

# 猪链球菌 2 型关键毒力因子及诱发疾病机制的研究进展

董晨晖, 金美君, 李建, 岳怀宁, 刘燕, 王豪杰, 胡云皓\*, 朱良全\*

中国兽医药品监察所, 北京 100081

董晨晖, 金美君, 李建, 岳怀宁, 刘燕, 王豪杰, 胡云皓, 朱良全. 猪链球菌 2 型关键毒力因子及诱发疾病机制的研究进展[J]. 微生物学通报, 2025, 52(1): 127-136.

DONG Chenhui, JIN Meijun, LI Jian, YUE Huaining, LIU Yan, WANG Haojie, HU Yunhao, ZHU Liangquan. Research progress in critical virulence factors of *Streptococcus suis* serotype 2 and its disease-inducing mechanisms[J]. Microbiology China, 2025, 52(1): 127-136.

**摘要:** 开展致病机制研究是揭示病原菌引起宿主感染发病规律的重要途径。猪链球菌 (*Streptococcus suis*, SS) 是造成全球养猪业重大经济损失的主要病原体之一。在不同 SS 血清型中, 猪链球菌 2 型 (*Streptococcus suis* serotype 2, SS2) 致病性最强, 流行最广。本文简述了 SS2 关键毒力因子情况, 重点对 SS2 引发链球菌中毒休克样综合征 (streptococcal toxic shock-like syndrome, STSLS) 和脑膜炎的致病机制进行了系统梳理凝练, 以期对猪链球菌病防控提供新思路。

**关键词:** 猪链球菌 2 型; 毒力因子; 致病机制

## Research progress in critical virulence factors of *Streptococcus suis* serotype 2 and its disease-inducing mechanisms

DONG Chenhui, JIN Meijun, LI Jian, YUE Huaining, LIU Yan, WANG Haojie, HU Yunhao\*, ZHU Liangquan\*

China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081, China

**Abstract:** The research on the disease-inducing mechanisms of pathogens is an important way to reveal the regularity of host infections. *Streptococcus suis* (SS) is one of the major pathogens causing economic losses in the global pig industry. Among the different SS serotypes, SS

资助项目: 国家重点研发计划(2022YFD1800903); 中国兽医药品监察所第三批公益性专项(GY202403)

This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (2022YFD1800903) and the Third Batch of Public Welfare Projects of China Institute of Veterinary Drug Control (GY202403).

\*Corresponding authors. E-mail: HU Yunhao, huyhao@163.com; ZHU Liangquan, 1367391894@qq.com

Received: 2024-05-17; Accepted: 2024-07-24; Published online: 2024-08-28

serotype 2 (SS2) is the most pathogenic and widespread. This paper briefly describes the crucial virulence factors of SS2 and elaborates on the mechanisms of SS2 in inducing streptococcal toxic shock-like syndrome and meningitis, with a view to providing new ideas for the prevention and control of porcine streptococcal diseases.

**Keywords:** *Streptococcus suis* serotype 2; virulence factors; disease-inducing mechanism

猪链球菌 2 型(*Streptococcus suis* serotype 2, SS2)可感染人和猪, 对全球养猪业及人类健康危害严重, 引发关注。SS2 可在猪扁桃体定殖, 人因接触病猪或受到污染的猪肉产品造成感染。脑膜炎和链球菌中毒休克样综合征(streptococcal toxic shock-like syndrome, STSLS)是 SS2 引起的重要特征性疾病, 其中脑膜炎是 SS2 感染引起的最严重的症状, 治愈后也可导致不可逆的长期后遗症, 如耳聋等<sup>[1]</sup>。目前, 已有研究建立了多种 SS2 检测方法, 包括猪链球菌(*Streptococcus suis*, SS)、SS2 及副猪格拉瑟菌(*Glaesserella parasuis*)的多重荧光定量 PCR 检测方法<sup>[2]</sup>, 基于 Sao-MRP-EF 融合蛋白的一种猪链球菌病间接 ELISA 抗体检测试剂盒及检测方法(CN202410201420.X)<sup>[3]</sup>, 基于双重 LAMP-LFD 检测猪链球菌和副猪格拉

瑟菌的方法(CN202410201458.7)<sup>[4]</sup>, 猪链球菌通用型与 2 型双重 *TaqMan* 实时荧光定量 PCR 检测方法<sup>[5]</sup>以及猪链球菌与副猪格拉瑟菌双重 *TaqMan* 实时荧光定量 PCR 检测方法<sup>[6]</sup>。为了更好地预防和控制猪链球菌感染, 需要系统深入了解猪链球菌致病机制。本文简要阐述脑膜炎和 STSLS 相关的毒力因子(表 1), 重点系统梳理 2 个病症的致病机制, 以期猪链球菌病防控提供新思路。

## 1 病原学及流行病学

猪链球菌(*Streptococcus suis*, SS)为革兰氏阳性菌, 属于链球菌科链球菌属, 需氧或兼性厌氧。菌体多呈球形, 可单在、成对或呈短链状, 不形成芽孢, 无鞭毛, 有荚膜。根据荚膜

