

细菌铁离子摄取系统与宿主抗感染免疫研究进展

蒋珊^{1,2,3}, 钟雯婕^{1,2,3*}, 高翔^{1,2,3*}

¹重庆医科大学附属口腔医院, 重庆

²口腔疾病研究重庆市重点实验室, 重庆

³口腔生物医学工程重庆市高校市级重点实验室, 重庆

收稿日期: 2026年2月11日; 录用日期: 2026年3月4日; 发布日期: 2026年3月13日

摘要

细菌具有嗜铁性, 细菌入侵后与宿主争夺的核心营养元素铁, 而宿主可通过抑制对细菌对铁的摄取从而降低细菌感染。深入探究细菌与宿主之间如何获取铁资源、宿主如何通过调节铁代谢以增强抗感染能力, 对细菌感染性疾病的防治具有重要意义。本文旨在综述细菌铁摄取途径与宿主铁代谢调控机制在感染过程中的相互作用, 以期通过靶向铁代谢提升宿主免疫力、防控细菌感染提供理论依据。

关键词

细菌感染, 铁离子稳态, 调控机制

Recent Advances in Bacterial Iron Uptake Systems and Host Anti-Infective Immunity

Shan Jiang^{1,2,3}, Wenjie Zhong^{1,2,3*}, Xiang Gao^{1,2,3*}

¹The Affiliated Stomatological Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

²Chongqing Key Laboratory of Oral Diseases, Chongqing

³Chongqing Municipal Key Laboratory of Oral Biomedical Engineering of Higher Education, Chongqing

Received: February 11, 2026; accepted: March 4, 2026; published: March 13, 2026

Abstract

It is well known that bacteria exhibit iron-loving properties. Upon invasion, bacteria compete with

*共同通讯作者。

文章引用: 蒋珊, 钟雯婕, 高翔. 细菌铁离子摄取系统与宿主抗感染免疫研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 2163-2173. DOI: 10.12677/acm.2026.1631009

the host for iron, a core nutrient. The host can reduce bacterial infection by inhibiting bacterial iron uptake. Deepening our understanding of how bacteria and hosts acquire iron resources, and how the host enhances anti-infection capacity by regulating iron metabolism, holds significant implications for the prevention and treatment of bacterial infectious diseases. This review aims to summarize the interactions between bacterial iron uptake pathways and host iron metabolism regulatory mechanisms during infection, with the goal of providing theoretical foundations for enhancing host immunity and preventing bacterial infections through targeted iron metabolism modulation.

Keywords

Bacterial Infection, Iron Homeostasis, Regulatory Mechanism

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

铁是几乎所有生物体所必需的营养元素，但过量铁的存在具有毒性，因其可通过芬顿反应促进有害氧自由基的生成，进而对细胞造成损伤。在宿主体内，铁主要以功能蛋白的形式存在，如铁可作为转铁蛋白和铁蛋白的组成成分。这类蛋白质包括含血红素的蛋白(如血红蛋白和肌红蛋白)，以及参与关键生物过程(如 DNA 合成)的酶(如核糖核苷酸还原酶)等，它们共同维持着机体正常的生理功能。具体而言，血清中的转铁蛋白负责细胞外铁的转运与稳态维持，而细胞内的铁蛋白则承担铁的储存功能，并限制游离铁可能引发的细胞毒性。

当细菌入侵宿主后，为满足自身生长与代谢的基本需求，必须从宿主环境中获取铁。为此，细菌进化出了一套复杂的铁吸收、储存与输出系统，借以维持其胞内铁稳态，并适应在不同生态位中定植与繁殖。对宿主而言，有效限制细菌对铁的获取，是控制感染发生与发展的关键策略之一。为应对感染导致的铁代谢失衡，宿主的先天免疫系统也形成了相应的免疫防御机制。事实上，细菌能否定植并造成感染，在一定程度上取决于其与宿主竞争铁等营养物质的能力。本文重点围绕细菌获取宿主铁源的途径，以及宿主调控铁利用以抵御感染的机制展开论述。

2. 细菌获取铁机制

为应对宿主对铁的严格调控，细菌进化出了多种高效的铁获取机制。这些机制主要包括：通过表达特定的细胞表面受体，直接结合并摄取宿主的铁源(如血红素铁或转铁蛋白结合铁)；或分泌具有极强铁结合能力的小分子铁载体，从宿主的铁结合蛋白(如转铁蛋白)中竞争性地夺取铁[1][2]。此外，细菌还通过高亲和力的铁转运系统来获取游离铁，以及表达受体来结合宿主铁蛋白等方式获取这种必需营养。其中，铁载体与血红素载体(二者均为高亲和力结合铁的低分子化合物)的合成与释放，能够有效地将环境中的铁重新分配并转运至细菌体内。因此，细菌与宿主之间铁稳态的失衡，被认为是决定感染进程的核心因素之一[3]。

2.1. 血红素获取系统

宿主超过 80%的铁以血红素形式存在[4]，这使得血红素成为绝大多数病原菌至关重要的铁源。为高效获取这一资源，细菌进化出了一套精密且高度特化的血红素摄取系统。该系统通过一系列协同作用的

蛋白质，实现对环境中血红素的有效感知、高亲和力结合，并最终将其转运至细胞质内。

革兰氏阳性菌(如金黄色葡萄球菌)主要依赖直接摄取系统。其细胞表面的分选酶连接蛋白(如 IsdH)负责识别并结合血红素[5]，这类蛋白通常含有特异的 NEAT (近转运蛋白)结构域，以介导血红素结合[6]。此外，位于细胞膜的脂蛋白 HtaA 和 HtaB 也参与此过程。与 NEAT 结构域不同，HtaA 能以不依赖该结构域的机制，直接从血红蛋白捕获游离血红素，随后将其传递给 HtaB，并经由 ABC 转运蛋白复合物 HmuTUV 内运。最终，血红素在细胞质中被血红素加氧酶降解以释放铁[7][8]。研究证实，金黄色葡萄球菌在血红素铁与转铁蛋白铁并存时，会优先摄取血红素铁[9]。

