

# 细菌致病性和致病机制研究进展

曾未良,周铁丽

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.09.001

【中图分类号】 R378 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)09-1121-03

感染性疾病已成为全球第二大死亡原因,其中细菌感染占据非常重要的地位,从简单的皮肤感染到严重的败血症,各种类型的细菌感染都可能对人类健康造成巨大威胁,控制细菌感染已成为全球紧迫的公共卫生事件。然而,随着抗菌药物耐药性的加剧和新发病原体的出现,研究当前细菌致病性及其机制对推动疾病防控和新型治疗方法的开发具有重要意义。本文对细菌的致病性和致病机制进行概述,为加强致病微生物学的理解和细菌感染的精准防治提供理论参考。

## 1 细菌的致病性

细菌的致病性是指细菌突破宿主的防御系统并在机体内繁殖引起疾病的特性,细菌接触机体后能否致病与其毒力、侵入数量、途径和感染类型密切相关。

**1.1 细菌的毒力** 细菌的致病过程与其黏附因子、侵袭因子、毒素、抗吞噬因子、免疫逃逸因子及铁摄取系统等多种因素密切相关。下面分别以革兰阴性菌中的肺炎克雷伯菌和革兰阳性菌中的金黄色葡萄球菌为例展开介绍。

肺炎克雷伯菌的主要毒力因子包括荚膜、脂多糖、铁载体和菌毛。荚膜目前是肺炎克雷伯菌研究最深入的毒力因子,研究发现超产荚膜的肺炎克雷伯菌的致病性显著增强<sup>[1]</sup>。脂多糖是革兰阴性菌细胞壁外膜上的成分,研究发现其在肺炎克雷伯菌感染期间发挥双重作用:作为细菌外膜的一部分,脂多糖通过改变抗原修饰表位等机制帮助肺炎克雷伯菌

抵抗宿主免疫系统攻击<sup>[2]</sup>;作为免疫激活剂,其通过与宿主细胞表面模式识别受体结合引起宿主强烈且过度的炎症反应造成组织损伤<sup>[3]</sup>。铁载体是肺炎克雷伯菌致病的关键因素之一,能促进肺炎克雷伯菌在乏铁环境中的存活,同时其表达与肺炎克雷伯菌的毒力密切相关,部分高毒力菌株通常会表达多个铁载体系统,进一步增强其致病能力。1型和3型菌毛是肺炎克雷伯菌主要表达的两类菌毛,主要与肺炎克雷伯菌泌尿道感染和器械相关感染有关<sup>[4]</sup>。除以上毒力因子外,外膜蛋白、孔蛋白、III型分泌系统等也与肺炎克雷伯菌的毒力有关<sup>[5]</sup>。

金黄色葡萄球菌可产生超抗原毒素、膜损伤毒素和剥脱性毒素等毒力因子,这些毒力因子有助于它们在人和动物中的定植和致病。超抗原毒素包括葡萄球菌肠毒素和中毒性休克综合征毒素,分别是全球食源性细菌食物中毒和人类中毒性休克综合征的主要病因<sup>[5-6]</sup>。膜损伤毒素包括引起侵袭性感染疾病的 $\alpha$ 溶血素、阻止白细胞跨内皮细胞迁移的 $\beta$ 溶血素和促进金黄色葡萄球菌免疫逃逸的白细胞毒素<sup>[7]</sup>。剥脱性毒素,是金黄色葡萄球菌分泌的丝氨酸蛋白酶,与局限性表皮感染和全身性感染有关<sup>[8]</sup>。

**1.2 细菌的侵入数量、途径和感染类型** 除毒力外,细菌的侵入数量、途径和感染类型也是决定细菌致病严重程度的重要因素。首先,细菌需要有足够的量才能引起机体感染,感染所需细菌的数量与其毒力和宿主免疫力的强弱有关;其次,细菌的侵入途径对于细菌感染也至关重要,不同的细菌通过不同的侵入途径和部位感染机体,如金黄色葡萄球菌通过皮肤黏膜的损伤侵入引发中重度皮肤感染、蜂窝织炎和脓肿等<sup>[9]</sup>。根据临床表现、病程长短和感染部位不同,将细菌感染分成不同的类型。

作者单位: 325000 浙江省温州,温州医科大学附属第一医院

通信作者: 周铁丽,主任技师,教授,博士研究生导师。浙江省医学会医学微生物与免疫分会主任委员,中国医疗保健国际交流促进会检验医学分会副主任委员,中国老年医学学会检验专业委员会常务委员,中国医院协会临床微生物实验室专业委员会常务委员。

