

DOI:10.13350/j.cjpb.250428

• 综述 •

寄生虫感染中参与宿主巨噬细胞极化的信号通路研究进展*

熊海婷, 周必英**

(遵义医科大学基础医学院寄生虫学教研室, 贵州遵义 563000)

【摘要】 巨噬细胞是重要的固有免疫细胞和抗原提呈细胞,在机体感染与免疫中发挥着重要的作用。巨噬细胞具有可塑性和异质性,微环境的改变可使巨噬细胞发生极化,主要分为经典活化型(M1型)和替代活化型(M2型)巨噬细胞, M1型巨噬细胞可促进机体炎症反应,在炎症早期发挥抗感染作用;M2型巨噬细胞可抑制炎症反应,在炎症后期与组织修复相关。本文就寄生虫感染中调控宿主巨噬细胞极化相关信号通路的研究进展进行综述。

【关键词】 寄生虫;巨噬细胞极化;信号通路;综述

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2025)04-0544-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2025 Apr.;20(04):544-548, back cover.]

Research progress on signaling pathways involved in host macrophage polarization during parasitic infections

XIONG Haiting, ZHOU Biying (*Department of Parasitology, School of Basic Medicine, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou 563000, China*)***

【Abstract】 Macrophages are important innate immune cells and antigen-presenting cells, playing a crucial role in infection and immunity in the body. Macrophages exhibit plasticity and heterogeneity, and alterations in the microenvironment can induce polarization. They are primarily categorized into classically activated (M1) and alternatively activated (M2) macrophages. M1 macrophages facilitate the body's inflammatory response and serve an anti-infective role in the early stages of inflammation, while M2 macrophages suppress inflammatory reactions and are linked to tissue repair in the later stages of inflammation. This article provides a review of the progress in research on the signal pathways related to the regulation of host macrophage polarization in parasitic infections.

【Keywords】 parasite; macrophage polarization; signaling pathway; review

*** 巨噬细胞作为固有免疫的重要组成,是抗击外来各种病原体的第一道防线,在寄生虫感染过程中可呈递抗原,启动宿主适应性免疫应答^[1]。在不同微环境刺激下,巨噬细胞因具有可塑性和异质性,可发生表型和功能上变化,即为巨噬细胞极化。该细胞由经典活化型(classical activated macrophage, M1型)和替代活化型(alternative activated macrophage, M2型)两个亚群组成,按细胞表面标志物、细胞因子及介质和细胞生物活性来区分^[2]。M1型巨噬细胞是在如 Th1 细胞因子 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)和脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)介导形成,分泌肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素 6(interleukin, IL-6)、IL-12 和 IL-1 β 等促炎细胞因子,高表达诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、MHCII(主要组织相容性复合体 II 类)、CD80 和 CD86 等,具有抗感染和抗肿瘤免疫活性。M2型巨噬细胞是在如 Th2 细胞因子 IL-4 和 IL-13 诱导产生,分泌 IL-10 和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等抗炎细胞因子,高表达精氨酸酶-1(arginase-1, Arg-1)、甘露糖受体(CD206)、CD163、几丁质酶-3 样蛋白 3(Ym1)和炎症区域分子 1(Fizz1)等,在促进组织修复、血管生成和肿瘤发生等方面发挥重要作用^[3-4]。此外,在大多寄生虫侵入宿主后,巨噬细胞首先以 M1 型为主,发挥抗寄生虫感染作用。过度的炎症反应会加重寄生虫感染,对机体造成严重损伤,巨噬细胞向 M2 型极化,发挥抗

炎作用,导致寄生虫逃避宿主免疫攻击而持续感染^[5]。

巨噬细胞能通过不同信号途径进行极化^[5-6],迄今为止较为成熟的主要有 Toll 样受体(toll-like receptor, TLR)2 和 TLR4 通路、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路、酪氨酸激酶/信号转导及转录激活因子(janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)通路、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)通路及 Notch 通路 6 种信号通路,本文就寄生虫感染宿主后参与巨噬细胞极化相关信号通路的研究进展进行综述。

1 TLR2 和 TLR4 信号通路

TLR 是固有免疫中一种重要的模式识别受体(PRR),主要通过调节树突状细胞和巨噬细胞活化和成熟以及相关细胞因子分泌,将固有免疫应答和适应性免疫应答联系起来^[6-7]。目前为止,TLR2 和 TLR4 因能特异识别入侵病原体分子模式而

* **【基金项目】** 国家自然科学基金项目(No. 82460402, No. 81960378)

** **【通信作者】** 周必英, E-mail: zbyzl01@126.com

【作者简介】 熊海婷(1999-),女,湖南永州人,在读硕士研究生,主要研究方向:寄生虫感染与免疫。
E-mail: xht15575261045@163.com

