

泡型棘球蚴感染中的DCs与IDO作用的研究进展

别文海¹, 王宏宾^{2*}, 孟茹³, 王雯¹, 师正合¹, 曹杰¹

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 肝胆胰外科, 青海 西宁

³青海省西宁兽医畜牧站, 青海 西宁

收稿日期: 2022年10月21日; 录用日期: 2022年11月17日; 发布日期: 2022年11月24日

摘要

当机体感染棘球蚴病时, 其所发生的免疫耐受反应主要由集体的树突状细胞介导, 它是机体内一种抗原提呈细胞, 它对于机体的免疫耐受及免疫应答反应有着至关重要的作用, 在机体固有免疫中发挥关键作用。而当机体处于异常状态时, 机体的DCs表面抗原可高表达吲哚胺2,3-过氧化酶(indoleamine-2,3 dioxygenase, IDO), 其作为唯一可以催化色氨酸沿着犬鸟氨酸途径分解代谢的酶, 直接对相应的靶器官产生免疫作用, 并且在相关方面的免疫作用已有研究证实。因此本文旨在探究阐明调节DC诱导和维持IDO的机制, 这可能会为新的临床干预措施的发展提供新思路, 从不同层面来进行探究, 以期发现其中的联系, 对棘球蚴病新型疫苗的研发提供一定的理论依据。

关键词

棘球蚴病, 树突状细胞, 吲哚胺2,3-过氧化酶, 免疫耐受, 免疫逃逸

Research Progress on the Interaction between DCs and IDO in Alveolar Echinococcosis Infection

Wenhai Bie¹, Hongbin Wang^{2*}, Ru Meng³, Wen Wang¹, Zhenghe Shi¹, Jie Cao¹

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

³Veterinary Animal Husbandry Station in Xining, Qinghai Province, Xining Qinghai

Received: Oct. 21st, 2022; accepted: Nov. 17th, 2022; published: Nov. 24th, 2022

*通讯作者。

文章引用: 别文海, 王宏宾, 孟茹, 王雯, 师正合, 曹杰. 泡型棘球蚴感染中的 DCs 与 IDO 作用的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(11): 10678-10685. DOI: 10.12677/acm.2022.12111538

Abstract

When the body is infected with echinococcosis, the immune tolerance is mainly mediated by dendritic cells, DCs, which is a kind of antigen presenting cells, APC, which plays an important role in immune tolerance and immune response, and plays a key role in innate immunity. The DCs surface antigen of the body can highly express indoleamine 2-dioxygenase (indoleamine 2,3-dioxygenase). As the only enzyme that can catalyze the catabolism of tryptophan along the canine ornithine pathway, it directly produces immunity to the corresponding target organs, and the immune effect in tumor, inflammation, transplantation and so on has been confirmed. Therefore, the purpose of this paper is to explore and clarify the mechanism of regulating the induction and maintenance of IDO by DC, which may provide new ideas for the development of new clinical interventions from different levels, in order to find the relationship between them, and provide a theoretical basis for the research and development of new vaccines for echinococcosis.

Keywords

Echinococcosis, Dendritic Cells, Indoleamine 2,3-Dioxygenase, Immune Tolerance, Immune Escape

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

包虫病又称棘球蚴病(echinococcosis) [1], 其主要分布于高海拔游牧区, 是一种非常严重的人畜共患蠕虫疾病[2], 它在全世界范围内广泛流行, 而我国也属于包虫感染高发地[3], 尤其以青海、内蒙、新疆、西藏、四川等省份以游牧生活为主的高海拔地区为著[4], 具有“感染率最高、病情最严重、防治最复杂”的特点[5]。当机体感染寄生虫时, 体内的树突状细胞(dendritic cells, DCs)主要介导机体免疫耐受反应, 而它作为一种抗原提呈细胞(antigen-presenting cells, APC), 它能够在机体内发挥着重要的免疫应答及免疫耐受作用, 并且在机体的固有免疫反应中也可以发挥关键作用[6]。而当机体处于异常状态时, 如: 肿瘤, 炎症, 移植等状态时, 机体的 DCs 表面抗原可高表达吲哚胺 2,3-过氧化酶(indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO), 它是色氨酸沿着犬氨酸分解代谢途径唯一的催化酶, 直接对相应的靶器官产生免疫作用[7], 并且在肿瘤、炎症、移植等方面的免疫作用已有相关研究证实。因此我们考虑在棘球蚴感染机体时, IDO 是否也会存在某种作用, 使机体发生免疫反应, 从而获得免疫耐受或者免疫抑制的状态。

