

杨凯一, 李玉峰. 副猪格拉瑟菌感染的研究进展 [J]. 畜牧与兽医, 2025, 57 (6): 121-127.

YANG K Y, LI Y F. Progress in research on *Glaesserella parasuis* infection [J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2025, 57 (6): 121-127.

副猪格拉瑟菌感染的研究进展

杨凯一, 李玉峰*

(南京农业大学动物医学院/农业农村部动物细菌学重点开放实验室, 江苏 南京 210095)

摘要: 副猪格拉瑟菌 (*Glaesserella parasuis*, GPS) 是一种常见于猪上呼吸道的共生菌, 在一定条件下可侵入宿主并引发严重的全身性疾病, 表现为多发性纤维素性浆膜炎、关节炎和脑膜炎等。GPS 常与其他病原菌如猪繁殖与呼吸综合征病毒、猪圆环病毒等混合感染, 严重危害生猪特别是保育期仔猪的健康。在现代化猪场中, 该病频繁发生, 对养猪行业造成了严重的经济损失。本文综述了 GPS 感染的临床病理特征、流行病学、诊断、预防和治疗等方面的最新研究进展, 旨在为副猪格拉瑟病的临床诊治及科学研究提供参考。

关键词: 副猪格拉瑟菌; 流行病学; 诊断; 防控

中图分类号: S852.6 文献标志码: A 文章编号: 0529-5130(2025)06-0121-07

Progress in research on *Glaesserella parasuis* infection

YANG Kaiyi, LI Yufeng*

(College of Veterinary Medicine, Nanjing Agricultural University/Key Laboratory of Bacteriology, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Nanjing 210095, China)

Abstract: *Glaesserella parasuis* (GPS) is a common commensal bacterium in the upper respiratory tract of pigs. Under specific conditions, it can invade the host and cause severe systemic diseases, including fibrinous polyserositis, arthritis, and meningitis. GPS often co-infects with other pathogens such as Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus and Porcine Circovirus, significantly compromising pig health, particularly in piglets during the nursery phase. In modern pig farms, this disease frequently occurs and results in substantial economic losses to the swine industry. This review provides an overview of the clinical and pathological features, epidemiology, diagnostic approaches, prevention, and treatment strategies for GPS, aiming to offer support for clinical practice and provide information for ongoing research in the field.

Keywords: *Glaesserella parasuis*; epidemiology; diagnosis; prevention and control

副猪格拉瑟菌 (*Glaesserella parasuis*, GPS), 旧称猪流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae suis*) 和副猪嗜血杆菌 (*Haemophilus parasuis*), 属于巴氏杆菌科, 是猪上呼吸道的早期定殖菌之一^[1]。GPS 是兼性厌氧菌, 具有不形成芽胞等生物学特性^[2]。在适宜的致病条件下, GPS 可以引发猪格拉瑟病。高毒力 GPS 菌株通过诱导宿主机体释放趋化因子 C-C-基元配体 4 (CCL4) 和配体 5 (CCL5), 以及白介素 6 (interleukin 6, IL-6) 和白介素 18 (interleukin 18, IL-18) 等细胞因子, 从而引发强烈的炎症反应^[3], 引起的病理变化包括多发性纤维素性浆膜炎, 关节炎和脑膜炎等^[4]。近年来, 新疆、厦门、海南和

河南等多个地区发生了 GPS 的感染病例^[5]。GPS 已成为现代集约化养猪业中的一种重要致病菌, 其发病率达到 10%~15%, 重症病死率高达 50%^[4]。由于对 GPS 致病条件的复杂性以及致病机制的研究尚未完全明确, 猪格拉瑟病的预防和控制仍面临诸多挑战^[6]。尽管对 GPS 进行了大量研究, 但其潜在的毒力因子、免疫机制、快速鉴定和治疗方案等仍需进一步深入研究, 以开发出更有效的预防和治疗药物。

1 病原学及流行病学

1.1 病原学

GPS 是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD) 依赖性革兰阴性菌, 其在显微镜下呈球形、棒状或丝状, 无鞭毛、芽胞, 通常可见荚膜, 美蓝染色呈两极着色^[1]。GPS 对外界环境的抵抗力较弱, 干燥环境及常用消毒药物可使其死亡^[7], 在 60 °C 下经 5~20 min 死亡, 但在 4 °C 下可

收稿日期: 2024-08-03; 修回日期: 2025-04-16

基金项目: 2020 年南京农业大学横向课题项目 (HM0031)

