

doi:10.3969/j.issn.1673-6184.2024.04.004

• 论 著 •

## *Shroom2* 基因缺陷对日本血吸虫感染影响的初步研究

刘婉玲<sup>1</sup>, 修磊<sup>2</sup>, 胡薇<sup>1,2</sup>, 张文宏<sup>1</sup>, 吴晶<sup>1</sup>

1. 复旦大学附属华山医院感染科, 国家传染病医学中心, 上海 200400; 2. 复旦大学生命科学院, 上海 200441

**摘要:** SHROOM2 是一种肌动蛋白结合蛋白, 参与细胞运动调节和肌动蛋白细胞骨架重塑。而日本血吸虫卵可引发肉芽肿形成, 在虫卵周围形成有组织的免疫聚集体。本研究偶然发现, *Shroom2* 缺失的小鼠在感染血吸虫后, 其死亡率远高于野生型小鼠, 故本研究旨在研究 *Shroom2* 基因敲除小鼠在感染日本血吸虫后的病程进展, 以揭示 *Shroom2* 基因在血吸虫感染和宿主应对虫卵肉芽肿形成免疫反应中的潜在作用。本文利用 CRISPR/Cas9 技术构建了 *Shroom2* 基因敲除小鼠, 采用腹部贴片法将日本血吸虫尾蚴分别感染 C57BL/6 野生型 (WT) 和 *Shroom2* 基因敲除小鼠 (KO), 每只小鼠感染  $30 \pm 2$  条。感染后每日监测小鼠状态, 记录死亡数量, 并在感染第 5、7 周将小鼠安乐死, 取其外周血进行血常规分析; 苏木素-伊红染色观察肝组织的病理变化。结果显示, *Shroom2* 基因敲除小鼠在感染血吸虫后的急性期内死亡率显著提高, 并伴有肝脏严重病理变化和血常规指标异常。这表明 *Shroom2* 基因在调节宿主免疫反应中起关键作用, 其缺失可能导致宿主对病原体的易感性增加, 从而加速疾病进程。

**关键词:** *Shroom2*; 免疫缺陷; 日本血吸虫

中图分类号: R38; R392

文献标识码: A

## Preliminary study on the impact of *Shroom2* gene deficiency on *Schistosoma japonicum* infection

LIU Wanling<sup>1</sup>, XIU Lei<sup>2</sup>, HU Wei<sup>1,2</sup>, ZHANG Wenhong<sup>1</sup>, WU Jing<sup>1,2</sup>

1. Department of Infectious Diseases, Shanghai Key Laboratory of Infectious Diseases and Biosafety Emergency Response, National Medical Center for Infectious Diseases, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200040, China; 2. School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai 200438, China

**Abstract:** SHROOM2 is an actin-binding protein involved in the regulation of cell motility and actin cytoskeleton remodeling. Schistosome eggs can induce granuloma formation, leading to organized immune aggregates around the eggs. This study unexpectedly observed that *Shroom2*-deficient mice exhibited a significantly higher mortality rate after infection with *Schistosoma japonicum* compared to wild-type mice. This study aimed to investigate the disease progression in *Shroom2* knockout mice after infection with *Schistosoma japonicum*, revealing the potential role of the *Shroom2* gene in the immune response to schistosome infection and granuloma formation around the eggs. It used CRISPR/Cas9 technology to generate *Shroom2* knockout (KO) mice. Both C57BL/6 wild-type (WT) and KO mice were infected with *Schistosoma japonicum* cercariae ( $30 \pm 2$  cercariae/mouse) via abdominal skin exposure. The mice were

基金项目: 国家自然科学基金 (31972699); 上海市卫健委加强公共卫生体系建设三年行动计划重点学科建设项目 (GWVI-11.1-07)

通信作者: 吴晶, 胡薇

Correspondence to: WU Jing E-mail: [jingee@fudan.edu.cn](mailto:jingee@fudan.edu.cn); HU Wei E-mail: [huw@fudan.edu.cn](mailto:huw@fudan.edu.cn)

monitored daily, and the number of deaths was recorded. At the fifth and the seventh weeks post-infection, mice were sacrificed for blood routine analysis and liver histopathology with hematoxylin-eosin (HE) staining. KO mice showed a significant increase in mortality during the acute phase of schistosome infection, accompanied by severe liver pathology and abnormal blood parameters. These findings suggest that the *Shroom2* gene plays a critical role in regulating the host immune response, and its deficiency may increase susceptibility to pathogens, accelerating disease progression.

