

王凤杰, 任砚, 刘万, 等. 多杀性巴氏杆菌研究概述 [J]. 畜牧与兽医, 2024, 56 (7): 134-139.

WANG F J, REN Y, LIU W, et al. Overview of *Pasteurella multocida* research [J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2024, 56 (7): 134-139.

多杀性巴氏杆菌研究概述

王凤杰^{1#}, 任砚^{2#}, 刘万¹, 段文龙¹, 张志强¹,
史秋梅¹, 吴同奎¹, 孙姣^{2*}

(1. 河北科技师范学院, 河北 秦皇岛 066004;

2. 河北滦平华都食品有限公司, 河北 滦平 068250)

摘要: 多杀性巴氏杆菌在动物群中高度流行, 通常是口腔、鼻咽和上呼吸道正常微生物群的组成部分, 可导致动物不同程度的感染、甚至死亡, 人类可通过被动物咬伤或接触其鼻腔分泌物而被传染, 威胁公共卫生安全。本文总结了多杀性巴氏杆菌的形态特征和培养特性, 以及血清分型、毒力因子和体内存活机制, 有助于理解多杀性巴氏杆菌建立急性和慢性感染的毒力机制; 同时, 总结了新型疫苗研发现状和治疗方案, 旨在提高对该菌感染的防治水平。

关键词: 多杀性巴氏杆菌; 存活机制; 荚膜; 人畜共患病

中图分类号: S852. 61

文献标志码: A

文章编号: 0529-5130(2024)07-0134-06

Overview of *Pasteurella multocida* research

WANG Fenjie^{1#}, REN Yan^{2#}, LIU Wan¹, DUAN Wenlong¹, ZHANG Zhiqiang¹,
SHI Qiumei¹, WU Tonglei¹, SUN Jiao^{2*}

(1. Hebei Normal University of Science & Technology, Qinhuangdao 066004, China;

2. Hebei Luanping Huadu Food Co., Ltd., Luanping 068250, China)

Abstract: *Pasteurella multocida* is highly prevalent in fauna, where it is usually part of the normal microbiota in the mouth, nasopharynx and upper respiratory tract, causing varying degrees of infection and even death, and can also be transmitted to humans, threatening public health security. The bacteria are transmitted from animals to humans, usually through animal bites or contact with their nasal secretions. In this paper, the morphological and cultural characteristics, serotype, virulence factors and survival mechanism of *Pasteurella multocida* are summarized to help people understand the virulence mechanism of *Pasteurella multocida* in causing acute and chronic infection. Also summarized here are the research and development statuses of new vaccines and treatment schemes for improving the prevention and treatment of the infection.

Keywords: *Pasteurella multocida*; survival mechanism; capsule; zoonosis

据统计, 世界上半数以上的新发或再发传染病都是人畜共患病^[1]。随着贸易全球化, 人畜共患病对全球公共卫生安全构成严重威胁。在已知的数百种存在于动物口腔、鼻腔和呼吸道的细菌中, 多杀性巴氏杆菌 (*Pasteurella multocida*) 是最常见的机会性致病菌之一。多杀性巴氏杆菌包含多杀、败血和杀禽 3 个

亚种, 通常会引起畜禽的肺炎、萎缩性鼻炎、皮肤坏死、蜂窝组织炎、脓肿、脑膜炎以及出血性败血症, 导致畜禽发生大规模死亡。

本文从多杀性巴氏杆菌的形态特征和培养特性, 血清分型、毒力因子和体内存活机制, 以及多杀性巴氏杆菌感染以及防控等方面进行概述, 为多杀性巴氏杆菌的致病机制和防控技术研究提供参考。

1 多杀性巴氏杆菌形态和培养特性

多杀性巴氏杆菌革兰染色阴性, 菌体较小、无鞭毛, 为球杆菌, 有时呈现多型性。使用利什曼染色、亚甲基蓝或吉姆萨染色, 菌体为两极浓染^[2]。细菌需氧或兼性厌氧, 营养要求较高, 体外培养常选择含 5% 血清的葡萄糖淀粉琼脂、酪蛋白蔗糖酵母琼脂

收稿日期: 2023-06-09; 修回日期: 2024-05-10

基金项目: 国家重点研发计划子课题 (2023YFD1800701-01);

中央引导地方科技发展基金 (236Z6604G); 河北省现代农业产业技术体系肉牛创新团队 (HBCT2024240201)

