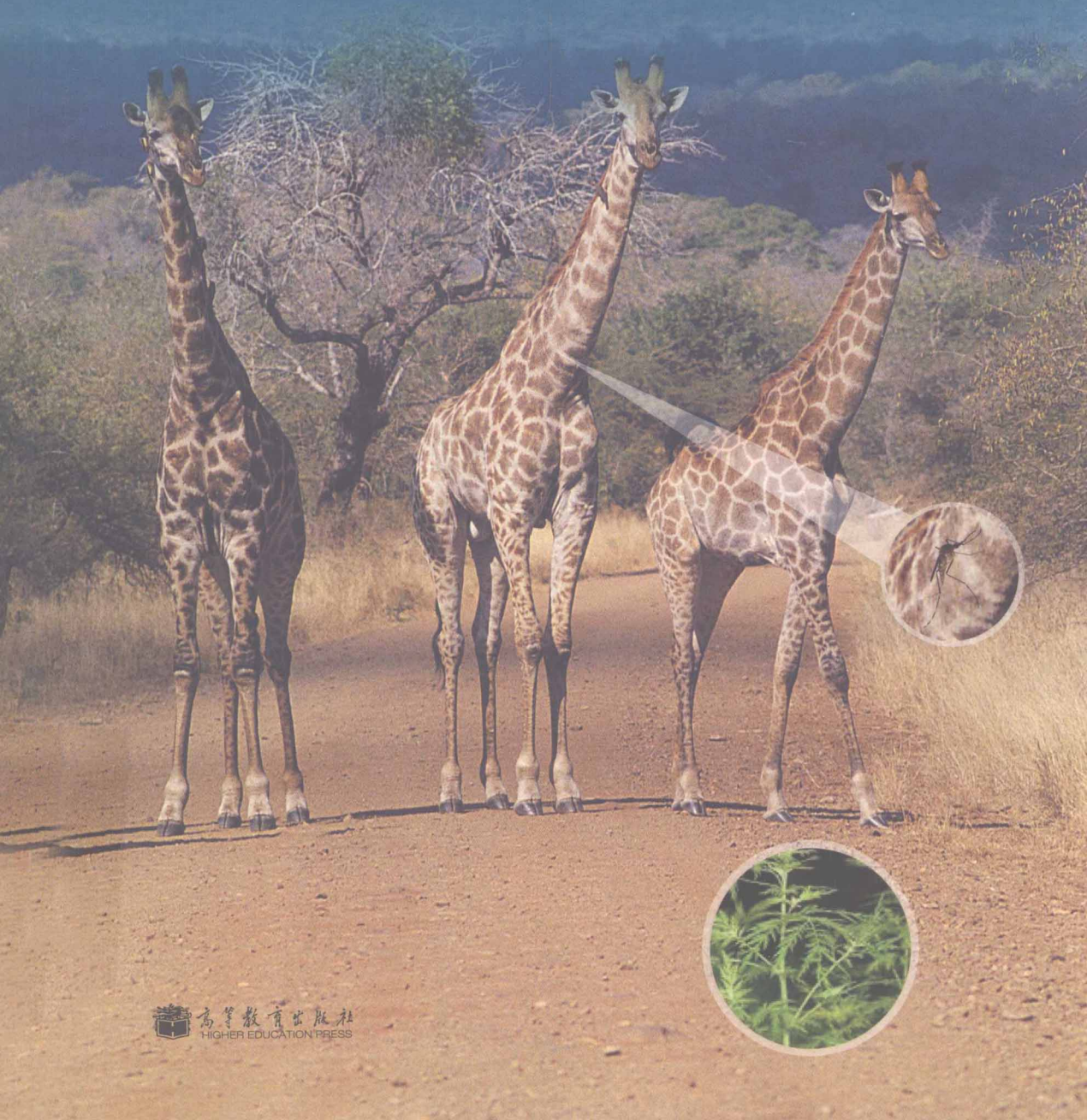


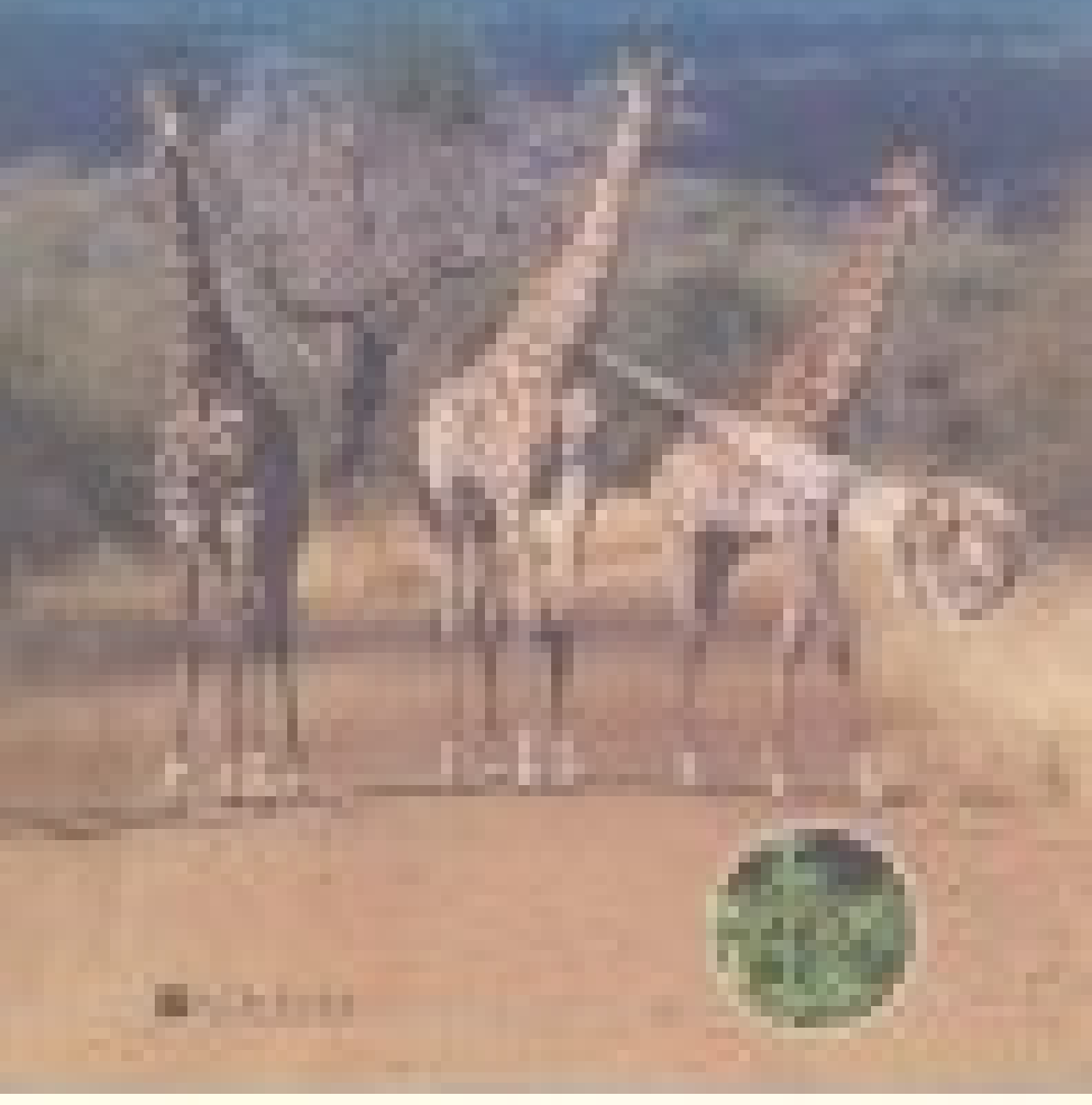
人体及动物疟原虫

朱启顺 伍治平 编著



人体及动物解剖学

