编 号	性 别	年 龄	诊 断	肺 扫 描 结 果
11	女	17	左下肺平滑肌瘤	左肺叶下部及部分中部放射性缺损区联成一片
12	男	50	肺癌 (左上)	两肺未见明显放射性密度减低区
19	男	52	肺癌 (左中)	左肺上部呈现小范围放射性稀疏区，左肺其他部分大片缺损
20	男	45	肺癌 (左中下)	左肺叶全部缺损区
22	男	60	肺癌 (右上)	右肺上部放射性密度明显减低

23	女	53	肺癌(左上中)	左上肺放射性密度明显减低
24	男	58	肺癌(左上)	左上肺放射性密度明显减低
25	男	47	肺癌(左上)	左上肺放射性密度减低
26	女	30	肺癌(左上)	左上肺放射性缺损,左中、下部放射性密度明显减低
27	男	48	肺癌(右)	右中及下部放射性密度减低
28	男	63	肺癌(右上内)	右上肺放射性密度明显减低
29	男	63	肺癌(左)	左中放射性密度明显减低,左肺其他部分呈大片缺损区
30	男	62	肺癌(右上)	两肺匀未见明显放射性密度减低区
32	男	59	肺癌(右上)	右上肺放射性密度明显减低
33	男	50	肺癌(左中)	左肺中部及下部放射性密度明显减低。

(2) 肺结核病员 8 例, 均有不同大小的空洞或寒性脓疡存在, 个别病员尚有胸膜变化或脓气胸存在。用 $\text{In}^{113\text{m}}\text{-Fe}(\text{OH})_3$ 进行肺扫描, 肺结核浸润性病灶在未有肺组织破坏溶解形成一定直径的空洞或寒性脓疡之前, 均不能影响肺扫描图的显形, 空洞直径在 2.5×2.5 厘米以上, 在肺扫描图形中才有可能显示放射性密度减低区。当脓气胸明显压迫肺组织时, 亦可呈现放射性密度减低。详见表 2。

超过 $2.5\text{cm} \times 2\text{cm}$ 的结核性空洞或寒性脓疡的位置与肺扫描图上放射性低密度区的位置大致一致的。

(3) 6 例可疑肺癌病员的肺扫描图, 其中三例有相应部位的异常改变, 另三例两肺扫描图上未发现放射性分布的异常情况。

肺部炎症, 支气管扩张及纵膈肿瘤均各一例, 其肺扫描图均未发现明显放射性密度分布异常情况。

一例胸膜炎(左), 胸膜增厚, 并有大量胸腔积液已抽胸水 2000ml。肺扫描图呈现左肺叶放射性分布区缩小, 普遍性放射性密度减低。

表 2 8 例肺结核空洞病员肺扫描情况:

编号	性别	年龄	X 线胸片上结核性空洞或脓疡的大小	肺扫描结果
2	男	33	两侧肺结核, 右上纤维空洞, 约 $2.5\text{cm} \times 2\text{cm}$, 左上约 $0.7\text{cm} \times 1.2\text{cm}$ 小空洞	右肺上部放射性缺损区, 左肺叶未见放射性分布异常。
3	男	41	左下一个约 $7.5\text{cm} \times 8.0\text{cm}$ 圆形阴影, 经胸外科手术寒性脓疡。	左下叶放射密度减低, 其他部分未见放射性分布异常。
4	男	26	两肺结核, 右上有一个约 $1.5 \times 2.1\text{cm}$ 空洞, 左侧脓气胸。	左叶范围较小, 放射性密度明显减低, 右侧肺叶增大, 放射性密度增加。
5	男	36	两侧肺结核, 右上纤维空洞有个约共 $4.0 \times 5.0\text{cm}$ 的空洞区(蜂窝状)	右上肺放射性缺损区, 其他部分未见放射性分布异常。

6	男	35	左下叶外侧带有一个较薄壁的空洞约2.5×2.5cm。	右下外侧有一个约2.5cm×3.0cm放射性密度减低区余肺野放射性分布无特殊。
7	男	30	右上肺结核，右上断层摄影于7公分处见两个约1.0cm×1.0cm空洞	两侧均未见明显放射性密度减低区。
8	男	22	右上肺结核，有一个约1.0cm×0.5cm左右的空洞	两肺均未见明显放射性密度减低区。
15	男	50	右上肺结核，中侧带外侧带之间有一个约2.5×2.5cm空洞。	右上放射性密度减低区余肺野放射性分布未见异常

讨 论

(1) 肺扫描肺叶的图象出现是由于 In^{113m} -氢氧化铁颗粒暂时性保留在肺泡壁毛细血管内，因此，肺扫描图形是反映正常肺部血管循环的情况，当肺部血管（较大的）受某种因素造成栓塞和压迫或正常肺泡壁的毛细血管受某种因素的排挤或破坏，到达一定范围后，则在相应的肺组织位置上出现扫描图形的异常，即放射性密度的减低直至放射性缺损区的出现。

当肺组织出现结核性或一般炎症病理变化时，在其尚未明显改变肺泡壁毛细血管保留氢氧化铁 (In^{113m} 标记) 能力的时候，在肺扫描图形上不能看到放射性密度减低，如果肺组织中的结核性病灶已产生干酪样坏死，组织破坏溶解而形成空洞或寒性脓疡，或一般炎症性的脓疡，但其范围尚未超过约2.5cm直径，则在我们目前的仪器设备情况下，仍尚未能在肺扫描图上显示出异常图象。从这个原理和解释，我们已做的肺结核病员肺扫描图的不同表现是比较容易得到理解的。

(2) 肺组织的新生物，尤其是肺癌，既可以破坏又可以压迫正常肺组织或肺部较大的血管，因此从理论上推理，肺癌发展到一定范围，是比较容易显示出肺扫描图上的异常改变。特别是靠近肺门部的肺癌。当其侵袭或压迫肺叶大的血管时，其扫描图上的异常区域往往超过癌肿本身的范围。

(3) 两例肺癌病员肺扫描假阴性原因的探讨：第30号肺癌病员1972年3月23日胸片显示右上肺近内侧带第一前肋骨和锁骨交叉处有一个2.5cm×3.0cm的阴影，经外照射治疗后，于1972年4月22日胸片复查，右上的块状阴影已有明显缩小，约为2.00cm×2.0cm左右，自觉症状亦有明显好转，于4月29日来本室进行肺扫描，在肺扫描图上未发现明显异常现象。这可能与肺癌本身已缩小，压迫症状减轻的情况下，我们现有的仪器装置的敏感能力有关。

另一例是第12号肺癌病员，72年3月17日胸片显示左上第一至第二前肋间中侧带有一个5.0cm×5.0cm的圆形阴影，经胸外科手术病理切片证实是肺癌，但由于肺扫描示踪剂 In^{113m} -Fe(OH)₃ 使用量太少，致使肺扫描图形不明显而未能正确诊断，这是一个教训。

(4) 从我们33例肺扫描的初步观察，肺结核或一般炎症而致胸片上出现片状阴影时，在肺扫描图上没有看到明显的放射性密度减低情况，而在肺癌超过2.5cm直径时，在扫描图可出现异常情况。这一点可能对鉴别诊断方面有一点帮助。但病例还太少不能肯定，以后需继续累积病例，继续观察。

小 结

(1) 用 $\text{In}^{113\text{m}}\text{-Fe}(\text{OH})_3$ 进行肺扫描 33 例, 包括肺肿瘤 15 例, 肺结核空洞 8 例 (寒性脓疡一例), 可疑肺肿瘤 6 例。肺炎症, 枝气管扩张, 胸膜炎, 纵膈肿瘤各一例。

(2) 15 例肺肿瘤病员中 13 例肺扫描图有异常变化, 而一般肺结核或炎症病灶在扫描图上未见有放射性密度减低情况。因此肺扫描可能对肺部疾病的鉴别诊断有一点帮助

(3) 对肺扫描图形出现的原理略加试探性讨论。

(4) 在目前我们的仪器装置条件下, 肺结核空洞、脓疡或肺肿瘤在直径 2.5cm 以上有可能显示异常扫描图形。

滋肾法治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病 42例疗效报告

医大一院 冠心病研究小组
中医研究所

冠状动脉粥样硬化性心脏病（以下简称冠心病）是严重危害广大劳动人民健康的一种常见心脏病。遵照毛主席关于“中国医药学是一个伟大的宝库，应当努力发掘，加以提高”的教导，以冠心1号及2号方剂治疗本病，兹将疗程满2月以上的42例小结如下：

病例选择

本组病例均符合1964年全国心血管疾病会议关于冠心病临床诊断标准。

发病时间1年以内者9例（22.5%），1—5年16例（37.5%），6—10年14例（35.0%），11年以上2例（5.0%），最长1例达20年之久。

心电图完全符合本病变化的38例（90.48%）中，运动试验阳性或心电图有陈旧性心肌梗死者15例（35.71%）；有慢性冠脉供血不足并合并陈旧性心肌梗死及房扑、房颤等心律失常者23例（54.76%）。其它4例亦有不等程度之异常。

同位素 $\text{In}^{113\text{m}}$ 测定冠状循环指数34例，以0.310—0.900占多数，（本院初定正常值为 1.618 ± 0.484 ）共计29例（占85.3%）见表1。

治疗方法

一、冠心1号方：生地五钱 陈萸肉三钱 茯苓三钱 泽泻三钱 丝瓜络三钱 薤白二钱 紫丹参三钱 仙灵脾三钱 锁阳三钱 共治疗19例。

二、冠心2号方：方同上，但仙灵脾及锁阳换以女贞子三钱 菊花三钱，共治疗23例。

以上二方各为一日量，分别制成冲剂，分三次用开水冲服，以2个月为一疗程。

如有心绞痛加失笑散四钱或参三七八分至一钱吞服，高血压则并用降压药。

服冠心1号治疗的19例中，计一个疗程者9例，二个疗程者4例，治疗5个月者6例。服冠心2号治疗一个疗程者13例，二个疗程者3例，治5个月者7例。

疗效观察

一、主要症状消失和减轻情况：见表2

表 1 冠状循环指数测定分布表

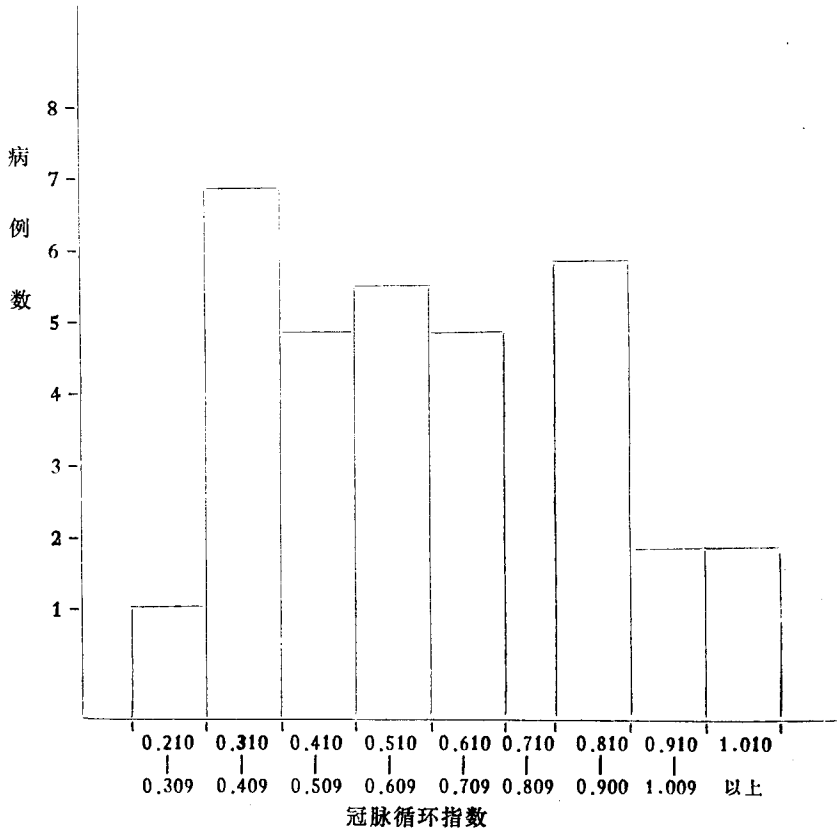


表 2 主 要 症 状

症 状	方 剂 治疗前后情况	冠 心 1 号				冠 心 2 号			
		治前例数	治 后			治前例数	治 后		
			消 失	减 轻	无改变		消 失	减 轻	无改变
心 悸		15	6	5	4	15	6	4	5
气 急		18	9	4	5	17	5	8	4
胸 闷		19	8	5	6	19	5	9	5
肢 麻		7	4	0	3	9	0	5	4
头 晕		16	8	2	6	19	2	11	6
头 痛		9	5	1	3	10	1	7	2
心 绞 痛		7	1	1	5	3	2	0	1

从主要症状已消失或减轻病例中发现，其消失或减轻时间多在第1疗程，并以第4—6周更显著，两组之间似无明显差异。

二、治疗后心电图变化：治后重复检查心电图或运动试验，如运动试验由阳性转阴性，供血不足情况消失或明显改善，房扑消失等评为“显效”，根据改变的程度依次评为“好转（即有效）”，“无改变”及“恶化”。表3

表3 治疗后心电图变化

疗 效	方 剂 疗 程	冠 心 1 号			冠 心 2 号		
		第1疗程	第2疗程	共 计	第1疗程	第2疗程	共 计
显 效		4	2	6	3	1	4
好 转		7	1	8	4	0	4
无 改 变		4	1	5	6	6	12
恶 化		0	0	0	0	3	3

服冠心1号方后显效6例，好转8例，共计14例（73.6%）；无恶化病例。冠心2号方显效4例，好转4例，共计8例（34.8%）；无改变12例（52.2%），恶化3例（10.0%）。综上所述，冠心1号方的疗效较冠心2号方为佳。（ $0.025 > P > 0.010$ ）。

从表3中可见，治后心电图显效或好转俱以第1疗程占多数。

三、冠脉循环指数比较：通过冠心1，2号方剂治疗后，冠脉循环指数俱有增加。冠心1号曾复查4例，俱有明显增加，最明显的1例增加约4倍左右，见表4，经统计学处理治疗前后有非常显著意义。

表4 冠心1号治后冠脉循环指数变化

患 者 姓 名	冠 脉 循 环 指 数			X ²
	治 前	治 后	差 数 X	
苏 × ×	0.368	1.220	+0.852	0.726
高 × ×	0.833	1.330	+0.467	0.247
邵 × ×	0.465	1.020	+0.555	0.308
茹 × ×	0.468	1.820	+1.352	1.828
	t = 4.16 0.05 > P > 0.025		3.256	3.109

冠心2号方复查15例，经统计学处理，治疗前后亦有非常显著意义，见表5。

表 5 冠心 2 号治后冠脉循环指数变化

患者姓名	治疗前后比较	冠脉循环指数			X ²
		治前	治后	差数 X	
谈 × ×		0.976	1.501	+0.525	0.276
林 × ×		0.887	0.881	-0.006	0.036
陈 × ×		0.552	0.650	+0.098	0.009
应 × ×		0.550	0.692	+0.142	0.020
诸 × ×		0.592	0.840	+0.248	0.062
郑 ×		0.461	0.776	+0.315	0.099
陆 × ×		1.053	1.527	+0.474	0.225
刘 × ×		0.366	0.709	+0.343	0.118
杨 × ×		0.829	1.067	+0.238	0.057
廖 × ×		0.336	0.763	+0.427	0.182
顾 × ×		0.642	1.410	+0.768	0.590
黄 × ×		0.282	0.845	+0.563	0.317
陈 × ×		1.414	1.277	-0.137	0.019
张 × ×		0.368	0.678	+0.310	0.096
方 × ×		0.403	0.815	+0.412	0.170
t = 5.230 P < 0.001		共 计		4.720	2.240

2 个方剂治后冠脉循环指数俱增加，试用统计方法比较结果有显著差别 ($t = 3.326$, $0.005 > P > 0.001$)，冠心 1 号较冠心 2 号方更为显著。

四、疗效

(1) 评定疗效标准：

显效：症征基本消失或明显减轻，心电图恢复正常或明显好转，同位素测定冠状循环指数明显增加。

有效：症征减轻，心电图好转，冠状循环指数增加，

无效：症征、心电图、冠脉循环指数俱无改变者。

恶化：症征加重，心电图恶化，冠脉循环指数降低者。

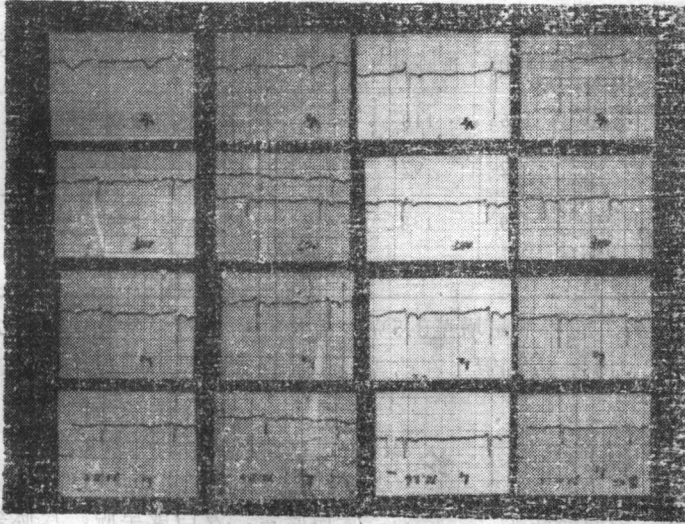
(2) 根据以上标准，冠心 1 号治疗 19 例中显效 7 例，有效 7 例，无效 5 例。

冠心 2 号治疗 23 例中显效 3 例、有效 12 例、无效 7 例，恶化 1 例。

总计冠心 1 号有效率 73.68%，显效占 36.84%，冠心 2 号有效率 65.21%，显效占 13.04%，其中冠心 1 号的显效较冠心 2 号为著 ($T = 1.753$, $0.10 > P > 0.05$)。

五、典型病例：

苏××，女，50岁，发现高血压十年，早跳6年、心悸、气急、胸闷半年余。血压190/110mm Hg、眼底检查双眼视网膜动脉Ⅰ期硬化，X线提示有主动脉弓突出增宽，血胆固醇280mg%，同位素冠脉循环指数0.368，心电图检查呈慢性冠脉供血不足，ST段水平型压低1.5mm，舌苔白质淡、脉沉细，尤以两尺脉更甚，接受冠心1号方治疗，半月后早跳消失，2月后症状明显减轻，复查冠脉循环指数增至1.220，心电图ST段水平型压低0.8mm。4月后自觉症状消失，血压140/88mm Hg，心电图ST段水平压低0.5mm，血胆固醇220mg%，



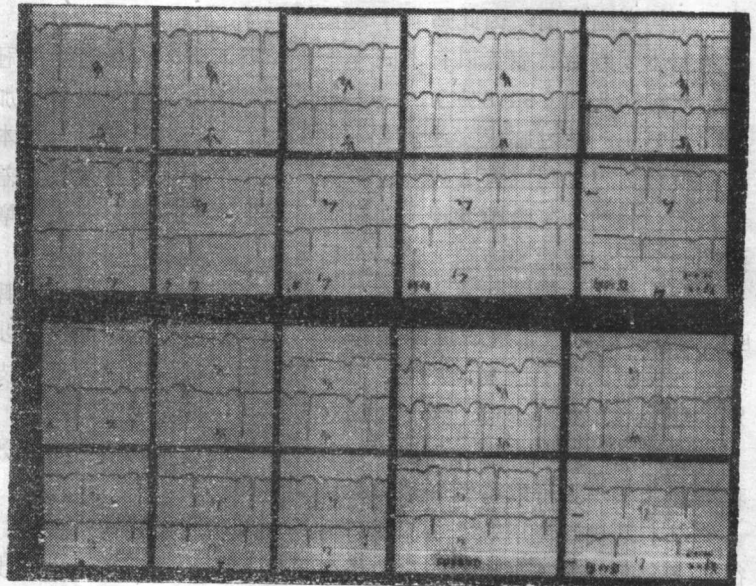
可以胜任一般工作。

附心电图：（1）

茹××，男，58岁。心悸、胸闷、气急5年，高血压2年，冠脉循环指数0.468，心电图运动试验阳性，苔微黄而腻，舌质红有深裂纹，脉弦、两尺脉细弱。先接受2号方治疗，因苔转厚腻，食欲不振等改用1号方。1月后症状明显减轻，3月症状基本消失、复查冠脉循环指数增至1.820，治后2及4月复查心电图运动试验俱阴性，胜任每日工作。

郑××，女，55岁。

心悸、胸闷、气急伴有高血压5年，眼底检查双眼视网膜动脉一度硬化。血胆固醇295mg%，冠脉循环指数0.461，心电图运动试验阳性，血压160/100mm Hg，苔薄，脉弦细带滑，接受冠心2号治疗。1月后症状减轻，4月症状基本消失。血压148/90mm Hg，胆固醇265mg%，2月后复查冠脉循环指数及心电图，前者增加至0.776，心电图检查室性早跳消失，运动试验阴性。体力明显增加，胜任每天工作。



附心电图：（2）

离体兔心灌注实验

我们用0.2克(0.2c.c.)及0.5克(0.5c.c.)不同剂量的冠1及冠2药灌注离体兔心6只,计0.2克剂量各测定15次;0.5克各测定14次,观察对离体兔心的冠脉流量,心率与心缩幅度的变化。实验结果,两药都有增加冠脉流量和减弱心缩幅度的作用,对心率的影响不明显,详见表7。

表7 动物实验结果

方 剂	剂 量 (克)	流 量 (毫升)			心 率 (次/分)			收 缩 幅 度 (厘米)		
		对照组	试验组	增 加 (%)	对照组	试验组	增 减 (%)	对照组	试验组	减 少 (%)
冠 1	0.2	9.8	13.1	33.7	106	110	+3.8	2.7	2.2	-18.5
心号	0.5	6.8	10.7	57.3	92	92	-4.3	2.2	1.5	-31.8
冠 2	0.2	10.9	14.2	30.3	199	138	-4.3	3.9	2.9	-25.6
心号	0.5	15.4	21.4	38.9	141	151	+7.1	2.9	1.4	-51.7

惟冠1用0.2克时流量增加33.7%,随着剂量增至0.5克,流量亦增达57.3%,远较冠2显著,而抑制心缩幅度方面亦较冠2为弱,因而冠1在改善冠脉流量方面具有明显作用,这与临床观察和心电图好转相符。

讨 论

冠心病多见于中年以上的病人,多有腰痠脚软,乏力,头目眩晕、发白或早脱、尺脉细弱等肾虚兼有胸阳不振或气滞血瘀,属于本虚标实之症。故拟就以益肾为主的冠心1号与2号方标本并治。除2号方因滋腻药物稍多,个别病人长期服用后有舌苔转腻,食欲不振之外,无其它副作用,因此适宜于较长期治疗之用。

上述2方治后症状俱有不同程度改善或消失,冠2方治后冠脉循环指数增加,心电图显效与好转共8例(34.8%),冠1方治后冠脉循环指数显著增加,心电图显效与好转共14例(73.6%)。通过临床实践俱有一定疗效,说明滋肾法是治疗本病有效的途径之一。

虽然2方之间仅有2味药之不同,从疗效看来却有很大的差别。冠心1号方的疗效较2号为优,而动物实验中发现,随着剂量增加其冠脉流量亦大量增加,却不增加心脏负担,因而是一个比较理想的方剂,值得今后更进一步观察。

冠1方所不同于2方者仅有仙灵脾及锁阳2药。已知仙灵脾含有黄酮葡萄糖甙(Flavone glucoside)成分,水解后可得黄酮。方中紫丹参亦含黄酮,初步估计如加入含黄酮类成分的药物后可能提高了疗效。此外,冠1方中曾短时间内用过瓜蒌皮,冠2方中用杞子,以后分别用丝瓜络、女贞子代,经长时间应用,其疗效无明显差别。

同位素 In^{113m} 在体外测定冠状循环指数对本病诊断和疗效观察都有一定价值,今后随着病例累积,当可取得更多经验和更大发展。

以上系我们使用冠心1、2号方治疗本病的疗效初步报告,由于条件和水平限制,观察很不够全面,尤其是血脂方面的资料更属欠缺,今后当再进一步深入观察,并继续寻找更有效的疗法而努力。

(本文工作与医大生理组、放射医学研究室、医大药厂协作进行)

复方当归液穴注治疗高血压病 37例效果观察

新医疗法室

遵照伟大领袖毛主席“中国医药学是一个伟大的宝库，应当努力发掘，加以提高。”的教导，我们在×厂及×居民区应用复方当归液穴注治疗高血压病，现将资料较完整和治疗在一个月以上的37例小结如后。

病例选择和治疗方法

1.全部病例均为工人或退休工人，符合72年全国防治肺心病、冠心病、高血压病学术交流会所提出的高血压病的诊断标准。

病例概况见表1。

表1 37例一般概况

性 别		年 龄					病 程				分 期			合 并 症		
男	女	30~ 40	41~ 50	51~ 60	61~ 70	71 ↑	2年 ↓	3~5	6~10	10年 ↑	I	II	III	冠心	冠心 可能	高心
18	19	7	13	9	5	3	4	7	12	4	0	32	5	9	2	11

2. 治疗方法

一、药物用量：系我院自制复方当归液，内含当归、红花、川芎等量，制成75%浓度注射液。应用时取原液，或75%复方当归液1毫升加10%葡萄糖液2毫升稀释后作穴位注射。

二、用法及疗程：两侧曲池、足三里交替注射，每穴0.5毫升（或加葡萄糖液1毫升稀释）。10次为一疗程，第一疗程结束休息3天，以后各疗程结束时均休息5天。第一疗程每日一次，第二疗程隔日一次，第三疗程每周二次，第四疗程每周一次。采用5号牙科针头刺入上述穴位，患者有酸、麻、胀感后再缓缓注入药液。个别病例在治疗1—2个疗程后改取阳陵泉、肾俞或三阴交，光明等穴，方法同上。

疗 效 观 察

高血压病用复方当归液治疗，无论对于降压或改善症状方面均有一定效果，见表2。

表2 37例高血压病疗效概况

分 期	疗 效 例 数	降 压 效 果			症 状 改 善		
		显 著	有 效	无 变 化	明显改善	部分改善	无 变 化
II	33	6	20	7	26	6	1
III	4	2	1	1	2	2	0

1. 主要症状改善情况：见表 3

表 3 主要症状改善情况

主要症状	头晕	心悸	目糊	头胀	头痛	失眠	肢麻	耳鸣	胸闷	气急	腰痠	畏寒	多尿
治前例数	33	32	28	26	25	24	24	23	23	23	19	19	12
治后例数	8	13	5	6	11	12	10	11	6	11	11	2	4
消失例数	25	19	23	20	14	12	14	12	17	12	8	17	8

从表 3 可见，畏寒、目糊、头晕、头胀、胸闷、心悸等症状改善最明显。

2. 降压情况，见表 4

表 4 降 压 情 况

降 压 数 (mmHg)	10 ↓		10~19		20~29		30~39		40~49		50个	
	收	舒	收	舒	收	舒	收	舒	收	舒	收	舒
例 数	2	6	3	19	9	10	10	2	8	0	5	0

从表 4 可见治疗后血压均有不同程度下降，其中下降 10—39mm Hg 者最多。收缩压下降最多者达 58mm Hg，舒张压下降最多者有 32mm Hg。

3. 疗程与疗效关系

一般在第一疗程中都有较满意的疗效，个别病例至第二疗程才呈现疗效，若治疗二个疗程仍无效，则继续治疗效果也不明显，此时若调换穴位或采用其他疗法如埋线等或可奏效。某些病例在治疗过程中血压可能有波动，但总趋势是逐步下降，休治时血压可能再上升，但继续治疗时又可获效。有效病例开始出现效果的治疗次数如表 5。

表 5 有效病例开始出现疗效之次数

例 数 疗效类型	次 数	5 次 ↓	6~10 次	11~15 次
	降 压 疗 效		6	13
症 状 疗 效		16	13	7

症状改善及血压下降大多相一致，一般在针 6~7 次就开始好转，最快 1 次，最迟者 15 次才见效。个别患者降压虽不显著，但症状改善仍较明显。

4. 病例介绍

例一 吴××，女，60岁，工人，发现高血压已 3 年余，经常感心悸、气急、头晕、头痛、腰酸，虽经降压药物治疗，血压仍经常在 180/110 左右。治前检查心率 88 次/分，心律绝对不规则，血压 188/108mm Hg，心电图检查房颤、左心外膜电压增高轻度心肌劳损，胸片主动脉弓迂曲延长、左心室增大明显，诊断为高血压 II 期、高血压心脏病、心脏增大、房

颤。给予75%复方当归液穴注曲池、足三里，第二天血压就下降至140/88mm Hg，各种症状明显减轻，精神好转。经二个疗程治疗症状几乎全部消失，血压也近于正常，心电图复查房颤及左心外膜电压增高仍存在，心肌劳损消失。三个月后复查无明显自觉症状，血压132/80mm Hg。

例二 沈××，女，46岁、工人，发现高血压已5年，经用各种降压药物治疗，血压仍经常在160/110mm Hg以上。治疗前经检查诊断为高血压病Ⅱ期，血压176/118mm Hg。经用复方当归液治疗5次后症状明显好转，血压下降至140/100mm Hg左右。第二疗程后症状全部消失，血压在130/90mm Hg。三个月后复查，血压140/86mm Hg。

体 会

本组病例均为高血压病Ⅰ、Ⅲ期，症状多而且较重，均经各种降压药物治疗（包括神经节阻滞药），效果不好的患者。经过复方当归液治疗后，头胀、头晕、目糊及心悸、胸闷等症改善明显，症状改善者有97.3%，降压效果也有62.2%。并发现Ⅲ期病例有合并症者也有一定效果，如二例合并冠心病者，心电图复查慢性冠脉供血不足明显好转，但胆固醇无明显变化。

祖国医学认为针刺疗法有通经络调气血，调整机体功能的作用，而针刺曲池、足三里又有降压效果。应用复方当归液穴注，局部酸、麻、胀感明显，且持续时间较长者，效果较显著，这可能是由于对穴位的持续刺激和药物本身的通经活血作用。

本组应用复方当归液穴注治疗高血压病近期疗效尚满意，如能不间断治疗，大多数疗效比较稳定，但应持续治疗多久，有待今后探索。

复方当归液反复多次穴注后效果减低。其原因，可能与反复刺激引起局部结缔组织增生有关。如调换穴位则能提高反应，因此各个疗程以更换穴位为好。本制剂穴注如同时配合小剂量降压药物，则降压效果可以提高。

复方当归液穴注一般无不良反应，仅个别病例偶有局部肿胀或低热，无须特别处理。

碘¹³¹化人血清白蛋白体外测定冠状循环指数 对冠状动脉粥样硬化性心脏病 诊断价值的初步观察

放射医学研究室

冠状动脉粥样硬化性心脏病（简称冠心病）是心血管疾病中的主要疾病之一，往往发生于壮年和老年时期，是一种常见病、多发病，对抓革命促生产有严重影响。目前临床上对冠心病的诊断，尚缺乏敏感，可靠安全的早期诊断措施。近十多年来应用放射性同位素对冠心病的诊断已有不少报导。

为了寻找冠心病早期诊断的检查方法，进一步观察放射性同位素技术能否对冠心病的诊断有所帮助，我们从一九六六年三月份以来经过心脏模型实验及动物实验后，在临床上开展了体外测定冠状循环指数165人次（148例），现将初步观察情况综合如下。请同志们批评、指正。

方 法

一、病员分组：

在165人次测定（148例）当中，计有冠状动脉粥样硬化性心脏病患者88例，高血压病患者27例，可疑冠状动脉粥样硬化性心脏病患者12例。上述各组病员均按1964年中华医学会兰州分会高血压及心血管学术会议所订的冠状动脉粥样硬化性心脏病临床诊断标准（草案）及高血压附件一，对命名、分期的初步意见等来划分编组的。正常值16例。另外尚有风湿性心脏病2例，严重心律失常2例，心肌炎1例。

冠心病组88例中，又按能否进行心电图双倍二级梯运动测验及按运动测验的结果再分为四个分组，便于与心电图的诊断能力进行对照。计第一分组即心电图双倍二级梯运动测验阳性28例，第二分组即心电图双倍二级梯运动测验可疑阳性者8例、第三分组即心电图双倍二级梯运动测验阴性者19例、第四分组即不能进行心电图双倍二级梯运动测验者33例。

冠心病组88例中，部分病员接受“治疗一组”治疗，有10例疗程结束时进行冠状循环指数复查。

本文重点放在冠状循环指数对冠心病的诊断价值的初步观察并与心电图进行比较，以及用冠状循环指数测定对“治疗一组”疗效的初步观察。

二、仪器装置：

采用高灵敏度的碘化钠钨晶体的宽角闪烁探头，所测得的脉冲经前极放大后，输入高灵敏度的脉冲计数率仪，再由高灵敏度的X-Y记录器进行自动记录，以曲线形式进行描绘。

三、放射性同位素标记化合物及其使用量：

用碘¹³¹化人血清白蛋白作为示踪剂，在心前区闪烁自动描绘时所使用量为每公斤体重0.02微居，在脑部闪烁自动描绘时所使用量为每公斤体重0.08微居。因此一般成年人描绘心前区曲线所需要量是1.0—1.5微居，脑曲线用4.0—6.0微居。这个总量对人体来说是绝对安全的。

四、病员进行冠状循环指数测定过程：

病员经15分钟休息后，取卧位，闪烁探头的中点垂直对准左侧第三前肋间距胸骨左缘1.5公分处，闪烁探头刚接触到皮肤为宜，然后将碘¹³¹化人血清白蛋白1—1.5微居（一般稀释取0.3毫升左右）快速注入肘静脉，经25秒后即可描绘出心前区曲线。（心放射图）。测定脑部曲线时，病员取坐位，闪烁探头的中点与病员头部枕骨粗隆相接触，探头的长轴向上15度，此时探头长轴的延线约在病员眉间中点与前额发际之当中，然后将碘¹³¹化人血清白蛋白4—6微居快速注入肘静脉。经25秒后即可描绘出脑部曲线（为了同时获得心搏出量，肺部循环血容量，心脏指数以及脑部循环情况的资料等，在心前区及脑部曲线描绘之后停3分钟后再描一个平衡高度。）

五、闪烁测定自动描绘图形及冠状循环指数的计算：

碘¹³¹化人血清白蛋白示踪剂注射后，在心前区测得心脏放射图，及测得脑部波形，均用半对数外推，求得心脏及脑的半排期（ $T_{1/2}$ ）。

$$\text{即：冠状循环指数} = \frac{\text{心脏半排期(心 T}_{1/2})}{\text{脑部半排期(脑 T}_{1/2})}$$

结 果

(一) 正常值组16例，计男性9例，女性7例，年龄自20岁到50岁，冠状循环指数范围：自1.000—2.343，平均值为1.451，标准差为±0.352。

(二) 冠状动脉粥样硬化性心脏病组88例中的第一分组（即心电图双倍二级梯运动测验阳性组）28例，男性19例，女性9例，年龄自34岁到71岁，冠状循环指数范围自0.301到1.499，平均值为0.668，标准差为±0.264，这28例中心电图双倍二级梯运动测验之前，有13例已有心肌缺血的心电图表现。

(三) 冠状动脉粥样硬化性心脏病组中的第二分组（即心电图双倍二级梯运动测验可疑阳性组）8例，其中男性5例，女性3例，年龄自45岁到73岁，心电图双倍二级梯运动测验之前有4例有心电图心肌缺血表现。

冠状循环指数范围自0.282到0.890，平均值为0.570标准差为±0.192。

(四) 冠状动脉粥样硬化性心脏病组中的第三分组（即心电图双倍二级梯运动测验阴性组）19例，计男性16例，女性3例，年龄自38岁到63岁。

冠状循环指数范围0.308到1.165，平均值为0.710，标准差为±0.220。

心电图双倍二级梯运动测验之前19例中有4例有心电图心肌缺血表现。

(五) 冠状动脉粥样硬化性心脏病组中的第四分组：不能进行心电图双倍二级梯运动测验组33例，男性22例，女性11例，冠状循环指数范围0.244到0.961，平均值0.589，标准差±0.187。

心电图检查有17例有心肌缺血，另有4例有心肌梗塞，这四例心电图测定有心肌梗塞病员，其中有二例是较陈旧性，另二例不很久以前心电图测定，均未发现有异常情况。

冠状动脉粥样硬化性心脏病组88例的冠状循环指数范围0.244到1.499，平均值0.639，标准差±0.227。冠心病组88例总的统计数据与各分组之间的显著性差异测定，P值均大于0.5无显著性差异。各分组之间的显著性差异测定，P值亦均大于0.5，亦无显著性差异。见表一。

**表一 冠状动脉粥样硬化性心脏病组88例冠状循环指数
数据与各分组之间的显著性差异测定**

项 目	冠心病组 (88例)	冠心病 第一分组 (28例)	冠心病 第二分组 (8例)	冠心病 第三分组 (19例)	冠心病 第四分组 (33例)
冠状循环指数 平均 值	0.639	0.668	0.570	0.710	0.589
冠状循环指数 范 围	0.244—1.499	0.301—1.499	0.282—0.890	0.308—1.165	0.244—0.961
冠状循环指数 标 准 差	±0.227	±0.264	±0.192	±0.220	±0.189
显著性差异测定 (P值)		P>0.5	P>0.5	P>0.5	P>0.5

冠心病组88例的心电图检查中，有40例符合冠心病诊断，则诊断符合率为45.5%。

冠心病组88例中，有55例进行心电图双倍二级梯运动测验，28例为阳性，诊断符合率50.9%。而冠状循环指数检查，若以正常值的平均值减去一个标准差作为分界线，则这个界线应为1.099，在88例冠心病的检查中，仅有4例在1.099以上，则84例有不同程度的冠状循环

指数减低, 诊断符合率为95.4%, 见表二。

表二 冠心病组88例的心电图检查心电图双倍二级梯运动测验冠状循环指数符合率情况

项 目	心 电 图 检 查	心 电 图 双 倍 二 级 梯 运 动 测 验	冠 状 循 环 指 数
检 查 人 数	88	55	88
检 查 阳 性 病 例 数	40	28	84
诊 断 符 合 率	45.5%	50.9%	95.4%

(六)可疑冠心病组12例, 冠状循环指数范围0.366到1.085, 平均值0.770, 标准差±0.206, 高血压病组27例冠状循环指数范围0.287到2.290。平均值1.138, 标准差±0.471。

正常值组, 冠心病组, 可疑冠心病组, 高血压病组之间互相的显著性差异测定, 除冠心病组与可疑冠心病组之间无显著差异外, 其他均有显著性差异。见表三。

(七)冠心病组中接受“治疗一组”其中已有十例在总疗程结束后进行冠状循环指数复查, 其中有9例有明显冠状循环指数上升, 甚至有数倍上升者。总疗程结束后的冠状循环指数与治疗前有显著差异 ($0.01 < P < 0.05$)。

表三 正常值组、冠心病组、可疑冠心病组、高血压病组冠状循环指数数据及互相之间显著性差异测定

项 目	正 常 值 组 (16例)	冠 心 病 组 (88例)	可 疑 冠 心 病 组 (12例)	高 血 压 病 组 (27例)
冠 状 循 环 指 数 平 均 值	1.451	0.639	0.770	1.138
冠 状 循 环 指 数 范 围	1.000—2.343	0.244—1.499	0.366—1.085	0.287—2.290
标 准 差	±0.352	±0.227	±0.206	±0.471
正 常 值 组 与 各 组 显 著 性 异 差 测 定 (P 值)		$P < 0.01$	$P < 0.01$	$0.01 < P < 0.05$
冠 心 病 组 与 各 组 显 著 性 异 差 测 定 (P 值)	$P < 0.01$		$P > 0.5$	$P < 0.01$
可 疑 冠 心 病 组 与 各 组 显 著 性 异 差 测 定 (P 值)	$P < 0.01$	$P > 0.5$		$P < 0.01$
高 血 压 病 组 与 各 组 显 著 性 异 差 测 定 (P 值)	$0.01 < P < 0.05$	$P < 0.01$	$P < 0.01$	

讨 论

(一)碘¹³¹化人血清白蛋白体外测定冠状循环指数的原理及计算公式:

碘¹³¹化人血清白蛋白快速注入肘部静脉后, 在心前区描绘获得心放射图, 其左心波形的后降枝下降的速度, 受冠状循环中的碘¹³¹化人血清白蛋白的浓度而影响, 冠状循环血流丰富者, 在心肌血管床中的碘¹³¹化人血清白蛋白的浓度相对较高, 则左心波形的后降枝下降速度比较缓慢, 相反, 在冠状动脉粥样硬化性心脏病者中, 心肌供血不足, 则在心肌血管床的碘¹³¹化人血清白蛋白浓度较低, 则左心波形的后降枝下降速度较快。

所谓左心波形后降枝下降的较快或较慢，在各个病员来说，主要是以该病员的脑部描绘的曲线的后降枝比较而言，因为脑部循环在身体中是比较稳定的地方。正常人中，脑部波形的后降枝有较大的坡度，脑部单峰的曲线较锐利，因此脑部半排期较心脏左心波峰的半排期为小。而冠心病病员，则往往心脏L波的半排期较脑部单峰曲线的半排期小，所以求出的冠状循环指数较低。

(二) 冠状循环指数测定对冠心病的诊断意义：

目前对冠心病的诊断，心电图或心电图双倍二级梯运动测验是临床上常用的重要方法之一，亦是冠心病诊断的重要指标之一。但对冠心病的诊断符合率尚不够高。

从我们目前的工作中，冠状循环指数测定似较心电图或心电图双倍二级梯运动测验对冠心病的诊断符合率稍高。

因此，冠状循环指数测定有可能成为诊断冠心病的指标之一。

关于在可疑冠心病组和高血压病组中，有的病员冠状循环指数较低，这是否意味着有慢性冠心病的可能。目前我们尚没有足够的证据来证实或否定。但从理论上的推理，是有可能属于临床下的冠心病病员。我们准备继续扩大观察范围及长期进行观察，探索冠状循环指数与冠心病发病之间的关系，以及进行冠状循环指数测定与冠心病防治效果的关系，并探讨影响冠状循环指数测定的各种因素。

(三) 关于心前区描绘曲线中的冠状循环波问题：

我们在148例165人次的测定中，心前区曲线中的冠状循环波并不是经常出现的，即使是在正常值组中，亦不是每个正常值者都有出现冠状循环波。因此我们觉得，用冠状循环指数的方法来观察是较简便的。

(四) 关于示踪剂问题：

较短半衰期的放射两种射线的，随时可获得的放射性同位素来标记人血清白蛋白，制备新鲜的白蛋白示踪剂可避免因某种原因而引起蛋白变性，减少细菌污染的机会。我们在科学院原子能研究所及北京 $\text{Sn}^{113}\text{-In}^{113\text{m}}$ 发生器协作组的直接指导下，已成功地用 $\text{Sn}^{113}\text{-In}^{113\text{m}}$ 发生器的淋洗液 $\text{In}^{113\text{m}}$ 标记人血清白蛋白代替碘 131 化人血清白蛋白作为示踪剂进行冠状循环指数测定。

(五) 我们在冠状循环指数测定工作中的缺点：

首先是正常值组例数太少，我们准备增加正常值组名额，以求得更具有代表性的正常值数据，争取分性别和按年龄组计算正常值数据。另外，我们所观察的面还不够广，还不够系统，尚有待今后进一步工作总结提高。

小 结

1. 冠状循环指数测定148例(165人次)，报告了正常值组16例，为 1.451 ± 0.352 ，冠心病组88例，为 0.639 ± 0.227 ，可疑冠心病组12例，为 0.770 ± 0.206 ，高血压病组27例，为 1.138 ± 0.471 ，正常值组与各组均有显著性差异($P < 0.01$)。

2. 冠状循环指数测定对冠心病的诊断符合率似较心电图或心电图双倍二级梯运动测验稍高。

3. 简略讨论了冠状循环指数测定的原理以及进行冠状循环指数测定过程的操作和一般注意事项。

4. 提出 $\text{In}^{113\text{m}}$ ——人血清白蛋白代替碘 131 化人血清白蛋白进行冠状循环指数测定。

铟^{113m}—人血清白蛋白体外测定冠状 循环指数对冠状动脉粥样硬化性 心脏病诊断价值的初步观察

放射医学研究室

自1966年3月份以来,我们进行257次体外测定冠状循环指数,其中包括正常值26例,冠状动脉粥样硬化性心脏病组136例,高血压病组45例,可疑冠状动脉粥样硬化性心脏病组12例,其他尚有风湿性心脏病,心肌炎,严重心律失常等有关心血管方面疾病,原例序数第1到165已于前阶段进行了初步小结。为了获得随时新鲜制备满意的冠状循环指数示踪剂,我们在党组织的领导下,在科学院原子能研究所及北京Sn¹¹³-In^{113m}发生器协作组的直接指导下,自1972年1月到3月应用国产Sn¹¹³-In^{113m}发生器的淋洗液制备In^{113m}—人血清白蛋白。并在临床的冠状循环指数测定中使用。有关Sn¹¹³-In^{113m}发生器的制备及In^{113m}的标记化合物的合成和临床应用,自1966年以来,已陆续有不少资料文献报告,到目前为止,在已看到的主要资料文献中,已用于许多脏器扫描,包括肝、肺、脑、心、肾、脾、胎盘,及脊髓扫描。1971年据报导用In^{113m}对胎盘和子宫血流动力进行了研究,但尚未看到In^{113m}的化合物测定冠状循环和心脏动力学有关的资料数据。

遵照伟大领袖毛主席“应当积极地预防和医治人民疾病,推广人民的医药卫生事业”的教导,为了尽早地使用In^{113m}—人血清白蛋白测定冠状循环指数及心脏动力学方面的测定在临床上开展工作,我组三名工作人员首批用In^{113m}—人血清白蛋白在自己身上作了实验,实验结果满意,符合用碘¹³¹化人血清白蛋白的测定数据规律,并无任何不良反应,尔后于72年2月27日正式用于临床,共进行92例冠状循环指数测定,94例心脏动力学方面的测定。

本文重点放在:(1)In^{113m}—人血清白蛋白测定冠状循环指数结果,在各组的数据是否和碘¹³¹化人血清白蛋白的结果近似,并在相应组中进行统计学数据处理比较,为In^{113m}—人血清白蛋白代替碘¹³¹化人血清白蛋白进行冠状循环指数及心脏动力学方面测定提供数据依据,(2)不同临床表现的冠心病类型,是否可获得异常冠状循环指数结果,现将初步观察情况综合如下。请批评、指正。

方 法

(1) In^{113m}—人血清白蛋白的制备:

我们现使用的Sn¹¹³-In^{113m}发生器,系科学院原子能研究所供应的,现将制备In^{113m}—人血清白蛋白的步骤略述如下:

①用0.05N盐酸液淋洗Sn¹¹³-In^{113m}发生器,淋洗速度为每分钟2.5毫升左右,(弃除前面的4毫升上一次淋洗的残余液体),接4毫升淋洗液,(此时pH约1.4)

②加入1%人血清白蛋白液,0.25毫升,用玻棒轻轻搅匀。

③加入 2N 氢氧化钠液两滴，轻轻搅匀。调 pH 约 4。

④加入 0.1M 磷酸缓冲液 1.0 毫升 (pH 7.8)，轻搅匀，此时 pH 值应在 6.5—7.5 范围，若 pH 不在 6.5—7.5 之间以内，则用 2N 氢氧化钠或 0.1N 盐酸调 pH 值。

以上操作应在手套箱内无菌操作，但为了静脉注射安全的考虑，防止意外细菌污染，我们增加了第 5 个操作程序：

⑤加入庆大霉素 40 毫克（在 1 毫升中）

$\text{In}^{113\text{m}}$ —人血清白蛋白液和标准液进行测定，算出 $\text{In}^{113\text{m}}$ —人血清白蛋白 ($\text{In}^{113\text{m}}$ —HSA) 的比放射性待用。（据 1971 年文献报导，制备完成之后的示踪剂为 $\text{In}^{113\text{m}}(\text{OH})_3$ 和白蛋白的复合物）。

(2) 病员的来源，选择与分组：

正常值组 10 例，冠心病组 48 例，高血压病组 18 例，并对“治疗二组”疗效观察 8 例。另 8 例系其他心血管疾患。

在冠心病组中，包括有不同临床表现的病例：例如：

①病员自觉症状为持续长期心力衰竭症状，体检中发现明显缺氧征象，左心增大，心房纤维性颤动。但未发现有心脏瓣膜病变或其他诱发心力衰竭的病因存在。心电图检查表现为：心房纤维性颤动，慢性冠状动脉供血不足。

②病员自觉症状为有剧烈心前区、或胸骨后绞痛病史，往往因活动后疲劳或饭后、夜梦而诱发，绞痛症状能因含三硝酸甘油酯或吸入亚硝酸异戊脂类药物而迅速缓解，心电图检查证实为心肌梗死。

③病员自觉症状为发作性心力衰竭症状产生，平常有不典型的心绞痛史，胸骨后或心前区缩窄性胸闷，有时为明显压迫感，诱发后常能因及时休息片刻而不必使用冠状动脉扩张剂而自能缓解。病发时心电图证实为心房搏动，慢性冠状动脉供血不足。

④日常仅有不典型心绞痛史，心电图有轻度心肌缺血表现，未明显心力失代偿症状产生。所以病员一般均未丧失劳动力。

⑤有可疑心绞痛史，休息时心电图检查正常范围，心电图双倍二级梯运动测验有异常表现者，日常仍可胜任工作。有关病员的来源及选择详细情况和前阶段我们的小结相同。

(3) Sn^{113} — $\text{In}^{113\text{m}}$ 发生器。

由 Sn^{113} — $\text{In}^{113\text{m}}$ 蜕变图可见其母体 Sn^{113} 半衰期较长 (118 天)，而其子体 $\text{In}^{113\text{m}}$ 半衰期较短 (104 分钟)， $\text{In}^{113\text{m}}$ 放射中等能量的单能丙种射线 (0.393 百万电子伏特，) 所以 Sn^{113} — $\text{In}^{113\text{m}}$ 发生器用于临床扫描或有关心血管动力学检查等。有许多优点：

①可随时获得新鲜制备的 $\text{In}^{113\text{m}}$ 化合物示踪剂，每天可以获得四次或更多次 $\text{In}^{113\text{m}}$ 原料。

②由于母体半衰期较长，一个 Sn^{113} — $\text{In}^{113\text{m}}$ 发生器可使用较长的时间。

③用 $\text{In}^{113\text{m}}$ 制备的示踪剂时，病员所受剂量很小，所以对病员身体是绝对安全的。

④ Sn^{113} — $\text{In}^{113\text{m}}$ 发生器体积小，携带方便。

⑤ Sn^{113} — $\text{In}^{113\text{m}}$ 发生器操作方便。 $\text{In}^{113\text{m}}$ 的标记化合物合成制备简易，有利于工作。

(4) $\text{In}^{113\text{m}}$ —HSA 制备后经过热源试验、毒性试验、细菌培养、电泳、狗心放射图测定后运用于临床。

(5) $\text{In}^{113\text{m}}$ —HSA 的使用量。示踪剂体积及注意事项、使用仪器与自动描绘图形及冠状循环指数的计算公式和方法均同前小结。只有一点要注意的，就是 $\text{In}^{113\text{m}}$ 衰变比碘 ^{131}I

快，所以在检查时，该随时换算所需的注射体积。

结 果

(1) 正常值组10例，男性7例，女性3例，年龄自33岁到46岁，冠状循环指数平均值1.618，范围1.020—2.540，标准差±0.484。

正常值组各例详细资料见表一。

表一 正常值组 10 例

原例序数	性别	年龄	心电图检查	心X脏线检查	冠状循环指数
167	男	38	(-)	(-)	1.020
173	男	43	(-)	(-)	2.540
174	男	31	(-)	(-)	1.845
186	男	46	(-)	(-)	1.298
187	男	45	(-)	(-)	1.942
189	女	33	(-)	(-)	2.485
190	男	42	(-)	(-)	1.159
193	女	38	(-)	(-)	1.714
207	女	43	(-)	(-)	1.143
219	男	45	(-)	(-)	1.038
冠状循环指数平均值					1.618
冠状循环指数范围					1.020—2.540
冠状循环指数标准差					±0.484

(2) 冠状动脉粥样硬化性心脏病组48例，计男性34例，女性14例，年龄自35岁到60岁，冠状循环指数平均值为0.692。范围0.348—1.010，标准差±0.195，各例详细数值见表二。

冠心病的几种不同临床表现，冠状循环指数测定均出现异常数值。

表二 冠状动脉粥样硬化性心脏病48例

原例序数	性别	年龄	心电图检查有 心肌缺血	心电图双倍二 级梯运动测验	冠状循环指数
166	男	40	(-)	(+)	0.691
168	男	44	(-)	(-)	0.733
169	男	53	(-)		0.430
170	男	54	(+)	(±)	0.597

175	男	40	(-)		0.611
176	男	53	(-)	(-)	0.537
177	女	39	(+)	(+)	0.989
178	女	35	(+)		0.532
179	男	52	(-)	(-)	0.578
180	男	47	(-)	(-)	0.487
181	男	58	(-)	(-)	0.877
183	女	39	(-)		0.689
184	男	35	(+)		0.921
185	男	61	(+)		0.674
188	女	40	(-)	(±)	0.942
195	女	37	(-)	(+)	0.840
196	男	52	(+)		0.892
201	女	52	(-)		0.699
202	男	45	(+)		0.895
203	男	48	(-)	(±)	0.776
208	男	55	(+)	(-)	1.010
209	男	47	(-)		0.470
211	男	50	(+)		0.671
212	男	59	(+)		0.642
213	男	41	(-)	(±)	0.845
214	女	45	(+)		0.908
216	男	59	(+)		0.368
217	男	66	(+)		0.595
221	男	61	(-)	(+)	0.348
222	男	40	(+)		0.761
223	男	44	(-)	(-)	0.869
227	女	52	(-)		0.824
229	男	67	(+)		0.698

233	女	50	(-)		0.857
234	男	57	(+)		0.403
237	男	46	(+)		0.833
239	女	50	(-)	(+)	0.681
240	男	69	(-)	(-)	0.588
242	女	60	(-)	(±)	0.616
243	女	37	(+)		0.801
244	男	64	(+)		0.895
245	女	48	(-)		0.644
246	男	52	(-)		0.386
247	男	58	(+)		0.844
250	男	40	(+)		0.427
251	男	63	(-)		0.630
254	女	45	(-)		0.808
257	男	45	(-)		0.900
冠状循环指数平均值					0.692
冠状循环指数范围					0.348—1.010
冠状循环指数标准差					±0.195

(3) 高血压病组18例, 计男性13例, 女性5例, 年龄自35岁到60岁, 冠状循环指数平均值1.127, 范围0.626—2.020。

标准差±0.388。

各例数值见表三。

表三 高血压病组18例

原例序数	性别	年龄	心电图检查	心脏X线检查	冠状循环指数
172	男	44	(-)	(-)	1.846
182	男	38	左心室外膜电压增高	(-)	1.297
191	男	58	左心轻度劳损 (运动试验阴性)	左心室增大	1.382
192	女	46	多发性室性早跳	(-)	0.763
194	男	40	轻度左心劳损	左心室略增大	2.020
204	女	54	(-)	(-)	1.042

205	男	45	(一) 双倍二级梯运动测验(一)	(一)	1.305
206	男	36	(一)	(一)	0.923
210	男	40	左心轻度劳损	(一)	0.679
218	男	47	(一) 双倍二级梯运动测验(一)	左心室增大	0.922
220	男	39	偶发性室性期前搏动不完全性右束支传导阻滞	(一)	0.910
228	男	60	房内传导阻滞	(一)	0.796
231	女	39	心肌劳损	(一)	1.414
235	男	47	结性期前收缩	(一)	1.252
238	男	42	(一)	左心轻度增大	0.626
249	女	35	(一) 双倍二级梯运动测验后T波轻度变化	(一)	0.983
252	男	50	(一)	左心室增大	0.771
253	女	52	多发性室性期前搏动呈二联律	(一)	1.161
冠状循环指数平均值					1.127
冠状循环指数范围					0.626—2.020
冠状循环指数标准差					±0.388

(4) In^{113m} -HSA 冠状循环指数测定在正常值组, 冠心病组, 高血压病组数值的显著性差异测定, 及与各组相应组 I^{131} -HSA 冠状循环指数测定数值的比较:

In^{113m} -HSA 冠状循环指数测定在正常值组, 冠心病组和高血压病之间的显著性差异测定均为 $P > 0.01$, 即有非常显著差异, (表四、)

