金黄色葡萄球菌引起牛乳腺炎的抗微生物应对措施

严海涛[1]，纪双慧[2]，胡智胜[3*]

1 山东省日照市莒县夏庄畜牧兽医站，山东日照 276500
2 山东省日照市莒县畜牧兽医管理服务中心，山东日照 276500
3 山东省畜牧总站，山东济南 250102

摘　要：乳腺炎是全球范围内影响奶牛的常见疾病，主要由金黄色葡萄球菌引起，通常依赖乳腺内注射和肌肉注射抗微生物药物治疗，但随着抗微生物耐药性的上升，治疗面临更大挑战且可选方案逐渐减少。生物膜的形成、致病菌在乳腺上皮细胞中的附着，使治疗更复杂。本文综述抗微生物耐药性增加、生物膜形成和细菌在细胞内存活等因素，分析常规抗生素治疗乳腺炎的挑战。同时，介绍植物化学化合物、抗微生物肽、噬菌体治疗及基于石墨烯纳米材料的替代治疗方法，这些方法有望弥补现有抗微生物药物治疗的不足，缓解抗微生物耐药性对乳腺炎治疗的威胁。本文旨在探讨乳腺炎治疗中的新兴替代方案，以期为未来的临床治疗提供有力支持。

关键词：乳腺炎；治疗；金黄色葡萄球菌；抗微生物；替代治疗

文章编号：1671–4393（2025）08–0067–08　　DOI:10.12377/1671–4393.25.08.11

0 引言

乳腺炎是乳牛中常见的炎症性疾病，对乳制品行业造成了显著的经济损失，主要表现为牛奶产量下降、乳牛早期淘汰和治疗成本增加[1]。乳腺炎的病因涉及多种微生物（包括细菌、真菌、病毒等），且已知可由超过150 种细菌引起[2]。与乳腺炎相关的主要细菌包括金黄色葡萄球菌（*S. aureus*）、无乳链球菌（*S. uberis*）、白喉链球菌（*S. dysagalactiae*）、大肠杆菌（*E. coli*）、克雷白氏肺炎菌（*K. pneumoniae*）、绿脓假单胞菌（*P. aeruginosa*）和支原体等[3]。其中，金黄色葡萄球菌是最常见的致病菌之一，尤其与乳腺内感染（IMI）密切相关。金黄色葡萄球菌通过乳头导管进入乳腺，定殖在乳腺内，成为主要的致病因子[4]。除了其在乳腺炎中的作用，金黄色葡萄球菌因耐药性

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：严海涛（1984–），男，山东日照人，本科，高级兽医师，研究方向为兽医；
纪双慧（1982–），女，山东青岛人，本科，兽医师，研究方向为动物医学。

*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。

中国乳业线上阅读

问题，尤其是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）的出现，已成为全球公共卫生的重大挑战。家畜源性MRSA（如克隆复合体CC398）不仅影响动物健康，还可能引发人类感染[5]。在乳腺内感染的治疗中，常规的抗微生物治疗方法包括乳腺内注射和肌肉注射抗生素。然而，抗微生物药物使用中的问题，如残留、耐药性（AMR）发展及低治愈率等，影响治疗效果[6]。尤其是金黄色葡萄球菌，由于其能够侵入乳腺内的细胞并存活，增加治疗难度。菌株在乳腺细胞内的存活形成细菌库，促进复发性感染、慢性亚临床感染的发生[7]。此外，金黄色葡萄球菌通过形成生物膜来保护自身免受宿主免疫系统、抗微生物治疗的攻击，黄色葡萄球菌的细胞内生存能力、生物膜形成能力，使乳腺炎治疗更复杂。

1 乳腺炎的抗微生物治疗

抗微生物药物在乳品行业中被广泛应用，主要用于治疗和预防各种感染性疾病。乳腺炎仍是最常见的疾病之一，且治疗频率较高，估计其治疗所用抗生素的数量极高[8]。除了用于治疗感染，抗微生物药物还被用于预防乳品动物的相关疾病。在治疗乳牛乳腺内感染（IMI）时，抗微生物药物的选择通常根据引发感染的特定致病菌来决定[9]。链霉素、氨苄青霉素、氯噻嗪、青霉素、四环素等多种药物已被广泛用于乳腺炎的治疗。此外，青霉素类、氨基糖苷类（如庆大霉素、阿米卡星）和氟喹诺酮类药物也被广泛应用于乳腺内感染的治疗。头孢菌素类药物，尤其是第三代头孢噻呋和第四代头孢噻氟，也被用于治疗乳腺炎等细菌感染。然而，滥用抗微生物药物治疗乳腺内感染显著增加细菌耐药性的风险，抗微生物耐药性（AMR）细菌可能通过食物链传递给消费者。除了抗微生物耐药性问题，抗生素的滥用还可能对乳牛的肠道微生物群造成负面影响，从而进一步影响其健康和生产性能。

