

林秀敏 陈清泉 译

肝吸虫病

现代病理生物学及化学疗法



肝吸虫病现代病理生物学及化学疗法

〔朝〕 林汉钟 著

林秀敏 陈清泉 译

莫若明 校

厦门大学出版社出版发行

厦门大学印刷厂印刷

开本787×1092 1/32 7.75印张 插图7页 168千字

1988年9月 第1版 1988年9月 第1次印刷

印数 1—1000册

ISBN 7-5615-0100-5

R·5 定价：2.00元

内容简介

这是一本肝吸虫病译著。内容包括应用扫描与透视电镜研究病原的形态特征；华支睾吸虫病在东亚地区的分布和流行，定量流行病学分析；症状和临床特征；发病机理与致癌作用；诊断；预防和控制；各种化学药物的疗法等。内容丰富，是理论与实践相结合的有价值读本。

本书可供医务人员，卫生防疫和兽医部门，高等医学院校，大专院校生物学系师生和科研人员参考。

序 言

华支睾吸虫，即中华肝吸虫是东亚地区常见的人体寄生虫。一般认为，据 Stoll 1947年的估计，当时有将近一千九百万患者。在流行地区，华支睾吸虫感染的致病率和死亡率仍然成为一个不可忽视的健康问题。自从 McConnell 于 1875 年发现华支睾吸虫以来，世界各国的学者对其进行了生物学，病理学和临床方面的研究。华支睾吸虫早期的生物学与生活史的研究由 Kobayashi (1912, 1922) 与 Faust 和 Khaw (1927) 分别作了详细叙述。Komiyama 和 Suzuki (1964a, b) 以及 Komiyama (1966) 对该虫感染的情况作了更为详细的生物学和流行病学研究。同时，朝鲜也对华支睾吸虫进行了广泛的流行病学研究。结果，确证该病在朝鲜地区相当流行。

到十九世纪七十年代为止，人体蠕虫病仍在朝鲜高度流行，但是，目前它们的流行显著降低了。然而，螺类传播的吸虫病，特别是华支睾吸虫病似乎在流行方式上与土壤传播的线虫病完全不同。据记载，它的流行率在流行地区还是很高的，通过最近的调查，发现了先前未曾记录的流行疫源地。其原因是发现病人，进行治疗以及预防都很困难。幸运的是几年前，经本文作者验证，一种新药，吡喹酮是安全的，已被用做治疗华支睾吸虫感染的首选药物。经小规模试验后（由朝鲜政府赞助，于1982年进行），随后几年成功地进行了大规模的治疗，治疗范围扩展到全国。

为了更好地了解华支睾吸虫病的发生情况和临床特征的重要性,本文作者及其助手们不久前使用光学显微镜,扫描透射电子显微镜完成了华支睾吸虫成虫的形态特征的研究。还进行了华支睾吸虫在朝鲜的分布情况;流行情况;定量流行病学分析;华支睾吸虫病的临床表现以及体内与体外广泛的实验化学治疗效果等研究工作。

本文回顾了近年来在华支睾吸虫感染研究工作的最新进展,其中包括全世界已发表的文献,也包括了朝鲜研究工作者及本文作者和助手们的贡献。

本文作者十分感谢他的同事们:高丽大学医学院,寄生虫学系的Joon-Sang Lae教授,Kyoung-Hwan Joo副教授,Kee-Seon Eom助教;Soon-Chun-Hyang学院,生物学系的Kye-Heon Jeong教授,以及Hallym大学生物学系的Soo-Jin Kim副教授。在长达十余年之久的整个研究过程中,他们作为热带地方病研究所成员,给予了宝贵的合作与协助。作者还要感谢以下诸位博士:Sang-Soon Kim, Joung-Hwan Ha, Dong-Sun Chu, Dong-Shik Chang, Myung-Se Kim, Jae-Rack kim, Myung-Keun Lee, Seung-Ik Lee, Sook-Hee Lee, Soo-Bia Park, Sung-won Jin, In-Chul Song, Sung-whan Jo, won-Yong, Yang, Jung-Sung Yang, Pyung-weon Bae, Kui-Hyang Kwon, Kwang-Sa Lyu, Jeong-Hee Hahm, Joo-Hwan Han, 以及Myung-Sook Chung 和Whan-uk Yeo 小姐,他们在野外和实验室实验工作中给予了协助。