第一作者: 杨凯一, 男, 硕士研究生

* 通信作者: 李玉峰, 博士, 教授, 研究方向: 动物传染病防治,

E-mail: 760936596@qq.com。

存活 7~10 d^[8]。GPS 至少有 15 个血清型和多种毒力因子,不同血清型的毒力存在明显差异,其中 1、5 和 10 型毒力最强,8 型和 15 型为中等毒力,而 3 型和 6 型毒力较弱^[9]。GPS 的毒力因子主要包括外膜蛋白、细胞致死膨胀毒素和 HbpA 蛋白等,其主要通过增强 GPS 的黏附性、铁离子获取能力、免疫逃逸和破坏宿主细胞等方式来提高 GPS 的致病性和在宿主体内的生存能力^[10]。

1.2 流行病学

GPS 是一种机会性病原菌,该菌通常在宿主免疫力下降时感染,具有复杂的流行病学特征^[1]。格拉瑟病的流行具有季节性,秋冬和早春发病率较高,主要通过呼吸道传播,患病猪和带菌猪是主要传染源^[11]。如表 1 所示, Ni 等^[12]的荟萃分析表明,在 2005—2019 年间,我国猪格拉瑟病的总体患病率为 27.8%,其中 2011—2015 年期间的患病率最高,为 41.0%。在猪龄方面,感染发病率在 5~8 周龄的保

育猪中较高。Zhang 等^[13]调查了中国健康猪群中 GPS 的流行率和特征,共从 6 个省份的 1675 个鼻腔样本中获得 244 株分离物,发现 GPS 在哺乳仔猪中分离成功率最高(22.6%, 192/849),其次是育肥猪(9.3%, 43/463)和母猪(2.5%, 9/363)。流行病学研究显示,在中国,血清 5 型最流行,其次是血清 4、7、13 和 14 型^[13-15]。在德国,2018 年至 2021 年间,检测到的最常见血清型为血清 4 型(30%)和 13 型(22%)^[16]。而在加拿大和越南,血清 5 和 12 型最为常见,其分离率为 22%~31%,在欧洲则为 14%^[14]。在西班牙,不同地区的分离株分析显示,血清型 5、10、2、4 和 1 最为普遍^[17]。由于不同地区分布着不同的血清型,这加大了猪格拉瑟病的防控难度。未来的防治工作应注重提高猪群的免疫力,针对不同地区流行的血清型进行疫苗开发,同时加强病原监测,及时调整防控策略,以应对格拉瑟病的多样性和复杂性。

表 1 副猪格拉瑟菌感染的病原学及流行病学特征

研究内容	主要结论	参考文献
感染对象	只感染猪,常定殖于猪的上呼吸道	[18]
发病条件	通常在宿主免疫力下降时引起感染	[18]
血清型	至少分为 15 个血清型,血清型与毒力不完全相关,同一血清型的不同临床分离株表现出不同程度的毒力	[19]
季节性	秋冬和早春发病率较高	[11]
传播方式	主要通过呼吸道传播,患病猪和带菌猪是主要传染源	[11]
总体患病率	2005—2019 年间,中国格拉瑟病的总体患病率为 27.8%	[12]
发病日龄	哺乳仔猪中格拉瑟病流行估值较高,为 29.2%,感染发病率在 5~8 周龄保育猪中较高	[12]
中国流行血清型	主要血清型包括 7 型、3 型、2 型、11 型、5/12 型和 4 型	[13-14]
其他国家流行血清型	加拿大、越南为血清 5、12 型;德国为血清 4 型和 13 型;西班牙为血清 5、10、2、4 和 1 型	[16-17]

2 发病机制

2.1 致病机理

GPS 的致病机制复杂多样,涉及多个关键步骤,包括细菌的入侵、定殖、免疫逃逸、增殖与损伤组织、炎症反应以及在宿主体内的定位分布等^[10]。GPS 通常定殖于宿主黏膜表面并嵌入生物膜中,这种定殖方式使其能够有效抵抗抗菌药物的治疗^[16]。格拉瑟病的致病性与其毒力因子的作用密切相关。外膜蛋白是 GPS 的重要毒力因子之一,它能够诱导促炎细胞因子白细胞介素-1 β (IL-1 β) 的产生,进而诱发格拉瑟病的发生^[11]。Tang 等^[20]发现, GPS 的外膜蛋白 P2 (EspP2) 能够上调 *Claudin-1* 和 *Occludin* 的表达,增强 GPS 与宿主细胞的黏附能力。对 EspP2

处理的猪肾传代细胞 (PK15) 进行转录组测序分析显示, Ras 相关蛋白 1 信号 (Rap1) 通路受 EspP2 刺激而活化,阻断该通路会降低闭合蛋白的表达和细菌的黏附力,这表明 EspP2 通过调控 Rap1 信号通路增强了 GPS 的黏附能力。

