

# 布鲁氏菌感染与宿主细胞程序性死亡博弈

叶建新<sup>#1,2,3</sup>, 冯宇<sup>#1,2</sup>, 李燕<sup>4</sup>, 许霄峰<sup>1,2,3</sup>, 郇喻<sup>1,2,5</sup>, 范学政<sup>1,2</sup>, 沈青春<sup>1,2</sup>, 鑫婷<sup>1,2</sup>, 蒋卉<sup>1,2</sup>, 张广智<sup>\*1,2</sup>, 丁家波<sup>\*1,2</sup>

1 中国农业科学院北京畜牧兽医研究所, 北京 100193

2 农业农村部动物生物安全风险预警及防控重点实验室(北方), 北京 100193

3 扬州大学 兽医学院, 江苏 扬州 225009

4 中国农业大学 动物医学院, 北京 100083

5 山东农业大学 动物科技学院, 山东 泰安 271018

叶建新, 冯宇, 李燕, 许霄峰, 郇喻, 范学政, 沈青春, 鑫婷, 蒋卉, 张广智, 丁家波. 布鲁氏菌感染与宿主细胞程序性死亡博弈[J]. 微生物学通报, 2025, 52(2): 561-570.

YE Jianxin, FENG Yu, LI Yan, XU Xiaofeng, HUAN Yu, FAN Xuezheng, SHEN Qingchun, XIN Ting, JIANG Hui, ZHANG Guangzhi, DING Jiabo. "Battle" between *Brucella* infection and programmed cell death of the host cell[J]. Microbiology China, 2025, 52(2): 561-570.

**摘要:** 布鲁氏菌病(简称布病)是由布鲁氏菌(*Brucella*)感染引起的一种重要人兽共患细菌病, 目前呈全球流行态势。布病对人兽健康造成严重威胁, 并给局部地区带来巨大的社会经济负担。布鲁氏菌侵入宿主体内并建立长期甚至终身感染, 离不开其精巧的免疫逃逸机制和复杂的胞内复制机制。调控宿主细胞死亡, 如细胞凋亡、焦亡和自噬等, 是布鲁氏菌免疫逃逸机制的重要环节。因此, 深入研究布鲁氏菌调控宿主细胞程序性死亡的方式及其作用, 能够为深入解析布鲁氏菌致病机制、挖掘药物靶标提供有益的参考价值。基于此, 本文总结了近些年关于布鲁氏菌感染与宿主细胞多种程序性死亡之间的精密调控及其之间的“对弈”进展。

**关键词:** 布鲁氏菌; 免疫逃逸; 程序性细胞死亡; 凋亡; 焦亡; 自噬

资助项目: 中国农业科学院创新工程项目(CAAS-CSLPDCP-202403)

This work was supported by the Innovation Program of Chinese Academy of Agricultural Sciences (CAAS-CSLPDCP-202403).

<sup>#</sup>These authors contributed equally to this work.

<sup>\*</sup>Corresponding authors. E-mail: ZHANG Guangzhi, zhangguangzhi@caas.cn; DING Jiabo, dingjiabo@caas.cn

Received: 2024-08-10; Accepted: 2024-12-15; Published online: 2024-12-27

## “Battle” between *Brucella* infection and programmed cell death of the host cell

YE Jianxin<sup>#1,2,3</sup>, FENG Yu<sup>#1,2</sup>, LI Yan<sup>4</sup>, XU Xiaofeng<sup>1,2,3</sup>, HUAN Yu<sup>1,2,5</sup>, FAN Xuezheng<sup>1,2</sup>, SHEN Qingchun<sup>1,2</sup>, XIN Ting<sup>1,2</sup>, JIANG Hui<sup>1,2</sup>, ZHANG Guangzhi<sup>\*1,2</sup>, DING Jiabo<sup>\*1,2</sup>

1 Institute of Animal Science, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100193, China

2 Key Laboratory of Animal Biosafety Risk Prevention and Control (North) of MARA, Beijing 100193, China

3 College of Veterinary Medicine, Yangzhou University, Yangzhou 225009, Jiangsu, China

4 College of Veterinary Medicine, China Agricultural University, Beijing 100083, China

5 College of Animal Science and Veterinary Medicine, Shandong Agricultural University, Tai'an 271018, Shandong, China

**Abstract:** Brucellosis caused by *Brucella* infection is a major bacterial zoonosis, presenting a global prevalence situation. Brucellosis poses severe threats to the health of human and livestock, imposing substantial socio-economic burdens in certain regions. The invasion and establishment of chronic or even lifelong infection by *Brucella* in the hosts largely rely on its sophisticated immune evasion strategies and complex intracellular replication mechanisms. The manipulation of programmed cell death, such as apoptosis, pyroptosis, and autophagy, is a key strategy for the immune evasion of *Brucella*. Therefore, in-depth research on the ways *Brucella* regulates programmed cell death in host cells and their significance can provide valuable references for understanding the infection mechanism of *Brucella* and identifying potential drug targets. This paper summarizes the recent progress in the precise regulatory mechanisms and the “battle” between *Brucella* infection and various forms of programmed cell death in hosts.

**Keywords:** *Brucella*; immune evasion; programmed cell death; apoptosis; pyroptosis; autophagy

布鲁氏菌(*Brucella*)为革兰氏阴性菌,属于 $\alpha$ -变形菌纲(*Alphaproteobacteria*),已知有10多种布鲁氏菌,其中羊布鲁氏菌(*B. melitensis*)、牛布鲁氏菌(*B. abortus*)、猪布鲁氏菌(*B. suis*)和犬布鲁氏菌(*B. canis*)这4种对人致病性最强,又以羊布鲁氏菌对人的毒力最强<sup>[1-3]</sup>。布鲁氏菌病是一种全球性的人畜共患传染病,人类主要通过接触发病的动物或其产品而被感染,表现为波浪热、出汗、疲劳等,在慢性病例中可发生关节炎、心肌炎和神经疾病等症状<sup>[4-5]</sup>。根据世界卫生组织的报道,感染布鲁氏菌的家畜是人布病最重要的传染源<sup>[6]</sup>。因此,控制家畜中的布病感染对预防人布病至关重要。

