

DOI:10.13350/j.cjpb.230407

• 论著 •

细粒棘球绦虫表面抗原 MKK1 的生物信息学分析*

路鹏霏¹, 田梦潇², 吴川川², 李军³, 张文宝³, 毛睿¹, 齐洪志^{1*}(1. 新疆医科大学第一附属医院肿瘤中心, 新疆乌鲁木齐 830011; 2. 新疆医科大学基础医学院;
3. 中亚高发疾病成因与防治国家重点实验室, 临床医学研究院, 新疆医科大学第一附属医院)

【摘要】 目的 运用生物信息预测网站及相关工具分析细粒棘球绦虫表面抗原 MKK1 的理化性质、抗原性等。方法 EgMKK1 氨基酸序列经 NCBI 数据库中下载, 采用 ProtParam 分析蛋白的理化性质, SignalP-5 分析信号肽, Euk-mPLoc 2.0 进行亚细胞定位, ProtScale、SOSUI 及 DNASTAR 分析亲疏水性, SOMPA 分析二级结构, NetPhos 分析磷酸化位点, MotifScan 分析修饰位点, Swissmodel 分析三级结构, TMHMM 分析跨膜区域, ABCpred 和 IEDB 预测 B 细胞抗原表位, SYFPEITHI 预测 T 细胞抗原表位。结果 EgMKK1 由 338 氨基酸序列组成, 分子式为 C₁₆₈₈H₂₆₈₇N₄₇₁O₄₉₇S₁₇, 亲水指数为-0.167456, 为亲水蛋白; 无信号肽, 含 2 个跨膜区, 且定位于细胞质及细胞核中。二级结构中 α 螺旋占 43.20%, β 折叠占 10.95%, β 转角占 4.14%, 无规则卷曲占 41.72%。EgMKK1 能与 HLA-A*02-01 结合, 且能被 HLA-DRB*0401(DR4Dw4) 分子呈递。结论 生物信息学预测 EgMKK1 为亲水性蛋白, 含有丰富的 T、B 细胞抗原表位, 可为该蛋白的生物学功能研究及细粒棘球绦虫病的防治研究提供参考。

【关键词】 细粒棘球绦虫; EgMKK1; 生物信息学; 抗原性

【中图分类号】 R383.33

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2023)04-0406-05

[Journal of Pathogen Biology. 2023 Apr;18(4):406-410.]

Bioinformatics analysis of surface antigen MKK1 of *Echinococcus granulosus*

LU Peng-fei¹, TIAN Meng-xiao², WU Chuan-chuan², LI Jun³, ZHANG Wen-bao³, MAO Rui¹, QI Hong-zhi¹ (1. Tumor Center of the first affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China; 2. College of basic Medicine, Xinjiang Medical University; 3. State Key Laboratory of Pathogenesis, Prevention and Treatment of High Incidence Diseases in Central Asia, Clinical Medicine Institute, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University)

【Abstract】 **Objective** To explore the physicochemical properties and antigenicity of *Echinococcus granulosus* surface antigen MKK1 by using bioinformatics prediction website and related tools. **Methods** EgMKK1 amino acid sequences were downloaded from NCBI database and analyzed by ProtParam (property), SignalP-5 (signal peptide), Euk-mPLoc 2.0 (subcellular localization), ProtScale, SOSUI, DNASTAR (hydrophobicity), SOMPA (secondary structure), NetPhos (phosphorylation site), MotifScan (modification site), Swissmodel (tertiary structure) and TMHMM (transmembrane region). ABCpred and IEDB predicted B cell epitopes and SYFPEITHI predicted T cell epitopes. **Results** EgMKK1 is composed of 338 amino acid sequence, the molecular formula is C₁₆₈₈H₂₆₈₇N₄₇₁O₄₉₇S₁₇, the hydrophilic index is -0.167456, it was a hydrophilic protein, no signal peptide, two transmembrane regions, and located in the cytoplasm and nucleus. In the secondary structure, α helix 43.20%, β fold 10.95%, β corner 4.14%, irregular crimp 41.72%. EgMKK1 has the ability to combine with HLA-A*02-01 and can be presented by HLA-DRB*0401 (DR4Dw4) molecules. Conclusions Bioinformatics predicted that EgMKK1 was a hydrophilic protein. It contains rich T and B cell antigenic epitopes. It can provide reference for the study of the biological function of the protein and the prevention and treatment of *E. granulosus*.

