

闻丞渤, 吴月, 奉湘艳, 等. 单细胞寄生虫和细菌生物被膜相互作用的研究进展 [J]. 畜牧与兽医, 2025, 57 (3): 143-146.

WEN C B, WU Y, FENG X Y, et al. Research progress on interaction between unicellular parasites and bacterial biofilms [J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2025, 57 (3): 143-146.

## 单细胞寄生虫和细菌生物被膜相互作用的研究进展

闻丞渤, 吴月, 奉湘艳, 陆曦明, 杨鸿, 张德显\*

(佛山大学动物科学技术学院, 广东 佛山 528225)

**摘要:** 细菌生物被膜因造成持续感染、食品和水源污染以及医疗器械污染等, 越来越受到人们的重视。单细胞寄生虫和细菌生物被膜可以在动物机体、自然环境中共存, 两者之间的相互作用尚不明确。研究发现, 单细胞寄生虫以细菌生物被膜内的某些成分作为营养物质来源, 影响细菌生物被膜的发展、成熟和消除等过程; 同时, 生物被膜可保护单细胞寄生虫免受外界环境和药物的干扰, 对单细胞寄生虫起到屏障保护作用。此外, 生物被膜能够影响单细胞寄生虫的致病力和对外界压力的反应, 给疾病的治疗带来困难。明确细菌生物被膜与单细胞寄生虫之间的相互关系, 能够为疾病的发病机制和耐药性的传播提供依据, 同时为细菌和单细胞寄生虫感染性疾病的治疗奠定基础。本文对生物被膜与单细胞寄生虫的相互作用进行综述。

**关键词:** 单细胞寄生虫; 细菌生物被膜; 胞外基质; 生物被膜组成; 生物被膜消除

**中图分类号:** S852 **文献标志码:** A **文章编号:** 0529-5130(2025)03-0143-04

## Research progress on interaction between unicellular parasites and bacterial biofilms

WEN Chengbo, WU Yue, FENG Xiangyan, LU Ximing, YANG Hong, ZHANG Dexian\*

(College of Animal Science and Technology, Foshan University, Foshan 528225, China)

**Abstract:** Bacterial biofilms have attracted an increasing concern due to their involvement in persistent infections, food and water contamination, and infrastructure corrosion. Bacterial biofilms and unicellular parasites can co-exist in many kinds of environments, such as mucous membrane of animals and so on. However, the interaction between them still require illustrating. Existent reports indicate that unicellular parasites may change the development, maturity, and elimination of biofilm through grazing activities. Moreover, biofilms, acting as reservoirs, enable the survival of protozoan parasites against environmental stressors and antimicrobial agents. Furthermore, these biofilms may influence parasite virulence and stress responses, posing challenges in disease treatment. Therefore, understanding these interactions would offer insights into disease mechanisms and antibiotic resistance dissemination, paving the way for innovative therapeutic strategies and ecosystem-level implications.

**Keywords:** unicellular parasite; bacterial biofilms; extracellular polymeric substances (EPS); biofilm components; biofilm degradation

细菌生物被膜是由细菌自身产生或释放的蛋白质、胞外 DNA (extracellular DNA, eDNA)、多糖等组成的胞外聚合物 (extracellular polymeric substances, EPS)<sup>[1]</sup>。医疗器械和环境中的细菌通过形成生物被膜造成持续性感染、食品和水源的污染越来越受到人们的重视<sup>[2]</sup>, 寄生虫和细菌生物被膜可以在多种不良环境中共存, 如废水中, 细菌生物被膜为单细胞寄生虫提供屏障保护作用, 协助其逃避宿主

免疫反应和药物的杀灭作用<sup>[3]</sup>。细菌生物被膜与单细胞寄生虫之间的相互作用对后者的持续感染和传播有重要影响。因此, 本文将对细菌生物被膜的结构和生理特性、生物被膜与单细胞寄生虫的相互作用展开综述, 以期为临床细菌生物被膜和单细胞寄生虫导致疾病的治疗提供依据。

