

鼠伤寒沙门菌动物模型活体成像技术的研究进展

杨燕茹 吴淑燕* 黄瑞

(苏州大学 基础医学与生物科学学院病原生物学系 江苏 苏州 215123)

摘要: 鼠伤寒沙门菌的体内实验有利于开展食物中毒、胃肠炎、伤寒热等肠道传染病的防治。由于在活体内检测鼠伤寒沙门菌的动态变化存在瓶颈,使细菌致病机制的研究、疫苗及药物研发滞后。近年来应用小动物成像技术在活体中追踪转化了荧光素酶基因的鼠伤寒沙门菌越来越受到人们关注,综述该技术的应用现状及缺憾之处。

关键词: 鼠伤寒沙门菌, 活体成像, 生物发光

Advances in photonic detection of *Salmonella typhimurium* in vivo

YANG Yan-Ru WU Shu-Yan* HUANG Rui

(Department of Microbiology, Medical College of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215123, China)

Abstract: Study on *Salmonella typhimurium* (*S. typhimurium*) pathogenesis *in vivo* is significant for control of food poisoning, gastroenteritis, typhoid fever and other intestinal infectious diseases. Because it is difficult to detect dynamic changes for *S. typhimurium* in living hosts, the strategy for prevention and treatment of Salmonellosis as well as the development of drug and vaccine production are restricted. In recent years, small animal imaging technology is widely used to track bioluminescent *Salmonella typhimurium* (*S. typh-lux*) *in vivo*. The present article summarizes the merit and shortage of the application of small animal imaging.

Keywords: *Salmonella typhimurium*, *in vivo* imaging, Bioluminescence

基金项目: 国家自然科学基金项目(No. 30972768); 江苏省自然科学基金项目(No. BK2011286)

*通讯作者: Tel: 86-512-65880132; 信箱: shuyanzw@sohu.com

收稿日期: 2011-11-30; 接受日期: 2012-03-02

鼠伤寒沙门菌(*Salmonella typhimurium*)主要经水和食物传播,可引起食物中毒、胃肠炎等肠道传染病,该菌进化了多种途径来逃避人体内抗感染的防御体系,可在人体内维持自身生存并造成持续感染^[1-2],长久以来严重威胁着人类健康。在美国每年大约有 140 万鼠伤寒沙门菌感染事件,死亡人数超过 1 万^[3]。鼠伤寒沙门菌宿主范围广,既感染动物也可感染人,而同属的伤寒沙门菌由于其严格宿主特异性,只感染人类及高等灵长目,缺乏合适的动物模型在活体内开展其致病机制的研究。早在 1908 年,Levy 等^[4]已证实鼠伤寒沙门菌小鼠感染模型中,细菌在小鼠各脏器中的分布与伤寒沙门菌在伤寒患者体内的分布情况一致,且小鼠脏器病变及炎症反应与伤寒患者体内观察到的结果也极为相似。近几十年来各国学者多用鼠伤寒沙门菌在小鼠体内的动态变化来推测人类伤寒热的发病情况。因此,在小鼠中研究鼠伤寒沙门菌的致病机制有助于深入探索伤寒热、食物中毒及胃肠炎等疾病的防治策略。

传统的研究方法是用鼠伤寒沙门菌经口、腹腔等途径感染小鼠后,间隔不同时间段将小鼠处死,解剖后检测各种器官的病理变化,计数沙门菌在脏器内的数量,观察细菌在单核吞噬细胞系统内的生存情况等,以反映沙门菌的致病特点和机体的免疫应答。我们实验室曾运用传统方法研究临床分离的伤寒沙门菌致病的分子机制,将伤寒沙门菌质粒 pR_{ST98}^[5]经接合转移导入鼠伤寒沙门菌后,用小鼠建立了感染模型,感染后解剖小鼠发现该质粒能使宿主菌对小鼠的 LD₅₀降低;小鼠肠系膜淋巴结、肝脏和脾脏菌量明显增加并出现严重病理改变,利用传统研究方法证实该质粒具有多效性,除编码抗药性外还能增强宿主菌的毒力^[6]。