第一作者: 王凤杰, 女, 硕士研究生; 任砚, 女, 本科。[#]共同第一作者

* 通信作者: 孙姣, 工程师, 研究方向: 肉类食品科学与工程,

E-mail: 13811690281@163.com。

(CSY) 或脑心浸液 (BHI) 琼脂; 在麦康凯基琼脂上不生长。大多数临床分离株为过氧化氢酶、氧化酶、吲哚和鸟氨酸脱羧酶阳性, 能发酵蔗糖、葡萄糖和麦芽糖^[3]。检测和诊断多杀性巴氏杆菌感染, 首先在选择性培养基上进行体外分离纯化, 再进行生化特性或血清学鉴定。多杀性巴氏杆菌的分离鉴定往往受到其他细菌的干扰, 例如痰液中的土拉氏菌、耶尔森氏菌以及包括流感嗜血杆菌在内的巴氏杆菌科细菌, 甚至包括脑膜炎奈瑟菌。生化鉴定试纸条是目前实验室常用的快速诊断方法, 但生化鉴定试纸条无法区分流感嗜血杆菌, 该菌与多杀性巴氏杆菌不同的是, 培养基需要使用巧克力琼脂或添加 X 和 V 因子^[4]。

2 多杀性巴氏杆菌的血清分型

多杀性巴氏杆菌血清型复杂, 不同血清型菌株感染的动物种类和疾病特征往往不同, 因此, 对其进行分型具有重要的流行病学意义。根据荚膜多糖的成分和抗原性, 将多杀性巴氏杆菌分为 5 种荚膜血清型, 即: A (荚膜主要成分为透明质酸), B (荚膜主要成分为阿拉伯糖、甘露糖和半乳糖), D (荚膜主要成分为肝素), E (荚膜主要成分未鉴定) 或 F (荚膜主要成分为软骨素)。多杀性巴氏杆菌也可根据脂多糖 (LPS) 的结构和抗原性不同进行亚型分型, 一般根据 LPS 将其细分为 16 种亚型。分离菌株通常用荚膜血清型和 LPS 亚型共同命名^[5-6]。多位点序列分型 (multi-locus sequence typing, MLST) 是另一种用于区分多杀性巴氏杆菌菌株的常用方法, 该方法基于 7 个管家基因的等位基因谱^[7], 常和其他分型方法结合使用。此外, 16S rRNA 基因序列分析也是目前多杀性巴氏杆菌在属和种水平上分类鉴定的主要方法之一。

3 多杀性巴氏杆菌的毒力因子

多杀性巴氏杆菌的毒力因子筛选与鉴定一直吸引着人们的关注, 其中 LPS 是多杀性巴氏杆菌最为关键的毒力因子, 多杀性巴氏杆菌毒素 (PMT) 是引起猪萎缩性鼻炎菌株的关键毒力因子, 荚膜是引起出血性败血症和禽霍乱的菌株的关键毒力因子, 丝状凝集素样黏附素是引发禽霍乱和牛肺炎的菌株的毒力因子^[7]。近年来, 随着分子生物学技术的发展, 对多杀性巴氏杆菌毒力因子的鉴定成为人们关注的重点。通过标记转座子突变、体内抗原表达技术和基因表达谱分析等技术, 人们已经鉴定出许多毒力基因和基因簇, 例如: 编码外膜蛋白基因 (*ompA*、*ompH* 和 *ompW*)^[8-9], 铁获取基因 (*exbB*-*exbD*-*tonB*、*hgbA* 和

fur), 硫胺素代谢基因 (*tbpA*、*thiP* 和 *thiQ*), 唾液酸酶 (*nanB* 和 *nanH*), 透明质酸酶 (*pmHAS*), 超氧化物歧化酶 (*sodA* 和 *sodC*)^[10] 和黏附素/Flp 菌毛组装基因簇 (*tadZABCDEFGHIJ*)。

