

革兰氏阳性菌 VicRK 双组份信号转导系统调控功能的研究进展

龙莉, 王一然, 陈文川, 王诗达

(四川大学华西口腔医学院·口腔疾病研究国家重点实验室·国家口腔疾病临床医学研究中心, 四川 成都 610041)

【摘要】 VicRK 是革兰氏阳性菌中高度保守的双组份信号系统之一。组氨酸激酶 VicK 定位于细胞膜上, 可感受细胞内外环境刺激, 将信号传递给胞内应答因子 VicR, 从而调控下游靶基因, 维持细胞的生存及调整细菌致病性。本文综述了 VicRK 在枯草芽孢杆菌 (*B. subtilis*)、金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*)、肺炎链球菌 (*S. pneumoniae*)、表皮葡萄球菌 (*S. epidermidis*) 及变异链球菌 (*S. mutans*) 等革兰阳性菌中的功能调控研究现状, 发现 VicRK 可参与细胞分裂、细胞自溶、环境应激、生物膜形成及毒力因子表达、免疫调控等过程。

【关键词】 革兰氏阳性菌; 双组分信号传导系统; VicRK; 功能调控

【中图分类号】 R378 **【文献标志码】** A

VicRK (也称 WalRK 或 YycFG) 是革兰氏阳性菌中高度保守的双组份信号转导系统 (two component system, TCS) 之一。VicRK TCS 最初在枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*, *B. subtilis*) 中因具有调控细胞分裂的功能得到关注, 而后陆续在金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*)、肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*, *S. pneumoniae*)、表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*, *S. epidermidis*) 及变异链球菌 (*Streptococcus mutans*, *S. mutans*) 等致病菌中被发现^[1-2]。与其他双组份系统一样, VicRK 主要由两个部分组成, 位于细胞膜上的组氨酸蛋白激酶 VicK 和胞内应答因子 VicR。蛋白激酶 VicK 可感受细胞内外刺激发生自磷酸化, 此后将磷酸基团传递给 VicR 蛋白。磷酸化的 VicR (VicR-P) 蛋白发生构象变化后可调控下游靶基因的表达, 从而达到调控细胞功能的目的^[2]。VicK 的磷酸酶活性还可将 VicR-P 去磷酸化, 在细胞功能调控中发挥重要作用^[3-4]。作为一个与细胞壁代谢相关的信号调控系统, VicRK TCS 在细胞分裂、细胞自溶、环境应激、生物膜形成及毒力因子表达、免疫调控等过程中都发挥着关键作用, 影响细菌的生存力和致病性。

1 VicRK TCS 调控细胞分裂的作用机制

在枯草芽孢杆菌中, vicR 和 vicK 均为细菌生存的必需基因。利用底物启动诱导型启动子表达 vicRK 基因的条件下可成功构建 vicRK 基因敲除株,

使得细胞分裂发生明显障碍、细胞壁结构产生缺陷, 形成空泡结构 (可能是细胞自溶的结果)。另一方面, vicR 过表达导致枯草芽孢杆菌小细胞形成^[5], 与其在金黄色葡萄球菌与肺炎链球菌中类似^[6-7]。ftsAZ 是第一个被证实的受 VicRK 系统直接调控基因, 与细胞分裂紧密相关。FtsZ 可在细胞分裂时形成 Z 环, 分隔姊妹细胞, 形成细胞隔膜。VicK 与 FtsZ 的相互作用可将 VicK 定位于细胞隔膜上, 同时将 VicR 定位于拟核, 这对于 VicK 磷酸化 VicR、调控细胞分裂至关重要^[8]。

肽聚糖骨架构成革兰氏阳性菌细胞壁的主要成分, 因此, 肽聚糖的合成与水解是细胞分裂的一个重要环节。在肺炎链球菌中, VicRK 主要通过 PcsB 半胱氨酸、组氨酸依赖性酰胺水解酶/肽酶 (cysteine, histidine-dependent amidohydrolases/peptidases, CHAP) 结构域蛋白调控肽聚糖的水解。且 CHAP 结构域蛋白在金黄色葡萄球菌及变异链球菌中也发挥着水解肽聚糖酶、调控细胞分裂的作用^[9]。纯化的肺炎链球菌 PcsB 蛋白自身不具备水解酶活性, 但当 FtsXE 蛋白与 PcsB 的相互作用使 PcsB 蛋白特异性定位于细胞隔膜后获得水解酶活性。FtsX 缺失或 PcsB 缺失会造成类似细胞壁缺损的细胞表型^[9-10]。此外, VicRK 的另一个靶基因 dacB 也参与细胞分裂过程, dacB 编码的 L, D-羧肽酶主要参与肽聚糖的成熟, dacB 缺失诱导细胞链延长和细胞不对称分裂^[11]。

