

DOI:10.13350/j.cjpb.221211

• 论著 •

Chinese 1 型弓形虫眼病小鼠 NK 细胞亚群的初步分析*

高南南^{1,2}, 王崇^{1,2}, 余一然^{1,2}, 幸忆恩^{1,2}, 谢琳玓^{1,2}, 蔡亦红^{1,2***}, 吴建军^{1,3***}

(1. 安徽医科大学公共卫生学院卫生检验与检疫学系, 安徽合肥 230032;

2. 安徽医科大学病原生物学安徽省重点实验室, 安徽医科大学人畜共患病安徽高校省级重点实验室;

3. 安徽省疾病预防控制中心, 安徽省医疗重点专科艾滋病病毒分子与免疫中心实验室)

【摘要】 目的 建立我国 Chinese 1 优势基因型获得性弓形虫眼病小鼠模型, 分析弓形虫感染对眼组织局部 NK 细胞及 CD49a⁺ NK 细胞亚群的影响。方法 C57BL/6 小鼠经口感染 20 个弓形虫 Wh6 包囊, 30d 后取眼组织, 苏木精和伊红 (H&E) 染色检查病理变化; 采用 PCR 扩增眼组织中的弓形虫 ITS-1 基因; 采用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 和免疫组化方法分析眼组织中的干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等细胞因子的 mRNA 及蛋白表达水平; 对眼组织转录组测序, 进行基因表达差异分析、GO (gene ontology) 富集分析和 KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) 富集分析; 采用流式细胞术检测眼组织中 NK 细胞和 CD49a⁺ NK 细胞亚群水平。结果 H&E 染色检查感染组小鼠视网膜发生严重的病理改变, PCR 扩增眼组织中弓形虫特异性基因 ITS-1 阳性, qRT-PCR 扩增眼组织中细胞因子 IFN- γ 、TNF- α 的 mRNA 表达上调 ($P < 0.01$), 免疫组化检查视网膜中 IFN- γ 、TNF- α 表达上调。转录组测序显示, 感染组小鼠眼组织中有 601 个基因表达上调, 108 个基因表达下调, GO 富集分析中差异表达基因在免疫反应、炎症反应等生物过程显著富集, KEGG 富集分析显示 31 个差异表达基因富集在 NK 细胞介导的细胞毒性通路。流式细胞术检测感染鼠眼组织中 NK 和 CD49a⁺ NK 细胞百分比显著增加 ($P < 0.01$)。结论 成功构建了 Chinese 1 优势基因型获得性弓形虫眼病小鼠模型, 感染鼠眼组织中 NK 细胞及 CD49a⁺ NK 细胞亚群百分比增加, 提示 NK 细胞及 CD49a⁺ NK 细胞亚群在眼组织中积累可能参与弓形虫眼病的发生过程。

【关键词】 弓形虫眼病; Chinese 1 基因型; NK 细胞; 细胞因子**【中图分类号】** R382.5**【文献标识码】** A**【文章编号】** 1673-5234(2022)12-1420-05

[Journal of Pathogen Biology. 2022 Dec;17(12):1420-1424.]

Preliminary analysis of NK cell subsets in murine model of ocular toxoplasmosis with Chinese 1 strainGAONan-nan^{1,2}, WANG Chong^{1,2}, YU Yi-ran^{1,2}, XING Yi-en^{1,2}, XIE Lin-ding^{1,2}, CAI Yi-hong^{1,2}, WU Jian-jun^{1,3} (1. Department of Health Inspection and Quarantine, Hefei 230601, China; 2. The Key Laboratory of Microbiology and Parasitology of Anhui Province, The Provincial Key Laboratory of Zoonoses of High Institutions in Anhui, Anhui Medical University; 3. Anhui Provincial Center for Disease Control and Prevention, Central Laboratory of HIV Molecular Virology and Immunology)***

