

DOI:10.13350/j.cjpb.240109

• 论著 •

细粒棘球绦虫抗原 Fis1 T 细胞表位肽缓解过敏性哮喘小鼠气道炎症的免疫学作用研究^{*}

辛云卓^{1,2,3}, 宋东⁴, 谢笑多⁵, 杨雪⁵, 金海容⁵, 赵嘉庆^{1,2,3**}

(1. 宁夏医科大学基础医学院,宁夏银川 750004; 2. 宁夏医科大学科学技术研究中心; 3. 宁夏常见传染病重点实验室; 4. 宁夏医科大学总医院耳鼻咽喉头颈外科; 5. 宁夏医科大学临床医学院)

【摘要】 目的 探讨细粒棘球绦虫 Fis1 蛋白的 T 细胞表位肽(Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂)对过敏性哮喘小鼠气道炎症的缓解作用及免疫学作用机制。方法 1)体内试验:将 24 只 6~8 周雌性 BALB/C 小鼠随机分为 3 组(每组 8 只),其中 B 组为对照组, C 组为过敏性哮喘组(OVA), T 组为干预组(OVA+Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂)。采用 ELISA 法检测小鼠血清 OVA 特异性 IgE 水平;采用 HE, PAS, MASSON 组织染色检查小鼠肺组织病理变化;采用流式细胞术分析肺脏和脾脏组织中嗜酸性粒细胞比例、Th1 和 Th2 的分群及比例。2)体外试验:采用裂红法分离小鼠脾脏单个核细胞,每孔以 1×10^6 个细胞铺板,分为 3 组(每组 3 个复孔),其中 B 组为对照组, C 组为刀豆蛋白刺激组(ConA), T 组为干预组(ConA+Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂),培养 3 d 后收集上清,采用 ELISA 法检测 IFN- γ 和 IL-4 水平。结果 1)体内试验:与 C 组相比, T 组小鼠肺组织的炎细胞浸润、胶原沉积等病理损伤有所改善,血清 OVA 特异性 IgE 水平、肺组织嗜酸性粒细胞比例、肺脏和脾脏 Th2 细胞比例均显著下降(均 $P < 0.05$),肺和脾 Th1 细胞比例显著上升(均 $P < 0.05$)。2)体外试验:与 B 组相比, C 组小鼠脾脏单个核细胞培养上清中 IFN- γ 和 IL-4 水平均显著上升(均 $P < 0.05$);与 C 组相比, T 组脾脏单个核细胞培养上清中 IFN- γ 水平显著上升, IL-4 水平显著下降(均 $P < 0.01$),与体内试验结果一致。结论 Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂ 可缓解过敏性哮喘小鼠肺组织炎症损伤,降低 IgE 的分泌,并可能通过纠正 Th1/Th2 免疫应答失衡抑制 OVA 诱导的过敏性哮喘小鼠的气道炎症。

【关键词】 过敏性哮喘;细粒棘球绦虫;Fis1 蛋白 T 细胞表位肽

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2024)01-0047-05

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Jan;19(1):47-51,55.]

Immunological effect of T cell epitope peptide of Fis1 antigen from *Echinococcus granulosus* on alleviating airway inflammation in allergic asthma mice

XIN Yunzhuo^{1,2,3}, SONG Dong⁴, XIE Xiaoduo⁵, YANG Xue⁵, JIN Hairong⁵, ZHAO Jiaqing^{1,2,3} (1. Basic Medical College of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China; 2. Science and Technology Research Center of Ningxia Medical University; 3. Ningxia Key Laboratory of Prevention and Control of Common Infectious Diseases; 4. Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, General Hospital of Ningxia Medical University; 5. Clinical College of Ningxia Medical University) ***

【Abstract】 **Objective** Exploring the alleviative effect and immunological mechanism of T cell epitope peptide (Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂) of Fis1 protein from *Echinococcus granulosus* on airway inflammation in allergic asthma mice. **Methods** 1) In vivo: 24 female BALB/C mice at 6-8 weeks were randomly divided into 3 groups (8 mice per group), Group B is the control group, group C is the allergic asthma group (OVA) and group T is the intervention group (OVA + Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂). Measurement of serum OVA-specific IgE levels in mice by ELISA; Detection of histopathological changes in mouse lung using HE, PAS, MASSON tissue staining; Flow cytometry was used to analyse the fractions and ratios of eosinophils, Th1 and Th2 in lung and spleen tissues. 2) In vitro: Isolation of single nucleated cells from mouse spleen by the red cleavage method, Each well was plated with 1×10^6 cells and divided into 3 groups (3 replicate wells per group). Group B is the control group, group C is the knife-bean protein stimulation group (ConA) and group T is the intervention group (ConA + Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂). The supernatant was collected after 3 d of incubation and the levels of IFN- γ and IL-4 in the culture supernatant were measured by ELISA. **Results** 1) In vivo: Compared with group B, mice in group C had a large number of inflammatory cells infiltrating around the airway, collagen deposition and other pathological damage, Bronchial

