

DOI:10.13350/j.cjpb.220425

• 综述 •

疟疾性贫血发病机制相关研究进展*

张杭叶,李玉红,程洋**

(江南大学无锡医学院公共卫生与预防医学系,江苏无锡 214013)

【摘要】 疟疾是一种严重威胁人类健康的传染病。疟原虫感染会导致红细胞溶血及骨髓红细胞生成抑制,进而诱发机体贫血。在疟疾高发地区,因疟疾造成的重度贫血更是导致儿童死亡的常见原因,因此也带来了极大的疾病负担。虽然疟疾性贫血的具体机制目前尚未明确,但导致疟疾性贫血的相关因素一直被研究者在探讨。本文综述了在疟疾性贫血发病的相关因素,并在此基础上构建了发病模型,提出了相关展望。

【关键词】 疟疾;贫血;发病机制;红细胞;综述

【中图分类号】 R531.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2022)04-0488-06

[Journal of Pathogen Biology. 2022 Apr;17(4):488-493,496.]

Advances in research on pathogenesis of malarial anemia

ZHANG Hang-ye, LI Yu-hong, CHENG Yang (Department of Public Health and Preventive Medicine; Wuxi School of Medicine, Jiangnan University, Wuxi, Jiangsu 214013, China)

【Abstract】 Malaria is a serious threat to human health. *Plasmodium* infection leads to erythrocyte hemolysis and myeloid erythropoiesis inhibition, which in turn induce anemia. Severe anaemia due to malaria is a common cause of death in children in areas with high malaria incidence, and thus carries a high disease burden. Although the specific mechanism of malarial anemia is not clear at present, the related factors leading to it have been explored by researchers. This paper systematically reviews the factors related to the pathogenesis of malaria anemia and provides a model on this basis, while some relevant prospects are put forward.

【Key words】 malarial; anemia; pathogenesis; erythrocyte; review

*** 疟疾是一种虫媒传播的寄生虫病。据 WHO 发布的《世界疟疾报告》,2019 年全球共有 2.29 亿例疟疾病例,约 40.9 万人死于疟疾^[1],疟疾的流行仍严重威胁着全球的公共卫生安全。贫血是在特定的地理环境下,血红蛋白(hemoglobin, Hb)水平难以满足个体生理需求的疾病^[2],也是疟疾的重症之一^[3]。严重疟疾性贫血(Hb<5.0 g/dL)是疟疾患者死亡的主要原因,其中儿童占比最大,且大多数死亡病例出现在 5 岁以下^[4]。疟疾性贫血患者的中低 Hb 水平是由血管内和血管外溶血以及红细胞生成抑制引起的,而免疫细胞释放的各种炎症介质则会对红细胞造成直接和间接的损害,并通过改变骨髓造血前体细胞产生新红细胞的能力来抑制其生成^[5,6]。然而,疟疾性贫血的相关分子机制目前仍未明确,因此本文着重综述了疟疾性贫血发病过程中的相关因素,并对此提出了展望。

1 免疫细胞作用

免疫细胞,如巨噬细胞、T 细胞和 B 细胞等,通过直接吞噬^[7-10]或分泌细胞因子作用于红细胞^[11-13]这两种途径在促进疟疾性贫血中发挥作用。

1.1 直接作用 吞噬细胞,特别是巨噬细胞,对红细胞的生成和老化^[7]或受损红细胞的清除^[8]具有重要调控作用。在感染疟原虫后,机体会处于高度炎症状态,这将导致巨噬细胞高度活化(巨噬细胞活化综合征, MAS),进而使红细胞从循环中被大量清除,引发贫血^[9]。此外,由于疟原虫感染会使红细胞表面表达特殊受体,这将导致红细胞被巨噬细胞识别、吞噬并降解,促使贫血的发生^[10]。因此,吞噬细胞会通过感染和未感

染红细胞的吞噬作用使机体红细胞大量减少,从而导致贫血。

1.2 间接作用 除了直接吞噬作用外,免疫细胞还可以释放许多不同的细胞因子,这些细胞因子不但可以主动抑制红细胞生成,还可以诱导一些靶蛋白暴露在健康红细胞上,导致它们在感染过程中被过早清除^[11]。通过使用分离的疟色素刺激单核巨噬细胞,研究人员发现其分泌的与贫血相关的细胞因子白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、C-C 趋化因子配体 17(CCL17)等水平显著上升^[12];对肯尼亚儿童的外周血检测也显示,患疟疾儿童的 T 细胞群及其分泌的干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)和白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)的水平较对照组明显升高,且这些细胞因子与机体贫血程度都呈正相关关系^[13]。此外,IFN 还被证明能在其他分子的作用下激活 B 细胞,使红细胞表面暴露相关抗原,进而被识别和清除^[11]。可见,免疫细胞分泌的细胞因子可以通过多种途径作用于机体,导致贫血。

2 炎症介质作用

疟疾性贫血的一个重要原因是炎症介质的不平衡。为了控制寄生虫血症,宿主会释放一系列炎症介质进行协调,根据

* **【基金项目】** 国家自然科学基金面上项目(No. 81871681)。

** **【通讯作者】** 程洋, E-mail: woerseng@126.com

【作者简介】 张杭叶(1997-),女,浙江绍兴人,硕士研究生,主要从事病原免疫与感染方面的基础研究工作。

E-mail: zhanghangye1997@163.com

其释放的程度和时间,可能会导致机体炎症环境紊乱,进而对宿主造成损害,出现贫血相关症状^[14]。炎症介质可由T细胞、B细胞、树突状细胞(DC)及巨噬细胞等分泌,作为先天免疫反应的一部分,炎性细胞因子、趋化因子、生长因子及效应分子对于疟疾性贫血都发挥了一定的作用。

