

文章编号: 1000-7423(2014)-04-0247-06

【特约综述】

从认识到实践——纪念华支睾吸虫发现 140 周年

钱门宝, 陈颖丹, 周晓农*

【提要】 1874 年 9 月, McConnell 医生在印度加尔各答一华侨体内首次发现华支睾吸虫, 距今已有 140 周年。此后, 1910 年日本学者 Kobayashi 发现了淡水鱼是其第二中间宿主, 1918 年另一名日本寄生虫学家 Muto 证实了淡水螺是其第一中间宿主。但其危害性直到近年来才被较清楚的认识, WHO 国际癌症研究署于 2009 年将华支睾吸虫确定为胆管细胞癌明确致癌物; WHO 于 2010 年发布了“全球被忽视热带病首次报告”, 华支睾吸虫病位列其中; 2011 年国际重要刊物在线发表了华支睾吸虫病疾病负担研究成果。但是, 在如何提高对华支睾吸虫病危害的认识并指导防治实践方面仍有差距, 特别是中国作为全球华支睾吸虫病疾病负担最高的国家, 在研究和防治等方面仍需努力。

【关键词】 华支睾吸虫; 华支睾吸虫病; 生活史; 胆管细胞癌; 被忽视热带病; 疾病负担

中图分类号: R532.23

文献标识码: A

From Recognition to Practice: The 140th Anniversary of the Discovery of *Clonorchis sinensis*

QIAN Men-bao, CHEN Ying-dan, ZHOU Xiao-nong*

(National Institute of Parasitic Diseases, Chinese Center for Disease Control and Prevention, WHO Collaborating Center for Malaria, Schistosomiasis and Filariasis, Key Laboratory of Parasite and Vector Biology, Ministry of Health, Shanghai 200025, China)

【Abstract】 It has been the 140th anniversary since the discovery of *Clonorchis sinensis*, of which adult worms were found by McConnell in an oversea Chinese in Calcutta, India, September of 1874. Then, Japanese scholar Kobayashi proved that freshwater fish served as the second intermediate hosts in 1910, while another Japanese parasitologist Muto found that the first intermediate hosts were freshwater snails in 1918. However, the perniciousness has not been recognized until recently. *C. sinensis* infection was classified as definite carcinogen (group 1) in cholangiocarcinoma in 2009 by the International Agency for Research on Cancer, WHO, and listed as one of the 17 diseases in WHO's first report on neglected tropical diseases in 2010, while its disease burden was published on line in an international journal in 2011. Nevertheless, our awareness on and practices in the control of clonorchiasis still lag behind the reality. Great efforts on research and control of clonorchiasis are especially required in China, since China takes the biggest share in global disease burden of clonorchiasis.

【Key words】 *Clonorchis sinensis*; Clonorchiasis; Life cycle; Cholangiocarcinoma; Neglected tropical diseases; Disease burden

Supported by the National Important Sci-tech Special Projects (No. 2012ZX10004-220)

* Corresponding author, E-mail: ipdzhouxn@sh163.net

1874年9月, McConnell医生在印度加尔各答一华侨体内首次发现了华支睾吸虫^[1]。此后, 1910年和1918年先后发现了华支睾吸虫的第二和第一中间宿主, 从而确定了其生活史^[2,3]。本文首先回顾早期寄生虫学家在华支睾吸虫病方面的贡献, 并综述近年来国际上对华支睾吸虫病危害的新认识, 从而表明华支

睾吸虫病仍是当前重要寄生虫病之一。虽然140年来在华支睾吸虫病方面做了大量的研究与防治工作, 但真正认识华支睾吸虫病的危害性和疾病负担尚处在起步阶段。特别在中国, 作为全球华支睾吸虫病疾病负担最高的国家^[4], 相关研究亟待加强, 以期促进防治工作的有效开展。

基金项目: 国家重大科技专项 (No. 2012ZX10004-220)

作者单位: 中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所, 世界卫生组织疟疾、血吸虫病和丝虫病合作中心, 卫生部寄生虫病原与媒介生物学重点实验室, 上海 200025

