

泡型棘球蚴病免疫机制研究进展

曹杰¹, 师正合¹, 王宏宾^{2*}

¹青海大学临床医学院, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年8月5日; 录用日期: 2022年8月28日; 发布日期: 2022年9月6日

摘要

泡型棘球蚴病作为人畜共患病的一种, 自被发现以来仍没有较为妥当的治疗方法, 对人类生命健康及畜牧业发展依旧是一重大危害。其多样的抗原成分触发了机体内不同类型的免疫应答, 本文主要对机体内参与泡球蚴感染的免疫应答方式进行综合性阐述, 以致力于对开发免疫手段的治疗方式提供理论支持。

关键词

泡型棘球蚴, 免疫机制

Research Progress on the Immune Mechanism of Vesicular Echinococcosis

Jie Cao¹, Zhenghe Shi¹, Hongbin Wang^{2*}

¹Clinical Medical College of Qinghai University, Xining Qinghai

²Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Aug. 5th, 2022; accepted: Aug. 28th, 2022; published: Sep. 6th, 2022

Abstract

As a type of zoonosis, vesicular echinococcosis has been no appropriate treatment since it was discovered, which is still great harm to human life and health and the development of animal husbandry. Its diverse antigenic components trigger different types of immune responses in the body. This paper mainly expounds on the immune response involved in vesicular echinococcosis infection in the body, so as to provide theoretical support for the development of immune methods.

*通讯作者。

Keywords

Echinococcus multilocularis, Immunologic Mechanism

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

泡型棘球蚴病的病原体是棘球绦虫属中的多房棘球蚴虫，其复杂的生活史使得该疾病的感染与传播变得极为隐蔽，对人类健康及畜牧业的发展都产生了极大危害[1]。研究表明，疾病本身做早期诊断的局限性及患者对现有治疗手段的低依从性使得诊断为肝泡型棘球蚴病 10~15 年后的死亡率高达 90% [2]。因此泡型棘球蚴病在临床医学及兽医学领域均具有一定的可研究性。

长期以来我们仅依赖口服苯并咪唑类药物来治疗棘球蚴病，但规律及较长周期的服药要求，使得病人的依从性、药物副作用、经济压力成为继疾病本身之外压倒病人的“三座大山”。因此更激进的外科治疗手段逐渐成为病人的更优选，从开放性手术到腹腔镜微创手术，根治效果、术后并发症的发生率、住院时间都在一定程度上得到优化[3]。尽管如此，多房棘球蚴感染的超长潜伏期导致了外科治疗的滞后性，人们不得不把目光聚集在早期诊断上，由此深化对多房棘球蚴感染引发的一系列机体免疫反应的认知也就成了优化治疗手段的基础。本文主要从机体对多房棘球蚴感染做出的免疫应答做一简要综述。

2. 固有性免疫

固有免疫无需提前激活，可第一时间对有害细胞做出反应，是机体抵御病原入侵的第一道防线。多房棘球蚴病长达 5~10 年的潜伏期[2]，提示其在宿主体内可以长期存活，也就说明作为机体首要防线的固有免疫可能并未发挥正常的作用。

2.1. NK 细胞

NK 细胞作为固有免疫中的重量级细胞，除具备较快的免疫反应能力之外，其在肿瘤监测中也发挥着举足轻重的作用，目前被认为是肿瘤免疫治疗的热门候选细胞[4] [5]。多房棘球蚴的增殖与肿瘤具有相似的生物学特征，不免猜测 NK 细胞在多房棘球蚴病中是否也发挥着类似的作用。最早 Vuitton [6] 等人检测到与非寄生虫性胆道疾病患者相比，AE 患者外周血中的 NK 细胞毒性较低。随后 Zhang [7] 等观察到泡球蚴感染患者肝切片中 NK 细胞数量低与 CD8⁺ T 淋巴细胞上 NKG2D 表达缺乏相关。2017 年 Bellanger [8] 等人通过多房棘球蚴囊液体外刺激 NK 细胞，发现囊液诱导 NK 细胞增殖显著下降，NK 细胞标记物 CD69 的活化也显著降低。紧接着尹启超等[9] 设置泡球蚴感染组及对照组抽取外周血，通过流式分析 NK 细胞亚群，发现在泡球蚴感染中后期患者外周血中 NK 细胞总数显著降低，且具有杀伤功能的 CD56⁺CD16⁺ 的 NK 细胞的下降幅度更为明显，由此提出多房棘球蚴对 NK 细胞的生成及功能的正常发挥都具有一定负向影响，而后相关研究指出 NK 细胞功能失调主要与抑制性表面受体 NKG2A 及 KIR 的上调有关[10] [11]。Pang 等[12] 在泡球蚴感染小鼠模型中发现在感染中后期，NK 细胞数量及功能下降的同时伴随着 TGF- β /Smad 信号通路的激活，升高的 TGF- β 可能与 NK 细胞持续抑制有关。Abulizi 等[13] 报道，NK 细胞分泌的 IFN- γ 对多房棘球蚴在体内的生长有一定的抑制作用，而寄生过程中发生的 NK 细胞异常损耗