第2版 2008年10月第1次印刷



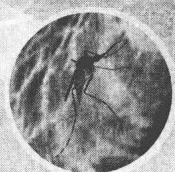
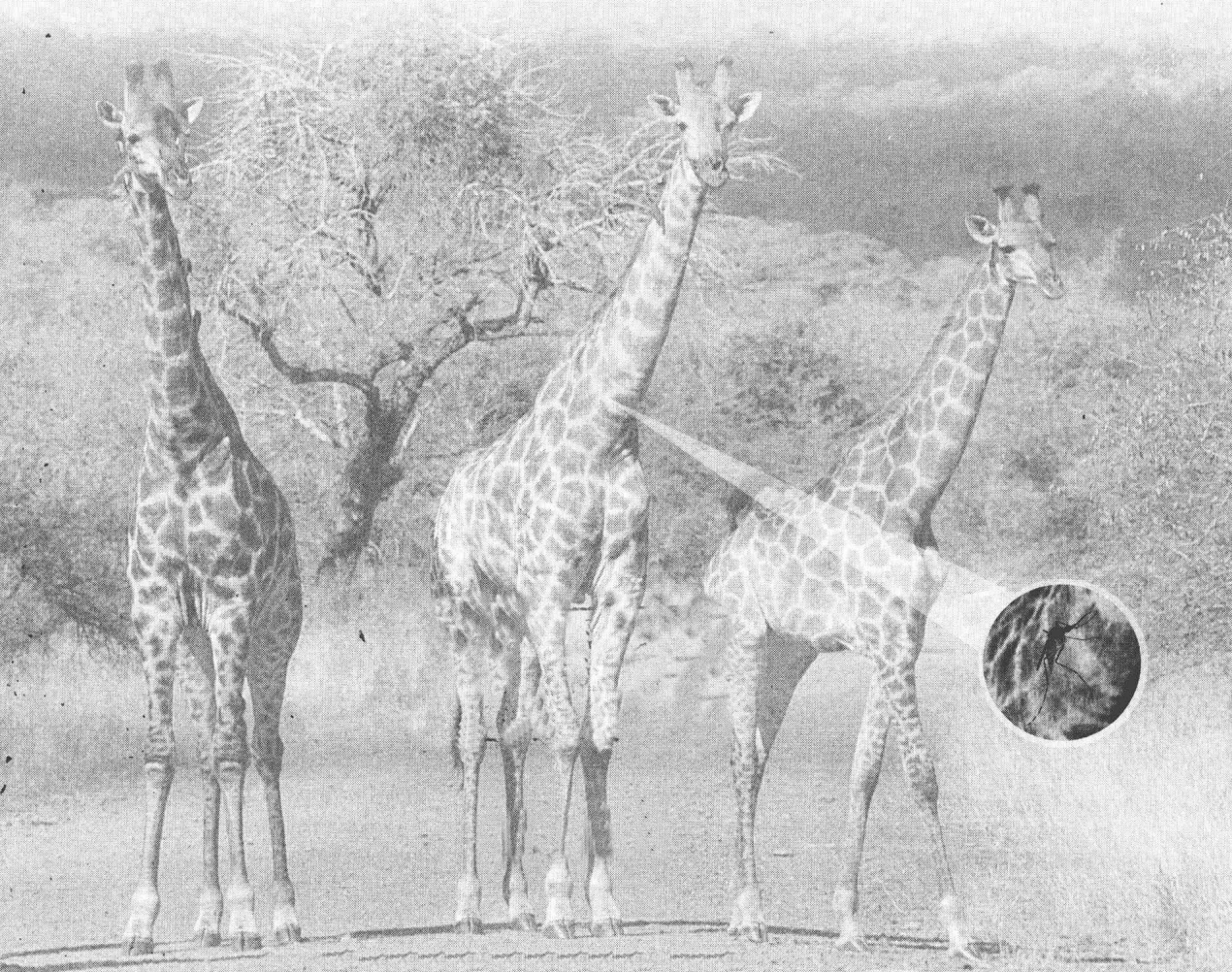
ISBN 7-111-25411-1