传统方法的缺陷是不能实时动态追踪在感染的各个阶段沙门菌在宿主体内的入侵、增殖及播

散情况。为突破这一瓶颈,近年来研究者们运用小动物活体成像技术,用转化报告基因的鼠伤寒沙门菌在小鼠体内进行实时、原位非侵入性地观察,能够在活体内快速获得时间、空间上的细菌量化信息,持续动态地检测病原菌的感染过程。

1 活体内光学成像技术

小动物活体成像系统,主要由 CCD 相机、成像暗箱、激光器、激发和发射滤光片、恒温台、气体麻醉系统、数据采集的计算机及数据处理软件等组成。将小动物放置到成像暗箱中,利用高性能的制冷 CCD 对活体小动物某个特定发光位置进行投影成像,然后将得到的投影图像与小动物的普通图像进行叠加,从而实现对小动物某个特定位置发光信号的量化。该系统主要用于大鼠、小鼠等小动物的生物发光成像(Bioluminescence imaging, BLI)和生物荧光成像(Biofluorescence imaging, BFI),可以在活的小动物体内对标记对象进行直接而持续地观察。

生物荧光是采用荧光报告基因(GFP、RFP、Cyt 及 Dyes 等)进行标记,光线可以穿透实验动物的组织,并且可由仪器量化检测到光强度,同时反映出细胞的数量。该技术虽然灵敏度高但其特异性低,需激发光源才能发射出较长波长的发射光,且动物的深部组织中需要高能量激发光源,体内组织会发出更多非特异性荧光,影响观察检测灵敏度。这项技术曾应用在研究鼠伤寒沙门菌对宿主细胞的侵染情况,但由于荧光本身有缺陷,且带有 GFP 的质粒降低了毒力岛 SPI-1 的表达,从而影响沙门菌对活细胞的自然侵袭^[7]。

生物发光成像则是表达荧光素酶的活细胞与外源的荧光素反应,可以在一定时间内产生发光现象,光强度与标记细胞数目成正比,具有特异性高、背景噪音低等优点。这项技术最早应用在

观察转化了荧光素酶的沙门菌在小鼠体内的繁殖情况与致病性的关系,并证实荧光素酶基因 *lux* 的表达不会影响细菌毒力^[8]。荧光素酶来自于一种土壤细菌——发光致病杆菌(*Photorhabdus luminescens*),催化长链脂肪醛、FMNH₂ 和 O₂ 的氧化反应,发出绿蓝光($\lambda=490$ nm),可在活体内通过生物发光定位病原体。在 1990 年,Frackman 等报道由发光致病杆菌分离而来的 *lux* 操纵子同时含有编码荧光素酶的基因与编码脂肪醛和奎醛的生物合成酶基因,而脂肪醛和奎醛正是荧光素酶的底物,这样在实验中省掉了额外注射荧光素的繁琐步骤^[9-10],且荧光素酶具有高度热稳定性,在 37 °C 时可以稳定发光,适于动物模型的体内研究^[11]。

2 活体内探测生物发光的鼠伤寒沙门菌研究进展

生物发光技术与小动物活体成像系统相结合,可非侵入性、实时动态监测活体内的各种生物学过程,可以减少实验动物数量、长期观察及降低个体间差异。以下综述了该系统应用在转化了 *lux* 基因的鼠伤寒沙门菌感染动物模型中的研究进展。

