



不同致泻性大肠杆菌感染调控细胞信号通路的研究进展

连思琪^{1,2}, 吴云平^{1,2}, 杨敏卉^{1,2}, 夏芃芃^{1,2*}, 朱国强^{1,2}

¹扬州大学兽医学院, 比较医学研究院, 江苏 扬州 225009

²江苏省动物重要疫病与人兽共患病防控协同创新中心, 江苏 扬州 225009

摘要: 腹泻性大肠杆菌是在全世界引起人类和动物疾病的主要病原之一, 也给社会经济带来巨大损失。根据致病机理的不同, 可将腹泻性大肠杆菌分为 6 种: 肠致病性大肠杆菌、肠出血性大肠杆菌、肠凝集性大肠杆菌、产肠毒素大肠杆菌、扩散黏附性大肠杆菌和肠侵袭性大肠杆菌。不同致病型大肠杆菌侵入宿主的方式及引起的炎症反应有所不同。文章综合分析了致病机制不同的大肠杆菌在调控宿主细胞信号通路方式上的不同, 从炎症级联反应方面阐述了不同致病类型大肠杆菌的感染特征, 并探讨了炎症信号通路与病原感染、预防和治疗的关系, 以期为腹泻性大肠杆菌致病机制及治疗方案的研究提供帮助。

关键词: 腹泻性大肠杆菌, 毒力因子, 炎症, 信号通路

细菌性腹泻是严重的公共卫生问题, 在世界范围内有较高的死亡率, 也是婴幼儿发病乃至死亡的主要原因之一。大肠杆菌菌株(*Escherichia coli*, *E. coli*)是引发腹泻的病原体中最重要的。根据腹泻性大肠杆菌(Diarrheagenic *E. coli*, DEC)在宿主的优先定殖位点、毒力因子以及发病临床症状等方面的差异, 可将 DEC 分为肠致病性大肠杆菌(Enteropathogenic *E. coli*, EPEC)、肠出血性大肠杆菌(Enterohemorrhagic *E. coli*, EHEC)、肠凝集性大肠杆菌(Enteroggregative

E. coli, EAEC)、产肠毒素大肠杆菌(Enterotoxigenic *E. coli*, ETEC)、扩散黏附性大肠杆菌(Diffusely-adherent *E. coli*, DAEC)和肠侵袭性大肠杆菌(Enteroinvasive *E. coli*, EIEC)^[1-2]。这些致病性大肠杆菌感染宿主, 引发疾病的方式较为相似: 都能定殖于宿主黏膜, 逃避宿主防御, 并能在感染部位增殖, 进一步诱发宿主损伤等。虽然不同细菌病原体刺激胃肠黏膜的炎症反应机制不同, 但最终结果都是破坏细胞骨架, 释放细胞因子、趋化因子, 募集炎症细胞^[3-4]。

基金项目: 国家自然科学基金(31702242, 31672579, 31270171, 31072136); 国家重点研发计划(2017YFD0500203, 2016YFD0500905); 江苏高校优势学科建设工程资助项目; 教育部创新团队

*通信作者。Tel: +86-514-87979033; Fax: +86-514-87972218; E-mail: ppxia@yzu.edu.cn

收稿日期: 2019-11-19; 修回日期: 2020-03-13; 网络出版日期: 2020-06-14

当病原微生物感染宿主时,天然免疫细胞通过模式识别受体(Pattern recognition receptors, PRRs)识别病原相关分子模式(Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs),启动胞内的信号途径以活化转录因子,诱导炎症细胞因子和趋化因子释放,并募集激活单核/巨噬细胞、树突状细胞(Dendritic cells, DCs)、肥大细胞和淋巴细胞,激活天然免疫应答与炎症反应。此外,宿主因组织损伤、细胞坏死等因素的刺激会释放或产生一些蛋白、核酸及其代谢物,即损害相关分子模式(Damage-associated molecule patterns, DAMPs),也能被机体的PRRs所识别,激活天然免疫并引发炎症^[5]。PRRs目前有四类: Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)、C型凝集素受体(C-type lectin receptors, CLR)、维甲酸诱导基因I(Retinoic acid inducible gene I, RIG I)样受体(RIG-I-like receptors, RLRs)和核苷酸结合的寡聚域蛋白受体(NOD-like receptors, NLRs)^[6]。其中,TLRs是一种跨膜蛋白,分布于细胞膜表面和内质膜上,主要识别PAMPs^[7];NLRs为细胞质蛋白,识别由细胞溶质紊乱或外来底物引起的DAMPs^[3]。PAMPs或DAMPs的结合激活炎症信号通路如核因子- κ B(Nuclear factor-kappaB, NF- κ B)通路和有丝分裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路,并且导致一系列炎性细胞因子的产生,如白介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-6(Interleukin-6, IL-6)、白介素-8(Interleukin-8, IL-8)及肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor α , TNF- α)等,进一步扩大和增强免疫应答^[8]。宿主产生的炎性因子,能够帮助机体有效清除病原菌,起到保护自身的作用。但在与宿主持续对抗过程中,病原菌也进化出独特的逃避

免疫清除的系统。细菌通过III型(Type 3 secretion system, T3SS)或IV型分泌系统(Type 4 secretion system, T4SS)分泌各种毒素和效应蛋白进入宿主细胞的胞质或细菌外膜囊泡等,调节或改造宿主细胞的细胞形态和信号转导系统,抑制宿主的免疫反应,从而有利于其自身的生存、繁殖^[9]。抑制信号是机体避免对病原过度免疫反应造成自身损伤而进化出来的。但细菌可利用这种机制来逃避宿主防御,主要有两种方式:一是直接接触抑制性受体,二是模拟抑制信号的中间产物来保护自身不被宿主识别。包括TLRs和Fc受体(Fc receptors, FcRs)在内的抑制性免疫受体被激活后,直接或间接地通过其下游信号中间产物来减弱细胞内的信号传导^[10]。本文对上述6种腹泻性大肠杆菌进行了综述,并对两条主要炎症信号通路的致病机制以及未来疾病预防与治疗的关系进行了探讨,以期为后续研究提供思路。

1 六种腹泻性大肠杆菌简介

细菌在侵入宿主后可附着在肠黏膜上皮细胞(Intestinal epithelial cells, IECs)微绒毛上,在上皮细胞膜中可观察到细胞骨架的改变,特别是在细菌附着部位会形成富含肌动蛋白的杯状基座,这一组织病理学变化称为附着与抹平(Attaching and effacing, A/E)病变^[11]。EPEC和EHEC均属于A/E病原体,EPEC最初被用来描述20世纪四五十年代引起婴儿腹泻的流行菌株^[2];EHEC属于食源性病原体,可产生具有细胞毒性的志贺毒素(Shiga toxin, Stx),引起致死性溶血性尿毒症综合征^[1]。ETEC和EAEC是引起大多数不发达国家旅行者腹泻的主要原因,也是引起肉鸡、猪、牛和其他农场动物感染发病的重要病原体之一^[12]。DAEC定殖在

小肠上, 在儿童中多引起腹泻, 在成人中则会引起复发性尿路感染, 如肾盂肾炎、膀胱炎和无症状菌尿^[13]。上述 5 种 DEC 均黏附在胞外, 而 EIEC 主要引起胞内感染, 是引起人类细菌性痢疾的病原体之一^[12]。六种腹泻型大肠杆菌的基本特征如表 1。