人体及动物疟原虫

Renti Ji Dongwu Nüeyuanchong

朱启顺 伍治平 编著



 高等教育出版社·北京
HIGHER EDUCATION PRESS BEIJING

内容提要

本书较为全面地介绍了疟原虫, 主要从其形态学、流行病学、遗传学、分子生物学和免疫学等方面对疟原虫这类对人体及动物危害极大的寄生虫进行比较翔实的描述。内容涉及人体疟原虫、非人灵长类疟原虫、非灵长类哺乳动物疟原虫、鸟类疟原虫和爬行类疟原虫等主要部分, 是一部集理论研究、实验检测、临床诊断与应用等方面的学术论著。

本书重点突出, 详略得当, 插图精美, 适合高等院校生物学、医学、农学等专业的学生、教师使用, 也可供从事相关科研、管理工作的人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

人体及动物疟原虫 / 朱启顺, 伍治平编著. -- 北京: 高等教育出版社, 2012.8

ISBN 978-7-04-034976-4

I. ①人… II. ①朱… ②伍… III. ①疟原虫—介绍
IV. ①Q959.115

中国版本图书馆CIP数据核字(2012)第132548号

策划编辑 高新景 责任编辑 高新景 特约编辑 何丽霞
封面设计 张楠 责任校对 王雨 责任印制 刘思涵

出版发行	高等教育出版社	咨询电话	400-810-0598
社址	北京市西城区德外大街4号	网 址	http://www.hep.edu.cn
邮政编码	100120		http://www.hep.com.cn
印刷	北京人卫印刷厂	网上订购	http://www.landaco.com
开本	787mm×1092mm 1/16		http://www.landaco.com.cn
印张	17	版次	2012年8月第1版
字数	400千字	印次	2012年8月第1次印刷
插页	14	定价	48.00元
购书热线	010-58581118		

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题, 请到所购图书销售部门联系调换
版权所有 侵权必究
物料号 34976-00

疟原虫寄生于人体及多种陆生脊椎动物，已知近 200 种。疟原虫之所以备受关注是因为疟原虫是人体疟疾的病原体，给人类带来很大危害。对于疟原虫引起的疟疾，早在公元前 10—11 世纪的殷商时代，甲骨刻辞中就有了象形“疟”的文字，表明 3 000 多年前中国已认识疟疾的症状。据隋代《诸病源候论》所述及以后某些医学家认为，疟疾是由于遇到一种恶浊的气体，称之为“瘴气”所引起的。直至 1880 年法国人 Laveran 才在疟疾患者血液中发现疟原虫而确认其为疟疾的病原体。

人体疟原虫对人类安全造成巨大威胁，《自然》2005 年发表的一份研究显示：全球每年有超过 5 亿人感染疟原虫，而感染疟原虫的高危人群数量多达 22 亿，这个数字已经超过世界人口的 1/3，每年约有 1 亿疟疾临床病例，病死人数为 110 余万。而受影响最大的是儿童，5 岁以下儿童占有所有疟疾死亡的 82%。每天有接近 3 000 名儿童死于该疾病。疟原虫每年所夺去的生命要超过被认为是世界头号传染性疾疾病——艾滋病所夺去的人数。

疟原虫属于真球虫目、疟原虫科、疟原虫属，是疟疾的病原体。疟原虫种类繁多，寄生于人体的疟原虫有 4 种，即间日疟原虫、恶性疟原虫、三日疟原虫和卵形疟原虫，分别引起间日疟、恶性疟、三日疟和卵形疟。我国主要为间日疟原虫和恶性疟原虫，三日疟原虫较少见，卵形疟原虫较罕见。无论人体疟原虫还是其他陆生脊椎动物疟原虫，它们的生活史，从目前已报道的文献来看，都需要脊椎动物和蚊子做宿主，并经历无性生殖和有性生殖两个世代的交替。

目前，人类对疟疾的研究倾注了大量的人力物力，这主要集中在以下几个方面：一是研究改造疟原虫的传播媒介，目的是阻断疟原虫的传播途径；二是研究开发预防疟原虫感染的疫苗；三是研究开发新的抗疟原虫的有效药物。随着对疟原虫研究的进一步深入，研究者发现动物疟原虫（如食蟹猴疟原虫、伯氏疟原虫、约氏疟原虫）可被间日疟、恶性疟患者血清识别，更有甚者有的种类会与人体发生临时性的交叉感染。例如，从生活在非洲加蓬的两只猩猩（*Pan troglodytes*）体内分离到的一种人类之前未记录的疟原虫，它对人就有感染能力。所以人类在关注可感染自身的 4 种疟原虫的同时，也逐渐关注感染其他动物的疟原虫，因为其他动物或近或远都与人类有关。

有关疟原虫研究的相关文献可用汗牛充栋来形容，但从人体和动物疟原虫的角度来系统阐述疟原虫的论著却很鲜见。所以本书的编著者力图从疟原虫的形态、遗

II 人体及动物疟原虫

传学特性和分子生物学技术在疟原虫研究领域的应用、人体疟原虫、非人灵长类疟原虫、非灵长类哺乳动物疟原虫、鸟类疟原虫和爬行类疟原虫几个方面对人体及动物疟原虫作较为全面、系统地阐述,力争使本书成为从事原生动物的特别是疟原虫及疟疾研究方面有重要价值的参考书。

在编写的过程中,中山大学生命科学学院黄建成教授给予了大力支持并提供了翔实的材料,云南大学生命科学学院左仰贤教授对本书稿件作了全面校对并提出了宝贵的修改建议。本书的顺利出版还得到了云南大学生命科学学院叶辉教授、肖蘅教授和欧晓昆教授以及高等教育出版社高新景先生的支持、帮助和关心。本书的封面初期设计和部分校对工作由徐珑峰等参与完成,在此一并致谢。

