

文章编号: 1674-7054(2023)01-0060-11



广州管圆线虫免疫调控机制及诊断技术研究进展

许靖云^{1,2}, 周宇晨^{1,2}, 黄 硕^{1,2}, 韩 谦^{1,2}

(1. 海南大学 生命科学学院病媒生物学实验室, 海口 570228; 2. 海南大学 大健康研究院, 海口 570228)

摘要: 对广州管圆线虫的病原生物学、流行病学、发病机理、免疫机制及诊断技术的研究进展进行了概述。广州管圆线虫(*Angiostrongylus cantonensis*, *A. cantonensis*)是一种食源性人兽共患寄生虫,在热带及亚热带地区的许多国家引起重大的公共卫生问题。人作为其非适宜宿主,通过摄入感染性幼虫污染的食物而发生感染,引起嗜酸性粒细胞增多性脑膜炎(eosinophilic meningitis, EM)。广州管圆线虫病的范围正在不断扩大,以前认为无*A. cantonensis*的地区也出现了感染病例。我国广州管圆线虫病流行情况显示我国广州管圆线虫病相对罕见,但2022年最新流行病学数据显示广州管圆线虫中间宿主的感染率相对较高。通常根据食用软体动物史、临床特征及实验室检查做出推定诊断。目前已开发出多种针对广州管圆线虫病的血清学检测方法,但许多诊断方法的灵敏度及特异性仍有待提高。增加对广州管圆线虫病的认识将有助于快速诊断并改善临床结果。

关键词: 广州管圆线虫; 免疫调控; 广州管圆线虫病; 免疫学诊断; 流行

中图分类号: R 181 **文献标志码:** A

引用格式: 许靖云,周宇晨,黄硕,等. 广州管圆线虫免疫调控机制及诊断技术研究进展[J]. 热带生物学报, 2023, 14(1): 60-70. DOI: 10.15886/j.cnki.rdsxb.2023.01.001

广州管圆线虫(*Angiostrongylus cantonensis*)是一种人兽共患食源性寄生虫病——广州管圆线虫病(*Angiostrongyliasis cantonensis*)的病原,隶属于线虫目,后圆线虫科,后圆线虫亚科,管圆线虫属^[1],广泛分布于热带及亚热带地区,引起重大的公共卫生问题^[1-2]。由于其适宜在25~30℃的潮湿环境中发育,因此在我国主要分布于浙江、福建、江西、湖南、海南、云南、广西和广东等地^[2]。*A. cantonensis*生活史较复杂,鼠类是*A. cantonensis*的终末宿主,中间宿主包括陆生和水生软体动物。保虫宿主可以是淡水鱼、虾、蟹、蟾蜍、青蛙,也可以是包括人、猫、犬在内的几十种哺乳动物^[3-5]。人作为其非适宜宿主,主要通过摄入感染性幼虫污染的食物而发生感染,引起嗜酸性粒细胞增多性脑膜炎(eosinophilic meningitis, EM)。广州管圆线虫病相对罕见,但随着人们生活方式与饮食习

惯的改变,广州管圆线虫病患者越来越多,如今世界累计报告病例已超过3000例。世界卫生组织(WHO)已将广州管圆线虫病列为21世纪新出现的全球威胁性传染病之一。在医疗上通常根据食用软体动物史、临床特征及实验室检查做出推定诊断,但目前已开发出的针对广州管圆线虫病的血清学检测的多种诊断方法的灵敏度及特异性仍有待提高。增加对广州管圆线虫病的认识将有助于快速诊断并改善临床结果,为此,笔者重点对广州管圆线虫的病原生物学、流行病学、发病机理、免疫机制及诊断技术的研究进展进行了概述。

1 生物学形态

1.1 卵 *A. cantonensis*虫卵卵壳较薄、无色透明、形状不一,多为椭圆形,且新鲜的虫卵多处于单细胞期,因此常难以检获^[6]。Uga S等人^[7]证实

收稿日期: 2022-11-18

修回日期: 2022-12-08

基金项目: 国家自然科学基金区域创新发展联合基金(U22A20363)

第一作者: 许靖云(1993-),女,副教授,博士,研究方向: 寄生虫免疫调控机制. E-mail: jingyunxu@hainanu.edu.cn

通信作者: 韩谦(1963-),男,博士,教授,研究方向: 热带动物医学与病媒生物学. E-mail: qianhan@hainanu.edu.cn

超过 50% 的 *A. cantonensis* 虫卵在 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度条件下存活, 且随着温度下降, 虫卵的存活率显著降低, 在 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时存活率低于 10%。

1.2 幼虫 *A. cantonensis* 幼虫可分为 5 期, 第 I 期幼虫: 体表无色透明; 尾端细尖, 近尾端背侧有一明显刀切样凹陷。第 II 期幼虫: 体表具鞘; 体内尤其是食管与肠管交界处含有大量折光颗粒^[8]。第 III 期幼虫: 虫体明显膨大增粗, 呈细杆状; 体表由外层鞘膜和内层皮层组织构成; 头部顶端圆钝, 尾部尖, 聚集实质细胞。第 IV 期幼虫: 虫体雌雄区分明显, 长度约为 III 期幼虫的 2 倍; 雄虫尾部膨大, 出现交合刺和交合刺囊; 雌虫前端可见双管形子宫, 阴道和肛孔位于虫体末端。第 V 期幼虫: 虫体体积较 IV 期增大; 雄虫已形成交合伞; 雌虫卵巢膨大, 阴门明显。张超威等^[9]发现中间宿主福寿螺体内的部分 III 期幼虫已褪去鞘膜, 仅腹部留有痕迹, 但仍有部分 III 期幼虫在继续脱鞘发育, 其特征为尾部末端有一段短小纤细圆柱体。另有少数虫体体内已出现 IV 期幼虫才有的亚腹腺和双管子宫结构, 但其是否能在中间宿主体内继续发育至 IV 期幼虫仍有待探索。

1.3 成虫 *A. cantonensis* 成虫呈两端略细的线状, 角皮透明、光滑, 体表有清晰可见的微细环状横纹。雄虫尾部略向腹部弯曲, 多呈“肾”形, 有一个对称的交合伞; 雌虫通常比雄虫大, 尾部多呈斜锥型, 体内子宫与肠管相互缠绕, 在显微镜下可以清晰看到红(或黑褐)白相间的结构^[10]。

2 生活史

A. cantonensis 生活史较复杂, 可以在保虫宿主、中间宿主和终末宿主体内移行或发育。保虫宿主可以是淡水鱼、虾、蟹、蟾蜍、青蛙, 也可以是包括人、猫、犬在内的几十种哺乳动物^[3-5]。中间宿主多为软体动物, 如螺类(福寿螺、皱疤坚螺、中国圆田螺、褐云玛瑙螺、东风螺、明线瓶螺、铜锈环棱螺等)、蛞蝓类(足襞蛞蝓、双线嗜粘液蛞蝓等)和蜗牛类(同型巴蜗牛、短梨巴蜗牛等)^[3]。终末宿主为啮齿动物, 如褐家鼠、黑家鼠、黄胸鼠和黑线姬鼠等鼠类。*A. cantonensis* 成虫在终末宿主的肺动脉内雌雄交配产卵, 虫卵孵化后, I 期幼虫穿破肺毛细血管进入肺泡, 延支气管上行至咽喉, 并随着呼吸道分泌物进入消化道, 最后随粪便排

