

金黄色葡萄球菌致膜损伤毒素及拮抗的天然药物研究进展

薛喜博, 高毅玖, 黄筱琳, 毛慧霞, 张澳凯, 孙英健*

北京农学院 动物科学技术学院 兽医学(中医药)北京市重点实验室, 北京 102206

薛喜博, 高毅玖, 黄筱琳, 毛慧霞, 张澳凯, 孙英健. 金黄色葡萄球菌致膜损伤毒素及拮抗的天然药物研究进展[J]. 微生物学通报, 2024, 51(10): 3822-3835.

XUE Xibo, GAO Yijiu, HUANG Xiaolin, MAO Huixia, ZHANG Aokai, SUN Yingjian. Research progress in membrane-damaging toxins of *Staphylococcus aureus* and natural anti-toxin medicines[J]. Microbiology China, 2024, 51(10): 3822-3835.

摘要: 金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)在感染过程中分泌多种毒素, 对宿主细胞膜损伤的毒素是其中一类较为关键的毒素。天然药物具有结构多样性、毒性低等特点, 因此, 从植物、动物、微生物中寻找药物先导化合物具有极好的潜力。本文针对引起细胞膜损伤毒素的性质、结构特点、作用方式进行综述, 对部分抗致膜损伤毒素的天然药物进行总结, 为今后新型药物的选择和对抗毒素的治疗手段提供依据。

关键词: 金黄色葡萄球菌; 毒素; 天然药物; 治疗策略

Research progress in membrane-damaging toxins of *Staphylococcus aureus* and natural anti-toxin medicines

XUE Xibo, GAO Yijiu, HUANG Xiaolin, MAO Huixia, ZHANG Aokai, SUN Yingjian*

Beijing Key Laboratory of Traditional Chinese Veterinary Medicine, Animal Science and Technology College, Beijing University of Agriculture, Beijing 102206, China

Abstract: *Staphylococcus aureus* secretes a variety of toxins in the course of infection, and the toxins damaging the host cell membrane have garnered great attention. Natural medicines are characterized by structural diversity and low toxicity, and thus it has great potential to mine lead compounds from plants, animals, and microorganisms. This paper reviews the properties, structural characteristics, and mechanism of membrane-damaging toxins and summarizes the natural

资助项目: 北京市自然科学基金(6212003); 北京农学院科技创新“火花行动”支持计划(BUA-HHXD2022004)

This work was supported by the Beijing Natural Science Foundation (6212003), and the Beijing University of Agriculture Science and Technology Innovation Sparkling Support Program (BUA-HHXD2022004).

*Corresponding author. E-mail: yjsun51@bua.edu.cn

Received: 2024-01-02; Accepted: 2024-05-20; Published online: 2024-06-04

medicines against these toxins, providing a basis for the selection of new drugs and the development of anti-toxin therapies in the future.

Keywords: *Staphylococcus aureus*; toxins; natural medicine; therapeutic strategies

金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)是一种广泛存在的病原体,能适应各种环境,约25%–30%健康人类的皮肤和鼻咽膜上携带有*S. aureus*^[1]。*S. aureus*携带了多种致病因子,当机体屏障受损或免疫力下降时可引起多种感染性疾病,如局部的伤口化脓、蜂窝组织炎、肺炎、全身性的脓毒血症和败血症等。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)及多药物耐药*S. aureus*相继出现,特别是耐万古霉素金黄色葡萄球菌(vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, VRSA)出现,提示我们仅依靠抗生素杀灭细菌的防控措施亟待改进^[2]。*S. aureus*的高致病性与其分泌的多种毒素有关^[3]。血浆凝固酶使血液中的可溶性纤维蛋白原转变为不溶性的纤维蛋白并包裹在菌体表面,阻碍吞噬细胞的吞噬作用^[4];以 α -溶血素为代表的膜损伤毒素是*S. aureus*的关键致病因子,该类致病因子参与细菌在机体细胞的定殖、逃逸和扩散的全过程。膜损伤毒素是靶向宿主细胞的关键毒力因子,该类毒素一方面在细胞上打孔对细胞产生毒性作用,另一方面有利于细菌的黏附和内化入细胞,细菌内化增殖后,也可通过导致细胞溶解或细胞骨架的破坏,协助细菌从细胞内逃逸和扩散,从而诱导多种组织器官损伤和疾病过程^[5];*S. aureus*分泌的毒素还有葡萄球菌剥脱性毒素,该毒素是致皮肤损伤的重要毒素,可引起皮肤烫伤样损伤;*S. aureus*可产生A、B、C、D、E、F等多种肠毒素,摄入100 ng的金黄色葡萄球菌肠毒素就会产生中毒症状,并且肠毒素对热的抵抗力极强,加热至100 °C、30 min也不能完全破

坏,其中以B型最耐热,是诱导食物中毒和肠炎的主要因子^[6]。基于*S. aureus*分泌的毒素致病作用的研究成果,以抑制细菌毒素分泌或抵抗毒素作用为目的的药物研发并制定相应的治疗方案研究已成为新的抗细菌感染研究方向,这种不以直接抑杀细菌为目标,而以抗毒素为靶点的防控策略有望成为降低对抗生素的依赖性、减少多种耐药细菌的产生,甚至替代抗生素使用的一种新的抗感染方案。本文就目前基于抗致膜损伤力因子的天然药物研究进展进行综述,对比现有相关文章更新了相关药物和治疗方法,并以药物功能分类,以期为对抗*S. aureus*毒素治疗方案的开发提供研究支持。

1 致膜损伤毒素

*S. aureus*在生长繁殖的各个阶段产生多种毒素,其中致膜损伤毒素对*S. aureus*的致病能力至关重要。这种毒素一方面可以直接使细胞溶解,破坏组织结构,还可以刺激宿主炎症反应的发生,这一效应有助于*S. aureus*在宿主中生长和繁殖,从而加剧了感染损伤。*S. aureus*产生的主要膜损伤毒素包括单组分多聚体毒素成孔毒素、双组分多聚体毒素成孔毒素、降解酶、表面活性剂型等(表1)。

1.1 单组分多聚体成孔毒素

α -溶血素(α -hemolysins, H1 α)是一种强致病性的溶血毒素,是*S. aureus*感染致病的主要毒力因子,含有293个氨基酸残基,相对分子质量约为33.2 kDa,是单组分成孔毒素的代表,该毒素通常以水溶性单体形式分泌,能够特异性地识别宿主细胞膜表面的受体金属蛋白酶10

(a disintegrin and metalloprotease 10, ADAM10), 在细胞膜上形成定位, 并招募 H1 α 单体通过寡聚化形成七聚体结构(图 1), 使其在宿主细胞膜的脂质双分子层中形成一个 1–3 nm 的通道, 细胞膜的完整性遭到破坏^[6]。

H1 α 的靶细胞包括红细胞、白细胞、内皮细胞和上皮细胞等^[7], 由于不同物种的细胞表面 H1 α 受体蛋白 ADAM10 表达量不同, 所以细胞对 H1 α 的敏感性有很大差异, 例如, 1 $\mu\text{mol/L}$ H1 α 可使人类红细胞裂解, 而兔红细胞在 1 nmol/L^[8]

