

DOI:10.13350/j.cjpb.221012

• 论著 •

细粒棘球绦虫抗原 B 对免疫性血小板减少症小鼠模型 免疫调节作用的初步研究*

焦红杰¹, 包建玲¹, 郭刚¹, 齐文静², 张耀³, 李军¹, 海力其古丽·努日丁¹, 张文宝^{1**}, 严媚^{1**}

(1. 新疆医科大学第一附属医院, 新疆乌鲁木齐 830054; 2. 新疆医科大学第一附属医院临床医学研究院, 中亚高发成因与防治国家重点实验室; 3. 新疆农业大学动物医学学院)

【摘要】 **目的** 探讨细粒棘球绦虫(*Echinococcus granulosus sensu stricto*, *E. granulosus s. s.*)囊液自然抗原 B(natural antigen B, nAgB)对免疫性血小板减少症(Immune thrombocytopenia, ITP)的调节作用。 **方法** 50只8~10周龄Balb/C雌性小鼠随机分5组,每组10只进行腹腔注射实验:I组:PBS处理组即空白对照组;II组:大鼠抗小鼠CD41单克隆抗体(anti-CD41 Ab)免疫组即ITP模型组;III组:nAgB对照组;IV组:nAgB连续免疫5d后给予anti-CD41 Ab免疫组即nAgB+ITP组;V组:在anti-CD41 Ab免疫建立和维持ITP模型基础上,注射nAgB组即ITP+nAgB组。观察各组血小板(PLT)指标的变化。 **结果** 小鼠干预前血PLT计数均为 $(749.86 \pm 84.61) \times 10^9/L$ 。II组和V组给予anti-CD41 Ab 2d后分别与干预前比较差异均有统计学意义($t=31.299, t=20.955$, 均 $P<0.001$),ITP建模成功。II组建模成功后与IV组PLT计数比较差异有统计学意义($t=7.493, P<0.001$)。II组建模成功后第2d与V组PLT计数比较差异有统计学意义($t=10.829, P<0.001$)。II组建模成功后平均血小板体积(MPV)数值和血小板压积(PCT)数值分别与I组MPV数值和PCT数值比较差异有统计学意义($t=9.615, P<0.001; t=28.698, P<0.001$)。 **结论** AgB对免疫损伤所致ITP具有预防及治疗作用。

【关键词】 细粒棘球绦虫抗原 B; 免疫性血小板减少症; 大鼠抗小鼠 CD41 单克隆抗体

【中图分类号】 R383.33

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2022)10-1170-05

[Journal of Pathogen Biology. 2022 Oct.;17(10):1170-1174.]

Preliminary study of the immunomodulatory effect of *Echinococcus granulosus sensu stricto* antigen B on Immune Thrombocytopenia mouse model

JIAO Hong-jie¹, BAO Jian-ling¹, GUO Gang¹, QI Wen-jing², ZHANG Yao³, LI Jun¹, Hailiqiguli Nuriding¹, ZHANG Wen-bao¹, YAN Mei¹ (1. The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; 2. State Key Laboratory of Pathogenesis, Prevention and Treatment of High Incidence Diseases in Central Asia, Clinical Medicine Institute, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University; 3. College of Veterinary Medicine, Xinjiang Agricultural University) **

【Abstract】 **Objective** The aim of the study was to investigate the regulatory effect of *Echinococcus granulosus sensu stricto* (*E. granulosus s. s.*) cyst liquid natural antigen B (nAgB) on Immune Thrombocytopenia (ITP). **Methods** Fifty aged 8-10 weeks female BALB/C mice were randomly divided into five groups. The mice of each group were treated as follows: Group I, treated with PBS, namely, blank control group; Group II, treated with anti-CD41 monoclonal antibody (anti-CD41 Ab) only, namely, ITP mouse model group; Group III, treated with nAgB only, namely, nAgB control group; Group IV, treated with nAgB and anti-CD41 Ab successively, namely nAgB+ITP group; Group V, on the basis of establishing and maintaining ITP model of anti-CD41 Ab immunization, then injection nAgB group, namely ITP+nAgB group. Platelet index was compared between different groups. **Results** The platelet (PLT) count of all mice before intervention was $(749.86 \pm 84.61) \times 10^9/L$. The PLT count of group II and group V were significantly lower than the mice before intervention ($t=31.299, P<0.001; t=20.955, P<0.001$). After continuous intraperitoneal injection of anti-CD41 Ab for 2 days, the PLT between group II and group IV was statistically significant ($t=7.493, P<0.001$). On the 8th day of the experiment, the PLT count between group II and group V was statistically different ($t=10.829, P<0.001$). In group III, MPV values decreased and PCT values increased on the 5th day of the nAgB injection. On the 9th day of the experience, com-

