

DOI:10.3969/cjz.j.issn.1002-2694.2012.09.020

影响血吸虫发育的宿主相关激素和细胞因子^{*}

成 钢, 王京仁

摘要:宿主激素和细胞因子对体内血吸虫虫体的寄居、存活、生长及成熟均具有重要影响,可明显改变二者的适应性。对影响血吸虫发育的宿主激素和细胞因子生物学效应的分子水平研究,已成为探索控制血吸虫病新途径的重要内容。本文重点就近年来发现和证实的影响血吸虫发育的宿主相关激素和细胞因子及它们间的相互作用等作一简要综述。

关键词:激素; 细胞因子; 血吸虫; 宿主

中图分类号:R383.2

文献标识码:A

文章编号:1002-2694(2012)09-0955-04

Host-related hormones and cytokines effect on schistosome development

CHENG Gang, WANG Jing-ren

(Zoology Key Laboratory of Hunan Higher Education/Research Center on Conservation and Utilization of Biological Resources in Dongting Lake Area, Hunan University of Arts and Science, Changde 415000, China)

ABSTRACT: The nervous, endocrine and immune systems are linked via an elaborate communication system constituted by an array of cytokines and hormones which have a great effect on establishment, survival, growth and mature of schistosome. It is important to explore a new way to control schistosomiasis from molecular level of biological effect of host hormones and cytokines on schistosome development. In this artical, we review the host hormones and cytokines which have great effect on schistosome development in recent years.

KEY WORDS: hormones; cytokines; schistosome; host

Supported by the Construction Program of the Key Discipline in Hunan Province, and the Doctoral Fund of Hunan University of Arts and Science(No. 107/13101046)

血吸虫感染均不同程度地伴随免疫损伤,宿主感染血吸虫后产生的免疫应答中,激素和细胞因子作为调控介质起着关键性作用。近年来,许多研究发现宿主的激素水平尤其是性激素和一些种类的细胞因子、神经肽等对体内血吸虫虫体的发育和分化有显著影响,从分子水平深入研究宿主激素和细胞因子生物学效应及它们之间相互作用,将会拓宽人们寻找对抗血吸虫的途径,加速具有潜在药物、疫苗开发价值新的作用靶点的发现,为人类最终控制并消灭血吸虫病具有重要的指导和现实意义。

1 影响血吸虫发育的宿主相关激素

1.1 宿主性激素与血吸虫发育 宿主性别已被证明对血吸虫发育及病程、病理变化产生重要影响^[1]。

Waisberg 等人^[2]利用基因芯片分析了单性曼氏血吸虫(*Schistosoma mansoni*, Sm)感染雌性或雄性宿主后,血吸虫体内基因表达谱的变化,研究发现宿主性别的差异可导致 Sm 体内基因表达水平的改变,雌虫大约 11 个基因,雄虫 134 个基因表达发生明显改变。研究还发现未发育成熟的 Sm 基因表达受宿主性别影响较成熟 Sm 大;Sm 感染与自身不同性别小鼠后,基因表达变化的程度较感染与自身相同性别的小鼠明显。感染雄性小鼠的雄性血吸虫表达较多与细胞应激相关的基因如:热休克蛋白基因;感染雌性小鼠的雄性血吸虫新陈代谢活动和组织蛋白酶基因表达增加,合成较多核酸和蛋白质,产生较多的能量和代谢物质。一般认为感染雌性和雄性血吸虫的雄鼠病理变化较雌鼠小。Messingham 等研究表明:睾酮能抑制细胞介导的免疫反应,造成感染血吸虫后的雄鼠较雌鼠具有高的败血病发生率^[3],用睾酮处理成年感染寄生虫的雌性小鼠,其体内相应抗体和脾脏中 MHC II 细胞数减少,CD8⁺ T 细胞数增

