

文章编号: 1000-7423(2008)-01-0001-05

【论著】

# 伯氏疟原虫氯喹抗性株感染 ICR 小鼠 脾脏树突状细胞成熟和 B 细胞活化

陈克强<sup>1,2</sup>, 朱淮民<sup>2</sup>, 倪灿荣<sup>3</sup>, 宋关鸿<sup>2\*</sup>

**【摘要】** 目的 研究伯氏疟原虫氯喹抗性株(RC 株)和氯喹敏感株(N 株)感染鼠脾脏 B 细胞活化与树突状细胞(DC)的关系。方法 分别用感染 N 株或 RC 株疟原虫的红细胞(iRBC)腹腔接种感染 ICR 小鼠( $1 \times 10^6$  个 iRBC/只)。当小鼠原虫血症 N 株达 50%~80%、RC 株达 61.7%~68.4%时, 断颈处死取脾脏。常规方法制作石蜡切片, HE 染色或免疫组织化学染色, 进行组织学观察。制作超薄切片, 透射电镜观察脾脏细胞的变化。制作冰冻切片进行免疫荧光观察。流式细胞仪分析比较 B 细胞和 DC 变化。结果 RC 株感染小鼠脾脏骨髓增生明显, 抗 B 细胞的特异性表面分子 CD45R/B220 和 CD19 抗体同时表达阳性的 B 细胞在脾细胞中的百分比增加, 中、小淋巴细胞数量增多, 在红髓内浆母细胞与成熟的浆细胞数量增多。而 N 株感染小鼠脾小体则以大、小淋巴细胞为主, 生发中心不明显, 红髓可见大量的含疟原虫的红细胞、小淋巴细胞, 而浆母细胞和其他发育期浆细胞则少见。RC 株感染小鼠脾脏内白细胞分化抗原 11c (CD11c) 阳性的 DC 数量明显增多, 尤其动脉周围淋巴鞘 T 细胞区。并且这些 DC 表面主要组织相容性复合体 II (MHC II) 类分子表达明显升高, 表明主要是成熟的 DC 增多。DC 外形不规则, 胞质丰富, 电子密度高, 含发达的高尔基复合体和吞噬泡样结构。结论 RC 株感染小鼠脾脏成熟的 DC 明显增加, 从而诱导 B 细胞的活化增殖。

**【关键词】** 伯氏疟原虫; 氯喹抗性; 脾脏; B 细胞; 树突状细胞; 小鼠

中图分类号: R532.3 文献标识码: A

## Maturation of Dendritic Cells and Activation of B-lymphocytes in Spleens of ICR Mice Infected with Chloroquine-resistant *Plasmodium berghei*

CHEN Ke-qiang<sup>1,2</sup>, ZHU Huai-min<sup>2</sup>, NI Can-rong<sup>3</sup>, SONG Guan-hong<sup>2\*</sup>

(1 School of Agriculture and Biology, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201101, China; 2 Department of Etiologic Biology, Faculty of Basic Medical Sciences, The Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 3 Department of Pathology, Changhai Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**【Abstract】** Objective To investigate the relation between activation of B-cells and maturation of dendritic cells(DC) in the spleens of ICR mice infected with chloroquine-resistant (RC) or chloroquine-sensitive (N) strain of *Plasmodium berghei*. Methods Spleens were taken after the mice were infected with N or RC strains of *P. berghei* and attained certain degree of parasitemia. Changes of B-cells and DCs were examined by pathological method, immunohistochemistry and immunofluorescence methods, transmission electron microscopy (TEM) and flow cytometry technology. Results Proliferation of white pulps in the spleen of mice infected with RC strain was found as compared to that with N strain. The percentage of cluster of differentiation(CD) 45R/B220, CD19 cells increased in the spleen cells, number of medium and small lymphocytes increased in the germinal centers, the immature and mature plasma cells also increased in the red pulps of spleen in RC strain-infected mice. On the contrary, in the N strain-infected mice spleen, the white pulps were reduced and the red pulps were filled with parasite-infected red blood cells; less small lymphocytes, immature and mature plasma cells were observed in red pulps. The number of CD11c DCs increased, especially in the periarteriolar lymphoid sheath, T cell area; the expression of major histocompatibility complex II (MHC II) on DC was up-regulated in RC strain-infected mice as compared to that in N strain-infected mice. TEM showed that the DCs in RC strain-infected mice spleens were more active than that in N strain-infected mice. Conclusion Infection of RC strain *P. berghei* increases mature DCs in the spleen, which induces the proliferation of B cells and immune response.

