

铁代谢在棘球蚴病中的研究进展

姚碧昕¹, 樊海宁^{2*}

¹青海大学临床医学院, 青海 西宁

²青海大学附属医院肝胆胰外科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年7月26日; 录用日期: 2023年8月16日; 发布日期: 2023年8月23日

摘要

为防止阿苯达唑等咪唑类驱虫药长期单一用药诱发棘球蚴的抗药性, 随着现今生物分子材料学的不断发展, 寻找新的候选防治策略已逐渐突显。研究显示, 铁代谢在棘球蚴病的进展过程中有着不可忽视的影响, 进行棘球蚴铁代谢相关研究, 依据棘球蚴的铁代谢特点来设计靶点或改进药物递送方式, 削弱病灶进展速度, 或许可成为防治棘球蚴病的一种新的潜在有效治疗途径。因此, 本文综述了近年来相关棘球蚴铁代谢的相关研究, 为棘球蚴病防治的研究提供参考。

关键词

细粒棘球蚴, 多房棘球蚴, 铁代谢, 铁蛋白, 纳米材料

Advances in Iron Metabolism in Echinococcosis

Bixin Yao¹, Haining Fan^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery of Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Jul. 26th, 2023; accepted: Aug. 16th, 2023; published: Aug. 23rd, 2023

Abstract

In order to prevent the resistance of Echinococcus disease induced by the long-term single administration of imidazole anthelmintic drugs such as albendazole, the search for new candidate control strategies has been gradually highlighted with the continuous development of biomolecular material science nowadays. Studies have shown that iron metabolism has a non-negligible impact on the progression of echinococcosis. So, research on iron metabolism of Echinococcosis and de-

*通讯作者。

signing targets or improving drug delivery based on iron metabolism of Echinococcosis may be the best way to prevent and control Echinococcosis .Therefore, the paper reviews the recent studies on iron metabolism in Echinococcus disease to provide a reference for the prevention and treatment.

Keywords

Cystic Echinococcosis, Alveolar Echinococcosis, Iron Metabolism, Serum Ferritin, Nanometermaterials

Copyright © 2023 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. 前言

棘球蚴病是一种热带蠕虫性寄生虫病,我国主要以细粒棘球蚴(cystic echinococcosis, CE)与多房棘球蚴(alveolar echinococcosis, AE)两型在西北地域流行为主。特别是我国 AE 发生率占全球每年总新增 AE 病例的 91% [1],寻找新的治疗 AE 的方式及降低其发病率是当前急需解决的问题[2]。新进研究指出有来自新热带区(南美洲)的两种不同类型多囊棘球蚴(PE) *E. vogeli* (Ev)和 *E. oligarthrus* (Eo)棘球蚴被确认。*E. vogeli* 在肝脏表面寄生,因突破 Glisson's capsule 导致腹腔与胸膜腔扩散;*E. oligarthrus* 呈球形单囊同心圆扩大,发病部位以眼眶报道较多,是否存在外源性增殖目前并不清楚[3] [4]。利用进化树对棘球蚴进行基因层面的追本溯源,Western Blot IgG 检测判定正确的分型,结合临床影像学特点,使得棘球蚴病患者及时获得适宜的治疗成为可能[5]。在主流棘球蚴病中,细粒棘球蚴 80%概率寄生于宿主肝脏[6],为宿主主要寄生部位,肺约占 20%,相较于肝外转移发生较高的肺部,脑、肾上腺、心脏[7]为肝外转移概率较低器官。定居器官或组织后,细粒棘球蚴形成厚屏障性囊壁以维持生长,透过囊壁摄取血液营养并孵育子囊,子囊一旦破裂将会造成机体二次感染,严重者因囊液及蠕虫导致急性过敏性休克甚至死亡。多房棘球蚴的后缘幼虫在肝脏以无性繁殖为特点,借助浸润性生发层的细胞凸起以出芽方式生长,并对肝实质及血管形成肿瘤样不规则侵袭[8]。Gwendoline Deslyper 等[9]研究表明,寄生虫幼虫具有强烈进入肝脏的本能,且多部位转移可能是寄生虫躲避免疫识别的一种手段[10]。因此,笔者认为棘球蚴在其生命周期多数存在于宿主肝脏,可能是利用肝脏具有特殊的免疫状态——能够优先诱导耐受性而不是免疫力,致使疾病发现较晚及患者症状不明显,以至于晚期肝外转移导致患者死亡的原因之一。

