

# 弓形虫感染涉及的细胞免疫

陈兴智 综述, 孙 新 审校

[关键词] 弓形虫; 感染; 细胞免疫

[中国图书资料分类法分类号] R 382.33 [文献标识码] A

弓形虫(*Toxoplasma gondii*)是人类和动物体内的专性细胞内寄生原虫,在宿主机能正常情况下,感染的弓形虫在机体内多形成休眠状态的组织包囊,呈隐性感染状态,同时刺激机体产生免疫反应。但在宿主免疫损伤或防御机能下降时,弓形虫可突破包囊形成急性感染,导致宿主发病和死亡,如获得性免疫缺陷综合征患者可继发弓形虫合并症;恶性肿瘤放疗、器官移植使用免疫抑制剂时,都可使隐性感染转为急性或亚急性,出现严重的全身性弓形虫病;孕妇感染弓形虫后可影响胎儿生长发育,严重的可致畸胎或引起胎儿死亡;家畜中羊围产期弓形虫可导致流产、死产发生<sup>[1]</sup>。现已证明,弓形虫感染后机体的免疫是以T细胞介导为主的细胞免疫,参与机体免疫反应的主要有巨噬细胞、T淋巴细胞、NK细胞及其多种细胞因子,近年来在细胞免疫方面取得了比较显著的成绩。本文就细胞免疫方面的问题作一综述。

## 1 弓形虫感染免疫所涉及的效应细胞

1.1 T细胞在弓形虫感染中的作用 在弓形虫感染期,机体出现CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>在时间上有所不同<sup>[2]</sup>,CD8<sup>+</sup>T细胞为抗感染免疫的效应细胞,CD4<sup>+</sup>T细胞作为辅助性细胞在诱导保护和活化CD8<sup>+</sup>T细胞的功能中起了重要作用,当两种T细胞表达在数量的比例上达到最适(正常机体外周血中CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值一般较稳定的保持在1.5~2.5),功能上达到协同时,感染弓形虫的机体免疫系统就发挥了最佳的免疫保护功能。

Yano等<sup>[3]</sup>研究表明,慢性弓形虫病患者的血液淋巴细胞中CD5<sup>+</sup>、CD4<sup>-</sup>、CD8<sup>+</sup>细胞介导了细胞毒性,杀伤性T细胞(CTL)溶解是由人主要组织相容性复合体I类分子(HLA-I)限制的弓形虫感染的靶细胞,CD5<sup>+</sup>、CD4<sup>-</sup>、CD8<sup>+</sup>细胞毒性细胞对弓形虫感染具有特异性,CD5<sup>+</sup>、CD4<sup>-</sup>、CD8<sup>+</sup>增殖细胞对弓形虫抗原具有反应性,对感染细胞特异的细胞毒性克隆化T细胞识别是HLA-I类分子限制的靶细胞,说明CD8<sup>+</sup>分子涉及细胞毒作用。Innes等<sup>[4]</sup>同样在体外单层成纤维细胞上感染弓形虫后用CD4<sup>+</sup>单克隆抗体封闭淋巴结输出的效应细胞,证实了CD8<sup>+</sup>细胞对靶细胞的细胞毒作用,值得注意的是CD8<sup>+</sup>细胞对弓形虫感染的靶细胞的溶解不是由于IFN- $\gamma$ 的释放,而是CD8<sup>+</sup>T细胞释放的穿孔素、丝氨酸

