

文章编号:1000-7423(2017)-05-0499-05

【综述】

利什曼病疫苗的研究现状

蔡雅霜^{1,2,3}, 张志刚^{1,2,4}, 王鑫^{1,2,4}, 赵勤俭^{1,2,4*}

【提要】 利什曼病是由利什曼原虫引起的一种人兽共患寄生虫病, 分布于全球 90 多个国家, 每年新发利什曼病患者 130 多万, 有 2 万~3 万例死亡, 给全球尤其是发展中国家带来沉重的社会经济及医疗负担。目前针对利什曼病的防治措施主要为控制传染源和药物治疗, 但均无法消除利什曼病。疫苗接种是行之有效的兼具社会效益的控制利什曼病的防治手段。因此, 利什曼病疫苗的研发具有十分重要的现实意义。本文重点就利什曼原虫致病机制及各类利什曼病疫苗的研究现状进行综述。

【关键词】 利什曼原虫; 利什曼病; 疫苗

中图分类号: R382.22 文献标识码: A

Current status of vaccine development against leishmaniasis

CAI Ya-shuang^{1,2,3}, ZHANG Zhi-gang^{1,2,4}, WANG Xin^{1,2,4}, ZHAO Qin-jian^{1,2,4*}

(1 State Key Laboratory of Molecular Vaccinology and Molecular Diagnostics, Xiamen 361105, China; 2 National Institute of Diagnostics and Vaccine Development in Infectious Diseases, Xiamen 361105, China; 3 School of Life Sciences, Xiamen University, Xiamen 361105, China; 4 School of Public Health, Xiamen University, Xiamen 361105, China)

【Abstract】 Leishmaniasis is a zoonotic disease caused by *Leishmania* parasites. Currently, leishmaniasis has affected 12 million people in over 90 countries, with 1.3 million reported cases each year and 20-30 thousand deaths. The disease causes a large social and economic burden particularly in developing countries. Current strategies for leishmaniasis control include controlling the source of infection and drug treatment, both of which, however, cannot eliminate the disease. Effective vaccination would be an ideal approach to control leishmaniasis. Here, we review the pathogenic mechanism of *Leishmania*, the existing vaccines for veterinary use, and human vaccine development efforts against the disease.

【Key words】 *Leishmania*; Leishmaniasis; Vaccine

* Corresponding author, E-mail: qinjian_zhao@xmu.edu.cn

利什曼病是由利什曼原虫 (*Leishmania*) 引起的一种人兽共患寄生虫病。利什曼病主要分为4种临床类型: 皮肤型、皮肤黏膜型、内脏型和黑热病后皮肤型。目前利什曼病流行于全球90多个国家, 主要分布在热带及亚热带地区。据世界卫生组织报道, 在2014年, 全球内脏利什曼病(黑热病)和皮肤利什曼病分别为30 758例和153 027例(包括复发病例)^[1]。2016年, 叙利亚、巴基斯坦、伊拉克先后暴发利什曼病的疫情^[2-3]。印度、孟加拉国和尼泊尔经过9年的努力, 在2014年已经有效控制了内脏

利什曼病^[1,4], 但要维持万分之一的发病率, 仍需加强对内脏利什曼病的监控, 坚持对艾滋病合并利什曼病以及黑热病后皮肤利什曼病的预防, 否则内脏利什曼病仍有可能卷土重来。近年来我国虽然未出现大规模利什曼病的暴发^[5], 但四川汶川、新疆喀什及甘肃等地仍有犬或人内脏利什曼病的报道^[6-9]。因此, 利什曼病在我国乃至全世界范围内的防控不容忽视。临床治疗结果证实利什曼病患者痊愈后, 可获得较为持久的免疫力, 这为研发利什曼病疫苗提供了理论依据。

1 利什曼原虫致病机制

利什曼原虫具有逃避宿主免疫系统攻击的能力, 可在机体的巨噬细胞内寄生、繁殖, 导致巨噬细胞增生、裂解, 进而导致肝脾淋巴结肿大, 严重

作者单位: 1 分子疫苗学和分子诊断学国家重点实验室, 厦门 361105; 2 国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心, 厦门 361105; 3 厦门大学生命科学学院, 厦门 361105; 4 厦门大学公共卫生学院, 厦门 361105

