

细菌毒素的危害及防控

刘 亮 金梅林*

华中农业大学动物医学院, 武汉 430070

摘要 近年来,随着养殖业规模的不断扩大,各种传染病也随之不断暴发,给养殖业以及人的生命和财产造成巨大损失,而细菌病在其中发挥着重要的作用,得到了人们的广泛关注,细菌毒素作为细菌的一种重要的毒力相关因子,对其致病性起到至关重要的作用,尤其关系到饲料的安全卫生,因此必须对毒素有更深刻的认识,从而加以防控,本文从外毒素和内毒素 2 个方面重点介绍了一些兽医临床中危害较为严重的细菌毒素的致病机制和防控措施。

关键词 外毒素;内毒素;脂多糖;细菌

目前,规模化养殖场细菌病常年不断发生,特别是猪群中发生各种病毒病时,往往都出现细菌病的混合感染或继发感染,导致猪群发病率与死亡率增高,造成重大的经济损失。而“细菌毒素是某些动物疾病的主要致病因子”却不能被更多的基层兽医和养殖户所熟悉,因此也未能对此采取有效的防范措施^①。另外据华中农业大学动物传染病实验室 2013 年报道,从 9 028 份病料及 18 215 份血液样品中,分离鉴定细菌 10 817 株,其中猪链球菌占 39.51%、副猪嗜血杆菌占 28.55%、肠外大肠杆菌占 11.21%、巴氏杆菌占 6.03%。除外还检出传染性胸膜肺炎放线杆菌、沙门氏菌、丹毒杆菌、支原体及附红细胞体等病原^②。由此可见细菌性疾病不仅没有得到很好地控制,反而不断地流行。而细菌毒素作为细菌的一种重要的致病因素,与抗生素滥用共同导致了细菌性疾病对养殖业的严重危害。

细菌毒素分为外毒素和内毒素。外毒素是病原菌在代谢过程中分泌到菌体外的蛋白质,产生外毒素的细菌主要是一些革兰氏阳性细菌,例如金黄色葡萄球菌、链球菌、破伤风杆菌等。少数革兰氏阴性菌如多杀性巴氏杆菌和产毒性大肠杆菌等也能产生外毒素。其毒性极不稳定,对热和某些化学物质敏感,容易受到破坏。一般用 3%~4% 的甲醛溶液处理,其毒性完全消失。外毒素的抗原性较强,能刺

激机体产生抗毒素。细菌产生的外毒素对组织的毒性作用有高度的选择性,各自引起特殊的临床症状。

内毒素是革兰氏阴性细菌细胞壁的组成成分,细菌在生活时不能释放出来,当细胞死亡而溶解或用人工方法破坏菌体时才释放出来,因而称为内毒素。内毒素化学成分比较复杂,它是磷酸、多糖、蛋白质的复合物。主要成分为脂多糖。其性质较稳定、耐热、毒性比外毒素低、其作用没有组织器官选择性,不同病原菌所产生的内毒素引起的症状大致相同,都能引起机体体温升高、腹泻和出现出血性休克和其他组织损伤现象。

尽管细菌的外毒素和内毒素在结构性质和作用机制上完全不同,但都能不同程度地对机体产生严重损害。为了感染宿主,细菌必须产生一种机制来对抗宿主的免疫系统,从而使自己能够在宿主体内恶劣的环境下存活,于是在这个感染过程中不同的毒力因子在不同的时段被表达,而这些毒力因子中最重要的一种就是毒素^③。细菌毒素根据它们的感染模式可以分为 3 种:一型毒素能够破坏宿主细胞但不进入宿主细胞,这些毒素包括一些金黄色葡萄球菌和化脓链球菌产生的超抗原^④;二型毒素能够破坏宿主细胞膜侵入宿主细胞内部对宿主造成危害,例如溶血素和磷脂酶等^⑤;三型毒素有特殊的

收稿日期:2015-01-10

刘亮,男,1987 年生,在读博士生,研究方向:动物传染病病原微生物。

二元结构也就是通常所说的 AB 二元系统, B 结构结合于宿主细胞表面, 此时 A 结构产生酶活性损伤宿主细胞, 这类毒素包括志贺毒素、炭疽致死毒素、霍乱毒素等。宿主的免疫系统能够识别细菌的毒素, 通过宿主表面的一些独特的模式识别受体 (PRRs), 这些 PRRs 可以特异性地结合病原菌表面的一些保守结构^[6], 从而造成病原菌对宿主细胞的危害。很多细菌可以产生多种毒素, 但一些毒素的作用机理尚不清楚, 尤其是一些外毒素, 在这里介绍兽医临床中危害较大的一些细菌毒素。

