·综述·

基于新靶点的抗立克次体药物研究进展Δ

李玉凤[1*]，刘　幸[2]，张光云[3]，李帅阳[1]，沈　磊[1#]（1.大理大学药学院，云南 大理　671000；2.昆明市第三人民医院药剂科，昆明　650220；3.临沧市人民医院药剂科，云南 临沧　677000）

中图分类号　R914；R978.1+9；R513　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2026）21-2880-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2026.21.18

摘　要　立克次体是以节肢动物为传播媒介、专性胞内寄生的革兰氏阴性菌，其所致立克次体病是一类严重的人兽共患传染病。当前该病临床防控面临疗效有限、不良反应显著及耐药性日益突出等挑战，而新型抗立克次体药物的研发长期处于停滞状态。本文系统梳理立克次体的完整生命周期，聚焦入侵、吞噬体逃逸、代谢、免疫逃逸及胞内复制与传播等环节中可药物干预的关键靶点，如表面细胞抗原2、外膜蛋白B、核苷酸转位酶1、Ⅰ型和Ⅳ型分泌系统及立克次体表面蛋白A等。近年来，靶向这些新靶点的抗立克次体化合物研究取得了一定的进展，已发现多类候选分子与候选药物，包括阻断病原体入侵与传播的候选分子、干扰能量及物质代谢的候选分子、靶向分泌系统的候选分子，以及调节宿主免疫应答的药物。然而，多数研究局限于体外实验或虚拟筛选阶段，尚缺乏系统的体内药效学评价与安全性验证。未来应整合结构生物学、多组学技术及体内外模型以确证靶点并评估其成药性，同时探索联合用药策略，以突破新型抗立克次体药物的研发困境。

关键词　立克次体；抗立克次体药物；药物靶点；生命周期；外膜蛋白B

Research progress on anti-rickettsial drugs against novel targets

LI Yufeng[1], LIU Xing[2], ZHANG Guangyun[3], LI Shuaiyang[1], SHEN Lei[1]（1. College of Pharmacy, Dali University, Yunnan Dali 671000, China; 2. Dept. of Pharmacy, Kunming Third People's Hospital, Kunming 650220, China; 3. Dept. of Pharmacy, Lincang People's Hospital, Yunnan Lincang 677000, China）

ABSTRACT　*Rickettsia* are Gram-negative obligate intracellular bacteria transmitted by arthropod vectors, and the rickettsioses they cause, constitute a group of serious zoonotic infectious diseases. Current clinical management of rickettsioses faces challenges including limited therapeutic efficacy, marked adverse reactions, and increasing drug resistance, whereas the development of novel anti-rickettsial drugs has long remained stagnant. This review systematically summarizes the complete life cycle of *Rickettsia*, focusing on key stages amenable to pharmacological intervention, including invasion, phagosomal escape, metabolism, immune evasion, and intracellular replication and cell-to-cell spread. Potential drug targets highlighted in these processes include surface cell antigen 2, outer membrane protein B, nucleotide translocase 1, type Ⅰ/type Ⅳ secretion system, and rickettsial surface protein A. Recently, research on anti-rickettsial compounds against these novel targets has made some progress, and multiple classes of candidate molecules and candidate drugs have been reported, including candidate molecules blocking pathogen invasion and spread, candidate molecules interfering with energy and substance metabolism, candidate molecules targeting secretion systems, and candidate drugs modulating host immune responses. Nevertheless, most existing studies remain confined to *in vitro* experiments or virtual screening, lacking systematic *in vivo* pharmacodynamic evaluation and safety verification. Future efforts should integrate structural biology, multi-omics technologies, and both *in vitro* and *in vivo* models to validate these targets and assess their druggability, and to explore combination therapeutic strategies, so as to break through the current predicament in the development of novel anti-rickettsial drugs.