备受关注,这些 PRRs 充当先天传感器,能通过激活巨噬细胞内信号转导途径触发固有免疫^[8-9]。

1.1 日本血吸虫 寄生虫胱抑素(一种天然半胱氨酸蛋白酶抑制剂)是寄生虫分泌的免疫调节因子,Yang 等^[10]将重组日本血吸虫胱抑素注入小鼠腹腔内,与对照组相比肾脏组织中巨噬细胞 CD206 的表达升高,CD86 的表达显著降低,且显著减少动脉粥样硬化和肾损伤的发展;接着在腹膜巨噬细胞(peritoneal macrophages, PMs)上清液中发现 IL-10、TGF- β 和 Arg-1 的表达水平增高,TNF- α 、IL-6 和 iNOS 的表达水平显著降低;随后发现 TLR2 蛋白表达量减少,提示重组日本血吸虫胱抑素可能通过抑制 TLR2 信号通路抑制巨噬细胞 M1 型极化,减少炎症反应。Gong 等^[11]用日本血吸虫尾蚴感染 TLR2 小鼠和野生型(WT)小鼠建立模型,结果导致小鼠肝肉芽肿和纤维化;接着感染基因缺陷型(TLR2^{-/-})小鼠,发现与 WT 小鼠相比,肝脏中巨噬细胞高表达 TNF- α 、IL-12 和 iNOS mRNA 水平,低表达 IL-10 和 Arg-1 mRNA 水平。表明在日本血吸虫感染中可能通过 TLR2 信号通路诱导巨噬细胞 M2 型极化。

1.2 华支睾吸虫 Yan 等^[12]将华支睾吸虫重组蛋白 CsHscB 刺激 TLR2^{-/-}和 TLR2^{+/+}小鼠骨髓来源的巨噬细胞(bone marrow-derived macrophages, BMDMs),发现 TLR2^{+/+}小鼠细胞中 IL-10 水平显著升高,TLR2^{-/-}小鼠细胞中 IL-10 几乎被消除;接着将华支睾吸虫重组蛋白 CsHscB 注入 TLR2^{-/-}和 TLR2^{+/+}小鼠小鼠体内,检测其肝脏 IL-10 水平,结果证实 CsHscB 在体内 TLR2 依赖性方式诱导 IL-10 生成。表明在华支睾吸虫感染中可能通过 TLR2 信号通路促进巨噬细胞 M2 型极化。

1.3 犬新孢子虫 犬新孢子虫分泌的细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)可将抗原转移至 WT 小鼠 BMDMs;接着将 WT 小鼠 BMDMs 与犬新孢子虫 EVs 一起孵育,发现上清液中 IL-12p40、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IFN- γ 和 IL-10 显著升高,同时 TLR2mRNA 水平亦显著高于对照组;随后将 TLR2^{-/-}WT 小鼠 BMDMs 与犬新孢子虫 EVs 一起孵育,与 WT 小鼠 BMDMs 相比,其上清液 IL-12p40、TNF- α 和 IFN- γ 分泌极度减少,IL-10 分泌增多。表明在犬新孢子虫感染中可能通过 TLR2 信号通路促进巨噬细胞 M1 型极化^[13]。

1.4 肝片吸虫 Aguayo 等^[14]用肝片吸虫谷胱甘肽转移酶(glutathione S-transferase, GST)、LPS 共同刺激小鼠 BMDMs,发现 IFN- γ 、IL-6、IL-12 p70 和 IL-1 β 等促炎细胞因子水平显著低于对照组;接着用 GST 和或 LPS 刺激人单核细胞系 THP1-Blue CD14 细胞,结果证明肝片吸虫 GST 可阻断 LPS 诱导的 TLR4 信号转导。表明在肝片吸虫感染中可能通过 TLR4 信号通路的阻断抑制巨噬细胞 M1 型极化,保护机体免受内毒素血症的影响。

1.5 卡氏棘阿米巴 体内体外实验研究发现卡氏棘阿米巴可刺激巨噬细胞释放细胞因子^[15]。Cano 等^[16]将卡氏棘阿米巴滋养体与小鼠 BMDMs 共培养,与对照组相比,发现巨噬细胞以滋养体感染时间和密度依赖式分泌 IL-6 和 IL-12;进一步用 TLR2^{-/-}、TLR4^{-/-}和 TLR2/4^{-/-}小鼠、WT 小鼠巨噬细胞分别与卡氏棘阿米巴滋养体结合,发现与 WT 小鼠相比,TLR2^{-/-}小鼠巨噬细胞分泌 IL-6 和 IL-12 水平并未降低,而 TLR4^{-/-}和

TLR2/4^{-/-}小鼠巨噬细胞分泌 IL-12 减少,且没有 IL-6 产生,提示 TLR4^{-/-}导致 M1 型巨噬细胞生成受阻。表明在卡氏棘阿米巴感染中可能通过 TLR4 信号通路促进巨噬细胞 M1 型极化。

1.6 杜氏利什曼原虫 Mazumder 等^[17]用 LPS 刺激杜氏利什曼原虫前鞭毛体感染的 THP-1 巨噬细胞,与对照组相比,IL-1 β 和 TNF- α 的表达水平下调,IL-10 和 TGF- β 的表达水平上调,提示促进巨噬细胞向 M2 型极化;此外,在小鼠外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)来源的巨噬细胞中孵育 TLR4 信号抑制剂;接着暴露于杜氏利什曼原虫前鞭毛体中,检测发现巨噬细胞中杜氏利什曼原虫感染数量显著减少,TLR4 的丰度上调;随后在 THP-1 巨噬细胞和人 PBMC 衍生的巨噬细胞沉默或过表达 TLR4,结果提示杜氏利什曼原虫可通过激活 TLR4 信号通路加重巨噬细胞的感染。表明在杜氏利什曼原虫感染中可能通过 TLR4 信号通路促进巨噬细胞 M2 型极化。