### 1 细菌生物被膜组分对单细胞寄生虫的影响

细菌生物被膜是高度组织化的特殊结构。生物被膜的最外层是由细菌、古生菌、原生动物、真菌和藻类等多种微生物组成, 其膜状的结构中存在很多的通道, 这些通道利于营养物质、废弃物质以及生物被膜和外界环境间的信号分子的交换, 从而调节生物被膜

收稿日期: 2024-05-27; 修回日期: 2025-01-26

基金项目: 国家自然科学基金项目 (31772795)

第一作者: 闻丞渤, 男, 硕士研究生

\* 通信作者: 张德显, 特聘教授, 研究方向为兽医药理与毒理学,

E-mail: d.zhang@fosu.edu.cn.

内细菌的生长繁殖<sup>[4]</sup>。生物被膜能够帮助细菌抵御干燥、紫外线辐射和抗菌药物等不良环境影响,利于复杂微生物群落的形成<sup>[5]</sup>。

### 1.1 单细胞寄生虫产生酶消除细菌生物被膜

某些单细胞寄生虫可以将生物被膜中的组分作为自身营养物质的来源,并发挥生物被膜消除作用。自由存活的变形虫(FLA)如卡氏棘阿米巴和溶组织内阿米巴能够利用细菌生物被膜成分作为营养物质来源,产生生物被膜消除作用。卡氏棘阿米巴属单细胞寄生虫能够产生热不稳定的抗生物被膜活性成分<sup>[6]</sup>,例如,藻酸盐裂解酶能通过 $\beta$ 消除机制催化分解海藻酸盐消除生物被膜基质,为卡氏棘阿米巴属单细胞寄生虫提供进入生物被膜的途径,进而摄取生物被膜中的成分作为营养物质的来源<sup>[7]</sup>;另外,卡氏棘阿米巴属寄生虫产生的半胱氨酸蛋白酶(CP)能够降解枯草芽胞杆菌生物被膜中的胞外蛋白TasA,胞外蛋白TasA的降解可导致枯草芽胞杆菌生物被膜的消除<sup>[8]</sup>。CP也是卡氏棘阿米巴和溶组织内阿米巴侵袭宿主的重要毒力因子,然而,这些抗生物被膜活性物质的作用机制仍需进一步研究。

### 1.2 单细胞寄生虫以细菌生物被膜中多糖作为营养物质来源

由细菌产生和释放的多糖组成的胞外聚合物约占生物被膜结构的90%,多糖在生物被膜内形成通道和孔隙,为生物被膜内菌体提供营养物质运输、有毒有害物质排出和信息交换等作用,因此,多糖对于生物被膜具有重要的作用<sup>[5]</sup>。糖苷水解酶(GH)能够破坏糖苷键,降解多糖,进而发挥生物被膜消除作用。绿脓杆菌能够分泌一种名为PelA的糖苷水解酶,该酶可以降解假单胞菌生物被膜中3种关键多糖,起到消除生物被膜的作用。生物被膜降解酶通常由被膜内的细菌产生,当细菌产生生物被膜降解酶后,能破坏其它菌的生物被膜结构,进而有利于自身生物被膜的形成和保持。例如,枯草芽胞杆菌能够产生类似 $\alpha$ -淀粉酶的糖苷水解酶(称作SacC)<sup>[9]</sup>,可以抑制绿脓杆菌生物被膜的形成。单细胞寄生虫溶组织内阿米巴原虫的基因组中包含能够编码糖苷水解酶的基因,这些基因编码产物是否具有降解细菌生物被膜的作用尚未明确,研究发现, $\beta$ -淀粉酶在分解黏液和提升自身组织入侵能力方面发挥关键作用<sup>[10]</sup>。

### 1.3 单细胞寄生虫以细菌生物被膜中蛋白质作为营养物质来源

细菌生物被膜中含有多种蛋白质,包括酶、结构蛋白和信号分子,参与细胞外基质的构成、生物被膜的形成等过程。如前所述,溶组织内阿米巴原虫释放的CP能消除解枯草芽胞杆菌和大肠杆菌的生物被