与枯草芽孢杆菌、肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌

基金项目: 四川省成都市科技计划重点研发支撑计划 (2021-YF05-02195-SN); 四川省科技计划重点研发项目 (2021YFS0190); 四川省成都市四川大学“大学生创新创业训练”项目 (20221284L)

作者简介: 龙莉 (1995 -), 女, 医师。E-mail: 2583357423@qq.com

通讯作者: 王诗达, 博士。E-mail: shidawang@scu.edu.cn

形相似,在变异链球菌中, VicK 的缺失也使细胞分裂受阻、形成细胞长链^[12]。此外,当 VicK 的磷酸酶受阻时, VicR-P 的累积同样会影响细胞分裂。VicK 磷酸酶受阻的变异链球菌表现出异常的细胞形态,且发生不对称分裂现象^[4]。

2 VicRK TCS 调控细胞自溶的作用机制

细胞自溶是由肽聚糖水解酶对细胞壁进行的自我消化,在细胞壁生物合成途径(包括细胞分离、肽聚糖重塑及 eDNA 释放)中发挥重要作用。自溶素(autolysin, Alt)负责肽聚糖的水解,其主要由氨基葡萄糖苷酶(glucosaminase, GL)和酰胺酶(amidase, AM)结构域组成,并通过两种细胞外裂解酶参与水解过程^[13]。在枯草芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌、变异链球菌及格氏链球菌等革兰氏阳性菌中, VicRK TCS 都参与了细胞壁水解过程^[14]。枯草芽孢杆菌中, LytE、CwlO 内肽酶(水解酶的一种)受 VicRK 直接调控^[15]。金黄色葡萄球菌中, CidAB、Gcp 对细胞自溶具有正向调节作用。VicRK 系统除了通过调控自溶素 AltA 和 AltM 来控制细胞壁的代谢过程,还可以调控 cidA 的表达。下调 VicR 的表达水平会降低 cidA 基因的表达,抑制细胞自溶^[13,16]。AltS 是格氏链球菌中主要的自溶素,受到 VicRK 及 LytST 的调控。Liu 等^[17]研究表明, vicR 或 vicRK 的缺失会使细菌对自溶的抵抗增强,而 vicK 缺失株在自溶方面表现出与野生株相似的生长曲线。此外,在变异链球菌及肺炎链球菌中,敲除 vicK 基因可抑制 altA 的表达,使细胞对自溶具有超抗性^[18]。因此, VicRK TCS 对革兰氏阳性菌的正常自溶过程极其重要。

3 VicRK TCS 调控细胞环境应激的作用机制

细菌能精确的检测环境参数(pH、温度、氧分压、渗透压等)并做出适应性改变,这也是其能够在复杂环境中生存的基础。VicRK TCS 在革兰氏阳性菌应对环境应激的过程中有着重要的调控作用。在枯草芽孢杆菌中,热刺激(42 °C)可提高 VicRK 的表达水平^[19]。Takada 等^[20]也表明当温度升高至 60 °C 时, VicK 的自动磷酸化水平升高^[20]。因此,枯草芽孢杆菌的 VicRK 对温度变化也会产生一定的适应性改变。变异链球菌的耐酸性是其致病性的重要因素之一。将变异链球菌置于 pH = 5.5 的酸性环境中, atpE/A、ffh、radA、gcrR 等经典的耐酸反应基因的表达水平是在 pH = 7.5 中的两倍及以上。而 VicK 缺失的变异链球菌无法抵抗 pH = 5.5 的酸性环境, atpE/A、ffh、radA 等基因的表达反而呈现下调趋势^[21]。同时,在格氏链球菌(*Streptococcus gordo-*

nii, *S. gordonii*)中, vicR 或 vicRK 缺失会影响细菌在酸性条件(pH = 5.0)下的生长,但仅缺失 vicK 时,对细菌生长的影响较小^[22]。格氏链球菌与变异链球菌都是兼性厌氧菌,敲除 vicK 基因后的变异链球菌对氧应激的敏感性增高,但敲除 vicK 基因后的格氏链球菌与野生株表现出类似的表型,只有在 vicR 或 vicRK 缺失时,格氏链球菌在有氧环境下的生长速度才明显减慢,且最终的细菌生长量减少至野生株的一半^[17,23]。此外, VicRK 调控的氧应激与酸耐受可能与精氨酸亚胺酶系统(arginine deiminase system, ADS)相关。vicK 基因失活可导致变异链球菌对渗透压敏感性的增加^[21],表明 VicRK TCS 也参与调节细胞渗透保护的过程。

