

DOI:10.13350/j.cjpb.221223

• 综述 •

金黄色葡萄球菌抗肿瘤作用的研究进展*

蔡萍¹, 张芳婷², 莫刚¹, 李大宇¹, 蒋莉萍¹, 曹得萍¹, 陈根^{1**}

(1. 桂林医学院基础医学院寄生虫学教研室, 广西桂林 541000; 2. 桂林医学院临床医学院)

【摘要】 基于生物药物和细胞免疫疗法的恶性肿瘤治疗应用备受关注。免疫疗法是抗肿瘤的重要方法,其目标是激活机体的自身免疫系统,特异性识别和杀伤肿瘤细胞。金黄色葡萄球菌是人类常见的病原体,有“嗜肉菌”之称,为革兰阳性菌的代表,可以引起严重的化脓性感染,在感染过程中会导致细胞坏死和凋亡。利用金黄色葡萄球菌促细胞凋亡的功能,可作为癌症治疗的潜在工具。对金黄色葡萄球菌分泌的毒素进行研究,发现金黄色葡萄球菌释放的多种毒素和酶是免疫系统的有效激活剂。在毒素激活的免疫细胞的帮助下,机体对多种癌细胞表现出了良好的抗肿瘤活性。本文综述了金黄色葡萄球菌分泌的毒素因子,讨论了其抗肿瘤活性和发挥抗肿瘤的机制。

【关键词】 金黄色葡萄球菌;毒素;超抗原;免疫系统;抗肿瘤;综述

【中图分类号】 R378

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2022)12-1475-05

[Journal of Pathogen Biology. 2022 Dec;17(12):1475-1479.]

Progress in the antitumor effects of *Staphylococcus aureus*

CAI Ping¹, ZHANG Fang-ting², MO Gang¹, LI Da-yu¹, JIANG Li-ping¹, CAO De-ping¹, CHEN Gen¹

(1. Department of Parasitology, School of Basic Medicine, Guilin Medical University, Guilin 541199, China; 2. School of Clinical Medicine, Guilin Medical College)

【Abstract】 The application of biological drugs and cellular immunotherapy in the treatment of malignant tumors has attracted much attention. Immunotherapy is an important anti-tumor method, and its goal is to activate the body's own immune system and to specifically recognize and kill tumor cells. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) which is the nickname "carniophilia", has been a common pathogen in humans. It is a representative of gram-positive bacteria, which can cause many serious suppurative infections, and necrosis or apoptosis of cells during infection. *S. aureus* can be used as a potential tool for cancer therapy by exploiting its pro-apoptotic function. Studies on the toxins secreted by *S. aureus* have found that a variety of toxins and enzymes released by *S. aureus* are effective activators of the immune system. With the help of toxin-activated immune cells, the body exhibits good anti-tumor activity against a variety of cancer cells. In this paper, the toxic factors secreted by *S. aureus* were reviewed, and the anti-tumor activities and mechanisms of its anti-tumor activities were discussed.

【Key words】 *Staphylococcus aureus*; toxin; superantigen; immune system; anti-tumor; review

***金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*)致病的主要因素是能够产生多种操纵宿主先天性和适应性免疫反应的毒力因子,主要有外毒素、激活宿主酶原的辅助因子和降解组织成分的酶等^[1]。金黄色葡萄球菌分泌的每种外毒素都有其独特的性质;根据功能可分为细胞毒素、超抗原和细胞毒性酶。细胞毒素主要是通过靶向特定的细胞表面受体导致细胞因子的产生、溶血和白细胞死亡。超抗原是具有高有丝分裂特性的蛋白质,能触发T细胞和B细胞的活化与增殖,释放大量的细胞因子。细胞毒性酶主要包括β-溶血素和去角质毒素(exfoliative toxin, ET),对哺乳动物细胞造成毒性,导致细胞死亡、炎症和组织屏障破坏。激活宿主酶原活化的辅助因子主要包含凝固酶(coagulase, Coa)、血管性血友病因子结合蛋白(von Willebrand factor binding protein, vWbp)和葡萄球菌激酶(staphylokinase, Sak)。Coa和vWbp结合并激活凝血系统中的宿主酶原,以介导凝块的形成和溶解^[1]。Sak是由葡萄球菌的溶原菌株产生,一种辅助因子,可以劫持宿主纤溶酶以激活纤溶酶原分解纤维蛋白凝块,促进细菌传播^[1]。降解宿主组织成分的