布鲁氏菌在进入细胞后可分为3个阶段,

构成其在细胞内独特的生命周期:内体型布氏小体(endosome-like *Brucella*-containing vacuole, eBCV)发生于感染后0-8 h,沿着通常的内吞途径发生,依次获得早期内体和晚期内体膜标志,并且发生酸化(pH 4.5),以逃避溶酶体的吞噬;复制型布氏小体(replication-permissive *Brucella*-containing vacuole, rBCV)发生于感染后8-12 h,该过程与细菌的复制密切相关;自噬型布氏小体(autophagy-related *Brucella*-containing vacuole, aBCV)发生于感染后48-72 h,与感染细胞的释放和新感染事件相关<sup>[7-10]</sup>。布鲁氏菌的IV型分泌系统(type IV secretion system, T4SS)由VirB启动子(virB1-virB12)编码的12种蛋白质复合物组成,也是布鲁氏菌主要的毒力因子之一,

可分泌 15 种效应蛋白<sup>[11-12]</sup>, 其中最早鉴定出的效应蛋白是 VceA 和 VceC。通过生物信息学分析, 先后从 84 个可能的蛋白中鉴定出 BPE123、BPE005、BPE275 和 BPE043 为 T4SS 分泌底物, 从 20 个候选蛋白中确认 BspA、BspB、BspC、BspF 和 BspE 的分泌依赖于 IV 型分泌系统<sup>[13]</sup>。大量研究表明, T4SS 在布鲁氏菌感染过程中起到十分重要的作用<sup>[14]</sup>。

细胞程序性死亡(programed cell death, PCD)是宿主抵抗病原体感染的重要机制之一, 在抵抗布鲁氏菌感染中尤为关键<sup>[15]</sup>。然而, 在宿主和病原之间的斗争博弈中, 由于布鲁氏菌的各种效应蛋白和免疫逃逸机制, 使得感染后布鲁

氏菌能够实时操控宿主启动的 PCD, 从而增强其在宿主内的存活能力。

本文综述了布鲁氏菌的相关毒力因子和宿主感染后启动的 PCD 之间的关系(图 1), 以期对相关研究提供参考。

## 1 细胞凋亡

细胞凋亡(apoptosis)作为最早发现的程序性细胞死亡形式, 已在多种病原感染中得到验证。病原微生物入侵机体后, 当被感染的细胞不能将病原清除时, 常常会启动“自毁”的方式, 把细胞内的病原暴露以便于周围的免疫细胞能够识别, 并对其进行进一步清除。这种自毁程序

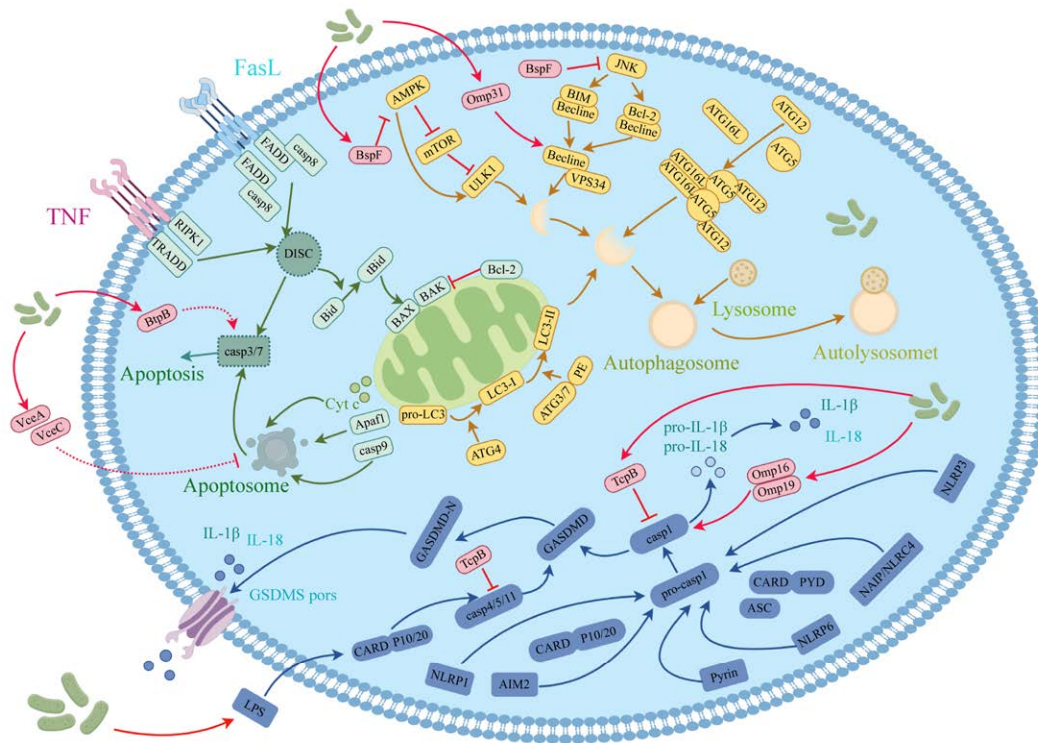


图 1 布鲁氏菌感染下宿主细胞程序性死亡通路(本图由 Figdraw 绘制) 绿色部分为细胞凋亡通路; 黄色部分为细胞自噬通路; 深蓝色部分为细胞焦亡通路; 红色部分为布鲁氏菌的效应分子与其调控的细胞死亡。 Figure 1 Programmed cell death pathways of host cells with *Brucella* infection (by Figdraw). The green part indicates the apoptosis pathway; The yellow part indicates the autophagy pathway; The dark blue part indicates the pyroptosis pathway; And the red part represents the effector proteins of *Brucella* and their regulation mode in programmed cell death.

主要通过 2 种途径启动, 分别为内源性途径和外源性途径。在内源性途径中, 由线粒体上的 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, BCL-2) 家族蛋白发生寡聚化而激活, 它们在线粒体外膜中形成孔隙, 导致细胞色素 c (cytochrome c, Cyt c) 释放到胞质中<sup>[16-18]</sup>。然后 Cyt c 与凋亡酶激活因子-1 (apoptosis protease activating factor-1, Apaf-1) 结合, 促进凋亡复合体的组装, 该复合体通过激活 caspase-9 启动一系列半胱天冬酶的级联反应并最终导致细胞凋亡<sup>[19]</sup>。而外源性途径是由死亡信号和膜受体的结合触发, 从而诱导死亡受体复合物(the death-inducing signaling complex, DISC)的形成, 包括肿瘤坏死因子受体相关死亡结构域蛋白(TNF receptor-associated death domain protein, TRADD)、Fas 相关死亡结构域蛋白 (Fas-associated via death domain protein, FADD)、受体相互作用蛋白激酶 1 (receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1) 和 procaspase-8 等蛋白质<sup>[20]</sup>, DISC 募集和激活 caspase-8 和 caspase-10, 启动 caspase 激活级联放大反应并最终导致细胞凋亡<sup>[21]</sup>。细胞凋亡的典型表现包括细胞萎缩、细胞核凝聚和 DNA 片段化、线粒体功能受损、凋亡小体形成等<sup>[22]</sup>。