* 通讯作者, E-mail: qinjian_zhao@xmu.edu.cn

时出现相应的器质性及功能性病变。宿主对利什曼原虫的易感性主要取决于T细胞及巨噬细胞的反应性，其中辅助性T细胞（Th）发挥着决定性作用。在免疫功能正常的宿主体内，分化的Th1类细胞增多，其释放的白细胞介素-2（IL-2）、 γ 干扰素（IFN- γ ）能够有效地控制感染。而在敏感宿主体内，增多的Th2类细胞及其释放的IL-4、IL-10会加重感染的扩散^[10]。因此，Th1和Th2类反应之间的平衡是利什曼病患者康复的关键^[11]。此外，由于利什曼原虫属于胞内寄生虫，细胞毒性T淋巴细胞免疫应答能更有效地清除利什曼原虫。因此，利什曼原虫疫苗的研发应着重于刺激机体产生针对利什曼原虫的细胞免疫应答。

2 利什曼病疫苗

目前针对利什曼病的疫苗主要包括减毒活疫苗、灭活疫苗、重组蛋白疫苗及DNA疫苗。

2.1 减毒活疫苗 使用传统方法制备的减毒活疫苗可以刺激机体产生强烈的细胞免疫应答，但通过物理、化学等方法制备的减毒活疫苗株存在毒力回复突变的风险。随着调控利什曼原虫在宿主体内生长及存活的基因的发现，通过操纵利什曼原虫的基因组来降低利什曼原虫的毒性成为一种可能，该技术还可降低减毒疫苗株毒力回复的风险。

Centrin是一种在中心体和两极纺锤体中普遍存在的蛋白。研究发现Centrin基因缺失的杜氏利什曼原虫（*L. donovani*）在无鞭毛体阶段出现生长缓慢、毒力下降的现象，将Centrin基因缺失的杜氏利什曼原虫免疫小鼠或仓鼠，均表现出良好的安全性及免疫原性^[12]。Fiuza等^[13]用Centrin基因缺失的杜氏利什曼原虫免疫犬，发现在免疫犬的体内可以产生较强的免疫原性，免疫犬体内的淋巴组织反应增强， α 肿瘤坏死因子（TNF- α ）与IL-12/IL-23p40的分泌水平升高；同时IL-4的分泌水平下降。与巴西犬类抗利什曼原虫商业疫苗Leishmune[®]诱发的免疫滴度相比，Centrin基因缺失的杜氏利什曼原虫在免疫犬体内诱发的滴度显著升高。进一步对免疫犬进行攻击感染，并随访24个月，Fiuza等^[14]发现在18个月时，与对照组相比，免疫不含有佐剂的Centrin基因缺失的杜氏利什曼原虫疫苗后，犬的骨髓利什曼原虫的虫荷下降了87.3%，其保护效果在免疫后24个月仍然存在，与Leishmune[®]（Leishmune[®]中含有3倍剂量的佐剂）免疫后的效果相当，并且该现象与免疫犬体内的TNF- α 、IL-12/IL-23p40的分泌水平升高相关。目前该疫苗还未成功运用到犬科动物或人

体上，但充分展现了减毒活疫苗作为抗利什曼原虫候选疫苗的潜力。

2.2 灭活疫苗 利什曼原虫接种只对部分人群有效，且其标准化及安全性仍有待解决^[15]。在20世纪70年代，Mayrink等^[16]尝试以灭活的利什曼原虫作为免疫原进行疫苗研究。发现接种超声灭活的利什曼原虫疫苗3个月后，78.4%的个体获得了一定程度的免疫保护；但接种2~3年后，仍具有免疫保护效果的个体逐年减少。灭活疫苗具有良好的稳定性及安全性，且经济效益高，但其诱导的免疫保护持续时间较短。

