奶牛葡萄球菌性乳腺炎及其防御机制

张建波[1]，黑立新[1]，裴廷福[1]，朱高照[1]，胡智胜[2*]

1 山东省青岛市胶州市农业农村局，山东青岛 266300
2 山东省畜牧总站，山东济南 250102

摘　要：奶牛葡萄球菌性乳腺炎主要由金黄色葡萄球菌、非金黄色葡萄球菌引起。金黄色葡萄球菌是最常见的乳腺炎致病菌，能够通过其毒力因子引发乳腺的急性或慢性感染，并导致奶产量下降、乳汁体细胞数升高。非金黄色葡萄球菌菌株，虽然通常被视为次要病原体，但也能引起奶牛亚临床乳腺炎、影响奶质。葡萄球菌通过多种机制逃避宿主的免疫防御，包括生物膜的形成、细胞内存活、免疫逃逸因子的产生。此外，葡萄球菌通过诱导自噬、改变细胞壁结构等方式，增强其在宿主中的持久性、致病性。宿主的免疫反应包括先天性免疫、适应性免疫的协同作用，其中中性粒细胞、巨噬细胞在初期的免疫防御中起关键作用，而抗体、细胞介导的免疫反应则有助于清除感染。本文旨在分析奶牛葡萄球菌性乳腺炎的致病、防御机制，以期为疾病防治提供新思路。

关键词：奶牛乳腺炎；葡萄球菌；致病机制；宿主免疫；防治策略

文章编号：1671–4393（2025）08–0037–11　　DOI:10.12377/1671–4393.25.08.07

中国乳业线上阅读

0 引言

奶牛葡萄球菌性乳腺炎是全球奶牛养殖业面临的重大挑战之一，对奶牛的健康、生产性能以及乳制品质量造成严重威胁[1]。金黄色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*，*S.aureus*）是主要致病菌，其能够引发从急性到慢性的乳腺感染，常伴随奶产量下降、乳汁体细胞数升高，最终影响乳制品的质量和经济效益[2]。此外，金黄色葡萄球菌还具有较强的抗药性，特别是对甲氧西林的耐药性，给治疗和控制带来很大困难。近年来，非金黄色葡萄球菌（Non–*Staphylococcus aureus*，NAS）也被逐渐认识为乳腺炎的潜在致病因子，尽管这些菌株通常被视为次要病原

基金项目：2023年山东省重点研发计划（农业良种工程品种培育）项目–奶牛关键性状智能选育技术研究与应用（2023LZGC004）

作者简介：张建波（1970–），男，山东青岛人，本科，高级兽医师，研究方向为畜牧兽医；
黑立新（1967–），女，山东青岛人，本科，高级畜牧师，研究方向为畜牧兽医；
裴廷福（1971–），男，山东青岛人，本科，高级兽医师，研究方向为畜牧兽医；
朱高照（1981–），男，山东青岛人，本科，高级兽医师，研究方向为畜牧兽医。

*通信作者：胡智胜（1977–），男，山东莱州人，硕士，正高级畜牧师，统计监测室（产业经济）主任，研究方向为畜牧业生产统计与经济运行监测预警和奶牛生产技术。

体，但一些NAS物种如*S.chromogenes*、*S.simulans*和*S.epidermidis*等，已经被证明能够引起亚临床乳腺炎，并且对乳腺炎的传播和管理产生一定影响[3]。葡萄球菌性乳腺炎的防治面临多重挑战，其致病性不仅与病原菌的毒力因子密切相关，还涉及宿主的免疫反应。葡萄球菌通过生物膜的形成、细胞内存活及分泌免疫逃逸因子等机制，能够有效抵抗宿主的免疫系统，延缓或逃避免疫清除，从而导致慢性反复性感染[4]。奶牛的免疫防御主要依赖于先天性免疫、适应性免疫的协同作用，尤其是中性粒细胞、巨噬细胞在感染初期的关键防御[5]。然而，葡萄球菌通过多种方式抑制免疫反应，增加治疗难度。尽管适应性免疫能够在感染过程中发挥作用，但葡萄球菌的免疫逃逸机制使传统的治疗手段效果有限。

1 葡萄球菌属的分类及生物学特征

葡萄球菌属（*Staphylococcus*）是机会性共生或环境细菌，广泛分布于哺乳动物和鸟类的鼻腔、黏膜和皮肤，该属包括超过60 个有效物种，其中金黄色葡萄球菌（*S.aureus*）、非金黄色葡萄球菌（NAS）是奶牛乳腺炎的主要病原体[6]。NAS包括凝固酶阴性葡萄球菌以及一些凝固酶阳性和可变葡萄球菌[7]。葡萄球菌是非运动性、兼性厌氧球菌，除少数菌株外，其他菌株为兼性厌氧，它们通过垂直分裂平面呈葡萄状聚集生长，生化特征包括凝固酶阳性、阴性或可变，且为革兰氏阳性、过氧化氢酶阳性[8]。葡萄球菌能在较长时间内存活，并能在10%NaCl的环境生长。其染色体DNA的G/C含量较低（27%～41%），大多数菌株为过氧化氢酶阳性，少数为过氧化氢酶阴性[9]。葡萄球菌可产生凝固酶（Coa）或von Willebrand因子结合蛋白（vWbp），增强其致病性。金黄色葡萄球菌是奶牛乳腺炎的主要致病物种，通常为凝固酶阳性[10]。尽管NAS被视为次要病原体，但包括*S. ntermedius*、*S.pseudintermedius*、*S.coagulans*等凝固酶阳性或可变菌株，以及*S.chromogenes*、*S.simulans*、*S.xylosus*、S.haemolyticus、S.epidermidis等凝固酶阴性菌株，均已被证实可导致奶牛乳腺炎，且致病性、流行病学分布、基因组组成存在差异[11]。

