奶牛乳腺炎金黄色葡萄球菌毒力因子与抗菌素耐药性关系研究进展

伏广达[1]，刘维红[1]，胡智胜[2*]

1 临沂市动物疫病预防控制中心，山东临沂 276000
2 山东省畜牧总站，山东济南 250102

摘　要：金黄色葡萄球菌是奶牛乳腺炎的主要致病菌，其毒力因子与抗菌素耐药性对宿主健康和乳制品生产均产生重要影响。毒力因子如生物膜、肠毒素、溶血素等能够促进病原体在乳腺内的定殖和持久感染，而携带的抗菌耐药基因则进一步加剧治疗难度。随着分子生物学和基因组学技术的进步，金黄色葡萄球菌毒力因子与抗菌耐药机制的相互作用逐渐被揭示。本文总结近年来关于金黄色葡萄球菌毒力因子和抗菌耐药基因在奶牛乳腺炎中的研究进展，分析二者之间的协同性及其对感染过程的影响，探讨抗菌药物对病原体毒力与耐药性的调控作用，旨在为奶牛乳腺炎的精准防控及抗菌药物的合理使用提供理论支持。

关键词：金黄色葡萄球菌；毒力因子；抗菌耐药性；奶牛乳腺炎；公共健康

文章编号：1671–4393（2025）07–0090–10　　DOI:10.12377/1671–4393.25.07.15

0 引言

奶牛乳腺炎是由宿主、环境和病原体之间复杂相互作用引起的常见疾病之一，对全球乳制品生产造成显著影响，显著降低牛奶的产量和质量。金黄色葡萄球菌作为奶牛乳腺炎的主要致病菌，不仅对乳制品生产构成直接威胁，还可能通过食品链等途径影响人类健康[1]。其中，携带毒力因子和抗菌耐药基因的高致病性菌株尤为值得关注，以奶牛和猪为代表的食品生产动物是金黄色葡萄球菌进入食品链的重要来源[2]。全面了解该致病菌的毒力因子、结构及其机制，探讨这些特性在乳腺腺体上皮细胞附着与定殖过程中的作用，对于揭示其持久感染和宿主适应机制具有重要意义。抗菌耐药性是金黄色葡萄球菌感染中另一个严重问题，对动物与公共健康均

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：伏广达（1981–），男，山东临沂人，本科，高级兽医师，研究方向为畜禽疫病防控、畜禽粪污资源化利用；
刘维红（1979–），女，山东临沂人，硕士，高级兽医师，研究方向为畜禽疫病防控、畜禽粪污资源化利用。
*通信作者：胡智胜（1977–），男，山东莱州人，硕士，正高级畜牧师，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

构成重大威胁。耐药性的形成通常源于突变与选择引起的遗传修饰（垂直基因转移）或菌株及物种间的基因获取（水平基因转移）[3]。抗菌药物的误用会加速耐药菌株的选择，尤其是低浓度抗菌药物的使用，可能导致携带抗菌耐药基因（Antimicrobial resistance genes，ARGs）或多重耐药性质粒的细菌增加，从而促进这些基因在菌株间的传播。亚抑制浓度的抗菌药物可刺激与耐药性相关的水平基因转移[4]。此外，抗菌耐药的遗传决定因素多位于可移动遗传元件上，能够在人类、动物及环境等宿主间传播[5]。深入分析金黄色葡萄球菌毒力因子与抗菌耐药性的遗传机制及其相互关系，对奶牛乳腺炎的防控及其公共健康风险的评估具有重要意义。

1 金黄色葡萄球菌引起的奶牛乳腺炎

金黄色葡萄球菌是一种革兰氏阳性、兼性厌氧的产过氧化氢酶和凝固酶的球菌，具有荚膜，不动且不形成孢子[6]。高度传染性及引发慢性感染的能力使其成为全球范围内奶牛乳腺炎的主要致病菌之一。金黄色葡萄球菌通过乳头管进入乳腺，与乳腺组织细胞相互作用，并在乳池及导管系统中增殖和扩散[7]。细菌分泌的产物作为微生物相关分子模式，能够激活乳腺免疫系统，尤其是乳腺上皮细胞的免疫“传感器”，快速产生炎症介质，在局部防御中发挥作用[8]。这种炎症反应通常导致体细胞数增加，乳腺组织的合成功能下降，以及乳成分的变化。血管通透性增加还会引起离子、蛋白质和酶的渗漏，同时降低乳糖、脂肪、非脂固形物和酪蛋白等乳成分的合成，最终影响牛奶的质量[9]。乳腺炎造成的经济损失包括牛奶产量下降、药物及兽医费用增加，以及患病奶牛的死亡或提前淘汰[10]。此外，金黄色葡萄球菌不仅影响动物生产，还对公共健康构成潜在威胁。牛奶及乳制品中该致病菌可能引发人类感染，尤其当其产毒素时，感染风险更高。近年来，金黄色葡萄球菌菌株中耐药基因的发现逐渐增加，这些基因不仅存在于动物来源菌株，还在部分人类菌株中检测到。