酯酶、淋巴毒素等多种介质的作用<sup>[4]</sup>。

1.2  $\gamma\delta$ T细胞的作用  $\alpha\beta$ 和 $\gamma\delta$ T是两个多态型异源二聚体亚单位链,表达在成熟T细胞表面。Sakhina等<sup>[5]</sup>观察了野生型和基因突变型弓形虫感染的小白鼠,发现感染后14天CD8<sup>+</sup>T细胞增多,两株弓形虫都诱导了低水平的 $\gamma\delta$ T细胞反应。Suzuki等<sup>[6]</sup>用IL-6靶位突变小白鼠的IL-6作用时,发现感染弓形虫8周后,小白鼠大脑浸润淋巴细胞总数与对照组没有区别,但是 $\gamma\delta$ T细胞相关百分率比对照组高2.6倍。Lloyol等<sup>[7]</sup>用弓形虫感染近亲繁殖的小白鼠, $\gamma\delta$ T细胞对弓形虫抗原有增殖反应,采用转移试验,将 $\gamma\delta$ T细胞移入 $\beta$ 微球蛋白缺乏的小白鼠,当受到弓形虫的攻击时,小白鼠的存活时间缩短。从感染的小白鼠中分离的 $\gamma\delta$ T细胞的IFN- $\gamma$  mRNA表达增加,产生了高滴度的IFN- $\gamma$ 。由此证实 $\gamma\delta$ T细胞在宿主感染弓形虫早期起到了重要作用。Nagasawa等<sup>[8]</sup>采用免疫金方法显示, $\gamma\delta$ T细胞通过介导巨噬细胞表达热休克蛋白hsp65,而在抗弓形虫保护性免疫中起重要作用。

1.3 Lyt2<sup>+</sup>和L3T4<sup>+</sup>T细胞的功能 Lyt2<sup>+</sup>是小白鼠细胞分化抗原,它在功能上类似于人CD8b,主要分布在CTL;L3T4<sup>+</sup>亦为小白鼠白细胞分化抗原,功能上与CD4<sup>+</sup>类似,主要分布于Th-Ti(辅助性T和抑制性T)。Suzuki等<sup>[9]</sup>用弓形虫Ts-4株免疫小白鼠,以强毒RH株攻击,采用Lyt2<sup>+</sup>转移过继实验证实,Lyt2<sup>+</sup>具有较强的保护力;用抗IFN- $\gamma$ 抗体处理可完全消除Lyt2<sup>+</sup>的保护力;应用针对性单克隆抗体处理小白鼠的脾细胞过继转移试验证实Lyt2<sup>+</sup>的保护性是由IFN- $\gamma$ 介导的,而L3T4<sup>+</sup>也起着重要的作用,Khan等<sup>[10]</sup>报道,用纯化的膜抗原p30免疫小白鼠,在体外诱导Lyt2<sup>+</sup>细胞可产生对弓形虫的细胞毒性细胞,而Lyt2<sup>+</sup>细胞不依赖于IFN- $\gamma$ ,而是直接作用于虫体。Suzuki等<sup>[9]</sup>的研究结果确认为Lyt2<sup>+</sup>活性是由IFN- $\gamma$ 介导的,IFN- $\gamma$ 具有体外活化巨噬细胞、提高其吞噬能力、抑制弓形虫增殖、杀伤细胞内弓形虫的作用。所以Lyt2<sup>+</sup>介导的免疫保护性被认为是Lyt2<sup>+</sup>衍生的IFN- $\gamma$ 活化巨噬细胞所致。上述两种结果的差别主要在于体内外环境的不同,表现出直接杀伤的CTL效应有所差异。

1.4 肠内淋巴细胞(IEL)的保护 IEL是机体消化道内的免疫屏障,可抵抗病原侵入。在自然感染中,弓形虫可诱导肠和脾内CD8<sup>+</sup>T细胞增殖,肠源CD8<sup>+</sup> $\alpha\beta$ T IEL显示MHC限制的细胞毒性肠细胞和巨噬细胞抵抗弓形虫感染的功能。Dominique等<sup>[11]</sup>用小白鼠模型证实,从感染后11天的近交小白鼠中获得IEL,过继试验可保护同源受体抵抗毒力的攻击,感染弓形虫包囊的CBA小白鼠在接受启动的IEL后大

