

DOI:10.13350/j.cjpb.230307

• 论著 •

# 经口及皮下注射硝唑尼特对弓形虫急性感染小鼠 治疗效果评价\*

王瑜, 张楠, 李建华, 宫鹏涛, 王晓岑, 李新, 张旭, 张西臣\*\*

(吉林大学动物医学学院人兽共患病研究教育部重点实验室, 吉林长春 130062)

**【摘要】** **目的** 探究经口给药及皮下注射硝唑尼特对弓形虫急性感染小鼠的治疗效果。 **方法** 用弓形虫 RH 株建立小鼠急性感染模型, 分别采用经口给药及皮下注射两种途径治疗。经口给药治疗组按 100 mg/kg 体重剂量给药; 皮下注射分 3 组, 按 100、50、25 mg/kg 体重剂量给药。记录两种给药途径下小鼠存活时间, 比较肝脏和肺脏荷虫量、细胞因子水平变化及肝脏病理变化。 **结果** 两种给药途径硝唑尼特治疗小鼠存活时间均未显著延长(均  $P > 0.05$ )。经口给药与 100、50 mg/kg 剂量皮下注射给药小鼠肝脏、肺脏荷虫量显著减少(均  $P < 0.05$ ), 与未给药组相比肝脏荷虫量分别减少 93.53%、92.59%、40.63%, 肺脏荷虫量分别减少 97.73%、95.71%、63.53%。硝唑尼特治疗小鼠 IFN- $\gamma$  水平显著升高( $P < 0.05$ ), 与未给药组相比升高 169.81%、348.24%、416.44%、472.24%。经口给药与 100、50 mg/kg 剂量皮下注射给药小鼠 IL-12 水平显著降低(均  $P < 0.05$ ), 与未给药组相比分别降低 83.55%、61.62%、56.36%。经口给药和皮下注射 100 mg/kg 剂量给药均可使小鼠肝脏炎性细胞浸润减轻。 **结论** 硝唑尼特皮下注射给药对小鼠急性弓形虫感染有一定治疗效果, 为皮下注射硝唑尼特治疗弓形虫感染提供了理论依据。

**【关键词】** 弓形虫 RH 株; 硝唑尼特; 皮下注射; 细胞因子

**【中图分类号】** R382.5

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2023)03-0282-05

[Journal of Pathogen Biology. 2023 Mar;18(3):282-286.]

## Therapeutic evaluation of nitazoxanide oral and subcutaneous administration in mice with acute *Toxoplasma gondii* infection

WANG Yu, ZHANG Nan, LI Jian-hua, GONG Peng-tao, WANG Xiao-cen, LI Xin, ZHANG Xu, ZHANG Xi-chen (Key Laboratory of Zoonosis Research by Ministry of Education, Institute Of Zoonosis, College of Veterinary Medicine, Jilin University, Changchun 130062, China)\*\*\*

**【Abstract】** **Objective** This study investigated the therapeutic effects of oral and subcutaneous administration of nitazoxanide administration on acute toxoplasmosis in mice. **Methods** The mouse model of acute toxoplasmosis was established using *Toxoplasma gondii* RH strain and treated by two routes: oral administration and subcutaneous injection. The treatment group was given 100 mg/kg by oral administration, as well as the subcutaneous injection groups were administered with 100, 50, 25 mg/kg, respectively. The survival time of mice under two administration routes was recorded, the parasite loading of lung and liver, cytokine levels and histopathological changes of liver were compared.

**Results** The survival time of mice was not significantly prolonged by two nitazoxanide routes ( $P > 0.05$ ). Oral and subcutaneous administration at 100 and 50 mg/kg reduced the parasite loading of liver and lung in mice obviously ( $P < 0.05$ ). Compared to the untreated group, the parasite loading of liver were reduced by 93.53%, 92.59% and 40.63%, and the parasite loading of lung were reduced by 97.73%, 95.71% and 63.53%, respectively. IFN- $\gamma$  levels were significantly ( $P < 0.05$ ) increased in nitazoxanide-treated mice, by 169.81%, 348.24%, 416.44% and 472.24% compared to the untreated group. IL-12 levels were significantly reduced in mice administered orally and subcutaneously at 100 and 50 mg/kg ( $P < 0.05$ ), by 83.55%, 61.62% and 56.36% respectively compared to the untreated group. Both oral and subcutaneous administration at a dose of 100 mg/kg reduced inflammatory cell infiltration in the liver of mice.

