

综述

单核细胞增生李斯特菌毒力基因及其致病机制的研究进展

郝歌¹, 钱映¹, 李蓉², 张俏¹, 汪艳蛟¹, 殷建忠^{1,3}, 米飞¹

- (1. 昆明医科大学公共卫生学院, 云南昆明 650500; 2. 云南师范大学生命科学学院, 云南昆明 650500;
3. 保山中医药高等专科学校, 云南保山 678000)

摘要:单核细胞增生李斯特菌是常见的食源性致病菌,广泛存在于环境中。单核细胞增生李斯特菌感染后主要表现为败血症、脑膜炎和单核细胞增多,也可导致孕妇流产、胎死宫内、新生儿死亡等。单核细胞增生李斯特菌致病性与其毒力基因及毒力岛密切相关,其机制是众多毒力因子在各调控因子复杂的网络调控下的结果。本综述旨在了解单核细胞增生李斯特菌毒力基因及其致病机制。

关键词:单核细胞增生李斯特菌; 毒力基因; 致病机制

中图分类号:R155 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-8456(2023)03-0481-06

DOI:10.13590/j.cjfh.2023.03.026

Research progress on virulence genes and pathogenesis of *Listeria monocytogenes*HAO Ge¹, QIAN Ying¹, LI Rong², ZHANG Qiao¹, WANG Yanjiao¹, YIN Jianzhong^{1,3}, MI Fei¹

- (1. School of Public Health, Kunming Medical University, Yunnan Kunming 650500, China;
2. School of Life Sciences Yunnan Normal University, Yunnan Kunming 650500, China;
3. Baoshan College of Traditional Chinese Medicine, Yunnan Baoshan 678000, China)

Abstract: *Listeria monocytogenes* is a common foodborne pathogen widely exists in the environment. Sepsis, meningitis and mononucleosis are the cardinal symptom after *Listeria monocytogenes* infection, also leads to abortion, fetal death in utero and neonatal death. The pathogenicity of *Listeria monocytogenes* is closely related to its virulence genes and virulence islands, and its pathogenicity mechanism is the result of the participation of many virulence factors and the regulation of the complex network of regulatory factors. This review aims to explain the virulence genes and pathogenesis of *Listeria monocytogenes*.

Key words: *Listeria monocytogenes*; virulence genes; pathogenic mechanism

单核细胞增生李斯特菌(*Listeria monocytogenes*, LM),简称单增李斯特菌,是常见食源性病原体,每年都会发生暴发感染。单增李斯特菌可使孕妇发生严重侵袭性感染,导致流产、死产和播散性胎儿感染等^[1-2]。单增李斯特菌常存在于熟肉、生食和即

食食品中,可耐高酸、高碱、高盐、低温环境,-20℃仍可存活。当今社会生活节奏加快,肉制品、海产品、冷冻品以及即食食品在日常食品中的占比日益增加,食品中单增李斯特菌的潜在危险性越来越大。因此,单增李斯特菌的污染调查、流行病学分析、毒力基因及其致病机制已成为食品安全领域的研究热点。

收稿日期:2021-09-26

基金项目:国家自然科学基金(32160551);云南省教育厅科学研究基金(2019J1194)

作者简介:郝歌 女 在读研究生 研究方向为食品营养与安全

E-mail:annebala@foxmail.com

钱映 女 在读研究生 研究方向为食品营养与安全

E-mail:873926860@qq.com

郝歌和钱映为并列第一作者

通信作者:殷建忠 男 教授 研究方向为食品营养与安全

E-mail:yinjianzhong2005@sina.com

米飞 男 讲师 研究方向为食品营养与安全

E-mail:mifei99@126.com

殷建忠和米飞为共同通信作者

1 单增李斯特菌的血清型和家系划分

根据单增李斯特菌的O抗原和H抗原可将其分成13种血清型(1/2a,1/2b,1/2c,3a,3b,3c,4a,4b,4c,4e,4ab,4d和7),95%以上的分离菌株属于血清型1/2a、1/2b、1/2c和4b,其中1/2a和1/2b血清型菌株主要为食品分离株,血清型4b菌株约有50%的标本来源于临床患者^[3]。通过表型特征和基因分型方法将单增李斯特菌分成4个进化家系,家系I和家系II菌株的来源最常见,而家系III较少

见,家系Ⅳ较罕见(表1)。家系Ⅰ包含6种血清型(1/2b,4b,3b,4e,4d和7),家系Ⅱ包含4种血清型(1/2a,1/2c,3a和3c),家系Ⅲ和家系Ⅳ均包含血清型4b、4a和4c^[4]。