用 In^{113m} -HSA 与用 I^{131} -HSA 测定冠状循环指数在各相应组的数值一致, 相互之间(相应组)无显著差异(见表五)。这说明 In^{113m} -HSA 或 I^{131} -HSA 测定冠状循环指数, 仅为示踪剂不同而已, 而对测定结果无异, 这给 In^{113m} -HSA 代替 I^{131} -HSA 测定冠状循环指数及心脏动力学方面检查提供了依据。

冠心病组中, 8例病员接受“治疗二组”治疗疗程结果后复查冠状循环指数有不同程度好转, ($0.01 < P < 0.05$) 但观察的病例尚很少, 有待今后继续观察。

表四 正常值组、冠心病组、高血压病组之间的显著性差异测定

项 目	正常值组 (10例)	冠心病组 (48例)	高血压病组 (18例)
冠状循环指数平均值	1.618	0.692	1.127
冠状循环指数范围	1.020—2.540	0.384—1.010	0.626—2.020
冠状循环指数标准差	±0.484	±0.195	±0.388
正常值组与冠心病组高血压病组的显著性差异测定(P值)		$P < 0.01$	$P < 0.01$

冠心病组与正常值组高血压病组的显著性差异测定 (P 值)	P < 0.01		P < 0.01
高血压病组与正常值组冠心病组的显著性差异测定 (P 值)	P < 0.01	P < 0.01	

表五 $\text{In}^{113\text{m}}$ 人血清白蛋白与 I^{131} 人血清白蛋白测定冠状循环指数在正常值组、冠心病组、高血压病组结果的比较与显著性差异测定。

项 目	正 常 值 组		冠 心 病 组		高 血 压 病 组	
	$\text{In}^{113\text{m}}$ 一人血清白蛋白 (10例)	I^{131} 一人血清白蛋白 (16例)	$\text{In}^{113\text{m}}$ 一人血清白蛋白 (48例)	I^{131} 一人血清白蛋白 (88例)	$\text{In}^{113\text{m}}$ 一人血清白蛋白 (18例)	I^{131} 一人血清白蛋白 (27例)
冠状循环指数平均值	1.618	1.451	0.692	0.639	1.127	1.138
冠状循环指数范围	1.020 —2.540	1.000 —2.343	0.348 —1.010	0.244 —1.490	0.626 —2.020	0.287 —2.290
冠状循环指数标准差	± 0.484	± 0.352	± 0.195	± 0.227	± 0.388	± 0.471
显著性差异测定 (P 值)	0.05 < P < 0.5		P > 0.5		P > 0.5	

讨 论

(1) 正常值组的冠状循环指数, 我们用 I^{131} -HSA 作示踪剂, 在 16 例中为 1.451 ± 0.352 ; 用 $\text{In}^{113\text{m}}$ -HSA 示踪剂, 在 10 例中为 1.618 ± 0.484 。1963 年文献报导 33 例正常男性中, 冠状循环指数为 1.36 ± 0.16 , 在 26 例正常女性中为 1.57 ± 0.19 。从正常值组的冠状循环指数情况看来, 数值相似的。

我们认为冠状循环指数的正常值, 应该按年龄分别统计, 如果例数多时, 在各年龄组再按性别分开统计。这对诊断方面较有参考价值的。

(2) 冠心病组的冠状循环指数, 我们用 I^{131} -HSA 作示踪剂, 在 88 例中为 0.692 ± 0.195 。我们的数值显然与国外报导数值不同。但相反, 我们在 136 例冠心病组中, 总共只有 6 例心肌梗死, 这可能与我国人民的饮食生活习惯以及经常参加劳动等因素有关, 这些因素给心脏造成了比较好的锻炼机会, 从而减少了心肌梗死的发生。

(3) 为了扩大观察面, 观察冠心病的几种不同临床表现的病员在冠状循环指数测定中是否均能得异常结果, 所以我们在方法中的 (2), 例举了五种不同表现。这是为了说明问题, 并非现在临床上已有这种分类型的提法。

(4) “治疗二组”从目前冠状循环指数复查的结果看来, 初步认为有一定疗效。

(5) 关于脑部循环情况问题: 冠状动脉粥样硬化的病员, 推测其脑动脉亦可能有不同程度的粥样硬化病变, 硬化病变进展到一定程度, 必然会引起脑部循环方面的变化。这就直接关系到冠状循环指数测定问题。从我们已测定的冠心病病员 136 例的脑部曲线当中, 发现相当一部分病员的脑部曲线的高度较低, 高峰出现较迟。而致上升枝及后降枝的坡较小, 尤其是后降枝的下降坡度更小, 即脑部半排期相应延长了。这是否由于冠心病病员中, 有的是脑动脉粥样硬化因素所致使脑 T 1/2 延长, 如果是这个原因的话, 是不是可以称为“脑部曲线的延缓现象”这种现象却与心前区曲线后降枝的情况成为“反相”即增加阳性率的产生。

(6) 我们工作中的薄弱环节:

1. 正常值组太少, 到目前为止, 共积累正常值仅26例。

2. 虽然已进行257次冠状循环指数测定, 对不同临床表现的冠心病病员进行了某些观察, 但面还是不够广, 不够系统, 尤其是对其他的心血管疾病和有影响到心血管系统的某些疾病的观察很不够。对冠状循环指数测定的重复性观察亦不够系统。

3. 在上次小结及本小结中均提出某种疗法对冠心病有一定作用, 但均尚未同时统计当时心脏动力学方面的有关数据。这样就无法排除由于心搏出量的影响因素。

小 结

(1) 在科学院原子能研究所及北京药品生物制品检定所的指导下制备 $\text{In}^{113\text{m}}\text{-HSA}$, 经热源试验, 毒性试验, 细菌培养, 蛋白电泳等鉴定后, 经过动物实验和本室工作人员自身身上试用后, 已用于临床检查, 图形满意, 无不良反应。

(2) $\text{In}^{113\text{m}}\text{-HSA}$ 测定冠状循环指数92例, 报告了正常值组10例, 为 1.618 ± 0.484 , 冠心病组48例, 为 0.692 ± 0.195 , 高血压病18例, 为 1.127 ± 0.388 。

正常值组与其他两组均有显著性差异 ($P < 0.01$)

(3) $\text{In}^{113\text{m}}\text{-HSA}$ 测定冠状循环指数的各组与用 $\text{I}^{131}\text{-HSA}$ 测定的各组相应组的结果一致, 相互之间无显著性差异。

(4) 冠心病的几种不同临床表现的病员, 冠状循环指数测定均得到阳性结果。

(5) 初步观察了“治疗二组”对冠心病的疗效。

(6) 对脑部循环状态与冠状循环指数测定的关系, 略加探讨。

(7) 需要加强的环节: 增加正常值组例数, 应同时将有关心脏动力学方面数据算出来, 继续加宽观察面及系统长期观察。

气管炎菌苗治疗慢性气管炎的疗效观察

传染病研究室气管炎菌苗组

在毛主席光辉的“6、26指示指引下，为了进一步贯彻执行国务院、中央军委（71）国发文13号文件精神，和落实我省去年气管炎汇报会议部署。在省卫生局、学校党组织、工宣队和革委会的正确领导和关怀下，我校气管炎菌苗协作组于去年10月底到今年二月初，深入农村、工厂、学校和街道，在杭州市防疫站，杭州第一棉纺厂医务室和浙江大学医务室大力协作下，分别对本校自制的气管炎菌苗进行了临床疗效观察。现将208例患者有关资料汇报如下：

材 料 和 方 法

1. 菌苗类型：

①三联菌苗：由甲型溶血性链球菌、黄色奈氏菌，肺炎双球菌（均为本地分离菌株）灭活组成。各占三分之一。菌苗浓度为9亿/每毫升。以下简称A组。

②菌苗加中草药混合制剂，菌苗组成和浓度同上。另在每毫升菌苗中加200%地龙注射液0.2毫升（400毫克）。以下简称B组。

2. 病例选择：病程在一年以上的慢性气管炎患者和部分支气管哮喘病人。

3. 诊断分型和疗效考核：按1971年6月全国会议统一标准判断。

4. 治疗方法：上臂三角肌皮下注射，初次剂量0.1毫升，以后每次递增量0.1毫升至维持量为止，维持量为0.5毫升。间隔3—5天注射一次，十针定为一疗程。

结 果

本文共观察慢性气管炎192例，支气管哮喘16例，合计208例。其中男性120例，女性88例。现将有关部份与临床疗效的关系分述如下：

1. 两组菌苗疗效的比较：见表1，A组共观察87例，有效以上为62例，有效率71.3，显效率32.29。B组共观察121例，有效率76.1%，显效率38.9%。两组菌苗疗效无明显差异。

表1 两种菌苗疗效的比较

菌 苗	例 数	近 控		显 效		好 转		无 效		有效率 %	显效率 %
		例	%	例	%	例	%	例	%		
A 组	87	6	6.9	22	25.3	34	39.1	25	28.7	71.3	32.2
B 组	121	11	9.1	36	29.8	45	37.2	29	23.9	76.1	38.9
合 计	208	17	8.2	58	27.9	79	37.98	54	25.9	74.0	36.1

2. 年龄、病程与疗效的关系：分别见表 2、表 3。各年龄和病程组之间均没有发现显著差别。其中表 3 病程 > 21 年的一组，有效率似较其他组别为高，但经统计学处理， $P < 0.05$ ，无显著差异。

表 2 年龄与疗效的关系

	例数	有 效					无 效	
		近 控	显 效	好 转	合 计	有 效 率 %	例 数	%
<50岁	93	10	25	35	70	75.3	23	24.7
>51岁	115	7	33	44	84	73.0	31	27.0
合 计	208	17	58	79	154	74.0	54	26.0

表 3 病程与疗效的关系

	例数	有 效					无 效	
		近 控	显 效	好 转	合 计	有 效 率 %	例 数	%
<5年	50	1	16	18	35	70.0	15	30.0
6—10	52	7	15	18	40	76.8	12	23.2
11—20	68	7	17	24	48	70.6	20	29.4
>21年	38	2	10	19	31	81.6	7	19.4
合 计	208	17	58	79	154	74.0	54	26.0

3. 病型与疗效的关系：如表 4 所示，A 组菌苗用于单纯型有效率 73.2%，喘息型有效率 60%；B 组菌苗单纯型有效率 78.2%，喘息型 75.0%。总的印象 B 组菌苗较 A 组菌苗为好；单纯型疗效较喘息型好；其中喘息型以用 B 组菌苗较好。但两者经统计学处理无明显差异 ($P > 0.05$)。

表 4 病型与疗效的关系

		例 数	有 效					无 效	
			近 控	显 效	好 转	合 计	有 效 率 %	例 数	%
A 组	单纯型	56	2	15	24	41	73.2	15	26.8
	喘息型	25	1	6	8	15	60.0	10	40.0
B 组	单纯型	87	9	27	32	68	78.2	19	21.8
	喘息型	24	1	8	9	18	75.0	6	25
合 计		192	13	56	73	142	73.95	50	26.05

另外观察16例支气管哮喘患者，有效12例，显效6例，AB两组菌苗无差别。

4.我们还对30例取得不同疗效的病例，再进行5—10针巩固治疗，剂量为0.5—1.0毫升，一周一针。结果疗效稳定的13例，进步的9例，退步的8例（但较往年轻些）。

几点体会

1.经过初步临床观察，说明气管炎菌苗对慢性气管炎具有一定的疗效；而且对感冒和鼻炎等上呼吸道感染也有效果。

2.“内因是变化的根据，外因是变化的条件，外因通过内因而起作用”。虽然菌苗的作用原理，是特异性免疫或是非特异性免疫或是脱敏作用，意见不一。但总的来说，都是通过机体发挥作用；通过内因发生效应，提高机体的抵抗力。故我们认为菌苗是攻克老慢支的有力武器之一。

3.目前全国许多兄弟单位相继采用菌苗加中草药混合制剂，我们也用了地龙加菌苗均取得较好的疗效。这提示在菌苗或疫苗中加入有效的适当的中草药可以提高疗效。证实生物制品与祖国医药相结合是大有前途的。

4.巩固治疗有助于提高疗效减少复发。实践证明部分病人注射3—4针后即出现疗效，如停止使用极易复发，如给予巩固治疗就能稳定疗效。但其适当疗程，各地意见不一，还需进一步摸索。

5.毛主席教导我们：“思想上政治上路线正确与否是决定一切的”。我们要继续沿着毛主席的革命卫生路线前进。为“老慢支”防治工作作出更大贡献。

枯草杆菌及其复合制剂对 1229例老年慢性气管炎的疗效观察

慢性气管炎科研组

去年九月，在本省传达了全国攻克老年慢性气管炎工作会议精神后，我们遵照伟大领袖毛主席关于“实践、认识、再实践、再认识”的教导，进一步对枯草杆菌及其复合制剂进行疗效验证，与余杭九堡公社卫生所、海宁辛江公社卫生院、长安公社卫生院、绍兴柯桥卫生院、平水卫生院、富阳东洲门诊部、余姚历山公社保健所、永康红峰公社长坑大队合作医疗站，海宁制丝厂医务室、杭州东方红丝织厂医务室、杭州制药厂医务室、杭州发电设备厂医务室、医大教学营三连、六连等单位协作，在71年10月中旬到72年1月下旬用以治疗老年慢性气管炎1229例，现将临床资料进行初步小结。

1229例慢性气管炎患者中，男788例，女441例。年龄在50—59岁者850例，60岁以上者443例。最高年龄82岁。本文还包括40—49岁的206例。病程在5年以下者218例，5—10年者342例，11—20年者430例，20年以上者239例。病人中绝大多数为贫下中农（828例），次为工人（235例），居民（145例），干部、教师等（21例）。

1229例中，单纯型者981例，喘息型者248例。病情轻度者481例，中度者642例，重度者106例。

按照全国攻克老年慢性气管炎工作会议所订标准选择病人，考核疗效。全部病人均于口服结束后1—3天内复查疗效，对部份病员在停药后1—2月再随访复查效果。

治 疗 方 法

一、单纯枯草杆菌片（简称单枯片）组：

处方：以活枯草杆菌加适量辅形剂，压制成片，每片含活枯草杆菌40万个。

用法：口服，每天三次，每次一片。以十天为一疗程。

二、复方枯草杆菌片（简称复枯片）组：

处方：每片含活枯草杆菌40万个，氨茶碱100毫克，扑尔敏2毫克，苯巴比妥10毫克。

用法：口服，每日三次，每次一片。十天为一疗程。部份病例连续服用三十天。

三、减量复方枯草杆菌片（简称减复枯片）组：

处方：每片含有活枯草杆菌40万个，氨茶碱50毫克，扑尔敏1毫克，苯巴比妥5毫克。

用法：口服，每天三次，每次一片。十天为一疗程。

四、紫金牛枯草杆菌片（简称紫枯片）组：

处方：活枯草杆菌120万个，紫金牛1两，扑尔敏6毫克（以上为一天总量，制成九片）。

用法：口服，每天三次，每次三片。十天为一疗程

疗 效 分 析

一、各组的临床疗效：

单枯片组320例的有效率为70.3%。复枯片组193例的有效率为75.1%。复枯片服用30天组68例的有效率为95.6%。减复枯片组336例的有效率为73.7%。紫枯片组312例的有效率为76.2%（见表1）。

表1 各组的疗效统计

药 物 \ 疗 效	近期控制	显 效	好 转	无 效	总例数	显效率 (%)	有效率 (%)
单 枯 片 组	5	52	168	95	320	17.8	70.3
复 枯 片 组	3	35	107	48	193	19.7	75.1
复 枯 片 组 (卅天疗法)	11	21	33	3	68	47.1	95.6
减 复 枯 片 组	6	47	195	88	336	15.7	73.7
紫 枯 片 组	11	69	158	74	312	25.6	76.2

对部份病例随访观察情况：

1.单枯片组：于停药后50天对原有效的32例进行了复查，结果有20例变为无效（见表2）。

表2 单 枯 片 组 复 查 疗 效 统 计

复查疗效 原来疗效	近期控制	显 效	好 转	无 效	小 计
近 期 控 制		1			1
显 效		1	3	2	6
好 转			7	18	25
合 计		2	10	20	32

2.复枯片组：于停药后40天对原有效的57例进行了复查，结果有31例变为无效（见表3）。

3.减复枯片组：于停药后50天对原有效的61例进行了复查，结果有17例变为无效（见表4）。

表3 复 枯 片 组 复 查 疗 效 统 计

复查疗效 原来疗效	近期控制	显 效	好 转	无 效	小 计
近 期 控 制	1			1	2
显 效		7	1	7	15
好 转			17	23	40
合 计	1	7	18	31	57

表4 减 复 枯 片 组 复 查 疗 效 统 计

复查疗效 原来疗效	近期控制	显 效	好 转	无 效	小 计
近 期 控 制		2	1		3
显 效	1	6	5	2	14
好 转	1	3	25	15	44
合 计	2	11	31	17	61

二、病程与疗效的关系：在本文治疗观察的病例中，病程长短与疗效高低之间无明显关系。（表略）

三、病情与疗效的关系：在本文治疗观察的病例中，病情轻重与疗效高低之间无明显关系。（表略）

四、分型、制剂与疗效的关系：从表五可见单纯型病例，紫枯片的有效率（78.3%）和显效率平均（26.7%）似高于其他几种制剂。喘息型病例，复枯片的有效率（86.3%）及显

效率(31.8%)似均高于其他几种制剂。但经统计学处理仍无明显差异。

五、疗程与疗效的关系:

以复枯片为例,十天为一疗程的有效率为75.1%,显效率为19.7%;而以三十天为一疗程的则有效率及显效率显著提高,分别为95.6%和47.1%。

六、枯草杆菌对单项症状的疗效比较:

以服用单枯片的病例作观察统计,单枯片对咳嗽、咯痰、气喘的有效率分别为62.3%,48.8%和36.6%。(见表六)

表5 分型制剂与疗效的关系

药 物		疗 效				总例数	显效率 (%)	有效率 (%)
		近期控制	显 效	好 转	无 效			
单 纯 型	单 枯 片 组	5	45	135	76	261	19.2	70.9
	复 枯 片 组	3	28	95	45	171	18.1	73.9
	减复枯片组	5	40	168	70	283	15.9	75.3
	紫 枯 片 组	9	49	112	47	217	26.7	78.3
喘 息 型	单 枯 片 组		7	33	19	59	11.9	67.8
	复 枯 片 组		7	12	3	22	31.8	86.3
	减复枯片组	1	7	27	18	53	15.1	66
	紫 枯 片 组	2	20	46	27	95	23.1	71.5

表6 枯草杆菌对单项症状的疗效比较

症 状		治 疗				总例数	显效率 (%)	有效率 (%)
		近期控制	显 效	好 转	无 效			
咳	嗽	7	35	159	118	319	13.5	62.3
咯	痰	4	18	130	161	313	7.3	48.8
气	喘		4	77	140	221	1.8	36.6

七、药物副反应:单枯片、复枯片、紫枯片服用后,病人一般无特殊反应。少数病员服上述枯草片咽喉部有干燥感。服用复枯片或紫枯片的病员,有少数病人出现心窝部胀痛不适,其中原有胃病者症状较显,有个别病员不能坚持服用。不少病员反映服用枯草杆菌制剂后胃纳增加,精神好转。

此外我们对14例病人在治疗前后均作了血红蛋白测定、白细胞计数及分类、肝功能测定(总蛋白、白球蛋白、锌浊度、谷丙转氨酶)、洁尿(女病员)或中段尿(男病员)常规检查等项的对照检查,结果无明显变化。

病 例 举 例

一、陈××,女,67岁,贫农。海宁县长安公社。频繁咳嗽咯痰十四年。全年均发,冬季尤重。每天吐白色泡沫样或粘性痰100毫升以上,气急不能胜任体力劳动,夜间不能平卧。

体检：两肺可闻及少量干罗音。胸透：示“慢性气管炎”。接受紫枯片治疗十天（每天三次，每次三片），停药后复查症状已基本控制，肺部罗音消失，能参加轻便劳动。

二、鄢××，男，54岁，农民。海宁县长安公社。咳嗽已二十多年，每年冬季受凉后诱发，每次发作两个月，吐脓痰。两肺闻及少量湿罗音。经服复枯片十天，症状消失。

初 步 体 会

一、以口服枯草杆菌为主的制剂治疗老年慢性气管炎病人的工作，我们在71年3月中旬到5月下旬治疗了三百余例（已有小结），为了进一步考核其确切疗效，选择在秋冬好发季节验证，故再于去年十月中旬起，扩大治疗病例数，反复作临床验证，初步证实枯草杆菌对慢性气管炎有一定的疗效。若延长其疗程（以复枯片为例），则有效率与显效率均有显著提高。

二、停用枯草杆菌制剂后短期内复查（1—2个月），有一半病人复发，恢复到服药前情况（见表2、3、4），病人症状复发大多因感冒、受凉或疲劳所致。我们认为对老年慢性气管炎患者的治疗要取得近期控制及进一步巩固，防止其复发，则必须采取中西医结合、反复、综合的措施（包括积极提高病人的全身和呼吸道局部的抵抗力，防治感冒，避免诱发因素等）。

三、枯草杆菌除对老年慢性气管炎患者有一定疗效外，对急、慢性肠炎、菌痢、泌尿道感染等疾患也有较良好的疗效（本院已有专文小结），且服用枯草杆菌后病人无特殊反应。

关于枯草杆菌作用机理问题，看来比较复杂。除人们所熟知的枯草杆菌所产生的枯草菌素之类的物质有一定的抗菌作用外，从实验室的工作结果来看，可能还有免疫机制的参与，有菌苗样的作用，即枯草杆菌和某些致病菌有较广泛的共同抗原的存在；此外从实验提示枯草杆菌体内还存在溶菌酶之类的物质。有关枯草杆菌的实验室工作医大传研室枯草杆菌组去年已有专题小结。

本文所用枯草杆菌均由医大传研室枯草杆菌组提供。

二十例老年慢性气管炎 气管镜检查材料病毒分离及鉴定

传 染 病 研 究 室

老年慢性气管炎是老年人中的常见病、多发病及普遍存在的病。对健康影响很大，其致病因素较为复杂，为贯彻国发71〔13〕号文件要攻克老年慢性气管炎的指示精神，进一步探索病毒与“老慢支”的发病关系，我们与兄弟单位协作，在老年慢性气管炎患者治疗前后用气管镜检查以观察支气管病理改变的同时，采集材料以作病毒分离及鉴定。

材 料 和 方 法

1. 标本采集与处理：

采集“老慢支”患者治疗前气管镜材料20份，及“老慢支”患者治疗后气管镜检查材料2份，共计22份。置于含10%牛血清之0.5%乳蛋白水解物中，标本采好后立即放在冰瓶内，并及时带回实验室。将棉拭充分振摇后经3000转30分钟离心沉淀，取上清液，加入常规5倍量之双抗（青、链霉素），4℃过夜。

2. 副流感毒株：

副流感Ⅰ型（HA₂株）、副流感Ⅱ型（CA株）、副流感Ⅲ型（HA₁株），此三毒株均为中国医学科学院病毒研究所赠予，本实验室将这三毒株在原代人肾细胞上传代。

3. 副流感Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型免疫血清制备：

本室采用自制家兔免疫血清。方法为取上述副流感Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型HK₄代第6天培养物（在我室传原代人肾细胞第四代），经冰冻融解及3000转20分钟离心沉淀去除细胞粗块后，吸取上清液分别免疫健康家兔；静脉注射2毫升，腹腔注射8毫升，隔天一次共二次，十天后又加强免疫一次静脉注射5毫升，隔一周试血后全采血。

4. 腺病毒Ⅲ、Ⅶ型免疫血清：系上海生物制品所赠予。

5. 血细胞：

配制0.5%豚鼠血细胞、0.5%鸡血细胞、1%羊血细胞分别进行血细胞吸附、血细胞凝集及补体结合试验。

6. 溶血素：为上海生物制品研究所出品，标记效价为1:2000。

7. 补体：抽取5只健康豚鼠血，分离血清后即保存于低温冰箱。

8. 补体结合试验按“乙脑”方法进行。

病 毒 分 离

采用原代人胚肾细胞作病毒分离。将22份已处理的支气管镜检查材料接种于原代人胚肾细胞，每份5管，每管0.3毫升，于36℃±0.5℃接触3小时后倾去，以Hanks氏液洗二次后加入1毫升细胞维持液（内含0.5%乳蛋白水解物+3%小牛血清+1%双抗）培养于36℃±0.5℃，连续观察2~3周，以产生细胞病理变化或有血球吸附、血球凝集现象作为病毒分离阳性指标，均为阴性者盲传二代予以丢弃。

分 离 结 果

20份治疗前支气管镜检查材料中在人肾细胞上传第二代时，发现有二份标本可使部份细胞产生病变；有的呈纺锤状、有的变圆，颗粒增多、脱落。并将该2份（浙支—17，浙支—20）标本进行血细胞吸附试验与血细胞凝集试验，其结果为：

（1）血细胞吸附试验：在原代人胚肾细胞的第二代培养管中，吸掉细胞维持液，以Hanks氏液洗一次后加入0.5%豚鼠血细胞0.2毫升，置4℃30分钟，结果浙支—17浙支—20均呈明显的血吸附灶。

（2）血细胞凝集试验：

取原代人胚肾细胞第二代的感染液，将其稀释成不同稀释度，分别加入0.5%鸡血细胞于37℃60分钟，进行血细胞凝集试验，其血凝滴度浙支—17为1:16，浙支—20为1:16。

浙支—17，浙支—20在人肾细胞中可连续传代，并保持血凝、血吸附特性，但细胞病变不规律，时而显著，时而较差。

二例（浙支—11（2）、浙支—19（2））治疗后的支气管镜检查材料（该二例于治疗前采

集的气管镜检查材料病毒分离均为阴性)，其中浙支—11(2)在原代人肾细胞上传第一代时就出现细胞变圆、膨大、成串堆集、脱落等现象，可继续传代，并在猪肾细胞上也迅速引起同样病变，但皆无血凝、血吸附特性。

病 毒 鉴 定

1. 血细胞吸附抑制试验：

在原代人胚肾细胞上进行。先将浙支—17、浙支—20毒株接种一批细胞，每管接种 10^{-1} 病毒0.1毫升，于37℃孵育72小时后，弃去细胞维持液，并以Hanks氏液洗一次后，分成三组，每组分别加入经56℃ 30分钟灭活的1:10稀释的各型免疫血清0.4毫升，置37℃ 1小时后，于每管加入0.5%豚鼠血细胞0.2毫升，置4℃ 30分钟后观察结果。以无血吸附灶出现者为血细胞吸附抑制试验阳性，并设有病毒及正常细胞对照。

结果浙支—17、浙支—20均呈现明显的大块血吸附灶，但皆被1:10的副流感Ⅰ型免疫血清完全抑制，副流感Ⅱ及Ⅲ型免疫血清对其也有不同程度之抑制。

2. 补体结合试验：

将浙支—11(2)自人肾细胞转至猪肾细胞制成抗原，与腺病毒Ⅲ型及Ⅵ型免疫血清分别进行补体结合试验，结果皆为阳性，证明该毒株属腺病毒类，至于其型别将由中和试验来决定之。

几 点 看 法

1. 我们曾对上述三个型别之副流感毒株与其制成之相应家兔免疫血清进行交叉血吸附抑制试验，发现副流感免疫血清Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型之间有些交叉现象。浙支—17、浙支—20均被副流感Ⅰ型免疫血清完全抑制，而副流感Ⅱ及Ⅲ型免疫血清则对其只有轻微的抑制现象，故此二株分离毒株经鉴定应为副流感Ⅰ型。

2. 为了探索病毒与老年慢性气管炎发病的关系，尚须进行大量工作，目前认为正常健康人的深部支气管中应呈无菌状态。但我们从20例“老慢支”患者于治疗前的气管镜检查材料中分离出二株病毒，皆为副流感Ⅰ型。治疗后的气管镜检查材料中分离到一株腺病毒，因此这些病毒与老年慢性气管炎发病可能有较大关系，但由于例数太少，且对其全面检查与观察不够，故应进一步研究。

3. 因老年慢性气管炎病因较复杂，除细菌以外，很多病毒如流感病毒、副流感病毒、鼻病毒、呼吸道融合病毒、腺病毒等在不少的病例中可引起急性发作。而一般认为副流感病毒对成人再次感染时，症状很象“感冒”，且可引起局部流行。因此应积极搞清呼吸道感染病毒类型，以为制备预防呼吸道感染的多价疫苗提供依据。

副流感病毒及其疫苗研制

传染病研究室

国内外的资料指出慢性气管炎的急性发作与呼吸道病毒感染有很密切的关系，其中尤为粘液病毒，鼻病毒等，我们曾从老年慢性气管炎急性期痰液与咽拭标本中分离到副流感 I 型病毒及腺病毒。也从老年慢性气管炎患者于气管镜检查时从气管与支气管分叉处所采取的分泌物中分离到副流感 I 型病毒及腺病毒（已另文报告），为此，我们考虑研制副流感病毒疫苗，由于这项工作开展不久，我们仅做了少量的实验室工作，有些实验还是初步的，现将有关情况汇报如下：

一、毒株来源：

副流感 I 型 HA₂ 株，副流感 II 型 CA 株，副流感 III 型 HA₁ 株系 1971 年 9 月由中国医学科学院病毒研究所赠予。

二、副流感 I、II、III 型病毒在原代人肾细胞，原代猪肾细胞，原代地鼠肾细胞上适应情况。

1. 副流感 I、II、III 型病毒在原代人肾细胞上能良好地繁殖和连续传代，有细胞病变和血细胞吸附现象，并产生血凝素。我们曾试用无血清的东风 41 综合培养基，无血清的 Eagle 氏液和含 2% 小牛血清的 0.5% 乳蛋白水介物等三种培养基，证明其对副流感 I 型 HA₂ 株病毒的细胞病变，血细胞吸附现象及血凝素的产生无明显差异。其细胞病变为有的呈纺锤状，也有变圆，但甚不稳定。

在 H. E. 染色的原代人肾细胞上，副流感 I 型 HA₂ 株，及副流感 III 型 HA₁ 株都有明显的细胞核变化，主要为细胞核增大，变形，核染色质明显增多，大部为嗜酸性颗粒，并可见周围有晕轮的嗜伊红性的浆内包涵体。而副流感 II 型 CA 株则可见小融合区和浆内包涵体。

血凝素产生，I、III 型较 II 型为好，在原代人肾细胞上接种病毒后 3 天即可测得对鸡血细胞凝集的血凝素，效价为 1:4~1:8，一周后即高达 1:64~1:128。

豚鼠血细胞吸附现象在接种病毒后 2~3 天出现，5~6 天达高峰。

2. 原代猪肾细胞对副流感 I、II、III 型病毒甚为敏感，接种病毒后 24 小时血细胞吸附已为阳性，48 小时可见细胞病变，其特点为细胞呈纺锤状也有部份圆缩呈团，血凝素为 1:16，一般培养 4 天即可收获。

3. 副流感 I、II、III 型病毒接种原代地鼠肾细胞，也能较好地繁殖，和出现细胞病变，但其细胞病变常与非特异性变化难于区别，因而主要依靠血细胞吸附及产生血凝素的滴度来判断其繁殖情况，用无血清之 Eagle 液或东风 41 综合培养基，培养 2~3 天已出现血细胞吸附灶，而 5~6 天最为明显，培养 2~3 天时副流感 I、III 型病毒的血凝素滴度为 1:8，第 5—6 天可达 1:16~1:32，副流感 II 型病毒血凝素则稍低。

三、副流感 I、II、III 型病毒免疫血清系本室自制，方法见另文。

四、副流感 I、II、III 型病毒疫苗试制：

1. 制备方法：

已长成单层的原代人胚肾细胞或原代猪肾细胞，用汉氏液洗二次后接种1/20液量的各型病毒液，并加入无血清之东风41综合培养基（含青霉素，链霉素各100单位/毫升），pH为7.6~7.8、置 $36 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 培养，在轻度病变出现时再以汉氏液洗一次，换入无青霉素（仅含链霉素）的同样培养基，继续培养2~3天，冰冻收获，溶化后经绸布过滤，即为疫苗液，加入最终浓度为1:4000的福尔马林灭活。

2. 检定方法：

按一般疫苗检定方法进行。包括病毒滴度测定，无菌试验（肉汤，半固体，斜面，沙氏，马丁氏），安全试验，灭活试验等。

3. 临床应用：

我们已利用原代人肾细胞及原代猪肾细胞制成灭活三价疫苗三批，已用于50岁以上的老年慢性气管炎患者75名，第一次皮下注射0.5毫升，第二次起皆为皮下注射1毫升，每周一次，以四次为一疗程，注射后大部份病人的症状及体征有所改善，其预防疗效以及相应抗体的变化，正在进行观察之中。

鼻病毒的分离与鉴定

传染病研究室

感冒是一种极为常见的上呼吸道感染，又是慢性气管炎急性发作的重要诱因之一。目前已能引起感冒的病毒至少有十种以上，随着病毒培养技术的改进，新病毒还在不断发现之中。现已了解可致感冒的重要病毒为鼻病毒、冠状病毒、粘液病毒（主要为流感病毒、副流感病毒及呼吸道合胞病毒），其它尚有腺病毒、肠道病毒、呼吸道肠道病毒及疱疹病毒等。 β -溶血性链球菌及肺支原菌的感染也可引起感冒；而鼻病毒是引起成人和青年中感冒的最常见而又重要的病原。本文报道从慢性气管炎患者急性发作期的鼻咽拭中分离的一株鼻病毒及其鉴定结果。

材料与 方法

1. 标本采集、处理及病毒分离：

采集慢性气管炎急性发作期患者的鼻咽分泌物共十份，及其在缓解期的鼻咽分泌物五份共计15份，此材料置于8ml 0.5%乳蛋白水解物中，立即放入冰瓶内，并于4小时内带回实验室进行病毒分离。

当天将采集之鼻咽拭充分振摇后经3000转/分20分钟离心沉淀，取上清液加入常规10倍量之双抗及10微克/毫升之二性霉素放 4°C 冰箱一小时，然后各接种5管原代人胚肾细胞，每管一毫升，置 33°C 接触感染18小时后倾去，以Hanks液洗一次后，每管加入1毫升维持液（内含 Mg^{2+} 的东风4.1综合培养基+2%牛血清+1%双抗及2微克/毫升二性霉素）。

培养于 33°C ，连续观察2—3周，以产生细胞病理变化或有血细胞吸附及血细胞凝集现象作为病毒分离阳性指标，均为阴性者盲传三代予以丢弃。

2. 鼻病毒 R₁₇ 株之来源：

R₁₇ 株系国外鼻病毒株，本室来自北京 236 部队。为脱脂牛奶真空干燥保存，我室将其在原代人胚肾细胞上传代。

3. 浙九—2 株，R₁₇ 株病毒免疫血清之制备：

本室采用自制豚鼠免疫血清；方法为取 R₁₇ 株 HK₄（在我室传原代人胚肾细胞第三代），浙九—2 株 HK₄ 培养液，经冰冻融解五次及 3000 转/分 20 分钟离心沉淀去除细胞粗块，吸取上清液分别免疫健康豚鼠。每只豚鼠心脏注射 1—1.5 毫升，每周一次，共三次，停药后一周全采血。次日分离血清，冰冻保存，并测定中和抗体滴度。

4. 鉴定方法：

(1) 耐酸试验：

将浙九—2 株及 R₁₇ 株病毒均分二组滴定。试验组在 pH 3.0 及 pH 5.0 溶液中做系列十倍稀释，对照组在 pH 7.0 溶液中做同样稀释。置 37℃ 处理一小时后，试验组以 NaHCO₃ 调正 pH 至中性，然后分别接种二组细胞管，每个病毒稀释度接种 3 管原代人胚肾细胞，置 33℃ 培养，逐日观察细胞病变共七天。

(2) 乙醚稳定性试验：

取浙九—2 株，R₁₇ 株，副流感 I 型仙台株病毒各 0.8 毫升与乙醚 0.2 毫升充分混合，对照组不加乙醚，一起放在 4℃ 冰箱 18 小时后，将试验管液体分别倒入平皿置室温中，让乙醚蒸发，并作系列十倍稀释，每稀释度接种三管原代人胚肾细胞，置 33℃ 培养，逐日观察细胞病变共七天。

(3) 核酸型试验：

将浙九—2 株，R₁₇ 株病毒分组作系列十倍稀释，试验组的细胞维持液中加入 100 微克/毫升 CA（系 1-β-D 阿拉伯糖胞嘧啶核苷、盐酸盐，简称 CA，为 DNA 抑制剂）对照组的维持液中不加 CA，置 33℃ 培养，逐日观察结果共七天。

(4) 血细胞吸附及血细胞凝集试验：

将感染浙九—2 株，R₁₇ 株的细胞培养管中，吸掉细胞维持液，以 Hanks 液洗一次后，加入 0.5% 豚鼠血细胞 0.2 毫升置 4℃ 30 分钟，观察结果。

另取浙九—2 株，R₁₇ 株的感染液，稀释成不同稀释度，分别加入 0.5% 鸡血细胞，置 37℃ 60 分钟以进行血细胞凝集试验的观察。

(5) 中和试验：

1) 浙九—2 株及 R₁₇ 株免疫血清中和抗体滴度之测定：

取经 56℃ 30 分钟灭活的浙九—2 免疫血清从 1:10 始作递增倍比稀释至 1:1280，各稀释度分别加等量的 100TCID₅₀ 的浙九—2 病毒液，混合置于 37℃ 1 小时后，接种此血清病毒之混合液 0.2 毫升于原代人胚肾细胞，每血清稀释度接种三管细胞，每天观察结果，以七天读取中和抗体滴度。R₁₇ 免疫血清中和抗体滴度以同法测定。

2) 浙九—2 株与 R₁₇ 株的交叉中和试验：

取浙九—2 免疫血清，经 56℃ 30 分钟灭活后从 1:10 始作递增倍比稀释至 1:80，各加等量的 100TCID₅₀ 的 R₁₇ 病毒液混合置于 37℃ 一小时后，接种此血清与病毒混合物 0.2 毫升于原代人胚肾细胞，每血清稀释度接种三管细胞，每天观察，七天读取结果。R₁₇ 免疫血清与浙九—2 毒株交叉中和试验也以同法测定。

结 果

1. 分离结果:

上述15份标本经原代人胚肾细胞接种后, 其中急性发作期有二份标本(浙九-2, 浙九-9)出现细胞病变。浙九-2在培养第6天有一个细胞管在边缘部分出现少数细胞变圆, 折光增强, 此后有脱落现象, 经继续传代, 细胞病变逐渐明显而稳定, 大致在培养四、五天后出现有的细胞膨大, 有的可缩小, 有的变圆, 有的呈纺锤状, 卵圆状等多形态变化, 病变进展不快, 病变细胞常可脱落, 培养七天, 病毒滴度可达 $10^{-3.5}$ 左右。

以感染浙九-2株的原代人胚肾细胞分二组, 一组以静止培养, 另一组以转管培养(16转/小时), 则后者之细胞病变可提前出现。

在培养基中加入30mM的 $MgCl_2$ 时在第6天, 细胞病变可达“卅”, 而不加 Mg^{2+} 时, 则需8天, 细胞病变才达“卅”。

浙九-9在继续传代与鉴定中, 而5份缓解期的标本未分离出病毒。

2. 鉴定结果:

(1) 耐酸试验:

浙九-2株, R_{17} 株在pH 3.0酸性条件中迅速全部被灭活, 在pH 5.0的酸性条件中绝大部分被灭活, $TCID_{50}$ 均为 $\text{Log } 10^{-1.25}$, 在pH 7.0的中性条件中 R_{17} 株 $TCID_{50}$ 为 $\text{Log } 10^{-4.75}$, 浙九-2株的 $TCID_{50}$ 为 $\text{Log } 10^{-3.75}$ 。耐酸试验表明: 浙九-2株及 R_{17} 株试验组滴度比对照组滴度低2个对数以上, 证明该二毒株是不耐酸。

(2) 乙醚稳定试验:

浙九-2株试验组与对照组的 $TCID_{50}$ 均为 $\text{Log } 10^{-3.25}$ 。 R_{17} 株试验组的 $TCID_{50}$ 为 $\text{Log } 10^{-4.5}$, 对照组 $TCID_{50}$ 为 $\text{Log } 10^{-4.75}$ 。副流感I型仙台株试验组的 $TCID_{50} < \text{Log } 10^{-1}$, 对照组的 $TCID_{50} \geq \text{Log } 10^{-5.5}$ 。以上结果表明浙九-2株与 R_{17} 株皆对乙醚稳定的, 而副流感I型仙台株是不耐乙醚的。

(3) 核酸型试验:

浙九-2株试验组的 $TCID_{50}$ 为 $\text{Log } 10^{-4.5}$, 对照组 $TCID_{50}$ 为 $\text{Log } 10^{-3.75}$ 。 R_{17} 株试验组与对照组的 $TCID_{50}$ 均 $\geq \text{Log } 10^{-5.5}$ 。核酸型试验表明, 浙九-2株, R_{17} 株之病毒繁殖不受CA的抑制, 故此二毒株均属于RNA病毒。

(4) 中和试验:

1) 经测定浙九-2株与 R_{17} 株豚鼠免疫血清中和抗体之滴度均为1:80。

2) 交叉中和试验:

浙九-2免疫血清不能中和 R_{17} 毒株, 反之 R_{17} 免疫血清也不能中和浙九-2毒株。表明浙九-2与 R_{17} 二毒株抗原间无交叉。

(5) 血细胞吸附及血细胞凝集试验:

浙九-2及 R_{17} 二毒株均不能吸附豚鼠血细胞, 也不能凝集鸡血细胞。

小 结

1. 浙九-2株病毒经鉴定结果为不耐酸, 对乙醚稳定, 无血细胞吸附及血细胞凝集现象, 病毒的核酸型为RNA。其理化性质与 R_{17} 株极为相似, 而细胞病变也为多形态, 我们认为浙九-2株应属于鼻病毒。据最近报导鼻病毒有113个血清型, 从浙九-2株与 R_{17} 株的

交叉中和试验来看,二者抗原无交叉,说明这二毒株是属于鼻病毒中的二个不同血清型,我们也将浙九—2株送至北京检定所,请作电镜观察等进一步鉴定。

2.感冒是由多种病原(主要是病毒)引起的急性上呼吸道感染,而其中鼻病毒是最常见而又重要的病原。近年来,国内外资料也报导,鼻病毒,流感病毒,副流感病毒,呼吸道合胞病毒等呼吸道病毒感染与慢性气管炎的急性发作有密切关系,尤以鼻病毒更为重要,虽然我们采集的标本例数较少,但似乎也说明这个问题。

3.由于对呼吸道病毒的深入研究,因而对病毒的培养特性有了新的认识,如采用中性培养基(pH 7.0~7.2),较低温度(以33℃为宜)和转管培养(6~10转/小时)鼻病毒还是比较容易分离与培养的,如在培养基中加入30~40mM的MgCl₂更可加速细胞病变的出现,且经过传代后鼻病毒的病变明显而又稳定,故可以不作干扰试验。

原代猪肾细胞培养及其应用的初步报导

传染病研究室

近年来,由于组织培养技术的发展,对病毒及疫苗的研究提供了新的途径。在中央发出“攻克老年慢性气管炎”指示的鼓舞下,各地对病毒与老年慢性气管炎的关系做了大量研究工作,并研制其防治的疫苗。为了适合来源方便,价格低廉和有利于制造疫苗等特点,我们试做原代猪肾细胞培养,由于我们的工作做得还很粗糙,对原代猪肾细胞的培养特点,还没有完全掌握,有些工艺还需加以改进,谨将其有关内容简述之。

原代猪肾细胞培养方法

1.材料来源:在肉类加工厂宰猪时,选经兽医检查为合格的健康出口猪。以无菌操作剖开腹腔,工作人员戴消毒手套,用无菌剪刀,剪开后腹膜,摘出猪肾,置汉氏液中(内置青、链霉素各100单位/毫升),立即带回实验室。

2.培养方法:

将猪肾移至15厘米直径的大平皿中,以无菌操作剥去包膜,用汉氏液冲洗表面的油脂,随即剪取皮质于汉氏液中洗3—4次,然后将皮质剪成1毫米大小的组织块,并移至250毫升三角烧瓶中,再用汉氏液洗数次,直至溶液清晰透明为止,加入比组织多4倍量的0.25%胰蛋白酶置37℃水浴静置消化30—40分钟,或以同量的0.2%胰蛋白酶置4℃冰箱静置消化14—16小时。取出后吸去胰蛋白酶,用汉氏液洗3次,然后用大头吸管轻轻吹打组织块使之分散,加入汉氏液摇匀,吸取上层细胞悬液于另一容器内,如此反复3—4次,将收集之细胞悬液经1000转离心10分钟,弃去上层液体,把沉淀细胞吸入营养液中,营养液为0.5%乳蛋白水物+10%小牛血清+常规双抗,pH不超过7.0,最终细胞浓度约50万/毫升,分装后置36℃培养,72小时后换液。一般经二次换液,即长成单层可供用。

原代猪肾细胞对几种病毒的敏感性

我们所选的副流感I型仙台株及HA₂株,副流感II型CA株,副流感III型HA₁株,腺

病毒Ⅲ、Ⅵ型等病毒都能在原代猪肾细胞上繁殖传代，并产生特异性的细胞病变。

1. 副流感Ⅰ型仙台株接种原代猪肾细胞后，48—72小时即达繁殖高峰，TCID₅₀达 10^{-8} 以上，而且产生星芒状与蝌蚪状的细胞病变，于病变细胞管中加入0.5%豚鼠红细胞，4℃30分钟后呈血红细胞吸附现象。

2. 副流感Ⅰ型HA₂株，Ⅱ型CA株，Ⅲ型HA₁株分别接种原代猪肾细胞后，能出现细胞病变和产生血凝素，其细胞病变特点为细胞变长呈纺锤状，有时也有圆缩呈团，同上亦呈豚鼠血细胞吸附现象。

3. 腺病毒Ⅲ、Ⅵ型接种原代猪肾细胞后，出现与原代人肾细胞上类似的细胞病变，但较轻，其TCID₅₀为 10^{-3} 左右。

几点体会

1. 猪肾细胞，对三个型的副流感病毒及腺病毒Ⅲ、Ⅵ型尚属敏感，至于对其他病毒的敏感性还须观察，由于猪肾来源方便，能大量制备细胞，对研制疫苗是值得探索的。唯用其培养的细胞与疫苗，在检定中宜增加炭疽杆菌的检查。

2. 猪肾组织较为坚硬，消化前必须细心剪碎成小块，这样经消化后易于分散。

3. 猪肾细胞贴管时间比较慢，因此培养时细胞数宜多些，第一次换液要视细胞贴管情况而定，至少72小时。

4. 初次培养时，营养液的pH偏低些，以不超过pH 7.0为宜，我们在0.5%乳蛋白水介质中加5% NaHCO₃的量为0.8%。

5. 猪肾细胞在开始生长时形态较差，但经换液后，细胞形态逐渐好转，最后仍以上皮形为主。

中药《利肝汤》治疗无黄疸型传染性 肝炎的疗效观察

传 染 病 科

无黄疸型传染性肝炎临床上还无特效治疗，目前的一些治疗方法其疗效是不能令人满意的。这一类型的病例虽数量不多，但危害性很大，严重影响“抓革命，促生产”，因而寻找一种治疗这种肝炎的方剂对防治工作是有现实意义的。我院传内科专拟定一中药处方暂名谓《利肝汤》。自72年2~6月间在门诊应用于160例无黄疸型肝炎患者，其中资料完整的80例列入总结，兹将分析结果报告如次。

一 般 资 料

80例中男66例，女14例，年龄自17~55岁。肝炎分型还不统一，本文80例按病程长短分为：（1）急性型：病程在6个月以内者28例；（2）慢性复发型：病程在6个月以上，且反复出现症状及肝功能变化者22例；（3）慢性迁延型：病程在6个月以上，症状及肝功能变化持续存在者30例。

二、利肝汤的药物组成：

焦山楂 4 钱 郁金 4 钱 紫参（又名石见穿）5 钱 茜草 4 钱 红枣 5~7 枚 炙甘草 1~1.5 钱

由我院中药房统一浓煎，每剂100毫升，上、下午二次分服，或以上述配方嘱病人自煎服。疗程最长者连续服用120天，最短者15天。患者除以利肝汤为主外，一般加服酵母片、消化酶及维生素等一般药品。至于肝精、维生素B₁₂以及葡萄糖一律未用。

服药后自觉症状的改善

肝炎患者常有乏力、纳差、恶心、呕吐、腹胀、肝区不适等自觉症状，为了明确上述自觉症状是否符合肝炎的发病经过，曾统计服利肝汤前的133例无黄疸型肝炎患者，有上述自觉症状的2项以上者达124例（93.2%），但在有自觉症状的当时检查肝功能，在此124例中只87例伴P.T.增高在101单位以上，相反有9例虽无自觉症状但P.T.增高在101单位以上者有6例，故服药前患者主诉的自觉症状与P.T.的改变之间无明显差异（ $X^2=0.31$ ， $P>0.05$ ）。此133例在服药前曾同时检查尿胆元定性试验者计110例，有自觉症状的104例中62例尿胆元为阳性反应，而无症状的6例中4例呈阳性反应，经统计学处理两者亦无明显关系（ $X^2=0.002$ ， $P>0.05$ ），上述结果表明单凭患者主诉是不足的，本文研究的重点在于观察服药后自觉症状的改变与肝功能变化是否一致，从而说明药物的疗效，见表1。

表 1 服药后自觉症状改善情况与 P.T. 的关系

		P.T.		合 计	X ²	P	结 合 系 数 Q
		<100	>101				
自觉症状	改 善	55	16	71	5.46	P<0.02	0.74
	未 改善	3	6	9			
合 计		58	22	80			

80例服药后，自觉症状改善者71例（88.8%），其中55例 P.T. 亦已恢复正常，而自觉症状未改善的9例中6例 P.T. 仍在101单位以上，二者间经统计学校正处理后有显著意义（ $X^2=5.46$, $P<0.02$ ），这表明服药后自觉症状的改善与肝功能变化是相符合的。

服药后肝功能的改善

1. P.T. 治疗前后的比较及其与疗程的关系。

表 2 80例无黄疸型肝炎服利肝汤前后 P.T. 分布情况比较

单 位 例 数	<80	81~	101~	151~	201~	251~	301以上	总 计
治 前	0	4 [*] (5.0)	36 (45.0)	21 (26.5)	9 (11.25)	6 (7.5)	4 (5.0)	80 (100.0)
治 后	54 (67.5)	3 (3.75)	8 (10.0)	6 (7.5)	6 (7.5)	1 (1.25)	2 (2.5)	80 (100.0)

▲ 按我院血肝功能 P.T. 以100u以下为正常，此4例因有明显自觉症状且在其他单位肝功能检查已证明 P.T. 升高，诊为无黄疸型肝炎转来我科，治疗前复查虽为81~100u亦列入统计。

患者于服药期间均每2~3周复查肝功能一次，P.T. 的下降速度大多为慢性（见表4），除急性型外很少见有骤然下降者，本文（包括血清白蛋白、尿胆元等）均以最后一次的检查结果列入统计。从表2可见服药后71.25%患者 P.T. 已恢复正常（<100单位）且绝大多数均在80单位以下。23例治后 P.T. 仍在101单位以上，其中13例的治疗前后增减不明显，7例较治前反见明显升高，3例虽仍在101单位以上但已较治前有明显降低。

表 3 无黄疸型肝炎不同类型在服药后肝功能(P.T.)改变情况

类 型	P.T. 正常	P.T. 异常	P.T. 平均 下 降 数	S _x	t 值	P	95%可信限	C.V.
急 性	20	8	78.2	18.8	4.16	<0.001	78.2±37.6	128
慢性迁延型	13	9	62.04	15	4.13	<0.001	62.04±30	40.2
慢性复发型	24	6	90.3	11	8.2	<0.001	90.3±22	21.6

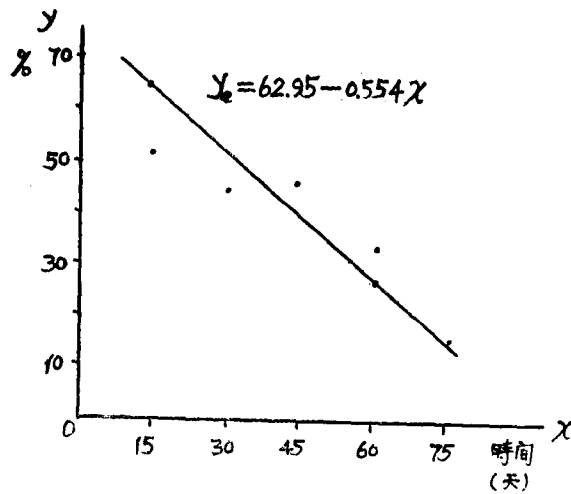
从表3的结果说明不只在28例急性肝炎患者治后 P.T. 平均下降78.2±37.6单位，C.V. 128%，22例慢性迁延型肝炎治后平均下降62.04±30，C.V. 40.2%，30例慢性复发型肝炎平均下降90.3±22，C.V. 21.6%，三种类型治疗前后 P.T. 的差别，经统计学处理

有显著意义，从C. V.的不同结果来看，中药利肝汤对慢性复发型肝炎的疗效最佳。

80例患者服用利肝汤的时间长短不一，自15天至120天，在拟定观察计划时虽曾预定每一疗程为2~3周，但因绝大部分患者服药期间自觉症状较佳曾要求连续服用，且亦发现停药过早者P.T.常复见升高，而较长服用者则少见，由此可见在计划时拟定的每一疗程2~3周是凭一般药物疗程而定的。表4及图即为探讨服药时间与P.T.下降的关系，从表4及图中可见服药30~45天P.T.阳性率仍在45%左右亦即只稍多于半数降为正常，而服用至75天以上则四分之三患者P.T.降为正常，因此对一些P.T.升高已迁延日久的慢性肝炎利肝汤的疗程应较延长。据表4及附图分析，初步意见一般以60天左右为一疗程较宜。

表4 服药时间与肝功能(P.T.)阳性率下降的关系

时 间 (X)天	X ²	P.T.阳性率 Y	Y ²	XY	t 值	P
15	225	51.5	2652.25	772.5	4.35	0.01 < P < 0.05
30	900	44.6	1989.16	1338.0		
45	2025	45.1	2034.01	2029.5		
60	3600	33.3	1108.89	1998.0		
75	5625	15.6	243.36	1170.0		



图：服药时间与肝功能(P.T.)阳性率改变的直线回归

2. 对其他肝功能检查的影响

表5为26例肝炎服利肝汤前、后血清白、球蛋白比值的改变情况，治后白蛋白平均增加 0.16 ± 0.08 ，治疗前后的差别有显著意义，这也说明肝功能有所改善，白蛋白合成亦有增长。

尿中尿胆元定性试验由于简单易行，在临床上常用以肝炎诊断的初步参考，本文原拟于观察病例中列为常规检验，但于服药前所检查的110例尿胆元与自觉症状常不一致（见上文）而与血清P.T.改变亦无明显关系，故在治疗后即未再继续观察。在治疗前大部分肝炎病例锌浊度试验即属正常，治疗后改变亦不多，因此未作为疗效考核的依据。

表5 患者服药后 A/G (比值) 的改变

服药前	服药后	差数 (X)	X ²	白蛋白平均增加数 (x̄)	S _{x̄}	t 值	P	95%可信限
1.3	1.5	+0.2	0.04	0.16	0.0414	3.96	<0.001	0.16±0.08
1.2	0.9	-0.3	0.09					
2.2	3.0	+1.8	3.24					
⋮	⋮	⋮	⋮					
n = 26		Σ X = 4.1	Σ X ² = 3.68					

利肝汤的付反应

部分病人在服用初期的几天中, 出现轻度恶心、纳差、上腹部不适感, 但连续长期服用后此现象消失, 相反治疗前原有腹胀、纳差、恶心者, 服药后自觉舒适。服药早期的这种消化道反应, 如注意改进服药方法, 如改为饭后服用 (一般病人服中药多喜空腹, 认为效果佳) 浓煎药液加开水稀释, 加用助消化药片等, 这些轻度消化道反应也可避免, 在一些连续服用 2—3 个月的病人中未发现其他不良反应。

小 结

1. 80 例肝炎病人服用利肝汤后自觉症状改善, 血清 P.T. 下降及血清白蛋白增加。利肝汤对慢性复发型肝炎的疗效较佳 (90.3±22, C. V. 21.6%)。

2. 利肝汤服用时间以 60 天为一疗程较宜, 过早停药者常见 P.T. 重新增高, 服药期间未见明显不良反应, 少数病例开始服用时有轻度消化道反应, 继续服用或改变服药时间即可消失。