棘球蚴病临床中以手术,微波消融,药物三种主流治疗方式。而阿苯达唑是 WHO 及我国相关指南与专家共识推荐的人棘球蚴病治疗的特效药,尽管优势明显,但长期不合理用药或单一性用药,棘球蚴已对其产生了一定的耐药性,且国内外发生的主要不良影响均以肝功能异常及消化系统症状为主[11]。因此,笔者认为,提高药物吸收效率并降低消化系统不良反应,增加生物拟合以优化药物递送方式及精确作用部位,提升患者治疗的依从性及药物释放的稳定性,依据棘球蚴病特殊生理代谢特点并开发新的相应防治策略对棘球蚴病的防治是一种新的思路。目前已有资料显示,棘球蚴病在发展过程中存在铁代谢紊乱[12],铁在棘球蚴生长发育中发挥重要的作用[13],棘球蚴也可能存在不同于宿主的独特的铁代谢特点,因此针对棘球蚴的铁代谢设计治疗靶点及研发高效载体靶向递送药物体系或许可成为防治棘球蚴病的一个潜在的有效途径,故开展棘球蚴铁代谢的相关研究具有十分重要的意义。本文就现有相关棘球蚴铁代谢的研究进行综述。

2. 铁代谢的特点

铁元素在维持人机体内环境平衡中发挥着不可或缺的媒介性角色, 尽管被称为“微量元素”。人体铁元素的吸收以无机 Fe^{2+} 形式在胃酸及酸性物质条件下于十二指肠及空肠上段被吸收, 肠上皮细胞中的铁少部分损失于肠道, 大多数经转铁蛋白以 Fe^{3+} 形式运送至肠系膜上静脉, 与脾静脉汇合于门静脉至肝脏, 形成血液中铁稳态。血清铁稳态家族中的铁蛋白以 L 链与 H 链两种形式存在, 而血液与肝脏主要是由 L 型铁蛋白为主, 这也说明血液中铁蛋白主要在肝脏产生。铁调素[14] (Hepcidin) 是调节机体细胞内外铁水平的关键性生物活性小分子肽, 由肝脏产生, 借助铁调素的分子闸性作用, 通过转铁蛋白/转铁蛋白受体途径摄取过量铁, 转铁蛋白受体、铁调素水平间接反应出机体铁储存状态。转铁蛋白受体在肝细胞中高表达, 而 sTfR 水平会影响细胞的铁需求。Maiwall 等[15] 等将血清铁蛋白做为失代偿性肝硬化患者死亡率的预测指标, 发现是单因素分析中死亡率的重要预测因子, 两者关联性具有治疗意义。

铁死亡是一种细胞程序性死亡的方式, 依赖于铁介导的氧化损伤, 在线粒体与溶酶体的细胞互作用下, 过量的铁离子通过芬顿(Fenton)反应会导致内皮细胞的损伤及肝储备功能的下降线粒体活性氧激增及谷胱甘肽耗竭, 引起铁蓄积导致自由基大量产生, 脂质过氧化增加, 使肝脏代偿能力和合成功能受损, 最终导致肝功能下降并引发细胞铁死亡[16]。因此笔者推测, 铁蛋白、铁调素、sTfR、铁死亡等可能是肝棘球蚴病进展中评估肝脏疾病严重程度及患者治疗后生存情况的潜在指标, 可进一步挖掘其潜在价值。

3. 寄生虫与铁代谢

克氏锥虫是恰加斯病(Chagas disease)的病原体, 锥春叮咬哺乳动物致使感染, Claudia F Dick 等[17] 研究发现铁是控制克氏锥虫生长和分化的一种营养元素, 劫持哺乳动物宿主的铁蛋白, 用以维持克氏锥虫生命周期的连续性及恰加斯病的传播。疟原虫是疟疾(Malaria)的病原体, 按蚊叮咬致使宿主致病, Russell P Swift 等[18] 研究指出铁硫蛋白在其生长发育中起到核心作用, 利用其前体合成途径可能是新的抗疟药物潜在靶点。血吸虫(schistosomiasis)作为一种慢性寄生虫病寄生于宿主中, Fanyuan Zeng 等[19] 研究发现铁蛋白(SjFer0)影响血吸虫的生长发育, 促进寄生虫对铁的吸收。尽管现今多数寄生虫的铁代谢机制并不明晰, 有待对相关领域进一步拓展。

