

• 综述 •

文章编号: 1000-7423(2000)-06-0359-04

CD4⁺ T 细胞在疟原虫红内期感染中的免疫调节

(四川省寄生虫病防治研究所, 成都 610041)

肖宁 综述 杨文 审校

中图分类号: R531.3

文献标识码: A

机体抵御外来病原体感染及维持机体正常的生理机能, 依赖于细胞免疫和体液免疫两大免疫系统的相互协同。与抗体介导的免疫反应的研究相比, 细胞介导的免疫应答仍有许多尚未阐明的问题。近年来, 大量的工作集中于 CD4⁺ T 细胞及其分泌的细胞因子在疟疾感染免疫应答中作用的研究, 其研究的进展将有助于高效的保护性疟疾疫苗的研制与开发。

1 CD4⁺ T 细胞激活途径

T 细胞根据其表面分化群 (cluster of differentiation, CD) 抗原受体分子的不同而分为若干亚群。目前已知与疟原虫红内期感染的免疫调节密切相关的是 CD4⁺ T 细胞^[1]。疟原虫红内期是免疫原性和免疫反应性均十分复杂的阶段, 因此 CD4⁺ T 细胞的作用也是研究的热点。

辅助性 T 细胞 (helper T lymphocyte, Th) 属于 CD4⁺ T 细胞。根据其分泌细胞因子 (cytokine) 种类的不同, 可分为 Th1 和 Th2 两个亚型, 参与调节机体的免疫反应。一般来说, 不同的抗原物质只激活一种 CD4⁺ T 细胞亚型为主的免疫反应。病毒、细菌、真菌和原虫主要激活 Th1 型细胞; 而普通致敏原和寄生蠕虫则诱导 Th2 型细胞为主的免疫反应^[2]。

侵入血液循环的红内期疟原虫, 其抗原成分或裂殖子通过直接接触激活单核吞噬系统 (MPS) 细胞, 使静止态 MPS 细胞转变为应答性细胞, 并在 IFN- γ 等刺激因子启动下转变为致敏的吞噬细胞。MPS 细胞是最重要的一类抗原呈递细胞 (APC), 通过吞噬处理抗原性异物, 将抗原降解为免疫原性多肽, 然后与细胞表面的主要组织相容性复合体 II (MHC-II) 抗原分子结合形成稳定的复合物。由于 MPS 细胞与 CD4⁺ T 细胞间相互作用和传递激活信号呈 MHC 限制性及抗原特异性, 故 MHC-肽复合物能特异性激活 CD4⁺ T 细胞^[3,4]。

2 CD4⁺ T 细胞在疟疾免疫中的调节作用

机体抵御疟原虫感染是一个比较复杂的免疫反应过程。在感染过程中, Th 细胞的两个亚型, Th1 和 Th2, 均通过激活, 分化和增殖, 分泌相应的细胞因子参与免疫调节; 同时, Th1 和 Th2 细胞之间借助各

自分泌细胞因子的质量来调节和维持两型细胞间的动态平衡关系。在调节两亚型之间的平衡过程中, Th1 型细胞分泌的 IFN- γ 可有效抑制 Th2 型细胞的活性, 影响 IL-4 和 IL-10 等细胞因子的分泌; 而 Th2 型细胞分泌的 IL-10 能有效地抑制 Th1 型细胞的反应, 尤其是降低 IFN- γ 的水平。IFN- γ 与 IL-10 之间的相互抑制作用不仅对 T 细胞的分化, 增殖和细胞因子的生成具有调节作用, 而且影响到巨噬细胞的活性^[1]。在疟原虫感染诱发的机体免疫反应中, Th1 和 Th2 型细胞之间的协调与平衡关系对保护性免疫反应的形成至关重要。任何一型细胞异常增殖, 分泌过量的细胞因子, 均会干扰和抑制另一型细胞功能的正常发挥。反之, 任何一型细胞反应失调, 也会导致另一型细胞反应失控, 出现严重的免疫病理状态^[1]。