GPS 与宿主细胞的相互作用中也包括机体自噬机制的激活。研究表明, GPS 在 PK15 和猪肺泡巨噬细胞 (3D4/21) 中能够激活自噬过程^[21-22]。机体激活的自噬机制通过抑制由核因子- κ B (NF- κ B) 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 信号通路控制的趋化因子的产生,发挥抗细菌侵袭和抑制炎症的作用^[21]。此外, GPS 还能够诱导核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎性小体的激活^[23]。Yue 等^[3]的研究进一步发现, GPS 通过促进 NLRP3

的激活,诱导凋亡相关斑点样蛋白(ASC)的自我寡聚化以及半胱天冬酶-1(CASP-1)前体的聚集,最终形成NLRP3炎性小体,这一过程触发了CASP-1的激活,导致IL-1 β 和IL-18等促炎细胞因子的成熟释放,从而加重炎症反应。此外,GPS感染还能够通过其他机制引起炎症反应。Li等^[24]的研究表明,

GPS血清5型可以通过RIG-I/MAVS/NLRP3通路诱导细胞焦亡,其感染引起的细胞内活性氧(ROS)积累能够激活RIG-I/MAVS/NLRP3通路,进一步诱导细胞焦亡并破坏气管上皮屏障的完整性,从而引发或加重格拉瑟病。

表2 副猪格拉瑟菌的致病机理

研究对象	相关途径	主要发现	参考文献
外膜蛋白	促炎细胞因子	外膜蛋白诱导IL-1 β 的产生,是格拉瑟病的主要毒力因子	[11]
EspP2	Rap1信号通路	EspP2上调claudin-1和闭合蛋白的表达,促进细菌与宿主细胞黏附;阻断Rap1信号通路可降低闭合蛋白表达和黏附	[20]
PK-15和3D4/21细胞	自噬途径	GPS激活自噬,抑制NF- κ B和p38途径控制的趋化因子,对抗细菌侵袭和抑制炎症	[21-22]
NLRP3炎性小体	NLRP3炎性小体	GPS诱导NLRP3炎性小体激活,通过ASC连接蛋白自我寡聚化和CASP-1前体聚集,促进IL-1 β 和IL-18的成熟	[3, 23]
GPS血清5型	RIG-I/MAVS/NLRP3通路	血清5型GPS通过RIG-I/MAVS/NLRP3通路诱导细胞焦亡,活性氧积累激活通路,破坏气管上皮屏障,加重病情	[24]

2.2 其他病原体的共感染

GPS作为一种机会病原体,常与其他病原体共同感染宿主,导致更为复杂的临床表现。在中国,猪繁殖与呼吸综合征病毒与GPS的混合感染较为严重,这种混合感染会降低宿主的免疫力并加重炎症反应,进而增加病原体在宿主免疫反应中的生存机会^[25]。此外,猪链球菌与GPS常在猪上呼吸道共存,且二者作为猪呼吸道疾病复合体的主要病原体可能存在相互作用^[26]。有研究表明,GPS与猪链球菌之间存在相互作用且可能与生物被膜的形成相关^[27]。Gao等^[28]的研究发现,猪链球菌与GPS的共存具有共生促进效果。与单独培养相比,在共培养条件下,2种细菌的生物膜形成能力增强,毒力基因发生变化,并且耐药性增加,合并感染2种菌的小鼠体内细菌数量明显增多,炎症反应也有所增强^[28]。这表明,GPS与猪链球菌在共存时可能通过协同或其他机制共同影响宿主的病理过程。此外,Dinh等^[29]在对越南呼吸道疾病猪圆环病毒2型(PCV2)及其共感染病原体的调查中发现,PCV2与GPS的混合感染率为78.8%,这一发现进一步支持了GPS与其他病原体共同感染的现象,并揭示了其在多种疾病环境中的复杂作用。

总体而言,格拉瑟病的发病机制涉及多个GPS毒力因子和宿主间的复杂反应机制,并且与其他病原体的共同感染显著增加了猪相关疾病的复杂性。因此,在预防和控制格拉瑟病时,需要考虑到与其他病原体之间的相互作用,以制定更为有效的干预措施。