表1 单增李斯特菌的血清型和家系划分及致病性
Table 1 Serotype, lineage and pathogenicity of *Listeria monocytogenes*

| 家系 | 血清型 | 致病性 | 文献来源 |
|-----|--------------------|-------|-------|
| I | 1/2b,4b,3b,4e,4d和7 | 人类、动物 | [5] |
| II | 1/2a,1/2c,3a和3c | 人类、动物 | [5] |
| III | 4b,4a和4c | 动物、人类 | [6-7] |
| IV | 4b,4a和4c | 动物、人类 | [8] |

2 单增李斯特菌主要毒力基因

单增李斯特菌依赖毒力因子侵袭宿主,其致病力与4个毒力岛基因(LIPI-1、LIPI-2、LIPI-3和LIPI-4)和压力生存岛1(SSI-1)基因密切相关(表2)。其中,LIPI-1含有基因*prfA*、*plcA*、*hly*、*mpl*、*actA*和*plcB*,它们都是与细胞内生存模式相关的关键毒力基因。*prfA*编码转录激活因子PrfA,影响140多个基因的转录,包括LIPI-1中包含的基因。磷脂酰肌醇磷脂酶C(PI-PLC)和磷脂酰胆碱磷脂酶C(PC-PLC)分别由*plcA*和*plcB*编码,且与溶血素O(LLO)共同帮助单增李斯特菌逃逸至细胞质,PI-PLC可溶解单膜液泡而进入胞质中。*plcA*辅助单增李斯特菌液泡内逃逸,*plcB*产生磷脂酶C,辅助单增李斯特菌

胞间扩散,LLO协同它们使单膜液泡溶解,顺利进入胞质中并繁殖扩散。毒力因子ActA与PC-PLC协调,使单增李斯特菌在细胞间扩散,诱导产生肌动蛋白丝,使单增李斯特菌更易趋于细胞膜。由*hly*基因编码的LLO在上皮细胞中发挥其溶解活性,允许单增李斯特菌破坏并侵入宿主后截留吞噬泡,且利于单增李斯特菌向宿主细胞质移位^[9]。在血液中,LLO帮助单增李斯特菌逃脱免疫细胞的吞噬并在胞质中增殖。*hly*缺失株侵袭上皮细胞的能力显著减弱,同时胞内增殖数量明显减少,导致细菌毒性骤降。LLO还可改变宿主基因的表达,有助于减弱对单增李斯特菌感染的免疫反应^[10]。此外,LLO限制单增李斯特菌生长,触发抗菌细胞因子的表达以及促进细胞抵抗感染的转录因子表达^[11]。*mpl*编码一种锌金属蛋白酶,是前*plcB*成熟的关键酶。LIPI-1中*prfA*和*hly*已被广泛用作单增李斯特菌检测的靶基因,应用于各种食品安全检测和评估分离株毒力。肌动蛋白聚集因子ActA是由*actA*基因编码,属表面蛋白,介导宿主细胞调动和聚集肌动蛋白,参与单增李斯特菌极性运动、硫酸类肝素的识别和单增李斯特菌的细胞黏附侵袭。ActA含有疏水C-末端和带正电氨基酸构成的疏水尾,该“尾”为单增李斯特菌在感染初期的胞内运动和胞间扩散提供动力^[9]。毒力岛LIPI-1增加单增李斯特菌的侵袭性,且毒力与膜表面蛋白InlA、InlB和LLO存在密切关系^[12]。

