

DOI:10.13350/j.cjpb.220306

• 论著 •

# 巨噬细胞调控肝脏脂代谢促进日本血吸虫性肝损伤作用机制研究\*

李静<sup>1</sup>, 张蓓蓓<sup>1</sup>, 颜超<sup>1</sup>, 吴忠道<sup>2</sup>, 郑葵阳<sup>1\*\*</sup>

(1. 徐州医科大学病原生物学与免疫学教研室, 江苏省免疫与代谢重点实验室, 江苏徐州 221004;

2. 中山大学中山医学院寄生虫学教研室, 中山大学热带病防治研究教育部重点实验室)

**【摘要】** **目的** 研究巨噬细胞通过调控肝脏脂代谢抑制日本血吸虫感染所致肝损伤的作用机制。 **方法** 18只清洁级BALB/c雄性小鼠随机分为健康对照组(Control组)、PBS处理感染组(Infected-PBS组)及巨噬细胞清除剂处理感染组(Infected-LipClod组),其中感染组小鼠每只经皮肤感染(15±1)条日本血吸虫尾蚴。在感染的第28d采用流式细胞术检测巨噬细胞清除效率;取小鼠肝脏切片,采用HE染色和Masson染色检测肝脏虫卵肉芽肿面积以及纤维化情况;采集小鼠血,分离血清,采用自动生化分析仪检测甘油三酯(Triglyceride, TG)和胆固醇(Cholesterol, CHOL)含量,采用qRT-PCR检测脂代谢相关基因转录水平。 **结果** 流式细胞检测 Infected-PBS组巨噬细胞含量为28.45%, Infected-LipClod组巨噬细胞含量为8.25%,差异有统计学意义( $t=4.681, P<0.01$ )。表明LipClod脂质体可有效清除肝脏巨噬细胞。与Infected-PBS组相比, Infected-LipClod组小鼠肝脏色泽红润、虫卵结节数量显著减少;HE与Masson染色显示, Infected-LipClod组小鼠肝脏肉芽肿数量及面积均显著减少,纤维化病变减轻( $t$ 值分别为5.661, 7.686, 2.708,  $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。与Control组相比, Infected-PBS组小鼠血清中TG和CHOL含量降低( $F$ 值分别为12.959和43.764, 均 $P<0.01$ ), 肝脏脂代谢合成基因表达下调( $F=55.463, P<0.01$ ), 分解代谢相关基因CPT1和CD36 mRNA表达上调, FABP mRNA下调( $F$ 值分别为13.460, 123.674, 11.282, 均 $P<0.001$ ), 而 Infected-LipClod组小鼠血清TG以及CHOL含量出现回升趋势( $F$ 值分别为12.959, 43.764, 均 $P<0.01$ ), 肝脏脂代谢合成基因FASN, ACC1和ACLY的mRNA表达升高( $F$ 值分别为22.765, 26.319, 55.463, 均 $P<0.01$ ), 分解代谢相关基因表达降低( $F=123.674, P<0.01$ )。 **结论** 巨噬细胞可通过调控肝脏脂代谢进而促进日本血吸虫感染所致的肝损伤过程。

**【关键词】** 巨噬细胞;脂代谢;日本血吸虫;肝损伤**【中图分类号】** R383.24**【文献标识码】** A**【文章编号】** 1673-5234(2022)03-0278-06

[Journal of Pathogen Biology. 2022 Mar;17(3):278-282.]

## Macrophages regulate liver lipid metabolism to promote liver injury caused by *Schistosoma japonicum* infection

LI Jing<sup>1</sup>, ZHANG Bei-bei<sup>1</sup>, YAN Chao<sup>1</sup>, WU Zhong-dao<sup>2</sup>, ZHENG Kui-yang<sup>1</sup> (1. Department of Pathogenic Biology and Immunology, Xuzhou Medical University; Jiangsu Key Laboratory of Immunology and Metabolism, Jiangsu 221004, China; 2. Department of Parasitology, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University; Key Laboratory of Tropical Diseases Prevention and Control, Ministry of Education, Sun Yat-sen University)\*\*\*

