

# 1 株 9 型猪链球菌全基因组分析

席小燕<sup>1</sup>, 李晓琪<sup>2</sup>, 陈家苑<sup>2</sup>, 彭凌<sup>2</sup>

**摘要:**目的 探索 9 型猪链球菌基因组功能及遗传关系。方法 采用生物信息学方法对 1 株 9 型猪链球菌强毒株 GD18 的全基因组序列进行注释,并与 GenBank 上的 15 株猪链球菌进行比较基因组学分析。结果 GD18 菌株基因组全长 2 067 661 bp, 总蛋白 1 961 个, 注释到 COG、GO、KEGG、CAZy 和 PHL-base 数据库的基因分别占总蛋白的 77.05%、71.29%、43.91%、4.49% 和 3.37%。毒力因子分析表明猪链球菌毒力因子的复杂以及并非所有的猪链球菌菌株都有一套通用的毒力因子。耐药基因分析表明 GD18 含多种类的耐药基因, 且存在丰富的外排系统。蛋白预测结果显示 GD18 具有 114 个信号肽蛋白和 30 个分泌蛋白。16 个菌株基因组比较分析发现共有的核心基因为 1 244 个, 非共有基因共 1 685 个, 特有基因共 1 417 个。进化分析表明 GD18 与加拿大分离株 89-3576-3 亲缘关系最近, 且国内菌株基本处在不同分支。结论 对 1 株 9 型猪链球菌分离株的全基因组、基因功能、进化关系等进行分析, 为 9 型猪链球菌基因组整体水平的研究奠定基础和提供数据支撑。

**关键词:**猪链球菌; 9 型; 基因组分析; 基因注释

中图分类号:S378.1

文献标识码:A

文章编号:1002-2694(2022)08-0707-07

## Genomic analysis of a strain of *Streptococcus suis* serotype 9

XI Xiao-yan<sup>1</sup>, LI Xiao-qi<sup>2</sup>, CHEN Jia-yuan<sup>2</sup>, PENG Ling<sup>2</sup>

(1. Medical College, Shaoguan University, Shaoguan 512026, China;

2. Henry Fok College of Biology and Agriculture, Shaoguan University, Shaoguan 512005, China)

**Abstract:** In this study, the whole genome sequence of the virulent strain of *Streptococcus suis* serotype 9 GD18 was annotated through bioinformatics methods, and comparative genomics analysis was performed with 15 strains of *S. suis* in GenBank. The genome of GD18 is 2 067 661 bp, with 1 961 proteins. The genes annotated in COG, GO, KEGG, CAZy and PHL-Base accounted for 77.05%, 71.29%, 43.91%, 4.49% and 3.37% of GD18 total protein, respectively. Virulence factor analysis indicated that the virulence factors of *S. suis* were complex, and not all *S. suis* strains shared a set of common virulence factors. Drug resistance gene analysis revealed that GD18 contains many drug resistance genes and has a rich drug efflux system. GD18 contains 114 signal peptide proteins and 30 secretory proteins. A total of 1 244 core genes, 1 685 dispensable genes and 1 417 specific genes were identified in 16 *S. suis* strains through comparative genome analysis. Phylogenetic analysis indicated that GD18 was most closely related to the Canadian strain 89-3576-3, and the domestic strains were located in different branches. Therefore, the genetic relationships among *S. suis* strains are complex, and their evolutionary pathway is diverse in China. This study lays a foundation and provides data support for research on the overall level of the genome of *S. suis* serotype 9.

**Keywords:** *Streptococcus suis*; serotype 9; genome analysis; gene annotation

Supported by the Shaoguan Science and Technology Project (No.210724094530192)

Corresponding author: Peng Ling, Email: 308668576@qq.com

猪链球菌(*Streptococcus suis*)是一种对人兽健康有严重危害的革兰氏阳性病原菌, 可造成猪和人

韶关市科技计划项目(No.210724094530192)

通讯作者:彭凌, Email: 308668576@qq.com;

ORCID: 0000-0002-7798-703X

作者单位:1.韶关学院医学院,韶关 512026;

2.韶关学院英东生物与农业学院,韶关 512005

患上败血症、脑膜炎等病, 对畜牧养殖业和人的健康造成很大的威胁<sup>[1]</sup>。我国于 1998 年和 2005 年发生两起人感染猪链球菌聚集性疫情, 造成多人死亡, 近年来常有零星病例报告, 需要引起重视<sup>[2-4]</sup>。猪链球菌根据荚膜多糖抗原的不同分为 33 个血清型, 包括 1/2、1-31、33 型<sup>[5-7]</sup>, 2 型是迄今为止从猪和人类病例中分离出的最常见的血清型<sup>[8-9]</sup>。然而, 在许多欧

洲国家,9型已经成为引起猪侵袭性疾病的重要且流行的血清型,这种血清型经常从密集饲养的猪群的患病猪分离出来,流行病学研究表明,近年来,我国9型的流行率不断上升<sup>[9-11]</sup>。并且已有从野猪、野猫中分离出来的报道<sup>[13-14]</sup>。近年来也有猪链球菌9型引起的人类病例的报道<sup>[15]</sup>,说明这种血清型具有人兽共患特性,这应该引起我们重视。

