

# 一个细菌毒素如何把肠道损伤推向全身？

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/42809.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

## 一个细菌毒素如何把肠道损伤推向全身？

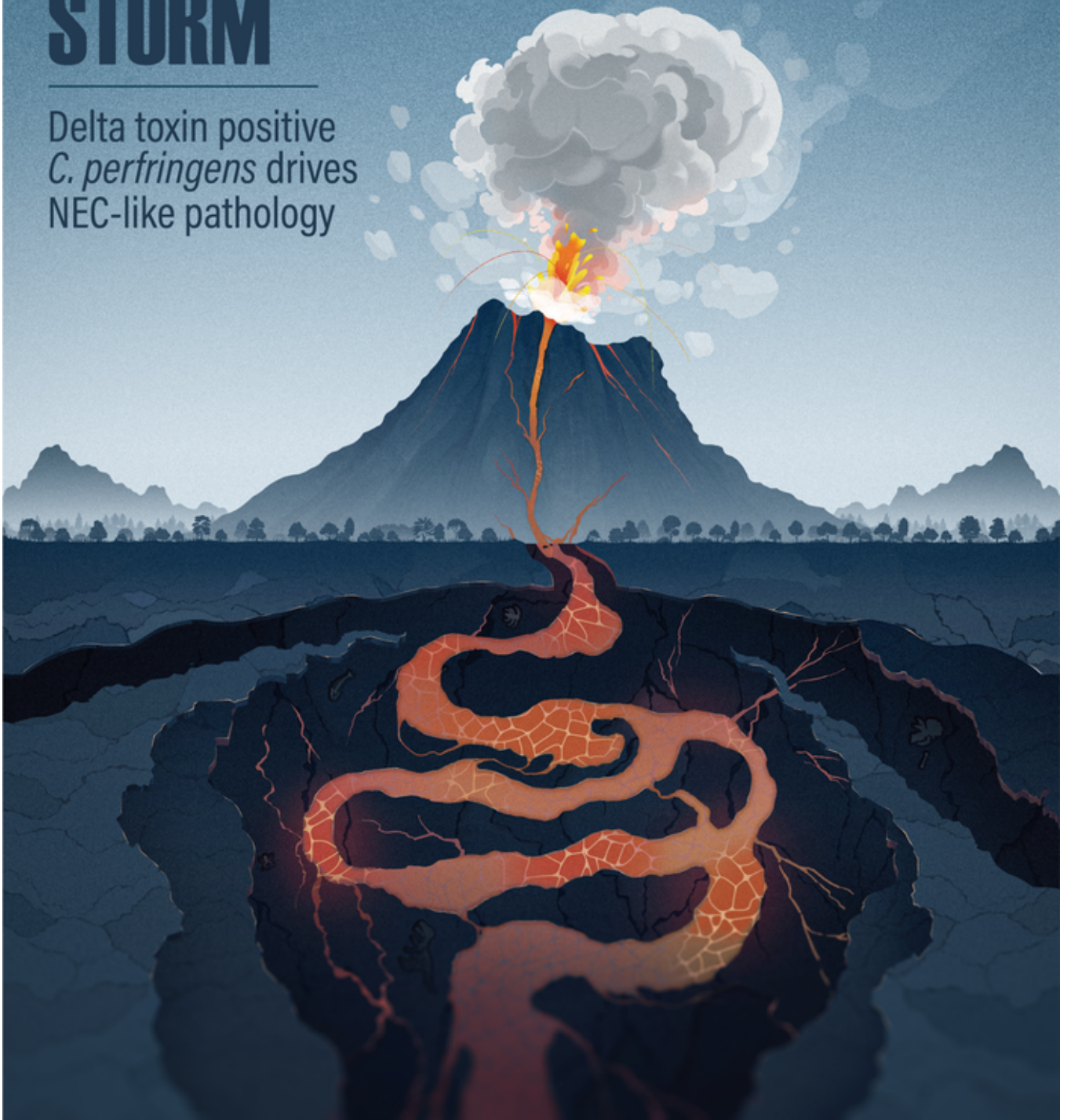
。为什么部分重症新生儿坏死性小肠结肠炎患儿在肠道病变出现后，会迅速发生脑、肺、肾等多器官损伤？为什么抗生素清除了产毒菌，病情仍可能继续恶化？10月29日，《自然》在线发表的一项研究给出一种解释：问题不只在细菌本身，还在于细菌释放的毒素。