革兰氏阴性菌的血红素摄取机制则更为多样，主要分为直接吸收系统和依赖于血红素载体(Hemophore)的转运系统。后一系统在铜绿假单胞菌、流感嗜血杆菌等菌种中高度保守，通常由外膜受体、周质中的 TonB 复合物以及内膜的 ABC 转运蛋白共同组成[10][11]，如图 1 所示。在此系统中，细菌分泌或锚定于表面的血红素载体蛋白首先在胞外结合血红素，随后通过与特异性外膜受体相互作用，将血红素逐步转运穿越外膜、周质及内膜，最终送入细胞质。

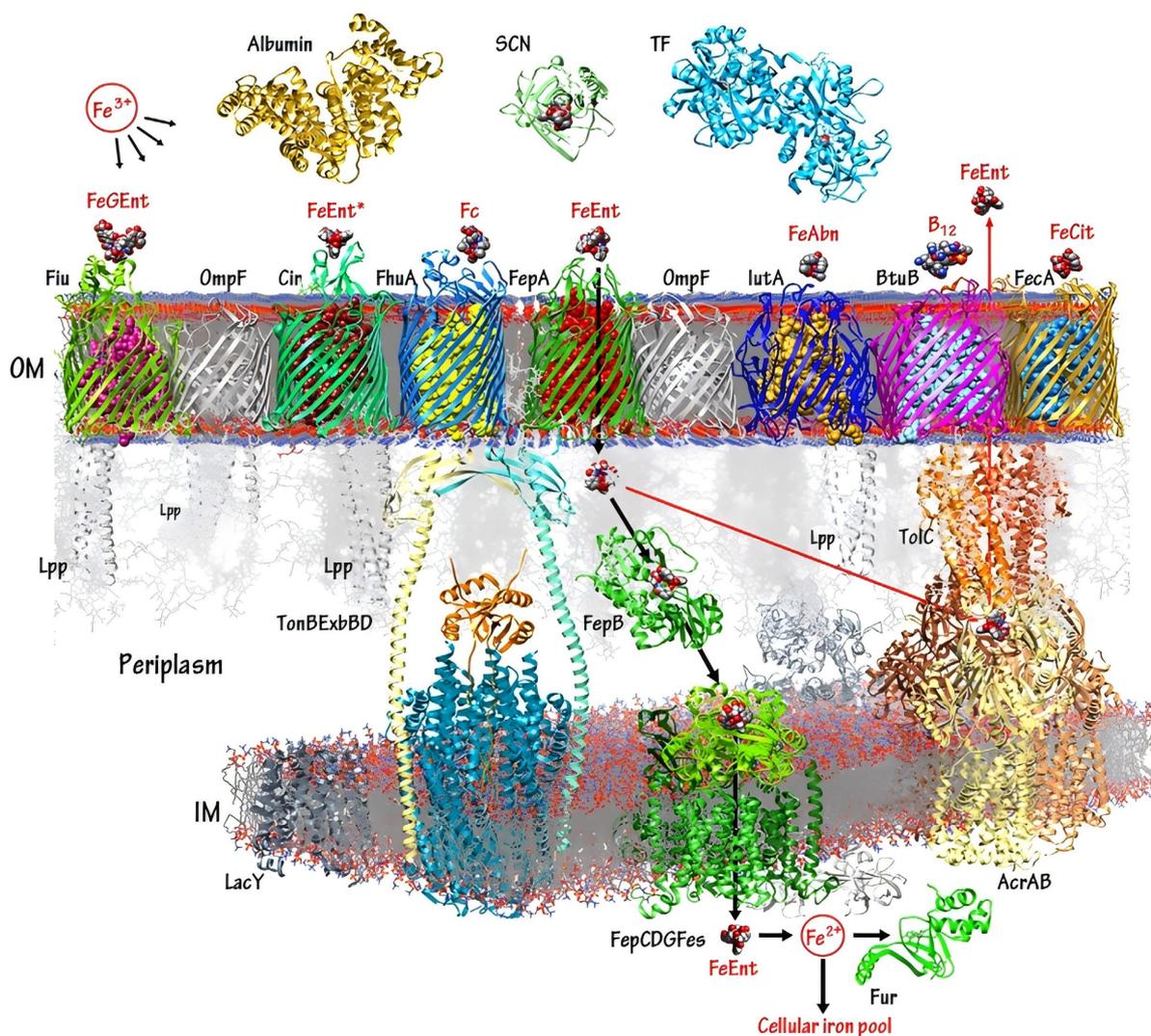


Figure 1. TonB-dependent iron and B12 transport pathways in Gram (-) bacteria [11]

图 1. TonB 依赖性铁和革兰氏阴性菌中的转运途径示意图[11]

2.2. 铁载体机制

革兰氏阴性菌具有外膜(OM)与细胞质膜(CM)双层膜结构,两者之间为质周间隙。其外膜受体对转铁蛋白具有特殊亲和力,可首先捕获载铁转铁蛋白,随后依赖 TonB 与 ExbB/ExbD 复合物介导的能量转导过程,将铁转运通过外膜[12]。铁进入质周间隙后,被该区域的铁特异性结合蛋白(Fbp)结合并清除。最终,铁穿过细胞质膜进入细胞质。这一跨内膜过程通常由三个核心步骤组成:质周结合蛋白负责结合底物,细胞质膜上的渗透酶构成转运通道,而核苷酸结合蛋白则通过水解 ATP 提供能量驱动转运。无论是游离铁还是铁螯合物,从周质到细胞质的运输均遵循此通用机制,即底物先与质周结合蛋白结合,随后在核苷酸结合蛋白供能下,由渗透酶介导其跨膜转运[12]。

