

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2021.5.10

小鼠细菌性乳腺炎模型研究进展

吴有华¹, 刘雪松², 杨庆稳^{1*}

(1. 重庆三峡职业学院, 重庆 404155; 2. 黑龙江省农业科学院畜牧兽医分院, 黑龙江齐齐哈尔 161005)

[收稿日期] 2020-10-28 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2021)05-0072-06 [中图分类号] S852.61

[摘要] 奶牛细菌性乳腺炎一直是困扰奶牛养殖业的一大难题, 给奶牛养殖行业造成巨大经济损失, 直接危害奶牛健康。为有效治疗奶牛细菌性乳腺炎, 研究人员需要通过动物模型来进行相关研究, 以期找到优良的治疗方法。随着动物模型多年的探索与使用, 小鼠细菌性乳腺炎模型因具有省时、省力以及性价比高的优点获得了研究人员的广泛认可, 被大量用于相关研究中。就此对小鼠细菌性乳腺炎模型的建立、特点以及应用进行综述, 旨在为细菌性乳腺炎相关研究提供参考。

[关键词] 小鼠; 急性乳腺炎; 慢性乳腺炎; 金黄色葡萄球菌; 小菌落突变

Research Progress of Bacterial Mastitis Model in Mice

WU You-hua¹, LIU Xue-song², YANG Qing-wen^{1*}

(1. Chongqing Three Gorges Vocational College, Chongqing 404155, China; 2. Branch of Animal Husbandry and Veterinary of Heilongjiang Academy of Agricultural Sciences, Qiqihaer, Heilongjiang 161005, China)

Corresponding author: YANG Qing-wen, E-mail: 48935298@qq.com

Abstract: Bacterial mastitis has always been a major problem in the dairy industry, which has caused huge economic losses and directly endangered the health of dairy cows. In order to effectively treat cow bacterial mastitis, researchers need to carry out relevant research through animal models in order to find an excellent treatment method. With the exploration and use of animal models for many years, bacterial mouse mastitis model has been widely recognized by researchers. Because of its advantages of time-saving, labor-saving and cost-effective, this model has been widely used in related research. In this paper, the establishment, characteristics and application of bacterial mouse mastitis model were reviewed in order to provide reference for the related research of bacterial mastitis.

Key words: mice; acute mastitis; chronic mastitis; *Staphylococcus aureus*; small colony variants

作者简介: 吴有华, 硕士, 副教授, 从事临床兽医工作。

通讯作者: 杨庆稳。E-mail: 48935298@qq.com

奶牛细菌性乳腺炎一直是困扰着奶牛养殖行业发展的重大难题,受到越来越多学者的广泛关注。但是,如果直接将奶牛作为试验动物进行乳腺炎研究,其巨大的花费和苛刻的饲养条件让许多研究无法实施。因此,研究人员急需建立一种成本低、操作简单且稳定的细菌性乳腺炎模型进行研究。随着模型研究的不断深入,以小鼠为模式动物构建的细菌性乳腺炎模型逐渐成型,具有成本低、操作简单且稳定的特点。20 世纪 70 年代 Chandler 首次发表了小鼠细菌性乳腺炎模型的文章^[1]。在随后的几年里,Chandler 以及 Anderson 等人发表了多篇关于小鼠细菌性乳腺炎的文章,详细叙述了模型的建立方法以及相关特征^[2-3]。随着技术进步,研究人员对细菌在小鼠乳腺内部的增殖方式以及相关病理变化等情况掌握得更加清晰;并与牛乳腺内部情况进行了详细的对比,认为可以使用小鼠模型进行细菌性乳腺炎相关研究。然而,不可否认的是,小鼠细菌性乳腺炎模型与奶牛细菌性乳腺炎还是有许多的不同。但是许多文章报道,小鼠细菌性乳腺炎的病理变化在很多方面都与奶牛细菌性乳腺炎相似,例如都会发生中性粒细胞浸润等现象^[4]。因此,可以对小鼠模型上获得的数据进行谨慎科学地分析,从而为奶牛细菌性乳房炎的防治提供参考。

