DOI:10.12138/j.issn.1671－9638.20262764

·论著·

基于全基因组测序的腹泻患者沙门菌血清型、耐药性及毒力基因特征分析

孙　敏,李双姝,马　建,魏明月,范梦颖,张先锋,刘　培,李兵兵,陈大伟
(淮安市疾病预防控制中心检验科,江苏 淮安　223001)

[**摘　要**] **目的**　分析腹泻患者来源沙门菌的血清型分布、耐药情况、分子分型及毒力因子携带特征。**方法**　收集 2021—2024 年某地区临床腹泻患者粪便标本分离培养的沙门菌。采用血清玻片凝集法鉴定血清型,微量肉汤稀释法进行抗菌药物敏感性试验;采用全基因组测序技术分析核心基因组多位点序列分型(cgMLST)、耐药基因及毒力基因携带情况,探究沙门菌 ST、耐药特征与毒力特征分布情况。**结果**　共检出 30 株非重复沙门菌,分属 13 个血清型和 12 个 ST 型,优势血清型为肠炎沙门菌(ST11)和鼠伤寒沙门菌(ST19)。药敏试验结果显示,检出的沙门菌对链霉素耐药率最高[80.00%(24 株)],其次为氨苄西林(66.67%)、萘啶酸(56.67%)和四环素(53.33%)。共检出多重耐药菌 20 株(66.67%),其中 11 株(36.67%)对 5 类及以上抗菌药物耐药,1 株鼠伤寒沙门菌变种与 1 株汤卜逊沙门菌对 9 类受试抗菌药物均表现为耐药。耐药基因检测显示,携带率较高的基因为 *aac*(6′)-*Iaa*、*sul*2、$bla_{\text{TEM-1B}}$、*aph*(3″)-*Ib* 及 *aph*(6)-*Id*。毒力基因分析显示,所有分离株均携带分泌系统相关因子、非菌毛黏附相关因子、镁离子转运相关因子及菌毛黏附相关因子等 4 类毒力因子。**结论**　该地区腹泻患者来源的沙门菌血清型呈现多样性,多重耐药现象严重,且菌株普遍携带多种毒力因子。应持续加强本地区沙门菌的耐药性及毒力因子主动监测,为临床抗感染治疗及公共卫生防控策略的制定提供科学依据。

[**关　键　词**] 沙门菌属;血清型;全基因组测序;抗菌药物耐药;毒力因子
[**中图分类号**] R516.3

Characteristics of serotypes, drug resistance, and virulence genes of *Salmonella* from patients with diarrhea: an analysis based on whole-genome sequencing

SUN Min, LI Shuangshu, MA Jian, WEI Mingyue, FAN Mengying, ZHANG Xianfeng, LIU Pei, LI Bingbing, CHEN Dawei (*Department of Laboratory Medicine, Huai'an Center for Disease Control and Prevention, Huai'an* 223001, *China*)

[**Abstract**] **Objective**　To analyze the serotype distribution, drug resistance, molecular typing, and virulence factor carriage characteristics of *Salmonella* strains from patients with diarrhea. **Methods**　*Salmonella* isolated and cultured from fecal specimens of clinical patients diagnosed with diarrhea in a region from 2021 to 2024 were collected. Serotypes were identified with the serum slide agglutination method, antimicrobial susceptibility testing was performed with microbroth dilution method; core genome multilocus sequence typing (cgMLST) as well as carriage of resistance and virulence genes were analyzed by whole-genome sequencing technique, the distribution of *Salmonella* ST, drug resistance characteristics, and virulence features were explored. **Results**　A total of 30 non-repetitive *Salmonella* strains were detected, belonging to 13 serotypes and 12 sequence types (STs), with the dominant serotypes being *Salmonella enteritidis* (ST11) and *Salmonella typhimurium* (ST19). Antimicrobial susceptibility testing results showed that the detected *Salmonella* exhibited the highest resistance rate to streptomycin (80.00% [*n* = 24 strains]), followed by ampicillin (66.67%), nalidixic acid (56.67%), and tetracycline (53.33%). A total of 20

[收稿日期]　2025－07－18
[基金项目]　国家自然科学基金项目(32202158);淮安市基础研究计划重点项目(HAB202048、HAB2025076)
[作者简介]　孙敏(1989－),女(汉族),山东省临沂市人,副主任技师,主要从事微生物检验研究。
[通信作者]　陈大伟　E-mail:1832324965@qq.com;李兵兵　E-mail:546650546@qq.com

(66.67%) multidrug-resistant strains were detected, out of which 11 strains (36.67%) exhibited resistance to at least 5 types of antimicrobial agents, 1 variant strain of *Salmonella typhimurium* and 1 strain of *Salmonella thompson* showed resistance to all 9 tested antimicrobial agents. Antimicrobial resistance gene testing revealed that the genes with higher carriage rates were *aac*(6′)-*Iaa*, *sul*2, $bla_{\text{TEM-1B}}$, *aph*(3″)-*Ib* and *aph*(6)-*Id*. Virulence gene analysis revealed that all isolates carried 4 types of virulence factors, including secretion system-related factors, non-pili adhesion-related factors, magnesium ion transport-related factors, and pili adhesion-related factors. **Conclusion** *Salmonella* isolated from patients with diarrhea in this region exhibited diverse serotypes, with severe multidrug resistance and widespread carriage of multiple virulence factors. Active surveillance on *Salmonella* resistance and virulence factors should be continuously strengthened, so as to provide scientific basis for clinical antimicrobial therapy and public health prevention strategies.

