

# 江苏省先天性畸胎弓形虫分离株和HIV-弓形虫共感染患者弓形虫基因型分析

周永华<sup>1,2\*</sup>, 侯照峰<sup>2</sup>, 马以武<sup>3</sup>, 王学东<sup>4</sup>, 许永良<sup>1</sup>, 陶建平<sup>2\*</sup>

**[摘要]** 目的 鉴定分离自江苏省先天性畸胎的弓形虫虫株(KS株)和HIV-弓形虫共感染患者刚地弓形虫的基因型。

**方法** 抽提江苏省先天性畸胎弓形虫分离株(KS株)速殖子和1例HIV-弓形虫共感染患者的全血DNA,选择11个基因位点,采用聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性分析(PCR-RFLP)进行基因型鉴定。**结果** 自江苏省先天性畸胎分离的弓形虫虫株和1例HIV-弓形虫共感染患者的全血DNA样本中均获得完整分型条带,经鉴定均为弓形虫基因型I型。

**结论** I型刚地弓形虫可能是江苏地区引起妊娠异常结局妇女和HIV-弓形虫共感染患者的优势基因型虫株。

**[关键词]** 刚地弓形虫;基因分型;聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性分析;先天性畸胎;HIV

**[中图分类号]** R382.5 **[文献标识码]** A

## Genotype analysis of *Toxoplasma gondii* isolated strains from congenital teras and HIV-*Toxoplasma* co-infected patient in Jiangsu Province

ZHOU Yong-hua<sup>1,2\*</sup>, HOU Zhao-feng<sup>2</sup>, MA Yi-wu<sup>3</sup>, WANG Xue-dong<sup>4</sup>, XU Yong-liang<sup>1</sup>, TAO Jian-ping<sup>2\*</sup>

1 Key Laboratory of National Health and Family Planning Commission on Parasitic Disease Control and Prevention, Jiangsu Provincial Key Laboratory on Parasite and Vector Control Technology, Jiangsu Institute of Parasitic Diseases, Wuxi 214064, China; 2 College of Veterinary Medicine, Yangzhou University, China; 3 First People's Hospital of Kunshan City, China; 4 Wuxi Infectious Disease Hospital, China

\* Corresponding authors

**[Abstract]** **Objective** To identify the genotype of *Toxoplasma gondii* isolated strains from a congenital teras (KS strain) and an HIV-*Toxoplasma* co-infected patient in Jiangsu Province. **Methods** *T. gondii* DNA of tachyzoites of a isolate from a congenital teras (KS strain) and blood DNA of an HIV-*Toxoplasma* co-infected patient in Jiangsu Province were extracted, and 11 loci were identified for the genotype by polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). **Results** The complete bands were obtained from the congenital teras (KS strain) and HIV-*Toxoplasma* co-infected patient in Jiangsu Province, and identified as *T. gondii* gene type I. **Conclusion** *T. gondii* gene type I may be the dominant genotype strain of *T. gondii* among the women who have the abnormal pregnant outcomes and HIV-*Toxoplasma* co-infected patients in Jiangsu Province.

**[Key words]** *Toxoplasma gondii*; Genotyping; Polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP); Congenital teras; HIV

弓形虫病是一种由机会性致病原虫弓形虫引起的人兽共患食源性寄生虫病<sup>[1]</sup>。弓形虫感染和弓形虫病的发生、发展与宿主的免疫状态和感染的弓形虫

基因型密切相关<sup>[1]</sup>。多数弓形虫感染者无明显症状;但对免疫功能低下或免疫缺陷者(如HIV感染者),弓形虫感染则可引起中枢神经系统损害和全身性播散

**[基金项目]** “十一五”国家科技支撑计划重点项目(2010BAD04B02);教育部创新团队发展计划(IRT0978);江苏省人兽共患病学重点实验室开放课题(I1507);江苏省高校优势学科建设工程资助项目

**[作者单位]** 1 江苏省寄生虫病防治研究所、国家卫生和计划生育委员会寄生虫病预防与控制技术重点实验室、江苏省寄生虫学分子生物学重点实验室(无锡214064);2 扬州大学兽医学院;3 江苏省昆山市第一人民医院;4 江苏省无锡市传染病医院