在肠道炎症状态下,宿主通过黏膜上皮细胞和免疫细胞分泌铁清除蛋白(如乳铁蛋白)来限制铁的可利用性,从而抑制细菌(包括鼠伤寒沙门氏菌 *S. Tm*)的增殖。作为应对, *S. Tm* 等病原菌通过分泌高亲和力的铁载体(如肠杆菌素)与宿主激烈争夺铁元素。宿主的防御蛋白脂钙素-2 能够识别并中和多数铁载体,但肠杆菌素因其特殊结构可充当“隐形铁载体”,逃逸脂钙素-2 的识别,从而实现有效的营养免疫逃避[13][14]。Luisella Spiga 团队的研究进一步揭示了一种新的营养免疫逃避策略:某些细菌可通过获取并利用共生菌产生的铁载体结合蛋白(如肠杆菌蛋白),间接增强自身对肠杆菌素等铁载体的利用能力。这种“盗用”共生铁获取途径的机制,能在感染期间为病原菌提供显著的适应性优势[15]。

2.3. 转铁蛋白、乳铁蛋白获取铁机制

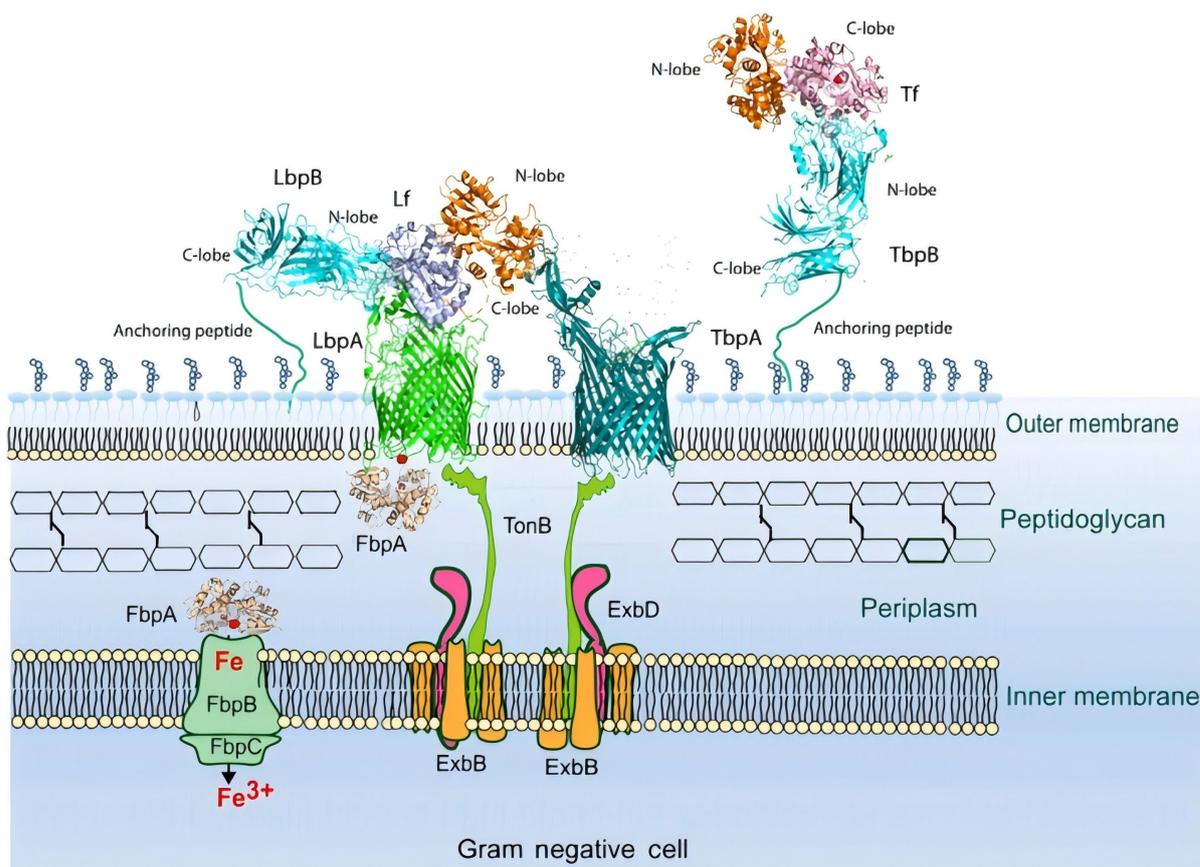


Figure 2. Transferrin (Tf) and lactoferrin (Lf) receptors in Gram-negative bacteria [16]

图 2. 革兰氏阴性菌中的转铁蛋白(Tf)和乳铁蛋白(Lf)受体示意图[16]

部分革兰氏阴性菌进化出特异性识别宿主转铁蛋白(Tf)的表面受体系统,以获取其结合的铁。在特定细菌谱系中,该系统包含两个关键组分:表面脂蛋白 TbpB(或针对乳铁蛋白的 LbpB),以及 TonB 依赖性外膜受体 TbpA(或 LbpA)。其中, TbpB(或 LbpB)负责捕获并递送载铁的 Tf(或乳铁蛋白 Lf)至对应的外膜受体 TbpA(或 LbpA)。TbpA/LbpA 随后从其结合的 Tf/Lf 中提取铁,并介导铁跨越外膜的转运。这类受体蛋白的结构通常由嵌入外膜的 β -桶状结构域和一个内塞结构域组成,内塞结构域通过耦合内膜 TonB 复合物提供的能量,驱动铁的跨膜运输。如图 2 所示,铁进入周质后,被周质铁结合蛋白(FbpA)接收,最终被转运至内膜上的转运复合物,完成向细胞质的输送过程[16]。