膜,对TasA的降解导致了枯草芽胞杆菌生物被膜的降解,但大肠杆菌生物被膜中的淀粉样蛋白是主要蛋白质成分,却能耐受CP的降解<sup>[8]</sup>。因此,溶组织内阿米巴产生的CP是通过何种机制降解大肠杆菌生物被膜的需进一步研究。另外,在常规培养条件下,溶组织内阿米巴基因组中存在的35种高表达的木瓜蛋白酶样*ehcp*基因,特别是*ehcp-a1*、*ehcp-a2*、*ehcp-a5*和*ehcp-a7*<sup>[11]</sup>。溶组织内阿米巴对枯草芽胞杆菌生物被膜的降解过程中特有的表现出*ehcp-a14*、*ehcp-a7*和*ehcp-a15*等基因高表达的现象,大肠杆菌生物被膜降解过程中则不出现这种基因高表达的现象,造成这种差异的原因尚不清楚。因此,明确CP的表达变化对研究细菌生物被膜的发生、发展具有重要意义。

蓝氏贾第虫是一种单细胞寄生虫,导致以腹泻为主要症状的贾第虫病。蓝氏贾第虫分泌的CP可破坏肠道细菌的生物被膜<sup>[12]</sup>,其他以生物被膜为营养物质来源的原生动物也能分泌CP,如四膜虫(*Tetrahymena*)能分泌CP消除细菌的生物被膜<sup>[13]</sup>。单细胞寄生虫分泌的CP在降解细菌生物被膜中的确切机制尚未明确。

### 1.4 单细胞寄生虫水解细菌生物被膜中环境DNA(eDNA)降解生物被膜

单细胞寄生虫产生的酶能够破坏细菌生物被膜中eDNA实现清除生物被膜的作用。DNA酶I能降解绿脓杆菌<sup>[14]</sup>生物被膜基质中的eDNA,降低生物被膜对抗微生物药物的耐受性。使用包被DNA酶I的环丙沙星纳米颗粒可以消除95%的绿脓杆菌生物被膜量,该纳米颗粒包被的DNA酶I可降解生物被膜基质中的eDNA,使环丙沙星能够作用于生物被膜内的绿脓杆菌,同时发挥生物被膜降解和杀灭细菌的作用<sup>[15]</sup>。卡氏棘阿米巴和嗜热四膜虫等以生物被膜为营养来源的原生动物能够产生DNA酶,而DNA酶对虫体从生物被膜内获取营养物质具有重要作用<sup>[16]</sup>,具体的作用机制尚不明确。溶组织内阿米巴原虫产生的DNA酶能够降解中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular trap, NET)中的DNA骨架,实现中性粒细胞胞外陷阱逃避的作用<sup>[17]</sup>,该DNA酶也表现出降解生物被膜中eDNA的功能,进而产生生物被膜消除作用。综上,单细胞寄生虫产生的DNA酶具有消除生物被膜的潜力。

### 1.5 脂类物质在单细胞寄生虫和生物被膜相互作用中的影响

细菌生物被膜的胞外基质含有较高比例的脂质和生物表面活性剂,如霍乱弧菌生物被膜的胞外基质中上述两类物质的占比高达33%。生物表面活性剂对

细菌在脂类物质间的附着和扩散尤为重要，而动物机体的黏膜表面含有大量的脂类物质，利于生物被膜在不同组织间的转移和定植<sup>[18]</sup>。脂肪酶对单细胞寄生虫的代谢和毒力具有重要作用。脂肪酶能将甘油三酯分解为游离脂肪酸和甘油，为寄生虫提供能量来源。在恶性疟原虫中，脂肪酶在膜重塑、脂质代谢和毒力等细胞活动过程中均发挥重要作用<sup>[19]</sup>。溶组织内阿米巴的脂肪酶能参与宿主细胞膜的降解，利于侵入宿主组织并造成损伤，还有助于虫体获取和消化宿主细胞中的脂质，在寄生虫的生存和毒力方面发挥至关重要的作用<sup>[20]</sup>。真菌源的脂肪酶含有抗细菌生物被膜的化合物<sup>[21]</sup>，然而，单细胞寄生虫的脂肪酶是否具有抗细菌生物被膜的功能尚需进一步研究。