表2 单核细胞增生李斯特菌毒力岛基因及致病机制

Table 2 Virulence islands and pathogenesis of *Listeria monocytogenes*

| 毒力岛/生存压力岛 | 毒力基因 | 编码产物 | 作用部位 | 致病机制 | 受调控因子 |
|-----------|---|-------------------|-----------|---------------------|----------------------------|
| LIPI-1 | <i>plcA</i> | 细菌C型磷脂酶(PI-PLC) | 单膜液泡 | 溶解液泡,逃逸 | 转录活化因子 <i>prfA</i> |
| | <i>hly</i> | 溶血素O(LLO) | 上皮细胞 | 破坏并侵入宿主,减弱免疫反应 | |
| | <i>actA</i> | 肌动蛋白聚集因子ActA | 肌动蛋白 | 调动和聚集肌动蛋白,参与细胞黏附侵袭 | |
| | <i>plcB</i> | 磷脂酰胆碱磷脂酶C(PC-PLC) | 单膜液泡 | 产生磷脂酶C,辅助单增李斯特菌繁殖扩散 | |
| LIPI-2 | <i>inlA</i> | 内化素A(Inl A) | 肠道上皮,胎盘 | 破坏膜屏障入侵细胞 | 特异活化Met,穿透屏障并逃脱免疫监视,破坏信号传递 |
| | <i>inlB</i> | 内化素B(Inl B) | 肝细胞 | 抑制转录和聚集 | |
| | <i>inlC</i> | 内化素C(Inl C) | 宿主胞质,炎症细胞 | | |
| LIPI-3 | <i>llsA</i> 、 <i>llsG</i> 、 <i>llsH</i> 、 <i>llsX</i> 、 <i>llsB</i> 、 <i>llsY</i> 、 <i>llsD</i> 、 <i>llsP</i> | 溶血素S(LLS) | 肠道、脑 | 穿透血肠屏障侵入肠道 | — |
| LIPI-4 | — | — | 神经和胎盘 | 通过磷酸转移酶系统,穿透血脑屏障 | — |
| SSI | <i>GSSI-1</i> | — | — | 耐高盐环境、应对氧化应激 | — |
| | <i>SSI-1</i> | — | — | 耐酸性和高盐环境 | — |
| | <i>SSI-2</i> | — | — | 耐碱性环境和应对氧化应激 | — |

LIPI-2含有毒力基因*inlA*到*inlH*,均与单增李斯特菌黏附侵袭相关。膜表面蛋白Inl A和Inl B是单增李斯特菌在宿主细胞中发生内化所必需,且有助于生物膜的形成,进一步提高单增李斯特菌在食品加工环境中的生存能力。由基因*inlA-H*编码的内化素(Internalins, InlA-H),以介导宿主发生内

吞的方式进入宿主上皮细胞。InlA在单增李斯特菌穿越肠道上皮和胎盘屏障起着至关重要的作用^[13]。InlA的LRR结构域与肌动蛋白细胞骨架相互连接,通过破坏E-钙黏蛋白的生理功能,刺激皮质肌动蛋白聚合和质膜重新调节,入侵细胞和穿越肠道以及胎儿-母体屏障。InlB帮助单增李斯特菌

逃脱免疫监视,入侵肝细胞^[14]。InlB 特异性活化肝细胞生长因子受体 Met,是单增李斯特菌感染肝脾细胞和穿越胎盘屏障的关键。InlB 使单增李斯特菌能够通过破坏或劫持宿主信号传导来改变细胞转录输出^[10]。InlC 由单增李斯特菌进入宿主细胞质时产生,可促进极化上皮细胞间分泌性内联蛋白的扩散。InlC 与 IKK α 结合,阻止 I κ B 磷酸化和降解,从而避免核转录因子 κ B (Nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)易位,抑制基因转录并中断巨噬细胞中的 NF- κ B 的激活。InlC 可减弱炎症细胞因子的作用,并妨碍感染区域的粒细胞聚集。InlC 在宿主细胞中被单泛素化,这使其可与报警蛋白 S100A9 相互作用。InlC 泛素化可能是宿主防御机制,诱导保护性炎症信号的传导^[15]。

LIPI-3 来自家系 I 菌株,包含 8 个基因,分别为 *llsA*、*llsG*、*llsH*、*llsX*、*llsB*、*llsY*、*llsD* 和 *llsp*,主要编码单增李斯特菌溶血素 S(LLS),LLS 可改变宿主肠道微生物菌群,可使细胞溶血,从而有利于单增李斯特菌穿过血肠屏障。有研究表明,在经口感染的小鼠模型中,LLS 突变体在感染后 6 h 侵入肠道的能力下降^[12]。LIPI-4 是属于纤维二糖家族磷酸转移酶系统,负责单增李斯特菌的神经和胎盘嗜性感染,LIPI-4 在穿越血脑屏障时起作用,可增强单增李斯特菌对神经和胎盘的毒性^[16]。

压力生存岛包括 SSI-1 和 SSI-2,SSI-1 主要参与单增李斯特菌对低 pH 和高盐环境的耐受,SSI-2 参与碱性和氧化应激耐受,仅在血清型 1/2a 中存在。单增李斯特菌应激反应基因 *GSSI-1* 或抗逆基因突变可能有助于解释持续感染与特定菌株与血清型之间的关联,提前终止有助于解释某些菌株毒力具有临床意义^[17-18]。