酶主要有核酸酶(nucleases, Nuc)、金属蛋白酶(aureolysin, Aur)、半胱氨酸蛋白酶(staphopain)、丝氨酸蛋白酶(serine proteases, Ssp)、透明质酸酶(hyaluronidases)、脂肪酶(lipase)、脂肪酰修饰酶(fatty acid modifying enzyme, FAME)等^[1]。本文主要介绍抗肿瘤作用细胞毒素和超抗原(图1)。

* **【基金项目】** 甘肃省自然科学基金项目(No. 18JR3RA283); 国家大学生创新创业训练计划项目(No. 201910601015)。

** **【通讯作者】** 陈根, E-mail: chengen1999@163.com

【作者简介】 蔡萍(1988-),女,湖北安陆人,硕士研究生,主要从事感染免疫与肿瘤的研究。E-mail: 185173248@qq.com

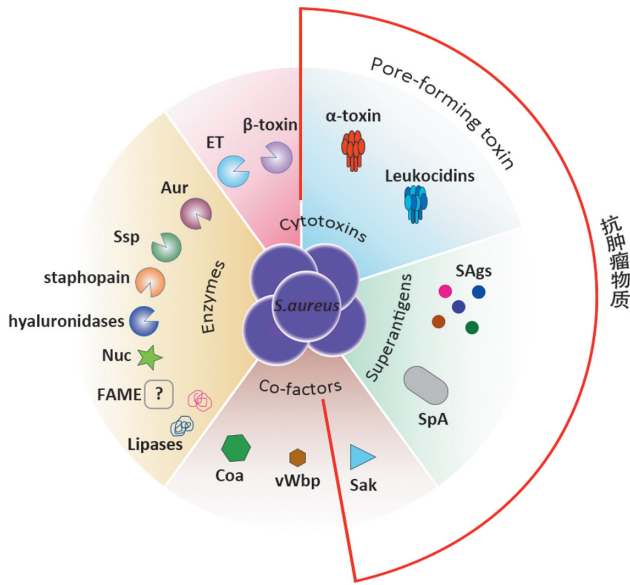


图 1 *S. aureus* 分泌毒素分类图
Fig. 1 Classification of secreted toxins in *S. aureus*

1 细胞毒素

细胞毒素也称破坏细胞膜的毒素。虽然金黄色葡萄球菌能够产生多种细胞毒素,但是目前发现可以发挥抗肿瘤作用有α-溶血素(α-hemolysin, α-HL)和杀白细胞素(panton-valentine leukocidin, PVL)两类。然而,它们发挥抗肿瘤作用的机制不同。

1.1 α-溶血素 α-HL即毛孔形成毒素,是一种自然分泌的毛孔形成蛋白,具有水溶性,可以杀死哺乳动物细胞^[2-3]。α-HL是由基因 hla 编码为金黄色葡萄球菌核心基因组中单顺位操纵子的一部分。α-HL是由N端信号肽合成的一种293-氨基酸蛋白。水溶性α-HL单体在靶细胞膜中形成庚氨β桶孔^[1]。在哺乳动物细胞膜中组成七聚体,蘑菇形的孔隙,由“茎”“帽”“边缘”域组成;蘑菇的盖子和边缘一起形成蛋白质复合物的核心,位于靶膜外,由单体的N端和C端形成;茎部分是裂解跨膜的14股β桶^[4]。α-HL对靶细胞膜脂质层的非特异性吸附导致离子稳态失衡和裂解,以及与细胞表面受体ADAM10(a disintegrin and metalloprotease 10)结合,导致凋亡通路的激活^[1,5-6]。α-HL可诱导金属蛋白酶受体的活化触发细胞内级联反应的激活,导致毒性增加^[7]。

α-HL是一种34 ku的水溶性形成孔隙的溶血外毒素,可对许多类型的哺乳动物细胞造成膜损伤并诱导细胞凋亡。鉴于大多数形成孔的蛋白质在外部作用于细胞并且不需要内吞作用,因此它们是肿瘤靶向治疗有吸引力的候选者。α-HL主要是作为抗癌蛋白药物被靶向递送到肿瘤组织中,直接杀死癌细胞。Swofford等^[8]选用五种会导致哺乳动物细胞死亡的蛋白质基因克隆到大肠埃希菌和沙门菌体内,应用于MCF-7乳腺癌细胞中测试,发现α-HL在18 min内即可诱导癌变,暴露6 h后可使细胞活力降低90%。与阳性对照铜绿假单胞菌外毒素A相比,快200倍。将α-HL蛋白用细菌递送,可以全功能的形式分泌迅速杀死癌细胞。St Jean等^[6]在小鼠体内实验,还发现α-HL可以在肿瘤组织中扩散,杀死癌细胞,减小肿瘤组织的体积,引起肿瘤的消退与坏死。Alizadeh等^[9]发现将α-