【Key words】 *Echinococcus granulosus*; EgMKK1; bioinformatics; antigenicity

***细粒棘球绦虫(*Echinococcus granulosus*, Eg)原头节感染可造成严重的人兽共患病细粒棘球绦虫病, 我国的新疆、西藏、青海等省区是高流行区^[1]。目前针对棘球绦虫的治疗方式以外科手术为主, 但术后复发率高^[2]。WHO 推荐使用的阿苯达唑类药物对棘球绦虫的杀伤效果不明显, 长期服用后还存在许多毒副作用^[3], 因此亟需找到新的靶点以提高棘球绦虫的治疗效果。

* **【基金项目】** 国家自然科学基金项目 (No. 81860360, 81860556, 32072886); 自治区 2022 年天池英才引进计划项目, 自治区科技厅天山青年计划 (2020Q008), 省部共建国家重点实验室课题 (No. SKL-HIDCA-2020-27)。

** **【通讯作者】** 齐洪志, E-mail: qhz_930@163.com

【作者简介】 路鹏霏 (1991-), 男, 新疆克拉玛依人, 博士, 医师, 主要研究方向: 包虫病防治。E-mail: 120080903@qq.com

促有丝分裂原活化蛋白激酶(Mitogen-Activated Protein Kinases, MAPKs)家族作为细胞内各个细胞器间重要的信息来源,参与细胞的各项基本生命活动,包括细胞的分化、增殖和凋亡等^[4]。MAPKs 家族被分为 p38/MAPK 通路、细胞外信号调节蛋白激酶通路(Extracellular signal Regulated protein Kinase, ERK)^[5-6]和 c-jun 氨基末端激酶通路(C-Jun N-terminal Kinase, JNK)^[7-8]。ERK 通路中的 MKK1 又称双特异性丝裂原活化蛋白激酶激酶 1, 是人体中由 MAP2K1 基因编码的酶, 作为 MAP 激酶的上游, 可激活 MAP 激酶。目前已有研究显示 MAPKs 在寄生虫、线虫、果蝇和小鼠等具有促生长发育的作用。其中 Em 可分泌异源性物质并激活人肝脏细胞 MAPK 信号通路^[9], 也可在细粒棘球绦虫的生长发育过程中通过上调磷酸化的 ERK 从而影响下游^[10]。本研究采用生物学信息工具分析细粒棘球绦虫表面抗原 EgMKK1 的性质、结构及抗原表位, 为棘球绦病的药靶和诊断试剂研发提供理论依据。

