

· 基础研究 ·

外源性 IL-25 对日本血吸虫感染引起肠壁损伤的影响

孙思宇¹, 杨宇轩¹, 陈璐¹, 倪杨玥¹, 常浩¹, 陈琳¹, 侯敏¹, 徐志鹏¹, 熊春蓉², 杨坤², 季旻珺^{1*}¹南京医科大学病原生物学系, 江苏省现代病原生物学重点实验室, 江苏 南京 211166; ²江苏省血吸虫病防治研究所, 江苏 无锡 214064

[摘要] 目的: 探究外源性白细胞介素(interleukin, IL)-25对日本血吸虫感染所致小鼠肠壁损伤的影响。方法: 24只雌性C57BL/6J小鼠随机分为正常组、正常+IL-25组、感染组、感染+IL-25组。感染组、感染+IL-25组中每只小鼠感染日本血吸虫尾蚴40条; 感染+IL-25组、正常+IL-25组小鼠于感染后或实验开始后第4周开始腹腔注射IL-25(0.5 μg/只, 隔天注射1次, 持续3周)。感染6周后剖杀小鼠, 取肝脏和肠组织制作病理切片, 苏木素伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色后观察小鼠肝脏、结肠病理学变化, 阿尔新蓝-过碘酸雪夫(Alcian blue-periodic acid-Schiff, AB-PAS)染色观察小鼠结肠内杯状细胞数量变化; 酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)、实时荧光定量试验(real-time polymerase chain reaction, real-time PCR)检测小鼠结肠部位炎症相关因子IL-10、IL-4、IL-13、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、γ干扰素(interferon γ, IFN-γ)和IL-1β等的表达水平。结果: 感染6周后的肠组织HE染色结果显示, 日本血吸虫感染后, 结肠部位出现虫卵堆积, 但是在经过IL-25注射之后, 肠道损伤减轻, 虫卵堆积减少; 感染+IL-25组小鼠肠道单个肉芽肿面积显著低于感染组小鼠, 但是感染组小鼠肝脏肉芽肿面积与感染+IL-25组小鼠无明显区别; AB-PAS结果显示IL-25能够显著增加日本血吸虫感染小鼠肠道杯状细胞数量; ELISA、real-time PCR结果显示感染日本血吸虫后小鼠结肠1型、2型细胞因子均有不同程度的升高, 且在注射IL-25之后, 呈现2型细胞因子表达量上升、1型细胞因子表达量下降的趋势。结论: IL-25可通过促进杯状细胞分化缓解日本血吸虫感染所致的肠壁损伤。

[关键词] 日本血吸虫; 肠壁损伤; IL-25**[中图分类号]** R383.2**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2023)04-452-08**doi:** 10.7655/NYDXBNS20230402

Role of IL-25 in gut damage induced by *Schistosoma japonicum* infection

SUN Siyu¹, YANG Yuxuan¹, CHEN Lu¹, NI Yangyue¹, CHANG Hao¹, CHEN Lin¹, HOU Min¹, XU Zhipeng¹, XIONG Chunrong², YANG Kun², JI Minjun^{1*}¹Department of Pathogen Biology, Nanjing Medical University, Jiangsu Province Key Laboratory of Modern Pathogen Biology, Nanjing 211166; ²Jiangsu Institute of Parasitic Diseases, Wuxi 214064, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of exogenous interleukin (IL)-25 in gut damage in mice caused by *Schistosoma japonicum* (*S.japonicum*) infection. **Methods:** Twenty-four female C57BL/6J mice were randomly divided into four groups, control group ($n=5$), control+IL-25 ($n=5$), *S.japonicum* infection group (Inf, $n=7$), *S.japonicum* infection +IL-25 group (Inf+IL-25, $n=7$). Mice in the Inf group and Inf+IL-25 group were infected with forty *S. japonicum* cercariae. IL-25 was intraperitoneally injected from the 4th week after infection (0.5 μg/mice every 2 days for 3 weeks). Six weeks after infection, mice were sacrificed. Hematoxylin eosin (HE) staining was performed in the liver and colon tissue to observe the pathological changes. Alcian blue-periodic and acid-Schiff (AB-PAS) staining was performed to observe the number of goblet cells in the colon. The levels of inflammation-related cytokines including IL-10, IL-4, IL-13, tumor necrosis factor α (TNF-α), interferon γ (IFN-γ), IL-1β in the colon were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and real-time polymerase chain reaction (real-time PCR). **Results:** HE staining results showed that the area of individual granulomas in the colon in the Inf+IL-25 group was significantly lower than that of mice in the Inf group, but the area of

[基金项目] 国家自然科学基金(81971965, 82272368); 国家自然科学基金青年基金(81903621)

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: jiminjun@njmu.edu.cn

granulomas in the liver in the Inf group was not significantly different from that in the Inf+IL-25 group. The results of AB-PAS staining showed that IL-25 could significantly promote the number of colonic goblet cells in mice after infection with *S.japonicum*, the ELISA and the real-time PCR results showed that cytokines in the colon after *S.japonicum* infection were obviously altered, and IL-25 injection promoted the expression of type 2 cytokines and decreased the expression of type 1 cytokines. **Conclusion:** IL-25 can alleviate the gut damage induced by *S.japonicum* infection by promoting the differentiation of goblet cells.