单增李斯特菌除上述存在于基因岛的毒力基

因外,还包括其他毒力基因(表 3)。*dlt* 操纵子包括 *dlt A*、*dlt B*、*dlt C* 和 *dlt D*,分别编码胞质 D-丙氨酸-D-丙氨酰载体蛋白连接酶(DltA)、转运蛋白(DltB)、D-丙氨酰载体蛋白(Dcp)和 D-丙氨酸酯酶(DltD)。*dlt* 操纵子催化活化的 D-丙氨酸整合入膜结合脂磷壁酸中,在细胞生长过程中发挥重要作用,4 个基因相互协调共同促进单增李斯特菌的黏附和毒力。由 *fbpA* 编码的纤连蛋白结合蛋白质 A(FbpA)参与细胞黏附作用,转录后水平上调节 LLO 和 InlB 的含量,可阻止某些毒力因子的降解。此外,FbpA 与 ActA 协同参与了单增李斯特菌对宿主的入侵以及在宿主体内的运输和传播。在单增李斯特菌 319 毒力基因时序性表达的研究中,*fbp* 基因在全时间段都获得较高表达^[19]。胆酸盐水解酶(BSH)主要在肠道和肝脏内发挥作用,可分解已结合的胆酸盐。BSH 编码基因 *bsh* 受转录活化因子 *PrfA* 正向调节,也受 Sigma 因子调节。低氧条件可增加 BSH 的活性。BSH 失活后,单增李斯特菌在体外对胆酸的耐受明显不足。谷氨酸脱羧酶 A(GadA)属谷氨酸依赖型抗酸系统,由 *gadA* 基因编码。酸性条件下 GadA 可催化 L-谷氨酸脱羧生成 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA),随后 GABA 可转运至细胞质中,这一反应会消耗胞内大量的 H⁺,使 pH 值升高,从而具有环境耐酸性。多肽抗性因子 MprF 由 *mprF* 基因编码,为调节生物膜上赖氨酸磷脂酰甘油酯的必需蛋白,而赖氨酸磷脂酰甘油酯可抵抗外源阳离子抗菌肽,因此 MprF 对于保护菌体免受抗菌肽的侵蚀至关重要。此外 MprF 也与单增李斯特菌的耐药性相关。Hpt 由 *hpt* 基因编码合成,单增李斯特菌主要通过宿主细胞质中的葡萄糖-1-磷酸盐来获取营养成分以维持生存^[20]。由 *iap* 编码的细胞壁水解酶(p60)属胞外蛋白,可结合在膜表面或

表 3 单核细胞增生李斯特氏菌其他毒力基因及致病机制

Table 3 Other virulence genes and pathogenic mechanism of *Listeria monocytogenes*

| 毒力基因 | 表达产物 | 作用部位 | 致病机制 | 受调控因子 |
|--|--|--------|-------------------------|--|
| <i>dlt A</i> <i>dlt B</i> <i>dlt C</i> <i>dlt D</i> | 胞质 D-丙氨酸-D-丙氨酰载体蛋白连接酶 DltA、 转运蛋白 Dlt B、D-丙氨酰载体蛋白 Dcp、D-丙氨酸酯酶 DltD | 细胞膜 | 促进黏附和侵袭 | — |
| <i>fbpA</i> | 纤连蛋白结合蛋白质 A(FbpA) | 宿主细胞 | 调节转录后毒力因子,参与 入侵和扩散 | 应答调控因子 VirR |
| <i>bsh</i> | 胆酸盐水解酶(BSH) | 肠道、肝细胞 | 分解胆酸盐 | — |
| <i>gadA</i> | 谷氨酸脱羧酶 A(GadA) | 细胞质 | 消耗氢离子,耐酸性 | 转录活化因子 <i>prfA</i> 应激 反应因子 σ B |
| <i>mprF</i> | 多肽抗性因子(MprF) | 细胞质 | 调节生物膜 | — |
| <i>hpt</i> | 己糖磷酸盐转运蛋白(Hpt) | 细胞质 | 摄取宿主内葡萄糖-1-磷酸 盐获营养 | 应答调控因子 VirR |
| <i>iap</i> | 细胞壁水解酶(p60) | 巨噬细胞 | 侵袭细胞,帮助单增李斯特 菌分裂增殖扩散 | — |

分泌至生长基质,介导单增李斯特菌侵袭吞噬细胞,也是单增李斯特菌细胞分裂的关键。p60可水解细胞壁且具有酰胺酶活性,在单增李斯特菌黏附侵袭宿主和分裂增殖中起关键作用。p60为特异性膜表面蛋白,协助单增李斯特菌进入宿主细胞并参与其胞间扩散。有发现p60也是单增李斯特菌保护性抗原^[21]。