在这场细胞和病原的生死博弈中, 细胞凋亡不仅是宿主细胞对抗病原微生物入侵的防御机制, 同时也可能被某些病原微生物挟持利用而变成其入侵、逃逸和生存的手段。布鲁氏菌就是其中可以操控细胞凋亡的病原之一, 经过长期进化布鲁氏菌操控细胞凋亡促进存活。例如, 在感染早期, 布鲁氏菌保护细胞并抑制细胞凋亡, 使布鲁氏菌能够稳定地存在于 BCV 中, 从而顺利地完成生命周期<sup>[23]</sup>。

### 1.1 T4SS 效应蛋白在凋亡调控中的作用

布鲁氏菌的 IV 型分泌系统及其分泌的多种效应蛋白在帮助病原体逃避宿主细胞的凋亡

和免疫反应方面具有核心作用。在先前研究中发现 T4SS 效应蛋白 BtpB 含有 Toll 样受体 (toll/interleukin-1 receptor, TIR) 结构域, 可作为 TLR 的配体, 从而竞争性抑制宿主的先天性免疫应答, 在宿主免疫逃逸中发挥着重要作用<sup>[24]</sup>。但在逃逸过程中, 布鲁氏菌是否利用 BtpB “劫持”细胞死亡进程仍有待研究。因此, 科研人员通过缺失回补试验发现 BtpB 可引起小鼠巨噬细胞 RAW264.7 发生显著的 DNA 片段化, 并上调 caspase-3 的表达, 表明 BtpB 可引起细胞凋亡<sup>[25-26]</sup>。这种 BtpB 诱导的细胞凋亡在一定程度上有利于布鲁氏菌从胞内释放并感染邻近细胞, 支持病原体在宿主内的进一步扩散<sup>[26]</sup>, 然而, BtpB 的确切功能和机制尚未完全阐明, 特别是其是否通过特定的宿主蛋白激活凋亡, 以及是否同时引发其他类型的细胞死亡仍需进一步探究。

近年来, 组蛋白赖氨酸巴豆酰化 (lysine crotonylation, Kcr) 在生殖、发育和疾病中的研究取得了显著进展, Kcr 是一种在巴豆酰转移酶的作用下使用巴豆酰辅酶 A 作为底物将巴豆酰基转移到赖氨酸残基上的修饰<sup>[27]</sup>。尤其是在病原菌感染中, 许多病原菌效应蛋白通过影响宿主细胞的 Kcr 修饰来逃避免疫识别和清除<sup>[28]</sup>。基于此, 研究人员发现 T4SS 分泌的效应蛋白 BspF 通过其 GCN5 相关 N-乙酰转移酶 (GCN5-related N-acetyltransferases, GNAT) 结构域减弱 p53 蛋白第 351 位赖氨酸的巴豆酰化修饰, 降低了 p53 蛋白的表达量, 抑制线粒体凋亡通路中相关基因 (caspase 3 和 BAX) 的转录和蛋白的表达, 从而抑制细胞凋亡来帮助布鲁氏菌长期存活<sup>[29-30]</sup>。这或许为布鲁氏菌感染的防控提供了潜在的新靶标, 也可能对其他病原菌感染的机制研究具有借鉴意义。

此外, T4SS 的其他分泌蛋白 VceA 和 VceC 可转运至巨噬细胞胞浆内, 用 VceA 和 VceC 缺

失株感染 HPT-8 细胞后可引起 caspase-3 的高表达及 BAX/Bcl-2 比值的增大, 细胞中 Cyt c 的释放量增多, 两蛋白均在不同程度上抑制了细胞凋亡<sup>[31-32]</sup>。因此, 猜测在布鲁氏菌感染周期中, BspF、VceA 和 VceC 可能作为早期分泌蛋白, 通过抑制细胞凋亡有利于细菌稳定地存在于 BCV 中, 而 BtpB 可促进细胞凋亡则有利于感染后期布鲁氏菌在细胞间的扩散。

## 1.2 核调节蛋白在凋亡调控中的作用

研究发现, 宿主蛋白 MFN2 的敲低促进了布鲁氏菌诱导内质网应激和细胞凋亡, 而其过表达则抑制了这些过程, 从而对布鲁氏菌的存活造成影响<sup>[33]</sup>。而后, 有研究人员发现了布鲁氏菌的首个核调节蛋白 BspJ, 并且该蛋白在宿主蛋白 NME2 和 CKB 中存在相互作用, 通过介导能量代谢途径进而影响布鲁氏菌感染的细胞内循环, 同时 BspJ 可以抑制细胞凋亡<sup>[23]</sup>。之后该团队继续对此深入研究, 并发现 *bspJ* 基因缺失降低了布鲁氏菌在 rBCV 阶段的存活率和细胞内增殖率, 与先前结论相符, 可能由于 *bspJ* 的缺失造成细胞凋亡, 进而减少细菌的胞内存活能力; 动物实验表明, *bspJ* 基因缺失的布鲁氏菌定殖能力显著降低, 炎症浸润和病理损伤减少, 宿主细胞和小鼠中细胞因子(IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ )的分泌降低<sup>[34]</sup>, 以上结果均表明 BspJ 作为布鲁氏菌的核调节蛋白, 在其调控宿主方面相当重要, 也是首次对核调节蛋白进行了研究报道。

之后, 该团队又发现新的布鲁氏菌核调节蛋白 BspG, 该蛋白可能影响宿主 DNA 复制过程/线粒体呼吸通路之间的相互作用, 并通过介导宿主细胞凋亡以促进布鲁氏菌在细胞内存活<sup>[35]</sup>, 但是对于其具体的生物学机制并未深入挖掘。核调节蛋白的发现对于布鲁氏菌感染宿主的机制以及逃逸方式起到了新的指示作用, 布鲁氏

