

文章编号: 1005-6661(2019)01-0063-08 DOI: 10.16250/j.32.1374.2018293

• 特约综述 •

国内外巴贝虫病流行现状与研究进展

周霞^{1*}, 王慧¹, 薛靖波², 夏尚², 周晓农^{2*}

[摘要] 巴贝虫病是一种新发寄生虫病,在全球包括欧洲、亚洲、非洲、南美洲、北美洲及澳洲等地区均有流行,美国是巴贝虫病病例数最多的国家。我国巴贝虫病主要分布在东北地区,其次是西南地区。作为一种新发虫媒传染病,该病对人类健康造成严重威胁,但研究基础相对薄弱,应引起足够重视。巴贝虫病相关研究重点主要包括巴贝虫病诊断抗原筛选、巴贝虫与宿主及其他病原体共感染互作机制。本文就目前国内巴贝虫病流行分布情况、巴贝虫病诊断抗原筛选、宿主免疫应答机制及共感染现象等研究热点进行综述。

[关键词] 巴贝虫病;流行分布;诊断抗原;免疫应答;共感染

[中图分类号] R531 **[文献标识码]** A

Epidemic and research progress of babesiosis

ZHOU Xia^{1*}, WANG Hui¹, XUE Jing-Bo², XIA Shang², ZHOU Xiao-Nong^{2*}

1 Department of Pathogenic Biology, School of Medicine, Soochow University, Suzhou 215123, China; 2 National Institute of Parasitic Diseases, Chinese Center for Disease Control and Prevention, China

* Corresponding authors

[Abstract] Babesiosis is an emerging parasitic disease, distributed globally in Europe, Asia, Africa, North and South America, and Australia, and the United States is still the country with the largest number of babesiosis cases reported. Babesiosis in China is mainly distributed in the northeast, followed by the southwest and other regions. As a new vector-borne infectious disease, babesiosis poses a serious threat to human health, and its research foundation is relatively weak, so it requires more attention and recognition. The research hot spots on babesiosis are screening of diagnostic antigens, and the mechanisms of *Babesia* and the hosts, co-infections between *Babesia* and other pathogens. The epidemic distribution, screening of diagnostic antigens, host immune response mechanism and co-infection of babesiosis in our country and abroad are reviewed in this paper.

[Key words] Babesiosis; Epidemic distribution; Diagnostic antigen; Immune response; Co-infection

巴贝虫病(Babesiosis)是由于人或牛、马、犬等哺乳动物感染了巴贝虫(*Babesia* spp.)引起的一种呈世界性分布的人兽共患病。巴贝虫主要寄生于人或其他脊椎动物红细胞内,经蜱媒或输血等途径传播^[1-2]。免疫功能低下人群,如摘除脾脏或脾功能有缺陷者,及年老体弱、合并有其他重症者病情较重。巴贝虫生活史需要两个宿主,其终宿主(传播媒介)是硬蜱。传播巴贝虫病的主要蜱种有草原革蜱、森林革蜱、银盾革蜱、中华革蜱、镰形扇头蜱、长角血蜱等。巴贝虫中间宿主广泛,包括人及多种哺乳动物。我国已报道的人体感染的巴贝虫虫种有猎户巴贝虫(*B. venato-*

rum)、田鼠巴贝虫(*B. microti*)等,传播媒介主要为长角血蜱(*Haemaphysalis longicornis*)、镰形扇头蜱(*Rhipicephalus haemaphysaloides*)和全沟硬蜱(*Ixodes persulcatus*)等。美国是全球巴贝虫病流行最严重的国家,田鼠巴贝虫是主要虫种,其次为邓肯巴贝虫(*B. duncani*),传播媒介以肩突硬蜱(*Ixodes scapularis*)为主,宿主是鹿和白蹄鼠等啮齿动物。欧洲主要巴贝虫虫种为分歧巴贝虫(*B. divergens*),传播媒介以篳子硬蜱(*Ixodes ricinus*)为主^[2-3]。巴贝虫病呈全球分布,人群普遍易感,多于夏秋季节发生,在我国属于新发寄生虫病,相关流行病学与实验研究开展较少。本文

[基金项目] 国家自然科学基金(81601784);国家重点研发计划(2016YFC1202000、2016YFC1202002);国家卫生健康委员会寄生虫病原与媒介生物学重点实验室开放课题(WSBKFKT-201710)

[作者单位] 1 苏州大学医学部病原生物学系(苏州 215123); 2 中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所

[作者简介] 周霞,女,医学博士。研究方向:血液原虫感染与免疫

* 通信作者 E-mail: zhouxia@suda.edu.cn; ipdzhouxn@163.net

[数字出版日期] 2019-03-21 08:50

[数字出版网址] http://kns.cnki.net/kcms/detail/32.1374.R.20190319.1645.001.html

© 1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

就巴贝虫病国内外流行现状及巴贝虫病诊断抗原筛选、巴贝虫与宿主及巴贝虫与其他病原体共感染互作机制等研究热点问题进行了综述。

1 巴贝虫生活史的发现和巴贝虫感染病例的确证

1888年匈牙利科学家Babes对当地一些牛群出现发热和血尿症状以及大量死亡原因进行调查时,在牛体内首次发现了巴贝虫^[4]。5年之后,即1893年,另两位学者证实双芽巴贝虫(*B. bigemina*)可经蜱媒传播而感染德克萨斯牛,该研究也首次通过实验证实巴贝虫可经医学节肢动物媒介传播^[5]。我国人巴贝虫感染最早可追溯到1943年洪式闾教授对重庆地区“动物疟原虫”感染病例进行的系列报道^[6-7],这些当时被描述成“动物疟原虫”感染的病例,后经寄生虫病专家瞿逢伊等根据绘制的血涂片中巴贝虫典型形态和无疟色素等特征分析,认为极有可能是人巴贝虫感

染^[8]。1957年,首例人巴贝虫感染病例由前南斯拉夫学者在1例脾切除病人中发现,并最终鉴定为分歧巴贝虫感染,该病例也被认为是国际上最早报道的人巴贝虫感染病例;而上述我国洪式闾教授描述的人巴贝虫病例报道较该病例早了十余年^[9]。1969年,美国楠塔基特岛(Nantucket Island)人巴贝虫病在免疫功能缺陷患者中首次诊断发现,后被证实为田鼠巴贝虫感染。此后,又有巴贝虫感染病例在马塞诸塞州海岸地区被陆续诊出,因此该病又被称之为“楠塔基特热(Nantucket fever)”^[10-11]。随后新发巴贝虫病例在世界各地被陆续报道。目前,全球包括欧洲、亚洲、非洲、南美洲、北美洲及澳洲等地区均有人巴贝虫感染病例报道,而美国仍然是报道人巴贝虫病例数最多的国家^[2]。有关巴贝虫病在世界范围各个地区流行情况见图1。