4. 铁代谢参与棘球蚴疾病发生发展

复杂生命周期的多房棘球蚴为全球第三大相关的人类食源性寄生虫病, 随着人口流动及气候变化的影响, 棘球蚴病分布区域逐渐扩大[20]。具有复杂的生命周期对宿主有紧密的营养依赖性, 且生命周期的复杂性与宿主灭绝的风险性呈正相关[21]。石岱英[12] 发现多房棘球蚴病患者血清铁蛋白水平相较于正常对照组有显著差异性。Qiang Wang 等[22] 研究指出在高于实验室参考值(SF > 204)条件下, 血清铁蛋白(serum ferritin SF)与多房棘球蚴患者血清不饱和铁结合力(UIBC), 血红蛋白及病灶最大病变直径均具有显著相关性, 说明疾病发生发展过程中存在血清的铁代谢水平紊乱, 并影响肝脏的病灶侵袭范围及病程进展情况。王理伟等[23] 在肝脏多房棘球蚴 MRI 影像学, 李国强等[24] 在能谱 CT 表现中观察到异常铁沉积, 其中肝铁浓度与血清铁蛋白呈中度正相关性, 且伴随病程进展有沉积加重趋势。有相关影像学研究表明多房棘球蚴在人体肝脏形成侵袭性病灶周围存在异常的铁沉积含量; 铁沉积是慢性肝病进展的重要标志[25]。影像学上的表现反映出六钩蚴寄生在人体肝脏后的生长发育与铁沉积具有相关性, 但缺乏临床病理方面的验证。不排除因免疫调控通路的紊乱导致的铁沉积进而加重铁死亡, 使得疾病进展加重。

5. 针对棘球蚴铁代谢特点的防治措施

铁在寄生虫生长发育过程中起到相应的交互作用, 利用寄生虫寄生部位及血清水平的代谢特点进行

药物研发是一种便捷的防治策略。例如, 铁螯合剂在相关血吸虫病中的应用及效果[26]。多房棘球蚴在寄生部位具有侵袭性, 且 CT/MRI 中存在铁沉积表现, 利用沉积特点研发靶向富集药物, 提升药物浓度及精确作用部位, 以减少药物副作用, 增加患者规律治疗的依从性, 并以此来降低病灶侵袭范围及降低疾病进展是治疗的新思路。

铁蛋白作为一种纳米尺寸蛋白质, 具有良好的生物拟合性, 充分开发利用其潜在生物学价值是今后研究的一个方向标。疾病治疗随着材料工程的发展, 由宏观转向微观, 广泛到靶向精确, 特别是在纳米材料方面的研究[27]。Aishah E Albalawi [28]等人发现治疗 CE 中应用最广泛的纳米颗粒(NPs)是金属纳米颗粒和金属氧化物纳米颗粒, 次选是聚合物纳米颗粒, 多种有机和无机纳米颗粒载药相容性最好的是阿苯达唑, 其次是吡喹酮和氟苯达唑, 因在动物实验中对细粒棘球蚴病具有较高的治疗效果, 表明纳米颗粒可被视为 CE 处理的替代和补充资源。现有大量证据表明, 利用改装过的新型铁蛋白药物输送装置能够降低药物的被破坏性及增加药物的吸收性, 进而改善及保持药物通过肠道屏障的生物活性及后续有效药性, 使口服药物传送率得到有效提升, 尽管多数是动物模型中的实验性研究。利用铁蛋白外镀层药物使得靶向性及半衰期更持续与稳定, Yosra Raziani 等[29]证明吡罗克酮乙醇胺覆盖的磁性氧化铁纳米颗粒在囊型棘球蚴病的小鼠体内内外均具有高效力的杀虫作用, 然而, 巨噬细胞或网状内皮系统通过调理减少循环半衰期和吸收是磁性纳米颗粒的主要缺点。Feng Wang 等[30]人利用铁蛋白增强抗独特型纳米抗体-纳米荧光素酶多聚体的增强型检测方法的开发, 对棘球蚴病灶荧光精准定位提供了可能。多种纳米颗粒的应用使得在药物载体方面取得了巨大突破, 使寄生虫药物在治疗方面更具精准性, 以克服传统药物递送方面的不足[28]。尽管现今研究以动物模型及体外实验为主, 有待进行更深入的挖掘。挖掘铁蛋白多样性, 利用的可选择性载体药物种类的递送研究, 以增强肝脏靶向性, 进而改善肝多房棘球蚴病治疗效果, 为进一步的临床试验打下坚实基础。

