

流行性出血热免疫功能动态变化及发病机理的探讨

邢光辉* 吴仲君* 倪仲文* 唐恩洁* 熊建国*
罗华堂# 王文琦# 罗贵嘉# 向毅#

流行性出血热(以下简称 EHF)是一种以发热、出血和肾脏损害为主要临床特征的自然疫源性疾病。其病情复杂多变,发病机理迄今尚不十分明确。近年来随着免疫学理论及实验技术的发展,国内学者对EHF与免疫的关系进行了较多的研究,提出该病的发病机理可能与免疫病理反应有关。为了进一步探讨其免疫规律,提高对该病的认识,我们对1981年收治临床确诊的61例患者,进行了各项免疫学指标的检测和动态变化的观察,现将结果报告如下。

观察对象和方法

一、观察对象及检测指标:

61例不同病期入院的EHF患者,男性38例、女性23例;年龄12~68岁(多数为20~50岁的青壮年);病型分布为:轻型15例、中型20例、重型13例、危重型13例。上述患者均分别在入院后的1、3、6、9、12、18和23天,定时进行总E花环试验(Et)、活性E花环试验(Ea)、血清IgM、IgA、IgG和补体C₁、C₃含量测定。

为了解正常人群上述各项免疫学指标水平,同时分别检测了51~96份健康人血标本,以资对照。

二、检测方法:

1. 绵羊红细胞总E花环试验(Et)、绵羊红细胞活性E花环试验(Ea): 采用1980年全国细胞免疫小型工作座谈会规定的《淋巴细胞E一玫瑰花试验统一流程》操作方法^[1],小牛血清

由成都生物制品研究所供应;淋巴细胞分离液系上海试剂二厂生产,批号81-0121,80-1223。

2. 血清IgM、IgA、IgG含量测定: 系采用单相琼脂扩散法。IgM、IgA、IgG抗血清及标准参考血清系由卫生部生物制品研究所供应,批号IgM80-7、IgA80-11、IgG80-1。

3. 血清补体C₁(C_{1r}:C_{1s}率)和C₃测定: C₁根据Cooper和Ziccard原理及方法^[2],采用单相琼脂免疫扩散法,抗人补体C_{1r}、C_{1s}血清系美国缅因州ATAB Atlantic Antibodies^s公司产品。C₃抗血清及标准参考血清系上海市免疫学研究所供应。批号80-10,亦采用单向琼脂免疫扩散法。

上述各项免疫学指标及血、尿常规,血液生化等均固定专人于同一条件下进行检测,同时还作了详细的临床观察记录。

结 果

一、EHF患者各期免疫学指标检查结果:

61例住院患者,各项免疫指标检测结果均按病期(发热、低血压、少尿、多尿、恢复期)统计。恢复期主要为病人出院后随诊所得之结果。采血时间距发病日15至106天,平均64.3天。患者各期指标之均值与当地正常人比较均有不同程度的改变(表1)。

Et、Ea水平于发热期即开始下降,低血压休克期降至最低水平,少尿期逐渐回升,多尿期及恢复期升至正常水平。Et、Ea在前三期(发热、休克、少尿期)水平与正常人比较均有非常显著差异(P<0.01),少尿后期开始回升,恢复期逐步恢复或接近正常。血小板变化

*南充地区医院

#南充医学专科学校

表1 61例EHF患者与正常人各项免疫检测结果

检测项目	统计项目	正常人	EHF病人				
			发热期	低血压期	少尿期	多尿期	恢复期
Et (%)	X	53.4	41.8	28.5	38.1	46.6	51.6
	P		<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05
Ea (%)	X	36.3	26.8	10.2	19.0	28.3	30.7
	P		<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05
IgM (mg %)	X	103.0	122.0	108.0	144.0	145.0	103.0
	P		>0.05	>0.05	<0.01	<0.01	>0.05
IgA (mg %)	X	133.0	190.0	196.0	230.0	270.0	130.0
	P		>0.05	>0.05	<0.01	<0.01	>0.05
IgG (mg %)	X	1051.0	825.0	675.0	891.0	1202.0	1070.0
	P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05
C _{1r} (mg %)	X	99.2	96.3	90.9	92.3	93.1	93.4*
	P		>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05
C ₃ (mg %)	X	124.1	87.3	50.5	90.5	138.4	122.4
	P		<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05