* 通讯作者, E-mail: ipdzhouxn@sh163.net

1 华支睾吸虫的发现

1874年9月8日午夜, 印度加尔各答医学院附属医院接收了一位处于重度昏迷的患者(20岁华裔木匠)^[1]。

2个半小时后,患者死亡。9日早上,McConnell医生对其进行了尸检,发现其肝脏肿大,但肝实质无异常,胆管明显扩张且充满黏稠的黄色胆汁。解剖肝脏后流出黑色的小蠕虫,进一步检查发现这些虫体是从胆管流出,且阻塞了胆管。此外,在胆道发现了大量虫卵。McConnell医生对尸检中所见作了详细的记录和描述,于1875年8月21日发表在《柳叶刀》(*the Lancet*)上。McConnell医生认为,该患者的死亡原因与这些虫体有关:寄生在胆管的虫体,导致肝脏的急性大范围损害;而胆管阻塞引起的胆血症则是致死的直接原因。该虫的成虫虫体狭长、扁平,似手术刀状;其雄性生殖器官一对睾丸呈分支状排列于虫体后端。与*Distoma hepaticum*(即*Fasciola hepatica*,肝片吸虫)和*Distoma lanceolatum*(即*Dicrocoelium dendriticum*,支双腔吸虫)进行形态学比较后,McConnell医生判断该虫是吸虫的一新种。4周后,另一学者Cobbold^[5]致信《柳叶刀》,建议将该虫命名为*Distoma sinense*(*sinense*意指“中华”,表明最先发现于华人体内)。1895年,Blanchard^[6]创立了后睾属(*Opisthorchis*),并将*D. sinense*纳入其中。1907年,Looss^[7]创立了支睾属(*Clonorchis*),因该属吸虫的睾丸是分支的(源于希腊语CHLON和ORCHIS,意指branch和testis),以与后睾属吸虫的叶状睾丸相区分。至此,华支睾吸虫(*Clonorchis sinensis*)一名确定。

McConnell医生回忆,在发现此病例的前3年间门诊就诊病人中有过类似症状的患者,以华人为主,怀疑也是华支睾吸虫感染者。此后,其他地区陆续出现该病的报道,如1878年在中国香港^[8]、1878年在日本^[9]、1908年在中国大陆^[10,11]、1915年在朝鲜^[12]。而考古发现,华支睾吸虫病的流行距今至少已有2000余年。1975年,在中国湖北江陵凤凰山西汉古墓(公元前167年)一男性古尸体内,发现大量华支睾吸虫虫卵^[13];1982年,在中国湖北江陵马砖一号战国楚墓(约公元前278年)一女性古尸体内,发现有大量华支睾吸虫虫卵^[14];1994年在中国湖北荆门郭家岗一号墓(放射性同位素断代显示为2300余年前)一女性古尸体内,也发现了大量华支睾吸虫虫卵^[15]。

2 华支睾吸虫生活史的确定

McConnell医生认为,华人感染华支睾吸虫与食用半生的肉类(包括鱼类)和蔬菜有关。Ijima^[16]尝试分析华支睾吸虫的生活史,通过与其他业已明确的吸虫类进行比较,他认为螺类可能是第一中间宿主,但是解剖大量的螺类后,并没有发现华支睾吸虫的胞蚴、雷蚴或尾蚴。他列出了4种可能的感染途径,即

通过饮水传播、直接食用螺类传播、包囊化后通过蔬菜传播(如肝片吸虫病传播途径一样)、通过第二中间宿主(如虾类、鱼类和螺类)传播。

Heanley试图以中国广东人喜欢食用的食物喂饲动物来探索华支睾吸虫病的传播途径,但是研究没有成功^[17]。直到1910年,日本学者Kobayashi^[2,18]在麦穗鱼(*Pseudorasbora parva*)体内发现一种囊蚴,而当地是华支睾吸虫病流行区。因此,于1910年5~7月,他用含有这些囊蚴的麦穗鱼喂猫,后在猫的粪便中查获虫卵,并对感染猫进行解剖检获了华支睾吸虫成虫,从而证实鱼类是华支睾吸虫的第二中间宿主。Kobayashi曾经认为,放逸短沟蜷(*Semisulcospira libertina*)是华支睾吸虫的第一中间宿主,但后来另一名日本寄生虫学家Muto证实放逸短沟蜷是横川(氏)后殖吸虫(*Metagonimus yokogawai*)的第一中间宿主^[18]。Muto^[3,17]在调查中发现,当地有一种螺类能逸出3种尾蚴。他将这种螺与无囊蚴感染的鱼放在一起进行自然感染,此后再将这些鱼喂饲动物,从动物粪便中查获华支睾吸虫虫卵,解剖动物获得虫体。Muto将这种螺命名为*Bulimus striatula* var *japonica*(即*Parafossarulus striatulus*,纹沼螺)。自此,华支睾吸虫的生活史大致清楚。当然,生活史中的很多发育过程又历经多位研究者较长时间的研究才得以完全明确。