目前针对囊型棘球蚴病进行着多种研究, 其中的机制已逐渐明了, 但是关于泡型棘球蚴病免疫耐受机制尚未得到完全解析, 现有的研究甚少, 极大限制了泡型棘球蚴病免疫学防治方法的研究。因此本文将通过对 DCs 与 IDO 的作用机制的探究来反应二者之间存在的联系, 我们考虑只有打破泡型棘球蚴病所诱导宿主免疫耐受的发生, 诱导机体产生特异性免疫应答, 这才是发展 AE 有效免疫学防治方法的根本策略, 也是研制泡型棘球蚴病疫苗, 进行免疫预防来控制泡型棘球蚴病传播的最为理想的办法[8]。

2. 棘球蚴感染中树突状细胞的作用

DCs 是机体极其重要的免疫细胞, 其可以通过分泌多种不同的免疫因子来发挥不同的作用, 如: 1) 抗

原的摄取、处理和提呈, 2) 激活效应细胞, 如 T 细胞和 NK 细胞, 3) 分泌细胞因子和其他免疫调节分子来指导免疫反应[9]。这些分泌的免疫因子在不同程度上保证机体病原与宿主保持着免疫平衡状态, 以维持机体的正常活动, 如若这种免疫平衡状态被打破, 机体则会产生相应的免疫耐受或者免疫应答等免疫状态。

DCs 在机体的抗原提呈过程中, 树突状细胞对 T 细胞功能的影响主要是通过 3 个信号通路来实现的: 第一个信号通路是树突状细胞表面的组织相容复合物 II 类分子(MHC-II)与来自机体的抗原相结合, 从而影响 T 细胞的各种功能; 第二个信号是 T 细胞表面的 CD28 与来自树突状细胞表面的共刺激分子 CD1a、CD80、CD86, CD40 等相结合, 第三信号例如 DCs 可以产生大量 IL-12, 从而促进 T 细胞向 Th1 型细胞分化[10]等。它是决定 T 细胞分化的信号。而 DCs 表面可以高表达共刺激分子(CD80、CD86), 抗原呈递分子(MHC-II)等; 当体内树突状细胞发育成熟后, 它可以接收到的抗原刺激信号传递给 T 细胞从而引起机体发生相应的免疫应答反应[10]。并且能够根据功能不同, 将机体内的树突状细胞主要分为成熟状态树突状细胞(mature dendritic cells, mDCs)和未成熟状态树突状细胞(immature dendritic cells, imDCs), 它们均是机体重要的免疫细胞[11]。成熟的 DCs 主要涉及免疫应答, 而未成熟的 DCs 主要涉及免疫耐受。mDC 具有强大的抗原提呈能力, 其表面高表达共刺激分子 CD1a、CD80、CD86 等, 它能够直接刺激 T 细胞活化, 诱导 CD4⁺Th0 分化为 Th1 型细胞介导细胞免疫应答而产生相应的免疫抑制作用; 而 imDCs 表面则低表达组织相容复合物 II 类分子(MHC-II)以及共刺激分子(CD80、CD86 等, 虽然 imDCs 抗原提呈能力相对较弱, 但是其具有强大的抗原摄取和处理能力, 由于 imDC 表面低表达或缺乏协同共刺激分子 CD1a、CD80、CD86 等[12], 导致了 T 细胞无能状态的产生, 使 T 细胞无法继续发生增殖, 并且 T 细胞表面的相应程序性死亡受体也可以与 imDCs 表面的共抑制性分子表达的死亡配体相结合, 从而对 T 细胞的增殖进行抑制, 促使特异性 T 细胞发生凋亡, 诱导 CD4⁺Th0 细胞分化为 Th2 型细胞, 并介导免疫耐受的发生[11][13]。

除了上述这些功能外, 树突状细胞还可以定性地影响免疫反应的类型, 当机体处于炎症、肿瘤或者寄生虫感染等非正常免疫状态时, 此时机体内的 DCs 可以产生大量 IL-12 及 IFN- γ 等, 从而诱导激活 TH1 反应, 在对抗病毒感染和其他细胞内的病原体时有着至关重要的作用[14]。伴随着机体感染寄生虫的时间逐渐增长, 机体的免疫应答逐渐从 Th1 型向 Th2 型发生转变, 在这个过程中, 机体表现出一种免疫调节的状态, 这种状态一方面有利于保证机体内的寄生虫长时间存活, 另一方面又可以诱导机体发生免疫耐受反应, 从而避免机体发生严重的免疫损伤, 因此, 这也是寄生虫与宿主之间互利共生的关系[10]。