HL密码子优化后克隆到蓝光激活载体pDawn质粒中并转移到大肠埃希菌(EcN菌株)中,在蓝光的照射下,对结肠直肠癌SW480细胞有较强的毒性作用。因此,可以利用细菌系统,通过光控方式向肿瘤区域提供活性治疗。

1.2 杀白细胞素 杀白细胞素PVL是由金黄色葡萄球菌分泌的一种溶血性毒素,由lukF-PV和lukS-PV亚单位组成,主要靶向白细胞(luk)^[11]。S亚基识别结合白细胞上的膜蛋白受体,然后招募F亚基,进行二聚化,随后与3个额外的二聚体形成八聚体,前孔的茎结构域在结构中心延伸,形成插入靶细胞膜的β桶孔,导致细胞裂解^[10-13]。PVL还有另一个亚溶解作用,刺激细胞外Ca²⁺流入宿主细胞,K⁺外流,产生炎症小体NLRP3(NOD-like receptor protein 3),并激活半胱天冬酶,导致炎症细胞死亡^[14-16]。低浓度PVL可以诱导中性粒细胞死亡,而高浓度的PVL可以诱导细胞的坏死^[17]。并不是所有的金黄色葡萄球菌能够产生PVL,仅有2%-3%的金黄色葡萄球菌分离株产生。PVL具有种属特异性,仅杀死人和兔白细胞。它的物种特异性是由于其只针对人和兔G蛋白偶联受体(G-protein-coupled receptor, GPCR),C5aR1和C5aR2^[18-19]。Qiang等^[20]发现,LukS PV能够降低癌症细胞的活力,表现出很强的毒性,但是对正常的细胞影响却很小;LukS-PV可以抑制非小细胞性肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)A549和H460细胞增殖,而对正常的肺细胞影响不大,这可能是跟C5aR的表达有关。LukS PV能够诱导NSCLC(A549株和H460株)细胞凋亡的途径是上调促凋亡蛋白Bax表达,下调抑凋亡蛋白Bcl-2表达,通过线粒体途径促进凋亡;另是下调细胞周期蛋白D1(cyclin D1)和细胞周期蛋白依赖性激酶2(cyclin-dependent kinase 2, CDK2),上调P21,增加S期细胞的数量,减少G2/M细胞数量,依赖于P38/ERK MAPK信号通路,促进细胞凋亡和细胞周期的阻滞。

2 葡萄球菌超级抗原

金黄色葡萄球菌超级抗原(*S. aureus* superantigen, SAGs)作为非特异性免疫刺激剂,可以激活人体中总T细胞反应库中2%-20%的T细胞克隆^[21]。SAGs无需抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APC)处理,一端直接与T细胞受体TCR的Vβ链结合,另一端则与APC表面的MHC II类分子α螺旋外侧结合,以完整蛋白的形式激活T细胞^[21](图2)。SAGs已被证明对不同肿瘤模型的抗体靶向免疫治疗都非常有效。主要是通过葡萄球菌肠毒素依赖性细胞介导的细胞毒性作用(staphylococcal-enterotoxin-dependent cell-mediated cytotoxicity, SDCC)和细胞因子直接或间接地抑制肿瘤生长。超抗原与普通抗原的不同之处在于,微量超抗原即可激活大量的CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞^[21]。由超抗原激活的CD8⁺T细胞通过TCR受体结合的超抗原MHC-I分子结合MHC-I阳性肿瘤细胞,具有更强的杀伤肿瘤细胞的作用。另一方面,超抗原激活的细胞毒性T细胞,是一种辅助杀伤细胞,可以直接杀伤肿瘤细胞。由超抗原激活的Th0细胞,可以分泌多种细胞因子,包括干扰素-γ(interferon γ, IFN-γ)、IL-2、IL-12、IL-6、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)等。这些细胞因子和SDCC都可以导致肿瘤细胞的溶解。

