

文章编号: 1000-7423(2011)-03-0215-05

【综述】

阴道毛滴虫分子致病机制的研究进展

汤自豪¹, 许静波², 梅钧¹, 高兴政^{2*}

【摘要】 阴道毛滴虫是一种常见的寄生原虫, 以性传播为主。近年来对阴道毛滴虫致病机制的研究日益受到重视, 本文从黏附因子、纤黏连蛋白、层黏连蛋白、G 蛋白、成孔蛋白、蛋白酶和细胞骨架等方面综述阴道毛滴虫的分子致病机制。

【关键词】 阴道毛滴虫; 分子; 致病机制

中图分类号: R382.211 文献标识码: A

Research Progress on the Molecular Pathogenesis of *Trichomonas vaginalis*

TANG Zi-hao¹, XU Jing-bo², MEI Jun¹, GAO Xing-zheng^{2*}

(1 Department of Pathogenic Biology, Medical College, Jiujiang University, Jiujiang 33200, China; 2 Department of Parasitology, School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China)

【Abstract】 *Trichomonas vaginalis* is one of the most common human sexually transmitted pathogens that colonize the urogenital mucosa. This paper reviews those factors in the molecular pathogenesis of the parasite, including cell adhesion, interaction with fibronectin and laminin, G-proteins, pore-forming protein and proteinases.

【Key words】 *Trichomonas vaginalis*; Molecular; Pathogenesis

Supported by the Science and Technology Project of Department of Education, Jiangxi Province (No. GJJ10621)

* Corresponding author, E-mail: gxz_0407@sina.com

阴道毛滴虫(*Trichomonas vaginalis*)是一种常见的寄生原虫, 以性传播为主, 也可通过间接接触传播, 呈全球分布。阴道毛滴虫常寄生于女性阴道和尿道, 男性的尿道和前列腺, 表现为无症状带虫状态或急、慢性炎症。滴虫还可引起新生儿滴虫性肺炎、支气管炎和口腔损害等呼吸道炎症。孕妇感染滴虫可出现流产、早产和新生儿体重过低。滴虫病还与宫颈癌和不孕症有关。另外滴虫感染可增加感染人类免疫缺陷病毒(HIV)的机会, 阴道毛滴虫已成为 HIV 感染的重要协同因素^[1,2]。

当阴道毛滴虫遇到靶细胞时, 发生阿米巴样变形, 伸出许多伪足与靶细胞微绒毛交叉错联, 紧密连接, 在两细胞间形成许多独立的微环境^[3]。微环境是阴道毛滴虫侵蚀靶细胞致病的基础, 与外环境不同, 是滴虫致病的必需环境, 由滴虫本身控制。这种连接使滴虫能够抵抗阴道环境, 并长时间紧紧黏附在阴道内。近年来对阴道毛滴虫分子致病机制的研究日益受到重视, 对分子致病机制的探讨逐渐深入, 为揭示阴

道毛滴虫的分子致病机制, 本文就此作一综述。

1 黏附因子

细胞黏附因子(cell adhesion)泛指参与调节细胞-细胞间、细胞-细胞外基质间相互结合的辅佐分子, 其本质是单链或双链异聚体糖蛋白肽链, 以受体与配体对应分布于各种细胞的表面和细胞间的基质中, 发挥着重要的生理作用。

Mundodi 等^[4]报道滴虫存在黏附因子, 并证明黏附因子是滴虫致病机制中必不可少的物质。应用反义技术和不同种滴虫异种表达能探讨滴虫黏附宿主细胞的复杂过程。黏附因子为阴道毛滴虫的表面蛋白, 以蛋白酶处理滴虫, 破坏膜蛋白, 滴虫即无法黏附在靶细胞上。当洗去蛋白酶, 滴虫重新合成新的膜蛋白, 又可黏附到靶细胞上。用放线菌酮抑制滴虫蛋白合成, 滴虫亦不能黏附到靶细胞上^[5]。放射标记和电泳技术证实阴道毛滴虫黏附因子由 5 种蛋白组成, 分别是 AP120、AP65、AP51、AP33 和 AP23^[6]。其中 AP65、AP51 和 AP33 分别有 3 个亚型^[7]。

Kucknoor 等^[8]分析了阴道毛滴虫和宿主上皮细胞分泌的蛋白(包括 AP65 黏附因子蛋白)。AP65 是一种表面蛋白, 为介导阴道毛滴虫与宿主阴道上皮细胞结

