

诊断肺吸虫病方法研究进展

朱 敏, 淳于纬训, 王文林

(昆明医科大学基础医学院病原生物学与免疫学系, 云南 昆明 650500)

[摘要] 肺吸虫病是食肉动物的蠕虫病。并殖吸虫引起肺吸虫病又称并殖吸虫病, 是肺吸虫病的病原体。并殖吸虫病危害严重, 是重点防治的寄生虫病之一。人类通过食入生的, 或未煮熟的淡水甲壳类动物而获得感染。临床症状主要包括咳嗽, 胸痛, 呼吸困难, 咯血, 常伴有单侧或双侧胸腔积液以及肺部浸润或空洞, 与结核病和肺癌的临床表现类似, 容易误诊。理论上肺吸虫病的诊断是通过在痰液或粪便样本中发现虫卵来确诊的, 但通常肺吸虫病病例中很难找到虫卵, 容易漏诊。现对目前国内外肺吸虫感染诊断方法研究进展作一综述。

[关键词] 肺吸虫病; 诊断方法; 综述

[中图分类号] R383.2*3 [文献标志码] A [文章编号] 2095 - 610X (2021) 1B - 0086 - 04

Advances in Diagnostic Methods of Paragonimiasis

ZHU Min, CHUN-YU Wei-xun, WANG Wen-lin

(Department of Pathogenesis and Immunology, School of Basic Medicine, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

[Abstract] Paragonimiasis, a parasitic disease that strikes carnivores, causing a subacute to chronic inflammatory disease of the lung. It is one of the key parasitic diseases to be controlled. Humans acquire the infection by ingesting raw or undercooked freshwater crustaceans. The common symptoms are cough, chest pain, dyspnea and hemoptysis, often accompanied by unilateral or bilateral pleural effusion and pulmonary infiltration or lung cavity, assembling tuberculosis and lung cancer thus are easy to be misdiagnosed. The diagnosis is usually made by identifying Paragonimus eggs in the sputum or in the stool samples, however, it is often difficult to find eggs in cases of paragonimiasis and it is easy to be undiagnosed. In this paper, we reviewed the progress of diagnostic methods for pulmonary fluke infection.

[Key words] Paragonimiasis; Diagnose methods; Review

肺吸虫病或肺吸虫感染是一种食源性寄生虫病, 由寄生于肺的肺吸虫属感染引起。世界卫生组织认为肺吸虫病是一种被忽视的热带疾病, 也是最严重的寄生虫病之一^[1]。肺吸虫种类, 也称为肺吸虫, 是人类肺吸虫病的病原体^[2]。世界上有 2.938 亿人面临感染并殖吸虫的风险, 其中 1.95 亿人居住在中国^[3]。人们通过食用生的或半生的含有肺吸虫囊蚴或后尾蚴的淡水甲壳类动物而感染^[4]。肺吸虫病通常会导致亚急性肺部慢性炎症性疾病,

这些症状包括慢性咳嗽, 胸痛, 呼吸困难和咯血, 与结核病和肺癌临床表现类似^[5]。临床上经常有鉴定出疑似肺吸虫病病例, 但未在痰液、粪便或组织中检出肺吸虫卵或蠕虫, 导致误诊、漏诊。而且, 该蠕虫在宿主不同组织中的异位灶可导致脑, 皮肤和其他临床形式的肺吸虫病, 这些病难以诊断^[6]。肺吸虫病的传统治疗方法首选吡喹酮治疗^[7], 治愈效果良好。所以尽早的确诊肺吸虫病, 减少误诊和漏诊对患者的身心健康极其重要。本文对肺吸

[收稿日期] 2021 - 02 - 19

[基金项目] 云南省科技厅 - 昆明医科大学应用基础研究联合专项基金资助项目[2019FE001 (-161)]