**Keywords:** *Shroom2*; immunodeficiency; *Schistosoma japonicum*

蘑菇家族成员 2 (*Shroom family member 2, Shroom2*) 基因位于 X 染色体, 跨度约 160 kb, 包含 10 个外显子<sup>[1]</sup>。SHROOM2 蛋白是蘑菇家族成员之一, 与家族内其他成员一样, 均含有 PDZ、ASD1 及 ASD2 三个保守结构域。SHROOM2 位于质膜和皮质肌动蛋白(F-actin), 在大多数上皮细胞的细胞-细胞接触的顶端边界中均有表达<sup>[2]</sup>。据报道, SHROOM2 参与调节内皮细胞的肌动蛋白骨架重塑<sup>[3]</sup>, 其中 SHROOM 2 的 ASD2 结构域可以直接与 Rho 相关蛋白激酶 (Rho-associated protein kinase, ROCK) 反应, 从而激活细胞-细胞黏附部位的肌凝蛋白 VIIa (myosin VIIa), 继而影响内皮细胞的发芽、迁移和血管生成<sup>[4]</sup>。此外, SHROOM2 还参与 RhoR-ROCK 诱导的应力纤维形成和局灶黏附, 并且可抑制上皮-间充质转化 (epithelial-to-mesenchymal transition, EMT), 从而抑制鼻咽癌上皮细胞的转移<sup>[5]</sup>。研究表明, SHROOM 2 蛋白可以影响血管生成<sup>[4]</sup>、肿瘤转移<sup>[5]</sup>、视网膜上皮色素沉着<sup>[6]</sup>, 然而, 关于 SHROOM2 蛋白与免疫功能的关系研究, 尚未见文献报道。

血吸虫病是由血吸虫属的复殖吸虫引起的人类慢性蠕虫病, 流行于 78 个国家与地区, 严重影响疫区人民健康与经济发展<sup>[7-8]</sup>。在我国, 尽管近年来血吸虫病防控取得了显著进展, 部分流行区已达到传播阻断或消除的标准, 但日本血吸虫仍在某些地区持续流行, 并对当地居民的健康构成威胁, 因此血吸虫病仍是需要关注的公共卫生问题<sup>[9]</sup>。日本血吸虫寄生在肝门静脉后, 雌雄虫合抱并发育成熟, 随后雌虫产卵。虫卵沉积于肝脏中发育成熟, 会释放虫卵抗原, 诱导宿主免疫应答并诱导肉芽肿形成, 在宿主体内引起不同程度的组织损伤。这一过程涉及多个免疫细胞群和细胞活化、分化、扩展及迁移的多个阶段<sup>[10-11]</sup>。虫卵肉芽肿的形成不仅是宿主对虫卵的一种免疫反应, 有利于破坏和清除虫卵, 而且也可能导致组织损伤<sup>[12-13]</sup>。这种由虫卵诱导的肉芽肿反

应是一个独特的免疫研究模型。

课题组前期研究偶然发现, *Shroom2* 缺失的小鼠在感染血吸虫后, 其死亡率远高于野生型小鼠。经文献检索, 目前尚无研究报道 *Shroom2* 基因与日本血吸虫感染之间的关系。这一发现为本研究提供了重要的创新点, 并为探索寄生虫感染中的免疫调控机制提供了新视角。基于这一发现, 本研究提出了 SHROOM 2 在宿主抵抗血吸虫感染免疫中发挥作用的假设。本研究使用 *Shroom2* 基因敲除 (knockout, KO) 小鼠构建日本血吸虫感染模型, 探究 *Shroom2* 缺失是否会加重日本血吸虫引发的宿主病理损伤并加速宿主死亡。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

野生型 (wild type, WT) C57BL/6 小鼠, 6~8 周龄, 体重  $20 \pm 2$  g, 购自上海斯莱克实验动物有限责任公司 [动物生产许可证号: SCXKZ (沪 2018-0004)]。KO 小鼠由 Cyagen Biosciences Inc. 构建, 在复旦大学生命科学院生物安全 II 级动物房饲养繁育。

### 1.2 主要试剂

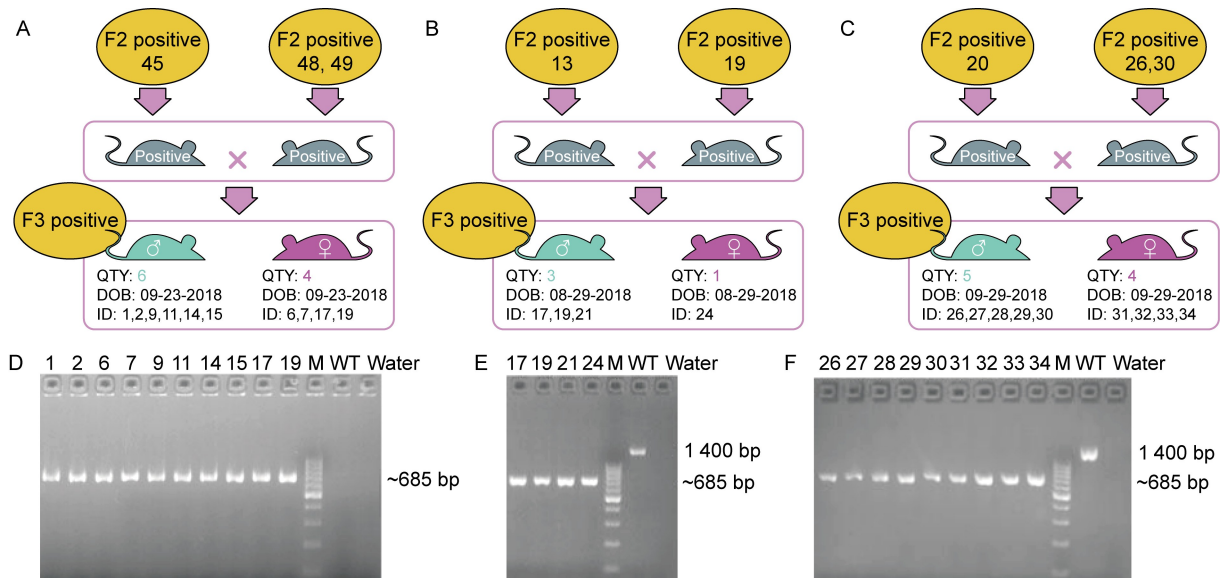
日本血吸虫 (中国大陆株) 尾蚴由中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所提供。本研究遵循中国疾病预防控制中心国家寄生虫病预防控制所实验动物福利审查委员会批准的标准 (批准号: IPD-2020-10)。主要试剂及仪器: 丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒 (Elabscience, 中国); ELISA 酶标仪 (Synergy2; Biotek, 美国); 血液高容量分析仪 (DxH900; Beckman Coulter, 美国)。