KEYWORDS　*Rickettsia*; anti-rickettsial drugs; drug targets; life cycle; outer membrane protein B

立克次体是以节肢动物为传播媒介、专性胞内寄生的革兰氏阴性菌，经蜱、螨等节肢动物叮咬传播，主要感染宿主血管内皮细胞；其所致疾病统称为立克次体病，主要包括斑点热、斑疹伤寒及恙虫病等[1]，是一类较为严重的人兽共患传染病。近年来恙虫病在我国呈现再发

Δ**基金项目**　国家自然科学基金项目（No.82460726）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：临床药学（传染病方向）。E-mail：1527134902@qq.com

\# **通信作者**　教授，博士生导师。研究方向：药理学。E-mail：shenlei@dali.edu.cn

趋势，尤以云南省最为显著[2]。临床常用四环素类、大环内酯类及氯霉素类等抗菌药治疗立克次体病，但上述药物均缺乏特异性。现有抗立克次体药物存在诸多局限：(1)安全性问题严重，如四环素类不宜用于8岁以下儿童及孕妇，氯霉素可致不可逆的骨髓抑制；(2)多为抑菌药，对重症感染或免疫缺陷患者的疗效有限；(3)临床应用多年，存在耐药风险，如泰国、印度、韩国等国家已相继出现对多西环素耐药的恙虫病东方体(*Orientia tsutsugamushi*，Ot)感染病例[3－6]。

立克次体病防控形势严峻，但数十年来该领域几乎没有全新作用机制的药物上市，新药研发一度陷入停滞[1]。究其原因，可能在于立克次体的生命周期具有双重属性：既具有细菌共有的基本生命周期，又是专性细胞内寄生菌，要高度依赖宿主才能生存与致病；而传统抗立克次体药物主要针对病原体的基础生命周期，忽视了病原体与宿主的相互作用。近年来，围绕病原体与宿主的相互作用，研究者聚焦立克次体特有的关键蛋白与通路，发现若干可干预的新靶点，如介导入侵与传播的外膜蛋白B(outer membrane protein B，OmpB)和表面细胞抗原2(surface cell antigen 2，Sca2)，介导能量获取的核苷酸转位酶1(nucleotide translocase 1，Tlc1)，以及介导免疫逃逸的Ⅰ型及Ⅳ型分泌系统(type Ⅰ/type Ⅳ secretion system，T1SS/T4SS)等[7－8]，并借助现代生物学技术针对上述靶点开展了药物开发研究，且已取得一定进展[9]。本文系统阐述立克次体的生命周期及其中可干预的新靶点，并在此基础上梳理针对这些靶点的抗立克次体药物研究进展，以期为新型抗立克次体药物的研发提供理论依据。

1　立克次体的生命周期及药物作用靶点

立克次体的生命周期包括入侵、吞噬体逃逸、代谢、免疫逃逸以及复制与传播等，其中多个环节涉及病原体特有的关键蛋白和转运系统，这些蛋白和系统是研发抗立克次体药物的重要潜在靶点。

1.1　入侵过程及相应药物作用靶点

立克次体经媒介叮咬进入宿主血液后，通过Sca蛋白家族与宿主细胞受体识别、黏附，然后通过一种“拉链”方式诱导宿主细胞(主要为血管内皮细胞)将其吞噬[10－12]。Sca家族包括Sca0～Sca5蛋白，除Sca4外均为自转运蛋白。研究表明，Sca0(又称OmpA)可通过与宿主细胞表面$\alpha_2\beta_1$整合素结合，介导康氏立克次体(*Rickettsia conorii*)的黏附与入侵；Sca1可介导*R. conorii*对宿主细胞的黏附，但不参与入侵；Sca2存在于几乎所有立克次体中，能独立介导立克次体对宿主的黏附与入侵，并参与细菌在不同宿主细胞间的扩散；外膜中含量最丰富的Sca5(又称OmpB)与宿主细胞表面的Ku70结合后，可通过一系列激酶信号传导促进宿主肌动蛋白细胞骨架重排和吞噬内化[7,11,13]。因此，Sca2和OmpB是立克次体黏附和入侵宿主的关键毒力因子，可作为阻断立克次体感染初始阶段的理想靶点。

1.2　吞噬体逃逸过程及相应药物作用靶点

立克次体被宿主细胞内化后须迅速从吞噬体中逃逸，以避免被宿主溶酶体降解。研究表明，立克次体通过分泌多种膜溶解酶破坏吞噬体膜而逃逸，如溶血素A(hemolysin A，TlyA)、TlyC、磷脂酶D(phospholipase D，PLD)和PLA_2。其中，PLD、PLA_2可水解吞噬体膜磷脂，TlyC则通过插入吞噬体膜形成孔道导致膜裂解。这些膜溶解酶共同参与破坏吞噬体膜，促成立克次体逃逸[10,13－14]。上述膜溶解酶是立克次体吞噬体逃逸阶段的关键毒力因子，因此成为干预该感染环节的潜在药物靶点。

