

肠外致病性大肠杆菌致病机制及公共卫生学意义

王欣宇, 胡剑刚, 张贝贝, 郭伟奇, 王少辉*

中国农业科学院上海兽医研究所, 上海 200241

王欣宇, 胡剑刚, 张贝贝, 郭伟奇, 王少辉. 肠外致病性大肠杆菌致病机制及公共卫生学意义[J]. 微生物学通报, 2023, 50(7): 3073-3087.

WANG Xinyu, HU Jiangang, ZHANG Beibei, GUO Weiqi, WANG Shaohui. Pathogenic mechanism and public health significance of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC)[J]. Microbiology China, 2023, 50(7): 3073-3087.

摘要: 致病性大肠杆菌包括肠致病性大肠杆菌(intestinal pathogenic *Escherichia coli*, IPEC)和肠外致病性大肠杆菌(extraintestinal pathogenic *E. coli*, ExPEC), 可引起人和动物多种感染性疾病。ExPEC 主要在肠道外其他组织脏器定殖并导致感染, 包括尿道致病性大肠杆菌(uropathogenic *E. coli*, UPEC)、新生儿脑膜炎大肠杆菌(newborn meningitis *E. coli*, NMEC)和禽致病性大肠杆菌(avian pathogenic *E. coli*, APEC)。人源 ExPEC (UPEC 和 NMEC)主要引起人尿道感染、肾盂肾炎和新生儿脑膜炎, 而 APEC 可导致禽类的大肠杆菌病, 造成家禽业的巨大经济损失。另外, 乳腺致病性大肠杆菌(mammary pathogenic *E. coli*, MPEC)和猪源 ExPEC 可导致奶牛乳房炎、猪的肺炎及急性败血症等病症。研究发现, ExPEC 类菌株在基因组结构上很相似, 与 IPEC 本质区别在于致病机制不同, ExPEC 具有很多相同的毒力基因和耐药基因, 而且动物源 ExPEC 的毒力基因和耐药基因可通过食用动物传播给人类, 危害人类健康, 提示动物源 ExPEC 是人源 ExPEC (NMEC 和 UPEC)的毒力基因贮库, 在公共卫生方面具有重要意义。本文对肠外致病性大肠杆菌的危害、毒力因子、致病机制及公共卫生学意义方面进行综述, 有助于全面、深入地认识肠外致病性大肠杆菌。

关键词: 肠外致病性大肠杆菌; 毒力因子; 致病机制; 公共卫生

资助项目: 国家自然科学基金(32172856, 31972654); 上海市自然科学基金(22ZR1476100)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (32172856, 31972654) and the Shanghai Natural Science Foundation (22ZR1476100).

*Corresponding author. E-mail: shwang@shvri.ac.cn

Received: 2023-02-09; Accepted: 2023-03-17; Published online: 2023-04-07

Pathogenic mechanism and public health significance of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC)

WANG Xinyu, HU Jiangang, ZHANG Beibei, GUO Weiqi, WANG Shaohui*

Shanghai Veterinary Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Shanghai 200241, China

Abstract: Pathogenic *Escherichia coli* infecting humans and domesticated animals can be classified into intestinal and extraintestinal pathogenic *E. coli*. Extraintestinal pathogenic *E. coli* (ExPEC) mainly colonizes tissues and organs outside the intestine and causes a wide range of extraintestinal infections, including uropathogenic *E. coli* (UPEC), newborn meningitis *E. coli* (NMEC), and avian pathogenic *E. coli* (APEC). Human ExPEC (including UPEC and NMEC) is the etiologic agent of urinary tract infections, pyelonephritis, and neonatal meningitis. APEC can lead to avian colibacillosis, causing huge economic losses in the poultry industry. In addition, mammary pathogenic *E. coli* and porcine ExPEC can bring forth cow mastitis, pig pneumonia, and acute sepsis. Studies have demonstrated that human and animal ExPEC strains have similarities in genomic structure, and they are essentially different from IPEC in pathogenic mechanism. ExPEC strains have a variety of similar virulence genes and resistance genes. The virulence genes and resistance genes in animal ExPEC can be transmitted to humans through edible animals, jeopardizing human health, which indicates that ExPEC strains from animals potentially serve as a reservoir of virulence genes and resistance genes for human ExPEC. ExPEC brings a tremendous burden on public health. Here, we review the hazards, virulence factors, pathogenic mechanism, and public health significance of ExPEC, hoping to enrich the knowledge about them.

Keywords: extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*; virulence factors; pathogenic mechanism; public health

绝大多数大肠杆菌是人类和动物肠道的共生菌群,不具有致病性;然而某些特殊血清型大肠杆菌具有致病性,可以引起人和动物各种类型的肠道或肠外其他脏器感染^[1]。根据致病机制及病变部位的不同,致病性大肠杆菌分为肠致病性大肠杆菌(intestinal pathogenic *Escherichia coli*, IPEC)和肠外致病性大肠杆菌(extraintestinal pathogenic *E. coli*, ExPEC)^[2]。其中,人源 ExPEC 包括尿道致病性大肠杆菌(uropathogenic *E. coli*, UPEC)和新生儿脑膜炎大肠杆菌(newborn meningitis *E. coli*, NMEC),可以引起人尿路感染

和新生儿脑膜炎;禽致病性大肠杆菌(avian pathogenic *E. coli*, APEC)、乳腺致病性大肠杆菌(mammary pathogenic *E. coli*, MPEC)和猪源 ExPEC 主要感染动物,导致禽大肠杆菌病、奶牛乳房炎及猪败血症等疾病^[3]。ExPEC 不仅对妇女、新生儿、老年人和免疫功能低下的人群构成持续的健康威胁,也给养殖业带来严重危害,造成巨大的经济损失^[4]。

目前,ExPEC 的毒力因子已被广泛研究,各种毒力因子在细菌的感染过程中发挥重要作用。ExPEC 通过黏附因子和侵袭因子黏附并入

侵宿主细胞,利用抗血清杀菌因子逃避宿主免疫反应,通过效应因子破坏宿主细胞,最终导致宿主发病。已有研究发现人源和动物源的 ExPEC 在血清型、系统发育分型、多位点序列分型(multilocus sequence typing, MLST)和毒力基因的分布上均具有相似性,表明动物源 ExPEC 可能存在潜在的人兽共患性,提示其具有重要的公共卫生学意义^[5]。近年来,随着抗生素的大量使用,多重耐药大肠杆菌日益增多,且耐药菌株可通过菌毛将耐药质粒传递给其他大肠杆菌,导致其耐药,增加了大肠杆菌病的治疗难度^[6]。本文从肠外致病性大肠杆菌的危害、毒力因子、致病机制及公共卫生学意义等方面进行综述,有助于更深入地认识肠外致病性大肠杆菌,为预防或治疗相关疾病和开发替抗产品提供参考。

1 肠外致病性大肠杆菌感染及其危害

大肠杆菌抗原种类众多且复杂,其中 O 抗原是最常用的血清型分型,已经鉴定出 180 多种不同的 O 血清型^[7]。研究表明不同血清型与大肠杆菌致病性密切相关,大多数 ExPEC 属于 O1、O2、O18、O78 等血清型^[8-9]。此外,系统进化分群也广泛用于大肠杆菌的分类,根据 *chuA*、*yjaA* 和 *TspE4.C2* 这 3 个基因是否存在而将致病菌株分为 4 个系统发育组(A、B1、B2 和 D)^[10]。ExPEC 主要属于 B2 和 D 群,系统分型研究对于评估细菌致病性同样至关重要^[11]。

致病性大肠杆菌导致肠道和肠道外感染及疾病。与引起多种腹泻疾病的 IPEC 不同,ExPEC 主要导致肠道外不同组织的严重感染及败血症,其中,人源 ExPEC 包括 UPEC 和 NMEC,而导致动物感染的有 APEC、MPEC 和猪源 ExPEC 等。

UPEC 流行的主要血清型包括 O25、O15 和 O8,其可导致人的膀胱炎、肾盂肾炎及尿道感染(urinary tract infections, UTIs)^[12]。UTIs 是社区和医院最常见的感染性疾病之一,几乎 40%–50% 的妇女一生中至少要经历一次 UTIs,严重危害身体健康^[13]。UPEC 是 UTIs 的主要致病菌,50%–90% 的 UTIs 都是由 UPEC 引起的^[14]。

