

泡球蚴在小鼠体内发育过程的组织学观察

邱加闽 陈鸿维 朱依柏 王典琼 刘光惠 邱东川 易德友

(四川省医学科学院寄生虫病防治研究所)

泡球蚴病(Alveococcosis, 又称多房棘球蚴病)是一种严重危害人体健康的寄生虫病。在我国流行于甘肃、宁夏、新疆、青海及四川西部等地区。病原为多房棘球绦虫(*Echinococcus multilocularis* Leuckart, 1863), 并已先后在四川野犬(朱依柏等, 1983)与宁夏红狐(李维新等, 1983)肠内查到成虫。1984年8月, 作者又在四川甘孜县大塘坝区剖杀野犬16只, 其中4只查到多房棘球绦虫, 除1犬仅发现7条成虫外, 其余3只均达数千条。为了解本病发生过程, 探索化疗药物筛选与疗效考核指标, 作者等取成虫孕卵节片口饲感染小鼠, 建立了动物模型。本文报告泡球蚴在小鼠肝内由六钩蚴至原头节的发育过程中的组织发生及宿主的病理改变。

材料与方 法

实验动物选取体重 20 ± 1 克的44只健康小鼠。将检获的多房棘球绦虫孕卵节片30—35节一次灌注入胃。按计划的间隔时间分别解剖2—3只, 观察肝脏病理改变。切片标本以10%福尔马林液固定, 经各级乙醇脱水后石蜡包埋切片。切片厚 $6 \mu\text{m}$, HE染色镜检。

结 果

感染的44只小鼠, 经肉眼观察或组织切片证实感染者40只, 感染率90.9%。其中16只雌鼠全部受染, 28只雄鼠中24只感染阳性。蚴虫在各个动物体内的发育呈现一定的时间差异。最早于感染后60日发现原头节, 也有迟至180日才产生育囊。各期幼虫组织结构与小鼠肝脏病理改变分述如下:

一、六钩蚴 感染后24小时在肝内血管附近的病灶内发现一个六钩蚴(图1)。虫体切面呈不规整的楔形, 大 $18 \times 14 \mu\text{m}$ 。楔形的底部可见两个小钩残迹。虫体内含数十个体细胞, 其核质深染, 胞核形态不一, 大 $3—4 \mu\text{m}$ 。体中部为多个核质淡染的未分化细胞。虫体基质嗜伊红。

二、胚团 感染后48—72小时, 发现桑椹状蚴虫胚团(图2), 大小约 $10—20 \mu\text{m}$ 。胚团由未分化细胞组成。其胞质淡染。核大而明亮, 约 $4—5 \mu\text{m}$ 。核膜清晰, 内缘着染色质块。核仁深黑。胚团具一薄膜与周围组织形成明显界线。

三、早期单房囊泡 感染3日后蚴虫胚团未分化细胞多已展开形成一空泡, 泡径约 $20 \mu\text{m}$ 。感染7日, 泡径达 $40 \mu\text{m}$, 可见由未分化细胞、表皮细胞及融合胞浆组成的生发膜。表皮细胞核较小约 $2—3 \mu\text{m}$, 呈椭圆形, 其位置更靠近囊壁。

四、早期多房囊泡 感染15日的蚴虫囊泡增大至 $130—150 \mu\text{m}$ 。生发膜生长活跃呈外殖性芽状伸入囊周组织(图3—4)。芽状突出的纵剖面长达 $30—50 \mu\text{m}$, 腔径 $10—12 \mu\text{m}$, 内含未分化细胞核及其融合胞浆。部分母囊附近出现多个子囊, 最小者仅见一

个未分化细胞，实际上是芽状突出的顶部(图5)。感染30日的囊泡达530—650 μm 。囊壁具不完整的角质层，厚1—3 μm 。在角质层与生发膜细胞间出现由融合胞浆构成的表皮。生发膜细胞成分未变。部分子囊亦具角质层与表皮，腔内充满未分化细胞与表皮细胞(图6)。母囊与子囊间肝组织多受压萎缩，终至坏死崩解，囊腔互相融合使腔径增大。