[收稿日期] 2003-10-17

[作者单位] 蚌埠医学院病原生物学教研室,安徽蚌埠 233003

[作者简介] 陈兴智(1970-),男,安徽怀远县人,讲师。

脑中包囊减少了 90%；在 BALB/C 和 C57BL/6 小鼠过继转移 IEL 死亡率下降 50%，感染后 11 天从小鼠分离纯化的 CD8<sup>+</sup>αβ T IEL 在过继转移中能保护未经任何抗原刺激的小鼠对抗弓形虫的攻击，逆转录 PCR 的 mRNA 分析显示启动的 CD8<sup>+</sup>αβ IEL 产生了明显的 IFN-γ 信息；而用过继转移启动 IEL 同时应用抗 IFN-γ 抗体则抵消了这种保护，说明 IEL 产生的 IFN-γ 在抗急性或继发性弓形虫感染中起到重要作用。

1.5 NK 细胞 Goyal 等<sup>[12]</sup>报道在急性感染后宿主 NK 细胞活性增高；Mannemann 等<sup>[13]</sup>报道小鼠脾脏的 NK 细胞在体外对弓形虫滋养体具有细胞毒作用；Hauser 等<sup>[14]</sup>报道用  $5 \times 10^3$  个毒株弓形虫经腹腔、静脉、皮下感染 BALB/C 小鼠能增强其腹腔渗出细胞与脾 NK 细胞的活性，感染后 3 天达到高峰，用弓形虫可溶性抗原及部分颗粒性抗原能使 NK 细胞增殖，活性增强<sup>[15]</sup>。

吴少廷等<sup>[16]</sup>对感染弓形虫小鼠早期的细胞免疫情况进行了研究，结果显示小鼠感染弓形虫 RH 株早期脾脏的 NK 杀伤活性于 7 天后明显增强。游运辉等<sup>[17]</sup>进行了小鼠急性弓形虫感染后细胞介导免疫的研究，实验结果显示，小鼠急性 RH 株弓形虫感染后第 6 天，脾 NK 细胞活性对照组轻度升高 ( $P < 0.05$ )，感染后同时接受磺胺嘧啶或蒿甲醚治疗的小鼠脾 NK 细胞活性较对照组明显升高 ( $P < 0.01$ )，而且高于感染组，实验结果表明，急性弓形虫感染小鼠具有细胞介导的免疫功能异常，并存在弓形虫急性感染诱导的免疫抑制，有效的抗弓形虫治疗有助于免疫抑制状态的改善。方秋艳等<sup>[18]</sup>报道 NK 细胞的抗弓形虫作用的机理可能在于激活细胞产生 IFN-γ 等细胞因子，间接作用于巨噬细胞而发挥作用。

1.6 LAK 细胞 方秋艳等<sup>[18]</sup>以 IL-2 体外诱导 LAK 细胞杀伤弓形虫感染的靶细胞，结果显示经 IL-2 100 μ/ml 体外诱导 72 h 后杀伤自身感染弓形虫靶细胞的能力与杀伤肿瘤细胞的能力无明显差别 ( $P > 0.05$ )，提示 IL-2 提高弓形虫感染小鼠生存能力的机制，可能与提高小鼠体内 LAK 细胞杀伤自身感染弓形虫细胞的能力有关，而 LAK 的活性可能受 IL-2 的诱导。

1.7 巨噬细胞(Mφ) Mφ 是弓形虫感染宿主的重要效应细胞，它除了加工处理和提呈抗原、释放免疫调节因子外，还可以直接杀伤弓形虫。蒋早立等<sup>[19]</sup>报道，急性弓形虫感染早期，小鼠腹腔 Mφ 的非特异性功能增加，表现为 Mφ 溶菌酶活性和吞噬功能明显增加。NO 为活化 Mφ，抑制细胞内弓形虫速殖子增殖的主要效应分子，郑春福等<sup>[20]</sup>以亚硝基氰化钠(SNP)作为外源性 NO 来源观察 SNP 对弓形虫感染 Mφ 的作用，结果表明，SNP 对细胞内和细胞外弓形虫速殖子的增殖和活力均有抑制和杀伤作用，这种作用可被肌红蛋白等 NO 清除剂所逆转。国外研究表明，Mφ 作用表现在两方面：(1)弓形虫感染导致 Mφ 介导的宿主免疫应答抑制；(2)Mφ 在弓形虫感染中的免疫调节作用，主要是通过活化而产生各种具有生物活性的细胞因素，如 IFN-α、IL-10、IL-12 和 NO

