

蠕虫感染与嗜酸粒细胞增多

(综述)

寄生虫学教研室 李绪琼

嗜酸粒细胞首次为 Jones (1846) 所发现。Ehrlich (1879) 注意到嗜酸粒细胞中的颗粒对酸性染料有较强的亲和性, 遂称之为嗜酸粒细胞。自定名迄今一个世纪以来, 这种细胞引起了科学家们的极大兴趣和重视。有关嗜酸粒细胞的著述很多, Schwar (1913) 的综述就包括了 1,200 篇参考文献⁽¹⁾, 但对该细胞的结构、生化组成及其功能等方面所知甚少。随着免疫学和技术不断发展, 近十年来, 许多科学家着重于对蠕虫感染与嗜酸粒细胞增多这一问题的研究, 以求能深入了解嗜酸粒细胞在各种疾病中所起的作用。

本文拟从下述四个方面, 总结近年国外开展这一课题研究的概况:

一、嗜酸粒细胞的结构和生化组成

电镜所见嗜酸粒细胞胞质中的细胞器含有线粒体 (Mi)、高尔基复合体 (GO)、内质网及特征性嗜酸性颗粒 (SG) 等⁽²⁾ (图 1)。

电镜观察证明嗜酸粒细胞中的颗粒有三种类型⁽¹⁾:

1. 特异性颗粒 (又称类结晶颗粒): 呈卵圆形, 周围有薄膜包裹, 颗粒核心含较致密的结晶体, 称为髓质。其大小、形状不同, 有呈长方形结构的, 长径与颗粒长径一致⁽²⁾ (图 1)。较少致密而均匀的部分则称为基质。基质中含有过氧化物酶、芳香基硫酸脂酶、磷脂酶及酸性磷酸酶等。髓质含主要碱性蛋白 (MBP Major basic protein), 因此使颗粒在染色中呈现嗜酸性。

2. 小颗粒: 呈圆形, 比类结晶颗粒小, 有膜包裹, 内容均匀, 富含酸性磷酸酶和芳香基硫酸脂酶。而在类结晶颗粒中含此两种酶的量较少 (图 2)。

3. 包含体 (Inclusions): 这种颗粒比类结晶颗粒稍大 (图 2), 通常看不到确切的包膜, 无类结晶颗粒所具有的结晶状髓质, 但偶见电子致密物质呈离心样或放射状。这种颗粒特别多见于嗜酸粒细胞增多综合征的病人, 亦可见于患各种疾病而伴有嗜酸粒细胞增多的病人。

此外, 嗜酸粒细胞胞质中可见到夏科—雷登结晶 (Charcot—Lyden's crystal)。嗜酸粒细胞颗粒中的电子致密部分 (髓质) 在化学上与夏科—雷登结晶相同; 含有嗜酸粒细胞的培养基中可以产生该结晶, 且嗜酸粒细胞比例愈大则产生的结晶亦愈多。据上两点, 认为夏科—雷登结晶可能是嗜酸性颗粒中的结晶体脱出后, 所聚集成的大结晶体⁽¹⁾。新近也有人认为此种结晶体系由嗜酸粒细胞的胞核所得的一种结晶性蛋白^(3,4)。

二、蠕虫感染与外周血液、局部组织嗜酸粒细胞增多的关系

1. 蠕虫感染所引起的嗜酸粒细胞增多是一种免疫现象: 血液中嗜酸粒细胞占白细胞分类计数的 5% 以上, 嗜酸粒细胞绝对数在 $450/\text{mm}^3$ 以上称为嗜酸粒细胞增多 (Eosinophilia)。除全身性的嗜酸粒细胞增多外, 也可表现在局部组织的嗜酸粒细胞积聚, 最常见于寄生虫感染及变态反应性疾