基因组技术的使用使得猪链球菌发病机理的研究有了质的飞跃,以往研究表明猪链球菌种群的基因组存在很大差异,即使是同一血清型的菌株之间基因型也可能不同,同时毒力因子也存在差异,存在较大地理差异<sup>[16-17]</sup>,意味着毒力潜力是遗传相关的。尽管9型流行率越来越高,但是关于9型菌株的数据很少,有少量的研究报道称并非所有9型菌株都具有相同的毒力潜力<sup>[18-19]</sup>,加大对9型猪链球菌的分子水平研究十分必要。本研究测定分离自广东某猪9型猪链球菌强毒株的全基因组序列,将测序得到的结果与NCBI上的基因组数据库上的数据进行对比分析,获得全基因组序列注释信息并与NCBI中得到近缘菌株进行比较分析。本研究结果为9型猪链球菌基因组整体水平的研究奠定基础和提供数据支撑。

## 1 材料与方法

**1.1 菌株及基因组序列** 菌株GD18分离自广东某猪场发病猪的关节液,鉴定为9型高致病菌株并采用Illumina Hiseq<sup>TM</sup>完成基因组测序<sup>[20]</sup>。

**1.2 基因组的注释** 将GD18菌株测序得到的基因信息与NCBI上的COG、GO、KEGG、CAZyVFDB、PHI-base、CARD数据库进行比对,使用SinalP软件预测信号肽、使用ProCamp软件对蛋白进行亚细胞定位,最终可获得GD18菌株全基因组注释的结果。

**1.3 GD18菌株与其他猪链球菌全基因组的比较分析** 根据菌株GD18的基因组序列获取16S rRNA的基因序列,采用BLAST与NCBI上的16S rRNA数据库进行比对,选取同源性高的近缘菌株,并从NCBI中得到近缘菌株的基因组信息,利用PGAP软件比较GD18与近缘菌株的共有基因和特有基因。进一步对不同的菌株进行比较分析得到基因上的SNPs位点,以UPGMA聚类方式构建系统发育树。

## 2 结果

**2.1 基因组基本特征** 猪链球菌GD18的基因组

大小为2 067 661 bp,GC含量为41.33%。组分分析发现,基因总数为2 048个,基因平均长度为893.79 bp,基因总长度为1 830 482 bp,基因编码比例率为88.53%。总蛋白数1 961个,tRNA为45个,rRNA为5个。

### 2.2 基因组注释

**2.2.1 COG数据库注释结果** COG数据库是位于NCBI上一个基于同源基因直系关系的数据库,COG将所有编码基因分为25类。COG数据库对比分析结果显示,GD18菌株有1 511个功能基因被划分为20个COG亚类,占总蛋白的77.05%,存在最多的是碳水化合物运输和代谢相关基因(10.79%),其次是用于翻译、核糖体结构和生物发生(10.13%),氨基酸转运与代谢(8.14%),转录(7.41%),复制、重组和修复(6.35%),细胞壁/膜合成(5.43%),无机离子转运与代谢(4.24%)相关基因等(图1)。

**2.2.2 GO数据库注释结果** GO数据库是一个基因功能的分类体系,含有分子功能、生物过程、细胞组分3个本体。GD18在GO数据库中注释到1 398个蛋白,占总蛋白的71.29%。在3个类别的分布:分子功能为19项,主要体现在催化和结合等;参与生物过程为13项,主要体现在代谢过程和细胞过程等;构成细胞组分为12项,主要体现在细胞和细胞部分等(图2)。

**2.2.3 KEGG数据库注释结果** KEGG数据库是关于生物系统较完善的数据库,包括基因组、化学信息以及系统功能信息。对预测到的GD18菌株基因预测信息进行KO注释,结果显示GD18仅有861个基因可以对应,占总蛋白的43.91%,主要包括碳水化合物代谢通路、氨基酸代谢通路、膜转运通路等(图3)。

**2.2.4 CAZy数据库注释结果** CAZy数据库是表示碳水化合物活性酶的数据库,该数据分为按照活性酶在生物学过程中的作用不同分为5个主要分类和与碳水化合物结合结构域。使用HMMER3将GD18与CAZy数据库进行比对,38个基因注释为糖苷水解酶、25个基因注释为糖基转移酶、12个基因注释为糖类酯解酶、10个基因注释为碳水化合物结合结构域、2个基因注释为多糖裂解酶、1个基因注释为氧化还原酶,共注释到88个碳水化合物活性酶基因,占总基因的4.49%。