2.4 二价铁离子转运系统

金黄色葡萄球菌的铁调控表面决定系统(Iron-regulated surface determinant, Isd)能够直接捕获血红蛋白并从中提取二价铁离子(Fe^{2+}) [17]。此外,细菌还可通过分泌或膜定位的铁还原酶,将环境中不易溶解的三价铁(Fe^{3+})还原为更易吸收的 Fe^{2+} 形式,进而利用 Feo、Yfe、Efe 等特异性转运系统摄取 Fe^{2+} [18][19]。其中, Feo 转运系统分布最为广泛,约 80%的革兰氏阴性菌受该系统调控,表明其在细菌铁摄取中具有核心作用[18]。

在铁的不同形态中,细胞内的铁主要以 Fe^{2+} 和 Fe^{3+} 形式储存,而细胞外的游离铁则主要以 Fe^{3+} 形式存在。在细胞质内, Fe^{2+} 可形成游离铁池,其向胞外的输出主要由膜蛋白铁转运蛋白 1(FPN1)介导,该过程对于维持细胞内外游离铁的稳态浓度至关重要。FPN1 的表达水平受到精细调控。例如,当大肠杆菌感染草鱼红细胞时,会抑制宿主 FPN1 的表达,导致细胞内铁水平异常升高。过剩的铁离子会通过芬顿反应产生活性氧(ROS),引发脂质过氧化及细胞膜损伤,进而加剧感染进程。

2.5. 其他机制

研究表明,部分病原菌在宿主体内建立了一种称为“铁小体”(ferrosome)的膜结合细胞器作为铁储存系统,该系统在细菌铁稳态维持及与宿主的竞争中发挥关键作用[20]。铁小体内含磷酸铁颗粒,能够在缺铁环境下促进细菌高效储铁;当环境铁浓度回升时,则可释放储存的铁,帮助细菌适应铁的动态变化,维持其胞内铁稳态。该系统在感染过程中被激活,以对抗宿主通过铁隔离(营养免疫)建立的防御屏障,对细菌在宿主体内的定植和存活至关重要。

例如, Hualiang Pi 等人[21]的研究发现,艰难梭菌能将铁储存在膜结合的铁小体细胞器中。在铁饥饿条件下,铁小体可促进细菌生长;而在暂时性铁过载时,能保护细菌免受铁毒性损伤。在炎症肠道环境中,艰难梭菌的铁小体系统被激活,能够有效对抗宿主钙保护蛋白介导的铁隔离作用,从而增强其在感染期间的定植能力和生存优势。

此外,微生物自发释放的膜囊泡(Membrane Vesicles, MVs)也参与营养获取过程。这些囊泡可通过表面结合的铁载体捕获铁等营养物质,并将其运输至细菌受体细胞[22],从而协助铁的吸收与利用。王萌等研究进一步揭示,细菌外囊泡(MVs)还参与细胞外血红素的捕获与运输,尤其能够从环境中的血红蛋白中回收血红素,为细菌提供重要的铁源[23]。

3. 宿主调控细菌获取铁

宿主通过多途径精细调控细菌对铁的获取。免疫系统已进化出双重策略:一方面限制病原体的铁供应,另一方面则为免疫细胞自身分化与功能提供必需铁源,从而增强抗菌反应。因此,对铁稳态的调控是决定感染结局的关键因素。

宿主的铁限制反应被称为“营养免疫”,即利用微生物对金属营养(如铁)的依赖性来控制其生长。感

染发生时, 宿主通过主动隔离铁以防止细菌获取, 实施防御。首要措施是及时下调血清铁含量, 诱导高铁血症, 这被视为限制入侵病原体铁供应的核心机制。作为第一道防线, 宿主进一步采取多种方式阻断铁进入病原体: 将游离铁与红细胞内的血红蛋白结合; 利用转铁蛋白、乳铁蛋白等高亲和力铁结合蛋白螯合铁; 或通过脂钙蛋白等介导铁束缚, 使细菌处于铁饥饿状态。这一初始的先天免疫反应, 主要由宿主铁稳态的关键调节因子——hepcidin (铁调素)与铁转运蛋白协同调控。

3.1. 可溶性蛋白感知铁的可用性并调节体内铁稳态

3.1.1. 铁转运蛋白

铁转运蛋白家族成员, 如天然抗性相关巨噬细胞蛋白 1 (Nramp1)和二价金属转运蛋白 1(DMT1, 亦称 Nramp2), 在单核细胞和巨噬细胞表面表达。它们通过介导铁的定向转运, 进一步限制铁对病原体的可利用性。此外, 宿主细胞内的铁本身也可作为信号分子, 诱导羟基自由基等活性氧的产生, 从而杀伤细胞内病原体。

研究表明, 铁转运蛋白如 NRAMP1 参与宿主的固铁防御机制。携带 NRAMP1 功能缺失突变的小鼠, 对巨噬细胞特异性细胞内感染的易感性显著增加[24]。目前普遍认为, NRAMP1 能够将铁从吞噬体及其他含微生物的空泡中转运至巨噬细胞质, 从而导致这些细胞器内的病原体处于铁饥饿状态[25]-[27]。

另有证据显示, 在铁缺乏状态下观察到的巨噬细胞铁耗竭可能具有促炎效应。铁是脯氨酰羟化酶和天冬酰胺酰羟化酶的必需辅助因子, 这些酶介导缺氧诱导因子 1 α (HIF1 α)的氧依赖性羟基化, 并最终导致该转录因子被蛋白酶降解。因此, 巨噬细胞铁耗竭可模拟缺氧环境, 稳定 HIF1 α 蛋白, 进而促进白细胞介素-1 β (IL-1 β)等细胞因子的转录与合成[28]。IL-1 β 能够介导全身性炎症反应, 并激活宿主的关键防御机制。

