

葡萄球菌致病毒力因子酚溶性调节蛋白的研究进展

周颖, 刘焕, 赵玉峰, 魏明, 侯进, 李萍, 汪洋*

西安医学院基础医学部, 陕西 西安 710021

周颖, 刘焕, 赵玉峰, 魏明, 侯进, 李萍, 汪洋. 葡萄球菌致病毒力因子酚溶性调节蛋白的研究进展[J]. 微生物学通报, 2022, 49(3): 1158-1166

Zhou Ying, Liu Huan, Zhao Yufeng, Wei Ming, Hou Jin, Li Ping, Wang Yang. Research progress on staphylococcal virulence factors phenol-soluble modulins[J]. Microbiology China, 2022, 49(3): 1158-1166

摘 要: 葡萄球菌是临床常见的革兰氏阳性致病菌, 包括表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌等。随着耐药葡萄球菌的出现, 尤其是多药耐药葡萄球菌的传播和蔓延, 其感染性疾病的发病率和死亡率逐年升高。葡萄球菌的高致病性与其表达大量毒力因子密切相关。酚溶性调节蛋白(phenol-soluble modulins, PSM)是一组具有广泛溶细胞活性的两亲性肽, 是葡萄球菌分泌的一种重要的毒力因子。PSM 诱导炎症反应、影响免疫细胞功能、参与细菌免疫逃逸并参与葡萄球菌引起的皮肤软组织感染、脓毒症、生物膜相关感染、骨组织感染和特应性皮炎的致病过程。本文主要是从 PSM 对宿主免疫系统的影响及其在常见葡萄球菌感染性疾病中的作用等方面进行简要概述。

关键词: 葡萄球菌; 毒力因子; 酚溶性调节蛋白

Research progress on staphylococcal virulence factors phenol-soluble modulins

ZHOU Ying, LIU Huan, ZHAO Yufeng, WEI Ming, HOU Jin, LI Ping, WANG Yang*

Department of Basic Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, Shaanxi, China

Abstract: *Staphylococcus* are common Gram-positive pathogens, including *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus*. With the emergence of drug-resistant staphylococci, especially the spread of multidrug resistant strains, the morbidity and mortality of infectious diseases caused by *Staphylococcus* are increasing year by year. The high pathogenicity of *Staphylococcus* is associated with the large

基金项目: 陕西省科技计划(2018JQ8028); 陕西省呼吸病预防与诊治工程研究中心开放基金(2017GCKF09)

Supported by: Science and Technology Project of Shaanxi Province (2018JQ8028); Shaanxi Provincial Research Center for Prevention and Treatment of Respiratory Diseases Project (2017GCKF09)

*Corresponding author: E-mail: yang.wang@xiyi.edu.cn

Received: 2021-06-28; Accepted: 2021-10-22; Published online: 2022-01-11

number of virulence factors. Phenol-soluble modulins (PSMs) are a group of amphipathic peptides with broad cytolytic activity, which are major virulence factors released by *Staphylococcus*. PSMs could contribute to inflammation, affect immune cell function, participate in bacterial immune escape, and play a role in the pathogenic mechanism of skin and soft tissue infections, sepsis, biofilm-related infections, bone tissue infections, and atopic dermatitis caused by staphylococci. This article briefly summarizes the impact of PSMs on the host immune system and the roles of PSMs in common infectious diseases caused by *Staphylococcus*.

Keywords: *Staphylococcus*; virulence factors; phenol-soluble modulin

葡萄球菌属包括一群革兰氏阳性球菌,其中金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌是临床上常见致病菌。金黄色葡萄球菌在医院或社区广泛传播,可以引起皮肤软组织感染、心内膜炎、骨髓炎和脓毒症等多种感染性疾病^[1]。表皮葡萄球菌是一种机会性致病菌,可在医疗装置的表面黏附并积聚形成生物膜而引起相关的感染^[2]。由于抗菌药的滥用,耐药菌尤其是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)的出现使葡萄球菌感染性疾病的治疗变得非常困难。葡萄球菌的致病性与其分泌多种毒力因子有关,其中一组两亲性肽——酚溶性调节蛋白(phenol-soluble modulin, PSM)在致病性金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌中广泛表达^[3]。

PSM是由20–44个氨基酸组成的多肽。根据编码PSM的操纵子不同,PSM可分为PSM α 、PSM β 、PSM γ 、PSM δ 、PSM ϵ 和PSM-*mec*这6种类型;根据肽链的分子量和长度的不同,PSM又可分为 α 型(20–26个氨基酸)和 β 型(44个氨基酸): α 型包括4种定位于*psma*操纵子的PSM α 肽(PSM α 1–4),以及由*hld*基因编码且位于附属基因调控系统关键调控分子RNAIII基因内的 δ 毒素^[4]。 β 型包括2种PSM β 肽(PSM β 1–2)^[5]。虽然PSM的氨基酸组成和分子结构简单,PSM具有多种生物活性,如溶解多种真核细胞和一些细菌、参与炎症反应和细菌的免疫逃逸以及参与葡萄球菌的致病过程,