由于树突状细胞的免疫耐受机制目前还未完全阐明, 目前已知其免疫调节机制主要与树突状细胞表面分泌的细胞因子和表达的抗体及多种分子信号通路调控有关。DCs 表面可以表达 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs), C 型凝集素受体等。并且机体的先天免疫系统中 Toll 样受体广泛表达。并且可通过促进抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APC)共刺激分子的表达从而间接导致 T 细胞活化, 并可在没有 APC 的情况下直接调节 T 细胞的代谢和功能[15]。研究发现, naïve 小鼠的 T 细胞表面也可检测到多种 TLRs, 如: TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7 和 TLR9 等, 这说明机体 T 细胞上的 TLRs 信号或许能够直接参与调控 T 细胞的免疫功能[16][17][18][19][20]。此外, 调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)、免疫细胞的无能及凋亡等也参与着免疫调节的过程[15]。

3. 树突状细胞的信号通路

树突状细胞表面存在多种信号通路, 研究表明, HMGB1/TLR4 信号通路, JAK/STAT 信号转导途径[21]; 此外, DCs 还可以通过自分泌或旁分泌的形式分泌转化生长因子 β (TGF- β)等参与机体的免疫调节机制[22]。

高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein box-1, HMGB1), 主要是体内发生炎症反应时, 起到了炎症早期启动者, 晚期促进者的角色。其主要与 TLR4 密切相关, 是 TLR4 的特异性配体。王涵磊等人[23]研究通过 Western blot 法检测, RT-qPCR 法检测, 流式细胞仪检测 SD 大鼠的树突状细胞分离纯化后, mDCs 表面的 MyD88、NF- κ B P65 mRNA, IL-6、IL-8、IL-12、TNF- α 及共刺激分子 CD80、CD86 表达情况, 来说明 HMGB1 刺激 mDCs 后, MyD88、NF- κ B P65 基因与蛋白的表达水平增高, 细胞因子 IL-6、IL-8、IL-12、TNF- α 分泌增多, 表面共刺激分子 CD80、CD86 表达上调。而 TLRs 下游处于中枢地位的核转录调控分子 NF- κ B P65, 它可释放炎性细胞因子和趋化因子, 这说明 HMGB1 通过 mDCs 的 TLR4 发挥作用, 可介导 mDCs 成熟、活化, 调控炎症介质的分泌, 从而起到调控 DCs 成熟和免疫应答的作用。而阿卜杜萨拉木·艾尼等人[24]的研究证实, TLR2、TLR4 参与了泡型棘球蚴的免疫应答过程, 他们通过 ELISA 检测; 提取外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)和肝组织标本中的总 mRNA; qRT-PCR 检测 TLR2、TLR4 mRNA 的表达量等方法。检测 IFN- γ 、IL-5、IL-23、IL-10 及 TLR2、TLR4 mRNA 的水平, 并且发现 IL-23 在蠕虫感染性疾病中的重要作用[25] [26], 认为其同时可以起到保护性和病理性的双向作用[27]。并且 TLR2 mRNA 和 IL-23 的高表达, 均可证明这与棘球蚴感染后, 寄生虫产生免疫逃避, 浸润性生长及产生免疫耐受有关。

DCs 的成熟与活化, 也受到 NF- κ B 信号通路的调节[28] [29] [30], NF- κ B 作为能够决定 DCs 功能状态的关键因子[31], 其能够参与细胞的成熟, 活化, 增殖, 黏附, 迁移等过程[32] [33], 并且可以通过使 T 细胞发生活化, 从而诱导免疫反应的发生[34]。又有研究证实, 通过分别测定感染细粒棘球蚴原发患者和复发患者外周血血浆中 NF- κ B、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、TNF- α 和 NO 表达水平, 发现原发性患者中 iNOS 和 NF- κ B 高表达, 而复发患者低表达, 且与血浆中低水平 TNF- α 和 NO 有关, 表明复发患者 NF- κ B 通路被抑制, 从而促进机体免疫耐受产生, 通过作用于 NF- κ B 信号通路, 不仅可以中断树突状细胞的抗原呈递能力, 并且抑制 T 细胞所发生的免疫应答来起到有效的作用[11]。这说明 NF- κ B 信号通路可能对机体的免疫调节存在双重作用[34]。因此, 我们可以通过抑制 NF- κ B 信号通路, 起到诱导机体的免疫耐受的作用。