NMEC 引起的新生儿脑膜炎是新生儿严重的大脑神经系统感染性疾病,在发展中国家,每年约有 40% 新生儿死于脑膜炎^[15]。NMEC 血清型检测中最常见的血清型是 O1、O18 和 O78^[16]。尽管抗生素治疗可在一定程度上降低死亡率,但大多数幸存者表现出严重的神经系统并发症,如听觉丧失、发育缺陷、癫痫,极大地威胁着新生儿的健康^[17]。

APEC 引起家禽的肠道外疾病,如气囊炎、脑膜炎、心包炎、肝周炎等,甚至引起败血症而急性死亡^[18]。调查发现 O78、O1 和 O2 是 APEC 的主要血清型,此外, O111 血清型也经常在大肠杆菌引起病变和死亡的鸡群中检测到^[19-20]。然而,不同地区流行血清型也在不断发生变化,最近的报道提示 O145 血清型的流行率在我国东部和南部地区逐渐增加^[21]。据统计,禽大肠杆菌病导致全球家禽业每年因死亡、肉蛋产量减少和污染产品处理而造成数亿美元的经济损失,已成为危害养禽业最严重的细菌性传染病之一^[22]。

另外, MPEC 是诱发奶牛乳腺炎最为常见的环境性病原体,一般情况下,奶牛乳腺炎仅表现为局部急性感染,但严重时可导致全身性败血症,影响动物健康和乳制品质量,对奶牛场经济造成严重损失^[23]。近年来的研究发现 ExPEC 对猪群也同样具有潜在危害,ExPEC 可引起猪的急性败血症、肺炎和脑膜炎,甚至导致系统感染和猝死,给我国养猪业造成相当大的经济损失^[24]。

2 肠外致病性大肠杆菌的毒力因子

毒力因子在致病菌的入侵、定殖及致病过程中发挥重要作用。在感染过程中, ExPEC 利用多个毒力因子协同作用, 通过克服宿主不同的防御机制, 最终引起宿主发病。ExPEC 的毒力因子主要包括各种黏附因子、侵袭因子、摄铁系统、抗血清杀菌因子、分泌系统等^[25]。

2.1 黏附因子

黏附是 ExPEC 感染的第一步, 当细菌进入肠外环境时, 自身的黏附作用能促使其在宿主组织定殖及介导入侵, 还可以促使细菌之间结合形成生物被膜, 提高细菌在定殖器官的存活率, 与细菌的致病性密切相关^[26]。一般根据所在位置和特性将黏附素分为菌毛黏附素和非菌毛黏附素, 常见的有 I 型菌毛、P 菌毛和自分泌黏附素等。

在大肠杆菌中, 约 70% 的菌株具有表达 I 型菌毛的能力^[27]。已有试验表明, I 型菌毛可以增强致病菌在小鼠尿路中的定殖并刺激免疫反应, 还可以介导大肠杆菌 K1 侵入脑血管内皮细胞 (brain microvascular endothelial cell, BMEC)^[28-29]。P 菌毛多在 UPEC 及 APEC 中检测到, 能帮助 UPEC 与尿道上皮细胞表面受体结合, 导致急性肾盂肾炎, 也能在 APEC 感染的后期发挥作用, 参与 APEC 对下呼吸道(气囊和肺)、内脏器官和血液的定殖^[26,30]。

自分泌黏附素属于 V 型分泌系统 (type V secretion system, T5SS), 可介导自身跨外膜转运至细胞外, 发挥对宿主细胞的黏附、凝集沉降、生物被膜形成等能力^[31]。已在不同 ExPEC 中鉴定了多个自分泌黏附素, 包括 UpaB、UpaC、UpaH、AatA、AatB 等。UpaB 和 UpaC 参与 UPEC 对宿主的黏附, UpaB 介导细菌与 ECM 蛋白结

合并有助于小鼠膀胱的早期定殖, 而 UpaC 有助于体外生物被膜的形成^[32]。自分泌黏附素 AatA 有助于细菌凝集, 并在 APEC 黏附定殖宿主过程中发挥重要作用^[33]。此外, 在 26.4% 的 APEC 菌株中检测到 *aatB* 基因, AatB 对 APEC 的毒力也有重要作用; 与野生型菌株相比, *aatB* 基因缺失株对 DF-1 细胞的黏附能力降低, 体内毒力能力减弱, 且在全身感染期间对肺部定殖能力减弱^[34]。

2.2 侵袭因子

在感染期间, 侵袭因子能促进致病性大肠杆菌进入宿主细胞。目前已发现并研究较为深入的侵袭相关蛋白包括 IbeA、IbeB、IbeC/Yijp、AslA 和 OmpA 等。IbeA 存在于 B2 系统发育组的一些 ExPEC 菌株中, 特别是在 UPEC 和 APEC 中^[35]。IbeA 与 BMEC 表面蛋白之间的相互作用是侵袭和信号传导所必需的, 已有研究鉴定 Caspr1 (一种单程跨膜蛋白) 为 IbeA 的宿主受体, 通过激活局部黏附激酶信号传导, 以促进血脑屏障渗透, 进而引起脑膜炎^[36]。与野生型菌株相比, APEC 中 *ibeA* 基因的缺失导致其对 DF-1 细胞的侵袭能力减弱, 生物被膜形成减少以及毒力减弱, 最终降低了 APEC 在系统感染过程中的定殖和增殖能力^[37]。此外, 通过构建并分析 APEC DE205B 和 *E. coli* K1 的 *ibeB* 基因缺失株、互补株的生物学特性, 发现 *ibeB* 基因缺失株的致病力及侵袭能力明显低于野生株和互补株, 提示其有助于 APEC 和 NMEC 侵袭细胞并穿透血脑屏障^[38-39]。

外膜蛋白 OmpA 对于 NMEC K1 株侵入 BMEC 同样至关重要, 已证实 *ompA* 基因缺失菌株的侵袭性比野生菌株低, 且抗 OmpA 抗体或对应于 OmpA 环 1 和 2 部分的合成肽都能显著抑制大肠杆菌 K1 的入侵^[40]。

2.3 摄铁系统

病原菌在宿主体内要获取各类营养物质如

微量元素, 为其生长繁殖提供原料; 铁不仅是细菌必需的生长因子, 而且对细菌毒力基因的表达起调节作用, 摄铁能力的大小决定着细菌的致病性^[41]。铁摄取调节蛋白(ferric uptake regulator, Fur)可以帮助细菌调节细胞内的铁浓度, 在满足细胞营养需求的同时, 避免高浓度铁离子引起的细胞毒性^[42]。当细胞内 Fe^{2+} 浓度较低时, 大肠杆菌通过 Fur 诱导细菌铁载体(siderophores)合成基因的表达, 通过将铁载体分泌至胞外, 结合和转运更多的铁; 当细胞内 Fe^{2+} 充足时, Fur 与 Fe^{2+} 结合, 从而结合至靶标基因, 调控其表达从而促进细菌的生存^[43]。铁载体是一种高亲和力的铁螯合剂, 帮助细菌从转铁蛋白和乳铁蛋白中竞争性获取铁, 致病性大肠杆菌可产生多种铁载体, 包括气杆菌素、耶尔森菌素、肠杆菌素等^[44]。

气杆菌素(aerobactin)存在于 77.7% 的 APEC 和 39% 的 UPEC 中, 由 5 个基因编码, 其中 *iucA*、*iucB*、*iucC* 和 *iucD* 这 4 个基因参与气杆菌素的合成, 第 5 个基因 *iutE* 编码一种膜受体^[45]。当培养基中铁缺乏时, 气杆菌素的合成会增加, 从而竞争性结合铁元素并将其释放入细胞内, 这在大肠杆菌的致病性和持续感染特别是深部组织损伤中发挥重要作用^[46]。例如, 有研究表明, *iucA* 或 *iucC* 基因缺失会使 APEC 菌株表现出对心、肝、肾等组织定殖能力减弱和载菌量减少^[47]。

大肠杆菌还存在另一种铁载体——耶尔森菌素, 其由耶尔森菌强毒力岛(Yersinia High pathogenicity island, HPI)编码, 行使铁摄取功能^[48]。约 80% 的 UPEC 菌株含有 HPI, 耶尔森菌素与 UPEC 的致病性相关, 主要在尿路定殖时发挥作用, 可以保护 UPEC 免受宿主免疫反应^[49]。