出体外。I 期幼虫进入中间宿主体内后可移行至肺、肝脏、肌肉等处寄生; 幼虫经 2 次蜕皮发育为 III 期幼虫。终末宿主吞食含有 III 期幼虫的中间宿主或被 III 期幼虫污染的蔬菜或水源时而发生感染^[11-12]。另一方面, 保虫宿主同样会因为误食了感染性 III 期幼虫而发生感染。在保虫宿主体内, 虫体虽然可以继续发育为 IV 期、V 期幼虫或童虫, 但不能发育为性成熟的成虫^[13]。杨发柱等^[5]发现, 犬和猫作为保虫宿主经口感染 III 期幼虫后未出现异常表现, 体内也检测不到虫体; 而猫经皮下注射 III 期幼虫后虽可导致感染, 但只有在表现出明显症状时, 才能在脑及脊髓中检测到幼虫, 症状消失之后, 亦检测不到虫体, 因此, 猫可以成为研究广州管圆线虫病治疗方案及机体清除 *A. cantonensis* 机制的动物模型。

3 广州管圆线虫病的流行、发病特点及防控策略

3.1 我国广州管圆线虫病流行情况 1984—1996 年我国广州管圆线虫病确诊病例仅有 4 例, 之后十余年, 在浙江、福建、江西、北京、辽宁、云南、湖南、广东、广西、海南和台湾等地区均出现过因生食、半生食福寿螺导致的广州管圆线虫病暴发流行^[14-19]。2010—2012 年流行病学调查^[20]证实海南全省各地居民普遍存在 *A. cantonensis* 感染情况, 血清学检测平均阳性率达 20.04%, 个别县高达 49.45%。截至 2017 年, 全国各地累计报道病例高达 521 例^[21], 其中广西和福建的感染率最高, 其次是云南。

人主要通过生食或半生食 *A. cantonensis* 的中间宿主而发生感染, 因此对中间宿主感染率及流行情况进行调查具有重要的意义。2008 年对广东省深圳西南部褐云玛瑙螺体内 *A. cantonensis* 感染率进行调查, 数据显示其阳性感染率高达 31%, 同时, 检出阳性螺的区域内 *A. cantonensis* 终末宿主褐家鼠和黄胸鼠也存在感染现象, 感染率平均为 12%^[22]。2009 年对浙江省 *A. cantonensis* 的不同中间宿主的感染情况进行调查, 调查数据显示温州市福寿螺感染率达到 69.4%^[23], 丽水市蛞蝓感染率更是高达 80.65%^[24]。2012 年在福建省福州、厦门的菜市场和餐饮店销售的福寿螺和铜锈环棱螺中^[25] 以及 2015 年在龙海市居民居住环境中采集

的褐云玛瑙螺中均检出 *A. cantonensis* 幼虫^[26]。2021年,郑丹等^[27]对流行病学调查结果显示,在福建省多市县的农贸市场、超市、早市以及路边摊上未发现福寿螺和褐云玛瑙螺售卖,这可能是政府宣传教育及加大管理力度的结果,但在野外及居民居住环境中采集的福寿螺和褐云玛瑙螺中仍存在 *A. cantonensis* 感染。2022年最新流行病学数据显示,广州市不同地区城市公园中的不同种类中间宿主的感染率存在明显差异,其中,褐云玛瑙螺和蛞蝓的感染率较高,分别为 16.5% 和 14.9%^[28]。

除上述重要疫源地以外,2020年3月首次在四川省自贡市贡井区确认 2 例 *A. cantonensis* 本地感染病例,且这 2 名患者均有生食淡水螺史。在患者食用淡水螺的水田周围采集福寿螺,螺体感染率为 10.69%^[29]。在患者家周围菜地、房屋前后和鱼塘边捕捉到的双线嗜粘液蛞蝓体内也检测到了 *A. cantonensis* III 期幼虫^[30]。随着经济的发展,不同地区人们的饮食习惯日益融合,因此,除了加强重要疫源地调查外,还应掌握全国各省市螺类分布情况以及螺类和鼠类 *A. cantonensis* 感染情况。

3.2 广州管圆线虫病发病特点 广州管圆线虫病潜伏期一般为 3~30 d,少数患者当天即可发病,出现恶心、腹痛、腹泻和呕吐等非特异性症状和体征,小部分患者会出现斑丘疹或荨麻疹等皮肤性症状。早期症状持续数日后便可自行消散,随后出现持续数天至数周的无症状期。在病程后期,患者会产生以发热、头痛、颈部僵直为主要临床表现的嗜酸性粒细胞增多性脑膜炎(eosinophilic meningitis, EM)^[31]。严重者还会出现面部、肢体麻痹、单侧视力下降、失明、昏迷,甚至死亡^[32]。

由于寄生虫感染数量及寄生部位的不同,广州管圆线病患者体内的病变通常是多灶性的^[33]。例如,遭受免疫系统攻击的移行期幼虫的遗骸很可能在中枢神经系统中持续存在数月至数年,诱导周围组织出现慢性炎症反应,同时,胶质细胞的增生会导致永久性疤痕组织沉积。另一方面,逃避宿主免疫系统攻击的幼虫会通过脑静脉和脊髓静脉离开中枢神经系统,到达肺部。当大量幼虫在肺动脉中寄生时,会导致患者出现严重的肺部疾病^[34]。因此,尽管进行了及时的诊断和治疗,感染 *A. cantonensis* 也会使许多患者出现长期甚至是永久性的后遗症。

3.3 广州管圆线虫病的防治策略

3.3.1 治疗 迄今为止,针对广州管圆线虫病的治疗主要采用对症和支持疗法。苯并咪唑类药物(阿苯达唑、甲苯达唑、噻苯达唑和芬苯达唑)、伊维菌素和左旋咪唑已被广泛用于治疗广州管圆线虫病。Jacob 等^[35]通过体外研究分析多种驱虫药对 *A. cantonensis* III 期幼虫的药效,结果表明阿苯达唑和伊维菌素/莫西菌素可用于广州管圆线虫病的治疗,而双羟萘酸噻嘧啶则可作为预防广州管圆线虫病的候选药物。Jhan 等^[36]发现阿苯达唑和地塞米松等药物联合治疗 EM 的效果更佳。Lin 等^[37]研究发现生姜的部分成分也可用于抗 *A. cantonensis* 感染,但受病情严重程度、治疗方案、治疗时机、年龄体质等多因素的影响,治疗效果及治疗周期会存在些许个体差异。

3.3.2 预防措施 (1)改变饮食习惯。*A. cantonensis* 主要感染途径是经口感染,所以要注意饮食卫生,改变生食或者半生食食物的习惯,特别是醉蟹、醉虾及爆炒田螺等。(2)淡水螺类和鼠类分别是 *A. cantonensis* 主要中间宿主和终末宿主,应加强鱼塘、稻田、居住地垃圾堆等周围环境的清理整治,切断该病原体的传播途径。