基金项目: 江西省教育厅科技项目 (No. GJJ10621)

作者单位: 1 九江学院基础医学院病原生物学教研室, 九江 332000;

2 北京大学医学部寄生虫学教研室, 北京 100191

* 通讯作者, E-mail: gxz_0407@sina.com

合的重要黏附因子,其 N 末端区域是两者的结合表位^[9]。通过对阴道毛滴虫 AP65-3 基因进行扩增和测序^[10],构建 AP65 基因的原核表达系统,证实了该基因具有良好的免疫反应;并制备了特异、敏感和高纯度的兔抗阴道毛滴虫重组蛋白 AP65 多克隆抗体^[11],为进一步研究阴道毛滴虫的致病机制和滴虫病的治疗奠定基础。

Mumdodi 等^[4]用 AP33 表达的反义抑制,证实了 AP33 在阴道毛滴虫黏附过程中的作用。带虫株和致病株的 AP33 序列存在差异,致病株的 AP33 蛋白是滴虫的毒力因子,用临床分离株构建 AP33 基因表达系统,所表达的重组融合蛋白 AP33 具有良好的抗原性和免疫原性^[12]。因此,AP33 可作为种特异性抗原制备抗体或单克隆抗体,用于检测虫株,具有一定的意义^[13]。此外,袁丽杰等^[14]研究表明,中国阴道毛滴虫 7 个不同地区的分离株 AP33 基因的遗传关系密切,属同型虫株,但基因序列存在一定差异,认为 AP33 基因似可作为阴道毛滴虫种内鉴定的一种遗传标记。Ardalan 等^[15]研究证实 AP51 和 AP65 除了作为黏附因子外,还可作为血红素和血红蛋白结合蛋白。

黏附因子的功能是介导滴虫与靶细胞的结合^[6,16,17]。当滴虫与阴道上皮细胞连接,可促使滴虫合成 5 种黏附因子(AP120、AP65、AP51、AP33 和 AP23)^[18]。滴虫细胞膜上表达的黏附因子数量与滴虫的变形程度和黏附强度密切相关,黏附因子数量越多,滴虫变形幅度越大,与上皮细胞黏附越强^[16,19]。

2 纤黏连蛋白和层黏连蛋白

细胞外基质(extracellular matrix)是由大分子构成的错综复杂网络,其中糖蛋白包括纤黏连蛋白(fibronectin)和层黏连蛋白(laminin),主要功能是介导细胞黏附,为细胞生存和活动提供适宜的场所,并通过信号转导系统影响细胞形态、功能、代谢、迁移、增殖和分化。实验证实,阴道毛滴虫可与靶细胞的纤黏连蛋白、层黏连蛋白相连,采用免疫荧光和免疫电镜等方法可观察到该连接的存在。阴道毛滴虫结合纤黏连蛋白的量依赖于铁,在寄生期间铁离子可影响滴虫识别和结合纤黏连蛋白^[20,21]。Marine 等^[22]运用分子生物学方法克隆纤黏连蛋白的基因序列(flpl、flp2),并成功表达了蛋白结构。但连接的具体方式很复杂,有待进一步的研究。

该连接在致病机制中的作用主要有 3 个方面:① 阴道毛滴虫和靶细胞连接后,阴道毛滴虫呈阿米巴变形,该连接可能起到信号传递作用^[23];② 使靶细胞纤黏连蛋白覆盖阴道毛滴虫虫体表面,滴虫可逃避宿主

的免疫攻击;③ 使滴虫更牢固地与阴道上皮细胞结合,抵抗易变的阴道环境^[22]。

3 G 蛋白

G 蛋白(G-protein)是 20 世纪 70 年代发现的一类含鸟苷酸的蛋白质,是膜结合蛋白,为生物信息传导过程中的关键中间体,参与细胞的一系列信息传递过程。其信号传递途径包括 G 蛋白结合受体-G 蛋白-靶效应器蛋白 3 个环节。“第一信使”和细胞膜表面的特异受体结合后发出指令,受体再把信息传递给一系列中间体(G 蛋白),生成“第二信使”,把指令传递给最后的执行者^[24]。它调控着细胞众多的生命活动,如运动,繁殖等^[25-27],控制细胞膜内外物质的转运^[28-30]。

G 蛋白广泛分布于原核生物和真核生物中,也存在于寄生原虫,如疟原虫、锥虫、刚地弓形虫和溶组织内阿米巴中^[31-33]。从生物化学和基因水平分析证实阴道毛滴虫膜内存在 G 蛋白,并确定其基因组成^[34]。

