

文章编号: 1000-7423(2011)-06-0473-05

【综述】

# 血吸虫感染调节自身免疫性疾病和过敏性疾病的研究进展

杜久伟, 汪雪峰\*

**【摘要】** 血吸虫感染可下调 Th1 细胞介导的自身免疫性疾病和 Th2 细胞介导的过敏性疾病。新近研究发现, 致病性 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群、Th17 细胞也参与多种自身免疫等病理性疾病的发病, 血吸虫感染也可下调自身免疫性疾病中的 Th17 细胞反应。本文综述了血吸虫感染下调自身免疫或过敏性疾病中 Th1、Th2、Th17 细胞的反应及其作用机制的研究进展。

**【关键词】** 血吸虫感染; 自身免疫; 过敏性疾病

中图分类号: R383.24

文献标识码: A

## Research Progress on the Role of Schistosomiasis in Regulating Autoimmune and Allergic Diseases

DU Jiu-Wei, WANG Xue-feng\*

(Department of Medical Laboratory, School of Medicine, Anhui University of Science and Technology, Huainan 232001, China)

**【Abstract】** Schistosome infection down-regulates the Th1 cell-mediated autoimmune diseases and Th2 cell-mediated allergic diseases. It was revealed recently that a novel pathogenic T cell subset (Th17) was also involved in the pathogenicity of autoimmune and inflammatory diseases, and schistosome infection was reported to suppress Th17 response in autoimmune diseases. Here we summarize research advances on the effect of schistosome infection on Th1-, Th2-, Th17-mediated autoimmune or allergic diseases, and discuss the possible mechanisms of schistosome-induced suppression.

**【Key words】** Schistosome infection; Autoimmune; Allergic diseases

Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30801046) and a Fund for Master and Doctor of Anhui University of Science and Technology (No. 2010YB004)

\* Corresponding author, E-mail: wangxxff1023@yahoo.com.cn

在人类与病原体共同进化的历史长河中, 病原体已进化出多种机制来调节宿主的免疫调控网络。血吸虫感染是一种典型的慢性感染模型, 大量研究表明, 血吸虫感染或暴露于血吸虫来源的抗原可预防 I 型糖尿病(type I diabetes, T1D)、多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)和克罗恩病(Crohn's disease)等 Th1 细胞介导的疾病<sup>[1]</sup>, 还可以预防哮喘等 Th2 细胞介导的过敏性疾病<sup>[2]</sup>。本文就血吸虫调节自身免疫性疾病和过敏性疾病及其作用机制综述如下。

### 1 免疫性疾病中的辅助性 T 细胞 (Th 细胞) 亚群

基金项目: 国家自然科学基金 (No. 30801046); 安徽理工大学硕博基金 (No. 2010YB004)

作者单位: 安徽理工大学医学院医学检验教研室, 淮南 232001

\* 通讯作者, E-mail: wangxxff1023@yahoo.com.cn

T 细胞根据其分化和功能特征不同, 分为 CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞两大类。CD4<sup>+</sup> T 细胞为 Th 细胞, 通过分泌细胞因子发挥辅助免疫作用; CD8<sup>+</sup> T 细胞主要为细胞毒性 T 细胞 (CTL), 可直接杀伤病原体。未致敏的 CD4<sup>+</sup> T 细胞(Th0)在不同的细胞因子的诱导下, 表达不同的转录因子, 进而分化为功能和表型不同的效应性 T 细胞(Th1、Th2 和 Th17)和调节性 T 细胞 (Treg)<sup>[3]</sup>。活化的 CD4<sup>+</sup> T 细胞在白细胞介素-12 (IL-12)存在时, 通过信号转导和转录激活因子 4 (signal transducer and activator of transcription 4, STAT-4)上调  $\gamma$  干扰素 (IFN- $\gamma$ ) 的表达, 使 IFN- $\gamma$  介导的 STAT-1 信号通路活化诱导 Th1 型细胞的特异性转录因子 (T-bet), 从而向 Th1 方向分化; 在有 IL-4 存在时, 活化的 CD4<sup>+</sup> T 细胞活化 STAT-6 诱导 Th2 型细胞特异性转录因子 (GATA-3), 从而向 Th2 方向

