

沙门氏菌中主要毒力因子的研究进展

刘理慧¹ 储锦华¹ 隋雨欣¹ 陈杨¹ 程古月^{1, 2}

(1. 华中农业大学农业部畜禽产品质量安全风险评估实验室(武汉), 武汉 430070; 2. 华中农业大学国家兽药残留基准实验室(HZAU)农业部食品兽药残留检测重点实验室, 武汉 430070)

摘要: 沙门氏菌是一种最常见的食源性致病菌, 是全球细菌性胃肠炎的主要病因之一。其血清型众多, 目前已报道超过2 600种, 不同血清型沙门氏菌对人和动物的致病性不同。其致病性与毒力因子密切相关。本文系统介绍了沙门氏菌主要的毒力因子以及各自编码的分泌系统和/或毒力基因及其功能, 进一步分析了毒力基因与毒力的关系, 同时讨论了全基因组测序(WGS)预测毒力水平的可行性, 有助于探究沙门氏菌中各种毒力因子与宿主相互作用的机制, 从基因层面上理解沙门氏菌病, 在源头上控制沙门氏菌, 从而为沙门氏菌病预防和治疗提供新思路。

关键词: 沙门氏菌毒力岛; 沙门氏菌毒力质粒; 结构性毒力因子; 肠毒素; 毒力因子

DOI: 10.13560/j.cnki.biotech.bull.1985.2022-0687

Research Progress of Main Virulence Factors in *Salmonella*

LIU Li-hui¹ CHU Jin-hua¹ SUI Yu-xin¹ CHEN Yang¹ CHENG Gu-yue^{1, 2}

(1. MOA Laboratory for Risk Assessment of Quality and Safety of Livestock and Poultry Products, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070; 2. National Reference Laboratory of Veterinary Drug Residues (HZAU) and MOA Key Laboratory for the Detection of Veterinary Drug Residues in Foods, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070)

Abstract: *Salmonella* is one of the most common foodborne pathogens and is one of the leading causes of bacterial gastroenteritis worldwide. Its serotypes are numerous, more than 2 600 ones have been reported, and different serotypes of *Salmonella* have different pathogenicity in humans and animals. Its pathogenicity is closely related to virulence factors. In this paper, the main virulence factors, secretion systems and/or virulence genes encoded by *Salmonella* and their functions are systematically introduced, the relationship between virulence genes and virulence is further analyzed, and the feasibility of whole genome sequencing (WGS) in predicting virulence levels is also discussed. It is conducive to exploring the mechanism of interaction between various virulence factors and the host in *Salmonella*, to understanding salmonellosis at the genetic level and facilitating the control of *Salmonella* at the source, thus providing new ideas for the prevention and treatment of salmonellosis.

Key words: *Salmonella* pathogenicity island; *Salmonella* virulence plasmid; structural virulence factor; enterotoxin; virulence factor

沙门氏菌作为重要的致病菌之一, 可以通过污染多种食物感染包括人类在内的多种宿主。其血清型众多, 目前已经发现2 600多种血清型。沙门氏菌(*Salmonella*)的血清型分为邦戈尔沙门氏菌(*S. bongori*)和肠道沙门氏菌(*S. enterica*)两个种, 后

者包括6个亚种, 除 *enterica* 亚种分离自温血动物以外, 其他亚种(*salamae*、*arizonae*、*diarizonae*、*houtenae* 和 *indica*)一般来自于冷血动物和环境。不同血清型的沙门氏菌对人和动物的致病性不同。沙门氏菌的致病性是由于大量毒力相关因子相互作用

收稿日期: 2022-06-04

基金项目: 国家自然科学基金项目(32072921)

作者简介: 刘理慧, 硕士研究生, 研究方向: 抗菌药耐药性; E-mail: 1244025002@qq.com; 储锦华同为本文第一作者

通讯作者: 程古月, 博士, 副教授, 研究方向: 抗菌药耐药性; E-mail: chengguoyue@mail.hzau.edu.cn

的结果,主要有毒力岛毒力因子、质粒毒力因子、结构性毒力因子(包括菌毛和鞭毛)、肠毒素毒力因子等。本文综述了沙门氏菌主要的毒力因子以及各自编码的分泌系统和/或毒力基因及其功能,并讨论了全基因组测序(WGS)预测沙门氏菌毒力的可行性,有助于了解沙门氏菌中各种毒力因子及相关基因在致病性中的分子特征和作用,便于从源头上控制沙门氏菌病。

1 沙门氏菌毒力岛毒力因子

沙门氏菌毒力岛(*Salmonella* pathogenicity island, SPI)是一段含有毒力相关基因的、不稳定的位于染色体上的DNA片段。目前为止,已经发现24个SPI,研究最广的为SPI-1~SPI-6以及SPI-19(表1)。其中,参与肠道感染阶段的毒力基因位于SPI-1和SPI-2中,其余的SPI参与沙门氏菌在宿主细胞内存活、菌毛表达、镁和铁摄取、多重抗生素耐药性和全身感染发展等生理学过程^[1]。

1.1 SPI-1

SPI-1大小为43 kb,含有47个基因,分别为*invABCEFGHIJ*、*spaOPQRS*、*sicAP*、*iacBP*、*iagB*、*sitABCD*、*sprAB*、*prgHIJK*、*orgABC*、*avrA*、*sipABCD*、*sptP*、*sopABDD2EE2*以及*hilACD*。其中有31个基因编码一种III型分泌系统(type III secretion system, T3SS) T3SS1,包括19个T3SS结构基因(*spaOPQRS*、*invACGJI*、*prgHIJK*、*sipBCD*、*orgAB*)和12个T3SS效应基因(*avrA*、*sipABCD*、*sptP*和*sopABDD2EE2*)。调节SPI-1的基因有的位于SPI-1内(如*hilACD*和*invF*),有的位于SPI-1外(如*rtsA*、*barA*、*sirA*、*csrA*、*leuO*和*fliZ*等)。目前在与沙门氏菌致病力的相关性方面研究最多且最为清楚的基因有*avrA*、*iacB*、*invB*、*sicA*、*sicP*、*sipABC*、*sptP*,它们通过参与细菌侵入宿主细胞,引发肠道炎症及诱导巨噬细胞凋亡的过程来影响沙门氏菌的毒力(表1)。

目前,还有少数SPI-1基因的功能不太清楚。Lerminiaux等^[19]发现SPI-1 TS33的效应蛋白SopD影响多种信号和蛋白质相互作用,并有助于沙门氏菌对宿主的感染以及胃肠炎的发展。此外,对SPI-1外的调节因子的研究也取得一定进展。人们发现SPI-1外的正调节因子*loiA*对负调节因子*lon*的抑制