**2.2.5 PHI-base数据库注释结果** PHI-base是病原与宿主互作数据库,对药物干预靶基因的研究具有重要的作用,数据库主要是关于微生物病原与动

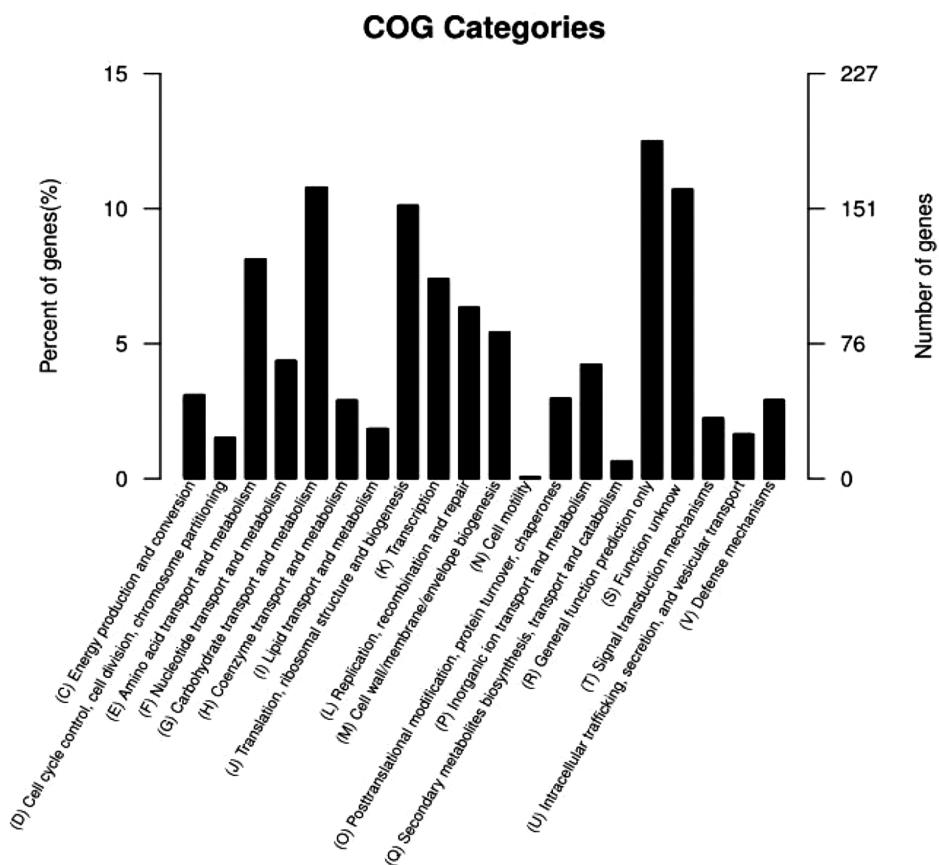


图1 GD18 COG注释

Fig.1 COG annotation of GD18

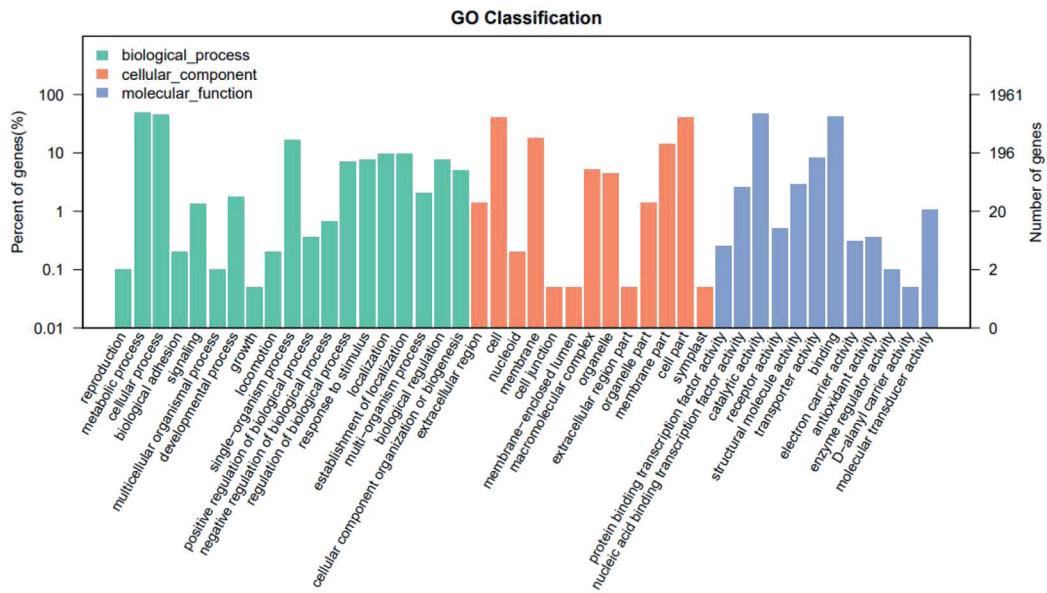


图2 GD18 GO注释

Fig.2 GO annotation of GD18

植物、真菌宿主的相互作用数据。GD18 共有 66 个基因注释到该数据库中,占总基因的 3.37%。将这些基因进行表型分类,注释为导致毒力降低的基因

26 个,对毒力没有影响的基因 24 个,导致毒力损失的基因 6 个,混合功能的基因 6 个,致病效应基因 5 个,导致毒力增强的基因 4 个,致死因子 2 个,抗药