* 仅检测5例

也有相似之处(图1)。

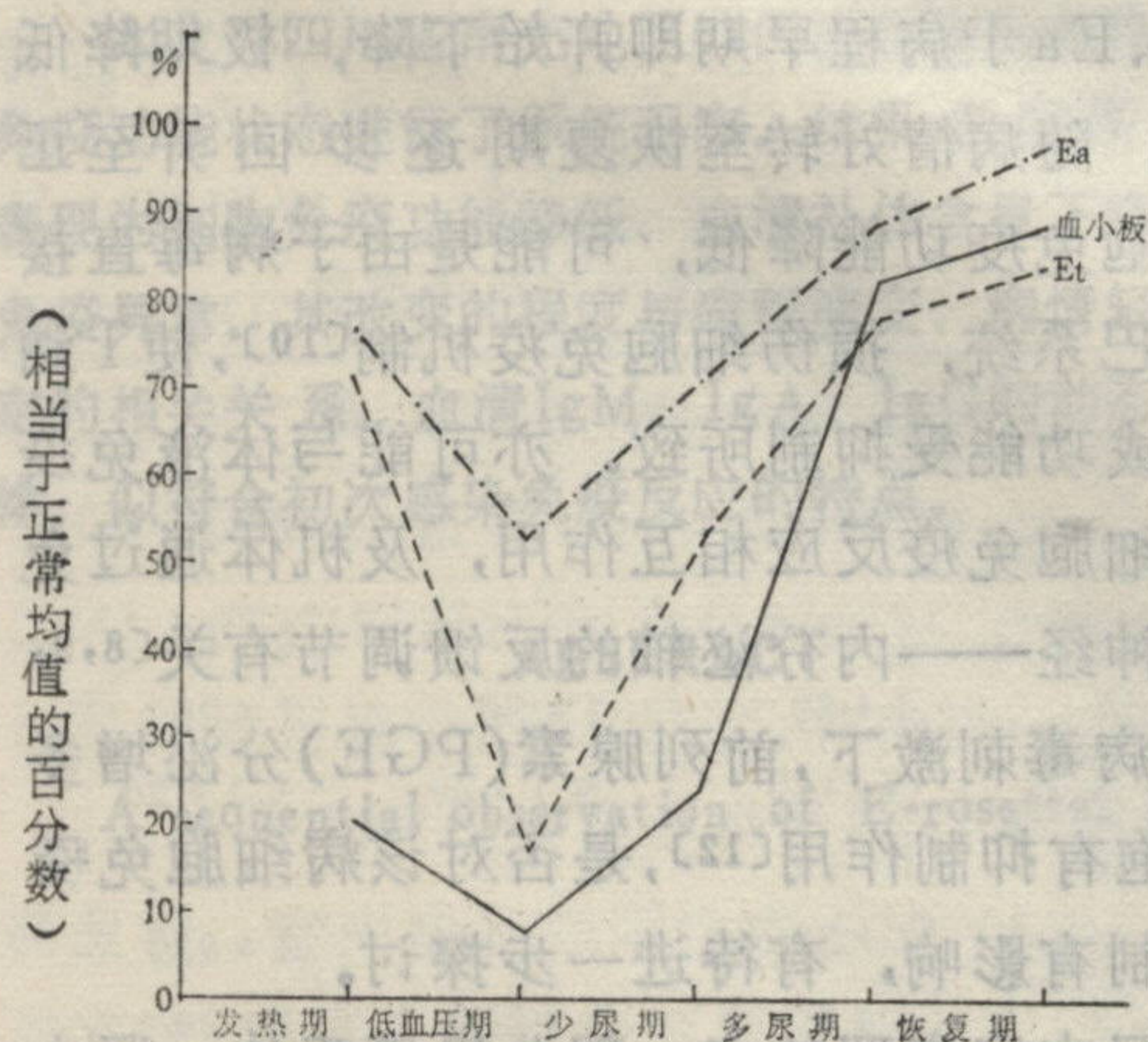


图1 61例EHF患者E花结试验及血小板动态变化

血清IgM、IgA、IgG测定结果,与正常人比较均有不同程度改变,其中尤以IgG变化显著。IgG于发热期即开始下降,低血压休克期降低最明显,少尿期稍有回升,多尿期显著高于正常人(P<0.01)。IgM、IgA早期略有上升,少尿期、多尿期显著高于正常人(P<0.01),恢复期降至正常水平。IgM升高的时

间早于IgG。50例患者C_{1r}:C_{1s}率较同时测定的80例正常人低,在低血压期、少尿期和多尿期降低较显著(P<0.01),恢复期接近正常水平。61例C₃测定结果与同时测定的82例正常人比较亦有显著变化,发热期C₃水平已有降低,低血压期降低最显著,少尿期开始回升,多尿期即恢