菌可能利用该类蛋白影响宿主蛋白的转录等过程, 进而为其生存提供保障。未来, 可以进一步探索其他布鲁氏菌核调节蛋白的生物学功能及其在感染和免疫逃逸中的作用。

## 1.3 参与调节凋亡的信号通路

随着各种生物学技术的发展, 研究人员利用高分辨生物质谱技术, 预测布鲁氏菌 T4SS 效应蛋白 BspE 与 70 个宿主蛋白发生特异性互作, 其中主要涉及凋亡调节和细胞内物质运输通路<sup>[13]</sup>, 但 BspE 能否引起细胞凋亡有待进一步验证。此外, 布鲁氏菌感染 RAW264.7 细胞后 NF- $\kappa$ B 表达上调, 并促进了 Stap2 和 Igf1R 的表达<sup>[36]</sup>, 表明布鲁氏菌侵染 RAW264.7 细胞过程中可以通过 NF- $\kappa$ B 通路对细胞凋亡和炎症作用均起到抑制效果。此外, BspF 通过 GNAT 结构域及靶向修饰三联基序 38K142 (tripartite motif 38K142, TRIM38K142)促进肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TNF receptor-associated factor 6, TRAF6)降解, 从而实现了对核转录因子  $\kappa$ B (nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B)、p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)及 c-Jun 氨基末端激酶-丝裂原活化蛋白激酶(Jun N-terminal kinase mitogen-activated protein kinase, JNK MAPK)信号通路的负调节<sup>[37]</sup>, 这种负向调控有助于布鲁氏菌在宿主细胞内的长期存活。

通过调节关键免疫信号通路(例如 NF- $\kappa$ B 通路), 布鲁氏菌可以在早期感染过程中抑制宿主的炎症反应, 进而避免被宿主免疫系统过早地清除, 这种效应蛋白-信号通路的特异性调节为布鲁氏菌的生存提供了有利条件, 并提示布鲁氏菌可能利用效应蛋白系统性地抑制宿主的多条免疫通路<sup>[38]</sup>。多西环素(doxycycline, Dox)通过抑制钙网蛋白(calreticulin, CALR)的表达进而诱导依赖 JNK/p53 的 *B. suis* 感染的人小胶

质细胞(human Microglia Clone 3, HMC3)细胞凋亡<sup>[39]</sup>。这表明药物调控信号通路的策略在感染防治中具有潜力,而这些效应蛋白对相同通路的调控机制进一步表明了 JNK/p53 和 NF- $\kappa$ B 信号通路在布鲁氏菌感染中的关键作用。此外,在上文中提到的 BspF 对这些信号通路都有负调节作用,表明 NF- $\kappa$ B、JNK/p53 MAPK 信号通路在布鲁氏菌调控宿主细胞凋亡方面的重要性。因此,值得深入探讨其他布鲁氏菌效应蛋白是否也依赖这些重要通路来调控细胞死亡。

总的来说,布鲁氏菌效应蛋白的调控机制展示了其与宿主复杂的相互作用,尤其在调控细胞凋亡和抑制炎症方面。这些发现表明, NF- $\kappa$ B 和 JNK/p53 信号通路可能是布鲁氏菌调控的关键位点,未来研究可以进一步探索这些信号通路中的具体分子作用机制,并开发针对这些关键通路的抗感染策略,以期为布鲁氏菌感染防治提供新方向。

## 2 其他细胞死亡

### 2.1 细胞焦亡

长期以来,细胞凋亡被视为程序性细胞死亡的唯一形式<sup>[40]</sup>,但在漫长岁月的斗争中,作为“防守方”的宿主也有其他独特的防守方式—细胞焦亡(pyroptosis)。细胞焦亡是一种特殊的细胞死亡过程,其特点是细胞溶解和促炎因子(如 IL-1 $\beta$  和 IL-18)的释放<sup>[41]</sup>。其主要途径包括 caspase-1 介导的经典炎症小体途径和 caspase-4/5 (人)或 caspase-11 (小鼠)介导的非经典炎症小体途径<sup>[42]</sup>。经典炎症小体途径中 NLRP1 和 CARD8 含有一个 C 端半胱天冬酶募集结构域(caspase recruitment domain, CARD),该结构域通过 CARD-CARD 相互作用募集 caspase-1<sup>[43]</sup>。与之相比, NLRP3、AIM2、NLRP6 含有 pyrin 结构域(pyrin domain, PYD),它们通过 PYD 和

CARD 共同募集含有 CARD 和 PYD 的适配蛋白凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein, ASC),然后通过 CARD-CARD 相互作用募集 caspase-1<sup>[44]</sup>。在非经典炎症小体途径中,脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)可激活 caspase-1/4/5/11,进而切割 gasdermin D (GSDMD),而切割后 GSDMD 的 N 末端能够在细胞膜上打孔,从而破坏膜完整性使内容物外泄并释放 IL-1 $\beta$  和 IL-18,进而诱导细胞死亡<sup>[45]</sup>。焦亡作为一种炎症相关的细胞死亡方式,在布鲁氏菌感染的免疫过程中发挥了重要作用。

研究发现布鲁氏菌效应蛋白 TcpB 可诱导 caspase-1/4/11 的泛素化修饰和降解,并在小鼠和人巨噬细胞中, TcpB 减弱了 LPS 诱导的非典型炎症小体激活,从而抑制了焦亡,使得布鲁氏菌完成免疫逃避<sup>[46]</sup>。与此类似, *lpsA* 的基因突变导致布鲁菌感染后 caspase-11 和 NLRP3 的 mRNA 水平和蛋白水平上调,表明 *lpsA* 可通过抑制 LPS 诱导的非典型焦亡途径,从而增加 RAW264.7 细胞内细菌的载量,在先天免疫和炎症反应中发挥部分作用<sup>[47]</sup>。相反地,在体内试验中,布鲁氏菌感染可能主要通过识别鸟苷酸结合蛋白(guanylate-binding protein, GBP)在 3 号染色体上的作用,激活非经典炎症小体途径,从而调控 caspase-11 对 LPS 的识别<sup>[48]</sup>。该发现与体外细胞试验中抑制 LPS 诱导的非典型焦亡途径相悖<sup>[46]</sup>。因此,体外研究具有一定局限性,难以模拟复杂的体内感染环境。另外,体内是否存在效应因子之间协作效应也值得进一步探索。为了更深入地理解布鲁氏菌感染与宿主免疫反应之间的关系,研究人员使用 ASC<sup>-/-</sup>小鼠模型进行了进一步研究,发现这些小鼠在布鲁氏菌感染过程中存活率降低,细菌载量也显著升高<sup>[49]</sup>。这些结果表明,ASC 与 caspase-1 共同发挥了对抗布鲁氏菌感染的作用,这进一