阴道毛滴虫从正常的卵圆形转变为阿米巴样过程中,滴虫细胞膜表面 G 蛋白结合受体起了重要的作用^[23,35],即外界信息与受体结合后,引起阴道毛滴虫形态学一系列变化,但尚无研究直接阐明 G 蛋白在阴道毛滴虫致病中的作用。

4 成孔蛋白

成孔蛋白(pore-forming protein)又称穿孔素(perforin),是一种糖蛋白。成孔蛋白能在靶细胞上聚集成形成跨膜贯穿孔道,因细胞内外渗透压差,造成细胞死亡。

多种病原生物均可分泌成孔蛋白,作用于靶细胞^[38],如金黄色葡萄球菌、阴道毛滴虫和溶组织内阿米巴^[39]。Krieger 等^[36]发现滴虫破坏红细胞,是由于分泌成孔蛋白(β -溶血素)所致。滴虫的溶血能力依赖温度和钙离子,在无钙培养基中培养的滴虫失去了溶血能力,重新加钙后溶血能力恢复。渗透压保护蛋白(protectant)镶嵌在膜上,平衡成孔蛋白造成靶细胞内外渗透压的改变^[37],若其直径大于成孔蛋白(成孔蛋白在靶细胞膜上造成的通道大小为 1.14~1.34 nm),即可阻塞成孔蛋白形成的跨膜通道,从而平衡内外渗透压,阻止细胞肿胀和死亡。

阴道毛滴虫成孔蛋白活性与环境中 pH 值有很大的关系^[36]。在不同 pH 值条件下收集滴虫分泌液,并与红细胞孵育。pH 值小于 6.5 时,滴虫可分泌有活性的成孔蛋白,如果 pH 值高于 6.5,滴虫分泌的成孔蛋白无活性。可见酸碱度并不直接破坏靶细胞。而

是通过调节滴虫分泌的成孔蛋白活性破坏靶细胞。

5 蛋白酶

Draper等^[40]将滴虫培养上清和人上皮细胞共同孵育, 20 h后蛋白质印迹分析发现上皮细胞中纤黏连蛋白和层黏连蛋白被破坏。如使用蛋白酶抑制剂, 则细胞无损伤, 证明滴虫分泌的蛋白酶可直接攻击靶细胞膜中的某些成分, 在细胞膜的破裂过程中起着重要的作用^[41,42]。参与滴虫致病的蛋白酶有酸性水解酶、膜收缩蛋白酶、半胱氨酸蛋白酶和苹果酸脱氢酶等。

5.1 酸性水解酶(acid hydrolase) Chen等^[43]运用电镜细胞化学方法证实, 滴虫具有完整的溶酶体系统。溶酶体是富含多种酸性水解酶(磷酸脂酶、蛋白酶、脂酶、核酸酶、糖苷酶和硫酸脂酶)的膜性细胞器。溶酶体酶具有很强的消化、降解物质的作用。细胞化学实验表明, 滴虫具有细胞外排作用, 即将水解酶释放到虫体外, 当滴虫大量繁殖时, 排出的水解酶会对宿主上皮细胞造成损害。

5.2 膜收缩蛋白酶(spectrin) 滴虫膜收缩蛋白酶可降解膜收缩蛋白。膜收缩蛋白是组成细胞骨架的重要部分, 分布在细胞膜下, 维持细胞膜的稳定, 其丢失或破坏, 细胞随之破裂^[44]。当红细胞与滴虫直接接触时, 便激活了膜收缩蛋白酶, 红细胞膜收缩蛋白迅速降解, 红细胞骨架遭到破坏, 双凹结构不复存在, 红细胞裂解^[45]。