表 1 猪链球菌 2 型主要毒力因子的功能

Table 1 The function of major virulence factors of SS2

毒力因子 Virulence factor	功能 Function
荚膜多糖 Capsular polysaccharide (CPS)	抗吞噬作用, 保护猪链球菌免受中性粒细胞吞噬 <sup>[7-9]</sup> CPS acts as an anti-phagocytic effect and protects <i>Streptococcus suis</i> from neutrophils (PMNs) <sup>[7-9]</sup>
溶菌酶释放蛋白 Muramidase-release protein (MRP)	促进猪链球菌 2 型穿透血脑屏障 <sup>[10]</sup> MRP promotes <i>Streptococcus suis</i> serotype 2 (SS2) to penetrate the blood-brain barrier <sup>[10]</sup>
89K PAI	促进溶血素的表达, 导致发生链球菌中毒休克样综合征 <sup>[11-12]</sup> 89K PAI promotes the expression of suilysin, leading to the occurrence of streptococcal toxic shock-like syndrome (STSLS) <sup>[11-12]</sup>
烯醇化酶 Enolase (Eno)	使脑微血管内皮细胞凋亡, 促进 SS2 穿透血脑屏障 <sup>[13-18]</sup> Eno induces apoptosis of brain microvascular endothelial cells and promotes SS2 penetration of the blood-brain barrier <sup>[13-18]</sup>
枯草杆菌样蛋白酶-1 Subtilisin-like protease-1 (SspA-1)	有利于 SS2 在体内定殖, 诱发 STSLS <sup>[19-21]</sup> SspA-1 facilitates SS2 colonization <i>in vivo</i> and induces STSLS <sup>[19-21]</sup>
溶血素 Suilysin (SLY)	增加血脑屏障通透性, 促进脑膜炎发展 <sup>[22-24]</sup> ; 与中性粒细胞互动, 诱导 STSLS 发生 <sup>[12,25]</sup> SLY increases the permeability of blood-brain barrier and promotes the development of meningitis <sup>[22-24]</sup> ; SLY interacts with PMNs to induce the occurrence of STSLS <sup>[12,25]</sup>

多糖将其分成 29 个荚膜血清型, 其中血清 2 型是从病猪和人身上分离出的最常见的类型<sup>[26]</sup>。

SS2 在我国有过 2 次大流行, 分别是 1998 年江苏省(25 例感染和 14 例死亡)和 2005 年四川省(215 例感染和 39 例死亡)<sup>[27]</sup>, 在 2005 年四川省大流行中, 大多数患者临床表现为 STSLS 症状, 39 例死亡病例中大部分是由 STSLS 所致, 其致死率高达 63%<sup>[28]</sup>。据报道 1990–2022 年期间 SS 在欧洲多个国家累计造成了 236 人感染, 在有临床症状的患者中, 脑膜炎占比最高, 约为 83% (59/71), 其次为败血症, 占比约为 21% (15/71), 由 SS2 造成的感染约占 90%<sup>[29]</sup>。2006–2021 年期间我国广州市共报道 75 例人感染猪链球菌病例, 在明确病原学分型的病例中, SS2 占比最高, 约占 76.6%<sup>[30]</sup>。

## 2 主要毒力因子

### 2.1 荚膜多糖(capsular polysaccharide, CPS)

CPS 是 SS2 的重要毒力因子, 能抵抗先天免疫细胞的吞噬作用, 并能够掩盖细菌表面成分, 从而抑制对宿主细胞的激活。SS2 的荚膜由葡萄糖、半乳糖、N-乙酰氨基葡萄糖、鼠李糖和唾液酸组成, 比例为 1:3:1:1:1, 分子量为 185 kDa<sup>[7]</sup>。

### 2.2 溶菌酶释放蛋白(muramidase-release protein, MRP)

MRP 是 SS2 的包壁蛋白, 分子量大小为 136 kDa, 主要存在于原生质体上清液和培养上清液中。MRP 可与人纤维蛋白原结合, 从而增加 SS2 在血液中的活性, 促进 SS2 脑膜炎的发展。

### 2.3 89K PAI

SS2 毒株中存在一个特有的基因片段大小为 89 kb 的毒力岛(pathogenicity island, PAI), 被定义为 89K PAI, 其仅在 SS2 ST7 菌株中被发现,

并对 SS2 ST7 菌株致病性增强起到关键作用<sup>[11]</sup>。

### 2.4 烯醇化酶(enolase, Eno)

Eno 是一种新型的毒力因子, 参与糖酵解。Jiang 等<sup>[13]</sup>发现烯醇化酶可以与核糖体蛋白 SA (ribosomal protein SA, RPSA)中带负电荷的无序结构域(internally disordered region, IDR)相互作用, 将 RPSA 从细胞质中转移到细胞表面, 并促进 RPSA-vimentin (VIM)在膜上形成生物分子凝聚体, 使得细胞内  $Ca^{2+}$ 浓度增加, 造成人脑微血管内皮细胞 (brain microvascular endothelial cell, BMEC)死亡。

### 2.5 枯草杆菌样蛋白酶-1 (subtilisin-like protease-1, SspA-1)

SspA-1 是 SS2 IV 型分泌系统(T4SS)分泌的效应物, 属于枯草酶家族, 在 SS2 感染过程中, 可引发炎症反应, 促进病情向 STSLS 发展<sup>[19]</sup>。Yin 等<sup>[20]</sup>发现在小鼠体中, 缺失 SspA-1 的突变株削弱了 SS2 的致病性, 降低了 STSLS 发病的几率; 经过纯化后的 SspA-1 可诱导 THP-1 细胞分泌 IL-6、TNF- $\alpha$  和 IL-12p70。

### 2.6 溶血素(suilysin, SLY)

SLY 属于穿孔素家族的巯基活化类毒素, 作用于红细胞膜上胆固醇而溶解细胞。Xu 等<sup>[31]</sup>发现 SS2 非流行毒株 ST1 菌株过表达 SLY 可导致 NLRP3 炎性小体过度激活, 这表明高表达的 SLY 是引起 NLRP3 激活的充分必要条件, 从而引起 STSLS。

## 3 致病机制

### 3.1 脑膜炎

SS 通过血脑屏障和/或血脑脊液屏障到达脑脊液间隙或脑实质, 最终导致人和猪的脑膜炎。SS 可诱导 BMEC 释放促炎细胞因子, 上调人单核细胞黏附分子的表达, 从而增强激活的单核细胞对内皮细胞的黏附。Dominguez-Punaro

