

如影随形的幽灵

——人类与传染病的战斗

■本报记者 魏刚

翻开任何一部史书,都不难发现传染病像个幽灵一直伴随着人类,并对人类文明产生深刻的影响,大规模的瘟疫爆发甚至影响到历史的演进。有学者曾考证元朝灭亡的主要原因之一就是鼠疫流行。

在历史上,危害过人类的传染病有数十种之多。其中鼠疫、天花、霍乱、斑疹伤寒、流感、结核病最为肆虐。

鼠疫:萌物杀手

啮齿类动物往往拥有光滑的皮毛、搞笑的门牙。而这种胆小而繁殖迅速的小动物还是一种可怕传染病——鼠疫的传播者。

在人类历史上有数次毁灭性的鼠疫大流行。公元6世纪查士丁尼统治的东罗马帝国,鼠疫持续的时间长达52年之久,仅君士坦丁堡,在3个月的时间内,每天要死去5000人,后来更增加到1万人。14世纪鼠疫再度猖獗,欧亚两大洲均不能幸免。1348年鼠疫肆虐时,佛罗伦萨、威尼斯、伦敦的死亡人数均在10万以上。

中世纪以来建立了一套隔离和检疫措施对阻断鼠疫的传播,控制流行十分有效,然而对病因的认识直到19世纪后期细菌学创立后才得以实现。法国细菌学家耶尔森和日本学者北里柴三郎几乎同时在1894年香港鼠疫流行期间发现病原体是一种细菌,这种细菌后来就被命名为耶尔森杆菌,也即通常所称的鼠疫杆菌。

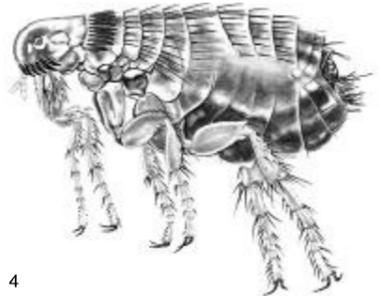
1898年,法国人西蒙德发现是跳蚤把病菌通过老鼠传播给人的,进而导致人与人之间传播。至于鼠疫的治疗,则有赖于抗生素的发明,链霉素、四环素和氯霉素均具良好疗效,即使肺型或败血症型鼠疫,只要在发病24小时内开始抗菌治疗,就可转危为安。

天花:死神的帮凶

天花是一种极其古老的疾病,古埃及法老拉美西斯五世的木乃伊和其他古埃及木乃伊上,曾发现有天花留下的疤痕。公元3世纪和公元4世纪罗马帝国都有大规模天花流行。欧洲殖民者还把天花带到新大陆,给生活在那里的印第安土著带来毁灭性打击。

在我国历史上天花大约出现于汉代,晋代有流行的记载,唐宋时发病较多,元明以来尤为猖獗。中国人发现,那些患过天花的幸存者不再患此症,由此发明了人痘接种术。据传,11世纪中国就有接种人痘获得成功的例子,17世纪逐渐普及。之后,种痘法很快传到海外,1688年俄罗斯派人来中国学痘;1744年,杭州李仁山将种痘法传到日本,并在1840年牛痘法传入前一直采用。18世纪中期人痘接种术还传到美洲大陆。

人痘接种术传到英国更具有特殊意义,成为牛痘产生的基础。由于牛痘比人痘更安全、简便,逐渐取代了人痘接种术。随着科学技术的进步,牛痘苗的制造、检定技术不断改进,在世界范围内广泛开展了免疫接种。1980年,天花已在地球上灭绝。



1. 中世纪欧洲黑死病流行,人们为避免感染购买赎罪券。
2. 在欧洲,医生正为人们接种牛痘。
3. 霍乱弧菌
4. 传播斑疹伤寒的跳蚤
5. X射线下的肺结核

以上图片来源:百度图片

霍乱:脱水恶魔

霍乱以起病急骤、剧烈呕吐、排泄大量米泔水样物内容物、脱水、肌痉挛少尿和无尿为特征。严重者因脱水、尿毒症或酸中毒而死亡。在医疗水平低下和治疗措施不力的情况下,病死率甚高。