1 小鼠乳腺结构

小鼠从头到尾共有五对乳腺。乳腺是一个复管泡状腺体。乳腺实质包括腺泡和导管两个部分。每一个乳管分支及其所属腺泡组成乳腺小叶,若干乳腺小叶组成乳腺叶,腺上皮为单层立方上皮。小叶结缔组织成为乳腺间质。乳腺间质内由富含血管、淋巴管和神经纤维的疏松结缔组织和脂肪组织构成,具有支持和营养作用。每一个乳腺叶各有一条导管引流至乳头,称为输乳管。输乳管在乳头基部膨大呈囊状称为乳窦。乳窦远端的输乳管口径缩小,最后开口于乳头^[5]。根据小鼠乳腺发生和发育的特征,可以将小鼠的乳腺生长大致分为 5 个时期:胚胎期、青春期、妊娠期、泌乳期和退化期。泌乳期时可见乳腺处于全面活跃的状态,结缔组织和脂肪组织大量退化,被新发育的腺泡代替。在经历泌乳期后,

乳腺开始退化,退化时的乳腺腺泡逐渐消失,被脂肪组织和结缔组织取代,最后被脂肪组织和结缔组织分割,回到妊娠前的水平,等待下一轮的妊娠^[6]。

2 小鼠细菌性乳腺炎模型的建立

2.1 细菌种类 目前,小鼠细菌性乳腺炎模型常用到的细菌种类包括了大肠杆菌 (*Escherichia coli*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*) 以及铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 等^[1]。这些细菌都是容易引起奶牛乳腺炎的常见细菌,严重影响奶牛健康。

2.2 急性乳腺炎模型 小鼠具有 5 对乳腺,3 对在胸部,2 对在腹部。研究人员通常在第 4 对乳腺处进行乳腺炎模型的建立,因第 4 对乳腺最大且最容易获取到^[7]。一般在攻菌前的 1~2 h 将已经接受母乳 4~15 d 的幼鼠与母鼠分离^[8]。将母鼠进行麻醉,待母鼠完全麻醉后,仰卧保定母鼠,并且充分暴露其第 4 对乳腺。术者用 75% 酒精对乳房及其相应区域进行消毒,剪下一块小于 1 mm 的组织,用小于 30-gauge 的注射器将 50~100 μ L 的菌液注射到小鼠乳腺内;注射的深度不应超过 3~4 mm。第 4 对乳腺的左右两侧乳腺均可进行如上操作^[9]。

2.3 慢性乳腺炎模型 按照 2.2 所述方法建立的乳腺炎模型小鼠通常会在 2~3 d 内死亡,此种方式所建立的小鼠乳腺炎模型被称为急性小鼠乳腺炎模型^[10-11]。与急性乳腺炎相比,临床上较难治疗的是慢性乳房炎^[12],因此急切需要建立慢性乳腺炎模型以满足临床试验需要。科研人员在原有方法的基础上,对上述模型建立方法进行改良,从而建立慢性乳腺炎模型。该方法的操作是在向乳腺注射细菌菌液前的几小时,通过注射内毒素来达到这种造模要求^[13-14]。在注入细菌之前接种内毒素会促进小鼠中性粒细胞浸润,这种方式造成的中性粒细胞浸润不会阻止感染的发生,但是会吞噬细菌;与急性小鼠乳腺炎模型相比,在小鼠乳腺内的细菌数量会相对减少^[4],从而导致细菌在乳腺体内的持续感染^[15]。