4 *A. cantonensis* 与宿主免疫系统的互作机制

A. cantonensis 感染是引起嗜酸性粒细胞增多性脑膜炎(EM)的典型原因,可导致中枢神经系统严重损伤。寄生虫和宿主因素都有助于 EM 的发生,但相关的免疫-炎症发病机制仍不明确。

4.1 *A. cantonensis* 感染对 T 细胞分化的影响 *A. cantonensis* 感染的免疫应答与宿主的自我保护和线虫的发病机制密切相关。T 细胞和 B 细胞免疫在抵抗感染中起着至关重要的作用。*A. cantonensis* 感染导致小鼠免疫功能明显减弱,表现为进行性脾、胸腺萎缩,且这种萎缩与脾细胞增殖减少及凋亡增加而导致细胞总数减少有关,其中 T 细胞亚群结构也会发生改变,如 CD4⁺T/CD8⁺T 细胞比值和 B/T 细胞比值降低,CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg、CD8⁺CD28⁻T 和 CD38⁺T 淋巴细胞比例增加^[38]。但 Chen 等^[39]则认为脾脏和胸腺细胞的急剧减少不是由于细胞凋亡,而是由于 B 细胞生成的停止和胸腺细胞发育的受损而引起的。

Lee 等^[40]发现 C57BL/6 小鼠感染 *A. cantonensis* 后, 外周血中 CD4⁺ T 和 CD8⁺ T 细胞的百分比显著增加, 且 T 细胞耗竭小鼠体内的虫荷数明显多于未耗竭小鼠, 将感染小鼠体内 CD4⁺ T 细胞过继转移至同系感染小鼠可以介导保护作用, 但过继转移 CD8⁺ T 细胞群则无保护作用。Aoki 等^[41]的研究结果同样证实, 抗 CD4 抗体处理会增加感染 *A. cantonensis* 的 BALB/c 小鼠的发病率, 而抗 CD8 处理则不会提高其发病率。Liu 等^[42]通过流式细胞术检测感染 *A. cantonensis* 小鼠脾细胞中 T 细胞亚型分化情况, 实验结果表明, 感染小鼠脾细胞中 CD4⁺ 和 CD4⁺IL-4⁺ T 细胞百分率明显增加, 而 CD4⁺IL-17⁺ 和 CD4⁺IFN- γ ⁺ T 细胞的百分率则显著降低; 此外, 感染组小鼠脾细胞培养上清中白细胞介素 (Interleukin, IL)-4 浓度明显升高, 但 IL-17 显著降低; 说明 *A. cantonensis* 感染诱导小鼠体内 CD4⁺ T 细胞向 Th2 表型分化, 而 Th17 细胞分化受到抑制; 由于 Th2 细胞主要发挥抑制免疫反应的作用, Th17 细胞参与介导炎症反应的发生与发展, 所以推测 *A. cantonensis* 可能通过诱导 Th2 细胞为主的 T 细胞应答, 从而有利于其在宿主体内的长期存活。

A. cantonensis 感染宿主的发病率和死亡率存在种系依赖性差异, 那么不同种系之间的免疫应答机制是否同样存在差异呢? 刘珍等^[43]检测了 *A. cantonensis* 感染对大鼠胸腺及脾脏中 T 细胞各亚群的影响, 结果发现大鼠胸腺中 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺CD8⁺ 和 CD4⁺CD8⁺T 细胞比例和数量在感染 21 d 后与对照组相比无显著性差异, 而脾脏中 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值显著增加, 且大鼠胸腺、脾脏及脑组织中单个核细胞各亚群变化同样不明显。胸腺作为中枢神经系统, 是 T 细胞发育分化的场所, 在感染后期, 胸腺中 T 细胞各亚群无显著变化, 说明此时大鼠体内的炎症反应已经得到缓解, 无需更多的免疫细胞发挥调控作用, 同时, 脑组织中单个核细胞变化不明显也进一步证实脑组织中炎症反应得到缓解, 而脾脏中 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比例增高, 说明 CD4⁺ T 细胞主要发挥清除和控制感染的作用。简而言之, 在大鼠体内 CD4⁺ T 细胞通过清除和控制感染可使脑部炎症反应在感染后期逐渐得到缓解, 这与以小鼠为研究对象获得的实验结果相一致。

4.2 *A. cantonensis* 感染对嗜酸性粒细胞功能的影响 当机体发生感染时, 活化的嗜酸性粒细胞 (eosinophil, EOS) 可迁移至外周血中, 随后被募集到组织中并分泌高水平细胞因子、趋化因子、脂质调节物和细胞毒性颗粒蛋白等, 从而迅速引发并维持局部炎症反应^[44]。研究结果表明, 在 *A. cantonensis* 感染过程中, 一方面 EOS 能通过分泌颗粒对 *A. cantonensis* 幼虫发挥杀灭作用; 另一方面其释放的 EOS 阳离子蛋白 (eosinophil cationic protein, ECP) 和 EOS 蛋白 X (eosinophil protein X) 也会造成神经系统损伤^[45-46]。EOS (以及其他免疫细胞, 如 T 细胞) 也被证明可以产生、储存和释放神经营养因子, 如脑源性神经营养因子 (BDNF)^[47,48]。有研究结果表明, 在中枢神经系统中局部产生的 BDNF 可以减轻炎症依赖的神经元损伤^[49]。

4.3 *A. cantonensis* 感染对胶质细胞的影响 在中枢神经系统病变中常观察到小胶质细胞和星形胶质细胞的激活, 以及各种炎症反应信号通路的活化^[50]。小胶质细胞正常情况下处于静息状态, 当小胶质细胞被激活后可发挥“双刃剑”作用, 一方面活化的小胶质细胞可通过分泌细胞因子和神经生长因子促进神经组织修复; 另一方面小胶质细胞又可通过释放细胞毒素、炎症介质及细胞因子加重脑组织损伤^[51], 活化的小胶质细胞可以产生 IL-4、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 等促炎因子, 高水平表达诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS), 释放活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和一氧化氮 (NO) 等毒性介质也具有杀死寄生虫作用^[52]。Wei 等^[53]发现在 *A. cantonensis* 感染过程中, 胶质细胞的激活以及神经毒性炎性因子的释放破坏了神经系统生理平衡, 导致中枢神经损伤。因此, 小胶质细胞活化与 *A. cantonensis* 感染后 EOS 浸润所引起的脑炎和脑膜脑炎具有一定相关性。

4.4 *A. cantonensis* 感染对细胞因子表达的影响 Sugaya 等^[54]发现小鼠的脑脊液、血清和脾细胞或颈淋巴细胞培养上清液中 IL-5 和 IL-4 的产生水平显著增加, 这说明全身和局部 Th2 细胞因子反应, 特别是涉及 IL-5 的反应, 在 *A. cantonensis* 感染的小鼠中占主导作用。IL-5 在 *A. cantonensis* 感染小鼠的 EOS 反应中同样是必不可少的^[55]。通过检测 30 例嗜酸性粒细胞性脑膜炎伴广州管圆线

虫病(EOMA)患者脑脊液中细胞因子的表达情况,同样证实在 EOMA 患者脑脊液中局部 Th2 细胞因子应答占据主导地位,同时,IL-5、IL-10 和 TNF- α 产生水平与 EOS 浸润水平相关。因此,脑脊液中 Th1/Th2 细胞因子的测定对寄生虫相关脑膜炎的诊断也具有一定的潜力^[56-57]。

Chuang 等^[58]研究发现,在 ST2 单抗治疗 *A. cantonensis* 感染小鼠后,血清中 IL-5 水平明显降低,嗜酸性粒细胞在脑膜的浸润也明显减少,因此推测 IL-33/ST2 轴可能在广州管圆线虫病的发病机制中起着至关重要的作用。Peng 和 Du 等^[59-60]也通过一系列实验证实,在 *A. cantonensis* 感染过程中,大脑中的 IL-33 和 ST2L mRNA 转录水平显著上调,同时,IL-33 诱导脾细胞和大脑单个核细胞产生 IL-5 和 IL-13。此外,给予 *A. cantonensis* 感染小鼠 IL-33 后,ST2L 的表达和细胞因子的产生均有所增强。因此,大脑中产生的 IL-33 可能在 *A. cantonensis* 诱导的 EM 中发挥炎症介质的作用。