抗微生物药物在乳品行业中广泛用于治疗和预防乳腺炎，抗微生物药物的滥用以及不当使用治疗方案已被证明与抗微生物耐药性（AMR）细菌的增加密切相关。目前，全球范围内广泛使用的抗生素导致几乎所有抗微生物药物上都出现耐药性细菌，这些细菌通常被称为“超级细菌”。AMR细菌通过食物链传播的能力，给人类和动物的传染病防治带来额外挑战[10]。全球各地的牛乳中均检测出抗微生物耐药性细菌，特别是对青霉素G耐药的菌株，青霉素作为一种β-内酰胺类抗微生物药物，已在乳品动物的治疗和预防中使用超过50年，这导致其耐药性逐渐增加[11]。金黄色葡萄球菌对青霉素的耐药性首次在1948年被报道，当时距离青霉素的大规模生产和应用仅几年之遥。在乳腺炎奶牛、乳样本中的金黄色葡萄球菌株有显著比例对β-内酰胺类抗生素表现耐药性，耐药比例高达60%~90%[12]。这种抗药性现象主要归因于金黄色葡萄球菌获得mecA基因，该基因负责编码对β-内酰胺类抗生素不敏感的青霉素结合蛋白（PBP2a或PBP2），使其能够在抗生素存在的情况下仍然存活[13]。金黄色葡萄球菌抗微生物耐药性的快速发展通过基因突变、移动遗传元素或耐药基因的水平转移等途径介导，大多数耐药性通过位于质粒或转座子上的基因传递。

乳腺炎的致病细菌对抗微生物治疗的敏感性在不同农场和地区之间存在差异，具体取决于奶业生产系统、管理实践、抗微生物治疗的政策以及耐药性菌株的传播。全球范围内，非洲、亚洲和拉丁美洲的抗微生物耐药性问题尤为严重，尤其是对克林霉素、庆大霉素和氯噻嗪的耐药性[14]。在我国，超过80%的乳腺炎病例中分离出的金黄色葡萄球菌对青霉素、氨苄青霉素表现出耐药性，约50%的菌株对红霉素、氨基糖苷类和四环素耐药。相比之下，美国、欧洲国家分离的细菌对青霉素的耐药率通常低于50%[15]。令人关注的是，瑞典、挪威和丹麦分离的金黄色葡萄球菌耐药率显著低于其他地区[15]。在马来西亚，金黄色葡萄球菌对青霉素（46%）、氨苄青霉素（43.6%）、氯噻嗪（31%）、四环素（26%）和红霉素（18%）的耐药性较高[16]。此外，乳腺炎的其他致病菌对抗生素的耐药性日益严重，虽然不同抗生素的耐药性水平有所差异，磺胺类药物、复方新诺明和林可霉素的耐药性最常见，而氟喹诺酮类、碳青霉烯类抗生素的耐药率相对较低[17]。

中国乳业线上阅读

2 细菌生物膜形成

生物膜是指一类附着在非生物或生物表面上的微生物群落，这些群落被其自我产生的聚合物基质包围，基质主要由蛋白质、多糖、矿物晶体以及细胞外DNA组成[18]。生物膜的形成过程通常经过一系列步骤，首先是细菌细胞附着在表面，随后细胞与表面之间发生粘附，最后形成细胞外基质。这些基质可以有效保护细菌免受抗微生物治疗、宿主免疫系统以及环境压力侵害。生物膜被认为是一种细菌的防御机制，能够帮助它们逃避宿主的免疫反应和抗微生物作用，从而在恶劣环境中长期生存。相比浮游状态的细菌，嵌入生物膜中的细菌通常更难受到抗微生物药物的抑制，由于生物膜的结构具有不可渗透性，并且其中细菌的生长速度较慢、代谢活动较低[19]。此外，生物膜中的细菌还可以表达多种化学物质和酶，这些物质和酶可能会破坏或中和抗微生物药物的作用。与生物膜相关的感染通常呈现慢性特征，微生物持续存在并引起长期感染。生物膜感染中的细菌通常是“持久细胞”，这些细胞栖息在生物膜的结构内，具有较强的耐药性。在金黄色葡萄球菌引起的乳腺内感染（IMI）中，生物膜的形成也可能发挥重要的致病作用。生物膜的形成增强金黄色葡萄球菌在乳腺内的定殖能力，细菌通过附着于乳腺上皮细胞，进行增殖并在多层次的结构中积累[20]。因此，能够形成生物膜的金黄色葡萄球菌不仅能够在乳腺内引起慢性感染，还增加乳腺炎治疗难度。此外，生物膜结构为细菌提供额外保护，使其能够抵抗宿主免疫系统的吞噬作用。