1.3　代谢过程及相应药物作用靶点

立克次体是专性胞内寄生菌，其基因组高度简化，能量与营养高度依赖宿主细胞转运蛋白[7－8]。能量代谢方面，立克次体主要通过其膜上特有的Tlc来获取腺苷三磷酸(adenosine triphosphate，ATP)[7,15]。立克次体基因组共编码5种Tlc蛋白(Tlc1～Tlc5)，但只有Tlc1是ATP/腺苷二磷酸(adenosine diphosphate，ADP)转运蛋白[7－8,15]。Tlc1通过“摇摆开关”(rocker-switch)机制将细菌内的ADP与宿主细胞内的ATP进行交换；同时，该转运体上的天冬酰胺残基可识别ATP^{4-}和ADP^{3-}，并偶联H^+交换，从而确保对底物的特异性识别与交换后的电中和[16]。Tlc1不仅在人类中无同源蛋白，在细菌界也极为罕见，其功能缺失会导致立克次体完全丧失能量供给，因此也是理想的药物靶点。

立克次体的物质代谢也高度简化。糖代谢方面，立克次体缺乏进行糖酵解/糖异生和磷酸戊糖途径的能力。例如，Ot缺乏参与进行三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle，TCA)的3种酶，包括生成乙酰辅酶A所需的丙酮酸脱氢酶复合体，以及TCA起始步骤的柠檬酸合酶和顺乌头酸酶[7－8]。脂代谢方面，立克次体保留了脂质合成的基本通路，但较为简单：(1)其利用自身的丙酰辅酶A羧化酶(propionyl-CoA carboxylase，PCC)生成丙二酰辅酶A，为Ⅱ型脂肪酸合成通路提供原料；(2)立克次体通过其特有的脂质A合成酶J(lipid A biosynthesis enzyme J，LpxJ)合成脂质A(脂多糖的一部分)，参与将脂多糖固定于细菌外膜上[7－8,17－18]；(3)立克次体优先从宿主摄取sn-甘油-3-磷酸(sn-glycerol 3-phosphate，sn-G3P)合成甘油骨架，同时还保留特有的甘油-3-磷酸脱氢酶(glycerol-3-phosphate dehydrogenase，G3PDH)以生成部分sn-G3P。萜类代谢方面，立克次体丧失了萜类从头合成的上游途径，但保留了八异戊烯基二磷酸合酶(octaprenyl

diphosphate synthase，IspB）和十一异戊烯基二磷酸合酶（undecaprenyl diphosphate synthase，IspU）2种末端合成酶，以合成辅酶Q8的骨架与糖脂载体等关键产物[8,19]。核苷酸代谢方面，立克次体缺乏从头合成能力，需依赖自身转运蛋白从宿主摄取核苷酸，如Tlc4负责转运胞苷三磷酸、尿苷三磷酸和鸟苷二磷酸，Tlc5负责转运鸟苷三磷酸和鸟苷二磷酸，EamA（属药物/代谢物转运蛋白超家族）负责转运S-腺苷甲硫氨酸[7－8,15]。氨基酸代谢方面，Ot具有一种独特的效应蛋白——锚蛋白重复蛋白4（ankyrin repeat-containing protein 4，Ank4），该蛋白可通过调控宿主内质网蛋白降解通路获取氨基酸[7－8,17]。因此，立克次体特有的代谢酶和转运体成为理想的抗立克次体药物作用靶点，如转运蛋白Tlc1、Tlc4、Tlc5、EamA和特有代谢酶PCC、LpxJ、G3PDH、IspB、IspU。