则与 NKG2A 有着一定的关系, 这使得修复 NK 细胞在泡型棘球蚴感染中作用的研究方向逐渐明朗。

2.2. 巨噬细胞

巨噬细胞是固有性免疫反应中极具机动性的一员大将, 面临不同微环境产生不同应答。随着研究的不断深化, 我们把具有促炎反应、清除病原体功能的亚群称为 M1 型巨噬细胞, 把具有抗炎作用、促进组织修复功能的另一亚群称为 M2 型巨噬细胞, 两者在机体内协调运转, 维持机体相对平衡[14] [15] [16]。已有研究证实巨噬细胞极化与寄生虫感染密切相关[17], 王东旭等[18]人通过建立小鼠多房棘球蚴感染模型, 结果显示感染棘球蚴 90 天后, M1 及 M2 的相关因子中除 IL-10 外, IL-6、TNF- α 、TGF- β 1 均有不同程度的上升, 证明在多房棘球蚴感染过程中, M1 和 M2 型极化同时存在, 两者的平衡可能恰好相互制约, 使机体处于相对平稳的状态。鄂伟健等[19]人对比正常人与肝泡型棘球蚴患者的肝脏组织以及相应的血液标本, 发现 CD206M2 型巨噬细胞阳性表达率在患病肝组织中较正常肝组织显著升高, 而 M1 型巨噬细胞的阳性表达率则基本无差异, 由此提出在患病肝组织中以 M2 型巨噬细胞浸润为主。因此要想开展免疫手段的相关治疗, 就必须进一步明确相应感染阶段所发生的主要极化类型, 深化对极化改变介导因素的认知。蔡等[20]研究发现多房棘球蚴感染 90 天的小鼠体内, 自噬相关蛋白表达与 M1 型巨噬细胞极化呈同一趋势, 并提出自噬相关蛋白在感染多房棘球蚴的小鼠中对 M1 巨噬细胞极化有促进作用, 促进机体炎症反应的发生以帮助机体清除病原体。有研究发现通过体外实验发现 PPAR β 、 γ 的表达分别与 M1/M2 标记物的变化趋势一致; 同时, 临床样本分析显示 PPAR β 、 γ 的表达分别与 M1 和 M2 极化的趋势一致, 由此认为通过调节 PPAR β 和 PPAR γ 巨噬细胞极化的信号通路可以调节 M1/M2 极化的方向[21]。由此为多房棘球蚴感染的免疫治疗提供了新思路, 即增加 M2 型巨噬细胞极化或扭转巨噬细胞 M1 到 M2 型的转化, 以延缓疾病的发展。

2.3. 树突状细胞

树突状细胞具有强大的抗原提呈功能, 在接受抗原刺激后可向初始 T 细胞传递信号使其激活进而启动更有力的免疫应答, 不同的成熟状态和局部微环境共同影响着树突状细胞的功能特性。已有研究发现[22], 成熟 mDC 在 CD40L 的作用下, 能分泌 IL-12、TNF- α 、IFN- γ 等 Th1 型细胞因子, 有效地将抗原提呈给初始 T 细胞并使之激活, 促使 Th0 细胞向 Th1 细胞分化, 促进细胞介导的免疫应答, 并由此提出未成熟 DC 诱导产生抗原特异性 T 细胞耐受的机制, 可能与 Th1 型细胞因子 IFN- γ 和 IL-12 的抑制有关。徐等[23]人的研究结果显示在泡球蚴感染早期, 能在脾脏检测到大量 CD11cCD45RAmDC 表达, 说明机体受泡球蚴抗原刺激后, mDC 迅速分化成熟、抗原提呈能力增强的同时分泌细胞因子 IFN- γ 和 IL-12 促使 Th0 细胞向 Th1 细胞分化, 抵抗早期泡球蚴的发生和发展。新近研究泡球蚴感染可诱导机体树突状细胞表面 IDO 高表达, 且与单等囊型包虫囊液诱导树突状细胞表达 IDO 动态检测的分析变化趋势相一致[24], 这提示树突状细胞介导泡球蚴感染免疫机制的又一突破口在 IDO 的表达上。树突状细胞、IDO、T 细胞及相关因子之间的相互作用形成一个闭环, 有序地对机体的免疫反应机制产生影响, 找到打破中间环节的关键因素, 聚焦基于免疫手段的治疗研究已成为新的热门。

