

跨物种 microRNA 介导的宿主和血吸虫的相互作用

张竞予, 秦铭, 方晶晶, 李家熠, 张馨心, 周方斌, 何兴*

中国人民解放军海军军医大学海军医学系热带病学教研室, 上海 200433

摘要: 血吸虫病是一种严重威胁人类生命健康的重大寄生虫病, 进一步了解宿主和血吸虫之间的相互作用机制是制定新型防控策略的基础。microRNA(miRNA)是一类内源性的非编码小RNA, 通过与靶基因mRNA序列的互补结合, 促进mRNA的降解或抑制其翻译。血吸虫和宿主动物细胞均表达miRNA, 并能通过胞外囊泡等形式释放出来。越来越多的证据表明血吸虫释放出来的miRNA能够被宿主细胞摄取, 并通过跨物种调控方式在虫体寄生维持及致病等过程中发挥重要作用, 甚至可以抑制肝癌细胞的生长及转移。目前尚没有证据表明宿主miRNA能够被虫体细胞摄取, 但这种现象极有可能存在。miRNA介导的跨物种调控已成为宿主与血吸虫相互作用的新机制, 本文就对此新机制的研究进展进行综述。

关键词: miRNA; 血吸虫; 宿主; 跨物种调控

中图分类号: R532.21 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-9727(2022)12-1201-05

DOI: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2022.12.18

Host-schistosome interactions mediated by cross-species microRNA

ZHANG Jing-yu, QIN Ming, FANG Jing-jing, LI Jia-yi, ZHANG Xin-xin, ZHOU Fang-bin, HE Xing

Department of Tropical Sciences, PLA Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: HE Xing, E-mail: xing.he@aliyun.com

Abstract: Schistosomiasis is a serious major parasitic disease that threatens human life and health. A better understanding of the mechanism of host-schistosome interactions is the key to designing new prevention and control strategies. MicroRNAs (miRNAs) are endogenous small non-coding RNA molecules, which lead to the degradation of the target messenger RNA (mRNA) or inhibition of its translation in a sequence-specific manner. Both schistosome and its host produce miRNAs, which can be secreted by extracellular vesicles (EVs). There is accumulating evidence that miRNAs from schistosome can be taken up by host cells, and finely manipulate the phenotype of host cells for their survival or pathogenesis in a cross-species manner, even inhibiting the growth and metastases of hepatoma cells. It is still unknown whether host free miRNAs can be taken up by schistosome, but this phenomenon is highly probable. miRNA-mediated cross-species regulation has emerged as a novel mechanism for host-schistosome interactions, and this review summarizes the advances in this regard.

Keywords: miRNA; schistosome; host; cross-species regulation

血吸虫病是全球第二大寄生虫病, 全世界感染血吸虫的人数超过2亿。血吸虫病也是我国重点防控的寄生虫病之一, 历届党及政府领导人均高度重视。目前我国在血吸虫病防控上取得了举世瞩目的成绩, 已进入全面消除血吸虫病的阶段, 但仍有较大范围的流行区。血吸虫病防控创新技术的交流与合作是我国“中非合作”、“一带一路”等国家战略实施的重要抓手。目前血吸虫杀虫药物仅有吡喹酮一种, 仍缺乏有效的疫苗; 新型防控技术的突破依赖于深入了解宿主和血吸虫相互作用的机制。越来越多的证据表明, microRNA(miRNA)介导的跨物种调控是宿主和血吸虫相互作用的新机制, 本文总结了这方面的进展。

1 miRNA的生物合成及作用机制

自miRNA首次发现于营自由生活的线虫中后, 目前发现包括寄生虫在内的几乎所有动物细胞均表达miRNA^[1]。此外, 不同物种中的miRNA具有几乎相同的生物合成过程、前体结构和效应机制^[2-3]。miRNA是一种内源性、非编码、短序列RNA, 其生成是一个多空间、多步骤、多组分参与的精细且复杂的过程。在动物细胞中, 首先在RNA聚合酶II的作用下, 细胞核内编码miRNA的基因发生转录, 形成长度约为几百个核苷酸且具有茎环结构的pri-miRNAs。pri-miRNAs被具有III型RNase酶活性的Drosha酶以及双链RNA结合蛋白DGCR8等组成的微复合物切割, 形