[**Key words**] *Salmonella spp.*; serotype; whole-genome sequencing; antimicrobial resistance; virulence factor

沙门菌属(*Salmonella spp.*,简称沙门菌)是常见的人畜共患病原体,可在人类和多种动物的肠道内定植[1-3]。在我国,沙门菌是导致食源性疾病的首要病原体,每年相关病例数接近 1 000 万例[4]。

全球已鉴定出沙门菌血清型近 2 600 种[5],我国已报道 300 多种[6]。引起我国腹泻类疾病最常见的血清型为肠炎沙门菌和鼠伤寒沙门菌[7]。曲梅等[8]报道 2018—2021 年北京市沙门菌优势血清型为肯塔基沙门菌;甘肃省的流行株则以鼠伤寒沙门菌单相变种、肠炎沙门菌和伦敦沙门菌为主[9]。这表明我国不同地区的优势血清型分布存在明显差异。不同血清型在耐药谱和致病力上存在差异。甘肃省的研究[9]发现,肠炎沙门菌携带的毒力因子种类和数量最多,且 62.0%的菌株携带 4 类或 4 类以上的耐药基因。河南省许昌市、南阳市和周口市腹泻患者来源沙门菌的多重耐药率高达 67.92%,其中对氨苄西林的耐药率最高(67.92%);所有菌株均携带由沙门菌致病岛(SPI)编码的分泌系统及相关调控基因[10]。

为了解苏北某市腹泻患者沙门菌的分子流行病学特征,本研究收集 2021—2024 年腹泻患者粪便标本中分离的沙门菌菌株,进行血清学鉴定和抗菌药物表型检测,并采用全基因组测序(WGS)技术分析核心基因组多位点序列分型(cgMLST)、耐药基因及毒力基因的携带情况,以期为临床合理使用抗菌药物及沙门菌分子溯源分析提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集 2021—2024 年苏北某市食源性腹泻病例的沙门菌分离株,来源包括:哨点医院(三级甲等医院及县人民医院)初筛阳性并经本疾病预防控制中心复核确认的菌株;社区医院采集后送本疾病预防控制中心进行常规沙门菌分离检测的菌株。纳入标准:由食品或怀疑由食品引起的,以腹泻症状为主诉的就诊病例;每日排便次数≥3 次,比平时次数增多,且粪便性状异常(如水样便、稀便、黏液便或脓血便等);采样前未使用过抗菌药物。排除标准:明确为非食源性的腹泻病例,如药物性腹泻、病毒性肠炎(如诺如病毒、轮状病毒感染等);重复病例,即 1 年内同一患者因同血清型沙门菌感染再次就诊,且无新暴露史。药敏试验质控菌株为大肠埃希菌 ATCC 25922,购自广东环凯微生物科技有限公司。

1.2 主要试剂与仪器 琼脂糖(西班牙 Biowest 公司);营养琼脂(青岛海博生物技术有限公司);沙门菌显色培养基(广东环凯微生物科技有限公司);沙门菌属诊断血清及 Swarm 诱导琼脂(丹麦 SSI Diagnostica);GN 鉴定卡(法国生物梅里埃公司);革兰阴性菌药敏检测板(美国 Thermo Fisher Scientific 公司);TAE 缓冲液、TBE 缓冲液、Tris-HCl 缓冲液、EDTA(北京索莱宝科技有限公司)。主要仪器:VITEK 2 Compact 全自动微生物鉴定仪(法国生物梅里埃公司);GelDoc XR 凝胶成像系统(美国 Bio-Rad 公司)。沙门菌菌株全基因组测序由上海伯杰医疗科技股份有限公司完成。

1.3 检测方法

1.3.1 沙门菌分离与血清分型 收集 2021—2024 年哨点医院及社区医院门诊腹泻患者粪便标本,共计 1 183 份。将标本接种于平板,分离疑似沙门菌菌落,经营养琼脂纯化培养后,采用 VITEK 2 Compact 全自动微生物鉴定仪进行生化鉴定,并辅以沙门菌属诊断血清进行玻片凝集试验,依据抗原抗体反应及 Swarm 诱导琼脂诱导结果确定沙门菌 O 抗原和 H 抗原,血清型判定参照 Kauffmann-White 沙门菌属抗原表[11]。

1.3.2 药敏试验 采用微量肉汤稀释法检测沙门菌对 11 大类 17 种抗菌药物的敏感性，包括青霉素类[氨苄西林(AMP)]，头孢菌素类[头孢他啶(CAZ)、头孢噻肟(CTX)]，β-内酰胺酶抑制剂复方制剂[氨苄西林/舒巴坦(AMS)、头孢他啶/阿维巴坦(CZA)]，四环素类[四环素(TE)、替加环素(TGC)]，叶酸代谢途径拮抗剂[复方磺胺甲噁唑(SXT)]，大环内酯类[阿奇霉素(AZM)]，氨基糖苷类[链霉素(STR)、阿米卡星(AMI)]，碳青霉烯类[美罗培南(MEM)、厄他培南(ETP)]，喹诺酮类[环丙沙星(CIP)、萘啶酸(NAL)]，苯丙醇类[氯霉素(CHL)]，脂肽类[多黏菌素 E(CT)]。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC 25922。药敏结果判读参照美国临床实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute，CLSI)发布的《抗微生物药物敏感性试验执行标准》(CLSI M100-Ed35)[12]判定敏感、中介或耐药。多重耐药(MDR)定义为对 3 类及以上抗菌药物耐药。

1.3.3 核心基因组多位点序列分型(core genome multilocus sequence typing，cgMLST) 对分离自腹泻患者粪便标本的沙门菌菌株进行 cgMLST 检测，由上海伯杰医疗科技股份有限公司采用 Illumina NovaSeq X Plus Series PE150 平台完成，测序深度＞100×。原始下机数据经 fastp(v0.23.2)滤除低质量 reads 后，使用 SPAdes(v3.15.5)进行无参组装。拼接完成的全基因组序列提交至 MLST-finder 网站(https://genepi.dk/mlstfinder)进行 7 个管家基因(aroC、dnaN、hemD、hisD、purE、sucA、thrA)的等位基因比对，依据管家基因位点编号判断菌种的序列型(ST)。同时，将基因组序列上传至 BacWGSTdb 数据库(http://bacdb.cn/BacWGSTdb)，以 15-SA01028(GenBank 登录号 CP026660)为参考基因组，采用 cgMLST V2 算法构建基于 cgMLST 的最小生成树及基于全基因组单核苷酸多态性(whole genome single nucleotide polymorphism，wgSNP)的聚类树。耐药基因注释通过 ResFinder 数据库(https://genepi.food.dtu.dk/resfinder)完成，毒力因子注释与分类通过 VFDB 数据库(https://www.mgc.ac.cn/VFs/)完成，保留与参考序列一致性(identity)和覆盖度(coverage)均≥90%的基因用于后续分析。