等发挥作用。

## 2 弓形虫感染免疫中所涉及的细胞因子

2.1 干扰素-γ(IFN-γ) 细胞介导的免疫主要是通过细胞因子阻止急性感染反应，Gazzinelli 等<sup>[21]</sup>应用免疫组化方法研究弓形虫感染与小鼠 T 细胞表型，分别用 anti-CD8、anti-CD4、anti-CD4<sup>+</sup> anti-CD8、anti-IFN-γ 或 anti-CD4<sup>+</sup> anti-IFN-γ-McAb 治疗感染弓形虫小鼠，分析其病理情况，说明 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> 淋巴细胞在防止慢性弓形虫感染复发方面的作用可能是通过生存 IFN-γ 而达到的。而淋巴细胞因子 IFN-γ 是抗弓形虫感染的主要调节者<sup>[22,23]</sup>。机体在抗弓形虫感染免疫中，T 细胞亚群产生了大量细胞因子。其中 IFN-γ 在协调 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞的功能中起了重要作用。IFN-γ 具有调节多种细胞因子的功能，虽然 CD4<sup>+</sup> 能合成 IFN-γ，但 CD8<sup>+</sup> T 细胞分泌的 IFN-γ 更能发挥抗感染效应<sup>[24]</sup>，IFN-γ 不仅能通过激活巨噬细胞、活化 NK 细胞对病原进行吞噬杀伤，而且可直接激发 CD8<sup>+</sup> T 细胞成熟，发挥细胞毒作用，T 淋巴细胞亚群发挥的免疫功能还与分泌的其它细胞因子的效应紧密联系在一起。同时这些淋巴因子及其免疫细胞从不同方面辅助或抑制着机体的免疫反应深入研究免疫细胞及其细胞因子的网络调节，将有助于进一步全面揭示弓形虫的免疫机制。

IFN-γ 是激活巨噬细胞抗弓形虫主要细胞因子，近年来发现对抗弓形虫感染宿主有明显的保护作用。解中坚等<sup>[25]</sup>报道，重组人 IFN-γ 能明显抑制弓形虫速殖子在鼠脑多形胶质母细胞(BT-325 细胞)内的增殖；对弓形虫速殖子的抑制作用随 IFN-γ 浓度递增时增强，50 μ/ml 时抑制作用达到高峰；IFN-γ 还能明显延长受染细胞的存活时间。张爱民等<sup>[26]</sup>认为 IFN-γ 抗弓形虫作用可通过激活 Mφ 内的呼吸爆发，释放出 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、NO 等含氧离子杀伤虫体，IFN-γ 的剂量与 Mφ 的抗弓形虫作用密切相关，随着 IFN-γ 剂量增加，Mφ 抗弓形虫作用增强，培养上清中 NO 水平增高，虫体入侵 24 h NO 水平与细胞内虫体数量呈负相关。IFN-γ 与 IFN-α 具有协同作用<sup>[27]</sup>，亚刺激量(0.1 μ/ml)的 IFN-γ 与 IFN-α 相结合几乎可以完全抑制弓形虫的增殖。