利于鼠伤寒沙门氏菌对小鼠肠上皮细胞的入侵和毒性的发挥^[20]。谷氨酰胺合成酶基因*glnA*通过上调*fliZ*、*hilA*和*hilD*水平改善SPI-1相关效应基因的表达,如*sopA*、*sopB*、*sopD*和*invF*^[21]。同时已发现一些小分子化合物对SPI-1的调节有影响。氯化血根碱是一种假定的SPI-1抑制剂,可抑制沙门氏菌对宿主细胞的侵袭^[22]。甲硫腺苷通过抑制*invF*和*sipB*的表达降低沙门氏菌的毒力^[23]。生物素a是红三叶、卷心菜、苜蓿和其他一些草药膳食补充剂中发现的主要异黄酮成分,可抑制*sipA*、*sipB*、*sipC*、*hilA*和*hilD*的表达,并通过下调SPI-1表达逆转巨噬细胞极化^[24]。这些化合物和药物可能对沙门氏菌感染的宿主细胞具有免疫调节作用并调节其杀菌活性,是有前景的新型抗沙门氏菌药物。

1.2 SPI-2

SPI-2大小为40 kb,含有72个基因^[25],分别为*ssaBCDEGHIJKLMNOPQRSTU*V、*ssrAB*、*sscAB*、*sseABCDEFGHIJK1K2K3*、*pipBB2*、*steABCDE*、*sifAB*、*slrP*、*srgE*、*cigR*、*sspH1H2*、*srfJ*、*gtgAE*、*gogB*、*sopDD2*、*spiC*、*spvBCD*、*ttrABCRS*以及7个功能未知的开放阅读框*orf32*、*orf48*、*orf70*、*orf242*、*orf245*、*orf319*、*orf408*。其中有54个基因编码另一个III型分泌系统T3SS2^[26],包括20个T3SS结构基因(*ssaBCDEGHIJKLMNOPQRSTU*V),32个T3SS效应基因(*sseFGHIJK1K2K3*、*pipBB2*、*steABCDE*、*sifAB*、*slrP*、*srgE*、*cigR*、*sspH1H2*、*srfJ*、*gtgAE*、*gogB*、*sopDD2*、*spiC*、*spvBCD*),2个T3SS调节基因(*ssrAB*)。目前在与沙门氏菌致病力的相关性方面研究最多的基因为*ssaBE*、*sscAB*、*sseLFG*、*ttr*,它们与细菌引发宿主全身性感染和在巨噬细胞内存活及复制有关。最新研究表明,在发生氧化应激的沙门氏菌中诱导SPI-2基因有助于巨噬细胞内病原体对抗NOX2黄素蛋白的抗菌活性,其依赖于DksA、DnaJ和DnaK蛋白的协调调控^[27]。

以往的研究表明,沙门氏菌致病力的强弱和SPI-2中的*sseL*基因密切相关,致死率高的沙门氏菌均携带*sseL*基因,而致病力相对较弱的沙门氏菌则没有检出该基因^[14]。由于基因存在水平转移,细菌的致病性开始进化,Pérez-Morales等^[28]证实SPI-2

表 1 沙门氏菌毒力岛及其编码的分泌系统、主要基因以及基因功能

Table 1 *Salmonella* pathogenicity island and encoded secretion system, major gene, and gene function

毒力岛 SPI	分泌系统 Secretion system	主要基因 Major gene	功能 Function	参考文献 Reference
SPI-1	T3SS1	<i>iacB</i>	与沙门氏菌入侵宿主上皮细胞引起肠病有关 Associated with host epithelial cell invasion and enteropathy	[2]
		<i>avrA</i>	抑制促炎因子的激活、诱导细胞凋亡以及促进肠上皮细胞增殖及肿瘤形成 Inhibit the activation of proinflammatory factor, induce apoptosis, and promote intestinal epithelial cell proliferation and tumor formation	[3]
		<i>sipA</i>	与细胞内入侵有关、促进 caspase-3 的激活和释放 Associated with intracellular invasion and promote activation and release of caspase-3	[3]
		<i>sipB</i>	促进沙门氏菌诱导的 caspase-1 依赖型细胞的凋亡、促进 IL-18 的释放 Promote <i>Salmonella</i> -induced caspase-1-dependent apoptosis and the release of IL-18	[3]
		<i>sipC</i>	与沙门氏菌的易位蛋白有关、促进病原体内化 Associated with translocated proteins in <i>Salmonella</i> , and promote pathogen internalization	[3]
		<i>sptP</i>	破坏宿主细胞骨架、促进沙门氏菌在宿主细胞内复制 Destroy host cellular actin cytoskeleton, and promote <i>Salmonella</i> intracellular replication	[3]
		<i>sopA</i>	E3 泛素连接酶, 泛素化细菌和 / 或宿主细胞底物 E3 ubiquitin ligase, ubiquitinating bacterial and/or host cell substrates	[4]
		<i>sopE</i>	诱导快速的肌动蛋白细胞骨架重排、膜皱褶和随后的病原体巨胞饮, 促进细菌侵袭 Induce rapid actin cytoskeletal rearrangement, membrane ruffling, and subsequent pathogen macropinocytosis, and facilitate bacterial invasion	[5]
		<i>sopE2</i>	Cdc42 的鸟嘌呤核苷酸交换因子 (通过 SPI-1-TTSS) Guanine nucleotide exchange factor for Cdc42 (via SPI-1-TTSS)	[6]
		<i>invB</i>	维持 SopA 蛋白的稳定性和易位 Maintain the stability and translocation of SopA protein	[7]
		<i>sicA</i>	维持分子伴侣 InvF 的活动 Maintain the activity of chaperone InvF	[8]
		<i>sicP</i>	其编码的蛋白 SicP 是 SptP 蛋白的分子伴侣 Its encoded protein SicP is a chaperone of the SptP protein	[9]
		<i>ssrB</i>	其编码的 SsrB 蛋白激活转录和解除 H-NS 介导的抑制作用 Its encoded SsrB protein activates transcription and relieves H-NS-mediated repression	[10]
		<i>ssaB</i>	分泌 <i>sseB</i> 和 <i>sseC</i> 所需 Required for the secretion of <i>sseB</i> and <i>sseC</i>	[6]
		<i>ssaE</i>	能识别转运体 <i>sseB</i> 并通过 SPI-2 的 T3SS 控制其分泌 Recognize the transporter <i>sseB</i> and controls its secretion through the T3SS of SPI-2	[11]
SPI-2	T3SS2	<i>sscA</i>	<i>sseC</i> 易位子的伴侣 Partner of the <i>sseC</i> translocon	[12]
		<i>sscB</i>	诱导沙门氏菌上皮细胞连续丝形成、其编码的蛋白 <i>sscB</i> 是效应子 <i>sseF</i> 的伴侣 Induce the continuous filament formation in <i>Salmonella</i> epithelial cells, its encoded protein <i>sscB</i> is a partner of the effector <i>sseF</i>	[13]
		<i>sseC</i>	SPI-2 转座子 SPI-2 transposon	[6]
		<i>sseL</i>	抑制宿主炎症作用, 对巨噬细胞具有杀伤作用 Inhibit host inflammatory effects and has killing effect on macrophages	[14]
		<i>sseFG</i>	将沙门氏菌液泡 (SCV) 运输到高尔基网络 Transport <i>Salmonella</i> vacuole (SCV) to the Golgi network	[14]
		<i>ttr</i>	与四硫酸还原酶的产生有关 Associated with the production of tetrasulfate reductase	[15]

