

DOI:10.13350/j.cjpb.231110

• 论著 •

疟疾患者血浆 IgG N-糖基化水平异常修饰的病例对照研究^{*}

李曰进¹, 许艳¹, 卢新霞², 刘建成³, 魏艳彬⁴, 申艳梅⁴, 王龙江¹, 闫歌¹, 张本光¹, 孔祥礼¹, 纪龙^{2**}, 王用斌^{1**}

(1. 山东第一医科大学(山东省医学科学院), 山东省寄生虫病防治研究所, 山东济宁 272033; 2. 山东第一医科大学(山东省医学科学院), 公共卫生与健康管理学院; 3. 临沂市疾病预防控制中心检验科; 4. 山东第一医科大学附属消化病医院)

【摘要】 **目的** 探索疟疾患者与健康人群血浆中免疫球蛋白 G(IgG) N-聚糖表达水平的差异性。 **方法** 选择山东省 2022 年 10 月-2023 年 6 月确诊的输入性疟疾(排除合并细菌感染)患者 27 例, 健康对照组采用倾向性评分 1:1 匹配, 最终纳入 55 例。抽取受检者静脉血, 肝素抗凝, 分离血浆, 提取 IgG, 采用超高压液相色谱法检测 IgG N-糖基组。组间糖基结构比较采用两独立样本 *t* 检验或 Mann-Whitney U 秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。 **结果** 55 例受检者的年龄范围为 27(56 岁, 平均年龄(41.64±8.64)岁)。疟疾病例组患者血浆 GP4、GP6、GP14、GP17 和 GP19 的聚糖水平均显著高于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); GP5、GP8、GP9、GP11、GP13-GP18、GP20、GP21、GP23 和 GP14 的聚糖水平均显著低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。IgG 无半乳糖基化(G0)水平疟疾病例组为(28.42±7.07), 健康对照组为 22.34±5.54; IgG 单半乳糖基化(G1)水平疟疾病例组为 25.61±4.08, 健康对照组为 32.85±2.71, 差异有统计学意义($P < 0.05$); IgG 双半乳糖基化(G2)水平疟疾病例组为 23.35±4.45, 健康对照组为 19.93±3.01, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。双唾液酸指标 S2 疟疾病例组为(3.73±0.92), 健康对照组为 5.72±2.23, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。 **结论** 疟疾患者血浆 IgG 单半乳糖基化和唾液酸化明显减少, 提示可能与疟疾发病有关。

【关键词】 血浆; IgG N-聚糖; 疟疾; 糖基化

【中图分类号】 R531.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2023)11-1291-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2023 Nov.; 18(11):1291-1295.]

A case-control study of abnormal modification of plasma IgG N-glycosylation levels in patients with malaria

LI Yuejin¹, XU Yan¹, LU Xinxia², LIU Jiancheng³, WEI Yanbin⁴, SHEN Yanmei⁴, WANG Longjiang¹, YAN Ge¹, ZHANG Benguang¹, KONG Xiangli¹, JI Long², WANG Yongbin¹ (1. Shandong First Medical University (Shandong Academy of Medical Sciences), Shandong Institute of Parasitic Disease, Jining, Shandong 272033, China; 2. Shandong First Medical University (Shandong Academy of Medical Sciences), School of Public Health and Health Management; 3. Laboratory of Linyi Center for Disease Control and Prevention; 4. Gastroenterology Hospital of Shandong First Medical University)^{***}

【Abstract】 **Objective** To explore differences in plasma immunoglobulin G (IgG) N-glycan levels between malaria patients and healthy populations. **Methods** 27 patients with imported malaria (excluding co-infections with bacterial infections) diagnosed in Shandong Province from October 2022 to June 2023 were selected, and healthy controls were matched 1:1 using a propensity score, resulting in the inclusion of 55 cases. Venous blood was extracted, heparin anticoagulation, plasma was separated, IgG was extracted, and IgG N-glycan level was detected by ultra-high liquid chromatography. Using two independent samples *t*-test or Mann-Whitney U rank test to compare glycosylation between groups, $P < 0.05$ was considered a statistically significant difference. **Results** Total subjects age range was 27±56 years, mean age was (41.64±8.64) years. Glycan levels of GP4, GP6, GP14, GP17 and GP19 were significantly higher in the malaria cases than controls ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); GP5, GP8, GP9, GP11, GP13-GP18, GP20, GP21, GP23, and GP14 were significantly lower than controls ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). In malaria cases, IgG Agalactosylated (G0) level (28.42±7.07) was higher than controls (22.34±5.54); IgG monogalactosylated (G1) level (25.61±4.08) was lower than controls (32.85±2.71); IgG Digalactosylated (G2) level (23.35±4.45) was higher than controls (19.93±3.01); Gal-ratio level (0.37±0.15) was higher than controls (0.28±0.09); it is suggested that galactosylation in malaria patients was lower than

