

DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2018.06.007

· 论 著 ·

临床分离沙门菌的耐药性及超广谱 β-内酰胺酶类耐药基因

曲 梅,黄 瑛,张 新,吕 冰,钱海坤,王全意

(北京市疾病预防控制中心 北京市预防医学研究中心 食物中毒诊断溯源技术北京市重点实验室,北京 100013)

[摘 要] 目的 研究北京地区 2012—2015 年沙门菌临床分离株的血清型分布、耐药状况及超广谱 β-内酰胺酶 (ESBLs) 耐药基因特征。方法 采用最小抑菌浓度法测定北京市肠道门诊分离的 677 株沙门菌株对 16 种抗菌药物的耐药情况,采用聚合酶链反应 (PCR) 方法对 244 株 β-内酰胺酶类耐药菌株进行耐药基因检测。结果 677 株沙门菌分为 68 种血清型,其中肠炎沙门菌、鼠伤寒沙门菌和山夫登堡沙门菌位居前 3 位。沙门菌对氨苄西林和阿莫西林/克拉维酸的耐药率分别为 42.54%、40.77%,至少耐 3 种以上抗菌药物的菌株占 57.16%。244 株对氨苄西林和阿莫西林/克拉维酸耐药的沙门菌,携带至少一种 ESBLs 基因的菌株 174 株 (71.31%),146 株 *bla*_{TEM-1} 型,30 株 *bla*_{OXA-1} 型,18 株 *bla*_{CTX-M} 型 (其中 7 株 *bla*_{CTX-M-15},6 株 *bla*_{CTX-M-55} 和 5 株 *bla*_{CTX-M-14});20 株同时携带 2 种耐药基因。结论 该地区沙门菌携带 ESBLs 耐药基因水平较高,以 *bla*_{TEM-1} 为主,同时伴有 *bla*_{OXA-1} 和 3 种 *bla*_{CTX-M} 基因亚型,呈现基因多样性。

[关 键 词] 沙门菌;血清型;超广谱 β-内酰胺酶;耐药基因;耐药性;抗药性;微生物

[中图分类号] R181.3⁺2 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2018)06-0496-06

Antimicrobial resistance and extended-spectrum β-lactamases resistance genes of clinically isolated *Salmonella*

QU Mei, HUANG Ying, ZHANG Xin, LV Bing, QIAN Hai-kun, WANG Quan-yi (Beijing Center for Disease Prevention and Control, Beijing Research Center for Preventive Medicine, Beijing Key Laboratory of Diagnostic and Traceability Technologies for Food Poisoning, Beijing 100013, China)

[Abstract] Objective To study the serotype distribution, antimicrobial resistance, and characteristics of extended-spectrum β-lactamases (ESBLs) resistance genes of clinically isolated *Salmonella* in Beijing from 2012 to 2015. Methods Antimicrobial resistance of 677 *Salmonella* strains isolated from gastrointestinal clinic in Beijing to 16 kinds of antimicrobial agents was detected by minimal inhibitory concentration method, resistance genes in 244 β-lactamase resistance strains were detected by polymerase chain reaction (PCR). Results 677 *Salmonella* strains were divided into 68 serotypes, the top three were *Salmonella enteritis*, *Salmonella typhimurium*, and *Salmonella senftenberg*, antimicrobial resistance of *Salmonella* to ampicillin and amoxicillin-clavulanic acid were 42.54% and 40.77% respectively, 57.16% of strains were resistant to at least 3 kinds of antimicrobial agents. Of 244 strains of ampicillin- and amoxicillin/clavulanic acid-resistant *Salmonella*, 174 (71.31%) carried at least one kind of ESBLs gene, 146 were for type *bla*_{TEM-1}, 30 for *bla*_{OXA-1}, and 18 for *bla*_{CTX-M} (7 were for *bla*_{CTX-M-15}, 6 *bla*_{CTX-M-55}, 5 *bla*_{CTX-M-14}); 20 strains harbored two kinds of drug resistance genes at the same time. Conclusion *Salmonella* in this area has a high carrying rate of ESBLs resistance genes, mainly *bla*_{TEM-1}, accompanied by *bla*_{OXA-1} and 3 kinds of *bla*_{CTX-M} subtypes, showing a genetic diversity.

