

花生四烯酸对小鼠日本血吸虫病治疗效果观察

汤宪时,赵松,熊春蓉,蒋甜甜,仝德胜,杨坤

摘要:目的 观察花生四烯酸对小鼠体内日本血吸虫的杀虫效果。**方法** 小鼠感染日本血吸虫尾蚴后,被随机分为给药组、溶剂组和未处理组。给药组小鼠在不同给药时间点,以 300 mg/kg 的剂量连续 2 d 或连续 7 d 灌服花生四烯酸溶液,溶剂组小鼠在相应时间点灌服玉米油,各组小鼠于感染后 42 d 解剖,收集小鼠体内成虫、肝内虫卵并计数,计算减虫率和减卵率。**结果** 300 mg/kg 花生四烯酸对小鼠体内日本血吸虫成虫(28~35 d)有杀虫效果,减虫率超过 40%,肝内减卵率超过 70%,与溶剂组的差异均有统计学意义($P<0.05$)。300 mg/kg 花生四烯酸对小鼠体内童虫期(1~28 d)日本血吸虫没有明显的杀虫效果。**结论** 花生四烯酸对日本血吸虫成虫有杀虫作用,具有被用于日本血吸虫病药物治疗的潜力。

关键词:日本血吸虫;花生四烯酸;效果

中图分类号:R383.2

文献标识码:A

文章编号:1002-2694(2021)08-0722-06

Therapeutic effect of arachidonic acid (ARA) on *Schistosomiasis japonicum* in mice

TANG Xian-shi, ZHAO Song, XIONG Chun-rong, JIANG Tian-tian, TONG De-sheng, YANG Kun

(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)

Abstract: To reveal ARA's effects against *Schistosoma japonicum* in BALB/c and C57BL/6j mouse hosts, we randomly divided mice infected with *S. japonicum* cercariae into three groups: an administration group, solvent group and untreated group. Mice in the administration group were given ARA solution at a dose of 300 mg/kg for 2 consecutive days or 7 consecutive days at different time points, whereas mice in the solvent group were given only corn oil. Mice in each group were dissected on the 42nd day after infection, and adult worms and liver eggs were collected and counted to calculate the worm and egg reduction rates. ARA effectively suppressed adult *Schistosoma japonicum* (28–35 days) in mice at the dose of 300 mg/kg, with a worm reduction rate above 40% and a liver egg reduction rate of more than 70%; the differences between the administration and the solvent groups were statistically significant. However, ARA at the same concentration had no obvious effects against *S. japonicum* during the schistosomulum stage (1–28 days) in mice. The results revealed that *S. japonicum* adult worms are sensitive to ARA; therefore, ARA has the potential to be used in the chemical treatment of *S. japonicum* in the future.

Keywords: *Schistosoma japonicum*; arachidonic acid (ARA); effect

Supported by the Medical and Public Health Technology Innovation and Application Project of Wuxi Science and Technology Bureau (No.WX0302B010507190087PB)

无锡市科学技术局医疗与公众健康技术创新应用项目(No. WX0302B010507190087PB)

通讯作者:杨坤,Email: jipdyk@163.com;

ORCID: 0000-0001-8198-132X

仝德胜,Email: tds419@163.com;

ORCID: 0000-0002-2227-2512

作者单位:国家卫生健康委员会寄生虫病预防与控制技术重点实验室、江苏省寄生虫与媒介控制技术重点实验室、江苏省血吸虫病防治研究所,无锡 214064

血吸虫病是世界范围内影响广泛的寄生虫感染性疾病,尤其在发展中国家,受影响的人口高达 8 亿人之多^[5]。血吸虫病是由血吸虫感染人体引起,曼氏血吸虫、埃及血吸虫和日本血吸虫是 3 种主要感染人类的血吸虫类型,影响我国的主要是日本血吸虫。

虫^[6]。

吡喹酮是大多数血吸虫病流行地区的首选药物,在我国吡喹酮用于血吸虫病治疗已逾数十年。然而,在非洲一些血吸虫病流行区出现了曼氏血吸虫对吡喹酮耐药的情况^[7-8],并有关于吡喹酮副作用的报道^[9-11]。因此,研究开发新的血吸虫病药物,尝试新的配伍用药方法,以达到与吡喹酮类似或者更好的杀虫效果,对于延缓血吸虫抗药性和血吸虫病防控具有现实意义。