等<sup>[32]</sup>研究结果表明高剂量 SS 感染小鼠后会出持续菌血症、血迷路和血脑屏障通透性增加,导致化脓性迷路炎和脑膜炎。Xing 等<sup>[10]</sup>通过静脉注射感染小鼠模型发现 MRP 可导致血脑屏障通透性增加,并且使得小鼠在感染后第 3 天出现严重的脑组织损伤,该毒力因子具有较强的毒力并且高度保守,可进一步研究其作为亚单位疫苗的可行性。Pan 等<sup>[33]</sup>发现宿主波形蛋白(vimentin)和 SS 糖蛋白 Sssp1 都是 SS 渗透血脑屏障和脑定殖所必需的, Sssp1 促进 SS 黏附和侵入 BMEC,并在脑膜炎期间激活宿主炎症反应,若 Sssp1 缺失会显著降低 SS 穿越血脑屏障能力; vimentin 是 Sssp1 潜在受体,可显著增强 Sssp1 与血脑屏障的相互作用。早期阻断 vimentin 可有效提高机体对 SS 的抵抗力,因此研究 Sssp1 与 vimentin 互作及 vimentin 抗体作用机制很有必要,有望为脑膜炎感染提供新疗法及治疗靶点。

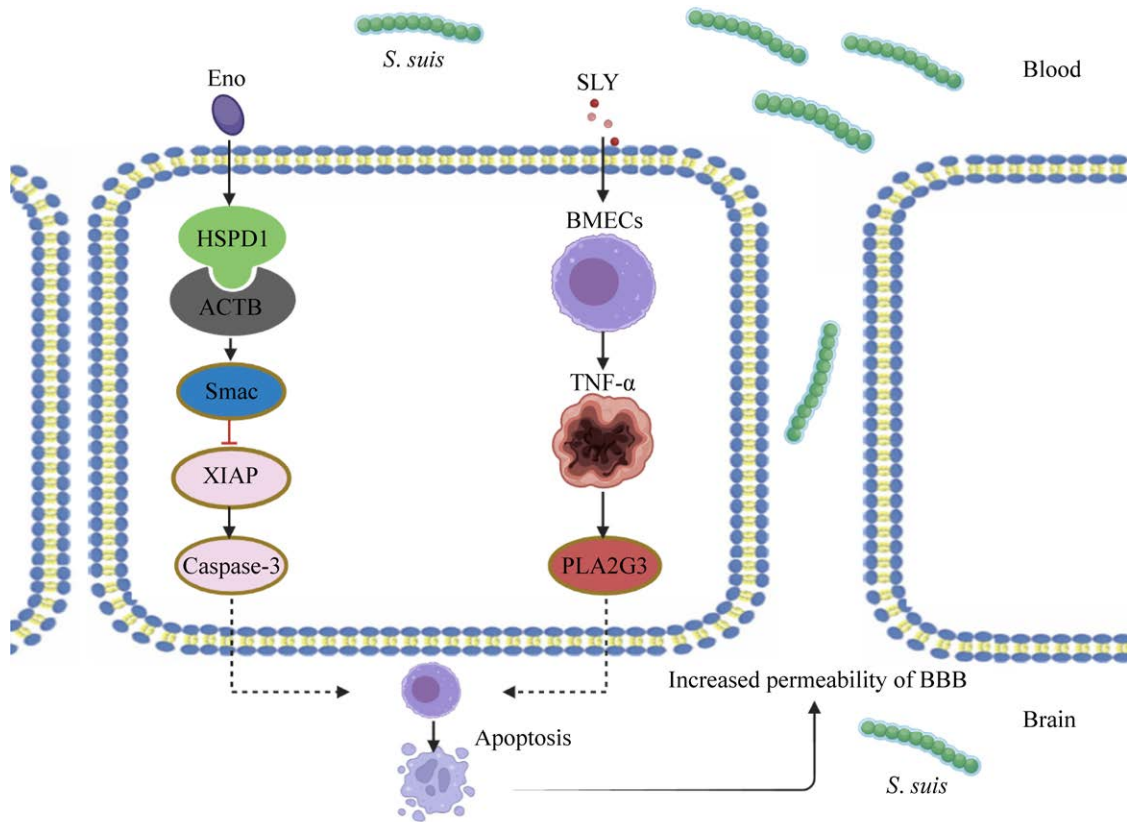
作为两种重要的毒力因子,Eno 和 SLY 在 SS2 感染后形成脑膜炎过程中发挥着重要的作用(图 1)。Xia 等<sup>[14]</sup>发现 SS2 Eno 可与 BMECs 以及星形胶质细胞(astrocytes, ACs)相互作用,促进 IL-8 等细胞因子的释放,帮助 SS2 穿透血脑屏障。Liu 等<sup>[15]</sup>证实 SS2 Eno 可促进脑组织中宿主热休克蛋白 HSPD1 表达,导致猪脑 BMECs 凋亡,血脑屏障通透性增加。Wu 等<sup>[16]</sup>进一步研究表明 HSPD1 可与细胞质中  $\beta$ -肌动蛋白(ACTB)相互作用,通过 Smac-XIAP-caspase-3 途径引起细胞形态改变,促进细胞凋亡。HSPD1 的表达和功能可被 HSPD1 抑制剂或调节剂影响,深入研究已知抑制剂或调节剂,有望为治疗脑膜炎提供新思路。Eno 可与纤溶酶原及纤溶酶结合,导致细菌跨上皮和内皮屏障易位。Zhao 等<sup>[17]</sup>使用 CRISPR/cas9 介导 SS 基因组编辑载体生成 SS2 Eno 突变菌株,相较于于

野生型菌株,其结合纤溶酶原能力降低,并用体外血脑屏障模型 hCMEC/D3 单层细胞试验验证了 Eno 与纤溶酶原结合在促进细菌跨血脑屏障易位中的作用。O-乙酰高丝氨酸硫基酶(O-acetyl-homoserine sulfhydrylase, OAHS)与微生物蛋氨酸合成有关,可催化 O-乙酰高丝氨酸转化为同型半胱氨酸。Wu 等<sup>[18]</sup>通过构建 SS2 菌株 SC19 的 OAHS 基因缺失菌株 SC19- $\Delta$ OAHS 进行小鼠实验,进而验证 OAHS 在 SS2 感染中的作用,相较于亲本菌株,感染 SC19- $\Delta$ OAHS 的小鼠存活率明显提高,临床症状减轻,并且缺乏 OAHS 会显著抑制菌株穿透血脑屏障,同时可严重降低 SS2 菌株 SC19 诱导的内皮细胞凋亡、紧密连接蛋白损伤和参与破坏血脑屏障的 SS2 毒力因子 Eno 的表达,OAHS 可通过调节 Eno 的表达来影响 SC19 对血脑屏障的损伤。由此可见,构建 OAHS 基因缺失株制备 SS2 减毒活疫苗具备一定的可行性。

