南京农业大学学报 2026,49(5):1196-1207
Journal of Nanjing Agricultural University
http://nauxb.njau.edu.cn
DOI:10.7685/jnau.202605005

范红结,刘明星. 猪链球菌病病原的致病机制研究进展[J]. 南京农业大学学报,2026,49(5):1196-1207.
Fan H J,Liu M X. Research progress in the pathogenic mechanism of porcine streptococcosis[J]. Journal of Nanjing Agricultural University,2026,49(5):1196-1207.

特约综述

猪链球菌病病原的致病机制研究进展

范红结[1,2*],刘明星[1,3]

(1.南京农业大学动物医学院,江苏 南京 210014;2.江苏高校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;3.徐州生物工程职业技术学院,江苏 徐州 221002)

摘要:猪链球菌病主要由猪链球菌(*Streptococcus suis*,SS)和马链球菌兽疫亚种(*Streptococcus equi* subspecies *zooepidemicus*,SEZ)感染引起,是一种重要的人兽共患病。发病猪以脑膜炎、败血症、肺炎和关节炎为主要特征。人可通过接触病猪或污染产品等途径感染,引起脑膜脑炎、人链球菌样中毒性休克综合征等病症。目前,我国和东南亚等的养猪地区,SS 是猪链球菌病的主要病原,血清 2(SS2)、7、9、1 型等血清型感染最为常见,以 SS2 毒力最强;由 SEZ 引起的猪链球菌病在北美的养猪地区被频繁报道。本文围绕定殖、突破屏障、免疫逃避、扩散及组织损伤等病原菌致病环节,介绍 SS2、SEZ 主要的相关研究进展,重点包括荚膜、溶血素、脂磷壁酸、自溶素、脑侵袭因子 A 蛋白、甘露糖特异性磷酸转移酶系统 IIC 组分和外泌体等关键毒力因子的生物学功能,以及丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶、二元调控系统等磷酸化修饰系统的毒力调控作用及机制。最后,对猪链球菌病未来的研究方向进行了展望,以期为全球"减抗、限抗、禁抗"养殖新背景下该病防控新策略的探索提供参考。

关键词:猪链球菌病;致病机制;屏障损伤;免疫逃逸;毒力因子
中图分类号:S855.1 **文献标志码**:A **文章编号**:1000-2030(2026)05-1196-12

Research progress in the pathogenic mechanism of porcine streptococcosis

FAN Hongjie[1,2*],LIU Mingxing[1,3]

(1.College of Veterinary Medicine,Nanjing Agricultural University,Nanjing 210014,China;2.Jiangsu Co-innovation Center for Prevention and Control of Important Animal Infectious Diseases and Zoonoses,Yangzhou 225009,China;3.Xuzhou Polytechnic College of Bioengineering,Xuzhou 221002,China)

Abstract:Porcine streptococcosis is primarily caused by *Streptococcus suis*(SS) and *Streptococcus equi* subspecies *zooepidemicus*(SEZ),which is an important zoonotic disease. Affected pigs are characterized by meningitis,septicemia,pneumonia,and arthritis. Humans can be infected through contact with diseased pigs or contaminated products,leading to meningoencephalitis and streptococcal toxic shock-like syndrome. Currently,SS is the predominant pathogen of porcine streptococcosis in China and other Southeast Asian pig-farming countries with serotype 2,7,9,and 1 being the most frequently detected serotypes,and serotype 2(SS2) isolates exhibit the highest virulence. In contrast,this disease caused by SEZ in North America is frequently reported. This review summarized key research advances on SS2 and SEZ with respect to critical pathogenic processes,including colonization,barrier breakthrough,immune evasion,dissemination,and tissue damage. Emphasis is placed on the biological functions of key virulence factors such as capsule,hemolysin,lipoteichoic acid,autolysin,brain invasion factor A,PTS system mannose-specific transporter subunit IIC,and exosomes,as well as the virulence-regulatory roles of phosphorylation systems including the serine/threonine protein kinase Stk1 and two-component regulatory systems. Furthermore,the contribution of co-infections with other pathogenic microorganisms to the pathogenesis of porcine streptococcosis is discussed. Finally,future research directions are proposed,aiming to provide a reference for the development of novel prevention and control strategies under the global background of antibiotic reduction,restriction,and prohibition in animal farming.

Keywords:porcine streptococcosis;pathogenic mechanism;barrier disruption;immune evasion;virulence factor

猪链球菌(*Streptococcus suis*,SS)是厚壁菌门链球菌科成员。现已发现 29 种 SS 血清型(1~19、21、23~25、27~31、1/2),其中猪链球菌血清 2(*S. suis* serotype 2,SS2)、7、9 和 1 型是全球范围内常分离到的引

收稿日期:2026-05-06
基金项目:国家重点研发计划项目(2021YFD1800400);国家自然科学基金项目(32373018);中国科协青年人才托举工程博士生专项计划项目(156-O-230-0000197-9);江苏省农业科技自主创新资金项目(CX(23)1029);江苏高校优势学科建设工程专项资金项目(PAPD)
作者简介:范红结,教授,博导,主要从事兽医微生物致病及免疫机制研究和猪用新型疫苗创制工作,E-mail:fhj@njau.edu.cn。* 通信作者。

起猪感染发病的血清型[1]。SS 在猪上呼吸道和扁桃体定殖，通过突破猪呼吸道上皮屏障和血源性扩散造成系统性感染[2]。马链球菌兽疫亚种（*Streptococcus equi* subspecies *zooepidemicus*，SEZ）又称兽疫链球菌（*Streptococcus zooepidemicus*，SzP），在链球菌兰氏分群中属 C 群链球菌。通过对 SEZ 看家基因的序列比对，将不同 SEZ 菌株划分为特定的序列型（sequence type，ST）。已报道的 SEZ ST 型超过 100 种[3]。其中，ST194 型是东亚地区猪源和人源分离株中的优势流行型，与多起猪场暴发性疫情及人感染病例密切相关[4]。全球养猪业每年都因猪链球菌病遭受巨大的经济损失[5]。1975—2023 年，猪链球菌病的病原既在猪群中进行传播，又作为重要的人兽共患病病原从病猪向人传播（图 1）。中国在 1998 年和 2005 年发生了两起大规模的 SS2 感染人群事件，共造成 52 人死亡[6-7]。2023 年，SS 感染造成泰国 436 人感染，其中 9 人死亡[8]。近年来，SS 已成为东南亚地区引起人细菌性脑膜脑炎的主要细菌性病原[9]。2020 年加拿大、美国猪群突发 SEZ 感染引起的猪链球菌病，SEZ 全基因组测序结果显示，引发该地区猪链球菌病疫情的菌株属于 ST194，且与 1975—1976 年，在我国西南地区暴发的猪链球菌病病原 ATCC 35246 菌株具有高度的基因相似性[4]。SS 和 SEZ 除了在猪群内传播和从病猪向人传播，其感染宿主范围还涵盖野生动物、家畜以及宠物。随着 SS 和 SEZ 的演化，其环境适应能力和致病性均持续增加，对公共卫生构成严重威胁[10]。

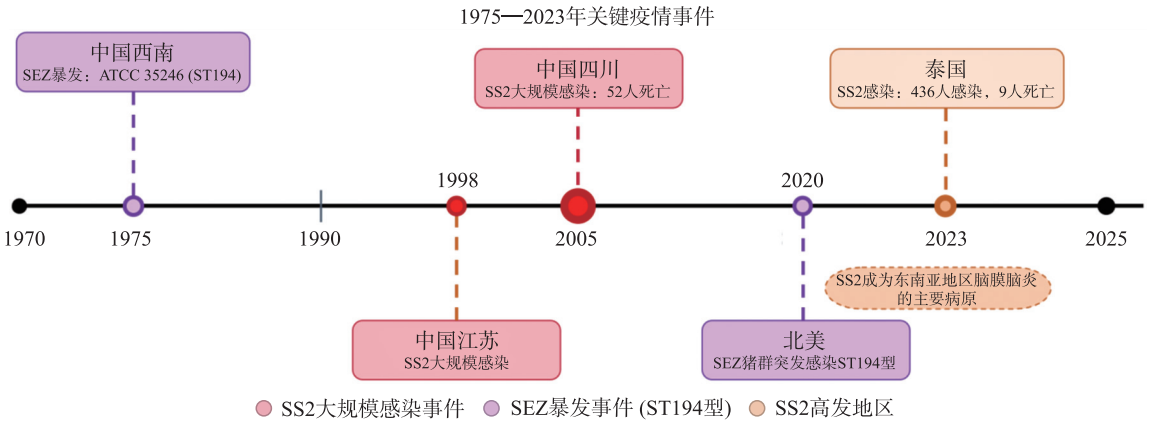

图 1　猪链球菌（SS）与马链球菌兽疫亚种（SEZ）全球疫情时间线

Fig. 1　Global epidemic timeline of *Streptococcus suis* (SS) and *Streptococcus equi* subspecies *zooepidemicus* (SEZ)