目前研究表明, 一些寄生虫抗原成分可以诱导宿主 DCs 表面吡啶胺 2,3-双加氧酶高表达(indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO) [7]。在早期吡啶胺-2,3-双加氧酶(indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO)的免疫抑制活性第一次被推测为仅是由于环境中色氨酸的物理消耗[9], 从而使 T 细胞或其他效应细胞“挨饿”, 而色氨酸饥饿又可以通过激活 GCN₂ 激酶被细胞感知, 使 GCN₂ 直接与未带电的 tRNA 结合。研究发现, 色氨酸耗竭导致 GCN₂ 途径激活, CD8⁺T 细胞中 CD3 Zeta 链下调[35] [36], 并抑制 TH17 细胞分化[37]。在 IDO 高的环境中, GCN₂ 激活也有助于产生调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg) [36], 从而促进 DC 细胞耐受, 耐受性 DC 可扩增免疫抑制性 T 细胞(T-regs), 其功能是抑制效应 T 细胞的增殖和激活, 事实上, 与未成熟的 DC 细胞相比, 成熟的 DC 表达更高水平的 IDO 并更有效地分解色氨酸。因此, IDO 的表达最初可能会限制细菌的生长, 但当色氨酸耗尽达到临界阈值时, 可能会随后影响宿主免疫。在这种情况下, IDO 介导的抗菌功能与抑制宿主免疫之间的适当平衡可能决定宿主的最终结果。

4. IDO 的生理基础功能

近期研究发现, 吡啶胺-2,3-双加氧酶不仅是肝脏外沿犬尿氨酸(kynurine, Kyn)途径催化色氨酸(tryptophan, Trp)分解代谢的唯一限速酶[38], 而且还可以作用于色氨酸的代谢产物, 通过色氨酸代谢产物直接对相应的靶器官产生直接作用。IDO 将 L-色氨酸转化为 L-犬尿氨酸(Kyn)和下游 Kyn 分解代谢产物。并且通过产生 Kyn, 与芳烃受体(AhR)的配体结合, 从而通过 IDO 实现了免疫抑制效应, 并且通过在局部微环境中去除 L-色氨酸, IDO 能够引起 GCN₂ 激酶[35]和 mTOR [39]的代谢应激, 最终抑制反应 T 细

胞的功能,促进发生 T 细胞无能[40] [41]。如:犬尿氨酸衍生物和 O_2 自由基,可以调节 T 细胞的增殖和存活,色氨酸在组织微环境或培养基中耗尽则会导致 T 细胞增殖减少和凋亡增加[42],由于细胞增殖分裂 G1 中期存在一个对色氨酸缺乏敏感的调控点即 G1s 限制点,因此当细胞微环境中色氨酸耗竭而导致无法合成足够的蛋白质进而使 T 细胞增殖停滞于 G1 期,故当机体内存在大量 IDO 时,T 细胞的增殖将受到抑制[43]。同时,在 2010 年 Mezrich 等人经过研究证实,T 细胞中的 AhR 与机体内犬尿氨酸存在相互作用,并导致它们极化为 Treg 细胞,并且从这个方面进而解释了 IDO 代谢物如何直接调节免疫抑制环境。IDO 在机体感染寄生虫后的免疫耐受,免疫逃避等机制中起着重要作用[38],在寄生虫感染中,体内的 DCs 免疫调节作用主要由 Trp 分解代谢途径来实现。

5. IDO 与免疫反应之间的关系

IDO 主要通过耗竭 Trp 和促进 Tregs 细胞表达两种方式抑制 T 细胞的功能,抑制局部 T 细胞对外源性寄生虫性抗原的反应来抑制 T 细胞的增殖,从而抑制机体正常的免疫反应,诱导机体的免疫耐受反应的产生[44] [45]。而 DC 表达的 IDO,色氨酸分解代谢物和 Treg 细胞在调节炎症反应和产生免疫耐受之间存在微妙平衡。产生炎症反应是保护机体所必需的,尤其是在病原体侵入机体的早期阶段,而免疫耐受则是下调长期炎症反应所必需的。在既往文献报道中,在肝癌合并感染乙肝患者的外周血的 Tregs 细胞和 DCs 中发现,IDO 的增长与 Tregs 细胞的增长呈正相关,而 DCs 表面的相关受体在与 Tregs 细胞结合后,它们可以共同作用并且可以促进 IDO 在 DCs 中呈现出高表达的状态[46]。有文献报道 T 细胞对 Trp 的浓度非常敏感,当 IDO 过度增殖,导致 Trp 缺乏,浓度降低,致使 T 细胞增殖受到抑制,造成 T 细胞缺乏,进而诱导机体免疫抑制的发生。也有学者称 Tregs 可通过自身表面表达的 CTLA4 与 DC 表面的 B7-1/B7-2 结合,使 Tregs 表现为无应答或免疫抑制。不仅如此,Treg 细胞还可以通过刺激产生 $IFN-\gamma$ 促进 IDO 的表达,从而诱导效应 T 细胞凋亡,维持免疫耐受状态[9] [47]。而极少量的 Treg 细胞通过与 T 细胞直接接触的方式或产生某些抑制性细胞因子来抑制 T 细胞增殖甚至诱导 T 细胞凋亡,进而产生强烈的免疫抑制[48],从而导致机体免疫逃逸反应的发生[49]。同时目前已有实验证实 IDO 可诱导 Th1 型细胞发生细胞凋亡[50],同时 IDO 的表达水平增加还可抑制 Th1 细胞的增殖。这说明 IDO 水平与 Th1 型细胞也存在密不可分的关系,这值得我们去深究探索。

