

# 弓形虫感染与神经精神疾病的关系研究进展

杨翼维,堵舒桐\*,闫涵,张莉,李海龙,吕艳<sup>1</sup>

大理大学基础医学院,云南 大理 671000

**摘要:** 刚地弓形虫是一种世界范围内广泛分布的机会性致病原虫,能引起人兽共患的弓形虫病,严重威胁着人类的健康。近年来,刚地弓形虫感染与精神疾病的关系越来越受到重视。弓形虫感染对神经系统的影响与多种神经精神疾病的发病有关,如精神分裂症、抑郁症,阿尔兹海默症等。本文综述弓形虫感染与神经精神疾病之间的关系及可能存在的致病机制,通过相关致病机制的研究,期望能为临床治疗弓形虫感染导致的神经精神疾病提出新的治疗方向和可行方案。

**关键词:** 弓形虫;精神分裂症;阿尔兹海默症;抑郁症

中图分类号:R531.8 文献标识码:A 文章编号:1009-9727(2022)12-1206-05

DOI:10.13604/j.cnki.46-1064/r.2022.12.19

## Review of relationship between *Toxoplasma gondii* infection and neuropsychiatric diseases

YANG Yi-wei, DU Shu-tong, YAN Han, ZHANG Li, LI Hai-long, LV Yan

School of Basic Medical Sciences, Dali University, Dali 671000, China

Corresponding author: DU Shu-tong, E-mail: 86475710@qq.com

**Abstract:** *Toxoplasma gondii*, an opportunistic pathogenic protozoan, is widely distributed worldwide and can cause zoonoses, which is a serious threat to human health. Nowadays, the relationship between *T. gondii* infection and neuropsychiatric diseases has attracted researchers' attention increasingly. *T. gondii* infection is related to the pathogenesis of many neuropsychiatric diseases by affecting the nervous system, such as schizophrenia, depression, Alzheimer's disease, and so on. This review will focus on the relationship between *T. gondii* infection and neuropsychiatric diseases and summarizes the possible mechanisms of disorders resulting from *T. gondii* infection. It is expected that the study on the related pathogenic mechanism of *T. gondii* will lead to new therapeutic directions and feasible solution for the clinical treatment of neuropsychiatric diseases caused by *T. gondii* infection.

**Keywords:** *Toxoplasma gondii*; schizophrenia; Alzheimer's disease; depression

刚地弓形虫(*Toxoplasma gondii*)是一种可专性寄生在人与绝大部分温血动物体内的机会性致病原虫。该虫在世界范围内分布广泛,可寄生动物宿主的种类也十分广泛,是引起人兽共患寄生虫病的重要病原体之一,严重威胁着人类的健康。据统计,全球约三分之一人口弓形虫血清抗体呈阳性,但该虫感染率有明显的地域差异<sup>[1]</sup>。有资料表明,弓形虫具有嗜神经性,神经系统疾病与弓形虫感染关系密切,其感染会造成神经系统的功能异常,导致精神疾病,比如与精神分裂症、抑郁症、孤独症等多种疾病的发病有关<sup>[2]</sup>。

### 1 弓形虫感染与精神分裂症

精神分裂症是一种具有感知、思维、情感和意志行为等多个方面的异常,以精神活动和环境不协调为特征,慢性长期的功能逐渐丧失的精神障碍类疾病<sup>[3]</sup>。目前大多数研究都以血清中 IgG 水平为弓形虫感染指标提示精神分裂症与弓形虫的相关性,研究发现精