表 1 金黄色葡萄球菌致膜损伤毒素

Table 1 *Staphylococcus aureus* perforotoxin

毒素分类 Classification	毒素名称 Name	功能 Function
单组分多聚体毒素成孔毒素 One-component multimeric toxins form pore-forming toxins	α -溶血素 α -hemolysin	形成七聚体结构后在细胞膜脂质双分子层中形成通道 It forms a prepore by assembling into one homo heptamer, and this prepore matures as a β -barrel transmembrane aqueous channel
双组分多聚体毒素成孔毒素 Two-component multimeric toxins form pore-forming toxins	γ -溶血素 γ -hemolysin	两个组分交互组装成靶细胞膜上的多聚体, 随后形成跨膜孔 The two components interactively assemble into multimers on the target cell membrane, followed by the formation of transmembrane pores
膜成分降解酶毒素 Cell membrane components degrade enzyme toxins	杀白细胞素 Leukocidin	特异性地将鞘磷脂降解为神经酰胺和磷酸胆碱造成靶细胞膜损伤 The specific degradation of sphingomyelin to ceramide and phosphocholine causes target cell membrane damage
表面活性剂 Surfactant	δ -溶血素 δ -hemolysin 苯酚可溶性调节蛋白 Phenol-soluble modulins	毒素两侧具有疏水和亲水结构, 溶解细胞膜造成损伤 The toxin has hydrophobic and hydrophilic structures on both sides and lyses the cell membrane causing damage
孔形成毒素 Pore-forming toxin	表皮分化抑制剂 Epidermal cell differentiation inhibitor	通过 ADP-核糖基化因子或细胞耗竭, 使 RhoA 失活, 形成大而短暂的跨细胞隧道 By ADP ribose base to factor or cell depletion, make RhoA inactivation, forming large, transient tunnel across the cell

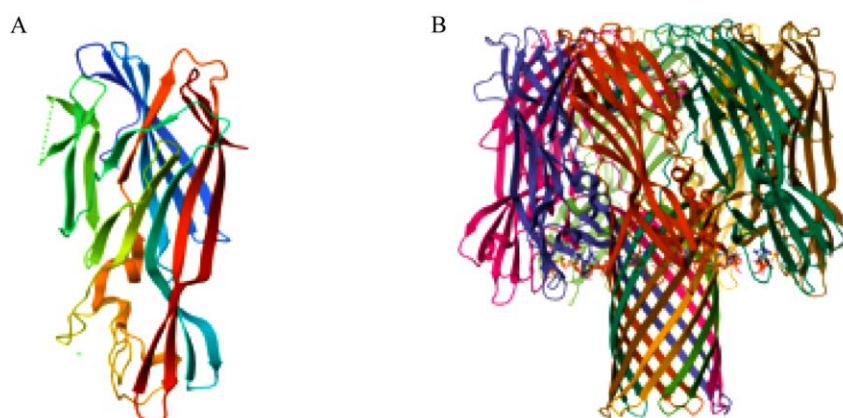


图 1 α -溶血素单体(A)与七聚体(B)结构示意图

Figure 1 Schematic diagram of the structure of α -hemolysins monomer (A) and heptamer (B).

的 H1 α 浓度下即可裂解^[9]。H1 α 除了能够直接裂解细胞外, 在亚裂解浓度能够刺激炎症反应的产生^[10], 上调 ADAM10 的表达并激活 ADAM10 以切割钙黏蛋白, 从而损伤上皮屏障^[11], 破坏正常膜电位, 干扰中性粒细胞的定位和聚集^[12], 有助于 *S. aureus* 逃避机体的免疫。

1.2 双组分多聚体成孔毒素

双组分多聚体成孔毒素与单组分多聚体成孔毒素的结构和功能相似, 通常以水溶性单体的形式分泌, 在细胞膜上变构形成孔道, 不同的是双组分多聚体成孔毒素作用时是通过 2 个不同组分的亚基(F 亚基和 S 亚基)交互组装形成的八聚体(图 2), S 组分首先与细胞受体结合, 然后募集 F 组分形成异二聚体, 接着与其他异二聚体共同形成异八聚体, 最后在细胞膜上变构形成孔道^[13]。高浓度毒素能够直接裂解细胞导致细胞死亡, 在低浓度下能够引发多种炎症反应^[14]。

1.2.1 γ -溶血素

γ -溶血素(γ -hemolysins, H1 γ)是 *S. aureus* 最常见的双组分多聚体成孔毒素之一。 γ -溶血素的 F 亚基是 H1gB, 它含有 300 个氨基酸残基,

分子量约为 34 kDa, 而 S 亚基有两种, 分别是 H1gA (281 个氨基酸残基, 32 kDa)和 H1gC (286 个氨基酸残基, 32.5 kDa), 这两种 S 亚基分别与 F 亚基交互组装^[15], 在靶细胞膜上可形成分别由 H1gA、B 和 H1gC、B 组成的两种性质不同的八聚体结构的毒素^[16]。由 H1gA、B 组成的 H1 γ 可与人的细胞膜受体趋化因子 CXCR1、CXCR2、CCR2 和达菲抗原趋化因子受体结合^[17], 能够裂解人的红细胞、中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞, 以及鼠的单核细胞和巨噬细胞等。由 H1gC、B 组成的 H1 γ 是一种人类特异性毒素, 仅靶向于表达 C5aR1 和 C5aR2 受体的细胞^[18]。

1.2.2 潘顿-瓦伦丁白细胞素

潘顿-瓦伦丁白细胞素 (Panton-Valentine leucocidin, PVL) 的两个亚基分别是 LukS 和 LukF, 分子量大小为 32–35 kDa, PVL 的受体与 H1gC、B 组成的 H1 γ 相同, 均靶向于表达 C5aR1 和 C5aR2 受体的细胞^[19]。PVL 除了能引起炎症之外还可以诱导巨噬细胞的自噬^[20]。

1.2.3 其他双组分杀白细胞素

LukDE 与 LukAB 编码的杀白细胞素主要在 *S. aureus* 对数生长末期转录和释放。LukDE

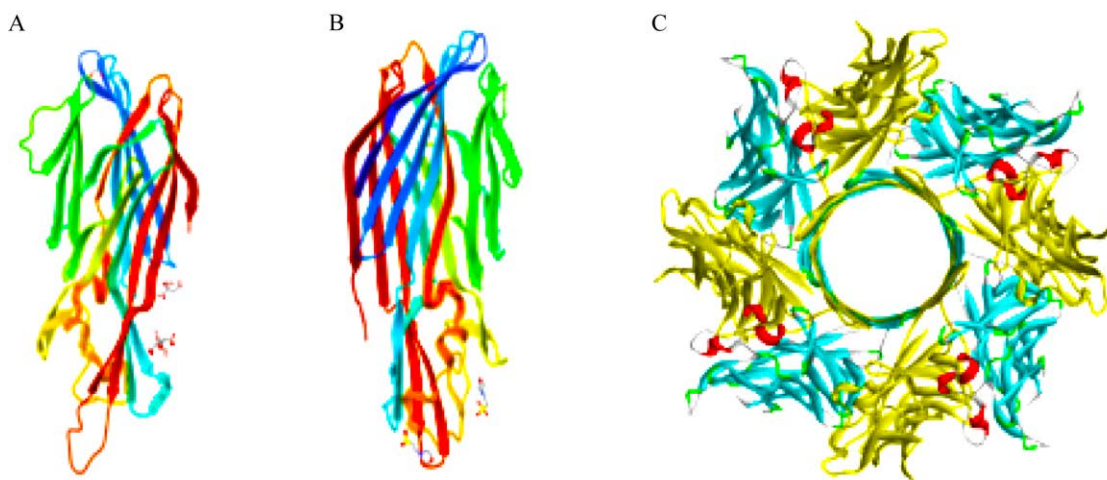


图 2 潘顿-瓦伦丁白细胞素单体(A、B)与八聚体(C)的结构示意图

Figure 2 Schematic diagram of the structure of Panton-Valentine leucocidin monomer (A, B) and octamer (C).