续表（Continued）

毒力岛	分泌系统	主要基因	功能	参考文献
SPI	Secretion system	Major gene	Function	Reference
SPI-3	-	<i>mgtCB</i>	与菌体在宿主细胞内存活以及在宿主肠道定殖有关 Associated with bacterial survival in host cells and the colonization of the host gut	[16]
		<i>misL</i>	编码自体转运蛋白 MisL Code autotransporter MisL	[2]
SPI-4	T1SS	<i>siuE</i>	会对小鼠和牛产生毒力，与宿主肠道上皮细胞的黏附和侵袭有关 Host virulent in mice and cattle, associated with the adhesion and invasion of host intestinal epithelial cells	[2]
SPI-5	-	<i>pipA</i>	刺激促炎细胞因子的信号转导 Stimulate signal transduction of pro-inflammatory cytokines	[17]
		<i>pipB</i>	把 kinesin-1 募集到 SCV 中 Recruitment of kinesin-1 into SCV	[14]
		<i>pipC</i>	与肠上皮侵袭有关 Associated with the invasion of intestinal epithelium	[2]
		<i>sopB</i>	具有抗凋亡活性、与细胞内复制有关、损害宿主的肠上皮屏障功能 Having anti-apoptotic activity, associated with intracellular replication, and impair intestinal epithelial barrier function in the host	[2]
		<i>sigD</i>	促进中性粒细胞募集、具有抗凋亡活性、与细胞内复制有关 Facilitate neutrophil recruitment, have anti-apoptotic activity, and associated with intracellular replication	[2, 16]
		<i>sigE</i>	与肠上皮侵袭有关 Associated with the invasion of intestinal epithelium	[2]
SPI-6	T6SS	<i>saf</i>	介导细胞间寡聚体机制、促进细菌聚集、定殖和最终生物膜的形成 Mediate cell-cell oligomer mechanisms, and promote bacterial aggregation, colonization, and ultimately biofilm formation	[17]
		<i>tcf</i>	编码功能性菌毛并作为黏附素、有助于伤寒期间的定殖 Encode functional pili and act as an adhesin, and contribute to colonization during typhoid fever	[18]
SPI-19	T6SS	无	与细菌在宿主巨噬细胞内存活以及鸡的定殖有关 Associated with bacterial survival within host macrophages, colonization of chickens	[2]

注：“-”表示无相关分泌系统
Note：“-” indicates no relevant secretion system

编码的转录调节因子 *ssrB* 在细胞内感染阶段抑制 SPI-1 的表达，这有助于沙门氏菌向细胞内生活方式的转变。2020 年，Jiang 等^[29] 揭示了 SPI-2 外一种新的调节因子 *pagR*，它可以通过上调 SPI-2 内的调节因子 *slyA* 的表达而增强鼠伤寒沙门氏菌的系统毒性。

1.3 SPI-3

SPI-3 大小为 17 kb，包含 *sugR*、*rhuM*、*rmbA*、*misL*、*fidL*、*marT*、*slsA*、*cigR*、*mgtB* 和 *mgtC* 10 个基因，目前在与沙门氏菌致病力的相关性方面研究最多且最为清楚的基因为 *misL* 和 *mgtBC*，它们与沙门氏菌

在宿主的肠道定殖以及细胞内存活有关。*misL* 过表达增加了鼠伤寒沙门氏菌生物膜的形成，*misL* 缺失降低了细菌对 HeLa 细胞的黏附和侵袭能力，但不影响细菌毒力^[30]。研究表明，毒力蛋白 *MgtC* 介导的磷酸转运途径是沙门氏菌正常发病机制所必需的，去除 *MgtC* 对磷酸转运能力的影响会使沙门氏菌具有高致病性^[31]。

1.4 SPI-4

SPI-4 大小为 27 kb，包含 *siiABCDEF* 6 个基因。目前的研究集中于 *siiE* 基因，它与沙门氏菌对宿主上皮细胞的黏附和侵袭有关。目前已发现一些

相关的临床应用价值,如 *siiE* 减毒缺陷型沙门氏菌可诱导特异性 IgG 的高持久滴度并可作为有效疫苗使用^[32]。SPI-4 可能携带参与毒素分泌的 I 型分泌系统 (Type I Secretion System, T1SS), 当其缺失时,鼠伤寒沙门氏菌对肠炎小鼠的口服毒力减弱^[33]。

1.5 SPI-5

SPI-5 大小为 7.6 kb, 包含 *pipABCD*、*sopB*、*sig-DE* 等基因, 它们与沙门氏菌在宿主的肠道定殖有关。最近研究发现 *pipA* 可以通过 T3SS 非依赖性机制诱导鼠伤寒沙门氏菌系统感染阶段的细菌传播^[34]。*sopB* 基因是 SPI-5 上重要的毒力基因, 其编码的 SopB 蛋白可以特异性地阻止 ASC 寡聚, 并抑制炎症小体的产生^[35], 同时介导 Rho-GTPases 向细菌入侵位点募集^[36]。作为效应蛋白 SopB 的同源物, SigD 可以激活原癌基因 *akt*, 从而调控沙门氏菌在宿主细胞中的增殖和存活^[37]。

1.6 SPI-6、SPI-19 以及 T6SS

SPI-6 大小为 59 kb, 目前对编码菌毛的 *saf* 和 *tef* 基因的研究最多, 它们有助于沙门氏菌在宿主中的成功定殖。SPI-19 位于沙门氏菌染色体上, 大小为 45 kb, 目前还没有人对 SPI-19 上的基因进行系统研究。另外, SPI-6 和 SPI-19 与 VI 型分泌系统 (type VI secretion system, T6SS) 密切相关, T6SS 由 13 个核心结构蛋白 (TssABCEFGJKLM、VgrG、Hcp 及 ClpV) 组成^[38]。到目前为止, 编码 T6SS 的 5 个 SPI (SPI-6、SPI-19、SPI-20、SPI-21 和 SPI-22) 已经差异分布在 2 600 多个沙门氏菌血清型中^[39]。其中, 鼠伤寒沙门氏菌需要以 SPI-6/T6SS 依赖的方式杀死共生细菌才能在肠道中成功定殖^[40], 解除 SPI-6/T6SS 中 H-NS 组蛋白的沉默, 将利于鼠伤寒沙门氏菌成功感染宿主^[41]。此外, SPI-6 鼠伤寒沙门氏菌 VirG 样蛋白 (STV) 作为 LT_{xx}Q 应激蛋白家族的一员通过协助病原体在巨噬细胞内存活, 在沙门氏菌发病机制中发挥重要作用^[42]。SPI-19 多存在于鸡白痢沙门氏菌血清变种中, 含有 SPI-19 的鸡白痢沙门氏菌在鸡肠道的定殖增多^[43], 这是由于 SPI-19/T6SS 参与介导宿主 Th1 和 Th2 免疫应答的抑制, 导致该菌的持续定殖。

2 其他毒力因子

除了 SPI, 沙门氏菌的毒力相关基因还分布在毒力质粒、菌毛、鞭毛以及肠毒素中 (表 2), 这些毒力基因也在宿主中发挥广泛的生理作用。

2.1 毒力质粒毒力因子

沙门氏菌毒力质粒 (*Salmonella* virulence plasmid) *spv* 操纵子大小为 6.8 kb, 广泛存在于临床重要血清型沙门氏菌中, 含有 *spvRABCD* 5 个基因, 主要与血清抗性、黏附与定居、沙门氏菌在肠外组织细胞以及巨噬细胞内存活和生长等有关^[55]。其中, *spvB* 基因与沙门氏菌的致病性密切相关, 可以干扰自噬和铁稳态^[46], 还可以通过细胞旁途径使细菌在宿主的肠上皮屏障中移位, 促进沙门氏菌的系统传播^[44]。

