



## 副溶血性弧菌免疫逃逸及其可能机制的研究进展

孟媛媛<sup>1</sup>, 钱江<sup>1</sup>, 刘海泉<sup>1,2,3</sup>, 潘迎捷<sup>1,2,3</sup>, 赵勇<sup>1,2,3\*</sup>

1 上海海洋大学食品学院, 上海 201306

2 农业农村部水产品贮藏保鲜质量安全风险评估实验室(上海), 上海 201306

3 上海水产品加工及贮藏工程技术研究中心, 上海 201306

孟媛媛, 钱江, 刘海泉, 潘迎捷, 赵勇. 副溶血性弧菌免疫逃逸及其可能机制的研究进展. 微生物学报, 2022, 62(8): 2927–2937.

Meng Yuanyuan, Qian Jiang, Liu Haiquan, Pan Yingjie, Zhao Yong. Immune evasion strategy of *Vibrio parahaemolyticus* and its possible mechanisms. *Acta Microbiologica Sinica*, 2022, 62(8): 2927–2937.

**摘要:** 副溶血性弧菌是全球范围内威胁人体健康和食品安全的食源性致病菌。在感染人体的过程中, 副溶血性弧菌通过将其效应蛋白直接注射至宿主细胞中操纵宿主, 介导毒力的发挥, 并进化出了一套完美的免疫逃逸策略, 成功躲避免疫系统的攻击, 引起急性肠胃炎、败血症和坏死性筋膜炎等疾病。副溶血性弧菌入侵上皮细胞, 使胞内囊泡酸化, 在与溶酶体融合之前逃逸到细胞质中, 并且限制活性氧的产生, 促进其在胞内生存。副溶血性弧菌可以诱导自噬, 抑制 NLRC4 炎症小体介导的 caspase-1 的激活, 还可以通过抑制 TAK1 激酶, 阻止 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活, 干扰免疫系统激活, 借助多种手段共同协作从而达到免疫逃逸。本文系统总结了副溶血性弧菌现已研究的免疫逃逸机制, 并对其可能存在的免疫逃逸机制提供了新的见解和方向, 对深入了解副溶血性弧菌的致病机理和防控药物靶向位点的选择及研发具有重要意义。

**关键词:** 副溶血性弧菌; 免疫逃逸; 信号通路; 巨噬细胞

**基金项目:** 上海市优秀学术带头人计划(21XD1401200)

Supported by the Program of Shanghai Academic Research Leader (21XD1401200)

\*Corresponding author. Tel/Fax: +86-21-61900354; E-mail: yzhao@shou.edu.cn

Received: 9 December 2021; Revised: 2 February 2022; Published online: 22 February 2022

# Immune evasion strategy of *Vibrio parahaemolyticus* and its possible mechanisms

MENG Yuanyuan<sup>1</sup>, QIAN Jiang<sup>1</sup>, LIU Haiquan<sup>1,2,3</sup>, PAN Yingjie<sup>1,2,3</sup>, ZHAO Yong<sup>1,2,3\*</sup>

1 College of Food Sciences and Technology, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China

2 Laboratory of Quality & Safety Risk Assessment for Aquatic Products on Storage and Preservation (Shanghai), Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Shanghai 201306, China

3 Shanghai Engineering Research Center of Aquatic-Product Processing & Preservation, Shanghai 201306, China

**Abstract:** *Vibrio parahaemolyticus* is a food-borne pathogen that poses threats to food safety and human health around the world. It infects the host by directly injecting its effector proteins and mediates the exertion of virulence, and has evolved a perfect immune evasion strategy, causing diseases such as acute gastroenteritis, sepsis and necrotizing fasciitis. To promote the intracellular survival, *V. parahaemolyticus* invades epithelial cells and acidifies intracellular vesicles, and then it escapes into the cytoplasm before fusing with lysosomes and limits the production of reactive oxygen species. *V. parahaemolyticus* can induce autophagy and block caspase-1 activation mediated by the NLRC4 inflammasome. Besides, it can prevent the activation of MAPK and NF- $\kappa$ B signaling pathways by inhibiting TAK1 kinase to interfere with the immune system and achieve immune escape using a variety of ways. This article systematically summarized the immune evasion strategy of *V. parahaemolyticus*, which was critical for understanding its pathogenic mechanism, and provided new insights and directions for its possible immune evasion mechanism.

**Keywords:** *Vibrio parahaemolyticus*; immune evasion; signaling pathway; macrophages

副溶血性弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)是一种革兰氏阴性菌,嗜盐,主要分布在气候温暖的河口、海洋和沿海环境中。该菌致病宿主广泛,除了能感染海水养殖动物外,也能感染人体,是一种食源性致病菌<sup>[1]</sup>。其可以导致人体水样腹泻、呕吐和头痛等急性胃肠炎症状,严重时可致败血症甚至死亡。根据各国流行病学分析结果显示,由副溶血性弧菌引起的食源性疾病事件在日本、美国、中国、印度和欧洲等地均有暴发<sup>[2-3]</sup>。2012–2020年南京市食源性疾病暴发事件流行病学调查结果显示,以副溶血性弧菌为主的致病菌占微生物类的33.33%<sup>[4]</sup>。2016年,美国疾病控制和预防中心在食源性疾病有效监控网(Foodborne Diseases Active Surveillance Network, FoodNet)的发病率和死亡率周刊报告

了过去5年内,由副溶血性弧菌引起的食源性感染有34 664例<sup>[3]</sup>。在欧洲,副溶血性弧菌是罕见和零星的,但在近十年出现了由副溶血性弧菌导致的食源性疾病事件暴发,特别是在西班牙西北部<sup>[5-6]</sup>。副溶血性弧菌逐渐成为全球范围内威胁人体健康和食品安全的重要食源性致病菌<sup>[7]</sup>。