材料与方法

1 EgMKK1 序列

从 NCBI 数据库中下载 EgMKK1 核苷酸序列和氨基酸序列。核苷酸登录号为 JN573355.1, 氨基酸登录号为 AEW27101.1。

2 EgMKK1 蛋白序列生物信息学分析

利用 ProtParam (<https://www.expasy.org>) 在线软件预测 EgMKK1 蛋白的理化性质; 利用 SignalP-5 Server (<http://www.cbs.dtu.dk/services/SignalP/>) 在线软件预测其信号肽; 利用 Euk-PLoc 2.0 (<http://www.csbio.sjtu.edu.cn/bioinf/euk-multi-2/>) 在线软件预测其亚细胞定位; 采用 ProtScale (<https://web.expasy.org/protscale>)、SOSUI (<http://harrier.nagahama-i-bio.ac.jp/sosui>)、DNASTAR 分别预测其亲疏水性; 利用 SOPMA (https://npsa-prabi.ibcp.fr/cgi-bin/npsa_automat.pl?page=npsa_sopma.html) 在线软件预测 EgMKK1 蛋白的二级结构; 利用 NetPhos 3.1 Server (<http://www.cbs.dtu.dk/services/NetPhos/>) 预测其磷酸化位点; 利用 Motif Scan (https://myhits.isb-sib.ch/cgi-bin/motif_scan) 在线软件预测 EgMKK1 翻译后修饰位点; 运用 swissmodel (<https://swissmodel.expasy.org/interactive>) 在线软件预测 EgMKK1 蛋白三级结构; 利用 TMHMM Server v.2.0 (<http://www.cbs.dtu.dk/services/TMHMM/>) 软件预测其跨膜区域; 利用 ABCpred (<http://crdd.osdd.net/raghava/abcpred/>) 和 IEDB ([\[iedb.org/bcell\]\(http://tools.iedb.org/bcell\)\) 软件预测其 B 细胞抗原表位; 运用 SYFPEITHI \(<http://www.syfpeithi.de/bin/mhserver.dll/epitopeprediction.htm>\) 中 HLA-A * 02-01 和 HLA-DRB * 0401 的程序预测其 T 细胞表位。](http://tools.</p></div><div data-bbox=)

结果

1 EgMKK1 蛋白的氨基酸序列

登录 NCBI 查询 EgMKK1(AEW27101.1) 有 388 个氨基酸, 序列为: msavrrplplnlgetrripgvilpveigpstqls nrtldviingqkvtdardlevkeelgrgeyarvhrmyhpskcefavkrll pfevetsdrsrilndwnvsmrtstcpyavlsygalvsgcefwvwmelm ddsldkflkqvyaqgkiipenllayiafcvvtaleylrkldvtmhrdvkps nilidraghvkvcdygvsgelknsmaqstgtcrymaperidpsrsag ggfriqadvwslgltllelatgkhpysfvnrfellkhvheappnvpesv pysqdfdivsqclvkeesaranylrlldspflrsvcverdaplmaqfvst ildhq。

2 EgMKK1 蛋白理化性质

ProtParam 软件分析 EgMKK1 蛋白的分子式为 C₁₆₈₈H₂₆₈₇N₄₇₁O₄₉₇S₁₇, 相对分子质量为 38.076 78 × 10³, 等电点为 6.47; 体外半衰期 30 h(哺乳动物网织红细胞), 体内 >20 h(酵母菌), 体内 >10 h(大肠埃希菌); 不稳定指数 47.71, 为不稳定蛋白; 脂溶性指数 93.67。

3 EgMKK1 蛋白信号肽及亚细胞定位

SignalP 分析 EgMKK1 蛋白与阈值比较无信号肽, 可能为跨膜蛋白(图 1)。Euk-mPLoc 2.0 分析 EgMKK1 蛋白可能定位于细胞膜、细胞质。