1995 年,Contag 等^[12]将带有完整发光致病杆菌 *Lux* 操纵子和具有氨苄/羧苄青霉素抗性的质粒 pCGLS-1,经电转导入鼠伤寒沙门菌强毒株 SL1344、SL1344 突变株 LB5000 以及 SL1344 低侵袭力型 BJ66,后者是在 SL1344 染色体上插入了 *Tn5/ac* 转座子,不能侵袭上皮细胞,因而不能经口腔途径造成感染,但经腹腔感染可造成小鼠的系统性感染。用 SL1344*lux*、BJ66*lux* 和 LB5000*lux* 3 菌株经口饲和腹腔两种途径感染 BALB/c 小鼠(1×10^7 CFU),检测荧光信号结果发现 SL1344*lux* 经腹腔感染小鼠 24 h 内细菌广泛播散到肝、脾及肠系膜淋巴结等脏器中,而经口感

染第 8 天才看到类似症状,可证实口饲感染小鼠进程慢;低侵袭力突变株 BJ66*lux* 经口感染后 1-2 d,可在小鼠局部观察到单一的生物发光信号,随着感染时间延长,生物发光信号仍然局限在感染局部,无野生型 SL1344*lux* 细菌感染小鼠后的发光信号播散现象。低毒株 LB5000*lux* 口饲感染 7 d 后被清除,小动物活体成像系统检测不到荧光量,表明利用该技术通过检测发光信号可判断病原菌的毒力大小,以及细菌在动物体内的生存状况和不同时间段的播散情况等。除此之外,Contag 等应用生物发光技术还检测了抗菌药物在感染的小鼠体内的作用情况,证实环丙沙星治疗 6 h 后,小鼠体内细菌荧光强度明显降低,说明药物发挥了抗菌作用。以上研究体现了活体成像技术在鼠伤寒沙门菌动物模型中实时、非侵入地追踪其感染进程这一突出优势,且对研究细菌毒力的作用是毋庸置疑的,为客观评价抗沙门菌药物的作用提供了新的依据。

2007 年,Burns-Guydish 等^[13]做了类似的研究,用转染 *lux* 操纵子的 *aroA(-)*鼠伤寒沙门菌口饲感染小鼠,检测荧光信号发现该小鼠对减毒株不敏感,并能引起保护性的免疫应答,有望作为潜在的鼠伤寒沙门菌疫苗株。2008 年,Karsi 等^[14]将携带发光致病杆菌荧光素酶 *luxCDABE* 操纵子的质粒 pAK1-*lux* (具有氨苄青霉素的筛选标记)导入包括鼠伤寒沙门菌在内的多种不同血清型的沙门菌进行食品安全的研究,也体现了活体成像技术的潜在应用价值。2009 年,Moulton 等^[15]将带有质粒 pAK1-*lux* 的鼠伤寒沙门菌口饲感染新生的小猪,分别在感染的 6 h 与 12 h 取小猪的十二指肠、空肠、回肠以及大肠,同时检测不同的组织中细菌 CFU 与释放的光子量,证实细菌 CFU 与释放的光子量具有相关性,再次体现了该技术体外实时观察鼠伤寒沙门菌自然感染进程的优越性。

然而, 必须指出的是任何系统都不是全能的, 应用生物发光技术和小动物成像系统所检测到的细菌在小鼠体内的情况受到细菌数量及感染时程的影响, 菌量必须达到 1×10^6 才能检测到, 如鼠伤寒沙门菌感染小鼠后早期粘附并定殖的部位在回肠的 Peyer's 淋巴结部位, 但由于菌量太少成像系统无法检测到。此外, 在感染的早期细菌主要寄居在单核吞噬细胞内, 而巨噬细胞对细菌荧光素酶基因 *lux* 的表达有抑制作用, 所以 *lux* 的表达量低也较难检测到。再者, 荧光素酶的表达受到体内多种因素的调节, 在小鼠某些脏器内的厌氧环境中则不能发光, 因此, 需要额外地注入氧气, 无疑增加了工作量。特别需要指出的是以质粒为基础的生物发光技术在无抗生素选择下是不稳定的, 其平均半衰期为 7 d, 不能用于体内的长期研究^[11]。由于质粒进入细菌细胞后会发生重组(SL1344、BJ66 存在 *recA* 基因簇, 其编码重组酶会将 *lux* 操纵子丢掉), 因此需每天对实验小鼠肌肉注射羧苄青霉素(25 mg/kg)来筛选带有完整质粒 pCGLS-1 的沙门菌。这不仅会造成小鼠的耐药性, 而且抗生素的使用无疑会在某种程度上干扰实验结果。另有研究者报道在转染的鼠伤寒沙门菌中质粒 pAK1-*lux* (由发光致病杆菌分离而来的携带发光 *lux* 基因的质粒)比 pCGLS-1 更稳定, 相比之下实际细菌量与带有 pAK1-*lux* 的细菌量更具相关性^[16], 因此质粒的选择同样会影响实验结果。

