

何 琪, 孙晨晨, 侯曼曼, 等. 禽致病性大肠杆菌 *hcp2a* 基因对雏鸡脾脏细胞因子-细胞因子受体相互作用通路的影响[ J ]. 江苏农业学报, 2022, 38( 1 ): 151-156.

doi: 10.3969/j.issn.1000-4440.2022.01.018

## 禽致病性大肠杆菌 *hcp2a* 基因对雏鸡脾脏细胞因子-细胞因子受体相互作用通路的影响

何 琪, 孙晨晨, 侯曼曼, 肖福泉, 龚柳菲, 黄 燕, 段少仪, 祁克宗, 宋祥军  
(安徽农业大学动物科技学院, 兽医病理生物学与疫病防控安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230036)

**摘要:** 探究禽致病性大肠杆菌( APEC) *hcp2a* 基因缺失对雏鸡脾脏转录组的影响, 为深入研究禽致病性大肠杆菌的致病机理奠定理论基础。将 7 日龄雏鸡随机分成 2 组, 用 APEC 野生株( AE17) 及其 *hcp2a* 基因缺失株( AE17  $\Delta$  *hcp2a*) 分别感染雏鸡, 采集脾脏组织制作苏木精-伊红( HE) 染色切片, 通过转录组学测序筛选 *hcp2a* 基因缺失株感染后的差异表达基因, 利用实时荧光定量 PCR 方法对测序结果进行验证, 对差异表达基因进行 GO、KEGG 分析。AE17 和 AE17  $\Delta$  *hcp2a* 均能引起雏鸡脾脏的病理变化, 转录组学测序结果发现, AE17  $\Delta$  *hcp2a* 感染雏鸡脾脏中筛选到 512 个差异表达基因, 其中 221 个基因上调表达, 291 个基因下调表达。选择部分差异表达基因进行实时荧光定量 PCR 验证, 差异表达基因 mRNA 转录水平的变化趋势与测序结果一致。GO 分析结果表明, 差异表达基因富集在生物膜、生物膜的组成成分、氧化还原过程、免疫反应、水解酶活性等条目。KEGG 分析结果表明, 差异表达基因富集在细胞因子-细胞因子受体相互作用通路、细胞粘附分子( CAMs) 通路等。禽致病性大肠杆菌 *hcp2a* 基因缺失后感染雏鸡, 会影响其脾脏 mRNA 表达谱, 差异表达基因主要富集在细胞因子-细胞因子受体相互作用通路等。

**关键词:** 禽致病性大肠杆菌; *hcp2a* 基因; 脾脏; 雏鸡; 细胞因子-细胞因子受体相互作用通路

**中图分类号:** S831 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-4440( 2022) 01-0151-06

## Effects of avian pathogenic *Escherichia coli* ( APEC ) *hcp2a* gene on the cytokine-cytokine receptor interaction pathway in chick spleen

HE Qi, SUN Chen-chen, HOU Man-man, XIAO Fu-quan, GONG Liu-fei, HUANG Yan, DUAN Shao-yi, QI Ke-zong, SONG Xiang-jun

( College of Animal Science and Technoogy, Anhui Key Laboratory of Veterinary Pathobiology and Disease Control, Anhui Agricultural University, Hefei 230036, China )

**Abstract:** In order to explore the role of *hcp2a* gene in the process of avian pathogenic *Escherichia coli* ( APEC ) infection, the spleen transcriptome of chicken infected with *hcp2a*-deleted APEC was analyzed. Seven-day-old chickens were divided into two groups randomly, which were infected with APEC wild strain ( AE17 ) and *hcp2a*-deleted strain ( AE17  $\Delta$  *hcp2a* ) by intramuscular injection. Then infected spleen tissues were collected for hematoxylin-eosin ( HE ) sections. Differentially expressed genes infected by AE17  $\Delta$  *hcp2a* were screened by transcriptome sequencing. The sequencing results were

verified by real-time fluorescent quantitative PCR, and the differentially expressed genes were analyzed by Gene Ontology ( GO ) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes ( KEGG ). Splenic lesions caused by AE17 and the AE17  $\Delta$  *hcp2a* were observed. The results of transcriptome sequencing indicated that 512 differentially expressed genes were screened from the spleens of chicks infected with