4 VicRK TCS 调控细胞脂肪酸代谢的作用机制

脂质双分子层是细菌生物膜的重要组成部分,脂肪酸的代谢影响生物膜的流动性和渗透性。VicRK TCS 在多种细菌中参与脂肪酸的代谢。在金黄色葡萄球菌中,等位基因突变株 SAM1010(yycF1)对长链不饱和脂肪酸的敏感性高于野生株^[24]。在枯草芽孢杆菌中, VicRK 对膜磷脂去饱和酶具有间接调控作用,可抑制 yocE(des)基因(编码脂肪酸去饱和酶)的表达^[5]。诱导肺炎链球菌中的 vicR 或敲除 vicK 影响脂肪酸转录相关基因的表达,譬如,用麦芽糖在 vicK 敲除株中诱导 vicR 过表达时,12 个 fab 基因的表达改变且 7 个脂肪酸合成基因上调,肺炎链球菌膜的直链、16 和 18 碳饱和及不饱和脂肪酸的占比发生变化。纯化的非磷酸化 VicR 蛋白和 FabTH-acp 操纵子的启动子体外结合实验^[25]进一步证实 VicR 可直接抑制 FabT 阻遏物转录,且发挥转录调控作用的是非磷酸化状态的 VicR。

5 VicRK TCS 调控细胞免疫功能的作用机制

如何对抗宿主的免疫系统也是细菌生存至关重要的一环。在肺炎链球菌及化脓性链球菌中, VicRK 可通过简化表面蛋白的表达,从而逃避口腔黏膜和唾液腺的上皮、口腔液和淋巴组织的树突细胞、巨噬细胞和多形核白细胞(polymorphonucleocyte, PMN)等宿主免疫细胞的吞噬作用^[26]。在变异链球菌中,敲除 vicK 使得细菌对补体 C3b 沉积的敏感性降低,与血清免疫球蛋白 G(immunoglobulin G, IgG)的结合率低,进而导致 C3b/IgG 介导的 PMN 的调理吞噬作用减弱。在 vicK 敲除株中,补体推定肽酶的基因(pepO 和 smu. 399)在存在血清的环境下上调,在野生株中,这两个基因的缺失显著增强了 C3b 沉积和调理吞噬的水平。因此, VicRK 可能是通过调

控肽酶来辅助细菌逃避 C3b/IgG 介导的 PMN 调理吞噬作用^[27]。

6 VicRK TCS 调控细菌致病性的作用机制

生物膜是金黄色葡萄球菌在机体的重要生存模式,其形成与 VicRK TCS 密切相关。金黄色葡萄球菌形成的生物膜阻碍药物扩散是导致细菌在宿主体内大量繁殖而引起慢性感染的重要原因。Wu 等^[28]指出,甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, MSSA)的生物膜量约为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)生物膜量的 50% 且胞外聚合物的量明显少于后者,生物膜中存在不少“空白”区域^[28]。非编码反义核糖核酸(antisense ribonucleic acid, asRNA)可通过碱基配对与目标信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 结合,形成 RNA 双链体结构,进而抑制相应 mRNA 的转录或翻译并执行调节功能。过表达 antisense vicR RNA 抑制 vicR mRNA 的转录使金黄色葡萄球菌的生物膜形成减少,致病性下降^[29]。表皮葡萄球菌及血链球菌作为人体的机会致病菌,生物膜在其致病性方面也发挥着重要作用。表皮葡萄球菌 asRNA 降低 vicR 的表达可促使生物膜的量以及胞外聚合物明显下降^[30-31];敲除 vicK 基因的血链球菌生物膜也下调,可能与生物膜中 eDNA 的较少有关^[32]。