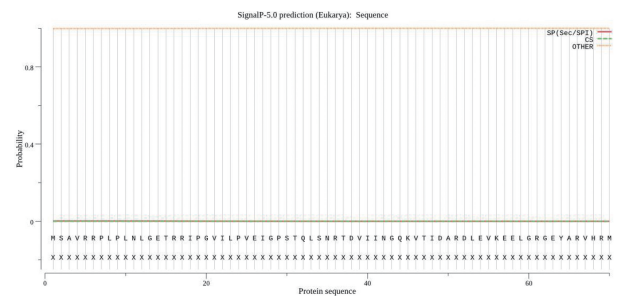


图 1 EgMKK1 蛋白的信号肽分析
Fig. 1 Signal peptide analysis of EgMKK1 protein

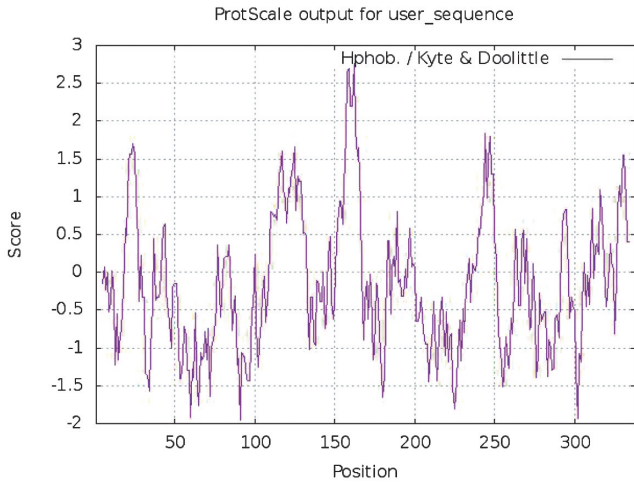
4 EgMKK1 蛋白亲(疏)水性

ProScale 分析 EgMKK1 蛋白的亲(疏)水性, 结果见图 2。EgMKK1 蛋白既有疏水区也有亲水区。SOSUI 分析 EgMKK1 蛋白的平均疏水指数 -0.167, 为亲水蛋白的可能性较大。

5 EgMKK1 蛋白 DNASTAR 分析

运用 DNASTAR 软件分析 EgMKK1 蛋白的亲水性区域、柔性区域、抗原指数较高的区域及表面可及性

较高的区域,结果见图3。



注:横轴代表氨基酸的位置,纵轴代表亲(疏)水性(正值代表疏水性,负值代表亲水性)。

图2 EgMKK1蛋白的亲(疏)水性分析

Note: the horizontal axis represents the position of amino acids, and the longitudinal axis represents hydrophobicity (positive values represent hydrophobicity and negative values represent hydrophilicity).

Fig. 2 Hydrophilic (hydrophobic) map of EgMKK1 protein

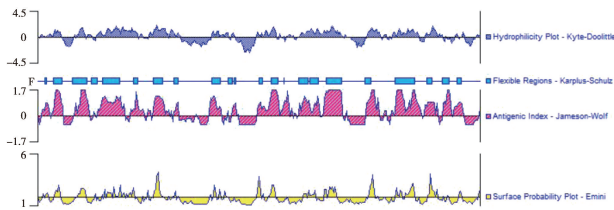


图3 EgMKK1蛋白的亲水性和柔性区域及抗原指数和表面可及性预测

Fig. 3 Hydrophilic and flexible regions of EgMKK1 protein and prediction of antigen index and surface accessibility

6 EgMKK1蛋白二级结构

采用SOMPA分析EgMKK1蛋白二级结构,α螺旋占43.2%,β折叠占10.95%,β转角占4.14%,无规则卷曲占41.72%(图4)。



图4 EgMKK1蛋白的二级结构预测

Fig. 4 Prediction of secondary structure of EgMKK1 protein

7 EgMKK1蛋白磷酸化及修饰位点

通过NetPhos 3.1 Server分析,EgMKK1蛋白位于34、75、91、94、107、115、120、135、183、227、229、242、259、285、293、301、317位,共有17个丝氨酸(S)

磷酸化位点;15、90、164、175、215、333位为6个苏氨酸(T)磷酸化位点;64、257位为2个酪氨酸(Y)磷酸化位点(图5)。Motif Scan分析EgMKK1蛋白明确的修饰位点是53-315的酪氨酸蛋白激酶位点,ATP蛋白激酶(59-82),DOM蛋白激酶(53-315)。预测可能的修饰位点包括1个酪蛋白激酶磷酸化位点(219-262),2个天冬氨酸糖基化位点(35-38、101-104),4个CK2磷酸化位点(75-78、164-167、246-249、333-336)和7个PKC磷酸化位点(15-17、34-36、91-93、103-105、215-217、252-254、301-303)。

