

小鼠泡型包虫囊液对小鼠骨髓来源树突状细胞表达 IDO 的影响

付 永^{1,2}, 孟 茹³, 姜 涛⁴, 张壮志⁵, 王宏宾⁶

摘要: 目的 探讨小鼠泡型包虫囊液(MCF)诱导小鼠骨髓来源树突状细胞(BMDCs)表达 IDO 的能力。方法 通过体外诱导培养获得 BMDCs, 分别与 MCF(MCF 组)、rmIFN-γ(阳性对照组)和 RPMI-1640 培养基(阴性对照组)进行共培养, 在不同时间点收集各组 BMDCs, 采用 Real-time PCR 方法检测 BMDCs 表面 IDO mRNA 转录水平, Western blotting 方法检测 BMDCs 表面 IDO 蛋白水平, ELISA 方法检测 BMDCs 上清液中 IDO 浓度变化。结果 MCF 组 BMDCs 表面 IDO mRNA 相对表达量和 BMDCs 上清液中 IDO 浓度在 24 h 达到峰值, 明显高于阴性对照组($F=303.305, 5752.473, P<0.01$); 而 MCF 组 BMDCs 表面 IDO 蛋白相对表达水平在 48 h 达到最高值, 明显高于阴性对照组, 差异有统计学意义($F=70.971, P<0.01$)。结论 MCF 具有上调 BMDCs 表面 IDO 表达的能力, 为进一步揭示泡型包虫病的免疫耐受分子机制提供了理论依据。

关键词: 泡型包虫病; 树突状细胞; 吲哚胺 2, 3-双加氧酶; 免疫耐受

中图分类号: R383.3 文献标识码: A 文章编号: 1002-2694(2018)11-1001-05

Effect of multilocular cyst fluid on IDO expression in mouse bone marrow derived dendritic cells

FU Yong^{1,2}, MENG Ru³, JIANG Tao⁴, ZHANG Zhuang-zhi⁵, WANG Hong-bin⁶

(1. Academy of Animal and Veterinary Medicine, Qinghai University, Xining 810016, China;

2. State Key Laboratory of Plateau Ecology and Agriculture, Qinghai University, Xining 810016, China;

3. Animal Husbandry and Veterinary Station of Xining, Xining 810016, China;

4. The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China;

5. Veterinary Research Institute, Xinjiang Academy of Animal Sciences, Urumqi 830000, China;

6. The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001, China)

Abstract: The objective of this study was to explore the ability of multilocular cyst fluid (MCF) to induce IDO expression in mouse bone marrow derived dendritic cells (BMDCs). BMDCs were obtained by induction culture *in vitro*, and coculture with MCF (MCF group), rmIFN-gamma (positive control group) and RPMI-1640 culture medium (negative control group). BMDCs of each group were collected at different time points. Real-time PCR method was used to detect IDO mRNA transcriptional level on BMDCs. Western blotting method was used to detect IDO protein level on BMDCs. ELISA method was used to detect the variation of IDO concentration in BMDCs supernatant. The results showed that MCF group of relative expression of IDO mRNA on BMDCs and IDO concentration in BMDCs supernatant reached peak value at 24 h, which were greatly higher than the negative control group($F=303.305, 5752.473, P<0.01$). While MCF group of relative expression level of IDO protein on BMDCs reached the highest value at 48 hours, which were significantly higher than that in negative control group($F=70.971, P<0.01$)。These results indicate that MCF has the ability to up regulate the expression of IDO on BMDCs, which provides a theoretical basis for further revealing the molecular mechanism of immune tolerance in alveolar echinococcosis.