3 细菌的细胞内定位

许多致病细菌能够渗透并在真核细胞内生存，如内皮细胞、成纤维细胞、成骨细胞以及牛乳腺上皮细胞等[21]。细胞内环境为细菌提供了一个特殊的生态位，使其能够在其中继续繁殖或长期存活，同时躲避宿主的免疫系统。一些细菌是专性细胞内寄生菌（如Chlamydia属和Rickettsia属），它们只能在宿主细胞内生活；而其他细菌（如分枝分枝杆菌、单核细胞增生李斯特菌、沙门氏菌、志贺氏菌和金黄色葡萄球菌等）属于兼性细胞内寄生菌[22]。兼性细胞内寄生菌可以在宿主细胞外生长，也可以在宿主细胞外生存。当这些细菌能够从宿主细胞内获益时，通常会选择侵入宿主细胞。与之不同，专性细胞内寄生菌无法在宿主细胞外生存，它们完全依赖宿主细胞提供的资源进行生长和繁殖。专性细胞内寄生菌无法在实验室培养基上繁殖，它们只能在动物宿主、胚胎、蛋或细胞培养系统等真核宿主细胞内生长[23]。细胞内寄生的细菌常通过特定分子渗透宿主细胞，这些分子通常由细菌表面的附着功能蛋白介导，细菌通过内吞途径或拉链机制侵入宿主细胞。以金黄色葡萄球菌引起的乳腺炎为例，细菌通过拉链式摄取机制侵入宿主细胞。该过程首先涉及细菌附着于宿主细胞表面，触发细胞骨架的重组。这种重组有助于细菌进入宿主细胞，并在酸性吞噬体中存活和繁殖。细菌还可以从吞噬体中逃逸，进入细胞质内，诱导宿主细胞死亡并发生裂解，进而通过血液传播，引发败血症，细菌的细胞内定殖常导致长期且持久感染[24]。由于常规抗微生物药物难以穿透宿主细胞到达细菌，治疗与细胞内金黄色葡萄球菌相关的乳腺炎仍然面临巨大挑战。抗菌治疗的主要障碍在于药物能否有效分布到宿主细胞内部的特定区域。这一过程需要抗微生物药物通过扩散或内吞跨越宿主细胞膜。抗微生物药物必须具备穿透细胞屏障、进入细胞质并作用于细菌的能力，一些细菌在溶酶体、吞噬体等酸性环境中定位，这些环境为细菌提供额外保护，因为许多抗微生物药物在酸性环境中效果不佳[25]。

4 乳腺炎治疗的替代方案

4.1 植物化学抗菌化合物

若干植物的次级代谢物具有抗菌特性，能够有效对抗多种致病微生物，有望成为抗药性抗生素的替代品。植物化学化合物的抗微生物活性主要通过改

中国乳业杂志网版

变细菌细胞膜的通透性、干扰微生物膜的合成过程来实现。除了抗菌作用外，许多植物化学物质还具备抗肿瘤、抗炎症和清除自由基等多重生物学活性[26]。植物化学化合物因其多重作用机制、相对较低副作用，成为对抗金黄色葡萄球菌引发乳腺炎的一种有前景的替代治疗方案。如类黄酮、单宁等多酚类化合物通过破坏细菌细胞膜以及干扰关键酶促反应，展现显著抗微生物活性。某些植物化学成分（如生物碱、萜类化合物）能够抑制细菌的生物膜形成，而生物膜的形成对金黄色葡萄球菌的长期存活及其致病性至关重要[27]。植物化学物质的抗炎作用还可以缓解乳腺炎的相关症状（如肿胀、疼痛），并增强免疫系统对抗感染的能力[28]。更重要的是，植物化学物质为乳腺炎提供一种天然且可持续的治疗选择，能够减少抗生素耐药性的发生、常规抗生素治疗可能带来环境污染问题。将植物化学化合物纳入乳腺炎的治疗方案中，具有显著的潜力，不仅能改善治疗效果，还能减少对抗生素的依赖，为公共卫生、动物福利问题提供有效解决方案。