2 金黄色葡萄球菌毒力因子在奶牛乳腺炎和公共健康中的重要性

金黄色葡萄球菌可表达多种毒力因子，这些因子与乳腺内感染的严重程度密切相关，并受到复杂的转录调控网络的控制[11]。在培养过程中，其毒力因子的表达呈现时序性：表面相关毒力因子主要在对数生长期表达，而分泌性毒力因子则在后对数生长期释放，表现出双相感染的特点[12]。最初，细菌通过表面粘附素识别宿主结构，促进附着和定殖；随后，细菌增殖并分泌毒素（如α、β、γ溶血素、白细胞毒素、肠毒素）及酶类（如丝氨酸蛋白酶、半胱氨酸蛋白酶、脂肪酶）[13]。这种依次表达的定殖因子和效应因子在金黄色葡萄球菌引发乳腺炎的致病机制中具有关键作用。为了在宿主细胞内形成持久感染，金黄色葡萄球菌需要通过调控毒力因子的表达来逃避宿主的免疫和炎症反应。该复杂的调控机制不仅是其慢性感染的重要原因，还使病原体能够适应感染过程中的微环境变化，从而提高存活能力。

2.1 生物膜的形成

生物膜的形成是金黄色葡萄球菌的重要毒力因子之一，能够增强病原体在乳腺上皮细胞表面的附着与定殖，能规避宿主免疫防御，并引发反复或持久感染[14]。生物膜由胞外多糖构成，呈黏液基质状，包裹多层细菌细胞。其形成机制涉及多种蛋白质和基因的协同作用。在初始阶段，细菌通过胶囊抗原多糖/粘附素（PS/A）的介导附着于宿主表面，随后通过增殖形成多层生物膜，这一过程与多糖胞间粘附素（PIA）的产生密切相关。PIA和PS/A的合成由胞间粘附操纵子（ica）基因簇（包括icaA、icaB、icaC和icaD基因）及其调控基因icaR调控，这些基因编码IcaA、IcaB、IcaC和IcaD蛋白[15]。从奶牛乳腺炎分离的金黄色葡萄球菌菌株中，几乎均可检

中国乳业杂志上网版

测到ica基因簇，表明其在乳腺炎发病机制中的重要作用。然而少数临床分离菌株显示，即使缺失ica基因簇仍能形成生物膜[16]。一些表面蛋白（如Aap和Bap）及分泌蛋白可在ica基因缺失的情况下替代PIA功能，促进生物膜的形成[17]。金黄色葡萄球菌能够通过多种途径形成生物膜，而不仅依赖于特定基因的表达。

2.2 肠毒素

金黄色葡萄球菌能够表达多种肠毒素基因，包括经典肠毒素基因（sea、seb、sec、sed、see）及类肠毒素基因（seg-sei、seij-seiq 和seiu），这些基因已在从奶牛乳腺内感染分离的菌株中被检测到[18]。大多数从奶牛乳腺分离到的金黄色葡萄球菌菌株携带一种或多种肠毒素基因。但在不同地区和研究中菌株携带肠毒素基因的频率存在较大差异，其中最常见的基因为sea、seb、sec、sed、see、seg和-sei[19]。携带肠毒素基因的菌株在奶牛乳腺炎病例中的比例为3%～21%，表明该基因在奶牛来源的金黄色葡萄球菌菌株中分布较广泛。同时，部分菌株中可能缺失肠毒素基因，或其检测出频率较低[20]。肠毒素基因在奶牛乳腺炎金黄色葡萄球菌菌株中的分布和频率差异可能与感染的临床症状相关。尽管大多数感染为慢性，但也有研究表明，某些菌株可引发急性病例。某些肠毒素基因在感染发病机制中发挥重要作用。例如，金黄色葡萄球菌肠毒素H（seh）在体外试验中显示出时间依赖性诱导牛乳腺上皮细胞（bMECs）凋亡的作用[21]。此外，肠毒素C（sec）的超抗原活性可通过促炎性细胞因子的释放，引发乳腺炎症状并导致组织损伤[19]。从公共健康的角度来看，金黄色葡萄球菌肠毒素是引发食物中毒的主要因素，约95%的食物中毒病例与sea、seb、sec、sed和see基因编码的外毒素有关，这些毒素在感染过程中可积聚于乳汁中[22]。令人忧心的是，金黄色葡萄球菌肠毒素即使经过巴氏杀菌、食品加工以及胃肠道蛋白酶的作用，其生物学和免疫学活性仍能保持[23]。

2.3 毒性休克综合征毒素

毒性休克综合征毒素1（TSST-1）是金黄色葡萄球菌引发食源性中毒事件的重要致病因子之一。TSST-1作为一种超抗原，可通过非特异性多克隆激活免疫细胞干扰宿主的免疫反应[24，25]。该毒素具有显著的免疫调节作用，例如诱导单核细胞释放白介素-1（IL-1）和肿瘤坏死因子α（TNF-α）[26]。研究表明，在牛T淋巴细胞暴露于TSST-1后，可诱导大量细胞因子分泌，导致多克隆T细胞增殖，并引发乳腺的炎症反应及与金黄色葡萄球菌感染相关的病理变化[27]。不同国家和地区奶牛乳腺炎中携带tst基因（TSST-1编码基因）的金黄色葡萄球菌菌株的检出率差异显著。一项对120 株奶牛乳腺炎相关菌株的研究显示，阿根廷菌株中携带tst基因的比例为37%，德国为23%，突尼斯为16%，意大利仅为6%[27]。此外，金黄色葡萄球菌同时分泌TSST-1和肠毒素可能会进一步加剧宿主的炎症反应。在人类中，由TSST-1引发的毒性休克综合征相对罕见，但由于多数病例未被报告，其准确发病率尚难确定[28]。该综合征的主要特征包括发热、低血压、多器官充血及致命性休克，伴随T细胞非特异性增殖并诱发大量IL-1、干扰素γ（IFN-γ）和TNF-α的产生[29]。奶牛乳腺炎相关菌株可产生TSST-1毒素，即使金黄色葡萄球菌在巴氏杀菌过程中被灭活，但耐热的TSST-1毒素仍能保持生物活性[30]。此外，该毒素在胃蛋白酶和胰蛋白酶作用下，仍然具有显著的超抗原活性和致命性休克作用[30]。