1.4 统计学方法 应用 Excel 2019 进行数据录入与整理，应用 SPSS 26.0 进行统计分析，部分图表绘制采用 Chiplot 在线平台(https://www.chiplot.online)。计数资料以频数(百分比)[n(%)]表示，组间耐药率比较采用 χ^2 检验，当理论频数＜1 时采用 Fisher 确切概率法。以 $P\leqslant0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 沙门菌血清型与 MLST 分布 2021—2024 年共定点监测腹泻患者粪便标本 1 183 份，分离非重复沙门菌 30 株，总检出率为 2.54%。2021—2024 年各年份沙门菌检出率依次为 1.03%、1.72%、2.65%、4.65%，见表 1。不同年份检出率比较差异有统计学意义($\chi^2=8.88$，$P=0.031$)。30 株沙门菌共鉴定出 13 种血清型，经 MLST 比对分为 12 种 ST 型。其中，肠炎沙门菌 ST11 型 9 株、ST32 型 1 株；鼠伤寒沙门菌 ST19 型 6 株、ST34 型 1 株；鼠伤寒沙门菌变种(ST34)2 株；阿邦尼沙门菌(ST34)2 株；其余血清型各 1 株，包括维尔肖沙门菌 ST1750 型、阿贡纳沙门菌 ST13 型、黄金海岸沙门菌 ST358 型、里森沙门菌 ST11 型、科特布斯沙门菌 ST684 型、斯坦利沙门菌 ST29 型、汤卜逊沙门菌 ST26 型、胥伐成格隆沙门菌 ST96 型及新斯托夫沙门菌 ST155 型。

表 1 2021—2024 年不同年份及各级别医疗机构沙门菌检出情况

Table 1 Detection of *Salmonella* in different years and in different grades of hospitals from 2021 to 2024

年份	标本数(份)	不同级别医疗机构检出菌株(株)			检出率(%)
		三级甲等医院	县区医院	卫生院	
2021 年	290	3	0	0	1.03
2022 年	290	1	1	3	1.72
2023 年	302	3	5	0	2.65
2024 年	301	6	7	1	4.65
合计	1 183	13	13	4	2.54

基于 cgMLST 的最小生成树显示，30 株沙门菌以 ST19、ST11 和 ST34 为核心节点，聚为 3 个克隆复合群。同一血清型且具有相同 ST 型的菌株间亲缘关系最近。汤卜逊沙门菌(ST26)、新斯托夫沙门菌(ST155)及斯坦利沙门菌(ST29)、黄金海岸沙门菌(ST358)及阿贡纳沙门菌(ST13)与其他菌株的亲缘关系较远。见图 1。

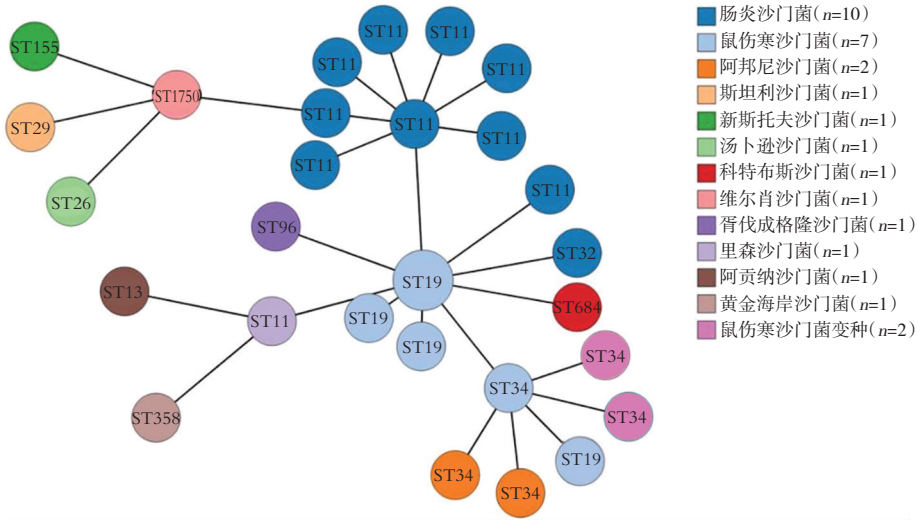

图 1　基于 cgMLST 的 30 株沙门菌最小生成树

Figure 1　Minimum spanning tree of 30 *Salmonella* strains based on cgMLST

2.2　药敏试验结果　30 株沙门菌对 17 种抗菌药物的耐药率见表 2。其中，耐药率最高的为 STR(80.00%)，其次为 AMP(66.67%)、NAL(56.67%)、TE(53.33%)、AMS(43.33%)、CHL(36.67%)。对 CT 的耐药率为 20.00%，中介率为 80.00%。本研究中所有沙门菌对 CZA、TGC、AMI、ETP 及 MEM 均敏感(耐药率为 0)。

30 株沙门菌中，MDR 菌株共 20 株(66.67%)，11 株(36.67%)菌株对 5 类及以上抗菌药物耐药。其中，对 3、4、5、6 类抗菌药物耐药的菌株数分别为 5、4、4、5 株；另有 2 株菌株(鼠伤寒沙门菌变种、汤卜逊沙门菌)对 9 类抗菌药物耐药，分别分离自婴儿和老年患者的粪便标本。对 6 类抗菌药物耐药的 5 株菌株包括阿邦尼沙门菌 2 株，维尔肖沙门菌、新斯托夫沙门菌和鼠伤寒沙门菌变种各 1 株。见图 2。

2.3　耐药基因测定结果　30 株沙门菌经全基因组测序分析，共检出 34 种特异性耐药基因，具体分布见表 3。其中汤卜逊沙门菌携带耐药基因数量最多(15 种)，涵盖 β-内酰胺酶基因、叶酸代谢靶位基因、四环素类外排泵耐药基因、氨基糖苷类修饰酶基因、苯丙醇类外排泵耐药基因、喹诺酮类耐药相关基因及大环内酯类相关耐药基因共 7 类。2 株鼠伤寒沙门菌变种分别携带 13、12 种耐药基因，其耐药基因类别与汤卜逊沙门菌相比，除不携带大环内酯类相关耐药基因外，其余 6 类基因均有检出。在单个基因携带率方面，氨基糖苷类修饰酶基因 *aac*(6′)-I*aa* 在所有菌株中均被检出，携带率为 100%。叶酸代谢靶位基因 *sul*2 和 β-内酰胺酶基因 $bla_{\text{TEM-1B}}$ 的携带率次之，分别为 43.33%、40.00%。此外，氨基糖苷类修饰酶基因 *aph*(3″)-I*b* 与 *aph*(6)-I*d* 的携带率均为 36.67%。