Email: wytli@163.com

## 2 细菌的致病机制

**2.1 细菌对宿主的黏附作用** 细菌黏附在宿主内的关键在于细菌表面表达的各种黏附素,这些黏附素能够与宿主细胞受体或细胞外基质进行特异性结合。细菌黏附素不仅介导细菌的黏附和定植,还与血清抗性、宿主免疫应答调节等有关。根据细菌黏附素的性质和功能,可将其分为菌毛黏附素和非菌毛黏附素。

菌毛黏附素主要存在于革兰阴性菌中,根据结构和组装机制可将其分为以下3类:(1)Chaperone-usher 菌毛,该菌毛与泌尿道和胃肠道感染、脑膜炎和败血症等多种疾病有关,其典型代表是尿路致病性大肠埃希菌的 I 型菌毛和 P 菌毛<sup>[10-11]</sup>;(2)IV 型菌毛,是革兰阴性菌中一种常见的重要菌毛类型,除介导细菌毒力以外,IV 型菌毛还具有动态性,能够伸长和收缩,这一特性使它们能够为非鞭毛依赖性的细菌运动提供动力,这种运动称为抽搐运动。最近的一项研究在小鼠奈瑟菌感染模型中证实 IV 型菌毛的伸缩是奈瑟菌在宿主中持久定植的关键因素<sup>[12]</sup>;(3)Curli 纤维,属于细菌外膜蛋白介导的纤维类型,主要参与细菌生物膜的形成和附着<sup>[13]</sup>。

非菌毛黏附素则常见于革兰阳性菌中,是一类可以直接锚定于细菌外膜的单体或低聚物,根据分泌机制的不同可将其分为以下5类:(1)锚定细胞壁的黏附素(LPXTG),该类黏附素的典型代表是单核细胞增多性李斯特菌分泌的内化素 InlA,在介导其黏附并侵入肠上皮细胞中发挥重要作用<sup>[14]</sup>;(2)金黄色葡萄球菌的 ECM 结合黏附素(MSCRAMMs),该类黏附素在葡萄球菌感染性疾病(如关节炎、角膜炎及心内膜炎等)中扮演关键角色<sup>[15]</sup>;(3)脂蛋白类黏附素,该类黏附素的典型代表是肺炎链球菌分泌的肺炎链球菌表面黏附素 A (PsaA),其与气道上皮细胞上的 ANXA2 相互作用显著增强肺炎链球菌在鼻咽部的黏附和定植<sup>[16]</sup>;(4)胆碱结合蛋白,该类黏附素通过结合胆碱或胆碱衍生物促进细菌附着在宿主细胞表面;(5)非锚定黏附素,这类黏附素参与细菌与宿主的相互作用,如肺炎链球菌分泌的肺炎链球菌黏附素毒力因子 A(PavA)介导肺炎链球菌与纤维蛋白结合<sup>[17]</sup>。

**2.2 细菌对宿主的侵袭作用** 大多数细菌通过触发机制或拉链机制将其效应蛋白注射到宿主细胞。触发机制是细菌的一种主动入侵策略,通常涉及 III 型

和 IV 型分泌系统<sup>[18]</sup>。与触发机制不同,拉链机制是一种被动入侵策略,依赖于细菌表面蛋白与宿主细胞表面受体的特异性结合。细菌表面的蛋白质与宿主细胞膜上的特定受体结合后,细胞膜逐渐在细菌周围形成紧密的拉链结构,最终将细菌“拉”进细胞内部,如单核细胞增多性李斯特菌分泌的内化素(InlA 和 InlB)触发肌动蛋白的聚合<sup>[19]</sup>。

**2.3 细菌毒素对宿主的毒性作用** 细菌毒素通常分为外毒素和内毒素两大类。外毒素通常具有高度特异性和强烈的毒性,包括细胞毒素、神经毒素及肠毒素,这些毒素可以直接攻击宿主细胞,破坏细胞结构,抑制正常细胞的功能或扰乱宿主的免疫反应。内毒素是革兰阴性菌细胞壁外膜上的脂多糖,在细菌死亡或裂解时被释放,与外毒素不同,内毒素通过与宿主的模式识别受体结合,激活巨噬细胞和单核细胞释放大量促炎细胞因子,这些细胞因子可以引发全身性炎症反应,严重时可能引起败血症和感染性休克。如葡萄球菌产生的 $\alpha$ 毒素可以形成孔洞,破坏宿主细胞膜,导致细胞死亡,同时也能够溶解红细胞和破坏白细胞<sup>[20]</sup>。