【Abstract】 **Objective** To establish murine model of acquired ocular toxoplasmosis with the predominant clonal lineage Chinese 1 strain, and analyze the effects of *Toxoplasma gondii* infection on the proportion of NK cells and CD49a⁺ NK subsets in ocular tissue. **Methods** C57BL/6 (B6) mice were infected perorally with 20 cysts of the TgCtWh6 strain, and the ocular tissue were isolated at 30 days after infection. Hematoxylin and eosin (H&E) staining was used to detect ocular pathological changes. The expression of *Toxoplasma gondii*-specific gene ITS-1 was detected by PCR amplification. The expression of interferon-gamma (IFN- γ) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were analyzed by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) and immunohistochemical staining. The differentially expressed genes in ocular tissues were detected by RNA sequencing, and then GO enrichment and KEGG enrichment were analyzed. The percentage of NK cells and CD49a⁺ NK cells in ocular tissue was analyzed by flow cytometry. **Results** The results showed that infected mice had severe ocular damage and PCR amplification of *Toxoplasma gondii*-specific gene ITS-1 were positive in infected ocular tissue. The mRNA expression of cytokines IFN- γ and TNF- α was upregulated in infected ocular tissue by qRT-PCR amplification ($P < 0.01$), and the protein expression was upregulated in infected retina by immunohistochemical analysis. RNA sequencing showed that 601 genes were up-regulated and 108 genes were down-regulated in infected ocular

* **【基金项目】** 安徽医科大学博士基金 (No. XJ202005); 安徽省高校自然科学研究重点项目 (No. KJ2020A0153); 安徽省医疗卫生重点专科建设项目支持。** **【通讯作者】** 蔡亦红, E-mail: yihongcai2022@163.com; 吴建军, E-mail: wujianjun823@126.com**【作者简介】** 高南南 (1990-), 女, 江苏徐州人, 硕士研究生, 研究方向: 微生物与免疫。E-mail: a1324028031@163.com

tissues. In GO enrichment analysis, the differentially expressed genes were significantly enriched in immune response and inflammatory response in biological processes. KEGG enrichment analysis showed that 31 differentially expressed genes were enriched in the NK-mediated cytotoxicity pathway. The percentage of NK cells and CD49a⁺ NK cells were significantly increased in infected ocular tissue ($P < 0.01$). **Conclusion** The murine model of acquired ocular toxoplasmosis with the predominant clonal lineage Chinese 1 strain has been successfully established. The increased percentage of NK cells and CD49a⁺ NK cells in infected ocular tissue suggests that the accumulation of NK cells and CD49a⁺ NK subsets in ocular tissues may be involved in the process of ocular toxoplasmosis.

【Key words】 Ocular toxoplasmosis; Chinese 1 genotype; NK cell; cytokines

弓形虫眼病(ocular toxoplasmosis)是由刚地弓形虫(*Toxoplasma gondii*)的眼内感染引起的,临床表现主要是视网膜脉络膜炎,是感染性后葡萄膜炎的最常见病因。在免疫功能正常的个体中弓形虫眼病属于自限性疾病,但在患有免疫缺陷综合征(如 AIDS)的患者中可引发严重后果^[1]。弓形虫眼病一般分为先天性和后天获得性两类,后天获得性感染是造成弓形虫眼病的主要原因^[2]。已有研究报道弓形虫在世界各地呈多种基因型分布,其中欧洲和北美洲的经典虫株是 I、II、III 型。在欧洲,II 型毒株是造成大多数人类弓形虫眼病的病原体^[3]。我国流行的弓形虫优势基因型属于一个非经典基因型 Chinese 1(ToxoDB#9)型^[4]。

弓形虫眼病的临床表现差异及严重程度不仅与宿主免疫状态有关,还与弓形虫基因型的多样性密切相关^[5]。本研究使用中国流行的优势弓形虫基因型虫株构建获得性弓形虫眼病小鼠模型,进一步探索 NK 细胞的局部免疫功能,为更好地阐明我国弓形虫眼病的致病机制和探讨弓形虫眼病的防治策略提供实验依据。