SS 和 SEZ 致病过程复杂，其感染途径主要包括：上呼吸道黏膜定殖、突破气道屏障进入血液循环系统、在血液中存活和扩散、穿越血脑屏障（blood-brain barrier，BBB）/其他组织屏障，通过引发过度炎症与组织损伤，使感染猪发病。SS 荚膜、溶血素（suilysin，Sly）、脂磷壁酸（lipoteichoic acid，LTA）和自溶素（autolysin，Atl）等多种关键毒力因子在其致病过程中具有重要作用[11-13]；在营养限制、离子环境变化以及氧化应激等环境下，丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶（serine/threonine protein kinase 1，Stk1）以及二元调控系统能对下游基因进行磷酸化调控，促进 SS 感染和存活[14-15]。SS 外泌体在触发内皮细胞焦亡和介导细菌穿过 BBB 中具有重要作用[16]。在共感染条件下，SS 利用已感染病原，如圆环病毒 2 型（porcine circovirus type 2，PCV2）感染提供的有利条件加速感染[17]；SS 感染后易继发副猪格拉菌（*Glaesserella parasuis*，GPS）等机会致病菌的感染[18]。

目前，猪链球菌病的临床防治是以抗菌药为主，疫苗免疫为辅。因细菌广泛产生耐药性，特别是 2020 年以来我国“减抗限抗禁抗”政策的实施，减少抗生素使用量让 SS 的临床防治受到限制；利用 ST171 活疫苗预防 SEZ 引起的猪链球菌病取得良好的免疫保护效果，经过近 30 年的使用，我国由 SEZ 引起的猪链球菌病已经得到有效控制。而商品化的猪链球菌病灭活疫苗因对多种血清型 SS 缺乏交叉保护，效力需要提升。因此，开发更有效的药物和制备更高效的通用疫苗，是现阶段有效防控猪链球菌病的关键。深入研究猪链球菌病病原的致病机制，能为开发高效疫苗和发掘新型药物靶标提供理论指导。

1　定殖

细菌定殖是指病原微生物附着于宿主特定感染部位或靶器官表面，并在此增殖形成局部微生态群落的关键过程。在呼吸道细菌感染中，病原体成功定殖于宿主呼吸道黏膜表面，是建立持续性感染、引发后

续病理变化的第一步[19]。上呼吸道定殖的 SS 一方面可通过其表面黏附素与上皮细胞受体互作、调控细菌荚膜厚度和形成生物被膜等方式增强 SS 与宿主上皮细胞受体相互作用,另一方面猪链球菌病的病原通过在定殖环境增殖促进系统性感染(图 2)。SS 在增殖过程中通过 Atl 逐步破坏黏膜屏障完整性,进而穿越气道屏障进入血液循环,引起菌血症及系统性感染[12]。这一过程不仅涉及病原体与宿主细胞间的直接黏附与侵入,还常伴随局部免疫反应的调控失衡及炎症介质的释放,共同促进感染的进一步发展。

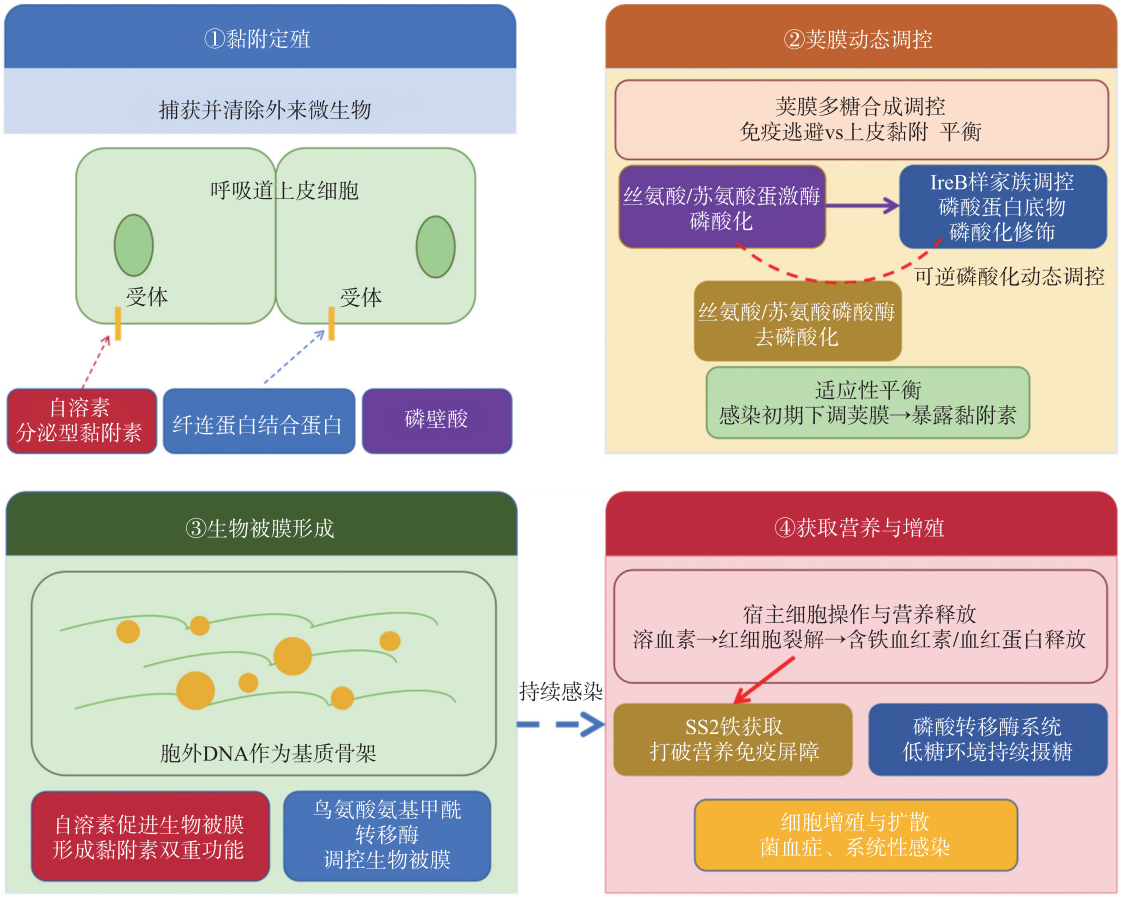

图 2 SS 与 SEZ 定殖机制模式图

Fig. 2 Diagram shows the mechanism of SS and SEZ colonization

1.1 黏附

在细菌定殖过程中,呼吸道黏液层作为重要的物理化学屏障,能够捕获并清除外来微生物,从而显著增加细菌黏附呼吸道上皮细胞的难度,降低其附着能力[20]。SS 在定殖上呼吸道时,能借助多种表面黏附素克服黏液屏障,包括 Atl、纤连蛋白结合蛋白(fibronectin/fibrinogen-binding protein,FBPS)以及磷壁酸(teichoic acid,TA)等,这些因子共同介导 SS 对呼吸道上皮细胞的初始黏附(表 1)[12,21-25]。除通过黏附素直接与上皮细胞表面受体结合外,细菌还可借助菌毛等表面结构间接增强与宿主细胞的相互作用,促进黏附的稳定与持续[26]。研究显示,革兰阳性菌的自溶素通常通过重复的锚定基序与细胞壁中的 TA 结合,这一机制在调控细菌表面特性及黏附过程中具有重要作用[27]。SS2 的 Atl 作为一种分泌型黏附素,具备典型的锚定基序结构[22]。因此,SS 还可通过结合分泌型黏附素增强定殖能力。

在细菌感染过程中,荚膜作为重要的毒力因子,可通过抵抗宿主免疫细胞的吞噬作用显著增强病原体的致病能力[28]。然而,在定殖初期,较厚的荚膜层会遮蔽细菌表面的黏附结构,从而削弱细菌与宿主上皮细胞之间的直接接触,不利于其有效黏附和定殖[29]。因此,为了成功实现黏附,细菌常在接触上皮细胞时主动下调荚膜的厚度,以暴露出更多的表面黏附分子,从而增强黏附效率[30]。SS 的荚膜多糖(capsule polysaccharides,CPS)合成受到复杂而精密的调控,目前已报道多个系统参与这一过程。在转录水平,分解代谢控制蛋白 A(catabolite control protein A,CcpA)可通过碳代谢途径间接调控 CPS 基因簇的表达;二元信号传导系统 RevS 被证实正向调控 CPS 合成,其失活会导致荚膜厚度显著降低;在翻译后修饰层面,Stk1 及其对应磷酸酶(serine/threonine protein phosphatase 1,Stp1)系统通过对底物蛋白 IreB 样家族调控磷酸蛋