但目前有关PSM在葡萄球菌感染性疾病中的作用国内报道相对较少。为了给同行学者研究提供理论参考,本文综述了PSM对宿主免疫系统的影响及其致病机制,尤其最新报道的PSM在骨骼和关节感染、脓毒症、特应性皮炎及甲型流感病毒合并细菌性肺部感染中的作用。

1 PSM对宿主免疫系统的作用

MRSA诱导炎症反应、影响免疫细胞功能、逃逸宿主免疫系统的杀伤是其高致病性的重要原因^[3,6]。免疫细胞在机体抗微生物感染过程中发挥重要作用。PSM作为革兰氏阳性菌分泌的一种外毒素,与革兰氏阴性菌内毒素脂多糖相似,也具有趋化作用,可诱导细胞因子的表达,影响多种免疫细胞的功能;PSM的多种生物活性主要是通过激活人甲酰化肽受体2(formyl peptide receptor type 2, FPR2)产生,该受体存在于单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、未成熟树突状细胞和一些其他类型的细胞中^[7]。

在小鼠模型中,FPR2受体的特异性抑制剂formyl peptide receptor-like 1 inhibitory protein (FLIPr)可以阻断PSM介导的白细胞浸润,并显著抑制表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌培养液引起的促炎反应^[8]。PSM激活FPR2导致中性粒细胞上的补体受体1和3以及Fc γ 受体1表达上调,增强中性粒细胞的吞噬作用,并刺激促炎细胞因子IL-8的释放^[9]。PSM α 4显著增加中性粒

细胞的髓过氧化物酶和弹性蛋白酶的释放,并增加细胞表面 CD63 的表达^[10]。此外,PSM 能以剂量依赖的方式增强中性粒细胞的呼吸暴发,引起脱颗粒,抑制中性粒细胞和单核细胞的自发性凋亡^[11]。

在体外,PSM 已被证实可溶解多种类型真核细胞,其中包括中性粒细胞,但是在血液中,由于脂蛋白对 PSM 的中和作用,使 PSM 不能够溶解中性粒细胞^[12]。已有研究证实,金黄色葡萄球菌在中性粒细胞吞噬体内,其 *psma* 操纵子的启动子被激活,PSM α 表达增加^[13-14]。推测 PSM 介导的 MRSA 免疫逃逸的机制是:人体感染 MRSA 后,MRSA 通过分泌表达少量 PSM,诱导中性粒细胞趋化到达感染部位,随后细菌被中性粒细胞吞噬进入吞噬体内,细菌 *psma* 操纵子的启动子被激活,分泌大量的 PSM 将中性粒细胞溶解,使细菌进一步在宿主体内增殖和扩散^[13-15]。

中性粒细胞胞外捕获物(neutrophil extracellular trap, NET)是中性粒细胞捕获并杀死胞外微生物的一种重要防御机制,由释放胞外的 DNA 和各种酶组成。据报道,PSM α 能够诱导中性粒细胞形成 NET 样结构,该结构可以被 DNase 阳性的金黄色葡萄球菌降解,而 DNase 阴性的白色念珠菌则不能降解该结构,这可能是一种不同细菌在同一宿主体内的竞争机制;与经典 NET 的形成过程不同,PSM α 触发的 NET 不依赖于活性氧水平,而且 NET 形成非常迅速,这可能是 PSM α 溶解中性粒细胞的间接作用导致^[15]。PSM 能够迅速增加中性粒细胞表面特异膜受体 CD11b/CD18 的表达,CD11b/CD18 通过与配体结合,参与中性粒细胞的吸附、渗出及迁移等多个复杂过程,对宿主细胞抵抗病原微生物入侵至关重要^[16],这可能是 PSM 影响免疫细胞功能的另一种途径。

有研究发现,PSM α 可以诱导中性粒细胞坏死性凋亡;坏死性凋亡不同于凋亡,可以使组织周围炎性介质增多,加剧炎性反应扩散和组织损害;多种外在和内在的信号能够诱导细胞坏死性凋亡的发生,一个经典的信号通路就是受体相互作用蛋白激酶(RIPK1/RIPK3/MLKL)的信号通路;同时发现 USA300 细菌培养液上清和 PSM α 都可以诱导中性粒细胞坏死性凋亡特征蛋白 mixed lineage kinase-like protein (MLKL)磷酸化水平增高,而 *psma* 缺陷菌培养液上清或加入 MLKL 抑制剂 Necrosulfonamide (NSA)均未引起磷酸化 MLKL 表达的变化;并且依据透射电镜结果,从形态上直接观察到 PSM α 1 诱导中性粒细胞出现典型的坏死性凋亡特征,而 NSA 可显著减少中性粒细胞发生坏死性凋亡;在 MRSA 感染的动物模型上,进一步证实了 PSM 诱导中性粒细胞坏死性凋亡在坏死性肺炎发生过程中的重要性,并且证实可能与激活 RIPK1/RIPK3/MLKL 的信号通路相关^[17],但是 PSM 诱导中性粒细胞坏死性凋亡的具体分子机制有待进一步研究。