2.4 抗血清杀菌因子

病原菌通过抵抗血清中的补体、抗微生物多肽等的免疫作用, 以确保自身的大量增殖和致病。已发现多种抗血清杀菌因子, 如外膜蛋白

(outer membrane protein, OMP)、血清抗性蛋白(increased serum survival gene, Iss)及荚膜等。已有试验证实 OmpA 通过与 C4b 结合蛋白结合, 抑制补体经典途径 C3 转化酶的形成, 以干扰补体活化来逃避补体介导的杀伤作用, 帮助 NMEC 在血清中存活, 导致败血症的发生^[4]。*iss* 基因编码外膜蛋白可以通过调节细胞表面的位点导致细胞表面对补体膜攻击复合体敏感排斥, 使菌株具有抗血清补体溶菌作用的能力^[50]。荚膜是大肠杆菌引起肠道外感染的重要致病因素, 大多数大肠杆菌性儿童脑膜炎、败血症及肾盂肾炎病例的菌株都能够表达 K1 荚膜, K1 荚膜是大肠杆菌导致脑膜炎的关键^[51]。

2.5 分泌系统

病原菌能够利用分泌系统将毒力因子输送到环境、其他细菌或靶细胞中, 以此利于自身的定殖和侵袭。目前已在革兰氏阴性菌中主要鉴定出 I-VI 型分泌系统, 其中 III 型、V 型和 VI 型分泌系统在致病性大肠杆菌的致病过程中发挥着重要作用^[52]。

III 型分泌系统(type III secretion system, T3SS)是一种广泛存在于致病性革兰氏阴性细菌中的针状结构, 能够向真核宿主细胞注入效应蛋白, 促进细菌生长和存活^[53]。ExPEC 菌株不具有 LEE 编码的 T3SS, 但具有大肠杆菌 III 型分泌系统 2 (*Escherichia coli* type III secretion system 2, ETT2), 本实验室调查发现 57.6% (141/245) APEC 分离株含有 ETT2 毒力岛, 且鉴定出 5 种 ETT2 毒力岛亚型, 但 ETT2 在 UPEC 中的分布率较低(3%)^[54-55]。尽管大部分 ETT2 毒力岛存在基因突变和缺失, 其编码的几个效应因子, 如 EtrA、YgeH、EivC、EivA 等已被证明可以影响细菌毒力^[56]。本实验室证实 ETT2 ATPase EivC 通过影响 APEC 的运动、抗血清杀菌、巨噬细胞内存活和细胞因子的表达, 进而参与

APEC 的致病性^[57]。与能够引起脑膜炎的大肠杆菌 K1 菌株相比, ETT2 或 *eivA* 缺失株会表现出对 BMEC 的侵袭和胞内存活缺陷^[58]。

T5SS 也被称为自转运蛋白, 是革兰氏阴性菌中最简单、分布最广的分泌系统^[59]。在不同地区 APEC 临床分离株中已经检测出多种 T5SS 基因, 其中 *ydeK* 和 *pplfP* 的分布率最高, 分别为 98.55% 和 92.03%, 而 *upaC* 和 *pic* 的分布率均低于 10%^[60]。除了前文提到的具有黏附作用的自转运蛋白, 已有多数 T5SS 效应因子被相继报道, 参与 ExPEC 的感染致病过程^[32,61]。在 UPEC CFT073 菌株中发现了编码丝氨酸蛋白酶 Sat 的基因, Sat 蛋白在 VERO、HK-2 和 HEp-2 细胞系上表现出丝氨酸蛋白酶活性并显示出细胞病变活性, 其感染小鼠后引发强烈的抗体反应, 暗示 Sat 是 UPEC 的新型毒力决定因素^[62]。通过构建并分析空泡形成毒素(Vat)基因缺失株, 已证实 Vat 基因缺失会影响 APEC 的运动能力、凝集沉淀能力、生物被膜形成能力及致病力^[63]。温度敏感血凝素被认为有助于 APEC 感染的早期阶段, 在气囊的定殖中发挥作用, 但在随后的全身感染中并非必要^[64]。

VI 型分泌系统(type VI secretion system, T6SS)除了可以像其他分泌系统一样注射效应蛋白到宿主细胞, 利于自身发挥毒力, 还能将效应因子直接注入目标细菌, 通过与宿主的共生菌群竞争生态位, 间接促进细菌定殖和后续入侵宿主细胞^[65]。大肠杆菌 T6SS 基因簇根据同源性可分为 T6SS1、T6SS2 和 T6SS3, 其中, T6SS1 和 T6SS3 主要参与菌间竞争, 而 T6SS2 在细菌发挥毒力方面具有重要作用^[66]。猪源 ExPEC 菌株 PCN033 中的 4 个 T6SS 效应蛋白 Rhs 已被证明通过影响抗菌能力、抗吞噬活性、对内皮细胞的黏附和侵袭能力以及在小鼠体内的定殖参与细菌的致病性^[67]。另外, 我们研究发现 APEC

T6SS2 核心基因 *vgrG* 缺失株在雏鸭体内的定殖及存活能力减弱, 致病力降低, *evfC* 和 *dotU* 基因缺失也可导致 APEC 对雏鸭的致病力降低, 但 *dotU* 基因缺失还可抑制依赖于 T6SS 途径的 Hcp1 的分泌, 导致 HD-11 细胞中 IL-6 和 IL-8 基因表达降低, 提示 DotU 在 APEC 发病机制和细胞内宿主反应调节中起关键作用, 进一步证明 T6SS 与细菌致病力密切相关^[68-69]。

3 肠外致病性大肠杆菌的致病机制

3.1 尿道致病性大肠杆菌(UPEC)致病机制

UPEC 可以通过粪-口途径进入并定殖于肠道, 产生细菌病灶, 当宿主体免疫力低下时, 肠道中的 UPEC 便进入泌尿道并引发 UTIs^[70]。UPEC 首先沿尿道上行定殖于膀胱, 导致膀胱炎, 如不及时治疗, 致病菌继续由膀胱沿输尿管上行进入肾脏, 导致肾盂肾炎, 严重时 UPEC 甚至可以侵入血液并造成全身系统性感染, 导致溶血性尿毒症的发生^[71]。在 UPEC 感染膀胱的过程中, I 型菌毛介导 UPEC 黏附于上皮细胞, I 型菌毛的 FimH 与 $\alpha 3\beta 1$ 整合素结合后触发细胞内信号级联, 使侵入部位的肌动蛋白细胞骨架发生动态重排, 将细菌内化入宿主细胞^[72]。入侵的 UPEC 被运输到晚期内体样隔室, 这些隔室通常位于肌动蛋白丝网中; 在隔室内, 细菌保持静止的复制限制状态, 在逃避宿主免疫反应的同时, 还可以长期存活利于再次感染; 宿主肌动蛋白崩解后细菌进入细胞质快速复制, 而且形成生物被膜样复合体即胞内细菌群落(intracellular bacterial communities, IBCs)^[72]。IBC 中的细菌会发生形态变化, 穿出受感染的细胞, 然后进入膀胱内腔, 最终引起膀胱炎^[73]。UPEC 也可以通过输尿管上行进入肾脏引起肾盂肾炎, 此过程中

P 菌毛是 UPEC 的主要定殖因子, P 菌毛可以与肾上皮细胞表面具有 Gal α (1-4) Gal 的糖脂受体特异性结合, 帮助 UPEC 发挥肾脏上皮细胞黏附功能^[74]。因此, P 菌毛是促进 UPEC 在菌尿形成和肾衰过程中发挥毒力的关键决定因素。

3.2 新生儿脑膜炎大肠杆菌(NMEC)致病机制

NMEC 一般定殖于肠道内, 当宿主体体免疫功能低下时, NMEC 便通过胞转作用穿过肠上皮细胞进入血液循环, 最终穿过血脑屏障进入中枢神经系统^[15]。在血液中 NMEC 必须达到 2 个标准才能穿过血脑屏障: (1) 血液中有足量的细菌才能确保其通过血脑屏障, 一般认为血液中菌浓度大于 10^5 CFU/mL 才可能造成感染; (2) 细菌需逃脱血液中免疫系统对其进行清除和攻击^[75]。NMEC 利用 K1 荚膜、OmpA 和 O 脂多糖保护自身不受补体介导的杀伤, 从而逃避宿主免疫反应^[76]。NMEC 和宿主免疫细胞相互作用, 阻止巨噬细胞和单核细胞凋亡和趋化因子释放, 以便自身大量复制^[77]。

