DOI:10.12138/j.issn.1671－9638.20264639

·论著·

湖北省 2018—2020 年血液来源沙门菌的病原学特征

李冰冰[1,2],李 骏[3],白 莉[1,2],董银苹[2],马玉霞[1],余 波[3],胡豫杰[1,2]
(1. 河北医科大学公共卫生学院,河北 石家庄 050017;2. 国家食品安全风险评估中心,国家卫生健康委员会食品安全风险评估重点实验室,北京 100021;3. 湖北省疾病预防控制中心卫生检验检测研究所,湖北 武汉 430079)

[摘 要] **目的** 了解湖北省 2018—2020 年血液来源沙门菌的血清型、耐药性及致病性特征,为感染防控提供科学数据。**方法** 对来源于湖北省 7 个地市 2018—2020 年 9 所国家食源性疾病监测网哨点医院的 28 株血标本分离的沙门菌,采用微量肉汤稀释法进行抗菌药物敏感性测试,采用大蜡螟幼虫感染模型进行毒力分级,并采用生物信息学方法对菌株基因组进行血清型、ST 型、耐药基因和毒力因子预测分析。**结果** 28 株血液来源沙门菌包含 3 株伤寒类沙门菌和 25 株侵袭性非伤寒沙门菌(iNTS),iNTS 菌株以肠炎沙门菌 ST11 为主(14/25,56.00%)。共检出多重耐药菌株 18 株,其中 17 株为 iNTS 菌株;未检出亚胺培南和替加环素耐药株。iNTS 菌株对萘啶酸耐药率最高(72.00%,18/25),其次为氨苄西林/舒巴坦和氨苄西林(均为 64.00%,16/25)。共检出 11 类 35 种耐药基因,所有菌株均携带 *aac*(6′)-*Iaa* 基因。80.00%(20/25)的 iNTS 菌株对大蜡螟幼虫呈现中高毒力(高毒力 16 株、中毒力 4 株),伤寒类沙门菌中 1 株为中毒力、2 株低毒力。毒力基因分析发现,多数肠炎沙门菌 iNTS 菌株(14 株 ST11 型)毒力基因携带情况较为一致,ST183 型菌株存在差异;伤寒类沙门菌毒力基因谱与其他菌株差异较大;部分 iNTS 菌株检出伤寒毒素编码基因 *cdt*B;不携带 *gal*F 基因的 4 株菌中 3 株为低毒力(3/4,75.00%)。**结论** 湖北省 2018—2020 年血液来源沙门菌优势血清型为肠炎沙门菌血清型,整体耐药状况严峻,需加强临床血标本中沙门菌的检验与耐药监测,*gal*F 与 *cdt*B 基因可能与血液来源沙门菌致病性相关,需进一步结合转录组学及宿主免疫因素深入研究。

[关 键 词] 沙门菌;侵袭性非伤寒沙门菌;血液来源;侵袭性;毒力基因;耐药性
[中图分类号] R181.3⁺2

The etiological characteristics of blood-derived *Salmonella* isolates in Hubei Province, 2018－2020

Li Bingbing[1,2], *Li Jun*[3], *Bai Li*[1,2], *Dong Yinping*[2], *Ma Yuxia*[1], *Yu Bo*[3], *Hu Yujie*[1,2]
(1. *School of Public Health, Hebei Medical University, Shijiazhuang* 050017, *China*; 2. *Key Laboratory of Food Safety Risk Assessment, National Health Commission of the People's Republic of China, China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing* 100021, *China*; 3. *Institute of Health Inspection, Hubei Provincial Center for Disease Control and Prevention, Wuhan* 430079, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the serotype, antimicrobial resistance, and pathogenic characteristics of blood-derived *Salmonella* isolates in Hubei Province from 2018 to 2020, and to provide scientific data for infection prevention and control. **Methods** A total of 28 *Salmonella* isolates recovered from blood specimens collected at nine sentinel hospitals of the National Foodborne Disease Surveillance Network in seven cities of Hubei Province from 2018 to 2020 were subjected to antimicrobial susceptibility testing using the broth microdilution method. Virulence levels were classified using a *Galleria mellonella* larval infection model. Bioinformatic analysis was performed

[收稿日期] 2026－06－04
[基金项目] 北京市自然科学基金面上项目(7232242)
[作者简介] 李冰冰(2000－),女(汉族),河南省商丘市人,硕士研究生在读,主要从事微生物耐药致病机制研究。李骏为共同第一作者。
[通信作者] 胡豫杰 E-mail:huyujie@cfsa.net.cn;余波 E-mail:947552180@qq.com

on the isolate genomes to predict serotypes, sequence types (STs), antimicrobial resistance genes, and virulence factors. **Results** Among the 28 blood-derived *Salmonella* isolates, three were typhoidal *Salmonella* and 25 were invasive non-typhoidal *Salmonella* (iNTS). *Salmonella* Enteritidis ST11 predominated among the iNTS isolates (14/25, 56.00%). A total of 18 multidrug-resistant isolates were identified, of which 17 were iNTS isolates. No isolates resistant to imipenem or tigecycline were detected. The highest resistance rate among iNTS isolates was observed for nalidixic acid (72.00%, 18/25), followed by ampicillin/sulbactam and ampicillin (both 64.00%, 16/25). A total of 35 antimicrobial resistance genes belonging to 11 classes were identified, and all isolates carried the *aac*(6′)-*Iaa* gene. Of the 25 iNTS isolates, 20 (80.00%) exhibited moderate to high virulence in *Galleria mellonella* larvae, including 16 with high virulence and four with moderate virulence. Among the three typhoidal *Salmonella* isolates, one exhibited moderate virulence and two exhibited low virulence. Virulence gene analysis indicated that most *Salmonella* Enteritidis iNTS isolates (14 ST11 isolates) had relatively consistent virulence gene profiles, whereas the ST183 isolate differed. The virulence gene profiles of typhoidal *Salmonella* isolates differed substantially from those of other isolates. The typhoid toxin-encoding gene *cdt*B was detected in some iNTS isolates. Of the four isolates lacking the *gal*F gene, three exhibited low virulence (3/4, 75.00%). **Conclusion** *Salmonella* Enteritidis was the predominant serotype among blood-derived *Salmonella* isolates in Hubei Province from 2018 to 2020, and the overall antimicrobial resistance situation was severe. Laboratory detection and resistance surveillance of *Salmonella* in clinical blood spicemens should be strengthened. The *gal*F and *cdt*B genes may be associated with the pathogenicity of blood-derived *Salmonella*, warranting further investigation integrating transcriptomics and host immune factors.