神分裂症患者血清中弓形虫 IgG 抗体阳性率明显高于正常对照组<sup>[4-5]</sup>。此外,KEZAI 等<sup>[6]</sup>研究提示弓形虫感染可促进精神分裂症的发生。MORTENSEN 等<sup>[7]</sup>在丹麦展开关于新生儿与弓形虫的研究也支持此观点,他们检测了 1981 年及以后出生的新生儿弓形虫体内的抗体,并进行长期随访,观察这部分新生儿在后期是否发展为精神分裂症,结果表明,后期发展为精神分裂症的新生儿血清中弓形虫 IgG 抗体阳性率显著高于未发病的新生儿。弓形虫感染不仅促进精神分裂症的发生,在一定程度上还加重精神分裂症患者的病情和加重临床症状及认知功能障碍。申连城等<sup>[8]</sup>研究通过选取首发精神分裂症患者,根据血清弓形虫 IgG 抗体水平,采用简明精神病量表、阳性症状量表、阴性症状量表,以及蒙特利尔认知评估量表对弓形虫感染的首发精神分裂症患者的精神症状及认知障碍状况进行调查,并与未被弓形虫感染的首发精神分裂

基金项目:大理大学博士科研项目(No.KYBS2018009)

作者简介:杨翼维(1996—),女,在读硕士,研究方向:病原生物学。

\*通信作者:堵舒桐,E-mail:86475710@qq.com

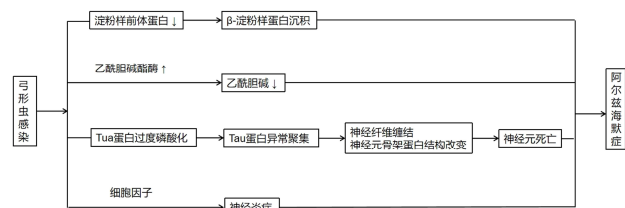
症患者相应状况进行比较从而证实了这一点。还有研究发现抗精神分裂的药物可抑制弓形虫的活性,2014年FOND等<sup>[9]</sup>研究发现第一代治疗精神分裂的药物氯哌噻吨有较高的抗弓形虫活性。同样,2021年ENSHAEIEH等<sup>[10]</sup>发现另一种抗精神分裂的药物丙戊酸也可抑制小鼠慢性弓形虫感染。弓形虫导致精神分裂症的机制还尚未明确,以下为近年的研究结果。

**1.1 弓形虫感染引起多巴胺增加** 患者大脑特定部位多巴胺(DA)浓度的增加被认为是导致精神分裂的原因之一<sup>[11]</sup>。感染弓形虫后,弓形虫包囊可通过破坏多巴胺途径,使脑细胞中DA浓度的异常增加,从而导致精神分裂症<sup>[2]</sup>。此外,STROBL等<sup>[12]</sup>研究发现在体外的细胞实验中,DA可促进弓形虫的数目增殖及破坏细胞程度增加。如果这个结论在患者脑组织中同样成立,这将会形成一个恶性循环。

**1.2 弓形虫感染引起犬尿酸增加** 犬尿氨酸途径(KP)是色氨酸(Trp)代谢的主要途径,犬尿氨酸(Kyn)代谢物异常与精神分裂症发病密切相关。血清中Kyn代谢物水平可作为精神分裂症疾病诊断一类生物标记物<sup>[13-14]</sup>。在小鼠宿主中,感染弓形虫后可能是通过激活星形胶质细胞,刺激Trp沿着KP降解,促进脑组织中Kyn代谢产物3-羟基犬尿氨酸(3-HK)、喹啉酸(QUIN)和犬尿酸(KYNA)等水平上升,引发精神分裂症<sup>[15-16]</sup>。

**2 弓形虫感染与阿尔兹海默症**

阿尔兹海默症是老年人中常见的一种中枢神经系统退行性病变,主要表现为在日常生活中记忆及认知功能的进行性减退,并伴有各种精神症状及行为障碍<sup>[17]</sup>。NAYERI等<sup>[17]</sup>进行系统的Meta分析,结果表明弓形虫是阿尔兹海默症发展和症状恶化的危险因素之一[OR=1.53,95%CI(1.07~2.18)]。此外,动物模型证明弓形虫感染可能诱发阿尔兹海默症的组织病理学特征<sup>[18]</sup>。阿尔兹海默症的发病机制十分复杂,弓形虫感染与阿尔兹海默症的机制关系的研究成果如下(图1)。