白(IreB-like family regulatory phosphoprotein,CcpS)的可逆磷酸化,动态调节 CPS 的生物合成通路[31-33]。其中,Stk1 能够特异性地磷酸化修饰底物蛋白 CcpS,进而影响 CPS 的合成路径;与此同时,Stp1 可逆转这一磷酸化修饰,实现 CcpS 磷酸化状态的动态调节。这一可逆的磷酸化调控机制,使 SS 能够根据外界环境(如宿主组织微环境)灵活调整荚膜厚度,从而在免疫逃逸与上皮黏附之间取得适应性平衡。

表 1　猪链球菌血清 2 型(SS2)的主要黏附素

Table 1　The main adhesives of *S. suis* serotype 2(SS2)

黏附素名称 Names of adhesives	黏附素分布 Distribution of adhesives	黏附素结构 Structure of adhesives	细胞系 Cell lines
自溶素 Autoly*sin*(Atl)	细胞壁和细胞膜 Cell wall and cell membrane	羧基端细胞壁水解酶结构和 6 个高度重复的 Bsp 样结构 The C-terminal hydrolase domain and 6 highly repetitive Bsp-like structures	猪支气管上皮细胞 Swine tracheal epithelial cells(STEC)
纤连蛋白结合蛋白 Fibronectin/fibrinogen-binding protein(FBPS)	细胞壁 Cell wall	FBPS-N 结构和 FBPS-C 结构 FBPS-N structure and FBPS-C structure	人喉表皮样癌细胞 Human epidermoid carcinoma of larynx(HEp-2)
丙胺酰化脂磷壁酸 Lipoteichoic acid(LTA)	细胞膜 Cell membrane	Ⅰ型 LTA 和混合型 LTA Type I LTA and mixed-type series of LTA	猪脑微血管内皮细胞 Porcine brain microvascular endothelial cells(pBMEC)
Ⅱ型组氨酸三联体蛋白 Type Ⅱ histidine triad protein(HtpsC)	细胞壁 Cell wall	氨基端 HTP 基序和羧基端 LRR 重复序列 The N-terminal HTP motif and C-terminal repeat LRR sequences	HEp-2

在定殖过程中,细菌除借助表面黏附素和动态调控荚膜厚度以促进黏附外,还可通过形成生物被膜进一步增强对宿主上皮细胞的附着能力和环境适应性。细菌在黏附初期常伴随自溶现象,释放出的胞外 DNA(extracellular DNA,eDNA)可作为生物被膜的关键基质成分,促进细菌间的聚集和三维结构形成,显著增强整体黏附稳定性及抗清除能力[34]。研究发现,SS 的 Atl 不仅可作为表面黏附素介导与宿主细胞的直接结合,还能有效促进生物被膜的形成。然而,Atl 在生物被膜构建中的具体分子机制尚有待进一步阐明[22]。此外,代谢酶类如鸟氨酸氨基甲酰转移酶(ornithine carbamoyl transferase,OTC)也被证实参与调控 SS 生物被膜的形成过程[35]。提示细菌在定殖过程中可通过整合代谢调控与表面结构协同作用,优化其在宿主黏膜表面的附着与持续生存。

1.2　增殖

在应对细菌定殖的防御过程中,宿主机体可通过调控局部微环境中营养物质的可用性,限制细菌获取必需养分,抑制其增殖和扩散[36]。然而,面对这种营养限制压力,许多细菌进化出了多种适应性策略,能够从被黏附的宿主细胞或受损的宿主细胞中直接摄取营养物质,以维持生存和生长[37]。SS 分泌的 Sly 能够损伤宿主红细胞,促使含铁血红素和血红蛋白的释放。这一过程不仅为 SS 自身提供了易于利用的铁元素,还可被共生的机会性病原体所利用,从而共同打破宿主通过铁限制建立的营养免疫屏障[38]。SEZ 在突破 BBB 进入中枢神经系统后,其甘露糖磷酸转移酶系统(mannose phosphate transferase system,PTSmann)在低葡萄糖条件下仍维持高水平转录活性,持续介导葡萄糖的摄取与磷酸化,为细菌增殖提供稳定的能量和碳源保障,实现 SEZ 持续生长。当敲除编码甘露糖特异性磷酸转移酶系统 IIC 组分(PTS system mannose-specific transporter subunit IIC,*ManY*)基因后,SEZ 因无法有效摄取葡萄糖而导致其增殖能力下降。这一代谢适应机制揭示了 SEZ 在营养匮乏的脑脊液中实现高细菌载量,从而加剧中枢神经系统的炎症损伤[39]。这表明细菌在定殖过程中,能够通过主动损伤宿主细胞并释放细胞内营养物质,有效应对宿主设置的营养限制环境,增强其在感染早期的适应性与生存能力。

2　突破屏障

呼吸道病原菌突破呼吸道上皮屏障是实现系统性感染的关键步骤,其机制主要包括直接侵袭并穿透呼吸道上皮细胞、破坏细胞间的紧密连接结构、诱导上皮细胞死亡以及利用已受损的机械屏障进行穿越[40]。SS 通常经上呼吸道定殖后进入血液循环系统,进而引发下呼吸道损伤和神经系统症状,因此针对其突破屏障机制的研究主要集中在上皮-呼吸道屏障和 BBB 两个方面。在突破 BBB 方面,SS 所采用的策略与穿透呼吸道屏障相似,主要包括介导细菌直接穿透血管内皮细胞以及破坏血管内皮层的完整性[41-42]。此外,由于 BBB 完全处于体液环境中,SS 还可借助免疫细胞的趋化过程实现跨屏障迁移:细菌

被吞噬细胞摄取后并不被完全杀灭,而是随吞噬细胞向脑组织迁移,最终通过类似“特洛伊木马”的机制从血液循环被运送至脑实质,从而突破 BBB 的防护(图 3)。

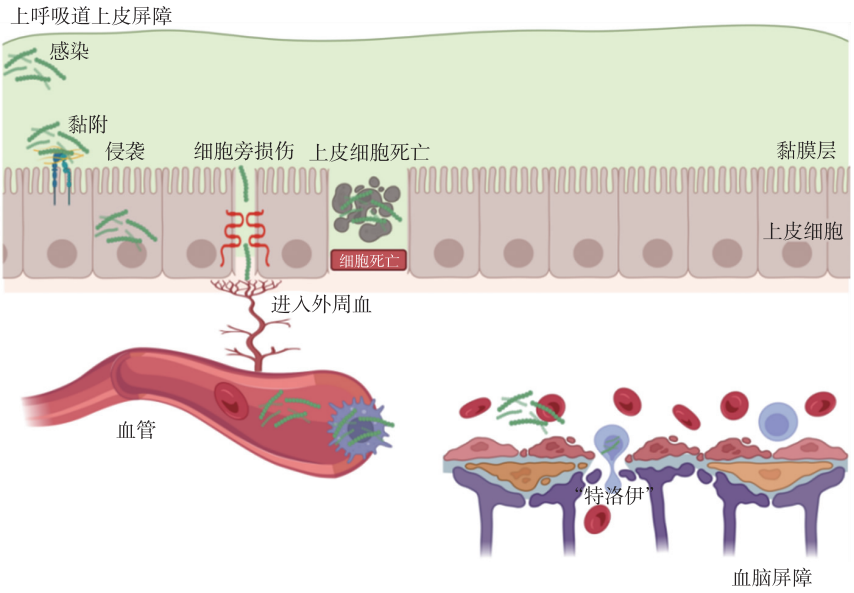

图 3 SS2 突破机体屏障方式

Fig. 3 Diagram shows the way of SS2 breaking through the body barrier

2.1 侵袭屏障细胞

在细菌突破宿主屏障的过程中,侵袭屏障细胞是细菌实现跨组织迁移的主要机制之一。具体而言,细菌可通过内化作用侵入上皮或内皮细胞,并在细胞内穿行或繁殖,最终从细胞的另一侧释放,完成跨屏障转移[43]。SS 在黏附上皮细胞后,其表面的Ⅱ型组氨酸三联体蛋白(type Ⅱ histidine triad protein,HtpsC)能够显著增强该菌对上皮细胞的侵袭能力,促进其向组织深层侵入[44]。此外,与猪繁殖与呼吸综合征病毒(porcine reproductive and respiratory syndrome virus,PRRSV)的共感染可通过上调宿主细胞膜蛋白整合素亚基 α5(integrin subunit alpha 5,ITGα5)的表达,不仅直接增强 SS 的黏附效率,还可通过 ITGα5 下游信号通路促进细丝蛋白(filamin A,FLNA)的表达,进而诱导肌动蛋白细胞骨架发生重排,为细菌的内化创造有利的细胞结构条件,从而加速 SS 的侵袭过程[17]。这些研究结果表明,细菌的跨屏障侵袭是一个多因子、多步骤协同调控的过程,既依赖于细菌自身的侵袭蛋白,也受到宿主细胞状态及共感染病原的显著影响。