2.2 结构性毒力因子

在细菌感染过程中, 菌毛对宿主的识别、定殖和生物膜的形成至关重要, 被认为是介导沙门氏菌与宿主肠上皮相互作用和黏附的主要细胞器, 其主要包含 *agf*、*bfp*、*pil*、*fim* 等基因。

在肠道沙门氏菌用来定殖宿主组织的各种菌毛结构中, I 型菌毛研究最为广泛。研究发现 I 型菌毛表达水平的提高与沙门氏菌对肠上皮细胞黏附水平的提高直接相关^[56], 其不仅表明 I 型菌毛在沙门氏菌感染初期的重要性, 还明确了其在感染过程中的确切作用。

沙门氏菌的鞭毛使其能在波动环境中前行^[57], 其主要包含 *fliC*、*fliB*、*flpA* 等基因。Horstmann 等^[58]发现, 鞭毛蛋白甲基化后有助于鼠伤寒沙门氏菌黏附到宿主细胞表面进而定殖肠道引发宿主感染。

值得注意的是, 鞭毛、菌毛和 SPI-1 T3SS 在细菌感染的各个阶段是以严格定义的顺序进行表达的。沙门氏菌经口感染后, 首先利用鞭毛移动到肠上皮细胞附近定殖肠腔, 再利用菌毛进行细胞附着和肠黏膜定殖, 最后利用 SPI-1 T3SS 进行入侵。

2.3 肠毒素

沙门氏菌的外毒素可分为细胞毒素和肠毒素两种类型。其中 *stn* 基因是鼠伤寒沙门氏菌感染机制中一个较为重要的毒力因子, 它可以通过调节 OmpA 膜

表 2 沙门氏菌其他毒力因子中主要的基因及功能

Table 2 Major genes and functions in other virulence factors of <i>Salmonella</i>			
其他毒力因子	主要基因	功能	参考文献
Other virulence factor	Major gene	Function	Reference
毒力质粒 Virulence plasmid	<i>spvR</i>	激活毒力操纵子 <i>spvABCD</i> 的转录	[44]
		Activate the transcription of the virulence operon <i>spvABCD</i>	
	<i>spvA</i>	与细菌的多重耐药有关	[45]
		Associated with multidrug resistance in bacteria	
	<i>spvB</i>	干扰巨噬细胞铁代谢、促进沙门氏菌的存活和细胞内复制	[46]
		Interfer with macrophage iron metabolism, and promote <i>Salmonella</i> survival and intracellular replication	
鞭毛 Flagella	<i>spvC</i>	显著促进小鼠早期肠外传播	[47]
		Significantly promote early parenteral transmission in mice	
	<i>spvD</i>	负性调节 NF-κB 信号通路并促进鼠伤寒沙门氏菌血清型的毒力	[48]
		Negatively regulate NF-κB signaling pathway and promote the virulence of <i>Salmonella typhimurium</i> serotypes	
	<i>fliC</i>	编码沙门氏菌的抗原亚基鞭毛蛋白第一相	[49]
		Encode the phase 1 flagellar antigens of <i>Salmonella</i>	
菌毛 Pili	<i>fljB</i>	编码沙门氏菌的抗原亚基鞭毛蛋白第二相	[49]
		Encode the phase 2 flagellar antigens of <i>Salmonella</i>	
	<i>flpA</i>	编码沙门氏菌的抗原亚基鞭毛蛋白第三相	[49]
		Encode the phase 3 flagellar antigens of <i>Salmonella</i>	
	<i>agf</i>	编码卷曲型聚集性菌毛、促进细菌的黏附和入侵	[50-51]
		Encode curly clustered pili, and promote bacterial adhesion and invasion	
肠毒素 Enterotoxin	<i>bfp</i>	编码 IV 型菌毛、促进感染早期在宿主上皮表面形成黏附菌落	[52-53]
		Encode type IV pili, and promote the formation of adherent colonies on host epithelial surfaces early in infection	
	<i>pil</i>	编码 IV 型菌毛	[52]
		Encode type IV pili	
	<i>fim</i>	影响宿主趋性	[50]
		Impact host chemotaxis	
	<i>stn</i>	与细菌细胞膜的完整性相关	[54]
		Associated with integrity of bacterial membrane membranes	

的定位来维持细菌细胞膜的组成和完整性，从而增强菌株致病性^[59]。当菌株的 *stn* 基因发生突变时，小鼠的肠腔分泌能力明显比野生菌株的弱^[60]。

2.4 毒力基因与毒力的关系

毒力表示病原菌致病力的强弱，其最具实用性的测定方法是半数致死量（LD₅₀）和半数感染量（ID₅₀）。沙门氏菌的毒力主要是由于大量毒力因子相互作用的结果，诸多研究均证明了沙门氏菌的毒力与毒力基因存在一定联系（表 3）。不同国家、国内不同省份（自治区，直辖市）的不同来源的沙门氏菌毒力基因携带情况具有差异，且一般菌株的致病性越强，其携带的毒力基因的种类和 / 或数量越多。

3 全基因组测序预测毒力

沙门氏菌的毒力主要是大量毒力因子相互作用的结果，由于不同的血清型在不同的位置包含不同的 SPI 集合，沙门氏菌基因组、血清型和毒力的高度多样性从而增加了沙门氏菌感染的复杂性^[69-70]。病原体的全基因组测序（WGS）已成为一种成本更低，更易于使用的基因分型工具，提供了许多基因分析的可能性。

WGS 结合其他基因组学方法在研究食源性疾病暴发中的毒力方面具有极好的潜力。Crouse 等^[71]用不同感染模型的细胞和组织中的沙门氏菌载量衡量毒力水平，通过结合 WGS、系统发育和泛基因

