

• 论著 •

慢性血吸虫感染对脓毒症小鼠保护作用的研究

杜林林 梁艳冰 唐皓 陈志斌 李振宇 吴敬国 胡旭初 梁华平 马中富

【摘要】 目的 初步探讨慢性血吸虫(SJ)感染对脓毒症小鼠的保护作用及其机制。**方法** 选择 BALB/c 雄性小鼠,按随机数字表法分组进行三部分实验。实验 1:经腹部皮肤接种 SJ 尾蚴感染 8 周建立慢性 SJ 感染模型,分为正常组和 SJ 组,每组 10 只,用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清白细胞介素(IL-4 和 IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ -干扰素(IFN- γ)水平,实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)检测腹腔巨噬细胞 IL-10 和 TNF- α 的 mRNA 表达,了解慢性 SJ 感染小鼠免疫状态。实验 2:以脂多糖(LPS)腹腔注射诱导小鼠脓毒症模型,分为 LPS 组和 SJ-LPS 组,每组 15 只,用 ELISA 法动态观察注射 LPS 后 0、24、48 和 72 h 细胞因子的变化,0 h 的水平相当于正常小鼠和 SJ 感染 8 周水平,观察慢性 SJ 感染对脓毒症过程的影响。实验 3:分别以盲肠结扎穿孔术(CLP)和 LPS 诱导两种不同的脓毒症模型,评价慢性 SJ 感染对脓毒症小鼠 72 h 存活率的影响。**结果** 实验 1: SJ 组血清抗炎因子 IL-4[(151.35 $\pm$ 12.24) ng/L]和 IL-10[(133.22 $\pm$ 11.09) ng/L]水平较正常组[IL-4(56.32 $\pm$ 8.66) ng/L, IL-10(48.17 $\pm$ 7.23) ng/L]显著升高(均 $P < 0.05$),并可使巨噬细胞向替代活化性巨噬细胞分化,慢性 SJ 感染使腹腔巨噬细胞高表达 IL-10 mRNA(SJ 组 4.46 $\pm$ 1.82,正常组 1.52 $\pm$ 0.60),抑制 TNF- α mRNA 表达(SJ 组 1.61 $\pm$ 0.93,正常组 2.32 $\pm$ 1.03,均 $P < 0.05$)。实验 2、3:慢性 SJ 感染小鼠血清 IL-4、IL-10 于注射 LPS 后 0 h 即显著升高,随后下降,至 72 h 仍明显高于 LPS 组[IL-4(ng/L): 92.2 $\pm$ 7.6 比 41.5 $\pm$ 4.5; IL-10(ng/L): 92.1 $\pm$ 7.8 比 35.6 $\pm$ 4.0,均 $P < 0.05$]; TNF- α 、IFN- γ 均于 24 h 达峰值后逐渐下降,至 72 h SJ-LPS 组仍显著低于 LPS 组[TNF- α (ng/L): 82.9 $\pm$ 5.6 比 91.5 $\pm$ 5.2; IFN- γ (ng/L): 44.1 $\pm$ 4.8 比 52.6 $\pm$ 4.0,均 $P < 0.05$]。慢性 SJ 感染可明显改善 CLP 或 LPS 所致脓毒症小鼠的存活率(CLP: 80% 比 20%, LPS: 70% 比 30%,均 $P < 0.05$)。**结论** 慢性 SJ 感染可使脓毒症小鼠血清抗炎因子升高,存活率上升,从而起到保护作用。

【关键词】 血吸虫, 日本; 脓毒症; 存活率; 炎症因子

The protective effect of chronic schistosoma japonica infestation against sepsis in mice DU Lin-lin*, LIANG Yan-bing, TANG Hao, CHEN Zhi-bin, LI Zhen-yu, WU Jing-guo, HU Xu-chu, LIANG Hua-ping, MA Zhong-fu. * Department of General Internal Medicine, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China
Corresponding author: MA Zhong-fu, Email: ma_zf@tom.com