广州实验室、广州医科大学研究员熊小哲团队联合美国哈佛医学院教授Min Dong团队、南方医科大学珠江医院主任医师吴凯团队，首次证实产气荚膜梭菌分泌的Delta毒素是驱动部分重症新生儿坏死性小肠结肠炎的关键致病因子，并揭示“Delta毒素-CD9”通路介导肠坏死并继发脑、肺等多器官损伤的分子机制。相关动物模型还验证了靶向毒素的中和抗体具有保护作用。

“临床上，重症新生儿坏死性小肠结肠炎一直是早产儿救治的棘手难题。这项研究找到了新的致病靶点和机制，为临床早期预警与靶向治疗带来了新方向。”论文共同通讯作者吴凯说。

# TOXIN STORM

Delta toxin positive  
*C. perfringens* drives  
NEC-like pathology



产Delta毒素的产气荚膜梭菌可诱发新生儿坏死性小肠结肠炎样病变示意图。研究团队供图，

下同

凶险的新生儿急症，元凶藏在哪儿

新生儿坏死性小肠结肠炎是新生儿、尤其早产儿高发的危重胃肠道急症。尽管新生儿诊疗水平不断提升，该病总体病死率仍达20%-30%，需外科手术干预的患儿病死率接近50%。新生儿坏死性小肠结肠炎的损害并不局限在肠道，部分患儿可继发全身炎症、凝血功能紊乱，合并脑、肺、肾等多器官损伤；半数以上术后存活患儿存在长期神经发育障碍，影响生存质量和远期预后。

“哪些因素启动肠道损伤、肠道病变为何能快速驱动广泛的全身性损害，是新生儿坏死性小肠结肠炎研究领域亟待解决的关键问题。”论文共同第一作者、广州实验室助理研究员张诗梦表示，肠道菌群已被证实参与新生儿坏死性小肠结肠炎的发生发展。无菌小鼠不易出现新生儿坏死性小肠结肠炎样损伤，菌群干预可减轻病变。但现有研究大多只揭示菌群结构改变与新生儿坏死性小肠结肠炎发病的相关性，尚未阐明核心机制：哪些特定致病菌及其毒力因子直接启动肠道损伤，又如何驱动疾病迅速恶化并累及远端器官？

据介绍，团队在与吴凯团队交流中了解到，新生儿坏死性小肠结肠炎在早产儿中发病率较高，重症需手术的患儿常合并脑、肺等多器官损伤，远期可出现神经发育异常。团队查阅文献并讨论后，逐渐把线索集中到肠道微生物。他们注意到，多项新生儿坏死性小肠结肠炎肠道菌群多样性研究均反复检出产气荚膜梭菌，于是猜想该菌或许与新生儿坏死性小肠结肠炎发病有关。

论文共同第一作者、广州实验室-广州医科大学联合培养博士生龚晓晴指出，产气荚膜梭菌为革兰氏阳性杆菌，是常见食源性致病菌，广泛分布于环境及人和动物肠道中，可通过被污染的畜禽肉制品等经食物链感染人和动物。该菌增殖快，能分泌多种毒素，不同毒素可引发不同类型的疾病和组织损伤。该菌产生的毒素，是决定其致病方式和疾病严重程度的关键因素。

“我们先从临床样本入手，通过粪便微生物厌氧培养、肠道菌群测序及毒力基因检测，发现产气荚膜梭菌在重症新生儿坏死性小肠结肠炎患儿样本中富集。”龚晓晴介绍，结合毒素基因分型与血清学检测，研究进一步显示：分泌Delta毒素的C型产气荚膜梭菌与重症新生儿坏死性小肠结肠炎显著相关。