4.5 *A. cantonensis* 感染对趋化因子表达的影响 伴随着 *A. cantonensis* 的感染,宿主免疫应答会同时启动趋化因子和趋化因子受体来阻止寄生虫的入侵、移行等行动。幼虫在感染后第 2 天即迁移到宿主脑组织,随着感染时间的延长,在幼虫刺激下神经元和星形胶质细胞释放趋化因子。Li 等^[61]发现 Cys-Cys(CC)型趋化因子 CCL2、CCL8、CCL1、CCL24、CCL11、CCL7、CCL12、CCL5 在感染晚期显著升高;同时,脑脊液中 EOS 增加趋势与趋化因子水平变化趋势基本相关,因此说明趋化因子在招募 EOS 的过程中发挥重要作用。

Ym1 作为一种嗜酸性趋化因子,对 T 淋巴细胞和骨髓细胞同样具有趋化活性。有报道称,在寄生虫感染过程中,Ym1 是由活化的巨噬细胞合成和分泌的^[62]。在大脑中,小胶质细胞是交替激活的巨噬细胞源性细胞,是参与中枢神经系统炎症的关键免疫细胞。Zhao 等^[63]的研究结果表明,Ym1 在感染 *A. cantonensis* 的小鼠的大脑和脑脊液中随着炎症的发生而大量表达,且 Ym1 比 IL-5 和 IL-13 的变化更明显。通过抗体定位实验也证实 Ym1 由大脑小胶质细胞合成并分泌。因此,Ym1 可能作为一种替代的潜在病理标记物。

Chang 等^[64]发现 *A. cantonensis* 感染小鼠脑脊

液中嗜酸性粒细胞活化趋化因子(eotaxin)和巨噬细胞炎症蛋白(MIP)-1 α 同样具有 EOS 趋化活性,且 eotaxin 的释放具有时间依赖性和蠕虫负荷依赖性^[65]。Intapan 等^[66]通过检测 30 例患者的脑脊液中 eotaxin 和 eotaxin-2 的浓度,进一步证实脑脊液中 eotaxin-2 水平与嗜酸性粒细胞增多相关。这些结果提示患者 EOS 聚集到大脑和脊髓可能与 eotaxin-2 水平升高有关。

4.6 *A. cantonensis* 的排泄-分泌产物具有发挥免疫调控的作用 寄生虫的排泄-分泌产物(ESP)作为生物活性分子可直接与宿主的免疫系统相互作用。*A. cantonensis* IV 期幼虫的 ESP 具有诱导巨噬细胞选择性激活的能力^[67]。V 期幼虫的 ESP 可以通过激活 NF- κ B 和 Shh 信号通路刺激星形胶质细胞活化和细胞因子生成^[68]。同时,V 期幼虫的 ESP 还可以通过激活抗氧化剂导致氧化应激水平的降低,进而激活星形胶质细胞内 Shh 信号通路,发挥抗凋亡作用。Shh(sonic hedgehog, 音猬因子)信号通路主要在发育过程中发挥控制神经祖细胞、神经元和神经胶质细胞的形成的作用^[69]。对于 EOS 而言,*A. cantonensis* 成虫的 ESP 不显示出趋化活性,而其体蛋白则具有一定的趋化活性,且呈蛋白浓度依赖性。Wang 等^[70]进一步通过 ELISA 检测发现,体蛋白中半乳糖凝集素-9 样(galectin-9-like)蛋白在趋化 EOS 方面发挥重要作用。在中枢神经系统中,壳多糖酶 3 样蛋白 3(chitinase 3-like protein 3, CHI3L3)具有诱导少突胶质细胞形成髓鞘的能力。Wan 等^[71]研究发现,*A. cantonensis* 可溶性抗原可以通过增强 IL-13 与 CHI3L3 之间的正反馈环路诱导 EM 的发生与发展。但无论是 ESP 还是体蛋白都是多种蛋白组成的混合物,其成分复杂,下一步的研究重点应放在分析其中某一具体的抗原成分在 *A. cantonensis* 与宿主免疫互作的过程中所发挥的关键作用。Sun 等^[72]研究发现在 IV 期幼虫和成虫体内高表达的半乳糖凝集素-1(Galectin-1, Gal-1)可以通过减少脂肪沉积,对氧化应激引起的损伤发挥防御作用,这可能提示了 *A. cantonensis* 在人类中枢神经系统 EOS 的免疫攻击下存活的机制。另外,Gal-1 可通过与膜联蛋白(Annexin)A2 结合,激活 JNK 下游凋亡信号通路诱导巨噬细胞凋亡^[73]。因此,Gal-1 可能在 *A. cantonensis* 免疫逃避机制中扮演重要角色。

4.7 miRNA 参与 *A. cantonensis* 感染期间宿主的免疫反应 越来越多的证据支持 miRNA 在 *A. cantonensis* 感染引起的 EOS 增多性脑炎和脑膜脑炎发生与发展过程中发挥重要的调节作用。研究结果显示,在被 *A. cantonensis* 感染后的不同时长中小鼠脑内 miRNA 表达存在明显差异,大多数差异表达的 miRNAs 参与了免疫反应,特别是 EOS 分化的调节,且随着感染时间的延长而发生动态变化^[74]。另一方面,不同发育阶段的 *A. cantonensis* 本身 miRNA 表达亦存在较大差异^[75]。

综上所述, *A. cantonensis* 与宿主之间的免疫互作机制需要固有免疫细胞、外周免疫细胞以及细胞因子和趋化因子等共同参与,因此,免疫细胞及相关因子的炎症调节机制与 miRNA 的转录调节机制在 *A. cantonensis* 的研究中有着重要的地位。

5 广州管圆线虫病诊断技术

广州管圆线虫病的诊断首先需要考虑近期流行病学资料,如患者近 2 个月是否有意或无意地摄入螺类(中间宿主)、食用未煮熟、未洗过或洗得不充分的受污染的蔬菜水果^[76],然后结合临床表现(有无发热、头痛等神经系统症状)及实验室辅助检查(如脑脊液检查、血清抗体检查等)进一步确定。目前还没有明确作为首选的诊断方法,且由于广州管圆线虫病临床症状与其他多种疾病症状相似,缺乏明显的典型性,导致该病往往不能及时确诊,容易出现误诊和漏诊现象。

5.1 实验室检查 早年广州管圆线虫病的诊断,主要依赖于病原学检查,只有在脑脊液等标本中检测到虫体才能作为确诊依据。但 *A. cantonensis* 幼虫侵入人体的中枢神经系统后,绝大部分幼虫不再继续发育而停留在脑部,或被宿主免疫系统及药物及时清除,因此患者脑脊液中幼虫的检出率极低。但 *A. cantonensis* 的感染会导致患者脑脊液中蛋白含量升高,其外观表现为浑浊或乳白样状态。磁共振影像学特征显示,五分之四的患者脑实质病变呈弥漫性或散在分布,少数患者出现脑室扩大的现象^[77]。同时,血常规检测结果显示白细胞及嗜酸性粒细胞数量会随患者病程延长而逐渐升高^[78]。