* 湖南省重点学科建设项目和湖南文理学院博士启动基金资助

作者单位:湖南文理学院动物学湖南省高校重点实验室;环洞庭湖生物资源保育与利用研究中心,常德 415000;
Email:chenggang876@126.com

加^[1]。相反,感染血吸虫的雌鼠较雄鼠具有较高滴度的 IgG1 和 IgM, 并产生较强烈的细胞介导免疫反应^[5]。一些学者研究表明性激素如睾酮能影响埃及血吸虫(*Schistosoma haematobium*, *Sh*)产卵率, 血吸虫能合成一种蛋白作为结合睾酮的受体, 促进睾酮转运、代谢和生理功能的发挥^[6]。睾酮还能影响血吸虫体内线粒体的功能, 作为一种细胞毒素对血吸虫童虫而不针对成虫来发挥作用^[7]。

宿主体内的激素能改变血吸虫感染的反应, 血吸虫也可通过合成某些物质调节宿主体内激素水平, 利于自身生存^[8]。不同的动物感染 *Sm* 后, 体内脑垂体促性腺激素分泌水平不同。Lansoud-Soukate 等人^[9]报道: 感染 *Sm* 的大鼠和田鼠; FSH、LH 和睾酮分泌显著下降, 而感染 *Sm* 后小鼠体内 LH、雌二醇和睾酮浓度则明显增高^[10]。Kasilima 等人^[11]实验表明感染 *Sm* 后新西兰兔体内 LH 和睾酮分泌显著较少。宿主感染血吸虫后体内激素水平的改变与二者的适应性相关。宿主性激素如睾酮、雌激素、孕酮与体内淋巴细胞、巨噬细胞、粒细胞、肥大细胞等免疫细胞上相应受体结合, 直接或间接调控免疫细胞基因的表达, 参与机体抗血吸虫的免疫反应。雄激素能刺激抗炎细胞因子 IL-10 的合成; 雌激素能增强细胞和体液介导的免疫反应及 NF-κB 信号转导通路; 孕酮则抑制巨噬细胞、NK 细胞活性及 NF-κB 信号转导通路来影响宿主天然免疫反应。对于大多数寄生虫, 雄性宿主比雌性易感, 内分泌系统和免疫系统的相互作用可能是造成此现象的基础^[8], 血吸虫感染宿主的能力可以通过宿主免疫反应的激素调节来介导, 认识这种介导的机制和相关分子, 有助于开发对血吸虫发挥激素效应的新药^[11-12]。

1.2 宿主其它激素对血吸虫发育的影响 Saule P^[13]等人研究发现甲状腺机能亢进的小鼠体内, *Sm* 发育肥大, 成熟较早, 产卵较多。进一步实验发现用胰岛素处理感染 *Sm* 后 14~21 d 的动物体内虫荷增加, 虫体增大, 与甲状腺素(T4)作用相似, 宿主体内胰岛素水平可能造成虫体与葡萄糖摄取相关基因表达的改变来影响其新陈代谢和发育^[11]。糖皮质激素能刺激抗炎细胞因子 IL-4 和 IL-10 的分泌及抑制致炎细胞因子如 IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, TNF-α, GM-CSF, 促炎症细胞因子干扰素-γ(IFN-γ)的合成为影响宿主免疫功能^[12]。Morales 等人研究发现宿主肾上腺甾体激素可作为重要的调节分子调节血吸虫在体内的病理进程, 而皮质醇和脱氢表雄酮可在体内或体外抑制 *Sm* 的生殖