2 MAPK 信号通路

MAPK 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,与细胞增殖、迁移、分化以及凋亡等多种生物学过程有关,在哺乳动物中主要包括细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated protein kinase, ERK) 1/2、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK) 1/2 和 p38 MAPK 3 个亚家族,通过高度保守的三级酶促级联反应激活,调节特定基因的转录与表达^[18-19]。

2.1 贾第鞭毛虫 贾第鞭毛虫滋养体或 EVs 刺激小鼠 PMs,与对照组相比,发现 p38 和 ERK 磷酸化水平升高,细胞上清液中 IL-6、TNF- α 和 IL-12 p40 分泌增加;接着在感染之前 p38 和 ERK 抑制剂预处理 PMs,结果显示细胞上清液中 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 下调,提示激活 p38 和 ERK 磷酸化可能促进巨噬细胞 M1 型极化^[20-21]。Sun 等^[22]构建 pcDNA3.1-贾第鞭毛虫 VSPAS7 表达载体,并转染至小鼠 PMs 中,发现 IL-6、IL-12 p40、TNF- α 和 P-ERK 磷酸化水平低于对照组,提示 ERK/MAPK 信号通路可能与巨噬细胞 M1 型极化相关。表明在贾第鞭毛虫感染中可能通过 ERK 和 p38 MAPK 信号通路参与巨噬细胞 M1 型极化。

2.2 华支睾吸虫 Kim 等^[23]用华支睾吸虫囊蚴感染 BALB/c 小鼠,与对照组相比,可导致小鼠肝脏炎症、肝纤维化和肝硬化等病理状况;同时发现肝脏巨噬细胞数量增多,其中在感染早期(7 周前)主要是 M1 型巨噬细胞,晚期(7 周后)主要是 M2 型巨噬细胞;接着清除华支睾吸虫感染后,发现肝脏巨噬细胞数量显著减少;随后将华支睾吸虫排泄/分泌产物(excretory/secretory products, ESPs)刺激肝脏巨噬细胞,IL-6 和 TNF- α 水平显著高于对照组。重组华支睾吸虫 MF6p/宿主防御分子(HDM)刺激小鼠 RAW264.7 细胞,IL-6 和 TNF- α 蛋白表达量显著升高;进一步在刺激之前用 MAPKs 抑制剂预处理细胞,IL-6 和 TNF- α 蛋白表达量降低。表明在华支睾吸虫感染中可能通过 MAPK 信号通路促进巨噬细胞 M1 型极化^[24]。

2.3 刚地弓形虫 Leroux 等^[25]用刚地弓形虫速殖子感染小鼠和人的巨噬细胞,与对照组相比,发现 p38 MAPK 被显著磷酸化,MAPK 相互作用激酶 1 和 2(MNK1/2)的磷酸化水平降低,血清中 IFN- γ 含量增加,提示 p38MAPK 可能与巨噬细胞 M1 型极化相关;刚地弓形虫速殖子感染小鼠 BMDMs 后发现,

IL-12 分泌增多, p38、JNK、ERK1/2 磷酸化水平升高;接着再加入 p38 和 JNK 抑制剂处理 BMDMs, 发现巨噬细胞分泌 IL-12 减少, 表明在刚地弓形虫感染中可能通过 p38 MAPK 和 JNK 信号通路触发巨噬细胞 M1 型极化^[26]。

2.4 约氏疟原虫 Feng 等^[27]用约氏疟原虫表面相关抗原 (surface-related antigen, SRA) 刺激 RAW264.7 细胞, 与对照组对比, 发现其 SRA 可与巨噬细胞膜上的 CD68 结合, 且 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 显著增多;接着发现 ERK 和 p38 蛋白磷酸化水平显著升高。表明在约氏疟原虫感染中可能通过 ERK 和 p38 MAPK 信号通路促进巨噬细胞 M1 型极化, 加重约氏疟原虫感染。

2.5 多房棘球绦虫 Chong 等^[28]将多房棘球绦虫可溶性抗原作用于 RAW264.7 细胞, 发现细胞上清液中 IL-10 和 Arg-1 显著升高, IL-12 和 NOS-2 显著降低;同时 p-ERK1/2、p-P38 和 p-JNK 的蛋白水平上调, 在感染多房棘球绦虫的患者病灶中发现 M2 型巨噬细胞亦显著增加^[29]。表明在多房棘球绦虫感染中可能通过 MAPK 信号通路促进巨噬细胞 M2 型极化。

2.6 旋毛虫 Wang 等^[30]建立葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎小鼠模型, 一组小鼠腹腔注入旋毛虫 ESPs, 与对照组相比, 发现小鼠结肠炎的病理严重程度显著降低, 其 PMs 中 CD206 和 Arg-1 的表达上调, TNF- α 和 iNOS 的表达下调, 提示旋毛虫可诱导巨噬细胞 M2 型极化, 从而减轻小鼠结肠炎的严重程度。Gao 等^[31]在小鼠患结肠炎之前注入旋毛虫肌肉幼虫 EVs, 检测发现能诱导 CD206 巨噬细胞生成, 并降低 ERK1/2 磷酸化水平。表明在旋毛虫感染中可能通过抑制 ERK 信号通路抑制巨噬细胞 M1 型极化。