* **【基金项目】** 宁夏回族自治区重点研发项目(No. 2020BEG03014)。

** **【通讯作者】** 赵嘉庆, E-mail: zhaojq@nxmu.edu.cn

【作者简介】 辛云卓(1998-),女,甘肃人,硕士研究生在读。研究方向:感染与免疫。E-mail:xyz517514281@163.com

inflammation score (0.333 ± 0.5774 vs 3.667 ± 0.5774 , $P < 0.01$), PAS score (0.333 ± 0.5774 vs 3.333 ± 0.5774 , $P < 0.01$), and MASSON score (2.470 ± 0.1975 vs 6.942 ± 0.1393 , $P < 0.0001$). Pathological damage in lung tissue of mice in group T was ameliorated compared to group C. Bronchial inflammation score (3.667 ± 0.5774 vs 1.333 ± 0.5774 , $P < 0.01$), PAS score (3.333 ± 0.5774 vs 1.667 ± 0.5774 , $P < 0.01$), MASSON score (6.942 ± 0.1393 vs 3.270 ± 0.1220 , $P < 0.01$). Compared with group B, Serum OVA-specific IgE levels (0.4869 ± 0.04563 vs 0.7447 ± 0.1786), the proportion of eosinophils in lung tissues (1.580 ± 1.038 vs 7.348 ± 1.151), and the proportions of Th2 cells in lungs and spleens (0.3635 ± 0.2602 vs 1.243 ± 0.3308 , 0.6150 ± 0.1323 vs 1.583 ± 0.2103) were elevated of mice in group C (all $P < 0.01$). Compared with group C, Serum OVA-specific IgE levels (0.7447 ± 0.1786 vs 0.4556 ± 0.01743), the proportion of eosinophils in lung tissues (7.348 ± 1.151 vs 5.233 ± 1.268), and the proportions of Th2 cells in lungs and spleens (1.243 ± 0.3308 vs 0.4033 ± 0.1429 , 1.583 ± 0.2103 vs 0.8150 ± 0.1060) were decreased of mice in group T (all $P < 0.01$). Compared with group C, the proportions of Th1 cells in lungs and spleens (2.933 ± 0.2801 vs 3.930 ± 0.5303 , 3.025 ± 0.2931 vs 4.950 ± 0.3803) were elevated of mice in group T (all $P < 0.05$). 2) In vitro: IFN- γ levels were significantly increased in the culture supernatants of splenic mononuclear cells in group T compared with mice in group C (81.69 ± 13.39 vs 133.1 ± 6.074 , $P < 0.05$), IL-4 levels decreased significantly (148.4 ± 5.069 vs 119.7 ± 5.859 , $P < 0.01$), consistent with the results of the in vivo test. **Conclusion** Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂ alleviates inflammatory damage in lung tissue of allergic asthmatic mice, decreases IgE secretion and suppresses OVA-induced airway inflammation in allergic asthmatic mice possibly by modulating Th1/Th2 immune response imbalance.

【Key words】 Allergic asthma; *Echinococcus granulosus*; Fis1 protein T-cell epitope peptide

中国肺部健康 (CPH) 研究报告称,成人哮喘的总体患病率为 4.2%^[1]。过敏性哮喘是常见的哮喘亚型^[2],其特征是慢性气道炎症和高反应性,约占所有哮喘的 60%^[3]。临床上用于治疗哮喘的一线药物有皮质类固醇和支气管扩张剂等,然而有超过半数接受一线药物治疗的患者疗效不佳^[4]。

寄生虫感染与免疫性疾病之间存在负相关关系,寄生虫及其分泌物可能通过引起 Th1/Th2 失衡并诱导免疫相关分子来发挥保护作用^[5]。例如,血吸虫感染可抑制哮喘小鼠过敏原诱导的气道炎症的发展^[6-7],细粒棘球绦虫感染及其分泌抗原可缓解小鼠过敏性哮喘^[8-9],日本血吸虫肽 SJMHE1 能够抑制小鼠过敏性哮喘气道炎症^[10]。感染性或完整的蛋白质可能会对患者产生副作用,因此从蠕虫中寻找多肽类小分子作为免疫调节药物,可成为防治哮喘的安全选择^[10]。