4 多杀性巴氏杆菌的体内存活机制

4.1 营养摄取能力

多杀性巴氏杆菌要完成在宿主体内的定殖和感染, 需要改变物质和能力代谢相关基因的表达, 加强对各种营养物质 (如铁和氨基酸) 的摄取。例如: 通过改变基因表达水平, 高毒力的多杀性巴氏杆菌可分泌各种水解酶, 促进细菌营养物质的吸收和转运。以肺炎为典型临床症状的 A 型菌株以及以出血性败血症为主的 B 型菌株, 可产生透明质酸酶, 能特异性地分解细胞外基质成分, 协助细菌在组织内扩散, 以寻找更为适宜的、营养丰富的存活环境^[11]。唾液酸酶普遍存在于多杀性巴氏杆菌高毒力菌株中, 唾液酸酶可分解宿主膜成分中的唾液酸, 利用代谢产物参与细胞膜或生物被膜的形成, 促进细菌的体内存活^[12]。铁是几乎所有生命形式的重要营养素。在宿主体内, 病原微生物会遇到多种铁缺乏环境, 多杀性巴氏杆菌则进化出多种机制抵御缺铁应激。例如: 缺铁环境可触发铁摄取相关的转录调控因子 *Fur* 表达, *Fur* 进一步上调铁摄取蛋白的表达; 而在铁含量丰富时, *Fur* 可抑制铁摄取蛋白的表达。多杀性巴氏杆菌中的铁获取机制, 可能在其宿主的生存和发病机制中发挥关键作用。据推测, 该菌基因组中超过 2.5% 的基因编码蛋白与已知的铁摄取蛋白同源^[13]。

4.2 细菌菌体表面成分

LPS 是多杀性巴氏杆菌主要的毒力因子, 在感染期间, LPS 被细胞外和细胞内部位的病原体模式识别受体 (PRR) 识别, 从而激活先天免疫的信号通路, 刺激促炎细胞因子和干扰素的分泌, 以防御侵袭性细菌^[14]。研究证明 LPS 突变株对鸡的致病性显著降低^[15]。大多数多杀性巴氏杆菌可产生荚膜, 该结构能够抑制宿主细胞吞噬作用和由补体介导的调理作用。荚膜的丧失会引起菌株毒力显著下降, 且不能有效抵御血清杀伤。血清 A 型菌株的荚膜主要成分是透明质酸, 细菌产生透明质酸是其高毒力的重要特征, *hexA* 可帮助细菌向细胞外分泌透明质酸以形成荚膜, 该基因缺失后, 细菌难以在鸡和小鼠体内存活。血清 A 型菌株在人畜呼吸道感染中占据主要地位, 该血清型菌株产生的透明质酸具有抗吞噬作用, 可以阻止吞噬细胞清除并促进细菌在人类下呼吸道黏膜的定殖。血清 B 型的荚膜多糖由阿拉伯糖、甘露糖和半乳糖组成, *cexA* 基因是 *hexA* 的同系物, 已被

证明是多杀性巴氏杆菌 M1404 株的毒力因子^[16]。血清 B 型和 E 型分离物很少从人类感染中分离到。血清 D 型荚膜由肝素或硫酸肝素组成。血清 F 型荚膜由软骨素组成。血清 A 型、D 型和 F 型的荚膜生物合成基因高度相似, 可以通过多重 PCR 分型加以区分。血清 D 型往往从皮肤和软组织暴露进而引起的全身感染患者体表或体内分离到。通过对多杀性巴氏杆菌无荚膜菌株的研究, 发现尽管这些菌株具有完整的生物合成基因座, 但基因座外的 *Fis* 基因中的一个单位点突变可以阻止荚膜产生, 这表明可以通过转录调控因子 *Fis* 蛋白调节荚膜的产生^[9]。

据推测, 黏附素可显著增强多杀性巴氏杆菌的定殖能力, 促进多杀性巴氏杆菌的体内存活。OmpA 是一种外膜蛋白, 通过与宿主细胞外基质蛋白(如纤连蛋白)结合促进细菌的定殖, 因而被认为是黏附素。OmpH 是形成同源三聚体通道的主要外膜孔蛋白, 也在定殖过程中发挥重要作用。另外, PlpE 和 OmpA 均定位于菌体表面, 共同决定了荚膜血清型, 并促进细菌抵御体内的免疫杀伤。存在于禽多杀性巴氏杆菌菌株 P-1059 和 X-73 中的 39 kDa 的蛋白, 即 Cp39, 发挥着促进细菌黏附的作用^[17]。

血清 A 型、B 型、D 型和 F 型菌株基因组编码 IV 型菌毛亚基 PtfA, 定位于菌体表面, 但其在黏附、宿主特异性和定殖中的作用尚不清楚。有研究显示, 铜绿假单胞菌中存在与之同源的蛋白 Tfp, 该蛋白已被证明可结合肺上皮细胞, 进而促进铜绿假单胞菌对宿主的致病作用^[18]。

此外, 多杀性巴氏杆菌会利用部分外膜蛋白促进铁的吸收和转运。通过外膜蛋白质组学分析, 证明这些外膜蛋白在多杀性巴氏杆菌防御铁和营养缺乏以及致病机制中发挥了关键作用^[19]。