虽然很早就有研究者推论,华支睾吸虫可能存在第一中间宿主——螺类,但是最终还是先证明了其第二中间宿主为淡水鱼,直到8年后才证实了螺类为第一中间宿主。这是因为华支睾吸虫对第一中间宿主的选择性明显高于第二中间宿主,对螺种类的选择性要求比较高,而多种鱼类可作为其第二中间宿主^[19];螺类的自然感染率非常低,因此早期研究者未能通过解剖螺类来发现幼虫^[16]。早期研究者还尝试通过用获得的毛蚴攻击感染螺类,但未获成功;后期研究证实,虫卵内虽已含毛蚴,但只有当虫卵被螺类食入后,毛蚴才在螺类的肠道内释放^[20],而Muto则巧妙的避开了这一难题。

3 对华支睾吸虫病危害性的认识

虽然首例华支睾吸虫病发现距今已有140年,但是直到近期国际上才对华支睾吸虫病的危害有了较清楚的认识。一是逐步确定了华支睾吸虫为胆管细胞癌明确致癌物,二是将华支睾吸虫病列入被忽视热带病之中,三是初步估算了华支睾吸虫病的疾病负担。

3.1 华支睾吸虫与胆管细胞癌 20世纪初就陆续出现了华支睾吸虫感染合并肝癌的报道。特别是20世纪50年代起,中国香港地区就有了较大数量的

病例研究^[21]。60~70年代,中国香港地区和韩国均开展了病例-对照研究。1971年Gibson^[22]报道,在中国香港地区的一家医院尸检发现,17例胆管细胞癌病例中11例感染华支睾吸虫,而1384人对照中感染华支睾吸虫310例,与对照相比,胆管细胞癌患者感染华支睾吸虫的比值比(OR)为3.1。1974年Kim等^[23]报道,在韩国首尔和浦山的各一家医院对死者 and 患者标本进行检查,发现54例胆管细胞癌中有21例感染华支睾吸虫,而对照组1348人中华支睾吸虫感染者120例,OR为6.5。1976年Chung等^[24]报道,在韩国首尔的两家医院(与Kim等的研究对象有部分重叠),36例胆管细胞癌病例中发现有19例感染华支睾吸虫,对照组559人中华支睾吸虫感染者88例,OR为6.0。

1994年6月,WHO下属的国际癌症研究署(International Agency for Research on Cancer, IARC)召集专家于法国里昂分析血吸虫、肝吸虫和幽门螺杆菌的致癌性^[25]。专家在分析了上述研究后,认为华支睾吸虫对人体的致癌性证据有限,同时在分析了相关的动物实验数据后,认为华支睾吸虫对动物的致癌性证据也有限,综合判定认为华支睾吸虫是可能的人类致癌物(2A类)。专家组同时对另外两种肝吸虫的致癌性进行了分析,认为麝猫后睾吸虫(*Opisthorchis viverrini*)对人体的致癌性证据充分,对动物的致癌性证据有限,综合判定认为麝猫后睾吸虫是明确的人类致癌物(1类);猫后睾吸虫(*Opisthorchis felineus*)对人体和动物的致癌性均证据不足,综合判定为非人类致癌物(3类)。

此后,韩国报道了更多的临床研究结果。1996年Shin等^[26]报道,在韩国浦山的一家医院,在36例胆管细胞癌病例中发现12例感染华支睾吸虫,在350人对照中感染华支睾吸虫44例,OR为2.7。2006年Choi等^[27]报道,在韩国首尔的一家医疗中心对185例胆管细胞癌患者和185人对照进行了比较,放射性检测证据表明,两组分别有156例和57例华支睾吸虫阳性,OR为8.6;而血清学检测显示,两组(各有164人)分别有25例和11例华支睾吸虫血清抗体阳性,OR为2.3;粪检显示,两组(各有122人)分别有3例和5例感染华支睾吸虫,OR为0.6。2008年Lee等^[28]报道,在韩国首尔的另一家医疗中心发现622例胆管细胞癌中有26例感染华支睾吸虫,对照组2488人中感染华支睾吸虫9例,OR为13.6。此外,在韩国Chuncheon、Chungju和Haman等3地的流行病学调查结果显示,华支睾吸虫的人群感染率分别为2.1%、7.8%和31.3%,而3地的胆管细胞癌发病率分别为0.3/10万、1.8/10万和5.5/10万,胆管细胞癌占全部肝癌的比例分别为1.4%、8.9%和

13.2%。生态学分析显示,华支睾吸虫感染与胆管细胞癌相关^[29]。

2009年2~3月,IARC在法国里昂再次召集专家对肝吸虫等生物性因素的致癌性进行了讨论^[30,31]。在充分考虑华支睾吸虫的最新研究数据后,专家认为华支睾吸虫对人体的致癌性证据是充分的,但动物实验数据依然有限,综合考虑将华支睾吸虫调整为明确的人类致癌物(1类)。麝猫后睾吸虫维持为原确定的明确人类致癌物(1类)。之后,2011年中国有2篇相关的临床研究报道,一是在上海(低水平流行区)的一家医院对313例胆管细胞癌病例检查后发现4例感染华支睾吸虫,对照组608人中感染者1例,OR为10.1^[32];二是在广西南宁(高水平流行区)的一家医院对98例胆管细胞癌病例进行检查,发现18例感染华支睾吸虫,对照组196人中感染者19例,OR为3.6^[33]。