2 不同致病型大肠杆菌引起炎症信号通路的差异性比较

炎症是机体针对各种致炎因子如感染和组织损伤而产生的一系列以防御为主的生理性或病理性应答反应, 是机体天然免疫的重要组成部分。炎症反应是机体对感染的早期应答, 炎症机制对机体防御病原体的入侵至关重要。PAMPs 和 DAMPs 通过与肿瘤坏死因子受体(Tumor necrosis factor receptor, TNFR)、TLR、IL-1 β 受体家族中不同受体作用, 激活 NF- κ B 通路; 髓样分化因子(Myeloid differentiation factor 88, MyD88)作为 TLR 的接头蛋白, 与 TLR 结合后释放信号引起 MAPKs 和 NF- κ B 的激活^[19]。

2.1 对 NF- κ B 通路的调节

NF- κ B (Rel)家族的转录因子是编码控制先天和获得性免疫反应分子基因的主要调节者。激活 NF- κ B 通路是一个连锁反应, 当刺激因子进入机体被相应受体识别后, 宿主细胞首先组装适配器蛋白、募集 E3 泛素连接酶和激酶, 进而引起下游一系列蛋白的激活^[18]。NF- κ B 信号通路由两条不同的途径组成: 经典途径和非经典途径。在经典的 NF- κ B 途径中, 异源二聚体 NF- κ B 蛋白如 RelA (P65)和 p50 被 NF- κ B 抑制蛋白(Inhibitor of NF- κ B, I κ B)以非活性亚基的形式隔离在细胞质中^[20]。NF- κ B 的主要上游受体包括 TLR、RLR、TNFR 和 IL-1R, 它们感知外部刺激并将信号传递给相应的适配器蛋白。TLR 将信号传递给 MyD88 或 β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白(TIR-domain-containing adaptor inducing interferon- β , TRIF), RLR 传递给下游信号接头分子线粒体抗病毒信号蛋白(Mitochondrial antiviral-signaling protein, MAVS), TNFR1 传递给受体相互作用蛋白 1 (Receptor

表 1. DEC 的基本特征(根据文献[1–2,11–12,14–18]整理)

Table 1. The basic characteristics of DEC

DECs	Adhesion mode	Pathogenic	References
A/E lesion	EPEC	Localized adherence (LA)	Bacteria attach closely to IECs and inject effector proteins, resulting in the destruction of actin cytoskeleton, the inhibition of inflammatory signal pathway and the decrease of cytokine secretion
	EHEC	Bacteria form pedestal structure, without LA mode	Colonized in the small intestine of animals, producing Heat-labile toxins (LT) and heat-stable toxins (HT), causing diarrhea
Traveler's diarrhea	ETEC	Adhere to intestinal cells, but does not destroy actin cytoskeleton	Secretion of cytotoxins and enterotoxins after adherence and induce mucosal inflammation
	EAEC	Formed biofilm on the intestinal mucosa, and adhere to each other to form a "stacked brick" on the cell surface	–
DAEC	Diffuse adhesion	–	Invading cells, intracellular proliferation, intracellular and extracellular transmission, killing host cells
EIEC	–	–	–

interacting protein 1, RIP1), IL-1R 传递给 MyD88。接头蛋白 MyD88 通过 TIR 结构域与 TLR 结合, 并通过死亡结构域的相互作用招募 IL-1 受体相关激酶 (Interleukin-1 receptor associated kinase, IRAKs) 和肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (Tumor necrosis factor receptor related factor 6, TRAF6)。IRAK4 的簇化通过反式自磷酸化激活其激酶活性, 诱导 IRAK4 介导的磷酸化、K63 连接的泛素化和 IRAK1 的激活。TRAF6 与磷酸化的 IRAK1 相互作用, 经过 K63 连接的泛素化, 导致转化生长因子- β 活化激酶 1 (Transforming growth factor- β activated kinase 1 binding protein 1, TAK1) 的募集和激活^[21]。MAVS 与 TRAF6、TRIF 与 RIP1 两两配对, 相互作用。其中, TRAF6 和 RIP1 均能激

活 TAK1^[18-19,22]。激活的 TAK1 复合物进一步激活 I κ B 激酶复合物 (I κ B kinase, IKKs), IKK 由催化激酶亚基 IKK α 、IKK β 和调节亚基 IKK γ (NF- κ B essential modulator, NEMO) 组成。IKK γ 通过其泛素识别结构域与 K63 泛素化的 IRAK1 结合, 并经过构象变化导致相关激酶 IKK β 的激活^[21]。IKK β 和 IKK γ 使 I κ B α 磷酸化, I κ B α 磷酸化导致其自身泛素化以及蛋白酶体复合物降解^[20]。I κ B α 被降解后释放 p50 和 p65 组成的异二聚体, 活性 p50 和 p65 进一步由翻译后修饰激活, 进入细胞核并在核内结合特定的脱氧核糖核酸 (Deoxyribonucleic acid, DNA) 序列, 激活基因的转录^[22] (图 1)。在非经典的 NF- κ B 途径中, TNF 超家族的各种配体如 BAFF 和 CD40L, 触发前体蛋白 P100 (NF- κ B2)