3.1.2. 脂质运载蛋白-2

宿主通过分泌脂质运载蛋白-2 (亦称为铁钙素或中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白, NGAL), 直接结合并隔离入侵病原体所需的铁。上皮细胞与中性粒细胞可释放脂质运载蛋白-2, 该蛋白能够与一组被称为铁载体的小分子铁螯合剂结合, 形成复合物。该复合物被内吞后转运至晚期核内体, 从而促进细胞及组织对铁的摄取与回收。鉴于细菌常利用铁载体摄取铁, 宿主不仅会抑制细菌铁载体的合成, 同时还能通过 Toll 样受体信号通路诱导脂质运载蛋白-2 的表达[29]。脂质运载蛋白-2 通过高效隔离铁, 发挥显著的抑菌作用。

3.1.3. 乳铁蛋白

乳铁蛋白是体液中一种高亲和力的铁结合蛋白, 在炎症部位由中性粒细胞释放, 通过螯合铁来抑制细菌生长。Pradeep K 等人的研究[30]发现, 即使在低于杀菌或抑菌浓度的条件下, 乳铁蛋白仍能发挥作用。通过螯合铁, 乳铁蛋白可刺激细菌在表面保持游动状态, 而非固着形成菌落与生物膜。这一机制揭示了一种在生物膜形成关键阶段起作用的特异性抗生物膜防御机制。此外, 乳铁蛋白还可能通过间接机制对全身代谢产生影响[31]。

3.2. 铁调素参与调节全身铁水平

机体铁稳态的系统性调节主要由肝脏合成的小分子肽激素——铁调素主导, 其通过靶向调控细胞膜铁转运蛋白的表达与降解, 构成精细的铁调素 - 膜铁转运蛋白轴。该轴不仅是维持全身铁平衡的核心, 更是宿主在感染与炎症状态下启动“营养免疫”的关键枢纽。

在基础生理状态下, 铁调素(由 HAMP 基因编码)的表达受体内铁水平的反馈调节。当循环铁(通过转

铁蛋白饱和度感知)或肝脏铁储存增加时,铁调素合成上调。分泌入血的铁调素与巨噬细胞、肝细胞及肠上皮细胞等细胞膜上的铁转运蛋白结合,诱导其内化和降解。这一过程有效抑制了巨噬细胞内储存铁的释放以及肠道对膳食铁的吸收,从而降低血浆铁浓度,防止铁过载。反之,当机体铁水平降低或造血需求增加时,铁调素表达受到抑制,膜铁转运蛋白得以稳定表达,促进铁从储存部位释放和肠道吸收,以恢复循环铁供应[32]。

铁调素(Hepcidin)的表达可由膳食铁超载[33]或革兰氏阴性菌产生的系统性脂多糖(LPS)等信号诱导上调[34],其调控逻辑从维持基础铁平衡转变为限制病原体铁可利用性的防御策略。大量产生的铁调素强烈抑制膜铁转运蛋白功能,产生双重效应:一方面,抑制肠道铁吸收并阻断巨噬细胞、肝细胞向循环中释放铁,导致急性低铁血症,从而限制血液和组织液中游离铁对细胞外病原体增殖的支持;另一方面,促使铁在巨噬细胞等储存细胞内滞留并封存于铁蛋白中。

然而,这种系统性低铁血症与细胞内铁封存是一把“双刃剑”。对于细胞外细菌,低铁环境能有效抑制其生长,尤其对那些缺乏高效铁获取系统(如某些缺乏铁载体的弧菌)的病原体。对于细胞内细菌,巨噬细胞内暂时升高的铁池可能反而利于其胞内寄生。此外,宿主通过精细的局部调节来化解这一矛盾:例如,巨噬细胞可将胞内铁通过特定途径(如通过海普西丁转铁蛋白)转运至细菌感染灶,并在局部协同诱导NADPH氧化酶2及芬顿反应,催化产生高浓度活性氧,实现对病原体的直接杀伤[35]。铁调素-膜铁转运蛋白轴的失调与感染易感性密切相关。以二型糖尿病为例,其特征常包括循环铁调素水平降低,导致肠道膜铁转运蛋白表达增加、铁吸收增强,继而引发组织铁过载(如血清和肝脏铁含量升高)。这种高铁状态破坏了“营养免疫”屏障,增加了宿主对感染的易感性,尤其利于那些能在富铁环境中旺盛生长的病原体[32]。这从反面印证了铁调素诱导的低铁血症在限制非转铁蛋白结合铁可用性、控制感染扩散中的保护作用。

铁调素-膜铁转运蛋白轴是一个动态、多层次的调控中心。它既维持着基础的铁代谢平衡,又在感染时迅速重构全身及细胞铁分布,是宿主抵御病原体的核心代谢免疫策略。对其在生理与病理状态下调控机制的深入理解,不仅揭示了铁稳态与免疫的紧密互作,也为通过靶向该轴(如调节铁调素活性)来干预感染性疾病及伴随铁代谢紊乱的慢性病提供了关键理论依据。

3.3. 宿主来源细胞外囊泡途径

细胞来源的膜结合囊泡(CEV)主要分为三类:外泌体、微囊泡和凋亡小体。其中,外泌体起源于早期分选内体,经过晚期分选内体阶段,最终在多泡内体中形成腔内囊泡。当多泡内体与细胞质膜融合后,腔内囊泡被释放至胞外,即为外泌体[36]。微囊泡则由质膜直接出芽和裂变产生,而凋亡小体则在细胞程序性死亡过程中形成。

3.3.1. 外泌体通过表面受体参与铁隔离

Shiyu Liu 团队[37]发现,在细菌感染期间,宿主细胞外囊泡中与铁摄取相关的受体(如转铁蛋白受体TfR、CD91和CD163)表达水平升高,以此促进铁的隔离,快速调节全身铁代谢。这些受体整合于外泌体表面,通过捕获含铁分子增强胞外囊泡的铁回收能力,从而促进铁的循环利用。通过与循环中的含铁蛋白结合,外泌体可阻止细菌获取铁,抑制其生长,最终保护宿主免受感染及相关组织损伤。