[Key words] *Schistosoma japonicum*; colonic damage; IL-25

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(04): 452-458, 474]

日本血吸虫病是一种重要的人兽共患病,虫卵堆积造成肝肠局部组织的损伤是导致血吸虫病的主要原因。日本血吸虫感染后,成虫寄生在门脉-肠系膜静脉系统并产卵。成熟虫卵内毛蚴分泌的溶细胞物质可透过卵壳破坏血管壁,引起周围组织炎症、坏死。在肠道,虫卵实现了由血管到肠壁的迁移^[1],一部分形成肉芽肿,一部分随粪便排出体外^[2]。日本血吸虫虫卵主要聚积在宿主肝脏及肠道,形成虫卵肉芽肿,进而引起肝肠纤维化,即“肝肠血吸虫病”^[3-4]。然而,先前研究更多关注于血吸虫感染导致的肝脏损伤,对肠道的研究相对较少。

肠道作为人体内最大的免疫器官和最大的微生物生态场所,受到越来越多的关注。肠上皮细胞间紧密连接构成了肠道屏障中重要的机械屏障。近年来研究发现,白细胞介素(interleukin, IL)-25可参与肠道屏障的完整性及肠道免疫稳态的维持,并在肠道寄生虫感染介导的2型免疫应答中发挥关键作用。IL-25也称为IL-17E,可以由上皮细胞、T细胞、树突状细胞以及2型固有淋巴细胞(innate lymphoid cell, ILC2)分泌^[5-7]。在肠道蠕虫,例如巴西日圆线虫、旋毛虫、鞭虫等感染过程中,肠 tuft 细胞分泌的IL-25可激活下游ILC2-IL13轴,促进杯状细胞分化并分泌黏液,恢复肠道屏障和黏膜保护,最终发挥抗寄生虫感染的作用^[3,8-11]。

然而,IL-25在日本血吸虫感染引起的肠道损伤中的作用尚不清楚。本研究通过建立日本血吸虫急性感染模型,分析IL-25腹腔注射对日本血吸虫小鼠感染后结肠道损伤及杯状细胞分化的影响,为进一步探究IL-25在寄生虫感染导致的肠道疾病的治疗过程中提供理论支撑。

1 材料和方法

1.1 材料

本实验使用6~8周龄雌性C57BL/6小鼠,体重约为20 g,均购自南京医科大学实验动物基地。日

本血吸虫阳性钉螺由江苏省血吸虫病防治研究所提供。所有动物实验均通过南京医科大学实验动物使用与管理委员会审查和批准,严格按照实验动物管理规定进行,实验动物伦理编号为:IACUC-2107035。

小鼠源IL-25重组蛋白(北京Sino Biological公司);RNA Extraction Kit、PrimeScript RT Master Mix (TaKaRa公司,日本);RiboSCRIPT Reverse Transcription Kit(广州锐博公司);FS Universal SYBR Green (Roche公司,瑞士);IL-25多克隆抗体(Novus公司,美国);tublin多克隆抗体(上海Abmart公司);阿尔新蓝-过碘酸雪夫(Alcian blue-periodic acid-Schiff, AB-PAS)染色试剂盒(南京建成公司);蛋白裂解液RIPA、蛋白酶抑制剂PMSF、BCA试剂盒(上海碧云天公司);IL-25、IL-4、IL-10、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、 γ 干扰素(interferon γ , IFN- γ) ELISA试剂盒(浙江联科公司);4%多聚甲醛(武汉谷歌生物公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物模型的建立

小鼠随机分为4组(正常组5只、正常+IL-25组5只、感染组7只、感染+IL-25组7只)。感染组、感染+IL-25组中每只小鼠经腹部感染日本血吸虫尾蚴40条,时间为20 min。感染+IL-25组、正常+IL-25组小鼠于感染后或实验开始后的第4周开始腹腔注射IL-25,注射量为0.5 μ g/只,隔天注射1次,注射3周;正常组和感染组腹腔给予相同体积的生理盐水。感染后6周剖杀全部小鼠。

1.2.2 HE染色

4%多聚甲醛溶液固定小鼠肝脏、结肠组织,固定2 d后进行蜡块包埋,切片进行HE染色,显微镜下观察拍照。

1.2.3 Western blot 试验

用蛋白裂解液RIPA和蛋白酶抑制剂PMSF研磨小鼠结肠组织,冰上裂解30 min后,4 $^{\circ}$ C、12 000 g

离心 15 min, 收集蛋白上清。蛋白质通过 10%、15% SDS-PAGE 分离并电泳转移到 PVDF 膜上。在室温 (23±2)℃ 下用 5% 脱脂牛奶封闭膜 1.5 h。将一抗在 4℃ 下孵育过夜。用 PBST 洗涤膜 3 次, 每次 10 min 后, 将膜与二抗在室温下孵育 2 h。最后, 用 PBST 洗涤膜 3 次, 每次 10 min, 并通过 Bio-Rad 成像系统检测信号。

1.2.4 AB-PAS 糖原染色

小鼠结肠石蜡切片于 65℃ 烘箱中烘烤 1~2 h, 放入二甲苯中脱蜡 0.5 h, 依次将玻片放入 95% 乙醇、70% 乙醇、30% 乙醇、蒸馏水中 10 min 进行水化。参照 AB-PAS 染色实验步骤^[12]对结肠组织进行染色: 蒸馏水稍洗样本, 滴加阿利新蓝染色液染色 10~20 min, 水洗 10 s; 将过碘酸雪夫染液滴加在玻片样本上, 全部覆盖, 水平放置, 室温孵育 10 min 后蒸馏水冲洗玻片 2~3 min; 玻片未完全干透之前, 滴加雪夫试剂于玻片样本上, 均匀覆盖, 室温孵育