2 葡萄球菌引起的乳腺炎

2.1 金黄色葡萄球菌乳腺炎

金黄色葡萄球菌是我国奶牛场及全球范围内主要的传染性乳腺炎病原体，不同的金黄色葡萄球菌菌株在传播能力、引发乳腺炎、奶产量损失、毒力特性以及侵入乳腺上皮细胞能力方面不同[12]。据报道，一个牛群中通常由单一菌株占主导，某些主要克隆被认为是全球范围内乳腺炎的致病菌。Campos等[13]研究中发现，CC97、CC1、CC5、CC8和CC398基因型是全球奶牛群中最常见的菌株，其中，CC97和CC151被认为更具致病性。金黄色葡萄球菌通常引起亚临床乳腺炎（Subclinical Mastitis，SCM）、伴有高体细胞（Somatic Cell Count，SCC）技术的慢性乳腺炎，乳腺炎形式差异较大，从急性期乳房坏疽（通常发生在泌乳初期）到更常见的亚临床慢性乳腺炎，后者表现为SCC升高、奶产量下降[14]。全面实施乳腺炎控制计划的奶场中，金黄色葡萄球菌乳腺炎的发生率有所下降。SCC较低的奶牛场，牛群中金黄色葡萄球菌乳腺感染（IMI）患病率为1%～10%；而在SCC较高的奶牛场，牛群患病率可能上升到50%～75%，乳房个体IMI患病率为10%～25%。在初产奶牛中，金黄色葡萄球菌IMI的患病率为5%～15%。抗生素治疗金黄色葡萄球菌乳腺炎效果不佳，治愈率极低[15]。

2.2 金黄色葡萄球菌的细胞内生存

金黄色葡萄球菌能够侵入并在多种吞噬性、非吞噬性细胞内存活与增殖，包括在奶牛乳腺炎乳汁样本中的巨噬细胞中[16]。金黄色葡萄球菌通过诱导宿主细胞内的自噬过程，有助于其在细胞内的存活自噬形成自噬体，但这些自噬体无法与溶酶体结合，从而避免病原的清除[17]。该机制增加细胞内金黄色葡萄球菌的存活数量，尤其在感染牛的吞噬细胞、乳腺上皮细胞时表现显著[18]。研究显示，金黄色葡萄球菌不仅能

中国乳业线上阅读

够在自噬体中生存，还能够通过改变自噬流来增强自身存活。当自噬体形成受到阻碍时，金黄色葡萄球菌的数量增加[19]。此外，金黄色葡萄球菌在进入细胞后常转化为小菌落变异型，这种变异型具有小形态、休眠生化特性，能够逃避宿主免疫反应、抗菌治疗。这些小菌落变异型，在慢性乳腺炎的奶牛中尤为常见。金黄色葡萄球菌还通过多种因子增强其细胞内生存能力，包括8型荚膜多糖（Cap）、腺苷酸合成酶A（AdsA）、半胱氨酸蛋白酶（SspB和SspC），这些因子与生物膜形成、细胞内存活密切相关[20]。这种表型的切换、持久的细胞内存活导致乳腺内金黄色葡萄球菌的持续定殖，并引发复发性乳腺炎。

3 非金黄色葡萄球菌引起的乳腺炎

3.1 NAS 作为乳腺内次要病原体或共生菌

NAS（非金黄色葡萄球菌）是由50 多种凝固酶阴性葡萄球菌及一些凝固酶阳性和可变葡萄球菌组成的群体。尽管种类繁多，15～20 种与奶牛乳腺感染（IMI）相关，其中最常见的包括*S.chromogenes*、*S.simulans*、*S.xylosus*、*S.haemolyticus*和*S.epidermidis*[21]。NAS在泌乳奶牛中的分离率逐渐增加，是奶牛亚临床乳腺炎的常见病因之一。部分NAS菌种会引起乳腺炎及其他疾病，尽管它们通常被认为是次要病原体。*S.chromogenes*、*S.simulans*和S. epidermidis常见于乳头皮肤及乳头尖端。*S.chromogenes*在初产奶牛分娩时定植乳头、乳房皮肤，并在首泌乳期乳汁中发现。*S.simulans*则通常从乳腺炎奶牛的乳汁中分离。*S.agnetis*作为凝固酶可变菌种，首次从乳腺炎奶牛中分离，与*S.hyicus*相似[22]。这些细菌广泛存在于不同生态环境中，包括垫料、乳房皮肤、乳头皮肤、鼻腔等。NAS在引发奶牛乳腺炎的能力上存在遗传差异，它们具有特定物种的毒力因子和致病性，会影响奶牛的生产性能。NAS还会形成生物膜，帮助其定植于挤奶设备、挤奶员手部，从而促进其传播，它们对抗菌药物的敏感性也有所不同[23]。

3.2 NAS IMI 的宿主免疫反应

巨噬细胞是乳腺先天免疫的第一响应者，随即中性粒细胞从循环系统招募至乳腺[24]。不同的葡萄球菌菌种在诱导乳腺炎症反应、增加乳汁体细胞数（SCC）的能力上存在差异，金黄色葡萄球菌通常引起最高的SCC，但NAS（如*S.chromogenes*、*S.hyicus*、*S.agnetis*、*S.simulans*和*S.xylosus*）也能导致与金黄色葡萄球菌类似的SCC升高[25]。金黄色葡萄球菌感染通常会在早期导致SCC的升高，并可能发展为亚临床乳腺炎。若宿主防御无法清除金黄色葡萄球菌，感染将变为慢性，SCC下降至中等水平。NAS会引起轻度到中度的临床乳腺炎，且在某些情况下也会显著升高SCC。例如，*S.simulans*在临床试验中引发的炎症反应比*S. pidermidis*更强，且*S.simulans*引发的临床乳腺炎比其他NAS更严重[26]。研究显示，*S.chromogenes*在乳腺炎乳汁中的炎症反应较乳头尖端分离的*S.chromogenes*更强，这可能与菌株的毒力差异有关，*S.epidermidis*和*S.haemolyticus*也可引起高SCC，且不同NAS引发的SCC水平在70 000～123 000 个细胞/mL[27]。某些NAS物种（如*S.agnetis*、*S.hyicus*和*S.simulans*）更常引起临床乳腺炎，而其他物种（如*S.epidermidis*）则常引起轻度炎症反应，*S.agnetis*比*S.simulans*和*S.chromogenes*更容易被小鼠巨噬细胞吞噬，但对吞噬细胞的杀伤更具抗性[28]。此外，金黄色葡萄球菌、NAS均不能抑制血液和乳汁中性粒细胞的活性氧（ROS）产生，且葡萄球菌通过形成荚膜、胞外多糖抵抗吞噬杀伤[29]。