血脑屏障是由 BMEC 组成的紧密屏障, NMEC 表面 I 型菌毛的 FimH 和 BMEC 表面相应受体的结合介导细菌黏附于宿主细胞表面^[43]。Ibe 蛋白、FimH、OmpA 和细胞毒素坏死因子 1 (cytotoxic necrotizing factor 1, CNF1) 均有助于细菌侵入 BMEC 内, 细菌通过诱导肌动蛋白细胞骨架的重排侵入 BMEC^[78]。K1 荚膜的存在抑制液泡成熟, 使液泡不与溶酶体融合, 使细菌在细胞内存活并作为活细菌穿过人 BMEC^[79]。细菌穿透血脑屏障进入中枢神经系统后诱导大量炎性细胞、细胞因子和毒性因子进入, 引起脑膜炎及神经症状^[80]。

3.3 禽致病性大肠杆菌(APEC)致病机制

APEC 在自然条件感染机体的致病机制目前尚不完全清楚。一般认为 APEC 利用各种黏附

因子黏附并定殖在宿主呼吸道(主要为气管、肺和气囊)上皮细胞是导致感染的第一步, 当宿主因病毒感染或应激导致抵抗力降低时, APEC 便入侵黏膜上皮细胞并进入血液^[81]。APEC 在宿主血液中利用各种毒力因子帮助自身逃避宿主免疫系统介导的杀菌作用, 并大量繁殖感染各种组织器官导致机体发病^[82]。APEC 进入呼吸道深部时引起气囊炎, 紧接着导致肝周炎、心包炎甚至败血症^[83]。在致病过程中, 摄铁系统和抗血清杀菌因子帮助 APEC 获取营养并具有抵抗血清杀菌作用的能力, 便于细菌在血液循环中复制、传播并引起全身感染^[84]。

目前 MPEC 致病机制研究较少, 当奶牛机体因不良环境出现免疫力下降、乳头管细胞抑菌能力下降等状况时, MPEC 便通过乳头管侵入乳房^[85]。MPEC 利用黏附因子黏附于乳腺上皮细胞以避免被流动的乳汁冲刷, 在逃避乳汁和上皮细胞表面免疫防御的同时, MPEC 大量复制以产生足够数量的细菌, 最终引起乳内感染^[86]。另外, 猪源 ExPEC 的具体发病机制目前尚不明确, 现有报道仅对一些毒力因子在致病中的作用进行研究^[87]。

4 肠外致病性大肠杆菌的公共卫生学意义

4.1 ExPEC 具有相同的遗传进化关系和类似的致病机制

从流行的血清型来看, 不同肠外致病性大肠杆菌之间存在相似性。例如, ExPEC 菌株大都含有 O1、O2、O18 和 O78 血清型, 其中 O2 血清型大肠杆菌会引起禽败血症和人泌尿道感染, O18 血清型大肠杆菌会引起禽败血症和新生儿脑膜炎, 许多已检测到的猪源 ExPEC 的血清型也与人类和禽的 ExPEC 相关, 这种相似性增加

了人畜共患病的潜在危害^[88-89]。

ExPEC 在遗传进化中也具有较高相似性^[90]。大肠杆菌主要分为 4 个系统进化群即 A、B1、B2 和 D 群,遗传进化分析显示肠道病原菌和共生大肠杆菌主要属于 A 组和 B1 组进化分群,而大多数 ExPEC 特别是强毒力菌株主要属于 B2 组和 D 组,提示 ExPEC 具有共同进化分群^[91]。MLST 结果也说明 ExPEC 和 IPEC 分离株属于不同的序列型复合物^[92]。

动物源 ExPEC 和人源 ExPEC 具有很多相同的毒力因子。这些毒力基因可以跟随质粒在动物源 ExPEC 和人源 ExPEC 之间交换而传播,如一些人源 ExPEC 的基因组中含有位于 ColV 质粒上的 *iss* 基因,而该质粒是 APEC 菌株的典型毒力质粒^[40]。目前, MPEC 和猪源 ExPEC 系统发育和毒力因子的相关报道还较少,只有少数研究针对局部地区的临床分离株进行了鉴定。这些研究指出,大多数 MPEC 属于 A 和 B1 系统群,且携带的其他致病性大肠杆菌菌株所描述的毒力基因很少^[93]。同样地,大多数猪源 ExPEC 分离株也属于系统发育组 A 和 B1,但在猪源 ExPEC 中普遍存在一些其他 ExPEC 菌株相关的毒力基因,如 *ompA*、*ibeA*、*fimH*、*traT* 等^[94]。ExPEC 在牛群和猪群中的感染率逐年升高,还需进一步探究 MPEC 和猪源 ExPEC 的毒力基因分布及遗传进化规律。

已有试验提供了新鲜肉类、健康居民和 UTIs 患者的大肠杆菌分离株之间存在克隆联系的证据,也通过小鼠模型确认从肉鸡和新鲜肉类中分离出的大肠杆菌分离株可引起小鼠 UTIs,进一步提示 UPEC 的人畜共患性^[95]。越来越多的研究表明 ExPEC 具有相似的致病模式,认为动物源 ExPEC 是人源 ExPEC 的主要携带者,或者说动物源 ExPEC 是人源 ExPEC 的毒力基因贮库,且动物源 ExPEC 可以通过动物及其产品传

播给人类,对人类公共健康造成潜在威胁,提示动物源 ExPEC 具有重要公共卫生学意义^[21]。

4.2 ExPEC 携带可水平转移的耐药基因

抗生素的滥用导致细菌耐药性出现并不断增加,耐药性大肠杆菌菌株不仅会在感染动物中存在,影响动物健康和产品质量,造成经济损失,还可能通过受污染的肉类或奶制品传染给人,使抗生素耐药基因在不同 ExPEC 菌株间转移,增加疾病治疗难度,对人类健康造成威胁^[96]。

流行病学调查结果显示,20%–45% 的 ExPEC 对抗生素(如头孢菌素、氟喹诺酮类和甲氧苄啶等)从相对敏感转为耐药^[97]。同时,从 ExPEC 中已鉴定出 *bla_{NDM}*、*bla_{CTX-M}*、*bla_{TEM}*、*qnr*、*oqx_{AB}*、*mcr-1*、*tet*、*sul* 等抗生素耐药基因^[98-99]。编码 β -内酰胺酶(extended spectrum β -lactamase, ESBL)的基因在动物大肠杆菌中主要通过水平转移传播,有研究在 341 个可转移质粒上确定了 16 个超广谱 β -内酰胺酶基因,属于 19 种复制子类型^[100]。通过比对来自农民及其养殖肉鸡的大肠杆菌分离株基因也证实人和动物携带遗传相近的 ESBL 基因和质粒,提示耐药细菌可以通过食物链从动物转移到人类^[101]。

作为治疗多重耐药革兰阴性菌感染的最后一道防线,多黏菌素的使用也导致相关耐药菌的产生,Liu 等^[102]首次发现了肠杆菌科中第 1 个质粒携带的多粘菌素耐药基因 *mcr-1*,该质粒很容易在大肠杆菌菌株之间传递,且在无粘菌素的选择环境中也可以稳定存在。

大肠杆菌的抗生素耐药性被认为是全球范围内人类和动物面临的重要挑战,必须将其视为真正的公共卫生问题。因此,了解 ExPEC 各菌株的毒性和人畜共患风险,以及监测 ExPEC 耐药性的流行趋势,对于预防或治疗 ExPEC 感染引起的疾病具有重要意义(图 1)。