**[作者简介]** 周永华,男,博士,主任技师。研究方向:弓形虫病防治  
\* 通信作者 E-mail: toxo2001@163.com; yzjptao@126.com

**[数字出版日期]** 2017-04-25 13:08

**[数字出版网址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/32.1374.R.20170425.1308.001.html>

感染,甚至死亡<sup>[1]</sup>。弓形虫是 AIDS 患者的重要致命性机会感染病原体<sup>[2-3]</sup>, AIDS 患者所患脑炎中有超过 1/3 是由弓形虫感染引起<sup>[4]</sup>。孕期存在活动性感染可导致妊娠结局异常和先天性弓形虫感染,严重影响优生优育<sup>[5-7]</sup>。此外,弓形虫隐性感染可致神经精神性疾病,如癫痫、精神分裂症,甚至诱发自杀、交通和工伤事故等<sup>[8-11]</sup>。不同宿主、不同地域感染的弓形虫虫株基因型差异较大,不同基因型弓形虫虫株的毒力及对药物的敏感性亦存在较大差异。因此,研究不同人群和不同地区感染的弓形虫基因型对于弓形虫病防控具有重要意义。

聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性分析(PCR-RFLP)是目前被广泛应用于弓形虫虫株基因型鉴定的方法之一<sup>[12]</sup>。谢德华等<sup>[13]</sup>运用 PCR-RFLP 方法,首次分析了我国不同宿主来源的弓形虫虫株的致密颗粒抗原 GRA6 基因型。近年来,对弓形虫基因型的研究多选择多基因位点进行分析<sup>[12]</sup>,以便更好地区分和鉴定其基因型。目前,国内学者采用多基因位点的 PCR-RFLP 方法,已从我国人体和动物体内鉴定出多个基因型<sup>[14-17]</sup>,发现不同弓形虫分离株在遗传上具有多样性,且不同基因型的弓形虫虫株在宿主间的传播、毒力和致病力等方面亦存在差异<sup>[18]</sup>。江苏地区猪源、鸡源和猫源弓形虫的基因型已有报道<sup>[19]</sup>,但对人源弓形虫分离株的基因型鉴定尚少见报道。本研究对 1986 年分离自江苏省的先天性畸胎的弓形虫虫株(KS 株),和近期自 HIV-弓形虫共感染患者体内分离的弓形虫虫株,进行了基因型鉴定,以期探索江苏地区人群弓形虫感染的虫株基因型等研究提供参考依据。

## 材料和方法

### 1 样本来源

弓形虫 KS 虫株由江苏省昆山市第一人民医院马以武主任惠赠,由国家卫生和计划生育委员会寄生虫病预防与控制技术重点实验室传代保存。弓形虫 KS 分离株系 1986 年从昆山市一孕妇所产先天性脑积水死婴脑中分离,属强毒株<sup>[20-22]</sup>。KS 分离株与国际标准株 RH 株 P30 基因不含编码信号肽的 cDNA 序列,两虫株在 300 位(KS 株为 A, RH 株为 G)和 570 位碱基(KS 株为 T, RH 株为 A)不同,这两个碱基上的变化都不改变所编码的氨基酸序列<sup>[23-24]</sup>。