【Abstract】 Objective To preliminarily study the protective effect of chronic schistosoma japonica (SJ) infestation against sepsis in mice and its mechanism. **Methods** BALB/c male mice were used, and the experiment was divided into three parts. Experiment 1: chronic SJ infestation model was reproduced by SJ cercaria inoculation through abdominal skin for 8 weeks. Twenty mice were randomly grouped into normal group ($n=10$) and SJ group ($n=10$). The levels of interleukins (IL-4, IL-10), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interferon- γ (IFN- γ) in serum were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Real-time polymerase chain reaction (PCR) was employed to detect the levels of IL-10 mRNA and TNF- α mRNA in abdominal macrophages. This experiment was meant to evaluate immune state in mice with chronic SJ infestation. Experiment 2: lipopolysaccharide (LPS) was intraperitoneally injected to reproduce sepsis model. Thirty mice were randomly grouped into LPS group ($n=15$) and SJ-LPS group ($n=15$). The levels of cytokines were determined by ELISA at 0, 24, 48 and 72 hours after LPS injection. This experiment was meant to detect the effect of chronic SJ infestation in mice during the septic process. Experiment 3: two types of sepsis model were reproduced by cecal ligation and puncture (CLP) and LPS injection, respectively. The survival rate of mice with chronic SJ infestation in 72 hours in either type of sepsis was evaluated. **Results** Experiment 1: compared with normal group [IL-4 (56.32 $\pm$ 8.66) ng/L, IL-10 (48.17 $\pm$ 7.23) ng/L], chronic SJ infestation showed an increase in serum IL-4 [(151.35 $\pm$ 12.24) ng/L] and IL-10 [(133.22 $\pm$ 11.09) ng/L, both $P < 0.05$]. Chronic SJ infestation also resulted in an increase in IL-10 mRNA expression (SJ group 4.46 $\pm$ 1.82, normal group 1.52 $\pm$ 0.60) and inhibited TNF- α mRNA expression (SJ group 1.61 $\pm$ 0.93, normal group 2.32 $\pm$ 1.03) in abdominal macrophages (both $P < 0.05$), indicating that macrophages could be differentiated into alternative activated macrophages. Experiments 2 and 3 showed that the levels of serum IL-4 and IL-10 were increased at 0 hour after LPS injection, and then gradually decreased in SJ-LPS group, but the levels were still higher than those in LPS group at 72 hours [IL-4 (ng/L): 92.2 $\pm$ 7.6 vs. 41.5 $\pm$ 4.5; IL-10 (ng/L): 92.1 $\pm$ 7.8 vs. 35.6 $\pm$ 4.0, both $P < 0.05$]; the levels of TNF- α and IFN- γ were increased at 24 hours, and then decreased in SJ-LPS group, and the levels were lower than those in LPS

group at 72 hours [TNF- α (ng/L): 82.9 $\pm$ 5.6 vs. 91.5 $\pm$ 5.2; IFN- γ (ng/L): 44.1 $\pm$ 4.8 vs. 52.6 $\pm$ 4.0, both $P < 0.05$]. Therefore, chronic SJ infestation could improve the survival rate of mice with sepsis induced by CLP or LPS (CLP: 80% vs. 20%, LPS: 70% vs. 30%, both $P < 0.05$). **Conclusion** Chronic SJ infestation could elevate anti-inflammatory factors in septic mice, thus ameliorating the survival rate, so it has protective effect on mice with sepsis.

【Key words】 Schistosoma japonica; Sepsis; Survival rate; Inflammatory factor

近来,越来越多的事实证明蠕虫或蠕虫来源的抗原分子可以调节宿主的免疫反应,使宿主偏向辅助性 T 细胞 2(Th2)应答产生 Th2 细胞因子,如白细胞介素(IL-4、IL-10、IL-13),这些抗炎调节分子的释放可减轻宿主伴随疾病所致的炎症反应;其主要机制是 Th2 抗炎因子升高,抑制 Th1 促炎因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 γ -干扰素(IFN- γ)等的作用,并促进组织修复与重建^[1]。动物实验证实,蠕虫引起的免疫状态可保护气道高反应和炎症性肠病(IBD),且已有临床试验证实,患者口服鞭虫虫卵可以使 IBD 症状得到改善^[1-3];此后陆续在小鼠模型中发现蠕虫感染对多发性硬化和系统性红斑狼疮有保护作用^[4]。但是这些研究都局限在自身免疫性疾病领域,对于脓毒症的失控炎症反应是否具有保护作用,目前尚无报道。本实验中采用腹部皮肤接种日本血吸虫(SJ)尾蚴的方法建立慢性 SJ 感染模型,观察其对小鼠脓毒症是否有保护作用,并探讨其部分作用机制。