3 实验室诊断技术

GPS的快速精准鉴定对于早期诊断和治疗猪格拉瑟病具有重要意义。经典的诊断方法主要包括致病菌的分离与鉴定,一些新的GPS诊断研究主要聚焦于血清学和分子生物学技术等。由表3可知,血清学和分子生物学技术方面的诊断方法主要包括酶联免疫吸附试验(ELISA),以及聚合酶链式反应(PCR)、多重PCR、荧光定量PCR、环介导等温扩增(LAMP)、交叉引物扩增(CPA)、基因芯片技术、重组酶聚合酶扩增(RPA)和重组酶聚合酶扩增-CRISPR/Cas12a(RPA-CRISPR/Cas12a)分析等分子生物学技术。ELISA因其简便、敏感和快捷性成为目前应用最广泛的血清学检测方法,特别是利用外膜蛋白P2和P5作为检测抗原的ELISA^[30]。分子生物学诊断方法如PCR、LAMP和荧光定量PCR等在灵敏度和特异性上具有明显优势,特别是荧光定量PCR因其高灵敏度和高特异性而受到广泛应用^[31-35]。近年来,一些研究发现,RPA-CRISPR/Cas12a分析法具有快速、准确鉴定副猪格拉瑟菌的优势。Zhang等^[36]结合RPA与CRISPR/Cas12a技术,开发出高灵敏度GPS检测方法能够在35分钟内完成从DNA提取到检测的全过程,并实现单拷贝水平的敏感检测与结果的直观读取,便于现场快速诊断。未来的研究方向应致力于进一步提高诊断方法的灵敏度和特异性,开发更为便捷、快速和经济的检测技术,同时探索多重PCR和基因芯片等高通量检测方法在GPS诊

断中的应用潜力，以满足不同检测场景的需求。

表 3 格拉瑟病的诊断方法

诊断方法	描述	优点	局限性	参考文献
ELISA	利用酶标记抗体或抗原进行显色反应	简便、敏感、快捷，适用范围广	需要专业设备和试剂	[30]
LAMP	在恒温条件下快速扩增 DNA	不需要特殊仪器，适用基层检测	可能存在假阳性	[31-32]
多重 PCR	同时扩增多个特定 DNA 片段靶基因	效率高，节省时间	需要优化多对引物、灵敏度不足	[33]
交叉引发扩增 (CPA)	通过特定的引发系统进行 DNA 的扩增，并利用 VF 条进行结果的可视化	操作简便和快速、特异性高	设备依赖性减少但仍需基础设施、样本类型和处理的限制	[34]
荧光定量 PCR	使用 SYBR Green 或 TaqMan 探针进行定量检测	灵敏度高，特异性好，稳定性好	设备昂贵，技术要求高	[35]
RPA-CRISPR/Cas12a 分析	DNA 提取、RPA 反应和 CRISPR 检测	快速检测、易于实施、分析准确	成本较高，技术复杂	[36]
重组酶聚合酶扩增 (RPA)	基于 <i>infB</i> 基因的检测方法	快速、便利、特异性强	阳性预测值较低、需进一步验证	[37]

4 疫苗研究

疫苗免疫是我国防控格拉瑟病的主要方法。由于 GPS 具有众多的血清型和非典型分离株，影响了交叉保护性疫苗的有效开发^[18]。不同血清型之间可能具有相同的抗原决定簇，因此不同血清型之间也具有一定的免疫保护作用。然而，现有的病原菌血清分类方法并不能完全支持疫苗免疫的理论，因此采用新型分类方法指导疫苗免疫对于防控该病具有重要意义^[38]。

除了经典的灭活疫苗、弱毒疫苗、二联苗等疫苗外，表 4 总结了部分格拉瑟病疫苗研发的最新进展。

由表可知，近年来 GPS 疫苗研究在亚单位疫苗和外膜囊泡疫苗方面取得了进展。DNA 疫苗如编码 3-磷酸甘油醛脱氢酶的疫苗显示出较高的保护效率和安全性^[39]。亚单位疫苗利用保守成分和先进的载体如藻酸盐-壳聚糖微球，增强了免疫原性，并在小鼠模型中表现出良好的保护效果^[19, 40]。此外，外膜囊泡疫苗通过传递免疫原性蛋白，有效诱导了宿主机体的保护性免疫^[11]。然而，目前的疫苗在交叉保护和广谱性方面仍有待提高。未来的研究方向应着重于开发具有广谱保护效果的新型疫苗，以及进一步优化现有疫苗的免疫原性和安全性，进而更有效地预防和控制 GPS 感染，减轻其对猪群健康和养猪业的影响。

