

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2024.02.022

引用格式:毕月,易华,徐文花,等.胆汁酸激活副溶血弧菌毒力因子的研究进展[J].巴楚医学,2024,7(2):124-128.

胆汁酸激活副溶血弧菌毒力因子的研究进展

毕月¹ 易华² 徐文花² 罗微³ 曹利君¹

(1. 宁波市镇海区人民医院 医学检验科, 浙江 宁波 315200; 2. 普安县人民医院 医学检验科, 贵州 黔西南 561500; 3. 天津医科大学总医院 医学检验科, 天津 300052)

摘要: 副溶血弧菌(*V. p*)是海洋生态系统中的常见细菌,也是我国发生感染性腹泻的主要病原菌。其致病性与毒力因子密切相关,特别是热稳定性直接溶血素(TDH)、TDH相关溶血素(TRH)和Ⅲ型分泌系统-2(T3SS-2)。携带毒力基因的菌株可导致患者呕吐、腹泻、伤口感染及败血症等情况的发生。胆汁酸是激活*V. p*毒力因子并感知宿主肠道微环境的关键因素,在消化食物和抗菌性方面起到重要作用,致病性副溶血性弧菌可感知胆汁酸并激活毒力因子引起感染。本文旨在分析胆汁酸-细菌相互作用,讨论副溶血弧菌如何感知胆汁酸,以及胆汁酸调节*V. p*毒力因子中的作用机制,为开发潜在的新型抗菌疗法提供思路。

关键词: 副溶血弧菌; 胆汁酸; 毒力因子; 致病机制

中图分类号: R378.99

文献标志码: A

文章编号: 2096-6113(2024)02-0124-05

Research Progress on Virulence Factors of *Vibrio Parahaemolyticus* Activated by Bile Acids

Bi Yue¹ Yi Hua² Xu Wenhua² Luo Wei³ Cao Lijun¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Ningbo Zhenhai People's Hospital, Ningbo 315200, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Puan People's Hospital, Qianxi'nan 561500, China; 3. Department of Clinical Laboratory, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract *Vibrio parahaemolyticus* (*V. p*) is a common bacterium in marine ecosystem and the main pathogen of infectious diarrhea in China. Its pathogenicity is closely related to virulence factors, especially thermostable direct hemolysin (TDH), TDH-related hemolysin (TRH) and Type III secretion system-2 (T3SS-2). Strains carrying virulence genes can cause vomiting, diarrhea, wound infection and sepsis in patients. Bile acid is a key factor in activating *V. p* virulence factor and sensing the host intestinal microenvironment, and plays an important role in digestion of food and antibacterial activity. Pathogenic *V. p* can sense bile acid and activate virulence factor to cause infection. This paper aims to analyze the bile acid-bacteria interaction, discuss how *V. p* senses bile acids, and discuss the mechanism of bile acids in regulating *V. p* virulence factors, and provide ideas for the development of potential new antibacterial therapies.

Keywords *Vibrio parahaemolyticus* (*V. p*); bile acids; virulence factor; pathogenic mechanism

副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*, *V. p*)是一种革兰氏阴性杆菌,自然存在于海洋环境中。近年来,由于大流行毒株及多重耐药性菌株的出现,*V. p*在全球范围内严重爆发,导致患者出现胃肠炎、伤口

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(No: 2019KY627);宁波市镇海区公益类项目(No: 2022S14)

