

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2025.01.002

大肠埃希菌导致免疫缺陷小鼠死亡原因的初步研究*

王 琼¹ 宋忠亚² 周雨潇³ 李佳音¹ 鲍 丹^{1Δ}

(中国医学科学院皮肤病医院(中国医学科学院皮肤病研究所))

1 实验动物中心;2 遗传病中心;3 检验科 江苏 南京 210042)

摘要 目的:探究实验室饲养的免疫缺陷 SPF 雌性小鼠在哺乳期异常死亡的原因。**方法:**对死亡的 3 只雌鼠、1 只幼崽及 1 只对照哨兵鼠进行了解剖,取肝脏、脾脏、肠道及肛门组织进行了细菌培养及鉴定;将死亡小鼠及同笼架哨兵鼠的心脏、肺部、肝脏、脾脏、胃部及肠道组织进行病理切片及 HE 染色。**结果:**解剖发现雌鼠胃内大量的饲料积累,肠道基本为排空状态,内无粪便,肝脏、脾脏及肠道无异常表现。死亡雌鼠的心脏、肺部、肝脏及脾脏都有炎症细胞浸润;细菌培养结果显示异常死亡小鼠肝脏、脾脏、肠道及肛门处有细菌生长,对照哨兵鼠肝脏及脾脏无细菌生长。经时间飞行质谱仪鉴定异常死亡小鼠肝脏、脾脏、肠道及肛门处主要致病菌为大肠埃希菌,哨兵鼠肠道主要细菌为缓慢葡萄球菌及加氏乳杆菌,肛门处为土壤短芽孢杆菌。**结论:**本案例揭示了小鼠因胃肠功能紊乱而引发的内源性大肠埃希菌感染,这可能是导致免疫缺陷小鼠死亡的根本原因,提示在免疫缺陷小鼠饲养过程中必须严密监控粪便状况,以便及时发现并预防潜在的感染风险。

关键词:大肠埃希菌;免疫缺陷;小鼠;致病菌;胃肠功能紊乱

中图分类号:R3;S854.43;S856.4 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2025)01-11-08

A Preliminary Study on the Cause of Death in Immunodeficient Mice Caused by *Escherichia coli**

WANG Qiong¹, SONG Zhong-ya², ZHOU Yu-xiao³, LI Jia-yin¹, BAO Dan^{1Δ}

(1 Laboratory animal center; 2 Genetic Disease Center; 3 Department of Clinical laboratory, Hospital for Skin Diseases, Institute of Dermatology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Nanjing, Jiangsu, 210042, China)

ABSTRACT Objective: To explore the causes of aberrant death in immunodeficient SPF female mice during lactation. **Methods:** Three female mice and their pups, as well as a control sentry mouse, were thoroughly dissected to determine the cause of death. The liver, spleen, intestine, and anus were cultured and identified. The heart, lung, liver, spleen, stomach, and intestinal tissues of both dead and sentry mice in the same cage were pathologically cut and stained with HE. **Results:** The stomach had accumulated a large amount of feed, the intestines were empty, and the liver, spleen, and intestines were free of stool. The heart, lungs, liver and spleen of the dead female mice were infiltrated with inflammatory cells. The bacterial culture indicated that the abnormal dead mice had bacterial growth in the liver, spleen, intestine, and anus. In contrast, the control mice had no bacterial growth in the liver and spleen. *Escherichia coli* was identified as the main pathogenic bacteria in liver, spleen, intestine and anus of abnor-

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82103765)

作者简介:王琼(1987-),女,硕士研究生,主管技师,主要研究方向:动物免疫与微生物学,

E-mail: wangqiong@pumcdern.cams.cn

Δ 通讯作者:鲍丹,女,博士研究生,助理研究员,主要研究方向:动物模型的建立和相关调节基因功能和机制研究,

E-mail: baodan@pumcdern.cams.cn

(收稿日期:2024-07-02)

mal dead mice by time-flight mass spectrometer. The main bacteria in the intestine of sentinel mice were *staphylococcus lentus* and *Lactobacillus gasseri*, and the main bacteria in the anus were *Brevibacillus agri* strain. **Conclusions:** This case reveals endogenous *Escherichia coli* infection caused by gastrointestinal dysfunction in mice, which may be the root cause of death in immunodeficient mice. This suggests that the fecal condition must be closely monitored during the feeding of immunodeficient mice to detect and prevent potential infection risks in time.