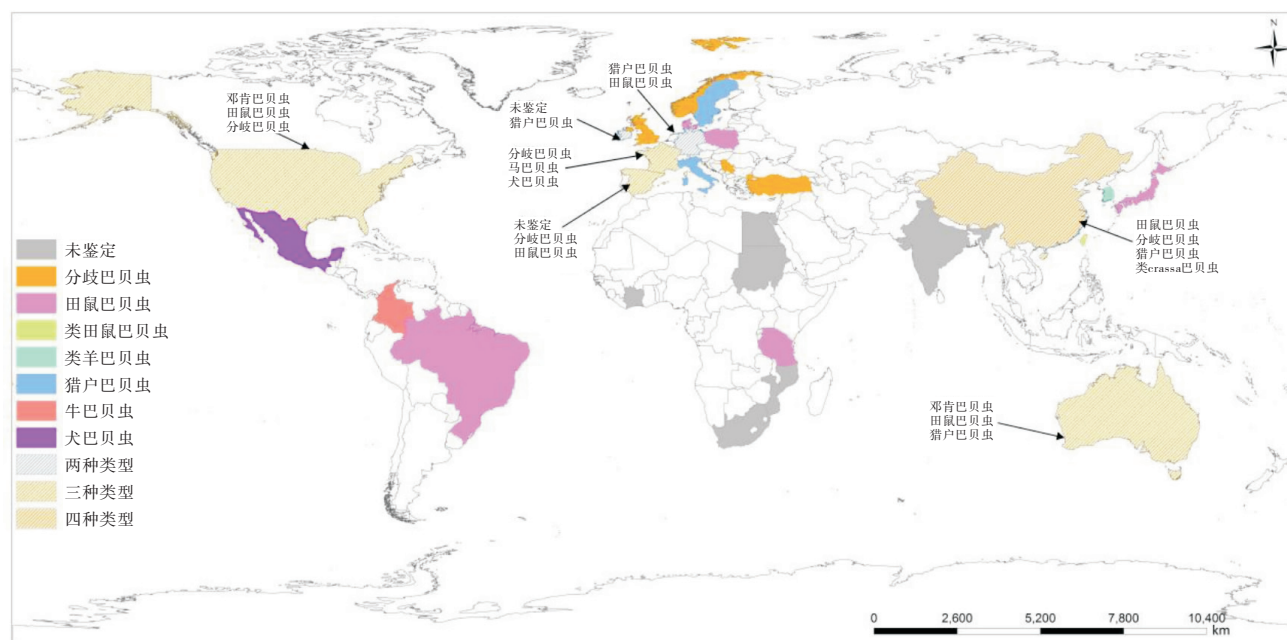


图1 全球巴贝虫病流行分布图

2017年3月,Woolley等^[12]对2009–2016年86例巴贝虫感染病例进行回顾性研究发现,巴贝虫感染后患者存在不同程度自身免疫性溶血,脾功能不全者尤其应予以重视。2018年2例镰状细胞贫血患者接受输血后,因田鼠巴贝虫感染导致溶血等重症感染表现^[13]。可见,虽然巴贝虫感染在免疫功能正常人群中往往被认为是非致死性的;而对于免疫功能低下人群,其危害较大,更应引起重视。

2 国外巴贝虫病流行现状

2.1 美洲 美国是全球报道巴贝虫病病例最多的国家,尤其是马萨诸塞岛、纽约州、康涅狄格岛以及罗得

岛等东北沿海地区,这些地区是田鼠巴贝虫病主要流行区。2016年美国疾病预防控制中心发布的监测数据显示,2011–2014年在美国发生的巴贝虫病疑似病例和确诊病例共5 542例,82%的巴贝虫病发生在6–8月,而其中最常见的巴贝虫虫种为田鼠巴贝虫^[14]。1993年,美国华盛顿曾报道从患者体内分离到一株新型巴贝虫,形态学上与田鼠巴贝虫极为相似,在系统进化分析上接近田鼠巴贝虫,因其发生于华盛顿,故命名为*Babesia* WA1^[15]。随后研究人员在从加利福尼亚州到华盛顿州的太平洋海岸线上,发现了CA1~CA4系列新品种巴贝虫;2006年,这些巴贝虫

被重新命名为邓肯巴贝虫和类邓肯巴贝虫(*B. dun-cani-type*)^[16]。此外,在美国肯塔基、密苏里州和华盛顿州亦有散在的分歧巴贝虫样(*B. divergens-like*)感染病例报道^[2, 11]。北美加拿大在2014年报道了1例来自其中部城市马尼托巴的田鼠巴贝虫本地感染病例,经形态学结合分子生物学方法诊断为田鼠巴贝虫感染,该病例是加拿大报道的首例巴贝虫病^[17]。2003年,南美洲哥伦比亚 Rios 等^[18]通过寄生虫形态学与血清学方法,对194例具发热等疟疾样症状或蜱媒接触史的患者进行血清学筛查,其中3名血清学阳性,并经血涂片法证实了首例牛巴贝虫(*B. bovis*)感染病例。