研究过程中，团队注意到一个临床检测难题：新生儿坏死性小肠结肠炎起病急、进展快，患儿常在发病早期接受抗生素治疗，加之粪便中致病菌丰度低，细菌分离培养难度大。即便患儿既往感染产毒菌株，抗生素清除或较低的细菌负荷也可导致培养假阴性，掩盖真实致病因子。

为此，团队在粪便细菌培养基础上引入血清学检测。通过检测重症新生儿坏死性小肠结肠炎患儿术后随访血清中的Delta毒素特异性抗体，发现部分粪便细菌培养阴性患儿血清中可检出抗Delta毒素抗体，提示其存在Delta毒素暴露史。这一结果也提醒，传统病原检测阴性，并不意味着可以完全排除细菌毒素参与致病的可能性。

一条炎症通路，串起多器官损伤

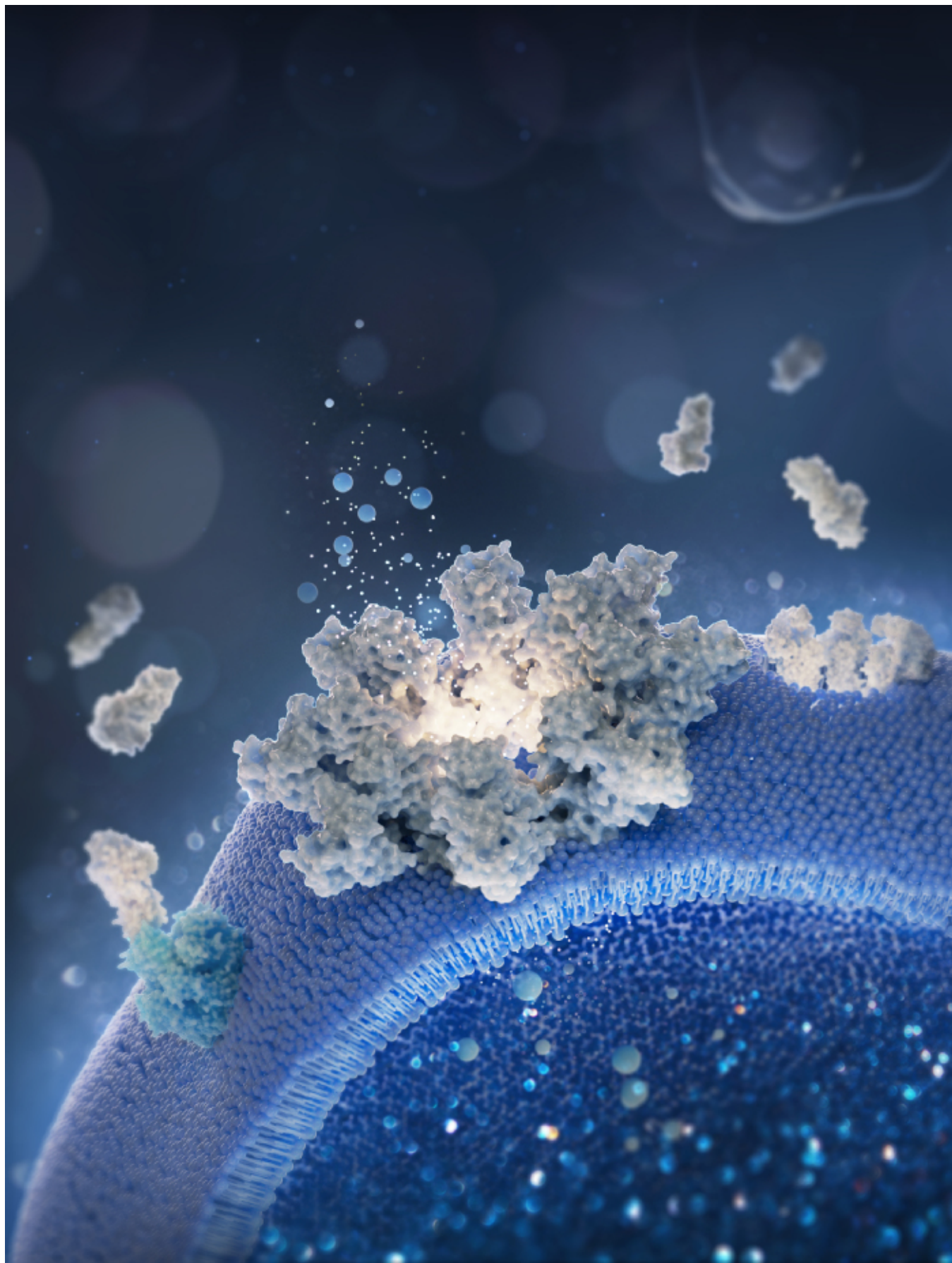
为明确因果关系，团队构建了可较好模拟临床特征的新生乳鼠模型。结果显示，无论感染分泌Delta毒素的产气荚膜梭菌，还是单独给予纯化的Delta毒素，乳鼠均可复现新生儿坏死性小肠结肠