* **【基金项目】** 国家自然科学基金项目(No. 82160031, 81830066); 省部共建中亚高发成因与防治国家重点实验室立项项目(No. SKL-HIDCA-2020-BC); 白求恩·医学科学研究基金资助项目(No. SCEI48BN)。

** **【通讯作者】** 严媚, E-mail: yan10mei25@163.com; 张文宝, E-mail: wenbaozhang2013@163.com

【作者简介】 焦红杰(1987-), 女, 新疆人, 硕士研究生, 研究方向: 儿科血液及肿瘤。E-mail: 374064774@qq.com

pared with the blank control group, MPV values and the PCT values of the two groups were statistically significant ($t = 3.249, P < 0.05; t = 4.634, P < 0.01$). After ITP modeling was successful in group II, compared with group I, MPV and PCT were significantly different ($t = 9.615, P < 0.001; t = 28.698, P < 0.001$). After intraperitoneal injection of anti-CD41 Ab for 2 days, ITP modeling was successfully built. MPV and PCT values of group IV were significantly different from those of group II ($t = 5.794, P < 0.001; t = 6.831, P < 0.001$), and there was no statistically significant difference in PDW values ($t = 0.883, P > 0.05$). In group IV, after 2 days of nAgB injection, MPV and PCT values were significantly different from group II ($t = 6.971, P < 0.001; t = 5.507, P < 0.01$). There was no significant difference in PDW values between the two groups ($t = 1.686, P > 0.05$). **Conclusion** Immune injury induced ITP could be prevented and cured by AgB.

【Key words】 *Echinococcus granulosus* antigen B; immune thrombocytopenia; Anti-CD41 monoclonal antibody

免疫性血小板减少症(Immune thrombocytopenia, ITP)是一种儿童常见的自身免疫性血液系统疾病,其特征是由于抗血小板抗体的产生导致血小板的生成及血小板过度破坏^[1]。约25%的患儿可发展为慢性ITP,甚至恶性肿瘤及其他血液系统疾病,患儿生活质量降低^[2]。ITP的病理机制较复杂,其中免疫介导病理机制是近年来研究ITP的关注点^[3]。

细粒棘球绦虫(*Echinococcus granulosus sensu stricto*, *E. granulosus s. s.*)囊液自然抗原B(natural antigen B, nAgB)为诊断棘球蚴病的特定抗原^[4],而且在*E. granulosus s. s.*感染宿主发生免疫逃避,致慢性感染起重要作用^[5]。当前动物实验研究发现nAgB通过免疫调节作用对包括过敏性哮喘^[5]、1型糖尿病^[6]及炎症性结肠炎^[7]等在内的自身免疫疾病均可发挥不同程度的缓解作用。本研究尝试首先通过用anti-CD41 Ab腹腔注射免疫小鼠,使血小板自身发生抗原抗体反应,进而被巨噬细胞吞噬,模拟ITP发病过程,建立ITP小鼠动物模型。本研究提取来源自羊源*E. granulosus s. s.*包囊囊液的nAgB按不同时间腹腔注射进行干预,观察其对血小板相关指标变化的影响,初步探讨AgB对ITP小鼠模型的免疫调节作用。