3. 利肝汤的主要药物焦山梔能入三焦经有清热泻火利湿的作用, 肝脏在中医理论虽处于上焦, 但从西医介剖来看则大小肠、门静脉的血流都汇集于肝脏, 所以用山梔入三焦以清热泻火, 似比一般用黄柏、黄连为宜, 肝为藏血之所与西医所知肝脏血流量很丰富, 肝炎时更明显充血的道理是一脉的。因此用茜草入肝经凉血去瘀生新, 又辅以紫参有活血解毒的功用, 加上郁金能行气解郁, 通经利胆, 这就是我们拟定这一处方的设想, 经用之于临床初步证明有一定疗效。

4. 我院中药房集体浓煎的利肝汤每 500 毫升只收费 5 角左右, 每天只约一角, 从经济上看也是适于推广使用的, 而且药源较丰富。

(一) 附: 典型病例

例一 刘××, 男, 40 岁, 工人, 七年来因患肝炎未参加工作, 7 年前乏力、纳差厌油腻, 检查肝功能 P.T. 升高为 200u, 以后二次复查为 205、185^u, 经疗养三个月后降为 90^u, 此后每年复查 P.T. 常增高在 165~200^u 间。自 71 年 10 月份开始又乏力恶心、肝区疼痛转明显, 每月复查肝功能 71 年 10、11、12 月及 72 年 1、2、3 月 P.T. 分别为 200、140、125 及 200、105、315 单位, 于 72 年 4 月 19 日开始服利肝汤, 20 天后自觉症状即明显好转, P.T. 下降为 80 单位, 以后再复查一次仍正常, 于 5 月中旬即恢复工作。患者特地来向医师书面反映

说：“我是一个工人，因患慢性肝炎七年之久，长期来影响工作，在过去治疗中曾先后服用中草药达600剂，西医一般护肝药物均用过，连葡萄糖大瓶已打了300多瓶，尤其是去年10月以来P.T.均在200单位，甚至300单位以上，一直稳定不降，这次发病也有半年以上了，情况一直恶化……经你院诊为慢肝，先后服用利肝汤近四瓶(注，即2000毫升，分20天服用)，自觉症状有明显好转，肝功能也正常，我个人认为此利肝汤在治疗过程中有明显的效果，建议你院大力推广和进一步探讨和提高，密切和病人配合，一定会取得更大成绩……”

例二 汤××，女，55岁，幼儿园工作，70年7月因呕吐、大便稀烂而查肝功能P.T.升高为160单位，此后每月复查在100单位左右，但至11月又升高达290单位，71年5、6、8、10和11月复查P.T.分别为140、135、117、120和177单位，72年1月及3月分别为133及90单位，于同年3月24日起服利肝汤，服药前仍有纳差、乏力、腹泻，4月19日肝功能P.T.为130单位，继续服用利肝汤，除稍感乏力外，其他症状消失，5月8日P.T. 90单位、6月7日为80单位，患者至总结时仍在服用利肝汤中。

例三 卢××，男，25岁，工人，72年1月因腰酸，肝功能检查P.T.183单位，2月19日P.T.155单位，3月25日P.T.187单位，3月27日起服用利肝汤，4月22日及5月5日P.T.分别为312和285单位，继续服用至5月26日P.T. 45单位，6月12日P.T. 20单位，自觉症状明显好转，目前仍在继续服药观察中。

例四 吕××，男，36岁，71年3月因工伤去上海治疗，3月26日出院，一般情况软弱，纳差、乏力、失眠，至72年春节前上述症状加剧，于3月22日检查肝功能P.T. 217单位，3月25日起服用利肝汤后自觉症状日益改善，4月6日P.T. 155单位，4月24日P.T. 80单位，5月10日及6月7日P.T. 分别为55及75单位，患者要求继续服用，因而至总结时尚在服用中。

5例肝炎后肝硬化门脉高压分流术 近期效果的观察

外 科

传染性肝炎(以下称肝炎)是危害机体健康严重的疾病之一，而且肝炎后肝硬化的预后则较差。据国外资料统计由急性肝炎变成慢性的病例只有3.31%，由急性肝炎变成肝炎后肝硬化的病例仅0.77%，肝炎后肝硬化的病例大多数系在肝昏迷中死亡，其次有28%的病例死于食道胃底静脉曲张破裂出血。由急性或慢性肝炎演变成肝炎后肝硬化的病例虽少，但由于临床的积累和治疗上的进展，近年来此类病例并不罕见，故肝炎后肝硬化门脉高压症的问题引起了临床上的重视。

本文报导的材料是近一年来对5例肝炎后肝硬化门脉高压症的病例进行脾肾静脉分流术的观察结果。本组病例均为男性，工人3例，干部2例。5例均在60—70年间曾患黄疸型或无黄疸型肝炎，相继出现脾肿大，脾机能亢进，临床表现三系血细胞有不同程度减少，肝功能异常，(例如白、球蛋白比例倒置等，)出现不同程度腹水，食道静脉曲张及反复出现上

消化道出血等症状与体征，有3例反复出现上消化道大出血，使患者丧失工作能力。过去对此类病例不论从内科或外科的角度来看，总认为肝炎后肝硬化的病例手术效果不理想且风险大，故多倾向于内科保守治疗。然本组5例术后情况均良好，术中见肝脏均明显缩小，表面呈典型细颗粒状半球形硬化及少量腹水，但术后有效的内科治疗后临床症状及某些体征消失或好转，3例上消化道出血者，术后除一例在住院期间因饮食不当有一次出血外，至今再未出现上消化道出血，肝功能白、球蛋白比例逐渐好转（见表1），三系血细胞正常或接近正常（见表2），5例住院时间1到6个月。出院后有二人走上工作岗位，其余3例可进行正常生活或做一些家事。现将典型病例报告如下。

例一 赵××，男性，42岁，干部。64年患过无黄疸型肝炎住院治疗年余，68年肝炎复发，经治疗很快好转。然于70年3月开始有黑便，至11月出现大呕血而住院四个月，钡餐提示食道下端静脉曲张。71年11月又因上消化道出血而入院，此次入院距手术时间不到五个月中有六次大出血，共输血6500毫升，反复出现腹水。经过短时间准备，于72年3月14日在硬膜外麻醉下行脾肾静脉分流术，术中见肝脏明显缩小，距右肋弓三横指余，表面呈典型细颗粒状半球形硬化，少量腹水。术前门脉压力36厘米水柱，术后门脉压力25厘米水柱，降低11厘米水柱。手术经过顺利，术后第一周出现黄疸，最高黄疸指数达33单位，经过抗炎，护肝治疗，很快好转，术后6个月出院。现能正常生活。

例二 李××，男性，50岁，工人。70年患过黄疸型肝炎，经过治疗数月后肝功能正常，恢复工作。然71年3月出现上消化道出血，住院二个月。出院后到手术前半年时间里，黑便和呕血达5次之多，经多次输血及三腔管压迫等治疗，未见好转，于71年12月25日再次入院。当时一般情况很差，有中等量腹水，经过短时间治疗，于72年1月24日在硬膜外麻醉下行脾肾静脉分流术，术中见肝脏明显缩小，表面呈细颗粒状半球形硬化，中等量腹水。手术经过顺利。术后一般情况恢复较快，腹水消失，仅因一次饮食不慎（吃瓜子）后再次出现上消化道出血，经治疗而好转。术后三个月出院。目前一般情况良好，血色素，肝功能均正常。可做一般工作。（见表1、2）

肝炎后肝硬化门脉高压症的病例行脾切除和脾肾静脉分流术，其疗效比单纯脾切除要好。分流后一般能降低门脉压力10—20厘米水柱左右。故有可能者应争取做分流术，对于上消化道大出血者应积极创造条件尽量争取做分流术，少量腹水并非手术禁忌症，这类病人术后门脉压力降低，血浆蛋白获得改善，腹水很快消失。分流术的效果是肯定的，但其缺点也

表1 手术前后肝功能变化

病 例	术 前					术 后					
	A (克%)	G (克%)	PT* (单位)	II (单位)	ZTT (单位)	复查 时间	A (克%)	G (克%)	PT (单位)	II (单位)	ZTT (单位)
李 × ×	2.80	3.00	正常	5	>12	9个月	3.70	3.30	正常	4	12
周 × ×	3.20	3.20	正常	5	>12	9个月	3.80	3.20	正常	4	11
赵 × ×	2.25	3.15	正常	5	>12	8个月	3.05	3.30	正常	5	>12
徐 × ×	3.30	3.20	正常	5	>12	8个月	3.06	3.00	正常	5	>12
于 × ×	2.50	2.80	正常	5	>12	3个月	3.05	3.3	正常	5	12

▲PT我院正常值在100单位以下

表2 手术前后三系血细胞变化

项 目	术 前			术 后			
	血色素 (克%)	血小板 (只/mm ³)	白细胞 (只/mm ³)	复查时间	血色素 (克%)	血小板 (只/mm ³)	白细胞 (只/mm ³)
李 × ×	6~8	50,000~ 80,000	25,00~ 3,500	9 个月	10~11	150,000~ 160,000	5,000~ 6,000
周 × ×	8~9	60,000~ 100,000	3,000~ 4,000	9 个月	11~12	140,000~ 170,000	5,000~ 6,000
赵 × ×	5~8	40,000~ 80,000	1,500~ 3,500	8 个月	11~12	140,000~ 160,000	4,500~ 5,500
徐 × ×	9~11	40,000~ 110,000	2,000~ 3,500	8 个月	12~13	160,000~ 170,000	5,000~ 5,500
于 × ×	7~8	10,000~ 40,000	1,500~ 3,000	3 个月	10~11	120,000~ 140,000	5,000~ 6,000

不少，譬如要求条件苛刻，手术操作细致、复杂、时间长，常因解剖关系而不能完成。手术后并发症较多，还有再出现上消化道出血的可能等。本文报导5例虽无一失败，但由于病例少，观察时间短，尚须在今后的实践中继续研究。

肝炎相关抗原(HAA)的初步调查报告

传 染 病 科

肝炎相关抗原(HAA)是近年来肝炎研究中的一项重大发现，对于肝炎的病原、发病、诊断和预防等方面都起到很大的推动作用。目前已知HAA是一种直径约20毫微米，含有类脂质、蛋白质和少量核糖核酸的微粒，其性质稳定，在60℃加热1小时，室温下贮存6个月或-20℃贮存20年以上，其形态和抗原性不变。在肝炎病人的血液、粪便和尿中均发现有HAA存在。用荧光抗体法还发现在病人的肝细胞核内有HAA。把含有HAA的血液输给健康人，可引起肝炎。大量的研究工作证实了HAA和乙型肝炎之间的病原学关系，它可能是肝炎病毒的一部分，或者就是肝炎病毒。在乙型肝炎病人的潜伏期和急性期血清中，HAA的阳性率很高，在迁延型肝炎和慢性活动性肝炎中亦有较高的阳性率。在一般人群中 also 发现HAA阳性者，其阳性率有地区差异，自0.1%至14.6%不等。在不同地区的献血员中有不同的阳性率，高者可达4.2%。关于HAA的检查方法，目前应用较普遍的有琼脂扩散法，对流免疫电泳法，补体结合法等。琼脂扩散法简便易行，但敏感度差；补结法剪感度高，但操作复杂、费时；对流免疫电泳法剪感度高，又有简单、快速之优点。目前HAA已应用于流行病学调查、临床诊断、预防输血后肝炎等方面。对HAA的进一步研究，必将对肝炎的预防、诊断、治疗等方面出现更大的进展。

今年9月，我们在协助杭市某工厂进行肝炎普查的工作中，对HAA的测定方法进行了探索，获得成功，继之，应用对流免疫电泳法对该厂肝炎病人及部分健康人、几个医院的肝炎病人和非肝炎病人，作了血清中HAA的检查，兹将初步结果报告如下。

检查方法及检查对象

检查方法

一、HAA 抗血清 系来自两例曾经多次输血的病人，用该抗血清分别和上海市传染病院、上海市六院、上海中山医院惠赠的 HAA 阳性血清作对流免疫电泳，均出现阳性反应。

在多次检查中，我们发现阳性反应中的白色沉淀线极其清晰，说明该抗血清的抗体效价尚高。

二、对流免疫电泳方法 采用纯化的国产琼脂，用 0.1m, pH 8.6 巴比妥钠—盐酸缓冲液（巴比妥钠 9 克，0.1 N 盐酸 65 毫升，加蒸馏水至 1,000 毫升），配成 1% 琼脂。在 6 × 9 厘米玻片上，加上述琼脂 10 毫升，冷却凝固后打孔，每组两孔，孔径 3 毫米，孔距 6 毫米。将抗血清和待检血清分别置于相邻的两个孔内。用国产电泳仪，将玻片放置电泳槽上，抗血清放在近阳极端，待检血清放在近阴极端。然后以 20—30 毫安电流，通电 30—45 分钟后，即可观察结果，如两孔间出现抗原—抗体复合物的白色沉淀线，即为阳性。

检查对象

共检查 395 人，血清 452 份，部分病人曾连续抽血 2—3 次，每次间隔 7—14 天。全部检查对象可分成三组：

一、肝炎病人组 包括各种类型的肝炎病人共 162 名，均系近两个月内在医大一院、望江山医院、市传染病院的住院病人和某厂普查中发现的肝炎病人。162 名肝炎中有明确之输血史且潜伏期在 1 个半月以上者共 9 例，作为输血后肝炎另行列出。

二、非肝炎病人组 包括住院的白血病、再生障碍性贫血、原发性肝癌等病人共 32 名。

三、正常人组 包括在某厂肝炎普查中无自觉症状及阳性体征，连续两次 P.T. 值正常，并排除其他慢性疾病的人员和医大一院部分工作人员共 201 名。

所有检查标本在检查 HAA 时，均同时检查 P.T. 值。

结 果

162 名肝炎病人中，HAA 阳性者 26 例，阳性率 16%；其中急性肝炎 105 例，16 例阳性，阳性率 15.2%；迁延型肝炎 32 例，8 例阳性，阳性率 25%；慢性肝炎 16 例均阴性；输血后肝炎 9 例，2 例阳性，阳性率 22.2%（表 1）。

HAA 阳性病例中有 4 例急性肝炎，2 例迁延型肝炎曾连续抽血 2—3 次，结果均阳性。1 例重型黄疸型肝炎、亚急性肝坏死、肝昏迷病人于死亡前 2 天血清中检得 HAA。

26 例 HAA 阳性肝炎病例中，P.T. 值在 100 单位以下者 5 例（20%），101—200 单位者 9 例（34%），201—500 单位者 11 例（42%），500 单位以上者 1 例（4%）。

表 1 162 例肝炎病人 HAA 检查结果

型 别	急性 肝 炎			迁 延 型 肝 炎			慢 性 肝 炎			输 血 后 肝 炎			合 计
	黄 疸 型	无 疸	黄 型	黄 疸 型	无 疸	黄 型	黄 疸 型	无 疸	黄 型	黄 疸 型	无 疸	黄 型	
病 例 数	56	49		13	19		12	4		5	4		162
HAA+	病例数	10	6	2	6		0	0		1	1		26
	%	18.0	12.2	15.4	31.6		—	—		20.0	25.0		16

32例非肝炎病人，HAA全部阴性（表2）

表2 32例非肝炎病人HAA检查结果

病名	病例数	HAA(+)病例数
急性白血病	13	0
慢性白血病	2	0
再生障碍性贫血	5	0
血友病	3	0
溃疡病	2	0
原发性肝癌	6	0
败血症	1	0
合计	32	0

201例正常人中，5例HAA阳性，阳性率2.5%。此5例均系某工厂人员，其中3例为车间工人，1例是职工食堂炊事员，1例是该厂附设五七学校学生。5例曾连续两次检查P.T.均正常，且无自觉症状，因之可能是HAA携带者。

小 结

本文系162名肝炎病人、32名非肝炎病人和201名正常人血清HAA检查的初步报告。检查结果再次证明HAA和肝炎之间的密切关系。

本文各型肝炎中的HAA阳性率，以无黄疸型迁延型肝炎最高，而输血后肝炎和急性肝炎均偏低，偏低之原因可能与采取标本之时间、次数及检查病例数等因素有关。

HAA阳性之肝炎病人，P.T.值多明显升高，似乎反映了HAA与病情活动之间的关系。本文仅系对各型肝炎中HAA检查的初步结果，进一步的观察与研究仍在进行中。

（本文工作与浙江省望江山医院协作）

杭州××厂传染性肝炎发病的流行病学调查

传 染 病 科

杭州某厂传染性肝炎（简称肝炎）发病连年不绝，且发病率有上升趋势。在医院及厂领导的支持下，医务室的密切协助下，于今年九月对全厂职工进行肝炎普查，并进行有关的流行病学调查。

调查方法及资料来源

对全厂职工进行体格检查共2308人，其中2104人取血作肝功能（谷一丙转氨酶）检查，部分同时进行肝炎相关抗原（HAA）检查。对肝功能异常者，再进行复验，填写统一调查表；确诊病例给予隔离治疗。另外选择健康人作为对照观察。

资 料 分 析

发病情况：该厂自1958年起开始有肝炎发病的记载，历年不断，严重影响“抓革命促生产”。2308名职工体检中发现肝肿者871人（37.73%）；脾肿者186人（8.06%）表1。

表1 普查中肝、脾肿大情况

	肝 肿 情 况			脾 肿 大
	1cm	2cm↑	合 计	
例 数	770	101	871	186
肝 肿 率 %	33.36	4.37	37.73	
脾 肿 率 %				8.06

在2104人中肝炎新发病者82例，其中疑似病例（P.T.80~100u）42例，这些病例有35.71%伴有自觉症状，54.76%伴有肝肿大。疑似病例未列入本文统计，表2。

表2 普查中肝炎新发病例的分布情况

	疑似病例	确 诊 病 例			总 计
	P.T. 80~100u	P.T. <150u	P.T. >150	合 计	
新 发 病 例 数	42	20	20	40	82
发 病 率 (%)	19.96	8.66	8.66	19.01	38.97

另外，对肝功能异常的病例及健康人进行HAA检查，结果表明，在51例肝炎患者，171名健康人中HAA阳性者各为7例及5例。

从资料（表3，图1）分析，该厂肝炎的发病率有逐年上升趋势，由于长期来对肝炎病例特别是无黄疸型病例，未能得到及时隔离，传染源未曾控制，继续在人群中传播，因而肝炎疫源地反复存在且逐年增加，病例也继续发生。

表3 杭州××厂历年来肝炎发病情况

年 份	1958	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69 [▲]	70 [▲]	71	72 [▲]	合计	
病 例 数	黄疸型	1	0	4	2	1	3	3	5	2	4	4	8	4	4	3	48
	无黄疸型	1	3	7	10	8	11	10	21	7	11	15	16	21	24	71 [×]	236
发 病 率 ‰	0.87	1.29	4.76	5.15	3.89	6.06	5.63	11.26	3.85	6.49	8.23	10.39	10.83	12.13	32.06	123.05	
无 黄 疸 型： 黄 疸 型	1	3	1.6	5.0	8	3.7	3.4	4.2	3.5	2.7	3.8	2.0	5.3	6.0	23.7	4.91	

▲ 各病死黄疸型肝炎一例

× 本次普查中新发现肝炎病例计82例其中疑似病例42例未曾列入统计

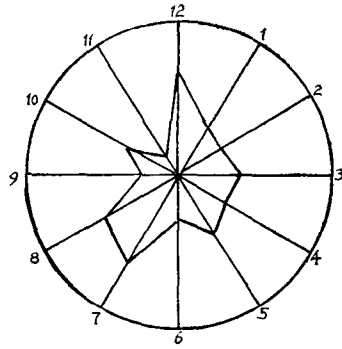
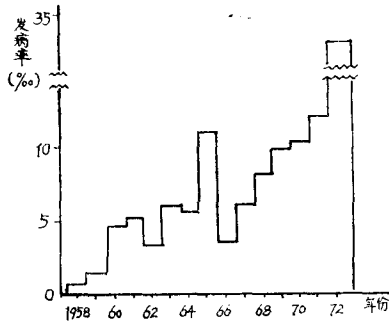


图1 杭州××厂历年肝炎发病率分布情况 图2 杭州××厂自1958—72年肝炎按月发病情况

发病季节：肝炎四季皆有，但以秋冬或秋春季最多，各地区的肝炎发病率并不因季节而异，Назаретян氏认为肝炎每年有两个流行高峰，一在晚秋早冬；另一则在春季，后者不如前者明显，且主要是由于注射引起的传播，该厂肝炎的季节性发病不很明显，按1958~72年统计的153例的季节分布，5~8月发病者占全年的40.5%，与一般报导的似有不同。（图2）

有人观察到肝炎每月发病率与痢疾发病率曲线是平行的，两者间距一个月，这一时间等于肝炎平均潜伏期时间，从而说明两病的传播途径相同，调查中发现肝炎发病前一个月伴有痢疾、肠炎史与肝炎发病之间存在联系（表4）；同时资料表明（表5），病前有无输血、针灸、注射、手术史与肝炎发病无明显关系，表明该厂肝炎主要经消化道传播。

表4 发病前患痢疾、肠炎与否与发病关系

	有肠炎、痢疾史	无肠炎、痢疾史	合 计
患 病 组	22	27	49
健 康 组	3	38	41
合 计	25	65	90

$$X^2=13.89$$

$$P<0.002$$

表5 发病前有无输血、针灸、注射、手术与发病关系

	有	无	合 计
患 病 组	35	14	49
健 康 组	23	8	31
合 计	58	22	80

$$X^2=0.074$$

$$P>0.05$$

无黄疸型病例的重要性：肝炎发病中无黄疸型肝炎病例所占比例不同，Neefe 氏统计无黄疸型病例占总数的70%，Dufek 氏认为无黄疸型与黄疸型之比超过3:1，国内报告两者之比超过40倍甚至100倍。从该厂历年肝炎发病中，无黄疸型病例与黄疸型之比，历年不同，从1~23.7:1，平均4.91:1。此次普查的82例新发病例均全是无黄疸型，这些病例症状轻，仍在继续工作，若非普查，可能未被及时发现，及时获得适当的治疗。在调查中以及临床上已发现由于无黄疸型病例症状较轻，不易发现，或处理不重视而转为慢性肝炎者不乏其人。因而肝炎防治上关键还在于这些数量较多，不易及早发现的无黄疸型病例，这个问题是亟待解决的。从该厂的肝炎发病中，无黄疸型占主要地位（表3，图3）。

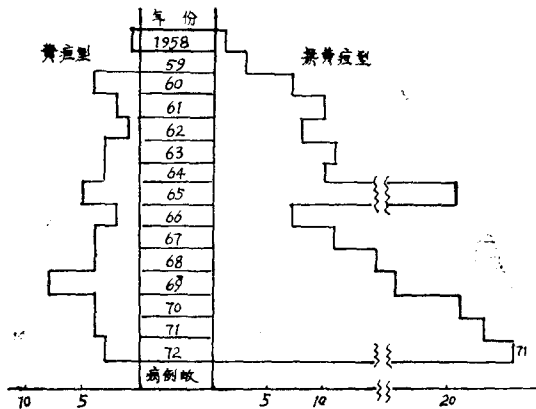


图3 杭州××厂历年肝炎发病的黄疸型与无黄疸型的比例

传播途径：

居住条件与发病关系

表6 居住类型与发病关系

	患 病 组	健 康 组	合 计
集 体 宿 舍	30	27	57
筒 屋	12	1	13
里 弄	7	13	20
合 计	49	41	90

$X^2=10.71$

$P<0.002$

卫生条件与发病关系

表7 厕所类型与发病关系

	患病组	健康组	合计
公共厕所	13	16	29
马桶	36	25	61
合计	49	41	90

$$X^2=1.59$$

$$P>0.05$$

饮食地点与发病关系

表8 饮食地点与发病关系

	患病组	健康组	合计
在家	11	2	13
单位食堂	26	20	46
混合 [▲]	12	19	31
合计	49	41	90

$$X^2=7.98$$

$$0.05>P>0.01$$

▲ 表示在家和单位食堂用膳

无黄疸型病例常不易发现，从该厂的调查中发现这些病例大多仍在继续工作，有90.3%病例未曾隔离，绝大多数病人均未分食或分居，因而接触密切，家庭仍为肝炎的疫源地，从表6~8可知由于未曾隔离因而对周围人群无疑是一个潜在的威胁，肝炎病例陆续不绝，疫情继续蔓延。

洗涤方式与发病关系

表9 洗涤方式与发病关系

	患病组	健康组	合计
流水	24	33	57
盆水	25	8	33
合计	49	41	90

$$X^2=9.54$$

$$P<0.002$$

食具消毒与发病关系

表10 食具消毒与发病关系

	患病组	健康组	合计
消毒	4	11	15
未消毒	45	30	75
合计	49	41	90

$X^2=5.59$

$0.05 > P > 0.01$

个人卫生习惯与发病关系:

饭前洗手与发病关系

表11 饭前洗手与发病关系

	患病组	健康组	合计
经常	16	27	43
不经常	16	8	24
不洗	17	6	23
合计	49	31	90

$X^2=9.63$

$P < 0.01$

饭前洗手应用肥皂与发病关系

表12 饭前洗手应用肥皂与发病关系

	患病组	健康组	合计
用肥皂	7	24	31
不用肥皂	9	3	12
合计	16	27	43

$X^2=8.05$

$P < 0.01$

茶杯公用与发病关系

表13 茶杯公用否与发病关系

	患病组	健康组	合计
公用	30	12	42
独用	19	29	48
合计	49	41	90

$$X^2 = 9.16$$

$$0.01 > P > 0.002$$

上述资料(表9—13)表明个人卫生对肝炎发病存在密切关系,此亦说明手的清洁在控制疾病传播上作用很大。

一 些 看 法

从调查中发现该厂肝炎的发病率较高,传染源是内生性的,传播途径主要是生活接触传播,由于在防治上存在不少问题因而疫情未能彻底控制,疫源地继续蔓延严重影响抓革命促生产。在肝炎防治上,从1958年国内各地的流行中发现单靠隔离传染源(急性期患者)与对易感者进行被动免疫(如注射胎盘球蛋白)不可能控制流行,因而必须采取以除害灭病的群众性爱国卫生运动为中心的综合措施,才能生效。根据该厂的具体情况,在防治肝炎工作中,着重的措施是:

1. 加强卫生宣传教育,交代个人防护知识,注意饮食卫生,严格监督炊事员的个人卫生,饭前便后要洗手,食具应进行消毒,在宣传中应与除四害讲卫生的指标相结合,使群众对肝炎防治有正确的认识。

2. 发动群众加强环境卫生,清除垃圾,做好厕所的管理。扑灭蚊蝇。

3. 严格控制传染源,通过普查早期发现病人与可疑者,特别是炊事员与幼儿园工作人员应定期检查,发现患者即隔离治疗。隔离期自发现病人算起不少于30天,可疑病人仍可照常进行工作,但应避免剧烈的活动,并每周检查一次,如此观察至少30天。患肝炎的炊事员或保育员,病愈后应调换工作,一年后经各方面检查确已痊愈时,方可恢复原工作。

4. 对HAA阳性者若肝功能异常则需给予治疗并观察,如肝功能无殊亦需定期检查,并交代个人消毒隔离知识,如为炊事员或保育员则可适当调动工作,定期复查。

一种测定谷—丙转氨酶活力的 新型标准物质—丙酮酸二硝基苯腙

检 验 科

至今为止,国内为了测定谷丙转氨酶(P. T.)活力所用的标准,在常规检验工作中,都是利用丙酮酸或其钠盐。但是由于丙酮酸及其钠盐均不稳定,使标准工作曲线不易标准化,以致测定结果误差增大,甚或造成临床诊断错误,这一问题虽久已引起临床检验工作者的注意,但迄今未见较好解决办法。我们利用丙酮酸与二硝基苯腙(D. N. P.)先合成丙酮酸二硝基苯腙,经提纯后作为P. T.标准物质,解决了这一困难,今报告于后。

一、用丙酮酸及其钠盐为标准存在的问题

丙酮酸及其钠盐是相当不稳定的,在贮存中易于变质,因此一个出厂时纯度良好的产品,当购置时,其纯度往往已经大为下降;或初用时纯度尚可,但因每次用量甚少,久贮之后也逐步变质,纯度有的可从98%以上降到50%以下,因而不能直接用来作为测定P. T.之标准,必先经过纯化或标定才能使用。以往在国内广泛应用碘量滴定法,其原理是:

$\text{CH}_3\cdot\text{CO}\cdot\text{COOH} + 3\text{NaOI} \rightarrow (\text{Na}\cdot\text{COO})_2 + \text{CHI}_3 + \text{H}_2\text{O} + \text{NaOH}$ 。这一反应虽然能定量进行,然而由于NaOI的氧化电位很高(+1.45V),它并无特异性,丙酮酸变质后产物也同样能被NaOI氧化,因而测得丙酮酸含量较实际含量为高,丙酮酸及其盐类变质程度愈甚,滴定结果也就愈偏高。现举数例于后:

样 本 编 号	1	2	3
丙 酮 酸 原 含 量	96%	自 制 品	98%以上
碘 滴 定 含 量	42.3%	79%	93.4%
苯 腙 比 色 含 量	17.1%	68%	89%

由此可见碘滴定法并不能用于标定丙酮酸及其盐类的纯度。

二、用丙酮酸苯腙作为P. T.测定标准物质之原理及方法

为了解决丙酮酸的标化问题,我们曾先后采用碘量法、羟氨法、重结晶法、真空蒸馏等方法,均因各种原因,实用上未能满意。1964年我们考虑到在P. T.测定中,丙酮酸是与D. N. P.结合成为苯腙,然后在碱性中显色再比色测定的;丙酮酸与D. N. P.形成的苯腙高度稳定,而且易于纯化。为此我们经过多次实验,找出了丙酮酸苯腙(以及为此目的配用的 α -酮戊二酸苯腙)较好而又简单的制备条件,并解决了纯度等问题。将丙酮酸苯腙作为

P. T. 测定标准物质，推广应用于本院和兄弟实验室的实际工作中，至今已有八年以上，尚感满意。

1. 丙酮酸 2, 4, 二硝基苯胺制备法:

取商品丙酮酸 5ml (应为淡黄色液体, 如已变为黄色应酌加 1~2ml 如已呈深黄色之糖浆状最好不用) 或丙酮酸钠 4.5 克 (应为白色或极淡黄色, 如已呈明显黄色应酌加 1~2 克) 溶于冰醋酸 110ml 中, 待全溶后, 再加入 D. N. P. 7 克混匀, 加温到沸腾, 俟基本溶解后, 分 4~5 次加入水 44ml (每次约 10ml, 每次加水后等再沸腾时方可加入第二次水), 最后煮至沸腾立即离火静置 (在静置时不能摇动), 冷却到 20~37℃, 此时丙酮酸苯胺以黄色斜方针状结晶析出, 结晶析出完毕后, 用倾泻法去掉上清母液 (如有轻浮的絮状结晶, 可以一并除去, 这样留下大而重的结晶效用更好); 加入 70% 冰醋酸 50ml 摇匀后放置约 30 秒, 立即再倾去上清液, 保留大而重的结晶, 如此再重覆洗一次; 最后以大量水 (每次约 300ml) 如法反覆清洗五次以上, 到无醋酸残留为止, 此后将结晶收集在滤纸上, 滤去溶液, 并放在不高于 120℃ 烘箱中烘干。此结晶即为纯品丙酮酸二硝基苯胺, 系淡黄色到深黄色斜方针状晶或片状晶, 有时呈细小粉状晶。文献记载之熔点为 218℃, 但由于有多晶现象, 熔点不易测准。本品之分子式为 $(\text{NO}_2)_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{NH} \cdot \text{N} = \text{C}(\text{CH}_3) \cdot \text{COOH}$, 分子量为 268.1, 在固体状态下十分稳定, 不潮解, 亦无包留水。

按本法制备之产量为理论量 (以 D. N. P. 计) 的 50%~70%, 纯度一般为 98%~101% 左右。如果按下述记载方法进行纯度鉴定不符合要求时, 可以在冰醋酸中重结晶一次。

2. 酮戊二酸二硝基苯胺制备法:

操作步骤与丙酮酸苯胺相同, 但用量处方是: α -酮戊二酸 1.6 克, D. N. P. 2 克, 冰醋酸 32ml, 煮沸后分次加水共 64ml。

洗涤结晶时, 先以 30% 冰醋酸洗两次, 再如前述用大量水洗五次以上, 其余同前。

结晶为淡黄色至黄色针状晶, 分子式为 $(\text{NO}_2)_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{NH} \cdot \text{N} \cdot \text{C}(\text{CH}_2)_2 \cdot (\text{COOH})_2$, 分子量为 326.11, 性质稳定, 不潮解亦无包留水。产量为 90~95%。

3. 纯度鉴定法:

(一) 丙酮酸苯胺纯度鉴定方法

试剂:

标准 D. N. P. 溶液: 取纯度 98% 以上之 D. N. P. 19.8mg 溶于 20.0N. H_2SO_4 5ml 中, 并用水冲到 100ml 正。

1% (约为 0.12M) 丙酮酸或其钠盐。

0.4N. NaOH。

1.0N. H_2SO_4 。

0.02M. pH 7.4 缓冲液: 取 0.2M pH 7.4, 磷酸缓冲液 (见附录) 10ml, 加水 5ml, 二氧六圆 (或用 0.01N. NaOH 10ml 代替), 再用水冲到 100ml。

标准曲线绘制方法: 如下表

相等于苯胺纯度	60	80	100	120	140	%
D.N.P. 标准液	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	ml.
1.0N. H ₂ SO ₄	0.7	0.6	0.5	0.4	0.3	ml.
1%丙酮酸(或钠)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	ml.

沸水中煮沸15分钟, 冷却到室温

0.02MPH. 7.4 缓冲液	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	ml.
0.4N. NaOH	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	ml.

比色, 并绘制标准曲线

测定步骤: 取待测之丙酮酸苯胺 26.8mg 溶于 5mg 二氧六圈(亦可用 0.01NaOH 10ml 代替)中, 再加 0.2M. pH 7.4 磷酸缓冲液 10ml, 以水冲到 100.0ml 正。取此液按下表操作

测定液	0.5	0.5	0.5	ml.
1.0N. H ₂ SO ₄	1.0	1.0	1.0	ml.
10%丙酮酸(或钠)	1.0	1.0	1.0	ml.
0.4N. NaOH	5.0	5.0	5.0	ml.

以上比色用绿色滤片, 或用 490~500m μ 波长, 测定液用三份之平均数, 按标准曲线求出其纯度。一般应为 98%~102% 为合格。

在我们实验室中, 按此法鉴定了自 1964 年来共制备及保存的七批苯胺纯度如下表

样本编号	1	2	3	4	5	6	7
制备苯胺用丙酮酸来源	商品	商品	真空纯	商品	商品	商品	真空纯
制备年份	—	—	64年	—	—	—	72年
纯度 %	101.2	99.5	100.8	100	100.4	99.4	99.2

商品纯度一般为 50%~90% 左右(碘滴定法)。真空纯系我们用商品在 25mm Hg 以下减压蒸馏而得, 纯度一般在 98% 以上。由此可见本法制备纯度是满意的, 在固体状况下保存八年也是满意的。

(二) 酮戊二酸苯胺纯度鉴定方法, 尤如丙酮酸苯胺纯度鉴定, 但 1% 丙酮酸改为 α -酮戊二酸, 并用 32.6mg 酮戊二酸苯胺代替 26.8mg 丙酮酸苯胺, 0.4N. NaOH 则改为 1~2N.。

一般酮戊二酸苯胺纯度不需鉴定, 因为它是作为“空白”试剂而出现, 并且原始酮戊二酸纯度已足够, 故对结果影响不大。

三、应用苯腓作为标准的方法

由于每分子酮酸可生成一分子相应之苯腓，因此在理论上只要按分子量加以折算便可应用，但实际上国内所应用的 P. T. 活力测定中，酮酸用量为 2mM，D. N. P. 用量为 1mM，这样 D. N. P. 与丙酮酸、酮戊二酸之结合比便依据两者之浓度比与结合力而定，在这种情况下，每分子丙酮酸生成相应的丙酮酸苯腓便不到 1 分子，因此实际上无法按理论折算，为了解决这一问题有以下几种解决办法：

1. 在测定 P. T. 活力技术中把 D. N. P. 用量由原来 1mM 加大到 2.5mM，这样可使全部酮酸 (2mM) 均转变为相应苯腓，这时苯腓所绘制之标准曲线便与丙酮酸所绘之标准曲线完全符合。见图 1 及 2。

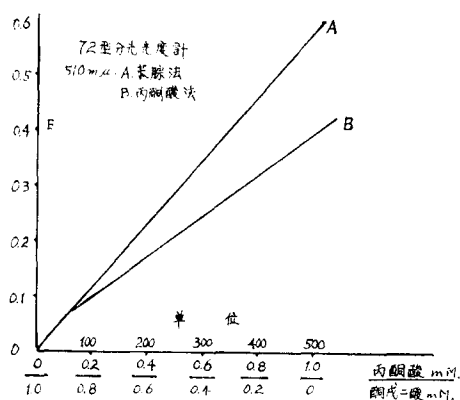


图 1 在测定中 D. N. P. 用量为 1mM 时显示由于 D. N. P. 不足，B 曲线之丙酮酸未完全形成苯腓光密度较低且偏离 Beer-Lambert 定律。

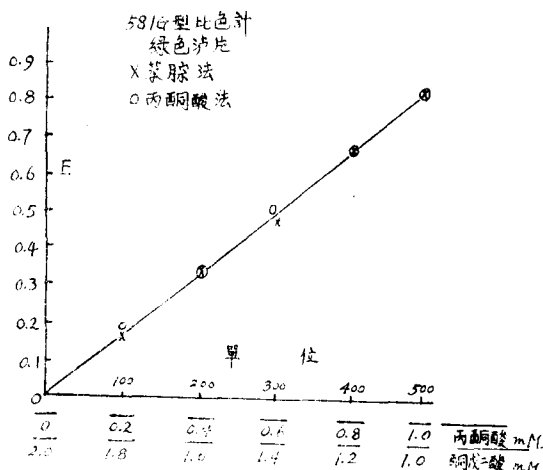


图 2 在测定中 D. N. P. 用量为 2.5mM 由于足够生成 2mM 丙酮酸与酮戊二酸苯腓，故结果与苯腓法完全符合，证明全部酮酸已结合为理论量苯腓。

在这一方法中增加了 D. N. P. 用量，使空白颜色也加深一倍，但在国内广泛应用的 581G 型比色计中，尚不致引起调零之困难，因此我们认为这一方法较好，而原创始此技术之 Reitman 及 Frankel 二氏之所以不用 2.5mM 而用 1mM 的理由，可能是他们用的是老式的灵敏度低的 Baush & Lomb 比色计，如采用较高的 D. N. P. 则空白不能调零；如采用较薄之比色杯则消光度读数太低。（他们用的是 1.5cm 厚比色杯，在含 1mM 丙酮酸标准时，消光度仅 0.5E 左右。现在我国之 581G 型比色计，用 1cm 厚比色杯，在 1mM 标准时之消光度为 0.5~0.8E）。

2. 并不加大 D. N. P. 用量，而按各实验室测定 P. T. 之实际技术条件及单位定义，先以纯丙酮酸与相应理论量之苯腓，分别绘制标准曲线，并按此实验数据求出相互折算因数，然后用苯腓代替丙酮酸即可应用。按我们实验室之技术条件及单位定义（见附录）求出之曲线图（见图 1）。与折算数据如下：

a, 丙酮酸法单位 = b, 苯胺法单位

100	88
200	170
300	248
400	316
500	376

从以上数据, 两者之间的近似折算公式求得为:

$$a = b(1.08 + 0.00066b)$$

$$b = a(0.91 - 0.00031a)$$

这一方法的困难在于开始时, 仍需要有纯的丙酮酸或其钠盐与苯胺法对照求出折算因数, 但这也可由一些较大的实验室加以解决后, 推广应用。

3. 用相应苯胺含量作为单位定义标准: 在各实验室, 可按其实验条件, 将单位定义改为以苯胺含量为单位。我们实验室的单位定义是: 每 100ml 血清, 在实验条件下生成的丙酮酸, 在结合成为苯胺时, 每生成相当于 $1\mu\text{M}$ 苯胺为 1 单位。

单位定义改变, 正常范围值也改变, 因此要重新测定正常值。兹将我们实验室于 1972 年所统计的一批正常数据附于表。对象系 $\times\times$ 厂职工, 年龄自 16 岁至 60 岁。全部经过体检, 其中一类为肝脾不肿大, 且无肝炎、血吸虫病、以及心、肾疾病史; 另一类 P. T. 在 80 单位以上较高者, 经追踪检验两个月, 并进行其他检查, 确定并无肝炎或其他疾病, 一并列入统计。

附表 P. T. 正常值统计表

组 别	平均 值	S. D.	S. E.	正 常 范 围			人 数
				P=0.05	P=0.01	P=0.001	
苯 胺 单 位							
男	28.7	18.7	0.76	0~65.5	0~77.4	0~912	610
女	26.2	16.3	0.98	0~58.5	0~18.2	0~80	275
混 合	27.4	17.8	0.60	0~62.5	0~73.7	0~86.7	885
丙 酮 酸 单 位							
男	32	20.8	0.85	0~73.2	0~86.3	0~101.5	610
女	292	18.1	1.09	0~65.1	0~76.4	0~90	275
混 合	31	19.8	0.67	0~70.2	0~82.5	0~97	885

四、结 论

1. 本文报告利用合成丙酮酸苯胺, 作为测定 P. T. 活力标准物质, 比以前惯用的丙酮酸法, 有纯度高、久贮不变质、结果稳定、容易备制的优点。

2. 利用苯胺作为标准的方法有: ①加大测定中 D. N. P. 用量; 用丙酮酸苯胺按理论量代替丙酮酸。②与原法对比, 求出折算因数。③以相应苯胺含量为单位定义标准, 探求正常值。

3. 报告了利用苯胺作为标准物质的一批正常统计值。

五、附 录

按浙江省常用方法及单位定义之操作方法与标准曲线绘制方法：

(1) 试剂：

a. 基质液：dl-丙氨酸 1.78 克 α -酮戊二酸 29.2mg，水约 20ml，0.02% 溴化麝香草酚兰 4~8 滴，略加温使溶解后，以 0.4N. NaOH 滴定到显绿兰色，加入 0.2M. pH 7.4 磷酸缓冲液 50ml，用水加到 100ml 正。冰箱保存。

b. 0.2M. pH 7.4 磷酸缓冲液：取 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 29.0 克与 KH_2PO_4 2.62 克，溶于水并稀释到 500ml 正。

c. 2,4-二硝基苯肼 (D. N. P.) 贮存液：称取 0.40 克 D. N. P. (1mM 方法用)，或 1.0 克 D. N. P. (2.5mM 方法用)，溶于 20.0N. H_2SO_4 约 20~30 毫升中，待全溶后，再用 20.0N. H_2SO_4 稀释到 100.0ml 正，在溶解时不可加温。

d. D. N. P. 应用液：临用时将贮存液，按需要量，准确稀释 20 倍即成，新配新用。

e. 20.0N. H_2SO_4 ；

f. 1.00N. H_2SO_4 ；

g. 0.40N. NaOH 用饱和 NaOH 稀释而得。

h. 丙酮酸苯胺标准液：称取 26.8mg (1mM D. N. P. 用) 或 53.6mg (2.5mM D. N. P. 用) 丙酮酸苯胺，溶于约 5ml 二氧六圈 (或热丙酮) 中，加入 0.2M pH 7.4 磷酸缓冲液 50ml 用水冲到 100.0ml 正，此液最多保存两天。

i. 酮戊二酸苯胺标准液：称取 32.6mg 酮戊二酸苯胺 (1mM D. N. P. 用) 或 65.2mg 酮戊二酸苯胺 (2.5mM D. N. P. 用)，溶解及稀释同上。

j. 0.1M pH 7.4 磷酸缓冲液：用 0.2M pH 7.4 磷酸缓冲液冲淡一倍而成。

(2) 标准曲线绘制方法：

a. 单位定义：每 100ml 血清，在实验条件下，每生成 $1\mu\text{M}$ 丙酮酸为 1 单位。

①测定时用 1mM D. N. P.

单 位	0	100	200	300	400	500	
丙酮酸苯胺标准 (1mM. D. N. P. 用)	0	0.44	0.85	1.24	1.58	1.88	ml.
酮戊二酸苯胺标准 (1mM. D. N. P. 用)	2.5	2.06	1.65	1.26	0.92	0.62	ml.
水	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	ml.
1.0N. H_2SO_4	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	ml.
0.4N. NaOH	25	25	25	25	25	25	ml.

②测定时用 2.5mM D. N. P.

单 位	0	100	200	300	400	500	
丙酮酸苯脒标准 (2.5mM.D.N.P.用)	0	0.25	0.5	0.75	1.0	1.25	ml.
酮戊二酸苯脒标准 (2.5mM.D.N.P.用)	2.5	2.25	2.0	1.75	1.5	1.25	ml.
水	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	ml.
1.0N.H ₂ SO ₄	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	ml.
0.4N.NaOH	25	25	25	25	25	25	ml.

b. 单位定义：每 100ml 血清，在实验条件下生成的丙酮酸与 D. N. P. 结合后，每相当 1 μ M 丙酮酸苯脒为 1 单位。

①测定中用 2.5mM D. N. P. 应用液：方法与 a，②完全相同；定义之原理亦与 a，②相同。

②测定中用 1mM D. N. P. 应用液：

单 位	0	100	200	300	400	500	
丙酮酸苯脒标准 (1mM.D.N.P.用)	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	ml.
酮戊二酸苯脒标准 (1mM.D.N.P.用)	2.5	2.0	1.5	1.0	0.5	0	ml.
水	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	ml.
1.0N.H ₂ SO ₄	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	ml.
0.4N.NaOH	25	25	25	25	25	25	ml.

以上各表，于加 0.4N.NaOH 后，放置 5 分钟以上，以 0 单位管调正零点，用绿色滤片，求各管消光度 E，并绘制曲线。

(3) 测定方法：

所有血清与基质，先在 37°C 水浴中放 10 分钟。

试 管	测 定 管	空 白 管
血 清	0.1 ml	0.1 ml
基 质 液	0.5 ml	—
37°C 水 浴 中 30 分 钟 正		
D.N.P. 应 用 液 (1mM或2.5mM)	0.5 ml	0.5 ml
基 质 液	—	0.5 ml
37°C 水 浴 中 1 小 时 后		
0.4N.NaOH	5.0 ml	5.0 ml

五分钟后，以空白管调正零点，在绿色滤片下，求测定管读数，查相应各标准曲线，[※] 出单位。

(本文图1由于绘制上的缺陷，应为微曲的B线不清晰)

主要参考文献

1. S. Reitman and Frankel. Amer. J. Clin. Pathol. 28:56, 1957.
2. 浙医一院肝炎生化组, 浙江医学, 卷4. №1. 13~17页, 1963.

单项谷丙转氨酶(P.T.)增高在肝炎 诊断中的价值

传 染 病 科

传染性肝炎目前尚无完善的诊断标准，特别是轻症无黄疸型病例，当没有明显症状及体征时，诊断往往更为困难。而这些未能得到及时诊断、治疗的病例，不仅容易促使病情迁延不愈，而且是肝炎传播流行的重要传染源。因此，如何早期诊断这类病例，是有待解决的重要问题。

我们对二个工厂7216名职工进行体格检查，发现159人谷丙酶增高，且多数呈低度单项谷丙酶增高。本文着重探讨单项谷丙酶增高在肝炎诊断中的价值。

资 料 和 方 法

浙江×厂和杭州××厂常有肝炎病例发生，其中以杭州××厂发病率较高，每年均有黄疸型病例，从十年来发病统计，该厂肝炎病例累计发病率高达169.20%。本文系今年8~9月间对上述二个工厂的7216名职工检查的资料，包括询问病史、体格检查及谷丙酶测定；部分职工同时进行超声波及肝炎相关抗原(HAA)检查。对谷丙酶异常者，随访复查三个月。

谷丙酶检查方法：系采用改良的 Reitman 及 Frankel 二氏法。我院正常人测定值为0~78单位，故凡大于80单位者(两次结果)*，列为谷丙酶异常。并根据谷丙酶值再分为二类，80~100单位为可疑范围；101单位以上为不正常。凡谷丙酶在80单位以上者，三天后重复检查一次，并随访观察，随访期间每1/2~1月复检谷丙酶一次。

结 果

本组检查7216人，其中6304人进行谷丙酶检查，以此6304人作为分析统计资料。在6304人中，浙江×厂4200人；杭州××厂2104人。

一、谷丙酶检查结果：6304名职工中，谷丙酶异常者(>80单位)159人(2.52%)。其中杭州××厂谷丙酶异常者107人(5.08%)，明显高于浙江×厂。表1

* 谷丙酶检查结果，首次测定大于80单位者，均以同份标本重复测定一次，将二次结果取其平均值，故称两次结果。

表1 6304名职工谷丙酶(PT)检查结果

	检查人数	P.T. 正常人数	P.T. 80~100单位		P.T. 101~150单位		P.T. 151单位~		合计		t 值	P
			例数	发病率 %	例数	%	例数	%	例数	%		
浙江 × 厂	4200	4148	32	7.61	15	3.55	5	1.19	52	12.38	31.1	<0.001
杭州 × × 厂	2104	1997	46	21.86	38	18.06	23	10.93	107	50.85		

在谷丙酶异常的159例中,45例检查血浆白球蛋白,白球蛋白比值<1.25者仅4例;43例硫酸锌浊度试验,8~12单位者3例,>12单位者3例,其余均在8单位以内。

二、肝脾肿大:体检中发现肝脾肿大率较高,6304名职工中肝肿大者共1918人(30.42%)。其中杭州××厂肝肿率(37.73%)及脾肿率(8.06%)均明显高于浙江×厂的肝肿率(24.92%)和脾肿率(2.12%)。表2

表2 6304名职工体检肝脾肿大情况

	检查人数	肝 肿 大		脾 肿 大		t 值	P
		例 数	肝 肿 率 %	例 数	脾 肿 率 %		
浙江 × 厂	4200	1047	24.92	89	2.12	10.5	<0.001
杭州 × × 厂	2104	871	37.73	186	8.06		

肝脏肿大程度:多数在肋缘下2厘米以内,而绝大多数在1厘米内,超过2厘米者仅属少数。表3

表3 1918名肝脏肿大程度分布

	1 厘米		1.0~1.5 厘米		1.6~2.0 厘米		2.1 厘米以上		合 计		t 值	P
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%		
浙江 × 厂	759	18.1	222	5.28	46	1.09	20	0.47	1047	24.92	10.5	<0.001
杭州 × × 厂	770	33.4	—	—	101	4.37	—	—	871	37.73		

在1918名肝肿大和275名脾肿大职工中,分析了谷丙酶值与其关系,发现肝脾肿大率在谷丙酶正常及异常组间均无明显差异。表4

表4 谷丙酶值与肝脾肿大关系

	检查人数	肝 肿 大				脾 肿 大				
		例数	%	t 值	P	例数	%	t 值	P	
浙江 × 厂	P.T. <80单位	4148	1035	24.94	0.31	>0.05	85	2.04	0.41	>0.05
	>81单位	52	12	23.08			4	7.69		
杭州 × × 厂	P.T. <80单位	1997	812	40.66	0.59	>0.05	167	8.36	0.71	>0.05
	>81单位	107	59	55.14			19	17.75		

三、病史与症状：调查中发现以往有肝炎病史者高达7.28%，尤以杭州××厂职工有肝炎病史者更高（13.49%）。但肝炎病史与谷丙酶值并无明显关系。表5

表5 谷丙酶值与既往肝炎史关系

	P.T.	检查人数	肝炎史		无肝炎史		t 值	P
			例数	%	例数	%		
浙江××厂	<80单位	4148	174	4.19	3974	95.81	1.32	>0.05
	>81单位	52	5	9.61	47	90.39		
杭州××厂	<80单位	1997	264	13.22	1738	86.78	1.42	>0.05
	>81单位	107	20	18.69	87	81.31		

此外，对杭州××厂谷丙酶异常的107例，调查其他疾病史，有血吸虫病史者（均已治疗）9例，疟疾史者5例，肺结核史者4例（其中一例服用异菸肼2个月），慢性胆囊炎史1例，但均无急性发作病史，亦未发现有其他急性病史。

症状：多数无明显自觉症状，少数有乏力、胃纳不佳等诉说。而在谷丙酶异常者（>80单位），分析了杭州××厂的107例，谷丙酶值与症状无明显关系。表6

表6 107例谷丙酶异常者(PT > 80单位)与自觉症状关系

自觉症状	P.T. 80~100单位	P.T. 101~150单位	P.T. 151单位以上	合计	X ²	P
有	19	17	16	52		
无	30	13	12	55		

在50例有自觉症状者，多数症状轻微，且非特异性，主要症状为乏力（29.73%）、胃纳减退（19.62%），少数有肝痛（12.04%）、腹胀（12.04%）、恶心（9.34%）等症状。表7。

四、肝炎相关抗原(HAA)：在检查中对222名职工进行肝炎相关抗原(HAA)检查(对流电泳法)，12例阳性(5.40%)。其中谷丙酶正常者(<80单位)171人中，阳性5人；(2.92%)谷丙酶异常者(>80单位)51人中，阳性7人(13.72%)。表8

谷丙酶异常组肝炎相关抗原(HAA)阳性的7例中，6例谷丙酶值均在100单位以上，另一例首次检查谷丙酶为87单位（两次结果分别为97和77单位），在三个月的随访中无明显自觉症状，肝脏肋缘下触及，先后

表7 107例谷丙酶异常者主要症状

症 状	例 数 (%)
发 热	1(0.93)
纳 差	21(19.62)
乏 力	23(29.73)
肝 痛	13(12.04)
腹 胀	13(12.04)
恶 心	10(9.34)
腹 泻	4(3.74)
失 眠	9(8.4)
心 悸	4(3.7)

表 8 杭州××厂谷丙酶值与肝炎相关抗原(HAA)检出率的关系

谷丙酶	检查人数	HAA(+)数	HAA(+) %	t 值	P	Q
<80单位	171	5	2.92	2.17	0.02 < P < 0.05	0.68
>81单位	51	7	13.72			

复查五次谷丙酶, 分别为87、75、20、75及60单位, 在7例肝炎相关抗原阳性病例中, 3例为慢性肝炎患者, 均有一年以上的肝炎病史, 另4例为首次发现病例。

五、诊断: 检查中发现谷丙酶在80单位以上的共159人, 多数无明显症状和体征。在排除引起谷丙酶增高的其他原因后, 将其分为三组: (一)谷丙酶80~100单位者, 列为可疑观察病例; (二)谷丙酶101~150单位者, 列为高度疑似肝炎病例, 给予短期休息治疗; (三)谷丙酶151单位以上者, 诊为肝炎, 给予隔离治疗。并在短期内(3~7天)复检谷丙酶, 如二次谷丙酶值均在100单位以上或多次持续在80~100单位者, 诊为肝炎, 予以隔离治疗; 如迅速降至80单位以下者, 随访复检三个月, 复检期间谷丙酶再度上升至100单位以上者, 诊为肝炎, 给予隔离治疗。根据上述标准, 杭州××厂普查中谷丙酶>80单位者107人, 经随访复检诊断为肝炎者共74例(69.18%), 可疑肝炎12例(11.21%), 初步排除肝炎21例(19.61%)。诊断为肝炎病例, 经隔离治疗后, 多数病例谷丙酶在2~4周后降至80单位以下。

六、随访复检: 对杭州××厂谷丙酶异常的107例, 在首次取血后三天, 重复检查一次, 以后1/2~1月复查一次, 观察3个月。

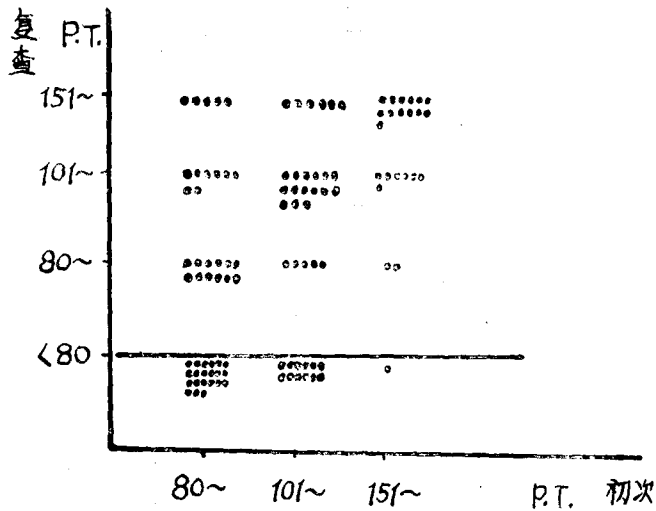
首次检查谷丙酶在80~100单位者46例, 随访复查中谷丙酶增高至100单位以上者13例(28.26%); 而降至80单位以下者21例(45.64%); 仍波动在80~100单位者12例(26.10%)。首次检查谷丙酶在101~150单位者38例, 随访复查谷丙酶增高至150单位以上者6例(15.79%); 而降至80单位以下者12例(31.57%), 降至81~100单位者5例(13.15%), 下降者共17例(44.72%); 仍波动在101~150单位者15例(39.49%)。而首次检查谷丙酶在151单位以上的23例中, 降至80单位以下者1例, 降至80~100单位者2例, 下降者共3例(13.04%); 仍波动在101单位以上者共20例(86.96%)。表9、图示。