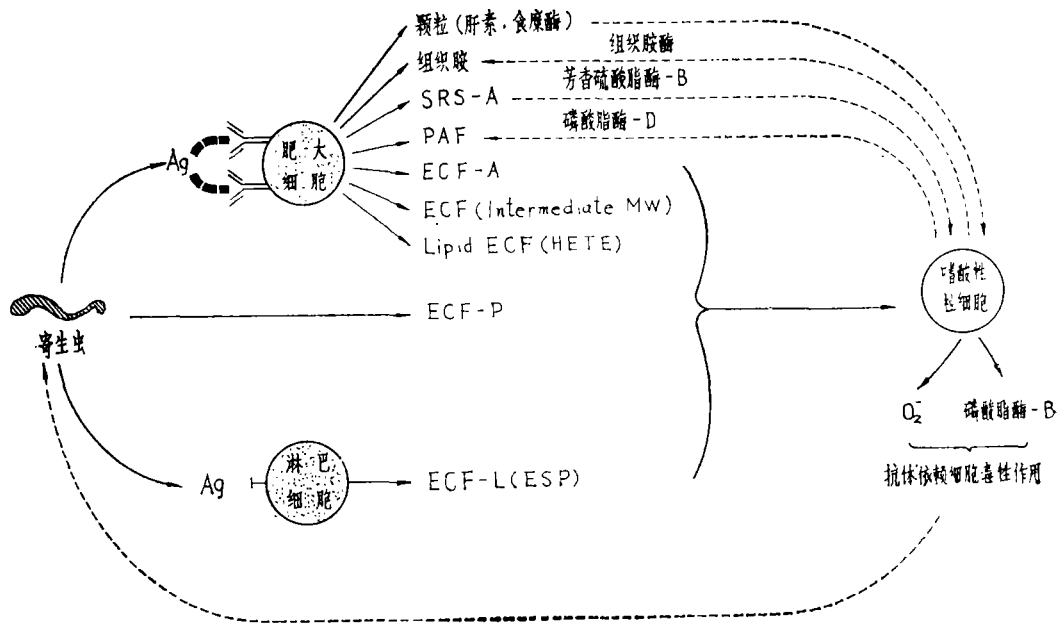
病。近来证实这些疾病嗜酸粒细胞增多的原因是一种免疫现象。现以绦虫感染为例加以说明：鼠吞食猫巨颈绦虫（*Taenia taeniaeformis*）卵后三周，血液中嗜酸粒细胞增多达高峰，感染过猫巨颈绦虫的鼠再吞食该绦虫卵后，仅需3~7天，血中嗜酸粒细胞可达高峰，且远比前者的高峰为高。说明绦虫感染所致的嗜酸粒细胞增多与免疫反应有关。绦虫感染后有一致敏过程，已致敏的鼠再次受到同样抗原的刺激，嗜酸粒细胞增多现象就发生得更快。

2. 外周血液中嗜酸粒细胞增多是T淋巴细胞所起的作用：蠕虫抗原作用于T淋巴细胞，使之转化增殖，且产生淋巴因子。淋巴因子作用于骨髓中的嗜酸粒细胞前体，使之分裂分化为嗜酸粒细胞，从而导致外周血

液嗜酸粒细胞增多^(5,6)。小白鼠出生后5~7周行胸腺切除，随后再感染曼氏血吸虫尾蚴作为实验组与不切除胸腺小白鼠感染该虫尾蚴为对照组比较。实验组于感染尾蚴后第7~8周，嗜酸粒细胞未见增多，而对照组则于感染尾蚴后第7周，嗜酸粒细胞明显增多，表明T淋巴细胞缺陷对嗜酸粒细胞增多有显著影响⁽⁷⁾。由此可见T淋巴细胞在激起血液嗜酸粒细胞增多中所起的作用。

3. 蠕虫感染时局部组织嗜酸粒细胞积聚的原因：蠕虫感染时，由于嗜酸粒细胞趋化因子ECF（Eosinophil Chemotactic factor）的作用，嗜酸粒细胞从血管内移出并积聚到虫体或虫卵周围。