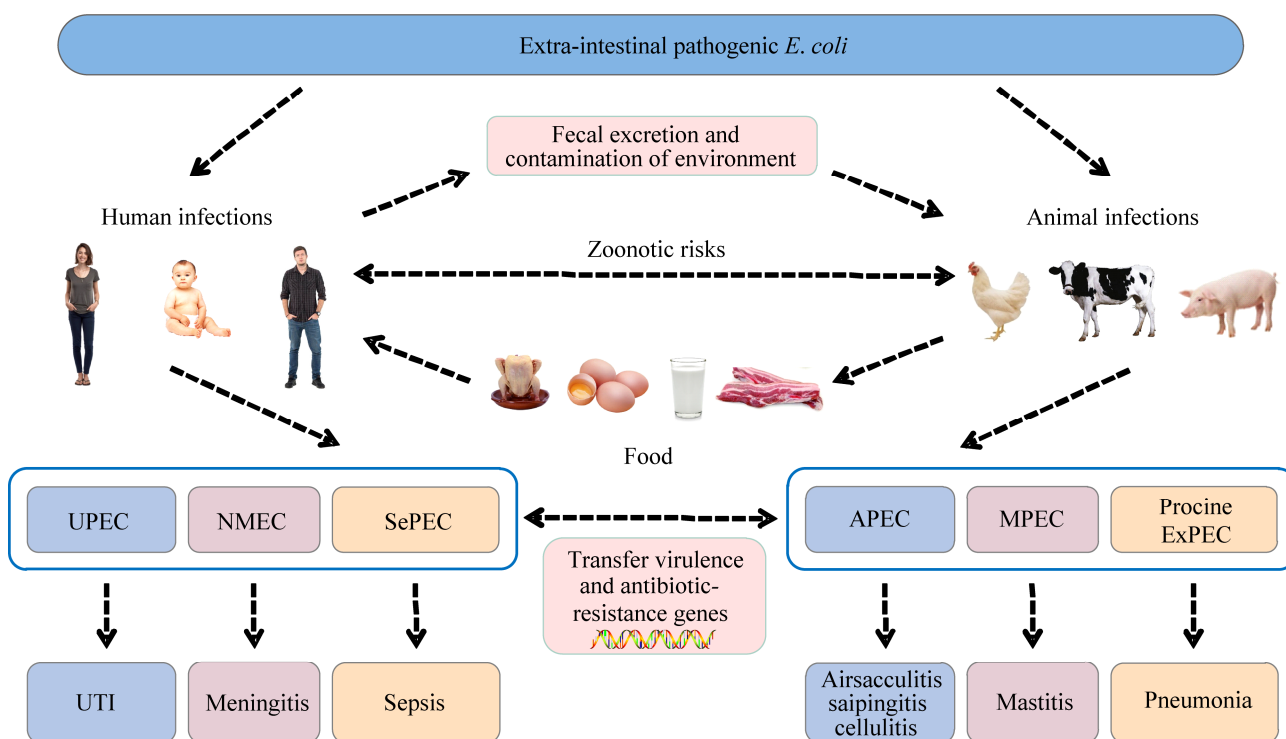


图1 ExPEC 潜在的公共卫生学意义

Figure 1 The public health significance of ExPEC.

5 总结与展望

近年来,肠外致病性大肠杆菌引起的发病率越来越高,已经对全球人类和动物健康构成威胁,也给养殖业带来巨大经济损失。在 ExPEC 感染过程中,多种毒力因子协同作用,帮助细菌在宿主体内相应部位黏附、入侵、增殖和诱发疾病。越来越多的研究表明 ExPEC 具有人畜共患性,对公共健康造成潜在威胁。抗生素的滥用加剧了 ExPEC 多重耐药情况,给临床治疗带来极大的挑战,同时,动物源 ExPEC 向人类病原体传播抗生素耐药基因的发现也提示 ExPEC 具有重要公共卫生学意义。

目前,国内外对 ExPEC 的致病机制和部分毒力因子的作用尚不完全清楚,多重耐药菌株的出现也增加了感染后疾病的治疗难度。ExPEC 血清型众多,不同地区流行的血清型也不一致,

目前尚无商品化的疫苗可以提供完全的保护。因此,有必要进一步了解 ExPEC 的具体致病机制和其他毒力因子在致病中的作用,加强对 ExPEC 的流行变异规律和耐药性的长期监测和研究,从而帮助开发新的治疗方法和预防措施,防止动物源 ExPEC 的毒力基因和耐药基因通过食用动物传播给人类。

REFERENCES

- [1] LEE JB, KIM SK, YOON JW. Pathophysiology of enteropathogenic *Escherichia coli* during a host infection[J]. *Journal of Veterinary Science*, 2022, 23(2): e28.
- [2] RILEY LW. Distinguishing pathovars from nonpathovars: *Escherichia coli*[J]. *Microbiology Spectrum*, 2020, 8(4): 10.
- [3] TAPADER R, BASU S, PAL A. Secreted proteases: a new insight in the pathogenesis of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*[J]. *International Journal of*

- Medical Microbiology, 2019, 309(3/4): 159-168.
- [4] SORA VM, MERONI G, MARTINO PA, SOGGIU A, BONIZZI L, ZECCONI A. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*: virulence factors and antibiotic resistance[J]. Pathogens(Basel, Switzerland), 2021, 10(11): 1355.
- [5] KATHAYAT D, HELMY YA, DEBLAIS L, SRIVASTAVA V, CLOSS G Jr, KHUPSE R, RAJASHEKARA G. Novel small molecule growth inhibitor affecting bacterial outer membrane reduces extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC) infection in avian model[J]. Microbiology Spectrum, 2021, 9(2): e0000621.
- [6] SUN HY, LI NY, TAN JS, LI H, ZHANG JB, QU LJ, LAMONT SJ. Transcriptional regulation of *RIP2* gene by NFIB is associated with cellular immune and inflammatory response to APEC infection[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(7): 3814.
- [7] DEBROY C, FRATAMICO PM, ROBERTS E. Molecular serogrouping of *Escherichia coli*[J]. Animal Health Research Reviews, 2018, 19(1): 1-16.
- [8] LIU B, FUREVI A, PEREPELOV AV, GUO X, CAO HC, WANG Q, REEVES PR, KNIREL YA, WANG L, WIDMALM G. Structure and genetics of *Escherichia coli* O antigens[J]. FEMS Microbiology Reviews, 2020, 44(6): 655-683.
- [9] REHMAN MA, REMPEL H, CARRILLO CD, ZIEBELL K, ALLEN K, MANGES AR, TOPP E, DIARRA MS. Virulence genotype and phenotype of multiple antimicrobial-resistant *Escherichia coli* isolates from broilers assessed from a “one-health” perspective[J]. Journal of Food Protection, 2022, 85(2): 336-354.
- [10] ALFINETE NW, BOLUKAOTO JY, HEINE L, POTGIETER N, BARNARD TG. Virulence and phylogenetic analysis of enteric pathogenic *Escherichia coli* isolated from children with diarrhoea in South Africa[J]. International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases, 2022, 114: 226-232.
- [11] LU Q, ZHANG WT, LUO L, WANG HL, SHAO HB, ZHANG TF, LUO QP. Genetic diversity and multidrug resistance of phylogenetic groups B2 and D in InPEC and ExPEC isolated from chickens in Central China[J]. BMC Microbiology, 2022, 22(1): 60.
- [12] NOIE OSKOUIE A, HASANI A, AHANGARZADEH REZAEE M, SOROUSH BAR HAGHI MH, HASANI A, SOLTANI E. A relationship between O-serotype, antibiotic susceptibility and biofilm formation in uropathogenic *Escherichia coli*[J]. Microbial Drug Resistance(Larchmont, N Y), 2019, 25(6): 951-958.
- [13] COOPER TE, TENG C, HOWELL M, TEIXEIRA-PINTO A, JAURE A, WONG G. D-mannose for preventing and treating urinary tract infections[J]. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2022, 8(8): CD013608.
- [14] SHAH C, BARAL R, BARTAULA B, SHRESTHA LB. Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) and correlation with antimicrobial resistance[J]. BMC Microbiology, 2019, 19(1): 204.
- [15] 许姝. 禽致脑膜炎型大肠杆菌外膜蛋白 OmpA 突破血脑屏障致病机制的研究[D]. 扬州: 扬州大学硕士学位论文, 2020.
- XU S. Pathogenic mechanism of OmpA from avian pathogenic *Escherichia coli* for blood-brain barrier breakthrough[D]. Yangzhou: Master's Thesis of Yangzhou University, 2020 (in Chinese).
- [16] WIJETUNGE DS, GONGATI S, DeBROY C, KIM KS, COURAUD PO, ROMERO IA, WEKSLER B, KARIYAWASAM S. Characterizing the pathotype of neonatal meningitis causing *Escherichia coli* (NMEC)[J]. BMC Microbiology, 2015, 15: 211.
- [17] HUANG SH, STINS MF, KIM KS. Bacterial penetration across the blood-brain barrier during the development of neonatal meningitis[J]. Microbes and Infection, 2000, 2(10): 1237-1244.
- [18] EWERS C, JANSSEN T, WIELER LH. Avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC)[J]. Berliner Und Munchener Tierarztliche Wochenschrift, 2003, 116(9/10): 381-395.
- [19] AFAYIBO D, ZHU H, ZHANG BB, YAO L, ABDELGAWAD H, TIAN MX, QI JJ, LIU YL, WANG SH. Isolation, molecular characterization, and antibiotic resistance of avian pathogenic *Escherichia coli* in Eastern China[J]. Veterinary Sciences, 2022, 9(7): 319.
- [20] KOUTSIANOS D, ATHANASIOU LV, MOSSIALOS D, FRANZO G, CECCHINATO M, KOUTOULIS KC. Investigation of serotype prevalence of *Escherichia coli* strains isolated from layer poultry in Greece and interactions with other infectious agents[J]. Veterinary Sciences, 2022, 9(4): 152.
- [21] WANG ZH, ZHENG XK, GUO GL, HU ZM, MIAO JF, DONG YY, XU ZJ, ZHOU QG, WEI XK, HAN XG, LIU YQ, ZHANG W. O145 may be emerging as a

