

DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2017.11.002

· 论 著 ·

## 2 例利奈唑胺中介粪肠球菌血流感染的毒力及耐药机制

蒲彰雅, 徐广健, 姚伟明, 余治健, 陈 重, 白 冰, 邓向斌, 韩雪莹, 林佛君, 张 波, 胥志超, 邓启文

(广东医科大学附属深圳市南山区人民医院 深圳市内源性感染诊治研究重点实验室, 广东 深圳 518052)

**[摘 要]** **目的** 对血流感染患者临床分离的利奈唑胺中介粪肠球菌的毒力因子及耐药机制进行初步研究。**方法** 从 2 例血流感染患者血标本中分离 2 株利奈唑胺中介粪肠球菌, 分析患者治疗经过, 2 株分离菌编号为 A、B, 测定其对利奈唑胺和万古霉素的最低抑菌浓度(MIC), 采用聚合酶链反应(PCR)扩增毒力基因(*esp*、*asa1*、*gelE*、*ace*、*agg*、*efaA*、*cylA*、*hyl*)和利奈唑胺耐药相关基因, 包括 23SrRNA V 区基因、*cfr*、*cfr*(B)及 *optrA* 基因片段, 其中 23SrRNA V 区基因扩增产物送测序并分析有无突变位点。**结果** 2 例患者培养出利奈唑胺中介粪肠球菌后均使用利奈唑胺治疗控制了临床症状。菌株 A、B 对万古霉素、替考拉宁、氨苄西林、呋喃妥因敏感, 对利奈唑胺中介(MIC 均为 4  $\mu\text{g/mL}$ ), 对万古霉素敏感(MIC 分别为 1  $\mu\text{g/mL}$  和 4  $\mu\text{g/mL}$ )。2 株菌均含有多种毒力因子, 菌株 A 仅 *cylA*、*hyl* 为阴性, 菌株 B 仅 *hyl*、*esp* 为阴性, 其余毒力基因均为阳性。菌株 A 的 23SrRNA V 区存在 G2621T 突变, 菌株 B 未发现突变位点。菌株 A 和 B 耐药基因 *cfr*、*cfr*(B)、*optrA* 均为阴性。**结论** 此研究中血流感染患者分离的利奈唑胺中介粪肠球菌对万古霉素和氨苄西林敏感, 虽治疗结果提示利奈唑胺仍有效, 但临床中选用利奈唑胺治疗需谨慎。靶位突变是该类药物重要的耐药机制, 临床中治疗该类药物不敏感粪肠球菌感染需足够重视, 其治疗策略仍需进一步探讨。

**[关 键 词]** 利奈唑胺; 粪肠球菌; 细菌; 耐药机制; 毒力基因

**[中图分类号]** R378.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2017)11-0999-05

## Virulence determinants and drug resistance mechanisms of two linezolid-intermediate *Enterococcus faecalis* isolates from bloodstream infection

PU Zhang-ya, XU Guang-jian, YAO Wei-ming, YU Zhi-jian, CHEN Zhong, BAI Bing, DENG Xiang-bin, HAN Xue-ying, LIN Fo-jun, ZHANG Bo, XU Zhi-chao, DENG Qi-wen (Shenzhen Key Laboratory for Endogenous Infection, The Affiliated Shenzhen Nanshan People's Hospital of Guangdong Medical University, Shenzhen 518052, China)

**[Abstract]** **Objective** To study virulence factors and drug resistance mechanism of linezolid-intermediate *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) isolated from patients with bloodstream infection. **Methods** Two linezolid-intermediate *E. faecalis* strains, namely A and B, were isolated from two patients with bloodstream infection, the treatment of two patients was analyzed. The minimum inhibitory concentration (MIC) of linezolid and vancomycin were determined. The virulence genes (*esp*, *asa1*, *gelE*, *ace*, *agg*, *efaA*, *cylA*, and *hyl*) and linezolid resistance genes (domain V region of the 23SrRNA, *cfr*, *cfr*[B], *optrA*) were amplified by polymerase chain reaction (PCR). PCR products of domain V region of 23SrRNA gene were sequenced and analyzed. **Results** Symptoms of two patients who isolated two linezolid-intermediate *E. faecalis* strains were controlled after accepted linezolid therapy. Strains A and B were both susceptible to vancomycin (MICs were 1  $\mu\text{g/mL}$  and 4  $\mu\text{g/mL}$  respectively), teicoplanin, ampicil-