肖静等^[11]预测了细粒棘球绦虫抗原 Fis1 的 T、B 优势抗原表位肽,在此基础上本研究拟建立 OVA 诱导哮喘小鼠模型,探讨细粒棘球绦虫抗原 FIS1 的 CD4⁺ T 细胞抗原表位肽对哮喘小鼠的保护作用。

材料与方 法

1 材料

1.1 实验动物 6~8 周 BALB/c 雌性小鼠 24 只,平均体重 18~22 g,购于北京维通利华实验动物技术有限公司(合格证号:SCXK 京 2016-0006,伦理审查批准号:2019-331),经过 1 周检疫期后饲养于宁夏医科大学实验动物中心 SPF 级的动物房中。

1.2 主要试剂与仪器 Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂ 由上海生工公司合成,序列为:LIALANTKMGAI ECCDNL LA。鸡卵

清白蛋白(OVA)和刀豆蛋白(ConA)购自美国 Sigma 公司;氢氧化铝凝胶购自美国 Thermo Scientific 公司;I 型胶原酶和 1640 培养基购自中国索莱宝科技有限公司;小鼠白细胞介素 4(interleukin-4, IL-4)和干扰素 γ (interferon-gamma, IFN- γ) ELISA 检测试剂盒购自江苏酶免实业有限公司;小鼠 OVA 特异性 IgE 检测试剂盒购自南京博研生物科技有限公司;流式抗体 mouse APC/cy7-CD45、mouse FITC-CD11C、mouse APC-siglec-F、mouse APC-CD3、mouse FITC-CD4、mouse Percp-cy5.5-IFN- γ 、mouse PE-IL-4、mouse BV421-IL-17A 购自美国 Biolegend 公司;96 孔板购自美国 Corning 公司。SJ-CJ-2FD 超净工作台购于苏州精华设备有限公司;通用型酶标仪和二氧化碳培养箱为美国 Thermo Fisher 公司生产;流式仪 (FACSCelesta)为美国 BD 公司生产;精密恒温培养箱购于上海一恒科学仪器有限公司。

2 方法

2.1 过敏性哮喘小鼠模型的建立及 Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂ 的干预 将 24 只 6~8 周雌性 BALB/c 小鼠随机分为 3 组:B 组为对照组,C 组为过敏性哮喘组(OVA),T 组为干预组(Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂ + OVA)。如图 1 所示,在第 0、7、14 d 对 C 和 T 两组小鼠腹腔注射 OVA(20 μ g OVA 加 2 mg 氢氧化铝,PBS 溶解,总体积 200 μ L),第 21~27 d 用 OVA(100 μ g OVA,PBS 溶解,体积为 20 μ L)连续滴鼻,左、右鼻孔各 10 μ L。B 组用相同体积的 PBS 代替 OVA,给药方式与过敏性哮喘模型组相同。T 组在试验前 1 d 及试验后第 6、13 d 腹部皮下多点注射 Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂ (350 μ g/kg),第 28 d 处理小

鼠。

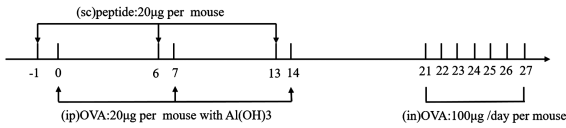


图1 过敏性哮喘小鼠模型的建立及肽干预流程
Fig. 1 Establishment of a mouse model of allergic asthma and intervention with peptides

2.2 组织病理学检查 将小鼠处死,摘取左肺,用10 mL 4%多聚甲醛固定24 h,石蜡包埋后切,厚度5 µm,分别经HE、PAS和MASSON染色后显微镜下观察^[12]。

2.3 细胞因子及血清IgE检测 按照ELISA试剂盒说明检测小鼠脾脏单个核细胞培养上清中的IFN-γ和IL-4,以及小鼠血清中的OVA特异性IgE。

2.4 流式细胞术检测 肺组织细胞将小鼠右肺剪碎,置于体积为1 mL的1 mg/mL I型胶原酶中于37 °C、180 r/min振荡1 h,使用200目尼龙网研磨后经过裂解红细胞得到单细胞悬液。将全脾经过研磨,裂解红细胞后得到单细胞悬液。嗜酸性粒细胞染色检查:调整细胞浓度为 1×10^7 个/mL,取100 µL进行表面染色。Th细胞检测:于单细胞悬液中加入细胞刺激剂,在37 °C、5%CO₂培养箱中培养5 h进行表面染色,经固定后加入破膜液,边破膜边胞内染色,洗涤后上机检测。

