

doi:10.3969/j.issn.1001-4616.2025.05.007

硬骨鱼皮肤黏膜免疫分子及稳态维持的研究进展

丁 焯¹, 姜 宇¹, 张桢铭^{1,2}, 刘 惠^{1,2}, 王 帅^{1,2}, 董维兵³, 王 伟^{1,2}, 李雪洁^{1,2}

(1.大连海洋大学水产与生命学院,辽宁 大连 116023)

(2.大连海洋大学,辽宁省北方鱼类应用生物学及增养殖重点实验室,辽宁 大连 116023)

(3.辽宁师范大学生命科学学院,辽宁 大连 116029)

[摘要] 硬骨鱼类的免疫系统与其他脊椎动物非常相似,主要在可溶性蛋白质、受体以及免疫细胞的参与下发挥作用。这些可溶性的蛋白质在鱼类进化过程中能够产生大量的可变亚型来应对微生物病原体对机体的入侵与感染。近些年来,越来越多的研究表明硬骨鱼中的皮肤黏膜不仅起到物理屏障的作用,而且其特异的免疫应答对机体防御病原至关重要,尤其是可溶性蛋白质及受体等分子免疫功能的发现为进一步探明免疫分子与病原体结合、炎症的中和、调理或分子和受体的互作提供了理论依据。黏膜屏障是一种动态结构,它允许鱼类在保持体内平衡的同时与外部环境相互作用。本文分析了皮肤黏膜免疫系统在硬骨鱼类整体健康中的重要性,通过概述硬骨鱼的皮肤结构特征,以及黏膜免疫系统中的免疫细胞和分子的作用模式,阐明皮肤中黏膜免疫系统的防御机制,同时,本文还总结了硬骨鱼类的皮肤黏膜系统中微生物种群的稳态以及与环境之间的互作机制。虽然当前对全面了解硬骨鱼类皮肤黏膜免疫系统的相关研究仍然较少,但本篇综述将有助于研究人员更进一步地了解当前皮肤黏膜免疫的相关研究进展,为推动该领域的研究、揭示硬骨鱼类皮肤黏膜免疫的调控机制提供一定的理论支持,为将来的鱼类疾病防控提供科学依据,同时也为鱼类养殖行业提供新的免疫调控策略和方法。

[关键词] 硬骨鱼,黏膜免疫,皮肤,免疫分子,稳态维持

[中图分类号] Q175 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-4616(2025)05-0055-11

Reviews on Skin Mucosal Immune Molecules and Homeostasis Maintenance of Teleost

Ding Ye¹, Jiang Yu¹, Zhang Yaming^{1,2}, Liu Hui^{1,2}, Wang Shuai^{1,2},
Dong Weibing³, Wang Wei^{1,2}, Li Xuejie^{1,2}

(1.College of Fisheries and Life Science,Dalian Ocean University,Dalian 116023,China)

(2.Dalian Ocean University,Key Laboratory of Applied Biology and Aquaculture of Northern Fishes in Liaoning Province,Dalian 116023,China)

(3.College of Life Science,Liaoning Normal University,Dalian 116029,China)

Abstract: The immune system of teleost fish is very similar to that of other vertebrates, primarily functioning through the involvement of soluble proteins, receptors, and immune cells. These soluble proteins have evolved to produce a large number of variable isoforms in response to the invasion and infection of microbial pathogens in fish. In recent years, increasing evidence has shown that the skin mucosa of teleost fish is not only a physical barrier but also plays a crucial role in the defense against pathogens, especially with the discovery of soluble proteins and receptors, which provide a theoretical basis for further understanding the interaction between immune molecules and pathogens, neutralization of inflammation, regulation, or the interaction between molecules and receptors. The mucosal barrier is a dynamic structure that allows fish to interact with the external environment while maintaining homeostasis. This article analyzes the importance of the skin mucosal immune system in the overall health of teleost fish, by outlining the structural characteristics of the skin in teleost fish, and the patterns of action of immune cells and molecules in the mucosal immune system, it clarifies the defense mechanisms of the mucosal immune system in the skin. Additionally, the article summarizes the homeostasis of microbial populations in the skin mucosal system of teleost fish and the interaction

收稿日期:2025-02-22.

基金项目:辽宁省应用基础研究计划项目(2022JH2/101300139)、辽宁省教育厅基础科研项目(JL202003).

通讯作者:王伟,博士,教授,研究方向:鱼类应用生物学、鱼类繁育及新品种创制与开发. E-mail:wangwei@dlo.edu.cn;李雪洁,博士,讲师,研究方向:海水鱼类胚胎发育生物学及黏膜免疫学. E-mail:lixuejie@dlo.edu.cn

mechanisms with the environment. Although current research on the comprehensive understanding of the skin mucosal immune system in teleost fish is still limited, this review will help researchers to further understand the current progress in skin mucosal immunity research, provide some theoretical support for promoting research in this field, reveal the regulatory mechanisms of skin mucosal immunity in teleost fish, provide a scientific basis for future fish disease prevention and control, and also provide new immune regulation strategies and methods for the fish farming industry.

Key words: teleost, mucosal immunity, skin, immune molecules, homeostasis maintenance

皮肤是硬骨鱼身体最大的免疫器官,不仅是机体抵御病原体入侵的第一道防线,而且是维持鱼类体内稳态的重要物理屏障,其结构的完整性与鱼体内环境的稳态密切相关.与哺乳动物相比,硬骨鱼真皮层上部至体表的结构较为简单,这主要是因为它们生活在环境较为稳定的水环境中进化出的结果^[1].不同的是,硬骨鱼的表皮层不出现脱落的死细胞,而是出现能更好适应水环境且分裂能力较强的上皮细胞^[2],而哺乳动物则具有更好适应陆地环境的分裂能力较强的角质化细胞层.有研究表明,硬骨鱼类的表皮厚度从2层细胞到10层以上不等,其厚度主要由物种、年龄和生活环境等因素决定^[3],同时,硬骨鱼类中不同部位的皮肤厚度在不同大小以及不同性别的鱼体中有所不同,如在东方高原鳅(*Triplophysa orientalis*)中,其皮肤最薄处为头部,最厚处是尾部,而腹部则最厚^[4];硬骨鱼类的皮肤结构存在厚度差异、分布差异,可能与其生活环境不同以及响应免疫应答有一定的关联.鱼类皮肤中,黏膜表层是抵御外界环境、充当保护屏障的最活跃的免疫组织,然而,对于大多数鱼类而言,有关体液免疫和细胞介导免疫的知识以及它们的调节机制和影响这些黏膜淋巴组织(MALT)内反应的因素,仍知之甚少.皮肤黏膜相关淋巴组织(SALT)是硬骨鱼黏膜相关淋巴组织中最大的组成部分,也是皮肤中重要的免疫反应机制之一,皮肤黏膜相关淋巴组织不仅包括组织本身,还包括其分泌的黏液.在先天免疫反应中,黏膜组织中的黏液层、上皮组织和鳞片共同构成了有效的物理屏障,同时,黏膜组织也是重要的生化屏障,其中含有大量的炎症细胞参与细胞免疫,以及黏蛋白、蛋白酶、凝集素、抗菌肽、溶菌酶等免疫分子参与体液免疫,共同应对病原菌的入侵.在适应性免疫反应中,黏膜组织中的浆细胞会释放免疫球蛋白以特异性的方式抵御病原体,而T淋巴细胞则对病原体进行特异性的调控.先天性免疫细胞和适应性免疫细胞之间又通过可溶性的免疫因子进行相互调控,最终实现对病原微生物的杀灭作用.因此,黏膜组织作为硬骨鱼类重要的物理和生化屏障,在保护生物体免受环境危害和病原体感染方面发挥着至关重要的作用^[3].

1 硬骨鱼类皮肤的结构特征

硬骨鱼的皮肤通常是由表皮、真皮以及皮下组织三部分组成,其中,基底膜将真皮和表皮分开.