2.7 杜氏利什曼原虫 Yin 等^[32]构建杜氏利什曼原虫肽基-脯氨酰顺式/反式异构酶亲环蛋白 A 过表达质粒, 并转染至 RAW264.7 细胞中, 发现与对照组对比, 巨噬细胞 CD80 和 CD86 下调, 提示 M1 型巨噬细胞比例减少;接着发现 P38 和 JNK1/2 磷酸化水平显著降低。表明在杜氏利什曼原虫感染中可能通过抑制 JNK 和 P38MAPK 信号通路抑制巨噬细胞 M1 型极化。

2.8 猬迭宫绦虫 猬迭宫绦虫裂头蚴 ESPs 和 EVs 作用于 RAW264.7 细胞, 后经 LPS 刺激, 发现巨噬细胞中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6mRNA 水平显著低于对照组;同时 ERK1/2 和 p38 磷酸化水平亦降低^[33-34]。表明在猬迭宫绦虫感染中可能通过抑制 ERK 和 p38 MAPK 信号通路抑制巨噬细胞 M1 型极化。

3 JAK/STAT 信号通路

JAK/STAT 信号通路是一种由细胞因子刺激激活的信号转导通路, 对启动固有免疫以及协调适应性免疫机制至关重要, 并参与细胞增殖、分化、凋亡和免疫调节等生物学过程^[35]。细胞因子首先结合相应受体诱导其二聚化, 从而 JAK 激酶偶联并磷酸化受体;其次, 受体催化结构域上的酪氨酸残基被磷酸化形成对接位点, 募集具有 Src homology 2(SH2) 结构域的 STAT 蛋白并使其磷酸化形成二聚体;二聚体易位到细胞核结合特定的 DNA 位点调节基因转录^[36]。既往研究发现, 激活的 JAK1/2 和 STAT1 可增强 IFN- γ 的分泌, 抑制巨噬细胞 M1 型极化^[37]。

3.1 科氏中殖孔绦虫 敲除 STAT6 会导致疾病严重程度增

加, 并进一步用科氏中殖孔绦虫四盘蚴感染 STAT6^{-/-} 小鼠和 WT 小鼠建立模型, 与 WT 小鼠相比, STAT6^{-/-} 小鼠大脑巨噬细胞中 YM1、Fizz1 和 Arg-1 表达下调^[38]。表明在科氏中殖孔绦虫感染中可能通过 STAT6 信号转导促进巨噬细胞 M2 型极化。

3.2 刚地弓形虫 I 型 (RH) 刚地弓形虫菌株作用于 RAW264.7 细胞、J774 细胞和 DC2.4 细胞来源的巨噬细胞, 与对照组相比, 发现 Arg-1 和 CD206 的表达上调;接着将敲除 rhoptry 激酶 (ROP)16 (一种刚地弓形虫的毒力因子) 的 I 型菌株速殖子感染 BALB/c 小鼠, 与未对照组相比, 发现腹膜渗出液的巨噬细胞未表达 M2 标志物, 且无法磷酸化 STAT6^[39]。表明在刚地弓形虫感染中可能通过 STAT6 信号转导促进巨噬细胞 M2 型极化。

3.3 多形螺旋线虫 Filbey 等^[40]将多形螺旋线虫第 3 期幼虫感染 STAT3 缺陷的 BALB/c 小鼠, 发现其腹膜灌洗液 Arg-1 的表达显著低于对照组, 提示 STAT3 缺陷可能与巨噬细胞向 M2 极化相关。表明在多形螺旋线虫感染中可能通过 STAT3 信号转导促进巨噬细胞 M2 型极化。

3.4 伪旋毛虫 Xu 等^[41]将重组伪旋毛虫丝氨酸蛋白酶抑制剂刺激 J774A.1 细胞, 与对照组相比, CD206 巨噬细胞显著增加, IL-10、TGF- β 和 Arg-1 表达显著上调, 并发现 JAK2 和 STAT3 的磷酸化随着重组伪旋毛虫丝氨酸蛋白酶抑制剂剂量的增加而增加。表明在伪旋毛虫感染中可能通过 JAK2/STAT3 信号通路诱导巨噬细胞 M2 型极化。

4 PI3K/AKT 信号通路

PI3K/AKT 通路是细胞对细胞外刺激反应的主要信号转导链, 能在细胞生长、代谢、增殖和存活中发挥调控的作用, PI3K/AKT 通路的激活可以调节其下游, 比如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR), 可共同调节巨噬细胞 M1、M2 型极化^[42-43]。

4.1 多房棘球绦虫 Zhang 等^[44]将多房棘球绦虫原头节与小鼠 RAW264.7 细胞共培养, 结果与对照组相比, 巨噬细胞中 CD206 和 Arg-1 的表达上调;接着发现 PI3K、AKT 和 mTOR 蛋白水平随着共培养时间的延长而升高, 表明在多房棘球绦虫感染中可能通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路促进巨噬细胞 M2 型极化, 抑制巨噬细胞吞噬功能。

4.2 细粒棘球绦虫 Wang 等^[45]用重组细粒棘球绦虫 TPx 蛋白 (thioredoxin peroxidase, TPx) 作用于小鼠 PMs, 与对照组相比, 发现 Ym1、Fizz1、Arg-1 和 IL-10 显著升高, 同时 PI3K、AKT 和 mTOR 磷酸化水平升高, 进一步用 AKT 和 mTOR 抑制剂验证, 结果表明在细粒棘球绦虫感染中可能通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路促进巨噬细胞 M2 型极化。