五、育囊形成 感染44天，小鼠肝表面出现多个直径2—6mm的透明囊泡。镜下，在大型融合性囊腔内，生发膜出现复层增生细胞。其胞核深染，核仁不显。腔内含育囊。育囊形成过程为：(一)生发膜某些位点上增生细胞分裂聚集；(二)增生细胞团下的生发膜表皮与角质层分离，向腔内呈丘状隆起(图7)；(三)细胞团将表皮包裹其中构成育囊腔。此时育囊腔内缘为表皮，外围系生发膜细胞层，与母囊结构正好相反；(四)细胞团借一蒂与囊壁相连或完全脱离，在囊腔内成为早期育囊。伴随育囊脱离的同时，角质层上生发膜缺如部又被两端生发膜生长闭合。此期育囊大小37—57 μm 。在孤立性的小型囊腔内，几乎没有育囊形成。

六、原头节形成 原头节最早出现于感染后60日的囊泡组织。泡壁生发膜不能直接产生原头节，须经育囊孕育。第一个原头节的发育紧紧伴随育囊的形成。其过程为：(一)育囊内腔扩展，各种增生细胞沿育囊壁渐次移向一端并复盖着囊腔表皮向内陷入；(二)增生细胞团陷入呈丘状至舌状成为原头节原基(图8)。原基借一蒂与育囊壁相连，该处囊壁随即闭合。向外扩展的育囊壁最后仅剩下一层细胞；(三)原基的囊内端首先分化出顶突，继而形成头钩与吸盘(图9)，体表渐有完整的表皮，(四)顶突、头钩内陷，蒂部表皮层闭合与育囊壁脱离。至此原头节发育成熟。顶突内陷的活体原头节大155—205 \times 128—155 μm 。吸盘48—60 \times 45—58 μm 。头钩35—40个。大钩长22—25 μm ，小钩18—22 μm 。表皮厚约2—3 μm 。育囊壁细胞可多次增生并向内陷入形成多个原头节。

七、多房囊组织 感染100—180天，小鼠肝区完全被囊泡复盖。腹腔内出现多个1—2cm的透明泡块。感染重者腹腔内充满囊泡。其组织重达49—52克。镜下，囊腔多相互融合。融合后的囊壁在腔内形成峭状突起(图10)。大型囊腔内充满育囊，内含1—3个原头节。囊壁角质层厚约13 μm ，通常与生发膜呈套叠状侵入周围组织。一些虫囊开始退化，生发膜变薄，细胞稀少，腔内无育囊或原头节。同时角质层内出现钙化颗粒。钙粒的出现常将角质层崩裂为多层，部分钙粒随即落入生发膜或囊腔内。

八、宿主组织改变 从六钩蚴侵入至胚团出现期间，小鼠肝组织仅见细胞浸润团块。其成分以嗜酸细胞为主，并有单核巨细胞及中性粒细胞。感染7日，囊泡周围开始形成肉芽肿结节。结节内除嗜酸细胞、单核细胞外，还含类上皮细胞、纤维母细胞、淋巴细胞、浆细胞与异物巨细胞。随着虫囊发育增大，肉芽肿中心部分逐渐坏死液化。囊周代之以厚薄不均的纤维组织。宿主肝组织大多由于虫囊挤压发生缺血性坏死。到后期肝脏切面几乎全为囊泡，仅剩极少的肝组织呈孤岛状分布在囊泡之间。至感染180天后即有小鼠死亡。

讨 论

有关泡球蚴的发育过程，Rausch(1954)、Mankau(1957)、Ohbayashi(1960)

