

DOI:10.13350/j.cjpb.240306

• 论著 •

细粒棘球蚴感染对小鼠炎症性肠病的保护机制研究*

孙畅¹, 包建玲¹, 李军², 齐文静², 张耀², 田梦潇², 吴川川², 张文宝^{2**}

(1. 新疆医科大学第一附属医院医学检验中心, 新疆乌鲁木齐 830054; 2. 新疆医科大学第一附属医院临床研究院)

【摘要】 目的 观察细粒棘球蚴感染对葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的小鼠炎症性肠病(IBD)症状的保护作用及可能机制。

方法 建立继发性细粒棘球蚴感染小鼠模型,再给予DSS诱导IBD症状,解剖后ELISA法检测小鼠血清中囊液抗原水平,并观察腹腔内的包裹;根据每日体重监测、解剖后结肠长度测量及结肠组织病理学评分指标评估细粒棘球蚴感染对炎症性肠病的保护作用;采用流式细胞术CBA法检测模型鼠血清中Th1/Th2/Th17水平,评价细胞因子对炎症性肠病的保护作用。 **结果** 小鼠感染细粒棘球蚴后血清HCF抗体阳性率与成囊率均为100%。细粒棘球蚴感染减轻了DSS引起的小鼠体重下降程度;结肠变短程度减小,HE染色检查小鼠结肠组织炎症症状显著改善。CBA检测显示细粒棘球蚴感染小鼠血清IL-4、IL-10、IL-17A、IL-6、IFN γ 含量均较正常小鼠显著增加,表现为Th2为主的免疫反应;细粒棘球蚴感染合并IBD模型组小鼠Th2/Th1型细胞因子比率同IBD组相比显著升高。 **结论** 细粒棘球蚴感染IBD模型小鼠血清IL-4、IL-10水平升高,Th2高水平状态削弱了DSS引发的Th1反应,表明细粒棘球蚴感染可改善IBD小鼠Th1/Th2/Th17细胞因子平衡,IL-4、IL-10可能参与细粒棘球蚴感染对炎症性肠病的保护。

【关键词】 细粒棘球蚴;炎症性肠病;保护机制;Th1和Th2;细胞因子;保护**【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5234(2024)03-0280-05

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Mar.; 19(3): 280-284.]

Protective mechanism of *Echinococcus granulosus* infection on inflammatory bowel disease in miceSUN Chang¹, BAO Jianling¹, LI Jun², QI Wenjing², ZHANG Yao², TIAN Mengxiao², WU Chuan-chuan², ZHANG Wenbao² (1. Medical Laboratory Center of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang; 2. Clinical Research Institute of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University)

【Abstract】 **Objective** To observe the protective effect of *Echinococcus granulosus* (*E. g.*) metacestode infection against the symptoms of inflammatory bowel disease (IBD) induced by sodium glucose sulfate (DSS) and the underlying mechanisms. **Methods** a mouse model of secondary *E. g.* infection was established and IBD was induced by DSS. The contraction of cyst fluid antigen in the serum these *E. g.* infected mice was test using ELISA; The protective effect of *E. g.* infection on IBD was evaluated through body weight changing, colon length after dissection and colon histopathological score by H&E staining. The levels of Th1/Th2/Th17 cytokines in the sera of mice were detected by flow cytometry CBA method. **Results** The results showed that all the infected mice were positive in serum antibodies against HCF and 100% of the infected mice had cysts in the addominal cavity. *E. g.* infection reduced the weight loss caused by DSS ($P < 0.05$); The colon length in the infection group was significantly longer than that in the DSS group ($P < 0.05$); H&E staining showed that the inflammatory index of colon tissues in the infected group was lower than that in the DSS group; CBA showed that *E. g.* infection significantly decreased the serum Th1/Th2 cytokine levels and ratios in IBD mice. Compared with the normal control group, *E. g.* infection significantly increased the serum cytokines IL-4, IL-10, IL-17A, IL-6 and IFN- γ ($P < 0.05$) and the Th2/Th1 cytokine ratio in IBD model group previously infected with *E. g.* metacestode was significantly higher than that in the DSS group. **Conclusion** *E. g.* infection rebalanced the serum cytokine ratio of Th1/Th2/Th17 in IBD mice. Infection with *E. granulosus* causes a relative increased IL-4 and IL-10 in IBD model mice, and decreases Th1 response induced by DSS, thereby inhibiting the pathological response of IBD.

