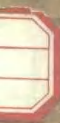


消化系統疾病新進展



R5
YWF c2

015132

93442

消化系统疾病新进展

PROGRESS IN GASTROENTEROLOGY

叶维法 主编



015132 /R57YWF 2



C0072919

责任编辑：李彭龄

校对组：李彭龄、卢俊庭、魏锡光
吴生发、王雅利、史恩祥
高小平、刘树珍、董淑珍
曹晓力、张富荣

绘图：任世功

封面设计：武举精

印刷：宣化印刷厂



消化系统疾病新进展

下册 目录

上卷 肝胆胰方面

71. 肾源性肝功能不良综合征(Sfauffer综合征)..... (545)
72. 肝包虫病免疫和化学治疗的进展..... (548)
73. 8,486例移位蛔虫病及蛔虫并发症综合资料分析 (562)
74. 血吸虫病治疗的进展..... (574)
75. 晚期血吸虫病临床研究近况..... (582)
76. 中华分枝睾吸虫病..... (591)
77. 中华分枝睾吸虫病与肝胆疾病的关系——2,214例中华分枝睾吸虫病
共存病的临床分析..... (598)
78. 近年来中草药防治肝病的研究概况..... (603)
79. 五味子在肝病中的临床应用及实验研究..... (621)
80. 灵芝在肝病中的临床应用及其研究..... (627)
81. 茵陈蒿在肝病中的实验研究及临床应用..... (630)
82. 胆石症的发病机制..... (633)
83. 淀粉酶的研究进展..... (642)
84. 肝癌和胆管癌的病情和临床..... (664)
85. 慢性肝炎多系统损害的临床与免疫学观察..... (672)
86. 胆道纤维内窥镜的研究现状及进展..... (676)
87. 急性胰腺炎的胰外损害..... (682)
88. 胰腺疾病的检查..... (686)
89. 急性出血坏死性胰腺炎..... (693)
90. 胰腺的分泌: 生理的调节..... (696)
91. 胰腺的分泌: 细胞方面..... (700)
92. 腹部血管造影对肝胆胰疾患及胃肠血管病变诊断的进展..... (704)
93. 病毒性肝炎的超微结构病理..... (708)
94. 肝细胞移植的进展..... (712)
95. 胆道出血..... (716)

0198047-88/2/20-619/3

下卷 胃肠道方面

96. 胃肠道粘膜内的细胞群体动力学.....	(804)
97. 胃肠疾病的免疫学基础.....	(821)
98. 胃肠粘蛋白的病理生理学.....	(838)
99. 胃肠的脉管系统.....	(850)
100. APUD细胞与胃肠激素.....	(868)
101. 胃肠道内分泌瘤综合征.....	(887)
102. 胃的分泌, 细胞方面.....	(896)
103. 胃的分泌, 生理学方面.....	(908)
104. 消化性溃疡的某些进展.....	(930)
105. 应激性溃疡.....	(943)
106. Cushing溃疡.....	(952)
107. 十二指肠溃疡的饮食及药物治疗.....	(956)
108. 胆汁返流与慢性胃粘膜反应.....	(961)
109. 中国胃癌研究的近况.....	(966)
110. 胃粘膜肠上皮化生及其与胃癌的关系.....	(979)
111. 食管功能障碍.....	(983)
112. 前列腺素对胃肠道粘膜细胞的保护作用.....	(989)
113. 急性上消化道出血的纤维内窥镜诊断与治疗.....	(995)
114. 小肠内窥镜的进展.....	(1012)
115. 纤维结肠镜检查的进展.....	(1019)
116. 胃和小肠的吸收.....	(1028)
117. 小肠上皮的结构与基本功能.....	(1075)
118. 结肠的吸收作用.....	(1097)
119. 蛋白丢失性肠病.....	(1108)
120. 二糖酶缺乏综合征.....	(1114)
121. 克隆氏病的进展.....	(1118)
122. 溃疡性结肠炎.....	(1134)
123. 缺血性结肠炎.....	(1142)
124. 胃癌.....	(1151)
125. 胃癌及其癌前意义.....	(1170)
126. 代谢.....	(1174)
127. 平衡.....	(1192)

肾原性肝功不良综合征(Stauffer综合征)

临床上常见到肝、肾两个脏器同时存有异常，两者间的关系可有几种不同的情况：1. 原发性肝脏疾病和原发性肾脏疾病同时存在；2. 全身性疾病侵及肝脏、肾脏两器官；3. 原发性肾脏疾病影响到肾脏如肝肾综合征等；4. 原发性肾脏疾病影响到肝脏功能。前几种情况已有较多的报道，后一情况报道较少，本文对后一情况进行简要综述。

1935年Creevy报告一例肾脏恶性肿瘤并有Kupffer细胞增生。1961年Stauffer详细描述了肾脏肿瘤可以引起肝功能异常，但肝脏并无转移肿瘤，当原发性肾脏肿瘤被切除后，肝脏功能可以恢复正常，对此现象称为肾原性肝功不良综合征(Nephrogenic hepatic dysfunction syndrome)简称NHDS。斯后陆续有NHDS的报道，并有人将NHDS称为Stauffer综合征(Stauffer syndrome)。据统计肾脏肿瘤中约10%发生NHDS。另有学者认为肾细胞癌40%可以发生NHDS。Warrn等复习了400例肾癌，有60例肝功能不良占15%。Vermillien等报告慢性严重肾盂感染者也可发生NHDS。