SLY 已被证实对 SS 脑膜炎的发展具有重要作用<sup>[22]</sup>。Sui 等<sup>[23]</sup>通过体内及体外试验验证了 SLY 可通过激活 III 组分泌磷脂酶 A2 (group III secretory phospholipase A2, PLA2G3)增加血脑屏障的通透性,并且在较低溶解度下可以刺激 BMEC 释放 TNF- $\alpha$ ,诱导 PLA2G3 的高水平表达,从而破坏血脑屏障的完整性,为 SS 转移创造条件。Ouyang 等<sup>[24]</sup>通过构建 TRIM32 缺失株进行小鼠实验,与 WT 组对比发现 TRIM32 缺失可增加 SS2 感染血脑屏障的通透性和炎症单核细胞的募集,限制 SS2 脑膜炎的发展,其研究结果表明 TRIM32 通过先天免疫反应调节使猪链球菌致病性增强。

### 3.2 STSLS

链球菌中毒休克综合征(streptococcal toxic shock syndrome, STSS)是由侵袭性 A 型链球菌(group A *Streptococcus*, GAS)引起的中毒休克综



**图 1 Eno 和 SLY 在 SS2 所致脑膜炎中的作用** Eno 可促进宿主热休克蛋白 HSPD1 表达，HSPD1 可与 ACTB 结合，该过程促进 Smac 表达，Smac 表达反过来抑制 XIAP，最终激活 caspase-3，导致 BMECs 凋亡；SLY 可以刺激 BMECs 释放 TNF- $\alpha$ ，诱导 PLA2G3 表达，导致 BMECs 凋亡，使得 BBB 通透性增加，SS2 通过血脑屏障进入脑中。*S. suis*: *Streptococcus suis* serotype 2; BBB: 血脑屏障。

Figure 1 Role of Eno and SLY in SS2-induced meningitis. Eno promotes the expression of host heat shock protein HSPD1, which binds to ACTB, a process that promotes Smac expression, which in turn inhibits XIAP and ultimately activates caspase-3, leading to apoptosis of BMECs; SLY stimulates the release of TNF- $\alpha$  from BMECs, which induces the expression of PLA2G3, leading to apoptosis of BMECs, making the BBB permeability to increase and SS2 to enter the brain through the blood-brain barrier. *S. suis*: *Streptococcus suis* serotype 2; BBB: Blood brain barrier.

合征，临床表现为急性高热、低血压、皮肤黏膜出血和弥散性血管内凝血，导致全身多器官功能衰竭，病程短，致死率高。GAS 的细胞表面蛋白 M 蛋白以及链球菌致热外毒素 A 等超抗原物质是造成 STSS 的主要物质。SS2 为非 GAS 链球菌，不包含与编码超抗原或 M 蛋白的基因同源的 DNA 序列，因此将由 SS2 引起的 STSS 称为链球菌中毒休克样综合征(STSLS)<sup>[34]</sup>。STSLS

与体内炎性细胞因子的过度释放有关，如 IL-1 $\beta$ 、IL-18、TNF- $\alpha$ 、IL-17A 和 IFN- $\gamma$  等<sup>[35]</sup>。SS2 感染可激活中性粒细胞(neutrophil, PMN)和血管内皮细胞(endothelial cell, EC)，促使 PMNs 进入组织间隙，释放大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)和弹性蛋白酶，对 EC 等细胞造成损伤<sup>[36]</sup>。SS2 产生的细胞外蛋白 PepO 是一种结合纤溶酶原和纤维连接蛋白的多功能

蛋白<sup>[37-38]</sup>。Jin 等<sup>[39]</sup>发现 PepO 基因的缺失使 SS2 对人抗菌肽 LL-37 及小鼠抗菌肽 mCRAMP 更敏感, PepO 识别并将 LL-37 和 mCRAMP 降解为只有少数氨基酸的短肽, 使它们丧失杀死 SS2 的能力, 同时 PepO 还具备抑制巨噬细胞中 LL-37 和 mCRAMP 促进溶酶体发育的能力。

Yin 等<sup>[19]</sup>研究表明, SspA-1 在高毒力 SS2 05ZYH33 菌株发病过程中起重要作用, SspA-1 通过激活 THP-1 来源的巨噬细胞中 I 型 IFN 信号通路诱导过量 IL-6 和 TNF- $\alpha$  产生, 并且 THP-1 衍生的巨噬细胞上的 TLR2 可以直接识别 SspA-1 并产生 IFN- $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$ , TLR2 内体通路也参与 SspA-1 诱导的 I 型 IFN 信号激活。TIR 接头蛋白 Mal、TRAM 和 MyD88 以及 IRF1 和 IRF7 的下游激活参与了 SspA-1 诱导的 TLR2 内体和 I 型 IFN 通路<sup>[19]</sup>。Deng 等<sup>[21]</sup>发现枯草杆菌样蛋白酶 SspA-1 和 SspA-2 可与补体 C3a 和 C5a 相互作用, 抑制单核细胞的趋化性及调理吞噬作用, 促进 SS2 在血液中的存活和在肺、肾、脑的定殖, 他们认为 SspA-1 和 SspA-2 可能促进 SS2 在血脑屏障转运和脑内定殖。SS2 05ZYH33 菌株 IV 型分泌效应物 SspA-1 通过 TLR2 内体通路和 I 型 IFN 通路引发过量细胞因子产生, 并且其可促进 SS2 在体内定殖, 使 SS2 在体内维持较高浓度, 因此对 SspA-1 的深入研究有利于限制 SS2 在体内定殖, 对 SS2 防控具有重要意义。