**图1 弓形虫感染与阿尔兹海默症机制关系**

**Fig.1 The relationship between *Toxoplasma gondii* infection and the mechanism of Alzheimer's disease**

**2.1 弓形虫感染引起β-淀粉样蛋白异常沉积** β-淀粉样蛋白(Aβ)大量沉积于阿尔兹海默症患者的脑

部,形成淀粉样蛋白斑,这是引发阿尔兹海默症的重要因素<sup>[19]</sup>。弓形虫感染患者后,患者淀粉样蛋白通路的失调,淀粉样前体蛋白(APP)水平下降,可能由于APP的异常裂解,致使Aβ在脑组织中大量沉积,引发阿尔兹海默症<sup>[20-21]</sup>。

**2.2 弓形虫感染引起乙酰胆碱降低** 阿尔兹海默症主要影响的神经递质是乙酰胆碱(Ach),随着乙酰胆碱酯酶(AChE)的活性改变,这个过程会导致学习、记忆、认知方面的多种障碍<sup>[21]</sup>。感染弓形虫后,会影响AChE高释放而降低Ach的水平,进而影响受感染的宿主的学习记忆活动,造成学习记忆障碍<sup>[17]</sup>。

**2.3 弓形虫感染引起Tau蛋白过度磷酸化** 过度磷酸化的Tau蛋白异常聚集,导致神经纤维缠结,神经元骨架蛋白结构改变,导致神经元死亡<sup>[22]</sup>。TORRES等<sup>[23]</sup>证明弓形虫感染引起小鼠Tau蛋白过度磷酸化,出现明显的神经元死亡,可引发阿尔兹海默症。

**2.4 弓形虫感染与神经炎症学说** 在JUNG等<sup>[24]</sup>进行的一项研究中,感染弓形虫的小鼠脑组织中的白细胞介素-10和转化因子-β等细胞因子水平显著高于未感染小鼠。MAHMOUDVAND等<sup>[25]</sup>研究结果进一步表明在弓形虫慢性感染时,免疫细胞间的通讯通过细胞因子网络促进神经炎症,诱导阿尔兹海默症在小鼠脑内的病理发展,加剧了小鼠的认知障碍。

**3 弓形虫感染与抑郁症、自杀倾向**

抑郁症以显著且持久的心境低落、思维迟缓、认知功能损害、意志活动减退为主要特征的一类心理障碍疾病,并且它会对人的消化、免疫及神经系统等产生影响甚至造成损伤<sup>[26]</sup>。抑郁与自杀倾向密切相关,自杀行为是抑郁症的最常见并发症。在自杀死亡的病例中高达50%的人患有抑郁症<sup>[27]</sup>。有报道表明,弓形虫感染与抑郁症和自杀倾向的发生有联系<sup>[28-29]</sup>。大部分报道是通过血清学方法对照研究探讨了它们之间可能存在的关系。ARLING等<sup>[28]</sup>在一项218名参与者的研究中首次报道弓形虫感染与自杀行为之间的关系。他们发现有自杀企图史的抑郁症患者比无自杀企图患者的弓形虫IgG水平更高。相关药物性研究则显示,抑郁症患者对抗抑郁药反应不佳,对此进行了调查,并在弓形虫血清学检测中发现阳性。在对弓形虫进行适当的治疗后,抗抑郁治疗的效果才有所改善<sup>[29]</sup>。弓形虫引起抑郁症与自杀倾向的病理生理机制至今仍不清楚,主要研究成果认为弓形虫感染患者后,能够激发宿主的免疫反应,引起宿主脑内免疫细胞和分子分布的改变,机体释放炎症细胞因子而引起神经内分泌以及免疫系统功能的紊乱,引起抑郁症的发生。许多研究报告抑郁症患者的炎症细胞因子水平升高。细胞因子包括白细胞介素、肿瘤坏死