炎核心病理特征，包括肠道坏死、血脑屏障破坏，并迅速引发脑、肺、肾等多器官损伤。这为Delta毒素是诱发该类新生儿坏死性小肠结肠炎的关键毒力因子提供了因果证据。

论文共同通讯作者熊小哲告诉《中国科学报》，该研究把对部分重症新生儿坏死性小肠结肠炎发病机制的认识，从以往以肠道菌群失调为主的相关性观察，推进到特定细菌毒素致病的分子层面，为理解重症新生儿坏死性小肠结肠炎的发生发展、寻找靶向防治手段提供了线索。

新生儿坏死性小肠结肠炎的原发病灶在肠道，但重症患儿常继发脑、肺等多器官损伤。肠道局部病变诱发的远隔器官损害传导通路尚不明确，给新生儿坏死性小肠结肠炎早期诊治带来挑战。这也是该领域另一大难题。

研究发现，产气荚膜梭菌Delta毒素可造成多器官广泛损伤，包括肠道黏膜破坏、绒毛脱落坏死，同时累及脑、肾脏、肺，并诱发全身凝血功能紊乱。在细菌感染或纯化毒素干预模型中，研究人员均未检测到毒素在脑组织明显积累，但仍观察到严重的血脑屏障破坏、脑水肿、神经元损伤及神经炎症。



气荚膜梭菌Delta毒素靶向CD9，诱发坏死性小肠结肠炎样病变示意图。

进一步实验显示，Delta毒素可迅速诱发强烈的全身炎症反应；使用NLRP3炎症小体抑制剂能够减轻炎症反应和血脑屏障损伤，并提高小鼠存活率。研究者因此认为，Delta毒素可能主要通过激活外周炎症反应，间接破坏血脑屏障，进而造成远端脑损伤。

Delta毒素为何能如此迅速地引发强烈全身炎症？研究发现，它能够优先靶向巨噬细胞。经Delta毒素处理后，小鼠腹腔及肠道组织内的巨噬细胞数量快速下降，且在4天观测期内未见恢复。与其他多种细菌成孔毒素相比，Delta毒素可在极低浓度下诱导强烈炎症反应。它在细胞膜上形成孔道，激活NLRP3炎症小体并触发细胞焦亡，促使巨噬细胞释放大量炎症介质，放大全身性炎症反应，造成血管功能障碍、凝血异常和多器官损伤。

“这些结果说明，Delta毒素不一定非要进入脑组织直接造成破坏，它更可能先在全身引发炎症，再通过破坏血脑屏障等途径，把损伤传导到远端器官。”熊小哲表示，该研究历时4年。团队主要跨过两个难点：临床病原体的检测与追踪，以及可靠动物模型的建立。