表 4 格拉瑟病的疫苗免疫防控

疫苗类型	研究内容	主要结论	优缺点	参考文献
亚单位疫苗	基于 GPS 外膜蛋白 Omp16 的亚单位疫苗，采用藻酸盐-壳聚糖微球包裹	小鼠免疫产生高滴度 HPS 特异性 IgG 抗体，细胞因子水平增强，细菌载量降低，小鼠存活率提高	增强免疫原性，但局部反应较大	[19]
亚单位疫苗	GPSSH0165 菌株基因组测序，筛选 <i>lpxC</i> 和 <i>gmh4</i> 基因，克隆并表达纯化相应蛋白	重组蛋白引发小鼠产生体液免疫，对同源 HPS 感染有防护效果	针对性强，筛选有效成分	[40]
亚单位疫苗	CAPM6475 株（血清型 5）中的荚膜多糖粗提取物	免疫小鼠对同源和异源血清型强毒株有保护，诱导高水平 IgG	有效的体液免疫反应，提供交叉保护	[41]
外膜囊泡疫苗	H45 株衍生的外膜囊泡富含免疫调节剂和毒力相关蛋白	诱导保护性免疫，有望作为新型疫苗	包含多种免疫原性蛋白，代表特殊分泌途径	[11]

5 疾病治疗

格拉瑟病通常作为继发病或者并发病发生,通过药敏试验筛选出的敏感药物具有更有效的治疗效果^[42]。对于已经出现临床症状的患病猪,可在饲料中添加大环内酯类抗生素、阿莫西林或氟苯尼考进行治疗,对于病情较重的猪,可使用硫酸卡那霉素注射液进行肌肉注射治疗^[43-44]。研究表明, GPS 大多数血清型对头孢菌素类药物具有良好的敏感性,而对四环素类药物则存在一定程度的耐药性^[45]。治疗过程中应注意药物的使用剂量和治疗时间,以避免细菌耐药性的增加。为降低抗生素使用的风险,建议在抗生素治疗的基础上加强饲养管理和改善养殖环境条件等措施,以提高猪群的免疫力,有效控制格拉瑟病的发生和传播^[46]。

近年来,格拉瑟病的治疗越来越聚焦于中草药的研究。研究发现,中草药可以通过多种信号通路减轻

格拉瑟病猪的炎症反应,并保护宿主组织的完整性,从而在格拉瑟病的治疗中展现出良好的效果。表5总结了近年来中草药对格拉瑟病的治疗效果。Sun等^[47]发现,槲皮素通过抑制 PI3K/Akt/Erk 信号通路,降低炎症细胞因子和血脑屏障通透性标志基因的表达,保护患病猪的血脑屏障。Fu等^[48]和Ye等^[49]的研究表明,黄芩苷通过抑制 MAPK 和 PKC-MAPK 信号通路,减少炎症因子释放和细胞凋亡,对格拉瑟病猪具有有效的保护作用。Liu等^[50]进一步发现,黄芩苷能通过抑制 PKC 和 MLCK/MLC 通路,保护病猪的血管紧密连接蛋白的完整性。Zeng等^[51]研究发现,博落回提取物能够通过抑制格拉瑟病猪机体的 NF- κ B 和 MAPK 信号通路的激活,有效减少炎症反应。以上研究结果表明,中草药能够通过多条信号通路发挥抗炎和保护作用,在格拉瑟病治疗中具有较大应用潜力。

表5 格拉瑟病的中草药治疗研究进展

研究对象	相关通路	主要结论	参考文献
槲皮素	PI3K/Akt/Erk 信号通路	通过抑制 PI3K/Akt/Erk 信号通路,降低炎症细胞因子和血脑屏障通透性标志基因的表达,增加血管生成基因的表达,保护血脑屏障完整性	[47]
黄芩苷	-	通过抑制 pannexin 1 通道蛋白、核苷物质和 P2Y6 的表达,减少 GPS 诱导的猪主动脉血管内皮细胞中磷脂酶 C-蛋白激酶 C 和肌球蛋白轻链激酶-肌球蛋白轻链信号通路的激活,作为治疗 GPS 引起的炎症性疾病的潜在靶点	[48]
黄芩苷	PKC-MAPK 信号通路	通过减少 ROS 产生,抑制 Caspase-3 裂解和 PKC-MAPK 信号通路的激活,逆转 GPS 引发的细胞凋亡,表明 PKC-MAPK 信号通路在治疗 GPS 感染中具有潜力	[49]
黄芩苷	PKC 和 MLCK/MLC 信号通路	通过抑制 PKC 和 MLCK/MLC 通路激活,缓解 GPS 引起的血管紧密连接蛋白 mRNA 的下调和分布异常,保护血管紧密连接蛋白的完整性	[50]
黄芩苷	MAPK 信号通路	通过减弱炎症相关细胞因子的释放,降低高迁移率组盒 1 的产生和细胞凋亡,并抑制 MAPK 信号通路的激活,保护仔猪免受 GPS 的侵害	[52]
博落回	NF- κ B 和 MAPK 信号通路	提取物通过抑制 NF- κ B 和 MAPK 信号通路的激活,抑制炎症因子的转录,减少磷酸化水平,逆转 GPS 引发的炎症反应,具有显著的免疫抑制活性	[51]
小檗碱	-	体外最低抑菌浓度为 2 μ g/mL。抑制 GPS 对 PK-15 猪肾细胞的黏附和侵袭,小檗碱可能通过影响转铁蛋白和能量代谢来抑制副猪嗜血杆菌的生长	[53]