分化。Th17 分化途径不同于 Th1 和 Th2 细胞,其不依赖于与 Th1 和 Th2 分化相关的关键信号转导因子 STAT-1、T-bet、STAT-4、STAT-6 和 GATA-3。活化的 CD4<sup>+</sup>T 细胞在 β 转化生长因子 (TGF-β) 和 IL-6 同时存在的情况下,经由 STAT-3 通路活化 Th17 型细胞的特异性转录因子 (ROR-γt) 向 Th17 细胞方向分化。Th1、Th2、Th17 和 Treg 间依靠各种细胞因子相互联系,IFN-γ 和 IL-2 促进 Th1 而抑制 Th2 细胞分化,IL-4 促进 Th2 而抑制 Th1 细胞分化,Th1、Th2 细胞分泌的细胞因子 IFN-γ 和 IL-4 等均抑制 Th17 细胞的发育分化,Th 细胞间构成复杂的细胞因子调节网络,这种网络既保证了机体具有正常的免疫应答功能,又能使机体免于因过度免疫应答而产生的病理损伤<sup>[4]</sup>。

Th 细胞在免疫反应性疾病中具有重要作用。在过去的 20 年里,根据 CD4<sup>+</sup>T 细胞功能特征不同,CD4<sup>+</sup>T 细胞被分为经典的 Th1/Th2 模式,因而将免疫性疾病简单地分为“Th1 型疾病”和“Th2 型疾病”<sup>[5]</sup>。但近年来新发现的致病性 T 细胞亚群、Th17 细胞也参与免疫性疾病的发生,其介导的疾病称为“Th17 型疾病”<sup>[6]</sup>。大多数的过敏性疾病(如花粉症和支气管哮喘)为 Th2 型疾病,但自身免疫性疾病中,过去认为 Th1 细胞介导的疾病,如实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)和 T1D,近年来的研究发现,Th17 细胞也参与其疾病的发生<sup>[7,8]</sup>。Langrish 等<sup>[9]</sup>将致病抗原髓鞘蛋白脂蛋白致敏的 CD4<sup>+</sup>T 细胞体外经 IL-23 刺激后,发现这些细胞产生了大量 IL-17;将来自 EAE 小鼠富含产 IL-17 的 CD4<sup>+</sup>T 细胞过继转移给健康小鼠后,可诱导出严重的 EAE,但过继 Th1 细胞却不能诱导 EAE,并且抗 IL-17 抗体可部分抑制 EAE 的发生。Nakae 等<sup>[10]</sup>在对胶原诱导的关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)的研究中发现,接受胶原蛋白免疫后,IL-17 缺陷小鼠或 IL-17 中和治疗均可使小鼠关节炎减轻,而 IL-17 的高表达则可加重关节病变。除了上述 EAE 和关节炎外,IL-17 与人类其他很多慢性疾病的病理发展密切相关,如哮喘、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、MS 和慢性肠炎,均已证实这些疾病中 IL-17 表达过量<sup>[11-14]</sup>。IL-17 可促进多种炎症细胞因子的分泌,加重组织器官的炎症损伤,导致疾病的恶化。另外,据报道,Th1 和 Th17 细胞均参与三硝基苯磺酸(trinitro-benzene-sulfonic acid, TNBS)诱导的实验性大肠炎的发病<sup>[15,16]</sup>。因而,一些免疫性疾病不能简单地归类为 Th1 或 Th17 型疾病,其致病机制远比想象要复杂得多。

## 2 血吸虫感染或血吸虫抗原抗自身免疫性疾病的保护效应

血吸虫感染可保护小鼠避免自身免疫性疾病的发生。据报道,曼氏血吸虫(*Schistosoma mansoni*)感染或成虫、虫卵抗原均能抑制非肥胖性糖尿病(non-obese diabetic, NOD)小鼠发生 T1D;曼氏血吸虫感染可减轻大肠炎(inflammatory bowel disease, IBD)大鼠模型的炎症过程及病理改变<sup>[17]</sup>。Sewell 等<sup>[18]</sup>用曼氏血吸虫虫卵抗原(schistosome egg antigen, SEA)免疫 EAE 小鼠,能减轻 EAE 小鼠的临床评分和中枢神经系统炎症细胞的浸润,并使 IL-10 和 TGF-β 等抗炎细胞因子的表达增高,而 IFN-γ 等炎症细胞因子的表达降低。血吸虫 SEA 影响野生型(wild type, WT)小鼠 EAE 的疾病进程,但对 STAT-6 缺陷小鼠不起作用<sup>[19]</sup>,表明 STAT-6 在血吸虫感染下调自身免疫反应的过程中起重要作用。

