

DOI:10.13350/j.cjpb.230109

• 论著 •

二肽基肽酶-4 在泡球蚴感染致肝纤维化中的作用研究*

努尔拜提·库苏曼¹, 木克西娜·木拉提¹, 毕晓娟², 杨宁², 楚璠², 刘辉², 房彬彬^{1,2}, 吕国栋²,
李亮², 张雪^{1,2}, 孙立², 林仁勇^{1,2**}

(1. 新疆医科大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室, 新疆乌鲁木齐 830011;

2. 新疆医科大学第一附属医院临床医学研究院省部共建中亚高发肝病成因与防治国家重点实验室)

【摘要】 目的 明确二肽基肽酶-4(DPP4)在泡球蚴感染所致肝纤维化中的作用。方法 取泡球蚴不同感染时期(1、3、6个月)小鼠肝脏组织, HE染色检查肝脏组织病理学变化, 天狼星红染色法检测肝纤维化程度, 免疫组织化学法检测 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和DPP4的表达, 采用相关分析法分析DPP4蛋白表达水平与肝纤维化的相关性。小鼠肝星状细胞(JS1), 经60 μ g/ml 泡球蚴蛋白(EmP)刺激后采用实时荧光定量PCR检测DPP4、 α -SMA、COL1A1、TIMP1、MMP2的mRNA表达水平。结果 与对照组比较, 模型组小鼠感染泡球蚴后1、3、6个月 α -SMA表达上调(阳性面积分别为 3.521 ± 0.8862 、 7.846 ± 0.9873 、 15.34 ± 0.6263)(均 $P < 0.05$), 且呈时间依赖; 天狼星红染色病灶旁纤维组织阳性面积增加(阳性面积分别为 56979 ± 9550 、 69844 ± 763.8 、 82687 ± 13774)(均 $P < 0.05$), 且呈时间依赖; DPP4表达上调(阳性面积分别为 5038 ± 201.2 、 6110 ± 174.4 、 9021 ± 697.4)(均 $P < 0.05$), 且呈时间依赖。泡球蚴感染小鼠DPP4表达水平与 α -SMA相对表达量呈正相关($R^2 = 0.9166$, $P < 0.05$), 与天狼星红阳性区域面积呈正相关($R^2 = 0.5368$, $P < 0.05$)。泡球蚴蛋白刺激小鼠肝星状细胞系JS1, 肝星状细胞活化标志物 α -SMA、COL1a1、TIMP1、MMP2 mRNA表达上调, DPP4的mRNA也随之上调(均 $P < 0.05$)。结论 DPP4参与泡球蚴感染所致肝纤维化过程并随纤维化加重表达上调, 为阐明泡型棘球蚴病的致病机制和寻找新的治疗靶点奠定了基础。

【关键词】 多房棘球蚴; 二肽基肽酶-4; 肝纤维化

【中图分类号】 R383.33

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2023)01-0047-05

[Journal of Pathogen Biology. 2023 Jan;18(1):47-51.]

The role of Dipeptidyl-Peptidase IV in hepatic fibrosis induced by *Echinococcus multilocularis* infection

Nuerbaiti Kusuman¹, Mukexina Mulati¹, BI Xiao-juan², YANG Ning², CHU Jin², LIU Hui², FANG Bin-bin^{1,2}, LV Guo-dong², LI Liang², ZHANG Xue^{1,2}, SUN Li², LIN Ren-yong^{1,2} (1. Department of Biochemistry and Molecular Biology, College of Basic Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China; 2. State Key Laboratory of Pathogenesis, Prevention, and Treatment of Diseases Highly Endemic to Central Asia, Clinical Medical Research Institute, The First Hospital Affiliated with Xinjiang Medical University)***