收稿日期: 2021-05-30

基金项目: 2020 年省级大学生创新创业计划项目( S202010364022 );

安徽省重点研究与开发计划项目( 202104f06020010 ); 国

家青年科学基金项目( 31802161 )

作者简介: 何 琪( 2000- ), 女, 安徽宣城人, 本科, 主要从事禽致病性大肠杆菌病的研究。( E-mail ) 1534558542@qq.com

通讯作者: 宋祥军, ( E-mail ) sxj@ahau.edu.cn

AE17 $\Delta$ hcp2a, and 221 genes were up-regulated and 291 genes were down-regulated. Some differentially expressed genes were selected for real-time fluorescent quantitative PCR verification, and the variation trend was consistent with the sequencing results. The results of GO analysis showed that the differentially expressed genes were enriched in biofilm and membrane components, oxidation-reduction process, immune response and hydrolase activity. The results of KEGG analysis indicated that the differentially expressed genes were enriched in the cytokine-cytokine receptor interaction pathway and cell adhesion molecules (CAMs) pathway. The mRNA expression profile in spleen of chicken infected with AE17 $\Delta$ hcp2a is affected, and the differentially expressed genes are mainly enriched in the cytokine-cytokine receptor interaction pathway.

**Key words:** avian pathogenic *Escherichia coli*; hcp2a gene; spleen; chick; cytokine-cytokine receptor interaction pathway

VI 型分泌系统 (T6SS) 是一种存在于革兰氏阴性菌中的新型蛋白质分泌系统,在细菌侵入宿主感染机体的过程中发挥重要作用,其整体结构是由 13 种核心结构蛋白质 (TssA-M)<sup>[1]</sup> 组成的收缩装置,由跨膜复合体、底板复合体、尾刺 3 部分构成,这种结构促使其通过类似于注射器的方式首先穿过宿主细胞的细胞膜,然后将分泌的效应因子注入宿主细胞内<sup>[2-4]</sup>。溶血素共调节蛋白 (Hcp) 是 T6SS 核心组分之一,以六聚体的形式形成尾刺内管,是重要的通道蛋白<sup>[3]</sup>,可以作为结构蛋白将效应因子注入靶细胞,也可以作为效应蛋白在禽致病性大肠杆菌 (APEC) 的致病过程中发挥作用<sup>[5-6]</sup>。

禽致病性大肠杆菌是一种禽肠道外致病性大肠杆菌,是革兰氏阴性菌,通过先感染呼吸道再侵入其他组织和器官的方式感染禽类,临床上还会出现败血症、心包炎和输卵管炎等反应<sup>[7-9]</sup>。禽类没有发育良好的淋巴管和淋巴结,并且胸腺在禽类成熟后会逐渐退化失去免疫作用,所以脾脏是家禽最重要的外周免疫器官<sup>[10]</sup>。脾脏能在识别病原体后立即诱导免疫反应,脾脏的淋巴细胞排列紧密,还存在较多的巨噬细胞,淋巴细胞和巨噬细胞可以清除血液中的异物、抗原、病菌以及衰老损伤的细胞<sup>[11]</sup>。

T6SS 效应蛋白 Hcp2a 在 APEC 感染雏鸡脾脏过程中具体发挥的作用尚不清楚,本研究拟利用禽致病性大肠杆菌 hcp2a 基因缺失株感染雏鸡,观察其脾脏病变,筛选脾脏中差异表达的 mRNA,确定感染雏鸡脾脏在转录水平的变化,以期后续禽致病性大肠杆菌致病过程的研究奠定基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 试验材料