表 9 107例复检期谷丙酶值升降情况

首次谷丙酶值	复检谷丙酶值				合计	X ²	P
	<80单位	81~100单位	101~150单位	>151单位			
80~100单位	21 (45.64)	10 _{2*} (26.10)	6 _{2*} (17.39)	5 (10.87)	46	25.68 < 0.002	
101~150单位	9 _{3*} (31.57)	3 _{2*} (13.15)	13 _{2*} (39.49)	5 _{1*} (15.79)	38		
>151单位	1*	2 (13.04)	5 _{2*} (30.43)	8 _{5*} (56.53)	23		
总计	34	19	30	24	107		

注: △ 复检谷丙酶值以复检中最高一次计

* 指以往有肝炎病史的例数



图示：初次检查与复查后 P.T. 的分布

从表 9，发现首次谷丙酶在 80~100 单位的 46 例中，经短期复检 13 例增至 100 单位以上，被诊为肝炎；而迅速降至 80 单位以下的 21 例（45.64%），初步排除肝炎。但是首次谷丙酶在 101 单位以上的 61 例中，亦有 13 例（21.31%）迅速降至 80 单位以下。此外，在该厂复检中发现，在检查、治疗后，肝炎发病数有明显降低现象。表 10

表 10 杭州××厂 71 年 9 月~72 年 12 月肝炎发病数

型 别	月 份		71 年				72 年								合 计				
	例 数	数	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8		9	10	11	12
无 黄 疸 型	3	2	2	2	2	2	1	1	3	2	1	1	3	87 [△]	1				111
黄 疸 型	1	1		2								1	2*	2					9

注：△ 全厂检查发现谷丙酶值 > 80 单位的新病例数，包括可疑病例

* 其中一例为暴发型、造成死亡。

总 结

传染性肝炎目前尚无特异诊断方法，特别是轻型无黄疸病例，由于症状不明显，往往不容易得到早期诊断。随着酶学诊断技术的进展，虽然发现了肝炎血清中有不少酶的活力增高，但一般仍认为转氨酶的阳性率最高，也最简便实用。

最近临床上常遇到一些单项谷丙酶轻度增高病例，对此类病例的诊断往往感到困难，若按 1961 年杭州肝炎会议所订诊断及治疗标准，转氨酶以正常最高值一倍以上（R-F 两氏法：150 单位）为阳性，则多数不能确定诊断。

在 6304 名职工检查中，发现谷丙酶增高的（>80 单位）159 人（82.32%），而谷丙酶在 150 单位以上者仅 28 例（17.68%）。固然谷丙酶增高并不等于传染性肝炎，但在排除了引起谷丙酶增高的其他原因后，则应重视它在肝炎诊断中的意义。我们对检查中发现单项谷丙

酶增高，没有明显症状及体征患者的临床诊断，提出如下意见：

（一）谷丙酶80~100单位者，列为可疑观察病例，短期内（3~7天）复检谷丙酶，如谷丙酶增高至100单位以上，则诊断为肝炎；如仍波动在80~100单位，经1~2周复检一次，观察2~3个月，如谷丙酶迅速降至80单位以下，又无明显症状及体征出现，除继续随访复检外，初步排除肝炎。

（二）谷丙酶101~150单位者，列为高度可疑病例，给予短期休息、治疗，并在短期内（3~7天）复检谷丙酶，如谷丙酶持续在100单位以上（或增高）者，诊断为肝炎，予以隔离治疗；如谷丙酶迅速降至80单位以下者，则1~2周复检一次，观察2~3个月。

在随访复检期间，如谷丙酶再度上升至100单位以上，或多次持续波动在80~100单位者，诊断为肝炎，并予以隔离治疗。

（三）谷丙酶150单位以上者，在排除其他原因后，诊断肝炎，予以隔离治疗，并继续定期复检。

通过上述处理，虽然不能完全排除误诊或漏诊，但从三个月的随访复检中证明，能够较早地发现病人，对控制肝炎的传播有一定意义。在杭州××厂采取上述处理方法后，短期内肝炎发病数即明显下降。上述看法仍很不完善，有待进一步充实。

（本文工作与杭州×厂医务室合作）

钩端螺旋体病的早期临床 诊断及鉴别诊断

传 染 病 科

钩端螺旋体病（下称钩体病）的临床表现复杂，早期临床诊断及鉴别诊断问题尚未解决，误诊颇多，严重影响劳动人民的健康，甚至造成死亡者亦不少见，这主要是因为本病的早期临床表现与多种常见病，尤其是常见的热性传染病易相混淆，所以钩体病的早期临床诊断及鉴别诊断是亟待解决的重要科题之一。

要从错综复杂的现象中找出规律性来，“就须不凭主观的想象，不凭一时的热情，不凭死的书本，而凭客观存在的事实，详细地占有材料，在马克思列宁主义的一般原理指导下，从这些材料中引出正确的结论”。这就需要我们在实践中进行调查研究，了解矛盾的普遍性和特殊性，总结一些能适合于部队、农村基层需要的简便快速的诊断方法，以便帮助解决本病的早期诊断和鉴别诊断问题。因此，我们对绍兴××地区历年来所积累的408例钩体病人的早期主要临床表现作了分析，并与易混淆的常见病和热性传染病的临床表现进行了比较。

钩体病的早期临床诊断

“研究任何过程，如果是存在着两个以上矛盾的复杂过程的话，就要用全力找出它的主要矛盾。捉住了这个主要矛盾，一切问题就迎刃而解了”。尽管钩体病的临床变化显得错综复杂，但是如果掌握了流行病学、临床、青霉素的治疗作用等的主要环节，也就是说抓住它的主要矛盾，本病的早期临床诊断问题就可能得到认识。

一、流行病学有关的主要因素

从表1可说明本病的流行有十分明显的季节性，流行规律主要集中在7、8、9三个月，其中8月份又有着最明显的高度集中（329人），占全部病人的80.62%，病例中以青壮年居多（335人），占82.10%，职业中以农民占绝对优势（369人），占94.36%。说明在流行季节中有与疫水接触史者，并具有本病早期临床表现的青壮年，尤其是农民，就应该考虑钩体病的可能。

表1 流行病学有关的主要因素

	季 节 (月)					年 龄 (岁)			职 业*						
	5	6	7	8	9	<15	15~45	>45	农民	学生	工人	居民	教师	知青	渔民
408例住院病人	2	8	25	329	44	24	335	49	381	10	7	4	3	1	1
%	1.49	1.90	6.12	80.62	10.78	5.80	82.10	12.10	94.36	2.45	1.71	0.98	0.73	0.20	0.20

注：* 职业中一例未查明。

二、早期临床主要表现

我们从408例病案材料中可以看出，钩体病的临床表现虽然复杂，但是具有代表性的早期临床表现可归纳如后，（见表2）。

1.起病急 89.52%起病骤急，均表现突然高热，畏寒（或寒颤），眼红，乏力，周身酸痛，胃纳大减，大多患者有重病祸临之兆，此为他病鲜有。

2.发热 99.75%均有发热，其中78.43%属稽留热型和弛张热型，热程很少超过8天者，脉搏多数随热度相应增快。早期青霉素治疗可大大缩短热程，大多数在三天内退热。

3.发冷 占75.73%，一般多出现在高热之前，寒热并进者亦不少见，多数开始于畏寒、怕冷，少数可有寒颤，持续时间较热程短得多，此是否处在钩体病败血症期抑或毒素释放有关，尚须进一步探讨。

4.周身痛 占57.96%。本病之周身痛表现非常明显，包括头痛、腰痛、四肢痛、小腿痛等，其中头痛居多（74.39%），一般较剧烈，位在两颞侧和枕部，常呈胀痛或反跳痛。

5.眼结膜充血 占76.20%，其特点向角膜放散，状如卫星，不痛不痒，无分泌物，发病第一天即可出现，持续时间不定，一般退热数天后消失。

6.腓肠肌痛 占85.78%，发病早期即出现，大多表现为小腿酸痛、胀、麻木，重症者甚有不能行走或站立，因疼痛而拒按者亦不少，多数随热退而逐渐消失，尚未见有后遗症。

表2 408例钩体病早期临床主要表现

项 目	例 数	%	项 目	例 数	%
起 病 急	366	89.70	周 身 痛	236	57.86
发 热	407	99.75	结 膜 充 血	311	76.20
发 冷	309	75.74	腓 肠 肌 压 痛	350	85.78
头 痛	293	74.39			

三、早期血、尿常规化验

在病人入院时分别作过353例（份）白细胞计数、349例（份）白细胞分类及177例（份）尿常规的检查。（见表3，4，表5）

就血、尿化验而言，对钩体病的早期临床诊断无特殊意义，仅作一般参考。

表3 353例（份）白细胞计数（只/mm³）

波 动 范 围	<5,000	5,000~10,000	10,001~20,000	>20,000
例 数	24	194	125	10
(%)	6.81	55.11	35.11	2.84

表4 349例(份)中性粒细胞百分数

波动范围	<60%	61~80%	>81%	>91%
例数	11	255	75	8
(%)	3.69	72.44	21.30	2.27

表5 177例尿液变化

检验项目	蛋 白		红 细 胞		白 细 胞		管 型	
	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
例数	90	87	55	122	94	83	18	159

四、青霉素疗效与早期诊断关系

查阅早年文献,青霉素治疗钩体病曾出现过分歧,但最近几年,经过实践证明青霉素的疗效是无容置疑的。从我们调查和收住的有记录可查的305例患者中,使用青霉素后的显著变化是体温快速下降(见表6),而且绝大多数就诊病例应用青霉素治疗后,体温均在1~3天内下降至正常;即使重病例在青霉素加激素或中草药合并治疗后退热也较满意。本文材料分析证明,钩体病患者在应用青霉素治疗后,如超过五天仍疗效不明显或体温不降者,应对本病的诊断提出怀疑。

表6 青霉素治疗与退热关系

药 物	青 霉 素 40万u~320万u	青 霉 素 + 激 素	青 霉 素 + 中 草 药
例 数	118	186	11
平均退热天数	2.47	2.65	3.28

五、对钩体病早期临床诊断的一点看法

凡符合上述流行病学及早期临床的几项主要表现,加之青霉素治疗有显著(1~3天内退热者),可诊断为本病。

此外,还应当指出,在诊断本病的同时,必需了解当地的常见病,尤其是该地区同一时期流行的常见热性传染病,加以综合分析,去伪存真,才能真正达到本病早期临床诊断和早期治疗的目的。

钩体病的鉴别诊断

“有比较才能鉴别”。根据我们几年来在该地进行钩体病防治工作中常常碰到的,又易与钩体病混淆的常见病、热性传染病,作扼要的比较。

病毒性上呼吸道感染:钩体病有明显的眼结膜充血,腓肠肌肿痛、压痛等症状与体征,然没有上呼吸道卡他症状。结合青霉素的疗效反映可有鉴别之助。

疟疾:钩体病一般没有发冷、发热、出汗的规律性,血中也找不到疟原虫。

伤寒:钩体病起病急,精神大多呈兴奋状或有恐惧感,脉搏随体温相应增快,缺乏特殊

皮疹等，此与伤寒迥然不同。

大叶性肺炎：钩体病不论在病程早期或晚期很少有肺部实变体征，而周身痛，尤其是腓肠肌肿痛为大叶性肺炎所不具备。肺出血型钩体病人咯血量多，色鲜，多不混痰液。

败血症：没有钩体病那样的眼结膜充血、全身酸痛和腓肠肌压痛的存在，而多可发现外伤史和感染病灶的存在，如能发现多发性转移性化脓病灶则更有益于两病之鉴别。

乙脑：钩体病好发于15~45岁间的青壮年，多有上述临床的主要表现，而抽风、昏迷少见，偶而脑型钩体病除有脑压增高，脑膜刺激症状外，抽风、昏迷亦少见，且无后遗症。

传染性肝炎：钩体病起病急骤，全身毒血症状明显，伴有全身痛和腓肠肌压痛，而肝炎的疼痛和压痛均在肝区。少数黄疸出血型钩体病和黄疸型传染性肝炎可借早期的肝功能检查获得鉴别。

有机磷农药中毒：钩体病无农药接触史，亦少见瞳孔变化及肌肉震颤等神经系统症状。此外，尿液中测得代谢性的有机磷代谢产物。

钩端螺旋体病误诊原因分析

传 染 病 科

由于钩端螺旋体病（以下均称钩体病）临床表现比较复杂，且在该病流行期间与当时常见热性病如疟疾、败血症、胃肠道及呼吸道感染性疾病等夹杂存在，如果未能过细地进行鉴别，容易造成误诊，延误治疗。现实的教训，促使我们去总结一下经验。现将××医院71、72两年共收治钩体病人116例。因其他疾病误诊为钩体病或钩体病误诊为其他病的共计46例，加上另一防治点。72年误诊的5例合计51例，根据具体情况对其误诊原因作些初步分析与探讨，以冀对今后减少误诊率提供一些临床参考资料。

一、误 诊 情 况

（以入院时诊断列入统计）

1. 其他疾病误诊为钩体病计41例（包括×公社5例）占总误诊例数51例的80.39%。误诊病种达13种，其中呼吸系统疾病误诊为钩体病有23例，全身传染病误诊为钩体病有12例，胃肠道疾病误诊为钩体病的有4例，肝胆系统疾病误诊为钩体病的有2例。见表1。

二、误 诊 原 因

毛主席指出：“世界上的事情是复杂的，是由各方面因素决定的。看问题要从各方面去看，不能只从单方面看”。我们复习了误诊病例，确实存在着多方面原因。现归纳下列三个方面加以叙述。

1. 由于老疫区，钩体病病情发展较快，部分医务人员唯恐漏诊，因而将其他疾病误诊为钩体病（以××医院为例）的竟达31.03%。

表 1

	误 诊 病 名	例 数
呼 吸 系 统	上 感	13
	肺 炎	5
	慢 支 炎	3
	技 扩	1
	肺 结 核	1
全 身 性 传 染 病	伤 寒	5
	败 血 症	4
	疟 疾	2
	淋 巴 结 炎	1
胃 肠 道	急 性 胃 肠 炎	2
	菌 痢	2
肝 胆 系 统	胆 道 感 染	1
	黄 疸 型 肝 炎	1

2. 钩体病误诊为其他疾病计10例，占总误诊例数51例的19.61%。见表2。

表 2

	误 诊 病 名	例 数
全 身 性 传 染 病	败 血 症	3
	疟 疾	3
呼 吸 系 统	上 感	2
	慢 支 炎	1
胃 肠 道	急 性 肠 炎	1

2.未注意流行病学资料：如疫水接触史，预防接种史等。本文上感误诊为钩体病的13例中有6例接受过全程预防注射，败血症误诊为钩体病的4例中有2例根本无疫水接触史；反之钩体病误诊为其他疾病的10例，全部均有疫水接触史，10例中只有3例接受过一次预防注射。

3.“没有调查就没有发言权”。我们在温习误诊病例中发现由于没有详细询问病史，缺乏必要的化验检查，或对已占有的各种材料未能加以仔细的思索和分析，也是误诊的主要原因。如疟疾误诊为钩体病的2例，一例当天未做血检，第二天检查白细胞总数 $3100/\text{mm}^3$ ，血片中找到疟原虫。另一例有较典型的间歇热已六天，入院第三天找到疟原虫。肺炎误诊为钩体病的5例中有3例完全缺乏钩体病的三大体征。菌痢误诊为钩体病的2例，均有典型的粘液血便，而据××医院408例钩体病统计，虽有65例有程度不等之腹泻，但伴有粘液血便者仅一例。

钩体病误诊为其他疾病的10例中其原因之一是对青霉素的治疗反应未加注意，如误诊为败血症的一例注射青霉素后有赫氏反应。误诊为上感的一例在来院前已注射过青霉素160万单位，入院时体温已正常，一般症状已消失，但尚有结膜充血。另外误诊为疟疾的2例均具备了钩体病的三大症状和三大体征中的两项。误诊为肠炎的一例只注意了水泻10余次，而忽略了该例具备钩体病的三大体征。

三、误诊典型病例介绍

1.今年×公社有5例伤寒病人，热型稽留，表情淡漠，有相对缓脉，脾脏肿大等症状与体征。而开始作钩体病处理，大部分注射青霉素，个别静滴四环素，疗效不著，结果2例大便培养到伤寒杆菌，3例肥达氏反应阳性。后用氯霉素治疗4~9天后均热退出院。

2.××医院疟疾误诊为钩体病的2例，一例入院当天未做血检，第二天验血白细胞总数 $3100/\text{mm}^3$ 。疟原虫找到，无结膜充血。另一例在病史中有较典型间歇热已六天，入院当天触及脾脏，而缺乏钩体病的三大体征，于第三天找到疟原虫，此2例均经用抗疟药治愈出院。

四、如何提高正确诊断率

“一切结论产生于调查情况的末尾，而不是在它的先头”。我们认为对钩体病尚缺乏早期特异性诊断方法以前，和其他许多疾病一样地要充分占有材料加以综合分析，兹就初步总结的情况提出下列意见。

1.详细调查了解本地区流行病学资料，根据××医院既往10年408例总结材料看，本地流行季节集中在8月，占全部病例的80.2%，而8月中旬是最高峰，占全年发病数的43.4%。对易感人群——凡未经预防注射，而有密切疫水接触史者，特别是参加双抢的居民、学生、店员、渔民、工人、教师、干部，起病时具有钩体病的三大症状及三大体征中之一项者，应疑及本病。反之如无疫水接触史或经过二次预防注射，缺乏三大体征者不可贸然下钩体病诊断。

2.详细的病史，体检与条件许可的实验室检查，是减少误诊的重要关键。必须熟悉钩体病的三大症状——畏寒发热，全身酸痛、倦怠乏力与三大体征——结膜充血、腓肠肌压痛和腹股沟淋巴结肿大伴压痛。××医院既往总结329例腹股沟淋巴结肿大伴有压痛者仅占9.39%，而结膜充血及腓肠肌压痛则分别占76.6%和62.69%。故淋巴结肿大必须具有压痛才有参考价值。在本病流行期间，需与疟疾、伤寒等加以鉴别，疟疾热退后结膜充血亦减退，全身症

状亦改善，血片中仔细寻找疟原虫不难确诊。伤寒的热型及脾大、白细胞偏低可资鉴别。既往××医院342例钩体病统计白细胞低于 $5000/\text{mm}^3$ 者只占总病例的6.72%，而高于 $20000/\text{mm}^3$ 者只占2.92%。我们统计败血症误诊为钩体病的4例中白细胞均较高，一例大于 $20000/\text{mm}^3$ 。而疟疾、伤寒、败血症的脾肿大百分率较高，钩体病则较少见，据××医院89统计脾肿大者只8例，仅占8.9%。

3. 早期青霉素的治疗反应，对钩体病诊断亦有参考价值，如本文钩体病误诊为其他疾病的10例中，4例注射青霉素后3例有治疗反应，一例入院时已退热，一般症状亦已消失。据××医院184例统计，青水剂治疗2天内退热者116例（占63%），而在一天内退热者有58例（占31.5%）。71年43例统计，用青水剂后发生赫氏反应的有7例，（占16.27%）。所以询问病史时如能注意青霉素的治疗反应及疗效，对钩体病的早期诊断亦有帮助。

五、小 结

1. 本文介绍了××医院71、72两年收治钩体病中的误诊情况。
2. 将误诊的原因进行了初步分析；对今后如何提高正确诊断率问题进行了探讨，以供今后临床工作的参考。

（本文工作与浙江绍兴地医院协作）

34例钩端螺旋体病的心电图改变

传 染 病 科

毛主席教导说：“要认真总结经验”。根据钩端螺旋体病受损脏器广泛，临床表现颇为复杂。迄今为止，对肺大出血重危病人的病理机转尚未阐明，以致早期诊断及抢救措施缺少把握，71年我们在抢救肺大出血病人时，死亡率比四川为高。为了提高抢救重危病人的质量，必需重视对病人心、肺、肝、肾方面的检查观察，这样，无论对诊断治疗上或预后估计上都有很大的帮助。现将本省××地区医院累积的34例钩端螺旋体病心电图改变简述如下：

本文34例，男22例，女12例，年龄在11~57岁之间，经病史、体格检查、实验室血培养及双份血清抗体测定，证实为钩端螺旋体病而排除有其他心脏病，亦未用过影响心脏的药物患者，前后共描记心电图41次，全部描记均作常规九个导联（I、II、III、aVR、aVL、aVF、V₁、V₃、V₅），部分病例为了说明问题，又另加2个胸导联（V_{3R}、V₆）。初次描记后均在第一次后3~6天内复查，1例于病后20天才进行复查。

一、结 果

34例检查中26例（76.47%）有显著心电图改变，心电图正常者8例（23.53%）见表。

1. P波与P-R间期：

34例中绝大多数均无P波异常改变，只有1例呈现肺型P波，即标准导联P波高 >0.25 mv，提示有右心房肥大。遗憾的是这1例恢复期未能进行复查，上述心电图改变在本病中持续多久没有进行完整的观察。本文所见P-R间期均在正常范围以内，未见有延长的改变。

钩端螺旋体病 34 例心电图改变

心电图改变	例数	心电图改变	例数
正常心电图	8	局限性右室内传导阻滞	2
电轴右偏	3	ST段下降	8
电轴左偏	2	T波平坦或倒置	12
顺时针转位	9	T波低平	9
右心房肥大	1	明显u波	2
右心室肥大	1	窦性心动过速	11
左心劳损	6	窦性心动过缓	1
低电压	7	窦性心律不齐	4

2. QRS 综合波:

①低电压, 7例出现电压降低, 即标准导联、加压肢体导联 R+S 总和均小于 1.5mv, 其中 2 例于治疗 3~4 天后进行复查, 1 例消失, 1 例低电压仍存在。

②右心室肥大 1 例。左心劳损 6 例, 其中 1 例于治疗 3 天后复查已恢复正常。

③局限性右室内传导阻滞 2 例。

3. ST 段:

ST 段压低者 8 例, 同时都伴有 T 波低平的改变, 4 例于恢复期复查, 均已恢复正常。

4. T 波:

T 波改变为本文心电图观察中的主要改变, 其中三个导联以上 T 波平坦 (即 T 波 < 0.1 mv) 或倒置的 12 例, 三个导联以上 T 波低平 (即 T 波 $0.1 \sim 0.2$ mv 或 $< 1/10R$) 9 例, 尤以 I、II、avF、V₅ 导联最为多见, 5 例经治疗 3~6 天后复查, 均已恢复正常, 1 例于病后 20 天进行复查仍有 T 波改变, 但也有明显的好转 (即 T 波由原来倒置转为直立、低平)。有 2 例除 T 波低平外尚见明显的 u 波, 呈现低血钾的表现, 3~4 天后复查时低血钾均已消失, 与文献报导钩端螺旋体病早期出现高血钾者不符。

5. Q-T 间期:

Q-T 间期延长也为心肌炎的一个主要改变, 而本文 34 例心电图 Q-T 间期均在正常范围以内。

6. 心脏节律改变: 多数为窦性心动过速, 计 11 例, 心率最快者 150 次/分, 但于恢复期中均降至正常范围, 严重的心率紊乱则少见, 仅 1 例于入院体检时闻及多发性早跳, 并呈三联律, 但次日描记心电图时早跳已减少, 因而未能记录。

二、讨 论

遵照毛主席关于“分析的方法就是辩证的方法, 所谓分析就是分析事物的矛盾”的教导, 现将本文 34 例钩端螺旋体病心电图资料作以下粗浅的分析:

1.某地区钩端螺旋体病临床表现主要为肺出血型、流感伤寒型二类，实验室菌株分离及抗体测定均为黄疸出血群。34例中具有不正常心电图改变者26例，占76.47%，较国内文献报导无黄疸型钩端螺旋体病心电图改变占30~70%为高。

2.心肌损害与临床的关系：

①心肌损害与病期的关系：心电图上心肌损害的征象大多出现于病期1~7天，当时临床症状发热、乏力、腓肠肌疼痛等中毒症状明显，属疾病剧期，经治疗3~6天后临床症状显著好转以致消失。有5例复查心电图均已恢复正常，唯有1例于病后20天复查仍有心肌损害存在，但也有明显好转，说明心肌损害与临床症状基本相平行。

②心肌损害与临床心血管体征的关系：本文34例中自觉有心悸、胸闷、面色苍白、心率超过120次/分，心音低钝、心律不齐、血压不升等心血管体征者11例，此11例均有显著的心电图改变。而临床无心血管体征表现者23例，有心电图改变者16例，说明钩端螺旋体病即使无临床心血管体征表现，但心电图上仍有三分之一病人有心肌损害仍在。

③心肌损害与临床型别的关系：临床上属于肺出血型的9例，心电图改变者8例，占88.89%，流感伤寒型25例，有改变者18例占72%。说明临床肺出血型心电图改变较流感伤寒型为多见。

3.心电图特点：

本文34例无黄疸型钩端螺旋体病，心电图特点主要呈现心肌炎改变，这与文献所述相符，但本文所见以T波及ST段改变为主，计21例，占61.76%，而未见P-R间期及Q-T间期延长等改变，这与其他报导所不符，这可能与本地区钩端螺旋体菌株型别有关。

小 结

本文报导浙江省××地区医院34例无黄疸型钩端螺旋体病有显著心电图改变者26例，占76.47%，其心电图主要特点为ST段压低和T波的低平或倒置。

(本文工作与浙江绍兴地区人民医院协作)

中西医结合治疗急性肺脓肿

100例临床分析

急性肺脓肿是劳动人民的常见病，积极防治本病，对保障劳动人民的健康有重要意义。现将衢县人民医院内科自1970年7月至1972年6月住院治疗的急性肺脓肿100例进行临床分析，探讨中西医结合治疗上的一些体会，以求提高肺脓肿的治疗效果。

诊断标准

1. 病程在三个月以内，有发热、咳嗽、脓痰者；
2. 肺部X线检查有大片浓密阴影伴透明区或脓肿形成。并排除肺结核空洞、支气管扩张、支气管囊肿、包裹性脓气胸等其他感染性疾患。

一般资料

一、发病情况：

1. 发病率占同期内科住院人数的2.1%，高于国内文献一倍以上。2. 男性50例，女性50例。3. 年龄自3个月至63岁。10岁以下占30%，11~20岁占24%，21~30岁占21%，31~50岁占21%，51~63岁占4%。30岁以下之青少年及儿童占大多数（75%）。4. 职业：农民99例，工人1例。5. 发病诱因：有慢性支气管炎者35例，有皮肤疖肿或四肢感染者7例。原因不太明确者，包括受凉、口腔不洁、牙周炎、慢性鼻炎等58例。相当多的患者体质较差，有哮喘史者7例，鸡胸4例，肝大31例（其中已证实患血吸虫病者7例），脾大10例。由此可见，重视口腔卫生及防治慢性支气管炎，提高机体健康水平，是预防肺脓肿的重要措施。6. 入院前发病天数在一个月以内者占90%，1~3月者占10%。7. 入院季节：以冬、春两季多见，占69%。8. 住院天数为5~89天，平均31天。

二、临床表现：

1. 发热：入院时发热者93例。38℃以下22例，38.1~39℃26例，39.1~40℃34例，40.1℃以上11例。治疗后恢复正常者71例，体温正常天数自1~18天，平均7天。降至微热者15例，无效7例。有时体温在数天内呈阶梯形下降至正常，当抗菌素过早减量或换药后，又会出现波动。

2. 咳嗽、咳痰：入院时皆有咳嗽、咳脓性痰，痰伴臭味者30例，每日痰量超过100毫升者十余例。除个别情况外，咳嗽、咳痰皆随体温下降而逐渐消失。

3. 咯血：痰中带血及少量咯血者18例。大咯血1例。经对症治疗后，咯血皆愈。

4. 脓胸：合并脓气胸4例，其中2例为包裹性。经胸腔穿刺术排脓数次后，皆愈。其中二例伴胸膜增厚。另有3例巨大肺脓肿伴液平面者曾误诊为液气胸，幸经及时纠正，未予胸腔穿刺。

5. 其他：皮肤发荨麻疹者7例。因发热、及上腹部疼痛起病，曾一度误诊为胆囊炎、溃疡病及胆道蛔虫症者4例。

三、肺部X线检查(84例有胸片):

双侧多发性肺脓肿14例。一侧单发性肺脓肿86例,其中右侧49例(55%),左侧37例(44%),右多于左;如按肺野分,右上21例,右中下28例,左上14例,左中下23例。本组中脓腔小于5厘米者78例,6~10厘米者19例,11~16厘米者3例。

四、实验室检查:

1.痰液细菌培养:共40例。阴性5例,阳性35例。计金黄色葡萄球菌31例,白色葡萄球菌4例。合并卡他球菌、草绿色链球菌各7例。说明金黄色葡萄球菌在肺脓肿之致病原因中占有相当大的比重,给治疗带来了一定的困难,值得引起注意。

2.抗菌素敏感试验:金黄色葡萄球菌感染患者做抗菌素敏感试验者共25例。结果见附表。敏感试验与治疗结果基本相符。有1例对青、链、土、四、红霉素均不敏感的患者,在青、链、红霉素及复方苇芙鱼桔汤的治疗下,病情仍逐渐好转,可能系中、西药物共同起作用所致。

附表 25例金黄色葡萄球菌抗菌素敏感试验

敏 感 度	青霉素	链霉素	四环素	土霉素	金霉素	氯霉素	合霉素	红霉素	卡那霉素	新霉素
高度敏感 例数	1	3	0	3	2	16	10	14	2	0
中度敏感 例数	1	10	9	5	3	6	10	4	6	0
轻度敏感 例数	2	4	6	7	11	1	3	2	0	7
不 敏 感 例数	21	8	10	10	9	2	2	5	0	1
共 计 例数	25	25	25	25	25	25	25	25	8	8

治 疗 方 法

一、中医中药方面:

1.辨证:肺脓肿中医称为肺痈。多因风热之邪,侵犯于肺,肺受热灼,热壅血瘀,腐败化脓而成痈。证见发热、咳嗽、胸痛、咳吐脓痰,或伴脓血,其味腥臭,脉滑数或数实,舌质较红,苔黄腻,多数属肺热型。治宜清热解毒、化痰排脓。待恢复期可出现咳嗽、少痰、低热、乏力、盗汗、舌红少苔,脉细数等邪衰正虚、肺阴亏和肺气虚的病象,多属肺虚型,治宜养阴补肺,兼清脓毒。

2.主方:

(1)肺热型:采用清热解毒、化痰排脓法,用千金苇茎汤合桔梗汤、芙蓉花、鱼腥草加减,简称复方苇芙鱼桔汤。

芦根3~5钱 薏苡仁3~5钱 冬瓜仁3~5钱 桃仁2~3钱 桔梗2~3钱 甘草1~2钱 鱼腥草1~2两 另加芙蓉花粉3钱(分三次吞服)。

加减时常选用一支黄花5钱~1两 黄芩3钱 蒲公英5钱 银花5钱。

(2)肺虚型:采用补肺、养阴、兼清脓毒之法,用沙参麦冬汤或补肺汤合复方苇芙鱼桔汤加减。

北沙参3钱 麦冬3钱 天花粉3钱 冬瓜仁3钱 薏苡仁3钱 芦根5钱 桔梗2钱 甘草1钱 鱼腥草1两 另加芙蓉花3钱(分三次吞服)。

3.加减法:如遇不同见证,须随证加减。

(1)高热:可选加千里光、山梔、连翘等。

(2)咳嗽、痰多:可选加杏仁、贝母、海蛤粉、半夏、茯苓、陈皮等。

(3)痰中带血:可选加白芨、仙鹤草、茜草、侧柏炭等。

(4)气喘:可选加桑白皮、葶苈子、苏子。

(5)胸闷胁痛:可选加全瓜蒌、元胡索、枳壳、郁金、川楝子等。

(6)体弱气虚:可选加黄芪、党参、白术等。

(7)阴虚内热:可选加生地、地骨皮、知母、百合等。

二、西药方面:

主要为抗菌素。常用的抗菌素为每日肌注青霉素160万~80万,或合并肌注链霉素每日1克。对重症患者,如血源性肺脓肿、葡萄球菌肺炎、或中草药、青、链霉素治疗7~10天无效者常静脉滴注氯霉素1~1.5克或并用红霉素0.9~1.2克或四环素1~2克。个别患者亦采用土霉素、金霉素、新青霉素、卡那霉素、庆大霉素等。

三、治疗分组:

1.中草药治疗组34例;

2.中草药加抗菌素组66例。

治 疗 效 果

一、疗效衡量标准:

1.治愈:(1)体温正常、咳嗽、咳脓痰等症状消失。(2)肺部X线检查示脓腔消失或仅残留发线样薄壁囊腔(亦可称继发性或后天性肺囊肿),肺部炎症消散或仅余少量纤维条索状阴影。

2.好转:(1)体温恢复正常或有微热、咳嗽,但脓痰基本消失。

(2)肺部X线检查示脓腔缩小,肺部炎性阴影大部消散。

3.无效:(1)经治疗7~10天左右,体温不降或反见上升,咳嗽、脓痰未减少或反见增加;(2)肺部X线检查示脓腔未缩小或反见增大,(3)经治疗及随访3个月以上仍有脓腔及伴发热、咳嗽、脓痰者。

二、疗效:

1.中草药组:采用复方苇芩鱼桔汤治疗者34例。出院时治愈18例(占53%)。好转4例(随访3例,皆愈。出院后皆继服本方7~10天,未使用其他抗菌素),包括部份随访病例在内,已知治愈21例,治愈率为62%。其余用本方治疗7~10天症状未见好转之12例,皆加用抗菌素治疗,出院时6例治愈,6例好转(以后随访3例,皆愈)。

2.中草药+抗菌素组66例。出院时治愈37例(占56%),好转27例。随访15例中,13例治愈,2例变慢性肺脓肿。本组包括部份随访病例在内,已知治愈50例,治愈率为76%。如将中草药组后期合并抗菌素治疗的12例合计在内,则中草药加抗菌素治疗者共78例,出院时治愈43例(占55%),包括部份随访病例在内共治愈59例,治愈率为76%。出院时未愈2例,皆系住院未十天时自动出院,后果不详。

3.综上所述,中西医结合治疗急性肺脓肿100例,出院治愈率为61%,好转率37%,未愈

率2%。住院期间无1例死亡。

4.随访：来院复查者53例。随访时间为1~22个月，平均8个半月。

出院治愈组61例中，后遗肺囊肿10例。随访32例中，出院时后遗肺囊肿9例，其中7例肺囊肿大小与前相仿，1例缩小，1例呈疤痕愈合。

出院好转组37例。随访21例，已愈19例，其中4例后遗肺囊肿；另2例变成慢性肺脓肿。

治愈80例中，后遗肺囊肿共13例，占16%。

三、典型病例：

例一 住院号66015，女，23岁，农民，于1971年1月住院。入院前10天，因高热、咳嗽，曾注青霉素数天，热退，但咳嗽未减轻，痰量增多、味臭、粘稠，气急。有慢性咳嗽史十余年，无咳脓痰及咯血史。入院体检：体质较差，体温38.8℃。舌质较红，苔薄腻，脉滑速，两肺有散在性干、湿性罗音。胸片示右肺上、中野巨大肺脓肿（图I：1），侧位胸片示脓肿居右上肺叶后段为主（图I：2）。脓腔最宽径正位片为11厘米，侧位片为16厘米。脓肿壁厚0.8厘米，液平约居脓腔1/2处。两下肺野纹理增粗，有散在之片状阴影。血象：白细胞18,000，中性90，淋巴10。入院后每日服复方葎荚鱼桔汤。体温呈梯形下降，至第5天已正常，咳嗽、脓痰减少，食欲增加，胸透示脓腔已缩小一半，仍有液平。至第7天，体温又回升至38.2℃，至第13天，又渐降至正常。出院前数天，已无咳嗽，咳痰，胸透复查，脓腔已闭，炎症消散。共住院23天。一年后随访，患者诉出院后继服本方7剂后即停药，休息十余天后即参加家务劳动。平时无发热，稍有咳嗽伴白色泡沫状痰，无脓痰及咯血。体检：体质同前相仿，舌苔薄白，舌质淡红，右上呼吸音稍低，脉细数，无杵状指。正位及侧位胸片，未见明显囊腔。（图I：3、4）

例二 住院号70002，男，10岁，农民，于1971年9月住院。入院前14天，因发热、咳嗽、气急，曾每日肌注青霉素80万单位及链霉素1克共7天，口服四环素每日1克共6天，土霉素每日1克共2天，体温仍不退。去年曾证实患血吸虫病，未治。入院体检：精神软弱、营养较差，体温39.8℃，面色苍白，舌苔黄腻、脉象滑数，左肺可闻干、湿性罗音。肝大肋下二指，脾刚及。胸片示左肺上、中野有大片密度浓淡不等之阴影，边缘模糊，其中可见三个透明区，一个伴液平面（图II：1）。血象：白细胞19,200，中性66，酸性12，淋巴22。痰培养：金黄色葡萄球菌生长，对青、链、氯、合、红、金、土霉素及四环素皆不敏感。入院后每日服复方葎荚鱼桔汤治疗。至第5天，体温已梯形下降至正常。第10天复查血象已正常。偶有低热。第24天复查，咳嗽、咳痰消失，舌红苔少，脉细数，左肺罗音消失，胸片示左肺上、中病灶已明显吸收，第二前肋间环影，隐约可见，已无液平（图II：2）。改用清肺养阴法，沙参清肺汤合复方葎荚鱼桔汤加减，服至出院，共8剂。住院32天。出院后又继服上述方十余剂，胸透复查，病灶已完全消散。7个月后摄片复查，病灶消散，原病变处未见环状阴影。

例三 住院号74616，男，18岁，农民，1972年5月22日住院。20余天前，患者因受凉而发热、咳嗽，近半月来稍气急，咳嗽加剧，咳大量臭味脓痰。曾肌注青霉素4天，未见好转。近日来痰中带血。自幼有咳嗽史。入院时体温37.5℃，左肺上、中部浊音，呼吸音低。白细胞8,800，中性80。痰培养为金黄色葡萄球菌生长，青霉素不敏感。X线胸片示左肺上、中野大片密度增高阴影，上野有透明区及液平面（图III：1）。

入院后每天服复方葎荚鱼桔汤，体温于第5天退尽，10天后胸透复查，左上肺已无脓

腔，炎性病变明显吸收，第15天摄胸片复查，肺部病变已完全消散（图Ⅲ：2），临床症状消失，共住院17天，仅用19元出院。

几点体会

1. 本文以复方芩苈鱼桔汤治疗急性肺脓肿34例，治愈率达62%。从一、二、三例中说明，此方对某些急性肺脓肿病例的疗效，是很满意的。使我们对毛主席的教导“中国医药学是一个伟大的宝库，应当努力发掘，加以提高。”有了进一步的认识和体会。中草药疗效好、价格便宜，比抗菌素节约一倍至数倍。上述中草药大多可就地采集和栽培，有利于农村合作医疗的推广。更可喜的是本方对部分耐抗菌素的金黄色葡萄球菌亦有一定的疗效。例如在中草药治疗组中有10例痰培养为金黄色葡萄球菌，其中9株对青霉素耐药，6株对四环素族耐药，4株对链霉素耐药，经复方芩苈鱼桔汤治疗后，7例治愈，3例好转。

2. 为了探讨中草药的抑菌作用，在浙江人民卫生实验院中草药小组的协助下，对本方中常用的中草药进行了体外抑菌试验（平皿打洞法）。初步实验结果表明，一支黄花、千里光、蒲公英、金银花、连翘、黄芩、山梔等对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、绿脓杆菌、宋内氏痢疾杆菌、伤寒杆菌有抑菌作用。芦根、桃仁、鱼腥草对金黄色葡萄球菌有抑菌作用。薏苡仁、冬瓜仁、桔梗、无抑菌作用。以芩苈汤（芦根、薏苡仁、冬瓜仁、桃仁）加鱼腥草制成煎剂做抑菌试验，仅对金黄色葡萄球菌有抑菌作用。

综上所述，复方芩苈鱼桔汤之方义，初步认为，芦根（芩茎）、桃仁、芙蓉花、鱼腥草、一支黄花、千里光、蒲公英、黄芩、金银花、连翘等有清热解毒作用；薏苡仁、冬瓜仁、桔梗、甘草、沙参、瓜蒌等有化痰排脓作用。

3. 中草药及抗菌素对急性肺脓疡均有一定的疗效，亦各有不足之处。中西医结合治疗可以取长补短，加强疗效，缩短疗程。惜本文仍有小部分病例未能治愈，分析其原因，可能由于：

（1）未及时选择对致病菌敏感的抗菌素或中草药：

①对病史重视不够。某些患者在院外用过某些抗菌素或中草药未见疗效，住院后仍予沿用，既不加大剂量又不及时更换或加用其他抗菌素或中草药。

②入院后仅以临床症状是否好转作为判断的标准。当体温不退时，特别是高热不退时，常1~2天更换一种抗菌素，这不利于观察疗效，又易诱使致病菌产生耐药性。

由于一般抗菌素或中草药治疗见效的时间约须3~7天左右，经数种中草药方剂或抗菌素试验治疗无效时，常使病情迁延时间过长而使病变后遗肺囊肿或慢性支气管病变，个别病人甚至病情恶化。

③个别医务人员对化验重视不够。当报告某种致病菌对某种抗菌素耐药时，仍继续使用该抗菌素，既不加大剂量，亦不更换或加用药物，造成病情迁延。

（2）抗菌素或中草药剂量偏小。如对成年人青霉素用40万~80万单位一天，或虽用160万单位一天，但刚一见效即予减量，造成病情迁延，或体温回升。

（3）疗程过短。

①对“治愈”的概念不清。不是以X线示肺部脓腔闭合、炎症消散作为治愈的主要根据，仅在体温下降，咳嗽、咳痰减少或消失，血象正常后即减量或停药。本文中草药加红、氯霉素静脉滴注治疗血源性肺脓肿2例，体温于2天后即下降至正常，仅再用2天，即改用对金黄色葡萄球菌耐药的青、链霉素治疗，结果病情迁延、住院一个月，仍未能完全治愈而

出院。

②在住院时间少于16天的10例患者中，出院时治愈者，仅1例。好转7例，未愈2例。

(4)对并发症处理不当。如合并脓胸时未及时抽脓，只强调抗菌药物的作用，致使体温长期不退，或后遗广泛胸膜增厚。

4.如何合理地提高急性肺脓肿的治愈率，是值得探讨的，根据本文的治疗经验和教训，我们认为：

①复方苇芙鱼桔汤对急性肺脓肿是有一定的疗效的，某些药物剂量可适当加大，如苇茎可改为1~2两。芙蓉花粉可压成片，便于吞服。如能煎成合剂长期保存，每次服用本方20~30毫升，将更便于患者服用。

②对早期急性肺脓肿，如病程在两周以内的单发性肺脓肿，可单服复方苇芙鱼桔汤治疗，如连服7—10天左右未见显效，需加用足量的，敏感的抗菌素合并治疗。

③入院时病情重、病程较长或多发性、血源性肺脓肿患者，应及时采取中西医结合治疗。

④能在入院时留痰液标本作细菌培养及药物敏感度测定，最为理想。

⑤青、链霉素仍为常用的抗菌素，但青霉素的开始剂量，成人以不低于160万单位为宜。氯霉素静脉滴注的疗效是满意的，亦应注意粒细胞减少等副作用。

⑥疗程的长短，应以脓腔闭合，炎症消散为主要依据，定期胸透或胸片复查是必要的。疗程一般以不少于1个月为宜。

结 语

本文分析了中西医结合治疗急性肺脓肿100例的临床经验。发病率为2.1%，农民占99%，30岁以下的青少年占75%。肯定了复方苇芙鱼桔汤的疗效。用复方苇芙鱼桔汤加减或合并应用抗菌素治疗痊愈者，共占80%，后遗肺囊肿13例。

对中草药及抗菌素治疗成功与失败的因素进行了初步的探讨。

(本文系我院肺科、衢县人民医院内科合作)

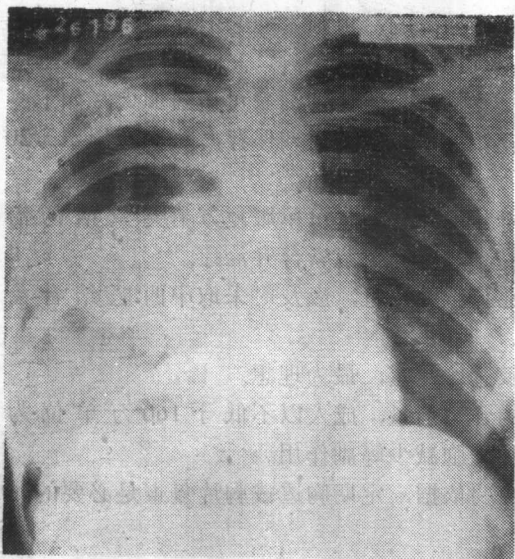


图 I : 1 女性, 23岁, 右肺上叶巨大肺脓肿, 脓腔宽度为11厘米。

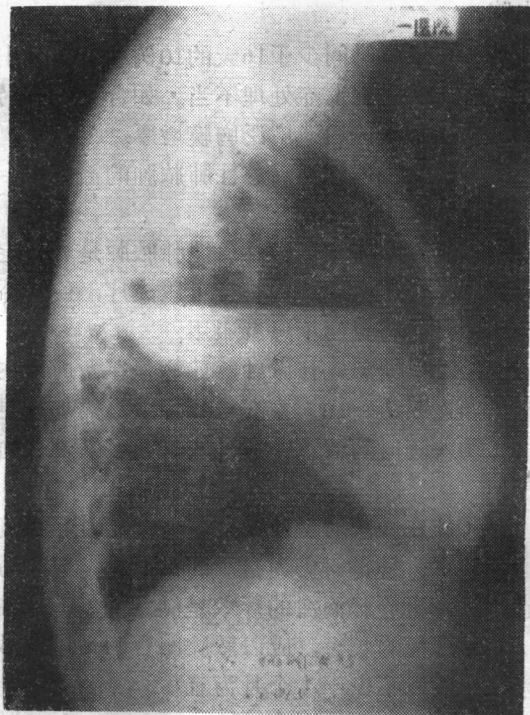


图 I : 2 侧位胸片: 脓疡位于右肺上叶后段

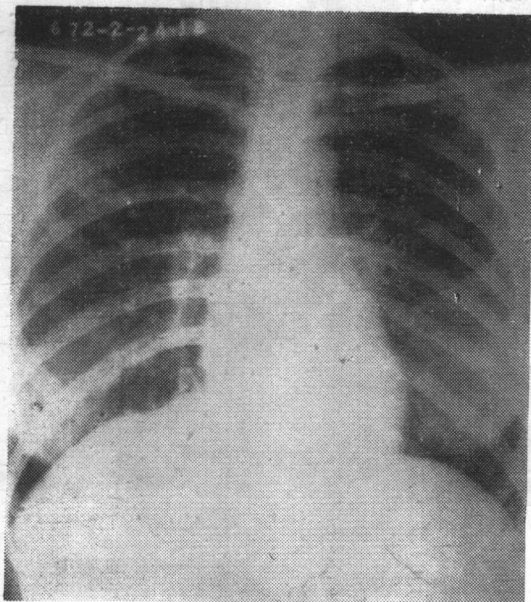


图 I : 3 复方苇芩鱼桔汤治愈出院后一年复查, 右上肺未见环影。

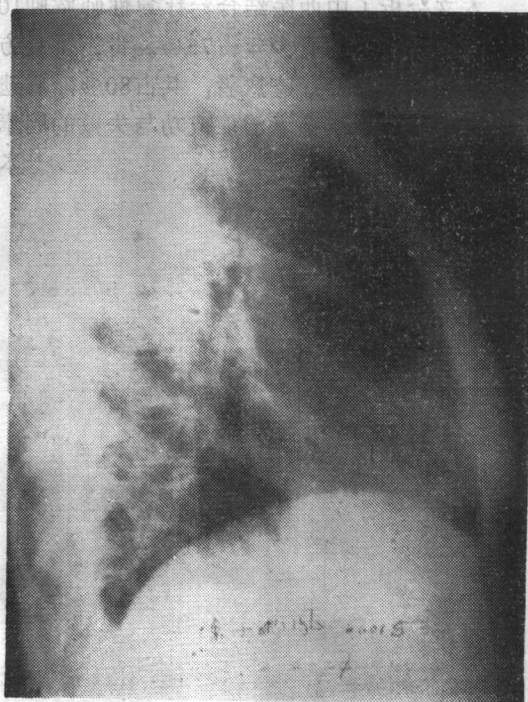


图 I : 4 出院后一年复查, 侧位胸片未见环影。

蘑菇血宁对白细胞减少症的疗效观察

肿 瘤 科

蘑菇血宁系杭州罐头食品厂的革命职工，遵照伟大领袖毛主席关于“综合利用大有文章可做”的教导，试制成功的生物类新药。本院自1972年1月起以此药试治35例不同原因引起的，或原因不明的白细胞减少症，取得一定疗效。现将临床试用结果，初步小结如下。

病 例 选 择

35例中，放射线接触者3例，肝硬化伴脾功能亢进引起的3例，余均属原因不明。

剂 量 和 用 法

蘑菇血宁胶囊，每日6克分三次口服，一个月为一个疗程。服药期间，停用提升白细胞的其他药物。

治 疗 结 果

35名口服“蘑菇血宁”患者，于治疗前、后白细胞计数及统计学处理的结果，见下表：

蘑菇血宁对白细胞减少症的疗效

病 例	性 别	病 因	白细胞数/立方毫米		白细胞增加 %	治疗效果*
			治 疗 前	治 疗 后		
张 × ×	男	不明	2450	5700	113.0	显效
朱 × ×	女	不明	1600	2800	75.0	显效
宋 × ×	男	不明	1600	3200	100.0	显效
王 × ×	女	不明	1750	3470	100.0	显效
郎 × ×	男	不明	2050	3450	68.4	显效
包 × ×	男	不明	2500	3900	56.0	显效
王 × ×	女	不明	2400	3600	52.0	显效
朱 × ×	女	不明	2700	4200	55.6	显效
余 × ×	男	不明	3050	4800	57.4	显效
严 × ×	男	肝硬化脾亢	1450	2400	65.5	显效
蔡 × ×	女	肝硬化脾亢	3400	2800	—	无效

李 × ×	男	同上	2100	4050	88.4	显效
徐 × ×	女	放射线接触	3100	4350	40.4	有效
陈 × ×	男	同上	3300	4350	31.1	有效
杨 × ×	男	不明	2800	3650	30.3	有效
楼 × ×	女	不明	3100	4000	29.8	有效
杨 × ×	女	放射线接触	2000	2500	25.0	有效
胡 × ×	女	不明	2800	3500	25.0	有效
王 × ×	男	不明	3000	3800	26.6	有效
黄 × ×	男	不明	3250	4000	27.8	有效
朱 × ×	女	不明	3200	3950	23.4	有效
姜 × ×	男	不明	4600	5600	21.8	有效
徐 × ×	女	不明	2700	3300	22.2	有效
马 × ×	女	不明	2700	3300	22.2	有效
张 × ×	女	不明	3150	2900	—	无效
申 × ×	女	不明	4500	3000	—	无效
李 × ×	女	不明	3050	2800	—	无效
汪 × ×	女	不明	3100	2800	—	无效
胡 × ×	女	不明	3450	3000	—	无效
陈 × ×	女	不明	3300	3400	—	无效
许 × ×	男	不明	3300	3100	—	无效
金 × ×	女	不明	2900	2950	—	无效
杨 × ×	女	不明	2500	2500	—	无效
钱 × ×	男	不明	2550	2200	—	无效
陈 × ×	女	不明	3300	3900	18.2	无效
平 均 值			2810	3520		
标 准 差			±655.9	±805.8		
标 准 误			±110.8	±136.2		
机 率			<0.001			

* 疗效标准：白细胞增加51—100%以上为显效，增加21—50%为有效，增加20%以下为无效。

从上表看出，服药后白细胞增加比服药前有着非常显著性差异（机率 $P < 0.001$ ， $t = 4.05$ ）。其中显效11例，占31.4%，有效12例占34.3%，总有效率为65.8%，其中放射线接触者3人，他们的白细胞均上升至有效范围（比原来基数增加25~40.4%），肝硬化伴脾亢3例中的2例白细胞上升很显著。

体 会

（1）大多数病人服蘑菇血宁后，自觉症状改善，促进食欲，睡眠佳。仅少数病人，开始服药时稍感腹胀或大便次数增加，但不经处理，继续服药可渐消失。长期服药未发现不良副作用。

（2）根据35例白细胞减少症患者试用的结果，我们初步体会到蘑菇血宁确有提升白细胞的作用，服药期间内白血球计数虽有波动，但仍有明显的近期效果。不过，其提升白细胞的机制是属对机体的动员化，或是改善骨髓造血功能，有待进一步观察与研究。我们曾用蘑菇血宁试治四例再生不良（或障碍）性贫血，服药一个月后均无效。因此，初步推测此药提升白血球的作用不是刺激骨髓的再生机能。

（3）对“蘑菇血宁”起治疗作用的有效成份及其机制和治疗白细胞减少症的远期疗效，均值得进一步探讨和观察。

蘑菇血宁对血小板减少的疗效观察

内 科

目前对血小板减少的西药治疗，主要是使用肾上腺皮质激素类药物，其对减低毛细血管脆性有较明显作用，对升高血小板数的作用并不显著，且有一定的副作用。我们于72年1月份和5月份，分别二批试用杭州罐头食品厂研制成功的生物类新药——蘑菇血宁，治疗血小板减少症。现将临床试用的初步结果，小结如下。

病 例 选 择

21例血小板减少患者中大多数于服药前作过骨髓学检查，原发性血小板减少紫癜6例，脾功能亢进引起的4例，放射线接触者1例，余10例均属仅有周围血小板减少的原因不明患者。

剂 量 和 用 法

蘑菇血宁，每日6克，分三次口服，一个月为一疗程。服药期间，停用皮质激素类药物。

治 疗 结 果

21例口服蘑菇血宁患者，于治前、后血小板计数的变化及统计学处理的结果，见表1。

表1 蘑菇血宁对血小板减少的疗效

项目 病例	性别	诊 断	血小板数(万/立方毫米)		血小板增加 (%)	治疗效果*	备 注
			治 前	治 后			
张 × ×	男	原因不明	8.5	13.4	63.4	有效	
王 × ×	男	原因不明	8.7	14.4	65.5	有效	
包 × ×	男	原因不明	5.2	8.5	63.5	有效	
李 × ×	女	原因不明	7.1	9.8	24.0	无效	
黄 × ×	男	原因不明	5.7	7.5	31.0	无效	
姜 × ×	男	原因不明	7.5	10.6	37.0	无效	
金 × ×	男	原因不明	2.6	4.6	43.5	无效	
沈 × ×	女	原因不明	3.8	5.0	24.0	无效	
韩 × ×	女	原因不明	7.1	10.0	29.0	无效	
黄 × ×	男	原因不明	7.6	8.2	7.9	无效	
蔡 × ×	女	脾功能亢进	2.8	5.0	78.0	有效	
赵 × ×	男	脾功能亢进	4.7	4.7	0	无效	
严 × ×	男	脾功能亢进	2.2	2.4	—	无效	
李 × ×	男	脾功能亢进	5.2	6.4	23.2	无效	
杨 × ×	男	放射线接触	6.8	7.6	11.8	无效	
邱 × ×	女	原发性血小板减少	2.2	18.7	750.0	有效	
钱 × ×	女	原发性血小板减少	9.7	14.5	33.2	无效	
赵 × ×	女	原发性血小板减少	3.1	3.5	11.4	无效	
吴 × ×	女	原发性血小板减少	2.8	7.4	62.1	有效	
黄 × ×	男	原发性血小板减少	3.6	2.3	—	无效	
吴 × ×	女	原发性血小板减少	2.2	10.2	78.4	有效	病危,开始时并用强的松
平 均 值			5.3	8.2			
标 准 差			±2.36	±4.35			
标 准 误			±0.52	±0.95			
机 率			<0.05				

* 因血小板计数误差较大,故口服蘑菇血宁前、后的血小板数均是连续二次计数的平均值,且暂拟定服药后血小板数比原来水平提升50%以上,算为有效。

从表1看出,口服蘑菇血宁后,血小板增加比服药前有显著性差异(机率 $P < 0.05$, $t = 2.68$)。其中有效7例,有效率为33.3%,有7例血小板计数升高到10万只/立方毫米以上,占全部病例的33.3%。蘑菇血宁治疗不明原因的血小板减少的效果似较佳,10例中有4例,治疗后血小板上升至10万只/立方毫米,占该组病例的40%。