## 2 单细胞寄生虫影响细菌生物被膜的组成和功能

单细胞寄生虫可以通过多种方式如寄生在生物被膜表面影响生物被膜的形成，也可以改变被膜内的细菌的生物学特性。单细胞寄生虫寄生在生物被膜表面导致被膜内病原菌对虫体的耐受性。例如霍乱弧菌、绿脓杆菌和嗜肺军团菌等分别引起肠道内感染、条件性感染（如皮炎、菌血症以及呼吸道和泌尿道等器官感染）和肺炎，通过自身的适应能力逃避单细胞寄生虫的侵袭，不仅调节了菌株的毒力，还增强生物被膜内病原菌抵抗周围不良环境的能力<sup>[22]</sup>。

单细胞寄生虫对细菌生物被膜组成和功能也具有影响。利什曼原虫通过白蛉叮咬传播给人类或其他哺乳动物，引起皮肤溃疡甚至是重要内脏器官损伤。利什曼原虫在宿主的网状内皮系统内发育和繁殖，不需要从细菌生物被膜获取营养物质，然而，斯里兰卡地区利什曼病病例中，发现了以假单胞菌属、芽胞杆菌属和肠杆菌科细菌为主的生物被膜阳性病例，但利什曼原虫和生物被膜之间的相互作用尚不清楚<sup>[23]</sup>。贾第鞭毛虫能够改变人体肠道细菌生物被膜的结构和组成，但是并没有改变菌落的致病性<sup>[13]</sup>。寄生虫和生物被膜之间的相互作用还能调节生物被膜对抗微生物药物的耐受性，例如溶组织内阿米巴分泌 CP 通过破坏生物被膜基质而降低生物被膜对次氯酸钠和氨苄青霉素等抗微生物药物的耐受性。

## 3 细菌生物被膜附着的单细胞寄生虫可造成持续感染

细菌生物被膜不仅为细菌的生长和传播提供了有利环境，而且可以作为单细胞寄生虫的持续性感染的基础，如自来水管中的微小隐孢子虫的卵囊和贾第虫的包囊能够侵入生物被膜内而免受含氯消毒剂的杀

灭，致使其在水中持续存在，并造成诱发感染的潜在风险<sup>[24]</sup>。废水中的生物被膜为卡氏棘阿米巴、福氏耐格里变形虫和巴拉姆希阿米巴等单细胞寄生虫提供屏障保护作用和营养来源，进而引起人或动物的眼结膜或脑部严重感染<sup>[25]</sup>。废水中单细胞寄生虫的多样性受水温、水箱位置等因素的影响，生物被膜则是影响单细胞寄生虫存活的关键因素。生物被膜能诱导变形虫分化形成囊肿，提高对不良环境的抵御能力。卡氏棘阿米巴与生物被膜接触后 5~7 d 通过形成囊肿提高自身生存能力<sup>[26]</sup>。

## 4 细菌生物被膜对单细胞寄生虫毒力、应激和耐药性的影响

生物被膜中的胞外多聚物如绿脓杆菌产生的海藻酸盐能干扰宿主的免疫防御系统，影响免疫细胞的趋化性和补体激活，以及巨噬细胞和中性粒细胞的吞噬等，进而增强绿脓杆菌的致病性<sup>[27]</sup>。寄生虫感染过程中也涉及免疫细胞与虫体相互作用的过程，因此，推测生物被膜内的某些物质能够影响宿主免疫反应造成寄生虫的持续性感染。