**【Abstract】** **Objective** To clarify the mechanism that macrophages inhibit liver injury caused by *Schistosoma japonicum* infection via regulating liver lipid metabolism. **Methods** Eighteen BALB/c male mice of clean-grade were randomly divided into Control group, Infected group treated with PBS (Infected-PBS group), Infected group treated with macrophage scavenger (Infected-LipClod group). Each mouse in the infected group was infected with (15±1) *S. japonicum* cercariae. On the 28th day of infection, the depleted efficiency of macrophages was detected by flow cytometry. HE staining and Masson staining were used to detect hepatic granulomatous reaction and fibrosis formation. Blood was collected for detecting triglyceride (TG) and cholesterol (CHOL) levels by automated biochemical analyzer. Transcription levels of genes related to lipid metabolism were detected by qRT-PCR. **Results** The ratio of macrophages was 28.45% in the Infected-PBS group and 8.25% in the Infected-LipClod group. The difference between these groups is statistically significant (The  $t$ -values are 4.681,  $P<0.01$ ), which indicated that macrophages were depleted by LipClod liposomes effectively. Compared with the Infected-PBS group, the liver was ruddy, and the number of egg nodules was decreased significantly in Infected-

\* **【基金项目】** 江苏省自然科学基金项目(No. BK20201011);江苏省高校自然科学基金项目(No. 20KJB310011);江苏省博士后基金项目(No. RC7062005);江苏省研究生科研创新计划(No. KYCX20-2468)。\*\* **【通讯作者】** 郑葵阳, E-mail: zky@zshmu.edu.cn**【作者简介】** 李静(1997-),女,山西运城人,硕士研究生,主要从事华支睾吸虫肝胆管损伤研究。E-mail:18435226847@163.com

LipClod group, HE and Masson stainings showed that the number and area of liver granuloma all decreased significantly in the Infected-LipClod group, and the fibrosis also decreased significantly (The  $t$ -values are 5.661, 7.686, 2.708,  $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). Compared with the Control group, the serum TG and CHOL levels in the Infected-PBS group were decreased (The  $F$ -values are 12.959 and 43.764,  $P < 0.01$ ). In addition, the lipid biosynthesis related genes were decreased (The  $F$ -values are 55.463,  $P < 0.01$ ). The lipid catabolism related genes *CPT1* and *CD36* mRNA expression were increased, and *FABP* mRNA was decreased (The  $F$ -values are 13.460, 123.674, 11.282,  $P < 0.001$ ). However, in comparison with the control group, the serum levels of TG and CHOL increased in Infected-LipClod group (The  $F$ -values are 12.959, The  $F$ -values are 43.764,  $P < 0.01$ ). In addition, the lipid biosynthesis related genes *FASN*, *ACC1* and *ACLY* mRNA (The  $F$ -values are 22.765, 26.319, 55.463,  $P < 0.01$ ). but the lipid catabolism related genes decreased (The  $F$ -values are 123.674,  $P < 0.01$ ). **Conclusion** Macrophages could promote the liver injury progression caused by *S. japonicum* infection via regulating liver lipid metabolism.

**【Key words】** Macrophages; Lipid Metabolism; *Schistosoma japonicum*; liver injury

日本血吸虫病 (*Schistosomiasis japonica*) 是危害严重的人兽共患寄生虫病<sup>[1]</sup>。人因接触含有尾蚴的疫水而被感染, 成虫产出虫卵并沉积在肠、肝组织中, 引起严重的虫卵肉芽肿和纤维化病变<sup>[2-3]</sup>。若得不到及时有效的治疗, 可引起肝脾肿大、腹水、门静脉高压等症状, 最终发展成慢性血吸虫病甚至晚期血吸虫病, 劳动力严重丧失, 死亡率高。据 2020 年全国疫情资料显示, 我国目前仍有血吸虫病晚期患者 29 517 例<sup>[4]</sup>, 实现《“健康中国 2030”规划纲要》提出的消除血吸虫病标准的目标, 仍有许多挑战<sup>[5-6]</sup>。因此, 揭示日本血吸虫病致病新机制可为血吸虫病疾病预防和治疗提供新策略。