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(No.81871678); 海军军医大学海军医学系“海狼”军事医学(核生化防护)学员创新实践课题(No.HL21JD1222)

作者简介: 张竞予(1999—), 女, 在读本科生, 研究方向: 日本血吸虫防治研究。

***通信作者:** 何兴, E-mail: xing.he@aliyun.com

成一个或多个包含约70个核苷酸的miRNA发夹前体(pre-miRNA),然后由转运蛋白Exportin-5将其从细胞核内运送到细胞质;细胞质中的Dicer酶进一步将pre-miRNA剪切加工成长度约20个核苷酸的miRNA/miRNA*双链结构;最后双链中的一条链会进入到miRNA诱导的沉默复合体(RNA induced silencing complex, RISC)中,另一条互补链被降解或释放。在动物细胞中,miRNA主要通过与其靶基因mRNA的3'非翻译区的碱基互补配对,降解mRNA或抑制mRNA翻译两种方式在转录后水平调控基因表达。大部分miRNA和靶mRNA并不完全互补配对,而是通过miRNA 5'端2-8个碱基即“种子序列”(seed sequence)与mRNA完全互补配对。据报道,约有30%的人类蛋白编码基因是miRNAs的靶基因^[4]。

2 miRNA发挥跨物种调控作用的基础分析

越来越多的证据表明miRNA不仅在其形成的细胞中起作用,在邻近细胞、远端细胞甚至不同物种的细胞中也能发挥效用^[5-6]。许多关键特征使miRNA能够成为细胞或物种间传递信息的绝佳信使。首先,胞外miRNA理化性质非常稳定。胞外miRNA即使在酸或碱、煮沸、长期储存和多次冻融循环等恶劣条件下也能保持高度稳定,这种稳定性很可能是由于胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)或载体蛋白(如Ago2和脂蛋白)的保护^[7]。这一特征也使宿主体液中的一些寄生虫特异性miRNAs有可能成为寄生虫感染的诊断标志物^[8-10]。其次,miRNA的作用机制非常保守。miRNA的效应机制在不同动物物种之间高度保守,其作用原理都是通过RISC促进miRNA与其靶基因结合,从而降解mRNA或者抑制mRNA翻译^[11-12]。这种作用机制的保守性扫除了不同物种间的进化隔离障碍,使miRNA发挥跨物种调控作用成为可能。最后,miRNA能被供体细胞主动分泌且能被受体细胞主动摄取。尽管供体细胞分泌miRNA的途径尚不完全清楚,但目前认为EVs可能是主要途径^[13]。EVs作为蛋白质、DNA和RNA的普遍输出途径,可从包括寄生虫细胞在内的几乎所有类型细胞中主动释放出来^[14];而在EVs装载的各种活性物质中,miRNAs被认为是至关重要的一种^[15]。此外,EVs可通过直接膜融合或在各类表面分子的帮助下由多种内吞机制将其负载物(包括miRNAs)释放到受体细胞内^[14,16-17]。

3 血吸虫miRNA跨物种调控宿主细胞功能

血吸虫是一种真核多细胞病原体,具有童虫、成虫、虫卵、毛蚴、胞蚴、雷蚴、尾蚴等多个生活史阶段。成虫寄生在人和小鼠等终宿主的门静脉系统;虫卵是主要致病因子,可引起虫卵肉芽肿和继发性纤维化。

血吸虫各期均表达miRNA,并对虫体生长、发育等过程发挥重要的调控作用。另外,各期虫体均能分泌EVs,其中包含大量虫源miRNA^[18-19]。研究发现这些EVs包裹的虫源miRNA能够被宿主细胞摄取,并在虫体寄生生活维持、调控宿主免疫及病理等方面发挥重要的调控作用,甚至有可能抑制肝癌的形成及转移。