同时,研究者对相关病例-对照研究进行了Meta分析。基于韩国的5篇文献数据进行分析,OR为4.7^[34];基于中国香港地区的1篇和韩国的4篇文献数据进行分析,OR为6.1^[4];而以上8篇文献数据综合分析,OR为4.5^[35]。

3.2 华支睾吸虫病与“被忽视热带病”国际上对于华支睾吸虫病的忽视主要体现在其未被纳入到早期的全球疾病负担评价中。20世纪90年代,世界银行和WHO开展了全球疾病负担评价,创立了伤残调整寿命年(disability-adjusted life years, DALYs)这一指标^[36]。基于DALYs的疾病负担评价建立了统一的评价指标,促进了对疾病危害性的客观评价。但也受到一些质疑,就寄生虫病而言,部分被纳入疾病负担评价的寄生虫病的伤残权重偏低,而包括华支睾吸虫病在内的其它多种寄生虫病则被排除在外^[37]。这表明华支睾吸虫病长期受到国际社会的忽视。

2000年,联合国千年发展目标第6条中提出“与艾滋病、疟疾和其他疾病作斗争”。自此,学术界将众多热带病(包括寄生虫病)纳入了此类“其他疾病”的范畴,并形成了“被忽视热带病”这一概念。此后,包括华支睾吸虫病在内的食源性吸虫病也被纳入“被忽视热带病”^[38]。这一名称首次在2010年WHO出版的“全球被忽视热带病首次报告”中正式出现^[39]。该报告明确了17种(组)疾病为“被忽视的热带病”,其中11种是寄生虫病,华支睾吸虫病等食源性吸虫病在列。报告中指出,由于几十年来缺少关于食源性吸虫病的分布和疾病负担评价,该类疾病的危害性一直被忽视,需要加强该类疾病的防治。此后,2013年WHO又发布了“全球被忽视热带病第二次报告”^[40],在华支睾吸虫病等食源性吸虫病部分中,引用了最新的疾病负担研究成果(见3.3),明确了当前的防治策

略和路线图,提出了在2015年之前帮助流行国家控制发病,2020年实现75%流行区人口接受化疗的目标。西太区是食源性吸虫病的主要流行区,尤其是该地区几乎占据了全球华支睾吸虫病疾病负担的全部。2012年,WHO西太区办事处发布了《西太区被忽视热带病区域行动规划(2012–2016年)》,与其他寄生虫病的消除目标相比,要求华支睾吸虫病等食源性吸虫病以达到控制发病为目标^[41]。该目标基于该类疾病长期以来被忽视、尚处于防治的早期阶段而提出,因此较为客观,也说明华支睾吸虫病的防治道路还比较漫长。

3.3 华支睾吸虫病与疾病负担 2011年底,《柳叶刀传染病》(*the Lancet Infectious Diseases*)在线发表了Fürst等^[4]的全球食源性吸虫病疾病负担研究成果。该工作是瑞士热带病和公共卫生研究所承担的全球疾病负担评价项目工作的一部分,也是WHO食源性疾病负担评价行动的一部分。其中华支睾吸虫病的疾病负担评价方法是以系统综述方法,分析全球最新的感染人数(包括不同感染度的人数),以及华支睾吸虫感染与胆管细胞癌的OR。研究者将华支睾吸虫病的疾病负担分为两部分,其一是死亡部分,认为全部由胆管细胞癌引起,根据华支睾吸虫感染与胆管细胞癌的OR,以及泰国麝猫后睾吸虫病流行区胆管细胞癌的发病率数据推算华支睾吸虫感染所致胆管细胞癌的人数。其二是非死亡部分,认为该部分疾病负担主要源于重度感染者(每克粪便虫卵数高于10 000),根据重度感染者的人数,以及伤残权重(参考晚期血吸虫病的0.104)确定。研究推算全球共有1 531万华支睾吸虫感染者,分布于中国、韩国、越南和俄罗斯,每年造成5 591例死亡和275 370 DALYs。