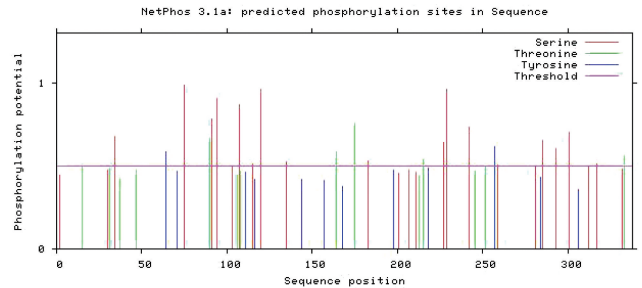


图5 EgMKK1蛋白的磷酸化位点预测

Fig. 5 Prediction of phosphorylation sites of EgMKK1 protein

8 B细胞抗原表位

B细胞抗原表位由ABCpred及IEDB预测取交集,其中ABCpred得分较高(临界值为0.80)的序列有:2-16(0.95),9-25(0.94),216-232(0.93),239-255(0.92),109-125(0.90),48-64(0.89),303-319(0.89),249-265(0.89),191-207(0.88),83-99(0.86),233-249(0.86),94-110(0.84),222-238(0.83),119-135(0.83),69-85(0.81)343-359(0.81),274-290(0.81),21-37(0.80);IEDB得到的B抗原表位为:4-55,58-60,88-104,205-209,225-235,256-262,276-277,279-279,282-287,299-308,315-327。综合分析共得到11个B细胞抗原表位:4-55,58-60,88-104,205-209,225-235,256-262,276-277,279,282-287,299-308,315-327。

9 T细胞抗原表位

采用SYFPEITHI在线HLA-A*02-01分析,以22位临界值,EgMKK1蛋白共有14个CTL细胞表位;采用HLA-DRB*0401(DR4Dw4)分析,以22位临界值,EgMKK1蛋白共有14个Th细胞表位(表1)。EgMKK1能与HLA-A*02-01结合,且能被HLA-DRB*0401(DR4Dw4)分子调节。

10 EgMKK1蛋白三级结构及跨膜区域

运用Swissmodel在线程序构建的EgMKK1蛋白三级结构见图6。使用TMHMM软件预测EgMKK1无跨膜区域(图7)。

表 1 EgMKK1 蛋白的 T 细胞抗原表位预测
Table 1 Prediction of T cell epitopes of EgMKK1 protein

| 序列 Sequence | 氨基酸 位置 Amino acid position | HLA-A * 02-01 识别的抗原表位序列 Antigenic epitope sequence recognized by HLA-A * 02-01 | 分值 Score | 序列 Sequence | 氨基酸 位置 Amino acid position | HLA-A * 0401 (DR4Dw4)识别的 抗原表位序列 Antigenic epitope sequence recognized by HLA-A * 02-01 | 分值 Score |
|----------------|--|--|-------------|----------------|--|---|-------------|
| 1 | 135-143 | SLDKFLQKV | 29 | 1 | 83-97 | RLPFVEVTSRDRSRL | 28 |
| 2 | 242-250 | SLGLTLEL | 29 | 2 | 281-295 | SVPYSQDFRDIVSQ | 28 |
| 3 | 326-334 | LMAQFVSTI | 27 | 3 | 285-299 | SQDFRDIVSQCLVKE | 28 |
| 4 | 17-25 | RIPGVILPV | 25 | 4 | 93-107 | RSRLNDWNVSMRTS | 26 |
| 5 | 40-48 | IINGQKVTI | 25 | 5 | 184-198 | NILDRAGHVKVCYD | 26 |
| 6 | 113-121 | VLSYGALSV | 25 | 6 | 293-307 | SQCLVKEESARANYL | 26 |
| 7 | 185-193 | ILDRAGHV | 25 | 7 | 304-318 | ANYLRLLDSPFLRSV | 26 |
| 8 | 168-176 | YLRKDLVTM | 24 | 8 | 324-338 | APLMAQFVSTILDHQ | 26 |
| 9 | 235-243 | RIQADVWSL | 24 | 9 | 61-75 | RGEYARVHRMYHAPS | 22 |
| 10 | 154-162 | LLAYIAFCV | 23 | 10 | 97-111 | LNDWNVSMRTSTCPY | 22 |
| 11 | 157-165 | YIAFCVVTA | 23 | 11 | 108-122 | TCPYAVLSYGALSVG | 22 |
| 12 | 96-104 | ILNDWNVSM | 22 | 12 | 154-168 | LLAYIAFCVVTALEY | 22 |
| 13 | 158-166 | IAFCVVTTAL | 22 | 13 | 254-268 | KHPYSEFVNRPELLK | 22 |
| 14 | 266-274 | LLKHVVHEA | 22 | 14 | 261-275 | VNRPELLKHVVHEAP | 22 |