1.1 表皮结构

表皮作为硬骨鱼体表的第一道防线,在抵御外界病原体入侵方面发挥着至关重要的作用.从组织学结构来看,表皮可细分为3个主要层次:最外层的上皮覆盖层、中间的固有层以及最内层的基底层(又称生发层),其中中间层的厚度决定了表皮的总体厚度^[5].在表皮的细胞组成中,杯状细胞(黏液细胞)是一类广泛分布于中间层的特殊细胞类型,在大多数硬骨鱼的皮肤中普遍存在.除杯状细胞外,表皮中还包含多种具有重要功能的活细胞:其中,棒状细胞主要存在于骨鳔总目(*Ostariophysi*)和鳗形目(*Anguilliformes*)等类群中,而囊状细胞则主要分布在棘鳍总目(*Acanthopterygii*)和副棘鳍总目(*Paracanthopterygii*)中^[6].值得注意的是,海水鱼和淡水鱼在表皮细胞组成上存在显著差异:绝大多数淡水鱼具有棒状细胞,而大多数海水鱼则以囊状细胞为主.这种差异可能与不同生活环境下的适应性进化有关.此外,表皮中还包含上皮细胞、基底细胞、化学感应细胞和默克尔细胞等多种细胞类型.其中,化学感应细胞构成了鱼类重要的化学感受系统,能够灵敏地检测水中溶解的化学物质.这一系统在鱼类识别配偶、同种个体、捕食者或猎物等过程中发挥关键作用,同时参与调控迁徙、归巢等行为,并对生殖和摄食等基本生命活动提供重要支持^[7].这些细胞共同构成了一个复杂的防御和感知网络,使表皮不仅具有物理屏障功能,还承担着重要的生理调节和信号传导作用.

1.1.1 黏液细胞

黏液细胞是硬骨鱼表皮中最常见的分泌型细胞,其分布和数量远超过囊状细胞和棒状细胞,在硬骨鱼

表皮中具有显著的普遍性。这类细胞主要分布于表皮的中层,在某些硬骨鱼中,黏液细胞在发育成熟后几乎占据了整个表皮层的厚度,其细胞底部有时甚至紧贴基底膜。然而,并非所有硬骨鱼都具有此细胞,例如七鳃鳗(*Lampetra japonica*)就是一个典型的例外。七鳃鳗(*L. japonica*)的黏液完全由上皮细胞分泌,这些上皮细胞因其黏液分泌功能有时也被称为“粘液细胞”^[8]。

黏液细胞的发育过程具有显著的动态特征。未成熟的黏液细胞体积较小,通常位于表皮的中下层。随着其逐渐成熟,细胞形态由圆形变为扁平状,并向皮肤表面迁移。在此过程中,细胞内黏液分泌物的积累导致细胞核和细胞器向基底部移位。成熟的黏液细胞内充满黏液分泌物,当细胞迁移至皮肤表面时,其顶端细胞膜破裂,释放内含物,随后细胞死亡。这一过程充分体现了此细胞作为全分泌型细胞的特点。作为硬骨鱼表皮中广泛存在的细胞类型,黏液细胞在抵御病原体入侵方面发挥着重要的防御作用。值得注意的是,黏液细胞的数量分布存在显著的部位特异性。例如,研究表明欧洲鳗鲡(*Anguilla anguilla*)身体前部皮肤的黏液细胞数量明显多于后部,而背部和腹部的黏液细胞数量则无明显差异^[5]。这种数量分布的差异可能与不同部位的功能需求有关。此外,黏液细胞的数量变化还能反映机体的免疫状态,当硬骨鱼受到惊吓或体表受损时,黏液细胞的数量会显著增加。黏液细胞的功能多样性主要体现在其分泌产物的复杂性上。当鱼体受损时,黏液细胞会分泌多种生物活性物质,包括粘液、补体因子、抗菌肽、碳水化合物、免疫球蛋白、溶菌酶、蛋白酶以及凝集素等^[7]。这些分泌物各司其职,共同构成了一道复杂的生化防御屏障:黏液形成物理屏障,补体因子和免疫球蛋白参与免疫反应,溶菌酶和蛋白酶具有抗菌作用,而凝集素则可能参与病原识别。这种多层次的防御机制充分体现了黏液细胞在硬骨鱼免疫系统中的重要地位。

1.1.2 囊状细胞

囊状细胞是一种分泌蛋白质粘多糖的特殊细胞类型,属于“浆液型”黏液细胞,在硬骨鱼表皮中具有独特的分布和功能特征。这类细胞的密度分布表现出明显的部位特异性。研究表明,在麒麟鱼(*Synchiropus splendidus*)和变色连鳍(*Synchiropus picturatus*)的表皮中,囊状细胞的分布模式存在显著差异:背侧区域的囊状细胞呈单层排列,而腹侧表面则呈现多层分布^[6]。这种分布差异可能与不同部位的功能需求有关,例如腹侧可能需要更强的保护或分泌功能。

从细胞形态学角度来看,囊状细胞在光学显微镜下具有明显的染色特征,容易被酸性染料着色,其位于基部的细胞核清晰可见。在光学显微镜下,囊状细胞的细胞质内可见颗粒状分泌物,因此也被称为“颗粒细胞”。然而,电子显微镜观察揭示了更精细的超微结构:分泌物实际上呈现细粒状和絮状特征,并具有空泡状结构,这与光学显微镜下的观察结果存在显著差异^[9]。囊状细胞的成熟过程与杯状细胞相似,都起始于表皮的较深层,并在向表皮表面迁移的过程中逐渐增大体积。成熟的囊状细胞具有独特的细胞质结构,其中心部分可能含有充满分泌物的弯曲通道。当细胞接近完全成熟时,其顶端会形成开口,释放内含物,这些分泌物随后与皮肤表面的黏液混合,形成具有保护功能的表层物质。关于囊状细胞的分泌功能,研究表明其分泌物成分复杂,包括多种蛋白质、酶类、血清素以及其他脂质成分^[10]。从功能进化的角度来看,囊状细胞可能与两栖动物的颗粒腺体具有同源性,能够产生具有毒性和驱避作用的物质。这些分泌物不仅具有防御功能,还可能参与表皮的生理调节。特别值得注意的是,囊状细胞分泌的毒性物质能够显著增强皮肤表面黏液的毒性,从而有效保护硬骨鱼免受捕食者的侵害。这种化学防御机制在硬骨鱼的生存策略中扮演着重要角色,同时也反映了囊状细胞在硬骨鱼表皮生态系统中的关键作用。

1.1.3 棒状细胞

棒状细胞是硬骨鱼表皮中另一类重要的分泌型细胞,在鱼类生态系统中扮演着独特的角色。这类细胞在骨鳔总目鱼类中分布最为广泛,该总目包含了约3/4的淡水鱼类,是拥有棒状细胞的最大鱼类类群。然而,在电鳗目(*Gymnotiformes*)的弱电鱼类中发现了一个有趣的进化例外:尽管它们的祖先具有棒状细胞,但这些物种在进化过程中丢失了这一特征^[11]。

从形态学特征来看,棒状细胞通常体积较大,呈圆形、椭圆形或棒状,其显著特征是具有1~2个明显的细胞核,核仁突出。值得注意的是,不同类群的棒状细胞在亚细胞结构上存在差异:鳗形目鱼类的棒状细胞胞质中含有分泌液泡,而骨鳔总目鱼类的棒状细胞则缺乏这种结构。棒状细胞最引人注目的功能是其内含物可作为化学警报信号。研究表明,这些细胞被认为是捕食者攻击期间释放化学警报信息素的主要来源^[12]。这种独特的防御机制具有特异性:只有当棒状细胞受到物理破坏时,才会将其内含物释放到周

围水体中. 这种释放机制确保了警报信号仅在真正危险时传播,从而提高了信号的可信度.