[作者简介] 朱敏 (1994 ~), 女, 四川江油人, 在读硕士研究生, 主要从事肺吸虫与微生物研究工作。

[通信作者] 王文林, E-mail: wenlinwang331@163.com; 淳于纬训, E-mail: chunyuweixun@kmmu.edu.cn

虫病国内外现有肺吸虫病检查方法研究进展进行阐述总结, 希望能为临床提供高效, 准确的诊断方案, 提高对肺吸虫病认识, 以减少误诊、误治。

1 血液, 胸腔积液检查

肺吸虫患者血常规检查白细胞计数 (WBC), 嗜酸性粒细胞计数 (EOS) 升高, 大多数患者有渗出型胸腔积液。WBC 计数升高相比 EOS 计数升高没有确诊意义, 但是将 WBC 升高与患者体温、体征结合起来就有一定的意义^[8]。EOS 是诊断寄生虫感染的重要指标, 嗜酸性粒细胞计数对肺吸虫病诊断具有重要意义^[9], 应该在排除血液系统疾病、变态反应的前提下, 与患者的临床表现结合、流行病学等因素综合考虑是否有肺吸虫感染, 其可作为诊断的一种辅助参考指标。在肺吸虫病中, 局部炎症部位的 IL-5 在介导外周血和胸腔积液嗜酸性粒细胞增多中尤其重要。胸腔积液中的 IL-5 水平与外周血和胸腔积液中嗜酸性粒细胞的百分比密切相关, 而且当积液中 IL-5 增高时, 可与炎性、结核性及肿瘤性积液相鉴别, 因此胸腔积液检测结合外周血嗜酸性粒细胞是鉴别诊断肺吸虫病一种重要的方法^[10-11]。

2 免疫学实验

肺吸虫病的诊断依赖于粪便, 痰液或两者中都有肺吸虫卵的表现。但是由于肺吸虫产卵不规律, 处理痰液和粪便标本的困难以及需要经验丰富的显微镜检验师的原因, 对肺吸虫卵的显微镜检测不是很灵敏^[12]。此外, 在异位或特发性肺吸虫病病例中无法检出虫卵。对于医生而言, 肺吸虫病的临床症状经常与非寄生虫性呼吸系统疾病 (例如肺结核和肺癌) 相混淆。因为确诊传染性疾病的依据之一是检测到病原体 and 病原体入侵后产生的特异性抗体, 所以可通过检测肺吸虫抗原、抗体预防误诊, 漏诊。因此, 免疫学检查的支持证据对于肺吸虫病的临床诊断至关重要。

2.1 酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)

特定免疫球蛋白亚类的检测通常可以改善血清学检测的发展和解释, 我国于 1980 年开始应用 ELISA 诊断肺吸虫病, 通常采用成虫可溶性抗原作为诊断抗原。IgG 亚类抗体的分析可以增加免疫测定的特异性和灵敏度, 用于肺吸虫病诊断^[13-14]。酶

联免疫吸附测定显示出高度的可靠性, 被证明是适用于肺吸虫病患者的血清, 胸腔积液, 脑脊髓液抗体检测^[15-16]。成虫的粗提物被证明是最有效的血清学诊断^[17], 因为这些提取物中包含所有能与患者产生的多克隆抗体蛋白结合的抗原^[18]。同时, 排泄 - 分泌产物, 部分纯化半胱氨酸蛋白酶和虫卵提取物已被用于检测特异性抗体, 是非常有用的诊断肺吸虫病的检测抗原^[19-20]。无论是何种致病肺吸虫, 使用卫氏并殖吸虫成虫提取物在酶联免疫吸附试验上检测 IgG, IgG4 或 IgE 与 32-kDa 和 35-kDa 蛋白的反应将是诊断肺吸虫病的高度可靠方法, 这些谱带的特定反应可使肺吸虫病与其他寄生虫引起的慢性感染和肺恶性疾病区分开^[13]。有研究证明快速检测肺吸虫特异性 IgG4 抗体, 不仅操作简便, 快速, 而且敏感性高, 特异性强, 适用于临床检验和现场查病, 对治疗后 1a 的患者具有疗效考核价值, 有待进一步开发应用^[21]。