19世纪初至20世纪末,大规模流行的世界性霍乱共发生8次,地区性流行也出现过几次。1817~1823年,霍乱第一次大规模流行,从“人类霍乱的故乡”印度恒河三角洲蔓延到欧洲,仅1818年前后就使英国6万余人丧生。1992年10月,第八次霍乱大流行,席卷印度和孟加拉国部分地区,短短2~3个月就报告病例十余万,死亡人数达几千人,随后波及许多国家和地区。

1932年,中国发生大面积霍乱,由南而北迅速传播,波及23个省市。陕西省受害尤烈,霍乱肆虐关中、陕北、陕南60余县,死亡人口约达20万,是陕西历史上的一次大劫难。

1883年,德国医生科赫应邀赴埃及调查霍乱流行情况,发现霍乱弧菌。以往霍乱病死率很高,曾达50%~60%。近30年来,由于诊疗技术的提高,已降至1%左右。

斑疹伤寒:被轻视的皮疹

斑疹伤寒也十分可怕,它是借由普氏立克次体引起的严重传染病。该病的病原体借助于寄生在人体表的体虱在人群中传播,未经治疗的病例

病毒研究:从机理到临床

■本报见习记者 牟一

经历了10年前的SARS疯狂肆虐和后来禽流感、甲型流感的暴发,人们日益认识到呼吸系统疾病的防治以及科学研究工作的重要性。如今,中国医学科学院的一支科研团队进行该领域研究已经10年了。

记者从该团队了解到,他们围绕SARS病毒主要有两方面的研究:一方面是研究SARS病毒的致病机理,主要是侧重于蛋白质水平,研究SARS病毒引起急性肺损伤的机制;另一方面则是临床药物的研发。类似地,其他一些病原体的致病机理也在探索中,比如禽流感、甲型流感、炭疽病、埃博拉等病毒,还有一些微纳米材料导致急性肺损伤的分子机制,而且特别注重急性肺损伤的转化医学研究。

初期研究多在机理

从2003年到2008年期间,在SARS病毒的研究中,研究人员发现了SARS病毒可以引起血管紧张素转化酶2(ACE2)的下调而引起急性肺损伤的分子机制。据了解,ACE2蛋白是SARS病毒在体内的受体,SARS病毒感染可以导致患者肾素血管紧张素系统基因表达失调,从而造成急性呼吸窘迫综合征。

据研究人员介绍,根据一些临床指标,可以建立呼吸急性肺损伤的小鼠模型。根据小鼠肺部的湿干比、呼吸压力的比值等,去全面衡量小鼠肺的损伤过程。另外,还可以通过基因敲除,研究信号传导导致肺损伤的分子机理。

一项研究发现受感染病人的血管紧张素ACE2的升高是一个明显指征,而后研究人员利用ACE2基因敲除的小鼠,结合病毒的一些P3实验室(生物安全防护三级实验室)的研究,用基因敲除的小鼠进行分子水平的验证。结果显示,SARS病毒的确可以通过ACE2蛋白作为受体进行结合,一起被“吞入”细胞。

动物实验证实,给小鼠注射SARS病毒刺激

蛋白后会加重其肺损伤,但可通过阻断肾素-血管紧张素通路来缓解症状。该结果为治疗SARS和其他呼吸系统疾病提供了理论依据和指导。

据了解,这项研究由中国医学科学院基础医学研究所、实验动物研究所、北京协和医院等单位与奥地利等国的多个实验室合作,通过积极的国际合作,2005年7月,他们在《自然》和《自然医学》期刊上连续发表了两篇关于SARS肺损伤修复的论文,这一科研成果引起了业界的广泛关注。

而另一项研究发现,SARS病毒可能通过细胞上一种名叫“脂筏筏”的结构进入细胞内,揭示了SARS最可能进入宿主细胞的途径,并于2008年1月发表在《细胞研究》期刊上。研究界认为,这一发现为未来开发药物阻断病毒入侵开辟了道路。

据专家介绍,ACE2和其所代表的肾素-血管紧张素系统属于很重要的通路,参与机体多种系统调节,包括肾脏、心脏、肺脏等,还是有非常多的可供研究的内容。目前,针对ACE2蛋白的药物在欧洲已经进入临床阶段。