2.2 介导屏障细胞间紧密连接损伤

屏障细胞间紧密连接的完整性受到多种信号通路的精准调控,包括紧密连接蛋白的转录、降解、蛋白酶水解切割以及空间重排等过程[45-48]。这些调控机制的失调会直接导致屏障功能的破坏,促进病原体的跨屏障迁移。在 SS 感染过程中,宿主炎症因子白细胞介素 17A(IL-17A)能够抑制紧密连接蛋白的转录与表达,从而加剧 BBB 的通透性损伤[49]。如图 4 所示,细菌可通过多种方式主动破坏宿主上皮屏障。Meng

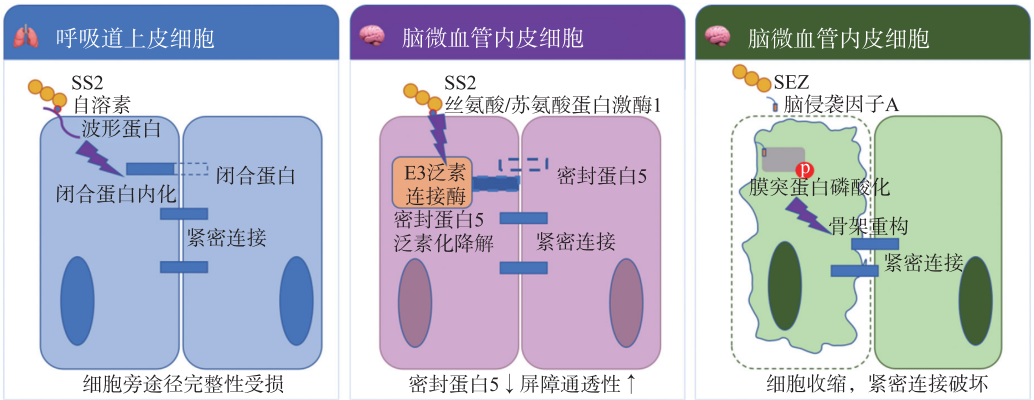

图 4 SS2 和 SEZ 损伤机体屏障方式

Fig. 4 The way of SS2 and SEZ damage the body barrier

等[12]的研究表明,SS2 可通过其 Atl 的 Bsp 样结构域(Bsp-like domain,Atl^{Bsp})与宿主呼吸道上皮细胞中的波形蛋白 Vimentin 结合,进而促使闭合蛋白 Occludin 从细胞膜向胞内迁移,最终导致呼吸道上皮细胞旁途径的完整性受损,促进细菌的易位感染。类似机制也存在于 BBB 破坏过程中。Liu 等[50]发现,SS2 的 Stk1 能够上调人脑微血管内皮细胞(human brain microvascular endothelial cells,hBMEC)中 E3 泛素连接酶 hector 1 的表达,从而促进密封蛋白 Claudin-5 的泛素化降解,介导细菌通过细胞旁路径穿越 BBB。此外,SEZ 分泌的脑侵袭因子 A 蛋白(brain invasion factor A,BifA)是突破 BBB 的关键毒力因子。研究表明,BifA 蛋白通过其 C 端 Fic 结构域进入 hBMEC 内部。进入胞内后,BifA 靶向并结合宿主膜突蛋白(membrane-organizing extension spike protein,Moesin)。BifA 通过诱导 Moesin 蛋白的磷酸化,进而激活下游的 RhoA 信号通路,引发肌动蛋白细胞骨架的重排和内皮细胞收缩,最终导致细胞间紧密连接的破坏和屏障通透性的增加,从而促进脑膜脑炎的发生[51]。

2.3　介导内皮细胞死亡

在感染过程中,病原体可通过诱导多种程序性细胞死亡途径破坏宿主屏障结构,主要包括细胞焦亡、凋亡和自噬性死亡等[52-54]。细胞的不同死亡方式在改变屏障通透性、促进细菌播散中起着关键作用。SS2 在突破 BBB 时,能利用多种机制介导内皮细胞死亡。研究表明,其重复序列毒素(repeats-in-toxin,RTX)家族外蛋白 A(RTX family exoprotein A,RfeA)可激活 NLRP3 炎症小体/Caspase-1 信号通路,诱发内皮细胞发生焦亡,进而破坏 BBB 的完整性[55]。SS2 也可通过分泌的膜囊泡直接诱导血管内皮细胞焦亡,从而促进细菌穿过已受损的屏障结构侵入脑组织[16]。除了焦亡途径外,SS2 的烯醇酶(enolase)和 Sly 能够通过诱导血管内皮细胞凋亡,导致细胞连接松弛和屏障功能下降,进一步增加 BBB 的通透性[11,56]。在感染过程中,SEZ 分泌的膜囊泡中富含 M 蛋白(M-like protein,SzM),这些膜囊泡通过内吞作用进入 hBMEC 内部,而非在胞外发挥杀伤作用。进入胞内后,SzM 蛋白与宿主细胞的磷酸酶和紧张素同系物分子(phosphatase and tensin homologue,PTEN)直接结合,通过抑制 PTEN 的泛素化降解,导致 PTEN 蛋白水平异常升高。PTEN 的积累继而过度激活细胞自噬通路,最终引发自噬依赖性细胞死亡。内皮细胞的大量死亡破坏了 BBB 的完整性,为 SEZ 从血液循环进入脑实质开辟了通道[54]。

2.4　突破 BBB 的“特洛伊木马”机制

与呼吸道上皮屏障所处的气-液界面环境不同,BBB 完全处于体液环境中,这一特点为吞噬细胞通过趋化作用介导细菌跨屏障迁移提供了有利的微环境条件[57]。研究表明,SS2 能够被宿主单核细胞和巨噬细胞内吞,并且在这些免疫细胞内保持存活状态,逃避宿主免疫清除[14-15]。当这些携带 SS2 的吞噬细胞从血液循环向脑组织方向趋化迁移时,细菌便可随细胞一同穿越 BBB,实现从中枢神经系统外的播散到脑实质的侵入[58]。这种被称为“特洛伊木马”的机制,使得 SS2 能够有效规避 BBB 的物理和生化防护,为其引起脑膜炎等中枢神经系统感染提供了一条关键的跨屏障途径。

2.5　穿越受损机械屏障

细菌性病原体除了依靠自身机制主动破坏宿主物理屏障并直接穿越外,还可以利用由其他因素(如过度炎症反应或其他病原体感染)导致的屏障损伤,实现间接穿越[59]。在受损的屏障结构基础上,原本定殖的 SS2 更容易侵入外周血循环而引发全身性播散感染。2020 年,Wang 等[60]的研究揭示了共感染情况下协同破坏屏障的机制:在 PCV2 与 SS2 共感染过程中,PCV2 能够下调呼吸道上皮细胞紧密连接蛋白的表达水平,从而削弱上皮屏障的完整性。这一改变显著促进了已定殖于呼吸道的 SS2 突破上皮屏障,加速其易位至血液循环系统中,并进一步发展为系统性感染。

3　在宿主体内存活和扩散

成功突破呼吸道上皮屏障并进入血液循环后,细菌即面临着宿主免疫系统的杀伤。为了在这样的环境中存活并进一步扩散,病原体进化出多重适应机制。主要包括:抵抗吞噬细胞的识别与摄取、在被吞噬后仍能在免疫细胞内生存、逃避体液免疫(如补体系统及抗体)介导的杀伤,以及有效应对宿主通过营养限制建立的“营养免疫”[61]。这些能力共同构成了细菌在宿主体内持续生存和向远端器官播散的关键基础。SS 通常从上呼吸道开始感染,随后可经血流传播至全身多个器官。在感染病猪体内,SS 常可从血液、脑组织、肺脏及肝脏等多个部位分离获得[2]。其中,细菌从血液循环系统向肺组织的扩散与其引发的肺炎等呼吸道症状密切相关,而向脑组织的侵袭则是导致脑膜脑炎等严重神经系统病症的关键步骤。这