CD4⁺ T 细胞亚型之间这种相互协同与制约的关系在疟原虫红内期感染阶段的免疫调控过程中表现十分突出。Stevenson 等^[5]利用夏氏疟原虫 (*Plasmodium chabaudi* AS) 感染 C57BL/6 小鼠模型进行研究时发现, 在原虫感染的急性期 (一般经腹腔感染小鼠后 1 wk 左右), 首先出现 Th1 型为主的细胞免疫反应。此期的抗感染免疫并不依赖抗体的参与。Th1 型细胞被激活后, 分化、增殖并分泌相应的细胞因子, 其中 IFN- γ 的作用尤为重要。IFN- γ 能诱导激活和增强巨噬细胞的吞噬活性。活化的巨噬细胞通过释放细胞因子 TNF, 以及经细胞呼吸爆发, 产生活性氧自由基和一氧化氮 (NO) 等途径杀伤疟原虫^[1]。其结果抑制了高原虫血症和严重贫血等危象的出现, 缓解了急性期的临床症状, 使感染转为亚急性或慢性状态。随之, Th2 型细胞被激活, 而 Th1 型细胞活性及其细胞因子水平下降。激活后的 Th2 型细胞迅速分化、增殖并分泌其细胞因子来调节和促进 B 细胞转化为能合成抗体的浆细胞。最终经抗体介导的免疫反应途径, 彻底清除红细胞内寄生的疟原虫, 形成了一套有效的保护性免疫应答程序^[1,5]。可是, Stevenson 等^[5]用同一夏氏疟原虫株感染 A/J 小鼠却出现了迥然不同的免疫反应过程和感染结果。在疟原虫感染的整个过程中, 并未出现 Th1 与 Th2 型细胞依次参与免疫调节的现象, 而是两型细胞在感染的急性期同时被激活。由于 Th2 型

细胞提前活化,引起免疫程序的紊乱,最终小鼠死于疟原虫感染。导致死亡的原因有两种可能性,一种是由于Th2型细胞过早地激活并分泌大量的细胞因子,特别是IL-10能抑制Th1型细胞的正常活性,致使IFN- γ 分泌量低于正常水平,不能有效地激活巨噬细胞。因而出现极高的原虫血症和重度贫血而死亡^[6]。另一种可能是由于Th2型细胞的异常激活,触发了速发型超敏反应的病理过程,导致或加快了小鼠的死亡进程^[7]。而Perlmann等^[8]在用文氏疟原虫(*Plasmodium vinckei*)感染BALB/c小鼠的观察中,发现了另一种CD4⁺T细胞亚型反应异常的现象。疟原虫感染的全过程都是以Th1型细胞为主的免疫应答,而Th2型几乎没有参与免疫反应,最终小鼠死于重症感染。分析其死亡原因,可能是由于感染后期,Th2型细胞未被激活,不能分泌细胞因子参与免疫调节,致使Th1型细胞反应失调,产生过量的IFN- γ 和TNF。过量的IFN- γ 又能诱导巨噬细胞产生大量TNF。由于TNF的大量释放,造成严重的机体损害。TNF是一类能直接造成肿瘤细胞死亡的细胞因子。根据其来源和结构分为两种,即TNF- α 和TNF- β 。前者由致敏或活化的MPS细胞产生,后者由活化的T细胞产生,又名淋巴毒素(lymphotoxin, LT)^[9]。TNF具有多种生物学活性,在疟原虫感染中是一重要的免疫调节因子。许多实验研究已证明,适量的TNF对疟原虫有一定的杀伤作用。但是TNF并非是直接杀伤疟原虫的终末效应分子。目前认为,TNF的免疫保护机制有:①TNF通过增强巨噬细胞或中性粒细胞表面的Fc受体和C_{3b}i受体的表达,从而加强了抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用;②TNF通过激发巨噬细胞呼吸爆发,产生活性氧自由基,然后,活性氧经脂过氧化物反应杀伤疟原虫;③TNF通过促进巨噬细胞释放NO,从而抑制疟原虫线粒体的功能,降低其活动所需能量的产生,导致原虫发育及代谢障碍而死亡^[9,10]。但是,TNF在疟疾感染中的作用具有双重性。一旦TNF水平异常升高,则会引起机体发生免疫病理变化,引起骨髓内红细胞生成障碍,吞噬红细胞活动增强及其它病变,表现为低血糖,肝脏损害,贫血,肺炎和中枢神经系统症状,极易导致宿主死亡^[9]。临床研究也证实,TNF与脑型疟疾的发生密切相关^[9,11]。目前普遍认为其发病机制是,TNF一方面刺激血管内皮细胞分泌凝血酶敏感蛋白(thrombospondin, TSP),促进感染恶性疟原虫带有瘤状突起的红细胞对脑毛细血管内皮的粘附。另一方面,由疟原虫刺激而过度产生的TNF可诱导NO产生明显增加,从而引起神经元突触后NO合成降低,影响中枢神经系统的功能^[9]。