2.4 溶血素

溶血素能够协助细菌入侵宿主并逃避免疫防御，在慢性乳腺感染中尤为关键。金黄色葡萄球菌主要产生两种溶血素（α溶血素和β溶血素），分别由hla和hlb基因编码[31]。其中，α溶血素是金黄色葡萄球菌中最常见的细胞毒素，其毒性作用包括溶血、皮肤坏死和神经毒性。在人类中，α溶血素可导致肺水肿和皮肤坏死性病变；而在奶牛乳腺中，其作用使病原体能够长期存活并维持感染[32]。β溶

中国乳业杂志社版权所有

血素尽管不会直接引发细胞裂解，但作为一种鞘磷脂酶，对牛红细胞具有高度活性[33]。α溶血素和β溶血素的协同作用可以通过破坏乳腺上皮细胞和暴露细胞外基质，进一步增强金黄色葡萄球菌对乳腺上皮细胞的附着与增殖。同时，鞘磷脂酶的破坏还增加细胞膜通透性，导致细胞表面负电荷的丧失，从而促进病原体的附着[34]。从奶牛乳腺炎分离的金黄色葡萄球菌菌株中，hla和hlb基因的携带率普遍较高[35]。此外，这些溶血素具有较强的耐热性，即使在高温条件下仍然保持其生物活性。

2.5 白细胞毒素

白细胞毒素属于孔形成毒素家族，主要通过破坏单核细胞和多形核细胞等吞噬细胞发挥作用[36]。金黄色葡萄球菌菌株可产生多种白细胞毒素，其中感染人类的高毒力临床菌株通常分泌HlgAB、HlgCB、LukAB/HG、Panton-Valentine白细胞毒素（PVL）和LukED等毒素[37]。部分毒素已在从奶牛分离的菌株中被检测到。此外，一种名为LukMF'的毒素在动物来源菌株中尤为常见（特别是在奶牛乳腺炎相关的菌株中）[38]。白细胞毒素在金黄色葡萄球菌感染中的作用显著。例如，PVL与人类皮肤和软组织坏死密切相关；而LukMF'是对牛中性粒细胞杀伤力最强的毒素[39]。LukMF'可能显著削弱宿主的免疫防御能力，从而加速病原体在奶牛乳腺中的定殖。该毒素的存在与否还决定金黄色葡萄球菌是作为奶牛的专性病原体还是偶然病原体。携带LukMF'的菌株通常被认为是适应奶牛的专性病原体，具有更高的传播能力和持久性；而缺乏LukMF'的菌株可能是通过其他宿主（如人类或啮齿动物）偶然传递至奶牛[40]。携带lukF-P83/lukM基因的菌株在奶牛中具有扩散能力，而缺乏该基因的菌株通常不具备传播能力。

3 抗菌药物耐药性对奶牛乳腺炎的影响

3.1 对 β－内酰胺类抗菌药物的耐药性

金黄色葡萄球菌对β-内酰胺类抗菌药物的耐药性是其重要的病原特性之一。1960年，英国首次报道耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）菌株。此后，金黄色葡萄球菌逐渐成为抗菌耐药性研究的重点致病菌[41]。其对青霉素的耐药性主要由青霉素酶（β-内酰胺酶）的产生引起，该酶通过水解β-内酰胺环中的肽键使抗菌药物失活，如青霉素G、羧基青霉素和脲基青霉素[42]。这一机制由blaZ基因编码，通常位于质粒上的大型转座子中。在未暴露于青霉素的条件下，β-内酰胺酶的表达水平较低[42]。研究发现，巴西奶牛乳腺炎分离株中，84%的菌株携带blaZ基因[43]。类似的研究结果也在中国和伊朗的奶牛乳腺炎分离株中被报道，表明该基因的携带率较高[44]。甲氧西林耐药性则由mecA基因编码的低亲和力青霉素结合蛋白（PBP2a）赋予。当甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌通过外源方式获得可移动遗传元件——金黄色葡萄球菌卡带染色体mec（SCCmec）时，便形成MRSA[45]。SCCmec分型是研究MRSA菌株流行病学和克隆关系的重要工具，因为SCCmec是耐药基因的重要载体。与动物密切接触或生活在畜牧密集区域的人群更容易被与牲畜相关的MRSA（LA-MRSA）定殖[46]。关于动物来源菌株中mecA基因的流行率，研究发现其差异显著。在巴西奶牛乳腺炎分离株中未检测出mecA基因，而在印度奶牛乳腺炎分离株中，该基因的流行率高达48.7%。在英格兰，研究发现某些MRSA菌株对草绿色氧杂青霉素和头孢西丁具有耐药性，但不携带mecA基因或表达PBP2a蛋白[47, 48]。进一步分析显示，这些菌株含有mecC基因，其与mecA基因的同源性为69%，所编码蛋白与PBP2a的氨基酸同源性为63%。这些菌株通常从动物中分离，表明mecC基因可能起源于反刍动物，并通过食物链或其他途径传播至人类。这些MRSAmecC菌株在人类中主要引发皮肤和软组织感染，也被报道引起骨感染、医院获得性肺炎和菌血症[49]。同时，这些菌株还在多种家畜中引发感染，尤其被认为是奶牛乳腺炎的病因之一。动物来源的MRSA菌株不仅对动物健康和养殖业造成影响，也对公共健康构成威胁。牲畜可能作为这些菌株的人