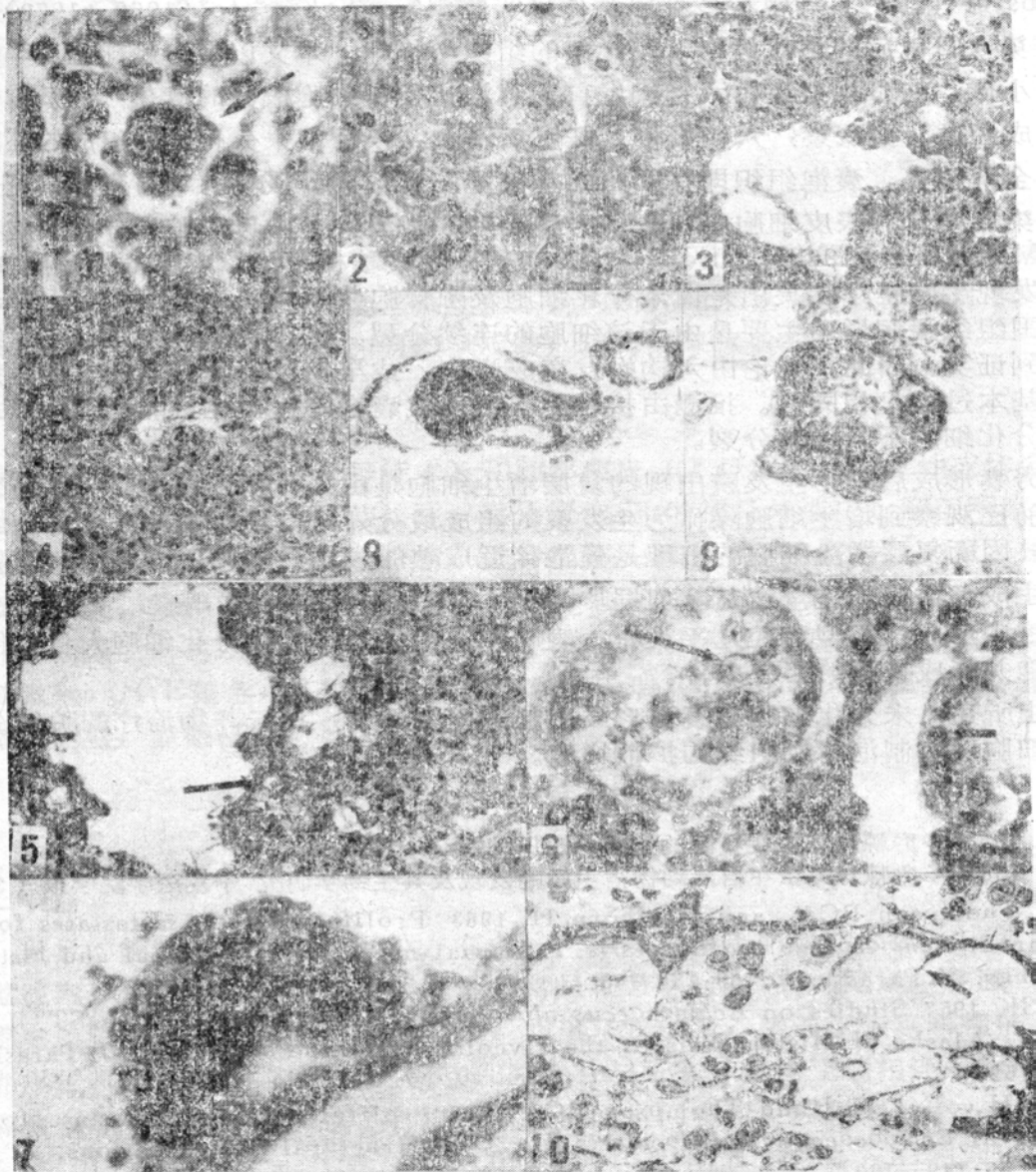


图1—10 . 泡球蚴在小鼠体内发育过程的组织观察。

- 1 . 感染24小时小鼠肝内发现的多房棘球绦虫六钩蚴(), 周围是大量的嗜酸细胞浸润。HE × 1000
- 2 . 感染48小时鼠肝内泡球蚴胚团。HE × 1000。
- 3 . 早期单房囊出现生发膜芽状突出的管腔(), HE × 500。
- 4 . 囊泡生发膜芽状突出的纵剖面, 内含未分化细胞与融合胞浆。HE × 500。
- 5 . 早期多房囊泡。母囊附近出现多个子囊(), 最小的子囊仅一个细胞大小。HE × 500。
- 6 . 泡球蚴子囊内充满未分化细胞()与表皮细胞()。HE × 1000。
- 7 . 感染44日囊壁生发膜出现由增生细胞组成的育囊胚团。HE × 1000。
- 8 . 在大型囊腔内的育囊, 内含原头节原基。HE × 400 .
- 9 . 发育中的原头节, 已分化出顶突头钩与吸盘。HE × 400。
- 10 . 大型融合性囊腔内产生的原头节。可见囊泡互相融合后遗留的囊壁峭状突()。HE × 100 .