**2.4 细菌对宿主的免疫逃逸** 为了在宿主体内生存和繁殖,细菌进化出一系列免疫逃避机制,使其能够有效抵抗宿主的防御系统。这些机制因致病菌的生活方式不同而有所差异,下面以胞外菌和胞内菌为例展开描述。

胞外菌主要生活在宿主的细胞外环境中,通过多种机制抵抗宿主免疫系统的攻击:(1)通过抗原变异、产荚膜及分泌抗体结合蛋白等抗体逃避机制使宿主产生的抗体失去有效识别能力,如金黄色葡萄球菌分泌的 SpA 蛋白通过与免疫球蛋白结合结构域、IgG 抗体的 Fc 片段及超抗原结构域结合,阻止抗体与补体和吞噬细胞结合,避免免疫系统的攻击<sup>[21]</sup>;(2)某些胞外菌通过分泌毒素以抵抗吞噬细胞的吞噬,如化脓性链球菌分泌的 M 蛋白可以逃避免疫细胞吞噬<sup>[22]</sup>;(3)生物膜的形成不仅物理性地阻挡了吞噬细胞的侵入,还限制了抗体、补体和抗菌药物的渗透,如在囊性纤维化患者体内,铜绿假单胞菌形成的生物膜使该病原体无法被抗菌药物完全根除<sup>[23]</sup>;(4)细菌通过干扰补体激活、分泌蛋白酶和抑制补体系统小分子表达逃避补体系统的攻击。