6. 总结与展望

综上所述, 虽然目前有关棘球蚴铁代谢的资料正不断完善, 但相关信息仍有大量填补空间。棘球蚴铁代谢研究是一个值得关注及开发的新领域。阐明棘球蚴自身铁稳态及铁代谢过程及机制, 不仅有利于疾病有效治疗, 还能拓展及完善棘球蚴生物学特征。随着全球极端气候频发导致环境改变[31][32], 近几年我国非流行区域棘球蚴病网报趋势上升[33][34], 但缺少非流行区域棘球蚴病分型统计, 尤其多房棘球蚴与肝癌影像学的相似性方面, 非流行区医生对此疾病认识方面不全, 对非流行病区的肝脏疾病诊治带来挑战。因此, 合理的血清学标志物与影像学相结合, 在疾病正确诊断方面有着潜在指向性。利用血清中相关蛋白质进行药物生物拟合载体的研发是疾病精准治疗的一种新思路, 尤其在分子领域不断找寻突破口的同时, 纳米级靶向药物载体、水凝胶研发使药物导向性更强, 半衰期及药物浓度更加合理分布, 使治疗更加具有精准性与个体化。

参考文献

- [1] Torgerson, P.R., Keller, K., Magnotta, M. and Ragland, N. (2010) The Global Burden of Alveolar Echinococcosis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, **4**, e722. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000722>
- [2] 黄思涵, 伍卫平. 当前我国棘球蚴病防治中面临的问题[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(2): 248-250. <https://doi.org/10.13350/j.cjpb.230225>
- [3] D'Alessandro, A. and Rausch, R.L. (2008) New Aspects of Neotropical Polycystic (*Echinococcus vogeli*) and Unicystic (*Echinococcus oligarthrus*) Echinococcosis. *Clinical Microbiology Reviews*, **21**, 380-401. <https://doi.org/10.1128/CMR.00050-07>
- [4] D'Alessandro, A. (1997) Polycystic Echinococcosis in Tropical America: *Echinococcus vogeli* and *E. oligarthrus*. *Acta Tropica*, **67**, 43-65. [https://doi.org/10.1016/S0001-706X\(97\)00048-X](https://doi.org/10.1016/S0001-706X(97)00048-X)