Ouyang 等<sup>[24]</sup>通过构建缺失 SS2 05ZYH33 菌株 TRIM32 基因的小鼠进行实验, 与 WT 组对比发现 TRIM32 基因缺失显著降低了 SS2 感染后的菌血症水平和促炎细胞因子的产生, 使已经感染 SS2 的小鼠病情得到控制, 从而避免患致死率更高的 STSLS, 表明 TRIM32 对 STSLS 机制研究具有重要意义。

在 SS2 感染过程中, PMN 可以通过以下几

种方式参与 STSLS 的相关过程(图 2)。CPS 作为 SS2 的表面蛋白, 可以在 PMN 介导杀伤细胞时对 SS2 起到保护作用<sup>[8]</sup>, Bleuzé 等<sup>[9]</sup>评价了 PMN 对 SS 的杀伤能力, 发现 CPS 可以阻止大多数 PMN 功能激活, 同时参与中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular trap, NET)的释放, 但仍有部分 PMN 被激活, 如粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophages colony-stimulating factor, GM-CSF), GM-CSF 促进 IL-8 的释放, 趋化因子 IL-8 通过趋化作用在感染部位招募 PMN, 造成脱颗粒和 ROS。Liu 等<sup>[40]</sup>发现 SS2 中 HP1717 可以诱导巨噬细胞 RAW264.7 中炎症因子的过量表达, 小鼠实验中 HP1717 缺失显著降低了 SS2 在体内的定殖, 降低了小鼠的死亡率, 推测 HP1717 可能与 SS2 诱导的 STSLS 密切相关。Hui 等<sup>[41]</sup>发现 SS2 中 HP0487 可以与中性粒细胞相互作用, 并在 SS2 与 PMN 的黏附中发挥重要作用, 其结果表明 HP0487 可能有助于 SS2 对 PMN 或 RAW264.7 的抗吞噬作用。HP1717、HP0487 在 SS2 感染所致 STSLS 中的具体作用有待进一步证实。

Sly 在 STSLS 的发生、发展中起着重要作用。SS2 ST7 高致病性强毒株由 SS2 ST1 菌株演化而来, ST7 菌株 Sly 表达水平更高, 侵袭力更强, 并且与 ST1 菌株相比, ST7 菌株特有的 89K PAI, 可使 SS2 ST7 菌株表现出较高的溶血性及高致病性<sup>[12]</sup>。Chen 等<sup>[25]</sup>用高毒力 SS2 05ZYH33 菌株分泌的 Sly 刺激小鼠 PMN 释放肝素结合蛋白(heparin-binding protein, HBP)并诱导血管渗漏, 结果显示高水平的 Sly 会诱导 NLRP3 炎性小体激活, 导致 IL-18 和 IL-1 $\beta$  的释放, IL-18 诱导自然杀伤细胞和 T 淋巴细胞分泌, 使得 SS 感染反应中 IFN- $\gamma$  水平升高、多器官功能障碍和死亡率升高。这是关于 SS2 诱导 PMNs 释放 HBP 的首次报道, 有必要

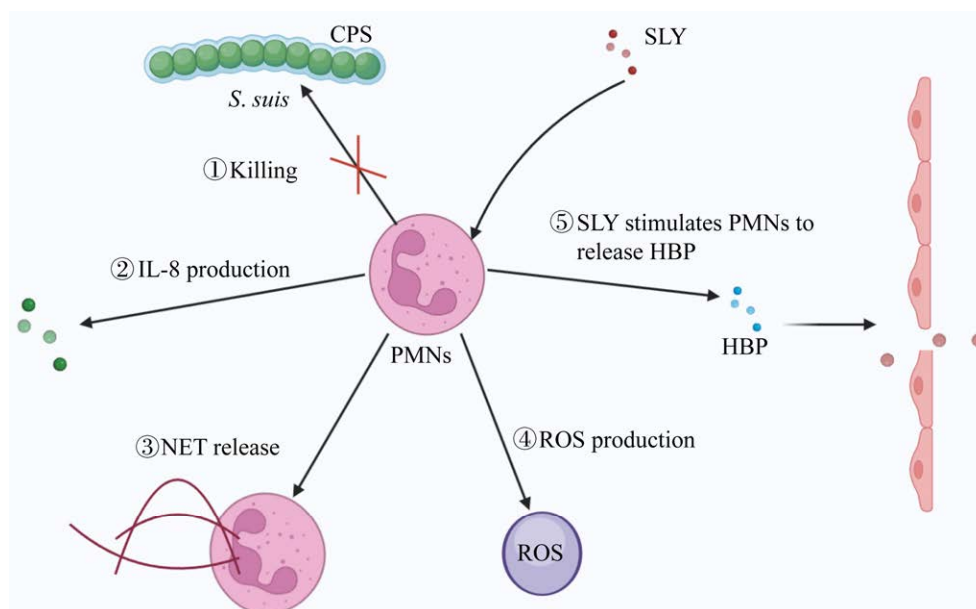


图 2 中性粒细胞参与链球菌中毒休克样综合征的相关过程 ① PMNs 介导杀伤细胞时，由于 CPS 保护，降低了对 SS2 的杀伤力；② SS2 感染后，会刺激 PMNs 释放 IL-8；③ PMNs 可以释放 NET，进行捕获杀伤 SS2，但是过度地释放 NET 会导致炎症发生；④ PMNs 释放 ROS 到组织间隙中，造成内皮细胞等细胞损害；⑤ SLY 可以刺激 PMNs 释放 HBP，造成血管渗漏。PMNs：中性粒细胞；CPS：荚膜多糖；NET：中性粒细胞胞外诱捕网；ROS：活性氧；HBP：肝素结合蛋白。

Figure 2 Neutrophils are involved in processes related to streptococcal toxic shock-like syndrome. ① PMNs mediate the killing of cells with reduced killing of SS2 due to CPS protection; ② SS2 infection stimulates PMNs to release IL-8; ③ PMNs can release NET for capture killing of SS2, but excessive release of NETs leads to the development of inflammation; ④ PMNs release ROS into the tissue interstitial space, resulting in cellular damage such as endothelial cell (EC); ⑤ SLY can stimulate PMNs to release HBP, causing vascular leakage. PMNs: Neutrophils; CPS: Capsular polysaccharide; NET: Neutrophil extracellular trap; ROS: Reactive oxygen species; HBP: Heparin-binding protein.