试验菌株包括禽致病性大肠杆菌野生株 (AE17) 及其 hcp2a 基因缺失株 (AE17 $\Delta$ hcp2a), 均

由本实验室保存。1 日龄罗曼雏鸡购自安徽省安禽禽业有限公司。

### 1.2 感染雏鸡

AE17 和 AE17 $\Delta$ hcp2a 均在 37 °C 下过夜培养,次日按 1 : 100 的比例转接,37 °C 振荡培养至 OD<sub>600</sub> = 1.0, 采用无菌磷酸盐缓冲盐溶液 (PBS) 洗涤 3 遍后调整菌落含量为 1×10<sup>6</sup> CFU/ml。让购入的 1 日龄雏鸡自由饮水和采食 (饲料中不添加抗生素), 饲养至 7 日龄后选择精神状况良好的雏鸡随机分为 2 组, 每组 8 只, 其中 1 组雏鸡通过大腿肌肉注射 1 ml 处理好的菌液。

### 1.3 病理组织切片

将采集的脾脏组织置于体积分数为 4% 的多聚甲醛溶液中固定, 然后取出冲洗, 采用不同体积浓度乙醇脱水, 脱水后经二甲苯透明后浸蜡, 再将其包埋于石蜡中, 待凝固后依次进行切片、贴片和烤片, 完成后经苏木精-伊红 (HE) 染色、脱水、透明和封片, 得到感染禽致病性大肠杆菌的雏鸡脾脏组织 HE 切片。

### 1.4 转录组学测序

1.4.1 组织样品准备和比对 取感染 AE17 及 AE17 $\Delta$ hcp2a 的雏鸡脾脏, 置于液氮中速冻, 然后于 -80 °C 下保存, 样品寄送杭州联川生物技术股份有限公司, 采用 Illumina HiSeq 4000 [因美纳 (中国) 科学器材有限公司产品] 进行转录组测序。测序产生的原始数据利用 Cutadapt 软件过滤掉带接头 (Adapter)、低质量和含无法确定信息的碱基, 对有效测序量、Q20 值 (质量大于 20 的碱基占总被测碱基的比值)、Q30 值 (质量大于 30 的碱基占总被测碱基的比值)、G+C 含量 [基因中鸟嘌呤 (G) 和胞嘧啶 (C) 的总量在双股 DNA 4 种碱基中的占比] 进行综合测评, 得到有效数据, 与参考基因进行对比。

1.4.2 差异表达基因的筛选 利用 EdgeR 软件分析雏鸡脾脏转录组学的测序结果, 在获得高通量转

录组数据后,以  $P \leq 0.05$  且  $|\log_2 \text{Fold\_Change}| \geq 1$  为条件,筛选出差表达基因。

**1.4.3 实时荧光定量 PCR 验证** 提取感染禽致病性大肠杆菌的雏鸡脾脏 RNA,参考 Takashi 等<sup>[12]</sup> 的研究方法提取 *IL22*、*TNFRSF6B*、*TNFRSF8* 基因,对提取的基因使用型号为 Step one plus 的荧光定量 PCR 仪(赛默飞世尔科技公司产品)进行测定,以  $\beta$ -actin 为内参基因,验证转录组测序结果,所用引物信息详见表 1。

表 1 实时荧光定量 PCR 引物序列

Table 1 Primer sequence for real-time fluorescent quantitative PCR

引物名称	碱基序列(5'→3')	引物大小(bp)
$\beta$ -actin-F	TGAAGTCCCTGATGGTCAGGTC	100
$\beta$ -actin-R	ACCACAGGACTCCATACCCAAG	
<i>IL22</i> -F	GGAGCTTCTCAGGATGGGTTG	112
<i>IL22</i> -R	CAGGCTTGATGGGCATTGG	
<i>TNFRSF8</i> -F	CACCCAGACACCTCCTCCAT	162
<i>TNFRSF8</i> -R	GGAGAAGTGCCAGCCAGAGC	
<i>TNFRSF6B</i> -F	GGAAACCAATACCACGACACC	111
<i>TNFRSF6B</i> -R	GAAGTCGATCAGGGCTTGCT	

