

血吸虫病免疫病理的研究概况

(综述)

传染病学教研室 蔡卫民

血吸虫病的研究近年来有很大进展,主要表现在免疫方面。既往血吸虫病免疫学的研究都致力于免疫诊断。近年来对杀童虫的免疫机理和免疫病理均有较多的了解^(1~4)。本文主要讨论血吸虫病的免疫机理、免疫病理——虫卵肉芽肿形成和免疫复合物肾病。

一、血吸虫病免疫机理⁽¹⁾

抗血吸虫感染的保护性免疫有先天性免疫和获得性免疫。获得性免疫是指宿主感染血吸虫后,产生对再感染的抵抗力,但这抵抗力不能清除体内已寄生的成虫。近年来通过电镜与免疫化学的研究,证明尾蚴的体表是由3层浆膜组成,当其钻入宿主皮肤后60分钟,在3小时内外膜变成由7层组成,包括两层脂质双层膜;童虫在发育到成虫阶段宿主成分(糖脂与巨脂)嵌入童虫表面,从而可以逃避宿主的伤害⁽⁵⁾。但在体外培养数日后之童虫,虽未获得宿主的物质,却亦能产生逃避现象,这被认为是童虫自身合成与宿主相似的抗原物质及外膜层次增加的结果⁽⁶⁾。近年来根据外膜的性质,已研制出能损害外膜的物质,为药物杀虫开创了新的途径⁽⁷⁾。关于杀死童虫的免疫机理已在动物与体外实验中得到阐明。

1. 动物实验 采用小白鼠免疫肺模型⁽³⁾,在体外先让尾蚴钻过一张皮膜,转化为童虫,然后将其注入小白鼠的尾静脉内,童虫抵达肺5~6天后,观察其在肺内的变化,结合组织学及肺组织切块作童虫计数,进行定量分析。这个模型很快证明了免疫鼠对童虫的攻击比正常鼠具有较广泛和更多的嗜酸粒细胞反应,童虫在其中被杀死并转化

为典型的残余炎性灶,特别在攻击后的24小时内,免疫动物快速有效地杀死童虫,在免疫鼠的肺组织中,可见靠近童虫表皮的嗜酸粒细胞有脱粒现象,而在正常鼠,则以中性粒细胞为主。最近研究⁽⁴⁾,用抗尾蚴的免疫血清注入小白鼠,使之获得转移性免疫,再用尾蚴攻击时,肺内的童虫数较对照组减半;若先给小白鼠注入抗嗜酸粒细胞血清,以除去嗜酸粒细胞,其后给小白鼠注射抗尾蚴血清,尾蚴攻击后,则见小白鼠肺内有大量童虫;若上述实验,其他条件不变,仅以正常鼠血清代替抗嗜酸粒细胞血清注入,结果肺内童虫很少。这个试验说明嗜酸粒细胞在免疫中起主要防御作用。

2. 体外血吸虫免疫机理的实验也证明上述结果。本实验是用⁵¹铬标记血吸虫童虫(⁵¹Cr-童虫),在免疫反应中,将抗血吸虫抗体和/或纯化的4种白细胞与⁵¹Cr-童虫共同孵育,观察童虫的变化,若童虫被杀死,⁵¹Cr就被释放出来,以分析杀童虫的机理,实验情况如下:

(一)是抗体还是细菌作用

⁵¹Cr-童虫 + 抗体 → 活童虫

⁵¹Cr-童虫 + 4种白细胞(中性、单核、嗜酸、嗜碱) → 活童虫

⁵¹Cr-童虫 + 4种白细胞 + 抗体 → 死童虫 + ⁵¹Cr

(二)筛选效应细胞

⁵¹Cr-童虫 + 抗体 + 单核细胞 → 活童虫

⁵¹Cr-童虫 + 抗体 + 粒细胞 → 死童虫 + ⁵¹Cr

(三) 何种粒细胞

^{51}Cr -童虫 + 抗体 + 嗜酸、嗜碱粒细胞
→ 死童虫 + ^{51}Cr

^{51}Cr -童虫 + 抗体 + 嗜酸、中性粒细胞
→ 死童虫 + ^{51}Cr

^{51}Cr -童虫 + 抗体 + 嗜碱、中性粒细胞
→ 活童虫

上述实验证明嗜酸粒细胞是杀童虫的效应细胞。已有报道多种抗代谢药物(如放线菌酮、嘌呤霉素、丝裂霉素、抗霉素A等)不会阻止嗜酸粒细胞对童虫的杀伤作用,而糖酵解抑制剂、改变细胞表面活性的药物及非特异性免疫复合物能抑制或阻止这个作用⁽⁸⁾。从上述实验可推测,嗜酸粒细胞的杀童虫作用系在细胞表面进行,需糖酵解供应能量。在电镜下曾观察到嗜酸粒细胞与血吸虫童虫间犬牙交错地密切粘附着,采用改变细胞表面活性的药物可能阻止这种致命性的密切接触,而免疫复合物则可能夺走嗜酸粒细胞表面的FC受体,从而阻止嗜酸性粒细胞与童虫表面抗体相结合。Warren⁽⁴⁾认为血吸虫病免疫机理属Ⅱ型变态反应的可能性最大。近用抗血吸虫单克隆抗体证明虫体表面上有相应的抗原存在,杀童虫的机理获得更进一步的阐明。目下认为杀童虫过程是:①抗体(主要是IgG)与虫体表面抗原结合,即抗体包裹了虫体;②IgG与嗜酸粒细胞上的FC受体结合;③嗜酸粒细胞发生脱粒现象,释放碱性蛋白质杀死童虫^(1,4)。另有认为IgE与巨噬细胞也参与杀童虫作用,IgE且具有激发嗜酸粒细胞杀童虫作用⁽⁹⁾。嗜酸粒细胞亦可能是破坏人体肝脏肉芽肿内虫卵的效应细胞⁽¹⁰⁾。根据血吸虫病免疫机理,可采用免疫方法以预防血吸虫病,如应用血吸虫抗原加佐剂或活虫苗(经照射后的尾蚴、童虫)以诱导免疫,亦可用转移因子加免疫血清⁽¹¹⁾,但都在实验阶段。

二、虫卵肉芽肿的形成

现已明确虫卵是血吸虫病的主要致病因素,多种多样的临床表现也是在虫卵肉芽肿的基础上发生的。现已知肉芽肿的形成是一系列免疫反应的过程。

1. 研究肉芽肿的方法 大多数采用Von Lichtenberg的方法⁽²⁾,从感染血吸虫鼠肝中分离活虫卵,经尾静脉注入实验小白鼠,虫卵在肺部沉积。其后,间隔一定时期,杀鼠取肺、固定、切片和染色,观察虫卵周围的组织炎症反应(肉芽肿),根据肺部肉芽肿大小,评定免疫反应的强弱。Warren将小鼠分为三组进行曼氏血吸虫卵实验⁽⁴⁾,第一组经尾静脉注射活卵后第1、4、8天分别取肺镜检,结果肺内虫卵肉芽肿反应分别为无、小与较大;第二组在尾静脉注射虫卵前2周,先腹腔注射血吸虫卵(致敏),静注虫卵后第1天就有明显虫卵肉芽肿反应,其后逐渐增大;第三组以蛔虫卵代替血吸虫卵腹腔注射,2周后经尾静脉注入血吸虫卵,肉芽肿反应同第一组。近年有用缺T细胞鼠或先天无胸腺裸鼠进行实验^(12,13)。另外也有离体虫卵肉芽肿的研究报道⁽¹⁴⁾,更进一步阐明肉芽肿形成机理。

2. 虫卵抗原^(2,4) 电镜证明,成熟虫卵通过卵壳超微孔分泌可溶性物质,称此为可溶性虫卵抗原(SEA)。SEA可致敏动物,产生特异性抗体,在体外可诱导特异性细胞免疫反应。将SEA按Pelley法进行纯化,发现三种具有活性的抗原物质(MSA₁、MSA₂、MSA₃),仅有MSA₁具有特异性,是形成肉芽肿的主要抗原,其主要成分是糖蛋白,分子量50,000,抗原特异活性较SEA大为增加⁽²⁾。近有证明环卵沉淀反应中的抗原是MSA₁⁽¹⁵⁾。