2010年, Howe等^[17]应用 *Tn7* 的转座子系统将细菌荧光素酶基因 *luxCDABE* 克隆至鼠伤寒沙门菌的染色体中并稳定表达, 单位细胞的发光量很稳定, 即便标记细胞在动物体内有复杂的定位, 亦可从动物体表的信号水平直接得出发光细胞的相对数量, 从而克服了上述缺陷。该系统的主要组成部分 pBEN276 载体包含了具有 *Tn7* 转座子的 pGRG25 和带有荧光素酶的 *luxCDABE* 操纵

子, 其主要特点是 *Tn7* 的转座子能在细菌染色体 *attTn7* 这一特异位点插入, 使 *Tn7* 的右末端特异地连接到细菌染色体基因葡糖胺-6-磷酸合成酶基因 (Glucosamine-6-phosphate synthase gene, *glmS*) 的 3' 末端, 而 pGRG25 为温度敏感质粒, 在转座子基因插入后 42 °C 培养可被消除。此外, 由于荧光素酶的 *luxCDABE* 操纵子由控制管家基因表达的启动子 *E. coli frf* 启动, 因此 *lux* 插入 *glmS* 的特异位点后能组成性地表达, 而 *lux* 的插入不会破坏 *glmS* 的功能, 对细菌生理特性不会产生不利影响, 且只有在活细胞内才会产生发光现象。将 pBEN276 载体电转入细菌后, 检测到细菌的数量与其发光强度成正比, 在无抗生素选择条件下 14 d 内检测到鼠伤寒沙门菌荧光强度可稳定表达。我们实验室将 Howe 惠赠的 pBEN276 导入携带 pR_{ST98} 和无此质粒的鼠伤寒沙门菌, 用小鼠开展相关实验, 直接体外检测荧光信号研究质粒 pR_{ST98} 的功能。Howe 等则用重组菌进行鸡皮肤试验实时定量检测病原菌, 证实此模型可以合理有效地运用到禽类加工过程中沙门菌污染及其治理方案的研究中, 间接佐证了此模型在鼠伤寒沙门菌动物模型中的应用前景。

需要指出的是: 基于染色体的生物发光系统平均生物发光强度 ($0.0795 \text{ p/s/cm}^2/\text{sr per CFU}$) 明显低于 pAK1-*lux* 质粒的发光强度 ($6.3351 \text{ p/s/cm}^2/\text{sr per CFU}$)。与质粒的发光系统相比, 基于染色体的生物发光系统在体外可检测到的最小细菌量明显增多 ($6.72 \times 10^3 \text{ CFU/mL}$), 可能与染色体的生物发光系统是单拷贝, 而基于质粒的发光系统是多拷贝有关。

随着活体内检测生物发光的鼠伤寒沙门菌技术的研究, 提高光子检测率的条件也在不断优化。早在 2004 年, Xu X 等^[18]发现高渗试剂甘油 (GLY) 与二甲基亚砜 (DMSO) 协同作用, 可作为光的清洁剂增加光的透射率并可减少组织对光的