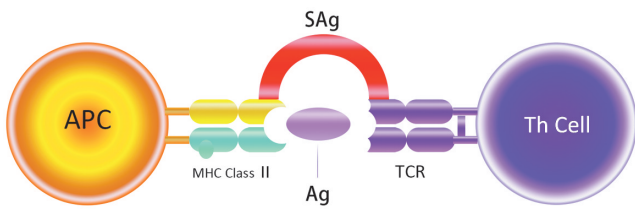


图2 超抗原激活T细胞机制示意图
Fig. 2 Schematic diagram of the mechanism by which superantigen activates T cells

金黄色葡萄球菌超级抗原根据功能分为T细胞超级抗原和B细胞超级抗原。T细胞超级抗原(SAGs)是金黄色葡萄球菌产生的最大的外毒素家族,可以大致分为葡萄球菌肠毒素(staphylococcal enterotoxins, SEs)、葡萄球菌肠毒素样(SE-like, SE-I)超级抗原、中毒性休克综合征毒素-1(toxic shock syndrome toxin 1, TSST-1) 3组^[22]。金黄色葡萄球菌肠毒素(SEs),包括SEA、SEB、SEC、SED、SEE、SEG、SEH、SEI、SER和SET等。SEs在家族成员中表现出不同的细胞凋亡激活能力^[23]。

2.1 SEA 其抗肿瘤活性包括SEA直接刺激人单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC),激活ERK/STAT信号通路,释放大量的IFN- γ ,上调IL-17;其次构建含SEA的融合蛋白,直接靶向肿瘤区域;SEA也可重组腺病毒载体,靶向肿瘤区域。SEA的细胞毒性仅由T细胞介导,SEA不能直接激活NK细胞,只能由T细胞间接激活^[24]。SEA与肿瘤细胞单克隆抗体Fab区域重组形成融合蛋白,可以特异性地抑制肿瘤细胞的生长^[25]。SEA在黑色素瘤肺转移瘤、结肠肿瘤中都显示出了良好的治疗作用^[26-27]。SEA被归为肿瘤靶向超抗原(Tumor-targeted superantigen, TTS)^[28],它单独作用或是与IL-2、IFN- α 、多西紫杉醇等药物联合应用都发挥了很好的治疗作用^[28-30]。SEA已经应用于肾癌晚期的临床试验中^[31]。SEA经过静脉注射,可以有效激活PBMC,通过激活ERK/STAT信号通路,释放大量IFN- γ ,上调IL-17,发挥抗肿瘤作用^[32]。也有研究将SEA基因克隆到pENTR12质粒中,转运到腺病毒体内,构建表达SEA基因的腺病毒,来发挥抗肿瘤的作用^[33]。李进等^[34]将组织因子(Tissue factor, TF)的配体小鼠VII因子(mfv11)与SEA基因结合形成mfv11-SEA融合蛋白,来抑制肿瘤区毛细血管的生长,从而发挥抗肿瘤的作用。

2.2 SEB Fooladi等^[35]比较静脉内和瘤内注射检测SEB引起的免疫反应,发现静脉内注射的SEB可以引起CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞及细胞因子IFN- γ 的显著增加,小鼠纤维肉瘤(WEHI-164)组织坏死频率增高。Mahmoodzadeh等^[36]将SEB锚定在外泌体(exosomes, EXOS)上,通过蛋白转移法,合成一种可以诱导细胞凋亡的新型模型,对胰腺癌细胞系细胞的生长具有抑制作用。热休克蛋白70(Heat Shock Proteins 70, HSP70)的EXOS与SEB可以协同抑制纤维肉瘤的生长^[37]。SEB与间充质干细胞共培养,上调U266细胞中IL-6和IL-10的表达,下调IKKB(IkappaB激酶 β)的表达,而转化生长因子- β (Transforming growth factor β , TGF- β)基本没有任何变化^[38]。当TGF- α 的第三环(L3)与SEB结合形成的TGF- α L3-SEB嵌合蛋白,克隆到大肠埃希菌中,对高表达表皮生长因子受体

(epidermal growth factor receptor, EGFR)的结肠癌细胞及卵巢癌细胞的生长都有明显的抑制作用,证实了TGF- α L3-SEB具有靶向表达EGFR癌细胞的潜力^[39]。Xiao等^[40]生成了一种针对PD-L1和TIGIT(T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域)的新型单链Fab异二聚体双特异性IgG抗体形式(BiAb-1),每个靶抗原都有一个结合位点,BiAb-1以高表达产量产生,并显示与PD-L1和TIGIT结合的高亲和力;SEB刺激的PBMC的BiAb-1增强了细胞因子的产生;BiAb-1还在多种肿瘤模型中显示出强大的抗肿瘤功效,并显示出优于PD-1/PD-L1阻断分子的活性。