4.3 丝状血凝素

多杀性巴氏杆菌具有 2 种丝状血凝素, 即 FhaB1 和 FhaB2, 它们类似于杜克雷嗜血杆菌的 LspA1 和 LspA2 丝状血凝素, 后者基因突变会严重影响细菌的毒力。另外, 百日咳波氏菌和支气管败血波氏菌, 也存在类似的丝状血凝素, 这些血凝素可促进细菌在小鼠鼻腔和气管内形成生物被膜, 促进细菌的定殖^[20]。研究发现多杀性巴氏杆菌低毒力菌株的 FhaB2 表达量减少了 4 倍, 证明 FhaB2 与毒力有关^[21]。FhaB 及其转运体 FhaC 形成了一个双伴侣分泌系统, 该系统类似于百日咳波氏菌的 FhaB-FhaC 系统和杜克雷嗜血杆菌的 LspA-LspB, 这些分泌系统的作用是抑制宿主细胞的吞噬作用。

4.4 多杀性巴氏杆菌毒素 (PMT)

某些多杀性巴氏杆菌荚膜血清 D 型和 A 型菌株

导致慢性鼻甲萎缩, 人们从这些菌株中分离并克隆出一种大分子的蛋白毒素, 分子量为 146 kDa, 命名为 PMT, 由溶原噬菌体上的 *tox*A 基因编码, 进一步研究证明该蛋白是导致萎缩性鼻炎症状的主要因素。PMT 介导的骨萎缩是通过破坏骨生成成骨细胞和巨噬细胞样破骨细胞的正常信号传导过程而发生的。研究显示, PMT 可经转运进入宿主细胞, 并调节多种信号通路对细胞产生致病作用, 从而调解宿主免疫、细胞分化和增殖, 进而促进自身的增殖^[22-23]。

4.5 自然转化能力

大多数多杀性巴氏杆菌菌株具有自然转化能力, 其基因组往往包含一整套 DNA 摄取相关基因, 包括 *comABCDE*、*comF*、*comEA*、*comEC/rec2* 和 *orfJ*, 这种 DNA 摄取能力有利于基因水平转移, 最终促进细菌的存活。多杀性巴氏杆菌的转化还可利用特异性载体实现, 例如穿梭载体或转座子^[24]。某些多杀性巴氏杆菌菌株的荚膜会阻碍非特异性载体的转化, 但据报道称, 与产生黏液裂解酶或荚膜裂解酶的细菌共培养时, 可增强产荚膜的多杀性巴氏杆菌的 DNA 摄取能力^[25]。上述现象表明, 多杀性巴氏杆菌在与其他细菌共感染时, 可通过摄取 DNA, 表达特异性基因, 最终增强其体内存活能力和对宿主的致病性。

4.6 耐药性

有些多杀性巴氏杆菌携带质粒, 质粒大小通常为 1~6 kb, 最高达 100 kb, 这些质粒往往使得细菌产生 β -内酰胺类、四环素类、氯霉素类、链霉素类和磺酰胺类多种抗生素的耐药性。除了抗生素抗性基因外, 这些质粒中的一些还被发现携带具有其他功能的基因, 例如质粒动员、分离和复制基因^[26]。人们从患呼吸道综合征的病牛体内分离到 1 株多杀性巴氏杆菌, 药敏试验发现其对所有抗生素表现出耐药性, 测序发现其基因组有一段长度为 85 kb 的 *ICEPmul* 基因簇, 内含 88 个耐药基因^[27], 耐药基因之多令人印象深刻; 除了携带耐药基因, *ICEPmul* 还携带与该基因簇进行结合转移及其染色体切除/整合相关的基因, 这些基因在该菌株获得耐药性过程中发挥了关键作用。多杀性巴氏杆菌的耐药性有助于该菌的体内存活, 促进其对宿主的致病作用。

5 多杀性巴氏杆菌感染

5.1 多杀性巴氏杆菌流行性

患病畜禽的排泄物、分泌物为多杀性巴氏杆菌病重要的传染源。外界环境食物摄入经消化道感染, 打喷嚏、咳嗽经呼吸道感染, 也可通过吸血昆虫和损伤的皮肤黏膜而感染。发病的动物集中在幼龄, 且死亡率高。