### 1.3 方法

**1.3.1 构建 *Shroom2* 敲除小鼠** *Shroom2* 敲除小鼠的构建由 Cyagen Biosciences Inc. 完成。将野生

型 C57BL/6 小鼠的 *Shroom2* 基因 mRNA 和 *Cas9* mRNA 共注射到小鼠受精卵中,产生靶向敲除后代,通过聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 鉴定 F0 代小鼠 (基因敲除小鼠构建方法及鉴定结果详见图 1)。扩增产物位于 *Shroom2* 基因的 2~4 号外显子区域,扩增片段长度分别为 685 bp (KO 小鼠) 和 1 400 bp (WT 小

鼠)。所使用的引物序列如下:正向引物 (forward primer) 5'-CACAAAGTGCTACTAAAACAAGG-TGC-3',反向引物 (reverse primer) 5'-TGAA-CATTCCTGAGCCATAGCAAG-3'。PCR 扩增条件如下:94 °C 预变性 3 min,随后进行 35 个循环,包括 94 °C 变性 30 s,60 °C 退火 35 s 和 72 °C 延伸 35 s,最终 72 °C 延伸 5 min。



A-C: Flow chart of the hybridization of homozygous KO mice. D-F: The results of KO mouse genotype identification.

Positive: Mice identified as KO mice by genotyping. QTY: The number of mice in each batch. DOB: The birth date of the mice.

图 1 KO 小鼠的育种方案及基因型鉴定

Fig. 1 Breeding scheme and genotype identification of KO mice

**1.3.2 建立日本血吸虫感染小鼠模型** 设置 WT 未感染组、KO 未感染组、WT 感染组与 KO 感染组,WT 未感染组有 4 只小鼠,KO 未感染组有 7 只小鼠,其余各感染组每组不少于 15 只小鼠,均为雄性。将感染组小鼠腹部朝上固定于小鼠固定板上,剔除腹毛,裸露腹部皮肤,镊子夹取洁净的盖玻片取尾拗,于显微镜下计数,采用腹部贴片法将每只小鼠感染  $30 \pm 2$  条,然后将盖玻片贴在小鼠剃毛后的腹部,15~20 min 后去除盖玻片。将感染后的小鼠置于 P2 级动物房饲养并密切观察,记录死亡情况。

**1.3.3 感染小鼠肝功能检测** 密切观察感染小鼠的生存情况,当 KO 感染组小鼠处于濒死状态时留取样本,同时取状态良好的 WT 感染组和 KO 感染组小鼠作为对照。所有小鼠均使用摘眼球取血 0.5~1 mL,静置数小时后 3 000 r/min 离心 15 min,小心取上清液移至新 EP 管中并置于 -80 °C 冰箱保存备用。使用 ELISA 试剂盒检测小鼠血清 ALT 的浓度,具体操作方法参考试剂盒说明书。使用酶联免疫吸附测定仪在 450 nm 处读取样品光密度

(optical density, OD) 值,用标准品制作标准曲线后计算样品浓度。

**1.3.4 感染小鼠肝脏化学染色** 分别在小鼠感染后第 35 天和第 49 天断颈处死小鼠 (每组  $n > 3$  只),取小鼠右上叶肝脏,置于多聚甲醛浸泡 24 h 后,送至武汉塞维尔生物科技有限公司制作切片并进行苏木精-伊红染色 (hematoxylin-eosin staining, HE),置显微镜下观察分析。对观察期内 KO 感染组濒死小鼠和同时期状态良好的 WT 感染组小鼠亦采用上述方法提取肝脏组织进行化学染色分析。

**1.3.5 小鼠血常规检测** 在感染后第 35、49 天取各组小鼠颌下静脉血 500  $\mu$ L,置于 EDTA 抗凝真空采血管中,用  $1 \times$  磷酸缓冲盐溶液 (phosphate buffered saline, PBS) 500  $\mu$ L 稀释,上下颠倒混匀,用血液大容量分析仪进行检测分析。

**1.3.6 统计学分析** 实验数据使用 Graphpad Prism9.0 软件进行统计分析并作图,数据采用均数  $\pm$  标准差的形式表示,组间比较采用单因素方差 (one-way ANOVA) 分析,生存率分析采用 Long-rank