步支持了 caspase-1 在布鲁氏菌诱导的细胞焦亡中的关键作用, 揭示了典型焦亡途径在布鲁氏菌免疫逃逸中的重要性。

最近的研究表明, 布鲁氏菌的基因组 DNA 能够被黑色素瘤缺乏因子 2 (absent in melanoma 2, AIM2) 炎症小体识别, 进而诱导焦亡反应, 进一步加深了我们对 AIM2 在调控布鲁氏菌感染宿主过程中的作用的理解<sup>[50]</sup>。AIM2 在树突状细胞中的作用尤其关键, AIM2 敲除的小鼠表现出较高的细菌负荷和 caspase-1 裂解受损, 这表明 AIM2 能够通过激活焦亡通路有效抑制布鲁氏菌的生长<sup>[51]</sup>。这一发现为 AIM2 作为抗布鲁氏菌感染的关键因子提供了新的证据, 也为未来开发针对 AIM2 的免疫干预策略提供了理论基础。布鲁氏菌的外膜蛋白如 L16、OMP19 和 OMP16 也在宿主细胞焦亡过程中发挥重要作用。L16 通过刺激 THP-1 细胞激活 caspase-3 并生成焦孔素 E N 端(gasdermin E N, GSDME-N), 从而诱导焦亡<sup>[52]</sup>。脂蛋白 OMP19 和 OMP16 都能诱导细胞发生 caspase1/GSDMD 执行的焦亡, 并引起炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的大量分泌, 但不同的是, 二者产生的 IL-18 在大小上略有差异<sup>[53]</sup>。此外, 布鲁氏菌与流感病毒的共感染研究发现, 肺组织 NLRP6 和 IL-18 在共感染过程中显著增加, 这表明细胞可能通过焦亡应对这种双重感染<sup>[54-55]</sup>。然而, 对于布鲁氏菌单独感染是否也会呈现相似的免疫反应和病理表型, 仍需进一步研究。

## 2.2 细胞自噬

细胞自噬是细胞在应对环境胁迫(如营养缺乏、氧化应激或病原体入侵)时发挥重要作用的自我降解和循环利用机制。在这一过程中, 自噬溶酶体的形成至关重要。首先, AMPK 通过抑制 mTORC1, 解除其对 ULK1 复合物形成的抑制作用, 从而促进自噬泡的产生<sup>[56]</sup>。接着, 活化的 JNK 通过磷酸化 BCL-2 和 BIM, 破坏

beclin1/BCL-2 和 beclin1/BIM 复合物, 释放出 beclin1<sup>[57]</sup>。游离的 beclin1 激活 VPS34 并与其结合形成复合物, 生成的 PI3P 促进自噬泡的延伸<sup>[58]</sup>。与此同时, ATG12-ATG5 复合物与 ATG16 结合并完成聚合, 形成聚合复合物 ATG5-ATG12-ATG16L, 然后该聚合复合物与自噬泡融合<sup>[59]</sup>。胱氨酸蛋白酶 ATG4 将 LC3 切割成 LC3-I, 随后在 ATG3、ATG7 和磷脂酰乙醇胺的作用下加工形成 LC3-II 并插入自噬体。最后, 自噬体和溶酶体融合形成自噬溶酶体<sup>[60]</sup>。自噬是宿主细胞清除入侵病原体的重要防御机制之一, 通过形成自噬小体并与溶酶体融合, 宿主细胞可以降解和消除细胞内的病原体。然而, 布鲁氏菌能够通过释放特定蛋白质干扰这一过程, 甚至有时利用自噬为自身谋利。

布鲁氏菌外膜蛋白 Omp31 可促进 LC3B-II、beclin1 蛋白表达并抑制 p62 蛋白从而诱导自噬的发生, 该过程中 Omp31 负调控 NF- $\kappa$ B p65 信号通路来抑制 TNF- $\alpha$  的表达<sup>[61]</sup>, 这表明 Omp31 通过调控自噬可能帮助布鲁氏菌建立适宜的胞内生存环境, 从而提高其感染效率和胞内存活能力。布鲁氏菌的 BtpB 不仅可促进细胞凋亡的发生, 以达到在细胞间扩散的目的, 与此同时, BtpB 还可通过抑制细胞自噬从而实现免疫逃逸<sup>[24]</sup>。此外, 在布鲁氏菌感染小鼠巨噬细胞的过程中, 发现 T4SS 介导的分泌蛋白 BPE159 和 BPE123 参与调控宿主自噬<sup>[62-63]</sup>。其中, BPE159 通过阻碍 *Eci1* 转录表达, 从而下调细胞自噬能力, 以帮助布鲁氏菌逃避宿主免疫, 进而实现细菌在宿主细胞内繁殖和扩散<sup>[62]</sup>。而 BPE123 与宿主蛋白 IFT20 互作, 通过下调自噬相关蛋白 ATG16L、p62 的表达, 从而抑制细胞自噬, 动物实验表明 BPE043 的缺失会降低布鲁氏菌在 BALB/c 小鼠中的毒力<sup>[63]</sup>。与此同时, 也有部分效应蛋白发挥相反作用, 例如

效应蛋白 VceA 能够促进宿主细胞的自噬, 其通过诱导 HPT-8 细胞的自噬过程为布鲁氏菌在宿主细胞内的持久生存创造了条件<sup>[32]</sup>。这种双向调控机制表明, 布鲁氏菌可能根据感染阶段或宿主状态, 动态调控自噬, 从而优化其存活环境。这一现象进一步揭示了病原菌与宿主细胞信号通路之间的复杂动态的互作关系。

### 3 总结

总之, 布鲁氏菌是一种毒力基因众多、高度进化、对宿主具有高度适应性的病原体, 能够通过多种策略达到在宿主细胞内存活、增殖、扩散的目的。目前布鲁氏菌如何动态调控宿主细胞程序性细胞死亡仍不是很清楚。此外, 尽管目前关于布鲁氏菌效应蛋白的研究取得了重要进展, 但大部分实验数据仍主要基于细胞学模型, 这种研究手段虽提供了机制层面的初步见解, 但难以全面反映布鲁氏菌在动物体内的真实感染情况及其对宿主免疫系统的复杂影响。因此, 将这些发现扩展至动物模型中验证其生理和病理效应, 是未来研究的重要方向。