基金项目: 国家自然科学基金(No. 39880041)

作者单位: 1 上海交通大学农业与生物学院动物科学系, 上海 201101; 2 第二军医大学基础医学部病原生物学教研室, 上海 200433; 3 第二军医大学长海医院病理科, 上海 200433

\* 通讯作者, E-mail: songgh01@yahoo.com

**[Key words]** *Plasmodium berghei*; Chloroquine resistance; Spleen; B-cell; Dendritic cell; Mouse

Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 39880041)

\* Corresponding author, E-mail: songgh01@yahoo.com

T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞是机体内最基本的免疫细胞, T 细胞通过白细胞介素 12 (IL-12) 依赖性机制产生的 IL-2、 $\gamma$  干扰素 (IFN- $\gamma$ ) 以及  $\alpha$  肿瘤坏死因子 (TNF- $\alpha$ ) 介导了机体的免疫反应, 其功能是在树突状细胞(dendritic cells, DC)的控制下。DC 在外周捕获抗原, 处理抗原, 表达共刺激分子, 移行至淋巴器官, 分泌化学趋化因子, 激发免疫反应<sup>[1, 2]</sup>。研究表明 DC 通过表达的共刺激分子与 T 细胞相互作用, 激活 T 细胞, 可进一步促进 B 细胞的增殖和分化成浆细胞, 分泌抗体<sup>[3]</sup>。研究发现, 体外抗原刺激的 DC 再输入小鼠体内, 用同一抗原攻击时可出现抗体的两次应答, 表明 DC 参与了抗体的生成<sup>[3-5]</sup>。

在疟原虫感染和免疫研究方面, 越来越多的证据表明 DC 在疟疾免疫中起着关键性作用。Seixas 等<sup>[6]</sup>发现夏氏疟原虫 (*Plasmodium chabaudi*) 可直接激活 DC 产生 1 型辅助性 T 淋巴细胞(Th1)细胞因子和上调共刺激分子的表达, Bruna-Romero 等<sup>[7]</sup>发现在约氏疟原虫(*P. yoelii*)感染中, DC 通过激活孢子特异性 CD8<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup> T 细胞, 启动抗肝期疟原虫感染的免疫反应。在约氏疟原虫红内期感染的急性期, DC 能呈递疟原虫抗原, 上调主要组织相容性复合体 II (major histocompatibility complex II, MHC II), CD80 和 CD86 分子的表达和支持 CD4<sup>+</sup> T 细胞产生 IFN- $\gamma$ <sup>[8]</sup>。Leisewitz 等<sup>[9]</sup>发现在夏氏疟原虫感染并进入血液 5 d 后, DC 从脾脏的边缘区移行到 CD4<sup>+</sup> T 细胞区, 同时上调 CD40、CD86 和 CD54 等共刺激分子的表达, 激活 T 细胞。最近, Wykes 等<sup>[10]</sup>发现 DC 的成熟与感染的疟原虫的种类有关。来自非致死性约氏疟原虫虫株感染宿主的 DC 具有分泌细胞因子和刺激 T 细胞的功能, 而来自致死性约氏疟原虫虫株感染宿主的 DC 缺乏上述功能, 如果对感染致死性约氏疟原虫虫株的宿主输入来自非致死性约氏疟原虫虫株感染宿主的 DC, 则可减轻原感染虫株所致的原虫血症和提高宿主的生存率<sup>[10]</sup>。

在伯氏疟原虫(*P. berghei*)氯喹抗性株(RC 株)和氯喹敏感株(N 株)疟原虫感染引起的免疫研究中, 严继舟等<sup>[11]</sup>发现 ICR 小鼠感染 N 株疟原虫后 7~10 d 死亡; 而感染 RC 株疟原虫的 ICR 小鼠, 脾脏白髓增生明显, IgG 抗体呈强阳性(1:4 096), 在感染 28~36 d 后 83% 小鼠自愈, 自愈小鼠能不同程度地抵抗 RC 株和 N 株的再感染。这表明感染 RC 株小鼠的 B 淋巴细胞活化