表 2　腹泻患者粪便标本检出沙门菌的药敏试验结果[株(%)]

Table 2　Antimicrobial susceptibility testing results of *Salmonella* from fecal specimens of patients with diarrhea (No. of isolates [%])

抗菌药物	耐药(R)	中介(I)	敏感(S)
AMP	20(66.67)	0(0)	10(33.33)
AMS	13(43.33)	7(23.34)	10(33.33)
CAZ	4(13.33)	0(0)	26(86.67)
CTX	5(16.67)	0(0)	25(83.33)
CZA	0(0)	0(0)	30(100)
MEM	0(0)	0(0)	30(100)
ETP	0(0)	0(0)	30(100)
TE	16(53.33)	0(0)	14(46.67)
AMI	0(0)	0(0)	30(100)
STR	24(80.00)	0(0)	6(20.00)
AZM	2(6.67)	0(0)	28(93.33)
TGC	0(0)	0(0)	30(100)
CHL	11(36.67)	0(0)	19(63.33)
CIP	5(16.67)	20(66.67)	5(16.67)
NAL	17(56.67)	0(0)	13(43.33)
SXT	8(26.67)	0(0)	22(73.33)
CT	6(20.00)	24(80.00)	0(0)

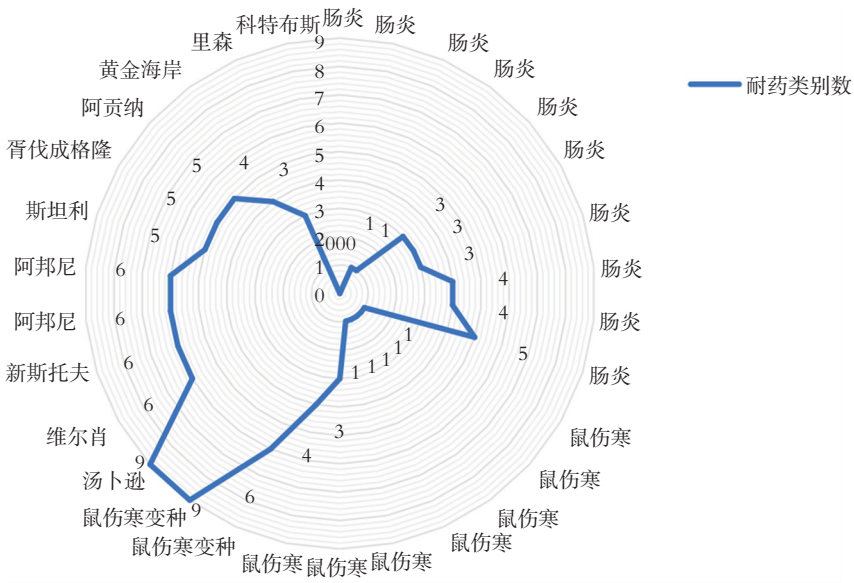

图 2　腹泻患者粪便标本检出沙门菌耐药类别数

Figure 2　The types of drug-resistant *Salmonella* isolated from fecal specimens of patients with diarrhea

表 3　腹泻患者粪便标本检出沙门菌耐药基因携带情况(n = 30)

Table 3　Carriage of drug-resistance genes of *Salmonella* isolated from fecal specimens of patients with diarrhea (n = 30)

耐药基因	携带菌株数(株)	携带率(%)	耐药基因	携带菌株数(株)	携带率(%)
β-内酰胺酶基因			氨基糖苷类修饰酶基因		
bla TEM-1B	12	40.00	*aac*(3)-IV	4	13.33
bla CMY-2	1	3.33	*aac*(6′)-I*aa*	30	100
bla CTX-M-55	3	10.00	*aph*(3″)-I*b*	11	36.67
bla CTX-M-65	3	10.00	*aph*(6)-I*d*	11	36.67
bla OXA-10	3	10.00	*aph*(3′)-I*a*	4	13.33
bla OXA-1	2	6.67	*aph*(4)-I*a*	2	6.67
叶酸代谢靶位基因			*aac*(3)-II*d*	4	13.33
*dfr*A12	3	10.00	*aad*A1	4	13.33
*dfr*A14	3	10.00	*aad*A2	2	6.67
*sul*1	1	3.33	*aad*A17	1	3.33
*sul*2	13	43.33	*arr*-2	4	13.33
*sul*3	2	6.67	*arr*-3	1	3.33
四环素类外排泵耐药基因			喹诺酮类耐药靶位基因		
tet(A)	8	26.67	*qnr*S1	9	30.00
tet(B)	3	10.00	*aac*(6′)-I*b-cr*	1	3.33
tet(M)	2	6.67	*qep*A1	1	3.33
苯丙醇类外排泵耐药基因			*qnr*B4	1	3.33
*cml*A1	5	16.67	大环内酯类		
*cat*B3	1	3.33	*mph*(A)	1	3.33
*flo*R	9	30.00			

2.4　基因组毒力因子分析　30 株沙门菌全基因组测序分析结果显示，共携带 48 种毒力因子，按生物学功能可归为 13 个类别，分别为抗吞噬作用、转运蛋白、侵袭素、前噬菌体、镁离子转运、调控相关因子、血清抗性、铁摄取系统、分泌系统、压力适应性相关因子、非菌毛黏附因子、毒素及菌毛黏附因子。在菌株普遍携带方面，沙门菌均携带以下毒力因子：分泌系统相关因子［TTSS-1 effectors、TTSS effectors、TTSS(SPI-1 编码)、TTSS(SPI-2 编码)］、非菌毛黏附因子(SinH、MisL)、镁离子转运蛋白(Mg^{2+} transport)以及菌毛黏附因子(Fim、Agf/Csg)。各类毒力因子详细分布情况见图 3。