另外, 目前的研究多集中于布鲁氏菌与宿主单一信号通路的互作, 难以反映其在宿主内的多重信号网络中的整体调控作用。布鲁氏菌效应蛋白如 BtpB 能够与凋亡、自噬等多个宿主信号通路互作, 暗示布鲁氏菌可能通过多通路的协同调控来适应并控制宿主环境。近些年, 多种组学技术(如转录组、单细胞转录组、蛋白质组和代谢组)的发展为研究布鲁氏菌在宿主体内的多通路互作提供了技术支持。这些组学技术可作为多层次、系统性的研究平台, 帮助捕捉布鲁氏菌感染过程中宿主-病原交互的动态变化, 并预测不同信号通路间的交联关系。尤其是在整合分析宿主多条免疫和代谢通路的相互关系上, 组学数据有望揭示更为全面的感染机制。

### REFERENCES

- [1] MARTIN ROOP R 2nd, BARTON IS, HOPERSBERGER D, MARTIN DW. Uncovering the hidden credentials of *Brucella* virulence[J]. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 2021, 85(1): e00021-19.
- [2] 谢士杰, 彭小微, 冯宇, 许冠龙, 丁家波, 范学政. 布鲁氏菌逃避宿主免疫机制的研究进展[J]. 生命科学, 2019, 31(9): 871-878.  
XIE SJ, PENG XW, FENG Y, XU GL, DING JB, FAN XZ. Mechanism of *Brucella* evading from host immune response[J]. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2019, 31(9): 871-878 (in Chinese).
- [3] POETSCH A, MARCHESINI MI. Proteomics of *Brucella*[J]. Proteomes, 2020, 8(2): 8.
- [4] YAGUPSKY P, MORATA P, COLMENERO JD. Laboratory diagnosis of human brucellosis[J]. Clinical Microbiology Reviews, 2019, 33(1): e00073-19.
- [5] LAINE CG, JOHNSON VE, MORGAN SCOTT H, ARENAS-GAMBOA AM. Global estimate of human brucellosis incidence[J]. Emerging Infectious Diseases, 2023, 29(9): 1789-1797.
- [6] HULL NC, SCHUMAKER BA. Comparisons of brucellosis between human and veterinary medicine[J]. Infection Ecology & Epidemiology, 2018, 8(1): 1500846.
- [7] JIAO HW, ZHOU ZX, LI BW, XIAO Y, LI MJ, ZENG H, GUO XY, GU GJ. The mechanism of facultative intracellular parasitism of *Brucella*[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(7): 3673.
- [8] GUO XY, ZENG H, LI MJ, XIAO Y, GU GJ, SONG ZH, SHUAI XH, GUO JH, HUANG QZ, ZHOU B, CHU YF, JIAO HW. The mechanism of chronic intracellular infection with *Brucella* spp.[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2023, 13: 1129172.
- [9] JEAN C. The intracellular life cycle of *Brucella* spp.[J]. Microbiology Spectrum, 2019, 7(2): 7.2.07.
- [10] HOSSEINI SM, TAHERI M, NOURI F, FARMANI A, MOEZ NM, ARABESTANI MR. Nano drug delivery in intracellular bacterial infection treatments[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2022, 146: 112609.
- [11] ZHENG M, LIN RQ, ZHU JY, DONG Q, CHEN JJ, JIANG PF, ZHANG H, LIU JL, CHEN ZL. Effector proteins of type IV secretion system: weapons of *Brucella* used to fight against host immunity[J]. Current Stem Cell Research & Therapy, 2024, 19(2): 145-153.
- [12] 杨琴, 邓肖玉, 谢珊珊, 易继海, 王勇, 张倩, 王震, 陈创夫. 牛种布鲁氏菌IV型分泌系统对巨噬细胞内质网应激和细胞凋亡的影响[J]. 畜牧兽医学报, 2022, 53(4): 1192-1200.  
YANG Q, DENG XY, XIE SS, YI JH, WANG Y, ZHANG Q, WANG Z, CHEN CF. Effects of *Brucella* bovis type IV secretion system on endoplasmic reticulum stress and apoptosis of macrophages[J]. Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica, 2022, 53(4): 1192-1200 (in Chinese).
- [13] 朱镛年. 布鲁氏菌IV型分泌系统效应蛋白 BspE 的相互作用组学研究[D]. 沈阳: 沈阳农业大学硕士学位论文, 2021.  
ZHU RN. *Brucella* T4SS effector BspE effect on cell pathway[D]. Shenyang: Master's Thesis of Shenyang Agricultural University, 2021 (in Chinese).
- [14] LI P, TIAN MX, BAO YQ, HU H, LIU JM, YIN Y,