程度明显高于感染 N 株小鼠, 但脾脏 B 淋巴细胞的活化与 DC 的关系尚不清楚。研究 RC 株和 N 株疟原虫感染小鼠脾脏 DC 与 B 淋巴细胞活化的相互关系, 将有助于分析 RC 株和 N 株疟原虫感染诱导宿主的免疫差异, 进一步了解免疫与致病力之间的关系, 以及自然感染疟原虫为何出现不同的后果。

## 材料与方 法

### 1 材 料

N 株和 RC 株伯氏疟原虫系 Peters 选育, 由英国爱丁堡大学 Dr. Walliker 馈赠, 经血传、冰冻保存。雌性 ICR 小鼠购自第二军医大学实验动物中心, 体重约 20~25 g。

主要试剂, 异硫氰酸荧光素 (fluorescein isothiocyanate, FITC) 标记抗小鼠 MHC II 分子抗体 (FITC 标记的 I-Ad 单克隆抗体, mouse anti-mouse MHC Class II I-Ad monoclonal antibody)、仓鼠抗小鼠白细胞分化抗原 11c (CD11c) 抗体 (HL3 克隆)、生物素标记的抗仓鼠的二抗 (G70-204, G94-56 克隆)、辣根过氧化物酶 (HRP) 标记的链霉亲和素、藻红蛋白 (phycoerythrin, PE) 标记的抗小鼠 CD19 单克隆抗体 (MB19-1 克隆)、FITC 标记的抗小鼠 CD45R/B220 单克隆抗体 (RA3-6B2 克隆) 和二氨基联苯胺 (DAB), 均购自美国 BD Pharmingen 公司。流式细胞仪 (FACS101) 购自美国 BD Biosciences 公司。

### 2 方 法

2.1 组织学观察 N 组小鼠 12 只, RC 组 15 只, 每只鼠分别经腹腔接种  $1 \times 10^6$  个感染 N 株或 RC 株伯氏疟原虫的红细胞。按严继舟等<sup>[11]</sup>方法, 监测感染小鼠原虫血症, 同时设健康小鼠对照组。当小鼠原虫血症 N 组达 50%~80%、RC 组达 61.7%~68.4% 时, 断颈处死, 取脾脏, 固定于 10% 中性甲醛溶液, 常规方法制作石蜡切片, 苏木素-伊红 (HE) 染色, 光学显微镜观察。

2.2 电镜观察 同上法取小鼠脾脏, 制作 1 mm×1 mm×1 mm 切片, 固定于 2.5% 戊二醛溶液, 4℃ 过夜。磷酸缓冲液漂洗 3 次, 1% 锇酸后固定, 常规脱水, 环氧树脂 (Epon812) 包埋, 超薄切片, 醋酸铀、柠檬酸铅染色, 透射电镜 (日本 JEOL 公司) 观察脾脏细胞变化。

2.3 免疫荧光观察 同上法, 当 N 组原虫血症 < 25%、

25%~50%和>50%时,分别取 3 只小鼠,同时取对照组小鼠 2 只;当 RC 组原虫血症为<25%、25%~50%、>50% 和原虫血症消失 1 周后,分别取 3 只小鼠,同时取对照组小鼠 2 只。断颈处死,无菌取脾脏,于液氮中速冻, -70 °C 保存备用。制作脾组织冰冻切片,经冷丙酮固定 10 min 后吹干, PBS 漂洗,用 1:20 稀释的荧光标记的 I-Ad 单克隆抗体滴加于切片上,置湿盒内 37 °C 孵育 45 min。PBS 洗数次,再经蒸馏水洗。切片未干时用 50% 缓冲液 (0.5 mol/L 碳酸盐缓冲液 pH 9.0~9.5) 甘油封固,荧光显微镜观察 (激发光波长为 490 nm, 吸收光波长为 520~530 nm。放大倍数为 100 和 200 倍)。