**[收稿日期]** 2017-01-08

**[基金项目]** 深圳市科技创新委课题资助(No. JCYJ20150402152130167, JCYJ20150402152130173); 深圳市卫人委课题(No. 201601058); 深圳市南山区课题资助(No. 2015019、2015022、2016001、2016002、2016010、2016012、2016013、2016018、2016017); 深圳市南山区人民医院(No. 2016010); 深圳市重点学科和重点实验室建设经费资助

**[作者简介]** 蒲彰雅(1989-), 女(瑶族), 湖南省怀化市人, 硕士研究生, 主要从事细菌耐药性研究。

**[通信作者]** 邓启文 E-mail: qiwendeng@hotmail.com

lin, and nitrofurantoin, while intermediate to linezolid(MIC were both  $4\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Two strains both contained multiple virulence factors, strain A were negative for *cylA* and *hyl*, strain B were negative for *hyl* and *esp*, but positive for other virulence genes. There was G2621T mutation in domain V region of 23S rRNA in strain A, and no variation was found in strain B. Drug resistance genes of *cfr*, *cfr(B)*, and *optrA* were all negative in both strain A and B. **Conclusion** In the present study, two linezolid-intermediate *E. faecalis* strains isolated from patients with bloodstream infection were susceptible to vancomycin and ampicillin, although the treatment of linezolid in two patients is effective, the utilization of linezolid therapy in clinical practice still needs to be cautious. The mutation of target site is a significant resistance mechanism, it is necessary for us to pay more attention to these clinical strains which are non-susceptible to such antimicrobial agents, and the treatment strategy needs further study.

[Key words] linezolid; *Enterococcus faecalis*; bacteria; resistance mechanism; virulence gene

[Chin J Infect Control, 2017, 16(11): 999–1003]

利奈唑胺是第一个应用于临床的噁唑烷酮类抗生素,通过抑制 70 S 起始复合物形成,抑制蛋白质合成。随着临床的广泛应用,不断有利奈唑胺耐药肠球菌的报道,甚至局部暴发流行,肠球菌对其耐药机制主要集中在以下几方面:(1)作用靶位点 23S rRNA V 区的变异;(2)核糖体蛋白基因 L3、L4 和 L22 的突变;(3)耐药基因,如 *cfr*、*cfr(B)*、*optrA* 等的水平传播<sup>[1-3]</sup>。粪肠球菌常通过以下毒力因子,如 *esp* (enterococcal surface protein)、*agg* (aggregation substance)、*ace* (collagen-binding protein)、*cytA* (cytolysin)、*hyl* (hyaluronidase)、*gelE* (gelatinase)、*efaA* (*Enterococcus faecalis* endocarditis antigen)、*asa1* (aggregation substance) 等增强细菌黏附、定植及侵袭能力,分泌细胞毒素,干扰宿主免疫机制等,致使疾病的发生并持续存在。本研究分析 2 例利奈唑胺中介粪肠球菌血流感染患者的临床诊治经过,对其耐药性、细菌毒力及耐药机制进行相关研究,探讨利奈唑胺低水平耐药粪肠球菌的分子特点和耐药机制<sup>[4-6]</sup>。

## 1 材料与方法

1.1 病例报道与分离菌株 病例 A:患者 76 岁老年女性,因“右侧肢体乏力 20 d,言语不清 3 d”于 2012 年 10 月 22 日诊断为急性脑梗死而收入本院神经内科,既往有高血压、糖尿病及糖尿病肾病病史。11 月 1 日,患者出现发热,伴有畏寒、寒战,且体温逐渐升高,最高可达  $40^{\circ}\text{C}$ ,辅助检查提示血白细胞  $10.3 \times 10^9/\text{L}$ ,中性粒细胞比率为 77.7%,胸部 CT 结果提示肺部感染,遂予以头孢曲松抗感染治疗 3 d。患者仍反复发热,复查白细胞、中性粒细胞等,发现感染指标进一步升高,于 11 月 4 日改用美罗培南抗感染治疗。2 d 后血培养结果为粪肠球菌

(菌株编号 A),对万古霉素、替考拉宁敏感,对利奈唑胺中介。根据患者具体情况及结合呼吸内科、感染内科等多学科会诊意见,故加用利奈唑胺(600 mg,静脉注射,q12 h)继续抗感染治疗 8 d。经诊治后患者神志清楚,肺部感染灶逐渐吸收,症状体征明显改善后出院。