4.3 杜氏利什曼原虫 Gupta 等^[46]将杜氏利什曼原虫前鞭毛体感染的 RAW264.7 细胞与 AKT 抑制剂或显性阴性构建体表达质粒瞬时转染至 BMDMs 中, 与对照组相比, 发现 IL-10 显著减少, IL-12 显著增加, 且寄生虫存活率显著降低, 表明在杜氏利什曼原虫感染中可能通过 AKT 信号转导促进巨噬细胞 M2 型极化。

4.4 结膜吸吮线虫 重组结膜吸吮线虫巨噬细胞迁移抑制因子刺激人 THP-1 细胞来源的巨噬细胞, 发现在作用时间早期 (24 h 前) 以 M1 型巨噬细胞为主, 在后期 (24 h 后) 以 M2 型巨

噬细胞为主;进一步通过转录组学差异分析筛选相关信号通路,并验证发现在后期 PI3K 和 AKT 磷酸化水平显著升高;接着在后期加入 PI3K 抑制剂,结果 Arg-1 表达量显著下调, TNF- α 表达量显著上调。表明在结膜吸吮线虫感染后期中可能通过 PI3K/AKT 信号通路促进巨噬细胞 M2 型极化^[47]。

4.5 广州管圆线虫 Wan 等^[48]将广州管圆线虫第四期幼虫无外泌体的 ESPs 作用于小鼠 BMDMs,与对照组相比发现 Arg-1、IL-13 和 M2 型巨噬细胞相关基因上调;随后基于代谢差异组学数据,筛选并确定 PI3K/AKT 信号通路高度富集。表明在广州管圆线虫感染中可能通过 PI3K/AKT 信号通路促进巨噬细胞 M2 型极化。

4.6 犬新孢子虫 Li 等^[49]制备重组犬新孢子虫 14-3-3 蛋白,刺激 WT 小鼠 PMs 后发现 AKT 磷酸化显著升高;接着将 siRNA-AKT 成功转染至小鼠 PMs 中,并进一步用重组犬新孢子虫 14-3-3 蛋白刺激,发现 IL-6、IL-12p70 和 TNF- α 水平显著低于对照组。表明在犬新孢子虫感染中可能通过激活 AKT 信号转导诱导巨噬细胞 M1 型极化。

5 Notch 信号通路

Notch 是一种高度保守的细胞间信号通路,参与跨物种的各种生物过程,在人类和小鼠中 Notch 配体有 Delta-like ligand (DLL) 1/3/4 与 Jagged/2 两类^[50]。研究表明, Jagged/Notch 相互作用诱导巨噬细胞 M2 型极化^[51]。

5.1 日本血吸虫 Zheng 等^[52]用日本血吸虫尾蚴感染 BALB/c 小鼠,检测发现 F4/80⁺ 巨噬细胞显著增加,且显示出 M2 极化表型;接着将日本血吸虫可溶性虫卵抗原(soluble egg antigen, SEA)作用于 RAW264.7 细胞,与对照组相比,发现巨噬细胞中 NOS-2 表达减弱, Arg-1 表达增强, IL-10 水平升高;同时 Notch1 和 Jagged1 表达量亦增加;随后再加入 Notch 信号通路抑制剂,结果证实 Jagged1/Notch1 信号传导的抑制可阻断 SEA 诱导巨噬细胞 M2 型极化,进而减轻小鼠血吸虫病肝肉芽肿和纤维化。表明在日本血吸虫感染中可能通过 Jagged1/Notch1 信号通路诱导巨噬细胞 M2 型极化。

5.2 杜氏利什曼原虫 Chandrakar 等^[53]在感染杜氏利什曼原虫前鞭毛体的小鼠 BMDMs 中发现 Jagged1 的表达水平升高;接着在感染的小鼠脾细胞内进行 Jagged1 沉默,与对照组相比,发现巨噬细胞中杜氏利什曼原虫无鞭毛体的增殖显著减弱, IL-10 和 IL-4 减少。表明 Jagged1/Notch1 信号通路的激活可能促进巨噬细胞 M2 型极化,进而加重小鼠中杜氏利什曼原虫的感染。

5.3 多房棘球绦虫 Li 等^[54]检测感染多房棘球绦虫泡球蚴患者肝脏发现其病变周围高水平的炎症细胞浸润和肝纤维化,且 Notch 上调;接着在小鼠感染多房棘球绦虫泡球蚴模型加入 Notch 抑制剂 DAPT,与对照组相比,发现小鼠肝脏中 M2 型巨噬细胞增多, M1 型巨噬细胞减少;用泡球蚴原头节抗原刺激 RAW264.7 细胞,发现 IL-12、IL-10 和 DLL3/Notch3 均上调;再随后加入 DAPT 进行验证,结果表明在多房棘球绦虫感染中可能通过 DLL3/Notch3 信号通路促进巨噬细胞 M1 型极化。

6 小结

在寄生虫感染后,宿主巨噬细胞不同的信号通路可被不同的分子激活,从而调节巨噬细胞增殖与分化,比如日本血吸虫和华支睾吸虫、犬新孢子虫可能通过 TLR2 信号通路分别促进