树突状细胞作为抗原递呈细胞在先天性免疫和适应性免疫中均起着至关重要的作用,研究发现 PSM 能够调节小鼠树突状细胞的功能,经 PSM 刺激后的树突状细胞可以增加调节性 T 细胞的启动,从而抑制了 TH1 辅助细胞介导的免疫反应^[18]。这表明 PSM 可能通过调节适应性免疫应答,增加机体对细菌的耐受性。

据报道,PSM 具有免疫原性,在成人血液循环中可以检测到抗 PSM 抗体,小鼠和兔子主动免疫 PSM 后其抗 PSM 抗体反应强烈^[19]。除了 α -溶血素和 PV-杀白细胞素 2 种毒素,目前能够成为多种致病性葡萄球菌的疫苗候选靶点的毒素很少^[20]。PSM 是葡萄球菌重要的外毒素,编码的氨基酸序列保守性很高,几乎在所有已测的

葡萄球菌中表达,而且在葡萄球菌感染性疾病的致病机制中发挥重要作用^[3],PSM可能成为研制抗葡萄球菌毒素疫苗的靶点。

2 PSM在不同疾病中的作用

葡萄球菌引起多种感染性疾病,包括皮肤和软组织感染、骨髓炎、脓毒症、生物膜相关的感染和特应性皮炎等疾病,研究发现PSM在这些感染性疾病中发挥重要作用。

2.1 PSM在皮肤和软组织感染中的作用

金黄色葡萄球菌是引起医院或社区相关皮肤和软组织感染的主要病原体之一,除了反复感染外还具有很高的发病率和死亡率^[21]。据报道,体外培养来自美国不同地区的177株MRSA临床分离株,研究发现从皮肤和软组织感染患者分离的MRSA菌株,其表达PSM α 1-4、PSM β 1和 δ -毒素水平显著高于从心内膜感染或肺炎感染患者分离的菌株^[22]。越来越多的体内外实验证明了PSM在皮肤和软组织感染致病机制中的重要性^[23]。USA300感染导致的鼠或兔皮肤感染模型中,当 $psma$ 基因突变后显著降低了其引起的小鼠或兔皮下脓肿的能力^[24]。

金黄色葡萄球菌感染所致小鼠表皮感染模型中,PSM α 诱导小鼠角质形成细胞释放IL-1 α 和IL-36 α ,并通过激活它们的受体(IL-1R和IL-36R)诱导促炎性细胞因子IL-17的释放;然而在IL-1R和IL-36R功能部分或完全缺失的小鼠角质形成细胞中,IL-17的水平以及中性粒细胞向感染部位的浸润能力均显著降低,说明在金黄色葡萄球菌引起的皮肤感染过程中,细菌通过分泌PSM α 作用于角质形成细胞,促进IL-17介导的表皮皮肤炎症反应的发生^[25]。

2.2 PSM在脓毒症中的作用

脓毒症是一种死亡率很高的综合征,是由血液循环中细菌或其他病原体产生的病原体相关

分子模式引发的全身性炎症,可导致脓毒血症休克和器官衰竭^[26]。金黄色葡萄球菌也可以引起严重的脓毒症,即使在抗生素治疗下,侵袭性金黄色葡萄球菌导致脓毒症的死亡率也很高^[26-27]。在MRSA感染所致脓毒症小鼠模型中, $psma$ 基因突变后显著推迟了感染小鼠的死亡期^[26],而 $psm\beta$ 基因突变后对疾病进展几乎无影响,说明 α 型PSM在脓毒症的致病过程中发挥更重要的作用^[28]。

细菌脂蛋白激活toll样受体2(toll-like receptor 2, TLR2)启动宿主的免疫应答反应,被认为是革兰氏阳性菌导致脓毒症的主要原因;研究发现, psm 缺陷型金黄色葡萄球菌引起小鼠脓毒症的过程,与野生型菌株感染TLR2缺陷型小鼠相似,表明PSM可能参与TLR2介导的免疫应答过程;进一步研究发现,金黄色葡萄球菌表达的PSM不但可以促进膜脂蛋白的释放,而且是细菌脂蛋白释放所必需的元素之一;金黄色葡萄球菌通过表达的PSM促进脂蛋白释放,进而激活TLR2启动免疫应答反应,从而导致脓毒症的发生^[29]。因此,通过调节金黄色葡萄球菌PSM对脂蛋白的影响,可能成为治疗金黄色葡萄球菌所致脓毒症的一种策略。