5.3 半胱氨酸蛋白酶(cysteine proteinase, CP) 阴道毛滴虫富含半胱氨酸蛋白酶, 用鸟氨酸脱羧酶抑制剂(ODC)处理阴道毛滴虫, 滴虫 CP65 mRNA 和 CP65 蛋白减少, CP65 蛋白水解活性降低^[46]。滴虫半胱氨酸蛋白酶 30 是一种毒性标志, 分离自有症状的滴虫感染患者的阴道毛滴虫分离株的半胱氨酸蛋白酶对阴道上皮细胞的黏附明显高于无症状滴虫分离株, 证明半胱氨酸蛋白酶在滴虫黏附阴道上皮细胞上具有重要作用, 是阴道毛滴虫重要致病因子之一, 参与多种病理损伤和免疫逃避^[47,48]。半胱氨酸蛋白酶还可直接作用于阴道和子宫颈细胞, 使其脱落^[17]。亦可使滴虫穿透靶细胞黏蛋白层, 黏附于靶细胞上。此外, 贾万忠等^[49]测定了 TvCP2、TvCP3 和 TvCP4 蛋白的基因序列, 运用生物信息学方法分析其基因的核苷酸及其编码蛋白的氨基酸序列, 提示半胱氨酸蛋白酶可能在阴道毛滴虫的生存和侵袭过程中发挥重要作用。

5.4 苹果酸脱氢酶(malate dehydrogenase) 滴虫释放苹果酸脱氢酶的主要功能是在微环境中建立或维持低 pH 水平, 保证活性成孔蛋白的分泌^[17]。

6 细胞骨架

细胞骨架(cytoskeleton)是位于细胞核和细胞膜内侧面的一种纤维状蛋白基质, 参与细胞的多种功能, 如细胞运动、分裂、摄食、黏连和信号传导等, 由微管、微丝和中等纤维组成^[50-52]。Lee等^[53]分析活阴道毛滴虫滋养体的微管分布, 并研究了阴道毛滴虫骨架的三维结构, 用体层摄影和三维重建其鞭毛系统和副基纤维, 证实轴柱和肋由微管组成, 它们是维持细胞形态和胞内结构所必须的。Krieger等^[54]将阴道毛滴虫和中国仓鼠细胞共孵育, 加入长春碱和松胞素分别抑制滴虫微管和微丝, 结果显示, 长春碱组和松胞素组感染靶细胞数分别为未用药组的 83% 和 20%, 说明阴道毛滴虫细胞骨架参与致病^[54]。Krieger等^[54]用不同毒力株滴虫与阴道上皮细胞共培养, 15 min 后毒力强的滴虫呈阿米巴样, 而毒力弱的虫株虽能变形却幅度不大, 不呈阿米巴样。可见滴虫细胞骨架的改变程度直接影响滴虫致病强度。研究证实, β -辅肌动蛋白是一种在滴虫变形时起重要作用的肌动蛋白结合蛋白, 积极参与阴道毛滴虫的变形, 介导肌动蛋白的重分配。免疫荧光分析正常梨形滴虫时, β -辅肌动蛋白重新分布在滴虫外层, 当滴虫伸出伪足时, β -辅肌动蛋白增多是细胞变形所必需的^[17]。

7 结语

阴道毛滴虫通过两种方式接触阴道上皮细胞, 一是滴虫细胞膜上的黏附蛋白与阴道上皮细胞的特异性受体结合; 二是滴虫与阴道上皮细胞外基质中纤黏连蛋白和层黏连蛋白相连。接触后滴虫的信号系统(包括 G 蛋白等)启动。滴虫 β -辅肌动蛋白开始增加翻译表达并重新分布, 使细胞骨架改变, 滴虫形状从梨形变为阿米巴样。阴道毛滴虫破坏靶细胞机制主要有: ① 滴虫分泌酸性水解酶, 破坏靶细胞; ② 滴虫细胞膜与靶细胞(上皮细胞)膜结合, 激活滴虫膜收缩蛋白酶, 降解上皮细胞的膜收缩蛋白, 可致靶细胞的细胞骨架裂解; ③ 滴虫细胞质伸出伪足, 与阴道上皮细胞的微绒毛紧密交叉联结, 两膜间形成微环境。在微环境中的低 pH [在苹果酸脱氢酶等作用下, 使微环境维持低 pH (低于 pH 6.5)] 和适宜的钙离子浓度环境下, 促使滴虫释放活性成孔蛋白, 作用于阴道上皮细胞, 从而使上皮细胞破裂。滴虫也可直接蚕食靶细胞, 通过其溶酶体中的酶降解靶细胞。

综上所述, 阴道毛滴虫的致病机制是一个复杂的过程, 有许多物质参与其中, 其致病能力受多种因素的影响。确切了解阴道毛滴虫的特性及寄生过程, 可有效地诊断、治疗和控制滴虫病, 也为开发抗滴虫新

药和研制疫苗提供必要的理论基础。

参 考 文 献

[1] Laga MA, Manoka M, Kivuvu BM, *et al.* Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women; results from a cohort study[J]. AIDS, 1993, 7(1): 95-102.