3~5 min 后自然流水缓慢冲洗玻片 5 min; 最后滴加苏木素染色 20~30 s, 流水洗净, 自然晾干后显微镜下观察拍照。

1.2.5 ELISA 检测蛋白表达

用蛋白裂解液 RIPA 和蛋白酶抑制剂 PMSF 研磨小鼠结肠组织, 冰上裂解 30 min 后, 4℃、12 000 g 离心 15 min, 收集蛋白上清。根据实验步骤, 利用 BCA 试剂盒对组织蛋白浓度进行定量。使用小鼠 IL-25、IL-4、IL-10、TNF-α 及 IFN-γ ELISA 试剂盒测定结肠中的 IL-25、IL-4、IL-10、TNF-α 及 IFN-γ 水平。

1.2.6 Real-time PCR 检测

取部分小鼠结肠组织, 参照 RNA 提取试剂盒进行总 RNA 的提取, 按照逆转录试剂盒说明书将总 RNA 逆转录成 cDNA。根据说明书进行 Real-time PCR 检测, 检测程序为: 第 1 阶段, 94℃, 30 s; 第 2 阶段: 94℃, 5 s, 55℃, 15 s, 72℃, 10 s, 重复 42 个循环。实验所用引物序列见表 1。

表 1 Real-time PCR 引物序列

Table 1 Primer sequences used for real-time PCR

基因	上游序列(5'→3')	下游序列(5'→3')
<i>β-actin</i>	GGCTGTATTCCCTCCATCG	CCAGTTGGTAACAATGCCATGT
<i>Ifn-γ</i>	GGCACAGTCATTGAAAGCCTA	ATTC AATGACGCTTATGTTGT
<i>Tnf-α</i>	CATCTTCTCAAAATTCGAGTGACAA	TGGGAGTAGACAAGGTACAACCC
<i>Il-1β</i>	GCAACTGTTCCGAACTCAACT	ATCTTTTGGGGTCCGTC AACT
<i>Il-4</i>	ACAGGAGAAGGGACGCCAT	GAAGCCCTACAGACGAGCTCA
<i>Il-10</i>	ACTTTAAGGGTACTTGGGTTGC	ATTTTCACAGGGGAGAAATCG
<i>Il-13</i>	TCCA ACTCCAAGATTTCCCG	CATGCAGTAGACATGGCAGA

1.3 统计学方法

本研究中所有数据均采用 GraphPad Prism 8.0 统计软件进行统计学分析, 实验数据以均数±标准误($\bar{x} \pm s_x$)表示, 两组间比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD 法。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 日本血吸虫感染后, 小鼠结肠出现虫卵堆积且 IL-25 含量显著降低

在感染日本血吸虫 6 周后, 对小鼠结肠标本进行 HE 染色, 观察虫卵堆积及肉芽肿面积情况。结果显示, 相比正常组, 感染组小鼠结肠出现明显虫卵堆积并伴随肉芽肿(图 1A)。Western blot 实验结果显示, 日本血吸虫感染后小鼠结肠中 IL-25 含量显著低于正常组(P < 0.01, 图 1B、C)。

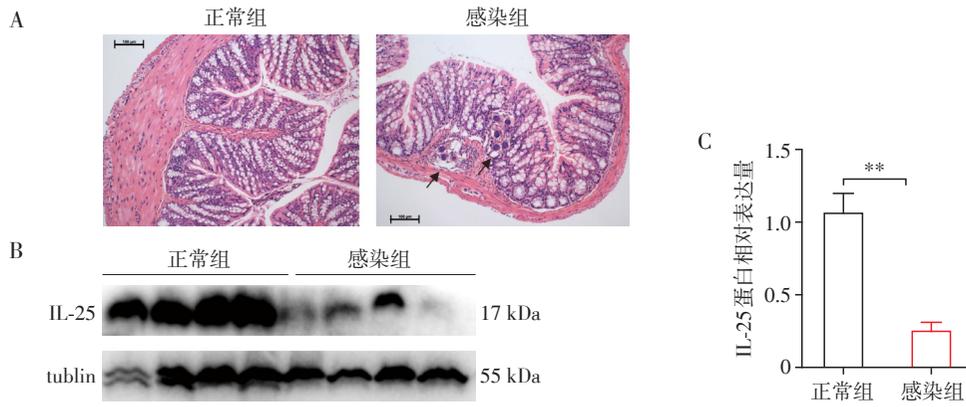
2.2 外源性 IL-25 对日本血吸虫感染导致的肝脏损伤无显著影响

在感染日本血吸虫 6 周后, 对各组小鼠肝脏进行拍照并称重, 结果显示, 相比正常组及正常+IL-25 组, 感染组及感染+IL-25 组小鼠肝脏体积增大、肝脏体重比值增加, 但是感染组与感染+IL-25 组小鼠肝脏/体重比无明显差别(P=0.337, 图 2A、B)。