3. 适应性免疫

3.1. Th1/Th2

Th1、Th2 为机体内 CD4⁺ T 淋巴细胞中辅助型 T 细胞的两种亚型, Th1 细胞能够分泌 IL-2、IFN- γ 和 TNF- α 等细胞因子, 而 Th2 细胞产生包括 IL-4、IL-6、IL-10、IL-13 等细胞因子。两种细胞在体内发挥特定调节效应又彼此调控。有研究指出 Th1 和 Th2 细胞产生的细胞因子在疾病变化中相互抗衡, 由 Th1

型抗原诱导产生的 IFN- γ 在抗寄生反应中可以通过增强巨噬细胞功能和限制胞内寄生原生动物的增殖来抑制 Th2 细胞因子的分泌,从而使感染一定程度上得到控制;而活化的 Th2 细胞产生 IL-4,刺激 B 细胞增殖分化,抑制细胞增殖和 Th1 应答,即提出 Th1 细胞反应与抗感染免疫有关, Th2 细胞反应则与寄生虫易感性有关[25] [26]。对包虫病的分子流行病学研究发现,包虫感染常导致宿主体内高度极化的 CD⁺ 4T 细胞反应,从而产生 Th1 或 Th2 优势细胞因子,分别介导细胞免疫和体液免疫[27] [28]。侯昕伶[29]等通过建立不同数量棘球蚴原头节感染模型,对比感染的不同时期 Th1、Th2 细胞比例,发现低、中原头节数量感染模型早期(2周)以 T1 型细胞亚群为优势;高数量感染组晚期(24周),脾脏呈现以 T1 型、T2 型细胞亚群的混合优势。并由此提出高数量原头节感染的宿主持久且隐蔽的病程与感染过程中发生 Th1 向 Th2 型细胞的漂移的有一定联系。同期马秀敏[28]等通过酶联免疫反应吸附实验发现泡型棘球蚴感染后 IFN- γ 水平呈不断升高趋势,在感染后 3 个月达到最大值随后下降,且感染后 3 个月, Th2 型细胞因子水平也很高。同时也有研究[7]显示包虫感染后随着病程进展, Th2 分泌 IL-10、TGF- β 和 IL-5 的能力增强,导致寄生虫持续但低速增殖。均进一步佐证了侯等提出的在泡型棘球蚴感染病程中 Th1 向 Th2 型细胞漂移的意义。

3.2. Th17/Treg 细胞

Treg 与 Th17 细胞是有别于 Th1、Th2 的另外两种 T 细胞亚型,相似的是两者也来源于同一种初始 T 细胞,但有着相反的生物学功能。Th17 主要分泌 IL-17、IL-23 等炎症因子来增强机体的免疫应答,而 Treg 细胞则分泌抑制性细胞因子削弱机体对抗原产生的免疫反应[30] [31]。有研究发现囊性包虫病患者外周血 Treg 数量、相关细胞因子 IL-10、TGF- β 及转录因子 Foxp3 水平均显著升高,而 Th17 数量、相关细胞因子 IL-17 和 IL-23 及转录因子 ROR γ t 水平则显著降低,提示在棘球蚴形成的免疫逃避机制中 Th17/Treg 相关细胞因子失衡也发挥着一定的作用[32]。赵慧等[33]通过对比未感染与感染泡型棘球蚴小鼠血清中 Treg 相关细胞因子 IL-10 及 Th17 相关因子 IL-17 的表达水平,发现随着感染时间的推延,包囊体积增大的同时 IL-10 水平呈上升趋势,而在感染早期 IL-17 便已出现明显升高,且上升趋势持续存在,由此提出 Treg 细胞在泡型棘球蚴感染引发的免疫反应中具有与 Th2 型细胞类似的抑制性作用,而 Th17 则较早的参与了泡球蚴免疫应答。洪[34]等报道 Th17 细胞分化可诱发超过寄生虫本身对机体产生的危害的更为严重的免疫病理改变,这使得感染晚期包囊组织增大甚至突破膈肌与 IL-17 细胞因子持续性高表达联系在一起。马秀敏[28]等发现未感染对照组的 IL-17 水平相对较低;但在 Em 感染后逐渐升高,特别是在感染中后期。在感染早期, Th1 和 Th17 细胞可能具有清除寄生虫的作用,证实随着感染时间延长 Th17 细胞分泌的高水平 IL-17 导致宿主肝脏产生强烈的免疫病理损伤。庞[27]等通过建立泡球蚴感染小鼠模型,证实 Treg 和 Th17 参与泡球蚴感染,并由 TGF- β /Smad 信号传导调节。进一步明确 Treg 与 Th17 介导免疫反应的关键因子,重塑 Treg 与 Th17 的平衡是打破泡球蚴感染免疫耐受发生的又一突破口。