材料与方法

1 材料

1.1 实验动物和虫株 50 只 SPF 级 6~8 周龄 C57BL/6 雌性小鼠,体重 12~18g,购自安徽医科大学实验动物中心。小鼠在室温 20~22℃ 用标准饲料及普通自来水喂养。所有动物实验均经动物伦理委员会许可(No:AMU26-081108)。Chinese 1(ToxoDB#9)-TgCtwh6(以下简称 Wh6)的包囊来源于 2 个月前经口感染的雌性昆明(KM)小鼠脑组织;将脑组织用 2 ml 无菌盐水匀浆,取 20 μ L 悬浮液于显微镜下进行包囊计数。

1.2 主要试剂与仪器 4%多聚甲醛(中国广州化学试剂厂),RIPA 细胞裂解液(上海碧云天公司),SteadyPure 通用型 DNA 提取试剂盒、SteadyPure 通用型 RNA 提取试剂盒、SYBR Green Pro Taq HS 预混型 qPCR 试剂盒(湖南艾科瑞生物工程有限公司),胶原酶 IV(Sigma 公司),流式荧光抗体 PE-Cy7-NK1.1、APC-R700-CD3、APC-CD49a(美国 BD、Bio-

Legend 公司),IFN- γ 、TNF- α 抗体(武汉 Proteintech 公司)。微量紫外分光光度计(美国赛默飞公司),LightCycler[®] 96 实时荧光定量 PCR 仪(瑞士罗氏公司),BD FACSEALIBUR 流式细胞仪(美国 BD 公司)。

2 方法

2.1 获得性眼弓形虫病小鼠模型的建立 将 C57BL/6 小鼠随机分为感染组 and 对照组,对照组灌胃 0.2 ml 生理盐水,感染组灌胃 0.2 ml 含 20 个 Wh6 包囊的悬浮液,于正常条件下饲养。

2.2 眼组织病理学观察 感染后 30 d,颈椎脱臼处死小鼠,取眼组织,置于 4%多聚甲醛中固 24 h,石蜡包埋后切切片(厚度 5 μ m),用苏木精和伊红(H&E)染色,光学显微镜下观察小鼠视网膜形态,随机选取 5 个视野拍照。

2.3 弓形虫 ITS-1 基因扩增 使用 DNA 提取试剂盒按说明书方法提取小鼠眼组织总 DNA,PCR 扩增 ITS-1 基因。扩增反应体系:12.5 μ L PCR Master mix 1 \times 、10 μ mol/L 上下游引物各 1 μ L、8 μ L DNA 样品、2.5 μ L 无酶水,终体积为 25 μ L。扩增条件:94 $^{\circ}$ C 预变性 3 min;94 $^{\circ}$ C 变性 30 s,55 $^{\circ}$ C 退火 30 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s,共 35 个循环;72 $^{\circ}$ C 延伸 5 min。PCR 产物用含溴化乙锭的 1%琼脂糖凝胶电泳,用 JS-380A 自动凝胶图像分析仪分析并拍照。

2.4 qRT-PCR 扩增 IFN- γ 、TNF- α 的 mRNA 使用 RNA 提取试剂盒按说明书方法提取小鼠眼组织中的总 RNA,根据 260 和 280 nm 处的吸光度值计算总 RNA 纯度。根据说明书方法反转录合成 cDNA。qRT-PCR 扩增 IFN- γ 、TNF- α ,扩增反应体系:5 μ L SYBR Green Pro Taq HS Premix 2 \times 、2 μ L cDNA 模板、10 μ mol/L 上下游引物各 0.3 μ L、2.4 μ L 无酶水,终体积为 25 μ L。扩增程序:95 $^{\circ}$ C 预变性 10 min;95 $^{\circ}$ C 10 s,72 $^{\circ}$ C 10 s,60 $^{\circ}$ C 10 s,共 45 个循环。以 GAPDH 为内参,采用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法计算 IFN- γ 、TNF- α mRNA 相对表达量。