变异链球菌与龋病发生发展密切相关,产酸、耐酸、通过生物膜形式在牙体硬组织表面牢固的黏附力构成其致龋性的三大要素。葡聚糖是变异链球菌生物膜细胞外基质的主要成分,可分为胞内多糖和胞外多糖。变异链球菌通过葡糖基转移酶(由 gtfB、gtfC、gtfD 基因编码)合成葡聚糖聚合物^[33]。其中 GtfB 主要合成 α -1,3 糖苷键的水不溶性葡聚糖,GtfD 合成水溶性 α -1,6 糖苷聚合物,而 GtfC 可同时合成两种类型的葡聚糖产物,但水不溶性葡聚糖占比更大^[34]。GtfB/C 合成的胞外葡聚糖具有很强的粘性,可促进变异链球菌在牙面的附着,从而促进生物膜的形成。基因芯片及体外启动子结合分析^[35]表明,VicR 可直接结合到 gtfB/C 的启动子区域,对其转录进行直接调控。敲除 vicK 基因时,gtfB/D 的表达明显下调,而 gtfC 未发现明显变化。相对于野生菌株,突变株形成的生物膜粗糙,呈块状,容易破裂且松散。而过表达 vicRK 时,gtfB/C/D 以及 gbpB (葡聚糖结合蛋白)的表达都上调,形成的生物膜虽然较为粗糙,但是相对致密^[34]。VicK 的磷酸酶活性对变异链球菌的致病性也有重要作用。当通过关键氨基酸的点突变阻断 VicK 的磷酸酶活性时,

gtfB/C 以及 gbpB 明显下调,而 gtfD 上调,形成的生物膜同样疏松易被破坏^[4]。过表达变异链球菌中 antisense vicR RNA 抑制 VicR mRNA 的转录,细胞生物膜量明显下降且细胞外基质形成减少^[36-38]。既往研究^[39]还发现,患龋儿童口腔内提取的变异链球菌 antisense vicR RNA 表达水平低于未患龋儿童,表明过表达 antisense vicR RNA 的变异链球菌致龋性降低。vicX 与 vicRK 同属于一个启动子基因,作为三反子操纵子,vicX 对 gtfB/C/D 也有调控作用。敲除 vicX 基因时,gtfB/C 明显上调,且生物膜比野生型更为致密^[40]。

此外,VicRK 还影响细菌对抗生素的应答。在磷霉素、万古霉素等抗生素的刺激下,枯草芽孢杆菌 VicRK 的表达水平提高^[19]。耐万古霉素的金黄色葡萄球菌(vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, VRSA)的产生也和 VicRK 存在密切关系,YycHI 可调节金黄色葡萄球菌 YycGF (VicRK) 蛋白,YycHI 的突变诱使 YycGF (VicRK) 活性下调,进而降低了细菌对万古霉素的敏感性^[41]。

7 结语

VicRK TCS 影响细胞分裂、细胞自溶、环境应激、脂肪酸合成、免疫调控、生物膜形成等,对革兰氏阳性菌的生存和致病性至关重要。因此,VicRK 蛋白有望成为抑制致病菌的重要靶点之一。抑制 VicK 的激酶活性或磷酸酶活性、诱导过表达 antisense vicR RNA 等抑菌方式被相继提出,为 MRSA 引起的顽固骨髓炎、肺炎链球菌引起的肺炎及变异链球菌引起口腔龋病等疾病的防治提供了新思路。

参考文献

- [1] Fukuchi K, Kasahara Y, Asai K, et al. The essential two-component regulatory system encoded by yycF and yycG modulates expression of the ftsAZ operon in *Bacillus subtilis* [J]. *Microbiology (Reading, England)*, 2000, 146 (Pt 7): 1573 - 1583.
- [2] Lei L, Long L, Yang X, et al. The VicRK two-component system regulates *Streptococcus mutans* virulence [J]. *Current Issues in Molecular Biology*, 2019, 32: 167 - 200.
- [3] Wayne KJ, Li S, Kazmierczak KM, et al. Involvement of WalK (VicK) phosphatase activity in setting WalR (VicR) response regulator phosphorylation level and limiting cross-talk in *Streptococcus pneumoniae* D39 cells [J]. *Molecular Microbiology*, 2012, 86(3): 645 - 660.
- [4] Wang S, Long L, Yang X, et al. Dissecting the role of VicK phosphatase in aggregation and biofilm formation of *Streptococcus mutans* [J]. *Journal of Dental Research*, 2021, 100(6): 631 - 638.
- [5] Bisicchia P, Noone D, Lioliou E, et al. The essential YycFG two-component system controls cell wall metabolism in *Bacillus subtilis* [J]. *Molecular Microbiology*, 2007, 65(1): 180 - 200.
- [6] Hardt P, Engels I, Rausch M, et al. The cell wall precursor lipid II