**1.4.4 差异表达基因的 GO、KEGG 富集分析** 根据 GO、KEGG 数据库中各个条目映射的差异表达基因数目进行计算,并进行超几何检验,对比基因组,筛选出差表达基因显著富集的 GO 条目和 KEGG 条目。

## 2 结果与分析

### 2.1 APEC 感染雏鸡脾脏组织病理学观察

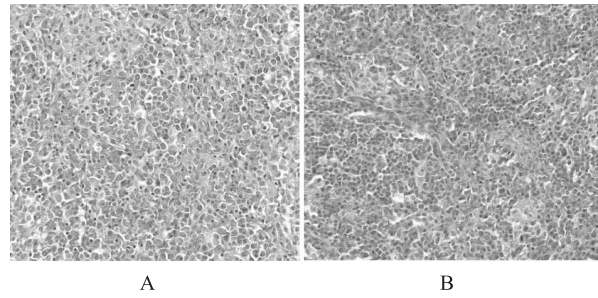
取 APEC 感染雏鸡的脾脏组织切片进行观察,发现 AE17 和 AE17  $\Delta hcp2a$  均可引起雏鸡脾脏水肿、充血(图 1)。

### 2.2 差异表达基因的筛选

对转录组学测序结果进行分析,结果(图 2)显示,与 AE17 感染雏鸡相比,AE17  $\Delta hcp2a$  感染雏鸡的脾脏中共筛选到 512 个差异表达基因,其中 221 个基因上调表达,291 个基因下调表达。

### 2.3 实时荧光定量 PCR 验证测序结果

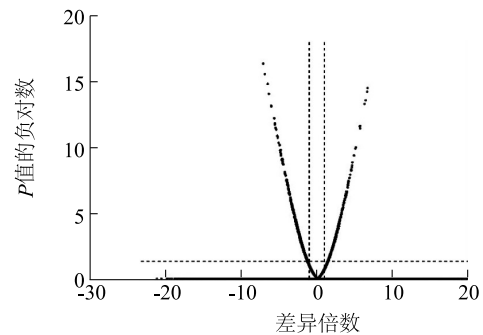
利用实时荧光定量 PCR 验证 *IL-22*、*TNFRSF6B*、*TNFRSF8* 基因的 mRNA 水平,结果(图 3)显示,与 AE17 感染雏鸡脾脏相比,AE17  $\Delta hcp2a$  感



A:感染禽致病性大肠杆菌野生株(AE17)脾脏组织;B:感染禽致病性大肠杆菌 *hcp2a* 基因缺失株(AE17  $\Delta hcp2a$ )脾脏组织。

图 1 禽致病性大肠杆菌野生株(AE17)及其 *hcp2a* 基因缺失株(AE17  $\Delta hcp2a$ )感染雏鸡脾脏的苏木精-伊红(HE)染色

Fig.1 Hematoxylin-eosin staining sections of chicken spleen infected with avian pathogenic *Escherichia coli* wild strain (AE17) and *hcp2a*-deleted strain (AE17  $\Delta hcp2a$ )



$\log_2 \text{Fold\_Change} \leq -1$  且  $-\lg P$  值  $\geq -\lg 0.05$  为下调差异表达基因;  
 $\log_2 \text{Fold\_Change} \geq 1$  且  $-\lg P$  值  $\geq -\lg 0.05$  为上调差异表达基因;  
 $-1 < \log_2 \text{Fold\_Change} < 1$  且  $-\lg P$  值  $< -\lg 0.05$  为无差异表达基因。

图 2 差异表达基因火山图

Fig.2 Volcano map of differentially expressed genes

染雏鸡脾脏中 *IL-22*、*TNFRSF6B*、*TNFRSF8* 基因的 mRNA 转录均为下调,与转录组学测序结果一致。

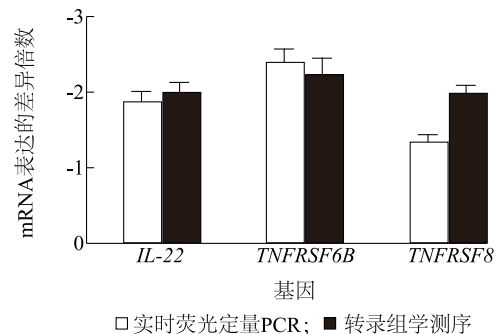


图 3 *IL-22*、*TNFRSF6B*、*TNFRSF8* 实时荧光定量 PCR 及转录组学测序结果

Fig.3 The real-time PCR and transcriptome sequencing results of *IL-22*, *TNFRSF6B* and *TNFRSF8*

