

弓形虫感染对肿瘤发生发展的双重作用研究进展

吴志轩¹, 肖梓婷¹, 李 华^{2*}

¹广东药科大学第一临床医学院, 广东 广州

²广东药科大学附属第一医院, 工会, 广东 广州

收稿日期: 2026年4月22日; 录用日期: 2026年5月16日; 发布日期: 2026年5月26日

摘 要

弓形虫是一种全球分布的专性细胞内寄生原虫, 约三分之一人口呈潜伏感染状态。急性感染后, 弓形虫以组织包囊形式在宿主体内持续存在, 这种长期寄生状态为弓形虫与肿瘤的相互作用提供了生物学基础。流行病学证据表明, 癌症患者弓形虫血清阳性率高于健康人群, 荟萃分析显示总体感染风险约为对照组的3倍, 脑肿瘤风险增加约2倍, 儿童血液肿瘤患者感染风险比值比达到6。然而, 上述关联面临选择偏倚、测量偏倚、残余混杂及反向因果等重大方法学挑战, 双向孟德尔随机化研究甚至提示脑肿瘤遗传易感性可能反向增加感染风险, 因此“弓形虫慢性感染致癌”假说远未得到证实。机制研究揭示, 慢性感染通过诱导持续炎症、重塑肿瘤微环境、削弱免疫监视促进肿瘤发生。在急性感染阶段, 弓形虫激活Th1型免疫应答, 上调IL-12和IFN- γ , 促进CD8阳性T细胞和自然杀伤(NK)细胞浸润, 抑制实体瘤生长。基于此开发的减毒活虫株和非活体成分在乳腺癌、黑色素瘤、胰腺癌等小鼠模型中取得抑瘤效果, 与PD-1和PD-L1抑制剂联用产生协同效应。本文在综述上述进展的基础上, 着重对流行病学证据的方法学质量进行批判性分析, 并深入解读双向孟德尔随机化研究对因果关系推断的颠覆性意义。目前研究仍面临挑战, 急慢性感染阶段难以区分, 临床转化路径不明确, 未来需前瞻性队列研究与转化研究并行推进。

关键词

弓形虫, 肿瘤, 免疫治疗

Research Progress on the Dual Effects of *Toxoplasma gondii* Infection on Tumorigenesis and Development

Zhixuan Wu¹, Ziting Xiao¹, Hua Li^{2*}

¹The First Clinical Medical School of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou Guangdong

*通讯作者。

²Union of the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangdong Guangzhou

Received: April 22, 2026; accepted: May 16, 2026; published: May 26, 2026

Abstract

Toxoplasma gondii is a globally distributed obligate intracellular parasite, and about one-third of the population is latently infected. After acute infection, *T. gondii* persists in the host in the form of tissue cysts. This long-term parasitic state provides a biological basis for the interaction between *T. gondii* and tumors. Epidemiological evidence shows that the serum positive rate of *Toxoplasma gondii* in cancer patients is higher than that in healthy people. Meta-analysis shows that the overall risk of infection is about 3 times that of the control group, the risk of brain tumors is about 2 times higher, and the odds ratio of infection risk in children with hematological tumors is 6. However, the above association faces major methodological challenges such as selection bias, measurement bias, residual confounding, and reverse causality. Bidirectional Mendelian randomization studies have even suggested that genetic susceptibility to brain tumors may reversely increase the risk of infection. Therefore, the “carcinogenicity of chronic infection of *Toxoplasma gondii*” hypothesis is far from confirmed. Mechanism studies have revealed that chronic infection promotes tumorigenesis by inducing persistent inflammation, remodeling tumor microenvironment, and weakening immune surveillance. In the acute infection stage, *T. gondii* activates Th1 type immune response, up-regulates IL-12 and IFN- γ , promotes the infiltration of CD8 positive T cells and natural killer (NK) cells, and inhibits the growth of solid tumors. The attenuated live strains and non-living components developed based on this have achieved anti-tumor effects in mouse models such as breast cancer, melanoma, and pancreatic cancer, and have synergistic effects with PD-1 and PD-L1 inhibitors. On the basis of summarizing the above progress, this paper focuses on the critical analysis of the methodological quality of epidemiological evidence, and deeply interprets the subversive significance of two-way Mendelian randomization research on causality inference. At present, the research still faces challenges, the acute and chronic infection stages are difficult to distinguish, and the clinical transformation path is not clear. In the future, prospective cohort studies and transformation studies need to be promoted in parallel.

Keywords

Toxoplasma gondii, Tumor, Immunotherapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

弓形虫(*Toxoplasma gondii*)是一种广泛分布于全球的专性细胞内寄生原虫。美国成年人群中弓形虫 IgG 抗体血清阳性率约为 13.3%，感染风险随年龄增长而升高[1]。癌症患者群体的感染情况更为突出，埃及索哈格地区癌症患者弓形虫总体血清阳性率高达 58%，沙特阿拉伯中部地区为 30.6% [2] [3]。多项荟萃分析一致表明，癌症患者弓形虫血清阳性率高于健康人群，总体感染风险约为对照组的 3 倍[4] [5]。脑肿瘤与弓形虫的关联最为明确，Meta 分析表明弓形虫感染使脑肿瘤总体风险增加约 2 倍，胶质瘤和脑膜瘤风险升高尤为明显[6] [7]。

动物实验发现，急性弓形虫感染抑制肿瘤生长，伴随 CD4 阳性及 CD8 阳性 T 细胞在肿瘤微环境中

的富集[8][9]。体外研究证实，弓形虫速殖子直接抑制人乳腺癌细胞增殖和迁移，调控 BRCA1、MYC 和 IL-6 的表达[10]。减毒弓形虫株及其衍生成成分在多种小鼠模型中也展现出抑瘤效果。然而，一项基于 UK Biobank 和 FinnGen 数据的双向孟德尔随机化研究未发现弓形虫血清阳性与脑肿瘤风险之间的因果关联，反而提示恶性脑肿瘤的遗传易感性可能增加弓形虫感染风险[11]，这为重新审视两者关系提供了遗传学层面的新视角。