副溶血性弧菌可以通过食物链经消化道感染人体。在消化系统中,胃酸能够将细菌杀死,但当感染的细菌量较多或胃酸分泌不足时,细菌并不能被胃液完全杀死<sup>[8]</sup>。并且,副溶血性弧菌含有耐酸基因赖氨酸脱羧酶可以协助其抵抗酸性环境<sup>[9]</sup>。随后,其通过调节三型分泌系统(T3SS)抵御胆汁的杀菌作用<sup>[10]</sup>,进入小肠上皮细胞,并在细胞表面附着和增殖,通过多种策略躲避免疫系统的清除,最终在小肠内定殖,释放细胞毒

素从而引起腹泻<sup>[11]</sup>。副溶血性弧菌也可以通过伤口感染人体,极少数情况下会导致坏死性筋膜炎和败血症<sup>[12]</sup>。

机体识别副溶血性弧菌的入侵而激活下游信号通路,促进免疫细胞的成熟与活化,启动抗感染免疫应答。在此过程中副溶血性弧菌虽然被不断地攻击和清除,但其仍然可以致病,这得益于副溶血性弧菌具有一套有效的免疫逃逸策略,协助其躲避免疫系统清除。本文对副溶血性弧菌逃避免疫应答的策略进行系统总结,讨论了其潜在的免疫逃逸途径,旨在加深对副溶血性弧菌免疫逃逸机制的研究,为新型抗菌药物的研发提供可能的新靶点和新思路。

## 1 副溶血性弧菌引起的机体免疫应答

副溶血性弧菌感染宿主可以引起机体天然免疫和获得性免疫应答。在天然免疫系统中,吞噬细胞扮演着重要角色,常见的吞噬细胞有中性粒细胞、巨噬细胞和树突状细胞等<sup>[13]</sup>。这些细胞具有模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR),可以识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)。PRR和PAMPs结合后,一部分病原微生物可以被清除,另一部分病原微生物被加工成抗原,提呈给获得性免疫系统中的T、B细胞等,进而激活获得性免疫应答<sup>[14]</sup>。细菌常见的PAMPs有脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)、肽聚糖、脂蛋白和鞭毛蛋白等<sup>[15]</sup>。也有研究者不断发现新的PAMPs,如Zhou等证明细菌的前体代谢产物二磷酸腺苷庚糖(ADP- $\beta$ -D-manno-heptose, ADP-heptose)可以作为一种PAMP,透过哺乳动物的细胞膜,被PRR的ALPK1激酶识别后产生细胞因子<sup>[16]</sup>。

在副溶血性弧菌引起的腹泻患者的血清样品中观察到耐热直接溶血素(thermostable direct

hemolysin, TDH)和LPS的特异性反应,在粪便中观察到免疫球蛋白A抗体反应。在感染早期,大部分感染患者的粪便中含有血,但白细胞和红细胞的计数并不高,这可能是由于细胞毒性对白细胞造成损害以及TDH引起红细胞溶解。TDH和耐热相关溶血素(TDH-related hemolysin, TRH)主要引起机体的溶血和腹泻等炎症反应,但这2种毒力基因并非存在于所有的致病菌株中。本课题组从来自上海地区医院的1900个粪便样品中分离出42株不同的副溶血性弧菌,其中37株分离株携带TDH基因,7株携带TRH基因,1株不携带TDH或TRH基因<sup>[17]</sup>。另有研究显示,患者粪便和血液中的炎症介质水平增加,因此在感染过程中存在除TDH以外的毒力抗原(如LPS和荚膜多糖抗原)也可能会诱导炎症反应。此外,肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )水平在黏膜分泌物和血浆中较高,白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )水平在黏膜分泌物中较高。粪便测试和组织病理学评估显示急性炎症反应,固有层水肿、血管充血和出血,炎症细胞数量升高<sup>[18]</sup>。

## 2 副溶血性弧菌的免疫逃逸机制

面对强大的人体免疫应答方式,副溶血性弧菌进化出了多种免疫逃逸策略,躲避人体免疫系统攻击,引起急性肠胃炎、败血症和坏死性筋膜炎等疾病。在副溶血性弧菌的研究中发现其可以通过胞内存活、干扰自噬、炎症小体以及抑制细胞因子的释放、干扰信号通路等途径共同协助躲避宿主免疫系统攻击,促进自身的生存与繁殖(图1)。但至今为止,副溶血性弧菌的免疫逃逸机制并不完全清晰。