对感染组、感染+IL-25 组小鼠肝脏进行 HE 染色, 观察虫卵堆积及肉芽肿情况。肝脏 HE 结果显示, 感染组及感染+IL-25 组小鼠肝脏均出现虫卵堆积并伴随肉芽肿(图 2C), 两组间单个肉芽肿面积大小并没有显著区别(P=0.105, 图 2D)。

2.3 IL-25 缓解日本血吸虫感染引起的小鼠结肠损伤

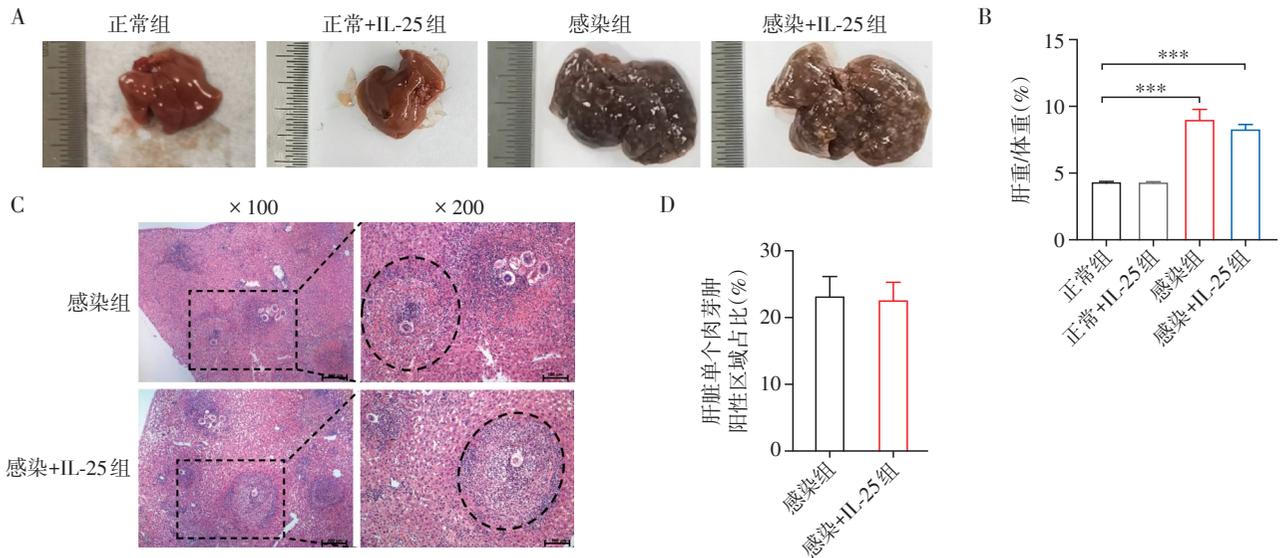
在感染日本血吸虫 6 周后, 对各组小鼠结肠进行拍照并测量其长度, 结果显示, 正常组、正常+IL-25 组、感染组及感染+IL-25 组小鼠结肠长



A: 正常组、感染组小鼠结肠HE病理染色代表图(箭头所指为虫卵堆积, $\times 200$); B、C: Western blot检测正常组、感染组小鼠结肠中IL-25表达量, 两组比较, $^{**}P < 0.01 (n: 5\sim 7)$ 。

图1 日本血吸虫感染模型中结肠HE染色及结肠IL-25表达量

Figure 1 HE staining and IL-25 expression in the colon after *S. japonicum* infection