随后，研究人员发现改进利什曼原虫的灭活方式并引入合适的佐剂可适当改善灭活疫苗的效能。Thakur等^[17]发现高压处理后的杜氏利什曼虫作为免疫原与脂质体或单磷酸脂质A联用，能对小鼠的内脏利什曼病提供较强的保护。与对照组小鼠相比，实验组小鼠体内的迟发性超敏反应增强，IgG2a的滴度及Th1类细胞因子的分泌水平均有所上升。Thakur等^[18]进一步研究，发现将冻融的杜氏利什曼原虫前鞭毛体作为抗原与不同佐剂联用也可以保护免疫小鼠免受利什曼原虫的攻击感染。免疫小鼠体内的迟发性超敏反应增强，Th1类细胞因子的水平上升，Th2类细胞因子的水平降低，其中与脂质体联用的疫苗产生的保护效果最好。Thakur等的发现证明了灭活疫苗具有良好的发展前景，可作为抗利什曼病的潜力候选疫苗。

灭活疫苗虽然具有良好的稳定性、安全性及经济效益，但由于抗原失活，免疫原性差，以及标准化生产困难等问题，限制了其工艺化生产。

2.3 重组蛋白疫苗 Ramirez等^[19]发现利什曼原虫核糖体蛋白LmL3或LmL5与CpG寡聚脱氧核苷酸共同免疫小鼠，可诱导其产生高水平的IFN- γ 和IgG2a，同时IL-10的水平下降，可保护小鼠免受硕大利什曼原虫及巴西利什曼原虫的感染，限制了由利什曼原虫感染引起的皮肤病变的发展。随着生物信息技术的发展及不同生物的基因组序列被破译，反向疫苗学应运而生。反向疫苗学以病原体基因组序列为基础，利用计算机模拟预测抗原分子的蛋白结构，再经过实验筛选出最佳的候选分子。Martins等^[20]利用反向疫苗学设计重组蛋白rLiHyT，将其与皂苷联用免疫小鼠后，小鼠的脾细胞中会产生高水平的IFN- γ ，IL-12和粒细胞巨噬细胞刺激因子（granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF），且IL-4与IL-10的分泌水平均出现不同程度的下降；攻击感染证明rLiHyT与皂苷联用可保护小鼠免受婴儿

利什曼原虫的感染。

目前已有预防犬内脏利什曼病的重组蛋白疫苗 (Leishmune®) 上市, 该疫苗可阻断犬内脏利什曼病的传播, 对内脏利什曼病病犬的保护率达 92%~97%^[21-22], 免疫 1 年后, 仍可在免疫犬中检测到特异性抗体, 其有效保护率为 73.9%。减少利什曼病病犬的数量可在一定程度上减少传染源, 有利于阻断利什曼病的传播, 减少人类的患病率^[23]。目前已有 3 种抗人利什曼病的重组蛋白疫苗处于临床试验阶段, 即 LEISH-F1、F2 和 F3^[24]。LEISH-F1 (即 Leish-111F) 在 I 期临床试验中展现出了良好的免疫原性与安全性; LEISH-F2 较 LEISH-F1 的抗原结构更天然, 临床试验也表现出良好的安全性、稳定性及免疫原性; LEISH-F3 也已完成临床 I 期试验, 其效果还需作进一步评估。上述候选疫苗主要针对内脏利什曼病及皮肤利什曼病, 无法预防其他类型的利什曼病, 且其持久性及不良反应需作进一步评估。

2.4 DNA 疫苗 随着利什曼原虫基因组的破解, 抗利什曼原虫 DNA 疫苗逐步兴起。DNA 疫苗生产流程简单、稳定性良好、免疫原性强, 且不改变抗原结构及抗原性, 其诱导的保护性免疫也强于灭活疫苗与减毒活疫苗。Tabatabaie 等^[25]报道了硫醇特异性抗氧化剂的 DNA 与磷酸铝制成的疫苗可保护小鼠免受利什曼原虫感染, 免疫小鼠体内的抗原特异性 IFN- γ 水平显著上升, IL-4 水平降低。

研究人员发现合适的多抗原 DNA 联合构建的 DNA 疫苗, 可在一定程度上加强 DNA 疫苗的免疫效果。LEISHDNAVAX 是一种抗人利什曼病且 T 细胞表