与胞外菌不同,胞内菌可以侵入宿主细胞内部,通过以下机制抵抗宿主免疫系统的攻击:(1)抑制吞噬体-溶酶体融合。最近的研究表明,结核分枝杆菌

被巨噬细胞吞噬后分泌白介素-16(IL-16),干扰吞噬溶酶体转运和抑制 Rev-erb $\alpha$ 的表达,最终促进其在宿主内的存活<sup>[24]</sup>; (2)逃离吞噬小体。单核细胞增多性李斯特菌分泌的李斯特菌溶血素 O 和磷脂酶溶解和破坏吞噬小体膜,使其避免被吞噬小体-溶酶体融合后产生的酸性环境和消化酶杀灭<sup>[25]</sup>; (3)耐受溶酶体环境。胞内菌进化出多种耐受或抵抗溶酶体极端环境的机制,结核分枝杆菌或沙门菌通过分泌 PtpA 阻断溶酶体的酸化、利用自身成分(如分枝酸)加固细胞壁以抵抗溶酶体降解或者表达抗氧化酶以抵抗溶酶体内的氧化应激环境,从而提高其在溶酶体内的存活能力; (4)躲避自噬。自噬是一种细胞内的重要降解和再生过程,细菌通过操控肌动蛋白尾部运动和直接抑制宿主自噬过程躲避自噬。如嗜肺军团菌利用其 IV 型分泌系统(T4SS)分泌效应子蛋白 RavZ,直接干扰宿主自噬的执行过程,这使得嗜肺军团菌能够在宿主细胞内形成一个保护性的复制泡,不被宿主的自噬系统清除。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] YU W L, KO W C, CHENG K C, et al. Association between rmpA and magA genes and clinical syndromes caused by Klebsiella pneumoniae in Taiwan[J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(10): 1351-1358.
- [2] MONTMINY S W, KHAN N, MCGRATH S, et al. Virulence factors of Yersinia pestis are overcome by a strong lipopolysaccharide response[J]. Nat Immunol, 2006, 7(10): 1066-1073.
- [3] PACZOSA M K, MECSAS J. Klebsiella pneumoniae: Going on the offense with a strong defense[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2016, 80(3): 629-661.
- [4] STRUVE C, BOJER M, KROGFELT K A. Identification of a conserved chromosomal region encoding Klebsiella pneumoniae type 1 and type 3 fimbriae and assessment of the role of fimbriae in pathogenicity[J]. Infect Immun, 2009, 77(11): 5016-5024.
- [5] ROETZER A, MODEL N, LAUBE J, et al. Functional and immunological studies revealed a second superantigen toxin in staphylococcal enterotoxin C producing Staphylococcus aureus strains[J]. Toxins, 2022, 14(9): 595.
- [6] VRIELING M, TUFFS S W, YEBRA G, et al. Population analysis of Staphylococcus aureus reveals a cryptic, highly prevalent superantigen SEIW that contributes to the pathogenesis of bacteremia[J]. mBio, 2020, 11(5): e02082-e02120.
- [7] ZHU Z H, HU Z, LI S W, et al. Molecular characteristics and pathogenicity of Staphylococcus aureus exotoxins[J]. Int J Mol Sci, 2023, 25(1): 395.
- [8] BUKOWSKI M, WLADYKA B, DUBIN G. Exfoliative toxins of Staphylococcus aureus[J]. Toxins, 2010, 2(5): 1148-1165.
- [9] HATLEN T J, MILLER L G. Staphylococcal skin and soft tissue infections[J]. Infect Dis Clin North Am, 2021, 35(1): 81-105.
- [10] GREENE S E, HIBBING M E, JANETKA J, et al. Human urine decreases function and expression of type 1 pili in uropathogenic Escherichia coli[J]. mBio, 2015, 6(4): e00820.
- [11] ALAEI S R, PARK J H, WALKER S G, et al. Peptide-based inhibitors of fimbrial biogenesis in Porphyromonas gingivalis[J]. Infect Immun, 2019, 87(3): e00750-e00818.
- [12] RHODES K A, RENDON M A, MA M C, et al. Type IV pilus retraction is required for Neisseria muscoli colonization and persistence in a natural mouse model of infection[J]. mBio, 2024, 15(1): e0279223.
- [13] VAN GERVEN N, VAN DER VERREN S E, REITER D M, et al. The role of functional amyloids in bacterial virulence[J]. J Mol Biol, 2018, 430(20): 3657-3684.
- [14] CABANES D, DEHOUS P, DUSSURGET O, et al. Surface proteins and the pathogenic potential of Listeria monocytogenes[J]. Trends Microbiol, 2002, 10(5): 238-245.
- [15] GANESH V K, LIANG X W, GEOGHEGAN J A, et al. Lessons from the crystal structure of the S. aureus surface protein clumping factor A in complex with tefibazumab, an inhibiting monoclonal antibody[J]. EBio Medicine, 2016, 13: 328-338.
- [16] HU Y, PARK N, SEO K S, et al. Pneumococcal surface adhesion A protein (PsaA) interacts with human Annexin A2 on airway epithelial cells[J]. Virulence, 2021, 12(1): 1841-1854.
- [17] PRACTH D, ELM C, GERBER J, et al. PavA of Streptococcus pneumoniae modulates adherence, invasion, and meningeal inflammation[J]. Infect Immun, 2005, 73(5): 2680-2689.
- [18] QUE F X, WU S Y, HUANG R. Salmonella pathogenicity island 1 (SPI-1) at work[J]. Curr Microbiol, 2013, 66(6): 582-587.
- [19] LECUIT M, HURME R, PIZARRO-CERDA J, et al. A role for alpha-and beta-catenins in bacterial uptake[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97(18): 10008-10013.
- [20] SEILIE E S, BUBECK WARDENBURG J. Staphylococcus aureus pore-forming toxins: The interface of pathogen and host complexity[J]. Semin Cell Dev Biol, 2017, 72: 101-116.
- [21] PAULI N T, KIM H K, FALUGI F, et al. Staphylococcus aureus infection induces protein A-mediated immune evasion in humans[J]. J Exp Med, 2014, 211(12): 2331-2339.
- [22] PEREZ-CASAL J, PRICE J A, MAGUIN E, et al. An M protein with a single C repeat prevents phagocytosis of Streptococcus pyogenes: Use of a temperature-sensitive shuttle vector to deliver homologous sequences to the chromosome of S. pyogenes[J]. Mol Microbiol, 1993, 8(5): 809-819.
- [23] GUO Q, KONG W N, JIN S, et al. PqsR-dependent and PqsR-independent regulation of motility and biofilm formation by PQS in Pseudomonas aeruginosa PAO1[J]. J Basic Microbiol, 2014, 54(7): 633-643.
- [24] SU H B, WENG S F, LUO L L, et al. Mycobacterium tuberculosis hijacks host macrophages-derived interleukin 16 to block phagolysosome maturation for enhancing intracellular growth[J]. Emerg Microbes Infect, 2024, 13(1): 2322663.
- [25] CAIN R J, SCORTTI M, MONZO H J, et al. Listeria InlB expedites vacuole escape and intracellular proliferation by promoting Rab7 recruitment via Vps34[J]. mBio, 2023, 14(1): e0322122.

收稿日期:2024-08-21

(本文编辑:吴迪汉)