绪 论

寄生于肝脏内胆道里的常见吸虫分属三个科，即后睾科，双腔科和片形科。其中，最常见的人类肝吸虫病是由后睾科吸虫引起的。包括华支睾吸虫*Clonorchis sinensis*，麝猫后睾吸虫*Opisthorchis viverrini*，猫后睾吸虫*O. felineus*，犬后睾吸虫*O. noverca*和*O. guayaguilensis*。前两个种是在东亚和东南亚地区流行的重要种。猫后睾吸虫*O. felinens*的分布范围主要在东欧和苏联。麝猫后睾吸虫*O. viverrini*是泰国东北部和老挝地区重要的人类疾病。后睾吸虫属*Opisthorchis*的另一种，犬后睾吸虫*O. noverca*，据报道是印度的人类疾病。在厄瓜多尔一个与世隔绝的地区，发现那儿的人感染有*O. guayaguilensis*。而在许多国家里，枝双腔吸虫*Dicrocoelium dendriticum*，肝片形吸虫*Fasciola hepatica*和巨大片形吸虫*F. gigantica*普遍寄生于绵羊、山羊、牛和其它食草和杂食哺乳动物的胆道中，人类只是偶然的感染宿主。

华支睾吸虫 (Cobbld, 1875) Looss, 1907, 也称“中华或东方肝吸虫”，是一种重要的人体寄生虫。广泛分布在南朝鲜，中国、台湾、日本和越南北部。Stoll估计，华支睾吸虫携带者的人数，在1947年大约有一千九百万。仅南部朝鲜就有二百多万人受感染。

这种吸虫是McConnell于1875年在加尔各答发现的。他在解剖一具华人木匠尸体时发现了它。同年，Cobbold将它

取名为中华双口吸虫*Distoma sinense*。1895年, Blanchard 设立了后睾吸虫属*Opisthorchis*, 把此种包括了进去。称它为中华后睾吸虫*Opisthorchis sinensis*。然而, Looss在1907年因为这种吸虫具有分支的睾丸而创立了支睾吸虫属*Clonorchis*。他认为有两个种, 较大形的是华支睾吸虫*C. sinensis*, 较小形的是*C. endemicus*。1912年, Kobayashi利用实验方法发现, 该吸虫的大小取决于宿主的大小以及同一宿主体内寄生虫的数量。Looss所说两个种之间的其他形态差异, 包括卵的形状, 并不明显, 这样, 他得出结论: 应该承认的仅有一种华支睾吸虫*Clonorchis sinensis* (Cobbold, 1875) Looss, 1907 (Komiya和Suzuki, 1964)。

1910年, Kobayashi发现, 鲤鱼是华支睾吸虫感染的中间宿主。不久, Muto (1918) 偶然发现了它的第一中间宿主: 尾蚴寄生于淡水螺中。这些发现使人们对华支睾吸虫的生活史有了清楚的了解。Faust和Khaw于1927年在中国对这种寄生虫进行了广泛的生物学与感染的流行病学研究。从那以后, 许多学者对华支睾吸虫进行了生物学、病理学、临床症状, 以及治疗和预防方面的研究。

几十年来, 经过在日本、朝鲜、中国和其他国家对华支睾吸虫的广泛研究, 表明对该病进行预防与治疗是有许多困难的。只有在对该寄生虫的生活史和流行病学研究中取得成果, 才能有效地控制华支睾吸虫病。然而, 与许多其它传染病相比较, 在控制支睾吸虫病方面进展不大。

之所以成效甚微, 归结于好多因素, 其中缺乏该病发生的基础数据, 对其重要性认识不足, 缺乏有效的控制步骤, 未能发展更好的化学疗法, 在提供卫生保健设施方面进展不

快，在灌溉区域忽视水源管理，资金不足，缺少足够的训练有素的医务人员等等。

近来，对华支睾吸虫的研究，在超微结构、发病机理，流行病学，临床表现和化学治疗方法诸方面都取得了很大进展。

本文主要涉及使用光学显微镜，扫描和透射电子显微镜对华支睾吸虫成虫形态方面最近研究的重要成果，还论述了华支睾吸虫感染的分布和流行情况，在流行区域内的定量流行病学分析，发病机理，支睾虫吸病的临床表现，以及体内与体外的实验化学治疗效果。

目 录

序言

绪论

寄生虫学.....	(1)
成虫.....	(1)
卵.....	(3)
幼虫各期.....	(6)
毛蚴, 胞蚴, 雷蚴, 尾蚴, 囊蚴	
终宿主体内发育.....	(11)
地理分布.....	(13)
日本.....	(14)
朝鲜.....	(14)
中国.....	(17)
台湾.....	(19)
越南.....	(20)
朝鲜肝吸虫病的分布和流行情况.....	(22)