力和产卵, 且这种效应是浓度依赖性的^[15]。

2 宿主细胞因子与血吸虫发育

2.1 细胞因子是血吸虫发育、繁殖和传播的信号分子 细胞因子(cytokine)是由免疫细胞及相关细胞产生的一类具有调节细胞生长分化、免疫功能、参与炎症发生和创伤愈合等作用的高活性多肽分子。血吸虫能利用宿主产生的免疫调节因子作为自身繁殖和传播的信号分子。Payman 等人^[16]用血吸虫感染 SCID 小鼠后发现: 小鼠体内肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, TNF)作为血吸虫产卵的信号分子, 能促进体内肝脏肉芽肿的形成和雌虫产卵及虫卵排出。血吸虫能利用宿主体内细胞因子间接的作用为自身的生长因子, 如 IL-7 能显著影响血吸虫在宿主体内的发育与生殖, Wolowczuk 等人^[17]研究发现在感染 *Sm* 之前, 皮内注射 IL-7, 可导致宿主肝脏严重病理损伤及 *Sm* 成虫数量增加, 并且造成血吸虫迁移路线的改变和 IL-12, IFN-γ mRNA 表达水平下降。在 IL-7 缺陷的小鼠体内, *Sm* 生长停滞, 到达宿主肺脏的 *Sm* 幼虫数量增多, 而肝脏幼虫数量减少, 雌性 *Sm* 生殖力改变, 虫卵沉积较少, 对组织造成的病理损害减轻。Saule P^[18]等也通过实验证实 IL-7 缺陷小鼠感染 *Sm* 后, 虫体虽然出现性别分化, 但不能完成正常发育。此外, 血吸虫还依靠宿主免疫系统来产卵, 在 SCID 小鼠体内血吸虫产卵减少或产卵抑制。

2.2 血吸虫感染与细胞因子间的相互调节 血吸虫能主动地改变宿主细胞因子分泌来逃避宿主对其进行的免疫杀伤, 还可主动调整辅助性 T 淋巴细胞 Th1 和 Th2 的平衡, 使虫体能在宿主体内长期寄生同时又不使宿主产生严重的免疫抑制^[18]。感染 *Sm* 后的宿主, 体内 IL-2, IL-3 和粒-巨噬细胞集落刺激因子, 均能促进血吸虫的生长和发育。Giraldo 和 Imahara 等人^[19-20]实验证实雄性宿主比雌性血清中含有较低浓度的 IL-6 和 IL-8, 而雌性宿主较雄性产生较少的 TNF-α 和 IL-1β。在 IFN-γ 和 IL-4 基因敲除的小鼠中都发现, 感染寄生虫的雄性小鼠死亡率要比雌性小鼠高^[21]。何永康^[22]认为东方田鼠(*Microtus fortis*, *Mf*)体内高的 IL-4 水平, 可能与其抗日本血吸虫(*Schistosoma japonicum*, *Sj*)感染密切相关。NF-κB 作为一种重要的炎症前基因在早期转录调控子, 对肝纤维化形成和虫体发育起重要作用^[23]。WeiFeng 等人^[24]认为 IL-18 可提高体内 IFN-γ 和 IL-12 的水平, 增强 T 细胞介导的细胞免疫, 并可作为抗 *Sj* 疫苗的佐剂。

2.3 神经肽的免疫调节与血吸虫发育 神经肽(neuropeptides)作为一种细胞调控因子或细胞外信使分子,对宿主与血吸虫间的相互作用非常重要^[25],这些神经节细胞因子主要包括P物质(substance P, SP),生长激素抑制素(somatostatin, SOM)和肠道血管活性肽(Vasoactive intestinal peptide, VIP)。SP是年瑞典学者Euler等发现的一种含11个氨基酸的神经多肽,能影响淋巴细胞增殖和细胞因子合成,并参与生殖内分泌和免疫调节;SOM是14个氨基酸的短肽,最初被作为生长激素抑制因子从下丘脑分离,现在已被证实具有多种生物学功能和广泛的组织分布。近年来发现SOM具有血吸虫感染后抗肝纤维化的作用^[26]。SP和SOM都是分布于粘膜表面和慢性感染部位的短肽,均能调控肉芽肿组织中IFN-γ的产生,而IFN-γ在巨噬细胞活化和B细胞分化中起重要作用,是重要的Th1因子,可增强针对胞浆内病原体感染的细胞免疫反应^[25]。SP刺激IFN-γ释放,而SOM则抑制IFN-γ释放,SP和SOM功能的发挥需要通过与定位于肉芽肿组织T细胞表面二者的受体作用才能实现。Blum AM等人^[27]在培养的未感染血吸虫小鼠脾细胞中添加LPS、IFN-γ或IL-10后发现:SOM的mRNA高表达,而在相同条件下再添加SP,SOM mRNA则不表达,说明SP可调节SOM的生成,而IL-4又具有对抗SP的作用,由此构成宿主SP与SOM的免疫调节系统。VIP是一个由免疫细胞合成的具有28个氨基酸的神经肽,对先天和获得性免疫及神经内分泌具有较强的调节作用,具有抗炎等广谱生物学功能。VIP能抑制小鼠肝脏肉芽肿的形成,增加血清中IL-10的浓度,减少IL-12和TNF的含量,能明显降低Sm的生殖力和减轻宿主免疫病理学损伤^[28]。