3.1 血吸虫miRNA调控宿主寄生环境 血吸虫成虫寄生在宿主的门静脉系统中,寄生时间可达数十年,期间不断与宿主外周免疫细胞相互作用,这种相互作用被认为是维持血吸虫的寄生生活所必须的。血吸虫可通过刺激宿主外周免疫细胞表达多种生长或炎症因子,这些因子对维持血吸虫的生存和发育至关重要,但此现象背后的机制仍难以阐明。LIU等^[18]报道日本血吸虫成虫释放的EVs主要被小鼠外周血单核细胞摄取,并能增加该细胞类型自身的增殖和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的产生。其中TNF- α 对血吸虫的生存和产卵至关重要。寄生虫miRNA被认为是EVs中的主要活性成分,特别是sja-miR-125b和bantam,它们在寄生虫来源的EVs中高度富集。这些寄生虫miRNA劫持宿主RISC,从而抑制Pros1、Clmp和Fam212b等宿主基因的表达,而这些基因都是单核细胞产生TNF- α 的关键调节因子^[20-21]。

3.2 血吸虫miRNA调控免疫及病理 Th2免疫是宿主对包括血吸虫在内的蠕虫感染免疫反应的标志,也是哮喘等过敏性疾病的核心致病机制。在血吸虫病动物模型中,Th2免疫应答被认为是血吸虫病的核心致病机制^[22]。血吸虫卵抗原能诱发宿主产生强烈的Th2免疫反应。然而,血吸虫能在宿主体内存活多年并持续产卵,其引起的2型免疫在达到峰值后逐渐减弱。以往研究认为调节性T细胞在该现象中发挥核心作用,目前发现血吸虫成虫miRNA可通过跨物种方式直接抑制Th2细胞的分化。MENINGER等^[23]利用Tanswell实验证实,曼氏血吸虫成虫在与Th细胞没有任何直接接触的情况下可以限制Th2细胞的极化。进一步的证据表明,寄生虫细胞和Th细胞的远距离通信至少有一部分是由载有miRNA的寄生虫EVs介导,这些EVs在体外能够被原代Th细胞摄入。有趣的是,在感染的小鼠中,血吸虫miRNA仅在肠道相关淋巴结(如集合淋巴结和肠系膜淋巴结)中被检测到,而在腹股沟淋巴结和脾脏中未被发现。血吸虫miRNA(sma-miR-10)可以直接抑制宿主基因Map3k7的表达,此基因参与激活核因子kappa-B,而该因子是Th2分化的关键转录因子^[22,24]。这项研究不仅为血吸虫降低Th2应答的机制提供了新的见解,也为解释血

吸虫病可以预防流行人群中的过敏性疾病提供了新的思路^[25-26]。更重要的是,寄生虫与宿主之间的这种互作机制可能为治疗过敏等Th2免疫相关疾病提供新的治疗方法。

在日本血吸虫病和曼氏血吸虫病中,肝脏和肠道中虫卵诱发的慢性肉芽肿反应可最终导致广泛的组织纤维化和门静脉高压,这也是血吸虫病致病和致死的主要原因。经实验室系列研究表明^[27-28],血吸虫 miRNA 是一种新型肝纤维化致病因子:通过 miRNA 测序发现包括 sja-miR-2162 和 sja-miR-1 在内的血吸虫 miRNA 持续存在于肝纤维化效应细胞-肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)中;通过病毒载体在正常小鼠肝脏中过表达 sja-miR-2162 或 sja-miR-1 均能显著诱导小鼠发生肝纤维化;而抑制感染小鼠肝脏中 sja-miR-2162 或 sja-miR-1 的表达均能显著减轻肝纤维化,表明虫源 miRNA 实际参与了宿主病理的发生;这些虫源 miRNA 可能是通过虫卵释放的 EVs 进入 HSC,并通过靶向宿主基因如 Tgfb3 和 Sfrp1 从而促进 HSC 的激活和肝纤维化的发生。与这些研究结果相反,WANG 等^[19]研究表明,通过病毒载体在感染小鼠肝脏中过表达 sja-miR-71a 可显著减轻肝纤维化。sja-miR-71a 是日本血吸虫虫卵来源 EVs 中丰度最高的 miRNA,该分子可以通过靶向 Sema4d 抑制 HSC 激活和调控 Th1/Th2/Th17/Treg 的免疫平衡。这种差异结果表明虫源 miRNA 可能同时具有促进和抑制肝纤维化的作用^[29]。总之,这些研究拓展了对病原体来源 miRNA 在传染病致病中作用的认识,病原体来源 miRNA 可能成为传染病病理干预的新靶标和新途径^[18,23]。

