

颚口线虫病的流行病学、临床特点及其诊治

高世同

深圳市疾病预防控制中心, 广东 深圳 518055

摘要: 颚口线虫病主要是由于生食或食用未煮熟的含有感染期颚口线虫幼虫的淡水鱼类而导致的人畜共患寄生虫病。近年来,世界各地有关本病的病例报道逐渐增多,被认为是一种新发食源性疾病。现就该病的病原学、流行病学、临床特点及其诊治等方面进行了简要综述。

关键词: 颚口线虫病;流行病学;诊治;文献综述

中图分类号: R532.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-9727(2014)9-1136-04

Epidemiology, clinical picture, diagnosis and treatment of gnathostomiasis

GAO Shi-tong

Shenzhen Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shenzhen 518055, Guangdong, P. R. China

Abstract: Gnathostomiasis is a parasitic zoonosis, mainly caused by ingesting raw and undercooked freshwater fishes infected with larvae of the genus *Gnathostoma*. Because of the increasing human cases reported in many countries in recent years, gnathostomiasis is regarded as a new emerging food-borne parasitic disease. The epidemiology, clinical picture, diagnosis and treatment of gnathostomiasis are reviewed in this article.

Key words: Gnathostomiasis; Epidemiology; Diagnosis and treatment; Literature review

颚口线虫病(Gnathostomiasis)是由于颚口线虫(*Gnathostoma* spp)侵入机体而引起的一种人畜共患寄生虫病,人体感染多数是由于生食或食用未煮熟的含有颚口线虫幼虫的鱼类或肉类而感染^[1]。本病主要分布在东南亚和拉丁美洲的一些国家和地区,地区流行与当地居民存在生食或半生食鱼类的饮食习惯密切相关^[2]。我国颚口线虫病病例并不多见,1950年前只有2例报告,最早的病例是由Tamura在1919年报道的居住在我国的一位日本妇女^[3],1980年以后,相关文献报道逐渐增多。近年来,随着群众饮食的多样化,生食“鱼生”及日本料理流行,导致食源性寄生虫感染人数呈大幅上升趋势^[4]。颚口线虫病作为一种新发的食源性寄生虫病,一般临床医生缺乏足够的诊断和治疗经验^[5]。颚口线虫幼虫运动活跃,感染人体后可侵入中枢神经系统,如不能早期诊断和及时治疗,患者死亡率高达8%~25%^[6]。

1 流行病学

1.1 病原学 颚口线虫属于旋尾目,颚口科(*Gnathostomadae*),颚口属(*Gnathostoma*)。在已经确认的13个颚口线虫虫种中,引起人体感染致病的有棘颚口线虫(*G. spinigerum*)、刚刺颚口线虫(*G. hispidum*)、杜氏颚口线虫(*G. dorolesi*)、日本颚口线虫(*G. nipponicum*)、双核颚口线虫(*G. binucleatum*)和马来颚口线虫(*G. malaysiae*)^[2-7]。不同虫种的颚口线虫的生活史大致相同,在终宿主以及二个中间宿主之间循环发育完成。颚口线虫终宿主主要是猫、犬、猪、虎等哺乳动物,剑水蚤为

第一中间宿主,第二中间宿主主要为淡水鱼类,蛇、蛙、家禽和鸟类等可充当颚口线虫的转续宿主。成虫寄生于终宿主的胃壁,形成“瘤样”肿块,其排出的虫卵经宿主粪便排入淡水中,7d后发育为一期幼虫,被桡足类动物剑水蚤摄入后,在其体内发育为二期幼虫,感染的水蚤被第二中间宿主淡水鱼类摄入后,幼虫进一步发育为三期幼虫;含三期幼虫的淡水鱼类被猫、犬等终宿主摄入,幼虫可在其体内发育为成虫而完成生活史。