1 例 HIV 阳性患者的弓形虫 B1 基因 PCR 阳性全血 DNA 样本,由无锡市传染病医院提供。该患者为 39 岁男性,无锡市人。

### 2 主要试剂与仪器

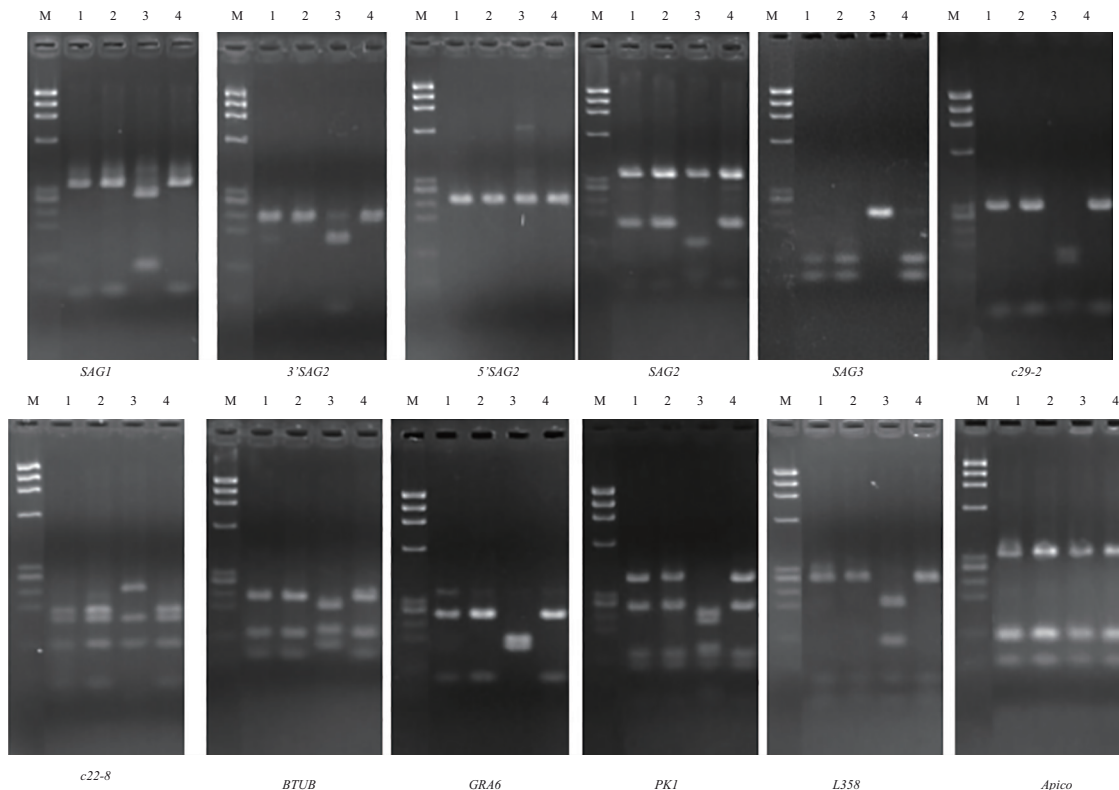
基因组 DNA 提取试剂盒与 PCR 试剂盒由北京天根生物技术有限公司提供;PCR 引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成;弓形虫分型所用限制性内切酶均购自 NEB 公司。弓形虫基因型分型标准参考株 I 型 RH 株 DNA 由国家卫生和计划生育委员会寄生虫病预防与控制技术重点实验室提供,II 型 ME49 虫株 DNA 由吉林大学陈启军教授惠赠。DYY-6C 型电泳仪和 DYCP-31DN 型电泳槽购自北京市六一仪器厂,凝胶成像系统为 BIO-RAD 公司产品,ABI-Veriti 型梯度 PCR 仪由美国 ABI 公司提供。