### 2.1 胞内存活

几十年来,副溶血性弧菌一直被认为是一种胞外细菌,直到T3SS2效应蛋白VopC被证明

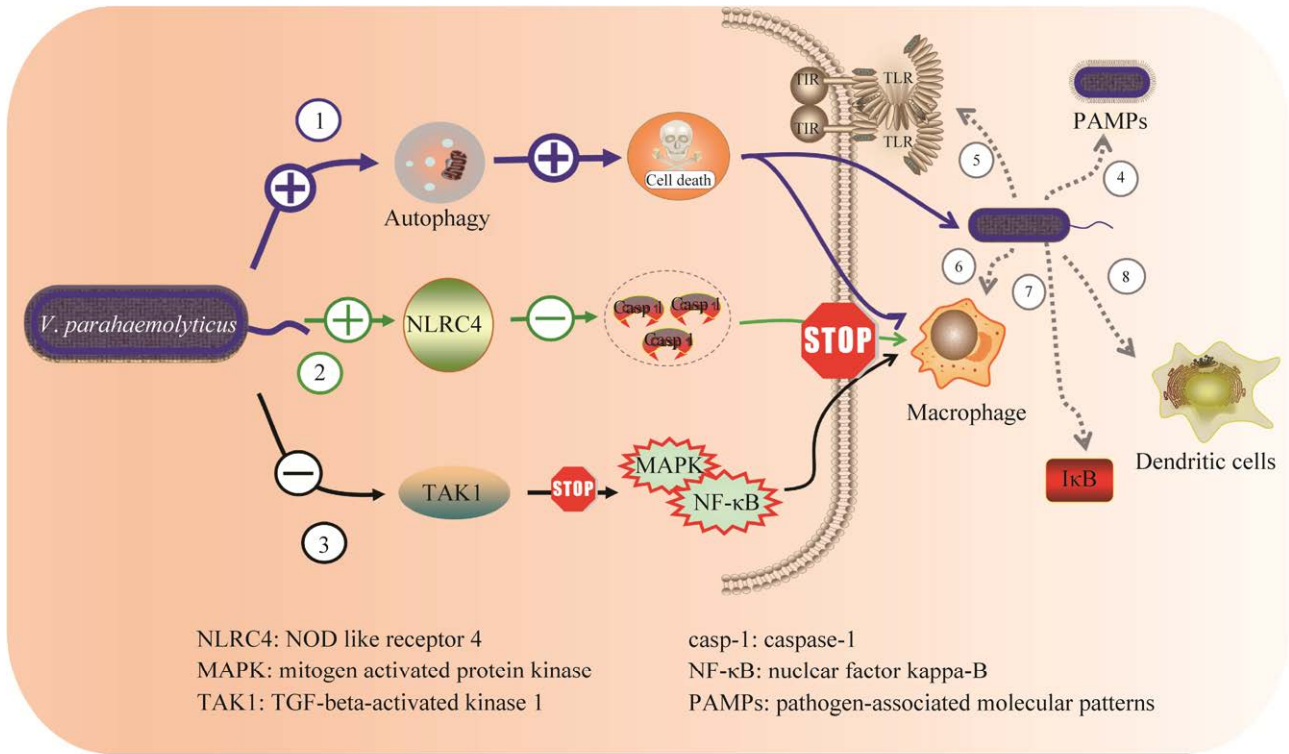


图 1 副溶血性弧菌免疫逃逸机制

Figure 1 Immune escape mechanism of *Vibrio parahaemolyticus*. ①Induce autophagy, leading to massive cell death. ②Prevent the activation of NLRC4 inflammasome and inhibit the activation of caspase-1. ③Inhibit the activation of TAK1 and block the MAPK and NF- $\kappa$ B. ④Interference with PAMPs. ⑤Simulate the TIR that binds to the adaptor protein competitively. ⑥Resistance to phagocytes. ⑦Interference with ubiquitination. ⑧Mediates dendritic cells.

能够协助副溶血性弧菌在上皮细胞内入侵、生存和复制。副溶血性弧菌效应蛋白 VopC 在转位到宿主细胞后,通过激活 Rac GTP 酶(GTPases Rac)和细胞分裂周期蛋白 42 (cell division cycle 42, Cdc42),使肌动蛋白细胞骨架发生改变,促进细菌进入上皮细胞<sup>[11]</sup>。Rac GTP 酶是 Rho GTP 酶超家族成员中的一员,通过调节肌动蛋白和细胞骨架的重构,进而影响细胞的形态变化和运动。几乎在所有肿瘤细胞中细胞骨架都有不同程度的改变,副溶血性弧菌入侵宿主细胞的过程也伴随着宿主细胞结构的重组<sup>[19-20]</sup>。此外在感染过程中,副溶血性弧菌中的 VopL 通过劫持肌动蛋白

细胞骨架,阻碍烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)复合物向细胞膜的易位,进而阻止活性氧物质(reactive oxygen species, ROS)的组装及生成,从而躲避 ROS 的清除作用<sup>[21]</sup>。通过这些策略,副溶血性弧菌成功地建立了一种细胞内的生活方式,这可能有助于副溶血性弧菌在感染期间的生存和传播。

## 2.2 干扰自噬

自噬是一种由自噬溶酶体降解其所包裹胞浆蛋白和细胞器的分解代谢过程,通过这一过程受损的细胞结构和衰老的细胞器可以被清除和

降解<sup>[22]</sup>。一般情况下, 副溶血性弧菌入侵宿主细胞形成囊泡, 可以被溶酶体融合降解。但副溶血性弧菌通过使囊泡酸化躲避溶酶体融合, 转移至细胞质中, 进入细胞质后再进行大量复制<sup>[23]</sup>。此外, 病原体不仅可以躲避自噬体的清除, 常常可以利用自噬, 加速感染和损伤宿主细胞, 因此自噬是一把“双刃剑”<sup>[24]</sup>。副溶血性弧菌 T3SS1 效应蛋白 VopQ 可以通过诱导细胞自噬导致细胞裂解死亡; 此外, VopQ 介导的细胞自噬还可以减弱感染过程中巨噬细胞的吞噬作用<sup>[25-26]</sup>。副溶血性弧菌是通过靶向作用宿主的液泡型 ATP 酶(vacuolar-type ATPase, V-ATPase), 从而干扰细胞自噬, 导致自噬通量的阻断, 促进其在胞内存活<sup>[27]</sup>。

### 2.3 干扰炎症小体

炎症小体是细胞质内的多蛋白复合物, 包含传感蛋白、半胱天冬酶和适配蛋白<sup>[28]</sup>。其通过识别 PAMP 或损伤相关分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMPs) 的传感蛋白来诱导依赖性细胞因子的产生以保护宿主免受病原体感染<sup>[29]</sup>。干扰炎症小体的正常工作可以协助病原微生物免疫逃逸。副溶血性弧菌可以通过诱导自噬和 Cdc42 失活, 防止 NLRC4 炎症小体激活进而抑制其介导的半胱氨酸酶-1 (caspase-1) 激活, 避免免疫系统激活<sup>[30]</sup>。自噬在调节炎症小体激活方面发挥着多种作用, 一方面, 自噬可以降解炎症小体成分; 另一方面, 自噬可以通过清除受损的线粒体, 减少 DAMPs 的释放, 抑制炎症小体激活<sup>[31-32]</sup>。因此副溶血性弧菌抑制炎症小体激活, 避免激活免疫系统, 达到免疫逃逸的目的, 促进其在人体内传播和增殖。