通常,机体内的 IDO 在 DCs 呈低表达状态,但当机体处于炎症,肿瘤,寄生虫感染时,IDO 会呈现高表达状态,其中,IL-L 及 $IFN-\gamma$ 作用最强[14]。研究表明,分解代谢增强的 IDO 可以通过 Trp/Kyn 途径,完成对机体免疫机制的调节[51]。

目前,已有多数研究证实,多种诱导免疫抑制或耐受的分子能够通过 IDO 调节其活性,IDO 的调控与 DCs 之间有很大的关系,比如:将 DCs 上的 B7 分子与 Treg 细胞上表达的共同抑制分子 CTLA-4 连接,则可以诱导 DCs 中 IDO 的高表达;胚胎产生的最早的信号分子之一是人绒毛膜促性腺激素(HCG) [52],它也被发现在 DC 中诱导 IDO 的表达,虽然目前已经知道有多种机制可以从不同方面来诱导 IDO 的增殖与激活,但 IDO 所起到的功能是大致相同的,均是通过机体整体的免疫抑制,以及控制一些感染性病原体。在机体炎症反应过程中,IDO 起到免疫调节剂的作用,来抑制促炎信号的发生。虽然 IDO 对于维持免疫耐受很重要,但并不是机体所必不可少的,如同 IDO^{-/-}小鼠不会死于自身免疫一般。

6. 讨论

21 世纪的今天,世界上仍有大部分地区人民饱受着寄生虫病的困扰,成为人类的健康和公共卫生事业发展的巨大阻碍,其中棘球蚴病更为严重多发。棘球蚴病在漫长的演变过程中,进化出了多种的免疫调节机制,来躲避宿主免疫系统的攻击。我们在研究棘球蚴病的过程中发现,DCs 细胞与 IDO 之间存在

密不可分的关系,而 DCs 与 IDO 又分别与机体的免疫调节机制有着紧密联系,目前针对囊型棘球蚴病已有相关研究进行,并且其中的相关机制已逐渐明了,而我们称之为“虫癌”的泡型棘球蚴病,针对其的研究甚少,其中的免疫机制仍不明确。DCs 是机体极其重要的免疫细胞,其可以通过分泌多种不同的免疫因子来发挥不同的作用。而 IDO 在机体感染寄生虫后的免疫耐受、免疫逃避等机制中起着重要作用,其主要通过耗竭色氨酸,使其从组织微环境或培养基中耗尽则导致 T 细胞增殖减少和凋亡增加,从而参与机体-寄生虫免疫耐受、免疫逃避反应。因此从 DC-IDO 入手,观察机体感染泡型棘球蚴后,是如何发生免疫耐受、免疫逃逸的,对我们进一步研究泡型棘球蚴病的发生发展机制以及预防治疗方案起着至关重要的作用。目前我们在面对泡型棘球蚴病时,无法做到有效的预防,并且仍未提出有效的治疗方案。因此,这仍然需要我们做进一步的研究,本课题组将继续深入研究,通过探索 IDO^{-/-}的小鼠与正常野生小鼠分别感染棘球蚴相对比,进一步阐明调节 DC 诱导和维持 IDO 的机制,可能会为新的临床干预措施的发展提供新思路,从不同层面来进行探究,以期发现其中的联系,对棘球蚴病新型疫苗的研发提供一定的理论依据。