3 单增李斯特菌主要毒力基因携带情况

不同来源的单增李斯特菌的菌株毒力基因携带情况存在差异。DAHSHAN等^[22]研究了来自8个国家的86株单增李斯特菌菌株(源自食品、单增李斯特菌感染患者、动物和环境综合样本),其中毒力基因*inlA*、*inlC*和*inlJ*检出率为100%。一般而言,从临床样本中分离的菌株主要毒力基因携带率较高,程晨等^[23]在临床传染病例中分离到的菌株9种毒力基因(*prfA*、*actA*、*plcB*、*plcA*、*hly*、*hly2*、*inlA*、*inlB*和*mpl*)携带率为100%。宋泽萱等^[18]基于基因组学研究了来自我国不同省(自治区、直辖市)的146株单增李斯特菌菌株(来源于食品、临床、动物、环境的综合样本),发现所有菌株均携带毒力岛LIPI-1,其中全部CC3菌株(100%,10/10)和部分CC1菌株(80%,4/5)均携带毒力岛LIPI-3,全部CC87菌株(100%,31/31)均携带毒力岛LIPI-4,在其他已知的74个毒力基因中,有70个毒力基因的携带率较高(81.5%~100%),而*inlJ*(63.0%,92/146)、*ami*(43.2%,63/146)、*inlF*(38.4%,56/146)基因的携带率相对较低。成梦雅等^[24]在上海地区食品样品中分离的86株单核细胞增生李斯特菌含有10个毒力基因(*prfA*、*hly*、*plcA*、*plcB*、*actA*、*mpl*、*inlA*、*inlB*、*clpE*和*iap*)携带率均为100%。苏乐斌等^[25]对2018年肇庆市13株单增李斯特菌食品分离株进行全基因组测序,13株食品分离株均检测到LIPI-1和LIPI-2毒力岛,LIPI-1毒力岛呈高度保守,而LIPI-2毒力岛上的*inlC*、*inlF*、*inlJ*基因出现片段缺失,*inlA*和*inlB*基因检出率为100%,LIPI-4毒力岛在13株食品分离株中有所差别,携带完整LIPI-4毒力岛基因的菌株仅4株,其余菌株中LIPI-4毒力岛均有不同程度的缺失。孙婷婷等^[26]对2016—2018年辽宁省食品中分离得到的47株单增李斯特菌的毒力基因进行检测,毒力基因*prfA*、*plcA*、*plcB*、*hlyA*、*mpl*、*inlA*检出率分别为37株(78.72%)、38株(80.85%)、43株(91.49%)、46株(97.87%)、44株(93.62%)、44株(93.62%);同时检出*inlB*、*iap*基因的有47株(100%);*actA*毒力基因片段无菌株检出。苏荣镇等^[27]对云南省牛乳中分离出的8株单增李斯特菌

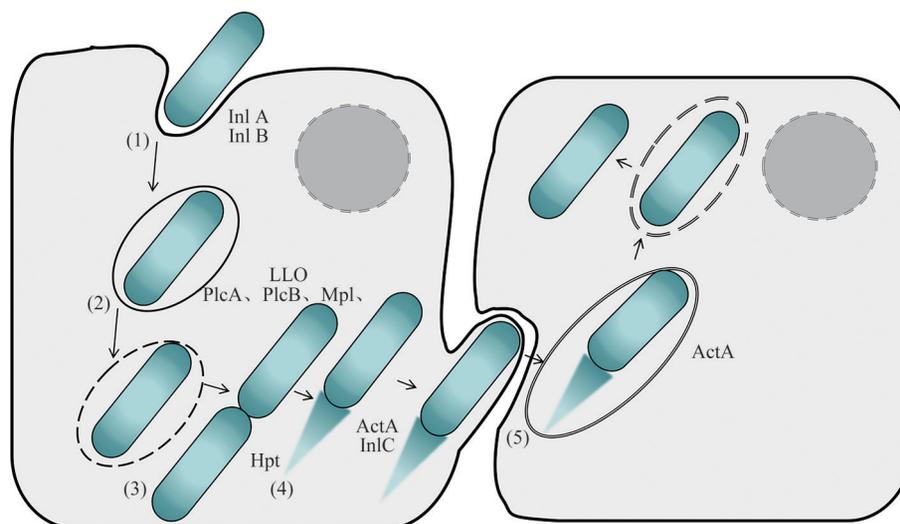
进行毒力基因检测,主要毒力基因的携带程度12.5%~75%不等。章乐怡等^[28]在2007—2017年温州市发现的97株毒力基因检测结果为*iap*、*prfA*基因阳性率100%,*hlyA*、*inlA*基因阳性率为97.94%(95/97),*plcB*基因阳性率为96.91%(94/97),其中患者分离株5种基因阳性率均为100%(6/6)。