**2.4 免疫组织化学观察** 上述方法获得的石蜡切片,经脱蜡,水化,再用 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 处理以减少非特异性的背景染色。取 1:50 稀释的仓鼠抗小鼠 CD11c 抗体滴加于切片上,置湿盒内,室温孵育 45 min, PBS 洗涤。用生物素标记的抗仓鼠二抗室温孵育 45 min, PBS 洗涤。用 HRP 标记的链霉亲和素室温下作用 30 min, DAB 显色,苏木素复染,常规脱水,透明,中性树胶封固。

**2.5 流式细胞术分析** 取脾脏石蜡包埋组织块,制作 50 μm 厚的组织切片 5 片,投入试管,加入二甲苯脱蜡,梯度乙醇水化,胶原蛋白酶消化,300 目尼龙网过滤,洗涤,去除碎片,制备细胞悬液。用常规方法 PE 标记抗小鼠 CD19 单克隆抗体、FITC 标记的抗小鼠 CD45R/B220 单克隆抗体双染细胞,用流式细胞仪进行分析。

## 结 果

### 1 感染小鼠脾脏 B 淋巴细胞和浆细胞观察

观察 HE 染色的病理切片, N 组小鼠脾脏的红髓内充满感染疟原虫的红细胞 (图 1-2 a), 白髓萎缩 (图 1-2)。而 RC 组小鼠脾脏白髓增生,脾小体增多,体积增大,红髓内感染疟原虫的红细胞中大多数虫体呈凋亡状态 (图 1-3 a)。用抗 B 细胞的特异性表面分子的 CD45R/B220 (FITC 连接) 和 CD19 (PE 连接) 抗体同时与脾细胞反应,再用流式细胞仪同时检测与 45R/B220 和 CD19 抗体相结合的脾脏 B 细胞百分比,结果表明 N 组小鼠有所下降 (图 1-5), 而 RC 组小鼠明显上升 (图 1-6)。

用透射电镜观察脾脏细胞的变化。N 组小鼠脾脏细胞呈不活跃状态。脾小体含丰富大淋巴细胞 (图 1-8), 其细胞质占细胞体积的大部分,细胞核呈圆形或卵圆形,常染色质丰富,异染色质少,常聚集在核周边。细胞质内游离多聚核糖体丰富,线粒体呈椭圆形,糙面内质网呈细管状,数量少,高尔基复合体常见。淋巴细胞之间可见 DC 细胞突起,以及少量凋亡的淋巴细胞。

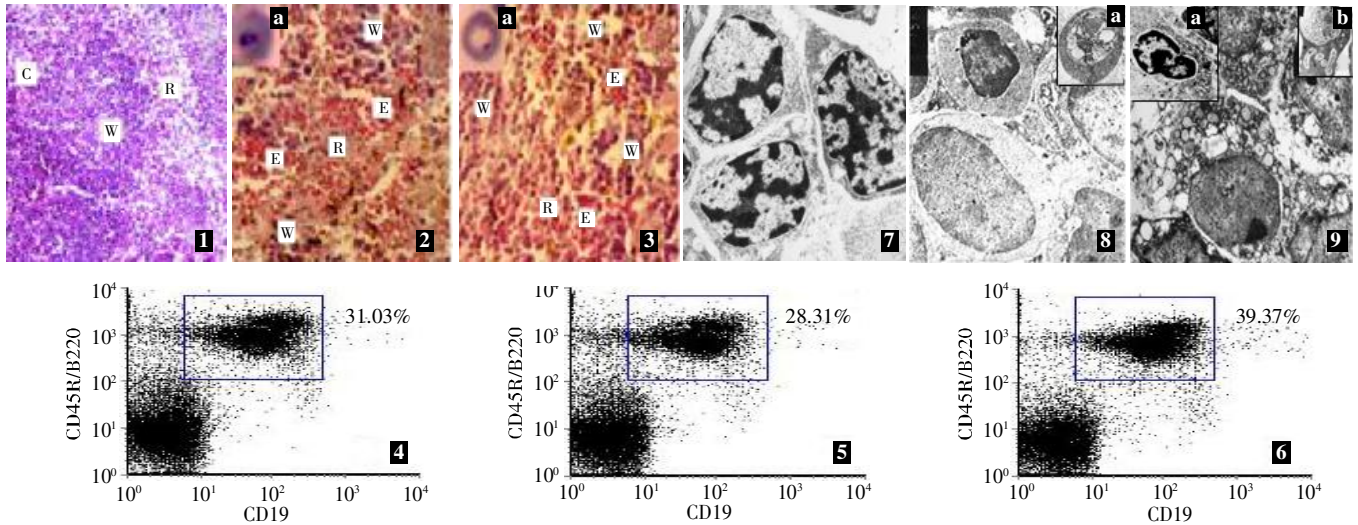
红髓脾窦内可见大量未感染及感染疟原虫的红细胞、巨噬细胞、淋巴细胞和少量浆母细胞。感染疟原虫的红细胞,虫体结构较完整,可见明显的核和细胞器结构 (图 1-8 a)。RC 组小鼠,脾小体内具有较多的中、小淋巴细胞。中淋巴细胞核呈圆形,稍有切迹,异染色质较多,呈块状,分散在核质内。细胞质中等,含有较多的游离单个核糖体,多聚核糖体,少量糙面内质网,线粒体 1~2 个。小淋巴细胞核为圆形或卵圆形,有锯齿状切迹,异染色质多,多在核内或核膜附近聚集成团块。细胞质少,内含较多糙面内质网,线粒体一般 1~3 个,圆形或椭圆形,常位于核一侧,高尔基复合体小。红髓内可见大量正处于发育阶段的浆母细胞 (图 1-9) 和浆细胞 (图 1-9 a), 胞质内具有丰富的内质网。红髓内可见少量感染疟原虫的红细胞。红细胞内的疟原虫质膜破溃,胞质内具有空泡,核浓缩或消失 (图 1-9 b), 有的虫体胞质内可见多层膜的自噬泡。