2.4 小鼠金黄色葡萄球菌乳腺炎模型 小鼠金黄色葡萄球菌乳腺炎模型是最常用的小鼠细菌性乳腺炎模型,也是目前为止较为完善的小鼠乳腺炎模

型之一。小鼠金黄色葡萄球菌乳腺炎模型多用于药物治疗效果、相关保护机制以及金黄色葡萄球菌小菌落突变株的研究^[4]。现阶段,小鼠金黄色葡萄球菌乳腺炎模型的多样性主要体现在两个方面,一个是细菌菌株的不同,另一个是小鼠品系的不同。模型中用于接种的细菌类型可分为模式菌株以及临床菌株。模式菌株多用美国模式培养物集存库(American Type Culture Collection, ATCC)中的细菌,如 ATCC29740(Newbould 305)以及 ATCC35556(SA113)等^[4,7]。临床菌株则因采集地不同而不同,但常用奶牛乳腺炎中分离出的金黄色葡萄球菌,也有耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)进行相关研究^[16]。就小鼠品系而言,国外多用 BSVS、Compton white 以及 Swiss 小鼠品系^[4],而国内主要使用 ICR、BALB/C 以及昆明小鼠品系^[17-18]。通常情况下,当将金黄色葡萄球菌菌液注入小鼠乳腺 24 h 后,乳腺内细菌量可以达到 $10^8 \sim 10^{10}$ CFU/乳腺^[4,17]。由于小鼠乳腺内存在乳汁且缺乏中性粒细胞,金黄色葡萄球菌可以在乳腺内很好的生长。与小鼠相比,奶牛乳腺内的中性粒细胞较多,容易发生金黄色葡萄球菌慢性乳腺炎^[19]。金黄色葡萄球菌的细胞内感染被认为是造成持续感染的关键因素。在小鼠金黄色葡萄球菌乳腺炎模型中,细菌感染后的 12~24 h 内,可以在吞噬细胞以及上皮内观察到病原体;同时细菌也可从乳腺转移到其他器官^[20]。

3 乳腺炎症评估方法

小鼠细菌性乳腺炎模型的炎症评估方法有很多种,最常用的就是乳腺菌落计数法。通常是将感染后的小鼠乳腺在无菌环境下放入到无菌生理盐水中,进行组织匀浆,将匀浆液进行菌落计数^[7,21]。在奶牛乳腺炎中,经常使用体细胞计数(Somatic cell count, SCC)来评估奶牛乳腺炎的严重程度。在小鼠细菌性乳腺炎模型中,也可以用此方法对乳腺炎症情况进行评估^[22]。对乳腺组织进行病理切片可以有效地观察组织损伤,从而掌握乳腺炎严重程度^[11]。此外,应用相应的 ELISA 试剂盒对炎症因子进行测定,如测定肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白

介素 2(IL-2)以及白介素 6(IL-6)等,也可以间接反映出炎症的状况。

4 小鼠乳腺炎模型的应用

4.1 药物效果研究 小鼠细菌性乳腺炎模型可以应用于多种研究,其中在药物效果研究上使用的较为广泛。Chandler 用小鼠细菌性乳腺炎模型对青霉素类药物的乳腺炎治疗效果进行了研究^[2]。张琳用小鼠乳腺炎模型探究了黄芩茎叶对金黄色葡萄球菌乳腺炎的治疗效果^[23]。高瑞娟等使用小鼠金黄色葡萄球菌乳腺炎模型以及小鼠大肠杆菌乳腺炎模型对蒙药成分复方的药效进行了研究^[24]。PK/PD 模型是一种可以通过科学的计算为动物用药提供合理剂量的模型,经常在兽药领域中使用^[25-26]。PK/PD 模型经常与小鼠细菌性乳腺炎模型联合使用,为临床用药治疗细菌性乳腺炎提供合理的用药剂量以及预测现有用药剂量的有效率。Yu 等分别建立了头孢唑肟对于小鼠金黄色葡萄球菌乳腺炎以及小鼠大肠杆菌乳腺炎的 PK/PD 模型,结果表明,在小鼠金黄色葡萄球菌乳腺炎模型中,为使细菌数量下降 1.8 logCFU/乳腺,所需的 PK/PD 靶值 % T > MIC 为 35.98%, AUC/MIC 为 137.43 h,用这个数据可以为头孢唑肟治疗金黄色葡萄球菌乳腺炎提供一定的依据^[7]。其研究团队另一个研究显示,通过小鼠大肠杆菌乳腺炎模型得出了头孢唑肟能够有效治疗大肠杆菌乳腺炎的剂量^[27]。刘雪松建立了头孢唑肟对小鼠无乳链球菌乳腺炎体内 PK/PD 模型,获得了头孢唑肟治疗无乳链球菌乳腺炎在不同抗菌情况下的 PK/PD 靶值,为临床用药提供了依据^[11]。PK/PD 模型与小鼠细菌性乳腺炎模型的联合使用可以为临床用药治疗细菌性乳腺炎提供指导意义,也可以让研究人员更好地利用小鼠细菌性乳腺炎模型有效进行药效研究。

4.2 相关机制研究 该模型可用于细菌性乳房炎的相关机制研究,其中包括细菌的感染机制以及某种药物对细菌性乳腺炎的治疗机制。修磊建立了小鼠金黄色葡萄球菌乳腺炎模型对 $\gamma\delta$ T 细胞在金黄色葡萄球菌乳腺炎感染中起到的作用以及机制进行了研究^[28]。吕琛等通过建立小鼠金黄色葡萄球