2.5 小鼠脾脏单个核细胞的分离及培养 用过量麻醉小鼠,分离出脾脏,置于含8 mL完全培养基(含10%胎牛血清和1%双抗的1640)的培养皿中,经200目尼龙网研磨后使用红细胞裂解液裂解红细胞,洗涤后得到脾脏单个核细胞试验分为3组:B组为对照组,C组为ConA刺激组,T组为ConA刺激+Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂干预组。ConA浓度为2 µg/mL,肽浓度为30 µg/mL。使用96孔板铺板,每组3个孔,每孔铺 1×10^6 个细胞,培养3 d后收取上清进行检测,试验重复3次。

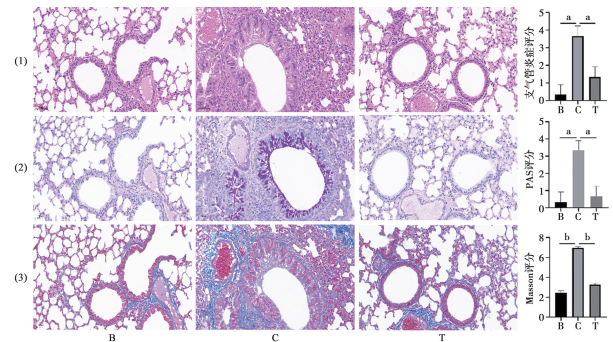
2.6 统计学分析使用 GraphPad Prism 8.0软件进行统计学分析。实验数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用两样本t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂对过敏性哮喘小鼠气道炎症的改善作用

图2(1)为HE染色检查气道和肺泡周围炎细胞浸润情况。正常小鼠气道上皮细胞排列整齐,无炎细胞浸润;哮喘小鼠气道周围有大量炎细胞浸润,气管腔

狭窄。与哮喘组小鼠相比,干预组小鼠气道周围炎细胞浸润减轻,气管腔大小恢复。图2(2)为PAS染色检查支气管杯状细胞化生程度,正常小鼠未见明显杯状细胞增生;哮喘小鼠肺组织可见明显杯状细胞增生,体积增大,说明粘液分泌增多。与哮喘组小鼠相比,干预组小鼠杯状细胞增生情况得到改善,体积未见显著增大,说明病情得到缓解。图2(3)为Masson染色检查胶原沉积情况,正常小鼠肺组织结构正常,未见纤维化及支气管平滑肌增厚现象;哮喘组小鼠中支气管周围胶原纤维增生及平滑肌增厚的现象较为显著。与哮喘组小鼠相比,干预组小鼠气道平滑肌未见显著增厚,胶原纤维增生情况也得到改善。图3为Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂对OVA诱导的哮喘小鼠血清OVA特异性IgE水平的作用。与空白组相比,哮喘组小鼠血清中OVA特异性IgE水平显著增加($P < 0.01$);与哮喘模型组比较,干预组小鼠血清中OVA特异性IgE水平显著下降($P < 0.01$)。

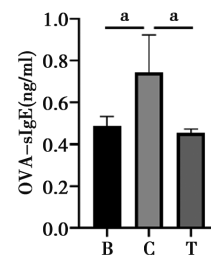


注:B 对照组 C OVA诱导哮喘的模型组 T OVA+Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂干预组。其中,(1)为HE染色及气道评分柱状图;(2)为PAS染色及其评分柱状图;(3)为Masson染色及其评分柱状图。组间比较,a $P < 0.01$;b $P < 0.0001$ 。

图2 小鼠肺组织病理染色(20×,标尺=50µm)

Notes: B the control group C the OVA induced asthma model group T the OVA + Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂ intervention group (1) HE staining and rating statistics chart (2) PAS staining and rating statistics chart (3) Masson staining and rating statistics chart Between two groups, ^a $P < 0.01$; ^b $P < 0.0001$.

图2 Pathological staining of mouse lung tissue(20×, Bar=50µm)



注:B 对照组 C OVA诱导哮喘的模型组 T OVA+Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂干预组。a组间比较, $P < 0.01$ 。

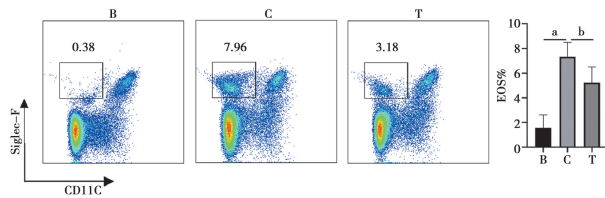
图3 ELISA测定小鼠血清中卵清蛋白特异性IgE抗体水平

Notes: B the control group C the OVA induced asthma model group T the OVA + Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂ intervention groups. $P < 0.01$.