巨噬细胞 M2、M1 型极化;肝片吸虫可能通过抑制 TLR4 信号通路抑制巨噬细胞 M1 型极化;卡氏棘阿米巴、杜氏利什曼原虫可能通过 TLR4 信号通路分别促进巨噬细胞 M1、M2 型极化。贾第鞭毛虫、华支睾吸虫、刚地弓形虫和约氏疟原虫、多房棘球绦虫可能通过 MAPK 信号通路分别促进巨噬细胞 M1、M2 型极化;旋毛虫、杜氏利什曼原虫和狨迭宫绦虫可能通过抑制 MAPK 信号通路抑制巨噬细胞 M1 型极化。科氏中殖孔绦虫、刚地弓形虫、多形螺旋线虫和伪旋毛虫可能通过 JAK/STAT 信号通路促进巨噬细胞 M2 型极化。多房棘球绦虫、细粒棘球绦虫、杜氏利什曼原虫、结膜吸吮线虫、和广州管圆线虫、犬新孢子虫可能通过 PI3K/AKT 信号通路分别促进巨噬细胞 M2、M1 型极化。日本血吸虫和杜氏利什曼原虫、多房棘球绦虫可能通过 Notch 信号通路分别促进巨噬细胞 M2、M1 型极化。综上,信号通路在抗寄生虫感染和免疫逃避等方面起重要作用,为阐明寄生虫致病机制和免疫治疗奠定了基础。

【参考文献】

- [1] Essandoh K, Li Y, Huo J, et al. MiRNA-mediated macrophage polarization and its potential role in the regulation of inflammatory response[J]. Shock, 2016, 46(2):122-131.
- [2] 凌薇. 弓形虫外泌体对巨噬细胞调节作用及其机制研究[D]. 镇江:江苏大学, 2020.
- [3] Jimenez-Garcia L, Higuera MA, Herranz S, et al. A hispanolone-derived diterpenoid inhibits M2-Macrophage polarization in vitro via JAK/STAT and attenuates chitin induced inflammation in vivo[J]. Biochem Pharmacol, 2018, 154:373-383.
- [4] Luque-Campos N, Bustamante-Barrientos FA, Pradenas C, et al. The macrophage response is driven by mesenchymal stem cell-mediated metabolic reprogramming[J]. Front Immunol, 2021, 12:624746.
- [5] 何威, 罗波, 周必英. 人体重要寄生虫重组 TPx 参与免疫调控、免疫诊断及免疫预防的研究进展[J]. 中华地方病学杂志, 2022, 41(10):856-860.
- [6] Kerneur C, Cano CE, Olive D. Major pathways involved in macrophage polarization in cancer[J]. Front Immunol, 2022, 13:1026954.
- [7] 穆倩倩, 周必英. 蠕虫感染调控宿主 1/2 类免疫应答的分子机制研究进展[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2023, 35(5):534-538.
- [8] Mukherjee S, Karmakar S, Babu SP. TLR2 and TLR4 mediated host immune responses in major infectious diseases; a review[J]. Braz J Infect Dis, 2016, 20(2):193-204.
- [9] Ghosh SK, Shukla D, Mahor H, et al. Leishmania surface molecule lipophosphoglycan-TLR2 interaction moderates TPL2-mediated TLR2 signalling for parasite survival[J]. Immunology, 2024, 171(1):117-130.
- [10] Yang H, Li H, Chen W, et al. Therapeutic effect of *Schistosoma japonicum* cystatin on atherosclerotic renal damage[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9:760980.
- [11] Gong W, Huang F, Sun L, et al. Toll-like receptor-2 regulates macrophage polarization induced by excretory-secretory antigens from *Schistosoma japonicum* eggs and promotes liver pathology in murine schistosomiasis[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2018, 12(12):e0007000.
- [12] Yan C, Fang F, Zhang YZ, et al. Recombinant CsHscB of