2.2 白细胞介素-2(IL-2) 近年来，对白细胞介素研究比较多，许多学者报道，白细胞介素在调节弓形虫免疫应答中起着非常重要的作用，细胞因子 IL-2 能诱导并增强 CTL 反应，增强 CTL 等穿孔素的表达，IFN-γ 可激发 CD8<sup>+</sup> T 细胞成熟并变为效应性细胞毒性细胞<sup>[28]</sup>。李永华等<sup>[29]</sup>对弓形虫感染小鼠注射一定剂量的重组白细胞介素 2(IL-2)，发现可以显著延长小鼠的生存时间，并明显减少慢性感染鼠脑内包囊的数量；肯定了 IL-2 在免疫应答中的作用，并认为 rIL-2 提供的保护作用是由于 rIL-2 增强了 NK 细胞的活性，而对感染鼠腹腔巨噬细胞体外吞噬弓形虫速殖子、吞噬指数及体内抗体水平无明显影响。但方秋艳等<sup>[30]</sup>在弓形虫急性感染小鼠前后，共注射 7 000 μ IL-2，结果证明，IL-2 能明显增强小鼠抗急性弓形虫感染能力，延长小鼠生存时间 ( $P < 0.05$ )；并

且, IL-2 治疗组小鼠脾细胞杀伤肿瘤细胞以及弓形虫感染自身靶细胞能力, 均明显高于对照组 ( $P < 0.001$ ), 同时对照组小鼠几乎不能杀伤弓形虫感染的自身靶细胞, 提示 IL-2 体内应用的抗弓形虫机制可能与提高机体免疫杀伤弓形虫感染细胞的能力有关。

2.3 白细胞介素-4(IL-4) IL-4 是由 Th2 细胞产生的, 可作用于 T 细胞、肥大细胞和 M $\phi$  细胞, 生物活性广泛, 能促进 B 细胞增殖, 在抗弓形虫感染中 IL-4 能部分抑制弓形虫在小鼠腹腔巨噬细胞(MPM)内的增殖, 且与 IFN- $\gamma$  有相加作用。而 Roberts 等<sup>[31]</sup>认为 IL-4 在弓形虫感染过程中起着双向调节作用。方艳秋等<sup>[32]</sup>实验表明, IL-4 可增加 IFN- $\alpha$  诱导 MPM 抗弓形虫效应。

2.4 白细胞介素-6(IL-6) IL-6 是由多种细胞产生, 作用于各种不同类型的细胞, 产生广泛的生理功能, 可刺激 B 细胞分化为浆细胞产生抗体, 促进 T 细胞分化。在抗弓形虫感染中, Beaman 等<sup>[33]</sup>报道 IL-6 可增强弓形虫在巨噬细胞内的增殖, 能抑制 IFN- $\gamma$  活化的巨噬细胞杀伤弓形虫。谭岩等<sup>[34]</sup>报道 IL-6 可增强弓形虫在 MPM 内增殖, 并可部分抑制 IFN- $\gamma$  活化的 MPM 抗弓形虫效应。

### 3 细胞免疫的调节网络

弓形虫感染的细胞免疫机制十分复杂, 包括多种免疫细胞和细胞因子的参与, 它们相互作用, 相互制约, 形成调节网络。在寄生虫感染的细胞免疫调节网络中, 根据细胞因子在免疫调节中的作用, 可分为免疫上调因子和免疫下调因子。免疫上调因子 (IFN- $\gamma$ 、IL-2、IFN- $\alpha$ 、IL-1、IL-7、IL-12、IL-15) 主要由 TH1 细胞及 M $\phi$  产生, 免疫下调因子 (IL-4、IL-6、IL-10) 则主要由 TH2 细胞产生。弓形虫的初次感染, 首先激活 M $\phi$ , 诱导许多重要的 TH1 型细胞因子的产生, 最近发现的一种是 IL-12, 这种细胞因子能诱导 NK 细胞增殖, 接着分泌 IFN- $\gamma$ 。若干天后, T 细胞和 M $\phi$  活化产生 IL-10; 随着 IL-10 的产生, 宿主免疫系统呈低应答性, 寄生虫血症持续存在; 进而 IL-10 降低初期 IL-12 诱导的免疫应答, 此时 CD8<sup>+</sup> 产生的 IFN- $\gamma$  以控制急性感染, 然后, IFN- $\gamma$  抑制 IL-10 的产生, 使机体处于慢性感染寄生虫的平衡状态。