2. 弓形虫感染与肿瘤风险的流行病学关联

2.1. 总体流行病学证据

Anvari 等人纳入 57 项研究的系统综述显示，癌症患者弓形虫总体血清阳性率为 30.8%，比值比为 3.1 [4]。Liu 等人基于 18 项研究的荟萃分析报告肿瘤患者弓形虫血清阳性率为 18.43%，健康对照组为 8.19%，风险比值为 3.18 [5]。国内一项纳入 721 名恶性肿瘤患者的横断面研究发现，患者弓形虫抗体阳性率为 31.2%，100 名健康志愿者为 13.0% [12]。各地域报道的血清阳性率存在较大差异(18.43%~58%)，这种异质性可能与入种、饮食习惯、社会经济状况以及检测方法有关。综上表明弓形虫感染在肿瘤患者中更为普遍，但这种关联究竟反映因果关系、机会性感染还是共同危险因素，目前难以确定。

2.2. 特定肿瘤类型的关联性分析

韩国的一项病例对照研究显示，脑肿瘤患者弓形虫血清阳性率为 18.3%，健康对照组为 8.6%，差异在年轻患者中更为显著[13]。Abdollahi 等人纳入 13 项研究的荟萃分析证实，弓形虫感染与脑肿瘤整体风险增加相关，合并比值比为 1.96 (95% CI: 1.30~2.94)，胶质瘤风险比为 1.64，脑膜瘤为 2.30 [6]。前瞻性队列研究中，弓形虫 SAG-1 抗原高滴度者胶质瘤风险升高，CPSII-NC 队列 OR = 3.35 (95% CI: 0.99~11.38)，Janus 队列 OR = 1.79 (95% CI: 1.02~3.14) [14]。

实体瘤方面，口腔癌患者弓形虫 IgG 抗体阳性率为 16.72%，对照组为 8.25% [15]。乳腺癌与弓形虫的关联更为突出，埃及的一项研究报告乳腺癌患者弓形虫 IgG 阳性率高达 96.1% [16]，且感染与 PD-1 和 PD-L1 表达升高相关[17][18]。肺癌中，中国病例对照研究发现患者血清阳性率约为 61% [19]，Bajnok 等人在肺癌切除标本中全部检出弓形虫 DNA 或活跃期虫体[20]。妇科肿瘤中，卵巢癌和子宫内膜癌患者弓形虫 IgG 阳性率也高于对照组[21]。

血液系统恶性肿瘤与弓形虫感染的关联在儿童患者中尤为突出。Kalantari 等人的研究显示，儿童血液肿瘤患者 IgG 阳性率为 36.6%，对照组为 8.7%，比值比为 6.07 (95% CI: 2.97~12.40) [22]。成人血液肿瘤患者的荟萃分析报告感染风险增加约 2.4 倍[23]，白血病风险 OR = 3.05 (95% CI: 1.83~5.08) [24]。中国儿童淋巴瘤病例对照研究中，患儿血清阳性率为 19.8%，健康对照为 9.9% [25]。

关键流行病学研究的方法学特征

Table 1. Representative epidemiological studies on *Toxoplasma gondii* infection and cancer risk

表 1. 弓形虫感染与肿瘤风险的代表性流行病学研究

作者/年份	国家/地区	肿瘤类型	研究设计	样本量 (病例/对照)	IgG 阳性率 (病例 vs 对照)	效应量(OR/RR, 95% CI)	调整的混杂因素	关键方法学局限性
Hodge 2021 [14]	美国	胶质瘤	前瞻性队列	两个队列合计	—	CPSII-NC: OR = 3.35 (0.99~11.38); Janus: OR = 1.79 (1.02~3.14)	年龄、性别、教育、吸烟等	SAG-1 抗原与全虫 IgG 结果不完全一致; 样本量有限导致部分亚组置信区间宽泛

续表

Abdollahi 2022 [6]	多国 (荟萃)	脑肿瘤	系统综述/荟萃分析	纳入 13 项研究	—	合并 OR = 1.96 (1.30~2.94); 胶质瘤 OR = 1.64; 脑膜瘤 OR = 2.30	各项研究不一	原始研究多为横断面/病例对照, 无法推断时序; 部分纳入研究未控制混杂
Jung 2016 [13]	韩国	脑肿瘤	病例对照	93/93	18.3% vs 8.6%	P < 0.05	年龄、性别	单中心; 样本量小; 未报道校正 OR 值和置信区间
Cong 2015 [19]	中国	多种肿瘤	病例对照	900/900	肺癌约 61% (仅患者)	—	年龄、性别、居住地	各癌种亚组样本量不均; 血清学方法敏感性在免疫抑制人群中存疑
Mostafa 2018 [16]	埃及	乳腺癌等	横断面	111 例患者(无独立对照)	乳腺癌 96.1%	—	无	阳性率异常高(当地基线感染率可能极高); 无对照组无法计算 OR; 未校正任何混杂
Kalantari 2018 [22]	伊朗	儿童血液肿瘤	病例对照	123/120	36.6% vs 8.7%	OR = 6.07 (2.97~12.40)	年龄、性别	单中心; 样本量有限; 未校正社会经济地位等行为相关因素
Duan 2019 [25]	中国	儿童淋巴瘤	病例对照	162/162	19.8% vs 9.9%	OR = 2.23 (1.14~4.35)	年龄、性别、居住地	单中心; 未评估化疗对血清学结果的影响
Du 2025 [12]	中国 (云南)	多种恶性肿瘤	横断面	721/384	31.2% vs 13.0%	OR = 3.04	年龄、性别	横断面设计无法确立时序; 未校正饮食/生活习惯等关键混杂

表 1 系统梳理了该领域代表性研究的设计特征、主要发现及方法学局限性。通过对比可见, 现有证据的强度存在异质性: 前瞻性队列研究提供了时序性证据但数量极少, 大多数研究为病例对照或横断面设计; 不同研究对混杂因素的控制程度差异悬殊; 血清学检测方法和阳性界值亦不统一。

2.3. 促癌机制

弓形虫感染能在宿主体内诱导持续的炎症反应。基于 GEO 数据库的转录组分析显示, 弓形虫感染通过调控与癌变相关的宿主信号通路促进实体瘤发生[18]。动物和分子层面证据表明, 慢性感染状态下脑内囊合子导致的长期炎症及 miRNA 改变可能增加致癌风险[6] [8]。

