

Treg和Th17细胞在寄生虫感染和卫生假说中的免疫调节

杨莹莹, 杨俊齐*

[摘要] 寄生虫感染在发展中国家仍然是一个严重威胁人类健康、影响社会经济发展的公共卫生问题。近年来,随着分子生物学和免疫学等研究进展,人们对寄生虫感染的免疫防御反应及免疫病理机制有了更多认识。CD4⁺T细胞在机体免疫防御及免疫调节中发挥着非常重要的作用。传统上认为CD4⁺T细胞在体内外可分化成Th1、Th2两大细胞亚群,它们产生不同的细胞因子,发挥不同功能。后来又发现了两种新的CD4⁺T细胞亚群,即Th17细胞和调节性T(Treg)细胞。它们具有与传统的Th1、Th2细胞完全不同的、独立的分化和调节机制。已有大量研究证实,Treg和Th17细胞在寄生虫病的抗虫免疫及免疫病理机制中发挥着重要作用。此外,Th17和Treg细胞在寄生虫感染所诱导的卫生假说中的作用越来越受到重视。本文根据当前国内外有关Treg和Th17细胞分化及功能的研究进展,对Treg和Th17细胞在寄生虫感染及卫生假说中的作用作一简要综述。

[关键词] 寄生虫感染;Th17细胞;Treg细胞;免疫调节;卫生假说

[中图分类号] R53 **[文献标识码]** A

Immunomodulatory effects of Treg and Th17 cells in parasitic infections and hygiene hypothesis

YANG Ying-ying, YANG Jun-qi*

Key Laboratory of National Health and Family Planning Commission on Parasitic Disease Control and Prevention, Jiangsu Provincial Key Laboratory on Parasite and Vector Control Technology, Jiangsu Institute of Parasitic Diseases, Public Health Research Center, Jiangnan University, Wuxi 214064, China

* Corresponding author

[Abstract] The parasitic infection is still a severe public health problem in developing countries, which threatens people's health and social development. With the advances of molecular biology and immunology, more and more insights have been reached on the immunity and immunopathogenesis to parasitic infections. CD4⁺T cells play a central role in the host's immunosurveillance and immunoregulation. Traditionally, naive CD4⁺T cells are considered to be able to differentiate into Th1 and Th2 cell subsets both *in vivo* and *in vitro*. These Th1 and Th2 cells secrete diverse cytokine profiles to exert different functions. Later, two new subsets of CD4⁺T cells, Th17 and Treg cells, have been discovered. They are completely different from traditional Th1 and Th2 cells with independent differentiation and regulation mechanism. Ample studies suggest that Treg and Th17 cells play a key role in a variety of parasitic diseases. Furthermore, Treg and Th17 cells have been got increasing attention for their involvement in the hygiene hypothesis. Based on the current advances of researches of Treg and Th17 cells, we make a brief review about immunomodulatory effects of these two subsets in parasitic infections as well as the hygiene hypothesis.

[Key words] Parasitic infection; Th17 cell; Treg cell; Immunomodulation; Hygiene hypothesis

CD4⁺T细胞由一系列具有不同功能的细胞亚群组成,包括辅助性T细胞(T helper cells, Th细胞)、调节性T细胞(Regulatory T cells, Treg细胞)、滤泡性T细胞(Follicular helper T cells, Tfh细胞)等。传统上认为CD4⁺T细胞有两类,即Th1和Th2细胞,它们有不同的表面分子,分别产生不同的细胞因子

并具有不同的功能^[1]。近年来,在研究不同种类CD4⁺T细胞的功能、活化机制、表面标记物等方面均取得了较大进展。目前已经发现了Th1、Th2、Th17、Treg、Tfh细胞等^[2]。Treg和Th17细胞在抑制免疫应答和促进免疫炎症性反应过程中有着重要作用,两者在体内往往起着相互拮抗的作用。Treg细胞是一

[基金项目] 国家自然科学基金(81373116);江苏省公益院所能力提升项目(BM2015024)

[作者单位] 江苏省血吸虫病防治研究所,国家卫生和计划生育委员会寄生虫病预防与控制技术重点实验室,江苏省寄生虫与媒介控制技术重点实验室,江南大学公共卫生研究中心(无锡214064)

[作者简介] 杨莹莹,女,硕士研究生。研究方向:寄生虫感染免疫学
* 通信作者 E-mail: yangjunqi@hotmail.com

[数字出版日期] 2017-01-05 16:36:35

[数字出版网址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/32.1374.R.20170105.1636.001.html>

种具有免疫抑制功能的细胞亚群,是T淋巴细胞中表达CD4、CD25、Foxp3的一类T细胞亚型,在多种自身免疫性疾病和炎症性疾病中都存在Treg细胞数量减少或功能减弱的现象,如多发性硬化症、系统性红斑狼疮(SLE)、I型糖尿病、类风湿性关节炎、炎症性肠病、牛皮癣和动脉粥样硬化等^[3-4]。这些研究结果提示,可以通过对Treg细胞数量和功能进行干预,来治疗多种自身免疫性疾病和炎症性疾病。