青海省科学技术厅基础研究项目(No. 2016-ZJ-760)资助
通讯作者: 王宏宾, Email: 13897649826@163.com
作者单位: 1. 青海大学畜牧兽医学院, 西宁 810016;
2. 青海大学三江源生态与高原农牧业国家重点实验室, 西宁 810016;
3. 西宁市畜牧兽医站, 西宁 810016;
4. 新疆医科大学第一附属医院, 乌鲁木齐 830054;
5. 新疆畜牧科学院兽医研究所, 乌鲁木齐 830000;
6. 青海大学附属医院, 西宁 810001

Keywords: alveolar echinococcosis; dendritic cells; indoleamine 2, 3-dioxygenase; immune tolerance

Supported by the Science and Technology Project of Qinghai Province(No. 2016-ZJ-760)

Corresponding author: Wang Hong-bin, Email: 13897649826@163.com

泡型包虫病(alveolar echinococcosis, AE)是由多房棘球绦虫(*Echinococcus multilocularis*, E.m)幼虫所引起的一类严重人兽共患寄生虫病^[1]，我国是该病发病率最高的国家之一^[2]，AE 蠕囊呈多泡型出芽方式生长，类似恶性肿瘤被称为“虫癌”^[3]。AE 病原泡球蚴具有免疫耐受能力，可以在宿主体内长期寄生不被杀灭^[4]，但其具体作用机制尚不明确。树突状细胞(dendritic cells, DCs)是机体功能最强的专职抗原递呈细胞(antigen presenting cell, APC)，可以参与机体炎症反应和免疫耐受^[5]，是研究慢性感染疾病调控宿主免疫应答机制的重要靶点^[6]。研究表明，一些寄生虫抗原成分可以诱导宿主 DCs 表面吲哚胺 2, 3-双加氧酶(indoleamin 2, 3-dioxygenase, IDO)高表达，引起微环境中色氨酸耗竭进而影响了宿主 DCs 正常免疫功能，最终介导机体免疫耐受的形成，这一途径被认为是寄生虫感染宿主发生免疫耐受的分子机制之一^[7]。研究发现，囊性包虫病(cystic echinococcosis, CE)感染宿主形成的免疫耐受与宿主 DCs 表面 IDO 高表达有关^[8]，目前关于 AE 感染过程中是否同样具有上调宿主 DCs 表面 IDO 的能力，并参与到 AE 免疫耐受途径中还不清楚。本研究以小鼠泡型包虫囊液(multilocular cyst fluid, MCF)与小鼠骨髓来源树突状细胞(bone marrow dendritic cells, BMDCs)共培养为模型，在不同时间点通过 Real-time PCR、Western blotting 和 ELISA 等方法动态监测 MCF 对 BMDCs 表面 IDO mRNA 转录水平、蛋白水平以及 BMDCs 上清液中 IDO 浓度变化的影响，探讨 AE 免疫耐受与 MCF 诱导宿主 BMDCs 表达 IDO 的关系，为进一步揭示 AE 感染宿主的免疫耐受分子机制提供理论支持。

1 材料与方法

1.1 实验动物 6~8 周龄 SPF 级健康 C57BL/6 小鼠购自上海斯莱克实验动物有限责任公司，实验过程中对动物的处置符合动物伦理学标准，实验动物使用许可证为 SYXK(苏)2012-0004。

1.2 主要试剂及仪器 小鼠泡型包虫囊液(multilocular cyst fluid, MCF)由新疆医学动物模型研究重点实验室提供，小鼠重组粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(rmGM-CSF)、小鼠重组 II 型 γ 干扰素(rmIFN- γ)购自美国 R&D Systems 公司，RPMI-1640 细胞培养液购自美国 Hyclone 公司，胎牛血清

(FBS)购自美国 ExCell Biology 公司，Trizol 试剂购自美国 Invitrogen 公司，cDNA 第一链合成试剂盒购自美国 Thermo Fisher 公司，实时荧光定量 PCR 试剂盒购自宝生物工程(大连)有限公司，兔抗鼠 IDO 多克隆抗体、兔抗鼠 GAPDH 多克隆抗体和辣根过氧化物酶(HRP)标记的羊抗鼠 IgG 均购自英国 Abcam 公司，鼠 IDO 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自美国 BioSciences 公司，其他试剂均为国产分析纯。实时荧光定量 PCR 仪(DA7600)为中国中山达安公司产品，Western 电泳仪(164-5051)和凝胶成像系统(GelDoc 2000)均为美国 BIO-RAD 公司产品，酶标仪(ELx800)为美国 BioTek 公司产品。