表 3 国内外沙门氏菌中毒力基因的流行情况及与毒力的关系

报道年份 Reported Year	国家 Country	来源 Origin	毒力基因检出率 Detection rate of virulence gene	与毒力的关系 Relationship to virulence	参考文献 Reference
2021	中国 – 山东 (<i>n</i> =60) Shandong Province, China	鸭胚 Duck embryo	毒力岛基因: <i>invA</i> 、 <i>sipC</i> 、 <i>sipA</i> 、 <i>sopA</i> 、 <i>ssaB</i> 、 <i>orf319</i> 、 <i>pipC</i> 、 <i>misL</i> 均为 100% 毒力质粒基因: <i>spvA</i> 、 <i>spvB</i> 、 <i>spvC</i> 、 <i>spvD</i> 、 <i>spvR</i> 均 > 50% 菌毛基因: <i>sefA</i> (38%) 肠毒素: <i>stn</i> 为 100%	与毒力基因的数量呈正相关 Positive correlation with the number of virulence genes	[61]
2021	伊朗 (<i>n</i> =27) Iran	人 Human	毒力岛基因: <i>invA</i> 、 <i>sipA</i> 、 <i>sopB</i> 、 <i>sopE2</i> 和 <i>hilA</i> 均为 100%; <i>sopE</i> 、 <i>ssrA</i> 和 <i>ssaR</i> 均 > 90% 肠毒素基因: <i>stn</i> > 90%	与毒力基因呈正相关 Positive association with virulence genes	[62]
2020	中国 – 广西 (<i>n</i> =55) Guangxi Province, China	鸡 Chicken	毒力岛基因: <i>utrB</i> 、 <i>hilA</i> 、 <i>sopB</i> 、 <i>sopA</i> 、 <i>rhuM</i> 、 <i>siiE</i> 、 <i>spi4H</i> 、 <i>sipA</i> 、 <i>sseL</i> 和 <i>sipB</i> 均 > 80.00%; <i>pipC</i> 、 <i>ssaB</i> 、 <i>misL</i> 、 <i>prgk</i> 、 <i>rmbA</i> 、 <i>iacP</i> 、 <i>ssrA</i> 、 <i>mgtC</i> 、 <i>invH</i> 和 <i>orf319</i> 为 50.00%–80.00%; <i>sugR</i> 、 <i>avrA</i> 、 <i>sopD</i> 和 <i>siiD</i> 为 20.00%–50.00%; <i>ssaQ</i> 和 <i>sifA</i> 为 0.00–20.00% 毒力质粒基因: <i>spvR</i> 、 <i>spvA</i> 、 <i>spvB</i> 、 <i>spvC</i> 、 <i>spvD</i> 均 > 60.00%	与毒力基因的数量呈正相关 Positive correlation with the number of virulence genes	[63]
2018	中国 – 四川 (<i>n</i> =156) Sichuan Province, China	鸭 Duck	毒力岛基因: <i>avrA</i> 、 <i>ssaQ</i> 和 <i>mgtC</i> 均 > 90.0%; <i>siiD</i> 和 <i>sopB</i> 均 > 80.0%; <i>sopE</i> 为 0% 毒力质粒基因: <i>spvR</i> > 80.0%; <i>spvB</i> 和 <i>spvC</i> 均 > 10% Virulence island genes: <i>avrA</i> , <i>ssaQ</i> and <i>mgtC</i> > 90.0%; <i>siiD</i> and <i>sopB</i> > 80.0%; <i>sopE</i> 0% Virulence plasmid genes: <i>spvR</i> > 80.0%; <i>spvB</i> and <i>spvC</i> > 10%;	与毒力基因呈正相关 Positive association with virulence genes	[64]
2016	英国 (<i>n</i> =95) Britain	鸡 Chicken	105 个毒力岛基因和毒力质粒基因中: 40 个为 100%, 2 个为 0%, 63 个为 0–100%	与毒力基因的数量呈正相关 Positive correlation with the number of virulence genes	[65]
2014	中国 – 黑龙江 (<i>n</i> =44) Heilongjiang Province, China	鸡 Chicken	毒力岛基因: <i>sopA</i> (95.5%)、 <i>invJ</i> 、 <i>virK</i> 、 <i>sipA</i> 、 <i>ssaB</i> 、 <i>misL</i> 、 <i>orf319</i> 和 <i>pipC</i> 为 0% 毒力质粒基因: <i>spvC</i> (68.2%) 菌毛基因: <i>fimA</i> (82%) 肠毒素基因: <i>stn</i> (0%)	与毒力基因的种类呈正相关 Positive correlation with species of virulence genes	[66]
2013	中国 – 安徽 (<i>n</i> =7) Anhui Province, China	鸡 Chicken	毒力岛基因: <i>ssaC</i> 、 <i>sseC</i> 、 <i>sseD</i> 和 <i>sseE</i> 为 100%; <i>sseC</i> (51.4%) 毒力质粒基因: <i>spvA</i> 、 <i>spvB</i> 、 <i>spvC</i> 、 <i>spvD</i> 和 <i>spvR</i> 为 14.29%	与毒力基因的分布存在相关性 Correlation with distribution of virulence genes	[67]
2013	中国 – 黑龙江 (<i>n</i> =44) Heilongjiang Province, China	鸡 Chicken	毒力岛基因: <i>invJ</i> 、 <i>virK</i> 、 <i>sipA</i> 、 <i>ssaB</i> 、 <i>misL</i> 、 <i>orf319</i> 、 <i>pipC</i> 为 100%; <i>sopA</i> (95.5%) 毒力质粒基因: <i>spvC</i> (68.2%)	与毒力基因呈正相关 Positive association with virulence genes	[68]

组研究预测 33 株未知毒力沙门氏菌分离株毒力水平高低,结果与体内、外模型的结果具有较高一致性。有学者结合 WGS、电子生物信息学方法以及流行病学数据,分析了 775 个沙门氏菌完整基因组中的 129 个毒力基因,对巴西沙门氏菌毒力基因的分布情况进行了研究并揭示了巴西沙门氏菌中耶尔森氏菌高致病性岛 (HPI) 的存在^[72]。基于高通量测序 (NGS) 生成的 75 个与人类沙门氏菌病相关的血清型的 80 个全基因组, Gao 等^[73]开发了一种靶向 AmpliSeq 程序,可用于沙门氏菌各种血清型的致病性和食源性沙门氏菌病的风险评估。WGS 可在数小时至数天内捕获整个基因组,有可能区分密切相关的暴发毒株,鉴定毒力/耐药基因。这些研究表明了 WGS 方法应用于沙门氏菌食品安全实践和疫情预测的可行性。

5 总结与展望

目前的研究已涉及到沙门氏菌的 24 个毒力岛及 4 个分泌系统。其中, T3SS 主要与 SPI-1 和 SPI-2 相关, T1SS 可能存在于 SPI-4 中, T6SS 目前多与 SPI-6 和 SPI-19 联系, 由于毒力岛及分泌系统会发生进化来帮助沙门氏菌适应不同的生活方式和环境条件, 是否存在其他潜在毒力岛以及分泌系统仍是我们关注的问题。已有学者总结了沙门氏菌的 24 个毒力岛在血清型中的分布情况^[2], 但不同血清型间优势毒力岛差异性以及毒力机制还需要进一步研究。近期研究表明, 全基因组测序 (WGS) 可用于沙门氏菌毒力预测具有较高的准确率。

另外, 人和动物源沙门氏菌的耐药性呈上升趋势, 并且人源沙门氏菌和动物源沙门氏菌存在一定的相关性^[74]。对其耐药性的机制已有诸多研究^[75-76]。以往的研究表明沙门氏菌不同血清型具有不同耐药特征^[77-78], 且部分毒力基因与细菌耐药性产生存在一定联系^[79], 但具体机制仍需要进一步的研究。

鉴于畜禽产品药物残留和多重耐药基因介导耐药菌株不断增加, 沙门氏菌的全球负担仍然是一个令人担忧的问题。正在开发的沙门氏菌疫苗方法是一个有希望的迹象, 同时疫苗的免疫防控是发展研究的热点。目前针对沙门氏菌研究的疫苗主要有减