花生四烯酸是一种 ω -6脂肪酸,存在于细胞膜的磷脂中,是细胞膜脂质必不可少的成分,它的4个双键有助于保证分子自身的灵活性和细胞膜的流动性^[1-2]。花生四烯酸在大脑和肌肉中含量丰富,对脑、视网膜和其他组织的正常发育起重要作用。花生四烯酸也是人体合成二烯类前列腺素的前体物质。作为人体必需脂肪酸,人体直接在饮食(瘦肉,蛋黄和某些鱼油)中获取花生四烯酸或者通过亚油酸体内合成^[3]。虽然从食物中摄取的花生四烯酸会在体内通过环氧合酶、脂氧合酶和过氧化物酶被代谢为产生疼痛和炎症的终产物(包括前列腺素、前列腺环素、血栓烷和白三烯)^[2],但是适量的外源性花生四烯酸摄入被证明是安全的,花生四烯酸已在美国和加拿大被纳入配方食品中,以促进新生儿的正常发育以及运动员的肌肉生长^[4]。体外和在体实验已经证明花生四烯酸对曼氏血吸虫和埃及血吸虫有杀虫效果^[12-13],但花生四烯酸对日本血吸虫是否具有类似对曼氏血吸虫和埃及血吸虫的杀虫作用,目前尚无相关实验室和现场研究报道。本文旨在探索花生四烯酸抗日本血吸虫的作用,为筛选抗日本血吸虫新药物和新方法提供依据。

1 材料与方法

1.1 材 料

1.1.1 药品与虫株 花生四烯酸购自Sigma公司,批号:2006090131,纯度为99.4%,密度为0.922 g/mL;玉米油购自阿拉丁试剂有限公司,批号:8001-30-7;日本血吸虫感染性钉螺由江苏省血吸虫病防治研究所提供。

1.1.2 实验动物 实验动物为5周龄雄性BALB/c小鼠(购自扬州大学比较医学中心),体质量为(22±2)g,10周龄雄性C57BL/6小鼠(购自扬州大学比较医学中心)体质量为(24±2)g。实验动物均饲养于江苏省血吸虫病防治研究所实验动物中心,昼夜循环条件下饲养,自由摄取食物和饮水。

1.2 方 法

1.2.1 药液配制 将花生四烯酸溶于玉米油,配制成花生四烯酸溶液,灌胃小鼠,按照每只小鼠300 mg/kg计算给药质量,按照每只小鼠0.1 mL/kg计算给药体积。

1.2.2 小鼠感染和分组

1.2.2.1 连续2d给药 将75只BALB/c小鼠饲养1周后,每只小鼠经腹部皮肤感染日本血吸虫(40±1)条。分别于感染前3d、感染后第3d、第7d、第14d、第21d和第35d随机选取7只小鼠进行花生四烯酸灌胃预防或治疗,连续灌胃2d,作为给药组。同时在各个给药时间点,随机选取7只小鼠以玉米油灌胃处理,连续灌胃2d,作为溶剂组。最后剩余5只小鼠,不做任何处理,作为未处理组。

1.2.2.2 连续7d给药 取30只C57BL/6小鼠,每只小鼠经腹部皮肤感染日本血吸虫(20±1)条。分别于感染后第1d、第7d、第14d、第21d和第28d随机选取5只小鼠进行花生四烯酸灌胃治疗,连续灌胃7d,作为给药组。同时在各个给药时间点,随机选取5只小鼠以玉米油灌胃处理,连续灌胃7d,作为溶剂组。最后剩余5只小鼠,不做任何处理,作为未处理组。

1.2.3 样本处理和数据计算

1.2.3.1 体内血吸虫负担 各组小鼠均于感染后第42d解剖,取出小鼠肝脏和肠道,分别于小鼠肠系膜静脉和肝脏门静脉仔细检查,收集虫体,置于生理盐水中,解剖镜下区分雌雄并计数成虫数量,减虫率以公式(对照组检获虫数-实验组检获虫数)/对照组检获虫数×100%。

