

肺弓形虫病的相关研究进展

赖安毓¹ 林剑勇²

1. 右江民族医学院, 中国·广西 百色 533000

2. 右江民族医学院附属医院, 中国·广西 百色 533000

摘要: 肺弓形虫病是由刚地弓形虫感染所致的一种机会性疾病。弓形虫感染可导致全身多处器官损害, 肺部除脑部以外最常见被累及的器官。肺弓形虫病临床表现无明显特征, 诊断较困难, 患者死亡率高。论文根据肺弓形虫病的流行病学热点、感染方式、易感人群、临床表现、免疫病理机制及诊断治疗做一综述。

关键词: 刚地弓形虫; 肺部; 肺弓形虫病; 诊断

Advances in Research on Pulmonary Toxoplasmosis

Anyu Lai¹ Jianyong Lin²

1. Youjiang Medical College For Nationalities, Baise, Guangxi, 533000, China

2. Affiliated Hospital of Youjiang University of Ethnic Medicine, Baise, Guangxi, 533000, China

Abstract: Pulmonary toxoplasmosis is an opportunistic disease stemming from infection with *Toxoplasma gondii*. *Toxoplasma gondii* infection can cause damage to multiple organs throughout the body, with the lungs being the most frequently affected organ after the brain. The clinical manifestations of pulmonary toxoplasmosis lack distinctive features, making diagnosis challenging and leading to a high mortality rate among patients. This paper offers a comprehensive review of the epidemiological hotspots, modes of infection, susceptible populations, clinical manifestations, immunopathological mechanisms, as well as diagnosis and treatment of pulmonary toxoplasmosis.

Keywords: toxoplasma gondii; lung; pulmonary; toxoplasmosis; diagnosis

0 前言

肺弓形虫病是刚地弓形虫侵犯肺部后所引起的一种肺部疾病。弓形虫是一种寄生于细胞内的寄生虫, 它可以引起较大范围的人类和畜类共患弓形虫病, 其中包括全世界约三分之一的人类, 但国与国、地区与地区之间的感染情况差别较大^[1]。在被侵犯损伤的脏器中, 肺部被损伤导致肺弓形虫病的发生率占到了弓形虫病的第二至第三位, 仅次于脑弓形虫病, 最多见于身患艾滋病患者, 其次为接受器官移植前行相关免疫抑制的病人^[2]。值得我们重视的是, 肺弓形虫病致死率较高, 病情进展较快, 且诊断相对困难, 因此有必要针对该疾病的流行病学、感染形式、易感人群、临床表现、发病机制及诊断治疗进行系统性回顾, 以便在临床中更好地诊治该疾病。

1 流行病学特点

刚地弓形虫最早是由学者尼古拉和曼索在 1908 年从北非刚地龙体内发现的, 因为其虫体呈弓形, 于是将其命名为刚地弓形虫^[3]。弓形虫感染在温血动物和人类中都有报道, 病情在世界各地都有相关病例报道。它影响了几乎所有物种, 从哺乳动物到各种鸟类。就人类社会而言, 全世界几乎所有地区都报告了弓形虫感染患者, 在全球有 25%~30% 的人群都受弓形虫影响^[4]。其流行程度与性别、年龄、教育水

平、地区、气候、文化、伦理习俗和猫的存在等有关^[5]。据报告, 发展中国家和经济较差国家的弓形虫病感染率很高, 血清阳性率可能达到 25%, 而发达国家感染率则偏低, 并且同一个国家的各个地区和各类群体感染率也有明显区别, 如在巴西, 上层社会经济群体的血清感染率为 23%, 中等社会经济群体为 62%, 底层社会经济群体为 84%^[6]。该病常见于热带、亚热带区域和靠近温带区域, 在非洲、东南亚部分地区、中东、中欧、东欧部分地区和拉丁美洲有着较高的流行率, 并且对于大部分欧洲国家, 当气候较寒冷时, 该病流行率很低, 而在气候温暖时则较高。在过去 20 年中, 由于社会经济状况改善、饮用水质量提高、食品卫生标准提升、冷冻肉储存的改善、牲畜饲养系统的改进以及对猫进行定期寄生虫管理, 许多国家的弓形虫病发病率有所下降, 但弓形虫病仍影响着全世界约三分之一的人口^[7]。