[**Key words**] *Salmonella*; invasive non-typhoidal *Salmonella*; blood-derived; invasiveness; virulence gene; antimicrobial resistance

非伤寒沙门菌(Non-typhoidal *Salmonella*, NTS)主要引起胃肠炎,部分 NTS 可突破肠道屏障入血引发菌血症等肠外侵袭性疾病,这些血液等无菌体液标本中分离的 NTS 被称为侵袭性非伤寒沙门菌(iNTS)[1-2]。iNTS 感染通常无胃肠炎症状,呈现发热等类伤寒感染临床特征,部分患者(如免疫功能低下人群)感染风险较高,若发生 iNTS 感染且未得到有效治疗,病死率高达 50%[3-4]。2017 年全球有 53.5 万 iNTS 病例,7.75 万人死亡[5],主要流行于撒哈拉以南非洲、欧洲和东南亚地区,5 岁以下儿童发病率最高[6-7]。肠炎沙门菌和鼠伤寒沙门菌是 iNTS 感染的主要血清型,占全球 iNTS 感染病例的 90%以上[8]。与 NTS 典型动物源性传播途径不同,iNTS 可通过腹泻患者作为中间潜在宿主,在人与人之间传播[9]。近年 iNTS 对喹诺酮类药物耐药性持续上升,第三代头孢菌素耐药基因 $bla_{\text{CTX-M}}$ 检出率也逐年攀升[10],这两类临床沙门菌感染一线治疗药物疗效下降已成为临床感染防控的严峻挑战。本研究分析湖北省多所医院临床血标本中 28 株沙门菌的病原学特征,旨在揭示该地区血液源沙门菌,尤其是 iNTS 菌株的耐药及毒力特征,为 iNTS 感染防控、靶向药物治疗和疫苗研发提供数据支持。

1 对象与方法

1.1 菌株来源 本研究 28 株菌(含 25 株 iNTS 和 3 株伤寒/副伤寒沙门菌)为湖北省 7 个地市 2018—2020 年 9 所国家食源性疾病监测网哨点医院(襄阳市妇幼保健院、襄阳市第一人民医院、武汉儿童医院、随州市中心医院、十堰市太和医院、潜江市中心医院、华中科技大学同济医学院附属同济医院、咸宁市中心医院、鄂州市中心医院)27 例患者血标本分离株,其中 20-313 和 20-357 两株菌分离自同一患者;该患者间隔 2 个月分别在不同医院就诊,两次血标本均分离到沙门菌。患者年龄分布范围广泛,0～14 岁 10 例,15～64 岁 13 例,65 岁及以上 4 例。菌株均经生化试验确认为沙门菌。药敏质控菌株为本实验室保存的大肠埃希菌 ATCC 25922。

1.2 主要试剂 脑心浸液琼脂(brain-heart infusion agar, BHI agar)购自北京陆桥技术股份有限公司,药敏检测板及接种肉汤购自复星诊断科技(上海)有限公司,基因组 DNA 提取试剂盒购自天根生化科技(北京)有限公司。

1.3 研究方法

1.3.1 菌株培养 将 -80 ℃冷冻保存的菌株划线接种于 BHI agar 平板,37 ℃恒温过夜培养,挑取单

个菌落再次划线接种 BHI agar 平板，再次过夜培养后用于后续实验。

1.3.2　DNA 提取与全基因组测序　依据 DNA 提取试剂盒说明书提取菌株基因组，送北京诺禾致源科技股份有限公司，使用 NEBNext® Ultra（NEB，USA）试剂盒进行文库制备，采用 Illumina NovaSeq 6000 测序平台，使用双端 150 bp（PE150）测序策略进行全基因组测序，下机数据使用 SPAdes（v3.12.0）组装拼接获得基因组 contig 序列。相关数据已上传至美国国家生物技术信息中心（NCBI）BioProject 数据库（登录号：PRJNA1509875）。

1.3.3　基因组分析　使用 SeqSero2（v1.3.1）、多位点序列分型（MLST）软件（v2.11）、ResFinder（v2.5.1）及 Abricate（v1.0.1）结合 VFDB 数据库，分别获得血清型、ST 型、耐药基因和毒力基因（覆盖度≥80%、一致性≥80%）。应用 R（v4.4.2）软件和 ComplexHeatmap 包绘制耐药和毒力基因携带分布热图，基于欧氏距离采用完全连接法进行层次聚类。

1.3.4　核心基因组多位点序列分型（cgMLST）分析　将下载的沙门菌 cgMLST 数据库（https://www.cgmlst.org）进行格式转换与适配，使用 ChewBBACA（v3.4.2）进行等位基因分型和构建最小生成树文件（核心基因检测阈值 99%），使用 GrapeTree（v1.5.0）对聚类结果进行图形可视化。

1.3.5　药敏试验　采用微量肉汤稀释法对 11 类 16 种药物进行药敏试验，人工读取最低抑菌浓度（minimum inhibitory concentration，MIC）值，对照美国临床实验室标准化协会（Clinical and Laboratory Standards Institute，CLSI）M100-Ed34 文件[11]折点判定耐药表型。替加环素参照欧洲抗菌药物敏感试验委员会（European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing，EUCAST）肠杆菌目耐药折点标准（MIC≥1 μg/mL）[12]。同时对三类或三类以上药物耐药为多重耐药（MDR）[13]。

1.3.6　大蜡螟模型毒力表型分级　挑取新鲜菌落比浊至 0.50～0.55 麦氏单位（约 1×10^8 CFU/mL），10 倍稀释后使用无菌微量进样器取 10 μL 菌悬液（约 1×10^5 CFU）注射至右侧倒数第二足，每株菌 5 条幼虫，设置操作对照（10 μL 灭菌生理盐水）和空白对照（不注射）。将幼虫置于洁净培养皿中 37 ℃培养 6 d，每隔 12 h 观察并记录虫体死亡数量（翻转并触摸无反应视为死亡）。选用长度均一（约 2.5 cm）、无黑化症状的健康幼虫（250～350 mg），购自天津惠裕德生物科技有限公司。实验进行两次生物学重复，每次重复以每株接种的 5 条大蜡螟幼虫中最终死亡条数作为指标进行毒力分级，死亡 4～5 条为高毒力菌株，2～3 条为中毒力菌株，0～1 条为低毒力菌株。若 2 次重复分级结果不一致，则进行第 3 次确认实验，并以第 3 次结果作为最终分析结果。使用 GraphPad Prism（v10.1.2）绘制生存曲线图。