是一种受体依赖的穿孔毒素，它的结合受体与 HlgA、B 组成的 Hly 的受体相同，都是趋化因子 CXCR1、CXCR2、CCR5 和 DARC，所以 LukDE 也表现出对兔、人类的红细胞和中性粒细胞等具有穿孔作用^[21]。LukAB 比较特殊，它并非以单体形式分泌，而是以异二聚体形式分泌，LukAB 的种属特异性很强，它主要对人和灵长类动物有较强的作用，其次是兔，在人类细胞上的作用约为小鼠细胞上的 1 000 倍^[22]。

1.3 膜成分降解酶毒素

β -溶血素(β -hemolysins, H1 β)，含有 330 个氨基酸，相对分子质量约为 35 kDa (图 3)。H1 β 属于“非穿孔”性膜裂解毒素，因该毒素具有中性鞘磷脂酶活性，可以水解细胞膜成分鞘磷脂和卵磷脂。在 Mg²⁺ 的存在下，水解鞘磷脂产生磷酸胆碱和神经酰胺，水解卵磷脂产生一个带电荷的磷脂酰基团和非极性二酰甘油^[23]，从而使细胞膜发生溶解性损伤。

由于大部分临床分离的金黄色葡萄球菌不表达 H1 β 蛋白，因此传统认知上 H1 β 蛋白在金黄



图 3 β -溶血素的结构示意图

Figure 3 Schematic diagram of the structure of β -hemolysins.

色葡萄球菌感染过程中几乎不发挥作用^[24]。然而，研究发现由于 *S. aureus* H1 β 基因内部插入了噬菌体 ϕ Sa3 的基因片段，H1 β 基因被截断而导致蛋白无法表达^[25]。目前，越来越多的研究表明，在金黄色葡萄球菌感染过程中，在宿主免疫清除作用和抗生素选择压力下， ϕ Sa3 的基因片段会被精准剪切，H1 β 蛋白可恢复表达，从而与其他穿孔毒素协同作用，增强 *S. aureus* 的致病性^[25]。

1.4 表面活性剂型毒素

表面活性剂型毒素是同时具有亲水性和亲脂性的一段肽链，通过非特异性地破坏细胞膜的磷脂双分子层对细胞造成损伤。

δ -溶血素(δ -hemolysins, H1 δ)是一种 26 个氨基酸的肽。 δ -溶血素作为一种最早被发现的表面活性剂型毒素，能够溶解多种细胞和细胞器。H1 δ 能够在膜中形成阳离子选择性通道，从而破坏细胞膜完整性^[26]。除了对动物细胞和细胞器膜有破坏作用之外，H1 δ 对化脓性链球菌的原生质体也具有破坏能力^[27]。 δ -溶血素在 *S. aureus* 侵袭宿主中的定殖过程中占据重要地位。

苯酚可溶性调节蛋白(phenol-soluble modulins, PSM)是一类具有两亲性 α -螺旋结构的强表面活性剂型的肽段，由 20–45 个氨基酸组成^[28]，分子量小于 5 kDa (图 4)。根据肽链的分子量和长度，PSM 可分为两组：a 型 PSM (20–26 个氨基酸)和 b 型 PSM (43–45 个氨基酸)^[29]。6 种不同的 PSM 的操纵子分别控制 6 种不同的 PSM (PSMa、PSMb、PSMg、PSMd、PSMe 和 PSM-mec)。

表面活性剂型毒素是 *S. aureus* 最重要和最具侵袭性的毒力因子之一，他们能够裂解成骨细胞、内皮细胞、上皮细胞、红细胞等^[30]，控制生物被膜的形成和分解，有助于 *S. aureus* 的传播。

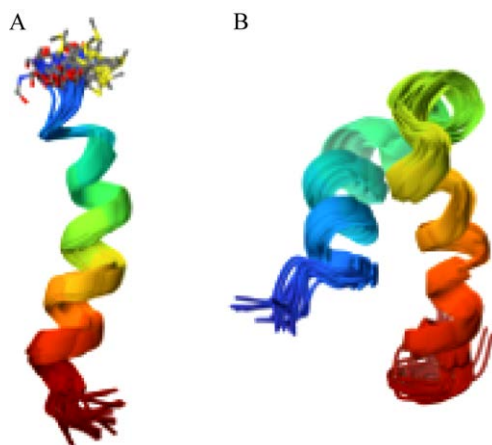


图4 a型(A)与b型(B)苯酚可溶性调节蛋白的结构示意图

Figure 4 Schematic diagram of the structure of type a (A) and type b (B) phenol-soluble modulins.

1.5 孔形成毒素

表皮分化抑制剂(epidermal cell differentiation inhibitor, EDIN)是一种 250 个氨基酸左右的外切酶^[31], 它通过 ADP-核糖基化使细胞蛋白 RhoA 失活。RhoA 是 GTP 酶蛋白(肌动蛋白细胞骨架组织和动力学的中枢调节因子) Rho 家族的成员, 激活 Rho 激酶, 从而直接或间接诱导肌球蛋白轻链的磷酸化和活化, 启动肌动蛋白丝的形

成及其收缩。EDIN 因子 ADP-核糖基化后 RhoA 的抑制, 导致肌动蛋白丝溶解和诱导细胞孔径的产生(图 5), 使细菌可以附着在细胞外基质上^[32-33]。

2 抗致膜损伤毒素的治疗策略及天然药物

目前, *S. aureus* 耐药性特别是多重耐药形成受到世界各国公共卫生组织的关注。抗生素耐药性病原感染性疾病的年死亡人数已超过 10 万, 据估算到 2050 年, 死亡人数将超过癌症死亡人数^[3]。世界卫生组织在 2017 年已经将 MRSA 与 VRSA 评为高优先级的耐药病原体 (high priority antibiotic-resistant pathogen)。耐药性导致传统抗生素效力下降、耐药病原体感染病例的发病率和死亡率持续增高, 亟须构建新的有效的解决方案。以干扰毒素的分泌过程或干扰毒素功能为目标的药物研究, 为抗菌、抗感染、保护宿主提供了新视角。已有的研究发现, 天然药物中含有大量的活性成分能抵御毒素造成的损伤(表 2), 这在抗 *S. aureus* 的感染、保护宿主细胞、降低细菌致病作用中发挥关键作用。

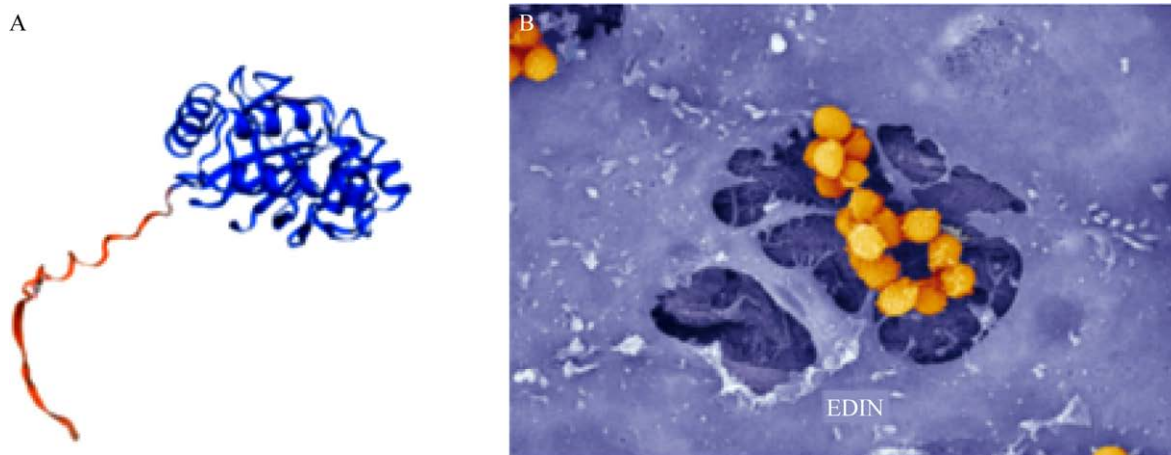


图5 表皮分化抑制剂的结构示意图(A)和孔形成图(B)^[32]

Figure 5 Structural schematic diagram of epidermal differentiation inhibitors (A) and pore formation diagram (B)^[32].