弓形虫感染的小胶质细胞释放富含 miR-21A-5p 的外泌体, 通过靶向 PDCD4 等抑癌基因促进 U87 胶质瘤细胞增殖[26]。

免疫抑制与免疫逃逸是另一个重要机制。慢性感染倾向于诱导免疫抑制状态, 削弱机体对肿瘤的监视和清除能力。在慢性弓形虫感染的小鼠模型中, 肿瘤微环境中 CD8 阳性 T 细胞和 Th1 细胞减少, 肿瘤体积增大、形成率上升[8]。这与乳腺癌患者中观察到的 PD-1 和 PD-L1 表达升高一致[17]。

弓形虫感染还可能通过干扰宿主细胞基因表达网络影响细胞周期。ROP16 通过 STAT3 信号通路调控宿主细胞凋亡和增殖[27]。弓形虫毒力因子研究为理解其与宿主互作提供了重要工具, 侯永恒等人通过酵母表达系统纯化了具有激酶活性的 ROP18 蛋白[28], 郝桃方等人构建了荧光素酶标记的 ROP18 过表达弓形虫株[29]。慢性炎症伴随的氧化应激可能导致 DNA 损伤累积, 但弓形虫感染直接诱导宿主基因组不稳定的证据尚不充分, 需进一步验证。

2.4. 相关性与因果性

目前大多数证据来自横断面或病例对照研究, 难以确定弓形虫感染和肿瘤发生的时间先后顺序[6]。

血清学检测无法区分急性感染、慢性潜伏还是再激活感染,不同感染阶段对肿瘤的影响可能截然相反[8]。弓形虫感染的流行受地域、饮食习惯、社会经济状况等因素影响,这些因素本身也可能与肿瘤风险相关。肿瘤患者免疫功能低下,易发生弓形虫再激活,高血清阳性率可能反映疾病后果而非病因。双向孟德尔随机化研究支持这一观点,其分析未能证实弓形虫感染对脑肿瘤存在因果效应,反而提示了反向因果关系的可能[11]。弓形虫与肿瘤存在流行病学关联,但因果关系仍未明确。

2.4.1. 观察性研究的主要偏倚

当前证据体系存在若干系统性偏倚,可能导致真实效应值被高估。基于医院的病例对照设计是该领域主流的研究类型,但其固有的选择偏倚不容忽视。癌症患者因定期就诊和住院更易被纳入研究,而对照组多来自健康体检人群或献血员,后者往往具有“健康志愿者效应”(healthy volunteer bias),其弓形虫暴露水平可能系统性低于一般人群,从而虚增病例组与对照组的感染率差异[5][6][30]。肿瘤本身或化疗导致的免疫抑制状态还可能使潜伏感染再激活并推高血清阳性率,致使暴露被错误地归因于结局之前,这种反向因果(reverse causation)是病例对照设计难以克服的结构缺陷[31][32]。血清学检测技术的局限性进一步加剧了暴露错误分类的风险。目前绝大多数研究仅检测抗弓形虫 IgG 抗体,该指标仅反映“曾经感染”,无法区分感染发生的时间窗口;联合 IgM 检测和 IgG 亲和力试验(IgG avidity test)可辅助判断近期初次感染[33],但鲜有研究采用此策略。不同商品化试剂盒的灵敏度和特异度差异显著,在免疫功能低下患者中假阴性风险增高,阈值(cut-off)设定亦缺乏国际统一标准[5]。即便检测方法理想,残余混杂仍是观察性研究难以根除的固有局限。弓形虫感染的主要风险因素——生食或未煮熟肉类、接触被猫粪污染的土壤、饮用未处理水源等——与社会经济地位、城乡居住环境、职业暴露和教育水平密切相关,而后者同样是多种肿瘤的已知或潜在风险因素[30]。多数研究未充分采集并校正这些行为与环境协变量,即使部分研究调整了年龄和性别,残余混杂对效应估计的干扰仍不可忽视[4][6]。此外,发表偏倚可能进一步高估合并效应量。小型病例对照研究获得阳性结果后更易被发表和引用,而阴性结果可能滞留于灰色文献。已有荟萃分析通过漏斗图和 Egger 检验提示可能存在发表偏倚[5],但并非所有系统综述均对此进行了充分评估[4]。

2.4.2. 双向孟德尔随机化研究的启示

在上述方法学困境的背景下,Shi 等人[11]基于 UK Biobank 和 FinnGen 数据库的双向孟德尔随机化(Mendelian Randomization, MR)研究为因果关系判断提供了迄今最高级别的遗传学证据,其结论值得单独讨论。

MR 利用与暴露(如弓形虫感染)相关的遗传变异(单核苷酸多态性, SNPs)作为工具变量,模拟随机对照试验中的“随机分组”。由于遗传变异在受精时即已确定且不受后天环境或疾病状态影响,该方法理论上可有效规避传统观察性研究中难以解决的混杂偏倚和反向因果问题[34]。双向 MR 的优势在于可同时检验“暴露→结局”和“结局→暴露”两个方向的因果路径。

该研究的关键发现令人深思。在检验弓形虫血清阳性对脑肿瘤的因果效应时,正向 MR 分析未检测到任何统计学显著的因果效应,即不支持弓形虫感染增加脑肿瘤风险的假说;而在检验脑肿瘤对弓形虫血清阳性的反向因果路径时,MR 分析却发现了恶性脑肿瘤遗传易感性增加弓形虫感染风险的提示性信号,尽管统计学显著性处于临界水平。这一“反向因果”信号为理解大量观察性研究的阳性关联提供了全新解释框架,提示肿瘤及其治疗导致的免疫功能低下状态可能增加了潜伏弓形虫的再激活概率或新发感染的机会,从而使得患者群体的血清阳性率被动升高,而非感染主动促进了肿瘤的发生[11]。

当然,MR 研究本身亦有其方法学局限,解读时需保持审慎:工具变量解释的表型变异比例有限(可能影响统计效能)、分析局限于欧洲裔人群(限制了对其他种族的可推广性)、结局仅涉及脑肿瘤(其他实体

瘤和血液肿瘤有待验证)、无法考察急性与慢性感染阶段的差异性效应、且无法完全排除水平多效性(horizontal pleiotropy)对估计的干扰[34]。因此,该研究有力地地质疑了“弓形虫致癌”假说,但尚不足以全盘否定慢性感染通过局部炎症和免疫抑制对特定肿瘤微环境产生促癌作用的可能性。尤其在脑肿瘤领域,机制层面证据(如感染小胶质细胞释放促癌外泌体[26])仍有其独立的科学价值,需要与流行病学证据进行整合而非互相否定。