散射率。Moulton 等^[19]用 GLY 与 DMSO 处理含有转染 lux 鼠伤寒沙门菌的猪皮肤,证实在 50% GLY 中加入 20%或 40% DMSO 能有效减少皮肤对光透射率的阻碍,从而提高光子的检测量。近年来有研究者报道液体石蜡与甘油协同作用具有突出的光清洁效果,混合液具有适当的折光率、亲脂性及保留水分等优点,克服了之前研究的高渗试剂光清洁剂的缺点^[20]。利用光清洁剂处理检测样本,能使光子检测量增加,更加接近于实际菌量。

利用活体光学成像技术研究鼠伤寒沙门菌在小鼠体内的动态感染过程具有突出的优势。但需要指出的是鼠伤寒沙门菌引起的小鼠病变不能完全模拟人类伤寒热、胃肠炎的发病情况。因为人与小鼠作为两种不同的宿主,对病原菌的应答存在很多不同。鼠伤寒沙门菌与伤寒沙门菌存在很多差异,伤寒沙门菌通过基因组退化,丢掉了鼠伤寒沙门菌的许多基因簇,另一方面通过质粒和噬菌体的传递伤寒沙门菌也获得了一些新的 DNA 序列并赋予其特殊表型^[21-23],且伤寒沙门菌与鼠伤寒沙门菌在宿主免疫应答中也存在诸多差异^[24-25]。因此,鼠伤寒沙门菌感染动物模型不能涵盖沙门菌对人类致病的最本质方面。

3 小动物成像技术的发展

上述的光学成像技术收集二维空间的发光信号,只能相对定量,不能在三维解剖位置精确定位观察对象,若要精确定位则需将动物解剖,进行体外检测。而目前其他动物活体成像技术如微型计算机断层摄影术、微磁共振断层摄影术、单光子发射断层成像、微正电子发射断层摄影、数字化血管造影和超声成像等技术,不但提高了探测灵敏度,且改善了空间分辨率,已广泛应用于药物的研发、动物模型模拟病原菌致病的动态过程以及研究活体内靶基因的表达等生物医学领

域^[26]。近年来荧光探针在小鼠体内成像受到关注。荧光量子点是一种小的无机半导体材料制成的纳米晶体(1-10 nm),拥有独特的光学特性,更适合在体内显像。由于量子限制效应,量子点的发光颜色可以按尺寸精确调整,从紫外到近红外,且其吸收带宽而发射频段狭窄,能够多通道传输。另外,将量子点作为探针标记在研究对象上,与成像技术相结合在动物体内能够实现长时间生命活动监测及活体示踪^[27]。2011年,华人科学家戴宏杰教授的研究小组开发了一种单壁式碳纳米管,在小鼠身上获得深入数厘米的高清晰图像,此技术能够同时实现药物传递和实时成像,可评估出药物攻击靶点的准确度^[28]。该技术的关键性特点在于它发光的近红外线波长不同于大多数的常规染料,纳米管的波长范围为 1 000-1 400 nm,在这一波长范围内几乎没有任何自然组织荧光,从而降低了背景荧光对图像生成的干扰;并且纳米管可减少光线在小鼠体内迁移造成的图像弥散。新型成像技术克服了传统的小鼠成像技术的缺点,有望应用于模拟鼠伤寒沙门菌在人体内的致病过程的动物模型中。

4 结束语

利用生物发光技术与小鼠成像系统相结合,简便直观地追踪检测鼠伤寒沙门菌在小鼠体内的感染情况,可在动物体内实时动态追踪感染的各个阶段,细菌在宿主体内的入侵、增殖及播散情况,随着沙门菌发光技术和活体成像技术的进一步完善,有望为探讨沙门菌的致病机制和疾病防治提供更多有价值的信息。尽管鼠伤寒沙门菌在小鼠体内的致病过程对揭示人类伤寒热的发生和转归具有重要的参考价值,但与伤寒沙门菌存在上述的诸多差异。新近有研究发现免疫系统人源化小鼠模型可用于伤寒沙门菌的体内实验^[29-31],新型活体成像技术与伤寒沙门菌感染免