多杀性巴氏杆菌作为一种继发性病原，它与副鸡禽杆菌、支气管败血波氏菌、大肠杆菌、沙门菌一起感染，死亡率高。本病的发生无明显的季节性，但闷热，潮湿，多雨的时期发生较多。体温失调、抵抗力降低是本病主要的发病诱因之一。另外，长期运输、疲劳过度和饲养不当等也常常诱发此病。

5.2 动物多杀性巴氏杆菌感染

多杀性巴氏杆菌是一种常见的机会性致病菌，存在于大多数家畜、家禽和野生动物的上呼吸道，包括鸡、火鸡、其他野生鸟类、牛、野牛、猪、兔子、狗、猫科动物和山羊等^[28]。多杀性巴氏杆菌感染主要临床和病理表现包括无症状或轻微的慢性上呼吸道感染、急性肺炎、败血症等。呼吸道病毒或支原体的原发感染使动物易继发多杀性巴氏杆菌感染。环境条件、压力和动物的整体健康也对疾病的严重程度和传播可能性起着重要作用。

野生动物和家畜感染后，主要表现为以鼻炎为主的上呼吸道感染和以肺炎为主的下呼吸道感染。临床症状包括打喷嚏、大量黏液分泌物、轻度鼻炎、轻度肺炎和发烧或萎缩性鼻炎^[29]。不产PMT的血清A型菌株通常不会导致萎缩性鼻炎。多杀性巴氏杆菌感染兔和猪后表现为肺炎和鼻炎，严重时发生萎缩性鼻炎，偶尔会出现肾损伤、睾丸和脾脏萎缩以及肝坏死。血清D型菌株在猪中广泛流行，血清A型菌株在兔中更流行。

在牛和其他有蹄类动物中，多杀性巴氏杆菌主要引起呼吸道感染，导致牛呼吸道疾病综合征（BRD）和“运输热”，表现为慢性、纤维性支气管肺炎，偶尔伴有纤维蛋白坏死^[30]。多杀性巴氏杆菌血清B:2型和E:2型菌株往往引起出血性败血症，早期感染可能是无症状或未被注意到，忽然进入急性期，则快速发病，患病动物发热、嗜睡和水肿，伴有大量流涎、流泪和鼻腔分泌物增多，随后迅速出现呼吸窘迫、脓毒性休克和大出血，并在1~3 d内死亡。抗生素治疗在早期有效，但由于脓毒症的急性临床症状表现得如此迅速，一旦发病后死亡率接近100%。迄今为止，从轻度慢性感染向急性严重传播性疾病转变所涉及的分子机制尚不清楚。近期人们建立了小鼠感染模型，这将有助于进一步探索发病机理。

多杀性巴氏杆菌杀禽亚种是导致禽霍乱的病原，其中大多数菌株为血清A型（主要是A:1、A:3和A:4），偶见血清F型和D型。血清B:3型通常分离自患鼻窦炎的病例中，病禽伴有鼻分泌物、流泪增多、肿胀和炎症症状^[31]。呼吸道似乎是家禽霍乱的主要感染部位，但也有报道称从禽输卵管中分离出了多杀性巴氏杆菌杀禽亚种。家禽霍乱的临床症状多为

无症状或轻微的慢性鼻窦炎、结膜炎或肺炎，但它可迅速发展，引起较高的死亡率。

5.3 人类多杀性巴氏杆菌感染

人类感染多杀性巴氏杆菌主要是通过与动物接触，例如被动物咬伤、抓伤或接触宠物的黏液分泌物。文献调查表明，人巴氏杆菌感染导致的死亡，几乎都是由于与动物接触感染引起^[32]。动物咬伤引起的人类多杀性巴氏杆菌感染的常见症状是肿胀、蜂窝组织炎以及伤口部位的化脓性渗出物。感染部位炎症发展迅速，严重时可迅速发展为菌血症^[33]，甚至败血症、骨髓炎、心内膜炎和脑膜炎。人类呼吸道感染相对罕见，但会发生在慢性肺病患者中，患者表现为严重肺炎，也可表现为淋巴结肿大会厌炎^[34]。

动物咬伤导致的多杀性巴氏杆菌感染发病迅速，24 h内（最早8~12 h内）即可出现皮肤或软组织炎症、红斑、淋巴结发热、疼痛和肿胀。在报告的人类被动物咬伤感染病例中，多杀性巴氏杆菌感染的总体死亡率为25%~30%，40%~63%的患者出现菌血症，17%~29%的患者出现脑膜炎和神经系统并发症。有些免疫功能低下的个体并非由咬伤引起感染，但仍与多杀性巴氏杆菌相关。免疫功能低下的人群，例如肝硬化、肾衰竭、获得性免疫缺陷综合征患者，感染多杀性巴氏杆菌的风险显著高于普通人群^[35]。