1.4 免疫逃逸过程及相应药物作用靶点

复制前，立克次体除通过代谢途径准备合成原料外，还需借助多种分泌系统向宿主细胞递送效应蛋白，实现免疫逃逸并在宿主细胞内生存。斑点热群（spotted fever group，SFG）立克次体可经T4SS释放Ank2，破坏宿主主要组织相容性复合体Ⅰ类分子的抗原呈递功能[13]。斑疹伤寒群（typhus group，TG）立克次体可经T4SS分泌立克次体侵入与存活激酶1，该蛋白具有双重活性：一方面催化磷脂酰肌醇4，5-二磷酸转化为磷脂酰肌醇3，4，5-三磷酸，促进细菌侵入宿主；另一方面模拟Ⅲ类磷脂酰肌醇3-激酶与宿主自噬效应蛋白Beclin-1结合，产生不能杀伤细菌却能保护自身的自噬泡，阻断立克次体与宿主溶酶体结合[13]。Ot则通过2种方式逃避免疫应答：一方面降低自身免疫原性；另一方面通过T1SS向宿主注射Ank1和Ank6以抑制核因子κB介导的宿主炎症信号[7]。除了上述种属特异性的免疫逃逸方式外，立克次体还可阻止宿主TANK结合激酶1激活干扰素调节因子3，干扰环鸟苷酸-腺苷酸合成酶（cyclic GMP-AMP synthase，cGAS）与DNA的稳定结合，从而削弱cGAS-干扰素基因刺激蛋白（stimulator of interferon genes，STING）通路，减少宿主Ⅰ型干扰素的释放，减轻宿主免疫应答强度[20－22]。因此，立克次体向宿主递送效应蛋白的分泌系统（T1SS/T4SS）被视为抗立克次体药物的重要作用靶点；同时，激活宿主cGAS-STING通路可增强宿主对立克次体的免疫应答[21]。

1.5 复制与传播过程及相应药物作用靶点

感染早期，立克次体通过T4SS向宿主细胞注射效应蛋白，上调宿主抗凋亡蛋白表达以抑制宿主细胞凋亡，使宿主细胞处于“假存活”状态，为细菌复制提供稳定的场所[7,13]。在宿主细胞质这一稳定场所中，立克次体通过二分裂方式进行复制[14,23]。

立克次体复制后的细胞间传播方式因种属差异存在明显不同。SFG立克次体在感染早期通过立克次体表面蛋白A（rickettsial surface protein A，RickA）与宿主肌动蛋白相关蛋白2/3（actin-related protein 2/3，Arp2/3）复合物结合，形成分支状肌动蛋白网络以进行慢速运动[24－26]；在感染后期通过自身的Sca2模拟宿主成蛋白，招募宿主的球状肌动蛋白，催化形成肌动蛋白丝，以进行快速直线运动，使感染扩散至全身组织[11,27]。TG立克次体主要经宿主细胞裂解释放传播[7,14]。Ot则借助宿主动力蛋白沿微管运动至宿主细胞核周围复制，最终以出芽方式离开宿主细胞，向邻近细胞传播[14]。鉴于RickA和Sca2在SFG立克次体传播中的关键作用，这2个蛋白也成为抗立克次体药物的重要候选靶点。

综上所述，立克次体生命周期中最具成药潜力的候选靶点主要包括Tlc1、T4SS、T1SS、OmpB、Sca2等。这些靶点或因对细菌生存具有关键且不可替代的作用，或因仅在立克次体中特异性表达且在不同立克次体种属中高度保守。针对这些靶点开发的药物能最大限度地降低脱靶效应，并减少对宿主的毒性。

2 基于新靶点的抗立克次体药物

2.1 靶向立克次体入侵和传播阶段的化合物

立克次体的OmpB与其宿主细胞受体Ku70的结合是立克次体入侵的关键步骤。已有研究发现，宿主的自噬相关蛋白9（autophagy-related protein 9，ATG9）能够与Ku70结合，且结合位点与OmpB相同，因此，ATG9能竞争性阻断OmpB与Ku70的相互作用，阻止立克次体黏附于宿主细胞[28－29]。使用自噬促进剂西罗莫司可抑制宿主哺乳动物雷帕霉素靶蛋白的激酶活性，从而上调*ATG9*基因及其蛋白的表达，最终显著减少表达OmpB的大肠埃希菌在C57BL/6J小鼠肝脏中的定植[30]。值得注意的是，西罗莫司的抗立克次体作用并不依赖自噬，因为自噬抑制剂氯喹和巴弗洛霉素A1并不影响立克次体感染。Sahni等[31]发现，AZD4547是一种选择性成纤维细胞生长因子受体1～3（fibroblast growth factor receptor 1-3，FGFR1-3）酪氨酸激酶抑制剂，可抑制FGFR1酪氨酸激酶活性（特别是抑制Y653/Y654位点的磷酸化），阻断FGFR1下游信号通路及其介导的小窝蛋白1依赖性内吞作用，从而抑制立克次体经OmpA-FGFR1途径进入宿主细胞。该研究发现，以100 nmol/L AZD4547预处理人真皮微血管内皮细胞后，立克次体入侵率降低约41%。Petchampai等[32－33]测试了多种针对宿主信号分子的特异性抑制剂对蒙大拿立克次体（*R. montanensis*）入侵宿主的影响。结果发现，蛋白酪氨酸激酶（protein tyrosine kinase，PTK）抑制剂金雀异黄素（500 μmol/L）、PTK抑制剂PP2（250 μmol/L）、黏着斑激酶抑