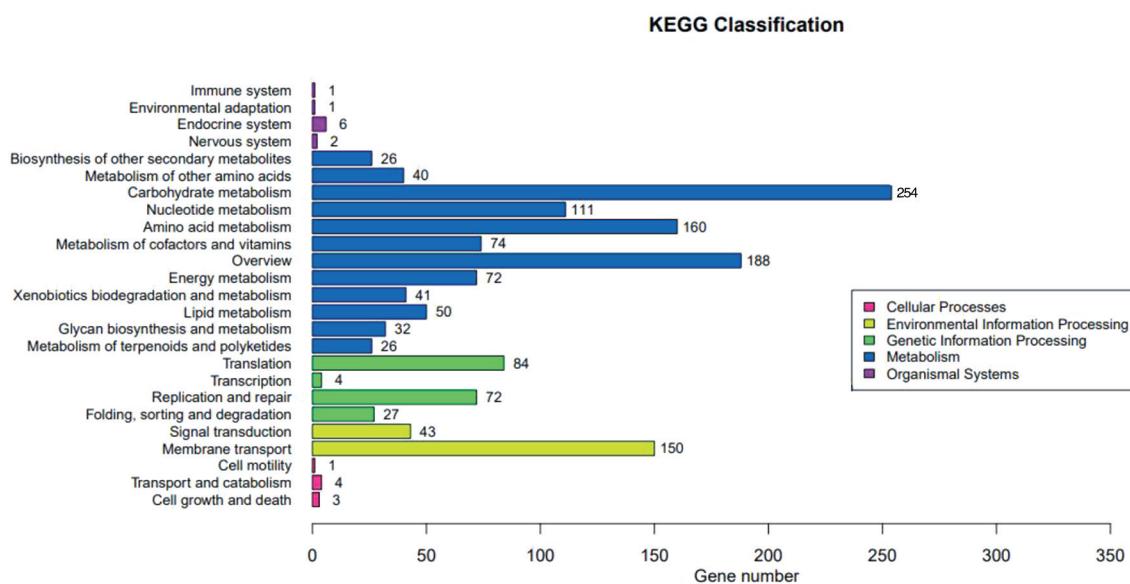


图 3 GD18 KEGG 注释

Fig.3 KEGG annotation of GD18

性 1 个,其中有 10 个基因注释为 2~5 个表型。

**2.2.6 毒力因子分析** VFDB 数据库是一个用于专门研究致病菌的相关的毒力因子的数据库,分为 setA 和 setB 两部分。GD18 菌株预测蛋白与 VFDB 数据比对,与 SetA 数据库比对得到毒力因子 133 个,与 SetB 数据库比对得到毒力因子 140 个,包括多种结合蛋白、反应调控因子、透明质酸裂解酶前体和荚膜多糖等。对照已报道的 70 个毒力因子<sup>[21~28]</sup>,GD18 具有 66 个,缺乏 *epf*、*sly*、*rgg*、*nadR*。

**2.2.7 耐药基因分析** CARD 数据库是用于研究药物作用、环境治理的经典耐药性数据库。使用 BLAST 把基因蛋白序列与 CARD 数据库进行对比,后将 GD18 全基因组序列和其对应的耐药性注释信息结合分析,注释结果表明 GD18 包含  $\beta$ -内酰胺类、喹诺酮类、大环内酯类、林可酰胺类、四环素类、氨基糖苷类、磺胺类等多种类型的抗生素耐药基因,共 28 个抗生素耐药基因。其作用机制主要药物作用靶位改变、核糖体靶位改变、靶蛋白的保护、产生修饰酶、二氢蝶酸合成酶发生变异等。另外存在多种与外排机制相关的基因,如假定 ABC 转运蛋白 ATP 结合蛋白/MT1014、大环内酯输出 ATP 结合/渗透酶蛋白 MacB、假定的 ABC 转运蛋白 ATP 结合蛋白 YxlF。

**2.2.8 信号肽预测** 信号肽蛋白是一种携带新合成的蛋白转移到相应的代谢通路信息的短肽链。运用 SignalP 软件进行 GD18 菌株的信号肽蛋白预测,结果显示 GD18 具有 114 个信号肽蛋白,占总蛋

白的 5.81%,大小由 12~52 个氨基酸组成。

**2.2.9 蛋白的亚细胞定位** 细胞中的蛋白需要在特定的位置发挥作用,细胞中蛋白的位置往往与作用位置相同,通过对蛋白位置的定位可以初步了解蛋白所发挥的作用。运用 ProtCamp 软件对 GD18 菌株的蛋白进行亚细胞定位,结果显示 1 098 个位于胞浆(55.99%),414 个位于细胞膜(21.11%),30 个位于胞外(1.53%)。