汉江流域及其支流·····	(23)
锦江流域及其支流·····	(27)
洛东江流域及其支流·····	(35)
万顷江, 荣山江, 和蟾津江流域·····	(47)
流行病学 ·····	(56)
充当感染源的中间宿主·····	(56)
第一中间宿主, 第二中间宿主	
贮存宿主·····	(68)
人体感染方式·····	(70)
年龄和性别分布·····	(71)
流行区的定量流行病学分析·····	(77)
华支睾吸虫的感染强度, 华支睾吸虫感染的	
传播特征, 高度流行区华支睾吸虫病流行病学	
的变动情况, 感染的家族聚集性	
发病机理 ·····	(95)
病理学·····	(96)
华支睾吸虫的吸血活动·····	(97)
并发症·····	(103)
致癌作用·····	(108)

症状学和临床特征	(112)
临床表现.....	(112)
血液学.....	(118)
血液生化检验.....	(121)
诊断	(126)
寄生虫学诊断.....	(126)
免疫诊断.....	(129)
皮内试验 (ID) , 补体结合试验 (CF) , 沉淀	
试验, 凝胶双扩散试验 (DD) 和免疫电泳技术	
(IE) , 凝集试验和间接红细胞凝集试验 (IHA) ,	
间接荧光抗体试验 (IFA) , 酶联免疫吸附试验	
(ELISA)	
预防和控制	(139)
华支睾吸虫病的化学疗法	(142)
过去化学疗法的回顾.....	(142)
各种抗华支睾吸虫药物的体外活力试验.....	(146)
各种抗华支睾吸虫药物的体内活力试验.....	(149)
各种药物对华支睾吸虫细微结构的变化.....	(158)
人体华支睾吸虫病各种药物临床治疗效果.....	(159)

海托耳 Hetol (1,4-双三氯甲基苯唑 1,4 bis-trichloromethylbenzol), 去氢依米丁缓释片 Dehydroemetine-late-release tablets, 硝氯酚 Niclofolan (拜尔 9015, meniclofolan, Bilevon®), 双苯咪唑 Bisbendazole, 吡喹酮 (Embay 8440; Biltricide®)

吡喹酮对华支睾吸虫的作用方式..... (184)

参考文献..... (189)

寄 生 虫 学

1. 成虫

华支睾吸虫成虫体扁平，细长，表皮无棘。虫体柔软，前端尖细，后端钝圆。活的虫体透明，浅粉红色或褐色，体内可带有脂褐质的黄色色素（Cho等，1983）。虫体大小根据虫龄，宿主种类、同一宿主内寄生虫的数目以及虫体寄生于大或小胆管内而异，测量长度为4~20mm。通常虫体大小是8~15mm长，1.5~4.0mm宽，厚度约1.0mm。口吸盘在体前端，略大于腹吸盘。腹吸盘位于离体前端约占体长的1/4处。消化管开始于口吸盘，由小球形的咽，短的食道和分叉的肠支组成，肠支盲端终止于近体的后端。睾丸深分叶，前后排列于体的后部。前睾有4个主要分支，后睾有5个主分支。这些主支再分成不规则的小支。贮精囊上升至腹吸盘前的生殖腔，通过一条不发达的射精管开口于生殖腔，无阴茎囊，阴茎和前列腺。小而略分叶的卵巢位于前睾之前的正中央。微小的滤泡状卵黄腺分布于腹吸盘前缘至卵巢水平面的肠支两侧。平分线稍后一个较大的受精囊位于卵巢之后，卵黄腺管汇入劳氏管和受精囊共同开口之间的输卵管，梅氏腺包围在卵膜周围。位于虫体中部盘绕的子宫，开始于卵膜，末端开口在生殖腔。囊状排泄囊位于体的后部，其末

端有一排泄孔。排泄囊接受来自虫体两侧的网状分枝毛细管的收集管（图1.2）（Rim, 1982b）。（见正文后图集）。

许多研究者对支睾吸虫皮层（tegument）的超微结构作了研究（Kim, 1968; Inatomi等, 1968; Jeong等, 1978; 和Fujino等, 1979a）。一般来说，皮层的细微结构与其他复殖类皮层相同。根据扫描电镜观察，虫体表面标记着众多的不规则皮表嵴包围虫体。口和腹吸盘的周围以及接近排泄孔周围分布密集，隆起的乳头状乳突其顶端有一根短的纤毛（图3, 4和5），（见正文后图集）。