蠕虫感染时由以下几个途径产生ECF（附图所示）。



图解表示嗜酸性粒细胞对寄生虫感染的反应

—→表示产生或释放；-----→表示灭活，细胞吞噬，或细胞毒性作用

（一）第一型变态反应过程中释放的趋化因子：

（1）ECF—A（Eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis）^(6,8)，蠕虫抗原刺激使宿主浆细胞产生IgE抗体，

IgE附着在肥大细胞表面，抗原再次进入该宿主机体时，与肥大细胞表面的IgE抗体结合，从而使肥大细胞释出嗜碱性颗粒及ECF—A。ECF—A是一种酸性多肽类。

(2) 中分子量 ECF (Intermediate M W): 为中等分子量的嗜酸粒细胞趋化因子, 此因子能优先促使嗜酸粒细胞趋化。

(3) 脂 ECF (HETE): 即 12-L-羟基 5、8、10、14-二十碳四烯酸 (12-L-hydroxy-5、8、10、14-eicosatetraenoic acid) 体外试验, 脂 ECF 能刺激多形核粒细胞趋化, 优先促使嗜酸粒细胞趋化。

(二) 虫体产生的 ECF-P (Eosinophil chemotactic factor derived from parasite): 在培养基上, 蛔虫浸出液使豚鼠嗜酸粒细胞趋化。猫巨颈绦虫浸出液使人体外周血液中嗜酸粒细胞和嗜中性粒细胞趋化, 而且可从绦虫浸出液中分离出一种主要使人的嗜酸粒细胞趋化的成分。

(三) 由淋巴细胞释放的趋化性物质^(8, 9, 10): 这种物质称嗜酸粒细胞刺激促进因子 (Eosinophil stimulation promotor ESP) 是由淋巴细胞在接受抗原刺激时所合成的生物活性物质, ESP 为不溶性、不耐热、也不能透析。

三、嗜酸粒细胞在蠕虫感染中所起的作用

1. 嗜酸粒细胞颗粒中所含的主要酶类^(8, 11):

(一) 组织胺酶 (Histaminase): 嗜酸粒细胞颗粒提取的碱性蛋白有抗组织胺的作用, Archer 观察到先用嗜酸粒细胞悬液或提取物注射于马的皮肤, 然后在该部位再注射组织胺, 则所产生的丘疹比单纯注射组织胺的丘疹为小。Zeiger 等也发现嗜酸粒细胞借组织胺酶灭活组织胺。

(二) 芳香基硫酸脂酶-B (Arylsulfatase-B): 此酶富含于嗜酸粒细胞颗粒中。

(三) 磷脂酶-D (Phospholipase-D): Kater (1976) 等报告在人体嗜酸粒细胞中有此酶存在, 它能降解血小板激活因子 PAF (Platelet activating factor)。

(四) 磷脂酶-B (Phospholipase

-B) 及超氧化基团 (O_2^-): 它们均由嗜酸粒细胞释出, 可损害虫体表膜。

2. 嗜酸粒细胞在某些变态反应过程中所起的调节作用⁽⁸⁾:

(一) 吞噬作用: 肥大细胞或嗜碱粒细胞上的 IgE 抗体与特异性抗原结合后, 细胞释出嗜碱颗粒, 嗜碱颗粒含有肝素、食糜酶、组织胺及慢反应物质 SRS-A (Slow-reacting substance of anaphylaxis) 等成分, 这些物质对机体均有害。嗜酸粒细胞能吞噬肥大细胞释出的颗粒及慢反应物质等减轻或消除这些物质对机体的有害作用。

(二) 降解、灭活作用: 嗜酸粒细胞分泌组织胺酶使组织胺降解; 分泌磷脂酶-D 使血小板激活因子降解。嗜酸粒细胞颗粒中的芳香基硫酸脂酶-B, 在一定时间与剂量条件下, 当最适 pH 为 5.5~5.7 时, 能灭活慢反应物质。一定量完整的嗜酸粒细胞在 pH 7.4 时, 即使无酶释放至细胞外, 也能灭活 SRS-A。这种灭活作用能被代谢抑制剂所阻断。抑制剂并不影响游离的酶。因此推想 SRS-A 被嗜酸粒细胞吸收和灭活。