1 外毒素

1.1 猪链球菌毒素

猪链球菌 (*Streptococcus suis*) 是一种重要的细菌性猪病病原, 给全球的养猪业造成巨大损失。当感染后, 病猪通常会出现脑膜炎、关节炎、心内膜炎以及败血症等症状, 该菌按照血清型的不同, 可分为 33 个血清型 (1~31 型、33 型和 1/2 型), 其中猪链球菌血清型 2 型 (SS2) 在世界范围内被广泛报道为最主要的致病性血清型。另外, SS2 也是一种重要的人畜共患病病原。1998 年和 2005 年在我国发生的两次大规模人感染事件给人们的生命和财产造成了巨大的损失, 而且在感染人群中发现中毒性休克综合征^[8], 猪链球菌的毒素主要以外毒素为主, 目前猪链球菌被报道能够分泌大量的分泌蛋白^[9], 但只有溶血素 (Sly) 的研究较为广泛, Sly 是一个 54ku 的细胞外分泌蛋白, 是一种依赖于胆固醇的细胞穿孔毒素^[10], 其家族还包括肺炎球菌毒素、产气荚膜梭菌毒素、李斯特菌毒素、溶血性链球菌毒素, 分别对于肺炎链球菌、产气荚膜梭菌、李斯特菌、化脓链球菌的致病起到重要作用^[11], 猪链球菌溶血素对于各种宿主上皮细胞^[12]、微管上皮细胞^[13]、中性粒细胞^[14]和单核/巨噬细胞^[15]都具有显著的细胞毒性作用, 除了细胞毒性以外, 有人还发现 Sly 的表达可以在不影响猪链球菌与猪中性粒细胞黏附的情况下, 有效地减少宿主细胞的内吞作用^[16], 不仅如此, Sly 还能够激活吞噬细胞从而诱导大量的炎性细胞因子^[17], 有报道称 Sly 阳性的猪链球菌释放的大量 Sly 能够损坏血脑屏障, 但 Sly 并不是猪链球菌突破血脑屏障所必不可少的, 因为一些 Sly 阴性的猪链球菌也能够突破血脑屏障^[18]。在泰国猪链球菌流行的序列型主要是序列型 1 (ST1) 和序列型 104 (ST104),

前者除了引起败血症外还引起脑膜炎, 而后者只能引起败血症, 研究表明能引起脑膜炎的 ST1 猪链球菌的溶血素表达量明显高于不引起脑膜炎的 ST104, 由此可见溶血素对于猪链球菌引起脑膜炎具有重要作用。

1.2 副猪嗜血杆菌毒素

副猪嗜血杆菌 (*Haemophilus para suis*, HPS) 是猪上呼吸道的一种常在菌或条件致病菌, 1910 年 K. Glasser 首先发现并报道该病原, 该菌感染猪后可引发多发性浆膜炎、关节炎和脑膜炎。近年来, 由副猪嗜血杆菌所引起的革拉瑟氏病已成为影响养猪业发展的一种重要细菌性疾病^[19]。副猪嗜血杆菌目前被公认的毒素为细胞致死膨胀毒素 (CDT)。细胞致死膨胀毒素是一个三聚体复合物, 是由 CdtA、CdtB、CdtC 3 个亚基组成, 属于细菌蛋白毒素家族, 它的主要功能是能够阻止细胞分裂周期, 导致细胞周期的停滞和细胞的死亡^[20], CdtB 与 Dnase I 家族氨基酸序列具有一定相似性, 表达纯化的 CdtB 可以检测到很低的 Dnase 活性。当 CdtA、CdtC 同时进入到宿主细胞时, CdtB 就被激活, 然后转运到细胞核内, 引起 DNA 的损伤^[21]。据相关报道表明副猪嗜血杆菌中存在两个有功能的 CDT, 并研究了其功能, 结果表明 CDT 三聚体对于细胞展现出最大的毒性 (相对于单体), 而且即使是二聚体也比单体的毒性要高, 通过构建缺失突变株比较毒力发现, 缺失 CDT 后对于猪血和兔血杀菌作用的抵抗能力显著下降, 同时对猪脐静脉上皮细胞和猪肾上皮细胞的黏附和侵袭力明显下降^[22]。由此可以看出 CDT 在副猪嗜血杆菌的致病过程中发挥着重要的作用, 是其重要的毒力因子。

