

恶化可能与未能控制的病毒复制无关,而可能与免疫病理损伤有关。

(张春平摘 王桂荣校)

222 致死性严重急性呼吸综合征的肺病理学 [英]/Nicholls JM ... // Lancet. -2003, 361 (9371). -1773 ~ 1778.

严重急性呼吸综合征(SARS)是一种影响全球的新型传染病。虽已确定冠状病毒家族中一病毒为其病因,但该病的发病机制仍不清楚,作者报告 6 例死于 SARS 患者的病理学和病毒学结果。

方法 研究对象为 2003 年 2 月至 3 月期间因 SARS 死亡的 6 例患者。6 例均符合 WHO 修订的 SARS 诊断标准并有肺活检或死后检查。疾病定义为有发热(体温 ≥38℃)、咳嗽或呼吸短促、胸部 X 线照片有新的肺部浸润病变,有 SARS 患者接触史或对典型或不典型肺炎而应用的经验性抗生素治疗无效。6 例研究对象中仅有 1 例行全尸尸检,其它 5 例死后检查仅限于肺。除上述标准外,所有研究对象还必须要有患病期间留取符合病毒学研究的配对血清标本。仅有器官针吸活检标本者均被除外。此外,本组患者均有病理和病毒学检查结果。

应用逆转录 PCR(RT-PCR)法和血清学检查以寻找 SARS 相关性冠状病毒(SARS-CV)肺炎后病毒感染证据,病理学标本应用光镜、电镜和免疫组化方法检查。

结果 所有 6 例患者 SARS-CV 抗体滴度均呈 4 倍以上升高,提示有 SARS-CV 近期感染。病理学检查显示弥漫性肺泡损伤常见但并非全有;肺组织形态学变化表现为支气管上皮剥脱、纤毛消失、鳞状组织变形。1 例出现继发性细菌性肺炎。4 例有巨细胞浸润,1 例有肺血管纤维蛋白栓塞,另 1 例则有肺血管内肿胀。这 4 例患者中有 3 例免疫组化为巨噬细胞标志 CD68 阳性;另 1 例为上皮标志 AE1/3 阳性,此患者冷冻组织均未染色到腺病毒、副流感病毒或流感病毒 A 或 B。

因为感染风险原因大部分患者死后检查仅

限于胸部,仅有 1 例行全尸尸检。结果发现此患者脾脏白髓显著萎缩。电镜检查发现肺内皮细胞浆中有膨胀高尔基体,还发现这些细胞器中有形态符合冠状病毒的 90 nm 病毒颗粒,这些病毒形态学与以前报告的冠状病毒相似。

结论 本研究显示 SARS 与肺上皮增生和巨噬细胞增加相关。这种吞噬血细胞作用的存在至少可以部分解释此病的严重性。作者认为应把与此病相关的肺病理表现纳入 SARS 疾病定义。

(张春平摘 王桂荣校)

223 甘草甜素(甘草根的有效成分)与 SARS 相关性冠状病毒复制 [英]/Cinatl J ... // Lancet. -2003, 361 (9174). -2045 ~ 2046.

严重急性呼吸综合征(SARS)是一种通过密切接触高度传染的新型传染病。自这些患者中已发现一种新型冠状病毒称之为 SARS 相关性冠状病毒(SARS-CV)。SARS 的暴发促使人们加强了对此病抗病毒药物的研究。本研究的目的旨在比较利巴韦林、6-氮尿苷(6-Azauridine)、吡唑喹林(Pyrazofurin)、麦考酚酸(Mycophenolic Acid)和甘草甜素(Glycyrrhizin)抗 SARS-CV 的效果。

方法 两株冠状病毒临床毒株得自德国法兰克福大学临床中心住院的 SARS 患者。上述 5 种药物有抗病毒、抗肿瘤和免疫抑制活性并已用于临床。观察评估 Vero 细胞感染 SARS-CV 后 72 ~ 96 h 病毒的致细胞病性记分,并确定药物精选指数及药物的细胞毒性(应用 MMT 细胞增生药盒-1;Roche, Mannheim, 德国)。

结果 利巴韦林和麦考酚酸对 SARS-CV 复制无影响;6-氮尿苷和吡唑喹非中毒剂量即有抑制 SARS-CV 复制作用;而甘草甜素则是 SARS-CV 复制最有效的抑制剂。甘草甜素不仅能抑制 SARS-CV 复制,还有抑制该病毒的吸附和穿透能力(吸附和穿透是该病毒复制初期的步骤)。