表 2 抗毒素治疗天然药物成分

Table 2 Antitoxin therapy natural pharmaceutical ingredients

作用方式 Mode of action	抗毒素治疗药物 Drugs for antitoxin therapy	参考文献 Reference
抑制金黄色葡萄球菌溶血素家族和 PSM- α 3 的分泌 It also inhibited the secretion of <i>Staphylococcus aureus</i> hemolysin family and PSM- α 3	HNP1 防御素 α -defensin-1 (HNP-1)	[34]
通过抑制 H1 α 的分泌使其破坏细胞膜的能力下降 The ability of H1 α to destroy cell membrane was decreased by inhibiting its secretion	芦荟苷、芹菜素、盐酸小檗碱、厚朴酚、胡椒碱、番茄红素、厚朴总酚*、黄连提取物*、丹参* Aloin, apigenin, berberine, magnolol, piperine, lycopene, total magnolol*, serum containing <i>Coptis</i> *, <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> *	[35-44]
通过抑制 <i>S. aureus</i> 的 H1 α 和 LukS-PV 的转录水平下调两种毒素的分泌 Down-regulating the secretion of H1 α and LukS-PV by inhibiting the transcription level of H1 α and LukS-PV in <i>S. aureus</i>	苦参碱 Matrine	[45]
通过抑制 <i>S. aureus</i> 的 H1 α 基因的转录水平下调 H1 α 的分泌 The secretion of H1 α was down-regulated by down-regulating the transcription level of H1 α gene in <i>S. aureus</i>	蛇床子素、香叶木素、薄荷醇 Osthole, diosmetin, menthol	[46-47]
通过抑制 Agr 调控系统下调 H1 α 的分泌 Downregulation of H1 α secretion by inhibiting the Agr regulatory system	查尔酮、异鼠李素、异土木香内酯、甘草查尔酮 A、杜鹃素、辣椒碱、麝香草酚、丁香酚、木犀草素、白杨黄素、薄荷脑、土木香、安石榴苷 Chalcone, isorhamnetin, isoalantolactone, licorice chalcone A, rhododendron, capsaicine, thymol, eugenol, luteolin, chrysin, menthol, alantolin, punicalagin	[48-53]
通过抑制 Agr 调控系统和阻止 H1 α 毒素组装两方面保护细胞 It protects cells by inhibiting Agr regulatory system and preventing H1 α toxin assembly	芍药苷糖基衍生物 Glycosyl derivatives of paeoniflorin	[54-56]
通过抑制金黄色葡萄球菌 H1 α 和 RNAIII 的转录下调 H1 α 的分泌 Downregulation of H1 α secretion by inhibiting transcription of H1 α and RNAIII in <i>S. aureus</i>	百里香酚、盐酸血竭素、白藜芦醇 Thymol, dracorhodin perochlorate, resveratrol	[57-59]
与关键氨基酸残基结合抑制溶血活性同时下调 H1 α 基因及其高度相关基因 C1fA 和 FnbA 的转录水平 Binding to key amino acid residues, inhibiting hemolytic activity and down-regulates transcription of H1 α gene and its highly related genes C1fA and FnbA	穿心莲内酯 Andrographolide	[60]
与 H1 α 的结合使 H1 α 的构象变化受到束缚, 无法进行自由伸缩, 从而不能形成七聚体 Binding to H1 α makes the conformational change of H1 α bound and unable to undergo free stretching, thus preventing the formation of heptamers	黄芩苷、芦荟大黄素、桑黄素、千层纸素 A Baicalin, <i>Aloe-emodin</i> , morin, oroxylin A	[61-64]

(待续)

(续表 2)

作用方式 Mode of action	抗毒素治疗药物 Drugs for antitoxin therapy	参考文献 Reference
抑制 PVL 的孔形成作用 The pore-forming effect of PVL was inhibited	HNP3 防御素 α -defensins-3 (HNP-3)	[65]
引起的红细胞膜结构变化限制了毒素的结合和/或寡聚化 The resulting structural changes in the erythrocyte membrane limit toxin binding and/or oligomerization	可水解丹宁 Hydrolysable tannins	[66]
减少膜上的受体含量或抑制胆固醇生物合成 Reduces receptor content on the membrane or inhibits cholesterol biosynthesis	27-羟基胆固醇 27-hydroxycholesterol	[67]
作用于菌体的细胞膜, 因此导致细胞膜的特性发生严重改变 It acts on the cell membrane of the bacteria, thus causing serious changes in the characteristics of the cell membrane	茴香醛 P-anisaldehyde	[68]
通过抑制 ClpP 蛋白的活性抑制 Hla 和 PVL 的分泌 The secretion of Hla and PVL was inhibited by inhibiting the activity of ClpP protein	槲皮素 Quercetin	[69]
阻滞 Hla 七聚体孔, 阻止细胞物质渗出 Blocking the Hla heptamer pore and preventing the exudation of cellular material	β -环糊精衍生物 β -cyclodextrin derivatives	[70]
抑制 Hla 触发的 E-钙黏蛋白和 ZO-1 损伤 Inhibition of Hla-triggered damage to E-cadherin and ZO-1	茶黄素 3,3'-二没食子酸酯 Theaflavin 3,3'-digallate	[71]

*: 活性成分不明确的药物

*: Medicines with unclear active ingredients.

2.1 抑制毒素分泌

金黄色葡萄球菌双组分系统(two-component system, TCS)是细菌感知环境变化并优化毒素分泌的调控系统, 干扰 TCS 系统调控, 可影响毒素基因及调节毒素分泌的基因转录, 其中辅助基因调节因子(Agr)是调节 Hla 和 PSM 的重要系统^[72]。Agr 系统由两个相邻的 RNAII 和 RNAIII 转录本组成。RNAII 转录本是编码群体感应系统 Agr 家族的操纵子, RNAIII 转录本能够直接表达 Hl δ 。Agr 系统感测的信号是自诱导肽(autoinducing peptide, AIP), 成熟的 AIP 释放到细胞外环境中后, 与 AgrC 结合并磷酸化, 并且该信号激活 AgrA, 磷酸化的 AgrA 与 P2 和 P3 启动子结合, 驱动 RNAII 和 RNAIII 的转录(图 6)。RNAIII 可直接促进 Hl δ 表达, 同时与 Hla 的 mRNA 结合, 使 Hla 的 mRNA 发卡

结构舒展, 促进了 Hla 蛋白的翻译^[72]。RNAII 转录本促进 AgrD 及 AIP 的表达, 使 Agr 系统自闭回路再次循环, 调控金黄色葡萄球菌毒素的持续分泌。AgrA 除了激活 P2 和 P3 启动子外还能够直接结合编码操纵子的 PSM 启动子, 从而促进 PSMs 的表达。

天然药物中的苦参碱^[45]、土木香^[52]和安石榴苷^[53]等可通过抑制 *S. aureus* 的 Agr 调控系统来抑制毒素分泌, 百里香酚^[57]和盐酸血竭素^[58]等物质则可通过抑制 RNAIII 系统来抑制毒素分泌, 而穿心莲内酯^[60]能够直接下调 Hla 基因及其高度相关基因的转录水平(表 2)。