本书的出版得到云南大学“211工程”三期重点学科建设项目——“高原山地环境变化与跨境生态安全”学术方向二(21131022)、国家级教学团队(云南大学宏观生物学系列课程教学团队)建设项目和国家精品课程(云南大学动物生物学)建设项目的资助。

书中难免有疏漏和不足,祈请前辈、同行和读者赐教指正。

编著者

2012年3月

第一章 绪论	1
一、疟原虫的发现	1
二、疟原虫生活史与形态学	3
三、流行病学	8
四、生物化学	12
五、抗疟原虫药物	14
六、疟原虫的耐药性	16
七、宿主对疟原虫的免疫	16
八、疟原虫感染的诊断	17
九、人体对疟原虫的预防	18
第二章 疟原虫感染的免疫应答及疫苗	19
一、疟原虫引起的细胞免疫反应	19
二、疫苗	30
三、佐剂	45
四、投递系统	51
五、补体分子佐剂	51
六、疟原虫疫苗的攻击模型	52
第三章 疟原虫的诊断	53
一、免疫层析法检测	53
二、酶学检测	58
三、核酸检测	58
第四章 疟原虫和蚊的相互关系	68
一、黑化包被反应是所有昆虫的一种重要的防御机制	69
二、蚊媒的识别、抗疟原虫先天性免疫反应的激活	70
三、疟原虫能逃避或抑制黑化包被反应	71

II 人体及动物疟原虫

四、转基因蚊	72
五、蚊虫基因与疟原虫的发育	73
六、蚊子感染疟原虫后差异表达因子	75
七、疟原虫蚊期发育相关基因	78
第五章 疟原虫入侵脊椎动物宿主的分子机制	84
一、子孢子入侵肝细胞的分子机制	84
二、裂殖子入侵红细胞的分子机制	87
第六章 RNA 干扰与疟原虫	94
一、基因沉默	95
二、基因沉默与 RNA 干扰的发现	95
三、RNA 干扰的机制	97
四、RNA 干扰所涉及的技术	99
五、RNA 干扰的应用	102
六、RNA 干扰与疟原虫	107
第七章 疟原虫基因组	111
一、核内基因组	112
二、恶性疟原虫的 <i>var</i> 基因家族	119
三、恶性疟原虫的 <i>rif</i> 基因家族	126
四、恶性疟原虫的 <i>stevor</i> 基因家族	127
五、疟原虫核外基因组	129
第八章 人体疟原虫	146
一、形态学	147
二、人体疟原虫生活史	152
三、人体疟原虫与疟疾	155
四、疟疾诊断	159
五、流行	159
六、疟疾免疫	162
七、疟疾防治	165
八、人体疟原虫的猴模研究	167
第九章 非人灵长类疟原虫	169
一、诺氏疟原虫	169

二、吼猴疟原虫	171
三、食蟹猴疟原虫	172
四、猪尾猴疟原虫	174
五、菲氏疟原虫	176
六、冈德氏疟原虫	177
七、似卵形疟原虫	179
八、许氏疟原虫	180
九、肖氏疟原虫	181
十、巴西疟原虫	183
十一、脆弱疟原虫	184
十二、科氏疟原虫	185
十三、赖氏疟原虫	187
十四、杰拉德氏疟原虫	189
十五、狐猴疟原虫	190
十六、长臂猿疟原虫	190
十七、艾尔斯氏疟原虫	192
十八、杰弗里氏疟原虫	194
十九、杨氏疟原虫	195
二十、猩猩疟原虫	196
二十一、罗德海恩氏疟原虫	197
二十二、佩特氏疟原虫与乔氏疟原虫	198
二十三、加蓬疟原虫	199
二十四、灵长类疟原虫的分布与宿主	199
二十五、主要灵长类疟原虫的分子系统关系	200
第十章 非灵长类哺乳动物疟原虫	203
一、啮齿类动物疟原虫	203
二、其他哺乳动物疟原虫	208
第十一章 鸟类疟原虫	212
一、鸟类疟原虫血阿米巴亚属	216
二、鸟类疟原虫齐奥亚属	223
三、鸟类疟原虫诺维亚属	229
四、鸟类疟原虫赫夫亚属	233

IV 人体及动物疟原虫

第十二章 爬行类疟原虫	235
一、爬行类疟原虫的生活史	236
二、爬行类疟原虫的鉴定原则	236
三、几种具代表性的爬行类疟原虫	237
四、爬行类疟原虫的主要特征对比	242
参考文献	252
索引	259
图版	

- 一、疟原虫的发现
- 二、疟原虫生活史与形态学
- 三、流行病学
- 四、生物化学
- 五、抗疟原虫药物
- 六、疟原虫的耐药性
- 七、宿主对疟原虫的免疫
- 八、疟原虫感染的诊断
- 九、人体对疟原虫的预防

一、疟原虫的发现

疟原虫 (*Plasmodium*) 是引起人体和动物疟疾的病原体, 属顶复门 (Phylum Apicomplexa) 孢子纲 (Class Sporozoa), 目前已知的疟原虫大约有 130 多种, 寄生人体的疟原虫有 4 种, 分别是恶性疟原虫 (*Plasmodium falciparum*)、间日疟原虫 (*P. vivax*)、三日疟原虫 (*P. malariae*) 和卵形疟原虫 (*P. ovale*), 其中危害最大的是恶性疟原虫。疟疾是一种危害十分严重的热带病, 全世界每年约有 1 亿临床病例和 110 余万人死于该病。在发展中国家, 疟疾仍然是一个主要的公共卫生问题。在我国, 疟疾预防控制研究一直是医疗卫生工作中的一个重要领域。由疟原虫引起的人类疾病称为疟疾 (malaria), 疟疾在古代的著作中就有记载, 它的主要症状是发热, 这在古埃及的莎草纸中就有记录。Hippocrates 是第一个详细描述这种病的人, 尽管引起这种病的病因直到 19 世纪才被认识, 但是这种病的影响是非常广泛的, 甚至对战争的进程都产生了特殊的影响。例如, 与沼泽平原相联系的疟疾使罗马尼亚人击退了比自己强大得多的古罗马军队, 就在 2 000 年后的 19 世纪 40 年代, 就在这一地区, 卡西诺战役还没有打响, 就有大约 8 000 军人已被疟疾夺去了生命。

