



康大
技术专栏

咨询热线:0373-2682137、2683057

鱼类细菌感染症的确诊与抗菌药物的选择(四)

孟思妤¹ 孟长明¹ 陈昌福²

(1.河南新乡市康大消毒剂有限公司,河南 新乡 453700;

2.华中农业大学水产学院,湖北 武汉 430070)

“科赫法则”在确定细菌致病性方面具有重要意义,对传染病尤其是病因单一的烈性传染病病原体的确定作出了重要贡献,特别是鉴定一种新的病原体时是非常重要的。随着对疾病病因研究的深入,“科赫法则”的不足之处和局限性也相应暴露出来,该法则把病原微生物作为传染病的唯一原因,其中忽略了环境因素和宿主因素对病害产生的影响。事实上有不少传染病或某种传染病在某些情况下并不完全符合该法则,但其病原也是能被肯定的,如健康带菌或隐性感染、有的病原菌迄今尚无法在体外人工培养、有的病原菌可以在明显健康的机体内分离到,等等。尽管用现代科学来衡量这些内容发现尚有些不完善,但它确实从病原微生物的角度涵盖了其精髓,因此不仅在当时极大地推进了病原微生物学研究的发展,而且一直沿用至今。

近年来,随着分子生物学的发展,“基因水平的科赫法则”(Koch's postulates for genes)应运而生,取得共识的主要有以下几点(此主要为引自陆承平主编《兽医微生物学》第3版2001):应在致病菌株中检出某些特定的基因或其产物,在无毒力的菌株中则无;若有毒力菌株的某个决定毒力的基因被损坏,则菌株的毒力应减弱或消除,或将此基因克隆到无毒力菌株后能使此无毒力菌株成为有毒力菌株;

将细菌接种动物时,这个基因应在感染的过程中表达;在被接种动物检测到这个基因产物的抗体,或产生免疫保护。有些学者认为这一法则也同样存在一些问题,如病原菌毒力因子的表达常常是由多基因调控的、有的毒力基因产物并不一定能有效引发机体的体液免疫应答、检测不到明显毒力基因的菌株并不一定绝对不能引起致病,等等;另一方面,事实上这一法则与经典的“科赫法则”相比,这一所谓基因水平的科赫法则注重了现代科学研究的毒力基因及其表达产物,经典的“科赫法则”是认识了现象与规律,实际上它们的本质应当说是一样的,仅是在“科赫法则”提出的时代尚未对基因有所认识,但也从病原菌的特征上反映出了相应的本质。

(2)Evans氏假说:“科赫法则”是针对由病原微生物所引起的传染病所建立的,不能被应用于非传染

病,因此还需要建立一种能包括一切疾病的病因理论。1976年,Evans氏提出了与现代因果概念相一致的病因假说,其特点是认为疾病是由多因素(病原体、环境和宿主等)作用所引起的,属于一种多元病因理论。该假说的主要内容包括(此主要是引自刘秀梵主编《兽医流行病学》第2版2000):暴露于某假设病因的个体,发生某病的比例应显著高于未暴露于该假设病因个体患该病的比例;在所有其他危险因素都均衡的条件下,患病动物应比未患病动物更普遍暴露于假设病因;在前瞻性研究中,暴露于假设病因的动物,其新发病例数显著高于未暴露于该假设病因的动物;在时间上,暴露于假设病因后疾病的分布应呈正态曲线分布;暴露于假设病因后,宿主从轻微到严重的应答反应呈符合逻辑的生物学规律梯度;暴露于假设病因后,应有规律地出现暴露前未出现的可测量的宿主应答反应(如特异抗体等),若在暴露前有这种宿主应答则在暴露后应答的强度应增加,未暴露个体不应出现这种现象;无论在实验室还是在现场进行人工复制疾病时,暴露于假设病因动物的疾病频率应高于未暴露动物;除去假设病因后,该病的发生频率应下降;防止或改变宿主的应答反应(如通过特异免疫接种等)后,应减少或消除在正常情况下暴露于假设病因所发生的疾病;疾病和假设病因之间的所有关系和联系,在生物学上和流行病学上都应是可信的。

Evans氏假说考虑到致病因子、环境因素和宿主因素在影响疾病分布过程中的相互作用,适应于传染病及非传染病,能较好地反映出病因的本质,已为越来越多的学者所接受。该假说的一个重要特征是需要确定假设病因因素与所研究疾病之间的联系在统计学上是显著的,这就要涉及动物组群之间的比较而不是个体的联系。某因素与某病表现出统计学上的显著联系,并不一定就证明它们之间的联系是因果性的,证明因果联系的逻辑推理需要在分子水平上解释该病因引起疾病的机理,描述从因到果的一系列事件。当缺乏实验证据时,确定流行病学联系有很大的预防价值,因其能指出减弱或消除哪些因素,疾病将减轻或不再发生。(待续)