1.2 感染途径 人体颚口线虫病主要以生食或食入未煮熟的含有第三期幼虫的鱼、蛙或禽肉等经口感染。不同淡水鱼的颚口线虫感染率存在差异,Rojekittikhun等^[8]调查了泰国73种自然环境中生长的淡水鱼,发现8种存在颚口线虫幼虫感染,其中黄鳝(*Monopterus albus*)感染率最高为30.1%,其次为攀鲈(*Anabas testudineus*)7.7%,线鳢(*Channa striata*)7.4%和鲶鱼(*Clarius macrocephalus*)6.7%;李树清等^[9]对来自菲律宾和印度尼西亚的进口黄鳝进行检查,感染高达36%和50%;Jimenez在厄瓜多尔的神布伦顿地区调查野生和饲养的小鳞利齿脂鲤(*Hoplias microlepis*)平均感染率为69%^[10];我国福建闽南地区调查结果显示黄鳝、乌鳢(*Ophiocephalus argus*)和胡子鲶(*Clarius batrachus*)的感染率依次为30%、10%和4.2%^[11]。提示生食黄鳝等淡水鱼类存在较高的感染风险。

1.3 流行和分布 颚口线虫病是一种人兽共患自然疫源性疾病,流行于亚洲和拉丁美洲。一个地区是否

存在流行以及人群感染率的高低主要取决于二个因素,第一,当地存在颚口线虫病的自然疫源地,具有适宜颚口线虫完成生活史必须的中间宿主以及终宿主;第二,所在地区居民有生食或半生食淡水鱼类或禽肉类的饮食习惯。颚口线虫病的自然疫区在热带、亚热带地区广泛存在,颚口线虫对于宿主的特异性要求不高,在多种淡水鱼类、两栖类、爬行类、禽类等动物检测到本病的感染期3期幼虫,虎、豹、犬、猪、熊及其他食鱼类哺乳动物均可充当其终宿主^[12]。人体感染发病大多数是由于生食或食用未煮熟的淡水鱼、肉类而导致。目前报道病例较多的国家包括东南亚的泰国、日本以及拉丁美洲的墨西哥。我国16个省(市)有本病的病例报道,以福建、上海和广东省较为多见。此外,缅甸、老挝、韩国、越南、印度、斯里兰卡、孟加拉、巴西、厄瓜多尔等国家也有本地感染病例的报道。不同地区分离的感染虫种不同,亚洲地区主要是棘颚口线虫、杜氏颚口线虫、刚刺颚口线虫和日本颚口线虫,而双核颚口线虫在拉丁美洲国家较为多见^[2]。在颚口线虫病的流行区,人群感染呈现散发状态,但是居民的血清阳性率比较高。Vonghachack等^[13]在老挝的南部、中部和北部随机调查420名参加者,进行颚口线虫特性抗体血清检测,阳性率为29.8%;对墨西哥的一鱼村74户家庭的309名成员进行血清流行病学调查,阳性率高达34.95%^[14]。作为一种食源性疾病,本病的暴发疫情时有报道。Chai曾报道60名韩国人在缅甸的仰光生食淡水鱼后,38人出现发热、疲倦、搔痒、皮肤疼痛及游走性包块等症状,被诊断为棘颚口线虫感染^[15];墨西哥5位居民食用了一种当地称为“cebiche”的生鱼沙拉,出现呕吐、腹痛、胸痛以及发热症状,食用鱼肉中检出双核颚口线虫感染期3期幼虫^[14]。已报道的颚口线虫感染聚集性疫情的发生均与生食或食用未煮熟的含感染期幼虫的淡水鱼类有关。过去研究认为颚口线虫病分布主要局限于东南亚和拉丁美洲的一些国家和地区,随着调查的深入,在这些流行区以外的新的疫区逐渐被发现。2011年Jeremiah^[16]首次确认了2名澳大利亚夫妇食用本地考尔德河捕捞的灰鳍鲷鱼(*Acanthopagrus berda*)而罹患颚口线虫病的案例;前往南非、赞比亚旅游而在当地感染颚口线虫的个案报道说明非洲一些国家也存在颚口线虫的自然疫源地^[17-18]。近年来,随着贸易和人员往来增多,美国、英国等西方非疫区国家居民进入疫区感染颚口线虫病的输入性病例报道也不断增加^[2,19]。