用透射电镜观察到皮层含胞体的外表面是很不规则的；在这一层内，有许多小的卵圆形的双凹面盘状颗粒，全层都分布着许多线粒体。皮层含胞体在其内表面被一层薄的基膜所包围，偶而基膜反转成小管进入肌层（图6, 7）。（见正文后图集）。华支睾吸虫成虫的感觉乳突的构造类似于已经发现的其他复殖吸虫的感觉神经末端。Fujino等（1979a）对华支睾吸虫幼虫和成虫的感觉器官构造作了详细描述。每一个感觉乳突都含有一根纤毛，线粒体和球细胞内含膜质小泡。感受器位于球细胞神经元的末端，它通过一个有隔膜的桥粒（desmosome）与皮层相联系。球细胞的顶端有一根纤毛起自基体，纤毛小根附着于基体上。顶端球含有许多包着膜的小泡，线粒体和颗粒。顶端球和以一些微管，许多小泡和几个线粒体为特征的神经纤维相联系，神经纤维延伸穿过肌层进入实质细胞（图8, 9）。（见正文后图集）。

根据Jeong等（1980a）研究，口腔和食道的内壁是由皮层形成的，皮层的基本构造和体皮层相同。在食道的皮层内，粒状的内质网是相当发达的。肠上皮细胞一般由二种类

型细胞组成。第一类型细胞众多,形成单层连续上皮细胞层,每一个细胞有外褶的细胞质伸入肠腔,沿着细胞表面层形成许多薄片(lamellae)。第二类型细胞在性质上与第一类型细胞几乎无差别,它分布在基膜上面的真皮内,因为被上述那一类型毗邻肠真皮的细胞所重叠而没有与肠腔接触。在这部分中肠真皮看来好象是一种假复层上皮(图10)。(见正文后图集)。华支睾吸虫肠内容物通常是由变性血红蛋白和红血球组成的,这些红细胞已被电镜观察证实与宿主的红血球是相同的(Chu等,1982)。(图11,12)。(见正文后图集)。

电镜还观察到华支睾吸虫的前列腺。Jeong等(1980b)发现前列腺是由许多围绕射精管的单细胞腺聚合而成的。个别细胞分叶朝射精管的方向变细,腺的分泌管穿过肌层进入射精管,最终开口于射精管腔。虽然这前列腺不如肝片吸虫的发达,但是基本构造是非常相似的。从睾丸到雄性生殖孔开口所有与精子通道有关的管道上皮细胞内的薄片都很发达。焰细胞和沿着所有排泄管或与排泄管有关的管道上皮表面薄片均非常发达(图13,14,15和16)。(见正文后图集)。排泄孔直径 $7.5\mu\text{m}$,开口在虫体末端背面。

2、卵

卵淡黄褐色,测量大小 $26\sim 30\times 15\sim 17\mu\text{m}$,卵圆形,具有卵盖。卵盖在卵壳窄部前端,呈表玻璃状,有明显的肩峰(图17,18),(见正文后图集),在增厚的后端有一个小突起,通常呈逗点状。根据Faust和Khaw(1927),Hasegawa(1929)的观察,卵壳表面显示奇异的多角形花纹。最近

natami (1962) 对华支睾吸虫卵作了电镜观察。他观察到卵壳上显示的纹理形状是不规则的, 布满緻密的膜质粗网状结构。如扫描电镜所示, 卵的表面复盖着膜质的突起, 长度为 $0.05\sim 0.025\mu\text{m}$ 。

有两类不正常卵, 即“异常的”和“不完整的”卵。两者卵壳构造同正常卵一样。前者虽然在卵壳表面可看到奇异的多角形花纹, 然而没有卵盖, 其内容物是退化的。后者虽然有卵盖, 但卵内无毛蚴 (Yumoto, 1936)。Ujiie (1936) 推测, 产生不正常卵的原因或许虫体虫龄年青或很老, 或许受驱虫药物的影响等 (图19)。(见正文后图集)。