为了解蘑菇血宁对出血症状的影响,特随机抽样5个病例,作较详细的观察及有关的实验室检查,其结果详见表2。

表2 蘑菇血宁对改善出血征状观察

病例	性别	诊断	血小板数 万只/ mn^3		出血时间 (分钟)		凝血时间 (分钟)		毛细血管 脆性试验		血块收 缩试验		出血情况		备注
			治前	治后	前	后	前	后	前	后	前	后	治前	治后	
1	男	血小板减少 (原因不明)	2.6	4.6	3 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	—	—	(+)	(±)	不完全	完全	皮肤出血点多	轻擦点明显减少	
2	女	血小板减少性紫癜	9.7	14.5	3 $\frac{1}{2}$	4	1 $\frac{1}{2}$	1	(卅)	(-)	完全	完全(12小时)	头晕、牙龈渗血、全身紫癜	头晕、出血、转本消失	出院后血小板保持在10万/ mm^3 参加工作
3	女	同上	4.8	5.9	5 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1	1	1	—	—	—	—	—	
4	女	同上	2.2	18.7	—	—	—	—	—	—	—	—	反复二年伴鼻衄、大便	出血明显好转	过去服强的松近无治愈
5	女	同上	2.8	7.4	2 $\frac{1}{2}$	1	1 $\frac{1}{2}$	2	(+)	(-)	—	—	皮肤散在出血点,四肢易有青块	皮肤无出血点,偶有青块	过去服强的松且副作用明显

体 会

(1) 根据21例血小板减少症患者试用结果,蘑菇血宁有一定的提升血小板作用及改善临床出血症状,值得进一步临床验证。

(2) 大多数病人口服蘑菇血宁后,无不良反应,有4例服蘑菇血宁3—4个月亦无明显的不良反应。以前长期服强的松,副作用明显,效果差者,更乐于接受蘑菇血宁的治疗。

(3) 蘑菇血宁治疗血小板减少症的远期效果,有待进一步观察。

蜂王幼浆片治疗白细胞减少的疗效观察

保 健 科

我院与杭州牛奶公司协作,对白细胞减少患者用蜂王幼浆片进行治疗,现将其效果小结如后。

一、病例的选择与给药方法:

1. 药物（即蜂王幼浆片）系杭州牛奶公司产品。每片含蜂王幼浆0.15克。
2. 病例选择：×院职工白细胞总数在 $3000/\text{mm}^3$ 以下（均为原因不明）；接触放射性物质，如放射科和同位素研究组人员，白细胞总数减少在 $4000/\text{mm}^3$ 以下者为对象。
3. 用法：每天口服三次，每次0.45—0.6克，以总剂量30克为一疗程。

二、疗效观察：重点观察十例患者，其中受放射线影响者3例，不明原因的白细胞减少症7例。用药后的第2~3周开始普遍反映睡眠好转，体力增加，胃口改善，能坚持上全天工作，其中8例白细胞显著上升（见表），有的多年来一直白细胞总数都是在 $3000/\text{mm}^3$ 以下，长期休息，经此次治疗后上升到 $3000\sim 4000/\text{mm}^3$ ，并能胜任全天工作。

10 例 治 疗 前 后 白 细 胞 改 变

病 例	服 药 前 白 细 胞 总 数	服 药 后 白 细 胞 变 化			
		第 一 周	第 二 周	第 三 周	第 四 周
1	2800	2850	4350	4700	
2	1900	2350	3350	3200	3350
3	2950	2850	4200	3750	4300
4	2150	2650	2650	2500	3450
5	2750	3550	3650	3200	3400
6	2750	2600	2700	3550	
7	3950	3100	5600		
8	3850	3500	4650		
9	2250	2750	2450	2200	
10	2550	1950	2500	4150	3300

三、典型病例介绍：

例1：患者长期来白细胞总数都是在 $3000/\text{mm}^3$ 以下，给药后第二、三周，白细胞总数上升到 $4350\sim 4700/\text{mm}^3$ ，中性粒细胞升至72%，血小板升到142000，食欲、体力、精神状态均明显改善。

例2：服药前白细胞 $1900/\text{mm}^3$ ，感浑身无力，睡眠多梦，服药后白细胞上升至 $3350/\text{mm}^3$ ，体力增加，自觉无不适感觉。

例3：白细胞总数长期来在 $3000/\text{mm}^3$ 以下，经连续二个疗程用药，白细胞总数从 $2550\sim 2950/\text{mm}^3$ ，上升到 3750 （第三周）和 4300 （第四周）。

例4：患者一直感头晕、乏力、心悸、盗汗、记忆力差、睡眠不佳，白细胞总数经常是在 $2150、2000$ 上下。用药一月后，白细胞上升至 $3450/\text{mm}^3$ ，感到精神较好，睡眠增加。

四、体会与说明

1. 蜂王幼浆片原为滋补剂，用来治疗神经衰弱、风湿性关节炎、溃疡病等。我们初步观察，其对白细胞减少症有一定的疗效。

2.服药过程中,一般都无不良反应,个别病例在服药后一周到二周左右时间有心窝部饱胀隐痛等不适,但经加服胃舒平等药物或停药后即可恢复。

3.关于蜂王幼浆片治疗白细胞减少,我们观察的例数比较少,观察的时间比较短,其真正疗效如何,有待进一步观察。

接骨金粟兰治疗 类风湿性关节炎的初步观察

内 科

类风湿性关节炎是一种慢性进展的骨关节疾病,是劳动人民常见的疾患之一,目前尚少特殊良效的治疗方法。遵照伟大领袖毛主席的指示,从祖国医药宝库中选用接骨金粟兰治疗类风湿性关节炎患者,初步观察有一定疗效,小结如后,供有识者继续研究和参考。

药物简介和使用方法

接骨金粟兰系金粟兰科多年生草本植物,学名 *Chloranthus glaber* (Thunb.) Makino, 俗名草珊瑚、九节兰、九节茶。祖国医药誉为活血去瘀、止血消肿、清热解毒的良药,用于外感内毒和跌打损伤诸症。

本组病例系应用浙江省龙泉县药厂制备的接骨金粟兰针剂。每日肌肉注射两次,每次2毫升,相当于每日给生药8克量。以一个月为一疗程。用药期间不加其他抗风湿药和止痛药。

病 例 选 择

8例均具有多年病史,有小骨关节的肿、痛和不同程度的运动障碍、压痛、畸形等病象,无心、肝、肾病变,临床诊断为类风湿性关节炎患者。其中两例(例1、2)有明显的脊柱、髋关节运动障碍和畸形改变。

观 察 方 法

8例中6例给药一疗程,2例给药两疗程。每个疗程治疗前、后均作体检、血像、尿像、血沉、抗“O”、肝功能等检查,2例重症者亦作心电图和X线关节摄影检查。

结 果

应用接骨金粟兰治疗8例类风湿性关节炎的观察结果如表所示:

1.对比治疗前后,症状上有不同程度的缓解,如关节肿痛减轻,运动度有些增加,因而使患者感到轻松,可以坚持工作。但在四例的X线摄影检查中,经1~2个疗程治疗前后对比,无明显改变。

2.血沉于治疗后有些降低,但表现不稳定,抗“O”的意义不大。

表、应用新草素治疗类风湿性关节炎的临床所见

病	例 数	1周×	2吴×	3沈×	4林×	5吴×	6孙×	7范×	8王×								
	性 别	男	男	女	男	女	男	女	男								
例	年 龄	43	51	49	38	41	40	50	46								
	职 业	工	教	教	工	工	干	农	农								
病 程		15年	20年	10年	7年	3年	10年	12年	6年								
治 疗 前 后		前	后	前	后	前	后	前	后	前	后	前	后	前	后		
临	关 节 痛	卅	+	卅	+	卅	+	卅	+	卅	(-)	卅	±	卅	±	卅	+
	关 节 肿	+	+	卅	+	卅	+	卅	+	卅	±	+	+	卅	+	卅	±
	运 动 障 碍	卅	卅	卅	卅	卅	+	卅	+	卅	+	卅	+	卅	±	卅	+
	局 部 压 痛	卅	+	卅	+	卅	+	卅	(-)	+	(-)	卅	±	卅	±	卅	+
	关 节 畸 形	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+
床	白 细 胞 数	7900	6700	9400	7800	4500	4200	5400	5500	7000	6200	4300	4400	4000	4300	7800	7000
	尿 像	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	血 沉	45	36	28	16	54	23	28	17	20	18	24	20	28	21	15	12
	抗“O”	500	333	333	250	333	250	500	333	333	333	333	250	333	333	250	250
	X 线 所 见	骨质增生		关节畸形		骨质增生		关节畸形		手关节增生		指关节增生		-	-	-	-

说明：①显著者卅②明显者卅③有感觉者+④正常者(-)

3.在目前用药剂量情况下，未见有心、肝、肾、血细胞等脏器的不良反应。唯肌肉注射的局部疼痛较明显，（一般在注射后可持续1~2小时），且曾出现局部红肿改变，表现局部刺激现象。

一 点 体 会

接骨金粟兰的提取药——“新草素”肌肉注射剂应用于类风湿性关节炎患者，具有一定的疗效，可使关节肿、痛、运动障碍等减轻，得到症状的部份缓解。经观察，多数患者于治疗停止3~4周后原症状出现，似乎符合祖国医学中的活血止痛作用；而且此等有效作用，在上述剂量时，需用药2周以上才较为稳定地显示出来。是否能在改进质量、增加用药剂量和时间的条件下提高疗效，尚须进一步研究。

41例X射线工作者眼睛变化之分析

放射医学研究室、眼科

过去已经知道，眼部的强度放射治疗常致成白内障，而且接近红斑剂量（500—800伦）的照射，在经过几年的潜伏期后，也可引起白内障。白内障还可能是放射病的远期后果。但关于X射线所致白内障者的资料不多且不甚详尽，尤其是形成白内障之前的早期变化报导更少。我们遵照伟大领袖毛主席关于“应当积极地预防和医治人民的疾病，推广人民的医药卫生事业”的教导，近几年来对我省X射线工作人员作体检时，特别重视了这些人员的眼睛检查，现将检查结果初步分析于后。

方 法

共检查了305例X射线工作者的眼睛，其中男220例，女85例；年龄为21—58岁；工令在三年以内者有27例，余者均在三年以上。全部人员均经眼科全面检查，包括使用裂隙灯进行双眼晶体检查。

结 果

用散瞳剂散大被检眼的瞳孔，再用裂隙灯检查晶体各部份。根据检查所得，将X射线引起的晶体变化，分为三种类型：

- I. 晶体后囊混浊呈圆盘状、网网状，后极囊下片状混浊，为放射性白内障者共9例；
- II. 晶体后囊丝状混浊，后极囊下皮质密度增加或少许混浊，为早期白内障者共9例；
- III. 后囊、后极囊下皮质有小水泡或干酪样小点者共23例。

讨 论

有关资料指出，慢性放射病时，眼睛的变化表现为慢性睑缘炎、结合膜炎和放射性白内障。放射性白内障与其他原因所致白内障之不同，在于病变最初从晶体后囊开始，以后侵袭整个晶体。现知，回旋加速器工作人员，在工作后三年左右，就可能发生白内障。据张鸿寿等医师报导700例中就业前有晶体混浊18人，占2.57%（其中9人有眼外伤史，均系工人），32例慢性放射病人晶体混浊（均指后囊前一后皮质）有18人，占25%，该资料说明正常人与慢性放射病人之间发病率有十倍之差。本组305例X射线工作者中发现眼晶体后囊损伤的有41例（占受检人数的13.4%）。本组眼晶体的损伤，全系指眼晶体后囊前一后皮质的变化，类型是我们根据眼晶体后囊变化特点而定的，原则上对放射性白内障的诊断指标要求较严格，当然不能说这样的分类是代表了X射线对眼晶体后囊损伤作用的全部变化，因此，为了探索X射线对晶体后囊损伤作用之规律，尚需在今后做更多的工作；同时我们分析了41例眼晶体后囊变化与工龄的关系，发现其工龄全部在三年以上；其中较突出的如某医院15例X射线工作者中发现有眼睛晶体变化者9例，其中除有2例工龄在4—5年外，余者都在10年以上；而受检之305例X射线工作者中工龄在三年以下者有27例，没有一例发现眼晶体后囊有变化，

所以我们初步认为如X射线工作人员工龄在三年以上者，应重视眼睛的检查，这对及时防治确有其积极意义。至于为什么X射线（中子、 γ 射线等亦同）对眼睛的损伤变化最早发生在晶体后囊？关于这方面的资料，我们看到很少，我们试想是否可能系晶体后极部成凹面，射线穿入时因反射、折射或散射关系，射线聚集于后极附近，使该部易于致病；或是否有可能系X射线与物质相互作用时，可因其能量之大小而发生相应的效应（光电效应、康普顿—吴有训效应、电子偶的产生）激发出次级电子，产生次级电离作用有关，总之这个问题值得进一步探讨。

小 结

本文对41例X射线对眼睛晶体后囊损伤作用进行了分类，并作了粗浅的讨论。初步认为X射线工作人员工龄在三年以上者应予重视眼睛的检查。

305例X射线工作者临床分析(摘要)

放射医学研究室

1968年在省卫生局、浙医大领导的组织下，我们与浙江人民卫生实验院工业卫生研究室一起，在我校附属一、二院眼科、神经科医生协助下，对我省从事医院X射线工作人员，进行了一次比较全面的体检，兹将结果初步分析摘要于下。

305例X射线工作者中男220例，女85例，年龄为21—58岁；工龄在一年以内者9例，1—5年者54例，5—10年者114例，10年以上者128例。全部检例以乏力，头昏，头痛，失眠，注意力不集中，嗜睡，睡浅梦多，记忆力减退以及易激动等植物神经衰弱症候群为最多见。体征以关节痛、脱发、皮肤干燥等为多见，其次为鼻衄、齿龈出血及皮肤出血。305例中仅有3例收缩压在90毫米汞柱以下，余均在正常范围。检查了全部检例之眼晶体发现41例眼晶体有不同程度之损伤（详见前文）。检查302例血象，白细胞总数在4000个/mm³以上者237例，占受检例数78.47%，在4000个/mm³以下者65例，占受检例数21.53%；分类中淋巴细胞在45%以上者有51例，占受检例数16.90%。检查了121例血小板计数，10万/mm³以下者共22例，占受检例数7.66%，血红蛋白都在10.0克%以上。

心包切除术选用针麻的点滴体会

麻 醉 科

在党的领导下，祖国医学得到新的发展，使之更好地为广大劳动人民的健康服务。遵照伟大领袖毛主席关于“中国医药学是一个伟大的宝库，应当努力发掘，加以提高”的教导，我们自1972年开展了对那些有心、肺、肝、肾功能损害及全身状态欠佳的慢性缩窄性心包炎

患者，作心包切除术时，优先选用针麻。兹将五例肤浅体会，提出初步报导。

世界医学史上从1898年 Pick 首先描述缩窄性心包炎症状，二年后 Delorme 提供切除心包变厚部的方法，1913年 Rehu 才作心包切除术获得成功。但至今全身麻醉死亡率较高，一直是个威胁到病人生命安全的问题。

针麻是从针灸疗法基础上发展起来的。针刺有效穴产生调整作用，是通过传达到大脑中枢而形成的，大脑优先接受人体的刺激，尽力排斥有害于人体的疼痛，来达到麻醉效果的；针刺得气在大脑形成优势兴奋灶，通过神经活动负诱导的规律，对皮层及皮层下痛觉中枢形成强抑制，排斥创痛刺激而使痛觉迟钝。在这一物质基础上，当然还需调动病人主观能动性，实践证明，痛觉受人的精神状态所制约，除医务人员高度负责，极端热忱，运用稳、准、轻、快操作外，麻醉前病人思想准备，树立战胜病痛的坚定信念，主动配合提高针麻镇痛效果，亦是临床工作中关键之一。

在选择穴位方面，我们采用体针与耳针相结合。体穴：内关、合谷或臂臑（电针、单侧）。耳穴：神门、肺、胸、心（电针、单侧）。用电针机给予电脉冲刺激，频率一般每分钟几十次至每秒数千次不等，电流刺激强度一般控制在使病员有较强但能忍受的感应为度。诱导时间一般在廿分左右为最适宜。

现将五例病历简单介绍如下：

例1 汪××，男性，49岁、干部。胸闷气急六月，颈静脉怒张，下肢浮肿，肝脏肿大，X线检查，心脏稍扩大，心电图检查符合缩窄性心包炎。患者于72年5月10日在针麻下施行心包切除术，术中血压和脉搏均平稳，开胸时面罩给氧，呼吸频率改变不大，术后肝脏缩小，全身情况好转。针麻评为Ⅰ级。

例2 鲍××，男性、35岁、工人。乏力心悸，胸闷5个月，肝脏肿大，下肢浮肿，颈静脉怒张，X线透视、超声波、心电图检查均诊断缩窄性心包炎。患者于72年6月5日选用针麻下施行心包部份切除术，术中心律正常，血压平稳，开胸后时面罩给氧，呼吸频率无明显变化。术后肝肺缩小，颈静脉怒张好转，心悸气急改善。针麻评为Ⅰ级。

例3 沈××，女性、21岁、下中农。气急发绀一年，乏力，腹胀闷，胃纳减退二年，肝脏肿大，下肢浮肿，颈静脉怒张，经X线胸片、超声波检查、诊断为缩窄性心包炎。患者于72年7月1日在针麻下施行心包部份切除术。术中除一过性心动过速外，血压未见下降，开胸时面罩给氧，术后恢复顺利，发绀，气急、颈静脉怒张症状消失，肝脏明显缩小，胸腹积液消失。针麻评为Ⅱ级。

例4 计××，女性、24岁、贫农。心悸气急乏力五年，发绀，颈静脉怒张，肝肿大，心尖搏动不明显，心音轻，二侧肺底听到湿罗音，经心电图、X线检查诊断为缩窄性心包炎。患者于72年9月22日在针麻下施行心包切除术，术后病情改善。针麻评为Ⅱ级。

例5 何××，男性、37岁、贫农。气急，胸闷七月，腹胀，少尿，出现黄疸，唇绀，不能平卧，颈静脉怒张，心音低钝，心律细速，右肺呼吸音明显降低，肝硬变伴胸腹水，经心电图、X线检查，诊断为缩窄性心包炎。根据病情危重软弱，难以耐受全身麻醉，经大会诊后，于72年10月24日针麻下，急诊施行心包部份切除，术后黄疸减退，食欲转佳，病情明显好转。针麻评为Ⅰ级。

慢性缩窄性心包炎手术的效果，除病变程度外，在很大程度上决定于术前完善的准备，手术切除的范围，以及术后适当的处理等，然而麻醉的正确处理，也是保证手术顺利完成的重要因素。由于危重的缩窄性心包炎患者，被束缚着的心脏不但导致循环和呼吸的严重障

碍，而且对药麻的安全性显著减小，因而对全麻往往颇有顾虑，对照以往全麻应用于缩窄性心包炎手术的各种严重并发症，例如心律紊乱、低血压、呼吸障碍、心肌缺氧、循环骤停；此外又因肝脏长期郁血缺氧而常有肝机能不全，全麻手术可能进一步加重肝功能损害，加重黄疸症状。在针麻工作中深刻体会到越是重笃的心包炎，选用针麻比全麻就越安全，例5就是很好的证明。显示出心包切除手术时选用针麻的优越性。

我们初步认为针麻对缩窄性心包炎手术治疗的安全适应范围较广，对病情严重的可以扩大手术指征，使以往因为全麻危险而放弃手术的，可适当考虑针麻下完成手术。针麻的生理扰乱少，有利于病人术后恢复，如能深入钻研针刺穴位，还可能调整机体病理状态，调动和增强体内各种抗病因素等等，起到有益的治疗作用。

总之，对慢性缩窄性心包炎患者手术治疗时使用针麻是麻醉方法的改进，是中西结合的产物，有着强大的生命力。这一个新生事物，有待进一步深化。目前还存在一些情况，如镇痛不够完全，尚需用少量局麻辅助；内脏牵拉反应容易出现，要求手术操作轻巧，迅速；对术中一侧胸膜破损时，为了控制纵膈扑动，应早作腹式呼吸锻炼的术前准备；对术中双侧胸膜破损时，需熟悉及时气管插管。针麻需在药麻技术操作很熟练的基础上更能保证安全施行。

输精管吻合术的介绍

泌尿外科

由于创伤和某些疾病治疗需要，或输精管结扎术后某些受术者如因故要求再育等情况，可施行输精管吻合术。近年手术成功率已不断提高，一般成功率为75%~90%。

资 料

我科曾施行输精管吻合术40例，现将资料完整的25例小结如下：

一、年龄：本组年龄在28岁~51岁。

二、职业：大多是农民。

三、输精管结扎距吻合术期限：从本组统计中，期限最短2个月，最长五年。

四、吻合原因：

- (1) 要求再育；
- (2) 性机能障碍；
- (3) 神经衰弱；
- (4) 痛性结节。

五、输精管吻合术的效果：

本组25例随访结果，效果大多满意，其中因要求再育12例，有10例已生育或有精子。性机能障碍、神经衰弱、痛性结节等并发症，均有不同程度的好转，有的长期不能工作，经吻合术后已逐渐恢复工作。

输 精 管 吻 合 术 病 例 分 析

病例	年龄	职业	距扎时间	要求吻合原因	吻合日期	手术方式	术 后 随 访
1	39	农	2年	再 育	1960年2月	一式	二个月后复查精子已有。
2	30	农	2年	性机能障碍	1960年9月	一式	术后4月女方妊娠，性功能转佳。
3	51	农	3年5月	性机能障碍	1961年5月	二式	术后4年，复查无精子，性功能一度转佳。
4	40	农	2年	再 育	1962年9月	二式	二个月后女方受孕。
5	30	农	9月	再 育	1964年7月	三式	二个月后女方受孕。
6	35	农	3年8月	再 育	1965年1月	三式	十一个月后有少量精子。
7	34 36	农	9月 2年9月	再 育 二次要求	1965年9月 1967年10月	三式 三式	经二次吻合术后，于1968年11月、1970年1月各生育一胎。
8	28	农	10月	再 育	1965年11月	三式	术后50天复查有少量精子。
9	33	农	2年3月	腰酸、睾丸下坠不适	1967年2月	三式	术后二年生一男孩，症状消失。
10	32	干	5月	夫妇不和	1966年10月	三式	未育，性要求增强，夫妇和好。
11	32	教	2年5月	再育，夫妇不和	1968年5月	三式	未育，感情稍好。
12	45	教	9月	高 血 压	1972年6月	三式	精液无精子，身体较前好转。
13	37	农	5年	性机能障碍	1970年5月	三式	术后一月有过活动精子，性功能好转。
14	34	农	1年	再 育	1969年5月	三式	未育，但身体较前健康。
15	29	农	2年3月	再 育	1967年12月	三式	4年后生育一胎，神经衰弱好转。
16	28	农	2月	再 育	1966年3月	三式	同年生育一胎（双胞胎）。
17	39	农	3月	痛性结节	1966年5月	三式	三年后生男孩一个，疼痛好转。
18	34	农	1年5月	神经衰弱	1966年6月	三式	神经衰弱好转。
19	37	农	1年	痛性结节 神经衰弱	1966年5月	三式	症状好转，三年后生育一胎。
20	32	农	2年	左 侧 阴 囊 疼 痛	1968年3月	三式	症状好转。
21	37	农	3年	再 育	1967年2月	三式	二年后生育，症状好转。
22	43	农	8月	痛性结节	1971年11月	三式	未愈。
23	44	农	2年	夫妇不和	1967年9月	三式	好转。
24	35	干	1年	再 育	1969年10月	三式	生育。
25	38	农	1年5月	神经衰弱	1972年4月	三式	症状消失。

手术操作

(一)麻醉：采用精索封闭加局部浸润麻醉，有时采用腰麻、骶麻。在原输精管结扎结节部，用尖刀片刺一小口，伸入蚊式止血钳钝性分离。

(二)用组织钳把结扎结节提取出切口外，在结节上、下约1~1.5厘米保存输精管鞘膜游离输精管，用细丝线缝吊牵引(图1)，尽可能不损伤周围血管，如有渗血，用电灼小点状止血。如结扎结节较小，术前又无明显局部症状者，结扎之疤痕可不予切除，一般均应争取切除。

(三)断离结扎结节(图2)，修剪输精管上、下端，两端靠拢、对合应无张力，断面可见管腔粘膜，必要时输精管远端可用钝头针缓慢注入生理盐水，或0.3%新洁尔灭，注射时无阻力感，受术者感到有尿意，说明远端输精管通畅(腰、骶麻醉时感觉不到尿意)，近副睾端输精管一般较扩张，并见乳白色精液溢出。

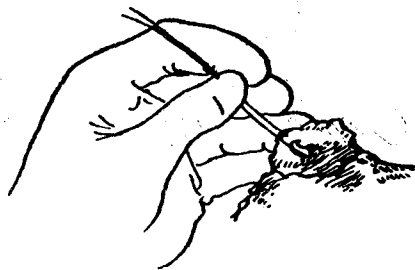


图1

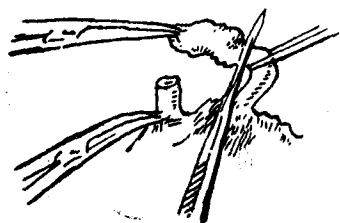


图2

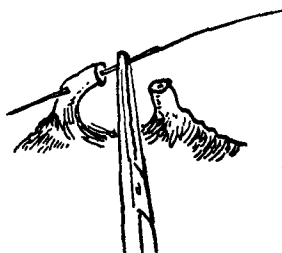


图3

导针(图3、4)。在近副睾端输精管断面，也以同样方法用引导针穿刺输精管和皮肤，从针内引出不锈钢丝支架的另一端(图5)，操作时不要使不锈钢丝扭曲和折褶。

(五)吻合：输精管中有不锈钢丝作支架，两管端靠拢、对合，注意对合确切，不要扭曲和扭转，用无损伤带9“0”尼龙线的针，缝合输精管管壁约3针(不必贯穿粘膜)，亦可用角膜缝针带细丝线的1/3股作缝合(图6)，输精管鞘膜适当再缝合。

(六)提起阴囊皮肤，拉挺不锈钢丝，吻合输精管即回入阴囊内，切口全层对合后皮肤缝合，将不锈钢丝外套尼龙管在皮肤外绕缠后打结(图7)，术后五天拆去切口缝线，并检查不锈钢丝支架，周围皮肤消毒，10~12天拆除支架，剪断不锈钢丝支架的下端之结，以向上的方向抽出支架。

(四)穿入不锈钢丝支架：先在远端输精管断面的管腔，仔细穿入引导针，正确进入管腔时无阻力感，切勿损伤输精管粘膜，争取一次插成，进入约1厘米后，即向外侧方向斜行穿出输精管管壁及皮肤，在针头中导入和引出不锈钢丝，拔出引

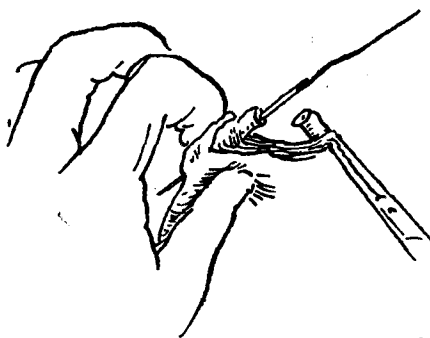


图4

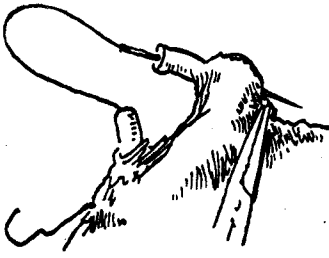


图 5

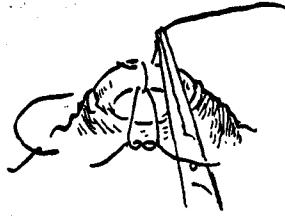


图 6

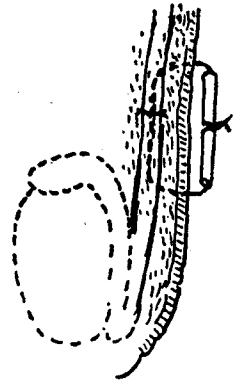


图 7

术后可多次检查精液供参考。近期争取用糜蛋白酶及组织液肌注作辅助治疗软化疤痕。当输精管结扎太靠近副睾尾部，端端吻合有困难，可施行输精管副睾头吻合术，据统计亦有20~40%的成功率。

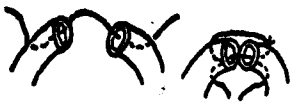
讨 论

(一) 输精管结扎术是计划生育的一项重要手术。输精管结扎术后，由于种种原因，要求恢复输精管通畅。但在治疗输精管结扎术后某些并发症时，不能认为在已采用的治疗方法还没有收到效果时，就建议作这手术，当作治疗并发症最后、最有效的手段来应用，而应在长时期非手术治疗无效者，经有关领导审批，再经调查符合实际情况，才考虑予以输精管吻合手术。

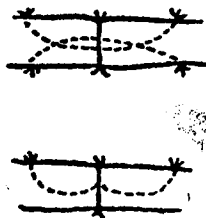
(二) 输精管吻合术的术式有：

(1) 肠线端端吻合术：用“000”肠线圆针，经管壁穿入管腔，从另一端管腔通过再穿出管壁，牵引使管腔对合后打结，松紧合适，再于吻合口之壁层间用肠线缝合三针。

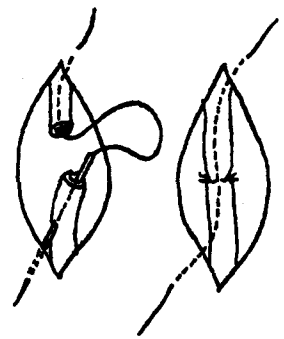
(2) 肠线支架牵引端端吻合术：在穿过管壁一管腔之肠线二端打结，牵引固定，吻合口壁层间缝合三针。



术式 1



术式 2



术式 3

(3) 支架贯穿输精管吻合术：以7号注射针作引导，穿过管壁—管腔—皮肤插入“000”尼龙线或不锈钢丝于皮肤外加以固定，术后10~12天拔去。

手术方式以术式(3)为最宜，目前临床均已采用此种术式。

(三) 手术体会：

1. 手术必须认真负责，熟悉解剖，仔细轻巧，止血严密，以减少一些不必要的损伤，严格无菌操作。输精管两端必须通畅，对合要牢靠，防止扭曲、扭转。输精管断离时，避免损伤输精管动脉，游离不宜过长，一般在1~1.5厘米左右。

2. 一般认为充分切去输精管结扎疤痕，游离输精管，仔细保持周围鞘膜的血液供应，使对合无张力，可保证良好生长。但对结扎疤痕结节是否除去，也有不同意见。有些报导认为原输精管之疤痕结节旷置，不予切除，以免术后组织水肿渗血，影响新吻合口，造成阻塞。我们意见除结扎疤痕小而无局部症状者外，应尽量作结扎结节切除，否则术后局部症状仍未解除，同时结扎疤痕亦可压迫新吻合口，影响手术疗效。

3. 吻合断面以平切较斜切为好，因相应管壁厚度均匀，容易对合和缝合。

4. 缝合针线均采用最细材料，减少损伤，并涂抹刺激性小之滑润剂。

5. 支架的选用：支架能使吻合口密切合拢和固定。可吸收的支架有细肠线；不吸收的支架有棕丝、细尼龙线、细塑料管、马尾及不锈钢丝。各有优缺点，但大多喜用不锈钢丝(0.03~0.05厘米直径)、细尼龙线、马尾。最理想的方法是用一根中空的支架($F_r=2/3$ 毫米直径)聚乙烯小管使精子得到引流，有效地防止产生精液肉芽肿。支架在阴囊外打结宜宽，以防止阴囊皮肤肿胀，造成压迫。

6. 输精管吻合术后，由于输精管吻合口水肿，或睾丸生精功能的逐步恢复，短期内可能无精子，故确定手术成功与否，复查精液一般要观察3~6个月以上，如有失败，可考虑输精管二次吻合术。

(四) 输精管吻合术未能成功的因素：

1. 切口感染：由于术中未能严格无菌操作，止血不严密，发生血肿，继发感染，使管腔疤痕阻塞或精液肉芽肿，引起吻合口梗阻。

2. 吻合口对合不牢靠，或扭曲，形成精液肉芽肿，使输精管管腔狭窄或阻塞。

3. 其他如输精管供血不良，支架掉进管腔内成为异物，吻合口裂开，均可造成手术未能成功。

(浙江 I 型)人工肾实验报告

泌尿外科人工肾实验小组

在严重创伤(战伤、挤压伤、烧伤……)、休克、中毒等引起急性肾功能衰竭后,使病情更为危重。除综合治疗外,应用人工肾透析疗法,不但能使病员较顺利地度过肾功能衰竭期,还大大提高了治愈率,故人工肾透析对抢救工伤和战备具有重要的意义。

在晚期肾脏病所致的慢性肾功能不全,若用人工肾长期间歇透析疗法,亦能使病员的生命延长,恢复一定劳动力。

人工肾是一种代替部份肾脏功能的体外循环治疗机。使用时,先将病员的血液引出体外,通过透析器内透析膜(管),把体内积留之代谢废物和毒素等清除到透析液中,使水、电解质的紊乱得到纠正,然后回到体内,在一定时间内,可不断循环地进行透析治疗。

但目前一般设置的人工肾由于机件笨重,操作复杂,材料消耗大等缺点,不便于到工矿、农村等基层参加抢救,所以迫切要求设计制造具有效能高、轻便、安全的人工肾,以适应医疗卫生事业发展的急需。

在党的“九大”团结、胜利路线的指引下,落实伟大领袖毛主席关于“**备战、备荒为人民**”和“**把医疗卫生工作的重点放到农村去**”的光辉指示,由浙医大一院泌尿外科、浙医大电子组、杭州汽轮机厂协作组成了人工肾实验小组,并在其他有关单位的协助下,试制成功了(浙江 I 型)人工肾。通过动物实验,进行多次的性能和透析数据的测定,认为能达到一定的透析要求,并具备体积小,耗血量较少,操纵方便,可在普通病房的床旁进行透析,如在电源中断时,用手摇操作仍可继续透析,便于抢救肾功能衰竭等特点。目前还在继续研究改进,准备供临床应用。

(浙江 I 型)人工肾构造

本型人工肾主要组成由:透析液供给装置;透析器装置;血液管路系统;和动力装置等四部份,常称人工肾(主机)主要指后三部份。(图 1)

1. 透析液供给装置

透析液供给装置是在整个透析过程中,正确配制一定成分和一定温度的透析液,不断供人工肾主机进行透析。(图 2)

(一)透析液成分:其配制原则是所含电解质宜尽量接近正常人血浆的含量,以保证安全的电解质的互换,并以葡萄糖维持高于血液的渗透压,以利透析作用之发挥和水份之排除。为临床应用时方便起见,把已配制的基础透析液的浓缩液或粉剂,在临用时按倍稀释(其成分见表 1),并可根据病人的具体情况,将有关成分适当增减,如高血钾症,则酌量降低钾的浓度;如水肿病人,则提高葡萄糖含量。



图1 (浙江1型)人工肾

主机长600×阔600×高900毫米,重120公斤,可以灵活推动。

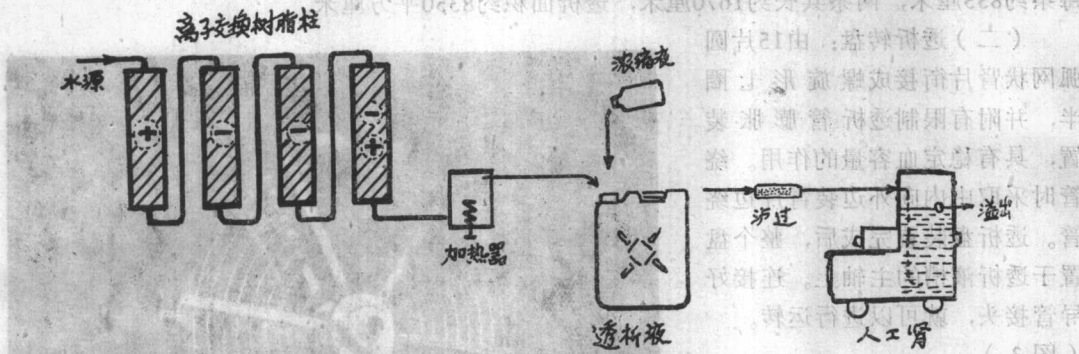


图2 透析液供给装置示意图

表1 基础透析液的成分(克/升)和正常血浆电解质含量(毫当量/升)的比较

成分	离子	透析液	正常血浆
NaCl 6.60	Na ⁺	140	142(137—143)
NaHCO ₃ 2.25	K ⁺	4	5(4—5)
KCl 0.30	Ca ⁺⁺	5	5(4.5—5.5)
CaCl ₂ 0.30	Mg ⁺⁺	1	3(1.6—2.4)
MgCl ₂ 0.10	Cl ⁻	120	103(100—106)
Gloucos 2.00	HCO ₃ ⁻	27	27(21—27)
	渗透压(毫渗量/升)	305	280~287.5

(二) 透析液所用的水：要求用不含任何离子及其他化学物质的纯水，临床上采用双蒸馏的蒸馏水或经离子交换树脂处理的无离子水。本组装置的离子交换树脂柱系采用732(1×12) 苯乙烯型强酸性阳离子交换树脂，717(201×7) 苯乙烯型强碱性阴离子交换树脂，以联合床式连接〔阳离子(2公斤)→阴离子(2公斤)→阴离子(2公斤)→阳、阴离子混合(1公斤+2公斤)〕，出水流速5~10升/分钟，水质比电阻10万~50万欧姆/厘米，PH5~7，一次处理总出水量约150万毫升左右。

透析液用量：开始透析运转时，透析液槽内先灌注7万毫升透析液，透析30分钟后，以连续流动灌注方式添加透析液，流速约2万毫升/30分钟，流速可按透析时的要求进行调节。如透析治疗2个小时，共需用透析液为13万毫升；透析治疗4个小时，透析液用量21万毫升。

透析液槽内有恒温控制，使透析液保持在37~39℃。

2. 透析器装置

透析器装置是人工肾的主要关键部份。本型人工肾透析膜选用管式，透析管盘绕于网状肾片组成的透析盘上，再浸入透析槽内。借助唧筒(血泵)的输送和透析盘的转动，血液通过透析管时，透析槽内的透析液进行了渗透作用。

(一) 透析膜采用醋酸纤维管(Cellophane)，系25毫米直径扁管型，双管伴行盘绕，每条约835厘米，两条共长约1670厘米，透析面积约8350平方厘米。

(二) 透析转盘：由15片圆弧网状肾片衔接成螺旋形七圈半，并附有限制透析管膨胀装置，具有稳定血容量的作用。绕管时采取由内向外边装肾片边绕管。透析盘装置完成后，整个盘置于透析液槽的主轴上。连接好导管接头，就可以进行运转。

(图3)

(三) 透析液槽：槽内盛放透析液和透析转盘，透析液在连续流动灌注时，从槽底部的进水管进入。在槽的侧上方，设有7万毫升容量的恒定水位溢出口，保持透析液液位的平衡。透析液流速可随意调节，一般控制在2万毫升/30分钟。

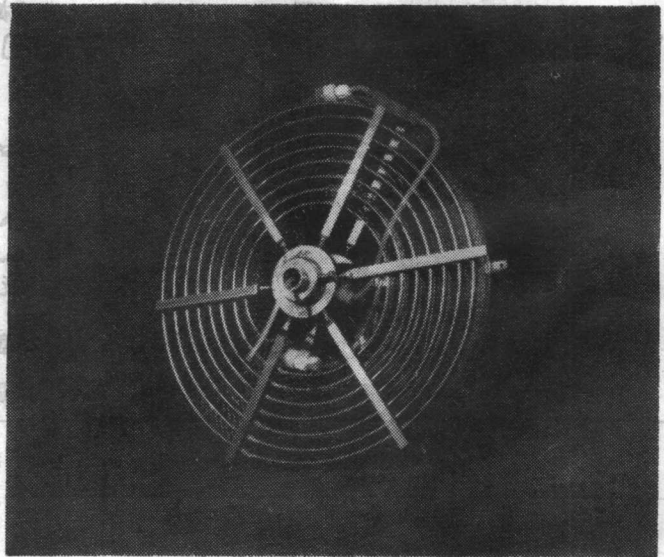


图3 (浙江1型)人工肾透析转盘

透析转盘主轴横贯槽的中心，与透析液槽的主轴相接，使透析转盘2/3浸在透析液内(即7万毫升透析液液平面)，增加了透析的接触面。主轴与槽壁有特殊的低速水压轴套，避免透析液渗漏。

槽缘上有观察窗，经过槽底的照明装置，可清楚看到透析转盘的运转情况。

槽底装有1000瓦两个恒温控制的加热器，温度可自控在35~39℃。透析时，槽内充入氧气，以提高血氧的浓度。

3. 血液管路系统

血液管路系统是指从进入人工肾的血管和经过一系列的管道至流出人工肾的整个管路系统。(图4, 5)

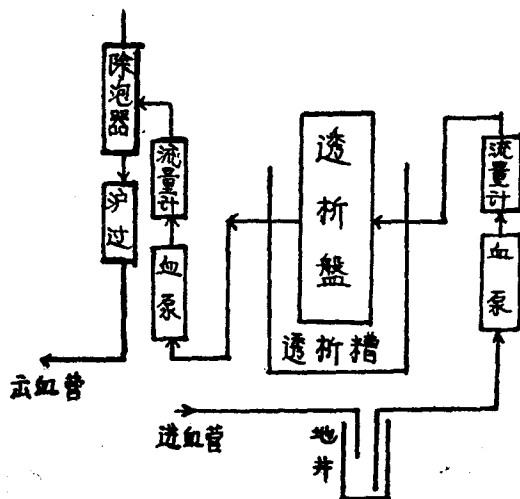


图4 (浙江1型)人工肾血液管路示意图

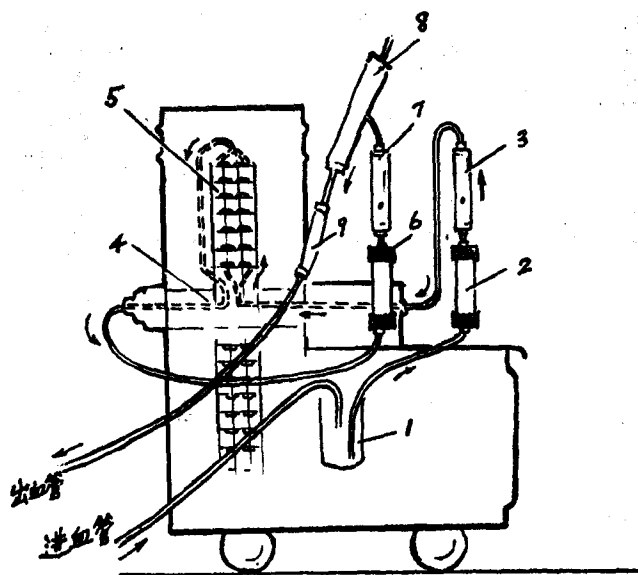


图5 (浙江1型)人工肾血液管路模式图

- 1 地瓶 2 进血泵 3 血流量计 4 透析盘主轴 5 透析管 6 出血泵
7 血流量计 8 除泡器 9 过滤器

(1) 唧筒(血泵): 采用正负压抽吸活瓣型血泵, 通过气压的调节, 使血液吸入和流出人工肾并控制血流量。

(2) 血流量计：流量计是计算在单位时间内流经人工肾的血容量，以血泵抽吸的频率（本型人工肾血泵的抽吸频率34次/分）和血液流动时推动钢球摆动距离来折算血液的流量：
血液流量（毫升/分）= 钢球摆动读数（0~10）×34

(3) 除泡过滤器：用扁形聚乙烯三通管加网式过滤器组成，对血液内空气气泡的清除和滤过血凝块，效果可靠。并从除泡器的膨胀度间接了解到血管回路上有何阻力，以便及早地排除运转中血液循环的障碍。

4. 动力装置

动力装置的主件是动力主轴，由电动机（单相，220V，400W。）通过机械变速使动力主轴成34转/分的转速。动力主轴以齿炼传动透析液槽主轴和透析转盘主轴，使透析转盘运转。动力主轴还通过一个偏心轴带动瓣膜式正负压空气压缩气泵，供给血泵的动力。如果在电源中断时，可用手摇柄转动动力主轴，继续进行透析的运转，但此时透析液需另外加恒温。（图6）

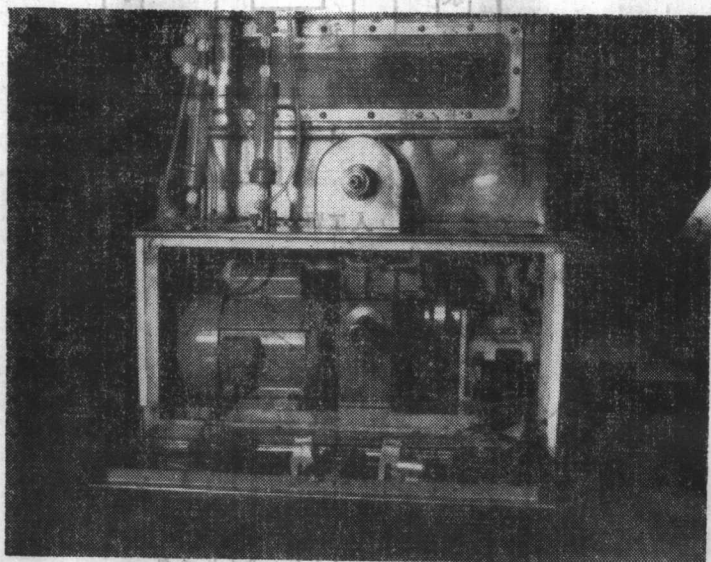


图6 （浙江1型）人工肾电源、动力部份

以上四部份均可拆装，便于长途搬运和维修。

人工肾透析前的准备

1. 管路系统装置和消毒

各种导管和接头、血泵、流量计等先用10%氢氧化钠浸泡至少1小时，清水洗净后，根据运行的管路按次装接，在联接透析转盘处暂作一短路（因透析转盘另行消毒）。装置各种部件、导管、接头时必须妥善固定，并检查各部分有无倒置和破漏。然后用5%甲醛或0.1%新非林（Zephiran= 烃基氯卡胺 Benzalkonium chloride）溶液吸入管道并间歇循环运行约2小时，再拆去透析盘之短路与已消毒的透析转盘相接。

2. 透析管的盘绕、检查和消毒

透析转盘的肾片按次由内圈到外圈相接合，透析管也随着紧绷在网架上，动作必须轻巧，以防透析管破裂（透析管极易被擦破或刺破），绕管后进行压力试验，检查有无破渗。

压力试验：用水封瓶接血压计，注入上述管道消毒液，注满后夹住出口，维持压力在150毫米汞柱，持续5分钟内不低于130毫米汞柱。证实无破裂，就定时地间歇抽吸消毒液约2小时，放去消毒液，再装接到透析转盘主轴，与其他管道相接。在临床应用前先用生理盐水（约5000毫升）反复吸引运转冲洗，以涤清消毒液，并使管道内等渗化。等渗后吸入预充血液，浸在透析液内的管道系统血容量约500毫升，贮血地并约200毫升，共备血约700毫升。透析液温度控制在37~38℃，调整人工肾血流量，可先自行循环运转，稳定血流量，然后就可正式联接血源（病员血管），开始透析运转。

透 析 实 验

1. 血标本测定

（一）实验1：猪血2000毫升，用枸橼酸抗凝，加尿素5克，氯化钾600毫克。透析循环运转60分钟。血液流量150毫升/分。透析液5万毫升（未作连续流动灌注）。透析结果见表2，非蛋白氮、尿素、血钾经透析后明显下降。

表2 实验1 猪血加尿素后透析测定（毫克%）

	猪 血	加 药 后	透 析		透 析 液 60分 5万毫升
			30分	60分	
非 蛋 白 氮	40	100	70	14	12
尿 素	15	55	37.5	8.5	7
钾	22.9	41.2	24.3	11.3	6.7
游离血红蛋白	17.5			44	

$$C = \frac{UV}{P} \quad \text{清除率} = \frac{\text{透析液内浓度} \times \text{透析液量/分}}{\text{血液内浓度}}$$

尿素清除率=106.6毫升/分

非蛋白氮清除率=100毫升/分

（二）实验2，实验3：两次各用狗血1000毫升，肝素抗凝后加尿素5克。血流量150毫升/分。透析60分钟。非蛋白氮早期就下降。结果见表3、图7。

表3 实验2，实验3 狗血加尿素后透析，非蛋白氮（毫克%）明显下降

	狗血加药后	透 析			透 析 液	
		10分	30分	60分	60分	液量(毫升)
实 验 2	312	128	28	24	8	7万
实 验 3	300	92	42	26	8	9万

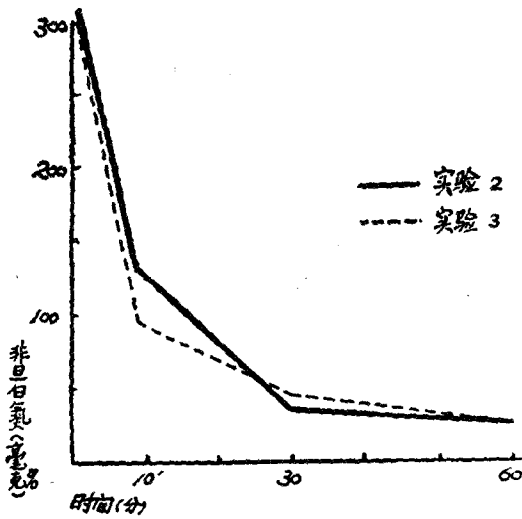


图7 非蛋白氮透析下降曲线

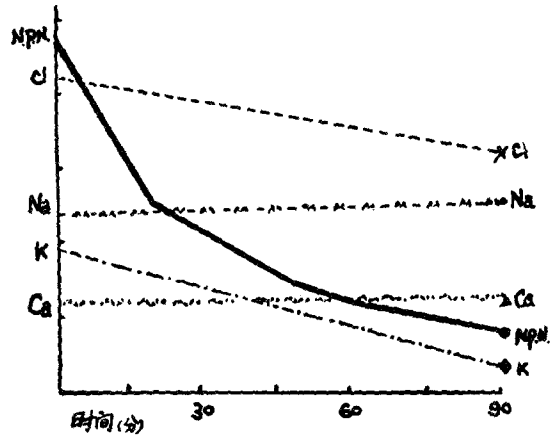


图8 透析时各离子和非蛋白氮变化

(三) 实验4: 猪血5000毫升枸橼酸钠抗凝, 加尿素10克, 氯化钾3克。透析血流量200毫升/分。透析90分钟。非蛋白氮值明显下降, 而氯、钾离子也趋向正常范围, 钠、钙离子保持稳定。结果见表4、图8。

表4 实验4 猪血加尿素后透析各离子和非蛋白氮测定(毫克%)

	猪血加药后	透 析			
		20分	50分	60分	90分
非蛋白氮	144	78	52	34	25
钾	29.6	—	—	—	12.8
钠	239	—	—	—	266
钙	6.5	—	—	—	7.0
氯	730	—	—	—	620

非蛋白氮透析清除率=121.38(透析20分钟时)

非蛋白氮透析清除率=94.73(透析50分钟时)

注: 20分钟时, 透析液7万毫升, 透析液内非蛋白氮5毫克%, 50分钟时已添加透析液2万毫升, 透析液内非蛋白氮6毫克%。

2. 动物实验

狗: 体重15.5公斤, 施行两侧输尿管下段双重结扎, 造成输尿管梗阻性尿毒症, 经人工肾透析观察透析效果。在结扎术后二天(48小时), 狗一般情况软弱, 血生化测定有明显变化。局麻下经股动脉→股静脉循环人工肾透析。抗凝剂用肝素, 体内肝素3毫克/公斤体重; 预充肝素血5毫克/100毫升。透析血流量140—170毫升/分。透析液温度37℃。透析液用量16万毫升/2小时。透析前非蛋白氮90毫克%。透析2小时下降为50毫克%, 与术前对照值相等, 酸中毒纠正, 血钾也有降低, 其他离子尚稳定。测定人工肾单次运行透析的血生

化值，对比证明透析效果良好，如透析30分钟时，在人工肾进入血管（表示狗体内血的值）非蛋白氮为70毫克%，经单次运行透析（单次运行时间约4分钟），在人工肾流出血管内非蛋白氮值降为22毫克%，说明具有良好的有效透析度。狗经2小时透析后，精神状态亦有好转。结果见表5。

表5 狗尿毒症经人工肾透析血生化值的测定

	术 前	术 后 48小时	透 析 过 程								
			30分		60分		90分		120分		
			A	C	A	C	A	C	A	C	
狗的血生化 和心率的 观察	非蛋白氮	50	90	70	22	56	26	54	24	50	24
	肌 酐	2	9	7.8	4.2	4.2	4.6	7	4.4	6.8	4.2
	CO ₂ 结合力	21	17	26	48	33	48	33	48	30	48
	钾		20.1	17.8	9.6	15.4	12.3	16.4	11.2	12.8	10.5
	钠	270	289	282	297	273	310	284	279	262	286
	钙		9.5	9	6	7.2	6.2	7.3	6.4	7.4	7
	氯	700	680	660	660	650	650	680	675	680	670
	心 率			132		108		120		120	
	血 流 量			140		150		160		170	
透 析 液	液 量			8万		加5万		加2万		加1万	
	非蛋白氮			7		6		6			

注：透析生化值（毫克%，CO₂结合力Voi%），A项数字为人工肾进入血管中血浓度，C项数字为人工肾流出血管中血浓度。

$$D = \frac{A-C}{A-B} \times V$$
 D = 透析清除率 (ml/min)
 A = 进入血管中血浓度 (mg/dl)
 C = 流出血管中血浓度 (mg/dl)
 B = 透析液内浓度 (mg/dl)
 V = 血流量 (ml/min)

本实验透析测定：非蛋白氮透析清除率=107.6毫升/分

狗在输尿管结扎术后74小时（第一次透析后22小时），一般情况又软弱，再进行第二次透析。透析1小时后，血非蛋白氮自114毫克%下降至84毫克%。单次运行透析值变化也显著，见表6。以后由于麻醉效果不佳，透析电源多次停电，透析温度低于34℃，产生循环衰竭死亡。狗尸体解剖：两肾肿大、水肿，肾表面苍白，满布颗粒状水泡囊肿，肾周围水肿，两输尿管扩大、梗阻积水。

表6 狗第二次人工肾透析的生化值测定

	术 74 小 后 时	透 析		经 过	
		A 30分	C	A 60分	C
非 蛋 白 氮	114	104	50	84	24
肌 酐	10	8.6	5.2	8.4	6
Co ₂ 结 合 力	41	47	36	11	48

(注:见表5)

讨 论

自1943年 Kolff 型人工肾应用于临床以来,人工肾对治疗肾功能衰竭已有肯定的、显著的效果。1959年 Teschan 氏指出,不要待肾功能衰竭相当严重时才考虑应用人工肾,以致治疗效果不佳,因而主张采用积极的预防性血透析和多次的透析疗法。1963年 Holmes J. H. (1) 氏报导,在创伤性肾功能衰竭,使用人工肾透析疗法后死亡率由53%下降为22%;对虽已进入肾功能衰竭的多尿期患者,根据临床表现,仍积极采用人工肾透析后,使死亡率由33%降至9%。

近年,由于人工肾的装置逐渐改善和临床经验的积累,人工肾使用范围日益扩大,除了治疗急性肾功能衰竭外,也广泛开展对慢性肾功能不全、尿毒症患者作长期间歇透析,或肾移植术前后的透析治疗,均已获得满意的成绩。肾功能不全的发病率约每年为万分之一,其中25—30%病人需施行人工肾透析治疗(2)。1968年美国报导(3),患慢性肾功能不全28,000—40,000例,其中20%(5,978—8,152例)适宜于人工肾透析或肾移植前的透析,并且适应于透析病例在逐年增长趋向,估计到1973年将超过15,000例,可见对人工肾治疗需要量之大。对慢性肾功能不全的长期间歇透析不但使病人减轻痛苦,延长生命,而还能使其早日恢复劳动力,据1970年 Northwest Kidney Center 统计(4),经长期间歇透析后1年生存率90%,2年生存率85%,3年生存75%,4年生存61%,5年以上至8年生存率55%。其中能完全参加社会工作73%,部分能参加社会工作24%,不能参加社会工作占3%。

某些国家人工肾发展很快,品种不断增加,效能迅速提高,自动化设备也日趋完善,使现代化人工肾具有操作方便、安全、节省人力的特点。在“人工肾透析中心”已设有供同时透析10—20例病人的人工肾装备。单人应用的小型人工肾携带也方便,可供家庭透析使用。