2.1 炎性细胞因子 感染疟原虫后,宿主机体往往会产生Th1型免疫反应释放促炎细胞因子以减少寄生虫血症,而为防止机体损伤,机体会产生Th2型免疫反应释放抗炎性细胞因子^[15],用以抵消Th1型反应带来的影响。与疟疾性贫血相关的炎性细胞因子很多,包括肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和IFN- γ ^[16-21]、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)^[22-26]、巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)^[27-31]、白细胞介素-12(interleukin-12, IL-12)^[32-38]、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)^[39]、白细胞介素-23(interleukin-23, IL-23)^[40]、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)^[41]等。

TNF是典型的与疟疾病理相关的分子,并在1978年首次被发现参与了宿主对疟疾的免疫反应^[16]。IFN能调节数百个与免疫系统功能相关的基因,是一种标志性的Th1型细胞因子,并被认为能在疟原虫感染期间直接介导抗寄生虫和免疫致病效应^[17]。对马拉维儿童的病例对照研究发现,患有严重疟疾的儿童外周血中TNF- α 和IFN- γ 的浓度显著高于对照组^[18]。此外,一项横断面研究显示,与轻度贫血患者相比,重度疟疾性贫血患者血液中TNF- α 的水平显著升高^[19],对加蓬疟疾儿童血液中IFN- γ 的检测结果显示了相同的趋势^[20]。更重要的是,TNF- α 和IFN- γ 的协同作用以及NO的过量释放,已被证明能促进骨髓抑制、红细胞生成障碍和红细胞吞噬作用,进一步增强疟疾性贫血的发病概率^[21]。因此,TNF- α 和IFN- γ 与疟疾的患病及其引发的贫血具有重要联系。

IL-1是一种有效的内源性热原,可促进急性炎症反应,并为抵御入侵病原体提供第一道防线^[22]。但是,在疟原虫感染过程中,IL-1发挥的作用是双重的。通过小鼠模型实验,研究人员发现施用重组IL-1可以抑制疟疾的发展,并有助于控制寄生虫血症^[23]。一项随机双盲对照实验也显示,包括IL-1在内的促炎因子的升高与儿童的疟疾发病率降低有关^[24]。然而,作为一种炎性细胞因子,高水平的IL-1往往会与其他细胞因子共同作用,引起包括贫血在内的多种不良反应。通过对南非疟疾患者的血液检测发现,严重疟疾患者血液中抗凝酶III及IL-1 β 的水平显著升高^[25]。此外,IL-1家族成员IL-18也被证明能够诱导MAS的发生,产生包括贫血在内的炎症反应^[26]。因此,IL-1对疟疾及疟疾性贫血发挥的具体作用可能取决于其在机体内环境中的含量是否超过阈值。

MIF是由免疫细胞产生的多效细胞因子,在对不同病原体的反应中发挥保护或损伤的作用,对严重疟疾性贫血也具有重要功能^[27]。血浆中MIF浓度升高已被证明与疟疾性贫血的严重程度有关^[28]。鼠疟模型也显示,MIF可以诱导感染小鼠脾脏中积累的CD11b(+)Ly6C(+)细胞来增加促炎因子的分泌,使宿主出现炎症反应导致贫血^[29]。在此基础上,研究人员设计了严重疟疾性贫血数学模型,发现MIF能抑制来自脾脏和骨髓的红细胞的聚集,而这种抑制会导致血液中的Hb浓度

下降到一个危险水平^[30]。此外,MIF还可能与Gal-3和TNF- α 协同作用,增强红细胞的吞噬和生成抑制^[31]。因此,MIF能通过多种途径促使疟疾性贫血的发生。

IL-12由树突状细胞、单核细胞和B细胞分泌,在机体感染疟疾后,能刺激循环中的T细胞和NK细胞产生IFN- γ 和TNF- α ,进一步增强Th1型反应^[32,33]。对疟疾儿童的血液检查以及体外实验研究表明,IL-12能与IL-18协同作用,间接调控T细胞功能,增强其免疫反应并降低疟疾发病风险^[34]。在一项纵向队列研究中也发现,高IL-12水平与临床疟疾的低发病率有前瞻性关联^[35]。可见,在疟原虫感染过程中,IL-12是作为一种保护因子存在的,因此研究人员猜测其对于贫血这一并发症也发挥了保护作用。鼠疟模型研究发现,联合施用IL-12和氯喹可以提高疟原虫感染小鼠的存活率,改善小鼠的严重疟疾性贫血^[36];另一项疟疾患者的病例对照研究也显示,IL-12的生成抑制与疟疾性贫血的加重显著相关^[37]。有学者认为,严重疟疾中的炎症级联反应会抑制TGF- β 1和IL-12的保护作用,TNF- α 过度产生使机体炎症环境失调,进而导致贫血^[38]。这些结果使先前的假设得到了验证,即IL-12在疟疾性贫血中主要发挥了保护作用。

2.2 生长因子 生长因子是一类通过与特异的、高亲和的细胞膜受体结合,调节细胞生长与其他细胞功能等多效应的多肽类物质。生长因子可由多种细胞分泌,并作用于特定的靶细胞,对细胞具有调节功能^[42]。

促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)是骨髓中红细胞生成的主要调节剂。EPO与红系祖细胞表面的受体结合,诱导红系前体细胞的增殖和终末分化,同时还能防止红细胞前体细胞凋亡^[43]。在鼠疟模型中,研究人员证实了EPO诱导的网织红细胞增多症对缓解疟疾贫血和宿主生存具有重要作用^[44]。一项对探究胎儿贫血危险因素的横断面研究也显示,严重贫血的新生儿EPO水平显著降低,这表明EPO的缺乏可能会导致胎儿贫血^[45]。此外,由于EPO能调控骨髓中成红细胞的生成,因此可以认为疟疾性贫血的发生与EPO产生不足,进而使红细胞生成受到抑制有关。