3.3 血吸虫 miRNA 抑制肝癌细胞生长及转移 大量研究表明感染某些种类的病原体(如乙型肝炎病毒)与肿瘤的发生密切相关。对于血吸虫来说,目前已明确埃及血吸虫慢性感染是膀胱癌的促进因素,埃及血吸虫慢性感染也被国际癌症研究机构列为 I 类致癌物^[30-31];然而其它血吸虫感染与肿瘤的关系不甚明确。我国以前是日本血吸虫重度流行区,血吸虫病患者超过千万,其中有很多晚期血吸虫病患者最终发展为肝硬化;但是没有证据表明这部分人群的肝癌发病率高于普通人群。已有观点认为肝硬化是肝癌的主要癌前病变。因此,日本血吸虫感染可能具有某些抗癌的因素,抵消了肝硬化的促癌作用。研究发现多种日本血吸虫 miRNA 在体内和体外具有强大的抑制肝癌细胞生长和转移的作用,但对正常细胞系没有明显的影响,这些虫源 miRNA 包括 sja-miR-3096、sja-miR-61、sja-miR-7-5p 以及 sja-miR-71a^[19,32-34]。寄生

虫 pri-miRNA 可以在哺乳动物细胞中被加工成成熟的 sja-miRNA 并发挥可观的抗癌作用,这可能为人类疾病如肿瘤的治疗提供潜在的干预手段。

4 宿主 miRNA 跨物种调控血吸虫细胞功能的理论分析

血吸虫在宿主体内长期生存,除摄取宿主营养物质以供其生长发育外,宿主的很多生物活性物质对虫体寄生生活的维持至关重要,如多种宿主来源的激素或细胞因子已被证实可调控血吸虫基因的表达以及虫体发育和新陈代谢。研究表明血吸虫能表达高亲和力的胰岛素受体,阻断宿主胰岛素与虫体受体的结合将导致虫摄入葡萄糖减少、虫体萎缩和产卵减少,因此虫体胰岛素受体有望成为一种新型血吸虫疫苗靶点^[35]。TNF- α 能促进雌虫产卵和发育,其分子机制是虫体具有 TNF- α 受体同源基因^[36];该类基因在血吸虫尾蚴、童虫、成虫中均大量存在,宿主 TNF- α 与虫体受体结合后可引起虫体基因表达发生显著改变,影响寄生虫的能量代谢、产卵和发育等生物学过程^[37]。转化生长因子- β (Transforming growth factor- β , TGF- β) 在多细胞动物的发育过程中具有重要作用,血吸虫也能表达 TGF- β 的 1 型和 2 型受体,宿主 TGF- β 与这些受体结合后能启动下游 Smad 信号通路^[38-39],一些虫体发育的关键基因均受该通路的调控^[40-41]。以上研究中报道的宿主来源的激素或细胞因子,在进化过程中均较保守,在多细胞动物生长发育过程中具有重要作用;虽然虫体不能合成该类因子或仅表达类似物,但可表达高亲和力的受体,虫体借助宿主来源的因子激活相应的通路,从而启动相关基因的表达。这些研究也深刻表明宿主来源的活性分子,特别是在进化过程中高度保守的活性分子,可能对虫体细胞功能具有广泛而显著地调控作用。