疟疾治疗的发现要比病因的发现幸运得多,

17 世纪初秘鲁的印第安人就使用一种树皮来治疗疟疾，后来人们把这种树称为金鸡纳（*Cinchona*）。1629 年驻秘鲁的西班牙总督的妻子 Chinchon 伯爵夫人用这种树皮治疗疟疾是非常成功的，11 年后，她拿了一些树皮返回西班牙，金鸡纳能够治疗疟疾的消息即在西班牙传开了，并很快传遍整个欧洲。19 世纪金鸡纳在印度、斯里兰卡和印度尼西亚移植成功，树皮中的有效成分生物碱喹宁（alkaloid guinine）于 1820 年由法国化学家 Pelletier 提取出来，至此喹宁得到了广泛的应用。

在对这一疾病的认识过程中，首先对该疾病病因有真正认识的是德国病理学家 Meckel，他在 1847 年报道尸体的血液、脾和肝中所看见的黑色颗粒（black granules）可能与疟疾感染相关。这就是后面描述的疟原虫寄生于红细胞内，消化血红蛋白，获取氨基酸，并产生的一种不溶解的代谢产物——疟色素（haemozoin）。此后，过了近 30 年，在阿尔及利亚医院工作的一位法国病理学家 Kelsch 在显微镜下从疟疾患者的新鲜血液中找到了疟色素，另一位法国病理学家 Laveran 在这类患者的血液中不仅看到了疟色素，而且还观察到了寄生虫本身的大量存在，但与 Laveran 同时代的科学家和医学界的人并没有观察到这一现象，他们怀疑 Laveran 的观察是否可信，因为就在 Laveran 的发现被报道的 1 年前，两位意大利学者 Llebs 和 Tommasi-Crudeli 宣布在疟疾地区的沼泽区发现了一种能在家兔体内产生疟疾病症状的杆菌，而这恰逢 Pasteur 和 Koch 系统论述疾病的微生物理论的时候，因此疟疾病由杆菌引起的说法得到重视，所以忽略了 Laveran 的报告。然而不久以后 Laveran 的发现还是被进一步证实了，1884 年和 1885 年，与 Laveran 在一起工作的意大利人 Marchiafava 和 Celli 在患者的红细胞内看到了疟原虫的无性增殖形式（asexual multiplicative forms）；另一位意大利人 Golgi 作了很有意思的观察，发现寄生虫在红细胞内分裂之后，它的分裂产物随着红细胞的破裂而释放出来，而且各个红细胞的寄生虫几乎同时释放出来，红细胞破裂后，紧接着就开始发热。大约在同一时期在克哈尔柯夫工作的一位俄国学者 Danilewsky 也在青蛙和鸟类体内发现了疟原虫。

鸟类疟原虫最先是在俄罗斯被发现的（Danilewsky, 1885），Danilewsky 对这种寄生虫进行了形态描述，而且将它对鸟类的影响作了记录。另外，他还阐述了鸟疟原虫在新鲜血液中小配子的形成过程。但在随后的研究中，鸟疟原虫与血变虫之间造成了相当的混淆，因为在大多数情况下，从有性体的形态上，很难将疟原虫与血变虫加以区别。

研究人员在了解了疟疾与疟原虫的关系后，开始将注意力集中在疟原虫的传播媒介上，其中在中国工作的 Manson 在 19 世纪 70 年代就认为蚊子可能是丝虫（*Filarial worms*）的传播媒介，这种寄生虫能够引起身体粗大的畸形，称为象皮病（elephantiasis）。1893 年 Smith 和 Kilbourne 第一次证实了节肢动物能够传播原生动物引发的疾病，1894 年 Manson 等在 Smith 和 Kilbourne 的基础上认为蚊子在疟疾的传播方面也有类似的作用。1897 年 Ross 终于证实了斯氏按蚊（*Anopheles stephensi*）能够传播疟疾。后来 Ross 以鸟为研究疟原虫的对象，并于 1898 年在蚊子的唾液腺中

发现了疟原虫 (*Plasmodium relictum*) 的子孢子 (sporozoites), 他用唾液腺中含有子孢子的蚊子去叮咬健康的麻雀, 疟疾能够传播过去, 蚊子作为疟原虫的传播媒介最终得以证实。

二、疟原虫生活史与形态学

(一) 原虫的分类与演化

部分疟原虫研究人员通常采用 Baker 的分类标准。Baker 认为疟原虫属于孢子顶复门 (Phylum), 孢子纲 (class Sporozoa) (有性生殖有子孢子阶段), 球虫亚纲 (sub-class Coccidian) (成熟滋养体小, 且在寄主细胞内), 真球虫目 (order Euco-cida) (具有裂体生殖, 以及有性和无性生殖), 血孢子虫亚目 (sub-order Haemosporina) (该亚目的寄生虫具有两个宿主, 且有性生殖在双翅目昆虫中完成, 无性发育在脊椎动物体内完成)。