4 单增李斯特菌多种基因联合致病机制

单增李斯特菌致病力与很多因素相关联,致病菌株需要携带完整的毒力基因且不存在错义突变的情况下方可引起感染。单增李斯特菌是胞内寄生菌,其致病力与多种毒力基因联合作用有关,可能的致病机制为单增李斯特菌经胃肠道内皮细胞吞噬而突破黏膜屏障抵达血液循环,并通过循环散布到全身,神经系统和胎盘最易受到影响,感染宿主历经内化、逃逸、吞噬、肌动纤维聚集、胞间扩散等,每个过程均需特定因子参与(图1)。单增李斯特菌可直接入侵巨噬细胞和上皮细胞,进而在其内生长繁殖,其中单增李斯特菌表面蛋白与内皮细胞表面的E-钙黏蛋白结合诱导细胞进行内吞,单增李斯特菌利用LLO和PlcA、PlcB进入细胞胞质溶胶。一旦单增李斯特菌逃逸至细胞质中,单增李斯特菌可利用细胞质中的营养物质快速增殖并表达ActA,聚集于周围并协助其运动至细胞膜附近。

此外,单增李斯特菌可以通过遗传和环境机制的结合在宿主内定居,形成生物膜,并建立与其他肠道病原体不同的独特感染机制^[30]。快速附着并形成的生物膜,提高了它们在环境压力下的生存能力,生物膜帮助单增李斯特菌抵抗干燥和消毒剂,促进有毒代谢物的清除,增加转移的机会以及持续供给营养^[31]。随后单增李斯特菌从感染细胞再波及邻近细胞。在整个细胞间传播感染过程中,可避免被抗体、补体和中性粒细胞等免疫细胞或分子清除。

单增李斯特菌能够从患病细胞的液泡中滴出,从而在胞质溶胶中繁殖并在细胞间扩散,这是兼性胞内病原体的特征结构之一。*PrfA*的调控在单增李斯特菌逃逸过程中起重要作用^[32]。当单增李斯特菌被释放至宿主细胞胞质随即增殖,且增殖速度堪比在营养丰富的肉汤培养基^[33]。单增李斯特菌持续分泌排出的细胞外囊泡EVs表明细菌种群正旺盛增长。在饥饿和高盐等极端情况下,单增李斯特菌会产生膜囊泡。单增李斯特菌外表面产生囊泡,随后从细胞膜上释放,囊泡成分包括PI-PLC、LLO、RNA等。



注:引自参考文献[29],并略有修改

图1 单增李斯特菌毒力基因入侵宿主细胞的过程

Figure 1 Invasion of virulence genes of *Listeria monocytogenes* into host cells

5 结论

单增李斯特菌毒力基因及其致病机制仍有许多尚不明确的地方,例如毒力因子的挖掘和在宿主内的致病机制以及各个毒力因子之间相互协同作用等。此外,单增李斯特菌感染的治疗仍然是医疗界的一个挑战,如我国针对单增李斯特菌病感染没有统一的诊断标准和治疗方案。因此,单增李斯特菌的感染过程及其致病机制成为目前研究的重点。对单增李斯特菌毒力因子的研究有助于人们了解该病原菌的致病机制,对该病的诊断、预防及疫苗的研制等都有重要意义。随着研究的深入,未来将会发现更多的毒力因子,这为进一步了解毒力因子的功能从而对李斯特菌病的防治带来深远的影响。此外,随着对抗群体感应和细菌生物膜形成调节的毒力因子的研究,抗生物膜试剂也有希望成为治疗感染的药物,毒力因子引起的反应可能作为一种免疫检测手段。