**Conclusion** The subcutaneous administration of nitazoxanide was effective in the treatment of acute *Toxoplasma gondii* infection in mice, providing a theoretical basis for the treatment of *Toxoplasma gondii* infection by subcutaneous administration of nitazoxanide.

**【Key words】** *Toxoplasma gondii* RH strain; nitazoxanide; subcutaneous injection; cytokines

\* **【基金项目】** 国家重点研发计划资助项目(No. 2021YFD1801404, 2021YFF0702900)。

\*\* **【通讯作者】** 张西臣, E-mail: xc Zhang@jlu.edu.cn

**【作者简介】** 王瑜(1995-), 男, 山东人, 硕士研究生。研究方向: 兽医寄生虫病学。E-mail: 1711453530@qq.com

刚地弓形虫(*Toxoplasma gondii*)简称弓形虫,属于真球虫目、肉孢子虫科、弓形虫属,是一种在全世界广泛流行的专性胞内寄生的机会性致病原虫,可以感染包括人类在内的几乎所有温血动物<sup>[1-2]</sup>。根据毒力的差异与基因分析将弓形虫分为 I、II、III 型 3 个基因型,其中 RH 株属于 I 型,是国际标准强毒株<sup>[3]</sup>,不能形成慢性感染的包囊。弓形虫病对公共卫生安全及社会经济等危害巨大,目前世界上有超过三分之一的人口存在感染的风险<sup>[2]</sup>。弓形虫在大多数感染者中呈隐性感染,但对免疫功能低下的宿主,如免疫缺陷患者,弓形虫感染会产生致命威胁。此外,宿主在怀孕期间急性感染弓形虫可能会造成早产、胎儿畸形等严重后果。目前治疗弓形虫病的策略是联合用药治疗,如乙胺嘧啶-磺胺嘧啶、乙胺二甲胺-克林霉素等联合使用是治疗弓形虫脑炎的常用疗法,但长期用药会产生副作用<sup>[4]</sup>,因此寻找新的弓形虫病防治药物对维护公共卫生安全有重要意义。

硝唑尼特(NTZ)是一种四氢噻唑类化合物,对寄生虫、细菌、病毒等感染具有显著的治疗作用。目前,墨西哥、巴西、阿根廷、危地马拉、秘鲁等国已将其列为人体用药。2002年,美国食品药品监督管理局(FDA)批准该药用于治疗 1~11 岁儿童的隐孢子虫病、蓝氏贾第虫病等肠道原虫病<sup>[5-7]</sup>。

有研究表明,在体外 NTZ 较乙胺嘧啶具有细胞毒性弱、抗弓形虫感染能力强的优点<sup>[8]</sup>。El-Kowrany 等<sup>[9]</sup>和 Allam 等<sup>[10]</sup>的研究证明经口给药 NTZ 对小鼠急、慢性弓形虫感染具有治疗效果,但目前鲜有关于 NTZ 注射给药治疗小鼠弓形虫感染的相关报道。本实验通过经口给药和皮下注射两种途径对比治疗 RH 株引起的小鼠急性弓形虫感染,评价皮下注射 NTZ 的治疗效果,为 NTZ 皮下注射治疗弓形虫感染提供理论依据。

## 材料与方 法

### 1 材 料

**1.1 实验动物及虫株** 弓形虫 RH 株为吉林大学寄生虫实验室保存虫株。6 周龄 C57BL/6 小鼠 60 只,购自辽宁长生生物技术股份有限公司,动物处理遵守动物伦理与福利相关规定。

**1.2 主要试剂** 硝唑尼特粉剂,购于南雄阳普医疗科技有限公司(纯度 $\geq 99\%$ ),批号:210501,使用时配制成 5%硝唑尼特注射液。小鼠 IFN- $\gamma$  和 IL-12 ELISA 检测试剂盒购于美国 Invitrogen 公司;血液组织细胞基因组提取试剂盒购于天根生化有限公司。