### 2 感染小鼠脾脏成熟 DC 观察

免疫组织化学染色后,观察小鼠脾脏内进入动脉周围淋巴鞘 T 细胞区的 CD11c 抗原,具有抗原呈递功能。成熟的 DC 在 N 组与对照组相比无明显变化 (图 2-2)。RC 组则明显增多 (图 2-3)。

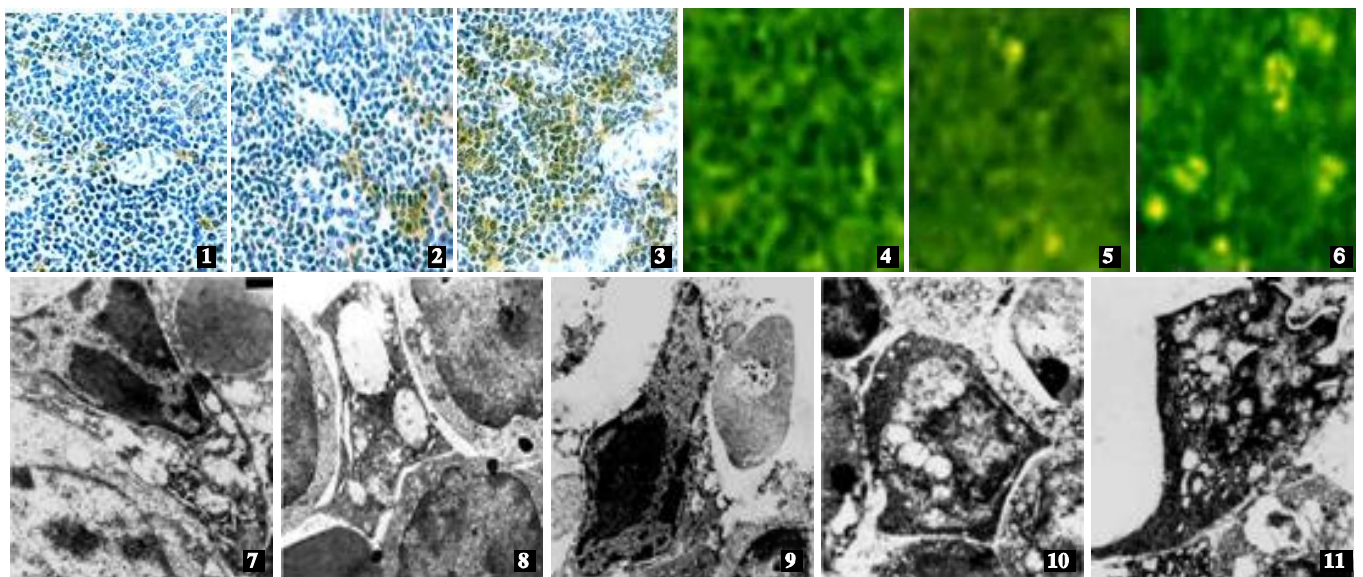
免疫荧光观察, N 组小鼠原虫血症 <25%, 脾组织切片罕见阳性反应的荧光亮点; 原虫血症升至 25%~50%, 可见脾组织弥漫性散在的、中等强度的阳性染色反应 (图 2-5); 原虫血症 >50%, 阳性反应的荧光亮点明显减少。RC 组小鼠原虫血症 <25%, 即见到少量的阳性反应荧光亮点; 原虫血症升至 25%~50%, 可见弥漫性散在的中等强度、荧光亮点较大的阳性染色反应; 原虫血症 >50%, 以及感染小鼠康复、原虫血症消失时,脾组织可见较高密度强阳性染色反应 (图 2-6)。