Th17细胞是近年被发现的一种不同于Th1和Th2细胞并产生IL-17的Th细胞亚群^[5],它具有其独立的分化和发育调节机制。Th17细胞发育、增殖及IL-17分泌主要受到TGF- β 、IL-6、IL-23等细胞因子调控。Th17细胞介导免疫炎症反应、自身免疫性疾病、肿瘤和移植排斥反应,并且发挥重要的免疫调节作用。相关研究已经证实,Th17细胞能够通过分泌IL-17来诱导强烈的自身免疫反应,而缺少Th17细胞能够防止或减轻自身免疫性疾病如自身免疫性脑脊髓炎(EAE)^[6]。在类风湿性关节炎、SLE、多发性硬化病、哮喘等自身免疫性疾病患者的血清和组织样本中都发现了大量IL-17。IL-17通过诱导趋化因子、炎症介质等导致组织器官的炎性损伤。Wong等^[7]发现SLE患者血清中IL-17表达水平升高,Matusevicius等^[8]在脑脊髓膜炎患者的脑脊液中发现Th17细胞增加。这些研究提示,IL-17参与了多种自身免疫性疾病的发生与发展过程^[9]。

经典的“卫生假说”认为,过度拥挤的居住环境、不卫生的生活条件、家庭成员人数过多会引起湿疹、枯草热、哮喘等发病率降低,这可能与他们在早期生活中有较多接触寄生虫和病原体的机会有关^[10]。在过去几十年中,哮喘、炎症性肠病等自身免疫性疾病在全球发病率急剧增加,这种现象在西方国家尤其明显,然而在一些低收入国家发病率却相对较低,其具体原因至今尚不十分清楚^[11],可能与低收入人群在生活环境接触较多的寄生虫等病原体相关,而寄生虫及其产物可能对过敏性疾病具有保护作用。本文对Treg和Th17细胞在寄生虫感染与卫生假说中的作用作一简要综述。

1 Treg和Th17细胞在寄生虫感染中的作用

既往认为,抗寄生虫感染免疫反应主要与Th2反应密切相关^[11]。但随着Treg和Th17细胞的发现,越来越多的研究显示Treg和Th17细胞在抗寄生虫感染免疫中同样担当着重要角色。

1.1 Treg细胞在寄生虫感染中的作用 寄生虫入侵宿主后会为其生长发育创造一个良好的环境,因此它们利用多种途径来逃避宿主的天然免疫系统,使宿主不能清除寄生虫,但宿主可以通过诱导抗原特异的T、B淋巴细胞分化成效应细胞来抑制寄生虫生长^[12]。寄生虫若要存活,就必须逃避宿主的这种获得性免疫防御^[13]。因此,寄生虫需要与宿主免疫系统形成一种动态平衡,这种平衡是由相当复杂的天然和获得性免疫反应来维持,而Treg细胞在其中扮演着非常重要的角色^[14]。Treg细胞通过细胞间的接触,分泌局部抑制性因子等来降低宿主有害的炎症反应^[15];Treg细胞也能降低Th2型反应(如依赖于IL-10的嗜酸性粒细胞活性),使其不能杀伤寄生虫^[16]。Th1、Th2和Treg细胞间的相互作用在宿主对寄生虫感染的免疫防御中起重要作用。有研究已经证实,Treg细胞具有抑制

炎症的作用^[17]。人类和小鼠感染疟原虫后,Treg细胞数量大量增加^[18]。在研究罹患疟疾的儿童和未感染儿童的课题中发现,当恶性疟急性发作时,Treg细胞大量失活,不能控制炎症反应;然而在感染的后期(即寄生虫血症消失后),Treg细胞通过降低炎症反应,进而使组织免疫病理反应减弱^[19]。若Treg过早发挥作用,可能会妨碍机体对寄生虫的免疫防御,使其大量增殖,导致病情加重^[20]。