2.2 欧洲 欧洲主要巴贝虫虫种有分歧巴贝虫、猎户巴贝虫和田鼠巴贝虫3种,1976年法国报道首例巴贝虫病患者^[19]。1979年,苏格兰诊断了首例分歧巴贝虫病病例,患者为34岁脾切除者^[20]。随后一直到1998年,欧洲陆续报道了28例巴贝虫病病例,而其中83%为脾切除患者;病原体大多为分歧巴贝虫,占73%^[21]。2003–2005年有2例脾切除后巴贝虫感染病例(European Union 1, EU1)和1例德国本地感染EU3株巴贝虫的病例被报道,即随后命名的另一个主要的巴贝虫虫株——猎户巴贝虫^[22]。2007年1例欧洲本地感染、2013年1例输入性田鼠巴贝虫病病例分别在德国和丹麦被诊断^[23–24]。自2014年以来的近5年内,在挪威^[25]、西班牙^[26–27]、波兰^[28]、爱尔兰^[29]等国陆续有包括HIV合并感染在内的重症巴贝虫病病例报道。2017年3月1例患有10余年乳糜泻的79岁男性巴贝虫病病例在爱尔兰被报道,该患者存在脾功能障碍,经形态学与分子生物学方法鉴定为分歧巴贝虫感染^[30]。2018年,瑞典报道了1例猎户巴贝虫感染病例,为52岁的男性脾切除患者^[31]。同年3月,1例西班牙重症致死性分歧巴贝虫感染病例被报道^[32]。综上所述,欧洲共报道了60多例巴贝虫病病例,其中2013年前报道近50例,2013年后报道10余例,以分歧巴贝虫感染为主。虽然巴贝虫病病例总数不多,但呈各地散发和虫种多样的态势。病例主要分布在意大利、德国和瑞典等国家。此外,也有若干猎户巴贝虫和田鼠巴贝虫感染的报道,鼯虫硬蜱是欧洲人体巴贝虫病的主要传播媒介。

2.3 非洲 非洲是疟疾重度流行区,由于巴贝虫与疟原虫在红内期形态相似,极易被误诊或漏诊。1981–1984年,莫桑比克先后有5例巴贝虫感染者被报道,其中2例为重症致死性病例,另3例预后不详^[33–34]。1983年,首例巴贝虫与疟原虫合并感染患儿在非洲报道,患儿外周血虫浓度达35%。1987年6月,1例巴

贝虫感染病例在埃及报道。1990年,南非2例初诊疟疾病人血涂片中未见疟色素,存在不着色空泡等特征,提示为巴贝虫感染,其中1例疑似恶性疟原虫与巴贝虫合并感染^[35–36]。1993年,非洲1例输入性巴贝虫病病例被误诊为疟疾^[37]。2011年,埃及报道1例因密切接触宠物犬而感染巴贝虫的病例,后经血清学与形态学方法鉴定为巴贝虫感染,其家中宠物犬巴贝虫感染亦被证实^[33]。2018年一项血清学调查在非洲坦桑尼亚开展,结果表明在该地区儿童中存在一定比例的田鼠巴贝虫血清学阳性感染者^[38]。综上所述,非洲共报道巴贝虫感染者近30例,人体巴贝虫病的虫种未完全确定。

2.4 亚洲 亚洲巴贝虫病的流行亦具有散发和虫种多样的特点。2005年,韩国报道了1例人巴贝虫病,其病原体暂命名为KO1株巴贝虫,其后分子生物学鉴定该巴贝虫虫种与绵羊巴贝虫(*B. ovine*)相似^[39]。印度报道的首例巴贝虫病病例为51岁的男性病人,既往健康,无脾切除或其他基础疾病,目前尚未确定病原体种类^[40]。亚洲地区另有近30例田鼠巴贝虫和类田鼠巴贝虫病患者报道,分布在日本,中国台湾以及浙江省、广西壮族自治区、云南省中缅边境地区和黑龙江省牡丹江市;此外,中国新疆维吾尔自治区和黑龙江省报道人猎户巴贝虫感染病例共49例^[3, 41]。2014年,韩国报道1例输入性疟疾病例,患者为48岁男性恶性疟原虫感染者,经常规抗疟治疗后血液虫浓度消除延缓,合并应用抗巴贝虫药物后外周血内虫体才得以清除,故该患者疑似为疟原虫合并巴贝虫感染^[42]。综上,近年来人巴贝虫病在包括中国在内的亚洲地区陆续报道近百例,已引起高度关注。

2.5 大洋洲 2012年3月,澳大利亚学者Senanayake等^[43]诊断并报道了首例田鼠巴贝虫感染病例。同年10月,Fuller等^[44]学者报道了首例澳大利亚输入性田鼠巴贝虫病。另一项针对人群的血清流行病学调查结果显示澳大利亚本地存在莱姆病与邓肯巴贝虫合并感染或田鼠巴贝虫和邓肯巴贝虫混合感染现象^[45],该研究也表明澳大利亚境内存在蜱传疾病(Tick-borne disease, TBD)传播风险,这给当地公共卫生带来了威胁。

3 国内巴贝虫病流行现状

我国报道的巴贝虫虫种有猎户巴贝虫、田鼠巴贝虫等,传播媒介主要为长角血蜱、镰形扇头蜱和全沟硬蜱等。迄今为止,在我国共报道的人巴贝虫病病例或隐性感染者共150余例,广泛分布在我国西北、东北、华东、华南、西南等省(直辖市、自治区)。

3.1 东北地区 东北地区是我国巴贝虫病病例报道最多的地区。2014年北京友谊医院接诊并首先报道了1例来自黑龙江的65岁女性巴贝虫病病例;该患者基础疾病为非霍奇金淋巴瘤,免疫功能低下,同时应用免疫抑制剂及糖皮质激素治疗淋巴瘤;经形态学鉴定和动物接种法证实其存在巴贝虫感染,具体虫种未鉴定,合并巴贝虫感染后其原发疾病淋巴瘤病情加重,后应用克林霉素、阿奇霉素联合双氢青蒿素哌喹有效清除巴贝虫感染,后期继续接受淋巴瘤相关治疗^[46]。2015年,Jiang等^[47]报道了48例猎户巴贝虫感染病例,女性30例,男性18例;其中32例确诊病例,16例疑似病例,确诊病例中绝大部分患者(21/32, 66%)有发热现象。2018年研究人员对牡丹江市2016年7月19日-2016年8月23日收集的1 000份献血者全血或者血小板成分血样进行血清学间接荧光抗体试验(IFA)检测,结果显示共有1.3%(13/1 000)的献血者田鼠巴贝虫抗体阳性,而既往报道显示该地区巴贝虫病病例以猎户巴贝虫为主;另对黑龙江省和吉林省有蜱叮咬史和流感样症状的1 125名患者通过血涂片和PCR方法进行检测,31例确诊为类*crassa*巴贝虫(*B. crassa*-like)感染,27例为可疑感染^[48]。综上,黑龙江地区共报道120例巴贝虫病患者或感染携带者;其中58例类*crassa*巴贝虫感染,48例猎户巴贝虫感染,13例献血者田鼠巴贝虫隐性感染携带和1例未鉴定虫种的巴贝虫感染。