巨噬细胞在宿主抵抗外来病原体入侵、免疫防御、创伤修复等过程中发挥重要作用<sup>[7]</sup>。研究证实, 巨噬细胞是促进血吸虫虫卵肉芽肿炎症反应重要的细胞之一<sup>[7-8]</sup>。在血吸虫感染早期, M1 型巨噬细胞产生促炎细胞因子, 对抗虫体, 同时可造成组织损伤; 随着虫卵大量沉积, M2 型巨噬细胞活化, 促进组织修复与胶原沉积<sup>[9]</sup>。抑制 M2 型巨噬细胞极化可有效延缓纤维化疾病进程<sup>[10]</sup>, 但具体机制尚不清楚。

在代谢性疾病中, 脂代谢异常引起的脂毒性可导致肝脏炎症、肝纤维化甚至肝硬化的发生。在糖尿病、非酒精性脂肪肝和动脉粥样硬化等代谢性疾病中, 巨噬细胞在脂代谢和组织炎症反应中发挥关键作用<sup>[11]</sup>。如在非酒精性脂肪肝小鼠模型中, 抑制巨噬细胞募集或清除巨噬细胞可缓解肝脏细胞脂肪变性和炎症反应<sup>[12]</sup>。另外, 巨噬细胞通过促进脂质沉积并释放大量炎症细胞因子, 加剧动脉粥样硬化斑块形成<sup>[13]</sup>。血吸虫病调查数据显示, 血吸虫病患者空腹血糖、总甘油三酯、低密度脂蛋白等指标较健康人明显降低<sup>[14]</sup>, 但对于血吸虫感染后巨噬细胞升高是否影响肝脏代谢水平目前尚不清楚。本研究拟探讨巨噬细胞是否通过影响肝脏脂代谢调节血吸虫性肝损伤, 为进一步揭示血吸虫病致病机制提供实验依据, 同时为血吸虫病治疗策

略制定提供参考。

## 材料与方 法

### 1 材 料

**1.1 血吸虫与实验动物** 日本血吸虫阳性钉螺购自中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所。6~8 周龄清洁级雄性 BALB/c 小鼠购于徐州医科大学动物中心, 饲养于徐州医科大学动物中心清洁级屏障系统。动物生产许可证号: SCXK(苏)2020-0011。

**1.2 主要试剂及仪器** 巨噬细胞清除剂购自上海起发实验试剂有限公司; F4/80-PerCP/Cyanine5.5 anti-mouse 和 CD11b-Brilliant Violet 510 anti-mouse 流式抗体购自 Biolegend 生物科技有限公司; RT-PCR 试剂盒及 SYBR Green 试剂购自上海翌圣生物科技有限公司; HE、Masson 病理染色试剂均购自武汉赛维尔科技有限公司; *FASN*、*ACC1*、*FABP*、*ACLY*、*CPT1*、*CD36* 和 *GAPDH* 实时荧光定量 PCR 引物均由上海捷瑞生物技术有限公司合成。Real-time PCR 仪为瑞士 Roche 公司产品; 正置普通显微镜为日本 Olympus 公司产品; 流式细胞仪为美国 BD 公司产品。

### 2 方 法

**2.1 动物感染** 18 只 BALB/c 雄鼠随机分为健康对照组 (Control 组)、PBS 处理感染组 (Infected-PBS 组) 和巨噬细胞清除剂处理感染组 (Infected-LipClod 组), 每组各 6 只。感染组小鼠采用常规腹部贴片法感染尾蚴 (15±1) 条/只。感染后第 28 d, 感染组小鼠经尾静脉注射 200 μl PBS 脂质体或氯磷酸盐脂质体, 每隔 3~4 d 注射一次, 共 4 次。

**2.2 小鼠血清甘油三酯 (TG) 和胆固醇 (CHOL) 含量检测** 于感染第 42 d, 用 4% 水合氯醛麻醉小鼠, 摘眼球取血, 分离血清, 于感染第 42 d, 采用自动生化分析仪检测 TG 和 CHOL 含量。

**2.3 肝脏 HE 和 Masson 染色** 取小鼠肝组织于 4% 多聚甲醛中固定 48 h, 经脱水、石蜡包埋后制成 4 μm

的组织石蜡切片,用二甲苯以及梯度酒精脱蜡至水,HE 或 Masson 染色,无水乙醇脱水,二甲苯透明,中性树胶封片,于显微镜下观察病变情况并采集图片,使用 Image-Pro Plus 6.0 软件进行肉芽肿面积和数量统计分析,并分析肝纤维化情况。