作者简介:毕月,女,硕士,主治医师,主要从事感染性疾病的诊断和研究。E-mail: bi-yue@live.cn

通信作者:曹利君,女,主任医师,主要从事感染性疾病的诊断和研究。E-mail: 18506557702@163.com

感染及败血症等症状^[1],而常规抗生素治疗对目前情况的控制并不理想。胆汁由肝脏分泌,在消化功能中起重要作用,具有一定抗菌性,并能维持肠道微生态平衡,胆汁酸是其主要成分^[2]。近年来研究表明^[2-3],许多肠道病原体利用胆汁酸作为重要环境线索,在感染过程中上调毒力基因,这一现象已在 *V. p* 感染的相关研究中得到证实^[3]。热稳定性直接溶血素(thermostable direct hemolysin, TDH)、TDH 相关溶血素(the TDH-related hemolysin, TRH)和Ⅲ型分泌系统(typeⅢ secretion system, T3SS)是 *V. p* 的主要毒力因子,纯化的 TDH 具有溶血活性且能够促进兔肠积液的形成^[3-4],胆汁酸可使 *V. p* 的 TDH 分泌量增高 4~32 倍^[5]。其中 *V. p* 的 T3SS-2 编码在致病性岛(pathogenicity island, Vp-PAI)上,Vp-PAI 编码基因的表达受两种转录调节因子 VtrA 和 VtrB 调节。胆汁酸可激活 VtrB,是 Vp-PAI 基因的宿主来源诱导剂^[6]。本文就 *V. p* 通过感知胆汁酸,激活重要的毒力因子(TDH、TRH 和 T3SS-2)分泌的作用机制作一综述。

1 *V. p* 的主要毒力因子及其致病性

1.1 TDH 和 TRH

V. p 广泛存在于海洋环境中,在少数环境分离株中可观察到致病性,但几乎所有临床分离株都具有致病性^[1]。大部分致病性分离株能够在我妻氏平板(Wagstsuma 平板,含有高盐及人 O 型或兔红细胞的琼脂平板)上溶解红细胞,产生 β -溶血,这被称为神奈川现象(Kanagawa phenomenon, KP),导致 KP 的主要原因之一是 TDH^[7]。致病性分离株通常具有两种主要毒力因子 TDH 或 TRH 中的至少一种。TDH 由 *tdh* 基因编码,TRH 由 *trh* 基因编码,*tdh* 和 *trh* 约有 70% 的同源性,目前 *tdh* 和 *trh* 的基因检测是判断 *V. p* 是否为致病株的主要方法,即 KP 阳性的致病菌(*tdh*⁺)和 KP 阴性的(*trh*⁺)致病菌^[7-8]。TDH 具有多种生物活性,在体内外均可被诱导,是一种跨膜的成孔毒素,具有细胞毒性、溶血性及肠毒性^[7]。TDH 是具有中心孔的四聚体,中心孔形成通道,水和离子可以自由通过,直接作用于红细胞导致细胞膨胀溶解。而 TDH 的溶血过程由受体介导,以温度依赖的方式紧密结合并破坏红细胞膜和溶酶体膜。高浓度的 TDH 还具有肠毒性,可与结肠上皮细胞相互作用,提高细胞内 Ca^{2+} 浓度,使结肠上皮细胞内的 Cl^{-} 从浆膜层分泌到粘膜层,导致水样腹泻^[5-6]。TRH 和 TDH 具有相似的生物学、遗传学和免疫学特征,其在

兔回肠循环的实验中,同样可诱导肠液聚积,但流行病学研究显示,*trh*⁺*V. p* 的致病性小于 *tdh*⁺*V. p*^[4-5]。

1.2 Ⅲ型分泌系统(T3SS)

T3SS 是 *V. p* 的另一个重要毒力因子,T3SS 系列家族是一种具有蛋白质结构的分泌装置,其针状的基体结构从内膜延伸到外膜,毒素及效应蛋白通过针状结构注入靶细胞,入侵并杀死受感染的宿主细胞^[7]。*V. p* 有两组 T3SS,分别位于 1 号染色体(T3SS-1)和 2 号染色体(T3SS-2)上。所有 *V. p* 都含有 T3SS-1,而 T3SS-2 主要存在于 KP 阳性的临床分离株中,具有肠毒性,能够负调控细胞炎症反应,有助于免疫逃逸。并且,T3SS-2 分泌的效应因子有助于 *V. p* 侵袭非吞噬性宿主细胞,使其在细胞中存活和繁殖^[8]。T3SS-2 存在 T3SS-2 α 和 T3SS-2 β 两种基因型,T3SS-2 β 在基因组中更接近 TRH,而 T3SS-2 α 在遗传上受 TDH 的支持,所以 Wang 等^[7]推测溶血素含量表达与 T3SS-2 类型之间可能存在一定关系。