Key words: *Escherichia coli*; Immune deficiency; Mice; Pathogenic bacteria; Gastrointestinal dysfunction

Chinese Library Classification (CLC): R3; S854.43; S856.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2025)01-11-08

前言

近年来,随着生物医学研究的深入,免疫缺陷小鼠作为实验动物模型在疾病机理和药物筛选中发挥着不可替代的作用。作为常见的肠道病原菌,大肠埃希菌(*Escherichia coli*, *E. coli*)在免疫缺陷小鼠中的感染问题日益受到关注。国内外学者虽已对大肠埃希菌的致病机制进行了广泛研究,但在免疫缺陷小鼠中的感染致死案例仍缺乏深入的分析与启示。本实验室饲养的免疫缺陷 SPF 雌性小鼠在哺乳期内出现了异常死亡现象。本研究通过对免疫缺陷小鼠大肠埃希菌感染致死案例的深入分析,探究其致死机制,主要方法包括对死亡小鼠进行详细的大体解剖、病理学检查、微生物学分析等。通过本研究,我们期望能够为免疫缺陷小鼠大肠埃希菌感染的防治工作提供有价值的参考和借鉴。

1 材料与方法

1.1 试验材料

1.1.1 仪器与耗材 DHP-9052 电热恒温培养箱(上海一恒科学仪器有限公司)、生物安全柜(力康国际贸易(上海)有限公司)、Autof ms1000 全自动微生物快速鉴定质谱(郑州安图生物工程股份有限公司)、干式恒温器(南京茂凯生物有限公司)等。

哥伦比亚血琼脂平皿(广东环凯微生物科技有限公司)、质谱前处理试剂(郑州安图生物工程股份有限公司)、细菌药敏板及配套生理盐水等(贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司)。解剖相关手术器械经高压灭菌后使用。

1.1.2 试验动物 死亡免疫缺陷小鼠 4 只(需保密);哨兵鼠(ICR,购自南京医科大学实验动物中心),许可证号 SYXK(苏)2019-0028。

1.2 试验方法

1.2.1 解剖及细菌培养 将死亡的哺乳期小鼠及同笼架哨兵鼠带出屏障饲养区,在二级生物安全柜中按照无菌原则进行解剖,拍照观察组织相关变化。无菌状态下取肝脏、脾脏、肠道及肛门可疑病灶组织(针尖大小),在血培养平板上按照三区划线的方式进行涂布接种;接种完毕至于 37℃ 恒温培养箱中培养 48 小时,观察菌落生长情况。

1.2.2 细菌鉴定 我们使用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF MS)技术对细菌菌种进行鉴定。细菌样本前处理严格按照说明书操作,首先加入 1 μL 试剂 1(甲酸)对细菌进行破壁处理,至于 50℃ 金属浴表面加速干燥,后滴加 1 μL 的基质液(α- 氰基 -4- 羟基肉桂酸),干燥后,上机进行检测。利用 MALDI-TOF MS 软件在微生物数据库中搜索和识别样品的特征蛋白质指纹图谱来进行鉴定。

1.2.3 组织切片染色及 HE 染色检查 将死亡的哺乳期小鼠及同笼架哨兵鼠的心脏、肺部、肝脏、脾脏、胃部及肠道组织固定于 4%多聚甲醛;固定好的组织进行病理组织包埋并切片,切片后烘干行 HE 染色。在显微镜下观察组织的病理变化及炎症情况。

2 结果

2.1 大体解剖观察

对死亡的 4 只小鼠及 1 只对照哨兵鼠进行了大体解剖观察,我们发现:死亡小鼠的胃内存在大量的饲料积累(图 1 C),而肠道则基本为排空状态,无粪便。此外,肝脏、脾脏及肠道外有明显的粘液及胶冻状渗出物(图 1 A,B)。对照哨兵鼠的解剖结果未见异常。

2.2 细菌培养与鉴定

为确定感染源,我们对死亡小鼠、幼崽及对照哨兵鼠的肝脏、脾脏、肠道及肛门进行了细菌

培养及鉴定。结果显示,死亡小鼠的肝脏、脾脏、肠道及肛门处有细菌生长,而对照哨兵鼠的肝脏及脾脏则无细菌生长(图2)。经时间飞行质谱仪鉴定,死亡小鼠的主要致病菌为大肠埃希菌(图3A)。而对照哨兵鼠肠道的主要细菌为缓慢葡萄球菌及加氏乳杆菌(图3B,C),肛门处为土壤短芽孢杆菌(图3D)。

2.3 病理组织切片结果

通过对病理切片的染色观察,我们发现死亡雌鼠的心脏、肺部、肝脏及脾脏都有炎症细胞浸润(图4A-D),胃部和肠道发生了组织自融,光镜下组织结构模糊,固有层破坏,细胞肿胀,细胞核溶解消失。(图4E、F)。