2 肺弓形虫病传播方法

2.1 先天性感染

先天性弓形虫感染往往发生在弓形虫病的急性期, 来自母体的寄生虫以速殖子的方式, 透过胎盘传染给胎儿。母体弓形虫病对胎儿的传染与危害取决于妊娠的阶段, 在妊娠早期(怀孕前三个月), 母亲的弓形虫病发病率很低, 所以该时期传播率较低。而在怀孕后期(怀孕最后三个月), 传

播率增加到了约 80%^[8],常使新生儿引起先天性弓形虫传染,从而引起了严重的弓形虫病,而这些被传染的新生儿也可能引起肺弓形虫病。

2.2 后天性感染

后天性感染的感染路径是经口摄入被卵囊污染过的食物或水,或经口摄入了未煮熟含有活的速殖子或包囊的食物,主要为肉类制品和蛋类等^[9]。因此,这类传播方式在人群中差异较大,与饮食习惯和文化息息相关。被感染动物组织细胞内的速殖子和包囊通过接触人类皮肤黏膜破口也可使人类感染弓形虫,感染了弓形虫的人体血液中含可有弓形虫的速殖子,输入感染者的血液或器官移植和骨髓移植也可以使人体感染弓形虫。

3 易感人群

肺弓形虫病是一种机会感染性疾病。因此,肺弓形虫病多见于免疫功能较差或不足的患者,高发人群为艾滋病群体,其次为脏器转移者。机体罹患肿瘤的病人,由于病情需要往往需接受化疗及放疗,这在一定程度上也会对机体免疫功能造成损害,此类患者亦有患肺弓形虫病的可能^[10]。免疫功能正常人群患该病的病例也可偶有报道^[11]。

3.1 艾滋病患者

艾滋病患者,是肺弓形虫病的高发群体之一。在全世界范围来说,艾滋病患者寄生虫感染以肺孢子虫最多见,弓形虫感染较少见,然而肺弓形虫病的出现往往预示着患者已经发生全身播散性感染,预后很差^[12]。因此对于艾滋病患者,特别是弓形虫血清学阳性的患者,应及时应用抗寄生虫药物,有助于大大降低艾滋病患者肺弓形虫病发病率。

3.2 器官移植患者

在肺弓形虫病的另一高发群体中,造血干细胞移植受者占了绝大多数,其余如心、肾、肺、肝等器官移植受者也可见报道。干细胞移植受者中大多数弓形虫病例是骨髓移植前弓形虫血清提示阳性但未行适当预防治疗,在移植后发生弓形虫再激活的结果^[13],这是因为移植前弓形虫血清阳性的病人接受了高强度骨髓方案、全身照射、抗胸腺球蛋白治疗,导致机体免疫功能大幅度降低导致弓形虫活化,或是移植后免疫功能尚未恢复,缺乏抗弓形虫预防也可导致弓形虫活化^[14]。造血干细胞供体弓形虫血清学阳性,在采集造血干细胞时如发生急性感染导致寄生虫血症,移植后也可导致受者患弓形虫病^[15]。

3.3 肿瘤患者

肿瘤患者往往需要接受不同程度的放疗治疗,因此对患者机体多会造成不同程度的损害,导致机体免疫功能的下降,导致弓形虫病的发生,其中肺弓形虫病亦可见相关病历报道^[16]。对于肿瘤患者应及时筛查弓形虫血清抗体,注意有无中枢神经、肺部相关临床症状,并及时作出诊断与治疗。

4 临床特征

肺是除了脑以外弓形虫感染最常损害的部位之一,肺弓形虫病最常见于免疫力低下或缺陷的病人,也可见于免疫功能正常人群,肺弓形虫病患者绝大多数为后天性感染所致。肺弓形虫病急性发病时,患者可能表现出类似上呼吸道感染症状,如头痛、肌痛、干咳等。咳嗽大多为阵发性的,少数患者可能会咳出大量黏液性或黏液血性痰液。在慢性感染时,症状可能表现为类似慢性支气管炎、喘息性支气管炎及哮喘的临床表现^[17]。