2.3 SEC SEC是C型葡萄球菌肠毒素,有3个亚型SEC1、SEC2、SEC3。目前国内已将SEC2用于肿瘤的临床治疗中,在治疗中发现SEC2毒性虽低,但同时超抗原活性比传统SEA和SEB弱,治疗效果有待提高。解决方案是构建SEC突变体,试图降低SEC的催吐副作用,进一步提高超抗原活性。选择半胱氨酸93(Cys93)、半胱氨酸110(Cys110)和组氨酸118(His118)作为替代位点,仍保留SEC的超抗原活性,可大量激活毒性T细胞及抗肿瘤细胞因子的产生^[41]。Yang等^[42]将内皮抑素(endostatin, ES)和SEC3基因转染到293T细胞,构成慢病毒载体。ES是从血管内皮瘤细胞中分离出来具有抑制肿瘤生长的物质,与SEC3构建的共表达载体可以影响细胞周期进程和抑制Hela增殖与迁徙。然而,构建的慢病毒载体在体内的作用机理尚不清楚。将具有溶栓活性的Sak与SEC突变体构建具有双功能的嵌合蛋白,用于治疗血栓形成的癌症^[43]。新型截断嵌合蛋白保留了SEC3抗肿瘤和Sak溶栓活性,同时具有低分子量和低免疫原性,有助于通过生物屏障减少免疫反应,有望用来治愈Trousseau综合征。由此可见,SEC抗肿瘤作用的潜力巨大,研究思路也是多种多样,为后续研究提供指导意义。

2.4 金黄色葡萄球菌肠毒素家族其他成员 将SEG/SEI SAGs与人源性小鼠中的内源性MHCII HLA-DQ8等位基因相结合,显示出惊人的肿瘤杀伤强度和黑色素瘤小鼠长期存活,并且在小鼠体内没有表现出任何毒性^[44]。SEG/SEI(HLA-DQ8)复合物表现出了强大的T效应细胞和IFN- γ 生成成为特征的急性肿瘤杀伤反应,解决了免疫治疗中活化T细胞和T效应细胞募集到肿瘤部位不足的问题。此外,此复合物释放了一个广泛的肿瘤杀伤网络,其特点是趋化和动员CD8⁺效应T细胞向肿瘤微环境募集,同时抑制Tregs和骨髓细胞的增殖,最终导致肿瘤特异性记忆和长期肿瘤消退,并且没有表现出中和抗体或TNF- α 介导的毒性。SEG/SEI在人源化HLA-DQ8小鼠中无毒性的有效抗肿瘤作用预示着临床实验的成功转化。综上,SEG/SEI(HLA-DQ8)复合物有望成为区别于传统超级抗原的新型抗肿瘤武器。

2.5 SPA抗肿瘤作用 金黄色葡萄球菌蛋白A(Staphylococcal Protein A, SPA)是金黄色葡萄球菌产生的唯一已知的B细胞超抗原。SPA是一种具有多种生物调节特性的独特蛋白质,具有抗肿瘤、抗癌、抗毒以及免疫刺激增强的特性^[45]。有研究报道,SPA可以刺激腹腔巨噬细胞增多,吞噬反应增强,一氧化氮(NO)释放增多,并导致NO重新诱导巨噬细胞中iNOS蛋白表达,从而增加NO的释放,诱导埃利希腹水癌细胞凋亡^[46]。分子机制研究表明,SPA激活机体免疫系统,释放凋亡细胞因

子 TNF- α , NO, 同时调节促凋亡蛋白 P53 和 Bax 与抑制凋亡蛋白 Bcl-2 之间的平衡, 使正常细胞存活, 肿瘤细胞凋亡。

历风元等^[47]报道金黄色葡萄球菌 DNA 经腹腔注射到荷瘤小鼠体内, 可以提高 IFN- γ 、TNF- α 的含量, 虽对 NK、巨噬细胞活性无影响, 但在小鼠体内表现出很强的抑瘤作用。这为研制金黄色葡萄球菌 DNA 疫苗预防癌症的研究提供了依据。细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EV) 是一种新型金黄色葡萄球菌分泌系统, 受各种应激反应的影响, 并允许将具有生物活性的孔形成毒素和其他毒力决定因素递送到宿主细胞^[48]。最近的一份报告指出, EV 对肿瘤组织有选择性的倾向性, 并通过产生细胞因子 CXCL10 和 IFN- γ 诱导长期肿瘤免疫应答, 可完全根除已建立的肿瘤而没有明显的不良反应, 显示出 EBV 强大的抗肿瘤免疫潜力^[49]。