2　结果

2.1　血清型与 ST 型　28 株菌共检出 11 种血清型：3 株伤寒类沙门菌，包括 1 株伤寒沙门菌（ST1）和 2 株甲型副伤寒沙门菌（ST85 和 ST129）；其他 25 株均为 iNTS 菌株，其中肠炎沙门菌血清型 15 株（Enteritidis，占 iNTS 的 60.00%），黄金海岸沙门菌血清型 3 株（Goldcoast，占 iNTS 的 12.00%），其他血清型各 1 株［包括鼠伤寒（Typhimurium，ST19）、鼠伤寒单相变体（I 1，4，［5］，12：i：－，ST34）、吉韦（Give，ST516）、纽波特（Newport，ST166）、奥雷宁堡（Oranienburg，ST23）、圣地亚哥（Sandiego，ST20）及汤普森（Thompson，ST26）］。15 株肠炎 iNTS 中 14 株是 ST11 型，为 iNTS 中优势克隆群（56.00%，14/25），1 株为 ST183 型。3 株黄金海岸 iNTS 均为 ST358 型。15～64 岁病例来源的 14 株分离株菌型较为集中，以肠炎血清型为主（10 株）；0～14 岁病例来源的 10 株分离株菌型较分散，含 7 种血清型。详见图 1。

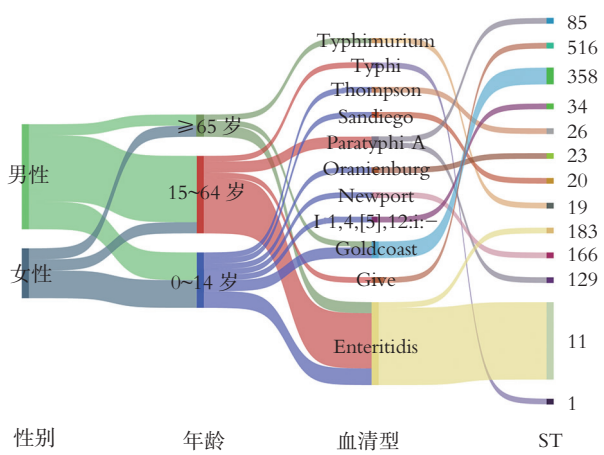


图 1　28 株菌株血清型与 ST 型分布

Figure 1　Distribution of serovars and ST among the 28 isolates

2.2　cgMLST 分析　28 株菌株 cgMLST 结果显示，不同血清型菌株间遗传距离相差较大，等位基因差异数 309～2 056 个，其中鼠伤寒和鼠伤寒单相变体相差 309 个；同一血清型内等位基因差异数较小，14 株 ST11 型肠炎 iNTS 间等位基因差异数 4～20 个，1 株 ST183 型肠炎 iNTS 与 ST11 型肠炎 iNTS 虽位于同一遗传分支，但等位基因差异数为 466 个；3 株黄金海岸血清型等位基因差异数较小（7～21 个），2 株甲型副伤寒血清型等位基因差异数为 83 个。见图 2。

2.3　耐药表型与耐药基因型　亚胺培南和替加环素未检出耐药株，28 株菌株对其他药物呈不同程度耐药。25 株 iNTS 对萘啶酸耐药率最高（72.00%）；4 种头孢类药物中头孢唑林耐药率最高（52.00%），25 株 iNTS 中未见对第三代头孢类药物（头孢他啶和头孢噻肟）耐药株；25 株 iNTS 中，3 株菌对阿奇霉素（伤寒沙门菌感染临床一线用药）耐药，11 株菌对黏菌素（阴性菌感染临床最后防线用药）耐药。1 株伤寒沙门菌对 7 类 10 种药物耐药，2 株甲型副伤寒菌株中，1 株仅对萘啶酸耐药，另 1 株对所列药物均不耐药。18 株 MDR 菌株中 17 株为 iNTS（68.00%，17/25），2 株肠炎沙门菌和 3 株黄金海岸沙门菌 MDR 水平较高（≥6 类抗菌药物耐药）。耐药情况见表 1，耐药谱及 MDR 结果见表 2。

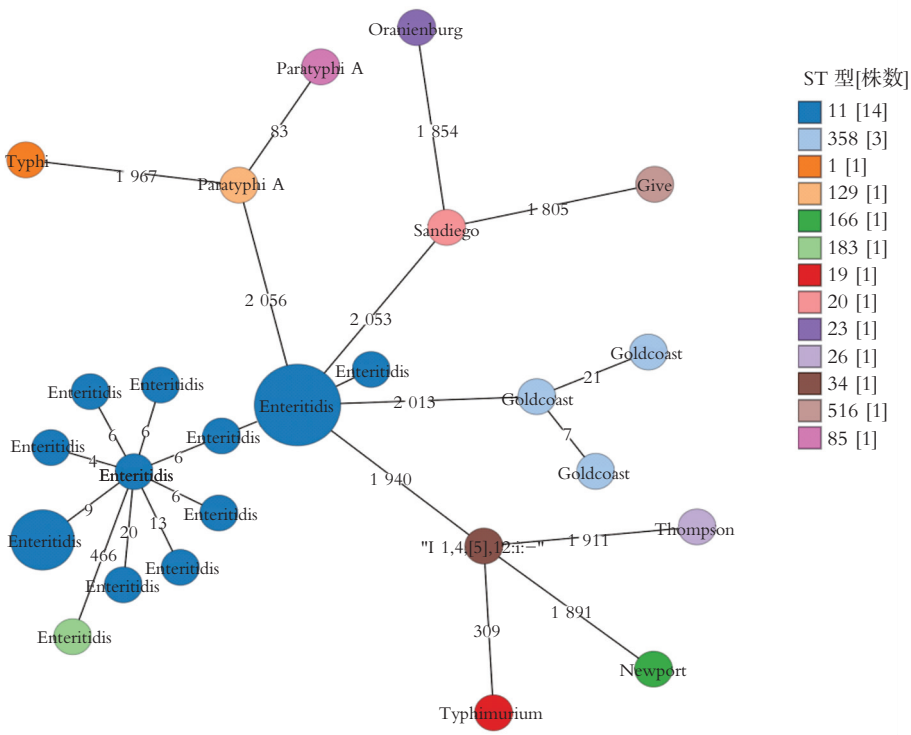


图 2　28 株菌 cgMLST 分型结果

Figure 2　cgMLST typing results of the 28 isolates

28 株菌共检出 11 类 35 种耐药基因，所有菌株均携带 *aac*(6′)-*Iaa*，其次 *aph*(3″)-*Ib* 和 *aph*(6)-*Id* 的携带率均为 57.14%（16 株）；检出 4 种 β-内酰胺酶编码基因（$bla_{\text{TEM-1B}}$、$bla_{\text{CTX-M-15}}$、$bla_{\text{DHA-15}}$、$bla_{\text{OXA-1}}$），以 $bla_{\text{TEM-1B}}$ 基因携带率最高（60.71%，17 株）；氨基糖苷类耐药基因检出种类最多（8 种），喹诺酮类、甲氧苄啶类、氯霉素类、磺胺类和四环素类分别检出 5、4、3、4 和 3 种耐药基因，其他类别耐药基因携带率均较低（3.57%～10.71%）。肠炎 iNTS 菌株主要携带 *aac*(6′)-*Iaa*、*aph*(3″)-*Ib*、*aph*(6)-*Id*、$bla_{\text{TEM-1B}}$、*sul*2 基因，部分携带 *tet*(A) 基因。3 株黄金海岸血清型、1 株伤寒血清型和 1 株汤普森血清型菌株携带＞7 种耐药基因。见图 3。