1964年,粒细胞巨噬细胞刺激因子(granulocyte macrophage stimulating factor, GM-CSF)首次被发现具有刺激中性粒细胞和单核巨噬细胞系造血细胞增殖和分化的强大能力^[46]。研究人员对猴子进行皮下注射GM-CSF后检测发现,其外周血中性粒细胞增多,并且造血祖细胞水平明显升高^[47]。在此基础上,利用人重组GM-CSF进一步研究显示,GM-CSF显著增强了中性粒细胞对疟原虫的吞噬作用,并能与TNF- α 协同作用^[48]。此外,在GM-CSF基因敲除的小鼠模型研究中也发现,与野生型相比,基因敲除小鼠感染疟原虫后出现了寄生虫血症的高峰,且在感染晚期有明显的复发,死亡率也显著增加^[49]。由于GM-CSF参与红细胞生成,因此猜测,在疟疾及疟疾性贫血中,GM-CSF起到了一定的保护作用。

干细胞生长因子(stem cell growth factor, SCGF)是一种造血生长因子,主要由骨髓细胞和成纤维细胞表达,对人骨髓红系祖细胞具有促爆发活性^[50]。一项儿童队列研究显示,循环SCGF浓度随贫血严重程度的增加而下降,并且在恶性疟原虫感染的儿童中最低,血浆SCGF水平与Hb水平呈正相关^[51]。这说明SCGF生成减少可能与疟疾性贫血的产生存在关联。

进一步研究发现,血清 SCGF 水平升高与造血恢复增强相关^[52],而 SCGF 启动子? 539 处的纯合 T 则能介导恶性疟患儿 SCGF 产量增加、红细胞生成增强和严重疟疾性贫血的严重程度降低^[53]。可见,在疟疾性贫血中,SCGF 也起到了保护作用。

2.3 趋化因子 作为一个大家族的小分泌蛋白,趋化因子具有刺激细胞迁移的能力,在免疫系统的发展和稳态中起着核心作用,并参与所有保护性或破坏性的免疫和炎症反应^[54]。

白细胞介素-8(interleukin-10, IL-8)由吞噬细胞和多种组织细胞在暴露于炎症刺激时释放,是中性粒细胞主要组织来源的化学引诱剂^[55]。1995年,研究人员首次通过对恶性疟患者的血清检测,发现了患者的寄生虫血症与 IL-8 存在正相关关系^[56]。基于这一发现,研究人员在患有严重疟疾的儿童中开展了一项病例对照研究,结果显示炎症细胞因子水平均有明显升高,其中患严重疟疾组 IL-8 的浓度较无并发症组及对照组高出 10 倍^[57]。另一项在西非开展的全人群横断面研究也显示了类似的结果^[58]。因此可以猜想,疟疾的严重程度与 IL-8 的产生有关,由于严重疟疾往往伴随着贫血等并发症,因此疟疾性贫血的发生可能与 IL-8 有一定的联系。

C-C 趋化因子配体 5(chemokine ligand 5, CCL5)也被称为 RANTES,可被 T 淋巴细胞、巨噬细胞、血小板、滑膜成纤维细胞等表达,并能诱导特定的 NK 细胞的活化和增殖,从而产生 C-C 趋化因子激活的杀伤细胞^[59]。在一项病例对照研究中发现,严重疟疾患者血清中的 RANTES 浓度显著低于对照组;在无症状感染者中,随着病情的好转,RANTES 的浓度逐渐上升,并与寄生虫血症呈负相关^[60]。这说明 RANTES 与疟疾发病具有重要的关联。此外,对患有严重疟疾性贫血儿童的血液学研究发现,在患病期间,RANTES 生成降低,并且这种低水平与红细胞生成抑制和疟疾诱导的血小板减少症相关^[61]。可见,RANTES 在疟疾性贫血中可能起到了保护作用。

2.4 效应分子 释放到炎症环境中的炎症细胞因子、趋化因子和生长因子的相对时间和数量会直接影响细胞反应以及最终产生的效应分子,进而形成表型。因此,效应分子在疟疾性贫血的发病机制中起着关键作用。

一氧化氮(NO)是一种广泛表达于生物系统的重要生理信号分子,在疟疾的发病机制中起重要作用,并导致机体贫血^[62]。一项观察性研究显示,疟疾严重程度与诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达和全身 NO 的产生之间存在密切的负相关^[63]。在另一项研究中,由于血浆中的细胞因子的作用,间接导致了 NO 生物利用率低下,而这种低利用率与严重疟疾的发展密切相关^[64]。这说明机体 NO 的生成对疟原虫感染起到了一定保护作用。然而,对患有疟疾儿童的血浆检测显示,NOS 活性与 Hb 浓度呈显著负相关^[65],NO 本身也被证明可以促进造血前体细胞的凋亡^[66],可见 NO 与疟疾性贫血之间存在一定关联。因此,尽管 NO 在疟疾感染免疫中发挥了一定作用,但持续高水平的 NO 产生也有可能引发贫血。

活性氧(Reactive oxygen species, ROS)是氧不完全还原形成的化学物质的总称,能调节生物体的各种生理功能^[67]。有大量证据表明,氧化应激在疟疾的病理生理学中发挥着重要作用,但在此过程中很可能发生溶血^[68]。虽然高水平氧自由基的产生与寄生虫血症的加速清除有关^[69],但 ROS 的慢性刺激对宿主细胞尤其是红细胞是有害的。在一项病例对照研究中

发现,ROS 对疟疾感染者的红细胞膜造成了损害^[70]。另一项关于患疟疾儿童的横断面研究也显示,疟疾氧化应激的标志物丙二醛在患病组的水平显著升高,并伴随着 Hb 浓度的降低^[71]。这表明在感染疟疾的过程中,ROS 同时具有保护作用和致病作用,并很可能会引起疟疾性贫血。