3.3 NAS 对乳房健康、奶质和 SCC 的影响

NAS在奶牛乳腺炎中具有一定的致病性，尤其在亚临床乳腺炎中较常见。一些研究显示，NAS通常只引起轻微的SCC增加、温和的临床乳腺炎，对奶产量影响较小，但有研究显示，某些NAS物种（如*S.chromogenes*、*S.simulans*和*S.xylosus*）引起的

中国乳业杂志社版权所有

SCC增加与金黄色葡萄球菌相当[30]。在泌乳早期，*S.chromogenes*感染时乳房的SCC水平显著升高[25]。不同NAS物种对SCC的影响存在差异。某些NAS物种的持续性感染导致较高的SCC，而短期感染则对SCC的影响较小。如*S.chromogenes*在干奶期感染后引发高SCC，并伴随IFN－γ和IgG2的生成[31]。尽管某些物种的感染不会显著降低奶产量，但*S.chromogenes*引发的持续感染会导致乳房奶产量下降。NAS在乳腺中的定植性、生物膜形成能力也对其致病性有影响。某些NAS物种能够抑制其他乳腺炎病原体的定植，表现出一定的保护作用。然而，它们本身也可引发乳腺炎，并导致奶质下降、奶产量损失，这种感染的后果通常表现为轻度到中度的SCC增加，以及奶质的轻微下降[32]。

3.4 NAS 的治疗措施及抗菌素耐药性

葡萄球菌对多种抗生素（特别是甲氧西林）已显示出显著的耐药性，这对公共健康构成重大挑战。甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌（MRSA）仅能通过少数抗生素治疗，并且治疗周期较长[33]。MRSA是一种人畜共患病，因此需要持续监测其抗菌药物敏感性，以防止在动物与人类之间的传播。耐药基因的传播不仅促进多重耐药菌株的出现，还使得由这些细菌引发的感染病例增加。在葡萄球菌中，最常见的耐药机制是产生β－内酰胺酶，这使得亚临床乳腺炎NAS菌株比临床菌株更容易产生耐药性[34]。这些耐药细菌对多类抗菌药物表现出抗性。研究显示，在泌乳期间治疗金黄色葡萄球菌乳腺炎的效果较差，治疗的治愈率仅为3%～63%，而在干奶期治疗的单侧治愈率为25%～75%[35]。芬兰的一项研究显示，金黄色葡萄球菌、NAS在乳腺炎奶牛乳样中的抗药性基因（如blaZ）检测率分别为9.3%、28.9%[36]。*S.epidermidis*对青霉素、甲氧西林表现出较强的耐药性，且在其基因组中普遍存在mecA基因。瑞士的一项研究则显示，*S.xylosus*对克林霉素、苯唑西林的耐药性分别为65%、30%，且耐药性主要由可移动遗传元件（如tetK质粒）引起[37]。

4 通用葡萄球菌毒力调控因子

葡萄球菌作为机会性共生菌，能够引发一系列疾病（包括皮肤感染、乳腺炎、坏死性筋膜炎等）[38]。然而，金黄色葡萄球菌在人类和奶牛中的适应性菌株存在差异，理解这些差异对控制感染至关重要。金黄色葡萄球菌通过调控不同毒力因子的表达，在宿主体内适应恶劣环境并存活，这些毒力因子涉及宿主细胞附着、免疫逃逸及养分获取等[39]。其毒力因子由染色体、可移动遗传元件（如噬菌体、质粒和致病岛等）编码，这些因子的表达受到通用毒力调控因子的控制。金黄色葡萄球菌使用多种调控系统，包括16 种两组分调控系统（TCS）、胞质DNA结合蛋白（如SarA）[40]。这些调控因子对金黄色葡萄球菌的致病性至关重要，其中AgrAC、SaeRS和SrrAB等调控毒力因子的表达，确保细菌在不同生长阶段的存活[41]。特别是WalKR系统在细胞壁代谢中的作用对金黄色葡萄球菌生存至关重要。此外，SarA与SaeRS的协同作用可以减少蛋白酶产生、促进生物膜形成，SarA突变可减少生物膜的形成，但增强抗生素敏感性；SaeRS突变则减少表面蛋白、生物膜的形成，但提高抗菌治疗效果[42]。

4.1 葡萄球菌毒力因子

在奶牛乳腺炎金黄色葡萄球菌分离株中，毒力因子种类众多，部分与临床结果的严重性没有直接关联，但其分布在不同克隆复合体中有所差异。毒力因子包括与宿主细胞黏附、内化、组织损伤、免疫逃逸及从宿主获取养分相关的因子[43]。尽管毒力因子的存在并未与乳腺炎的临床结果直接相关，但研究显示，毒力因子的组合可能比单一毒力因子更易引发乳腺炎。毒力因子的获取常通过抗菌药物压力引发的基因转移或可移动遗传元件的传播来增强致病能力[44]。金黄色葡萄球菌的主要毒力因子包括溶血素，细胞壁锚定蛋白（如SasC、SasD、SasF等），生物膜形成因子（如IcaA、IcaB、IcaC等），免疫逃逸因子（如Sbi、Cap和AdsA）以及半胱氨酸蛋白酶（如SspB、SspC）[45]。这

中国乳业线上团课

些因子通过促进细菌的黏附、逃避免疫系统、增强细胞内定植能力，加剧乳腺炎的发生与发展，尤其是半胱氨酸蛋白酶被认为是金黄色葡萄球菌在细胞内侵袭和感染中的重要因子。部分菌株的毒力基因与宿主免疫逃逸、生物膜形成能力密切相关，这些因子帮助金黄色葡萄球菌在乳腺中持续定植，导致慢性乳腺炎的发生[45]。