机体感染寄生虫后,寄生虫本身或代谢产物会刺激机体产生一系列的免疫病理反应,从而导致机体损伤。当感染进入到慢性期时,机体Treg细胞水平升高,而病理损害逐渐减轻^[21]。研究发现小鼠感染血吸虫后的早期阶段,Treg细胞数量较少,作用较弱;在慢性期时,Treg细胞数量和抑制功能均高于未感染血吸虫的小鼠^[22]。在利什曼原虫感染中,机体病理损害程度与Treg细胞水平密切相关;感染早期,病情进展迅速;感染后期,随着Treg细胞水平的升高来控制过强的免疫反应,从而抑制了炎症反应,产生保护机体的作用^[23]。已有报道证实寄生虫感染后,去除Treg细胞可增强效应性T细胞的免疫反应作用^[24],以Treg活性相关的分子如CTLA-4、TGF- β 或IL-10为治疗靶标,可控制寄生虫慢性感染^[25-26]。Norsworthy等^[27]对传播亚马逊利什曼原虫的媒介昆虫沙蝇进行研究,发现沙蝇通过唾液调节IL-10,通过提高IL-10水平,进而促进利什曼原虫逃避宿主的免疫攻击。鞭虫感染小鼠实验也同样证实,随着Treg细胞数量增多,由于Treg细胞的免疫抑制作用,组织病理损伤程度缓解^[28]。而后Treg细胞继续产生作用,寄生虫不断繁殖,对机体的损害也逐渐加重,最终可能导致机体死亡。此时Treg细胞又会对机体产生负面作用。因此,Treg在调节宿主抵御寄生虫感染中既有保护作用,又有不利的一面。

1.2 Th17细胞在寄生虫感染中的作用 TGF- β 、IL-6和IL-23等在寄生虫特异性诱导Th17细胞分化过程中发挥着决定性作用^[29]。IL-23由p19和p40两个亚单位组成,其中p40与IL-12亚单位相同。Tato等^[29]发现C57BL/6小鼠感染曼氏血吸虫后肝脏虫卵肉芽肿反应很轻,仅产生很小的肉芽肿,但采用可溶性虫卵抗原/福氏完全佐剂(SEA/CFA)免疫C57BL/6小鼠后再感染,肝脏虫卵肉芽肿反应明显加重、单核细胞和粒细胞浸润增多、肝细胞坏死加重,甚至死亡。为探讨肉芽肿病变恶化的原因,研究人员采用SEA/CFA免疫IL-12p40^{-/-}(不能表达IL-12和IL-23)、IL-12p35^{-/-}(不能表达IL-12但可以表达IL-23)及C57BL/6野生型鼠,发现IL-12p40^{-/-}鼠肉芽肿病变很轻(与未免疫组无差异),IL-12p35^{-/-}和野生型免疫组小鼠肉芽肿反应明显加重,检测发现这两组小鼠肉芽肿细胞均分泌高水平IL-17,中和IL-17后其肉芽肿病变明显减轻^[29]。小鼠感染肺孢子虫后能够刺激肺泡巨噬细胞产生IL-23,肺组织中IL-23p19 mRNA的转录表达增加。为检测IL-23在抗感染中的作用,用IL-23p19^{-/-}(不能表达IL-23)和野生型小鼠分别感染肺孢子虫,结果IL-23p19^{-/-}小鼠的抗感染清除能力远远低于野生型小鼠;当含有抗IL-23p19或IL-17的中和抗体注射给感染肺孢子虫的野生型小鼠后,小鼠虫荷明显增加^[30]。在日本血吸虫感染小鼠实验中,IL-17和IL-23在体内协同表达,并在感染早期呈显著上升趋势,提示IL-17和IL-23参与了血吸虫感染后的早期

免疫病理过程^[31]。相关免疫学研究证实, Th17细胞分化调节与IL-23密切相关, 且分泌特征性炎症细胞因子IL-17^[32]。在寄生虫感染过程中, 当宿主免疫状态较好时, Th17细胞对寄生虫感染的反应较早, 对宿主的保护力相对较强, 在宿主有病理改变之前能够控制, 甚至消灭寄生虫, 使宿主的临床表现较轻或无临床表现^[33]。健康人感染隐孢子虫的概率很小, 但AIDS患者感染隐孢子虫的概率很高, 其体内干扰素诱导蛋白10(IP-10)的水平明显高于健康者和未感染隐孢子虫的AIDS患者。而IP-10主要由受感染的肠上皮细胞分泌并且可以刺激Th17细胞分化。虽然AIDS患者体内IP-10的生成没有受到影响, 但IP-10作用的发挥受到抑制, 从而影响Th17细胞分化, 因此免疫保护作用受到很大影响^[34]。

在寄生虫感染的免疫病理反应中, Th17细胞首先发挥作用, 在宿主感染寄生虫的早期阶段, Th17被激活并分泌大量IL-17。当宿主感染严重、免疫功能较低时, 寄生虫虫荷增加, 随之诱导更多的Th17细胞分化, 相应的IL-17分泌大量增加, 这样又有更多巨噬细胞和成纤维细胞被激活。被激活的免疫细胞不仅抑制寄生虫生长发育, 同时导致宿主产生严重免疫病理变化, 改变程度反而会超过虫体对宿主造成的损害, 使宿主病情转向慢性甚至导致宿主死亡^[35-36]。Mbow等^[37]发现在曼氏血吸虫感染患者外周血中, Th17细胞比例升高, 同时也通过小鼠血吸虫感染模型发现其肝脾中Th17细胞比例上升。以上研究提示, Th17细胞在不同寄生虫病中可能通过不同的免疫机制参与到免疫应答过程中。