2.2 抑制毒素的功能

除了直接抑制基因的转录抑制毒素分泌外, 有些药物能够直接与毒素作用, 如牛角地黄汤^[55]能通过抑制 α -溶血素的作用来抑制溶血,

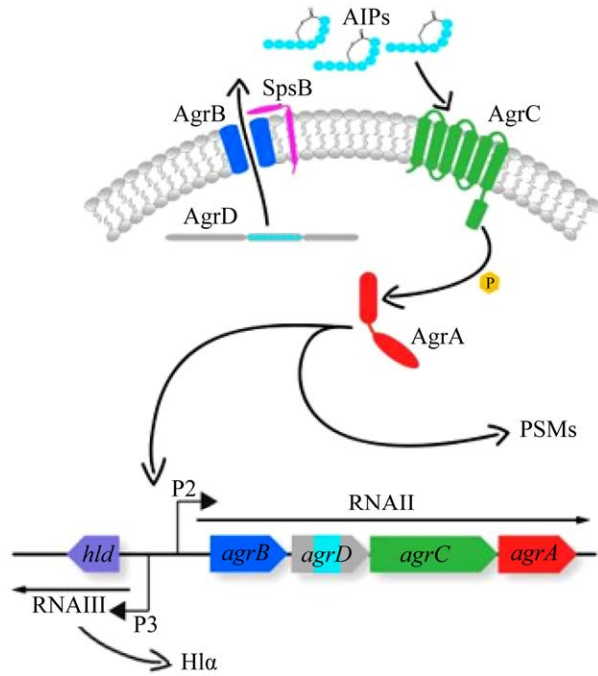


图 6 Agr 群体感应系统的分子组织、信号生物合成和转导级联示意图^[72]

Figure 6 Schematic diagram of molecular organization, signal biosynthesis and transduction cascade of Agr quorum sensing system^[72].

有些药物可抑制穿孔毒素的寡聚体形成或者干扰毒素在细胞膜上打孔来抑制毒素的毒性作用。例如黄芩苷能够作用于 α -溶血素结构的“三角区”，通过疏水作用与 α -溶血素的 Tyr148、Pro151 和 Phe153 等主要结合残基结合，使 α -溶血素“三角区”两边的构象变化受到束缚，无法进行自由伸缩，从而不能形成七聚体^[61]。中药赤芍中芍药苷的糖基衍生物可通过抑制 α -溶血素的组装，导致 α -溶血素二聚体的积累、干扰七聚体的形成，从而消除了 α -溶血素的溶血活性^[56]。木蝴蝶提取物也能够抑制 Hla 的成孔作用，其作用可能是通过千层纸素 A (别名木蝴蝶素 A) 抑制 α -溶血素使其不能形成七聚体^[64]。此外，HNP3 防御素^[65]能够抑制 PVL 的孔形成作用。

2.3 保护易感细胞

药物通过干扰毒素与膜受体或膜结构的结

合也可起到保护细胞的作用。如可水解单宁引起的红细胞膜结构变化限制了毒素的结合和寡聚化，以此达到保护红细胞免受 α -溶血素的损伤^[66]；氧化甾醇是胆固醇的氧化形式，可调节细胞胆固醇并改变对细菌的免疫反应^[67]。27-羟基胆固醇能够保护 HeLa 细胞和 A549 细胞免受 *S. aureus* 分泌的 Hla 的侵害，其原理通常与减少膜受体含量有关^[67]。

2.4 动物保护性作用

抗毒素相关的药物在动物试验中均表现出显著的保护作用，如黄芩苷^[61]、芦荟大黄素^[62]、桑黄素^[63]、赤芍水提取物^[56]、槲皮素^[69]、番茄红素^[44]、白藜芦醇^[59]对 *S. aureus* 诱导小鼠肺炎损伤具有显著的保护作用，能显著降低肺组织充血和肺泡腔内炎性细胞浸润，减少小鼠的死亡率。查尔酮可以延长感染 *S. aureus* 的小鼠的存活时间^[46]。丹参提取物可以减少 *S. aureus* 侵染主要器官后脓肿的形成^[43]。

3 基于致膜损伤毒素的治疗策略的展望

细菌耐药性的快速发展和传播，使世界各国相继出台了限制抗生素使用的政策。特别是在动物养殖领域，禁止抗菌药物作为饲料添加剂使用已经得到国际的共识。人用药物与动物用药的区分也愈加严格。这为动物疾病的控制与治疗带来前所未有的挑战，可替代抗生素类药物的研发是目前亟待解决的问题。然而，自 20 世纪 40–60 年代抗生素的快速涌现后至今，研发新的高效、低毒、低残留的抗生素或抗菌药物的难度已明显提高，近年来几乎未出现新抗菌类药物。以抑杀细菌为目标的抗菌药物诱导细菌耐药性是细菌维持生存的必然策略。因此，针对不同的毒素研发抗感染的治疗策略是

在“后抗生素时代”的研究重点方向之一，以致膜损伤关键毒素为目标的抗菌抗感染研发的药物，并不直接杀灭细菌，这与抗生素和传统抗菌药物作用机制完全不同，这类药物有望被开发成不易产生耐药性的药物，并且因作用机制与抗生素不同，有望与抗生素协同在抗耐药菌感染的治疗中发挥显著作用。

从天然药物中寻找抗菌药物已成为目前的研究热点。尽管有些天然药物在临床应用时表现出良好的效果，但是这种作用并不稳定，由于药用植物提取物成分复杂，结构不清，药用植物提取物在抗菌抗感染中通常表现为多靶点的作用特性，作用机制也不明确，这都限制了天然药物的科学应用。此外，天然药物的生物活性与安全性也不容忽视。尽管如此，中药及天然药物已经在动物养殖、抗病防病领域体现其独特的应用价值。中药及天然药物已经成为获取新型药物先导化合物的重要来源。深入研究并发挥天然药物的多靶点作用，有助于推动天然药物的研发，基于分子靶位筛选理论和高通量筛选技术的应用，特别是目前快速发展的大数据、AI技术和虚拟技术的融合应用，通过建立靶向作用与疾病、靶点、药物药效和代谢的网络体系有望替代传统药物研究的研发思路，加速以天然活性化合物为先导物，合成具有新结构、高生物活性、高效低毒的创新药的研发。