4.2 非分泌性毒力因子

葡萄球菌的非分泌性表面蛋白在宿主组织定植、免疫逃逸、细胞侵入过程中起重要作用。葡萄球菌蛋白A（SpA）通过与IgG的Fcγ结构域结合，抑制免疫球蛋白介导的细菌清除，帮助细菌逃避宿主免疫系统[46]。此外，SpA结合IgM的Fab片段，诱导B淋巴细胞的程序性死亡，使得免疫系统无法有效清除金黄色葡萄球菌感染[47]。生物膜是由胞外多糖、表面蛋白、核酸组成的细菌基质，能够有效保护细菌免受宿主免疫系统、抗菌药物攻击。金黄色葡萄球菌通过形成生物膜增强其在乳腺中的定植能力，减少宿主的免疫清除，导致慢性乳腺炎[48]。生物膜的形成依赖于多糖细胞间黏附物（PIA）、生物膜相关蛋白（Bap）及其他因子。尽管大多数金黄色葡萄球菌携带ica基因并能够形成生物膜，部分NAS菌株虽然缺失这些基因，仍可通过不同机制形成生物膜[49]。凝固酶、von Willebrand因子结合蛋白、葡萄球菌激酶是葡萄球菌的辅因子，能通过激活宿主的酶原，抑制吞噬细胞的杀菌作用。凝固酶、vWbp通过与凝血酶原相互作用，促进血凝块的形成，而葡萄球菌激酶则通过溶解纤维蛋白血凝块，帮助细菌逃避宿主的免疫反应[50]。

4.3 葡萄球菌分泌性（分泌的）毒力因子

外毒素是分泌毒素，占金黄色葡萄球菌分泌产物总量的约10%。大多数从奶牛乳腺炎病例中分离的金黄色葡萄球菌能够产生外毒素（如溶血素、核酸酶、蛋白酶、脂肪酶、透明质酸酶、胶原酶等）[51]。葡萄球菌外毒素可分为两类（细胞毒素、超抗原），细胞毒素破坏宿主细胞膜，导致靶细胞裂解、炎症；超抗原诱导细胞因子产生增加，并触发B细胞、T细胞增殖。

4.3.1 细胞毒素或细胞膜破坏毒素

金黄色葡萄球菌产生多种细胞毒素，这些毒素在细菌的侵入、存活过程起关键作用。其中最著名的是α毒素（溶血素-α，Hla），由Hla基因通过agr系统编码，具有33 kDa的孔形成特性，能够破坏细胞膜、引起细胞裂解[52]。α毒素能够裂解多种细胞类型（包括红细胞、血小板、内皮细胞和上皮细胞），并通过与细胞上的ADAM-10受体结合，决定其特异性[53]。β毒素（溶血素-β，Hlb）是一种非孔形成毒素，能够水解细胞膜中的鞘磷脂，尤其是对白细胞、红细胞有效[54]。γ毒素（溶血素-γ，Hlg）是一种双组分孔形成毒素，可引起巨噬细胞、中性粒细胞、单核细胞的裂解。δ毒素（溶血素-δ，Hld）无需特定受体即可引发中性粒细胞和单核细胞的裂解，且被认为是一种酚溶性调节因子[55]。此外，酚溶性调节因子（PSM），由psmα和psmβ操纵子编码，是一种两亲性肽，能够引起细胞死亡和生物膜的形成，并调节免疫反应。PSM与α-和β-溶血素一起，破坏免疫细胞的细胞膜，增强感染的侵入能力[56]。金黄色葡萄球菌还可通过白细胞毒素（LukMF）损伤白细胞，导致巨噬细胞和中性粒细胞的裂解，进一步加剧感染的传播和免疫逃逸。

4.3.2 葡萄球菌超抗原

葡萄球菌超抗原是一类由金黄色葡萄球菌产生的外毒素（19~30 kDa），具有耐热、抗蛋白酶和抗干燥特性[54]。这些超抗原能够结合T细胞受体（TCR）上的Vβ结构域、抗原呈递细胞（APC）的MHC-II类蛋白，激活并增殖T细胞，而无需抗原的加工与呈递。葡萄球菌超抗原主要用于免疫逃逸，包括葡萄球菌肠毒素（SEs）、葡萄球菌肠毒素样超抗原（SE-ls）和毒性休克综合征毒素-1（TSST-1）。肠毒素是一类水溶性、耐热的胞外蛋白，能够引发宿主细胞的信号传导反应，导致呕吐、休克和死亡[57]。这些超抗原通过结合MHC-II分子，激活CD4+、T细胞的多克隆反应，并释放大量炎症因子。金黄色葡萄球菌肠毒素包括SEA、SEB、SECn、SED等，并能在特定温度、pH值和盐浓度条件下产生，尤其在不当存储的乳制品中繁

中国乳业线上阅读

殖，成为食物中毒的主要源头[58]。尽管加热食品可杀死金黄色葡萄球菌，但其肠毒素仍能保持活性，导致食物中毒。金黄色葡萄球菌在奶制品中繁殖良好，特别是在高淀粉和蛋白质含量、适宜pH值和温暖条件下[59]。此外，NAS菌株、金黄色葡萄球菌在乳腺炎致病中的毒力因子作用存在差异，尽管发现NAS携带肠毒素基因，但这些基因的作用仍需进一步研究。

5 宿主对葡萄球菌乳腺炎的防御

5.1 自然防御

乳腺的自然防御机制包括物理屏障、乳腺微生物群。乳头管开口由平滑肌括约肌、角蛋白栓形成物理屏障。角蛋白栓由分层鳞状上皮细胞产生，含有抑菌脂肪酸、纤维结构蛋白，能够抑制细菌的定植[60]。纤维蛋白与细菌结合，诱导细胞壁变化，增加细菌的渗透压，促进其死亡。然而，乳头管在挤奶后会保持开放约2 小时，此时细菌有可能进入乳腺[61]。尽管物理屏障、抑菌物质存在，金黄色葡萄球菌依然能在干奶期、泌乳期进入乳腺并引发感染。此外，挤奶机、工人手部污染微生物通过挤奶机压力波动传播病原，也被认为是乳腺感染的主要途径。乳腺微生物群在乳腺健康中发挥重要作用。近年来，测序技术显示，牛奶中实际上包含多样、复杂的微生物群，其中许多细菌无法通过常规培养检测到。在乳腺炎病例中，一些无法培养的细菌物种（如支原体）可能对乳腺健康有重要影响。乳腺微生物群的动态变化与体细胞数（SCC）、乳腺感染（IMI）有密切关系。此外，长非编码RNA（lncRNA）在免疫系统的基因表达、炎症性疾病的调控中起到关键作用，研究显示，lncRNA在奶牛乳腺炎中的表达与病理变化密切相关[62]。

