

人兽共患细菌病的流行现状及其病原耐药性的应对策略

谢芳¹, 夏小静², 雷连成^{*3}

1 中国农业科学院哈尔滨兽医研究所 动物疫病防控全国重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150069

2 河南科技学院 动物科技学院, 河南 新乡 453003

3 吉林大学 动物医学学院 人畜共患传染病重症诊治全国重点实验室, 吉林 长春 130062

谢芳, 夏小静, 雷连成. 人兽共患细菌病的流行现状及其病原耐药性的应对策略[J]. 微生物学通报, 2025, 52(2): 571-586.

XIE Fang, XIA Xiaojing, LEI Liancheng. Epidemic situation of zoonotic bacterial diseases and strategies for combating antibiotic-resistant bacteria[J]. Microbiology China, 2025, 52(2): 571-586.

摘要: 人兽共患病是由同一病原引起、在人和脊椎动物之间自然传播的疾病, 已成为全球共同面临并亟待解决的重大问题。当前人兽共患传染病在人类新发和现有传染病中占比达 60%, 其中布鲁氏菌(*Brucella*)、牛分枝杆菌(*Mycobacterium bovis*)、炭疽芽胞杆菌(*Bacillus anthracis*)、猪链球菌 2 型(*Streptococcus suis* serotype 2, SS2)、沙门氏菌(*Salmonella*)及肺炎克雷伯氏菌(*Klebsiella pneumoniae*, KP)等引起的人兽共患细菌病严重威胁畜牧业健康发展、公共卫生安全 and 国家生物安全, 其防控形势日益严峻。本文就上述 6 种重要人兽共患细菌病的流行现状及其相关耐药机制和抗菌新策略进行综述, 为科学防控人兽共患细菌病提供参考。

关键词: 人兽共患病病原菌; 流行特征; 耐药机制; 治疗策略

资助项目: 国家重点研发计划(2022YFD1800905)

This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (2022YFD1800905).

*Corresponding author. E-mail: leiliancheng@163.com

Received: 2024-10-17; Accepted: 2025-01-15; Published online: 2025-01-21

Epidemic situation of zoonotic bacterial diseases and strategies for combating antibiotic-resistant bacteria

XIE Fang¹, XIA Xiaojing², LEI Liancheng^{*3}

1 State Key Laboratory for Animal Disease Control and Prevention, Harbin Veterinary Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Harbin 150069, Heilongjiang, China

2 College of Animal Science and Veterinary Medicine, Henan Institute of Science and Technology, Xinxiang 453003, Henan, China

3 State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Severe Zoonotic Infectious Diseases, College of Veterinary Medicine, Jilin University, Changchun 130062, Jilin, China

Abstract: Zoonotic diseases, caused by the same pathogen and naturally transmitted between humans and vertebrate animals, have become a major global issue that urgently needs to be addressed. Currently, zoonotic diseases account for 60% of globally emerging and existing infectious diseases. The zoonotic diseases caused by *Brucella*, *Mycobacterium bovis*, *Bacillus anthracis*, *Streptococcus suis* serotype 2, *Salmonella*, and *Klebsiella pneumoniae* pose serious threats to the healthy development of animal husbandry, public health, and national biosafety. The situation for prevention and management of these diseases is getting increasingly severe. This article reviews the current prevalence of zoonotic bacterial diseases caused by the six pathogens mentioned above, as well as their antibiotic resistance mechanisms and novel antibacterial strategies, serving as a reference for the prevention and control of these diseases.

Keywords: zoonotic bacteria; epidemiological characteristics; mechanism of antibiotic resistance; therapeutic strategies

全球每年有超过 1 700 万人死于感染性疾病, 其中约有 200 万人因人兽共患病而丧生^[1]。目前全球记载的人兽共患病超过 250 种, 估计每 10 种已知的人类传染病就有 6 种以上可能来自动物, 而新发或新出现的人类传染病每 4 种可能就有 3 种来自动物^[1-2], 其中人畜共患细菌病的传播和重要性在全球范围内日益增加。当前人兽共患细菌病的流行范围不断扩大, 除新病多发外, 老病新发趋势明显, 疫情防控形势严峻。此外, 全球经济一体化、气候变化、抗生素滥用等因素对人兽共患细菌病的防控带来新的挑战。

我国是畜牧业大国, 动物疫病的种类多、分布广, 一些重要的动物源人兽共患病原菌,

如布鲁氏菌 (*Brucella*)、牛分枝杆菌 (*Mycobacterium bovis*) 等病原持续威胁动物健康养殖、食品安全和公共卫生安全。近年来国内外高度重视人兽共患病原的流行监测和科学防控, 相关研究非常活跃, 本文对国际、国内重要的人兽共患细菌病流行情况、耐药机制和抗菌新策略等进行综述。

1 重要人兽共患病原菌的流行现状

1.1 布鲁氏菌(*Brucella*)

布鲁氏菌引起人畜共患的布鲁氏菌病。世界动物卫生组织(World Organization for Animal Health, WOAH)将该病规定为强制报告疫病, 我

国将其列为二类动物疫病。目前, 该病在全球 170 多个国家和地区均呈现再流行趋势, 每年报告病例超 50 万例, 并且预计真正的感染人数是报告人数的 10–25 倍, 约有 24 亿人存在感染风险^[3]。2013–2021 年间我国人间布鲁氏菌病发病重心由北部向西南方向移动, 并且 2021 年发病率是 2013 年的 1.55 倍^[4]。动物布鲁氏菌病在发达国家已成为常见的输入性疾病, 在发展中国家, 尤其是中东、东亚地区及南美洲的一些国家, 血清学阳性率达 3%–15%^[5]。2000 年以来, 我国家畜布鲁氏菌病呈现上升趋势, 2008–2012 年奶牛布鲁氏菌病阳性率为 1.6%, 2013–2018 年上升至 2.6%, 2000–2009 年绵羊/山羊布鲁氏菌病阳性率为 1.0%, 2010–2018 年期间上升至 3.2%^[6]。

1.2 牛分枝杆菌(*Mycobacterium bovis*)

牛分枝杆菌导致的牛结核病被 WOA 列为必须通报疫病。全球人结核病中约有 5%–10% 的病例由感染牛分枝杆菌引起^[7]。据统计, 2019 年全球有 14 万人感染牛分枝杆菌而引起人畜共患结核病, 导致 1.14 万人死亡^[8]。发达国家人感染牛分枝杆菌病的比例为 0.5%–7.2%, 发展中国家则达 10%^[9]。牛结核病的流行呈现明显的地区差异, 主要与地区经济水平及其防控策略相关。部分发达国家已经消灭或控制牛结核^[10], 而发展中国家的发病率仍较高, 2017–2019 年埃塞俄比亚的牛结核发病率达到 45%^[11]。亚洲国家发生牛结核病的国家占比为 14.44%, 2011 年印度牛结核病阳性率为 13.4%^[12]。中国动物卫生与流行病学中心的调查显示, 我国 2015 年牛结核分枝杆菌 IFN- γ 试验和皮内变态反应试验个体阳性率分别为 19.73% 和 17.43%, 2018 年则分别上升至 21.89% 和 21.62%, 表明 2015–2018 年间牛结核病仍呈现较高的流行态势^[13]。

1.3 炭疽芽胞杆菌(*Bacillus anthracis*)

炭疽芽胞杆菌引起的炭疽病是全球性分布

的人畜共患病。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)估计全球每年炭疽发病人数在 20 000–100 000 例之间^[14]。亚洲和非洲许多地区呈地方性流行, 在美洲和欧洲的部分国家偶有发生。2000–2021 年, 印度共报告了 616 例人炭疽病, 死亡 20 人^[15]。横跨欧亚两洲的土耳其炭疽高发, 2009–2018 年间共报告了 1 174 例人炭疽病, 死亡 9 人^[16]。2022 年 7 月, 克罗地亚报告了 8 例人炭疽病^[17]。2023 年, 赞比亚报告了 684 例疑似人感染炭疽病例, 导致 4 人死亡^[18]。我国炭疽病主要流行于东北和西部地区, 以甘肃、四川和青海病例居多^[19]。根据中国疾病预防控制中心传染病监测信息系统(<https://www.chinacdc.cn>)数据显示, 我国人炭疽发病率在 2018–2020 年有所下降, 但在 2021 年又有所升高; 在 2023–2024 年期间, 共报告人感染炭疽 915 例。非洲是牲畜炭疽发病率最高的地区(29%), 其次是亚洲(25%)和欧洲(23%)^[20]。1923 年南非暴发最严重的动物炭疽, 造成 3–6 万头动物死亡^[20]。1980–2022 年, 孟加拉国共报告了 6 354 例动物炭疽病, 998 例死亡^[21]。2011–2020 年, 埃塞俄比亚报告了 1 262 例动物炭疽病, 324 例死亡^[22]。2019 年, 美国得克萨斯州炭疽病例激增, 包括牛、白尾鹿、山羊、马和外来羚羊^[23]。20 世纪 90 年代以来, 我国炭疽疫情总体呈下降趋势, 2006–2016 年, 报告炭疽病病例不超过 500 例^[24]。农业农村部畜牧兽医局全国主要动物疫病报告(<http://www.xmsyj.moa.gov.cn>)情况显示, 2023 年 4 月–2024 年 11 月共报告动物感染炭疽 70 例, 死亡 61 例。

1.4 猪链球菌 2 型(*Streptococcus suis* serotype 2, SS2)