2.3 PSM在细菌生物膜相关感染中的作用

细菌生物膜和浮游细菌的生物学特性不同,如复杂的结构、广泛的信息沟通、精密的调控机制等,其形成能够增加细菌对抗生素和宿主免疫的抗性^[6]。表皮葡萄球菌是一种机会性致病菌,形成生物膜的能力很强,是医院导管相关慢性感染的主要原因;表皮葡萄球菌在生物膜形成过程中,PSM β 肽的表达水平较高,PSM β 对体外生物膜的消散和体内留置装置上生物膜的传播至关重要^[13]。在留置装置相关感染的小鼠模型中, psm 突变菌株在植入导管上生物膜的形成显著高于野生菌株,表明PSM促进细菌生物膜的消

散,从而减少生物膜形成;PSM β 还参与表皮葡萄球菌生物膜结构的形成,与生物膜层间的营养传递相关^[30]。

与表皮葡萄球菌不同,金黄色葡萄球菌 PSM 可增加生物膜的稳定性。据报道,在金黄色葡萄球菌培养上清中,分离出了由变形的 PSM 聚集形成的纤维状淀粉样结构,这种结构有助于稳定金黄色葡萄球菌生物膜^[30]。PSM α 3 是一种具有极强细胞溶解性的 PSM^[9],也会产生一种新颖的淀粉样蛋白结构,这种结构可能与 PSM 功能有关,如细胞溶解作用^[30-31]。据报道,功能性淀粉样蛋白形成过程中各种 PSM 之间高度合作,PSM α 3 启动聚集,形成不稳定的聚集体,进而连接其他 PSM,从而产生稳定的淀粉样蛋白结构^[32]。

2.4 PSM 在骨感染中的作用

耐药金黄色葡萄球菌常引起成人或儿童的骨感染。与医院获得性 MRSA 引起的骨髓炎相比,社区获得性 MRSA 引起的骨髓炎往往更加严重^[33-34]。社区获得性 MRSA 菌株 USA300 引起的骨骼和关节感染在儿童中更为广泛^[35]。社区获得性 MRSA 导致的骨骼和关节感染的严重程度与局部骨骼肌受累有关,常引起全身并发症,给临床治疗带来了很大困难,常需要联合外科治疗和有效的抗菌药物治疗^[36]。

金黄色葡萄球菌能够在成骨细胞内滞留,可能是引起骨组织慢性感染和在骨组织传播的原因^[28,33]。PSM α 抑制骨重塑并引起骨质破坏,是骨髓炎发病机制中重要的毒力决定因子;离体细胞内葡萄球菌感染模型中,PSM α 可以诱导人成骨细胞死亡;在实验动物感染的早期阶段,psm 基因的缺失极大地限制了 USA300 菌株在骨组织中的传播,但对 USA300 引起的局局部骨髓炎的严重程度影响较小;在鼠骨髓炎模型中,PSM 还可以诱导 IL-8 的产生,IL-8 可以促进破骨细

胞的分化并增加破骨细胞的活性,这可能是 PSM 间接产生骨破坏作用的机制之一^[28]。虽然 PSM 在骨髓炎的发病机理中的作用机制尚不确定,但它们对成骨细胞的溶解作用非常明确,尤其是高毒力菌株社区获得性 MRSA 分泌的 PSM。

2.5 PSM 在特应性皮炎中的作用

特应性皮炎是一种慢性炎症性皮肤病,临床特征是干燥、发红、瘙痒周期性发作的皮肤病变^[37-38]。特应性皮炎患者在病变皮肤上携带金黄色葡萄球菌的阳性率达 70%^[39]。一般认为,肥大细胞被激活脱颗粒释放炎症介质引起的炎症反应,是特应性皮炎和其他过敏性疾病病理学的关键因素^[37]。据报道,在特应性皮炎患者的病变皮肤中检测到了 δ -毒素,研究发现, δ -毒素可特异性引起皮肤或骨髓来源的鼠肥大细胞脱颗粒而不会裂解它们;体外实验研究发现,甲酰化和非甲酰化 δ -毒素在非溶解细胞浓度下,以非 FPR2 依赖的方式刺激肥大细胞脱颗粒,而 δ -毒素刺激肥大细胞脱颗粒的细胞内信号通路与免疫球蛋白 E 交联抗原诱导的方式不同;在炎症性皮肤病小鼠模型上,与 δ -毒素基因突变株相比,野生型金黄色葡萄球菌定殖皮肤后,显著促进了免疫球蛋白 E 和 IL-4 的生成以及炎症性皮肤病的发生;而在肥大细胞缺陷小鼠模型上, δ -毒素对免疫球蛋白 E 和皮肤炎症的增强作用被消除,通过补充肥大细胞, δ -毒素增强炎症反应的作用又得以恢复^[39],证实了 δ -毒素可以诱导肥大细胞脱颗粒及其在皮肤炎症反应中的作用。