生物被膜增强了病原菌对不良环境的抵御作用<sup>[5]</sup>，寄生虫通过侵入细菌生物被膜的方式也可以实现对抗外界不良环境的能力。例如，溶组织内阿米巴通过入侵枯草芽胞杆菌的生物被膜抵抗氧化应激对自身造成的损害作用<sup>[8]</sup>，产生这种抵抗作用的机制可能是生物被膜内外氧梯度差异而产生的，但生物被膜也能够产生抗氧化分子，也具有抗氧化的作用<sup>[28]</sup>。

甲硝唑是治疗阿米巴病的主要药物，但生物被膜能够降低该药的疗效。如嗜血杆菌和牙龈卟啉单胞菌共同形成生物被膜后对甲硝唑的敏感性较浮游状态下的菌体显著降低。目前认为，造成这种现象的机制是被膜状态下的嗜血杆菌降低了自身代谢水平以及能量消耗，而甲硝唑则是通过影响细菌的能量代谢产生抗菌作用的<sup>[29]</sup>。

## 5 小结与展望

研究单细胞寄生虫与细菌生物被膜之间的相互作用及其复杂关系，包括单细胞寄生虫调节细菌生物被膜的组成、功能，以及细菌生物被膜对单细胞寄生虫的营养提供和对寄生虫的毒力、应激、耐药性的影响等，对于理解单细胞寄生虫在疾病的发病过程以及抗微生物药物抗性基因在细菌群落中的传播具有重要意义，但相互作用的机制目前尚未完全明确，需要进一步的研究。