1.3 小鼠骨髓源树突状细胞诱导培养及实验分组

将 C57BL/6 小鼠颈椎脱位法处死，无菌状态下分离股骨和胫骨髓细胞，用 RPMI-1640 培养基(含 10% 胎牛血清)将细胞悬浮，分至 6 孔培养板中加入 rmGM-CSF(终浓度 10 ng/mL)和 IL-4(终浓度 1 ng/mL)，将细胞培养板置 5% CO₂ 培养箱培养 48 h，隔天半量换液并补足 rmGM-CSF，培养至第 7 d，用吸管轻轻吹打后收集所有悬浮细胞，即为富集的小鼠骨髓来源的树突状细胞(bone marrow dendritic cells, BMDCs)。将诱导培养分离到的 BMDCs 用 RPMI-1640 培养基重悬调整细胞浓度为 1×10^6 cells/mL，分别用 MCF(终浓度为 5 mg/mL)和 rmIFN- γ (终浓度为 1 000 U/mL，作为阳性对照组)进行体外培养，同时加入相同体积 RPMI-1640 培养基(含 10% 胎牛血清)作为阴性对照组，分别在 6 h、18 h、24 h、48 h 和 60 h 收集各组细胞和上清液。

1.4 BMDCs 表面 IDO mRNA 相对表达量的检测 根据 GenBank 中小鼠 IDO(登录号:NM_008324.2)和 GAPDH(登录号:NM_008084.3)序列，利用 Primer Premier 5.0 软件设计引物，引物由江苏凯基生物技术股份有限公司合成，IDO (F: 5'-AG-CAATCCCCACTGTATCCA-3'; R: 5'-GGTCCA-CAAAGTCACGCATC-3')，GAPDH (F: 5'-AAG-GTCGGTGTGAACGGATT-3', R: 5'-TGAGTG-GAGTCATACTGGAACAT-3')。采用 Trizol 法提取各组 BMDCs 总 RNA，将提取的 RNA 反转录合成 cDNA 第一链按试剂盒操作说明书进行。使用 SYBR Premix Ex Taq™ II 荧光定量试剂盒在荧光定量 PCR 仪上进行 IDO 基因相对定量分析。反应体系为 20 μ L:SYBR Premix Ex Taq™ II (2 \times)

10 μL,cDNA 模板 1 μL,上、下游引物(10 μmol/L)各 1 μL,ddH₂O 7 μL。反应程序:95 ℃ 预变性 5 min;95 ℃ 15 s,60 ℃ 20 s,72 ℃ 40 s,40 个循环;95 ℃ 15 s,60 ℃ 1 min,95 ℃ 15 s。以 GAPDH 为内参基因进行标准化,对每个样品进行 3 个重复测定,所得数据采用相对比较 Ct 法($Q_r = 2^{-\Delta\Delta Ct}$)分析,以确定 IDO mRNA 相对表达量。

1.5 BMDCs 表面 IDO 蛋白相对表达水平的检测

收集各组不同时间点 BMDCs,用胰酶消化后分别加入细胞裂解液充分裂解,4 ℃ 13 000 × g 离心 10 min,收集上清即为细胞总蛋白。BCA 法检测各组蛋白浓度后,经 12% SDS-PAGE 电泳分离,将蛋白转染至 PVDF 膜上经封闭和漂洗后,分别加入兔抗鼠 IDO 抗体(稀释比例 1:50)和兔抗鼠 GAPDH(稀释比例 1:25 000)4 ℃ 孵育过夜,洗膜后加入羊抗鼠 IgG-HRP 二抗(稀释比例 1:10 000)室温孵育 2 h,洗膜 3 次后用 ECL 试剂盒显色,凝胶成像系统采集图像并分析,以 IDO 蛋白条带灰度值与内参 GAPDH 蛋白条带灰度值之比表示目的 IDO 蛋白的相对表达水平。