【Abstract】 **Objective** To determine the role of Dipeptidyl-Peptidase IV (DPP4) in hepatic fibrosis induced by *E. multilocularis* infection. **Methods** C57BL/6 female mice aged from 8 to 10 weeks were selected, and they were adaptively raised in independent ventilatory cages (IVC) barrier for 1 week. They were randomly divided into sham operation group and model group. The suspension of *E. multilocularis* was injected through portal vein, 2000 per mouse, and the sham operation group was injected with normal saline. The liver tissues of mice infected with *E. multilocularis* at different stages (1, 3 and 6 months) were collected, the histopathological changes of liver were examined by HE staining, the degree of liver fibrosis was detected by Sirius red staining, the expression of alpha smooth muscle actin (α -SMA) and DPP4 was detected by immunohistochemistry, and the correlation between the expression level of DPP4 and liver fibrosis was analyzed by correlation analysis. Mouse hepatic stellate cells (JS1) were stimulated by 60 μ g/ml *E. multilocularis* protein (EmP) and 20 ng/ml TGF- β 1, then cultured for 24 h, and RNA was extracted. The mRNA expression levels of DPP4, α -SMA, COL1A1, TIMP1 and MMP2 were detected by RT-qPCR. **Results** Compared with the control group, the expression of α -SMA in the model group was up-regulated at 1, 3 and 6 months after being infected with *E. multilocularis* (the positive areas were 3.521 ± 0.8862 , 7.846 ± 0.9873 , 15.34 ± 0.6263 respectively) (all $P < 0.05$), and it was time-dependent; Sirius red staining increased the positive area of the fibrous tissue adjacent to the lesion (the

* **【基金项目】** 国家自然科学基金项目 (No. 82060371, 81860361, 32060223); 新疆维吾尔自治区重点实验室开放课题项目 (No. 2020D04028); 省部共建中亚高发肝病成因与防治国家重点实验室开放课题项目 (No. SKL-HIDCA-2019-22, SKL-HIDCA-2021-30)。

** **【通讯作者】** 林仁勇, E-mail: ren Yonglin@xjmu.edu.cn

【作者简介】 努尔拜提·库苏曼 (1996-), 女, 新疆哈密人, 在读硕士, 从事棘球蚴病分子致病机制研究。E-mail: 1779715046@qq.com

positive areas were 56979 ± 9550 , 69844 ± 763.8 , 82687 ± 13774 , respectively) (all $P < 0.05$), which was time-dependent; The expression of DPP4 was up-regulated (positive areas were 5038 ± 201.2 , 6110 ± 174.4 , 9021 ± 697.4 , respectively) (all $P < 0.05$), and it was time dependent. The expression level of DPP4 in mice infected with *E. multilocularis* was positively correlated with the relative expression of α -SMA ($R^2 = 0.9166$, $P < 0.05$), and positively correlated with Sirius red positive area ($R^2 = 0.5368$, $P < 0.05$). Mouse Hepatic stellate cells (JS1) stimulated by EmP, the mRNA expression of hepatic stellate cell activation markers α -SMA, COL1a1, TIMP1, MMP-2 was up-regulated, and the mRNA of DPP4 was also up-regulated (all $P < 0.05$). **Conclusion** DPP4 is involved in the process of liver fibrosis caused by *E. multilocularis* and its expression is up-regulated with the aggravation of liver fibrosis, which lays a foundation for clarifying the pathogenesis of alveolar echinococcosis and finding new therapeutic targets.

【Key words】 *Echinococcus multilocularis*; Dipeptidyl-Peptidase 4; liver fibrosis

泡型棘球蚴病(alveolar echinococcosis, AE)是由多房棘球绦虫(*Echinococcus multilocularis*, Em)的幼虫(原头蚴)寄生于人体所致的一种致死性寄生虫病^[1]。因本病病灶类似缓慢生长的“肝癌”,浸润性增殖和侵犯肝实质等特点而被成为“虫癌”^[2]。该病呈世界分布,我国的新疆、青海、西藏和四川等区域是该病的高发区^[3]。泡球蚴感染导致宿主肝脏不可逆的损伤,肝纤维化是该病的主要病理特征^[4]。I型胶原的表达与泡球蚴感染剂量的增加和小鼠肝脏纤维化程度的加重呈正相关^[5]。随着泡球蚴感染时间的增加,小鼠肝脏 COL3a1 表达逐渐增加且纤维化程度加重^[6]。