5.2 免疫

5.2.1 先天性免疫

皮肤、乳头括约肌和乳头管膜是第一道防线。一旦物理屏障被破坏，先天免疫便参与防御。乳头管组织表达Toll样受体（TLRs），分泌细胞因子和抗菌肽[63]。先天免疫包括细胞性免疫（白细胞：中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞和乳腺上皮细胞），体液性免疫（乳铁蛋白、转铁蛋白、溶菌酶、乳过氧化物酶、髓过氧化物酶、补体系统、细胞因子、趋化因子及宿主防御肽）[64]。

（1）细胞性免疫

中性粒细胞是乳腺感染（IMI）期间最主要的白细胞，占白细胞总数的80%，并通过先天免疫系统被迅速招募到感染部位[65]。中性粒细胞的招募由化学信号（如C5a、C3a和IL-8）驱动，这些信号引导它们从血液循环进入感染区域[65]。金黄色葡萄球菌的脂磷壁酸（LTA）能够诱导趋化因子的产生，进一步吸引中性粒细胞、单核细胞到达感染部位。在正常情况下，中性粒细胞由骨髓产生，并通过血液循环分布。当乳腺感染发生时，中性粒细胞的生产增加，并通过胞外渗出进入感染区域。尽管中性粒细胞在乳腺感染中起关键作用，一些金黄色葡萄球菌菌株能够避免被中性粒细胞吞噬、清除，存活于吞噬细胞内[66]。在这种情况下，自然杀伤细胞（NK）或细胞毒性T细胞（Tc）会杀死被感染的吞噬细胞，释放病原，供其他免疫细胞继续清除。如果金黄色葡萄球菌未被先天免疫系统有效清除，适应性免疫则通过特异性抗体接管防御，这些抗体通过调理吞噬增强细胞的杀菌能力[67]。IL-8是中性粒细胞反应的最重要趋化因子，快速有效的细胞反应对于抑制乳腺炎的发生至关重要。

（2）体液免疫

体液免疫是适应性免疫的重要组成部分，涉及多种抗微生物因子。在乳腺炎的防御中，乳铁蛋白通过剥夺感染区域的铁，促进氧化应激，从而抑制细菌的生长，并帮助宿主细胞存活[68]。补体系统由约30 种血浆、细胞表面蛋白组成，能够通过三种途径清除入侵病原体：经典途径、凝集素途径、替代途径[69]。补体C3a、C5a是过敏毒素，能诱导组胺释放、血管扩张和炎症反应，增强免疫防御。此外，补体系统通过形成膜攻击复合物（MAC），在病原体细胞膜上打孔，导致细胞损伤[69]。抗菌肽（AMPs）是体液免疫中的另一重要成分，广泛存在于动物、植物和微生物中，具有

广谱抗菌活性[70]。AMPs通常为阳离子型，但也有少部分为阴离子型，主要由多形核细胞、巨噬细胞和黏膜上皮细胞等产生。在奶牛中，常见的抗菌肽包括防御素、猫半乳蛋白和阴离子肽。这些抗菌肽通过诱导离子通道形成或引发细胞内成分的絮凝来杀死微生物，干扰微生物的代谢、能量运输。特别是β-防御素，主要由多形核细胞产生，对抗病原体有重要作用[71]。此外，乳腺上皮细胞可以通过脂多糖（LPS）、脂磷壁酸（LTA）诱导生成β-防御素，进一步强化乳腺的免疫防御功能。

（3）第三型免疫

乳腺炎通常由链球菌、葡萄球菌、大肠杆菌等细菌感染引起，特征为大量中性粒细胞向乳腺的招募，因此，细胞介导的第三型免疫被认为是乳腺内防御的重要机制[72]。尽管这一机制尚未得到充分研究，但通过增强第三型免疫（特别是通过改进疫苗设计），可能成为控制细菌性乳腺炎的有效手段。第三型免疫的核心特征包括中性粒细胞的招募、上皮细胞产生抗菌防御素、以及第三型先天淋巴样细胞（ILC3）的参与。免疫反应中，细胞因子（如IL-17A、IL-17F、IL-22）表达，以及转录因子（如维甲酸相关孤儿受体γt（RORγt）和α-Rorγt）激活，都起关键作用[72]。第三型免疫由多种细胞类型调控，包括ILC3、γδ T细胞、CD4+ T细胞（Th17）和CD8+细胞毒性T细胞（Tc17）[73]。反刍动物中的CD4+ Th17细胞能够分泌IL-17A，并在乳腺炎反应中发挥重要作用。此外，牛的乳腺样本中检测出具有记忆特征的CD4+和CD8+ T细胞，并且特定的γδ T细胞会在感染期间被招募至乳腺[74]。ILC3在实质组织、上皮表面存在，作为先天性免疫的效应细胞，参与保护宿主免受病原体的侵害，并调节炎症反应。