3 自身免疫反应作用

疟原虫感染后的自身免疫已被广泛报道,但目前对其作用及发病机制的相关研究很少。感染疟原虫后发生贫血的潜在原因之一是未感染红细胞的清除增加,这可能是由于 B 细胞释放的抗自身抗体水平增加所致。

3.1 磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS) PS 是一种从凋亡细胞内部翻转到外部的磷脂,在啮齿动物感染疟原虫期间,能暴露在感染和未感染的红细胞中^[72]。对患疟疾儿童的血液检测发现,严重疟疾性贫血患者的红细胞 PS 暴露比无并发症患者更高^[73],这说明 PS 的暴露在疟疾性贫血中有一定的作用。此外,鼠疟模型研究显示,疟原虫感染能诱导宿主产生特异性识别 PS 的抗自身抗体,这种抗体能与小鼠未感染的红细胞结合,导致红细胞加速清除并引发贫血^[74]。一项对恶性疟原虫感染引起的严重疟疾患者的抗 PS 抗体水平的研究也揭示了与贫血的强相关性^[75],并且这种强相关性在不同的患者队列中均有被观测到^[76,77]。可见,抗 PS 抗体在促进疟疾性贫血中发挥了重要作用。

3.2 Band 3 和红细胞血影蛋白(spectrin) 研究发现,感染间日疟原虫的贫血患者具有较高的 IgG 水平,且 Band 3 和 spectrin 是其识别的未感染红细胞的主要分子靶点^[78],这说明疟疾患者血液中大量的抗 Band 3 和 spectrin 的抗体与未感染红细胞的清除有关。一项抗体评估模型研究显示,贫血患者红细胞外 Band 3 的变化会导致胞内环境中 spectrin 等蛋白的水解,直接影响细胞骨架动力学,导致红细胞清除^[79]。也有学者分析认为,红细胞的跨膜蛋白 Band 3 在疟原虫感染期间的暴露显著增加,这比骨架蛋白更有可能成为抗体靶标^[80],即未感染红细胞会被抗 Band 3 抗体识别和清除。此外,通过对 spectrin 结构的电子分析,有研究猜测分子拟态可能驱动针对人 spectrin 的自身免疫反应^[78]。因此 spectrin 也被认为是疟原虫感染期间自身免疫反应的目标。但迄今为止,抗 Band 3 和 spectrin 抗体在疟疾性贫血方面的具体作用机制仍没有被确定。

4 疟原虫产物作用

在受疟原虫感染的个体中,不受控制的寄生虫生长和免疫病理可能导致疟疾并发症,其中包括贫血。疟原虫的相关产物能驱动先天免疫反应,在裂殖体破裂时会被释放到循环中,并具有促炎特性。

4.1 疟原虫色素(hemozoin, Hz) Hz 是在疟原虫的红细胞生命周期中作为血红蛋白代谢的副产品产生的,血红蛋白分解代谢后的游离血红素在寄生虫消化液泡内表面形成疟色素晶体^[81]。早期研究发现,在恶性疟原虫诱导的贫血儿童中,含 Hz 的单核细胞的存在与红细胞生成抑制之间存在关联;多变量回归分析也显示,Hz 是严重疟疾性贫血的重要预测因素^[82]。但目前为止,疟色素诱导贫血的具体机制目前还没有被确定。有研究发现,在急性疟疾患者深层组织的微血管中积聚着大量含有疟原虫色素的吞噬细胞^[83];骨髓切片中也显示,Hz 出现在免疫抑制细胞、巨噬细胞和游离沉积物中,并与红细

胞生成障碍相关^[84]。因此有学者猜测,疟色素在免疫细胞内的积聚是抑制红细胞生成的一个重要原因。此外,慢性炎症与红细胞生成受损和随后的贫血也具有一定相关性^[85]。所以Hz很可能是通过刺激免疫细胞使其释放相关细胞因子,进而实现红细胞生成抑制。

4.2 糖基磷脂酰肌醇(glycosylphosphatidylinositol, GPI) 作为一种跨不同物种高度保守的糖脂, GPI在疟原虫中既是游离的,也可以作为支持寄生虫膜上许多蛋白质的锚^[86]。实验性脑疟动物模型表明, GPI及其锚点能诱导核因子活化和促炎反应^[87];进一步研究发现, GPI可以锚定 s48/45 蛋白家族成员,使蛋白与宿主细胞相互作用,促使孢子进入肝细胞,引起疟疾相关症状的发生^[88]。这说明 GPI是导致疟疾发病的寄生虫产物之一。此外,在小鼠模型中发现, GPI能诱导巨噬细胞产生 TNF- α 、IL-1 等细胞因子,并引起严重疟疾的症状,包括动物发热、低血糖和致死性恶病质^[89]。对疟疾患者的血液检测也显示, GPI能诱导强烈的体液反应,促进促炎因子、NO 和血管内皮表面粘附分子的基因表达,进而被红细胞膜蛋白识别,导致贫血和严重疟疾的发展^[90]。从已有的结论中可以猜测,和 Hz 类似, GPI可能会通过刺激免疫细胞致使机体贫血。

5 小结及展望

疟疾是发生在热带地区的主要传染病,感染疟原虫导致的红细胞溶血、清除及骨髓红细胞生成抑制会直接引发疟疾性贫血,这对疟疾患者,尤其是孕妇和儿童的生命造成了严重威胁。迄今为止,疟疾引发贫血的具体机制仍未明确,但在该过程中涉及的有关因素则常常被探讨,具体包括免疫细胞、炎症介质、自身免疫性抗体和寄生虫产物等。需要强调的是,这些因素并不是独立地发挥作用,而是在各个环节协同或相继作用于宿主进而造成贫血。