PCR 及 qRT-PCR 引物序列见表 1,由上海生工公司合成。

表 1 引物及其序列
Table 1 Primer sequences

基因名称 Gene name	引物序列(5'→3') Primer sequences	产物长度(bp) Product length
ITS-1	F:GATTTCATCAAGAAGCGTGATAGTAT R:AGTTTAGGAAGCAATCTGAAAGCACATC	300
IFN-γ	F:ATAAGCGTCATTGAATCACACC R:TGGCAATACTCATGAATGCATC	82
TNF-α	F:CAGGCGGTGCCTATGTCTC R:CGATCACCCGAAGTTCAGTAG	89
GAPDH	F:GGTTGTCTCTGCGACTTCA R:TGGTCCAGGGTTTCTTACTCC	183

2.5 免疫组化分析 将切片脱蜡、水化,然后使用柠檬酸盐缓冲液(0.01 mol/L, pH 6.0)在 100 °C 下暴露抗原位点 30 min,并用 3% H₂O₂ 室温孵育 10 min 以抑制内源性过氧化物酶活性。切片用 3% 牛血清白蛋白孵育 30 min 以封闭非特异性结合;加入一抗,4 °C 孵育过夜,洗涤;加入二抗,孵育后洗涤;加入 DAB 显色 5~10 min。切片用苏木精复染,脱水并封片,置光学显微镜下观察,使用计算机辅助图像分析系统进行定量。

2.6 转录组测序 按说明书方法提取进行样品 RNA 的分离和纯化。然后用 NanoDrop ND-1000 对总 RNA 的量与纯度进行质控。使用 illumina Novaseq™ 6000 按照标准操作规程对其进行双端测序,测序模式为 PE150。使用 R 包 DESeq2 分析样本间的差异性。

2.7 NK 细胞和 CD49a⁺ NK 细胞检测 收集小鼠眼组织,在 37 °C 下用含胶原酶 IV 的 RPMI-1640(1 mg/ml)消化 30 min,制成单细胞悬液。然后收集细胞并转移至试管中,用 PBS 洗涤一次,与荧光色素偶联的抗体一起孵育 30 min,洗涤两次,进行流式细胞检测,使用 FACSVerse 和 CellQuest 数据采集和分析软件分析细胞百分比(%)。

2.8 统计学分析 数据采用 SPSS16 统计软件进行分析。计量资料用平均值±标准差表示,两组间比较采用 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。并采用 GraphPad Prism 5 软件作图。

结 果

1 小鼠眼部弓形虫感染情况

未感染对照组小鼠的视网膜结构正常(图 1A)。实验鼠感染后第 30 d,视网膜结构紊乱,出现视网膜血管炎(图 1B),并伴有炎症单核细胞浸润和玻璃体炎(图 1C);视网膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelium, RPE)已迁移侵入内、外核层和丛状层以及感光细胞的外部(图 1D);眼组织弓形虫特异性基因 ITS-1 检测阳性(图 1E)。

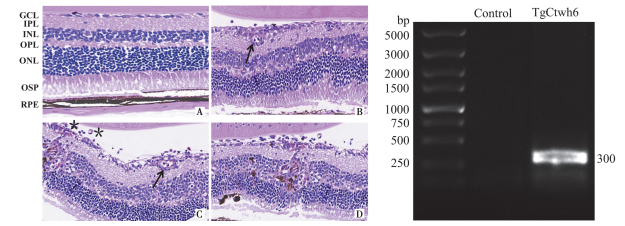


图 1 小鼠视网膜组织 H&E 染色检查和弓形虫 ITS-1 基因检测
A 对照小鼠视网膜组织 H&E 染色 GCL 神经节细胞层 IPL 内丛状层 INL 内核层 OPL 外丛状层 ONL 外核层 OSP 感光器外节 RPE 视网膜色素上皮 B、C、D 感染小鼠视网膜组织 H&E 染色(箭头示视网膜血管炎, * 示玻璃体腔炎性细胞浸润, 400 ×) E 感染小鼠视网膜组织弓形虫 ITS-1 基因 PCR 产物 1% 琼脂糖凝胶电泳分析