2.6 其他

金黄色葡萄球菌感染的重症患者经常发生血管渗漏,研究发现,USA300 或 USA400 菌株及其 psm α 4 缺陷菌株分别感染小鼠后,与缺陷菌株比较,野生型菌株感染的小鼠肺组织出现更严重的血浆渗漏,其特征是红细胞和血浆从毛细

血管渗出到肺组织中;金黄色葡萄球菌引起血管渗漏可能的分子机制是 PSM α 4 通过激活 FPR2 和磷酸肌醇 3 激酶引发中性粒细胞脱颗粒,诱导肝素结合蛋白释放增加,而肝素结合蛋白能够增加单层内皮细胞的通透性,进而引起小鼠血管渗漏^[35]。

甲型流感病毒感染之后通常继发细菌性肺部感染,这是造成致死性肺炎的重要原因之一;在病毒合并细菌感染小鼠模型中,甲型流感病毒合并感染野生型 USA300 小鼠的死亡率显著高于病毒合并感染 PSM 基因缺陷株小鼠的死亡率,表明 PSM 也是参与甲型流感病毒继发金黄色葡萄球菌肺炎的重要毒力因子^[11]。

3 小结

葡萄球菌尤其是高毒力高致病性耐药葡萄

球菌的广泛传播,使探索毒力因子在葡萄球菌致病机制中的作用成为研究热点。PSM 是 MRSA 高表达的一种重要的毒力因子。本文综述了 PSM 对部分免疫细胞的影响,以及在葡萄球菌引起的多种感染性疾病中的致病作用,包括骨髓炎、皮肤软组织感染、脓毒症、细菌生物膜相关感染和特应性皮炎等疾病,如图 1 所示。

PSM 在这些疾病中致病机制的阐明为葡萄球菌感染性疾病的治疗策略提供了一些新的启示。例如,FPR2 依赖性激活 PSM 的多种功能在葡萄球菌病的发病机制中起关键作用,因此,PSM、FPR2 受体介导的信号转导通路可能成为抗葡萄球菌感染药物开发的靶点。PSM 序列的保守性、表达的广泛性和参与葡萄球菌感染性疾病的多样性及其重要性,也使 PSM 成为开发抗葡萄球菌的毒素疫苗的潜在靶点。另外,一些 PSM 还具有