进一步研究揭示 HBP 在 STSLS 中的相关作用。以上研究充分说明了 SLY 与 SS2 致病性密切相关，并且 SLY 在 SS2 感染所致脑膜炎及 STSLS 中均发挥着重要作用，目前对 SLY 研究已经很多，SLY 会介导炎症反应已成为共识，但其具体相关机制仍存在争议，因此对 SLY 在 SS2 感染中的具体作用有待进一步阐明。

## 4 展望

近年来，随着基因组学、转录组学、蛋白

组学、代谢组学与微生物组学等技术的发展，以及病原体与宿主相互作用研究的深入，加速了 SS2 致病机制的研究。然而，该病原体的防控仍面临诸多挑战。首先，SS 基因组结构复杂，给疫苗研发带来困难。目前，疫苗主要降低 SS2 全身性反应和死亡率，其保护性反应不能消除已在扁桃体中定殖的 SS2，也不能防止已接种疫苗猪成为携带者<sup>[42]</sup>。Xin 等<sup>[2]</sup>建立了关于 SS、SS2 及副猪格拉瑟菌的多重荧光定量 PCR 检测方法，具有较高的特异性、敏感性和

可靠性,与猪感染的其他病原体无交叉反应性,其最低检测下限为 10 copies/ $\mu$ L,有助于筛选疫苗效力评价用动物并实现临床快速诊断。其次,SS2 的致病机制尚未完全明确,其感染导致 STSLS 及脑膜炎常常是由多种毒力因子的协同作用,SS2 逃避免疫识别,穿过血脑屏障,毒力因子之间相互作用等相关机制还有待进一步深入研究。当前研究重点之一依旧是找到新毒力因子,阐明其致病机理,并根据致病机制寻找疫病防控的诊断及治疗靶标。此外,对于 SS2 致病机制研究多以体外试验为主,对于体内动物试验,受到动物品种、日龄、饲养环境及个体差异的影响,并且细菌基因组大,往往形成多基因协同或网络调节作用,采用相同方法条件下构建某一特定基因缺失株与其野生型亲本菌株比较的研究已远远不足,需要多组学等现代生物技术进一步精准、深入研究猪链球菌的致病机制。

## REFERENCES

- [1] WEI WX, QIAO ZH, QIN DH, LAN Y. Acute multiple brain infarctions associated with *Streptococcus suis* infection: a case report[J]. BMC Infectious Diseases, 2024, 24(1): 447.
- [2] XIN LX, WANG HJ, HU YH, LIU Y, YAO WS, WANG XL, LI J, LIU YJ, TONG RD, WANG Q, LU YL, ZHU LQ. The establishment and application of a one-step multiplex real-time polymerase chain reaction assay for the detection of *Streptococcus suis*, *Streptococcus suis* serotype 2, and *Glaesserella parasuis*[J]. Animal Research and One Health, 2024, 2(1): 59-70.
- [3] 朱良全, 王豪杰, 胡云皓, 刘燕, 辛凌翔, 张存帅, 姚文生, 张一帆, 王秀丽, 王琦, 佟仁冬, 金美君. 一种猪链球菌病间接 ELISA 抗体检测试剂盒及检测方法: CN202410201420.X[P]. 2024-05-14. ZHU LQ, WANG HJ, HU YH, LIU Y, XIN LX, ZHANG CS, YAO WS, ZHANG YZ, WANG XL, WANG Q, TONG RD, JIN MJ. An indirect ELISA antibody detection kit and a detection method for *Streptococcus suis* disease: CN202410201420.X[P]. 2024-05-14 (in Chinese).
- [4] 朱良全, 王豪杰, 辛凌翔, 刘燕, 胡云皓, 张存帅, 李建, 姚文生, 刘元杰, 马欣, 赵浩然, 王雅茜. 基于双重 LAMP-LFD 检测猪链球菌和副猪格拉瑟菌的方法: CN202410201458.7[P]. 2024-04-05. ZHU LQ, WANG HJ, XIN LX, LIU Y, HU YH, ZHANG CS, LI J, YAO WS, LIU YJ, MA X, ZHAO HR, WANG YQ. Method based on dual LAMP-LFD for the detection of *Streptococcus suis* and *Gracella parasuis*: CN202410201458.7[P]. 2024-04-05 (in Chinese).
- [5] 中国兽医协会. 猪链球菌通用型与 2 型双重 *TaqMan* 实时荧光定量 PCR 检测方法. T/CVMA 159-2024[S]. 北京: 中国兽医协会, 2024. Chinese Veterinary Medical Association. Detection method of duplex the *TaqMan* real-time PCR assay for *Streptococcus suis* General and Serotype 2. T/CVMA 159-2024[S]. Beijing: Chinese Veterinary Medical Association, 2024 (in Chinese).
- [6] 中国兽医协会. 猪链球菌与副猪格拉瑟菌双重 *TaqMan* 实时荧光定量 PCR 检测方法. T/CVMA 160-2024[S]. 北京: 中国兽医协会, 2024. Chinese Veterinary Medical Association. Detection method of duplex the *TaqMan* real-time PCR assay for *Streptococcus suis* and *Glaesserella parasuis*. T/CVMA 160-2024[S]. Beijing: Chinese Veterinary Medical Association, 2024 (in Chinese).
- [7] TANG JS, GUO MR, CHEN M, XU B, RAN TT, WANG WW, MA Z, LIN HX, FAN HJ. A link between STK signaling and capsular polysaccharide synthesis in *Streptococcus suis*[J]. Nature Communications, 2023, 14(1): 2480.
- [8] BLEUZÉ M, GOTTSCHALK M, SEGURA M. Neutrophils in *Streptococcus suis* infection: from host defense to pathology[J]. Microorganisms, 2021, 9(11): 2392.
- [9] BLEUZÉ M, LAVOIE JP, BÉDARD C, GOTTSCHALK M, SEGURA M. Encapsulated *Streptococcus suis* impairs optimal neutrophil functions which are not rescued by priming with colony-stimulating factors[J]. PLoS One, 2024, 19(1): e0296844.
- [10] XING XX, BI S, FAN X, JIN ML, LIU WJ, WANG BN. Intranasal vaccination with multiple virulence factors promotes mucosal clearance of *Streptococcus suis* across serotypes and protects against meningitis in mice[J]. The Journal of Infectious Diseases, 2019, 220(10): 1679-1687.
- [11] KANG WM, WANG ML, YI XL, WANG JP, ZHANG XY, WU ZF, WANG Y, SUN H, GOTTSCHALK M, ZHENG H, XU JG. Investigation of genomic and pathogenicity characteristics of *Streptococcus suis* ST1 human strains from Guangxi Zhuang Autonomous Region (GX) between 2005 and 2020 in China[J]. Emerging Microbes & Infections, 2024, 13(1): 2339946.
- [12] HE ZX, PIAN YY, REN ZQ, BI LL, YUAN Y, ZHENG YL, JIANG YQ, WANG FK. Increased production of suilysin contributes to invasive infection of the *Streptococcus suis* strain 05ZYH33[J]. Molecular Medicine Reports, 2014, 10(6): 2819-2826.