### 3 弓形虫株 PCR-RFLP 基因分型

采用 Su 等<sup>[1]</sup>报道的多基因位点 PCR-RFLP 方法对 KS 分离株和 HIV-弓形虫共感染患者血样进行弓形虫基因型分型。以国际通用的基因型 I 型代表株 RH 株和基因型 II 型代表株 ME49 株弓形虫参考虫株及人源型 KS 分离株、B1 和 529 bp 高度重复序列 PCR 阳性的一例 HIV-弓形虫共感染患者的全血 DNA 标本为模板,扩增 SAG1、SAG2、SAG3、5'+3'SAG2、BTUB、GRA6、c22-8、c29-2、Pk1、L358 和 Apico 等 11 个位点基因片段,反应总体积为 25  $\mu$ l,其中 PCR PremixTaq 12.5  $\mu$ l,上、下游引物各 1  $\mu$ l, DNA 模板 1.5  $\mu$ l, PCR 扩增条件为:94  $^{\circ}$ C 5 min; 94  $^{\circ}$ C 30 s, 60  $^{\circ}$ C 1 min, 72  $^{\circ}$ C 1.5 min,共 35 个循环;最后 72 $^{\circ}$ C 10 min。扩增产物经琼脂糖凝胶电泳,阳性 PCR 产物用限制性内切酶 Sau96 I、Hae II、Hinf I、Taq I、Nci I、BsiE I、Mse I、BsmA I、Mbo II、HpyCH4IV、Rsa I、Hae III、Nla III、Ava I、Afl II 和 Dde I 酶切,酶切产物经 2.5% 琼脂糖凝胶电泳鉴定,溴化乙锭染色,在凝胶成像系统观察结果。PCR 所用引物序列、反应体系以及 RFLP 酶切体系参照 Su 等<sup>[1]</sup>报道。

## 结果

将弓形虫 KS 分离株速殖子 DNA 和 HIV-弓形虫共感染患者全血 DNA 样本进行 PCR 扩增,11 个位点的 PCR 扩增产物分别进行酶切,酶切产物经 2.5% 琼脂糖凝胶电泳鉴定。将全部酶切图谱与国际参考虫株 RH 株(基因型 I 型)和 ME49 株(基因型 II 型)的带型进行比较,从而鉴别其基因型,其中 5'+3' SAG2 标记的基因型由 5'-SAG2 和 3'-SAG2 两位点的酶切结果联合判断。KS 分离株和自 HIV-弓形虫共感染患者分离的弓形虫株均获得了完整的基因型分型图谱(图 1),经鉴定为 I 型基因型(表 1)。



M  $\phi$ X174-Hae III 酶切 DNA 标志物; 1 HIV-弓形虫共感染患者全血 DNA; 2 KS 株; 3 ME49 株; 4 RH 株  
M  $\phi$ X174-Hae III digest DNA Marker; 1 DNA extracted from the blood samples of an HIV-*Toxoplasma* co-infected patient; 2 KS isolate; 3 ME49 strain; 4 RH strain

图1 酶切图谱比较  
**Fig. 1 Comparison among restriction enzyme maps**

表1 KS分离株速殖子和HIV-弓形虫共感染患者全血DNA 弓形虫基因分型  
**Table 1 *Toxoplasma gondii* genotyping of tachyzoites DNA of KS isolate and blood DNA of HIV-*Toxoplasma* co-infected patient**

虫株 Isolate	遗传位点 Genetic locus											基因型 Genotype
	SAG1	SAG2	SAG3	5'+3'SAG2	BTUB	GRA6	c22-8	c29-2	L358	Pk1	Apico	
RH	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	Type I (ToxoDB#10)
ME49	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	Type II (ToxoDB#1)
KS	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	Type I (ToxoDB#10)
HIV-弓形虫共感 染患者分离株 Parasite isolated from an HIV- <i>Toxoplasma</i> co- infected patient	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	Type I (ToxoDB#10)

