文章编号: 1001-0580(2009)04-0473-02 中图分类号: R 978.7 文献标志码: A

【实验研究】

多金属氧酸盐对流感病毒抑制作用*

吕春平,浦昀,金明华,李娟

关键词: 多金属氧酸盐;流感病毒

多金属氧酸盐(polyoxometalates),又称杂多酸(heteropoly acid)化合物,是一类金属-氧簇合物,其基本骨架为由中心原子(X)与氧原子组成的四面体(XO_4)和由配位原子(M)与氧原子组成的八面体(MO_6)多个共面、共棱或共点配位而成[1]。多金属氧酸盐有广泛的用途,除了传统上用作多功能催化剂外,其应用目前已延伸至生物化学、分析化学、药物学等领域。20世纪 70年代初研究发现,多金属氧酸盐具有抗病毒、抗癌活性,其中杂多钨酸盐及取代型杂多钨酸盐具有较强的抗病毒活性。因此,寻找高效、低毒、具有广谱抗病毒活性的多金属氧酸盐正成为这一领域的研究热点。本实验选用金刚烷胺与锗钨酸盐自组装合成的新型多金属氧酸盐,研究其抗流感病毒作用。

1 材料与方法

1.1 材料 锗钨酸金刚烷胺盐(Tg-A)(东北师范大学多酸化学研究所);金刚烷胺(AMA)(东北制药总厂)。近交系 BALb/c鼠(吉林大学基础医学院动物中心),雌雄各半,体重(20±2) g;流感病毒鼠肺敏感株 A/FM/1/47(长春生物制品研究所)。采用 Reed-Muench法测定其对小鼠的半数致死量(LD_{50})为 $10^{-2.5}$,确定造模浓度为 10倍 LD_{50}。

1.2 方法

1.2.1 Tg-A对流感病毒感染小鼠致死的保护作用 取 BALb/c鼠 60只,随机分成正常对照组、病毒感染对照组、AMA组、Tg-A 25, 50, 100 mg/kg 3个剂量组,共 6组,每组 10只。除正常对照组外,其余各组小鼠用乙醚轻度麻醉,用流感病毒(FM1)滴鼻感染小鼠,每只 0.04 ml, 2 h后灌胃给药,连续给药 6 d,观察 14 d。记录感染后小鼠的死亡数,计算死亡率、死亡保护率、平均存活时间及延长生命率。计算公式如下:死亡率 $=\frac{\text{每组死亡动物数}}{\text{每组动物数}}\times 100\%$;死亡保护率=病毒对照组死亡率-实验组死亡率;延长生命率 $=\frac{(\text{实验组平均存活天数}-\text{病毒对照组平均存活天数})}{\text{正常对照组平均存活天数}}\times 100\%$

1.2.2 Tg-A对流感病毒感染小鼠肺指数的影响 小鼠感染病毒后,连续给药 5 d,给药方法与剂量同 1.2.1。第 6 d禁食禁水 12 h,小鼠称重,断头处死,解剖,肉眼观察小鼠肺部病变,取鼠肺,称重,计算肺指数、肺病变抑制率。计算公式如下:肺指数 $=\frac{\text{肺重(g)}}{\text{体重(g)}}\times 100\%$;

肺指数抑制率 $=\frac{\text{病毒对照组肺指数均值}-\text{实验组肺指数均值}}{\text{正常对照组}}$

肺病变程度按以下标准记录:"-"或"±"为肺组织正常;"+"为肺组织出现少量炎症;"++"肺组织出现块状炎症、充血;"+++"一半肺组织出现炎症、充血;"++++"大部分肺组织炎症、充血。

1.3 统计分析 采用 SPSS 11.5统计软件进行处理,样本率的比较采用 χ^2 检验。

2 结 果

2.1 Tg-A对流感病毒感染小鼠致死的保护作用(表 1) 小鼠感染流感病毒后,病毒对照组大部分动物出现死亡,正常对照组和 100 mg/kg Tg-A组无动物死亡,其他各组均有小鼠死亡。各剂量 Tg-A组与病毒感染对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$或 $P<0.01$);100 mg/kg Tg-A组的作用明显优于 AMA组($P<0.05$);病毒感染对照组小鼠的平均存活时间最短,与其他各组比较,差异均有统计学意义($P<0.01$);100 mg/kg Tg-A小鼠的平均存活时间与 AMA组比较明显延长($P<0.05$)。实验结果表明,适当剂量的 Tg-A对于流感病毒感染小鼠具有良好保护作用。