### 2.4 抑制细胞因子释放, 干扰免疫信号通路

细胞因子介导的细胞间通信是免疫系统细

胞相互交流的主要机制<sup>[33]</sup>。病原体通过抑制细胞因子的释放干扰免疫信号通路的方式, 抗衡宿主的免疫防御, 有利于其自身的存活、增殖和感染。副溶血性弧菌 T3SS2 分泌系统的效应蛋白 VopZ 可以抑制转化生长因子激酶 1 (transforming growth factor-beta-activated kinase 1, TAK1), 阻止丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和核转录因子 (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 信号通路从而实现免疫逃逸<sup>[34]</sup>。TAK1 是 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 信号通路活过程中的关键激酶, 在功能上位于 MAPK 和 I $\kappa$ B 激酶 (I $\kappa$ B kinase) 的上游<sup>[35]</sup>。副溶血性弧菌 VopZ 突变株在感染细胞的过程中 TAK1 未被激活。TAK1 对维持肠道完整性有深远的影响, 肠上皮中 TAK1 的缺乏会导致较多的表型, 包括炎症、隐窝细胞凋亡、上皮结构变形、紧密连接蛋白的定位错误以及跨上皮抵抗力降低。缺乏 TAK1 的肠上皮还可增加活性氧的水平, 并且氧化应激高度敏感。副溶血性弧菌 VopZ 可以局部抑制肠上皮 TAK1 的活性, 对该组织的完整性产生显著的影响, 并对细菌的毒力起到关键作用, 同时阻止 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活。并且, 在体外幼兔感染实验结果显示, VopZ 突变株感染的幼兔腹泻和肠内定殖、腹泻和肠内积液的症状均消失, 说明副溶血性弧菌在 VopZ 的协助下躲避免疫细胞攻击, 增强在体内的定殖和致病能力<sup>[34]</sup>。

## 3 副溶血性弧菌潜在的免疫逃逸机制探讨

随着全球变暖的加剧和物流技术的进步, 副溶血性弧菌从东南亚区域传播到日本、中国、美国和欧洲等全球范围, 成为全球沿海区域海产品中的首要致病菌<sup>[36]</sup>。其随着长时间的进化形成了躲避机体免疫清除的多种策略, 威胁人类生命健康。其中, 副溶血性弧菌的免疫逃逸策略仍有

很多未知,需要科研工作者探究,更深入的研究将为其致病机理提供重要见解,为抗副溶血性弧菌药物的研发提供理论依据。基于机体免疫系统清除病原微生物的原理,本文进一步对副溶血性弧菌可能存在的逃避免疫系统清除的策略进行展望和推测。

### 3.1 躲避宿主细胞 PRR 识别

外源微生物成功入侵宿主细胞后,免疫细胞自身具有一套识别外源物的信号系统。常见病原体有细菌、病毒和真核生物,每一种病原都有多个已知的 PAMPs,可以被宿主细胞内的 PRR 识别。其中细菌的 LPS 是目前研究最透彻的 PAMP<sup>[37]</sup>。巨噬细胞 PRR 中的 toll 样受体(toll-like receptors, TLRs)识别并结合 LPS,进而激活天然免疫系统,促使多种炎症因子分泌。因此,修饰 PAMPs 干扰宿主细胞内的 PRR 识别是一种有效的免疫逃逸策略。那么副溶血性弧菌是否有可能修饰自身的 PAMPs 呢?

Tan 等<sup>[38]</sup>首次发现副溶血性弧菌内存在一种磷酸乙醇胺转移酶,可以通过修饰脂质 A 增强其在巨噬细胞中的存活率。在其他革兰氏阴性菌中,鼠伤寒沙门氏菌二元调控系统中的组氨酸激酶 PhoP 被宿主激活,使 PhoQ 磷酸化后产生脂质 A 修饰酶,而此修饰酶可以通过修饰 PAMPs 削弱 TLR4 介导的 NF- $\kappa$ B 信号通路活化,抑制炎症因子分泌,协助鼠伤寒沙门氏菌免疫逃逸<sup>[39]</sup>。因此,外源微生物可以通过干扰宿主识别达到免疫逃逸的目的,那么副溶血性弧菌是否可以通过脂质 A 修饰 PAMPs 干扰宿主识别,作用哪个靶点或者通过哪种途径干扰巨噬细胞,增强其在巨噬细胞中的存活率?这一问题还有待研究者的进一步探究。

在宿主免疫识别过程中,TLRs 可以在天然免疫应答与获得性免疫应答之间起到桥梁作用。TLRs 通过特异性识别并结合 PAMP 和 DAMP,

刺激下游信号转导分子和诱导效应炎性介质的表达<sup>[40]</sup>。在这个过程中,TLRs 与 MyD88、MAL/TIRAP 等适配蛋白结合后,NF- $\kappa$ B 信号通路被激活,因此干扰识别过程中的相关适配蛋白也是逃避天然免疫的策略之一<sup>[41-42]</sup>。

所有的 TLRs 拥有共同的胞内保守结构域 TIR 结构域,该结构域大约由 200 个氨基酸组成,序列保守性通常在 20%-30%<sup>[42]</sup>。因此,部分病原体进化出与宿主 TIR 结构域相似的结构,可以竞争性地结合适配蛋白,从而干扰宿主免疫识别。肠炎沙门氏菌存在一种与 TIR 结构域蛋白相似 40% 的分泌蛋白 TcpS,其可以通过 TIR-TcpS 残基 Y191 和 I284,以及 N 端卷曲螺旋结构域的 TcpS 同源二聚化抑制 MyD88 和 TRIF 介导的 TLR 信号通路,通过此同源二聚化和与 MyD88 相互作用抑制先天免疫,促进细菌存活<sup>[43]</sup>。布鲁氏菌编码的 TcpB 可模拟 TLR 适配器分子 TIRAP 的特性,通过模拟 TIRAP 抑制 TLR2 和 TLR4 介导的信号通路,有效地阻断了 TIRAP 诱导的 NF- $\kappa$ B 的激活<sup>[44]</sup>。在副溶血性弧菌中是否有可能存在与 TIR 结构域相似的基因,通过其编码的蛋白干扰宿主细胞识别并抑制免疫激活,这一未知机制还未见研究报道。TIR 相似结构域可能是副溶血性弧菌潜在的免疫逃逸机制,这将为研发抗副溶血性弧菌药物提供新靶点和新思路。