该研究成果作为全球第一份包括华支睾吸虫病在内的食源性吸虫病的疾病负担报告,具有重要意义,使人们认识到这类疾病确实曾被忽视,而且是被忽视热带病中的一个疾病负担很重的疾病。当然,其研究只纳入了重度感染者,因此抑或低估了华支睾吸虫病的疾病负担。一方面,重度感染者所占比例较少,另一方面,轻度感染者的生命质量损失也不容小觑。如笔者曾在中国广东的现场,根据华支睾吸虫感染者的相关临床症状和体征,利用模型模拟获得了华支睾吸虫病的伤残权重,发现感染度与伤残权重呈对数线性关系,虽然低感染度者伤残权重较低,但是仍然不能忽视^[42]。关于华支睾吸虫感染所致胆管细胞癌的数据,笔者则采用另外一种方法,即基于韩国有较完善的癌症病例登记,通过对韩国的胆管细胞癌发病情况、华支睾吸虫感染情况,及华支睾吸虫感染与胆管

细胞癌的OR,推算了华支睾吸虫感染者的胆管细胞癌归因发病率,男性为35/10万,女性为25/10万;推算全球华支睾吸虫感染所致胆管细胞癌每年为5 000余例^[35],与Fürst等的研究结果类同。不过胆管细胞癌发病数仍存在低估,因为无论是基于韩国华支睾吸虫病,还是基于泰国麝猫后睾吸虫病的数据,均与中国华支睾吸虫病数据存在较大差距,因为就感染度而言,中国华支睾吸虫感染度为全球最高,而感染度又直接影响着胆管细胞癌的发生。

4 全球视角下的中国华支睾吸虫病的防治与研究

1878年,McConnell^[8]报道了一例在往来于印度加尔各答和中国香港的商船上做厨师的中国人感染华支睾吸虫。直到1908年,相关研究者在中国广东开展调查,才有了关于中国大陆华支睾吸虫病的报道^[10,11],此后更多的调查也表明,广东是中国华支睾吸虫病最主要的流行区^[43]。而1988–1992年开展的“全国人体寄生虫分布调查”和2001–2004年开展的“全国人体重要寄生虫病现状调查”的结果均表明,广东是中国华支睾吸虫病最严重的流行区之一,说明该地区人群爱吃“鱼生”的习惯一直没有改变。虽然无法比较近百年来的流行水平变化情况,但是两次的全国调查显示人群感染水平在显著上升,从第1次调查的0.31%上升到第2次调查的0.58%,尤其是广东由1.82%上升到5.35%^[44]。而且还呈现出一些新的特点^[45],如以往“鱼生”被有些人视为很脏的食物,但如今在一些华支睾吸虫病主要流行区,“鱼生”不光百姓在家自己做,而且已成为大餐馆的必备菜;不仅“鱼生”外表上没有脏的感觉,而且从视觉上优于很多其他菜肴,因此也越来越被其他地区的民众所接受。

当前,中国华支睾吸虫病流行水平的上升情况提示,该病的防治工作仍未能受到足够的重视。就防治工作而言,由于传统上其他寄生虫病特别是丝虫病、血吸虫病、疟疾的高度肆虐给人民群众带来了极大的危害,而华支睾吸虫病相对而言仅主要流行于东南和东北的几个省份,因此其重要性未能排在全国重要位置。从而出现了中国以上寄生虫病疫情显著下降(甚至消除)的同时,华支睾吸虫病疫情却明显上升^[44]。另一方面,中国的华支睾吸虫病防治水平落后于其它食源性肝吸虫病的主要流行国家。如华支睾吸虫病仍然是韩国最主要的食源性寄生虫病,但是其流行水平已经从1971年的4.6%降到2004年的2.4%^[46],而麝猫后睾吸虫病的最主要流行国泰国则从20世纪80年代初的14%降到了2009年的8.7%^[47]。

面临如此高的疾病负担,中国对华支睾吸虫病的研究工作还落后于韩国和泰国的华支睾吸虫病和麝猫

后睾吸虫病的研究, 包括基础研究和应用研究^[48,49]。防治工作的开展基于研究的深入和研究成果的转化。如华支睾吸虫感染导致胆管细胞癌的研究, 主要在韩国开展, 而且1994年只被划为胆管细胞癌2类致病原, 直到韩国进行了更进一步的研究, 才于2009年被调整为1类。而麝猫后睾吸虫早在1994年就被确认为胆管细胞癌1类致病原。近年来麝猫后睾吸虫致癌的机制和早期诊断筛查方面又有了新发现, 这促进了泰国政府在泰国东北麝猫后睾吸虫病高流行区将IL-6作为人群肝癌的筛查指标之一, 有力地促进了当地麝猫后睾吸虫病的防治和群众健康的改善^[50]。

当前, 中国的丝虫病已被消除, 血吸虫病和疟疾的消除目标正在实施过程中, 这为华支睾吸虫病的防治提供了新的契机。相信, 将会有更多的研究者从事华支睾吸虫病的基础研究和应用研究, 其研究成果将为政府制定防治规划提供决策依据, 并为现场防治工作提供技术支撑。