Kathryn A Patras 等人的研究[38]指出,尿液中乳铁蛋白的增加可增强宿主先天免疫,协助清除尿路致病性大肠杆菌。在感染小鼠的尿液外泌体中,发现铁结合糖蛋白乳铁蛋白显著富集,且人膀胱上皮细胞是感染期间乳铁蛋白的主要来源。外源性添加人乳铁蛋白可降低尿路致病性大肠杆菌对上皮细胞的粘附,并增强中性粒细胞的抗菌功能。

此外,细胞外囊泡也被认为是病毒感染期间气道继发性细菌感染的营养来源[39]。在呼吸道病毒感染过程中,气道上皮细胞分泌的囊泡能够促进铜绿假单胞菌的生长。呼吸道合胞病毒感染可增加宿主铁结合蛋白——转铁蛋白在囊泡外表面的释放,这些囊泡与铜绿假单胞菌生物膜相互作用,传递营养铁,从而促进细菌生物膜的生长。囊泡递送转铁蛋白比单独递送可溶性转铁蛋白更能有效促进铜绿假单胞菌生物膜的发育。

Keller MD 等人[40]证明,自噬蛋白 ATG16L1 及其他 ATG 蛋白可通过在外泌体表面释放金属蛋白酶 ADAM10,介导对 α 毒素的保护作用。外泌体还可作为“诱饵”,捕获成孔毒素等膜作用毒力因子,以防止靶组织损伤,从而形成一种新的先天免疫反应机制。最新研究[41]表明,外泌体能够促进细胞内铁积累并激活铁死亡途径。在甲壳类动物模型中,外泌体具有提高铁水平并使血细胞对铁死亡敏感的能力,从而抑制副溶血性弧菌的入侵。

3.3.2. 宿主来源凋亡小体通过调控铁代谢调节细菌感染

Yan Li 等人[31]发现,金黄色葡萄球菌可触发巨噬细胞凋亡,并导致巨噬细胞来源的凋亡小体进入循环。这些凋亡小体一方面捕获含铁蛋白质,另一方面通过表面受体中和细菌毒素,从而在败血症等感染过程中发挥作用。

4. 小结与展望

深入阐明细菌的铁摄取与稳态调控机制及其与宿主免疫的交互作用,对于有效控制细菌感染至关重要。为在宿主体内存活与增殖,细菌已进化出多种抵抗宿主铁隔离的机制。

尽管学界对细菌铁转运与调控机制已投入研究,但许多问题仍值得探索。在当前微生物耐药性日益严峻的背景下,溯源感染病理机制,深入探索宿主-病原体互作中营养竞争的本质,不仅为开发新型抗感染策略提供思路,也为应对耐药性挑战开辟新路径。在革兰氏阴性菌中,对大肠杆菌、铜绿假单胞菌、流感嗜血杆菌及鲍曼不动杆菌等模式菌的铁离子转运系统研究较为透彻,但其他菌种的相关研究则相对有限;对于革兰氏阳性菌铁转运系统的认识则更为匮乏。此外,是否还存在尚未被揭示的细菌铁获取途径?这也是未来值得关注的方向。

微生物与宿主之间的铁竞争机制尚存诸多未解之处,这是后续研究的重要课题。例如,是否存在未知的宿主免疫调控机制?感染期间,宿主多种微量元素处于动态变化中,是否存在一种金属离子的可利用性影响其他金属离子的分布?若能通过干预调节体内不同营养金属的丰度,是否可改变宿主对细菌定植的抵抗力?目前,关于宿主源性细胞外囊泡通过铁代谢调控细菌感染研究仍处于起步阶段。此外,宿主铁稳态的调整如何影响其对共生菌群的免疫反应,是否会因此导致微生态失调并改变对病原菌定植的易感性,均有待深入探讨。

近年来,宿主源性细胞外囊泡在铁代谢与感染调控中的作用逐渐受到关注。这些囊泡可作为铁载体或信号分子递送系统,参与宿主与细菌之间的铁再分配及免疫信息传递,但其具体机制及在感染微环境中的功能仍处于探索初期。此外,宿主铁稳态的改变不仅影响其对病原体的免疫应答,也可能扰动与共生微生物的互作平衡,导致微生态失调,进而增加病原体定植风险。靶向细菌铁摄取系统已成为抗感染药物研发的重要方向之一。以头孢地尔为代表的“特洛伊木马”式抗生素,通过结合细菌铁载体并经由铁摄取通道进入菌体,展现出对多重耐药革兰氏阴性菌的优异活性。然而,随着该类药物的临床应用扩大,耐药问题已初步显现,主要包括铁载体受体突变、外膜蛋白丢失、 β -内酰胺酶表达上调等机制。这提示单一靶向铁摄取路径可能面临进化压力,未来需设计多靶点或联合疗法,例如将铁载体-药物偶联物与铁稳态调节剂、免疫增强策略相结合。

展望未来,对细菌-宿主铁竞争机制的深入解析,不仅有助于发展宿主导向的免疫代谢干预手段,也将推动新一代非抗生素类抗感染药物的诞生。重点方向可包括:发掘广谱且不易诱发耐药的新型铁载体-抗菌偶联物;利用金属螯合剂或补充剂重塑感染微环境金属离子平衡;调控宿主铁调素等内源性通路以增强营养免疫;以及解析胞外囊泡在铁代谢互作中的功能并探索其治疗潜力。通过更深刻地解析细菌与宿主之间对铁离子的竞争关系,不仅有助于提升宿主免疫力以防御感染,通过跨学科整合微生物学、免疫学、代谢组学及药物化学方法,还可系统揭示铁在感染中的多维角色,具有深远的科学意义与应用前景。