**2.3 GD18 与其他猪链球菌比较分析** 使用 GD18D 的 16srRNA 序列与 NCBI 上的数据库进行比对,选取同源性高 15 个近缘菌株,各菌株基因组基本信息见表 1,基因组大小在 1.88~2.35 Mb 之间,GC 含量基本在 41% 左右,基因数在 1 813~2 265 个之间,蛋白数在 1 709~2 139 个之间,tRNA 在 27~59 个之间,rRNA 在 3~12 个之间,各菌株间表现出较大差异。PGAP 软件对 16 个菌株基因组序列分析结果表明 16 个菌株共有的核心基因为 1 244 个,特有基因 24~214 个,GD18 有特有基因 82 个(表 1),共有基因占各菌株总基因的 58%~73%。16 个菌株非共有基因共 1 685 个,菌株特有基因共 1 417 个,COG 注释表明共有核心基因以代谢相关基因占优势,有 401 个(32%),而非共有基因和特有基因主要是功能未知等无显著特征的基因,分别有 1 057 和 1 102 个(63% 和 78%)(表 2)。

将上述 15 株菌株与 GD18 的全基因组进行比较分析构建系统进化树图,结果详见图 4,该进化树含有 6 个分支,GD18 株与加拿大分离株 89-3576-3,丹麦分离株 4417 和一个国内分离株 YS24 同处

一个分支,与 89-3576-3 株亲缘关系最近;而其它 3

个国内分离株均属于不同分支(图 4)。

表 1 16 株猪链球全基因组比较

Tab.1 Genomic comparison of 16 *Streptococcus suis* strains

菌株	血清型	分离地	长度 (Mb)	GC 含量/ %	rRNA	tRNA	蛋白质	基因	特有基因
YS7	NT	中国	2.351 08	41.3	4	39	2 120	2 258	214
YS43	NT	中国	2.051 80	41.2	3	39	1 919	2 019	79
YS24	NT	中国	2.107 12	41.2	3	30	1 956	2 059	33
YS17	NT	中国	2.337 68	41.0	3	32	2 161	2 281	235
GD18	SS9	中国	2.067 66	41.3	5	45	1 961	2 048	82
NT77	SS18	加拿大	2.316 31	41.0	4	34	2 085	2 255	60
93A	SS17	加拿大	2.326 90	41.1	3	34	2 083	2 274	30
92-4172	SS31	加拿大	2.303 90	41.3	3	43	2 139	2 254	206
89-3576-3	SS25	加拿大	2.126 13	41.3	3	35	1 986	2 086	49
89-2479	SS23	加拿大	2.168 08	41.0	3	43	1 998	2 148	55
42A	SS19	加拿大	2.290 08	41.2	4	38	2 058	2 244	25
6407	SS4	丹麦	2.292 36	41.0	12	59	2 107	2 265	72
4417	SS10	丹麦	2.221 17	41.1	3	27	2 064	2 184	81
2726	SS16	丹麦	2.223 16	41.1	3	34	2 063	2 179	136
2524	SS6	丹麦	1.882 24	41.5	3	32	1 709	1 813	36
11538	SS5	丹麦	2.166 27	40.9	3	42	1 987	2 123	24

表 2 16 株猪链球菌核心、非共有和特有 Orthologs Cluster 的 COG 分布

Tab.2 Distribution of orthologs of core, dispensable and specific COG clusters from 16 *Streptococcus suis* strains

功能	共有基因	非共有基因	特有基因
	COG 分布	COG 分布	COG 分布
信息存储与处理相关基因	285	199	100
细胞过程和信号相关基因	182	183	152
代谢相关基因	401	246	63
缺乏明显特征基因	376	1 057	1 102
总数	1 244	1 685	1 417

### 3 讨论

随着现代基因测序技术的进步,为防治猪链球菌提供了一种全新的思路。针对现有的猪链球菌株研究主要集中在 2 型,9 型菌株的数据很少的现状,本研究测定一株 9 型高致病猪链球菌菌株全基因组序列,基因组全长为 2 067 661 bp,基因总数为 2 048 个,蛋白总数为 1 961 个。COG 结果显示 GD18 菌株碳水化合物运输和代谢、翻译,核糖体结构和生物

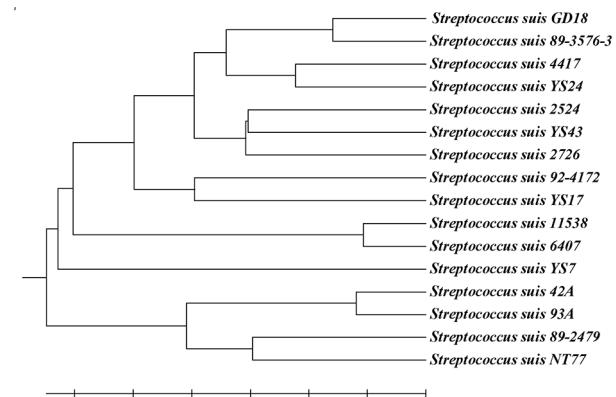


图 4 16 个猪链球菌系统进化树

Fig.4 Phylogenetic tree of 16 *Streptococcus suis* strains

发生、氨基酸转运和代谢等相关基因特别活跃,GO 分析显示在分子功能方面大多数基因参与催化、结合和转运,生物过程方面大多数基因参与代谢过程和细胞过程,KEGG 分析显示 GD18 主要包括碳水化合物代谢通路、氨基酸代谢通路、膜转运通路,这些重要的功能和通路也许与该菌的致病性、物质转运、胞内环境的建立以及表达调控有重要的联系。CAZy 数据库注释结果表明 GD18 含有丰富的碳水化合物活性酶,说明该菌能利用多种糖类,环境适应