【Key words】 *Echinococcus granulosus*; inflammatory bowel disease; protective mechanis; Th1 and Th2; Cytokines; protection**** **【基金项目】** 国家自然科学基金项目(No. 81830066);国家自然科学基金项目(No. 32072886)。** **【通讯作者】** 张文宝, E-mail: wenbaozhang2013@163.com**【作者简介】** 孙畅(1995-),女,山东莘县人,硕士研究生,检验技师。主要研究方向:病原生物学。E-mail:1481583821@qq.com

炎症性肠病(IBD)是由于基因、免疫、环境等因素导致的肠粘膜屏障的完整性受损引发的慢性肠炎,主要包括克罗恩病(CD)和溃疡性结肠炎(UC)两种^[1-2]。我国近年住院患者统计显示 IBD 呈逐年增加趋势,粗略推测 IBD 患病率为 11/10 万~14/10 万^[3]。研究表明 IBD、哮喘、湿疹等疾病发病率呈明显上升趋势,由环境因素引发的免疫功能障碍可能是上述疾病共同的发病机制,在此基础上逐渐形成“卫生假说”理论^[4],即指在儿童早期接触的抗原刺激越少,则日后成过敏性疾病的机会越大。在“卫生假说”的理论支持下,动物模型研究发现部分线虫、绦虫、吸虫感染能显著改善炎症性肠病、类风湿性关节炎、哮喘等疾病^[5],但是关于棘球蚴感染对这些疾病的影响以及机制研究尚少。新疆地区是棘球蚴病高发区,其危害备受关注^[6]。

本研究拟通过建立细粒棘球蚴感染及葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的 IBD 小鼠模型,根据体重、DAI 指标、病理学评分指标评估细粒棘球蚴感染状态对 IBD 症状的影响,探讨寄生虫感染对肠炎保护的作用和可能机制,为 IBD 的免疫治疗提供参考依据。

材料与方法

1 材料

1.1 标本及实验动物 感染细粒棘球蚴的新鲜绵羊肝脏采自乌鲁木齐市屠宰场,流水冲洗干净,75%乙醇表面消毒后备用。6~8 周龄 SPF 级雌性 BALB/c 小鼠,购于北京维通利华实验动物有限公司。

1.2 主要仪器设备及试剂 CO₂ 培养箱(美国 Thermo 公司生产),冰冻切片机(德国莱卡公司生产),流式细胞仪(美国 BD 公司生产),显微图像采集系统(德国 Leica 公司生产)。BD 小鼠 Th1/Th2/Th17 检测试剂盒(美国 BD 公司产品),葡聚糖硫酸钠(加拿大 MP 公司产品)。

2 方法

2.1 动物分组及 IBD 模型的建立 将雌性 BALB/c 小鼠随机分为 4 组(每组 10 只),即实验组(细粒棘球蚴感染+3.5% DSS 处理)、感染对照组(只感染细粒棘球蚴)、IBD 对照组(只用 3.5% DSS 处理)和空白对照组(只注射 PBS)。

细粒棘球蚴感染合并 IBD 小鼠模型的建立:用细粒棘球蚴微囊感染小鼠,100 d 后尾静脉采血,采用 ELISA 方法检测抗包虫囊液(hydatid cyst fluid, HCF)抗原抗体。选取 A 值>0.8 的小鼠,同上述方法用 3.5% DSS 替换正常饮用水 7 d,若 4 d 后开始出现不同程度肠炎的表现结合解剖后肉眼见腹腔囊泡提示细粒棘球蚴感染合并 IBD 造模成功。各组造模流程如图 1。