综上所述，以干扰细菌毒力因子为目标的 治疗策略能显著改善治疗效果，该类药物的研发有助于减少抗生素的使用，降低抗生素耐药性产生的风险。

REFERENCES

- [1] RASIGADE JP, VANDENESCH F. *Staphylococcus aureus*: a pathogen with still unresolved issues[J]. Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases, 2014, 21: 510-514.
- [2] VESTERGAARD M, FREES D, INGMER H. Antibiotic resistance and the MRSA problem[J]. Microbiology Spectrum, 2019, 7(2): 1-23.
- [3] OTTO M. *Staphylococcus aureus* toxins[J]. Current Opinion in Microbiology, 2014, 17: 32-37.
- [4] PEETERMANS M, VERHAMME P, VANASSCHE T. Coagulase activity by *Staphylococcus aureus*: a potential target for therapy?[J]. Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 2015, 41(4): 433-444.
- [5] PUTRA I, RABIEE B, ANWAR KN, GIDFAR S, SHEN X, BABALOOEE M, GHASSEMI M, AFSHARKHAMSEH N, BAKHSH S, MISSIAKAS D, NEZAMABADI A, MILANI B, ESLANI M, DJALILIAN AR. *Staphylococcus aureus* alpha-hemolysin impairs corneal epithelial wound healing and promotes intracellular bacterial invasion[J]. Experimental Eye Research, 2019, 181: 263-270.
- [6] KONG C, NEOH HM, NATHAN S. Targeting *Staphylococcus aureus* toxins: a potential form of anti-virulence therapy[J]. Toxins, 2016, 8(3): 72.
- [7] AHMAD-MANSOUR N, LOUBET P, POUGET C, DUNYACH-REMY C, SOTTO A, LAVIGNE JP, MOLLE V. *Staphylococcus aureus* toxins: an update on their pathogenic properties and potential treatments[J]. Toxins, 2021, 13(10): 677.
- [8] HILDEBRAND A, POHL M, BHAKDI S. *Staphylococcus aureus* alpha-toxin. Dual mechanism of binding to target cells[J]. Biological Chemistry, 1991, 266(26): 17195-17200.
- [9] SUGAWARA T, YAMASHITA D, KATO K, PENG Z, UEDA J, KANEKO J, KAMIO Y, TANAKA Y, YAO M. Structural basis for pore-forming mechanism of staphylococcal α -hemolysin[J]. Toxicon: Official Journal of the International Society on Toxinology, 2015, 108: 226-231.
- [10] BERUBE BJ, WARDENBURG JB. *Staphylococcus aureus* α -toxin: nearly a century of intrigue[J]. Toxins, 2013, 5(6): 1140-1166.
- [11] HILDEBRAND A, POHL M, BHAKDI S. *Staphylococcus aureus* alpha-toxin. Dual mechanism of binding to target cells[J]. The Journal of Biological Chemistry, 1991, 266(26): 17195-17200.
- [12] GRIMMINGER F, ROSE F, SIBELIUS U, MEINHARDT M, PÖTZSCH B, SPIESTERSBACH R, BHAKDI S, SUTTORP N, SEEGER W. Human endothelial cell activation and mediator release in

- response to the bacterial exotoxins *Escherichia coli* hemolysin and staphylococcal alpha-toxin[J]. *Journal of Immunology*, 1997, 159(4): 1909-1916.
- [13] TAM K, TORRES VJ. *Staphylococcus aureus* secreted toxins and extracellular enzymes[J]. *Microbiology Spectrum*, 2019, 7(2): 1-23.
- [14] YANG F, SUO MY, WELI H, WONG M, JUNIDI A, CUMMINGS C, JOHNSON R, MALLORY K, LIU AY, GREENBERG ZJ, SCHUETTPELZ LG, MILLER MJ, LUKE CJ, RANDOLPH GJ, ZINSELMAYER BH, WARDENBURG JB, CLEMENS RA. *Staphylococcus aureus* α -toxin impairs early neutrophil localization via electrogenic disruption of store-operated calcium entry[J]. *Cell Reports*, 2023, 42(11): 113394.
- [15] SEILIE ES, WARDENBURG JB. *Staphylococcus aureus* pore-forming toxins: the interface of pathogen and host complexity[J]. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2017, 72: 101-116.
- [16] SHALLCROSS LJ, FRAGASZY E, JOHNSON AM, HAYWARD AC. The role of the Panton-Valentine leucocidin toxin in staphylococcal disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2013, 13(1): 43-54.
- [17] ROBLIN P, GUILLET V, JOUBERT O, KELLER D, ERARD M, MAVEYRAUD L, PRÉVOST G, MOUREY L. A covalent S-F heterodimer of leucotoxin reveals molecular plasticity of beta-barrel pore-forming toxins[J]. *Proteins*, 2008, 71(1): 485-496.
- [18] PATERNOSTER C, TARENZI T, POTESIO R, LATTANZI G. Gamma-hemolysin components: computational strategies for LukF-Hlg2 dimer reconstruction on a model membrane[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(8): 7113.
- [19] SPAAN AN, REYES-ROBLES T, BADIOU C, COCHET S, BOGUSLAWSKI KM, YOONG P, DAY CJ, de HAAS CJC, van KESSEL KPM, VANDENESCH F, JENNINGS MP, Le van KIM C, COLIN Y, van STRIJP JAG, HENRY T, TORRES VJ. *Staphylococcus aureus* targets the Duffy antigen receptor for chemokines (DARC) to lyse erythrocytes[J]. *Cell Host & Microbe*, 2015, 18(3): 363-370.
- [20] SPAAN AN, HENRY T, van ROOIJEN WJM, PERRET M, BADIOU C, AERTS PC, KEMMINK J, de HAAS CJC, van KESSEL KPM, VANDENESCH F, LINA G, van STRIJP JAG. The staphylococcal toxin panton-valentine leukocidin targets human C5a receptors[J]. *Cell Host & Microbe*, 2013, 13(5): 584-594.
- [21] ZHU YL, TANG Z, HUO SH, WU HW, WANG LD, DING SG. Regulatory relationship between macrophage autophagy and PVL-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *Immunobiology*, 2022, 227(3): 152223.
- [22] MORINAGA N, KAIHOU Y, NODA M. Purification, cloning and characterization of variant LukE-LukD with strong leukocidal activity of staphylococcal bi-component leukotoxin family[J]. *Microbiology and Immunology*, 2003, 47(1): 81-90.
- [23] WISEMAN GM. The hemolysins of *Staphylococcus aureus*[J]. *Bacteriological Reviews*, 1975, 39(4): 317-344.
- [24] ROHMER C, WOLZ C. The role of hlb-converting bacteriophages in *Staphylococcus aureus* host adaptation[J]. *Microbial Physiology*, 2021, 31(2): 109-122.
- [25] van WAMEL WJB, ROOIJAKKERS SHM, RUYKEN M, van KESSEL KPM, van STRIJP JAG. The innate immune modulators staphylococcal complement inhibitor and chemotaxis inhibitory protein of *Staphylococcus aureus* are located on beta-hemolysin-converting bacteriophages[J]. *Journal of Bacteriology*, 2006, 188(4): 1310-1315.
- [26] BLADON CM, BLADON P, PARKINSON JA. Delta-toxin and analogues as peptide models for protein ion channels[J]. *Biochemical Society Transactions*, 1992, 20(4): 862-864.
- [27] COGEN AL, YAMASAKI K, MUTO J, SANCHEZ KM, ALEXANDER LC, TANIOS J, LAI YP, KIM JE, NIZET V, GALLO RL. *Staphylococcus epidermidis* antimicrobial delta-toxin (phenol-soluble modulins-gamma) cooperates with host antimicrobial peptides to kill group A *Streptococcus*[J]. *PLoS One*, 2010, 5(1): e8557.
- [28] TOWLE KM, LOHANS CT, MISKOLZIE M, ACEDO JZ, van BELKUM MJ, VEDERAS JC. Solution structures of phenol-soluble modulins α 1, α 3, and β 2, virulence factors from *Staphylococcus aureus*[J]. *Biochemistry*, 2016, 55(34): 4798-4806.
- [29] DA F, JOO HS, CHEUNG GYC, VILLARUZ AE, ROHDE H, LUO XX, OTTO M. Phenol-soluble modulins of *Staphylococcus haemolyticus*[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2017, 7: 206.
- [30] CHEUNG GYC, JOO HS, CHATTERJEE SS, OTTO M. Phenol-soluble modulins—critical determinants of