3. 嗜酸粒细胞的杀伤作用

嗜酸粒细胞的杀伤作用, 特别表现在对寄生虫方面^(8, 12)。

(一) 抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用—ADCC (Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)^(13~17): 人嗜酸粒细胞与曼氏血吸虫童虫在已感染该病人灭活血清中一起培育, 出现了对童虫的损伤作用。这种作用是 IgG 抗体包被在童虫体膜上, IgG 的 Fc 段与嗜酸粒细胞的 Fc 受体结合, 嗜酸粒细胞粘附于童虫表面, 并产生大空泡。由于嗜酸粒细胞脱颗粒的结果, 其基质中的过氧化物酶排至空泡内, 再由空泡释放至虫体体表, 损伤童虫表膜 (图 3)。分别测试嗜中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、淋巴细胞及单核细胞, 均无此种损伤童虫的作用。

(二) 补体依赖细胞介导的效应机

制^(18, 19)：取正常大白鼠的嗜酸粒细胞放入正常大白鼠血清中，再与曼氏血吸虫童虫一起培育，嗜酸粒细胞便粘附在虫体上，并在18小时内杀死绝大多数童虫。最近研究证明童虫表膜可激活补体C₃旁路，把C₃结合到童虫体表。通过C₃介导嗜酸粒细胞粘附于童虫体表之杀虫能力比通过抗体依赖细胞介导者为强，这可能因补体被激活后产生的趋化因子能使更多的嗜酸粒细胞粘附于虫体表面。

四、展望

随着科学家们对嗜酸粒细胞研究的深入，使我们初步设想，在一些疾病的病理过程中，是否能借控制嗜酸粒细胞的量以求终止这一病理过程而对机体有利。近几年来，在研究嗜酸粒细胞功能方面已能提取嗜酸粒细胞、嗜酸性颗粒，并能制备抗嗜酸粒细胞血清A E S (Antieosinophil serum)^(20, 21)，同时已在活体中观察到小白鼠给予A E S后，能使外周血液及组织中成熟嗜酸粒细胞耗竭，从而导致特异性获得性免疫力的消失。

在血吸虫病中，由于含有嗜酸粒细胞浸润的虫卵肉芽肿破坏宿主正常组织，而后形成互相联结的疤痕，导致干线型肝硬化对机体不利。因此，如何使新沉着的虫卵周围肉芽肿减少和缩小是一新课题。新近研究指出：随着感染过程的发展，肉芽肿会出现特异性免疫抑制过程，使肉芽肿显著减少和缩小，显示出自然衰退现象，称为内源性脱敏现象。这种现象究竟与嗜酸粒细胞的关系如何？嗜酸粒细胞在肉芽肿的作用与特异性功能方面又如何确定？嗜酸粒细胞趋化因子是否仅仅影响嗜酸粒细胞的移行抑或有其他作用？这些都是值得深入研究的问题。已有报告，丝虫感染高潮时，血液中嗜酸粒细胞的芳香基硫酸脂酶—B的活性大大提高，而治愈后酶活性又恢复到正常水平。蠕虫感染时所动员的嗜酸粒细胞可以有适应性的变化以改进其调节功能。此外，嗜酸粒细胞可以破

坏血吸虫卵。因此，可以认为破坏肉芽肿内虫卵的机理中，嗜酸粒细胞可能起着主要作用。

以上重点介绍了近年来国外对蠕虫感染与嗜酸粒细胞增多的研究概况。鉴于多数研究资料多取自动物实验或体外实验。因此，在人体免疫过程中，嗜酸粒细胞如何发挥作用还需进一步探讨（图见插页6）。