### 2 方 法

**2.1 弓形虫 RH 株的培养与纯化** 保存于液氮中的

弓形虫 RH 株速殖子置于 37 °C 水浴 3 min 复苏后加入 Vero 细胞中传代培养。将生长良好、含 80%以上自然逸出的弓形虫的细胞悬液加入 15 ml 离心管中,吹打破碎细胞,3 000 r/min 离心 15 min,弃上清。PBS 重悬沉淀并缓慢加入预混的 4 ml Percoll 和 6 ml RPMI-1640 不完全培养基,3 000 r/min 离心 30 min,弃上清,用 10 ml PBS 洗涤沉淀,再用 PBS 重悬虫体并计数,适当稀释后分装备用。

**2.2 动物试验分组及感染** 试验小鼠分为 5 组,每组 10 只,分别为未感染组(A 组)、未给药组(B 组)、经口给药 100 mg/kg 组(C 组)、皮下注射 100 mg/kg 组(D 组)、皮下注射 50 mg/kg 组(E 组)、皮下注射 25 mg/kg 组(F 组)。感染组每只小鼠腹腔注射  $10^3$  个纯化的弓形虫 RH 株速殖子,感染后次日给药(表 1),连续给药至感染后第 5 d,观察小鼠死亡情况,记录各组小鼠死亡时间,分析 NTZ 对小鼠急性弓形虫感染治疗效果。

表 1 动物试验分组  
Table 1 The grouping scheme

分组 Group	数量(只) Number	给药方式 Treatment group	剂量(mg/kg 体重) Dose(mg/kg)
A 组	10	无	0
B 组	10	无	0
C 组	10	经口给药	100
D 组	10	皮下注射	100
E 组	10	皮下注射	50
F 组	10	皮下注射	25

### 2.3 组织荷虫量检测

**2.3.1 标准品制备** 弓形虫 B1 基因扩增采用 SYBR-Green I 荧光定量 PCR<sup>[11]</sup>。上游引物 F: 5'-TCCTTCGTCGTCGTAAT-3'; 下游引物序列 R: 5'-TTCTTCAGCCGTCTTGTG-3'。扩增目的片段长度为 223 bp。以弓形虫基因组为模板扩增 B1 基因,连接载体 pMD18-T 后转化感受态 DH5 $\alpha$ ,经涂板、挑点后测序。测序正确的菌落挑点,提取质粒,测定质粒浓度,计算质粒拷贝数。质粒拷贝数=质粒浓度 $\times$ 阿伏伽德罗常数 $\div$ 分子质量(约为 660 $\times$ 重组质粒 bp)。将质粒稀释为  $10^9$ 、 $10^8$ 、 $10^7$ 、 $10^6$ 、 $10^5$  稀释作为标准品备用。