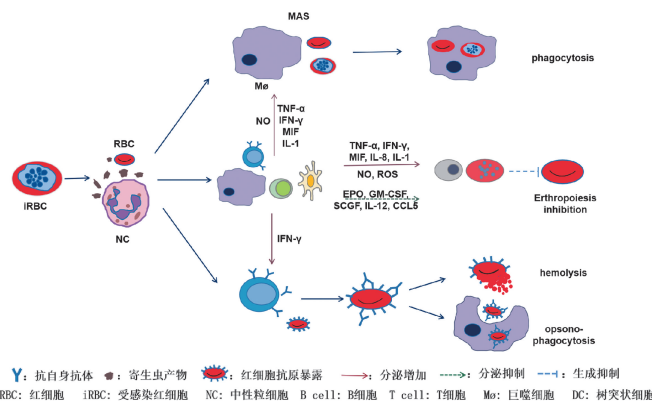


图1 疟疾性贫血作用机制模型
Fig. 1 Mechanism model of malarial anemia

基于已有的研究,作者构建了一个疟疾性贫血发病机制的模型(图1),活化的巨噬细胞对感染和未感染红细胞的大量吞噬以及内环境中炎症介质的不平衡导致的红细胞生成抑制,都会不同程度地诱发机体贫血。而巨噬细胞的活化往往是由疟原虫产物和炎性细胞因子直接刺激引发的,免疫细胞,如T细胞、DC细胞等对Hz的吞噬作用也会导致其分泌炎症介质的失调^[13]。此外,疟原虫产物及部分细胞因子,如IFN- γ ,能与B细胞反应,使B细胞受体激活,产生抗自身抗体,结合未感染的

红细胞,并通过补体介导的溶解或调理作用促使未感染红细胞的清除,进而诱发机体贫血^[12]。

目前,许多关于疟疾性贫血发病机制的认识也仅停留在猜想层面,并未完全证实。但是,随着相关研究的不断扩展及对疟疾本身了解的不断深入,疟疾性贫血发病的机制终将被探明,从而使更多的治疗策略得以实施,降低疟疾性贫血的发病率和死亡率。

【参考文献】

- [1] WHO. World malaria report 2020: 20 years of global progress and challenges [R]. Geneva: World Health Organization, 2020.
- [2] WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity [R]. Geneva: World Health Organization, 2011.
- [3] Ashley EA, Pyae Phyo A, Woodrow CJ. Malaria [J]. Lancet, 2018, 391(10130): 1608-1621.
- [4] White NJ. Anaemia and malaria [J]. Malar J, 2018, 17(1): 371.
- [5] Ong'echa JM, Davenport GC, Vulule JM, et al. Identification of inflammatory biomarkers for pediatric malarial anemia severity using novel statistical methods [J]. Infect Immun, 2011, 79(11): 4674-4680.
- [6] McCullough J. RBCs as targets of infection [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2014, 2014(1): 404-409.
- [7] Rhodes MM, Kopsombut P, Bondurant MC, et al. Adherence to macrophages in erythroblastic islands enhances erythroblast proliferation and increases erythrocyte production by a different mechanism than erythropoietin [J]. Blood, 2008, 111(3): 1700-1708.
- [8] Turrini F, Ginsburg H, Bussolino F, et al. Phagocytosis of *Plasmodium falciparum*-infected human red blood cells by human monocytes: involvement of immune and nonimmune determinants and dependence on parasite developmental stage [J]. Blood, 1992, 80(3): 801-808.
- [9] Lin CI, Yu HH, Lee JH, et al. Clinical analysis of macrophage activation syndrome in pediatric patients with autoimmune diseases [J]. Clin Rheumatol, 2012, 31(8): 1223-1230.
- [10] Li MO, Sarkisian MR, Mehal WZ, et al. Phosphatidylserine receptor is required for clearance of apoptotic cells [J]. Science, 2003, 302(5650): 1560-1563.
- [11] Ohyagi H, Onai N, Sato T, et al. Monocyte-derived dendritic cells perform hemophagocytosis to fine-tune excessive immune responses [J]. Immunity, 2013, 39(3): 584-598.
- [12] Bobade D, Khandare AV, Deval M, et al. Hemozoin-induced activation of human monocytes toward M2-like phenotype is partially reversed by antimalarial drugs-chloroquine and artemisinin [J]. Microbiologyopen, 2019, 8(3): e00651.
- [13] Raballah E, Kempaiah P, Karim Z, et al. CD4 T-cell expression of IFN-gamma and IL-17 in pediatric malarial anemia [J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0175864.
- [14] Davenport GC, Hittner JB, Were T, et al. Relationship between inflammatory mediator patterns and anemia in HIV-1 positive and exposed children with *Plasmodium falciparum* malaria [J]. Am J Hematol, 2012, 87(7): 652-658.
- [15] Clark IA, Budd AC, Alleva LM, et al. Human malarial disease: a