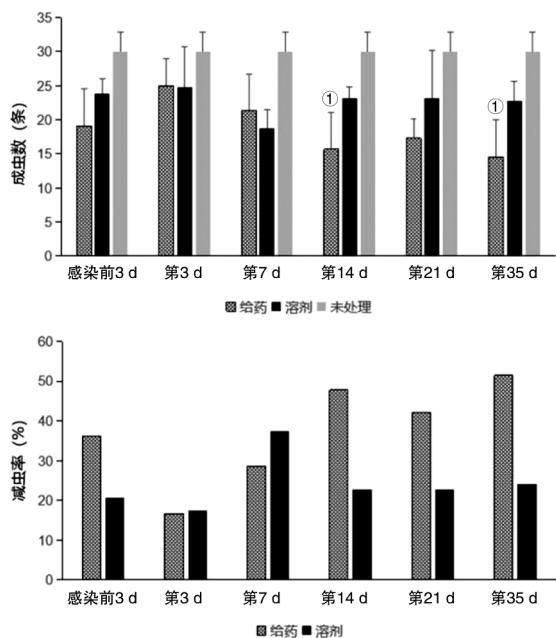
1.2.3.2 肝内虫卵负担 肝脏称重,用镊子撕碎成均匀小块,37℃于5%NaOH溶液消化12h,搅拌器中搅拌30s,进一步打碎未完全消化的肝脏组织,依次经过60目(孔径0.3mm)、80目(孔径0.2mm)、120目(孔径0.125mm)标准筛过滤,去除大颗粒杂质,最后经过600目(孔径0.025mm)尼龙网兜过滤,用4℃预冷1.2%NaCl溶液将留在网兜里的虫卵洗脱于离心管中,定容为50mL。充分摇匀管内虫卵,取50μL虫卵悬液于显微镜下计数虫卵,连续计数5次,推算50mL溶液中的虫卵数量,即为该小鼠的肝内虫卵数量。减卵率以公式(对照组肝内虫卵数-实验组肝内虫卵数)/对照组肝内虫卵数×100%。

1.2.4 数据统计分析 所有数据输入Excel 2010建立数据库、制作柱状图,应用SPSS 13.0软件进行统计分析。应用t检验进行组间差异的比较, $P <$

0.05 认为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 连续 2 d 用药对不同发育阶段日本血吸虫的作用 详见图 1。



① $P < 0.05$

图 1 不同时间点连续 2 d 用药各组小鼠体内成虫数和减虫率

Fig.1 Number and reduction rate of total adult worms in mice treated with ARA at different time points for 2 consecutive days

2.1.1 体内血吸虫负担 未处理组小鼠体内的成虫数量为(30 ± 2.828)。感染前 3 d、感染后第 3、7、14、21、35 d 灌服花生四烯酸的给药组小鼠体内成虫数量分别为(19.14 ± 5.409)、(25 ± 4)、(21.4 ± 5.276)、(15.66 ± 5.467)、(17.33 ± 2.808)、(14.57 ± 5.473)；在上述给药时间点灌服玉米油的溶剂组小鼠体内成虫数量分别为(23.83 ± 2.266)、(24.8 ± 5.979)、(18.8 ± 2.638)、(23.2 ± 1.6)、(23.2 ± 6.968)、(22.75 ± 2.947)。第 14 d 和第 35 d, 给药组小鼠体内的成虫数量明显低于溶剂组(第 14 d $t = 0.024, P < 0.05$, 第 35 d $t = 0.033, P < 0.05$)。感染前 3 d、感染后第 3、7、14、21、35 d 服药的给药组减虫率分别为 36.19%、16.66%、28.66%、47.77%、42.22%、51.42%；在上述给药时间点灌服玉米油的溶剂组减虫率分别为 20.55%、17.33%、37.33%、22.66%、22.66%、24.16%，见图 2。