1 材料与方法

1.1 试剂及仪器:脂多糖(LPS,美国 Sigma 公司),RNA 提取试剂盒、逆转录试剂盒及实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)试剂盒(美国 Invitrogen 公司),酶联免疫吸附法(ELISA)检测试剂盒(美国 R&D 公司),DMEM 培养基(美国 Gibco 公司);中国大陆 SJ 尾蚴(中山大学中山医学院寄生虫教研室赠送);实时荧光定量 PCR 引物由上海英骏工程技术有限公司合成。

1.2 实验动物及模型建立:SPF 级 BALB/c 雄性小鼠购于中山大学中山医学院动物实验中心,动物合格证号:SCXK(粤)2009-0011。①采用盲肠结扎穿孔术(CLP)制备脓毒症模型;假手术组仅开腹,不结扎、穿孔;术后同时皮下给予生理盐水 1 ml。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.05.011

基金项目:广东省科技计划基金资助项目(2009B080701004);第三军医大学国家重点实验室开放基金(SKLF201003)

作者单位:510080 广东广州,中山大学附属第一医院普内科(杜林林、梁艳冰、唐皓、陈志斌、李振宇、吴敬国、胡旭初、马中富),中山医学院寄生虫教研室(胡旭初),第三军医大学创伤研究所(梁华平)

通信作者:马中富,Email:ma_zf@tom.com

②LPS诱导脓毒症模型的建立:采用腹腔注射亚致死量 LPS(30 mg/kg)的方法。③小鼠慢性 SJ 感染模型的建立:每只小鼠经腹部皮肤人工感染从钉螺逸出的 SJ 尾蚴,每只接种 20 条,感染 8 周。

1.3 实验设计:将实验小鼠按随机数字表法分组,进行下列三部分实验。实验 1:分为正常组和 SJ 组,每组 10 只;收集血清、腹腔巨噬细胞,用于观察小鼠免疫状态。实验 2:利用 LPS 脓毒症模型,分为 LPS 组和 SJ-LPS 组,每组 15 只;分别在注射 LPS 0、24、48 和 72 h 收集血清待测细胞因子,0 h 水平相当于正常小鼠和 SJ 感染 8 周水平。实验 3:分为假手术组、CLP 组、LPS 组和 SJ-假手术组、SJ-CLP 组、SJ-LPS 组,每组 10 只;用于观察 72 h 存活率。

1.4 标本处理:将采集的尾静脉血离心取血清置于一 70 ℃下保存备检。取肝组织置于甲醛溶液中固定保存。腹腔内注射无菌磷酸盐缓冲液(PBS)5 ml,轻揉小鼠腹部后,将液体吸出,再用 PBS 冲洗 2 次,无血清的 DMEM 培养基重悬于 6 孔板,置 37 ℃、5% CO₂ 条件下贴壁 1 h,弃上清,漂洗,收集贴壁细胞,吉姆萨(Giemsa)染色提示 99%为巨噬细胞。

1.5 检测指标及方法

1.5.1 肝脏虫卵计数及病理观察:处死小鼠后称重,取 500 mg 肝组织用 8%氢氧化钾 10 ml 消化、37 ℃下过夜,解剖镜下计数每克肝组织中虫卵数。取固定后的肝组织,石蜡包埋、切片,进行苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察。

1.5.2 血清细胞因子测定:按照 ELISA 法检测试剂盒说明书测定血清 IL-4、IL-10、TNF- α 、IFN- γ 浓度。通过酶标仪在波长 450 nm 处测定吸光度(A)值,并绘制标准曲线,计算待测样本含量。

1.5.3 实时荧光定量 PCR 检测腹腔巨噬细胞中 IL-10、TNF- α :收集腹腔贴壁巨噬细胞,TRIzol 一步法提取总 RNA。用生物分光光度计测定总 RNA 浓度,琼脂糖凝胶电泳分析,PCR 反应条件:95 ℃预变性 3 min,95 ℃变性 15 s;55 ℃退火 30 s,72 ℃延伸 30 s,40 个循环;72~95 ℃,每隔 0.5 ℃读板 1 次,绘制熔解曲线。测定 IL-10、TNF- α 及内参管家基因 β -肌动蛋白(β -actin)的循环阈值(Ct 值),采

用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算目的基因相对于管家基因的定量。

1.6 统计学方法:用 GraphPad Prism 5.0 统计软件分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用方差分析;存活率统计用 log-rank test 分析; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 慢性 SJ 感染小鼠模型的成功建立:SJ 尾蚴经小鼠腹部皮肤感染 8 周后,可见肝脏表面有许多虫卵结节,虫卵数为 $(49\ 215.3\pm 1\ 563.5)$ 个/g;正常小鼠肝组织未见虫卵结节。光镜下观察 SJ 感染肝脏有明显的肉芽肿炎症。