3 讨论

在常规免疫缺陷小鼠饲养周期中,我们观察到了异常增高的死亡率现象。鉴于其对实验准确性和可重复性的潜在影响,我们启动了一项旨在深入剖析小鼠死亡根本原因的探究。

通过对4例雌性死亡小鼠及其幼崽,以及相应的对照哨兵鼠进行系统性的病理解剖学分析,我们确定了导致小鼠死亡的主要原因系全身性多脏器细菌感染所致。具体表现为,在死亡雌性小鼠的心脏、肺部、肠道、肝脏及脾脏等多个重要脏器的外膜表面,均发现了明显的胶状渗出物,这一病理特征高度提示了细菌从原发

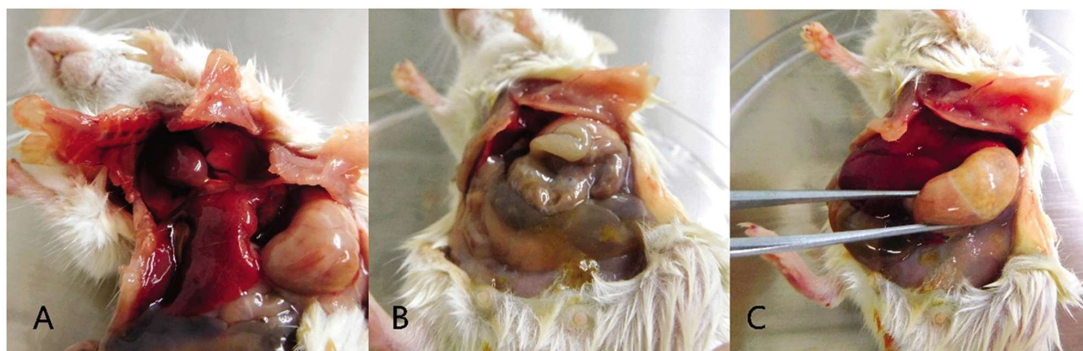


图1 死亡小鼠胸腹腔解剖结果

Fig.1 Autopsy results of the chest and abdominal cavity of dead mice

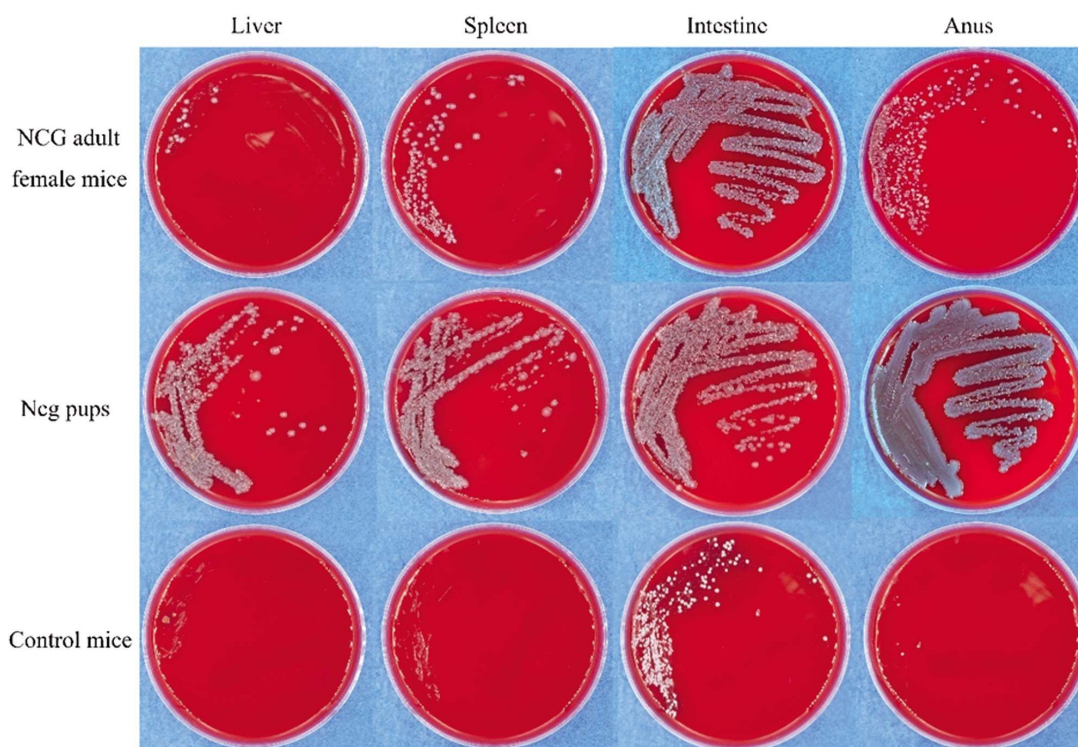
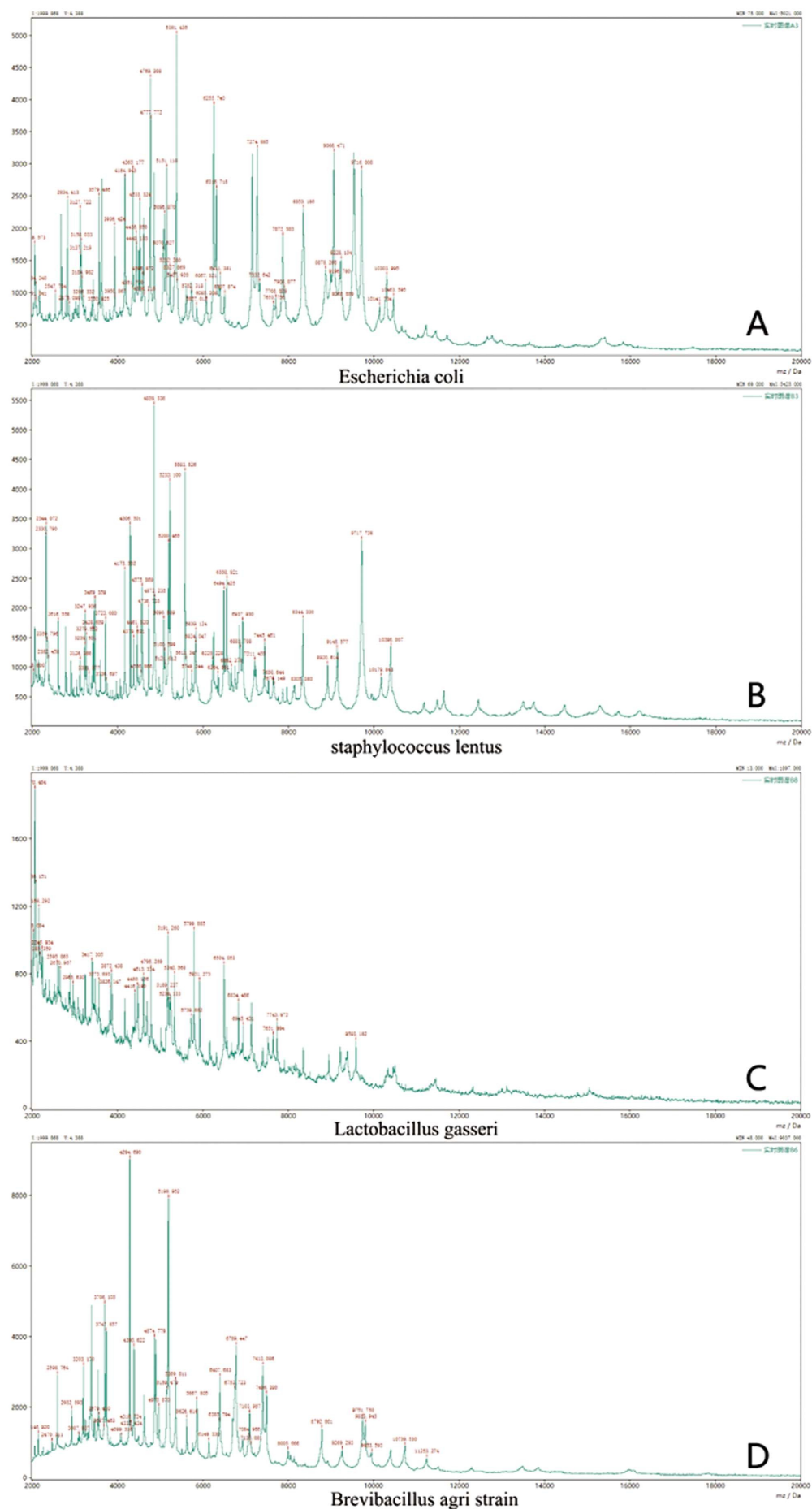