二肽基肽酶-4(DPP4, 又称 CD26)既以 II 型跨膜蛋白存在,又以可溶性形式存在^[7]。DPP4 的功能是一种丝氨酸蛋白酶,能从一系列多肽的 N-末端水解脯氨酸或丙氨酸^[8]。西他列汀是 DPP4 抑制剂,在高脂饮食诱导的 NAFLD 小鼠模型中阻止纤维化的发展^[9]。DPP4 在小鼠纤维化成纤维细胞中表达,其作用与纤维化 ECM 增加有关^[10-11], DPP4 缺陷大鼠促纤维化细胞因子低表达^[12],过表达的 DPP4 可能有助于肝星状细胞诱导的细胞外基质在肝脏中的积聚^[13]。在 CCl₄ 诱导的纤维化模型中, DPP4 基因敲除和 DPP4 抑制剂治疗可减少肝内交联性胶原堆积^[14]。然而, DPP4 的表达与泡球蚴感染所致肝纤维化间的关系仍不十分清楚。本研究拟通过观察 DPP4 在泡球蚴感染小鼠模型、泡球蚴刺激 JS1 细胞中的表达情况,旨在探讨 DPP4 在泡球蚴感染所致肝纤维化中的作用。

材料与方 法

1 材料

1.1 动物和细胞 C57BL/6 小鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司。小鼠肝星状细胞(JS1)购自武汉普诺赛生命科技有限公司。

1.2 主要试剂与仪器 高糖 DMEM 细胞培养基、胎牛血清、谷氨酰胺、HEPES、0.25% 胰酶购自美国 Gibco 公司;链霉素和青霉素购自美国 Hyclone 公司;反转录试剂盒和 RT-qPCR 试剂盒购自德国 QIAGEN

公司; α -SMA 和 DPP4 抗体购自美国 Abcam 公司。石蜡包埋机和石蜡切片仪购自德国 Leica 公司; Applied Biosystems™ StePOne™ and StePOnePlus™ 实时定量 PCR 仪购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司。

2 方法

2.1 泡球蚴感染小鼠模型建立 选择 8~10 周龄 C57BL/6 雌性小鼠,独立通气笼盒(individual ventilated cages, IVC)屏障中适应性饲养 1 周。将其随机分为两组:假手术组和模型组,每组 6 只。将小鼠用水合氯醛和生理盐水(1:1)麻醉,碘伏腹部消毒并开腹,经门静脉注射泡球蚴混悬液,每鼠 2 000 个。假手术组注射生理盐水,随后关腹并缝合。

2.2 肝脏切片 HE 染色和天狼星红染色 取小鼠肝脏组织,经 4% 多聚甲醛溶液中固定、水洗、脱水、透明及浸蜡包埋后切片,60 °C 烤箱干烤过夜,二甲苯中脱蜡,梯度酒精脱水,进行 HE 染色和天狼星红染色,梯度酒精脱水,二甲苯透明,中性树脂胶封片,显微镜观察,使用 Image-Pro Plus Version 6.0 软件进行图像分析。

2.3 免疫组化染色检查 取 4% 多聚甲醛固定肝脏组织,浸蜡连续切片,切片放 60 °C 烤箱烘烤 2 h,二甲苯脱蜡,梯度酒精水化,3% H₂O₂ 浸润 15 min, EDTA 抗原修复液热修复 15 min,自然冷却至室温,山羊血清室温封闭 40 min;加入一抗 α -SMA、DPP4,4 °C 孵育过夜,复温 1 h;加入二抗室温孵育 2 h,加入 DAB 显色,苏木精复染,盐酸乙醇分化,PBS 返蓝,梯度酒精脱水,二甲苯透明、中性树脂胶封片后镜检,使用 Image-Pro Plus Version 6.0 软件进行图像分析。

2.4 实时荧光定量 PCR 检测 使用 Trizol 法提取总 RNA,使用反转录试剂盒合成 cDNA,按照 RT-qPCR 试剂盒说明书方法进行定量聚合酶链式反应,使用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法对每个基因的表达水平进行评估。RT-qPCR 引物见表 1。