- [5] Liance, M., Janin, V., Bresson-Hadni, S., Vuitton, D.A., Houin, R. and Piarroux, R. (2000) Immunodiagnosis of Echinococcus Infections: Confirmatory Testing and Species Differentiation by a New Commercial Western Blot. *Journal of Clinical Microbiology*, **38**, 3718-3721. <https://doi.org/10.1128/JCM.38.10.3718-3721.2000>
- [6] Brunetti, E., Kern, P., Vuitton, D.A. and Writing Panel for the WHO-IWGE (2010) Expert Consensus for the Diagnosis and Treatment of Cystic and Alveolar Echinococcosis in Humans. *Acta Tropica*, **114**, 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2009.11.001>
- [7] Perez-Gomez, F., Duran, H., Tamames, S., Perrote, J.L. and Blanes, A. (1973) Cardiac Echinococcosis: Clinical Picture and Complications. *British Heart Journal*, **35**, 1326-1331. <https://doi.org/10.1136/hrt.35.12.1326>
- [8] Cenni, L., Simoncini, A., Massetti, L., Rizzoli, A., Hauffe, H.C. and Massolo, A. (2023) Current and Future Distribution of a Parasite with Complex Life Cycle under Global Change Scenarios: *Echinococcus multilocularis* in Europe. *Global Change Biology*, **29**, 2436-2449. <https://doi.org/10.1111/gcb.16616>
- [9] Deslyper, G., Doherty, D.G., Carolan, J.C. and Holland, C.V. (2019) The Role of the Liver in the Migration of Parasites of Global Significance. *Parasites & Vectors*, **12**, Article No. 531. <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3791-2>
- [10] Mulcahy, G., O'Neill, S., Fanning, J., McCarthy, E. and Sekiya, M. (2005) Tissue Migration by Parasitic Helminths—An Immuno-evasive Strategy? *Trends in Parasitology*, **21**, 273-277. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2005.04.003>
- [11] 刘可欣, 张伟, 金朝辉, 等. 阿苯达唑在棘球蚴病治疗中的安全性分析[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2020, 38(3): 354-359.
- [12] 石岱英. 血清相关炎症介质及铁蛋白在泡型肝包虫病中的诊断价值[J]. 青海医药杂志, 2019, 49(1): 38-39.
- [13] Chowdhury, N. and Singh, R. (1993) Distribution of Some Elements in Hydatid Cysts of *Echinococcus granulosus* from Buffalo (*Bubalus bubalis*). *Journal of Helminthology*, **67**, 112-114. <https://doi.org/10.1017/S0022149X00012980>
- [14] Ganz, T. and Nemeth, E. (2011) Hepcidin and Disorders of Iron Metabolism. *Annual Review of Medicine*, **62**, 347-360. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050109-142444>
- [15] Maiwall, R., Kumar, S., Chaudhary, A.K., Maras, J., Wani, Z., Kumar, C., Rastogi, A., Bihari, C., Vashisht, C. and Sarin, S.K. (2014) Serum Ferritin Predicts Early Mortality in Patients with Decompensated Cirrhosis. *Journal of Hepatology*, **61**, 43-50. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.03.027>
- [16] Mu, Q., Chen, L., Gao, X., Shen, S., Sheng, W., Min, J. and Wang, F. (2021) The Role of Iron Homeostasis in Remodeling Immune Function and Regulating Inflammatory Disease. *Science Bulletin (Beijing)*, **66**, 1806-1816. <https://doi.org/10.1016/j.scib.2021.02.010>
- [17] Dick, C.F., Alcantara, C.L., Carvalho-Kelly, L.F., Lacerda-Abreu, M.A., Cunha-E-Silva, N.L., Meyer-Fernandes, J.R. and Vieyra, A. (2023) Iron Uptake Controls *Trypanosoma cruzi* Metabolic Shift and Cell Proliferation. *Antioxidants (Basel)*, **12**, Article No. 984. <https://doi.org/10.3390/antiox12050984>
- [18] Swift, R.P., Elahi, R., Rajaram, K., Liu, H.B. and Prigge, S.T. (2023) The *Plasmodium falciparum* Apicoplast Cysteine Desulfurase Provides Sulfur for both Iron-Sulfur Cluster Assembly and tRNA Modification. *Elife*, **12**, e84491. <https://doi.org/10.7554/eLife.84491>
- [19] Zeng, F., Yi, C., Zhang, W., Cheng, S., Sun, C., Luo, F., Feng, Z. and Hu, W. (2022) A New Ferritin SjFer0 Affecting the Growth and Development of *Schistosoma japonicum*. *Parasites & Vectors*, **15**, 177. <https://doi.org/10.1186/s13071-022-05247-1>
- [20] Peters, L., Burkert, S. and Grüner, B. (2021) Parasites of the Liver-Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management in the European Context. *Journal of Hepatology*, **75**, 202-218. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.02.015>
- [21] Tylianakis, J.M., Didham, R.K., Bascompte, J. and Wardle, D.A. (2008) Global Change and Species Interactions in Terrestrial Ecosystems. *Ecology Letters*, **11**, 1351-1363. <https://doi.org/10.1111/j.1461-0248.2008.01250.x>
- [22] Wang, Q., Wang, Z.X., Wang, H.J., Ren, L., Kang, Y.L., Pan, S.Y., Sami, M.W., Fan, H.N. and Wang, H. (2022) Clinical Significance and Correlation Analysis of Serum Ferritin in Patients with Hepatic Alveolar Echinococcosis. *Journal of Parasitology*, **108**, 159-165. <https://doi.org/10.1645/19-69>
- [23] 王理祎, 鲍海华, 康莹丽. MRI 用于肝多房棘球蚴病铁沉积评估的初步研究[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2020, 32(1): 94-96+102. <https://doi.org/10.16250/j.32.1374.2019108>
- [24] 李国强, 鲍海华. 能谱CT成像联合血清铁蛋白评估泡状棘球蚴病患者肝脏铁沉积的价值[J]. 中国高原医学与生物学杂志, 2022, 43(1): 59-63. <https://doi.org/10.13452/j.cnki.jqmc.2022.01.008>
- [25] Yang, K., Pan, Y., Jin, L., Yu, F. and Zhang, F. (2023) Low Serum Soluble Transferrin Receptor Levels Are Associated with Poor Prognosis in Patients with Hepatitis B Virus-Related Acute-on-Chronic Liver Failure. *Biological Trace Element Research*, **201**, 2757-2764. <https://doi.org/10.1007/s12011-022-03385-2>
- [26] 赵晋英, 李艳伟, 汪世平. 血吸虫铁代谢的研究进展[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2017, 35(4): 407-411.
- [27] Norouzi, R., Ataei, A., Hejazy, M., Noreddin, A. and El Zowalaty, M.E. (2020) Scolicidal Effects of Nanoparticles