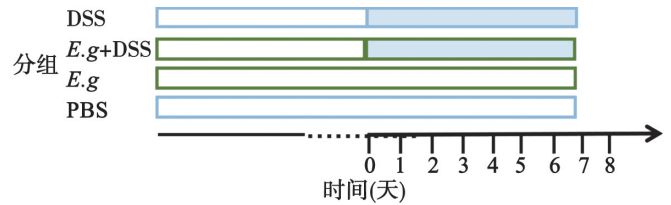


图 1 BALB/c 小鼠造模流程
Fig. 1 The process of BALB/c mouse modeling

2.2 称量小鼠体重 每日固定时间段称量小鼠体重,称量时秤的位置不能移动,水平仪调平,待读值稳定后读数并记录。

2.3 HCF 抗体检测 采用 ELISA 方法检测小鼠血清中的 HCF 抗体。HCF 抗原包被量浓度为 2 mg/mL(100 μ L),封闭液为含 5%脱脂奶粉的 PBS,小鼠血清用 PBS 作 1:200 稀释,抗小鼠 IgG 酶结合物按说明书稀释,底物为 2-乙基磺酸。显色后用酶标仪检测各孔的 A₄₀₅ 值。

2.4 结肠长度的测量 解剖小鼠,分离出盲肠,剪去盲肠以上部分,保留盲肠并向下延伸至肛门剪断,注意不能用力牵拉,剪下后摆放整齐,用直尺测量长度。

2.5 结肠组织病理学检查 用剪刀剪去盲肠,冰 PBA 反复冲洗结肠 3 次。剪取结肠上段 1.5~2 cm 用 4%多聚甲醛固定,30%蔗糖溶液脱水,OTC 包埋,冰冻切片,HE 染色后显微镜下观察结肠组织病理学变化并赋分。评分标准:分别对隐窝破坏(无隐窝破坏赋 0 分、<1/3 赋 1 分、<2/3 赋 2 分、>2/3 但上皮完整赋 3 分、隐窝和上皮完全丢失赋 4 分)、上皮异常(无异常 0 分、侵入黏膜层赋 1 分、侵入黏膜下层赋 2 分、透壁赋 3 分)、炎症细胞浸润(无炎症细胞浸赋 0 分、轻微炎症细胞浸润赋 1 分、中等炎症细胞浸润赋 2 分、炎症细胞浸润赋 3 分)赋分。三项得分相加为结肠组织的病理学评分。

2.6 血清 Th1 和 Th2 因子检测 采用 CBA 法。小鼠眼球采血,分离血清,分装 Ep 管,每管 50 μ L,根据说明书作 1:4 稀释。另取 Ep 管,每管加入 50 μ L 涡旋混匀的捕获微球。每个标准品管中加入 50 μ L 稀释的标准品,每个样品管中加入 50 μ L 稀释血清。所有管中加入 50 μ L 检测试剂,室温避光放置 3 h;每管加入 1 mL 洗液,200 g 离心 5 min,吸去上清;每管加 300 μ L 洗液,重悬微球,当天上机检测。

2.7 统计学分析 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组内及两组间比较采用独立样本的 *t* 检验,多组间比较采用完全随机资料的单因素方差分析。结肠免疫荧光染色亮度比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