2 *V. p* 通过胆汁酸识别肠道微环境并诱导 TDH 和 T3SS-2 产生

2.1 胆汁酸是 TDH 和 T3SS-2 相关蛋白的激活剂

2.1.1 肠道环境对 *V. p* 的影响

早年的研究认为,肠道中胆汁酸含量较高时,细菌生长受到抑制,胆汁分泌量较低(如肝硬化等情况)或进食混合食物时,细菌在肠道中的繁殖会增加^[2]。但在后来的研究中发现,粗胆汁以浓度依赖的方式诱导 *V. p* 产生 TDH 和 T3SS-2 相关蛋白,并且粗胆汁的诱导活性在 0.04% 时达到饱和,与肠道中胆汁的浓度一致。在与肠道相应的渗透条件下,粗胆汁是一种有效的宿主来源的 TDH 和 T3SS-2 相关蛋白的诱导剂^[9-10]。

在 *V. p* 流行致病株 RIMD2210633 基因测序结果中发现,在其第二染色体上,有一个 80 kb 的 Vp-PAI 基因岛,其中包括 TDH、TRH 基因和 T3SS-2 分泌系统基因^[7,11]。一项兔回肠模型的实验表明^[9,11],缺失 Vp-PAI 基因的突变株丧失了诱导肠积液的能力,*V. p* 诱导肠毒性必须依赖 Vp-PAI 基因;Vp-PAI 基因的表达受该基因组岛上编码的两个类似 ToxR(弧菌中一种常见的跨膜调节蛋白)的转录调控因子 VtrA 和 VtrB 控制。VtrA 和 VtrB 构成一个调节级联,其中 VtrA 通过与其上游区域结合来积极调节 VtrB 的转录和表达^[11]。VtrA-B 调节级联激活了 Vp-PAI 中独有的 63 个基因,特异性调控 TDH 和

T3SS-2 相关蛋白的基因转录^[12]。

多种因素可影响 Vp-PAI 基因表达^[13]。在 20 °C ~ 42 °C 的环境下培养 *V. p.*, 使用免疫印迹法检测 TDH 和 T3SS-2 相关蛋白 VopD2 (T3SS-2 易位蛋白)、VopC (T3SS-2 效应蛋白) 和 VscC2 (T3SS-2 装置蛋白) 的分泌量时发现, 细菌在 37 °C 和 42 °C (对应于肠道温度) 下培养时, 这些蛋白质的丰度较高^[11], 说明人体环境比自然环境更容易促进 *V. p.* 毒力因子的释放。*V. p.* 为嗜盐性细菌, 细菌外渗透压对其生长起到重要作用。在低盐条件下, *V. p.* 的生长密度明显弱于高盐条件, 但是其溶血活性 (TDH 分泌量)、细胞毒性及肠毒性均增强^[14]。在含有 1% NaCl 的培养基中培养的细菌 Vp-PAI 蛋白的产量最大, 随着 NaCl 浓度的增加, 蛋白质产量逐渐减少, 并且在 NaCl 浓度大于 0.3 mol/L 时 TDH 分泌量尤其受损^[11]。由于肠腔的渗透压可高达 4 mol/L NaCl 的浓度^[2], 因此推断, 在肠道中一定有其他宿主来源的诱导因素抵消了肠渗透压对 TDH 产生的抑制作用。在评估了各种候选因素后, 最终确定胆汁酸是产生这些蛋白质的有效刺激剂。粗胆汁在 3.2 mol/L NaCl 条件下以浓度依赖性方式诱导 TDH 和 T2SS-2 相关蛋白的产生, 其分泌量在浓度为 0.04% 的粗胆汁诱导下达到饱和, 这与肠道中胆汁的浓度相对应^[11, 14]。