从免疫学角度来看,棒状细胞具有多重防御功能. 在其内部已鉴定出多种免疫调节剂,包括软骨素、硫酸角蛋白、白细胞、血清素、粘液成分以及抗菌物质等. 进一步的研究揭示了棒状细胞内含有多种生物活性物质,这些物质可分为三大类:抗病原物质、毒素以及参与表皮细胞调节的特定因子. 这种复杂的成分组成表明棒状细胞能够对多种环境应激源作出反应,在鱼类的免疫防御系统中发挥着重要作用. 特别是在应对外界压力、病原体入侵和捕食者威胁时,棒状细胞通过其独特的化学信号传递和免疫调节功能,为鱼类提供了重要的生存优势.

1.2 真皮结构

硬骨鱼类的真皮是皮肤的重要组成部分,位于表皮之下,由致密的结缔组织构成,具有支撑、保护和生理调节等多重功能. 真皮的结构复杂且高度特化,通常由外到内可分为疏松层、鳞片层和致密层,这三层在结构和功能上存在显著差异.

上层疏松层位于真皮的浅层,紧邻表皮基底膜,由相对疏松的结缔组织构成,富含血管、神经末梢和色素细胞. 疏松层中的细胞主要是色素细胞,色素细胞中又有黑色素细胞、虹彩细胞和黄色素细胞等,能够实现营养供应、感觉、色素调节等功能. 对于有鳞片的硬骨鱼,致密层上方还有许多鳞片,是特有的皮肤衍生物,起着一定机械性的保护作用^[13]. 致密层位于真皮的深层,由高度致密的胶原纤维和弹性纤维交织而成,还包括不同的脂肪细胞和丰富的血管,结构坚韧且富有弹性. 这一层主要行使机械保护、维持形态以及鳞片附着等功能. 硬骨鱼类的真皮是一个高度特化的多功能组织,其复杂的结构和多样的功能反映了鱼类在进化过程中对水生环境的卓越适应能力.

2 鱼类皮肤黏膜重要免疫分子功能的研究进展

鱼类皮肤表面的黏液在抵御细菌、病毒、真菌和寄生虫等外来病原生物入侵方面发挥着关键作用. 硬骨鱼类皮肤黏液中富含多种免疫分子,这些分子共同构成了其强大的防御体系. 其中,黏蛋白是黏液的主要成分之一,它们通过形成黏性屏障来阻止病原体的附着和入侵. 此外,补体系统(complement, C)也在黏液中发挥作用,能够识别并清除病原体. 细胞因子(如白细胞介素、干扰素)和免疫球蛋白(如IgM、IgD、IgT)也是皮肤黏液中的重要免疫分子,同时,黏液中还含有多种抗菌酶,如蛋白酶、凝集素、抗菌肽(AMPs)和溶菌酶. 这些酶通过破坏病原体的细胞壁或抑制其生长,为黏液提供了强大的抗菌特性. 有研究发现,在一些海洋鱼类中(如大鲮六线鱼、大菱鲆、暗纹东方鲀)存在各种不同的免疫分子,在皮肤的黏膜免疫中发挥关键作用^[14-17],这些免疫分子和酶的协同作用不仅增强了鱼类皮肤黏液的防御能力,还促进了皮肤黏膜的稳态维持.

2.1 黏蛋白

黏蛋白是黏液中含有最为丰富的成分,在生物体内主要分为膜结合型和分泌型两种类型. 其主要功能是赋予黏液粘性和流动性等特性^[18]. 鱼类黏液中可能存在中性糖蛋白,但通常因含有唾液酸(羧化单糖)或硫酸化单糖而呈酸性. 值得注意的是,唾液酸因其负电荷特性,能够促使糖蛋白分子伸展,并在其周围环境中发挥水合作用^[19]. 黏蛋白通常具有富含苏氨酸、丝氨酸和脯氨酸的重复区域^[20]. 作为一种大分子糖蛋白凝胶,黏蛋白不仅能够减少鱼类与水生环境之间的摩擦,还在免疫防御中发挥着关键作用^[21].

尽管黏蛋白在鱼类中的研究相对有限,但已有一些关于鱼类黏液和黏蛋白的研究报道. 例如,在虹鳟(*Oncorhynchus mykiss*)和大西洋鲑(*Salmo salar*)中,研究人员发现其黏液中的黏蛋白具有显著的抗菌活性,并能够与病原菌特异性结合,从而保护机体免受感染^[22-23]. 在鳕鱼(*Gadus morhua*)中,黏液中的黏蛋白同样表现出黏附性和抗菌性,能够有效抑制病原菌的生长和黏附^[24]. 此外,鳗鱼(*A. anguilla*)黏液中的黏蛋白含有丰富的糖基化修饰,具有抗菌、抗炎以及促进伤口愈合的作用^[25]. 在斑点叉尾鲴(*Ictalurus punctatus*)、鲤鱼(*Cyprinus carpio*)、红鳍东方鲀(*Fugu rubripes*)和泥鳅(*Misgurnus anguillicaudatus*)等鱼类中,黏液中的黏蛋白也含有多种糖基化修饰,表现出不同程度的抗菌和抗氧化活性,对维持鱼体健康具有重要作用^[25-28]. 此外,在牙鲆(*Paralichthys olivaceus*)中,研究发现其皮肤和鳃中存在两种典型的黏蛋白——Muc2和Muc5ac. Muc2主要在后肠和鳃中表达,而Muc5ac则在皮肤和鳃中表达. 这两种黏蛋白在免疫应答中发挥重要作用,灭活的细菌将牙鲆(*P. olivaceus*)浸泡免疫后,Muc2和Muc5ac的基因表达和蛋

白水平显著上调,且黏蛋白细胞增殖并增加分泌,黏蛋白在短时间内(1 d)即可发挥保留和清除病原体的作用,这表明它们是维持黏液屏障功能的关键守护者^[29],同时,还发现黏蛋白 Muc5ac 与 TLR4/NF- κ B 通路存在相互作用,这些研究不仅揭示了硬骨鱼类黏蛋白的特征,还加深了大家对其在黏膜免疫中作用的理解. 未来的研究可能会进一步探索黏蛋白与其他免疫分子的协同作用机制,以及它们在不同环境胁迫下的动态变化,为鱼类疾病防控和黏膜免疫机制的深入理解提供新的思路.

2.2 补体

补体系统由超过 35 种的血清蛋白组成^[30],在机体的先天性免疫和适应性免疫中均发挥关键作用. 补体系统的激活可通过 3 种途径进行:经典激活途径(CCP)、旁路激活途径(ACP)和凝集素途径(LCP). 除无颌鱼类外,这 3 种激活途径已在鱼类中被确认,无颌鱼类似乎缺乏经典激活途径和膜攻击复合物(MAC)的形成途径^[31]. 经典途径的激活通常依赖于抗原-抗体复合物的存在,但也可被急性期蛋白(如配体结合的 C 反应蛋白)^[32]或某些病毒、细菌及病毒感染的细胞直接激活^[33].

在硬骨鱼中,补体分子在皮肤部位高表达,并在病原生物侵染时显著上调. 例如,嗜水气单胞菌(*Aeromonas hydrophila*)感染斑马鱼(*Danio rerio*)后,皮肤中的补体成分呈现相似表达模式:properdin 和 C4 在感染后 24 h 表现出较弱的上调,而在 36 h 后则出现显著表达调节;C1qC 在两个时间点均呈现高表达^[34]. 此外,多子小瓜虫(*Ichthyophthirius multifiliis*)感染鲤鱼(*C. carpio* L.)后,C4-1、C4-2、Bf/C2-A 和因子 I 在皮肤中的表达在后期时间点(36 h 和 48 h)显著上调^[35]. 类似地,多子小瓜虫(*I. multifiliis*)感染虹鳟(*O. mykiss*)的第 4 d 和第 6 d,皮肤中 C3 的表达水平也显著上调^[36]. 有研究表明,补体 C3 与炎症因子 IL-1 β 可以发生协同作用,调节皮肤黏膜免疫,在尼罗罗非鱼(*Oreochromis niloticus*)的 C2、C4 因子在水蛭感染后的皮肤中呈现高水平表达的特征^[37],这些研究表明,补体系统在鱼类皮肤抵抗寄生虫侵染过程中发挥了重要的免疫防御作用.