6 防控

广谱抗生素是治疗多杀性巴氏杆菌感染的首选，该菌对红霉素、克林霉素、双氯西林和头孢氨苄敏感性差，临床上常使用阿莫西林、克拉维酸、多西环素加甲硝唑或克林霉素加氟喹诺酮^[36]。

由于多杀性巴氏杆菌感染在家畜和野生动物中高度流行，人类感染率相对较低，因此人们集中于动物疫苗的研究。疫苗免疫后检测到高血清水平的IgG抗体，并不一定意味着机体产生对多杀性巴氏杆菌的免疫保护，而可能表明体内存在慢性感染。亚单位疫苗在预防多杀性巴氏杆菌感染中有良好的效果，研究显示使用基于毒素成分的疫苗或减毒活菌进行疫苗接种可有效避免出现病理性临床症状，如萎缩性鼻炎^[37]。为了防止垂直传播或乳汁排菌，通常在母猪分娩前接种1~2次疫苗，以通过初乳传递给仔猪实现被动免疫。然而，尽管PMT疫苗接种可预防猪和兔的萎缩性鼻炎，但不能对多杀性巴氏杆菌感染产生完全免疫力，也不能完全清除体内细菌。另有研究显示，PMT会抑制体内抗体的产生，造成一定程度的免疫抑制^[38]。

一些多杀性巴氏杆菌外膜蛋白是疫苗开发的潜在靶点。例如，针对外膜蛋白Oma87的抗血清给小鼠

接种后,小鼠在多杀性巴氏杆菌致死剂量攻击时能够存活。重组黏附蛋白 Cp39 接种可保护鸡防御野毒株的感染^[39]。OmpH 特异性抗体可抑制小鼠体内多杀性巴氏杆菌的增殖,其作用机制可能是增强 PMN 吞噬作用,大量杀伤病原菌^[40]。接种 PlpE 可以保护鸡和小鼠免受多杀性巴氏杆菌的攻击。由多种抗原组成的结合疫苗,如 OmpH 与 PlpE 肽结合,也显示出了应用前景。OmpA 可刺激机体产生强烈的抗体反应,但在小鼠感染模型中,接种疫苗无法起到保护作用^[41-42]。此外,4 型菌毛亚基、丝状血凝素蛋白 (FhaB2)、铁调节 Omps 和 LPS,也是重要的亚单位疫苗候选蛋白^[43]。

7 展望

对多杀性巴氏杆菌的毒力因子的研究有助于揭示其对宿主的致病机制和新型疫苗的开发。对致病和免疫机制进行了深入解析,将为深入了解慢性感染中宿主-微生物相互作用以及从亚临床或慢性疾病向急性传播性疾病过渡的分子基础提供思路和线索。考虑到多杀性巴氏杆菌在家畜和野生动物中高度流行,必须重视多杀性巴氏杆菌感染导致的人畜共患病。

参考文献:

- [1] 马友福,王犇,张立新,等.人畜共患病防控政策的国际比较研究[J].畜牧兽医科技信息,2023(9):52-54.
- [2] 美丽君,薛云,丁文文,等.多杀性巴氏杆菌荚膜的生物合成及其调控机制研究进展[J].中国农业科学,2020,53(3):658-668.
- [3] 李贵琴,尚远昊,程璐,等.3株牛源A型多杀性巴氏杆菌的分离鉴定及耐药性分析[J].畜牧与兽医,2022,54(11):80-83.
- [4] 张文超,赵梦川,何宝花,等.血流感染患儿流感嗜血杆菌流行特征及耐药性[J].河北医科大学学报,2023,44(12):1467-1471.
- [5] 陈露,朱伟峰,魏后军,等.多杀性巴氏杆菌 OmpH2 对宿主 Fn 和 Plg 黏附作用的研究[J].中国动物传染病学报,2019,27(6):10-15.
- [6] 王佳楠,汪德会,李攀,等.基于牛源A型多杀性巴氏杆菌溶血表型的蛋白组学分析[J].中国兽医学报,2021,41(5):920-928.
- [7] SMITH E, MILLER E, AGUAYO J M, et al. Genomic diversity and molecular epidemiology of *Pasteurella multocida* [J]. PLoS One, 2021, 16(4): 0249138.
- [8] 王斐,杨洁,吕庆杰,等.致脑膜炎多杀性巴氏杆菌的分离鉴定及全基因组重测序[J].畜牧兽医学报,2022,53(12):4346-4355.
- [9] 郑益盈,李宝宝,黄海峰,等.多杀性巴氏杆菌 *OmpA* 基因的原核表达及生物信息学分析[J].中国畜牧兽医,2019,46(7):1926-1934.
- [10] KARTHIK K, DEVI R P, CHITRA M A, et al. Virulence genes and enterobacterial repetitive intergenic consensus region (ERIC) profiling reveals highly diverse genetic population among avian strains of *Pasteurella multocida* [J]. Microb Pathog, 2021, 161 (Pt B): 105303.
- [11] 郭亚男,张正刚,马科,等.多杀性巴氏杆菌分型技术及毒力因子研究进展[J].甘肃畜牧兽医,2023,53(5):1-6.
- [12] NUGROHO C M H, KURNIA R S, TARIGAN S, et al. Screening and purification of NanB sialidase from *Pasteurella multocida* with activity in hydrolyzing sialic acid Neu5Acα (2-6) Gal and Neu5Acα (2-3) Gal [J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 9425.
- [13] FARAHANI M F, ESMALIZAD M, JABBARI A R. Investigation of iron uptake and virulence gene factors (*fur*, *tonB*, *exbD*, *exbB*, *hgbA*, *hgbB1*, *hgbB2* and *tbpA*) among isolates of *Pasteurella multocida* from Iran [J]. Iranian Journal of Microbiology, 2019, 11(3): 191-197.
- [14] PENG Z, WANG X, ZHOU R, et al. *Pasteurella multocida*: genotypes and genomics [J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2019, 83(4): 14-19.
- [15] ZHAO X, SHEN H, LIANG S, et al. The lipopolysaccharide outer core transferase genes *pegD* and *hptE* contribute differently to the virulence of *Pasteurella multocida* in ducks [J]. Vet Res, 2021, 52(1): 37.
- [16] BOYCE J D, ADLER B. The capsule is a virulence determinant in the pathogenesis of *Pasteurella multocida* m1404 (b: 2) [J]. Infection and Immunity, 2000, 68(6): 3463-3468.
- [17] STHITMATEE N, YANO T, LAMPANG K N, et al. A 39-kDa capsular protein is a major cross-protection factor as demonstrated by protection of chickens with a live attenuated *Pasteurella multocida* strain of P-1059 [J]. Journal of Veterinary Medical Science, 2013, 75(7): 923-928.
- [18] KUCHMA S L, O' TOOLE G A. Surface-induced cAMP signaling requires multiple features of the *Pseudomonas aeruginosa* type IV pili [J]. Journal of Bacteriology, 2022, 204(10): e00186-22.
- [19] 四郎曲珍.多杀性巴氏杆菌相关毒力因子的研究进展[J].中国畜牧兽医文摘,2015,31(9):66,228.
- [20] 尹媛媛,何芳,赵光夫,等.多杀性巴氏杆菌主要毒力因子研究进展[J].中国兽医学报,2021,41(6):1210-1218.
- [21] TATUM F M, TABATABAI L B, BRIGGS R E. Cross-protection against fowl cholera disease with the use of recombinant *Pasteurella multocida* FHAB2 peptides vaccine [J]. Avian Dis, 2012, 56(3): 589-591.
- [22] LIANG W, XIAO H, CHEN J Y, et al. Immunogenicity and protective efficacy of a multi-epitope recombinant toxin antigen of *Pasteurella multocida* against virulent challenge in mice [J]. Vaccine, 2023, 41(14): 2387-2396.
- [23] SCHOELLKOPF J, MUELLER T, HIPPCHEM L, et al. Genome wide CRISPR screen for *Pasteurella multocida* toxin (PMT) binding proteins reveals LDL receptor related protein 1 (LRP1) as crucial cellular receptor [J]. PLoS Pathog, 2022, 18(12): e1010781.
- [24] YANG W, LI M, ZHANG C, et al. Pathogenicity, colonization, and innate immune response to *Pasteurella multocida* in rabbits [J]. BMC Vet Res, 2022, 18(1): 1-18.
- [25] REDFIELD R J, FINDLAY W A, BOSSÉ J, et al. Evolution of competence and dna uptake specificity in the pasteurallaceae [J].