4.2 植物化学化合物对治疗乳腺炎的效果

植物化学化合物在对常见抗生素产生抗药性的广谱细菌中的乳腺炎治疗中的潜力。Srichok等[29]研究薄叶紫苏提取物的抗微生物、抗炎特性，评估薄叶紫苏提取物、抗微生物药物的潜在相互作用，尤其是其对乳腺炎常见致病菌（金黄色葡萄球菌、无乳链球菌、大肠杆菌等）的效果。发现薄叶紫苏提取物对金黄色葡萄球菌、无乳链球菌有显著抗微生物活性，最小抑菌浓度（MIC）为3.9～31.2 μg/mL，最小杀菌浓度（MBC）为15.6～500 μg/mL。此外，薄叶紫苏提取物、β-内酰胺类抗生素（尤其是青霉素或阿莫西林-克拉维酸）联合使用时，表现出明显的协同效应。该提取物还显著减少多种炎症标志物的产生，包括IL-6、TNF-α、IL-1β、iNOS、COX-2和PGE2。研究结果表明，薄叶紫苏提取物不仅对乳腺炎致病菌有效，还可能减少抗微生物药物的使用，并减轻炎症反应[29]。Hase等[30]评估局部草本喷雾剂、Mastilep凝胶（非抗生素草本复方凝胶）对牛亚临床乳腺炎的治疗效果。这两种治疗的活性成分来源于不同植物（包括喜马拉雅雪松、姜黄、甘草和桉树），这些植物因其抗微生物、抗炎特性而闻名。草本喷雾剂、Mastilep凝胶在五天内显著降低体细胞数，并消除乳腺炎致病菌，因此，这两种治疗方法较未经治疗的组具有更好的治愈效果。此外，Cordeiro等[31]研究茶树提取的特品醇对金黄色葡萄球菌引起的乳腺炎的抗微生物、抗生物膜特性。该研究表明，特品醇对所有金黄色葡萄球菌株均表现出强效的杀菌、抗生物膜作用，最小抑菌浓度（MIC）为0.25%（v/v），最小杀菌浓度（MBC）为0.5%（v/v）。该研究假设，特品醇通过干扰细菌细胞壁的合成发挥作用，且其靶点之一为PBP2a。

4.3 抗微生物肽（AMPs）

抗微生物肽（AMPs）是由10～50 个氨基酸组成的带正电荷的两亲性寡肽。这种结构使AMPs能够附着并渗透细菌细胞膜，进而通过“环形孔”“桶形桩”或“地毯”机制在细菌细胞壁中形成孔洞，导致细胞内内容物的泄漏[32]。AMPs具有多种结构形式，包括螺旋形、线性结构和β-折叠结构。天然产生、人工合成AMPs对多种乳腺炎相关的致病菌表现广谱抗微生物活性[33]。Tomasinsig等[34]研究发现，来自牛源的类防御素（如BMAP-27、BMAP-28、Bac5和indolicidin），具有广泛的抗微生物效果，最小抑菌浓度MIC为0.5～32 μM，能有效抑制大多数细菌分离株的生长。Shah等[35]研究来自黄蜂毒液中的Polybia MP-1（Mastoparan）肽的抗微生物、抗生物膜活性，主要针对来自牛乳腺炎的多药耐药假单胞菌*P. aeruginosa*。发现Polybia MP-1对该病原菌有效，MIC为75 μM，最小杀菌浓度（MBC）为150 μM。此外，Polybia MP-1对山羊、牛和水牛的红细胞表现低至中等的溶血活性，这归因于其对膜的高度选择性。Cao等[36]在杭州的临床研究中评估AMP在治疗牛乳腺炎临床型中的效果，尼新、庆大霉素联合使用时，均能有效治疗乳腺炎，治愈率分别为90.2%、91.1%。细菌培养、体细胞分析未显示两组之间的显著差异，表明尼新在治疗乳