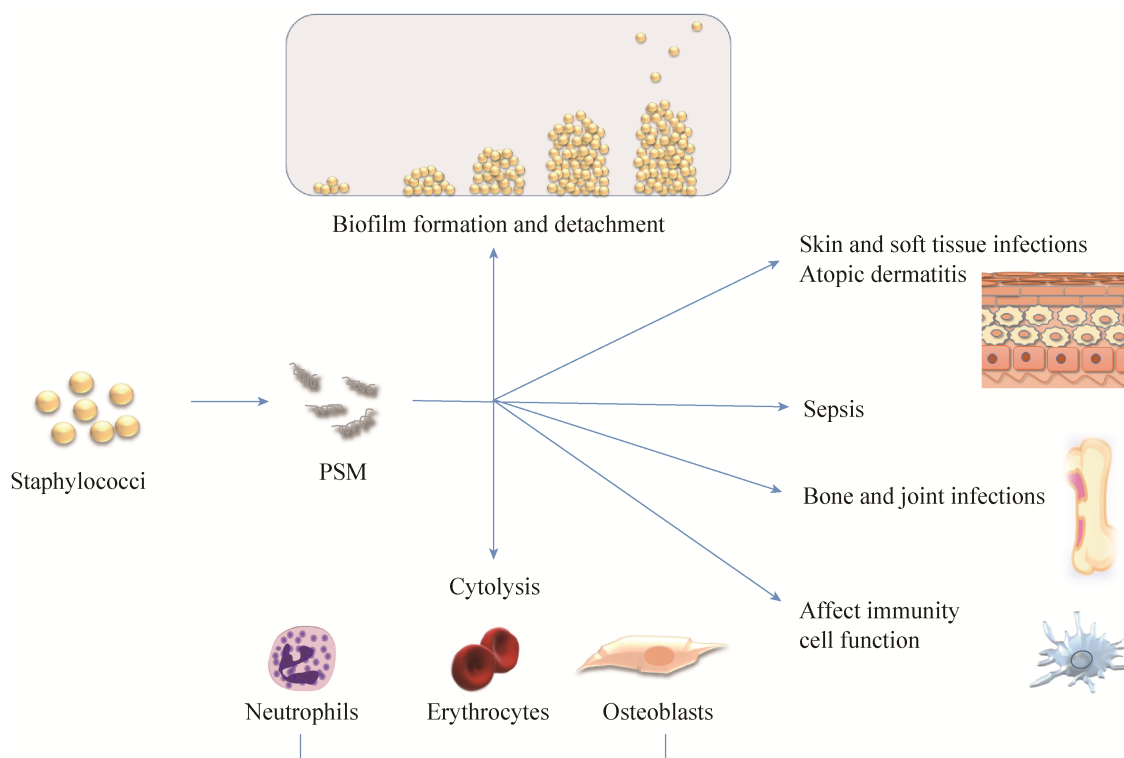


图 1 PSM 参与葡萄球菌致病过程

Figure 1 PSM is involved in the pathogenesis of staphylococci.

杀菌活性,通过结构改造和修饰可能成为一种开发新型抗菌药的途径^[40]。然而,仍然有很多尚未解决的问题,如PSM的理化性质及PSM聚集产生的有序纤维状淀粉样的结构,在生物膜形成和体内感染过程中的作用尚不明确;另外,PSM激活FPR2的结构决定因素,以及PSM与受体相互作用在不同感染性疾病致病机制中的作用尚不清楚,还需要开展更多的实验研究。

REFERENCES

- [1] Sharara SL, Maragakis LL, Cosgrove SE. Decolonization of *Staphylococcus aureus*[J]. Infectious Disease Clinics of North America, 2021, 35(1): 107-133
- [2] Ortega-Peña S, Martínez-García S, Rodríguez-Martínez S, Cancino-Díaz ME, Cancino-Díaz JC. Overview of *Staphylococcus epidermidis* cell wall-anchored proteins: potential targets to inhibit biofilm formation[J]. Molecular Biology Reports, 2020, 47(1): 771-784
- [3] Sayed-Zaki ME, El-Sabbagh AM, Hammam H. Molecular study of mec-phenol soluble modulin gene in methicillin resistant *Staphylococcus aureus*[J]. Clinical laboratory, 2021. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2020.200947. PMID: 34542960
- [4] 郭庆昕, 杨滨, 强华. 医院获得性与社区获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌基因分型及毒力差异研究[J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(4): 227-233
Guo QX, Yang B, Qiang H. The study of genotype and virulence differences of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2018, 36(4): 227-233 (in Chinese)
- [5] Qin L, McCausland JW, Cheung GYC, Otto M. PSM-mec-A virulence determinant that connects transcriptional regulation, virulence, and antibiotic resistance in staphylococci[J]. Frontiers in Microbiology, 2016, 7: 1293
- [6] Rasoul M, Rokhsareh M, Mohammad SM, Sajad K, Ahmadreza M. The human immune system against *Staphylococcus epidermidis*[J]. Critical Reviews in Immunology, 2019, 39(3): 151-163
- [7] Sundqvist M, Christenson K, Gabl M, Holdfeldt A, Jennbacken K, Möller TC, Dahlgren C, Forsman H. *Staphylococcus aureus*-derived PSM α peptides activate neutrophil FPR2 but lack the ability to mediate β -arrestin recruitment and chemotaxis[J]. The Journal of Immunology, 2019, 203(12): 3349-3360
- [8] Weiss E, Hanzelmann D, Fehlhaber B, Klos A, Von Loewenich FD, Liese J, Peschel A, Kretschmer D. Formyl-peptide receptor 2 governs leukocyte influx in local *Staphylococcus aureus* infections[J]. FASEB Journal, 2018, 32(1): 26-36
- [9] Weiß E, Schlatterer K, Beck C, Peschel A, Kretschmer D. Formyl-peptide receptor activation enhances phagocytosis of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. The Journal of Infectious Diseases, 2020, 221(4): 668-678
- [10] Li L, Pian YY, Chen SL, Hao HJ, Zheng YL, Zhu L, Xu B, Liu KK, Li M, Jiang H, et al. Phenol-soluble modulin α 4 mediates *Staphylococcus aureus*-associated vascular leakage by stimulating heparin-binding protein release from neutrophils[J]. Scientific Reports, 2016, 6(1): 1-12
- [11] Bloes DA, Haasbach E, Hartmayer C, Hertlein T, Klingel K, Kretschmer D, Planz O, Peschel A. Phenol-soluble modulin peptides contribute to influenza A virus-associated *Staphylococcus aureus* pneumonia[J]. Infection and Immunity, 2017. DOI:10.1128/iai.00620-17
- [12] Cheung GYC, Bae JS, Liu R, Hunt RL, Zheng Y, Otto M. Bacterial virulence plays a crucial role in MRSA sepsis[J]. PLoS Pathogens, 2021, 17(2): e1009369
- [13] Le KY, Park MD, Otto M. Immune evasion mechanisms of *Staphylococcus epidermidis* biofilm infection[J]. Frontiers in Microbiology, 2018, 9: 359
- [14] Kremserova S, Nauseef WM. Frontline science: *Staphylococcus aureus* promotes receptor-interacting protein kinase 3- and protease-dependent production of IL-1 β in human neutrophils[J]. Journal of Leukocyte Biology, 2019, 105(3): 437-447
- [15] Björnsdóttir H, Dahlstrand Rudin A, Klose FP, Elmwall J, Welin A, Stylianou M, Christenson K, Urban CF, Forsman H, Dahlgren C, et al. Phenol-soluble modulin α peptide toxins from aggressive *Staphylococcus aureus* induce rapid formation of neutrophil extracellular traps through a reactive oxygen species-independent pathway[J]. Frontiers in Immunology, 2017, 8: 257
- [16] Kretschmer D, Rautenberg M, Linke D, Peschel A. Peptide length and folding state govern the capacity of staphylococcal β -type phenol-soluble modulins to activate human formyl-peptide receptors 1 or 2[J]. Journal of Leukocyte Biology, 2015, 97(4): 689-697
- [17] Zhou Y, Niu C, Ma B, Xue XY, Li Z, Chen Z, Li F, Zhou S, Luo XX, Hou Z. Inhibiting PSM α -induced