[收稿日期] 2017-05-05
[基金项目] “十三五”传染病国家科技重大专项 (2017ZX10104002-003-002);北京市高层次卫生技术人才培养计划 (2013-3-099)
[作者简介] 曲梅 (1973-),女 (汉族),黑龙江省哈尔滨市人,副研究员,主要从事微生物检验及传染病防控研究。
[通信作者] 吕冰 E-mail:lvbing2001@163.com

[Key words] *Salmonella*; serotype; extended-spectrum β -lactamase; drug resistance gene; drug resistance, microbial

[Chin J Infect Control, 2018, 17(6): 496–501]

沙门菌是一种重要的人畜共患病原菌,是引起感染性腹泻和食源性疾患最重要的致病菌之一。随着抗菌药物的广泛使用,沙门菌耐药问题日趋严重,耐药水平越来越高,多重耐药菌的频繁出现,已成为严重的公共卫生问题。 β -内酰胺类抗生素(β -lactam antibiotic)是指化学结构中含 β -内酰胺环的一大类抗生素(主要包括青霉素类、头孢菌素类、头霉素类、单环内酰胺类及其他非典型 β -内酰胺类抗生素)。产超广谱 β -内酰胺酶(extended-spectrum β -lactamases, ESBLs)是革兰阴性菌耐药最常见的机制,约占总耐药机制的 80%^[1]。编码 ESBLs 的基因分为 *bla*_{TEM}、*bla*_{CTX-M}、*bla*_{OXA} 和 *bla*_{SHV} 及其他 5 种基因型^[2],呈全球分布,可由染色体外的质粒携带,通过融合、转导和转化等机制在细菌间传递转移,从而扩大耐药性的传播与分布,引发感染暴发。目前,临床上治疗沙门菌感染性腹泻,多使用 β -内酰胺类抗生素,因而对其耐药的菌株也不断出现。本研究对北京市临床分离的非伤寒沙门菌株进行药物敏感性分析及 ESBLs 基因的检测,为指导临床合理使用抗菌药物,控制沙门菌的流行和疾病传播,有效应对耐药菌株的扩散提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 2012—2015 年在北京市 7 个监测区县选取 17 家肠道门诊,每个监测区县每周采集 10~15 份急性感染性腹泻患者新鲜粪便标本。按照北京市肠道传染病监测方案的要求进行规范采样,共收集 16 349 份标本,进行沙门菌的分离、培养和鉴定,分离出非伤寒沙门菌 677 株。急性感染性腹泻的诊断标准为日腹泻次数>3 次,比平时次数增多;大便形状改变,呈稀便、水样便、黏液便或脓血便,原则上就诊前未使用过抗菌药物。

1.2 方法

1.2.1 分离、培养及生化鉴定 粪便沙门菌的分离培养参照卫生部行业标准 WS271-2007 附录 B 进行。采集患儿的粪便或肛拭子,插入亚硒酸盐煌绿(selenite brilliant green, SBG)增菌液肉汤培养(37℃, 18~24 h),在 SS 选择性培养基进行划线分离培养(37℃, 18~24 h);挑取可疑单菌落,穿刺三糖铁琼脂,于 37℃ 培养 18~24 h,斜面呈红色,底层

黄色、产气,硫化氢阳性为可疑沙门菌。将分离到的可疑沙门菌转种于营养琼脂培养基上过夜培养,采用法国梅里埃公司 VITEK 2 Compact 全自动微生物鉴定系统进行系统生化鉴定。上述培养基为英国 OXOID 公司产品。

1.2.2 血清学分型试验 用沙门菌群(A~F)抗原、菌体(O)抗原及鞭毛(H)抗原的不同抗血清对沙门菌进行血清型鉴定。方法为挑取三糖斜面上少量菌苔与 A~F 多价抗血清在室温下进行玻片凝集,1 min 内出现凝集颗粒为阳性;按同样方法与 O 单价抗血清进行逐一凝集确定 O 抗原,根据确定的 O 抗原进行相应的 H 多价和单价血清凝集,以确定最终血清型。玻片凝集时需设生理盐水对照。沙门菌诊断血清为丹麦 SSI 血清研究所产品,均在有效期内使用。