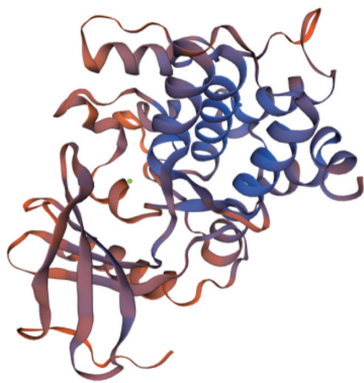


图 6 EgMKK1 蛋白的三级结构预测
Fig. 6 Tertiary structure prediction of EgMKK1 protein

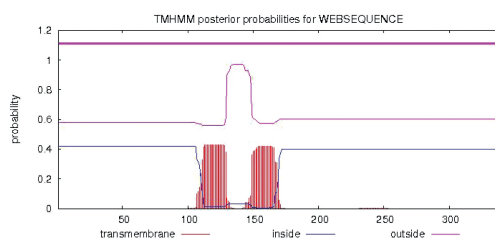


图 7 TMHMM 分析 EgMKK1 蛋白跨膜区
Fig. 7 TMHMM analysis of transmembrane region of EgMKK1 protein

讨论

随着生物信息学的快速进展,利用生物信息学软件对基因及其关联蛋白功能的预测越来越普遍。目前已经证明 MAPKs 家族作为关键因素,在血吸虫^[11]、稻瘟病菌^[12]等的生命过程中发挥重要作用,可通过 MAPK 向细胞核传递细胞外信号^[13]。Zhang 等^[14]鉴定了细粒棘球绦虫中 MKK3/6 的同源物(命名为 EgMKK1),结果表明 EgMKK1 和 EgMKK2 均在原

头蚴阶段表达,并且 EgMKK1 与 Egp38 蛋白相互作用,但不与 EgERK 相互作用。此外,EgMKK1 对底物髓磷脂碱性蛋白显示出激酶活性。药物通过抑制 EgMKK1 和 EgERK 的磷酸化可起到抑制和杀伤细粒棘球蚴的作用。

本研究分析显示,EgMKK1 此蛋白共有 338 个氨基酸,且具有酪蛋白激酶位点,该位点在真核生物中高度保守并在环境应激、表观调控等情形下扮演酪蛋白激酶的角色。SYFPEITHI 在线程序分析 EgMKK1 为跨膜蛋白,具有两个跨膜区域但无信号肽,亲水性分析可能为亲水蛋白,且该蛋白含有较多无规则卷曲,更易与抗体嵌合。有研究显示派罗宁定(PND)在细粒棘球蚴体外和动物模型中可使 MAPK 级联通路中的两个成员 EgMKK1(MKK3/6 样蛋白)和 EgMKK2(MEK1/2 样蛋白)表达水平呈剂量依赖性增加^[15],而 p38MAPK 抑制剂肝动脉灌注对大鼠肝包虫病有治疗作用^[16],并且另一抑制剂 SB202190 也可在对 MAPK 通路抑制的同时起到对细粒棘球蚴杀伤作用^[17]。