2.2 斑点免疫渗滤实验 (dot immunogold filtration assay, DIGFA)

斑点免疫渗滤实验 (DIGFA) 是一种基于膜的快速免疫诊断技术, 利用事先制备的肺吸虫抗原免疫试剂盒检测肺吸虫抗体, 敏感性和特异性均为 100%。与 ELISA 相比, 该测定法具有快速, 方便, 经济和可视化的特点, 因此更适合现场测试^[22]。DIGFA 具有快速, 准确诊断肺吸虫病的巨大潜力, 因为它不需要任何特定的仪器并且可以轻松使用。因此, DIGFA 具有优于常规诊断方法的多个优点, 不仅可用于现场的筛查和血清流行病学调查, 而且可用于临床环境^[23]。

2.3 蛋白质免疫印迹法 (Western blot)

蛋白质印迹是一种涉及通过凝胶电泳分离蛋白质, 将其印迹转移到膜上以及对固定的抗原进行选择免疫检测的技术。这是一种重要且常规的蛋白质分析方法, 取决于抗体 - 抗原相互作用的特异性, 可用于从复杂混合物中定性或半定量鉴定特定蛋白质及其分子量^[24]。有研究开发和评估了蛋白质印迹检测方法, 用检测抗克氏并殖吸虫成虫抗原的 IgG 抗体, 用于北美肺吸虫病的血清学诊断。该测试对人肺吸虫病敏感且特异^[25]。异盘并殖吸虫是泰国肺吸虫病的主要病原体, Kanokkarn Pothong 等^[6]利用 cDNA 文库创建该抗原的重组形式, 利用蛋白质免疫印迹法完成对肺吸虫病的免疫诊断。但由于这项实验难度较大, 实验过程复杂, 耗时长, 费用高, 对用于临床推广有一定难度。

3 影像学检查

肺吸虫童虫可以在体内移动,常累及全身多个器官,主要分为胸肺型、脑脊髓型、腹型和皮肤型等,以胸肺型呼吸系统肺损伤最常见^[26],所以特异性的影像学检查,包括核 X 线、磁共振成像、螺旋 CT 可以对患者定位和分型。

3.1 螺旋 CT

肺吸虫患者发展到中后期感染阶段胸部 CT 检查发现异常结节,玻璃碎片变色,昆虫损害,胸腔积液。颅脑 CT 显示颅内出血灶和广泛的“手指样”水肿。腹部 CT 在肝和脾胶囊中显示出“隧道”迹象^[27-28]。

3.2 X 线

胸部 X 线所见病变部位和形态具有多部位和多样性,肺、肺门、胸膜、心包、纵隔等都可同时累及。肺吸虫患者胸部 X 线检查显示胸腔积液,肺部浸润性阴影、空泡、结节和钙化影,支气管血管束影增粗,胸膜的改变,心脏增大呈烧瓶状^[29-30]。

3.3 磁共振成像 (MRI)

MRI 在显示细微结构及诊断脑内出血性炎性病变更上很有优势,MRI 常用于肺吸虫脑病的诊断。肺吸虫脑病的特征性征象是病变区出血,虫囊肿,梗死灶,隧道征,大范围水肿^[31]。

4 虫卵病原学检测

虽然病原学检测虫卵是确诊寄生虫病的金标准,但临床上由于检验医师技术和实验室仪器限制^[32]。通常很难从肺吸虫患者粪便或痰液中发现虫卵,而且肺外型肺吸虫病痰及粪便中不含虫卵,所以不能依靠该检查诊断。