3. 弓形虫的抗肿瘤免疫治疗潜力

3.1. 感染阶段的差异性影响

急性和慢性感染带来的效果几乎相反。急性感染阶段,弓形虫诱导强烈的先天性和获得性免疫反应。小鼠模型中,急性感染伴随 CD4 阳性和 CD8 阳性 T 细胞在肿瘤微环境中的时序性增加,肿瘤生长受抑制[8][9]。这种效应依赖于弓形虫对 Th1 型免疫应答的激活,包括上调 IL-12、IFN- γ 和 TNF- α , 激活 CD8 阳性 T 细胞和 NK 细胞[35]-[37]。慢性感染阶段,免疫系统趋于耗竭,肿瘤微环境中 T 细胞减少,肿瘤体积增大、形成率上升,比值为 1.71 [8]。

3.2. 抗肿瘤免疫机制

弓形虫感染促进 IL-12 和 IFN- γ 的持续产生,这两种细胞因子重塑肿瘤微环境,抑制血管生成,促进肿瘤细胞凋亡[9][36]。IFN- γ 诱导的对巨噬细胞中 CD115 依赖的 mTOR 信号的抑制,导致了组织驻留巨噬细胞的清除,从而限制了弓形虫的细胞储库[38]。弓形虫感染提高抗原呈递效率、耗竭调节性 T 细胞、提高 CD8 阳性 T 细胞与 Treg 的比例,抑制 VEGF 介导的新生血管形成[39][40]。效应蛋白在其中扮演关键角色, GRA4 蛋白靶向 TBK1 抑制宿主 I 型干扰素应答[40]。弓形虫速殖子直接抑制乳腺癌细胞 MCF-7 和 MDA-MB-231 的增殖和迁移,涉及 BRCA1、MYC 和 IL-6 的表达调控[10]。

3.3. 减毒株与非活体成分的应用

为保留抗肿瘤免疫活性同时消除致病风险,研究者改造弓形虫获得了减毒活虫株。一类是尿嘧啶营养缺陷株(如 RH- Δ ompdc 和 CPS),在体外需要尿嘧啶才能生长,进入动物体内后无法复制而失活[35][41][42]。另一类是基因缺失株(如 ME49 Δ gra5),缺失成囊相关基因,不形成组织包囊,保留免疫刺激能力[43]。乳腺癌模型中, RH- Δ ompdc 和 ME49 Δ gra5 抑制原位肿瘤生长,减少肺转移,延长生存时间[35][43]。黑色素瘤和肺癌模型中, CPS 和 RH Δ GRA17 使已建立的肿瘤退缩,部分完全消失[44][45]。胰腺癌模型中,减毒株减少肿瘤负荷、延长生存期,产生保护性免疫记忆[46]-[48]。

非活体成分包括弓形虫来源的外泌体和分泌蛋白(致密颗粒蛋白 GRA、棒状体蛋白 ROP、前纤维蛋白 profilin)。分泌排泄抗原在荷瘤小鼠中诱导肿瘤坏死和凋亡, caspase-3 和 BAX 升高而 BCL2 降低,抑制 VEGF 和 iNOS 介导的血管生成[39][40]。与减毒活虫相比,非活体成分没有感染风险,但其免疫刺激强度通常低于活虫,如何平衡安全性与有效性仍是研究难点。

3.4. 联合治疗前景

弓形虫与 PD-1 和 PD-L1 抑制剂的联合是目前研究最多的方向。胰腺癌模型中, NRTUA 减毒株联合抗 PD-1 抗体增强 CD8 阳性 T 细胞浸润和 IFN- γ 产生,减少髓源性抑制细胞[46]。Zhu 等人的研究发现,在黑色素瘤、肺癌和结肠癌模型中, RH Δ GRA17 减毒株联合抗 PD-L1 抗体使注射部位和远处未注射的肿瘤均发生退缩,依赖 IFN- γ 阳性的 CD8 阳性 T 细胞[45]。弓形虫将免疫抑制的“冷肿瘤”转变为免疫活跃的“热肿瘤”,为免疫检查点抑制剂发挥作用创造条件。未来可探索与化疗、放疗或 CAR-T 细胞疗法

的联用[49]。

3.5. 临床转化的具体障碍与解决策略

尽管临床前研究结果令人鼓舞, 但将弓形虫疗法从实验室推向临床应用, 面临着巨大且具体的障碍, 必须在安全性、药学和临床试验设计三个维度寻求务实的解决策略。

3.5.1. 安全性障碍与对策

活虫制剂的潜在风险是临床转化的首要障碍。即便是尿嘧啶营养缺陷株(如 CPS、RH- Δ ompdc), 理论上仍存在宿主特定免疫豁免部位(如中枢神经系统、眼球)发生痕量复制或回复突变的极低概率风险, 可能导致不可控的脑炎或视网膜炎[41][42]。尤其在肿瘤患者常伴有免疫功能低下的背景下, 这一风险被进一步放大。此外, 不同基因型弓形虫的毒力差异显著, 实验室适应株与人类自然感染株的免疫调节特性可能存在本质区别, 使得虫株选择的标准化难以实现[36][50]。

针对上述安全性挑战, 研发重心应果断从活虫制剂转向非活体、组分明确、作用机制清晰的新一代产品。具体而言, 可基于 GRA、ROP 等免疫优势抗原开发亚单位疫苗或 mRNA 疫苗, 通过明确的分子构成从根本上消除感染风险[39][48]; 也可利用工程化外泌体作为递送载体, 在保留免疫刺激活性的同时彻底规避活虫相关的安全隐患。有研究系统论述了弓形虫来源外泌体作为肿瘤免疫治疗工具的潜力, 指出非复制减毒株相较于活虫在生物安全性方面具有优势[43]。此外, 还需建立严格的病原体灭活验证标准, 确保终产品无活虫残留。