6 结论

GPS 是导致猪呼吸系统疾病的主要病原菌。随着我国减抗、禁抗政策的推行, GPS 的流行和混合感染变得愈加普遍和严重。尽管在 GPS 的病原学、流行病学等方面的研究取得了显著进展,但生产中的快速诊断和有效治疗仍面临较大挑战。提高 GPS 防控效率已成为现代集约化猪场健康养殖的关键。未来的研究应重点应放在 GPS 的潜在毒力因子和其免疫机制方面,针对性开发能够区分定殖和系统性感染的血清学测试手段,以及广谱疫苗的开发。此外,亟需

研发简便、快速、特异性强的检测方法,以提高猪场格拉瑟病早期诊断的准确性,为更有效地控制 GPS 感染提供科学依据。

参考文献:

- [1] OLIVEIRA S, PIJOAN C. *Haemophilus parasuis*: new trends on diagnosis, epidemiology and control [J]. *Vet Microbiol*, 2004, 99 (1): 1-12.
- [2] CAO Q, FENG F, WANG H, et al. *Haemophilus parasuis* CpxRA two-component system confers bacterial tolerance to environmental stresses and macrolide resistance [J]. *Microbiol Res*, 2018, 206:

- 177–185.
- [3] YUE C, LI J, ZHANG S, et al. Activation of the NLRP3–CASP–1 inflammasome is restrained by controlling autophagy during *Glaesserella parasuis* infection [J]. *Vet Microbiol*, 2024, 295: 110160.
- [4] ZHANG B, TANG C, LIAO M, et al. Update on the pathogenesis of *Haemophilus parasuis* infection and virulence factors [J]. *Vet Microbiol*, 2014, 168 (1): 1–7.
- [5] YUE W, LIU Y, MENG Y, et al. Prevalence of porcine respiratory pathogens in slaughterhouses in Shanxi Province, China [J]. *Vet Med Sci*, 2021, 7 (4): 1339–1346.
- [6] AN J, CAI J, ZHANG B, et al. Pili subunit PilA contributes to the cytoadhesion of *Glaesserella parasuis* to host cells and provides immunoprotection [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2023, 89 (4): 200222.
- [7] 杜春林. 贵州副猪嗜血杆菌病原耐药性分析及其对仔猪生长性能的影响 [D]. 贵阳: 贵州大学, 2021.
- [8] 万小鸣. 猪副猪嗜血杆菌病的综合防治 [J]. *畜禽业*, 2014 (9): 19–20.
- [9] ARAGON V, CERDA–CUELLAR M, FRAILE L, et al. Correlation between clinico–pathological outcome and typing of *Haemophilus parasuis* field strains [J]. *Vet Microbiol*, 2010, 142 (3/4): 387–393.
- [10] 郭玉兰. 副猪嗜血杆菌的致病机理 [J]. *福建畜牧兽医*, 2021, 43 (4): 10–11.
- [11] ZHANG K, CHU P, SONG S, et al. Proteome analysis of outer membrane vesicles from a highly virulent strain of *Haemophilus parasuis* [J]. *Front Vet Sci*, 2021, 8: 756764.
- [12] NI H B, GONG Q L, ZHAO Q, et al. Prevalence of *Haemophilus parasuis* “*Glaesserella parasuis*” in pigs in China: a systematic review and meta–analysis [J]. *Prev Vet Med*, 2020, 182: 105083.
- [13] ZHANG P, ZHANG C, ARAGON V, et al. Investigation of *Haemophilus parasuis* from healthy pigs in China [J]. *Vet Microbiol*, 2019, 231: 40–44.
- [14] MACEDO N, GOTTSCHALK M, STRUTZBERG–MINDER K, et al. Molecular characterization of *Glaesserella parasuis* strains isolated from North America, Europe and Asia by serotyping PCR and LS–PCR [J]. *Vet Res*, 2021, 52 (1): 68.
- [15] ZHANG B, KU X, YU X, et al. Prevalence and antimicrobial susceptibilities of bacterial pathogens in Chinese pig farms from 2013 to 2017 [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 9908.
- [16] WIENCEK I, HARTMANN M, MERKEL J, et al. Temporal patterns of phenotypic antimicrobial resistance and coinfecting pathogens in *Glaesserella parasuis* strains isolated from diseased swine in Germany from 2006 to 2021 [J]. *Pathogens*, 2022, 11 (7): 721.
- [17] FERNANDEZ A G, MARTIN C, RILO M P, et al. Phylogenetic study and comparison of different TbpB obtained from *Glaesserella parasuis* present in Spanish clinical isolates [J]. *Res Vet Sci*, 2023, 157: 35–39.