图 1 小鼠视网膜组织 H&E 染色检查和弓形虫 ITS-1 基因检测
A Retina in control mice stained with H&E GCL ganglion cell layer IPL Inner plexiform layer INL Inner nuclear layer OPL Outer plexiform layer ONL Outer nuclear layer OSP Outer segments of photoreceptors RPE Retinal pigment epithelium B, C, D H&E staining of retina in the infected group. Retinal vasculitis (arrow), inflammatory cells were seen in the vitreous (*), 400 × E *T. gondii* ITS-1 gel electropherogram.

Fig. 1 H&E staining of retina and positive detection of *T. gondii* infection

2 弓形虫感染小鼠眼组织中促炎细胞因子表达水平

qRT-PCR 检测感染组小鼠眼组织中 IFN-γ、TNF-α 的 mRNA 表达上调(图 2A、B);免疫组织化学染色检测感染组小鼠眼组织 IFN-γ 蛋白(图 2C)、TNF-α 蛋白(图 2D)与对照鼠比较呈现高表达(均 *P* < 0.01)。

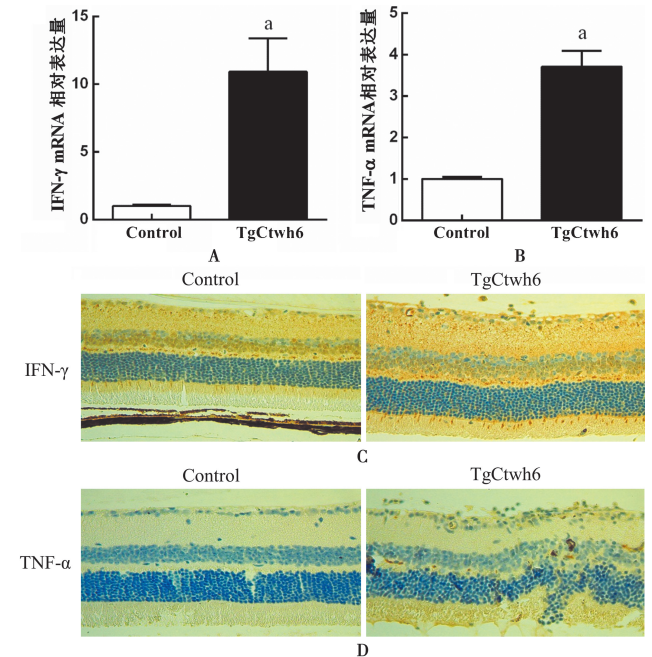


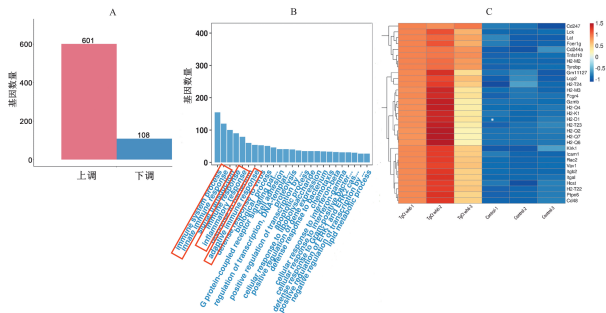
图 2 IFN-γ、TNF-α mRNA 及其蛋白在小鼠眼组织中的表达
A、B qRT-PCR 检测小鼠眼组织中 IFN-γ、TNF-α mRNA 水平(与对照组比较, *P* < 0.01) C、D 免疫组化法检测小鼠视网膜组织中 IFN-γ、TNF-α 蛋白的表达(400 ×)。

图 2 IFN-γ、TNF-α mRNA 及其蛋白在小鼠眼组织中的表达
A, B The mRNA expression of IFN-γ and TNF-α in ocular tissue was detected by qRT-PCR (a Compared with control group, *P* < 0.01)
C, D Protein expression of IFN-γ and TNF-α in retina (400 ×)