- DING C, WANG SH, YU SQ. *Brucella* rough mutant induce macrophage death via activating IRE1 $\alpha$  pathway of endoplasmic reticulum stress by enhanced T4SS secretion[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2017, 7: 422.
- [15] JORGENSEN I, RAYAMAJHI M, MIAO EA. Programmed cell death as a defence against infection[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2017, 17(3): 151-164.
- [16] YU JW, LI S, WANG L, DONG ZH, SI LG, BAO LD, WU L. Pathogenesis of *Brucella* epididymoorchitis-game of *Brucella* death[J]. *Critical Reviews in Microbiology*, 2022, 48(1): 96-120.
- [17] CHRISTGEN S, TWEDELL RE, KANNEGANTI TD. Programming inflammatory cell death for therapy[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2022, 232: 108010.
- [18] YUAN JY, OFENGEIM D. A guide to cell death pathways[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2024, 25(5): 379-395.
- [19] BEDOUI S, HEROLD MJ, STRASSER A. Emerging connectivity of programmed cell death pathways and its physiological implications[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2020, 21(11): 678-695.
- [20] NÖSSING C, RYAN KM. 50 years on and still very much alive: 'apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics'[J]. *British Journal of Cancer*, 2023, 128(3): 426-431.
- [21] PARK W, WEI SB, KIM BS, KIM B, BAE SJ, CHAE YC, RYU D, HA KT. Diversity and complexity of cell death: a historical review[J]. *Experimental & Molecular Medicine*, 2023, 55(8): 1573-1594.
- [22] ELMORE S. Apoptosis: a review of programmed cell death[J]. *Toxicologic Pathology*, 2007, 35(4): 495-516.
- [23] MA ZC, LI RR, HU RR, DENG XY, XU YM, ZHENG W, YI JH, WANG Y, CHEN CF. *Brucella abortus* BspJ is a nucleomodulin that inhibits macrophage apoptosis and promotes intracellular survival of *Brucella*[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2020, 11: 599205.
- [24] SALCEDO SP, MARCHESINI MI, DEGOS C, TERWAGNE M, von BARGEN K, LEPIDI H, HERRMANN CK, SANTOS LACERDA TL, IMBERT PRC, PIERRE P, ALEXOPOULOU L, LETESSON JJ, COMERCI DJ, GORVEL JP. BtpB, a novel *Brucella* TIR-containing effector protein with immune modulatory functions[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2013, 3: 28.
- [25] LI JM, QI L, DIAO ZY, ZHANG MY, LI B, ZHAI YY, HAO MY, ZHOU D, LIU W, JIN YP, WANG AH. *Brucella* BtpB manipulates apoptosis and autophagic flux in RAW<sub>264.7</sub> cells[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(22): 14439.
- [26] 李俊玫. 布鲁氏菌 T4SS 效应蛋白 BtpB 对宿主细胞 NAD<sup>+</sup>/NADH 代谢和自噬的作用及调控机制[D]. 杨凌: 西北农林科技大学博士学位论文, 2023.
- LI JM. The effect and molecular mechanisms of *Brucella* effector BtpB on NAD<sup>+</sup>/NADH metabolism and autophagy in host cells[D]. Yangling: Doctoral Dissertation of Northwest A&F University, 2023 (in Chinese).
- [27] YANG P, QIN YY, ZENG LS, HE YQ, XIE YM, CHENG X, HUANG W, CAO L. Crotonylation and disease: Current progress and future perspectives[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2023, 165: 115108.
- [28] XIE JY, JU J, ZHOU P, CHEN H, WANG SC, WANG K, WANG T, CHEN XZ, CHEN YC, WANG K. The mechanisms, regulations, and functions of histone lysine crotonylation[J]. *Cell Death Discovery*, 2024, 10(1): 66.
- [29] 林瑞琪. 布鲁氏菌效应蛋白 BspF 对 p53 蛋白巴豆酰化修饰介导细胞凋亡机制的初步研究[D]. 沈阳: 沈阳农业大学硕士学位论文, 2023.
- LIN RQ. A preliminary study on the mechanism of apoptosis mediated by crotonylation modification of p53 protein by *Brucella* effector protein BspF[D]. Shenyang: Master's Thesis of Shenyang Agricultural University, 2023 (in Chinese).
- [30] LIN RQ, LI A, LI YZ, SHEN RT, DU FY, ZHENG M, ZHU JY, CHEN JJ, JIANG PF, ZHANG H, LIU JL, CHEN XY, CHEN ZL. The *Brucella* effector protein BspF regulates apoptosis through the crotonylation of p53[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(9): 2322.
- [31] 史静雪. 布鲁氏菌分泌蛋白 VceA 和 VceC 对细胞自噬和凋亡的影响[D]. 石河子: 石河子大学硕士学位论文, 2017.
- SHI JX. Secretion proteins VceA and VceC of *Brucella* effects on autophagy and apoptosis[D]. Shihezi: Master's Thesis of Shihezi University, 2017 (in Chinese).
- [32] ZHANG J, LI M, LI ZQ, SHI JX, ZHANG Y, DENG XM, LIU LB, WANG Z, QI YY, ZHANG H. Deletion of the type IV secretion system effector VceA promotes autophagy and inhibits apoptosis in *Brucella*-infected human trophoblast cells[J]. *Current Microbiology*, 2019, 76(4): 510-519.
- [33] 杨琴. MFN2 调控布鲁氏菌感染过程中内质网应激介导的细胞凋亡作用机制研究[D]. 石河子: 石河子大学硕士学位论文, 2021.
- YANG Q. The mechanism of MFN2 regulating apoptosis mediated by endoplasmic reticulum stress in *Brucella* infection[D]. Shihezi: Master's Thesis of Shihezi University, 2021 (in Chinese).
- [34] MA ZC, YU SF, CHENG KJ, MIAO YH, XU YM, HU RR, ZHENG W, YI JH, ZHANG H, LI RR, LI ZQ, WANG Y, CHEN CF. Nucleomodulin BspJ as an effector promotes the colonization of *Brucella abortus* in the host[J]. *Journal of Veterinary Science*, 2022, 23(1): e8.
- [35] MA ZC, DENG XY, LI RR, HU RR, MIAO YH, XU YM, ZHENG W, YI JH, WANG Z, WANG Y, CHEN CF. Crosstalk of *Brucella abortus* nucleomodulin BspG and host DNA replication process/mitochondrial respiratory pathway promote anti-apoptosis and infection[J]. *Veterinary Microbiology*, 2022, 268: 109414.
- [36] 荆明龙. 布鲁氏菌感染对 NF- $\kappa$ B 信号通路的调控机制研究[D]. 石河子: 石河子大学硕士学位论文, 2019.
- JING ML. Research on the regulation mechanism of *Brucella* infection on NF- $\kappa$ B signaling pathway[D]. Shihezi: Master's Thesis of Shihezi University, 2019 (in Chinese).
- [37] 朱瑾莹. T4SS 效应蛋白 BspF 在布鲁氏菌感染中对炎症通路调节机制研究[D]. 沈阳: 沈阳农业大学博士学位论文, 2023.
- ZHU JY. The regulatory mechanism of T4SS effector protein BspF on inflammatory pathway in *Brucella* infection[D]. Shenyang: Doctoral Dissertation of Shenyang Agricultural University, 2023 (in Chinese).
- [38] GOMES MTR, CAMPOS PC, de ALMEIDA LA, OLIVEIRA FS, COSTA MMS, MARIM FM, PEREIRA GSM, OLIVEIRA SC. The role of innate immune signals in immunity to *Brucella abortus*[J]. *Frontiers in Cellular*