病因病理

关于NHDS的病因有许多学说，有人认为肿瘤释放某些物质如“毒性激素”、“癌毒”等，作用于肝细胞或肝脏血管引起肝功能异常及其他表现。有些研究者报告，这种癌产生的毒物，存于癌患者和长有癌的动物之血与尿中，将此毒素注射给小鼠，则抑制其肝脏过氧化氢酶的活性；也有人认为这种对过氧化氢酶的抑制无特异性，注射任何粗制物都能影响此酶。Hanash等用病人肿瘤的提取物作动物试验并未成功。

有人认为NHDS的肝功异常，系肝内有未测到的转移病变所致，当原发肿瘤切除后肝脏转移病变即行消退，故肝脏功能亦恢复。Bell统计肾癌肝转移者占36%，转移多为癌栓经肾静脉至肝脏中心静脉，其转移灶通过肝穿或手术时不易被发现。另有报告肾细胞癌肺转移或骨转移者，当原发的肾癌切除后，有的患者肺或骨的转移病灶可以自行消退。但这种解释不能说明有些病例经尸体解剖证明确无肝脏转移者，而且NHDS尚可发生在肾脏非肿瘤性疾病。故也有人认为肾实质损伤、坏死，可以释放某种毒素，而造成肝脏功能异常。亦有学者认为NHDS系肿瘤引起球蛋白-免疫球蛋白异常所致免疫反应。总之NHDS的病因至今尚无定论，一般认为NHDS的发生与免疫反应和激素类物质作用于肝脏有关。

引起NHDS的肾脏肿瘤，常为肾细胞癌、混合细胞癌或肾肉瘤等，Utz等认为未分化

细胞癌更易发生 NHDS。慢性严重的反复发作的肾盂肾炎，如黄色肉芽肿性肾盂肾炎（Xanthogranulomatous pyelonephritis）可以发生NHDS，这种感染可以形成脓肿并波及肾脏周围，脓汁中常有变形杆菌或产气杆菌，与一般肾盂肾炎不同，病理检查可见含有多量类脂质的脂质巨噬细胞（Lipophage），尚有淋巴细胞，浆细胞和多核细胞，形成黄色肉芽肿。脂质巨噬细胞的胞浆呈泡沫状，类似肾上腺瘤组织。

NHDS时肝脏可轻度增大，肝组织检查正常或为非特异性改变，如报告为“脂肪变性”、“轻度肝细胞灶性坏死及淋巴细胞浸润”，“中度脂肪变及轻微肝实质含铁血黄素沉着”等。有的可见局限于门静脉周围的炎症变化。肝脏组织学变化与肝功能异常的程度无关，在形态上也没有诊断性特征。

临床情况

NHDS可发生于任何年龄，有报告年龄最小者为10个月的婴儿。

NHDS的临床表现，除有原发性肾脏疾病的症状如血尿、腰痛及扪到肿块外，常有发热、贫血、乏力、体重下降及肝脾肿大，而脾大易见于左肾肿瘤者。据统计肾癌者17.2%有发热，2%发热为其唯一的症状；29~88%有不同程度的贫血，贫血与出血、溶血及红细胞生成受抑制有关。Stauffer报告有出现蜘蛛痣者。尚有报告NHDS可同时出现高血钙、低血磷及血小板增多者。

实验室检查：常有血清碱性磷酸酶升高、BSP滞留、血清白蛋白下降、血清总球蛋白和/或 α_2 球蛋白升高，有时 α_1 球蛋白也升高，Heptoglobin升高，有报告 γ_2 球蛋白亦不正常，凝血酶原降低，凝血酶原时间延长，有68%的患者血小板增多，有的可高达170万/立方毫米，GOT和GPT正常或轻度升高；有的乳酸脱氢酶升高，胆固醇降低，并可出现类白血病反应，单核细胞增多，尿中红细胞生成素及肾素排出增多。碱性磷酸酶升高可由肿瘤所产生，其中有碱性磷酸酶的同功酶。BSP滞留于肾癌者达91%，有报告BSP滞留可见于肝功能正常的发热患者，虽然NHDS可有发热，但BSP滞留不宜以发热解释，因为不发热的患者也见有BSP滞留，同时也不能解释肝功能的其它项目异常。白蛋白降低可见于各种类型的肿瘤患者，其原因不明，可能由于白蛋白分解增加及合成障碍所致。

α_2 球蛋白在肿瘤及感染时可升高，Heptoglobin在各种感染、炎症、胶原疾病和肿瘤时均可升高。Böttiger复习了34例无转移的肾癌患者Heptoglobin和 α_2 球蛋白升高。Nyman观察到 α_2 球蛋白在肿瘤坏死时明显升高。由上述观察，组织坏死和继发性炎症，可能是各种蛋白异常的原因。血小板增多并非NHDS所特有，有人统计40%各种不能手术的恶性肿瘤患者，均有血小板增多。Utz等报告有65%的NHDS患者有高胆红素血症，主要是未结合胆红素增高，此乃红细胞破坏溶血之故。但亦有报告NHDS胆红素变化不多者。

Mena等对25例肾细胞癌进行血管造影，有3例为NHDS，其中2例见到肾有典型的病理性血管改变，有血管增生、动-静脉瘘和肿瘤阴影。另一例见到血管减少及囊肿，未发现有新生的血管。肝脏血管造影各例均相似，有明显的血管增生，肝脏稍肿大，肝外和