2.1.2 胆汁酸中各种胆盐成分对 *V. p.* 的影响

在排除了宿主其他肠内环境因素 (如温度、渗透压) 后, 确定粗胆汁中的几种胆汁酸促进了 VP-PAI 编码基因的转录^[15]。粗胆汁中存在 9 种胆盐, 利用免疫印迹法检测每种胆盐对 VtrB 的转录诱导活性, 根据活性分为三类: 高诱导活性的牛磺酸脱氧胆酸盐 (taurine deoxycholate, TDC) 和甘氨酸脱氧胆酸盐 (glycine deoxycholate, GDC); 中等诱导活性的脱氧胆酸盐、牛磺去氧胆酸盐、糖去氧胆酸盐、牛磺胆酸盐、糖胆酸盐; 缺乏诱导活性的鹅去氧胆酸盐 (chenodeoxycholate, CDC) 和胆酸 (cholate, CA)。不同胆盐诱导 VtrB 表达的程度与 TDH 和 T3SS-2 相关蛋白的产生水平密切相关, TDC 和 GDC 是最强的诱导剂, 而 CDC 和 CA 缺乏诱导活性^[11, 15]。在经胆碱胺处理后的兔回肠袢实验中, 回肠中的肠积液明显减少, 积液中 TDH 和 T3SS-2 相关毒力因子的含量也明显减少。胆碱胺能作用于胃肠道中的胆汁酸, 结合形成不溶性复合物, 几乎无副作用, 这提示了一种新的潜在治疗方案^[11]。

2.2 胆汁酸调节 *V. p.* 毒力的信号传导机制

2.2.1 与胆汁酸相关的肠道病原体的毒力调节系统

肠道细菌在人类胃肠道中存活时与胆汁酸呈现

出双重关系^[16]。一方面, 肠道中的正常菌群和致病菌都必须与胆汁酸的抗菌作用作斗争; 另一方面, 致病菌可以利用胆汁酸作为环境线索来产生毒力因子。胆汁酸可以诱导霍乱弧菌中的主要毒力调节系统 ToxR/ToxS 系统分泌毒力因子^[17], 但其详细机制目前还未研究透彻, 胆汁酸诱导 *V. p.* 产生 TDH 和 T3SS-2 相关蛋白同样必须依赖某种调控。肠道细菌可通过信号传导系统感知环境变化, 并通过传输这些信号诱导细菌作出反应, 最简单的单向信号传导系统包括一个输入传感器域和一个编码在单个蛋白质链中的输出响应域, 双组分信号传导系统通过来自两种不同蛋白质的输入域和输出域之间传输信号^[17-18]。肠道病原体中共组分信号系统的 VtrA-VtrC 家族包括霍乱弧菌中的 ToxR/ToxS、TcpP/TcpH 及鼠疫耶尔森菌中的 PsaE/PsaF 等成员^[18]。该家族的成员具有几个共同特征, 这些信号传导系统中的组件都使用类似的结构域^[19]。

2.2.2 胆汁酸对 *V. p.* 毒力调节的信号传导机制

在 *V. p.* 的双组分信号传导系统中 (VtrA-VtrC), VtrA 包括一个 N 端螺旋-转-螺旋 DNA 结合结构域、一个跨膜螺旋和一个 C 末端周质结构域, 而传感器组分 VtrC 包括一个跨膜螺旋, 后跟一个脂质的链状结构域。共组分编码基因具有相似序列的操纵子, 并且它们的基因产物通过周质结构域的相互作用形成异二聚体^[3, 19]。在 VtrA-VtrC 的结构作用下, VtrA 作为膜结合转录因子起作用, 而 VtrC 与 VtrA 复合物感知胆汁酸。当 VtrA-VtrC 结合胆汁酸在周质中时, VtrA-B-C 在细胞质中被激活。研究发现^[3, 11], 无论有无胆汁酸的存在, VtrA 的产生都是恒定的, 而 VtrB 蛋白的产生只有在有胆汁酸存在的情况下才被诱导。近年来研究发现^[19], 激活 *V. p.* 的 III 型分泌系统的胆汁酸传感器采用的是由部分重叠的 VtrA 和 VtrC 基因编码的两种蛋白质的异二聚体。该信号传导系统使用 VtrC 中的脂质蛋白样结构域结合胆汁酸, 并将信号通过膜传递到 VtrA 中的细胞质 DNA 结合转录因子^[20]。在这个过程中 VtrA 和 VtrC 相互作用, 在细菌周围的膜表面形成蛋白质“复合物”^[15, 20]。这两种蛋白质结合形成一种桶状结构, 当胆盐与 VtrA-VtrC 复合物中的疏水室结合时, VtrA 的胞质 DNA 结合区被激活, 进而诱导 VtrB 激活 TDH 和 T3SS-2 毒力系统, 如图 1^[20-21]。此外研究还发现, 在 VtrA/VtrC 周质结构域有一种专有的异二聚体, VtrA/VtrC 异二聚体与胆盐结合成共晶结构, 并且发现这种结合就发生在 VtrC 的疏水内腔, 疏水室内残基突变的 VtrC 失去了对胆盐的感知能