### 3.2 干扰宿主泛素化途径

泛素化是真核生物必需的蛋白质翻译后修饰,参与众多的细胞信号通路。通过调节泛素化途径有助于病原菌干扰宿主细胞信号通路,进而拮抗宿主免疫防御,促进病原菌的感染和生存<sup>[45]</sup>。耶尔森菌可以干扰 I $\kappa$ B 泛素化降解,在正常生理状态下 NF- $\kappa$ B 与抑制蛋白 I $\kappa$ B 相互作用而处于失活状态,NF- $\kappa$ B 信号通路的活化需要依赖抑制蛋白 I $\kappa$ B 的泛素化降解<sup>[46]</sup>。研究者发

现, 耶尔森菌存在一种去泛素化蛋白酶 YopJ, 通过抑制 I $\kappa$ B 泛素化降解, 使得 NF- $\kappa$ B 信号通路无法正常活化, 协助细菌免疫逃逸<sup>[47]</sup>。关于副溶血性弧菌干扰细胞泛素化调节的相关研究较少, 就是否存在通过泛素化调节达到免疫逃逸目前仍是未知, 这些问题的研究将有助于我们更加深入了解副溶血性弧菌与宿主相互作用的机制, 为研究新型抗菌药物提供新的方向。

### 3.3 抗吞噬

在副溶血性弧菌中, 我们已知效应蛋白 VopQ 可以协助其抵抗吞噬细胞吞噬和清除。那是否存在其他因素协助副溶血性弧菌躲避吞噬细胞呢? 生物被膜是细菌在抵抗不良生活环境进化出的, 由于被膜的屏障功能, 协助细菌不易被抗体溶解或巨噬细胞吞噬等<sup>[48]</sup>。有研究者认为, 虽然在日常生活中细菌常以游离态、被膜态和混合态的形式存在。但从实际出发, 纯游离态的细菌只是暂时的, 甚至只存在于极其有利的实验室条件下。而在健康人群结肠活检样本中, 发现肠道内有被膜态的微生物覆盖<sup>[49]</sup>。因此研究者不仅要考虑浮游态生物, 还要考虑生物被膜形式和混合形式, 这对理解宿主与微生物相互作用关系至关重要。而副溶血性弧菌的生物被膜帮助其抵抗恶劣环境, 并协助其具有更强的耐药性, 但是否可以协助自身抗吞噬细胞吞噬还未见报道。探究生物被膜在副溶血性弧菌与机体免疫系统互作是又一潜在的免疫逃逸策略研究方向。

### 3.4 介导树突状细胞

树突状细胞(dendritic cells, DCs)是体内最强大的特异性抗原呈递细胞, 识别抗原并诱导抗原的吞噬加工和抗原呈递, 增加细胞因子的产生, 最终启动 T 细胞激活适应性免疫。因此 DCs 是作为先天免疫反应和适应性免疫反应之间的信使, 它们在体内普遍分布, 可以作为外来物质和危险物质的哨兵<sup>[50]</sup>。

沙门氏菌毒力岛 2 (SPI-2)编码的效应器 SseI 可以使 G 蛋白亚单位基因家族(Gai)同源三聚体 G 蛋白的特定谷氨酰胺残基脱酰胺, 导致 Gai 的非极化激活, 阻止树突状细胞向淋巴细胞的迁移<sup>[51]</sup>。此外, 沙门氏菌的 SPI-2 编码的 SpiC 可以降解 DC 中的溶酶体, 使 DCs 无法结合抗原并将其呈递给主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC), 从而阻止 T 细胞的激活<sup>[52]</sup>。因此, 细菌可以通过干扰 DCs 的功能促进其在机体内的生存与繁殖。而副溶血性弧菌是否进化出可以干扰 DCs 或躲避 DCs 捕获的机制, 尚未有相关研究报道, 相关探究对了解副溶血性弧菌的致病机制具有重要意义。

## 4 结语与展望

宿主免疫应答能够限制副溶血性弧菌的增殖和传播, 然而为了在宿主细胞内生存, 副溶血性弧菌演化出一系列逃逸宿主免疫应答的策略, 包括通过效应蛋白 VopC 入侵非吞噬细胞内躲避吞噬细胞; 在细胞内通过使液泡酸化, 在溶酶体融合之前逃逸到细胞质中; 并且效应蛋白 VopL 限制 ROS 的产生, 促进其在细胞质中生存并大量复制, 而后释放毒力因子。效应蛋白 VopZ 抑制 TAK1 激酶, 阻止 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活, 抑制免疫系统激活。在吞噬细胞内, 副溶血性弧菌的效应蛋白 VopQ 诱导自噬, 抑制 NLRC4 炎症小体介导的 caspase-1 的激活, 并且抵抗巨噬细胞的吞噬作用。副溶血性弧菌通过多种手段共同协作从而实现免疫逃逸。然而在整个免疫系统中, 还存在着大量的其他免疫细胞、淋巴组织以及单核吞噬细胞系统等, 这些细胞与副溶血性弧菌相互作用的关系和机制至今还不清晰。除免疫系统外, 副溶血性弧菌是否有可能通过寄生或附着方式利用人体细胞或组织躲避免疫清除, 这些至今未知。因此, 深入地了解副溶