肝内的动脉变粗。肝脏照像常见肝影密度增高，呈正常的细颗粒状阴影加重，无新血管形成或局部缺损等肿瘤征象。Mena复习了非NHDS患者的肝脏血管造影，未见到上述血管增生现象。肾癌出现NHDS并不意味着预后不良，当原发病灶切除后，其症状和生化变化均可恢复。但不正常的生化变化恢复了，也不能认为患者已经痊愈。

结 语

肾原性肝功不良综合征并非罕见，当肾脏肿瘤患者出现了肝功能不正常时，并不一定有肝脏转移，亦非手术的禁忌症。肝脏血管造影可进一步排除肝脏是否有转移瘤存在。将原发的肾脏肿瘤切除后，肝脏功能部分可以恢复正常。有报告13例肾癌切除后肝功恢复正常或接近正常者有11例生存；另有14例肾脏肿瘤切除后肝脏功能未恢复者，仅4例生存，说明肾脏肿瘤切除后肝脏功能是否恢复与预后有一定关系。

NHDS不仅发生于肾脏肿瘤者，也可见于慢性严重的肾盂感染——黄色肉芽肿性肾盂肾炎。故见到肾脏、肝脏功能都有异常的患者，应想到由肾脏肿瘤或肾脏慢性感染所致的肾原性肝功不良综合征的可能性。

山西医学院第一附属医院内科消化组

徐 大 森

肝包虫病免疫和化学治疗的进展

免疫进展	(548)
一、免疫反应	(549)
(一)非特异性免疫反应	(549)
(二)特异性免疫反应	(549)
(三)免疫病理反应	(551)
二、免疫诊断	(552)
(一)免疫试验的种类和阳性率	(552)
(二)免疫试验的临床评价	(554)
三、免疫防治	(554)
化学治疗进展	(555)
一、苯胍咪唑	(555)
二、麝香草酚制剂	(560)
三、吡嗪酮	(560)
四、其它	(560)

肝包虫病(棘球蚴病)为一种人畜共患的寄生虫病,其地理分布遍及世界五大洲各国,现成为一个日趋重要的全球性问题。在人体内已证实有二型包虫病,由细粒棘球绦虫(*Echinococcus granulosus* Batsch, 1786; 缩写为E.g.)幼虫致病者为单房型,通称包虫囊肿;由多房棘球绦虫(*E. multilocularis* Leuckart, 1863; E.m)幼虫致病者为多房型,亦叫泡状棘球蚴病或泡球蚴病。为了简化单房型或多房型包虫病的名称,本文在“包虫病”词组之前分别冠以寄生虫的不同虫种E.g.或E.m.而缩称为E.g.或E.m.包虫病。E.g.包虫病大约有70%发病于肝,其次是肺、脑等器官;E.m.包虫病则几乎全在肝脏,肺、脑受侵均因肝病变血行转移所致。因之,这两型包虫病的研究主要是为了解决肝包虫病的诊断和治疗问题,现就近10年来有关免疫和化学治疗的进展作一综述。

免疫进展

从免疫反应、免疫诊断、免疫防治三方面予以介绍。

一、免疫反应

E.g.包虫病自然死亡和钙化见于25%的病例,提示宿主机体对包虫感染可能产生免疫反应。

(一)非特异性免疫反应

1.宿主种的特性:不同种的动物无论是自然感染或接种感染E.g.或E.m.包虫病,均各有不同程度的易感性。Smyth等(1964)基于遗传学隐性突变的机理,解释E.g.随中间宿主的更换,有可能转变为另一新种,以适应新宿主的特性。

(1)自然宿主:绝大多数哺乳动物均为E.g.中间宿主,尤以绵羊最合适,而E.m.中间宿主却是啮齿动物,以野鼠为主。人体感染包虫囊肿多为单发性,土耳其一组100例肝E.g.包虫病中即占74%,可能与免疫因子的限制增殖有关。人体肝E.m.包虫病的免疫反应表现为包虫发育缓慢,囊内原头节极少见到,并常并发病变中央坏死。因之,人不是理想的E.g.或E.m.中间宿主。

(2)实验宿主:腹腔接种取自绵羊、猪或马等肝、肺包虫囊肿的E.g.原头节或E.m.包虫囊泡,均以爪爪沙鼠、棉鼠和毛脚仓鼠最易受染,其次是小鼠,但却为目前所常用的实验宿主,以年幼雌者的易感性最高。大鼠、豚鼠或绵羊均不易接种受染,家兔能否受染,尚视取自原头节的宿主动物而异,接种来自绵羊者可能受染,来自马者则否,而大鼠接种感染恰好相反。

2.吞噬作用:包虫及其分泌或排泄物均属吞噬对象。血清抗体或补体均能增强吞噬机能,通过趋化性作用使吞噬细胞朝病原体移动。实验动物辅加激素考的松能提高包虫接种易感性,主要是吞噬机能降低之故。

3.补体:活体内E.g.幼虫虽有囊壁和育囊的庇护,亦难免受补体的袭击而使之溶解致死。藉Jerne溶血性空斑形成细胞试验检测血清补体减少,表明幼虫致死与补体的作用有关,其机理可能是通过酶的消化作用,在虫体表皮凿成洞孔,随之水和电解质流入,引起虫体肿胀、变形甚至破裂,最终内容物迸出而致死。不同种动物的血清补体含量及其抗包虫效能各不一致,实验表明以小牛、豚鼠、人、绵羊和狗等新鲜血清的效应最强,马和兔者次之。补体置-80°C时仍能保持活性,加热后即灭活失效。体外试验表明,棉鼠或豚鼠正常血清能使E.m.包虫原头节中毒致死,若先加热至56°C或用眼镜蛇毒素(CVF)灭活补体则失效。在棉鼠活体内用CVF除掉补体效用(decomplementation)之后,发现E.m.包虫提前发育增殖,容易转移扩散。从上说明,补体无疑地具有抗包虫的免疫效用。然而,补体能否迅速溶解原头节致死,尚先有赖于包虫表面免疫球蛋白之激活,再之,包虫囊液本身尚有抗补体之效,致使补体在宿主活体内不能起到抗包虫的应有效用。