力,无法激活产生毒力^[22-24]。Zou 等^[16]研究发现,虽然胆汁酸中 TDC 被证明可以激活系统的主调节因子 VtrB,而 CDC 则不能,其主要原因是 TDC 与 VtrA-VtrC 复合体的周质结构域结合,激活 VtrA 中的 DNA 结合结构域,然后激活 VtrB,而 CDC 和 TDC 与 VtrA-VtrC 传导系统竞争结合,CDC 抑制了 VtrB 的表达^[15],这说明胆汁酸中的不同成分在诱导 *V. p* 毒力因子中起到了不同的作用,这也是我们今后要重点深入研究的课题。这些发现揭示了细菌感知胆盐的机制,并揭示了进化上保守的受体如何感知环境线索,从而诱导毒力因子的产生。*V. p* 的这种机制提高了其感知胆盐的能力,并将胆盐作为调节毒力的环境线索。

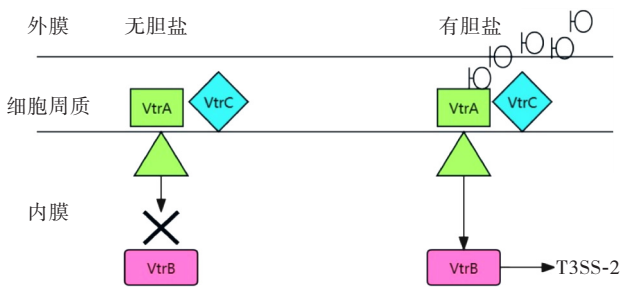


图1 胆汁酸诱导Ⅲ型分泌系统的作用机制图

注:Vtr:副溶血弧菌 T3SS-2 调节因子; T3SS-2:Ⅲ型分泌系统 2

3 其他

V. p 菌株由于基因重组和高突变率而表现出高遗传多样性,这对人类健康造成了潜在的感染风险^[25]。抗生素治疗是控制 *V. p* 感染的重要手段,但过度使用抗生素会导致耐药细菌的产生和传播^[26]。Li 等^[27]对上海地区患者分离出的 42 种 *V. p* 菌株进行抗生素耐药表型和基因型的检测,发现所有分离株均对氨苄西林(100.0%)、链霉素(100.0%)、头孢唑啉(92.9%)、卡那霉素(92.8%)和阿米卡星(90.5%)表现出高水平的耐药性^[27]。本课题组对宁波地区收集的 121 株 *V. p* 进行药物敏感性检测,其中 *V. p* 对氨苄西林耐药率最高为 85.12%,对三代头孢菌素、氟喹诺酮类药物的敏感度均为 100%,其中 21 株 *V. p* 菌株毒力基因 *tdh* 均为阳性,*trh* 均为阴性^[28]。目前宁波地区 *V. p* 药物敏感性要高于上海地区^[27-28],但两地距离较近、人口流动频繁,细菌耐药性的传播不容忽视。除了地区之间耐药性的不同,研究发现^[29-30],肠道中的 *V. p* 抗生素耐药性要明显高于从水中分离的环境株,这说明复杂的胃肠道环境可