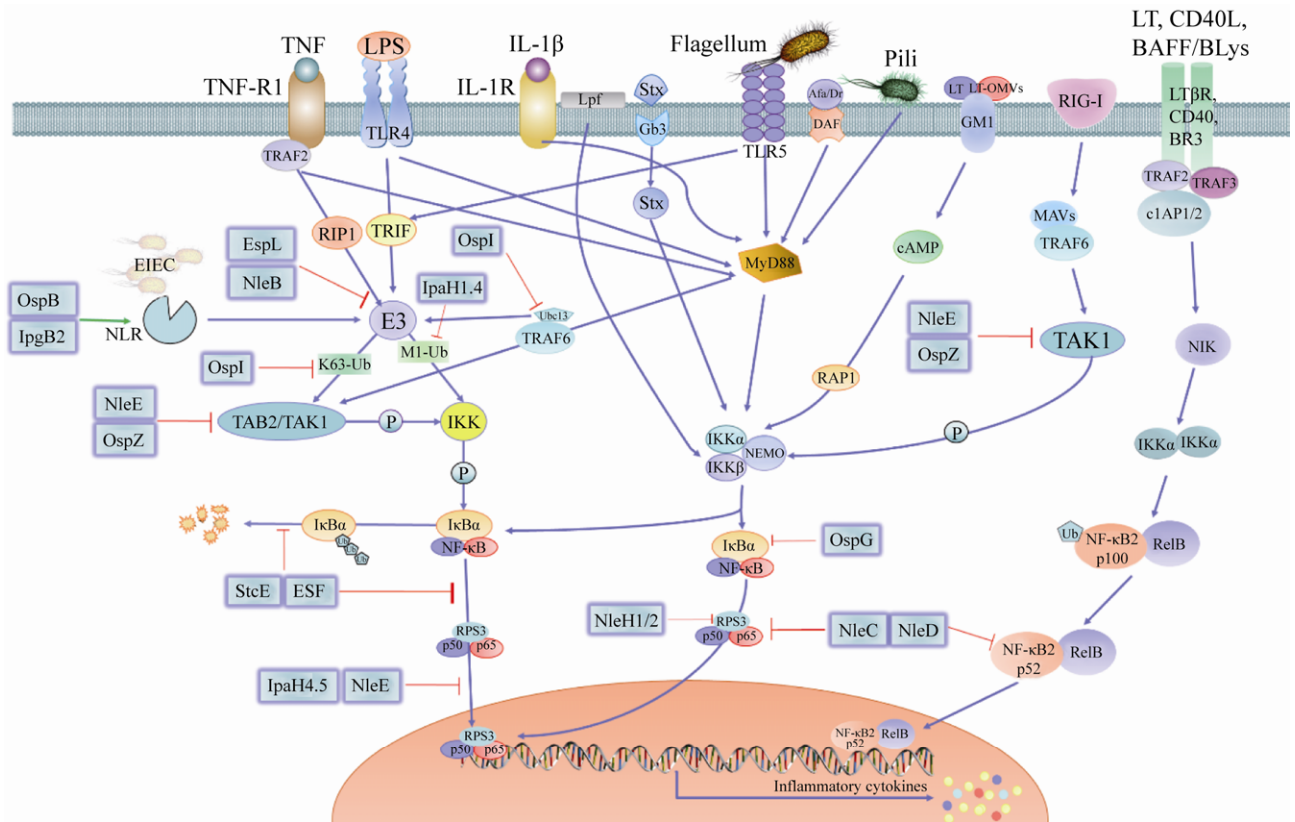


图 1. NF- κ B 信号通路及效应蛋白作用部位(根据[11,16,8-33]文献汇总)

Figure 1. NF- κ B signaling pathway and interaction location of effector proteins^[11,16,8-33].

的加工,产生 NF- κ B 亚单位 p52。RelB 和 p52 调控编码分子的基因,涉及 B 细胞存活和淋巴样器官发生。IKK α 被 NF- κ B 诱导激酶(NF- κ B inducing kinase, NIK)以非经典途径激活^[20]。NF- κ B 通路在机体炎症反应中非常重要,大量的 NF- κ B 可诱导炎症相关基因的表达,包括促炎细胞因子 IL-1、IL-6、TNF- α , 以及一些趋化因子^[23]。

在人结肠癌细胞 HT-29 模型中, EPEC 和 EHEC 在感染早期会引起 p65 磷酸化, EPEC 的鞭毛蛋白 FliC、EHEC 的鞭毛蛋白 H7, 以及出血性大肠杆菌菌毛蛋白(Hemorrhagic coli pili, HCP)都能促进早期炎症反应;但在感染晚期, p65 的磷酸化会随着时间的延长而逐渐消失。研究发现, EPEC 可通过 T3SS 分泌效应蛋白进入宿主细胞内,抑制 NF- κ B 通路,从而引起 p65 磷酸化消失^[24]。例如 NF- κ B 信号转导中的 TGF- β 活性激酶 1 靶蛋白 2/3 (Transforming growth factor- β activated kinase 1 binding protein 2/3, TAB2/3), 可直接被 EPEC 效应蛋白 NleE 失活。NleE 是由 T3SS 分泌的一种依赖 SAM 的甲基转移酶,分别特异性地修饰 TAB2 和 TAB3 的 Npl4 锌指(Npl4 zinc finger, NZF)结构域中的 673 位和 692 位半胱氨酸(Cys 673 和 Cys 692),使 NleE 失去锌离子和泛素链结合活性,从而抑制宿主 NF- κ B 信号转导^[25]。EPEC 效应蛋白 NleB 具有糖基转移酶活性,通过修饰死亡结构域蛋白来抑制死亡受体介导的凋亡,从而促进 EPEC 感染期间肠细胞的存活。EPEC 效应子 NleC 是一种锌金属蛋白酶,能直接切割 NF- κ B Rel 蛋白^[26]。EPEC 和 EHEC 不仅可以抑制自身引起的信号通路的激活,还可以抑制其他因素对信号通路的激活。在感染 HT-29 细胞的后期, EHEC 能够部分抑制 TNF- α 引起的 p65 磷酸化,

EPEC 则可完全抑制这一过程^[11]。对 NF- κ B 的抑制由多种效应蛋白协同发挥作用,包括 NleB、EspL、OspI、NleE、IpaH1.4/2.5、NleH1/2、NleC 和 Tir,除抑制作用外, EPEC 中的 EspT 和 EspB 还能够促进炎症反应的发生^[18](表 2)。动物模型中发现, EHEC 中的长极性菌毛(Long polar fimbriae, LpF)、H7 鞭毛蛋白、Stx1 和 IV 型菌毛 HCP 在感染过程中主要起到黏附定殖作用,它们能够和宿主细胞中相应受体结合,激活 MAPK 和 NF- κ B 通路,介导炎性细胞因子分泌^[18-19](表 2)。其中 Stx 除了激活炎症反应,还具有抑制炎症的作用。研究发现,在 Gb3 阴性的人上皮细胞内, Stx 抑制趋化因子的表达,从而抑制炎症反应^[27](表 2)。另外,外膜蛋白 A (Outer membrane protein A, OmpA)作为 EHEC 主要的外膜蛋白,可刺激 DCs 产生一系列的炎性细胞因子,如 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-10 等^[28](表 2)。C1 酯酶抑制蛋白酶(Secreted protease of C1 esterase inhibitor, StcE)是一种锌离子依赖性糖蛋白酶,在 EHEC 感染中性粒细胞后可减少 IkB α 的降解,抑制 NF- κ B 向细胞核移位,从而起到抑制炎症的作用^[29]。目前研究发现, EPEC 可编码 20 多种效应蛋白, EHEC 可编码 40 多种效应蛋白,尽管 EHEC 编码的效应蛋白多于 EPEC,但 EPEC 抑制炎症反应发生的能力更强^[11]。

上述两种 A/E 病原通过 T3SS 分泌效应蛋白来抑制宿主的炎症反应,从而达到感染机体的目的。不同的是, ETEC 和 EAEC 通过定殖及分泌毒素进入宿主细胞。ETEC 感染肠上皮细胞后,热稳定肠毒素(Heat-labile toxins, LT)诱导的 NF- κ B 激活依赖于环磷酸腺苷 (Cyclic adenosine monophosphate, cAMP)对大鼠肉瘤(Rat sarcoma, Ras)样鸟苷三磷酸(Guanosine triphosphatase, GTP)

表 2. 腹泻型大肠杆菌促炎及抑炎因子(文献汇总)

Table 2. Pro-inflammatory and anti-inflammatory factors of the different *Escherichia coli* pathotypes