中国乳业杂志网络版

畜共患病储存库，并通过食物链传播。

3.2 对四环素类药物的耐药性

四环素类药物作为广谱抗菌药物，其主要耐药机制包括通过获取可移动的tet基因（如 tetK或tetL）产生外排泵，以及由tetM和tetO基因介导的核糖体保护机制[50]。这两种耐药机制均可在亚抑制浓度的四环素存在下被诱导，增强细菌的耐药性。在动物来源的金黄色葡萄球菌中，四环素耐药通常由tetK和tetL基因介导[51]。在巴西米纳斯吉拉斯州从奶牛乳腺炎中分离的金黄色葡萄球菌菌株中，约90%的菌株携带至少一种tet基因，其中tetK基因最为常见，tetL、tetM和tetO基因的携带率分别为9%、2%和1%[52]。此外，在奶牛和猪鼻腔分离的金黄色葡萄球菌菌株中，也检测到tetK、tetL和tetM基因。这些基因的存在表明，金黄色葡萄球菌在动物与人类之间的传播对公共健康构成潜在威胁。值得注意的是，tet基因通常位于可移动遗传元件上（如小质粒或接合性转座子），这使得这些基因易于传播，从而可能导致动物和人类治疗失败[53]。

3.3 对大环内酯类、林可酰胺类和链阳菌素类（MLSB）抗菌药物的耐药性

大环内酯类、林可酰胺类和链阳菌素类（MLSB）抗菌药物广泛应用于人类和动物葡萄球菌感染的治疗。金黄色葡萄球菌中与MLSB耐药性相关的主要基因包括erm、msr、mph、vat和lnu基因。其中，其他动物来源葡萄球菌中常见的erm基因有ermA和ermB，这两种基因通常与转座子相关，通过编码rRNA甲基化酶实现靶点位点修饰，赋予细菌对大环内酯类和林可酰胺类药物的耐药性[54]。ermA基因主要检测于MRSA菌株，而ermB基因更常见于牲畜相关MRSA（LA-MRSA）。此外，ermC基因通常位于不携带其他耐药基因的小质粒上，而ermT基因则常存在于多重耐药质粒上。这些基因也在奶牛乳腺炎分离菌株（包括MRSA菌株）中被广泛检测到。其他耐药机制还包括msrA基因通过核糖体保护性ABC-F蛋白介导的靶点保护，赋予对大环内酯类和链阳菌素B型药物的耐药性；mphC基因通过磷转移酶介导对大环内酯类药物的酶促失活，仅赋予对大环内酯类药物的耐药性[55]。此外，lnuA基因通过核苷酸转移酶的酶促失活机制，赋予对林可酰胺类药物的耐药性，该基因通常位于小质粒上，并在奶牛来源的金黄色葡萄球菌菌株（包括MRSA）中被检测到[56]。MLSB类抗菌药物，特别是大环内酯类药物，因其在乳腺组织中的良好扩散性、长效半衰期、低蛋白结合性、脂溶性和高细胞内浓度，常用于奶牛乳腺炎的治疗。然而，金黄色葡萄球菌可能携带多种MLSB耐药基因，甚至单一菌株可能同时携带多个耐药基因。

3.4 对氨基糖苷类抗菌药物的耐药性

金黄色葡萄球菌对氨基糖苷类抗菌药物的耐药性主要由质粒或转座子编码的氨基糖苷修饰酶（AMEs）介导。这些酶通过对氨基糖苷分子的氨基基团进行乙酰化，或对羟基基团进行腺苷化或磷酸化，从而导致药物失去与核糖体结合的能力，无法抑制蛋白质合成。在MRSA菌株中，最常见的AMEs由aac（6'）-Ie-aph（2"）-Ia基因编码，产生氨基糖苷-6'-N-乙酰转移酶/2"-O-磷转移酶，赋予细菌对庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星和卡那霉素的耐药性[57]。此外，aph（3'）-III基因编码的氨基糖苷-3'-O-磷转移酶（APH（3'）-III）赋予对卡那霉素、阿米卡星和新霉素的耐药性；而ant（4'）-Ia基因编码的氨基糖苷-4'-O-核苷转移酶（ANT（4'）-I）赋予对新霉素、卡那霉素、妥布霉素和阿米卡星的耐药性。尽管氨基糖苷类药物在奶牛乳腺炎的治疗中被广泛使用，但有关动物来源金黄色葡萄球菌对该类药物耐药性的遗传机制研究相较于表型耐药研究仍显不足[58]。研究发现，aac（6'）-Ie-aph（2"）-Ia基因在动物来源的金黄色葡萄球菌中分布较广泛，包括奶牛乳腺炎分离菌株。在我国的一项研究显示，2014—2017年分离奶牛乳腺炎金黄色葡萄球菌菌株中，有23%携带该基因[59]。此外，土耳

中国乳业线上阅读

其的研究显示，从奶牛乳腺炎分离的金黄色葡萄球菌菌株中检测出3 株携带aph（3'）-III基因，以及1 株同时携带 aac（6'）-Ie-aph（2"）-Ia和aph（3'）-III基因的菌株，提示这些基因可能存在协同作用[60]。