菌乳腺炎模型得出了 IL-2 以及 IL-4 参与了小鼠金黄色葡萄球菌乳腺炎的发生与发展^[20]。李炎焱等探究了瓜萎提取物对小鼠金黄色葡萄球菌乳腺炎的保护作用以及相应机制^[29]。王天成利用小鼠金黄色葡萄球菌乳腺炎模型探究了甜菊苷的保护作用以及相应机制^[30]。Jacobsen 于 1910 年分离得到一种异常的伤寒埃伯泽氏菌株,并根据其特殊的表型命名为小菌落突变株 (small colony variants, SCVs)^[31]。从此,人们逐渐在许多细菌中分离得到了小菌落突变株,其中金黄色葡萄球菌的小菌落突变株情况较为突出^[32]。小菌落突变株已经被证明在宿主体内更容易生存、更容易逃避药物治疗以及可引起持续性感染^[33-34]。运用小鼠细菌性乳腺炎模型可以探究抗菌药物对小菌落突变株引起的乳腺炎的治疗效果以及相应的治疗机制,为小菌落突变株引起的乳腺炎治疗提供帮助。Brouillette 等用小鼠金黄色葡萄球菌乳腺炎模型验证了头孢菌素对金黄色葡萄球菌小菌落突变株引起的乳腺炎的治疗效果,并简要阐述了治疗机制^[35]。朱立力等将金黄色葡萄球菌小菌落突变株引起的小鼠乳腺炎与普通株引起的小鼠乳腺炎进行了对比,并对金黄色葡萄球菌小菌落突变株引起慢性乳腺炎的机制进行了研究,为小菌落变异株慢性乳腺炎的相关研究奠定了基础^[36]。

4.3 细菌毒力因子的研究 多年来,研究人员利用小鼠细菌性乳腺炎模型对几种细菌毒力因子进行了相关研究。Jonsson 等利用小鼠细菌性乳腺炎模型对金黄色葡萄球菌的毒力因子进行研究,确定了 α 溶血素 (hla) 以及凝固酶 (coa) 为金黄色葡萄球菌的毒力因子^[37]。Chen 等通过构建细菌突变株以及建立突变株小鼠乳腺炎模型,确定了转肽酶 A (SrtA) 是金黄色葡萄球菌诱发乳腺炎的关键毒力因子,并且探究了相应的感染机制^[38]。小鼠细菌性乳腺炎模型因其具有体积小的优点,在对假定的毒力因子进行验证时具有良好的效果,被广泛使用在相关研究中。

4.4 肠道菌群与乳腺炎关联性的研究 肠道菌群是动物机体重要的组成部分,它们是一个种类繁多且数量极为庞大的微生物群体。越来越多的研究

表明肠道菌群的紊乱与糖尿病以及肥胖等疾病的引发也有关系^[39]。随着研究的逐渐深入,研究人员发现肠道菌群的紊乱与乳腺炎的发生也有关联^[40]。因此,越来越多的研究人员使用小鼠细菌性乳腺炎模型进行肠道菌群与乳腺炎关联性研究。胡晓宇通过对比正常小鼠、肠道菌群紊乱小鼠以及粪移植小鼠建立的小鼠金黄色葡萄球菌乳腺炎模型,得出肠道菌群紊乱导致小鼠金黄色葡萄球菌乳腺炎模型中乳腺损伤更加明显,表明肠道菌群紊乱可以诱发乳腺炎^[41]。刘凡铭等通过建立小鼠金黄色葡萄球菌乳腺炎模型进行了乳腺炎小鼠肠道菌群的改变与炎性因子的相关性分析,得出乳腺炎的发生和进展与肠道菌群的平衡有着密切关系^[42]。小鼠肠道菌群情况与奶牛瘤胃内菌群情况确实有着很大的不同,但是通过小鼠细菌性乳腺炎模型的肠道菌群情况与乳腺炎关联性的研究,可以为乳腺炎的防控技术及相关产品的研发提供新的方向。