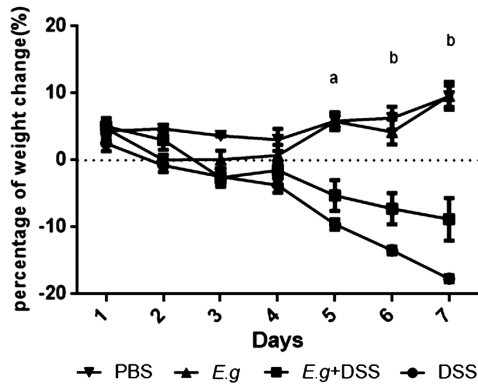
结果

1 细粒棘球蚴感染小鼠 HCF 抗体检测及囊泡检查

感染对照组和实验组小鼠于感染细粒棘球蚴微囊100 d后尾静脉采血,ELISA 法检测 HCF 抗体,结果均阳性,表明微囊刺激机体产生了针对囊液成分的免疫应答。解剖两组小鼠腹腔,均发现细粒棘球蚴囊泡,成囊率100%。

2 细粒棘球蚴感染对 DSS 诱导 IBD 小鼠体重降低的抑制作用

为确定细粒棘球蚴感染对小鼠肠炎的保护,于细粒棘球蚴感染100 d后再用3.5%DSS诱导,建立IBD小鼠模型。在模型的建立中每天观察小鼠体重变化。结果显示,IBD对照组小鼠饮水4 d后体重开始逐渐降低,并且随着时间延长,与PBS空白对照组相比降低程度愈加明显。实验组小鼠体重降低不明显,从DSS饮水5 d起至第7 d体重变化与IBD组比较差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)(图2),表明细粒棘球蚴感染能够抵抗DSS诱导的体重降低。



注:实验组与IBD组比较,a $P < 0.05$; b $P < 0.01$ 。

图2 DSS诱导的IBD模型小鼠体重变化

Fig. 2 Percentage of weight change after 3.5%DSS concentration

3 细粒棘球蚴感染对 IBD 致小鼠结肠缩短的影响

小鼠在DSS饮水7 d后改为正常饮水,第8 d眼球取血并解剖小鼠,分出盲肠,剪去以上部分,向下延伸至肛门剪断,观察结肠充血情况并用直尺测量结肠长度。结果显示,IBD对照组小鼠结肠内粪粒减少,盲肠至结肠内均有不同程度的充血和炎症改变,结肠长度明显变短。实验组小鼠也出现结肠出血及粪粒减少,也有结肠长度变短的情况,但与IBD对照组相比结肠变短程度明显改善,表明细粒棘球蚴感染能够影响IBD所致的小鼠结肠缩短情况(图3,图4)。

4 细粒棘球蚴感染对 IBD 小鼠结肠病理变化的影响

解剖小鼠,取结肠组织,经固定、脱水、包埋后冰冻切片,HE染色镜检,观察结肠组织病理变化,结果如图5。根据细胞浸润和组织损伤程度采用盲法进行评分,结果如图6。IBD对照组小鼠结肠上段隐窝数量丢失变少,隐窝内有脓肿产生,炎性细胞浸润延长进入

粘膜,病理学评分显著升高。感染对照组小鼠结肠组织无相关炎症症状。

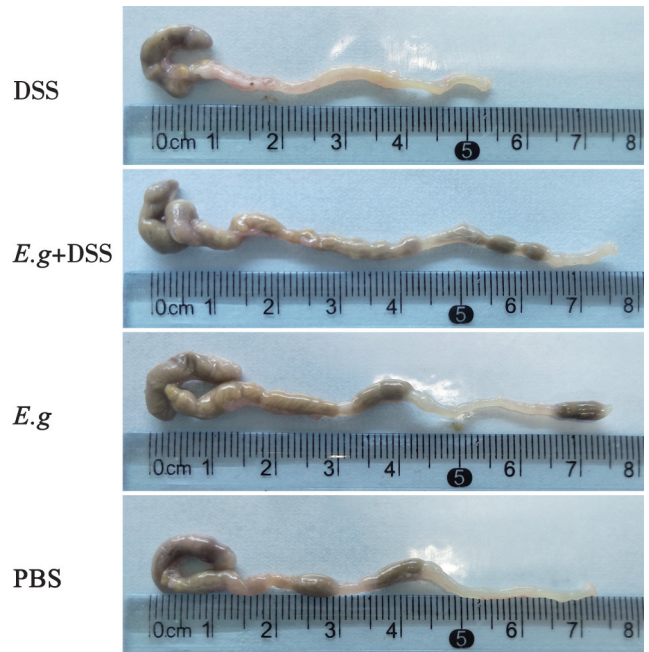
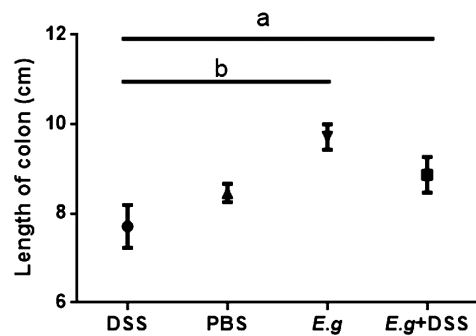