能会加速 *V. p* 获得耐药性。

4 小结

目前研究已经明确,*V. p* 通过感知胆汁酸来识别肠道环境,胆汁酸可使 *V. p* 分泌 TDH 和 T3SS-2 的量显著增高,这一机制在 *V. p* 致病过程中起到至关重要的作用。值得注意的是,目前评估 *V. p* 对胆汁酸暴露调节反应的实验都使用了 RIMD2210633 菌株,该菌株含有 *tdh* 和 *T3SS-2α* 基因,但缺少 *trh* 基因。而 *tdh⁻trh⁺* 的菌株不包含转录因子 VtrA-B-C。胆汁酸对 *tdh⁻trh⁺* *V. p* 的菌株是否同样有诱导能力? 是否存在不同机制? 这些问题需要我们进一步验证。研发以抑制细菌毒力为目的,而不是杀死或抑制细菌生长的药物越来越受到关注,对肠道病原菌的治疗、预防及疫苗研究意义重大。

参考文献:

- [1] Han D S, Yu F, Chen X, et al. Challenges in Vibrio parahaemolyticus infections caused by the pandemic clone[J]. Future Microbiol, 2019, 14: 437-450.
- [2] Mosińska P, Szczepaniak A, Fichna J. Bile acids and FXR in functional gastrointestinal disorders [J]. Dig Liver Dis, 2018, 50(8): 795-803.
- [3] Kaval K G, Chimalapati S, Siegel S D, et al. Membrane-localized expression, production and assembly of Vibrio parahaemolyticus T3SS2 provides evidence for transertion[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 1178.
- [4] Matsuda S, Hiyoshi H, Tandhavanant S, et al. Advances on Vibrio parahaemolyticus research in the post-genomic era [J]. Microbiol Immunol, 2020, 64(3): 167-181.
- [5] Kumar Ramya, Ng Tze Hann, Chang Che-Chih et al. Bile acid and bile acid transporters are involved in the pathogenesis of acute hepatopancreatic necrosis disease in white shrimp Litopenaeus vannamei[J]. Cell Microbiol, 2020, 22: e13127.
- [6] Pazhani G P, Chowdhury G, Ramamurthy T. Adaptations of Vibrio parahaemolyticus to stress during environmental survival, host colonization, and infection[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 737299.
- [7] Wang J Y, Zhan Y M, Sun H, et al. Regulation of virulence factors expression during the intestinal colonization of Vibrio parahaemolyticus[J]. Foodborne Pathog Dis, 2022, 19(3): 169-178.
- [8] Prithvisagar K S, Kodama T, Rai P, et al. Non-clinical