参 考 文 献

- [1] McConnell JFP. Remarks on the anatomy and pathological relations of a new species of liver-fluke[J]. Lancet, 1875, 106(2712): 271-274.
- [2] Kobayashi H. The first preliminary report of study on *Clonorchis sinensis*[J]. Saikingaku-Zasshi, 1910, 178: 49-51. (in Japanese)
- [3] Muto M. On the primary intermediate host of *Clonorchis sinensis* (report 1)[J]. C hu o - Igakk ai-Zasshi, 1918, 25(3): 49-53. (in Japanese)
- [4] Fürst T, Keiser J, Utzinger J. Global burden of human food-borne trematodiasis: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet Infect Dis, 2012, 12(3): 210-221.
- [5] Cobbold TS. The new human fluke [J]. Lancet, 1875, 106(2716): 423.
- [6] Blanchard R. Animaux parasites(Notice préliminaire)[J]. Bulletin de la Société Zoologique de France, 1895, 20: 217. (in Freach)
- [7] Looss A. On some parasites in the museum of the School of Tropical Medicine, Liverpool[J]. Ann Trop Med Parasitol, 1907, 1: 123-152.
- [8] McConnell JFP. "*Distoma sinense*" (McConnell)[J]. Lancet, 1878, 111(2846): 406.
- [9] Isisaka K. Autopsy record of liver disease[J]. Igaku-Zasshi, 1878, 40: 20-26. (in Japanese)
- [10] Heanley CN. The age incidence of 109 cases of *Opisthorchis sinensis* infection in Cantonese; its small pathological significance[J]. J Trop Med Hyg, 1908, 2: 38-39.
- [11] Whyte GD. Notes on the results of investigation of faeces in the Chao-chow-fu Prefecture, Canton Province[J]. Chin Med J, 1908, 22(4): 215-217.
- [12] Matsumoto S. Research notes in Jikei Hospital, Taegu, Kyeongsangbuk-do. (47) The overview of intestinal helminthiasis among Korean people[J]. J Koseikan Med Research, 1915, 22: 13-16. (in Japanese)
- [13] 魏德祥, 杨文远, 马家骅, 等. 江陵凤凰山168号墓西汉古尸的寄生虫学研究[J]. 武汉医学院学报, 1980, 9(3): 1-6, 107.
- [14] 杨文远, 魏德祥, 宋光放, 等. 江陵马砖一号战国楚墓古尸的寄生虫学研究[J]. 武汉医学院学报, 1984, 13(1): 43-45.
- [15] 武忠弼, 官阳, 周泽斌. 湖北荆门郭家岗一号墓战国古尸研究(综合报告)[J]. 电子显微学报, 1995, 14(4): 312-316.
- [16] Ijima I. Notes on *Distoma endemicum*, Baelz[J]. Jour Sc Coll, 1886, 1: 47-59.
- [17] Grove DL. A history of human helminthology[M]. CAB International: London, United Kingdom, 1990: 141-157.
- [18] Yoshida Y. Clonorchiasis--a historical review of contributions of Japanese parasitologists [J]. Parasitol Int, 2012, 61(1): 5-9.
- [19] Lun ZR, Gasser RB, Lai DH, et al. Clonorchiasis: a key food-borne zoonosis in China[J]. Lancet Infect Dis, 2005, 5(1): 31-41.
- [20] Hsü HF, Li SY. Studies on certain problems of *Clonorchis sinensis*. The migration route of its early larval stages in the snail, *Bithynia fuchsiana*[J]. Chin Med J, 1940, Suppl 3: 244-254.
- [21] Hou PC. The relationship between primary carcinoma of the liver and infestation with *Clonorchis sinensis*[J]. J Pathol Bacteriol, 1956, 72(1): 239-246.
- [22] Gibson JB. Parasites, Liver Disease and Liver Cancer [M]//Liver Cancer (IARC Scientific Publications No 1), Lyon, IARC, 1971: 42-50.
- [23] Kim YI, Yang DH, Chang KR. Relationship between *Clonorchis sinensis* infestation and cholangiocarcinoma of the liver in Korea[J]. Seoul J Med, 1974, 15: 247-253. (in Korean)
- [24] Chung CS, Lee SK. An epidemiological study of primary liver carcinomas in Busan area with special reference to *Clonorchis*[J]. Korean J Pathol, 1976, 10: 33-46. (in Korean)
- [25] International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, Liver Flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans [M]. Vol. 61. Lyon France: International Agency for Research on Cancer, 1994: 121-175.
- [26] Shin HR, Lee CU, Park HJ, et al. Hepatitis B and C virus, *Clonorchis sinensis* for the risk of liver cancer: a case-control study in Pusan, Korea[J]. Int J Epidemiol, 1996, 25(5): 933-940.
- [27] Choi D, Lim JH, Lee KT, et al. Cholangiocarcinoma and *Clonorchis sinensis* infection: a case-control study in Korea[J]. J Hepatol, 2006, 44(6): 1066-1073.
- [28] Lee TY, Lee SS, Jung SW, et al. Hepatitis B virus infection and intrahepatic cholangiocarcinoma in Korea: a case-control study[J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(7): 1716-1720.
- [29] Lim MK, Ju YH, Franceschi S, et al. *Clonorchis sinensis* infection and increasing risk of cholangiocarcinoma in the Republic of Korea[J]. Am J Trop Med Hyg, 2006, 75(1): 93-96.
- [30] Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(4): 321-322.
- [31] International Agency for Research on Cancer. A Review of Human Carcinogens Part B: Biological Agents. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans [M]. Vol. 100. Lyon France: International Agency for Research on Cancer, 2011: 347-376.
- [32] Cai WK, Sima H, Chen BD, et al. Risk factors for hilar cholangiocarcinoma: A case-control study in China[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(2): 249-253.
- [33] Peng NF, Li LQ, Qin X, et al. Evaluation of risk factors and clinicopathologic features for intrahepatic cholangiocarcinoma in Southern China: a possible role of hepatitis B virus[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(5): 1258-1266.
- [34] Shin HR, Oh JK, Lim MK, et al. Descriptive epidemiology of cholangiocarcinoma and clonorchiasis in Korea[J]. J Korean Med Sci, 2010, 25(7): 1011-1016.
- [35] Qian MB, Chen YD, Liang S, et al. The global epidemiology of clonorchiasis and its relation with cholangiocarcinoma [J]. Infect Dis Poverty, 2012, 1: 4.
- [36] World Bank. World Development Report 1993: Investing in Health [M]. Oxford: Oxford university press, 1993.
- [37] King CH, Bertino AM. Asymmetries of poverty: why global burden of disease valuations underestimate the burden of neglected tropical diseases[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2008, 2(3): e209.
- [38] Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, et al. Control of neglected