* **【基金项目】** 国家自然科学基金项目(No. NSFC81973138); 山东省医药卫生科技发展计划项目(No. 202112050099, 202012051526)。

** **【通讯作者】** 王用斌, E-mail: aveo226@163.com; 纪龙, E-mail: ljysdfmu@edu.cn

【作者简介】 李曰进(1993-), 男, 山东济宁人, 硕士, 研究实习员。主要研究方向: 分子流行病学。E-mail: ljysdfmu@163.com

healthy controls; The difference between the two groups was statistically significant (all $P < 0.05$). Bisialylation S2 (3.73 ± 0.92) was lower than healthy controls (5.72 ± 2.23); the difference was statistically significant ($P < 0.01$). Further analysis showed that Acetylglucosamine glycosylation B ($z = -0.109$), BN ($z = -0.522$), BS ($z = -0.808$), and fucosylation F ($z = -0.598, P = 0.55$), FN ($z = -1.027, P = 0.30$) were no significant differences between groups. **Conclusion** Plasma IgG monogalactosylation and sialylation were significantly reduced in malaria patients, suggesting a possible association with malaria pathogenesis.

【Key words】 Blood plasma; IgG N- glycan; Malaria; Glycosylation

疟疾是一种以疟原虫为病原体、经蚊虫叮咬、输入带疟原虫者的血液或母婴垂直传播而感染的虫媒传染病,传播媒介主要为雌性按蚊^[1],临床主要表现为周期性规律发作的全身发冷、发热、多汗,可引起贫血和脾肿大^[2]。目前已确定有5种疟原虫可引起人类疟疾,其中恶性疟原虫可导致凶险型疟疾,使聚集在脑血管内被疟原虫寄生的红细胞与血管内皮细胞发生粘连,造成微血管阻塞及局部缺氧。凶险型疟疾来势凶猛,若不能及时治疗,死亡率极高^[3]。随着我国“一带一路”倡议的持续推进,往返非洲和东南亚务工人员 and 商务旅游人员持续增多,导致输入性疟疾病例数量不断增加,且感染虫种由单一性转变为复合感染^[4]。非洲和东南亚地区目前仍是疟疾高流行区,研究表明86.7%输入中国的疟疾病例来自非洲,疟疾感染虫种主要是恶性疟原虫和卵形疟原虫^[5]。近年来,由于氯喹^[6-7]等抗疟药物的广泛使用,疟原虫药物转出系统功能增强,耐药性增加,给疟疾的防治带来巨大挑战,因此需要探索新的治疗靶点,以便开发新的抗疟药物。

机体初次接触疟原虫后产生固有免疫,其免疫反应中的重要标志物、免疫分子等可作为治疗疟疾的靶点^[8]。疟原虫多个发育阶段的特异性抗原均可引起人体的免疫反应,导致体内免疫球蛋白G(Immunoglobulin G, IgG)水平的改变^[9-10]。IgG及其亚类水平的升高或降低都是机体发生免疫反应的表现,其含量变化在临床疾病的诊断和治疗中具有重要意义。IgG是血液中免疫球蛋白的主要成分,约占血清中免疫球蛋白总含量的75%,在机体固有免疫和适应免疫中起重要作用^[11]。

IgG N-糖基化(Glycosylation)是最普遍的蛋白质翻译后修饰,其信号通路参与机体几乎所有生理过程,因此糖基的变化可反映遗传和环境因素及其动态交互作用。研究表明当半乳糖基及唾液酸糖基组分降低时提示机体处于炎症状态,在机体缺乏半乳糖基时,由于IgG与FcγRIIB和Dectin-1的结合降低,引起机体的炎症效应,而半乳糖基修饰则可提高机体的抗炎症效应^[12-13]。研究证实异常的IgG N-糖基化水平与多种炎症性和自身免疫性疾病存在关联,可作为疾病诊断或预后的分子生物标志物^[14-16]。但关于疟疾感染后