**2.4 流式细胞术检测小鼠巨噬细胞清除情况** 取实验小鼠新鲜肝组织制成肝细胞悬液,200 目滤网过滤后 1 500 r/min 离心 5 min,弃上清;用 40% Percoll 溶液重悬细胞沉淀,800 g 离心;收集细胞沉淀,PBS 洗涤细胞后加入 2 ml 红细胞裂解液,于冰上裂解 5 min,加入等量 PBS,同上离心 5 min,洗涤 2 次;加入 0.5 μl F4/80、CD11b 抗小鼠流式单抗,避光孵育 30 min,4 °C、1500 r/min 离心 5 min,洗涤 2 次,弃上清,流式细胞仪上机检测分析。

**2.5 实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测肝组织中脂代谢相关 mRNA 表达水平** 取小鼠肝组织 50 mg,用 TRIzol 法提取总 RNA,逆转录成 cDNA 后进行 PCR 扩增反应。Real-time PCR 扩增体系:2 × SYBR qPCR 预混液 10 μl,10 μmol/L 上、下游引物各 1 μl,cDNA 1 μl,DEPC 水 7 μl。Real-time PCR 扩增程序:95 °C 5 min;95 °C 10 s,60 °C 10 s,72 °C 10 s,共 35 个循环。根据所获循环阈值(Ct),计算相应基因的相对表达水平。以 *Gapdh* 作为内参,目的基因 mRNA 表达量用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  计算。FASN 上游引物:5'-GGAG-GTGGTGATAGCCGGTAT-3';下游引物:5'-TGGG-TAATCCATAGAGCCCAG-3'。ACC1 上游引物:5'-AATGAACGTGCAATCCGATTTG-3';下游引物:5'-ACTCCACATTTGCGTAATTGTTG-3'。ACLY 上游引物:5'-AATCCTGGCTAAAACCTCGCC-3';下游引物:5'-GCATAGATGCACACGTAGAACT-3'。FABP 上游引物:5'-GGAATAGAGTTCGACGAG-GTGA-3';下游引物:5'-CTCCCTAGTTAGTGTT-GTCTCCT-3'。CD36 上游引物:5'-GGAGC-CATCTTTGAGCCTTCA-3';下游引物:5'-GAAC-CAAAGTGAAGGATGGATCT-3'。CPT1 上游引物:5'-AGATCAATCGGACCCTAGACAC-3';下游引物:5'-CAGCGAGTAGCGCATAGTCA-3'。

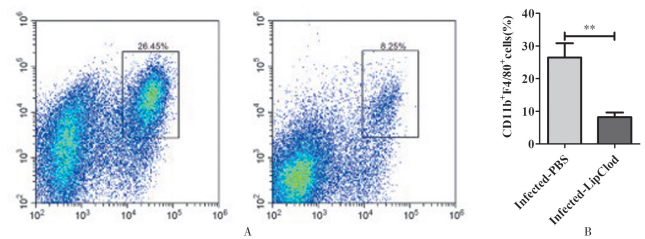
**2.6 统计学分析** 利用 SPSS16.0 进行统计学分析。数据用均数±标准误( $\bar{x}\pm s$ )表示。两组计量资料间比较采用 *t* 检验,多重比较采用单因素方差分析。检验水准为  $\alpha = 0.05, P < 0.05$  为差异的有统计学意义。

## 结 果

### 1 巨噬细胞清除效率

流式细胞术检测,Infected-PBS 组和 Infected-LipClod 组巨噬细胞比例分别为 28.45% 和 8.25%,

差异有统计学意义( $t = 4.681, P < 0.01$ ) (图 1), *Infected-LipClod* 组小鼠体内巨噬细胞基本得到清除。



A 肝脏巨噬细胞比例 B *Infected-PBS* 组和 *Infected-LipClod* 组小鼠巨噬细胞比例分析

图 1 日本血吸虫感染小鼠肝脏巨噬细胞比值

A The ratio of hepatic macrophages B Analysis of the proportion of macrophages in the *Infected-PBS* group and *Infected-LipClod* group