毒活疫苗、灭活疫苗、亚单位疫苗、活载体疫苗和 DNA 疫苗。传统灭活苗能起到一定的免疫保护, 但其具有免疫效果差、接种免疫次数较多、免疫途径复杂和生产成本较高的问题。而减毒活疫苗及亚单位疫苗具有灭毒不充分、免疫保护性低等缺点。所以研发一种新型的疫苗策略已迫在眉睫。疫苗的开发受到能够引起感染的多种血清之间的抗原多样性的阻碍。所以选择合适的蛋白抗原是关键。值得注意的是, 沙门氏菌也是表达异源抗原的理想载体, 可以为开发针对其他病原体的疫苗提供一个灵活的平台。

参考文献

- [1] Sirken B. *Salmonella* pathogenicity islands [J]. *Mikrobiyol Bul*, 2013, 47 (1): 181-188.
- [2] Cheng RA, Eade CR, Wiedmann M. Embracing diversity: differences in virulence mechanisms, disease severity, and host adaptations contribute to the success of nontyphoidal *Salmonella* as a foodborne pathogen [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 1368.
- [3] Lou L, Zhang P, Piao R, et al. *Salmonella* pathogenicity island 1 (SPI-1) and its complex regulatory network [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 270.
- [4] Zhang Y, Higashide WM, McCormick BA, et al. The inflammation-associated *Salmonella* SopA is a HECT-like E3 ubiquitin ligase [J]. *Mol Microbiol*, 2006, 62 (3): 786-793.
- [5] Lim JS, Shin M, Kim HJ, et al. Caveolin-1 mediates *Salmonella* invasion via the regulation of SopE-dependent Rac1 activation and actin reorganization [J]. *J Infect Dis*, 2014, 210 (5): 793-802.
- [6] Eswarappa SM, Janice J, Balasundaram SV, et al. Host-specificity of *Salmonella enterica* serovar Gallinarum: Insights from comparative genomics [J]. *Infect Genet Evol*, 2009, 9 (4): 468-473.
- [7] Ehrbar K, Hapfelmeier S, Stecher B, et al. InvB is required for type III-dependent secretion of SopA in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium [J]. *J Bacteriol*, 2004, 186 (4): 1215-1219.
- [8] Darwin KH, Miller VL. The putative invasion protein chaperone SicA acts together with InvF to activate the expression of *Salmonella typhimurium* virulence genes [J]. *Mol Microbiol*, 2000, 35 (4): 949-960.
- [9] Zhou D, Galán J. *Salmonella* entry into host cells: the work in concert of type III secreted effector proteins [J]. *Microbes Infect*,

- 2001, 3 (14-15) : 1293-1298.
- [10] Walther D, Carroll RK, Navarre WW, et al. The response regulator SsrB activates expression of diverse *Salmonella* pathogenicity island 2 promoters and counters silencing by the nucleoid-associated protein H-NS [J] . *Mol Microbiol*, 2007, 65 (2) : 477-493.
- [11] Miki T, Shibagaki Y, Danbara H, et al. Functional characterization of SsaE, a novel chaperone protein of the type III secretion system encoded by *Salmonella* pathogenicity island 2 [J] . *J Bacteriol*, 2009, 191 (22) : 6843-6854.
- [12] Cooper CA, Mulder DT, Allison SE, et al. The SseC translocon component in *Salmonella enterica* serovar typhimurium is chaperoned by SseA [J] . *BMC Microbiol*, 2013, 13 : 221.
- [13] Jennings E, Thurston TLM, Holden DW. *Salmonella* SPI-2 type III secretion system effectors : molecular mechanisms and physiological consequences [J] . *Cell Host Microbe*, 2017, 22 (2) : 217-231.
- [14] Cerny O, Holden DW. *Salmonella* SPI-2 type III secretion system-dependent inhibition of antigen presentation and T cell function [J] . *Immunol Lett*, 2019, 215 : 35-39.
- [15] Sun H, Kamanova J, Lara-Tejero M, et al. A family of *Salmonella* type III secretion effector proteins selectively targets the NF- κ B signaling pathway to preserve host homeostasis [J] . *PLoS Pathog*, 2016, 12 (3) : e1005484.
- [16] Bertelsen LS, Paesold G, Marcus SL, et al. Modulation of chloride secretory responses and barrier function of intestinal epithelial cells by the *Salmonella* effector protein SigD [J] . *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004, 287 (4) : C939-C948.
- [17] Zeng LH, Zhang L, Wang PR, et al. Structural basis of host recognition and biofilm formation by *Salmonella* flagella [J] . *eLife*, 2017, 6 : e28619.
- [18] Leclerc JM, Quevillon EL, Houde Y, et al. Regulation and production of Tcf, a cable-like fimbriae from *Salmonella enterica* serovar Typhi [J] . *Microbiology (Reading)*, 2016, 162 (5) : 777-788.
- [19] Lermineaux NA, MacKenzie KD, Cameron ADS. *Salmonella* Pathogenicity Island 1 (SPI-1) : the evolution and stabilization of a core genomic type three secretion system [J] . *Microorganisms*, 2020, 8 (4) : 576.
- [20] Jiang LY, Li XM, Lv RX, et al. *LoiA* directly represses *lon* gene expression to activate the expression of *Salmonella* pathogenicity island-1 genes [J] . *Res Microbiol*, 2019, 170 (3) : 131-137.
- [21] Aurass P, Düvel J, Karste S, et al. *glnA* truncation in *Salmonella enterica* results in a small colony variant phenotype, attenuated host cell entry, and reduced expression of flagellin and SPI-1-associated effector genes [J] . *Appl Environ Microbiol*, 2018, 84 (2) : e01838-e01817.
- [22] Zhang Y, Liu Y, Wang TT, et al. Natural compound sanguinarine chloride targets the type III secretion system of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium [J] . *Biochem Biophys Res*, 2018, 14 : 149-154.
- [23] Bourgeois JS, Zhou DG, Thurston TLM, et al. Methylthioadenosine suppresses *Salmonella* virulence [J] . *Infect Immun*, 2018, 86 (9) : e00429-e00418.
- [24] Zhao XC, Tang XD, Guo N, et al. Biochanin A enhances the defense against *Salmonella enterica* infection through AMPK/ULK1/mTOR-mediated autophagy and extracellular traps and reversing SPI-1-dependent macrophage (M Φ) M2 polarization [J] . *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8 : 318.
- [25] Wang MY, Qazi IH, Wang LL, et al. *Salmonella* virulence and immune escape [J] . *Microorganisms*, 2020, 8 (3) : 407.
- [26] Dos Santos AMP, Ferrari RG, Conte-Junior CA. Type three secretion system in *Salmonella typhimurium* : the key to infection [J] . *Genes Genomics*, 2020, 42 (5) : 495-506.
- [27] Kim JS, Liu L, Davenport B, et al. Oxidative stress activates transcription of *Salmonella* pathogenicity island-2 genes in macrophages [J] . *J Biol Chem*, 2022, 298 (7) : 102130.
- [28] Pérez-Morales D, Banda MM, Chau NYE, et al. The transcriptional regulator SsrB is involved in a molecular switch controlling virulence lifestyles of *Salmonella* [J] . *PLoS Pathog*, 2017, 13 (7) : e1006497.
- [29] Jiang LY, Wang PS, Li XM, et al. PagR mediates the precise regulation of *Salmonella* pathogenicity island 2 gene expression in response to magnesium and phosphate signals in *Salmonella typhimurium* [J] . *Cell Microbiol*, 2020, 22 (2) : e13125.
- [30] Wang S, Yang D, Wu X, et al. Autotransporter MisL of *Salmonella enterica* serotype Typhimurium facilitates bacterial aggregation and biofilm formation [J] . *FEMS Microbiol Lett*, 2018 Sep 1, 365 (17) .
- [31] Choi S, Choi E, Cho YJ, et al. The *Salmonella* virulence protein MgtC promotes phosphate uptake inside macrophages [J] . *Nat*