3.2 华北地区 1996年石珍宝等^[49]报道1例巴贝虫病病例,患者来自内蒙古呼和浩特市,男性,39岁,因反复发热就诊,经血涂片染色镜检诊断为巴贝虫感染,具体虫种未鉴定。

3.3 西北地区 2014年Sun等^[50]报道1例人感染巴贝虫病病例,患者为8岁男童,来自我国西北部新疆维吾尔自治区,经形态学和分子生物学检测鉴定为猎户巴贝虫感染。该患儿免疫功能正常,无外地出游史,故可认定为本地感染病例,这也是我国首例人感染猎户巴贝虫病病例报道。

3.4 华东地区 文献报道的巴贝虫感染共6例。2002年苏关关等^[51]报道了1例在浙江杭州邵逸夫医院就诊时曾接受肾移植手术的36岁男性病人,该病人肾移植术后两月余以来反复发热,经形态学诊断判定为巴贝虫感染。2012年姚立农等^[52]报道1例来自浙江省南部地区的48岁女性患者,该患者反复发热,最高体温达40.1℃,有输血和野外虫叮咬史,经外周血涂片和骨髓涂片形态学检测和分子生物学检测鉴定为田鼠巴贝虫感染。2011年,Qi等^[53]对山东省377

例贫血患者血样进行分子生物学检测,鉴定发现2例分歧巴贝虫感染者。2016年Man等^[54]报道了1例来自浙江的42岁男性巴贝虫病病例,该病例反复发热病程长达10年左右,后经外周血和骨髓涂片染色形态学检测和分子生物学检测鉴定为田鼠巴贝虫*Babesia* sp. XXB/HangZhou新亚种。同年2月,上海华山医院感染科张继明等^[55]报道1例来自福建武夷山地区的71岁女性巴贝虫病病例,结合临床及形态学诊断判定为巴贝虫感染,但具体虫种未鉴定。2018年1例浙江省患者和1例福建省患者经形态学诊断和分子生物学检测均被证实为田鼠巴贝虫感染^[56-57]。综上所述,虽然在华东地区报道的巴贝虫病病例数不多,但虫种包括分歧巴贝虫、田鼠巴贝虫和未鉴定虫种等3类,与在该地区蜱媒及动物宿主分子和血清学流行病学调查所提示的巴贝虫病流行多样性的结论一致。

3.5 中南地区 该地区共报道2例巴贝虫病确诊病例。第1例于2012年由王惠萱^[58]报道,此例为在昆明就诊的36岁女性反复发热病人,该病人主诉曾在广西西双版纳地区被不明节肢动物叮咬,故将该病例判定为广西壮族自治区来源病例。该患者后经血涂片和骨髓涂片检测鉴定为巴贝虫感染,具体虫种未鉴定。另1例于2014年由陈要朋等^[59]报道,为来自广西壮族自治区的男性患者,19岁,有广西边境野外作业史,经骨髓涂片染色镜检及分子生物学测序鉴定为田鼠巴贝虫感染。

3.6 西南地区 目前该地区共报道20余例巴贝虫感染者,其中9例重庆北碚地区巴贝虫病病例由我国著名寄生虫病学专家洪式闾在1943年分两次报道(1943年1月报道6例,同年后续又报道3例)。该9例患者中年龄最小者为9个月男婴,7例经外周血涂片镜检诊断为“动物来源疟原虫感染”,2例儿童患者死亡(1例为9个月男婴,1例为3岁女童);取死者胸骨骨髓涂片镜检,结果同样描述为类似动物疟原虫但不含疟色素的虫体感染^[6-7],后经瞿逢伊等^[8]对血涂片进行观察及形态描述,认定该9例为我国最早感染巴贝虫的病例。1984年李金福等^[60]对云南省耿马县大兴公社数名发热病人进行血涂片检查,证实2例感染巴贝虫,其中1例血涂片中红细胞原虫感染率高达49.8%,临床表现为贫血、黄疸、肌痛等症状,呈周期性发作。2013年,Zhou等^[61]对云南省腾冲县中缅边境地区449例发热病人进行分子流行病学调查,发现10例田鼠巴贝虫感染病例,其中1例混合感染间日疟原虫,1例混合感染恶性疟原虫。

3.7 其他地区 台湾早在1977年即开展了巴贝虫血

清流行病学调查,调查结果表明台湾巴贝虫血清阳性率(约为0.5%)并不高^[62];1997年,Shi等^[63]报道了1例台湾本地感染巴贝虫病病例,经分子生物学鉴定为田鼠巴贝虫感染,该病例是中国台湾地区首次完成巴贝虫虫种鉴定的病例。

综上所述,我国人巴贝虫感染病例最多的省是东北地区的黑龙江省,该省共报道了120例巴贝虫感染病例或隐匿感染者,58例为献血后巴贝虫隐性感染者;120例中,58例为类*crassa*巴贝虫感染,48例为猎

户巴贝虫感染,13例为田鼠巴贝虫感染。其次是西南地区的重庆、云南等地,共报道20余例巴贝虫感染,因该地区同时也是疟疾流行地区,巴贝虫和疟原虫在外周血涂片中的形态相似,给鉴别诊断带来了一定难度。华东地区共报道6例巴贝虫感染,该地区巴贝虫感染虫种多样,经确定的巴贝虫虫种有分歧巴贝虫、田鼠巴贝虫、*Babesia* sp. XXB/HangZhou新种及其他未鉴定虫种等,故该地区巴贝虫病的流行亦较复杂多样。有关全国巴贝虫病病例分布情况见图2。