血性弧菌逃逸宿主天然免疫应答和获得性免疫应答的多种机制,将有助于为研发抗副溶血性弧菌药物提供新靶点和新方向。

现阶段,在食品安全中预防副溶血性弧菌和治疗其引起的人体疾病时常常首选广谱抗生素,抗生素对前者杀菌效果好,对后者可以快速缓解人体不适症状,但也造成副溶血性弧菌的耐药情况十分严峻<sup>[53-54]</sup>。因此,不应仅通过投入大量的抗生素来控制致病菌,而是在食品安全控制中防止熟食与生海产品交叉污染,最大程度地减少副溶血性弧菌的污染;同时加深对副溶血性弧菌致病机理的了解,开发防控药物的新靶点和新方向,这对指导副溶血性弧菌的预防和治疗具有重要意义。

## 参考文献

- [1] Gu D, Zhang YB, Wang QY, Zhou XH. S-nitrosylation-mediated activation of a histidine kinase represses the type 3 secretion system and promotes virulence of an enteric pathogen. *Nature Communications*, 2020, 11: 5777.
- [2] Ghenem L, Elhadi N, Alzahrani F, Nishibuchi M. *Vibrio parahaemolyticus*: a review on distribution, pathogenesis, virulence determinants and epidemiology. *Saudi Journal of Medicine & Medical Sciences*, 2019, 5(2): 93-103.
- [3] Letchumanan V, Loo KY, Law JWF, Wong SH, Lee LH. *Vibrio parahaemolyticus*: the protagonist of foodborne diseases. *Progress in Microbes & Molecular Biology*, 2019, 2(1): a0000029
- [4] 蔡泽瑜, 张明, 张春雨. 2012-2020年南京市鼓楼区食源性疾病暴发事件流行病学分析. *江苏预防医学*, 2021, 32(3): 345-346, 371.  
Cai ZY, Zhang M, Zhang CY. A case study of an outbreak in Jiangsu at the food source in Gulou district, Nanjing City from 2012 to 2020. *Jiangsu Journal of Preventive Medicine*, 2021, 32(3): 345-346, 371. (in Chinese)
- [5] Baker-Austin C, Jenkins C, Dadzie J, Mestanza O, Delgado E, Powell A, Bean T, Martinez-Urtaza J. Genomic epidemiology of domestic and travel-associated *Vibrio parahaemolyticus* infections in the UK, 2008-2018. *Food Control*, 2020, 115: 107244.
- [6] Martinez-Urtaza J, Trinanes J, Abanto M, Lozano-Leon A, Llovo-Taboada J, Garcia-Campello M, Pousa A, Powell A, Baker-Austin C, Gonzalez-Escalona N. Epidemic dynamics of *Vibrio parahaemolyticus* illness in a hotspot of disease emergence, Galicia, Spain. *Emerging Infectious Diseases*, 2018, 24(5): 852-859.
- [7] Nguyen AQ, Shimohata T, Hatayama S, Tentaku A, Kido J, Bui TMH, Uebanso T, Mawatar K, Takahashi A. Type III secretion effector VopQ of *Vibrio parahaemolyticus* modulates central carbon metabolism in epithelial cells. *mSphere*, 2020, 5(2): e00960-e00919.
- [8] Wang SQ, Zhang ZH, Malakar PK, Pan YJ, Zhao Y. The fate of bacteria in human digestive fluids: a new perspective into the pathogenesis of *Vibrio parahaemolyticus*. *Frontiers in Microbiology*, 2019, 10: 1614.
- [9] Tanaka Y, Kimura B, Takahashi H, Watanabe T, Obata H, Kai A, Morozumi S, Fujii T. Lysine decarboxylase of *Vibrio parahaemolyticus*: kinetics of transcription and role in acid resistance. *Journal of Applied Microbiology*, 2010, 104(5): 1283-1293.
- [10] Letchumanan V, Chan KG, Khan TM, Bukhari SI, Mutalib NSA, Goh BH, Lee LH. Bile sensing: the activation of *Vibrio parahaemolyticus* virulence. *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8: 728.
- [11] Zhang LL, Krachler AM, Broberg CA, Li Y, Mirzaei H, Gilpin CJ, Orth K. Type III effector VopC mediates invasion for *Vibrio* species. *Cell Reports*, 2012, 1(5): 453-460.
- [12] Tena D, Arias M, Álvarez BT, Mauleón C, Jiménez MP, Bisquert J. Fulminant necrotizing fasciitis due to *Vibrio parahaemolyticus*. *Journal of Medical Microbiology*, 2010, 59(2): 235-238.
- [13] Patel AA, Ginhoux F, Yona S. Monocytes, macrophages, dendritic cells and neutrophils: an update on lifespan kinetics in health and disease. *Immunology*, 2021, 163(3): 250-261.
- [14] 郑伊婷, 王文秋, 马瑞雪, 韩明伟, 吴兴安, 刘蓉蓉. 病原微生物与肿瘤细胞共有的免疫逃逸机制及应用研究进展. *细胞与分子免疫学杂志*, 2020, 36(9): 858-862.