猪链球菌 2 型是感染猪和人的一种重要的人兽共患病原菌。1998 年与 2005 年分别在我国四川和江苏局部暴发了 SS2 疫情, 引起 229 人

发病^[25]。根据中国疾病预防控制中心发布的《全国人感染猪链球菌病监测方案(2009年版)》(<https://www.chinacdc.cn>)，四川、贵州、广西、江西、江苏、湖南等6个地区被列为人感染高风险地区。全球规模化猪场中普遍存在SS2感染，总体流行率为13.6%；SS2在亚洲、欧洲和美洲猪场的流行率相近，分别为12.2%、14.1%和16.1%^[26]。中国、越南、泰国等亚洲国家的猪场检出率在8.0%–64.5%；西班牙、捷克、瑞典等欧洲国家均有SS2感染，其中西班牙的感染率达50.6%；美国、加拿大、巴西等美洲国家也有SS2感染^[26-27]。我国猪场猪链球菌的发病率在4.2%–93.7%不等，总体发病率约为40.8%；2000–2010年，发病率为47.6%，2011–2015年为39.1%，2016–2020年为34.3%^[28]。然而在临床上，SS2与其他病毒或细菌疫病混合或继发感染持续增加，导致病猪病情愈加严重和复杂，死亡率明显升高^[29]。

1.5 沙门氏菌(*Salmonella*)

沙门氏菌是最常见的食源性致病菌之一，有2600多种血清型，其中200多种对人有致病菌性。全球每年沙门氏菌感染人数约1亿人，引起20万人死亡^[30]。欧盟2016年报告，欧洲近10万例感染由沙门氏菌引起^[31]。美国每年约有超过100万例沙门氏菌感染病例，经济损失约44亿美元^[32]。我国70%–80%的食源性疾病由沙门氏菌引起，多年来位居食源性细菌病之首^[33]。2003–2017年间，我国共有899件沙门氏菌引发的感染，住院11351人，死亡4人^[34]。动物源沙门氏菌的广泛存在威胁人类食品安全。英国报道2006–2007年期间健康生猪淋巴结样品中沙门氏菌检出率为21.2%，2013年生猪盲肠样品中沙门氏菌检出率为30.5%^[35]。欧洲对2016–2020年期间屠宰加工过程中生猪胴体样本进行检测，沙门氏菌阳性率为3.6%^[36]。我国

2011–2016年检测39个城市664份禽肉样本，鸡肉、鸭肉和鸽子肉中沙门氏菌阳性率分别为36.7%、40.7%和39.2%^[37]。对我国2014–2019年期间零售样品检测，猪肉沙门氏菌阳性率为4.0%–73.1%，鸡肉为8.0%–63.5%，牛肉为2.79%–16.80%^[38]。2020年7月–2021年11月，河南省不同地区农场奶牛生奶沙门氏菌检出率为21.09%^[39]。

1.6 肺炎克雷伯氏菌(*Klebsiella pneumoniae*, KP)

肺炎克雷伯氏菌是一种常见的人畜共患条件致病菌，在屠宰场动物和职业暴露人群中广泛传播并间接进入到食物链，对公共卫生安全造成重大威胁^[40]。2018年，泰国报道50%人直肠拭子或粪便中可检测到KP^[41]。在非医院环境中，KP在鼻咽部的携带率为1%–6%，粪便中的携带率为5%–38%；而医院内的KP携带率显著升高，鼻咽部为19%，胃肠道为77%^[42]。宿主抵抗力下降时约16%的医院KP携带者会发展成尿道、胆道感染或肺炎等疾病^[42]。动物感染KP的报道屡见不鲜，目前已在猪、牛、雏鸡、兔、狐狸、水貂、大熊猫等患病动物中分离出致病性KP^[43]。2011–2014年，英格兰暴发的仔猪败血症可能和KP有关，群体死亡率高达16%，后续每年都有KP导致仔猪败血症暴发的相关报道^[44]。2015–2016年，澳大利亚暴发了疑似KP引起的仔猪败血症，疫情严重的维多利亚州和昆士兰州的仔猪死亡率分别高达60%和100%^[45]。2007–2009年，从我国西南部61个养猪场患有临床呼吸道疾病的猪中检测KP，分离率为36%^[46]。2016年9月–2017年11月，对吉林省558份猪临床样本进行检测，结果显示KP阳性率为30.46%^[47]。KP易与其他病毒、细菌发生混合感染，导致症状加重。目前，已报道了KP与大肠杆菌(*Escherichia coli*)、多杀巴斯德氏菌(*Pasteurella multocida*)、猪链球菌和圆环

病毒发生混合感染^[48]。

2 细菌耐药性与耐药机制

细菌的抗生素耐药性(antimicrobial resistance, AMR)已成为当前全球健康和公共卫生安全的十大威胁之一^[49]。仅在 2019 年全球就有 495 万人的死亡与细菌抗生素耐药性有关,其中 127 万人的死亡直接由耐药性细菌感染引起,使耐药性感染比艾滋病或疟疾更致命^[50]。近些年来,人兽共患病原菌的耐药性问题越来越严重。规模化猪场分离的猪链球菌主要对四环素类和大环内酯类耐药,对 2016–2020 年从奥地利分离的猪链球菌进行耐药性分析,发现对四环素、克林霉素和红霉素的耐药率分别为 66%、61% 和 58%^[51];对 2013–2017 年从我国 16 个省份分离的猪链球菌进行耐药性分析,结果显示对四环素类、大环内酯类、林可霉素、氨基糖苷类和磺胺类抗生素的耐药率均在 60%以上^[52]。然而,沙门氏菌和肺炎克雷伯氏菌的耐药性更为广泛,主要以多重耐药为主。对我国部分地区 2008–2017 年禽源沙门氏菌的耐药性进行分析,发现多重耐药率高达 90.14%,对氨苄西林和磺胺类抗生素耐药率高于 70%^[53]。2016–2023 年《全国细菌耐药监测报告》(<https://www.carss.cn>)显示,耐药肺炎克雷伯氏菌的数量在革兰氏阴性耐药菌中持续位居第 2,占比由 19.7% 上升至 22.8%,并且碳青霉烯耐药肺炎克雷伯氏菌的占比从 2015 年的 7.6% 上升至 2023 年的 10.8%。近期对从中国东北地区患者分离的布鲁氏菌进行抗生素检测,发现对利福平、阿奇霉素、头孢吡肟和头孢哌酮/舒巴坦的耐药率分别达 24.6%、86.9%、65.6% 和 27.9%^[54]。此外,许多动物源病原菌与人源菌株呈现相似的耐药谱^[55],严重加剧了感染人类和传播耐药性的风险。

2.1 抗生素耐药性的传播

人兽共患病原菌是抗生素耐药性传播中非常重要的成员之一,耐药菌通过直接接触、食源性或水源性物质在动物和人类之间传播,快速拓展耐药基因的跨物种交换,显著加剧耐药菌对动物和人的临床危害^[55]。以可用于养殖动物的黏菌素为例,一种可转移的质粒介导黏菌素耐药基因 MCR-1 在中国南方的食用动物中广泛传播,携带该基因的病原菌伴随人兽共患病的发生从动物传播给人,从而使抗生素耐药性构成公共卫生安全高风险^[56]。对来自人类和动物的 89 个甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) ST398 分离株进行了全基因组分析,发现畜牧业相关 MRSA ST398 起源于人类甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌,该菌传播至牲畜并进一步获得了四环素和甲氧西林耐药基因^[57]。由此可见,牲畜和人之间的人畜共患病原菌具有高度适应性,并在传播过程中不断进化。

环境传播也是耐药性传播的一个重要途径。农业、医学临床和动物医疗中大量使用的抗生素会进入环境,可能导致这些暴露于抗生素污染的生态位(如医院、废水、粪便和农业用地)出现细菌耐药性,并通过可移动的遗传元件水平间接传播给人或动物。例如,超广谱 β -内酰胺酶耐药基因 *bla*_{CTX-M} 和碳青霉烯类耐药基因 *bla*_{OXA-48}, 分别起源于环境革兰氏阴性菌克吕沃尔氏菌属(*Kluyvera*) 和海洋细菌希瓦氏菌科(*Shewanellaceae*)^[58],是临床抗生素治疗失败的重要罪魁祸首。

2.2 耐药机制

细菌主要是由于染色体基因突变或通过染色体、质粒的水平基因转移而获得耐药性。细菌耐药机制主要包括抗生素失活与修饰、靶标改变与修饰、靶标保护、外排泵主动输出、渗透性降低以及生物被膜的形成(图 1)^[59]。