3. 肉芽肿形成机理^(2~4) 以曼氏血吸虫卵肉芽肿研究最多,虫卵抗原首先使宿主T淋巴细胞致敏,经转化与增殖而成淋巴母细胞(致敏T淋巴细胞)。这种淋巴母细胞

如再接触虫卵抗原则分泌多种淋巴因子如趋化因子、巨噬细胞游走抑制因子、嗜酸粒细胞刺激促进因子等，使淋巴细胞、巨噬细胞和嗜酸粒细胞聚集在虫卵周围而形成肉芽肿。现认为曼氏血吸虫卵肉芽肿形成的机理与日本血吸虫卵肉芽肿不同，多数学者仍认为曼氏血吸虫卵肉芽肿形成的机理属迟发型变态反应，其依据为：①经腹腔注射血吸虫卵的小白鼠，产生对虫卵致敏的淋巴细胞和抗血清，仅能通过细胞不能经血清产生被动转移。②肉芽肿形成的同时可诱发多种细胞免疫反应如迟发型皮肤反应、淋巴细胞转化与巨噬细胞移动抑制反应。在肉芽肿内也能分析出这些有关淋巴因子的存在，致敏淋巴细胞与SEA共同孵育亦可产生这些淋巴因子。③凡对细胞免疫反应有较大抑制作用的因素都能抑制肉芽肿的形成，而抑制体液免疫的因素则无此影响。④经尾静脉注入虫卵，无论对致敏或未致敏小白鼠，在肉芽肿形成高峰，用敏感的血凝法未能测出循环抗体的存在。⑤肉芽肿细胞成分主要是单核细胞，而不是多形核细胞。

近年来，通过离体虫卵肉芽肿的研究，显示宿主对虫卵诱发肉芽肿的应答像许多其他免疫反应一样是一个复杂的含有细胞和体液免疫的机理⁽¹⁴⁾。在缺T细胞鼠中，特异性抗体对虫卵致肝脏细胞的损伤有保护作用⁽¹²⁾，先天性无胸腺裸鼠的研究显示B淋巴细胞在肉芽肿形成中有一定的作用⁽¹³⁾。因此，不少学者^(3, 12~14)认为虫卵肉芽肿形成的机理中，不单纯是细胞免疫反应。在正常鼠中，静脉注射血吸虫卵后，肉芽肿形成最初通过T淋巴细胞所激发(细胞免疫)，但随后它的大小和细胞组成必然受到T细胞亚群和B细胞的影响。

4. 日本血吸虫卵肉芽肿的某些特点^(2~4, 10)

(一) 日本血吸虫卵表面的微棘在扫描

电镜下较曼氏与埃及血吸虫卵较小较密。卵的产量约为曼氏血吸虫卵的10倍，聚集成堆，易于钙化，在组织中较快破坏，对氢氧化钾消化抵抗力较弱，这些特点可能与肉芽肿形成有关。

(二) 日本血吸虫感染后3周产卵，比曼氏血吸虫早2周。在第5周肝脏内虫卵密度已很高，但没有明显的虫卵反应，第6周后，有些虫卵周围出现了充满嗜酸粒细胞的大脓肿，并见含有大量浆细胞浸润的门脉周围炎，虫卵周围病变最为严重。由于虫卵大量聚集，导致局部抗原浓度甚高，在大量抗体存在时可形成局部免疫复合物沉积现象，即所谓“Arthus反应”，又称局部过敏症。另一特点是Hoeppli现象出现率较曼氏血吸虫卵更为常见。

(三) 感染日本血吸虫病的鼠⁽¹⁰⁾，在第2周淋巴细胞转化率明显增加，高峰多在第4周，而第6周则急骤下降。迟发性皮肤反应终未能引出，速发性皮肤反应在第6周出现，第8周达高峰。用免疫扩散方法测定抗体在第7周出现阳性反应。

(四) 腹腔注射日本血吸虫卵不能致敏小白鼠，近有报道用皮下注射虫卵致敏小白鼠，2周后由尾静脉再注入虫卵，肺内肉芽肿在4~8天达高峰；肺虫卵肉芽肿与肝内虫卵反应有不同，致敏鼠由门脉注入虫卵至肝脏，未见肝内有明显虫卵肉芽肿形成。致敏鼠的细胞或血清作转移试验未获成功。用SEA仅能诱导出致敏鼠速发性皮肤反应，迟发性皮肤反应也未能引出，特异性淋巴细胞转化试验结果转化率未见有升高，特异性抗体未检出⁽¹⁷⁾，这些均说明日本血吸虫卵肉芽肿发生机理与曼氏血吸虫卵肉芽肿有所不同。

综上所述，可见在日本血吸虫卵肉芽肿形成的高峰期主要表现为体液免疫反应，虫卵沉积在宿主组织中，出现肉芽肿反应迟于曼

氏血吸虫卵,可能此时无足够的抗体存在,推测淋巴细胞的转化与增殖可能有助于抗体的产生,为肉芽肿形成提供条件。Warren进行曼氏、日本血吸虫卵肉芽肿的比较研究,认为日本血吸虫卵肉芽肿形成的免疫机理可能是免疫复合物所致的Ⅲ型变态反应⁽²⁾。日本、曼氏血吸虫卵肉芽肿,均随感染后时间的延长而明显缩小,这种现象称为“内源性脱敏”,也有称为“免疫调节”,其机理尚不完全清楚。弄清肉芽肿形成的机理与调节,有可能研制出一种能抑制肉芽肿形成的制剂。