两种扩散路径不仅体现了 SS 的多组织亲和性,也凸显了其在血液循环系统中存活并定向迁移至特定靶器官的能力。SS 在宿主体内存活和扩散的主要策略如下:

3.1 抗吞噬

在外周血液循环中,细菌面临着包括中性粒细胞、单核细胞及巨噬细胞在内的多种吞噬细胞的识别与清除[62]。为在这样的环境中实现持续存活与有效扩散,SS 的核心策略之一是抵抗吞噬作用。其中,荚膜作为其最重要的毒力因子之一,能够通过遮蔽细菌表面抗原、阻止补体成分的沉积以及干扰中性粒细胞的识别与摄取,显著降低 SS 的免疫原性,从而有效逃避吞噬杀伤[63]。荚膜厚度的调控受到精准的环境感应机制调节。Gao 等[64]的研究表明,SS2 可通过 AI-2 型群体感应系统感知环境中信号分子的浓度变化,进而上调 CPS 的合成。具体而言,AI-2 信号被感应后可通过调节 Leloir 代谢途径,促进 CPS 前体的生成,最终增加荚膜厚度,增强细菌的抗吞噬能力。除依赖荚膜外,SS2 还可通过主动调控与宿主细胞的相互作用来逃避吞噬。Yang 等[65]发现,在响应血清环境、离子浓度变化及营养饥饿等应激条件时,SS2 的双组分系统 Ihk 传感器组氨酸激酶/Irr 反应调节蛋白(sensor histidine kinase Ihk/response regulator Irr,Ihk/Irr)被激活,进而促进外分泌蛋白肽链内切酶 O(endopeptidase O,PepO)的表达与释放。该蛋白能够直接抑制吞噬细胞中纤维状肌动蛋白(filamentous actin,F-actin)的聚合,干扰其吞噬结构的形成,从而有效阻碍吞噬过程的完成,帮助细菌在免疫攻击下存活。

3.2 吞噬细胞内存活

在吞噬细胞内部,细菌面临多种杀伤机制的威胁,主要包括由烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase,NADPH)等产生的活性氧(reactive oxygen species,ROS)等氧化因子,以及吞噬溶酶体内高度酸性的环境。为应对这些压力,细菌进化出多种适应性策略,包括抑制线粒体融合以限制 ROS 生成、合成抗氧化因子、干扰宿主自噬过程,以及提升自身对酸性环境的耐受能力,从而有效降低氧化应激和酸性条件对其的杀伤作用[66-69]。SS2 感染过程中,Stk1 在感应并适应吞噬细胞内环境中发挥着关键作用(表 2)。

表 2 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Stk1)在 SS2 存活过程中的作用

Table 2 The functions of serine/threonine protein kinase 1(Stk1)in the process of SS2 survival

Stk1 介导 SS2 存活方式 The ways of Stk1 mediating SS2 survival	Stk1 调控途径 The ways of Stk1 regulation	SS2 存活机制 The mechanisms of SS2 survival
抗吞噬 Anti-phagocytosis	Stk1 特异性地磷酸化修饰底物蛋白 CcpS Stk1 specifically phosphorylates the substrate protein CcpS	调控 SS2 荚膜的厚度 Regulating the thickness of the SS2 capsule
抗氧化 Antioxidation	GntR 磷酸化抑制 NADH 氧化酶 *NOX* 基因转录 GntR phosphorylation inhibits the transcription of the *NOX* gene encoding NADH oxidase	增强 SS2 对活性氧的耐受 Enhancing the tolerance of SS2 to reactive oxygen species
耐酸 Resistant to acid	FadR 磷酸化介导精氨酸脱亚氨基酶 ADI 转录和产生氨 FadR phosphorylation mediates the transcription of arginine deiminase ADI and produces ammonia	中和吞噬溶酶体酸性环境 Neutralizing the acidic environment of the phagocytic lysosome
抗渗透压 Resistant to osmotic pressure	GlmM 的磷酸化影响 SS2 细胞壁肽聚糖的合成 The phosphorylation of GlmM affects the synthesis of peptidoglycan in the cell wall of SS2	调节 SS2 的细胞壁合成 Regulating the cell wall synthesis of SS2

Niu 等[14]的研究揭示,Stk1 能够感知吞噬细胞内的氧化压力,并通过磷酸化激活转录调节因子 GntR,进而抑制 NADH 氧化酶(NADH oxidase,*NOX*)基因的转录,减少宿主 ROS 的产生,从而降低氧化应激对细菌的杀伤。Li 等[15]的研究表明,Stk1 还能响应吞噬溶酶体的酸性环境,通过磷酸化修饰转录调节因子 FadR,促进精氨酸脱亚氨基酶(arginine deiminase,ADI)途径的转录激活。该途径催化精氨酸产生氨,可有效中和吞噬溶酶体内的酸性环境,提升细菌在吞噬细胞内的存活能力。与此同时,Li 等[70]发现,Stk1 底物磷酸葡糖胺变位酶(phosphoglucosamine mutase,GlmM)的磷酸化通过维持其酶活性,促进肽聚糖前体的合成,从而保障 SS2 细胞壁的正常构建和致病能力。这些研究结果共同说明,Stk1 作为关键的环境感应与信号转换蛋白,能够通过磷酸化级联反应精准调控下游代谢与应激通路,帮助 SS 在吞噬细胞内抵抗氧化与酸性杀伤,为其在宿主体内的持续存活和播散提供重要支持。

3.3 逃避宿主免疫识别

研究表明,SS 可以通过结合宿主蛋白和逃避补体杀伤等多种方式逃避体液免疫。一方面,SS 的纤连

蛋白结合蛋白 FBPS 与宿主纤连蛋白结合后,细菌表面被“覆盖”上一层宿主自身的细胞外基质分子(extracellular matrix, ECM)[21]。这种分子伪装可以降低病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns,PAMP)被宿主模式识别受体(pattern recognition receptors,PRR)识别的效率,使免疫系统将细菌误判为“自身”成分,从而逃避早期免疫清除。另一方面,SS 通过干扰补体系统活化来逃避体液免疫杀伤。其锌转运蛋白 AdcA 可与宿主补体调节蛋白 H 因子相互作用,抑制补体关键效应分子 C3b 在细菌表面的沉积,从而阻断补体激活的经典与旁路途径[71]。这些机制表明,SS 在体液环境中能够通过物理屏蔽、酶解破坏及补体干扰等多种方式有效规避吞噬细胞和补体系统的免疫攻击,增强其在宿主循环系统中的存活与扩散能力。

3.4　体液环境存活

在宿主体液环境中,中性粒细胞释放的中性粒细胞外诱捕网以及循环抗体等免疫效应分子能够有效识别、捕获并清除细菌,构成重要的体液免疫防线[61]。为应对这些杀伤机制,SS 演化出多层次的逃避策略:SS 通过其荚膜及生物被膜结构物理性阻碍中性粒细胞的识别与活化,抑制中性粒细胞外诱捕网的释放[72];SS 分泌的细胞外核酸酶(secreted nuclease A of *S. suis*,SsnA)能够降解诱捕网中的 eDNA 骨架,破坏其网状结构,使细菌得以逃脱捕捉[73]。

4　造成机体损伤

疾病最终表现的临床症状,是由病原体直接造成的细胞损伤与宿主过度激活的免疫反应共同作用的结果。在 SS 等细菌引起的严重感染中,过度炎症与“细胞因子风暴”是导致中毒性休克综合征(streptococcal toxic shock syndrome,STSS)等危重病例的主要病理基础[74]。革兰阳性菌的细胞壁成分,如肽聚糖与 LTA,作为典型的 PAMP,可被单核细胞、巨噬细胞等免疫细胞的模式识别受体识别,进而激活 NF-κB 等关键信号通路,引发肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、白细胞介素 1β(IL-1β)、IL-6 及多种趋化因子等促炎介质的失控性释放,即“细胞因子风暴”[75]。在 SS 感染模型中,小鼠表现出典型的神经系统症状,病理变化包括脑膜增厚、神经元尼氏体空泡化、BBB 损伤、胶质细胞活化以及 T 细胞、巨噬细胞和树突状细胞浸润等[76]。部分脑膜炎小鼠还可并发肾炎、眼炎及耳蜗炎。随着细菌在脑内聚集,SS 直接介导细菌性脑膜炎的发生与发展。此外,SS 分泌的 Sly 能够直接裂解神经元与内皮细胞,导致脑组织细胞及内耳听毛细胞损伤与死亡,这是感染后出现神经症状及永久性听力丧失的重要原因之一[38]。Sly 裂解细胞释放的内容物中,IL-33 可通过多途径加剧 BBB 损伤:破坏脑微血管内皮细胞紧密连接蛋白 Claudin-5 的表达与分布;促进 IL-6 和 IL-8 等炎症因子释放,进一步增加屏障通透性[77]。这些机制共同表明,SS 感染所致神经损伤既源于细菌直接毒性作用,又涉及由“细胞因子风暴”驱动的过度炎症反应,二者协同导致严重的临床后果。