表 1 实时荧光定量 PCR 引物
Table 1 Primer sequences for quantitative real time PCR

基因 Gene	正向引物 Forward primer	反向引物 Reverse primer
α SMA	GTCCCAGACATCAGGGAGTAA	TCGGATACCTCAGCGTCAGGA
Col 1a1	GCTCCTCTTAGGGGCCACT	ATTGGGGACCCTTAGGCCAT
TIMP-1	GCAACTCGGACCTGGTCATAA	CGGCCCGTGATGAGAACT
DPP4	ACTACAGTGGCTCAGGAGGATTG	TCAACATGCTGCTCGGATG
GAPDH	AGGTCCGGTGTGAACGGATTG	TGTAGACCATGTAGTTGAGGTC

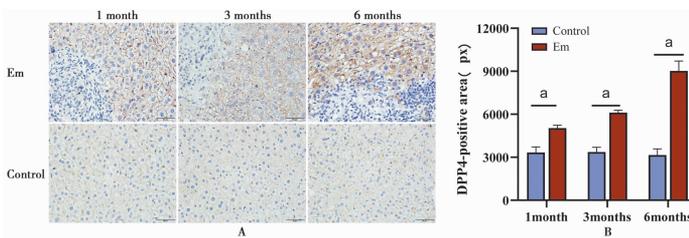
2.5 细胞培养 小鼠肝星状细胞系 JS1, 用 10% 胎牛血清、高糖 DMEM, 于 37 °C 5% CO₂ 培养箱中培养, 待生长至对数期时按 2 × 10⁵ 个细胞/孔接种 6 孔板, 待细胞融合度为 70% 时加入 60 μg/ml 泡球蚴蛋白 (EmP) 和 20 ng/ml TGF-β1 进行刺激, 培养 24 h, 收集细胞, 提取 RNA 与蛋白进行分析。

2.6 统计学分析 采用 GraphPad8.0 软件进行数据处理和分析。计量资料均采用均数 ± 标准误 ($\bar{x} \pm$ SEM) 表示, 组间比较采用方差分析和 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结果

1 DPP4 在泡球蚴感染不同时间小鼠肝脏中的表达

免疫组化检测模型组小鼠感染泡球蚴后 1、3、6 月肝脏 DPP4 阳性面积分别为 5038 ± 201.2 (*t* = 3.858)、6110 ± 174.4 (*t* = 7.430)、9021 ± 697.4 (*t* = 7.160), 对照组分别为 3334 ± 393.0、3367 ± 325.4、3158 ± 428.9, 差异均有统计学意义 (均 *P* < 0.05), 且感染鼠 DPP4 高表达呈时间依赖性 (图 1)。



注: a 两组间比较: *P* < 0.05 A 免疫组化法检测感染泡球蚴 1、3、6 个月小鼠肝组织中 DPP4 的表达 (400 ×) B DPP4 阳性面积柱状图

图 1 DPP4 在泡球蚴感染不同时间小鼠肝脏中的表达

Note: a Comparison between two groups, *P* < 0.05 A Immunohistochemistry was used to detect the expression of DPP4 in 1, 3 and 6 month liver tissues infected with *E. multilocularis* (400 ×) B Immunohistochemical analysis of DPP4 expression.

Fig. 1 Expression of DPP4 in the liver of mice infected with *E. multilocularis* at different times

2 泡球蚴感染小鼠肝纤维化程度

小鼠肝脏切片经 HE 染色后显微镜下观察组织病理学变化, 结果如图 2。泡球蚴感染小鼠肝脏正常小叶结构破坏, 病灶周围呈肉芽肿样增生, 出现新生血管以及以淋巴单核细胞为主的大量炎性细胞浸润。未感染对照小鼠肝组织无明显病理学变化。

