维普资讯 http://www.cqvip.com

1995 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1995

R532.5
R978.6
241-244

干扰素与寄生虫感染

传染病寄生虫研究所 马 良 综述
病理生理学教研室 骆云鹏 审校

干扰素
寄生虫感染
免疫疗法
药理学

中图分类号 R978.6

宿主对寄生虫感染的免疫应答过程中，由激活的T淋巴细胞和巨噬细胞（MØ）释放的具有多种生物学活性的细胞因子，发挥着重要的免疫调节作用。诸多细胞因子中，干扰素（IFN）格外引人注目，在抗多种寄生虫特别是寄生原虫免疫中起主导作用。许多学者正积极致力于开发IFN的治疗潜能，将其作为寄生虫感染的免疫治疗剂，以期达到抗感染或协同化疗的作用。

1. IFN生物学特性简介

天然IFN是一类分子量为19－40KD不等的糖蛋白，最初仅认为它是能阻止病毒复制的物质，并因此而得名。现已证实，IFN对免疫系统的许多组分均有作用，其免疫调节功能较直接抗病毒作用更重要。目前根据抗原性不同将IFN分为α、β、γ三种类型。IFN－α和β许多生物学及生化特性很相似，常将二者统称为Ⅰ型IFN，它是由白细胞或成纤维细胞受病毒感染或IFN诱生剂诱导产生的。IFN－γ与IFN－α和β的许多特性完全不同，称为Ⅱ型IFN，由CD^+4Th_1、CD^+_8T细胞和NK细胞受特异性抗原或非特异性丝裂原刺激诱导生成。近年已能利用基因工程大量生产IFN，它们不含糖，只有单一蛋白质分子结构，其纯度达96%以上。IFN的生物学作用主要表现为广谱抗病毒作用、抑制细胞增殖作用和免疫调节作用。

2. 寄生虫感染中IFN的产生及其作用

早在60年代末即已发现，血传感染伯氏疟原虫的小鼠在感染早期的血清中就可测出高水平IFN。后来Troye－Blomberg[1]在疟疾病人血清中也检测到IFN－γ，并且发现疟疾病人的T细胞在体外用恶性疟原虫抗原刺激也可产生IFN－γ。Puri[2]发现在感染前1天、当天和后一天连续三天给恒河猴注射IFN－γ能完全阻断疟原虫子孢子感染，但预防注射IFN－γ并不能阻断疟原虫滋养体感染。提示IFN－γ的保护作用仅限于红外期疟原虫感染。Ferrira进一步研究证明，各种疟原虫的红外期均能被IFN－γ抑制，极微量IFN－γ就能表现出激素样效应，通过与特异性肝细胞受体结合诱导细胞内生化改变而导致肝内原虫死亡[3]。注射重组IFN－γ能缩短小鼠对夏氏疟原虫的感染病程，而用抗IFN－γ单抗处理后的小鼠血中原虫数明显增多[4]。体外实验证明IFN－γ能抑制红外期疟原虫在肝癌细胞内的发育[5]。IFN－α和β的诱导物如新城疫病毒和双链RNA也可影响疟原虫红外期的发育。另有研究发现IFN－γ不仅对红外期疟原虫有作用，对红内期疟原虫也有作用。感染夏氏疟原虫的小鼠脾细胞在同种疟原虫抗原刺激下产生的IFN－γ在体外能促进MØ吞噬红细胞内夏氏或伯氏疟原虫。

弓形虫感染过程中，IFN的产生及其作

维普资讯 http://www.cqvip.com

用十分复杂。Shirihata[6]发现，将弓形虫裂解抗原注入感染刚地弓形虫的小鼠可致IFN－γ释放入血循环，注入未感染该虫的小鼠则引起IFN－α/β释放。不同品系小鼠在弓形虫感染过程中血清FIN－γ水平存在差异。NMR1小鼠感染刚地弓形虫的急性期，IFN－α/β同时出现于血清和脾细胞培养物中，且活性逐渐升高，而IFN－γ却不能测出[7]。Raymond报告[8]，先天性弓形虫感染的新生儿和新近受弓形虫感染的孕妇血清中IFN－γ显著增加。实验表明，用弓形虫抗原刺激小鼠脾细胞产生的IFN－γ主要来源于CD^+_4淋巴细胞，少量来源于CD^+_8淋巴细胞[9]，而且IFN－γ的产生与NK细胞活性密切相关[10]。大量研究资料证实，IFN－γ是抗弓形虫保护性免疫中起中心作用的细胞因子。重组IFN－γ在体外或体内均能激活小鼠腹腔和肺泡M∅以及大鼠肺泡M∅杀灭弓形虫[11]。在感染弓形虫之前，用抗IFN－γ单抗处理小鼠可阻止M∅的活化，使感染无毒ME49弓形虫株的小鼠死亡率达100%[12]，而注射重组IFN－γ则可减轻小鼠弓形虫脑炎的病情[13]。