- staphylococcal virulence[J]. FEMS Microbiology Reviews, 2014, 38(4): 698-719.
- [31] BOYER L, DOYE A, ROLANDO M, FLATAU G, MUNRO P, GOUNON P, CLÉMENT R, PULCINI C, POPOFF MR, METTOUCHI A, LANDRAUD L, DUSSURGET O, LEMICHEZ E. Induction of transient macroapertures in endothelial cells through RhoA inhibition by *Staphylococcus aureus* factors[J]. The Journal of Cell Biology, 2006, 173(5): 809-819.
- [32] LANDRAUD L, LEMICHEZ E. EDIN of *S. aureus* induces the formation of large transcellular tunnels in endothelial cells and increases vascular permeability[J]. Medecine Sciences, 2007, 23(5): 459-460.
- [33] JIANG JM, CHEN G, CHEN YY, WAN SJ, CHEN SM, REN HG, LIN ZX, FENG H, ZHANG H, XU HX. The anti-infective activity of *Salvia miltiorrhiza* against *Staphylococcus aureus* by attenuating accessory gene regulator system-mediated virulence[J]. Food & Function, 2022, 13(9): 5050-5060.
- [34] SCHLIEVERT PM, KILGORE SH, BECK LA, YOSHIDA T, KLINGELHUTZ AJ, LEUNG DYM. Host cationic antimicrobial molecules inhibit *S. aureus* exotoxin production[J]. mSphere, 2023, 8(1): 1-18.
- [35] 王晔, 狄瑜, 朱琳琦, 邵世和. 芦荟苷对金黄色葡萄球菌生长抑制作用及对溶血毒素表达的影响[J]. 临床检验杂志, 2018, 36(4): 259-262.
- WANG Y, DI Y, ZHU LQ, SHAO SH. Inhibitory effects of aloin on growth activity and hemolytic toxin expression of *Staphylococcus aureus*[J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2018, 36(4): 259-262 (in Chinese).
- [36] 刘桂兰, 周永林, 李文华, 谢玲玲, 刘爱玲, 邓旭明. 厚朴总酚对金黄色葡萄球菌的抑菌作用及抗溶血作用[J]. 畜牧兽医学报, 2018, 49(2): 432-438.
- LIU GL, ZHOU YL, LI WH, XIE LL, LIU AL, DENG XM. The antimicrobial and anti-hemolysis effects of total magnolol on *Staphylococcus aureus*[J]. Chinese Journal of Animal and Veterinary Sciences, 2018, 49(2): 432-438 (in Chinese).
- [37] DONG J, QIU JZ, WANG JF, LI HE, DAI XH, ZHANG Y, WANG X, TAN W, NIU XD, DENG XM, ZHAO SH. Apigenin alleviates the symptoms of *Staphylococcus aureus* pneumonia by inhibiting the production of alpha-hemolysin[J]. FEMS Microbiology Letters, 2013, 338(2): 124-131.
- [38] 车美垚. 盐酸小檗碱抑制金黄色葡萄球菌 α -溶血素及其诱导的氧化损伤[D]. 长春: 吉林大学硕士学位论文, 2018.
- CHE MY. Berberine inhibits *Staphylococcus aureus* α -hemolysin and the oxidative damage induced by α -hemolysin[D]. Changchun: Master's Thesis of Jilin University, 2018 (in Chinese).
- [39] XIANG H, QIU JZ, WANG DC, JIANG YS, XIA LJ, DENG XM. Influence of magnolol on the secretion of alpha-toxin by *Staphylococcus aureus*[J]. Molecules, 2010, 15(3): 1679-1689.
- [40] 刘宗争, 邓旭明, 王建锋. 胡椒碱抑制金黄色葡萄球菌 α 溶血素的表达研究[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2019(19): 129-132.
- LIU ZZ, DENG XM, WANG JF. Piperine inhibits the expression of alpha hemolysin in *Staphylococcus aureus*[J]. Heilongjiang Animal Science and Veterinary Medicine, 2019(19): 129-132 (in Chinese).
- [41] 林健, 林志立, 张小玲. 黄连提取物含药血清抑制 MRSA α -溶血素分泌活性研究[J]. 九江学院学报(自然科学版), 2017, 32(2): 96-99.
- LIN J, LIN ZL, ZHANG XL. Serum containing *Coptis* inhibits methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) inhibits Alpha-hemolysin secretion activity[J]. Journal of Jiujiang University (Natural Science Edition), 2017, 32(2): 96-99 (in Chinese).
- [42] 陈俞宇. 丹参抑制金黄色葡萄球菌 α -溶血素的活性成分研究[D]. 上海: 上海中医药大学硕士学位论文, 2020.
- CHEN YY. Study on compounds from *Salvia Miltiorrhizae* Radix et Rhizoma with *Staphylococcus aureus* alpha-hemolysin-inhibitory activity[D]. Shanghai: Master's Thesis of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2020 (in Chinese).
- [43] MORFELDT E, TAYLOR D, von GABAIN A, ARVIDSON S. Activation of alpha-toxin translation in *Staphylococcus aureus* by the trans-encoded antisense RNA, RNAIII[J]. The EMBO Journal, 1995, 14(18): 4569-4577.
- [44] TANG CG, LI QH, LIN T. Lycopene attenuates *Staphylococcus aureus*-induced inflammation via inhibiting α -hemolysin expression[J]. Microbes and Infection, 2021, 23(9/10): 104853.
- [45] FENG F, WA MM, LUO HX, GUAN CP, ZHOU XZ. Effect of matrine on reducing damage to bovine mammary epithelial cells induced by *Staphylococcus aureus* alpha-hemolysin[J]. Polish Journal of Veterinary Sciences, 2018, 21(2): 409-413.
- [46] QIU JZ, LUO MJ, DONG J, WANG JF, LI HE, WANG XL, DENG YH, FENG HH, DENG XM. Menthol diminishes *Staphylococcus aureus* virulence-associated