图3 Serum OVA-sIgE was determined by ELISA

2 Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂ 对 OVA 诱导的哮喘小鼠肺部的免疫学影响

图 4 为各组小鼠肺组织嗜酸性粒细胞的变化情况。与空白组相比,哮喘小鼠肺组织嗜酸性粒细胞比例显著增加($P < 0.01$);与哮喘组比较,干预组嗜酸性粒细胞比例显著下降($P < 0.05$)。图 5(1)为各组小鼠肺组织 Th1 细胞的变化情况。与空白组相比,哮喘小鼠 Th1 细胞比例显著下降($P < 0.05$);与模型组比较,干预组 Th1 细胞比例显著上升($P < 0.05$)。图 5(2)为各组小鼠肺组织 Th2 细胞的变化情况。与空白组相比,哮喘小鼠 Th2 细胞比例显著增加($P < 0.01$);与模型组比较,干预组 Th1 细胞比例显著下降($P < 0.05$)。

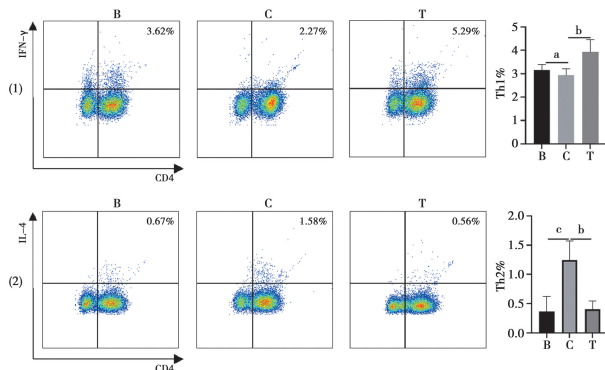


注: B 对照组 C OVA 诱导哮喘的模型组 T OVA + Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂ 干预组组间比较, ^a $P < 0.001$; ^b $P < 0.05$ 。

图 4 各组小鼠肺组织嗜酸性粒细胞数量及其比例变化

Notes: B the control group C the OVA induced asthma model group T the OVA + Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂ intervention group Between two groups, ^a $P < 0.001$; ^b $P < 0.05$ 。

Fig. 4 Changes in the number of eosinophils in lung tissue of mice in each group



注: B 对照组 C OVA 诱导哮喘的模型组 T OVA + Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂ 干预组 (1)为 Th1 细胞。(2)为 Th2 细胞。组间比较, ^a $P < 0.05$; ^b $P < 0.01$ 。

图 5 各组小鼠肺组织 Th1 和 Th2 细胞数量及其比例变化

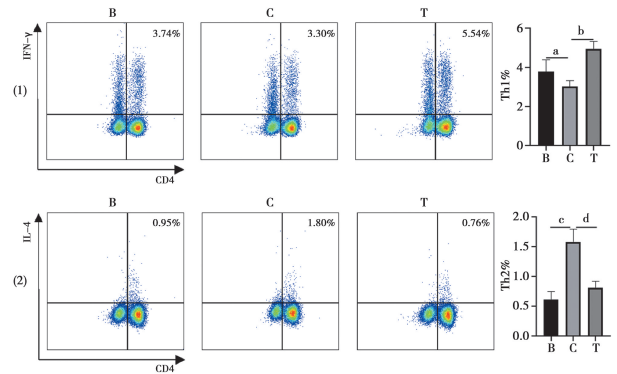
Notes: B the control group C the OVA induced asthma model group T the OVA + Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂ intervention group (1) was Th1 cell (2) was Th2 cell Between two groups, ^a $P < 0.05$; ^b $P < 0.01$ 。

Fig. 5 Changes in the number of Th1 and Th2 cells in lung tissue of mice in each group

3 Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂ 对 OVA 诱导哮喘小鼠脾脏的免疫学影响

图 6(1)为各组小鼠脾组织 Th1 细胞的变化情况。与空白组相比,哮喘小鼠 Th1 细胞比例显著下降(P

< 0.01);与模型组比较,干预组 Th1 细胞比例显著增加($P < 0.01$)。图 6(2)为各组小鼠脾组织 Th2 细胞的变化情况。与空白组相比,哮喘小鼠 Th2 细胞比例显著增加($P < 0.01$);与模型组比较,干预组的 Th1 细胞比例显著下降($P < 0.01$)。