通过研究多种寄生原虫，如上述的疟原虫和弓形虫以及利什曼原虫、锥虫、隐孢子虫等感染过程，均证实IFN－γ是宿主抵抗这些原虫感染的重要保护因子，另外还发现IL－4常常是引起感染播散或加重的有害因子。体内实验表明IFN－γ是免疫健全和免疫受损小鼠抵抗微小隐孢子虫感染的重要因子，而用抗IFN－γ单抗处理小鼠则加重隐孢子虫感染[14,15]。体外实验发现，IFN－γ激活M∅能有效杀灭胞内寄生的枯氏锥虫、刚地弓形虫和硕大利什曼原虫或抑制其生长发育，而IL－4和IL－10对IFN－γ的这种作用具有抑制性[16,17,18]。Britton报告，在利什曼原虫抗原刺激下，对利什曼原虫抗性小鼠CD^+_4细胞分泌IFN－γ，敏感小鼠则产生IL－4，表现严重的利什曼病[19]。在某些蠕虫如旋毛虫[20]和血吸虫[21]感染过程中也存在类似情况。实验表明，IFN－γ能明显抑制肝脏血吸虫虫卵肉芽肿的形成和肝纤维化的发展，而IL－4则促进虫卵肉芽肿的形成。然而，Urban[22]发现在某些线虫(Heligmosomoides polygyrus和巴西日圆线虫)感染过程中，IFN和IL－4的作用与前述情况相反，即IFN是抑制保护性免疫的因素，而IL－4是提供保护性免疫的因素，其原因尚不明了。作者认为，生物进化和自然选择同时影响宿主的免疫系统和寄生虫对免疫反应的抵御力。一方面，宿主免疫系统能针对不同寄生虫的特异性调动适宜的免疫细胞产生相应的细胞因子提供抗寄生虫的免疫力；另一方面，有些寄生虫可以通过选择性诱导某些免疫细胞(如$CD^+_4Th_2$细胞)逃避宿主免疫反应的攻击。

3. IFN抗寄生虫活性的机制

IFN在疟原虫、利什曼原虫、弓形虫、锥虫、阿米巴、艾美球虫和血吸虫等多种寄生虫感染中均有抗虫活性，其抗虫机制可能有多种。

IFN通过氧依赖性杀虫效应杀伤或抑制细胞内寄生原虫。已经证明IFN－γ能诱导M∅产生抗虫活性并增强其氧化代谢反应。人M∅和IFN－γ一起孵育可增加H_2O_2释放，释放的H_2O_2水平与激活的M∅抑制弓形虫繁殖的能力密切相关。进一步研究表明，IFN－γ的氧依赖性杀虫效应是IFN－γ激活M∅，产生呼吸爆发，释放毒性氧化产物如H_2O_2、O^-_2等，通过脂质过氧化反应快速杀伤寄生虫[23]。有人注意到IFN－γ对M∅的激活有器官特异性，小鼠肺泡M∅比腹腔M∅对IFN－γ更敏感[24]。还有人发现不同种属胞内寄生原虫对细胞毒性氧代谢产物的敏感性存在差别，如枯氏锥虫比刚地弓形虫更敏感。