2 Treg和Th17细胞在“卫生假说”中的作用

人类生存环境必然伴随各种各样的寄生虫, 而Treg和Th17细胞又具有维持免疫稳态的功能。寄生虫本身可以调节免疫应答反应和过程, 使其可以在宿主体内长期生存、维持免疫稳态, 这可能是一个宿主尝试克服寄生虫诱导的免疫调节反应的适应过程。若没有寄生虫, 免疫稳态可能就会被打破, 导致一些过敏症和自身免疫性疾病的发生。

2.1 寄生虫感染与“卫生假说” 根据“卫生假说”, 儿童时期对微生物、寄生虫等病原体接触的减少, 可能导致成年期Th1细胞主导的自身免疫和Th2细胞主导的过敏等疾病的发病率增加^[38-39]。寄生虫, 尤其是蠕虫能在宿主体内长期生存, 具有调控宿主免疫系统的非凡能力, 从而避免寄生虫自身不被清除, 此外也减弱针对宿主的重症病理反应^[40-41]。因此, 寄生虫感染诱导的免疫调节非常普遍, 也是“卫生假说”的一大课题。

由于疫苗和抗生素的广泛应用以及卫生条件的改善, 由病原微生物引起的疾病得到了很好的控制, 然而患慢性自身免疫性疾病的概率却逐渐增加, 如过敏性疾病、I型糖尿病、多发性硬化症^[42]及慢性炎症性结肠炎等。寄生虫与人类相生相伴, 它们在维持免疫稳态中的作用与人类生存和繁衍密切相关, 这个现象也引起了广泛关注。研究表明, 许多由细菌、病毒及寄生虫引起的慢性感染都表现出抵抗过敏性疾病的保护作用^[43-44]。这种保护作用使得目前对于“卫生假说”的研究主要包括细菌、病毒及寄生虫的类别及其免疫学机制。在这些研究中, 由于寄生虫可以诱导宿主产生免疫耐受, 对其在“卫生假说”中作用的研究也越来越多。在许多实验研究中, 多种

寄生虫感染或寄生虫抗原对过敏性疾病和自身免疫性疾病均表现出抑制作用^[45-46]。例如, 血吸虫感染对I型糖尿病、慢性炎症性结肠炎、Graves病及过敏性疾病如哮喘有明显的抑制作用^[47-48], 感染线虫后对实验性脑脊髓膜炎及哮喘具有有效抑制作用^[49-50], 实验小鼠感染绦虫后患慢性炎症性结肠炎的可能性明显降低^[51], 感染丝虫后也能显著抑制哮喘和自身免疫性关节炎^[52-53], 这些现象可能是由于寄生虫及其代谢产物所产生的抑制效应而引起的。

“卫生假说”将包括哮喘在内的一些变应性疾病的高发病率归因于年幼时暴露于微生物、寄生虫等感染性因素机会的减少^[54], 认为年幼时因接触病原生物而诱导机体产生的免疫调节作用能有效抑制哮喘等过敏性疾病的发生发展。因此, 寄生虫感染目前可以作为治疗一系列过敏性疾病和自身免疫性疾病的新的临床治疗方法^[55-56]。除过敏与自身免疫性疾病外, 研究表明丝虫等蠕虫感染亦能抑制代谢性疾病, 如肥胖、2型糖尿病的发生^[57-58]。

最早提出的“卫生假说”, 其免疫学机制主要是Th1与Th2之间的不平衡^[59], 但是绝不仅仅局限于此。近年来, 研究更倾向于支持Treg细胞机制^[60]。

2.2 Treg和Th17细胞在“卫生假说”中的作用 随着新的T细胞亚群不断被发现, Th1、Th2、Treg、Th17等多种细胞亚群参与到“卫生假说”理论的研究中。更多的研究将寄生虫免疫反应的细胞学机制倾向于Th2/Treg免疫调节^[61], 这是“卫生假说”的免疫学机制之一。寄生虫感染可通过诱导Treg细胞产生和刺激TGF- β 、IL-10的释放, 进而抑制Th2免疫, 下调IL-4、IL-5、IL-13等具有促进IgE释放作用的细胞因子水平, 从而抑制哮喘等特异性免疫反应^[62-63]。例如, 在工业化国家中哮喘的发病率远远高于发展中国家, 从“卫生假说”方面来看, 寄生虫在抑制过敏源对机体的免疫应答中担任了重要角色。同时, 流行病学和实验研究也证实了一些热带寄生虫如曼氏血吸虫感染中亦有类似现象^[64]。Treg细胞能抑制Th2型反应, 在血吸虫、丝虫及其他一些寄生虫感染中都有此发现。