2.1.2 肝内虫卵负担 未处理组小鼠每克肝脏含

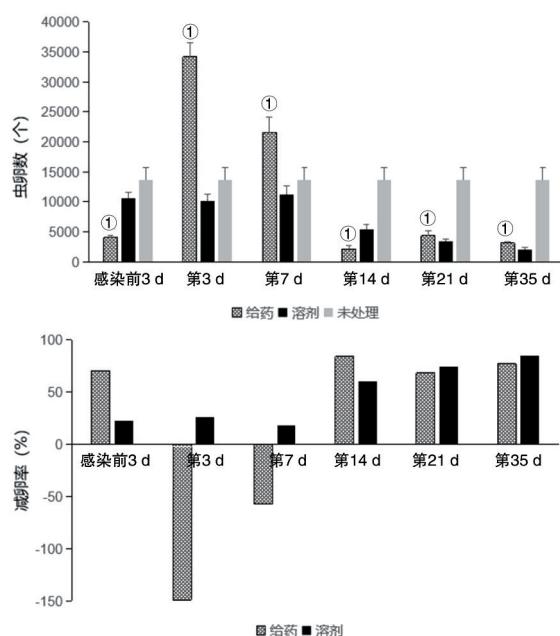


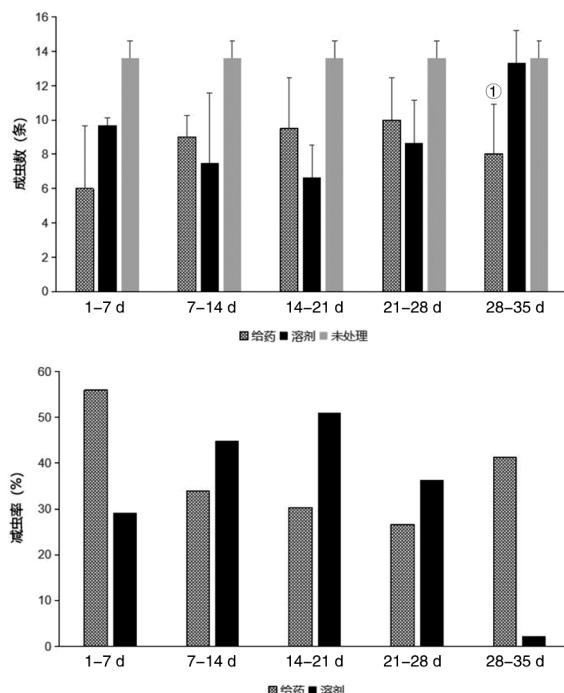
图 2 不同时间点连续 2 d 用药各组小鼠肝内虫卵数和减卵率

Fig.2 The number and reduction rate of total liver eggs in mice treated with ARA at different time points for 2 consecutive days

虫卵数为($13\ 721 \pm 2\ 084$)。感染前 3 d、感染后第 3、7、14、21、35 d 灌服花生四烯酸的给药组小鼠每克肝脏含虫卵数分别为($4\ 032 \pm 394$)、($34\ 193 \pm 2\ 400$)、($21\ 525 \pm 2\ 703$)、($21\ 495 \pm 594$)、($43\ 335 \pm 816$)、($31\ 175 \pm 289$)；在上述给药时间点灌服玉米油的溶剂组小鼠每克肝脏含虫卵数分别为($10\ 606 \pm 1\ 059$)、($10\ 153 \pm 1\ 196$)、($11\ 253 \pm 1\ 426$)、($53\ 693 \pm 905$)、($34\ 483 \pm 422$)、($20\ 953 \pm 361$)。各个时间点的给药组与溶剂组小鼠肝内虫卵数均有统计学差异(感染前 3 d $t = 1.967, P < 0.01$)、(感染后第 3 d $t = 2.875, P < 0.01$)、(感染后第 7 d $t = 3.383E - 06, P < 0.01$)、(感染后第 14 d $t = 0.000\ 010\ 1, P < 0.01$)、(感染后第 21 d $t = 0.0248, P < 0.05$)、(感染后第 35 d $t = 0.000\ 125, P < 0.01$)。感染前 3 d、感染后第 3、7、14、21、35 d 服药的给药组减卵率分别为 70.6%、-149.19%、-56.86%、84.33%、68.41%、77.28%；在上述给药时间点灌服玉米油的溶剂组减卵率分别为 22.7%、26%、17.98%、60.86%、74.86%、84.73%。