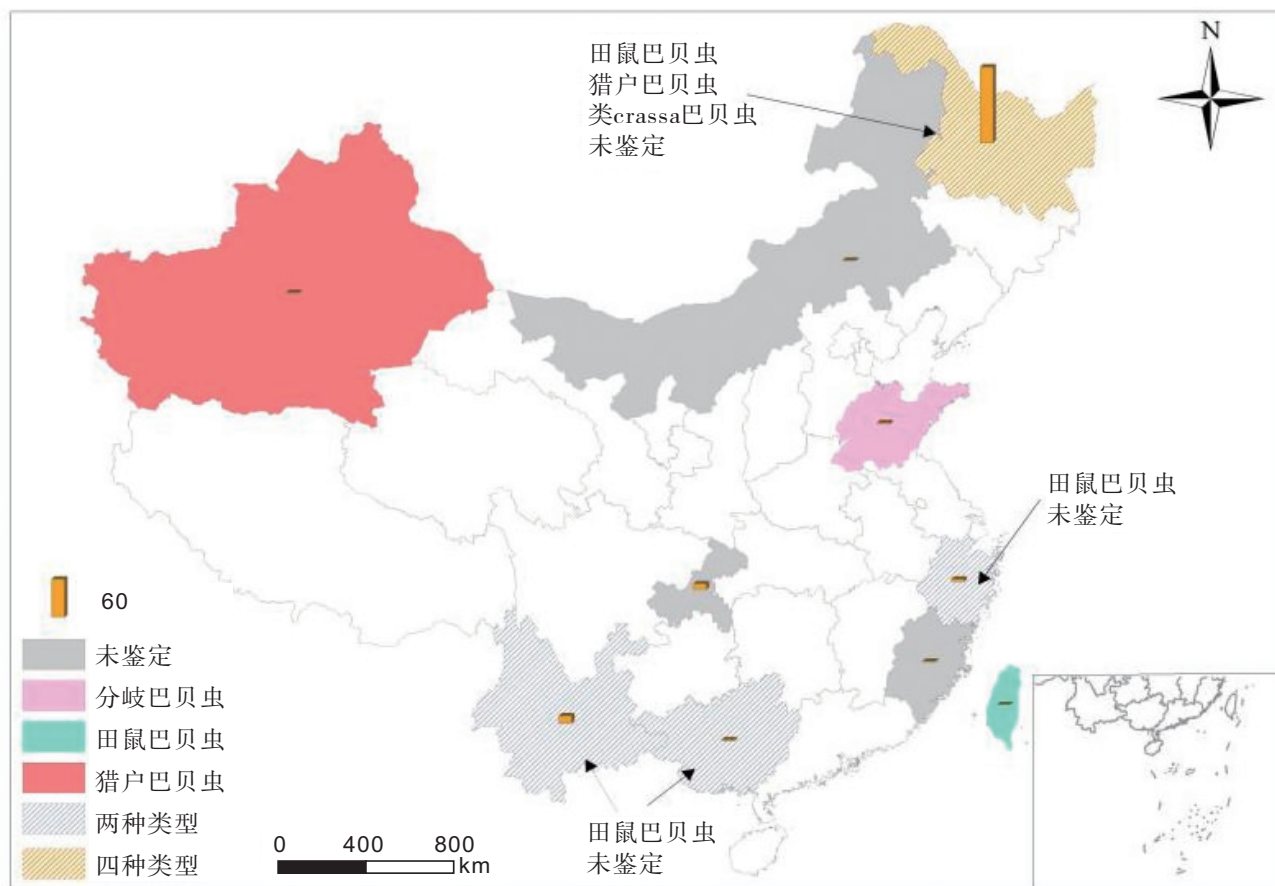


图2 我国巴贝虫病流行分布图

4 目前巴贝虫病研究热点与进展

4.1 巴贝虫病诊断技术研究 与疟疾类似,巴贝虫病诊断主要从病原学、血清学和分子生物学3个方面开展。由于疟原虫与巴贝虫红细胞内环状体期在形态学上较难区分,故病原学诊断容易产生误诊或者漏诊。因受现场仪器设备限制,加之实验操作步骤复杂,实验成本相对较高等因素影响,分子生物学诊断不利于在现场开展筛查。故开展免疫学诊断抗原筛选评价等工作对巴贝虫病现场筛查具有积极意义^[64]。

国内外巴贝虫病研究现状分析表明,现有可供血清学快速诊断的巴贝虫抗原主要有 BmSA1^[65]、Bm94^[66]、

Bm5-1-1^[67]等,但总体而言,巴贝虫病相关诊断抗原灵敏性和特异性不够。如 BmSA1 抗原,虽经巴贝虫感染仓鼠血清检测验证具较高敏感性和特异性,但这些抗原多用于感染动物的血清学诊断评价,且与疟疾血清存在一定的交叉反应^[68],另外该抗原未进行人田鼠巴贝虫病诊断评价。基于组学并应用生物信息学技术对巴贝虫数据库进行预测分析,采用高通量筛选体系等有望筛选更多候选分子,从而为巴贝虫病免疫学诊断抗原筛选提供依据^[67-69]。

4.2 巴贝虫致病机理相关研究 巴贝虫是一种专性红细胞内寄生顶复门原虫,顶复门原虫具有相似的亚

细胞结构并能分泌与入侵相关的保守蛋白,巴贝虫入侵宿主细胞过程中分泌的棒状体相关蛋白被认为是其入侵和繁殖的关键分子,在虫体入侵时纳虫空泡形成过程中发挥重要作用。随着基因组学和蛋白质组学技术的不断发展,巴贝虫入侵机制相关研究内容也更加深入^[70]。近年来研究发现棒状体和微线体在虫体入侵宿主红细胞过程中可释放分泌物,即棒状体分泌的棒状体相关蛋白(Rhoptry-associated protein, RAP)和微线体分泌的微线体顶端膜抗原(Microneme-protein apical membrane antigen, AMA1)形成运动结合体,在入侵过程中发挥重要作用^[71]。微线体分泌蛋白在肌动蛋白-肌球蛋白复合物中起黏附作用,其与宿主细胞发生黏附,虫体进入宿主细胞,随后棒状体分泌的相关脂质和蛋白共同作用形成纳虫空泡,其中棒状体蛋白对于虫体入侵起关键作用,是该类寄生原虫的主要毒力因子,该毒力因子在双芽巴贝虫、田鼠巴贝虫等虫种相关蛋白中已进行了初步研究^[72-73]。

巴贝虫感染与宿主之间的互作同时受免疫应答调控,其过程极其复杂,细胞因子在巴贝虫感染中发挥重要作用。现有研究表明细胞因子IL-12、TNF- α 、IFN- γ 、IL-2等在巴贝虫感染早期和急性期对于控制虫体增殖具有重要意义,而IL-10、IL-4、IL-5、IL-6等则在感染慢性期和恢复期的低原虫血症阶段发挥了一定作用,但促炎性细胞因子的过量产生会对宿主产生不利影响^[74-75]。研究巴贝虫感染过程中入侵相关蛋白与宿主细胞互作机制及其与各细胞和细胞因子的变化,有助于更深入地了解宿主感染的免疫机制,为巴贝虫病防治提供理论基础。