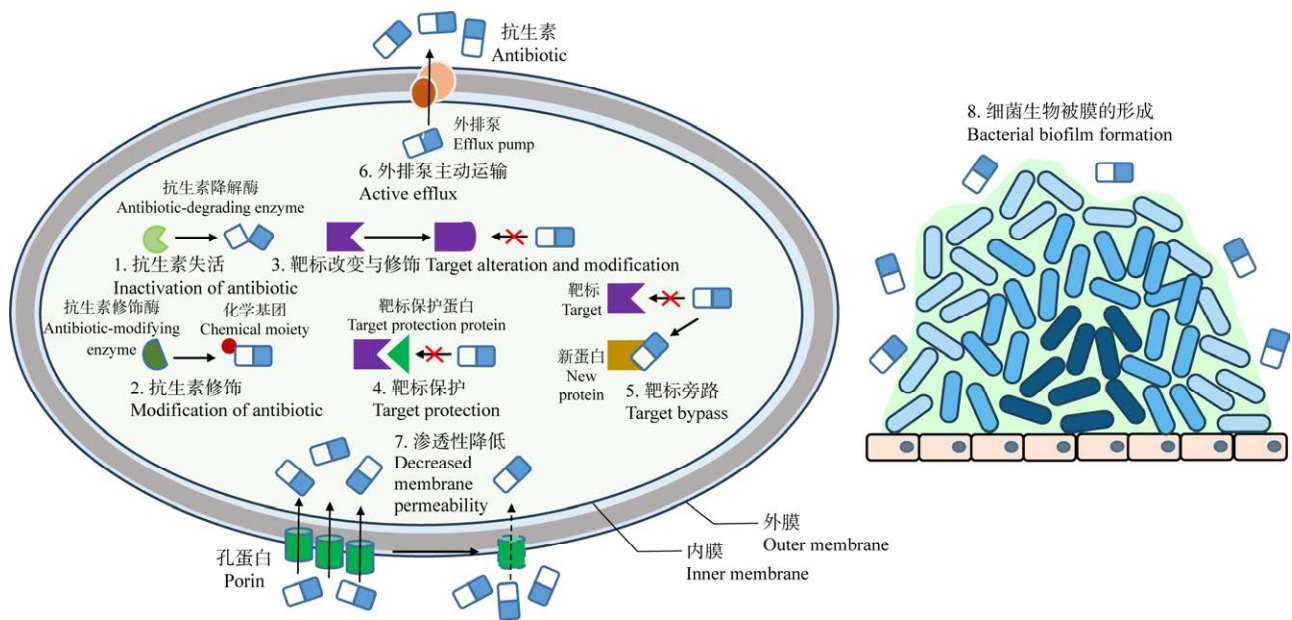


图 1 细菌耐药机制 1: 抗生素降解酶作用于抗生素, 使抗生素官能团水解而失活; 2: 抗生素修饰酶将化学基团转移到抗生素上, 阻止抗生素与靶标结合, 从而使其失效; 3: 靶标通过基因突变或结合位点的酶促改变实现改变和修饰, 降低与抗生素的结合能力; 4: 靶标保护蛋白与靶标结合, 使靶标免受抗生素的抑制作用; 5: 靶标旁路是由一种不受抗生素抑制的新蛋白质充当靶标, 这使得原始靶标不被抗生素结合而导致抗生素无效; 6: 跨膜外排泵促进抗生素排出细菌外以降低其内部浓度; 7: 胞膜结构改变, 如孔蛋白表达下调, 引起渗透性降低, 胞内运输下降, 细菌内抗生素浓度减小; 8: 细菌分泌多糖、蛋白和胞外 DNA 等形成生物被膜, 阻止抗生素穿透生物被膜杀菌。

Figure 1 Mechanisms of bacterial resistance to antibiotics. 1: Antibiotic-degrading enzymes act on antibiotics, causing hydrolysis and inactivation of the functional groups of the antibiotic; 2: Antibiotic-modifying enzymes transfer chemical groups to antibiotics, preventing binding of the antibiotic to its target and rendering them ineffective; 3: Target alteration and modification through gene mutations or enzymatic alterations of the binding sites, reducing its ability to bind the antibiotics; 4: Target-protecting protein binds to the target, protecting it from the inhibitory effects of antibiotics; 5: Target bypass is a new protein that is not inhibited by antibiotics, which acts as a target, preventing the original target from being bound by antibiotics and rendering them ineffective; 6: Active efflux pump promotes the elimination of antibiotics from bacteria to reduce their internal concentration in bacteria; 7: Changes in membrane structure, such as downregulation of porin expression, leading to decreased membrane permeability and intracellular transport, and reduced antibiotic concentration in bacteria; 8: Bacteria secrete polysaccharides, proteins, and extracellular DNA to form biofilms, which prevent antibiotics from penetrating the biofilm and killing bacteria.

2.2.1 抗生素失活与修饰

许多细菌产生耐药性的普遍机制是抗菌药物的失活或修饰, 即抗生素的结构被破坏或修饰, 导致其疗效降低。近年来, KP 对碳青霉烯类抗生素的耐药性在全球范围内出现, 该菌产

生碳青霉烯酶, 如 KPC (A 类)和 NDM (B 类)类型, 能够水解青霉素、头孢菌素和碳青霉烯类抗生素^[60]。抗生素也可通过化学基团的转移而失效。在猪链球菌中发现了编码氨基糖苷类修饰酶的多个基因, 如 *ant(4')-Ib*、*aph(6)-Ia*、

ant(6)-Ib 和 *sat4* 等, 可以通过乙酰转移酶、磷酸转移酶或核苷酸转移酶修饰氨基糖苷类药物, 进而显著降低药物对靶标的亲和力^[61-62]。来源于野生动物的布鲁氏菌分离株具有阿米卡星耐药性, 通过基因组分析发现该分离株具有编码氨基糖苷类 3'-磷酸转移酶的阿米卡星耐药基因, 并且可能是通过 Tn3 转座子从沙门氏菌中获得^[63]。

2.2.2 靶标改变与修饰

靶标修饰与替代是细菌耐药的一种重要方式。最典型的例子是青霉素结合蛋白(*penicillin-binding protein, PBP*)编码基因的突变导致了细菌对 β -内酰胺类抗生素的敏感性降低^[59]。最近报道了结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*) PanD 活性位点附近残基的突变会减弱前体药物的亲和力和停留时间, 从而导致对吡嗪酰胺耐药^[59]。炭疽杆菌(*Bacillus anthracis*)拓扑异构酶 IV A 亚基中 V96A 突变可以降低与喹诺酮类抗生素的亲和力, 从而减弱药物杀菌效力^[64]。猪链球菌 DNA 旋转酶(由 *gyrA* 和 *gyrB* 编码)或拓扑异构酶 IV (由 *parC* 和 *parE* 编码)的喹诺酮类耐药决定区的点突变可使细菌对喹诺酮类抗生素产生耐药性^[61,65]。

2.2.3 靶标保护

靶标保护是细菌对抗临床上常见抗生素的一种重要机制。耐药菌能够产生靶标保护蛋白结合药物作用靶标, 通过将抗生素从靶标结合处移除, 从而抑制抗生素的效力^[66]。四环素核糖体保护蛋白是介导靶标保护的一种典型蛋白, 目前已经报道了 13 个不同的四环素核糖体保护蛋白, 其中 *tet(O)* 和 *tet(M)* 是猪链球菌临床分离株中最普遍的四环素耐药基因, 在亚洲、美洲一些国家和地区分离的猪链球菌中也发现了 *tet(S)*、*tet(W)* 和 *tet(44)*^[61]。

2.2.4 外排泵主动输出

外排泵是一种跨膜转运蛋白, 以能量依赖的方式将抗生素运输到细菌细胞膜外, 从而降低细胞内的药物浓度。猪链球菌 SatAB 外排泵负责输出喹诺酮类抗生素, 并且 SatAB 的表达受 CiaRH 双组分系统和 SatR 调节因子的调控^[67]。此外, 一些外排泵可以输出多种结构和化学性质不同的抗生素, 这种外排泵的过度表达也是临床分离株产生多重耐药性的主要原因之一^[67]。AcrAB-TolC 外排泵是沙门氏菌和肺炎克雷伯氏菌最重要的多药输出系统, 介导对喹诺酮类、 β -内酰胺类、四环素类、大环内酯类、氨基糖苷类和氯霉素等抗生素耐药性^[68-69]。

2.2.5 渗透性降低

细菌细胞膜渗透性降低也是细菌产生耐药性的一个重要机制。KP 对碳青霉烯类抗生素的耐药性, 部分原因是由非选择性孔蛋白 OmpK35 和 OmpK36 的修饰介导, 从而增加了碳青霉烯耐药性^[70]。沙门氏菌孔蛋白 OmpF 突变会导致对 β -内酰胺类和喹诺酮类抗生素耐药, 而 OmpC 的缺失会导致对头孢类抗生素的耐药性^[69]。

2.2.6 生物被膜的形成

生物被膜是细菌在不利环境下依附于接触物表面形成的一种包裹大量细菌的膜样复杂结构, 由多糖、蛋白质和 DNA 等组成。生物被膜不仅为细菌提供了物理保护, 还通过限制抗生素在膜内的扩散和渗透来增强细菌的耐受性。许多重要的人兽共患病原菌均可以产生生物被膜, 如布鲁氏菌、分枝杆菌、猪链球菌和沙门氏菌等^[69,71-73]。在生物被膜状态下生长的细菌在生理上与其浮游细胞不同, 其对抗生素的耐受性可以提高上千倍^[74]。此外, 据报道, 一些细菌如猪链球菌在生物被膜状态下的水平基因转移速率高于浮游细菌, 生物被膜中不同耐药基因

的频繁交换可能导致细菌多重耐药性^[73]。

3 抗击细菌病的新策略

人兽共患病原菌是威胁公共卫生安全的关键因素之一，找到有效对抗耐药菌的措施正是解决问题的核心。在围绕相同化学结构进行了数十年的优化之后，证实传统药物的研发已跟不上耐药性发展的速度，开发抗生素替代策略(图 2)成为了对抗耐药菌的研究热点。