2.3 免疫球蛋白

分泌型免疫球蛋白(sIgs)主要由浆母细胞和浆细胞产生,在硬骨鱼皮肤黏膜稳态的维持中发挥重要作用. 硬骨鱼皮肤黏膜中检测到的 sIgs 包括 IgT、IgM 和 IgD,其中 IgM 是分子类型最丰富的一种,被认为是唯一能够同时对全身和黏膜区室中的病原体作出反应的免疫球蛋白. 然而,尽管 IgM 在病原体感染时表现出较强的反应性,但其反应主要发生在血液中;而在皮肤黏膜组织中,IgT 的反应占据主导地位^[38]. IgM 反应主要局限于血液,且研究表明 IgM 难以直接转运至皮肤黏液中,因此皮肤黏液中 IgM 的出现需要特定的转运机制. 硬骨鱼的聚合免疫球蛋白受体(polymeric immunoglobulin receptor, pIgR)在这一过程中起关键作用. pIgR 通过与分泌型免疫球蛋白结合,将其转运至黏膜上皮和黏液层,并保护其免受蛋白水解降解^[39]. 例如,对大西洋鲑鱼(*S. salar*)的研究发现,其两种 pIgR 样 cDNA 和基因(Salsal pIgR 和 Salsal pIgRL)以及 CMRF35 样分子(CLM)1、7 和 8(在人类中称为 CD300)的信息已被解析. 其中,Salsal pIgR 转录本在皮肤中的丰度显著高于 Salsal pIgRL 和 CLM,表明 Salsal pIgR 可能在皮肤黏膜免疫中具有组织特异性作用^[35]. 研究表明,IgT 在硬骨鱼皮肤黏膜免疫中发挥关键作用. 例如,在感染多子小瓜虫(*I. multifiliis*)的虹鳟(*O. mykiss*)中,IgT 被证明对皮肤病原体具有重要的免疫作用,这种寄生虫在皮肤黏液中普遍诱导特异性的 IgT 反应^[3]. 随后的研究进一步发现,感染多子小瓜虫(*I. multifiliis*)的鱼在 24 h 和 7 d 后,皮肤中 IgT、IgD 和 IgM 的表达均显著上调,其中 IgT 的增幅最高,其次是 IgD 和 IgM^[40]. 类似地,在尼罗罗非鱼(*O. niloticus*)中,再次感染单基因外寄生虫(*Gyrodactylus cichlidarum*)5 d 后,皮肤中 IgT 和 pIgR 的转录水平上调,而 IgM 的转录水平保持不变^[41]. 此外,感染海虱(*Lepeophtheirus salmonis*)的大西洋鲑鱼(*S. salar*)在 24~26 d 后,皮肤中 IgT 的转录水平显著增加,而 IgM 的转录水平未发生变化,进一步支持了 IgT 在皮肤黏膜免疫反应中的重要作用^[42]. 另一项研究发现,感染暹罗鱼虱(*Argulus siamensis*)3 d 后,露斯塔野鲮(*Labeo rohita*)皮肤中 IgT 转录本的上调幅度显著高于 IgD^[43]. 另有研究发现,鱼类 IgT 通过 pIgR 转运病原体,同时,硬骨鱼类分泌型免疫球蛋白 T(secretory immunoglobulin T, sIgT)能够结合到共生菌群表面发挥免疫排斥作用,在维持黏膜稳态中具有重要的功能^[44]. 综上所述,IgT 在硬骨鱼对抗皮肤寄生虫感染的过程中发挥着主要的免疫作用.

2.4 蛋白酶

蛋白酶是一类能够催化水解蛋白质肽键的酶类. 在鱼类表皮黏液中,主要存在丝氨酸蛋白酶、半胱氨

酸蛋白酶、天冬氨酸蛋白酶和金属蛋白酶等类型。其中,丝氨酸蛋白酶在补体系统中占比超过 25%。这些蛋白酶在鱼类抵御病原体感染的天然免疫过程中发挥着重要作用。其作用机制主要包括两个方面:一是直接作用于病原体,通过裂解蛋白质来杀灭细菌;二是通过改变黏液稠度,促进黏液脱落,从而清除体表病原体,间接防止病原体入侵^[45-46]。此外,蛋白酶还能激活免疫球蛋白、补体或抗菌肽(AMP)等先天免疫成分。例如,组织蛋白酶 30D 参与 parasin I 的生成,而组织蛋白酶 D 则通过使酶原组织蛋白酶 D 和金属蛋白酶失活,进而裂解组织蛋白酶 D 原,最终生成具有活性的组织蛋白酶 D。研究表明,鲑鱼虱(*Lepeophtheirus salaris*)感染可显著上调大西洋鲑鱼(*S. salar*)皮肤黏液中类丝氨酸蛋白酶的酪氨酸蛋白酶基因表达水平^[47]。在日本鳗鲡(*Anguilla japonica*)的表皮细胞层中,已鉴定出氨肽酶、组织蛋白酶 B 和 L 样蛋白酶的存在。其中,组织蛋白酶 B 和 L 对多种鱼类病原体,包括迟缓爱德华氏菌(*Edwardsiella tarda*)、柱状黄杆菌(*Flavobacterium columnare*)和鳗弧菌(*Vibrio anguillarum*)均表现出较强的溶菌活性^[48]。在 5 种印度鲤科鱼类中,翠鲳(*Channa punctata*)和印度鲢(*Cirrhinus mrigala*)的皮肤黏液蛋白酶活性较高,而南亚野鲮(*L. rohita*)和卡特拉鲃(*Catla catla*)的蛋白酶活性相对较低^[49]。

蛋白酶在鱼类皮肤黏膜免疫中具有多样的功能,包括抗菌肽的激活、免疫信号传导的调节以及黏膜屏障的维护。这些研究为进一步理解鱼类黏膜免疫机制提供了重要依据,并为开发新型免疫调节剂和疫苗提供了潜在的靶点。

2.5 凝集素

凝集素是一类具有多个结合位点的碳水化合物结合蛋白,能够特异性地识别并结合碳水化合物结构,从而表现出凝集细胞或沉淀糖缀合物的能力。作为先天免疫系统的重要组成部分,凝集素及其相关蛋白通过模式识别机制将微生物识别为“非自身”物质,并与病原体表面结构发生特异性相互作用。在结合病原体后,凝集素能够增强吞噬细胞的吞噬活性并激活补体途径。此外,凝集素还可通过识别糖蛋白、糖脂等细胞表面糖缀合物中的特定糖基化位点或细菌多糖中的特定糖序列及其糖苷键,实现对病原生物的特异性破坏^[50]。在寄生虫感染过程中,鱼类黏液中的凝集素水平显著升高。目前已从鱼类皮肤黏液中鉴定出多种类型的凝集素,包括 congerins、AJL-2、pufflectin、nattectin 和 intelectin 等。其中,康吉鳗抗菌肽(congerins)由皮肤表皮层中的棒状细胞合成并分泌至黏液^[51]。AJL-2 是一种从鳗鱼(*A. anguilla*)皮肤黏液中分离的新型凝集素,研究证实其对大肠杆菌具有特异性识别能力^[52]。Pufflectin 则被发现能够特异性识别并结合寄生吸虫(*Heterobothrium okamotoi*)。Nattectin 是一种 C 型半乳糖结合凝集素,在感染阿米巴鳃病的大西洋鲑鱼(*S. salar*)中也有报道^[53]。值得注意的是,intelectin 在鱼类中的首次发现是在鲶鱼(*Silurus asotus*)皮肤黏液中检测到的^[54]。凝集素在鱼类皮肤黏膜免疫中发挥着关键作用,其通过识别病原体、激活免疫反应以及维护黏膜屏障,为鱼类提供了强大的先天免疫防御机制。这些研究不仅为理解鱼类黏膜免疫机制提供了重要依据,也为开发水产养殖中的创新疾病防控策略提供了潜在的靶点。