因子- $\alpha$ 和干扰素- $\gamma$ 等,可能间接改变脑神经递质水平<sup>[30]</sup>。激活神经递质的免疫途径又分为两种(图2)。

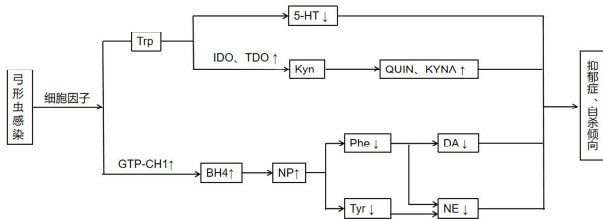


图2 弓形虫感染与抑郁症、自杀倾向机制关系

Fig.2 The relationship between *Toxoplasma gondii* infection and depression and suicidal tendency

3.1 色氨酸途径 细胞因子通过诱导吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO)与色氨酸2,3-双加氧酶(TDO)的激活与Trp的消耗。Trp代谢途径分为两种,一种是通过色氨酸5-羟化酶脱羧形成血清素(5-HT)。另一种途径是通过TDO和IDO进行的KP。炎症细胞因子激活代谢酶IDO,IDO过度激活导致Trp消耗,伴有5-HT合成明显下降。其次,IDO活性的升高可以加速Trp循KP分解进而降低其向血清素途径代谢,进一步降低突触间5-HT的水平。由于5-HT水平的降低,抑郁和自杀行为可能会发生。另一种解释是,IDO介导的犬尿氨酸通路的代谢物Kyn产生增加,Kyn产生可能诱发抑郁症本身的核心症状,或随后产生进一步的下游神经反应性代谢物,如KYNA和QUIN,这些物质的增加可在抑郁症患者的血清中观察到<sup>[26,30-33]</sup>。

3.2 多巴胺与去甲肾上腺素途径 干扰素- $\gamma$ 和其他促炎细胞因子诱导鸟苷-三磷酸-环水解酶-1(GTP-CH1)激活,通过四氢生物蝶呤(BH4)的产生促进新喋呤(NP)的产生,降低苯丙氨酸(Phe)和酪氨酸(Tyr)水平。Phe是去甲肾上腺素(NE)和DA合成的前体物质,Tyr是NE合成的前体物质,这可降低中枢神经突触间隙NE与DA的水平,进而可能导致抑郁症的发生<sup>[30-31,33]</sup>。此外,在神经系统上,弓形虫对杏仁核有特殊的亲和力,杏仁核参与恐惧和焦虑的神经回路,2014年的一项研究中检测了雄性小鼠脑组织内侧杏仁核精氨酸加压素基因(AVP)甲基化水平,发现感染后宿主AVP启动子低甲基化,基因表达增加,导致睾酮分泌增加并最终导致受感染小鼠对猫尿味的恐惧减少,从而诱导自杀行为<sup>[34]</sup>。

#### 4 弓形虫感染与其他

4.1 弓形虫感染与孤独症 孤独症是一种以社会交往障碍、言语和非言语交流缺陷、兴趣狭窄和行为刻板等为主要临床特征的广泛发展障碍的疾病。近年有报道,弓形虫感染与孤独症有关。近期的一项 Mate

分析结果表明弓形虫感染是孤独症的危险因素之一,潜伏弓形虫感染患者是健康对照组的1.93(95%CI: 11.01~3.66)倍<sup>[35]</sup>。SPANN等<sup>[36]</sup>研究结果表明,母亲弓形虫抗体与儿童孤独症的几率之间的关系可能与对这种病原体的免疫反应或免疫系统的整体激活有关。同时,XU等<sup>[37]</sup>进一步研究发现通过建立了母体免疫激活(MIA)的新型疾病动物模型—即用弓形虫的STAg抗原孕期造模,揭示了MIA影响子代免疫系统并造成孤独症相关表型(社交障碍、重复刻板行为等)的机制,并发现可以通过调节成年期子代小鼠的免疫系统改善其孤独症表型。ABDOLI等<sup>[38]</sup>发现弓形虫感染能够通过母婴传播并且能导致男性睾酮分泌异常增高,从而提高了孤独症的患病率。