## 2.4 GO 富集结果

对差异表达基因进行生物信息学分析,GO 富集结果显示,AE17 $\Delta$ *hcp2a* 感染雏鸡脾脏差异表达基因富集在生物膜、生物膜的组成成分、氧化还原过程、免疫反应、水解酶活性等条目,主要富集的 GO 通路和相应通路富集的差异表达基因数量如表 2 显示。

## 2.5 KEGG 通路分析

差异表达基因 KEGG 富集结果(图 4)显示,有 279 个差异表达基因富集于 107 个条目。AE17 $\Delta$ *hcp2a* 感染雏鸡脾脏的差异表达基因主要富集在细胞因子-细胞因子受体相互作用通路、细胞粘附分子(CAMs)通路等。细胞因子-细胞因子受体相互作用通路富集了 13 个差异表达基因,上调表达的有 4 个,下调表达的有 9 个(表 3)。

表 2 AE17 $\Delta$ *hcp2a* 感染雏鸡脾脏差异表达基因显著富集的 GO 通路

Table 2 The most significantly enriched GO pathways from differentially expressed genes in chick spleen infected with AE17 $\Delta$ *hcp2a*

序号	GO 通路	P 值	基因数量
1	氧化还原过程	$6.00 \times 10^{-3}$	25
2	细胞外基质组织	$1.46 \times 10^{-9}$	17
3	免疫反应	$5.34 \times 10^{-4}$	12
4	RNA 聚合酶 II 的转录正调控	$3.52 \times 10^{-2}$	30
5	生物膜	$6.40 \times 10^{-4}$	143
6	生物膜的组成成分	$1.31 \times 10^{-3}$	125
7	细胞外空间	$6.44 \times 10^{-15}$	60
8	水解酶活性	$2.16 \times 10^{-2}$	28
9	钙离子结合	$6.14 \times 10^{-3}$	25
10	DNA 结合转录因子活性	$1.91 \times 10^{-2}$	25