位富集的多抗原疫苗, 主要由 5 个分别含有利什曼原虫动基体膜蛋白-11、半胱氨酸蛋白酶 A、半胱氨酸蛋白酶 B、P74、硫醇特异性抗氧化剂的 MIDGE-Th1 载体组成。Das 等^[26]发现 LEISHDNAVAX 疫苗在动物模型中具有良好的免疫原性、安全性与耐受性, 免疫 24 h 后, 即可在小鼠体内检测到抗原特异性 IL-2; 3 次免疫后用杜氏利什曼原虫对免疫小鼠进行攻击感染, 21 d 后小鼠脾脏组织内利什曼原虫数量显著下降; 同时, 在小鼠脾脏细胞内可检测到高水平的 IFN- γ 与 TNF- α , 但未检测到 IL-10 与 IL-4。

此外, 研究人员还发现 DNA 疫苗与重组蛋白联用可有效提高其免疫效果, 进一步调节免疫反应类型。尽管目前已有几种 DNA 疫苗被允许用于预防犬类内脏利什曼病, 但尚未研发出对人类利什曼病安全有效的 DNA 疫苗。

3 展望

迄今为止, 已有 7 种候选疫苗进入临床阶段 (表 1), 其中重组蛋白疫苗 LEISH-F1、F2 和 F3 是最有潜力完成人体临床试验且被批准上市的候选疫苗。但其主要预防内脏利什曼病及皮肤利什曼病, 无法全面预防各型别利什曼病。为彻底消灭利什曼病, 仍需寻找新型有效的利什曼原虫候选疫苗。

近年来已有针对犬类利什曼病的兽用疫苗上市, 尚无人用的利什曼病疫苗。据当前对利什曼原虫致病机制及其诱发的免疫应答的理解, 有效的利什曼病疫苗应能够诱导高水平的 Th1 类免疫反应。现有的利什曼病候选疫苗尚未达到理想的保护水

表 1 近年已进入临床阶段的利什曼原虫候选疫苗

候选疫苗	政府临床实验编号	临床阶段	针对病症	药物联用
Alum-ALM + BCG	NCT00429715	I 期	皮肤利什曼病	-
	NCT00429780	I 期/ II 期		
Leish-111F + MPL-SE	NCT00111553	I 期	皮肤利什曼病	-
	NCT00121849	I 期		
	NCT00121862	I 期		
	NCT00111514	I 期		
	NCT00486382	I 期		
LEISH-F2 + MPL-SE	NCT01011309	I 期	皮肤利什曼病	葡萄糖酸锑钠
	NCT00982774	I 期		
LEISH-F3 + GLA-SE	NCT01484548	I 期	内脏利什曼病	-
LEISH-F3 + GLA-SE/LEISH-F3 + MPL-SE	NCT01751048	I 期	内脏利什曼病	-
LEISH-F3 + SLA-SE/LEISH-F3 + GLA-SE	NCT02071758	I 期	内脏利什曼病	-
ChAd63-KH	NCT02894008	I 期	黑热病后皮肤利什曼病	-

注: 本表信息来自 ClinicalTrials.gov 网站, 截至 2016 年 12 月 17 日。-: 无相关资料。

平, 可能是缺少合适的佐剂或抗原递送载体系统^[27]。佐剂或递送载体会影响疫苗诱导的免疫应答的各个参数, 如特异性、类型、强度及持续时间等。因此, 一个合适的佐剂或递送载体对于利什曼病疫苗的研发至关重要。目前, 多项研究结果证实了固体脂质纳米颗粒细胞毒性低、生物相容性好、可大规模生产, 且还可控制疫苗释放速率, 可作为潜力的疫苗胶体递送载体^[28]。同时, 利用反向疫苗学技术, 有利于早日找到在不同利什曼原虫物种之间同源性较高且适用的新型人用利什曼病疫苗抗原^[29-30]。