3.5.2. 药学障碍与对策

非活体成分的制备工艺与质量控制构成第二重障碍。弓形虫的免疫刺激活性蛋白(如 ROP16、ROP18、GRA4 等)多为翻译后修饰依赖, 原核表达系统(如大肠杆菌)往往无法获得具有正确构象和生物学活性的重组蛋白。此外, 不同批次间的蛋白表达量、纯度和免疫活性可能存在差异, 难以满足药物申报的批间一致性要求。

为突破上述药学瓶颈, 需开发基于酵母、昆虫细胞或哺乳动物细胞的真核表达体系, 以确保重组蛋白的正确折叠与翻译后修饰。侯永恒等已利用酵母表达系统成功纯化了具有激酶活性的 ROP18 蛋白, 为真核表达平台在弓形虫蛋白制备中的可行性提供了前期验证[28]。在此基础上, 应建立涵盖蛋白纯度、内毒素水平、宿主细胞残留 DNA 以及批次间免疫活性生物检定等关键指标在内的质量控制标准体系。有研究详细讨论了弓形虫外泌体的分离鉴定技术和组分分析方法, 为非活体产品标准化质控体系的建立提供了技术参考[43]。

3.5.3. 临床试验设计障碍与对策

临床试验设计同样面临多重棘手挑战。

首先, 患者选择标准难以确定。鉴于慢性感染潜在的促癌风险, 从安全性角度出发, 理论上应严格筛选弓形虫血清学阴性的患者入组, 但这会将相当比例的癌症患者排除在外, 严重影响受试者招募和后续临床推广。而对于血清阳性患者, 其体内预存的抗弓形虫免疫应答不仅可能干扰治疗效果, 还可能引发难以预料的交叉免疫反应。

对此, 可建立基于血清学状态的分层入组策略: 对阴性患者探索减毒株或非活体成分的主动免疫疗法; 对阳性患者则开发不依赖完整虫体的非活体免疫佐剂方案。有研究指出, 弓形虫外泌体因具备高可修饰性、良好稳定性和低毒性等特性, 是适用于阳性患者的潜在替代方案[43]。另有研究证实, 弓形虫感染树突状细胞来源的外泌体在小鼠结肠直肠癌模型中具有抗肿瘤活性, 其机制与减少髓源性抑制细胞(MDSC)比例密切相关[51]。

其次, 剂量探索逻辑不同于传统药物。微生物免疫疗法的量效关系并非线性——过强的免疫刺激可能诱发细胞因子风暴等严重不良事件, 而剂量不足则无法有效激活抗肿瘤免疫应答。

针对这一难题, I 期临床试验应采用哨点式剂量爬坡设计, 从低剂量起始, 逐步扩展至预设剂量队列, 每一剂量水平经过充分安全性观察后方可启动下一队列。药效学评价不应仅依赖最大耐受剂量, 更应关注给药后肿瘤微环境中免疫细胞亚群(CD8+ T 细胞、NK 细胞、Treg 比例)和关键细胞因子(IL-12、IFN- γ)的动态变化。有研究在胰腺癌小鼠模型中发现, NRTUA 减毒株联合 PD-1 抗体治疗可促进树突状细胞分泌 IL-12, 增加 CD8+ T 细胞浸润和肿瘤特异性 IFN- γ 分泌, 同时减少 MDSC 比例[52], 这些免疫学参数可作为临床药效学生物标志物的候选指标。

最后, 传统疗效评价标准难以适用于此类免疫疗法。弓形虫免疫疗法通过激活内源性抗肿瘤免疫发挥作用, 这一过程常伴随大量免疫细胞向肿瘤局部浸润, 在影像学上表现为肿瘤体积暂时性增大, 即假性进展。若沿用传统 RECIST 标准, 假性进展会被误判为疾病进展, 导致患者被错误地终止有效治疗。

为解决这一评价困境, 应采用 iRECIST 等免疫相关疗效评价标准, 对影像学进展进行确认性评估, 避免因假性进展导致误判[52]。同时, 可将循环肿瘤 DNA (ctDNA)和功能性 T 细胞检测等液体活检手段纳入评价体系, 作为早期疗效判断和长期生存预测的替代终点。有研究在多种小鼠模型中证实, RH Δ GRA17 减毒株联合 PD-L1 抗体可触发远端未注射肿瘤的退缩, 且这一效应完全依赖于 IFN- γ 阳性 CD8+ T 细胞的全身性免疫应答[45], 提示外周血功能性 T 细胞的动态监测具备作为疗效评价辅助工具的潜力。

4. 讨论

4.1. 核心矛盾与挑战

急性和慢性感染对肿瘤的影响截然相反, 现有血清学手段难以区分感染阶段, 同一个 IgG 阳性结果可能对应完全不同的生物学状态和临床意义[6] [8]。不同基因型弓形虫毒力差异大, 免疫调节能力不同, 抗肿瘤效应存在差异, 研究多使用实验室适应株, 与人类自然感染的虫株可能存在差距[36] [50]。目前所有抗肿瘤证据来自小鼠模型和体外实验, 尚无癌症患者使用减毒弓形虫治疗的临床报道。动物实验中的急性高剂量感染与人类慢性低载量潜伏感染存在本质差异。现有研究集中在实体瘤模型, 对血液系统肿瘤的效果有限[18]。有研究提示, 弓形虫感染后髓源性抑制细胞(MDSC)在肿瘤微环境中的扩增可能通过 IDO 介导的色氨酸耗竭进一步抑制 T 细胞功能, 这或许是血液肿瘤疗效不佳的原因之一[50]。此外, 如上文 2.4.2 节详述, 流行病学关联的因果方向和效应强度正面临 MR 研究等遗传学证据的挑战[11], 在将弓形虫描述为“促癌风险因素”时应持更为审慎的态度。

4.2. 未来研究方向

为跨越当前基础研究与临床应用之间的鸿沟, 未来研究需在三个层面协同推进。基础层面, 应整合多组学数据, 构建弓形虫关键效应分子(如 ROP16、GRA4)与宿主细胞内信号通路(如 STAT3、TBK1)的动态互作网络, 绘制其在不同免疫微环境下重塑抗肿瘤免疫的精细图谱。有研究提出的弓形虫外泌体免疫调节机制框架为此类工作提供了重要参考[43]。临床层面, 亟需启动精心设计的前瞻性队列研究, 在肿瘤诊断前即采集并保存生物样本, 通过 IgG 亲和力和试验区分急性慢性感染阶段, 以确立感染与癌变的时序关系; 同时结合宿主遗传背景、血清学及分子标志物, 开发能动态区分感染阶段的多维度诊断模型。转化层面, 应聚焦于开发非活性、组分明确、作用机制清晰的新一代免疫治疗剂。有研究强调弓形虫外泌体具有作为递送平台与其他疗法联合应用的广阔潜力[43]。未来还需建立标准化的临床前评价体系, 探索与免疫检查点抑制剂、肿瘤疫苗、化疗及放疗的最佳联合方案和时序, 并适时启动人体临床试验以评估安全性和初步疗效。