[2] Sewankambo N, Gray RH, Wawer MJ, *et al.* HIV-1 infection associated with abnormal vaginal flora morphology and bacterial vaginosis[J]. Lancet, 1997, 350(9077): 546-550.

[3] Gonzales-Robles A, Lazaro-Haller A, Espinosa-Cantellano M, *et al.* *Trichomonas vaginalis*; ultrastructural basis of the cytopathic effect[J]. J Eukaryot Microbiol, 1995, 42(5): 641-651.

[4] Mundodi V, Kuchnoor AS, Alderete JF. Antisense RNA decreases Ap33 gene expression and cytoadherence by *T. vaginalis*[J]. BMC Microbiol, 2007, 7: 64.

[5] Alderete JF, Garza GE. Special nature of *Trichomonas vaginalis* parasitism of host cell surfaces[J]. Infect Immun, 1985, 50(3): 701-708.

[6] Alderete JF, Garza GE. Identification and properties of *Trichomonas vaginalis* proteins involved in cytoadherence[J]. Infect Immun, 1988, 56(1): 28-33.

[7] O'Brien JL, Lauriano CM, Alderete JF. Molecular characterization of a third malic enzyme-like AP65 adhesin gene of *Trichomonas vaginalis*[J]. Micro Path, 1996, 20(6): 335-349.

[8] Kucknoor AS, Mundodi V, Alderete JF. The protein secreted by *Trichomonas vaginalis* and vaginal epithelial cell response to secreted and episomally expressed AP65[J]. Cell Microbiol, 2007, 9(11): 2586-2597.

[9] Garcia AF, Alderete J. Characterization of the *Trichomonas vaginalis* surface-associated AP65 and binding domain interacting with trichomonads and host cells[J]. BMC Microbiol, 2007, 7: 116.

[10] Zhu XY, Wang YJ, Yang SG, *et al.* Cloning and sequence analysis of *Trichomonas vaginalis* adhesion protein 65-3[J]. J Trop Med, 2007, 7(8): 715-717. (in Chinese)
(朱晓燕, 王雅静, 杨树国, 等. 阴道毛滴虫黏附蛋白 65-3 基因的 cDNA 克隆与序列分析[J]. 热带医学杂志, 2007, 7(8): 715-717.)

[11] Cai M, Wang XL, Huang HC, *et al.* Cloning, expression and characterization of gene coding adhesion protein 65 from *Trichomonas vaginalis*[J]. Chin J Zoonoses, 2008, 24(5): 404-407. (in Chinese)
(蔡敏, 王雪玲, 黄慧聪, 等. 阴道毛滴虫黏附蛋白 65 基因的克隆、表达及免疫反应鉴定[J]. 中国人兽共患病学报, 2008, 24(5): 404-407.)

[12] Liang SH, Huang HC, Pan CW, *et al.* Preparation, characterization and preliminary application of recombinant protein AP33 of *Trichomonas vaginalis*[J]. Chin J Parasitol Parasit Dis, 2006, 24(1): 31-34. (in Chinese)
(梁韶辉, 黄慧聪, 潘长旺, 等. 阴道毛滴虫重组蛋白 AP33 的制备、鉴定和初步应用[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2006, 24(1): 31-34.)

[13] Yu SF, Huang HC, Tan F, *et al.* Preparation and identification of monoclonal antibodies against recombinant *Trichomonas vaginalis* adhesion protein 33[J]. Chin J Zoonoses, 2007, 23(3): 282-285. (in Chinese)
(俞石芳, 黄慧聪, 谭峰, 等. 重组阴道毛滴虫黏附蛋白 33 单克隆抗体的制备和鉴定[J]. 中国人兽共患病学报, 2007, 23(3): 282-285.)

[14] Yuan LJ, Gao XZ. Study on surface adhesion protein 33 gene sequence of different *Trichomonas vaginalis* isolates[J]. Chin J Parasitol Parasit Dis, 2004, 22(6): 353-356. (in Chinese)
(袁丽杰, 高兴政. 阴道毛滴虫 7 个分离株表面黏附蛋白 33 基因序列比较[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2004, 22(6): 353-356.)

[15] Ardanan S, Lee BC, Grarber GE. *Trichomonas vaginalis*; the adhesins AP51 and AP65 bind heme and hemoglobin[J]. Exp Parasitol, 2009, 121(4): 300-306.