- predominant serogroup of Avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC) in China[J]. Veterinary Microbiology, 2022, 266: 109358.
- [22] KATHAYAT D, LOKESH D, RANJIT S, RAJASHEKARA G. Avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC): an overview of virulence and pathogenesis factors, zoonotic potential, and control strategies[J]. Pathogens(Basel, Switzerland), 2021, 10(4): 467.
- [23] LEIMBACH A, POEHLEIN A, VOLLMERS J, GÖRLICH D, DANIEL R, DOBRINDT U. No evidence for a bovine mastitis *Escherichia coli* pathotype[J]. BMC Genomics, 2017, 18(1): 359.
- [24] MA JL, CHENG ZX, BAI QK, ZHAO KJ, PAN ZH, YAO HC. Screening virulence factors of porcine extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* (an emerging pathotype) required for optimal growth in swine blood[J]. Transboundary and Emerging Diseases, 2021, 68(4): 2005-2016.
- [25] KIM B, KIM JH, LEE Y. Virulence factors associated with *Escherichia coli* bacteremia and urinary tract infection[J]. Annals of Laboratory Medicine, 2022, 42(2): 203-212.
- [26] HABOURIA H, BESSAIAH H, POKHAREL P, DHAKAL S, MARIS S, BURON J, HOULE S, DOZOIS CM. A newly identified group of P-like (PL) *Fimbria* genes from extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC) encode distinct adhesin subunits and mediate adherence to host cells[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2022, 88(13): e0142121.
- [27] ORNDORFF PE, BLOCH CA The role of type 1 pili in the pathogenesis of *Escherichia coli* infections: a short review and some new ideas[J]. Microbial Pathogenesis, 1990, 9(2): 75-79.
- [28] CONNELL I, AGACE W, KLEMM P, SCHEMBRI M, MÅRILD S, SVANBORG C. Type 1 fimbrial expression enhances *Escherichia coli* virulence for the urinary tract[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1996, 93(18): 9827-9832.
- [29] KHAN NA, KIM Y, SHIN S, KIM KS. FimH-mediated *Escherichia coli* K1 invasion of human brain microvascular endothelial cells[J]. Cellular Microbiology, 2007, 9(1): 169-178.
- [30] ALEKSANDROWICZ A, KHAN MM, SIDORCZUK K, NOSZKA M, KOLENDA R. Whatever makes them stick-adhesins of avian pathogenic *Escherichia coli*[J]. Veterinary Microbiology, 2021, 257: 109095.
- [31] KIESSLING AR, MALIK A, GOLDMAN A. Recent advances in the understanding of trimeric autotransporter adhesins[J]. Medical Microbiology and Immunology, 2020, 209(3): 233-242.
- [32] ALLSOPP LP, BELOIN C, ULETT GC, VALLE J, TOTSIKA M, SHERLOCK O, GHIGO JM, SCHEMBRI MA. Molecular characterization of UpaB and UpaC, two new autotransporter proteins of uropathogenic *Escherichia coli* CFT073[J]. Infection and Immunity, 2012, 80(1): 321-332.
- [33] WANG SH, XIA YJ, DAI JJ, SHI ZY, KOU YH, LI HQ, BAO YL, LU CP. Novel roles for autotransporter adhesin AatA of avian pathogenic *Escherichia coli*: colonization during infection and cell aggregation[J]. FEMS Immunology & Medical Microbiology, 2011, 63(3): 328-338.
- [34] ZHUGE XK, WANG SH, FAN HJ, PAN ZH, REN JL, YI L, MENG QM, YANG XQ, LU CP, DAI JJ. Characterization and functional analysis of AatB, a novel autotransporter adhesin and virulence factor of avian pathogenic *Escherichia coli*[J]. Infection and Immunity, 2013, 81(7): 2437-2447.
- [35] EWERS C, LI GW, WILKING H, KIESSLING S, ALT K, ANTÃO EM, LATURNUS C, DIEHL I, GLODDE S, HOMEIER T, BÖHNKE U, STEINRÜCK H, PHILIPP HC, WIELER LH. Avian pathogenic, uropathogenic, and newborn meningitis-causing *Escherichia coli*: how closely related are they?[J]. International Journal of Medical Microbiology: IJMM, 2007, 297(3): 163-176.
- [36] ZHAO WD, LIU DX, WEI JY, MIAO ZW, ZHANG K, SU ZK, ZHANG XW, LI Q, FANG WG, QIN XX, SHANG DS, LI B, LI QC, CAO L, KIM KS, CHEN YH. Caspr1 is a host receptor for meningitis-causing *Escherichia coli*[J]. Nature Communications, 2018, 9(1): 2296.
- [37] WANG SH, NIU CL, SHI ZY, XIA YJ, YAQOUB M, DAI JJ, LU CP. Effects of *ibeA* deletion on virulence and biofilm formation of avian pathogenic *Escherichia coli*[J]. Infection and Immunity, 2011, 79(1): 279-287.
- [38] HUANG SH, CHEN YH, FU Q, STINS M, WANG Y, WASS C, KIM KS. Identification and characterization of an *Escherichia coli* invasion gene locus, *ibeB*, required for penetration of brain microvascular endothelial cells[J]. Infection and Immunity, 1999, 67(5): 2103-2109.
- [39] WANG SH, SHI ZY, XIA YJ, LI HQ, KOU YH, BAO YI, DAI JJ, LU CP. IbeB is involved in the invasion and