除了研发新型疫苗外, 还需进一步对现有的候选疫苗进行效果评估。当前各类候选疫苗的生产、评价分析平台并不一致, 无法对免疫效果进行比较^[31], 因此, 构建一个合理的筛选评价平台显得尤为重要。此外, 由于缺乏理想且适用于人类利什曼病的动物模型, 科学家难以解释当前从现有的动物模型中获得的一些实验结果^[27], 无法充分评估候选疫苗的疗效, 不利于实现从临床前过渡到临床阶段^[32]。需加强各方面的研究才能有效促进利什曼病疫苗的研发。

参 考 文 献

[1] Visceral leishmaniasis: WHO publishes validation document as countries approach elimination [DB/OL]. New Delhi:2016 [2017-04-10].http://www.who.int/neglected_diseases/news/Visceral_leishmaniasis_WHO_publishes_validation_document/en/.

[2] 口岸传染病疫情风险监测一周概览 (2016年8月13日-8月19日) [DB/OL]. 北京: 2016 [2017-04-22]. http://www.aqsiq.gov.cn/xxgk_13386/ywxx/wsjy/201608/t20160822_472737.htm.

[3] 多国利什曼病疫情 [DB/OL]. 北京: 2016 [2017-04-20]. http://www.aqsiq.gov.cn/xxgk_13386/tsxx/yqts/201607/t20160720_470562.htm.

[4] WHO and Gilead Sciences extend collaboration against visceral leishmaniasis [DB/OL], Geneva:2016 [2017-04-23]. http://www.who.int/neglected_diseases/news/WHO_and_Gilead_Sciences_extend_collaboration/en/.

[5] 管立人. 我国内脏利什曼病的现状和对防治工作的展望 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2009, 27(5): 394-397.

[6] 彭卫萍, 钟妮娜, 徐顶, 等. 2010年四川省黑热病疫区利什曼原虫家犬感染情况的调查[J]. 中国兽医科学, 2012, 42(1): 93-96.

[7] 王立英, 曾祥嫫, 伍卫平, 等. 新疆喀什地区人群内脏利什曼病血清流行病学调查 [J]. 中国病原生物学杂志, 2013, 8(12): 1121-1123.

[8] 伊斯拉音·乌斯曼, 阿迪力·司马义, 凯赛尔·克尤木, 等. 2014年新疆伽师县内脏利什曼病暴发的调查分析[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2015, 33(5): 357-361.

[9] 余大为, 丁国武, 格鹏飞, 等. 2005-2014年甘肃省内脏利什曼病流行情况的回顾性分析 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2015, 33(3): 208-211.

[10] 李金福, 陈建平, 田玉, 等. 杜氏利什曼原虫无鞭毛体蛋白基因重组质粒的免疫原性研究 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2011, 29(2): 122-125.

[11] Faleiro RJ, Kumar R, Hafner LM, et al. Immune regulation

during chronic visceral leishmaniasis [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2014, 8(7): e2914.

[12] Selvapandian A, Dey R, Nylen S, et al. Intracellular replication-deficient *Leishmania donovani* induces long lasting protective immunity against visceral leishmaniasis [J]. J Immunol, 2009, 183(3): 1813-1820.

[13] Fiuza JA, Santiago Hda C, Selvapandian A, et al. Induction of immunogenicity by live attenuated *Leishmania donovani* centrin deleted parasites in dogs [J]. Vaccine, 2013, 31(14): 1785-1792.

[14] Fiuza JA, Gannavaram S, Santiago Hda C, et al. Vaccination using live attenuated *Leishmania donovani* centrin deleted parasites induces protection in dogs against *Leishmania infantum* [J]. Vaccine, 2015, 33(2): 280-288.

[15] Khamesipour A, Dowlati Y, Asilian A, et al. Leishmanization: use of an old method for evaluation of candidate vaccines against leishmaniasis [J]. Vaccine, 2005, 23(28): 3642-3648.

[16] Mayrink W, da Costa CA, Magalhães PA, et al. A field trial of a vaccine against American dermal leishmaniasis [J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1979, 73(4): 385-387.