[16] Arroyo R, Engbring J, Alderete JF. Molecular basis of host epithelial cell recognition by *Trichomonas vaginalis*[J]. Mol Microbiol, 1992, 6(7): 835-862.

[17] Fiori PL, Rappelli P, Adiss MF. The flagellated parasite *Trichomonas vaginalis*; new insight into cytopathogenicity mechanisms [J]. Microbes Infect, 1999, 1(2): 149-156.

[18] Moreno-Brito V, Yanez-Gomez C, Meza-Cervantes P, *et al.* A *Trichomonas vaginalis* 120 kDa protein with identity to hydrogenosome pyruvate: ferredoxin oxidoreductase is a surface adhesin induced by iron[J]. Cell Microbiol, 2005, 7(2): 245-258.

[19] Arroyo R, Engbring J, Nguyen J, *et al.* Characterization of cDNAs encoding adhesin proteins involved in *Trichomonas vaginalis* cytoadherence[J]. Arch Med Res, 1995, 26(4): 361-369.

[20] Benchiomol M, Batista C, De Souza W. Fibronectin and laminin-mediated endocytic activity in the protozoa *Trichomonas vaginalis* and *Trichomonas foetus*[J]. J Submicrosc Cytol Pathol, 1990, 22(1): 39-45.

[21] Crouch ML, Benchiomol M, Alderete JF. Binding of fibronectin by *Trichomonas vaginalis* is influenced by iron and calcium[J]. Microb Pathog, 2001, 31(3): 131-134.

[22] Alderete JF, Benchiomol M, Lehker MW, *et al.* The complex fibronectin-*Trichomonas vaginalis* interactions and trichomoniasis [J]. Parasitol Int, 2002, 51(3): 285-292.

[23] Crouch ML, Alderete JF. *Trichomonas vaginalis* interactions with fibronectin and laminin[J]. Microbiology, 1999, 145(Pt 10): 2835-2843.

[24] Brown DA, Sihra TS. Presynaptic signaling by heterotrimeric G proteins[J]. Handb Exp Pharmacol, 2008(184): 207-260.

[25] Morris AJ, Malbon CC. Physiological regulation of G protein-linked signaling[J]. Physiol Rev, 1999, 79(4): 1373-1430.

[26] Parent CA, Devreotes PN. Molecular genetics of signal transduction in *Dictyostelium*[J]. Annu Rev Biochem, 1996, 65: 411-440.

[27] Jones AM. G-protein-coupled signaling in *Arabidopsis* [J]. Curr Opin Plant Biol, 2002, 5(5): 402-407.

[28] Helms JB. Role of heterotrimeric GTP binding proteins in vesicular protein transport; indications for both classical and alternative G protein cycles[J]. FEBS Lett, 1995, 369(1): 84-88.

[29] Stow JL, Heimann K. Vesicle budding on Golgi membrane: regulation by G proteins and myosin motors[J]. Biochim Biophys Acta, 1998, 1404(1-2): 161-171.

[30] Bomsel M, Mostov K. Role of heterotrimeric G proteins in membrane traffic[J]. Mol Biol Cell, 1992, 3(12): 1317-1328.

[31] Field MC, Ali BR, Field H. GTPases in protozoan parasites: tools for cell biology and chemotherapy[J]. Parasitol Today, 1999, 15(9): 365-371.

[32] Harnett W, Harnett MM. Heterotrimeric guanine nucleotide-binding proteins in eukaryotic parasites[J]. Parasitol Today, 1998, 14(1): 27-31.

[33] New DC, Wong JT. The evidence for G-protein-coupled receptors and heterotrimeric G proteins in protozoa and ancestral metazoa [J]. Biol Signals Recept, 1998, 7(2): 98-108.

[34] Hirt RP, Lal K, Pinxteren J, *et al.* Biochemical and genetic evidence for a family of heterotrimeric G-proteins in *Trichomonas vaginalis*[J]. Mol Biochem Parasitol, 2003, 129(2): 179-189.

[35] Alderete JF, Lehker MW, Arroyo R. The mechanisms and molecules involved in cytoadherence and pathogenesis of *Trichomonas vaginalis*[J]. Parasitol Today, 1995, 11(2): 70-74.

[36] Fiori PL, Rappelli P, Addis MF, *et al.* *Trichomonas vaginalis* haemolysis: pH regulates a contact-independent mechanism based on pore-forming proteins[J]. Microb Path, 1996, 20(2): 109-118.