3 宿主激素与细胞因子对血吸虫发育的网络防御调控

神经内分泌和免疫系统通过大量不同种类的激素、细胞因子、神经肽组成精细通信调控网络,共同发挥机体抗感染作用^[1]。在这一复杂网络中,激素和神经肽调节免疫功能,免疫反应又反过来引发神经内分泌的改变,由此来维持机体内环境的稳态。丘脑-垂体-肾上腺轴(Hpa axis, HPA)被认为是这一网络系统中重要的组成部分。而细胞因子在调节HPA各个水平的反应起着重要作用,有人提出细胞因子是HPA自分泌和旁分泌的调节器。一些细胞因子如IL-1β、TNF-α、IL-6、IL-2、IFN-γ、巨噬细胞

游走抑制因子(Macrophage migration inhibitory factor, MIF)等既对HPA有调节作用,又表达于HPA组织中。Morales^[29]通过狒狒感染Sm试验发现:初次感染Sm的狒狒随着感染的发展,血清中HPA激素水平如:促肾上腺皮质素释放激素(Corticotropin releasinghormone,CRH),促肾上腺皮质激素,氢化考的松水平逐渐减少,而重复感染Sm狒狒体内HPA激素水平接近或超过没有感染Sm狒狒的HPA激素水平,Northern免疫印记等实验证实了HPA组织中IL-1β、IL-6、TNF-α、MIF等细胞因子在Sm感染后基因表达水平发生改变与体内HPA组织激素水平分泌相关。

4 展望

血吸虫病是由长期寄生于宿主体内的成虫、虫卵及其代谢产物刺激宿主免疫系统而产生的免疫病理性疾病。血吸虫与宿主之间的相互作用,是非常复杂的多因素、多途径、长时期相互对抗与适应的结果,宿主体内由激素和细胞因子组成的神经内分泌、免疫系统调控网络对血吸虫虫体的发育,正常生理活动的维持都起着重要的作用。随着研究的进一步深入将会加速相关激素和细胞因子的发现;开发与研制对血吸虫发挥激素效应的新药或疫苗,将使血吸虫病的免疫治疗,基因治疗成为可能,为更好的从分子、细胞水平揭示血吸虫与宿主间的相互作用机制,寻找新的根治血吸虫病的有效方法提供理论依据。

参考文献:

- [1] Morales-Montor J, Hall CA. The host-parasite neuroimmunoendocrine network in schistosomiasis: consequences to the host and the parasite[J]. Parasite Immunol, 2007, 29(12): 599-608. DOI: 10.1111/j.1365-3024.2007.00968.x
- [2] Waisberg M, Lobo FP, Cerqueira GC. *Schistosoma mansoni*: Microarray analysis of gene expression induced by host sex[J]. Exp Parasitol, 2008, 120(4): 357-363. DOI: 10.1016/j.exppara.2008.09.005
- [3] Messingham KA, Shirazi M, Duffner LA, et al. Testosterone receptor blockade restores cellular immunity in male mice after burn injury[J]. J Endocrinol, 2001, 169(2): 299-308. DOI: 10.1677/joe.0.1690299
- [4] Benten WP, Ulrich P, Kuhn-Velten WN, et al. Testosterone-induced susceptibility to *Plasmodium chabaudi* malaria: persistence after withdrawal of testosterone[J]. J Endocrinol, 1997, 135(2): 275-281. DOI: 10.1677/joe.0.1530275
- [5] Tartakovsky B, De Baetselier P, Feldman M, et al. Sex-associated differences in the immune response against fetal major histocompatibility antigens [J]. Transplantation, 1981, 32(5):