（本文承本室黄天威、狄德甫老师及生化教研室朱寿民、邵靖宇老师指导，谨致谢忱）。

参 考 文 献

1. Gleich G J, Amer J Trop Med Hyg 26(6): 126~133, 1977.
2. 中国医学科学院主编：医学生物学电子显微镜图谱。第38页，1978.
3. 叶天星：免疫学理论与实际，中国人民解放军二军大，第78页，1979.
4. 山东医学院主编：诊断学，第331页，1979.
5. 陈祐鑫等：寄生虫感染的免疫学，南方地区寄生虫病防治进修班讲义，第38~42页，1979.
6. Goetzl E J, et al: Amer J Trop Med Hyg 26(6): 142~150, 1977.
7. Douglas P Fine, et al: Amer J Pathol 71(2): 193~206, 1973.
8. 沈一平：嗜酸粒细胞增多与变态反应，南京医学院，内部资料，1979.
9. David G Colley: J of Immunol 110(5): 1419~1423, 1973.
10. Memoranda: Bull WHO 51(6): 562, 1974.
11. Kater L A, et al: J Clin Invest 57: 1173~1180, 1976.
12. Wasserman S I, et al: J Immunol 114: 645~649, 1975.
13. Ivan M roitt: Essential Immunology P156, 1977.
14. David J R, et al: J Immunol 118(6): 2221~2229, 1977.
15. Butterworth A E, et al: J Exp Med 145: 136~150, 1977.
16. Diane J McLaren C D, et al: Clin Exp Immunol 30(1): 105~118, 1977.
17. C D Mackenzie, et al: Clin Exp Immunol 30(1): 97~104, 1977.
18. F J Ramalho, et al: J Exp Med 147(1): 147~156, 1978.
19. Eric A ottesen, et al: Amer J Trop Med Hyg 26(6): 134~140, 1977.
20. Adel A F Mahmond: Amer J Trop Med Hyg 26(6): 151~155, 1977.
21. David J R: Amer J Trop Med Hyg 26(6): 123~125, 1977.

急性小儿缺血性脑卒中

(附75例临床资料)

(正文见98页)

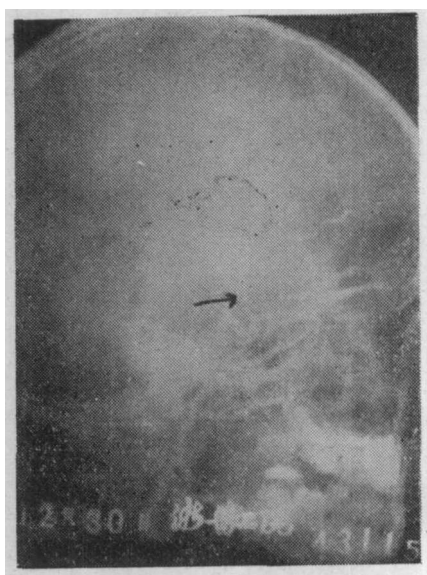


图1 示颈内动脉第一段管腔变细, 不规则, 前脑动脉起始段较细, 远端充盈良好。中脑动脉未充盈。

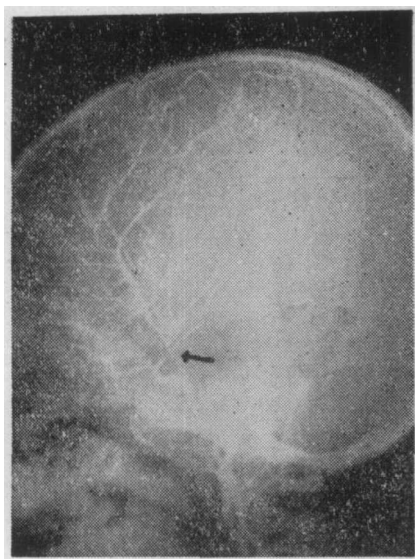


图2 示颈内动脉虹吸部第一段管腔狭窄, 边缘平滑, 示有节段性动脉炎。

蠕虫感染与嗜酸粒细胞增多

(正文见108页)