参考文献

- [1] LAMOND N M, MCMULLEN P D, PARAMASVARAN D, et al. Cardiotropic isolates of *Listeria monocytogenes* with enhanced vertical transmission dependent upon the bacterial surface protein InlB [J]. *Infection and Immunity*, 2021, 89 (2): e00321-e00320.
- [2] FAGERLUND A, MØRETRØ T, HEIR E, et al. Cleaning and disinfection of biofilms composed of *Listeria monocytogenes* and background microbiota from meat processing surfaces[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2017, 83(17): e01046-e01017.
- [3] ZHAO Q, HU P, LI Q Q, et al. Prevalence and transmission characteristics of *Listeria* species from ruminants in farm and slaughtering environments in China [J]. *Emerging Microbes & Infections*, 2021, 10(1): 356-364.
- [4] 周继福,王娉,郭佳,等.单核细胞增生李斯特菌进化家系的研究进展[J]. *食品科学*, 2021, 42(21): 263-270.
ZHOU J F, WANG P, GUO J, et al. Progress in research on the evolutionary lineages of *Listeria monocytogenes* [J]. *Food Science*, 2021, 42(21): 263-270.
- [5] WIEDMANN M, BRUCE J L, KEATING C, et al. Ribotypes and virulence gene polymorphisms suggest three distinct *Listeria monocytogenes* lineages with differences in pathogenic potential [J]. *Infection and Immunity*, 1997, 65(7): 2707-2716.
- [6] ROBERTS A, NIGHTINGALE K, JEFFERS G, et al. Genetic and phenotypic characterization of *Listeria monocytogenes* lineage III [J]. *Microbiology: Reading, England*, 2006, 152 (Pt3): 685-693.
- [7] LIU D Y, LAWRENCE M L, WIEDMANN M, et al. *Listeria monocytogenes* subgroups IIIA, IIIB, and IIIC delineate genetically distinct populations with varied pathogenic potential[J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 2006, 44(11): 4229-4233.
- [8] DEN BAKKER H C, BOWEN B M, RODRIGUEZ-RIVERA L D, et al. FSL J1-208, a virulent uncommon phylogenetic lineage IV *Listeria monocytogenes* strain with a small chromosome size and a putative virulence plasmid carrying internalin-like genes [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2012, 78(6): 1876-1889.
- [9] KÜHBACHER A, COSSART P, PIZARRO-CERDÁ J. *Internalization Assays for Listeria monocytogenes* [M]. eds. New York: Springer US, 2021: 189-200.
- [10] ELDRIDGE M J G, COSSART P, HAMON M A. Pathogenic biohacking: Induction, modulation and subversion of host transcriptional responses by *Listeria monocytogenes* [J]. *Toxins*, 2020, 12(5): 294.
- [11] RIBET D, LALLEMAND-BREITENBACH V, FERHI O, et al. Promyelocytic leukemia protein (PML) controls *Listeria monocytogenes* infection [J]. *mBio*, 2017, 8(1): e02179-e02116.
- [12] VILCHIS-RANGEL R E, ESPINOZA-MELLADO M, SALINAS-JARAMILLO I J, et al. Association of *Listeria monocytogenes* LIPI-1 and LIPI-3 marker IIsX with invasiveness [J]. *Current*