DECs	Factor	Putative or known host partner	Putative or known activity	Associated function	References
EPEC	Flagellin	TLR5	Adhesin	NF- κ B activation and inflammatory response	[24]
	Intimin	–	Adhesin	NF- κ B activation	[24]
	EspT	Rac1, Cdc41	Subvert actin dynamic by acting as GEF of Rho GTPases	NF- κ B, ERK 1/2, JNK activation and immune mediators	[18]
	EspA	–	Filament that constitutes the injectosome	NF- κ B activation and IL-1 β secretion	[18]
	EspB	–	Acts as pore-forming protein and a signal effector	Induce PMN transmigration	[18]
	NleB	TRADD, FADD, RIPK1	Glycosyltransferase	Prevents the assembly of the TNF death receptor complex as well as NF- κ B activation by TNF	[18,34]
	NleC	p65, p38	Zinc-metalloprotease	Cleaves and inactivates p65, inhibits p38 phosphorylation	[18,33]
	NleD	JNK, p38	Zinc-metalloprotease	Cleaves JNK and p38 to inhibit MAPK signaling	[18,33]
	NleE	TAB2/3	Methyltransferase	Methylation of Cys 673 in the Npl4 zinc finger domain of TAB2/3, resulted in loss of the zinc ion and disruption of TAB2/3 binding to K63-linked ubiquitin chains	[18, 25–26, 34]
	EspL	PIPK1, PIPK3	Cysteine protease	Cleaves the RIP homotypic interaction motif (RHIM)-containing regions of RIPK1 and RIPK3	[18]
	NleH1/2	CRKL	Kinase	Inhibition of ubiquitination of p-I κ B α and activation of NF- κ B	[18,23]
	Tir	TRAF, SHP-1	Has an ITIM-like sequences	Proteasome degradation induced by interaction with TRAF receptor protein	[18]
	EHEC	Lpf	–	Colonization	NF- κ B activation, and immune mediators
Flagellin H7		TLR5	Adhesin	NF- κ B, ERK 1/2, p38 activation and IL-8 secretion	[19]
Type 4 pili		–	Adhesin	NF- κ B and MAPK activation	[18]
HCP		–	Adhesin	NF- κ B and MAPK activation	[19]
OmpA		–	–	Stimulate DCs to produce IL-1 α , IL-1 β , IL-10 and IL-12p70	[28]
Stx1		Gb3	Inhibition protein synthesis	Activation of NF- κ B and TNF secretion by THP-1 cell line	[27]
StcE		O-glycoprotein	zinc-dependent glycoprotease	Recognizes and cleaves the protein backbone of mucin-like glycoproteins	[29]
OspG		–	–	Reduce degradation of I κ B α , thereby inhibiting NF- κ B translocation to the nucleus and suppressing inflammation	[23]
ETEC	LT	GM1	Adhesin, colonization	NF- κ B and MAPK activation, inhibition of phosphorylation of I κ B α	[16]
	LT-OMVs	GM1	OMVs is associated to LT	NF- κ B and MAPK activation	[18]
	ESF	–	–	Destroy the ubiquitination and degradation of I κ B α	[18]
EAEC	Flagellin	TLR5	Adhesin	MAPK and NF- κ B activation and IL-8 secretion	[18]
	AAF/II	–	Adhesin	IL-8 secretion	[18]
DAEC	Afa/Dr	DAF	Adhesin	MAPK activation, IL-8, TNF- α , IL-1 β secretion and transmigration of PMN	[18]

(待续)

(续表 2)

	Type 1 pili	–	Adhesin	NF- κ B and MAPK activation	[18]
	AfaE-III	DAF	Adhesin	NF- κ B and MAPK activation	[18]
EIEC	OspB	GEF-H1, NOD1/2	Cell invasion	NF- κ B and MAPK activation	[19]
	IpgB2	GEF-H1, NOD1/2	Role in producing membrane ruffles	NF- κ B and MAPK activation	[19]
	IpaH1.4/2.5	–	E3 ubiquitin	Inhibition of M1-Ub-mediated activation of NF- κ B	[19]
	OspI	Ubc13	Deamidase	Inhibit the formation of K63-ubiquitin chain	[19,23]
	OspF	MAPK	phosphothreonine lyase	Dephosphorylates MAPKs and inhibits the downstream phosphorylation of histone H3 at Ser10, altering the chromatin	[19,23]
	IpaH9.8	IKK γ /NEMO	E3 ubiquitin ligases	Cause IKK γ /NEMO polyubiquitin and proteasome degradation	[19,23]
	IpaH1.4/2.5	p-I κ B α /BI-1	E3 ubiquitin	Affect the formation of M1-Ub in TNF, IL-1 β and PAMP RSCs	[19]
	OspG	–	Kinase	Reduce the degradation of I κ B α	[23]

酶 GTP 酶活化蛋白 1 (GTPase-activating protein, RAP1) 的激活, 但不依赖于 cAMP 的蛋白激酶 A (Cyclic-AMP dependent protein kinase A, PKA), 且抑制该途径不能阻止 LT 对 ETEC 黏附的增加^[16]。ETEC 在感染 HT-29 细胞早期及整个感染过程都可以持续引起 p65 的磷酸化。但在 TNF- α 引起的 p65 磷酸化中, ETEC 可分泌抗炎因子, 使 p65 的磷酸化程度随时间延长而降低, 对炎症反应起到抑制作用^[11]。有报道称, ETEC 分泌的因子 (ETEC secreted factor, ESF) 还能破坏 I κ B α 的泛素化和降解^[18]。EAEC 的鞭毛蛋白 FliC 可被 TLR5 识别, 激活炎症信号通路, 并介导 IL-8 的分泌^[6] (图 1)。EAEC 在感染 HT-29 细胞早期引起 p65 的磷酸化程度与 TNF- α 相当, 但在感染晚期, EAEC 分泌的某些抗炎因子可抑制 p65 的磷酸化^[11]。

DAEC 对 NF- κ B 和 MAPK 通路都有激活作用, 通常通过 Afa/Dr 和 AfaE-III 与 DAF 相互作用, 使细菌黏附细胞并发挥活化作用, I 型菌毛也参与激活过程^[18] (表 2)。DAEC 通过 VI 型分泌系统 (Type 6 secretion system, T6SS) 可抑制人上皮细胞系中 IL-8 和 IL-6 的分泌, 但这种抑制作用不涉及

信号级联的过程, 而是影响翻译水平上细胞因子的合成^[30]。

以上五种细菌 (EPEC、EHEC、ETEC、EAEC、DAEC) 都能附着于宿主细胞的表面, 在细胞水平或多或少引起 p65 磷酸化, 但磷酸化的程度较低。与胞外细菌相比, 可侵入胞内的 EIEC 诱导的 p65 磷酸化程度较强, 超过 TNF- α 单独诱导的 p65 磷酸化水平。在 EIEC 与 TNF- α 的共同刺激下, HT-29 细胞 p65 的磷酸化程度增加^[11]。EIEC 没有鞭毛, 不能通过 TLR5 识别, 而是通过胞内 NLR 激活 NF- κ B, 与 TNF- α 引起的 p65 磷酸化无关^[18]。EIEC 的效应蛋白 IpgB2、OspB 与 NOD1/2 结合, 激活 NF- κ B 和 MAPK (表 2)。EIEC 的抑制效应主要由 OspI、OspF、OspG 等协同发挥作用。泛素 (Ubiquitin, Ub) 是一种广泛存在于真核生物体内的多肽, 可在激活酶 (E1)、结合酶 (E2) 和连接酶 (E3) 的作用下对底物进行修饰。由志贺氏菌和 EIEC 编码的效应蛋白作用于 NF- κ B 通路中的各个环节, 如 OspI 抑制了 K63-Ub (泛素分子连接在前一泛素分子第 63 位赖氨酸残基) 的形成, IpaH1.4 和 IpaH2.5 影响 TNF、IL-1 β 和 PAMP RSCs 中 M1-Ub