由于慢性血吸虫感染诱导优势的 Th2 反应,其分泌的细胞因子 IL-4 可抑制 Th17 细胞的发育分化,从而抑制 Th17 细胞介导的疾病<sup>[5]</sup>。在血吸虫虫卵治疗自身免疫病的过程中,STAT-6 依赖的 IL-4/IL-13 信号是抑制 TNBS 诱导的大肠炎<sup>[20]</sup>和 EAE<sup>[18]</sup>所必需的。Ruyssers 等<sup>[21]</sup>报道,血吸虫抗原抑制 TNBS 诱导的大肠炎时,伴随着小鼠结肠和肠系膜淋巴结中 IL-17 基因表达的下调。Osada 等<sup>[22]</sup>也发现,血吸虫感染小鼠抗实验性关节炎发生的同时,也下调脾细胞 Th1 和 Th17 细胞的反应。并且,血吸虫下调 Th1 和 Th17 反应发生于血吸虫感染的同一时期,对应于虫卵沉积开始的时期,表明虫卵沉积是下调 Th1 和 Th17 反应的主要刺激剂<sup>[5]</sup>。

早期流行病学的研究发现,血吸虫病流行区过敏性疾病的发生率较低。Araujo 等<sup>[23]</sup>在巴西人群的研究中发现,曼氏血吸虫感染可显著减少皮肤对花粉的过敏反应。随后,在加蓬的人群研究中也发现,埃及血吸虫(*Schistosoma haematobium*)感染可显著减少皮肤对尘螨的过敏反应。关于血吸虫感染可减少过敏性疾病的发病,已在多种疾病模型中得到证实。在人和小鼠的研究中均发现,血吸虫感染可干预哮喘的发生,减少气道的高反应性和肺部嗜酸粒细胞的浸润<sup>[24,25]</sup>。但血吸虫感染是否抑制哮喘患者 Th17 细胞的反应,目前尚未见文献报道。

## 3 血吸虫感染或血吸虫抗原下调自身免疫和过敏性疾病的作用机制

### 3.1 血吸虫感染诱导调节性 T 细胞和 B 细胞亚群的产生

近年来,具有免疫抑制和免疫无能两大特征的 Treg 亚群受到广泛关注。Treg 细胞是外周免疫耐

受的重要成分,包括天然 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞和获得性 Treg 细胞(Tr1、Th3 等)两大群,在自身免疫性疾病、肿瘤免疫、移植耐受和感染性疾病的免疫病理中均发挥重要作用。而且,在多种病原体的慢性感染中,如疟原虫、利什曼原虫、乙型肝炎病毒(HBV)和人类免疫缺陷病毒(HIV)等,均已被证明可诱导宿主产生 Treg 细胞,能够抑制抗原特异性的保护性免疫反应,下调宿主的免疫功能<sup>[26]</sup>。

血吸虫感染也可活化或诱导 Treg 细胞,不仅下调炎症反应,促使虫体在宿主体内的持续慢性感染,而且还可抑制自身免疫、过敏等其他免疫炎症反应<sup>[27]</sup>。在糖尿病小鼠的研究中发现,曼氏血吸虫 SEA 免疫 NOD 小鼠,可增加小鼠胰脏中 Foxp3<sup>+</sup>T 细胞的数量和比例,诱导 Treg 细胞浸润于炎症局部(胰脏),从而预防 NOD 小鼠糖尿病的发生<sup>[28]</sup>。Cardoso 等<sup>[29]</sup>用曼氏血吸虫被膜抗原 Sm22.6、部分成虫抗原 PⅢ和被膜糖蛋白 Sm29 干预过敏性小鼠的气道炎症,结果显示 3 种抗原均诱导小鼠脾细胞中 CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg 数量的增加,甚至在缺少 IL-10 表达的情况下,下调小鼠的过敏性介质的释放和气道炎症反应。Yang 等<sup>[24]</sup>发现日本血吸虫(*Schistosoma japonicum*) SEA 通过诱导 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞的产生来抑制哮喘的发生。日本血吸虫热休克蛋白 60(HSP60)来源的短肽 SJMHE1 也可通过抗原呈递细胞(antigen-presenting cell, APC)表面的 Toll 样受体 2(Toll-like receptor 2, TLR2),诱导产生 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg 细胞,抑制小鼠的迟发性超敏反应<sup>[30]</sup>。