IgG N-糖基化水平变化情况尚不清楚。本研究采用N-糖组学技术,在小样本量水平上对疟疾患者和健康人群血浆中的N-聚糖进行定量分析,探索疟疾患者与健康人群IgG N-糖基化表达的差异性,为疟疾感染后机体调控免疫应答机制研究提供初步理论基础。

对象和方法

1 受检对象

选择2022年10月-2023年6月山东省符合疟疾诊断标准^[17]的输入性疟疾患者27例,包括恶性疟22例、间日疟1例和卵形疟4例,排除合并细菌感染的疟疾患者。健康对照组依据倾向性评分1:1匹配共纳入28人。纳入排除标准:(1)无躯体和精神异常史;(2)过去2周无药物服用史;(3)排除患有心血管疾病、呼吸系统疾病、血液疾病和癌症等严重疾病患者。

2 方法

2.1 标本采集 采集受检者外周静脉血2 mL, EDTA抗凝,分离血浆,分装后保存备用。

2.2 糖基检测 采用超高效液相色谱法(ultra performance liquid chromatography, UPLC)对血浆IgG N-糖基组进行定量检测^[18]。检测流程:(1)Protein G提取;(2)IgG分离;(3)IgG去糖基化;(4)IgG N-糖链标记及纯化;(5)液相色谱(LC-MS)检测分析。最终得到24个不同的色谱峰(GP1-GP24)。在直接测得的24个色谱峰基础上,根据文献^[19]的方法计算糖基衍生结构。GP为所有糖基峰下面积总和;F代表岩藻糖;B代表二等分乙酰葡萄糖胺;G代表半乳糖;N代表中性糖基结构;S代表唾液酸。

2.3 统计学分析 采用SPSS 26.0和Stata 16.0软件进行统计学分析。采用单样本K-S检验对数据进行正态性检验,正态分布资料以($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布资料以M(Min-Max)描述。组间年龄比较采用两独立样本t检验;组间性别差异比较采用两独立样本 χ^2 检验,以例数(%)表示;组间IgG N-糖基比较采用两独立样本t检验或Mann-Whitney U秩和检验。所有检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1 基本资料

55例受检者的年龄范围为27~56岁,平均年龄(41.64±8.64)岁;男性36例(占94.74%),女性2人(占5.26%)。输入性疟疾(以下简称疟疾)病例组27例,其中男性26例(占96.30%),女性1例(占3.70%)。对照组经倾向性评分匹配纳入28例,其中男性27例(占96.43%),女性1例(占3.57%)。两组性别构成差异无统计学意义($\chi^2=0.001, P>0.05$)。病例组平均年龄为(41.30±8.15)岁,对照组平均年龄为(41.96±9.23)岁,差异无统计学意义($t=0.284, P>0.05$)。

2 IgG N-聚糖水平组间差异比较

如表1所示,IgG N-聚糖直接测量24个指标中的GP4、GP5、GP6、GP8、GP9、GP11、GP13-GP21、GP23和GP24的聚糖水平疟疾病例组与对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。其中疟疾病例组GP4、GP6、GP14、GP17和GP19的聚糖水平均显著高于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),GP5、GP8、GP9、GP11、GP13-GP18、GP20、GP21、GP23和GP14的聚糖水平均显著低于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表1 疟疾病例组和健康对照组 IgG N-聚糖水平差异比较
Table 1 Comparison of IgGN-glycans between malaria group and control group