表 1　28 株血液来源沙门菌和 25 株 iNTS 菌株耐药情况

Table 1　Antimicrobial resistance profiles of 28 blood-derived *Salmonella* and 25 iNTS isolates

药物类别	药物种类	药物简称	血液源耐药株数(株)	血液源菌株耐药率(%)	iNTS 耐药株数(株)	iNTS 菌株耐药率(%)
青霉素类	氨苄西林	AM	17	60.71	16	64.00
β-内酰胺/内酰胺酶抑制剂类	氨苄西林/舒巴坦	SAM	17	60.71	16	64.00
头孢类	头孢唑林	CZ	14	50.00	13	52.00
	头孢他啶	CAZ	1	3.57	0	0
	头孢噻肟	CTX	1	3.57	0	0
	头孢西丁	FOX	1	3.57	1	4.00
碳青霉烯类	亚胺培南	IPM	0	0	0	0
氨基糖苷类	庆大霉素	GM	1	3.57	1	4.00
四环素类	四环素	TE	10	35.71	10	40.00
	替加环素	TGC	0	0	0	0
氯霉素类	氯霉素	C	4	14.29	3	12.00
大环内酯类	阿奇霉素	AZM	3	10.71	3	12.00
喹诺酮类和氟喹诺酮类	萘啶酸	NA	20	71.43	18	72.00
	环丙沙星	CIP	2	7.14	1	4.00
叶酸途径抑制剂类	复方磺胺甲噁唑	SXT	4	14.29	3	12.00
多粘菌素类	黏菌素	CL	12	42.86	11	44.00

表 2　28 株血液来源沙门菌分离株耐药谱

Table 2　Antimicrobial resistance profiles of 28 blood-derived *Salmonella* isolates

耐药类别数	耐药谱	菌株数/株	血清型(菌株数)
0	无	5*	Enteritidis (1)、Paratyphi A (1)、Oranienburg (1)、Newport (1)、Sandiego (1)
1	NA	3*	Paratyphi A (1)、Give (1)、Thompson (1)
2	CL-NA	2	Enteritidis (2)
3	SAM-AM-NA	1	Enteritidis (1)
4	SAM-CL-AM-NA	1	Enteritidis (1)
4	SAM-TE-AM-NA	1	Typhimurium (1)
5	SAM-CL-AM-NA-CZ	4	Enteritidis (4)
5	SAM-TE-AM-NA-CZ	3	Enteritidis (3)
5	SAM-TE-CL-AM-CZ	1	I 1,4,[5],12:i:- (1)
5	SAM-AZM-AM-NA-CZ	1	Enteritidis (1)
6	SAM-TE-CL-AM-NA-CZ	2	Enteritidis (2)
6	SAM-TE-C-AM-CZ-SXT	1	Goldcoast (1)
6	GM-AZM-TE-C-NA-CIP-SXT	1	Goldcoast (1)
7	SAM-C-CL-AM-NA-CAZ-CTX-CZ-CIP-SXT	1*	Typhi (1)
8	SAM-AZM-TE-C-CL-AM-FOX-CZ-SXT	1	Goldcoast (1)

注：* 表示该耐药谱中包含 1 株伤寒或甲型副伤寒沙门菌。

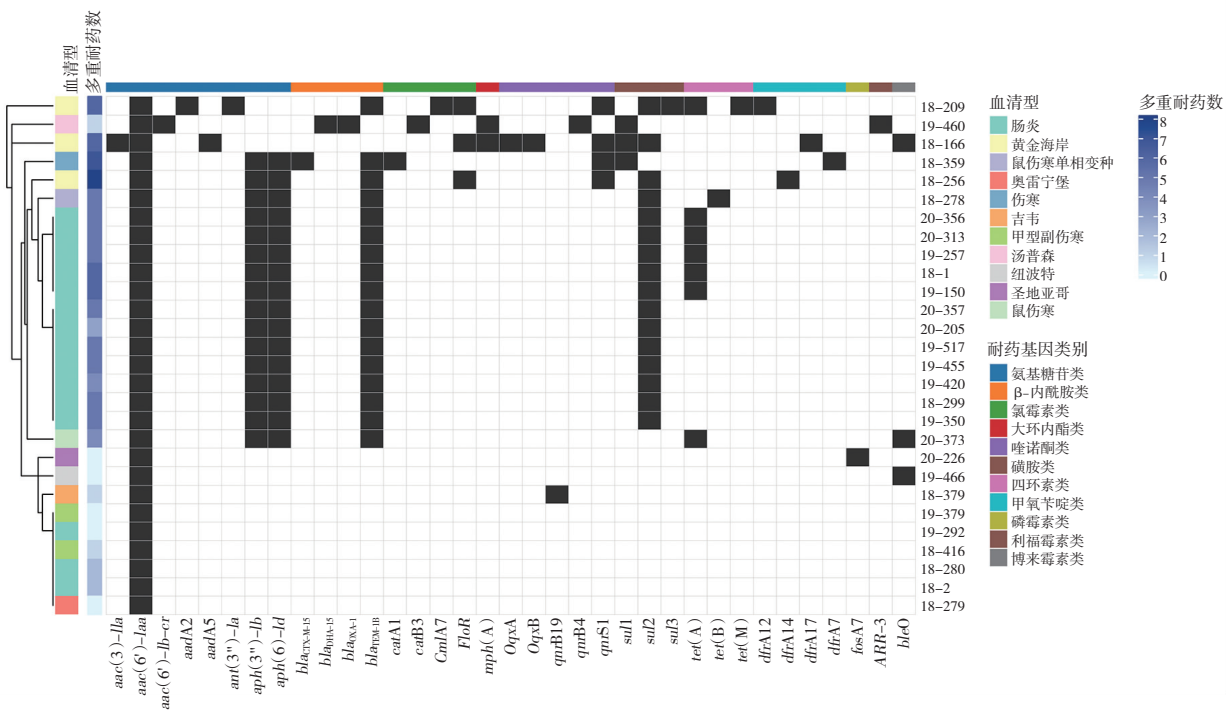
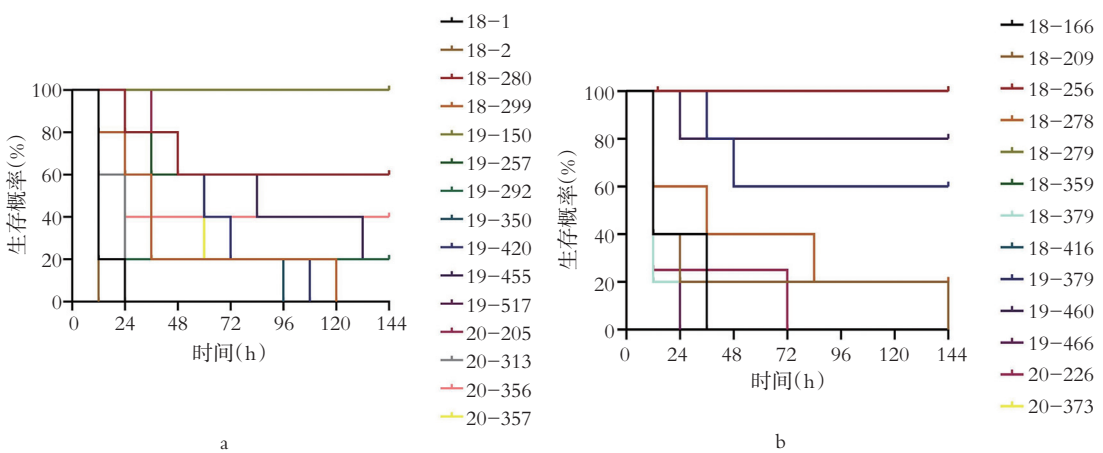