**2.3.2 样品制备与检测** 取各组感染小鼠的肺脏与肝脏,液氮充分研磨,收集后消化过夜,使用基因组提取试剂盒分别提取小鼠组织与弓形虫速殖子基因组,通过荧光定量 PCR 计算荷虫量。

**2.4 IFN- $\gamma$ 、IL-12 检测** 于感染前和感染后第 5 d 断尾采血,分离血清,使用间接 ELISA 试剂盒检测小鼠 IFN- $\gamma$ 、IL-12 含量。

**2.5 病理切片制作及观察** 取小鼠肝脏组织,4%甲

醛固定后石蜡包埋、冷冻切片,然后将切片浸泡在二甲苯中脱蜡,脱蜡样品水化后 HE 染色、脱水、风干、封片,在光学显微镜(200×)下观察病理变化。

**2.6 数据统计与分析** 统计试验数据,通过 GraphPad Prism8.0 软件进行单因素方差分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

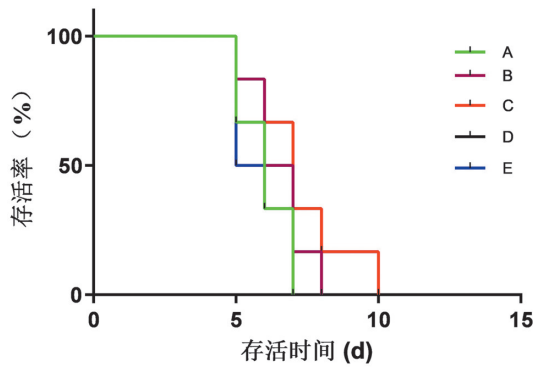
### 结果

#### 1 弓形虫感染小鼠临床表现与剖检观察

弓形虫感染 5 d 后,未给药组与皮下注射 25 mg/kg 组小鼠出现明毛紊乱、发汗等临床症状,其余治疗组无明显变化。剖检显示,未给药组、皮下注射 50、25 mg/kg 组小鼠出现明显腹腔积水现象,腹水镜检观察到弓形虫速殖子;其余组未见腹腔积水。

#### 2 小鼠存活时间

各试验组小鼠均在感染后第 5 d 出现死亡。与未给药组相比,治疗组存活时间未见显著延长 ( $P > 0.05$ )。表明 NTZ 经口给药及注射治疗延长小鼠生存时间的效果均不明显(图 1)。

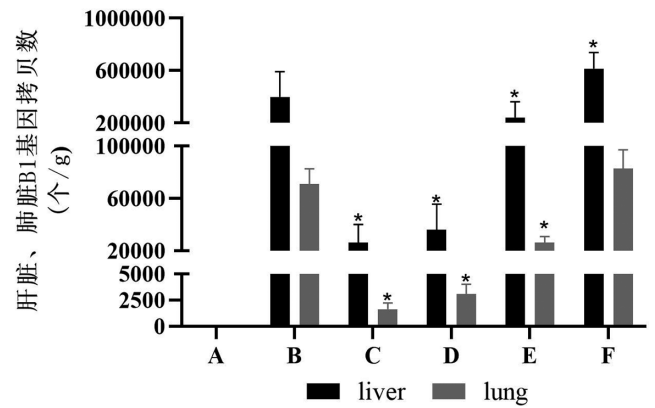


A 未给药组 B 经口给药 100 mg/kg 组 C 皮下注射 100 mg/kg 组 D 皮下注射 50 mg/kg 组 E 皮下注射 25 mg/kg 组  
图 1 小鼠存活率  
A Untreated group B 100 mg/kg by oral administration C 100 mg/kg by subcutaneous injection D 50 mg/kg by subcutaneous injection E 25 mg/kg by subcutaneous injection  
Fig. 1 The survival rate of mice

#### 3 小鼠组织荷虫量

绝对荧光定量 PCR 检测显示,经口给药组与皮下注射给药 100、50mg/kg 组肝脏、肺脏荷虫量与未给药组比较均显著降低 ( $P < 0.05$ );与未给药组相比肝脏荷虫量分别减少 93.53% ( $P = 0.0010, F = 28.95$ )、92.59% ( $P = 0.0010, F = 44.79$ )、40.63% ( $P = 0.0275, F = 3.445$ ),肺脏荷虫量分别减少 97.73% ( $P = 0.0004, F = 356.4$ )、95.71% ( $P = 0.004, F = 135.6$ )、63.53% ( $P = 0.0026, F = 5.361$ )。皮下注射 25 mg/kg 组的肝脏、肺脏荷虫量与未给药组比较弓形虫荷虫量分别上升 50.89% ( $P = 0.0152, F = 2.451$ )、15.51% ( $P = 0.6996, F = 29.82$ ),无临床治疗效果(图