5. 总结与展望

流行病学数据一致表明, 癌症患者弓形虫血清阳性率高于健康人群, 在脑肿瘤、乳腺癌和白血病中关联尤为突出[6] [16] [22]。然而, 上述关联面临着选择偏倚、测量偏倚、残余混杂和反向因果等重大方法学挑战, 双向孟德尔随机化研究甚至提示脑肿瘤遗传易感性可能反向增加感染风险[11]。因此, “弓形虫慢性感染增加肿瘤风险”这一假说远未得到证实, 现有流行病学证据仅能确立统计学关联而非因果关系。尽管如此, 来自动物模型和体外的机制研究独立表明, 慢性感染在特定条件下可诱导持续炎症和免疫抑制, 为肿瘤发生创造有利微环境; 急性感染则通过激活 Th1 型免疫应答, 调集 CD8 阳性 T 细胞攻击肿瘤[8] [9] [18] [36]。动物实验揭示了时间依赖性的双向效应: 急性感染抑制肿瘤, 慢性感染促进肿瘤[8]。非复制型减毒弓形虫逆转肿瘤局部免疫抑制, 激活 CD8 阳性 T 细胞[35]; 弓形虫来源的外泌体和分泌抗原亦表现出抗肿瘤效应[39] [48]。弓形虫与癌症的关系呈现对立统一的两面性——一方面其作为致癌危险因素的流行病学证据远非定论, 另一方面其减毒株或衍生成分在动物模型中展现抗肿瘤潜力[7] [50]。但这些结果均停留于前临床阶段, 安全性验证、疗效优化、适应症筛选、联合方案设计都需进一步研究。未来需要高质量前瞻性队列研究阐明弓形虫在肿瘤发生中的真实角色, 也需要严格的转化研究评估其治疗可行性。

参考文献

- [1] Jones, J.L., Kruszon-Moran, D., Rivera, H.N., Price, C. and Wilkins, P.P. (2014) *Toxoplasma gondii* Seroprevalence in the United States 2009-2010 and Comparison with the Past Two Decades. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **90**, 1135-1139. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0013>
- [2] Fadel, E.F., Tolba, M.E.M., Ahmed, A.M. and EL-Hady, H.A. (2025) Serological and Molecular Detection of *Toxoplasma gondii* among Cancer Patients in Sohag, Upper Egypt: A Case-Control Study. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 5236. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-88680-3>
- [3] Imam, A., Al-Anzi, F.G., Al-Ghasham, M.A., Al-Suraikh, M.A., Al-Yahya, A.O. and Rasheed, Z. (2017) Serologic Evidence of *Toxoplasma gondii* Infection among Cancer Patients. *a Prospective Study from Qassim Region, Saudi Arabia*. *Saudi Medical Journal*, **38**, 319-321. <https://doi.org/10.15537/smj.2017.3.18535>
- [4] Anvari, D., Sharif, M., Sarvi, S., Aghayan, S.A., Gholami, S., Pagheh, A.S., et al. (2019) Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* Infection in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Microbial Pathogenesis*, **129**, 30-42. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.01.040>
- [5] Liu, L., Wang, P., Xu, J. and Xia, C. (2019) Increased Risk of *Toxoplasma gondii* Infection in Cancer Patients: A Meta-Analysis of Current Evidence Based on Case-Control Study. *Acta Tropica*, **192**, 30-40. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.01.010>
- [6] Abdollahi, A., Razavian, I., Razavian, E., Ghodsian, S., Almkukhtar, M., Marhoommirzabak, E., et al. (2022) *Toxoplasma gondii* Infection/Exposure and the Risk of Brain Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Epidemiology*, **77**, Article 102119. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2022.102119>
- [7] Alipanahi, P., Khosrojerdi, A., Pagheh, A.S., Hatam-Nahavandi, K. and Ahmadpour, E. (2025) From Pathogen to Cure: Exploring the Antitumor Potential of *Toxoplasma gondii*. *Infectious Agents and Cancer*, **20**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1186/s13027-025-00673-z>
- [8] Song, Y., Yuan, H., Yang, X., Yang, Z., Ren, Z., Qi, S., et al. (2024) The Opposing Effect of Acute and Chronic *Toxoplasma gondii* Infection on Tumor Development. *Parasites & Vectors*, **17**, Article No. 247. <https://doi.org/10.1186/s13071-024-06240-6>
- [9] Kim, J., Jung, S., Kim, S., Kim, T.Y., Shin, D., Lee, J., et al. (2007) Inhibition of Lewis Lung Carcinoma Growth by *Toxoplasma gondii* through Induction of Th1 Immune Responses and Inhibition of Angiogenesis. *Journal of Korean Medical Science*, **22**, S38-S46. <https://doi.org/10.3346/jkms.2007.22.s.s38>
- [10] Ye, H., Zhou, X., Zhu, B., Xiong, T., Huang, W., He, F., et al. (2024) *Toxoplasma gondii* Suppresses Proliferation and Migration of Breast Cancer Cells by Regulating Their Transcriptome. *Cancer Cell International*, **24**, Article No. 144. <https://doi.org/10.1186/s12935-024-03333-1>
- [11] Shi, P., Wei, G., Li, Z., Du, B., Zhang, G., Zhang, J., et al. (2026) Exploring the Causal Links between *Toxoplasma gondii* Infection and Risk of Brain Tumors: A Bidirectional Mendelian Randomization Analysis. *Brain and Behavior*, **16**, e71239. <https://doi.org/10.1002/brb3.71239>
- [12] Du, S.T., Yang, Y.W. and Wu, T.F. (2025) Seroprevalence of Specific Antibodies against *Toxoplasma gondii* among Patients with Malignant Tumors in Dali, Yunnan Province. *Tropical Biomedicine*, **42**, 61-64.