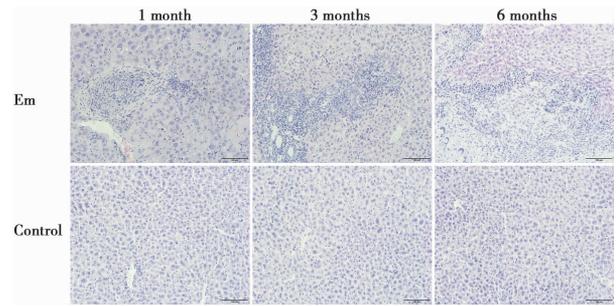
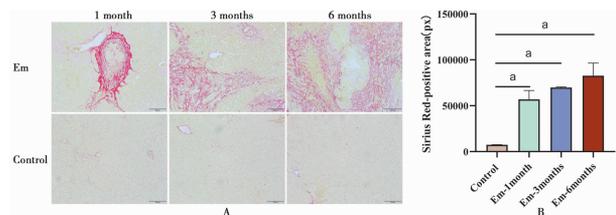


图 2 HE 染色检查泡球蚴感染小鼠肝脏组织病理学变化 (200 ×)

Fig. 2 Pathological changes of liver tissue in mice infected with *E. multilocularis* (HE staining, 200 ×)

天狼星红染色显示泡球蚴感染小鼠肝脏病灶旁纤维组织阳性面积呈时间依赖性增生, 感染后 1、3、6 个月阳性面积分别为 56979 ± 9550、69844 ± 763.8、82687 ± 13774, 与假手术组 7391 ± 134.2 比较差异有统计学意义 (*F* = 15.42, *P* < 0.05) (图 3)。

免疫组化检查泡球蚴感染 1、3、6 个月小鼠 α -SMA 阳性面积分别为 3.521 ± 0.8862、7.846 ± 0.9873、15.34 ± 0.6263, 对照组为 2.547 ± 0.7355, 差异有统计学意义 (*F* = 50.39, 均 *P* < 0.05)。泡球蚴感染小鼠 α -SMA 高表达且呈时间依赖性, 提示感染鼠肝星状细胞处于活化增殖状态, 与天狼星红染色检查结果相一致 (图 4)。

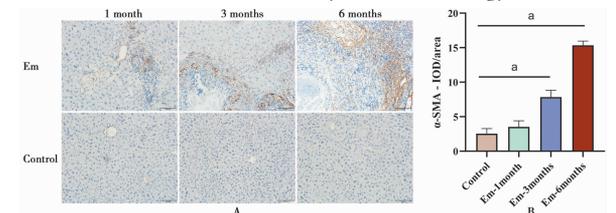


注: a 两组间比较: *P* < 0.05 A 泡球蚴感染 1、3、6 个月小鼠肝组织天狼星红染色 (200 ×) B 天狼星红染色阳性面积柱状图

图 3 天狼星红染色检查泡球蚴感染小鼠肝脏组织病理变化

Note: a Comparison between two groups, *P* < 0.05 A Sirius red staining results of liver groups of mice infected with *E. multilocularis* for 1, 3 and 6 months (200 ×) B Statistical analysis of Sirius red staining positive area

Fig. 3 Pathological changes of liver tissue in mice infected with *E. multilocularis* (Sirius red staining)