2)。



A 未感染组 B 未给药组 C 经口给药 100 mg/kg 组 D 皮下注射 100 mg/kg 组 E 皮下注射 50 mg/kg 组 F 皮下注射 25 mg/kg 组  
图 2 小鼠肝脏、肺脏荷虫量 (\*  $P < 0.05$ )  
A Uninfected group B Untreated group C 100 mg/kg by oral administration D 100 mg/kg by subcutaneous injection E 50 mg/kg by subcutaneous injection F 25 mg/kg by subcutaneous injection  
Fig. 2 Parasite burden in the liver and lungs of mice

#### 4 小鼠血清 IFN- $\gamma$ 、IL-12 水平

小鼠感染后第 5 天收集各组血清,使用细胞因子检测试剂盒检测各组小鼠血清内细胞因子 IFN- $\gamma$  与 IL-12 的含量(图 3)。经统计学分析,相比未给药组,给药组血清中的 IFN- $\gamma$  上升显著 ( $P < 0.05$ ),分别上升 169.81% ( $P = 0.0007, F = 86.42$ )、348.24% ( $P < 0.0001, F = 199.2$ )、416.44% ( $P < 0.0001, F = 52.96$ )、472.24% ( $P < 0.0001, F = 306.4$ )。口服给药组,皮下注射 100、50 mg/kg 给药组 IL-12 相比未给药组含量下降显著 ( $P < 0.05$ ),分别下降 83.55% ( $P < 0.0001, F = 41.53$ )、61.62% ( $P < 0.0001, F = 1.161$ )、56.36% ( $P < 0.0001, F = 7.00$ )。皮下注射 25mg/kg 组对比未给药组含量少量上升 13.46% ( $P < 0.0001, F = 5.86$ )。

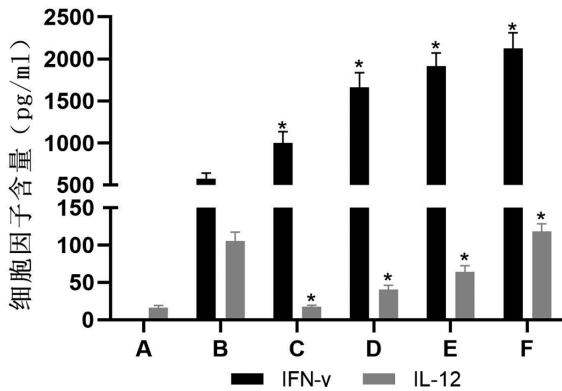
#### 5 肝脏组织病理学变化

肝脏切片显示,感染组均出现不同程度的炎性细胞浸润;相比于未给药组,经口给药组与皮下注射 100 mg/kg 组的肝细胞形态正常且只有少量炎性细胞浸润;皮下注射 50、25 mg/kg 组与未给药组的肝细胞形态变化明显且有大量炎性细胞浸润,炎症反应较重(图 4)。

### 讨论

近年来,作为引起广泛关注的广谱抗寄生虫药物,NTZ 有吸收快、代谢快、副作用小等优点<sup>[12]</sup>。El-Kowrany 等<sup>[9]</sup>研究了 NTZ 对 ME49 株弓形虫引起的小鼠弓形虫感染的治疗作用,证明经口给药 NTZ 对小鼠弓形虫感染有治疗作用。Galvan-Ramirez 等<sup>[8]</sup>

用不同药物治疗 RH 株引起的急性小鼠弓形虫感染, 结果证明 NTZ 对 RH 株引起的小鼠急性弓形虫感染有治疗作用, 但未显著延长小鼠生存时间, 本研究中经口给药的效果与其相类似。

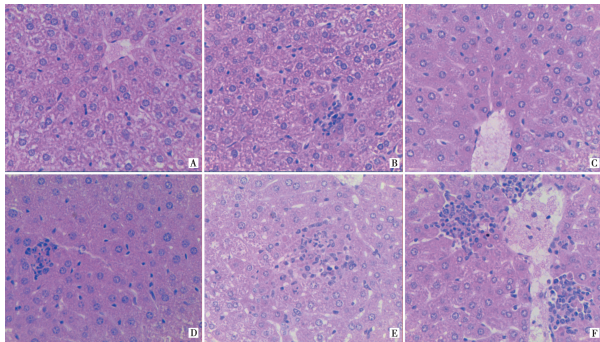


A 未感染组 B 未给药组 C 经口给药 100 mg/kg 组 D 皮下注射 100 mg/kg 组 E 皮下注射 50 mg/kg 组 F 经口给药 25 mg/kg 组