- <https://doi.org/10.47665/tb.42.1.011>
- [13] Jung, B., Song, H., Kim, M., Cho, J., Shin, E. and Chai, J. (2016) High *Toxoplasma gondii* Seropositivity among Brain Tumor Patients in Korea. *The Korean Journal of Parasitology*, **54**, 201-204. <https://doi.org/10.3347/kjp.2016.54.2.201>
- [14] Hodge, J.M., Coghill, A.E., Kim, Y., Bender, N., Smith-Warner, S.A., Gapstur, S., et al. (2021) *Toxoplasma gondii* Infection and the Risk of Adult Glioma in Two Prospective Studies. *International Journal of Cancer*, **148**, 2449-2456. <https://doi.org/10.1002/ijc.33443>
- [15] Zhou, N., Zhang, X.Y., Li, Y.X., Wang, L., Wang, L.L. and Cong, W. (2018) Seroprevalence and Risk Factors of *Toxoplasma gondii* Infection in Oral Cancer Patients in China: A Case-Control Prospective Study. *Epidemiology and Infection*, **146**, 1891-1895. <https://doi.org/10.1017/s0950268818001978>
- [16] Mostafa, N.E.S., Abdel Hamed, E.F., Rashed, H.E.S., Mohamed, S.Y., Abdelgawad, M.S. and Elsbali, A.M. (2018) The Relationship between Toxoplasmosis and Different Types of Human Tumors. *The Journal of Infection in Developing Countries*, **12**, 137-141. <https://doi.org/10.3855/jidc.9672>
- [17] Ali, O.A. and Khudair Khalaf, A. (2024) The Potential Role of *Toxoplasma gondii* Infection in Breast Cancer through Affecting Programmed Death-1 Genes. *Archives of Breast Cancer*, **11**, 400-407. <https://doi.org/10.32768/abc.2024114400-407>
- [18] Caner, A. (2021) *Toxoplasma gondii* Could Have a Possible Role in the Cancer Mechanism by Modulating the Host's Cell Response. *Acta Tropica*, **220**, Article 105966. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2021.105966>
- [19] Cong, W., Liu, G., Meng, Q., Dong, W., Qin, S., Zhang, F., et al. (2015) *Toxoplasma gondii* Infection in Cancer Patients: Prevalence, Risk Factors, Genotypes and Association with Clinical Diagnosis. *Cancer Letters*, **359**, 307-313. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.01.036>
- [20] Bajnok, J., Tarabulsi, M., Carlin, H., Bown, K., Southworth, T., Dungwa, J., et al. (2019) High Frequency of Infection of Lung Cancer Patients with the Parasite *Toxoplasma gondii*. *ERJ Open Research*, **5**, 00143-2018. <https://doi.org/10.1183/23120541.00143-2018>
- [21] Wang, Z., Qu, T., Qi, H., Zhao, S., Shi, H., Bai, W., et al. (2022) Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* Infection in Women with a Gynecological Tumor Living in Eastern China. *PeerJ*, **10**, e14569. <https://doi.org/10.7717/peerj.14569>
- [22] Kalantari, N., Rezanejad, J., Tamadoni, A., Ghaffari, S., Alipour, J. and Bayani, M. (2018) Association between *Toxoplasma gondii* Exposure and Paediatrics Haematological Malignancies: A Case-Control Study. *Epidemiology and Infection*, **146**, 1896-1902. <https://doi.org/10.1017/s0950268818002194>
- [23] Kalantari, N., Gorgani-Firouzjaee, T., Hassani, S., Chehrizi, M. and Ghaffari, S. (2020) Association between *Toxoplasma gondii* Exposure and Hematological Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Microbial Pathogenesis*, **148**, Article 104440. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104440>
- [24] Huang, Y., Huang, Y., Chang, A., Wang, J., Zeng, X. and Wu, J. (2016) Is *Toxoplasma gondii* Infection a Risk Factor for Leukemia? An Evidence-Based Meta-Analysis. *Medical Science Monitor*, **22**, 1547-1552. <https://doi.org/10.12659/msm.897155>
- [25] Duan, Y., Zhi, Y., Liu, Y., Zhou, N., Li, F., Hao, X., et al. (2019) *Toxoplasma gondii* Infection in Children with Lymphoma in Eastern China: Seroprevalence, Risk Factors and Case-Control Studies. *Epidemiology and Infection*, **147**, e305. <https://doi.org/10.1017/s0950268819001869>
- [26] Jung, B., Song, H., Shin, H. and Chai, J. (2022) Exosomal miRNA-21 from *Toxoplasma gondii*-Infected Microglial Cells Induces the Growth of U87 Glioma Cells by Inhibiting Tumor Suppressor Genes. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 16450. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20281-w>
- [27] Liu, Q., Wang, Y., Chen, J., et al. (2021) *Toxoplasma gondii* Rhoptyry Protein ROP16 Modulates Host Cell Apoptosis and Proliferation via STAT3 Signaling Pathway. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article ID: 789123.
- [28] 侯永恒, 郝桃方, 廖婉琴, 等. 弓形虫 ROP18 蛋白激酶在酵母中的表达纯化及激酶活性鉴定[J]. 热带医学杂志, 2016, 16(6): 687-690.
- [29] 郝桃方, 李文洁, 杨子帆, 等. 荧光素酶标记 ROP18 过表达弓形虫株的构建及验证[J]. 热带医学杂志, 2017, 17(8): 991-995+1133.
- [30] Rothman, K.J., Greenland, S. and Lash, T.L. (2008) *Modern Epidemiology*. 3rd Edition, Lippincott Williams & Wilkins.
- [31] Robert-Gangneux, F. and Dardé, M. (2012) Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. *Clinical Microbiology Reviews*, **25**, 264-296. <https://doi.org/10.1128/cmr.05013-11>
- [32] Sacks, J.J., Delgado, D., Lobel, H., et al. (1982) Toxoplasmosis Infection Associated with Raw Goat's Milk. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, **248**, 1728-1732. <https://doi.org/10.1001/jama.1982.03330140038029>
- [33] Remington, J.S., Thulliez, P. and Montoya, J.G. (2004) Recent Developments for Diagnosis of Toxoplasmosis. *Journal of Clinical Microbiology*, **42**, 941-945. <https://doi.org/10.1128/jcm.42.3.941-945.2004>