1.3 传染性胸膜肺炎放线杆菌毒素

猪传染性胸膜肺炎病又称坏死性胸膜肺炎, 是由胸膜肺炎放线杆菌 (APP) 引起的高度接触性传染性呼吸道疾病。本病在 1957 年被首次报道后, 频频在世界各地暴发, 造成了巨大的经济损失。APP 感染能造成猪肺部损伤, 引起坏死性肺炎和纤维素性胸膜炎, 同时也为其它病原的趁虚而入创造了条件。同时由于血清型众多 (15 个血清型), 而且各地流行的优势血清型不同, 也为该病的防控造成了一定的困难。APP 在致病过程中可以产生一种重要的外毒素 (Apx), 其具有细胞特异和种特异的溶血性、白细胞毒性、白细胞刺激性等特性, 并且在抵御宿

主巨噬细胞的吞噬及嗜中性粒细胞的杀细胞毒性方面都有重要作用。

目前在 APP 中已发现 4 种不同的 Apx 毒素, 即 Apx I、Apx II、Apx III 和 Apx IV^[23], 所有的具有毒力的 APP 至少能够表达 1~2 种以上毒素, 研究表明 Apx IV 对于 APP 的毒力是非常重要的^[24], 它只在体内条件下表达^[24-25], 然而 Apx IV 在病原致病过程中的具体作用尚不明确, Apx I、Apx II、Apx III 对于中性粒细胞和巨噬细胞具有很大的损伤作用, 因此在抵抗宿主的免疫反应中也起到很大作用, Apx I 可以诱导猪肺泡巨噬细胞凋亡^[26], Apx III 对哺乳动物外周血淋巴细胞(PBMCs)有毒性, 它具有较强的细胞特异性, 在与猪 PBMCs 作用 20 min 后便产生毒性, 而骆驼、人、狗、大鼠和小鼠的 PBMCs 对 Apx III 不敏感。猪上皮细胞对 Apx III 也不敏感, 说明 Apx III 是细胞特异性毒素^[27]。

1.4 多杀性巴氏杆菌 (*Pasteurella multocida*, Pm) 毒素

Pm 是一类能引起畜、禽、宠物、野生动物及人类感染、并严重发病的重要人畜共患性病原菌, 该病在世界范围内广泛流传, 无宿主特异性甚至可以在不同的宿主间发生种间传播, 可以引起禽霍乱、猪肺疫、猪萎缩性鼻炎、牛出血性败血症等以败血症、肺炎、鼻炎为主要特征的疾病。其中能够引起猪进行性萎缩性鼻炎(PAR)的产毒素多杀性巴氏杆菌分泌一种约 146ku 的皮肤坏死毒素 (*Pasteurella multocidatoxin*, PMT), 可直接引起猪鼻炎、鼻梁变形、鼻甲骨萎缩甚至消失, 全身代谢障碍, 生产性能下降, 同时可诱发其它病原微生物感染, 甚至导致死亡。目前, PAR 被誉为世界规模化养猪五大传染病之一, 并被国际兽疫局(OIE)定为须上报疫情的动物传染病。该毒素是一种促有丝分裂原, 它可与哺乳动物细胞上的受体结合, 进入细胞后, 可以独自启动 DNA 的合成, 导致细胞生长和分裂^[28], 激活成骨细胞有丝分裂致使骨细胞的异常生长以及形态变化, 最终导致破骨细胞对骨细胞的裂解。该毒素属于明显的 AB 系统侵入模式, 目前证明其黏附作用位点位于 N 段, 催化作用位点位于 C 段, 中间为跨膜区。