制剂Ⅰ（500 μmol/L）、磷脂酰肌醇3-激酶抑制剂HWT（500 μmol/L）、神经元Wiskott-Aldrich综合征蛋白抑制剂187-1（100 μmol/L）和Ras相关C3肉毒毒素底物1抑制剂Rac1（1 mmol/L）可分别使立克次体入侵率降低69%、48%、77%、60%、20%和38%；而广谱Rho家族鸟苷三磷酸酶（Rho family guanosine triphosphatases，Rho GTPases）抑制剂艰难梭菌毒素B对立克次体入侵宿主无显著影响。

肌动蛋白对SFG立克次体在宿主内移动和入侵邻近细胞起重要作用，也是重要的药物作用靶点。研究发现，钙通道阻滞剂能通过破坏宿主胞内钙稳态间接干扰下游靶点，包括钙依赖性肌动蛋白结合蛋白、蛋白激酶C及Rho GTPases等，从而阻止立克次体通过Sca2机制激活宿主Arp2/3复合物，进而阻止肌动蛋白聚合，抑制细菌在宿主内的运动[34]；3种钙通道阻滞剂贝普地尔、维拉帕米和尼索地平对人内皮细胞EA.hy926中康氏立克次体的半数抑制浓度分别为6、37、15 μmol/L，均显著低于其对宿主的半数毒性浓度[34—35]。

尽管OmpB和Sca2是立克次体的特异性蛋白，且在立克次体入侵和传播时发挥了重要作用，但宿主可能通过代偿性上调其他入侵途径相关蛋白来削弱这些抑制剂的效应，因此开发多靶点抑制剂仍很有必要。

2.2 靶向立克次体代谢的化合物

能量代谢方面，Fitzsimmons等[36]的研究表明，2种一氧化氮供体——二乙胺一氧化氮复合物与精胺一氧化氮复合物能释放NO，结合立克次体电子传递链中的细胞色素氧化酶复合物，从而减少ATP合成，引起细菌能量耗竭，降低其感染率。Rahman等[37]通过分子对接探讨了化合物与立克次体电子传递链关键酶琥珀酸脱氢酶的结合能力：该研究先在ZINC数据库中筛选约18 000个化合物得到6个候选分子，最终纳入3个候选分子ZINC67974679、ZINC67982856、ZINC05668040（分别含五元、六元、五元芳香环），其与琥珀酸脱氢酶的结合能分别为－27.4、－25.2、－19.8 kJ/mol，提示这些候选分子可能破坏细菌的能量代谢；但该研究未探讨化合物对宿主线粒体的潜在毒性。

物质代谢方面，立克次体代谢障碍显著，可供利用的作用靶点有限。Ahyong等[19]发现，胆固醇合成酶抑制剂他汀类药物可通过抑制3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶减少宿主异戊二烯类前体——异戊烯基焦磷酸和法尼基焦磷酸的合成；由于立克次体没有从头合成异戊二烯的能力，这些前体的减少直接抑制了细菌复制。还有研究关注到立克次体氨基酸代谢中甲硫氨酸氨肽酶（methionine aminopeptidase，MetAP）的作用。该酶能切除立克次体新生蛋白N端的甲硫氨酸残基，促进细菌蛋白正确折叠以产生功能性蛋白；含三唑环或8-羟基喹啉的曼尼希碱衍生物能特异性抑制该酶活性（有效浓度为0.27～10 μmol/L），从而抑制立克次体生长，但这些研究均未开展体内实验验证[38—42]。

目前靶向立克次体能量代谢与物质代谢的候选分子作用有限，其原因一方面可能在于立克次体存在代偿性摄取宿主营养物质的机制，单一靶点阻断可能不足以有效抑制细菌生长；另一方面可能与多数已开发的化合物未靶向细菌代谢途径的特异性蛋白有关。未来靶向Tlc1、异戊二烯类代谢通路及MetAP等靶点的候选分子将成为该方向的研究重点。