图 3　28 株血液来源沙门菌分离株耐药基因携带情况

Figure 3　Carriage of antimicrobial resistance genes among 28 blood-derived *Salmonella* isolates

2.4　毒力表型与毒力基因型　大蜡螟毒力模型结果显示，25 株 iNTS 菌株中，16 株高毒力，4 株中毒力，5 株低毒力。16 株高毒力菌株中，9 株为肠炎血清型（4 株 24 h 内致 80% 以上大蜡螟死亡，含 ST183 型菌株），其余 7 株为：黄金海岸 2 株，鼠伤寒单相变体、圣地亚哥、奥雷宁堡、吉韦和纽波特各 1 株，奥雷宁堡、吉韦和纽波特菌株及 1 株黄金海岸菌株 24 h 内致 80% 以上大蜡螟死亡。3 株伤寒类沙门菌中，1 株甲型副伤寒菌株为中毒力，其他 2 株为低毒力。0～14 岁和 15～64 岁年龄组分离株中高毒力株分别占 70.00%（7/10）和 50.00%（7/14）。3 株黄金海岸菌株中，2 株高毒力株分离自 3 岁以下儿童，1 株低毒力株分离自≥65 岁老年人。见图 4。



注：a 为 15 株肠炎血清型 iNTS 菌株大蜡螟毒力表型结果；b 为 13 株其他血清型菌株大蜡螟毒力表型结果。

图 4　28 株菌大蜡螟毒力表型结果

Figure 4　Virulence phenotypes of the 28 isolates in *Galleria mellonella* larvae

共预测出 205 种毒力基因，115 种毒力基因携带率为 100%，其余 90 种携带率为 3.57%～96.43%，按携带情况分为 I、II 和 III 三类，分别有 33、31、26 种。肠炎血清型主要携带 I 类 33 种毒力基因，除 1 株 ST183 型菌株外，其他 14 株 ST11 型菌株携带情况较一致，仅 *gal*F、*shd*A 和 *ssp*H2 三种毒力基因存在差异；肠炎血清型以外的其他血清型主要携带 II 类 31 种和 I 类中部分毒力基因，部分菌株缺乏 I-b 类 20 种毒力基因；伤寒沙门菌 18-359 毒力基因型较独特，缺乏 I 类中大部分基因，但存在其他菌株均不携带的 III 类毒力基因（*vex*、*tvi* 和 *pil*）。15 株肠炎血清型和 1 株鼠伤寒血清型菌株携带沙门菌毒力质粒上 *spv* 操纵子基因（*spv*BCD）。若干血清型（黄金海岸、奥雷宁堡、吉韦、圣地亚哥）携带原本认为在伤寒沙门菌中特有的伤寒毒素编码基因 *cdt*B 且呈现较高毒力。

5 株 ST11 肠炎沙门菌同时缺失肠道定植因子编码基因 *shd*A 和Ⅲ型分泌系统（T3SS）效应蛋白编码基因 *ssp*H2，毒力表型呈较高异质性，而 8 株携带 *ssp*H2 基因的菌株毒力明显提升（6 株高毒力，2 株中毒力）。与仅缺失 *shd*A 基因的 3 株高毒力菌株（19-420、19-350、18-2）相比，同时缺失 *shd*A 和 *gal*F 基因的菌株（19-517）及同样缺失 *gal*F 基因的 3 株伤寒类菌株共 4 株中，3 株为低毒力和 1 株为中毒力。本研究中 4 株不携带 *gal*F 基因的菌株中 3 株为低毒力（75.00%），而 24 株携带该基因的菌株中 16 株为高毒力（66.67%）。ST183 型肠炎沙门菌（19-292）虽缺失 4 个 *pef* 基因和 1 个 *rck* 基因，但携带诸多 II 类 STM 毒力基因，尤其还具有其他菌株均未携带的Ⅵ型分泌系统（T6SS）分泌蛋白编码基因 *hcp*2/*tss*D2 和 *tss*L，并表现为高毒力。3 株黄金海岸沙门菌毒力基因携带情况完全一致但毒力表型存在差别。仅 1 株高毒力奥雷宁堡沙门菌检出 TIR 结构域蛋白 C 编码基因 *tcp*C。见图 5。