图2 哥伦比亚血琼脂培养皿培养菌落

Fig.2 Culture of colonies in Colombian blood AGAR dishes



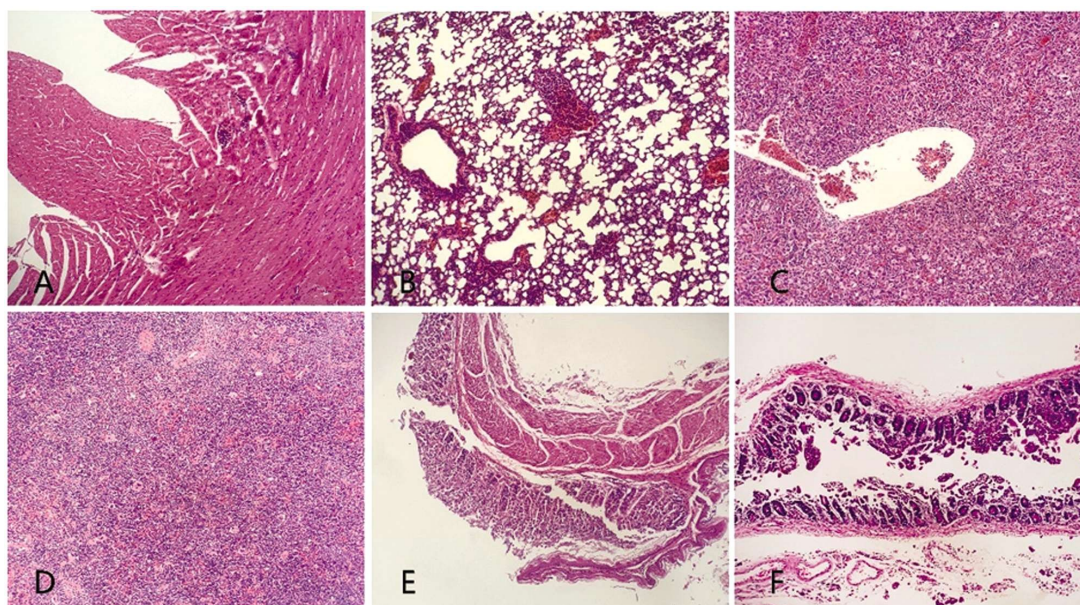


图4 雌鼠组织切片(A:心脏;B:肺;C:肝脏;D:脾脏;E:胃;F:肠道)

Fig.4 Tissue sections of female mice (A: heart; B: Lungs; C: the liver; D: spleen; E: Stomach; F: Intestines)

感染部位向全身多脏器移位的进程,进而引发了广泛的脏器感染。病理切片检查结果显示,死亡免疫缺陷小鼠的心脏、肺部、肝脏及脾脏等关键脏器均存在显著的炎症细胞浸润现象,这一发现强烈指向了感染性炎症的病理过程。随后,通过细菌培养与鉴定,我们确定了引发感染的主要病原体为小鼠肠道常驻菌-大肠埃希氏菌。为探究感染来源,我们对死亡小鼠所处的笼盒、垫料、饮用水、饲料及饲养环境空气进行了全面的微生物学检测,结果均未发现外源性污染的证据,从而排除了外界环境作为感染源的可能性。基于此,我们合理推测,部分免疫缺陷小鼠由于肠道菌群平衡被打破,导致大肠埃希氏菌等内源性细菌异常增殖,进而引发了严重的内源性感染,这是造成其死亡的根本原因。

肠道细菌逃逸一般被称为肠源性感染^[1],此概念最初是由费恩及其团队在20世纪60年代提出的^[2]。一项从致命出血性胰腺炎患者中分离的大肠埃希菌被归类为迁移型大肠埃希菌,因为它能够跨上皮细胞迁移到肠系膜淋巴结和血液中^[3]。淋巴管-胸管体循环可能是细菌移位的主要途径^[4]。大肠埃希菌感染的临床小鼠病变包括脓肿(皮下脓肿和影响精囊、包皮腺、肾脏、子宫的其他脓肿)^[5]、败血症^[6]或子宫内膜炎^[7]等。目前,大肠埃希菌的致病性不包括在小鼠或大鼠的常规健康监测方案中^[8,9]。免疫缺陷小鼠模型因为免疫力低下的状态导致意外的

发病率和死亡率,Bakthavatchalu等^[10]通过对15只濒死小鼠(12只雌鼠和3只雄鼠)的组织培养或FISH分析,93%的病例证实存在大肠埃希菌,组织病理学发现,繁殖雌性小鼠在怀孕的最后一周或哺育幼仔的1周内以快速的速度发病,12只雌性小鼠中有3只心脏受到坏死性粒细胞性心肌炎,5只肾脏结构被坏死和炎症多灶性破坏,这些受影响小鼠的其他重要发现包括间质性肺炎、鼻炎、坏死性粒细胞性肝炎、轻度粒细胞性尿道炎和膀胱炎。一项涉及57例婴幼儿猝死的微生物调查发现,最常见的细菌感染是大肠埃希菌(47%),有13例发现大肠埃希菌在多个器官或组织中扩散,在几乎所有病例中,大肠埃希菌的生长都与受累器官的炎性浸润和循环中的多形核细胞(Polymorphonuclear cells, PMN)相关^[11]。一项对546例的婴儿猝死病例尸检结果发现,大肠埃希菌的检出率为6%,表明大肠埃希菌可能与不明原因的婴儿猝死有关^[12]。针对从流产牛胎儿样本中获取的637份大肠杆菌菌株进行了系统分型和详尽的毒力基因分析,结果揭示,携带有CNF1、CNF2、fimH、traT和ompT这些特定毒力因子的大肠杆菌菌株,可能与牛流产的发病机制存在关联^[13]。