4.2 弓形虫感染与广泛性焦虑障碍 广泛性焦虑障碍是一种以焦虑情绪为主要表现的神经症,常表现为无明显原因和固定内容的担心,伴有明显自主神经功能紊乱<sup>[39]</sup>。有研究表明既往弓形虫感染会使儿童和青少年的广泛性焦虑障碍风险增加4.171倍<sup>[40]</sup>。广泛性焦虑障碍可能与体内5-HT异常有关,这与弓形虫感染后细胞因子激活IDO,导致5-HT异常。由此可见,广泛性焦虑障碍和弓形虫脑病的发病机制有相似之处<sup>[39-41]</sup>。

#### 5 总结

现如今,人们已经了解刚地弓形虫的形态结构、生活史、流行病学以及感染后的主要临床症状等。弓形虫感染与神经系统疾病之间存在相关性,在先天性感染或免疫受损的宿主中,弓形虫可造成严重的神经系统疾病,至今通过各种研究已经明确证明了这一结论,包括感染后精神疾病发生的临床阶段、感染的动物模型建立以及相关抗体的血清学检测实验等。但是,弓形虫生物学特征的多样性与神经系统结构和功能的复杂性,决定了研究弓形虫感染与神经系统疾病的直接关系和作用机制非常困难,其机制还尚不明确。未来的研究应该着眼于动物模型的分子病理学研究以及临床试验大量标本数据的采集分析,以期寻找更加清晰确定的致病分子机制。通过相关致病机制的研究,能为临床治疗刚地弓形虫感染导致的精神疾病提出新的治疗方向和可行方案。同时可以加深我们关于相关病原生物学感染对精神疾病影响的认识,对于非刚地弓形虫感染所致精神疾病的可能发病机制的研究,则具有借鉴和类比意义。

利益冲突声明 所有作者声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] SHEN J L, YU L. Prevalence and fundamental researches of prevention and treatment of toxoplasmosis in China: an overview[J]. Chin J