(泛素分子连接在前一泛素分子第 1 位甲硫氨酸残基)的形成, NleE 同源物 OspZ 也通过₄₉GITR₅₂基序与 TAB3 结合, 并通过 TAB3 的修饰阻断 TAB-TAK 复合物向 K63-Ub 的募集, 减少了 IL-8 的转录^[19,26](图 1)。

2.2 对 MAPK 通路的调节

MAPK 信号通路是最古老和进化上最保守的信号通路之一, 在先天免疫应答和适应性免疫应答中起着重要的调节作用^[31]。MAPK 通路的基本组成为三级级联反应, 包括 MAPK 激酶激酶(MAP kinase kinase kinase, MKKK)、MAPK 激酶(MAP kinase kinase, MKK)和 MAPK, 这 3 种激酶能依次激活, 共同调节细胞的生长分化、应激适应、炎症反应等多种重要的细胞生理病理过程。哺乳动物中存在 3 个主要的 MAPK 家族: 细胞外信号调节激酶 1/2 (Extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)、p38 和 SAPK/c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)^[31]。这些激酶被其他 MKKs 激活, 可导致苏氨酸(Thr)-X-酪氨酸(Tyr)三肽基序磷酸化。每一组 MAPK X 氨基酸的三肽基序序列是不同的, ERK 家族含有 Tey (Thr-Glu-Tyr)激活基序。这个家族的成员可以进一步分为两类: 一是经典的 MAP 激酶, 主要由激酶结构域, 如 ERK1 和 ERK2 组成; 二是大的 MAP 激酶, 如 ERK3、ERK5、ERK7 和 ERK8, 由激酶结构域和 C-末端结构域组成, 大小从 60 到 100 kDa 不等。p38 家族具有 Tgy (Thr-Gly-Tyr) 激活基序, 包括 α 、 β 、 γ 、 δ 和 ERK6。JNK 家族有 3 个成员, 它们的激活基序中都含有 Tpy (Thr-Pro-Tyr)。JNK1 和 JNK2 的表达普遍存在, 而 JNK3 的表达具有脑特异性。MAPK 与其他信号转导通路协同作用, 将这些变化转化为基因表

达的改变和细胞功能的调节^[32]。Thr 和 Tyr 的磷酸化是受蛋白激酶级联反应双重介导的: MKK1 和 MKK2 激活 ERK 通路, MKK3、MKK4 和 MKK6 激活 p38 通路, MKK4 和 MKK7 激活 JNK 通路^[32](图 2)。

EPEC 和 EHEC 在感染 HT-29 细胞的早期引起 ERK1/2 磷酸化, 但这种激活效应会随着时间的延长逐渐下降直至消失。在 EPEC/EHEC 与 EGF 共感染后期, 对于 EGF 引起的 ERK1/2 磷酸化, EHEC 可部分抑制, 而 EPEC 可完全抑制。尽管 EPEC 和 EHEC 均参与了 MAPK 反应的抑制, 且有研究发现, EPEC 的 NleD 对 p38 和 JNK 通路均有一定的抑制作用^[33], 但在 EPEC 或 EHEC 的研究中没有涉及 ERK1/2 特异性抑制效应因子的报道^[11]。

EPEC 感染 HCT-8 细胞可以激活 p38、ERK1/2 和 JNK, 这种表型依赖于 LT 诱导的 PKA 激活(表 2)。LT 增加 EPEC 对细胞的黏附, 通过抑制 p38 可以抑制这种黏附作用^[16]。EPEC 和 EAEC 在感染 HT-29 细胞的后期引起 ERK1/2 的磷酸化, 而感染早期可以抑制 EGF 引起的 ERK1/2 的磷酸化, 但还没有 EPEC 和 EAEC 在感染早期对 MAPK 抑制作用的报道。

体外研究表明 DAEC 感染 T84 单层极化肠上皮细胞后, Afa/Dr 黏附素与 DAF 相互作用可诱导 IL-8 的产生, 也可诱导 T84 蛋白酪氨酸磷酸化并激活 MAPK 信号通路^[18]。

EIEC 在感染 HT-29 细胞的中期可引起 ERK1/2 的磷酸化, 但其起到抑制作用的效应因子目前还没有报道。OspF 是志贺氏菌的 T3SS 效应因子, 被归类为双特异性磷酸酶, 可以使活化的 MAP 激酶去磷酸化, 从而阻断位于丝氨酸位置 10 的组蛋白 3 (H3pS10)磷酸化, 进一步抑制促炎细胞因子基因的表达^[26](图 2)。

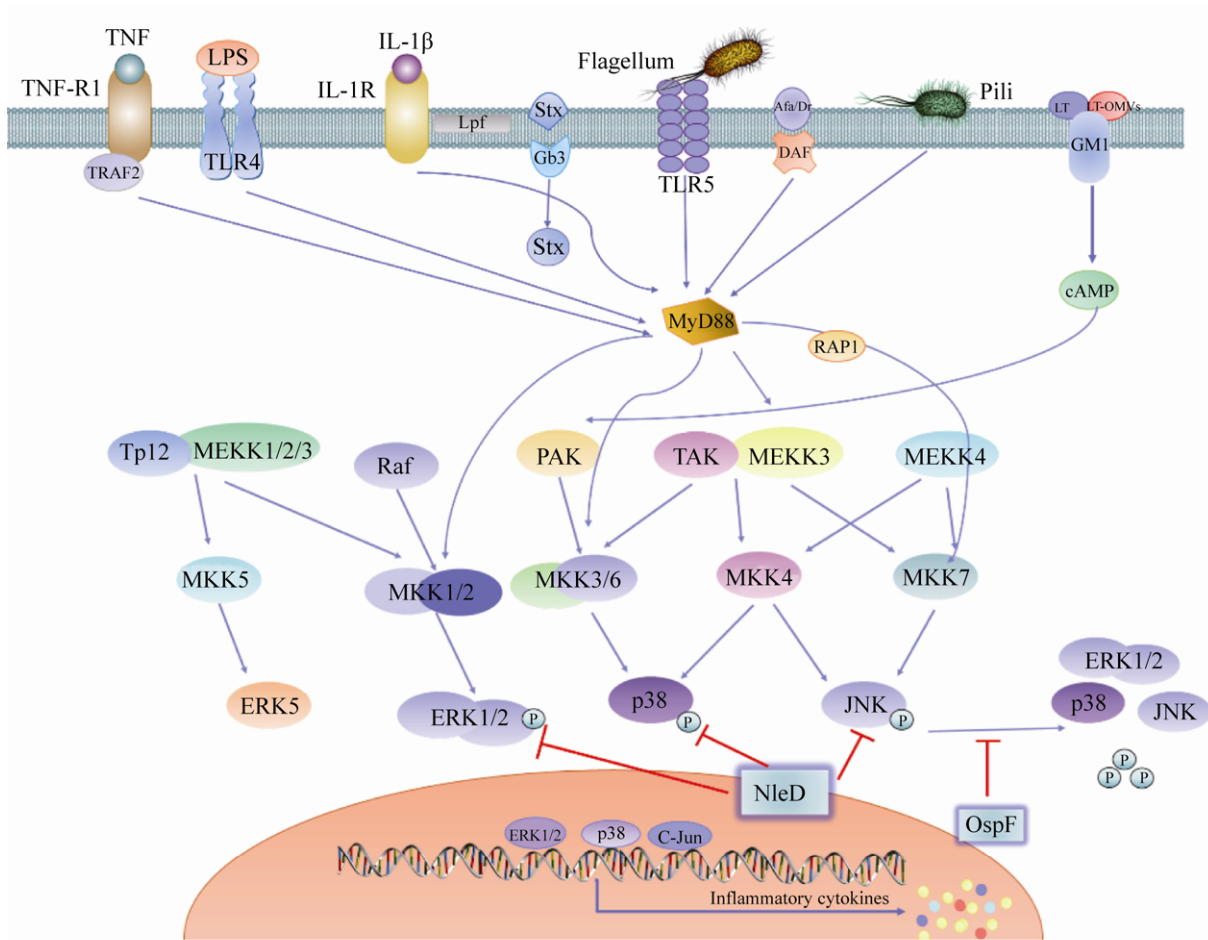


图 2. MAPK 信号通路及效应蛋白作用部位(根据[11,16,18,26,31-33]文献汇总)