2.6 抗菌肽

抗菌肽(antimicrobial peptides, AMPs)在宿主防御系统中扮演着至关重要的角色。这些肽类物质广泛存在于微生物、植物及动物等多种生物体内,具有显著的抗生素特性^[55]。AMP 通常表现为带正电荷的低分子量分子,其生化特性、链长、结构和氨基酸序列各异,但共同具备对多种病原微生物的广谱活性,包括革兰氏阳性与阴性细菌、酵母、真菌、包膜病毒及寄生虫,同时对宿主细胞表现出低毒性。鱼类作为 AMP 的重要来源,其体内表达所有主要类别的抗菌肽,如防御素、抗菌素、铁调素、组蛋白衍生肽,以及鱼类特有的天蚕素家族成员—piscidins。相较于哺乳动物,鱼类更依赖于先天免疫系统,其中 AMP 在免疫应答中发挥着核心作用。AMP 主要分布于硬骨鱼的黏膜表面和皮肤,当表皮粘液遭遇感染时,这些肽类物质会以组成型或诱导型方式产生,以抵御病原体入侵。研究表明,AMP 是维持黏液和皮肤屏障功能的关键成分,多种类型的 AMP 已在众多硬骨鱼的黏膜组织和免疫细胞中得到鉴定。鱼类 AMP 普遍具有两亲性 α 螺旋结构,其中 piscidin 家族是鱼类 α -螺旋肽的主要代表,包括 pleurocidin 和 piscidins 等。首个从鱼类表皮粘液中分离的 AMP 是来自石纹豹鲷(*Pardachirus marmoratus*)的 33 残基 paradaxin^[56],这种 α 螺旋肽不仅在后生动物膜中表现出典型的孔形成特性,还具有鲨鱼驱避作用,对革兰氏阳性和阴性细菌均显示出强效抗菌活性。Piscidin-4 是从杂交条纹鲈(*Morone chrysops* 雌×*M. saxatilis* 雄性)中分离的新型 22 残基 AMP,属于 piscidin 家族成员。部分 AMP 来源于组蛋白,例如,从大西洋大比目鱼(*Hippoglossus hippoglossus*)皮肤粘液

中提取的河马蛋白是一种 51 残基的阳离子肽^[57],对多种革兰氏阳性和阴性细菌具有显著抑制作用. 鲶鱼 (*S. asotus*) 皮肤黏膜中的组蛋白 H2A 衍生物 parasin I 同样表现出强效抗菌特性. 此外,大西洋鲑鱼 (*S. salar*) 皮肤粘液中的组蛋白 H1 的 N 端衍生的 30 残基 N 端乙酰化肽——鲑鱼抗菌肽,也被证实对革兰氏阴性和阳性菌均具有活性^[58]. 在其他硬骨鱼中,研究人员也鉴定出多种独特的 AMP. 又如,从美洲拟鲈 (*Pleuronectes americanus*) 表皮粘液中分离的 pleurocidin 是一种 25 残基肽,其结构与 dermaseptin 和 ceratotoxin 相似,对多种病原微生物表现出广谱抗菌活性^[59]. 从豹纹东方鲀 (*Takifugu pardalis*) 的皮肤黏液中纯化并鉴定出一种新型的铁调素 2 型抗菌肽,与重组的该蛋白表现出广谱且强效的抗菌活性,免疫刺激可使包括某些黏膜组织在内的多种组织中铁调素 mRNA 的表达上调^[60]. 在斑尾小鲷 (*Puntius sophore*) 的表皮粘液中,研究人员纯化并表征了具有抗菌特性的多种生物活性分子,包括小肽、鞘脂和脂肪酸等^[61]. 因此,硬骨鱼类皮肤中的抗菌肽,不仅在先天免疫防御中发挥关键作用,还为水产养殖中的病害防控提供了新的思路 and 潜在的应用方向.

2.7 溶菌酶

溶菌酶是一种广泛存在于鱼类表皮黏液中的关键免疫分子,也是鱼类黏液中最受关注的酶类之一. 作为一种重要的天然免疫因子,溶菌酶不仅存在于鱼类中,还在人类、动物、植物、细菌和病毒等多种生物体中均有发现. 研究表明,溶菌酶普遍存在于大多数鱼类的黏液、淋巴组织和血清中,但在部分鱼类(如大西洋鳕 (*G. morhua*)) 中却未见其存在^[62]. 从作用机制来看,溶菌酶主要通过水解细菌细胞壁中 N-乙酰氨基葡萄糖和 N-乙酰胞壁酸之间的 β -1,4 糖苷键来发挥其抗菌功能. 此外,它还能够作用于真菌细胞壁的主要成分——几丁质^[63],并对病毒和寄生虫具有防御作用. 溶菌酶的抗菌活性在宿主的免疫防御中扮演着重要角色:一方面可以直接激活白细胞和巨噬细胞,增强其吞噬能力;另一方面则通过调理作用间接促进吞噬反应的进行. 在鱼类中,皮肤黏液主要含有 c 型和 g 型两种溶菌酶^[64]. 研究发现,不同鱼种皮肤黏液中的溶菌酶表达水平存在显著差异,其中海水鱼类的溶菌酶含量普遍高于淡水鱼类^[65]. 值得注意的是,溶菌酶的分泌水平不仅与鱼种有关,还受到环境因素的显著影响,其分泌量的变化在一定程度上可以反映鱼类的健康状况. 例如,虹鳟 (*O. mykiss*) 和大西洋鲑鱼 (*S. salar*) 在感染海虱 (*L. salmonis*) 后,其黏液溶菌酶活性呈现先升高后降低的变化趋势^[66]. 而银鲑 (*Oncorhynchus kisutch*) 则表现出不同的反应模式,其溶菌酶活性在感染初期无明显变化,但在感染后期显著升高. 特别值得注意的是,在温度波动环境下,感染的牙鲆 (*P. olivaceus*) 在整个采样期间均能维持较高的皮肤黏液溶菌酶活性^[67]. 此外,研究还发现溶菌酶活性与其他免疫物质之间缺乏显著相关性,这进一步证实了溶菌酶是该鱼种皮肤黏液中的固有分泌成分. 因此,硬骨鱼类皮肤溶菌酶在抗菌防御、免疫调节以及水产养殖应用中具有重要意义. 未来的研究将进一步丰富其在不同鱼类物种中的功能多样性以及在病原体感染中的动态变化,为水产养殖中的疾病防控提供新的策略.

3 皮肤黏膜与细菌稳态的关系

与硬骨鱼类共生的微生物群落为其宿主提供了重要的生理和代谢功能支持. 然而,作为鱼类与外界环境直接接触的界面,皮肤不仅是共生微生物的栖息地,也是多种病原微生物入侵和感染的主要门户. 因此,维持皮肤表面共生微生物群的稳态需要一套精密的调控机制. 在这一过程中,环境因素扮演着至关重要的角色:它既能够独立地与皮肤微生物组或宿主发生相互作用,又能够影响和调节皮肤微生物组与宿主之间的动态平衡关系.