性强。另外 GD18 预测到 114 个信号肽蛋白,其长度在 12~52 个氨基酸之间,信号肽蛋白可引导蛋白质分泌到细胞外,通常分泌蛋白可能在细菌致病中起重要作用,对 GD18 亚细胞定位显示有 30 个蛋白位于细胞外,长度在 48~1104 个氨基酸之间,其中 26 个蛋白长度小于 700 个氨基酸,小型蛋白结构一般简单,会更方便与宿主互作,但是它们在致病中是否起重要作用,有待实验验证。同时注释结果也表明有很多基因并没有注释入这些数据库或功能未知,这些基因有待于进一步的挖掘功能。

VFDB 数据库对比结果表明 GD18 具有丰富的毒力因子,与 SetA 数据库比对得到 133 个,与 SetB 数据库比对得到 140 个。对照已报道的 70 个毒力因子,GD18 具有 66 个,缺乏 *epf*、*sly*、*rgg*、*nadR*,已有研究表明菌株的高毒力与其 *mrp*/*epf*/*sly* 基因的存在呈正相关<sup>[29]</sup>,而 GD18 缺乏其中 2 种,但临床表现仍为高致病性菌株,这表明猪链球菌毒力因子的复杂以及并非所有的猪链球菌菌株都有一套通用的毒力因子。CARD 对比结果表明 GD18 具有 7 大类,28 个抗生素耐药基因,其耐药机制多样,存在多种可能与外排机制相关的基因,这些外排系统意味着 GD18 可能处于一个高浓度的抗生素环境,多种抗生素的使用导致其具备了多种耐药基因。

在 GD18 与其它 15 个近缘猪链球菌菌株的比较分析发现猪链球菌不同菌株在基因组大小、基因数、tRNA、rRNA 等方面表现出较大差异。PGAP 软件对 16 个菌株基因组序列分析结果表明 16 个菌株共有的核心基因为 1 244 个,共有基因占各菌株总基因的 58%~73%,特有基因 24~214 个,说明猪链球菌遗传高度可变和复杂性。共有基因以代谢相关基因占优势,占比约 32%,体现了菌株的基本生物学特性。而非共有基因和特有基因主要是功能未知等无显著特征的基因,分别占比约 63% 和 78%,这些基因也许体现了不同菌株在致病性、耐药性等方面的差异,值得进一步对比研究。进化分析表明 16 个菌株分为 6 个分支,GD18 与加拿大分离株 89-3576-3 亲缘关系最近,同处一个分支的还有丹麦分离株 4417 和一个国内分离株 YS24,但其它 3 个国内分离株均处在不同分支,这表明国内菌株遗传关系复杂,且菌株存在国际交流,进化途径多样。