5.2 免疫学诊断 尽管早期使用的酶联免疫吸附试验(ELISA)、间接血凝试验(IHA)、间接免疫

荧光抗体试验(IFAT)、反免疫电泳(CIE)等方法进行检测并未得到预期的效果,但随着技术的发展和改进,免疫学诊断方法因简单、廉价和快速的特点而被认为是目前最适当的诊断方法。

5.2.1 抗体检测 在过去的几十年里,主要利用 *A. cantonensis* 成虫粗提抗原或部分纯化抗原、脑期幼虫的排泄-分泌产物等进行免疫学检测^[79]。Maleewong 等^[80]对 *A. cantonensis* 雌虫体蛋白提取物(adult female worm somatic extract, FSE)的抗原成分进行了检测,并通过免疫印迹分析广州管圆线虫病患者血清及脑脊液对 FSE 的反应性,结果发现 29 kDa 抗原带可作为可靠的诊断指标。

Eamsobhana 等^[81-83]通过电洗脱方法从 *A. cantonensis* 成虫体蛋白粗提物中得到了高纯度的 31kDa 糖蛋白,并利用 dot-blot ELISA 检测方法对广州管圆线虫病患者血清样本进行检测,检测结果表明,该诊断方法灵敏度和特异性均高达 100%。2018 年, Eamsobhana 等^[84]开发了一种快速横向流动免疫层析法(AcQuickDx 试验)来检测人血清中的抗 *A. cantonensis* 抗体,该方法具有检测速度快,灵敏度和特异性高等特点。最近, Eamsobhana 等^[85]又新建立一种双夹心斑点免疫金渗滤法(sandwich dot-immunogold filtration assay, DIGFA),该方法能够在临床样本中快速定性检测 *A. cantonensis* 特异性 31 kDa 抗原。

除上述检测方法之外,免疫印迹也是一种常用的,较为简单的免疫学检测方法。Vitta 等^[86]建立的 81 kDa 重组蛋白免疫印迹检测方法的特异性及灵敏度均大于 90%,但与多种寄生虫病患者血清存在交叉反应。16 kDa 重组蛋白免疫印记诊断方法的特异性高达 100%^[87],更为重要的是,16 kDa 重组蛋白免疫印记诊断方法与感染了棘颚口线虫(*Gnathostoma spinigerum*)和猪囊尾蚴(*Cysticercus cellulosae*)的患者血清中的抗体无交叉反应,这两种感染在临床上表现出类似于广州管圆线虫病的神经症状;这些数据表明,16 kDa 重组蛋白是一种具有高潜力的广州管圆线虫病血清诊断候选抗原。

由于 *A. cantonensis* 幼虫可以寄生于脑室,因此,血清抗体浓度可能保持在很低的水平,从而影响了血清学诊断的准确性。Chye 等^[88]用特异性单克隆抗体通过免疫亲和层析法纯化了来自 *A.*

cantonensis V 期幼虫 (AcL5) 的抗原, SDS-PAGE 分析显示纯化的抗原为 204 kDa 的单条带, 将纯化的抗原作为包被抗原建立 ELISA 检测方法, 与其他几种寄生虫诱导的抗体无交叉反应; 同时, 使用该 ELISA 方法检测血清和脑脊液标本时, 血清中抗体水平略高于脑脊液中抗体水平, 因此该方法检测血清抗体的可靠性略高于检测脑脊液标本抗体的可靠性。

5.2.2 抗原检测 感染后抗体延迟出现及治愈后抗体持续存在等情况限制了血清抗体检测诊断的可靠性。抗体检测的另一种替代方法是抗原检测。抗原检测证明宿主中存在虫体, 同时, 也可更迅速地确认急性或活动性感染。将 *A. cantonensis* 特异性单克隆抗体 (AW-3C2) 作为夹心 ELISA 捕获试剂, 检测广州管圆线虫病患者的血清中特异性循环抗原, 其特异性为 100%, 但敏感性仅为 50%^[89]。在广州管圆线虫病患者的血清和脑脊液中, 使用双单克隆抗体 (AcJ1 和 AcJ20) 进行检测, 其特异性为 100%^[90]。Chye 等^[91] 使用 AcJ1 单抗作为捕获抗体, 通过免疫 PCR (Immuno-PCR, Im-PCR) 检测广州管圆线虫病患者的血清中循环的 204 kDa 抗原, 检测特异性为 100%。同时, Im-PCR 方法对已知感染 *A. cantonensis* 的患者的脑脊液标本的检测灵敏度为 100%, 对仅表现出临床症状的患者的脑脊液标本的检测灵敏度为 96.7%。Liang 及 Tan 等^[92-93] 利用成虫的 3 个特异性单克隆抗体 (2A2、3F1、4H2) 进行血清学检测, 其阳性检出率为 86.4%。

5.2.3 宏基因二代测序检测 脑脊液收集和患者血清中低抗原浓度带来的诊断挑战促使人们开发更敏感的替代检测方法。近年新兴的宏基因二代测序病原检测方法具有精准、快速、阳性率高、覆盖度广等优势。罗智强等^[94-95] 采用宏基因二代测序技术在患儿外周血和脑脊液中均检测到 *A. cantonensis*, 因此该方法可以无创、快速且精准地诊断广州管圆线虫病。

6 结 语

虽然已经有许多针对 *A. cantonensis* 生物学方面 (包括其生活史方面的试验数据) 的研究资料, 但目前对于该蠕虫与宿主之间的免疫互作机制仍知之甚少, 因此, 阐明 *A. cantonensis* 与宿主之间的互

作机制具有重要的研究意义。同时, 基因组学、蛋白组学、转录组学和生物信息学技术的快速发展也为探究寄生虫-宿主互作模式的研究提供支持。了解 *A. cantonensis* 免疫调控及免疫逃避机制, 不仅可以为患者的早期快速诊断提供依据, 也会为研发抗寄生虫药物, 防治寄生虫感染提供新的策略。

参考文献:

- [1] BARRATT J, CHAN D, SANDARADURA I, et al. *Angiostrongylus cantonensis*: a review of its distribution, molecular biology and clinical significance as a human pathogen [J]. *Parasitology*, 2016, 143(9): 1087-1118.
- [2] 闫琳, 李莹, 杨舒然, 等. 我国南方部分地区螺类感染广州管圆线虫的调查分析 [J]. *中国人兽共患病学报*, 2019, 35(11): 1063-1067.
- [3] 王新彩, 刘润芳. 国内广州管圆线虫的中间宿主和转续宿主研究进展 [J]. *河南科技大学学报 (医学版)*, 2006(4): 311-313.
- [4] 黄达娜, 耿艺介, 张倩, 等. 3 例接触蛙类致广州管圆线虫感染的病例分析 [J]. *热带医学杂志*, 2010, 10(10): 1218-1220.
- [5] 杨发柱, 屠照平, 张莹珍, 等. 广州管圆线虫感染家猫和犬的观察 [J]. *中国人兽共患病杂志*, 1999(6): 94.
- [6] 梁浩昆. 广州管圆线虫卵形态的观察 [J]. *中国人兽共患病杂志*, 1989(2): 30-32+2.
- [7] UGA S, ARAKI K, MATSUMURA T, et al. Studies on the cryopreservation of eggs of *Angiostrongylus cantonensis* [J]. *J Helminthol*, 1983, 57(4): 297-303.
- [8] 刘和香, 张仪, 吕山, 等. 广州管圆线虫生活史的实验室构建与观察 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2009, 4(11): 836-839+886.
- [9] 张超威, 周晓农, 吕山, 等. 福寿螺体内广州管圆线虫 III 期幼虫的形态学观察 [J]. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 2008(3): 203-204+209.
- [10] 李曰进, 许艳, 郝夏颖, 等. 广州管圆线虫病的研究进展 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2022, 17(8): 978-981.
- [11] 廖瑶, 孙希, 吴忠道. 广州管圆线虫感染致病机制的研究进展 [J]. *中国血吸虫病防治杂志*, 2019, 31(1): 98-102.
- [12] CARVALHO M S N, CARVALHO M R, SANTOS J A O, et al. Epidemiological, clinical and laboratory aspects of *Angiostrongylus cantonensis* infection: an integrative review [J]. *Braz J Biol*, 2022, 82: e262109.
- [13] JARVI S, PROCIV P. *Angiostrongylus cantonensis* and neuroangiostrongyliasis angiostrongyliasis (rat lung-worm disease): 2020 [J]. *Parasitology*, 2021, 148(2): 129-132.
- [14] 邓卓晖, 蔡健生, 林荣幸, 等. 广东省首次广州管圆线虫感染局部暴发的流行病学调查 [J]. *华南预防医学*,

- 2007, 33(4): 17.
- [15] 王婧, 郑晓燕, 阴赅宏, 等. 北京 81 例广州管圆线虫病患者临床分析[J]. *中华内科杂志*, 2008, 47(1): 50 – 51.
- [16] 王婧, 郑晓燕, 阴赅宏, 等. 北京某医院 2006 年 141 例广州管圆线虫病患者流行病学分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2008, 29(1): 27.
- [17] 林金祥, 李友松, 朱凯, 等. 长乐市广州管圆线虫集体感染的流行病学研究[J]. *中国寄生虫学和寄生虫病杂志*, 2003, 21(2): 110 – 112.
- [18] 陈绍荣, 吕山, 汪丽波, 等. 云南省大理州首次广州管圆线虫病疫情调查与处置[J]. *寄生虫病与感染性疾病*, 2008, 6(3): 137 – 138.
- [19] 陈凤, 陈绍荣, 李科荣, 等. 大理市 1 起食用螺肉引起的广州管圆线虫病暴发调查[J]. *中国血吸虫病防治杂志*, 2011, 23(6): 687 – 690.
- [20] 童重锦, 胡锡敏, 李雨春, 等. 海南省广州管圆线虫病回顾性调查[J]. *中国热带医学*, 2013, 13(3): 351 – 352+355.
- [21] 邢维媚, 芦亚君. 1968-2017 年我国广州管圆线虫感染及流行因素分析[J]. *疾病预防控制通报*, 2018, 33(6): 38 – 43.
- [22] 马智超, 吴泰顺, 陈兵, 等. 深圳市广州管圆线虫疫源地调查[J]. *中国热带医学*, 2008, 12: 2085 – 2087.
- [23] 张仪, 吕山, 杨坤, 等. 我国广州管圆线虫自然疫源地分布首次调查[J]. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 2009, 27(6): 508 – 512.
- [24] 蓝玉清, 陈燕飞, 柳付明, 等. 广州管圆线虫宿主动物感染情况调查[J]. *浙江预防医学*, 2009, 21(1): 20 – 21.
- [25] 李莉莎, 张榕燕, 郑国斌, 等. 福州、厦门菜场、餐馆淡水螺蛳感染广州管圆线虫调查[C]// 中华医学会全国新发和再发传染病 2012 年学术研讨会论文集. 2012, 93-94.
- [26] 黄明松, 林国华, 程由注, 等. 福建省龙海市褐云玛瑙螺感染广州管圆线虫调查[J]. *热带医学杂志*, 2015, 15(11): 1540 – 1543+1588.
- [27] 郑丹, 林陈鑫, 翁淑琴, 等. 福建省 2021 年螺类广州管圆线虫感染状况调查[J]. *海峡预防医学杂志*, 2022, 28(3): 102 – 104.
- [28] 许聪辉, 张豪, 徐建敏, 等. 广州市城市公园广州管圆线虫中间宿主感染状况调查[J]. *热带医学杂志*, 2022, 22(3): 416 – 419.
- [29] 罗静雯, 田洪春, 李春燕, 等. 四川省首次发现本地感染广州管圆线虫病病例的调查[J]. *预防医学情报杂志*, 2022, 38(5): 635 – 637.
- [30] 吴小红, 罗静雯, 张丽萍, 等. 四川省首次在蛞蝓体内检出广州管圆线虫幼虫的报告[J/OL]. *寄生虫病与感染性疾病*, 2022, 1 – 4.
- [31] LI Z, CHEN X, ZEN X, et al. MicroRNA expression profile in the third- and fourth-stage larvae of *Angiostrongylus cantonensis* [J]. *Parasitol Res*, 2014, 113(5): 1883 – 1896.
- [32] MARTINS Y C, TANOWITZ H B, KAZACOS K R. Central nervous system manifestations of *Angiostrongylus cantonensis* infection[J]. *Acta Trop*, 2015, 141(Pt A): 46-53.
- [33] JHAN K Y, LAI G J, CHANG P K, et al. *Angiostrongylus cantonensis* causes cognitive impairments in heavily infected BALB/c and C57BL/6 mice [J]. *Parasit Vectors*, 2020, 13(1): 405.
- [34] PROCIV P, TURNER M. Neuro angiostrongyliasis: The "Subarachnoid Phase" and Its Implications for Anthelmintic Therapy [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2018, 98(2): 353 – 359.
- [35] JACOB J, TAN G, LANGE I, et al. In vitro efficacy of anthelmintics on *Angiostrongylus cantonensis* L3 larvae [J]. *Parasitology*, 2021, 148(2): 240 – 250.
- [36] JHAN K Y, CHENG C J, CHOU C J, et al. Improvements of cognitive functions in mice heavily infected by *Angiostrongylus cantonensis* after treatment with albendazole, dexamethasone, or co-therapy [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2022, 55(5): 935 – 945.
- [37] LIN R J, CHEN C Y, CHUNG L Y, et al. Larvicidal activities of ginger (*Zingiber officinale*) against *Angiostrongylus cantonensis* [J]. *Acta Trop*, 2010, 115 (1-2): 69 – 76.
- [38] LIU Z, WU Y, FENG Y, et al. Spleen atrophy related immune system changes attributed to infection of *Angiostrongylus cantonensis* in mouse model [J]. *Parasitol Res*, 2017, 116(2): 577 – 587.
- [39] CHEN A L, SUN X, WANG W, et al. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis contributes to the immunosuppression of mice infected with *Angiostrongylus cantonensis* [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 266.
- [40] LEE J D, WANG J J, CHANG J H, et al. Role of T cell subpopulations in mice infected with *Angiostrongylus cantonensis* [J]. *J Helminthol.*, 1996, 70(3): 211 – 214.
- [41] AOKI M, SUGAYA H, ISHIDA K, et al. The role of CD4+ and CD8+ T-cells in host morbidity and innate resistance to *angiostrongylus cantonensis* in the mouse [J]. *Parasitol Res.*, 1998, 84(2): 91 – 99.
- [42] LIU H, LUO X, SHEN E, et al. Alteration of T cell subtypes in spleen and antibodies of serum in mice infected with *Angiostrongylus cantonensis* [J]. *Parasitol Res.*, 2013, 112(3): 1255 – 1260.
- [43] 刘珍, 刘嘉华, 马芷璇, 等. 广州管圆线虫感染对不同宿主免疫系统的影响[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2021, 42(5): 714 – 720.
- [44] SHI H Z. Eosinophils function as antigen-presenting cells [J]. *J Leukoc Biol*, 2004, 76(3): 520 – 527.
- [45] HOGAN S P, ROSENBERG H F, MOQBEL R, et al. Eosinophils: biological properties and role in health and disease [J]. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38(5): 709 – 750.
- [46] NOGA O, ENGLMANN C, HANF G, et al. The produc-