1.2.3 药敏试验 采用最小抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)法,使用上海星佰生物技术有限公司生产的革兰阴性需氧菌药敏检测板,药物应用环丙沙星、链霉素、氨苄西林、氯霉素、磺胺异噁唑、复方磺胺甲噁唑、萘啶酸、阿莫西林/克拉维甲酸、头孢曲松、多西环素、庆大霉素、阿奇霉素、四环素、头孢西丁、头孢吡肟以及亚胺培南 16 种药物进行沙门菌耐药性检测,其结果与美国临床实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)2012 年标准比较,以大肠埃希菌 ATCC 25922 作为质控菌株。对 3 种以上抗菌药物耐药,即为多重耐药(multidrug resistance, MDR)^[3]。

1.3 ESBLs 耐药基因检测 采用煮沸法提取菌体及质粒 DNA。PCR 扩增反应体系为 25 μ L, 包含 12.5 μ L 2 \times PCR 反应混合物,上、下游引物 0.2 μ mol/L,模板 DNA 2 μ l;反应条件:94℃ 预变性 5 min, 94℃ 变性 30 s, 退火 30 s, 72℃ 延伸 1 min, 35 个循环, 72℃ 延伸 5 min。OXA、TEM、SHV、PSE 和 CTX-M 型基因引物序列^[4-5]及反应条件见表 1,引物序列由北京擎科生物技术有限公司合成。PCR 扩增在美国 ABI9700 PCR 仪上进行,PCR 扩增产物用德国 QIAGEN 公司 QIAxcel 全自动电泳系统进行检测,PCR 阳性扩增产物交于北京擎科生物技术有限公司纯化、双相测序。序列拼接后通过 NCBI Blast 程序在 GenBank 上查询比较,确定基因亚型。

表 1 ESBLS 耐药基因 PCR 引物及序列

Table 1 Primers and sequences of PCR for ESBLS drug resistance genes

耐药基因	引物序列(5'-3')	退火温度(℃)	产物大小(bp)	文献
<i>bla</i> _{CTX-M}	F:TCTTCCAGAATAAGGAATCCC	50	909	4
	R:CCGTTTCCGCTATTACAAAC			
<i>bla</i> _{SHV}	F:TTCGCTGTGTATTATCTCCCTG	55	854	4
	R:TTAGCGTTGCCAGTGCTCG			
<i>bla</i> _{PSE-1}	F:AATGGCAATCAGCGCTTCCC	55	598	4
	R:GGGGCTTGATGCTCACTACA			
<i>bla</i> _{OXA}	F:ACCAGATTCAACTTTCAA	55	590	4
	R:TCTTGGCTTTTATGCTTG			
<i>bla</i> _{TEM}	F:ATGAGTATTCAACATTTCCGTG	55	862	5
	R:TTACCAATGCTTAATCAGTGAG			

2 结果

2.1 分离沙门菌及血清型分布 2012—2015 年从 16 349 份腹泻临床样本中共分离非伤寒沙门菌 677 株,阳性率为 4. 14%。其中 2012 年采样 3 364 份,阳性率 5. 68%;2013 年采样 3 314 份,阳性率 4. 01%;2014 年采样 2 781 份,阳性率 4. 17%;2015 年采样 6 890 份,阳性率 3. 44%。677 株沙门菌共分为 68 种不同的血清型,其中肠炎沙门菌为最主要的血清型,占 35. 45% (240 株),其次为鼠伤寒沙门菌(111 株,16. 40%)、山夫登堡沙门菌(61 株,9. 01%)、鼠伤寒沙门菌变种(45 株,6. 65%)。见表 2。

2.2 药敏试验结果 677 株沙门菌均对亚胺培南敏感,对其他 15 种抗菌药物均有不同程度的耐药(见表 3),其中对萘啶酸的耐药率最高,达 66. 77%;其次为磺胺异噁唑和链霉素,耐药率分别为 59. 53%、54. 51%;对氨苄西林和阿莫西林/克拉维酸属于中度耐药,耐药率分别为 42. 54%、40. 77%;对头孢菌素类的头孢西丁、头孢曲松和头孢吡肟耐药率分别为 1. 48%、6. 79%和 4. 14%;对四环素和多西环素耐药率分别为 24. 82%、25. 55%;对阿奇霉素、复方磺胺甲噁唑、庆大霉素、环丙沙星的耐药率<20%。