病例 B:患者 60 岁老年男性,因“逐渐意识不清 3 h”于 2011 年 10 月 13 日诊断为脑干出血而收入重症医学科(ICU),既往有心脏疾病、高血压病史。入院 2 d 后患者出现反复高热,体温波动在  $38^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ ,生化检测提示白细胞、中性粒细胞、降钙素原(PCT)等感染指标明显升高,胸部 CT 符合肺部感染改变,遂予以头孢地嗪联合哌拉西林/他唑巴坦抗感染治疗 7 d。期间患者症状未有改善,肺部感染病灶未见吸收,复查白细胞、C 反应蛋白等指标仍明显升高,血培养结果阴性,多次痰培养出肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌,因此于 10 月 25 日,改用美罗培南和万古霉素抗感染治疗。治疗期间患者体温逐渐下降,但未降至正常。11 月 2 日,患者右侧大腿腹股沟出现红肿热痛,未有脓液,考虑局部软组织感染,同时血培养出粪肠球菌(菌株编号 B),药敏提示对万古霉素、替考拉宁敏感,利奈唑胺中介,遂改用利奈唑胺(600 mg,静脉注射,q12 h)联合头孢哌酮/舒巴坦继续抗感染治疗 8 d。患者体温恢复正常,PCT 等感染指标逐渐回落,两肺渗出明显减少后出院。

1.2 菌种鉴定及药敏检测 采用法国生物梅里埃 VITEK 2 Compact 全自动微生物分析仪及配套的鉴定卡及药敏卡进行菌株鉴定及临床药敏试验,分离菌株 A、B 对利奈唑胺及万古霉素的最低抑菌浓度(MIC)实验室测定采用 2016 年版美国临床实验室标准化协会(CLSI)推荐的微量肉汤稀释法再次确认,以粪肠球菌 ATCC 29212 作为质控菌株。利奈唑胺的判读标准为:敏感(S)为  $\text{MIC} \leq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$ ,

中介(I)为 MIC = 4 μg/mL, 耐药(R)为 MIC ≥ 8 μg/mL; 万古霉素的判读标准为: 敏感(S)为 MIC ≤ 4 μg/mL, 中介(I)为 MIC: 8~16 μg/mL, 耐药(R)为 MIC ≥ 32 μg/mL<sup>[7]</sup>。

1.3 引物设计及合成 粪肠球菌毒力基因: *asa1* (375 bp)、*gelE* (213 bp)、*cylA* (688 bp)、*esp* (510 bp)、*hyl* (276 bp)、*efaA* (688 bp)、*agg* (232 bp)、*ace* (616 bp) 等引物序列来源于文献<sup>[8-9]</sup>, 23SrRNA V 区基因片段: R1 (1 898 bp)、R2 (1 415 bp)、R3 (1 111 bp)、R4 (1 952 bp) 引物序列参考文献<sup>[10]</sup>, *cfr*(B) (746 bp)、*cfr* (746 bp) 及 *optrA* (1 395 bp) 引物序列参照文献<sup>[11-13]</sup>。引物委托北京六合华大基因科技有限公司合成。

1.4 PCR 反应及测序分析 每个反应体系 50 μL, Dream Taq Green PCR Master Mix (2×) 25 μL, 正向引物 1 μL, 反向引物 1 μL, DNA 模板 2 μL, 加 ddH<sub>2</sub>O 补齐至 50 μL。PCR 反应条件: 95℃ 预变性 3 min, 95℃ 变性 30 s, 52℃ 退火 30 s, 72℃ 延伸 1 min, 共 30 个循环, 72℃ 10 min。PCR 反应产物均用 1% 的琼脂糖凝胶电泳分离纯化, 其中 V 区扩增产物送北京六合华大基因科技有限公司(广州分公司)测序, 应用 DNAMAN, full. version. V5. 2. 2 软件进行序列比对分析, 毒力基因及 *cfr*、*cfr*(B) 及 *optrA* 等耐药基因根据有无阳性扩增产物及目的基因片段长度进行判读。