- tropical diseases[J]. N Engl J Med, 2007, 357(10): 1018-1027.
- [39] WHO. Working to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases: First WHO Report on Neglected Tropical Diseases[M]. Geneva: World Health Organization, 2010.
- [40] WHO. Sustaining the Drive to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases: Second WHO Report on Neglected Tropical Diseases[M]. Geneva: World Health Organization, 2013.
- [41] WPRO. Regional Action Plan for Neglected Tropical Diseases in the Western Pacific (2012–2016) [M]. Manila: World Health Organization Western Pacific Region, 2012.
- [42] Qian MB, Chen YD, Fang YY, *et al.* Disability weight of *Clonorchis sinensis* infection: captured from community study and model simulation[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2011, 5(12): e1377.
- [43] Faust EC. Some recent aspects of the epidemiology of *Clonorchis* infection in China[J]. Chin Med J, 1925, 39(4): 286-296.
- [44] Chen YD, Zhou CH, Xu LQ. Analysis of the results of two nationwide surveys on *Clonorchis sinensis* infection in China [J]. Biomed Environ Sci, 2012, 25(2): 163-166.
- [45] Qian MB, Chen YD, Fang YY, *et al.* Epidemiological profile of *Clonorchis sinensis* infection in one community, Guangdong, People's Republic of China[J]. Parasit Vectors, 2013, 6: 194.
- [46] Kim TS, Cho SH, Huh S, *et al.* A nationwide survey on the prevalence of intestinal parasitic infections in the Republic of Korea, 2004[J]. Korean J Parasitol, 2009, 47(1): 37-47.
- [47] Sithithaworn P, Andrews RH, Nguyen VD, *et al.* The current status of opisthorchiasis and clonorchiasis in the Mekong Basin [J]. Parasitol Int, 2012, 61(1): 10-16.
- [48] 钱门宝, 周晓农, 方悦怡, 等. 加强中国华支睾吸虫病研究[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2011, 29(3): 211-214.
- [49] Qian MB, Chen YD, Yan F. Time to tackle clonorchiasis in China[J]. Infect Dis Poverty, 2013, 2(1): 4.
- [50] Srija B, Brindley PJ, Mulvenna J, *et al.* The tumorigenic liver fluke *Opisthorchis viverrini*—multiple pathways to cancer[J]. Trends Parasitol, 2012, 28(10): 395-407.