伦理批准和患者知情同意

本研究不涉及伦理批准和患者知情同意。

出版授权

作者同意以纸质版和网络版的形式同时出版。

利益冲突声明

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 张洪胡,周永利,杨孟磊,李程. 肝包虫病外科治疗进展[J]. 中国卫生标准管理, 2021, 12(17): 166-168.
- [2] Kawamura, N., Kamiyama, T., Sato, N., *et al.* (2011) Long-Term Results of Hepatectomy for Patients with Alveolar Echinococcosis: A Single-Center Experience. *Journal of the American College of Surgeons*, **212**, 804-812. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2011.02.007>
- [3] 徐士梅,赵殿奇,朱明星,等. 细粒棘球蚴特异性诊断抗原 Eg-07279 的制备及免疫原性研究[J]. 中国人兽共患病学报, 2018, 34(2): 118-123.
- [4] 侯听伶,李玲慧,李亮,等. 多房棘球蚴感染小鼠脾 CD4⁺T 细胞亚群及其功能耗竭的变化[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2020, 38(5): 611-618+24.
- [5] 马晓静,尚梅,尹启超,等. 泡型肝包虫患者外周血树突状细胞成熟度[J]. 中国热带医学, 2019, 19(2): 111-115.
- [6] 韩澍,王全兴,李咏梅,等. 小鼠骨髓来源树突状细胞吡啶胺 2,3-过氧化酶表达对 T 细胞增殖的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(5): 894-898.
- [7] 付永,孟茹,姜涛,张壮志,王宏宾. 小鼠泡型包虫囊液对小鼠骨髓来源树突状细胞表达 IDO 的影响[J]. 中国人兽共患病学报, 2018, 34(11): 1001-1005.
- [8] 李宗吉,梁锦屏. 原头蚴外泌体对树突状细胞活化和细胞因子分泌的影响[J]. 中国预防兽医学报, 2020, 42(1): 70-74.
- [9] Harden, J.L. and Egilmez, N.K. (2012) Indoleamine 2,3-Dioxygenase and Dendritic Cell Tolerogenicity. *Immunological Investigations*, **41**, 738-764. <https://doi.org/10.3109/08820139.2012.676122>
- [10] 陈琳. 日本血吸虫感染小鼠树突状细胞免疫功能的动态与机制研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 武汉大学, 2017.
- [11] 李文登,胡旺,徐凯,等. 树突状细胞在棘球蚴感染所致免疫耐受中作用的研究进展[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2021, 33(6): 655-659+663.
- [12] Meierhofer, D., Mayr, J.A., Foetschl, U., *et al.* (2004) Decrease of Mitochondrial DNA Content and Energy Metabol-