A 免疫组化检查泡球蚴感染 1、3、6 个月小鼠肝组织中 α -SMA 的表达 (200 ×) B DPP4 表达柱状图

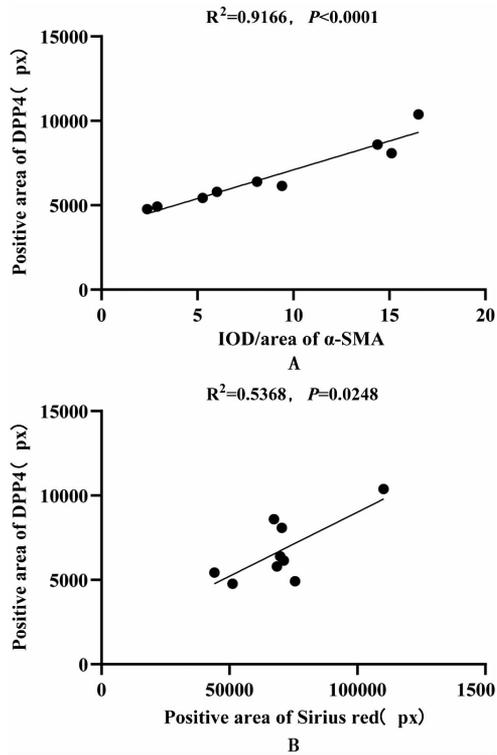
图 4 α -SMA 在泡球蚴感染不同时间小鼠肝脏中的表达

A Immunohistochemistry was used to detect the expression of α -SMA in 1, 3, 6 month liver tissues infected with *E. multilocularis* (200 ×) B Immunohistochemical analysis of α -SMA expression

Fig. 4 Expression of α -SMA in the liver of mice infected with *E. multilocularis* at different times

3 DPP4 与肝纤维化的相关性分析

小鼠感染泡球蚴 1、3、6 个月, 肝脏组织 DPP4 阳性面积与 α -SMA 阳性面积呈正相关 ($R^2 = 0.9574, P < 0.05$), 与天狼星红染色纤维组织阳性面积呈正相关 ($R^2 = 0.7327, P < 0.05$) (图 5)。



A DPP4 阳性面积与 α -SMA 阳性面积相关性分析 B DPP4 阳性面积与天狼星红染色纤维组织阳性面积相关性分析

图 5 DPP4 与泡球蚴感染小鼠肝纤维化的相关性分析

A Correlation analysis between DPP4 immunohistochemical results and α -SMA protein level B Correlation analysis between DPP4 immunohistochemical results and Sirius red positive area

Fig. 5 Correlation analysis between DPP4 and fibrosis in mice infected with *E. multilocularis*

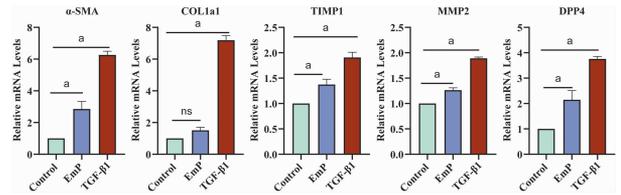
4 泡球蚴蛋白刺激小鼠肝星状细胞 α -SMA、COL1a1、TIMP1、MMP2、DPP4 mRNA 表达情况

用 60 μ g/ml 泡球蚴蛋白刺激小鼠肝星状细胞 JS1, 以 20 ng/ml 转化生长因子 β 1 (TGF β 1) 作为阳控, 结果如图 6。泡球蚴蛋白刺激 24 h 激活小鼠肝星状细胞表达肌成纤维细胞标志物 α -SMA ($F = 77.13$)、COL1a1 ($F = 285.1$)、TIMP1 ($F = 29.35$), MMP2 ($F = 239.7$) 的 mRNA 水平较与对照组比较均显著上调 (均 $P < 0.05$), DPP4 mRNA 水平也较对照组显著上调 ($F = 41.04, P < 0.05$)。

讨论

泡型棘球蚴病是慢性寄生虫感染性疾病, 寄生在肝脏的泡球蚴周围有肉芽肿形, 导致不可逆转的肝纤维化, 主要表现为细胞外基质的产生和沉积增加而形成瘢痕^[15]。肝星状细胞是肝纤维化主要效应细胞, 了

解参与泡球蚴感染所致肝纤维化的基因有助于明确泡型棘球蚴病的发生机制。



注: a 两组间比较: $P < 0.05$

图 6 泡球蚴蛋白刺激小鼠肝星状细胞 α -SMA、COL1a1、TIMP1、MMP2、DPP4 mRNA 表达情况

Note: a Comparison between two groups, $P < 0.05$

Fig. 6 Expression of DPP4 in mouse hepatic stellate cells stimulated by *E. multilocularis* protein