图3 DSS诱导的IBD模型小鼠结肠图片

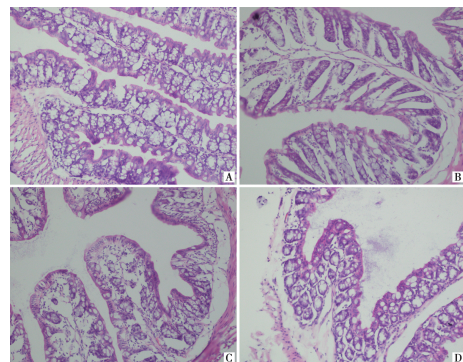
Fig. 3 Photo of IBD model's Colon



注:组间比较,a $P < 0.05$; b $P < 0.01$ 。

图4 DSS诱导的IBD模型小鼠结肠长度变化

Fig. 4 Colon length changes in IBD model induced by DSS



A PBS对照组 B 感染对照组 C 实验组 D IBD组

图5 DSS诱导的IBD模型小鼠结肠组织病理学变化(H&E染色)

A PBS group B E.g. infection group C E.g.+DSS group D DSS group.

Fig. 5 Representative histopathological findings in the colon(H&E staining)

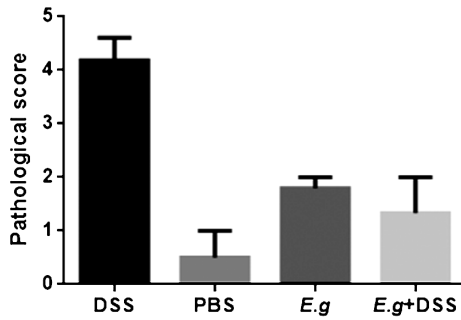


图6 DSS诱导的IBD模型小鼠结肠病理学评分
Fig. 6 Pathological score of colon

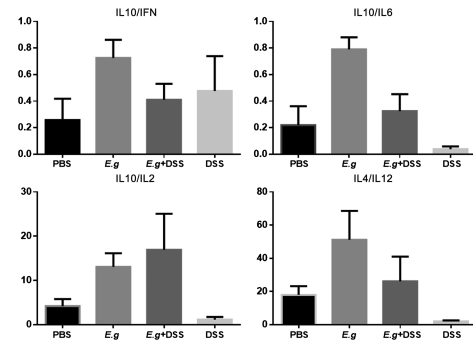
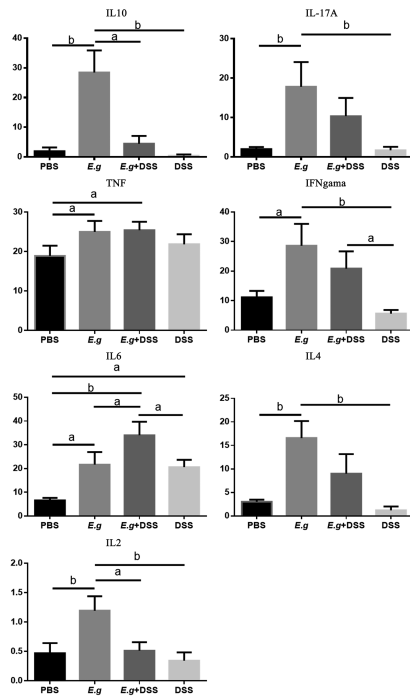