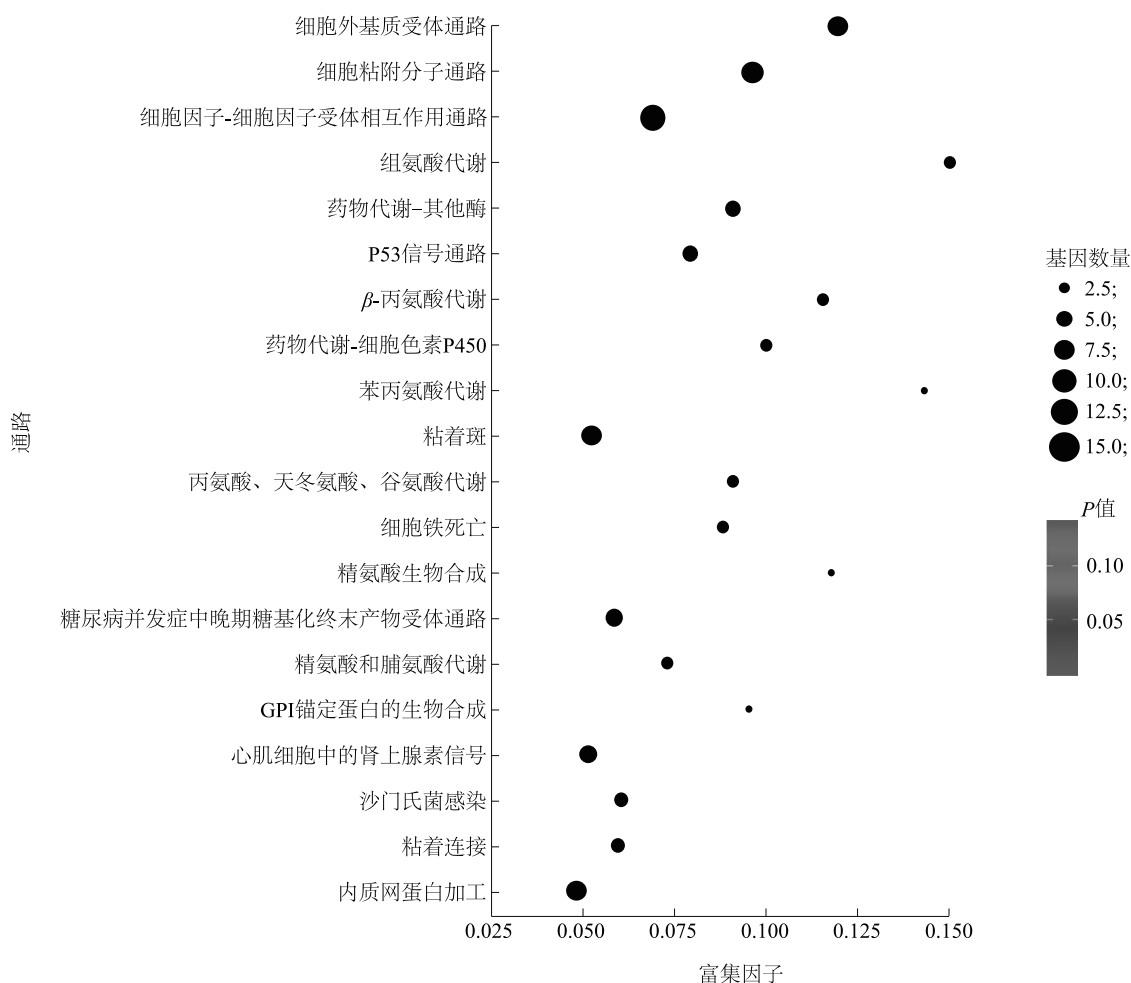


图 4 AE17 $\Delta$ *hcp2a* 感染雏鸡脾脏差异表达基因的 KEGG 富集散点图

Fig.4 Scatter plot of KEGG functional enrichment of differentially expressed genes in chick spleen infected with AE17 $\Delta$ *hcp2a*



表 3 细胞因子-细胞因子受体相互作用通路的差异表达基因

Table 3 Differentially expressed genes in cytokine-cytokine receptor interaction pathway

基因	差异倍数
<i>IL-6</i> (白细胞介素 6 基因)	-2.09
<i>IL-22</i> (白细胞介素 22 基因)	-1.86
<i>IL8L1</i> (白细胞介素 8 基因)	1.74
<i>IFNG</i> (干扰素- $\gamma$ 基因)	-1.26
<i>IL1R2</i> (白细胞介素 1 受体 2 型基因)	-2.03
<i>CCR7</i> (主题化学因素受体 7 基因)	1.57
<i>BMP6</i> (骨形态发生蛋白基因)	-4.62
<i>IL20RA</i> (白细胞介素 20 受体亚单位基因)	-1.49
<i>EDAR</i> (异曲曲他素受体基因)	-1.23
<i>CX3CLI</i> (C-X3-C 趋化因子配体 1 基因)	1.55
<i>TNFRSF8</i> (肿瘤坏死因子受体超家族成员 8 基因)	-1.32
<i>TNFRSF6B</i> (肿瘤坏死因子受体超家族成员 6B 基因)	-2.38
<i>TNFSF11</i> (肿瘤坏死因子受体超家族成员 11 基因)	1.73

### 3 讨论

禽致病性大肠杆菌的主要感染途径为呼吸道感染,进而演变成严重的败血症,并在脾脏、肺、肝脏等多个内脏器官内定植<sup>[13-14]</sup>。脾脏是禽类重要的淋巴器官,能在识别病原体后立即诱导免疫反应,在禽类全身性免疫反应中起重要作用<sup>[15]</sup>。因此本研究以雏鸡脾脏为研究对象,采用 AE17 和 AE17 $\Delta$ *hcp2a* 感染雏鸡,观察其脾脏的病理变化,发现禽致病性大肠杆菌野生株及其 *hcp2a* 基因缺失株均能引起雏鸡脾脏病变,通过转录组学分析脾脏基因的表达情况,发现禽致病性大肠杆菌 *hcp2a* 基因缺失株感染雏鸡后会影响脾脏 mRNA 表达谱。