3.1 抗菌肽

抗菌肽(antimicrobial peptides)是一类具有抗菌活性的小分子多肽，一般由 20–60 个氨基酸残基组成^[75]。作为天然免疫系统的组成部分，多细胞生物能产生抗菌肽抵御入侵的病原体。抗菌肽具有多种抗微生物活性，包括抗细菌、抗真菌、抗病毒、抗寄生虫等。近年来研究发现，抗菌肽可对机体免疫细胞发挥免疫调控功能，如趋化免疫细胞、抗凋亡、促进巨噬细胞极化和伤口愈合等^[75-76]。自然界存在丰富的天然抗菌肽，但由于这种天然抗菌肽的效力、选择性、安全性和药代动力学很难符合抗生素的选用标准，因此只有很少一部分用于临床。为了改进其不足，研究者基于结构-活性的关系指导抗菌肽的设计和改造。例如，从人支气管肺泡灌洗液中筛选和优化了一种新型抗菌肽 NapFab，对结核分枝杆菌显示出强大的抗菌活性，通过二氧化硅纳米粒子载体增加其细胞摄入和胞内杀菌效力^[77]。黄蜂毒液衍生的抗菌肽 polybia-CP 因对哺乳动物细胞膜的毒性而限制了其治疗效果，鉴定 polybia-CP 毒性和抗菌活性的残基后，设计并合成新型 polybia-CP 类似物，在小鼠铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)皮肤感染模型中表现出强的抗菌活性而不产生毒性^[78]。为了减少治疗的毒副作用，将抗菌肽与抗生素或噬菌体及其裂解酶等抗菌制剂联合

使用，能够发挥协同抗菌效力，降低药物浓度，提高治疗效果^[79]。尽管抗菌肽的治疗发展受到体内效力、生物利用度和毒性等因素的限制，但抗菌肽的种类和数量庞大，这仍然使其成为抗生素新型替代物的潜在候选。

3.2 细菌素

为了防止竞争并提高生存率，一些细菌会产生小分子多肽以对抗群体中的其他细菌，这些核糖体合成的肽称为细菌素。细菌素大致可分为两类，经过严格翻译后修饰的细菌素属于 I 类，未经修饰的细菌素属于 II 类^[80]。细菌素除了在细胞膜穿孔，还可以抑制肽聚糖的合成。细菌素 nisin 就是靶向细胞膜并抑制肽聚糖的生物合成^[81]，细菌素乳球菌素 A 则与成孔受体甘露糖磷酸转移酶系统结合而抑菌^[82]。最近的研究表明，产生细菌素的共生菌在体内可将病原菌从其微生物组生态位中排除。例如，细菌素 microcin 治疗可以显著减少致病性大肠杆菌和沙门氏菌的肠道定殖^[83]。

3.3 噬菌体

噬菌体是一类能够特异性感染并裂解细菌的病毒。它们通过附着在细菌表面，注入其 DNA 或 RNA 到细菌细胞内，利用细菌的资源复制自身，并最终导致细菌细胞的裂解^[84]。噬菌体疗法已有 100 多年的历史，是目前最有希望解决危及生命的超级细菌感染的一种治疗方法^[84]。据预测，到 2030 年，噬菌体疗法市场带来的经济效益将增长 17%，达到每年约 8 400 万美元^[85]。炭疽杆菌作为一种生物战威胁，采用抗生素治疗周期有时会长达 60 d，近年来探索了噬菌体及其裂解酶的体内外抗菌效力，显示出优异的治疗潜力^[86-87]。由于噬菌体的特异性较强，应用噬菌体进行临床治疗多采用噬菌体鸡尾酒疗法。例如，将靶向脓肿分枝杆菌(*Mycobacterium abscessus*)的 3 种不同特异性噬菌体制成鸡尾酒

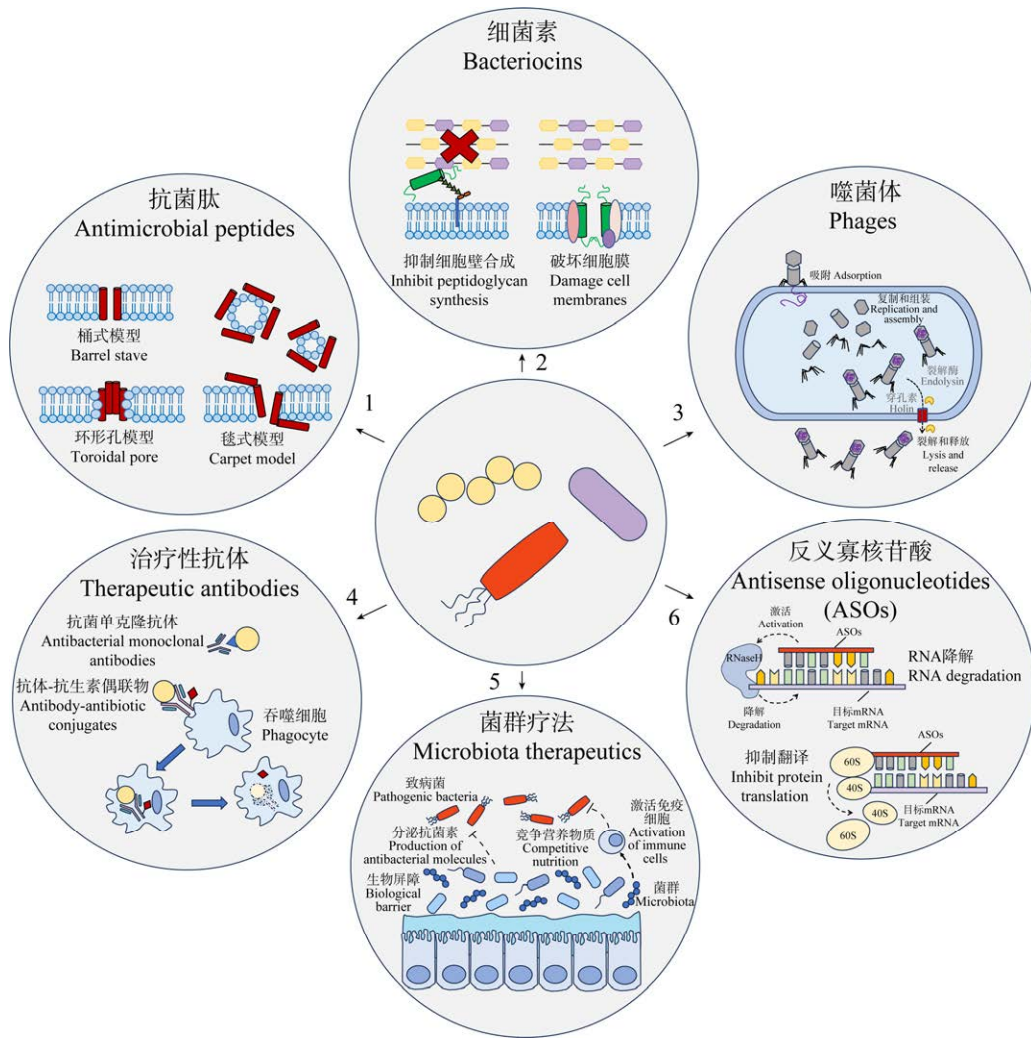


图 2 抗菌新策略 1: 抗菌肽及其主要膜通透机制: 桶式模型、毯式模型和环形孔模型; 2: 细菌素及其作用机制: 抑制肽聚糖合成和破坏细胞膜; 3: 噬菌体及其裂解周期: 噬菌体识别和穿入宿主菌, 在细菌中复制和组装子代噬菌体, 最后裂解菌体; 4: 治疗性抗体: 抗菌单克隆抗体靶向细菌或细菌毒素, 或抗体-抗生素偶联物增强胞内吞噬杀伤作用; 5: 菌群疗法: 正常菌群构成生物屏障并维持肠黏膜稳定, 通过分泌抗菌素或竞争营养物质而抑制病原菌, 同时可刺激天然免疫细胞增强免疫功能; 6: 反义寡核苷酸及其作用机制: 激活核糖核酸酶 RNaseH 使 RNA 降解或阻止 mRNA 与核糖体互作而抑制蛋白翻译。

Figure 2 Alternative antibacterial strategies. 1: Antimicrobial peptides and their membrane permeability mechanisms: barrel stave, carpet model, and toroidal pore; 2: Bacteriocins and their mechanism of action: inhibit peptidoglycan synthesis and damage cell membranes; 3: Phages and their lytic cycle: phages reorganize and penetrate host bacteria, replicate and assemble their own progeny in bacteria, and finally release the phage progeny with the help of holin and endolysin; 4: Therapeutic antibodies: antibacterial monoclonal antibodies target bacterial surfaces or neutralize bacterial toxins, or antibody-antibiotic conjugates enhance intracellular phagocytic killing effects; 5: Microbiota and its mechanism of action: commensal microbes form a biological barrier and maintain intestinal mucosal stability, inhibiting pathogens by secreting antibacterial agents or competing for nutrients, while stimulating natural immune cells to enhance immune function; 6: Antisense oligonucleotides (ASOs) and their mechanism of action: ASOs activate ribonuclease RNaseH to degrade RNA or inhibit protein translation by preventing mRNA from interacting with ribosomes.