2.3 靶向立克次体分泌系统的化合物

Maurya等[43]发现，立克次体属的T1SS中存在一种外膜通道蛋白TolC，该蛋白是细菌多药外排泵的关键组分，能将药物、毒素等有害物质泵出胞外，在细菌耐药性形成和毒素分泌中发挥重要作用。该蛋白在人类中无同源蛋白，是较好的潜在靶点。该研究从蛋白质数据库配体库中获得661个靶向革兰氏阴性菌TolC蛋白家族的配体用于虚拟筛选，并结合吸收、分布、代谢、排泄、毒性分析与分子对接技术，最终锁定3个候选抑制剂（配体编号：19V、6Q8和39H）；但该研究仅完成了虚拟筛选，亦未进行实验验证。

目前尚未见靶向T4SS的抗立克次体药物研究报道；今后靶向分泌系统的候选药物研究应更有针对性，并需进行严格的活性评估和机制探讨。

2.4 靶向宿主免疫的化合物

Czyż等[35]提出以宿主导向抗菌药物（host-directed antimicrobial drug，HDAD）治疗立克次体病的新策略。该方法通过干扰宿主细胞中那些被病原体利用以维持自身生存的信号通路关键分子来抑制病原体生长。研究表明，在浓度为33 μmol/L时，三氟拉嗪、洛美利嗪和贝普地尔3种靶向宿主钙通道及G蛋白偶联受体（G protein-coupled receptor，GPCR）信号的药物均能有效抑制康氏立克次体的胞内生长（抑制率均＞80%）；但该研究未探讨长期用药对宿主的安全性及抗立克次体的具体分子机制。

与直接靶向立克次体自身蛋白的化合物相比，HDAD具有一定优势：（1）耐药发生率低——HDAD作用于受立克次体感染的宿主细胞后，细菌需同时重构与宿主的多种互作机制，才能产生耐药性；（2）具有广谱抗病原体活性——HDAD能作用于采用类似免疫逃逸途径的多种胞内菌。但HDAD也存在不可忽视的用药风险：（1）较高的脱靶效应——立克次体引起的宿主免疫失衡广泛存在于机体多种细胞中，HDAD很难仅针对受立克次体感染的细胞起作用；（2）对宿主的毒性——长

期使用HDAD会导致宿主免疫失衡，易继发其他感染，尤其是免疫缺陷患者及使用其他免疫抑制剂的患者。

3 结语

本文系统梳理了立克次体生命周期各环节中可药物干预的靶点，并综述了靶向这些靶点的候选分子与宿主导向治疗策略的研究进展；但现有研究多局限于体外实验或虚拟筛选阶段，尚无候选药物进入临床研究。抗立克次体药物面临的耐药性、用药限制及研发进展缓慢等困境，促使研究者寻求新的治疗策略：一方面，需要针对立克次体自身非传统的关键靶点进行药物设计，如立克次体中介导ATP/ADP交换的特异性转运蛋白Tlc1、介导免疫逃逸的T4SS/T1SS以及介导入侵和传播的OmpB和Sca2；另一方面，可从宿主-病原体相互作用网络进行探索，通过联合应用直接靶向病原体靶点的药物和HDAD（如针对宿主钙通道和GPCR信号的化合物）来降低耐药性和脱靶效应。未来，抗立克次体药物的研发将依赖多学科交叉与多种治疗策略融合：不仅需要整合现代药理学、结构生物学、计算化学等技术筛选和优化先导化合物，并验证候选化合物对立克次体靶点的有效性与安全性，还需要探索抗立克次体自身靶点药物与HDAD、免疫调节药物的联合用药方案。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 姜天俊，江佳富，齐文杰，等. 恙虫病临床诊疗专家共识[J]. 中国人兽共患病学报，2024，40(1)：1-6.

[2] Luo Y Y，Liu S T，He Q N，et al. *Orientia tsutsugamushi* infection in wild small mammals in western Yunnan Province，China[J]. Pathogens，2023，12(1)：128.

[3] Watt G，Chouriyagune C，Ruangweerayud R，et al. Scrub typhus infections poorly responsive to antibiotics in northern Thailand[J]. Lancet，1996，348(9020)：86-89.

[4] Watt G，Kantipong P，Jongsakul K，et al. Doxycycline and rifampicin for mild scrub-typhus infections in northern Thailand：a randomised trial[J]. Lancet，2000，356(9235)：1057-1061.

[5] Mathai E，Rolain J M，Verghese G M，et al. Outbreak of scrub typhus in southern India during the cooler months[J]. Ann N Y Acad Sci，2003，990：359-364.