透射电镜观察结果表明, N 组小鼠脾脏 DC 与淋巴细胞呈玫瑰花瓣状排列, 其突起与附近的大淋巴细胞相接触 (图 2-8) 或者与感染疟原虫的红细胞相接触 (图 2-9)。DC 外形不规则, 多突起, 核外形亦不规则, 常呈双叶型, 常染色质性 (染色质伸展), 少量异染色质沿核膜分布成一薄层, 胞质电子密度较高, 具有多个吞噬泡和线粒体, 高尔基复合体发达, 靠近突起根部或者位于核的周边 (图 2-8, 9)。RC 组小鼠脾脏内可见大量 DC, 周围还可见处于分化状态的淋巴细胞 (图 2-10), 细胞形态不规则, 核多呈圆形或卵圆形, 有切迹, 异染色质较多, 呈网状或块状, 分别在核内或核膜下。细胞质电子密度高、量少, 呈一窄带围绕核周。胞质内含发达的高尔基复合体, 而吞噬泡样结构、内质网和线粒体少见 (图 2-11)。



1~3: 病理组织切片(HE 染色), C: 脾内小动脉, R: 红髓, W: 白髓, E: 红细胞; 1: 健康小鼠对照组( $\times 200$ ), 2: N 组, a 示感染 N 株疟原虫的红细胞( $\times 400$ ), 3: RC 组, a 示感染 RC 株疟原虫的红细胞, 虫体死亡( $\times 400$ ); 4~6: 流式细胞仪检测图, 示 RC 株感染小鼠脾脏 B 细胞百分比增加, 4: 健康小鼠对照组, 5: N 组, 6: RC 组; 7~9: 透射电镜观察, 示 RC 组浆母细胞和其他发育期浆细胞增加( $\times 6.7K$ ), 7: 健康小鼠对照组, 8: N 组, a 示感染 N 株疟原虫的红细胞, 9: RC 组, a 示浆细胞, b 示感染 RC 株疟原虫的红细胞。  
1-3: Pathohistological slides, HE staining, C: spleen arteriole, R: red pulp, W: white pulp, E: erythrocytes. 1: Spleen of normal mouse ( $\times 200$ ), 2: Spleen of N strain-infected mouse, showing the infected erythrocytes( $\times 400$ ), 3: Spleen of RC strain-infected mouse, showing the infected erythrocytes( $\times 400$ ); 4-6: Flow cytometry examination, showing increased percentage of B-cells in spleen of RC strain-infected mouse. 4: Spleen of normal mouse, 5: Spleen of N strain-infected mouse, 6: Spleen of RC strain-infected mouse. 7-9: TEM observation, showing increased immature and mature plasma cells in spleen of RC strain-infected mouse( $\times 6.7K$ ), 7: Spleen of normal mouse, 8: Spleen of N strain-infected mouse, showing the infected erythrocytes, 9: Spleen of RC strain-infected mouse, a: plasma cells, b: infected erythrocytes.