多重耐药分析结果显示,其中耐 3 种以上抗菌药物的有 387 株(57. 16%),耐 5 种以上抗菌药物的有 271 株(40. 03%),耐 10 种以上的有 48 株,其中有 1 株耐 14 种抗菌药物,涵盖青霉素类、头孢菌素类、氨基糖苷类、大环内酯类和磺胺类等多个类别。见表 4。多重耐药前 3 位表型为 AMP-AUG-STR-SUL-NAL (70 株,10. 34%), AMP-AUG-STR-SUL-TET-DOX (24 株,3. 55%), AMP-AUG-STR-SUL-TET-DOX-NAL (20 株,2. 95%)。

表 2 677 株沙门菌血清型分布

Table 2 Serotype distribution of 677 *Salmonella* strains

血清型	菌株数	构成比(%)
肠炎沙门菌	240	35. 45
鼠伤寒沙门菌	111	16. 40
山夫登堡沙门菌	61	9. 01
鼠伤寒沙门菌变种	45	6. 65
阿贡纳沙门菌	30	4. 43
婴儿沙门菌	28	4. 13
布伦登卢普沙门菌	13	1. 92
德尔比沙门菌	13	1. 92
伦敦沙门菌	12	1. 77
纽波特沙门菌	10	1. 48
其他	114	16. 84
合计	677	100. 00

表 3 677 株沙门菌对 16 种抗菌药物的耐药结果

Table 3 Resistance of 677 *Salmonella* strains to 16 kinds of antimicrobial agents

抗菌药物	耐药株数	耐药率(%)	抗菌药物	耐药株数	耐药率(%)
氨苄西林	288	42. 54	四环素	168	24. 82
阿莫西林/克拉维酸	276	40. 77	多西环素	173	25. 55
头孢曲松	46	6. 79	氯霉素	101	14. 92
头孢吡肟	28	4. 14	阿奇霉素	111	16. 40
头孢西丁	10	1. 48	环丙沙星	43	6. 35
亚胺培南	0	0. 00	萘啶酸	452	66. 77
庆大霉素	55	8. 12	磺胺异噁唑	403	59. 53
链霉素	369	54. 51	复方磺胺甲噁唑	87	12. 85

表 4 沙门菌多重耐药结果

Table 4 Multidrug resistance of <i>Salmonella</i> strains		
耐抗菌药物数量	耐药株数	耐药率(%)
3 种	387	57.16
4 种	330	48.74
5 种	271	40.03
6 种	169	24.96
7 种	118	17.43
8 种	82	12.11
9 种	61	9.01
10 种	48	7.09
11 种	29	4.28
12 种	12	1.77
13 种	7	1.03
14 种	1	0.14

2.3 β-内酰胺酶类耐药基因检测 677 株非伤寒沙门菌中选取对氨苄西林和阿莫西林/克拉维酸均耐药的 244 株沙门菌,进行 *bla*_{TEM}、*bla*_{CTX-M}、*bla*_{OXA}、*bla*_{SHV} 和 *bla*_{PSE-1} 5 种 ESBLs 基因的检测,其中 *bla*_{SHV} 和 *bla*_{PSE-1} 未检测到,阳性基因电泳结果见图 1,基因片段测序峰图见图 2。*bla*_{TEM} 检出率最高(59.84%,146/244),经测序确证全部为 *bla*_{TEM-1};30 株(12.30%)*bla*_{OXA-1} 阳性,18 株(7.38%)*bla*_{CTX-M} 阳性,其中包括 7 株 *bla*_{CTX-M-15},6 株 *bla*_{CTX-M-55} 和 5 株 *bla*_{CTX-M-14};154 株(63.11%)携带一种 ESBLs 耐药

基因;20 株(8.20%)同时携带 2 种 ESBLs 耐药基因,其中 *bla*_{TEM-1} 和 *bla*_{OXA-1} 双阳性的菌株 12 株, *bla*_{TEM-1} 和 *bla*_{CTX-M} 双阳性的菌株 8 株,见表 5。所有 ESBLs 基因阳性的菌株对头孢菌素的耐药性不同,18 株 *bla*_{CTX-M} 基因阳性的菌株头孢菌素耐药表型符合率最高,对头孢曲松的耐药率为 88.89%(16/18),对头孢吡肟的耐药率为 77.78%(14/18),对头孢西丁的耐药率仅为 5.56%(1/18)。