在影像学方面,肺部影像学可能表现为支气管肺炎、非典型肺炎、胸膜炎和合并心血管病变的表现^[18],具体包括:①支气管肺炎型:病变沿支气管分布,呈现不均匀密度、边界不清晰的斑块状炎症阴影,肺门影增宽。②非典型肺炎型:支气管周围间质的片絮状影,密度较淡,边缘模糊。③胸膜炎型:可能出现胸腔积液征象。④合并心血管病变型:可能观察到心力衰竭或心包积液的影像学征象。

5 免疫病理机制

肺弓形虫病的发病机制目前主要考虑为以下两种机制:①源于其他器官的弓形虫通过血液或淋巴传播至肺导致肺弓形虫病;②直接进入肺的包囊在机体免疫功能下降时,包囊破裂释放出速殖子并导致肺弓形虫病的发生^[19]。

目前对于肺弓形虫病的免疫病理特征尚无统一的共识,根据目前研究,可以总结出以下几个方面^[20,21]:①免疫应答激活:肺弓形虫病的病理特征与宿主的免疫反应密切相关。细胞和体液免疫均参与对弓形虫的防御,其中细胞免疫尤为重要。②细胞因子的作用:在肺弓形虫病中,多种细胞因子如 IL-12、TNF- α 、IFN- γ 等在控制寄生虫感染中起到关键作用,这些细胞因子能够激活免疫细胞,增强对弓形虫的攻击。③炎症反应:肺弓形虫病会引起炎症反应,其中 TNF- α 和 IL-6 等促炎细胞因子的水平上升,可能导致细胞损伤和炎症。④免疫细胞的招募:肺弓形虫病中, NK 细胞、CD8+T 细胞、ILC1 等被招募到感染部位,并参与免疫应答。⑤免疫调节:肺弓形虫病的病理特征还包括免疫调节过程,其中 IL-10 等抗炎细胞因子发挥作用,防止过度的免疫反应导致的组织损害。⑥免疫躲避:弓形虫可以利用各种机理躲避宿主的免疫反应。⑦慢性感染和复发:肺弓形虫病可能表现为慢性感染,其中寄生虫在宿主体内形成囊肿并长期存活。免疫抑制或免疫应答不充分可能导致疾病的复发。⑧组织损伤:在肺弓形虫病中,寄生虫的增殖和宿主的免疫反应可能导致肺组织的损伤,表现为肺泡炎、肉芽肿形成等病理变化。需要注意的是,具体的病理特征可能因宿主的免疫状态、感染阶段、寄生虫株的毒力等因素而有所不同。

6 诊断方法

在以前诊断肺弓形虫病往往依赖血清学检测和患者死

后进行尸检, 诊断比较困难, 容易漏诊、误诊并延误病情。随着纤维支气管镜技术的出现与发展, 支气管肺泡灌洗液检测及镜下取组织或细胞活检成为诊断肺弓形虫病最重要的方法, 具体的方法为以下几个方面: ①吉姆萨染色: 这是一种比较经典和古老的方法, 通过染色查找弓形虫的速殖子, 可以在细胞内外观察到典型的新月形弓形虫滋养体。②免疫荧光检测: 这种方法用于检测弓形虫的抗原, 可以用来识别感染的艾滋病患者脑脊液、支气管肺泡灌洗液和痰标本中的弓形虫。③PCR 法检查: 使用聚合酶链反应法检验支气管肺泡灌洗液中的弓形虫 DNA, 这是一项对肺弓形虫病诊断有意义的技术^[22]。④寄生虫培养: 使用 MRC5 成纤维细胞等进行弓形虫的培养, 这也是一种检测手段。⑤显微镜检查: 对支气管肺泡灌洗液沉淀物进行镜检, 如果检出寄生虫即提示感染, 具有诊断意义。⑥生物化学和免疫学检测: 支气管肺泡灌洗液的上清液可以用于这些检测, 以评估肺部疾病。⑦微生物学检查: 包括对支气管肺泡灌洗液进行增菌培养或直接培养, 适用于细菌、真菌、支原体及病毒分离。