1.6 BMDCs 上清液中 IDO 浓度的检测

收集各组不同时间点 BMDCs 上清液,按照小鼠 IDO ELISA 试剂盒操作说明书检测 BMDCs 上清液中 IDO 的浓度,每个检测样品设立两个复孔,吸收波长为 450 nm。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件对实验数据进行统计学分析,计数资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 BMDCs 表面 IDO mRNA 相对表达量动态检测

采用 Real-time PCR 方法对阴性对照组、阳性对照组和 MCF 组 5 个时间点 BMDCs 表面 IDO mRNA 相对表达量进行分析,结果显示(图 1),从 6 h 开始 MCF 处理组的 BMDCs 表面 IDO mRNA 表达量逐渐增高,24 h 达到最高值(34.383 ± 1.803),与阴性对照组(13.289 ± 1.072)差异有统计学意义($F = 303.305, P < 0.01$),与阳性对照组(46.884 ± 4.962)差异也有统计学意义($F = 16.816, P < 0.05$)见表 1,MCF 刺激 24 h 之后 BMDCs 表面 IDO mRNA 相对表达量逐渐下降。

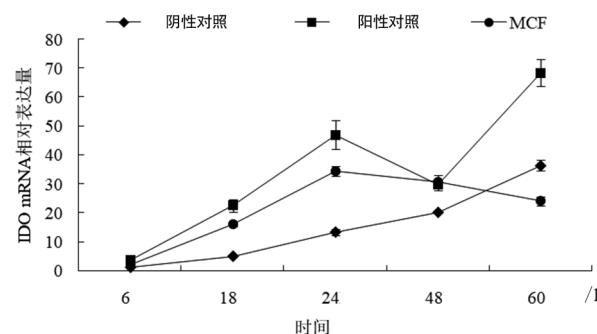


图 1 不同处理组 BMDCs 的 IDO mRNA 相对表达量动态变化

Fig.1 Dynamic changes of relative expression of IDO mRNA by different treated BMDCs

表 1 3 组不同时间 BMDCs 表面 IDO mRNA 相对表达量比较

Tab.1 Relative expression of IDO mRNA in three groups of BMDCs at different time

检测时间/h	IDO mRNA 相对表达量(GAPDH 作为内参)		
	阴性对照组	阳性对照组	MCF 组
6	1.002 ± 0.001	3.500 ± 0.249 **	1.949 ± 0.053 * △△
18	4.903 ± 0.100	22.419 ± 2.318 **	16.027 ± 0.641 * * △△
24	13.289 ± 1.072	46.884 ± 4.962 **	34.383 ± 1.803 * * △
48	20.162 ± 0.091	29.604 ± 1.781 **	30.706 ± 2.142 **
60	36.418 ± 1.886	68.425 ± 4.773 **	23.970 ± 1.582 * * △△

注:同一时间点,与阴性对照组相比,* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与阳性对照组比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$ 。

2.2 BMDCs 表面 IDO 蛋白相对表达水平动态检测 采用 Western blotting 方法检测阴性对照组、阳性对照组和 MCF 组不同时间点 BMDCs 表面 IDO 蛋白的表达情况,结果见图 2。MCF 处理组从 6 h 开始 BMDCs 表达 IDO 逐渐增加,48 h 达高峰之后逐渐减弱(图 3),MCF 处理组 IDO 蛋白的表达在 48 h 达高峰延迟于 IDO mRNA 的表达。48 h 时 BMDCs 表面 IDO 蛋白及相应 GAPDH 蛋白的灰度值之比 MCF 组(0.758 ± 0.047)高于阴性对照组(0.503 ± 0.024)($F = 70.971, P < 0.01$),而 MCF 组