2 结果

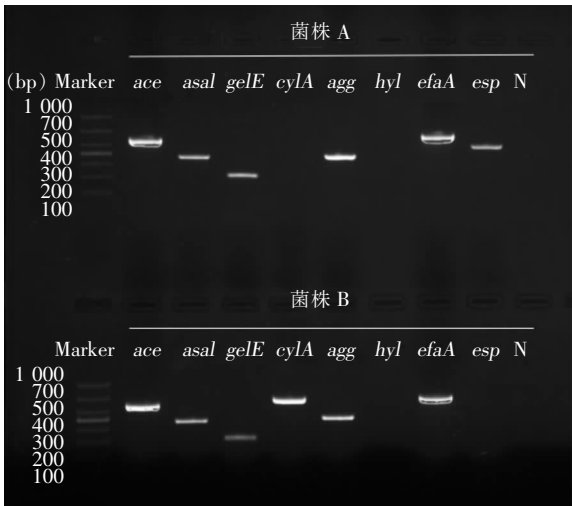
2.1 临床疗效、药敏检测及 MIC 测定 临床药敏结果显示, 菌株 A 和 B 对苯唑西林、克林霉素、阿米卡星、庆大霉素、四环素、头孢西丁、多西环素、米诺环素、利福平、复方磺胺甲噁唑等抗菌药物耐药, 对利奈唑胺中介, 仅对万古霉素、替考拉宁、氨苄西林、呋喃妥因敏感。菌株 A 对环丙沙星敏感而菌株 B 表现为耐药。见表 1。实验室微量肉汤稀释法测 MIC, 菌株 A、B 对利奈唑胺中介, 均为 4 μg/mL, 对万古霉素敏感, 分别为 1 μg/mL 和 4 μg/mL, 与临床药敏检测结果相符。

2.2 粪肠球菌毒力基因检测结果 2 株利奈唑胺中介粪肠球菌均含有多种毒力因子, 菌株 A 仅 *cylA*、

*hyl* 为阴性, *asa1*、*agg*、*efaA*、*ace*、*gelE*、*esp* 等毒力基因阳性, 菌株 B 仅 *hyl*、*esp* 为阴性, 毒力基因 *asa1*、*agg*、*efaA*、*ace*、*gelE*、*cylA* 等检测为阳性。见图 1。

表 1 菌株 A 和 B 临床药敏检测结果  
Table 1 Antimicrobial susceptibility testing results of strain A and B

抗菌药物	菌株 A	菌株 B	抗菌药物	菌株 A	菌株 B
氨苄西林	S	S	四环素	R	R
苯唑西林	R	R	多西环素	R	R
头孢西丁	R	R	米诺环素	R	R
阿米卡星	R	R	红霉素	I	R
庆大霉素	R	R	克林霉素	R	R
妥布霉素	R	R	环丙沙星	S	R
替考拉宁	S	S	呋喃妥因	S	S
万古霉素	S	S	复方磺胺甲噁唑	R	R
利奈唑胺	I	I	利福平	R	R



N: 阴性对照

图 1 2 株利奈唑胺中介粪肠球菌毒力基因检测结果  
Figure 1 Detection results of virulence genes in two linezolid-intermediate *E. faecalis* strains

2.3 23SrRNA V 区突变位点分析及耐药基因检测结果 菌株 A、B 均未发现 G2576T 等常见位点突变, 菌株 A 存在 G2621T 突变, 菌株 B 未发现突变位点。PCR 检测提示 *cfr*、*cfr*(B)、*optrA* 等耐药基因在菌株 A 和 B 中均为阴性。见表 2、图 2。

表 2 23SrRNA V 区耐药位点及耐药基因检测结果

Table 2 Detection results of drug resistance loci in 23SrRNA domain V region and resistance genes of <i>E. faecalis</i>											
菌株	来源	MIC( $\mu$ g/mL)		4 个 23SrRNA V 区拷贝基因变异检测					耐药基因		
		利奈唑胺	万古霉素	R1	R2	R3	R4	ratio	<i>cfr</i>	<i>cfr</i> (B)	<i>optrA</i>
A	血	4	1	W	W	W	G2621T	1/4	-	-	-
B	血	4	4	W	W	W	W	0/4	-	-	-

W:野生型;-:阴性结果

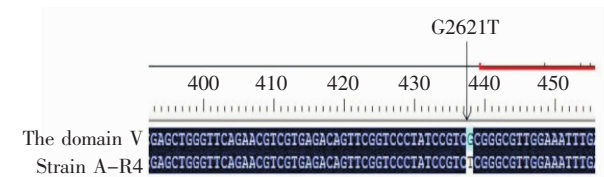


图 2 粪肠球菌(菌株 A) 23SrRNA V 区突变测序结果  
Figure 2 Sequencing results of mutations in 23SrRNA V region of *E. faecalis* (strain A)