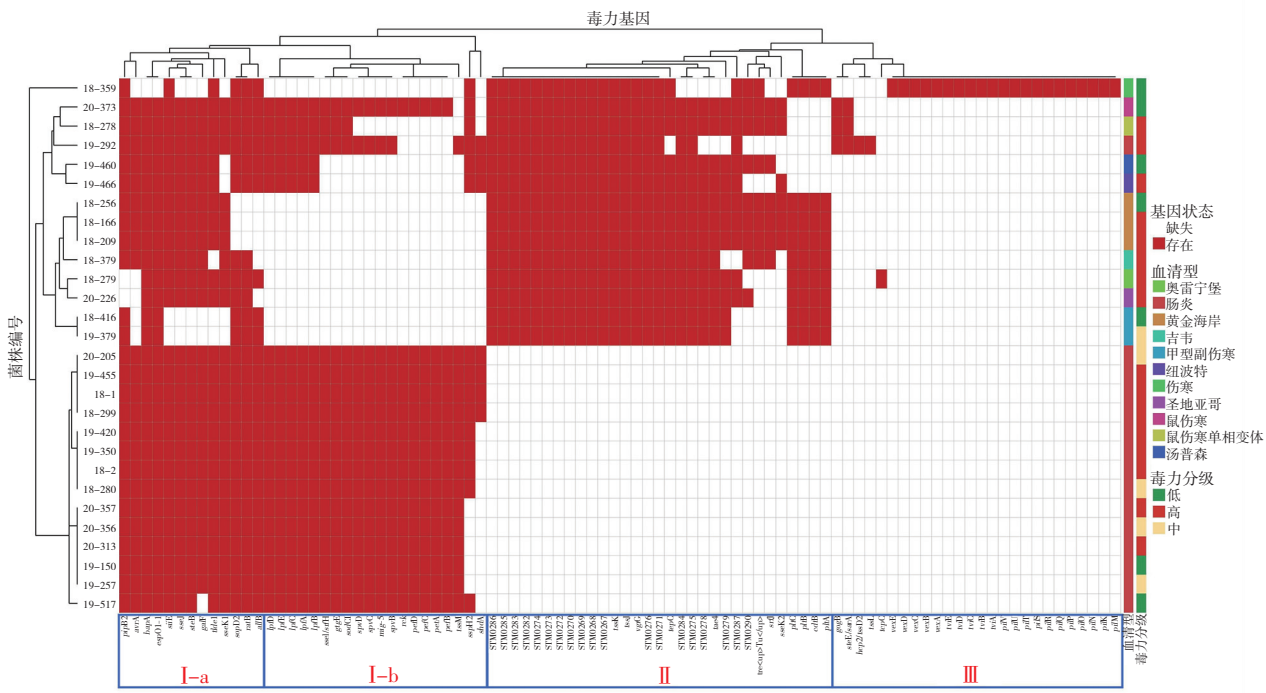


图 5　90 个差异毒力基因在 28 株血液来源沙门菌的分布情况

Figure 5　Distribution of 90 differential virulence genes among 28 blood-derived *Salmonella* isolates

3　讨论

血液来源沙门菌以往多报道为伤寒沙门菌和副伤寒沙门菌，近年来 iNTS 报道日益增多且血清型多样化。我国学者发现，中国东部是我国 iNTS 感染高发地区，以血标本分离最常见，男性和儿童感染风险较高，鼠伤寒沙门菌、猪霍乱沙门菌和肠炎沙门菌是我国 iNTS 的三大常见血清型[14]。一项 Meta 分析[15]结果显示，鼠伤寒沙门菌和肠炎沙门菌是引

起全球 iNTS 侵袭性感染的最主要血清型(两者合计占 75%)。ST313 型鼠伤寒沙门菌是非洲 iNTS 最主要流行克隆,在撒哈拉以南非洲 iNTS 中,鼠伤寒沙门菌占 66%,其中 90%为 ST313 型,其余为 ST19 型;肠炎沙门菌占 18%,其中 93.3%为 ST11 型,亦检出 ST183 型[16]。肠炎沙门菌血清型在亚洲和拉丁美洲更为流行[17-18],亦为我国 iNTS 主要流行型[9,19]。本研究中 iNTS 以肠炎 ST11 型为主,同时发现 1 株分离自 4 岁儿童的 ST183 型肠炎 iNTS,据报道该型菌株可经自然宿主或环境等非食源性途径感染人类,该型菌株感染 0～4 岁儿童的可能性高于 ST11 型菌株,且可引起侵袭性疾病[20];本研究中该菌株亦分离自 4 岁儿童,后续将进一步对该菌株开展致病机制研究。巴西研究[21]发现鼠伤寒沙门菌 iNTS 的 ST19 型与 ST313 型存在相似进化路径,本研究虽未检出 ST313 型菌株,鉴于 ST313 型为国际高侵袭性流行克隆,应持续监测。

目前尚无有效疫苗预防 iNTS 感染,抗菌药物仍为临床治疗主要选择。撒哈拉以南非洲[22-23]、菲律宾[24]、泰国[25-26]、中国[27]等全球多地均已发现 MDR-iNTS[28],尤其撒哈拉以南非洲地区长期抗菌药物使用导致 MDR-iNTS 克隆出现和传播[16,29],我国 iNTS 多重耐药率在 60%左右[9]。本研究中 iNTS 菌株虽对第三代头孢菌素及临床治疗多重耐药革兰阴性菌感染的重要药物(碳青霉烯类和替加环素)敏感,但已检出对环丙沙星、阿奇霉素和黏菌素耐药的菌株,且对氨苄西林等传统药物耐药率较高,MDR 菌株比例已超 2/3,整体耐药状况依然严峻,为遏制 iNTS 耐药性进一步发展,需加强临床 iNTS 耐药监测。

沙门菌多种毒力因子共同参与宿主致病过程[30],特别是致病岛 SPI-1 和 SPI-2 编码的Ⅲ型分泌系统(T3SS)在侵入宿主细胞和胞内存活增殖过程中发挥重要作用[31-32]。研究[30,33]显示,毒力基因差异会直接影响 iNTS 的宿主适应性和致病力。目前已报道多种 iNTS 侵袭性增强机制,包括关键毒力基因表达调节、基因组降解/假基因化、免疫逃避等,涉及分泌效应蛋白编码基因 *sse*I[34]、*sop*E2[35]、核黄素生物合成酶基因 *rib*B[36]、鞭毛素编码基因 *fli*C[35]、外排泵 *Mac*AB-T*ol*C[37]和外膜蛋白酶 *Pgt*E[38]等。*gal*F 基因在肠杆菌目细菌中可参与 UDP-葡萄糖和细菌荚膜多糖(CPS)合成,对细菌适应性和应激反应非常重要[39-40],在沙门菌中与脂多糖(LPS)合成相关且位于 O 抗原变异相关基因簇起始区域,对细菌外膜完整性和血清分群具有重要作用[41]。本研究显示不携带 *gal*F 基因的菌株中,低毒力菌株占比高于携带该基因的菌株,提示缺失该基因可能影响菌株毒力表型,具体机制待进一步验证。本研究中部分血清型检出伤寒毒素编码基因 *cdt*B,全部肠炎沙门菌 iNTS 菌株携带 *spv*BCD 操纵子,据报道此两类基因均与菌株高侵袭性相关[42],有待进一步研究。