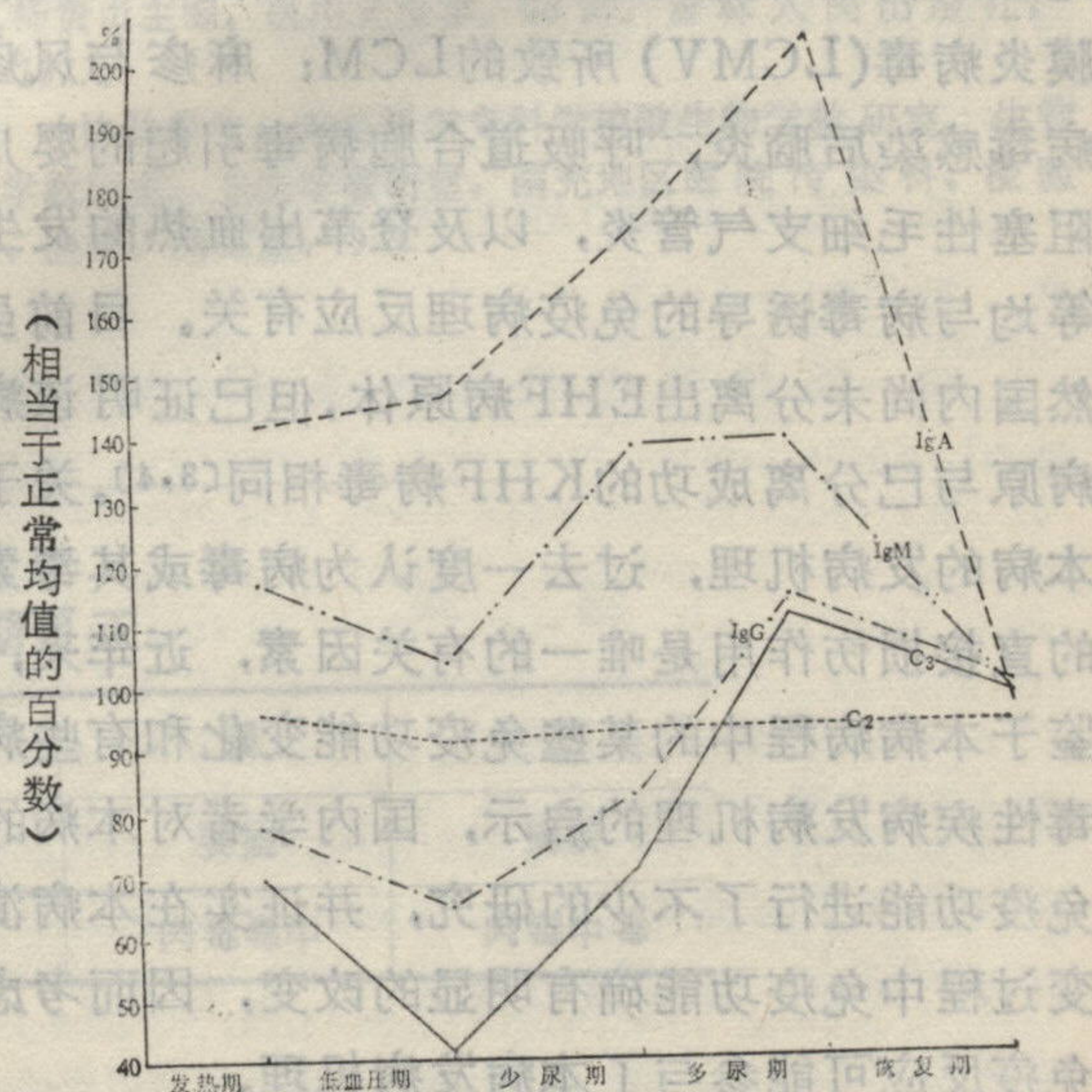


图2 61例患者免疫球蛋白与补体C₁、C₃动态变化

复至正常水平。C₃变化比C₁更加显著(图2)。

二、EHF患者免疫功能水平与临床病情轻重的关系。

不同病型的EHF患者,发热、低血压、少尿期, Et、Ea、C₁、C₃及血小板下降之水平,与病情轻重有明显的相关关系,即病情越重,降低越显著(图3)。

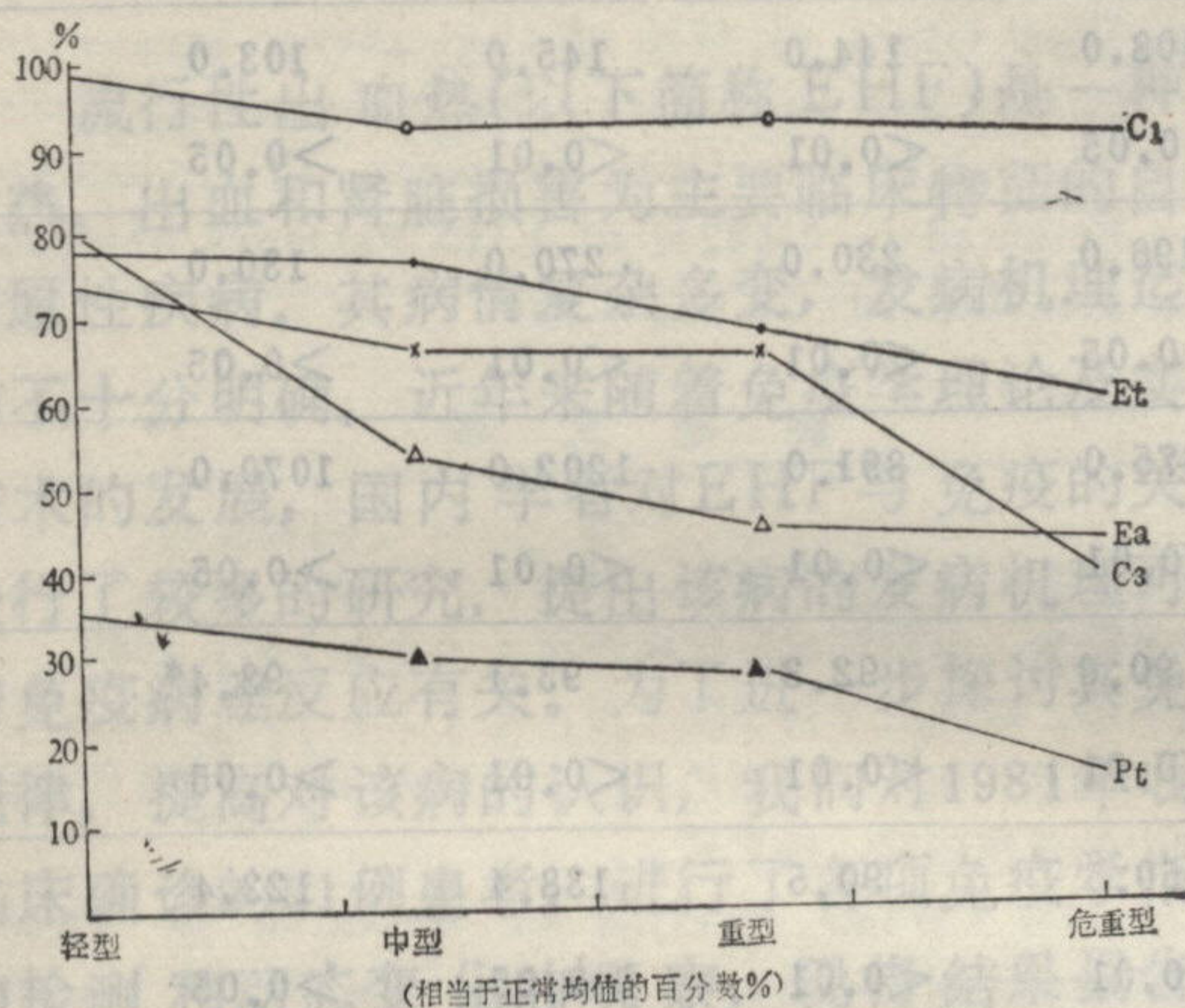


图3 61例EHF患者E花结试验、补体C₁、C₃及血小板变化与病情轻重(分型)的关系

讨 论

随着免疫学的发展,对病毒性疾病的发病机理作了一些探讨,现认为在某些病毒感染中,免疫反应本身就可能是引起病理损害,甚至是疾病发生的主要原因。如淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒(LCMV)所致的LCM;麻疹与风疹病毒感染后脑炎,呼吸道合胞病毒引起的婴儿阻塞性毛细支气管炎,以及登革出血热的发生等均与病毒诱导的免疫病理反应有关。