DPP4 是一种蛋白水解酶, 各种组织 (肾、胆管、肝、肺和肠) 的上皮细胞、某些内皮细胞、白细胞亚群和成纤维细胞均表达该蛋白, 通过直接与腺苷脱氨酶、CD45、纤维连接蛋白、纤溶酶原和小窝蛋白-1 等多种配体结合参与多种细胞过程^[16-17], 可作为成纤维细胞活化标志物和治疗系统性硬化症纤维化的潜在靶点。表达 DPP4 的成纤维细胞亚群是真皮瘢痕中结缔组织沉积的主要原因, 在伤口愈合的小鼠模型中抑制 DPP4 可减少瘢痕的形成, DPP4 抑制剂西格列汀和维达格列汀可以治疗博莱霉素诱导的皮肤纤维化, 主要表现在减少真皮厚度、羟脯氨酸含量和肌成纤维细胞的积累^[18], DPP4 的失活可以改善高盐饮食诱导的心力衰竭后 CCl₄ 诱导的肝纤维化和心脏重构^[14,19], 然而 DPP4 在泡球蚴所致肝纤维化中的表达与作用机制尚不清楚。本研究中, DPP4 在泡球蚴感染模型小鼠和泡球蚴蛋白诱导的肝星状细胞纤维化模型小鼠表达增加。虽然未作 DPP4 与肌成纤维细胞标记物免疫荧光染色共定位, 但在泡球蚴感染小鼠中 DPP4 蛋白表达水平与典型的肌成纤维细胞标志物 α -SMA 及天狼星红染色纤维组织阳性面积间存在正相关性, 提示 DPP4 基因可作为泡球蚴感染所致肝纤维化相关基因。

激活的肝星状细胞转化形成典型的肌成纤维细胞的表型和形态特征, 表达胶原基因, 产生细胞外基质, 并表达 α -SMA^[20]。肝纤维化的动态平衡是通过细胞外基质合成机制的平衡来维持的, 有助于提高胶原合成的速度和纤维蛋白溶解系统的活性。TIMP-1 属于 TIMP 家族, 参与降解细胞外基质^[21], 敲除或药物抑制 TIMP1, 降低 MMP-2 的活性, 抑制肝纤维化^[22]。TGF- β 是一种促纤维化因子, 在纤维化形成中起着关键的中介作用^[23]。重组 TGF- β 1 刺激培养的皮肤成纤维细胞诱导膜结合的 DPP4 表达上调, 而 DPP4 的失活阻止 TGF- β 1 诱导的肌成纤维细胞的分化, 并减

少胶原蛋白的释放^[18]。泡球蚴蛋白刺激人肝星状细胞系 LX-2 使得肝星状细胞活化标志物 α -SMA、COL1A1 的表达呈现剂量依赖性上调^[5]。本研究体外培养结果显示,用 60 μ g/ml 泡球蚴蛋白刺激 JS1 细胞,随着肝星状细胞标记基因 α -SMA、COL1a1、TIMP1、MMP2 表达的增加,DPP4 表达显著上调,表明 DPP4 参与肝星状细胞的激活过程,但关于 DPP4 在肝星状细胞激活中的作用机制需要进一步研究。

综上所述,泡球蚴感染小鼠 DPP4 高表达,表明在肝星状细胞激活的背景下 DPP4 参与了泡球蚴感染所致肝纤维化,但仍有许多问题有待解决,如 DPP4 参与泡球蚴感染所致肝纤维化的分子机制以及靶向抑制肝星状细胞中 DPP4 对治疗肝纤维化的作用,这些问题的解决将有利于加深对 DPP4 在泡型棘球蚴病致病机制中作用的理解,为寻找新的泡型棘球蚴病治疗靶点奠定基础。