Figure 2. MAPK signaling pathway and interaction location of effector proteins^[11,16,18,26,31-33].

2.3 效应蛋白在影响炎症通路时的协同作用

在这 6 种不同的致病型大肠杆菌中均存在多个免疫抑制效应因子，这说明 1 个效应因子以 1 个 RSC 成分为靶点，不足以在感染过程中抑制炎症信号通路的激活，原因可能有以下三点：一是目标蛋白太多，以至于效应因子无法快速、有效地抑制信号传播。二是信号通路可以编码补偿机制，以克服单一通路成分的破坏。在这种情况下，将需要两个或更多的效应因子来克服这些系统编码的功能冗余。三是在感染过程中可以同时

与多种信号通路受体如 TLR、IL-1R 和 TNFR 结合，激活信号传导。要针对依赖于不同信号元件的广泛受体，需要更多的效应蛋白联合发挥作用。因此，尽管细菌效应蛋白可能针对通路或共同信号节点中最薄弱的环节，但一个效应蛋白可能不足以达到预期的抑制效果。有研究表明，EPEC 需要 NleB、NleC 和 NleE 的联合作用才能完全抑制 NF- κ B^[34]。此外，NleB 和 EspL 在感染期间都以 RIPK1 为靶点^[35]，说明一个关键的信号中枢的抑制需要多个效应因子来作用。

3 炎症信号通路 with 病原感染、疾病防治的关系

3.1 病原参与并调控宿主信号通路以促进感染

肠道免疫系统和上皮细胞是肠道的第一道防线, 机体为防止感染而进化出一系列复杂的防御机制。而肠道病原体相应地调节策略来改变肠道免疫和炎症, 以建立或延长感染。部分革兰氏阴性病原菌利用 T3SS 或 T4SS 将效应蛋白输送到宿主细胞的细胞质中。这些效应因子主要作用于宿主细胞的细胞骨架、细胞器和信号传导通路^[9]。这些效应蛋白通过攻击宿主中的关键细胞通路来进一步发挥作用。这些病原体通常针对不止一条细胞内途径, 而是通过每条途径中的几个点相互作用, 以充分利用不同靶点起到抑制作用。如 EPEC 分泌的 NleE 蛋白在抑制炎症信号通路时, 作用于肿瘤坏死因子受体 1 型相关死亡结构域蛋白 (Tumor necrosis factor receptor type 1-associated death domain protein, TRADD)、FAS 相关死亡结构域蛋白 (FAS-associated death domain protein, FADD)、受体相互作用的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1, RIPK1) 等多个靶标^[23]。

虽然不同的细菌病原体倾向于利用宿主中类似的途径成分, 但它们改变细胞信号通路的方式往往不同, 主要有以下几种^[3]: 一是病原体与细胞死亡途径(包括凋亡)相互作用, 调节宿主细胞的死亡, 以促进病原体在宿主中的生存。二是细菌与肌动蛋白细胞骨架的相互作用, 通过操纵细胞骨架以帮助入侵宿主细胞和/或获得细胞内的运动性。例如肠沙门氏菌将 T3SS 效应蛋白 SopE 和 SopE2 注入宿主细胞, 这些效应蛋白作为 G 蛋白

的鸟嘌呤核苷酸交换因子, 可激活靶细胞中的 G 蛋白 Cdc42 和 Rac 家族, 进一步诱导细胞产生富含肌动蛋白的膜皱褶, 从而吞噬并内化细菌^[36]。三是病原体在感染过程中, 改变和控制货物运输和微管组装和/或拆卸来促进感染。例如, EPEC 感染期间, 效应蛋白 EspG 与微管蛋白结合可引起局部微管解聚, 导致肌动蛋白应激纤维形成, 这导致入侵细菌附近局部缺少微管, 从而有助于 EPEC 的入侵^[37]。四是某些细菌通过修饰吞噬性囊泡来为自身入侵提供营养和场地, 使细菌在宿主细胞胞浆中复制, 最终实现细菌在细胞之间的传播。细菌病原体与信号通路的相互作用中, 经常采取的策略是干扰宿主细胞内信号通路中的磷酸化级联反应。磷酸化状态通常由蛋白激酶和蛋白磷酸酶控制, 某些细菌效应蛋白可以模拟这些酶的功能。目前研究的热点主要集中于病原体如何选择不同的细胞骨架成分和免疫细胞信号通路作为靶标, 研究这些细菌病原体如何改变宿主细胞信号途径是理解病原致病机制的核心^[3]。

3.2 细胞内信号通路作为防治疾病的靶点

当前的临床研究中, 研究者将控制炎症反应基因表达的细胞内信号通路作为多种疾病的治疗靶点。在某些由于炎症过度反应的疾病中, 信号通路抑制剂可通过阻断细胞内信号通路来减轻炎症, 达到治疗疾病的作用。如水通道蛋白 1 在调节急性肾损伤中起重要作用, 它可以通过下调 p38 MAPK 的活性来减轻巨噬细胞介导的炎症反应, 药理靶向 AQP1 介导的 p38 MAPK 信号通路可能为预防或治疗急性肾损伤提供一种新的途径^[38]。氧化苦参碱是一种具有临床应用前景的治疗性药物, 它通过调节 Th1/Th17 细胞因子和 MAPK/NF- κ B 信号转导来保护精氨酸诱导的急性

胰腺炎^[39]。除了抑制信号通路外，也可以通过激活某些信号通路产生炎症反应，来清除体内的一些异己成分。这一点常常用于预防治疗癌症的过程中，如双氢青蒿素通过 JNK/NF- κ B 途径上调肿瘤坏死因子的表达，从而抑制人肝癌细胞的增殖并诱导其凋亡^[40]。由于疾病发生的机制复杂多变，对信号通路单一的抑制或激活并不能起到治疗疾病的效果，这往往需要对多条信号通路进行同时调控。如在断奶仔猪的饮食中补充甘氨酸可以通过抑制单磷酸腺苷活化蛋白激酶(Adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)通路和激活雷帕霉素受体蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路来改善能量状态和蛋白质合成，通过调节炎症信号通路来减少肠道中促炎细胞因子的分泌，维持仔猪肠道的完整性^[41]。双歧杆菌作为人和动物肠道内的优势菌株，可以调节肠道菌群，研究发现该菌株也通过 NF- κ B 和 p38 MAPK 途径在 TNF- α 诱导的 Caco-2 细胞炎症反应中起保护作用^[42]。MAPK 和 NF- κ B 信号通路参与调控细胞的周期、自噬、凋亡等多种生理过程，也调控炎症反应和免疫应答，并且在肿瘤的发生发展、浸润转移中都发挥着重要作用。研究病原体感染引起的炎症信号通路机制，将有利于有效开展精准预防和治疗。