- [13] JIANG HX, SUN Y, LI FY, YU XB, LEI SY, DU SL, WU T, JIANG X, ZHU JH, WANG J, JI YL, LI N, FENG X, GU JM, HAN WY, ZENG L, LEI LC. Enolase of *Streptococcus suis* serotype 2 promotes biomolecular condensation of ribosomal protein SA for HBMECs apoptosis[J]. BMC Biology, 2024, 22(1): 33.
- [14] XIA XJ, QIN WH, ZHU HL, WANG X, JIANG JQ, HU JH. How *Streptococcus suis* serotype 2 attempts to avoid attack by host immune defenses[J]. Journal of Microbiology, Immunology and Infection, 2019, 52(4): 516-525.
- [15] LIU HT, LEI SY, JIA L, XIA XJ, SUN YY, JIANG HX, ZHU RN, LI SG, QU GG, GU JM, SUN CJ, FENG X, HAN WY, LANGFORD PR, LEI LC. *Streptococcus suis* serotype 2 enolase interaction with host brain microvascular endothelial cells and RPSA-induced apoptosis lead to loss of BBB integrity[J]. Veterinary Research, 2021, 52(1): 30.
- [16] WU T, JIA L, LEI SY, JIANG HX, LIU JN, LI N, LANGFORD PR, LIU HT, LEI LC. Host HSPD1 translocation from mitochondria to the cytoplasm induced by *Streptococcus suis* serovar 2 enolase mediates apoptosis and loss of blood-brain barrier integrity[J]. Cells, 2022, 11(13): 2071.
- [17] ZHAO TT, GUSSAK A, van der HEE B, BRUGMAN S, van BAARLEN P, WELLS JM. Identification of plasminogen-binding sites in *Streptococcus suis* enolase that contribute to bacterial translocation across the blood-brain barrier[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2024, 14: 1356628.
- [18] WU T, JIANG HX, LI FY, JIANG X, WANG J, WEI SP, SUN Y, TIAN YY, CHU H, SHI Y, ZHANG N, LI N, LEI LC. O-acetyl-homoserine sulfhydrylase deficient *Streptococcus suis* serotype 2 strain SC19 becomes an avirulent strain and provides immune protection against homotype infection in mice[J]. Veterinary Microbiology, 2024, 288: 109943.
- [19] YIN SP, YUAN MM, ZHANG SR, CHEN HD, ZHOU J, HE TY, LI G, YU YL, ZHANG F, LI M, ZHAO Y. *Streptococcus suis* serotype 2 type IV secretion effector SspA-1 induces proinflammatory cytokine production via TLR2 endosomal and type I interferon signaling[J]. The Journal of Infectious Diseases, 2024, 230(1): 188-197.
- [20] YIN SP, LI M, RAO XC, YAO XY, ZHONG Q, WANG M, WANG J, PENG YZ, TANG JQ, HU FQ, ZHAO Y. Subtilisin-like protease-1 secreted through type IV secretion system contributes to high virulence of *Streptococcus suis* 2[J]. Scientific Reports, 2016, 6: 27369.
- [21] DENG SM, LIAO JH, LI HJ, XU JL, FAN JY, XIA J, WANG J, LEI L, CHEN MM, HAN Y, ZHAI RD, ZHOU C, ZHOU R, CHENG CY, SONG HH. *Streptococcus suis* subtilisin-like serine proteases SspA-1 and SspA-2 interplay with complement C3a and C5a to facilitate bacterial immune evasion and infection[J]. Virulence, 2024, 15(1): 2301246.
- [22] TAKEUCHI D, AKEDA Y, NAKAYAMA T, KERDSIN A, SANO Y, KANDA T, HAMADA S, DEJSIRILERT S, OISHI K. The contribution of suilysin to the pathogenesis of *Streptococcus suis* meningitis[J]. The Journal of Infectious Diseases, 2014, 209(10): 1509-1519.
- [23] SUI YT, CHEN Y, LV QY, ZHENG YL, KONG DC, JIANG H, HUANG WH, REN YH, LIU P, JIANG YQ. Suilysin disrupts the blood-brain barrier by activating group III secretory phospholipase A2[J]. Life, 2022, 12(6): 919.
- [24] OUYANG X, GUO J, LV QY, JIANG H, ZHENG YL, LIU P, ZHAO TY, KONG DC, HAO HJ, JIANG YQ. TRIM32 drives pathogenesis in streptococcal toxic shock-like syndrome and *Streptococcus suis* meningitis by regulating innate immune responses[J]. Infection and Immunity, 2020, 88(4): e00957-19.
- [25] CHEN SL, XIE WL, WU K, LI P, REN ZQ, LI L, YUAN Y, ZHANG CM, ZHENG YL, LV QY, JIANG H, JIANG YQ. Suilysin stimulates the release of heparin binding protein from neutrophils and increases vascular permeability in mice[J]. Frontiers in Microbiology, 2016, 7: 1338.
- [26] TAN C, ZHANG AD, CHEN HC, ZHOU R. Recent proceedings on prevalence and pathogenesis of *Streptococcus suis*[J]. Current Issues in Molecular Biology, 2019, 32: 473-520.
- [27] FU Y, JIE J, LEI L, LIU MM, WANG JJ, LEI LC, LIU HT. Exploring the destructive synergy between IL-33 and Suilysin hemolysis on blood-brain barrier stability[J]. Microbiology Spectrum, 2024, 12(8): e0061224.
- [28] GOTTSCHALK M, XU JG, CALZAS C, SEGURA M. *Streptococcus suis*: a new emerging or an old neglected zoonotic pathogen?[J]. Future Microbiology, 2010, 5(3): 371-391.
- [29] BRIZUELA J, ROODSANT TJ, HASNOE Q, van der PUTTEN BCL, KOZAKOVA J, SLOTVED HC, van der LINDEN M, de BEER-SCHUURMAN IGA, SADOWY E, SÁEZ-NIETO JA, CHALKER VJ, van der ARK KCH, SCHULTSZ C. Molecular epidemiology of underreported emerging zoonotic pathogen *Streptococcus suis* in Europe[J]. Emerging Infectious Diseases, 2024, 30(3): 413-422.
- [30] 苏碧慧, 侯水平, 王志萍, 甄若楠, 廖鑫龙, 许建雄, 谢朝军. 广州市 2006–2021 年人感染链球菌病流行特征分析[J]. 现代预防医学, 2022, 49(15): 2704-2707, 2729.
- SU BH, HOU SP, WANG ZP, ZHEN RN, LIAO XL, XU JX, XIE ZJ. Surveillance and epidemiological analysis of human streptococcus suis infection in Guangzhou, 2006–2021[J]. Modern Preventive Medicine, 2022, 49(15): 2704-2707, 2729 (in Chinese).
- [31] XU L, LIN L, LU X, XIAO P, LIU R, WU MZ, JIN ML, ZHANG AD. Acquiring high expression of suilysin enable non-epidemic *Streptococcus suis* to cause streptococcal toxic shock-like syndrome (STSLs)