(Mantel-Cox) test 分析。P<0.05 时,代表组间比较的差异有统计学意义。

## 2 结果

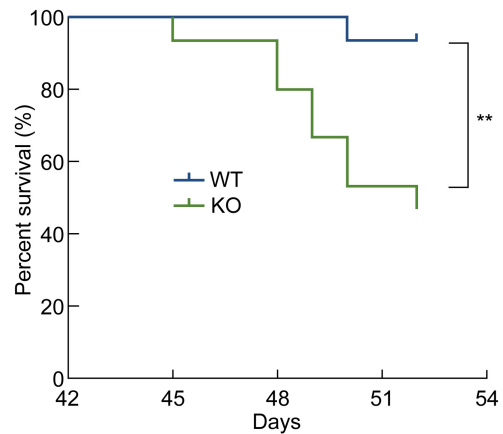
### 2.1 KO小鼠感染血吸虫后在肉芽肿急性期的死亡率显著增加

WT 组感染日本血吸虫后第 51 天仅死亡 1 只小鼠,而 KO 组在感染后第 45~52 天累计死亡 7 只。实验结果显示,KO 感染组小鼠在感染日本血吸虫后的死亡率显著高于 WT 感染组小鼠(P = 0.004 8),且死亡主要发生在感染后的第 6 至第 7 周。这一时期恰逢虫卵诱导的肉芽肿炎症反应的高峰期及维持期,通常被认为是感染的急性期<sup>[14-15]</sup>。在此阶段,宿主免疫系统对虫卵抗原产生强烈的炎症反应,诱导肉芽肿形成并引发组织损伤<sup>[16]</sup>。因此,*Shroom2* 缺失可能导致宿主在急性期的免疫反应失衡,从而加剧病理损伤和死亡风险(详见图 2)。

### 2.2 KO 感染组小鼠肝脏损伤较 WT 感染组严重

感染后第 35 天和第 49 天分别提取 WT 感染组和 KO 感染组小鼠的肝脏组织,并进行 HE 染色分析。如图 3 所示,尽管 2 组小鼠感染后第 49 天的肝脏组织切片未见显著差异,但是在感染第 35 天时,KO 感染组小鼠肝脏中的虫卵病灶周围存在更多的

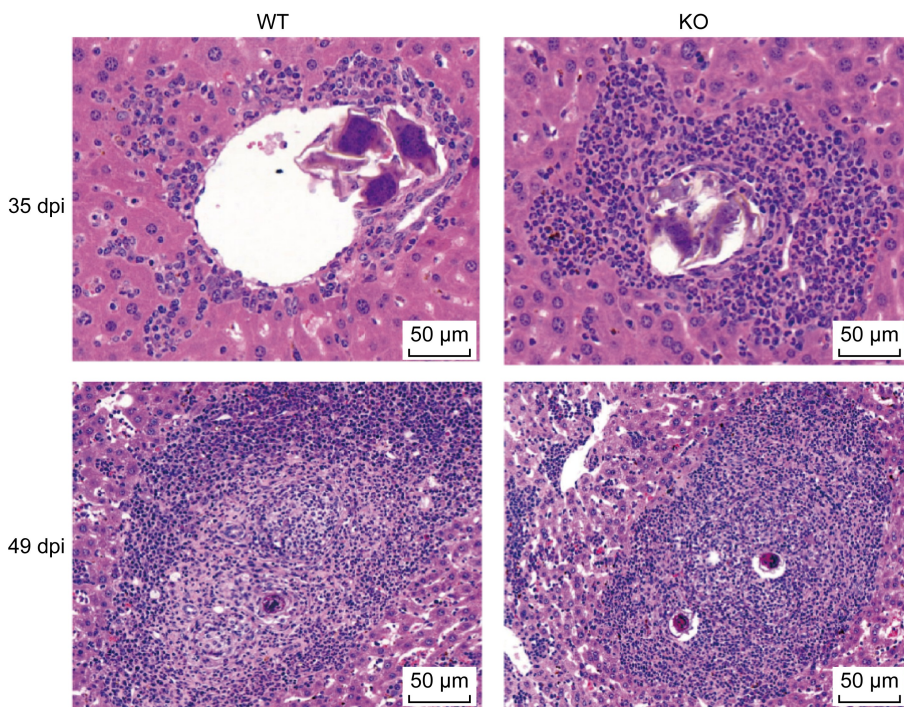
炎症细胞。除此之外,本研究在濒死的 KO 感染组小鼠(感染后第 45 天)肝脏样本中发现,即使肝脏虫卵肉芽肿尚处于早期阶段,肝小叶中的肝细胞已出现核增大和核深染的情况,这提示可能存在肝细胞水肿或炎症反应。在非虫卵肉芽肿的肝小叶中还可观察到弥漫性出血(详见图 4)。如图 5 所示,WT 感染组小鼠的血清 ALT 平均值约为 50 U/L,而 KO 感染组显著升高至约 200 U/L,濒死的 KO 感染组



WT: wild type; KO: knock out; dpi: days post-infection. \*\* : P = 0.004 8.