- ism in Renal Cell Carcinoma. *Carcinogenesis*, **25**, 1005-1010. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgh104>
- [13] 武彦敏. FoxP3 过表达腺病毒转染小鼠骨髓源性未成熟树突状细胞产生的外泌体分离纯化、鉴定与 FoxP3 蛋白分析[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2018.
- [14] 王莉君, 马培玉, 刘晖, 等. 吲哚胺 2,3-双加氧酶参与调控寄生虫与宿主免疫互作关系的研究进展[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2021, 33(2): 209-212+224.
- [15] 白自然, 林倩, 余雨迪, 等. Toll 样受体对 T 细胞功能及代谢的影响[J]. 生物化学与生物物理进展, 2022, 49(7): 1218-1225.
- [16] Komai-Koma, M., Jones, L., Ogg, G.S., Xu, D. and Liew, F.Y. (2004) TLR2 Is Expressed on Activated T Cells as a Costimulatory Receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **101**, 3029-3034. <https://doi.org/10.1073/pnas.0400171101>
- [17] Cottalorda, A., Vershelde, C., Marçais, A., et al. (2006) TLR2 Engagement on CD8 T Cells Lowers the Threshold for Optimal Antigen-Induced T Cell Activation. *European Journal of Immunology*, **36**, 1684-1693. <https://doi.org/10.1002/eji.200636181>
- [18] Gelman, A.E., Zhang, J., Choi, Y. and Turka, L.A. (2004) Toll-Like Receptor Ligands Directly Promote Activated CD4⁺ T Cell Survival. *The Journal of Immunology*, **172**, 6065-6073. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.10.6065>
- [19] Liu, G., Zhang, L. and Zhao, Y. (2010) Modulation of Immune Responses through Direct Activation of Toll-Like Receptors to T Cells. *Clinical and Experimental Immunology*, **160**, 168-175. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04091.x>
- [20] Fukata, M., Breglio, K., Chen, A., et al. (2008) The Myeloid Differentiation Factor 88 (MyD88) Is Required for CD4⁺ T Cell Effector Function in a Murine Model of Inflammatory Bowel Disease. *The Journal of Immunology*, **180**, 1886-1894. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.3.1886>
- [21] 张涛, 刘荣. 吲哚胺 2,3 双加氧酶与胰腺癌免疫耐受的研究进展[J]. 西北国防医学杂志, 2016, 37(10): 674-676.
- [22] Frumento, G., Rotondo, R., Tonetti, M. and Ferrara, G.B. (2001) T Cell Proliferation Is Blocked by Indoleamine 2,3-Dioxygenase. *Transplantation Proceedings*, **33**, 428-430. [https://doi.org/10.1016/S0041-1345\(00\)02078-9](https://doi.org/10.1016/S0041-1345(00)02078-9)
- [23] 王涵磊, 薛继阳, 葛捍伟, 等. 大鼠骨髓树突状细胞的分离培养及 HMGB1/TLR4 信号通路的调控作用[J]. 温州医科大学学报, 2018, 48(7): 508-516.
- [24] 阿卜杜萨拉木·艾尼, 吐尔洪江·吐逊, 马海长, 等. Toll 样受体 mRNA 和相关细胞因子在肝多房棘球蚴病患者体内的变化[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2016, 34(6): 542-546.
- [25] Shainheit, M.G., Lasocki, K.W., Finger, E., et al. (2011) The Pathogenic Th17 Cell Response to Major Schistosome Egg Antigen Is Sequentially Dependent on IL-23 and IL-1 β . *The Journal of Immunology*, **187**, 5328-5335. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1101445>
- [26] Truchetet, M.E., Beven, L., Renaudin, H., et al. (2011) Potential Role of Mycoplasma Hominis in Interleukin (IL)-17-Producing CD4⁺ T-Cell Generation via Induction of IL-23 Secretion by Human Dendritic Cells. *The Journal of Infectious Diseases*, **204**, 1796-1805. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir630>
- [27] Floss, D.M., Schroder, J., Franke, M. and Scheller, J. (2015) Insights into IL-23 Biology: From Structure to Function. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **26**, 569-578. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2015.07.005>
- [28] Rothwarf, D.M., Zandi, E., Natoli, G. and Karin, M. (1998) IKK- γ Is an Essential Regulatory Subunit of the I κ B Kinase Complex. *Nature*, **395**, 297-300. <https://doi.org/10.1038/26261>
- [29] 齐仁立, 黄金秀, 龙定彪, 黄萍. MicroRNA 与 NF- κ B 调控的细胞凋亡[J]. 生物技术通报, 2015, 31(5): 27-31.
- [30] Hayden, M.S. and Ghosh, S. (2012) Shared Principles in NF- κ B Signaling. *Cell*, **132**, 344-362. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.020>
- [31] Molinero, L.L. and Alegre, M.L. (2012) Role of T Cell-Nuclear Factor κ B in Transplantation. *Transplantation Reviews*, **26**, 189-200. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2011.07.005>
- [32] Cheng, X., Zhao, X., Khurana, S., Bruggeman, L.A. and Kao, H.-Y. (2013) Microarray Analyses of Glucocorticoid and Vitamin D3 Target Genes in Differentiating Cultured Human Podocytes. *PLOS ONE*, **8**, e60213. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060213>
- [33] Vandevyver, S., Dejager, L., Tuckermann, J. and Libert, C. (2013) New Insights into the Anti-Inflammatory Mechanisms of Glucocorticoids: An Emerging Role for Glucocorticoid-Receptor-Mediated Transactivation. *Endocrinology*, **154**, 993-1007. <https://doi.org/10.1210/en.2012-2045>
- [34] 谭亚明. JAK/STAT、NF- κ B 信号通路在青藤碱抑制大鼠树突状细胞成熟中作用的相关研究[D]: [硕士学位论文]. 衡阳: 南华大学, 2017.
- [35] Fallarino, F., Grohmann, U., You, S., et al. (2006) The Combined Effects of Tryptophan Starvation and Tryptophan