5 小结

肺吸虫病是一种典型的食源性寄生虫人畜共患病,是由肺吸虫属的肺吸虫感染引起的。全世界已经报道了五十多种肺吸虫,其中有 7 种有效物种感染了人类,估计全世界每年有 100 万人感染。在中国流行的主要是异盘、斯氏、卫氏肺吸虫,南方地区流行的是斯氏肺吸虫。人们通常会因食用含有这些蠕虫后尾蚴虫或囊蚴的淡水蟹或小龙虾而感染。成虫通常成对出现在肺部的囊肿

中,也可能会占据人体的其他部位,比如脑、肝、阴囊、眼、以及皮下,尤其是大脑。治疗肺吸虫病常用药物为吡喹酮和三氯苯达唑,治愈率高达 100%。肺吸虫病的临床表现与肺癌肺结、核极为相似,临床上极易误诊。单一的诊断方法和临床医生缺少对肺吸虫病的认识是误诊的重要原因,临床上有患者因为被误诊为肺癌或肺结核,接受了开胸手术,化疗等治疗,给患者带来了极大的健康和经济损失。因此,在以后的临床诊断中,临床医生应该参考国内外先进的诊断方法,合理的应用影像学,免疫学,一般实验时检查等手段,并结合患者流行病学史,综合评估患者病情,给出合理、有效的治疗手段,以减少误诊,漏诊。

[参考文献]

- [1] Neil C, David R, Jozef V, et al. Paragonimus and paragonimiasis in west and central africa: Unresolved questions [J]. Parasitology, 2018, 145(13): 1748-1757.
- [2] Ngoc P, Doanh, Yoichiro, et al. Paragonimus and paragonimiasis in vietnam: An update [J]. The Korean Journal of Parasitology, 2013, 51(6): 621-627.
- [3] Liu Q, Wei F, Liu W, et al. Paragonimiasis: an important food-borne zoonosis in China [J]. Trends in Parasitology, 2008, 24(7): 318-323.
- [4] 胡杨红, 詹学. 肺吸虫病的诊治进展 [J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2017, 11(05): 849-854.
- [5] Yoshida A, Doanh P N, Maruyama H. Paragonimus and paragonimiasis in Asia: An update [J]. Acta Tropica, 2019, 199(2019): 105074.
- [6] Kanokkarn P, Chalit K, Thareerat K, et al. ELISA based on a recombinant Paragonimus heterotremus protein for sero-diagnosis of human paragonimiasis in Thailand [J]. Parasit Vectors, 2018, 11(1): 322.
- [7] 严亚军, 王文林, 宋精玲, 等. 三氯苯达唑、吡喹酮治疗大鼠感染斯氏狸殖吸虫的实验研究 [J]. 医学动物防制, 2017, 33(12): 1269-1271, 7322.
- [8] 余美霞, 周咏明. 以低热、皮下包块为首发症状肺吸虫病 1 例误诊分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(07): 169-170.
- [9] 鲍燕敏, 郑跃杰. 深圳地区以胸腔积液为主要表现的 10 例儿童肺吸虫病误诊分析 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(22): 1745-1747.
- [10] Katoh S, Matsumoto N, Matsumoto K, et al. A possible role of TARC in antigen-specific Th2-dominant responses in patients with paragonimiasis westermani [J]. Int Arch All-