- acts as a molecular signal for the Ser/Thr kinase PknB of *Staphylococcus aureus* [J]. *International Journal of Medical Microbiology*, 2017, 307(1): 1–10.
- [7] Barendt SM, Land AD, Sham LT, *et al.* Influences of capsule on cell shape and chain formation of wild-type and *pcsB* mutants of serotype 2 *Streptococcus pneumoniae* [J]. *Journal of Bacteriology*, 2009, 191(9): 3024–3040.
- [8] Fukushima T, Szurmant H, Kim EJ, *et al.* A sensor histidine kinase co-ordinates cell wall architecture with cell division in *Bacillus subtilis* [J]. *Molecular Microbiology*, 2008, 69(3): 621–632.
- [9] Sham LT, Barendt SM, Kopecky KE, *et al.* Essential PcsB putative peptidoglycan hydrolase interacts with the essential FtsXSpn cell division protein in *Streptococcus pneumoniae* D39 [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(45): E1061–E1069.
- [10] Rued BE, Alcorlo M, Edmonds KA, *et al.* Structure of the large extracellular loop of FtsX and its interaction with the essential peptidoglycan hydrolase PcsB in *Streptococcus pneumoniae* [J]. *mBio*, 2019, 10(1): e02622–e02618.
- [11] Barendt SM, Sham LT, Winkler ME. Characterization of mutants deficient in the L, D-carboxypeptidase (DacB) and WalRK (VicRK) regulon, involved in peptidoglycan maturation of *Streptococcus pneumoniae* serotype 2 strain D39 [J]. *Journal of Bacteriology*, 2011, 193(9): 2290–2300.
- [12] Duque C, Stipp RN, Wang B, *et al.* Down-regulation of GbpB, a component of the VicRK regulon, affects biofilm formation and cell surface characteristics of *Streptococcus mutans* [J]. *Infection and Immunity*, 2011, 79(2): 786–796.
- [13] Zheng L, Yan M, Fan F, *et al.* The essential WalK histidine kinase and WalR regulator differentially mediate autolysis of *Staphylococcus aureus* RN4220 [J]. *Journal of Nature and Science*, 2015, 1(6): e111.
- [14] Dobilhal GS, Brunet YR, Flores-Kim J, *et al.* Homeostatic control of cell wall hydrolysis by the WalRK two-component signaling pathway in *Bacillus subtilis* [J]. *eLife*, 2019, 8: e52088.
- [15] Salzberg LI, Powell L, Hokamp K, *et al.* The WalRK (YycFG) and $\sigma(1)$ RsgI regulators cooperate to control CwlO and LytE expression in exponentially growing and stressed *Bacillus subtilis* cells [J]. *Molecular Microbiology*, 2013, 87(1): 180–195.
- [16] Gajdiss M, Monk IR, Bertsche U, *et al.* YycH and YycI regulate expression of *Staphylococcus aureus* autolysins by activation of WalRK phosphorylation [J]. *Microorganisms*, 2020, 8(6): 870.
- [17] Liu Y, Burne RA. The major autolysin of *Streptococcus gordonii* is subject to complex regulation and modulates stress tolerance, biofilm formation, and extracellular-DNA release [J]. *Journal of Bacteriology*, 2011, 193(11): 2826–2837.
- [18] Senadheera DB, Cordova M, Ayala EA, *et al.* Regulation of bacteriocin production and cell death by the VicRK signaling system in *Streptococcus mutans* [J]. *Journal of Bacteriology*, 2012, 194(6): 1307–1316.
- [19] Dhiman A, Gopalani M, Bhatnagar R. WalRK two component system of *Bacillus anthracis* responds to temperature and antibiotic stress [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2015, 459(4): 623–628.
- [20] Takada H, Shiwa Y, Takino Y, *et al.* Essentiality of WalRK for growth in *Bacillus subtilis* and its role during heat stress [J]. *Microbiology (Reading, England)*, 2018, 164(4): 670–684.
- [21] Liu Y, Burne RA. Multiple two-component systems of *Streptococcus mutans* regulate arginine deiminase gene expression and stress tolerance [J]. *Journal of Bacteriology*, 2009, 191(23): 7363–7366.
- [22] Liu Y, Burne RA. Multiple two-component systems modulate alkali generation in *Streptococcus gordonii* in response to environmental stresses [J]. *Journal of Bacteriology*, 2009, 191(23): 7353–7362.
- [23] Deng DM, Liu MJ, Cate JMT, *et al.* The VicRK system of *Streptococcus mutans* responds to oxidative stress [J]. *Journal of Dental Research*, 2007, 86(7): 606–610.
- [24] Martin PK, Li T, Sun D, *et al.* Role in cell permeability of an essential two-component system in *Staphylococcus aureus* [J]. *Journal of Bacteriology*, 1999, 181(12): 3666–3673.
- [25] Mohedano ML, Amblar M, Fuente ADL, *et al.* The response regulator YycF inhibits expression of the fatty acid biosynthesis repressor FabT in *Streptococcus pneumoniae* [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2016, 7: 1326.
- [26] Negrini TC, Duque C, Vizoto NL, *et al.* Influence of VicRK and CovR on the interactions of *Streptococcus mutans* with phagocytes [J]. *Oral Diseases*, 2012, 18(5): 485–493.
- [27] Alves LA, Harth-Chu EN, Palma TH, *et al.* The two-component system VicRK regulates functions associated with *Streptococcus mutans* resistance to complement immunity [J]. *Molecular Oral Microbiology*, 2017, 32(5): 419–431.
- [28] Wu S, Huang F, Zhang H, *et al.* *Staphylococcus aureus* biofilm organization modulated by YycFG two-component regulatory pathway [J]. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 2019, 14(1): 10.
- [29] Wu S, Liu Y, Lei L, *et al.* Virulence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* modulated by the YycFG two-component pathway in a rat model of osteomyelitis [J]. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 2019, 14(1): 433.
- [30] Xu T, Wu Y, Lin Z, *et al.* Identification of genes controlled by the essential YycFG two-component system reveals a role for biofilm modulation in *Staphylococcus epidermidis* [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8: 724.
- [31] Bottagisio M, Barbacini P, Bidossi A, *et al.* Phenotypic modulation of biofilm formation in a *Staphylococcus epidermidis* orthopedic clinical isolate grown under different mechanical stimuli: Contribution from a combined proteomic study [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2020, 11: 565914.
- [32] Moraes JJ, Stipp RN, Harth-Chu EN, *et al.* Two-component system VicRK regulates functions associated with establishment of *Streptococcus sanguinis* in biofilms [J]. *Infection and Immunity*, 2014, 82(12): 4941–4951.
- [33] Vijayakumar K, MuhilVannan S. 3,5-Di-tert-butylphenol combat against *Streptococcus mutans* by impeding acidogenicity, acidurancy and biofilm formation [J]. *World Journal of Microbiology & Biotechnology*, 2021, 37(12): 202.
- [34] Senadheera MD, Guggenheim B, Spatafora GA, *et al.* A VicRK signal transduction system in *Streptococcus mutans* affects *gtfBCD*, *gbpB*, and *ftf* expression, biofilm formation, and genetic competence development [J]. *Journal of Bacteriology*, 2005, 187(12): 4064–4076.
- [35] Stipp RN, Boisvert H, Smith DJ, *et al.* CovR and VicRK regulate cell surface biogenesis genes required for biofilm formation in