图8 小鼠血清Th1/Th2值
Fig. 8 Ratio of serum Th1/Th2 cytokine by CBA

5 细粒棘球蚴感染对IBD小鼠Th1/Th2/Th17细胞因子平衡的改善作用

为明确细粒棘球蚴感染及IBD对小鼠系统免疫的影响,采用CBA法检测小鼠血清Th1/Th2/Th17细胞因子水平。结果显示,与空白对照组相比细粒棘球蚴感染对照组小鼠血清IL-4、IL-10、IL-17A、IL-6、IFN γ 含量均显著增高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),Th1、Th2因子均高表达状态(图7);Th2/Th1型细胞因子比率显著升高,表现为以Th2为主的免疫反应。IBD实验组小鼠血清IFN γ 、IL-10、IL-4水平均被抑制, Th2/Th1型细胞因子比率同空白对照组相比无显著变化或降低。实验组小鼠Th2/Th1型细胞因子比率同IBD对照组相比显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)(图8)。以上表明细粒棘球蚴感染可改善IBD小鼠血清Th1/Th2/Th17细胞因子平衡。



注:组间比较,a $P < 0.05$; b $P < 0.01$ 。
图7 CBA检测小鼠血清Th1/Th2/Th17细胞因子水平
Fig. 7 Detection of serum Th1/Th2/Th17 cytokine by CBA

讨论

IBD是由环境因素、遗传、微生物、免疫因素等相互作用所致,宿主遗传学、肠道微生物群及其相关抗原和免疫应答均参与IBD的发生机制。相比较于其他模型,DSS诱导的IBD模型小鼠病理变化和临床特点更接近于人类疾病,是相关研究常用的模型^[7]。

为确定细粒棘球蚴感染对IBD小鼠肠炎症状的保护作用,本研究在小鼠感染细粒棘球蚴100d后再用DSS诱导IBD模型,结果显示IBD对照组小鼠体重明显降低,组织病理学观察结肠上段炎性细胞浸润和组织损伤程度较重。而实验组小鼠相较于IBD模型组体重、病理学评分指标均有好转,表明细粒棘球蚴感染能减轻小鼠的肠道炎症,同Soufli等^[8]报道的E. m感染小鼠及原头蚴注射感染能减轻小鼠肠炎病情的结论相似。

为了解细粒棘球蚴感染及IBD对小鼠系统免疫的影响,本研究采用流式CBA法对各组小鼠血清中的IL-4、IL-17A、IL-10、IFN- γ 、IL-6等细胞因子进行检测,结果表明细粒棘球蚴感染对照组小鼠外周血Th1和Th2细胞因子均高表达,与Gottstein等^[9]的研究结果相似。计算Th2/Th1细胞因子含量比值,发现细粒棘球蚴感染可导致Th2/Th1型细胞因子比率显著升高,表现为以Th2为主的免疫反应。IBD对照组以及实验组小鼠Th2型细胞因子和除TNF之外的Th1型细胞因子水平均被抑制,实验组Th2/Th1型细胞因子比率(如IL-10/IL-2、IL-4/IL-2)同IBD对照组相比显著升高,表明细粒棘球蚴感染影响IBD小鼠Th1/Th2细胞因子的表达。