## 参考文献:

- [1] SAUER K, STOODLEY P, GOERES D M, et al. The biofilm life cycle: expanding the conceptual model of biofilm formation [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2022, 20 (10): 608–620.
- [2] COSTERTON J W, STEWART P S, GREENBERG E P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections [J]. *Science*, 1999, 284 (5418): 1318–1322.
- [3] KOH W, CLODE P L, MONIS P, et al. Multiplication of the water-borne pathogen *Cryptosporidium parvum* in an aquatic biofilm system [J]. *Parasites Vectors*, 2013, 6 (1): 270.
- [4] QUAN K, HOU J, ZHANG Z, et al. Water in bacterial biofilms: pores and channels, storage and transport functions [J]. *Crit Rev Microbiol*, 2022, 48 (3): 283–302.
- [5] YIN W, WANG Y, LIU L, et al. Biofilms: the microbial “Protective Clothing” in extreme environments [J]. *Inter J Mol Sci*, 2019, 20 (14): 3423.
- [6] MARTIN K H, BORLEE G I, WHEAT W H, et al. Busting biofilms: free-living amoebae disrupt preformed methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Mycobacterium bovis* biofilms [J]. *Microbiology (Reading)*, 2020, 166 (8): 695–706.
- [7] ANDERSON I J, WATKINS R F, SAMUELSON J, et al. Gene discovery in the *Acanthamoeba castellanii* genome [J]. *Protist*, 2005, 156 (2): 203–214.
- [8] ZANDITENAS E, TREBICZ – GEFFEN M, KOLLI D, et al. Digestive exophagy of biofilms by intestinal amoeba and its impact on stress tolerance and cytotoxicity [J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2023, 9 (1): 77.
- [9] TRIZNA E, BOGACHEV M I, KAYUMOV A. Degrading of the pseudomonas aeruginosa biofilm by extracellular levanase SacC from *Bacillus subtilis* [J]. *Bio Nano Science*, 2019, 9 (1): 48–52.
- [10] THIBEAX R, WEBER C, HON C C, et al. Identification of the virulence landscape essential for *Entamoeba histolytica* invasion of the human colon [J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9 (12): e1003824.
- [11] MATTHIESEN J, BÄR A K, BARTELS A K, et al. Overexpression of specific cysteine peptidases confers pathogenicity to a nonpathogenic *Entamoeba histolytica* clone [J]. *mBio*, 2013, 4 (2): e00072–13.
- [12] BEATTY J K, AKIERMAN S V, MOTTA J P, et al. *Giardia duodenalis* induces pathogenic dysbiosis of human intestinal microbiota biofilms [J]. *Inter J Parasitol*, 2017, 47 (6): 311–326.
- [13] SUZUKI K M, HAYASHI N, HOSOYA N, et al. Secretion of tetrain, a *Tetrahymena* cysteine protease, as a mature enzyme and its identification as a member of the cathepsin L subfamily [J]. *Eur J Biochem*, 1998, 254 (1): 6–13.
- [14] SHARMA K, PAGEDAR SINGH A. Antibiofilm effect of DNase against single and mixed species biofilm [J]. *Foods*, 2018, 7 (3): 42.
- [15] BAELO A, LEVATO R, JULIÁN E, et al. Disassembling bacterial extracellular matrix with DNase-coated nanoparticles to enhance antibiotic delivery in biofilm infections [J]. *J Control Release*, 2015, 209: 150–158.
- [16] ASLAN E, ARSLANYOLU M. Identification of neutral and acidic deoxyribonuclease activities in *Tetrahymena thermophila* life stages [J]. *Eur J Protistol*, 2015, 51 (2): 173–185.
- [17] AVILA E E, SALAIZA N, PULIDO J, et al. *Entamoeba histolytica* trophozoites and lipopeptidophosphoglycan trigger human neutrophil extracellular traps [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (7): e0158979.
- [18] OCHSNER U A, KOCH A K, FIECHTER A, et al. Isolation and characterization of a regulatory gene affecting rhamnolipid biosurfactant synthesis in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *J Bacteriol*, 1994, 176 (7): 2044–2054.
- [19] FLAMMERSFELD A, LANG C, FLIEGER A, et al. Phospholipases during membrane dynamics in malaria parasites [J]. *Inter J Med Microbiol*, 2018, 308 (1): 129–141.
- [20] CASTELLANOS-CASTRO S, BOLAÑOS J, OROZCO E. Lipids in *Entamoeba histolytica*: host-dependence and virulence factors [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 75.
- [21] YASSEIN A S, HASSAN M M, ELAMARY R B. Prevalence of lipase producer *Aspergillus niger* in nuts and anti-biofilm efficacy of its crude lipase against some human pathogenic bacteria [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 7981.
- [22] HOQUE M M, ESPINOZA-VERGARA G, MCDUGALD D. Protozoan predation as a driver of diversity and virulence in bacterial biofilms [J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2023, 47 (4): fuad040.
- [23] JAYASENA KALUARACHCHI T D, CAMPBELL P M, WICKREMASINGHE R, et al. Distinct microbiome profiles and biofilms in *Leishmania donovani*-driven cutaneous leishmaniasis wounds [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 23181.
- [24] DUMÈTRE A, AUBERT D, PUECH P H, et al. Interaction forces drive the environmental transmission of pathogenic protozoa [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2012, 78 (4): 905–912.
- [25] SHAHEEN M, SCOTT C, ASHBOLT N J. Long-term persistence of infectious *Legionella* with free-living amoebae in drinking water biofilms [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2019, 222 (4): 678–686.
- [26] MOSER C, JENSEN P Ø, THOMSEN K, et al. Immune responses to *Pseudomonas aeruginosa* biofilm infections [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 625597.
- [27] GONZÁLEZ J F, HAHN M M, GUNN J S. Chronic biofilm-based infections: skewing of the immune response [J]. *Pathog Dis*, 2018, 76 (3): fty023.
- [28] ANGELINI L L, DOS SANTOS R A C, FOX G, et al. Pulcherrimin protects *Bacillus subtilis* against oxidative stress during biofilm development [J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2023, 9 (1): 50.
- [29] LI T, ZHANG Z, WANG F, et al. Antimicrobialsusceptibility testing of metronidazole and clindamycin against *Gardnerella vaginalis* in planktonic and biofilm formation [J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2020, 2020: 1361825.