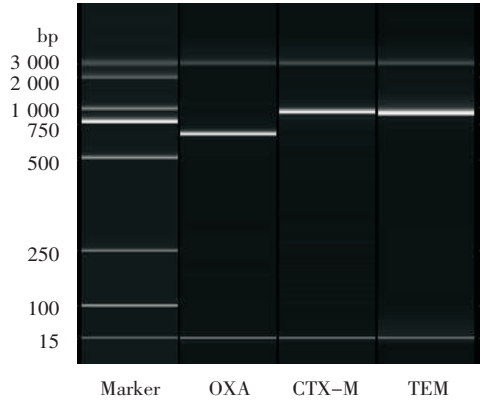
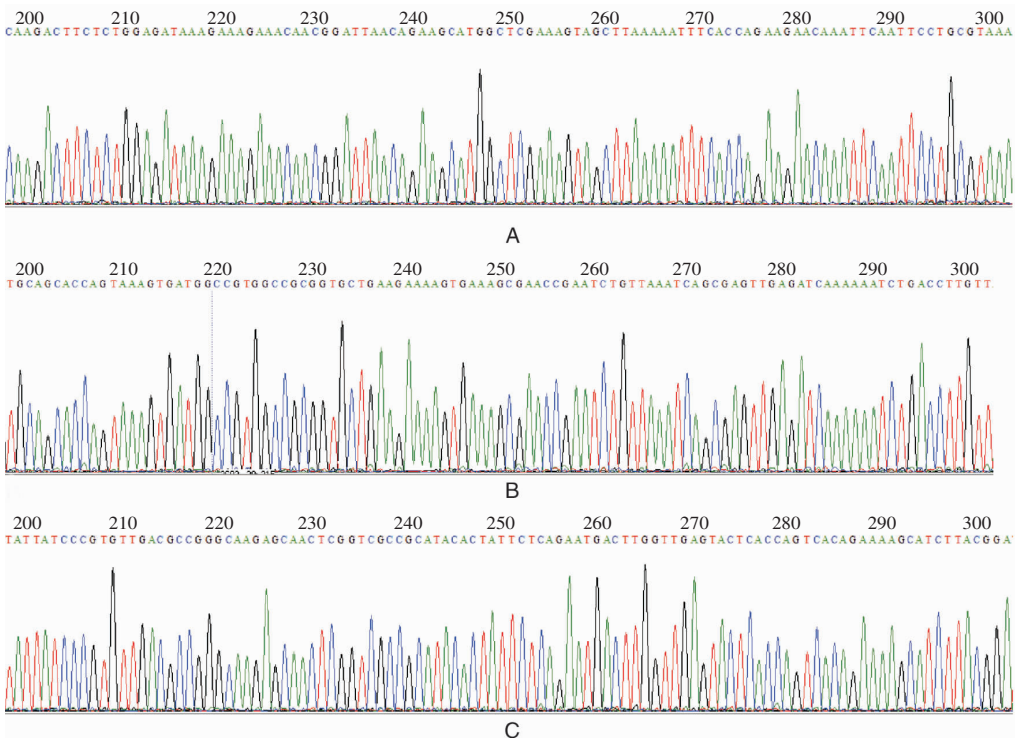


图 1 耐药基因毛细管电泳结果

Figure 1 Capillary electrophoresis result of drug resistance genes



A: *bla*_{OXA} 基因;B: *bla*_{TEM} 基因;C: *bla*_{CTX-M} 基因

图 2 *bla*_{OXA}、*bla*_{TEM}、*bla*_{CTX-M} 基因片段测序图

Figure 2 Sequence map of fragments of *bla*_{OXA}, *bla*_{TEM}, and *bla*_{CTX-M} genes

表 5 244 株沙门菌 ESBLs 耐药基因检测结果

Table 5 Detection results of ESBLs drug resistance genes of 244 *Salmonella* strains

耐药基因型	菌株数
<i>bla</i> _{TEM-1}	146
<i>bla</i> _{OXA-1}	30
<i>bla</i> _{CTX-M}	18
<i>bla</i> _{CTX-M-15}	7
<i>bla</i> _{CTX-M-55}	6
<i>bla</i> _{CTX-M-14}	5
<i>bla</i> _{TEM-1} + <i>bla</i> _{OXA-1}	12
<i>bla</i> _{TEM-1} + <i>bla</i> _{CTX-M}	8
<i>bla</i> _{TEM-1} + <i>bla</i> _{CTX-M-15}	4
<i>bla</i> _{TEM-1} + <i>bla</i> _{CTX-M-14}	3
<i>bla</i> _{TEM-1} + <i>bla</i> _{CTX-M-55}	1