在人类包虫病中也发现Th1/Th2因子的共存^[10],Th2细胞因子对寄生虫逃避宿主免疫有利,而Th1细胞因子对宿主杀伤寄生虫有利。本研究中感染对照组小鼠血清IL-4和IL-10相对IL-2的比率明显增高,这有利于棘球蚴包囊在宿主体内的生存,也相应降低了1型免疫细胞的反应性。也有研究认为IL-4和IL-10升高抑制NO和IFN- γ 的生成,抑制宿主淋

巴细胞对细粒棘球蚴原头蚴的杀伤, IL-4 和 IL-10 水平的变化可反映包虫病人疾病进展情况, 也与治疗的成败相关^[11]。本研究结果显示 IBD 对照组小鼠 IL-4、IL-10 水平很低, 这与 IBD 引发的 1 型炎症反应相关, 而实验组小鼠血清中 IL-4、IL-10 水平则相对升高, 说明 Th2 的高水平状态削弱了 DSS 引发的 Th1 反应, 结合症状表明 IL-4、IL-10 可能参与对炎症性肠病的保护。

“卫生假设”提出宿主受到微生物或微生物产物刺激后, 免疫系统调控能力增强, 可防止炎症性疾病的发展^[12]。也有研究显示寄生虫感染可使小鼠 Treg 细胞活性增强并减少过敏性疾病的发生^[13-14]。炎症性肠病以肠道局部免疫系统过度反应为特点, 表现为 型免疫导致的炎症反应^[15]。寄生虫感染可改变宿主的免疫状态, 如能减轻炎症性肠病的症状^[16]。慢性寄生虫感染的必然结果是 T 细胞低反应性, 寄生虫尤其是蠕虫可降低抗原特异性 T 细胞的增殖反应, 并减少细胞因子产生, 因此可能减轻肠炎引起的炎性细胞浸润等表现。

【参考文献】

[1] Wlodarska M, Kostic AD, Xavier RJ. An integrative view of microbiome-host interactions in inflammatory bowel diseases[J]. Cell Host Microbe, 2015, 17(5):577-591.

[2] Russo E, Yin K, Sheng X, et al. Editorial: The mechanism of immune cells in the development of inflammatory bowel disease (IBD) and colitis-associated colorectal cancer (CAC)[J]. Front Immunol, 2023, 14:1218958.

[3] 赵祥运, 陈尼维. 炎症性肠病的流行病学研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2011, 31(6):342-344.

[4] Rescigno M. The intestinal epithelial barrier in the control of homeostasis and immunity[J]. Trends Immunol, 2011, 32(6):256-264.

[5] Ryan S, Ruscher R, Johnston W, et al. Novel antiinflammatory biologics shaped by parasite-host coevolution[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022, 119(36):e2202795119.

[6] Craig PS, Hegglin D, Lightowers MW, et al. Echinococcosis: Control and prevention[J]. Adv Parasitol, 2017, 96:55-58.

[7] Eichele DD, Kharbanda KK. Dextran sodium sulfate colitis murine model: An indispensable tool for advancing our understanding of inflammatory bowel diseases pathogenesis[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(33):6016-6029.

[8] Soufli I, Toumi R, Rafa H, et al. Crude extract of hydatid laminated layer from *Echinococcus granulosus* cyst attenuates mucosal intestinal damage and inflammatory responses in Dextran Sulfate Sodium induced colitis in mice[J]. J Inflammation, 2015, 12(1):19.

[9] Gottstein B, Soboslay P, Ortona E, et al. Immunology of alveolar and cystic *Echinococcosis* (AE and CE)[J]. Adv Parasitol, 2017, 96:1-54.

[10] Rigano R, Profumo E, Di Felice G, et al. *In vitro* production of cytokines by peripheral blood mononuclear cells from hydatid patients[J]. Clin Exp Immunol, 1995, 99(3):433-439.

[11] Amri M, Mezioug D, Touil-Boukoffa C. Involvement of IL-10 and IL-4 in evasion strategies of *Echinococcus granulosus* to host immune response[J]. Eur Cytokine Network, 2009, 20(2):63-68.