期待更多临床应用

据专家透露,目前的研究更侧重于与临床医学的结合。对于SARS、禽流感、甲型流感病毒等相关病原体,科研人员主要研究流感病毒导致急性肺损伤机制,寻找和研发可以治疗急性肺损伤的药物和方法,通过分子或动物水平的数据,结合病人水平的数据,从而提供临床应用上的参考。比如,ACE2蛋白作为一种生物制剂,实验发现在小鼠水平上具有一定的保护作用。

如今,对于SARS病毒研究是比较系统的,从SARS病毒入手研究其复制机理,导致病理改变的原因,到最后的临床指征,可以说是作了一条龙的“研究”。



图片来源:百度图片

据了解,近来我国科学家已经成功解析了高致病性禽流感病毒通过引起肺泡上皮细胞死亡导致急性肺损伤的分子机理。更重要的是,研究人员发现自噬抑制剂进行治疗可有效缓解由H5N1型禽流感病毒引起的小鼠急性肺损伤。因此,如果一种目前已经临床使用的药物同时具有抑制自噬的功能,则其可能成为治疗H5N1型禽流感病毒的良好候选药物。

据介绍,中国医学科学院基础所教授蒋澄宇、军事医学科学院教授金宁一和中国疾病预防控制中心教授舒跃龙经过合作研究,刚刚发表了一篇文章于Cell Research杂志。发现抗疟

病死率可高达10%~40%。

1914年11月,第一次世界大战初期,在塞尔维亚军队中暴发了一种严重的传染病。表现为突发高烧、剧烈头痛和全身出现皮疹。半年内就有15万人死于该病。这种在军队中流行的传染病就是流行性斑疹伤寒(简称斑疹伤寒)。

资料显示,前苏联从1917年至1922年的5年期间,斑疹伤寒患者人数多达3000万,其中约有300万人死亡。

1916年科学家发现斑疹伤寒的病原体为立克支体,1902年尼科尔证实传播媒介为虱子,尼科尔因斑疹伤寒方面的研究成果荣获1928年诺贝尔生理或医学奖。四环素或氯霉素对斑疹伤寒有特效治疗作用。杀虫剂DDT和666能有效杀灭蚊子、虱子、跳蚤等中间媒介,可以控制这种疾病的流行。

流感:杀伤力巨大的感冒

流感的大流行要追溯到16世纪。1510年,英国发生有案可查的世界上第一次流感。1580年、1675年和1733年,在欧洲均出现大规模流感。1889~1894年,“俄罗斯流感”席卷整个西欧地区。

最致命的是席卷全球的1918~1919年流感。它可能源于美国,1918年3月11日美国的一个军营107名士兵首次发病,不到两天即有522名士兵被感染,一周之内各州均出现病例,数月内传遍全国,但未被引起高度重视。4月,流感相继传至欧洲、中国、日本。5月,流感遍布非洲和南美。9月疫情达到高峰。10月,流感使美国的死亡率达到了创纪录的5%。当年,近1/4的美国人得了流感,67.5万人死亡。全球约有2000~5000万人在这场流感灾难中丧生。18个月后,这场疾病离奇地消失了。

随着科技进步和全球流感疫苗生产能力不断提高,人类应对大流行性流感的能力有所改善。从世界卫生组织公布的信息来看,今年,全世界流感活动已经减少。

结核病:白色幽灵

结核病是危害人类健康历史久远的慢性传染病,中国在2100年前埋葬的尸体——湖南长沙马王堆汉墓发掘出的女尸也发现左肺上部左肺门有结核病的钙化灶。在埃及也曾发现过感染了结核病的木乃伊。

19世纪,结核病在欧洲和北美大肆流行,散布到社会的各个阶层,生活困顿的人群成了结核病的温床。而且是当时造成死亡的主要原因,被人们称为“巨大的白色鼠疫”。许多当年杰出的人物罹患结核病,雪莱、席勒、勃朗宁、梭罗和勃朗特姐妹等。结核病的流行甚至影响了诗人和艺术家的思想。淑女们常被描写为纤弱、无声气的,极容易昏倒而且有阵发性咳嗽。甚至当时的服饰也反映了结核病的流行,例如男士们穿的高领衣服,好像就是为了隐藏颈部的结核性淋巴结炎。