疗法可以有效改善囊性纤维化患者的临床症状,而且没有产生明显副作用^[88]。目前,利用基因工程技术和人工智能相结合,改造噬菌体受体结合蛋白(receptor-binding protein, RBP),可以避免费时费力筛选与细菌结合的天然噬菌体,快速高效获得靶向特定病原菌的基因工程噬菌体^[89]。

然而,相较于局部抗生素疗法,噬菌体疗法清除细菌的速度依然较为缓慢。目前宿主谱窄和易产生抗性仍是限制噬菌体疗法的主要因素^[90],通过 RBP 改造或针对容易产生抗性突变的宿主菌研制裂解性噬菌体鸡尾酒以及与抗生素联用可有效提高裂解效率,扩展裂解谱并抑制抗性菌株出现^[89,91]。在今后噬菌体应用研究中,也不能忽视免疫原性、水平基因转移增加、噬菌体的最适浓度和剂量等问题。

3.4 治疗性抗体

抗体能够以极高的选择性强效结合其靶标表位,并可以募集宿主的免疫成分,且具有较高安全性。是治疗顽固性细菌感染的有效替代品^[92]。MEDI3902 是一种双特异性抗体,可同时靶向铜绿假单胞菌 Psl 和细菌 III 型分泌系统,增加肺部对铜绿假单胞菌的免疫清除;虽然这种双特异性抗体在 II 期临床试验中作为单一药物未能达到其主要疗效终点,但观察发现它对人体是安全的,炎症生物标志物基线较低的患者确实受益于该疗法^[93]。靶向细菌毒力因子 Stx1 和 Stx2 的抗体可保护小鼠抵抗产志贺毒素大肠杆菌感染^[94]。针对炭疽杆菌的抗体,已经有获得美国食品药品监督管理局的批准。例如,抗体 Raxibacumab 和 Obiltoximab 用于预防和治疗炭疽杆菌引发的吸入性炭疽,可以有效抑制炭疽毒素的致命作用^[94]。抗体-抗生素偶联药物也是目前研发的新型抗菌药物之一,抗生素药物用于杀死细菌,抗体可将药物靶向引

导至细菌表面,连接剂将二者连接后即可形成靶向高效杀菌的药物^[94]。利福平类似物 dmDNA31 与靶向细菌磷壁酸的抗体 IgG1 偶联,当药物进入机体后形成细菌-抗体-药物复合物,被宿主吞噬细胞吞噬后在吞噬溶酶体内释放药物,增强对金黄色葡萄球菌的杀伤作用^[94]。

目前,临床抗菌抗体方法主要针对毒力因子或调动宿主免疫功能以清除病原体。许多针对铜绿假单胞菌、炭疽杆菌和艰难梭菌(*Clostridium difficile*)的抗体正处于临床研发的不同阶段。如何获得保守靶标位、降低生产成本和延长保质期等因素限制了该方法的临床应用。

3.5 菌群疗法

哺乳动物肠道微生物群由上千种微生物组成,双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)、乳杆菌属(*Lactobacillus*)、链球菌属(*Streptococcus*)、拟杆菌属(*Bacteroides*)、梭菌属(*Clostridiodes*)、梭杆菌属(*Fusobacterium*)等是肠道中发现的一些主要菌属^[95]。抗生素治疗除了带来耐药菌的问题,通常还会扰乱肠道菌群的组成,促进耐药菌的生长并经常导致继发感染。通过人工干预肠道菌群来治疗和预防病原菌感染是抗生素治疗的替代方法之一。益生菌已被用于治疗多种肠道病原菌引发的胃肠道感染,例如沙门氏菌、艰难梭菌和幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)^[96]。益生菌治疗在安全性方面比抗生素更有优势,如粪移植治疗(fecal transplant treatment, FTT)被成功用于治疗细菌感染或其他涉及胃肠道菌群失调的病例^[97]。目前,接受结肠镜 FTT 治疗复发性艰难梭菌感染患者的治愈率约为 90%^[97]。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已批准使用 FTT 治疗对标准疗法无反应的艰难梭菌感染患者。FTT 在清除多重耐药肠杆菌科细菌,如大肠杆菌、沙门氏菌、肺炎克雷伯氏菌、MRSA 以及耐万古霉素肠球菌

(vancomycin-resistant *Enterococci*)等也显示出良好前景。研究表明,肠道菌群与多种组织器官的疾病发生存在关联,例如肠道微生物可通过“肠-肺轴”调节呼吸系统免疫状态,肠道菌群移植可重塑肠道菌群稳态,改变肠道微生态组成及其代谢产物,维护肠黏膜屏障免疫,改善营养消化吸收,有助于肺部感染的康复^[97-98]。

3.6 反义寡核苷酸

反义基因治疗利用单链核酸寡聚物结合互补的 mRNA,抑制翻译并促进其降解。细菌易于接受外源核苷酸,反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide, ASO)疗法是一种潜在的抗菌疗法。通过特定序列的反义寡核苷酸,激活核糖核酸酶 RNaseH 导致 RNA 降解或使细菌特定结构基因或蛋白质的翻译受到干扰而中断,从而抑制细菌生长和繁殖。但 ASO 由于其无法主动穿透细菌外膜屏障而限制了其抗菌活性,近年来研究者针对这一问题也探索了一些改进方法。通过将细胞穿膜肽和 ASO 偶联,增加了 ASO 在猪链球菌细胞内摄取,对猪链球菌血清型 2、4、5、7 和 9 均表现出显著的杀菌作用^[99]。有报道用沸石-咪唑骨架-8 (zeolite imidazole framework-8, ZIF-8)封装生物级联酶并与细菌分裂蛋白 FtsZ 的反义寡核苷酸(*ftsZ* ASO)结合,构建了生物矿化纳米材料(GOx&HRP@ZIF-8/ASO),在葡萄糖催化下 GOx&HRP@ZIF-8/ASO 对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、MRSA 表现出优异的抗菌性能;而且 GOx&HRP@ZIF-8/ASO 破坏细菌生物被膜的能力极强,对 MRSA 生物被膜的去除率可达 88.2%,同时, *ftsZ* ASO 通过抑制 *ftsZ* 基因的表达显著增强了抗菌效果^[100]。

目前证实对 ASO 骨架糖、核酸碱基和 5'-磷酸进行修饰可以提高其效力、代谢稳定性和传递性,为对抗耐药菌感染问题提供了良好前景,但其应用仍面临一些挑战,包括提高特异性、

减少副作用和耐药性的发展。

4 人兽共患细菌病防控问题与展望

我国坚持“人病兽防、关口前移”原则,显著提升了突发传染病的防控意识和应急处置能力。随着全球化进程加速,人兽共患传染病的研究和防控仍然充满挑战。尤其是对于人兽共患细菌病的防控,提出了许多亟待解决的科学问题和现实需求,包括:提升监测技术水平,科学监控布鲁氏菌病、结核病、炭疽病等人兽共患细菌病的国内重要流行地区的动物养殖规模、调运线路、疫情流行及相关野生动物数量和活动规律;明确病原菌流行的生态背景、时空分布、流行特征和遗传演化规律;精准识别动物源性人兽共患病原菌的传播路径和不同宿主在病原传播中的角色和作用;加强肉、蛋、奶及其制品的沙门氏菌等食源性病原菌的卫生监管;完善动物源性食品生产、加工、储藏、销售的追踪溯源体系;严格管控动物抗菌药物的使用种类、用途和禁药期;及时阐明肺炎克雷伯氏菌、沙门氏菌等“新现/再现”耐药基因元件、耐药性变异特征、传递规律,并开发有效应对策略;深入揭示动物源性病原菌新的毒力因子和致病机制,全面解析保护性免疫应答机制,并基于宿主防御机理设计多功能、多靶点的治疗药物,如将抗菌药物和激发天然免疫的药物联合应用;创新动物源人兽共患且多发常见细菌病的预防思路,加强重要细菌病的联苗、广谱疫苗研究和源头净化措施。

总之,人类、动物和环境是一个整体,在“同一健康”理念下,以动物源性人兽共患病原菌为核心,从流行病学特征、病原传播机制、耐药性发生与扩散等方面,充分利用现代生物学、人工智能及合成生物学等技术提升疫苗、药物