(二)特异性免疫反应

1.体液免疫

(1)抗原:小鼠腹腔接种感染E.m.包虫病后,藉间接血凝试验检测血清抗体,发现用E.g.包虫囊液抗原不如E.m.包虫囊泡抗原敏感,表明包虫抗原决定簇的特异性与虫种的

不同有关。通过包虫头节沉淀试验在显微镜下显示4种不同结构的沉淀物,提示原头节内至少存在相应的4种抗原。基于包虫囊液透过囊壁不断与宿主体液进行交换,致使抗原成份变为复杂。藉免疫电泳分析可测出绵羊包虫囊液抗原多达19种,9种来自宿主,10种来自寄生虫;其中位于 α_2 球蛋白电泳区的沉淀带5,对包虫诊断的特异性强。这种来自寄生虫的抗原5亦叫抗原A,分子量60,000,具有高度的免疫原性和明显的特异性,能刺激机体早期产生抗体,加热至100°C即遭破坏。应用兔单价特异性抗血清并通过间接免疫荧光试验,能从马肝包虫囊液中提纯抗原5,可能在生发膜最内层有核细胞和原头节特殊细胞内合成。用同样操作能从马或绵羊肝包虫囊液中提纯另一种抗原B,其分子量2倍于抗原5,分布于角质层、原头节表皮和育囊间质,可能由表皮下细胞分泌而成,能耐热100°C 15分钟而毫不影响其抗原性。包虫囊液煮沸后用皮试仍显阳性,或加热至100°C后用作胶乳凝集试验和补体结合试验依然保持抗原活性,均因存在抗原5之故。这种煮沸分离耐热性抗原的方法,可用于包虫皮试抗原的提纯。

人P型血包括P₁和P₂两个重要的表现型,P₂型个体的红细胞上有P₁抗原,而P₁型个体的红细胞上却无,但有天然的抗P₁抗体。1957年发现人体包虫囊液中有P₁抗原活性,而且P₁活性与P₂型包虫病病人的抗P₁抗体强度有关;倘若P₂型非包病患者存在高滴度抗P₁抗体,则可使包虫免疫学试验发生交叉反应。

(2)抗体:小鼠腹腔接种E.m.包虫原头节后,在尚未发育形成肝包虫囊肿的前30天,能测出低效价血清抗体,基本上属于IgM,90天后囊泡长大,抗体效价增为1:5,120,以IgG为主,IgM开始下降。给三株纯种小鼠分别腹腔接种1、5、20和100个E.m.包虫囊泡使之感染,藉琼脂扩散试验和间接血凝试验检测沉淀抗体和血凝抗体的免疫反应阈,发现囊泡个数接种愈多,抗体产生愈早,但二种抗体的效价反应不相一致,相同二株小鼠的血凝抗体效价相等,沉淀抗体效价却否,另外,血凝抗体效价高达1:2,048时未能显出沉淀带,而效价低者反能见到。

无论在E.g.或E.m.包虫组织内,均证实有宿主血清蛋白包括IgG和IgM的存在;囊壁IgG的确切定位经间接荧光抗体试验显示,分布于角质层同心线,而在同心线之间的区域却无,可能是角质层存在陷窝(Lacunea)之故。囊壁IgG的来源有可能直接由寄生虫产生或者来自宿主,鉴于抗原决定簇具有宿主种的显著特性,再之,移植于长爪沙鼠腹腔内的小鼠E.g.包虫仅数小时能测出角质层IgG,从时间上不支持受寄生虫抗原刺激而形成IgG,故以来自宿主的可能性最大,IgG系透过囊壁而渗入角质层。

基于包虫宿主的加热灭活血清对活体外E.m.原头节有细胞毒性,表明细胞毒性抗体具有抗包虫之效。活体内实验亦证明细胞毒性抗体能杀灭包虫和原头节,将6只棉鼠腹腔E.g.包虫的囊液抽取,换以注入棉鼠免疫血清,30天后剖检包虫变性混浊,角质层增厚,生发膜萎缩,囊液消失,原头节变性死亡。另一实验研究提示,宿主免疫球蛋白可渗入囊壁角质层,直接损坏生发膜,阻滞包虫增殖。然而,小鼠腹腔接种感染E.m.包虫病后,检测血凝抗体和沉淀抗体均高,却未能阻抑包虫增殖。究竟包虫为何能在免疫机能健全的宿主体内存活增长呢?其解释可能是:(1)由于包虫囊壁的机械性屏障作用及大分子物质渗透囊壁的选择性,致使宿主血清球蛋白不易渗入囊腔内;(2)从绵羊包虫囊液中测出IgG

和白蛋白,表明宿主免疫球蛋白完全可以渗入囊腔内,且仍保持原结构和功能的完整性,其渗透机制以简单扩散方式的可能性最大。然而,由于包虫囊液中含有溶蛋白酵素,致使渗入囊腔内的免疫球蛋白迅速降解而变为碎片,原有的免疫效能随之丧失;(3)抗体的抗包虫效用尚随其类型之不同而异,IgM为细胞毒性抗体,参与免疫排斥反应,具有抗包虫之效;而IgG却阻碍宿主免疫反应,甚至促使包虫增殖,故有封闭抗体或促进抗体之称。