大肠埃希菌(*Escherichia coli*)是一种常见的肠道细菌,在正常情况下,它对机体并无害处,然而,一些致病型的大肠埃希菌可以引起动物的疾病^[14,15],在我国动物病原微生物分类名录

中,将致病性大肠埃希菌定义为三类动物病原微生物^[16]。在免疫缺陷个体中,大肠埃希菌可能引发严重的感染^[17,18]。大肠埃希菌是全世界人类和动物发病和死亡的重要原因,动物宿主可参与感染的流行病学^[19]。R Mushin^[20]等研究发现,两种无菌鼠群(Nelson-Collins-Swiss, NCS)和NCS-D菌落的幼鼠极易每窝感染肠道致病性大肠埃希菌菌株(基因型026:K60)。与NCS和NCS-D小鼠相比,普通小鼠携带的大肠菌群(包括其原生大肠埃希菌菌株)的数量要大得多,因此可能表现出更高层次的所谓对肠道致病菌菌株的"天然"抗性。大肠埃希菌感染免疫缺陷小鼠的致死机制可能涉及多个方面。首先,由于免疫缺陷小鼠的免疫系统无法对大肠埃希菌形成有效抵抗,这种细菌得以在肠道内大量繁殖,最终造成肠粘膜屏障损伤^[21]。肠聚集性大肠埃希菌(*Enteraggregative Escherichia coli*, EAEC)的可以通过一个逐步粘附和随后形成生物膜的过程在肠粘膜上定植,随后毒素释放导致肠液分泌^[22]。本例免疫缺陷雌鼠产后雌激素下降,肠道有害菌群的异常增多可能引起肠道屏障功能受损^[23]。其次,胃肠功能紊乱可能导致小鼠对饲料的消化吸收能力下降,使得肠道内的细菌更容易滋生。肠道内大量繁殖的大肠埃希菌及其分泌的内毒素可以通过移位进入腹腔引发其他脏器的感染^[24]。肠杆菌科细菌与胃肠道出血和菌血症有关,是炎性肠病患者脓毒症致死的主要原因^[25]。大肠埃希菌的 α -溶血素可以增强结肠炎性活动,能够诱导结肠上皮的"局部泄漏"^[26]。当细菌通过受损的肠壁迁移进入血液系统,它们不仅触发了菌血症的发生,更为后续炎症细胞因子的产生和凝血级联的紊乱铺平了道路^[27]。最后,大肠埃希菌产生的毒素^[28]可能对小鼠的肝脏、脾脏等器官造成损害,进而引发死亡。大肠埃希菌会引起氧化应激和炎症反应,从而对肺组织造成相当大的损害,表现为肺结构和功能严重受损^[29]。潘文东等^[30]研究发现大肠埃希菌DNA参与了失控性炎症反应综合征(Systemic inflammatory response syndrome, SIRS)的发生。肠毒素原性大肠杆菌感染可加重断奶应激引起的肠道菌群失调,增加断奶仔猪对其他肠道传染病的易感性,可能导致腹泻或猝死^[31]。

免疫缺陷小鼠因其免疫系统功能的脆弱

性,在雌性个体产后阶段尤为易感于细菌感染,故饲养过程需极为细致谨慎^[32],以确保实验结果的准确性和动物福利。在此案例中,小鼠胃肠功能的紊乱促进了大肠埃希菌在肠道内的异常增殖,进而触发了感染性病变,这强调了日常饲养中对小鼠生理状态的细致监控,特别是粪便形态与排便情况的监测,对于及时识别并干预潜在感染风险的重要性。为了改善免疫缺陷小鼠的饲养环境,我们提出以下建议:应强化日常的观察与监测机制,将小鼠的排便情况作为重点监测对象,以便早期发现任何消化道功能异常;其次,持续优化笼舍环境,确保其清洁度与卫生标准达到最高水平,有效降低细菌滋生与交叉感染的风险;此外,探索在饲料中合理添加抗生素或益生菌等策略,旨在改善哺乳期小鼠及其他实验动物的胃肠功能,缓解断奶期常见的肠道功能紊乱^[33],从而预防类似感染事件的再次发生。此外,有研究使用表达特异性抗原变体的非致病性大肠埃希菌作为口服疫苗,在断奶后猪腹泻的临床治疗中取得了显著效果^[34],这一发现或许能为免疫缺陷小鼠的饲养管理提供新的思路。