- BMC Evolutionary Biology, 2006, 6: 82.
- [26] ABEL W F, ECKMAN C S, SUMMERS R P, et al. An abrasion, a prosthetic shoulder, and a cat with a licking tendency: case report and literature review of *P. multocida* joint seeding [J]. Case Rep Infect Dis, 2020, 2020: 2842315.
- [27] MICHAEL G B, KADLEC K, SWEENEY M T, et al. ICEPmu1, an integrative conjugative element (ice) of *Pasteurella multocida*: structure and transfer [J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2012, 67 (1): 91-100.
- [28] 李昕, 张正刚, 郭亚男, 等. 多杀性巴氏杆菌诊断技术及防控策略研究进展 [J]. 中南农业科技, 2023, 44 (10): 218-221.
- [29] HASHEM Y M, MOUSA W S, ABDEEN E E, et al. Prevalence and molecular characterization of *Mycoplasma* species, *Pasteurella multocida*, and *Staphylococcus aureus* isolated from calves with respiratory manifestations [J]. Animals (Basel), 2022, 12 (3): 312.
- [30] 陈平, 王斐, 何振富, 等. 牛呼吸道疾病综合征防治研究进展 [J]. 中国兽医学报, 2021, 41 (10): 2064-2068.
- [31] XIAO J, LI Y, HU Z, et al. Characterization of *Pasteurella multocida* isolated from ducks in china from 2017 to 2019 [J]. Microbial Pathogenesis, 2021, 160: 105196.
- [32] PIORUNEK M, BRAJER-LUFTMANN B, TRAFAS T, et al. Lower respiratory infection in humans caused by *Pasteurella multocida* [J]. Respiratory Physiology & Neurobiology, 2023, 315: 104091.
- [33] DOMINGUEZ-ODIO A, DELGADO D L C. Global commercialization and research of veterinary vaccines against *Pasteurella multocida*: 2015-2022 technological surveillance [J]. Vet World, 2023, 16 (5): 946-956.
- [34] UJVARI B, WEICZNER R, DEIM Z, et al. Characterization of *Pasteurella multocida* strains isolated from human infections [J]. Comp Immunol Microbiol Infect Dis, 2019, 63: 37-43.
- [35] WEBER D J, WOLFSON J S, SWARTZ M N, et al. *Pasteurella multocida* infections. report of 34 cases and review of the literature [J]. Medicine, 1984, 63 (3): 133-154.
- [36] ELSAYED MSAE, ELDSOUKYI S M, ROSHDY T, et al. Virulence determinants and antimicrobial profiles of *Pasteurella multocida* isolated from cattle and humans in Egypt [J]. Antibiotics (Basel), 2021, 10 (5): 480.
- [37] 谷世江, 高盛果, 胡东波, 等. 猪萎缩性鼻炎亚单位疫苗免疫仔猪的安全性和效力评价 [J]. 中国动物传染病学报, 2022, 30 (3): 93-99.
- [38] KUBATZKY K F. *Pasteurella multocida* toxin - lessons learned from a mitogenic toxin [J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 1058905.
- [39] 张文通, 魏凤, 肖跃强, 等. 禽多杀性巴氏杆菌交叉保护因子的研究进展 [J]. 中国家禽, 2010, 32 (10): 40-44.
- [40] JIA J, ZHAO M, MA K, et al. The immunoprotection of omp gene deletion mutation of *Pasteurella multocida* on hemorrhagic sepsis in qinghai yak [J]. Veterinary Sciences, 2023, 10 (3): 221.
- [41] OKAY S, OZCENGIZ E, OZCENGIZ G. Immune responses against chimeric DNA and protein vaccines composed of plpEN-OmpH and PlpEC-OmpH from *Pasteurella multocida* A: 3 in mice [J]. Acta Microbiol Immunol Hung, 2012, 59 (4): 485-498.
- [42] MOSTAAN S, GHASEMZADEH A, ASADI KARAM M R, et al. *Pasteurella multocida* PlpE protein polytope as a potential subunit vaccine candidate [J]. Vector Borne Zoonotic Dis, 2021, 21 (11): 870-874.
- [43] 李红婕, 董紫凡, 车勇良, 等. 猪多杀性巴氏杆菌的分离鉴定及 *oppA* 基因遗传进化分析 [J]. 中国畜牧兽医, 2022, 49 (12): 4786-4794.
- [44] YAO X, SONG Q, ZHU W, et al. Characterization of small plasmids carrying florfenicol resistance gene floR in *Actinobacillus pleuropneumoniae* and *Pasteurella multocida* isolates from swine in China [J]. Front Vet Sci, 2023, 10: 1084491.