3 讨论

肠球菌属于机会性致病病原菌,可导致皮肤软组织感染、泌尿道感染、菌血症、脑膜炎、心内膜炎等各系统不同严重程度的感染。近年来,已成为医院感染重要的病原体,在血流感染中肠球菌属的分离比例也日益增高。2012 年 CHINET 细菌耐药监测网数据显示,肠球菌属在血流感染病原体中所占比率上升至 7.2%,在革兰阳性菌中居第二位(凝固酶阴性葡萄球菌居第一位)<sup>[14]</sup>。肠球菌属对头孢类、氨基糖苷类及喹诺酮类等抗菌药物不敏感,且在抗菌药物压力下易发生靶位点突变,编码钝化酶及获得性耐药基因,导致万古霉素、利奈唑胺等临床一线药物对难治性革兰阳性菌(如耐甲氧西林葡萄球菌、耐青霉素链球菌)感染的治疗失败<sup>[15]</sup>。

本研究从血流感染患者中分离的 2 株粪肠球菌对利奈唑胺中介,仅对万古霉素、替考拉宁等几种抗生素敏感。此 2 例患者均为>60 岁的老年人,有高血压、糖尿病等基础疾病,感染症状重,住院时间长(病例 A 26 d,病例 B 30 d),患者免疫力降低;同时,治疗过程中使用头孢菌素类、碳青霉烯类、糖肽类等多种抗菌药物,易造成体内菌群紊乱,有利于机会性病原菌生长繁殖。住院期间留置尿管、深静脉置管等侵入性操作可为致病菌的黏附及扩散提供有利条件,以上均为诱导利奈唑胺耐药菌株产生的危险因素<sup>[16]</sup>。病例 A 患有糖尿病肾病,肌酐清除率下降,患者 B 肺部感染合并右侧大腿皮肤软组织感染,万古霉素对肾功能有损害,且对皮肤软组织的穿透性

不如利奈唑胺,故 2 例患者虽血培养结果为利奈唑胺中介粪肠球菌,综合考虑后仍选择使用利奈唑胺,治疗后 2 例患者症状体征均有明显好转,但存在诱导利奈唑胺高水平耐药菌株产生的风险。本研究对分离的 2 株利奈唑胺中介粪肠球菌耐药机制进行了初步研究,结果表明,未发现质粒上编码甲基转移酶可导致氯霉素、林可霉素、噁唑烷酮类、截短侧耳素、链阳霉素等五类抗菌药物耐药的 *cfr*、*cfr*(B) 基因,也未发现位于基因组或质粒上的 *optrA* 多耐药基因<sup>[17]</sup>。菌株 A 在 23SrRNA V 区中存在 G2621T 的一个拷贝突变,菌株 B 未检测到突变。目前,利奈唑胺低水平耐药粪肠球菌是否存在其他可能的耐药机制有待进一步的研究阐述。

国内外学者研究发现,粪肠球菌可携带多种毒力因子,如毒力基因 *asa1*、*agg*、*ace*、*esp*、*efaA*、*cylA*、*hyl*、*gelE*,通过合成细胞表面黏附物质,增强病原菌在患者体内黏附、定植能力;或释放细胞毒素及透明质酸酶、明胶酶等多种细胞外酶有助于致病菌在体内侵袭扩散并破坏宿主组织<sup>[4,8-9]</sup>。研究显示,毒力基因 *esp*、*gelE* 可增强粪肠球菌生物膜形成能力,阻碍抗菌药物渗透及发挥抗菌效应,毒力基因 *efaA* 为心内膜炎特异性抗原,其编码产物能促进细菌与宿主细胞表面蛋白及细胞外基质结合,在感染性心内膜炎的发病过程中起重要作用<sup>[5-6]</sup>。Strat-eva 等<sup>[4]</sup>对粪肠球菌和屎肠球菌共 510 株菌多个毒力基因进行检测,结果表明各毒力基因的整体携带率分别为:*esp*(44.3%),*agg/asa1*(38.4%),*ace/acm*(64.3%),*efaA*(85.9%),*gelE*(64.3%),*hyl*(25.1%),*cylA*(47.1%),并发现粪肠球菌比屎肠球菌更易携带多种毒力因子。本研究从 2 例血流感染患者体内分离的 2 株利奈唑胺中介粪肠球菌毒力基因检测也显示其可携带多达 6 个毒力基因。