[37] Bhakdi S, Mackman N, Nicaud JM, *et al.* *Escherichia coli* hemolysin may damage target cell membranes by generating trans-

- [21] Voehringer D, Van Rooijen N, Locksley RM. Eosinophils develop in distinct stages and are recruited to peripheral sites by alternatively activated macrophages[J]. *J Leukoc Biol*, 2007, 81(6): 1434-1444.
- [22] Zhu Z, Zheng T, Homer RJ, *et al.* Acidic mammalian chitinase in asthmatic Th2 inflammation and IL-13 pathway activation[J]. *Science*, 2004, 304(5677): 1678-1682.
- [23] Anthony RM, Urban JF, Alem F, *et al.* Memory TH2 cells induce alternatively activated macrophages to mediate protection against nematode parasites[J]. *Nat Med*, 2006, 12(8): 955-960.
- [24] Pearce EJ, MacDonald AS. The immunobiology of schistosomiasis[J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(7): 499-511.
- [25] Smith P, Walsh CM, Mangan NE, *et al.* *Schistosoma mansoni* worms induce anergy of T cells *via* selective up-regulation of programmed death ligand 1 on macrophages[J]. *J Immunol*, 2004, 173(2): 1240-1248.
- [26] Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, *et al.* PD-1 and its ligands in tolerance and immunity[J]. *Annu Rev Immunol*, 2008, 26(5): 677-704.
- [27] Sharpe AH, Wherry EJ, Ahmed R, *et al.* The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(3): 239-245.
- [28] Mohrs M, Arendse B, Schwegmann A, *et al.* Alternative macrophage activation is essential for survival during schistosomiasis and downmodulates T helper 1 responses and immunopathology[J]. *Immunity*, 2004, 20(5): 623-635.
- [29] Sandler NG, Mentink-Kane MM, Cheever AW, *et al.* Global gene expression profiles during acute pathogen-induced pulmonary inflammation reveal divergent roles for Th1 and Th2 responses in tissue repair[J]. *J Immunol*, 2003, 171(7): 3655-3667.
- [30] Gratchev A, Kzhyshkowska J, Utikal J, *et al.* Interleukin-4 and dexamethasone counterregulate extracellular matrix remodelling and phagocytosis in type-2 macrophages[J]. *Scand J Immunol*, 2005, 661(1): 10-17.
- [31] Donnelly S, O'Neill S, Sekiya M, *et al.* Thioredoxin peroxidase secreted by *Fasciola hepatica* induces the alternative activation of macrophages[J]. *Infect Immun*, 2005, 73(1): 166-173.
- [32] Flynn R, Mannion C, Golden O, *et al.* Experimental *Fasciola hepatica* infection alters responses to tests used for diagnosis of bovine tuberculosis[J]. *Infect Immun*, 2007, 75(3): 1373-1381.
- [33] Toenjes S, Kuhn R. The initial immune response during experimental cysticercosis is of the mixed Th1/Th2 type [J]. *Parasitol Res*, 2003, 89(5): 407-413.
- [34] Rodríguez-Sosa M, Satoskar AR, Calderón R, *et al.* Chronic helminth infection induces alternatively activated macrophages expressing high levels of CCR5 with low interleukin-12 production and Th2-biasing ability[J]. *Infect Immun*, 2002, 70(7): 3656-3664.
- [35] Raes G, Brys L, Dahal BK, *et al.* Macrophage galactose-type C-type lectins as novel markers for alternatively activated macrophages elicited by parasitic infections and allergic airway inflammation[J]. *J Leukoc Biol*, 2005, 77(3): 321-327.
- [36] Terrazas LI, Montero D, Terrazas CA, *et al.* Role of the programmed death-1 pathway in the suppressive activity of alternatively activated macrophages in experimental cysticercosis[J]. *Int J Parasitol*, 2005, 35(13): 1349-1358.
- [37] Rodríguez-Sosa M, David JR, Bojalil R, *et al.* Cutting edge: susceptibility to the larval stage of the helminth parasite *Taenia crassiceps* is mediated by Th2 response induced via STAT6 signaling[J]. *J Immunol*, 2002, 168(7): 3135-3139.
- [38] Mantovai A, Ghassabeh G, De Baetselier P, *et al.* Identification of a common gene signature for type II cytokine-associated myeloid cells elicited *in vivo* in different pathologic conditions[J]. *Blood*, 2006, 108(2): 575-583.