图 3 小鼠血清 IFN- $\gamma$ 、IL-12 含量 (\* $P < 0.05$ )

A Uninfected group B Untreated group C 100 mg/kg by oral administration D 100 mg/kg by subcutaneous injection E 50 mg/kg by subcutaneous injection F 25 mg/kg by subcutaneous injection

Fig. 3 The content of cytokines IFN- $\gamma$ , IL-12 in mice



A 未感染组 B 未给药组 C 经口给药 100 mg/kg 组 D 皮下注射 100 mg/kg 组 E 皮下注射 50 mg/kg 组 F 经口给药 25 mg/kg

图 4 弓形虫感染小鼠肝脏组织病理学变化 (H&E 染色, 200 $\times$ )

A Uninfected group B Untreated group C 100 mg/kg by oral administration D 100 mg/kg by subcutaneous injection E 50 mg/kg by subcutaneous injection F 25 mg/kg by subcutaneous injection

Fig. 4 Liver histopathology of *Toxoplasma gondii*-infected mice (H&E staining, 200 $\times$ )

本研究使用 NTZ 通过经口给药与皮下注射两种给药途径治疗弓形虫 RH 株引起的小鼠急性弓形虫感染, 分析了小鼠的存活时间、器官荷虫量、部分免疫因子的含量和肝脏病理变化。结果表明, NTZ 未能显著延长小鼠生存时间, 经口给药组与 100 mg/kg 皮下注射给药组的小鼠感染弓形虫后的症状轻, 肺脏及肝脏荷虫量低于其他试验组, 说明在 100 mg/kg 的情况下, NTZ 经口给药与皮下注射给药都能对弓形虫感染

起到一定的治疗作用。相同剂量 NTZ, 皮下注射组比经口给药组荷虫量更少, 说明皮下注射给药可能相较于经口给药更能阻止速殖子的增殖。

IL-12 与 IFN- $\gamma$  是参与机体抵抗弓形虫的重要细胞因子, IFN- $\gamma$  是反映机体细胞免疫应答水平的重要促炎因子, 可诱导强烈的抗弓形虫免疫反应, 杀伤胞内弓形虫或抑制其增殖扩散<sup>[13-15]</sup>。NTZ 具有干扰素上调功能, El-Kowrany 等<sup>[9]</sup> 的研究表明经口给药 NTZ 能引起小鼠 IFN- $\gamma$  含量显著升高, 而本研究结果表明皮下注射 NTZ 同样可提高小鼠血清 IFN- $\gamma$  的含量, 相同剂量时皮下注射给药组小鼠 IFN- $\gamma$  含量相比经口给药组更高, 说明皮下注射 NTZ 对 IFN- $\gamma$  上调作用更明显。IL-12 是由单核/巨噬细胞、抗原递呈细胞和 B 细胞产生的多活性细胞因子, 对诱导产生 IFN- $\gamma$  有重要作用, 且与 IFN- $\gamma$  之间有一定调节作用<sup>[16-17]</sup>。IL-12 缺失会导致机体对弓形虫抵抗力降低<sup>[18]</sup>。通过检测 IL-12 发现, 弓形虫感染 5 d 后小鼠血清 IL-12 含量与组织荷虫量和 IFN- $\gamma$  含量呈正相关。Afifi 等<sup>[19]</sup> 在使用 PDE4 抑制小鼠免疫时发现, 抑制 IL-12 及其他促炎细胞因子会使弓形虫在小鼠体内大量增殖, 进而引发严重的急性弓形虫感染。本研究中相比于经口给药 100 mg/kg 组和皮下注射 100 mg/kg 组, 未给药组及 25 mg/kg 皮下注射给药组 IL-12 含量较高, 可能是其治疗作用较弱, 弓形虫感染更严重从而使 IL-12 含量上升。