在特定毒力因子的菌株分布上，胥伐成格隆沙门菌与黄金海岸沙门菌携带由 *cdt*B 和 *plt*A 基因编码的伤寒毒素。同时，8 株肠炎沙门菌、5 株鼠伤寒沙门菌及 1 株黄金海岸沙门菌均携带由 *spv*B 和 *spv*R 基因编码的沙门菌质粒毒力因子(*Salmonella* plasmid virulence factor，SPV)。此外，胥伐成格隆沙门菌携带 K88(F4)菌毛，阿贡纳沙门菌携带 P 菌毛，并同时携带由 *tia* 基因编码的侵袭素毒力因子 Tia/Hek。黄金海岸沙门菌和里森沙门菌共 2 株菌携带由 *ibe*B 基因编码的大脑内皮细胞侵袭素毒力因子 Ibes。

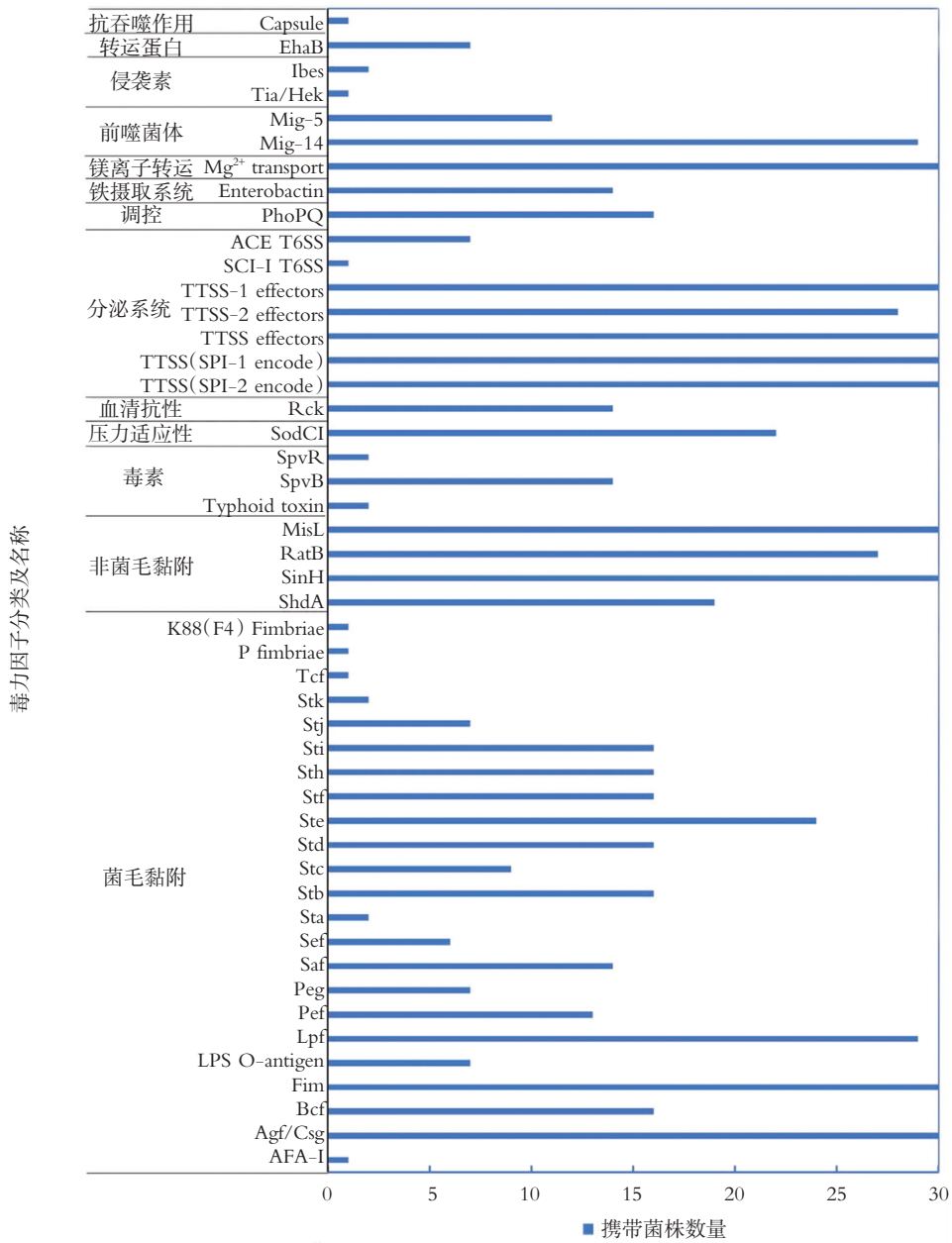

图 3　腹泻患者粪便标本检出沙门菌毒力因子携带情况

Figure 3　Carriage of virulence factors of *Salmonella* isolated from fecal specimens of patients with diarrhea

2.5　ST、耐药与毒力特征的分布情况　采用 wgSNP 方法，基于 30 株沙门菌的全基因组序列构建系统进化树，以探究沙门菌 ST 型、耐药特征与毒力特征的分布情况。系统进化树显示，30 株沙门菌可分为 4 个主要进化分支（见图 4）：大部分 ST11 菌株为一支，ST13、ST358、ST96、ST32 及个别 ST11 菌株为一支，全部 ST34 和 ST19 菌株为一支，其他 ST 型菌株为一支。ST11、ST13、ST96、ST32 所在分支的耐药表型种类和耐药基因携带数量较突出，最多可同时对 5 类药物耐药，携带耐药基因数量达 10 种；部分 ST34 最多可同时对 9 类药物耐药，携带耐药基因多达 12 种；除个别 ST19 外，其余 ST19 菌株仅对 1 类药物耐药，携带耐药基因均为 0。通过统计毒力基因携带数量并注释至 wgSNP 系统进化树中，可见 ST19 型鼠伤寒沙门菌携带 116 种毒力基因，为本次统计菌株中毒力基因最多者，其次为 ST11 型肠炎沙门菌，携带 112 种毒力基因，但其携带耐药基因数量普遍偏少，最多仅对 3 类药物耐药。