中国乳业线上阅读

腺炎方面与庆大霉素相当有效。值得注意的是，尽管35.3%的金黄色葡萄球菌分离株表现出抗药性，但尼新无耐药现象。

4.4 噬菌体治疗

噬菌体是能够侵入细菌并在其中繁殖的病毒，通常会导致细菌死亡。由于其高度特异性、低毒性、抗菌活性、成本效益以及能够在感染部位增殖等特点，噬菌体治疗被视为抗生素的有前景替代方案[37]。噬菌体通过两种主要的生物学周期发挥作用：裂解周期（噬菌体DNA独立于宿主细菌DNA进行复制，并导致宿主细胞裂解，从而释放新的噬菌体）和溶源周期（噬菌体DNA整合入宿主细胞基因组中）[38]。噬菌体具有特定的受体结合特性，通常只能感染细菌，而不会影响人类、动物或微生物群中的细胞。然而，噬菌体治疗的主要挑战在于宿主免疫系统对噬菌体的反应，这可能会降低其抗细菌活性[39]。多项研究报告噬菌体治疗在针对金黄色葡萄球菌乳腺炎相关病原中的安全性、有效性。Teng等[40]研究发现，噬菌体4086-1在小鼠模型中对金黄色葡萄球菌引起的乳腺炎有显著疗效，表明它有潜力作为乳腺炎治疗药物。另一项小鼠模型研究也发现，噬菌体混合物在乳腺内维持较高浓度、未发生扩散，在36 h至5 天的治疗时间内，噬菌体治疗对金黄色葡萄球菌引起的乳腺炎效果有限[40]。此外，噬菌体治疗可能导致健康乳房的体细胞计数增加，且炎症程度会影响自由噬菌体的数量[41]。Ngassam-Tchamba等[42]使用小鼠、大蠊模型评估四种裂解性噬菌体对乳腺炎引起的金黄色葡萄球菌的治疗效果。使用这3 种噬菌体治疗的小鼠组显示，感染甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌的幼虫存活率低于50%，进一步支持噬菌体作为乳腺炎治疗的潜力。此外，Geng等[43]发现，裂解噬菌体vBSM-A1、vBSP-A2联合治疗对乳腺炎有显著疗效，显著改善病理变化，减少乳腺炎小鼠中的细菌数量。Guo等[41]研究发现，来自乳品农场污水的三种裂解噬菌体（SYGD1、SYGE1和SYGMH1）能够有效治愈由多药耐药大肠杆菌引起的乳腺炎，治疗效果与抗微生物治疗相当，显著降低体细胞计数、细菌浓度和炎症因子，促进乳腺炎恢复。

4.5 基于石墨烯纳米材料的治疗

石墨烯是一种二维碳基纳米材料（CBNMs），于2004年由Novoselov等首次从石墨中分离[44]。氧化石墨烯（GO）、还原石墨烯（rGO）等衍生物已经证明具有广谱抗菌活性，能够对抗多种病原体（如细菌、酵母菌和寄生虫）[45]。其抗菌机制主要与其独特的物理性质有关（包括大小、薄层结构、表面修饰等），这些特性使得石墨烯能够与病原体发生有效的相互作用。具体机制包括：GO的锐利边缘可能损伤细菌细胞壁，导致细胞内容物泄漏、死亡；GO的大表面积能够捕捉细菌并抑制其生长；同时，GO还可通过诱导氧化应激损伤细胞内蛋白质、DNA和线粒体，进一步导致细菌死亡[46]。多项体外研究显示，石墨烯及其衍生物对乳腺炎相关的病原细菌有显著杀菌作用，显示作为抗菌治疗替代物的潜力。Saeed等[47]发现，GO和T-rGO能有效抑制乳腺炎相关的大肠杆菌，减少其生长约89.8%和87.7%。此外，GO对金黄色葡萄球菌（从牛乳腺炎中分离）表现强的抗菌和抗生物膜活性，在200 μg/mL浓度下，GO可减少90%的细菌细胞活性，并显著破坏其生物膜。尽管GO在一定浓度下表现较低毒性，但高浓度时对细胞可能存在一定毒性（尤其是暴露时间较长时）[48]。然而，Mac-T细胞对GO有较强耐受性，进一步表明石墨烯基材料在乳腺炎治疗中具有较低毒性，且具备成为有效替代抗菌药物的潜力。

4.6 其他替代方法

除抗生素外，乳腺炎的治疗还可以有多种替代方法，这些方法包括动物来源的产品、壳聚糖以及微生物来源的物质（如细菌素等）。乳铁蛋白作为一种动物来源的产品，已被证明对大肠杆菌分离株具有与恩诺沙星类似抗菌效果[49]。其抗菌机制主要通过与细菌表面的受体结合，干扰细菌的生长和繁殖。此外，壳聚糖作为一种天然多糖，其基于纳米制剂的应用也表现

中国乳业杂志网站

出强烈的抗菌活性，尤其在治疗乳腺炎病原体时，具有剂量依赖性的效果，能够有效抑制病原细菌的生物膜形成，这对于增强治疗效果、减少抗药性产生有重要意义。细菌素作为微生物来源的抗菌物质，尤其在乳腺炎治疗中表现显著活性[50]。乳酸乳球菌产生的细菌素等已被证实对乳腺炎相关的多种病原菌有效[51]。这些细菌素通过破坏细菌的细胞膜或干扰细菌的代谢过程，直接抑制病原菌的生长和繁殖，在体内外实验中均取得良好疗效。