2.2 连续 7 d 用药对不同发育阶段日本血吸虫的作用 见图 3。

2.2.1 体内血吸虫负担 未处理组小鼠体内的成虫数量为，(13.62 ± 2.912)。感染后第 1 d、第 7 d、



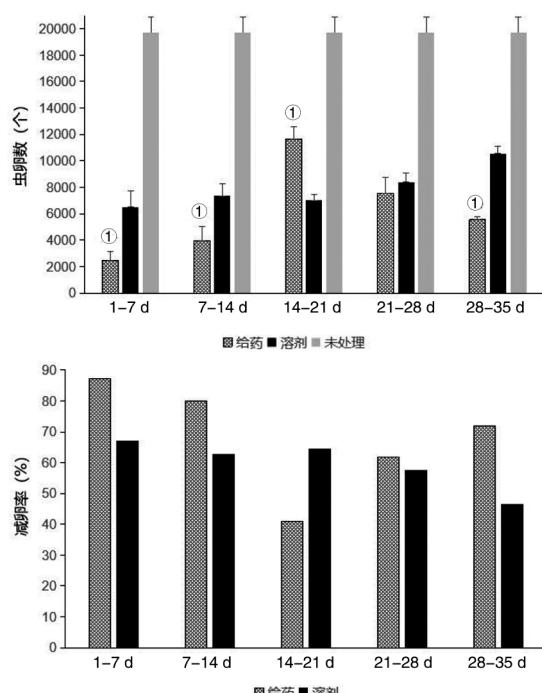
① $P < 0.05$

图3 不同时间点连续7天用药各组小鼠体内成虫数和减虫率

Fig.3 The number and reduction rate of total adult worms in mice treated with ARA at different time points for 7 consecutive days

第14 d、第21 d和第28 d灌服花生四烯酸的给药组小鼠体内成虫数量分别为 6 ± 3.674 、 9 ± 1.264 、 9.5 ± 2.958 、 10 ± 2.449 、 8 ± 2.898 ；在上述给药时间点灌服玉米油的溶剂组小鼠体内成虫数量分别为 9.66 ± 0.471 、 7.56 ± 4.092 、 6.66 ± 1.885 、 8.66 ± 2.494 、 13.33 ± 1.885 。只有第28 d给药组小鼠体内的成虫数量明显低于溶剂组($t=0.0487$, $P < 0.05$)。感染后第1、7、14、21、28 d服药的给药组减虫率分别为55.96%、33.94%、30.27%、26.6%、41.28%；在上述给药时间点灌服玉米油的溶剂组减虫率分别为29.05%、44.95%、51.07%、36.39%、2.14%，见图4。

2.2.2 肝内虫卵负担 未处理组小鼠每克肝脏含虫卵数为(19733 ± 1173)。感染后第1 d、第7 d、第14 d、第21 d和第28 d灌服花生四烯酸的给药组小鼠每克肝脏含虫卵数分别为(2500 ± 677)、(3963 ± 1099)、(11644 ± 938)、(75524 ± 1163)、(55464 ± 234)；在上述给药时间点灌服玉米油的溶剂组小鼠每克肝脏含虫卵数分别为(6493 ± 1244)、(7347 ± 916)、(7014 ± 453)、(8385 ± 695)、(10542 ± 583)。第21 d给药除外，各个时间点的给药组与溶剂组小鼠肝内虫卵数均有统计学差异($P < 0.01$)。



① $P < 0.01$

图4 不同时间点连续7天用药各组小鼠肝内虫卵数和减卵率

Fig.4 The number and reduction rate of total liver eggs in mice treated with ARA at different time points for 7 consecutive days

(第1 d $t = 0.0000228$, $P < 0.01$) (第7 d $t = 0.0000942$, $P < 0.01$) (第14 d $t = 8.9169 \times 10^{-6}$, $P < 0.01$) (第28 d $t = 1.0348 \times 10^{-7}$, $P < 0.01$)。感染后第1、7、14、21、28 d服药的给药组减卵率分别为87.33%、79.91%、40.98%、61.72%、71.89%；在上述给药时间点灌服玉米油的溶剂组减卵率分别为67.09%、62.76%、64.45%、57.5%、46.57%。