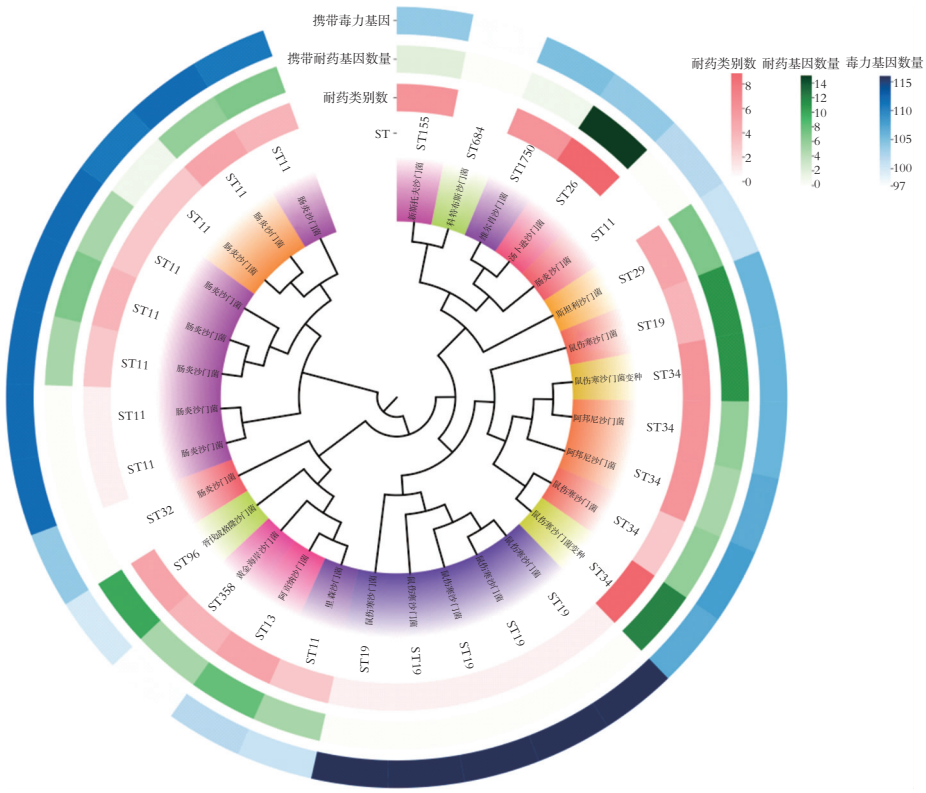

图 4　腹泻患者粪便标本检出沙门菌 ST、耐药特征与毒力特征关系图

Figure 4　Relationship between ST, drug resistance characteristics, and virulence characteristics of *Salmonella* isolated from fecal specimens of patients with diarrhea

3　讨论

本研究结果显示，2021 年沙门菌检出率低于其他年份，且 2021—2024 年呈逐年回升趋势，至 2024 年检出率已升至 4.65%。上海市某区[13] 2017—2021 年腹泻相关沙门菌检出率亦在 2021 年降至最低。国外研究[14-15] 同样报道了疫情防控期间沙门菌感染发病率较其他年份显著下降，究其原因，可能与新型冠状病毒感染疫情防控期间实施的广泛公共卫生干预措施相关：一方面，公众饮食卫生意识提高，减少了食源性病原体暴露机会；另一方面，居家隔离政策导致轻症腹泻患者就医意愿下降、多选择自行服药，从而使临床标本送检量减少。本研究中 2021 年沙门菌检出率偏低的另一可能原因在于，当年县区医院及基层卫生院所送标本均未检出沙门菌，提示疫情防控期间基层医疗机构在标本采集规范性、检测能力方面可能存在不足。2022 年起检出率逐步回升，反映出常态化防控时期恢复常规诊疗秩序可提高病原菌监测能力。

由于抗菌药物的广泛应用，细菌耐药性监测显得更加重要，MDR 菌株尤其是超级耐药菌的出现，

严重制约了临床抗菌药物的选择空间。本研究中，66.67%的沙门菌分离株为 MDR，其中 2 种表现为对 9 类抗菌药物同时耐药。药敏试验结果显示，该市腹泻患者来源的沙门菌对头孢他啶/阿维巴坦、替加环素、阿米卡星、厄他培南及美罗培南均保持较高的敏感性，上述药物可作为临床经验性治疗及目标治疗的优先选择。

在耐药谱方面，检出的沙门菌对氨基糖苷类、青霉素类及喹诺酮类的耐药率较高。除喹诺酮类外，氨基糖苷类修饰酶基因与 β-内酰胺酶基因携带数量最多，与其他研究[16]报道一致，推测耐药基因携带数量和耐药表型变化趋势可能一致。喹诺酮类耐药靶位基因仅检出 10 株，但其耐药表型检出 19 株，原因可能与耐药表型的形成受多因素影响有关，该现象与于淼等[17]研究结果一致。本组菌株中优势耐药基因为 *aac*(6′)-*Iaa*、*sul*2、$bla_{\text{TEM-1B}}$、*aph*(3″)-*Ib* 和 *aph*(6)-*Id*，其中 *aac*(6′)-*Iaa* 携带率 100%。然而，仍有 3 株分离株在表型药敏试验中未呈现耐药，提示 *aac*(6′)-*Iaa* 耐药基因可能处于未表达状态，或其在耐药表型形成中并非主导因素。β-内酰胺酶基因 $bla_{\text{TEM-1B}}$、$bla_{\text{CTX-M}}$、bla_{OXA} 所编码的超广谱 β-内酰胺酶可水解青霉素及头孢菌素，是介导 MDR 表型的重要机制之一[18]，该表型可能显著降低临床 β-内酰胺类药物治疗效果，增加临床治疗难度。

汤卜逊沙门菌对 9 类抗菌药物耐药，且携带多达 15 个耐药基因，其中包括 MDR 菌株中常见的 $bla_{\text{CTX-M}}$、bla_{TEM}、*aph*、*sul*1、*tet*(A)及 *aad*A1，此类基因可通过水平转移实现快速扩散，其传播与耐药质粒及整合子的存在密切相关[19]。鼠伤寒沙门菌变种的耐药问题尤为突出。杭州地区研究[20]显示，鼠伤寒沙门菌变种中同时携带 3 类以上耐药基因的 MDR 菌株占比达 95.4%，最常见耐药基因型为 $bla_{\text{TEM-1B}}$-*tet*(B)-*sul*2-*aac*(6′)-*Iaa*。本研究中 2 株鼠伤寒沙门菌变种分别表现为对 6 类和 9 类抗菌药物耐药，均携带 6 类以上耐药基因，且同时携带较多毒力因子。值得注意的是，其中 1 株分离自婴幼儿腹泻粪便标本的菌株耐药谱较广，提示该菌株可能具有较高的潜在公共卫生风险，需加强监测与防控。