材料与方法

1 主要试剂及仪器

anti-CD41 Ab购于Abcam公司;EDTA-2K抗凝溶液(Slarbio生物科技公司),兽用全自动血液细胞分析仪用溶血剂V-53LEO(I)溶血剂、V-53LEO(II)溶血剂、V-53LH溶血剂、兽用全自动血液细胞分析仪用稀释液V-53D稀释液均购于深圳Mindray生物医疗电子股份有限公司;全自动五分类血液分析仪购于MINDRAY BC-5300Vet。

2 实验动物

雌性近交BALB/C小鼠50只,8~10周龄,体重在22~24g,购自新疆医科大学动物中心,各组小鼠均饲养在SPF级环境。将小鼠随机分为5组,每组10只,进行编号。动物实验通过新疆医科大学动物医学

中心的伦理委员会审核。

3 方法

3.1 细粒棘球蚴囊液nAgB制备 羊源细粒棘球蚴囊液提取和nAgB的制备方法参考文献[8],BCA蛋白浓度检测法测nAgB浓度,用1×PBS缓冲液稀释至终浓度为100 μg/200 μl, -20℃储存备用,4℃溶解后直接使用。

3.2 nAgB血清抗体酶联免疫检测 将96孔酶标板每孔加入100 μl用coating buffer稀释至终浓度为0.5 μg/ml的人源囊液抗原进行包被,4℃孵育过夜。次日每孔加入350 μl 1×PBS清洗3遍,随后加入300 μl 5%脱脂奶粉,37℃封闭2h后1×PBS清洗3遍。小鼠尾静脉取血10 μL,用1×PBS缓冲液1:100稀释后,取100 μl加入封闭好的96孔板,37℃孵育2h,同前清洗3遍后每孔加入100 μl二抗羊抗鼠IgG(1:5000),37℃孵育1h。再用1×PBST清洗3遍后加入显色剂,在405 μm波长下检测吸光度值(A_{405})。

3.3 ITP小鼠动物模型建立 参考文献[9],将anti-CD41 Ab用1×PBS稀释成3 μg/200 μl, -20℃储存备用。每只小鼠每日腹腔注射3 μg,18h后尾静脉采血100 μl,利用全自动五分类血液分析仪(MINDRAY BC-5300Vet)进行血常规检测,PLT计数降至干预前正常值一半以下即为ITP模型建立成功。

3.4 实验分组及干预措施 I组(空白对照组):持续每日腹腔注射1×PBS缓冲液200 μl;II组(ITP模型组):每日腹腔注射1×PBS缓冲液200 μl 5d后,每日腹腔注射anti-CD41 Ab 3 μg;III组(nAgB对照组):每日注射nAgB 100 μg免疫5d后,每日腹腔注射1×PBS缓冲液200 μl;IV组(nAgB+ITP组):每日腹腔注射nAgB 100 μg免疫5d后,每日腹腔注射anti-CD41 Ab 3 μg;V组(ITP+nAgB组):每日腹腔注射200 μl 1×PBS缓冲液5d后,每日腹腔免疫anti-CD41 Ab 3 μg,待建模成功后,每日腹腔注射anti-CD41 Ab 3 μg和nAgB 100 μg。定期检测各组小鼠血清AgB抗体及血小板指标。

3.5 统计学方法 采用SPSS 20.0软件进行数据分

析,计量资料以均数±标准误($\bar{x} \pm s$)表示,比较各组 PLT 相关指标,多组间比较采用方差分析,两组组间比较采用 *t* 检验; $P < 0.05$ 表示有统计学差异。

结果

1 实验动物一般情况

腹腔注射 nAgB 后小鼠无明显的瘙痒、烦躁、竖毛等;2 次腹腔注射 anti-CD41 Ab 后,4 只小鼠出现耳缘静脉充血,1 只小鼠肛周皮肤粘膜充血水肿,且均出现在 ITP 模型组和 IPT+nAgB 组。