## 讨 论

2007年Dubey等<sup>[25]</sup>率先采用PCR-RFLP技术对10个遗传标记进行扩增,将17株中国弓形虫分离株进行基因分型。随后,Zhou等<sup>[14-16]</sup>采用相同方法对38个来自中国不同地区和宿主的弓形虫分离株进行基因鉴定和分型,通过扩增10个遗传标记将其分为基因I型(34.21%)、基因II型(ToxoDB#3, 2.63%)和ToxoDB#9型(63.16%),推测ToxoDB#9基因型可能是中国弓形虫虫株的优势基因型。随后,许多研究者对中国人源和动物源弓形虫虫株进行基因鉴定与分型<sup>[26-31]</sup>。Wang等<sup>[26]</sup>通过扩增SAG1、SAG2、SAG3、BTUB、GRA6、c22-8、c29-2、L358、Pk1和Apico等10个遗传位点对中国东部猪源弓形虫虫株遗传变异进行分析,发现3个虫株分别为基因ToxoDB#9型(1株)和基因ToxoDB#213型(2株)。Wang等<sup>[17]</sup>也利用PCR-RFLP技术对上述10个位点进行扩增,从而分析中国不同地域的48株人源和动物源弓形虫虫株遗传变异;发现40个占83.33%分离株为基因ToxoDB#9型,2株属于基因I型,1株为基因II型(ToxoDB#1),其余5株为2个新发现的基因型ToxoDB#204和ToxoDB#205,未见基因III型。候照峰等<sup>[19]</sup>也曾采用PCR-RFLP方法,选择11个基因位点对弓形虫PCR阳性的28例猪源和8例猫源的DNA样品进行基因型分析;结果显示,36个阳性样品中有18个样品被成功扩增,经酶切鉴定分析,18株弓形虫分离株包括5种基因型,分别为I型(2株)、ToxoDB#9或Chinese I(13株)和3种新的基因型(各1株)。

谢德华等<sup>[13]</sup>应用PCR-RFLP技术在GRA6位点首次分析了中国不同来源的弓形虫分离株的基因型,结果认为中国人源弓形虫分离株包括基因I型和基因II型。目前,对我国人源型弓形虫分离株的种群遗传学研究相对较少,对免疫抑制者弓形虫感染的基因型鉴定亦少见报道<sup>[27-30]</sup>。聂大平等<sup>[27]</sup>通过B1基因位点对云南西部地区HIV阳性患者血样进行弓形虫基因鉴定和分型,确定其弓形虫基因型为I型;陈凌娟等<sup>[28]</sup>通过GRA6位点比较分析,发现云南大理地区HIV阳性者感染弓形虫基因型与RH株一致,同属基因I型。本研究应用国际通用的PCR-RFLP技术在11个遗传位点对江苏地区1例HIV-弓形虫共感染患者全血DNA进行弓形虫基因分型,结果获得了完整的分型图谱,鉴定为弓形虫I型基因型。

国内对自先天性畸胎分离的弓形虫虫株分型尚无报道。本研究首次选择11个基因位点对先天性畸胎弓形虫分离株进行了基因型分型,鉴定结果与分离

自畸胎的RH株基因型一致,为I型。

弓形虫基因型与致病机制密切相关,不同基因型弓形虫虫株能直接影响宿主免疫应答状态和疾病转归<sup>[31-32]</sup>。对人体弓形虫感染的虫株进行基因分型,有助于感染溯源,亦可为深入研究基因型相关的致病机制奠定基础<sup>[32]</sup>,从而为寻找弓形虫病潜在药物靶点提供重要线索。