除了调节性 T 细胞参与血吸虫感染诱导的免疫保护作用机制外,曼氏血吸虫感染小鼠诱导产生 IL-10 的调节性 B 细胞,被动转移该群 B 细胞给卵清蛋白(ovalbumin, OVA)致敏小鼠后,通过分泌 IL-10,抑制过敏性小鼠的气道炎症<sup>[31]</sup>;而且调节性 B 细胞可诱导肺部 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>调节性 T 细胞的浸润,以 TGF-β 非依赖的方式抑制过敏性的气道炎症。表明曼氏血吸虫感染可通过诱导调节性 B 细胞的产生,抑制过敏性的气道炎症。

3.2 血吸虫感染可诱导替代活化的巨噬细胞(alternatively activated macrophages, aaMΦ) MΦs 分为经典活化的 MΦ(classically activated macrophages, caMΦ)和 aaMΦ 两类。caMΦ 经 IFN-γ、IL-12 和 α 肿瘤坏死因子(TNF-α)等刺激后,诱导 NO 合成酶的表达,产生 NO;而 aaMΦ 活化后产生 IL-4、IL-13 及 IL-21,诱导精氨酸酶 1(arginase 1, Arg1)、几丁质酶样糖结合蛋白(Ym-1)和炎症区域分子-1(Fizzl)的表达。血吸虫感染通常诱导 aaMΦ,这些 aaMΦ 不仅抑制寄生虫

自身的病理反应,而且可抑制对自身抗原或过敏原的病理性免疫反应<sup>[32]</sup>。血吸虫感染诱导 aaMΦ 抗小鼠低剂量链脲霉素(streptozotocin)诱导的糖尿病的发生<sup>[33]</sup>,但 Smith 等<sup>[17]</sup>研究发现,曼氏血吸虫感染小鼠黏膜固有层浸润有大量的 F4/80<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>CD11c<sup>(-)</sup>MΦ(而不是 aaMΦs),抑制葡聚糖硫酸钠(dextran sodium sulfate, DSS)诱导的大肠炎的发生。这些研究表明,血吸虫感染存在多种干预机制预防自身免疫性疾病的发生。

除了血吸虫感染,来自于血吸虫的虫源性分子也可以诱导 aaMΦ。血吸虫 SEA 诱导的 aaMΦ 在 NOD 小鼠体内可通过促进 Treg 和 Th2 细胞的扩增,抑制小鼠糖尿病的发生<sup>[34]</sup>。Atochina 等<sup>[35]</sup>报道,血吸虫 SEA 中乳酰-N-岩藻五糖(lacto-N-fucopentaose Ⅲ, LNFP Ⅲ)注射小鼠 20 h 后,即可显著增加 MΦ Arg1 和 Ym1 的表达;过继性转移 LNFP Ⅲ活化的 MΦ 至未致敏小鼠,可使受体小鼠 T 细胞分泌高水平的 IL-10 和 IL-13,表明 LNFP Ⅲ在小鼠体内诱导了 aaMΦ,但 LNFP Ⅲ是否通过诱导 aaMΦ 干预免疫性疾病尚需进一步研究。

3.3 血吸虫感染改变树突状细胞(dendritic cells, DCs)的活化状态 近年研究表明,血吸虫感染或虫源性分子可通过改变 DCs 的活化状态,诱导的免疫调节效应不仅抑制血吸虫感染引起的免疫炎症,而且可抑制自身免疫等其他病理反应。血吸虫 SEA 刺激小鼠 DCs 后,可下调 TLRs 介导的炎症反应。SEA 刺激的 NOD 小鼠 DCs C 型凝集素受体(C-type lectin receptors, CLR),如 DEC-205、SIGN-R1、MR、galectins 1 和 galectins 3 表达上调,诱导产生高水平的 TGF-β,从而抑制 NOD 小鼠糖尿病的发生<sup>[34]</sup>。血吸虫尾蚴转化为童虫的前 3 h 释放的物质(0~3 h RP)可体外活化骨髓来源的 DCs,抑制组织相容性复合体 II 类分子(MHC II)、CD40、CD86 的表达;其负载的 DCs 体外致敏 CD4<sup>+</sup>T 细胞后,诱导大量 IL-10 的分泌,抑制 Th1 型免疫反应<sup>[36]</sup>。Coreale 等<sup>[37]</sup>报道曼氏血吸虫 SEA 抑制 LPS 诱导的 MS 患者 DCs 产生 IL-1β、IL-6、IL-12 和 TNF-α 等炎症细胞因子,增强其 TGF-β 和 IL-10 抗炎细胞因子的产生,以 MyD88 依赖的方式下调 LPS 诱导的 DCs 共刺激分子的表达;SEA 刺激 MS 患者 DCs MAPK ERK1/2 磷酸化的表达增加,从而增强其抗炎细胞因子 IL-10 的产生,发挥免疫调节效应,为 MS 等自身免疫性疾病的治疗提供新的启示与策略。