2. 细胞免疫

取腹腔接种感染E.m.包虫的小鼠脾淋巴细胞作玫瑰花形成细胞试验,观察细胞免疫的动态变化,开始时细胞百分率增加,至后期却不明显。加拿大Ali-Khan作过多次实验研究,1974年报告小鼠腹腔接种感染E.m.包虫后12周,出现以淋巴样组织增殖为主的免疫反应,脾脏肿大,颈部、纵隔和肠系膜淋巴结均较对照鼠增大4~5倍,可是却无包虫增殖受阻的迹象,可能是由于持久的抗原性强刺激招致细胞免疫紊乱,终至机能抑制;检查外周血象显示进行性嗜中性粒细胞增加和淋巴细胞减少,至感染后12周达高峰,与细胞免疫的关系尚不明。又据1980年报道:(1)小鼠腹壁皮下接种感染E.m.包虫后3~12周,包虫块增大1倍,至第22周时为第3周的5倍,前4周包虫增殖期局部大量浸润嗜中性白细胞、巨噬细胞和浆细胞前身,尤以前者占优势,且与末梢血象相一致,对于控制包虫幼囊的增生有一定作用,至第5~12周因局部缺乏嗜中性白细胞和浆细胞,遂有利于幼囊快速增生,至第22周包虫增殖停止,主要是纤维性基质,并以浆细胞和组织细胞占优势;(2)小鼠接种感染后第5周引流淋巴结的重量增加4倍,而对侧淋巴结至第8周才增重2倍;引流淋巴结的皮质滤泡从第2~3周起无论是数目和大小均明显增加,出现大的生发中心以及成串的淋巴母细胞和组织细胞,副皮质区则显突发的T淋巴母细胞增殖,至第4周T淋巴母细胞逐渐减少,代之以显著的浆细胞浸润,至第22周皮质滤泡退化,生发中心缺乏。副皮质区大量浸润T细胞,可能具有控制E.m.包虫早期生长和转移的作用;以后T细胞日趋减少而代之以浆细胞的显著浸润,且与包虫进行性生长相一致,表明浆细胞所产生的特异性抗体类似于促进肿瘤生长的封闭抗体,可用以解释加速包虫增殖。随着可溶性抗原不断进入淋巴组织,遂导致特异性细胞免疫丧失,使体液免疫占优势。

(三) 免疫病理反应

可表现为局部或全身变态反应,当包虫囊液抗原透过囊壁渗入宿主血液循环中,遂使机体致敏,从而局部皮试呈阳性,甚至重复皮试可诱发过敏性休克;包虫手术时或囊破破裂后均可因吸收外溢的囊液,导致全身性过敏反应。变态反应的机理主要是补体系统被激活,其途径有二:(1)抗原先与抗体Fab端结合成为免疫复合物,继之补体再和复合物的抗[体Fc相结合。E.g.或E.m.包虫组织存在宿主IgG和IgM,这些表面免疫球蛋白均可能有激活补体之效;(2)无需抗体参与,其特点是补体系统C₁、C₄、C₂均不参加激活过程,C₃激活系依赖超过这三种补体成份的备解素。这两条途径都引起C₃裂解,再依次激活C₅~C₉,裂解过程中产物C_{3a}和C_{5a}均属过敏毒素,能激发机体释放组织胺、5-羟色胺和缓激肽等药理活性物质而引起过敏反应。另有提出包虫囊液导致过敏性休克,关键在于囊液中某些因子激活宿主补体系统,将C₃转化为一种电泳较快的移动性物质,引起类似于过敏毒素所致的平滑肌收缩和血管渗透性增加,这种活性物质可能是可溶性补体激活因子,通过

备解素系统发挥作用,或者亦可能是非溶性钙粒。涉及变态反应的免疫球蛋白是 IgE,已在人和绵羊的免疫血清中测出,对宿主组织有很强的亲细胞性,能使机体致敏。长爪沙鼠腹腔接种感染 E.g. 包虫后,检测立即过敏反应阴性,若先用半抗原结合的抗原或用包虫囊液作人工免疫,再注射纯化抗原,则使动物发生过敏性休克,表明宿主受抗原刺激后产生过敏性抗体 IgE。小鼠腹腔接种 E.m. 原头节后第 5 天,可见到脱颗粒的结缔组织肥大细胞,提示开始产生反应素抗体 IgE,至 60 天后达高峰, IgE 形成不同于 IgM 和 IgG,仅需微量抗原的刺激,而后二者产生则需足量抗原刺激。因之,包虫病患者可在循环抗体尚未形成之前,即能通过皮内试验测出 IgE。

二、免疫诊断

(一)免疫试验的种类和阳性率

1. 皮内试验 (IDT)