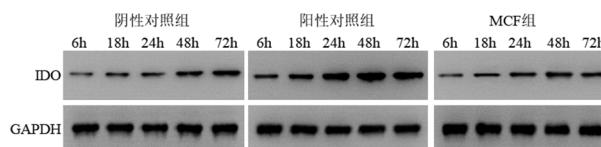


图 2 不同处理组 BMDCs 中 IDO 蛋白表达 Western blotting 动态检测

Fig.2 Western blotting detection of IDO expression by different treated BMDCs

与阳性对照组(0.847 ± 0.067)相比差异无统计学意义($F = 3.648, P > 0.05$),见表2。

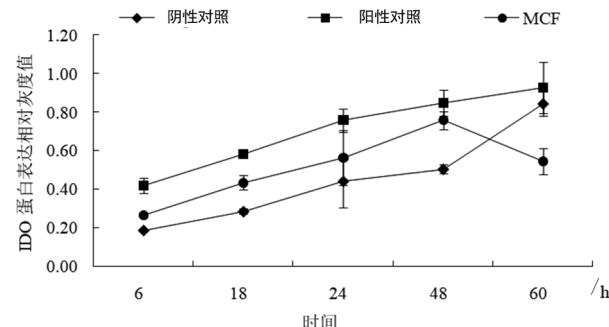


图3 不同处理组BMDCs中IDO蛋白相对表达水平动态变化

Fig.3 Dynamic changes of relative expression of IDO protein by different treated BMDCs

表2 3组不同时间BMDCs表面IDO蛋白相对表达水平比较

Tab.2 Relative expression of IDO protein in three groups of BMDCs at different time

检测	IDO蛋白表达相对灰度值(GAPDH作为内参)			
	时间/h	阴性对照组	阳性对照组	MCF组
	6	0.186 ± 0.005	0.416 ± 0.040 **	0.266 ± 0.006 * △△
	18	0.284 ± 0.014	0.578 ± 0.018 **	0.435 ± 0.038 * △△
	24	0.441 ± 0.137	0.756 ± 0.061 *	0.563 ± 0.144
	48	0.503 ± 0.024	0.847 ± 0.067 **	0.758 ± 0.047 **
	60	0.843 ± 0.064	0.925 ± 0.133	0.543 ± 0.068 * △△

注:同一时间点,与阴性对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与阳性对照组比较, $\triangle P < 0.05$, $\triangle\triangle P < 0.01$ 。

2.3 BMDCs上清液中IDO浓度动态检测 采用ELISA方法检测阴性对照组、阳性对照组和MCF组不同时间点BMDCs上清液中IDO浓度动态变化,结果显示(图4),从6 h开始MCF组BMDCs上清液中IDO浓度逐渐增高,24 h达到最高值(33.801 ± 0.448 ng/mL),与阴性对照组(13.811 ± 0.086 ng/mL)和阳性对照组(45.523 ± 0.493 ng/mL)间差异有统计学意义($F = 5752.473, 927.464, P < 0.01$),见表3。MCF刺激24 h之后BMDCs上清液中IDO浓度逐渐下降,5个时间点BMDCs上清液中所检测的IDO浓度变化趋势与IDO mRNA表达变化趋势相一致。

3 讨论

包虫病是由棘球属的棘球绦虫寄生于人和动物体内所引起的一种人兽共患慢性蠕虫性疾病,该病

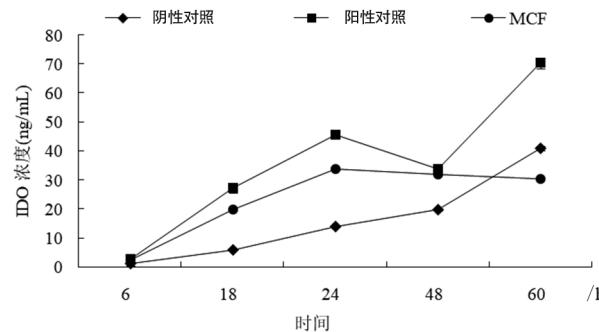


图4 不同处理组BMDCs上清液中IDO浓度动态变化

Fig.4 Dynamic changes of IDO concentrations in supernatants by different treated BMDCs