3 讨论

沙门菌引起的感染性腹泻与诺如病毒一样全球分布^[6-7],尤其在发达国家和地区更是高发,在我国感染性腹泻中位居第 3 位。许多沙门菌可在人、动物、食品和外部环境之间相互传播,导致人和动物发病。北京市 2012—2015 年自感染性腹泻病例中分离沙门菌 677 株,检测出 68 种血清型,肠炎沙门菌和鼠伤寒沙门菌为优势血清型,与国内其他研究^[3,8-9]类似,只是在优势血清型分布顺序上略有差别。北京、上海以肠炎沙门菌为第一位,而广东和河南则以鼠伤寒沙门菌为第一优势血清型,可见沙门菌血清型分布广泛,并具有区域特异性。本研究显示,山夫登堡沙门菌和阿贡纳沙门菌是临床常见的 2 种沙门菌致病血清型,其中山夫登堡沙门菌可在环境中持续存在,成为潜在的污染源,并造成腹泻病例的持续发生^[10]。阿贡纳沙门菌曾引起过多起聚集性腹泻疫情,有报道^[11]阿贡纳沙门菌污染奶粉引起新生儿感染导致脑膜炎。因此,明确鉴定沙门菌血清分型,了解本地区近几年沙门菌主要病原构成情况,掌握其血清学变迁,为临床诊疗提供病原学依据。

目前,细菌耐药已是世界范围内公认的难题。由于抗菌药物的广泛使用,沙门菌耐药亦日益严重,耐药率不断升高并来回波动。本研究显示,沙门菌对 15 种抗菌药物菌有不同程度的耐药,其中对萘啶酸、磺胺异噁唑和链霉素耐药率最高,与广东、上海的监测结果一致^[3,8]。沙门菌对 β-内酰胺酶类药物的耐药性有明显差别,对氨苄西林和阿莫西林/克拉维酸的耐药率均在 40% 以上。阿莫西林是广谱青霉素类抗生素,克拉维酸本身只有微弱的抗菌活性,但具有强大的广谱 β-内酰胺酶抑制作用,可保护阿

莫西林免遭 β-内酰胺酶水解。阿莫西林/克拉维酸作为 β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂复合制剂,有较广的抗菌谱。既往对细菌耐药机制的研究^[2]发现,TEM 型广谱酶是革兰阴性菌中最常见的 β-内酰胺酶,是由质粒介导的能被克拉维酸抑制的一类酶,可水解青霉素类抗生素。本研究结果显示,224 株对氨苄西林和阿莫西林/克拉维酸耐药的菌株,*bla*_{TEM-1} 基因阳性率为 59.84%,提示产 TEM-1 型 β-内酰胺酶是本地区沙门菌对氨苄西林、阿莫西林/克拉维酸耐药的主要机制,与崔海洋等^[12]报道的沙门菌耐药基因检测结果一致。

CTX-M 型 ESBLs 是一组逐渐被认识且家族成员日益庞大的新型 ESBLs,该类酶最早由鼠伤寒沙门菌产生,以对头孢噻肟高水平耐药为主要表型特征。*bla*_{CTX-M} 基因亚型及菌谱地域分布广泛,是导致某些地区 ESBLs 产酶株传播或流行的主要原因。本研究对头孢曲松耐药的沙门菌进行检测,检出 3 种基因亚型 *bla*_{CTX-M-15}、*bla*_{CTX-M-55} 和 *bla*_{CTX-M-14},在我国其他地区也有此 3 种基因亚型的检出,提示上述亚型的 ESBLs 在我国存在一定的流行,但由于各地区使用抗菌药物不同,*bla*_{CTX-M} 流行基因亚型也有差异,深圳和江西报道的流行亚型为 *bla*_{CTX-M-14}^[13-14],而辽宁地区则以 *bla*_{CTX-M-55} 为主^[15]。