当前的研究表明, 弓形虫感染的免疫是以细胞免疫为主的, 特别是在感染早期, 主要由细胞免疫发挥抗感染作用, 而在感染 3~4 周后, B 淋巴细胞受抗原刺激后产生的抗弓形虫特异性抗体也发挥了抗感染作用。Sayles 等<sup>[35]</sup>报道用弓形虫免疫血清在体外能有效地抑制弓形虫速殖子感染宿主成纤维细胞。而在免疫细胞之间、免疫细胞与细胞因子之间还同时存在着相互的协调和网络调节作用, 从而发挥着抗弓形虫感染的作用。总之, 近年来弓形虫感染细胞免疫研究进展较快, 但大多数实验数据来自于动物和细胞株的培养, 有关人体弓形虫的细胞免疫还有待于进一步研究, 以期免疫治疗和疫苗研究提供理论依据, 达到有效治疗, 积极预防。

### [ 参 考 文 献 ]

[1] Dubey JP, Desmonts G, Antunes F, et al. Serologic of *Toxoplas-*

*maoisi* in experimentally infected pregnant goats and transplacentally infected kids[ J ]. *Am J Vet Res*, 1985, 46(5): 1 137~1 140.

- [2] Innes EA, Panton WR, Sander A, et al. Induction of CD4<sup>+</sup> T cell responses in efferent lymph responding to *Toxoplasma gondii* infection: Analysis of phenotype and function[ J ]. *Parasite Immunol*, 1995, 17(3): 151~160.
- [3] Yano A, Aosa F, Ohta M, et al. Antigen proliferation by *Toxoplasma gondii* infected cell to CD4<sup>+</sup> prolif T cells and CD8<sup>+</sup> cytotoxic cells[ J ]. *J Parasitol*, 1989, 75(3): 411~416.
- [4] Hakim FT, Gazzinelli RT, Denkers E, et al. CD8<sup>+</sup> T cell from mice vaccinated against are cytotoxic parasite-infectioe or antigen-pulsed host cells[ J ]. *J Immunol*, 1991, 147(7): 2 310~2 316.
- [5] Haqure H, Khan I, Hague A. Impairment of the cellular immune response in acute murine *Toxoplasmosis*: Regulation of interleukine2 production and macrophage mediate inhibitory effects[ J ]. *Infect Immun*, 1991, 162(7): 2 908~2 916.
- [6] Suzuki Y, Rani S, Oliver L. Impaired resistanceto the development of *Toxoplasma*; Encephalitis in interleukin 6-deficient mice[ J ]. *Induct Immun*, 1997, 65(6): 2 339~2 349.
- [7] Lloyl HK, Matsura T, Finseka S. Induction of  $\gamma\delta$  T cell during acute murine infection with *Toxoplasma gondii*[ J ]. *J Immunol*, 1996, 157(12): 5 521~5 527.
- [8] Nagasawa H, Hisaeda H, Maelawa Y, et al. Gama delta T cells play crucial role in the expression of 65, 000MW heat-shock protein in mice innunized with *Toxoplasma antigen* [ J ]. *J Immunol* 1994, 83(3): 347~352.
- [9] Suzuki Y, Remington JS. The effect of anti-IFN- $\gamma$  antibody in the protective effect of Lyt2<sup>+</sup> T immue T cell against *Toxoplasmosis* in mice[ J ]. *J Immunol*, 1990, 144(5): 1 954~1 956.
- [10] Khan IA, Smith KA, Kasper LH. Induction of antigen-specific parasitocidal cytotoxic T cell splenocytes by a major mdmbrane protein(P30) of *Toxoplasma gondii*[ J ]. *J Immunol* 1988, 141(10): 3 600~3 605.
- [11] Dominique BG, Lepag AC, Dimier-poisson IH. Adoptive transfer of gut intraepithelial lymphocytes protects against murine infection with *Toxoplasma gondii* [ J ]. *J Immunol* 1997, 158(12): 5 883~5 889.
- [12] Goyal M, Ganguly M, Mahajan C. Natural killer cell cytotoxicity againxt *toxoplasma gondii* acute and chronic murine *toxoplasmosis*[ J ]. *Med Sci Res*, 1988, 16(8): 375~377.
- [13] Mannemann BR, Morris VA, Arqujo FG, et al. Assessment of human natural killer and lymphokine-actived killer cell cytotoxicity against trophozoites and brain cysts[ J ]. *J Immunol*, 1989, 143(8): 2 684~2 691.
- [14] Hauser WE, Sharma SD, Remington JS. Natural liller cells induced by acute and chronic *Toxoplasma* infection[ J ]. *Cell Immunol*, 1982, 69(2): 330~340.
- [15] Hauser WE Jr, Shama SD, Remington JS. Augmentation of NK cell activity by soluble and Particular fractions of *Toxoplasma gondii*[ J ]. *J Immunol*, 1983, 131(1): 458~463.