大蜡螟感染模型的天然免疫系统与哺乳动物具有相似性[43],且成本低、易饲养,通常不涉及哺乳动物实验伦理审批,该模型已广泛应用于病原感染模拟、高通量毒力初筛及药物疗效评估等领域[44]。基于此模型,本研究发现过半菌株(多为肠炎血清型)为高毒力,部分菌株在 24 h 内即致≥80%幼虫死亡,表现为强急性毒力,42.86%(12/28)的菌株呈现中低毒力(含 3 株伤寒类沙门菌)。3 株黄金海岸沙门菌毒力基因携带情况完全一致,但毒力表型存在差别,肠炎沙门菌也存在相同情况,提示大蜡螟模型毒力表型与临床侵袭性不完全一致,可能与模型模拟的致病过程与人体感染过程存在差异有关;同时提示 iNTS 高侵袭性致病机制并非仅与毒力基因的存在与否相关,还可能存在其他机制;此外,宿主免疫状况也会影响感染进程和疾病严重程度[2],因此如需实现更为准确的毒力分级,需结合细胞实验和哺乳动物模型等更多数据。

本研究仅对湖北省部分年份血液来源沙门菌进行分析,样本量及监测时间跨度仍相对有限,需扩大监测范围,以更全面准确地了解其流行病学和病原学特征,此外,关键毒力基因尚待进一步功能验证,以解析高侵袭性形成的分子机制。

湖北省 2018—2020 年血液来源沙门菌的优势血清型为肠炎沙门菌血清型,整体耐药状况严峻,需加强临床血标本中沙门菌检验与耐药监测,*gal*F 与 *cdt*B 基因可能与其致病性相关。iNTS 感染正在成为全球特别是低收入和中等收入地区的健康负担,目前仍缺乏对亚洲尤其是中国疾病负担和流行病学的系统分析[15],为应对这一挑战,需加强血液来源沙门菌检测及耐药性监测,并进一步开展前瞻性研究和宿主-病原体联合评估。

作者贡献声明:李冰冰负责实验开展、数据整理、结果分析、图表制作、初稿撰写及修稿;李骏负责菌株分离与收集、数据整理、药敏试验;白莉、董银苹、马玉霞负责课题指导、经费支持、论文修改;余波负责菌株

收集、数据整理、方案制定、论文修改；胡豫杰负责方案设计、全程指导、经费支持、论文审阅及修稿。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] He Yunjuan, Jia Qingqing, Cai Kang, et al. The global, regional, and national burden of invasive non-typhoidal *Salmonella* (iNTS): an analysis from the Global Burden of Disease Study 1990－2021[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2025, 19(4): e0012960.

[2] 薛增喜，葛瑛，郭伏平，等. 不容忽视的沙门菌菌血症及其播散性感染[J]. 中华内科杂志，2021，60(2)：102－105.
Xue Zengxi, Ge Ying, Guo Fuping, et al. *Salmonella* bacteremia and its disseminated infection should not be neglected[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2021, 60(2): 102－105.

[3] Crump J A, Heyderman R S. A perspective on invasive *Salmonella* disease in Africa[J]. Clin Infect Dis, 2015, 61(S4): S235－S240.

[4] Feasey N A, Dougan G, Kingsley R A, et al. Invasive non-typhoidal *Salmonella* disease: an emerging and neglected tropical disease in Africa[J]. Lancet, 2012, 379(9835): 2489－2499.

[5] GBD 2017 Non-Typhoidal salmonella Invasive Disease Collaborators. The global burden of non-typhoidal salmonella invasive disease: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet Infect Dis, 2019, 19(12): 1312－1324.

[6] Marchello C S, Fiorino F, Pettini E, et al. Incidence of non-typhoidal *Salmonella* invasive disease: a systematic review and meta-analysis[J]. J Infect, 2021, 83(5): 523－532.

[7] Ao T T, Feasey N A, Gordon M A, et al. Global burden of invasive nontyphoidal *Salmonella* disease, 2010[J]. Emerg Infect Dis, 2015, 21(6): 941－949.

[8] Shi Ke, You Tongdeng. Global trends in typhoid and paratyphoid, and invasive non-typhoidal salmonella, and the burden of antimicrobial resistance: a trend analysis study from 1990 to 2021[J]. Front Med (Lausanne), 2025, 12: 1588507.

[9] Zhou Haiyang, Jia Chenghao, Shen Ping, et al. Genomic census of invasive nontyphoidal *Salmonella* infections reveals global and local human-to-human transmission[J]. Nat Med, 2025, 31(7): 2325－2334.

[10] Wang Hao, Tang Li, Zhou Haiyang, et al. Illuminating the genomic frontier of invasive non-typhoidal *Salmonella* infections[J]. Clin Transl Med, 2025, 15(11): e70526.

[11] Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, CLSI supplement M100[M]. 34th edition. Pennsylvania: Wayne, 2024: 1－382.

[12] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters version 16.1[EB/OL]. (2026－06－24)[2026－08－04]. https://www.eucast.org/fileadmin/eucast/pdf/breakpoints/v_16.1_Breakpoint_Tables.pdf.

[13] Mai Q D, Lai W M, Deng W Y, et al. Prevalence, serotypes and antimicrobial resistance of *Salmonella* isolated from children in Guangzhou, China, 2018－2023[J]. Infect Drug Resist, 2024, 17: 4511－4520.

[14] Zhou Haiyang, Jia Chenghao, Cao Qianzhe, et al. Invasive non-typhoidal *Salmonella* infections in China (1961－2024): a retrospective systematic analysis of multicentre case reports[J]. J Glob Health, 2026, 16: 04008.

[15] Hagedoorn N N, Murthy S, Birkhold M, et al. Prevalence and distribution of non-typhoidal *Salmonella enterica* serogroups and serovars isolated from normally sterile sites: a global systematic review[J]. Epidemiol Infect, 2024, 152: e4.

[16] Park S E, Pham D T, Pak G D, et al. The genomic epidemiology of multi-drug resistant invasive non-typhoidal *Salmonella* in selected sub-Saharan African countries[J]. BMJ Glob Health, 2021, 6(8): e005659.

[17] Phu Huong Lan N, Le Thi Phuong T, Nguyen Huu H, et al. Invasive non-typhoidal *Salmonella* infections in Asia: clinical observations, disease outcome and dominant serovars from an infectious disease hospital in Vietnam[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2016, 10(8): e0004857.

[18] Haselbeck A H, Panzner U, Im J, et al. Current perspectives on invasive nontyphoidal *Salmonella* disease[J]. Curr Opin Infect Dis, 2017, 30(5): 498－503.

[19] 邹敏，何冬梅，徐静，等. 广东省 2018—2022 年侵袭性非伤寒沙门菌病原学特征分析[J]. 中华流行病学杂志，2024，45(4)：520－528.
Zou Min, He Dongmei, Xu Jing, et al. Etiological characterization of invasive non-typhoid *Salmonella* strains in Guangdong Province from 2018 to 2022[J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2024, 45(4): 520－528.

[20] Lawson B, Franklinos LHV, Rodriguez-Ramos Fernandez J, et al. *Salmonella* Enteritidis ST183: emerging and endemic biotypes affecting western European hedgehogs (*Erinaceus europaeus*) and people in Great Britain[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 2449.