Fig. 2 Expression of IFN-γ and TNF-α in ocular tissues

3 眼组织转录组测序及基因表达差异分析

与对照组相比,感染组小鼠眼组织中有 601 个基因表达上调,108 个基因表达下调(图 3A)。差异表达基因 GO 富集分析显示主要涉及免疫反应,炎症反应等生物过程(图 3B)。对差异表达的基因进行 KEGG 富集分析,共 31 个基因富集在 NK 细胞介导的细胞毒性通路(图 3C)。



A 对照组和感染组比较的差异基因个数统计 B 差异表达基因 GO 富集分析 C NK 细胞介导的细胞毒性通路富集的基因热图分析

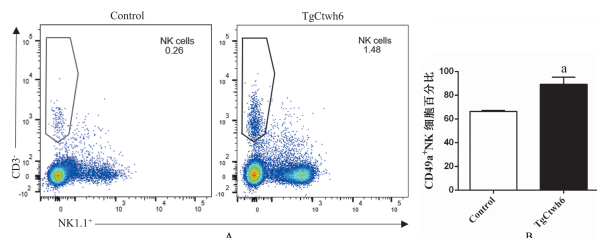
图 3 小鼠眼组织转录组测序

A Comparison of control and infected groups for differential gene counts B GO enrichment analysis of differentially expressed genes C Heat map analysis of genes enriched on the NK cell-mediated cytotoxicity pathway

Fig. 3 RNA sequencing of ocular tissue

4 小鼠眼组织中 NK 细胞和 CD49a⁺ NK 细胞水平

基于转录组测序结果,分析了眼组织中 NK 细胞和 CD49a⁺ NK 细胞百分比的变化。与对照组比较,感染 30d 后的小鼠眼组织中 NK(CD3⁺ NK1.1⁺) 细胞百分比显著增加(图 4A),CD49a⁺ NK 细胞百分比显著增加(图 4B)($P < 0.01$)。



A 流式细胞分析仪检测小鼠眼组织中 NK(CD3⁺ NK1.1⁺) 细胞百分比(%) B 流式细胞分析仪检测小鼠眼组织中 CD49a⁺ NK(CD3⁺ NK1.1⁺ CD49a⁺) 细胞百分比(%)。a 与对照组比较, $P < 0.01$ 。

图 4 小鼠眼组织中 NK 细胞和 CD49a⁺ NK 细胞百分比(%)

A Percentage of NK (CD3⁺ NK1.1⁺) cells in ocular tissues by flow cytometry B Percentage of CD49a⁺ NK (CD3⁺ NK1.1⁺ CD49a⁺) cells in ocular tissues. A Compared with control group, $P < 0.01$.

Fig. 4 Percentage of NK cells and CD49a⁺ NK cells in ocular tissues

讨论

弓形虫眼病是一种潜在的威胁视力的疾病,病因复杂,其发病机制仍知之甚少。目前的治疗方法尚无

法彻底清除体内的弓形虫,对于其发病机制的探索可能为其治疗提供新方法。眼是重要的免疫赦免器官,对弓形虫感染的免疫反应具有明显的组织特异性^[6]。其免疫赦免由多种因素参与和维持,其中发挥重要作用的是血眼屏障,它能维持组织的完整性,防止免疫炎症过程的发生。许多视网膜疾病是由于血-视网膜屏障破坏以及眼中缺乏或低表达 MHC-I 所致^[7]。本实验通过自然的经口途径,成功使用我国 Chinese 1 优势虫株建立了获得性弓形虫眼病小鼠模型,为进一步探讨我国弓形虫眼病的发病机制和治疗方法提供了研究平台。