2 内毒素

内毒素是革兰氏阴性菌细胞壁外膜上的脂多

糖成分, 是革兰氏阴性菌的主要抗原性及致病性成分 (*lipopolysaccharide*, LPS), 其结构中内脂 A 和 2-酮基-3-脱氧辛酸 (KDo) 是内毒素的毒性部分所在, 通常 LPS 以完整的形式存在于细菌细胞外膜上, 当其从菌体上游离下来, 成为可溶性的游离 LPS 时具有广泛的生物活性, 其活性是细胞壁上内毒素的 50~100 倍。内脂 A 结构的完整性与 LPS 的毒性相关, 如引起机体发热、局部反应或致死性休克^[1]。内脂 A 和 KDo 是 LPS 中最具有毒性的部分, 但也具有激活机体免疫系统、引起机体产生抗体的作用。不同的细菌常常产生不同的细菌内毒素并导致机体不同类型和不同程度的病理损伤, 如: 肠凝聚性大肠杆菌毒素导致肠炎; 大肠杆菌细胞致死肿胀毒素导致仔猪水肿病; 产毒素大肠杆菌耐热性肠毒素 II 导致仔猪黄白痢; 志贺样毒素导致出血性结肠炎和溶血性尿毒综合症; 葡萄球菌肠毒素 B 导致肠炎; 支原体毒素导致败血性肺炎; 魏氏梭菌肠毒素导致腹泻; 李氏杆菌溶血素导致脑膜脑炎等^[29]。很多严重疾病都直接或间接与革兰阴性菌感染及其释放的内毒素有关。同时 LPS 能够诱导大量的细胞因子、黏附分子以及 NO 等引起机体细胞的损伤和屏障功能的改变, 导致全身性炎症反应, 严重者可导致高血压、中毒性休克、多器官功能衰竭甚至死亡。有报道称一些细菌的 LPS 能够促进外毒素对于宿主细胞的毒性作用。

另一方面内毒素作为革兰氏阴性菌的一种致病因素, 同外毒素不同, 其结构较为复杂, 大部分较为稳定, 一般抗生素和高温等条件很难将其彻底消灭, 当利用消毒剂杀灭致病菌后, 细菌细胞壁上的内毒素依然残存于畜禽舍内或空气中, 这些内毒素同样可损害免疫系统并威胁畜禽的健康, 但其危害作用还不被人们所认识^[30], 大量研究表明抗生素不但不能抑制内毒素的生物学活性, 而且在治疗革兰阴性菌感染时会诱导大量内毒素释放^[31], 使该类疾病治疗的难度增加。

3 毒素的防控

3.1 外毒素的防控

目前对于产外毒素细菌的控制主要使用相应的抗生素以及细菌疫苗, 由于外毒素的毒性虽强但不够稳定, 所以防控细菌本身对于防控其产生的外毒素尤为重要, 加强畜舍卫生管理, 及时消毒杀菌,

保证水源干净卫生,保持饲料新鲜,含水量不能太高,对于例如金黄色葡萄球菌、大肠杆菌等肠道细菌同时降低蛋白含量避免畜禽采食后不能迅速消化而在肠道内大量繁殖^[1]。同时针对不同的细菌采用其敏感的抗生素,抑制细菌生长从而控制其毒素的产生。另外利用细菌外毒素研制出来的细菌类毒素疫苗和单克隆抗体,目前已经得到开发应用。

3.2 内毒素的防控

内毒素作为一种普遍存在的细菌毒素与外毒素不同,往往不能通过相应的抗生素来彻底消灭,相反某些抗生素能够刺激细菌内毒素的释放,造成适得其反的效果。目前经常在细菌感染早期使用适当抗生素,此时不但能够抑制细菌的生长繁殖还能同时抑制细菌所产生的内毒素的积蓄,但在感染中后期,抗生素效果不佳。由于细菌的内毒素是脂多糖(LPS),因此往往使用一些特殊物质来抑制内毒素。

1)溶菌酶抑制内毒素作用。溶菌酶是一个由一百多个氨基酸残基组成的单链蛋白质,其酶活性机制为能够破坏细菌细胞壁上的肽聚糖,削弱细菌细胞壁结构,使细胞破裂,广泛存在于动植物体内,不同种类的溶菌酶其结构和酶活性强度不尽相同。^[29]有报道称鸡蛋血清溶菌酶和抗生素共同使用,不但可以抑制细菌,还能减少内毒素释放,中和内毒素,减轻内毒素所导致的炎症反应^[32]。

2)杀菌通透性增加蛋白。杀菌通透性增加蛋白(*bactericidal permeability-increasing protein*, BPI)是一种糖蛋白,主要存在于人和哺乳动物中性粒细胞(PMNL)的嗜天青颗粒中,还有少量存在于嗜酸性细胞的吞噬体或特殊颗粒中。它能够与细菌内毒素结合从而抑制其活性,利用这种功能合成的 BPI 模拟肽对内毒素感染的小鼠明显具有治疗作用^[33]。近年来国外对其研究颇多,并逐渐发现其还具有很多其他功能,如抗真菌、杀灭寄生虫等作用,其被学者称为未来的“超级抗生素”。^[34]