综上所述,本文深入探讨了免疫缺陷小鼠因胃肠功能紊乱所诱发的内源性大肠埃希菌感染,并最终导致死亡的病理过程。通过对这一案例的深入分析和反思,我们提出了一些预防和应对策略,以期今后的免疫缺陷小鼠饲养和研究提供有益的参考和借鉴。

参考文献(References)

- [1] 周瑞祥,翁方中,戴伟.严重烧伤大鼠肠黏膜ZO-1mRNA表达的变化和细菌易位的研究[J].肠外与肠内营养,2013,20(5):303-306.
- [2] Fine J, Rutenburg S, Schweinburg F.B. The role of the reticulo-endothelial system in hemorrhagic shock[J]. The Journal of Experimental Medicine, 1959, 110(4): 547-569.
- [3] Bachmann N.L, Katouli M, Polkinghome A. Genomic Comparison of Translocating and Non-Translocating *Escherichia coli* [J]. PloS One, 2015, 10(8): e0137131.
- [4] Narioka J, Nishi M, Ogata Y, et al. Promotion of bacterial translocation by major liver resection in obstructive jaundice in rats colonised predominantly with indigenous *Escherichia coli*[J]. Journal of Medical

- Microbiology, 2002, 51(8): 687-694.
- [5] Hullahalli K, Dailey K.G, Hasegawa Y, et al. Reverse transcriptase inhibitors prevent liver abscess formation during *Escherichia coli* bloodstream infection [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2024, 121(4): e2319162121.
- [6] Krishnegowda D.N, Singh B.R, Mariappan A.K, et al. Molecular epidemiological studies on avian pathogenic *Escherichia coli* associated with septicemia in chickens in India [J]. Microbial Pathogenesis, 2022, 162: 105313.
- [7] Yamamura F, Sugiura T, Munby M, et al. Relationship between *Escherichia coli* virulence factors, notably kpsMTII, and symptoms of clinical metritis and endometritis in dairy cows [J]. The Journal of Veterinary Medical Science, 2022, 84(3): 420-428.
- [8] García A, Fox J G. A One Health Perspective for Defining and Deciphering *Escherichia coli* Pathogenic Potential in Multiple Hosts [J]. Comparative Medicine, 2021, 71(1): 3-45.
- [9] Lupini L, Bassi C, Guerriero P, et al. Microbiota and environmental health monitoring of mouse colonies by metagenomic shotgun sequencing [J]. World Journal of Microbiology & Biotechnology, 2022, 39(1): 37.
- [10] Bakthavatchalu V, Wert K J, Feng Y, et al. Cytotoxic *Escherichia coli* strains encoding colibactin isolated from immunocompromised mice with urosepsis and meningitis [J]. PloS One, 2018, 13(3): e0194443.
- [11] Rambaud C, Guibert M, Briand E, et al. Microbiology in sudden infant death syndrome (SIDS) and other childhood deaths [J]. FEMS immunology and medical microbiology, 1999, 25(1-2): 59-66.
- [12] Weber M.A, Klein N.J, Hartley J.C, et al. Infection and sudden unexpected death in infancy: a systematic retrospective case review [J]. Lancet (London, England), 2008, 371(9627): 1848-1853.
- [13] Özgen E.K, Yanmaz B, Ba ğatir P. Ş. Investigation of virulence factors, phylogenetic grouping, multiple-locus variable number tandem repeat analysis, and antimicrobial susceptibility of *E. coli* isolated from aborted bovine fetal tissue [J]. Letters in Applied Microbiology, 2023, 76(9): ovad100.
- [14] Hrala M, Bosák J, Micenková L, et al. *Escherichia coli* Strains Producing Selected Bacteriocins Inhibit Porcine Enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) under both In Vitro and In Vivo Conditions [J]. Applied and Environmental Microbiology, 2021, 87(14): e0312120.
- [15] 徐建敏, 侯水平, 张晶, 等. 广州市鼠形动物肠道产ESBL大肠埃希菌分布及病原特征分析 [J]. 中国人兽共患病学报, 2020, 36(7): 561-565, 571.
- [16] 中华人民共和国农业部第53号令公布动物病原微生物分类名录 -- 《中国兽医学报》[EB/OL]. 2005-05.
- [17] Manyahi J, Moyo S.J, Kibwana U, et al. First identification of bla NDM-5 producing *Escherichia coli* from neonates and a HIV infected adult in Tanzania [J]. Journal of Medical Microbiology, 2022, 71(2): 001513.
- [18] Kareva I, Zutshi A, Mateo C.V, et al. Identifying Safety Thresholds for Immunosuppressive Drugs: Applying Insights from Primary Antibody Deficiencies to Mitigate Adverse Events in Secondary Antibody Deficiencies Using Mathematical Modeling of Preclinical and Early Clinical Data [J]. European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 2021, 46(5): 601-611.
- [19] Wang M.G, Zhang R.M, Wang L.L, et al. Molecular epidemiology of carbapenemase-producing *Escherichia coli* from duck farms in south-east coastal China [J]. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2021, 76(2): 322-329.
- [20] Mushin R, Dubos R. Colonization of the mouse intestine with *Escherichia coli* [J]. The Journal of Experimental Medicine, 1965, 122(4): 745-757.
- [21] 杨帆, 姚忠军, 周伟, 等. 重度烧伤患者胃肠道细菌移位致全身感染的临床研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(5): 1153-1155.
- [22] Paletta A.C, Castro V.S, Conte-junior C.A. Shiga Toxin-Producing and Enteroaggregative *Escherichia coli* in Animal, Foods, and Humans: Pathogenicity Mechanisms, Detection Methods, and Epidemiology [J]. Current Microbiology, 2020, 77(4): 612-620.
- [23] 谭曾林, 曾菁菁, 刘建伟, 等. 肠道菌群导致卵巢切除小鼠骨髓内铁死亡的研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2024, 30(5): 643-648, 661.
- [24] 孙骆峰, 缪志军, 向辉, 等. 肠源性感染患者中性粒细胞胞外诱捕网水平与肠屏障及细菌移位的关系 [J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(7): 981-984.
- [25] Glenn S.J, Gentry-lear Z, Shavlik M, et al. Bacterial vampirism mediated through taxis to serum [J]. eLife, 2024, 12: RP93178.
- [26] Schulz E, Schumann M, Schneemann M, et al. *Escherichia coli* Alpha-Hemolysin HlyA Induces Host Cell Polarity Changes, Epithelial Barrier Dysfunction