表 1 Tg-A对流感病毒感染小鼠的保护作用(n=10)

组 别 (mg/kg)	死亡数(只)	死亡率(%)	死亡保护率(%)	存活时间($\bar{x}\pm s$, d)	延长生命率(%)
Tg-A 100.00	0	0.00	90.00	14.00±0.00	100.00
50.00	2	20.00	70.00	13.70±0.68	95.71
25.00	3	30.00	60.00	13.10±1.52	87.14
AMA 13.33	4	40.00	50.00	12.30±2.26	75.71
病毒感染对照组	9	90.00	-	7.00±2.94	
正常对照	0	0.00	-	14.00±0.00	

2.2 Tg-A对流感病毒感染小鼠肺指数的影响(表 2) Tg-A各剂量组小鼠的肺指数值明显病毒感染对照组($P<0.01$),Tg-A 100和 50 mg/kg组的肺指数值及肺指数抑制率与病毒感染对照组(AMA)比较,差异均有统计学意义($P<0.05$或 $P<0.01$)。提示 Tg-A对流感病毒引起的小鼠肺部炎症有明显的抑制作用。

表 2 Tg-A对流感病毒感染小鼠肺指数的影响(n=10)

组 别 (mg/kg)	肺病变程度	肺指数[($\bar{x}\pm s$)×10^{-3}]	抑制率(%)
Tg-A 100.00	±～-	5.99±0.08	93.66
50.00	+～++	7.48±0.31	64.41
25.00	++～+++	8.26±0.60	49.10
AMA 13.33	++～+++	8.33±0.61	47.64
病毒感染对照组	++++	10.76±1.42	-
正常对照	-	5.09±0.35	-

3 讨 论

我国是流感的多发地,甲型流感活动逐年加强,暴发次数

*基金项目: 国家自然科学基金(20171010)
作者单位: 吉林大学公共卫生学院卫生检验教研室,长春 130021
作者简介: 吕春平(1963-),女,山东人,副教授,博士在读,主要从事天然产物活性、机制及毒性研究。
通讯作者: 李娟

和每次暴发感染人数都在增加,已被列为 21世纪我国重点防治的传染病之一[2,3]。我国《人禽流感诊疗方案 (2005)版修订版》推荐的抗流感药物是金刚烷胺、金刚乙胺和奥司他韦。由于耐药病毒株的出现,金刚烷胺类药物耐药性明显增长,仅就美国而言,耐药性已从 2003年的 1.9%增至 2004～2005年流感季节的 14.5%[4]。因此,研究高效、低毒的新型抗流感病毒药物具有重要的现实意义。

实验表明,金刚烷胺与多金属氧酸盐通过广泛的氢键作用和静电作用可形成稳定的化合物,并且在新化合物中仍保持本身的结构。

本实验研究表明,以金刚烷胺和和锗钨酸钾为原料,自组装合成的锗钨酸金刚烷胺盐 (Tg-A)对流感病毒致小鼠肺部炎症有明显的抑制作用,并能明显降低流感病毒感染小鼠的死亡率,延长其存活时间,提示 Tg-A在体内具有明显抗流感病毒的作用,50.00, 100 mg/kg Tg-A抗流感病毒作用明显优于金刚烷胺。

参考文献

[1] 欧阳钺,黎土妹,蔡梅燕. 杂多化合物的结构及其功能[J]. 海南师范学院学报:自然科学版, 2002, 15(3/4): 204 - 208.
[2] 鄢心革,彭国文,张欣,等. 2003年广东省流感病毒的流行概况及特征[J]. 中国公共卫生, 2005, 21(10): 1174 - 1175.
[3] 邓卓晖,鄢心革,倪汉忠,等. 广东省流行性感冒病原学监测结果分析[J]. 中国公共卫生, 2005, 21(7): 868 - 869.
[4] Hayden FG. Antiviral resistance in influenza viruses-implications for management and pandemic response[J]. N Engl J Med, 2006, 354(8): 785 - 788.