3.5 对氟喹诺酮类药物的耐药性

金黄色葡萄球菌对氟喹诺酮类药物耐药性主要由两种机制引起。一种机制是氟喹诺酮耐药决定区（QRDR）中GrlA/GrlB（拓扑异构酶IV，由grlA/grlB基因编码）和GyrA/GyrB（DNA旋转酶，由gyrA/gyrB基因编码）发生突变，降低药物对这些酶的亲和力[61]。第二种机制是通过药物外排泵的作用，但其具体机制尚未完全阐明。目前已在金黄色葡萄球菌中发现多种外排泵，包括染色体编码的norA、norB、norC、mdeA、mepA、sepA和sdrM，以及质粒编码的qacA/B、qacG、qacH、qacJ和smr[61]。相比人类金黄色葡萄球菌菌株，关于动物来源菌株对氟喹诺酮类药物耐药性的遗传机制研究较少。在家禽来源的金黄色葡萄球菌中，已有研究报道其对氟喹诺酮类、四环素类和大环内酯类药物表现出耐药性。在奶牛乳腺炎分离株中检测到mepA基因，表明该基因可能与氟喹诺酮类耐药性有关[62]。尽管已有相关研究，但仍需进一步探索动物来源金黄色葡萄球菌对氟喹诺酮耐药性的决定因素及其作用机制。尤其需要注意的是，氟喹诺酮类药物在兽医医学中的使用应严格限制在其他抗菌药物无效的病例中。由于氟喹诺酮类药物在临床医学中也被广泛使用，其不当应用可能加剧耐药菌株的传播。

4 金黄色葡萄球菌毒力因子与抗菌药物耐药性的关联

金黄色葡萄球菌的毒力因子与抗菌耐药性具有协同作用，有助于其在宿主内的定殖和传播。这种相互作用在感染过程中尤为显著。抗菌药物对金黄色葡萄球菌毒力因子调控机制的研究取得了一定进展。其中，β-内酰胺类药物是治疗金黄色葡萄球菌感染的常用药物，但该类药物在临床浓度下可诱导α毒素的产生，增加炎症反应、细胞因子分泌，并通过调节细胞增殖及细胞间相互作用促进感染[63]。MRSA菌株在使用β-内酰胺类药物时比MSSA菌株产生更多α毒素。而克林霉素和红霉素则表现出对α毒素表达的抑制作用。此外，β-内酰胺类药物还可能通过细菌裂解释放胞内毒素，增加TSST-1水平[63]。亚抑制浓度的β-内酰胺类药物能够刺激生物膜的形成，这一过程包括释放胞外DNA（eDNA）、改变胞外基质组成以及增加黏附蛋白表达，这种现象在MRSA菌株中尤为显著[64]。低浓度克林霉素可能通过增强黏附因子和分泌蛋白表达，改变eDNA释放和自溶速率，形成更紧密和稳定的生物膜。尽管毒力因子和抗菌耐药基因之间关系复杂，两者在遗传调控上是密切相关[65]。金黄色葡萄球菌通过两组分系统（TCSs）和群体感应系统（QS）调控生物膜形成，并调节毒素、毒力因子及抗菌耐药基因表达。此外，毒力因子和抗菌耐药基因也可反过来增强TCS和QS系统活性。转录因子在这一过程起重要作用，通过全局基因调控机制同时影响毒力因子和耐药基因表达。例如，TCS AgrAC系统由agr位点编码，是金黄色葡萄球菌的关键群体感应调控系统，能够根据环境刺激和种群密度调节基因表达。环境应激通路在调控金黄色葡萄球菌的毒力和耐药性方面具有重要作用。氧气浓度变化可通过转录因子影响毒力因子和抗菌耐药基因表达。SrrAB通路被发现可下调agr-RNAIII，增强ica操纵子表达，促进金黄色葡萄球菌黏附与定殖[66]。

综上所述，赋予金黄色葡萄球菌抗菌耐药性的遗传元素与毒力因子表达有复杂而密切联系。这种关联通过群体感应和两组分系统共同调控，同时受质粒等可移动遗传元件的促进。在生物膜环境中，这些因素的相互作用进一步增强毒力和耐药性。尤其是在亚抑制浓度的β-内酰胺类药物作用下，毒力因子的表达可能受到显著影响，并与抗菌耐药性密切相关。这些研究表明，需进一步监测动物来源金黄色葡萄球菌毒力因子与耐药性之间的关系，更好

中国乳业杂志网络版

控制传播风险。

5 小结与展望

鉴于金黄色葡萄球菌在奶牛乳腺炎中高发病率及其重要的致病作用，深入研究该病原体在定殖过程中所依赖的毒力机制、抗菌耐药机制及其相互作用具有重要意义。现有研究表明，毒力因子与抗菌耐药性之间存在协同关系，但具体机制尚未完全阐明。尽管该领域在医学和兽医学中的研究价值毋庸置疑，当前仍缺乏系统揭示毒力与耐药相互作用的深入研究。高通量RNA测序（RNA-seq）技术为研究这些基因之间的关系提供有力支持，同时，转座子插入位点测序（TnSeq）实验可作为一种有效补充手段。这些技术具有较强的实用性，可作为无偏工具深入探索毒力因子与抗菌耐药基因的相互作用。进一步研究应聚焦明确驱动金黄色葡萄球菌耐药性和毒力因子表达的遗传与分子机制。这不仅有助于开发针对奶牛乳腺炎的有效控制措施，还能降低该病原体的跨物种传播风险，对保护动物健康和公共卫生具有重要意义。

参考文献

[1] 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.

[2] Van Loo I，Huijsdens X，Tiemersma E，et al.Emergence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus of animal origin in humans[J].Emerging Infectious Diseases，2007，13（12）：1834-9.

[3] Fait A，Andersson D I，Ingmer H.Evolutionary history of Staphylococcus aureus influences antibiotic resistance evolution[J].Current Biology，2023，33（16）：3389-3397.

[4] Touati A，Bellil Z，Barache D，et al.Fitness cost of antibiotic resistance in Staphylococcus aureus：A systematic review[J].Microbial Drug Resistance，2021，27（9）：1218-1231.