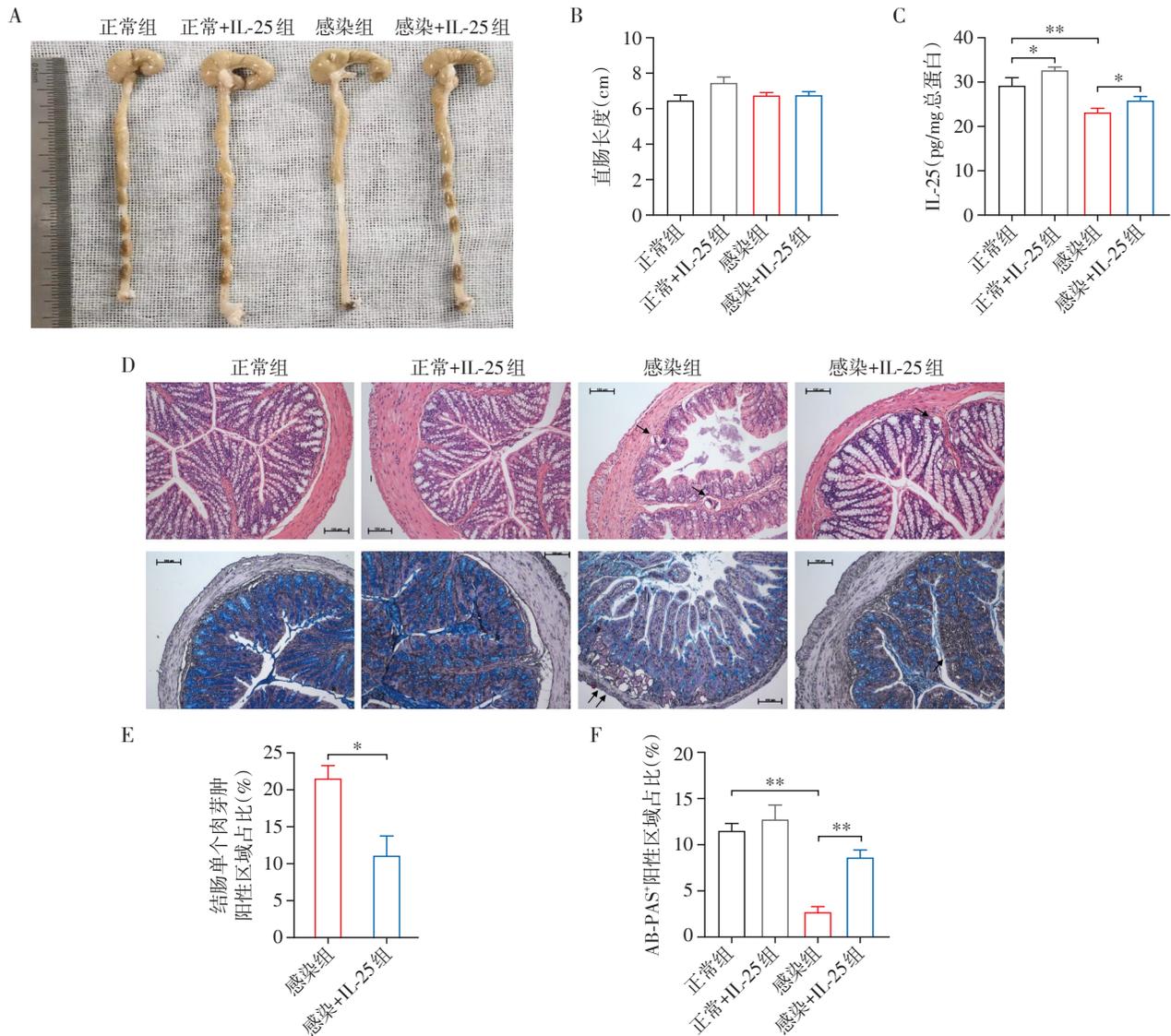
A: 正常组、正常+IL-25组、感染组及感染+IL-25组肝脏; B: 正常组、正常+IL-25组、感染组及感染+IL-25组肝脏/体重比值; C: 感染组及感染+IL-25组肝脏HE染色; D: 感染组及感染+IL-25组小鼠肝脏单个肉芽肿面积大小比较。两组比较, $^{***}P < 0.001 (n: 5\sim 7)$ 。

图2 日本血吸虫感染后注射IL-25对小鼠肝脏病理状态的影响

Figure 2 Effect of IL-25 treatment on liver pathological status after *S. japonicum* infection

度并未有明显变化(图3A、B)。利用ELISA试剂盒,对小鼠结直肠中IL-25的含量进行检测,结果显示,感染日本血吸虫后,结直肠中IL-25的含量显著降低($P < 0.01$,图3C);外源性给予IL-25后,相比正常组、感染组,正常+IL-25组、感染+IL-25组小鼠结直肠中IL-25的含量显著增加($P < 0.05$,图3C)。结肠HE染色结果显示,相比正常组及正常+IL-25组,感染组及感染+IL-25组小鼠结肠出现虫卵堆积并伴随肉芽肿,且肠道出现了不同程度的损伤。其中,感染+IL-25组小鼠结肠中单个肉芽肿面积大小显著低于感染组($P < 0.05$,图3E)。

肠道杯状细胞具有分泌黏蛋白的功能,杯状细胞及其分泌的黏蛋白构成的黏液层在维持肠道稳态方面发挥着至关重要的作用。利用AB-PAS对杯状细胞染色发现,相比正常组,感染组小鼠结肠出现了不同程度的损伤且杯状细胞数量显著降低($P < 0.01$,图3D、F);正常组及正常+IL-25小鼠结肠中杯状细胞数量无明显差异($P = 0.568$);与感染组相比,感染+IL-25组小鼠结肠组织结构较完整且杯状细胞数量出现一定程度的增加($P < 0.01$,图3D)。以上结果提示,外源性IL-25可能通过恢复肠道杯状细胞数量进而在日本血吸虫感染过程中起到肠



A: 正常组、正常+IL-25组、感染组及感染+IL-25组结肠; B: 正常组、正常+IL-25组、感染组及感染+IL-25组结肠长度比较; C: ELISA 检测正常组、正常+IL-25组、感染组及感染+IL-25组小鼠结肠中IL-25的含量($n=4$); D: 正常组、正常+IL-25组、感染组及感染+IL-25组HE染色及杯状细胞染色(箭头所指为虫卵堆积, $\times 200$); E: 感染组、感染+IL-25组结肠单个肉芽肿面积大小比较; F: 正常组、正常+IL-25组、感染组及感染+IL-25组杯状细胞阳性区域比较。两组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ ($n: 5\sim 7$)。