对差异表达基因进行生物信息学分析,KEGG 富集分析结果表明,差异表达基因主要富集在细胞因子-细胞因子受体相互作用通路、细胞粘附分子通路等,细胞因子-细胞因子受体相互作用通路富集了 13 个差异表达基因,上调表达的有 4 个,下调表达的有 9 个。通过实时荧光定量 PCR 进行验证,发现 *IL-22*、*TNFRSF6B*、*TNFRSF8* 基因的 mRNA 转录水平平均下调,与转录组学的测序结果一致,说明转录组学的测序结果是可信的。细胞粘附分子通路介导细胞间或细胞外基质间的相互作用,在免疫细胞受到抗原刺激时作为辅助受体传递辅助活化信号,使免疫细胞活化,还在白细胞粘附过程、炎症发生过程和

淋巴细胞定向移动过程中发挥作用<sup>[16]</sup>。

细胞因子-细胞因子受体相互作用通路在天然免疫和获得性免疫中均具有重要意义<sup>[17-18]</sup>,在细菌感染宿主的炎症过程中发挥重要调控作用。细胞因子是一类小分子蛋白质,细胞受到刺激时分泌细胞因子,与免疫相关的细胞因子根据其生物学功能可分为白细胞介素、干扰素、趋化因子等,它们与细胞因子受体结合发挥作用<sup>[19]</sup>。本研究发现,细胞因子-细胞因子受体相互作用通路中有 4 个基因上调表达。*CX3CL1* 作为一种趋化因子,有诱导白细胞向炎症组织游走、抑制炎症等功能<sup>[20]</sup>;9 个基因下调表达,其中 *IL-6*、*IL-22*、*IL1R2* 均属于白细胞介素家庭成员,白细胞介素是一类淋巴因子,在免疫过程中可以传递信息,调节免疫细胞工作。*IL-6* 为促炎因子,在发生感染或组织损伤时可发出从局部到全身的炎症信号,以便于宿主防御<sup>[21]</sup>,也可以促进免疫细胞增殖分化,在炎症急性期发挥重要作用<sup>[22]</sup>。*IL-22* 在黏膜表面的抗菌防御以及组织修复中发挥功能,同时具有调节炎症反应的作用,与多种免疫疾病密切相关<sup>[23-25]</sup>。综上所述,禽致病性大肠杆菌 *hcp2a* 基因缺失株可以通过细胞因子-细胞因子受体相互作用等通路影响机体的炎症反应和免疫过程。

本研究初步讨论了 *hcp2a* 基因缺失对 APEC 感染雏鸡脾脏转录组的影响,AE17 $\Delta$ *hcp2a* 感染雏鸡后影响雏鸡脾脏的 mRNA 表达谱,差异表达基因主要富集在细胞因子-细胞因子受体相互作用等通路。

### 参考文献:

- [1] GALLIQUE M, BOUTELLER M, MERIEAU A. The type VI secretion system: A dynamic system for bacterial communication[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8:14-54.
- [2] 孔天翔,赵依昕,杜 婧,等. 细菌六型分泌系统的研究进展[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2020, 47(12):1273-1284.
- [3] 魏丹丹,谢中艺,杨帆帆,等. VI型分泌系统研究进展[J]. *中国人兽共患病学报*, 2020, 36(7):599-604.
- [4] LEIMAN P G, BASLER M, RAMAGOPAL U A, et al. Type VI secretion apparatus and phage tail-associated protein complexes share a common evolutionary origin[J]. *PNAS*, 2009, 106(11):4154-4159.
- [5] TIRON A, VASILESCU C. Role of the spleen in immunity. Immunologic consequences of splenectomy[J]. *Chirurgia*, 2008, 103(3):255.
- [6] CHERRAK Y, FLAUGNATTI N, DURAND E, et al. Structure and activity of the type VI secretion system[J]. *Microbiology Spec-*