糖基峰 GP	结构 Structure	疟疾病例组(N=27) Malaria cases		对照组(N=28) Health Control		t/Z	P值
		$\bar{x}\pm s$	M(Min-Max)	$\bar{x}\pm s$	M(Min-Max)		
GP1	FA1	0.28±0.15	0.24(0.08-0.6)	0.25±0.24	0.19(0.01-1.29)	-1.71	>0.05
GP2	A2	0.61±0.42	0.51(0.08-2.10)	0.61±0.21	0.59(0.24-1.00)	-0.901	>0.05
GP3	A2B	0.36±0.21	0.32(0.06-0.97)	0.33±0.30	0.28(0.01-1.70)	-0.96	>0.05
GP4	FA2	22.31±6.24	20.9(11.01-37.01)	17.42±5.00	15.59(9.45-26.87)	-2.778	<0.01 ^a
GP5	M5	0.14±0.09	0.14(0.01-0.28)	0.23±0.14	0.20(0.02-0.52)	2.597	<0.05 ^b
GP6	FA2B	4.86±1.42	4.84(2.67-7.96)	3.73±1.06	3.43(2.26-6.21)	-3.3	<0.01 ^a
GP7	A2G1	0.40±0.26	0.33(0.04-0.98)	0.51±0.31	0.45(0.08-1.41)	1.339	>0.05
GP8	FA2[6]G1	15.01±2.25	14.92(11.19-18.55)	19.85±2.00	20.10(14.92-22.19)	8.445	<0.01 ^b
GP9	FA2[3]G1	6.67±2.02	6.32(2.15-9.81)	7.99±2.40	8.09(1.54-12.02)	-2.315	<0.05 ^a
GP10	FA2[6]BG1	3.30±0.93	3.38(2.09-5.96)	3.94±1.44	3.45(2.33-7.48)	-1.229	>0.05
GP11	FA2[3]BG1	0.24±0.24	0.09(0.01-0.71)	0.56±0.30	0.49(0.01-1.15)	4.462	<0.01 ^b
GP12	A2G2	0.86±0.43	0.77(0.31-1.73)	1.06±0.94	0.81(0.31-4.09)	1.036	>0.05
GP13	A2BG2	0.31±0.17	0.28(0.06-0.82)	0.43±0.22	0.41(0.01-1.16)	2.147	<0.05 ^b
GP14	FA2G2	21.04±4.31	21.94(12.42-28.62)	17.13±2.49	17.52(12.56-22.62)	-3.536	<0.01 ^a
GP15	FA2BG2	1.15±0.47	1.16(0.42-2.09)	1.31±0.64	1.16(0.39-3.48)	-4.139	<0.01 ^b
GP16	FA2G1S1	3.45±0.70	3.35(2.34-4.96)	2.76±0.64	2.66(0.96-3.83)	-3.87	<0.01 ^b
GP17	A2G2S1	2.29±0.97	1.91(1.14-3.99)	1.11±0.44	1.00(0.16-2.02)	-5.806	<0.01 ^b
GP18	FA2G2S1	10.44±3.20	10.04(5.19-16.11)	12.79±2.71	13.05(7.06-17.45)	2.95	<0.01 ^b
GP19	FA2BG2S1	2.46±0.65	2.34(1.06-4.34)	1.99±0.34	2.03(1.00-2.61)	-3.404	<0.01 ^b
GP20	FA2FG2S1	0.10±0.10	0.07(0.01-0.48)	0.28±0.17	0.27(0.05-0.78)	4.826	<0.01 ^b
GP21	A2G2S2	0.58±0.23	0.53(0.24-1.10)	1.19±1.43	0.73(0.20-5.97)	2.194	<0.05 ^b
GP22	A2BG2S2	0.25±0.11	0.24(0.08-0.51)	0.32±0.26	0.24(0.05-1.18)	-0.354	>0.05
GP23	FA2G2S2	1.58±0.56	1.54(0.60-2.69)	2.37±0.72	2.50(0.51-4.21)	-4.235	<0.01 ^a
GP24	FA2BG2S2	1.32±0.54	1.17(0.35-2.49)	1.85±0.67	1.90(0.85-3.98)	-2.964	<0.01 ^a

注:GP为所有糖基峰下面积总和;F代表岩藻糖;B代表二等分乙酰葡萄糖胺;G代表半乳糖;M代表甘露糖;S代表唾液酸。a组间比较采用Mann-Whitney U秩和检验;b组间比较采用两独立样本t检验。

3 血浆 IgG N-糖基化水平组间差异比较

如图1所示,由以上24个IgG N-聚糖直接测量指标计算得到17个IgG N-糖基衍生化指标GPN、S1、S2、GPS、G0、G1、G2、F、FN、FS、B、BN、BS、FG0、FG1、FG2和Gal-ratio。采用两独立样本t检验或Mann-Whitney U秩和检验比较疟疾病例组与对照组之间IgG N-糖基化水平差异。

3.1 半乳糖基化 IgG N-糖基化指标G0、G1和G2代表机体内半乳糖基化水平,采用t检验比较。IgG无半乳糖基化(G0)在疟疾病例组为28.42±7.07,健