- neutrophil necroptosis protects mice with MRSA pneumonia by blocking the agr system[J]. *Cell Death & Disease*, 2018, 9(3): 1-14
- [18] Richardson JR, Armbruster NS, Günter M, Henes J, Autenrieth SE. *Staphylococcus aureus* PSM peptides modulate human monocyte-derived dendritic cells to prime regulatory T cells[J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9: 2603
- [19] Adhikari RP, Ajao AO, Aman MJ, Karauzum H, Sarwar J, Lydecker AD, Johnson JK, Nguyen C, Chen WH, Roghmann MC. Lower antibody levels to *Staphylococcus aureus* exotoxins are associated with sepsis in hospitalized adults with invasive *S. aureus* infections[J]. *The Journal of Infectious Diseases*, 2012, 206(6): 915-923
- [20] Karauzum H, Venkatasubramaniam A, Adhikari RP, Kort T, Holtsberg FW, Mukherjee I, Mednikov M, Ortines R, Nguyen NTQ, Doan TMN, et al. IBT-V02: a multicomponent toxoid vaccine protects against primary and secondary skin infections caused by *Staphylococcus aureus*[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 624310
- [21] Vale De Macedo GHR, Costa GDE, Oliveira ER, Damasceno GV, Mendonça JSP, Silva LDS, Chagas VL, Bazán JMN, Aliança ASDS, De Cássia Mendonça de Miranda R, et al. Interplay between ESKAPE pathogens and immunity in skin infections: an overview of the major determinants of virulence and antibiotic resistance[J]. *Pathogens*, 2021, 10(2): 148
- [22] Berlon NR, Qi R, Sharma-Kuinkel BK, Joo HS, Park LP, George D, Thaden JT, Messina JA, Maskarinec SA, Mueller-Premru M, et al. Clinical MRSA isolates from skin and soft tissue infections show increased *in vitro* production of phenol soluble modulins[J]. *Journal of Infection*, 2015, 71(4): 447-457
- [23] Qi R, Joo HS, Sharma-Kuinkel B, Berlon NR, Park L, Fu CL, Messina JA, Thaden JT, Yan Q, Ruffin F, et al. Increased *in vitro* phenol-soluble modulin production is associated with soft tissue infection source in clinical isolates of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*[J]. *Journal of Infection*, 2016, 72(3): 302-308
- [24] Kobayashi SD, Malachowa N, Whitney AR, Braughton KR, Gardner DJ, Long D, Bubeck Wardenburg J, Schneewind O, Otto M, Deleo FR. Comparative analysis of USA300 virulence determinants in a rabbit model of skin and soft tissue infection[J]. *The Journal of Infectious Diseases*, 2011, 204(6): 937-941
- [25] Nakagawa S, Matsumoto M, Katayama Y, Oguma R, Wakabayashi S, Nygaard T, Saijo S, Inohara N, Otto M, Matsue H, et al. *Staphylococcus aureus* virulent PSMα peptides induce keratinocyte alarmin release to orchestrate IL-17-dependent skin inflammation[J]. *Cell Host & Microbe*, 2017, 22(5): 667-677.e5
- [26] Qin L, Da F, Fisher EL, Tan DCS, Nguyen TH, Fu CL, Tan VY, McCausland JW, Sturdevant DE, Joo HS, et al. Toxin mediates sepsis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*[J]. *PLoS Pathogens*, 2017, 13(2): e1006153
- [27] Zhen XM, Lundborg CS, Zhang ML, Sun XS, Li YY, Hu XQ, Gu SY, Gu YX, Wei JM, Dong HJ. Clinical and economic impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a multicentre study in China[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10: 3900
- [28] Davido B, Saleh-Mghir A, Laurent F, Danel C, Couzon F, Gatin L, Vandenesch F, Rasigade JP, Crémieux AC. Phenol-soluble modulins contribute to early sepsis dissemination not late local USA300-osteomyelitis severity in rabbits[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0157133
- [29] Hanzelmann D, Joo HS, Franz-Wachtel M, Hertlein T, Stevanovic S, Macek B, Wolz C, Götz F, Otto M, Kretschmer D, et al. Toll-like receptor 2 activation depends on lipopeptide shedding by bacterial surfactants[J]. *Nature Communications*, 2016, 7: 12304
- [30] Le KY, Villaruz AE, Zheng Y, He L, Fisher EL, Nguyen TH, Ho TV, Yeh AJ, Joo HS, Cheung GYC, et al. Role of phenol-soluble modulins in *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation and infection of indwelling medical devices[J]. *Journal of Molecular Biology*, 2019, 431(16): 3015-3027
- [31] Tayeb-Fligelman E, Tabachnikov O, Moshe A, Goldshmidt-Tran O, Sawaya MR, Coquelle N, Colletier JP, Landau M. The cytotoxic *Staphylococcus aureus* PSMα3 reveals a cross-α amyloid-like fibril[J]. *Science*, 2017, 355(6327): 831-833
- [32] Zaman M, Andreasen M. Cross-talk between individual phenol-soluble modulins in *Staphylococcus aureus* biofilm enables rapid and efficient amyloid formation[J]. *eLife*, 2020, 9: e59776
- [33] 蔡渊卿, 方心俞, 张翀景, 张超凡, 黄子达, 李文波, 杨滨, 张文明. 成骨细胞吞噬内化金黄色葡萄球菌在骨髓炎发病机制中的作用[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2020, 13(8): 681-687
- Cai YQ, Fang XY, Zhang CJ, Zhang CF, Huang ZD, Li WB, Yang B, Zhang WM. Involvement of phagocytosis and internalization of *Staphylococcus aureus* by osteoblasts in the pathogenesis of osteomyelitis[J]. *Chinese Journal of Bone and Joint Surgery*, 2020, 13(8): 681-687