氧依赖杀虫机制仅能部分解释IFN－γ的杀虫效应。实验发现，无活性氧介质存在

维普资讯 http://www.cqvip.com

的情况下，IFN－γ激活的MØ对刚地弓形虫、枯氏锥虫、利什曼原虫及曼氏血吸虫童虫仍具有杀虫活性[16 17 25]。近期的研究揭示，IFN－γ激活的MØ存在着自L－精氨酸合成细胞毒性氧化氮（NO）的能力，并已证明NO是从L－精氨酸的一个末端胍基上的氮原子合成的，在有氧水溶性环境中NO可进而降解为NO^-_2和NO^-_3。以N^G－单甲基－L－精氨酸竞争性抑制L－精氨酸依赖效应通路，可减少NO生成，消除IFN－γ激活的MØ对刚地弓形虫、利什曼原虫和曼氏血吸虫童虫的杀伤效应[17 25 26]。据推测，毒性氮介质特别是NO可与靶细胞DNA合成和线粒（体呼吸有关的关键酶Fe－S辅基反应，形成铁－亚硝酰基复合物，抑制DNA合成和线粒本呼吸，从而导致靶细代谢障碍甚至死亡[27]。在IFN－γ激活的MØ培养物中加入过量铁或还原剂二亚硫酸钠以稳定与线粒体呼吸有关的含铁酶的活性，能抑制MØ在体外对血吸虫童虫的杀伤活性。这一发现支持上述假说。IFN－γ通过L－精氨酸途径产生活性氮介质的细胞，除了MØ外，还可以是中性粒细胞、枯否氏细胞和肝细胞等。

体外实验表明，其他细胞因子能协同IFN－γ激活MØ发挥杀虫效应。在严格无内毒素条件下，IFN－γ不能激活MØ杀伤弓形虫，但当加放入少量TNF后MØ又恢复杀虫活性[28]。如用抗TNF抗体预处理后，IFN－γ抗虫活性可部分被阻断[29]。TNF和非激活浓度的IFN－γ联合应用，可完全抑制细胞内弓形虫增殖，明显加强MØ释放NO^-_2，因而可认为TNF对IFN－γ诱导的L－精氨酸依赖途径产生的抗虫活性有重要协同作用[30]。然而，Suzuki通过T细胞缺陷的裸鼠弓形虫病模型证明，IFN－γ诱导的抗虫效应具有独立性，并不依赖TNF[31]。

值得一提，尽管IFN－γ诱导产生活性氧介质和活性氮介质的酶促途径截然不同。但有证据表明两者可以相互影响。如超氧化物歧化酶能延长NO半衰期，过氧化氢酶能抑制活化的MØ合成NO。

有学者发现，IFN－γ除了通过氧依赖机制和L－精氨酸依赖机制发挥抗虫作用外，还存在另一种机制：IFN－γ能诱导人成纤维细胞和MØ合成吲哚胺－2，3－双氧酶（IDO）活性增加，色氨酸大量分解，导致弓形虫所需的色氨酸缺乏，从而抑制细胞内虫体增殖[32 33]。

IFN－α/β的抗虫作用目前研究得较少。有人发现IFN－α/β对刚地弓形虫仅有轻微抑制作用[33]。加入LPS后，IFN－β的抗虫活性显著增加，其抗虫机制至少部分是通过诱导IDO活性，耗竭色氨酸，阻断虫体营养供应[34]。Orellana注意到IFN－β的抗虫作用与IFN－γ有关[35]。

4.IFN在寄生虫感染防治中的应用

实验表明，在伯氏疟原虫子孢子感染大鼠或小鼠，猴疟原虫子孢子感染恒河猴及间日疟原虫感染黑猩猩之前，用重组IFN－γ对宿主进行预防注射，可有效控制疟原虫子孢子感染，控制效果是IFN－γ剂量依赖性，而与子孢子感染数量无关[3 36]。用IFN－γ预处理伯氏疟原虫体外培养所需的人肝癌细胞后，该虫子孢子的增殖明显受阻[3]。可见IFN作为一种免疫治疗剂对预防动物感染疟原虫是有效的。再根据疟疾免疫人群和受疟原虫抗原体外刺激的疟疾病人T细胞可产生高水平IFN－γ[1]，以及IFN－α可使志愿按种恶性疟原虫环子孢子蛋白疫苗的人血清抗体明显增高[37]等研究结果看，用IFN预防人疟疾及控制复发可能具有重要意义。

IFN在寄生虫感染治疗中的重要价值，主要在于它能协同提高某些化疗药物的疗效，减少后者剂量并降低其毒性，亚临床治疗剂量氯喹与IFN－γ联用治疗致死性恶性疟原虫感染的小鼠，治愈率达83%，再用同种恶性疟原虫攻击感染时，受试小鼠显示很强