[5] Al-Saleh A，Shahid M，Farid E，et al.Trends in methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the Gulf Cooperation Council countries：Antibiotic resistance，virulence factors and emerging strains[J].East Mediterr Health J，2022，28（6）：434-443.

[6] Ahmad-Mansour N，Loubet P，Pouget C，et al.Staphylococcus aureus toxins：An update on their pathogenic properties and potential treatments[J].Toxins（Basel），2021，13（10）：677.

[7] Chen H，Zhang J，He Y，et al.Exploring the role of Staphylococcus aureus in inflammatory diseases[J].Toxins（Basel），2022，14（7）：464.

[8] Gilbert F B，Cunha P，Jensen K，et al.Differential response of bovine mammary epithelial cells to Staphylococcus aureus or Escherichia coli agonists of the innate immune system[J].Veterinary Research，2013，44（1）：40.

[9] Magro S，Costa A，Santinello M，et al.Udder health-related traits in cow milk：Phenotypic variability and effect on milk yield and composition[J].Animal，2023，17（6）：100823.

[10] Guimarães J L B，Brito M A V P，Lange C C，et al.Estimate of the economic impact of mastitis：A case study in a Holstein dairy herd under tropical conditions[J].Prev Vet Med，2017，142：46-50.

[11] Hoekstra J，Zomer A L，Rutten V P M G，et al.Genomic analysis of European bovine Staphylococcus aureus from clinical versus subclinical mastitis[J].Scientific Reports，2020，10（1）：18172.

[12] Minter D J，Appa A，Chambers H F，et al.Contemporary management of Staphylococcus aureus Bacteremia-Controversies in clinical practice[J].Clin Infect Dis，2023，77（11）：e57-e68.

[13] Rowe S E，Beam J E，Conlon B P.Recalcitrant Staphylococcus aureus infections：Obstacles and solutions[J].Infection and Immunity，2021，89（4）：e00694-20.

[14] Oliveira M，Bexiga R，Nunes S F，et al.Biofilm-forming ability profiling of Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis mastitis isolates[J].Veterinary Microbiology，2006，118（1/2）：133-140.

[15] Gad G F，El-Feky M A，El-Rehewy M S，et al.Detection of icaA，icaD genes and biofilm production by Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis isolated from urinary tract catheterized patients[J].Journal of Infection in Developing Countries，2009，3（5）：342-51.

[16] Gogoi-Tiwari J，Williams V，Waryah C B，et al.Comparative studies of the immunogenicity and protective potential of biofilm vs planktonic Staphylococcus aureus vaccine against bovine mastitis using non-invasive mouse mastitis as a model system[J].Biofouling，2015，31（7）：543-54.

[17] Otto M.Staphylococcal infections：Mechanisms of biofilm maturation and detachment as critical determinants of pathogenicity[J].Annual Review of Medicine，2013，64：

中国乳业线上阅读

175–188.

[18] Günaydin B, Aslantaş Ö, Demir C.Detection of superantigenic toxin genes in Staphylococcus aureus strains from subclinical bovine mastitis[J].Tropical Animal Health and Production, 2011, 43(8): 1633–7.

[19] Fang R, Cui J, Cui T, et al.Staphylococcal enterotoxin C is an important virulence factor for mastitis[J].Toxins(Basel), 2019, 11(3): 141.

[20] Piccinini R, Borromeo V, Zecconi A.Relationship between S. aureus gene pattern and dairy herd mastitis prevalence[J]. Veterinary Microbiology, 2010, 145(1/2): 100–105.

[21] Liu Y, Chen W, Ali T, et al.Staphylococcal enterotoxin H induced apoptosis of bovine mammary epithelial cells in vitro[J].Toxins(Basel), 2014, 6(12): 3552–3567.

[22] Jacques–Antoine H, Annick O, Florence G, et al.How should staphylococcal food poisoning outbreaks be characterized?[J]. Toxins(Basel), 2010, 2(8): 2106–16.

[23] Asao T, Kumeda Y, Kawai T, et al.An extensive outbreak of staphylococcal food poisoning due to low–fat milk in Japan: Estimation of enterotoxin A in the incriminated milk and powdered skim milk[J].Epidemiology & Infection, 2003, 130(1): 33–40.

[24] Messingham K N, Cahill M P, Kilgore S H, et al.TSST–1 Staphylococcus aureus in bullous pemphigoid[J].J Invest Dermatol, 2022, 142(4): 1032–1039.

[25] Guo M, Yi T, Wang Q, et al.TSST–1 protein exerts indirect effect on platelet activation and apoptosis[J].Platelets, 2022, 33(7): 998–1008.

[26] Yokomizo Y, Mori Y, Shimoji Y, et al.Proliferative response and cytokine production of bovine peripheral blood mononuclear cells induced by the superantigens staphylococcal enterotoxins and toxic shock syndrome toxin–1[J].Journal of Veterinary Medical Science, 1995, 57(2): 299–305.

[27] Monistero V, Graber H U, Pollera C, et al.Staphylococcus aureus isolates from bovine mastitis in eight countries: Genotypes, detection of genes encoding different toxins and other virulence genes[J].Toxins(Basel), 2018, 10(6): 247.

[28] Sadat A, Shata R R, Farag A M M, et al.Prevalence and characterization of PVL–positive Staphylococcus aureus isolated from raw cow's milk[J].Toxins(Basel), 2022, 14(2): 97.

[29] Vaughn J M, Abdi R D, Gillespie B E, et al.Genetic diversity and virulence characteristics of Staphylococcus aureus isolates from cases of bovine mastitis[J].Microbial Pathogenesis, 2020, 144: 104171.