- Zheng YT, Wang WQ, Ma RX, Han MW, Wu XA, Liu RR. Research progress on immune escape mechanisms shared by pathogenic microorganisms and tumor cells and their applications. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, 2020, 36(9): 858–862. (in Chinese)
- [15] Grazioli S, Pugin J. Mitochondrial damage-associated molecular patterns: from inflammatory signaling to human diseases. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9: 832.
- [16] Zhou P, She Y, Dong N, Li P, He HB, Borio A, Wu QC, Lu S, Ding XJ, Cao Y, Xu Y, Gao WQ, Dong MQ, Ding JJ, Wang DC, Zamyatina A, Shao F. Alpha-kinase 1 is a cytosolic innate immune receptor for bacterial ADP-heptose. *Nature*, 2018, 561(7721): 122–126.
- [17] Li H, Tang R, Lou Y, Cui ZL, Chen WJ, Hong Q, Zhang ZH, Malakar PK, Pan YJ, Zhao Y. A comprehensive epidemiological research for clinical *Vibrio parahaemolyticus* in Shanghai. *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8: 1043.
- [18] Qadri F, Alam MS, Nishibuchi M, Rahman T, Alam NH, Chisti J, Kondo S, Sugiyama J, Bhuiyan NA, Mathan MM, Sack DA, Nair GB. Adaptive and inflammatory immune responses in patients infected with strains of *Vibrio parahaemolyticus*. *The Journal of Infectious Diseases*, 2003, 187(7): 1085–1096.
- [19] Guan XY, Guan XL, Dong C, Jiao ZY. Rho GTPases and related signaling complexes in cell migration and invasion. *Experimental Cell Research*, 2020, 388(1): 111824.
- [20] Cooke M, Baker MJ, Kazanietz MG. Rac-GEF/rac signaling and metastatic dissemination in lung cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2020, 8: 118.
- [21] De Souza Santos M, Salomon D, Orth K. T3SS effector VopL inhibits the host ROS response, promoting the intracellular survival of *Vibrio parahaemolyticus*. *PLoS Pathogens*, 2017, 13(6): e1006438.
- [22] Yim WWY, Mizushima N. Lysosome biology in autophagy. *Cell Discovery*, 2020, 6(1): 6.
- [23] De Souza Santos M, Orth K. Intracellular *Vibrio parahaemolyticus* escapes the vacuole and establishes a replicative niche in the cytosol of epithelial cells. *mBio*, 2014, 5(5): e01506.
- [24] 雷泽慧, 汪静, 刘翠华. 自噬在抗感染免疫中的作用机制研究进展. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(12): 1409–1418.
- Lei ZH, Wang J, Liu CH. Research progress of regulatory roles and mechanisms of autophagy in anti-infection immunity. *Chinese Journal of Immunology*, 2020, 36(12): 1409–1418. (in Chinese)
- [25] Burdette DL, Seemann J, Orth K. *Vibrio* VopQ induces PI<sub>3</sub>-kinase-independent autophagy and antagonizes phagocytosis. *Molecular Microbiology*, 2010, 73(4): 639–649.
- [26] 穆丽丽, 牛犇, 赵勇. 副溶血性弧菌分泌系统在致病力中作用的研究进展. *微生物学报*, 2019, 59(4): 621–631.
- Mu LL, Niu B, Zhao Y. Research progress on the role of *Vibrio parahaemolyticus* secretion system in pathogenicity. *Acta Microbiologica Sinica*, 2019, 59(4): 621–631. (in Chinese)
- [27] Peng W, Casey AK, Fernandez J, Carpinone EM, Servage KA, Chen Z, Li Y, Tomchick DR, Starai VJ, Orth K. A distinct inhibitory mechanism of the V-ATPase by *Vibrio* VopQ revealed by cryo-EM. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2020, 27(6): 589–597.
- [28] Zheng DP, Liwinski T, Elinav E. Inflammasome activation and regulation: toward a better understanding of complex mechanisms. *Cell Discovery*, 2020, 6: 36.
- [29] Zhang J, Liu XQ, Wan CY, Liu Y, Wang YQ, Meng CD, Zhang YP, Jiang CM. NLRP3 inflammasome mediates M1 macrophage polarization and IL-1 $\beta$  production in inflammatory root resorption. *Journal of Clinical Periodontology*, 2020, 47(4): 451–460.
- [30] Higa N, Toma C, Koizumi Y, Nakasone N, Nohara T, Masumoto J, Kodama T, Iida T, Suzuki T. *Vibrio parahaemolyticus* effector proteins suppress inflammasome activation by interfering with host autophagy signaling. *PLoS Pathogens*, 2013, 9(1): e1003142.
- [31] Harris J, Lang TL, Thomas JPW, Sukkar MB, Nabar NR, Kehrl JH. Autophagy and inflammasomes. *Molecular Immunology*, 2017, 86: 10–15.
- [32] 于馨, 张彩. 炎症小体信号通路的负调控. *生物化学与生物物理进展*, 2014, 41(1): 87–95.
- Yu X, Zhang C. Negative regulation of inflammasome signaling. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2014, 41(1): 87–95. (in Chinese)
- [33] Altan-Bonnet G, Mukherjee R. Cytokine-mediated communication: a quantitative appraisal of immune