5 展望与小结

目前,小鼠细菌性乳腺炎模型在乳腺炎研究领域中的应用较为广泛。一些新的技术也可应用在该模型上,例如应用信号标签诱导技术 (Signature-tagged mutagenesis, STM) 对细菌在体内表达的毒力基因进行辨别^[43]。正是因为小鼠乳腺炎模型具有体积小、易操作等优势,使得更多的新技术能够在乳腺炎模型中得以应用。现阶段,许多中药对细菌性乳腺炎的治疗效果以及相关机制研究都是在小鼠乳腺炎模型基础上进行验证,为中药治疗细菌性乳腺炎提供了理论基础。相信随着研究的深入,小鼠细菌性乳腺炎模型会应用到更多的研究中,为乳腺炎的防治提供支持。

参考文献:

- [1] Chandler R L. Experimental bacterial mastitis in the mouse[J]. J Med Microbiol, 1970, 3(2): 273-282.
- [2] Chandler R L. Studies on experimental mouse mastitis relative to the assessment of pharmaceutical substances[J]. J Comp Pathol, 1971, 81(4): 507-514.
- [3] Anderson J C, Chandler R L. Experimental Staphylococcal mastitis in the mouse. Histological, ultrastructural and bacteriological

- changes caused by a virulent strain of *Staphylococcus aureus* [J]. J Comp Pathol, 1975, 85(4): 499–510.
- [4] Brouillette E, Malouin F O. The pathogenesis and control of *Staphylococcus aureus* - induced mastitis: Study models in the mouse [J]. Microbes Infect, 2005, 7(3): 560–568.
- [5] 李慧铭. miR - 142 - 3p 对小鼠乳腺发育和泌乳重要功能基因 Prlr 的表达调控 [D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2013.
- Li M H. Regulation of MiR - 142 - 3p to gene Prlr expression in mouse mammary gland development and lactation [D]. Harbin: Northeast Agricultural University, 2013.
- [6] 李健, 李庆章. 小鼠乳腺发育、泌乳和退化的组织形态学 (I) —— 一般组织形态学变化 [J]. 东北农业大学学报, 2007, 38(2): 196–201.
- Li J, Li Q Z. Histomorphology of development, lactation and involution of mice mammary gland (I): Changes of common histomorphology [J]. Journal of Northeast Agricultural University, 2007, 38(2): 196–201.
- [7] Yu Y, Zhou Y F, Chen M R, et al. In vivo pharmacokinetics/ pharmacodynamics of cefquinome in an experimental mouse model of *Staphylococcus aureus* mastitis following intramammary infusion [J]. Plos One, 2016, 11(5): e0156273.
- [8] Geng H, Zou W, Zhang M, et al. Evaluation of phage therapy in the treatment of *Staphylococcus aureus* - induced mastitis in mice [J]. Folia Microbiol, 2020, 65(2): 339–351.
- [9] 高瑞娟, 王纯洁, 敖日格乐, 等. 金黄色葡萄球菌、大肠杆菌联合诱发小鼠乳腺炎病理模型 [J]. 中国兽医学报, 2018, 38(5): 1029–1034.
- Gao R J, Wang C J, Aorigele, et al. Process of inducing mastitis by *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in mice [J]. Chinese Journal of Veterinary Science, 2018, 38(5): 1029–1034.
- [10] Anderson, J C. Dissemination of staphylococci in mice with experimental mastitis [J]. Dairy Res, 1987, 54(3): 339–345.
- [11] 刘雪松. 头孢喹肟对奶牛无乳链球菌致小鼠乳腺炎体内 PK/PD 模型研究 [D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2019.
- Liu X S. In vivo PK/PD relationship of cefquinome against *Streptococcus agalactiae* in mice mastitis model [D]. Harbin: Northeast Agricultural University, 2019.
- [12] 王春焱. 奶牛疾病防控治疗学 [M]. 中国农业出版社, 2013: 307–330.
- Wang C A. Prevention and treatment of dairy cattle diseases [M]. China Agriculture Press, 2013: 307–330.