的安全性及有效性，减少动物疫病对人类健康和食品安全的威胁，维护公共卫生安全和生态安全，促进可持续发展。

REFERENCES

- [1] World Health Organization. Zoonoses[Z]. 2020.
- [2] Centers For Disease Control And Prevention. About Zoonotic Diseases[Z]. 2024.
- [3] PAPPAS G, PAPADIMITRIOU P, AKRITIDIS N, CHRISTOU L, TSIANOS EV. The new global map of human brucellosis[J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2006, 6(2): 91-99.
- [4] 郭珂宇, 关鹏, 单连峰, 沈鹏, 井丽, 陈晓霞, 黄德生. 2013–2021 年我国人布鲁氏菌病发病重心轨迹特征分析[J]. *中国医科大学学报*, 2023, 52(8): 680-683. GUO KY, GUAN P, SHAN LF, SHEN P, JING L, CHEN XX, HUANG DS. Gravity center shifts in human brucellosis incidence across China: a 2013–2021 analysis[J]. *Journal of China Medical University*, 2023, 52(8): 680-683 (in Chinese).
- [5] JERGEFA T, KELAY B, BEKANA M, TESHALE S, GUSTAFSON H, KINDAHL H. Epidemiological study of bovine brucellosis in three agro-ecological areas of central Oromiya, Ethiopia[J]. *Revue Scientifique et Technique (International Office of Epizootics)*, 2009, 28(3): 933-943.
- [6] RAN XH, CHEN XH, WANG MM, CHENG JJ, NI HB, ZHANG XX, WEN XB. Brucellosis seroprevalence in ovine and caprine flocks in China during 2000–2018: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Veterinary Research*, 2018, 14(1): 393.
- [7] 潘家良. 牛分枝杆菌融合蛋白 Rv3403c-CFP10-ESAT6 的原核表达、免疫反应性分析及其检测应用[D]. 南京: 南京农业大学硕士学位论文, 2022. PAN JL. Construction of *Mycobacterium bovis* fusion protein Rv3403c-CFP10-ESAT6, immunoreactivity analysis and its detection application[D]. Nanjing: Master's Thesis of Nanjing Agricultural University, 2022 (in Chinese).
- [8] CHAKAYA J, KHAN M, NTOUMI F, AKLILLU E, FATIMA R, MWABA P, KAPATA N, MFINANGA S, HASNAIN SE, KATOTO PDMC, BULABULA ANH, SAM-AGUDU NA, NACHEGA JB, TIBERI S, McHUGH TD, ABUBAKAR I, ZUMLA A. Global tuberculosis report 2020: reflections on the global TB burden, treatment and prevention efforts[J]. *International Journal of Infectious Diseases*, 2021, 113: S7-S12.
- [9] KHAN MK, ISLAM MN, FERDOUS J, ALAM MM. An overview on epidemiology of tuberculosis[J]. *Mymensingh Medical Journal*, 2019, 28(1): 259-266.
- [10] Mitchell A Essey, 郝俊峰, 王传武, 赵德明. 美国牛结核病的状况[J]. *中国畜牧兽医*, 2003, 30(5): 53-54.
- [11] TULU B, ZEWEDE A, BELAY M, ZELEKE M, GIRMA M, TEGEGN M, IBRAHIM F, JOLLIFFE DA, ABEBE M, BALCHA TT, GUMI B, MARTINEAU HM, MARTINEAU AR, AMENI G. Epidemiology of bovine tuberculosis and its zoonotic implication in Addis Ababa milkshed, central Ethiopia[J]. *Frontiers in Veterinary Science*, 2021, 8: 595511.
- [12] MUKHOPADHYAY B, GANGULY N K. Tuberculosis research in India[J]. *Current Science: A Fortnightly Journal of Research*, 2013, 105(5): 594-596.
- [13] 许芳. 我国部分地区牛结核病调查与牛肺外结核病原分离鉴定及生物学特性研究[D]. 兰州: 甘肃农业大学硕士学位论文, 2020. XU F. Investigation of bovine tuberculosis and isolation, identification and biological characteristics of the pathogen of bovine extrapulmonary tuberculosis in some areas of China[D]. Lanzhou: Master's Thesis of Gansu Agricultural University, 2020 (in Chinese).
- [14] KAMAL SM, RASHID AM, BAKAR MA, AHAD MA. *Anthrax*: an update[J]. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2011, 1(6): 496-501.
- [15] JAYAPRAKASAM M, CHATTERJEE N, CHANDA MM, SHAHABUDDIN SM, SINGHAI M, TIWARI S, PANDA S. Human *Anthrax* in India in recent times: a systematic review & risk mapping[J]. *One Health*, 2023, 16: 100564.
- [16] TOPLUOGLU S, AKTAS D, CELEBI B, KARA F, DOGANAY M, ALP E. Human *Anthrax* in Turkey: a ten years' experience (2009–2018)[J]. *Tropical Doctor*, 2021, 51(1): 80-83.
- [17] RAILEAN V, SOBOLEWSKI J, JAŚKOWSKI JM. *Anthrax* in one health in Southern and Southeastern Europe: the effect of climate change?[J]. *Veterinary Research Communications*, 2024, 48(2): 623-632.
- [18] World Health Organization. *Anthrax-Zambia*[Z]. 2023.
- [19] 张奇. 山东省一起皮肤炭疽疫情暴发调查与病原学分析[D]. 济南: 山东大学硕士学位论文, 2023. ZHANG Q. Investigation and pathogenetic analysis of a cutaneous anthrax outbreak in Shandong Province[D]. Jinan: Master's Thesis of Shandong University, 2023 (in Chinese).
- [20] SUSHMA B, SHEDOLE S, SURESH KP, LEENA G, PATIL SS, SRIKANTHA G. An estimate of global *Anthrax* prevalence in livestock: a meta-analysis[J]. *Veterinary World*, 2021, 14(5): 1263-1271.
- [21] ISLAM SS, SARKER MS, AKHTER AHMT, SHANTA IS, RAHMAN AKMA, ABU SUFIAN M. Animal, human, and environmental perspectives on *Anthrax* in Bangladesh[J]. *Heliyon*, 2024, 10(1): e23481.
- [22] SEYOUM AF, BITEW AB, NEGUSSIE H. A retrospective study on the epidemiology of *Anthrax* among livestock from 2011 to 2020 in awi administrative zone, *Amhara* region, Northwest Ethiopia[J]. *Veterinary Medicine*, 2022, 13: 313-321.
- [23] Texas A&M Veterinary Medical Diagnostic Laboratory. Historical overview of anthrax in Texas' livestock population (1974–2022)[Z]. 2024.
- [24] 李伟. 从俄罗斯炭疽疫情谈我国炭疽防控措施[J]. *疾病监测*, 2017, 32(3): 179-183. LI W. Appropriate measures in prevention and control of *Anthrax* in China: experience learned from Russia[J]. *Disease Surveillance*, 2017, 32(3): 179-183 (in Chinese).
- [25] YE CY, BAI XM, ZHANG J, JING HQ, ZHENG H, DU HM, CUI ZG, ZHANG SY, JIN D, XU YM, XIONG YW, ZHAO AL, LUO X, SUN QZ,

- GOTTSCHALK M, XU JG. Spread of *Streptococcus suis* sequence type 7, China[J]. Emerging Infectious Diseases, 2008, 14(5): 787-791.
- [26] KEONAM K, NAM NH, SAKSANGAWONG C, SRINGAM P, SAIPAN P, KONGPECHR S, SUKON P. Prevalence of *Streptococcus suis* serotype 2 isolated from pigs: a systematic review and meta-analysis[J]. Veterinary World, 2024, 17(2): 233-244.
- [27] NGO TH, TRAN TBC, TRAN TTN, NGUYEN VD, CAMPBELL J, PHAM HA, HUYNH HT, NGUYEN VVC, BRYANT JE, TRAN TH, FARRAR J, SCHULTSZ C. Slaughterhouse pigs are a major reservoir of *Streptococcus suis* serotype 2 capable of causing human infection in Southern Vietnam[J]. PLoS One, 2011, 6(3): e17943.
- [28] LIU P, ZHANG Y, TANG H, WANG YM, SUN XD. Prevalence of *Streptococcus suis* in pigs in China during 2000–2021: a systematic review and meta-analysis[J]. One Health, 2023, 16: 100513.
- [29] 田国钦, 李丰阳, 杨求磊, 闫广谋, 孙长江, 郭昌明, 李娜, 雷连成. 大肠杆菌、模仿葡萄球菌和猪链球菌混合感染对小鼠致病性的研究[J]. 中国预防兽医学报, 2022, 44(11): 1230-1234, 1239.
- TIAN GQ, LI FY, YANG QL, YAN GM, SUN CJ, GUO CM, LI N, LEI LC. Study on the pathogenicity of mixed infection of *Escherichia coli*, *Staphylococcus simulans* and *Streptococcus suis* in mice[J]. Chinese Journal of Preventive Veterinary Medicine, 2022, 44(11): 1230-1234, 1239 (in Chinese).
- [30] WANG BX, BUTLER DS, HAMBLIN M, MONACK DM. One species, different diseases: the unique molecular mechanisms that underlie the pathogenesis of typhoidal *Salmonella* infections[J]. Current Opinion in Microbiology, 2023, 72: 102262.
- [31] AUTHORITY EFS, European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2016[J]. EFSA Journal European Food Safety Authority, 2017, 15(12): e05077.
- [32] SCALLAN E, HOEKSTRA RM, ANGULO FJ, TAUXE RV, WIDDOWSON MA, ROY SL, JONES JL, GRIFFIN PM. Foodborne illness acquired in the United States: major pathogens[J]. Emerging Infectious Diseases, 2011, 17(1): 7-15.
- [33] 张晶, 李薇薇, 杨淑香, 郭云昌, 付萍. 中国 2010–2016 年家庭食源性疾病暴发事件流行特征分析[J]. 中国公共卫生, 2019, 35(10): 1379-1382.
- ZHANG J, LI WW, YANG SX, GUO YC, FU P. Epidemic characteristics of household outbreaks of foodborne diseases in China, 2010–2016[J]. Chinese Journal of Public Health, 2019, 35(10): 1379-1382 (in Chinese).
- [34] LI WW, PIRES SM, LIU ZT, MA XC, LIANG JJ, JIANG YY, CHEN J, LIANG JH, WANG ST, WANG LS, WANG YF, MENG C, HUO X, LAN Z, LAI SR, LIU CW, HAN HH, LIU JK, FU P, GUO YC. Surveillance of foodborne disease outbreaks in China, 2003–2017[J]. Food Control, 2020, 118: 107359.
- [35] SMITH RP, ANDRES V, CHENEY TE, MARTELLI F, GOSLING R, MARIER E, RABIE A, GILSON D, DAVIES RH. How do pig farms maintain low *Salmonella* prevalence: a case-control study[J]. Epidemiology and Infection, 2018, 146(15): 1909-1915.
- [36] AUTHORITY EFS, European Centre for Disease Prevention and Control. The European union one health 2020 zoonoses report[J]. EFSA Journal, 2021, 19(12): e06971.
- [37] YANG XJ, HUANG JH, ZHANG YX, LIU SR, CHEN L, XIAO C, ZENG HY, WEI XH, GU QH, LI Y, WANG J, DING Y, ZHANG JM, WU QP. Prevalence, abundance, serovars and antimicrobial resistance of *Salmonella* isolated from retail raw poultry meat in China[J]. Science of the Total Environment, 2020, 713: 136385.
- [38] SHEN WW, CHEN H, GENG JW, WU RA, WANG X, DING T. Prevalence, serovar distribution, and antibiotic resistance of *Salmonella* spp. isolated from pork in China: a systematic review and meta-analysis[J]. International Journal of Food Microbiology, 2022, 361: 109473.
- [39] LIU BG, XIE M, GONG YT, DONG Y, ZHENG GM, WU H, HU GZ, BAI M, XU EP. Prevalence, resistance phenotypes, and fluoroquinolone resistance genes of *Salmonella* isolates from raw milk of healthy dairy cows in Henan province, China[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2022, 26(18): 6837-6844.
- [40] FOUNOU LL, FOUNOU RC, ALLAM M, ISMAIL A, DJOKO CF, ESSACK SY. Genome sequencing of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from pigs and abattoir workers in Cameroon[J]. Frontiers in Microbiology, 2018, 9: 188.
- [41] LEANGAPICHART T, LUNHA K, JIWAKANON J, ANGKITITRAKUL S, JÄRHULT JD, MAGNUSSON U, SUNDE M. Characterization of *Klebsiella pneumoniae* complex isolates from pigs and humans in farms in Thailand: population genomic structure, antibiotic resistance and virulence genes[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2021, 76(8): 2012-2016.
- [42] CHANG D, SHARMA L, DELA CRUZ CS, ZHANG D. Clinical epidemiology, risk factors, and control strategies of *Klebsiella pneumoniae* infection[J]. Frontiers in Microbiology, 2021, 12: 750662.
- [43] 张聪, 肖亦辰, 陈怀君, 袁敬知, 韦德源, 王晓晔. 伴侣动物源肺炎克雷伯氏菌的分离鉴定及毒力和耐药药性分析[J]. 中国畜牧兽医, 2020, 47(5): 1583-1592.
- ZHANG C, XIAO YC, CHEN HJ, YUAN JZ, WEI DY, WANG XY. Isolation, identification and analysis of virulence and drug resistance of *Klebsiella pneumoniae* from companion animals[J]. China Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2020, 47(5): 1583-1592 (in Chinese).
- [44] WILLIAMSON S, BIDEWELL C, ABUOUN M. Update on *Klebsiella pneumoniae* septicemia outbreaks in preweaned pigs[J]. Veterinary Record, 2019, 184(22): 580-583.
- [45] BOWRING BG, FAHY VA, MORRIS A, COLLINS AM. An unusual culprit: *Klebsiella pneumoniae* causing septicemia outbreaks in neonatal pigs?[J].