- tion, storage and release of the neurotrophins nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 by human peripheral eosinophils in allergies and non-allergics [J]. *Clin Exp Allergy*, 2003, 33(5): 649 – 654.
- [47] KERSCHENSTEINER M, GALLMEIER E, BEHRENS L, et al. Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation[J]? *J Exp Med*, 1999, 189(5): 865-870.
- [48] WEKERLE H, HOHLFELD R. Beneficial brain autoimmunity[J]? *Brain*, 2010, 133(8): 2182-2184.
- [49] SUGAYA H, ABE T, YOSHIMURA K. Eosinophils in the cerebrospinal fluid of mice infected with *Angiostrongylus cantonensis* are resistant to apoptosis [J]. *Int J Parasitol*, 2001, 31(14): 1649 – 1658.
- [50] 党圆圆, 张洪钿, 徐如祥. 小胶质细胞在中枢神经系统创伤后的双重作用及调控机制[J]. *中华神经创伤外科电子杂志*, 2016, 2(5): 305 – 312.
- [51] GHOSH A, STREIT W J, MINGHETTI L, et al. Microglia in development and disease [J]. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013: 736459.
- [52] NASUHIDEHNAVI A, YAP G S. Microglia and astrocyte responses to neuropathogenic protozoan parasites [J]. *Fac Rev*, 2021, 10: 69.
- [53] WEI J, WU F, HE A, et al. Microglia activation: one of the checkpoints in the CNS inflammation caused by *Angiostrongylus cantonensis* infection in rodent model [J]. *Parasitol Res*, 2015, 114: 3247 – 3254.
- [54] SUGAYA H, AOKI M, ABE T, et al. Cytokine responses in mice infected with *Angiostrongylus cantonensis* [J]. *Parasitol Res*, 1997, 83(1): 10 – 15.
- [55] SASAKI O, SUGAYA H, ISHIDA K, et al. Ablation of eosinophils with anti-IL-5 antibody enhances the survival of intracranial worms of *Angiostrongylus cantonensis* in the mouse [J]. *Parasite Immunol*, 1993, 15(6): 349 – 354.
- [56] INTAPAN P M, KITTIMONGKOLMA S, NIWATTAYAKUL K, et al. Cerebrospinal fluid cytokine responses in human eosinophilic meningitis associated with angiostrongyliasis [J]. *J Neurol Sci*, 2008, 267(1-2): 17 – 21.
- [57] YOSHIDA T, IKUTA K, SUGAYA H, et al. Defective B-1 cell development and impaired immunity against *Angiostrongylus cantonensis* in IL-5R alpha-deficient mice [J]. *Immunity*, 1996, 4(5): 483 – 494.
- [58] CHUANG C C, CHEN C W, HUANG Y T, et al. Anti-ST2 monoclonal antibody inhibits eosinophil infiltration in *Angiostrongylus cantonensis*-infected mice. *J Microbiol Immunol Infect*, 2016, 49(1): 91-96.
- [59] PENG H, SUN R, ZHANG Q, et al. Interleukin 33 mediates type 2 immunity and inflammation in the central nervous system of mice infected with *Angiostrongylus cantonensis* [J]. *J Infect Dis*, 2013, 207(5): 860 – 869.
- [60] DU W Y, CHEN C W, LIN F K, et al. IL-33 mediates the expressions of IL-5 and IL-13 in *Angiostrongylus cantonensis*-infected mice [J]. *Exp Parasitol*, 2013, 135(3): 587 – 594.
- [61] LI S, YANG F, JI P, et al. Eosinophil chemotactic chemokine profilings of the brain from permissive and non-permissive hosts infected with *Angiostrongylus cantonensis* [J]. *Parasitol Res*, 2014, 113(2): 517 – 525.
- [62] CHANG N C, HUNG S I, HWA K Y, et al. A macrophage protein, Ym1, transiently expressed during inflammation is a novel mammalian lectin. *J Biol Chem*, 2001, 276(20): 17497-17506
- [63] ZHAO J, LV Z, WANG F, et al. Ym1, an eosinophilic chemotactic factor, participates in the brain inflammation induced by *Angiostrongylus cantonensis* in mice [J]. *Parasitol Res*, 2013, 112(7): 2689 – 2695.
- [64] CHANG E E, YEN C M. Eosinophil chemoattracted by eotaxin from cerebrospinal fluid of mice infected with *Angiostrongylus cantonensis* assayed in a microchamber [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2004, 20(5): 209 – 215.
- [65] CHANG E E, CHUNG L Y, YEN C M. Kinetics of change in the eotaxin concentration in serum and cerebrospinal fluid of mice infected with *Angiostrongylus cantonensis* [J]. *Parasitol Res*, 2004, 92(2): 137 – 141.
- [66] INTAPAN P M, NIWATTAYAKUL K, SAWAN-YAWISUTH K, et al. Cerebrospinal fluid eotaxin and eotaxin-2 levels in human eosinophilic meningitis associated with angiostrongyliasis [J]. *Cytokine*, 2007, 39(2): 138 – 141.
- [67] WAN S, SUN X, TANG W, et al. Exosome-Depleted Excretory-Secretory Products of the Fourth-Stage Larval *Angiostrongylus cantonensis* Promotes Alternative Activation of Macrophages Through Metabolic Reprogramming by the PI3K-Akt Pathway [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 685984.
- [68] CHEN K Y, WANG L C. Stimulation of IL-1 β and IL-6 through NF- κ B and sonic hedgehog-dependent pathways in mouse astrocytes by excretory/secretory products of fifth-stage larval *Angiostrongylus cantonensis* [J]. *Parasit Vectors*, 2017, 10(1): 445.
- [69] CHEN K Y, CHIU C H, WANG L C. Anti-apoptotic effects of Sonic hedgehog signalling through oxidative stress reduction in astrocytes co-cultured with excretory-secretory products of larval *Angiostrongylus cantonensis* [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41574.
- [70] WANG J J, WU Z S, CHUNG L Y, et al. Galectin-9-like from *Angiostrongylus cantonensis* young adult worms modulates eosinophil chemotaxis *in vitro* [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2020, 53(4): 604 – 611.
- [71] WAN S, SUN X, WU F, et al. Chi3l3: a potential key orchestrator of eosinophil recruitment in meningitis in-