1882年德国医生科赫发现结核菌,并运用先进的细菌学技术分离出了结核杆菌,1921年法国医生卡尔麦特和介兰研制出防治结核病的免疫疫苗——卡介苗,1944年美国微生物学家瓦克斯曼又成功提取链霉素,使结核病最终得到有效防治。

SARS过去10年,传染病防控体系已今非昔比,但新病毒的出现、社会结构的变化、交通科技的便利又给我们带来新的问题,在传染病防控上,我们又将面对新的挑战。

SARS 倒逼防控体系

■本报记者 魏刚

防控体系基本建立

广东省疾病预防控制中心所长何剑锋告诉《中国科学报》,SARS发生之前,人们对于传染病的重视程度远不如慢性性病,但在SARS发生之后,人们对传染病有了重新认识,全国传染病防控水平有了新的提高。

首先表现在各级政府越来越重视传染病的预防控制,2009年流感大流行时,政府应对得有章有法。之后发生的一些鼠疫、流感疫情也及时公之于众。中国疾控中心流行病学首席科学家曾光也认为,SARS后,从国家到地方,疾控中心正规化建设已经基本完成,政府对公共卫生领域的投入也显著增加。

其次,各领域学者对传染病防控研究保持较高的热度,研究并没有只停留在SARS层面,而是深入到新发传染病,比如2011年,河南、湖北等地再次发生蚊虫叮咬传播的疾病。中国CDC派专家组前去调查发现,这次蚊虫传播疾病与2006年的无形体病不同,而是一种新型不明病毒。经过多位科学家的研究,最终捕获到这种病毒,并命名为发热伴血小板减少综合征布尼亚病毒。

此外,公众对传染病认识的需求也发生变化,对各类传染病都保持较高的关注度。

但是,也要看到,我国传染病预防也面临一些问题和挑战。

基层防控如何把关

基层卫生机构传染病防控力度有待加强。要控制传染病,首先要及时发现它,因为大部分患者在刚有症状时首先会到社区医院、卫生所等基层卫生机构看病,所以基层卫生机构就是预防控制传染病发生、流行的最前沿。

但是,据何剑锋了解的情况,基层卫生机构的医生每天担负繁重的诊疗任务,让其再抽出时间来筛查传染病患者,填表上报,无疑加大了其工作量。如果说故意瞒报,还有法规约束,可因为不具备传染病诊断知识而造成的漏报则没有法规可裁定。

目前,由于人手紧缺,很多基层卫生机构的医务人员是全科大夫,什么病都能看,但哪一科也不精,更缺乏传染病的诊断知识和经验。因此,很难在基层实现对传染病快速、准确、高效的诊断。

而且,在外来人口聚集较多的区域,公共卫生配套形同虚设,很难做到对疫情的监测捕捉和应对控制。

有硬件更要有软件

在SARS之前,在病毒实验室建设上,国家没有大规模投入。甚至中国疾病预防控制中心病毒所的实验室条件也很落后,实验室、设备、动物都挤在一起。

在SARS之后,政府在硬件投入上下了很大力量,很多医院都配备了先进的检测仪器设备,但是软件并没有跟上。何剑锋曾到过一些偏远地区,在那里的医院,先进的检测仪器几乎原封不动地放在那里,没一个人会用。

病毒所原研究员陈立曾在2008年,作为中国CDC首批专家前往汶川地震灾区防疫。为了建立帐篷实验室,他们借用当地疾控中心的“酶标仪”,拿来后发现仪器根本就没有使用过。如果当地发生病毒疫情,很可能就无法发现病毒。

防控投入还需加强

何剑锋认为,政府在传染病防控上的投入还可以加强。比如北京已做到免费给老人、儿童接种流感疫苗,周边国家也都这样做,但是,在我国其他城市,接种流感疫苗往往需要自费,就无法做到最大限度地对人群进行接种。这影响了流感等传染病的预防与控制。

在曾光看来,尽管现有的公共卫生应急机制可以在必要的时候再度启动区域性的强制隔离,但今天的社会人群流动更趋频繁,控制和隔离难度将远远超过10年前。

因此,对疾控中心和重点医院公共防疫硬件建设的投入仍需加强,以切实做好最有效的预防,主管部门和科研机构还需时刻做好对国际疫情信息、病毒实验和疫苗等科研信息的深入监测。