注: B 对照组 C OVA 诱导哮喘的模型组 T OVA + Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂ 干预组 (1)为 Th1 细胞。(2)为 Th2 细胞。组间比较, ^a $P < 0.0001$; ^b $P < 0.01$; ^c $P < 0.01$; ^d $P < 0.01$ 。

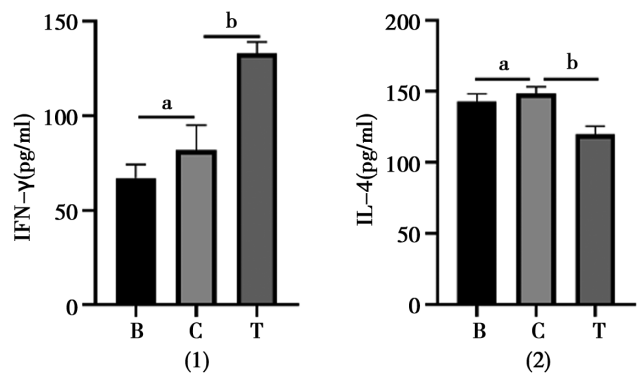
图 6 各组小鼠脾脏 Th1 和 Th2 细胞数量及其比例变化

Notes: B the Control group C the OVA induced asthma model group T the OVA + Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂ intervention group (1) was Th1 cell (2) was Th2 cell Between two groups, ^a $P < 0.01$; ^b $P < 0.001$; ^c $P < 0.01$; ^d $P < 0.01$ 。

Fig. 6 Changes in the number of Th1 and Th2 cells in spleen of mice in each group

4 Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂ 对脾脏单个核细胞分泌 IFN-r 和 IL-4 的影响

如图 7 所示,与对照组相比,刀豆蛋白可刺激单个核细胞分泌 IL-4 和 IFN-r(均 $P < 0.01$);与刀豆蛋白刺激组相比, Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂ 可降低 IL-4 分泌,增加 IFN-r 分泌(均 $P < 0.01$)。



B 对照组 C ConA 刺激组 T ConA 刺激 + Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂ 共培养 (1)为 IFN-r (2)为 IL-4。组间比较, ^a $P < 0.05$; ^b $P < 0.01$ 。

图 7 ELISA 测定 Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂ 对于单个核细胞分泌 IFN-r 和 IL-4 的影响

B the control group C the ConA stimulation group T the ConA stimulation + Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂ co-culture (1) was IFN-r (2) was IL-4 Between two groups, ^a $P < 0.05$; ^b $P < 0.01$ 。

Fig. 7 The effect of peptide on the secretion of IFN-r and IL-4 by single nucleated cells was determined by ELISA

讨 论

哮喘是一种慢性气道炎症性疾病,其特征主要为可逆性的气道阻塞,嗜酸性粒细胞的浸润,粘液分泌增多。各种免疫细胞和炎症介质(例如嗜酸性粒细胞和Th2细胞)以及多种炎症因子和趋化因子都与哮喘的气道炎症有关^[13]。无论是环境因素还是过敏原,引起哮喘的主要原因是过度的超敏反应。Th2型免疫应答介导哮喘的发生,其分泌的IL-4可促进IgE的产生,并促进嗜酸性粒细胞浸润和肺组织病理损伤^[14]。然而Th1型免疫应答能够在哮喘中发挥抗过敏作用,IFN- γ 能够抑制嗜酸性粒细胞向肺组织募集,并抑制IgE的产生及前体细胞向Th2细胞的分化^[15-16]。本研究结果显示,OVA诱导的过敏性哮喘小鼠肺部出现炎细胞浸润,胶原纤维增生,粘液分泌增加,嗜酸性粒细胞生成增多等病理变化,以及血清IgE升高,表现为典型的过敏性哮喘反应。

研究表明一些蠕虫感染对过敏性疾病(如哮喘)有保护作用^[17]。尽管蠕虫感染和过敏性疾病具有相似的免疫反应,例如高水平的Th2细胞因子、IgE及嗜酸性粒细胞增多,但哮喘的发生率在寄生虫病流行区较低^[18]。细粒棘球绦虫感染可缓解过敏性哮喘小鼠的气道炎症反应^[8]。张耀等^[9]的研究认为,在这一过程中EgAgB作为细粒棘球绦虫分泌最多的抗原,可能通过调节宿主的免疫反应而减弱气道炎症。本研究合成了Eg. Fis1的CD4⁺T细胞抗原表位肽Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂,探讨了Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂对过敏性哮喘的抑制作用,HE、PAS和MASSON染色检查表明Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂的干预能够缓解小鼠的气道炎症及炎细胞浸润,包括支气管壁增厚、管腔狭窄、嗜酸性粒细胞的浸润、杯状细胞的增生和胶原纤维的沉积等病理损伤,同时血清IgE水平降低,与文献^[19-20]的研究结果相一致。然而Kitagaki等^[21]的研究表明,多形螺旋线虫感染可保护小鼠免受哮喘的侵害,但会增加OVA特异性IgE。这些差异可能与各种寄生虫或其分子、干预方法或诱导方法导致的疾病微环境有关。