- [16] 吴少廷, 吕芳丽, 石佑恩. 感染弓形虫小鼠早期细胞免疫的探讨[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 1996, 14(1): 54~57.
- [17] 游运辉, 欧阳颖. 小鼠急性弓形虫感染后细胞介导细胞免疫的研究[J]. 湖南医学, 1997, 14(6): 321~322.
- [18] 方艳秋, 方卓, 谭岩. NK 细胞、LAK 细胞抗弓形虫作用机理的研究[J]. 白求恩医科大学学报, 1999, 25(4): 357~359.
- [19] 蒋早立, 李师永, 黄敏君, 等. 急性弓形虫感染小鼠腹腔巨噬细胞功能的变化[J]. 中国人兽共患病杂志, 1994, 10(3): 17~19.
- [20] 郑春福, 林建银. 亚硝基铁氰化钠对弓形虫感染巨噬细胞的作用[J]. 寄生虫与医学昆虫学报, 1998, 5(2): 65~71.
- [21] Gazzinelli R, Xu Y, Hieny S, et al. Simultaneous depletion of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T lymphocytes is required to reactivate chronic infection with *Toxoplasma gondii* [J]. *J Immunol*, 1992, 149(1): 175~180.
- [22] Suzuki Y, Orellana MA, Sxhreiber RD. Interferon-gamma: The major mediator of resistance against *Toxoplasma gondii* [J]. *Science*, 1988, 240(4851): 516~518.
- [23] Suzuki Y, Conley FK, Remington JS. Importance of Endogenous IFN- $\gamma$  for prevention of *Toxoplasmic* encephalitis in mice [J]. *J Immunol*, 1989, 143(6): 2 045~2 050.
- [24] Subauste CS, Remington JS. Role of gamma interferon in *Toxoplasma gondii* infection [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1991, 10(2): 58~67.
- [25] 解中坚, 蒋早立, 王守义, 等. 重组人 $\gamma$ -干扰素对 BT-325 细胞内弓形虫感染的影响[J]. 中国人兽共患病杂志, 1993, 9(1): 17~19.
- [26] 张爱民, 杨惠珍, 杨杨, 等. IFN- $\gamma$  活化小鼠腹腔巨噬细胞抗弓形虫作用的剂量相关性及其与 IFN- $\alpha$  的协调作用[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 1998, 16(6): 436~440.
- [27] 方艳秋, 谭岩. IFN- $\alpha$  对 IFN- $\gamma$  抗弓形虫效应中的作用的影晌[J]. 中国寄生虫病防治杂志, 1998, 11(3): 180~183.
- [28] Zanovello P, Vallerani E, Biasi G. Monoclonal against INF-gama inhibits meloney murine sarcoma virus-specific cytotoxic T lymphocyte differentiation [J]. *J Immunol*, 1988, 140(4): 1 341~1 344.
- [29] 李永华, 程玉沆, 古钦民, 等. 重组的白细胞介素对抗弓形虫作用的实验研究[J]. 中国寄生虫病防治杂志, 1996, 9(2): 89~92.
- [30] 方艳秋, 谭岩, 杨贵贞. IL-2 在体内抗弓形虫作用机制[J]. 免疫学杂志, 1999, 15(1): 32~34.
- [31] Roberts CW, Ferguson DJP, Jebbari H, et al. Different roles for IL-4 during the course of *Toxoplasma gondii* infection [J]. *Infect Immun*, 1996, 64(3): 897~904.
- [32] 方艳秋, 许淑芬, 谭岩. IFN- $\alpha$ 、IL-6、IL-2 对 IFN- $\gamma$  抗弓形虫感染的影响[J]. 免疫学杂志(基础免疫), 2000, 16(3): 196~199.
- [33] Beaman MH, Hunter CA, Remington JS. Enhancement of intracellular replication of by IL-6 interaction with IFN-gamma and IFN-alpha [J]. *J Immunol*, 1994, 153(10): 4 583~4 587.
- [34] 谭岩, 方艳秋, 李淑红. IL-4、IL-6 对 IFN- $\gamma$  诱导的小鼠腹腔巨噬细胞抗弓形虫作用的影响[J]. 中国寄生虫病杂志, 1999, 12(1): 27~29.
- [35] Sayles PC, Gibson GW, Johnson LL. B cells are essential for vaccination induced resistance to virulent *Toxoplasma gondii* [J]. *Infect Immun*, 2000, 68(3): 1 026~1 033.