综上所述,由于近年抗菌药物、糖皮质激素的广泛使用,静脉置管等侵入性诊疗操作的增加,粪肠球菌感染尤其是多重耐药菌感染,如耐万古霉素肠球菌、耐利奈唑胺肠球菌的临床分离不断增加。靶位突变为利奈唑胺耐药粪肠球菌的主要耐药机制,但

目前利奈唑胺低水平耐药的粪肠球菌耐药机制尚不清楚,需要更多的研究予以探讨。粪肠球菌可同时携带多种毒力因子,其通过增强致病菌的黏附、定植、侵袭及扩散等作用在疾病的致病过程中发挥重要作用。

## [参 考 文 献]

- [1] Bender J, Strommenger B, Steglich M, et al. Linezolid resistance in clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis* from German hospitals and characterization of two *cfr*-carrying plasmids[J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(6): 1630 - 1638.
- [2] Brenciani A, Morroni G, Pollini S. Characterization of novel conjugative multiresistance plasmids carrying *cfr* from linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* clinical isolates from Italy[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(2): 307 - 313.
- [3] Long KS, Vester B. Resistance to linezolid caused by modifications at its binding site on the ribosome[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(2): 603 - 612.
- [4] Strateva T, Atanasova D, Savov E, et al. Incidence of virulence determinants in clinical *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolates collected in Bulgaria[J]. Braz J Infect Dis, 2016, 20(2): 127 - 133.
- [5] Abrantes MC, Kok J, Lopes Mde F. EfaR is a major regulator of *Enterococcus faecalis* manganese transporters and influences processes involved in host colonization and infection[J]. Infect Immun, 2013, 81(3): 935 - 944.
- [6] Asmat A, Dada AC, Gires U. Biofilm formation, *gel* and *esp* gene carriage among recreational beach *Enterococci*[J]. Glob J Health Sci, 2014, 6(5): 241 - 253.
- [7] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. CLSI, 2016, M100 - S26.
- [8] Vankerckhoven V, Van Autgaerden T, Vael C, et al. Development of a multiplex PCR for the detection of *asa1*, *gelE*, *cylA*, *esp*, and *hyl* genes in *enterococci* and survey for virulence determinants among European hospital isolates of *Enterococcus faecium*[J]. J Clin Microbiol, 2004, 42(10): 4473 - 4479.
- [9] Barbosa - Ribeiro M, De - Jesus - Soares A, Zaia AA, et al. Antimicrobial susceptibility and characterization of virulence genes of *Enterococcus faecalis* isolates from teeth with failure of the endodontic treatment[J]. J Endod, 2016, 42(7): 1022 - 1028.
- [10] Bourgeois - Nicolaos N, Massias L, Couson B, et al. Dose dependence of emergence of resistance to linezolid in *Enterococcus faecalis* in vivo[J]. J Infect Dis, 2007, 195(10): 1480 - 1488.
- [11] Deshpande LM, Ashcraft DS, Kahn HP, et al. Detection of a new *cfr*-like gene, *cfr(b)*, in *Enterococcus faecium* isolates recovered from human specimens in the United States as part of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(10): 6256 - 6261.
- [12] Kehrenberg C, Schwarz S. Distribution of florfenicol resistance genes *fexA* and *cfr* among chloramphenicol-resistant *Staphylococcus* isolates[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(4): 1156 - 1163.
- [13] Wang Y, Lv Y, Cai J, et al. A novel gene, *optrA*, that confers transferable resistance to oxazolidinones and phenicols and its presence in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* of human and animal origin[J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(8): 2182 - 2190.
- [14] 李光辉,朱德妹,汪复,等. 2012 年中国 CHINET 血培养临床分离菌的分布及耐药[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(6): 474 - 481.
- [15] Getachew Y, Hassan L, Zakaria Z, et al. Genetic variability of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* isolates from humans, chickens, and pigs in Malaysia[J]. Appl Environ Microbiol, 2013, 79(15): 4528 - 4533.
- [16] Ntokou E, Stathopoulos C, Kristo I, et al. Intensive care unit dissemination of multiple clones of linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* [J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(8): 1819 - 1823.
- [17] Li D, Wang Y, Schwarz S, et al. Co-location of the oxazolidinone resistance genes *optrA* and *cfr* on a multiresistance plasmid from *Staphylococcus sciuri* [J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(6): 1474 - 1478.

(本文编辑:左双燕)