(收稿日期: 2014-08-20 编辑: 盛慧锋, 瞿麟平)

文章编号: 1000-7423(2014)-04-0252-01

【病例报告】

延安市幼儿内脏利什曼病 1 例

景彩霞¹, 曹志敏²

中图分类号: R531.6 文献标识码: D

患儿, 女, 1 岁 8 个月, 延安市延川县禹居乡人。患儿于 2012 年 5 月出现无明显诱因的不规则发热, 体温高达 40℃, 伴面容苍白。在延川县医院以感冒及营养不良治疗 16 d, 具体用药不详, 效果不佳。5 月 30 日至西安市儿童医院就诊, 行骨髓穿刺涂片, 查见利杜体 (图 1), 确诊为利什曼原虫感染后转至延安市第二人民医院隔离治疗。入院查体: 体温 37.5℃, 脉搏 130 次/min, 呼吸 28 次/min, 血压 120/70 mm Hg, 体重 11.5 kg, 贫血貌, 精神萎靡, 皮肤、巩膜无黄染及出血点, 浅表淋巴结未触及肿大。有阵发性连声咳嗽, 痰少, 双肺呼吸音粗糙, 未闻及干湿啰音。左侧下颌部见约 1 cm×2 cm 红色斑丘疹, 压之不褪色, 边界不清。心脏听诊未闻及异常。腹膨隆, 肝脾触诊患儿不配合。双下肢无水肿, 双侧腹股沟可触及 3~4 枚绿豆大小淋巴结, 活动可, 无压痛。实验室检查: 血红蛋白 80 g/L, 红细胞 $3.98 \times 10^{12}/L$, 白细胞 $5.28 \times 10^9/L$, 血小板 $112 \times 10^9/L$, 天冬氨酸转氨酶 43 U/L, 白蛋白 31.9 g/L, 白蛋白/球蛋白比值 1.33, 血沉 38 mm/h。给予葡萄糖酸锑钠 100 mg 肌注, 每 6 h 1 次, 6 次为 1 疗程, 隔 3 d 重复给药。患儿用药 5 d 后, 体温开始下降, 复查血常规: 血红蛋白 85 g/L, 红细胞 $4.28 \times 10^{12}/L$, 白细胞 $7.73 \times 10^9/L$, 血小板 $120 \times 10^9/L$, 天冬氨酸转氨酶 41 U/L, 白蛋白 34.2 g/L, 白蛋白/球蛋白比值 1.08。了解患儿病史, 其

家长称小孩出生至今未曾离开过当地, 村中曾有大量村民去新疆打工, 但均未患病, 患儿家属及亲属也均未患此病, 村中居民及患儿家中养犬多年。患儿住院 27 d 后痊愈出院, 随访 10 个月无复发。

讨论

内脏利什曼病在临床上以长期不规则发热, 肝、脾、淋巴结肿大, 全血细胞减少性贫血为多见。由于患者全血细胞减少, 免疫受损, 易并发各种感染性疾病, 若不加以适当治疗病死率可高达 95%^[1,2]。中国每年新发病例数约 400 例, 其中新疆、甘肃和四川的占 90% 以上^[3]。陕北属于犬源性 (或称山丘型) 内脏利什曼病流行区, 患者散在, 患者以婴幼儿为主, 传染源主要为感染利什曼原虫的家犬。本例患儿感染利什曼原虫原因有待进一步的调查 (传染源和传播媒介调查)。

骨髓穿刺涂片镜检是确诊黑热病原学检查的首选, 检出率可达 80%~90%^[4], 经验不足的检验人员易漏诊。因此, 临床上对发热、贫血、肝脾肿大的患者应高度重视, 详细询问流行病学史, 尽早行骨髓穿刺检查, 以利于早期诊断, 及时治疗, 降低病死率。

参 考 文 献

- [1] 张丽萍, 张富南. 黑热病 166 例病例流行病学与临床分析[J]. 寄生虫病与感染性疾病, 2010, 8(4): 181-186.
- [2] Mondal S, Bhattacharya P, Ali N. Current diagnosis and treatment of visceral leishmaniasis [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2010, 8(8): 919-944.
- [3] 高芹, 刘焱斌, 钟册俊, 等. 137 例内脏利什曼病患者临床分析[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2013, 31(2): 135-137.
- [4] 李雍龙. 人体寄生虫学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 40-45.

(收稿日期: 2014-03-13 编辑: 张争艳)

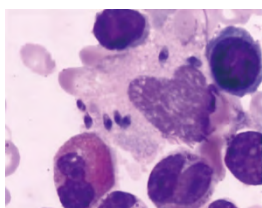


图 1 巨噬细胞内的利杜体 (瑞-吉氏染色, ×1000)

作者单位: 1 延安大学医学院病原生物学教研室, 延安 716000;
2 延安市第二人民医院, 延安 716000