Shear等^[12]也曾利用约氏疟原虫(*Plasmodium yoelii* 17X)PyNL株(非致死型)和PyL株(致死

型)分别感染BALB/c ByJ, SW和CBA/J小鼠进行试验观察。结果发现,感染PyNL株的小鼠在急性期均出现IFN- γ 的明显升高;而感染PyL株的小鼠在急性期IFN- γ 一直处于很低的水平。在疟原虫感染早期,通过注射IFN- γ 可以保护感染PyL株的小鼠避免或者明显延缓死亡。但是,注射IFN- γ 对感染PyNL株小鼠的病程并没有什么积极的影响。由此可见,在疟原虫红内期感染的急性期,IFN- γ 对于调节宿主的抗感染免疫是十分重要的。

以上实验研究的结果显示,尽管不同的动物模型因感染的疟原虫种类,宿主的遗传特征和宿主的免疫状态不同,出现了多种免疫反应现象和不同的感染结果。但是,它们均有一个显著的特点,即感染早期阶段Th1型细胞被激活而介导的细胞免疫反应和感染后期由Th2型细胞调节的,抗体依赖性的免疫反应。只有这样才能维持Th1/Th2之间的平衡关系,保证免疫系统间的协调一致,使机体能够形成有效的保护性免疫反应,不仅能控制急性期危象,而且能最终彻底清除红细胞内寄生的原虫。否则,一旦CD4⁺T细胞亚型的激活与分化出现紊乱,将干扰正常的免疫应答程序,其结果均是致命的^[1,8]。

3 CD4⁺T细胞亚型分化的激活机制

是什么因素在感染的不同阶段激活CD4⁺T细胞向不同的亚型分化和增殖,并适时地调控两亚型主导地位角色的转换,至今仍不清楚。根据疟原虫感染所诱导的免疫应答途径以及一些研究结果提出,CD4⁺T细胞亚型的激活与分化,以及感染后期Th1/Th2极性的转化,可能与原虫抗原的主要结构,进入途径,表达方式,以及宿主细胞对其识别、处理,和递呈抗原的方式,宿主的遗传特征等有关^[2]。最近,一些学者根据动物实验研究提出,NO和B细胞不但在疟原虫感染的早期与后期分别发挥重要的杀伤和清除原虫的作用;而且在调控Th1/Th2的转化过程中也发挥着关键的作用。NO能够调节Th1型细胞的激活程度,抑制其分泌IL-2和IFN- γ ,从而可能起到关闭Th1型细胞反应的作用^[1,13]。同样,如果机体缺乏B细胞,也不能出现Th1/Th2的转化^[1,14,15]。目前认为,T细胞的活化和发挥免疫调节作用至少需要两个信号传递途径。除CD4⁺T细胞抗原识别受体(TCR $\alpha\beta$)与APC上的肽-MHC I分子的复合物结合后,通过CD3复合分子传递第一信号外,B7/CD28(B7和CD28分别是B细胞和CD4⁺T细胞表面的分子)协同刺激信号(costimulatory signal)途径对CD4⁺T细胞的分化也起着重要作用^[3,16]。B7家族中的两个分子,CD80和CD86,与T细胞表面CD28的亲合力不同,在免疫反应启动初期出现在APC上的时间也不同。CD86首先出现,但与CD28的亲合力较CD80低。一旦T细胞被激活,

其表面的细胞毒 T 细胞相关抗原4 (CTLA-4) 分子又可作为 CD86和 CD80的第二受体, 且比 CD28的亲合力更高。研究发现, CD86和 CD80与 CTLA-4的相互作用能降低 T 细胞的免疫反应性。如果在 T 细胞反应初期阻断 CD86, 将有利于 Th1型细胞的激活和分化, 即 CD86的表达有利于 Th2型的活化^[17]。Taylor-Robinson 等^[16]在 *P. chabaudi* AS 株感染 NIH 小鼠中首次发现, 阻断 B7/CD28协同刺激信号传递能改变 Th1/Th2型细胞的分化。试验结果显示, 采用抗 CD86单克隆抗体持续封闭 CD86的表达将导致 Th1明显活化, 有效地控制早期的急性感染危象, 增加 IFN- γ 的分泌, 减少 IL-4及抗疟原虫特异性 IgG₁抗体的产生。但是, 在感染后期, 因 Th2活化受阻而不能彻底清除血中的原虫。研究还发现, CD86/CD28的相互作用有利于 IL-4的合成与分泌。鉴于 IFN- γ 和 IL-4对于抗疟疾感染具有重要的免疫调节作用, 因此推断, CD86/CD28协同刺激信号传递途径对激活 Th2细胞十分关键。已知, 活化的 B 细胞通过其表面 Ig 受体 (BCR) 能在抗原浓度很低的条件下, 高效、特异地捕获抗原。因此, 在感染后期, B 细胞作为主要的 APC 传递激活信号, 或者直接诱导前辅助性 T 细胞 (Th0) 分化为 Th2; 或者通过刺激 Th2型细胞产生 IL-10而间接促进 Th2的增殖^[11,13]。此外, 研究也发现, 在抗原持续存在的情况下, 其它的协同刺激信号传递途径同样有助于 CD4⁺ T 细胞的分化。这些分子包括 CD40, CD70, 细胞粘附分子 I, 热稳定抗原等^[16]。