3 结语

金黄色葡萄球菌肠毒素超家族 SEs 中多个成员都可以极大地刺激机体的效应 T 细胞和单核细胞, 激活机体的免疫系统, 直接或间接的杀死肿瘤细胞。金黄色葡萄球菌 α -HL、PVL 等细胞毒素, 可以直接诱导肿瘤细胞的凋亡。通过基因工程技术将细胞毒素基因克隆到无毒的大肠埃希菌中, 将其注入肿瘤组织, 起到直接抑制肿瘤的生长, 并减少肿瘤组织的体积。超抗原主要是用来激活机体的免疫系统, 引起抑制肿瘤生长的树突状细胞、单核细胞和巨噬细胞等大量增殖。可以将超抗原 SEA 静脉注射刺激 PBMC, 激活 ERK/STAT 信号通路, 大量分泌 IFN- γ , 表现抗肿瘤活性。SEA 与肿瘤细胞单克隆抗体 Fab 区域的结合、与表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 或是血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 或是端粒酶逆转录酶 (telomerase reverse transcriptase, TERT) 的融合, 形成融合蛋白, 靶向肿瘤区域, 作为肿瘤靶向治疗的药物。腺病毒与含 SEA 基因的融合蛋白一起构成重组腺病毒, 靶向肿瘤组织, 显著影响了肿瘤的生长。

细菌疗法可能成为癌症治疗的一种新方法。金黄色葡萄球菌可反复定植人和动物的皮肤和粘液, 导致多种疾病, 但其产生毒素等代谢产物具有抑制肿瘤的作用。金黄色葡萄球菌毒素抗肿瘤的研究, 对于探索肿瘤的治疗与预防有重要的意义, 可为开发金黄色葡萄球菌类的肿瘤疫苗提供实验依据。

【参考文献】

[1] Tam K, Torres VJ. *Staphylococcus aureus* Secreted Toxins and Extracellular Enzymes [J]. Microbiol Spectr, 2019, 7(2):10 .
[2] Bantel H, Sinha B, Domschke W, et al. alpha-Toxin is a mediator of *Staphylococcus aureus*-induced cell death and activates caspases via the intrinsic death pathway independently of death receptor signaling [J]. J Cell Biol, 2001, 155(4):637-648.
[3] Lowy FD. Secrets of a superbug [J]. Nat Med, 2007, 13(12):1418-1420.
[4] Gurnev PA, Nestorovich EM. Channel-forming bacterial toxins in biosensing and macromolecule delivery [J]. Toxins (Basel), 2014, 6(8):2483-2540.
[5] F ssle R, Bhakdi S, Sziegoleit A, et al. On the mechanism of membrane damage by *Staphylococcus aureus* alpha-toxin [J]. J Cell Biol, 1981, 91(1):83-94.
[6] St Jean AT, Swofford CA, Panteli JT, et al. Bacterial delivery of