against Hydatid Cyst Protoscolices *in Vitro*. *International Journal of Nanomedicine*, **15**, 1095-1100.
<https://doi.org/10.2147/IJN.S228538>

- [28] Albalawi, A.E., Alanazi, A.D., Baharvand, P., Sepahvand, M. and Mahmoudvand, H. (2020) High Potency of Organic and Inorganic Nanoparticles to Treat Cystic Echinococcosis: An Evidence-Based Review. *Nanomaterials (Basel)*, **10**, Article No. 2538. <https://doi.org/10.3390/nano10122538>
- [29] Raziani, Y., Cheraghipour, K., Shakibaie, M., Ghasemian Yadegari, J. and Mahmoudvand, H. (2023) High Potency of Magnetic Iron Oxide Nanoparticles Covered by Piroctone Olamine against Cystic Echinococcosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **161**, Article ID: 114536. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114536>
- [30] Wang, F., Li, Z.F., Wan, D.B., Vasylieva, N., Shen, Y., Xu, Z.L., Yang, J.Y., Gettemans, J., Wang, H., Hammock, B.D. and Sun, Y.M. (2021) Enhanced Non-Toxic Immunodetection of Alternaria Mycotoxin Tenuazonic Acid Based on Ferritin-Displayed Anti-Idiotypic Nanobody-Nanoluciferase Multimers. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **69**, 4911-4917. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c01128>
- [31] Fischer, I., Graeter, T., Kratzer, W., Stark, K., Schlingeloff, P., Schmidberger, J. and Echinococcosis Working Group Ulm (2020) Distribution of Alveolar Echinococcosis According to Environmental and Geographical Factors in Germany, 1992-2018. *Acta Tropica*, **212**, Article ID: 105654. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2020.105654>
- [32] Yin, J., Wu, X., Han, J. and Torgerson, P.R. (2023) The Impact of Natural Environment on Human Alveolar Echinococcosis: A Township-Level Modeling Study in Qinghai-Tibet Plateau. *Science of the Total Environment*, **856**, Article ID: 159085. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.159085>
- [33] 曾婷, 吕山, 田利光, 等. 1990-2019 年我国主要人体寄生虫病疾病负担变化趋势研究[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2023, 35(1): 7-14+37. <https://doi.org/10.16250/j.32.1374.2023001>
- [34] 余晴, 韩帅, 薛靖波, 夏尚. 2004-2016 年我国非棘球蚴病流行区网络报告病例流行病学分析[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2021, 33(1): 48-53. <https://doi.org/10.16250/j.32.1374.2020019>