Foxp3是Treg细胞标志性的表达基因, Foxp3基因片段的缺失或突变会造成机体自身多个器官发生自身免疫性疾病症状。进一步研究显示, 敲除小鼠Foxp3基因片段会导致小鼠体内的Treg细胞功能减弱, 随之小鼠多个器官会出现自身免疫性疾病的症状和炎症, 此时把正常小鼠的Treg细胞转移到机体内能防止自身免疫性疾病的发生^[65-66]。研究表明, Foxp3基因片段是Treg细胞发育必须的, 而机体的Treg细胞分化发育缺陷可能会导致免疫功能紊乱^[65]。

随着对Th17研究的深入, 越来越多的证据表明Th17在自身免疫性疾病及炎症性疾病中发挥了重要作用, Th17与Treg细胞间平衡状态的打破是自身免疫性疾病发病的一个关键因素^[67]。Yamamoto等^[68]探究了Treg/Th17在儿童支气管过敏性哮喘中的作用, 研究发现Treg和Th17细胞的功能和分化过程是相互拮抗的, 具有促进炎症作用的Th17细胞和抑制炎症的Treg细胞不能维持平衡状态, 一旦这种平衡被打破, 就可能会出现炎症反应。因此, 调节Th17/Treg细胞平衡可能成为治疗自身免疫性疾病的一个新靶点, 可以认为Treg和Th17细胞与

“卫生假说”密切相关。

3 小结

近年来的研究表明, Th17和Treg细胞在寄生虫感染免疫中发挥着重要作用。Th17及其分泌的细胞因子参与了针对多种寄生虫的免疫应答, 在抗虫免疫及免疫病理中起重要作用^[33]; 而Treg细胞则总体上起免疫下调作用以抑制过度免疫反应, 从而减轻免疫病理反应对宿主造成的伤害^[69], 两者在维持免疫稳态的过程中均发挥着举足轻重的作用。通过对各类寄生虫感染如血吸虫感染等的流行病学调查, 从机制上对寄生虫感染与过敏性疾病和自身免疫性疾病的关系进行阐述, 研究Treg和Th17细胞在寄生虫感染中的免疫调节作用, 具有非常重要的意义。虽然寄生虫病是长久危害人类健康的疾病, 然而从“卫生假说”的角度来看, 它将为人类防治过敏性疾病和自身免疫性疾病提供新的思路, 也将可能作为一种新的治疗过敏性疾病和自身免疫性疾病的手段。

[参考文献]