疟原虫的演化是建立在推理基础上的, 无脊椎动物的寄生虫簇虫 (gregarines) 似乎是孢子虫最基础的祖先。有些研究人员认为疟原虫直接的孢子虫类祖先应该是脊椎动物单宿主的寄生虫, 而有的学者则认为疟原虫的祖先应该是无脊椎动物寄生虫。在血孢子虫亚目中, 疟原虫属 (*Plasmodium*) 可能是最近进化而来的。鸟类 (birds) 和爬行类 (reptiles) 动物的疟原虫在它们的进化中是从哺乳类 (mammals) 动物的早期疟原虫分出来的。哺乳类动物疟原虫的演化大概是随着哺乳动物的演化而发生的, 过去认识的灵长类 (primate) 疟原虫与最近的一样, 一般认为三日型猴疟原虫是最古老的, 而恶性疟原虫则是进化最晚的, 近年来以生物分子为基础的系统演化的研究也显示, 恶性疟原虫可能是在人类农耕时期才转染寄生到人体上的, 因为在分子系统演化的系统中恶性疟原虫与大多数鸟类疟原虫的系统关系较近, 而与哺乳类特别是人类其他 3 种疟原虫的关系较远。

哺乳动物和鸟类疟原虫是由雌性按蚊和库蚊分别传播的, 爬行类疟原虫的媒介还没有确定, 虽然有的研究人员提出了爬行类疟原虫的传播媒体可能是白蛉 (sandflies), 但通过大量的研究, 人们推测爬行类疟原虫的传播媒介很可能是库蚊。

(二) 疟原虫生活史

本节所介绍的疟原虫的结构与发育是综合的模式, 而非根据某一个特定的疟原虫种和属, 图 1-2 显示的是疟原虫生活史的模式图。在目前已知的所有疟原虫中, 在它们的整个生命周期中均需要两种类型的宿主, 一类是无脊椎动物, 它们在无脊椎动物体内完成有性生殖; 另一类是脊椎动物, 它们在脊椎动物体内进行无性增殖, 因此无脊椎动物充当了疟原虫的终末宿主, 脊椎动物则是中间宿主。当然这种描述受到不同研究者的批评和研究成果的挑战。例如, Corradetti 就明确提出疟原虫的有性形式——配子体 (gametocyte) 是在脊椎动物的血液循环系统中产生的, 在脊椎动物的血液循环系统中, 疟原虫形成了大小配子体即雌配子体 (female gametocyte 或 macrogametocyte) 和雄配子体 (male gametocyte 或 microgametocyte),

这是在没有脊椎动物接触到脊椎动物之前就已完成了的。在雌雄配子体进入无脊椎动物体内后，疟原虫的雌雄配子体在寄主的消化道中结合形成合子（zygote）。合子在宿主的消化管中逐渐发育成为动合子（ookinete），再发育成卵囊（oocyst），卵囊发育成熟后形成大量的子孢子（sporozoite），子孢子进入无脊椎动物的血腔，并移入宿主的唾液腺，这样唾液腺中含有成熟子孢子的无脊椎动物叮咬脊椎动物时，疟原虫的子孢子就重新进入脊椎动物的体内，并在脊椎动物体内进行无性生殖。

子孢子在脊椎动物体内随血液循环进入宿主的肝细胞，在肝细胞中进行疟原虫早期的发育，这个时期称为红细胞外期（简称红外期），疟原虫在红外期进行裂体生殖（schizogony）形成裂殖子（merozoite）；裂殖子从肝细胞中逸出，进入宿主的血液中，开始了疟原虫的红细胞内期（简称红内期）的发育，在此阶段，从红外期形成的裂殖子进入宿主的红细胞，在红细胞中再进行裂体生殖，形成裂殖子，其中一部分裂殖子再次感染红细胞进行新一轮裂体生殖，另一部分裂殖子在重新感染红细胞后分别发育成为雌雄配子体，在红细胞中的雌雄配子体在无脊椎动物叮咬脊椎动物时进入无脊椎动物体内，开始新的发育。

1. 无脊椎动物（蚊体内）阶段的发育

通过无脊椎动物叮咬行为，包含有疟原虫雌雄配子体的脊椎动物血液就进入了无脊椎动物的消化管，在此期间疟原虫任何发育阶段的无性体将会无脊椎动物的消化管中被消化掉，而雌雄配子体则逃逸出红细胞，在无脊椎动物消化管内分别发育为雌雄配子，这一过程称为配子生殖，是非常迅速的。逃逸出红细胞的雄配子体大约在 10 min 内经历 3 次有丝分裂，产生 8 个核，这 8 个核分别移入 8 条鞭毛（flagella）内，形成的这些鞭毛体就是小配子，即雄配子（microgamete），它们在蚊子吸入的血中迅速地游动。

与此同时，脱去红细胞的雌配子体发育成为大配子，即雌配子（macrogamete），等待着与小配子受精。受精作用发生在小配子释放后的几分钟之内，大小配子结合后形成合子，经过 12 ~ 18 h，圆形的合子发育成为卵圆形的动合子，其大小一般是 $2.5 \mu\text{m} \times (7 \sim 18) \mu\text{m}$ ，动合子具有其他入侵阶段相同的细胞器：顶复合器（apical complex）、微粒体（microneme）、微管（microtubule）和核（nucleus）。成熟的动合子在 24 h 内从肠上皮细胞中穿过肠壁，最终到达蚊子中肠的上皮细胞。在这里动合子变圆和再分化，失去顶复合器等细胞器最终形成卵囊，卵囊经过大约 12 d 的发育，在此过程中，细胞质中有大量细胞核形成，形成一个称为孢子配体的合胞体（syncytium），在孢子配体的外膜形成许多孢子芽，在每一个芽内有极环（polar ring）、线粒体和微管的分化，而内质网（endoplasmic reticulum）、核糖体（ribosomes）和线粒体（mitochondria）移入正在发育中的子孢子内。通过一定时期的发育每个卵囊形成几千个子孢子，而每个无脊椎动物的消化管内含有数百个这样的卵囊。最后，子孢子或通过卵囊破裂或通过卵囊壁上的小孔从卵囊中释放出来。子孢子进入到无脊椎动物的血腔中，子孢子通过血腔到达唾液腺，子孢子在唾液腺中可以继续存