#### 4 结语

尽管直接将高致病性的血吸虫用于临床免疫性疾病的治疗是不允许的,但纯化或合成的血吸虫免疫调节性的分子可用于临床免疫治疗。血吸虫感染下调免疫性疾病及其干预机制尚处于研究的初期。应该指出的是,血吸虫不总是抑制自身免疫和过敏性疾病,流行病学和实验研究曾报道,血吸虫感染也可加剧免疫性疾病的发病。除了血吸虫诱导的 Th2 极化反应以外,血吸虫本身含有的过敏原可加剧过敏性疾病的发病<sup>[38]</sup>。另外, Th1/Th2/Th17/Treg 相关的调节性细胞因子在血吸虫诱导的抑制自身免疫和过敏性疾病中的作用仍未完全阐明。血吸虫作为抗炎药物调节 Th1/Th2/Th17 细胞的反应依赖于基础免疫学知识。因而,血吸虫抑制免疫性疾病应基于疾病发病机制的研究基础之上。可以预见,这方面机制的深入研究及不断阐明,将为减轻血吸虫感染导致的病理损害及干预其他自身免疫和过敏性疾病等开辟一条新途径。

参 考 文 献

[1] Araújo MI, Hoppe BS, Medeiros M Jr, et al. *Schistosoma mansoni* infection modulates the immune response against allergic and auto-immune diseases[J]. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2004, 99(5 Suppl 1): 27-32.

[2] Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis[J]. Science, 2002, 296(5567): 490-494.

[3] Murphy KM, Stockinger B. Effector T cell plasticity: flexibility in the face of changing circumstances [J]. Nat Immunol, 2010, 11(8): 674-680.

[4] Jonuleit H, Schmitt E. The regulatory T cell family: distinct subsets and their interrelations [J]. J Immunol, 2003, 171(12): 6323-6327.

[5] Osada Y, Kanazawa T. Parasitic helminthes: new weapons against immunological disorders [J]. J Biomed Biotechnol, 2010, ID 743758.

[6] Matsushita S, Takagi R, Hashimoto K, et al. Qualitative evaluation of adjuvant activities and its application to Th2/17 diseases[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2011, 155 (Suppl 1): 2-5.

[7] Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, et al. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. J Immunol, 2006, 177(1): 566-573.

[8] Hung JT, Liao JH, Lin YC, et al. Immunopathogenic role of TH1 cells in autoimmune diabetes; evidence from a T1 and T2 doubly transgenic non-obese diabetic mouse model [J]. J Autoimmun, 2005, 25(3): 181-192.

[9] Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation[J]. J Exp Med, 2005, 201(2): 233-237.

[10] Nakae S, Nambu A, Sudo K, et al. Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17-deficient mice [J]. J Immunol, 2003, 171(11): 6173-6177.

[11] Bullens DM, Truyen E, Coteur L, et al. IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx? [J]. Respir Res, 2006, 7: 135.

[12] Wong CK, Lit LC, Tam LS, et al. Hyperproduction of IL-23 and IL-17 in patients with systemic lupus erythematosus: implications for Th17-mediated inflammation in auto-immunity[J]. Clin Immunol, 2008, 127(3): 385-393.

[13] Fransson ME, Liljenfeldt LS, Fagius J, et al. The T-cell pool is anergized in patients with multiple sclerosis in remission [J]. Immunology, 2009, 126(1): 92-101.

[14] Maloy KJ. The interleukin-23/interleukin-17 axis in intestinal inflammation [J]. J Intern Med, 2008, 263(6): 584-590.

[15] Zhang Z, Zheng M, Bindas J, et al. Critical role of IL-17 receptor signaling in acute TNBS-induced colitis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2006, 12(5): 382-388.

[16] Camoglio L, te Velde AA, de Boer A, et al. Hapten-induced colitis associated with maintained Th1 and inflammatory responses in IFN-gamma receptor-deficient mice[J]. Eur J Immunol, 2000, 30(5): 1486-1495.