及Webster(1961)等曾在多种鼠类作过实验观察。Sakamoto(1969、1970) 并对原发性感染5日以后的泡球蚴作了较详细的组织学描述。本文以多房棘球绦虫孕卵节片口饲感染小鼠，初步观察了由六钩蚴发育为囊泡过程中细胞成分的变化，以及育囊与原头节的形成经过。据观察，六钩蚴侵入肝脏后不久，仅留下未分化细胞组成的胚团，其他体细胞全部消失。囊泡组织即在胚团的基础上发育形成。最早的单房囊壁只见未分化细胞。感染后7日有表皮细胞出现。多房囊时期的子囊大多由母囊壁未分化细胞向外芽生形成。Mehlhorn(1983)、Eckert(1983)等观察移植于沙鼠皮下6—10周的泡球蚴组织，发现生发膜芽状突出是由未分化细胞及融合胞浆组成，认为芽状突出的表面增大及向周围组织浸润增殖主要是由于该细胞的连续分裂。这在我们感染15日的组织切片观察中得到证实。因此，无论由六钩蚴发育成囊泡，或早期单房囊与后期多房囊芽生形成囊泡的基本过程是相同的。推测由接种原头节形成囊泡的过程也可能是同一形式，即靠体内未分化细胞不断增殖分裂。

多房囊形成后期，生发膜出现的复层增生细胞是由未分化细胞分化而来的多种细胞。目前已观察到增生细胞除作为生发膜的组成成分外，其重要功能是参与构成育囊及原头节。因而复层增生细胞的出现是囊泡接近成熟的表现，意味着即将产生育囊。有关育囊的生成条件尚不完全清楚。但据Rausch、Mehlhorn与本文观察，育囊多在大型融合性囊腔中形成，小型囊腔几乎没有。表明囊泡空间大小是未分化细胞大量分化为复层增生细胞并形成育囊的必要条件。

综上所述，未分化细胞在囊泡形成中起着主要作用，提示药物治疗的关键在于彻底杀灭该细胞以控制泡球蚴组织的扩散增殖。

参 考 文 献

- 朱依柏等1983多房棘球绦虫在我国的发现 四川动物(4):44。
李维新等1983多房棘球绦虫在自然动物宿主中的发现及其生物学研究 宁夏医学院学报(3):35。
Eckert J, Thompson RCA, and Mehlhorn H 1983 Proliferation and metastases formation of larval *Echinococcus multilocularis*. I. Animal model, microscopical and histological findings. Z. Parasitenkd 69:737—748.
Mankau SK 1957 Studies on *Echinococcus alveolaris*(Klemm, 1883), from ST. Lawrence Island, Alaska. I. Histogenesis of the alveolar cyst in white mice. J. Parasitol. 43: 153—159.
Mehlhorn H, Eckert J and Thompson RCA 1983 Proliferation and metastases formation Of larval *Echinococcus multilocularis* H. Ultrastructural investigations. Z. Parasitenkd 69:749—763.
Ohbayashi M 1960 Studies on echinococcosis. X. Histological observations on experimental cases of multilocular echinococcosis. Jap J Vet Res 8(2):134—160.
Rausch R 1954 Studies on the helminth fauna of Alaska. XX. The histogenesis of the alveolar larva of *Echinococcus* species. J Infect Dis 94:176-186.
Sakamoto T and Sngimura M 1969 Studies on Echinococcosis. XXI. Electron microscopical observations on general structure of larval tissue of multilocular echinococcus. Jap J Vet Res 17(3):67—80.
—————1970 Studies on Echinococcosis. XXIII. Electron microscopical observations on histogenesis of larval *Echinococcus multilocularis*. Jap J Vet Res 18:131-144.
Webster GA and Cameron TWM 1961 Observation on experimental infections with *Echinococcus* in rodents. Can J Zool 39:877-891.