2 ITP 小鼠模型的建立

腹腔首次注射 anti-CD41 Ab 3 μg 18 h 后就可观察到小鼠 PLT 计数明显下降,连续注射 anti-CD41 Ab 2 d 后,II 组、V 组 PLT 计数分别为 $(64.33 \pm 34.21) \times 10^9/\text{L}$, $(103.20 \pm 51.57) \times 10^9/\text{L}$,分别与干预前小鼠 PLT 计数 $(749.86 \pm 84.61) \times 10^9/\text{L}$ 比较,均有显著性差异 ($t = 31.229, P < 0.001; t = 20.955, P < 0.001$),提示建模成功(图 1)。

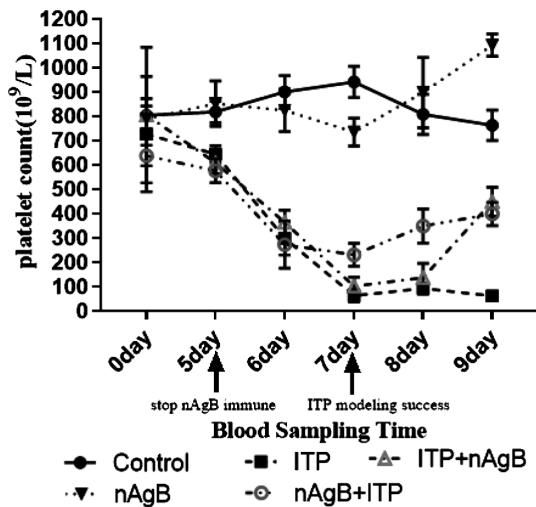


图 1 nAgB 干预各组小鼠后血小板变化趋势图
Fig. 1 Trend of platelet changes after nAgB intervention in mice

3 nAgB 注射小鼠结果

选择 nAgB 对照组和 nAgB+ITP 组小鼠共 20 只与空白对照组 10 只,连续 AgB 腹腔注射 5 d 后 18 h 检测 AgB 抗体血清学效价,可见 AgB 注射组小鼠抗体效价显著高于未免疫组,提示 AgB 有免疫原性 ($t = 7.176, P < 0.01$)(图 2)。

4 nAgB 对各组小鼠 PLT 计数的作用

nAgB 对照组在 nAgB 注射的 5 d 中出现血小板数值下降,在停止 nAgB 注射小鼠后的第 4 d,与空白对照组比较,两组 PLT 计数有显著差异 ($t = 8.956, P < 0.001$),两组 PLT 计数分别为 $(1093.80 \pm 64.09) \times 10^9/\text{L}$ 和 $(764.29 \pm 81.27) \times 10^9/\text{L}$ 。ITP 模型组与

nAgB+ITP 组伴随着腹腔注射 anti-CD41 Ab, PLT 计数出现逐渐下降,在连续注射 2 d 后,两组 PLT 计数分别为 $(64.33 \pm 34.21) \times 10^9/\text{L}$ 和 $(232.88 \pm 65.54) \times 10^9/\text{L}$,二者比较差异有统计学意义 ($t = 7.493, P < 0.001$)。ITP 模型组与 ITP+nAgB 组 ITP 建模成功后,ITP+nAgB 组在 nAgB 注射的第 1 d(实验第 8 d),PLT 出现上升趋势,nAgB 注射的第 2 d,两组 PLT 计数分别为 $(63.71 \pm 23.39) \times 10^9/\text{L}$ 和 $(450.00 \pm 88.53) \times 10^9/\text{L}$,二者比较差异有统计学意义 ($t = 10.829, P < 0.001$)(图 1)。

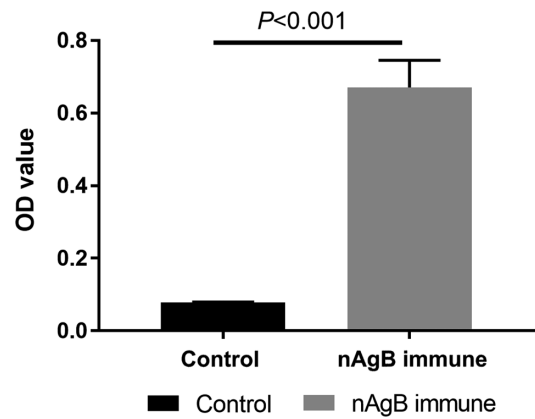


图 2 nAgB 连续注射 5 天后血清学效价与对照组比较结果
Fig. 2 Serologic titers compared with control groups after 5 consecutive days of nAgB injection