4.3 巴贝虫病与莱姆病、疟疾共感染机制研究 伯氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)和田鼠巴贝虫是两大主要的蜱传病原体,两者混合感染已多次被报道,但由于研究过程中实验设计差异和实验对象的可变性导致结果不一致,因此有关这两种病原体混合感染后其致病性是增加还是降低尚无统一论^[76-77]。新近研究表明,在混合感染田鼠巴贝虫和伯氏疏螺旋体的BALB/c和C3H小鼠体内,脾脏巨噬细胞数量急剧减少,宿主清除寄生虫能力遭到破坏,即巴贝虫感染可导致另一混合感染病原体伯氏疏螺旋体致病性增强,或发展为慢性感染^[78]。

据文献报道,巴贝虫病另外一类共感染现象即巴贝虫和疟原虫混合感染。疟原虫和巴贝虫均为可感染包括人类在内的多种宿主的红细胞内原虫,这两种血液原虫在我国云南中缅边境地区可有混合感染现象,由于此两种原虫可引起类似的炎症反应和临床表

现,加之两者在显微镜下鉴别诊断困难^[61],故易漏诊巴贝虫感染。然而巴贝虫和疟原虫感染对人类致病严重程度明显不同,故这两种原虫共感染的诊断和致病机制仍有待进一步研究。研究表明,与前期未感染田鼠巴贝虫的恒河猴相比,感染巴贝虫的恒河猴在食蟹猴疟原虫感染后能更好地控制体内疟疾进展^[79],这与巴贝虫与螺旋体混合感染使病情加重的现象相反^[80]。近年来,包括巴贝虫病在内的虫媒传染病在全球很多国家与地区蔓延,多种病原体感染人类并造成多种寄生虫共感染的可能病例不断被诊断与报道,因此需要深入开展研究以阐明共感染如何影响疾病的传播和进展,从而有助于准确诊断和治疗这些疾病。

5 结语

巴贝虫病是一种呈全球分布的重要人兽共患寄生虫病。巴贝虫最早在牛红细胞内被发现,20世纪中期人感染巴贝虫病例相继在我国和南斯拉夫被诊断,美国是目前全球报道病例最多的国家。虽然我国学者较早描述了巴贝虫及其病例特征,但以往对巴贝虫病的研究侧重于兽医学领域,人群巴贝虫病筛查和相关科学研究工作开展较少。随着近年来巴贝虫病被陆续报道,包括东北地区猎户巴贝虫感染病例的系列报道、中缅边境地区巴贝虫与疟原虫合并感染的报道、全国各省(自治区)不断增多的散发重症巴贝虫病病例报道,以及由于诊断技术相对落后、缺乏对血制品筛查等原因所致的血制品安全问题,巴贝虫病作为一种新发寄生虫病逐渐引起人们的重视。目前我国相关领域对巴贝虫病认识不足,相关入侵宿主细胞机制及诱导宿主免疫应答研究有待深入。在今后巴贝虫病相关研究中,可基于基因组学、蛋白组学、代谢组学等,应用生物信息学技术对巴贝虫数据库进行预测分析;此外,还可采用蛋白芯片高通量筛选体系等鉴定候选分子,分析其可能参与的宿主-寄生虫相互作用,评价其作为新诊断抗原、入侵靶标和疫苗设计潜力,以期筛选巴贝虫病现场诊断抗原、研制抗巴贝虫药物和疫苗设计提供借鉴。

【参考文献】

- [1] 诸欣平, 苏川. 人体寄生虫学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 82-84.
- [2] Vannier E, Krause PJ. Human babesiosis[J]. N Engl J Med, 2012, 366(25): 2397-2407.
- [3] Zhou X, Xia S, Huang JL, et al. Human babesiosis, an emerging tick-borne disease in the People's Republic of China[J]. Parasit Vectors, 2014, 7: 509.
- [4] Barrera JD, Rossi ML, Fries FA, et al. The effect of different