Fig. 1 The ratio of hepatic in *S. japonicum* infected mice

### 2 巨噬细胞清除对肝肿大的影响

与对照组相比,感染组小鼠肝组织颜色加深,大量白色虫卵结节。*Infected-LipClod* 组小鼠肝组织与 *Infected-PBS* 组小鼠相比其体积大且色泽红润,虫卵结节数量显著减少(图 2)。提示巨噬细胞清除可能减轻血吸虫感染引起的肝脏损伤。

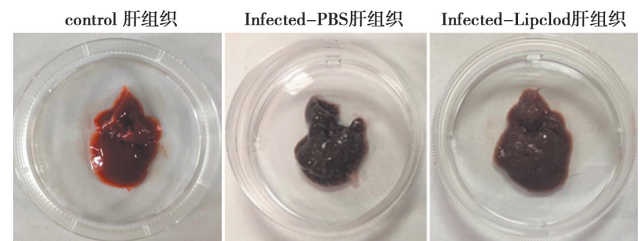


图 2 巨噬细胞清除后对肝肿大的影响

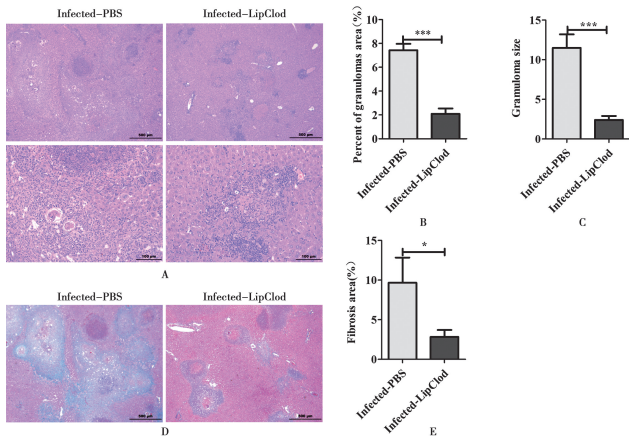
Fig. 2 Effect of macrophage depletion on hepatomegaly

### 3 巨噬细胞清除对肝脏病理损伤的影响

肝脏常规 HE 染色与 Masson 染色显示,与 *Infected-PBS* 组相比,*Infected-LipClod* 组小鼠肝组织炎性细胞浸润减轻,且日本血吸虫虫卵肉芽肿数目减少,该区域的纤维化程度明显降低(图 3)。提示,巨噬细胞清除可缓解血吸虫感染引起的肝脏虫卵肉芽肿炎性反应和纤维化病变。

### 4 巨噬细胞清除后对小鼠血清 TG、CHOL 含量的影响

小鼠血清 TG 和 CHOL 含量检测结果如图 4。日本血吸虫感染后小鼠血清中 TG 以及 CHOL 的含量与 Control 组相比差异具有统计学意义(*F* 值分别为 12.959 和 43.764,均  $P < 0.01$ )。与 *Infected-PBS* 组相比,*Infected-LipClod* 组小鼠血清中 TG 和 CHOL 显著回升(均  $P < 0.01$ )。表明巨噬细胞清除可减轻日本血吸虫感染引起的 TG 和 CHOL 含量下降。

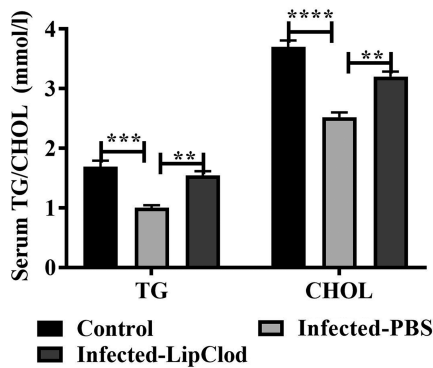


注:组间比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ; <sup>b</sup> $P < 0.01$ 。A HE染色(上:100×,下:200×) B 肝组织血吸虫肉芽肿平均面积分析 C 肝组织肉芽肿数量分析 D Masson染色(100×) E 肝组织纤维化面积分析。

图3 巨噬细胞清除后对肝脏病理损伤的影响

Notes: <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; <sup>b</sup> $P < 0.01$ 。A Analysis of the average area of *S. granuloma* in liver tissue C The number of liver granulomas in mice D Masson staining E Analysis of the average area of liver fibrosis