收稿日期: 2008-09-10 (蔡天德编辑 郑新校对)

文章编号: 1001-0580(2009)04-0474-02 中图分类号: R 541.1 文献标志码: A

【调查研究与分析】

海南藏族自治州 4～17岁人群先天性心脏病调查*

王晓勤,刘风云,郭宝红,王新兰,曲毅,蔡金玲,李晓玲

摘 要: **目的** 分析青海省海南藏族自治州 4～17岁人群先天性心脏病 (CHD)状况和分布特点。**方法** 采用整体普查法,对青海省海南藏族自治州 53 827名幼儿园、中小学 4～17岁人群进行流行病学调查。**结果** CHD患病率为 5.68‰,其中男性患病率为 3.95‰,女性患病率为 7.66‰,男女患病率差异有统计学意义 ($P<0.001$)。在 CHD的不同类型中,房间隔缺损患病率最高,为 1.84‰,占 CHD总数的 32.35%;其他类型 CHD患病率由高到低依次为:室间隔缺损、动脉导管未闭及其他类型,不同病种之间患病率差异有统计学意义 ($P<0.001$)。不同年龄段人群之间患病率差异有统计学意义 ($P<0.001$), <7岁患病率为 2.92‰,与其他各年龄组患病率相比差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。兴海县为 8.90‰,同德县为 7.20‰,贵南县为 5.88‰,共和县为 5.78‰,贵德县为 3.80‰,不同县的患病率差异有统计学意义 ($P<0.05$)。患病率与海拔高度无相关关系。不同民族患病率由高到低依次为:回族 8.21‰,土族 7.26‰,汉族 7.18‰,藏族 4.57‰,蒙古族 4.18‰,藏族、蒙古族较低,与汉族、土族、回族患病率比较,差异均有统计学意义 ($P<0.001$)。**结论** 青海省海南藏族自治州 CHD人群存在区域、民族、性别差异。

关键词: 4～17岁人群;先天性心脏病 (CHD);民族;流行病学

Epidemiological investigation on congenital heart diseases in Hainan region of Qinghai province WANG Xiao-qin, LIU Feng-yun, GUO Bao-hong, et al. Heart and Brain Disease Hospital of Qinghai Province (Xining 810012, China)

Abstract: **Objective** To investigate the distribution of congenital heart diseases (CHD) in children aged 4 - 17 in Hainan region of Qinghai province. **Methods** Heart auscultation and echocardiography examination on 53827 children from Hainan region of Qinghai province were conducted. **Results** The overall morbidity of CHD was 5.68‰, with 3.95‰ in males and 7.66‰ in females. Significant difference of prevalence rates was found between different sex ($\chi^2=32.681$, $P<0.001$). Atrial septal defect (32.35%) was noticed as the most common lesion. The next was ventricular septal defects, patent ductus arteriosus and others with significant difference ($\chi^2=40.566$, $P<0.001$). Morbidity rates in different regions were 8.90‰ in Xinghai, 7.20‰ in Tongde, 5.88‰ in Guinan, 5.78‰ in Gonghe, and 3.80‰ in Guide. There was no significant difference in morbidity rates with the increase of altitude. Morbidity rates in different ethnic groups were as follows: 6.37‰ in Han, 3.70‰ in Mongolian, 6.42‰ in Tu, 4.05‰ in Tibetan, 7.28‰ in Hui. Tibetan had a different morbidity rate compared to Han and Hui ($\chi^2=13.414$, $P<0.001$; $\chi^2=10.904$, $P<0.005$). **Conclusion** There were significant regional, sex and ethnic differences in the morbidity of CHD in Hainan region of Qinghai province.

Key words: children aged 4 - 17 years; congenital heart disease; nationality; epidemiology

先天性心脏病 (CHD)是较常见的一种先天性畸形,其发病率较高,对儿童的身心健康造成极大危害,也给家庭、社会带来沉重负担。关于 CHD流行病学和病因学研究很多,但是全面大规模高原地区 CHD流行病学和病因学研究较少,特别是高海拔少数民族聚集区人群 CHD的发病情况和分布特征尚不清楚。为此,于 2006年 3～7月对青海省海南藏族自治州 5个县区的 4～17岁人群进行了 CHD的流行病学调查。现将结果报告如下。

*基金项目: 青海省科技厅 2006年重大科技攻关项目 (2006 - N - 147)
作者单位: 青海省心脑血管病专科医院,西宁 810012
作者简介: 王晓勤 (1957 -),男,上海人,主任医师,本科,主要从事高原心血管病的防治工作。