- carcinogenic liver fluke *Clonorchis sinensis* induces IL-10 production by binding with TLR2 [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2020,14(10):e0008643.
- [13] Li S, Gong P, Tai L, et al. Extracellular vesicles secreted by *Neospora caninum* are recognized by toll-like receptor 2 and modulate host cell innate immunity through the MAPK signaling pathway [J]. *Front Immunol*, 2018,9:1633.
- [14] Aguayo V, Valdes Fernandez BN, Rodriguez-Valentin M, et al. *Fasciola hepatica* GST downregulates NF- κ B pathway effectors and inflammatory cytokines while promoting survival in a mouse septic shock model [J]. *Sci Rep*, 2019,9(1):2275.
- [15] Mattana A, Sanna M, Cano A, et al. *Acanthamoeba castellanii* genotype T4 stimulates the production of interleukin-10 as well as proinflammatory cytokines in THP-1 cells, human peripheral blood mononuclear cells, and human monocyte-derived macrophages [J]. *Infect Immun*, 2016,84(10):2953-2962.
- [16] Cano A, Mattana A, Woods S, et al. *Acanthamoeba* activates macrophages predominantly through Toll-like receptor 4- and MyD88-dependent mechanisms to induce interleukin-12 (IL-12) and IL-6 [J]. *Infect Immun*, 2017,85(6):e01054-16.
- [17] Mazumder S, Sinha A, Ghosh S, et al. *Leishmania* LPG interacts with LRR5/LRR6 of macrophage TLR4 for parasite invasion and impairs the macrophage functions [J]. *Pathog Dis*, 2023, 81:ftad019.
- [18] Kciuk M, Gielecinska A, Budzinska A, et al. Metastasis and MAPK pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(7):3847.
- [19] Garcia-Hernandez L, Garcia-Ortega MB, Ruiz-Alcala G, et al. The p38 MAPK components and modulators as biomarkers and molecular targets in cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2021,23(1):370.
- [20] Zhao P, Cao L, Wang X, et al. *Giardiaduodenalis* extracellular vesicles regulate the proinflammatory immune response in mouse macrophages *in vitro* via the MAPK, AKT and NF- κ B pathways [J]. *Parasit Vectors*, 2021,14(1):358.
- [21] Pu X, Li X, Cao L, et al. *Giardia duodenalis* induces proinflammatory cytokine production in mouse macrophages via TLR9-Mediated p38 and ERK signaling pathways [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021,9:694675.
- [22] Sun M, Zhao Z, Li Y, et al. *Giardia* VSPAS7 protein attenuates *Giardiaintestinalis*-induced host macrophage pyroptosis [J]. *Parasit Vectors*, 2023,16(1):359.
- [23] Kim EM, Kwak YS, Yi MH, et al. *Clonorchis sinensis* antigens alter hepatic macrophage polarization *in vitro* and *in vivo* [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017,11(5):e0005614.
- [24] Kang JM, Yoo WG, Le HG, et al. *Clonorchis sinensis* MF6p/HDM (CsMF6p/HDM) induces pro-inflammatory immune response in RAW 264.7 macrophage cells via NF- κ B-dependent MAPK pathways [J]. *Parasit Vectors*, 2020,13(1):20.
- [25] Leroux LP, Chaparro V, Jaramillo M. Infection by the protozoan parasite *Toxoplasma gondii* inhibits host MNK1/2-eIF4E axis to promote its survival [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10:488.
- [26] Kim L, Del Rio L, Butcher BA, et al. p38 MAPK autophosphorylation drives macrophage IL-12 production during intracellular infection [J]. *J Immunol*, 2005,174(7):4178-4184.
- [27] Feng X, Yu JL, Sun YF, et al. *Plasmodium yoelii* surface-related antigen (PySRA) modulates the host pro-inflammatory responses via binding to CD68 on macrophage membrane [J]. *Infect Immun*, 2024,92(5):e0011324.
- [28] Chong S, Chen G, Dang Z, et al. *Echinococcus multilocularis* drives the polarization of macrophages by regulating the RhoA-MAPK signaling pathway and thus affects liver fibrosis [J]. *Bioengineered*, 2022,13(4):8747-8758.
- [29] Ma Y, Li J, Liu Y, et al. Identification and exploration of a new M2 macrophage marker MTLN in alveolar echinococcosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024,131:111808.
- [30] Wang Z, Hao C, Zhuang Q, et al. Excretory/secretory products from *Trichinella spiralis* adult worms attenuated DSS-induced colitis in mice by driving PD-1-mediated M2 macrophage polarization [J]. *Front Immunol*, 2020,11:563784.
- [31] Gao X, Yang Y, Liu X, et al. Extracellular vesicles derived from *Trichinella spiralis* prevent colitis by inhibiting M1 macrophage polarization [J]. *Acta Trop*, 2021,213:105761.
- [32] Yin S, Li J, Chen J, et al. LdCyPA attenuates MAPK pathway to assist *Leishmania donovani* immune escape in host cells [J]. *Acta Trop*, 2024,251:107114.
- [33] Dirgahayu P, Fukumoto S, Miura K, et al. Excretory/secretory products from plerocercoids of *Spirometra erinaceieuropaei* suppress the TNF-alpha gene expression by reducing phosphorylation of ERK1/2 and p38 MAPK in macrophages [J]. *Int J Parasitol*, 2002,32(9):1155-1162.
- [34] Kondo Y, Ito D, Taniguchi R, et al. Extracellular vesicles derived from *Spirometra erinaceieuropaei* plerocercoids inhibit activation of murine macrophage RAW264.7 cells [J]. *Parasitol Int*, 2023,95:102742.
- [35] Xin P, Xu X, Deng C, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020,80:106210.
- [36] Hu Q, Bian Q, Rong D, et al. JAK/STAT pathway: Extracellular signals, diseases, immunity, and therapeutic regimens [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023,11:1110765.
- [37] Matte C, Descoteaux A. *Leishmania donovani* amastigotes impair gamma interferon-induced STAT1alpha nuclear translocation by blocking the interaction between STAT1alpha and importin-alpha5 [J]. *Infect Immun*, 2010,78(9):3736-3743.
- [38] Mishra BB, Gundra UM, Teale JM. STAT6^{-/-} mice exhibit decreased cells with alternatively activated macrophage phenotypes and enhanced disease severity in murine neurocysticercosis [J]. *J Neuroimmunol*, 2011,232(1-2):26-34.
- [39] Jensen KD, Wang Y, Wojno ED, et al. *Toxoplasma* polymorphic effectors determine macrophage polarization and intestinal inflammation [J]. *Cell Host Microbe*, 2011,9(6):472-483.
- [40] Filbey KJ, Varyani F, Marcus Y, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) is essential for type 2 effector cell immunity to an intestinal helminth parasite [J]. *Front Immunol*, 2019,10:2375.
- [41] Xu N, Liu X, Tang B, et al. Recombinant *Trichinella pseudospiralis* serine protease inhibitors alter macrophage polarization *in vitro* [J]. *Front Microbiol*, 2017,8:1834.