Staphylococcus aureus α -hemolysin causes regression and necrosis in murine tumors [J]. Mol Ther, 2014, 22(7):1266-1274.
[7] Berube BJ, Bubeck Wardenburg J. *Staphylococcus aureus* α -toxin; nearly a century of intrigue [J]. Toxins (Basel), 2013, 5(6):1140-1166.
[8] Swofford CA, St Jean AT, Panteli JT, et al. Identification of *Staphylococcus aureus* α -hemolysin as a protein drug that is secreted by anticancer bacteria and rapidly kills cancer cells [J]. Biotechnol Bioeng, 2014, 111(6):1233-1245.
[9] Alizadeh S, Barzegari A, Esmaeili A, et al. Designing a light-activated recombinant alpha hemolysin for colorectal cancer targeting [J]. Bioimpacts, 2020, 10(3):187-193.
[10] Alonzo F, Torres VJ. The bicomponent pore-forming leucocidins of *Staphylococcus aureus* [J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2014, 78(2):199-230.
[11] Spaan AN, Van Strijp Jag, Torres VJ. Leukocidins; staphylococcal bi-component pore-forming toxins find their receptors [J]. Nat Rev Microbiol, 2017, 15(7):435-447.
[12] Yamashita K, Kawai Y, Tanaka Y, et al. Crystal structure of the octameric pore of staphylococcal γ -hemolysin reveals the β -barrel pore formation mechanism by two components [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(42):17314-17319.
[13] Yamashita D, Sugawara T, Takeshita M, et al. Molecular basis of transmembrane beta-barrel formation of staphylococcal pore-forming toxins [J]. Nat Commun, 2014(5):4897.
[14] Staali L, Monteil H, Colin DA. The staphylococcal pore-forming leukotoxins open Ca²⁺ channels in the membrane of human polymorphonuclear neutrophils [J]. J Membr Biol, 1998, 162(3):209-216.
[15] Holzinger D, Gieldon L, Mysore V, et al. *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin induces an inflammatory response in human phagocytes via the NLRP3 inflammasome [J]. J Leukoc Biol, 2012, 92(5):1069-1081.
[16] Mu oz-Planillo R, Franchi L, Miller LS, et al. A critical role for hemolysins and bacterial lipoproteins in *Staphylococcus aureus*-induced activation of the Nlrp3 inflammasome [J]. J Immunol, 2009, 183(6):3942-3948.
[17] Ma X, Chang W, Zhang C, et al. Staphylococcal panton-valentine leukocidin induces pro-inflammatory cytokine production and nuclear factor-kappa B activation in neutrophils [J]. PLoS One, 2012, 7(4):e34970.
[18] Spaan AN, Henry T, Van Rooijen WJM, et al. The staphylococcal toxin Panton-Valentine Leukocidin targets human C5a receptors [J]. Cell Host Microbe, 2013, 13(5):584-594.
[19] Spaan AN, Schiepers A, De Haas CJC, et al. differential interaction of the *Staphylococcal* toxins panton-valentine leukocidin and γ -hemolysin CB with human C5a receptors [J]. J Immunol, 2015, 195(3):1034-1043.
[20] Qiang Y, Ma F, Wang Z, et al. LukS-PV induces cell cycle arrest and apoptosis through p38/ERK MAPK signaling pathway in NSCLC cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 521(4):846-852.
[21] 曹雪涛. 医学免疫学 (第 7 版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
[22] Spaulding AR, Salgado-Pabón W, Kohler P L, et al. Staphylococ-