Fig. 3 The effect of macrophage depletion on liver pathological injury



注: a 组间比较,  $P < 0.01$ 。

图4 小鼠血清甘油三酯和胆固醇含量

Fig. 4 The contents of serum TG and cholesterol CHOL contents in mice

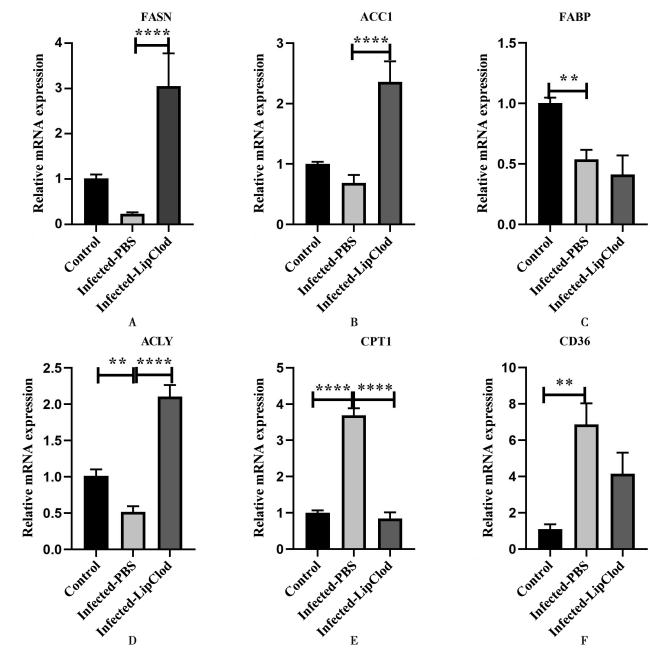
## 5 巨噬细胞清除对小鼠肝组织中脂代谢相关基因表达的影响

采用 qRT-PCR 检测实验小鼠脂质合成(*FASN*、*ACC1*、*ACLY*)和脂质氧化(*FABP*、*CPT1*、*CD36*)相关基因的 mRNA 表达水平,结果如图 5。与 Control 组小鼠比较,Infected 组小鼠脂质合成相关基因下降,脂质分解相关基因除 *FABP* 外均明显升高(均  $P < 0.01$ )。肝脏巨噬细胞清除后,小鼠脂质合成相关基因表达回升,脂质分解相关基因除 *FABP* 外均明显降低(均  $P < 0.01$ )。提示,巨噬细胞可能抑制血吸虫感染小鼠肝脏脂质沉积。

## 讨论

血吸虫虫卵抗原诱导的免疫应答是引起肝脏病理损伤的主要原因<sup>[15]</sup>。血吸虫感染一旦引起肝脏损伤,

肝脏固有细胞如肝星状细胞、Kupffer 细胞、内皮细胞和肝细胞分泌趋化因子 CCL2 作用于 CCR2 受体,促进单核细胞和巨噬细胞募集至肝脏。随后,浸润的巨噬细胞参与肝脏炎症反应,并通过吞噬作用清除肝脏中坏死的细胞<sup>[16]</sup>。血吸虫感染引起以 M2 型巨噬细胞为主的炎症反应,不仅可促进纤维化反应,还可调节免疫应答<sup>[17]</sup>。本研究通过尾静脉注射脂质体包裹的氯磷酸盐有效清除了小鼠肝脏巨噬细胞,并发现巨噬细胞清除后血吸虫感染引起的虫卵肉芽肿炎症反应和肝纤维化显著减轻,再次证实肝脏巨噬细胞的产生可促进血吸虫感染诱导的肝脏损伤。



注: a 组间比较,  $P < 0.01$ 。A-F 分别为小鼠肝组织中 *FASN*、*ACC1*、*FABP*、*ACLY*、*CPT1* 和 *CD36* 的 mRNA 表达水平。

图5 小鼠肝中 *FASN*、*ACC1*、*FABP*、*ACLY*、*CPT1* 和 *CD36* 的 mRNA 表达变化

Notes: a  $P < 0.01$ 。A-F The mRNA expressions of *FASN*、*ACC1*、*FABP*、*ACLY*、*CPT1* and *CD36* in mouse liver tissues.