康对照组为22.34±5.54,差异有统计学意义($t=-3.558, P<0.05$);IgG单半乳糖基化(G1)疟疾病例组为25.61±4.08,健康对照组为32.85±2.71,差异有统计学意义($t=7.771, P<0.05$);IgG双半乳糖基化(G2)疟疾病例组为23.35±4.45,健康对照组为19.93±3.01,差异无统计学意义($t=-3.357, P>0.05$)。Gal ratio由3个代表半乳糖基化的结构进一步计算得到,代表人体内IgG无半乳糖基化的糖基结构所占的比例,可反映机体整体无半乳糖基化水平的综合指标。Gal ratio值疟疾病例组为0.37±0.15,对

照组为 0.28 ± 0.09 , 差异具有统计学意义 ($t = -2.452$, $P < 0.05$)。因此推测疟疾患者的 IgG N-聚糖的半乳糖基化水平较健康对照组低。

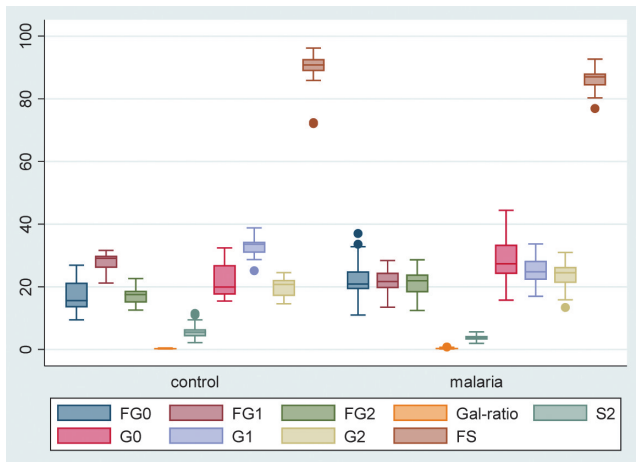


图 1 疟疾病例组和对照组 IgG N-糖基化水平差异比较
Fig. 1 Comparison of IgG N-glycosylation level between malaria group and control group

3.2 核心岩藻糖和二等分乙酰葡萄糖胺糖基化 采用 Mann-Whitney U 检验进行组间差异性比较, 结果显示所有的二等分乙酰葡萄糖胺糖基化衍生指标 B ($z = -0.109$)、BN ($z = -0.522$)、BS ($z = -0.808$) 在两组间差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 代表二等分乙酰葡萄糖胺糖基化的综合指标 Bisecting GlcNAc 两组间差异无统计学意义 ($z = -0.598$, $P > 0.05$)。岩藻糖基化的半乳糖基化衍生指标 FG0 ($z = -2.778$, $P < 0.01$)、FG1 ($z = -5.270$, $P < 0.01$)、FG2 ($z = -3.536$, $P < 0.01$) 和岩藻糖基化的唾液酸化衍生指标 FS ($z = -3.990$, $P < 0.01$) 在两组间比较差异有统计学意义; F ($z = -0.598$, $P = 0.55$) 和 FN ($z = -1.027$, $P = 0.30$) 唾液酸化指标两组间比较差异均无统计学意义。

3.3 唾液酸化 对唾液酸化衍生指标进行 t 检验比较, 其中双唾液酸化指标 S2 水平疟疾病例组为 3.73 ± 0.92 , 健康对照组为 5.72 ± 2.23 , 差异具有统计学意义 ($t = 4.304$, $P < 0.01$); S1 ($t = 0.012$, $P > 0.05$)、GPS ($t = 1.594$, $P = 0.12$)、BS ($t = -1.242$, $P = 0.22$) 等唾液酸化糖基化水平两组间差异均无统计学意义。

讨论

寄生虫是宿主的异种抗原, 宿主通过一系列的防御机制来阻止寄生虫侵入, 机体免疫系统识别侵入的寄生虫, 产生相应的免疫应答^[20-21]。研究表明, 恶性疟原虫基因组编码许多参 N-糖基化、O-糖基化和 C-甘露糖基化的酶, 使甘露糖大量暴露, 引发炎症反应^[22]。此外, 疟原虫可能表达多种含半乳糖和葡萄糖的糖蛋白以及含葡萄糖的糖脂等糖基复合物。疟原虫的裂殖

子从受感染的红细胞中脱落, 释放出游离的糖基磷脂酰肌醇(GPIs), 激活宿主巨噬细胞, 导致炎症细胞因子的产生和细胞粘附分子的上调, 继而诱发疾病^[23]。免疫球蛋白 G (Immunoglobulin G, IgG) 是人体内含量最多的一种免疫球蛋白, 在机体炎症反应和疾病的发生发展中扮演重要角色^[24]。