- pathogenicity of avian pathogenic *Escherichia coli*[J]. Veterinary Microbiology, 2012, 159(3/4): 411-419.
- [40] KRISHNAN S, PRASADARAO NV. Outer membrane protein A and OprF: versatile roles in Gram-negative bacterial infections[J]. The FEBS Journal, 2012, 279(6): 919-931.
- [41] SAROWSKA J, FUTOMA-KOLOCH B, JAMA-KMIECIK A, FREJ-MADRZAK M, KSIAZCZYK M, BUGLA-PLOSKONSKA G, CHOROSZY-KROL I. Virulence factors, prevalence and potential transmission of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolated from different sources: recent reports[J]. Gut Pathogens, 2019, 11: 10.
- [42] ZHANG FY, LI BQ, DONG HJ, CHEN M, YAO S, LI JW, ZHANG HH, LIU XG, WANG HW, SONG NN, ZHANG KD, DU N, XU SJ, GU LC. YdiV regulates *Escherichia coli* ferric uptake by manipulating the DNA-binding ability of Fur in a SlyD-dependent manner[J]. Nucleic Acids Research, 2020, 48(17): 9571-9588.
- [43] FONTENOT CR, TASNIM H, VALDES KA, POPESCU CV, DING H. Ferric uptake regulator (Fur) reversibly binds a [2Fe-2S] cluster to sense intracellular iron homeostasis in *Escherichia coli*[J]. Journal of Biological Chemistry, 2020, 295(46): 15454-15463.
- [44] KHASHEII B, MAHMOODI P, MOHAMMADZADEH A. Siderophores: importance in bacterial pathogenesis and applications in medicine and industry[J]. Microbiological Research, 2021, 250: 126790.
- [45] LI CF, PAN DM, LI MY, WANG Y, SONG LT, YU DY, ZUO YX, WANG KN, LIU YQ, WEI ZY, LU ZQ, ZHU LF, SHEN XH. Aerobactin-mediated iron acquisition enhances biofilm formation, oxidative stress resistance, and virulence of *Yersinia pseudotuberculosis*[J]. Frontiers in Microbiology, 2021, 12: 699913.
- [46] WAYNE R, FRICK K, NEILANDS JB. Siderophore protection against colicins M, B, V, and ia in *Escherichia coli*[J]. Journal of Bacteriology, 1976, 126(1): 7-12.
- [47] LING JL, PAN HZ, GAO QQ, XIONG LP, ZHOU YF, ZHANG DB, GAO S, LIU XF. Aerobactin synthesis genes *iucA* and *iucC* contribute to the pathogenicity of avian pathogenic *Escherichia coli* O₂ strain E058[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e57794.
- [48] ZHAO WW, GAO B, LIU C, ZHANG B, SHAN CL, DENG J, WAN Q, WANG X, ZHAO R, GAO LB, AO PX, XIAO P, GAO H. High pathogenicity island is associated with enhanced autophagy in pathogenic *Escherichia coli* HPI-infected macrophages[J]. Research in Veterinary Science, 2021, 135: 113-120.
- [49] FETHERSTON JD, KIRILLINA O, BOBROV AG, PAULLEY JT, PERRY RD. The yersiniabactin transport system is critical for the pathogenesis of bubonic and pneumonic plague[J]. Infection and Immunity, 2010, 78(5): 2045-2052.
- [50] FOLEY SL, HORNE SM, GIDDINGS CW, ROBINSON M, NOLAN LK. Iss from a virulent avian *Escherichia coli*[J]. Avian Diseases, 2000, 44(1): 185-191.
- [51] FAN Y, SUN HM, YANG W, BAI J, LIU P, HUANG M, GUO X, YANG B, FENG L. YbdO promotes the pathogenicity of *Escherichia coli* K1 by regulating capsule synthesis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(10): 5543.
- [52] SWIETNICKI W. Secretory system components as potential prophylactic targets for bacterial pathogens[J]. Biomolecules, 2021, 11(6): 892.
- [53] EL QAIDI S, SCOTT NE, HAYS MP, GEISBRECHT BV, WATKINS S, HARDWIDGE PR. An intra-bacterial activity for a T3SS effector[J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 1073.
- [54] MIYAZAKI J, BA-THEIN W, KUMAO T, AKAZA H, HAYASHI H. Identification of a type III secretion system in uropathogenic *Escherichia coli*[J]. FEMS Microbiology Letters, 2002, 212(2): 221-228.
- [55] WANG SH, LIU X, XU X, ZHAO YC, YANG DH, HAN XG, TIAN MX, DING C, PENG DX, YU SQ. *Escherichia coli* type III secretion system 2 (ETT2) is widely distributed in avian pathogenic *Escherichia coli* isolates from Eastern China[J]. Epidemiology and Infection, 2016, 144(13): 2824-2830.
- [56] SHULMAN A, YAIR Y, BIRAN D, SURA T, OTTO A, GOPHNA U, BECHER D, HECKER M, RON EZ. The *Escherichia coli* type III secretion system 2 has a global effect on cell surface[J]. mBio, 2018, 9(4): e01070-e01018.
- [57] WANG SH, LIU X, XU X, YANG DH, WANG D, HAN XG, SHI YH, TIAN MX, DING C, PENG DX, YU SQ. *Escherichia coli* type III secretion system 2 ATPase EivC is involved in the motility and virulence of avian pathogenic *Escherichia coli*[J]. Frontiers in Microbiology, 2016, 7: 1387.
- [58] YAO YF, XIE Y, PERACE D, ZHONG Y, LU J, TAO J, GUO XK, KIM KS. The type III secretion system is involved in the invasion and intracellular survival of *Escherichia coli* K1 in human brain microvascular

- endothelial cells[J]. FEMS Microbiology Letters, 2009, 300(1): 18-24.
- [59] DAUTIN N. Folding control in the path of type 5 secretion[J]. Toxins, 2021, 13(5): 341.
- [60] 周栋梁, 王少辉, 吴晓君, 易正飞, 信素华, 张耀东, 丁铲, 于圣青, 戴建君. V 型分泌系统(T5SS)在禽致病性大肠杆菌中的分布及流行情况[J]. 微生物学通报, 2019, 46(11): 3076-3083.
- ZHOU DL, WANG SH, WU XJ, YI ZF, XIN SH, ZHANG YD, DING C, YU SQ, DAI JJ. Distribution and epidemiological analysis of type V secretion system (T5SS) in avian pathogenic *Escherichia coli*[J]. Microbiology China, 2019, 46(11): 3076-3083 (in Chinese).
- [61] ZHUGE XK, PAN ZH, TANG F, MAO X, HU L, WANG SH, XU B, LU CP, FAN HJ, DAI JJ. The effects of *upaB* deletion and the double/triple deletion of *upaB*, *aata*, and *aatB* genes on pathogenicity of avian pathogenic *Escherichia coli*[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2015, 99(24): 10639-10654.
- [62] GUYER DM, HENDERSON IR, NATARO JP, MOBLEY HLT. Identification of *sat*, an autotransporter toxin produced by uropathogenic *Escherichia coli*[J]. Molecular Microbiology, 2000, 38(1): 53-66.
- [63] ZHAO YC, WANG SH, YANG DH, LIU X, HAN XG, TIAN MX, DING C, LIU ZP, YU SQ. Vacuolating autotransporter toxin affects biological characteristics and pathogenicity of avian pathogenic *Escherichia coli*[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2015, 55(9): 1208-1214.
- [64] DOZOIS CM, DHO-MOULIN M, BRÉE A, FAIRBROTHER JM, DESAUTELS C, CURTISS 3rd R. Relationship between the Tsh autotransporter and pathogenicity of avian *Escherichia coli* and localization and analysis of the Tsh genetic region[J]. Infection and Immunity, 2000, 68(7): 4145-4154.
- [65] LU WJ, TAN J, LU H, WANG GY, DONG WQ, WANG CC, LI XD, TAN C. Function of rhs proteins in porcine extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* PCN₀₃₃[J]. Journal of Microbiology, 2021, 59(9): 854-860.
- [66] JOURNET L, CASCALES E. The type VI secretion system in *Escherichia coli* and related species[J]. EcoSal Plus, 2016, 7(1).
- [67] 刘新, 王少辉, 孟庆美, 韩先干, 许漩, 杨登辉, 丁铲, 彭大新, 于圣青. VI 型分泌系统 2 核心组分 VgrG 对禽致病性大肠杆菌致病性的影响[J]. 微生物学通报, 2016, 43(9): 2106-2113.
- LIU X, WANG SH, MENG QM, HAN XG, XU X, YANG DH, DING C, PENG DX, YU SQ. Effects of type VI secretion system 2 core component VgrG on the pathogenicity of avian *Escherichia coli*[J]. Microbiology China, 2016, 43(9): 2106-2113 (in Chinese).
- [68] 王栋, 王少辉, 孟庆美, 刘新, 许漩, 杨登辉, 韩先干, 丁铲, 张焕荣, 于圣青. 禽致病性大肠杆菌 VI 型分泌系统 2 *evfC* 基因缺失株的构建及其生物学特性分析[J]. 中国动物传染病学报, 2016, 24(3): 21-26.
- WANG D, WANG SH, MENG QM, LIU X, XU X, YANG DH, HAN XG, DING C, ZHANG HR, YU SQ. Construction and biological characteristics analysis of type VI secretion system 2 core component *evfC* mutant in avian pathogenic *Escherichia coli*[J]. Chinese Journal of Animal Infectious Diseases, 2016, 24(3): 21-26 (in Chinese).
- [69] WANG SH, DAI JJ, MENG QM, HAN XG, HAN Y, ZHAO YC, YANG DH, DING C, YU SQ. DotU expression is highly induced during *in vivo* infection and responsible for virulence and Hcp1 secretion in avian pathogenic *Escherichia coli*[J]. Frontiers in Microbiology, 2014, 5: 588.
- [70] GUGLIETTA A. Recurrent urinary tract infections in women: risk factors, etiology, pathogenesis and prophylaxis[J]. Future Microbiology, 2017, 12: 239-246.
- [71] RODRIGUES IC, RODRIGUES SC, DUARTE FV, COSTA PMD, COSTA PMD. The role of outer membrane proteins in UPEC antimicrobial resistance: a systematic review[J]. Membranes, 2022, 12(10): 981.
- [72] TAMADONFAR KO, OMATTAGE NS, SPAULDING CN, HULTGREN SJ. Reaching the end of the line: urinary tract infections[J]. Microbiology Spectrum, 2019, 7(3).
- [73] ASADI KARAM MR, HABIBI M, BOUZARI S. Urinary tract infection: pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against uropathogenic *Escherichia coli*[J]. Molecular Immunology, 2019, 108: 56-67.
- [74] SIMMS AN, MOBLEY HLT. PapX, a P fimbrial operon-encoded inhibitor of motility in uropathogenic *Escherichia coli*[J]. Infection and Immunity, 2008, 76(11): 4833-4841.
- [75] KAPER JB, NATARO JP, MOBLEY HLT. Pathogenic *Escherichia coli*[J]. Nature Reviews Microbiology, 2004, 2(2): 123-140.
- [76] WOOSTER DG, MARUVADA R, BLOM AM, PRASADARAO NV. Logarithmic phase *Escherichia*