Fig. 5 Changes of *FASN*、*ACC1*、*FABP*、*ACLY*、*CPT1*、and *CD36* mRNA

虫卵抗原诱导 M2 型巨噬细胞产生后,通过表达精氨酸酶-1(Arg-1)、CD206 和分泌抑炎因子 IL-10、TGF- $\beta$  以及趋化因子 CCL2、CCL17 和 CCL22 促进 Th2 应答,而 Th2 型免疫应答是肝脏炎症性肉芽肿和纤维化产生的关键因素<sup>[18]</sup>。彭辉等<sup>[19]</sup>通过使用巨噬细胞清除剂发现巨噬细胞清除后可显著缓解 IL-33 诱导的 II 型免疫和虫卵肉芽肿的产生。因此,巨噬细胞主要通过介导 II 型免疫应答加剧血吸虫性肝损伤。

肝脏是维持机体脂代谢稳定的重要场所,负责甘油三酯、胆固醇和磷脂等脂类的合成、分解、吸收和运输<sup>[20]</sup>。肝脏脂代谢异常可引起非酒精性脂肪性肝病、糖尿病、高脂血症等代谢性疾病<sup>[21]</sup>。Shen 等<sup>[14]</sup>报道血吸虫病患者总甘油三酯、低密度脂蛋白等指标较健

康人明显降低,提示血吸虫感染造成肝损伤后可引起肝脏脂代谢异常。值得注意的是,巨噬细胞在胆固醇转运和脂肪酸合成、分解代谢过程中发挥重要的作用,可通过调节胆固醇和脂肪酸脂代谢,参与动脉粥样硬化、非酒精性脂肪性肝病等代谢相关疾病进程发挥作用<sup>[22]</sup>。但关于巨噬细胞是否也可通过调节肝脏脂代谢促进血吸虫病人肝损伤目前尚不清楚。

本研究检测了巨噬细胞清除后血吸虫感染小鼠外周血甘油三酯和胆固醇含量,结果显示,两者均显著降低,而巨噬细胞清除可缓解感染引起的甘油三酯和胆固醇含量降低。进一步检测脂代谢相关的几个重要的基因,结果发现肝脏脂质合成相关基因如 *FASN* mRNA、*ACCL* mRNA、*ACLY* mRNA<sup>[23-24]</sup>,在血吸虫感染后表达下调,而与PBS处理的感染组相比,巨噬细胞清除的感染小鼠肝脏中 *FASN* mRNA、*ACC1* mRNA、*ACLY* mRNA 表达上调。*FABP*、*CPT1* 和 *CD36* 是脂肪酸分解相关蛋白<sup>[25]</sup>,本研究中,血吸虫感染后小鼠 *FABP* mRNA 水平无明显改变,但 *CPT1* mRNA 和 *CD36* mRNA 水平升高。巨噬细胞清除后,感染小鼠肝脏中的 *CPT1* mRNA 和 *CD36* mRNA 水平又有所降低。提示在血吸虫感染小鼠肝脏中,巨噬细胞的清除可通过促进脂肪酸合成和抑制脂肪酸氧化缓解感染引起的肝脏脂质代谢水平降低,通过维持肝脏正常的脂代谢水平抵抗血吸虫感染引起的虫卵肉芽肿-肝纤维化损伤。与代谢性疾病研究结果不同的是,血吸虫感染导致肝脏脂代谢能力降低。清除巨噬细胞缓解了肝脏虫卵肉芽肿和纤维化的形成,进而减轻由此引起的肝细胞的间接损伤。因此,肝细胞代谢能力有所提升。那么,巨噬细胞调控肝脏脂代谢水平的具体机制如何,以及是否可通过调节肝脏脂代谢水平抑制血吸虫感染引起的肝功能损伤,均有待深入探讨。

本研究证实巨噬细胞可通过抑制肝脏脂代谢促进日本血吸虫病小鼠肝损伤。该结果不仅丰富了血吸虫病肝损伤的免疫代谢新机制,也为血吸虫病治疗策略的制定提供了可靠的实验依据。

#### 【参考文献】

[1] 宋丽君,殷旭仁,王玠,等. 日本血吸虫虫卵排泄分泌物中具有诊断价值的抗原分子的初步鉴定[J]. 中国病原生物学杂志, 2020, 15(3): 311-316.