3)阳离子抗微生物多肽。该多肽是白细胞表达的一类多肽,能够竞争性地抑制 LPS 与 LBP(LPS 结合蛋白)的结合从而抑制其功能^[35],利用这一特性研制的类似多肽能够明显抑制内毒素与受体的结合,从而起到治疗和预防作用。据报道一些天然抗阳离子多肽及合成类似物都具有阻碍 LPS 诱导 TNF- α 、IL-6 等细胞炎性介质的能力。^[29]研究表明阳离子抗微生物多肽能够明显抑制 LPS 对单核细胞的活化,

降低其对小鼠的致死毒性^[36]。

4)NK 细胞溶素。NK 细胞溶素是从猪肠道提取的具有抗菌活性的多肽^[37]。能够与 LPS 结合从而抑制 LPS 的作用。

细菌毒素通过不同的致病机理对畜禽业造成不同程度的损害,防控细菌毒素也成了摆在我们面前的一道亟待解决的难题,虽然目前对于细菌毒素有了一定的认识,但是对于其防控措施的完全掌握还需要进一步的研究,相信在不远的将来我们一定能够克服这道难题。

参 考 文 献

- [1] 张国红.必须重视毒素在动物疾病防治中的关键[J].畜牧兽医科技信息,2003(7):4-7.
- [2] 万遂如.当前我国猪群中细菌性疾病流行状况与防控对[A].第八届全国会员代表大会暨第十五次学术研讨会 [C]. 江苏徐州, 2013.
- [3] RAMACHANDRAN G.Gram-positive and gram-negative bacterial toxins in sepsis:A brief review [J]. Virulence,2014,5(1): 213-218.
- [4] PROFT T,SRISKANDAN S,YANG L,et al. Superantigens and streptococcal toxic shock syndrome[J]. Emerg Infect Dis,2003,9(10):1211-1218.
- [5] VAN DER POLL T,OPAL SM. Host-pathogen interactions in sepsis[J]. Lancet Infectious Diseases,2008,8(1):32-43.
- [6] AKIRA S,UEMATSU S,TAKEUCHI O. Pathogen recognition and innate immunity[J].Cell,2006,124(4): 783-801.
- [7] Yu H,Jing H,Chen Z,et al. Human Streptococcus suis outbreak,Sichuan,China[J].Emerg Infect Dis,2006,12(6): 914-920.
- [8] GOTTSCHALK M,XU J,CAIZAS C,et al. Streptococcus suis: a new emerging or an old neglected zoonotic pathogen [J]. Future Microbiol,2010,5(3): 371-391.
- [9] BAUMS C G,VALENTIN-WEIGAND P. Surface-associated and secreted factors of Streptococcus suis in epidemiology,pathogenesis and vaccine development [J]. Anim Health Res Rev, 2009,10(1): 65-83.
- [10] JACOBS A A,LOEFFEN P L,VAN A J,et al. Identification, purification, and characterization of a thiol-activated hemolysin (suilysin) of Streptococcus suis [J]. Infect Immun,1994,62(5): 1742-1748.
- [11] TAKEUCHI D,AKEDA Y,NAKAYAMA T,et al. The Contribution of Suilysin to the Pathogenesis of Streptococcus suis Meningitis[J]. J Infect Dis,2014.
- [12] LALONDE M,SEGURA M,LACOUTURE S,et al. Interactions between Streptococcus suis serotype 2 and different epithelial cell lines[J]. Microbiology,2000,146(8):1913-1921.