- consequence of inflammatory cytokine release [J]. *Malar J*, 2006 (5):85.
- [16] Clark I A. Does endotoxin cause both the disease and parasite death in acute malaria and babesiosis? [J]. *Lancet*, 1978, 2 (8080):75-77.
- [17] Hunt NH, Grau GE. Cytokines: accelerators and brakes in the pathogenesis of cerebral malaria [J]. *Trends Immunol*, 2003, 24 (9):491-499.
- [18] Mandala WL, Msefula CL, Gondwe EN, et al. Cytokine profiles in malawian children presenting with uncomplicated malaria, severe malarial anemia, and cerebral malaria [J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2017, 24(4):e00533-16.
- [19] Punnath K, Dayanand KK, Chandrashekhar VN, et al. Association between inflammatory cytokine levels and anemia during *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* infections in Mangaluru; A Southwestern Coastal Region of India [J]. *Trop Parasitol*, 2019, 9(2):98-107.
- [20] Oyegue-Liabagui SL, Bouopda-Tuedom AG, Kouina LC, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines in children with malaria in Franceville, Gabon [J]. *Am J Clin Exp Immunol*, 2017, 6(2):9-20.
- [21] Clark IA, Cowden WB. The pathophysiology of falciparum malaria [J]. *Pharmacol Ther*, 2003, 99(2):221-260.
- [22] Dinarello CA. Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens; some concepts have changed [J]. *J Endotoxin Res*, 2004, 10(4):201-222.
- [23] Curfs JH, Van Der Meer JW, Sauerwein RW, et al. Low dosages of interleukin 1 protect mice against lethal cerebral malaria [J]. *J Exp Med*, 1990, 172(5):1287-1291.
- [24] Dobano C, Nhabomba AJ, Manaca MN, et al. A balanced proinflammatory and regulatory cytokine signature in young African children is associated with lower risk of clinical malaria [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(5):820-828.
- [25] Vogetseder A, Ospelt C, Reindl M, et al. Time course of coagulation parameters, cytokines and adhesion molecules in *Plasmodium falciparum* malaria [J]. *Trop Med Int Health*, 2004, 9(7):767-773.
- [26] Girard-Guyonvarc'h C, Palomo J, Martin P, et al. Unopposed IL-18 signaling leads to severe TLR9-induced macrophage activation syndrome in mice [J]. *Blood*, 2018, 131(13):1430-1441.
- [27] Rosado Jde D, Rodriguez-Sosa M. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): a key player in protozoan infections [J]. *Int J Biol Sci*, 2011, 7(9):1239-1256.
- [28] Bozza MT, Martins YC, Carneiro LA, et al. Macrophage migration inhibitory factor in protozoan infections [J]. *J Parasitol Res*, 2012(2012):413052.
- [29] Liu J, Shao D, Lin Y, et al. PyMIF enhances the inflammatory response in a rodent model by stimulating CD11b(+) Ly6C(+) cells accumulation in spleen [J]. *Parasite Immunol*, 2016, 38(6):377-383.
- [30] Siewe N, Friedman A. Increase hemoglobin level in severe malarial anemia while controlling parasitemia; A mathematical model [J]. *Math Biosci*, 2020(326):108374.
- [31] Stijlemans B, De Baetselier P, Magez S, et al. African trypanosomiasis-associated anemia; The contribution of the interplay between parasites and the mononuclear phagocyte system [J]. *Front Immunol*, 2018(9):218.
- [32] Diouf I, Fievet N, Doucour S, et al. IL-12 producing monocytes and IFN-gamma and TNF-alpha producing T-lymphocytes are increased in placentas infected by *Plasmodium falciparum* [J]. *J Reprod Immunol*, 2007, 74(1-2):152-162.
- [33] Iyori M, Blagborough AM, Sala KA, et al. Protective efficacy of an IL-12-expressing baculoviral malaria vaccine [J]. *Parasite Immunol*, 2017, 39(12):12498.
- [34] Schofield L, Ioannidis LJ, Karl S, et al. Synergistic effect of IL-12 and IL-18 induces TIM3 regulation of gammadelta T cell function and decreases the risk of clinical malaria in children living in Papua New Guinea [J]. *BMC Med*, 2017, 15(1):114.
- [35] Song Y, Aguilar R, Guo J, et al. Cord blood IL-12 confers protection to clinical malaria in early childhood life [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):10860.
- [36] Mohan K, Sam H, Stevenson MM. Therapy with a combination of low doses of interleukin 12 and chloroquine completely cures blood-stage malaria, prevents severe anemia, and induces immunity to reinfection [J]. *Infect Immun*, 1999, 67(2):513-519.
- [37] Luty AJ, Perkins DJ, Lell B, et al. Low interleukin-12 activity in severe *Plasmodium falciparum* malaria [J]. *Infect Immun*, 2000, 68(7):3909-3915.
- [38] Perkins DJ, Weinberg JB, Kreamsner PG. Reduced interleukin-12 and transforming growth factor-beta1 in severe childhood malaria; relationship of cytokine balance with disease severity [J]. *J Infect Dis*, 2000, 182(3):988-992.
- [39] Punnath K, Dayanand KK, Chandrashekar VN, et al. Association between inflammatory cytokine levels and thrombocytopenia during *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* infections in South-Western Coastal Region of India [J]. *Malar Res Treat*, 2019(2019):4296523.
- [40] Munde EO, Raballah E, Okeyo WA, et al. Haplotype of non-synonymous mutations within IL-23R is associated with susceptibility to severe malaria anemia in a *P. falciparum* holoendemic transmission area of Kenya [J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1):291.
- [41] Gbotosho OT, Kapetanaki MG, Kato GJ. The worst things in life are free: The role of free heme in sickle cell disease [J]. *Front Immunol*, 2020(11):561917.
- [42] Caballero Aguilar LM, Silva SM, Moulton SE. Growth factor delivery: Defining the next generation platforms for tissue engineering [J]. *J Control Release*, 2019(306):40-58.
- [43] Maier RF, Bohme K, Dudenhausen JW, et al. Cord blood erythropoietin in relation to different markers of fetal hypoxia [J]. *Obstet Gynecol*, 1993, 81(4):575-580.
- [44] Chang KH, Tam M, Stevenson MM. Modulation of the course and outcome of blood-stage malaria by erythropoietin-induced reticulocytosis [J]. *J Infect Dis*, 2004, 189(4):735-743.
- [45] Kabyemela ER, Fried M, Kurtis JD, et al. Fetal cytokine balance, erythropoietin and thalassemia but not placental malaria contribute to fetal anemia risk in Tanzania [J]. *Front Immunol*, 2021(12):624136.
- [46] Bradley TR, Metcalf D. The growth of mouse bone marrow cells in vitro [J]. *Aust J Exp Biol Med Sci*, 1966, 44(3):287-299.