3.1 环境与皮肤微生物组之间的互作机制

硬骨鱼皮肤微生物组的组成和动态变化主要受环境因素的调控. 相较于其他部位的微生物群落,皮肤黏膜微生物组成表现出更高的波动性和多样性特征. 研究表明,盐度、pH 值、时间节律、温度和污染物等多种环境因子均可显著影响皮肤微生物组的组成. 例如,当大西洋鲑鱼 (*S. salar*) 从淡水环境转移到海水环境时,其皮肤细菌群落的稳定性会遭到破坏,同时微生物多样性显著增加;而长期暴露于亚致死剂量氯化镉环境中的黄鲈鱼,其皮肤微生物组中机会性致病菌——黄杆菌 (*F. columnare*) 的数量呈现稳定上升趋势. 在众多环境因素中,病原体对硬骨鱼皮肤黏膜微生物组的威胁最为显著,其中主要包括寄生虫、细菌和病毒等. 以多子小瓜虫 (*I. multifiliis*) 感染为例,其可导致皮肤微生物群落出现明显的生态失调,表现

为不同微生物类群的丰度发生特异性改变. 研究发现,感染多子小瓜虫(*I. multifiliis*)后,鳟鱼皮肤中的变形菌和不动杆菌丰度显著降低,而黄杆菌(*F. columnare*)的丰度则明显增加,这表明多子小瓜虫(*I. multifiliis*)感染可能促进皮肤微生物群中机会性病原菌的定植^[40]. 此外,嗜水气单胞菌(*A. hydrophila*)的存在可诱导条纹鲈鱼(*S. asotus*)皮肤微生物群失调,并在一定程度上决定宿主的免疫状态^[68]. 值得注意的是,皮肤微生物群落的改变不仅是环境压力的结果,也可能是鱼类对环境适应的应激反应. 皮肤表面的优势菌种通过与外界微生物的相互作用,可有效减少机会性病原体的定植. 其中,乳球菌属和肉杆菌属作为皮肤微生物组中的重要成员,它们通过产生抗菌化合物或竞争黏膜结合位点等方式,在营养供给和病原体防御方面发挥着关键作用^[69].

3.2 皮肤微生物组和宿主之间的互作机制

皮肤微生物组对宿主的作用机制主要体现在保护宿主免受病原体侵害,其功能通过定植抵抗和调节先天免疫反应实现. 优势菌种通过抢占黏膜位点,阻止外来致病菌的侵入和感染,从而为宿主提供物理屏障. 因此,在鱼类的皮肤中存在一种“免疫-微生物反馈环路”的模型,例如当某一种病原感染鱼类体表时,首先会致使体表的微生物失调,进而可能引起皮肤体表细胞中的IgT等抗体分子的上调表达,为了抵抗病原体的感染,会迅速做出响应,实现群落重建的目标;在调节先天免疫反应方面,例如葡萄球菌可通过诱导TGF- β 1b,激活抗炎细胞因子状态,以应对鳗弧菌(*V. anguillarum*)诱导的促炎细胞因子(如IL-1 β 、IL-6和TNF- α)的释放^[70]. 硬骨鱼皮肤表面的黏液为皮肤微生物组提供了丰富的营养来源,但微生物组的生长并非无限制,其增殖受到宿主的严格调控,以维持微生物群落的稳定. 在应激条件下,宿主可显著影响皮肤微生物组的组成和功能. 例如,运输应激会导致虹鳟鱼(*O. mykiss*)皮肤黏液中细菌数量显著增加. 此外,宿主的先天免疫系统也能独立介导皮肤微生物组的失衡. 黏液层分泌的黏蛋白、补体、凝集素和溶菌酶等分子可直接对失衡的微生物组进行调节,维持皮肤微生态的平衡. 寄生虫感染也能间接影响硬骨鱼皮肤微生物群与皮肤黏膜免疫之间的相互作用. 相关研究表明,多子小瓜虫(*I. multifiliis*)感染虹鳟鱼后,皮肤黏膜表面的机会性病原体数量增加^[40],这会触发宿主的免疫反应,以维持其与皮肤微生物组之间的互惠关系,这种复杂的互作机制表明,宿主与皮肤微生物组之间的动态平衡对于维持鱼类健康至关重要.

3.3 外界环境变化和宿主之间的互作机制

环境因素,如水环境的盐度、pH、温度、污染物、昼夜节律以及致病微生物等,均可直接引发宿主的免疫反应. 例如,环境应激(如盐度)会通过补体系统的响应来调控体表微生物的组成,再者,寄生虫成功入侵并感染硬骨鱼皮肤表面时,会破坏宿主的内稳态,并直接与皮肤的防御机制相互作用. 相关研究发现,在多子小瓜虫(*I. multifiliis*)感染的虹鳟(*O. mykiss*)中,皮肤转录组中细胞因子、补体因子和抗菌肽的基因表达显著上调^[40]. 此外,环境应激也可能通过间接机制影响宿主,即先作用于皮肤微生物组,再通过微生物组的变化影响宿主,从而产生顺序性影响.

4 总结与展望

硬骨鱼皮肤黏膜免疫分子及稳态维持的研究近年来取得了显著进展. 硬骨鱼的皮肤黏膜免疫系统是一个复杂的防御体系,涉及多种免疫分子和细胞的协同作用. 在免疫分子方面,补体、免疫球蛋白、凝集素、抗菌肽、溶菌酶等免疫分子在皮肤黏膜中可能通过与病原体的识别、破坏微生物膜结构等方式发挥防御作用. 上述黏膜免疫分子还可作为将来鱼类疫苗开发的靶点,因此深入探究免疫分子在皮肤黏膜免疫中的功能,将为进一步开发药物及应用于水产养殖具有较好的前景. 近些年来,利用CRISPR研究鱼类黏膜免疫基因的功能已逐渐成为一个前沿且具有潜力的研究方向,在斑马鱼中,研究人员利用CRISPR敲除IgT基因导致黏膜抗体缺失,证实其对细菌感染的防御作用;在稳态维持方面,硬骨鱼的皮肤黏膜与共生微生物之间存在密切的相互作用,共生微生物群不仅参与宿主的营养和代谢过程,还能调节黏膜免疫系统的功能. 在正常状态下,共生微生物的含量与黏膜免疫水平高度相关,而病原体的入侵则会打破这种平衡,引发免疫反应,有研究表明,黏膜表面的黏蛋白(如Muc2和Muc5ac等)也在维持黏膜屏障方面发挥关键作用,能够通过物理和化学屏障功能抵御病原体的入侵,因此,皮肤微生物组调控策略(如益生菌添加)的深入研究将会对水产动物疾病的防控提供必要的理论依据;另外,在环境胁迫方面,环境因子的管理(如盐度、温度)对维持黏膜稳态也具有非常重要的研究价值及实践意义.

总体而言,硬骨鱼皮肤黏膜免疫分子及稳态维持的相关研究已经取得了一定的进展,然而有关黏膜免疫的应答、响应以及调节机制的研究仍然需要更多的科研工作者进行深入的研究,才能助力研究其在防御病原体中的重要作用与共生微生物的进化关系.未来的深入研究将为理解鱼类黏膜免疫系统的复杂性提供新的视角,为开发针对鱼类疾病的防控策略提供一定的理论基础.