目前虽然国内尚未分离出EHF病原体,但已证明该病原体与已分离成功的KHF病毒相同[3,4]。关于本病的发病机理,过去一度认为病毒或其毒素的直接损伤作用是唯一的有关因素,近年来,鉴于本病病程中的某些免疫功能变化和有些病毒性疾病的发病机理的启示,国内学者对本病的免疫功能进行了不少的研究,并证实在本病演变过程中免疫功能确有明显的改变,因而考虑免疫反应可能参与了本病发病机理。

Wilson指出免疫复合物(IC)存在的重要

临床特征之一是低补体血症。本组患者血清补体检测结果表明,C₁、C₃水平均低于正常人,其下降程度与病程演变、病情轻重有一定的相关关系。它提示在EHF中,由已被证明存在的IC所介导的Ⅲ型变态反应参与了该病发病机理。IC经两条途径激活补体[5],进而激活凝血、纤溶和激肽形成系统,是体温下降后进一步导致或加重组织损伤及生理功能紊乱的重要原因。

三种免疫球蛋白检测结果表明本病IgM、IgG的动态变化,似符合初次感染的规律。国内李氏[6]对174例EHF疫区和非疫区正常人及其它患者的研究证明,这些人血清中均未发现抗KHF的IgG阳性抗体,唐氏[7]对EHF患者中免疫复合物组分进行分析,发现EHF病程各期IgM复合物水平均高于IgG复合物,提示本病“二次感染”的可能性不大。本组病例,病程早期血清中IgG水平低于正常人,可能与患者通过应激反应引起肾上腺皮质激素分泌增加,使IgG合成减少或破坏增加有关[8,9]。

本组各期细胞免疫(Et、Ea)检查结果表明,Et、Ea于病程早期即开始下降,极期降低最明显,随病情好转至恢复期逐步回升至正常。细胞免疫功能降低,可能是由于病毒直接侵犯淋巴系统,损伤细胞免疫机制[10],使T细胞破坏或功能受抑制所致。亦可能与体液免疫反应和细胞免疫反应相互作用,及机体通过免疫——神经——内分泌轴的反馈调节有关[8,9,11],在病毒刺激下,前列腺素(PGE)分泌增多对T细胞有抑制作用[12],是否对该病细胞免疫功能抑制有影响,有待进一步探讨。