- and Cell Detachment in Human Colon Carcinoma Caco-2 Cell Model via PTEN-Dependent Dysregulation of Cell Junctions[J]. *Toxins*, 2021, 13(8): 520.
- [27] Islam A, Wheatley J.L, Chavez-bueno S. Assessment of Intestinal Transcytosis of Neonatal *Escherichia coli* Bacteremia Isolates [J]. *Journal of Visualized Experiments: JoVE*, 2023(192).
- [28] 苏镶月,王海艳,崔刚,等. 田基黄总黄酮调节酒精性肝损伤小鼠肠道菌群及降低内毒素的研究[J/OL]. *中国微生态学杂志*, 2023, 35 (1): 45-48, 53.
- [29] Sun M, Lu Z, Jiang X, et al. Inhalation of ferrate-disinfected *Escherichia coli* caused lung injury via endotoxin-induced oxidative stress and inflammation response[J]. *Science of The Total Environment*, 2024: 173760.
- [30] 潘文东,周红,郑江,等. 大肠杆菌 DNA 对小鼠致死作用的初步研究 [J]. *第三军医大学学报*, 2001(4): 395-397.
- [31] Kim K, Song M, Liu Y, et al. Enterotoxigenic *Escherichia coli* infection of weaned pigs: Intestinal challenges and nutritional intervention to enhance disease resistance [J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 885253.
- [32] 聂永胜,高求炜,周烁,等. 超重度免疫缺陷 SPF 小鼠感染大肠埃希菌的案例分析 [J]. *现代畜牧兽医*, 2023(12): 9-13.
- [33] Ortiz Sanjuán J.M, Manzanilla E.G, Cabrera-rubio R, et al. Fine-tuning of post-weaning pig microbiome structure and functionality by in-feed zinc oxide and antibiotics use [J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2024, 14: 1354449.
- [34] Xu C, Peng K, She Y, et al. Preparation of novel trivalent vaccine against enterotoxigenic *Escherichia coli* for preventing newborn piglet diarrhea [J]. *American Journal of Veterinary Research*, 2023, 84 (2): ajvr. 22.10.0183.

封面说明

2024 年诺贝尔生理学或医学奖授予了 Victor Ambros 和 Gary Ruvkun, 以表彰他们在发现 microRNA (microRNA) 及其在基因转录后调控中的基本作用方面的开创性成果。本期封面以 miRNA 分子模型及其在癌症诊断及治疗方面应用为主题进行了设计。其疾病的诊断和治疗方面具有巨大的潜力。例如,通过检测患者体内特定 miRNA 的表达水平,可以作为某些疾病的诊断标志物;同时,利用 miRNA 来调节基因表达,有望成为治疗各种疾病的新策略,如癌症、心血管疾病、神经系统疾病等。2024 年诺贝尔生理学或医学奖的这一授予肯定了 miRNA 及其在转录后基因调控中的重要作用,这一发现对于推动生物学和医学的发展具有极其重要的意义,也为未来疾病的诊断和治疗提供了新的思路和方向。