[参考文献]

- [1] XU Z, PARRA D, GOMEZE D, et al. Teleost skin, an ancient mucosal surface that elicits gut-like immune responses [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2013, 110(32) : 13097–13102.
- [2] SALINAS I, ZHANG Y A, SUNYER J O. Mucosal immunoglobulins and B cells of teleost fish [J]. Development & comparative immunology, 2011, 35(12) : 1346–1365.
- [3] ELLIOTT D G. Integumentary system [M] // The laboratory fish. USA : Academic Press, 2000.
- [4] 朱振, 田娜娜, 杨瑞斌, 等. 细尾高原鳅和东方高原鳅不同组织器官黑色素的分布和比较 [J]. 应用生态学报, 2022, 33(12) : 3410–3418.
- [5] MITTALL A K, MUNSHI J S D. A comparative study of the structure of the skin of certain air-breathing fresh-water teleosts [J]. Journal of zoology, 1971, 163(4) : 515–532.
- [6] SADOVY Y, RANDALL J E, RASOTTO M B. Skin structure in six dragonet species (*Gobiesociformes*; *Callionymidae*) : interspecific differences in glandular cell types and mucus secretion [J]. Journal of fish biology, 2005, 66(5) : 1411–1418.
- [7] RAKERS S, GEBERT M, UPPALAPATI S, et al. ‘ Fish matters ’ : the relevance of fish skin biology to investigative dermatology [J]. Experimental dermatology, 2010, 19(4) : 313–324.
- [8] ELLIOTT D G. The skin | functional morphology of the integumentary system in fishes [M] // Encyclopedia of fish physiology. Netherlands ; Elsevier, 2011 : 476–488.
- [9] MITTAL A K, WHITEAR M, AGARWAL S K. Fine structure and histochemistry of the epidermis of the fish *Monopterus albus* [J]. Journal of zoology, 1980, 191(1) : 107–125.
- [10] FASULO S, TAFLIAFIERRO G, CONTINI A, et al. Ectopic expression of bioactive peptides and serotonin in the sacciform gland cells of teleost skin. [J]. Archives of histology and cytology, 1993, 56(2) : 117–125.
- [11] FINK S V, FINK W L. Interrelationships of the ostariophysan fishes (Teleostei) [J]. Zoological journal of the Linnean Society, 1981, 72(4) : 297–353.
- [12] PANDEY S, SYOCKWELL C A, SNIDER M R, et al. Epidermal club cells in fishes : A case for ecoimmunological analysis [J]. International journal of molecular sciences, 2021, 22(3) : 1440.
- [13] 吴杨广. 脊椎动物中各纲动物皮肤的结构与机能比较 [J]. 中学生物学, 2006, 7(22) : 9–11.
- [14] ESTEBAN, MARIA ANGELES. A review of soluble factors and receptors involved in fish skin immunity : The tip of the iceberg [J]. Fish & shellfish immunology, 2024, 145 : 109311.
- [15] HUO H, LIU B, WANG Z, et al. Identification and expression analysis of Th2 immune-related gene IL4/13A in turbot (*Scophthalmus maximus*) [J/OL]. Frontiers in immunology, 2024, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1500840>.
- [16] DAWAR F U, SHI Y, ZHOU Y, et al. Bacterial infection-biased abundance of proteins in the skin mucus of obscure puffer (*Takifugu obscurus*) [J]. Comparative biochemistry and physiology, part D. Genomics & proteomics, 2024 : 52D.
- [17] WEI X, SHI Y, WANG S, et al. Mucous cell histopathology and label-free quantitative proteomic analysis of skin mucus in fat greenling (*Hexagrammos otakii*) infected with *Vibrio harveyi* [J]. Fish & shellfish immunology, 2025, 146 : 109398.
- [18] COX K E, LIU S, LWIN T M, et al. The mucin family of proteins : candidates as potential biomarkers for colon cancer [J]. Cancers, 2023, 15(5) : 1491.
- [19] JEANLOZ R W, CODINGTON J F. The biological role of sialic acid at the surface of the cell [M] // Biological roles of sialic acid. Boston, MA : Springer, 1976 : 201–238.
- [20] ROSE M C, VOYNOW J A. Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease [J]. Physiological reviews, 2006, 86(1) : 245–278.
- [21] AUSTIN B, MCINTOSH D. Natural antibacterial compounds on the surface of rainbow trout, *Salmo gairdneri* Richardson [J]. Journal of fish diseases, 1988, 11(3) : 275–277.
- [22] SVEEN L R, GRAMMES F T, YTTEBORG E, et al. Genome-wide analysis of Atlantic salmon (*Salmo salar*) mucin genes and their role as biomarkers [J]. PLoS one, 2017, 12(12) : e0189103.
- [23] THOMSSON K A, BENKTANDER J, QUINTANA-HAYASHI M P, et al. Mucin O-glycosylation and pathogen binding ability

- differ between rainbow trout epithelial sites[J]. *Fish & shellfish immunology*, 2022, 131: 349–357.
- [24] RAJAN B, LOKESH J, KIRON V, et al. Differentially expressed proteins in the skin mucus of Atlantic cod (*Gadus morhua*) upon natural infection with *Vibrio anguillarum*[J]. *BMC veterinary research*, 2013, 9: 1–11.
- [25] CARDA-DIÉGUEZ M, CHAI R, RODRÍGUEZ-VALERA F, et al. Wild eel microbiome reveals that skin mucus of fish could be a natural niche for aquatic mucosal pathogen evolution[J]. *Microbiome*, 2017, 5: 1–15.
- [26] LIU H, XU H, SHANGGUAN X, et al. Identification, annotation of Mucin genes in channel catfish (*Ictalurus punctatus*) and their expression after bacterial infections revealed by RNA-Seq analysis[J]. *Aquaculture research*, 2020, 51(5): 2020–2028.
- [27] LANG T, ALEXANDERSSON M, HANSSON G C, et al. Bioinformatic identification of polymerizing and transmembrane mucins in the puffer fish *Fugu rubripes*[J]. *Glycobiology*, 2004, 14(6): 521–527.
- [28] WANG X, DU M, SONG Y, et al. Mucin from loach skin mucus and its interfacial behavior on gold surface[J]. *Chinese journal of polymer science*, 2014, 32(10): 1381–1389.
- [29] WANG J, GAO J, SHENG X, et al. Teleost Muc2 and Muc5ac: Key guardians of mucosal immunity in flounder (*Paralichthys olivaceus*) [J]. *International journal of biological macromolecules*, 2024, 277: 134127.
- [30] 齐志涛, 李肖霞, 迟爽, 等. 硬骨鱼类鳃黏膜免疫相关分子的研究进展[J]. *水产学报*, 2023, 47(4): 3–15.
- [31] NONAKA M. Molecular analysis of the lamprey complement system[J]. *Fish & shellfish immunology*, 1994, 4(6): 437–446.
- [32] PETERSEN S V, THIEL S, JENSEN L, et al. Control of the classical and the MBL pathway of complement activation[J]. *Molecular immunology*, 2000, 37(14): 803–811.
- [33] SPILLER O B, MORFAN B P. Antibody-independent activation of the classical complement pathway by cytomegalovirus-infected fibroblasts[J]. *The journal of infectious diseases*, 1998, 178(6): 1597–1603.
- [34] LU A, HU X, WANG Y, et al. Skin immune response in the zebrafish, *Danio rerio* (Hamilton), to *Aeromonas hydrophila* infection; a transcriptional profiling approach[J]. *Journal of fish diseases*, 2015, 38(2): 137–150.
- [35] GONZALEZ S F, BUCHMANN K, NIELSEN M E. Complement expression in common carp (*Cyprinus carpio* L.) during infection with *Ichthyophthirius multifiliis*[J]. *Developmental & comparative immunology*, 2007, 31(6): 576–586.
- [36] SIGH J, LINDENSTR M T, BUCHMANN K. The parasitic ciliate *Ichthyophthirius multifiliis* induces expression of immune relevant genes in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum) [J]. *Journal of fish diseases*, 2004, 27(7): 409–417.
- [37] CHEN J, ZHI T, XU X, et al. Molecular characterization and dynamic expressions of three Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) complement genes after *Gyrodactylus cichlidarum* (Monogenea) infection[J]. *Aquaculture*, 2018, 502: 176–188.
- [38] 张永安. 硬骨鱼类特有免疫球蛋白 IgT 的研究进展[J]. *大连海洋大学学报*, 2022, 37(2): 183–190.
- [39] TADISO T M, SHARMA A, HORDVIK I. Analysis of polymeric immunoglobulin receptor and CD300-like molecules from Atlantic salmon[J]. *Molecular immunology*, 2011, 49(3): 462–473.
- [40] ZHANG X, DING L, YU Y, et al. The change of teleost skin commensal microbiota is associated with skin mucosal transcriptomic responses during parasitic infection by *Ichthyophthirius multifiliis*[J]. *Frontiers in immunology*, 2018, 9: 2972.
- [41] ZHI T, HUANG C, SUN R, et al. Mucosal immune response of Nile tilapia *Oreochromis niloticus* during *Gyrodactylus cichlidarum* infection[J]. *Fish & shellfish immunology*, 2020, 106: 21–27.
- [42] GALLARDI D, XUE X, HAMOUTENE D, et al. Impact of origin (wild vs. farmed) and sea lice (*Lepeophtheirus salmonis*) infestation on expression of immune-relevant genes in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) skin [J]. *Aquaculture*, 2019, 499: 306–315.
- [43] KAR B, MOHAPATRA A, MOHANTY J, et al. Transcriptional changes in three immunoglobulin isotypes of rohu, *Labeo rohita* in response to *Argulus siamensis* infection[J]. *Fish and shellfish immunology*, 2015, 47(1): 28–33.
- [44] 孔维光, 曹佳烽, 程高锋, 等. 硬骨鱼类黏膜 B 细胞和免疫球蛋白研究进展[J]. *科学通报*, 2023, 68(15): 1869–1883.
- [45] INGRAM G A. Substances involved in the natural resistance of fish to infection: A review[J]. *Journal of fish biology*, 1980, 16(1): 23–60.
- [46] ARANISHI F, MANO N, HIROSE H. Fluorescence localization of epidermal cathepsins L and B in the Japanese eel[J]. *Fish physiology and biochemistry*, 1998, 19(3): 205–209.
- [47] FIRTH K J, JOHNSON S C, ROSS N W. Characterization of proteases in the skin mucus of Atlantic salmon (*Salmo salar*) infected with the salmon louse (*Lepeophtheirus salmonis*) and in whole-body louse homogenate[J]. *Journal of parasitology*, 2000, 86(6): 1199–1205.
- [48] ARANISHI F. High sensitivity of skin cathepsins L and B of European eel (*Anguilla anguilla*) to thermal stress [J]. *Aquaculture*, 2000, 182(3/4): 209–213.
- [49] NIGAM A K, KUMARI U, MITTAL S, et al. Comparative analysis of innate immune parameters of the skin mucous secretions from certain freshwater teleosts, inhabiting different ecological niches [J]. *Fish physiology and biochemistry*, 2012, 38(5):