miRNA 在进化过程中高度保守,已有多项研究从多种角度阐明了血吸虫 miRNA 对宿主细胞的跨物种调控作用;虽然目前仍缺乏确实的实验证据,宿主 miRNA 也极有可能通过跨物种方式调控血吸虫细胞的功能。血吸虫成虫寄生在终宿主血管内,其生长发育所需营养物质均来自宿主。它具有两个吸收宿主物质的界面,即体壁和肠道。体壁能够吸收宿主血液中的单糖及氨基酸等营养成分,宿主血液中游离的 miRNA 也极有可能被虫体体壁细胞摄取并调控虫体细胞的功能。此外,血吸虫不断吞食宿主的红细胞,由肠道摄取营养。据估计每条雌虫摄取红细胞数为 33 万个/h,雄虫为 3.9 万个/h^[42]。成熟红细胞虽然没有细胞核,但依然含有大量的 miRNA;已有研究发现红细胞内的 miRNA 能进入寄生其内的疟原虫并抑制

疟原虫的生长^[43]。因此,红细胞内 miRNA 也极有可能通过血吸虫肠壁细胞进入虫体内调控虫体细胞功能。

5 结 语

miRNA 的作用机制保守,理化性质稳定,且能被供体细胞主动分泌和被受体细胞主动摄取,这些特征使 miRNA 能够成为细胞间甚至物种间信息传递的载体。目前 miRNA 介导的跨物种调控已经成为 miRNA 作用的一种新方式,血吸虫病动物模型是研究这种新方式的一种理想模型。生活在宿主血管内的血吸虫成虫和沉积在组织中的虫卵,与周围的宿主细胞及体液环境存在广泛的相互作用,miRNA 交换可能在这个相互作用中频繁发生。目前已经发现血吸虫成虫及虫卵可以通过 EVs 等形式释放虫源 miRNA,这些虫源 miRNA 能够被临近的免疫或组织细胞摄取,并通过跨物种调控方式在虫体寄生维持及致病等过程中发挥重要作用,甚至可以抑制肝癌细胞的生长及转移;宿主血液中游离的 miRNA 以及红细胞内的 miRNA 极有可能被血吸虫细胞摄取,并通过跨物种方式调控虫体细胞功能,但需要等待实验证据证实。更为重要的是,这些研究具有很好的临床转化应用价值,虫源 miRNA 可能是病原体所致宿主病理的新靶点,并可能应用于哮喘及肿瘤等其他类型疾病的治疗。miRNA 介导的跨物种调控已成为宿主与血吸虫相互作用的一种新机制,深入了解和阐明这种机制可能为新型血吸虫病防控技术甚至其它类型疾病的治疗提供基础。

利益冲突声明 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] CAI P F, GOBERTG N, MCMANUSD P. microRNAs in parasitic helminthiases: current status and future perspectives[J]. Trends Parasitol, 2016, 32(1): 71-86.

[2] BARTELD P. microRNAs: target recognition and regulatory functions[J]. Cell, 2009, 136(2): 215-233.

[3] WANG B B, DOENCHJ G, NOVINAC D. Analysis of microRNA effector functions in vitro[J]. Methods, 2007, 43(2): 91-104.

[4] CARTHEWR W. Gene regulation by microRNAs[J]. Curr Opin Genet Dev, 2006, 16(2): 203-208.

[5] SUBRAMANIAN S. Little RNAs go a long way: long-distance signaling by microRNAs[J]. Mol Plant, 2019, 12(1): 18-20.

[6] ZENG J, GUPTAV K, JIANG Y M, et al. Cross-kingdom small RNAs among animals, plants and microbes[J]. Cells, 2019, 8(4): 371.

[7] MOM H, CHEN L, FU Y B, et al. Cell-free circulating miRNA biomarkers in cancer[J]. J Cancer, 2012, 3: 432-448.

[8] CAI P F, GOBERTG N, YOU H, et al. Circulating miRNAs: potential novel biomarkers for hepatopathology progression and diagnosis of schistosomiasis Japonica in two murine models[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2015, 9(7): e0003965.