[17] Smith P, Mangan NE, Walsh CM, et al. Infection with a helminth parasite prevents experimental colitis via a macrophage-mediated mechanism [J]. J Immunol, 2007, 178(7): 4557-4566.

[18] Sewell D, Qing Z, Reinke E, et al. Immunomodulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by helminth ova immunization [J]. Int Immunol, 2003, 15(1): 59-69.

[19] La Flamme AC, Ruddenklau K, Backstrom BT. Schistosomiasis decreases central nervous system inflammation and alters the progression of experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. Infect Immun, 2003, 71(9): 4996-5004.

[20] Elliott DE, Li J, Blum A, et al. Exposure to schistosome eggs protects mice from TNBS-induced colitis[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2003, 284(3): G385-391.

[21] Ruysers NE, De Winter BY, De Man JG, et al. Therapeutic potential of helminth soluble proteins in TNBS-induced colitis in mice [J]. Inflamm Bowel Dis, 2009, 15(4): 491-500.

[22] Osada Y, Shimizu S, Kumagai T, et al. *Schistosoma mansoni* infection reduces severity of collagen-induced arthritis via down-regulation of pro-inflammatory mediators[J]. Int J Parasitol, 2009, 39(4): 457-464.

[23] Araújo MI, Lopes AA, Medeiros M, et al. Inverse association between skin response to aeroallergens and *Schistosoma mansoni* infection [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2000, 123(2): 145-148.

[24] Yang J, Zhao J, Yang Y, et al. *Schistosoma japonicum* egg antigens stimulate CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T cells and modulate airway inflammation in a murine model of asthma[J]. Immunology, 2007, 120(1): 8-18.

[25] Medeiros J, Figueiredo JP, Almeida MC, et al. *Schistosoma mansoni* infection is associated with a reduced course of asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 2003, 111(5): 947-951.

[26] Belkaid Y. Regulatory T cells and infection: a dangerous necessity[J]. Nat Rev Immunol, 2007, 7 (11): 875-888

[27] Wilson MS, Mentink-Kane MM, Pesce JT, et al. Immunopathology of schistosomiasis[J]. Immunol Cell Biol, 2007, 85(2): 148-154.

[28] Zaccane P, Burton O, Miller N, et al. *Schistosoma mansoni* egg antigens induce Treg that participate in diabetes prevention in NOD mice [J]. Eur J Immunol, 2009, 39(4): 1098-1107.

[29] Cardoso LS, Oliveira SC, Goes AM, et al. *Schistosoma mansoni* antigens modulate the allergic response in a murine model of ovalbumin-induced airway inflammation[J]. Clin Exp Immunol, 2010, 160(2): 266-274.

[30] Wang X, Zhou S, Chi Y, et al. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg induction by an HSP60-derived peptide SJMHE1 from *Schistosoma japonicum* is TLR2 dependent[J]. Eur J Immunol, 2009, 39(11): 3052-3065.

[31] Amu S, Saunders SP, Kronenberg M, et al. Regulatory B cells prevent and reverse allergic airway inflammation via FoxP3-positive T regulatory cells in a murine model[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125(5): 1114-1124.

[32] Herbert DR, Holscher C, Mohrs M, et al. Alternative macrophage activation is essential for survival during schistosomiasis and downmodulates T helper 1 responses and immunopathology[J]. Im

著降低, 存活时间延长<sup>[11]</sup>, 显然在小鼠模型中, 疟原虫感染引起的发热和脑型疟与 NALP3 有关, 但目前尚不确定脑型疟的发生是否与 NALP3 炎症体有关<sup>[12]</sup>。因此, 开展疟色素模式识别受体的研究工作, 不仅要了解识别疟色素有哪些相关受体, 更为重要的是通过这类研究去阐明疟疾致病的分子机制, 发现更多的疟原虫致炎因子, 这将有助于重症疟疾的治疗和相关治疗药物的开发, 以降低恶性疟的死亡率。