## 【参考文献】

- [1] Su C, Shwab EK, Zhou P, et al. Moving towards an integrated approach to molecular detection and identification of *Toxoplasma gondii* [J]. Parasitology, 2010, 137(1): 1-11.
- [2] Lüder CG, Gross U. Toxoplasmosis from clinics to basic science [J]. Parasitol Today, 1998, 14(2):43-45.
- [3] 田利光,程国金,陈家旭,等. HIV阳性人群合并弓形虫感染现况调查[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2010, 22(4):368-370.
- [4] Luma HN, Tchaleu BC, Ngahane BH, et al. Tuberculous meningitis: presentation, diagnosis and outcome in HIV-infected patients at the douala general hospital, Cameroon: a cross sectional study [J]. AIDS Res Ther, 2013, 10(1):16.
- [5] 王崇功,周永华,吴菁,等. 弓形虫感染对优生优育危害性及其控制的研究[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 1998, 10(6):362-364.
- [6] 王崇功,周永华,岑伟家,等. 弓形虫感染致先天性畸形病因学诊断的研究[J]. 中国人兽共患病杂志, 1995, 11(6):86-89.
- [7] 周永华,王坚武,朱逸文,等. 先天性畸形儿母婴弓形虫感染的血清学研究[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 1995, 11(3):152-155.
- [8] Wang T, Tang ZH, Li JF, et al. A potential association between *Toxoplasma gondii* infection and schizophrenia in mouse models [J]. Exp Parasitol, 2013, 135(3):497-502.
- [9] Hlegr J. How and why *Toxoplasma* makes us crazy [J]. Trends Parasitol, 2013, 29(4):156-163.
- [10] Ngougou EB, Bhalla D, Nzoghe A, et al. Toxoplasmosis and epilepsy - systematic review and meta analysis [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2015, 9(2): e0003525.
- [11] 周永华,黄洪波,陶永辉,等. 弓形虫慢性感染对小鼠脑内葡萄糖代谢影响的研究[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2011, 23(3):307-310.
- [12] 贾玉玺,聂大平,陈凌娟,等. 弓形虫基因型分型研究进展[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2013, 25(3):202-204.
- [13] 谢德华,翁亚彪,李华文,等. 中国4个弓形虫虫株GRA6基因的比较分析[J]. 中国农业科学, 2005, 38(7):1495-1500.
- [14] Zhou P, Nie H, Zhang LX, et al. Genetic characterization of *Toxoplasma gondii* isolates from pigs in China [J]. J Parasitol, 2010, 96(5):1027-1029.
- [15] Zhou P, Zhang H, Lin RQ, et al. Genetic characterization of *Toxoplasma gondii* isolates from China [J]. Parasitol Int, 2009, 58(2):193-195.
- [16] Zhou P, Sun XT, Yin CC, et al. Genetic characterization of *Toxoplasma gondii* isolates from pigs in southwestern China [J]. J Parasitol, 2011, 97(6):1193-1195.

- [17] Wang L, Chen H, Liu D, et al. Genotypes and mouse virulence of *Toxoplasma gondii* isolate from animals and humans in China [J]. PLoS One, 2013, 8(1):e53483.
- [18] 付晓莹, 冯永杰, 梁宏德, 等. 中国弓形虫分离株基因型及致病性的研究进展[J]. 中国人兽共患病学报, 2015, 31(7):669-673.
- [19] 候照峰, 臧传佼, 朱鸿飞, 等. 扬州及周边地区动物弓形虫病流行病学调查及虫株遗传多样性分析[C]. 中国畜牧兽医学学会兽医寄生虫学分会第十三次学术研讨会论文集, 2015:52.
- [20] 张蔚, 刘静山, 马以武, 等. 自畸形死胎分离出弓形体[J]. 中国人兽共患病杂志, 1987, 3(3):26.
- [21] 张蔚, 刘静山, 马以武, 等. 弓形虫速殖子超微结构的观察[J]. 苏州医学院学报, 1987, 7(3):202.
- [22] 张蔚, 刘静山. 从人体分离的弓形虫速殖子对人体细胞和鸡胚成纤维细胞的寄生适应观察[J]. 苏州医学院学报, 1988, 8(4):272-275.
- [23] 杨秋林, 陆惠民, 闵太善, 等. 弓形虫昆山分离株P30抗原基因的克隆与表达[J]. 中国人兽共患病杂志, 2001, 17(4):27-29.
- [24] 杨秋林, 陆惠民, 郭敏辰, 等. 弓形虫昆山分离株速殖子期表达型cDNA文库的构建及鉴定[J]. 中国人兽共患病杂志, 2000, 16(5):25-27.
- [25] Dubey JP, Zhu XQ, Sundar N, et al. Genetic and biologic characterization of *Toxoplasma gondii* isolates of cats from China [J]. Vet Parasitol, 2007, 145(3-4):352-356.
- [26] Wang H, Wang T, Luo Q, et al. Prevalence and genotypes of *Toxoplasma gondii* in pork from retail meat stores in Eastern China [J]. Int J Food Microbiol, 2012, 157(3):393-397.
- [27] 聂大平, 贾玉玺, 陈凌娟, 等. 云南HIV阳性患者感染弓形虫基因型的初步分析[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2013, 31(5):410-411.
- [28] 陈凌娟, 贾玉玺, 冷丽, 等. 分离自HIV阳性者的弓形虫与RH株GRA6基因比较[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2014, 26(4):434-436.
- [29] 沈茜, 王林, 方强, 等. 肿瘤患者弓形虫感染的抗体检测及虫株基因型分析[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2014, 32(5):366-370.
- [30] Wang L, He LY, Meng DD, et al. Seroprevalence and genetic characterization of *Toxoplasma gondii* in cancer patients in Anhui province, Eastern China [J]. Parasit Vectors, 2015, 8:162.
- [31] Rosowski EE, Lu D, Julien L, et al. Strain-specific activation of the NF-kappaB pathway by GRA15, a novel *Toxoplasma gondii* dense granule protein [J]. J Exp Med, 2011, 208(1):195-212.
- [32] 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.