- Streptococcus mutans[J]. PloS One, 2013, 8(3): e58271.
- [36] Lei L, Stipp RN, Chen T, et al. Activity of Streptococcus mutans VicR is modulated by antisense RNA[J]. Journal of Dental Research, 2018, 97(13): 1477 - 1484.
- [37] Wu S, Liu Y, Lei L, et al. Endogenous antisense walR RNA modulates biofilm organization and pathogenicity of Enterococcus faecalis[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2021, 21(1): 69.
- [38] Wu S, Liu Y, Zhang H, et al. A new transformation method with nanographene oxides of antisense carrying yycG RNA improved antibacterial properties on methicillin-resistant Staphylococcus aureus biofilm[J]. The Journal of Veterinary Medical Science, 2019, 81(10): 1540 - 1546.
- [39] Lei L, Zhang B, Mao M, et al. Carbohydrate metabolism regulated by antisense vicR RNA in cariogenicity[J]. Journal of Dental Research, 2020, 99(2): 204 - 213.
- [40] Senadheera MD, Lee AW, Hung DC, et al. The Streptococcus mutans vicX gene product modulates gtfB/C expression, biofilm formation, genetic competence, and oxidative stress tolerance[J]. Journal of Bacteriology, 2007, 189(4): 1451 - 1458.
- [41] Cameron DR, Jiang JH, Kostoulas X, et al. Vancomycin susceptibility in methicillin-resistant Staphylococcus aureus is mediated by YycHI activation of the WalRK essential two-component regulatory system[J]. Scientific Reports, 2016, 6: 30823.
- (收稿日期: 2021 - 12 - 02 修回日期: 2022 - 01 - 03)