维普资讯 http://www.cqvip.com

抵抗力[38]。目前常用于治疗内脏利什曼病的五价锑剂有不少缺点，如剂量大、疗程长、毒性大、易复发、反复使用可诱发锑剂抗性等。IFN－γ与锑剂联合运用，则可克服这些缺点。Badora 报告，未经治疗或单用五价锑剂治疗无效的内脏利什曼病人，采用 IFN－γ和五价锑联合治疗，可取得显著疗效[39]。这可能与 IFN－γ增进 MØ对锑剂的摄入与蓄积，增强其抗虫活性有关。IFN－γ和乙胺嘧啶、氯林可霉素、r 罗红霉素或 azithromycin 合用治疗小鼠弓形虫病，同样具有协同作用[23 40]。Mellors 还发现重组 IFN－γ渗入脂质体可增强前者抗弓形虫活性[24]。另有实验表明，IFN－γ在无 T 细胞淋巴因子协同作用时也能独立发挥抗弓形虫活性，提示 IFN－γ对免疫缺陷特别是 AIDS 伴急性弓形虫病的治疗可能很有前途[31]。

总之，IFN 是机体免疫调节的一种重要细胞因子，是多种寄生虫感染保护性免疫的重要因素。深入研究 IFN 在寄生虫感染中的作用及其抗虫机制，有助于对寄生虫感染免疫的进一步了解，并为寄生虫感染的防治提供新的手段。

参 考 文 献

1. Troye－Blomberg M, et al Immunol Lett1990;25:129
2. Puri SK, et al, J Interferon Res 1988;8:201
3. Ferreira A, et al. Science 1986;233:(4572):881
4. Stevenson MM, et al. Clin Invest Med 1990;13:353
5. Schofield L, et al. Exp Parasitol 1989;68:357
6. Sharihata T, et al. Microbiol Immunol 1989;30:1307
7. Diez B, et al. Parasitology 1989;99:11
8. Raymond J, et al. J Clin Micro 1990;28:1434
9. Gazzinelli RT, et al. J Immunol 1991 ;146:286
10. Died B, et al. Immunol 1991;34:673
11. Beaman MH, et al. Immunol Rev 1992;127:97
12. Suzuki Y, et al. J Immunoi; 1989;143:2045
13. Suzuki Y, et al. Infect Immun 1990;58:3050
14. Ungar BLP, et al. J Immunol 1991;147:1014
15. Chen W, et al. In fect Immun 1993;61:3548
16. Gazzinelli RT, et al. Eur J Immunol 1992;22:2501
17. Adams LB, et al. J Im unol 1990;144:2725
18. Scott P, et al. Immunol Rev 1989;112:161
19. Britton S, et al. Exp Patasitol 1989;68:357
20 Pond L, et al. J Immunol 1989;143:4232
21. Pearce EJ, et al. J Exp Med 1991;173:159
22. Urban JF, et al. Immunol Rev 1992;127:205
23. Araujo FG, Remington JS. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:1672
24. Mellors JW, et al. Infect Immun 1989;57:132
25. James Sl, Glaven J. J Immunol 1989;143:4208
26. Murray HW, et al. Infect Immun 1991;59:4684
27. James SL, Hibbs JJB. Parasitol Today 1990;6:303
28. Sibley LD, et al. J Immunol 1991;147:2340
29. Chang HR, et al. Immunology 1990;69:33
30. Langermans JAM, et al. J Immunol 1992;148:568
31. Suzuki Y, et al. J Immunol 1991;147:2728
32. Pfefferkorn ER, et al. Mol Biochem Parasitol 1986;20:215
33. Murray HW, et al. Infect Immun 1989;57:845
34. Schmitz JL, et al. Infect Immun 1989;57:3245
35. Orallane , MA, et al. Infect Immun 1991;59:3287
36. Maheshwari RK, , et al. Infect Immun 1986;53:628
37. Sturchler D, et al. Vaccine 1989;7:457
38. Kremsner PG, et al. J Infect Dis 1991;163:1161
39. Bodaro R, et al. N Eng J Med 1990;322:16
40. IsraelskiDM, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990;9:358

（收稿日期 1994－09－15）