- [1] Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al. Two types of murine helper T cell clones. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins[J]. J Immunol, 2005, 175(1): 5-14.
- [2] Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults [J]. Blood, 2008, 112(5): 1557-1569.
- [3] Buckner JH. Mechanisms of impaired regulation by CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ regulatory T cells in human autoimmune diseases [J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(12): 849-859.
- [4] Lahoute C, Herbin O, Mallat Z, et al. Adaptive immunity in atherosclerosis: mechanisms and future therapeutic targets [J]. Nat Rev Cardiol, 2011, 5(6): 348-358.
- [5] McGeachy MJ, Cua DJ. Th17 cell differentiation: the long and winding road [J]. Immunity, 2008, 28(4): 445-453.
- [6] Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, et al. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. J Immunol, 2006, 177(1): 566-573.
- [7] Wong CK, Ho CY, Li EK, et al. Elevation of proinflammatory cytokine (IL-18, IL-17, IL-12) and Th2 cytokine (IL-4) concentrations in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Lupus, 2000, 9(8): 589-593.
- [8] Matusevicius D, Kivisäkk P, He B, et al. Interleukin-17 mRNA expression in blood and CSF mononuclear cells is augmented in multiple sclerosis [J]. Mult Scler, 1999, 5(2): 101-104.
- [9] Nakae S, Nambu A, Sudo K, et al. Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17-deficient mice [J]. J Immunol, 2003, 171(11): 6173-6177.
- [10] Maizels RM. Parasitic helminth infections and the control of human allergic and autoimmune disorders [J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(6): 481-486.
- [11] Brooks C, Pearce N, Douwes J. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update [J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2013, 13(1): 70-77.
- [12] Maizels RM. Parasite immunomodulation and polymorphisms of the immune system [J]. J Biol, 2009, 8(7): 62.
- [13] Schmid-Hempel P. Parasite immune evasion: a momentous molecular war [J]. Trends Ecol Evol, 2008, 23(6): 318-326.
- [14] Belkaid Y, Blank RB, Suffia I. Natural regulatory T cells and parasites: a common quest for host homeostasis [J]. Immunol Rev, 2006, 212: 287-300.
- [15] O'Connor RA, Anderton SM. Foxp3⁺ regulatory T cells in the control of experimental CNS autoimmune disease [J]. J Neuroimmunol, 2008, 193(1/2): 1-11.
- [16] Hawrylowicz CM, O'Garra A. Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma [J]. Nat Rev Immunol, 2005, 5(5): 271-283.
- [17] Vigário AM, Gorgette O, Dujardin HC, et al. Regulatory CD4⁺CD25⁺ Foxp3⁺ T cells expand during experimental *Plasmodium* infection but do not prevent cerebral malaria [J]. Int J Parasitol, 2007, 37(8/9): 963-973.
- [18] Wu Y, Wang QL, Zheng L, et al. *Plasmodium yoelii*: distinct CD4⁺CD25⁺ regulatory T cell responses during the early stages of infection in susceptible and resistant mice [J]. Exp Parasitol, 2007, 115(3): 301-304.
- [19] Aseffa A, Gumy A, Launois P, et al. The early IL-4 response to *Leishmania major* and the resulting Th2 cell maturation steering progressive disease in BALB/c mice are subject to the control of regulatory CD4⁺CD25⁺ T cells [J]. J Immunol, 2002, 169(6): 3232-3241.
- [20] Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, et al. Regulatory T cells and immune tolerance [J]. Cell, 2008, 133(5): 775-787.
- [21] Hesse M, Piccirillo CA, Belkaid Y, et al. The pathogenesis of schistosomiasis is controlled by cooperating IL-10-producing innate effector and regulatory T cells [J]. J Immunol, 2004, 172(5): 3157-3166.
- [22] Hoffmann KF, Cheever AW, Wynn TA. IL-10 and the dangers of immune polarization: excessive type 1 and type 2 cytokine responses induce distinct forms of lethal immunopathology in murine schistosomiasis [J]. J Immunol, 2000, 164(12): 6406-6416.
- [23] Belkaid Y, Piccirillo CA, Mendez S, et al. CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells control *Leishmania major* persistence and immunity [J]. Nature, 2002, 420(6915): 502-507.
- [24] Mendez S, Reckling SK, Piccirillo CA, et al. Role for CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in reactivation of persistent leishmaniasis and control of concomitant immunity [J]. J Exp Med, 2004, 200(2): 201-210.
- [25] Belkaid Y, Hoffmann KF, Mendez S, et al. The role of interleukin (IL)-10 in the persistence of *Leishmania major* in the skin after healing and the therapeutic potential of anti-IL-10 receptor antibody for sterile cure [J]. J Exp Med, 2001, 194(10): 1497-1506.
- [26] Murphy ML, Cotterell SE, Gorak PM, et al. Blockade of CTLA-4 enhances host resistance to the intracellular pathogen, *Leishmania donovani* [J]. J Immunol, 1998, 161(8): 4153-4160.
- [27] Norsworthy NB, Sun J, Elnaiem D, et al. Sand fly saliva enhances *Leishmania amazonensis* infection by modulating interleukin-10 production [J]. Infect Immun, 2004, 72(3): 1240-1247.
- [28] D'Elia R, Behnke JM, Bradley JE, et al. Regulatory T cells: a role in the control of helminth-driven intestinal pathology and