在弓形虫 RH 株引起的小鼠急性弓形虫感染中, 小鼠的各器官均会出现一定程度的炎症反应。吴升伟等<sup>[20]</sup> 构建了小鼠急性弓形虫感染模型, 发现小鼠肺脏与脾脏病理变化不明显, 而肝脏病理变化明显。本研究观察了小鼠肝脏病理变化, 50、25 mg/kg 皮下注射组病变程度与未给药组差异不显著, 而 100 mg/kg 经口给药与 100 mg/kg 皮下注射给药组肝脏组织炎症反应减轻, 证明皮下注射 NTZ 对治疗小鼠急性弓形虫感染有一定效果。

综上所述, 硝唑尼特皮下注射给药对弓形虫 RH 株引起的小鼠弓形虫感染有治疗效果, 且与同剂量经口给药组相近, 可为硝唑尼特治疗弓形虫感染提供参考。

#### 【参考文献】

- [1] Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans[J]. Int J Parasitol, 2000, 30(12-13): 1217-1258.
- [2] Afifi MA, Al-Rabia MW. The immunomodulatory effects of rolipram abolish drug-resistant latent phase of *Toxoplasma gondii* infection in a murine model[J]. J Microsc Ultrastruct, 2015, 3(2): 86-91.
- [3] 贾玉玺, 聂大平, 陈凌娟, 等. 弓形虫基因分型研究进展[J]. 中国