[文章编号] 1000-2200(2004)04-0373-03

·综述·

## 噻环类药物心脏毒性的监测及研究进展

周彤, 陆洪俊 综述

[关键词] 抗生素类, 噻环; 心脏毒性; 肌钙蛋白; 钠尿肽; 综述

[中国图书资料分类法分类号] R 979. 14 [文献标识码] A

自 20 世纪 60 年代末以阿霉素为代表的噻环类药物投入临床应用以来, 至今仍被广泛应用于多种实体瘤及白血病的化疗。然而其剂量累积性的心脏毒性, 限制了其临床应用。目前把阿霉素累积剂量限制在 450~550 mg/m<sup>2</sup> 以内。但是由于个体耐受性差异, 出现心肌病理改变的累积剂量范围从 183 mg/m<sup>2</sup> 到 1 000 mg/m<sup>2</sup> [1]。因此需要早期监测发现高危患者以及时停药或减量, 而耐受良好的患者可接受更高剂量化疗进一步提高疗效。另外在阿霉素治疗后的随访监测中早期发现亚临床的心功能不全的改变, 及时干预可明显

改善预后。本文就噻环类药物心脏毒性的监测及研究进展作一综述。

### 1 噻环类药物心脏毒性的临床特点及发病机理

噻环类药物引起的心脏毒性有急性、亚急性毒性反应、慢性毒性反应和迟发性心脏毒性。给药后数小时即可出现急性心脏毒性, 主要表现为短暂的心脏电生理和心脏节律改变, 心电图上表现为非特异性 ST-T 改变、QRS 低电压、QT 间期延长以及心律失常。极少数患者由于严重心律失常而猝死, 多由于同时伴有电解质紊乱 [2]。急性心脏毒性的发生并不是使用噻环类药物的禁忌证, 也不预示慢性毒性的发生 [2]。亚急性毒性反应较罕见, 以给药后数天到数周后出现急性左心衰、心肌炎、心包炎为主要表现。对临床影响较大的主要为慢性心脏毒性反应, 以充血性心力衰竭 (congestive

[收稿日期] 2003-10-20

[作者单位] 江苏省常州市肿瘤医院 肿瘤内科, 213001

[作者简介] 周彤(1971-), 男, 江苏常州人, 主治医师。