5 结论

乳腺炎治疗面临许多挑战，尤其是抗微生物耐药性、细菌生物膜形成影响。传统抗生素治疗效果逐渐减弱，而细菌的细胞内存活能力增加治疗的复杂性。为应对这些问题，研究者们正探索一系列创新替代治疗方法（如植物化学化合物、抗微生物肽、噬菌体治疗以及纳米技术等）。这些新兴方案不仅表现抗菌活性，还能够有效破坏细菌生物膜，克服抗微生物耐药性带来挑战。特别是植物化学物质、抗微生物肽因其多重作用机制和较低耐药性风险，成为未来治疗乳腺炎的潜在选择。尽管如此，这些替代方案面临一些实际应用中的障碍（如治疗方案的标准化、安全性评估）。因此，未来的研究将更注重这些新兴治疗方法的临床验证，旨在为奶牛乳腺炎提供更高效、可持续治疗选择，推动抗微生物治疗革新。

参考文献

[1] Zhao C，Bao L，Qiu M，et al.Commensal cow Roseburia reduces gut-dysbiosis-induced mastitis through inhibiting bacterial translocation by producing butyrate in mice[J].Cell Reports，2022，41（8）：111681.

[2] El-Sayed A，Kamel M.Bovine mastitis prevention and control in the post-antibiotic era[J].Tropical Animal Health and Production，2021，53（2）：236.

[3] Cheng W N， Han S G.Bovine mastitis：Risk factors，therapeutic strategies，and alternative treatments－A review[J].Asian Australasian Journal of Animal Sciences，2020，33（11）：1699-1713.

[4] Borena B M，Gurmessa F T，Gebremedhin E Z，et al.Staphylococcus aureus in cow milk and milk products in Ambo and Bako towns，Oromia，Ethiopia：Prevalence，associated risk factors，hygienic quality，and antibiogram[J].International Microbiology，2023，26（3）：513-527.

[5] Cui M，Li J，Ali T，et al.Emergence of livestock-associated MRSA ST398 from bulk tank milk，China[J].Journal of Antimicrobial Chemotherapy，2020，75（12）：3471-3474.

[6] Sharun K，Dhama K，Tiwari R，Gugjoo MB，Iqbal Yatoo M，Patel SK，Pathak M，Karthik K，Khurana SK，Singh R，Puvvala B，Amarpal，Singh R，Singh KP，Chaicumpa W. Advances in therapeutic and managemental approaches of bovine mastitis：a comprehensive review[J]. Veterinary Quarterly，2021，41（1）：107-136..

[7] Lin X Q，Liu Z Z，Zhou C K，et al.Trained immunity in recurrent Staphylococcus aureus infection promotes bacterial persistence[J].PLoS Pathog，2024，20（1）：e1011918.

[8] Cameron A，Mcallister T A.Antimicrobial usage and resistance in beef production[J].Journal of Animal Science and Biotechnology，2016，7：68.

[9] Sharun K，Dhama K，Tiwari R，et al.Advances in therapeutic and managemental approaches of bovine mastitis：A comprehensive review[J].Veterinary Quarterly，2021，41（1）：107-136.

[10] Aggarwal R，Mahajan P，Pandiya S，et al.Antibiotic resistance：A global crisis，problems and solutions[J].Critical Reviews in Microbiology，2024，50（5）：896-921.

[11] Sharifi A，Sobhani K，Mahmoudi P.A systematic review and meta-analysis revealed a high-level antibiotic resistance of bovine mastitis Staphylococcus aureus in Iran[J].Research in Veterinary Science，2023，161：23-30.

[12] Wang K，Cha J，Liu K，et al.The prevalence of bovine mastitis-associated Staphylococcus aureus in China and its antimicrobial resistance rate：A meta-analysis[J].Frontiers in Veterinary Science，2022，9：1006676.

[13] Kwiecinski J M，Horswill A R.Staphylococcus aureus bloodstream infections：Pathogenesis and regulatory mechanisms[J].Current Opinion in Microbiology，2020，53：51-60.

[14] Molineri A I，Camussone C，Zbrun M V，et al.Antimicrobial resistance of Staphylococcus aureus isolated from bovine mastitis：Systematic review and meta-analysis[J].Preventive Veterinary Medicine，2021，188：105261.

[15] Chehabi C N，Nonnemann B，Astrup L B，et al.In vitro antimicrobial resistance of Causative Agents to clinical mastitis in Danish dairy cows[J].Foodborne Pathogens and Disease，2019，16（8）：562-572.

[16] Saeed S I，Mat Yazid K A，Hashimy H A，et al.Prevalence，

中国乳业线上阅读

antimicrobial resistance，and characterization of Staphylococcus aureus isolated from subclinical bovine mastitis in East Coast Malaysia[J].Animals（Basel），2022，12（13）：1680.