4. 总结及展望

泡球蚴感染的过程及致病机理极为复杂,其在机体内产生的免疫应答是动态的,固有免疫与适应性免疫各自发挥作用,又通过细胞因子微环境的改变相互影响。在外科手术对疾病治疗效果仍不理想的情况下,未来的研究应兼顾导致泡球蚴感染机体免疫应答无能基础研究,专注于为开发新颖且更有效的免疫治疗方案提供科学依据,并期望免疫和外科治疗的组合可以达到满意的治疗效果。

参考文献

- [1] McManus, D.P., et al. (2012) Diagnosis, Treatment, and Management of Echinococcosis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*,

- 344, e3866. <https://doi.org/10.1136/bmj.e3866>
- [2] 陈哲学. 泡型肝包虫病的外科治疗现状[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2016, 23(5): 513-516.
- [3] 安永德, 朱文君, 郭亚民, 等. 肝包虫病外科手术治疗进展[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2018, 30(1): 104-107.
- [4] Moretta, L., et al. (2016) Human NK Cells: From Surface Receptors to Clinical Applications. *Immunology Letters*, **178**, 15-19. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2016.05.007>
- [5] Muenst, S., et al. (2016) The Immune System and Cancer Evasion Strategies: Therapeutic Concepts. *Journal of Internal Medicine*, **279**, 541-562. <https://doi.org/10.1111/joim.12470>
- [6] Vuitton, D.A., Bresson-Hadni, S., Laroche, L., Kaiserlian, D., Guerret-Stockler, S., Bresson, J.L. and Gillet, M. (1989) Cellular Immune Response in *Echinococcus multilocularis* Infection in Humans. II. Natural Killer Cell Activity and Cell Subpopulations in the Blood and in the Periparasitic Granuloma of Patients with Alveolar Echinococcosis. *Clinical & Experimental Immunology*, **78**, 67-74.
- [7] Zhang, S., et al. (2008) Expression of Major Histocompatibility Complex Class I Chain-Related Molecule A, NK G2D, and Transforming Growth Factor-Beta in the Liver of Humans with Alveolar Echinococcosis: New Actors in the Tolerance to Parasites? *The Journal of Infectious Diseases*, **197**, 1341-1349. <https://doi.org/10.1086/586709>
- [8] Bellanger, A.P., et al. (2017) *Echinococcus multilocularis* Vesicular Fluid Inhibits Activation and Proliferation of Natural Killer Cells. *Folia Parasitologica (Praha)*, **64**, Article No. 029. <https://doi.org/10.14411/fp.2017.029>
- [9] 尹启超, 倪少波, 冀林华, 等. 自然杀伤细胞在肝泡型棘球蚴病患者中的应答研究[J]. 实用预防医学, 2019, 26(5): 622-624.
- [10] 阿卜杜艾尼·啊卜力孜. NKG2A 介导泡型包虫病的肝 NK 细胞功能耗竭机制研究[D]: [博士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2019.
- [11] 巴音达拉. KIR 分子在泡球蚴感染所致肝脏区域 NK 细胞功能异常的机制研究[D]: [博士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2019.
- [12] Pang, N., Zhang, F., Ma, X., et al. (2014) TGF- β /Smad Signaling Pathway Regulates Th17/Treg Balance during *Echinococcus multilocularis* Infection. *International Immunopharmacology*, **20**, 248-257. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.02.038>
- [13] Abulizi, A., Shao, Y., Aji, T., et al. (2019) *Echinococcus multilocularis* Inoculation Induces NK Cell Functional Decrease through High Expression of NKG2A in C57BL/6 Mice. *BMC Infectious Diseases*, **19**, Article No. 792. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4417-1>
- [14] Shapouri-Moghaddam, A., Mohammadian, S., Vazini, H., et al. (2018) Macrophage Plasticity, Polarization, and Function in Health and Disease. *Journal of Cellular Physiology*, **233**, 6425-6440. <https://doi.org/10.1002/jcp.26429>
- [15] Colin, S., Chinetti-Gbaguidi, G. and Staels, B. (2014) Macrophage Phenotypes in Atherosclerosis. *Immunological Reviews*, **262**, 153-166. <https://doi.org/10.1111/imr.12218>
- [16] Arora, S., Dev, K., Agarwal, B., et al. (2018) Macrophages: Their Role, Activation and Polarization in Pulmonary Diseases. *Immunobiology*, **223**, 383-396. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2017.11.001>
- [17] 黄琳, 马元芬, 王灵军, 等. 巨噬细胞迁移抑制因子调节寄生虫与宿主免疫系统相互作用机制的研究进展[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2019, 31(4): 446-449.
- [18] 王东旭, 等. 巨噬细胞极化在小鼠泡型包虫病中的作用[J]. 中国高原医学与生物学杂志, 2018, 39(2): 118-122.
- [19] 鄂维建, 芦永良, 张灵强, 等. 肝泡型包虫病肝组织和血清中巨噬细胞极化特点及临床意义[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(9): 1198-202.
- [20] 蔡璇琳, 等. 泡球蚴感染中自噬相关蛋白对巨噬细胞极化的影响[J]. 中国病原生物学杂志, 2021, 16(6): 634-638.
- [21] 胡旺, 等. 多房棘球蚴影响 PPAR β 、 γ 表达并调控巨噬细胞极化(英文) [J]. 中国高原医学与生物学杂志, 2021, 42(1): 1-12.
- [22] 李罗清, 等. 未成熟树突状细胞对 T 细胞活化及其 IFN- γ 和 IL-12 表达的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2011, 27(3): 209-212.
- [23] 徐岩, 等. CD11C $^{+}$ CD45RA $^{-}$ 髓样树突状细胞在泡球蚴感染小鼠中的水平变化[J]. 新疆医科大学学报, 2016, 39(5): 565-568.
- [24] 付永, 等. 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.
- [25] 李光富. 血吸虫感染致 Th1/Th2 效应选择及其抗感染作用的分子机制[J]. 国外医学(寄生虫病分册), 2003(4): 157-161.
- [26] 夏超明, 龚唯, 骆伟, 周卫芳, 李允鹤, 查锡良, 熊思东. 日本血吸虫感染小鼠肝肉芽肿与 Th1/Th2 细胞因子水