7 治疗进展

对于诊断肺弓形虫病患者, 应及早进行对应治疗。目前临床上以传统药物为主要治疗手段。乙胺嘧啶: 它是一类二氢叶酸还原酶抑制剂, 能够控制弓形虫的生长繁殖。它和磺胺类药物共同使用, 是防治弓形虫病的主要药品之一。磺胺嘧啶: 与乙胺嘧啶结合应用, 提高防治功效。磺胺类药物通过拮抗二氢的叶酸合成酶, 干扰了弓形虫的叶酸代谢^[23]。螺旋霉素: 在怀孕的前 18 周内使用, 可以减少母亲向胎儿的传播风险。螺旋霉素对弓形虫的活性较低, 但被认为对孕妇和胎儿相对安全。克林霉素: 在对磺胺类药物过敏的病人中, 克林霉素是能够取代的药品^[24]。

当然, 传统药物治疗也有着诸多的不足和缺陷, 近年来中药材和植物提取物, 如扁桃酸、青蒿素、大蒜素、白藜芦醇、金丝桃素等^[25], 已被证实可通过直接裂解弓形虫结构、影响叶酸合成和平衡机体免疫反应来治疗弓形虫感染。

纳米药物是除了天然药物外, 近年来许多学者在研究的另一热门^[26]。到目前为止, 一些纳米颗粒的抗菌、抗寄生虫和抗真菌特性已被科学研究证实^[27]。

8 结语

肺弓形虫病大多数为后天性感染所致, 在临床上并不常见, 临床表现并无特异性, 随着纤维支气管镜技术的进步与发展, 使得诊断肺弓形虫病的情况较前改善, 但仍有许多病人由于各种原因未能及时诊断并进行抗弓形虫治疗而死亡。肺弓形虫的免疫病理机制尚未得到完全阐明, 对该方面进行深入研究可以为防治该病提供更有力的理论支持。

参考文献:

[1] KALOGEROPOULOS D, SAKKAS H, MOHAMMED B, et al. Ocular toxoplasmosis: a review of the current diagnostic and

therapeutic approaches[J]. *Int Ophthalmol*, 2022, 42(1): 295-321.

- [2] S A E. Toxoplasmosis: stages of the protozoan life cycle and risk assessment in humans and animals for an enhanced awareness and an improved socio-economic status[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2021, 28(1): 962-969.
- [3] AJIOKA J W, MORRISSETTE N S. A century of Toxoplasma research[J]. *Int J Parasitol*, 2009, 39(8): 859-860.
- [4] LOPES C, BRANDAO R, LOPES A F, et al. Prevalence of Antibodies to Toxoplasma gondii in Different Wild Bird Species Admitted to Rehabilitation Centres in Portugal[J]. *Pathogens*, 2021, 10(9): 1009-1144.
- [5] AGUIRRE A A, LONGCORE T, BARBIERI M, et al. The One Health Approach to Toxoplasmosis: Epidemiology, Control, and Prevention Strategies[J]. *Ecohealth*, 2019, 16(2): 378-390.
- [6] ASSONI L, NAKASHIMA F, de SOUSA V P, et al. Seroepidemiology of Toxoplasma gondii infection in blood donors in a population from the northwestern region of Sao Paulo state, Brazil[J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2024, 118(2): 102-109.
- [7] MILNE G C, WEBSTER J P, WALKER M. Is the incidence of congenital toxoplasmosis declining? [J]. *Trends Parasitol*, 2023, 39(1): 26-37.
- [8] VELASCO-VELASQUEZ S, OROZCO A S, RAMIREZ M, et al. Impact of education on knowledge, attitudes, and practices for gestational toxoplasmosis[J]. *J Infect Public Health*, 2024, 17(9): 102516.
- [9] VILELA V, FEITOSA T F. Recent Advances in Toxoplasma gondii Infection and Toxoplasmosis[J]. *Trop Med Infect Dis*, 2024, 9(7): 160-161.
- [10] EL S N, EISSA M M. Shedding light on a mysterious link between Toxoplasma gondii and cancer: A review[J]. *Exp Parasitol*, 2023(250): 108544.
- [11] 赵紫琪, 吕芳丽. 免疫功能健全者获得性弓形虫病的研究进展[J]. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 2022, 40(2): 228-235.
- [12] TILAHUN M, GEBRETSADIK D, SEID A, et al. Bacteriology of community-acquired pneumonia, antimicrobial susceptibility pattern and associated risk factors among HIV patients, Northeast Ethiopia: cross-sectional study[J]. *SAGE Open Med*, 2023(11): 382970911.
- [13] ZHAI W H, ZHANG L N, WANG J L, et al. Toxoplasma gondii infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematological diseases: 2 cases report and literature reviews[J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2023, 44(10): 861-863.
- [14] HIRATE T, KITAZAWA H, SAKAGUCHI H, et al. Cerebral toxoplasmosis developed after unrelated bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia[J]. *Rinsho Ketsueki*, 2023, 64(10): 1275-1279.