- Schistosomiasis Control, 2019, 31(1): 71-76.(in Chinese)  
沈继龙, 余莉. 我国弓形虫病流行概况及防治基础研究进展[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2019, 31(1): 71-76.
- [ 2 ] YIN K, XU C, ZHAO G H, et al. Epigenetic manipulation of psychiatric behavioral disorders induced by *Toxoplasma gondii*[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 803502.
- [ 3 ] 胡存安. 精神分裂症诊断标准和分型的推荐方案及说明[J]. 神经疾病与精神卫生, 2005, 5(6): 483-487.
- [ 4 ] TORREY E F, BARTKO J J, LUN Z R, et al. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: ameta-analysis[J]. Schizophr Bull, 2007, 33(3): 729-736.
- [ 5 ] ONCU-ONER T, CAN S. Meta-analysis of the relationship between *Toxoplasma gondii* and schizophrenia[J]. Ann Parasitol, 2022, 68(1): 103-110.
- [ 6 ] KEZAI A M, LECOEUR C, HOT D, et al. Association between schizophrenia and *Toxoplasma gondii* infection in Algeria[J]. Psychiatry Res, 2020, 291: 113293.
- [ 7 ] MORTENSEN P B, NØRGAARD-PEDERSEN B, WALTOFT B L, et al. *Toxoplasma gondii* as a risk factor for early-onset schizophrenia: analysis of filter paper blood samples obtained at birth[J]. Biol Psychiatry, 2007, 61(5): 688-693.
- [ 8 ] SHEN L C, LI Z Q, LI L F, et al. The effect of *Toxoplasma* infection on the treatment and diagnosis of schizophrenics[J]. J Pathog Biol, 2020, 15(6): 711-714.(in Chinese)  
申连城, 李遵清, 李龙飞, 等. 弓形虫感染对精神分裂症患者临床诊疗的影响[J]. 中国病原生物学杂志, 2020, 15(6): 711-714.
- [ 9 ] FOND G, MACGREGOR A, TAMOUZA R, et al. Comparative analysis of anti-toxoplasmic activity of antipsychotic drugs and valproate [J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2014, 264(2): 179-183.
- [ 10 ] ENSHAEIEH M, SAADATNIA G, BABAIE J, et al. Valproic acid inhibits chronic *Toxoplasma* infection and associated brain inflammation in mice[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2021, 65(10): e0100321.
- [ 11 ] UNGLESS M A, GRACE A A. Are You or aren't You? Challenges associated with physiologically identifying dopamine neurons[J]. Trends Neurosci, 2012, 35(7): 422-430.
- [ 12 ] STROBL J S, GOODWIN D G, RZIGALINSKI B A, et al. Dopamine stimulates propagation of *Toxoplasma gondii* tachyzoites in human fibroblast and primary neonatal rat astrocyte cell cultures[J]. J Parasitol, 2012, 98(6): 1296-1299.
- [ 13 ] MADDISON D C, GIORGINI F. The kynurenine pathway and neurodegenerative disease[J]. Semin Cell Dev Biol, 2015, 40: 134-141.
- [ 14 ] WU F C, LI H H, ZHOU Y L, et al. Relationship between kynurenine pathway metabolites and cognitive function in schizophrenia patients[J]. Clin Med & Eng, 2019, 26(8): 1153-1154.(in Chinese)  
吴逢春, 李荷花, 周燕玲, 等. 精神分裂症患者认知功能与犬尿酸代谢物的关联[J]. 临床医学工程, 2019, 26(8): 1153-1154.
- [ 15 ] SCHWARCZ R, HUNTER C A. *Toxoplasma gondii* and schizophrenia: linkage through astrocyte-derived kynurenic acid? [J]. Schizophr Bull, 2007, 33(3): 652-653.
- [ 16 ] NOTARANGELO F M, WILSON E H, HORNING K J, et al. Evaluation of kynurenine pathway metabolism in *Toxoplasma gondii*-infected mice: implications for schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2014, 152(1): 261-267.
- [ 17 ] NAYERI T, SARVI S, SHARIF M, et al. *Toxoplasma gondii*: a possible etiologic agent for Alzheimer's disease[J]. Heliyon, 2021, 7(6): e07151.
- [ 18 ] TORRES L, ROBINSON S A, KIM D G, et al. *Toxoplasma gondii* alters NMDAR signaling and induces signs of Alzheimer's disease in wild-type, C57BL/6 mice[J]. J Neuroinflammation, 2018, 15(1): 57.
- [ 19 ] 宋昕, 洪羽蓉, 胡秋莹. 阿尔兹海默病发病原因及机制的研究进展[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(10): 871-873.
- [ 20 ] SYN G, ANDERSON D, BLACKWELL J M, et al. Epigenetic dysregulation of host gene expression in *Toxoplasma* infection with specific reference to dopamine and amyloid pathways[J]. Infect Genet Evol, 2018, 65: 159-162.
- [ 21 ] WANG W L, SONG C S. Recent advances in the pathogenesis of Alzheimer's disease and clinical medication[J]. Chin J Drug Eval, 2019, 36(3): 204-209.(in Chinese)  
王威丽, 宋沧桑. 阿尔兹海默病发病机制的研究进展及临床用药[J]. 中国药物评价, 2019, 36(3): 204-209.
- [ 22 ] HE Z H, SUN X C, LI F, et al. Protective role of HSP70 in rats after axonal injury by down-regulating Tau expression[J]. Acta Acad Med Mil Tertiae, 2008, 30(9): 844-847.(in Chinese)  
何朝晖, 孙晓川, 李峰, 等. 轴索损伤后热休克蛋白 70 的变化对 Tau 蛋白表达的影响[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(9): 844-847.
- [ 23 ] TORRES L, ROBINSON S A, KIM D G, et al. *Toxoplasma gondii* alters NMDAR signaling and induces signs of Alzheimer's disease in wild-type, C57BL/6 mice[J]. J Neuroinflammation, 2018, 15(1): 57.
- [ 24 ] JUNG B K, PYO K H, SHIN K Y, et al. *Toxoplasma gondii* infection in the brain inhibits neuronal degeneration and learning and memory impairments in a murine model of Alzheimer's disease[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e33312.
- [ 25 ] MAHMOUDVAND H, SHEIBANI V, SHOJAEI S, et al. *Toxoplasma gondii* infection potentiates cognitive impairments of Alzheimer's disease in the BALB/c mice[J]. J Parasitol, 2016, 102(6): 629-635.
- [ 26 ] WANG R, HUANG S M. The research progress of pathogenesis in depression[J]. J Med Postgrad, 2014, 27(12): 1332-1336.(in Chinese)  
王睿, 黄树明. 抑郁症发病机制研究进展[J]. 医学研究生学报, 2014, 27(12): 1332-1336.
- [ 27 ] HU Z Q, LIU X H, CAO L P. An analysis of attempted suicide in major depression and the associated risk factors[J]. Chin J Psychiatry, 1997, 30(2): 70-73.(in Chinese)  
胡泽卿, 刘协和, 曹莉萍. 抑郁症的自杀未遂及其危险因素分析[J]. 中华精神科杂志, 1997, 30(2): 70-73.
- [ 28 ] ARLING T A, YOLKEN R H, LAPIDUS M, et al. *Toxoplasma gondii* antibody titers and history of suicide attempts in patients with recurrent mood disorders[J]. J Nerv Ment Dis, 2009, 197(12): 905-908.
- [ 29 ] KAR N, MISRA B. *Toxoplasma* seropositivity and depression: a case report[J]. BMC Psychiatry, 2004, 4: 1.
- [ 30 ] 徐永君, 盛慧, 倪鑫. 抑郁症发病机制研究进展[J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(3): 323-326.
- [ 31 ] KAMAL A M, KAMAL A M, ABD EL-FATAH A S, et al. Latent toxoplasmosis is associated with depression and suicidal behavior[J].