研究表明,先天性弓形虫病婴儿外周血中 IFN- γ 和 TNF- α 表达明显上调^[8]。弓形虫 Fukaya 虫株感染小鼠后 14~28d,其眼组织和视网膜中的 IFN- γ 、TNF- α 表达水平达峰值^[9]。本研究中感染鼠的眼组织中 IFN- γ 和 TNF- α 表达水平也显著升高,与以上研究结论一致。IFN- γ 和 TNF- α 由 T 细胞、巨噬细胞和 NK 细胞等细胞分泌,IFN- γ 和 TNF- α 等促炎因子的分泌增加可能提示眼组织中 NK 细胞发生活化。转录组测序结果显示,弓形虫感染鼠眼组织中 NK 细胞介导的细胞因子通路中 31 个基因表达上调,进一步证明 NK 细胞可能通过这些基因的调控而参与弓形虫眼病的发病机制。有研究表明 NK 细胞在实验性自身免疫性葡萄膜炎(EAU)中可作为靶标发挥治疗作用,在眼和脾脏中均可检测到 CD3⁺ NK1.1⁺ NK 细胞数量明显增多^[10]。通过使用抗体耗竭 NK 细胞可以缓解 EAU 的症状^[11]。张发敏^[12]的研究发现,Wh6 感染后小鼠子宫蜕膜组织中 NK 细胞数量发生明显改变。但 Wh6 感染后对眼组织中 NK 细胞的影响尚未见报道。本研究检测了我国优势基因虫株弓形虫感染鼠眼组织中的 NK 细胞数量变化,流式细胞仪检测结果显示眼组织中 NK 细胞百分比相对于对照组显著增加,本模型中 NK 细胞在眼中累积可能是驱动免疫系统紊乱导致眼组织损伤的关键因素。NK 细胞能够通过调节细胞因子的分泌或通过其表面受体与其它细胞相互作用维持免疫性疾病的免疫平衡^[13],白塞氏病眼部炎症患者体内检测到 NK 细胞高分泌 IFN- γ ,有效抑制 NK 细胞分泌 IFN- γ 可减轻葡萄膜炎^[14]。进一步了解 NK 细胞在弓形虫眼病中的功能状态及探索具体的调控因素,可为以 NK 细胞为靶点治疗弓形虫眼病提供新策略。

CD49a 是一种整合素 α 亚基,可结合胶原蛋白和层粘连蛋白,已被证实可作为识别小鼠组织居留 NK 细胞(tissue-resident NK, trNK)亚群的标志物^[15],肝脏、皮肤、脂肪和唾液腺等多种非淋巴组织中陆续发现了 CD49a⁺ 组织居留 NK 细胞^[16-17]。CD49a 作为粘附

受体,在固有免疫、炎症、细胞的粘附和迁移等生物学过程中发挥重要作用。自然流产的人类患者的蜕膜NK细胞CD49a表达显著下调,在CD49a阻断之后,蜕膜NK细胞的迁移能力和黏附能力均下降^[18]。肿瘤中NK细胞CD49a表达上调,肿瘤浸润性CD49a⁺NK细胞的积累与人肝细胞癌的不良预后相关^[19]。CD49a⁺NK细胞具有潜在的杀伤能力,并且分泌大量细胞因子,如IFN- γ 和TNF- α 等^[20]。本研究显示弓形虫感染后小鼠眼组织中CD49a⁺NK细胞百分比显著增加,可能该细胞亚群与弓形虫眼病的进展和预后相关,具体机制有待进一步探索。

本研究采用经口给予中国弓形虫Chinese 1优势基因型虫株的方法建立了小鼠弓形虫眼病模型,基于眼组织转录组测序中NK细胞介导的细胞因子通路富集,通过流式细胞术初步分析了眼组织中NK细胞及其亚群百分比的改变,为改善这种潜在致盲疾病的未来治疗方案奠定了基础。