- extracellular proteins expression[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2011, 90(2): 705-712.
- [47] 刘水. 蛇床子素联用黄芩苷对金黄色葡萄球菌小鼠肺炎的保护作用[D]. 长春: 吉林大学硕士学位论文, 2016.
LIU S. The combination of osthole with baicalin protects mice from *Staphylococcus aureus* pneumonia[D]. Changchun: Master's Thesis of Jilin University, 2016 (in Chinese).
- [48] ZHANG B, TENG ZH, LI XH, LU GJ, DENG XM, NIU XD, WANG JF. *Chalcone* attenuates *Staphylococcus aureus* virulence by targeting sortase A and alpha-hemolysin[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8: 1715.
- [49] 迟戈夫. 异鼠李素抗金黄色葡萄球菌 α 溶血素和分选酶A作用研究[D]. 长春: 吉林大学博士学位论文, 2016.
CHI GF. The inhibitory effect of isorhamnetin on *Staphylococcus aureus* α -hemolysin and sortase A[D]. Changchun: Doctoral Dissertation of Jilin University, 2016 (in Chinese).
- [50] 吴金梅, 邱家章, 邓旭明. 异土木香内酯降低金黄色葡萄球菌 α -溶血素的表达[J]. *中国农学通报*, 2011, 27(32): 30-33.
WU JM, QIU JZ, DENG XM. Isoalantolactone reduces α -toxin production by *Staphylococcus aureus*[J]. *Chinese Agricultural Science Bulletin*, 2011, 27(32): 30-33 (in Chinese).
- [51] 邱家章. 黄芩苷抗金黄色葡萄球菌 α -溶血素作用靶位的确证[D]. 长春: 吉林大学博士学位论文, 2012.
QIU JZ. The target confirmation of baicalin against *Staphylococcus aureus* α -hemolysin[D]. Changchun: Doctoral Dissertation of Jilin University, 2012 (in Chinese).
- [52] 汤法银. 土木香提取物对奶牛金黄色葡萄球菌乳房炎治疗作用的研究[D]. 长春: 吉林大学博士学位论文, 2018.
TANG FY. The therapeutical effect of inula extract on mastitis in dairy cattle caused by *Staphylococcus aureus*[D]. Changchun: Doctoral Dissertation of Jilin University, 2018 (in Chinese).
- [53] 徐云凤, 吴倩, 樊秋霞, 王新, 夏效东. 安石榴苷对金黄色葡萄球菌毒力因子表达的抑制作用[J]. *食品与机械*, 2019, 35(8): 10-14, 54.
XU YF, WU Q, FAN QX, WANG X, XIAO XD. Inhibition of punicalagin on the expression of virulence factors of *Staphylococcus aureus*[J]. *Food and Machinery*, 2019, 35(8): 10-14, 54 (in Chinese).
- [54] 张鹏鹏, 李增顺, 宋繁, 孙英健, 穆祥. 赤芍对金黄色葡萄球菌增殖和细菌毒力因子表达的影响[J]. *中国农学通报*, 2016, 32(5): 28-32.
ZHANG PP, LI ZS, SONG F, SUN YJ, MU X. Influence of *Radix paeoniae Rubra* decoction on secretion of virulence factors and proliferation of *Staphylococcus aureus*[J]. *Chinese Agricultural Science Bulletin*, 2016, 32(5): 28-32 (in Chinese).
- [55] 李增顺, 宋繁, 张银花, 孙英健. 牛角地黄汤对 α -溶血素诱导红细胞溶血的抑制作用研究[J]. *北京农学院学报*, 2015, 30(1): 50-54.
LI ZS, SONG F, ZHANG YH, SUN YJ. Analysis of the components of Niujiaodihuang decoction that inhibit alpha hemolysin activity from *Staphylococcus aureus*[J]. *Journal of Beijing University of Agriculture*, 2015, 30(1): 50-54 (in Chinese).
- [56] LIU XY, ZHANG YF, LI ZS, ZHANG PP, SUN YJ, WU YJ. Paeoniflorin derivative in *Radix paeoniae* aqueous extract suppresses alpha-toxin of *Staphylococcus aureus*[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2021, 12: 649390.
- [57] 孙茂, 何学文, 邓嘉强, 徐悦, 王君锐, 尹立子. 亚抑菌质量浓度的百里香酚对金黄色葡萄球菌 α -溶血素表达的影响[J]. *云南农业大学学报(自然科学)*, 2019, 34(3): 414-419.
SUN M, HE XW, DENG JQ, XU Y, WANG JR, YIN LZ. The effect of thymol subinhibitory concentration on the secretion of α -hemolysin in *Staphylococcus aureus*[J]. *Journal of Yunnan Agricultural University (Natural Science)*, 2019, 34(3): 414-419 (in Chinese).
- [58] 刘玉敏. 盐酸血竭素对耐药性金黄色葡萄球菌 α -溶血素和分选酶作用研究[D]. 长春: 吉林农业大学博士学位论文, 2017.
LIU YM. The effect of dracorhodin perchlorate's attenuation against methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* α -toxin and sortase[D]. Changchun: Doctoral Dissertation of Jilin Agricultural University, 2017 (in Chinese).
- [59] TANG F, LI L, MENG XM, LI B, WANG CQ, WANG SQ, WANG TL, TIAN YM. Inhibition of alpha-hemolysin expression by resveratrol attenuates *Staphylococcus aureus* virulence[J]. *Microbial Pathogenesis*, 2019, 127: 85-90.
- [60] 王鑫. 穿心莲内酯对金黄色葡萄球菌毒力抑制及联合四环素抑菌作用的研究[D]. 银川: 宁夏大学硕士学位论文, 2022.
WANG X. Study on the virulence inhibition of andrographolide against *Staphylococcus aureus* and the

- antibacterial effect of combined with tetracycline[D]. Yinchuan: Master's Thesis of Ningxia University, 2022 (in Chinese).
- [61] QIU JZ, NIU XD, DONG J, WANG DC, WANG JF, LI HE, LUO MJ, LI ST, FENG HH, DENG XM. Baicalin protects mice from *Staphylococcus aureus* pneumonia via inhibition of the cytolytic activity of α -hemolysin[J]. The Journal of Infectious Diseases, 2012, 206(2): 292-301.
- [62] JIANG LX, YI T, SHEN ZY, TENG ZH, WANG JF. Aloe-emodin attenuates *Staphylococcus aureus* pathogenicity by interfering with the oligomerization of α -toxin[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2019, 9: 157.
- [63] WANG J, ZHOU X, LIU S, LI G, SHI L, DONG J, LI W, DENG X, NIU X. Morin hydrate attenuates *Staphylococcus aureus* virulence by inhibiting the self-assembly of α -hemolysin[J]. Journal of Applied Microbiology, 2015, 118(3): 753-763.
- [64] DONG J, QIU JZ, ZHANG Y, LU CJ, DAI XH, WANG JF, LI HE, WANG X, TAN W, LUO MJ, NIU XD, DENG XM. Oroxylin A inhibits hemolysis via hindering the self-assembly of α -hemolysin heptameric transmembrane pore[J]. PLoS Computational Biology, 2013, 9(1): e1002869.
- [65] CARDOT-MARTIN E, CASALEGNO JS, BADIOU C, DAUWALDER O, KELLER D, PRÉVOST G, RIEG S, KERN WV, CUERQ C, ETIENNE J, VANDENESCH F, LINA G, DUMITRESCU O. α -Defensins partially protect human neutrophils against Panton-Valentine leukocidin produced by *Staphylococcus aureus*[J]. Letters in Applied Microbiology, 2015, 61(2): 158-164.
- [66] OLCHOWIK-GRABAREK E, SEKOWSKI S, BITIUCKI M, DOBRZYNSKA I, SHLYONSKY V, IONOV M, BURZYNSKI P, ROSZKOWSKA A, SWIECICKA I, ABDULLADJANOVA N, ZAMARAEVA M. Inhibition of interaction between *Staphylococcus aureus* α -hemolysin and erythrocytes membrane by hydrolysable tannins: structure-related activity study[J]. Scientific Reports, 2020, 10: 11168.
- [67] ORMSBY TJR, OWENS SE, CLEMENT L, MILLS TJ, CRONIN JG, BROMFIELD JJ, SHELDON IM. Oxysterols protect epithelial cells against pore-forming toxins[J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 815775.
- [68] 张冠楠. 茴香醛抗金黄色葡萄球菌的活性及机制研究[D]. 长春: 吉林大学硕士学位论文, 2016. ZHANG GN. Study on the activity and mechanism of P-anisaldehyde against *Staphylococcus aureus*[D]. Changchun: Master's Thesis of Jilin University, 2016 (in Chinese).
- [69] JING SS, KONG XR, WANG L, WANG HM, FENG JX, WEI L, MENG Y, LIU C, CHANG XR, QU YS, GUAN JY, YANG HM, ZHANG C, ZHAO YC, SONG W. Quercetin reduces the virulence of *S. aureus* by targeting ClpP to protect mice from MRSA-induced lethal pneumonia[J]. Microbiology Spectrum, 2022, 10(2): e0234021.
- [70] KARGINOV VA, NESTOROVICH EM, SCHMIDTMANN F, ROBINSON TM, YOHANNES A, FAHMI NE, BEZRUKOV SM, HECHT SM. Inhibition of *S. aureus* alpha-hemolysin and *B. anthracis* lethal toxin by beta-cyclodextrin derivatives[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2007, 15(16): 5424-5431.
- [71] GOC A, SUMERA W, RATH M, NIEDZWIECKI A. Inhibition of α -hemolysin activity of *Staphylococcus aureus* by theaflavin 3,3'-digallate[J]. PLoS One, 2023, 18(8): e0290904.
- [72] JENUL C, HORSWILL AR. Regulation of *Staphylococcus aureus* virulence[J]. Microbiology Spectrum, 2019. DOI: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0031-2018.