#### 利益冲突:无

**引用本文格式:**席小燕,李晓琪,陈家苑,等.1 株 9 型猪链球菌全基因组分析[J].中国人兽共患病学报,2022,38(8):707-713. DOI:10.3969/j.issn.1002-2694.2022.00.0102

#### 参考文献:

- [1] Segura M, Calzas C, Grenier D, et al. Initial steps of the pathogenesis of the infection caused by *Streptococcus suis*: fighting against nonspecific defenses[J]. FEBS Lett, 2016, 590 (21): 3772-3799. DOI: 10.1002/1873-3468.12364
- [2] 杨维中,余宏杰,景怀琦,等.四川省一起伴中毒性休克综合征的人感染猪链球菌 2 型暴发[J].中华流行病学杂志,2006,27(3):185-191. DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2006.03.001
- [3] 姚火春,陈国强,陆承平.猪链球菌 1998 分离株病原特性鉴定[J].南京农业大学学报,1999,22(2):67-70. DOI: 10.3321/j.issn:1000-2030.1999.02.016
- [4] 常开锋,赵利江,韩军,等.2016—2019 年临沂市人感染猪链球菌病流行病学特征分析[J].预防医学论坛,2020,26(5):379-381. DOI: 10.16406/j.pmt.issn.1672-9153.2020.05.018
- [5] Segura M, Calzas C, Grenier D, et al. Initial steps of the pathogenesis of the infection caused by *Streptococcus suis*: fighting against nonspecific defenses[J]. FEBS Lett, 2016, 590 (21): 3772-3799. DOI: 10.1002/1873-3468.12364
- [6] Le HTT, Nishibori T, Nishitani Y, et al. Reappraisal of the taxonomy of *Streptococcus suis* serotypes 20, 22, 26, and 33 based on DNA-DNA homology and *sodA* and *recN* phylogenies [J]. Vet Microbiol, 2013, 162 (2/4): 842-849. DOI: 10.1016/j.vetmic.2012.11.001
- [7] Hill JE, Gottschalk M, Brousseau R, et al. Biochemical analysis, cpn60 and 16S rDNA sequence data indicate that *Streptococcus suis* serotypes 32 and 34, isolated from pigs, are *Streptococcus orisratti*[J]. Vet Microbiol, 2005, 107 (1/2): 63-69. DOI: 10.1016/j.vetmic.2005.01.003
- [8] Gottschalk M, Segura M, Xu J, et al. *Streptococcus suis* infections in humans: the Chinese experience and the situation in North America[J]. Anim Health Res Rev, 2007, 8 (1): 29-45. DOI: 10.1017/S1466252307001247
- [9] 陈申申,马家乐,张新锋,等.致仔猪脑膜炎猪链球菌的分离鉴定[J].畜牧兽医学报,2019,50(1):143-150. DOI: 10.11843/j.issn.0366-6964.2019.01.017
- [10] 李丽,黄良宗,谢博,等.9 型猪链球菌广东株的分离鉴定和基因序列分析[J].中国畜牧兽医,2018,45(4):1016-1026.
- [11] 姜轩,张欣,张奥,等.猪链球菌 9 型分离鉴定及其对小鼠的致病性试验[J].动物医学进展,2020,41(10):59-63. DOI: 10.16437/j.cnki.1007-5038.2020.10.011
- [12] 关琳,王丹丹,祝昊丹,等.猪链球菌 9 型分离株的耐药性及耐药基因分析[J].中国人兽共患病学报,2019,35(11):1015-1020. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2019.00.174
- [13] Verónica SDR, Fernandez-Garayzabal JF, Mentaberre G, et al. Characterisation of *Streptococcus suis* isolates from wild boars (*Sus scrofa*)[J]. Vet J, 2014, 200 (3): 464-467. DOI: 10.1016/j.tvjl.2014.03.013
- [14] Fang T, Pan Z, Li D, et al. Isolation and characterization of a *Streptococcus suis* serotype 9 from a wild cat[J]. Acta Microbiol Sin, 2016, 56 (2): 275-282. DOI: 10.13343/j.cnki.wsxb.20150244
- [15] Kerdsin A, Hatrongjit R, Gottschalk M, et al. Emergence of *Streptococcus suis* serotype 9 infection in humans[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2017, 50 (4): 545-546. DOI: 10.1016/j.jmii.2015.06.011
- [16] Jiang XW, Yang, YK, Zhou JJ, et al. Peptidyl isomerase PrsA

- is surface-associated on *Streptococcus suis* and offers cross-protection against serotype 9 strain[J]. FEMS Microbiol Lett, 2019, 366 (2): fnz002. DOI: 10.1093/femsle/fnz002
- [17] Segura M, Fittipaldi N, Calzas C, et al. Critical *Streptococcus suis* virulence factors: are they all really critical[J]. Trends Microbiol, 2017, 25 (7): 585-599. DOI: 10.1016/j.tim.2017.02.005
- [18] Dong W, Zhu Y, Ma Y, et al. Multilocus sequence typing and virulence genotyping of *Streptococcus suis* serotype 9 isolates revealed high genetic and virulence diversity[J]. FEMS Microbiol Lett, 2017, 364 (22): 1-8. DOI: 10.1093/femsle/fnx192
- [19] Tang H, Ren H, Wu Z, et al. Relationship between DNA nuclelease and the virulence of *Streptococcus suis* serotype 9[J]. Acta Microbiol Sin, 2017, 57 (4): 480-489. DOI: 10.13343/j.cnki.wsxb.20160226
- [20] Peng L, Lin MT, Huang ZH, et al. Genetic analysis and pathogenicity of different sequence types of *Streptococcus suis* isolated from pigs in southern China[J]. FEMS Microbiol Lett, 2020, 367 (6): fnaa049. DOI: 10.1093/femsle/fnaa049
- [21] Hu YL, Hu Q, Wei R, et al. The XRE family transcriptional regulator SrtR in *Streptococcus suis* is involved in oxidant tolerance and virulence[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2018, 8: 452. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00452
- [22] Li Q, Zhang YH, Du DC, et al. Characterization and functional analysis of PnuC that is involved in the oxidative stress tolerance and virulence of *Streptococcus suis* serotype 2[J]. Vet Microbiol, 2018, 216 (1): 198-206. DOI: 10.1016/j.vetmic.2018.02.013
- [23] Liu HZ, Fu H, Jiang XW, et al. PrsA contributes to *Streptococcus suis* serotype 2 pathogenicity by modulating secretion of selected virulence factors[J]. Vet Microbiol, 2019, 236: 108375.
- [24] Roy S, Zhu YC, Ma J, et al. Role of clpx and clpp in *Streptococcus suis* serotype 2 stress tolerance and virulence[J]. Microbiol Res, 2019, 223-225: 99-109. DOI: 10.1016/j.mires.2019.04.003
- [25] Wang Y, Wang YX, Liu BB, et al. PDH modulate virulence through reducing stress tolerance and biofilm formation of *Streptococcus suis* serotype 2[J]. Virulence, 2019, 10 (1): 588-599. DOI: 10.1080/21505594.2019.1631661
- [26] Xu JL, Zheng CK, Cao MM, et al. The manganese efflux system MntE contributes to the virulence of *Streptococcus suis* serotype 2[J]. Microbiol Pathog, 2017, 110 (0): 23-30. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.06.022
- [27] Zheng H, Du PC, Qiu XT, et al. Genomic comparisons of *Streptococcus suis* serotype 9 strains recovered from diseased pigs in Spain and Canada[J]. Vet Res, 2018, 49 (1): 1-13. DOI: 10.1186/s13567-017-0498-2
- [28] Zheng F, Shao ZQ, Hao XN, et al. Identification of oligopeptide-binding protein (OppA) and its role in the virulence of *Streptococcus suis* serotype 2[J]. Microbiol Pathog, 2018, 118: 322-329. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.03.061
- [29] Fittipaldi N, Segura M, Grenier D, et al. Virulence factors involved in the pathogenesis of the infection caused by the swine pathogen and zoonotic agent *Streptococcus suis*[J]. Future Microbiol, 2012, 7 (2): 259-279. DOI: 10.2217/fmb.11.149