[30] Weiss S, Holtfreter S, Meyer T C, et al.Toxin exposure and HLA alleles determine serum antibody binding to toxic shock syndrome toxin 1(TSST–1) of Staphylococcus aureus[J]. Frontiers in Immunology, 2023, 14: 1229562.

[31] G Abril A, G Villa T, Barros–Velázquez J, et al.Staphylococcus aureus exotoxins and their detection in the dairy industry and mastitis[J].Toxins(Basel), 2020, 12(9): 537.

[32] Jahn K, Handtke S, Palankar R, et al.α–hemolysin of Staphylococcus aureus impairs thrombus formation[J].Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2022, 20(6): 1464–1475.

[33] Jordan P M, Gerstmeier J, Pace S, et al.Staphylococcus aureus–derived α–hemolysin evokes generation of specialized pro–resolving mediators promoting inflammation resolution[J]. Cell Rep, 2020, 33(2): 108247.

[34] Jia Y, Guan Z, Liu C, et al.Staphylococcus aureus β–hemolysin causes skin inflammation by acting as an agonist of epidermal growth factor receptor[J].Microbiology Spectrum, 2024, 12(1): e0222723.

[35] Pivard M, Caldelari I, Brun V, et al.Complex regulation of gamma–hemolysin expression impacts Staphylococcus aureus virulence[J].Microbiol Spectr, 2023, 11(4): e0107323.

[36] Zhu Z, Hu Z, Li S, et al.Molecular characteristics and pathogenicity of Staphylococcus aureus exotoxins[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 25(1): 395.

[37] Voisin B, Nadella V, Doebel T, et al.Macrophage–mediated extracellular matrix remodeling controls host Staphylococcus aureus susceptibility in the skin[J].Immunity, 2023, 56(7): 1561–1577.

[38] Rowe S E, Wagner N J, Li L, et al.Reactive oxygen species induce antibiotic tolerance during systemic Staphylococcus aureus infection[J].Nature Microbiology, 2020, 5(2): 282–290.

[39] Park B, Liu G Y.Staphylococcus aureus and hyper–IgE syndrome[J].Int J Mol Sci, 2020, 21(23): 9152.

[40] Kline S N, Orlando N A, Lee A J, et al.Staphylococcus aureus proteases trigger eosinophil–mediated skin inflammation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2024, 121(6): e2309243121.

[41] Mlynarczyk–Bonikowska B, Kowalewski C, Krolak–Ulinska A, et al.Molecular mechanisms of drug resistance in Staphylococcus aureus[J].Int J Mol Sci, 2022, 23(15): 8088.

[42] Wang S, Yu Z, Wang J, et al.Prevalence, drug resistance, and virulence genes of potential pathogenic bacteria in pasteurized milk of Chinese Fresh Milk Bar[J].Journal of Food Protection, 2021, 84(11): 1863–1867.

[43] Lowy F D.Antimicrobial resistance: The example of

中国乳业线上阅读

Staphylococcus aureus[J].Journal of Clinical Investigation，2003，111（9）：1265–1273.

[44] Jamali H，Radmehr B，Ismail S.Short communication：Prevalence and antibiotic resistance of Staphylococcus aureus isolated from bovine clinical mastitis[J].Journal of Dairy Science，2014，97（4）：2226–2230.

[45] Tekeli A，Öcal D N，Dolapçi İ.Detection of sasX gene and distribution of SCCmec types in invasive and non–invasive coagulase–negative Staphylococci[J].Balkan Medical Journal，2020，37（4）：215–221.

[46] Smith T C.Livestock–associated Staphylococcus aureus：The United States experience[J].PLoS Pathogens，2015，11（2）：e1004564.

[47] Aizawa J，Souza–Filho A F，Guimarães A S，et al.Retrospective multicenter study reveals absence of MRSA–associated bovine mastitis in Brazil（1994 to 2016）[J].J Infect Dev Ctries，2019，13（6）：581–583.

[48] Mistry H，Sharma P，Mahato S，et al.Correction：Prevalence and characterization of oxacillin susceptible mecA–positive clinical isolates of Staphylococcus aureus causing bovine mastitis in India[J].PLoS One，2020，15（4）：e0232348.

[49] Barraud O，Laurent F，François B，et al.Severe human bone infection due to methicillin–resistant Staphylococcus aureus carrying the novel mecC variant[J].Journal of Antimicrobial Chemotherapy，2013，68（12）：2949–50.

[50] Kim Y H，Park J，Chung H S.Genetic characterization of tetracycline–resistant Staphylococcus aureus with reduced vancomycin susceptibility using whole–genome sequencing[J].Arch Microbiol，2023，206（1）：24.

[51] Truong–Bolduc Q C，Wang Y，Hooper D C.Role of Staphylococcus aureus Tet38 in transport of tetracycline and its regulation in a salt stress environment[J].Journal of Bacteriology，2022，204（7）：e0014222.

[52] Martini C L，Lange C C，Brito M A，et al.Characterisation of penicillin and tetracycline resistance in Staphylococcus aureus isolated from bovine milk samples in Minas Gerais，Brazil[J].Journal of Dairy Research，2017，84（2）：202–205.

[53] Mittelstaedt R，Kanjilal S，Helekal D，et al.Staphylococcus aureus tetracycline resistance and co–resistance in a Doxy–PEP–eligible population[J].medRxiv[Preprint].2024，2024.08.22.24312434.

[54] Fessler A，Scott C，Kadlec K，et al.Characterization of methicillin–resistant Staphylococcus aureus ST398 from cases of bovine mastitis[J].Journal of Antimicrobial Chemotherapy，2010，65（4）：619–25.