文献报道显示，沙门菌毒力因子的携带分布特征与其血清型密切相关[21]，且菌株致病性由大量毒力因子决定[22]。本研究共鉴定出 13 种沙门菌血清型，其中黄金海岸沙门菌携带毒素、侵袭素及抗吞噬相关三类毒力因子，该毒力谱特征与既往研究[23]类似。仅里森沙门菌与阿贡纳沙门菌携带侵袭素毒力因子。本研究中优势血清型为鼠伤寒沙门菌(ST19)和肠炎沙门菌(ST11)，二者携带的毒力因子数量最多。研究表明，上述两种血清型对小鼠肠道的损伤作用强于其他血清型[24]，推测可能与大部分肠炎沙门菌和鼠伤寒沙门菌携带毒力基因 *spv*B 有关。*spv*B 基因可通过靶向肌动蛋白解聚、重排宿主细胞骨架，破坏肠上皮细胞屏障功能，进而损伤肠道组织并促进细菌向肠外器官扩散[25]。然而，在耐药表型方面，本研究中鼠伤寒沙门菌的耐药程度低于肠炎沙门菌及其他血清型。鉴于 ST11 肠炎沙门菌在人类感染及食品污染链中均占据主导地位[26]，推测其可能对人类具有更高的潜在致病风险与公共卫生威胁。

本研究存在以下局限性。首先，研究期间临床腹泻标本中沙门菌的检出率整体偏低，其中 2021—2022 年度的数据代表性尤为不足，其主要原因为该阶段本地新型冠状病毒感染疫情防控工作占据公共卫生资源主导地位，基层医疗机构工作重心发生阶段性调整，对食源性致病菌的常规监测工作造成了一定影响。其次，本研究尚缺乏对菌株 ST 型与耐药表型、毒力特征之间关联的系统性、多维度的深入分析，相关机制仍有待阐明。后续研究将进一步优化哨点医院及基层医疗机构的标本采集与检验标准化流程，以提高本地沙门菌检出率及监测数据质量；同时持续收集并保存分离菌株，在扩大样本量的基础上，进一步开展 ST 分型与表型特征的关联分析及机制探索。

综上所述，本地区腹泻患者来源的沙门菌以肠炎沙门菌(ST11)和鼠伤寒沙门菌(ST19)为优势血清型及相应 ST 型别。66.67%的菌株为 MDR，其中汤卜逊沙门菌与鼠伤寒沙门菌变种各 2 株菌株表现出对 9 类抗菌药物同时耐药，且二者均携带多种毒力因子。沙门菌的耐药表型及毒力因子携带特征与其血清型分布之间可能存在一定关联。提示该市应加强食源性致病菌的监测力度，在动态追踪沙门菌耐药谱变迁的同时，将毒力因子监测纳入监测体系，以全面评估菌株的潜在致病风险，为临床抗感染治疗及公共卫生防控策略的制定提供科学依据。

作者贡献声明：孙敏负责数据整理、结果分析、论文撰写及修稿；李双姝负责开展试验；马建负责数据分析；魏明月负责开展部分试验；范梦颖、张先锋负责作图；刘培负责论文润色；李兵兵负责研究方案

制定；陈大伟负责全程指导、结果分析及修稿。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] Moghadam MN, Rahimi E, Shakerian A, et al. Prevalence of *Salmonella typhimurium* and *Salmonella* enteritidis isolated from poultry meat: virulence and antimicrobial-resistant genes [J]. BMC Microbiol, 2023, 23(1): 168.

[2] Xie J, Wu FL, Xu XB, et al. Antibiotic resistance and molecular characterization of the hydrogen sulfide-negative phenotype among diverse *Salmonella* serovars in China[J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1): 292.

[3] Zhang ZY, Li BS, Huang HT, et al. A food poisoning caused by *Salmonella enterica* (*S. enteritidis*) ST11 carrying multi-antimicrobial resistance genes in 2019, China[J]. Infect Drug Resist, 2024, 17: 1751 - 1762.

[4] Tang B, Elbediwi M, Nambiar RB, et al. Genomic characterization of antimicrobial-resistant *Salmonella enterica* in duck, chicken, and pig farms and retail markets in eastern China[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(5): e0125722.

[5] Gómez-Baltazar A, Godínez-Oviedo A, Vázquez-Marrufo G, et al. Genomic analysis of the MLST population structure and antimicrobial resistance genes associated with *Salmonella enterica* in Mexico[J]. Genome, 2023, 66(12): 319 - 332.

[6] 刘靓，李兵兵，李洁，等. 全基因组测序分析生畜肉中沙门氏菌血清型、耐药性与毒力因子[J]. 肉类研究，2024，38(4)：23 - 29.
Liu L, Li BB, Li J, et al. Analysis of serotypes, drug resistance and virulence factors of *Salmonella* in raw meat by genome-wide sequencing[J]. Meat Research, 2024, 38(4): 23 - 29.

[7] Ramatla T, Khasapane NG, Mlangeni LN, et al. Detection of *Salmonella* pathogenicity islands and antimicrobial-resistant genes in *Salmonella enterica* serovars enteritidis and typhimurium isolated from broiler chickens [J]. Antibiotics (Basel), 2024, 13(5): 458.

[8] 曲梅，田祎，黄瑛，等. 2018—2021 年北京市沙门菌血清型及喹诺酮类耐药表型和基因型分析[J]. 现代预防医学，2022，49(13)：2413 - 2419.
Qu M, Tian Y, Huang Y, et al. Serotypes and quinolone resistant phenotypes and genotypes of *Salmonella* strains in Beijing, 2018 - 2021[J]. Modern Preventive Medicine, 2022, 49(13): 2413 - 2419.