- trum, 2019, 7(4):11.
- [7] JANBEN T, SCHWARZ C, PREIKSCHAT P, et al. Virulence-associated genes in avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC) isolated from internal organs of poultry having died from colibacillosis [J]. International Journal of Medical Microbiology Ijmm, 2001, 291(5):371-378.
- [8] NASSERA A, ANGELIKI B, MANON B, et al. Epigenetic activity of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists increases the anticancer effect of histone deacetylase inhibitors on multiple myeloma cells[J]. PLoS One, 2015, 10(6):e0130339.
- [9] MARA, HVISTENDAHL. China takes aim at rampant antibiotic resistance[J]. Science, 2012, 336(6083):795.
- [10] 曹伟胜, 刘红, 廖明. 禽类免疫系统[J]. 养禽与禽病防治, 2019(1):9-12.
- [11] TEMPELIS C H. Ontogeny and regulation of the immune response in the chicken[J]. PubMed, 1988(4):1-20.
- [12] TAKASHI K, HIROKI M, EIJI K, et al. Enzalutamide inhibits androgen receptor-positive bladder cancer cell growth[J]. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, 2016, 34(10):432.e15-432.e23.
- [13] 涂健, 阮苑, 蔡伟真, 等. *RyhB-cysE* 基因对禽致病性大肠杆菌生物表型的影响[J]. 江苏农业学报, 2020, 36(5):1247-1254.
- [14] EWERS C, JANSSEN T, WIELER L H. Avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC) [J]. Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift, 2003, 116(9/10):381-395.
- [15] COSTA T, FELISBERTO-RODRIGUES C, MEIR A, et al. Secretion systems in gram-negative bacteria: structural and mechanistic insights[J]. Nature Reviews Microbiology, 2015, 13(6):343-359.
- [16] 王利平. 布地奈德雾化对 AECOPD 患者治疗前后血清 ICAM-1、E-选择素的影响[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2011.
- [17] 陈月. 甘露聚糖结合凝集素对抗原提呈细胞分化与功能的调节作用[D]. 广州: 第一军医大学, 2005.
- [18] 蔡小艳, 李雅辉, 鲍正潘, 等. 水牛 Novel-miR-57 对 Bcap-37 和 BMECs 细胞 *DOK4* 基因的调控作用[J]. 南方农业学报, 2021, 52(2):269-279.
- [19] 郑润宽, 徐勇, 赵忠, 等. 羊胎盘转移因子注射液细胞免疫调节作用的研究[J]. 畜牧与饲料科学, 2014, 35(1):1-2.
- [20] 宋艳芳, 林青, 周子鑫, 等. 趋化因子 CX3CL1 对  $\beta$ -淀粉样蛋白 1-42 激活的小胶质细胞 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 NO 表达的影响[J]. 免疫学杂志, 2016, 32(12):1101-1104.
- [21] 张伟洁, 郑宏. IL-6 介导免疫炎症反应作用及其与疾病关系的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(5):699-703.
- [22] NISHIMICHI N, KAWASHIMA T, HOJYO S, et al. Characterization and expression analysis of a chicken *interleukin-6* receptor  $\alpha$ -pha[J]. Developmental & Comparative Immunology, 2006, 30(4):419-429.
- [23] 崔雪萍, 柴燕玲. IL-22 在免疫相关性疾病中的研究进展[J]. 甘肃医药, 2018, 37(2):105-107.
- [24] 徐蔚晶. 人白细胞介素家族的新成员——IL-19、IL-20、IL-21、IL-22、IL-23[J]. 医学分子生物学杂志, 2001, 23(4):193-196.
- [25] 张轶, 李晓英, 师雷锋. 白细胞介素 22 在疾病中的作用[J]. 免疫学杂志, 2017, 33(8):711-716.

(责任编辑:王妮)