作者还从 SARS 患者血标本检出复制的 SARS-CV,研究发现经用甘草甜素浓度 1 000

国外医学内科学分册 2003 年 11 月第 30 卷第 11 期

mg/L 处理的培养基中病毒抗原的表达明显少于其它任何培养。尤其是用高浓度(4 000 mg/L)的甘草甜素处理的培养基中 SARS-CV 病毒复制则被完全阻断。

甘草甜素抗 SARS-CV 的作用机制尚不明了,推测它可能有影响细胞信号途径(如蛋白激酶 C 和酪蛋白激酶 II)和转录因子(如活化蛋白 1 和核因子 κ B)的作用。此外,甘草甜素的糖苷配基代谢产物 18- β 甘草次酸还有上调巨噬细胞诱导性 NO 合酶的表达及 NO 的生成。而 NO 又能抑制几种也能被甘草甜素抑制的病毒(如日本脑炎病毒)的复制。这些初步结果表明甘草甜素可以诱导 Vero 细胞 NO 合酶,培养基中加入 NO 则可以抑制病毒复制。

甘草甜素已被用于人免疫缺陷病毒-1 (HIV-1)和慢性丙型肝炎病毒感染患者。该药导致 HIV-1 感染患者 p24 抗原呈低水平归因于该药的上调节细胞因子作用。该药的常见副作用为长时期(数月后)给药可致血压升高和低钾血症,但 SARS 治疗仅需短程。虽然在临床试验中应用甘草甜素量较大,但与其它药物相比,此药几乎无毒性反应。

作者认为要弄清甘草甜素对人细胞 SARS-CV 复制的影响还需进行甘草甜素抗 SARS-CV 作用的进一步研究。

(张春平摘 王桂荣校)

224 脑型疟疾患儿血清精氨酸含量下降与 NO 生成减少 [英]/Lopansri BK ... // Lancet. -2003, 361. -676 ~ 678.

曾报道恶性疟的病情严重程度与一氧化氮(NO)生成量和(或)单核细胞中 NO 合酶 2 (NOS2)表达呈负相关,这在脑型疟最为明显。在体外试验 NO 可通过减少促炎症性细胞因子数量及程度减弱内皮细胞表面粘附分子表达而防止寄生虫粘附至细胞上的作用。

作者对三组坦桑尼亚儿童包括健康对照组 19 例,无并发症的恶性疟组 17 例,脑型疟组 39 例(18 例死亡)低温保存血浆标本检测 L-精氨酸(L-Arg)含量。患者及对照健康人标本分别

在入院诊断时及隔夜空腹后次日采取。每个标本中取 10 μ L 血浆,用高分辨率的液相色谱法测 L-Arg 含量。L-Arg 及 L-组氨酸洗脱物呈散布状态,可用标准曲线定量。三组检测结果的均值采用 Bonferroni 的多项比较方法与病情严重程度(ANOVA)作对比。

结果示 L-Arg 与病情严重程度(ANOVA, $P < 0.0001$)呈负相关关系,经用 Bonferroni 作多项对比调整后,三组的 L-Arg 均值均各不相同,其中以对照组为最高,无并发症疟疾组次之,脑型疟组最低。随机采集 23 例美国健康成人的标本及 11 例坦桑尼亚人的健康孕妇冷藏标本,检测见 L-Arg 分别为 117 μ mol/L (SEM6) 及 140 μ mol/L (SEM14)。此两值与坦桑尼亚儿童对照组相仿,可看作另一个健康对照组。回归分析示疾病严重性与 L-Arg 含量相关($P < 0.0001$),但与之对比,各组的平均组氨酸含量却无明显差异。对造成干扰的潜在参数(空腹持续时间 Blantyre 昏迷积分,血红蛋白,白细胞数,寄生虫血症)作出调整后,脑型疟组 L-Arg 均值为 45.4 μ mol/L。将此值作为划分线可见 L-Arg 低于此值者与死亡相关,高于此值者可保护患者抵抗死亡。

由于细胞因子可诱导产生内皮粘附分子,因此内皮细胞功能障碍,可因被寄生虫感染的红细胞更易粘附于内皮细胞而诱发脑型疟。细胞内 NOS 活性取决于循环血中有适量的 NO。而脑型疟低 L-Arg 血症可限制 NO 的合成。因此,作者认为增加 NO 生成可纠正内皮细胞功能障碍和减轻有害的炎症性细胞因子反应,而有利于疾病转归。在疟疾时纠正 L-Arg 缺乏是否有辅助的防治作用有待阐明。

(严卫摘 严庆惠校)

消化系统疾病

225 直肠透析液中一氧化氮产物为炎症性肠病儿童疾病活动度和定位的一项标志 [英]/Canani RB ... // Am J Gastroenterol. -2002, 97 (6). -1574 ~ 1575.