- Veterinary Microbiology, 2017, 203: 267-270.
- [46] ZOU LK, WANG HN, ZENG B, ZHANG AY, LI JN, LI XT, TIAN GB, WEI K, ZHOU YS, XU CW, YANG ZR. Phenotypic and genotypic characterization of β -lactam resistance in *Klebsiella pneumoniae* isolated from swine[J]. Veterinary Microbiology, 2011, 149(1/2): 139-146.
- [47] 李雪嵩. 吉林省猪源肺炎克雷伯氏菌的分离鉴定及血清流行病学调查[D]. 长春: 吉林农业大学硕士学位论文, 2018.
LI XS. Isolation, identification and seroepidemiological survey of *Klebsiella pneumoniae* from pigs in Jilin province[D]. Changchun: Master's Thesis of Jilin Agricultural University, 2018 (in Chinese).
- [48] 李嫣然, 苟丽萍, 任志华, 马晓平, 张欣怡, 左之才. 一株肉牛源致肺炎克雷伯氏菌的分离鉴定[J]. 云南农业大学学报(自然科学), 2020, 35(1): 54-61.
LI YR, GOU LP, REN ZH, MA XP, ZHANG XY, ZUO ZC. Isolation and identification of a pathogenic *Klebsiella pneumoniae* strain from beef cattle[J]. Journal of Yunnan Agricultural University (Natural Science), 2020, 35(1): 54-61 (in Chinese).
- [49] World Health Organization. 2021 antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis[Z]. 2021.
- [50] COLLABORATORS AR. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis[J]. Lancet, 2022, 399(10325): 629-655.
- [51] 吕若一, 司晓慧, 孙志刚, 史晓敏, 刘晓晔. 猪链球菌耐药现状分析及感染防控措施[J]. 畜牧兽医学报, 2023, 54(12): 4920-4933.
LYU RY, SI XH, SUN ZG, SHI XM, LIU XY. Drug resistance situation of *Streptococcus suis* and prevention measures of infections[J]. Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica, 2023, 54(12): 4920-4933 (in Chinese).
- [52] ZHANG BZ, KU XG, YU XX, SUN Q, WU H, CHEN FZ, ZHANG XQ, GUO L, TANG XB, HE QG. Prevalence and antimicrobial susceptibilities of bacterial pathogens in Chinese pig farms from 2013 to 2017[J]. Scientific Reports, 2019, 9(1): 9908.
- [53] 赵建梅, 李月华, 张青青, 赵格, 王娟, 刘娜, 黄秀梅, 王君玮, 曲志娜. 2008-2017年我国部分地区禽源沙门氏菌流行状况及耐药分析[J]. 中国动物检疫, 2019, 36(8): 27-35.
ZHAO JM, LI YH, ZHANG QQ, ZHAO G, WANG J, LIU N, HUANG XM, WANG JW, QU ZN. Analysis on the prevalence and antimicrobial resistance of poultry *Salmonella* in some regions of China during 2008 to 2017[J]. China Animal Health Inspection, 2019, 36(8): 27-35 (in Chinese).
- [54] MA HR, XU HJ, WANG X, BU ZY, YAO T, ZHENG ZR, SUN Y, JI X, LIU J. Molecular characterization and antimicrobial susceptibility of human *Brucella* in Northeast China[J]. Frontiers in Microbiology, 2023, 14: 1137932.
- [55] ROUSHAM EK, UNICOMB L, ISLAM MA. Human, animal and environmental contributors to antibiotic resistance in low-resource settings: integrating behavioural, epidemiological and One Health approaches[J]. Proceedings Biological Sciences, 2018, 285(1876): 20180332.
- [56] LIU YY, WANG Y, WALSH TR, YI LX, ZHANG R, SPENCER J, DOI Y, TIAN GB, DONG BL, HUANG XH, YU LF, GU DX, REN HW, CHEN XJ, LV LC, HE DD, ZHOU HW, LIANG ZS, LIU JH, SHEN JZ. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study[J]. The Lancet Infectious Diseases, 2016, 16(2): 161-168.
- [57] SPOOR LE, McADAM PR, WEINERT LA, RAMBAUT A, HASMAN H, AARESTRUP FM, KEARNS AM, LARSEN AR, SKOV RL, ROSS FITZGERALD J. Livestock origin for a human pandemic clone of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. mBio, 2013, 4(4): e00356-13.
- [58] VIDOVIC N, VIDOVIC S. Antimicrobial resistance and food animals: influence of livestock environment on the emergence and dissemination of antimicrobial resistance[J]. Antibiotics, 2020, 9(2): 52.
- [59] DARBY EM, TRAMPARI E, SIASAT P, GAYA MS, ALAV I, WEBBER MA, BLAIR JMA. Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited[J]. Nature Reviews Microbiology, 2023, 21(5): 280-295.
- [60] TOOKE CL, HINCHLIFFE P, BRAGGINTON EC, COLENZO CK, HIRVONEN VHA, TAKEBAYASHI Y, SPENCER J. β -lactamases and β -lactamase inhibitors in the 21st century[J]. Journal of Molecular Biology, 2019, 431(18): 3472-3500.
- [61] URUEN C, GARCÍA C, FRAILE L, TOMMASSEN J, ARENAS J. How *Streptococcus suis* escapes antibiotic treatments[J]. Veterinary Research, 2022, 53(1): 91.
- [62] YONGKIETTRAKUL S, WONGSURAWAT T, JENJAROENPUN P, ACHEAMPONG DA, SRIMANOTE P, MANEERAT K, VIESSANGUAN W, NOOKAEW I. Genome sequences of antibiotic-resistant *Streptococcus suis* strains isolated from human patients and diseased and asymptomatic pigs in Thailand[J]. Infection, Genetics and Evolution, 2021, 87: 104674.
- [63] YANG XW, WANG YZ, LI JQ, CHEN JJ, LIU JY, TIAN GZ, ZHAO HY, PIAO DR, FAN Y, JIANG H. Genetic characteristics of an amikacin-resistant *Brucella abortus* strain first isolated from *Marmota himalayana*[J]. Microbial Pathogenesis, 2022, 164: 105402.
- [64] ALDRED KJ, BRELAND EJ, McPHERSON SA, TURNBOUGH CL Jr, KERNS RJ, OSHEROFF N. *Bacillus anthracis* GrlAV96A topoisomerase IV, a quinolone resistance mutation that does not affect the water-metal ion bridge[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2014, 58(12): 7182-7187.
- [65] ESCUDERO JA, SAN MILLAN A, CATALAN A, deLa CAMPA AG, RIVERO E, LOPEZ G, DOMINGUEZ L, MORENO MA, GONZALEZ-ZORN B. First characterization of fluoroquinolone resistance in *Streptococcus suis*[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2007, 51(2): 777-782.