- [18] JIANG N, LIU H, WANG P, et al. Illumina MiSeq sequencing investigation of microbiota in bronchoalveolar lavage fluid and cecum of the swine infected with PRRSV [J]. *Curr Microbiol*, 2019, 76 (2): 222–230.
- [19] ZHENG X, YANG X, LI X, et al. Omp16–based vaccine encapsulated by alginate–chitosan microspheres provides significant protection against *Haemophilus parasuis* in mice [J]. *Vaccine*, 2017, 35 (10): 1417–1423.
- [20] TANG X, XU S, YANG Z, et al. EspP2 regulates the adhesion of *Glaesserella parasuis* via Rap1 signaling pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (8): 4570.
- [21] SHEN Y, ZHOU N, AN J, et al. *Haemophilus parasuis* infection in 3D4/21 cells induces autophagy through the AMPK pathway [J]. *Cell Microbiol*, 2019, 21 (8): 13031.
- [22] YUE C, LI J, JIN H, et al. Autophagy is a defense mechanism inhibiting invasion and inflammation during high–virulent *Haemophilus parasuis* infection in PK–15 cells [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 93.
- [23] LUO X, CHANG X, ZHOU H, et al. *Glaesserella parasuis* induces inflammatory response in 3D4/21 cells through activation of NLRP3 inflammasome signaling pathway via ROS [J]. *Vet Microbiol*, 2021, 256: 109057.
- [24] LI Y, GUO M, WANG Q, et al. *Glaesserella parasuis* serotype 5 induces pyroptosis via the RIG–I/MAVS/NLRP3 pathway in swine tracheal epithelial cells [J]. *Vet Microbiol*, 2024, 294: 110127.
- [25] LI J, WANG S, LI C, et al. Secondary *Haemophilus parasuis* infection enhances highly pathogenic porcine reproductive and respiratory syndrome virus (HP–PRRSV) infection–mediated inflammatory responses [J]. *Vet Microbiol*, 2017, 204: 35–42.
- [26] SUN Q, YU X, HE D, et al. Investigation and analysis of etiology associated with porcine respiratory disease complex in China from 2017 to 2021 [J]. *Front Vet Sci*, 2022, 9: 960033.
- [27] MATHIEU–DENONCOURT A, LETENDRE C, AUGER J P, et al. Limited interactions between *Streptococcus suis* and *Haemophilus parasuis* in *in vitro* co–infection studies [J]. *Pathogens*, 2018, 7 (1): 7.
- [28] GAO M, ZUO J, SHEN Y, et al. Modeling co–infection by *Streptococcus suis* and *Haemophilus parasuis* reveals influences on biofilm formation and host response [J]. *Animals (Basel)*, 2023, 13 (9): 1511.
- [29] DINH P X, NGUYEN M N, NGUYEN H T, et al. Porcine circovirus genotypes and their copathogens in pigs with respiratory disease in southern provinces of Vietnam [J]. *Arch Virol*, 2021, 166 (2): 403–411.
- [30] LIU Y, Du Y, SONG Y, et al. Development and application of an antibody detection ELISA for *Haemophilus parasuis* based on a monomeric autotransporter passenger domain [J]. *BMC Vet Res*, 2019, 15 (1): 436.
- [31] 刘亚娟, 聂福平, 王昱, 等. 副猪嗜血杆菌 LAMP 检测方法的建立 [J]. *中国兽医科学*, 2018, 48 (6): 678–685.
- [32] PILCHOVA V, SEINIGE D, HENNIG–PAUKA I, et al. Development and validation of a loop–mediated isothermal amplification (LAMP) assay for rapid detection of *Glaesserella (Haemophilus) parasuis* [J]. *Microorganisms*, 2020, 9 (1): 41.
- [33] HOWELL K J, WEINERT L A, PETERS S E, et al. “Pathotyping” multiplex PCR assay for *Haemophilus parasuis*: a tool for prediction of virulence [J]. *J Clin Microbiol*, 2017, 55 (9): 2617–2628.
- [34] GOU H, LI J, CAI R, et al. Rapid detection of *Haemophilus parasuis* using cross–priming amplification and vertical flow visualization [J]. *J Microbiol Methods*, 2018, 144: 67–72.