已有生物信息学分析显示出细粒棘球绦虫腺苷酸活化蛋白激酶 AMPK α 在不同物种间的表达存在差异^[18-19]。本研究通过 HLA-A * 02-01 观察 CD8⁺ T 细胞免疫应答情况,分析显示 EgMKK1 蛋白共有 14 个 CTL 细胞表位,即具有刺激 T 细胞免疫的作用。HLA-DRB * 0401 分析显示 EgMKK1 蛋白共有 14 个 Th 细胞表位,说明其可能参与一定的免疫调节功能。张小凡等^[20]报道小鼠感染细粒棘球蚴 6 个月和 12 个月,其肝脏白细胞中 MDSCs 及 Treg 细胞的比例增大,前者比例变化更加明显,以 M-MDSCs 为主。提示在小鼠感染细粒棘球蚴中后期,M-MDSCs 可能发挥重要的免疫抑制作用。徐小丹等^[21]建立了细粒棘球蚴感染小鼠 M-MDSC 模型,发现棘球蚴感染可能通过调节 Th17 和 Treg 的增殖参与宿主的免疫逃逸反应。结合 EgMKK1 蛋白的特性推测其或用于细粒棘球蚴感染的免疫诊断,或用于制备免疫疫苗^[22]。

本研究通过生物信息学分析显示 EgMKK1 蛋白共有 338 个氨基酸,可能对细粒棘球蚴的生长有重要的调节作用,且含有多个 B 细胞及 T 细胞抗原表位,为抗棘球绦虫感染新药的开发、疫苗的研制提供了基础资料。

【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] Asenov Y, Akin M, Ibis C, et al. Observed or Predicted albendazole hepatotoxicity as an indication for a resection procedure in hepatic hydatid disease - a short series of cases[J].

Chirurgia(Bucur),2019,114(4):522-527.

[3] Ocak S, Poyanli A, Gulluoglu M, et al. Dramatic response to albendazole in transplantation candidates with unresectable hepatic alveolar hydatid disease[J]. Clin Case Rep,2021,9(8): e04666.

[4] Wei J, Liu R, Hu X, et al. MAPK signaling pathway-targeted marine compounds in cancer therapy [J]. J Cancer Res Clin Oncol,2021,147(1):3-22.

[5] Iroegbu JD, Ijomone OK, Femi-Akinlosotu OM, et al. ERK/ MAPK signalling in the developing brain: Perturbations and consequences[J]. Neurosci Biobehav Rev,2021(131):792-805.

[6] 刘新兰, 厚玉瑾, 吕燕, 等. 甲磺酸阿帕替尼通过 Erk1/2 信号通路抑制乳腺癌细胞增殖机制研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(6):481-487.

[7] Wagner EF, Nebreda AR. Signal integration by JNK and p38 MAPK pathways in cancer development[J]. Nat Rev Cancer, 2009,9(8):537-549.

[8] Pua LJW, Mai CW, Chung FF, et al. Functional roles of JNK and p38 MAPK signaling in nasopharyngeal carcinoma[J]. Int J Mol Sci,2022,23(3):1108.

[9] Lin RY, Wang JH, Lu XM, et al. Components of the mitogen-activated protein kinase cascade are activated in hepatic cells by *Echinococcus multilocularis* metacestode [J]. World J Gastroenterol, 2009,15(17):2116-2124.

[10] 李朝旺. 细粒棘球蚴囊液对宿主肝细胞 MAPK 信号通路及细胞周期的影响[D]. 新疆医科大学, 2012.

[11] Zhao Y, Gui W, Niu F, et al. The MAPK signaling pathways as a novel way in regulation and treatment of parasitic diseases[J]. Diseases,2019,7(1):9.