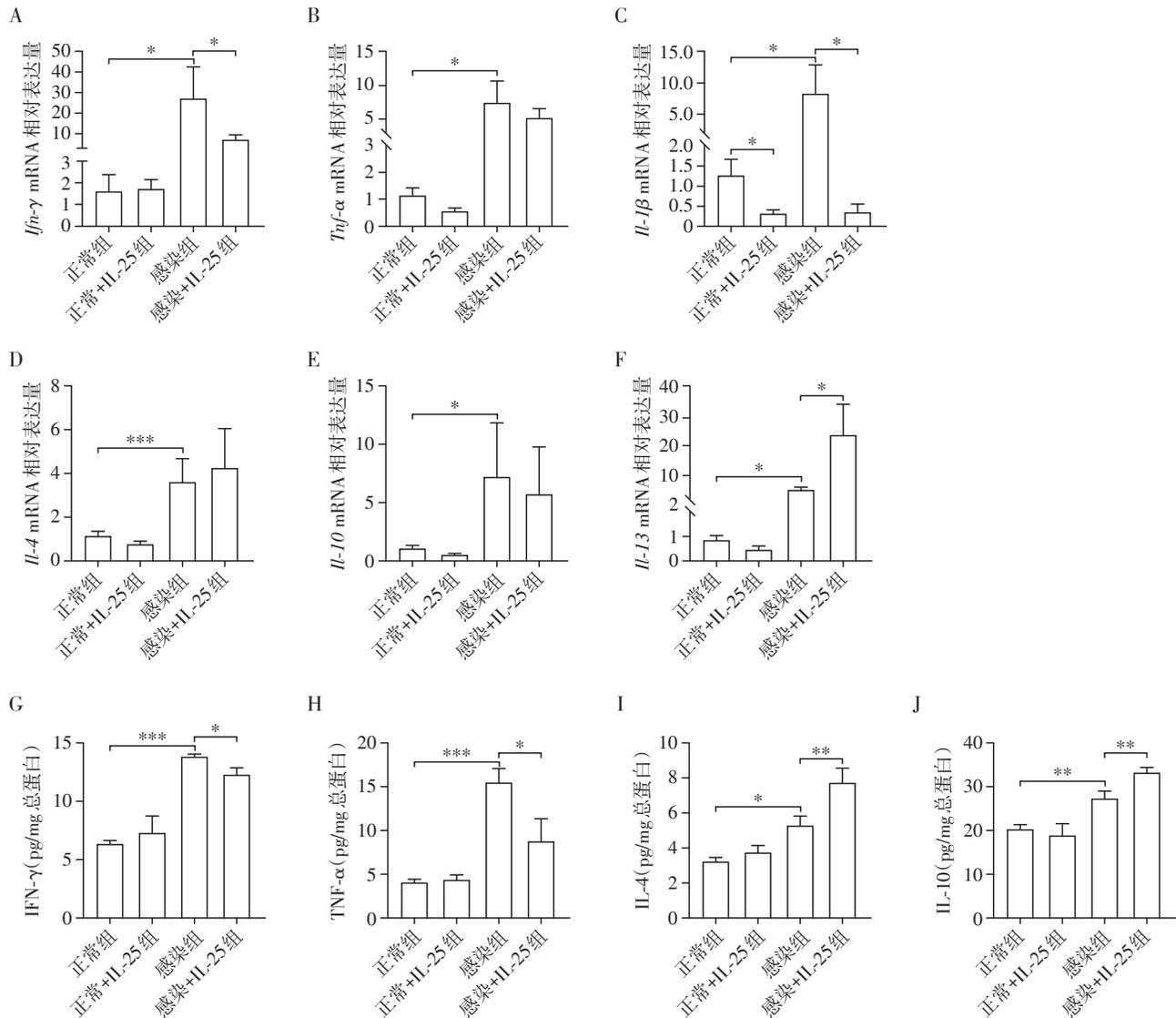
图3 日本血吸虫感染后注射IL-25对小鼠结肠病理状态的影响
Figure 3 Effect of IL-25 treatment on colon pathological status after *S. japonicum* infection

道保护作用。

2.4 IL-25促进日本血吸虫感染后结肠部位Th2型细胞因子的表达,并抑制Th1型细胞因子表达

日本血吸虫感染6周后,利用real-time PCR对各组小鼠结肠中Th1型免疫反应相关细胞因子(如*Ifn- γ* 、*Tnf- α* 、*Il-1 β*)以及Th1型免疫反应相关细胞因子(如*Il-4*、*Il-10*、*Il-13*)的含量进行检测,结果显示,相比正常组,感染组小鼠结肠中Th1型和Th2型细胞因子均出现了不同程度的升高趋势。然而,当给予IL-25后,*Ifn- γ* 、*Il-1 β* 表达明显下降($P < 0.05$,

图4A、C),*Il-13*表达明显上升($P < 0.05$,图4F)。虽然*Il-4*表达量在给予IL-25也表现出上升趋势,但无统计学差异($P=0.756$,图4D)。利用ELISA实验对各组小鼠结肠中Th1与Th2型免疫反应相关细胞因子的含量进一步检测,结果显示,相比正常组,感染组小鼠结肠中Th1型和Th2型细胞因子均显著升高,感染日本血吸虫小鼠给予IL-25后,结肠中Th1型细胞因子IFN- γ 、TNF- α 表达显著低于感染组($P < 0.05$,图4G、H),而Th2型免疫反应相关细胞因子IL-4、IL-10表达显著高于感染组($P < 0.01$,图4I、J)。



A-F: *Ifn-γ*(A)、*Tnf-α*(B)、*Il-1β*(C)、*Il-4*(D)、*Il-10*(E)、*Il-13*(F) mRNA 表达水平;G-J:ELISA 检测 TNF-α(G)、IFN-γ(H)、IL-4(I)、IL-10(J) 含量。两组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$ ($n: 5-7$)。

图4 日本血吸虫感染后注射IL-25对小鼠结肠中Th1/Th2型细胞炎症因子水平的影响

Figure 4 Effect of IL-25 treatment on Th1/Th2 cytokines in the colons after *S. japonicum* infection