- Commun, 2019, 10 : 3326.
- [32] Männe C, Takaya A, Yamasaki Y, et al. *Salmonella* SiiE prevents an efficient humoral immune memory by interfering with IgG+ plasma cell persistence in the bone marrow [J] . PNAS, 2019, 116 (15) : 7425-7430.
- [33] Kiss T, Morgan E, Nagy G. Contribution of SPI-4 genes to the virulence of *Salmonella enterica* [J] . FEMS Microbiol Lett, 2007, 275 (1) : 153-159.
- [34] Takemura M, Haneda T, Idei H, et al. A *Salmonella* type III effector, PipA, works in a different manner than the PipA family effectors GogA and GtgA [J] . PLoS One, 2021, 16 (3) : e0248975.
- [35] Hu GQ, Song PX, Chen W, et al. Critical role for *Salmonella* effector SopB in regulating inflammasome activation [J] . Mol Immunol, 2017, 90 : 280-286.
- [36] Truong D, Boddy KC, Canadien V, et al. *Salmonella* exploits host Rho GTPase signalling pathways through the phosphatase activity of SopB [J] . Cell Microbiol, 2018, 20 (10) : e12938.
- [37] Steele-Mortimer O, Knodler LA, Marcus SL, et al. Activation of Akt/protein kinase B in epithelial cells by the *Salmonella typhimurium* effector SigD [J] . J Biol Chem, 2000, 275 (48) : 37718-37724.
- [38] Sibinelli-Sousa S, Hespanhol JT, Nicastro GG, et al. A family of T6SS antibacterial effectors related to λ , d-transpeptidases targets the peptidoglycan [J] . Cell Rep, 2020, 31 (12) : 107813.
- [39] Nguyen VS, Douzi B, Durand E, et al. Towards a complete structural deciphering of type VI secretion system [J] . Curr Opin Struct Biol, 2018, 49 : 77-84.
- [40] Sana TG, Flaughnatti N, Lugo KA, et al. *Salmonella typhimurium* utilizes a T6SS-mediated antibacterial weapon to establish in the host gut [J] . PNAS, 2016, 113 (34) : E5044-E5051.
- [41] Brunet YR, Khodr A, Logger L, et al. H-NS silencing of the *Salmonella* pathogenicity island 6-encoded type VI secretion system limits *Salmonella enterica* serovar Typhimurium interbacterial killing [J] . Infect Immun, 2015, 83 (7) : 2738-2750.
- [42] Ray S, Pandey NK, Kushwaha GS, et al. Structural investigation on SPI-6-associated *Salmonella typhimurium* VirG-like stress protein that promotes pathogen survival in macrophages [J] . Protein Sci, 2022, 31 (4) : 835-849.
- [43] Xian HH, Yuan Y, Yin C, et al. The SPI-19 encoded T6SS is required for *Salmonella Pullorum* survival within avian macrophages and initial colonization in chicken dependent on inhibition of host immune response [J] . Vet Microbiol, 2020, 250 : 108867.
- [44] Passaris I, Cambré A, Govers SK, et al. Bimodal expression of the *Salmonella typhimurium* *spv* operon [J] . Genetics, 2018, 210 (2) : 621-635.
- [45] Gebreyes WA, Thakur S, Dorr P, et al. Occurrence of *spvA* virulence gene and clinical significance for multidrug-resistant *Salmonella* strains [J] . J Clin Microbiol, 2009, 47 (3) : 777-780.
- [46] Sun LQ, Yang SD, Deng QF, et al. *Salmonella* effector SpvB disrupts intestinal epithelial barrier integrity for bacterial translocation [J] . Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10 : 606541.
- [47] Gopinath A, Allen TA, Bridgwater CJ, et al. The *Salmonella* type III effector SpvC triggers the reverse transmigration of infected cells into the bloodstream [J] . PLoS One, 2019, 14 (12) : e0226126.
- [48] Grabe GJ, Zhang Y, Przydacz M, et al. The *Salmonella* effector SpvD is a cysteine hydrolase with a serovar-specific polymorphism influencing catalytic activity, suppression of immune responses, and bacterial virulence [J] . J Biol Chem, 2016, 291 (50) : 25853-25863.
- [49] McQuiston JR, Parrenas R, Ortiz-Rivera M, et al. Sequencing and comparative analysis of flagellin genes *fliC*, *fliB*, and *flpA* from *Salmonella* [J] . J Clin Microbiol, 2004, 42 (5) : 1923-1932.
- [50] van Asten AJAM, van Dijk JE. Distribution of “classic” virulence factors among *Salmonella* spp [J] . FEMS Immunol Med Microbiol, 2005, 44 (3) : 251-259.
- [51] Yue M, Rankin SC, Blanchet RT, et al. Diversification of the *Salmonella* fimbriae : a model of macro- and microevolution [J] . PLoS One, 2012, 7 (6) : e38596.
- [52] Morris C, Tam CKP, Wallis TS, et al. *Salmonella enterica* serovar Dublin strains which are Vi antigen-positive use type IVB pili for bacterial self-association and human intestinal cell entry [J] . Microb Pathog, 2003, 35 (6) : 279-284.
- [53] Munhoz DD, Nara JM, Freitas NC, et al. Distribution of major pilin subunit genes among atypical enteropathogenic *Escherichia coli* and influence of growth media on expression of the *ecp* operon [J] . Front Microbiol, 2018, 9 : 942.
- [54] Nakano M, Yamasaki E, Moss J, et al. Study of the Stn protein in *Salmonella* : a regulator of membrane composition and integrity [J] . Methods Mol Biol, 2015, 1225 : 127-138.