三、血吸虫病免疫复合物肾病

自1968年Andrade等报道曼氏血吸虫感染与肾脏病变有关后,这方面的研究报道现已较多,这种肾病在曼氏血吸虫病已获肯定⁽¹⁸⁾。而日本血吸虫病免疫复合物肾病仅有动物实验方面的报道,现略述如下。

用家兔感染日本血吸虫病研究肾脏损害,6只中仅有1只兔呈轻度增生肾小球肾炎,认为家兔免疫复合物肾病较轻⁽¹⁹⁾。其后研究报道⁽²⁰⁾,家兔免疫复合物肾病变程度与血循环中免疫复合物之间密切相关,具有弥漫性肾脏损害的家兔,C₃值明显下降,研究者认为主要由于免疫复合物形成使C₃消耗增加,超过了合成速度。感染日本血吸虫病的黑猩猩中,可见不同程度的肾小球改变,早期仅有部分肾小球受累,晚期则增加,基底膜增厚,间质硬化;间质区电镜下有电子致密沉着物,免疫荧光观察则见有C₃沉着⁽²¹⁾。感染血吸虫病的黑猩猩,在未发生肝纤维化前作门腔静脉分流术,不因分流加重肾脏变化;另发现没有明显肝损害的肾脏变化很典型,抗血吸虫病治疗后肾脏损害可获痊愈⁽²²⁾。食蟹猴感染日本血吸虫病后出现肾脏损害的免疫学与电镜研究证实,肾小球沉积物是血吸虫抗原抗体免疫复合物⁽²³⁾。用田鼠分别感染曼氏与日本血吸虫病,结果两者肾脏病变基本相同⁽²⁴⁾,这

些病变可能是一种免疫反应的局部表现。

血吸虫病免疫复合物肾病发病率以曼氏血吸虫病为高⁽³⁾,尸检证明曼氏血吸虫病的肾脏损害以晚期与严重血吸虫感染为多见⁽¹⁸⁾,这可能系血吸虫抗原经肝纤维化后的门-腔静脉侧支,避开巨噬细胞的防御而入体循环形成免疫复合物,最后导致肾小球血管损害,但感染日本血吸虫的黑猩猩实验不支持此看法⁽²²⁾。肝硬化本身也可伴有肾脏损害,这对晚期血吸虫病的免疫复合物肾病的研究带来复杂性。另血吸虫病肾脏损害的程度可因试验动物品种而异,小白鼠最轻,黑猩猩最重,而田鼠、家兔及部分猴的病变介于其间,更需引起注意的是自发性肾小球肾炎在许多动物中常有发生,形态学的阳性发现(包括电镜)非确诊依据,亦无特异性,因此确诊血吸虫病免疫复合物肾病尚应谨慎⁽²²⁾。具有说服力的是在肾小球内检测到血吸虫抗原,且能证明这种肾病是抗原与抗体结合形成的免疫复合物所致的肾病,并能排除其他原因所致的肾病。有报道用激素和抗血吸虫药物治疗曼氏血吸虫肾病患者均未见好转,提示血吸虫病免疫复合物肾病的发病机理,尚待进一步研究⁽²⁵⁾。

(指导 王季午 马亦林)

参 考 文 献

1. Butterworth AE, et al: *Immunologica! Rev* 61: 5, 1982
2. Warren KS: *Immunological Rev* 61: 189, 1982
3. Von Lichtenberg F: *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 9: 186, 1978
4. Warren KS: 1980 来华在沪讲学资料
5. Smithers SR, et al: *Am J Trop Med Hyg* 26: 11, 1977
6. Dean DA: *J Parasitol* 63: 825, 1977
7. Kusel JR, et al: *Parasitol* 80: 83, 1980
8. David JR, et al: *Fed Proc* 36: 2176, 1977
9. Capron A, et al: *Immunological Rev* 61: 41, 1982
10. Hsu SY L, et al: *Ann Trop Med Parasitol* 74: 179, 1980
11. Maddison SE, et al: *Infect Immunol* 25: 237, 1979

(下转第74页)