Arch Suicide Res, 2022, 26(2): 819-830.

[ 32 ] MAHMOUD M E, IHARA F, FERREIG R M, et al. Induction of depression-related behaviors by reactivation of chronic *Toxoplasma gondii* infection in mice[J]. Behav Brain Res, 2016, 298(Pt B): 125-133.

[ 33 ] HSU P C, GROER M, BECKIE T. New findings: depression, suicide, and *Toxoplasma gondii* infection[J]. J Am Assoc Nurse Pract, 2014, 26(11): 629-637.

[ 34 ] HARIDASS S A, VYAS A. *Toxoplasma gondii* infection reduces predator aversion in rats through epigenetic modulation in the host medial amygdala[J]. Mol Ecol, 2014, 23(24): 6114-6122.

[ 35 ] NAYERI T, SARVI S, MOOSAZADEH M, et al. Relationship between toxoplasmosis and autism: a systematic review and meta-analysis[J]. Microb Pathog, 2020, 147: 104434.

[ 36 ] SPANN M N, SOURANDER A, SURCEL H M, et al. Prenatal toxoplasmosis antibody and childhood autism[J]. Autism Res, 2017, 10(5): 769-777.

[ 37 ] XU Z P, ZHANG X Y, CHANG H, et al. Rescue of maternal immune activation-induced behavioral abnormalities in adult mouse offspring by pathogen-activated maternal Treg cells[J]. Nat Neurosci, 2021, 24(6): 818-830.

[ 38 ] ABDOLI A, DALIMI A. Are there any relationships between latent *Toxoplasma gondii* infection, testosterone elevation, and risk of autism spectrum disorder? [J]. Front Behav Neurosci, 2014, 8: 339.

[ 39 ] 徐碧云. 广泛性焦虑障碍发病机制的研究进展[J]. 四川精神卫生, 2012, 25(3): 188-191.

[ 40 ] AKALTUNİ, KARA S S, KARA T. The relationship between *Toxoplasma gondii* IgG antibodies and generalized anxiety disorder and obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a new approach[J]. Nord J Psychiatry, 2018, 72(1): 57-62.