- [55] 焦旸, 黄瑞. 沙门菌属质粒毒力基因 *spv* 的研究 [J]. 国外医学: 流行病学. 传染病学分册, 2004 (2): 119-120, 124.
- Jiao Y, Huang R. The research on *Salmonella* spp. plasmid virulence *spv* gene [J]. Foreign Medical Epidemiology Infectious Diseases Volume, 2004 (2): 119-120, 124.
- [56] Klasa B, Kędzierska AE, Grzymajło K. Pre-growth culture conditions affect type 1 fimbriae-dependent adhesion of *Salmonella* [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (12): 4206.
- [57] Han Y, Lee EJ. Detecting *Salmonella* Type II flagella production by transmission electron microscopy and immunocytochemistry [J]. J Microbiol, 2020, 58 (4): 245-251.
- [58] Horstmann JA, Lunelli M, Cazzola H, et al. Methylation of *Salmonella typhimurium* flagella promotes bacterial adhesion and host cell invasion [J]. Nat Commun, 2020, 11 (1): 2013.
- [59] Nakano M, Yamasaki E, Ichinose A, et al. *Salmonella* enterotoxin (Stn) regulates membrane composition and integrity [J]. Dis Model Mech, 2012, 5 (4): 515-521.
- [60] 黄建华, 徐心晶. 鼠伤寒沙门菌肠毒素基因功能与毒力作用的研究 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2001, 21 (1): 10-13.
- Huang JH, Xu XJ. Study on effect of enterotoxin gene of *Salmonella typhimurium* in overall of organism [J]. Chin J Microbiol Immunol, 2001, 21 (1): 10-13.
- [61] 徐爱霞. 鸭胚源沙门氏菌的分离鉴定与毒力基因检测及分析 [D]. 泰安: 山东农业大学, 2021.
- Xu AX. Isolation, identification and virulence genes detection and analysis of *Salmonella* from duck embryos [D]. Tai'an: Shandong Agricultural University, 2021.
- [62] Fardsanei F, Soltan Dallal MM, Zahraei Salehi T, et al. Antimicrobial resistance patterns, virulence gene profiles, and genetic diversity of *Salmonella enterica* serotype Enteritidis isolated from patients with gastroenteritis in various Iranian cities [J]. Iran J Basic Med Sci, 2021, 24 (7): 914-921.
- [63] 施开创, 黎宗强, 屈素洁, 等. 鸡源沙门氏菌 (*Salmonella*) 致病基因与致病性的相关性研究 [J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39 (6): 2513-2520.
- Shi KC, Li ZQ, Qu SJ, et al. Analysis on the relationship between virulence genes and pathogenicity of chicken *Salmonella* isolates [J]. Genom Appl Biol, 2020, 39 (6): 2513-2520.
- [64] 彭峻烽. 肉鸭屠宰链沙门氏菌的污染情况、耐药特征、毒力基因及 PFGE 分型研究 [D]. 雅安: 四川农业大学, 2018.
- Peng JF. Contamination, antimicrobial resistance patterns, virulence gene and pulsed-field gel electrophoresis analysis of *Salmonella* spp. isolated from duck slaughter chain [D]. Ya'an: Sichuan Agricultural University, 2018.
- [65] Card R, Vaughan K, Bagnall M, et al. Virulence characterisation of *Salmonella enterica* isolates of differing antimicrobial resistance recovered from UK livestock and imported meat samples [J]. Front Microbiol, 2016, 7: 640.
- [66] 王德宁. 鸡源沙门氏菌耐药性、致病性与毒力基因相关性分析 [D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2014.
- Wang DN. Correlation analysis among drug-resistance, pathogenicity and virulence genes of *Salmonella* isolated from chickens [D]. Harbin: Northeast Agricultural University, 2014.
- [67] 程琼, 庞瑞亮, 王若晨, 等. 不同源沙门氏菌对小鼠致病力的比较与毒力基因检测 [J]. 中国人兽共患病学报, 2013, 29 (5): 460-465.
- Cheng Q, Pang RL, Wang RC, et al. Comparative study on pathogenicity of *Salmonella* isolates from different sources of laboratory mice and the detection of their virulence genes [J]. Chin J Zoonoses, 2013, 29 (5): 460-465.
- [68] 刘芳萍, 王德宁, 等. 鸡源沙门氏菌耐药性的分析及毒力基因的检测 [J]. 中国兽医科学, 2013, 43 (12): 1236-1239.
- Liu FP, Wang DN, et al. Analysis of antimicrobial resistance of *Salmonella* isolated from chickens and detection of virulence genes of isolates [J]. Chin Vet Sci, 2013, 43 (12): 1236-1239.
- [69] Betancor L, Yim L, Fookes M, et al. Genomic and phenotypic variation in epidemic-spanning *Salmonella enterica* serovar Enteritidis isolates [J]. BMC Microbiol, 2009, 9: 237.
- [70] Sabbagh SC, Forest CG, Lepage C, et al. So similar, yet so different: uncovering distinctive features in the genomes of *Salmonella enterica* serovars Typhimurium and Typhi [J]. FEMS Microbiol Lett, 2010, 305 (1): 1-13.
- [71] Crouse A, Schramm C, Emond-Rheault JG, et al. Combining whole-genome sequencing and multimodel phenotyping to identify genetic predictors of *Salmonella* virulence [J]. mSphere, 2020, 5 (3): e00293-e00220.
- [72] Dos Santos AMP, Ferrari RG, Panzenhagen P, et al. Virulence genes identification and characterization revealed the presence of the Yersinia High Pathogenicity Island (HPI) in *Salmonella* from

- Brazil [J]. Gene, 2021, 787 : 145646.
- [73] Gao RM, Huang HS, Hamel J, et al. Application of a high-throughput targeted sequence AmpliSeq procedure to assess the presence and variants of virulence genes in *Salmonella* [J]. Microorganisms, 2022, 10 (2) : 369.
- [74] 刘勃兴, 赵安奇, 张雪佳, 等. 狐源沙门氏菌的致病性及耐药性试验 [J]. 动物医学进展, 2021, 42 (7) : 120-124.
- Liu BX, Zhao AQ, Zhang XJ, et al. Pathogenicity and drug resistance tests of *Salmonella* strains from foxes [J]. Prog Vet Med, 2021, 42 (7) : 120-124.
- [75] Li J, Hao HH, Cheng GY, et al. Microbial shifts in the intestinal microbiota of *Salmonella* infected chickens in response to enrofloxacin [J]. Front Microbiol, 2017, 8 : 1711.
- [76] 吴翠蓉, 黄璐璐, 等. 我国猪、鸡源沙门菌和大肠埃希菌的耐药研究进展 [J]. 中国抗生素杂志, 2021, 46 (6) : 509-517.
- Wu CR, Huang LL, et al. Research progress on antimicrobial resistance of pig-and chicken-derived *Salmonella* and *Escherichia coli* in China [J]. Chin J Antibiot, 2021, 46 (6) : 509-517.
- [77] 冯林, 王旭东, 李九彬, 等. 重庆部分羊场沙门氏菌的分离鉴定、耐药表型分析及耐药基因检测 [J]. 中国畜牧兽医, 2020, 47 (7) : 2256-2263.
- Feng L, Wang XD, Li JB, et al. Isolation, identification, drug-resistant phenotype analysis and drug resistant gene detection of *Salmonella* at goat farms in Chongqing [J]. China Animal Husbandry & Vet Med, 2020, 47 (7) : 2256-2263.
- [78] 刘海霞, 钱晶, 杜冬冬, 等. 食源性沙门氏菌的分离鉴定与生物学特性分析 [J]. 新疆农垦科技, 2020, 43 (12) : 38-40.
- Liu HX, Qian J, Du DD, et al. Isolation, identification and biological characteristics of foodborne *Salmonella* [J]. Xinjiang Farm Res Sci Technol, 2020, 43 (12) : 38-40.
- [79] Osman KM, Marouf SH, Zolnikov TR, et al. Isolation and characterization of *Salmonella enterica* in day-old ducklings in Egypt [J]. Pathog Glob Health, 2014, 108 (1) : 37-48.

(责任编辑 朱琳峰)