[12] Yin Z, Feng W, Chen C, et al. Shedding light on autophagy coordinating with cell wall integrity signaling to govern pathogenicity of *Magnaporthe oryzae*[J]. Autophagy, 2020, 16(5):900-916.

[13] Jaenen V, Fraguas S, Bijmens K, et al. Reactive oxygen species rescue regeneration after silencing the MAPK-ERK signaling pathway in *Schmidtea mediterranea* [J]. Sci Rep,2021,11(1): 881.

[14] Zhang C, Li J, Aji T, et al. Identification of functional MKK3/6 and MEK1/2 homologs from *Echinococcus granulosus* and investigation of protoscolecid activity of mitogen-activated protein kinase signaling pathway inhibitors *in vitro* and *in vivo* [J]. Antimicrob Agents Chemother,2018,63(1):e01043-18.

[15] Yu Y, Li J, Wang W, et al. Transcriptome analysis uncovers the key pathways and candidate genes related to the treatment of *Echinococcus granulosus* protoscoleces with the repurposed drug pyronaridine[J]. BMC Genomics,2021,22(1):534.

[16] 王禅. p38MAPK 抑制剂肝动脉灌注对大鼠肝包虫病的治疗作用[D]. 青海:青海大学, 2019.

[17] Lv H, Li S, Zhang J, et al. *In vitro* effects of SB202190 on *Echinococcus granulosus* [J]. Korean J Parasitol, 2013, 51(2): 255-258.

[18] 颜明智, 李锦田, 刘辉, 等. 细粒棘球绦虫腺苷酸活化蛋白激酶 AMPK α 生物信息学分析[J]. 新疆医科大学学报, 2021, 44(3): 266-273.

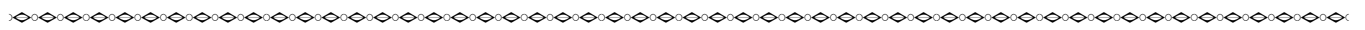
[19] 颜明智, 库尔班尼沙·阿马洪, 周婧, 等. 细粒棘球绦虫腺苷酸活化蛋白激酶 AMPK β 基因克隆及生物信息学分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2022, 17(1): 65-70.

[20] 张小凡, 巩文词, 曹胜魁, 等. 细粒棘球绦虫感染小鼠肝脏髓源抑制性细胞与调节性 T 细胞比例动态变化[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2019, 31(6): 622-627.

[21] 徐小丹, 王二强, 刘坪, 等. 细粒棘球绦虫感染小鼠 M-MDSC 对 Treg 和 Th17 细胞增殖的调控[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(23):2832-2836.

[22] 代国栋, 闫鸿斌, 李立, 等. 人兽共患寄生虫病候选疫苗分子筛选方法研究进展[J]. 中国畜牧兽医, 2021, 48(6): 2177-2187.

【收稿日期】 2022-11-20 【修回日期】 2023-02-08



(上接 405 页)

[22] Tacke F, Zimmermann HW. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis[J]. J Hepatol,2014,60(5):1090-1096.

[23] Triantafyllou E, Woollard KJ, McPhail MJW, et al. The role of monocytes and macrophages in acute and acute-on-chronic liver failure[J]. Front Immunol,2018(9):2948.

[24] 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.

[25] Antoniadou CG, Quaglia A, Taams LS, et al. Source and characterization of hepatic macrophages in acetaminophen-induced acute liver failure in humans[J]. Hepatology, 2012, 56(2):735-746.

[26] Schrammen PL, Bartneck M, Mockel D, et al. CCL2-dependent monocyte recruitment contributes to a tumor-promoting microenvironment in a combined fibrosis-HCC model [J]. J Hepatol,2017,66(1):S633.

[27] 周洪, 江峰锦, 徐荣, 等. 血糖控制对高血糖危象患者外周血 MCP-1 水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014(10): 2663-2665.

【收稿日期】 2022-11-06 【修回日期】 2023-01-19