- worm survival [J]. *J Immunol*, 2009, 182(4): 2340-2348.
- [29] Tato CM, Laurence A, O'Shea JJ. Helper T cell differentiation enters a new era: le roi est mort; vive le roi! [J]. *J Exp Med*, 2006, 203(4): 809-812.
- [30] Rudner XL, Happel KI, Young EA, et al. Interleukin-23 (IL-23)-IL-17 cytokine axis in murine *Pneumocystis carinii* infection [J]. *Infect Immun*, 2007, 75(6): 3055-3061.
- [31] 苏斌涛, 徐宏, 关飞, 等. 日本血吸虫感染小鼠IL-17 IL-23动态变化研究 [J]. *中国血吸虫病防治杂志*, 2012, 24(2): 189-192.
- [32] Kurebayashi Y, Nagai S, Ikejiri A, et al. Recent advances in understanding the molecular mechanisms of the development and function of Th17 cells [J]. *Genes Cells*, 2013, 18(4): 247-265.
- [33] 刘凡, 尹慧彬, 苏川. Th17细胞在寄生虫感染免疫中的作用 [J]. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 2008, 26(5): 382-386.
- [34] Wang HC, Dann SM, Okhuysen PC, et al. High levels of CXCL10 are produced by intestinal epithelial cells in AIDS patients with active cryptosporidiosis but not after reconstitution of immunity [J]. *Infect Immun*, 2007, 75(1): 481-487.
- [35] Gaddi PJ, Yap GS. Cytokine regulation of immunopathology in toxoplasmosis [J]. *Immunol Cell Biol*, 2007, 85(2): 155-159.
- [36] Wilson MS, Mentink-Kane MM, Pesce JT, et al. Immunopathology of schistosomiasis [J]. *Immunol Cell Biol*, 2007, 85(2): 148-154.
- [37] Mbow M, Larkin BM, Meurs L, et al. T-helper 17 cells are associated with pathology in human schistosomiasis [J]. *J Infect Dis*, 2013, 207(1): 186-195.
- [38] Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size [J]. *BMJ*, 1989, 299(6710): 1259-1260.
- [39] Umetsu DT. Early exposure to germs and the hygiene hypothesis [J]. *Cell Res*, 2012, 22(8): 1210-1211.
- [40] Allen JE, Maizels RM. Diversity and dialogue in immunity to helminths [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(6): 375-388.
- [41] Maizels RM, McSorley HJ, Smyth DJ. Helminths in the hygiene hypothesis: sooner or later? [J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 177(1): 38-46.
- [42] Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(12): 911-920.
- [43] Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, et al. The inverse association between tuberculin response and atopic disorder [J]. *Science*, 1997, 275(5296): 77-79.
- [44] von Hertzen LC. Puzzling associations between childhood infections and the later occurrence of asthma and atopy [J]. *Ann Med*, 2009, 32(6): 397-400.
- [45] Aoyama H, Hirata T, Sakugawa H, et al. An inverse relationship between autoimmune liver diseases and *Strongyloides stercoralis* infection [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2007, 76(5): 972-976.
- [46] Zaccane P, Fehervari Z, Phillips JM, et al. Parasitic worms and inflammatory diseases [J]. *Parasite Immunol*, 2006, 28(10): 515-523.
- [47] Mangan NE, Van Rooijen N, Mckenzie AN, et al. Helminth-modified pulmonary immune response protects mice from allergen-induced airway hyperresponsiveness [J]. *J Immunol*, 2006, 176(1): 138-147.
- [48] Mo HM, Liu WQ, Lei JH, et al. *Schistosoma japonicum* eggs modulate the activity of CD4⁺ CD25⁺ Tregs and prevent development of colitis in mice [J]. *Exp Parasitol*, 2007, 116(4): 385-389.
- [49] Zheng X, Hu X, Zhou G, et al. Soluble egg antigen from *Schistosoma japonicum* modulates the progression of chronic progressive experimental autoimmune encephalomyelitis via Th2-shift response [J]. *J Neuroimmunol*, 2008, 194(1/2): 107-114.
- [50] Gruden-Movsesijan A, Ilic N, Mostarica-Stojkovic M, et al. *Trichinella spiralis*: modulation of experimental autoimmune encephalomyelitis in DA rats [J]. *Exp Parasitol*, 2008, 118(4): 641-647.
- [51] Wang CC, Nolan TJ, Schad GA, et al. Infection of mice with the helminth *Strongyloides stercoralis* suppresses pulmonary allergic responses to ovalbumin [J]. *Clin Exp Immunol*, 2001, 31(3): 495-503.
- [52] Dittrich AM, Erbacher A, Specht S, et al. Helminth infection with *Litomosoides sigmodontis* induces regulatory T cells and inhibits allergic sensitization, airway inflammation, and hyperreactivity in a murine asthma model [J]. *J Immunol*, 2008, 180(3): 1792-1799.
- [53] Reardon C, Sanchez A, Hogaboam CM, et al. Tapeworm infection reduces epithelial ion transport abnormalities in murine dextran sulfate sodium-induced colitis [J]. *Infect Immun*, 2001, 69(7): 4417-4423.
- [54] Ngoi SM, Sylvester FA, Vella AT. The role of microbial byproducts in protection against immunological disorders and the hygiene hypothesis [J]. *Discov Med*, 2011, 12(66): 405-12.
- [55] Khan AR, Fallon PG. Helminth therapies: translating the unknown unknowns to known knowns [J]. *Int J Parasitol*, 2013, 43(3/4): 293-299.
- [56] Helmsby H. Human helminth therapy to treat inflammatory disorders – where do we stand? [J]. *BMC Immunol*, 2015, 16(1): 12.
- [57] Berbudi A, Ajendra J, Wardani AP, et al. Parasitic helminths and their beneficial impact on type 1 and type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32(3): 238-250.
- [58] Hays R, Esterman A, McDermott R. Type 2 diabetes mellitus is associated with *Strongyloides stercoralis* treatment failure in Australian aboriginals [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2015, 9(8): e0003976.
- [59] Xia N, Zhou S, Liang Y, et al. CD4⁺ T cells and the Th1/Th2 imbalance are implicated in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy [J]. *Int J Mol Med*, 2006, 17(5): 911-916.
- [60] Zaccane P, Burton O, Miller N, et al. *Schistosoma mansoni* egg antigens induce Treg that participate in diabetes prevention in NOD mice [J]. *Eur J Immunol*, 2009, 39(4): 1098-1107.
- [61] Jackson JA, Friberg IM, Little S, et al. Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: immunity against helminths and immunological phenomena in modern human populations: coevolutionary legacies? [J]. *Immunology*, 2009, 126(1): 18-27.
- [62] Cooper PJ. Interactions between helminth parasites and allergy [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2009, 9(1): 29-37.
- [63] Dittrich AM, Erbacher A, Specht S, et al. Helminth infection with *Litomosoides sigmodontis* induces regulatory T cells and inhibits al-