表3 三组不同时间BMDCs上清液中IDO浓度检测比较

Tab.3 Detection of IDO concentrations in three groups of BMDCs supernatants

检测	DCs上清液中IDO浓度(ng/mL)			
	时间/h	阴性对照组	阳性对照组	MCF组
	6	0.955 ± 0.60	2.567 ± 0.108 **	2.209 ± 0.079 * * △△
	18	5.701 ± 0.06	27.055 ± 1.573 **	19.861 ± 0.194 * * △△
	24	13.811 ± 0.086	45.523 ± 0.493 **	33.801 ± 0.448 * * △△
	48	19.642 ± 0.237	33.622 ± 1.295 **	31.821 ± 0.120 * * △
	60	40.915 ± 0.812	70.368 ± 1.850 **	30.332 ± 0.189 * * △△

注:同一时间点,与阴性对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与阳性对照组比较, $\triangle P < 0.05$, $\triangle\triangle P < 0.01$ 。

在世界范围内广泛流行,现已报道的能够引起人感染棘球绦虫病原有细粒棘球绦虫(*Echinococcus granulosus*, Eg)、多房棘球绦虫(*Echinococcus multilocularis*, Em)、少节棘球绦虫(*Echinococcus oligarthrus*, Eo)和伏氏棘球绦虫(*Echinococcus vogeli*, Ev)4种,我国流行区域感染人的棘球绦虫主要为Eg和Em^[9]。AE是由Em引起,主要侵害人或动物的肝脏,呈浸润方式生长,通过浸润还可以转移至肺脏、脑部等其他组织器官而形成转移病灶。据统计,未经治疗的AE患者10年病死率高达94%,已成为危害人类健康的世界性公共卫生问题之一^[10]。目前,AE免疫耐受机制还不清楚,对其进行研究探讨有助于寻找新的免疫治疗方法以及在探索更为有效的防治思路等方面具有重要的意义。

天然免疫细胞DCs在免疫应答的诱导中发挥关键作用^[11],是连接固有免疫与获得性免疫的桥梁,其活化状态决定了Th1型细胞和Th2型细胞免疫应答反应的方向,当Th1型细胞向Th2型细胞发生极化漂移时可以介导机体发生免疫耐受^[12]。

IDO是肝外唯一催化色氨酸沿犬尿氨酸途径分解代谢的限速酶,是调节宿主DCs发生免疫耐受的一个重要分子开关^[13],已有研究表明,囊型包虫病感染过程中宿主DCs表面IDO高表达可以抑制Th1型细胞正常免疫功能,促使机体产生Th2型反应^[14],并证实Th1/Th2型细胞失衡与囊型包虫病免疫耐受形成有关联^[15]。本研究以BMDCs与MCF共培养为实验模型,在不同时间点动态监测BMDCs表达IDO情况,结果显示MCF处理组的BMDCs表面IDO mRNA相对表达量和BMDCs上清液中IDO浓度24 h均达到最高值,与阴性对照组差异极显著($F=303.305, 5752.473, P<0.01$),而MCF处理组BMDCs表面IDO蛋白表达水平在48 h达到峰值滞后IDO mRNA转录水平,主要原因可能是由泡型包虫囊液抗原成分复杂造成,不同时间点泡型包虫囊液诱导BMDCs表达IDO变化趋势,与单骄宇用小鼠囊型包虫囊液诱导BMDCs表达IDO动态检测所分析的变化趋势相一致^[8, 14],说明泡型包虫病和囊型包虫病感染致宿主树突状细胞高表达IDO具有相似性,为进一步研究泡型包虫病感染过程中宿主DCs表面IDO对Th1/Th2型细胞的影响,以及探讨泡型包虫病免疫耐受的相关分子机制奠定了一定实验和理论基础。

综上所述,本研究通过体外实验证明了AE感染过程中调节宿主免疫应答的主要抗原成分MCF可以诱导BMDCs表面IDO高表达,这一现象提示树突状细胞表面IDO高表达可能与泡型包虫病免疫耐受分子机制的形成有关。然而有关IDO分子调控机制具体所发挥的作用还需通过体内实验进一步加以验证,如建立AE感染实验动物模型,通过收集AE感染不同时期的DCs检测IDO表达情况和Th1/Th2细胞因子分泌情况,并探讨IDO表达对DCs分泌Th1/Th2细胞因子的影响,以确认IDO是否参与AE慢性感染致宿主的免疫耐受过程。