[12] Bach J. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases[J]. N Engl J Med, 2002, 347(12):911-920.

[13] Shan W, Zhang W, Xue F, et al. *Schistosoma japonicum* peptide SJMHE1 inhibits acute and chronic colitis induced by dextran sulfate sodium in mice[J]. Parasites Vectors, 2021, 14(1):455.

[14] 张琳, 魏凯艳, 刘益娟. 普拉梭菌对溃疡性结肠炎不典型增生患者 Treg 细胞水平及 IL-23/IL-17 轴的影响[J]. 中国病原生物学杂志, 2022, 17(2):224-228.

[15] Zhou W, Zhang H, Huang L, et al. Disulfiram with Cu²⁺ alleviates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice[J]. Theranostics, 2023, 13(9):2879-2895.

[16] Smith KA, Filbey KJ, Reynolds LA, et al. Low-level regulatory T-cell activity is essential for functional type-2 effector immunity to expel gastrointestinal helminths[J]. Mucosal Immunol, 2015, 9(2):428-443.

[17] 谭雅超, 李亮, 李智德, 等. 泡球蚴感染小鼠肝脏 α -sma 和 i 型胶原的表达及其意义[J]. 中国病原生物学杂志, 2020, 15(11):1324-1327.

[18] Wang H, Zhang C S, Fang B B, et al. Dual role of hepatic macrophages in the establishment of the *Echinococcus multilocularis* metacestode in mice[J]. Front Immunol, 2020, 11:600635.

[19] Thul PJ, Akesson L, Wiking M, et al. A subcellular map of the human proteome[J]. Science, 2017, 356(6340).

[20] Soare A, Gyorfı HA, Matei AE, et al. Dipeptidylpeptidase 4 as a marker of activated fibroblasts and a potential target for the treatment of fibrosis in systemic sclerosis[J]. Arthritis Rheumatol, 2020, 72(1):137-149.

[21] Zhang H, Sun D, Wang G, et al. Alogliptin alleviates liver fibrosis via suppression of activated hepatic stellate cell[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 511(2):387-393.

[20] Liu J, Xiao Q, Xiao J, et al. Wnt/ β -catenin signalling: Function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1):3.

[21] Liu QW, Ying YM, Zhou JX, et al. Human amniotic mesenchymal stem cells-derived igfbp-3, dkk-3, and dkk-1 attenuate liver fibrosis through inhibiting hepatic stellate cell activation by blocking wnt/ β -catenin signaling pathway in mice[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1):224.

[22] Jia WQ, Zhou TC, Dai JW, et al. Cd73 regulates hepatic stellate cells activation and proliferation through wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 890:173667.

【收稿日期】 2023-09-10 【修回日期】 2023-11-21

(上接 279 页)

[15] 谭雅超, 李亮, 李智德, 等. 泡球蚴感染小鼠肝脏 α -sma 和 i 型胶原的表达及其意义[J]. 中国病原生物学杂志, 2020, 15(11):1324-1327.

[16] Wang H, Zhang C S, Fang B B, et al. Dual role of hepatic macrophages in the establishment of the *Echinococcus multilocularis* metacestode in mice[J]. Front Immunol, 2020, 11:600635.

[17] Thul PJ, Akesson L, Wiking M, et al. A subcellular map of the human proteome[J]. Science, 2017, 356(6340).

[18] Soare A, Gyorfı HA, Matei AE, et al. Dipeptidylpeptidase 4 as a marker of activated fibroblasts and a potential target for the treatment of fibrosis in systemic sclerosis[J]. Arthritis Rheumatol, 2020, 72(1):137-149.

[19] Zhang H, Sun D, Wang G, et al. Alogliptin alleviates liver fibrosis via suppression of activated hepatic stellate cell[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 511(2):387-393.

【收稿日期】 2023-10-21 【修回日期】 2024-01-06