3 讨论

肠道作为人体最大的免疫器官和微生态场所备受关注。肠道局部微环境精细调节着肠道的损伤与修复过程。大多情况下,人体接触外源性物质的第一道“防线”是肠道屏障,包括机械、化学、免疫和生物屏障。日本血吸虫感染可引起严重的肠道损伤,破坏宿主肠道屏障完整性,虫卵堆积是导致这一结果最主要原因。近年来,IL-25被认为在肠道寄生虫感染介导的2型免疫应答中发挥关键作用。研究表明,感染巴西日圆线虫可以显著促进肠道 tuft 细胞增殖,并且可以通过其代谢产物——琥珀

酸识别 tuft 细胞表面的琥珀酸受体,进而促进 IL-25 合成和分泌,IL-25 可激活肠黏膜下固有层中的 ILC2、Th2 和嗜酸性粒细胞,起到加速寄生虫清除的作用^[6,8,13]。在旋毛虫感染小鼠过程中,IL-25 可激活 ILC2 通路,刺激其下游分泌 IL-13 和 IL-4,进而能够促进杯状细胞增生,使免疫反应逐级增强,最终起到驱除旋毛虫的作用^[9]。同时有文章指出,在鼠鞭虫感染期间,IL-25 能够促进 Th2 细胞因子依赖性免疫反应和杯状细胞增生,限制促炎细胞因子的产生,进而缓解寄生虫引起的胃肠道炎症反应^[14]。

本研究首次发现 IL-25 能够显著缓解日本血吸虫虫卵所导致的肠道黏膜的损伤,促进肠屏障修

复。在日本血吸虫感染第3周,成虫开始排虫卵,此时给予IL-25至感染6周后,小鼠结肠内杯状细胞的数量显著增加,肠道炎症缓解,提示IL-25可增强小鼠对日本血吸虫的抵抗能力,这可能是因为IL-25能够增强2型免疫反应,促进肠道杯状细胞的分化及黏液分泌,最终促进肠道黏膜损伤的修复。与此相一致的是,IL-25亦被证明在炎症性疾病中发挥了保护性作用^[15]。有研究表明,外源性给予IL-25同时可以缓解右旋糖酐硫酸钠引起的肠道炎症损伤。另有研究表明,在结肠炎诱导的结肠癌模型中,相比同窝对照组小鼠,利用阻断受体抑制IL-25的表达可导致结肠炎症评分增加、肿瘤体积增大^[16]。

目前认为,IL-25可以抑制多种因素导致的肝脏炎症。有文章指出,IL-25在暴发性肝炎的人类和小鼠肝脏中都具有下调趋势,并且IL-25在急性肝损伤的小鼠模型中同时具有预防和治疗作用^[17];此外,外源性IL-25可通过促进肝脏中巨噬细胞极化为M2表型并分泌2型细胞因子,进而减少高脂饮食诱导的肝脏炎症及脂肪肝的形成^[18-19]。上述结果均提示IL-25在肝脏炎症中可能发挥保护性作用。然而,亦有文章指出在曼氏血吸虫感染中,IL-25在肝脏肉芽肿的形成发展过程中的作用是轻微的^[20]。本研究发现外源性给予IL-25对日本血吸虫感染导致的肝脏肉芽肿大小无明显作用,这可能是因为日本血吸虫成虫开始排虫卵时,肝脏中的虫卵堆积在肝脏中无法排出体外,使得虫卵对肝脏的损伤持续存在,进而肝脏炎症改善不明显。

目前,关于日本血吸虫感染所引起的肠道损伤鲜有研究,也缺乏针对性治疗的报道。本研究结果证明外源性IL-25在肠道损伤中显示出一定的缓解效果,这不仅丰富了日本血吸虫感染后肠道病变发生的理论基础,也为临床上改善某些炎症性疾病,如炎症性肠病等提供了重要的借鉴思路。

[参考文献]