人工肾的类型很多,按透析器的结构,大致可分为两大类,即透析膜管式(Kolff型)及透析膜片式(Kiil型),近年改良的Kolff型小容量蟠状透析器称考益尔(Coil)。本组试制〈浙江1型〉人工肾透析器是管式螺旋形,装置结构上具有一定的特点,通过动物实验后,与同一透析面积类型人工肾的透析效能相似,现总结归纳如下:

一、〈浙江1型〉属透析膜管式的人工肾,透析管呈螺旋盘式绕法,透析器部分体积有明显压缩,使主机体积也相应缩小,便于搬运,便于到基层单位透析治疗。

二、本型人工肾透析面积约8350平方厘米,相应透析效能良好。(一)动物血中非蛋白氮、尿素、血钾在透析初期即有明显下降(见表2,3);酸中毒纠正(见表5,6);电解质钠、钙、氯离子保持一定的平衡(表4)。(二)从单次运行透析血对比值(进入血管与流出血管中血浓度比),说明具有良好的有效透析度(表5,6)。(三)在血流量200毫

升/分时，非蛋白氮透析清除率=94.73—121.38毫升/分（见表4）。血流量150毫升/时，尿素透析清除率=106.6毫升/分（见表2）。

三、Kolf型人工肾使用时，在透析管出口处加一阻力，使管内压增高产生超滤作用（>100毫米/汞柱），以提高透析效能。本型人工肾当血液由血泵和透析转盘转动时离心力的输送，受到透析液水压的阻力，在透析管外又有防止透析管膨胀的网片夹住，这样，造成透析管内均衡的压力；在血标本透析实验时已观察到总血容量之减少，血液的浓缩，均表明有超滤作用的存在。

四、由于透析转盘2/3浸入透析液槽水位内，增加了与透析液的接触和绞拌；透析液又采取连续流动灌注方式添加，使透析效能有了提高。

五、在设计和制造工艺上，透析转盘主轴与透析槽壁的低速水压轴套；偏心轴联动瓣膜式正负压气泵；动力主轴和透析液槽主轴、透析转盘主轴的联接；透析管伴行时分流单向阀等部件，都具有独特的优点。

六、透析管现用25毫米的狭管，以双管伴行盘绕，绕管操作较复杂，今后如能改用40~50毫米阔管，不但使绕管操作简化，而且还减少许多接头。在本型人工肾有关超滤作用，尚待进一步测定。同时为达到操作、携带、使用更方便，今后在消毒方法、制造取材和规格方面，均有待进一步研究。

（在人工肾试制和实验过程中，蒙有关兄弟单位；本院药剂科、检验科等指导和大力支持，谨此表示感谢）

参 考 资 料

- (1) Surg. Clin North Amer. 2:42 1963 医学文摘(6)8(421) 1963
- (2) 肾不全患者治疗概说(日本)(内部资料)
- (3) 人工透析センターの問題点 日本临床 26:25(2273) 1968
- (4) 秋山畅夫：人工肾脏の手引(内部资料)

人造球型二尖瓣膜更换术初步实验观察

心 瓣 膜 实 验 小 组

风湿性心脏病常见于青年与中年人，在我国占各种心脏病40~50%左右，主要侵犯二尖瓣膜，造成狭窄或闭锁不全，患者劳动力明显受限，影响抓革命促生产。病变严重者，采用各种类型的瓣膜修补或成形术疗效不满意，有时存在困难。我院科在上海医疗器械研究所密切协作下，对人造球型二尖瓣膜更换术进行实验研究，现将1972年的实验工作初步小结如下。

实 验 方 法

本组动物实验12次(详附表)，采用杂种犬，体重23~31kg，平均为25.5kg，术前三天每日口服S.D. 2.0。在硫喷妥钠静脉诱导麻醉下气管内插管，应用乙醚循环紧闭或半开放麻醉，

加用适量肌肉松弛剂。体表冰水降温至 $34\sim 32^{\circ}\text{C}$ ，全身体外循环，流量 $55\sim 65\text{ml}/\text{min}/\text{kg}$ 。经左第五肋或第四肋间切口进胸，心脏局部冰屑冷却停跳，阻断主、肺动脉，经左房切口显露二尖瓣，距瓣环约 $2\sim 3\text{mm}$ 切除大瓣及其所属腱索至乳头肌始部，保留小瓣。人造球瓣事先安置在支持器上；采用8字缝合共12针，将人造瓣膜固定在房室瓣环的心房面。术后持续人工扶助呼吸 $4\sim 8$ 小时。每日静脉滴注低分子右旋酞酐 $200\sim 250\text{ml}$ ，第 $3\sim 5$ 天开始静脉滴注肝素液，数天后改用新抗凝口服，维持凝血酶元时间在正常值的 $2\sim 2.5$ 倍左右。体外循环前后分别测量左房、左室压力曲线，中心静脉压，心电图，部分测定心音图。术后进行常规血、尿、 CO_2 结合力、pH、黄疸指数、游离血红蛋白、非蛋白氮等测定。

人造球瓣结构

人造球型二尖瓣膜由医用不锈钢的瓣环与十字形支架组成，呈圆鸟笼状，具有高度光洁度，瓣口内径分别为 12.5 、 13.5 或 14.5mm ，金属瓣环外缘附有涤纶织物制成的缝合环，瓣球为圆形的硅橡胶制品，比重 1.14 ，瓣球冲程相等于球的半径，具有单向活塞的作用，可随心脏舒缩来回活动，推动血流前进。

实验资料

(一)本组实验应用 12.5mm 球形瓣膜者4例； 13.5mm 者8例。以 10% 二甲基硅油硅化者2例； 15% 二甲基硅油硅化者10例。

体外循环时间 $50\sim 98$ 分钟(平均为 66 分 20 秒)，绝对阻断时间 35 分 45 秒 ~ 48 分 36 秒(平均为 41 分 30 秒)，转流时最低温度1号 ~ 6 号犬为 $22.6^{\circ}\text{C}\sim 25^{\circ}\text{C}$ ，7号 ~ 12 号犬为 $27^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ 。术后早期动脉压自动维持在正常水平或仅需用微量升压药物则能保持在 80mm Hg 以上。未有顽固性低血压或严重心律失常。

实验犬3号因脑血管栓塞、脑缺氧未清醒外，其余均完全清醒，生存时间最短者12小时，最长达28天，三分之二超过24小时以上。

(二)血液动力学测定：本组实验于人造瓣膜更换前后分别测定左房、左室压力曲线。左房收缩压8例与术前基本相同，4例较术前增高 $5\sim 10\text{mm Hg}$ ，术后左房波型以a波增高为主(图1)，左室收缩压术前无明确改变，舒张压部分有轻度增高。

(三)心音图：本组5例(1 ~ 5 号犬)分别于术前与术后测定左胸心尖部心音图。 $Q-S_1$ 术前 $0.03\sim 0.04$ 秒，术后 $0.04\sim 0.08$ 秒；术后出现高振幅“O. S.”音， S_1 “O. S.”为 $0.1\sim 0.12$ 秒，除6号犬有一收缩期杂音外未见其他异常。

(四)心电图：术后早期均有ST段下降，T波倒置，提示心肌损害，室性早跳，结性心律等，8号犬术后半月复查，T波恢复直立，ST段已无明显下降。

(五)病理解剖学所见：死亡犬均作解剖，并选主要脏器作病理组织切片检查(H. E. 染色)。

早期心肌纤维浊肿，接近瓣环处的心肌有变性，有的犬偶见坏死。2号犬尚见明显多发性灶性心肌坏死，其周围缺乏炎症反应。残留瓣膜中胶原纤维肿胀，有多少不一的炎症细胞浸润。术后十余小时血栓即开始形成，以白血栓为主。最初多见于金属瓣环与涤纶瓣环交接处，抗凝理想时限局而附着牢固(图2)，严重时渐向周围扩展，甚可延伸至瓣口内缘(图3)。肺郁血程度不一，有处肺泡腔中有浆液性渗出，部份肺组织呈出血。有程度不一的肺膨胀不全。10、11、12号犬有支气管性肺炎，有的呈融合性。2、10、11号犬肝郁血显著，

11号犬肝索断裂，2号犬肝内有大量坏死。肾除曲尿管上皮细胞浊肿外，未见特殊改变。

(六)死亡原因：呼吸衰竭6例(其中3例有支气管肺炎，1例胸腔引流管滑出造成气胸)；抗凝过量胸内大量渗血1例，败血症1例，输血后严重溶血反应1例，脑血管栓塞、脑缺氧1例，急性肾功能衰竭1例，代谢性酸中毒1例。

讨 论

1.人造瓣膜的功能问题：本组动物实验术后血液动力学的改变与术前基本相同(安静状况)。8例左房与左室压力曲线波型与术前大致相同，4例收缩压较术前增高5~10mm Hg，以a波增高为主，术后早期动脉压均能自动维持在正常水平或仅应用微量升压药物，并且升压反应甚敏感，未遇有顽固性低血压。以上所见提示人造球型瓣膜在血液动力学方面尚能符合基本生理需要，部份可能存在轻度的二尖瓣狭窄，但仍在允许的限度以内。心音图Q-S_I较术前延长0.01~0.04秒，在临床上Q-S_I的延长虽与二尖瓣口狭窄的程度成正比，但更换人造球瓣后，S_I乃系左室收缩时，瓣球闭合过程撞击瓣环而产生，除二尖瓣狭窄的因素外，瓣球冲程所需的时间与支架长度及球的惰性有关，故不能单独以此衡量瓣口狭窄情况。术后心音图出现一高振幅的“O. S.”(图4)，S_{II}-“O. S.”为0.1~0.12秒，估计亦系左室舒张时，瓣球开放撞击金属支架而产生，其机制有别于二尖瓣狭窄时的开放拍击音。

2.术后血栓形成是当前人造瓣膜有待解决的课题，本组所用球瓣在术后早期即开始形成血栓，在以往的动物实验中，术后2~3小时即见人造瓣膜涤纶瓣环表面有纤维素沉着，术后十余小时血栓开始形成。本组人造瓣膜在术前先予10~15%二甲基硅油硅化，根据观察并不能防止术后早期血栓的形成。本组术后常规应用低分子右旋糖酐每日200~250ml，凡渗血较多时暂缓或停用，血栓形成即较明显，故术后早期开始使用低分子右旋糖酐对延缓与减轻血栓形成似有一定作用。但影响血栓的因素甚为复杂，如球瓣的质量，清洁消毒方法，生物电现象，血流线型，瓣口狭窄程度，缝合技术，感染及抗凝疗法是否充分等均有密切关系。在目前，有效的抗凝治疗仍为防止血栓形成的重要手段，然从实验所见，血栓在术后十余小时即开始形成，抗凝治疗需及早应用，但大大增加了渗血等并发症，造成严重后果，1号犬即因抗凝过量，术后8天造成大量血胸达1400ml致死，此种治疗上的矛盾有待进一步解决。

3.技术操作问题：通过初步实验，根据有限的经验，对人造球型瓣膜缝合固定的技术操作问题提出以下点滴体会。人造球瓣更换术中是否切除瓣膜所属乳头肌曾有不同的见介。据V. O. Björk(1964)和G. C. Bastelli(1967)等临床与实验观察，证明切除瓣膜所属乳头肌并不影响左室的收缩与舒张功能。以往实验中曾行全部切除，与本组实验过程对照并无明显差别，似乎符合上述观点。

关于瓣膜切除与否，由于实验犬的二尖瓣环较靡薄，保留小瓣能增强人造瓣膜的缝合固定，但人造瓣膜与左室的外后侧相距甚近，瓣膜与腱索的保留进一步影响该处人造球瓣的流出道，可致瓣下狭窄，严重时甚至妨碍瓣球的运动，故若保留小瓣时，应靠近房室瓣环缝线，切莫过多地将小瓣缝入，防止牵拉过紧影响血流与球瓣的功能(图5)。

瓣膜切除应距房室环2~3mm，特别与主动脉瓣环交界部，由于瓣环间甚为接近，缝合少时此处易造成瓣周漏血或组织撕脱；过深时可能损伤主动脉瓣引起关闭不全，故应细致检查相互解剖关系。缝合该处宜较紧密，在主动脉瓣两侧缝针应贯穿左右纤维三角部，以增强瓣环的牢度，如12号犬即因未缝及右纤维三角，离体心脏经左室加压注水时，见局部组织撕脱，引起线条样漏水。

人造瓣膜缝合固定时，必须注意支架的方向。各支架突出部的切面应避开室间隔，以免术后经常压迫与刺激该处，造成严重的心律紊乱与猝死。

瓣环采用8字缝合较间断缝合或褥式缝合为优，我们的体会是该方法对瓣环缝合牢固，不易形成瓣周漏血，适当增减缝线间距离对瓣环的周径有一定的调节作用，以符合人造瓣环的大小。

采用左心耳经左房至左下肺静脉反摺部的弧形切口，对二尖瓣的显露较单纯左房切口良好，缝合过程操作方便，不易损伤冠状血管。

人造瓣膜的大小是否适度至关重要。过大时造成左室流出道受阻，左室容积减小，引起低搏出量综合症；压迫与刺激室间隔可致严重心律紊乱。过小时引起二尖瓣狭窄，但一般认为瓣膜以偏小为宜，如2号犬体重31kg，术中发现13.5mm内径的人造瓣膜较小，但左房压力与术前基本相同，术后早期恢复尚平稳，说明犹如临床所见的二尖瓣狭窄，瓣口在一定限度以上仍可代偿。反之，在以往的实验工作中，使用人造瓣膜相对过大时易反复发生室颤与低血压等。根据实验初步观察：体重在20~24kg应用12.5mm内径；25~29kg应用13.5mm内径的人造瓣膜为宜，但动物体型，营养状况，活动量等条件不同，心脏大小与体重不完全一致，故体重标准仅供参考，有待开胸后根据实际情况决定之。

4. 死亡原因的探讨：本组约50%均死于呼吸衰竭，在术后早期呼吸较快速外，一般呼吸音响，无明显缺氧情况，但经过一定时间，呼吸渐趋困难，鼻翼煽动，呼吸音粗糙或减低，有的出现湿罗音，进而呼吸时口角抽动，发绀，最后呼吸突然停止。病理所见肺部均有郁血，其程度似与二尖瓣口血栓形成的多少基本一致，推测术后早期球瓣尚能满足生理需要，但随着瓣口血栓的形成渐趋狭窄，肺静脉压力增加，以致发生肺郁血，低氧血症，最后肺水肿，肺膨胀不全，呼吸功能衰竭致死。感染与血栓形成似有密切关系，互为因果。但凡感染严重者，血栓形成亦显著，故严格无菌操作，预防感染，对防止血栓有重要意义。

1号犬抗凝不当发生大量血胸致死。8号犬抗凝过程一度造成消化道出血，血色素偏低，然一般情况良好，黄疸指数仅2单位，输血200ml后发生严重溶血反应，黄疸指数急速上升，急性肾功能衰竭死亡。抗凝治疗问题有待解决，采用无血栓源人造瓣膜乃为今后努力方向。

3号犬术中脑血管栓塞，脑缺氧；5号犬转流后无尿，急性肾功能衰竭；9号犬体外循环机故障，长期低流量，术后严重酸中毒。以上3犬均于术后10余小时死亡，乃与体外循环过程有关。本组部份动物的病理改变与体外循环后偶见的充血性肺不张（休克肺）相似，其关系有待继续观察。

2号犬死于败血症，心肌有明显灶性坏死与肝内大片坏死，可能与体外循环、缺氧及严重感染有关。

人造球型二尖瓣膜更换术的实验，是为了探索对二尖瓣病变严重的风湿性心脏病患者能否使用人造二尖瓣膜替代的研究工作。这项研究，仅仅是开始，我们在兄弟科室的协作下，共同进行了实验观察，取得了一些经验，发现了一些问题，有待今后继续努力，克服困难，才能获得良好的成果。

附表 实验犬概况

编号	体重 (kg)	办口内径 (mm)	转流时间	绝对阻 断时间	存活时间	死亡原因
1	24.75	13.5	50'	39'30"	8天	胸内大量渗血(抗凝过量)
2	31.0	13.5	64'	35'47"	5天	败血症
3	23.75	12.5	55'	39'45"	12小时	脑血管栓塞, 脑缺O ₂
4	23.0	12.5	60'	38'45"	15小时	呼吸衰竭
5	23.0	12.5	82'	47'	17小时	急性肾功能衰竭, 代谢性酸中毒
6	29.0	13.5	75'	47'	2天	呼吸衰竭
7	24.0	13.5	64'	43'	2天	呼吸衰竭, 气胸(胸腔引流管滑出)
8	28.0	13.5	81'	43'11"	28天	输血后严重溶血, 急性肾功能衰竭
9	28.5	13.5	98'	48'36"	15小时	酸中毒(低流量、机器故障)
10	24.5	13.5	53'	39'	2天	呼吸衰竭, 支气管肺炎
11	23.0	13.5	59'	42'	29小时	呼吸衰竭, 支气管肺炎
12	24.0	12.5	55'	35'45"	2天	呼吸衰竭, 支气管肺炎

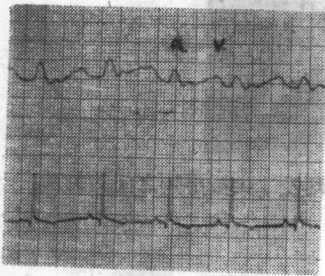


图1 犬6术后左房波型
(a波17.5mm Hg)。

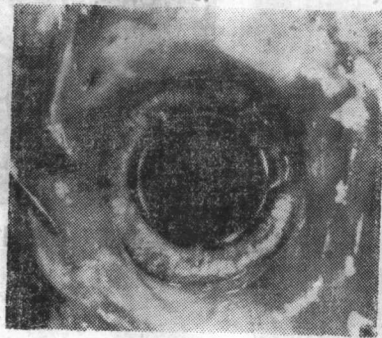


图2 犬8术后28天, 瓣环(心房侧)表面有薄而光滑纤维素覆盖, 并见少量血栓牢固地附着。周围愈合良好。

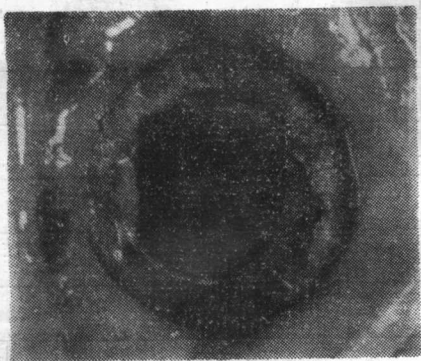


图3 犬7术后2天瓣环(心房侧)示有多量血栓,部份已长入瓣口内缘。

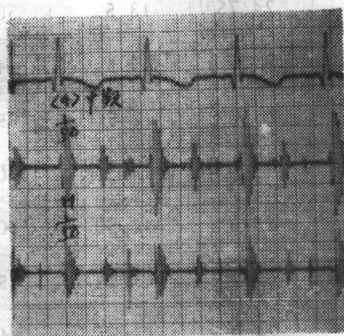


图4 犬3术后心电图,示有“O.S”音, S_{II} -“O.S”为0.12秒。

项目	时间	心率	血压	呼吸	体温
术前	13:00	130	13.2	20	38.0
术后1天	13:30	130	13.2	20	38.0
术后2天	13:45	130	13.2	20	38.0
术后3天	14:00	130	13.2	20	38.0

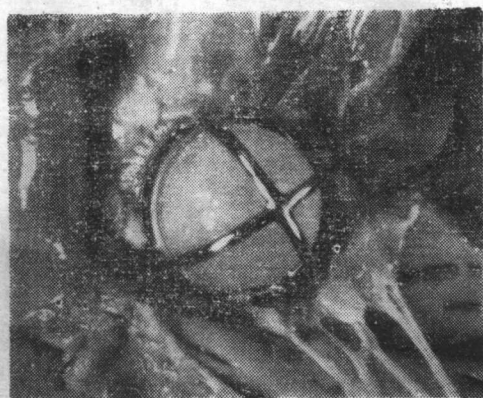


图5 犬7人造球型二尖瓣膜(心室侧)与主动脉瓣环及二尖瓣小瓣之间的关系。

毛主席语录

对于外国文化，排外主义的方针是错误的，应当尽量吸收进步的外国文化，以为发展中国新文化的借镜；盲目搬用的方针也是错误的，应当以中国人民的实际需要为基础，批判地吸收外国文化。

国外病毒治疗恶性肿瘤的研究概况

传染病研究室

肿瘤对人类的威胁，近年来已日益为人们所重视^{2,5}，而目前肿瘤常用的治疗方法中的放射疗法或化学疗法，对病人在起治疗作用的同时都有损害正常组织的一面，如对骨髓抑制、胃肠道反应等，此种副反应有时可致生命危险。而且这些方法在国内要普遍应用，目前也还有困难。据 Webb 等 (1970)¹⁷ 的经验，用病毒治疗肿瘤而引起的危害性，还是比较少的。国外在这方面已做了不少工作，特别有意义的是最近几年以来，又有了新的进展，取得一些可喜的成果。遵照伟大领袖毛主席“古为今用，洋为中用”的教导，现将国外研究情况略作介绍，以供参考。

一 般 情 况

1. 历史回顾 自从意大利医生 Depace(1912)^{17,11,9} 发现一个妇女因被犬咬而接种狂犬病疫苗，其所患的子宫颈癌也获得缓解以后，各学者曾使用各种活病毒，希望再产生此种作用，而结果大部分为阴性。Southam 等 (1952)¹¹ 曾用虫媒病毒 (Arbovirus) 治疗白血病，Bierman 等 (1953)²⁰ 曾使一例患白血病的儿童感染水痘，一例感染猫全细胞减少症病毒 (Feline pancytopenia viruses)，均仅见有暂时缓解。Newman 等 (1964)⁹ 对 57 例进行性癌肿曾给予一些活的嗜神经病毒，腮腺炎病毒、新城鸡瘟病毒及牛痘病毒，结果亦是令人失望的。腮腺炎病毒虽常表现出对睾丸组织有嗜性，但不能改变睾丸胚胎细胞癌的课程。另外一些病毒，则在正常实质脏器中引起的损害显然较在肿瘤中为大。正是由于这些不能令人满意的结果，所以 Southam(1952)¹¹ 早就强调过，病毒在实际应用上有很大困难。Sinkovics 和 Harris(1970)⁹ 则认为：用溶瘤病毒来治疗动物和人类肿瘤之所以曾一度几乎被放弃的原因，在于肿瘤于开始时被病毒破坏以后，又会再度生长。

2. 最近情况 不过最近几年，用病毒来治疗肿瘤又有了转机，不少资料说明：病毒在治疗肿瘤方面有一定的、甚至相当好的效用，这一疗法又引起各方面的兴趣，其主要原因在于作用机制已有所阐明^{9,17}，下面将略作介绍。

在 Webb 等 (1970)¹⁷ 的综述中提到：在试验过的 53 种病毒中，已证明有 38 种对人或动物有抗肿瘤作用，其中 28 种为核糖核酸病毒，10 种为去氧核糖核酸病毒。在 28 种核糖核酸病毒中，有 19 种为虫媒病毒。在报告的病例中，肿瘤经病毒治疗以后，至少有一些缓解，有的则有效或治愈。

实际上，在自然发生的重症间歇性流行病中，尤其是病毒病流行中，肿瘤亦曾出现许多缓解，特别明显的是白血病；早在 1893 年 Kovacs 即观察到在流感大流行时，白血病有暂时

的缓解。但自相矛盾的是恶性肿瘤患者经过化学治疗，临床症状已有好转以后，各种感染现在又认为是死亡的重大近因(Harris等，1970)⁹。

最近几年，用病毒治疗恶性肿瘤的研究中已取得成果可分几方面来叙述。

(一) 白血病方面 Wheelock及Dingle(1964)²⁰所得的结果是相当令人鼓舞的，他们以仙台(Sendai)、新城鸡瘟(N. D. V.)、PR8株流感甲型、Lee株流感乙型、Semiki forest病毒及Sindbis病毒相继应用于一例急性白血病患者，曾获得数次缓解，对这些病毒中的部分病毒，还能清楚地检出干扰素反应。其后Webb等(1966)¹⁸以Langat及Kyasanur森林病毒来治疗人类的白血病及其他肿瘤，也已获得一些良好而明显的溶瘤作用。Webb(1970)¹⁷还曾用一株淋巴球脉络膜脑膜炎病毒——M-P病毒(Molomut及Padnos, 1964, 1965)^{12、13}来治疗白血病及其它肿瘤，获得良好效果。这一病毒对某些由病毒引起的小鼠癌肿，过去已经证明有显著的抑制作用。Molomut(1968)¹⁰亦曾在癌症患者体内做过首次小心的试验。最近，Pasquinucci(1971)¹⁵又观察到在成淋巴细胞白血病的治疗过程中感染麻疹，对该病可能有良好的影响。因为他在1965年开始治疗的四个病人中，有二人已于1967年死去，而另外二个在治疗中得麻疹的病人，则直到写文章报导时(1971年)还很好活着。接着，Gross(1971)⁸也报告一例急性成淋巴细胞白血病患者，在患麻疹后曾一度缓解。

(二) 恶性黑色素瘤方面 Pack(1950)⁹曾经指出，狂犬病疫苗能抑制恶性黑色素瘤，Balisario等(1961)^{7、11}及Burdick等(1964)^{7、11}和Milton等(1964、1966)^{10、11}对黑色素瘤亦曾用牛痘苗接种，有些病例不仅局部病损获得缓解，而且对皮肤及内脏转移灶亦有同样效果。但Hunter-Craig等(1970)¹¹报导的一些转移性黑色素瘤病例，则用牛痘苗治疗后，反应仅局限于接种部位，其中反应最好的是有皮内沉着物的患者，而有皮下或淋巴结沉着物的9例，则经治疗后无一例消失。

(三) 宫颈癌方面 Smith等(1956)⁹曾将腺病毒经Hela细胞培养而用于宫颈癌，结果能使肿瘤坏死及形成腐肉(Sloughing)。Cassel等(1965)⁵与Robert及Smith合作，则曾将新城鸡瘟病毒(N. D. V.)试用于不能手术的宫颈癌，可见到的改善为骨盆肿瘤广泛形成腐肉、锁骨上淋巴结转移灶皱缩、肿瘤局部还有停止出血现象，然此病人于七个月后死亡。在此以前，Southam及Moore(1960)⁵已将N. D. V.在临床上试用过，但未见有抗肿瘤作用。Cassel等认为这可能与Southam等所用的N. D. V.溶瘤作用性质不明，而且病毒是以小剂量肌肉注射方式给予有关。因毒株不同及所用剂量和给予方式等不同，可影响治疗效果。

(四) 淋巴瘤方面 自然感染水痘及麻疹，不会影响Burkitt淋巴瘤的病程，而接种牛痘则能引起肿瘤明显的暂时消退(Clifford, 1966)⁹。但Bluming等(1971)¹报导，一个非洲儿童于活检证实系患Burkitt淋巴瘤后不久得麻疹，结果肿瘤获得完全消退。Burkitt淋巴瘤虽有过自然消退的报导，但这次消退，也很可能与患麻疹有关。此外，据Molomut(1968)¹⁰报导，Webb曾注意到M-P病毒对淋巴瘤及未分化的癌肿患者在临床上也有些好处。Horton等(1971)¹⁰曾对三个非常晚期的淋巴瘤患者经静脉注射M-P病毒，则未有抗肿瘤作用。

(五) 其它肿瘤方面 据Csatory(1971)⁶报导，他因为知道一个匈牙利养鸡农民患晚期胃癌并已转移，于其居住区域经过一次病毒性鸡瘟流行以后癌肿获得消退，在此启发下曾对一个患转移性前列腺癌的亲戚，用活的新城鸡瘟病毒作肌肉注射数次，后经放射线学及临床检查表明，所有的肿瘤都已消退，在报告时已超过一年。又有二个病人，一个患膀胱转移性移行细细胞癌，一个患转移性乳房癌。经用活N. D. V.治疗以后，放射线学及临床体征亦均见肿瘤消退。

对于良性疣，则已知接种牛痘苗能使其消退 (Mc Gee, 1967)⁹，然用此疗法时，有时可引起严重的炎症合并症 (Richards, 1969)⁹。

此外，也有人曾用双链 RNA，Poly I : C 干扰素诱生剂来治疗各种肿瘤病人，结果并不能排除肿瘤 (Krakoff, 1970)⁹。

总的来说，在国外，到现在为止，病毒疗法虽然基本上还仅限在晚期恶性肿瘤患者身上使用，这些患者，几乎都已用过多种抗癌疗法而无效，于生命垂危时才试用病毒疗法的。其中有的明显地出现缓解，体重增加，食欲恢复，感觉改善，肿瘤也有减退的 (Webb 等, 1970)¹⁷。由此看来，如治疗的方法再加以改进，是有可能取得更显著的成绩的。

注1. 干扰素诱生剂 (Interferon inducers) 能刺激组织细胞产生干扰素的物质称干扰素诱生剂，过去认为只有病毒核酸能诱生干扰素，现已查明不仅非病毒性核酸，还有其他化学物质也可诱生干扰素。

注2. 双链多核苷酸干扰素诱生剂——多次黄嘌呤核苷酸——多胞嘧啶核苷酸 (Polyriboinosinic acid-polyribocytidylic acid) (简称 Poly I:C)

用病毒治疗肿瘤时应考虑的一些问题

1. 使用病毒的时机 由于一种病毒感染以后，很快会发生免疫而限制该病毒的扩散，故用此种治疗仅能获得短时间的缓解。为了克服此一困难，Webb 等 (1970)¹⁷ 提出几种办法：第一，病毒疗法要用得早一些，趁没有太多的恶性细胞需要破坏时就使用。第二，有可能时，原始的肿瘤应切除作组织学检查，最重要的还要作组织培养保存。有几种病毒，首先是“芽生”病毒，可在培养的细胞中试其溶细胞作用，从而选用一系列有作用的病毒。此外，对进行性（晚期）肿瘤，也可将选好的病毒直接注入肿瘤及转移病灶内，然后在溶瘤作用最大时将这些肿瘤切除。这些有病毒感染的肿瘤溶解产物 (Oncolysate)，又可用作肿瘤免疫的激发剂 (Boster)。

Harris 等 (1970)⁹ 也提到，在某些动物系统中，当肿瘤还没有广泛生长或散播以前，即用自动免疫，能明显地抑制肿瘤生长，致瘤病毒及适当灭活的肿瘤细胞，可用于此一目的。Cassel 等 (1965)⁵ 的实验，也支持这一论点，接种艾氏腹水癌已六天的小鼠，于接种溶瘤作用强的 73-T 系新城鸡瘟病毒 (N. D. V.) 以后还能治愈，而接种肿瘤的天数已久的，则虽用 73-T 系 N. D. V. 治疗，亦只能延长其存活时间。

Cassel 等 (1965)⁵ 的实验又指出，如在给实验动物接种 N. D. V. 以前，先用针头及注射器尽量吸去肿瘤，则带有 12 天肿瘤的动物，仍有可能治愈。Webb 等 (1970)¹⁷ 还提到，Mathe' 对免疫疗法已获得非常良好的效果，他对急性白血病患者用此疗法是在缓解期进行的，那时已只剩下少量的恶性细胞。所以在施行免疫疗法以前，必需先用其它方法治疗，尽量先将恶性细胞破坏掉，而又不损害免疫机制。为达到这一目的，最好的方法可能还是手术切除，因为其它方法，例如全身照射及化学疗法，都要破坏免疫机制，而且在破坏恶性细胞的同时，也能破坏正常的细胞。最近，例如 Pasquinucci (1971)⁵ 也考虑到，麻疹病毒可能对成淋巴细胞白血病之免疫疗法有作用，此病毒过去已经证明是体液免疫和细胞免疫最有力的刺激剂之一 (Burnet, 1968)⁴，故认为在应用活麻疹病毒以前，必须停止化疗。

但是，放射或化疗会不会破坏免疫学机制，各家的看法并不一致。Haddow 等 (1964)⁹ 指出：自动免疫及 X 线治疗在某些动物系统中有协同作用。Harris 等亦提及：人类早期的小肿瘤，经手术、放射或化疗后还存在的小肿瘤，用自动免疫可能敏感，可用自身或同种肿瘤细胞以适当处理灭活后使用，亦可用人类的致瘤病毒疫苗。

2. 病毒的选择、剂量及注射途径等 理想上作为治疗用的病毒, 要有溶瘤作用, 而又没有嗜神经性, 并且没有重大的缺点 (Drawback)。但是实际上符合这些要求的病毒是很少的, 折衷的办法只有希望获得一株嗜神经性最低的溶瘤病毒。为此, Cassel 等 (1965)⁵ 考虑用新城鸡瘟病毒, 他们用的病毒, 系由原来无溶瘤作用的20Z病毒, 通过体外培养的艾氏腹水癌细胞73次, 并在活体内通过13次而得, 简称73-T病毒。鉴于过去已发现此病毒有不稳定性 (Love, 1959)⁵, 故在使用以前先经测定, 证明确有溶瘤作用, 而嗜神经性仍属有限。

在使用大多数最有效的溶瘤病毒时, 曾遇到意外的脑炎, 73-T病毒虽然也有嗜神经性, 但程度轻微。因此, Cassel 等认为西方尼罗及 Bunyamwera 病毒不应在73-T病毒以前使用。

前面提到的合适的“芽生”病毒, 在用于手术切除的肿瘤培养的细胞内生长繁殖至相当数量以后, 可于病人经初步病毒治疗以后注入其静脉内, 其中有一些病毒, 可用非常大的剂量, 它能破坏单个细胞或细胞小团, 这些细胞小团, 有可能形成继发病灶。但是更重要的, 可能还在于它能促进在已适应的病毒内之肿瘤和细胞成分的免疫反应, 并加强剩余肿瘤细胞的免疫性溶解。在理想上是希望能选取二或三个合适的“芽生”病毒, 这些病毒要在抗原性上无关, 因而能相继使用 (Webb 等, 1970)¹⁷。

Sinkovics 及 Harris (1970)⁹ 也引用一些文献, 说明为了得到最大的溶瘤作用, 病毒要适应到人类肿瘤的培养物中。Egypt 101 病毒对人类肿瘤的嗜性最大, 病人用此病毒治疗以后, 在其肿瘤中检出的病毒滴度, 较在其它脏器中为高 (Southam 等, 1952, 1960)⁹, 在用此病毒治疗的病人中, 肿瘤同种移植物的生长延缓, 然适应于人肿瘤细胞培养物的Egypt 101 病毒, 在体内的溶瘤作用并未见增强 (Southam, 1960)。

在选择病毒时, 具有脂蛋白囊膜的“芽生”病毒, 固然是引人注意的, 然而在机制未完全搞清以前, 就把目标限在“芽生”病毒, 似乎又不够妥当, Lindenmann 及 Klein (1967)¹⁷ 曾指出, 某些病毒例如 reo 病毒具有抗肿瘤作用, 然而并没有“脂蛋白”囊膜 (Envelops)。

用病毒来治疗肿瘤, 为了达到最大的效果, 一种病毒必须在较短时间内就起重大作用, 所以开始时剂量要大。但以往用溶瘤病毒所作的研究, 目标都是以少量病毒引起全身感染, 其原因之一是大多数有效的溶瘤病毒, 都有明显的嗜神经性。但 Cassel 等 (1965)⁵ 与 Robert 及 Smith 合作, 对一例宫颈癌患者使用 N. D. V. 的剂量则曾高达 2.4×10^{12} EID₅₀ (在 12 毫升内), 这是因为事先已经测定此株病毒的嗜神经性不强之故。亦有人¹¹ 曾对扩散性恶性黑色素瘤患者静脉注射大剂量牛痘病毒 (2×10^8 痘疮形成单位), 结果既无好处, 亦无害处。

在使用一种新病毒时, 要特别小心, 例如 Langat 病毒会使人发生脑炎, 在 Webb 等 (1966)¹⁸ 用于白血病患者以前是不知道的。他们认为这可能是因为此病毒系保持在壁虱中, 很少咬人, 对白血病患者特别危险。故使用此病毒的活疫苗于人体时, 尚需找寻嗜神经性较低的毒株。

用病毒治疗肿瘤时, 接种病毒的次数有仅一次^{5、10、18} 也有一系列病毒各用数次的。对于一次接种即能引起感染, 发生毒血症的病毒, 一般地说, 当无需再次接种。

病毒接种的途径有肌肉内、皮下、皮内、静脉内及瘤体内等。有的病毒例如 Pond 等 (1964)¹⁶ 的实验中所用的灰质炎 III 型病毒, 肌肉注射于带肿瘤的豚鼠体内时, 病毒却能在肿瘤中迅速繁殖, 这当然是最理想的。Csatory (1971)⁶ 用新城鸡瘟病毒治疗前列腺癌也用肌肉注射而获得消退。Webb 等 (1966)¹⁸ 用 Langat 及 Kyasanur 森林病毒时, 一般用皮下注射, 个别也曾用静脉注射或口服。Hunter-Craig 等 (1970)¹¹ 将牛痘苗用于恶性黑色素瘤患

者，多系直接接种于患部，皮肤划痕或反复针刺，皮内或皮下或转移之淋巴结内，他们对黑色素瘤沉着物直接用疫苗接种，为控制局部进行性黑色素瘤提供了一个安全而简单的方法。个别病例采用静脉注射的，则按常规方法先接种牛痘获得成功，再行静脉注射。Wheelock等(1964)²⁰对一个急性髓性白血病患者先后接种六种不同的病毒，均系用静脉注射。有时在注射病毒后曾出现发热反应，但无其它异常体征或症状，只有在给予Semliki森林病毒后，有病毒血症及感染的证据看到。此外，Horton等(1971)¹⁰亦曾将MP病毒静脉注射于淋巴瘤患者。将病毒接种到瘤体内的例子，则有Cassel等(1965)⁵曾用新城鸡瘟病毒治疗宫颈癌。他们并曾试用高速离心，以提高病毒的滴度。Smith等(1956)⁹曾用HeLa细胞培养出来的腺病毒直接或经动脉接种到宫颈癌内，能使肿瘤坏死及形成腐肉。病毒接种途径不同，可影响疗效。前已提及。

病毒接种以后，有必要与条件许可时，可测病毒血症及其它体液中之病毒分布情况。例如Cassel等(1965)⁵将大剂量N. D. V.直接接种到宫颈癌内以后8天，其小便中出现病毒阳性，并持续三天以上，从而知道病毒接种到病人以后是繁殖的。有机会作病理解剖时，亦可测定病毒在各脏器内的分布情况。抗体测定亦有一定的意义，在人类病例的抗肿瘤作用，似以病毒血症开始消退，抗体刚可测出时为最大(Webb等1970)¹⁷。又据Smith等(1956)⁹报导的宫颈癌病人，对N. D. V.的抗体低的，病毒的溶瘤作用较大。

3. 不适宜用病毒治疗的情况 那些情况不宜用病毒治疗，说法不一。Harris等(1970)⁹认为病毒性感染，特别是由Cytomegalo病毒、带状疱疹病毒及单纯疱疹病毒引起的感染，对于因患恶性肿瘤或化学疗法而免疫力受抑制的病人可以致死，甚至种牛痘也可导致重症全身感染。因此，用病毒治疗恶性肿瘤，不适用于免疫抑制的病人。Gross(1971)⁸也报告一例急性成淋巴细胞白血病患者，于患麻疹后曾见缓解，但后又死亡，故认为用传染性病原体来治疗疾病，不是没有危险的，需要有一个指标来指明可施行此种治疗最合适的时机。例如在急性儿童白血病开始时，免疫球蛋白含量(水平)是正常的，很少会因感染致死，在末期，处于“无反应性”免疫状态，则常迅速死亡。测定免疫球蛋白含量，有可能确定“反应”状态，在那时可以安全使用传染性病原体。在用常规的免疫抑制疗法时，有必要给予免疫刺激疗法，以便获得长期处于免疫反应状态。

4. 选择制备病毒“疫苗”的细胞 有的病毒例如麻疹病毒和新城鸡瘟病毒，可用原代鸡胚细胞制备疫苗，细胞来源宽广，代价亦较低廉，自属最合理想。但很多病毒，要找一种价廉易得、并适宜制备疫苗的细胞，却并非易事。因此，就要考虑能否利用传代细胞的问题。按常规，传代细胞是不许用来制备病毒疫苗的，因为在理论上有可能变为恶性的危险(Westwood, 1959)¹⁹，来源于恶性肿瘤的传代细胞，例如HeLa细胞，按理更不应使用。Sousham等(1957)⁷曾将人的肿瘤细胞移植到正常人皮下，虽然几乎全部能引起暂时生长，然至第三周至第四周时即完全消失，不过患有恶性肿瘤者，对恶性细胞同种移植之免疫排斥现象，则有时可不定期地延缓。Southam(1965)⁷又曾用细胞悬液注射作自体移植试验，则发现能否产生皮下肿瘤，视注入的恶性细胞数而定，细胞数为108个时，经常能引起结节，而细胞数为104个时则均告失败。不过亦有一些移植成功的例子：Scanlon等(1965)⁷曾从一个50岁的患者活检取得一小块黑色素瘤，移植到她的80岁的母亲身上，后来她的母亲即因此肿瘤广泛转移而死亡。由于移植后9个月Mantoux试验阴性，及受移植者年老，可能免疫效应有所减低，致肿瘤容易移植。另外的解释是可能因为供体与受体之关系密切，故有高度的组织相容性。将恶性组织移植到曾用免疫抑制药物者时，也有可能被接受。Martin等(1965)⁷曾用一个

患支气管癌死亡的病人的肾脏进行移植，获得成功。4个月后，在移植的脏器内发现恶性细胞，移植后5个月，接受移植者由于移植的肿瘤广泛转移而死。可以推测，在此例中，恶性细胞与肾脏之移植成功，都是由于曾用过 Azathioprine, Prednisolone 及放线菌素C等免疫抑制疗法所致。Wilson等(1968)⁷报告的病例更为明显，他们将一个患支气管癌死亡的尸体肾脏用作移植，18个月后，在移植肾脏的周围均见肿瘤，证明是癌，在形态上与供体的相同，经停止免疫抑制疗法以后，此肾脏受到排斥，并予以切除，以后肿瘤消退，6个月后作手术探查，已无任何肿瘤痕迹。经再行肾脏移植，并再施行免疫抑制治疗，10个月后无癌肿复发。由此可见，在某种情况下，将人的恶性组织移植到健康者身上，不但有危险性，而且也是不道德的。

现在的问题是：用来自恶性肿瘤的传代细胞制备病毒“疫苗”，会不会给病人造成危害？特别是对于诊断未明确的病人注入肿瘤细胞会不会引起移植？事实上供肿瘤患者应用的病毒“疫苗”，用传代细胞制备者已不乏先例。Smith等(1956)¹⁷的腺病毒及Cassel等(1965)⁵的N. D. V.都是用HeLa细胞制备的。这可能是由于肿瘤细胞感染病毒以后，亦可起到异构作用，再加经过冰冻融解，一般来说，这些肿瘤细胞是不应再有繁殖能力的；即使有少数细胞存活，当也不致引起移植性肿瘤。不过对于因患恶性肿瘤或化学疗法而免疫力受抑制的病人，以及病毒的用量较大时，这一问题也应加以考虑。

病毒治疗恶性肿瘤的机制

病毒治疗恶性肿瘤的机制，还没有满意的解释。根据以往的资料，Webb等(1966, 1970)^{17, 18}认为病毒治疗恶性肿瘤的机制可能有下列三个方面：

1. 病毒的溶细胞作用 在体外，有许多病毒能使来自恶性细胞的传代细胞株引起病变，其中最著名的可能是HeLa细胞，这是从人的子宫颈癌来的，已广泛应用于病毒的组织培养。Buckley(1964)²发现至少有69种虫媒病毒能在这些细胞中引起细胞病变。但有许多病毒须先使病毒适应于这些细胞，才能充分表现其作用。与此相反，Stim等¹⁷在89种虫媒病毒中，却发现只有7种能抑制或杀死鼠白血病成淋巴细胞(L5178)，同是这些作者，又发现在176种虫媒病毒中，只有7种对鼠白血病成淋巴细胞有完全的溶细胞作用。可见病毒在体外特殊细胞系中的溶细胞作用，有相当的特异性。在体内，则还要受其它因素的影响，值得注意的是体液和细胞的免疫学反应。选择一种病毒来直接溶解细胞，最理想的条件须能对肿瘤细胞有溶解作用，而对宿主的正常细胞则否，同时要使病毒没有免疫反应。这一理想已为Pond及Manuelidis(1964)¹⁶在动物实验中实现了。他们将人的上皮样癌细胞——HeLa细胞移植到豚鼠的眼前房后，肿瘤在眼内一直生长良好，直至在豚鼠的肌肉内接种第Ⅲ型灰质炎病毒，在眼内形成的肿瘤才遭到破坏，而对异种宿主则无明显的破坏作用。在肿瘤中存在着高滴度的灰质炎病毒，而宿主对病毒的免疫学反应，则可能在眼前房内才能最低限度地得到证明。因为作者在另一实验中，带有肿瘤的动物于注射灰质炎病毒后6周，在其血清中仍未检出中和抗体。

通常宿主对病毒感染有一个免疫反应，能使病毒的繁殖和直接溶细胞作用于数日或数周内终止；另一方面，免疫作用又可通过一种或二种途径促使肿瘤细胞溶解，抗体或致敏的淋巴细胞可与感染细胞表面的病毒抗原起反应引起细胞溶解（见下节），它们也可与病毒或吸附在细胞上的病毒抗原起反应，即使在这种细胞上的病毒并不能繁殖，也能得到相似的结果，与此相反，Burkitt淋巴瘤感染E. B. 病毒以后即携带病毒，推测在它们的细胞膜中还

存在有宿主抗原，病人具有对这些膜的高滴度抗体，然而出现的溶解作用却很轻微。因此，使肿瘤发生溶解比较重要的可能还是细胞免疫的作用，而不是体液免疫。其所以不能以免疫学方式来溶解 Burkitt 细胞，可能是因为这些病人缺乏细胞免疫能力的关系。

2. 免疫性溶细胞作用 有许多病毒能从细胞“芽生”。Hoyle(1950, 1954)¹⁷曾在感染流感病毒的细胞膜上见到细丝状绒毛突出(Filamentous Microvilli)有人用荧光抗体及铁蛋白结合抗体技术作进一步研究，已搞清楚这些突出物含有病毒特异性物质，而细胞表面则发生改变，此种情况见于所有具有脂蛋白膜(Lipoprotein coats)的病毒(Lipoviruses)，包括虫媒病毒、粘病毒及淋巴球脉络膜脑膜炎病毒。Holterman等(1966)¹⁷发现小鼠慢性感染淋巴球脉络膜脑膜炎病毒以后，其组织抗原发生变化。从感染动物取得的组织移植到遗传学因素相同的动物体内时，为后者所排斥。Breyere等(1964)¹⁷使小鼠感染一种白血病病毒，也有类似的发现。细胞表面抗原的变化，亦曾在SV₄₀及Polyoma病毒感染中获得证明(Robertson等, 1969)¹⁷。此外，Wiktor等(1968)¹⁷已证明感染狂犬病病毒的细胞培养物，在与抗狂犬病抗体及补体接触以后能被溶解，由此看来，芽生病毒似乎很有可能用来治疗人类肿瘤，这些病毒可能不仅对肿瘤细胞有直接溶细胞作用，并且能使这些细胞引起免疫性溶解。这是因为某些“芽生”病毒能将宿主细胞(膜)抗原结合到病毒的外膜(Coat)中，所产生的免疫反应，不仅针对病毒，而且包括病毒所寄生的细胞，即某些在肿瘤细胞上芽生的病毒能携带肿瘤的特异性抗原使机体产生相应的免疫力，以溶解肿瘤细胞(中国医科院1972)²³。至于某些病毒例如Reo病毒并没有“脂蛋白”囊膜，然而亦有抗肿瘤作用，则可能只有直接溶细胞作用，或者其免疫力反应机制有所不同。

3. 干扰作用 有许多病毒能产生干扰素，如果某些人类肿瘤的病原是病毒，则肿瘤细胞再感染另一种病毒时，可以干扰致癌病毒或癌变细胞之生长。干扰素对已知或未知病毒病原的鼠肿瘤，已肯定有良好作用。

在动物中，有100多种肿瘤已知系由病毒引起²⁴。人类的良性肿瘤也在很早以前就知道是由病毒引起的，其中最常见有寻常性疣、尖锐湿疣、传染性软疣、喉乳头状瘤。人类恶性肿瘤中携带的病毒、或似病毒的颗粒，例如C型及有关的颗粒、类疱疹病毒、人疱疹病毒2型、Reo病毒3型等，虽然还不能证明就是肿瘤的病原体(Harris等, 1970)⁹，看来至少有一些人类肿瘤是由病毒引起的，特别是白血病，而重复感染的病毒可能干扰致癌病毒，或者由感染所产生的干扰素可能有类似的性质(Webb等, 1966)¹⁸。

Sinkovics及Harris(1970)⁹则认为近年来用病毒治疗肿瘤又重新引起人们兴趣的原因，在于介绍了两个原理，即：

(1) 溶瘤作用不剧烈的病毒，在动物系统中能引起强有力的“溶瘤后”免疫力(Post-Oncolytic immunity)，此种现象，可以用这些病毒的繁殖方式来解释，粘病毒及付粘病毒属是在细胞膜的下面成熟的，以出芽的方式离开宿主细胞，此种芽生病毒颗粒赋与细胞膜以强有力的新抗原性。如果肿瘤细胞能作为粘病毒感染的带毒者，则对未知病毒(Virus in question)有免疫力的宿主，可以排斥带有此种病毒新抗原的细胞。有能力排斥带病毒的细胞者，主要是淋巴细胞。此种情况，在腮腺炎病毒携带者于体外系统中(Speel等, 1968)⁹，及人类麻疹的致病原因研究中(Burnet, 1968)⁴，都已获得证明。在后一种情况下，患有缺乏丙种球蛋白血症(Agammaglobulinemia)的儿童得麻疹后不难恢复，这是因为依靠胸腺的免疫能力还完好，因而可由淋巴细胞将感染病毒的细胞消灭，然而胸腺的免疫力有缺陷的儿童，则死于巨细胞肺炎，在此例中，带病毒的细胞互相融合，并发展成为合体细胞而不被消

灭。因此，有细胞免疫力的病人患大的实体肿瘤时，可试行再感染粘病毒或 Rhabovirus，例如水疮性口炎病毒 (Visicular Stomatitis virus)；用相应的病毒免疫时，宿主可排斥携带病毒的肿瘤细胞；此种排斥作用，也可导致对无病毒感染的肿瘤细胞引起免疫。

(2) 用病毒治疗肿瘤的第二个原理是干扰素及干扰素诱生剂，所有动物的致癌病毒，已证明对干扰素敏感。不幸的是某些病毒对干扰素有拮抗作用，特别是鼠白血病肉瘤组 (Wheelock, 1966; Sinkovics 等, 1968)⁹。双链 RNA 干扰素诱生剂能同时抑制动物中由病毒引起的肿瘤及移植肿瘤，鼠白血病及肉瘤病毒亦能被干扰素或合成的双链 RNA 所抑制 (Gresser 等, 1969; Rhim 等 1969)⁹。双链 RNA 对移植肿瘤的作用，可能由于干扰素而起；双链 RNA 本身亦可干扰肿瘤的核酸代谢，因此干扰素及干扰素诱生剂都应该用于人类肿瘤的实验治疗。

综上所述，用病毒治疗恶性肿瘤之所以有良好的作用，除了直接溶瘤作用以外，还可能免疫性溶介细胞作用或“溶瘤后”免疫力，也可能由于干扰作用，包括干扰素及干扰素诱生剂。此外，某些病毒也可能起非特异性类似“淋巴网状系统刺激物，”例如棒状杆菌、B. C. G. 或细菌内毒素相类似的作用。但以上所述并不能包括所有的解释，例如 Hunter-Craig 等 (1970)¹¹ 对牛痘病毒在恶性黑色素瘤中的作用机制，及 Bluming 等 (1971)¹ 对 Burkitt 淋巴瘤患者于得麻疹后获得消退，都还有其它的解释，这些作用机制那一个正确，那一个为主，或者因情况不同而作用机制确有不同，都还有待更多的实验资料来证明。

结 束 语

用病毒来治疗肿瘤，近年来又重新引起注意，虽然应用的范围基本上还仅限于各种方法皆已用过的晚期患者，然而也已取得一定的成效。对于多种肿瘤，如能找到更合适的病毒如 Pond 等的实验中那样，既有溶瘤作用，又不会使宿主引起致死性感染及产生抗体，同时改进使用方法，有可能取得更大的效果。但在现阶段，看来还只能作为辅助疗法，有些符合手术条件的，还不宜用此种疗法代替 (Cassel 等 1965; Hunter-Craig 等 1970)^{5, 11}。但在使用安全及不致贻误病情的前提下，对早期患者亦可考虑试用。

用病毒治疗肿瘤时，往往病例不多，缺乏适当的对照组，同时大多已经或合并其它方法治疗。且值得提出的是肿瘤尚有自然消退的情况，如 Burdick 等 (1964)³ 曾提及黑色素瘤能自然缓解、Burkitt 淋巴瘤也有自然消退的 (Burkitt 等, 1967)¹，Fairley (1969)⁷ 更引用不少资料，说明某些人类的恶性病例，曾意外地获得消退，当然亦不一定没有经过任何治疗。消退曾见于膀胱、乳房、肾、肺、卵巢、胃及子宫的癌肿，黑色素瘤及成神经细胞瘤。Everson (1964)⁷ 曾收集 130 例自然消退的恶性肿瘤，其证据是无可置疑的。Bodenham (1968)⁷ 在英国西南部曾亲自调查过 650 例恶性黑色素瘤，他说：即使在本病的致死性扩散阶段，也有一些损害可自然愈合。上述种种情况使在评论病毒治疗肿瘤效果时，目前尚具有一定困难。

人类某些肿瘤的病因是病毒，虽然是一个容易被人接受的概念，但却迄今尚未获得最后证明。因此，肿瘤病原体的分离，仍然有十分重要的意义。

病毒治疗肿瘤的机制，也是应该研究解决的问题。Harris 等 (1970)⁹ 认为由动物系统的实验提示：由胞浆发芽繁殖而对细胞致病性弱的病毒能够使宿主细胞呈带病毒状态，可以改变带病毒的肿瘤之表面抗原性，使宿主终于能与肿瘤起免疫学反应。看来治疗的目的，应该是使人类肿瘤建立带病毒状态，及以使宿主对病毒抗原的免疫性加强，而不是加强病毒的直接溶瘤作用。有高度溶瘤作用的病毒，可能不如能使肿瘤建立永久性感染、并从病人激发免

疫反应的病毒那样有效。诸如此类的各研究者对病毒治疗肿瘤机制的不同看法，也有待做更多的实验来证明。

参 考 文 献

1. Bluming, A. Z. et al., *Lancet*, ii:105, 1971.
2. Buckley, S. M., *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 116:354, 1964.
3. Burdick, K. H. et al., *Cancer*, 17:708, 1964.
4. Burnet, E. M., *Lancet*, ii:610, 1968.
5. Cassel, W. A. et al., *Cancer*, 18:863, 1965.
6. Csatory, L. K., *Lancet*, ii:825, 1971.
7. Fairley, G. H., *Brit. Med. J.* 2:467, 1969.
8. Gross, S., *Lancet*, i:397, 1971.
9. Harris, J. E. & Sinkovics, J. G., *The Immunology of Malignant Diseases*, The C. V. Mosby Company, 1970. pp. 217-218, 226-228.
10. Horton, J. et al., *Cancer Research*, 31:1066, 1971.
11. Hunter-Craig, I. et al., *Brit. Med. J.*, 2:512, 1970.
12. Molomut, N. et al., *Nature, London*, 204:1003, 1964.
13. Molomut, N. Padnos, M., *J. Natin. Cancer Inst.* 34:403, 1965.
14. Morse, S. T., *J. Exp. Med.*, 121:49, 1965.
15. Pasquinucci, G., *Lancet*, i:136, 1971.
16. Pond, A. R. et al., *Am. J. Path.* 45:233, 1964.
17. Webb, H. E. et al., *Lancet*, i:1206, 1970.
18. Webb, H. E. et al., *Brit. Med. J.*, 1:258, 1966.
19. Westwood, J. C. N., *Brit. Med. Bull.*, 15:181, 1959.
20. Wheelock, E. F. et al., *New Engl. J. Med.* 271:645, 1964.
21. Wheelock, E. F., *Arch. Intern. Med. (Chicago)* 126:64, 1970.
22. Wiktor, T. J. et al., *J. Imm.*, 101:1271, 1968.
23. 人肿瘤的病毒病因, 中国医学科学院“医学参考资料”第一期, 1971年9月。
24. 外科学新进展四、肿瘤学, 国外医学, 1:13, 1972, 原文见 *Surg. Gynec. and Obst.*, 130:295, 1970.
25. 美国新防治癌症计划, 中国医学科学院“医药参考消息”1972年第53期。