- 平的动态变化[J]. 复旦学报(医学科学版), 2001(1): 39-41+46.
- [27] Pang, N.N., Ding, J.B., Zhao, H., *et al.* (2011) The Dynamic Observation of Liver T-Bet, GATA-3, ROR- γ t and IL-17 mRNA Expression in BALB/c Mice Infected with *Echinococcus multilocularis*. *Chinese Journal of Immunology*, **27**, 395-399. (In Chinese)
- [28] Ma, X.M., Xu, Q., Hou, M., *et al.* (2011) Effects of *Echinococcus granulosus* Infection on IL-17 Level and Th1/Th2 Balance in Serum of Asthmatic Rats. *Immunology*, **27**, 110-113. (In Chinese)
- [29] 侯昕伶, 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.
- [30] 李瑶, 刘辉, 卢晓梅, 等. 泡球蚴感染 BALB/c 小鼠肝脏 TGF- β 1 表达的动态变化[J]. 中国病原生物学杂志, 2009, 4(12): 901-903+66.
- [31] 魏绪法, 邵英梅, 王俊华, 等. 泡球蚴感染中期小鼠肝脏病灶周围肉芽肿 TGF- β 1 及其受体 T β RI 和 p-Smad2/3 的表达及意义[J]. 中国病原生物学杂志, 2010, 5(12): 895-897+900+876.
- [32] 于晓东, 叶建荣. Th17/Treg 失衡在包虫所致过敏反应中作用的研究进展[J]. 现代免疫学, 2020, 40(1): 81-85.
- [33] 赵慧, 王亮, 张峰波, 等. 细粒棘球蚴感染者中 Tim-3⁺CD4⁺CD25⁺Treg 细胞及相关因子的表达[J]. 免疫学杂志, 2018, 34(6): 513-518.
- [34] Hong, Y.H., Lillehoj, H.S., Lillehoj, E.P., *et al.* (2006) Changes in Immune-Related Gene Expression and Intestinal Lymphocyte Subpopulations Following *Eimeria maxima* Infection of Chickens. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **114**, 259-272. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2006.08.006>