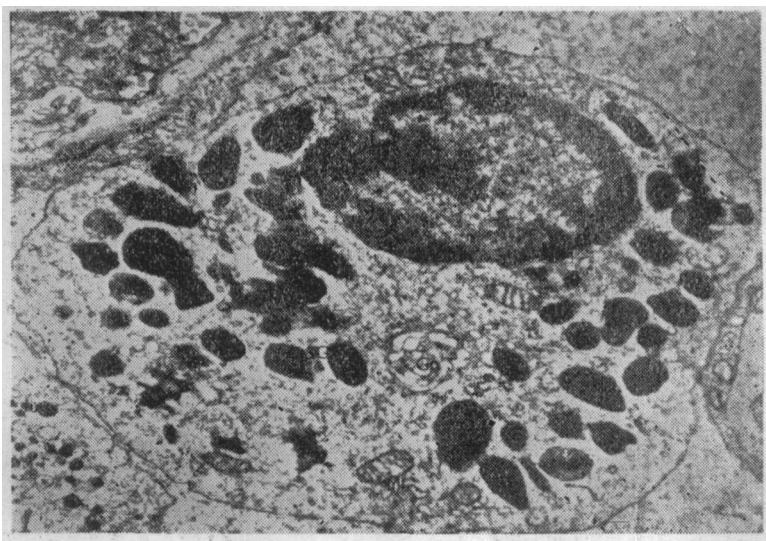


图1 人外周血嗜酸性白细胞 细胞一般呈圆形, 核多呈二分叶。胞质中有一组明显的高尔基复合体(Go)、线粒体(Mi)较嗜中性白细胞的大。胞质含有特征性嗜酸颗粒(SG), 其直径约0.2—0.7微米, 未成熟时呈圆形, 基质均匀。成熟时基质中央结晶化, 形成结晶板(→), 整个颗粒变成卵圆形并含有水解酶。7,330×

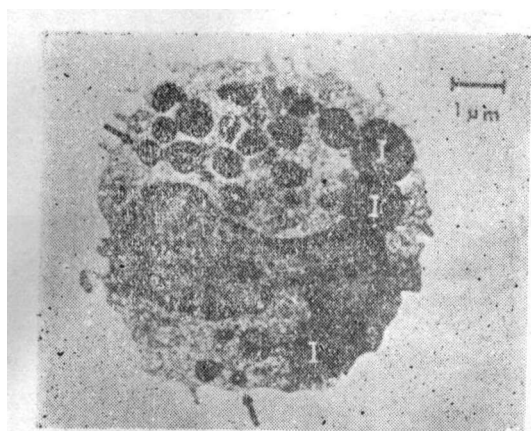


图2 电子显微摄影显示嗜酸粒细胞所含的包涵体 I 及小颗粒 (箭头所示) 6600×



图3 电子显微摄影表明嗜酸粒细胞 (E) 在特异抗体存在下粘附于血吸虫童虫表面 (S)，并产生大空泡 (V) 显示该空泡释放出内容物至虫体表面

中 国 人 的 双 上 腔 静 脉 (一例报道及文献复习)

(正文见112页)



图1 心脏前面，箭头示左、右上腔静脉间的细吻合支

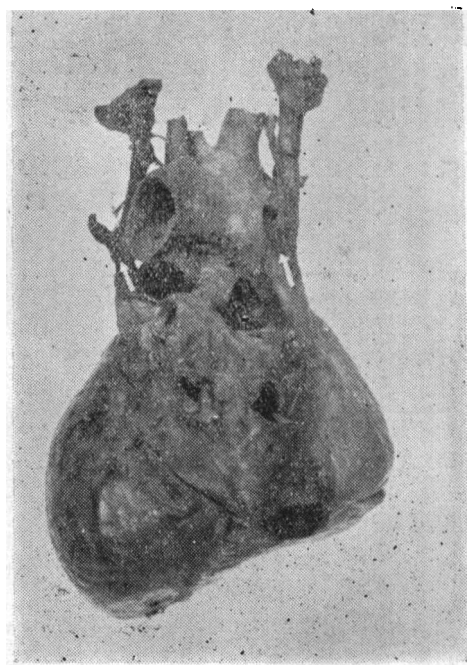


图2 心脏背面，箭头示左、右奇静脉分别注入左、右上腔静脉处