急性白血病国外治疗进展

肿瘤白血病研究组

急性白血病过去一向认为是致命的恶性疾病，自发性的缓解是极为罕见的，即使发生，也很短促，不久仍要复发。自从1948年采用了对抗叶酸代谢的一类药物后，从此为急性白血病的化疗打开了新的篇章。最近几年来，新的抗白血病药物，不断发明，治疗方法不断改进，缓解率显著提高，缓解期明显延长，甚至有少数急性淋巴细胞性白血病获得长期缓解，其中部分病人事实上已经治愈。如1970年英国 Burchenal⁽¹⁾广泛复习了各国自1948年以后的文献后，报告有159个急淋白血病患者（其中128个儿童，31个成人），从诊断成立时起，已经存活了5年或5年以上，其中有96人（60%），已活至8至20年而临床上完全没有白血病的迹象（最近几年来由于治疗方法的改进，疗效提高更快，可以预见在不久将出现更多的5年以上存活者）。虽然总的说来，这一数字还是很小的，但给人们带来了白血病和其他恶性肿瘤终于是可以治愈的希望。急粒白血病的疗效虽不及急淋这样好，但缓解率的提高和生存期的延长也是令人鼓舞的。

近年对急性白血病治疗上的进步是多方面的，归纳起来，大概有下述这几方面：

- ①新的抗白血病药物之发明和应用。
- ②根据细胞动力学的知识，改进对急性白血病的化疗方法，更加合理地使用各种作用机制不同的药物。
- ③联合应用几种抗白血病药物作反复、短期、强烈的治疗，以诱导缓解。
- ④加强缓解期的治疗，采用各种方法作长期的维持疗法或以短期强烈的重复诱导疗法，进行长期的反复治疗。
- ⑤采取脑膜白血病的预防和治疗措施。
- ⑥加强支持疗法，特别对继发感染和出血防治方法的改进。
- ⑦对白血病免疫疗法的试用。

抗白血病药物

目前用于治疗急性白血病的药物有氨甲喋呤、强的松、6-巯基嘌呤、6-硫代鸟嘌呤、长春新碱、环磷酰胺、丙脒脞、阿糖胞苷、柔毛霉素、阿特利亚霉素、左旋门冬酰胺酶和亚硝基脲等。其中有化学合成药，有从植物中分离出的生物碱，还有抗菌素和酶，作用机制各不相同。有关这些药物的作用机制，常用剂量、主要毒性反应等见表1。此外，还有一些尚在试用中的新药。

表1 急性白血病化疗药物

药物	作用机制	给药途径	常用剂量	即刻反应	主要毒性反应
氨甲喋呤	阻滞抗叶还原酶, 防止单碳片利用, 引起: ①阻滞嘌呤环的生物合成, ②抑制脱氧尿苷到胸腺嘧啶酸的甲基取代	口服 静注 鞘内	2.5~5毫克/日 25~50毫克1~2次/周 12毫克/米 ²	-	白细胞减少, 血小板减少, 胃肠道溃疡, 口腔炎
强的松	影响核糖核酸及蛋白质合成, 作用于激素敏感组织, 影响垂体前叶激素的产生	口服	20~100毫克/日	-	高血压, 溃疡病, 糖尿病, 增加对感染的易感性
6 巯基嘌呤	抑制嘌呤互相转变, 阻滞嘌呤环生物合成	口服	2.5毫克/公斤/日	-	白细胞减少, 血小板减少
6 巯代鸟嘌呤	与6 巯基嘌呤同	口服	2毫克/公斤/日	-	同6 巯基嘌呤
长春新碱	破坏纺锤, 引起丝状分裂的阻滞	静注	2毫克/米 ² /周	恶心, 呕吐	末梢神经炎
环磷酰胺	烷化剂作用; 两个活性巯基群促使DNA烷基化	静注 口服	3.5~5毫克/公斤/日, ×15天, 或一次注射20~40毫克/公斤 50~200毫克/日	恶心, 呕吐	白细胞减少, 血小板减少, 偶而脱发, 出血性膀胱炎
丙胂胂		静注	100~200毫克/日	恶心, 呕吐	白细胞减少, 血小板减少, 胃肠道溃疡, 口腔炎
阿糖胞苷	抑制DNA聚合, 阻滞胞嘧啶还原为脱氧胞嘧啶酸	静注	50~100毫克/米 ² /日, ×4天, 或1~3毫克/公斤/日×8~15天	恶心, 呕吐	白细胞减少, 血小板减少
柔毛霉素	与DNA结合, 以阻滞RNA的产生	静注	30~60毫克/米 ² /日×3~5天, 总量不超过900毫克/米 ²	恶心, 呕吐	同上
阿特利亚霉素	与柔毛霉素同	静注	10~12毫克/米 ² /日×10~12天, 总量不超过600毫克/米 ²		同上, 但较轻
左旋门冬酰胺酶	水解左旋门冬酰胺, 以阻滞蛋白合成	静注	200~1000单位/公斤/日, 3~7次/周	恶心, 呕吐, 发热, 过敏反应	精神错乱, 血浆蛋白下降, 肝功能损害
亚硝基脲	烷化剂作用	静注	1~2毫克/公斤/日	-	延缓的白细胞减少, 血小板减少

氨甲喋呤 (Methotrexate, MTX) 是抗叶酸代谢一类药物中的首选药物。叶酸对抗物是1948年以来白血病化疗中应用最早者。由于氨甲喋呤比氨喋呤毒性略低, 疗效更好, 故已取代了早年应用较普遍的氨喋呤的地位。其主要用途是治疗急淋白血病, 特别是在缓解期作为维持疗法之用。其另一特点为可作鞘内注射以治疗脑膜白血病。MTX 治疗急粒白血病的疗效并不太好, 但对急粒引起的脑膜白血病, MTX 鞘内注射一样有效。对这种矛盾的解释是 MTX 鞘内注射后脑脊液中的浓度要比静注后血浆中的浓度高得多, 而并非因为原始粒细胞对 MTX 完全不敏感。

强的松或其他肾上腺皮质类固醇可能因改变体内激素环境影响核糖核酸和蛋白质合成, 最后影响白血病细胞的生长速度。在急淋患者中, 单独应用强的松即能引起较高的缓解率, 但缓解期不是很长 (约 8~9 周)。Leikin 等人⁽²⁾ 经过临床实践的比较, 发现连续用药 (每

天2或4毫克/公斤)比在同一时期内剂量相同但是间歇用药(间日8毫克/公斤或每四日16毫克/公斤)的缓解率明显地高(前者72%及60%,后者21%及12%)。这一结果对强的松的用药方法有参考价值。

6-巯基嘌呤(6MP)和硫代鸟嘌呤(Thioguanine,简称TG)都是嘌呤的类似物,在核酸合成的过程中能抑制嘌呤复杂的互相转变。二者的作用机制略有不同,但对急淋和急粒白血病都有疗效。还有一种嘌呤类似物6-甲基巯基嘌呤核苷(6-methylmercaptapurine riboside,简称6MMPR)对急粒亦有疗效。此药与6MP有交叉抗药性,当白血病对6MP已抗药时,再用此药也不能引起缓解。

长春新碱(Vincristine,简称VCR)是少数源自植物的一种生物碱。如单独用药治疗急淋白血病,缓解率颇高,但缓解期很短促,且很难用以维持缓解。目前常与强的松联合应用以诱导急淋白血病的缓解,效果较好。此药对急粒和急单疗效很差,但由于它能阻滞细胞的丝状分裂,故现在也常与其他化疗药物合并应用于急粒等白血病和其他肿瘤。它对骨髓抑制的作用较轻,但能引起可逆性的末梢神经炎,大剂量能引起脱发。

环磷酰胺是一种烷化剂。如单独用以治疗急性白血病,有些工作者报告其缓解率与6MP差不多,但也有报告略低于6MP者。但环磷酰胺引起的白细胞减少和骨髓抑制恢复比6MP引起者快⁽³⁾。在毒性方面,除骨髓抑制外,偶而可引起出血性膀胱炎及脱发。

丙脒脒(Methyl glyoxal-bis-guanyl hydrazone,简称Methyl GAG)的作用机制还不清楚。Mathé等人曾以丙脒脒治疗18例急性白血病,多数均无效,而Freireich得到的缓解率是69%。Levin等人⁽⁴⁾报告以丙脒脒治疗66例急粒白血病,结果有25%患者获得完全缓解,如果剂量用得恰当(在毒性作用能够耐受下的最大剂量),在31例中有45%获得完全缓解。但他们认为此药的毒性太大,阻碍了它的应用。看来近年这种药物的应用不是很普遍。

阿糖胞苷(Cytosine arabinoside,简称ARA-C)是人工合成的一种嘧啶核苷,与正常的代谢物胞嘧啶酸和脱氧胞嘧啶酸在结构上很相似,其区别仅在糖的一部分。在作用上它能阻滞胞嘧啶还原成脱氧胞嘧啶酸,因此对抗嘧啶的正常代谢,抑制DNA的聚合。应用于临床是1963年开始的。对急淋及急粒白血病疗效均较好,尤其与环磷酰胺或硫代鸟嘌呤联合应用时,对急粒白血病的完全缓解率可达47~50%,中位生存期7个月。常用剂量为50~100毫克/米²,可以连续应用4天或8~15天,静注。最近Crowther提到此药亦可用作鞘内注射,并无不良反应,一次剂量为30毫克/米²。主要的毒性反应是恶心,呕吐和骨髓抑制,引起血白细胞减少和血小板减少。

柔毛霉素(Daunomycin)是一种抗菌素,具有强大的抗白血病作用。1963年意大利DiMarco首先自真菌Streptomyces peucetius中提出这种抗菌素,名之曰Daunomycin。几乎同时法国Bernard自另一种真菌(Streptomyces coeruleorbidus)中提出一种抗菌素,称之为Rubidomycin。现已证明这两种抗菌素是同一种物质(糖苷),因此现在这种抗菌素的正式名称是柔毛红霉素(Daunorubicin)。

自1965年,柔毛霉素试用于临床,发现它对急淋和急粒白血病均有较显著的疗效。其作用快而强。法国Jacquillat等人⁽⁵⁾报告急淋白血病患者经其他药物治疗已经抗药者,经改用柔毛霉素治疗后,还可能有48%患者获得完全缓解,对急粒的缓解率甚至更高(51%)。他们又报告对急淋复发病例总的缓解率为60%,而对初次复发病例的缓解率竟高达75%⁽⁶⁾。

此药的用量为每日30~60毫克/米²,静注,一疗程为3~5天。由于其毒性颇强,各疗

程的总量不宜超过900毫克/米²或30毫克/公斤。

柔毛霉素对心肌的毒性很强，因此对老年或有心脏病患者应用此药时必须特别谨慎。在老年患者中，即使比上述小得多的剂量也可引起心肌中毒。因此老年及已知有心脏病的患者，所用剂量应该小些，最大不得超过30毫克/公斤。由于这种原因，用此药作诱导缓解治疗时，不能象其他药物一样采用大剂量治疗，对缓解期作维持疗法，亦不相宜，对重复诱导时，也要考虑到累积量是否太大。这些问题在一定程度上限制了柔毛霉素的使用。

柔毛霉素对骨髓的抑制作用也非常强，可以引起再生障碍，造成死亡原因。因此在用药时也要提高警惕，注意到下列几点：①定期复查血液和骨髓以调整用药剂量，②采取适当措施防止在白细胞和血小板极度减少时引起严重感染和出血，③注意在治疗期间因大量细胞被迅速破坏而产生大量尿酸引起中毒。对这种情况别嘌呤醇(Allopurinol)的应用能有效地防止细胞破坏的产物形成尿酸。

柔毛霉素对中枢神经系统白血病无论在预防或治疗上均无效用。

阿特利亚霉素(简称阿霉素, Adriamycin)即1—4羟基柔毛霉素，是从 *Streptomyces peucetius caesius* 中分离出的抗菌素。其作用与柔毛霉素也相似。在动物中，其抗癌作用比柔毛霉素更强。1971年 Wang 等人⁽⁷⁾ 报告在30例急淋患者中用阿霉素治疗后有5例获得完全缓解，在14例急粒患者中1例完全缓解。缓解期自1/4月至10月以上，中位缓解期3个月。其他一些工作者⁽⁸⁾ 所得的缓解率比此高一些。可能因其用量比柔毛霉素大，但其对心脏的毒性也比柔毛霉素为低。对骨髓也有抑制作用。如果注射在血管外可引起化学性蜂窝织炎。从目前情况看来，阿霉素似乎尚不能取代柔毛霉素的地位。

左旋门冬酰胺酶(L-asparaginase)，是一种酶，目前临床上应用的是从大肠杆菌中分离出者，其成分不纯，分子量约25,000~300,000。这种酶的应用为抗白血病治疗又开辟了一条新的治疗途径。

门冬酰胺酶之所以具有抗白血病作用通常认为白血病细胞与正常细胞不同，不含有门冬酰胺合成酶，因此，在应用门冬酰胺酶后，血浆中门冬酰胺的浓度降低，使白血病细胞不能得到足够的门冬酰胺以合成蛋白质。但这种说法不免过于简单化。现在知道这种酶的作用基于在血浆中门冬酰胺浓度降低的条件下，细胞是否能激活其固有的门冬酰胺合成酶，使其作用增强。在正常细胞中，在上述的条件下，门冬酰胺合成酶能够被激活，虽然发生较慢，但活动的时间很长，故正常细胞被破坏的作用较轻。在敏感的白血病细胞中，在上述条件下，门冬酰胺合成酶被激活的作用弱而时间短，故门冬酰胺的缺乏较为严重，细胞也便易遭破坏。在不敏感的细胞中，激活门冬酰胺合成酶的作用是进行性而且是持久的。故各细胞的差异只是量的不同，而无质的不同⁽⁹⁾。

门冬酰胺酶的疗效主要是对急淋白血病。对此种患者的完全缓解率约为38~75%。缓解常发生于治疗后约3~4周时，由于白血病细胞产生门冬酰胺酶的能力很快能发生，故缓解期往往很短促。此药对急粒及未分化细胞白血病的疗效极差。在联合化疗治疗急粒白血病时同时用门冬酰胺酶并不能提高缓解率，徒然增加毒性反应。以小剂量(100~500单位)作鞘内注射并无不良反应，但对脑膜白血病的作用很短暂，故应用意义不大。

门冬酰胺酶的剂量可以小剂量开始，先以200单位/公斤，静滴，如无严重反应，可将剂量增大至1000单位/公斤/日，连续15~20天。最大剂量有用至4000单位/公斤/日者。

最常见的毒性反应为注射后发热及恶心、呕吐，其次为对肝脏的损害，可产生脂肪变性、坏死灶及胆汁郁积等。轻者停药后肝功能可以恢复正常，重者可以致死。血浆纤维蛋白

元可减少至0.1克%以下，甚至低达0.05克%，但停药后可恢复正常。过敏反应，颇为多见，但一般并不严重，可用强的松加以预防。其他有胰腺炎，氮质血症，尿酸过高症，神经系统症状等，但均较少见。

亚硝基脲，即1, 3-双(2-氯乙基)-1-亚硝基脲，简称BCNU。这是一种脂溶性物质，在4℃时，呈浅黄色粉状，在室温下，融成油样液体。在无水状态下，粉及液体均稳定，但在水溶液中，在室温下，其半衰期为24小时。一般认为这可能也是一种烷化剂。

此药独特之处为它能通过血脑屏障(可能因它是脂溶性的)，故主要用途是用以治疗白血病并发脑膜或中枢神经系统受浸润时，也可治疗脑肿瘤。对晚期何杰金氏病也有一定疗效。1963年，Rall等人⁽¹⁰⁾首先用以治疗9例急淋白血病，其中5例有脑膜白血病，治后症状得到控制，但全身未获缓解。

剂量：每次100mg/米²，静滴，可连用2次，停药4周后，可再以同样剂量每2周注射1次，以为维持。在应用前宜将此药25毫克先溶解于1毫升25%乙醇中，再以5毫升生理盐水稀释，然后加入输液瓶中，静滴时间为30分钟。

主要的毒性是骨髓抑制，其发作常延缓，白细胞和血小板减少的高峰常发生于一次注射后的4~5周。在用量较大的病人中也可发生肝脏损害，出现于用药后的12~127天。其他毒性反应有局部静脉痛(滴注时)，恶心、呕吐和皮疹等。

试 用 新 药

乙胺嘧啶(Pyrimethamine)。这是一种嘧啶代替物，原是一种抗疟药物，但它具有与MTX同样的抗叶酸作用。由于它是脂溶性的，故能进入细胞，也能通过血脑屏障，经测定在脑脊液中的浓度为血液中的10~25%。Geils等人⁽¹¹⁾用以试治脑膜白血病获得良好效果。其毒性与MTX相似，可以产生腹泻，胃肠道溃疡，脱发，幼红细胞发生巨幼红样改变和骨髓抑制及出血等。但胃肠道及血液方面的毒性使用四氢叶酸后可迅速消除。严重中毒者可发生抽搐。

I. C. R. F. 159 ((±)-1, 2-bis(3, 5-dioxopiperazin-1-yl)propane) 作用机制尚不清楚，但可能是一种抗代谢药物，能抑制RNA或更可能DNA的合成。在实验动物中，抗肿瘤的作用相当显著。1969年，Hellmann等人⁽¹²⁾首先试用于临床，在6例急性白血病和3例淋巴肉瘤中，获得一定疗效。这些病例都是经过各种常用抗白血病药物治疗后已经无效，处于病之末期者。治疗结果，除2例无效外，7例血液中的原始细胞均有明显减少，其中1例并有骨髓部分缓解。毒性方面有1例发生腹泻及脱发。作者们推荐的剂量为25~35毫克/公斤/日，用药时间不超过4天。看来这种药物值得进一步在临床上研究试用。

ICI 180(Methoxy-9-ellipticine) 在小鼠L1210白血病和肿瘤中已证实有抗癌作用。在临床上最近Mathé等人⁽¹³⁾发现在急粒白血病患者中能引起完全缓解，但对急淋及何杰金氏病无效。

野百合碱或称农吉利甲素(Monocrotaline)是从植物中分离出的一种生物碱。我组用以治疗22例急性白血病和3例慢粒白血病，发现疗效较著者有6例(24%)，其中1例获得完全缓解，1例血象缓解，骨髓明显进步(均为急性白血病)。国外在实验动物中发现野百合碱具有抗癌作用，但尚未应用于临床。

细胞动力学对白血病化疗的启发

近年来，关于肿瘤生长动力学的研究有迅速的发展，对肿瘤的生长规律和生物特性有了进一步的认识。近来又从肿瘤细胞动力学的角度来指导肿瘤或白血病的化疗，获得了一定的成效。

肿瘤组织是由增殖细胞群和非增殖细胞群所组成。二者间的比例，视肿瘤的病理类型，生长速度而有所不同。

细胞的增殖周期大致可分为四个阶段：（1）DNA合成期，即S期，（2）丝状分裂前期，即G₂期（3）丝状分裂期，即M期，（4）丝状分裂后期，即G₁期。正常和肿瘤细胞的增殖周期看来没有什么基本的不同。即使是同一细胞群，各期时间也随细胞群的损伤情况和内部稳定状态平衡情况而有差异。人类急性白血病细胞在骨髓原位中增殖周期各阶段的时间大致是：S期20（16~22）小时左右，G₂期2~3小时左右，M期1小时左右，G₁期变动很大，自<1至>10天，整个细胞增殖周期因之也变动很大，自2天左右至10天以上⁽¹⁴⁾。在M期结束后，细胞可以再继续进行增殖，进入G₁期，但也有部分细胞暂时处于不增殖的状态，即延长的G₁期或称G₀期。其延长范围可以从几小时、几天、数月、甚至几年。G₀期的细胞可因死亡而被清除。但当肿瘤或白血病细胞受到强烈的内外因素使肿瘤或白血病细胞大量死亡时，或由于肿瘤的生长需要，组织可通过缩短增殖细胞周期时间和动员G₀期细胞进入增殖周期，即改变增殖细胞群与非增殖细胞群的比例来达到迅速恢复的目的。G₀期细胞还具有对放射线和抗癌药物一定的抵抗性。从目前的一些报告看来，普遍认为抗癌药物和放射治疗对肿瘤组织的非增殖细胞群的作用不明显。因此肿瘤治疗的成效一个重要因素就是在于对G₀期细胞是否能控制以至消灭的问题。

就目前所知，作用于S期的抗白血病药物有ARA-C、羟基尿；其次有MTX、6MP。作用于丝状分裂期者有VCR。对各生殖周期均有作用的有环磷酰胺、BCNU和柔毛霉素。强的松对原始淋巴细胞的作用可能主要是在G₁期^(14,15,16)。

由于作用于S期的抗白血病药物引起白血病细胞死亡的速度比这些细胞增殖的速度要快，因此反复短期（4~5天）的，但强烈的治疗，间以加倍长而完全无化疗的间隔期，一样可以引起白血病的缓解。抗白血病药物对正常细胞也有一定的杀伤作用，特别当白血病细胞因治疗而减少时，处于G₀期的正常血细胞（如幼稚红细胞、粒细胞和巨核细胞）由于对它们的抑制解除之故，也大量进入增殖期，此时这种细胞也被抗白血病药物（类固醇及门冬酰胺酶除外）大量杀灭。此外，抗白血病药物，对机体的免疫机制也有一定的抑制作用。因此，在一阶段短期的而强烈的治疗后，也要求有一段不用化疗的间隔时间，以待正常细胞得到修复和更新。估计正常细胞之修复和更新约需2~3周左右⁽⁷⁾。但间歇期也不宜过长，以防白血病细胞在药物的作用消除后又大量繁殖起来。所以现在临床上常联合应用大剂量的几种强烈的抗白血病药物4~5天，接着暂停化疗10~14天，然后再进行第二疗程，第三疗程，依次前进。不主张采用持续不断的直至毒性反应不能忍受时才被迫停药长程治疗方案。这种旧的治疗方案，不但缓解率较低，且其毒性反应也很强。

在急性白血病发作时，一般估计患者体内约有10¹¹至10¹³个白血病细胞，因病人身体的大小和疾病的严重程度而异，但是不需把白血病细胞全部消灭，只要把白血病细胞减少到10⁹左右，根据通常的临床标准已可产生“完全缓解”⁽¹⁴⁾。因此在所谓缓解期，体内实际上还可以存在着10亿或更多的白血病细胞虽然用普通方法不能查察出来。所以在缓解期如不再进

一步继续治疗, 经过若干时间, 可以说临床上必然会复发。由此可见缓解期继续巩固治疗的重要意义。

现在的治疗原则便是一开始便采用强烈的化疗, 以争取早日缓解。一旦缓解出现后, 仍要进行长期(几年)较强烈的化疗以杀灭残余的白血病细胞。可以轮回使用各种不同的药物以防止抗药性的产生。

联合化疗

几年前人们曾设想几种具有不同作用机制和不同毒性的抗白血病药物如同时联合应用可能会产生协同作用而使疗效提高, 虽然毒性反应也因之而增加, 但尽可能使其维持在可以耐受的程度。现在更进一步强调根据白血病细胞和正常细胞动力学的知识来有计划地制订几种药物联合应用的治疗方案。临床实践证明, 联合化疗确实要比同时单独只用一种药物的疗法显得优越, 它能使缓解率明显提高(表2, 3, 4, 5)。如在缓解期再给以适当的治疗, 缓解期和存活期也有明显延长。

表2 单独用药治疗儿童急淋白血病的效果

药 物	缓 解 率 (%)	资 料 来 源
MTX	29~54	Sullivan(18)
强的松	59~72(第一次)	同 上
强的松	46~70(第二次)	同 上
6 MP	47~69	同 上
环磷酰胺	44	同 上
VCR	85	同 上
柔毛霉素	55, 75*	Mathé(19), Jacquillat(6)
左旋门冬酰胺酶	50~60	Bernard(20), Tallal(21)
ARA—C	32.4	Traggis(22)

* 初次复发病例

表3 联合用药治疗儿童急淋白血病的效果

药 物	缓 解 率 (%)	资 料 来 源
强的松+VCR	80~90(第一次)	Sullivan(18)
同 上	60 (第二次)	同 上
强的松+6 MP	82	Frei(23)
强的松+MTX	64	Brubaker(24)
强的松+环磷酰胺	58	Perrin(25)
强的松+柔毛霉素	87	Sullivan(18)
强的松+VCR+柔毛霉素	97	Bernard(26)
同 上	100	Mathé(27)
强的松+VCR+左旋门冬酰胺酶	80 (第一次)	Sullivan(18)
同 上	40~50(第二次)	同 上
强的松+VCR+6 MP+MTX	94	Henderson(28)

表 4 单独用药治疗成人急粒白血病的效果

药 物	缓 解 率 (%)	资 料 来 源
强 的 松	15	Medical Research Council ⁽²⁹⁾
6 MP	10	Frei ⁽²³⁾
MTX	3~16	Frei ⁽²³⁾ , Vogler ⁽³⁰⁾
ARA-C	19	Ellison ⁽³¹⁾
柔 毛 霉 素	40~50	Bernard ⁽²⁰⁾
丙 脞 踪	25, 45	Levin ⁽⁴⁾

表 5 联合用药治疗成人急粒白血病的效果

药 物	缓 解 率 (%)	资 料 来 源
VCR+MTX+6 MP+强的松	22	Thompson ⁽³²⁾
(POMP) 同 上	44	Henderson ⁽³³⁾
ARA-C+TG	50	Gez ⁽³⁴⁾
ARA-C+环磷酰胺	47	Bodey ⁽³⁵⁾
同 上	53	Sullivan ⁽¹⁸⁾
ARA-C+柔毛霉素	61	Crowther ⁽³⁶⁾
(CVC)ARA-C+环磷酰胺+VCR	53	Burke ⁽³⁷⁾
(COAP)ARA-C+环磷酰胺+VCR+强的松	73	Sullivan ⁽¹⁸⁾

各种联合治疗方法或方案是在许多工作者试用中逐渐发展起来的, 许多方法或方案尚在研究试用阶段, 故方法繁多, 还没有统一的或标准的联合治疗方案。由于各工作者在治疗病人时的各种条件不可能都是一样, 因此表 2—5 中所列举的各种治疗方法的缓解率, 不能绝对地认为某一种方法一定比另一种方法更优越或逊色。即使用同样几种药物的联合治疗方法, 不同工作者有时所得结果也有相当差别。下面简述一些较常用的诱导缓解的联合方法。

对急淋白血病目前作为诱导缓解最常用的方法是以强的松(2毫克/公升/日, 口服)复合VCR(0.075毫克/公斤/周, 静注)。用这种方法治疗未经治疗过的急淋儿童, 可望80—90%病人得到完全缓解。也可以6MP(2.5毫克/公斤/日, 口服)代替上述方案中的VCR, 缓解率约为80—85%。对上述方案治疗无效的病例, 可以改用或加用柔毛霉素, 左旋门冬酰胺酶或阿糖胞苷, 或这些药物与其他药物的联合应用。

Henderson⁽²⁸⁾曾以POMP方案(见后)治疗急淋儿童, 在35例中有32例(94%)获得完全缓解。在缓解后继续加强治疗, 估计大约不到20%的儿童可以获得长期缓解。

几种抗白血病药物也可以用轮回或序贯的方法给药, 这两种方法所得的结果, 基本上相同⁽³⁸⁾。

对急粒白血病作为诱导缓解目前常用的方法有VAMP、POMP、CVC、COAP等治疗方案。具体的药物和给药法见表6。

VAMP方案与POMP方案中所用四种药物是完全一样的, 只是剂量不同, 前者较小, 后者较大。在POMP方案中, 各作者所用剂量有时也略有出入。其他一些治疗方案从表5中

也可以见到一些，不需一一列举。

这些方案有几个共同特点：（1）由多种抗白血病药物同时联合应用，（2）不是每天给药而是集中在短短的几天之内给药，（3）药物剂量都相当大，（4）疗程之间有不给药的间歇期，通常为10—14天。这些特点是根据白血病细胞和正常血细胞动力学的知识而制订的。由于这类方案的用药剂量都比较大，且又是集中在短时间内几种药物同时应用，因此常常会引起骨髓严重抑制，使血液中白细胞和血小板显著减少，即使有种种支持疗法的措施，仍有一部分病人会发生出血或严重感染，严重威胁生命，甚至造成死亡。有些工作者明确指出进行这种治疗，白细胞计数应在3000以上，血小板6万以上；如白细胞降至3000以下，可将剂量减半；如降至1500以下，应暂停治疗，等待白细胞回升后再继续治疗。大剂量的联合化疗现在虽已普遍开展，但这种方法并非无可争论的。也有一些人认为这种方案的毒性太大，不少病人在治疗过程中甚至缓解后因严重出血或感染而死亡，因此不赞成采用这样大的剂量，而主张采用较小剂量的联合化疗间歇用药法，并一样获得了较高的缓解率，而由于毒性反应引起的并发症和死亡却大为减少，因此认为采用较小剂量的治疗方案较为安全妥当⁽⁴¹⁾。

表6 几种急粒白血病治疗方案

方案名称	药物	给药日子	剂量	间歇期 (无)	作者
VAMP	VCR	1	2毫克/米 ²	至少10天	Freireich ⁽³⁹⁾
	MTX	1·4	20 "		
	6 MP	1~10	60 "		
	强的松	1~10	40 "		
POMP	VCR	1	2 "	从骨髓及胃肠 毒性中恢复所 需最短时间	Henderson ⁽²⁸⁾
	MTX	1~5	7.5~15 "		
	6 MP	1~5	500~1000 "		
	强的松	1~5	1000 "		
CVC	环磷酰胺	1	15毫克/公斤	14	Burke ⁽³⁷⁾
	VCR	2	0.025 "		
	ARA-C	VCR后12小时	30 "		
COAP	环磷酰胺	1~5	100毫克/米 ²	14	Hersh ⁽⁴⁰⁾
	VCR	1	2 "		
	ARA-C	1~5	100 "		
	强的松	1~5	200 "		

缓解期的治疗

在临床上白血病达到缓解的时候，实际上体内还有大量白血病细胞存在，前面已经提到。因此，在临床上获得缓解后，治疗必须继续，采用维持治疗或巩固治疗的方法，企图杀灭大量的残存白血病细胞。缓解期的治疗对防止复发，延长缓解期，延长生存期，争取长期缓解，关系至为重大。

在缓解期不但要进行治疗，还必须进行较长时间的治疗，这一点已是各作者一致的意

见。究竟要治疗多久,则尚无统一意见,但看来近年有逐渐延长缓解期治疗的倾向。通常认为治疗可以持续数年之久,不过在缓解初期,治疗间隔短些,一年或一年半以后,如果不复发,则治疗的间隔时间可以长些。巴黎的工作者们鉴于个别病人在长期持续缓解后,在第六第七年还有复发的,故他们主张缓解期的治疗必须持续8年之久,在8年以后复发的机会便很少了。

缓解期的治疗方法正如诱导缓解的治疗方法一样,目前尚在研究探索阶段,因此方法繁多,并无统一的治疗方案。唯归纳起来,大致上有采用二种或更多种药物轮流使用或多种药物的序贯使用法,其目的都是为防止抗药性之产生;有专用一种药物作为维持治疗者;有在轮流用药的基础上再定期加强治疗所谓重复诱导者;也有在缓解后仍用原联合用药的方法定期重复诱导,以巩固疗效者。

Zuelzer⁽⁴²⁾采用6-MP与MTX的轮回疗法,长期维持。按照他的方法,在急淋患者中,先以强的松及6-MP引起缓解,一个月后停用强的松,继续用6MP 3个月,然后改用MTX,每日口服,连续3个月。此后,每3个月以6MP与MTX轮换一次,在他的连续285个急淋儿童中,生存达5年者有3.5%,是在急性白血病中已发表的大组病人中疗效较好的。

Krivit等人⁽⁴³⁾以MTX、VCR、强的松、环磷酰胺和6-MP 5种药物在缓解期作轮回治疗或序贯治疗,结果发现两组病人缓解期的时间没有明显的差别。

Selawry等人⁽⁴⁴⁾显示在急性白血病儿童中每4天静注或口服一次一剂量MTX(30毫克/米²)作为维持治疗比每日口服小剂量MTX(3毫克/米²)的效果要好。用前一方法的中位缓解期为17个月,而后一种方法仅3.3个月。但很少患者能忍受这样大的剂量,故在采用这种方法作为维持疗法时,很多作者都只采用这种剂量的1/2或1/3。但Djerassi等人⁽⁴⁵⁾却采用更大剂量,他们以MTX 5~30毫克/公斤/日的巨剂量,连续2天静滴,每3~4周重复一次,据说缓解期尤长,在70%儿童中持续缓解达40个月以上,预计中位缓解期为4~5年。但这种疗法尚须配合大量血小板输血等一系列特殊措施,药物消耗量也太大,只能说是一种初步尝试,尚不切合实际应用。

Bernard等人⁽²⁰⁾在急淋儿童中先以较大剂量的强的松(120毫克/米²/日)复合VCR(2毫克/米²/周)引起缓解后,然后以6MP 90毫克/米²/日及MTX 15毫克/米²/周,肌注,长期维持。到一定的时候,再以强的松加VCR,或再加柔毛霉素重复诱导,并鞘内注射MTX。据报告,不少病人的缓解期已达5年或5年以上。

美国St. Jude医院的工作者采用所谓“全面治疗”(“Total therapy”)的治疗方案⁽⁴⁶⁾,在VCR和强的松联合化疗的基础上,再继以一周MTX、6MP、环磷酰胺的强烈联合化疗,再给以头颅和脊柱放射治疗,然后每日给以6MP,每周注射MTX、VCR及环磷酰胺为维持。这样治疗的中位缓解期至少达78周,有的甚至达133~177周而仍在缓解中。

在急粒白血病患者中,诱导缓解和巩固治疗的疗效都比急淋要差。近来缓解期的治疗大多也主张采用周期性的联合化疗,例如Leventhal⁽⁴⁷⁾在急粒患者中先以多种药物联合应用的间歇疗法引起缓解后,仍以原治疗方案给以4个疗程,每疗程间隔10天,作为巩固治疗,以后再以原方案每月治疗一次,所得中位缓解期为257天(16岁以上)及273天(16岁以下)。Burke等人⁽³⁷⁾在用CVC方案治疗急粒引起缓解后,也仍以原方案(ARA-C剂量减少1/3),每隔14天,重复一次,规定自缓解开始后再给以8个疗程,其缓解期为36周或更长于此。

脑膜白血病的防治

在白血病儿童中经化疗已经引起骨髓缓解后，脑膜白血病或中枢神经系统的白血病浸润已成为阻碍治愈、威胁生命的一个主要原因。在1954年以前，脑膜白血病的发病率仅10%，而据最近发表的资料，现已增至50%。这与近年来强烈的化疗使急淋儿童获得骨髓缓解，生命延长有关。因为通常所用的各种化疗药物虽能引起骨髓缓解，但多数不能通过血脑屏障，结果，中枢神经系统成了白血病细胞窝藏、“避难”之处，到一定的时候，这些细胞大量增殖起来，便可发生脑膜白血病，也可反过来浸润骨髓，引起全身性的复发。有一些患者经过4年或6年的长期缓解，还可发生脑膜白血病。在急粒患者中，缓解率和生命的延长虽然不及急淋那样好，但由于近年疗效的提高，现在脑膜白血病也比过去多见。由此可见脑膜白血病的彻底消除至为重要。

为了防止脑膜白血病的发生，有些作者在治疗方案中规定在缓解期除了上述的种种维持疗法或巩固治疗外，还规定了专门针对中枢神经系统的防治措施。但是即使在白血病初次诊断后即开始预防性的鞘内注射MTX，并不能减少中枢神经系统白血病浸润的发病率，但能使其发生延迟⁽⁴⁸⁾。

目前常采用的方法有鞘内注射MTX、头颅脊柱的放射治疗，或静注BCNU，或这些方法的联合应用。最近还有一种口服的试用药乙胺嘧啶。

对脑膜白血病最标准和最常用的方法是鞘内注射MTX，常用剂量为0.5毫克/公斤/次或12毫克/米²/次，每4或5天一次，直至脑脊髓液中的白细胞数降至正常范围内。这种方法当时的疗效很好，能使症状完全消失，脊髓液完全恢复正常，但脑膜白血病的缓解期不是很长，平均在3个月内（范围6~414天）又要复发⁽⁴⁹⁾。但如果用MTX鞘内注射获得缓解后，继续以MTX同样剂量，每6周鞘内注射一次，则缓解期可延长至84~907天，中位缓解期为472天⁽⁵⁰⁾。MTX多次鞘内注射的缺点是在部分病人中（38%）在注射后发生头痛、发热，有的还有呕吐，偶而还有发生严重而持久的末梢神经炎。

在美国St. Jude医院⁽⁵¹⁾，早年他们在以化疗已引起缓解的急淋儿童中，部分给以头颅及脊柱放射治疗（500~1200R⁶⁰Co），另一部份对中枢神经系统不予特殊治疗。结果显示在这两种情况下，神经系统成为白血病复发的首发部位的发病率并无明显差别。治疗组的复发率为30例的53%，中位缓解期11个月，不治疗组的复发率为39例的64%，中位缓解期为10个月。近年他们改变方法，在化疗引起缓解后，继续短期的强烈化疗，同时采用头颅部放疗，剂量也比过去大（2400R⁶⁰Co），再合并MTX 12毫克/米²/次鞘内注射，每周二次，共5次。经这种综合疗法后，疗效明显提高。在经化疗后缓解的30例中有20例的缓解期在报告时已达23~30个月（中位数25个月），而发生神经系统复发的只有3例。与过去的治疗结果相比，这一疗法的疗效显然好多。这种疗法的主要毒性反应是骨髓抑制，在部分病人中不得不暂时把药物剂量减少。少数病人发生粘膜溃疡，部分儿童的发育比正常略差。

在治疗脑膜白血病时，全身性的联合化疗仍是不可缺少的。Sullivan⁽¹⁸⁾推荐用MTX 15毫克/米²，阿糖胞苷30毫克/米²及氮化考的松15毫克/米²，每四天一次，直至脑脊髓液正常时为止。

BCNU因能通过血脑屏障，故静注即可治疗脑膜或中枢神经系统的白血病，可以避免鞘内注射MTX或放射疗法等反应的缺点。但根据前述Rall等人⁽¹⁰⁾的治疗结果，看来其疗效比上述的方法要差。如在脑膜白血病缓解开始后用BCNU（100毫克/米²，静注，每6周一

次) 治疗以预防脑膜白血病的复发, 所得缓解期比鞘内注射 MTX 要短得多, 而与对中枢神经系统不作特殊治疗的缓解期无明显差异⁽⁵⁰⁾ (见表 7)。

表 7 脑膜白血病缓解后采用不同方法治疗的效果比较

药 物	剂 量 和 方 法	例 数	缓 解 期 (天 数)	
			范 围	中 位 数
MTX	12毫克/米 ² , 鞘内, 每 6 周一 次	19	84~607	472
BCNU	100毫克/米 ² , 静注, 每 6 周一 次	15	56+~203	96
不 治 疗		13	77~183	112

乙胺嘧啶可以治疗脑膜白血病最近始见于报告。Geils 等人⁽¹¹⁾曾以这种药治疗一例急性白血病长期缓解后而发生脑膜复发者。首次用量为 75 毫克/日, 4 天后改为 10 毫克/日, 治疗 5 天后即神志清楚, 幻觉消失, 脑脊髓液中细胞自 156 减少至 16。缓解期 7 个月。此后又复发, 再用同药治疗, 仍有效, 缓解期至少在 6 个月以上。此药的优点是使用方便, 毒性也较低, 没有鞘内注射 MTX 及头颅放射治疗的许多缺点。由于这种药物应用时间不长, 报道不多, 需待积累更多经验后方能下适当的评价, 但目前看来, 仍不失为治疗脑膜白血病之一 种简便而有效的新方法。

支 持 疗 法

急性白血病患者的正常造血机能本来已受到损害, 加上现在强烈的化疗, 骨髓抑制往往极为严重, 因之对治疗后常常可能发生的严重出血或感染必须采取积极的防治措施。对血液中血小板过低, 近年来多采用输血小板或浓缩的血小板, 可使出血减轻或停止, 使患者渡过危险时期并能继续接受化疗。一般要求血小板计数能维持在 6 万以上。细胞分离器的应用可得到大量浓缩的血小板而留下其他血细胞和血浆。在应用强烈的化疗时, 患者易得感染, 不但因为血液中成熟粒细胞太少, 且因多数化疗药物都有抑制免疫机制的作用。对这种病人近年有采用输白细胞的方法。适当的抗菌素或抗霉菌药物的应用, 亦属重要。对患者进行隔离以减少来自外界的感染机会。隔离病室或“生活岛”(“Life Islands”)等常有一套特殊的构造设备。不过对这种隔离措施的真正价值, 也有人表示怀疑, 因为很多时候, 感染来源来自病人自己体内。肠道中细菌引起的感染最为多见, 因此有些工作者认为对病人的食物应严加控制⁽⁵²⁾。

白血病的免疫疗法

白血病的免疫疗法目前还在试验阶段。法国 Mathe⁽⁵³⁾在 20 个急淋白血病儿童中, 先用强烈的化疗引起缓解后, 继以卡介苗, 或福马林后改用射线处理过的白血病细胞, 或两者合并作非特异性或特异性的自动免疫疗法。结果, 在 10 个未接受这种免疫疗法的对照病例中, 在缓解开始后的 30 至 130 天内, 都先后复发, 中位复发时间是 70~77 天。但在 20 个接受上述自动免疫疗法的病人中, 在 130 天内复发的只有 9 人, 4 人的缓解期延长至 210~950 天, 还有 7 人在他报告时仍在缓解期中, 当时缓解期已达 1~3 年。他们认为这种自动免疫疗法能使急淋白血病的缓解期延长。

苏联 Skurkovitch 等人⁽⁵⁴⁾报告单独以活的异体(同种不同遗传的)白血病细胞治疗 12 例儿童急性白血病,有 8 例获得血象及临床症状的明显进步,甚至血象缓解。后来他们又以同样方法加上化疗治疗 9 例成人急性白血病,据报告缓解率比单独用化疗的高⁽⁵⁵⁾。

还有一些另散报告白血病患者因采用病毒治疗而病情获得暂时好转者⁽⁵⁶⁾。也有个别病例因并发麻疹而缓解期获得延长者。近来认为聚肌苷酸-聚胞嘧啶酸(Polyinosinic-Polycytidilic acid)有诱发干扰素的作用。Mathe⁽⁷⁾以之治疗尚未完全缓解的急淋白血病,在 18 例中有 8 例获得完全缓解。

上述这些初步报告提示非特异性的或特异性的自动免疫疗法对白血病缓解期或病程的延长或许能起一定的良好作用。但目前临床报告还比较少,是否在重复产生同样效果方面还存在着一些问题。有人认为人类的白血病细胞能够产生特异性的抗原,目前尚无足够证据,因此特异性免疫疗法在临床上试用于白血病尚缺乏坚强的理论基础⁽⁵⁸⁾。白血病的被动免疫疗法目前临床效果尚不够明显。总之,免疫疗法在白血病治疗上的应用,目前还在初步试用阶段,价值还不能十分肯定,但看来还有一些苗头,不失为治疗白血病的一种新途径,很值得进一步探索研究。

这里可以顺便提到骨髓移植的问题,因为这与免疫机制有关。骨髓移植成功的基础是两方组织的完全相合,包括 HLA 系统的白细胞血型。治疗的第一步是先以猛烈的大剂量化疗药物或放射企图完全消灭患者的白血病细胞,这种措施当然同时也不可避免地破坏了正常的骨髓组织,故随即输入在免疫学上完全相合的大量正常骨髓,并配合应用适当的免疫抑制剂以对抗可能存在的不相合的组织抗原引起的免疫反应。这样,输入的正常骨髓组织在患者体内能够增生以代替原来的白血病细胞,并可能具有消灭残存白血病细胞的能力。但这种方法除了技术上的问题外,更成问题的是这种病人的白血病虽然暂时获得“治愈”,但几乎可以肯定在几个月之内仍要复发,其疗效还远赶不上目前的化疗方法。在这种情况下,白血病的复发不一定是由于体内残存的白血病细胞重又繁殖引起,很可能是体内某些引起白血病的因素并不因骨髓移植而消除,现在又促使输入的正常细胞转变成白血病细胞。所以骨髓移植的疗法并不能根治白血病。这种疗法还需更深一步地探索研究,同时也说明研究白血病的病因和发病机制的重要性。

最后,这里不妨提一下胸腺切除作为急性白血病治疗方法之一的问题,因为胸腺也是与免疫机制有关的一个器官。在新生的易感白血病的小鼠中,在各种实验条件下,胸腺切除确实能明显地减低白血病的发病率。因此也曾有人考虑过在白血病病人中作胸腺切除手术是否对病人亦能起治疗作用。但实践显示无论在急淋或其他型的急性白血病病人中,胸腺切除既不能引起缓解,也不能使病程延长⁽⁵⁹⁾。

总 结

从上述的一些情况可以看出近年国外白血病治疗上的进展是飞速的,成就也是很大的。由于情况是在不断地变化,很难预测此刻或明天又有那些重要的新成就。然而不断了解这些新的发展,对我们研究和攻克白血病将是有裨益的,所谓他山之石,可以为磋。

(本文作者:郁知非医师)

参 考 文 献

1. Burchenal, J. H.: Chemotherapy for leukemia and lymphoma, *Postgrad, Med.* 48:164, 1970.
2. Leikin, S. L. et al: Varying prednisone dosage in remission induction of previously untreated childhood leukemia, *Cancer* 21:346, 1968.
3. Fernbach, D. J.: Chemotherapy for acute leukemia in children: Comparison of cylophosphamide (NSC-26271) and 6-mercaptopurine (NSC-755), *Cancer Chemother. Rep.* 51:381, 1967.
4. Levin, R. H., et al.: Treatment of acute leukemia with methyl glyoxal-bis-guanyldrazone (methyl GAG), *Clin Pharmacol. Ther.* 6:31, 1965.
5. Jacquillat, C., et al.: Rubidomycin: a new agent active in the treatment of acute lymphoblastic leukemia, *Lancet* 2:27, 1966.
6. Jacquillat, C., et al.: Rubidomycin treatment of acute lymphoblastic leukemia, *Path. Biol. (Paris)* 15:913, 1957.
7. Wang, J. J., et al.: Therapeutic effect and toxicity of adriamycin in patients with neoplastic disease, *Cancer* 28:837, 1971.
8. Whitehouse, J. M. A., et al.: Adriamycin in the treatment of acute leukemia, *Brit. Med. J.* 1:482, 1972.
9. Ho, P. K., and Poore, G. A.: Experimental antitumor activity of crystalline L-asparaginase from *E. Coli* B., *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 10:39, 1969.
10. Rall, D. P., et al.: 1, 3-Bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 4:55, 1963.
11. Geils, G. F., et al.: Treatment of meningeal leukemia with pyrimethamine, *Blood* 38:131, 1971.
12. Hellmann, K., et al.: Preliminary clinical assessment of I. C. R. F. 159 in acute leukemia and lymphosarcoma, *Brit. Med. J.* 1:822, 1969.
13. Mathé, G., et al.: Methoxy-9-ellipticine lactate, II. Clinical screening: its action in acute myeloblastic leukemia, (Abstract), *Blood*: 38:391, 1971.
14. Clarkson, B. D, and Fried, J.: Changing concepts of treatment of acute leukemia, *M. Clin. of North America* 55:561, 1971.
15. Skipper, H. E.: Kinetic considerations associated with therapy of solid tumors, in *The proliferation and Spread of Neoplastic Cells*, Baltimore, Williams and Wilkins, 1968, p213.
16. Ernst, P., and Killmann, S. A.: Perturbation of generation cycle of human leukemic blast cells by cytostatic therapy in vivo: effect of corticosteroids, *Blood* 36:689, 1970.
17. Rall, D. P., et al.: Commentary. Possible approaches to selective toxicity: new concepts in cancer chemotherapy, *Cancer Chemother. Rep.* 51:247, 1967.
18. Sullivan, M.P.: Current management of acute leukemia in children, *The Cancer Bulletin* 24:12, 1972.
19. Mathé, G.: Acute leukemia treatment, *Cancer Res.* 27, Part I:2565, 1967.

20. Bernard, J., and Boiron, M.: Current status: treatment of acute leukemia, *Seminars in Hemat.* 7:427, 1970.
21. Tallal, L., et al.: L-asparaginase in 111 children with leukemias and solid tumors, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 10:92, 1969.
22. Traggis, D. G., et al.: Cytosine arabinoside in acute leukemia of childhood, *Cancer* 28:815, 1971.
23. Frei, E., The effectiveness of combinations of antileukemic agents in inducing and maintaining remission in children with acute leukemia, *Blood* 26:642, 1965.
24. Brudbaker, C. A., et al.: Induction of remission in acute leukemia with prednisone and intravenous methotrexate, *J. Pediat.* 73:623, 1968.
25. Perrin, J. C. S., et al: Intravenous methotrexate (amethopterin) therapy in treatment of acute leukemia, *Pediatrics* 31:833, 1963.
26. Bernard, J., et al.: Rubidomycin in 400 patients with leukemia and other malignancies, abstracts of the simultaneous sessions, XII. Congress, Int. Soc. Hemat. P. 5, 1968.
27. Mathé, G.: Acute lymphoblastic leukemia treated with a combination of prednisone, vincristine and rubidomycin, value of pathogen free rooms, *Lancet* 2:380, 1967.
28. Henderson, E. S.: Combination chemotherapy of acute lymphocytic leukemia of childhood, *Cancer Res.* 27, Part I:2570, 1967.
29. Medical Research Council: Treatment of acute leukemia in adults: comparison of steroid and mercaptopurine therapy alone and in conjunction, *Brit. Med. J.* 1383, 1966.
30. Vogler, W. R., et al.: Comparison of methotrexate with 6-mercaptopurine-prednisone in treatment of acute leukemia in adults, *Cancer* 20:1221, 1967.
31. Ellison, R. R., et al., Arabinosyl cytosine: a useful agent in the treatment of acute leukemia in adults, *Blood* 32:507, 1968.
32. Thompson, I., et al.: Combination therapy of adult acute myelogenous leukemia: Experience with the simultaneous use of vincristine, amethopterin, 6-mercaptopurine and prednisone, *New England J. Med.* 273:1302, 1965.
33. Henderson, E. S.: Treatment of acute leukemia, *Ann. Int. Med.* 69:628, 1968.
34. Gee, T. S., et al.: Combination therapy of adult acute leukemia with thioguanine (TG) and 1-beta-D-arabinofuranosyl cytosine (CA), *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 9:23, 1968.
35. Bodey, G. P., et al.: Therapy of acute leukemia with the combination of cytosine arabinoside and cyclophosphamide, *Cancer Chemother. Rep. Part I*, 54:255, 1970.
36. Crowther, D., et al.: Combination chemotherapy using L-asparaginase, daunomycin and cytosine arabinoside in adults with acute myelogenous leukemia, *Brit. Med. J.* 4:513, 1970.
37. Burke, P. J., et al: Attempted recruitment to leukemic myeloblasts to proliferative activity by sequential drug treatment, *Cancer* 28:830, 1971.
38. Saunders, E. F., et al.: Sequential therapy of acute leukemia in childhood, *J. Pediat.* 70:632, 1967.
39. Freireich, E. J., et al.: III. Quadruple combination therapy (VAMP) for acute lymphocytic leukemia of childhood, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 5:20, 1964.

40. Hersh, E. M., et al. Acute leukemia: therapy, immunocompetence, immunosuppression and prognosis, *New England J. Med.* 285:1211, 1971.
41. Guyer, R. J., et al.: Combination chemotherapy in acute myeloblastic leukemia, *Brit. Med. J.* 1:231, 1971.
42. Zuelzer, W. W.: Implications of long-term survival in acute stem cell leukemia of childhood treated with composite cyclic therapy, *Blood* 24:477, 1964.
43. Krivit, W., et al.: Maintenance therapy in acute leukemia of childhood, comparison of cyclic vs. sequential methods, *Cancer* 21:352, 1968.
44. Selawry, O. S., et al.: New treatment schedule with improved survival in childhood leukemia, *J. A. M. A.* 194:75, 1965.
45. 引自文献 18.
46. George, P., et al.: A study of "total therapy" of acute lymphocytic leukemia in children, *Tenn. J. Pediat.* 72:399, 1968.
47. Leventhal, B.O. and Henderson, E.S.: Therapy of acute leukemia with drug combinations which include asparaginase, *Cancer* 8:825, 1971.
48. Melhorn, D. K., et al.: Studies on the use of "prophylactic" intrathecal amethopterin in childhood leukemia, *Blood* 36:55, 1970.
49. Sullivan, M. P., et al.: Clinical investigations in the treatment of meningeal leukemia: radiation therapy vs. conventional intrathecal methotrexate, *Blood* 34:301, 1969.
50. Sullivan, M. P., et al.: Remission maintenance therapy for meningeal leukemia: intrathecal methotrexate vs. intravenous bis-nitrosourea, *Blood* 38:680, 1971.
51. Aur, R. J. A., et al.: Central nervous system therapy and combination chemotherapy of childhood lymphocytic leukemia, *Blood* 37:272, 1971.
52. Loisseau-Marolleau, M. P.: Infection and acute leukemia (139 cases): role of neutropenia and immunodepression, respective role of endogenous flora and exogenous contaminations, (Abstract), *Blood* 38:536, 1971.
53. Mathé, G.: Approaches to the immunological treatment of cancer in man, *Brit. Med. J.* 4:7, 1969.
54. Skurkovitch, S. V., et al.: Active immunization of children suffering from acute leukemia in acute phase with live allogenic leukemic cells, *Nature (London)* 223:509, 1969.
55. Skurkovitch, S. V., et al.: Active immunization with allogenic leukocytes in patients with acute leukemia, the treatment being combined with chemotherapy, (Abstract), *Blood* 37:118, 1971.
56. Wheelock, E. F. and Dingle, J. H.: Observations on the repeated administration of viruses to a patient with acute leukemia, a preliminary report, *New England J. Med.* 271:645, 1964.
57. Mathé, G., Immunological approaches of leukemia treatment, *Ann. Inst. Pasteur* 122:855, 1972.
58. Old, L. J., et al.: Serologic approaches to the study of cancer in animals and in man, *Cancer Res.* 28:1288, 1968.
59. Jiji, R. M., et al.: Failure of thymectomy to alter the subsequent course of human acute leukemia in drug-induced remission, *Blood* 26:142, 1965.