长期以来，由于临床会早期使用抗生素，再加上粪便样本中的致病菌数量可能较少，研究者难以从复杂的临床样本中锁定驱动新生儿坏死性小肠结肠炎发病和快速恶化的关键致病菌。为突破这一困难，团队没有局限于传统的粪便细菌培养，而是进一步采用血清学检测手段。即便部分患儿粪便细菌培养结果为阴性，依然能在其血清中检出抗Delta毒素抗体，为这些患儿曾经暴露于Delta毒素提供补充证据。

此外，团队选用出生仅7天、体重约3克的新生乳鼠进行模拟。这些乳鼠生命脆弱，对实验操作和饲养条件要求极高。为构建稳定模型，团队成员需要完全替代“鼠妈”角色，每4小时进行一次人工配方奶灌喂，全天无间断循环；每天还需精准灌入菌株或毒素。每一批模型构建都需要连续4天、24小时轮班值守。

张诗梦表示，为攻克乳鼠灌胃这一高精度技术难点，团队反复请教、优化器具和操作角度，最终熟练掌握这套干预技术。“正是这些反复打磨、日夜深耕的基础实验工作，帮助我们厘清了产气荚膜梭菌感染诱发新生儿多器官损伤的机制。”

找到CD9受体，中和毒素成为可能

Delta毒素为何能精准作用于巨噬细胞？通过全基因组CRISPR筛选，团队首次鉴定出四跨膜蛋白CD9是Delta毒素的宿主受体，并证实CD9的胞外结构域EC2是毒素结合的关键区域。进一步结合肠道单细胞转录组分析和流式细胞术，研究发现CD9在巨噬细胞中具有较高表达水平，为解释Delta毒素对巨噬细胞的高度敏感性提供了分子依据。

利用不同组织特异性Cd9敲除小鼠开展验证：全身敲除或者髓系巨噬细胞特异性敲除Cd9，可显著抵抗毒素诱导的死亡、血脑屏障破坏与多器官损伤；而单纯敲除肠道上皮细胞的Cd9，保护作用有限。上述结果表明，巨噬细胞表面的CD9是Delta毒素发挥致病作用的关键靶点，说明Delta毒素-CD9轴在全身炎症及多器官损伤中起重要作用。

“这也解释了临床上的一种情况：抗生素虽然能够清除或抑制产毒菌，却无法直接中和已经释放的毒素。即使细菌被清除，残留毒素及其诱发的炎症反应仍可能持续造成组织损伤。因此，直接中和毒素可能成为传统抗生素治疗的重要补充。”熊小哲说。

研究人员表示，团队开发了靶向Delta毒素的高亲和力中和单克隆抗体。体外实验表明，该抗体能够有效抑制毒素引起的巨噬细胞损伤及炎症反应；在新生小鼠新生儿坏死性小肠结肠炎感染模型中，中和抗体干预能够显著提高动物存活率，减轻肠道坏死、脑损伤和肺部病变。这些结果再次支持Delta毒素在疾病发生发展中的关键作用，也说明通过中和致病毒素减轻多器官损伤具有可行性。不过，这仍是动物实验，距离临床药物还有路要走。

吴凯指出，目前临床上还缺乏针对新生儿坏死性小肠结肠炎的特异性防治手段。基于Delta毒素作为新生儿坏死性小肠结肠炎关键致病靶点这一发现，团队接下来计划开发床旁快速检测试纸、预防性疫苗、人源化中和抗体，分别用于早期预警、高危预防和重症救治。他们希望这些工具能帮助新生儿坏死性小肠结肠炎精准分型与个体化干预，改善重症早产儿预后，降低病死率与远期神经致残风险。

“每个孩子都是脆弱又珍贵的小生命。我们期待这项研究能够推动新生儿坏死性小肠结肠炎的早期精准防控，在发病早期及时干预，尽可能减少重症伤害，守护这些小生命。”熊小哲说。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-026-11211-1>

作者：朱汉斌 来源：中国科学报

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发