图 2 感染后 WT 和 KO 小鼠的生存分析

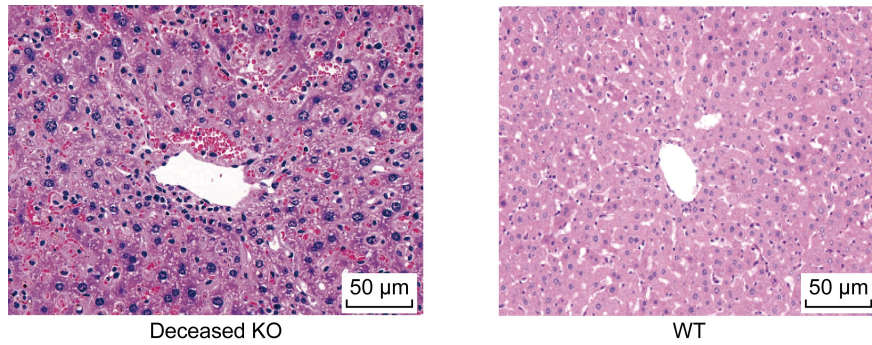
Fig. 2 Survival analysis of WT and KO mice post-infection



WT: wild type; KO: knock out; dpi: days post-infection.

图 3 WT 组和 KO 组小鼠感染日本血吸虫后第 35 天和 49 天肝脏肉芽肿的组织学分析

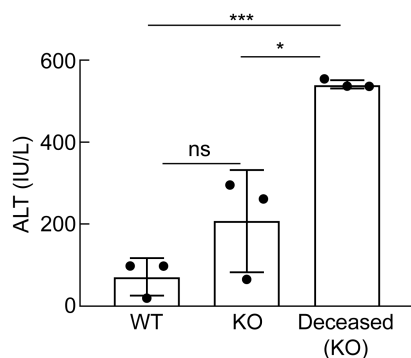
Fig. 3 Histological analysis of liver granulomas in WT and KO mice at 35 and 49 days post-infection



WT: wild type; KO: knock out.

图 4 濒死 KO 小鼠及 WT 感染小鼠的肝脏组织学分析

Fig. 4 Liver histology of deceased KO mice and WT-infected mice



\* :  $P = 0.0151$ ; \*\*\* :  $P = 0.0008$ .

图 5 WT 感染组、KO 感染组及濒死 KO 小鼠的血清 ALT 水平

Fig. 5 Serum ALT levels in WT-infected, KO-infected and deceased KO mice

小鼠血清 ALT 水平进一步升高至约 500 U/L,与 WT 感染组小鼠的血清 ALT 相比有显著性差异 ( $P < 0.001$ )。这些结果提示,急性肝损伤可能是导致 KO 感染组小鼠急性死亡的重要原因。

### 2.3 血常规指标的变化分析

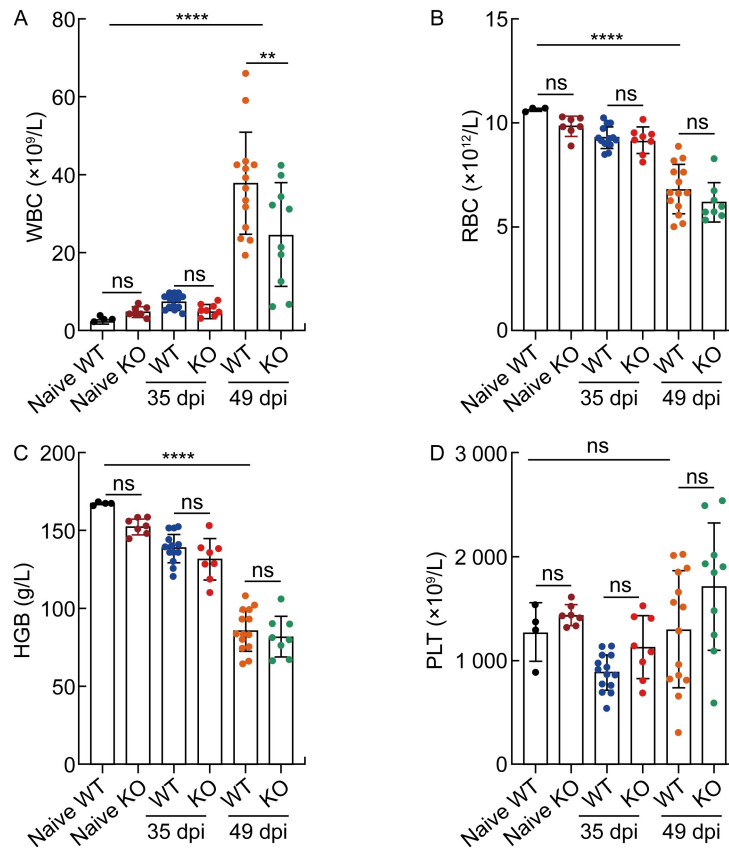
本研究进一步分析了 WT 未感染组、KO 未感染组、WT 感染组及 KO 感染组小鼠在感染后第 35 天和第 49 天的外周血常规检测结果。在 2 组未感染小鼠中,小鼠的白细胞计数、红细胞计数、血红蛋白、血小板计数、中性粒细胞计数、单核细胞计数、淋巴细胞计数、嗜酸性粒细胞计数及嗜碱性粒细胞计数的检测结果均无显著差异(详见图 6、图 7)。在感染后第 35 天,2 组小鼠的白细胞计数无明显差异。感染后第 49 天,2 组小鼠的白细胞计数均显著升高,但 KO 感染组小鼠的白细胞计数 ( $24.55 \times 10^9/L$ ) 显著低于 WT 感染组小鼠 ( $36.11 \times 10^9/L$ ,