5　展望

为了更深入展示 SS 和 SEZ 感染的真实场景,目前以上病原致病机制的研究已从单一毒力因子的鉴定,逐步深入到对“病原-宿主-环境”复杂互作网络的探索。未来,该领域的研究将呈现多维度的纵深发展,核心在于从细菌基因对表型的影响转向细菌基因在毒力调控网络中的作用,最终实现从致病机制解析到创新防控策略的高效转化。重点包括以下工作:

5.1　病原菌致病调控网络解析

目前,猪链球菌主要病原 SS 和 SEZ 的多种毒力因子的功能已被逐步阐明。为了解以上毒力因子在病原体致病过程中的作用,现有研究已经逐步构建出病原感染过程中的毒力因子表达图谱。未来,结合单细胞测序、空间转录组学和实时荧光成像技术,将精准描绘 SS 在呼吸道黏膜定殖、血液中播散、突破 BBB 等不同时空坐标下的基因表达与蛋白修饰状态。这有助于揭示如下一系列动态感染机制:环境感应系统(如双组分系统、Stk1)如何整合氧化应激、营养限制、酸性压力等宿主微环境信号,并精准调控下游毒力程序;不同毒力因子(如黏附素、侵袭素、荚膜合成元件)的表达是否存在一种精密的“先后级联”逻辑,其全局调控网络由何种核心转录枢纽掌控;细菌的中央代谢(如糖酵解、氨基酸代谢)如何与毒力表达偶联,例如 AI-2 群体感应信号如何通过代谢重编程影响 CPS 的合成。同时,利用比较基因组学与宿主受体筛选技术(如 CRISPR-Cas9 全基因组筛选),有望阐明 SS2 对猪和人类宿主特异性的分子遗传基础,鉴定出决定

其组织嗜性的关键宿主受体,从而填补当前研究的空白。

5.2 猪链球菌病病原的协同致病机制解析

SS 和 SEZ 的系统性感染本质上是其连续跨越一系列生理屏障(呼吸上皮屏障、血管内皮屏障、BBB)的过程。目前 SS 和 SEZ 单个毒力因子突破机体屏障相关研究取得一定进展,但是多因子协同突破屏障或细菌在突破不同屏障的协同策略尚缺乏深入研究。未来这些领域的研究需要加强。其中:“特洛伊木马”机制作为猪链球菌病病原菌突破 BBB 的关键路径,其机制仍需进一步探究;细菌在吞噬细胞内生存的策略(如抑制溶酶体成熟、劫持自噬通路的具体效应蛋白)尚未完全明晰;携带细菌的免疫细胞如何被精确“导航”至脑,细菌是否主动调控了宿主细胞的趋化受体表达;细菌最终从载体细胞中释放并侵入脑实质的具体方式。此外,在自然感染条件下,SS 常与 PCV2、PRRSV 等病毒共感染,导致发病严重,死亡率显著上升。SS 和 SEZ 作为上呼吸道的机会致病菌,与猪上呼吸道的其他病原如 GPS、猪传染性胸膜肺炎放线杆菌(*Actinobacillus pleuropneumoniae*,APP)、PCV2、PRRSV 的协同致病机制有初步研究,但病毒感染所重塑的免疫微环境(如诱导特定类型的巨噬细胞极化、改变细胞因子谱)如何为细菌的定殖与扩散创造“生态位”?病毒与细菌是否会协同劫持同一宿主细胞通路(如整合素信号)而产生协同致病效应?这些问题的回答对于制定针对混合感染的防控策略至关重要。

5.3 基于新靶标的干预策略与技术应用

对 SS 和 SEZ 致病机制的深度解析最终要服务于高效防控猪链球菌病疫苗与药物的研发。未来干预策略的重点:一是针对病原体本身的“抗毒力”策略。与传统药物治疗方式不同,该策略旨在抑制毒力因子在感染中的作用而非直接杀灭病原菌,从而降低其感染风险。解析 SS2 荚膜合成调控的机制,有助于开发针对高度保守的荚膜合成通路关键酶的小分子抑制剂,或设计涵盖主要流行血清型的多价 CPS-蛋白结合疫苗,以建立基础免疫;SS2 的 Sly、Atl 等关键毒素在细菌感染过程中导致细胞溶解、炎症风暴和组织损伤,开发中和 Sly、Atl 等关键毒素的单克隆抗体或抑制剂,可有效阻断其致病作用;研发干扰 AI-2 群体感应或裂解生物被膜基质的药物,能防止细菌形成难以清除的持续性感染。二是针对宿主过度免疫反应的“免疫调节疗法”。对于由“细胞因子风暴”导致的危重病症(如 STSS),研发针对关键炎症因子(如 IL-1β、IL-6)或 NLRP3 炎症小体的特异性拮抗剂,以抑制过度的炎症损伤,为抗生素治疗和机体恢复赢得时间。

未来,新技术与新模型的融合应用将有助于猪链球菌病防控技术的开发。利用人工智能与机器学习对海量的多组学数据进行深度挖掘,预测新型毒力因子、模拟互作网络和筛选先导化合物。在模型层面,研究需超越传统细胞系和单一小鼠模型,发展更逼近真实感染场景的复杂体系:使用人源化基因小鼠模型或仔猪自然宿主模型,更好地模拟人类免疫反应和疾病进程;构建包含多种细胞类型、具备流体剪切力和免疫细胞招募功能的器官芯片(如肺芯片、BBB 芯片),以在体外动态、可视化地研究细菌的跨屏障迁移过程。通过不断深入研究,我们有望阐明 SS 和 SEZ 引起机体系统性感染的机制,在此基础上开发出新一代的精准疫苗、抗菌药物及免疫调节剂,为有效防控猪链球菌病提供新手段,并为其他细菌性病原的致病机制研究提供参考,最终为保障全球公共卫生作出贡献。

参考文献 References:

[1] Zouharová M,Šimek B,Gebauer J,et al. Characterisation of *Streptococcus suis* isolates in the Czech republic collected from diseased pigs in the years 2018-2022[J]. Pathogens,2022,12(1):5.

[2] 王姝优,华修国,朱建国,等. 猪链球菌 2 型在小型猪模型体内的动态分布[J]. 上海交通大学学报(农业科学版),2007,25(4):337-341,355.
Wang S Y,Hua X G,Zhu J G,et al. Dynamic distribution of *Streptococcus suis* type 2 in mini-swine model[J]. Journal of Shanghai Jiaotong University(Agricultural Science),2007,25(4):337-341,355(in Chinese with English abstract).

[3] Su Y,Zhang Z H,Wang L,et al. Whole-genome sequencing and phenotypic analysis of *Streptococcusequi* subsp. zooepidemicus sequence type 147 isolated from China[J]. Microorganisms,2024,12(4):824.

[4] Costa M O,Lage B. *Streptococcusequi* subspecies zooepidemicus and sudden deaths in swine,Canada[J]. Emerging Infectious Diseases,2020,26(10):2522-2524.

[5] Haas B,Grenier D. Understanding the virulence of *Streptococcus suis*:a veterinary,medical,and economic challenge[J]. Médecine et Maladies Infectieuses,2018,48(3):159-166.