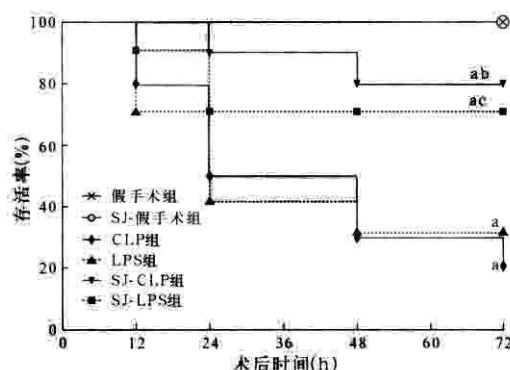
2.2 慢性 SJ 感染小鼠血清细胞因子水平(表 1):SJ 组血清 Th2 细胞因子 IL-4、IL-10 均较正常组明显升高(均 $P<0.05$),而 Th1 细胞因子 TNF- α 、IFN- γ 与正常组比较无明显差异(均 $P>0.05$)。提示 SJ 感染 8 周后小鼠处于 Th2 免疫应答状态。

2.3 慢性 SJ 感染小鼠腹腔巨噬细胞中细胞因子的表达(表 1):实时荧光定量 PCR 检测显示,与正常组比较,SJ 组腹腔巨噬细胞中 IL-10 mRNA 表达显著升高,而 TNF- α mRNA 表达显著下降(均 $P<0.05$)。说明慢性 SJ 感染可以引起巨噬细胞向替代活化性巨噬细胞(M2)分化,参与 Th2 免疫应答。

2.4 慢性 SJ 感染对脓毒症小鼠血清细胞因子的影响(表 2):SJ-LPS 组血清 IL-4 和 IL-10 虽然随着脓毒症发生有所下降,但各时间点仍明显高于 LPS 组(均 $P<0.05$)。两组血清 TNF- α 和 IFN- γ 均于 24 h 升高至高峰,后逐渐下降;但 SJ-LPS 组 24、48、72 h

TNF- α 和 IFN- γ 均明显低于 LPS 组(均 $P<0.05$)。说明慢性 SJ 感染引起的 Th2 抗炎因子升高可抑制脓毒症时 Th1 促炎因子的过度升高。

2.5 慢性 SJ 感染对脓毒症小鼠存活率的影响(图 1):假手术组和 SJ-假手术组 72 h 内无死亡。CLP 组 72 h 存活率仅为 20%,而 SJ-CLP 组为 80%($P<0.05$)。LPS 组 72 h 存活率仅为 30%,而 SJ-LPS 组达 70%($P<0.05$)。说明慢性 SJ 感染对脓毒症小鼠有保护作用。



注: SJ, 血吸虫; SJ 组, SJ 感染 8 周组; CLP 组, 盲肠结扎穿孔术或脂多糖诱导脓毒症组; 与假手术组和 SJ-假手术组比较, $^aP<0.05$; 与 CLP 组比较, $^bP<0.05$; 与 LPS 组比较, $^cP<0.05$

图 1 慢性 SJ 感染对脓毒症小鼠存活率的影响

3 讨论

SJ 尾蚴进入体内形成成虫后雌雄合抱开始排卵,虫卵的排泄分泌抗原(SEA)可以促进强 Th2 应答。研究表明,SEA 通过作用于抗原呈递细胞进而

表 1 慢性 SJ 感染小鼠血清及腹腔巨噬细胞中细胞因子的表达($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数	血清中细胞因子(ng/L)				巨噬细胞中细胞因子 mRNA	
		IL-4	IL-10	TNF- α	IFN- γ	IL-10	TNF- α
正常组	10	56.32 $\pm$ 8.66	48.17 $\pm$ 7.23	67.90 $\pm$ 10.26	34.57 $\pm$ 6.19	1.52 $\pm$ 0.60	2.32 $\pm$ 1.03
SJ 组	10	151.35 $\pm$ 12.24 ^a	133.22 $\pm$ 11.09 ^a	69.30 $\pm$ 9.79	39.23 $\pm$ 7.96	4.46 $\pm$ 1.82 ^a	1.61 $\pm$ 0.93 ^a

注: SJ, 血吸虫; IL-4, 白细胞介素-4; IL-10, 白细胞介素-10; TNF- α , 肿瘤坏死因子- α ; IFN- γ , γ -干扰素; 与正常组比较, $^aP<0.05$