[55] Nawaz M S，Khan S A，Khan A A，et al.Comparative molecular analysis of erythromycin–resistance determinants in staphylococcal isolates of poultry and human origin[J].Molecular & Cellular Probes，2000，14（5）：311–9.

[56] Loeza–Lara P D，Soto–Huipe M，Baizabal–Aguirre V M，et al.pBMSa1，a plasmid from a dairy cow isolate of Staphylococcus aureus，encodes a lincomycin resistance determinant and replicates by the rolling–circle mechanism[J].Plasmid，2004，52（1）：48–56.

[57] Sidders A E，Radlinski L C，Rowe S E，et al.Stimulating aminoglycoside uptake to kill Staphylococcus aureus persisters[J].Methods Mol Biol，2021，2357：223–236.

[58] Tsutamoto S，Iwasaki Y，Shinohara A，et al.Triterpenoid saponin from Panax ginseng increases the sensitivity of methicillin–resistant Staphylococcus aureus to β–lactam and aminoglycoside antibiotics[J].Microbiology Spectrum，2024，12（6）：e0322723.

[59] Li Z，Sun F，Fu X，et al.5–Methylindole kills various bacterial pathogens and potentiates aminoglycoside against methicillin–resistant Staphylococcus aureus[J].Peer J，2022，10：e14010.

[60] Turutoglu H，Hasoksuz M，Ozturk D，et al.Methicillin and aminoglycoside resistance in Staphylococcus aureus isolates from bovine mastitis and sequence analysis of their mecA genes[J].Veterinary Research Communications，2009，33（8）：945–56.

[61] Poole K.Efflux pumps as antimicrobial resistance mechanisms[J].Annals of Medicine，2007，39（3）：162–176.

[62] Stevens D L，Ma Y，Salmi D B，et al.Impact of antibiotics on expression of virulence–associated exotoxin genes in methicillin–sensitive and methicillin–resistant Staphylococcus aureus[J].Journal of Infectious Diseases，2007，195（2）：202–211.

[63] Wang R，Braughton K R，Kretschmer D，et al.Identification of novel cytolytic peptides as key virulence determinants for community–associated MRSA[J].Nature Medicine，2007，13（12）：1510–1514.

[64] Subramanian D，Natarajan J.Network analysis of S. aureus response to ramoplanin reveals modules for virulence factors and resistance mechanisms and characteristic novel genes[J].Gene，2015，574（1）：149–162.

[65] Schroeder M，Brooks B D，Brooks A E.The complex relationship between virulence and antibiotic resistance[J].Genes（Basel），2017，8（1）：39.

[66] Plumet L，Ahmad–Mansour N，Dunyach–Remy C，et al.Bacteriophage therapy for Staphylococcus aureus infections：A review of animal models，treatments，and clinical trials[J].Frontiers in Cellular and Infection Microbiology，2022，12：907314.

下转104页

中国乳业线上阅读

Research Progress on Early Warning System for Bovine Tuberculosis Detection

CHEN Qiangbin[1]，FANG Wenbin[1]，DOU Lijing[1]，WANG Hongwei[1]，ZHAO Yanmei[1]，LIU Qiang[1]，YE Cuifang[2*]

[1]The Eighth Division Animal Disease Prevention and Control Center，Shihezi Xinjiang 832000

[2]College of Animal Science and Technology，Shihezi University，Shihezi Xinjiang 832000

Abstract：Bovine tuberculosis （BT） is a chronic wasting disease primarily caused by the Mycobacterium tuberculosis complex（MTBC），with a particularly high susceptibility among dairy cows. It is a zoonotic disease that poses a significant threat to human health and the livestock industry，and has been designated as a disease to be eradicated by many developed countries. Despite significant progress in the diagnosis and treatment of bovine tuberculosis，it continues to pose a serious threat to global cattle health. Early detection of epidemics remains a major challenge for public health surveillance worldwide. Establishing an early warning system based on statistical data can assist in the early detection of bovine tuberculosis and has become an important method for controlling its spread. This paper reviewed the current status of bovine tuberculosis，common detection methods，and early warning systems，with the aim of providing references for comprehensive prevention and control of the disease.

Keywords：Mycobacterium bovis；detection techniques；early warning system

▲上接98页

Research Progress on the Relationship Between *Staphylococcus aureus* Virulence Factors and Antibiotic Resistance in Bovine Mastitis

FU Guangda[1]，LIU Weihong[1]，HU Zhisheng[2*]

[1]Linyi Center for Animal Disease Control and Prevention，Linyi Shandong 276000

[2]Shandong Provincial Livestock Station，Jinan Shandong 250102

Abstract：*Staphylococcus aureus* is the main pathogen causing mastitis in dairy cows. Its virulence factors and antibiotic resistance have significant impacts on host health and dairy product production. Virulence factors such as biofilms, enterotoxins, and hemolysins can promote the colonization and persistent infection of pathogens in the breast, while the antibacterial resistance genes carried further increase the difficulty of treatment. With the advancement of molecular biology and genomics techniques, the interaction between virulence factors of *Staphylococcus aureus* and the mechanism of antibacterial resistance has gradually been revealed. This paper summarizes the research progress in recent years on the virulence factors and antibacterial resistance genes of *Staphylococcus aureus* in bovine mastitis, analyzes the synergy between the two and their impact on the infection process, and explores the regulatory effect of antibacterial drugs on the virulence and drug resistance of pathogens, aiming to provide theoretical support for the precise prevention and control of bovine mastitis and the rational use of antibacterial drugs.

Keywords：*Staphylococcus aureus*；virulence factor；antibiotic resistance；bovine mastitis；public health

中国乳业线上阅读