2 致病机理与临床表现

人为颚口线虫的非适宜宿主,幼虫在体内大多不

能发育为成虫,其对机体的损害主要是由幼虫移行所导致的机械性损伤以及虫体排泄物、毒素(蛋白水解酶、类乙酰胆碱、透明质酸酶等)引起的炎症和变态反应^[6,20]。颚口线虫的移行可导致多组织、器官的损伤,根据病变的部位可分为皮肤型和内脏型颚口线虫病两种。部分患者在发病的初期有食欲不振、恶心、呕吐,特别是上腹部疼痛等前驱症状。在临床上以皮肤型颚口线虫病较为多见,患者一般在摄入感染期幼虫后3~4周出现皮肤损害表现^[5]。由于虫体在皮肤的表皮和真皮或皮下组织内移行,引起皮肤幼虫移行症,表现为间隙性的移动性肿胀包块、皮肤匍行疹,可伴有皮肤红肿、疼痛和瘙痒症状。若颚口线虫侵犯肺、耳、胃肠道、子宫、眼、肾等内脏器官则可引起内脏型颚口线虫病,临床症状因其侵入器官及损害部位的不同而表现各异;内脏型颚口线虫病往往较皮肤型危害大。当颚口线虫幼虫侵入脑和脊髓则导致中枢神经系统颚口线虫病(Neurognathostomiasis),引起嗜酸性粒细胞增多性脑膜炎(Eosinophilic meningitis)、大脑内或蛛网膜下腔出血、脊髓脊神经根病变,患者的死亡率和致残率都比较高^[21]。为了解人体颚口线虫感染后的病理学改变特点,Magana等对946例颚口线虫病患者进行临床病理学回顾性研究,发现躯体移动性结节性脂膜炎是最常见的皮肤表现,颚口线虫感染特征性的组织病理学改变包括:皮肤和皮下组织水肿,大量嗜酸性粒细胞合并淋巴细胞和中性粒细胞组织浸润,嗜酸性细胞性血管炎,组织坏死和出血^[22]。和其他寄生虫感染一样,由于幼虫在体内的移行,大多数患者的血液中嗜酸性粒细胞比例会升高,嗜酸性粒细胞数量的变化可作为颚口线虫感染的一项辅助性观察指标。

3 诊断

颚口线虫病临床表现多变容易引起误诊,查获虫体是确诊的主要依据。由于感染三期幼虫较小,长度一般为2~5mm^[23],除少数的皮肤型颚口线虫病外,大部分感染病例尤其是内脏型颚口线虫病无法检获虫体。病原学检查存在很大的局限性,血液中特异性抗体的免疫学检测具有重要的诊断意义^[24]。Laummauwa等采用从棘颚口线虫三期幼虫分离的24k μ 抗原组份血清学检测IgG抗体,其敏感性和特异性分别为91.6%和87.8%,敏感性高于IgG亚类IgG1、IgG2、IgG3和IgG4的测定^[25];采用三期幼虫21k μ 抗原分子免疫印迹法检测14份确诊的患者血清、63份其他蠕虫感染血清以及13份健康人血清中的特异性IgG4抗体,结果显示敏感性和特异性均达到100%,故21k μ 抗原分子被认为是诊断颚口线虫病特异性最好的抗原标

志物^[26]。不同流行地区,人体颚口线虫感染虫种存在差异。为探讨不同种颚口线虫虫体抗原血清学检测颚口线虫病的效果,Ishiwata K^[27]分别采用棘颚口线虫、刚刺颚口线虫和杜氏颚口线虫成虫抗原包被微孔板,酶联免疫吸附试验(ELISA)检测分别来自日本杜氏颚口线虫病流行区和墨西哥双核颚口线虫病流行区患者的血样,结果显示不同虫种的虫体抗原检测患者血清特异性抗体的效果一致。采用颚口线虫幼虫或成虫作为抗原,免疫学方法诊断颚口线虫病具有良好的敏感性和特异性,但同时存在虫体来源困难且不容易标准化等问题。通过基因工程技术制备重组抗原为上述问题的解决提供了一条新的途径。Janwan等^[28]在大肠埃希菌中克隆并表达了棘颚口线虫的一个类似基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMPs)的重组蛋白,免疫印迹法检测颚口线虫感染,敏感性和特异性高达100%和94.7%,阳性预测值和阴性预测值分别为85.4%和100%,作者认为该重组蛋白可以替代虫体抗原用来制备颚口线虫病诊断试剂盒。尽管如此,由于抗原获得困难、免疫印迹操作要求高、耗时长因素,目前国内只有少数几家医疗单位能开展此项检测为工作。在缺乏诊断试剂的情况下,临床上可以根据流行病学史、临床表现,辅助实验室检查进行综合判断。对于颚口线虫病临床诊断要点包括:1)流行病学接触史,如生吃鱼片、泥鳅和黄鳝等;2)临床表现为游走性包块和特征性的匍行疹,可伴有发热、瘙痒及腹痛等消化道症状;3)血液嗜酸性粒细胞增高;4)病变组织切片嗜酸性粒细胞浸润,有时可发现虫体;5)血清特异性抗体阳性;6)手术或从皮肤破溃处检出虫体。在符合前三点条件而又缺少病原学或特异性抗体检测结果的情况下,可进行诊断性治疗,同时注意与广州管圆线虫、曼氏裂头蚴和肺吸虫等其他寄生虫感染相鉴别。