- [13] Tuchscherl L P N, Buzzola F R, Alvarez L P, et al. Capsule - Negative *Staphylococcus aureus* induces chronic experimental mastitis in mice [J]. Infect Immun, 2005, 73(12): 7932–7937.
- [14] Hingade S, Nagdive A, Pantawane P, et al. Role of TGF - β in pathology of *Staphylococcus aureus* induced chronic mastitis in mice [J]. Indian J Vet Pathol, 2017, 41(3): 189–196.
- [15] Anderson J C. Experimental staphylococcal mastitis in the mouse: the induction of chronic mastitis and its response to antibiotic therapy [J]. J Comp Pathol, 1977, 87(4): 611–621.
- [16] Aldoori A A, Mahdi E F, Abbas A K, et al. Bacteriophage bio-control rescues mice bacteremic of clinically isolated mastitis from dairy cows associated with Methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Adv Microbiol, 2015, 5(6): 383–403.
- [17] Yu Y, Zhou Y F, Li X, et al. Dose Assessment of cefquinome by pharmacokinetic/ pharmacodynamic modeling in mouse model of *Staphylococcus aureus* mastitis [J]. Front Microbiol, 2016, 7(7): 1595–1602.
- [18] 吕琛, 张全伟, 王琪, 等. 金黄色葡萄球菌感染小鼠乳房炎模型的建立及 IL - 2 和 IL - 4 的变化 [J]. 中国实验动物学杂志, 2019, 27(5): 61–68.
- Lu C, Zhang Q W, Wang Q, et al. Establishment of a mouse model of mastitis with *Staphylococcus aureus* infection and its change of IL - 2 and IL - 4 expression [J]. Acta Laboratorium Animalis Scientia Sinica, 2019, 27(5): 61–68.
- [19] Anderson J C. Experimental staphylococcal mastitis in the mouse: the persistence of chronic infection from one lactation to the next [J]. Res Sci, 1979, 26(2): 213–215.
- [20] Brouillette E, Grondin G, Lefebvre C, et al. Mouse mastitis model of infection for antimicrobial compound efficacy studies against intracellular and extracellular forms of *Staphylococcus aureus* [J]. Vet Microbiol, 2004, 101(4): 253–262.
- [21] Notebaert S, Meyer E. Mouse models to study the pathogenesis and control of bovine mastitis. A review [J]. Vet Q, 2006, 28(1): 2–13.
- [22] Brouillette E, Grondin G, Talbot B G, et al. Inflammatory cell infiltration as an indicator of *Staphylococcus aureus* infection and therapeutic efficacy in experimental mouse mastitis [J]. Vet Immunol Immunopathol, 2005, 104(3/4): 163–169.
- [23] 张琳. 黄芩茎叶抑菌抗炎活性及抗小鼠乳腺炎作用的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- Zhang L. Research of the stems and leaves of *Scutellaria baicalensis* with anti - bacterial and anti - inflammation properties and its effects on mice mastitis [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2019.
- [24] 高瑞娟, 王纯洁, 敖日格乐, 等. 蒙药成分复方对乳房炎模型小鼠治疗作用的研究 [J]. 畜牧与饲料科学, 2017, 38(3): 19–22.
- Gao R J, Wang C J, Aorigele, et al. Therapeutic effect of Mongolian medicine composition compound on mastitis in mice [J]. Animal Husbandry and Feed Science, 2017, 38(3): 19–22.