各家报道均有差异,甘肃、新疆和西藏三省(区)一组 652 例肝 E.g. 包虫病的阳性率界于 86.2~92.5%,阴性反应为 7.5~11.3%。宁夏医学院一组经手术证实的 76 例 E.g. 包虫病阳性率为 92.1%,假阴性率为 7.9%,96 例非包虫病患者和 152 名健康人的假阳性率为 3.6%,故 IDT 特异性高达 94.6%。国外报告的百分率偏低,土耳其一组 100 例肝 E.g. 包虫病的阳性率为 87%;另据综述资料,阳性率平均为 74%,假阴性率大多为 17~18%,低者 4.5%,个别高达 45%。若直接用绵羊包虫囊液作 IDT,虽非纯抗原,但假阳性或假阴性反应却均罕见。E.m. 包虫周围基于缺乏一层如同 E.g. 包虫存在的限制性被膜,致使抗原容易渗入宿主血中,故 IDT 常呈强阳性。产生假阳性反应的原因,其一是包虫囊液中含有 P₁ 抗原活性物质,肿瘤病人 IDT 之所以呈假阳性,归咎于病人血清抗 P₁ 抗体与包虫囊液 P₁ 抗原的相互作用。其二是囊液内有大量含氮物质,容易产生非特异性反应,故囊液抗原含氮值以稀释至 0.08~0.1 毫克/毫升为准, E.m. 包虫抗原透析后含氮浓度以 10~25 微克/毫升或 10~60 微克/毫升为宜。若以包虫头节替换囊液抗原,则 IDT 特异性更强。包虫手术后较长时期内, IDT 仍可持久阳性,一组 161 例术后第 1 年末立即反应阳性率为 90%,第 7~8 年末为 87.5~94.1%,10 年后仍有 77.3%,甚至免疫血清学试验全部阴转,而 IDT 依然阳性;再之,术后阴转率随包虫所在脏器而异,肺者高于肝者。

2. 补体结合试验 (CFT)

各家报告的差异亦大,国内一组 251 例阳性率为 68.1%,阴性率为 27.1%,另一组 652 例肝 E.g. 包虫病综合报告阳性率却为 38.1%。国外综述报道阳性率界于 70~80%,最低 36%,最高 93%。分别用绵羊包虫头节抗原和囊液抗原所作的 CFT 阳性率对比,前者 (92.3%) 高于后者 (73.8%)。

3. 头节沉淀试验

一组 36 例包虫病 (E.g. 包虫病 33 例, E.m. 包虫病 3 例) 检测结果, 35 例阳性, 另 1 例阴性术后阴转。

4. 间接血凝试验 (IHA)

新疆报告阳性率为91%，假阳性率为3.8%。国外一组30例阳性率为96.6%，246例非包虫病的假阳性率为14.2%；另一组58例阳性率为71%，但38例非包虫病却无假阳性反应。智利一组144例中IHA阳性者占106例，敏感性为73.6%，352例非包虫病有7例IHA显阳性，特异性为98%。血清效价的诊断标准不一，为1:64，1:80，1:100或1:200，肝E.m.包虫病患者效价最高可达1:200,800。IHA诊肝包虫病的敏感性较高，美国阿拉斯加州E.g.株包虫几乎全发病于肺，故其阳性率低至10~15%。在包虫病和囊尾蚴病、肝片吸虫病之间，IHA可出现交叉反应；一组64例包虫病阳性率为92.2%，而在51例肝片吸虫病中有7例(13.7%)交叉，其原因是抗P₁抗体发生作用之故。

5. 胶乳凝集试验(LAT)

一组14例包虫病(内有6例为E.m.包虫病)中有12例血清效价低者1:8，高者1:64。另一组78例E.m.包虫病中有69例显阳性，血清效价界于1:8~1:64，阴性见于包虫钙化死亡以及并发黄疸和中央性坏死的病例。

6. 水解硅(砂)凝絮状试验(BFT)

据报告，阳性率为78.5%。一组18例包虫病均显阳性，一组30例中有27例为阳性，另一组7例E.m.包虫病全为阳性。血清效价的诊断标准 $\geq 1:5$ ，高者达1:2,650。

7. 免疫电泳分析

包括免疫电泳(IE)，对流免疫电泳(CEP)和琼脂扩散试验(AGD)。宁夏医学院用CEP检测232份血清，结果77例其他疾病患者和100名健康人均均为阴性，而经手术证实的47例包虫病中有42例(89.4%)阳性；又用AGD检测104份血清，结果60例其他疾病患者无一例阳性，而经手术确诊的38例包虫病中有26例(68.4%)阳性，表明敏感性虽不及CEP，但其操作简单和特异性高。国外一组43例包虫病CEP阳性率为79.06%，活动性包虫病人高达94.73%。CEP用浓缩血清检测的阳性率(94%)较用未浓缩血清检测者(86%)为高。国外报告AGD阳性率界于57~92%，一组58例肝、肺或多发性包虫病中有49例(85%)阳性，检测38例非包虫病患者和32名健康人，除1例阳性外全为阴性，表明特异性高。IE阳性率为75%，肝包虫病的阳性率(90~100%)明显高于肺包虫病患者(55%)，尤其是沉淀带5(弧“5”)对诊断包虫感染的特异性强和敏感性高。用E.g.抗原作IE对比21份包虫病人血清和20份囊尾蚴病人血清是否出现交叉反应，结果前者有11份证实特异性弧“5”，而后者仅1份见到，表明弧“5”有高度特异性。

8. 免疫荧光技术

包括间接荧光试验(IFT)和可溶性抗原荧光抗体(SAFA)。一组19例包虫病中有18例IFT呈阳性，另二组100例和300例的阳性率各为100%和96%。据报告，SAFA的敏感性和特异性分别为82%和4%，试验系用包虫头节抗原。

9. 人体嗜硷性血细胞脱粒试验(HBD)

取肝包虫囊液纯抗原加在嗜硷性血细胞悬液中，镜检计数脱粒的嗜硷性血细胞，超过35%者有诊断意义。一组12例E.g.包虫病(肝者11例，网膜者1例)检测结果，嗜硷性血细胞的颗粒几乎全部消失，而68名对照者的脱粒比值均在35%以下，表明HBD的敏感性和特异性均高。