- [1] COSTAIN A H, MACDONALD A S, SMITS H H. Schistosome egg migration: mechanisms, pathogenesis and host immune responses[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:3042
- [2] NATION C S, DA'DARA A A, MARCHANT J K, et al. Schistosome migration in the definitive host[J]. *PLoS Neglected Trop Dis*, 2020, 14(4):e0007951
- [3] VON MOLTKE J, JI M, LIANG H E, et al. Tuft-cell-derived IL-25 regulates an intestinal ILC2-epithelial response circuit[J]. *Nature*, 2016, 529(7585):221-225
- [4] BARNETT R. Schistosomiasis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1):14
- [5] BOROWCZYK J, SHUTOVA M, BREMBILLA N C, et al. IL-25(IL-17E) in epithelial immunology and pathophysiology[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(1):40-52
- [6] MCGINTY J W, TING H A, BILLIPP T E, et al. Tuft-cell-derived leukotrienes drive rapid anti-helminth immunity in the small intestine but are dispensable for anti-protist immunity[J]. *Immunity*, 2020, 52(3):528-541
- [7] SCHNEIDER C, O'LEARY C E, LOCKSLEY R M. Regulation of immune responses by tuft cells[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(9):584-593
- [8] SCHNEIDER C, O'LEARY C E, VON MOLTKE J, et al. A metabolite-triggered tuft cell-ILC2 circuit drives small intestinal remodeling[J]. *Cell*, 2018, 174(2):271-284
- [9] LUO X C, CHEN Z H, XUE J B, et al. 感染 ection by the parasitic helminth *Trichinella spiralis* activates a Tas2r-mediated signaling pathway in intestinal tuft cells [J]. *PNAS*, 2019, 116(12):5564-5569
- [10] DRUREY C, LINDHOLM H T, COAKLEY G, et al. Intestinal epithelial tuft cell induction is negated by a murine helminth and its secreted products[J]. *J Exp Med*, 2022, 219(1):e20211140
- [11] FUNG C, HOWITT M R. A tuft act to follow: leukotrienes take the stage in anti-worm immunity [J]. *Immunity*, 2020, 52(3):426-428
- [12] 王文璐, 何 权, 周林福. 葛根素抑制支气管哮喘小鼠气道炎症和TSLP介导的Th2免疫作用的研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2022, 42(10):1371-1375
- [13] GERBE F, SIDOT E, SMYTH D J, et al. Intestinal epithelial tuft cells initiate type 2 mucosal immunity to helminth parasites[J]. *Nature*, 2016, 529(7585):226-230
- [14] OWYANG A M, ZAPH C, WILSON E H, et al. Interleukin 25 regulates type 2 cytokine-dependent immunity and limits chronic inflammation in the gastrointestinal tract [J]. *J Exp Med*, 2006, 203(4):843-849
- [15] YAO J, GAO R Y, LUO M H, et al. Possible role of microRNA miRNA-IL-25 interaction in mice with ulcerative colitis[J]. *Bioengineered*, 2020, 11(1):862-871
- [16] THELEN T D, GREEN R M, ZIEGLER S F. Acute blockade of IL-25 in a colitis associated colon cancer model leads to increased tumor burden [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:25643
- [17] ZHAO Z, LIU S, LUO S, et al. IL-25 ameliorates acute cholestatic liver injury via promoting hepatic bile acid secretion[J]. *Cytokine*, 2022, 158:155979
- [18] FENG J, LI L Y, OU Z Y, et al. IL-25 stimulates M2 mac-

(下转第474页)

[18] LILLA B, WALTER F R, ANDRÁS H, et al. Simvastatin, edaravone and dexamethasone protect against kainate-induced brain endothelial cell damage [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2020, 17(1):5

[19] EKLADIOUS S T, EL NESRINE S. Effect of pioglitazone and simvastatin in lipopolysaccharide-induced amyloidogenesis and cognitive impairment in mice: possible role of glutamatergic pathway and oxidative stress [J]. *Behav Pharmacol*, 2019, 30(1):5-15

[20] HU X Q, SONG C W, FANG M, et al. Simvastatin inhibits the apoptosis of hippocampal cells in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(2):1795-1802

[21] DI Z, GUO Q, ZHANG Q A. Neuroprotective effect of moxibustion on cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by downregulating NR2B expression [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2021, 2021:5370214

[22] TAKESHI K, TAKUMI N, KAORU S, et al. Lipid rafts act as a common platform for amyloid- β oligomer-induced Alzheimer's disease pathology [J]. *J Alzheimer's Dis JAD*, 2022, 87(3):1189-1203

[23] JOVITA P, LA OSSA NATALIA PÉREZ D, OLIVIA H, et al. Simvastatin reduces the association of NMDA receptors to lipid rafts: a cholesterol-mediated effect in neuroprotection [J]. *Stroke*, 2008, 39(4):1269-1275

[24] HILL J M, ISRAEL S, MATTHEWS K E, et al. Statins lower the risk of developing Alzheimer's disease by limiting lipid raft endocytosis and decreasing the neuronal spread of Herpes simplex virus type 1 [J]. *Med Hypotheses*, 2005, 64(1):53-58

[25] CHEN T T, WANG C H, SHA S, et al. Simvastatin enhances spatial memory and long-term potentiation in hippocampal CA1 via upregulation of alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(6):4060-4072

[26] WATERS E M, MAZID S, DODOS M, et al. Effects of estrogen and aging on synaptic morphology and distribution of phosphorylated Tyr1472 NR2B in the female rat hippocampus [J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 73:200-210

[27] ROCHE K W, STANDLEY S, MCCALLUM J, et al. Molecular determinants of NMDA receptor internalization [J]. *Nat Neurosci*, 2001, 4(8):794-802

[28] LAVEZZARI G, MCCALLUM J, LEE R, et al. Differential binding of the AP-2 adaptor complex and PSD-95 to the C-terminus of the NMDA receptor subunit NR2B regulates surface expression [J]. *Neuropharmacology*, 2003, 45(6):729-737

[收稿日期] 2022-06-15
(责任编辑:蒋 莉)

(上接第458页)

rophage polarization and thereby promotes mitochondrial respiratory capacity and lipolysis in adipose tissues against obesity [J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(5):493-505

[19] ZHENG X L, WU J P, GONG Y, et al. IL-25 protects against high-fat diet-induced hepatic steatosis in mice by inducing IL-25 and M2a macrophage production [J]. *Immunol Cell Biol*, 2019, 97(2):165-177

[20] VANNELLA K M, RAMALINGAM T R, BORTHWICK L A, et al. Combinatorial targeting of TSLP, IL-25, and IL-33 in type 2 cytokine-driven inflammation and fibrosis [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(337):337

[收稿日期] 2022-09-19
(责任编辑:蒋 莉)