4 结论和展望

DECs 感染后可引起宿主肠道黏膜损伤，利用自身分泌的物质对信号传导途径产生干扰，且不同菌株引起炎症信号通路改变的机制各不相同。目前对 NF- κ B 的研究较为全面和透彻，而涉及到干扰 MAPK 通路的研究较少。本文以宿主的两条主要的炎症信号通路 NF- κ B 和 MAPK 为例，针对

6 种致病机制不同的腹泻性大肠杆菌在参与并改变宿主信号通路的方式上的不同之处进行比较，明确 DEC 毒力因子的靶向作用信号通路，为进一步明确致病机制、探讨新型预防和治疗腹泻病的策略提供帮助。

参考文献

- [1] Croxen MA, Law RJ, Scholz R, Keeney KM, Wlodarska M, Finlay BB. Recent advances in understanding enteric pathogenic *Escherichia coli*. *Clinical Microbiology Reviews*, 2013, 26(4): 822–880.
- [2] Gomes TAT, Elias WP, Scaletsky ICA, Guth BEC, Rodrigues JF, Piazza RMF, Ferreira LCS, Martinez MB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Brazilian Journal of Microbiology*, 2016, 47(S1): 3–30.
- [3] Bhavsar AP, Guttman JA, Finlay BB. Manipulation of host-cell pathways by bacterial pathogens. *Nature*, 2007, 449(7164): 827–834.
- [4] Ugalde-Silva P, Gonzalez-Lugo O, Navarro-Garcia F. Tight junction disruption induced by type 3 secretion system effectors injected by Enteropathogenic and Enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2016, 6: 87.
- [5] Kufer TA, Creagh EM, Bryant CE. Guardians of the cell: effector-triggered immunity steers mammalian immune defense. *Trends in Immunology*, 2019, 40(10): 939–951.
- [6] Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 2010, 140(6): 805–820.
- [7] Rosadini CV, Kagan JC. Microbial strategies for antagonizing Toll-like-receptor signal transduction. *Current Opinion in Immunology*, 2015, 32: 61–70.
- [8] Chen NH, Xia PP, Li SJ, Zhang TJ, Wang TT, Zhu JZ. RNA sensors of the innate immune system and their detection of pathogens. *IUBMB Life*, 2017, 69(5): 297–304.
- [9] Vossenkämper A, MacDonald TT, Marchès O. Always one step ahead: How pathogenic bacteria use the type III secretion system to manipulate the intestinal mucosal immune system. *Journal of Inflammation*, 2011, 8(1): 11.
- [10] van Avondt K, van Sorge NM, Meyaard L. Bacterial immune evasion through manipulation of host inhibitory immune

- signaling. *PLoS Pathogens*, 2015, 11(3): e1004644.
- [11] Sanchez-Villamil J, Tapia-Pastrana G, Navarro-Garcia F. Pathogenic lifestyles of *E. coli* Pathotypes in a standardized epithelial cell model influence inflammatory signaling pathways and cytokines secretion. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2016, 6: 120.
- [12] Dubreuil JD, Isaacson RE, Schifferli DM. Animal enterotoxigenic *Escherichia coli*. *EcoSal Plus*, 2016, 7(1), doi: 10.1128/ecosalplus.ESP-0006-2016.
- [13] Croxen MA, Finlay BB. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity. *Nature Reviews Microbiology*, 2010, 8(1): 26–38.
- [14] Duan QD, Xia PP, Nandre R, Zhang WP, Zhu GQ. Review of newly identified functions associated with the heat-labile toxin of enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2019, 9: 292.
- [15] Fleckenstein JM, Rasko DA. Overcoming enterotoxigenic *Escherichia coli* pathogen diversity: translational molecular approaches to inform vaccine design//Thomas S. Vaccine Design: Methods and Protocols: Volume 1: Vaccines for Human Diseases. New York: Humana Press, 2016: 363–383.
- [16] Wang XG, Gao XF, Hardwidge PR. Heat-labile enterotoxin-induced activation of NF- κ B and MAPK pathways in intestinal epithelial cells impacts enterotoxigenic *Escherichia coli* (EPEC) adherence. *Cellular Microbiology*, 2012, 14(8): 1231–1241.
- [17] Estrada-Garcia T, Navarro-Garcia F. Enteroaggregative *Escherichia coli* pathotype: a genetically heterogeneous emerging foodborne enteropathogen. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 2012, 66(3): 281–298.
- [18] Sanchez-Villamil J, Navarro-Garcia F. Role of virulence factors on host inflammatory response induced by diarrheagenic *Escherichia coli* pathotypes. *Future Microbiology*, 2015, 10(6): 1009–1033.
- [19] Yen H, Karino M, Tobe T. Modulation of the inflammasome signaling pathway by enteropathogenic and enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2016, 6: 89.
- [20] Shembade N, Pujari R, Harhaj NS, Abbott DW, Harhaj EW. The kinase IKK α inhibits activation of the transcription factor NF- κ B by phosphorylating the regulatory molecule TAX1BP1. *Nature Immunology*, 2011, 12(9): 834–843.
- [21] Murphy M, Xiong YB, Pattabiraman G, Qiu F, Medvedev AE. Pellino-1 positively regulates Toll-Like Receptor (TLR) 2 and TLR4 signaling and is suppressed upon induction of endotoxin tolerance. *Journal of Biological Chemistry*, 2015, 290(31): 19218–19232.
- [22] Deng LY, Zeng QR, Wang MS, Cheng AC, Jia RY, Chen S, Zhu DK, Liu MF, Yang Q, Wu Y, Zhao XX, Zhang SQ, Liu YY, Yu YL, Zhang L, Chen XY. Suppression of NF- κ B activity: a viral immune evasion mechanism. *Viruses*, 2018, 10(8): 409.
- [23] De Jong MF, Alto NM. Cooperative immune suppression by *Escherichia coli* and *Shigella* effector proteins. *Infection and Immunity*, 2018, 86(4): e00560-17.
- [24] Mills E, Baruch K, Aviv G, Nitzan M, Rosenshine I. Dynamics of the type III secretion system activity of enteropathogenic *Escherichia coli*. *mBio*, 2013, 4(4): e00303-13.
- [25] Zhang L, Ding XJ, Cui JX, Xu H, Chen J, Gong YN, Hu LY, Zhou Y, Ge JN, Lu QH, Liu LP, Chen S, Shao F. Cysteine methylation disrupts ubiquitin-chain sensing in NF- κ B activation. *Nature*, 2012, 481(7380): 204–208.
- [26] Zhang Y, Mühlen S, Oates CV, Pearson JS, Hartland EL. Identification of a distinct substrate-binding domain in the bacterial cysteine Methyltransferase effectors NleE and OspZ. *Journal of Biological Chemistry*, 2016, 291(38): 20149–20162.
- [27] Gobert AP, Vareille M, Glasser AL, Hindré T, de Sablet T, Martin C. Shiga toxin produced by enterohemorrhagic *Escherichia coli* inhibits PI3K/NF- κ B signaling pathway in Globotriaosylceramide-3-negative human intestinal epithelial cells. *The Journal of Immunology*, 2007, 178(12): 8168–8174.
- [28] Torres AG, Li YG, Tutt CB, Xin LJ, Eaves-Pyles T, Soong L. Outer membrane protein a of *Escherichia coli* O157:H7 stimulates dendritic cell activation. *Infection and Immunity*, 2006, 74(5): 2676–2685.
- [29] Szabady RL, Lokuta MA, Walters KB, Huttenlocher A, Welch RA. Modulation of neutrophil function by a secreted mucinase of *Escherichia coli* O157:H7. *PLoS Pathogens*, 2009, 5(2): e1000320.
- [30] Tanimoto Y, Tamai S, Matsuzaki T, Takeuchi N, Noju T, Yanagida S, Kage-Nakadai E, Yamaguchi Y, Kodama T, Nakamura S, Motooka D, Iida T, Nishikawa Y. Diffusely