3 讨论

花生四烯酸已被用于曼氏血吸虫病和埃及血吸虫病的防治。花生四烯酸的杀虫的机制被认为是激活与血吸虫躯体表皮结合的中性鞘磷脂酶(nSMase)^[14-15]，导致血吸虫鞘磷脂水解为神经酰胺和磷酸胆碱^[16-17]，神经酰胺引起血吸虫细胞膜脂质双分子层流动性、通透性和完整性的急剧变化^[18]，最后导致血吸虫损伤和死亡。扫描和透射电子显微镜印证，经花生四烯酸作用后的虫体出现细胞膜起泡和细胞膜根尖部结构紊乱^[12]。细胞膜结构破坏会暴露寄生虫体表抗原，增加其与宿主抗体结合概率，最终导致发育中的血吸虫和成虫体表破损，甚至死亡^[19-20]。已有实验研究报导连续15 d每天给小

鼠喂饲含约 300 mg/kg ARA 的婴儿配方奶粉, 可使曼氏血吸虫负担降低 60%, 可使埃及血吸虫负担降低 80%。在任何接受 ARA 治疗的小鼠中均未观察到不良反应^[12]。曼氏血吸虫感染的学龄儿童接受 ARA($10 \text{ mg/kg} \cdot \text{d}^{-1}$), 共 15 d)治疗, 治愈率分别为 78% 和 85%, 与 PZQ 配伍使用, 治愈率可达 100%^[21]。

本研究证明日本血吸虫成虫对 300 mg/kg 花生四烯酸敏感。自感染后第 35 d 开始连续给药 2 d, 可使 Balb/c 小鼠血吸虫负担下降约 50%; 自感染后第 28 d 开始连续给药 7 d, 可使 C57 小鼠血吸虫负担下降约 40%。这与一次性口服 ARA 治疗使小鼠体内曼氏和埃及血吸虫负担下降 31.2% 至 39.3%^[13]的报导类似。两个给药组小鼠肝内虫卵负担降低均超过 70%, 进一步印证了花生四烯酸对日本血吸虫成虫的杀虫作用。连续用药 7 d 的减虫率低于连续用药 2 d 的原因, 可能是用药时间越靠后, 虫体越成熟, 花生四烯酸对虫体的破坏作用越显著; 也可能由于小鼠品系不同, 药物在小鼠体内代谢有差异。

虽然有体外实验证明花生四烯酸可以对曼氏和埃及血吸虫(包括幼虫, 童虫和成虫阶段在内的)所有发育阶段造成不可逆的损伤^[12], 但是本研究发现 300 mg/kg 花生四烯酸对日本血吸虫童虫的杀虫效果存在差异性。在感染后的前 7 d 内, 于第 3 d、第 7 d 连续 2 d 用药, 花生四烯酸的杀虫效果与溶剂玉米油没有明显差别; 而从感染后第 1 d 起连续 7 d 用药, 虽然用药组的减虫率有高于溶剂组的趋势, 但是差异无统计学意义($P > 0.05$)。相反地, 在感染后第 14 d 连续 2 d 用药, 花生四烯酸的杀虫率显著高于溶剂玉米油($P < 0.05$), 杀虫率达到 47%; 而分别从感染后第 7 d、第 14 d 和第 21 d 起连续 7 d 用药, 花生四烯酸的杀虫效果与溶剂玉米油的杀虫效果无统计学差别($P > 0.05$)。因此, 本研究不能证明 300 mg/kg 花生四烯酸对日本血吸虫的童虫有特异性杀伤作用。同时, 与未处理组相比, 感染前 3 d 预防用药可以降低小鼠体内血吸虫负担, 但是与溶剂组相比差异无统计学意义($P > 0.05$), 同样不能证明 300 mg/kg 花生四烯酸对钻入皮肤的尾蚴有特异性抑制作用。