- [66] WILSON DN, HAURYLIUK V, ATKINSON GC, O'NEILL AJ. Target protection as a key antibiotic resistance mechanism[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2020, 18(11): 637-648.
- [67] YANG X, PENG W, WANG NN, DOU BB, YANG FM, CHEN HC, YUAN FY, BEI WC. Role of the two-component system CiaRH in the regulation of efflux pump SatAB and its correlation with fluoroquinolone susceptibility[J]. *Microbiology Spectrum*, 2022, 10(3): e0041722.
- [68] ZHANG ZM, MORGAN CE, BONOMO RA, YU EW. Cryo-EM structures of the *Klebsiella pneumoniae* AcrB multidrug efflux pump[J]. *mBio*, 2023, 14(3): e0065923.
- [69] ALEKSANDROWICZ A, CAROLAK E, DUTKIEWICZ A, BŁACHUT A, WASZCZUK W, GRZYMAJLO K. Better together: *Salmonella* biofilm-associated antibiotic resistance[J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2229937.
- [70] WONG JLC, ROMANO M, KERRY LE, KWONG HS, LOW WW, BRETT SJ, CLEMENTS A, BEIS K, FRANKEL G. OmpK36-mediated carbapenem resistance attenuates ST258 *Klebsiella pneumoniae* *in vivo*[J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 3957.
- [71] TANG TS, XU Y, WANG JF, TAN X, ZHAO XN, ZHOU P, KONG FD, ZHU CQ, LU CP, LIN HX. Evaluation of the differences between biofilm and planktonic *Brucella abortus* via metabolomics and proteomics[J]. *Functional & Integrative Genomics*, 2021, 21(3/4): 421-433.
- [72] CANTILLON D, WROBLEWSKA J, COOPER I, NEWPORT MJ, WADDELL SJ. Three-dimensional low shear culture of *Mycobacterium bovis* BCG induces biofilm formation and antimicrobial drug tolerance[J]. *NPJ Biofilms and Microbiomes*, 2021, 7(1): 12.
- [73] YI L, JIN MY, LI JP, GRENIER D, WANG Y. Antibiotic resistance related to biofilm formation in *Streptococcus suis*[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2020, 104(20): 8649-8660.
- [74] HALL CW, MAH TF. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria[J]. *FEMS Microbiology Reviews*, 2017, 41(3): 276-301.
- [75] LEI J, SUN LC, HUANG SY, ZHU CH, LI P, HE J, MACKEY V, COY DH, HE QY. The antimicrobial peptides and their potential clinical applications[J]. *American Journal of Translational Research*, 2019, 11(7): 3919-3931.
- [76] XIE F, ZAN YN, ZHANG XY, ZHANG HH, JIN MJ, ZHANG WJ, ZHANG YL, LIU SG. Differential abilities of mammalian cathelicidins to inhibit bacterial biofilm formation and promote multifaceted immune functions of neutrophils[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(5): 1871.
- [77] BEITZINGER B, GERBL F, VOMHOF T, SCHMID R, NOSCHKA R, RODRIGUEZ A, WIESE S, WEIDINGER G, STÄNDKER L, WALTHER P, MICHAELIS J, LINDÉN M, STENGER S. Delivery by dendritic mesoporous silica nanoparticles enhances the antimicrobial activity of a napsin-derived peptide against intracellular *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2021, 10(14): e2100453.
- [78] TORRES MDT, PEDRON CN, HIGASHIKUNI Y, KRAMER RM, CARDOSO MH, OSHIRO KGN, FRANCO OL, SILVA JUNIOR PI, SILVA FD, OLIVEIRA JUNIOR VX, LU TK, deLa FUENTE-NUNEZ C. Structure-function-guided exploration of the antimicrobial peptide *Polybia*-CP identifies activity determinants and generates synthetic therapeutic candidates[J]. *Communications Biology*, 2018, 1: 221.
- [79] ZHANG HH, ZHANG XY, LIANG SY, WANG J, ZHU Y, ZHANG WJ, LIU SG, SCHWARZ S, XIE F. Bactericidal synergism between phage endolysin Ply2660 and cathelicidin LL-37 against vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* biofilms[J]. *NPJ Biofilms and Microbiomes*, 2023, 9(1): 16.
- [80] SUGRUE I, PAUL ROSS R, HILL C. Bacteriocin diversity, function, discovery and application as antimicrobials[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2024, 22(9): 556-571.
- [81] COTTER PD, ROSS RP, HILL C. Bacteriocins: a viable alternative to antibiotics?[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2013, 11: 95-105.
- [82] DIEP DB, SKAUGEN M, SALEHIAN Z, HOLO H, NES IF. Common mechanisms of target cell recognition and immunity for class II bacteriocins[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(7): 2384-2389.
- [83] SASSONE-CORSI M, NUCCIO SP, LIU H, HERNANDEZ D, VU CT, TAKAHASHI AA, EDWARDS RA, RAFFATELLU M. Microcins mediate competition among *Enterobacteriaceae* in the inflamed gut[J]. *Nature*, 2016, 540(7632): 280-283.
- [84] McCALLIN S, SACHER JC, ZHENG J, CHAN BK. Current state of compassionate phage therapy[J]. *Viruses*, 2019, 11(4): 343.
- [85] No authors listed. The promise of phages[J]. *Nature Biotechnology*, 2023, 41(5): 583.
- [86] NAKONIECZNA A, RUTYNA P, FEDOROWICZ M, KWIAATEK M, MIZAK L, ŁOBOCKA M. Three novel bacteriophages, J5a, F16Ba, and z1a, specific for *Bacillus anthracis*, define a new clade of historical wbeta phage relatives[J]. *Viruses*, 2022, 14(2): 213.
- [87] NAKONIECZNA A, ABRAMOWICZ K, KWIAATEK M, KOWALCZYK E. Lysins as a powerful alternative to combat *Bacillus anthracis*[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2024, 108(1): 366.
- [88] DEDRICK RM, GUERRERO-BUSTAMANTE CA, GARLENA RA, RUSSELL DA, FORD K, HARRIS K, GILMOUR KC, SOOTHILL J, JACOBS-SERA D, SCHOOLEY RT, HATFULL GF, SPENCER H. Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*[J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(5): 730-733.
- [89] JOHNSON B. Microbiome-friendly phages join the campaign for better antimicrobials[J]. *Nature Biotechnology*, 2023, 41(4): 438-440.
- [90] MELO LDR, OLIVEIRA H, PIRES DP, DABROWSKA K, AZEREDO J. Phage therapy efficacy: a review of the last 10 years of preclinical studies[J]. *Critical Reviews in Microbiology*, 2020, 46(1): 78-99.

- [91] WANG S, YIN B, YU L, DANG M, GUO ZM, YAN GM, HU DL, GU JM, DU CT, FENG X, HAN WY, ADAM YY, SUN CJ, BOSSÉ JT, LEI LC. Overexpression of AmpC promotes bacteriophage lysis of ampicillin-resistant *Escherichia coli*[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2020, 10: 2973.
- [92] NAGY E, NAGY G, POWER CA, BADARAU A, SZIJÁRTÓ V. Anti-bacterial monoclonal antibodies[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2017, 1053: 119-153.
- [93] CHASTRE J, FRANÇOIS B, BOURGEOIS M, KOMNOS A, FERRER R, RAHAV G, de SCHRYVER N, LEPAPE A, KOKSAL I, LUYT CE, SÁNCHEZ-GARCÍA M, TORRES A, EGGIMANN P, KOULENTI D, HOLLAND TL, ALI O, SHOEMAKER K, REN P, SAUSER J, RUZIN A, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of gremubamab (MEDI3902), an anti-*Pseudomonas aeruginosa* bispecific human monoclonal antibody, in *P. aeruginosa*-colonised, mechanically ventilated intensive care unit patients: a randomised controlled trial[J]. *Critical Care*, 2022, 26(1): 355.
- [94] MacNAIR CR, RUTHERFORD ST, TAN MW. Alternative therapeutic strategies to treat antibiotic-resistant pathogens[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2024, 22(5): 262-275.
- [95] JIA W, LI HK, ZHAO LP, NICHOLSON JK. Gut microbiota: a potential new territory for drug targeting[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2008, 7(2): 123-129.
- [96] GUT AM, VASILJEVIC T, YEAGER T, DONKOR ON. *Salmonella* infection-prevention and treatment by antibiotics and probiotic yeasts: a review[J]. *Microbiology*, 2018, 164(11): 1327-1344.
- [97] GHOSH C, SARKAR P, ISSA R, HALDAR J. Alternatives to conventional antibiotics in the era of antimicrobial resistance[J]. *Trends in Microbiology*, 2019, 27(4): 323-338.
- [98] ÖZÇAM M, LYNCH SV. The gut-airway microbiome axis in health and respiratory diseases[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2024, 22(8): 492-506.
- [99] ZHU JL, LIANG ZJ, YAO HC, WU ZF. Identifying cell-penetrating peptides for effectively delivering antimicrobial molecules into *Streptococcus suis*[J]. *Antibiotics*, 2024, 13(8): 725.
- [100] ZHANG Y, LAI LG, LIU YJ, CHEN BN, YAO J, ZHENG PW, PAN QS, ZHU WF. Biomimetic cascade enzyme-encapsulated ZIF-8 nanoparticles combined with antisense oligonucleotides for drug-resistant bacteria treatment[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2022, 14(5): 6453-6464.