- [13] CHARLAND N, NIZET V, RUBENS C E, et al. *Streptococcus suis* serotype 2 interactions with human brain microvascular endothelial cells[J]. *Infect Immun*, 2000, 68(2): 637-643.
- [14] CHABOT-ROY G, WILLSON P, SEGURA M, et al. Phagocytosis and killing of *Streptococcus suis* by porcine neutrophils[J]. *Microb Pathog*, 2006, 41(1): 21-32.
- [15] SEGURA M, GOTTSCHALK M. *Streptococcus suis* interactions with the murine macrophage cell line J774: adhesion and cytotoxicity[J]. *Infect Immun*, 2002, 70(8): 4312-4322.
- [16] BENGAL L, FULDE M, NEIS C, et al. Polysaccharide capsule and sulysin contribute to extracellular survival of *Streptococcus suis* co-cultivated with primary porcine phagocytes [J]. *Vet Microbiol*, 2008, 132(1/2):211-219.
- [17] SEGURA M, VANIER G, AL-NUMANI D, et al. Proinflammatory cytokine and chemokine modulation by *Streptococcus suis* in a whole-blood culture system[J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2006, 47(1): 92-106.
- [18] VANIER G, SEGURA M, FRIEDL P, et al. Invasion of porcine brain microvascular endothelial cells by *Streptococcus suis* serotype 2[J]. *Infect Immun*, 2004, 72(3): 1441-1449.
- [19] 陈品. 副猪嗜血杆菌耐药性分子机制研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2011.
- [20] STEVENS M K, LATIMER J L, LUMBLEY S R, et al. Characterization of a *Haemophilus ducreyi* mutant deficient in expression of cytolethal distending toxin [J]. *Infect Immun*, 1999, 67(8):3900-3908.
- [21] SHENKER B J, HOFFMASTER R H, ZEKAVAT A, et al. Induction of apoptosis in human T cells by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* cytolethal distending toxin is a consequence of G2 arrest of the cell cycle [J]. *J Immunol*, 2001, 167(1): 435-441.
- [22] ZHOU M, ZHANG Q, ZHAO J, et al. *Haemophilus parasuis* encodes two functional cytolethal distending toxins: CdtC contains an atypical cholesterol recognition/interaction region [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3):32-80.
- [23] SCHALLER A, KUHN R, KUHNERT P, et al. Characterization of apxIVA, a new RTX determinant of *Actinobacillus pleuropneumoniae*[J]. *Microbiology*, 1999, 145(8):2105-2116.
- [24] LIU J L, CHEN X, TAN C, et al. In vivo induced RTX toxin ApxIVA is essential for the full virulence of *Actinobacillus pleuropneumoniae* [J]. *Veterinary Microbiology*, 2009, 137(3/4): 282-289.
- [25] CHO W S, CHAE C. Expression of the apxIV gene in pigs naturally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*[J]. *J Comp Pathol*, 2001, 125(1):34-40.
- [26] CHIEN M S, CHAN Y Y, CHEN Z W, et al. *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 10 derived ApxI induces apoptosis in porcine alveolar macrophages [J]. *Vet Microbiol*, 2009, 135(3/4):327-333.
- [27] VANDEN P G, ZECCHINON L L, FETT T, et al. Probing of *Actinobacillus pleuropneumoniae* ApxIII toxin-dependent cytotoxicity towards mammalian peripheral blood mononucleated cells[J]. *BMC Res Notes*, 2008(1):121.
- [28] MULLAN P B, LAX A J. *Pasteurella multocida* toxin is a mitogen for bone cells in primary culture [J]. *Infect Immun*, 1996, 64(3):959-965.
- [29] 陈军, 张淑华. 细菌内毒素的危害性及防治[J]. 国外医药抗生素分册, 2005, 26(1): 44-48.
- [30] 田颖, 陈本龙, 柴同杰. 鸭舍中气载内毒素的测定[J]. 家畜生态学报, 2007(1):66-69.
- [31] YAMAMOTO A, SAKAI T, OCHIAI M, et al. Augmenting effect of antibiotics on endotoxin activity may cause a safety problem [J]. *Microbiology And Immunology*, 2004, 48(2):97-102.
- [32] 梁爱华. 鸡蛋清溶菌酶与 β -内酰胺类抗生素联合应用对大肠埃希氏菌生物特性的影响 [J]. 中国抗生素杂志, 2001(5): 371-374.
- [33] 高宏富, 袁肖. 杀菌性 / 通透性增加蛋白模拟肽对内毒素 / 脂多糖致小鼠急性肺损伤的保护作用 [J]. 中华烧伤杂志, 2005(2): 100-103.
- [34] 李彦兵. 杀菌 _ 通透性增加蛋白研究现状及应用前景[J]. 中国畜牧兽医, 2009, 36(9):29-33.
- [35] SCOTT M G, VREUGDENHIL A C, BUURMAN W A, et al. Cutting edge: cationic antimicrobial peptides block the binding of lipopolysaccharide(LPS) to LPS binding protein[J]. *J Immunol*, 2000, 164(2):549-553.
- [36] ISOGAI E, HIRATA M, ISOGAI H, et al. Antimicrobial and Lipopolysaccharide-Binding Activities of C-Terminal Domain of Human CAP18 Peptides to Genus *Leptospira*[J]. *Journal of Applied Research*, 2004, 4(1).
- [37] ANDERSSON M, GIRARD R, CAZENAVE P. Interaction of NK lysin, a peptide produced by cytolytic lymphocytes, with endotoxin[J]. *Infect Immun*, 1999, 67(1):201-205.