[6] Lee S H，Kim E G. PO16.9 doxycycline-resistant tsutsugamushi meningoencephalitis[J]. Clin Neurophysiol，2009，120：S98-S99.

[7] Salje J. Cells within cells：rickettsiales and the obligate intracellular bacterial lifestyle[J]. Nat Rev Microbiol，2021，19(6)：375-390.

[8] Driscoll T P，Verhoeve V I，Guillotte M L，et al. Wholly *Rickettsia*！ Reconstructed metabolic profile of the quintessential bacterial parasite of eukaryotic cells[J]. mBio，2017，8(5)：e00859-e00817.

[9] Felice A G，Alves L G，Freitas A S F，et al. Pan-genomic analyses of 47 complete genomes of the *Rickettsia* genus and prediction of new vaccine targets and virulence factors of the species[J]. J Biomol Struct Dyn，2022，40(16)：7496-7510.

[10] Helminiak L，Mishra S，Kim H K. Pathogenicity and virulence of *Rickettsia*[J]. Virulence，2022，13(1)：1752-1771.

[11] Sahni A，Fang R，Sahni S K，et al. Pathogenesis of rickettsial diseases：pathogenic and immune mechanisms of an endotheliotropic infection[J]. Annu Rev Pathol，2019，14：127-152.

[12] Martinez-Miranda H A，Balam-Romero J B，Dzul-Rosado K R. Importancia de las proteínas OmpA y OmpB en el desarrollo de vacunas contra la rickettsiosis[J]. Rev Biomed，2019，30(2)：73-81.

[13] Huang D，Luo J J，Ouyang X，et al. Subversion of host cell signaling：the arsenal of rickettsial species[J]. Front Cell Infect Microbiol，2022，12：995933.

[14] Voss O H，Rahman M S. *Rickettsia*-host interaction：strategies of intracytosolic host colonization[J]. Pathog Dis，2021，79(4)：ftab015.

[15] Audia J P，Winkler H H. Study of the five *Rickettsia prowazekii* proteins annotated as ATP/ADP translocases（Tlc）：only Tlc1 transports ATP/ADP，while Tlc4 and Tlc5 transport other ribonucleotides[J]. J Bacteriol，2006，188(17)：6261-6268.

[16] Lin H J，Huang J，Li T M，et al. Structure and mechanism of the plastid/parasite ATP/ADP translocator[J]. Nature，2025，641(8063)：797-804.

[17] Mandel C G，Sanchez S E，Monahan C C，et al. Metabolism and physiology of pathogenic bacterial obligate intracellular parasites[J]. Front Cell Infect Microbiol，2024，14：1284701.

[18] Guillotte M L，Gillespie J J，Chandler C E，et al. *Rickettsia* lipid a biosynthesis utilizes the late acyltransferase LpxJ for secondary fatty acid addition[J]. J Bacteriol，2018，200(19)：e00334-e00318.

[19] Ahyong V，Berdan C A，Burke T P，et al. A metabolic dependency for host isoprenoids in the obligate intracellular pathogen *Rickettsia parkeri* underlies a sensitivity to the statin class of host-targeted therapeutics[J]. mSphere，2019，4(6)：e00536-e00519.

[20] Burke T P，Engström P，Chavez R A，et al. Inflammasome-mediated antagonism of type Ⅰ interferon enhances *Rickettsia* pathogenesis[J]. Nat Microbiol，2020，5(5)：688-696.

[21] Cheng R X, Zhou C Y, Zhao M L, et al. TRIM56-mediated production of type Ⅰ interferon inhibits intracellular replication of *Rickettsia rickettsii*[J]. Microbiol Spectr, 2024, 12(4): e0369523.

[22] Zhou J, Sun T Z, Jin S H, et al. Erratum: dual feedforward loops modulate type Ⅰ interferon responses and induce selective gene expression during TLR4 activation[J]. iScience, 2022, 25(8): 104748.

[23] 戴璐鹏, 焦俊, 付梦姣, 等. siRNA下调20S蛋白酶体β5亚基抑制立氏立克次体细胞内增殖[J]. 微生物学报, 2022, 62(3): 1099-1109.

[24] Tran C J, Zubair-Nizami Z, Langohr I M, et al. The *Rickettsia* actin-based motility effectors RickA and Sca2 contribute differently to cell-to-cell spread and pathogenicity [J]. mBio, 2025, 16(2): e0256324.