IgG 半乳糖基化是免疫球蛋白的重要修饰形式, IgG 的去半乳糖基化会暴露其 N GlcNAc 残基, 提高与甘露糖结合凝集素受体的相互作用, 导致补体依赖的毒作用 (complement dependent cytotoxicity, CDC) 活性增强, 而 IgG 的半乳糖基化修饰则可促进 IgG 与 Fcγ 抑制型受体之间的相互作用, 导致 IgG 向抗炎功能方向转变^[25-26]。本研究检测疟疾患者血浆 IgG 半乳糖基化水平低于健康对照人群, 无半乳糖基化水平 (Gal-ratio) 高于健康人群, 可能是人感染疟原虫后体内缺少半乳糖结构的聚糖激活补体系统并促进炎症反应的发生, 降低 IgG 抗炎反应, 进而诱发疟疾发作。有研究表明, 机体 IgG 半乳糖基化水平的微小降低即可显著降低 FcγRIII 介导的红细胞裂解作用^[27]。

Fry 等^[28] 报道疟疾感染程度与血型抗原有关, A、B 和 AB 型血的人比 O 型血的人更容易患严重疟疾。人类的 ABO(H) 血型系统就是由于人红细胞表面 H 抗原的糖基化方式不同而形成的^[29]。本研究结果显示唾液酸化单一指标 S1、S2 和 GPS 在疟疾患者体内的表达水平均低于健康对照人群, 且唾液酸化综合评价指标 Sialylation 在疟疾患者体内同样处于低水平。尽管两组间比较分析仅有糖链末端含有 2 个唾液酸的单一指标 S2 差异具有统计学意义, 但也提示机体唾液酸化水平的降低可能参与疟疾疾病的发生。封晓晓等^[30] 报道肝棘球蚴病患者血清 IgG 唾液酸化修饰水平显著低于健康对照组, 且可作为泡型肝棘球蚴病与肝癌的鉴别诊断指标。IgG 唾液酸化修饰的增加, 可阻碍抗体与补体 C1q 的结合, 导致抗体的补体依赖细胞毒性 (complement dependent cytotoxicity, CDC) 效力减弱, 从而使抗体获得抗炎作用; 反之, 则产生促炎作用^[31]。

综上所述, 疟疾患者 IgG 半乳糖基化水平和唾液酸化水平的降低可能参与疾病的发展进程, 但未发现核心岩藻糖基化和乙酰葡萄糖胺糖基化在疟疾患者体内的异常表达。本研究初步揭示了疟疾患者血浆 IgG N-糖基化水平与健康人群之间的差异性, 可为疟疾发病免疫机制调节机制研究提供初步理论基础。

【参考文献】

[1] Ashley EA, Pyae Phyo A, Woodrow CJ. Malaria[J]. Lancet, 2018, 391(10130):1608-1621.
[2] 谢淑红, 温珠妹, 郑英城, 等. 疟疾患者的临床特点及血液学指标