- duced by *Angiostrongylus cantonensis* [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 31.
- [72] Sun W W, Yan X M, Qiao A J, et al. Upregulated galectin-1 in *Angiostrongylus cantonensis* L5 reduces body fat and increases oxidative stress tolerance. [J] *Parasit Vectors*, 2022, 15(1): 46.
- [73] SHI X, XIAO M, XIE Z, et al. *Angiostrongylus cantonensis* Galectin-1 interacts with Annexin A2 to impair the viability of macrophages via activating JNK pathway [J]. *Parasit Vectors*, 2020, 13(1): 183.
- [74] YU L, LIAO Q, CHEN X, et al. Dynamic expression of miR-132, miR-212, and miR-146 in the brain of different hosts infected with *Angiostrongylus cantonensis* [J]. *Parasitol Res*, 2014, 113(1): 91 – 99.
- [75] MO Z X, GUO J Q, SHE D, et al. Infection by the nematode *Angiostrongylus cantonensis* induces differential expression of miRNAs in mouse brain [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2018, 51(1): 94 – 102.
- [76] TSAI H C, LEE S S, HUANG C K, et al. Outbreak of eosinophilic meningitis associated with drinking raw vegetable juice in southern Taiwan [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2004, 71(2): 222 – 226.
- [77] 王晓燕, 林岚, 刘江. 广州管圆线虫病患者中枢神经系统 MRI 的影像学表现 [J]. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 2012, 30(1): 49 – 51.
- [78] 邓健. 广州管圆线虫感染小鼠脑组织 cathepsins 表达变化及 AcHTCP 基因的克隆 [D]. 南昌: 南昌大学, 2013, 50-51.
- [79] EAMSOBHANA P, YONG H S. Immunological diagnosis of human angiostrongyliasis due to *Angiostrongylus cantonensis* (Nematoda: Angiostrongylidae) [J]. *Int J Infect Dis*, 2009, 13(4): 425 – 431.
- [80] MALEEWONG W, SOMBATSAWAT P, INTAPAN P M, et al. Immunoblot evaluation of the specificity of the 29-kDa antigen from young adult female worms *Angiostrongylus cantonensis* for immunodiagnosis of human angiostrongyliasis [J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2001, 19(4): 267 – 273.
- [81] EAMSOBHANA P, YOOLEK A, SUVOUTTHO S, et al. Purification of a specific immunodiagnostic *Parastrongylus cantonensis* antigen by electroelution from SDS-polyacrylamide gels [J]. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2001, 32(2): 308 – 313.
- [82] EAMSOBHANA P, YOOLEK A, KREETHAPON N. Blinded multi-laboratory evaluation of an in-house dot-blot ELISA kit for diagnosis of human parastrongyliasis [J]. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2003, 34(1): 1 – 6.
- [83] EAMSOBHANA P, YOOLEK A, PUNTHUPRAPASA P, et al. A dot-blot ELISA comparable to immunoblot for the specific diagnosis of human parastrongyliasis [J]. *J Helminthol*, 2004, 78(4): 287 – 291.
- [84] EAMSOBHANA P, TUNGTRONGCHITR A, WANACHIWANAWIN D, et al. Immunochromatographic test for rapid serological diagnosis of human angiostrongyliasis [J]. *Int J Infect Dis*, 2018, 73: 69 – 71.
- [85] EAMSOBHANA P, TUNGTRONGCHITR A, YONG H S, et al. Sandwich dot-immunogold filtration assay (DIGFA) for specific immunodiagnosis of active neuroangiostrongyliasis [J]. *Parasitology*, 2021, 148(2): 234 – 239.
- [86] VITTA A, YOSHINO T P, KALAMBAHETI T, et al. Application of recombinant SMR-domain containing protein of *angiostrongylus cantonensis* in immunoblot diagnosis of human angiostrongyliasis [J]. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2010, 41(4): 785 – 799.
- [87] VITTA A, DEKUMYOY P, KOMALAMISRA C, et al. Cloning and expression of a 16-kDa recombinant protein from *Angiostrongylus cantonensis* for use in immunoblot diagnosis of human angiostrongyliasis [J]. *Parasitol Res*, 2016, 115(11): 4115 – 4122.
- [88] CHYE S M, CHANG J H, YEN C M. Immunodiagnosis of human eosinophilic meningitis using an antigen of *Angiostrongylus cantonensis* L5 with molecular weight 204 kD [J]. *Acta Trop*, 2000, 75(1): 9 – 17.
- [89] EAMSOBHANA P, MAK J W, YONG H S. Detection of circulating antigens of *Parastrongylus cantonensis* in human sera by sandwich ELISA with specific monoclonal antibody [J]. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 1995, 26(4): 712 – 715.
- [90] CHYE S M, YEN C M, CHEN E R. Detection of circulating antigen by monoclonal antibodies for immunodiagnosis of angiostrongyliasis [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 1997, 56: 408 – 412.
- [91] CHYE S M, LIN S R, CHEN Y L, et al. Immuno-PCR for detection of antigen to *Angiostrongylus cantonensis* circulating fifth-stage worms [J]. *Clin Chem*, 2004, 50(1): 51 – 57.
- [92] LIANG S H, HUANG H C, PAN C W, et al. Detection of *Angiostrongylus cantonensis* circulating antigen by monoclonal antibodies [J]. *Zhong hua Yi Xue Za Zhi*, 2005, 85: 3057 – 3061.
- [93] TAN F, PAN C W, LIANG S H, et al. Preparation and preliminary application of monoclonal antibodies against adult worm of *Angiostrongylus cantonensis* [J]. *Chin J Parasitol Parasit Dis*, 2005, 23: 209 – 212.
- [94] 罗智强, 廖建湘. 外周血宏基因二代测序技术诊断儿童广州管圆线虫脑膜炎 2 例分析 [J]. *临床儿科杂志*, 2021, 39(8): 579 – 582.
- [95] 罗智强, 廖建湘. 儿童广州管圆线虫脑膜炎 3 例临床特点及脑脊液宏基因二代测序诊断价值分析 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2022, 37(1): 59 – 62.

Advances in epidemiology, immune regulation and diagnosis of *Angiostrongylus cantonensis*

XU Jingyun^{1,2}, ZHOU Yuchen^{1,2}, HUANG Shuo^{1,2}, HAN Qian^{1,2}

(1. Lab of Tropical Veterinary Medicine and Vetor Biology, School of Life Sciences, Hainan University, Haikou, Hainan 570228;

2. One Health Institute, Hainan University, Haikou, Hainan 570228, China)

Abstract: *Angiostrongylus cantonensis* is a zoonotic food-borne parasite, which has caused considerable public health problems in many countries in tropical and subtropical regions of the world. Humans, as unsuitable hosts, are infected by ingesting food contaminated by infective larvae of *A. cantonensis*, which cause eosinophilic meningitis. Angiostrongyliasis caused by *A. cantonensis* is expanding, and its cases have occurred in areas previously thought to be free of *A. cantonensis*. The prevalence of angiostrongyliasis showed that it is relatively rare in China, but the latest epidemiological data in 2022 showed that the infection rate of the intermediate hosts is relatively high. A presumptive diagnosis is usually made based on mollusk consumption history, clinical features, and laboratory examination. A variety of serological detection methods of angiostrongyliasis have been developed, but the sensitivity and specificity of many diagnostic methods remain to be improved. Increasing awareness of angiostrongyliasis will contribute to rapid diagnosis and improved clinical outcomes. A review was made of the researches in parasite biology, epidemiology, pathogenesis, immune mechanism, diagnosis, treatment and prevention of *A. cantonensis*.

Keywords: *Angiostrongylus cantonensis*; immunoregulation; angiostrongyliasis; immunological diagnosis; prevalence

(责任编辑:叶 静)