5.2.2 适应性免疫

适应性免疫是高等脊椎动物中存在的一种高级免疫机制，主要包括体液免疫、细胞介导免疫[75]。与先天性疫相比，适应性免疫需要更长时间来对病原体做出反应（约1 周）。适应性免疫通过抗原呈递细胞（APCs）加工、呈递抗原来启动。抗原通过与主要组织相容性分子（MHC-I或MHC-II）结合，呈递给体内的初始T细胞。所有有核细胞均可加工并呈递胞内抗原与MHC-I结合，而专业抗原呈递细胞（如巨噬细胞、B细胞和树突状细胞）则负责加工胞外抗原并呈递给MHC-II分子[76]。初始T细胞与MHC-II结合的抗原通过T细胞受体（TCR）识别后，它们被激活为辅助性T细胞（如Th1、Th2或Th17），并进一步激活B细胞分化为产生抗体的浆细胞，或激活其他T细胞分化为细胞毒性T细胞 。辅助性T细胞通过这些机制调控对抗胞内病原体的细胞毒性T细胞反应、对胞外病原体的抗体反应。适应性免疫还具有记忆功能。通过生成记忆T细胞和B细胞，免疫系统能记住曾经遭遇过的病原，再次感染时更迅速、更有效反应。抗体通过调理吞噬作用清除病原，或阻止病原体与宿主组织受体的结合[77]。因此，适应性免疫清除当前的感染、快速应对未来免疫反应。

6 结语

奶牛葡萄球菌性乳腺炎是影响奶牛健康和奶质安全的重要疾病，主要由金黄色葡萄球菌、非金黄色葡萄球菌引起。金黄色葡萄球菌通过毒力因子、生物膜和免疫逃逸机制引发慢性感染，而非金黄色葡萄球菌则在亚临床乳腺炎中表现显著影响。宿主免疫系统虽能提供防御，但细菌逃逸机制增加治疗难度。面对耐药性菌株增加，未来防控需强化耐药性监测，深入研究致病机制，优化抗菌药物使用，开发高效疫苗，并改善饲养管理，以降低发病率，提升奶质安全，推动养殖业可持续发展。

参考文献

[1] Kaseke T B，Chikwambi Z，Gomo C，et al.Antibacterial activity of medicinal plants on the management of mastitis in dairy cows：A systematic review[J].Veterinary Medicine and Science，2023，9（6）：2800-2819.

[2] Silva V，Ara ú jo S，Monteiro A，et al.Staphylococcus aureus and MRSA in livestock：Antimicrobial resistance and genetic lineages[J].Microorganisms，2023，11（1）：124.

[3] Carlson S K，Erickson D L，Wilson E.Staphylococcus aureus

中国乳业线上阅读

metal acquisition in the mastitic mammary gland[J].Microbial Pathogenesis，2020，144：104179.

[4] Song M，Tang Q，Ding Y，et al.Staphylococcus aureus and biofilms：Transmission，threats，and promising strategies in animal husbandry[J].Journal of Animal Science and Biotechnology，2024，15（1）：44.

[5] Rainard P，Gilbert F B，Germon P.Immune defenses of the mammary gland epithelium of dairy ruminants[J].Frontiers in Immunology，2022，13：1031785.

[6] Madhaiyan M，Wirth J S，Saravanan V S.Phylogenomic analyses of the Staphylococcaceae family suggest the reclassification of five species within the genus Staphylococcus as heterotypic synonyms，the promotion of five subspecies to novel species，the taxonomic reassignment of five Staphylococcus species to Mammaliicoccus gen. nov.，and the formal assignment of Nosocomiicoccus to the family Staphylococcaceae[J].International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology，2020，70（11）：5926–5936.

[7] Jenkins S N，Okello E，Rossitto P V，et al.Molecular epidemiology of coagulase–negative Staphylococcus species isolated at different lactation stages from dairy cattle in the United States[J].Peer J，2019，7：e6749.

[8] Cole K，Foster D，Russell J E，et al.Draft genome sequences of 64 type strains of 50 species and 25 subspecies of the Genus Staphylococcus Rosenbach 1884[J].Microbiology Resource Announcements，2019，8（17）：e00062–19.

[9] Lisowska–Łysiak K，Lauterbach R，Mięzobrodzki J，et al.Epidemiology and pathogenesis of Staphylococcus Bloodstream infections in humans：A review[J].Polish Journal of Microbiology，2021，70（1）：13–23.

[10] Nasser A，Dallal M M S，Jahanbakhshi S，et al.Staphylococcus aureus：Biofilm formation and strategies against it[J].Current Pharmaceutical Biotechnology，2022，23（5）：664–678.

[11] Naushad S, Kanevets U, Nobrega D, Carson D, Dufour S, Roy JP, Lewis PJ, Barkema HW. Staphylococcus debuckii sp. nov., a coagulase–negative species from bovine milk. International Journal of Systematic Bacteriology, 2019,69(8):2239–2249.

[12] Sabino Y N V，Cotter P D，Mantovani H C.Anti–virulence compounds against Staphylococcus aureus associated with bovine mastitis：A new therapeutic option?[J].Microbiological Research，2023，271：127345.

[13] Campos B，Pickering A C，Rocha L S，et al.Diversity and pathogenesis of Staphylococcus aureus from bovine mastitis：Current understanding and future perspectives[J].BMC Veterinary Research，2022，18（1）：115.

[14] Sears P M，Mccarthy K K.Management and treatment of staphylococcal mastitis[J].Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice，2003，19（1）：171–185.

[15] Dufour S，Dohoo I R，Barkema H W，et al.Manageable risk factors associated with the lactational incidence，elimination，and prevalence of Staphylococcus aureus intramammary infections in dairy cows[J].Journal of Dairy Science，2012，95（3）：1283–300.

[16] Bravo–Santano N，Ellis J K，Mateos L M，et al.Intracellular Staphylococcus aureus modulates host central carbon metabolism to activate autophagy[J].mSphere，2018，3（4）：e00374–18.

[17] Hébert A，Sayasith K，Sénéchal S，et al.Demonstration of intracellular Staphylococcus aureus in bovine mastitis alveolar cells and macrophages isolated from naturally infected cow milk[J].FEMS Microbiology Letters，2000，193（1）：57–62.

[18] Neumann Y，Bruns S A，Rohde M，et al.Intracellular Staphylococcus aureus eludes selective autophagy by activating a host cell kinase[J].Autophagy，2016，12（11）：2069–2084.

[19] Steele S，Brunton J，Kawula T.The role of autophagy in intracellular pathogen nutrient acquisition[J].Frontiers in Cellular and Infection Microbiology，2015，5：51.