与未处理组相比, 本研究中使用的溶剂玉米油具有杀虫效果。在不同的时间点连续 2 d 给予溶剂, 各个溶剂组的减虫率可达到 20%~30%, 在增加连续给药至 7 d, 玉米油的杀虫率进一步增加到 30%~40%(感染后第 35 d 给溶剂除外)。玉米油

的杀虫作用的可能源于玉米油中含有一定浓度包括花生四烯酸在内的不饱和脂肪酸, 因此, 在本研究中只有显著超过溶剂组杀虫率的用药组, 才会被认为有特异性杀虫效果。

本研究中各组小鼠肝内虫卵计数组间差异较大, 这可能与虫卵收集等实验操作引入的误差有关, 例如, 肝脏消化、搅拌打碎以及虫卵过滤和计数等步骤可能为虫卵数量计算引入误差。因此, 肝内虫卵负担只能间接和粗略地反映小鼠体内成虫数量的差异和变化, 作为验证小鼠体内血吸虫负担的辅助指标。

本研究证明花生四烯酸对抑制日本血吸虫同样有效。灌服 300 mg/kg 花生四烯酸可对成虫期(28~35 d)日本血吸虫造成有效损伤, 使小鼠体内血吸虫负荷降低超过 40%, 相应地, 小鼠肝内虫卵负荷也有明显降低(超过 70%), 证明花生四烯酸具有被用于日本血吸虫药物治疗的潜力。在本研究基础上, 改变花生四烯酸用药剂量和用药时长、增加配伍用药选择, 将更深入全面地了解花生四烯酸抗日本血吸虫作用, 同时获得更好的杀虫效果和更广阔的应用前景。

利益冲突: 无

引用本文格式: 汤宪时, 赵松, 熊春蓉, 等. 花生四烯酸对小鼠日本血吸虫病治疗效果观察[J]. 中国人兽共患病学报, 2021, 37(8): 722-727. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2021.00.086

参考文献:

- [1] Brash AR. Arachidonic acid as a bioactive molecule[J]. J Clin Invest, 2001, 107(11): 1339-1345. DOI: 10.1172/JCI13210
- [2] Zhou L, Nilsson A. Sources of eicosanoid precursor fatty acid pools in tissues[J]. J Lipid Res, 2001, 42(10): 1521-42.
- [3] Nelson GJ, Kelley DS, Emken EA, et al. A human dietary arachidonic acid supplementation study conducted in a metabolic research unit: rationale and design[J]. Lipids, 1997, 32(4): 415-420. DOI: 10.1007/s11745-997-0054-8
- [4] El Ridi RA, Tallima HA. Novel therapeutic and prevention approaches for schistosomiasis: review. [J]. J Adv Res, 2013, 4(5): 467-478. DOI: 10.1016/j.jare.2012.05.002
- [5] Steinmann PJ, Keiser R, Bos M, et al. Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk[J]. Lancet Infect Dis, 2006, 6(7): 411-425. DOI: 10.1016/S1473-3099(06)70521-7
- [6] Gryseels B, Polman K, Clerinx J, et al. Human schistosomiasis [J]. Lancet, 2006, 368 (9541): 1106-1118. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69440-3
- [7] Botros SS, Bennett JL. Praziquantel resistance[J]. Expert Opin. Drug Discov, 2007, 2(s1): S35-40. DOI: 10.1517/17460441.2.

S1.S35

- [8] 翟自立, 肖树华, 陈名刚, 等.一个令人担忧的问题:血吸虫对吡喹酮产生抗性 [J]. 中国血吸虫病防治杂志, 1999, 11(2): 121-124.