- through NLRP3 inflammasome hyperactivation[J]. *Emerging Microbes & Infections*, 2021, 10(1): 1309-1319.
- [32] DOMÍNGUEZ-PUNARO MC, KOEDEL U, HOEGEN T, DEMEL C, KLEIN M, GOTTSCHALK M. Severe cochlear inflammation and vestibular syndrome in an experimental model of *Streptococcus suis* infection in mice[J]. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2012, 31(9): 2391-2400.
- [33] PAN ZH, HE PJ, ZHANG Y, GU QB, CHEN SS, YU Y, SHAO J, WANG KC, WU ZF, YAO HC, MA JL. SssP1, a Fimbria-like component of *Streptococcus suis*, binds to the vimentin of host cells and contributes to bacterial meningitis[J]. *PLoS Pathogens*, 2022, 18(7): e1010710.
- [34] CASTRO SA, DORFMUELLER HC. A brief review on Group A *Streptococcus* pathogenesis and vaccine development[J]. *Royal Society Open Science*, 2021, 8(3): rsos.201991.
- [35] LIN L, XU L, LV WH, HAN L, XIANG YZ, FU L, JIN ML, ZHOU R, CHEN HC, ZHANG AD. An NLRP3 inflammasome-triggered cytokine storm contributes to Streptococcal toxic shock-like syndrome (STSLs)[J]. *PLoS Pathogens*, 2019, 15(6): e1007795.
- [36] BONILLA MC, QUIROS ON, WENDT M, HENNIG-PAUKA I, MÖRGELIN M, von KÖCKRITZ-BLICKWEDE M, de BUHR N. New insights into neutrophil extracellular trap (NETs) formation from porcine neutrophils in response to bacterial infections[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(16): 8953.
- [37] LIU F, LI JQ, YAN K, LI H, SUN CF, ZHANG S, YUAN FY, WANG XR, TAN C, CHEN HC, BEI WC. Binding of fibronectin to SsPepO facilitates the development of *Streptococcus suis* meningitis[J]. *The Journal of Infectious Diseases*, 2018, 217(6): 973-982.
- [38] ZHOU Y, YAN K, SUN CF, LIU F, PENG W, CHEN HC, YUAN FY, BEI WC, LI JQ. Binding of plasminogen to *Streptococcus suis* protein endopeptidase o facilitates evasion of innate immunity in *Streptococcus suis*[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2021, 12: 694103.
- [39] JIN MJ, LIANG SY, WANG J, ZHANG HH, ZHANG YL, ZHANG WJ, LIU SG, XIE F. Endopeptidase O promotes *Streptococcus suis* immune evasion by cleaving the host-defence peptide cathelicidins[J]. *Virulence*, 2023, 14(1): 2283896.
- [40] LIU L, ZHANG Q, XU ZM, HUANG JJ, ZHU WF, ZHANG AD, SUN XM, JIN ML. HP1717 contributes to *Streptococcus suis* virulence by inducing an excessive inflammatory response and influencing the biosynthesis of the capsule[J]. *Microorganisms*, 2019, 7(11): 522.
- [41] HUI XF, XU ZM, CAO L, LIU L, LIN X, YANG Y, SUN XM, ZHANG Q, JIN ML. HP0487 contributes to the virulence of *Streptococcus suis* serotype 2 by mediating bacterial adhesion and anti-phagocytosis to neutrophils[J]. *Veterinary Microbiology*, 2021, 260: 109164.
- [42] SEGURA M. *Streptococcus suis* vaccines: candidate antigens and progress[J]. *Expert Review of Vaccines*, 2015, 14(12): 1587-1608.