[20] Casanova J E.Bacterial autophagy：Offense and defense at the host–pathogen interface[J].Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology，2017，4（2）：237–243.

[21] Wald R，Hess C，Urbantke V，et al.Characterization of Staphylococcus species isolated from bovine quarter milk samples[J].Animals（Basel），2019，9（5）：200.

[22] Rosa N M，Penati M，Fusar–Poli S，et al.Species identification by MALDI–TOF MS and gap PCR–RFLP of non–aureus Staphylococcus，Mammaliicoccus，and Streptococcus spp. associated with sheep and goat mastitis[J].Veterinary Research，2022，53（1）：84.

[23] Silva V，Correia E，Pereira J E，et al.Exploring the biofilm formation capacity in S. pseudintermedius and coagulase–negative Staphylococci species[J].Pathogens，2022，11（6）：689.

[24] Mosser D M，Edwards J P.Exploring the full spectrum of macrophage activation[J].Nature Reviews Immunology，2008，8（12）：958–69.

[25] Supré K，Haesebrouck F，Zadoks R N，et al.Some coagulase–negative Staphylococcus species affect udder health more than others[J].Journal of Dairy Science，2011，94（5）：2329–40.

[26] Taponen S，Simojoki H，Haveri M，et al.Clinical characteristics and persistence of bovine mastitis caused by different species of coagulase–negative staphylococci identified

中国乳业线上阅读

with API or AFLP[J].Veterinary Microbiology，2006，115（1–3）：199–207.

[27] Piccart K，Verbeke J，De Visscher A，et al.Local host response following an intramammary challenge with Staphylococcus fleurettii and different strains of Staphylococcus chromogenes in dairy heifers[J].Veterinary Research，2016，47（1）：56.

[28] Simojoki H，Salomäki T，Taponen S，et al.Innate immune response in experimentally induced bovine intramammary infection with Staphylococcus simulans and S. epidermidis[J]. Veterinary Research，2011，42（1）：49.

[29] Nanra J S，Buitrago S M，Crawford S，et al.Capsular polysaccharides are an important immune evasion mechanism for Staphylococcus aureus[J].Human Vaccines & Immunotherapeutics，2013，9（3）：480–7.

[30] Fry P R，Middleton J R，Dufour S，et al.Association of coagulase–negative staphylococcal species，mammary quarter milk somatic cell count，and persistence of intramammary infection in dairy cattle[J].Journal of Dairy Science，2014，97（8）：4876–85.

[31] Beuckelaere L，De Visscher A，Souza F N，et al.Colonization and local host response following intramammary Staphylococcus chromogenes challenge in dry cows[J].Veterinary Research，2021，52（1）：137.

[32] Crespi E，Pereyra A M，Puigdevall T，et al.Antimicrobial resistance studies in staphylococci and streptococci isolated from cows with mastitis in Argentina[J].Journal of Veterinary Science，2022，23（6）：e12.

[33] Guo Y，Song G，Sun M，et al.Prevalence and therapies of antibiotic–resistance in Staphylococcus aureus[J].Frontiers in Cellular and Infection Microbiology，2020，10：107.

[34] Tasneem U，Mehmood K，Majid M，et al.Methicillin resistant Staphylococcus aureus：A brief review of virulence and resistance[J].Journal of the Pakistan Medical Association，2022，72（3）：509–515.

[35] Roy J P，Descôteaux L，Dutremblay D，et al.Efficacy of a 5–day extended therapy program during lactation with cephapirin sodium in dairy cows chronically infected with Staphylococcus aureus[J].Canadian Veterinary Journal，2009，50（12）：1257–62.

[36] Taponen S，Tölli H T，Rajala–Schultz P J.Antimicrobial susceptibility of staphylococci from bovine milk samples in routine microbiological mastitis analysis in Finland[J].Frontiers in Veterinary Science，2023，10：1235417.

[37] Roman ò A，Ivanovic I，Segessemann T，et al.Elucidation of the bovine intramammary bacteriome and resistome from healthy cows of Swiss dairy farms in the Canton Tessin[J]. Frontiers in Microbiology，2023，14：1183018.

[38] Brown M M，Horswill A R.Staphylococcus epidermidis–Skin friend or foe?[J].PLoS Pathog，2020，16（11）：e1009026.

[39] Jiang J–H，Cameron D R，Nethercott C，et al.Virulence attributes of successful methicillin–resistant Staphylococcus aureus lineages[J].Clinical Microbiology Reviews，2023，36（4）：e0014822.

[40] Villanueva M，Garc í a B，Valle J，et al.Sensory deprivation in Staphylococcus aureus[J].Nature Communications，2018，9（1）：523.

[41] Yarwood J M，McCormick J K，Schlievert P M.Identification of a novel two–component regulatory system that acts in global regulation of virulence factors of Staphylococcus aureus[J]. Journal of Bacteriology，2001，183（4）：1113–23.

[42] Rom J S，Atwood D N，Beenken K E，et al.Impact of Staphylococcus aureus regulatory mutations that modulate biofilm formation in the USA300 strain LAC on virulence in a murine bacteremia model[J].Virulence，2017，8（8）：1776–1790.

[43] Foster T J，Geoghegan J A，Ganesh V K，et al.Adhesion，invasion and evasion：The many functions of the surface proteins of Staphylococcus aureus[J].Nature Reviews Microbiology，2014，12（1）：49–62.

[44] Ubeda C，Maiques E，Knecht E，et al.Antibiotic–induced SOS response promotes horizontal dissemination of pathogenicity island–encoded virulence factors in staphylococci[J].Molecular Microbiology，2005，56（3）：836–44.

[45] Majumder S，Sackey T，Viau C，et al.Genomic and phenotypic profiling of Staphylococcus aureus isolates from bovine mastitis for antibiotic resistance and intestinal infectivity[J].BMC Microbiology，2023，23（1）：43.

[46] Napodano C，Marino M，Stefanile A，et al.Immunological role of IgG subclasses[J].Immunological Investigations，2021，50（4）：427–444.

[47] Daum R S，Spellberg B.Progress toward a Staphylococcus aureus vaccine[J].Clinical Infectious Diseases，2012，54（4）：560–7.