抗原量同样可能影响 CD4⁺ T 细胞亚型的激活状态及免疫效能。在抗性品系鼠, 增加感染剂量可以激活 Th1, 使 IFN- γ 水平升高; 而 Th2细胞及细胞因子的活性则受到抑制。相反, 在敏感品系鼠, 增加疟原虫感染量则有利于 Th2活化和 IL-4水平升高^[18]。Bayoumi^[19]对遗传性红细胞异常患者感染疟疾与一般的疟疾感染者进行了 T 细胞分化差异的对比观察, 结果, 早期阶段的低剂量原虫抗原比成熟裂殖体释放的抗原更能有效地诱导 CD4⁺ T 细胞亚型的分化, 能增强机体对感染的防御能力以及降低对致死型原虫株的敏感性。

总之, CD4⁺ T 细胞的激活, 分化和 Th1/Th2极性转化可能是多种因素共同作用的结果, 仍有许多问题有待于进一步探讨。Fell 等^[20]对疟原虫感染急性期的 Th1/Th2作用模式提出了质疑。认为采用 Th0/Th2 (即 innate-Th2) 效应模式更能对一些免疫现象作出合理的解释。无论是 Th1/Th2, 还是 Th0/Th2模式, 其共同点是都认为, 在感染后期, Th2型细胞被激活并参与调节抗体的合成。依赖抗体的中和作用, 调理作用, 补体介导的细胞溶解作用和 ADCC, 是清除红内期原虫的主要免疫机制。而不同之处在于, 前者强调了 Th1细胞及其细胞因子在急

性期调节机体免疫功能的重要作用; 后者则突出了巨噬细胞吞噬活性以及脾脏滤筛作用等非特异性免疫机制在控制急性期危象中的重要性。比较两种作用模式可以发现, 在感染早期 Th1/Th2模式中, Th1细胞调节的杀伤疟原虫机制其本质上仍然是非特异性免疫起主要作用。Th1细胞及其细胞因子仅仅发挥调节作用, 以利于非特异性杀伤效应达到最优化状态。故而可以认为, Th1/Th2与 Th0/Th2模式并无本质上的区别。

4 IgE 与 IL-4的关系及其在疟疾免疫中的作用

在研究 CD4⁺ T 细胞参与机体免疫调节机制时, 一项重要的发现是, Th2型细胞分泌的 IL-4与 IgE 抗体之间存在着联系, 以及 IgE 在抗感染免疫中的保护性作用。IgE 在变态/超敏反应性疾病中所发挥的重要作用已经阐明。IgE 在疟疾感染过程中参与机体的病理反应过程, 尤其是在脑型疟疾发生机制中的作用已作了大量研究^[21]。但是, 在不同种类和不同程度的疟原虫感染中均能发现, 受感染机体的 IgE 水平明显高于正常对照。那么在疟疾感染中, IgE 是否具有保护性作用也成为免疫学研究的焦点之一。在进行蠕虫感染的调查中曾发现, 感染者不但在外周血液循环中嗜酸性粒细胞增高, 而且血清中亦含有高水平的 IgE。以后在动物模型研究中观察到, 蠕虫感染能诱导机体产生 Th2型细胞激活为主的免疫反应, 出现高水平的 IgE, 并且能抵御蠕虫的再感染^[22]。Desowitz^[23]在疟疾流行区进行调查的结果显示, 33%的成人有针对疟原虫的特异性 IgE 抗体, 而且这些人中几乎一半的人缺乏 IgG。据此推测, IgE 在疟疾感染中具有保护机体的作用。随后, 一些研究者利用蠕虫感染能诱导宿主产生高水平 IgE 的特征, 试图观察非特异性 IgE 抗体是否对抵御疟原虫攻击感染有影响。大量的研究表明, IgE 在保护宿主防御疟原虫感染和降低感染的危害程度方面有积极的作用^[24]。进一步的研究揭示, 无论是在疟原虫或是在蠕虫感染状态下, B 细胞产生 IgE 抗体的量与 Th2细胞分泌的 IL-4水平呈显著的正相关^[25,26]。体外实验中, 加入抗 IL-4抗体或加入大量 IFN- γ 等均可以显著降低 IgE 的水平。IL-4刺激 IgE 合成的机制是, IL-4能刺激表面具有 μ 链与 δ 链的 B 细胞表达 IgE 受体 (Fc ϵ R II), 促使 B 细胞由合成 IgM/IgG 转变成大量产生和分泌 IgE 抗体^[22,26]。但是, 在体内实验中, 这种相关性并不十分明显。Weid 等^[27]在研究 IL-4基因敲除鼠 (IL-4 gene knockout mouse) 感染模型时发现, 在缺乏 IL-4的情况下, IgE 的产生并未完全被阻断, 只是 IgE 水平升高的时间延迟, 致使血液循环中 IgE 的浓度降低, 但不足以影响该种小鼠清除体内疟原虫的能力。所以, 尽管 IL-4对 IgE 的合成与分泌是一个非常关键的