Ulster Med J, 2015, 84(3):173-178.

- [14] 潘晋,顾园,秦啸峰,等. 虚拟仿真技术在病原生物学实验教学中的应用及探索[J]. 医学教育管理, 2021, 7(4):389-397.
- [15] 李媛媛,吴洪娟,刘雨清. 医学虚拟仿真实验室的定位及应用前景[J]. 基础医学教育, 2015, 17(4):362-364.
- [16] 王晓楠,李京培,杨晨,等. 基于原创的病原生物学虚拟仿真实验教学平台研究[J]. 卫生职业教育, 2020, 38(12):116-118.
- [17] 章喜明,李锦新,朱晓琴,等. 基于虚实结合的基础医学虚拟仿真实验教学平台构建与应用[J]. 实验室研究与探索, 2019, 38(10):273-276.
- [18] 王艳凤,赵国星,刘畅,等. 虚拟仿真技术助力下的“医学微生物学”实验课程教学方案设计和实践[J]. 微生物学通报, 2021, 48(1):295-305.
- [19] 熊宏齐. 国家虚拟仿真实验教学项目的新时代教学特征[J]. 实验技术与管理, 2019, 36(9):1-4.
- [20] 刘家秀,许国莹,李靖,等. 医学检验虚拟仿真实训教学平台的构建与应用[J]. 中国医学教育技术, 2019, 33(1):83-86.
- [21] 余宗蓉. 虚拟仿真实验平台在病原生物与免疫学中的应用与探索[J]. 继续医学教育, 2023, 37(12):37-40.
- [22] 王艳凤,赵国星,刘畅,等. 虚拟仿真技术助力下的“医学微生物学”实验课程教学方案设计和实践[J]. 微生物学通报, 2021, 48(1):295-305.
- [23] 李震彪. 本科教学虚拟仿真实验之思考[J]. 实验技术与管理, 2019, 36(9):5-7.
- [24] 张军峰,董伟,汤琳,等. 以实践应用为导向的医学免疫学教学心得体会[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(9):1131-1134.
- [25] 张磊,张晨,袁亚琳. 基础医学虚拟仿真实验教学现状及未来发展探索[J]. 才智, 2023, 8(1):80-82.

【收稿日期】 2024-11-22 【修回日期】 2025-01-30

(上接 548 页)

- [42] Tewari D, Patni P, Bishayee A, et al. Natural products targeting the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway in cancer: A novel therapeutic strategy[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 80:1-17.
- [43] Vergadi E, Ieronymaki E, Lyroni K, et al. Akt signaling pathway in macrophage activation and M1/M2 polarization [J]. J Immunol, 2017, 198(3):1006-1014.
- [44] Zhang T, Zhang Y, Yang Z, et al. *Echinococcus multilocularis* protoscoleces enhance glycolysis to promote M2 macrophages through PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Pathog Glob Health, 2023, 117(4):409-416.
- [45] Wang H, Zhang CS, Fang BB, et al. Thioredoxin peroxidase secreted by *Echinococcus granulosus (sensu stricto)* promotes the alternative activation of macrophages via PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Parasit Vectors, 2019, 12(1):542.
- [46] Gupta P, Srivastav S, Saha S, et al. *Leishmania donovani* inhibits macrophage apoptosis and pro-inflammatory response through AKT-mediated regulation of β -catenin and FOXO-1 [J]. Cell Death Differ, 2016, 23(11):1815-1826.
- [47] Cai J, Huang L, Tang H, et al. Macrophage migration inhibitory factor of *Thelazia callipaeda* induces M2-like macrophage polarization through TLR4-mediated activation of the PI3K-Akt pathway[J]. FASEB J, 2021, 35(9):e21866.
- [48] Wan S, Sun X, Tang W, et al. Exosome-depleted excretory-secretory products of the fourth-stage larval *Angiostrongylus cantonensis* promotes alternative activation of macrophages through metabolic reprogramming by the PI3K-Akt pathway[J]. Front Immunol, 2021, 12:685984.
- [49] Li S, Gong P, Zhang N, et al. 14-3-3 protein of *Neospora caninum* modulates host cell innate immunity through the activation of MAPK and NF- κ B pathways[J]. Front Microbiol, 2019, 10:37.
- [50] Zhou B, Lin W, Long Y, et al. Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1):95.
- [51] Tao S, Chen Q, Lin C, et al. Linc00514 promotes breast cancer metastasis and M2 polarization of tumor-associated macrophages via Jagged1-mediated notch signaling pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1):191.
- [52] Zheng S, Zhang P, Chen Y, et al. Inhibition of Notch signaling attenuates schistosomiasis hepatic fibrosis via blocking macrophage M2 polarization [J]. PLoS One, 2016, 11(11):e0166808.
- [53] Chandrakar P, Seth A, Rani A, et al. Jagged-Notch-mediated divergence of immune cell crosstalk maintains the anti-inflammatory response in visceral leishmaniasis[J]. J Cell Sci, 2021, 134(5):jcs252494.
- [54] Li B, Wang L, Qi X, et al. NOTCH signaling inhibition after DAPT treatment exacerbates alveolar echinococcosis hepatic fibrosis by blocking M1 and enhancing M2 polarization [J]. FASEB J, 2023, 37(5):e22901.

【收稿日期】 2024-11-01 【修回日期】 2025-01-27