[ 41 ] GALE S D, BROWN B L, BERRETT A, et al. Association between latent toxoplasmosis and major depression, generalised anxiety disorder and panic disorder in human adults[J]. Folia Parasitol (Praha), 2014, 61(4): 285-292.

收稿日期:2022-05-30 编辑:符式刚

(上接第1164页)

白酶抑制剂-1在评估重症手足口病合并神经源性肺水肿的意义[J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(9): 547-551.

[ 16 ] ZHANG F, XU Y. Correlation between lactic acid concentration, clearance rate and disease prognosis in children with severe hand, foot and mouth disease[J]. J Pediatr Pharm, 2020, 26(9): 15-18.(in Chinese)  
张芬, 徐翼. 重症手足口病患儿血乳酸浓度和清除率与疾病预后的相关性[J]. 儿科药理学杂志, 2020, 26(9): 15-18.

[ 17 ] 黄振红, 赵保玲, 王芳. PCT、血乳酸、血糖在重症手足口病患儿中的水平变化及对预后的评估价值[J]. 中国卫生工程学, 2020, 19(4): 580-582.

[ 18 ] KIM S H, LEE J, JUNG Y L, et al. Salvianolic acid B inhibits hand-foot-mouth disease Enterovirus 71 replication through enhancement of AKT signaling pathway[J]. J Microbiol Biotechnol, 2020, 30(1): 38-43.

[ 19 ] ZHANG L, HE L, YANG M, et al. Correlation between expression of CD80 and CD86 and immune function in patients with immune thrombocytopenia[J]. J Trop Med, 2020, 20(2): 241-244, 260.(in Chinese)  
张雷, 何流, 杨敏, 等. CD80、CD86表达水平与免疫性血小板减少症患者免疫功能相关性[J]. 热带医学杂志, 2020, 20(2): 241-244, 260.

[ 20 ] TRZUPEK D, DUNSTAN M, CUTLER A J, et al. Discovery of CD80 and CD86 as recent activation markers on regulatory T cells by proteomic activation-induced behavioral abnormalities in adult mouse offspring by pathogen-activated maternal Treg cells[J]. Nat Neurosci, 2021, 24(6): 818-830.

[ 21 ] SUN X Y, HE T Z, WU L N, et al. Effects of methylprednisolone combined with intravenous immune globulin on levels of serum ige, igg, iga, stimulatory molecules Cd80, Cd86 and inflammatory factors in children with severe hand-foot-mouth disease[J]. Chin J Coal Ind Med, 2020, 23(1): 108-112.(in Chinese)  
孙小艳, 何涛贞, 吴琳娜, 等. 甲基强的松龙联合丙种球蛋白治疗重症手足口病对患儿血清 IgM、IgG、IgA 水平、刺激分子 CD80、CD86 及炎症因子水平的影响[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2020, 23(1): 108-112.

[ 22 ] QIN Y, DENG Y Y, LAI C S, et al. Clinical significance of immunoglobulin, complement, C-reactive protein and CD80, CD86 in children with hand-foot-mouth disease and their relationship with therapeutic effect of gamma globulin[J]. Med Inf, 2018, 31(2): 63-66, 70.(in Chinese)  
覃艺, 邓燕艺, 赖昌生, 等. 手足口病患儿体内免疫球蛋白、补体、C反应蛋白及刺激分子 CD80、CD86 水平的临床意义及其与丙种球蛋白治疗疗效的关系[J]. 医学信息, 2018, 31(2): 63-66, 70.

[ 23 ] PAN J J, JIN X D, MA H X, et al. Influencing factors for prognosis in children with severe hand, foot and mouth disease[J]. Prev Med, 2020, 32(2): 162-164.(in Chinese)  
潘静静, 金湘东, 马红霞, 等. 重症手足口病儿童预后影响因素分析[J]. 预防医学, 2020, 32(2): 162-164.

收稿日期:2022-04-13 责任编辑:黄艳