[21] Panzenhagen P H N, Paul N C, Conte C A Jr, et al. Genetically distinct lineages of *Salmonella* Typhimurium ST313 and ST19 are present in Brazil[J]. Int J Med Microbiol, 2018, 308(2): 306－316.

[22] Tack B, Vanaenrode J, Verbakel J Y, et al. Invasive non-typhoidal *Salmonella* infections in sub-Saharan Africa: a systematic review on antimicrobial resistance and treatment[J]. BMC Med, 2020, 18(1): 212.

[23] Aldrich C, Hartman H, Feasey N, et al. Emergence of phylogenetically diverse and fluoroquinolone resistant *Salmonella* Enteritidis as a cause of invasive nontyphoidal *Salmonella*

disease in Ghana[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2019, 13(6): e0007485.

[24] Sia S B, Ablola F B, Lagrada M L, et al. Epidemiology and antimicrobial resistance profile of invasive non-typhoidal *Salmonella* from the Philippines Antimicrobial Resistance Surveillance Program, 2014 - 2018[J]. Western Pac Surveill Response J, 2023, 14(3): 23 - 29.

[25] Hengkrawit K, Tangjade C. Factors associated with multi-drug-resistant non-typhoidal *Salmonella* in the invasive disease, Thailand[J]. Infect Drug Resist, 2022, 15: 6563 - 6576.

[26] Whistler T, Sapchookul P, McCormick D W, et al. Epidemiology and antimicrobial resistance of invasive non-typhoidal Salmonellosis in rural Thailand from 2006 - 2014[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2018, 12(8): e0006718.

[27] Li Yan, Teng Lin, Xu Xuebin, et al. A nontyphoidal *Salmonella* serovar domestication accompanying enhanced niche adaptation[J]. EMBO Mol Med, 2022, 14(11): e16366.

[28] Feasey N A, Hadfield J, Keddy K H, et al. Distinct *Salmonella* Enteritidis lineages associated with enterocolitis in high-income settings and invasive disease in low-income settings [J]. Nat Genet, 2016, 48(10): 1211 - 1217.

[29] Kingsley R A, Msefula C L, Thomson N R, et al. Epidemic multiple drug resistant *Salmonella* Typhimurium causing invasive disease in sub-Saharan Africa have a distinct genotype [J]. Genome Res, 2009, 19(12): 2279 - 2287.

[30] Han Jing, Aljahdali N, Zhao Shaohua, et al. Infection biology of *Salmonella enterica* [J]. EcoSal Plus, 2024, 12(1): eesp00012023.

[31] Lou Lixin, Zhang Peng, Piao Rongli, et al. *Salmonella* pathogenicity island 1 (SPI-1) and its complex regulatory network [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 9: 270.

[32] Jiang Lingyan, Wang Peisheng, Song Xiaorui, et al. *Salmonella* Typhimurium reprograms macrophage metabolism via T3SS effector SopE2 to promote intracellular replication and virulence[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 879.

[33] Ke Yefang, Teng Lin, Zhu Zhe, et al. Genomic investigation and nationwide tracking of pediatric invasive nontyphoidal *Salmonella* in China[J]. mLife, 2024, 3(1): 156 - 160.

[34] Carden S E, Walker G T, Honeycutt J, et al. Pseudogenization of the secreted effector gene *sseI* confers rapid systemic dissemination of *S*. Typhimurium ST313 within migratory dendritic cells[J]. Cell Host Microbe, 2017, 21(2): 182 - 194.

[35] Carden S, Okoro C, Dougan G, et al. Non-typhoidal *Salmonella* Typhimurium ST313 isolates that cause bacteremia in humans stimulate less inflammasome activation than ST19 isolates associated with gastroenteritis[J]. Pathog Dis, 2015, 73(4): ftu023.

[36] Preciado-Llanes L, Aulicino A, Canals R, et al. Evasion of MAIT cell recognition by the African *Salmonella* Typhimurium ST313 pathovar that causes invasive disease[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(34): 20717 - 20728.

[37] Honeycutt J D, Wenner N, Li Yan, et al. Genetic variation in the MacAB-TolC efflux pump influences pathogenesis of invasive *Salmonella* isolates from Africa[J]. PLoS Pathog, 2020, 16(8): e1008763.

[38] Hammarlöf D L, Kröger C, Owen S V, et al. Role of a single noncoding nucleotide in the evolution of an epidemic African clade of *Salmonella*[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(11): E2614 - E2623.

[39] Marolda C L, Valvano M A. The GalF protein of *Escherichia coli* is not a UDP-glucose pyrophosphorylase but interacts with the GalU protein possibly to regulate cellular levels of UDP-glucose[J]. Mol Microbiol, 1996, 22(5): 827 - 840.

[40] 彭丹. 肺炎克雷伯菌转录调控子 RcsAB 对荚膜多糖相关基因调控关系的研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019: 43 - 45.
Peng Dan. Study on the regulation of capsular polysaccharide-related genes by the transcriptional regulator RcsAB in *Klebsiella pneumoniae* [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2019: 43 - 45.

[41] Reeves P R, Cunneen M M, Liu Bin, et al. Genetics and evolution of the *Salmonella* galactose-initiated set of O antigens [J]. PLoS One, 2013, 8(7): e69306.

[42] Cheng R A, Eade C R, Wiedmann M. Embracing diversity: differences in virulence mechanisms, disease severity, and host adaptations contribute to the success of nontyphoidal *Salmonella* as a foodborne pathogen[J]. Front Microbiol, 2019, 10: 1368.

[43] 汤怡颖, 胡仁静. 大蜡螟感染模型在肺炎克雷伯菌毒力研究中的应用[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2018, 38(8): 611 - 615.
Tang Yiying, Hu Renjing. *Galleria mellonella* infection model for evaluating the virulence of *Klebsiella pneumoniae* [J]. Chinese Journal of Microbiology and Immunology, 2018, 38(8): 611 - 615.

[44] Asai M, Li Yanwen, Newton S M, et al. *Galleria mellonella*-intracellular bacteria pathogen infection models: the ins and outs[J]. FEMS Microbiol Rev, 2023, 47(2): fuad011.

(本文编辑:左双燕)

本文引用格式:李冰冰,李骏,白莉,等. 湖北省 2018—2020 年血液来源沙门菌的病原学特征[J]. 中国感染控制杂志,2026,25(11): 1596 - 1605. DOI:10.12138/j.issn.1671 - 9638.202646397.

Cite this article as: Li Bingbing, Li Jun, Bai Li, et al. The etiological characteristics of blood-derived *Salmonella* isolates in Hubei Province, 2018 - 2020[J]. Chin J Infect Control, 2026, 25(11): 1596 - 1605. DOI: 10.12138/j.issn.1671 - 9638.20264639.