参考文献

- [1] Bullen, J.J. and Griffiths, E. (1999) Iron and Infection. *Molecular, Physiological and Clinical Aspects*, **10**, S30-S34.
- [2] Braun, V. (2001) Iron Uptake Mechanisms and Their Regulation in Pathogenic Bacteria. *International Journal of Medical Microbiology*, **291**, 67-79. <https://doi.org/10.1078/1438-4221-00103>
- [3] Sun, W., Sun, J., Ding, Q., Qi, M., Zhou, J., Shi, Y., et al. (2024) Breaking Iron Homeostasis: Iron Capturing Nanocomposites for Combating Bacterial Biofilm. *Angewandte Chemie*, **136**, e202319690. <https://doi.org/10.1002/ange.202319690>
- [4] Tullius, M.V., Harmston, C.A., Owens, C.P., Chim, N., Morse, R.P., McMath, L.M., et al. (2011) Discovery and Characterization of a Unique Mycobacterial Heme Acquisition System. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **108**, 5051-5056. <https://doi.org/10.1073/pnas.1009516108>
- [5] Pilpa, R.M., Robson, S.A., Villareal, V.A., Wong, M.L., Phillips, M. and Clubb, R.T. (2009) Functionally Distinct NEAT (Near Transporter) Domains within the *Staphylococcus aureus* IsdH/HarA Protein Extract Heme from Methemoglobin. *Journal of Biological Chemistry*, **284**, 1166-1176. <https://doi.org/10.1074/jbc.m806007200>
- [6] Gat, O., Zaide, G., Inbar, I., Grosfeld, H., Chitlaru, T., Levy, H., et al. (2008) Characterization of *Bacillus anthracis* Iron-Regulated Surface Determinant (Isd) Proteins Containing NEAT Domains. *Molecular Microbiology*, **70**, 983-999. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2008.06460.x>
- [7] Choby, J.E. and Skaar, E.P. (2016) Heme Synthesis and Acquisition in Bacterial Pathogens. *Journal of Molecular Biology*, **428**, 3408-3428. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2016.03.018>
- [8] Kuang, H., Dou, G., Cheng, L., Wang, X., Xu, H., Liu, X., et al. (2023) Humoral Regulation of Iron Metabolism by Extracellular Vesicles Drives Antibacterial Response. *Nature Metabolism*, **5**, 111-128. <https://doi.org/10.1038/s42255-022-00723-5>
- [9] Skaar, E.P., Humayun, M., Bae, T., DeBord, K.L. and Schneewind, O. (2004) Iron-Source Preference of *Staphylococcus aureus* Infections. *Science*, **305**, 1626-1628. <https://doi.org/10.1126/science.1099930>
- [10] Tong, Y. and Guo, M. (2008) Bacterial Heme-Transport Proteins and Their Heme-Coordination Modes. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **481**, 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2008.10.013>
- [11] Klebba, P.E., Newton, S.M.C., Six, D.A., Kumar, A., Yang, T., Nairn, B.L., et al. (2021) Iron Acquisition Systems of Gram-Negative Bacterial Pathogens Define TonB-Dependent Pathways to Novel Antibiotics. *Chemical Reviews*, **121**, 5193-5239. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01005>
- [12] Mietzner, T.A., Tencza, S.B., Adhikari, P., Vaughan, K.G. and Nowalk, A.J. (1998) Fe(III) Periplasm-to-Cytosol Transporters of Gram-Negative Pathogens. In: *Current Topics in Microbiology and Immunology*, Springer, 113-135. https://doi.org/10.1007/978-3-642-80451-9_7
- [13] Raffatellu, M., George, M.D., Akiyama, Y., Hornsby, M.J., Nuccio, S., Paixao, T.A., et al. (2009) Lipocalin-2 Resistance Confers an Advantage to *Salmonella* Enterica Serotype Typhimurium for Growth and Survival in the Inflamed Intestine. *Cell Host & Microbe*, **5**, 476-486. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2009.03.011>
- [14] Behnsen, J., Jellbauer, S., Wong, C.P., Edwards, R.A., George, M.D., Ouyang, W., et al. (2014) The Cytokine IL-22 Promotes Pathogen Colonization by Suppressing Related Commensal Bacteria. *Immunity*, **40**, 262-273. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.01.003>
- [15] Spiga, L., Fansler, R.T., Perera, Y.R., Shealy, N.G., Munneke, M.J., David, H.E., et al. (2023) Iron Acquisition by a Commensal Bacterium Modifies Host Nutritional Immunity during *Salmonella* Infection. *Cell Host & Microbe*, **31**, 1639-1654.e10. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.08.018>
- [16] Schryvers, A.B. (2022) Targeting Bacterial Transferrin and Lactoferrin Receptors for Vaccines. *Trends in Microbiology*, **30**, 820-830. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2022.01.017>
- [17] Hammer, N.D. and Skaar, E.P. (2011) Molecular Mechanisms of *Staphylococcus aureus* Iron Acquisition. *Annual*