- [35] SUNAGA F, TSUCHIYAKA S, KISHIMOTO M, et al. Development of a one-run real-time PCR detection system for pathogens associated with porcine respiratory diseases [J]. *J Vet Med Sci*, 2020, 82 (2): 217-223.
- [36] ZHANG K, SUN Z, SHI K, et al. RPA-CRISPR/Cas12a-based detection of *Haemophilus parasuis* [J]. *Animals (Basel)*, 2023, 13 (21): 3317.
- [37] HAN Q, WANG J, LI R, et al. Development of a recombinase polymerase amplification assay for rapid detection of *Haemophilus parasuis* in tissue samples [J]. *Vet Med Sci*, 2020, 6 (4): 894-900.
- [38] XIAO T, YANG Y, ZHANG Y, et al. Efficacy of gamithromycin injection administered intramuscularly against bacterial swine respiratory disease [J]. *Res Vet Sci*, 2020, 128: 118-123.
- [39] FU S, ZHANG M, OU J, et al. Construction and immune effect of *Haemophilus parasuis* DNA vaccine encoding glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) in mice [J]. *Vaccine*, 2012, 30 (48): 6839-6844.
- [40] JIA Y C, CHEN X, ZHOU Y Y, et al. Application of mouse model for evaluation of recombinant LpxC and GmhA as novel antigenic vaccine candidates of *Glaesserella parasuis* serotype 13 [J]. *J Vet Med Sci*, 2021, 83 (10): 1500-1508.
- [41] MATIAŠKOVÁ K, NEDBALCOVA K, TESARIK R, et al. A crude capsular polysaccharide extract as a potential novel subunit vaccine with cross-protection against the most prevalent serovars of *Glaesserella (Haemophilus) parasuis* in the Czech Republic [J]. *Vet Med*, 2019, 9 (64): 392-399.
- [42] 梁建军, 郝立强, 卢汝军. 规模猪场副猪嗜血杆菌病的综合防控 [J]. *北方牧业*, 2024 (16): 19.
- [43] 朱馨乐, 徐士新, 王申森, 等. 大环内酯类抗生素对畜禽病原菌体外抗菌敏感性试验研究 [J]. *畜牧与兽医*, 2019, 51 (2): 59-63.
- [44] 王显勇. 副猪嗜血杆菌病防控技术要点 [J]. *今日畜牧兽医*, 2024, 40 (5): 23-25.
- [45] 骆红丽. 猪副嗜血杆菌病诊断与治疗 [J]. *中国畜牧业*, 2024 (8): 103-104.
- [46] 张俭. 副猪嗜血杆菌病的防治 [J]. *中国动物保健*, 2024, 26 (1): 38-39.
- [47] SUN P, YANG Y, YANG L, et al. Quercetin protects blood-brain barrier integrity via the PI3K/Akt/Erk signaling pathway in a mouse model of meningitis induced by *Glaesserella parasuis* [J]. *Biomolecules*, 2024, 14 (6): 696.
- [48] FU S, TIAN X, PENG C, et al. Baicalin inhibited PAX-1/P2Y6 signaling pathway activation in porcine aortic vascular endothelial cells infected by *Glaesserella parasuis* [J]. *Heliyon*, 2024, 10 (1): e23632.
- [49] YE C, LI R, XU L, et al. Effects of Baicalin on piglet monocytes involving PKC-MAPK signaling pathways induced by *Haemophilus parasuis* [J]. *BMC Vet Res*, 2019, 15 (1): 98.
- [50] LIU Y, LI X, ZHANG Z, et al. Baicalin protects vascular tight junctions in piglets during *Glaesserella parasuis* infection [J]. *Front Vet Sci*, 2021, 8: 671936.
- [51] ZENG Z, ZHANG H, GUI G, et al. Macleaya cordata extract modulates inflammation via inhibition of the NF- κ B and MAPK signaling pathways in porcine alveolar macrophages induced by *Glaesserella parasuis* [J]. *Can J Vet Res*, 2022, 86 (4): 254-260.
- [52] FU S, YIN R, ZUO S, et al. The effects of baicalin on piglets challenged with *Glaesserella parasuis* [J]. *Vet Res*, 2020, 51 (1): 102.
- [53] JIA Y, HAO C, YANG Q, et al. Inhibition of *Haemophilus parasuis* by berberine and proteomic studies of its mechanism of action [J]. *Res Vet Sci*, 2021, 138: 62-68.