因素,但是对于具有极强代偿调节能力且十分复杂的生物体而言,IL-4在诱导IgE合成和清除疟原虫过程中的作用并非唯一的和必需的。对变态反应性疾病患者的研究也表明,IgE的产生并不完全依赖于IL-4^[28]。目前认为,IL-4促使IgE合成的功能可以被一个结构相似的细胞因子IL-13所替代^[27]。

5 结语

多年来,疟疾疫苗的研究一直是个热点。研究方向也主要集中在能引起机体严重损害和出现临床症状的红内期疫苗的研究。但是,由于相关的免疫学基础研究,机体对感染产生免疫的激活机制以及免疫调节作用等仍不十分清楚,致使疟疾疫苗的研究进展比预想的要滞后。由于疟原虫不同种株和不同发育时期,其抗原成分复杂且存在差异,所以即使在动物试验中非常有效的候选疫苗,当应用到现场试验时,常因地域、人群、虫株等不同,效果差异很大,保护率较低。迄今为止的研究提示,T细胞是调节疟原虫感染免疫的关键效应细胞。尤其在红内期,CD4⁺T细胞的激活、分化、增殖、Th1/Th2极性转化及其分泌的细胞因子的调节作用似乎决定着机体免疫是否具有保护性。CD4⁺T细胞的免疫调节作用也并不是孤立的,而是通过控制其细胞因子的分泌量,与其它免疫细胞以及神经内分泌系统间相互调节,组成了一个复杂的细胞因子网络来发挥机体的生物学效应和免疫功能。正是由于这种网络的存在,以及细胞因子功能的多样性、多向性和重复性,确保了即使某种细胞因子的缺乏,也不会对机体产生重要影响。另一方面,CD4⁺T细胞及其细胞因子又具有双重性效应,在某些情况下也可导致和促进病理性改变和损害,引起免疫抑制^[3]。因此,如何有效激活CD4⁺T细胞的免疫调节功能,同时又避免诱发病理状态的出现,将是今后急待研究与解决的重要课题。

参 考 文 献

[1] Taylor-Robinson AW. Immunoregulation of malaria infection; balancing the vices and virtues. *Int J Parasitol*, 1998, 28: 135~148.

[2] Maria Y, William AP, Arnaud B, et al. Differential antibody isotype reactivity to specific antigens in human lymphatic filariasis; gp15/400 preferentially induces immunoglobulin E(IgE), IgG₄, and IgG₂. *Infect Immun*, 1995, 63: 3772~3779.

[3] 龙振洲主编. 医学免疫学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 40~137.

[4] Riley EM, 舒衡平. 与MHC相关和无关基因在人体对疟原虫抗原免疫反应中的作用. *国外医学寄生虫病分册*, 1997, 24: 105~109.

[5] Stevenson MM, Tam MF. Differential induction of helper T cell subsets during blood-stage *Plasmodium chabaudi* AS infection in resistant and susceptible mice. *Clin Exp Immunol*, 1993, 92: 77~83.

[6] 叶建平, 程道新. 疟疾免疫抑制中T细胞的作用. *中国寄生虫病防治杂志*, 1990, 3: 120~122.