5 nAgB 对各组小鼠 PLT 其他相关指标的作用

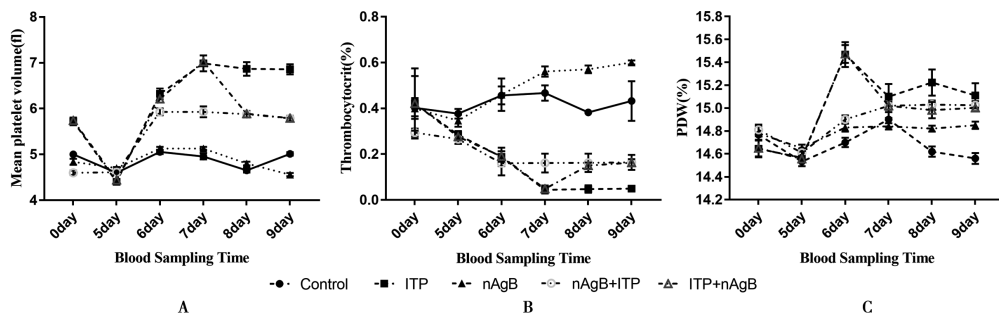
nAgB 对照组在 nAgB 注射的 5 d 中出现 MPV 数值下降和 PCT 数值上升,在停止 nAgB 注射小鼠后的第 4 d,与空白对照组比较,两组 MPV 数值差异有统计学意义 ($t = 3.249, P < 0.05$),分别为 $(4.56 \pm 0.11) \text{ fl}$ 和 $(5.01 \pm 0.11) \text{ fl}$;PCT 数值在两组间比较差异有统计学意义 ($t = 4.634, P < 0.01$),分别为 $(0.60 \pm 0.01)\%$ 和 $(0.43 \pm 0.11)\%$ 。ITP 模型组伴随着 PLT 计数下降,出现 MPV 和血小板分布宽度(PDW)数值的上升、PCT 数值的下降。建模成功后 ITP 模型组 MPV、PCT 和 PDW 数值分别为 $(6.99 \pm 0.52) \text{ fl}$, $(0.04 \pm 0.02)\%$ 和 $(15.1 \pm 0.33)\%$,空白对照组相应指标分别为 $(4.95 \pm 0.19) \text{ fl}$, $(0.47 \pm 0.04)\%$ 和 $(14.9 \pm 0.19)\%$,其中两组 MPV 和 PCT 数值比较差异有统计学意义 ($t = 9.615, P < 0.001; t = 28.698, P < 0.001$)(图 3)。

nAgB+ITP 组在腹腔注射 anti-CD41 Ab 后出现 MPV 数值逐渐上升和 PCT 数值的下降,注射 2 d 后与 ITP 模型组比较,两组 MPV 和 PCT 数值比较差异均有统计学意义 ($t = 5.794, P < 0.001; t = 6.831, P < 0.001$),MPV 数值分别为 $(5.93 \pm 0.37) \text{ fl}$ 和 $(6.99 \pm$

0.52) *fl*; PCT 数值分别为(0.16±0.06) *fl* 和(0.04±0.02) *fl*。ITP 模型组与 nAgB+ITP 模型组 PDW 数值在建模成功后分别为(15.10±0.33)%和(15.02±0.11)%，两组比较差异无统计学意义($t=0.883, P>0.05$)(图3)。

ITP+nAgB 组在 nAgB 注射第 1 d 可见 MPV 数值下降, PCT 数值上升, nAgB 注射第 2 d, MPV 数值与 ITP 模型组 MPV 数值分别为(5.79±0.32) *fl* 和