图 1 感染疟原虫小鼠脾脏 B 细胞和浆细胞观察  
Fig.1 B-cells and plasma cells in the spleen of mouse infected with malaria parasites



1~3: 免疫组织化学染色, 示脾动脉周围淋巴鞘 T 细胞区的 CD11c 阳性 DC( $\times 400$ ); 1: 健康小鼠对照组, 2: N 组, 3: RC 组; 4~6: 免疫荧光染色, 示脾脏内 MHC II 阳性 DC ( $\times 400$ ), 4: 健康小鼠对照组, 5: N 组, 6: RC 组; 7~11: 透射电镜观察, 示脾脏 DC 超微结构 ( $\times 6.7K$ ), 7: 健康小鼠对照组, 8,9: N 组, 10, 11: RC 组。  
1-3: Immunohistochemical staining, showing the CD11c dendritic cells in periaarteriolar lymphoid sheath, T cell area of spleen( $\times 400$ ), 1: Spleen of normal mouse, 2: Spleen of N strain-infected mouse, 3: Spleen of RC strain-infected mouse; 4-6: Immunofluorescence staining, showing the MHC II positive cells ( $\times 400$ ), 4: Spleen of normal mouse, 5: Spleen of N strain-infected mouse, 6: Spleen of RC strain-infected mouse; 7-11: TEM observation, showing the ultrastructure of DC in spleen ( $\times 6.7K$ ), 7: Normal DC in spleen of normal mouse, 8, 9: DCs in spleen of N strain-infected mouse, 10, 11: DCs in spleen of RC strain-infected mouse.

图 2 感染疟原虫小鼠脾脏成熟的树突状细胞(DC)  
Fig.2 Mature dendritic cells(DCs) in the spleen of mouse infected with malaria parasites

## 讨 论

本研究结果表明, RC 株感染小鼠脾脏骨髓增生明显, CD45RB220 和 CD19 双阳性的 B 细胞在脾细胞中的百分比增加, 中淋巴细胞和小淋巴细胞数量增多, 骨髓内浆母细胞与成熟的浆细胞数量增多, 表明 RC 株感染小鼠脾脏 B 细胞处于活跃的免疫反应状态。严继舟等<sup>[11]</sup>发现在 N 株感染小鼠后第 7 天, 血液中开始检测到 IgG 抗体, 但滴度很低, 仅 1:16; 而 RC 株感染后恢复期小鼠血清中抗 RC 株疟原虫抗体的滴度可高达 1:4096。本研究结果为探讨 N 株和 RC 株感染小鼠抗体差异的原因提供了基础实验资料。

研究结果还显示, RC 组与 N 组小鼠脾脏 DC 变化明显不同。RC 组 DC 数量明显增多, 尤其在动脉周围淋巴鞘 T 细胞区, DC 表面 MHC II 类分子表达明显升高, 主要是成熟的 DC 增多, 表明 DC 对 B 细胞增生和活跃起着关键性作用。其过程可能是 DC 在外周摄取疟原虫抗原、成熟并迁移到脾脏, 激活 T 细胞, 尤其是在动脉周围淋巴鞘 T 细胞区, 将处理过的抗原物质递呈给 T、B 淋巴细胞, 刺激 B 细胞增生并转化为抗体生成细胞, 继而产生抗体, 并主要由这些抗体诱导 RC 株疟原虫的凋亡。而 N 株疟原虫产生的抗原物质则可能不足以诱导 DC 的成熟和迁移到淋巴器官, 不足以诱导机体产生明显的免疫反应, 以致 N 株疟原虫感染小鼠脾脏的浆母细胞和其他发育期浆细胞的数量明显低于 RC 株感染小鼠, 抗体的产生也明显低于 RC 株感染小鼠, 最后导致 N 组小鼠的死亡。所以 DC 能否被激活, 是 RC 组和 N 组小鼠产生不同的 B 细胞活化反应和这些病鼠不同转归的关键。