参考文献:

- [1] Kawamura N, Kamiyama T, Sato N, et al. Long-term results of hepatectomy for patients with alveolar echinococcosis: a single-center experience[J]. J Am Coll Surg, 2011, 212(5): 804-812. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.02.007
- [2] 徐士梅, 赵殷奇, 朱明星, 等. 细粒棘球蚴特异性诊断抗原Eg-07279的制备及免疫原性研究[J]. 中国人兽共患病学报, 2018, 34(2):118-123. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2018.00.012
- [3] McManus DP, Li Z, Yang S, et al. Case studies emphasising the difficulties in the diagnosis and management of alveolar echinococcosis in rural China[J]. Parasites & Vectors, 2011, 4(1): 196-200. DOI: 10.1186/1756-3305-4-196
- [4] Siracusano A, Delunardo F, Teggi A, et al. Cystic echinococcosis: aspects of immune response, immunopathogenesis and immune evasion from the human host[J]. Endocrine, 2012, 12(12): 16-23. DOI: 10.2174/187153012799279117
- [5] Manicassamy S, Pulendran B. Dendritic cell control of tolerogenic responses[J]. Immunol Rev, 2011, 241(1): 206-227. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01015.x
- [6] Sher A, Pearce E, Kaye P. Shaping the immune response to parasites: role of dendritic cells[J]. Curr Opin Immunol, 2003, 15(4): 421-429. DOI: 10.1016/S0952-7915(03)00072-4
- [7] Wang Y, Zhou HJ, Shen YJ, et al. Impairment of dendritic cell function and induction of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T cells by excretory-secretory products: a potential mechanism of immune evasion adopted by *Echinococcus granulosus*[J]. BMC Immunology, 2015, 16(1): 1-10. DOI: 10.1186/s12865-015-0110-3
- [8] 单骄宇, 李海涛, 李春燕, 等. 不同棘球蚴抗原诱导树突状细胞表达吲哚胺2, 3-双加氧酶的实验研究[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2013, 31(3): 188-192.
- [9] Mandal S, Mandal DM. Human cystic echinococcosis: epidemiologic, zoonotic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects[J]. Asian Pac J Trop Med, 2012, 5(4): 253-260. DOI: 10.1016/S1995-7645(12)60035-2
- [10] McManus DP, Zhang W, Li J, et al. Echinococcosis[J]. Lancet, 2003, 362(9392): 1295-1304. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14573-4
- [11] 沈定文, 罗金萍, 王若愚, 等. 树突状细胞多价核酸疫苗抗血吸虫感染作用及机制研究[J]. 中国人兽共患病学报, 2016, 32(4): 406-411. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2016.04.017
- [12] Quan S, Kim HJ, Dukala D, et al. Impaired dendritic cell function in a spontaneous autoimmune polyneuropathy[J]. J Immunol, 2015, 194 (9): 4175-4184. DOI: 10.4049/jimmunol.1401766
- [13] Heitger A. Regulation of expression and function of IDO in human dendritic cells [J]. Curr Med Chem, 2011, 18 (15): 2222-2233. DOI: 0929-8673/11 \$ 58.00+0.00
- [14] 单骄宇, 李海涛, 吐尔洪江·吐逊, 等. 细粒棘球蚴抗原诱导树突状细胞表达吲哚胺2, 3-双加氧酶的动态观察[J]. 中国病原生物学杂志, 2012, 7(9): 688-692.
- [15] Riganò R, Buttari B, De Falco E, et al. *Echinococcus granulosus*-specific T-cell lines derived from patients at various clinical stages of cystic echinococcosis[J]. Parasite Immunol, 2004, 26(1): 45-52. DOI: 10.1111/j.0141-9838.2004.00682.x