华支睾吸虫产卵数目随终末宿主种类而异。根据Faust和Khaw (1927) 研究, 每条虫每天平均产卵数目, 猫是2,400个, 豚鼠1,600个, 而犬是1,125个。Yumoto (1934) 用实验感染的犬, 按Wakejima的虫卵计数方法观察华支睾吸虫的产卵情况, 据报告, 每条虫每天产卵数大约2,000个。Wykoff (1959b) 用16只兔观察感染后55周华支睾吸虫的产卵情况, 结果显示, 产卵稳定地增加到第17周并看到每10周有一个周期性变动。每条虫每天产卵的平均数大约是4,000个, 每虫每克粪便大约是100个虫卵。同样, Lee等 (1979b) 也用豚鼠和兔观察华支睾吸虫的产卵能力。这些动物在感染的第7~13周, 平均每条虫每克粪便虫卵数 (EPG), 豚鼠和兔分别是106和121个。他们比较豚鼠和兔成虫数目 (y) 和EPG (X) 的 $1/100$ 之间的关系, 并用下列方程式 (图20) 的回归线表示:

$$y = 0.8 \times 10.8 - \text{豚鼠}$$

$$y = 0.7 + 6 - \text{兔}$$

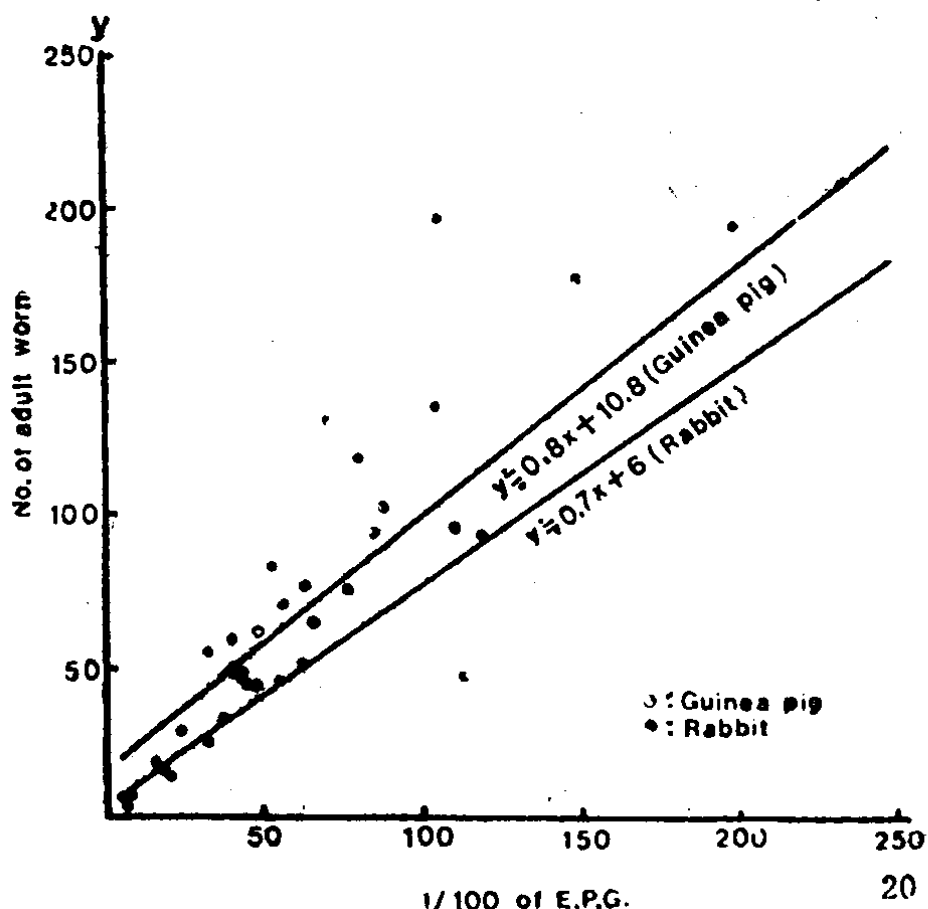


图20. 豚鼠和兔成虫的数目和EPG的1/100之间的回归方程 (Lee等, 1979b)

卵的产量变化不仅随不同宿主, 而且甚至在同一宿主内也随虫龄, 感染程度, 产卵周期, 粪便浓度以及其他各种因素而异。Seo (1958) 根据产卵能力, 用大鼠观察华支睾吸虫感染过程, 他还研究了逐日产卵量和感染数之间的关系。首次卵出现是在感染后第25天, 产卵的数量是波动的, 高峰期分别在30~40天和60~70天。他也叙述了华支睾吸虫在大鼠内产卵能力的变化, 在感染后60~110天期间, 每天每条虫产卵60~360个。