4 治疗

对于少数寄生部位明确的颚口线虫病,如皮肤型和眼部颚口线虫病,可采用手术去虫的方法;而大部分皮肤型及内脏型颚口线虫病患者需要依靠药物治疗。关于药物治疗方法的文献报道大多采用阿苯达唑(Albendazole)和伊维菌素(Ivermectin)^[29-31]。阿苯达唑为广谱驱虫药,通过阻断虫体对多种营养和葡萄糖的摄取,导致虫体糖原耗竭,致使寄生虫无法生存和繁殖。成人阿苯达唑口服常用剂量为400mg/d,21d为一个疗程,治愈率介于78.5%~94%^[32],颚口线虫病的治疗与一般肠道寄生虫感染相比,用药剂量大、疗程长,常见的副作用有恶心、头晕、肝功能异常及暂时性白细胞减少。伊维菌素为一种高效低毒的

抗寄生虫药物,对体内外寄生虫均有驱杀作用。常规治疗剂量为0.2mg/kg.d,口服用药1d(单剂)或2d(双剂);单剂伊维菌素的治愈率为76%~95%^[32];不仅用药剂量小、疗程短并且副作用少^[33]。对于上述两种药物治疗颚口线虫病效果的比较,国外文献报道结果存在一定差异。Kraivichian^[34]将31例皮肤颚口线虫病患者随机分成2组,采用单剂伊维菌素和阿苯达唑(400mg/d,21d)治疗,前者的治愈率76%,而后的治愈率为92%。而Nontasut^[35]报道的双剂伊维菌素和阿苯达唑(800mg/d,21d)分别对15例和14例患者进行药物临床治疗的结果则相反,伊维菌素的治愈率为100%,阿苯达唑则为78.5%。目前,对于上述两种药物治疗颚口线虫病的临床试验均在小样本(几十例)的基础上进行,单疗程阿苯达唑和单剂伊维菌素治疗颚口线虫病的效果无显著差异。值得一提的是,无论采用哪一种药物治疗颚口线虫病,均可能出现部分患者预后复发的情形,故有必要对治疗出院患者进行随访观察,时间一般在半年以上^[32,34]。对于有生食或食用未煮熟的淡水鱼类,出现游走性肿块、匍行疹等特征性皮肤表现的颚口线虫病疑似患者,使用药物进行假定性治疗,可以促使颚口线虫向体表移行,从而增加病原学检出的机会^[36]。

5 小结

颚口线虫病作为一种新发食源性寄生虫病,近年来,生食“鱼生”及“寿司”等饮食方式的流行,关于本病的病例报道逐渐增多。人体感染颚口线虫后,幼虫在体内的移行可导致多组织和器官的损害,临床表现复杂多变。对于内脏型颚口线虫病,尤其是中枢神经系统型,延误诊断可危及患者生命,为此,广大医务工作者须提高认识和诊治水平。目前,由于缺少早期感染的有效检测手段,本病防治的主要措施包括通过卫生宣教,倡导健康饮食,不生吃或食用未煮熟的淡水鱼肉类;加强黄鳝、泥鳅等淡水鱼产品颚口线虫感染的监测和预警工作以及制作、销售“鱼生”企业的卫生管理。此外,关于国内颚口线虫病自然疫源地的分布调查、快速诊断盒的研制以及治疗药物的筛选评估等基础性的研究工作有待开展。