[17] Tran M T，Vu D M，Vu M D，et al.Antimicrobial resistance and molecular characterization of Klebsiella species causing bovine mastitis in Nghe An Province，Vietnam[J].Journal of Advanced Veterinary & Animal Research，2023，10（1）：132–143.

[18] Jasi ń ska J M，Kami ń ska I，Chmiel M J，et al.Biological potential of polysaccharides extracted from Nostoc colonies for film production – Physical and biological properties[J]. Biotechnology Journal，2023，18（5）：e2200455.

[19] Tan L F，Elaine E，Pui L P，et al.Development of chitosan edible film incorporated with Chrysanthemum morifolium essential oil[J].Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria，2021，20（1）：55–66.

[20] Zaatout N，Ayachi A，Kecha M.Staphylococcus aureus persistence properties associated with bovine mastitis and alternative therapeutic modalities[J].Journal of Applied Microbiology，2020，129（5）：1102–1119.

[21] Feng W，Chitt ò M，Moriarty T F，et al.Targeted drug delivery systems for eliminating intracellular bacteria[J]. Macromolecular Bioscience，2023，23（1）：e2200311.

[22] Kamaruzzaman N F，Kendall S，Good L.Targeting the hard to reach：Challenges and novel strategies in the treatment of intracellular bacterial infections[J].British Journal of Pharmacology，2017，174（14）：2225–2236.

[23] Leon–Sicairos N，Reyes–Cortes R，Guadr ó n–Llanos A M，et al.Strategies of intracellular pathogens for obtaining iron from the environment[J].Biomed Research International，2015，2015：476534.

[24] Disson O，Moura A，Lecuit M.Making sense of the biodiversity and virulence of Listeria monocytogenes[J].Trends in Microbiology，2021，29（9）：811–822.

[25] Baranyai Z，Kr á tký M，Vos á tka R，et al.In vitro biological evaluation of new antimycobacterial salicylanilide–tuftsin conjugates[J].European Journal of Medicinal Chemistry，2017，133：152–173.

[26] S á nchez M，Gonz á lez–Burgos E，Iglesias I，et al.Pharmacological update properties of Aloe Vera and its major active constituents[J].Molecules，2020，25（6）：1324.

[27] Shin B，Park W.Zoonotic diseases and phytochemical medicines for microbial infections in veterinary science：Current state and future perspective[J].Frontiers in Veterinary Science，2018，5：166.

[28] Dogra S，Koul B，Singh J，et al.Phytochemical analysis，antimicrobial screening and in vitro pharmacological activity of Artemisia vestita leaf extract[J].Molecules，2024，29（8）：1829.

[29] Srichok J，Yingbun N，Kowawisetsut T，et al.Synergistic antibacterial and anti–inflammatory activities of Ocimum tenuiflorum ethanolic extract against major bacterial mastitis pathogens[J].Antibiotics（Basel），2022，11（4）：510.

[30] Hase P，Digraskar S，Ravikanth K，et al.Management of subclinical mastitis with mastilep gel and herbal spray（AV/AMS/15）[J].International Journal of Pharmacy and Pharmacology，2013，2（4）：64–67.

[31] Cordeiro L，Figueiredo P，Souza H，et al.Terpinen–4–ol as an antibacterial and antibiofilm agent against Staphylococcus aureus[J].International Journal of Molecular Sciences，2020，21（12）：4531.

[32] Deo S，Turton K L，Kainth T，et al.Strategies for improving antimicrobial peptide production[J].Biotechnology Advances，2022，59：107968.

[33] Mhlongo J T，Waddad A Y，Albericio F，et al.Antimicrobial peptide synergies for fighting infectious diseases[J].Advanced Science，2023，10（26）：e2300472.

[34] Tomasinsig L，De Conti G，Skerlavaj B，et al.Broad–spectrum activity against bacterial mastitis pathogens and activation of mammary epithelial cells support a protective role of neutrophil cathelicidins in bovine mastitis[J].Infection and Immunity，2010，78（4）：1781–1788.

[35] Shah P，Shrivastava S，Singh R J，et al.Synthetic antimicrobial peptide Polybia MP–1（Mastoparan）inhibits growth of antibiotic resistant Pseudomonas aeruginosa isolates from mastitic cow milk[J].International Journal of Peptide Research and Therapeutics，2021，27（4）：2471–86.

[36] Cao L T，Wu J Q，Xie F，et al.Efficacy of nisin in treatment of clinical mastitis in lactating dairy cows[J].Journal of Dairy Science，2007，90（8）：3980–5.

[37] Dion M B，Oechslin F，Moineau S.Phage diversity，genomics and phylogeny[J].Nature Reviews Microbiology，2020，18（3）：125–138.