疫系统人源化小鼠模型相结合, 将会为揭示人类伤寒热的致病机制翻开新的一页。

参 考 文 献

- [1] Agbor TA, McCormick BA. *Salmonella* effectors: important players modulating host cell function during infection[J]. Cellular Microbiology, 2011, 13(12): 1858–1869.
- [2] Malik-Kale P, Jolly CE, Lathrop S, et al. *Salmonella*-at home in the host cell[J]. Frontiers in Microbiology, 2011, 2: 125.
- [3] Scallan E, Hoekstra RM, Angulo FJ, et al. Foodborne illness acquired in the United States--major pathogens[J]. Emerging Infectious Diseases, 2011, 17(1): 7–15.
- [4] Levy E, Gaetgens W. Über die Verbreitung der Typhusbazillen in den Lymphdrüsen bei Typhusleichen[J]. Arb Kaiserl Gesundh, 1908, 28: 168–171.
- [5] 肖黔林, 周忠海, 李秋丽, 等. 质粒分析、噬菌体定型及耐药谱测定在伤寒流行病学调查中的应用[J]. 中华流行病学杂志, 1987, 5(5): 272–275.
- [6] 黄瑞, 吴淑燕, 闻玉梅. 伤寒杆菌耐药质粒 pRST98介导细菌毒力的研究[J]. 中华微生物学与免疫学杂志, 2001, 21(3): 302–305.
- [7] Clark L, Martinez-Argudo I, Humphrey TJ, et al. GFP plasmid-induced defects in *Salmonella* invasion depend on plasmid architecture, not protein expression[J]. Microbiology, 2009, 155(2): 461–467.
- [8] Perrett CA, Karavolos MH, Humphrey S, et al. LuxS-Based quorum sensing does not affect the ability of *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium to express the SPI-1 type 3 secretion system, induce membrane ruffles, or invade epithelial cells[J]. Journal of Bacteriology, 2009, 191(23): 7253–7259.
- [9] Frackman S, Anhalt M, Neelson KH. Cloning, organization, and expression of the bioluminescence genes of *Xenorhabdus luminescens*[J]. Journal of Bacteriology, 1990, 172(10): 5767–5773.
- [10] Meighen EA. Bacterial bioluminescence: organization, regulation, and application of the *lux* genes[J]. The FASEB Journal, 1993, 7(11): 1016–1022.
- [11] Szittner R, Meighen E. Nucleotide sequence, expression, and properties of luciferase coded by *lux* genes from a terrestrial bacterium[J]. Journal of Biology Chemistry, 1990, 265(27): 16581–16587.
- [12] Contag CH, Contag PR, Mullins JI, et al. Photonic detection of bacterial pathogens in living hosts[J]. Molecular Microbiology, 1995, 18(4): 593–603.
- [13] Burns-Guydish SM, Zhao H, Stevenson DK, et al. The potential *Salmonella aroA*- vaccine strain is safe and effective in young BALB/c mice[J]. Neonatology, 2007, 91(2): 114–120.
- [14] Karsi A, Howe K, Kirkpatrick TB, et al. Development of bioluminescent *Salmonella* strains for use in food safety[J]. BMC Microbiology, 2008, 8(1): 10.
- [15] Moulton K, Ryan P, Lay D, et al. Postmortem photonic imaging of *lux*-modified *Salmonella typhimurium* within the gastrointestinal tract of swine after oral inoculation *in vivo*[J]. Journal of Animal Science, 2009, 87(7): 2239–2244.
- [16] Moulton K, Ryan P, Lay D, et al. Photonic plasmid stability of transformed *Salmonella typhimurium*: a comparison of three unique plasmids[J]. BMC Microbiology, 2009, 9(1): 152.
- [17] Howe K, Karsi A, Germon P, et al. Development of stable reporter system cloning *luxCDABE* genes into chromosome of *Salmonella enterica* serotypes using *Tn7* transposon[J]. BMC Microbiology, 2010, 10(1): 197.
- [18] Xu XQ, Wang RK. Synergistic effect of hyperosmotic agents of dimethyl sulfoxide and glycerol on optical clearing of gastric tissue studied with near infrared spectroscopy[J]. Physics in Medicine and Biology, 2004, 49(3): 457–468.
- [19] Moulton K, Lovell F, Williams E, et al. Use of glycerol as an optical clearing agent for enhancing photonic transference and detection of *Salmonella typhimurium* through porcine skin[J]. Journal of Biomedical Optics, 2006, 11(5): 054027.
- [20] Wang JY, Liang YM, Zhang S, et al. Evaluation of