- and Infection Microbiology, 2012, 2: 130.
- [39] WANG Z, WANG YB, YANG H, GUO JY, WANG ZH. Doxycycline induces apoptosis of *Brucella suis* S2 strain-infected HMC3 microglial cells by activating calreticulin-dependent JNK/p53 signaling pathway[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2021, 11: 640847.
- [40] ZHANG GZ, WANG JY, ZHAO ZR, XIN T, FAN XZ, SHEN QC, RAHEEM A, LEE CR, JIANG H, DING JB. Regulated necrosis, a proinflammatory cell death, potentially counteracts pathogenic infections[J]. *Cell Death & Disease*, 2022, 13(7): 637.
- [41] WANG K, SUN Q, ZHONG X, ZENG MX, ZENG H, SHI XY, LI ZL, WANG YP, ZHAO Q, SHAO F, DING JJ. Structural mechanism for GSDMD targeting by autoprocessed caspases in pyroptosis[J]. *Cell*, 2020, 180(5): 941-955.e20.
- [42] SHI JJ, GAO WQ, SHAO F. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death[J]. *Trends in Biochemical Sciences*, 2017, 42(4): 245-254.
- [43] RAO ZP, ZHU YT, YANG P, CHEN Z, XIA YQ, QIAO CQ, LIU WJ, DENG HZ, LI JX, NING PB, WANG ZL. Pyroptosis in inflammatory diseases and cancer[J]. *Theranostics*, 2022, 12(9): 4310-4329.
- [44] AI YW, MENG YT, YAN B, ZHOU QY, WANG XD. The biochemical pathways of apoptotic, necroptotic, pyroptotic, and ferroptotic cell death[J]. *Molecular Cell*, 2024, 84(1): 170-179.
- [45] BROZ P, PELEGRÍN P, SHAO F. The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2020, 20(3): 143-157.
- [46] JAKKA P, NAMANI S, MURUGAN S, RAI N, RADHAKRISHNAN G. The *Brucella* effector protein TcpB induces degradation of inflammatory caspases and thereby subverts non-canonical inflammasome activation in macrophages[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2017, 292(50): 20613-20627.
- [47] SONG SN, YANG YJ, JIANG H, YANG MH, WANG YZ. Deletion of *lpsA* gene of *Brucella melitensis* strain M5-90 promotes caspase-11 induced non-classical pathways pyroptosis in *Brucella*-infected mouse macrophage cells[J]. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi*, 2021, 27(1): 93-101
- [48] CERQUEIRA DM, GOMES MTR, SILVA ALN, RUNGUE M, ASSIS NRG, GUIMARÃES ES, MORAIS SB, BROZ P, ZAMBONI DS, OLIVEIRA SC. Guanylate-binding protein 5 licenses caspase-11 for gasdermin-D mediated host resistance to *Brucella abortus* infection[J]. *PLoS Pathogens*, 2018, 14(12): e1007519.
- [49] TUPIK JD, COUTERMARSH-OTT SL, BENTON AH, KING KA, KIRYLUK HD, CASWELL CC, ALLEN IC. ASC-mediated inflammation and pyroptosis attenuates *Brucella abortus* pathogenesis following the recognition of gDNA[J]. *Pathogens*, 2020, 9(12): 1008.
- [50] MARIM FM, FRANCO MMC, GOMES MTR, MIRAGLIA MC, GIAMBARTOLOMEI GH, OLIVEIRA SC. The role of NLRP3 and AIM2 in inflammasome activation during *Brucella abortus* infection[J]. *Seminars in Immunopathology*, 2017, 39(2): 215-223.
- [51] COSTA FRANCO MMS, MARIM FM, ALVES-SILVA J, CERQUEIRA D, RUNGUE M, TAVARES IP, OLIVEIRA SC. AIM2 senses *Brucella abortus* DNA in dendritic cells to induce IL-1 $\beta$  secretion, pyroptosis and resistance to bacterial infection in mice[J]. *Microbes and Infection*, 2019, 21(2): 85-93.
- [52] REN H, YANG H, YANG X, ZHANG GX, RONG X, HUANG JH, ZHANG L, FU YS, ALLAIN JP, LI CY, WANG WJ. *Brucella* outer membrane lipoproteins 19 and 16 differentially induce interleukin-18 response or pyroptosis in human monocytic cells[J]. *The Journal of Infectious Diseases*, 2021, 224(12): 2148-2159.
- [53] 杨恒. 羊种布鲁杆菌外膜脂蛋白诱发细胞焦亡的分子机制研究及布菌感染导致宿主免疫抑制的初步调查[D]. 广州: 南方医科大学硕士学位论文, 2019.
- YANG H. Molecular mechanism of pyroptosis induced by *Brucella melitensis* lipoproteins and preliminary investigation of immunosuppression due to *Brucella* infection[D]. Guangzhou: Master's Thesis of Southern Medical University, 2019 (in Chinese).
- [54] 史伯昌. NLRP6 在布鲁氏菌-流感病毒共感染中致病机制[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学硕士学位论文, 2022.
- SHI BC. Pathogenic mechanism of NLRP6 in *Brucella* and influenza virus co-infection[D]. Hohhot: Master's Thesis of Inner Mongolia Medical University, 2022 (in Chinese).
- [55] SHI BC, HAN H, LI HB, TAN LY, LI XY, WANG KY, LI B, HE W, TIAN CY, YAN F, SHI YC, ZHENG YQ, ZHAO ZP. NLRP6 induces lung injury and inflammation early in *Brucella* and influenza coinfection[J]. *Journal of Personalized Medicine*, 2022, 12(12): 2063.
- [56] DEBNATH J, GAMMOH N, RYAN KM. Autophagy and autophagy-related pathways in cancer[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2023, 24(8): 560-575.
- [57] MILLER DR, THORBURN A. Autophagy and organelle homeostasis in cancer[J]. *Developmental Cell*, 2021, 56(7): 906-918.
- [58] PRERNA K, DUBEY VK. Beclin1-mediated interplay between autophagy and apoptosis: new understanding[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2022, 204: 258-273.
- [59] LIU SZ, YAO SJ, YANG H, LIU SJ, WANG YJ. Autophagy: regulator of cell death[J]. *Cell Death & Disease*, 2023, 14(10): 648.
- [60] CHEN T, TU SY, DING L, JIN ML, CHEN HC, ZHOU HB. The role of autophagy in viral infections[J]. *Journal of Biomedical Science*, 2023, 30(1): 5.
- [61] WANG Z, WANG GW, WANG YB, LIU Q, LI HN, XIE P, WANG ZH. Omp31 of *Brucella* inhibits NF- $\kappa$ B p65 signaling pathway by inducing autophagy in BV-2 microglia[J]. *Neurochemical Research*, 2021, 46(12): 3264-3272.
- [62] 魏春燕. 布鲁氏菌分泌蛋白 BPE159 与宿主互作蛋白的筛选及功能研究[D]. 石河子: 石河子大学硕士学位论文, 2023.
- WEI CY. Screening and functional studies of *Brucella* secreted protein BPE159 and host interaction protein[D]. Shihezi: Master's Thesis of Shihezi University, 2023 (in Chinese).
- [63] 罗文博. 布鲁氏菌IV型分泌系统效应蛋白 BPE123 和 BPE043 的生物学功能初步研究[D]. 合肥: 安徽医科大学硕士学位论文, 2020.
- LUO WB. Preliminary study on the biological functions of *Brucella* type IV secretion system effector proteins BPE123 and BPE043[D]. Hefei: Master's Thesis of Anhui Medical University, 2020 (in Chinese).