[6] 胡晓抒,朱凤才,汪华,等. 人猪链球菌感染性综合征研究[J]. 中华预防医学杂志,2000,34(3):150-152.
Hu X S,Zhu F C,Wang H,et al. Studies on human streptococcal infectious syndrome caused by infected pigs[J]. Chinese Journal of Preventive

Medicine,2000,34(3):150-152(in Chinese with English abstract).
[7] Yu H J,Jing H Q,Chen Z H,et al. Human *Streptococcus suis* outbreak,Sichuan,China[J]. Emerging Infectious Diseases,2006,12(6):914-920.
[8] Guntala R,Khamai L,Srisai N,et al. Contamination of *Streptococcus suis* and *S. suis* serotype 2 in raw pork and edible pig organs:a public health concern in Chiang Mai,Thailand[J]. Foods,2024,13(13):2119.
[9] Brizuela J,Kajeekul R,Roodsant T J,et al. *Streptococcus suis* outbreak caused by an emerging zoonotic strain with acquired multi-drug resistance in Thailand[J]. Microbial Genomics,2023,9(2):mgen000952.
[10] Dong X X,Chao Y J,Zhou Y,et al. The global emergence of a novel *Streptococcus suis* clade associated with human infections[J]. EMBO Molecular Medicine,2021,13(7):EMMM202013810.
[11] Jiang C S,Zhou P,Zhang X Q,et al. ARF6 promotes *Streptococcus suis* suilysin induced apoptosis in HBMECs[J]. International Journal of Biological Macromolecules,2024,268:131839.
[12] Meng Y,Wang Q,Ma Z,et al. Streptococcal autolysin promotes dysfunction of swine tracheal epithelium by interacting with vimentin[J]. PLoS Pathogens,2022,18(8):e1010765.
[13] Ni H,Li M,Wang Q Q,et al. Inactivation of the *htpsA* gene affects capsule development and pathogenicity of *Streptococcus suis*[J]. Virulence,2020,11(1):927-940.
[14] Niu K,Meng Y,Liu M X,et al. Phosphorylation of GntR reduces *Streptococcus suis* oxidative stress resistance and virulence by inhibiting NADH oxidase transcription[J]. PLoS Pathogens,2023,19(3):e1011227.
[15] Li S,Ma Z,Lin H X,et al. STK-mediated FadR phosphorylation regulates the acid resistance and virulence of *Streptococcus suis*[J]. PLoS Pathogens,2025,21(9):e1013534.
[16] Shi K D,Li Y,Xu M S,et al. Membrane vesicles derived from *Streptococcus suis* serotype 2 induce cell pyroptosis in endothelial cells via the NLRP3/Caspase-1/GSDMD pathway[J]. Journal of Integrative Agriculture,2024,23(4):1338-1353.
[17] Liu X,Lv F,Zhu Y N,et al. PRRSV promotes bacterial infection by remodeling actin cytoskeleton and cell membrane proteins[J]. mBio,2025,16(10):e0194525.
[18] 单鑫,蔺辉星,周红,等. 猪链球菌溶血素促进副猪格拉菌突破猪呼吸道上皮屏障的作用研究[J]. 畜牧与兽医,2026,58(3):94-102.
Shan X,Lin H X,Zhou H,et al. Promoting effect of *Streptococcus suis* suilysin on the penetration of *Glaesserella parasuis* to porcine respiratory epithelial barrier[J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine,2026,58(3):94-102(in Chinese with English abstract).
[19] Rosan B,Lamont R J. Dental plaque formation[J]. Microbes and Infection,2000,2(13):1599-1607.
[20] Zhao Q,Maynard C L. Mucus,commensals,and the immune system[J]. Gut Microbes,2022,14(1):2041342.
[21] Musyoki A M,Shi Z Y,Xuan C L,et al. Structural and functional analysis of an anchorless fibronectin-binding protein FBPS from Gram-positive bacterium *Streptococcus suis*[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2016,113(48):13869-13874.
[22] Ju C X,Gu H W,Lu C P. Characterization and functional analysis of atl,a novel gene encoding autolysin in *Streptococcus suis*[J]. Journal of Bacteriology,2012,194(6):1464-1473.
[23] Li M,Shao Z Q,Guo Y Q,et al. The type Ⅱ histidine triad protein HtpsC is a novel adhesion with the involvement of *Streptococcus suis* virulence[J]. Virulence,2015,6(6):631-641.
[24] Fittipaldi N,Sekizaki T,Takamatsu D,et al. *D*-alanylation of lipoteichoic acid contributes to the virulence of *Streptococcus suis*[J]. Infection and Immunity,2008,76(8):3587-3594.
[25] Gisch N,Auger J P,Thomsen S,et al. Structural analysis and immunostimulatory potency of lipoteichoic acids isolated from three *Streptococcus suis* serotype 2 strains[J]. Journal of Biological Chemistry,2018,293(31):12011-12025.
[26] Oki H,Kawahara K,Maruno T,et al. Interplay of a secreted protein with type IVb pilus for efficient enterotoxigenic *Escherichia coli* colonization[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2018,115(28):7422-7427.
[27] Yao H,Li G,Xiong X L,et al. LygA retention on the surface of *Listeria monocytogenesvia* its interaction with wall teichoic acid modulates bacterial homeostasis and virulence[J]. PLoS Pathogens,2023,19(6):e1011482.
[28] Huang X T,Li X Y,An H R,et al. Capsule type defines the capability of *Klebsiella pneumoniae* in evading Kupffer cell capture in the liver[J]. PLoS Pathogens,2022,18(8):e1010693.
[29] Schembri M A,Dalsgaard D,Klemm P. Capsule shields the function of short bacterial adhesins[J]. Journal of Bacteriology,2004,186(5):1249-1257.
[30] Kietzman C C,Gao G L,Mann B,et al. Dynamic capsule restructuring by the main pneumococcal autolysin LytA in response to the epithelium[J]. Nature Communications,2016,7:10859.
[31] Zhang A D,Chen B,Yuan Z Z,et al. HP0197 contributes to CPS synthesis and the virulence of *Streptococcus suisvia* CcpA[J]. PLoS One,2012,7(11):e50987.
[32] Zhong X J,Zhang Y,Zhu Y C,et al. Identification of an autorepressing two-component signaling system that modulates virulence in *Streptococcus suis* serotype 2[J]. Infection and Immunity,2019,87(9):e00377-e00319.
[33] Tang J S,Guo M R,Chen M,et al. A link between STK signalling and capsular polysaccharide synthesis in *Streptococcus suis*[J]. Nature Communications,2023,14:2480.
[34] Paganelli F L,Willems R J,Jansen P,et al. *Enterococcus faecium* biofilm formation:identification of major autolysin AtlAEfm,associated Acm surface localization,and AtlAEfm-independent extracellular DNA Release[J]. mBio,2013,4(2):e00154.

[35] Yi L,Li J P,Fan Q Y,et al. The otc gene of *Streptococcus suis* plays an important role in biofilm formation,adhesion,and virulence in a murine model[J]. Veterinary Microbiology,2020,251:108925.

[36] Soto Ocaña J,Friedman E S,Keenan O,et al. Metal availability shapes early life microbial ecology and community succession[J]. mBio,2024,15(11):e0153424.

[37] Anderson C J,Medina C B,Barron B J,et al. Microbes exploit death-induced nutrient release by gut epithelial cells[J]. Nature,2021,596(7871):262-267.

[38] Lin L,Xu L,Lv W H,et al. An NLRP3 inflammasome-triggered cytokine storm contributes to streptococcal toxic shock-like syndrome(STSLS)[J]. PLoS Pathogens,2019,15(6):e1007795.

[39] Yuan C,Hullahalli K,Huang H,et al. Zoonotic *Streptococcus* imports glucose to inhibit stringent response and promote growth during meningitis[J]. Nature Microbiology,2026,11(1):125-141.

[40] Berube B J,Rangel S M,Hauser A R. *Pseudomonas aeruginosa*:breaking down barriers[J]. Current Genetics,2016,62(1):109-113.

[41] Quan Y Y,Wang Y X,Gao S J,et al. Breaking the fortress:a mechanistic review of meningitis-causing bacteria breaching tactics in blood brain barrier[J]. Cell Communication and Signaling,2025,23(1):235.

[42] Galea I. The blood-brain barrier in systemic infection and inflammation[J]. Cellular & Molecular Immunology,2021,18(11):2489-2501.

[43] Lentini G,Midiri A,Firon A,et al. The plasminogen binding protein PbsP is required for brain invasion by hypervirulent CC17 Group B streptococci[J]. Scientific Reports,2018,8:14322.

[44] Lu Y J,Li S,Shen X D,et al. The type Ⅱ histidine triad protein HtpsC facilitates invasion of epithelial cells by highly virulent *Streptococcus suis* serotype 2[J]. Journal of Microbiology,2021,59(10):949-957.

[45] Kim B J,Hancock B M,Bermudez A,et al. Bacterial induction of Snail1 contributes to blood-brain barrier disruption[J]. The Journal of Clinical Investigation,2015,125(6):2473-2483.

[46] Sayoc-Becerra A,Krishnan M,Fan S J,et al. The JAK-inhibitor tofacitinib rescues human intestinal epithelial cells and colonoids from cytokine-induced barrier dysfunction[J]. Inflammatory Bowel Diseases,2020,26(3):407-422.