- lergic sensitization, airway inflammation, and hyperreactivity in a murine asthma model [J]. J Immunol, 2008, 180(3): 1792-1799.
- [64] Layland LE, Straubinger K, Ritter M, et al. *Schistosoma mansoni*-mediated suppression of allergic airway inflammation requires patency and Foxp3⁺ Treg cells [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2013, 7(8): e2379.
- [65] Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells [J]. Nat Immunol, 2003, 4(4): 330-336.
- [66] Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3 [J]. Science, 2003, 299(5609): 1057-1061.
- [67] Moudgil KD. Interplay among cytokines and T cell subsets in the progression and control of immune-mediated diseases [J]. Cytokine, 2015, 74(1): 1-4.
- [68] Yamamoto Y, Negoro T, Wakagi A, et al. Participation of Th17 and Treg cells in pediatric bronchial asthma [J]. J Health Sci, 2010, 56(5): 589-597.
- [69] 许云飞, 杨文涛, 王春风, 等. CD4⁺CD25⁺调节性T细胞在蠕虫感染免疫中的作用 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2014, 32(2): 148-151.

[收稿日期] 2016-06-03 [编辑] 汪伟

(上接第98页)

3 讨论

近年来,湖北省秭归县旅游产业高速发展,人口流动与人们生活水平的不断提高可能会逐渐引发人们饮食方式和生活习惯的变化。逐渐流行的烧烤涮、海鲜、小龙虾等存在较高的感染食源性寄生虫病的风险,给寄生虫病防控带来了新的挑战^[3]。中学生正处于积极对外界探索和猎奇的时期,容易感染食源性寄生虫病,影响学习和生活。

本次调查发现,三峡库区秭归县中学生对食源性寄生虫病的知晓率偏低,且学生的食源性寄生虫病知识来源主要为网络媒体,几乎不涉及卫生知识课,故建议适当安排学时开展相关健康教育,或在食堂、报亭处张贴健康教学海报,或在课后播放一些健康教育视频,让学生知道不仅有舌尖上的中国,还有舌尖上的寄生虫^[6]。高一年级学生对该类疾病的知晓率高于高二,健康教育应该长抓不懈,并反复强调。

近年来,吃炒螺肉、烤肉、生鱼片以及喝生水感染食源性寄生虫病时有报道^[7]。因此,建议学校加强健康教育,了解健康行为在遏制此类疾病传播中的重要作用,让学生逐步形成健康的生活行为习惯。调查中还发现,女生在生食方面的健康行为优于男生,可能与女生更讲卫生、更注意生活细节有关。高一学生在家或食堂就餐率高于高二,部分高二学生表示“吃腻了学校食堂的饭菜,想到外面去换换口味”,表明随着年级升高和学生在校生活时间的延长,学校食堂一成不变的饭菜已经难以满足学生长期生活的需求,高年级学生更易外出就餐,也更容易受社会餐饮习惯的影响。因此,建议学校食堂积极调整,适时推出一些

新菜品,以满足学生的需要。不同民族和籍贯的学生在健康行为形成率方面基本一致,推测可能与经济一体化有关,少数民族在某些生活习惯方面逐渐接受了健康理念。居住地为城镇的学生,在生食方面的健康行为率高于居住地为农村的学生。虽然随着经济的发展,农村居民的生活条件得到了极大改善,但城乡差别依然存在,需要在制定防治规划时有所侧重^[8]。

综上所述,三峡库区秭归县中学生对食源性寄生虫病的知晓率较低,并且存在高危行为。提示应加强对中学生的健康教育,增强其对食源性寄生虫病的认识,以提高学生的自我防范意识。

[参考文献]

- [1] 刘君,程训佳,潘孝彰. 常见食源性吸虫病及其诊治进展[J]. 传染病信息, 2015, 28(3): 141-145.
- [2] 刘明远,刘全,方维焕,等. 我国的食源性寄生虫病及其相关研究进展[J]. 中国兽医学报, 2014, 34(7): 1205-1224.
- [3] 黄艳,余新炳. 食源性寄生虫病流行趋势、研究与发展方向[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2015, 33(6): 436-443.
- [4] 黄善君. 三峡大坝库区秭归县10万人端上旅游饭碗[N]. 三峡晚报, 2016-06-29.
- [5] 余国林,陆幸福,马玉才. 在校大学生食源性寄生虫病知行信调查[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2015, 27(4): 410-415.
- [6] 郭跃,周洪昌,姚韵靓,等. 舌尖上的寄生虫——纪录片在医学寄生虫学教学中的应用体会[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2015, 27(3): 316-319.
- [7] 雷世鑫,杨亮. 我国食源性寄生虫感染特点及防控探讨[J]. 中国农村卫生事业管理, 2016, 36(3): 352-353.
- [8] 汪天平. 人兽共患寄生虫病的流行与防控[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2015, 33(6): 472-477.

[收稿日期] 2016-10-08 [编辑] 朱宏儒