体内试验结果显示,Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂干预后OVA诱导的哮喘小鼠肺部Th2型细胞比例下降,Th1型细胞比例升高。脾脏是机体重要的免疫器官,Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂干预后小鼠脾脏Th1/Th2细胞比例的变化与肺部一致,与文献^[22-23]的研究结果相符。体外试验结果表明,Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂对小鼠脾脏单个核细胞具有调节作用,可抑制IL-4的分泌,促进IFN- γ 的分泌,与体内试验结果相一致。由此推断Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂可能通过纠正过敏性哮喘小鼠的Th1/Th2免疫应答失衡缓解过敏性哮喘小鼠的气道炎症。

虽然皮质类固醇可以有效治疗哮喘,但对许多患者来说,皮质醇的治疗不但效果不佳,而且还会产生严重的长期副作用,亟待开发新的治疗哮喘药物。寄生虫衍生的分子以各种机制调节宿主的免疫反应,确保其生存,同时抑制宿主的过度炎症反应,如抑制过敏性疾病的发展。寄生虫衍生的产品可能比其他化学药物对人类更有效、更安全,因为寄生虫可通过调节宿主的免疫反应使其能够长期寄生^[24]。

综上所述,Eg. Fis1₈₃₋₁₀₂是一种来自细粒棘球绦虫抗原Fis1的CD4⁺T细胞表位肽,可缓解OVA诱导的过敏性哮喘小鼠的气道炎症,并且这一过程可能通过纠正过敏性哮喘中Th1/Th2免疫应答的失衡而发挥作用,具体机制有待进一步研究。

【参考文献】

- [1] Huang K, Yang T, Xu J, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2019, 394(10196): 407-418.
- [2] Schatz M, Rosenwasser L. The allergic asthma phenotype [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014, 2(6): 645-649.
- [3] Soong W, Yoo B, Pazwash H, et al. Omalizumab response in patients with asthma by number and type of allergen [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2021, 127(2): 223-231.
- [4] Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, et al. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study [J]. *BMC Pulm Med*, 2006, 6: 13.
- [5] De Ruiter K, Tahapary DL, Sartono E, et al. Helminths, hygiene hypothesis and type 2 diabetes [J]. *Parasite Immunol*, 2017, 39(5): e12404.
- [6] Pacífico LG, Marinho FA, Fonseca CT, et al. *Schistosoma mansoni* antigens modulate experimental allergic asthma in a murine model: a major role for CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ T cells independent of interleukin-10 [J]. *Infect Immun*, 2009, 77(1): 98-107.
- [7] Mo HM, Lei JH, Jiang ZW, et al. *Schistosoma japonicum* infection modulates the development of allergen-induced airway inflammation in mice [J]. *Parasitol Res*, 2008, 103(5): 1183-1189.
- [8] Wang H, Li J, Pu H, et al. *Echinococcus granulosus* infection reduces airway inflammation of mice likely through enhancing IL-10 and down-regulation of IL-5 and IL-17A [J]. *Parasit Vectors*, 2014, 7: 522.
- [9] 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.
- [10] Zhang W, Li L, Zheng Y, et al. *Schistosoma japonicum* peptide SJMHE1 suppresses airway inflammation of allergic asthma in mice [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(11): 7819-7829.
- [11] 肖静, 曲晨, 赵嘉庆. 细粒棘球绦虫抗原Fis1的生物信息学分析 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2022, 17(2): 191-194.