- 变化情况分析[J]. 中国医药科学,2021,11(20):147-149,153.
- [3] 张杭叶,李玉红,程洋. 疟疾性贫血发病机制相关研究进展[J]. 中国病原生物学杂志,2022,17(4):488-493,496.
- [4] 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.
- [5] 康良钰,景文展,汪亚萍,等. “一带一路”沿线国家疟疾流行现状及变化趋势研究[J]. 中华流行病学杂志,2022,43(7):1073-1078.
- [6] Wicht KJ, Mok S, Fidock DA. Molecular mechanisms of drug resistance in *Plasmodium falciparum* malaria[J]. Annu Rev Microbiol, 2020, 74:431-454.
- [7] Lei ZN, Wu ZX, Dong S, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of malaria and repurposing in treating COVID-19[J]. Pharmacol Ther, 2020, 216:107672.
- [8] Wu S, Nie Q, Tan S, et al. The immunity modulation of transforming growth factor- β in malaria and other pathological process [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 122:110658.
- [9] Santano R, Rubio R, Grau-Pujol B, et al. *Plasmodium falciparum* and helminth coinfections increase IgE and parasite-specific IgG responses[J]. Microbiol Spectr, 2021, 9(3):e0110921.
- [10] Okek EJ, Ocan M, Obondo SJ, et al. Effects of anti-malarial prophylaxes on maternal transfer of Immunoglobulin-G (IgG) and association to immunity against *Plasmodium falciparum* infections among children in a Ugandan birth cohort[J]. PLoS One, 2023, 18(2):e0277789.
- [11] Gu Y, Duan B, Sha J, et al. Serum IgG N-glycans enable early detection and early relapse prediction of colorectal cancer[J]. Int J Cancer, 2023, 152(3):536-547.
- [12] de Taeye SW, Bentlage A, Mebius MM, et al. Fc γ R Binding and ADCC Activity of Human IgG Allotypes[J]. Front Immunol, 2020, 11:740.
- [13] Van Coillie J, Schulz MA, Bentlage A, et al. Role of N-Glycosylation in Fc γ RIIIa interaction with IgG [J]. Front Immunol, 2022, 13:987151.
- [14] Wu Z, Pan H, Liu D, et al. Variation of IgG N-linked glycosylation profile in diabetic retinopathy[J]. J Diabetes, 2021, 13(8):672-680.
- [15] Clarke J. Glycosylation influences IgG effects in LN[J]. Nat Rev Rheumatol, 2021, 17(6):310.
- [16] Du N, Song L, Li Y, et al. Phytoestrogens protect joints in collagen induced arthritis by increasing IgG glycosylation and reducing osteoclast activation [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 83:106387.
- [17] Shahbodaghi SD, Rathjen NA. Malaria: Prevention, diagnosis, and treatment[J]. Am Fam Physician, 2022, 106(3):270-278.
- [18] Li Y, Shi F, Wang G, et al. Expression profile of immunoglobulin G glycosylation in children with epilepsy in han nationality[J]. Front Mol Neurosci, 2022, 15:843897.
- [19] Wang B, Liu D, Song M, et al. Immunoglobulin G N-glycan, inflammation and type 2 diabetes in East Asian and European populations; a Mendelian randomization study[J]. Mol Med, 2022, 28(1):114.
- [20] Su XZ, Zhang C, Joy DA. Host-malaria parasite interactions and impacts on mutual evolution [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10:587933.
- [21] Cao J, Jiang LB, Miller LH. Decoding infection and transmission: Deciphering the mystery of infectious diseases from data-based research[J]. Decod Infect Transm, 2023, 1:100001.
- [22] Goerdeler F, Seeberger PH, Moscovitz O. Unveiling the sugary secrets of *Plasmodium* parasites[J]. Front Microbiol, 2021, 12:712538.
- [23] Banerjee P, Silva DV, Lipowsky R, et al. The importance of side branches of glycosylphosphatidylinositol anchors; a molecular dynamics perspective[J]. Glycobiology, 2022, 32(11):933-948.
- [24] Buhre JS, Becker M, Ehlers M. IgG subclass and Fc glycosylation shifts are linked to the transition from pre- to inflammatory autoimmune conditions[J]. Front Immunol, 2022, 13:1006939.
- [25] Wu Z, Pan H, Liu D, et al. Association of IgG glycosylation and esophageal precancerosis beyond inflammation[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2021, 14(3):347-354.
- [26] Krištic J, Lauc G, Pezer M. Immunoglobulin G glycans - biomarkers and molecular effectors of aging[J]. Clin Chim Acta, 2022, 535:30-45.
- [27] Oosterhoff JJ, Larsen MD, van der Schoot CE, et al. Afucosylated IgG responses in humans - structural clues to the regulation of humoral immunity [J]. Trends Immunol, 2022, 43(10):800-814.
- [28] Fry AE, Griffiths MJ, Auburn S, et al. Common variation in the ABO glycosyltransferase is associated with susceptibility to severe *Plasmodium falciparum* malaria[J]. Hum Mol Genet, 2008, 17(4):567-576.
- [29] Everest-Dass AV, Kolarich D, Pascovici D, et al. Blood group antigen expression is involved in *C. albicans* interaction with buccal epithelial cells[J]. Glycoconj J, 2017, 34(1):31-50.
- [30] 封晓晓, 白马央金, 张颀, 等. 血清 IgG 唾液酸化修饰在肝棘球蚴病诊断中的应用研究[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2023, 41(4):1-6.
- [31] Li D, Lou Y, Zhang Y, et al. Sialylated immunoglobulin G: a promising diagnostic and therapeutic strategy for autoimmune diseases[J]. Theranostics, 2021, 11(11):5430-5446.