- 血吸虫病防治杂志,2013,25(2):202.
- [4] Andrews KT, Fisher G, Skinner-Adams TS. Drug repurposing and human parasitic protozoan diseases[J]. Int J Parasitol Drugs Drug Resist. 2014 24;4(2):95-111.
- [5] 赵娜,张西臣. 硝唑尼特临床应用研究进展[J]. 中国病原生物学杂志,2010,5(02):146-148+152.
- [6] 董靖,邓旭明,邓彦宏. 抗寄生虫新药硝唑尼特研究进展[J]. 中国兽药杂志,2010,44(5):51-53.
- [7] 何茜,胡文君,李行舟. 硝唑尼特药理作用及临床应用的研究进展[J]. 沈阳药科大学学报,2015,32(4):10.
- [8] Galvan-Ramirez Mde L, Dueñas Jimenez JM, Rocio Rodriguez Perez L, et al. Effect of nitazoxanide and pyrimethamine on astrocytes infected by *Toxoplasma gondii* in vitro [J]. Arch Med Res. 2013 ,44(6):415-421.
- [9] El-Kowrany SI, El Ghaffar AEA, Shoheib ZS, Mady RF, Gamea GAM. Evaluation of nitazoxanide as a novel drug for the treatment of acute and chronic toxoplasmosis[J]. Acta Trop. 2019,195:145-154.
- [10] Allam A, Shehab A Y, Mogahed N, et al. Effect of nitazoxanide and spiramycin metronidazole combination in acute experimental toxoplasmosis[J]. Heliyon, 2020, 16;6(4):e03661.
- [11] 朱祥明. SYBR-Green1 荧光定量 PCR 检测弓形虫 B1 基因实验方法的建立及应用[D]. 昆明:昆明医学院,2006.
- [12] Murphy JR, Friedmann JC. Pre-clinical toxicology of nitazoxanide - a new antiparasitic compound[J]. J Appl Toxicol. 1985,5(2):49-52.
- [13] 郭珊珊. 弓形虫 rTgPRF 蛋白疫苗的制备及其保护性研究[D]. 遵义医科大学,2020.
- [14] Dubey JP. The history of *Toxoplasma gondii*-the first 100 years [J]. J Eukaryot Microbiol, 2008, 55(6):467 - 475.
- [15] Suzuki Y, Orellana M, Schreiber R, et al. Interferon-gamma; the major mediator of resistance against *Toxoplasma gondii* [J]. Science, 1988, 240(4851):516-518.
- [16] 王世若,王兴龙,韩文瑜. 现代动物免疫学[M]. 吉林科学技术出版社,1996.
- [17] Noda M, Inaba Y, Banjo M, et al. Isolation of Fukuoka virus, a member of the Kern Canvon serogroup viruses of the family Rhabdoviridae, from cattle[J]. Vet Microbiol. 1992, 32(-4):267-271.
- [18] 蒲元华,张德林. 弓形虫入侵宿主机制及免疫学研究进展[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志,2012,30(6):7.
- [19] Afifi MA, Al-Rabia MW. The immunomodulatory effects of rolipram abolish drug-resistant latent phase of *Toxoplasma gondii* Infection in a murine model[J]. J Microsc Ultrastruct, 2015, 3(2):86-91.
- [20] 吴升伟,胡国顺,王正蓉,等. 隐性弓形虫感染小鼠诱发急性弓形虫病模型的研究[J]. 动物医学进展,2013,34(10):4.
- 【收稿日期】 2022-11-11 【修回日期】 2023-01-15

~~~~~  
(上接 281 页)

- [11] Heggie A, Cerny O, Holden DW. SteC and the intracellular *Salmonella*-induced F-actin meshwork[J]. Cell Microbiol, 2021 (23):e13315.
- [12] Odendall C, Rollhion N, F rster A, et al. The *Salmonella* kinase SteC targets the MAP kinase MEK to regulate the host actin cytoskeleton[J]. Cell Host Microbe, 2012(12):657-668.
- [13] Imami K, Bhavsar A P, YH, et al. Global impact of *Salmonella* pathogenicity island 2-secreted effectors on the host phosphoproteome[J]. Mol Cell Proteomics, 2013 (12):1632-1643.
- [14] Hochmann H, Pust S, von Figura G, et al. *Salmonella enterica* SpvB ADP-ribosylates actin at position arginine-177-characterization of the catalytic domain within the SpvB protein and a comparison to binary clostridial actin-ADP-ribosylating toxins[J]. Biochemistry, 2006;45(4):1271-1277.
- [15] Jennings E, Thurston TLM, Holden DW. *Salmonella* SPI-2 Type III secretion system effectors: Molecular mechanisms and physiological consequences[J]. Cell Host Microbe, 2017, 22:217-231.
- [16] 杨银龙,岳盈盈,宋楠楠,等. 鼠伤寒沙门菌 AvrA 蛋白的原核表达及纯化[J]. 中国病原生物学杂志,2018,13(12):1305-1309.
- [17] Majowicz SE, Musto J, Scallan E, et al. The global burden of nontyphoidal *Salmonella gastroenteritis* [J]. Clin Infect Dis, 2010(50):882-889.
- [18] McGhie EJ, Brawn LC, Hume PJ, et al. *Salmonella* takes control: effector-driven manipulation of the host[J]. Curr Opin Microbiol, 2009(12):117-124.
- [19] Brakebusch C. Rho GTPase Signaling in Health and Disease: A Complex Signaling Network[J]. Cells, 2021, 10: undefined.
- [20] Zhou D, Chen LM, Hernandez L, et al. A *Salmonella* inositol polyphosphatase acts in conjunction with other bacterial effectors to promote host cell actin cytoskeleton rearrangements and bacterial internalization[J]. Mol Microbiol, 2001 (39): 248-259.
- [21] Fernandez-Pinar P, Aleman A, Sondek J, et al. The *Salmonella typhimurium* effector SteC inhibits Cdc42-mediated signaling through binding to the exchange factor Cdc24 in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Mol Biol Cell, 2012(23):4430-4443.
- [22] 徐春艳,郁峰,孙丽华,等. 多波长反常散射法解析 Sau3AI 蛋白 C 端结构域晶体结构[J]. 核技术, 2008(11):801-805.
- [23] Sarikaya BO, Bayram O, Valerius O, et al. LaeA control of velvet family regulatory proteins for light-dependent development and fungal cell-type specificity[J]. PLoS Genet, 2010(6):e1001226.
- 【收稿日期】 2022-11-18 【修回日期】 2023-01-22