(下转 55 页)

- 生物学杂志, 1991, 4(4): 298-299.
- [6] 杨宝金, 张貽鲁, 秦丕文, 等. 1990年山东省疟疾形势分析[J]. 中国寄生虫病防治杂志, 1991(3): 230.
- [7] 程义亮. 建国四十年来山东省疟疾防治工作成就[J]. 中国寄生虫病防治杂志, 1989(3): 161-164, 226.
- [8] 孔祥礼, 许艳, 王用斌, 等. 2012-2021年山东省疟疾疫情特征及新型冠状病毒肺炎背景下的监测响应分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(3): 287-292, 302.
- [9] 付婷霞, 胡颖新, 王用斌. 2010-2017年山东省疟疾流行病学特征分析[J]. 寄生虫病与感染性疾病, 2020, 18(4): 181-186, 189.
- [10] 林琳, 张颖, 周荣荣, 等. 山东省日照市1951-2019年疟疾流行情况和防控效果[J]. 中国热带医学, 2020, 20(10): 1006-1010.
- [11] 彭健, 张海婷, 赵辉, 等. 济南海关辖区2017-2018年输入性疟疾与出国劳务人员相关性分析[J]. 口岸卫生控制, 2020, 25(1): 50-52, 57.
- [12] 刘巧, 刘珏. 全球疟疾流行病学研究进展[J]. 中国公共卫生, 2023, 39(4): 509-513.
- [13] 薛志静, 刘小波, 郭玉红, 等. 山东省蚊虫及蚊媒病毒调查研究概况[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2019, 30(4): 481-484.
- [14] 冉伟霞, 贺志权, 胡亚博, 等. 2020-2021年焦作市传疟媒介种群及密度监测结果分析[J]. 热带病与寄生虫学, 2022, 20(2): 80-82, 116.
- [15] 冯宁宁, 陶薇, 冯彤, 等. 河北省疟疾消除及消除后媒介种群和密度监测结果分析[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2022, 40(6): 806-809.
- [16] 周小青, 陈夕鹏, 吕蒙蒙, 等. 江苏省淮安市2018-2022年成蚊种群密度与季节消长监测分析[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2023, 34(4): 497-500.
- [17] 郭小连, 杨坤. 中华按蚊的媒介效能研究进展[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2023, 34(3): 440-446.
- 【收稿日期】 2023-08-20 【修回日期】 2023-11-01

(上接 51 页)

- [12] Myou S, Leff AR, Myo S, et al. Blockade of inflammation and airway hyperresponsiveness in immune-sensitized mice by dominant-negative phosphoinositide 3-kinase-TAT [J]. J Exp Med, 2003, 198(10): 1573-1582.
- [13] Lemanske RF Jr, Busse WW. Asthma: clinical expression and molecular mechanisms [J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125(2 Suppl 2): S95-S102.
- [14] Ray A, Raundhal M, Oriss TB, et al Current concepts of severe asthma [J]. J Clin Invest, 2016, 126(7): 2394-2403.
- [15] Roever AC, Heine G, Zuberbier T, et al. Allergen-mediated modulation of CD23 expression is interferon-gamma and interleukin-10 dependent in allergic and non-allergic individuals [J]. Clin Exp Allergy, 2003, 33(11): 1568-1575.
- [16] Fulkerson PC, Zimmermann N, Brandt EB, et al. Negative regulation of eosinophil recruitment to the lung by the chemokine monokine induced by IFN-gamma (Mig, CXCL9) [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(7): 1987-1992.
- [17] Wammes LJ, Mpairwe H, Elliott AM, et al. Helminth therapy or elimination: epidemiological, immunological, and clinical considerations [J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(11): 1150-1162.
- [18] Wuhao L, Ran C, Xujin H, et al. Parasites and asthma [J]. Parasitol Res, 2017, 116(9): 2373-2383.
- [19] Marinho FV, Alves CC, de Souza SC, et al. *Schistosoma mansoni* Tegument (Smtg) induces il-10 and modulates experimental airway inflammation [J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0160118. Published 2016 Jul 25.
- [20] Kim SE, Kim JH, Min BH, et al. Crude extracts of *Caenorhabditis elegans* suppress airway inflammation in a murine model of allergic asthma [J]. PLoS One, 2012, 7(4): e35447.
- [21] Kitagaki K, Businga TR, Racila D, et al. Intestinal helminths protect in a murine model of asthma [J]. J Immunol, 2006, 177(3): 1628-1635.
- [22] Banatwalla R, Kirresh OZ, Ahmed FW. Pembrolizumab-induced diabetes [J]. Endokrynol Pol, 2021, 72(4): 414-415.
- [23] Wang W, Luo X, Zhang Q, et al. Bifidobacterium infantis relieves allergic asthma in mice by regulating Th1/Th2 [J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e920583.
- [24] Smallwood TB, Giacomini PR, Loukas A, et al. Helminth immunomodulation in autoimmune disease [J]. Front Immunol, 2017, 8: 453. Published 2017 Apr 24.
- 【收稿日期】 2023-07-15 【修回日期】 2023-10-14