[48] Guo H，Tong Y，Cheng J，et al.Biofilm and small colony variants–An update on Staphylococcus aureus strategies toward drug resistance[J].International Journal of Molecular Sciences，2022，23（3）：1241.

[49] Ong Z X，Kannan B，Becker D L.Exploiting transposons in the study of Staphylococcus aureus pathogenesis and virulence[J]. Critical Reviews in Microbiology，2023，49（3）：297–317.

[50] Tam K，Torres V J.Staphylococcus aureus secreted toxins and extracellular enzymes[J].Microbiology Spectrum，2019，7（2）：640–668.

中国乳业线上阅读

[51] Kusch H, Engelmann S.Secrets of the secretome in Staphylococcus aureus[J].International Journal of Medical Microbiology, 2014, 304(2): 133-41.

[52] Xiong Y Q, Willard J, Yeaman M R, et al.Regulation of Staphylococcus aureus alpha-toxin gene(hla) expression by agr, sarA, and sae in vitro and in experimental infective endocarditis[J].Journal of Infectious Diseases, 2006, 194(9): 1267-75.

[53] Nygaard T K, Pallister K B, DuMont A L, et al.Alpha-toxin induces programmed cell death of human T cells, B cells, and monocytes during USA300 infection[J].PLoS One, 2012, 7(5): e36532.

[54] Kong C, Neoh H M, Nathan S.Targeting Staphylococcus aureus toxins: A potential form of anti-virulence therapy[J].Toxins(Basel), 2016, 8(3): 72.

[55] Grumann D, Nübel U, Bröker B M.Staphylococcus aureus toxins--Their functions and genetics[J].Infect Genet Evol, 2014, 21: 583-592.

[56] Oliveira D, Borges A, Simões M.Staphylococcus aureus toxins and their molecular activity in infectious diseases[J].Toxins(Basel), 2018, 10(6): 252.

[57] Wu S, Zhang J, Peng Q, et al.The role of Staphylococcus aureus YycFG in gene regulation, biofilm organization and drug resistance[J].Antibiotics(Basel), 2021, 10(12): 1555.

[58] Menard G, Silard C, Suriray M, et al.Thirty years of sRNA-mediated regulation in Staphylococcus aureus: From initial discoveries to in vivo biological implications[J].International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(13): 7346.

[59] Rudra P, Boyd J M.Metabolic control of virulence factor production in Staphylococcus aureus[J].Current Opinion in Microbiology, 2020, 55: 81-87.

[60] Zigo F, Vasil' M, Ondrašovičová S, et al.Maintaining optimal mammary gland health and prevention of mastitis[J].Frontiers in Veterinary Science, 2021, 8: 607311.

[61] Trevisi E, Minuti A.Assessment of the innate immune response in the periparturient cow[J].Research in Veterinary Science, 2018, 116: 47-54.

[62] Ren Z, Yu Y, Chen C, et al.The triangle relationship between long noncoding RNA, RIG-I-like receptor signaling pathway, and glycolysis[J].Frontiers in Microbiology, 2021, 12: 807737.

[63] Duan T, Du Y, Xing C, et al.Toll-like receptor signaling and its role in cell-mediated immunity[J].Frontiers in Immunology, 2022, 13: 812774.

[64] Mantovani A, Garlanda C.Humoral innate immunity and acute-phase proteins[J].The New England Journal of Medicine, 2023, 388(5): 439-452.

[65] Thomer L, Schneewind O, Missiakas D.Pathogenesis of Staphylococcus aureus Bloodstream infections[J].Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, 2016, 11: 343-64.

[66] Murphy M P, Niedziela D A, Leonard F C, et al.The in vitro host cell immune response to bovine-adapted Staphylococcus aureus varies according to bacterial lineage[J].Scientific Reports, 2019, 9(1): 6134.

[67] Chen Y, Liu Z, Lin Z, et al.The effect of Staphylococcus aureus on innate and adaptive immunity and potential immunotherapy for S. aureus-induced osteomyelitis[J].Frontiers in Immunology, 2023, 14: 1219895.

[68] Germon P, Martins R P.Immune defences of the mammary gland in dairy ruminants[J].Reproduction in Domestic Animals, 2023, 58(Suppl 2): 4-14.

[69] Huan Y, Kong Q, Mou H, et al.Antimicrobial peptides: Classification, design, application and research progress in multiple fields[J].Frontiers in Microbiology, 2020, 11: 582779.

[70] Rainard P, Foucras G, Martins R P.Adaptive cell-mediated immunity in the mammary gland of dairy ruminants[J].Frontiers in Veterinary Science, 2022, 9: 854890.

[71] Wellnitz O, Bruckmaier R M.Invited review: The role of the blood-milk barrier and its manipulation for the efficacy of the mammary immune response and milk production[J].Journal of Dairy Science, 2021, 104(6): 6376-6388.

[72] Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S.The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity[J].Journal of Allergy & Clinical Immunology, 2015, 135(3): 626-635.

[73] Rainard P, Cunha P, Martins R P, et al.Type 3 immunity: A perspective for the defense of the mammary gland against infections[J].Veterinary Research, 2020, 51(1): 129.

[74] Porcherie A, Gilbert F B, Germon P, et al.IL-17A is an important effector of the immune response of the mammary gland to Escherichia coli infection[J].Journal of Immunology, 2016, 196(2): 803-12.

[75] Flajnik M F, Kasahara M.Origin and evolution of the adaptive immune system: Genetic events and selective pressures[J].Nature Reviews Genetics, 2010, 11(1): 47-59.

[76] Wilson G J, Tuffs S W, Wee B A, et al. Bovine Staphylococcus aureus superantigens stimulate the entire T Cell Repertoire of cattle[J].Infection and Immunity, 2018, 86(11): e00505-18.

[77] Tuchscherr L, Löffler B, Proctor R A.Persistence of Staphylococcus aureus: Multiple metabolic pathways impact the expression of virulence factors in Small-Colony Variants(SCVs)[J].Frontiers in Microbiology, 2020, 11: 1028.

下转53页

中国乳业线上阅读