参考文献

- [1] Parola P, Caumes E. Gnathostomiasis [J]. Med Trop (Mars), 2005, 65(1): 9-12.
- [2] Ligon BL. Gnathostomiasis: a review of a previously localized zoonosis now crossing numerous geographical boundaries [J]. Semin Pediatr Infect Dis, 2005, 16(2):137-143.
- [3] 许隆祺, 余森海, 徐淑惠. 中国人体寄生虫分布与危害 [M]. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 121-122.

- [4] 毛玮, 林康明, 黎军, 等. 广西食源性寄生虫种类及流行概况 [J]. 中国食品卫生杂志, 2013, 25(4): 387-390.
- [5] 马安, 干小仙. 颚口线虫病的诊断与治疗 [J]. 中国病原学杂志, 2010; 5(5): 385-388.
- [6] Herman JS, Chiodini PL. Gnathostomiasis, another emerging imported disease [J]. Clin Microbiol Rev, 2009, 22(3): 484-492.
- [7] Nomura Y, Nagakura K, Kagei N, et al. Gnathostomiasis possibly caused by *Gnathostoma malaysiae* [J]. Tokai J Exp Clin Med, 2000, 25(1): 1-6.
- [8] Rojekittikhun W, Chaithasit T, Nuamtanong S, et al. Gnathostoma infection in fish caught for local consumption in Nakhon Nayok province, Thailand 1. prevalence and fish species [J]. Southeast Asian J Trop med Public health, 2004, 35(3): 523-530.
- [9] 李树清, 李雯雯, 陈志飞, 等. 入境黄鳝颚口线虫检疫及虫种鉴定 [J]. 中国寄生虫学和寄生虫病杂志, 2011, 29(5): 358-362.
- [10] Jimenez PJ, Alava JJ. Gnathostoma (Spirurida: Gnathostomatidae) infection in the tigerfish *Hoplias microlepis*: prevalence, correlation with fish size, hosts, and public health implications [J]. Biomedica, 2009, 29(4): 591-603.
- [11] 林秀敏, 陈清泉. 福建颚口线虫研究 I. 闽南猪刚刺颚口线虫病流行病学研究 [J]. 中国人兽共患病杂志, 1994, 10(5): 22-24.
- [12] Leon-Regagnon V, Osorio-Sarabia D, Garcia-Prieto L, et al. New host records of the nematode *Gnathostoma* sp. in Mexico [J]. Parasitol Int, 2005, 54(1): 51-53.
- [13] Vonghachack Y, Dekumyoy P, Yoonuan T, et al. Sero-epidemiological survey of gnathostomiasis in Lao PDR [J]. Parasitol Int, 2010, 59(4): 599-605.
- [14] Diaz Camacho SP, Willms K, de la Cruz Otero Mdel C, et al. Acute outbreak of gnathostomiasis in a fishing community in Sinaloa, Mexico [J]. Parasitol Int, 2003, 52(2): 133-140.
- [15] Chai JY, Han ET, Shin EH, et al. An outbreak of gnathostomiasis among Korean emigrants in Myanmar [J]. Am J Trop Med Hyg, 2003, 69(1): 67-73.
- [16] Jeremiah CJ, Harangozo CS, Fuller AJ. Gnathostomiasis in remote northern Western Australia: the first confirmed cases acquired in Australia [J]. Med J Aust, 2011, 195(1): 42-44.
- [17] Herman JS, Wall EC, van-Tulleken C, et al. Gnathostomiasis acquired by British tourists in Botswana [J]. Emerg Infect Dis, 2009, 15(4): 594-597.
- [18] Hale DC, Blumberg L, Frean J. Case report: gnathostomiasis in two travelers to Zambia [J]. Am J Trop Med Hyg, 2003, 68(6): 707-709.
- [19] Clement-Rigolet MC, Danis M, Caumes E. Gnathostomiasis, an exotic disease increasingly imported into Western countries [J]. Presse Med, 2004, 33(21): 1527-1532.
- [20] 吴惠芳, 张鸿满. 颚口线虫病研究进展 [J]. 应用预防医学, 2009, 15(6): 380-383.
- [21] Katchanov J, Sawanyawisuth K, Chotmonkoi V, et al. Neurognathostomiasis, a neglected parasitosis of the central nervous system [J]. Emerg Infect Dis, 2011, 17(7): 1174-1180.