- Microbiology, 2019, 76(5): 637-643.
- [13] GAO X, LORINCZI M, HILL K S, et al. Met receptor tyrosine kinase degradation is altered in response to the leucine-rich repeat of the *Listeria* invasion protein internalin B[J]. Journal of Biological Chemistry, 2009, 284(2): 774-783.
- [14] VÁZQUEZ-BOLAND J A, KUHN M, BERCHE P, et al. *Listeria* pathogenesis and molecular virulence determinants[J]. Clinical Microbiology Reviews, 2001, 14(3): 584-640.
- [15] GOUIN E, BALESTRINO D, RASID O, et al. Ubiquitination of *Listeria* virulence factor InlC contributes to the host response to infection[J]. mBio, 2019, 10(6): e02778-e02719.
- [16] CHEN Y T, CHEN M T, WANG J, et al. Heterogeneity, characteristics, and public health implications of *Listeria monocytogenes* in ready-to-eat foods and pasteurized milk in China[J]. Frontiers in Microbiology, 2020, 11: 642.
- [17] UPHAM J, CHEN S, BOUTILIER E, et al. Potential Ad Hoc markers of persistence and virulence in Canadian *Listeria monocytogenes* food and clinical isolates[J]. Journal of food protection, 2019, 82(11): 1909-1921.
- [18] 宋泽萱, 纪顺师, 王艳, 等. 中国单增李斯特菌的基因组特征研究[J]. 中国人兽共患病学报, 2021, 37(5): 379-386.
- SONG Z X, JI S S, WANG Y, et al. Genomic characterization analysis of *Listeria monocytogenes* strains in China[J]. Chinese Journal of Zoonoses, 2021, 37(5): 379-386.
- [19] 亢春雨, 于宏伟, 郭润芳, 等. 单增李斯特氏菌 Lm319 主要毒力基因的时序性表达研究[J]. 农业生物技术学报, 2015, 23(6): 788-797.
- KANG C Y, YU H W, GUO R F, et al. Study of the temporal expression of *Listeria monocytogenes* Lm319 virulence genes[J]. Journal of Agricultural Biotechnology, 2015, 23(6): 788-797.
- [20] ZHANG X A, NIU Y L, LIU Y Z, et al. Isolation and characterization of clinical *Listeria monocytogenes* in Beijing, China, 2014-2016[J]. Frontiers in Microbiology, 2019, 10: 981.
- [21] HESS J, GENTSCHEV I, SZALAY G, et al. *Listeria monocytogenes* p60 supports host cell invasion by and *in vivo* survival of attenuated *Salmonella typhimurium*[J]. Infection and Immunity, 1995, 63(5): 2047-2053.
- [22] DAHSHAN H, MERWAD A M A, MOHAMED T S. *Listeria* species in broiler poultry farms: Potential public health hazards[J]. Journal of Microbiology and Biotechnology, 2016, 26(9): 1551-1556.
- [23] 程晨, 孔子艳, 孙闯, 等. 4株单核细胞增生李斯特菌分子特征分析[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(10): 779-783.
- CHENG C, KONG Z Y, SUN C, et al. Research of molecular characteristics of four *Listeria monocytogenes*[J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2020, 38(10): 779-783.
- [24] 成梦雅, 王文凯, 史贤明, 等. 上海市食源性单核细胞增生李斯特菌 MLST 分析及毒力基因分布[J]. 中国食品学报, 2019, 19(2): 223-229.
- CHENG M Y, WANG W K, SHI X M, et al. MLST subtyping and virulence genes detection of food-borne *Listeria monocytogenes* isolates in Shanghai[J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology, 2019, 19(2): 223-229.
- [25] 苏乐斌, 李柏生, 谭海芳, 等. 基于全基因组测序的单核细胞增生李斯特菌食品分离株分子特征分析[J]. 中国食品卫生杂志, 2019, 31(6): 522-527.
- SU L B, LI B S, TAN H F, et al. Molecular characterization analysis of foodborne *Listeria monocytogenes* strains based on whole-genome sequencing[J]. Chinese Journal of Food Hygiene, 2019, 31(6): 522-527.
- [26] 孙婷婷, 孙岐峰, 王伟杰, 等. 2016—2018年辽宁省食品中单核细胞增生李斯特菌污染情况及毒力基因的检测[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(2): 156-160.
- SUN T T, SUN Q F, WANG W J, et al. *Listeria monocytogenes* contamination of food and analysis of their virulence genes in Liaoning during 2016-2018[J]. Chinese Journal of Microecology, 2020, 32(2): 156-160.
- [27] 苏荣镇, 范琨, 邹颜秋硕, 等. 云南省牛乳中单核细胞增生李斯特氏菌的分布特征、耐药性及毒力研究[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(3): 1192-1199.
- SU R Z, FAN K, ZOU Y Q S, et al. Distribution characteristics, drug resistance and virulence of *Listeria monocytogenes* in milk in Yunnan province[J]. Journal of Food Safety & Quality, 2021, 12(3): 1192-1199.
- [28] 章乐怡, 林梅芬, 李毅, 等. 温州市单核细胞增生李斯特菌的毒力基因及血清学分型和分子分型研究[J]. 中国食品卫生杂志, 2018, 30(5): 468-472.
- ZHANG L Y, LIN M F, LI Y, et al. Study of serotyping, virulence genes and molecular typing of *Listeria monocytogenes* isolates in Wenzhou, China[J]. Chinese Journal of Food Hygiene, 2018, 30(5): 468-472.
- [29] COSSART P, LEBRETON A. A trip in the “New Microbiology” with the bacterial pathogen *Listeria monocytogenes*[J]. FEBS Letters, 2014, 588(15): 2437-2445.
- [30] DYGICO L K, GAHAN C G M, GROGAN H, et al. The ability of *Listeria monocytogenes* to form biofilm on surfaces relevant to the mushroom production environment[J]. International Journal of Food Microbiology, 2020, 317: 108385.
- [31] ABDELHAMED H, RAMACHANDRAN R, NARAYANAN L, et al. Contributions of a LysR transcriptional regulator to *Listeria monocytogenes* virulence and identification of its regulons[J]. Journal of Bacteriology, 2020, 202(10): e00087-e00020.
- [32] CAMARGO A C, MOURA A, AVILLAN J, et al. Whole-genome sequencing reveals *Listeria monocytogenes* diversity and allows identification of long-term persistent strains in Brazil[J]. Environmental Microbiology, 2019, 21(12): 4478-4487.
- [33] CHEN M T, CHENG J H, WU Q P, et al. Prevalence, potential virulence, and genetic diversity of *Listeria monocytogenes* isolates from edible mushrooms in Chinese markets[J]. Frontiers in Microbiology, 2018, 9: 1711.