[38] Salmond G P，Fineran P C.A century of the phage：Past，present and future[J].Nature Reviews Microbiology，2015，13（12）：777–786.

[39] Piel D，Bruto M，Labreuche Y，et al.Phage–host coevolution in natural populations[J].Nat Microbiol，2022，7（7）：1075–1086.

[40] Teng F，Xiong X，Zhang S，et al.Efficacy assessment of phage therapy in treating Staphylococcus aureus–induced mastitis in mice[J].Viruses，2022，14(3)：620.

[41] Guo M，Gao Y，Xue Y，et al.Bacteriophage cocktails protect dairy cows against mastitis caused by drug resistant Escherichia coli infection[J].Frontiers in Cellular and Infection Microbiology，2021，11：690377.

[42] Ngassam–Tchamba C，Duprez J N，Fergestad M，et al.In

中国乳业杂志网络版

vitro and in vivo assessment of phage therapy against Staphylococcus aureus causing bovine mastitis[J].Journal of Global Antimicrobial Resistance, 2020, 22: 762–770.

[43] Geng H, Zou W, Zhang M, et al.Evaluation of phage therapy in the treatment of Staphylococcus aureus–induced mastitis in mice[J]. Folia Microbiologica, 2020, 65(2): 339–351.

[44] Allahbakhsh A, Gadegaard N, Ruiz C M, et al.Graphene–based engineered living materials[J].Small Methods, 2024, 8(1): e2300930.

[45] Jeong W Y, Choi H E, Kim K S.Graphene–based nanomaterials as drug delivery carriers[J].Advances in Experimental Medicine and Biology, 2022, 1351: 109–124.

[46] Vakili B, Karami–Darehnaranji M, Mirzaei E, et al.Graphene oxide as novel vaccine adjuvant[J].International Immunopharmacology, 2023, 125(Pt A): 111062.

[47] Saeed S I, Vivian L, Zalati C W S C W, et al.Antimicrobial activities of graphene oxide against biofilm and intracellular Staphylococcus aureus isolated from bovine mastitis[J].BMC Veterinary Research, 2023, 19(1): 10.

[48] Yang S, Baeg E, Kim K, et al.Neurodiagnostic and neurotherapeutic potential of graphene nanomaterials[J]. Biosensors and Bioelectronics, 2024, 247: 115906.

[49] Xu Y, Wang Y, He J, et al.Antibacterial properties of lactoferrin: A bibliometric analysis from 2000 to early 2022[J].Front Microbiol, 2022, 13: 947102.

[50] Kurchenko V, Halavach T, Yantsevich A, et al.Chitosan and its derivatives regulate lactic acid synthesis during milk fermentation[J].Frontiers in Nutrition, 2024, 11: 1441355.

[51] Ashraf A, Imran M.Causes, types, etiological agents, prevalence, diagnosis, treatment, prevention, effects on human health and future aspects of bovine mastitis[J].Animal Health Research Reviews, 2020, 21(1): 36–49.

The Antimicrobial Strategies against *Staphylococcus aureus* –induced Bovine Mastitis

YAN Haitao[1], JI Shuanghui[2], HU Zhisheng[3*]

[1]Xiazhuang Animal Husbandry and Veterinary Hospital, Ju County, Rizhao Shandong 276500

[2]Ju County Animal Husbandry and Veterinary Management Service Center, Rizhao Shandong 276500

[3]Shandong Animal Husbandry Station, Jinan Shandong 250102

Abstract: Mastitis is a common disease affecting dairy cows globally, primarily caused by *Staphylococcus aureus*, and is typically treated with antimicrobial drugs administered via intramammary and intramuscular injections.However, with the increasing rise of antimicrobial resistance, the treatment faces greater challenges and the available therapeutic options are gradually diminishing.The formation of biofilms formation and the adhesion of pathogens to mammary epithelial cells complicate treatment further.This paper discusseed factors such as the rise in antimicrobial resistance, biofilm formation, and intracellular bacterial survival, analyzing the challenges of conventional antibiotic treatment for mastitis.Additionally, it introduces alternative therapeutic approaches, including phytochemicals, antimicrobial peptides, bacteriophage therapy, and graphene-based nanomaterials, which may address the shortcomings of current antimicrobial treatments and mitigate the threat of antimicrobial resistance to mastitis treatment.This paper aimed to explore emerging alternative approaches in the treatment of mastitis, with the goal of providing robust support for future clinical therapies.

Keywords: mastitis; treatment; *Staphylococcus aureus*; antimicrobial; alternative therapy

中国乳业线上阅读