【参考文献】

- [1] Kalani H, Daryani A, Sharif M, et al. Comparison of eight cell-free media for maintenance of *Toxoplasma gondii* tachyzoites [J]. Iran J Parasitol, 2016, 11(1): 104-109.
- [2] Atmaca LS, Simsek T, Batioglu F. Clinical features and prognosis in ocular toxoplasmosis [J]. Jpn J Ophthalmol, 2004, 48(4): 386-391.
- [3] Fekkar A, Ajzenberg D, Bodaghi B, et al. Direct genotyping of *Toxoplasma gondii* in ocular fluid samples from 20 patients with ocular toxoplasmosis: predominance of type II in France [J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(4): 1513-1517.
- [4] 沈继龙, 王林. 弓形虫的基因型及其主要效应分子的致病机制 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2015, 33(6): 429-435.
- [5] Kalogeropoulos D, Kalogeropoulos C, Sakkas H, et al. Pathophysiological aspects of ocular toxoplasmosis: Host-parasite interactions [J]. Ocul Immunol Inflamm, 2022, 30(3): 560-569.
- [6] 蔺雪静, 吴欣怡, 李元彬, 等. 白细胞介素-10对小鼠弓形虫眼病眼部炎症的影响 [J]. 中山大学学报(医学科学版), 2011, 32(5): 664-668.
- [7] Sugita S, Makabe K, Iwasaki Y, et al. Natural killer cell inhibition by HLA-E molecules on induced pluripotent stem cell-derived retinal pigment epithelial cells [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(5): 1719-1731.
- [8] Carneiro AC, Machado AS, Bela SR, et al. Cytokine signatures associated with early onset, active lesions and late cicatricial events of retinochoroidal commitment in infants with congenital toxoplasmosis [J]. J Infect Dis, 2016, 213(12): 1962-1970.
- [9] Kikumura A, Ishikawa T, Norose K. Kinetic analysis of cytokines, chemokines, chemokine receptors and adhesion molecules in murine ocular toxoplasmosis [J]. Br J Ophthalmol, 2012, 96(9): 1259-1267.
- [10] Lin W, Man X, Li P, et al. NK cells are negatively regulated by sCD83 in experimental autoimmune uveitis [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 12895.
- [11] Kitaichi N, Kotake S, Morohashi T, et al. Diminution of experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) in mice depleted of NK cells [J]. J Leukoc Biol, 2002, 72(6): 1117-1121.
- [12] 张发敏. Chinese1型弓形虫通过干预母胎界面蜕膜NK细胞致小鼠不良妊娠结局的机制研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2021.
- [13] Chong WP, Van Panhuys N, Chen J, et al. NK-DC crosstalk controls the autopathogenic Th17 response through an innate IFN- γ -IL-27 axis [J]. J Exp Med, 2015, 212(10): 1739-1752.
- [14] Kucuksezzer UC, Aktas-Cetin E, Bilgic-Gazioglu S, et al. Natural killer cells dominate a Th-1 polarized response in Behcet's disease patients with uveitis [J]. Clin Exp Rheumatol, 2015, 33(6 Suppl 94): S24-9.
- [15] Peng H, Jiang X, Chen Y, et al. Liver-resident NK cells confer adaptive immunity in skin-contact inflammation [J]. J Clin Invest, 2013, 123(4): 1444-1456.
- [16] Tang L, Peng H, Zhou J, et al. Differential phenotypic and functional properties of liver-resident NK cells and mucosal ILC1s [J]. J Autoimmun, 2016(67): 29-35.
- [17] Tessmer MS, Reilly EC, Brossay L. Salivary gland NK cells are phenotypically and functionally unique [J]. PLoS Pathog, 2011, 7(1): e1001254.
- [18] Li H, Hou Y, Zhang S, et al. CD49a regulates the function of human decidual natural killer cells [J]. Am J Reprod Immunol, 2019, 81(4): e13101.
- [19] Sun H, Liu L, Huang Q, et al. Accumulation of tumor-infiltrating CD49a(+) NK cells correlates with poor prognosis for human hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Immunol Res, 2019, 7(9): 1535-1546.
- [20] Scholz F, Naik S, Sutterwala FS, et al. Correction: langerhans cells suppress CD49a⁺ NK cell-mediated skin inflammation [J]. J Immunol, 2015, 195(12): 5837-5838.

【收稿日期】 2022-08-20 【修回日期】 2022-11-08