【参考文献】

- [1] Wen H, Vuitton L, Tuxun T, et al. Echinococcosis: Advances in the 21st century[J]. Clin Microbiol Rev, 2019, 32(2): e00075-18.
- [2] Charbonnet P, Buhler L, Sagnak E, et al. Long-term followup of patients with alveolar echinococcosis[J]. Ann Chir, 2004, 129(6-7): 337-342.
- [3] Deplazes P, Rinaldi L, Alvarez Rojas CA, et al. Global distribution of alveolar and cystic echinococcosis [J]. Adv Parasitol, 2017 (95): 315-493.
- [4] 李栋, 朱海宏, 陈敏. 肝包虫致肝纤维化的最新机制研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(93): 45, 47.
- [5] 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.
- [6] 马洋洋, 毕晓娟, 李亮, 等. 泡球蚴感染 c57bl/6 小鼠不同阶段 iii 型胶原的表达及意义[J]. 中国病原生物学杂志, 2018, 13(4): 382-386.
- [7] Gorrell MD, Gysbers V, McCaughan GW. Cd26: A multifunctional integral membrane and secreted protein of activated lymphocytes[J]. Scand J Immunol, 2001, 54(3): 249-264.
- [8] Mulvihill EE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors [J]. Endocr Rev, 2014, 35(6): 992-1019.
- [9] Ren J, Wang X, Yee C, et al. Sitagliptin is more effective than gliclazide in preventing pro-fibrotic and pro-inflammatory changes in a rodent model of diet-induced non-alcoholic fatty liver disease[J]. Molecules, 2022, 27(3): 727.
- [10] Mascharak S, desJardins-Park HE, Davitt MF, et al. Preventing engrailed-1 activation in fibroblasts yields wound regeneration without scarring[J]. Science, 2021, 372(6540): eaba2374.
- [11] Shook BA, Wasko RR, Rivera-Gonzalez GC, et al. Myofibroblast proliferation and heterogeneity are supported by macrophages during skin repair[J]. Science, 2018, 362(6417): eaar2971.
- [12] Ben-Shlomo S, Zvibel I, Shnell M, et al. Glucagon-like peptide-1 reduces hepatic lipogenesis via activation of amp-activated protein kinase[J]. J Hepatol, 2011, 54(6): 1214-1223.
- [13] Cheng HC, Abdel-Ghany M, Pauli BU. A novel consensus motif in fibronectin mediates dipeptidyl peptidase iv adhesion and metastasis[J]. J Biol Chem, 2003, 278(27): 24600-24607.
- [14] Wang XM, Holz LE, Chowdhury S, et al. The pro-fibrotic role of dipeptidyl peptidase 4 in carbon tetrachloride-induced experimental liver injury[J]. Immunol Cell Biol, 2017, 95(5): 443-453.
- [15] 毕晓娟, 张传山, 李亮, 等. 泡球蚴组织蛋白处理对人肝星状细胞 α -sma 和 colla1 表达及 $\text{tgf-}\beta$ /smad 信号通路的影响[J]. 中国病原生物学杂志, 2017, 12(10): 956-960.
- [16] De Meester I, Korom S, Van Damme J, et al. Cd26, let it cut or cut it down[J]. Immunol Today, 1999, 20(8): 367-375.
- [17] Thul PJ, Akesson L, Wiking M, et al. A subcellular map of the human proteome[J]. Science, 2017, 356(6340): eaal3321.
- [18] Soare A, GyOrfi 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] Esposito G, Cappetta D, Russo R, et al. Sitagliptin reduces inflammation, fibrosis and preserves diastolic function in a rat model of heart failure with preserved ejection fraction[J]. Br J Pharmacol, 2017, 174(22): 4070-4086.
- [20] Tsuchida T, Friedman SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(7): 397-411.
- [21] Iredale JP. Models of liver fibrosis: Exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ[J]. J Clin Invest, 2007, 117(3): 539-548.
- [22] Parsons CJ, Bradford BU, Pan CQ, et al. Antifibrotic effects of a tissue inhibitor of metalloproteinase-1 antibody on established liver fibrosis in rats[J]. Hepatology, 2004, 40(5): 1106-1115.
- [23] Walton KL, Johnson KE, Harrison CA. Targeting $\text{tgf-}\beta$ mediated smad signaling for the prevention of fibrosis [J]. Front Pharmacol, 2017(8): 461.

【收稿日期】 2022-08-24 【修回日期】 2022-11-05