- Catabolites Down-Regulate T Cell Receptor ζ -Chain and Induce a Regulatory Phenotype in Naive T Cells. *The Journal of Immunology*, **176**, 6752-6761. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.11.6752>
- [36] Munn, D.H., Sharma, M.D., Baban, B., *et al.* (2005) GCN2 Kinase in T Cells Mediates Proliferative Arrest and Anergy Induction in Response to Indoleamine 2,3-Dioxygenase. *Immunity*, **22**, 633-642. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.03.013>
- [37] Liu, H., Huang, L., Bradley, J., *et al.* (2014) GCN2-Dependent Metabolic Stress Is Essential for Endotoxemic Cytokine Induction and Pathology. *Molecular and Cellular Biology*, **34**, 428-438. <https://doi.org/10.1128/MCB.00946-13>
- [38] 单骄宇, 李海涛, 李春燕, 等. 不同棘球蚴抗原诱导树突状细胞表达吡啶胺 2,3-双加氧酶的实验研究[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2013, 31(3): 188-192.
- [39] Metz, R., Rust, S., Duhadaway, J.B., *et al.* (2012) IDO Inhibits a Tryptophan Sufficiency Signal That Stimulates mTOR: A Novel IDO Effector Pathway Targeted by D-1-Methyl-Tryptophan. *Oncoimmunology*, **1**, 1460-1468. <https://doi.org/10.4161/onci.21716>
- [40] Mellor, A.L. and Munn, D.H. (2004) IDO Expression by Dendritic Cells: Tolerance and Tryptophan Catabolism. *Nature Reviews Immunology*, **4**, 762-774. <https://doi.org/10.1038/nri1457>
- [41] Munn, D.H. and Mellor, A.L. (2013) Indoleamine 2,3 Dioxygenase and Metabolic Control of Immune Responses. *Trends in Immunology*, **34**, 137-143. <https://doi.org/10.1016/j.it.2012.10.001>
- [42] Mellor, A.L., Keskin, D.B., Johnson, T., Chandler, P. and Munn, D.H. (2002) Cells Expressing Indoleamine 2,3-Dioxygenase Inhibit T Cell Responses. *The Journal of Immunology*, **168**, 3771-3776. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.8.3771>
- [43] Curti, A., TrabANELLI, S., Salvestrini, V., Bacarani, M. and Lemoli, R.M. (2009) The Role of Indoleamine 2,3-Dioxygenase in the Induction of Immune Tolerance: Focus on Hematology. *Blood*, **113**, 2394-2401. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-144485>
- [44] 单骄宇, 李海涛, 吐尔洪江·吐逊, 等. 细粒棘球蚴抗原诱导树突状细胞表达吡啶胺 2,3-双加氧酶的动态观察[J]. 中国病原生物学杂志, 2012, 7(9): 688-692.
- [45] 刘燕玲, 闵卫平, 袁铿, 张瑜娟. IDO2 在 DC 生长分化及刺激 T 淋巴细胞功能的作用[C]//中国免疫学会. 第十届全国免疫学学术大会, 北京, 2015.
- [46] Karamon, J. (2014) Detection of *Echinococcus multilocularis* in Faeces by Nested PCR with the Use of Diluted DNA Samples. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, **17**, 79-83. <https://doi.org/10.2478/pjvs-2014-0010>
- [47] 赵硕, 李保松, 崔运福, 等. 吡啶胺 2,3-双加氧酶的研究进展[J]. 中国医药科学, 2013, 3(24): 42-44.
- [48] 高飞, 冯凯, 马钰涛, 等. 感染状态下 IDO 对 TLR2/4 介导的炎症反应免疫调节的研究进展[J]. 中国医药导报, 2019, 16(14): 26-28+36.
- [49] Santa, M.A., Pastran, S.A., Klein, C., *et al.* (2018) Detecting Co-Infections of *Echinococcus multilocularis* and *Echinococcus canadensis* in Coyotes and Red Foxes in Alberta, Canada Using Real-Time PCR. *International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife*, **7**, 111-115. <https://doi.org/10.1016/j.ijppaw.2018.03.001>
- [50] Umhang, G., Comte, S., Hormaz, V., *et al.* (2016) Retrospective Analyses of Fox Feces by Real-Time PCR to Identify New Endemic Areas of *Echinococcus multilocularis* in France. *Parasitology Research*, **115**, 4437-4441. <https://doi.org/10.1007/s00436-016-5220-1>
- [51] Woodberry, T., Loughland, J.R., Minigo, G., *et al.* (2017) Early Immune Regulatory Changes in a Primary Controlled Human *Plasmodium vivax* Infection: CD1c⁺ Myeloid Dendritic Cell Maturation Arrest, Induction of the Kynurenine Pathway, and Regulatory T Cell Activation. *Infection and Immunity*, **85**. <https://doi.org/10.1128/IAI.00986-16>
- [52] Tsampalás, M., Grídelet, V., Berndt, S., Foidart, J.M., Geenen, V. and d'Hauterive, S.P. (2010) Human Chorionic Gonadotropin: A Hormone with Immunological and Angiogenic Properties. *Journal of Reproductive Immunology*, **85**, 93-98. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2009.11.008>