- strains *Babesia bovis* (Babes, 1888) on tick of *Boophilus microplus* (Canestrini, 1887)[J]. Rev Bras Parasitol Vet, 2006, 15(4):138-142.
- [5] Smith TF. Thrombosis of inferior vena cava[J]. Br Med J, 1893, 1 (1671): 9.
- [6] 洪式闾. 北碚所见类似动物疟原虫第二报告[J]. 热带病研究所刊物, 1943: 2-4.
- [7] 洪式闾. 北碚所见类似动物疟原虫初步报告[J]. 中国预防医学研究所论文, 1943, 7: 1-2.
- [8] 瞿逢伊. 我国医学寄生虫学发展百年历史回顾与评述[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2007, 25(4): 259-273.
- [9] Skrabalo Z, Deanovic Z. Piroplasmosis in man: report of a case[J]. Doc Med Geogr Trop, 1957, 9(1): 11-16.
- [10] Fitzpatrick JE, Kennedy CC, McGeown MG, et al. Further details of third recorded case of redwater (babesiosis) in man[J]. Br Med J, 1969, 4(5686): 770-772.
- [11] Herwaldt B, Persing DH, Precigout EA, et al. A fatal case of babesiosis in Missouri: identification of another piroplasm that infects humans[J]. Ann Intern Med, 1996, 124(7): 643-650.
- [12] Woolley AE, Montgomery MW, Savage WJ, et al. Post-babesiosis warm autoimmune hemolytic anemia[J]. N Engl J Med, 2017, 376 (10): 939-946.
- [13] Karkoska K, Louie J, Appiah-Kubi AO, et al. Transfusion-transmitted babesiosis leading to severe hemolysis in two patients with sickle cell anemia[J]. Pediatr Blood Cancer, 2018, 65(1): e26734.
- [14] Surveillance for Babesiosis – United States, 2014[EB/OL]. [2016-02-19]. (2018-11-28).https://www.cdc.gov/parasites/babesiosis/resources/babesiosis_surveillance_summary_2016.pdf.
- [15] Quick RE, Herwaldt BL, Thomford JW, et al. Babesiosis in Washington state: a new species of *Babesia*?[J]. Ann Intern Med, 1993, 119 (4): 284-290.
- [16] Conrad PA, Kjemtrup AM, Carreno RA, et al. Description of *Babesia duncani* n.sp. (Apicomplexa: Babesiidae) from humans and its differentiation from other piroplasms[J]. Int J Parasitol, 2006, 36 (7): 779-789.
- [17] Bullard JM, Ahsanuddin AN, Perry AM, et al. The first case of locally acquired tick-borne *Babesia microti* infection in Canada[J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2014, 25(6): e87-e89.
- [18] Rios L, Alvarez G, Blair S. Serological and parasitological study and report of the first case of human babesiosis in Colombia[J]. Rev Soc Bras Med Trop, 2003, 36(4): 493-498.
- [19] Gorenflot A, Piette M. Seventh world case of human babesiosis (piroplasmosis). Scanning electron microscopic view of blood parasites[J]. Ann Pharm Fr, 1976, 34(3/4): 89-94.
- [20] Symmers WS. Babesiosis in man[J]. Br Med J, 1979, 2(6198): 1141.
- [21] Gorenflot A, Moubri K, Precigout E, et al. Human babesiosis[J]. Ann Trop Med Parasitol, 1998, 92(4): 489-501.
- [22] Hildebrandt A, Gray JS, Hunfeld KP. Human babesiosis in Europe: what clinicians need to know[J]. Infection, 2013, 41(6): 1057-1072.
- [23] Hildebrandt A, Hunfeld KP, Baier M, et al. First confirmed autochthonous case of human *Babesia microti* infection in Europe[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2007, 26(8): 595-601.
- [24] Holler JC, Roser D, Nielsen HV, et al. A case of human babesiosis in Denmark[J]. Travel Med Infect Dis, 2013, 11(5): 324-328.
- [25] Morch K, Holmaas G, Frolander PS, et al. Severe human *Babesia divergens* infection in Norway[J]. Int J Infect Dis, 2015, 33: 37-38.
- [26] Gonzalez LM, Castro E, Lobo CA, et al. First report of *Babesia divergens* infection in an HIV patient[J]. Int J Infect Dis, 2015, 33: 202-204.
- [27] Arsuaga M, Gonzalez LM, Lobo CA, et al. First report of *Babesia microti*-caused babesiosis in Spain[J]. Vector Borne Zoonotic Dis, 2016, 16(10): 677-679.
- [28] Welc-Faleciak R, Pawelczyk A, Radkowski M, et al. First report of two asymptomatic cases of human infection with *Babesia microti* (Franca, 1910) in Poland[J]. Ann Agric Environ Med, 2015, 22(1): 51-54.
- [29] Moniuszko-Malinowska A, Swiecicka I, Dunaj J, et al. Infection with *Babesia microti* in humans with non-specific symptoms in North East Poland[J]. Infect Dis (Lond), 2016, 48(7): 537-543.
- [30] O'Connell S, Lyons C, Abdou M, et al. Splenic dysfunction from celiac disease resulting in severe babesiosis[J]. Ticks Tick Borne Dis, 2017, 8(4): 537-539.
- [31] Blackberg J, Lazarevic VL, Hunfeld KP, et al. Low-virulent *Babesia enatorum* infection masquerading as hemophagocytic syndrome[J]. Ann Hematol, 2018, 97(4): 731-733.
- [32] Asensi V, Gonzalez LM, Fernandez-Suarez J, et al. A fatal case of *Babesia divergens* infection in northwestern Spain[J]. Ticks Tick Borne Dis, 2018, 9(3): 730-734.
- [33] El-Bahnasawy MM, Khalil HH, Morsy T. Babesiosis in an Egyptian boy acquired from pet dog, and a general review[J]. J Egypt Soc Parasitol, 2011, 41(1): 99-108.
- [34] Bush JB, Isaacson M, Mohamed AS, et al. Human babesiosis – a preliminary report of 2 suspected cases in South Africa[J]. S Afr Med J, 1990, 78(11): 699.
- [35] Burri C, Dupasquier C, Bastie V, et al. Pathogens of emerging tick-borne diseases, *Anaplasma phagocytophilum*, *Rickettsia* spp., and *Babesia* spp., in ixodes ticks collected from rodents at four sites in Switzerland (Canton of Bern)[J]. Vector Borne Zoonotic Dis, 2011, 11(7): 939-944.
- [36] Socolovschi C, Doudier B, Pages F, et al. Ticks and human tick-borne diseases in Africa[J]. Med Trop (Mars), 2008, 68(2): 119-133.
- [37] Loutan L, Rossier J, Zufferey G, et al. Imported babesiosis diagnosed as malaria[J]. Lancet, 1993, 342(8873): 749.
- [38] Bloch EM, Mabula K, Levin A, et al. *Babesia microti* and malaria infection in Africa: A pilot serosurvey in Kilosa District, Tanzania [J]. Am J Trop Med Hyg, 2018, 99(1): 51-56.
- [39] Jy K, Cho SH, Joo HN, et al. First case of human babesiosis in Korea: detection and characterization of a novel type of *Babesia* sp. (KO1) similar to ovine *Babesia*[J]. J Clin Microbiol, 2007, 45(6): 2084-2087.
- [40] Marathe A, Tripathi J, Handa V, et al. Human babesiosis – a case report[J]. Indian J Med Microbiol, 2005, 23(4): 267-269.
- [41] Jiang JF, Li H, Cao WC. Epidemiological profile of "*Babesia venatorum*" – authors' reply[J]. Lancet Infect Dis, 2015, 15(8): 878.
- [42] Na YJ, Jy C, Jung BK, et al. An imported case of severe falciparum malaria with prolonged hemolytic anemia clinically mimicking a