活一段时间，直到无脊椎动物叮咬脊椎动物时进入另一个宿主为止。

疟原虫在无脊椎动物体内完成发育的整个周期的长短依赖于外界环境条件，特别是温度和湿度。疟原虫每个种都有最高和最低的发育温度范围，超过这个温度范围，疟原虫就不能正常发育。例如，间日疟原虫在 16 ℃ 和 30 ℃ 时能够完成孢子生殖，而恶性疟原虫最低温度需要 18 ℃。间日疟原虫孢子生殖在 24 ~ 25 ℃ 条件下大约需要 9 d 能够完成，而在 20 ℃ 条件下则需要 16 d 才能完成。

2. 脊椎动物阶段的发育

在无脊椎动物叮咬脊椎动物时，子孢子就进入了脊椎动物的毛细血管内，子孢子顶端有一个顶复合器，该细胞器与子孢子入侵寄主细胞有关，顶复合器由极环、几个长的棒状体（rhoptries）、许多微粒和领状结构组成。子孢子经过脊椎动物的皮肤毛细血管进入血液循环后在 30 ~ 60 min 内从血液循环中消失。子孢子侵入脊椎动物体内后迅速侵入肝细胞，例如，子孢子经静脉注射后只需要几分钟即可完成对肝细胞的入侵。研究发现，子孢子入侵肝细胞必须经过肝窦状腺的内皮屏障，尽管肝内皮细胞有一个小孔，使血循环与肝细胞发生直接接触，但该孔的直径远小于子孢子的直径，子孢子一般难以穿过此孔。1983 年 Meis 等提出肝窦中库普弗细胞（Kupffer cell）先从循环血中捕捉子孢子，然后子孢子穿过库普弗细胞进入到肝细胞中。

子孢子进入肝细胞后开始了疟原虫红外期的发育或红外期的裂体生殖。即子孢子侵入脊椎动物肝细胞以后，变圆，首先形成缓殖子（bradyzoite）。在通过至少 3 代的组织细胞内发育，即潜隐体（cryptozoite）、中隐体（metacryptozoite）和显明体（phanerozoite）的周期之后，它们释放出球形或卵圆形的裂殖子。其中中隐体可以直接进入红细胞，也可在组织中继续发育，在裂体生殖阶段观察不到疟色素。已释放到血液中的裂殖子在识别和入侵红细胞之前，必须适应这个临时的细胞外环境。在少数疟原虫种中，从肝细胞出来的裂殖子可再侵入其他的肝细胞。

在红外期释放出来的裂殖子进入毛细血管，就开始了疟原虫的红内期的发育。裂殖子呈卵圆形，长约 1.5 μm，由表面复合膜包裹，该复合膜由质膜和两层内膜组成。Mannister 等认为内膜及其下的微管可能起细胞骨架的作用，而且与裂殖子入侵细胞有关。裂殖子顶端称为顶突，有 3 个极环，在裂殖子前端含有电子致密的棒状体和微线体，其中的内含物可能参与裂殖子的入侵作用。在红内期，疟原虫裂殖子是吸附并入侵红细胞的发育阶段。裂殖子入侵红细胞是一个相当复杂的过程，归纳起来主要包括以下几个步骤：① 吸附。裂殖子入侵红细胞的第一步是裂殖子吸附到红细胞表面。研究表明，这种吸附是有特殊的裂殖子配体和红细胞表面受体介导的，疟原虫种的不同其配体和受体是不相同的。② 定向与“压迹”的形成。裂殖子的任何表面均可以与红细胞发生吸附，但随后调整其吸附的部位，即调整到裂殖子顶端与红细胞表面接触为止，这种结合部位的调整有利于裂殖子的棒状体和微线体将其内含物释放到红细胞膜表面，使红细胞膜发生某种程度的变化，即在红细胞膜表面形成“压迹”。在裂殖子与红细胞膜之间形成这种紧密连接是裂殖子入

侵的关键，在电镜下可以观察到这种结合处是一电子致密和寄主细胞膜增厚的区域。③ 纳虫泡的形成。在红细胞膜表面形成的“压迹”是一种初始阶段的纳虫泡。随着裂殖子的推进，该“压迹”逐渐加深，就形成了纳虫泡，在裂殖子推进的过程中，接合处变成一个包绕裂殖子主体前后侧的环状物，作为纳虫泡的管口。④ 封口。当裂殖子完全进入纳虫泡后，管口关闭，纳虫泡和红细胞膜封闭。裂殖子进入红细胞后周围环绕着纳虫泡的膜。

随着进入红细胞的疟原虫的不断发育，寄主红细胞也不断地发生着变化。例如，当恶性疟原虫的裂殖子入侵红细胞后红细胞细胞质内会出现茂氏点，而间日疟原虫感染红细胞后红细胞内会有薛氏点出现。这在纳虫泡与宿主细胞膜之间形成一个管道，使疟原虫具有与外环境发生联系的通道。有证据显示茂氏点实际上是一种膜复合物成分，即管道膜网络，其可能会引导疟原虫产生蛋白质的分泌。此后的研究发现，感染疟原虫的红细胞表面出现的一种结节显然是由于疟原虫蛋白质与红细胞膜发生某种联系所致。