(收稿日期: 2011-01-19 编辑: 张争艳)

(上接第 218 页)

- membrane pores[J]. *Infect Immun*, 1986, 52(1): 63-69.
- [38] Ojcius DM, Young JD. Cell-mediated killing: effector mechanisms and mediators[J]. *Cancer Cell*, 1990, 2(5): 138-145.
- [39] Chen Y, Cheng XJ. Advances in research on virulence factors of *Entamoeba histolytica*[J]. *Chin J Parasitol Parasit Dis*, 2006, 24(6): 457-460. (in Chinese)
(陈奕, 程训佳. 溶组织内阿米巴致病因子的研究进展[J]. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 2006, 24(6): 457-460.)
- [40] Draper DL, Donohoe W, Heine RP. Proteases from *Trichomonas vaginalis* (*Tv*) cleave extracellular matrix components fibronectin and laminin[J]. *J Soc Gynecol Invest*, 1995, 2(4): 245.
- [41] Arroyo R, Alderete JF. *Trichomonas vaginalis* surface proteinase activity is necessary for parasite adherence to epithelial cells [J]. *Infect Immun*, 1989, 57(10): 2991-2997.
- [42] Provenzano D, Alderete JF. Analysis of human immunoglobulin-degrading cysteine proteinases of *Trichomonas vaginalis*[J]. *Infect Immun*, 1995, 63(9): 3388-3395.
- [43] Chen WL, Cai HZ, Chen JF, *et al.* Study on ultrastructural cytochemistry and pathogenic mechanism of *Trichomonas vaginalis*[J]. *Chin Med J*, 1996, 109(9): 695-699.
- [44] Furtado MB, Benchimol M. Observation of membrane fusion on the interaction of *Trichomonas vaginalis* with human vaginal epithelial cells[J]. *Parasitol Res*, 1998, 84(3): 213-220.
- [45] Fori PL, Rappelli P, Rocchigiani AM, *et al.* Contact-dependent disruption of the host cell membrane skeleton induced by *Trichomonas vaginalis*[J]. *Infect Immun*, 1997, 65(1): 5142-5148.
- [46] Alvarez-Sanchez ME, Carvajal-Gamez BI, Solano-Gonzalez E, *et al.* Polyamine depletion down-regulates expression of the *Trichomonas vaginalis* cytotoxic CP65, a 65-kDa cysteine proteinase involved in cellular damage[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40(11): 2442-2451.
- [47] Yadav M, Dubey ML, Gupta I, *et al.* Cysteine proteinase 30 in clinical isolates of *T. vaginalis* from symptomatic and asymptomatic infected women[J]. *Exp Parasitol*, 2007, 116(4): 399-406.
- [48] Yadav M, Dubey ML, Gupta I, *et al.* Cysteine proteinases 30 (CP30) an antibody response to CP30 in serum and vaginal washes of symptomatic and asymptomatic *Trichomonas vaginalis*-infected women[J]. *Parasit Immunol*, 2007, 29(7): 359-365.
- [49] Jia WZ, Li Z, Zhao L, *et al.* Genetic variation and clustal analysis of *Trichomonas vaginalis* cysteine proteinases[J]. *Chin J Parasitol Parasit Dis*, 2008, 26(3): 191-196. (in Chinese)
(贾万忠, 李志, 赵亮, 等. 阴道毛滴虫半胱氨酸蛋白酶基因变异分析[J]. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 2008, 26(3): 191-196.)
- [50] Condeelis J. Life at the leading edge: the formation of cell protrusions[J]. *Annu Rev Cell Biol*, 1993, 9: 411-444.
- [51] Kabsch W, Vandekerckhove J. Structure and function of actin[J]. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, 1992, 21: 49-76.
- [52] Mitchison TJ, Cramer LP. Actin-based cell motility and cell locomotion[J]. *Cell*, 1996, 84(3): 317-379.
- [53] Lee KE, Kim JH, Jung MK, *et al.* Three dimensional structure of the cytoskeleton in *Trichomonas vaginalis* revealed new features [J]. *J Electron Microscop* (Tokyo), 2009, 58(5): 305-313.
- [54] Krieger JN, Ravdin JI, Rein MF. Contact-dependent cytopathogenic mechanisms of *Trichomonas vaginalis*[J]. *Infect Immun*, 1985, 50(3): 778-786.

(收稿日期: 2010-08-23 编辑: 衣凤芸)