- adherent *Escherichia coli* strains isolated from healthy carriers suppress cytokine secretions of epithelial cells stimulated by inflammatory substances. *Infection and Immunity*, 2019, 87(1): e00683-18.
- [31] Symons A, Beinke S, Ley SC. MAP kinase kinase kinases and innate immunity. *Trends in Immunology*, 2006, 27(1): 40–48.
- [32] Zhang YL, Dong C. MAP kinases in immune responses. *Cellular & Molecular Immunology*, 2005, 2(1): 20–27.
- [33] Baruch K, Gur-Arie L, Nadler C, Koby S, Yerushalmi G, Ben-Neriah Y, Yogeve O, Shaulian E, Guttman C, Zarivach R, Rosenshine I. Metalloprotease type III effectors that specifically cleave JNK and NF- κ B. *The EMBO Journal*, 2011, 30(1): 221–231.
- [34] Newton HJ, Pearson JS, Badea L, Kelly M, Lucas M, Holloway G, Wagstaff KM, Dunstone MA, Sloan J, Whisstock JC, Kaper JB, Robins-Browne RM, Jans DA, Frankel G, Phillips AD, Coulson BS, Hartland EL. The type III effectors NleE and NleB from enteropathogenic *E. coli* and OspZ from *Shigella* block nuclear translocation of NF- κ B p65. *PLoS Pathogens*, 2010, 6(5): e1000898.
- [35] Pearson JS, Giogha C, Mühlen S, Nachbur U, Pham CLL, Zhang Y, Hildebrand JM, Oates CV, Lung TWF, Ingle D, Dagley LF, Bankovacki A, Petrie EJ, Schroeder GN, Crepin VF, Frankel G, Masters SL, Vince J, Murphy JM, Sunde M, Webb AI, Silke J, Hartland EL. EspL is a bacterial cysteine protease effector that cleaves RHIM proteins to block necroptosis and inflammation. *Nature Microbiology*, 2017, 2(4): 16258.
- [36] Zhou DG, Chen LM, Hernandez L, Shears SB, Galán JE. A *Salmonella* inositol polyphosphatase acts in conjunction with other bacterial effectors to promote host cell actin cytoskeleton rearrangements and bacterial internalization. *Molecular Microbiology*, 2001, 39(2): 248–259.
- [37] Hardwidge PR, Deng WY, Vallance BA, Rodriguez-Escudero I, Cid VJ, Molina M, Finlay BB. Modulation of host cytoskeleton function by the enteropathogenic *Escherichia coli* and *Citrobacter rodentium* effector protein EspG. *Infection and Immunity*, 2005, 73(5): 2586–2594.
- [38] Li BH, Liu CM, Tang KH, Dong XN, Xue LG, Su GM, Zhang WZ, Jin YY. Aquaporin-1 attenuates macrophage-mediated inflammatory responses by inhibiting p38 mitogen-activated protein kinase activation in lipopolysaccharide-induced acute kidney injury. *Inflammation Research*, 2019, 68(12): 1035–1047.
- [39] Zhang ZQ, Liu QF, Zang H, Shao QL, Sun T. Oxymatrine protects against l-arginine-induced acute pancreatitis and intestine injury involving Th1/Th17 cytokines and MAPK/NF- κ B signalling. *Pharmaceutical Biology*, 2019, 57(1): 595–603.
- [40] Wu L, Cheng YL, Deng JJ, Tao WP, Ye JJ. Dihydroartemisinin inhibits proliferation and induces apoptosis of human hepatocellular carcinoma cell by upregulating tumor necrosis factor via JNK/NF- κ B pathways. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019, 2019: 9581327.
- [41] Xu X, Wang XY, Wu HT, Zhu HL, Liu CC, Hou YQ, Dai B, Liu XT, Liu YL. Glycine relieves intestinal injury by maintaining mTOR signaling and suppressing AMPK, TLR4, and NOD signaling in weaned piglets after lipopolysaccharide challenge. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(7): 1980.
- [42] Nie NN, Bai C, Song SN, Zhang YY, Wang BZ, Li ZP. Bifidobacterium plays a protective role in TNF- α -induced inflammatory response in Caco-2 cell through NF- κ B and p38MAPK pathways. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2020, 464(1/2): 83–91.

Research progress on signal pathways of different diarrhea-causing *Escherichia coli* infections

Siqi Lian^{1,2}, Yunping Wu^{1,2}, Minhui Yang^{1,2}, Pengpeng Xia^{1,2*}, Guoqiang Zhu^{1,2}

¹ College of Veterinary Medicine, Yangzhou University, Yangzhou 225009, Jiangsu Province, China

² Important Disease Animal and Zoonosis Prevention and Control Collaborative Innovation Center of Jiangsu Province, Yangzhou 225009, Jiangsu Province, China

Abstract: Diarrhea *Escherichia coli* is one of the main pathogens causing human and animal diseases in the world, and brings great losses to the social economy. According to different pathogenic mechanisms, diarrhea *Escherichia coli* can be divided into six types: enteropathogenic *E. coli*, enterohemorrhagic *E. coli*, enteragglutinative *E. coli*, enterotoxigenic *E. coli*, diffusion adhesive *E. coli* and enteroinvasive *E. coli*. Different pathogenic *E. coli* invades the host in different ways and causes different inflammatory reactions. In this paper, the differences of inflammatory signal pathways caused by different pathogenic *E. coli* were analyzed, and the relationship between inflammatory signal pathways and pathogenic infection, prevention and treatment were discussed. The paper aims to lay a foundation for the study of pathogenic mechanism and treatment of diarrhea *E. coli*.

Keywords: diarrhea *Escherichia coli*, virulence factors, inflammation, signaling pathway

(本文责编: 李磊)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (31702242, 31672579, 31270171, 31072136), by the National Key Research and Development Program of China (2017YFD0500203, 2016YFD0500905), by the Priority Academic Program of Development Jiangsu High Education Institution and by the Ministry of Education Innovation Team

*Corresponding author. Tel: +86-514-87979033; Fax: +86-514-87972218; E-mail: ppxia@yzu.edu.cn

Received: 19 November 2019; Revised: 13 March 2020; Published online: 14 June 2020