- [47] Geissler K, Valent P, Mayer P, et al. Recombinant human interleukin-3 expands the pool of circulating hematopoietic progenitor cells in primates-synergism with recombinant human granulocyte/macrophage colony-stimulating factor [J]. *Blood*, 1990, 75(12):2305-2310.
- [48] Kumaratilake LM, Ferrante A, Jaeger T, et al. GM-CSF-induced priming of human neutrophils for enhanced phagocytosis and killing of asexual blood stages of *Plasmodium falciparum*: synergistic effects of GM-CSF and TNF [J]. *Parasite Immunol*, 1996, 18(3):115-123.
- [49] Seymour JF. Extra-pulmonary aspects of acquired pulmonary alveolar proteinosis as predicted by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-deficient mice [J]. *Respirology*, 2006, 11(Suppl):S16-S22.
- [50] Hiraoka A, Yano Ki K, Kagami N, et al. Stem cell growth factor: in situ hybridization analysis on the gene expression, molecular characterization and *in vitro* proliferative activity of a recombinant preparation on primitive hematopoietic progenitor cells [J]. *Hematol J*, 2001, 2(5):307-315.
- [51] Keller CC, Ouma C, Ouma Y, et al. Suppression of a novel hematopoietic mediator in children with severe malarial anemia [J]. *Infect Immun*, 2009, 77(9):3864-3871.
- [52] Ito CY, Li CY, Bernstein A, et al. Hematopoietic stem cell and progenitor defects in Sca-1/Ly-6A-null mice [J]. *Blood*, 2003, 101(2):517-523.
- [53] Ouma C, Keller CC, Davenport GC, et al. A novel functional variant in the stem cell growth factor promoter protects against severe malarial anemia [J]. *Infect Immun*, 2010, 78(1):453-460.
- [54] Hughes CE, Nibbs RJB. A guide to chemokines and their receptors [J]. *FEBS J*, 2018, 285(16):2944-2971.
- [55] Baggolini M, Clark-Lewis I. Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine [J]. *FEBS Lett*, 1992, 307(1):97-101.
- [56] Burgmann H, Hollenstein U, Wenisch C, et al. Serum concentrations of MIP-1 alpha and interleukin-8 in patients suffering from acute *Plasmodium falciparum* malaria [J]. *Clin Immunol Immunopathol*, 1995, 76(Pt 1):32-36.
- [57] Lyke KE, Burges R, Cissoko Y, et al. Serum levels of the proinflammatory cytokines interleukin-1 beta (IL-1beta), IL-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor alpha, and IL-12 (p70) in Malian children with severe *Plasmodium falciparum* malaria and matched uncomplicated malaria or healthy controls [J]. *Infect Immun*, 2004, 72(10):5630-5637.
- [58] Harp KO, Botchway F, Dei-Adomakoh Y, et al. Hemoglobin genotypes modulate inflammatory response to *Plasmodium* infection [J]. *Front Immunol*, 2020(11):593546.
- [59] Jiao X, Nawab O, Patel T, et al. Recent advances targeting CCR5 for cancer and its role in immuno-oncology [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(19):4801-4807.
- [60] Bujarbaruah D, Kalita MP, Baruah V, et al. RANTES levels as a determinant of falciparum malaria severity or recovery [J]. *Parasite Immunol*, 2017, 39(9):12452.
- [61] Were T, Hittner JB, Ouma C, et al. Suppression of RANTES in children with *Plasmodium falciparum* malaria [J]. *Haematologica*, 2006, 91(10):1396-1399.
- [62] Anstey NM, Granger DL, Hassanali MY, et al. Nitric oxide, malaria, and anemia: inverse relationship between nitric oxide production and hemoglobin concentration in asymptomatic, malaria-exposed children [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 1999, 61(2):249-252.
- [63] Rubach MP, Mukemba J, Florence S, et al. Impaired systemic tetrahydrobiopterin bioavailability and increased oxidized bipterins in pediatric falciparum malaria: association with disease severity [J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11(3):e1004655.
- [64] Weinberg JB, Volkheimer AD, Rubach MP, et al. Monocyte polarization in children with falciparum malaria: relationship to nitric oxide insufficiency and disease severity [J]. *Sci Rep*, 2016(6):29151.
- [65] Keller CC, Kremsner PG, Hittner JB, et al. Elevated nitric oxide production in children with malarial anemia: hemozoin-induced nitric oxide synthase type 2 transcripts and nitric oxide in blood mononuclear cells [J]. *Infect Immun*, 2004, 72(8):4868-4873.
- [66] Reykdal S, Abboud C, Liesveld J. Effect of nitric oxide production and oxygen tension on progenitor preservation in ex vivo culture [J]. *Exp Hematol*, 1999, 27(3):441-450.
- [67] Nathan C, Cunningham-Bussell A. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(5):349-361.
- [68] Percario S, Moreira DR, Gomes BA, et al. Oxidative stress in malaria [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(12):16346-16372.
- [69] Greve B, Lehman LG, Lell B, et al. High oxygen radical production is associated with fast parasite clearance in children with *Plasmodium falciparum* malaria [J]. *J Infect Dis*, 1999, 179(6):1584-1586.
- [70] Griffiths MJ, Ndungu F, Baird KL, et al. Oxidative stress and erythrocyte damage in Kenyan children with severe *Plasmodium falciparum* malaria [J]. *Br J Haematol*, 2001, 113(2):486-491.
- [71] Nsiah K, Bahaah B, Oppong Afranie B, et al. Oxidative stress and hemoglobin level of complicated and uncomplicated malaria cases among children: A cross-sectional study in Kumasi Metropolis, Ghana [J]. *J Trop Med*, 2019(2019):8479076.
- [72] Totino PR, Magalhaes AD, Silva LA, et al. Apoptosis of non-parasitized red blood cells in malaria: a putative mechanism involved in the pathogenesis of anaemia [J]. *Malar J*, 2010, 9:350.
- [73] Fendel R, Brandts C, Rudat A, et al. Hemolysis is associated with low reticulocyte production index and predicts blood transfusion in severe malarial anemia [J]. *PLoS One*, 2010, 5(4):e10038.
- [74] Fernandez-Arias C, Rivera-Correa J, Gallego-Delgado J, et al. Anti-self phosphatidylserine antibodies recognize uninfected erythrocytes promoting malarial anemia [J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 19(2):194-203.
- [75] Rivera-Correa J, Conroy AL, Opoka RO, et al. Autoantibody levels are associated with acute kidney injury, anemia and post-discharge morbidity and mortality in Ugandan children with severe malaria [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):14940.
- [76] Barber BE, Grigg MJ, Piera K, et al. Antiphosphatidylserine immunoglobulin M and immunoglobulin G antibodies are higher in vivax than falciparum malaria, and associated with early anemia in both species [J]. *J Infect Dis*, 2019, 220(9):1435-1443.