- coli* K1 efficiently avoids serum killing by promoting C4bp-mediated C3b and C4b degradation[J]. Immunology, 2006, 117(4): 482-493.
- [77] SELVARAJ SK, PRASADARAO NV. *Escherichia coli* K1 inhibits proinflammatory cytokine induction in monocytes by preventing NF- κ B activation[J]. Journal of Leukocyte Biology, 2005, 78(2): 544-554.
- [78] KHAN NA, WANG Y, KIM KJ, CHUNG JW, WASS CA, KIM KS. Cytotoxic necrotizing factor-1 contributes to *Escherichia coli* K1 invasion of the central nervous system[J]. Journal of Biological Chemistry, 2002, 277(18): 15607-15612.
- [79] SMITH JL, FRATAMICO PM, GUNTHER NW. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*[J]. Foodborne Pathogens and Disease, 2007, 4(2): 134-163.
- [80] HOMEIER T, SEMMLER T, WIELER LH, EWERS C. The GimA locus of extraintestinal pathogenic *E. coli*: does reductive evolution correlate with habitat and pathotype?[J]. PLoS One, 2010, 5(5): e10877.
- [81] STEHLING EG, CAMPOS TA, BROCCCHI M, de CARVALHO AZEVEDO VA, da SILVEIRA WD. The expression of plasmid mediated afimbrial adhesin genes in an avian septicemic *Escherichia coli* strain[J]. Journal of Veterinary Science, 2008, 9(1): 75-83.
- [82] HU JG, AFAYIBO D, ZHANG BB, ZHU H, YAO L, GUO WQ, WANG XY, WANG ZY, WANG D, PENG HH, TIAN MX, QI JJ, WANG SH. Characteristics, pathogenic mechanism, zoonotic potential, drug resistance, and prevention of avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC)[J]. Frontiers in Microbiology, 2022, 13: 1049391.
- [83] CHRISTENSEN H, BACHMEIER J, BISGAARD M. New strategies to prevent and control avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC)[J]. Avian Pathology, 2021, 50(5): 370-381.
- [84] KIM KS. Strategy of *Escherichia coli* for crossing the blood-brain barrier[J]. The Journal of Infectious Diseases, 2002, 186(Supplement 2): S220-S224.
- [85] 吴晓晓, 俞进, 万新军, 段真真, 贾毅飞. 细菌性奶牛乳房炎的防控[J]. 养殖与饲料, 2022, 21(9): 116-118.
- WU XX, YU J, WAN XJ, DUAN ZZ, JIA YF. Prevention and control of bacterial mastitis in dairy cows[J]. Animals Breeding and Feed, 2022, 21(9): 116-118 (in Chinese).
- [86] RAINARD P, RIOLLET C. Innate immunity of the bovine mammary gland[J]. Veterinary Research, 2006, 37(3): 369-400.
- [87] HU J, WANG DF, HUANG XF, YANG Y, LIAN X, WANG WJ, XU X, LIU YL. Effects of TolC on the pathogenicity of porcine extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*[J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 929740.
- [88] BIRAN D, RON EZ. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*[J]. Current Topics in Microbiology and Immunology, 2018, 416: 149-161.
- [89] TAN C, TANG XB, ZHANG X, DING Y, ZHAO ZQ, WU B, CAI XW, LIU ZF, HE QG, CHEN HC. Serotypes and virulence genes of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolates from diseased pigs in China[J]. Veterinary Journal (London, England: 1997), 2012, 192(3): 483-488.
- [90] JØRGENSEN SL, STEGGER M, KUDIRKIENE E, LILJE B, POULSEN LL, RONCO T, PIRES dos SANTOS T, KIIL K, BISGAARD M, PEDERSEN K, NOLAN LK, PRICE LB, OLSEN RH, ANDERSEN PS, CHRISTENSEN H. Diversity and population overlap between avian and human *Escherichia coli* belonging to sequence type 95[J]. mSphere, 2019, 4(1): e00333-e00318.
- [91] MEENA PR, PRIYANKA P, SINGH AP. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC) reservoirs, and antibiotics resistance trends: a one-health surveillance for risk analysis from farm-to-fork[J]. Letters in Applied Microbiology, 2023, 76(1): ovac016.
- [92] ZHUGE XK, JIANG JW, PAN ZH, HU L, WANG SH, WANG HJ, LEUNG FC, DAI JJ, FAN HJ. Comparative genomic analysis shows that avian pathogenic *Escherichia coli* isolate IMT5155 (O2: K1: H5; ST complex 95, ST140) shares close relationship with ST95 APEC O1: K1 and human ExPEC O18: K1 strains[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e112048.
- [93] ZHANG DX, ZHANG ZH, HUANG CC, GAO X, WANG Z, LIU YC, TIAN CL, HONG W, NIU SL, LIU MC. The phylogenetic group, antimicrobial susceptibility, and virulence genes of *Escherichia coli* from clinical bovine mastitis[J]. Journal of Dairy Science, 2018, 101(1): 572-580.
- [94] 周磊, 李泽伟, 孙起荣, 邢刚, 魏建忠, 孙裴, 刘雪兰, 李郁. 54株猪源肠外致病性大肠杆菌血清型、系统进化群和基因型[J]. 微生物学通报, 2021, 48(4): 1182-1194.
- ZHOU L, LI ZW, SUN QR, XING G, WEI JZ, SUN P, LIU XL, LI Y. Serotypes, phylogenetic groups and genotypes of 54 extraintestinal pathogenic *Escherichia*

- coli* from pig[J]. Microbiology China, 2021, 48(4): 1182-1194 (in Chinese).
- [95] JAKOBSEN L, GARNEAU P, BRUANT G, HAREL J, OLSEN SS, PORSBO LJ, HAMMERUM AM, FRIMODT-MØLLER N. Is *Escherichia coli* urinary tract infection a zoonosis? Proof of direct link with production animals and meat[J]. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2012, 31(6): 1121-1129.
- [96] BUBERG ML, MO SS, SEKSE C, SUNDE M, WASTESON Y, WITSØ IL. Population structure and uropathogenic potential of extended-spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* from retail chicken meat[J]. BMC Microbiology, 2021, 21(1): 94.
- [97] LONGHI C, MAURIZI L, CONTE AL, MARAZZATO M, COMANDUCCI A, NICOLETTI M, ZAGAGLIA C. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*: beta-lactam antibiotic and heavy metal resistance[J]. Antibiotics (Basel, Switzerland), 2022, 11(3): 328.
- [98] CHENG P, YANG YQ, ZHANG JC, LI FL, LI XT, LIU HB, ISHFAQ M, XU GF, ZHANG XY. Antimicrobial resistance and virulence profiles of *mcr-1*-positive *Escherichia coli* isolated from swine farms in Heilongjiang Province of China[J]. Journal of Food Protection, 2020, 83(12): 2209-2215.
- [99] ZOU M, MA PP, LIU WS, LIANG X, LI XY, LI YZ, LIU BT. Prevalence and antibiotic resistance characteristics of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* among healthy chickens from farms and live poultry markets in China[J]. Animals: an Open Access Journal from MDPI, 2021, 11(4): 1112.
- [100] POIREL L, MADEC JY, LUPO A, SCHINK AK, KIEFFER N, NORDMANN P, SCHWARZ S. Antimicrobial resistance in *Escherichia coli*[J]. Microbiology Spectrum, 2018, 6(4): 559-566.
- [101] HUIJBERS PMC, GRAAT EAM, HAENEN APJ, van SANTEN MG, van ESSEN-ZANDBERGEN A, MEVIUS DJ, van DUIJKEREN E, van HOEK AHAM. Extended-spectrum and AmpC β -lactamase-producing *Escherichia coli* in broilers and people living and/or working on broiler farms: prevalence, risk factors and molecular characteristics[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2014, 69(10): 2669-2675.
- [102] 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.