- complexity. *Nature Reviews Immunology*, 2019, 19(4): 205–217.
- [34] Zhou XH, Gewurz BE, Ritchie JM, Takasaki K, Greenfield H, Kieff E, Davis BM, Waldor MK. A *Vibrio parahaemolyticus* T3SS effector mediates pathogenesis by independently enabling intestinal colonization and inhibiting TAK1 activation. *Cell Reports*, 2013, 3(5): 1690–1702.
- [35] Li HM, Guo C, He YL, Ren L, Yang XH, Zeng M. Resveratrol attenuates the MSU crystal-induced inflammatory response through the inhibition of TAK1 activity. *International Immunopharmacology*, 2019, 67: 62–68.
- [36] Chen BW, Huang JM, Liu Y, Liu HQ, Zhao Y, Wang JJ. Effects of the curcumin-mediated photodynamic inactivation on the quality of cooked oysters with *Vibrio parahaemolyticus* during storage at different temperature. *International Journal of Food Microbiology*, 2021, 345: 109152.
- [37] 钟静, 赵群, 李玉兰, 余贤军, 邓张双. 脱氢弯孢霉毒素对脂多糖诱导的巨噬细胞炎症研究. *生物资源*, 2020, 42(2): 248–253.
- Zhong J, Zhao Q, Li YL, Yu XJ, Deng ZS. LPS-simulated inflammatory response by dehydrocurvularin in macrophages. *Biotic Resources*, 2020, 42(2): 248–253. (in Chinese)
- [38] Tan X, Qiao J, Zhou Q, Huang DY, Li HD, Wang JL, Wang XY. Identification of a phosphoethanolamine transferase for lipid A modification in *Vibrio parahaemolyticus*. *Food Control*, 2021, 125: 108033.
- [39] Dalebroux ZD, Miller SI. *Salmonellae* PhoPQ regulation of the outer membrane to resist innate immunity. *Current Opinion in Microbiology*, 2014, 17: 106–113.
- [40] Maadidi SE, Weber ANR, Motshwene P, Schüssler JM, Backes D, Dickhöfer S, Wang H, Liu X, Garcia MD, Taumer C, Soufi B, Wolz OO, Klimosch SN, Franz-Wachtel M, Macek B, Gay NJ. Putative link between polo-like kinases (PLKs) and toll-like receptor (TLR) signaling in transformed and primary human immune cells. *Scientific Reports*, 2019, 9: 13168.
- [41] Sundberg EJ, Snyder GA. Molecular interactions in interleukin and toll-like receptor signaling pathways. *Current Pharmaceutical Design*, 2014, 20(8): 1244–1258.
- [42] 熊丹, 宋丽, 胡茂志, 潘志明, 焦新安. 沙门菌免疫逃逸机制及其应用研究进展. *动物医学进展*, 2015, 36(4): 96–100.
- Xiong D, Song L, Hu MZ, Pan ZM, Jiao XA. Progress on application of immune evasion mechanisms by *Salmonella*. *Progress in Veterinary Medicine*, 2015, 36(4): 96–100. (in Chinese)
- [43] Xiong D, Song L, Geng SZ, Jiao Y, Zhou XH, Song HQ, Kang XL, Zhou Y, Xu XL, Sun J, Pan ZM, Jiao XN. *Salmonella* coiled-coil- and TIR-containing TcpS evades the innate immune system and subdues inflammation. *Cell Reports*, 2019, 28(3): 804–818.
- [44] Radhakrishnan GK, Yu QQ, Harms JS, Splitter GA. Brucella TIR domain-containing protein mimics properties of the toll-like receptor adaptor protein TIRAP. *Journal of Biological Chemistry*, 2009, 284(15): 9892–9898.
- [45] 谭加兴, 罗书慧, 周艳, 朱永群. 病原菌调节宿主细胞泛素化途径的研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2020, 47(2): 131–138.
- Tan JX, Luo SH, Zhou Y, Zhu YQ. Modulation of host ubiquitination pathways by pathogenic bacterial effector proteins. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2020, 47(2): 131–138. (in Chinese)
- [46] 汪朝辉, 姚玲雅, 张舟, 张瑜, 曹倩. 蛋白泛素化修饰在肠道炎症反应发生发展中的调控作用. *中华炎性肠病杂志*, 2021, 5(2): 178–182.
- Wang CH, Yao LY, Zhang Z, Zhang Y, Cao Q. The regulatory role of protein ubiquitination in the occurrence and development of intestinal inflammation. *Chinese Journal of Inflammatory Bowel Disease*, 2021, 5(2): 178–182. (in Chinese)
- [47] Zhou H, Monack DM, Kayagaki N, Wertz I, Yin J, Wolf B, Dixit VM. *Yersinia* virulence factor YopJ acts as a deubiquitinase to inhibit NF- $\kappa$ B activation. *Journal of Experimental Medicine*, 2005, 202(10): 1327–1332.
- [48] 王洪曼, 顾欣峰, 翟欣悦, 李倩. 铜绿假单胞菌生物膜及抗生物膜生成相关基因的研究进展. *临床合理用药杂志*, 2020, 13(32): 178–181.
- Wang HM, Gu XF, Zhai XY, Li Q. Research progress on genes related to *Pseudomonas aeruginosa* biofilm and anti-biofilm formation. *Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use*, 2020, 13(32): 178–181. (in Chinese)
- [49] Motta JP, Wallace JL, Buret AG, Deraison C, Vergnolle N. Gastrointestinal biofilms in health and disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2021,

- 18(5): 314–334.
- [50] Qian C, Cao XT. Dendritic cells in the regulation of immunity and inflammation. *Seminars in Immunology*, 2017, 35: 3–11.
- [51] Brink T, Leiss V, Siegert P, Jehle D, Ebner JK, Schwan C, Shymanets A, Wiese S, Nürnberg B, Hensel M, Aktories K, Orth JHC. *Salmonella typhimurium* effector SseI inhibits chemotaxis and increases host cell survival by deamidation of heterotrimeric Gi proteins. *PLoS Pathogens*, 2018, 14(8): e1007248.
- [52] Wang MY, Qazi IH, Wang LL, Zhou GB, Han HB. *Salmonella* virulence and immune escape. *Microorganisms*, 2020, 8(3): 407.
- [53] 卢奕, 陈玮祎, 刘海泉, 谢晶, 赵勇, 孙晓红. 上海市售水产品中副溶血性弧菌耐药性分析. *食品工业科技*, 2016, 37(19): 271–275.
- Lu Y, Chen WY, Liu HQ, Xie J, Zhao Y, Sun XH. Surveillance and analysis on drug-resistance of *Vibrio parahaemolyticus* isolated from the commercial aquatic products in markets of Shanghai. *Science and Technology of Food Industry*, 2016, 37(19): 271–275.
- [54] 王红, 赵鹏, 杜悦, 黄彦. 副溶血性弧菌耐药传播及机制研究进展. *中国卫生检验杂志*, 2018, 28(21): 2685–2688.
- Wang H, Zhao P, Du Y, Huang Y. Research progress on the transmission and mechanism of resistance of *Vibrio parahaemolyticus*. *Chinese Journal of Health Laboratory Technology*, 2018, 28(21): 2685–2688.

(本文责编 张晓丽)