10. 酶免疫测定

酶标免疫吸附试验(ELISA)诊断包虫病的敏感性和特异性均高。意大利一组取自87例包虫病病人的91份血清, ELISA阳性率为64%, 55名献血者均未显假阳性, 但29例非包虫病患者中仅与血吸虫病和肝炎病人发生交叉反应, 其阳性率分别为15%和25%。ELISA有试管法和微量平板法二种, 前者较后者敏感, 因在微量平板法血清稀释 10^{-2} 时所得的光密度(OD)值, 相当于在试管法的血清稀释度为 10^{-3} 。法国一组41例肝包虫病的52份血清检测微量ELISA(M-ELISA)均为阳性(OD值定为 >1.15 , 可高达2.25), 但OD值 >0.25 者可见于肝E.m.包虫病, 表明对此敏感性更高, 16份健康人血清的M-ELISA均为阴性, OD值定为 <0.25 。

(二) 免疫试验的临床评价

1. 单项试验的评价对比

Todorov等(1976)谓CFT的敏感性和特异性均不如IHA。另一组报告CFT敏感性亦不及BFT和LAT。Cohen等(1976)对比BFT和IHA的敏感性, 前者低于后者。一组30例包虫病的IHA、BFT和CFT阳性率对比, 以前二项为高。另一组214例肝或肺E.g.包虫病对比CFT、LAT、BFT和IHA的敏感性, 以CFT最低; 另又对比252例非包虫患者的非特异性反应率, 以IDT和CFT最高(11.5%), LAT(6.7%)和BFT(6.8%)最低。Зорихина(1964)报告LAT的敏感性高于BFT和CFT。意大利一组58例包虫病和38例非包虫病人检测AGD和IHA, 前者敏感性和特异性均高于后者。Mahajan等(1976)谓IFT虽比IHA敏感, 但其特异性却不及后者。一组350份包虫病人血清分别检测IHA、LAT、IFT和IE的阳性率, 以后一项最高。综上所述, 免疫血清学试验以IE最敏感, 依次为IHA、LAT和BFT, 最低者为CFT, 尤其是IE的特异性弧“5”具有绝对特异性, 被认为是诊断包虫病最可靠的方法。但据一组29例包虫病检测IE和IHA的敏感性, 尚不及放射免疫测定(RIA), 后者阳性率为82.7%, 前二项均为79.3%。

2. 多项试验并用

其诊断价值显然高于单项试验。宁夏医学院一组38例包虫病并作IDT、CEP和AGD, 其中26例三项结果一致(25例均为阳性, 另1例均为阴性)符合率为72.2%, 三项并用可提高诊断率, 互相弥补其不足, 凡二项阳性另一项阴性或是一项阳性另二项阴性, 均可能为包虫病, 当然三项全为阳性者则确诊无疑, 但全为阴性者亦不能绝对排除诊断。

三、免疫防治

早年曾提出生物学脱敏疗法。皮内或皮下注射无菌包虫囊液, 按病人耐受量由0.1毫升逐次增至3毫升, 每隔5~7天一次, 据称有效。基于体外试验证实补体能使包虫溶解致死, 以及体内实验发现以宿主新鲜血清替换包虫腔内囊液能使包虫变性和杀灭原头节, 故有可能为非特异性和特异性免疫治疗提供新的途径。近年开展卡介苗(BCG)防治包虫病的实验研究, 发现可激活宿主非特异性细胞防御机能, 主要是激活巨噬细胞, 体外试验证实该细胞能粘附于原头节表面而抑制其活力。棉鼠接种感染E.m.包虫前2周, 单次注入150微

克卡介苗细胞壁(BCG cell wall)乳剂,具有抗包虫感染之效。因之,BCG有可能成为治疗包虫病的非特异性免疫激活剂。疫苗接种亦在研究中,化疗辅加疫苗已被提出作为长期防治包虫病之用。给牛、猪或绵羊包虫病肌注E.g.幼虫或孵化后的激活胚胎,谓可获预期疗效。免疫治疗包虫病现虽处于实验研究阶段,但展望未来,终将用于临床治疗。

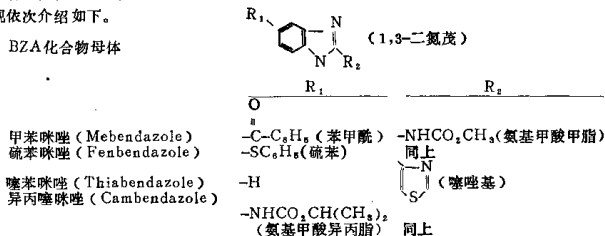
化学治疗进展

众所周知,外科治疗乃处理肝包虫病的传统方法,但手术难以医治某些复杂的病例,或者仅能解决某个病例的一部分疾苦;因之,探索化疗遂引人注目。近10多年来,国外在动物包虫模型的基础上,进行多种药物的筛选性实验研究,有的并已试用于临床治疗。

一、苯骈咪唑(Benzimidazole, BZA)化合物

其化学结构是1,3-二氮茂,通过 R_1 和 R_2 的不同置换,可构成10种以上衍生物,其中4种经实验证实有抗包虫的药理活性(附图),尤其是甲苯咪唑试用于临床治疗已奏效,现依次介绍如下。

BZA化合物母体



附图 BZA化合物母体和四种衍生物的化学结构

二) 甲苯咪唑(Mebendazole, MBZ; Vermox)