[7] Kobayashi F, Morii T, Matsui T, et al. Production of interleukin 10 during malaria caused by lethal and nonlethal variants of *Plasmodium yoelii yoelii*. *Parasitol Res*, 1996, 82: 385~391.

[8] Perlmann H, Kumar S, Vinetz JM, et al. Cellular mechanisms in the immune response to malaria in *Plasmodium vinckei*-infected mice. *Infect Immun*, 1995, 63: 3987~3993.

[9] 张海燕, 李慧珠. TNF在疟疾感染中的免疫保护及免疫病理机制. *国外医学寄生虫病分册*, 1994, 21: 4~7.

[10] 牛宇欣, 李慧珠, 张海燕, 等. IFN-γ激活巨噬细胞产生一氧化氮杀伤疟原虫的作用. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 1997, 15: 335~339.

[11] Kossodo SD, Grau G. Profiles of cytokine production in relation with susceptibility to cerebral malaria. *J Immunol*, 1993, 151: 4811~4820.

[12] Shear HL, Srinivasan R, Nolan T, et al. Role of IFN-γ in lethal and nonlethal malaria in susceptible and resistant murine hosts. *J Immunol*, 1989, 143: 2038~2044.

[13] Taylor-Robinson AW. Regulation of immunity to malaria; valuable lessons learned from murine models. *Parasitol Today*, 1995, 11: 334~342.

[14] Taylor-Robinson AW, Phillips RS. B cells are required for the switch from Th1- to Th2-regulated immune responses to *Plasmodium chabaudi chabaudi* infection. *Infect Immun*, 1994, 62: 2490~2498.

[15] Von der Weid T, Honarvar N, Langhorne J. Genetargeted mice lacking B cells are unable to eliminate a blood stage malaria infection. *J Immunol*, 1996, 156: 2510~2516.

[16] Taylor-Robinson AW, Smith EC. Modulation of experimental blood stage malaria through blockade of the B7/CD28 T cell costimulatory pathway. *Immunol*, 1993, 96: 498~504.

[17] Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in CTLA-4. *Science*, 1995, 270: 985~988.

[18] Taylor-Robinson AW, Phillips RS. Infective dose modulates the balance between Th1- and Th2-regulated immune responses during blood-stage malaria infection. *Scand J Immunol*, 1998, 48: 527~534.

[19] Bayoumi RA. Does the mechanism of protection from falciparum malaria by red cell genetic disorders involve a switch to a balanced Th1/Th2 cytokine production model? *Med Hypotheses*, 1997, 48: 11~17.

[20] Fell AH, Smith NC. Immunity to asexual blood stages of *Plasmodium*: Is resistance to acute malaria adaptive or innate? *Parasitol Today*, 1998, 14: 364~369.

[21] Perlmann P, Perlmann H, Flyg BW, et al. Immunoglobulin E, a pathogenic factor in *Plasmodium falciparum* malaria. *Infect Immun*, 1997, 65: 116~121.

[22] 陈锡麒, 张兆松. 蠕虫感染IgE的产生机制与其抗感染作用的研究进展. *国外医学寄生虫病分册*, 1995, 22: 100~103.

[23] Desowitz RS. *Plasmodium*-specific immunoglobulin E in sera from an area of holoendemic malaria. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 1989, 83: 478~479.

[24] Bancroft AJ, Grecnis RK, Else KJ, et al. Cytokine production in BALB/c mice immunized with radiation attenuated third stage larvae of the filarial nematode, *Brugia pahangi*. *J Immunol*, 1993, 150: 1395~1402.

[25] Elghazali G, Perlmann H, Rutta ASM, et al. Elevated plasma levels of IgE in *Plasmodium falciparum*-primed individuals reflect an increased ratio of IL-4 to interferon-gamma (IFN-γ)-producing cells. *Clin Exp Immunol*, 1997, 109: 84~89.

[26] Prete GD, Maggi E, Parronchi P, et al. IL-4 is an essential factor for the IgE synthesis induced *in vitro* by human T cell clones and their supernatants. *J Immunol*, 1988, 140: 4193~4198.

[27] Weid TVD. The immune response to *Plasmodium chabaudi* malaria in interleukin-4-deficient mice. *Eur J Immunol*, 1994, 24: 2285~2293.

[28] Van der Pouw Kraan CTM, Aalberse RC, Aarden LA. IgE production in atopic patients is not related to IL-4 production. *Clin Exp Immunol*, 1994, 97: 254~259.

收稿日期: 2000-03-22
(编辑: 庄兆农)