$P < 0.01$ );而红细胞计数、血红蛋白及血小板计数在 2 组感染小鼠之间无显著差异(详见图 6)。进一步分析显示,尽管淋巴细胞比例在 2 组感染小鼠之间未表现出显著差异,但 KO 感染组小鼠的淋巴细胞计数 ( $7.75 \times 10^9/L$ ) 显著低于 WT 感染组小鼠 ( $11.70 \times 10^9/L$ ,  $P < 0.05$ ),而 KO 感染组小鼠的嗜酸性粒细胞比例 (3.44%) 及计数 ( $0.82 \times 10^9/L$ ) 均显著高于 WT 感染组小鼠 (2.14%,  $0.69 \times 10^9/L$ ,  $P < 0.05$ )。此外,WT 感染组与 KO 感染组小鼠的中性粒细胞和单核细胞无显著差异(详见图 7)。这些结果提示,*Shroom2* 基因缺失可能导致小鼠免疫调控功能紊乱,从而加剧了小鼠对血吸虫感染的易感性和病程的严重性。

### 3 讨论

SHROOM2 是一种关键的细胞骨架调控蛋白,已知其在内皮细胞和上皮细胞的应力纤维形成及细胞间黏附中发挥重要作用<sup>[4,17]</sup>。然而,*Shroom2* 基因在调节宿主免疫反应中的作用尚未被研究。本研究发现 *Shroom2* 基因缺陷小鼠感染日本血吸虫后肝脏病理显著加重损伤,且死亡风险增加,这提示 SHROOM2 蛋白可能通过调节炎症反应或细胞骨架重塑在免疫反应中发挥重要作用。

*Shroom2* 敲除导致小鼠在血吸虫感染急性期肝脏出现明显的炎症反应,肝脏病理损伤加重,死亡率增加,这可能与 *Shroom2* 缺失导致宿主对感染的免疫反应失调密切相关。SHROOM2 蛋白可能在调控细胞骨架的同时,通过影响细胞间黏附和信号传导,间接调节免疫细胞的功能,从而影响宿主的免疫反应。例如,*Shroom2* 缺失可能导致巨噬细胞或



A: White blood cell (WBC) count. B: Red blood cell (RBC) count. C: Hemoglobin (HGB) concentration. D: Platelet (PLT) count. dpi: days post-infection. ns: no significance; \*\*:  $P < 0.01$ ; \*\*\*\*:  $P < 0.0001$ .