1. 药物的理化性质

化学名: 5-(6)苯甲酰-苯骈咪唑-2-氨基甲酸甲酯, 为一种无色、白至微黄色粉末, 不吸潮, 在空气中中性状态稳定, 熔点 $287 \sim 289^\circ C$, 难溶于水(溶解度 <0.005 克/毫升), 易溶于甲酸和醋酸。分子式为 $C_{15}H_{13}N_3O_3$, 分子量为295.28。

2. 实验治疗的效果

国外多次实验表明, 给小鼠、棉鼠或长爪沙鼠腹腔接种感染E.g.或E.m.包虫病后, 经口饲、腹腔或皮下注射途径投以MBZ, 均能明显阻抑包虫增殖, 尤以腹腔注药的疗效更好, 取受治动物的包虫内容物作生物学鉴定, 其接种感染力亦大为减弱。给自然感染的绵羊或猪包虫囊肿饲药, 均显良好效果。

3. 抗包虫药理机制

活体内实验表明, MBZ既引起包虫囊肿退化变性, 使囊壁生发膜和角质层破坏, 又刺激宿主加速周围纤维性被膜的形成。用 ^{14}C 标记MBZ研究小鼠E. g. 包虫囊壁对该药的通透性, 发现能以简单的扩散方式渗入囊腔内, 其在囊液中的浓度可达到囊肿周围的相同浓度, 能直接杀灭原头节和育囊。据电镜检查所见, MBZ能使包虫囊壁生发膜细胞发生广泛性细胞内效应的超微结构变化, 表现为空泡形成增多, 有无数类脂小体, 远端胞浆紊乱, 溶酶体增大, 线粒体密度增加, 高尔基体减少, 极为重要的是微管呈局限性扩张和变性, 甚至裂开, 基于微管具有调节细胞内和细胞膜的转运功能, 以致包虫不能维持内部完整性和稳定性, 并使囊内与外界的代谢交换调节发生障碍而丧失活力; 同时, 微管退化变性又造成高尔基体内运输分泌颗粒的堵塞, 由于分泌颗粒的过度聚集, 以致胞浆溶解, 伴有吸收细胞的完全变性和蠕虫死亡, 由于分泌颗粒释放水解酶和蛋白酶, 可引起蠕虫自溶致死。实验提示, MBZ尚能刺激宿主B细胞和T细胞系统, 增强免疫机能, 以利阻滞包虫增殖。从生化机制研究, MBZ选择性地和不可逆地抑制E. g. 或E. m. 包虫对葡萄糖的摄入和利用, 使虫体内贮存的糖原耗尽, 导致为包虫存活和增殖所需的三磷酸腺苷缺乏, 使寄生虫无法生存而死亡。从药物的化学结构分析, MBZ抗包虫之效可能是因苯甲酰和氨基甲酸甲酯分别置换1, 3-二氮茂的 R_1 和 R_2 , 抑或单是 R_2 被置换之故。综上所述, MBZ抗包虫作用机制是多方面的, 可能相互在一起发生效用。然而, 将MBZ直接注入实验性E. m. 包虫深部却无效, 推测抗包虫之效并非MBZ本身, 而可能是在宿主体内形成的某种代谢产物或转化物。通过给小鼠或正常人分别口服(服)标记氘(H^3)或 ^{14}C 的MBZ后, 发现MBZ代谢产物是经肠道吸收至肝内转化而成的脱羧基衍生物, 再由肾脏迅速排泄, 从尿中测出这种放射性衍生物是2-氨基-5(6)苯骞咪唑苯酮。对比MBZ及其代谢物酮-2-氨基-5-苯甲酰苯骞咪唑实验治疗小鼠腹腔E. m. 包虫病的效果, 包虫抑制率各为88%和77%, 表明代谢物亦有抗包虫之效, 但其毒性却大于MBZ。然将MBZ与猪、小鼠、狗的肝微粒体合作代谢复制实验, 4~5小时内亦形成脱羧基衍生物, 却无明显的抗蠕虫活性。因之, MBZ代谢物究竟有无抗包虫之效? 其有效成份又是什么? 均有待进一步研究。

4. 临床疗效观察

1977年比利时Bekhti等首次报告用MBZ治疗4例肝包虫囊肿, 每次服400~600毫克, 每天3次, 1疗程21~30天, 分别服1~3疗程, 结果临床症状消失或改善, 经超声波和电子计算机横断层扫描证实, 4例分别在治后4、9、11.5和13.5个月内囊肿消失, 为致密瘢痕组织所取代, 血清特异性IgE浓度测定均呈进行性减低。澳大利亚1975~1977年用MBZ治疗37例包虫病, 结果35例稳定无复发, 部分病例经超声波和电子计算机横断层扫描证实肝包虫囊肿闭塞、分解或消退, 1例治后不久阻塞性黄疸迅速消退, 推测可能是囊肿张力减退之故, 改作手术的另2例亦发现囊肿萎缩和包虫死亡。该国Goodman报告11例复杂性包虫囊肿, 每天服MBZ40毫克/公斤, 2~4周后减为10毫克/公斤, 连服6周, 临床疗效满意, 有1例证实生发膜和角质层变性。1977年瑞士Akobviantz等在希腊雅典召开的第11届包虫病国际会议上, 报告用MBZ治疗1例E. g. 包虫病及2例E. m. 包虫病, 1疗程4~8周, 36天总剂量65.4克, 能阻滞包虫生长, 却未使之破坏。1978年伊拉克Al-Moslih