- ergy Immunol, 2004, 134(3): 248–252.
- [11] Taniguchi H, Mukae H, Matsumoto N, et al. Elevated IL-5 levels in pleural fluid of patients with paragonimiasis westermani [J]. *Clinical & Experimental Immunology*, 2010, 123(1): 94–98.
- [12] Nawa Y, Thaenkham U, Doanh P N. Paragonimus westermani and paragonimus species [J]. *Encyclopedia of Food Safety*, 2014, 2(2): 179–188.
- [13] Kong Y, Ito A, Yang H J, et al. Immunoglobulin G (IgG) subclass and IgE responses in human paragonimiasis caused by three different species [J]. *Clinical & Diagnostic Laboratory Immunology*, 1998, 5(4): 474.
- [14] Slemenda S B, Maddison S E, Jong E C, et al. Diagnosis of paragonimiasis by immunoblot [J]. *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene*, 1988, 39(39): 469–471.
- [15] Cha S H, Chang K H, Cho S Y, et al. Cerebral paragonimiasis in early active stage: CT and MR features [J]. *AJR American Journal of Roentgenology*, 1994, 162(1): 141.
- [16] Ikeda T, Oikawa Y, Nishiyama T. Enzyme-linked immunosorbent assay using cysteine proteinase antigens for immunodiagnosis of human paragonimiasis [J]. *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene*, 1996, 55(4): 435–437.
- [17] Imai J. Evaluation of ELISA for the diagnosis of paragonimiasis westermani [J]. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1987, 81(1): 3–6.
- [18] Cho S Y, Kim S I, Kang S Y, et al. Antibody changes in paragonimiasis patients after praziquantel treatment as observed by ELISA and immunoblot [J]. *Kisaengch'unghak Chapchi The Korean Journal of Parasitology*, 1989, 27(1): 15–21.
- [19] Wanchai M, Suchart P, Chaisiri W, et al. Comparison of adult somatic and excretory-secretory antigens in enzyme-linked immunosorbent assay for serodiagnosis of human infection with *Paragonimus heterotremus* [J]. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene*, 2006, 84(6): 840–841.
- [20] Jian L J, Min H, Nan L J, et al. Studies on the subcloning and its expression of the genes fragment of paragonimus westermani [J]. *Acta Academiae Medicinae Nanjing*, 2002, 22(5): 357–359.
- [21] 马安, 施晓华, 王越, 等. 肺吸虫特异性IgG4快速检测方法的建立与应用 [J]. *中国人兽共患病学报*, 2010, 26(04): 353–355.
- [22] Ye Y, Zhou Y, Mo Z, et al. Rapid detection of aflatoxin B1 on membrane by dot-immunogold filtration assay [J]. *Talanta*, 2010, 81(3): 792–798.
- [23] Singh T S, Sugiyama H, Rangsiruji A. Paragonimus & paragonimiasis in India [J]. *Indian J Med Res*, 2012, 136(2): 192–204.
- [24] Vigrow A, King B, Palfreyman J W. Studies of *Serpula lacrymans* mycelial antigens by western blotting techniques [J]. *Mycological Research*, 1991, 95(12): 1423–1428.
- [25] Fischer P U, Curtis K C, Folk S M, et al. Serological diagnosis of north american paragonimiasis by western blot using paragonimus kellicotti adult worm antigen [J]. *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene*, 2013, 88(6): 1035–1040.
- [26] Amaro D E, Cowell A, Tuohy M J, et al. Cerebral paragonimiasis presenting with sudden death [J]. *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene*, 2016, 95(6): 1424–1427.
- [27] Li Ping S, Xian Bing K, You Song D, et al. Clinical and imaging features of thirty cases of paragonimiasis westermani [J]. *Chinese Journal of Schistosomiasis Control*, 2019, 31(2): 200–203.
- [28] Lin Y X, Jia Q B, Fu Y Y, et al. Hepatic paragonimiasis mimicking hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2018, 22(3): 550–552.
- [29] 李加佳, 王端松, 周支力. 肺吸虫病误诊为肺结核病7例分析 [J]. *临床肺科杂志*, 2008, 13(004): 417.
- [30] 周建丽, 张晓芳, 王斌, 等. 肺吸虫病误诊15例 [J]. *临床误诊误治*, 2014, 27(05): 9–10.
- [31] Jingyu C, Zhi C, Fei L, et al. Cerebral paragonimiasis that manifested as intracranial hemorrhage [J]. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics PED*, 2010, 6(6): 572–578.
- [32] Nagayasu E, Yoshida A, Hombu A, et al. Paragonimiasis in Japan: A Twelve-year retrospective case review (2001–2012) [J]. *Internal Medicine*, 2015, 54(2): 179–186.