[9] GHALEHNOEI H, BAGHERI A, FAKHAR M, et al. Circulatory mi-

croRNAs: promising non-invasive prognostic and diagnostic biomarkers for parasitic infections[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2020, 39(3): 395-402.

[10] HOYA M, LUNDIER J, IVENS A, et al. Parasite-derived microRNAs in host serum as novel biomarkers of helminth infection[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2014, 8(2): e2701.

[11] ZHANG L, HOU D X, CHEN X, et al. Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-kingdom regulation by microRNA[J]. Cell Res, 2012, 22(1): 107-126.

[12] LANG C, KARUNAIRETNAM S, LOK R, et al. Common variants of the plant microRNA-168a exhibit differing silencing efficacy for human low-density lipoprotein receptor adaptor protein 1 (LDLRAP1) [J]. Microna, 2019, 8(2): 166-170.

[13] COAKLEY G, MAIZELSR M, BUCKA H. Exosomes and other extracellular vesicles: the new communicators in parasite infections[J]. Trends Parasitol, 2015, 31(10): 477-489.

[14] MATEESCU B, KOWALE J K, VAN BALKOMB W M, et al. Obstacles and opportunities in the functional analysis of extracellular vesicle RNA - an ISEV position paper[J]. J Extracell Vesicles, 2017, 6(1): 1286095.

[15] MATHIEU M, MARTIN-JAULAR L, LAVIEU G, et al. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication[J]. Nat Cell Biol, 2019, 21(1): 9-17.

[16] KUIPERSM E, NOLTE-T HOENE N M, VANDER HAMA J, et al. DC-SIGN mediated internalisation of glycosylated extracellular vesicles from Schistosoma mansoni increases activation of monocyte-derived dendritic cells[J]. J Extracell Vesicles, 2020, 9(1): 1753420.

[17] DELA TORRE-ESCUDERO E, GERLACHJ Q, BENNETTA P S, et al. Surface molecules of extracellular vesicles secreted by the helminth pathogen Fasciola hepatica direct their internalisation by host cells[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2019, 13(1): e0007087.

[18] LIU J T, ZHU L H, WANG J B, et al. Schistosoma japonicum extracellular vesicle miRNA cargo regulates host macrophage functions facilitating parasitism[J]. PLoS Pathog, 2019, 15(6): e1007817.

[19] WANG L F, LIAO Y, YANG R B, et al. Sja-miR-71a in Schistosoma egg-derived extracellular vesicles suppresses liver fibrosis caused by schistosomiasis via targeting semaphorin 4D[J]. J Extracell Vesicles, 2020, 9(1): 1785738.

[20] MATTHÄUS C, LANGHORST H, SCHÜTZ L, et al. Cell-cell communication mediated by the CAR subgroup of immunoglobulin cell adhesion molecules in health and disease[J]. Mol Cell Neurosci, 2017, 81: 32-40.

[21] ROTHLINC V, GHOSH S, ZUNIGAE I, et al. TAM receptors are pleiotropic inhibitors of the innate immune response[J]. Cell, 2007, 131(6): 1124-1136.

[22] ZHENG B, ZHANG J Q, CHEN H, et al. T lymphocyte-mediated liver immunopathology of schistosomiasis[J]. Front Immunol, 2020, 11: 61.

[23] MENINGHER T, BARSHESHET Y, OFIR-BIRIN Y, et al. Schistosomal extracellular vesicle-enclosed miRNAs modulate host T helper cell differentiation[J]. EMBO Rep, 2020, 21(1): e47882.

[24] ARTIS D, KANEC M, FIORE J, et al. Dendritic cell-intrinsic expression of NF-kappa B1 is required to promote optimal Th2 cell differentiation[J]. J Immunol, 2005, 174(11): 7154-7159.