表 2 慢性 SJ 感染对脓毒症小鼠血清细胞因子动态变化的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数	IL-4(ng/L)				IL-10(ng/L)			
		术后 0 h	术后 24 h	术后 48 h	术后 72 h	术后 0 h	术后 24 h	术后 48 h	术后 72 h
LPS 组	15	59.8 $\pm$ 6.2	24.2 $\pm$ 4.3	32.5 $\pm$ 4.0	41.5 $\pm$ 4.5	49.5 $\pm$ 5.2	22.3 $\pm$ 3.1	29.2 $\pm$ 3.6	35.6 $\pm$ 4.0
SJ-LPS 组	15	158.2 $\pm$ 14.3 ^a	72.4 $\pm$ 10.7 ^a	82.6 $\pm$ 9.9 ^a	92.2 $\pm$ 7.6 ^a	138.6 $\pm$ 8.8 ^a	58.7 $\pm$ 4.2 ^a	72.5 $\pm$ 5.6 ^a	92.1 $\pm$ 7.8 ^a

组别	动物数	TNF- α (ng/L)				IFN- γ (ng/L)			
		术后 0 h	术后 24 h	术后 48 h	术后 72 h	术后 0 h	术后 24 h	术后 48 h	术后 72 h
LPS 组	15	64.8 $\pm$ 4.2	222.4 $\pm$ 9.7	140.5 $\pm$ 6.8	91.5 $\pm$ 5.2	41.5 $\pm$ 5.0	122.3 $\pm$ 5.1	79.2 $\pm$ 6.7	52.6 $\pm$ 4.0
SJ-LPS 组	15	63.5 $\pm$ 4.3	108.2 $\pm$ 10.3 ^a	82.6 $\pm$ 6.9 ^a	82.9 $\pm$ 5.6 ^a	41.6 $\pm$ 4.8	65.7 $\pm$ 6.2 ^a	58.5 $\pm$ 5.6 ^a	44.1 $\pm$ 4.8 ^a

注: SJ, 血吸虫; LPS, 脂多糖; IL-4, 白细胞介素-4; IL-10, 白细胞介素-10; TNF- α , 肿瘤坏死因子- α ; IFN- γ , γ -干扰素; 与 LPS 组比较, $^aP<0.05$

调节淋巴细胞的增生和细胞因子的分泌,表达促炎因子(如 IL-4、IL-10 和 IL-13 等)和 IgE 等抗体^[6]。本实验证实,SJ 感染 8 周小鼠血清 IL-4 和 IL-10 显著升高,而促炎因子 TNF- α 和 IFN- γ 基本在正常水平;不仅如此,本实验首次发现慢性 SJ 感染小鼠腹腔巨噬细胞 IL-10 表达明显升高,而 TNF- α 被抑制,可见巨噬细胞向 M2 分化与 SEA 作用于巨噬细胞上 Toll 样受体 2(TLR2)激活信号途径有关^[6]。近年来,巨噬细胞被分为经典活化性巨噬细胞(M1)和 M2,M1 受 LPS 等因子激活分泌促炎因子 TNF- α 等,而 M2 受 IL-4 或 IL-13 激活分泌 IL-10 发挥抗炎 Th2 免疫应答调节作用^[7],说明慢性 SJ 感染引起 M2 活化参与了调节 Th2 免疫应答的过程,并抑制了 Th1 因子的释放。