- 681-687 (in Chinese)
- [34] Josse J, Velard F, Gangloff SC. *Staphylococcus aureus* vs. osteoblast: relationship and consequences in osteomyelitis[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2015, 5: 85
- [35] Loughran AJ, Gaddy D, Beenken KE, Meeker DG, Morello R, Zhao HB, Byrum SD, Tackett AJ, Cassat JE, Smeltzer MS. Impact of *sarA* and phenol-soluble modulins on the pathogenesis of osteomyelitis in diverse clinical isolates of *Staphylococcus aureus*[J]. *Infection and Immunity*, 2016, 84(9): 2586-2594
- [36] Bouras D, Doudoulakakis A, Tsolia M, Vaki I, Giormezis N, Petropoulou N, Lebessi E, Gennimata V, Tsakris A, Spiliopoulou I, et al. *Staphylococcus aureus* osteoarticular infections in children: an 8-year review of molecular microbiology, antibiotic resistance and clinical characteristics[J]. *Journal of Medical Microbiology*, 2018, 67(12): 1753-1760
- [37] Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. *Staphylococcus aureus* and atopic dermatitis: a complex and evolving relationship[J]. *Trends in Microbiology*, 2018, 26(6): 484-497
- [38] Totté JEE, Van Der Feltz WT, Hennekam M, Van Belkum A, Van Zuuren EJ, Pasmans SGMA. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *The British Journal of Dermatology*, 2016, 175(4): 687-695
- [39] Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, Chan SM, Muñoz-Planillo R, Hasegawa M, Villaruz AE, Cheung GYC, McGavin MJ, Travers JB, et al. *Staphylococcus* δ -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells[J]. *Nature*, 2013, 503(7476): 397-401
- [40] Zeng P, Xu C, Cheng QP, Liu J, Gao W, Yang XM, Wong KY, Chen S, Chan KF. Phenol-soluble-modulin-inspired amphipathic peptides have bactericidal activity against multidrug-resistant bacteria[J]. *ChemMedChem*, 2019, 14(16): 1547-1559