- [25] Zhou Y F, Bu M X, Liu P, *et al.* Epidemiological and PK/PD cutoff values determination and PK/PD - based dose assessment of gamithromycin against *Haemophilus parasuis* in piglets [J]. BMC Vet Res, 2020, 16(1): 81 - 87.
- [26] 李先强. PK - PD 模型在兽药领域中的应用进展[J]. 塔里木大学学报, 2017, 29(3): 118 - 124.
- Li X Q. Application progress of PK - PD modeling in veterinary field[J]. Journal of Tarim University, 2017, 29(3): 118 - 124.
- [27] Yu Y, Fang JT, Sun J, *et al.* Efficacy of cefquinome against *Escherichia coli* environmental mastitis assessed by pharmacokinetic and pharmacodynamic integration in lactating mouse model [J]. Front Microbiol, 2017, 2(8): 1445 - 1452.
- [28] 修磊. $\gamma\delta$ T 细胞在金黄色葡萄球菌乳腺感染中的作用及机制研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古大学, 2019.
- Xiu L. The protective effects and underlying mechanisms of Gamma/Delta T cells in mammary gland infection caused by *Staphylococcus aureus* [D]. Hohhot: Inner Mongolia University, 2019.
- [29] 李炎焱, 暴景权, 牟瑞营, 等. 瓜蒌提取物对小鼠金黄色葡萄球菌性乳腺炎的保护作用和机制[J]. 中国兽药学报, 2020, 40(5): 983 - 987.
- Li Y Y, Bao J Q, Mu R Y, *et al.* Protective effect and mechanism of *Trichosanthes kirilowii* extract on *S. aureus* mastitis in mice[J]. Chinese Journal of Veterinary Science, 2020, 40(5): 983 - 987.
- [30] 王天成. 甜菊苷对金黄色葡萄球菌性乳腺炎模型动物的保护作用及机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- Wang T C. The protect effect and regulation mechanism of Stevioside on the model animal of *Staphylococcus aureus* induced mastitis[D]. Changchun: Jilin University, 2015.
- [31] 刘修权, 曲伟杰, 高健, 等. 金黄色葡萄球菌小菌落突变株研究进展[J]. 中国兽医杂志, 2011, 47(3): 54 - 58.
- Liu X Q, Qu W J, Gao F, *et al.* Research Progress on small colony mutants of *Staphylococcus aureus* [J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2011, 47(3): 54 - 58.
- [32] 张立梅. 奶牛乳房炎性金葡萄毒力基因和耐药基因及其与 SCVs 致病力差异[D]. 北京: 中国农业大学, 2018.
- Zhang L M. Virulence and resistance characteristics of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis and its pathogenic difference with SCVs[D]. Beijing: China Agricultural University, 2018.
- [33] 宋娟. 金黄色葡萄球菌小菌落突变株所致相关感染的研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(4): 440 - 444.
- Song J. Research update on the infections caused by small colony variants of *Staphylococcus aureus* [J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2018, 18(4): 440 - 444.
- [34] Proctor R, Eiff C V, Kahl B, *et al.* Small colony variants; a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections[J]. Nat Rev Microbiol, 2006, 4(4): 295 - 305.
- [35] Brouillette E, Martinez A, Boyll B J, *et al.* Persistence of a *Staphylococcus aureus* small - colony variant under antibiotic pressure *in vivo* [J]. Fems Immunol Med Microbiol, 2004, 41(1): 35 - 41.
- [36] 朱立力, 王奇惠, 时永强, 等. 金黄色葡萄球菌小菌落突变株感染小鼠乳房炎模型的建立[J]. 中国畜牧兽医, 2015, 42(7): 1865 - 1870.
- Zhu L L, Wang Q H, Shi Y Q, *et al.* Establishment of mastitis model in mouse by artificial infection of *Staphylococcus aureus* small colony variants[J]. China Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2015, 42(7): 1865 - 1870.
- [37] Josson P, Lindberg M, Haraldsson I, *et al.* Virulence of *Staphylococcus aureus* in a mouse mastitis model; studies of alpha hemolysin, coagulase, and protein A as possible virulence determinants with protoplast fusion and gene cloning[J]. Infect Immun, 1985, 49(3): 765 - 769.
- [38] Chen F G, Liu B R, Wang D C, *et al.* Role of sortase A in the pathogenesis of *Staphylococcus aureus* - induced mastitis in mice [J]. Fems Microbiol Lett, 2014, 351(1): 95 - 103.
- [39] Musso G, Gambino R, Cassader M. Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes[J]. Annu Rev Med, 2011, 62(1): 361 - 380.
- [40] Hu X, Li S, Fu Y, *et al.* Targeting gut microbiota as a possible therapy for mastitis[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38(8): 1409 - 1423.
- [41] 胡晓宇. 奶牛瘤胃菌群紊乱与乳腺炎的相关性机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2020.
- Hu X Y. The correlation and mechanism between rumen microbiota disturbance and mastitis in dairy cows [D]. Changchun: Jilin University, 2020.
- [42] 刘凡铭, 耿慧君, 郭美薇, 等. 乳腺炎小鼠肠道菌群改变及与炎性因子的相关性分析[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(8): 869 - 875.
- Liu F M, Geng H J, Guo M W, *et al.* Changes of intestinal flora and its correlation with inflammatory factors in mastitis mice[J]. Chinese Journal of Microecology, 2019, 31(8): 869 - 875.
- [43] Tao M, Wang J L, Li K, *et al.* Development of signature - tagged mutagenesis in *Riemerella anatipestifer* to identify genes essential for survival and pathogenesis[J]. Vet Microbiol, 2020, 19(25): 108857.