- 1245–1256.
- [50] MERCY P D, RAVINDRANATH M H. Purification and characterization of *N*-glycolylneuraminic – acid-specific lectin from *Scylla serrata*[J]. European journal of biochemistry, 1993, 215(3) : 697–704.
- [51] AHMED H, GHOSH S S. Fish epidermal mucus as a source of diverse therapeutical compounds[J]. International journal of peptide research and therapeutics, 2023, 29(3) : 36.
- [52] SUZUKI Y, TASUMI S, TSUTSUI S, et al. Molecular diversity of skin mucus lectins in fish[J]. Comparative biochemistry and physiology part B: Biochemistry and molecular biology, 2003, 136(4) : 723–730.
- [53] VALDENEGRO-VEGA V A, CROSBIE P, BRIDLE A, et al. Differentially expressed proteins in gill and skin mucus of Atlantic salmon (*Salmo salar*) affected by amoebic gill disease[J]. Fish & shellfish immunology, 2014, 40(1) : 69–77.
- [54] TSUTSUI S, KOMATSU Y, SUGIURA T, et al. A unique epidermal mucus lectin identified from catfish (*Silurus asotus*) : first evidence of intelectin in fish skin slime[J]. Journal of biochemistry, 2011, 150(5) : 501–514.
- [55] FERNANDES J. Isolation and characterisation of oncorhynchin II, a histone H1 – derived antimicrobial peptide from skin secretions of rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*[J]. Developmental & comparative immunology, 2004, 28(2) : 127–138.
- [56] THOMPSON S A, TACHIBANA K, NAKANISHI K, et al. Melittin-like peptides from the shark – repelling defense secretion of the sole *Pardachirus pavoninus*[J]. Science, 1986, 233(4761) : 341–343.
- [57] BIRKEMO G A, LUDERS T, NES I F, et al. Hipposin, a histone-derived antimicrobial peptide in Atlantic halibut (*Hippoglossus hippoglossus* L.) [J]. Biochimica et biophysica acta (BBA) - pproteins and proteomics, 2003, 1646(1/2) : 207–215.
- [58] LUDERS T, BIRKEMO G A, NISSEN-MEYER J, et al. Proline conformation-dependent antimicrobial activity of a proline-rich histone H1 N-terminal peptide fragment isolated from the skin mucus of Atlantic Salmon [J]. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2005, 49(6) : 2399–2406.
- [59] COLE A M, WEIS P, DIAMOND G. Isolation and characterization of pleurocidin, an antimicrobial peptide in the skin secretions of winter flounder[J]. Journal of biological chemistry, 1997, 272(18) : 12008–12013.
- [60] GO H, KIM C, PARK B J, et al. Biochemical and molecular identification of a novel hepeidin type 2-like antimicrobial peptide in the skin mucus of the pufferfish *Takifugu pardalis*[J]. Fish and shellfish immunology, 2019, 93 : 683–693.
- [61] PATEL M, ASHRAF M S, SISDDIQUI A J, et al. Profiling and role of bioactive molecules from *Puntius sophore* (Freshwater/ brackish fish) skin mucus with its potent antibacterial, antiadhesion, and antibiofilm activities [J]. Biomolecules, 2020, 10(6) : 920.
- [62] BERGSSON G, AGERBERTH B, JORNVALL H, et al. Isolation and identification of antimicrobial components from the epidermal mucus of Atlantic cod (*Gadus morhua*) [J]. The FEBS journal, 2005, 272(19) : 4960–4969.
- [63] WU T, SAMARANAYAKE L P, LEUNG W K, et al. Inhibition of growth and secreted aspartyl proteinase production in candida albicans by lysozyme[J]. Journal of medical microbiology, 1999, 48(8) : 721–730.
- [64] QASBA P K, KUMAR S, BREW K. Molecular divergence of lysozymes and α -lactalbumin [J]. Critical reviews in biochemistry and molecular biology, 1997, 32(4) : 255–306.
- [65] SUBRAMANIAN S, MACKINNON S L, ROSS N W. A comparative study on innate immune parameters in the epidermal mucus of various fish species [J]. Comparative biochemistry and physiology part B: Biochemistry and molecular biology, 2007, 148(3) : 256–263.
- [66] FAST M D, SIMS D E, BURKA J F, et al. Skin morphology and humoral non-specific defence parameters of mucus and plasma in rainbow trout, coho and Atlantic salmon [J]. Comparative biochemistry and physiology Part A: Molecular & integrative physiology, 2002, 132(3) : 645–657.
- [67] JUNG T S, DEL CASTILLO C S, JAVAREGOWDA P K, et al. Seasonal variation and comparative analysis of non-specific humoral immune substances in the skin mucus of olive flounder (*Paralichthys olivaceus*) [J]. Developmental & comparative immunology, 2012, 38(2) : 295–301.
- [68] CHEN L H, LIN C H, SIAO R F, et al. Aeromonas hydrophila induces skin disturbance through mucosal microbiota dysbiosis in striped catfish (*Pangasianodon hypophthalmus*) [J]. Msphere, 2022, 7(4) : e00194–22.
- [69] PÉREZ T, BALCÁZAR J L, RUIZ-ZARZUELA I, et al. Host-microbiota interactions within the fish intestinal ecosystem [J]. Mucosal immunology, 2010, 3(4) : 355–360.
- [70] MUSHARRAFIEH R, TACCHI L, TRUJEQUE J, et al. *Staphylococcus warneri*, a resident skin commensal of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) with pathobiont characteristics [J]. Veterinary microbiology, 2014, 169(1/2) : 80–88.

[责任编辑:黄 敏]