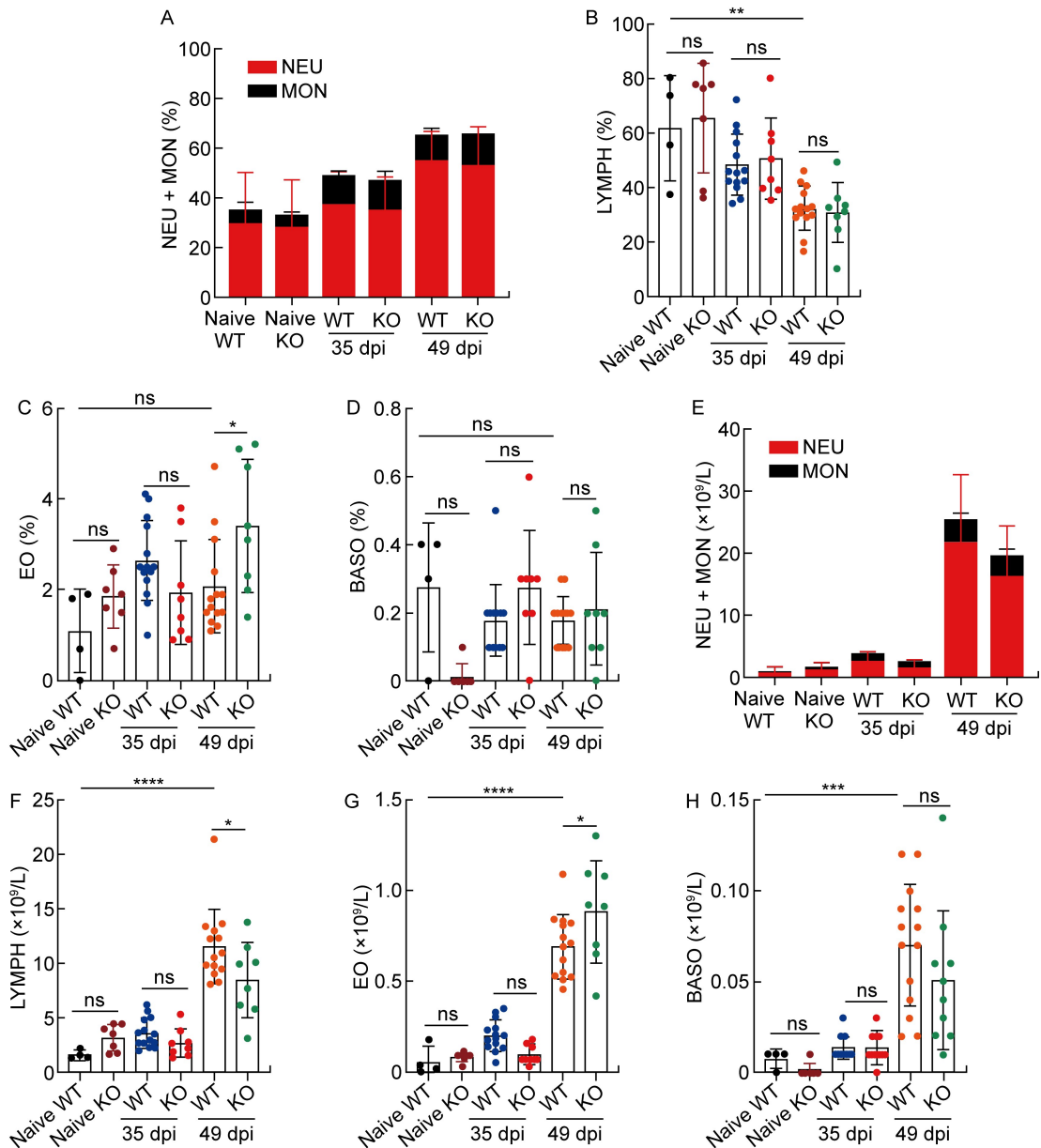
图 6 感染后第 35 天和第 49 天小鼠的血常规检测结果

Fig. 6 Complete blood count analysis in WT and KO mice at 35 and 49 days post-infection

其他免疫细胞的迁移和功能异常，从而加剧感染相关的组织损伤。嗜酸性粒细胞在抗寄生虫感染中的作用已被广泛研究，其表达增加通常与严重的炎症反应相关<sup>[18]</sup>。本研究中，*Shroom2* 敲除小鼠感染日本血吸虫尾蚴后，外周血嗜酸性粒细胞数量显著增加，这进一步提示 SHROOM2 蛋白在调节免疫反应中的重要作用。SHROOM2 蛋白可能通过调控免疫细胞的活化或迁移，间接影响感染部位的炎症反应程度。这些发现表明，SHROOM2 可能不仅在维持细胞骨架的完整性中发挥重要作用，而且可能通过调节特定免疫细胞的行为来影响宿主对感染的应答。

本研究首次揭示了 *Shroom2* 基因在宿主免疫反应中的关键作用，特别是在抗日本血吸虫感染中的重要性。这一发现为未来的免疫治疗提供了新的视角，并可能为血吸虫病的治疗策略提供新的潜在靶点。尽管本研究首次揭示了 *Shroom2* 基因在宿

主免疫反应中的关键作用，但仍存在一定的局限性。例如，本研究尚未对小鼠组织和血清中的关键炎症因子（如 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ ）进行检测，无法全面揭示 *Shroom2* 基因缺失对炎症因子表达的影响。此外，免疫细胞亚群的具体变化（如巨噬细胞、嗜酸性粒细胞的功能及迁移特性）尚未通过流式细胞术等手段进行系统分析。本研究目前也尚未开展针对 SHROOM2 下游信号通路的具体研究，但基于现有数据，初步推测其可能通过 RhoA-ROCK 信号通路调控免疫细胞的迁移和活性。这些局限性在一定程度上限制了本研究对 SHROOM2 在免疫调控中具体机制的理解。未来的研究重点是进一步明确 SHROOM2 在不同类型免疫细胞中的特定功能，并探索寄生虫感染过程中其在调控细胞骨架及免疫细胞行为中所发挥的作用，以揭示该蛋白在免疫调节网络中的复杂作用机制。



A: Neutrophil (NEU) and monocyte (MON) proportions. B: Lymphocyte (LYMPH) percentage. C: Eosinophil (EO) percentage. D: Basophil (BASO) percentage. E-H: Absolute counts of NEU + MON, LYMPH, EO, and BASO. dpi: days post-infection. ns: no significance; \* :  $P < 0.05$ ; \*\* :  $P < 0.01$ ; \*\*\*\* :  $P < 0.0001$ .

图 7 感染后第 35 天和第 49 天各组小鼠的差异性血细胞群体分析

Fig. 7 Differential blood cell population analysis in WT and KO mice at 35 and 49 days post-infection

### 参考文献

[1] Schiaffino MV, Bassi MT, Rugarli EI, Renieri A, Galli L, Ballabio A. Cloning of a human homologue of the *Xenopus laevis* APX gene from the ocular albinism type 1 critical region [J]. *Hum Mol Genet*, 1995, 4(3): 373-382.

[2] Etournay R, Zwaenepoel I, Perfettini I, Legrain P, Petit C, El-Amraoui A. Shroom2, a myosin-VIIa-and actin-binding protein, directly interacts with ZO-1 at tight junctions [J]. *J Cell Sci*, 2007, 120(Pt 16): 2838-2850

[3] Dietz ML, Bernaciak TM, Vendetti F, Kielec JM, Hildebrand JD. Differential actin-dependent localization modulates the evolutionarily conserved activity of Shroom family proteins [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(29): 20542-20554.