- coinfection with babesiosis[J]. Korean J Parasitol, 2014, 52(6): 667-672.
- [43] Senanayake SN, Paparini A, Latimer M, et al. First report of human babesiosis in Australia[J]. Med J Aust, 2012, 196(5): 350-352.
- [44] Fuller A, Manitta J, Marks R, et al. First reported case of imported human *Babesia microti* infection in Australia[J]. Pathology, 2012, 44(6): 580-582.
- [45] Mayne PJ. Emerging incidence of Lyme borreliosis, babesiosis, bartonellosis, and granulocytic ehrlichiosis in Australia[J]. Int J Gen Med, 2011, 4: 845-852.
- [46] 李世荣, 王红, 齐文杰, 等. 克林霉素、阿奇霉素联合双氢青蒿素啞啞治愈人巴贝西虫病一例[J]. 中华传染病杂志, 2014, 32(10): 631.
- [47] Jiang JF, Ye Z, Jiang RR, et al. Epidemiological, clinical, and laboratory characteristics of 48 cases of "*Babesia venatorum*" infection in China: a descriptive study[J]. Lancet Infect Dis, 2015, 15(2): 196-203.
- [48] Jia N, Ye Z, Jiang JF, et al. Human babesiosis caused by a babesiacrassa - Like pathogen: a case series[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(7): 1110-1119.
- [49] 石珍宝, 李珍珍, 高权荣, 等. 人体感染巴贝虫一例[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 1996, 14(3): 240.
- [50] Sun Y, Li SG, Jiang JF, et al. *Babesia venatorum* infection in child, China[J]. Emerg Infect Dis, 2014, 20(5): 896-897.
- [51] 苏关关, 赵年丰, 叶有新. 巴贝虫病报道[J]. 中国人兽共患病杂志, 2002, 18(5): 112-112.
- [52] 姚立农, 阮卫, 曾长佑, 等. 1 例人感染巴贝虫的诊断与病原体鉴定[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2012, 30(2): 118-121.
- [53] Qi C, Zhou D, Liu J, et al. Detection of *Babesia divergens* using molecular methods in anemic patients in Shandong province, China[J]. Parasitol Res, 2011, 109(1): 241-245.
- [54] Man SQ, Qiao K, Cui J, et al. A case of human infection with a novel *Babesia* species in China[J]. Infect Dis Poverty, 2016, 5: 28.
- [55] 张继明, 胡越凯. 巴贝虫病 1 例[N]. 中国医学论坛报, 2016-02-19(7).
- [56] Huang S, Zhang L, Yao L, et al. Human babesiosis in southeast China: a case report[J]. Int J Infect Dis, 2018, 68: 36-38.
- [57] 欧阳榕, 陈朱云, 林耀堂, 等. 福建省 1 例巴贝虫病的诊断与鉴定[J]. 中国人兽共患病学报, 2018, 34(5): 492-494.
- [58] 王惠萱. 昆明地区巴贝西虫病一例分析[J]. 国际医学寄生虫病杂志, 2012, 39(3): 190-192.
- [59] 陈要朋, 彭恒, 刘铁牛, 等. 1 例人感染田鼠巴贝虫的实验室诊断及文献复习[J]. 国际医学寄生虫病杂志, 2014, 41(3): 143-147.
- [60] 李金福, 孟大邦, 王庆芳, 等. 人巴贝斯焦虫病的发现[J]. 中国兽医杂志, 1984, 20(6): 19-20.
- [61] Zhou X, Li SG, Chen SB, et al. Co-infections with *Babesia microti* and *Plasmodium* parasites along the China-Myanmar border[J]. Infect Dis Poverty, 2013, 2(1): 24.
- [62] Hsu NH, Cross JH. Serologic survey for human babesiosis on Taiwan[J]. Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi, 1977, 76(12): 950-954.
- [63] Shi CM, Liu LP, Chung WC, et al. Human babesiosis in Taiwan: asymptomatic infection with a *Babesia microti*-like organism in a Taiwanese woman[J]. J Clin Microbiol, 1997, 35(2): 450-454.
- [64] 张加, 陈家旭. 田鼠巴贝虫病的诊断技术研究进展[J]. 中国人兽共患病学报, 2013, 29(7): 714-718, 723.
- [65] Luo Y, Terkawi MA, Jia H, et al. A double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for detection of secreted antigen 1 of *Babesia microti* using hamster model[J]. Exp Parasitol, 2012, 130(2): 178-182.
- [66] Ooka H, Terkawi MA, Goo YK, et al. *Babesia microti*: molecular and antigenic characterizations of a novel 94-kDa protein (BmP94) [J]. Exp Parasitol, 2011, 127(1): 287-293.
- [67] Cai YC, Wu F, Hu W, et al. Molecular characterization of *Babesia microti* seroreactive antigen 5-1-1 and development of rapid detection methods for anti-*B. microti* antibodies in serum[J]. Acta Trop, 2018, 185: 371-379.
- [68] 胡薇, 孙嘉慧, 徐斌, 等. 田鼠巴贝虫 Bm7 重组抗原蛋白及其制备方法和用途: 中国, CN201510124956.7[P]. 2015-03-20[2018-11-28].
- [69] Zhou X, Huang JL, Shen HM, et al. Immunomics analysis of *Babesia microti* protein markers by high-throughput screening assay[J]. Ticks Tick Borne Dis, 2018, 9(6): 1468-1474.
- [70] Xu B, Liu XF, Cai YC, et al. Screening for biomarkers reflecting the progression of *Babesia microti* infection[J]. Parasit Vectors, 2018, 11(1): 379.
- [71] Lobo CA, Rodriguez M, Cursino-Santos JR. *Babesia* and red cell invasion[J]. Curr Opin Hematol, 2012, 19(3): 170-175.
- [72] Montero E, Rodriguez M, Oksov Y, et al. *Babesia divergens* apical membrane antigen 1 and its interaction with the human red blood cell[J]. Infect Immun, 2009, 77(11): 4783-4793.
- [73] Ord RL, Rodriguez M, Cursino-Santos JR, et al. Identification and characterization of the rhoptry neck protein 2 in *Babesia divergens* and *B. microti*[J]. Infect Immun, 2016, 84(5): 1574-1584.
- [74] Parker ML, Penarete-Vargas DM, Hamilton PT, et al. Dissecting the interface between apicomplexan parasite and host cell: insights from a divergent AMA-RON2 pair[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(2): 398-403.
- [75] Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease[J]. Nature, 2013, 496(7446): 445-455.
- [76] 沈慧敏, 蔡玉春, 郑葵阳, 等. 细胞因子在巴贝虫感染中的作用研究进展[J]. 中国病原生物学杂志, 2018, 13(10): 1175-1178.
- [77] Knapp KL, Rice NA. Human coinfection with *Borrelia burgdorferi* and *Babesia microti* in the United States[J]. J Parasitol Res, 2015, 2015: 587131.
- [78] Coleman JL, Levine D, Thill C, et al. *Babesia microti* and *Borrelia burgdorferi* follow independent courses of infection in mice[J]. J Infect Dis, 2005, 192(9): 1634-1641.
- [79] Van DL, Voorberg-van der Wel A, van der Werf NM, et al. Suppression of *Plasmodium cynomolgi* in rhesus macaques by coinfection with *Babesia microti*[J]. Infect Immun, 2010, 78(3): 1032-1039.
- [80] Martinez-Balzano C, Hess M, Malhotra A, et al. Severe babesiosis and *Borrelia burgdorferi* - infection[J]. QJM, 2015, 108(2): 141-143.

[收稿日期] 2018-12-13 [编辑] 邓瑶