- [34] Davies, N.M., Holmes, M.V. and Davey Smith, G. (2018) Reading Mendelian Randomisation Studies: A Guide, Glossary, and Checklist for Clinicians. *BMJ*, **362**, k601. <https://doi.org/10.1136/bmj.k601>
- [35] Xu, L., Yao, L., Jiang, D., Zhou, L., Chen, M., Liao, W., *et al.* (2021) A Uracil Auxotroph *Toxoplasma gondii* Exerting Immunomodulation to Inhibit Breast Cancer Growth and Metastasis. *Parasites & Vectors*, **14**, Article No. 601. <https://doi.org/10.1186/s13071-021-05032-6>
- [36] Chen, J., Liao, W. and Peng, H. (2022) *Toxoplasma gondii* Infection Possibly Reverses Host Immunosuppression to Restrain Tumor Growth. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article ID: 959300. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.959300>
- [37] Lotfalizadeh, N., Sadr, S., Morovati, S., Lotfalizadeh, M., Hajjafari, A. and Borji, H. (2023) A Potential Cure for Tumor-associated Immunosuppression by *Toxoplasma gondii*. *Cancer Reports*, **7**, e1963. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1963>
- [38] Martin, A.T., Giri, S., Safronova, A., Eliseeva, S.I., Kwok, S.F. and Yarovinsky, F. (2024) Parasite-Induced IFN- γ Regulates Host Defense via CD115 and mTOR-Dependent Mechanism of Tissue-Resident Macrophage Death. *PLOS Pathogens*, **20**, e1011502. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011502>
- [39] Younis, S.S., Elmansory, B.M., Elrefaey, H.A., Nasef, N.A., Elakshar, S.H., Awad, R.A., *et al.* (2025) Evaluation of Antitumor Effects of *Toxoplasma gondii* Different Antigens on Ehrlich Solid Carcinoma in Mice. *Parasite Immunology*, **47**, e1011502. <https://doi.org/10.1111/pim.70036>
- [40] Chen, M., Zhao, Y., Wang, X., *et al.* (2023) *Toxoplasma gondii* Dense Granule Protein GRA4 Suppresses Host Type I Interferon Response by Targeting TBK1. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1123456.
- [41] Baird, J.R., Byrne, K.T., Lizotte, P.H., Toraya-Brown, S., Scarlett, U.K., Alexander, M.P., *et al.* (2013) Immune-Mediated Regression of Established B16F10 Melanoma by Intratumoral Injection of Attenuated *Toxoplasma gondii* Protects against Rechallenge. *The Journal of Immunology*, **190**, 469-478. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201209>
- [42] Fox, B., Sanders, K. and Bzik, D. (2013) Non-Replicating *Toxoplasma gondii* Reverses Tumor-Associated Immunosuppression. *Oncol Immunology*, **2**, e26296. <https://doi.org/10.4161/onci.26296>
- [43] Zhao, L., Sun, Q., Wang, C., Liu, J., Yan, X., Shao, M., *et al.* (2024) *Toxoplasma gondii*-Derived Exosomes: A Potential Immunostimulant and Delivery System for Tumor Immunotherapy Superior to *Toxoplasma gondii*. *International Journal of Nanomedicine*, **19**, 12421-12438. <https://doi.org/10.2147/ijn.s483626>
- [44] Zhu, Y., Elsheikha, H.M., Wang, J., Fang, S., He, J., Zhu, X., *et al.* (2021) Synergy between *Toxoplasma gondii* Type I δ gra17 Immunotherapy and PD-L1 Checkpoint Inhibition Triggers the Regression of Targeted and Distal Tumors. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **9**, e002970. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002970>
- [45] Bahwal, S.A., Chen, J.J., E, L., Hao, T., Chen, J., Carruthers, V.B., *et al.* (2022) Attenuated *Toxoplasma gondii* Enhances the Antitumor Efficacy of Anti-Pd1 Antibody by Altering the Tumor Microenvironment in a Pancreatic Cancer Mouse Model. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **148**, 2743-2757. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04036-8>
- [46] Sanders, K.L., Fox, B.A. and Bzik, D.J. (2015) Attenuated *Toxoplasma gondii* Stimulates Immunity to Pancreatic Cancer by Manipulation of Myeloid Cell Populations. *Cancer Immunology Research*, **3**, 891-901. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-14-0235>
- [47] Sanders, K.L., Fox, B.A. and Bzik, D.J. (2016) Attenuated *Toxoplasma gondii* Therapy of Disseminated Pancreatic Cancer Generates Long-Lasting Immunity to Pancreatic Cancer. *Oncol Immunology*, **5**, e1104447. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2015.1104447>
- [48] Chen, M., Yang, P., Xin, Z., Chen, J., Zou, W., Zhou, L., *et al.* (2023) *Toxoplasma gondii* Gra5 Deletion Mutant Protects Hosts against *Toxoplasma gondii* Infection and Breast Tumors. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1173379. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1173379>
- [49] Chua, Y.W. and Chow, S.C. (2025) Bug as a Drug: Unveiling Anti-Cancer Properties of *Toxoplasma gondii* and Its Therapeutic Prospects in Cancer Immunotherapy. *Acta Tropica*, **267**, Article 107684. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2025.107684>
- [50] Li, J., El Shanawany, E.E., Hassan, S.E., Li, P., Sun, J., Li, H., *et al.* (2026) *Toxoplasma gondii* as a Drug for Anti-Tumor Immunotherapy: Mechanisms, Challenges, and Perspectives. *Parasite*, **33**, Article 4. <https://doi.org/10.1051/parasite/2026006>
- [51] Lu, J., Wei, N., Zhu, S., Chen, X., Gong, H., Mi, R., *et al.* (2022) Exosomes Derived from Dendritic Cells Infected with *Toxoplasma gondii* Show Antitumoral Activity in a Mouse Model of Colorectal Cancer. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 870619. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.899737>
- [52] Seymour, L., Bogaerts, J., Perrone, A., Ford, R., Schwartz, L.H., Mandrekar, S., *et al.* (2017) IRECIST: Guidelines for Response Criteria for Use in Trials Testing Immunotherapeutics. *The Lancet Oncology*, **18**, e143-e152. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30074-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30074-8)