- isolates of *Vibrio parahaemolyticus* harbouring traits of potential pathogenicity and fitness: a molecular analysis [J]. *Microb Pathog*, 2023, 178: 106069.
- [9] Zhang Y K, Tan X T, Li M Z, et al. Transcriptome analysis reveals the effect of low NaCl concentration on osmotic stress and type III secretion system in *Vibrio parahaemolyticus*[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2621.
- [10] Al Kadi M, Ishii E, Truong D T, et al. Direct RNA sequencing unfolds the complex transcriptome of *Vibrio parahaemolyticus*[J]. *mSystems*, 2021, 6(6): e0099621.
- [11] Gotoh K, Kodama T, Hiyoshi H, et al. Bile acid-induced virulence gene expression of *Vibrio parahaemolyticus* reveals a novel therapeutic potential for bile acid sequestrants[J]. *PLoS One*, 2010, 5(10): e13365.
- [12] Zhang Y Q, Zhang T T, Qiu Y, et al. Transcriptomic profiles of *Vibrio parahaemolyticus* during biofilm formation[J]. *Curr Microbiol*, 2023, 80(12): 371.
- [13] 马立芝, 郭李平, 王立祥, 等. 不同盐分浓度对副溶血弧菌毒力表型的影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(11): 2401-2404.
- [14] Gao C, Yang X B, Zhao C, et al. Characterization of a novel *Vibrio parahaemolyticus* host-phage pair and antibacterial effect against the host[J]. *Arch Virol*, 2022, 167(2): 531-544.
- [15] Gao Q, Liu H, Yu W X, et al. Pathogenetic characteristics of infectious diarrhea in Yantai City, Shandong Province, 2018-2019[J]. *Front Public Health*, 2023, 11: 1195118.
- [16] Zou A J, Kinch L, Chimalapati S, et al. Molecular determinants for differential activation of the bile acid receptor from the pathogen *Vibrio parahaemolyticus*[J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(4): 104591.
- [17] Brumfield K D, Chen A J, Gangwar M, et al. Environmental factors influencing occurrence of *Vibrio parahaemolyticus* and *Vibrio vulnificus*[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2023, 89(6): e0030723.
- [18] Kinch L N, Cong Q, Jaishankar J, et al. Co-component signal transduction systems: fast-evolving virulence regulation cassettes discovered in enteric bacteria[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(24): e2203176119.
- [19] Midgett C R, Almagro-Moreno S, Pellegrini M, et al. Bile salts and alkaline pH reciprocally modulate the interaction between the periplasmic domains of *Vibrio cholerae* ToxR and ToxS[J]. *Mol Microbiol*, 2017, 105(2): 258-272.
- [20] Li P, Rivera-Cancel G, Kinch L N, et al. Bile salt receptor complex activates a pathogenic type III secretion system[J]. *eLife*, 2016, 5: e15718.
- [21] Li Yangyang, Sun Weidong, Wang Quan et al. The GntR-like transcriptional regulator HutC involved in motility, biofilm-forming ability, and virulence in *Vibrio parahaemolyticus*[J]. *Microb Pathog*, 2022, 167: 105546.
- [22] Kodama T, Hiyoshi H, Okada R, et al. Regulation of *Vibrio parahaemolyticus* T3SS2 gene expression and function of T3SS2 effectors that modulate actin cytoskeleton[J]. *Cell Microbiol*, 2015, 17(2): 183-190.
- [23] Rivera-Cancel G, Orth K. Biochemical basis for activation of virulence genes by bile salts in *Vibrio parahaemolyticus*[J]. *Gut Microbes*, 2017, 8(4): 366-373.
- [24] Midgett Charles R, Swindell Rachel A, Pellegrini Maria et al. A disulfide constrains the ToxR periplasmic domain structure, altering its interactions with ToxS and bile-salts[J]. *Sci Rep*, 2020, 10: 9002.
- [25] Fang G Y, Liu X Q, Mu X J, et al. Distinct increase in antimicrobial resistance genes among *Vibrio parahaemolyticus* in recent decades worldwide[J]. *Chemosphere*, 2023, 340: 139905.
- [26] Gavilan R G, Caro-Castro J, Blondel C J, et al. *Vibrio parahaemolyticus* epidemiology and pathogenesis: novel insights on an emerging foodborne pathogen[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2023, 1404: 233-251.
- [27] Li H, Tang R, Lou Y, et al. A comprehensive epidemiological research for clinical *Vibrio parahaemolyticus* in Shanghai[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 1043.
- [28] 曹利君, 毕月, 邓晓宇, 等. 副溶血弧菌病原学流行规律以及特征分析[J]. *浙江临床医学*, 2023, 25(4): 581-583.
- [29] Elmahdi S, DaSilva L V, Parveen S. Antibiotic resistance of *Vibrio parahaemolyticus* and *Vibrio vulnificus* in various countries: a review[J]. *Food Microbiol*, 2016, 57: 128-134.
- [30] Wu X, Zhou L T, Ye C, et al. Destruction of self-derived PAMP via T3SS2 effector VopY to subvert PAMP-triggered immunity mediates *Vibrio parahaemolyticus* pathogenicity [J]. *Cell Rep*, 2023, 42(10): 113261.

[收稿日期 2023-07-21]