[2] McManus DP, Bergquist R, Cai P, et al. Schistosomiasis-from immunopathology to vaccines[J]. *Semin Immunopathol*, 2020, 42(3): 355-371.

[3] 赵成思,秦敏,谭明娟,等. 吡喹酮对日本血吸虫急性感染小鼠肾脏功能损伤的影响[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2021, 39(2): 200-209.

[4] 张利娟,徐志敏,杨帆,等. 2020年全国血吸虫病疫情通报[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2021, 33(3): 225-233.

[5] 杨晋如,徐明星,谭晓东. 健康中国战略与血吸虫病防控[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2020, 32(4): 419-422.

[6] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 中国病毒性肝炎防治规划 2017-2020年[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2018, 25(1): 2-6.

[7] Funes SC, Rios M, Escobar-Vera J, et al. Implications of macrophage polarization in autoimmunity[J]. *Immunology*, 2018, 154(2): 186-195.

[8] Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(3): 787-795.

[9] Zhu J, Xu Z, Chen X, et al. Parasitic antigens alter macrophage polarization during *Schistosoma japonicum* infection in mice[J]. *Parasit Vectors*, 2014(7): 122.

[10] Weng SY, Wang X, Vijayan S, et al. IL-4 receptor alpha signaling through macrophages differentially regulates liver fibrosis progression and reversal[J]. *EBioMedicine*, 2018(29): 92-103.

[11] Peterson KR, Cottam MA, Kennedy AJ, et al. Macrophage-targeted therapeutics for metabolic disease[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2018, 39(6): 536-546.

[12] Ju C, Tacke F. Hepatic macrophages in homeostasis and liver diseases: from pathogenesis to novel therapeutic strategies[J]. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13(3): 316-327.

[13] Zakirov FH, Zhang D, Grechko AV, et al. Lipid-based gene delivery to macrophage mitochondria for atherosclerosis therapy[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2020, 8(2): e00584.

[14] Shen SW, Lu Y, Li F, et al. The potential long-term effect of previous schistosome infection reduces the risk of metabolic syndrome among Chinese men[J]. *Parasite Immunol*, 2015, 37(7): 333-339.

[15] Costain AH, MacDonald AS, Smits HH. Schistosome egg migration: mechanisms, pathogenesis and host immune responses[J]. *Front Immunol*, 2018(9): 3042.

[16] 谢园园,徐元宏,储德勇,等. 巨噬细胞在血吸虫病肝纤维化过程中的作用研究进展[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2015, 27(6): 669-673.

[17] Chuah C, Jones MK, Burke ML, et al. Cellular and chemokine-mediated regulation in schistosome-induced hepatic pathology[J]. *Trends Parasitol*, 2014, 30(3): 141-150.

[18] Souza COS, Gardinassi LG, Rodrigues V, et al. Monocyte and macrophage-mediated pathology and protective immunity during schistosomiasis[J]. *Front Microbiol*, 2020(11): 1973.

[19] Peng H, Zhang Q, Li X, et al. IL-33 contributes to *Schistosoma japonicum*-induced hepatic pathology through induction of M2 macrophages[J]. *Sci Rep*, 2016(6): 29844.

[20] Hafiane A, Gasbarrino K, Daskalopoulou SS. The role of adiponectin in cholesterol efflux and HDL biogenesis and metabolism[J]. *Metabolism*, 2019(100): 153953.

[21] Gluchowski NL, Becuwe M, Walther TC, et al. Lipid droplets and liver disease: from basic biology to clinical implications[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(6): 343-355.

[22] Remmerie A, Scott CL. Macrophages and lipid metabolism[J]. *Cell Immunol*, 2018(330): 27-42.

[23] Nguyen P, Leray V, Diez M, et al. Liver lipid metabolism[J]. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 2008, 92(3): 272-283.

[24] Xu ZP, Chang H, Ni YY, et al. *Schistosoma japonicum* infection causes a reprogramming of glycolipid metabolism in the liver[J]. *Parasit Vectors*, 2019, 12(1): 388.

[25] Dai J, Liang K, Zhao S, et al. Chemoproteomics reveals baicalin activates hepatic CPT1 to ameliorate diet-induced obesity and hepatic steatosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(26): E5896-E5905.

【收稿日期】 2021-09-21 【修回日期】 2021-12-12