参 考 文 献

[ 1 ] Shio MT, Kassa FA, Bellemare MJ, *et al.* Innate inflammatory response to the malarial pigment hemozoin [J]. *Microbes Infect*, 2010, 12(12-13): 889-899.  
 [ 2 ] Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(5): 373-384.  
 [ 3 ] Proell M, Riedl SJ, Fritz JH, *et al.* The NOD-like receptor (NLR) family: a tale of similarities and differences [J]. *PLoS One*, 2008, 3(4): e2119.  
 [ 4 ] Ferrero-Miliani L, Nielsen OH, Andersen PS, *et al.* Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1beta generation [J]. *Clin Exp Immunol*, 2007, 147(2): 227-235.  
 [ 5 ] Fukata M, Vamadevan AS, Abreu MT. Toll-like receptors (TLRs) and NOD-like receptors (NLRs) in inflammatory disorders [J]. *Semin Immunol*, 2009, 21(4): 242-253.  
 [ 6 ] Coban C, Ishii KJ, Kawai T, *et al.* Toll-like receptor 9 medi-

ates innate immune activation by the malaria pigment hemozoin [J]. *J Exp Med*, 2005, 201(1): 19-25.  
 [ 7 ] Coban C, Igari Y, Yagi M, *et al.* Immunogenicity of whole-parasite vaccines against *Plasmodium falciparum* involves malarial hemozoin and host TLR9 [J]. *Cell Host Microbe*, 2010, 7(1): 50-61.  
 [ 8 ] Parroche P, Lauw FN, Goutagny N, *et al.* Malaria hemozoin is immunologically inert but radically enhances innate responses by presenting malaria DNA to Toll-like receptor 9 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(6): 1919-1924.  
 [ 9 ] Griffith JW, Sun T, McIntosh MT, *et al.* Pure hemozoin is inflammatory *in vivo* and activates the NALP3 inflammasome *via* release of uric acid [J]. *J Immunol*, 2009, 183(8): 5208-5220.  
 [ 10 ] Dostert C, Guarda G, Romero JF, *et al.* Malarial hemozoin is a NALP3 inflammasome activating danger signal [J]. *PLoS One*, 2009, 4(8): e6510.  
 [ 11 ] Shio MT, Eisenbarth SC, Savaria M, *et al.* Malarial hemozoin activates the NLRP3 inflammasome through Lyn and Syk kinases [J]. *PLoS Pathog*, 2009, 5(8): e1000559.  
 [ 12 ] Reimer T, Shaw MH, Franchi L, *et al.* Experimental cerebral malaria progresses independently of the NLRP3 inflammasome [J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(3): 764-769.  
 [ 13 ] Jaramillo M, Bellemare MJ, Martel C, *et al.* Synthetic *Plasmodium*-like hemozoin activates the immune response: a morphology-function study [J]. *PLoS One*, 2009, 4(9): e6957.  
 [ 14 ] Davis BK, Wen H, Ting JP. The inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases [J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29: 707-735.

(收稿日期: 2011-05-11 编辑: 瞿麟平)

(上接第 476 页)

munity, 2004, 20(5): 623-635.  
 [ 33 ] Thabet HS, Saleh NK, Thabet SS, *et al.* Decreased basal non-insulin-stimulated glucose uptake by diaphragm in streptozotocin-induced diabetic mice infected with *Schistosoma mansoni* [J]. *Parasitol Res*, 2008, 103(3): 595-601.  
 [ 34 ] Zaccone P, Burton OT, Gibbs S, *et al.* Immune modulation by *Schistosoma mansoni* antigens in NOD mice: effects on both innate and adaptive immune systems[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2010, 2010: ID 795210.  
 [ 35 ] Atochina O, Da'dara AA, Walker M, *et al.* The immunomodulatory glycan LNFPIII initiates alternative activation of murine macrophages *in vivo* [J]. *Immunology*, 2008, 125(1): 111-121.

[ 36 ] Jenkins SJ, Mountford AP. Dendritic cells activated with products released by schistosome larvae drive Th2-type immune responses, which can be inhibited by manipulation of CD40 costimulation [J]. *Infect Immun*, 2005, 73(1): 395-402.  
 [ 37 ] Correale J, Farez M. Helminth antigens modulate immune responses in cells from multiple sclerosis patients through TLR2-dependent mechanisms[J]. *J Immunol*, 2009, 183(9): 5999-6012.  
 [ 38 ] Watanabe T, Okano M, Hattori H, *et al.* Roles of FcγRIIB in nasal eosinophilia and IgE production in murine allergic rhinitis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 169(1): 105-112.

(收稿日期: 2011-04-22 编辑: 张争艳)

**感谢寄生虫病科研、防治、教学工作者  
多年来对本刊的大力支持！欢迎继续投稿！**