- [22] Magana M, Messina M, Bustamante F, et al. Gnathostomiasis: clinico-pathologic study [J]. Am J Dermatopathol, 2004, 26(2): 91-95.
- [23] 李树清, 李雯雯, 陈志飞, 等. 入境黄鳝颚口线虫检疫及虫种鉴定 [J]. 中国寄生虫学和寄生虫病杂志, 2011, 29(5): 358-362.
- [24] Diaz Camacho SP, Zazueta Ramos M, Ponce Torrecillas E, et al. Clinical manifestations and immunodiagnosis of gnathostomiasis in Culiacan, Mexico [J]. Am J Trop Med Hyg, 1998, 59(6): 908-915.
- [25] Laummaunwai P, Sawanyawisuth K, Intapan PM, et al. Evaluation of human IgG class and subclass antibodies to a 24-kDa antigenic component of *Gnathostoma spinigerum* for serodiagnosis of gnathostomiasis [J]. Parasitol Res, 2007, 101(3): 703-708.
- [26] Anantaphruti MT, Nuamtanong S, Dekumyoy P. Diagnostic values of IgG4 in human gnathostomiasis [J]. Trop Med Int Health, 2005, 10(10): 1013-1021.
- [27] Ishiwata K, Camacho SP, Ogata K, et al. Evaluation of the antigenic similarities of adult-worm extracts from three *Gnathostoma* species, using sera from Mexican and Japanese patients with *Gnathostoma* infections [J]. Ann Trop Med Parasitol, 2003, 97(6): 629-637.
- [28] Janwan P, Intapan PM, Yamasaki H, et al. Application of Recombinant *Gnathostoma spinigerum* Matrix Metalloproteinase-Like Protein for Serodiagnosis of Human Gnathostomiasis by Immunoblotting [J]. Am J Trop Med Hyg, 2013, 89(1): 63-67.
- [29] Cui J, Wang Y, Wang ZQ. Cutaneous gnathostomiasis with recurrent migratory nodule and persistent eosinophilia: a case report from China [J]. Korean J Parasitol, 2013, 51(4): 467-470.
- [30] Mukherjee A, Ahmed NH, Samantaray JC, et al. A rare case of cutaneous larva migrans due to *Gnathostoma* sp [J]. Indian J Med Microbiol, 2012, 30(3): 356-358.
- [31] Bussaratid V, Desakorn V, Krudsood S, et al. Efficacy of ivermectin treatment of cutaneous gnathostomiasis evaluated by placebo-controlled trial [J]. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2006, 37(3): 433-440.
- [32] Strady C, Dekumyoy P, Clement-Rigolet M, et al. Long-term follow-up of imported gnathostomiasis shows frequent treatment failure [J]. Am J Trop Med Hyg, 2009, 80(1): 33-35.
- [33] Nontasut P, Bussaratid V, Chullawichit S, et al. Comparison of ivermectin and albendazole treatment for gnathostomiasis [J]. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2000, 31(2): 374-377.
- [34] Kraivichian K, Nuchprayoon S, Siitchalemechai P, et al. Treatment of cutaneous gnathostomiasis with ivermectin [J]. Am J Trop Med Hyg, 2004, 71(5): 623-628.
- [35] Nontasut P, Claesson BA, Dekumyoy P, et al. Double-dose ivermectin vs albendazole for the treatment of gnathostomiasis [J]. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2005, 36(3): 650-652.
- [36] Laga AC, Lezcano C, Ramos C, et al. Cutaneous gnathostomiasis: report of 6 cases with emphasis on histopathological demonstration of the larva [J]. J Am Acad Dermatol, 2013, 68(2): 301-305.

收稿日期: 2014-06-22 编辑: 崔宜庆