[47] Liu M X,Wang Q,Wu W D,et al. Glaesserella parasuis serotype 5 breaches the porcine respiratory epithelial barrier by inducing autophagy and blocking the cell membrane Claudin-1 replenishment[J]. PLoS Pathogens,2022,18(10):e1010912.

[48] Gregorc U,Ivanova S,Thomas M,et al. Cleavage of MAGI-1,a tight junction PDZ protein,by caspases is an important step for cell-cell detachment in apoptosis[J]. Apoptosis,2007,12(2):343-354.

[49] Xu L,Lu X,Xiao P,et al. Interleukin-17A contributed to the damage of blood-CNS barriers during *Streptococcus suis* meningitis[J]. Molecular Neurobiology,2022,59(4):2116-2128.

[50] Liu R,Li W Y,Meng Y,et al. The serine/threonine protein kinase of *Streptococcus suis* serotype 2 affects the ability of the pathogen to penetrate the blood-brain barrier[J]. Cellular Microbiology,2018,20(10):e12862.

[51] Ma Z,Peng J,Yu D D,et al. A streptococcal Fic domain-containing protein disrupts blood-brain barrier integrity by activating moesin in endothelial cells[J]. PLoS Pathogens,2019,15(5):e1007737.

[52] Yang Y X,Fang H W,Xie Z D,et al. *Yersinia* infection induces glucose depletion and AMPK-dependent inhibition of pyroptosis in mice[J]. Nature Microbiology,2024,9(8):2144-2159.

[53] Deo P,Chow S H,Han M L,et al. Mitochondrial dysfunction caused by outer membrane vesicles from Gram-negative bacteria activates intrinsic apoptosis and inflammation[J]. Nature Microbiology,2020,5(11):1418-1427.

[54] Pan F,Zhu M L,Liang Y,et al. Membrane vesicle delivery of a streptococcal M protein disrupts the blood-brain barrier by inducing autophagic endothelial cell death[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2023,120(24):e2219435120.

[55] Gao S,Wu W T,Xiao X X,et al. RfeA from *Streptococcus suis* serotype 2 triggers NLRP3/Caspase-1-dependent pyroptosis leading to blood-brain barrier disruption[J]. Veterinary Research,2025,56(1):184.

[56] Jiang H X,Sun Y,Li F Y,et al. Enolase of *Streptococcus suis* serotype 2 promotes biomolecular condensation of ribosomal protein SA for HBMECs apoptosis[J]. BMC Biology,2024,22(1):33.

[57] Russell R J,Boulet L P,Brightling C E,et al. The airway epithelium:an orchestrator of inflammation,a key structural barrier and a therapeutic target in severe asthma[J]. The European Respiratory Journal,2024,63(4):2301397.

[58] Casadevall A. Cryptococci at the brain gate:break and enter or use a Trojan horse? [J]. The Journal of Clinical Investigation,2010,120(5):1389-1392.

[59] Wang H R,Song X Y,Wang Y,et al. Interleukin 1β mediates the pathogenesis of nasal mucosal epithelial barrier dysfunction in allergic rhinitis[J]. Journal of Inflammation Research,2024,17.:9071-9085.

[60] Wang Q,Zhou H,Fan H J,et al. Coinfection with porcine circovirus type 2(PCV2)and *Streptococcus suis* serotype 2(SS2)enhances the survival of SS2 in swine tracheal epithelial cells by decreasing reactive oxygen species production[J]. Infection and Immunity,2020,88(11):e00520-e00537.

[61] Bergsten H,Nizet V. The intricate pathogenicity of Group A *Streptococcus*:a comprehensive update[J]. Virulence,2024,15(1):2412745.

[62] Sender R,Weiss Y,Navon Y,et al. The total mass,number,and distribution of immune cells in the human body[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2023,120(44):e2308511120.

[63] Benga L,Fulde M,Neis C,et al. Polysaccharide capsule and suilysin contribute to extracellular survival of *Streptococcus suis* co-cultivated with

primary porcine phagocytes[J]. Veterinary Microbiology,2008,132(1/2):211-219.

[64] Gao S J, Mao C L, Yuan S, et al. AI-2 quorum sensing-induced galactose metabolism activation in *Streptococcus suis* enhances capsular polysaccharide-associated virulence[J]. Veterinary Research,2024,55(1):80.

[65] Yang K Y, Wang Q C, Liu M X, et al. *Streptococcus suis* employs the Ihk/Irr-PepO axis to subvert macrophage actin polymerization: a novel anti-phagocytic strategy enhancing bacterial virulence[J]. Veterinary Microbiology,2025,310:110726.

[66] Nan D Q, Rao C L, Tang Z H, et al. *Burkholderia pseudomallei* BipD modulates host mitophagy to evade killing[J]. Nature Communications, 2024,15:4740.

[67] Lee J W, Nam H, Kim L E, et al. TLR4 (Toll-like receptor 4) activation suppresses autophagy through inhibition of FOXO3 and impairs phagocytic capacity of microglia[J]. Autophagy,2019,15(5):753-770.

[68] Lu P L, Ma D, Chen Y L, et al. *L*-glutamine provides acid resistance for *Escherichia coli* through enzymatic release of ammonia[J]. Cell Research,2013,23(5):635-644.

[69] Tong H C, Dong Y Z, Wang X H, et al. Redox-regulated adaptation of *Streptococcus oligofermentans* to hydrogen peroxide stress[J]. mSystems, 2020,5(2):e00006-e00020.

[70] Li W Y, Yin Y F, Meng Y, et al. The phosphorylation of phosphoglucosamine mutase GlmM by Ser/Thr kinase STK mediates cell wall synthesis and virulence in *Streptococcus suis* serotype 2[J]. Veterinary Microbiology,2021,258:109102.

[71] Pang S Q, Qiao Z L, Xu J J, et al. *Streptococcus suis* AdcA interacts with factor H and inhibits C3b deposition on the bacteria to participate in complement evasion[J]. Veterinary Microbiology,2025,306:110561.

[72] Ma F, Wang G Y, Ma Z, et al. A surface protein identified from *Streptococcus suis* serotype 2 exhibits neutrophil-resistant ability via its polysaccharide capsule[J]. Microbial Pathogenesis,2025,199:107270.

[73] de Buhr N, Neumann A, Jerjomiceva N, et al. *Streptococcus suis* DNase SsnA contributes to degradation of neutrophil extracellular traps(NETs) and evasion of NET-mediated antimicrobial activity[J]. Microbiology,2014,160(Pt 2):385-395.

[74] Emgård J, Bergsten H, McCormick J K, et al. MAIT cells are major contributors to the cytokine response in group a streptococcal toxic shock syndrome[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2019,116(51):25923-25931.

[75] de Greeff A, Benga L, Wichgers Schreur P J, et al. Involvement of NF-kappaB and MAP-kinases in the transcriptional response of alveolar macrophages to *Streptococcus suis*[J]. Veterinary Microbiology,2010,141(1/2):59-67.

[76] Jiang X, Li F Y, Mei J K, et al. Brain immune cell infiltration and serum metabolomic characteristics reveal that lauric acid promotes immune cell infiltration in brain and *Streptococcus suis* meningitis in mice[J]. Molecular Neurobiology,2024,61(11):9302-9319.

[77] Fu Y, Jie J, Lei L, et al. Exploring the destructive synergy between IL-33 and Suilysin hemolysis on blood-brain barrier stability[J]. Microbiology Spectrum,2024,12(8):e0061224.

责任编辑：周广礼

范红结，博士，南京农业大学动物医学院教授，预防兽医学学科带头人，国务院政府特殊津贴专家。兼任第三届全国动物防疫专家委员会委员、农业农村部新兽药评审委员会委员、教育部高等学校动物医学类专业教学指导委员会副主任，中国微生物学会理事，中国畜牧兽医学会兽医公共卫生学分会副理事长，江苏省微生物学会副理事长等。曾任南京农业大学动物医学院院长、党委书记、校教师发展与教学评价中心主任。主持国家和部省级科研项目 30 余项，主要涉及猪链球菌病、副猪嗜血杆菌病、猪增生性肠病等致病机理及免疫预防等领域的研究。在 *Nature Microbiology*、*Nature Communications*、*PNAS*、*PLoS Pathogens* 和《中国农业科学》等期刊发表研究论文 200 余篇，培养博士研究生 30 余名，硕士研究生 100 余名。获国家级教学成果奖二等奖、国家科技进步奖二等奖各 1 项。入选教育部新世纪优秀人才、江苏特聘教授、全国农业科研杰出人才等人才计划。