(6.86±0.33) *fl*, 两组有显著差异($t=6.971, P<0.001$)。PCT 数值与 ITP 模型组 PCT 数值分别为(0.16±0.02)%和(0.05±0.01)%，两组比较差异有统计学意义($t=5.507, P<0.01$)。PDW 数值与 ITP 模型组 PDW 数值分别为(15.00±0.00)%和(15.11±0.32)，两组比较差异无统计学意义($t=1.686, P>0.05$)(图3)。



A nAgB 对各组小鼠 MPV 数值影响趋势图 B nAgB 对各组小鼠 PCT 数值影响趋势图 C nAgB 对各组小鼠 PDW 数值影响趋势图
图 3 nAgB 对各组小鼠血小板其他相关指标的影响

A Trend plot of the influence of nAgB on MPV values in mice in each group B Trend plot of the influence of nAgB on PCT values in mice in each group C The trend of the influence of nAgB on the PDW values of mice in each group

Fig. 3 Effect of nAgB on other related indexes of platelets in mice of each group

讨论

目前建造 ITP 模型大多通过给小鼠注射抗 CD61 单克隆抗体或者大鼠抗小鼠血清导致 PLT 破坏增多,从而使小鼠 PLT 减少。但继续注射相同剂量抗体, PLT 计数会出现上升,该模型难以持续维持^[9]。Neschadim 等^[9]建立的 ITP 动物模型方法已被广泛用于研究慢性 ITP 的发作和进展研究,该方法使用 anti-CD41 Ab 2 μg 腹腔注射小鼠,连续免疫 2 次后, PLT 计数降至 $200 \times 10^9/\text{L}$,继续免疫小鼠则 PLT 计数可维持在 $100 \times 10^9/\text{L}$ 水平。在此方法基础上将每只小鼠腹腔 anti-CD41Ab 注射量提高到 3 μg , 2 次免疫后即可建模成功,且 PLT 计数可下降至 $64.33 \times 10^9/\text{L}$ 的更低水平,持续注射相同剂量的 anti-CD41 Ab, PLT 仍能维持在低水平,仅个别小鼠出现耳缘静脉充血、肛周皮肤粘膜充血水肿,但无脏器出血、颅内出血等并发症,有利于对慢性重症 ITP 的研究。

儿童 ITP 作为免疫性疾病,患者外周单核细胞和脾脏巨噬细胞 M1/M2 存在免疫失衡现象,ITP 患者中 M1 型巨噬细胞比例较正常人升高,ITP 治疗有效组 M2 型巨噬细胞表达水平明显高于无效组,而在慢性、难治性患者中治疗无效者 M2 型巨噬细胞表达较有效者则明显减少^[10]。刘漫漫等^[11]从 ITP 患者骨髓细胞中提取巨噬细胞进行试验,研究发现通过下调 M1 和上调 M2 可减少 PLT 的破坏,使 ITP 出现好

转。本研究结果均提示 M2 向 M1 的失衡参与 ITP 致病。AgB 是 Eg 幼虫分泌到包囊囊液中的主要成分,约占囊液组分的 90%,具有强免疫原性耐热的分子质量为 120-160 ku 的多聚脂蛋白^[12-13]。研究发现 AgB 可通过血浆脂蛋白共享受体与人类单核细胞和巨噬细胞天然结合,诱导巨噬细胞 M0 型向 M2 型分化,并抑制 M1 型巨噬细胞产生促炎因子,进而抑制 Th1 型炎症反应和促进 Th2 型免疫应答,对维持棘球蚴在宿主体内寄生发挥关键作用^[14-15]。本研究发现 AgB 对 ITP 存在着一定的预防和治疗作用,这可能也与 AgB 诱导巨噬细胞 M0 型向 M2 型分化,抑制向 M1 型巨噬细胞分化,进而减少 PLT 免疫损伤和破坏。nAgB 对照组停止 nAgB 注射后的第 4 d, PLT 计数、PCT 数值比空白对照组显著升高,且 MPV 值则显著降低,提示 nAgB 可能有通过促进 PLT 增殖或抑制 PLT 破坏来使正常小鼠 PLT 数量增多的作用。