- [25] OLIVEIRAS M, BEZERRA S, CARNEIRO R, et al. Association between allergic responses and *Schistosoma mansoni* infection in residents in a low-endemic setting in Brazil[J]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2014, 47(6): 770-774.
- [26] CLEENEWERK L, GARSSEN J, HOGENKAMP A. Clinical use of *Schistosoma mansoni* antigens as novel immunotherapies for autoimmune disorders[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1821.
- [27] HE X, WANG Y G, FAN X B, et al. A schistosome miRNA promotes host hepatic fibrosis by targeting transforming growth factor beta receptor III[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(3): 519-527.
- [28] WANG Y G, FAN X B, LEI N H, et al. A microRNA derived from *Schistosoma japonicum* promotes schistosomiasis hepatic fibrosis by targeting host secreted frizzled-related protein 1[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 101.
- [29] LEI N H, HE X, PAN W Q. Advances in research on expression of microRNA in schistosome infection[J]. *China Trop Med*, 2017, 17(2): 203-206.(in Chinese)
雷南行, 何兴, 潘卫庆. microRNA在血吸虫感染中的表达研究进展[J]. *中国热带医学*, 2017, 17(2): 203-206.
- [30] ISHIDA K, HSIEHM H. Understanding urogenital schistosomiasis-related bladder cancer: an update[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5: 223.
- [31] SANTOS L, SANTOS J, GOUVEIAM J, et al. Urogenital schistosomiasis -history, pathogenesis, and bladder cancer[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(2): 205.
- [32] HU C, LI Y Z, PAN D T, et al. A *Schistosoma japonicum* microRNA exerts antitumor effects through inhibition of both cell migration and angiogenesis by targeting PGAM1[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 652395.
- [33] LIN Y, ZHU S L, HU C, et al. Cross-species suppression of hepatoma cell growth and migration by a *Schistosoma japonicum* microRNA[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 18: 400-412.
- [34] HU C, ZHUS L, WANG J, et al. *Schistosoma japonicum* MiRNA-7-5p inhibits the growth and migration of hepatoma cells via cross-species regulation of S-phase kinase-associated protein 2[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 175.
- [35] STEPHENSON R J, TOTH I, LIANG J N, et al. Identification of host insulin binding sites on *Schistosoma japonicum* insulin receptors[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0159704.
- [36] AMIRI P, LOCKSLEY R M, PARSLOW T G, et al. Tumour necrosis factor alpha restores granulomas and induces parasite egg-laying in schistosome-infected SCID mice[J]. *Nature*, 1992, 356(6370): 604-607.
- [37] OLIVEIRA C, CARVALHO L P, BONATTO J M C, et al. Human TNF- α induces differential protein phosphorylation in *Schistosoma mansoni* adult male worms[J]. *Parasitol Res*, 2016, 115(2): 817-828.
- [38] GOMEZ-ESCOBAR N, LEWIS E, MAIZELSR M. A novel member of the transforming growth factor-beta (TGF-beta) superfamily from the filarial Nematodes *Brugia malayi* and *B. pahangi*[J]. *Exp Parasitol*, 1998, 88(3): 200-209.
- [39] MAIZELSR M, GOMEZ-ESCOBAR N, GREGORY W F, et al. Immune evasion genes from filarial Nematodes[J]. *Int J Parasitol*, 2001, 31(9): 889-898.
- [40] FREITAST C, JUNG E, PEARCEE J. TGF-beta signaling controls embryo development in the parasitic flatworm *Schistosoma mansoni* [J]. *PLoS Pathog*, 2007, 3(4): e52.
- [41] BURO C, OLIVEIRA C, LU Z G, et al. Transcriptome analyses of inhibitor-treated schistosome females provide evidence for cooperating Src-kinase and TGF-beta receptor pathways controlling mitosis and eggshell formation[J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9(6): e1003448.
- [42] 诸欣平, 苏川. 人体寄生虫学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [43] LAMONTE G, PHILIP N, REARDON J, et al. Translocation of sickle cell erythrocyte microRNAs into *Plasmodium falciparum* inhibits parasite translation and contributes to malaria resistance[J]. *Cell Host Microbe*, 2012, 12(2): 187-199.

收稿日期:2022-06-09 编辑:符式刚