- [15] KAMEL N A, ABDALLA M S, AL A A, et al. Effectiveness of Pre-Transplant Screening for High-Priority Multidrug-Resistant Pathogens on Pre-Engraftment Infections After Hematopoietic Stem Cell Transplantation[J]. *Infect Drug Resist*,2024(17):2249-2260.
- [16] CHUN-YUN L. Investigation on *Toxoplasma gondii* infections among patients with malignant tumors of the digestive tract in Hainan Province[J]. *Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi*,2019,31(4):427-430.
- [17] PANGRACIO E, de MACEDO V, ALVES P K. Pulmonary and Renal Toxoplasmosis in an Immunocompetent Adult Patient[J]. *J Med Cases*,2023,14(2):50-53.
- [18] LAYTON J, THEIOPOULOU D C, RUTENBERG D, et al. Clinical Spectrum, Radiological Findings, and Outcomes of Severe Toxoplasmosis in Immunocompetent Hosts: A Systematic Review[J]. *Pathogens*,2023,12(4):543-600.
- [19] BEDER D, ESENKAYA T F. General Features and Laboratory Diagnosis of *Toxoplasma gondii* Infection[J]. *Turkiye Parazitoloj Derg*,2020,44(2):94-101.
- [20] JAFARI M M, AZIMZADEH T Z, DAYER M S, et al. Immune system roles in pathogenesis, prognosis, control, and treatment of *Toxoplasma gondii* infection[J]. *Int Immunopharmacol*,2023,124(Pt A):110872.
- [21] SANA M, RASHID M, RASHID I, et al. Immune response against toxoplasmosis-some recent updates RH: *Toxoplasma gondii* immune response[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2022(36):1190298532.
- [22] YUCESAN B. Molecular Models of *Toxoplasma gondii* in Humans and Animals[J]. *Turkiye Parazitoloj Derg*,2024,48(2):128-132.
- [23] MARQUES-SANTOS F, FARIA R X, AMENDOEIRA M. The Search for Drugs Derived from Natural Products for *Toxoplasma gondii* Infection Treatment in the Last 20 Years - A Systematic Review[J]. *Curr Top Med Chem*,2024.
- [24] 邱燕华,董朕,张吉丽,等.弓形虫病的治疗研究进展[J].*中国动物传染病学报*,2023,31(4):213-222.
- [25] 孙晓敬,张磊,田甜,等.弓形虫病治疗:从传统药物到纳米药物[J].*畜牧兽医学报*,2023,54(5):1834-1844.
- [26] 常江艳,李朝,非绍江,等.纳米技术在寄生虫学中的应用[J].*中国畜牧兽医*,2017,44(11):3294-3299.
- [27] 李勃,庄冬生.纳米材料在抗菌药物载体方面的研究进展[J].*天津医科大学学报*,2022,28(1):105-107.