[17] Thakur A, Kaur H, Kaur S. Evaluation of the immunoprophylactic potential of a killed vaccine candidate in combination with different adjuvants against murine visceral leishmaniasis [J]. Parasitol Int, 2015, 64(1): 70-78.

[18] Thakur A, Kaur H, Kaur S. Studies on the protective efficacy of freeze thawed promastigote antigen of *Leishmania donovani* along with various adjuvants against visceral leishmaniasis infection in mice [J]. Immunobiology, 2015, 220(9): 1031-1038.

[19] Ramirez L, Santos DM, Souza AP, et al. Evaluation of immune responses and analysis of the effect of vaccination of the *Leishmania major* recombinant ribosomal proteins L3 or L5 in two different murine models of cutaneous leishmaniasis [J]. Vaccine, 2013, 31(9): 1312-1319.

[20] Martins VT, Lage DP, Duarte MC, et al. A new leishmania-specific hypothetical protein, LiHyT, used as a vaccine antigen against visceral leishmaniasis [J]. Acta Trop, 2016, 154: 73-81.

[21] Nogueira FS, Moreira MA, Borja-Cabrera GP, et al. Leishmune vaccine blocks the transmission of canine visceral leishmaniasis: absence of *Leishmania* parasites in blood, skin and lymph nodes of vaccinated exposed dogs [J]. Vaccine, 2005, 23(40): 4805-4810.

[22] Saraiva EM, de Figueiredo Barbosa A, Santos FN, et al. The FML-vaccine (Leishmune) against canine visceral leishmaniasis: a transmission blocking vaccine [J]. Vaccine, 2006, 24(13): 2423-2431.

[23] Duthie MS, Raman VS, Piazza FM, et al. The development and clinical evaluation of second-generation leishmaniasis vaccines [J]. Vaccine, 2012, 30(2): 134-141.

[24] Gillespie PM, Beaumier CM, Strych U, et al. Status of vaccine research and development of vaccines for leishmaniasis [J]. Vaccine, 2016, 34(26): 2992-2995.

[25] Tabatabaie F, Mahdavi M, Faezi S, et al. Th1 platform immune responses against *Leishmania major* induced by thiol-specific antioxidant-based DNA vaccines [J]. Jundishapur J Microbiol, 2014, 7(2): e8974.

[26] Das S, Freier A, Boussoffara T, et al. Modular multiantigen T cell epitope-enriched DNA vaccine against human leishmaniasis [J]. Sci Transl Med, 2014, 6(234): 234-256.

[27] Khamesipour A. Therapeutic vaccines for leishmaniasis [J]. Expert Opin Biol Ther, 2014, 14(11): 1641-1649.

[28] Doroud D, Rafati S. Leishmaniasis: focus on the design of nanoparticulate vaccine delivery systems [J]. Expert Rev

(下转第 508 页)