根据本病病理特点,部分患者垂体、肾上腺的病理损害严重[13,14],垂体、神经体液机能紊乱在部分患者可能是严重存在的。有人对本病重症患者进行ACTH注射,近半数病例嗜酸性细胞下降不到50%,提示肾上腺皮质对ACTH的反应减退;皮下注射肾上腺素4小时以后,也有半数病人嗜酸性细胞降低不及50%,提示部分患者垂体前叶激素不足或肾上腺皮质分泌激素能力减退。我们观察到不少患者,病

后体力衰弱、疲乏、畏寒、性欲减退，持续时间久，恢复期长，甚至有的长达半年之久，推测可能与垂体——肾上腺皮质机能减退有关。

综上所述，根据患者免疫功能动态变化规律，我们设想EHF的发病机理可能是：病毒侵入人体，产生病毒血症，引起发热和全身中毒症状；在此同时病毒对免疫系统的直接损伤，选择性的抑制Ts细胞，导致自身稳定功能失调，B淋巴细胞失控，使机体产生抗病毒抗体和自身抗体。这些抗体一方面在补体协同下直接破坏感染细胞，另一方面与抗原形成大量的可溶性复合物，沉积于血管壁基底膜，激活补体[15]引起并加重脏器损伤，使病情更加严重。此时也正是病毒血症之后，IC形成最多，IgM显著升高，Et、Ea、补体、血小板显著降低，神经一体液功能显著紊乱时期。其后，随着细胞免疫功能的回升，体液免疫功能的恢复，IC清除，病情逐渐好转，进入恢复期。

摘 要

本文对四川省南充地区61例流行性出血热患者的免疫功能状态进行了系统观察。结果表明所有患者表现为细胞免疫功能降低、血清补体含量下降，体液免疫异常。其改变的程度与病程演变、病情轻重有一定的相关关系。血清IgM、IgA、IgG的动态变化规律，似符合初次感染免疫反应的特点。

ABSTRACT

A sequential observation of E-rosette, plasma

immunoglobins and activation of the first and third components of complement (C1 and C3) as well as relevant laboratory tests were carried out in 61 Patients with epidemic hemorrhagic fever (EHF) who were admitted to Nanchong District Hospital, Sichuan Province in 1981. Data obtained showed that immunological functions of all the 61 Patients were significantly changed in comparison with the normal persons, i.e. depression of cellular immunity, increased extent of activation of C1 and C3 and abnormal humoral immunity. It was found that the extent of suppression of cellular immunity and the extent of C1 and C3 activation were closely correlated with the severity and course of the disease. The patterns of the kinetic changes of serum IgM, IgA and IgG were compatible with that of primary infection.

参 考 文 献

1. 谢少文主编：实验细胞免疫学进展，158页，中国医学科学院情报研究所，1980。
2. Ziccardi R J et al: J Exp Med, 147: 385, 1978.
3. Jiang Yutu et al: J Chin Med, 4: 221, 1980.
4. Lee HW et al: Lancet, 1: 1070, 1981.
5. 冯慧敏：国外医学免疫学分册，5: 225, 1981。
6. 李钟铎等：中华预防医学杂志，2: 68, 1982。
7. 唐季和等：江苏医药，12: 12, 1980。
8. 程松高译：国外医学免疫学分册，1: 30, 1978。
9. 富宁杰译：国外医学免疫学分册，4: 225, 1979。
10. 赵年丰等：浙江医科大学学报，2: 84, 1980。
11. 孙志坚等：中华内科杂志，12: 720, 1981。
12. Goodwin J: Med Clin N Am, 4: 830, 1981.
13. 潘荫华译：国外医学流行病学传染病学分册，4: 139, 1977。
14. Lukes RJ: Am J Med, 16: 639, 1954.
15. 杨贵贞主编：医用免疫学，68页，吉林人民出版社，1973。

(协助单位：南充医学专科学校微生物学教研室、生物化学教研室、卫生学教研室。南充地区医院传染科、检验科、血液、免疫室。)

本刊1983年第4期更正

页	栏	行	误	正
206	右	1	要摘	摘要
225	下	题目	肉毒毒中	肉毒中毒