- 395-397.
- [6] Remoue F, Mani JC, Pugniere M, et al. Functional specific binding of testosterone to *Schistosoma haematobium* 28-kilodalton glutathione S-transferase[J]. Infect Immun, 2002, 70(2): 601-605. DOI: 10.1128/IAI.70.2.601-605.2002
- [7] Fantappie MR, Galina A, Luis de Mendonca R. Molecular characterisation of a NADH ubiquinone oxidoreductase subunit 5 from *Schistosoma mansoni* and inhibition of mitochondrial respiratory chain function by testosterone[J]. Mol Cell Biochem, 1999, 202(1-2): 149-158. DOI: 10.1023/A:1007057903390
- [8] Klein SL. Hormonal and immunological mechanisms mediating sex differences in parasite infection[J]. Parasite Immunol, 2004, 26(6-7): 246-264. DOI: 10.1111/j.0141-9838.2004.00710.x
- [9] Lansoud-Soukate J, Leonardelli J, Torpie G, et al. Role of *Schistosoma mansoni* bilharziasis in male hypogonadism [J]. Pathol Biol, 1991, 39(7): 681-685.
- [10] Abdallah KF, Abdel-Aziz SM, el Fakabany AF, et al. Effect of praziquantels on sex hormone levels in murine schistosomiasis mansoni[J]. J Egypt Soc Parasitol, 1994, 24(3): 627-632.
- [11] Kasilima YS, Wango EO, Kigondu CS, et al. Plasma bioactive LH and testosterone profiles in male New Zealand rabbits experimentally infected with *Schistosoma mansoni*[J]. Acta Tropica, 2004, 92(3): 165-172. DOI: 10.1016/j.actatropica.2004.06.004
- [12] Escobedo G, Roberts CW, Carrero JC, et al. Parasite regulation by host hormones: an old mechanism of host exploitation [J]. Trends Parasitol, 2005, 21(12): 588-593. DOI: 10.1016/j.pt.2005.09.013
- [13] Saule P, Adriaenssens E, Delacre M, et al. Early variations of host thyroxine and interleukin-7 favor *Schistosoma mansoni* development[J]. J Parasitol, 2002, 88(5): 849-855. DOI: 10.1645/0022-3395(2002)088[0849:EVOHTA]2.0.CO;2
- [14] Saule P, Vicogne J, Delacre M, et al. Host glucose metabolism mediates T4 and IL-7 action on *Schistosoma mansoni* development[J]. J Parasitol, 2005, 91(4): 737-744. DOI: 10.1645/GE-3402.1
- [15] Morales-Montor J, Mohamed F, Ghaleb AM, et al. In vitro effects of hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) hormones on *Schistosoma mansoni*[J]. J Parasitol, 2001, 87(5): 1132-1139. DOI: 10.1645/0022-3395(2001)087[1132:IVEOHP]2.0.CO;2
- [16] Amiri P, Locksley RM, Parslow TG, et al. Tumour necrosis factor α restores granulomas and induces parasite egg-laying in schistosome-infected SCID mice[J]. Nature, 1992, 356(6370): 604-607. DOI: 10.1038/356604a0
- [17] Wolowczuk I, Delacre M, Roye O, et al. Interleukin-7 in the skin of *Schistosoma mansoni*-infected mice is associated with a decrease in interferon-gamma production and leads to an aggravation of the disease[J]. Immunology, 1997, 91(1): 35-44.
- [18] Lacroix C, Akarid K, Chau F, et al. The Th1 to Th2 shift induced by *Schistosoma mansoni* does not exacerbate murine aids (CMAIDS)[J]. Parasite Immunol, 1998, 20(10): 497-501. DOI: 10.1046/j.1365-3024.1998.00186.x
- [19] Giraldo E, Hinchado MD, Garcia JJ, et al. Influence of gender and oral contraceptives intake on innate and inflammatory response. Role of neuroendocrine factors[J]. Mol Cell Biochem, 2008, 313(1-2): 147-153. DOI: 10.1007/s11010-008-9752-2
- [20] Imahara SD, Jelacic S, Junker CE, et al. The influence of gender on human innate immunity[J]. Surgery, 2005, 138(2): 275-282. DOI: 10.1016/j.surg.2005.03.020
- [21] Zhang Z, Chen L, Saito S, et al. Possible modulation by male sex hormone of Th1/Th2 function in protection against *Plasmodium chabaudi chabaudi* AS infection in mice[J]. Exp Parasitol, 2000, 96(3): 121-129. DOI: 10.1006/expr.2000.4572
- [22] Zhang XY, He YK, Li YI, et al. Detection of the levels of IL-4 in sera from bred microtus fortis before and after infection by *Schistosoma japonicum*[J]. Practical Prev Med, 2000, 7(5): 332-333. (In Chinese)
- 张新跃, 何永康, 李毅, 等. 东方田鼠感染日本血吸虫前后血清 IL-4 水平的检测[J]. 实用预防医学, 2000, 7(5): 332-333.
- [23] Dela Pena A, Leclercq I, Field J, et al. NF-kappaB activation, rather than TNF, mediates hepatic inflammation in a murine dietary model of steatohepatitis[J]. Gastroenterology, 2005, 129(5): 1663-1674. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.09.004
- [24] Wei F, Liu Q, Gao S, et al. Enhancement by IL-18 of the protective effect of a *Schistosoma japonicum* 26 kDa GST plasmid DNA vaccine in mice[J]. Vaccine, 2008, 26(33): 4145-4149. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.05.034
- [25] Weinstock JV, Elliott D. The somatostatin immunoregulatory circuit present at sites of chronic inflammation[J]. Eur J Endocrinol, 2000, 143(Suppl 1): S15-S19. DOI: 10.1530/eje.0.143S015
- [26] Chatterjee S, Mbaye A, Alfidja AT, et al. Circulating levels of the neuropeptide hormone somatostatin may determine hepatic fibrosis in *Schistosoma mansoni* infections[J]. Acta Trop, 2004, 90(2): 191-203. DOI: 10.1016/j.actatropica.2003.12.002
- [27] Blum AM, Elliott DE, Metwali A, et al. Substance P regulates somatostatin expression in inflammation[J]. J Immunol, 1998, 161(11): 6316-6322.
- [28] Allam G. Vasoactive intestinal peptide inhibits liver pathology in acute murine schistosomiasis mansoni and modulates IL-10, IL-12 and TNF- α production[J]. Immunobiology, 2007, 212(8): 603-612. DOI: 10.1016/j.imbio.2007.05.006
- [29] Morales-Montor J, Mohamed F, Baghdadi A, et al. Expression of mRNA for interleukin-1 β , interleukin-6, tumor necrosis factor- α and macrophage migration inhibitory factor in HPA-axis tissues in *Schistosoma mansoni*-infected baboons (*Papio cynocephalus*)[J]. Int J Parasitol, 2003, 33(13): 1515-1524. DOI: 10.1016/S0020-7519(03)00135-8