- Biol, 2010, 8(12): e1000576.
- [37] Clough B, Wright JD, Pereira PM, *et al.* K63-linked ubiquitination targets *Toxoplasma gondii* for endo-lysosomal destruction in IFN- γ -stimulated human cells[J]. PLoS Pathog, 2016, 12(11): e1006027.
- [38] Niedelman W, Gold DA, Rosowski EE, *et al.* The rho-tryptophan proteins ROP18 and ROP5 mediate *Toxoplasma gondii* evasion of the murine, but not the human, interferon-gamma response [J]. PLoS Pathog, 2012, 8(6): e1002784.
- [39] Pfefferkorn ER. Interferon gamma blocks the growth of *Toxoplasma gondii* in human fibroblasts by inducing the host cells to degrade tryptophan [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1984, 81(3): 908-912.
- [40] Niedelman W, Sprockholt JK, Clough B, *et al.* Cell death of gamma interferon-stimulated human fibroblasts upon *Toxoplasma gondii* infection induces early parasite egress and limits parasite replication[J]. Infect Immun, 2013, 81(12): 4341-4349.
- [41] Dimier IH, Bout DT. Inhibition of *Toxoplasma gondii* replication in IFN-gamma-activated human intestinal epithelial cells [J]. Immunol Cell Biol, 1997, 75(5): 511-514.
- [42] Woodman JP, Dimier IH, Bout DT. Human endothelial cells are activated by IFN-gamma to inhibit *Toxoplasma gondii* replication. Inhibition is due to a different mechanism from that existing in mouse macrophages and human fibroblasts [J]. J Immun, 1991, 147(6): 2019-2023.
- [43] Van Grol J, Muniz-Feliciano L, Portillo JA, *et al.* CD40 induces anti-*Toxoplasma gondii* activity in nonhematopoietic cells dependent on autophagy proteins [J]. Infect Immun, 2013, 81(6): 2002-2011.
- [44] Selleck EM, Orchard RC, Lassen KG, *et al.* A noncanonical autophagy pathway restricts *Toxoplasma gondii* growth in a strain-specific manner in IFN- γ -activated human cells [J]. MBio, 2014, 6(5): 1115-1157.
- [45] Johnston AC, Piro A, Clough B, *et al.* Human GBP1 does not localize to pathogen vacuoles but restricts *Toxoplasma gondii* [J]. Cell Microbiol, 2016, 18(8): e1056-1064.
- [46] Qin A, Lai DH, Liu Q, *et al.* Guanylate-binding protein 1 (GBP1) contributes to the immunity of human mesenchymal stromal cells against *Toxoplasma gondii* [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114(6): 1365-1370.
- [47] 崔霁欣. 致病细菌效应蛋白家族通过修饰泛素/NEDD8阻断宿主泛素化通路[D]. 北京: 北京协和医学院, 2010.
- [48] Cui J, Yao Q, Li S, *et al.* Glutamine deamidation and dysfunction of ubiquitin/NEDD8 by a bacterial effector family [J]. Science, 2011, 329(5996): 1215-1218.
- [49] 李润花, 张铁娥, 殷国荣. 刚地弓形虫棒状体蛋白2家族作为疫苗候选分子的研究进展 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2015, 33(3): 222-227.
- [50] Haldar AK, Foltz C, Finethy R, *et al.* Ubiquitin systems mark pathogen-containing vacuoles as targets for host defense by guanylate binding proteins [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(41): 5628-5637.
- [51] Taylor S, Barragan A, Su C, *et al.* A secreted serine-threonine kinase determines virulence in the eukaryotic pathogen *Toxoplasma gondii* [J]. Science, 2006, 314(5806): 1776-1780.
- [52] Zhou Y, Zhu Y. Diversity of bacterial manipulation of the host ubiquitin pathways [J]. Cell Microbiol, 2015, 17(1): 26-34.
- [53] Robinson PA. Ubiquitin-protein ligases [J]. J Cell Sci, 2004, 117(22): 5191-5194.
- [54] 夏菁, 彭鸿娟. 刚地弓形虫毒力调节因子研究进展 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2015, 33(4): 297-300.
- [55] Haldar AK, Piro AS, Finethy R, *et al.* Chlamydia trachomatis is resistant to inclusion ubiquitination and associated host defense in gamma interferon-primed human epithelial cells [J]. MBio, 2016, 7(6): e1416-e1417.

(收稿日期: 2017-04-05 编辑: 张争艳)

(上接第 502 页)

- Vaccines, 2012, 11(1): 69-86.
- [29] 宋佳林, 张雷. 反向疫苗学的及其应用研究新进展 [J]. 中国病原生物学杂志, 2015, 10(9): 845-847.
- [30] Duarte MC, Lage DP, Martins VT, *et al.* Recent updates and perspectives on approaches for the development of vaccines against visceral leishmaniasis [J]. Rev Soc Bras Med Trop, 2016, 49(4): 398-407.
- [31] Duthie MS, Favila M, Hofmeyer KA, *et al.* Strategic evaluation of vaccine candidate antigens for the prevention of visceral leishmaniasis [J]. Vaccine, 2016, 34(25): 2779-2786.
- [32] Kumar R, Engwerda C. Vaccines to prevent leishmaniasis [J]. Clin Transl Immunology, 2014, 3(3): e13.

(收稿日期: 2017-01-18 编辑: 陈勤)