[9] Gnanasekar M, Salunkhe AM, Mallia AK, et al. 2009. Praziquantel affects the regulatory myosin light chain of *Schistosoma mansoni* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53 (3): 1054-1060. DOI: 10.1128/AAC.01222-08

[10] Pica-Mattoccia L, Valle C, Basso A, et al. Cytochalasin D abolishes the schistosomicidal activity of praziquantel [J]. Exp Parasitol, 2007, 115 (4): 344-351. DOI: 10.1016/j.exppara.2006.09.017

[11] Tallima H, El Ridi R. Praziquantel binds *Schistosoma mansoni* adult worm actin [J]. Int J Antimicrob Agents, 2007, 29 (5): 570-5. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2006.12.018

[12] El Ridi R, Aboueldahab M, Tallima H, et al. In vitro and in vivo activities of arachidonic acid against *Schistosoma mansoni* and *Schistosoma haematobium* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54 (8): 3383-3389. DOI: 10.1128/AAC.00173-10

[13] El Ridi R, Tallima H, Salah M, et al. Efficacy and mechanism of action of arachidonic acid in the treatment of hamsters infected with *Schistosoma mansoni* or *Schistosoma haematobium* [J]. Int J Antimicrob Agents, 2012, 39 (3): 232-239. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.08.019

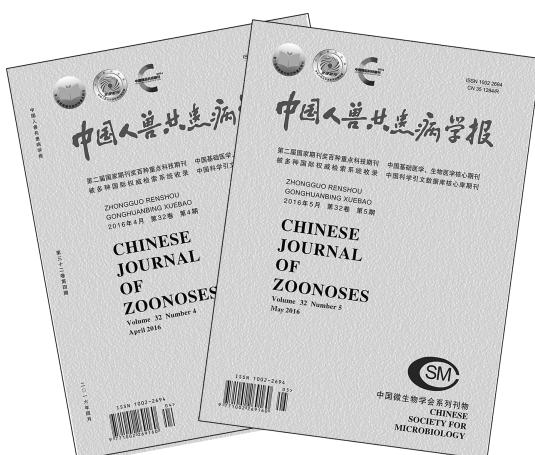
[14] Robinson BS, Hii CS, Poulos A, et al. Activation of neutral sphingomyelinase in human neutrophils by polyunsaturated fatty acids [J]. Immunology, 1997, 91 (2): 274-280. DOI: 10.1046/j.1365-2567.1997.d01-2227.x

[15] Tallima H, Al-Halbosy MF, El Ridi R. Enzymatic activity and immunolocalization of *Schistosoma mansoni* and *Schistosoma*

- haematobium* neutral sphingomyelinase[J]. Mol Biochem Parasitol, 2011, 178 (1/2): 23-28. DOI: 10.1016/j.molbiopara.2011.04.003

- [16] El Ridi R, Tallima H. Equilibrium in lung schistosomula sphingomyelin breakdown and biosynthesis allows very small molecules, but not antibody, to access proteins at the host-parasite interface[J]. J Parasitol, 2006,92(4):730-737. DOI: 10.1645/GE-745R1.1
 - [17] El Ridi R, Tallima H, Migliardo F. Biochemical and biophysical methodologies open the road for effective schistosomiasis therapy and vaccination[J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2017,1861(1 Pt B):3613-3620. DOI: 10.1016/j.bbagen.2016.03.036
 - [18] Goni FM, Alonso A. Sphingomyelinases: enzymology and membrane activity[J]. FEBS Lett, 2002,531(1):38-46. DOI: 10.1016/s0014-5793(02)03482-8
 - [19] Tallima H, Salah M, El-Ridi R. *In vitro* and *in vivo* effects of unsaturated fatty acids on *Schistosoma mansoni* and *S. haematobium* lung-stage larvae[J]. J Parasitol, 2005,91(5):1094-1102. DOI: 10.1645/GE-514R.1
 - [20] El Ridi R, Mohamed SH, Tallima H. Incubation of *Schistosoma mansoni* lung stage schistosomula in corn oil exposes their surface membrane antigenic specificities [J]. J Parasitol, 2003,89(5):1064-1067. DOI: 10.1645/GE-3122RN
 - [21] Selim S, El Sagheer O, El Amir A, et al. Efficacy and safety of arachidonic acid for treatment of *Schistosoma mansoni*-infected children in Menoufia, Egypt[J]. Am J Trop Med Hyg, 2014, 91(5):973-981. DOI: 10.4269/ajtmh.14-0328

收稿日期:2021-02-21 编辑:王晓欢



欢 迎 订 阅

《中国人兽共患病学报》

邮发代号:34-46