裂殖子侵入红细胞后脱掉外膜进入红细胞的原生质中，在这一环境中，疟原虫迅速改变形状进行摄食并形成环状体（ring body），并在吉氏染液染色的寄生虫中观察到空泡，有的研究者认为环状体时期疟原虫的空泡区是与宿主细胞质相连的。随着疟原虫的不断发育，寄生虫就从环状体阶段逐渐进入滋养体（trophozoite）阶段，红内期滋养体与红外期滋养体相比有更多的多态性，在虫体内有具嵴的线粒体，核糖体在滋养体中极为丰富，但大多数的核糖体为游离型，也可见到单体核糖体和多体核糖体。在滋养体中的内质网都为泡状或短管状，其表面常附有核糖体，滑面内质网少见。高尔基体呈小泡状。此时寄生虫中的棒状体和微粒体已经消失，寄生虫的胞口已经形成，滋养体通过胞口吞噬红细胞细胞质获取养分（Aikawa 等，1966；Huff，1969）。研究发现，在红细胞细胞质内的滋养体有大量含有血红蛋白的泡状体存在，这说明疟原虫的生长需要从寄主细胞吞噬大量的血红蛋白。同时在细胞化学的研究中发现，在这些泡状体内含有大量的水解酶，血红蛋白消化后的副产品是疟原虫色素（hemozoin）或疟色素（malarial pigment）。这些色素是由于血红蛋白含有铁离子，而疟原虫却不能加以代谢，故而形成了含铁的疟色素（Aikawa 等，1971）。

在红细胞中，寄生虫不断发育和长大，并失去了空泡，进入了裂殖体（schizont）阶段，也就是进入了疟原虫红内期的裂体生殖阶段，在此阶段寄生虫的细胞核进行反复分裂，在分裂的过程中核膜依然完整，分裂所形成的核的数目因疟原虫种的不同而有差异。一般每个裂殖体在 8~24 个，如同红外期的裂殖体一样，裂殖子是以出芽的形式形成的。寄生虫的极环是在发育的芽体内形成的，而棒状体和微粒体等细胞器则是在裂殖体的原生质中分化出来并进入芽体的。随着核进入每一个芽体，裂殖子就成熟了。完全成熟的裂殖子就会离开母细胞的剩余原生质，最终随着其所寄生的红细胞的破裂，而释放到脊椎动物的血液中，释放出来的裂殖子在此

侵入其他红细胞。这一无性的过程能够反复许多次，每反复一次，疟原虫血症 (blood parasitaemia) 就会上升一次。完成无性周期所需要的时间取决于疟原虫的种类，但一般还是有规律可循的，通常是 24、48 和 72 h，鸟类疟原虫中的鸡疟原虫 (*P. gallinaceum*) 的无性周期是例外的，其无性周期大约为 36 h。

近期的研究表明，鸟类疟原虫红内期和红外期裂殖体产生的裂殖子中只有少部分侵入红细胞后分化成配子体。在恶性疟原虫 (*P. falciparum*) 的研究中，发现由单个裂殖体产生的裂殖子要么重新开始新一轮的无性生殖周期，要么同时形成配子体。虽然类似的研究没有在鸟类疟原虫中做过，但很可能也有类似的情况 (Bruce 等, 1990)。成熟配子体一般比无性体大，是由 3 层单位膜构成的表膜包裹 (Aikawa 等, 1971)。大配子体含有丰富的核糖体和嗜锇体 (osmiophilic body)，这些嗜锇体通过狭长的导管与表膜相连。正因为有这些与表膜相连的嗜锇小体的存在，可以将嗜锇小体内的物质运送到寄生虫体外，这有助于在蚊媒体内配子形成期间打破寄生泡膜和红细胞膜。这样疟原虫在脊椎动物体内的发育随着有性体的出现完成了在脊椎动物体内完整的发育周期，当含有疟原虫配子体的红细胞被适宜的蚊媒叮咬后，配子体就随红细胞进入蚊媒体内，在蚊子体内完成疟原虫有性生殖的主要部分，即疟原虫进入配子生殖阶段。现将疟原虫的生活史以简图 (图 1-1) 的形式加以总结，图 1-2 是疟原虫生活史模式图。

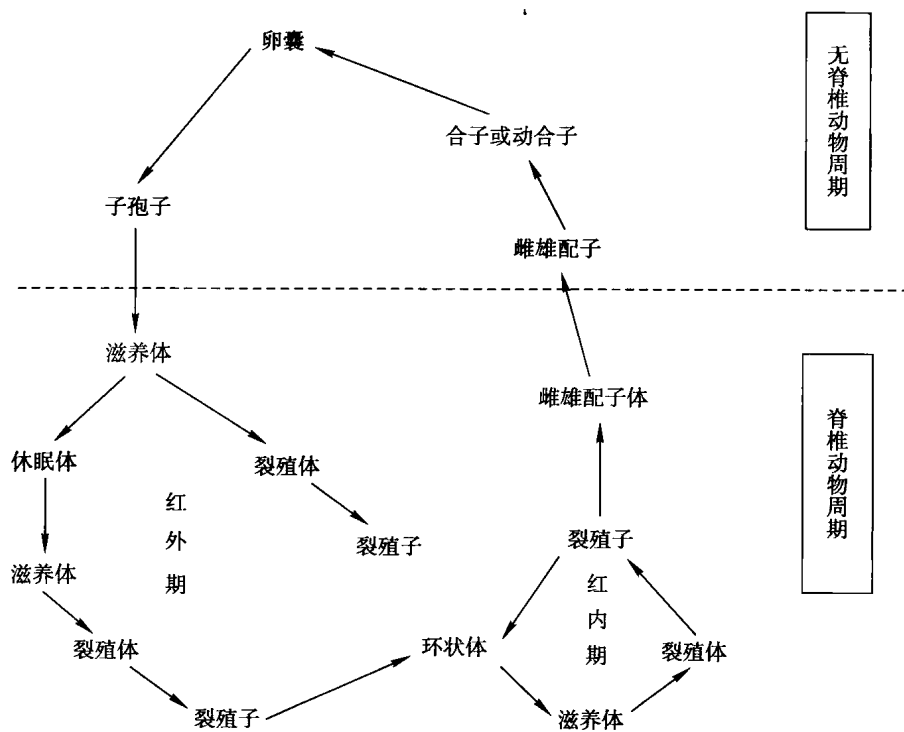


图 1-1 疟原虫生活史简图