- cal and streptococcal superantigen exotoxins[J]. Clin Microbiol Rev, 2013, 26(3): 422-447.
- [23] Zhang X, Hu X, Rao X. Apoptosis induced by *Staphylococcus aureus* toxins[J]. Microbiol Res, 2017(205): 19-24.
- [24] Lando PA, Hedlund G, Dohlsten M, et al. Bacterial superantigens as anti-tumour agents; induction of tumour cytotoxicity in human lymphocytes by staphylococcal enterotoxin A[J]. Cancer Immunol Immunother, 1991, 33(4): 231-237.
- [25] Dohlsten M, Hedlund G, Akerblom E, et al. Monoclonal antibody-targeted superantigens: a different class of anti-tumor agents [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1991, 88(20): 9287-9291.
- [26] Lando PA, Dohlsten M, Ohlsson L, et al. Tumor-reactive superantigens suppress tumor growth in humanized SCID mice[J]. Int J Cancer, 1995, 62(4): 466-471.
- [27] Litton MJ, Dohlsten M, Rosendahl A, et al. The distinct role of CD4+ and CD8+ T-cells during the anti-tumour effects of targeted superantigens[J]. Br J Cancer, 1999, 81(2): 359-366.
- [28] Sundstedt A, Celander M, Hedlund G. Combining tumor-targeted superantigens with interferon-alpha results in synergistic anti-tumor effects [J]. Int Immunopharmacol, 2008, 8(3): 442-452.
- [29] Rosendahl A, Kristensson K, Carlsson M, et al. Long-term survival and complete cures of B16 melanoma-carrying animals after therapy with tumor-targeted IL-2 and SEA[J]. Int J Cancer, 1999, 81(1): 156-163.
- [30] Sundstedt A, Celander M, Ohman MW, et al. Immunotherapy with tumor-targeted superantigens (TTS) in combination with docetaxel results in synergistic anti-tumor effects[J]. Int Immunopharmacol, 2009, 9(9): 1063-1070.
- [31] Elkord E, Burt DJ, Sundstedt A, et al. Immunological response and overall survival in a subset of advanced renal cell carcinoma patients from a randomized phase 2/3 study of naptumomab estafenatox plus IFN- α versus IFN- α [J]. Oncotarget, 2015, 6(6): 4428-4439.
- [32] Liu X, Zeng L, Zhao Z, et al. PBMC activation via the ERK and STAT signaling pathways enhances the anti-tumor activity of Staphylococcal enterotoxin A [J]. Mol Cell Biochem, 2017, 434(1-2): 75-87.
- [33] Zhang PY, Hao L, Zhang ZG, et al. Construction of conditionally replicating adenovirus expressing staphylococcal enterotoxin A gene: potential usefulness for anti-tumor therapies [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(16): 2258-2263.
- [34] 李进, 孙颖, Masako C, 等. 因子 VII-金黄色葡萄球菌肠毒素 A 融合蛋白的抗肿瘤效果 [J]. 中华肿瘤杂志, 2005(8): 471-474.
- [35] Fooladi AAI, Sattari M, Hassan ZM, et al. In vivo induction of necrosis in mice fibrosarcoma via intravenous injection of type B staphylococcal enterotoxin [J]. Biotechnol Lett, 2008, 30(12): 2053-2059.
- [36] Mahmoodzadeh HH, Ali Imani FA, Soleimanirad J, et al. Exosome /staphylococcal enterotoxin B, an anti tumor compound against pancreatic cancer [J]. J BUON, 2014, 19(2): 440-448.
- [37] Behzadi E, Hosseini HM, Halabian R, et al. Macrophage cell-derived exosomes /staphylococcal enterotoxin B against fibrosarcoma tumor [J]. Microb Pathog, 2017, 111: 132-138.
- [38] Ejtehadifar M, Halabian R, Fooladi AAI, et al. Anti-cancer effects of Staphylococcal Enterotoxin type B on U266 cells co-cultured with Mesenchymal Stem Cells [J]. Microb Pathog, 2017(113): 438-444.
- [39] Maleki F, Sadeghifard N, Hosseini HM, et al. Growth-inhibitory effects of TGF α L3-SEB chimeric protein on colon cancer cell line [J]. Biomed Pharmacother, 2019(110): 190-196.
- [40] Xiao Y, Chen P, Luo C, et al. Discovery of a novel anti PD-L1 X TIGIT bispecific antibody for the treatment of solid tumors [J]. Cancer Treat Res Commun, 2021(29): 100467.
- [41] Hui J, Cao Y, Xiao F, et al. *Staphylococcus aureus* enterotoxin C2 mutants: biological activity assay in vitro [J]. J Ind Microbiol Biotechnol, 2008, 35(9): 975-980.
- [42] Yang M, Wang M, Li X, et al. Inhibition of constructed SEC3-ES lentiviral vector to proliferation, migration of Hela cells [J]. Pathol Res Pract, 2019, 215(2): 315-321.
- [43] Hui J, Yu XJ, Cui XJ, et al. Construction of novel chimeric proteins through the truncation of SEC2 and Sak from *Staphylococcus aureus* [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2014, 78(9): 1514-1521.
- [44] Knopick P, Terman D, Riha N, et al. Endogenous HLA-DQ8 $\alpha\beta$ programs superantigens (SEG/SEI) to silence toxicity and unleash a tumoricidal network with long-term melanoma survival [J]. J Immun Can, 2020, 8(2): e001493.
- [45] Ray PK, Das T, Sa G, et al. Protection of apoptotic cell death by protein A [J]. Apoptosis, 2000, 5(6): 509-514.
- [46] Das T, Sa G, Chattopadhyay S, et al. Protein A-induced apoptosis of cancer cells is effected by soluble immune mediators [J]. Cancer Immunol Immunother, 2002, 51(7): 376-380.
- [47] 历风元, 吴鄂生, 胡成平, 等. 金黄色葡萄球菌 DNA 体内抗肿瘤研究 [J]. 中国医师杂志, 2004, 6(6): 754-756.
- [48] Wang X, Koffi PF, English OF, et al. Extracellular vesicles: a story of toxicity and the stress of 2020 [J]. Toxins (Basel), 2021, 13(2): 75.
- [49] Chronopoulos A, Kalluri R. Emerging role of bacterial extracellular vesicles in cancer [J]. Oncogene, 2020, 39(46): 6951-6960.

【收稿日期】 2022-07-22 【修回日期】 2022-10-01