- Review of Microbiology*, **65**, 129-147. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-090110-102851>
- [18] Perry, R.D., Bobrov, A.G., Kirillina, O., Rhodes, E.R., Actis, L.A. and Fetherston, J.D. (2012) Yersinia Pestis Transition Metal Divalent Cation Transporters. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Springer, 267-279. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3561-7_34
- [19] Sepúlveda Cisternas, I., Salazar, J.C. and García-Angulo, V.A. (2018) Overview on the Bacterial Iron-Riboflavin Metabolic Axis. *Frontiers in Microbiology*, **9**, Article 1478. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01478>
- [20] (2023) Pathogenic Bacteria Build an Iron-Storage System for Growth and Survival in Their Hosts. *Nature*. <https://www.nature.com/articles/d41586-023-03367-x>
- [21] Nairz, M. and Weiss, G. (2020) Iron in Infection and Immunity. *Molecular Aspects of Medicine*, **75**, Article 100864. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2020.100864>
- [22] Toyofuku, M., Schild, S., Kaparakis-Liaskos, M. and Eberl, L. (2023) Composition and Functions of Bacterial Membrane Vesicles. *Nature Reviews Microbiology*, **21**, 415-430. <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00875-5>
- [23] Wang, M., Nie, Y. and Wu, X. (2020) Extracellular Heme Recycling and Sharing across Species by Novel Mycomembrane Vesicles of a Gram-Positive Bacterium. *The ISME Journal*, **15**, 605-617. <https://doi.org/10.1038/s41396-020-00800-1>
- [24] Flo, T.H., Smith, K.D., Sato, S., Rodriguez, D.J., Holmes, M.A., Strong, R.K., et al. (2004) Lipocalin 2 Mediates an Innate Immune Response to Bacterial Infection by Sequestering Iron. *Nature*, **432**, 917-921. <https://doi.org/10.1038/nature03104>
- [25] Soe-Lin, S., Apte, S.S., Andriopoulos, B., Andrews, M.C., Schranzhofer, M., Kahawita, T., et al. (2009) Nramp1 Promotes Efficient Macrophage Recycling of Iron Following Erythrophagocytosis in Vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **106**, 5960-5965. <https://doi.org/10.1073/pnas.0900808106>
- [26] Cellier, M.F., Courville, P. and Campion, C. (2007) Nramp1 Phagocyte Intracellular Metal Withdrawal Defense. *Microbes and Infection*, **9**, 1662-1670. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2007.09.006>
- [27] Li, Y., Qu, G., Dou, G., Ren, L., Dang, M., Kuang, H., et al. (2024) Engineered Extracellular Vesicles Driven by Erythrocytes Ameliorate Bacterial Sepsis by Iron Recycling, Toxin Clearing and Inflammation Regulation. *Advanced Science*, **11**, e2306884. <https://doi.org/10.1002/advs.202306884>
- [28] Horino, T., Matsumoto, T., Uramatsu, M., Tanabe, M., Tateda, K., Miyazaki, S., et al. (2005) Interleukin-1-Deficient Mice Exhibit High Sensitivity to Gut-Derived Sepsis Caused by Pseudomonas Aeruginosa. *Cytokine*, **30**, 339-346. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2005.01.002>
- [29] Liu, Z., Reba, S., Chen, D.W., et al. (2014) Regulation of Mammalian Siderophore 2,5-DHBA in the Innate Immune Response to Infection 2,5-DHBA Augments Bacterial Growth. *Journal of Experimental Medicine*, **211**, 1197-1213. <https://doi.org/10.1084/jem.20132629>
- [30] Singh, P.K., Parsek, M.R., Greenberg, E.P. and Welsh, M.J. (2002) A Component of Innate Immunity Prevents Bacterial Biofilm Development. *Nature*, **417**, 552-555. <https://doi.org/10.1038/417552a>
- [31] Mayneris-Perxachs, J., Moreno-Navarrete, J.M. and Fernández-Real, J.M. (2022) The Role of Iron in Host-Microbiota Crosstalk and Its Effects on Systemic Glucose Metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*, **18**, 683-698. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00721-3>
- [32] Ganz, T. and Nemeth, E. (2015) Iron Homeostasis in Host Defence and Inflammation. *Nature Reviews Immunology*, **15**, 500-510. <https://doi.org/10.1038/nri3863>
- [33] Tuomeinen, T.P., Aregbesoia, A., Virtanen, J.K., et al. (2015) Serum Hepcidin Concentrations and Type 2 Diabetes. *World Journal of Diabetes*, **6**, 978-982.
- [34] Fabián, M.S., María, M., Alejandra, A., et al. (2015) Circulating Hepcidin in Type 2 Diabetes: A Multivariate Analysis and Double Blind Evaluation of Metformin Effects. *Molecular Nutrition & Food Research*, **59**, 2460-2470. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500310>
- [35] Yang, Y., Wang, Y., Guo, L., Gao, W., Tang, T. and Yan, M. (2022) Interaction between Macrophages and Ferroptosis. *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 355. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04775-z>
- [36] Deng, D.K., Zhang, J.J., Gan, D., et al. (2022) Roles of Extracellular Vesicles in Periodontal Homeostasis and Their Therapeutic Potential. *Journal of Nanobiotechnology*, **20**, Article No. 545. <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01757-3>
- [37] Huang, W. and Wilks, A. (2017) Extracellular Heme Uptake and the Challenge of Bacterial Cell Membranes. *Annual Review of Biochemistry*, **86**, 799-823. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060815-014214>
- [38] Patras, K.A., Ha, A.D., Rooholfada, E., Olson, J., Ramachandra Rao, S.P., Lin, A.E., et al. (2019) Augmentation of Urinary Lactoferrin Enhances Host Innate Immune Clearance of Uropathogenic *Escherichia coli*. *Journal of Innate Immunity*, **11**, 481-495. <https://doi.org/10.1159/000499342>
- [39] Hendricks, M.R., Lane, S., Melvin, J.A., Ouyang, Y., Stolz, D.B., Williams, J.V., et al. (2021) Extracellular Vesicles

Promote Transkingdom Nutrient Transfer during Viral-Bacterial Co-Infection. *Cell Reports*, **34**, Article 108672. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108672>

- [40] Keller, M.D., Ching, K.L., Liang, F., Dhabaria, A., Tam, K., Ueberheide, B.M., *et al.* (2020) Decoy Exosomes Provide Protection against Bacterial Toxins. *Nature*, **579**, 260-264. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2066-6>
- [41] Sun, Q., Yang, J., Zhang, M., Zhang, Y., Ma, H., Tran, N.T., *et al.* (2023) Exosomes Drive Ferroptosis by Stimulating Iron Accumulation to Inhibit Bacterial Infection in Crustaceans. *Journal of Biological Chemistry*, **299**, Article 105463. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.105463>