增高。鉴于上述多个脏器均有不同程度的变化,是否病初先为呼吸道感染而后经过病毒血症过程,最后至靶组织——十二指肠、空肠甚至回肠的绒毛上皮引起肠炎值得考虑。由于呼吸道上皮细胞与肠绒毛上皮在组织解剖及功能上均不相同,又因HRV仅侵入细胞并不引起炎症反应⁽¹⁾,故临床突出肠炎症状,而缺乏其它脏器病变的征象。曾有报道轮状病毒性肠炎患者尸解发现有脑水肿,肝脂肪变性,肠系膜淋巴结生发中心活跃,肾则正常,但未报道有关心、肺、脑等脏器组织学改变情况⁽¹⁰⁾,故本文病例无法与之对比。鉴于上述,当托幼机构或医院病区内,遇有此类患儿时,我们认为,应予以与麻疹,风疹等呼吸道传染病同样严格隔离。

三、轮状病毒性肠炎可有碳水化合物的消化和吸收不良,此因病毒主要侵犯肠绒毛上端的成熟肠上皮细胞,使之脱落并为隐窝部未成熟细胞加速移行所取代。成熟肠上皮细胞破坏、脱落导致双糖酶特别是乳糖酶不足、肠吸收面积减少、葡萄糖促钠运转的机制也有障碍而引起腹泻⁽¹⁾。在正常情况下,隐窝部未成熟肠上皮细胞移行至肠绒毛顶端并成熟,在回肠需4~5天,在十二指肠及空肠需5~7天⁽¹¹⁾。本组病例有33例曾测定粪还原糖,60.6%均高于正常,11例复查,于发病7天后始恢复正常,此与本病病理过程及Nalin等⁽¹²⁾所见一致。

针对其发病机理,患本病时由于病毒常随病变细胞在粪中排出体外,肠绒毛组织结构也渐恢复,故为自限性疾病,无需应用抗菌药物。在本病极期,甚至病后短期内,多数学者主张限制患儿糖类,特别是乳糖饮食,以免加重腹泻。本组患者均禁食4~8小时,在此期间予静脉补液,有5例未输液,而以WHO处方ORS口服液补充⁽⁶⁾,均未见腹泻增重,纠正脱水效果良好。禁食是否必须,应在实践中继续探讨。

参 考 文 献

1. Mark C Steinhoff: *The J of Ped* 96(4): 611, 1930
 2. 浙大附儿院肠道门诊: 中药治疗婴幼儿流行性腹泻696例小结, 内部资料, 1977
 3. Kerry and Anderson: *Lancet* 1(7340):981, 1984
 4. Soeparto, et al: *Arch of Dis in Child* 47: 56, 1972
 5. 潘存姆等: 杭州地区秋冬季婴幼儿腹泻病原——轮状病毒的初步研究. 浙江医科大学学报 12(2): 53, 1983
 6. World Health Organization: *A manual for the treatment of acute diarrhea*, p9, WHO CDD Ser., 1980
 7. 庞其方等: 婴儿秋季急性胃肠炎病原——轮状病毒的研究. 中华医学杂志 59(10): 588, 1979
 8. Helen M Lewis, et al: *Arch of Dis in Child* 54(5): 339, 1979
 9. 陈敏章 蒋朱明主编: 临床水和电解质平衡, 第87页, 人民卫生出版社, 1980
 10. Carlson Jak, et al: *Am J Dis Child* 132(5): 477, 1978
 11. J T Haries: *Essentials of Pediatric Gastroenterology*, p23, 1977
 12. Nalin, et al: *Lancet* 2(8084): 276, 1978
- (上接第95页)
12. Byram J E, et al: *Am J Trop Med Hyg* 25: 104, 1977
 13. Amsden AF, et al: *Infect Immunol* 27:75, 1980
 14. James SL, et al: *Cell Immunol* 38: 48, 1978
 15. Hillyer GV, et al: *Am Trop Med Hyg* 29: 582, 1980
 16. Warren KS, et al: *Am Trop Med Hyg* 27: 271, 1978
 17. Olds GR, et al: *Cell Immunol* 69: 251, 1981
 18. Falcao HA, et al: *Ann Intern Med* 83: 148, 1975
 19. Von Lichtenberg F, et al: *Tran R Soc Trop Med Hyg* 66: 505, 1972
 20. Jones CI, et al: *Exp Parasitol* 42: 221, 1977
 21. Cavallo T, et al: *Am J Path* 76: 433, 1974
 22. Sadun EH, et al: *Am J Trop Med Hyg* 24: 619, 1975
 23. Taba T, et al: *Exp Parasitol* 38: 291, 1975
 24. Hillyer GV, et al: *Am J Trop Med Hyg* 23: 404, 1974
 25. Margarida D, et al: *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 21: 104, 1979