[收稿日期] 2016-08-04 [编辑] 汪伟

(上接第323页)

- 466-471.
- [5] Zhang W, Zhang Z, Wu W, et al. Epidemiology and control of echinococcosis in central Asia, with particular reference to the People's Republic of China [J]. Acta Trop, 2015, 141(Pt B):235-243.
- [6] 王国强. 全国包虫病流行情况调查报告[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2016: 28.
- [7] Dennis RD, Schubert U, Bauer C. Angiogenesis and parasitic helminth-associated neovascularization [J]. Parasitology, 2011, 138(4):426-439.
- [8] Adams RH, Alitalo K. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2007, 8(6):464-478.
- [9] Alitalo K, Tammela T, Petrova TV. Lymphangiogenesis in development and human disease [J]. Nature, 2005, 438(770):946-953.
- [10] Jain RK. Molecular regulation of vessel maturation [J]. Nat Med, 2003, 9(6):685-693.
- [11] Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine [J]. Nature, 2005, 438(770):932-936.
- [12] Stadelmann B, Spiliotis M, Müller J, et al. *Echinococcus multilocularis* phosphoglucose isomerase (EmPGI): a glycolytic enzyme involved in metacestode growth and parasite-host cell interactions [J]. Int J Parasitol, 2010, 40(13):1563-1574.
- [13] Popovici C, Isnardon D, Birnbaum D, et al. Caenorhabditis elegans receptors related to mammalian vascular endothelial growth factor receptors are expressed in neural cells [J]. Neurosci Lett, 2002, 329(1):116-120.
- [14] Tarsitano M, De Falco S, Colonna V, et al. The *C. elegans* pvf-1 gene encodes a PDGF/VEGF-like factor able to bind mammalian VEGF receptors and to induce angiogenesis [J]. FASEB J, 2006, 20(2):227-233.
- [15] Lejoly-Boisseau H, Appriou M, Seigneur M, et al. *Schistosoma mansoni*: *in vitro* adhesion of parasite eggs to the vascular endothelium. Subsequent inhibition by a monoclonal antibody directed to a carbohydrate epitope [J]. Exp Parasitol, 1999, 91(1):20-29.
- [16] 吴观陵. 人体寄生虫学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 543-547.
- [17] Yoon SO, Park SJ, Yun CH, et al. Roles of matrix metalloproteinases in tumor metastasis and angiogenesis [J]. J Biochem Mol Biol, 2003, 36(1):128-137.
- [18] Marco M, Baz A, Fernandez C, et al. A relevant enzyme in granulomatous reaction, active matrix metalloproteinase-9, found in bovine *Echinococcus granulosus* hydatid cyst wall and fluid [J]. Parasitol Res, 2006, 100(1):131-139.
- [19] Van Beijnum JR, Nowak-Sliwinska P, Van Den Boezem E, et al. Tumor angiogenesis is enforced by autocrine regulation of high-mobility group box 1 [J]. Oncogene, 2013, 32(3):363-374.
- [20] Thirugnanam S, Munirathinam G, Veerapathran A, et al. Cloning and characterization of high mobility group box protein 1 (HMGB1) of *Wuchereria bancrofti* and *Brugia malayi* [J]. Parasitol Res, 2012, 111(2):619-627.

[收稿日期] 2017-03-27 [编辑] 邓瑶