(上接第 381 页)

- [2] Alatise OI, Owojuyigbe AM, Omisore AD, et al. Endoscopic management and clinical outcomes of obstructive jaundice[J]. Niger Postgrad Med J, 2020, 27(4): 302 - 310.
- [3] Kongkam P, Orprayoon T, Boonmee C, et al. ERCP plus endoscopic ultrasound-guided biliary drainage versus percutaneous transhepatic biliary drainage for malignant hilar biliary obstruction: a multi-center observational open-label study[J]. Endoscopy, 2021, 53(1): 55 - 62.
- [4] Al-Kawas F, Aslanian H, Baillie J, et al. Percutaneous transhepatic vs. endoscopic retrograde biliary drainage for suspected malignant hilar obstruction: study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2018, 19(1): 108.
- [5] 李雪, 孙玉明, 龙云辉, 等. 经皮肝穿刺胆道引流术与逆行胰腺胆管造影术对结石性梗阻性黄疸患者的疗效比较研究[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(5): 851 - 854.
- [6] 王雷, 张向化, 伍路, 等. PTCD 与 ENBD 对恶性梗阻性黄疸术前减黄效果的临床比较[J]. 肝胆胰外科杂志, 2019, 31(5): 60 - 63.
- [7] 黄志强. 梗阻性黄疸临床诊断的进展[J]. 中国实用外科杂志, 2001, 21(8): 449.
- [8] 王垒, 林南平, 柯桥, 等. 术前不同胆管引流方式对恶性梗阻性黄疸患者总生存率的影响及其 Meta 分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2018, 24(12): 823 - 828.
- [9] Duan F, Cui L, Bai Y, et al. Comparison of efficacy and complications of endoscopic and percutaneous biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancer Imaging, 2017, 17(1): 27.
- [10] 刘逸, 陈炳芳, 徐馥, 等. 内镜超声引导下胆道引流术治疗恶性梗阻性黄疸的应用[J]. 中国内镜杂志, 2019, 25(12): 9 - 14.
- [11] Logiudice FP, Bernardo WM, Galetti F, et al. Endoscopic ultrasound-guided vs endoscopic retrograde cholangiopancreatography biliary drainage for obstructed distal malignant biliary strictures: A systematic review and meta-analysis[J]. World J Gastrointest Endosc, 2019, 11(4): 281 - 291.
- [12] 刘丰豪, 蒋晓忠, 余钰, 等. ERCP 与 PTCD 应用于恶性梗阻性黄疸疗效对比的 Meta 分析[J]. 中国内镜杂志, 2020, 26(3): 49 - 57.
- [13] Ullah AA, Rahman A, Chowdhury LH, et al. Improvement of Liver Function, Quality of Life and Survival after Insertion of Endoprosthesis in Advance Malignant Biliary Obstruction[J]. Mymensingh Med J, 2017, 26(1): 92 - 103.
- [14] 马海艳. 经内镜逆行胰胆管造影支架置入对老年恶性梗阻性黄疸患者的临床疗效和对肝功能及免疫功能的影响[J]. 中国内镜杂志, 2017, 23(8): 55 - 60.
- [15] 迟长昆, 宋树楼, 张坤. PTCD 术与 ERCP 术治疗高位恶性梗阻性黄疸的临床效果及对肝功能的影响对比[J]. 肝胆外科杂志, 2019, 27(4): 285 - 288.
- [16] Tang K, Sui LL, Xu G, et al. Effects of Different Palliative Jaundice Reducing Methods on Immunologic Functions in Patients with Advanced Malignant Obstructive Jaundice[J]. Anticancer Res, 2017, 37(8): 4665 - 4670.
- (收稿日期: 2021 - 11 - 02 修回日期: 2021 - 11 - 30)