严继舟等<sup>[11]</sup>认为 RC 株和 N 株感染小鼠免疫力差别可能是 RC 株改变了它亲本 (N 株) 的保护抗原在寄生红细胞表面的表达和释放, 影响了不同抗原提呈细胞(APC)的识别和处理抗原。本文证明了主要的抗原提呈细胞, 即 DC 在 RC 株和 N 株感染中不同的反应。Urban 等<sup>[12]</sup>报道, 具有粘附功能的恶性疟原虫 (*P. falciparum*) 感染红细胞在体外粘附 DC 后, DC 的成熟受到抑制, 继而降低了激活 T 细胞的能力, 从而逃避宿主的抵抗力。然而, Perry 等<sup>[13]</sup>报道感染约氏疟原虫 (*P. yoelii* 17X) 小鼠的 DC 表达高水平的共刺激分子和 MHC II 分子, 并能激活 T 细胞产生 IL-2 和 T 细胞通过 IL-12 依赖性的机制产生的 IFN- $\gamma$  及 TNF- $\alpha$ , 这些结果表明 DC 参与机体抗疟原虫感染的免疫反应<sup>[12]</sup>。DC 的功能对感染疟原虫宿主的存活是必需的, 而且

DC 功能的激活与感染疟原虫的种类密切相关<sup>[10]</sup>。推测 N 株疟原虫和 RC 株疟原虫虫体分泌的抗原肽段与 DC 功能的激活有关。这些发现可能为疟疾疫苗的研究提供新的线索。

本研究结果表明, N 株和 RC 株疟原虫感染小鼠产生抗体变化的物质基础与脾脏 B 细胞处于活跃的免疫反应状态有关, 而此 B 细胞活化反应及疟疾病鼠不同转归的关键性原因为 DC 的激活状态。DC 参与了机体抗疟原虫感染的免疫反应。同时 DC 功能的激活与感染疟原虫的种类密切相关。这为进一步了解免疫与致病力之间的关系, 以及自然感染疟原虫具有不同的后果提供了参考资料, 也为探索和研制疟疾疫苗提供了新思路。

## 参 考 文 献

- [1] Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity[J]. Nature, 1998, 392: 245-252.
- [2] Grunig G, Banz A, de Waal Malefyt R. Molecular regulation of Th2 immunity by dendritic cells[J]. Pharmacol Ther, 2005, 106: 75-96.
- [3] Jelinek DF. Regulation of B lymphocyte differentiation [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2000, 84: 375-385.
- [4] Pinchuk LM, Klaus SJ, Magaletti DM, et al. Functional CD40 ligand expressed by human blood dendritic cells is up-regulated by CD40 ligation[J]. J Immunol, 1996, 157: 4363-4370.
- [5] Dubois B, Vanbervliet B, Fayette J, et al. Dendritic cells enhance growth and differentiation of CD40-activated B lymphocytes[J]. J Exp Med, 1997, 185: 941-951.
- [6] Seixas E, Cross C, Quin S, et al. Direct activation of dendritic cells by the malaria parasite, *Plasmodium chabaudi chabaudi*[J]. Eur J Immunol, 2001, 31: 2970-2978.
- [7] Bruna-Romero O, Rodriguez A. Dendritic cells can initiate protective immune responses against malaria [J]. Infect Immun, 2001, 69: 5173-5176.
- [8] Luyendyk J, Olivas OR, Ginger LA, et al. Antigen-presenting cell function during *Plasmodium yoelii* infection [J]. Infect Immun, 2002, 70: 2941-2949.
- [9] Leisewitz AL, Rockett KA, Gumedde B, et al. Response of the splenic dendritic cell population to malaria infection [J]. Infect Immun, 2004, 72: 4233-4239.
- [10] Wykes MN, Liu XQ, Beattie L, et al. *Plasmodium* strain determines dendritic cell function essential for survival from malaria [J]. PLoS Pathogen, 2007, 3: 904-912.
- [11] Yan JZ, Song GH, Gong ZJ, et al. Immunological difference between chloroquine-resistant(RC) or chloroquine-sensitive(N) strains of *Plasmodium berghei* infection [J]. Academ J Second Milit Med Univ, 1999, 20: 154-157. (in Chinese)  
(严继舟, 宋关鸿, 龚志锦, 等. 伯氏疟原虫氯喹敏感株和抗性株感染的免疫差异[J]. 第二军医大学学报, 1999, 20: 154-157.)
- [12] Urban BC, Ferguson DJP, Pain A, et al. *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes modulate the maturation of dendritic cells[J]. Nature, 1999, 400: 73-76.
- [13] Perry JA, Rush, A, Wilson, RJ, et al. Dendritic cells from malaria-infected mice are fully functional APC[J]. J Immunol, 2004, 172: 475-482.

(收稿日期: 2007-11-06 编辑: 富秀兰)