肝炎相关抗原的研究概况

传 染 病 科

近年来肝炎相关抗原 (Hepatitis Associated Antigen) 的发现推动了肝炎研究的进展, 改变了对肝炎的一些传统概念, 使肝炎的病原学、流行病学、临床学等方面出现了新的面貌, 为今后更好地防治肝炎开辟了良好的前景。本文简要介绍肝炎相关抗原的发展概况, 理化性质和检测方法, 感染性及传播途径, 以及肝炎相关抗原和流行病学、临床学的关系。其中有些问题已获得一致的看法, 但在不少问题上还存在争论, 许多问题有待进一步的研究和证实。

发现经过及概况

1963年, Blumberg 及其同事在用琼脂扩散法研究人类血清中异型脂蛋白的过程中, 偶然在一个澳大利亚本地人的血清中发现一种抗原, 能和一个曾经多次输血的血友病病人的血清起沉淀反应。这个抗原的性质当时还不清楚, 因而称之为澳大利亚抗原, 简称 Au 抗原。以后继续研究发现 Au 抗原在白血病病人, 先天性痴呆的儿童, 瘤型麻疯以及病毒性肝炎病人中较为多见。1968年, 日本大河内和村上在输血后肝炎病人的潜伏期和急性期血清中测到 Au 抗原, 首次证实了 Au 抗原和急性肝炎之间的关系。差不多在同一时期, Prince 从血清性肝炎病人的血清中检得一种抗原, 而在传染性肝炎病人的血清中则均不能检到, 他称这种抗原为血清性肝炎抗原, 简称 SH 抗原。以后随着检测方法的不断改进, 更多的学者从肝炎病人体内检出 Au 抗原, 肯定了 Au 抗原和长潜伏期肝炎的伴随关系。

Bayer 等(1968)首次在电子显微镜下观察到 Au 抗原是直径 200 Å 的球形颗粒。Millman 等(1969)应用免疫荧光法在肝炎病人的肝细胞核内及核的周围找到 Au 抗原。Wright 等(1969)自慢性肝炎和坏死后肝硬化病人的血清中检得 Au 抗原, 并发现在慢性肝炎中, Au 抗原可持续数周、数月以至数年, 甚至在肝硬化时仍可存在。最近的研究, 在原发性胆管性肝硬化、新生儿肝炎、原发性肝细胞癌和结节性多动脉炎的病人中也有 Au 抗原存在。此外, 在 Au 抗原的补结试验呈抗补体的病例, 血循环中可检出抗原—抗体复合物, 有人认为这种抗补体现象对治疗和预后可能有一定意义。

最近还发现了一些 Au 抗原的亚型, 这些亚型的临床、流行病学和免疫学意义正在探索中。

在 Au 抗原的研究中, 不同学者给予不同的命名, 实质上是同一个抗原。由于名称混杂, 1970年国际肝炎学术会议建议统一应用“肝炎相关抗原”(Hepatitis Associated Antigen, 简称 HAA) 这个命名。关于各杂志中所见的命名如表 1。

表1 肝炎相关抗原的各种命名

命 名	简 写	命 名	简 写
澳大利亚抗原	Au 抗原	澳大利亚/血清性肝炎抗原	Au/SH抗原
血清性肝炎抗原	SH 抗原		
澳大利亚抗原(1)	Au(1) 抗原	肝炎相关抗原	HAA
肝炎抗原	HA	乙型肝炎抗原	HB _{Ag}

理化性质和检测方法

HAA 的理化性质

一、形态：HAA 阳性血清经蔗糖密度梯度超离心法提纯后，在电子显微镜下观察，可见到三种不同形态的颗粒：

1. 小颗粒 为直径 200 Å 左右的球形颗粒，其表面为直径 30 Å、呈对称的多边形分布的亚基。大部分颗粒是空心的，在视野中所见到的颗粒大多属于这一类型。

2. 杆状颗粒 直径也是 200 Å 左右，但长度可自 500 Å 至 2300 Å 不等，有机溶剂可使其分离。

3. 大颗粒 也称 Dana 颗粒，为直径 400—450 Å 的大球形颗粒，由一个较为致密的核心和两层外壳所构成，在视野中这种颗粒的数量较少。

以上三种颗粒都可被抗 HAA 的抗体所凝集。目前较多的学者认为大颗粒是完整的肝炎病毒而小颗粒和杆状颗粒是来自病毒表面的外壳。在阳性血清中，HAA 颗粒的数量可达 10^{13} 。

二、密度：用氯化铯梯度测量，其密度为 1.20—1.24，经醚处理后增至 1.26—1.29。

三、化学成分：HAA 颗粒中主要含蛋白质及少量类脂质。最近，Jóźwiak 等测定经浓缩、提纯的 HAA 中，约含有 5% 的 RNA。随后，Millman、Brozoko 等的研究也证实了这一结果，进一步揭示了 HAA 和病毒之间的密切关系。

四、稳定性：HAA 性质稳定，在 $60^{\circ}\text{C} > 1$ 小时， $27^{\circ}\text{C} > 6$ 个月， $-20^{\circ}\text{C} > 20$ 年， $\text{pH} 2.7 > 3$ 小时，醚、乙醇 > 2 小时 (27°C)，其形态及抗原性均不受影响。 60°C 4 小时， $\text{pH} 2$ 中 3 小时，其感染性无变化。 60°C 10 小时或煮沸 20 分钟可使其感染性破坏。紫外线 $8-12 \text{ mWs}^{-1} \text{ cm}^{-2}$ 可使其感染性减低。

综上所述，HAA 是否就是一种肝炎病毒，或是病毒的一部分，或是病毒与病毒空壳的混合体，目前还存在争论。虽然从它的形态、大小、化学组成、稳定性和感染性来看，都符合一个小病毒的特点，但在组织培养成功以前，还不能作出肯定的结论。

HAA 的检测方法

一、定性测定方法

1. 琼脂双相扩散：是一种最简便易行的检测方法，应用较普遍，可检测抗原或抗体。缺点是敏感度差，所需时间长，一般 1—3 天才能报告结果。

2. 对流免疫电泳：本法优点是简便、迅速，敏感度较高，可同时检测 HAA 抗原和抗体，其敏感度较琼脂扩散法高 2—10 倍，略低于补体结合试验。本法特别适用于大规模的检

查, 如血库对助血员的筛选。

3. 补体结合试验: 是一个敏感度很高的检测方法, 并可定量测定 HAA 抗原和抗体。缺点是操作复杂, 有时可出现抗补体现象。

4. 血凝试验和血凝抑制试验: 简单、迅速、敏感度高, 可在两小时内完成。血凝试验特别适用于检测 HAA 抗体, 其敏感度较补结试验高100倍, 较琼脂扩散法高2000倍, 与放射免疫法相似。血凝抑制试验多用于检测 HAA。

5. 放射免疫: 敏感度、准确度极高, 但操作复杂, 需时间长(5—6天), 需要特殊的设备, 目前只能供研究之用, 不适于常规检查或大规模普查。

6. 乳胶凝集试验: 敏感度极高, 简便、迅速超过目前所有检测方法, 可在两分钟内报告结果。缺点是可能出现假阳性。

二、定量测定方法

在研究中有时需要定量测定 HAA 及其抗体, 除上述补结、放射免疫等法外, 尚有简单辐射扩散法、通电免疫扩散法等。

三、定位测定方法

常用的有荧光抗体法, 应用荧光抗体可检出肝、脾、骨髓等组织中的 HAA。

表2 几种主要检测方法的比较

方 法	敏 感 度	简 易	迅 速
琼 脂 双 相 扩 散	+	卅	+
对 流 免 疫 电 泳	卅	卅	卅
补 体 结 合 试 验	卅	卅	卅
血 凝 试 验	卅	卅	卅
放 射 免 疫	卅	+	卅
乳 胶 凝 集 试 验	卅	卅	卅

感染性和传播途径

Barker 等用补结滴度仅为 1:10 的 HAA 阳性血浆, 经不同倍数稀释后给“志愿者”注射, 结果如表 3:

从表 3 可见, 注射稀释 10,000 倍的 HAA 阳性血浆, 可发生黄疸型肝炎, 注射稀释 10,000,000 倍的血浆, 仍可引起亚临床型肝炎。说明即使现代检测技术所无法测出的微量 HAA, 仍然具有感染性。

目前有很多资料证明 HAA 是一种引起人类肝炎的病原, 如:

一、在成人的急性肝炎的血液中, 30—60% 可检出 HAA, 而在一般人群中 HAA 的检出率为 1—5%。

二、注射含 HAA 的血液或血液制品, 可引起 HAA 阳性肝炎。

三、从 HAA 阳性肝炎病人的血清中分离出病毒样的颗粒。

表3 注射不同稀释度的HAA+血浆后的肝炎发病率和HAA阳性率

血浆稀释度	注射人数	发生肝炎		不发病		HAA+总人数
		人数	HAA+数	人数	HAA+数	
10°	37	22	20	15	5	25
10 ⁻³	5	2	2	3	1	3
10 ⁻⁴	5	1	1	4	2	3
10 ⁻⁵	5	0	0	5	2	2
10 ⁻⁶	5	0	0	5	3	3
10 ⁻⁷	5	0	0	5	2	2
10 ⁻⁸	5	0	0	5	0	0

四、用萤光抗体法从肝炎病人的肝细胞内检测到HAA。

关于HAA的传播途径，目前知道的有如下几方面：

一、经注射感染 综合四份研究资料表明，在接受过1个单位以上的HAA阳性血的输血病人中，65%发生输血后肝炎。Barker的研究资料，注射1毫升HAA阳性血浆，可使59%的受血者发生黄疸型肝炎。目前一致认为注射含有HAA的血液或血制品，极易感染乙型肝炎。除输血或注射血制品以外，使用被污染的针筒和针头，可能也是一个重要的感染途径。

此外，最近还有人报告在“纹身”以后发生HAA阳性肝炎。

二、经口感染 多年来认为乙型肝炎（血清性肝炎）只能经注射途径而感染的传统概念，由于Krugman等人的研究而得到纠正。近年来许多流行病学资料支持HAA可不经注射途径而传播，如在肯定没有注射史的成年人肝炎中，HAA阳性率高达10~50%；健康献血员中HAA抗体的阳性率可高达15~20%（放射免疫法）；在血清性肝炎的接触者当中，有显著的肝炎流行；以及HAA在同一家庭内传播的报告。

在经口感染中，粪—口传播可能是一个最主要的途径。最近报告，分别从HAA抗原血症患者的粪便、尿液和胆汁中检测到HAA。病人的排泄物中证实HAA的存在，这不仅有力地支持经口感染的可能，而且具有重要的流行病学意义。

值得注意的是，在Krugman的实验中，经口感染的剂量要比经注射感染的剂量大50倍，说明病原体经口感染时，其感染性明显减低。

三、经吸血昆虫感染 如上所述，注射微量的感染性血浆即可引起感染的事实，使人们对HAA通过吸血昆虫的叮咬而传播的可能性不能不予以认真的考虑。Prince从肯尼亚、乌干达、尼日利亚等非洲国家捕获的蚊体中检出HAA，因而提出：在热带地区肝炎的流行中，蚊虫可能起到病毒携带者的作用。对这个问题也有持不同的意见，因而“经吸血昆虫传播”还需要更多的观察。

四、经胎盘感染 Keyes等在22例妊娠期罹患肝炎的产妇中，2例新生儿HAA阳性，其中1例新生儿的脐带血也是HAA阳性，因而认为HAA可通过胎盘血循环而传给胎儿。与此相反，London、Smithwich、Skinhøj等人曾作了大量的检查，均未能在脐带血中证实

HAA 存在。因之也有人认为，HAA 可能是分娩过程中通过吞咽羊水或母血或皮肤擦伤而传给胎儿的。总之，HAA 经胎盘感染胎儿，目前还缺乏足够的证据。

五、其他途径 文献中尚有报告经飞沫、性交等途径而感染 HAA 阳性肝炎，但观察例数不多，难以定论。

HAA 的临床研究

一、急性肝炎

经过许多人的研究观察，包括 Blumberg、Prince、Krugman 和 Giles 等的工作，现已肯定了 HAA 和乙型肝炎（血清性肝炎或长潜伏期肝炎）的关系。Krugman 等在一组 40 例输血后肝炎中，97% 患者检得 HAA，而在 41 例传染性肝炎或短潜伏期肝炎中，则全部为 HAA 阴性。

应用补结试验检测急性肝炎病人血清中的 HAA，常在转氨酶升高前数天至数周即呈现阳性。急性肝炎时，HAA 的血中存在常呈短暂性，大多数患者于症状消失或肝功能恢复正常之前消失，有些患者可短至仅有 1~2 天，少数患者可持续存在达数月或数年。Krugman 观察到：儿童的肝炎中，黄疸型病例多呈 HAA 短暂阳性（占 93%），而无黄疸型病例较多呈持续阳性（占 56%）。

急性肝炎发病第 1 周内的血清阳性率最高，其后随病程的增长，阳性率逐渐降低。如 Givan 等对 123 例急性肝炎在发病后不同时期 HAA 的检出率如表 4。

表 4 急性肝炎发病后不同时期 HAA 的检出率

	1—10天	11—20天	21—30天	30天以上
检查病例数	20	39	40	119
HAA + 例数	12	23	15	36
%	60	59	37	30

关于急性肝炎中 HAA 的检出率各家报告相差悬殊，从 0% 至 98% 不等，一般多在 30~60%。影响 HAA 检出率的因素有：

(1) 采取标本的时间和次数 急性期早期的检出率远较急性期后期和恢复期为高，多次采取标本较单次为高。

(2) 检测方法的敏感度。

(3) 一般在儿童患者中以传染性肝炎多见，而在成人患者中以血清性肝炎多见。

(4) 地区差别和流行类型

二、慢性肝炎

病毒引起的慢性肝炎有两种主要类型——慢性迁延性肝炎和慢性活动性（进行性）肝炎，慢性迁延性肝炎可发生于急性病毒性肝炎之后，也可起病隐袭而临床上未被察觉。主要症状是乏力不适，肝肿大，肝功能轻度异常，肝活检示轻度组织学变化，预后良好。慢性活动性肝炎发病多隐袭，肝功能明显异常，除肝脾肿大外还有其他多系统受累的表现，组织学上显示肝脏广泛坏死，常发展为肝硬化，预后不良。HAA 的发现为研究病毒在急性肝炎发展为慢性肝病中所起的作用提供了方便。

在美国，慢性活动性肝炎中 HAA 的检出率为 10~25%。和急性肝炎血清中 HAA 的短暂出现相反，在慢性肝炎中，HAA 常持续存在数月或数年，有时可呈间歇性。临床上，Shulman、Krugman 等都认为在 HAA 的滴度和肝炎的严重程度之间没有一致的关系。Dudley 和 Sherlock 等进一步观察到，在 HAA 持续阳性的病例中，以健康携带者的 HAA 滴度最高，迁延性肝炎次之，慢性活动性肝炎最低。而在急性肝炎中则以暴发型肝炎的 HAA 滴度最低，因而认为 HAA 的滴度和肝细胞损害的程度成反比。

在慢性肝炎病人中检出 HAA，提示慢性病毒感染可能是某些慢性肝炎发病的一个重要因素。Sherlock 等曾对 17 例 HAA 阳性的慢性肝病患者进行系统的追踪观察，最长的达 9 年。在这组病人中看到了急性肝炎→慢性活动性肝炎→肝硬化→原发性肝癌的发展过程，在这期中，HAA 持续阳性。

有些慢性活动性肝炎，除肝功能异常外，常伴有内分泌紊乱和多系统病变，如关节痛、皮疹、溃疡性结肠炎，血中球蛋白增高，出现平滑肌抗体、抗核因子及狼疮细胞，因而许多学者倾向于把慢性肝炎看作一种自家免疫性疾病。

最近，在慢性活动性肝炎中自家抗体和 HAA 之间关系的研究中，Wright、Vischer 等均发现 HAA 和自家抗体之间的相互排斥现象，即在 HAA 阳性的慢性活动性肝炎，其自家抗体大多阴性；反之，HAA 阴性病人其自家抗体多呈阳性，且有较高的滴度。据此，许多学者建议，根据 HAA 的存在与否将慢性活动性肝炎分成两大类型：HAA 持续阳性的慢性活动性肝炎，是病毒性肝炎的继续；HAA 阴性慢性活动性肝炎，属于自家免疫性疾病（表 5）。这种分类是否具有治疗上和理论上的意义，有待今后更多的观察。

表 5 两种不同类型的慢性活动性肝炎

	HAA 阳性	HAA 阴性 (狼疮样肝炎)
年 龄	较 年 长	较 年 轻
性 别	男 性 多	女 性 多
急 性 肝 炎 史	常 有	常 无
其 他 器 官 疾 病	少 见	常 见
自 家 抗 体	少 见	常 见
高 球 蛋 白 血 症	中 度 增 高	显 著 增 高
地 区 分 布	地 区 不 一	无 显 著 差 异
对 皮 质 激 素 的 反 应	不 明	良 好
予 后	不 明	不 良

三、原发性肝癌

临床上常见到原发性肝癌可在肝炎后性肝硬化基础上发展起来。最近，作为原发性肝癌的诊断技术——甲种胎儿蛋白 (AFP) 的发现，使病毒性肝炎和原发性肝癌之间的关系更易于观察。Sherlock 等观察到 4 例原有肝硬化基础上发生肝癌的病人，HAA 均为阳性。其

后, 这一研究扩展到很多国家和地区。在原发性肝癌病人中 HAA 的阳性率各地不同, 希腊为 31%, 乌干达为 40%, 塞内加尔为 42%, 新加坡为 2.6%, 西班牙为 35%, 智利为 60%, 日本为 20%, 我国台湾省为 80%。

在非洲和东南亚地区, 病毒性肝炎和原发性肝癌都是多发病, 这些地区原发性肝癌也常伴有较高的 HAA 阳性率, 这提示病毒性肝炎可能是肝细胞癌的一个重要前驱因素, 虽然不是唯一的因素。

关于从病毒性肝炎发展为原发性肝癌的发病机制, 目前有两种假说:

(1) 认为急性病毒性肝炎经慢性活动性肝炎, 发展为巨结节型肝硬化, 最终从一个再生结节形成癌变。

(2) 认为肝炎病毒可能有致癌性能。Hirschman 等从浓缩的 HAA 中发现从属于 RNA 的 DNA 聚合酶, 提示肝炎病毒可能是一种致癌病毒。

四、输血后肝炎

日本大河内等首先发现输入 HAA 阳性血后可发生输血后肝炎。其后的许多研究证实了这种关系。Gocke 观察了 42 名接受 HAA 阳性血的病人, 至少有 22 名发生急性肝炎, 均有典型的临床症状和肝功能异常。日本报告的输血后肝炎的发病率更高。

据估计, 美国每年发生明显的黄疸型肝炎 30,000 人, 无黄疸型约为此数字的 3~5 倍, 每年死于肝炎者 1,500~3,000 人, 这些病人中的相当数量是由于输入含有 HAA 的血所致。如果在全国助血员实行常规的 HAA 检查, 不再输 HAA 阳性的血, 估计可防止 37% 的输血后肝炎, 亦即每年可减少 11,000 名黄疸型肝炎、40,000 名无黄疸型肝炎和 500~1,000 名的死亡。

因此, 对所有助血员作常规的 HAA 检查, 必然将降低输血后肝炎的发病率, 但不能完全杜绝输血后肝炎。因为:

(1) 检测方法的敏感性还不够。有人估计琼脂扩散法仅能检出 20~40% 的 HAA 携带者, 而补结法可检出 40~80%。高度敏感的检测方法可检出更多的 HAA 阳性助血员。

(2) HAA 阴性的血也可引起肝炎。Gocke 报告 126 例接受 HAA 阴性血的病人中, 8 例发生肝炎 (6%)。说明在助血员中除了 HAA 阳性的肝炎病毒外, 尚有其他肝炎病毒存在。

五、妊娠期间的 HAA 阳性肝炎

妊娠期间的 HAA 阳性肝炎或抗原血症具有重要的流行病学意义。因为一方面可能发生新生儿肝炎, 另一方面婴儿可产生免疫耐受, 随后长期携带抗原。

Gillespie, Turner, Schweitzer 都曾报告妊娠后期的 HAA 阳性肝炎可引起新生儿 HAA 阳性肝炎或抗原血症。有认为分娩时 HAA 阳性的母亲所生出的婴儿, 40% 在 6 个月内成为 HAA 阳性。但也有许多妊娠中患 HAA 阳性肝炎而其婴儿没有一个患肝炎的报告。不论怎样, 在 HAA 阳性的母亲的分娩过程中, 应该尽可能避免婴儿擦伤皮肤或吸入母亲的感染性血液, 婴儿出生后不要吃母乳, 但可以不把婴儿同母亲分开。

六、HAA 携带者

HAA 阳性的急性肝炎患者, 大部分在发病后 4 周内 HAA 从血液中消失, 少数病人当症状和肝功能均已恢复正常, 血中 HAA 仍可继续存在数月至数年。另外还有些病人, 无自觉症状, 肝功能完全正常, 也从没有急性肝炎的病史, 但血中 HAA 持续阳性。这两种人都属于 HAA 携带者, 或称抗原血症。

虽然 HAA 持续存在可见于各种类型的乙型肝炎,但以轻型和亚临床型最为多见。HAA 携带者带 HAA 的时间有很大差异, Zuckerman 和 Taylor 报告 1 例健康携带者,带 HAA 已 20 年。

长期的抗原血症者,其肝脏有无病变,这个问题还有争论,意见不一。Prince 对 3 例长期肝功能不正常的 HAA 携带者作肝活检,1 例示慢性肝炎,2 例有轻度组织学变化。Singleton 等从症状、体征、肝功能、肝活检等多方面观察 25 例 HAA 阳性助血员,至少有 20 例患急性或慢性肝炎。因而认为 HAA 阳性的助血员中,大部分有肝脏病变。但许多人不同意他的看法,如 Banke 对 18 名 HAA 阳性的丹麦助血员作了肝活检,17 例无明显组织学变化。Reinicke 等在 24 名 HAA 阳性助血员中,12 例活检标本均属正常。Weinbren 等认为长期的抗原血症,可能伴随不同程度的肝脏组织学变化,这种变化的程度可自极轻的炎症细胞浸润到慢性活动性肝炎、肝硬化。

免疫缺乏常伴有持久的抗原血症,如先天性痴呆、瘤型麻疯、白血病、慢性肾功能衰竭、糖尿病等病人以及应用皮质激素的病人,由于免疫机能低下或受到抑制,血中很易出现 HAA。免疫缺乏的 HAA 携带者和前述的“健康”携带者不同,在临床上常表现为轻型或无黄疸型肝炎,且常为其原发病所掩盖而不易察觉。

感染 HAA 后的转归(如图 1)。为什么在感染 HAA 以后,有些人迅速自血液中消失,而有些人则成为长期的抗原血症?这个问题还缺乏充分的认识,年龄、感染的剂量和途径、机体的免疫反应可能都有关系。目前认为肝病的严重程度和抗原血症无关,相反,越是轻型的无黄疸型患者,更易于形成抗原血症。

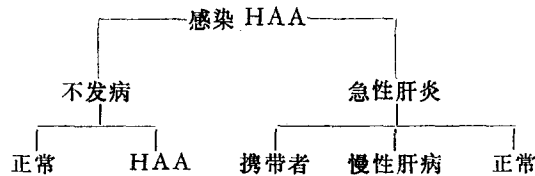


图 1 感染 HAA 后的不同转归

一般人群中 HAA 携带者的阳性率有明显的地区差别。北美、北欧、西欧地区一般人群和助血员中携带者的阳性率 $< 1\%$, 非洲及东南亚热带地区多 $> 5\%$ 。有关各地区、国家中一般人群或助血员的携带率的资料综合如表 6。

表 6 各地区人群中 HAA 携带率

地 区	组 别	人 数	HAA 阳性率 %
美 国	一 般 人 群	2,412	0.1
纽 约	助 血 员	85,539	0.09
加 拿 大	助 血 员	193,105	0.15
丹 麦	助 血 员	10,000	0.18
瑞 典	助 血 员		0.46

挪 威	助 血 员	3,162	0.16
德 国	助 血 员	2,053	0.8
法 国	助 血 员	18,046	0.41
英 国	助 血 员	105,724	0.08
南 斯 拉 夫	助 血 员	2,080	4.08
土 耳 其	助 血 员	1,842	3.2
肯 尼 亚	助 血 员	200	6
加 纳	助 血 员	164	6.7
乌 干 达	一 般 人 群	122	3
新 加 坡	助 血 员	1,632	4.2
香 港	助 血 员	280	1.5
印 度 (德 里)	一 般 人 群	952	0.1
日 本	助 血 员	5,246	1.03

肝炎和机体免疫反应

近年来观察到许多现象证明病毒性肝炎的发病与免疫反应有关，许多人试图用免疫学说来解释肝炎的发病机制。

关于免疫复合物，有人认为当乙型肝炎病毒侵入机体后，可出现如下反应：（1）病毒侵入肝细胞并在其中繁殖，然后抗原从肝细胞内逸出。（2）病毒刺激机体淋巴系统产生抗体。由于抗原和抗体的存在，特别是抗原数量远多于抗体的情况下，易于形成抗原抗体复合物，这种复合物形成后可激活补体，释放血管活性物质（如组织胺），引起平滑肌收缩，血管通透性增高，组织坏死。当免疫复合物在组织内大量沉积时即可导致上述的免疫复合物综合症。

Shulman 认为：在急性或慢性肝炎中出现的多系统损害，如关节痛、肌肉痛、皮疹、荨麻疹、血管炎及高球蛋白血症等，都是抗原抗体复合物的表现。Bulkley 等发现 HAA 阳性慢性活动性肝炎病人中，关节炎和关节痛的发生率很高。Gocke, Barker 等人均观察到 HAA 阳性肝炎病人并发结节性多动脉炎，在血清中检出抗原抗体复合物，且在病变动脉的血管壁上有 HAA、IgM 及 β_2C 沉积。Combes 等还观察到 1 例输血后肝炎并发肾小球肾炎的病人，肾组织的免疫荧光检查显示肾小球内有 HAA、IgG 及补体 C_3 的免疫复合物沉积。

近年来 Sherlock 等人进一步认为：乙型肝炎的发病是病毒和机体的免疫反应（包括细胞免疫和体液免疫）相互作用的结果，其中尤以细胞免疫更为重要。他们提出如下的假说来解释感染了与 HAA 相关的病毒以后的各种临床类型。

与 HAA 相关的病毒进入机体后，迅即进入肝细胞并在其中繁殖，产生更多的病毒颗粒和病毒的外壳 (HAA)，但对肝细胞并无损害。繁殖的病毒可和它的外壳一起逸出肝细胞

外，进入血循环。如果病人有健全的免疫系统，则其B细胞产生抗体，清除血液中的病毒和HAA；T淋巴细胞则将转变为致敏小淋巴细胞，能识别血液和肝细胞内的病毒并与之结合，产生转移因子、变形因子、细胞毒素因子及巨噬细胞游走抑制因子，其结果使病毒消灭而肝细胞亦遭破坏。

如果进入机体的病毒剂量大，活力强，或则虽进入不多，但其繁殖快，结果在一定的潜伏期后，累及大部分的肝细胞。这时如病人的细胞免疫反应强，则所有受感染的肝细胞均被破坏，临床上表现为暴发型肝炎或重型肝炎。如果进入机体的病毒剂量稍小，被破坏的肝细胞亦稍少些，临床上表现为通常所见的急性黄疸型肝炎。如进入的病毒量很少而仅有少数肝细胞受累，则表现为无黄疸型或亚临床型肝炎。上述三种类型，由于病人的免疫反应健全，病毒完全消灭，除少数暴发型外，病人多能完全恢复。

如果T细胞功能差，免疫反应低下，则病毒不断繁殖，而肝细胞亦不受损害，成为一个无症状的带病毒者。

如果T细胞的功能不健全，不能够产生足够的致敏小淋巴或者足量的可溶因子，其结果一部分病毒被消灭，部分肝细胞坏死，但不能将病毒全部消灭，临床表现为轻型或无黄疸型肝炎，由于肝细胞的不断破坏，抗原持续存在，易发展为慢性肝炎，甚或肝硬变。

结 语

肝炎相关抗原的发现，推动了肝炎研究的进展，改变了对肝炎的一些传统概念。肝炎相关抗原阳性的肝炎患者，多数能康复而无后遗症；少数病例可发展成迁延性肝炎、肝炎相关抗原携带者、暴发型致死性肝炎或慢性活动性肝炎。某些慢性活动性肝炎患者可出现肝炎相关抗原阳性的坏死后肝硬变，其中极少数可发展为肝细胞癌。肝炎相关抗原在各地区、各种疾病中的阳性检出率有较大的差异。

Hageman XII 因子，接着又激活内在的凝血系统；（2）组织损伤，在 VII 因子存在的情况下，释放出组织凝血活酶，激活外在的凝血系统；（3）红细胞和/或血小板损伤，释放出磷脂，这种磷脂是内在的和外在的凝血系统专门功能所必须的一种成份，通过这些机制乃最后释放游离的凝血酶进入体循环，因而血液凝固（见图 1）。许多疾病都可造成上述三种损伤类型。此外，在正常情况下，网状内皮系统能保护机体从血管系统中清除纤维蛋白、激活的凝血因子，凝血前质和内毒素，因此，当网状内皮系统受损（如肝脏疾病）时就容易和可能发生 D. I. C. (9)。

表 1 并发 DIC 的疾病

内 科	产 科
癌	胎盘早期剥离
急性白血病	羊 水
感 染	脓毒性流产
细菌性	死胎滞留
革兰氏阴性细菌败血症（内毒素）	泡状胎块
革兰氏阳性细菌败血症	括 宫
钩端螺旋体病	外 科
立克次体	手术，特别在胸腔内脏手术
斑疹伤寒	其 他
病毒性	日 射 病
心肌炎、肺炎	蛇 咬 伤
脑 膜 炎	压伤症候群
暴发性紫癜	巨大血管瘤
急性暴发性肝炎	出血性休克
疟 疾	
血栓性血小板减少性紫癜	
溶血性—尿毒症综合症	
血管内溶血	
不同血型的输血	
恶性高血压	
肝 硬 化	
原发性肺动脉高压	

表 1 记载了能发生 D. I. C. 的各种常见疾病^(8,9,11,18)。D. I. C. 在临床医学各科中均可遇到。

严重的 D. I. C. 常依靠临床特征和少数几种简单的化验便可作出诊断，但当 D. I. C. 缓慢发生时，诊断便较困难⁽¹⁵⁾。正如表 1 所载的许多病因都可并发 D. I. C.，但其严重程度在同类疾病中差异很大，可以是一过性，症状轻微，也可能是暴发性，病情十分凶险急剧；受损范围可大可小，轻者仅影响某一内脏的部分功能，重者则可能影响多数内脏，甚至造成内脏细胞的广泛坏死和功能衰竭。一般说来其严重性乃取决于：（1）凝血促进因子的数量和强度；（2）凝血促进因子进入的途径；（3）凝血发生时基础血管床的情况和（4）纤维蛋白溶解系统活化的速度和程度⁽¹⁹⁾。

一、临床表现

临床上依据凝血出现的时间(几小时至几天,几天至几周或数月各自出现的时间)将D. I. C.分为急性、亚急性和慢性⁽²⁾。D. I. C.最常呈急性经过,亚急性见于癌肿或死胎滞留,慢性则往往发生于癌肿,并可先于原有疾病临床发作前10月出现⁽¹²⁾。尽管D. I. C.的病因各种各样,严重程度有很大不同,但它所产生的临床表现基本相同,有的作者认为在病程中同时出现低血压、出血、贫血、急性呼吸困难、紫绀、腹痛、少尿、甚至惊厥、昏迷乃预告有D. I. C.发生的可能^(1,20)。常见的临床表现有:

1. 休克或低血压:常常在急性疾病状态下出现,可轻可重,可短时出现或呈不可逆发展。目前许多人认为无论何种原因所致休克,D. I. C.的发生是导致不可逆性休克的主因,其结果必然导致毛细血管网灌注障碍,组织缺氧、乳酸酸中毒和静脉回心血量下降,此又进一步使心排出量下降,血压更行降低,并引起一系列后果^(1,21),而且当严重休克时出现的无氧代谢乳酸酸中毒可引起内皮细胞损伤,从而加重D. I. C.⁽⁹⁾,因此D. I. C.与休克之间互为因果。此种现象在败血症时表现得甚为突出⁽¹⁰⁾。一旦休克呈不可逆的发展,此时尽管快速给予治疗,预后仍很差⁽¹⁾。

2. 出血: D. I. C.时许多凝血因子大量被消耗,这时血液检查可发现血小板、和I、II、V、VIII等凝血因子均减少,而且在发生血管内凝血时纤维蛋白溶解(以下简称纤溶)系统往往同时被激活,发生所谓继发性纤溶症,两者都可发生出血,甚至引起严重的内脏出血,成为病人死亡的原因⁽⁹⁾。Colman⁽⁹⁾报告88%病例有出血现象,急性突然出血见于77%病例,而隐袭性出血仅见于14%;出血的部位为:皮肤紫癜或瘀点(63%)、胃肠道(50%)、伤口(44%)、泌尿生殖系统(31%)、血肿(27%)、肺(14%);肺出血表现为呼吸困难、咯血、肺部罗音、胸部X线呈弥散性浸润灶,此常引起死亡。Colman还强调当病人罹患可能发生D. I. C.的疾病时,如果突然出血则往往表明可能已经发生D. I. C.了。在凝血因子严重消耗后的亚急性或慢性D. I. C.时,很有可能发生出血⁽¹⁾。危重病人D. I. C.发生的线索更应提高警惕,如从一静脉穿刺点持续渗血或从几小时前的注射部位发生出血,而且局部损害处也可自发性出现大出血,如从癌肿部位来的出血⁽¹⁾。

3. 栓塞: D. I. C.本质上就是一种广泛的、散在的微血管栓塞症。在初期可能表现为血液动力学障碍和某些主要受累的内脏功能减退,若持续时间较久,由于栓塞而终止了毛细血管灌注,停止了营养输送和乳酸输送,局部很快变酸,组织酶活动停止而呈死亡⁽²²⁾。临床表现有关内脏轻则发生局限性灶性坏死,重则可表现为广泛的、整个脏器的出血性梗死,并引起相应的血管栓塞后果^(1,20)。

4. 贫血: 贫血的发生或由于原已存在的贫血的加重能左右临床症状,包括急性溶血的状况,比如发热、黄疸、腰背痛、血红蛋白尿,亦可仅有肤色苍白逐渐加重和全身乏力^(1,20)。溶血是由于纤维蛋白在微循环沉积而使红细胞破裂所致⁽¹⁶⁾。严重溶血时,红细胞内释放出的凝血物质可加重血管内凝血,裂介的细胞膜的磷脂亦参与凝血过程⁽⁹⁾。

以上临床症状和体征如果同时出现时,是诊断D. I. C.的佐证,但需依靠适当的血液学和凝血检查,才能确立诊断。

二、实验室检查

对于D. I. C.凝血异常的了解需要具有有关凝血机制的现代概念。现在已经知道凝血第三阶段障碍和D. I. C.的发生有着密切的关系。凝血第三阶段简单地讲就是凝血酶和纤维蛋白之间的相互作用。凝血酶是一个蛋白水解酶,作用于纤维蛋白元分子,在这过程中,四种

小分子量纤维蛋白一肽从纤维蛋白元分子中裂解出来，这时凝血酶的作用即告完结。纤维蛋白元分子的大的剩余部分，称为纤维蛋白单体，聚合形成微细凝块，在钙和纤维蛋白稳定因子（XIII 因子）存在的条件下，便形成坚固粗糙的血块。而身体中广泛分布的纤维蛋白溶解质（Plasmin）能消化纤维蛋白和纤维蛋白元，并裂介出抗凝血酶Ⅱ因子（纤维蛋白分解产物），后者具有抗凝血的能力和阻碍凝血第三阶段。在正常血管系统内，血块的形成和溶解之间是保持动态平衡的，在某种致病因子作用下，这种动态平衡失调便出现两种病理过程，假如凝血第三阶段活跃，则大量的凝血因子被消耗，从而发生消耗性凝血症（即 D. I. C.）；相反，纤维蛋白溶解质过多产生和纤溶系统过度活化，则发生原发性纤溶症。D. I. C. 和原发性纤溶之间存在许多类似之处，需要仔细鉴别，因为它们的治疗原则不同，详细鉴别见后。临床上就根据上述基本理论，进行一些实验检查，借以了解机体内凝血或是纤溶的状态，以便作出诊断和指导治疗^(1,9,23)。

凝血象的动态观察对 D. I. C. 的诊断、治疗和预后判断都有一定意义，目前对凝血的检查有众多的试验方法，许多作者认为 D. I. C. 时血小板和凝血因子（Ⅱ、V、Ⅷ及纤维蛋白元）均降低，在血清中能发现纤维蛋白裂介产物，因此这些试验可作为异常凝血的过筛试验^(2,10)。1969年 Ablidgarrd⁽¹⁸⁾总结了前人用于血管内凝血检查的实验室方法，提出了快速过筛试验，但所检查的项目较多（七项），甚有不便之处。Colman 等（1972年）⁽⁹⁾根据他们观察的90例病例，提出以血小板计数、凝血酶元时间和纤维蛋白元定量作为诊断 D. I. C. 的过筛试验，在实际工作中简单易行，一般实验室均有条件测定；此外为了进一步确诊 D. I. C.，Colman 还提出了三种纤维蛋白溶解确诊试验，结合以前的资料，一并介绍。所有这些试验，一般需在输血、输液和给药前采血，以求得到正确数据。

（一）过筛试验：

1. 血小板计数：D. I. C. 时血小板常常下降，这可见于93%病例⁽⁹⁾，其原因为（1）血小板直接受损伤，特别由于内毒素或传染原引起；（2）血小板聚合，并在内皮细胞损伤处凝集；（3）由凝血酶引起的广泛血管内血小板聚合⁽¹⁾。血小板下降的程度取决于血小板的破坏率和骨髓的补偿速度，在急性 D. I. C. 时，血小板可降至极低水平；如果血管内凝血缓慢进行，而且骨髓增生反应良好时，血小板数可能正常，骨髓检查显示多核巨细胞增生⁽¹⁵⁾。但要注意，在白血病或癌肿病人可有肿瘤细胞侵犯骨髓，发生无多核巨细胞性血小板减少症，这使得血小板减少作为诊断和指导治疗失去意义⁽¹⁾。

2. 凝血酶元时间：正常值为 12.0 ± 1.0 秒。D. I. C. 时，由于Ⅱ、V、Ⅷ或X因子减少，使凝血酶元时间延长（纤维蛋白分解产物也可使凝血酶元时间延长）。如果这一试验数值完全正常，则往往提示不存在 D. I. C.，特别是不存在急性 D. I. C.⁽¹³⁾。D. I. C. 时，凝血酶元时间延长见于90%病例，其异常值为 ≥ 15.0 秒，平均异常值为18.0秒⁽⁹⁾。评价此项试验时需有正常人凝血酶元时间作对照，计算方法为：

$$\frac{\text{正常人凝血酶元时间} - 8.7}{\text{所测病人凝血酶元时间} - 8.7} \times 100\%$$

如果百分数在50%以下即为异常。

3. 纤维蛋白元定量：血浆纤维蛋白元能以光度分析法快速测定⁽¹⁾，正常值为 230 ± 35 毫克/100毫升。D. I. C. 时纤维蛋白元常常下降，见于71%病例，其异常值为 ≤ 160 毫克/100毫升，平均值为137毫克/100毫升，低纤维蛋白元含量者往往伴有异常凝血酶元时间、血小板减少以及完全符合或拟为 D. I. C.（42%）的临床症状⁽⁹⁾。急性凝血病时纤维蛋白元可

在短时间内陡降至零，然而纤维蛋白元正常并不能除外 D. I. C. 的诊断，因为有炎症或恶性疾病患者在凝血出现前，可能有正常的纤维蛋白元，而且血浆纤维蛋白元的测定方法也可以测定纤维蛋白（元）分解产物⁽¹⁾。

具备上述三种异常实验结果，即可诊断 D. I. C.，但仅有二种过筛试验异常时，诊断尚需具备以下任何一种纤维蛋白溶解确诊试验的异常⁽⁹⁾。

(二) 纤维蛋白溶解确诊试验：

1. Fi 试验：正常值为 $\leq 1:8$ 滴度，D. I. C. 时 Fi 滴度往往增高（见于 92% 病例），其诊断异常值为 $\geq 1:16$ ，平均异常值为 1:52。Fi 试验和过筛试验密切相关，而且无假阴性，假阴性也很低（6%），只要试剂标准化后，具有最少设备和熟练技术就能立即测定，对于疗效的追踪是有帮助的，因此是一项重要的诊断方法^(9,24)。

2. 凝血酶时间：正常值为 20 ± 1.6 秒，在纤维蛋白元明显下降或纤维蛋白分解产物增多，肝素样物质增加，均可使凝血酶时间延长^(13,20)。D. I. C. 时凝血酶时间延长见于 59% 病例，异常值为 ≥ 25 秒，平均异常值为 27 秒⁽⁹⁾。连续的凝血酶时间检查对于研究凝血酶和纤维蛋白元之间的相互作用是一种相对简单、快速和敏感的方法，这对低纤维蛋白元血症、功能不全性纤维蛋白元血症（是一种纤维蛋白元性质异常表现），抗凝血酶或纤维蛋白分解产物以及尚不知道的其他因子的增加均敏感，因此可作为鉴定肝素治疗的进一步措施⁽¹⁾。但体外试验表明：在纤溶不存在的情况下，纤维蛋白元含量应降至 75 毫克/100 毫升时，才发生异常凝血酶时间，因此当纤维蛋白元含量很低时，凝血酶时间不能作为确诊试验之用⁽⁹⁾。

3. 优球蛋白溶解试验：正常值为大于 120 分。该试验主要检验纤维蛋白溶解元 (Plasminogen) 活化剂的作用，严重纤维蛋白溶解状态，优球蛋白溶解时间必定小于一小时，而 D. I. C. 时呈正常甚或延长⁽¹⁾。

以上三种试验在其他疾病少见阳性，而且 D. I. C. 时 91~97% 病例至少有一种或多种

表 2 弥散性血管内凝血实验室数值

项 目	正 常 值	诊 断 DIC 异常值	DIC 时 平 均 值
过 筛 试 验			
血 小 板 (/cu.mm.)	$250,000 \pm 50,000$	$\leq 150,000$	52,000(93)*
凝 血 酶 元 时 间 (秒)	12.0 ± 1.0	≥ 15.0	18.0(90)
纤 维 蛋 白 元 (毫克/100毫升)	230 ± 35	≤ 160	137(71)
纤 维 蛋 白 溶 解 确 诊 试 验			
Fi 试 验	$\leq 1:8$	$\geq 1:16$	1:52(92)
凝 血 酶 时 间 (秒)	20 ± 1.6	≥ 25	27(59)
优 球 蛋 白 溶 解 时 间 (分)	> 120	≤ 120(42)

* 括号内表示异常病例的百分数

确诊试验阳性⁽⁹⁾。测定纤维蛋白分解产物的其他方法如葡萄球菌凝集试验 (Staphylococcal clumping test) 和鞣酸处理过的红细胞血凝抑制免疫试验也可进行⁽²⁴⁾。过筛试验和确诊试验正常、异常值列于表 2⁽⁹⁾。

至于凝血因子检查还很混乱，V、Ⅷ和Ⅹ因子的数量常减少，但也可正常或显著增高。由于内毒素作用，V和Ⅷ因子可有所增加；也可从先前升高的数值减至正常，而且技术复杂，因此有些作者不主张列为诊断方法⁽⁹⁾。

D. I. C. 的诊断不能依赖单一的实验室试验，而应围绕非常重要的纤维蛋白元——凝血酶相互作用作凝血的综合研究，且要和临床密切结合，才能作出正确的诊断。

三、鉴别诊断：

D. I. C. 需与肝脏疾病所致凝血障碍及原发性纤溶症相鉴别。

由于感染、药物或化学因素所致肝细胞损害能发生显著凝血缺陷，而大多数凝血因子和纤维蛋白溶解元是在肝脏合成的，因此肝病时除了Ⅷ因子外，所有因子均减少，加之血管内凝血或缓慢进行的纤溶症有时亦见于肝病，而且 D. I. C. 本身亦可发生继发性纤溶。因此，当病人既有严重肝病，又有凝血缺陷时，若要决定是由于合成凝血因子缺少，或是血管内凝血消耗了凝血因子，抑或是两者兼有，从而使得鉴别诊断变得十分复杂而又重要。纤维蛋白分解产物增加有助于对血管内凝血的诊断，至少部分反映凝血缺陷，而原发性纤溶症则仅消耗凝血因子，但血小板不受影响⁽¹⁾。实验室鉴别见表 3⁽¹⁵⁾。

表 3 D. I. C.、不伴有 D. I. C. 的肝病、原发性纤溶实验室鉴别诊断

	D. I. C.	肝 病	原 发 性 纤 溶
血 小 板	减 少	正常或减少	正 常
凝血酶元时间	延 长	延 长	延 长
部分凝血活酶时间	延 长	延 长	延 长
凝血酶时间	延 长	延 长	延 长
纤维蛋白元	减 少	减 少	减 少
Ⅷ 因 子	减少或升高	减少或升高	减 少
V 因 子	减 少	减 少	减 少
纤维蛋白分解产物	增 加	正 常	增 加
纤维蛋白溶解元	减 少	减 少	减 少
优球蛋白溶解时间	正 常	缩短或正常	明显缩短

治 疗

诱发 D. I. C. 的原因和有关因素众多，目前尚无切实可行的预防措施，因此早期确诊是很重要的，如果迅速和适当的治疗，D. I. C. 完全是可逆的。

当三种过筛试验提供了异常结果时，D. I. C. 的诊断即可确立，治疗应立即开始。D. I. C. 的治疗应考虑以下五个方面理论：(1) 原发病的治疗；(2) 肝素抑制凝血酶的作用；(3) 凝血因子的补充；(4) 其他可能妨碍凝血功能过程的纠正；(5) 6-氨基己酸 (E. A. C. A.) 抑制纤溶，实际上以前面四种有用⁽⁹⁾。因此，本症一旦发生，抗凝治疗虽很重要，但其他措施必须同时进行，如原发病的治疗、抗菌药物的应用、纠正 pH、维持

电解质平衡和抗体克等。要特别强调的是，在急性发作时，消除诱发因素很重要，因为诱发因素一除去，通常能迅速制止病情的进展，如大多数产科并发症，一旦胎儿分娩或妊娠产物除去，病情立即好转，而肝素又可使病人（如患败血症和癌肿）渡过难关，直至化学治疗发挥效应⁽¹⁾。

一、抗凝剂——肝素之应用

1. 肝素治疗 D.I.C. 的原理：临床和实验室均证实肝素治疗 D.I.C. 有显著疗效^(1~13)。甚至过去几乎 100% 死亡的暴发性肝功能衰竭，早期和大剂量应用肝素治疗亦获得了满意的疗效⁽²⁵⁾。肝素的最主要作用为抗凝血酶作用，使耗空的凝血因子逐渐恢复正常。它对凝血机制的各个环节都有抑制作用（图 2），能抑制血浆中凝血活素的活性而阻止凝血酶元转变为凝血酶；抑制纤维蛋白元转变为纤维蛋白。

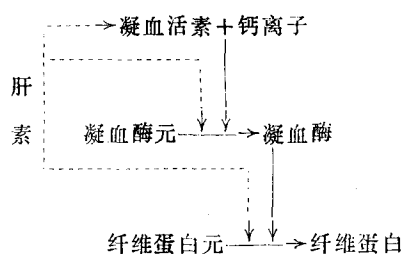


图 2 肝素的作用机理

肝素对已形成的血栓则不能溶化，而且可因酸中毒失活，也不能防止血小板的凝聚。在应用肝素前必须鉴别 D. I. C. 和原发性纤溶症，因为前者需应用肝素治疗，后者需用 6-氨基己酸、对羧基苯胺治疗^(15、20)。如果 D. I. C. 应用 6-氨基己酸治疗，将进一步加重纤维蛋白沉积，因而是禁忌的，这种禁忌也适用于因 D. I. C. 发生的纤溶状态⁽¹⁾。在 D. I. C. 时单独应用纤维蛋白元浓缩物亦有加重病情的危险，因为它增加了凝血物质的基础，除非先应用肝素，然后应用纤维蛋白元浓缩物，作为严重低纤维蛋白元血症的症状性治疗⁽¹⁾。亦有报告使用纤维蛋白元浓缩液后会增高肝炎发病率⁽⁹⁾。

2. 剂量和用法：静脉注射肝素，作用迅速，但作用时间仅持续 4~6 小时，因此应有规则间歇重复给药或作持续静脉点滴。一般剂量为每公斤体重 100 单位，每四小时一次作静脉持续滴注，以保持抗凝作用的平均水平。肝素也可作深部皮下注射，但疗效差，且在注射部位有出现疼痛、血肿倾向。肝素用量及间隔时间需根据凝血时间、出血倾向和治疗要求而相应调整^(1、9、11、13)。如果有肾功能不全，肝素剂量应适当减少，以避免肝素过量，因为在肾脏损害时，肝素半衰期延长⁽¹⁸⁾。Corrigan⁽¹¹⁾ 报导 24 例败血症休克患者应用肝素治疗次数为 1~30 次（按 100 单位/公斤体重，每 4 小时一次，持续至凝血缺陷纠正或病人死亡），平均注射次数为 11 次，死亡者平均接受 5.8 次给药，存活者平均接受 18.6 次注射，没有肝素治疗并发症发生。如果 D. I. C. 属于亚急性或慢性，抗凝治疗可持续数周⁽¹⁾，肝素不能透过胎盘，因此对胎儿影响不大⁽¹³⁾。对肝素耐药见于两种原因：（1）血小板 4 因子中和肝素，当血小板破坏减少时，肝素的需要量常较低；（2）当 D. I. C. 处于潜伏状态时，刺激因子的出现，可激发 D. I. C. 的进展⁽⁹⁾。

3. 疗效观察：D. I. C. 患者应用肝素治疗后，凝血缺陷得到纠正，症状改善，病情好转。Corrigan⁽¹¹⁾ 统计 10 例病人，血小板恢复正常为 7~14 天，V 因子平均为 3 天，纤维蛋白元 24 小时恢复正常，纤维蛋白裂解产物 3 天后未再发现，所有病人肝素治疗后 24 小时出血停止。Colman⁽⁹⁾ 报告 D. I. C. 经治疗后，症状改善或部分改善平均为 4.3 天，（疗效标准见表 4），尽管有些病人在后来（一周至数月）死于原发病，然而肝素治疗通常能暂时地延长生命。

表4 判断肝素疗效的标准

结合临床和凝血作用

好	转*：出血完全停止；没有新的紫癜；指趾端发绀消失；所有凝血试验恢复正常
部分好	转*：大出血停止；没有新的紫癜；指趾端发绀消失；至少二种凝血试验改善
无	效：临床体征仍然不变
更	坏：出血、紫癜、指趾端发绀加重或所有凝血试验变坏
不	明：24小时内死亡
凝血试验（按期待的好转率顺序排列）	
优球蛋白溶解时间：	恢复正常
凝血酶元时间：	恢复正常或降低 ≥ 5 秒
纤维蛋白元：	升高 $\geq 40\text{mg}/100\text{ml}$
Fi 试验：	滴度下降 ≥ 4 （ ≥ 2 试管稀释度）
血小板：	每次升高 $\geq 50,000/\text{cu. mm.}$ 或如果绝对值 $\leq 50,000/\text{cu. mm.}$ 则每次升高100%

* 血小板数未包括在内

表4⁽⁹⁾所戴判断肝素治疗疗效的标准，可作为参考。

每一种凝血试验恢复正常其时间间隔是可以预测的。后期纤维蛋白（元）分解产物消失时间为9小时；一般一天内凝血酶元时间恢复到正常或下降至少5秒；Fi滴度可能需一天或几天才下降，如果原有滴度很高，则下降至正常需一周以上，这种迟缓反应原因可能和分解产物——纤维蛋白单体复合物的清除率较缓慢有关；纤维蛋白元显著回升平均需1~3天；优球蛋白溶解时间常在肝素治疗后12~72小时恢复至正常；血小板恢复缓慢，需几天至几周，而且对肝素疗效反应常不完全，这可能和药物、败血症或肿瘤抑制骨髓有关，肝素引起急性可逆性血小板减少性紫癜亦有报告，因此血小板计数不是考查疗效的满意指标，血小板值不变或轻度下降，不能认为是治疗失败⁽⁹⁾。

4. 停用肝素指标：肝素应用一般需持续到原发病基本得到控制、凝血酶元时间恢复至正常。停用肝素需逐步停药，停药后每天应作有关凝血检查（血小板计数、凝血酶元时间、纤维蛋白元和凝血时间测定），以决定凝血症是否复发，数天后若凝血症无复发证据时方可停止检查^(15,20)。因此要注意，当病人出现某些疗效或原发病未完全控制之前，过早停用肝素，以致第二次出现D. I. C.也是常有的事⁽⁹⁾。

5. 肝素治疗注意事项：

(1) 禁忌症⁽²⁰⁾：有显著的出血倾向或潜在出血性疾病；结核空洞咯血、溃疡病出血，有出血倾向的高血压脑病；手术后短期内，或有巨大的出血创面未曾完善止血者。

(2) 在治疗期间，应经常检查血pH，及时纠正酸中毒，因为酸中毒往往使肝素失效；其他会损害凝血机制的状况也应尽可能迅速纠正，如叶酸缺乏能引起血小板减少性紫癜，Vitk缺乏影响凝血酶元复合物的形成⁽⁹⁾。

(3) 在每次应用肝素之前及维持用药过程中需定时作有关凝血检查，治疗要求使凝血时间维持在15~30分钟之内，若凝血时间过度延长，则需延长间隔时间，或减量、停用。在没有实验室检查凝血试验条件下，不能作肝素治疗，但暴发性脑膜炎时，血管闭塞很快出现并发生肾上腺皮质坏死，这时在实验室诊断前可首先给药^(15,26)。

(4) 治疗期间应严密观察副反应：肝素主要危险为并发出血，可有脑、脊髓、肾上腺等重要器官出血，但最早出血的常为肾脏和消化道⁽²⁰⁾。

二、其他:

1. 输血及补充凝血因子, 肝素治疗 D. I. C. 后, 血小板和凝血因子的恢复需要时间, 因此有时需补充血小板和凝血因子, 但在患者肝素化前, 如单纯输入血成份则可助长凝血因子的消耗⁽¹⁵⁾。当严重消耗性凝血症时, 必要时可输入新鲜血浆(每公斤体重10毫升)或血小板悬液(24小时可给1包装(Pack))⁽²⁷⁾。大约每单位新鲜冰冻血浆可升高70公斤体重男人的纤维蛋白元浓度25毫克/100毫升⁽⁹⁾。在一般肝素化时, 如果肝功能无障碍, 凝血因子常可恢复正常, 不需补充。

2. 激素: 激素有时仅用来治疗原发病, 已有报告激素可加重全身性许旺氏反应, 并有促凝作用, 故激素最好在肝素化基础上应用⁽¹⁵⁾。

参 考 文 献

1. Brodsky I. et al: The diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation, *Med. Clin. N. Amer.* 54(3):555, 1970.
2. Merskey C, et al: The defibrination syndrome: Clinical features and laboratory diagnosis, *Brit. J. Haemat.* 13(4):529, 1967.
3. Rodriguez-Erdmann F: Bleeding due to increased intravascular blood coagulation, *New. Eng. J. Med.* 273(25):1370, 1965.
4. Cohen P et al: Thrombocytopenia as laboratory sign and complication of Gram-negative bacteremic infection, *Arch. Int. Med.* 117(1):113, 1966.
5. Ratnoff O. D, et al: Multiple coagulative defects in patient with Waterhouse-Friderichsen syndrome, *Ann. Int. Med.* 56(4):627, 1962.
6. Rapaport S. I, et al: Pseudomonas septicemia with intravascular clotting leading to generalized Shwartzman reaction, *New. Eng. J. Med.* 271(2):80, 1964.
7. Rosner F, et al: Defibrination syndrome, *Arch. Int. Med.* 117(1):17, 1966.
8. Abildgarrrd C. F, et al: Meningococemia associated with intravascular coagulation, *Pediatrics* 40(1):78, 1967.
9. Colman M. D, et al: Disseminated intravascular coagulation (D. I. C.): An Approach, *Amer. J. Med.* 52(5):679, 1972.
10. Corrigan J. J; Changes in the blood coagulation system associated with septicemia, *New. Eng. J. Med.* 279(16):851, 1968.
11. Corrigan J. J, et al: Heparin therapy in septicemia with disseminated intravascular coagulation, *New. Eng. J. Med.* 283(15):778, 1970.
12. Mosesson M. W, et al: Chronic intravascular coagulation syndrome, *New. Eng. J. Med.* 278(15):815, 1968.
13. Thal A. P, et al: Shock, A physiologic basis for treatment, P. 49-66, Year Book Medical Publishers, Chicago. 1971.
14. McKay D. G, et al: Therapeutic implications of disseminated intravascular coagulation. *Amer. J. Cardiol.* 20:392, 1967.
15. Karpakin M, Diagnosis and Management of disseminated intravascular coagulation, *Pedia. Clinic. Nor. Amer.* 18(1):23, 1971.
16. Goldenfarb P. B, et al: The coagulation mechanism in acute bacterial infection. *Brit. J. Haemat.* 18(6):643, 1970.

17. Little J. R; Purpura fulminans treated successfully with anticoagulation, Report of a case, *J. A. M. A.* 169(1):36, 1959.
18. Abildgarrd C. F; Recognition and treatment of intravascular coagulation, *J. Pediat.* 74(2):163, 1969.
19. Mckay D. G, et al: Disseminated intravascular coagulation in virus disease, *Arch. Int. Med.* 120(2):129, 1967.
20. 南京军区总医院: 休克的微循环学说(学术座谈), 南京军区后勤部卫生部编: “六·二六”简报增页, 24:19, 1972.
21. Hardaway C. R. M; Microcoagulation in shock, *Amer. J. Surg.* 110(3):298, 1965.
22. Hardaway R. M; Clinical management of shock, *Surgical and medical*, P. 14~95, Charles C Thomas Publisher, U. S. A. 1968.
23. Pechet L.: Fibrinolysis, *New. Eng. J. Med.* 273(18):966, 1024, 1965.
24. Thomas D. P, et al: A comparative study of four methods for detecting fibrinogen degradation products in sera from patients with various disease, *New. Eng. J. Med.* 283:663, 1970.
25. Roger Williams: On problems of fulminant hepatic failure, *Brit. Med. Bull.* 28(2):114, 1972.
26. 上海市传染病医院, 肝素抢救暴发性流脑7例的临床观察, (内部资料)。
27. Hathaway W. E, Coagulation problems in the newborn infant, *Pedia. Clin. Nor. Amer.* 17(14):929, 1970.