目前临床对儿童血液病诊断及预后多关注 PLT 计数指标,易忽视包括 MPV、PCT 及 PDW 等相关指标的价值^[16]。研究发现儿童 ITP 患者中,血液 PLT 计数与 MPV 值变化呈负相关,而与 PCT 值则为正相关关系,PLT 破坏增多,这些指标的变化有助于 ITP 的辅助诊断及治疗效果评估^[17]。通过开展 ITP 小鼠造模试验发现 PLT 计数与相关指标变化关系也符合这一特点。通过药物治疗改善慢性难治性 ITP 患儿

的预后及生活质量仍是亟需解决的问题^[18]。筛选和研制可用于临床的免疫调节药物治疗儿童 ITP 将是未来研究的一个重要方向。

【参考文献】

[1] Zeng Q,Zhang X. Current and emerging treatments based on novel mechanisms for immune thrombocytopenia[J]. Sci China Life Sci, 2020, 63(10):1597-1599.

[2] Walker LS, Kim TO, Grimes AB, et al. Racial variation in ITP prevalence and rate of chronic disease suggests biological differences[J]. Blood, 2019, 134(Supplement 1):387-387.

[3] Basant KS, 谢晓恬. 儿童免疫性血小板减少症发病机制与诊治研究进展[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2017, 22(1):51-54.

[4] Kim TO, Grimes AB, Kirk S E, et al. Racial variation in ITP prevalence and chronic disease phenotype suggests biological differences[J]. Blood, 2020, 136(5):640-643.

[5] 张耀, 齐文静, 焦红杰, 等. 细粒棘球绦虫分泌抗原 B 调控 Th17/Treg 抑制过敏性哮喘的研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2021, 16(8):927-930, 933.

[6] 阿依甫汗·阿汗, 哈丽娅, 吐尔干艾力? 阿吉, 等. 细粒棘球绦虫抗原 B 对 1 型糖尿病小鼠的保护作用[J]. 医学研究生学报, 2014, 27(5):452-455.

[7] 包建玲. 细粒棘球绦虫感染对炎症性肠病的免疫调节与肠道菌群影响[D]. 新疆医科大学.

[8] Oriol R, Williams JF, Perez Esandi MV, et al. Purification of lipoprotein antigens of *Echinococcus granulosus* from sheep hydatid fluid[J]. Am J Trop Med Hyg, 1971, 20(4):569-574.

[9] Neschadim A, Branch DR. Mouse Models for Immune-Mediated Platelet Destruction or Immune Thrombocytopenia (ITP) [J]. Curr Protoc Immunol, 2016, 113(15):301-313.

[10] Shao X, Wu B, Cheng L, et al. Distinct alterations of CD68 +

CD163 + M2-like macrophages and myeloid-derived suppressor cells in newly diagnosed primary immune thrombocytopenia with or without CR after high-dose dexamethasone treatment[J]. J Transl Med, 2018, 16(1):48-58.

[11] 刘纛纛, 刘方媛, 刘祿社, 等. 原发免疫性血小板减少症患者骨髓组织中 T 细胞和巨噬细胞表达水平及临床意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(2):19-21.

[12] Silva-Alvarez V, Ramos AL, Folle AM, et al. Ferreira AM. Antigen B from *Echinococcus granulosus* is a novel ligand for C-reactive protein[J]. Parasite Immunol, 2018, 40(9):e12575.

[13] Danieli DSE, Martin C, Mariante MK, et al. Antigen B from *Echinococcus granulosus* enters mammalian cells by endocytic pathways[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2018, 12(5):e0006473.

[14] Cox DA, Dixon JB, Marshall-Clarke S. Transformation induced by *Echinococcus granulosus* protoscoleces in unprimed murine spleen cells; identity and MHC restriction of participating cell types[J]. Immunology, 1986, 57(3):461-466.

[15] Silva-alvarez, Valeria, Folle AM, et al. *Echinococcus granulosus* Antigen B binds to monocytes and macrophages modulating cell response to inflammation[J]. Parasit Vectors, 2016, 9(1):69.