- optical clearing with the combined liquid paraffin and glycerol mixture[J]. *Biomedical Optics Express*, 2011, 2(8): 2329–2338.
- [21] Holt KE, Parkhill J, Mazzoni CJ, et al. High-throughput sequencing provides insights into genome variation and evolution in *Salmonella typhi*[J]. *Nature Genetics*, 2008, 40(8): 987–993.
- [22] Sabbagh SC, Forest CG, Lepage C, et al. So similar, yet so different: uncovering distinctive features in the genomes of *Salmonella enterica* serovars Typhimurium and Typhi[J]. *FEMS Microbiology Letters*, 2010, 305(1): 1–13.
- [23] Haghjoo E, Galán JE. *Salmonella typhi* encodes a functional cytolethal distending toxin that is delivered into host cells by a bacterial-internalization pathway[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2004, 101: 4614–4619.
- [24] Ottenhoff THM, Verreck FAW, Lichtenauer-Kaligis EGR, et al. Genetics, cytokines and human infectious disease: lessons from weakly pathogenic mycobacteria and salmonellae[J]. *Nature Genetics*, 2002, 32(1): 97–105.
- [25] Gordon MA. *Salmonella* infections in immunocompromised adults[J]. *Journal of Infection*, 2008, 56(6): 413–422.
- [26] Kagadis GC, Loudos G, Katsanos K, et al. *In vivo* small animal imaging: current status and future prospects[J]. *Medical Physics*, 2010, 37(12): 6421–6442.
- [27] Bentolila LA, Ebenstein Y, Weiss S. Quantum dots for *in vivo* small-animal imaging[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2009, 50(4): 493–496.
- [28] Welsher K, Sherlock SP, Dai HJ. Deep-tissue anatomical imaging of mice using carbon nanotube fluorophores in the second near-infrared window[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2011, 108(22): 8943–8948.
- [29] Mian FM, Pek EA, Chenoweth MJ, et al. Humanized mice are susceptible to *Salmonella typhi* infection[J]. *Cellular and Molecular Immunology*, 2010, 8(1): 83–87.
- [30] Song J, Willinger T, Rongvaux A, et al. A mouse model for the human pathogen *Salmonella typhi*[J]. *Cell Host and Microbe*, 2010, 8(4): 369–376.
- [31] Libby SJ, Brehm MA, Greiner DL, et al. Humanized nonobese diabetic-scid *IL2ry^{null}* mice are susceptible to lethal *Salmonella typhi* infection[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2010, 107(35): 15589–15594.

编辑部公告

《微生物学通报》英文刊名

《微生物学通报》之前使用的英文刊名“Microbiology”因在国际上有重名，造成了本刊在被国内外作者引用以及国外数据库收录时英文刊名的混乱，这大大影响了本刊在国际上的传播，也不利于对我刊引用数据的统计。经本届编委会讨论，以及主办单位批准，本刊英文刊名自 2010 年起变更为“Microbiology China”，请各位作者、读者和数据库引用时注意使用。