[9] 兰光，申艳琴，张璟，等. 2021—2023 年甘肃省食源性和腹泻病例沙门菌全基因组特征研究[J]. 中国人兽患病学报，2025，41(9)：952 - 959.
Lan G, Shen YQ, Zhang J, et al. Whole genome characteristics of *Salmonella* from foodborne and diarrheal cases in Gansu Province from 2021 to 2023[J]. Chinese Journal of Zoonoses, 2025, 41(9): 952 - 959.

[10] 张晓璐，夏晖，郑惠平，等. 2023—2024 年河南省 53 株人源性沙门菌分子特征及耐药性分析[J]. 现代预防医学，2025，52(15)：2854 - 2859，2880.
Zhang XL, Xia H, Zheng HP, et al. Molecular characteristics and antimicrobial resistance analysis of 53 human-derived *Salmonella* strains in Henan, 2023 - 2024[J]. Modern Preventive Medicine, 2025, 52(15): 2854 - 2859, 2880.

[11] 朱超，许学斌. 沙门菌属血清型诊断[M]. 上海：同济大学出版社，2009.
Zhu C, Xu XB. Serological diagnosis of *Salmonella*-species [M]. Shanghai: Tongji University Press, 2009.

[12] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: M100 35th edition[S]. Malvern, PA, USA: CLSI, 2025.

[13] 朱建未，童锐，陈秀华，等. 上海市某区 2017—2021 年腹泻相关沙门氏菌分析[J]. 实验与检验医学，2023，41(6)：752 - 753，760.
Zhu JW, Tong R, Chen XH, et al. Analysis of diarrhea-associated *Salmonella* in a district of Shanghai, 2017 - 2021[J]. Experimental and Laboratory Medicine, 2023, 41(6): 752 - 753, 760.

[14] Barkley JA, Scharff RL, Balada-Llasat JM, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on foodborne disease healthcare-seeking behavior and diagnoses at a large academic medical system [J]. Foodborne Pathog Dis, 2025, 22(5): 316 - 321.

[15] Ray LC, Collins JP, Griffin PM, et al. Decreased incidence of infections caused by pathogens transmitted commonly through food during the COVID-19 pandemic - foodborne diseases active surveillance network, 10 U. S. Sites, 2017 - 2020[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2021, 70(38): 1332 - 1336.

[16] 伍咏瑶，高平明，罗威耀，等. 2018—2022 年佛山地区小儿沙门氏菌感染的临床特征和耐药性分析[J]. 现代生物医学进展，2024，24(9)：1653 - 1657.
Wu YY, Gao PM, Luo WY, et al. Clinical characteristics and drug resistance analysis of *Salmonella* infection in children in Foshan Area from 2018 to 2022[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2024, 24(9): 1653 - 1657.

[17] 于淼，耿英芝，张铭琰，等. 辽宁省市售禽肉中沙门氏菌的污染状况及其 MLST 分型与耐药性分析[J]. 微生物学通报，2024，51(7)：2486 - 2493.
Yu M, Geng YZ, Zhang MY, et al. Contamination status, multilocus sequence typing, and drug resistance of *Salmonella* in poultry meat in Liaoning Province[J]. Microbiology, 2024, 51(7): 2486 - 2493.

[18] Philippon A, Slama P, Dény P, et al. A structure-based classification of class a β-lactamases, a broadly diverse family of enzymes[J]. Clin Microbiol Rev, 2016, 29(1): 29 - 57.

[19] Algammal AM, El-Tarabili RM, Abd El-Ghany WA, et al. Resistance profiles, virulence and antimicrobial resistance genes of XDR *S. enteritidis* and *S. typhimurium*[J]. AMB Express, 2023, 13(1): 110.

[20] 郑之北，俞骅，郑伟，等. 杭州地区鼠伤寒沙门菌及其单相变种耐药特征与基因组分析[J]. 中华微生物学和免疫学杂志，2024，44(12)：1037－1047.
Zheng ZB，Yu H，Zheng W，et al. Antimicrobial resistance and genomic characteristics of *Salmonella typhimurium* and its monophasic variants in Hangzhou[J]. Chinese Journal of Microbiology and Immunology，2024，44(12)：1037－1047.

[21] Jia CH，Wang ZN，Huang CH，et al. Mobilome-driven partitions of the resistome in *Salmonella*[J]. mSystems，2023，8(6)：e0088323.

[22] Cobo-Simón M，Hart R，Ochman H. Gene flow and species boundaries of the genus *Salmonella*[J]. mSystems，2023，8(4)：e0029223.

[23] 石奔，赵薇，孙景昱，等. 全基因组测序分析 45 株沙门氏菌分子分型、耐药性与毒力携带情况[J]. 食品安全质量检测学报，2024，15(20)：79－88.
Shi B，Zhao W，Sun JY，et al. Analysis of molecular subtyping，drug sensitivity and virulence factors of 45 strains of *Salmonella* by whole genome sequencing[J]. Journal of Food Safety & Quality，2024，15(20)：79－88.

[24] Wang XF，Xu HH，Wang Y，et al. Systematic evaluation of potential pathogenicity of *Salmonella* Indiana[J]. Vet Microbiol，2020，247：108759.

[25] Sun LQ，Yang SD，Deng QF，et al. *Salmonella* effector SpvB disrupts intestinal epithelial barrier integrity for bacterial translocation[J]. Front Cell Infect Microbiol，2020，10：606541.

[26] Xu BJ，Hou ZR，Liu L，et al. Genomic and proteomic analysis of *Salmonella* enteritidis isolated from a patient with food-borne diarrhea[J]. World J Microbiol Biotechnol，2023，40(2)：48.

（本文编辑：陈玉华）

本文引用格式：孙敏，李双姝，马建，等. 基于全基因组测序的腹泻患者沙门菌血清型、耐药性及毒力基因特征分析[J]. 中国感染控制杂志，2026，25(7)：961－970. DOI：10.12138/j.issn.1671－9638.20262764.

Cite this article as：SUN Min，LI Shuangshu，MA Jian，et al. Characteristics of serotypes，drug resistance，and virulence genes of *Salmonella* from patients with diarrhea：an analysis based on whole-genome sequencing[J]. Chin J Infect Control，2026，25(7)：961－970. DOI：10.12138/j.issn.1671－9638.20262764.