无论淋巴细胞和巨噬细胞,还是其效应细胞因子,都在脓毒症发生过程中起关键性作用^[7],而慢性 SJ 感染所引起的这些免疫细胞及细胞因子参与的抗炎 Th2 免疫应答能否抑制脓毒症炎症病理损伤?在本实验中利用 CLP 和 LPS 两种脓毒症模型充分显示了慢性 SJ 感染可提高脓毒症小鼠的存活率,证实其有明显的保护作用;且在脓毒症过程中,由慢性 SJ 感染所致的 IL-4 和 IL-10 一直处于高于正常水平,使 TNF- α 和 IFN- γ 受到一定程度的抑制。IL-4 是蠕虫感染时产生抗炎 Th2 免疫应答的重要因子,研究表明其通过 IL-4/信号转导和转录激活因子 6 (STAT6)信号途径发挥作用,IL-4 或 IL-4 受体缺乏的蠕虫感染小鼠 Th2 免疫应答减弱^[8-9];IL-4 可作用于巨噬细胞促进 IL-10 释放^[6]。IL-10 不仅可调节 Th1 免疫应答,还可调控过度的 Th2 免疫应答^[10]。Hunter 等^[11]研究发现,中和 IL-10 可阻止缘虫感染对结肠炎模型小鼠的保护作用。IL-10 可减轻脓毒症小鼠炎症反应,降低其死亡率;IL-10 缺乏的小鼠会发生多器官功能衰竭,死亡率升高^[12]。腺病毒载体表达 IL-10 可减少胸腺细胞凋亡,改善脓毒症小鼠死亡率^[13]。而本实验揭示慢性 SJ 感染所致 IL-10 持续高水平,可能是其保护脓毒症小鼠的一个重要因素。因此,慢性寄生虫感染可能对急性感染有预适应作用,从而对其起保护作用。然而,事实上蠕虫感染是一把双刃剑,一方面可减轻一些伴随疾病的严重性,但是另一方面蠕虫本身及过度的 Th2 免疫应答均可导致机体损害,不适用于临床。因此,近年来研究着重于蠕虫提取物、抗原分子或者利用基因工程生产重组蛋白用于免疫性疾病,如 IBD^[14],有望为这类疾病提供新的生物治疗策略。

综上所述,本实验中首次揭示蠕虫感染对脓毒症小鼠有保护作用并初步探讨了其机制。但蠕虫抗原在体内如何发挥作用,通过何种机制作用于淋巴细胞、巨噬细胞等免疫细胞,激活哪些信号途径,产生哪些不同的效应,又有哪些主要的因子起作用,是否会导致过度免疫应答以及造成的危害等问题尚不清楚,有待后续实验进一步研究。

参考文献

- [1] Zaccane P, Burton OT, Cooke A. Interplay of parasite-driven immune responses and autoimmunity. *Trends Parasitol*, 2008, 24, 35-42.
- [2] Wilson MS, Taylor MD, Balic A, et al. Suppression of allergic airway inflammation by helminth-induced regulatory T cells. *J Exp Med*, 2005, 202, 1199-1212.
- [3] Summers RW, Elliott DE, Urban JF Jr, et al. Trichuris suis therapy for active ulcerative colitis, a randomized controlled trial. *Gastroenterology*, 2005, 128, 825-832.
- [4] Elliott DE, Weinstock JV. Helminthic therapy, using worms to treat immune-mediated disease. *Adv Exp Med Biol*, 2009, 666, 157-166.
- [5] Burton OT, Gibbs S, Miller N, et al. Importance of TLR2 in the direct response of T lymphocytes to *Schistosoma mansoni* antigens. *Eur J Immunol*, 2010, 40, 2221-2229.
- [6] Mantovani A, Sica A, Locati M. New vistas on macrophage differentiation and activation. *Eur J Immunol*, 2007, 37, 14-16.
- [7] Ulloa L, Tracey KJ. The "cytokine profile", a code for sepsis. *Trends Mol Med*, 2005, 11, 56-63.
- [8] Brunet LR, Finkelman FD, Cheever AW, et al. IL-4 protects against TNF- α -mediated cachexia and death during acute schistosomiasis. *J Immunol*, 1997, 159, 777-785.
- [9] Herbert DR, Orekov T, Perkins C, et al. IL-4R α expression by bone marrow-derived cells is necessary and sufficient for host protection against acute schistosomiasis. *J Immunol*, 2008, 180, 4948-4955.
- [10] 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 Immunol*, 2000, 164, 6406-6416.
- [11] Hunter MM, Wang A, Hirota CL, et al. Neutralizing anti-IL-10 antibody blocks the protective effect of tapeworm infection in a murine model of chemically induced colitis. *J Immunol*, 2005, 174, 7368-7375.
- [12] Sewnath ME, Olszyna DP, Birjmohun R, et al. IL-10-deficient mice demonstrate multiple organ failure and increased mortality during *Escherichia coli* peritonitis despite an accelerated bacterial clearance. *J Immunol*, 2001, 166, 6323-6331.
- [13] Oberholzer C, Oberholzer A, Bahjat FR, et al. Targeted adenovirus-induced expression of IL-10 decreases thymic apoptosis and improves survival in murine sepsis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98, 11503-11508.
- [14] Ruysers NE, De Winter BY, De Man JG, et al. Therapeutic potential of helminth soluble proteins in TNBS-induced colitis in mice. *Inflamm Bowel Dis*, 2009, 15, 491-500.

(收稿日期, 2011-01-04)

(本文编辑, 李银平)