收稿日期:2022-01-17 编辑:王晓欢

## (上接第 706 页)

- [7] Meng XJ. Zoonotic and foodborne transmission of hepatitis E virus[J]. Semin Liver Dis, 2013, 33(1): 41-49. DOI: 10.1055/s-0033-1338113
- [8] Tatsunori N, Kazuaki T, Masaharu T, et al. Investigating the origin and global dispersal history of hepatitis E virus genotype 4 using phylogeographical analysis[J]. Liver Int, 2016, 36(1): 31-41. DOI: 10.1111/liv.12880
- [9] 李峰, 孟继鸿, 董晨, 等. 戊型肝炎病毒通用性 PCR 引物的设计及其基因分型的研究[J]. 病毒学报, 2009, 25(1): 9-16. DOI: 10.3321/j.issn: 1000-8721.2009.01.002
- [10] 丁显香, 张丽杰, 孙校金, 等. 2004—2018 年中国戊型病毒性肝炎发病趋势和空间聚集性[J]. 中国疫苗和免疫, 2020, 26 (2): 136-141. DOI: 1006-916X(2020)02-0136-06
- [11] 颜丙玉, 吕静静, 冯艺, 等. 2017 年山东省戊型肝炎病毒基因型分布及分子流行病学特征[J]. 中华预防医学杂志, 2020, 54 (6): 696-700. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20200311-00315
- [12] Annemieke Christine Mulder, Annelies Kroneman, Eelco Franz, et al. HEV net: a One Health, collaborative, interdisciplinary network and sequence data repository for enhanced hepatitis E virus molecular typing, characterisation and epidemiological investigations[J]. Eurosurveillance, 2019, 24(10): e1800407. DOI: 10.2807/1560.7917.ES.2019.24.10.1800407
- [13] 陈欣, 梁雨然, 曹誉龄, 等. 荧光定量 PCR 检测戊肝病毒的应用价值探究[J]. 现代预防医学, 2015, 42(22): 4162-4164.
- [14] Tian H, Fu XL, Wang L, et al. Genotype 4 hepatitis E virus prevalent in eastern China shows diverse subtypes[J]. Hepat Mon, 2015, 15 (6): e25367. DOI: 10.5812/hepatmon.25367v2
- [15] 任宏, 李燕婷, 周欣, 等. 上海市 1997—2012 年戊型肝炎流行特征和基因分型研究[J]. 中华流行病学杂志, 2013, 34(5): 419-423. DOI: 10.3760/cma.j.issn.02546450.2013.05.002
- [16] 刘敏, 李丽娟, 肖文. 中国戊型肝炎病毒基因型及其亚型的地理分布[J]. 中国人兽共患病学报, 2016, 32(2): 182-187. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2016.02.017
- [17] 宫连凤, 刘娟, 韩文清, 等. 烟台沿海地区人源与猪源戊型肝炎病毒基因型别的研究分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2012, 26(1): 31-33. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2012.01.011
- [18] Donald BS, Peter S, Jameel S, et al. Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae[J]. J General Virol, 2015, 96(Pt5): 1191-1192. DOI: 10.1099/vir.0.068429-0
- [19] 吴昊澄, 徐校平, 吴晨, 等. 浙江省戊型肝炎发病时空特征多成分分析[J]. 中华地方病杂志, 2018, 37(4): 306-311. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4255.2018.04.010

收稿日期:2021-12-13 编辑:王晓欢