基本知识和中国防治血吸虫病的成果,然后让学生以血吸虫病为主题开展诗词朗诵比赛,通过抖音等短视频投票,评选出优秀视频并给与相应奖励,这种新颖的教学形式能让学生对中国寄生虫防治的伟大成果有更深刻的认识。

2.2.4 加强参与式教学在课程思政教学中的作用 参与式教学是以学生主体性为内核,让所有的学生都参与进来并能有效学习,从而有所收获有所发展,是强调学生和教师之间合作教学的方法。课程思政教学更需要强调以学生为中心,鼓励学生积极参与教学,具体形式包括小组讨论、网络平台互动、答题比赛等。如在讲解总论中寄生虫病的流行现状时,组织答题比赛,让学生主动参与到课程思政的教学活动中,同时还可以通过观看寄生虫相关影视资料,更加生动形象地进行“课程思政”教育。

党和国家高度重视学生的课程思政教育,特别是大学生作为一个特殊群体,大学阶段是他们三观形成的重要时期,同时他们朝气蓬勃、对新鲜事物勇于挑战,所以大学生的课程思政教育显的尤为重要。人体寄生虫学作为医学类专业的一门基础课,其中蕴含着大量的思政教育元素,需要不断挖掘课程中的思想教育内容,研究如何将其融入课堂教学中,实现知识传授与思政引领的统一,提升医学生的职业精神和社会责任感,努力将人体寄生虫学打造为一门课程思政的金牌课程。

【参考文献】

【收稿日期】 2021-11-06 【修回日期】 2022-01-19

(上接 493 页)

[77] Rivera-Correa J, Mackroth MS, Jacobs T, et al. Atypical memory B-cells are associated with *Plasmodium falciparum* anemia through anti-phosphatidylserine antibodies [J]. *Elife*, 2019 (8): e48309.

[78] Mourao LC, Baptista RP, De Almeida ZB, et al. Anti-band 3 and anti-spectrin antibodies are increased in *Plasmodium vivax* infection and are associated with anemia [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 8762.

[79] Shibuya A, Kawashima H, Tanaka M. Analysis of erythrocyte membrane proteins in patients with hereditary spherocytosis and other types of haemolytic anaemia [J]. *Hematology*, 2018, 23(9): 669-675.

[80] Deroost K, Pham TT, Opendakker G, et al. The immunological balance between host and parasite in malaria [J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2016, 40(2): 208-257.

[81] Kapishnikov S, Weiner A, Shimoni E, et al. Oriented nucleation of hemozoin at the digestive vacuole membrane in *Plasmodium falciparum* [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109 (28): 11188-11193.

[82] Awandare GA, Ouma Y, Ouma C, et al. Role of monocyte-acquired hemozoin in suppression of macrophage migration inhibitory factor in children with severe malarial anemia [J]. *Infect Immun*, 2007, 75(1): 201-210.

[83] Brito M a M, Baro B, Raiol TC, et al. Morphological and Transcriptional Changes in Human Bone Marrow During Natural *Plasmodium vivax* Malaria Infections [J]. *J Infect Dis*, 2020(18): jiaa177.

[84] Aguilar R, Moraleda C, Achtman A H, et al. Severity of anaemia is associated with bone marrow haemozoin in children exposed to *Plasmodium falciparum* [J]. *Br J Haematol*, 2014, 164(6): 877-887.

[85] Nemeth E, Ganz T. Anemia of inflammation [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2014, 28(4): 671-681.

[86] Gilson PR, Nebl T, Vukcevic D, et al. Identification and stoichiometry of glycosylphosphatidylinositol-anchored membrane proteins of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2006, 5(7): 1286-1299.

[87] Liu Q, Zhao Y, Zheng L, et al. The glycosylphosphatidylinositol transamidase complex subunit PbGPI16 of *Plasmodium berghei* is important for inducing experimental cerebral malaria [J]. *Infect Immun*, 2018, 86(8): e00929-17.

[88] Arredondo SA, Swearingen KE, Martinson T, et al. The micronemal plasmodium proteins P36 and P52 act in concert to establish the replication-permissive compartment within infected hepatocytes [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018(8): 413.

[89] Schofield L, Hackett F. Signal transduction in host cells by a glycosylphosphatidylinositol toxin of malaria parasites [J]. *J Exp Med*, 1993, 177(1): 145-153.

[90] Brattig NW, Kowalsky K, Liu X, et al. *Plasmodium falciparum* glycosylphosphatidylinositol toxin interacts with the membrane of non-parasitized red blood cells; a putative mechanism contributing to malaria anemia [J]. *Microbes Infect*, 2008, 10(8): 885-891.

【收稿日期】 2021-10-26 【修回日期】 2022-01-22