[16] Khan MI, Ullah I. Diagnostic importance of mean platelet volume, platelet distribution width and platelet large cell ratio as screening tool in immune thrombocytopenia[J]. Porto Biomed J, 2020, 5(6):e094.

[17] Eunyup L, Miyoung K, Kibum J, et al. Mean platelet volume, platelet distribution width, and platelet count, in connection with immune thrombocytopenic purpura and essential thrombocytopenia[J]. Lab Med, 2019, 50(3):279-285.

[18] Khera S, Pramanik SK, Yanamandra U, et al. Dapsone: An old but effective therapy in pediatric refractory immune thrombocytopenia[J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2020, 36(4):690-694.

【收稿日期】 2022-05-23 【修回日期】 2022-08-10

(上接 1169 页)

[43] 仁青彭措, 李光清, 宗康贵, 等. 石渠县包虫病 B 超影像学调查[J]. 寄生虫病与感染性疾病, 2005, 3(2):92.

[44] Wang Q, Qiu J, Yang W, et al. Socioeconomic and behavior risk factors of human alveolar echinococcosis in Tibetan communities in Sichuan, People's Republic of China[J]. Am J Trop Med Hyg, 2006, 74(5):856-862.

[45] 黎能金, 张霞, 邱海勇, 等. 2008 年四川省阿坝藏族羌族自治州人与家畜棘球绦虫病流行病学调查研究[J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(1):26-29.

[46] 马霄, 王虎, 韩秀敏, 等. 青海省玛沁县棘球绦虫病流行情况调查[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2015, 33(4):269-272.

[47] 王栋民, 何瑞峰, 贡桑曲珍, 等. 林芝市棘球绦虫病流行情况[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2018, 36(1):75-79.

[48] 李海涛, 宋涛, 段新宇, 等. 新疆和布克赛尔蒙古自治州人群和羊群肝包虫病现场筛查报告[J]. 中华流行病学杂志, 2013, 34(12):1176-1178.

[49] 王春艳, 周林勇, 徐忠碧, 等. 甘孜县通达玛地区肝包虫病人间流行情况分析[J]. 预防医学情报杂志, 2021, 37(6):765-771.

[50] 高伟, 王浩, 马有良, 等. 2018 年青海省久治县人群肝棘球绦虫病流行现状分析[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2019, 37(6):681-684.

[51] 杨诗杰, 王钦琰, 王静, 等. 2007-2013 年新疆维吾尔自治区额敏县包虫病监测结果分析[J]. 疾病监测, 2015, 30(2):130-133.

[52] 卫生部关于印发《2006-2015 年全国重点寄生虫病防治规划》的通知[J]. 中华人民共和国卫生部公报, 2006(4):41-44.

[53] 1992~1995 年全国包虫病防治规划[J]. 中国寄生虫病防治杂志, 1992(3):238-240.

[54] 房琦. 青藏高原地区棘球绦虫病流行现状及影响因素分析[M]. 北京:中国疾病预防控制中心, 2014.

[55] 伍卫平, 王虎, 王谦, 等. 2012-2016 年中国棘球绦虫病抽样调查分析[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2018, 36(1):1-14.

[56] Vuitton DA, Demonmerot F, Knapp J, et al. Clinical epidemiology of human AE in Europe[J]. Vet Parasitol, 2015, 213(3-4):110-120.

[57] Deplazes P, Gottstein B, Junghanss T. Alveolar and cystic echinococcosis in Europe: Old burdens and new challenges[J]. Vet Parasitol, 2015, 213(3-4):73-75.

[58] Lambert PC, Sutton AJ, Burton PR, et al. How vague is vague? a simulation study of the impact of the use of vague prior distributions in MCMC using WinBUGS[J]. Stat Med, 2005(24):2401-2428.

[59] Ferrari AJ, Somerville AJ, Baxter AJ, et al. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature[J]. Psychological Medicine, 2013, 43(3):471-481.

【收稿日期】 2022-05-28 【修回日期】 2022-08-11