[25] Jeng R L, Goley E D, D'Alessio J A, et al. A *Rickettsia* WASP-like protein activates the Arp2/3 complex and mediates actin-based motility[J]. Cell Microbiol, 2004, 6(8): 761-769.

[26] Gouin E, Egile C, Dehoux P, et al. The RickA protein of *Rickettsia conorii* activates the Arp2/3 complex[J]. Nature, 2004, 427(6973): 457-461.

[27] Alqassim S S, Lee I G, Dominguez R. *Rickettsia* Sca2 recruits two actin subunits for nucleation but lacks WH2 domains[J]. Biophys J, 2019, 116(3): 540-550.

[28] Bechelli J, Rumfield C S, Walker D H, et al. Subversion of host innate immunity by *Rickettsia australis* via a modified autophagic response in macrophages[J]. Front Immunol, 2021, 12: 638469.

[29] Sahni A, Alsing J, Narra H P, et al. Endothelial mechanistic target of rapamycin activation with different strains of *R. rickettsii*: possible role in rickettsial pathogenesis[J]. Microorganisms, 2024, 12(2): 296.

[30] Chen C, Liu G X, Xu K H, et al. ATG9 inhibits *Rickettsia* binding to the host cell surface by blocking the rOmpB-XRCC6/Ku70 interaction[J]. Autophagy, 2025, 21(10): 2213-2229.

[31] Sahni A, Patel J, Narra H P, et al. Fibroblast growth factor receptor-1 mediates internalization of pathogenic spotted fever rickettsiae into host endothelium[J]. PLoS One, 2017, 12(8): e0183181.

[32] Petchampai N, Sunyakumthorn P, Guillotte M L, et al. Novel identification of *Dermacentor variabilis* Arp2/3 complex and its role in rickettsial infection of the arthropod vector[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e93768.

[33] Petchampai N, Sunyakumthorn P, Banajee K H, et al. Identification of host proteins involved in rickettsial invasion of tick cells[J]. Infect Immun, 2015, 83(3): 1048-1055.

[34] Zhu J C, Cook J H, Dahmani M, et al. The host calcium system contributes to intracellular *Rickettsia* pathogenesis [J]. Infect Immun, 2025, 93(10): e0036325.

[35] Czyż D M, Potluri L P, Jain-Gupta N, et al. Host-directed antimicrobial drugs with broad-spectrum efficacy against intracellular bacterial pathogens[J]. mBio, 2014, 5(4): e01534-e01514.

[36] Fitzsimmons L F, Clark T R, Hackstadt T. Nitric oxide inhibition of *Rickettsia rickettsii*[J]. Infect Immun, 2021, 89(12): e00371-e00321.

[37] Rahman S, Liu H, Shah M, et al. Prediction of potential drug targets and key inhibitors (ZINC67974679, ZINC67982856, and ZINC05668040) against *Rickettsia felis* using integrated computational approaches[J]. Front Vet Sci, 2024, 11: 1507496.

[38] Alabbas A B. Identification of promising methionine aminopeptidase enzyme inhibitors: a combine study of comprehensive virtual screening and dynamics simulation study[J]. Saudi Pharm J, 2023, 31(9): 101745.

[39] Helgren T R, Chen C L, Wangtrakuldee P, et al. *Rickettsia prowazekii* methionine aminopeptidase as a promising target for the development of antibacterial agents[J]. Bioorg Med Chem, 2017, 25(3): 813-824.

[40] Helgren T R, Seven E S, Chen C L, et al. The identification of inhibitory compounds of *Rickettsia prowazekii* methionine aminopeptidase for antibacterial applications[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2018, 28(8): 1376-1380.

[41] Sharma I, Chen C L, Daraji D, et al. Novel inhibitors of *Rickettsia prowazekii* methionine aminopeptidase from the Malaria Box[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2023, 87: 129281.

[42] Sharma I, Daraji D, Horn J R, et al. Inhibitors of *Rickettsia prowazekii* methionine aminopeptidase 1 identified from the Pandemic Response Box[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2024, 112: 129931.

[43] Maurya P K, Singh S, Mani A. Comparative genomic analysis of *Rickettsia rickettsii* for identification of drug and vaccine targets: TolC as a proposed candidate for case study[J]. Acta Trop, 2018, 182: 100-110.

（收稿日期：2026-07-23　修回日期：2026-11-03）

（本文责编：孙　冰）