由于 ESBLs 家族基因种类繁多,本研究仅选取了研究比较多的经典的 5 种基因。在 244 株沙门菌中,71.31% 的菌株携带上述 1 种以上 ESBLs 耐药基因,但文献报道还有很多编码其他类型酶,如 BES-1、FEC-1、PER-2、CME-1、VEB-1 等的基因^[2],难免会造成一些表型 ESBLs 耐药菌株基因型的漏检。由于细菌的耐药机制相当复杂,耐药基因的位置、遗传结构和表达情况以及不同耐药基因之间的相互作用等均会影响细菌对抗菌药物的耐药性,产 ESBLs 菌株不仅对青霉素类和头孢菌素耐药,而且对氨基糖苷类、喹诺酮类、磺胺类药物也交叉耐药。耐药表型与耐药基因存在密切的关系,但又并非遵循严格的对应关系,细菌对一种药物的耐药可能是几种耐药基因和耐药机制共同作用的结果^[16]。因此,扩大 ESBLs 菌株耐药基因监测的种类,是后续研究关注的重点和有待完善的方面。

[参 考 文 献]

[1] Jacoby GA, Archer GI. New mechanism of bacterial resistance to antimicrobial agents[J]. N Engl J Med, 1991, 324(9): 601-612.

- [2] Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat[J]. Clin Microbiol Rev, 2001, 14 (4): 933 - 951.
- [3] Ke B, Sun J, He D, et al. Serovar distribution, antimicrobial resistance profiles, and PFGE typing of *Salmonella enterica* strains isolated from 2007-2012 in Guangdong, China [J]. BMC Infect Dis, 2014, 14: 338.
- [4] Wang Y, Yang B, Wu Y, et al. Molecular characterization of *Salmonella enterica* serovar Enteritidis on retail raw poultry in six provinces and two National cities in China[J]. Food Microbiol, 2015, 46: 74 - 80.
- [5] Sidjabat HE, Paterson DL, Adams-Haduch JM, et al. Molecular epidemiology of CTX-M-producing *Escherichia coli* isolates at a tertiary medical center in western Pennsylvania[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(11): 4733 - 4739.
- [6] 陈艳伟,高志勇,严寒秋,等. 2011—2015 年北京市肠道门诊老年腹泻患者诺如病毒感染的流行特征分析[J]. 国际病毒学杂志,2017,24(1):36 - 39.
- [7] 周莹,祁亮梁,梁俊荣,等. 北京市东城区 5 岁以下婴幼儿病毒性腹泻病原学研究[J]. 国际病毒学杂志,2017,24(2):119 - 122.
- [8] 许学斌,顾宝柯,金汇明,等. 上海市沙门氏菌血清型流行特征[J]. 中国人兽共患病学报,2009,25(2):156 - 158.
- [9] 赵嘉咏,黄丽莉,穆玉姣,等. 2011—2013 年河南省鼠伤寒沙门菌耐药与分子分型研究[J]. 中国人兽共患病学报,2016,32 (1):56 - 60.
- [10] 曲梅,黄瑛,张新,等. 2008—2014 年北京市山夫登堡沙门菌耐药性及分子流行病学特征分析[J]. 现代预防医学,2016,43 (14):2497 - 2501.
- [11] Cooke FJ, Ginwalla S, Hampton MD, et al. Report of neonatal meningitis due to *Salmonella enterica* serotype Agona and review of breast milk-associated neonatal *Salmonella* infections[J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(9): 3045 - 3049.
- [12] 崔海洋,王霄雪,霍哲,等. 76 株沙门菌耐药谱及耐药基因分析[J]. 中国卫生检验杂志,2016,26(1):136 - 138.
- [13] 吴伟元,王辉,陆坚,等. 深圳社区感染沙门菌耐药基因调查与同源性分析[J]. 中华检验医学杂志,2011,34(5):431 - 436.
- [14] 陈强,余晓君,李俏俏,等. 引起儿童腹泻的沙门菌属临床分离株的耐药特点及分子流行病学研究[J]. 中华检验医学杂志,2011,34(3):249 - 253.
- [15] 夏梦,张智洁,刘勇. 152 株沙门菌临床分离株的耐药性及同源性分析[J]. 医学临床研究,2014,31(12):2311 - 2317.
- [16] Kariuki S, Gordon MA, Feasey N, et al. Antimicrobial resistance and management of invasive *Salmonella* disease [J]. Vaccine, 2015, 33(Suppl 3): C21 - C29.

(本文编辑:左双燕)