[4] Farber MJ, Rizaldy R, Hildebrand JD. Shroom2 regulates contractility to control endothelial morphogenesis [J]. *Mol Biol Cell*, 2011, 22(6): 795-805.

[5] Yuan J, Chen L, Xiao J, Qi XK, Zhang J, Li X, Wang Z, Lian YF, Xiang T, Zhang Y, Chen MY, Bei JX, Zeng

- YX, Feng L. SHROOM2 inhibits tumor metastasis through RhoA-ROCK pathway-dependent and-independent mechanisms in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 58. doi: 10.1038/s41419-019-1325-7.
- [6] Fairbank PD, Lee C, Ellis A, Hildebrand JD, Gross JM, Wallingford JB. Shroom2 (APXL) regulates melanosome biogenesis and localization in the retinal pigment epithelium [J]. *Development*, 2006, 133(20): 4109-4118.
- [7] Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, King CH. Human schistosomiasis [J]. *Lancet*, 2014, 383(9936): 2253-2264.
- [8] World Health Organization. Schistosomiasis: number of people treated worldwide in 2013 [R]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2015, 90(5): 25-32.
- [9] Yang GJ, Ouyang HQ, Zhao ZY, Li WH, Fall IS, Djirmay AG, Zhou XN. Discrepancies in neglected tropical diseases burden estimates in China; comparative study of real-world data and Global Burden of Disease 2021 data (2004-2020) [J]. *BMJ*, 2025, 388: e080969. doi: 10.1136/bmj-2024-080969.
- [10] Xie H, Chen D, Li L, Yu X, Wu C, Gu H, Tang X, Peng A, Huang J. Immune response of  $\gamma\delta$ T cells in Schistosome japonicum-infected C57BL/6 mouse liver [J]. *Parasite Immunol*, 2014, 36(12): 658-667.
- [11] Rumbley CA, Zekavat SA, Sugaya H, Perrin PJ, Ramadan MA, Phillips SM. The schistosome granuloma: characterization of lymphocyte migration, activation, and cytokine production [J]. *J Immunol*, 1998, 161(8): 4129-4137.
- [12] da Silva Filomeno CE, Costa-Silva M, Corrêa CL, Neves RH, Mandarim-de-Lacerda CA, Machado-Silva JR. The acute schistosomiasis mansoni ameliorates metabolic syndrome in the C57BL/6 mouse model [J]. *Exp Parasitol*, 2020, 212: 107889. doi: 10.1016/j.exppara.2020.107889.
- [13] Hams E, Aviello G, Fallon PG. The schistosoma granuloma: friend or foe [J]. *Front Immunol*, 2013, 4: 89. doi: 10.3389/fimmu.2013.00089.
- [14] Cheever AW, Duvall RH, Hallack TA Jr. Differences in hepatic fibrosis and granuloma size in several strains of mice infected with *Schistosoma japonicum* [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 1984, 33(4): 602-607.
- [15] Olds GR, Finegan C, Kresina TF. Dynamics of hepatic glycosaminoglycan accumulation in murine *Schistosoma japonicum* infection [J]. *Gastroenterology*, 1986, 91(6): 1335-1342.
- [16] Wei H, Xie H, Qu J, Xie A, Xie S, Huang H, Li J, Fang C, Shi F, Qiu H, Qi Y, Tian X, Yang Q, Huang J. TLR7 modulating B-cell immune responses in the spleen of C57BL/6 mice infected with *Schistosoma japonicum* [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2021, 15(11): e0009943. doi: 10.1371/journal.pntd.0009943.
- [17] Dunlop MG, Dobbins SE, Farrington SM, Jones AM, Palles C, Whiffin N, Tenesa A, Spain S, Broderick P, Ooi LY, Domingo E, Smillie C, Henrion M, Frampton M, Martin L, Grimes G, Gorman M, Semple C, Ma YP, Barclay E, Prendergast J, Cazier JB, Olver B, Penegar S, Lubbe S, Chander I, Carvajal-Carmona LG, Ballereau S, Lloyd A, Vijaykrishnan J, Zgaga L, Rudan I, Theodoratou E; Colorectal Tumour Gene Identification (CORGI) Consortium; Starr JM, Deary I, Kirac I, Kovacević D, Aaltonen LA, Renkonen-Sinisalo L, Mecklin JP, Matsuda K, Nakamura Y, Okada Y, Gallinger S, Duggan DJ, Conti D, Newcomb P, Hopper J, Jenkins MA, Schumacher F, Casey G, Easton D, Shah M, Pharoah P, Lindblom A, Liu T; Swedish Low-Risk Colorectal Cancer Study Group; Smith CG, West H, Cheadle JP; COIN Collaborative Group; Midgley R, Kerr DJ, Campbell H, Tomlinson IP, Houlston RS. Common variation near CDKN1A, POLD3 and SHROOM2 influences colorectal cancer risk [J]. *Nat Genet*, 2012, 44(7): 770-776.
- [18] 马义磊, 丛莉, 尹岚, 陈小平. 日本血吸虫感染进程中小鼠脾中专职性和非专职性抗原提呈细胞的动态变化 [J]. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 2013, 31(4): 298-302.

(收稿日期:2024-07-01)