

食品动物源沙门氏菌质粒介导喹诺酮类 耐药基因的检测与分析

林居纯¹, 章春红¹, 赖婧², 舒刚¹, 吴聪明^{2*}

(1. 四川农业大学动物医学院, 雅安 625014; 2. 中国农业大学动物医学院, 北京 100193)

摘要: 为了解食品动物源沙门氏菌质粒介导喹诺酮类耐药性(Plasmid-mediated quinolone resistance, PMQR), 采用微量肉汤稀释法和 PCR 方法, 检测了 316 株食品动物源沙门氏菌对 20 种抗菌药物的敏感性, 以及菌株中 PMQR 基因的携带率。结果显示: 316 株沙门氏菌对 20 种抗菌药物呈不同程度的耐药性, 95.57% 菌株为多重耐药菌; 316 株菌中未检出 *qnrA*、*qnrC*、*qnrD*、*qnrS* 和 *qepA* 基因, 7.91% 菌株检出 *qnrB* 基因, 15.19% 菌株检出 *aac(6')-Ib-cr* 基因, 7.91% 菌株检出 *oqxA* 基因, 8.86% 菌株检出 *oqxB* 基因, 这是首次在沙门氏菌中发现 *oqxAB* 基因; 98.11% PMQR 阳性菌同时携带 2 种及以上的耐药基因, 呈 8~17 耐的多重耐药性, 其中以 *qnrB* 和 *aac(6')-Ib-cr* 基因型为主; 53 株 PMQR 阳性菌分属于 5 种不同的基因型, 耐药表型或耐药基因型不同的菌株却有相同的 PFGE 谱型。本次检测的 316 株食品动物源沙门氏菌耐药较为严重; 菌株主要携带 *qnrB*、*aac(6')-Ib-cr* 及 *oqxAB* 基因; 不同来源菌株存在同一耐药克隆株的流行。

关键词: 食品动物源; 沙门氏菌; 耐药性; PMQR 基因; 检测

中图分类号: S852.612

文献标识码: A

文章编号: 0366-6964(2012)05-0803-07

Detection and Analysis of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Genes in *Salmonella* Isolates from Food Animals

LIN Ju-chun¹, QIN Chun-hong¹, LAI Jing², SHU Gang¹, WU Cong-ming^{2*}

(1. College of Veterinary Medicine, Sichuan Agricultural University, Ya'an 625014, China;

2. College of Veterinary Medicine, China Agricultural University, Beijing 100193, China)

Abstract: To investigate the prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance (PMQR) in *Salmonella* isolates from food animals, susceptibility of 316 *Salmonella* isolates from food animals to 20 antimicrobial agents were determined by the broth microdilution method, the prevalence of PMQR genes in the isolates were detected by PCR. The results showed that 316 *Salmonella* isolates exhibited different resistance to 20 antimicrobial agents, 95.57% of isolates showed multi-resistance; The positive rates of *qnrA*, *qnrC*, *qnrD*, *qnrS*, *qepA*, *qnrB*, *aac(6')-Ib-cr*, *oqxA* and *oqxB* genes were 0%, 0%, 0%, 0%, 0%, 7.91%, 15.19%, 7.91% and 8.86%, respectively. *oqxAB* gene was the first time reported in *Salmonella*; 98.11% of PMQR-positive strains, which showed multiple-resistance to 8-17 antimicrobials, harboured two or more resistant genes, *qnrB* & *aac(6')-Ib-cr* was the most common in these strains; The results of PFGE displayed 53 PMQR-positive strains belonged to 5 PFGE patterns. Some strains, which had different resistant phenotype or genotype, showed same PFGE patterns. In conclusion, 316 *Salmonella* isolates tested showed serious resistance to antimicrobial agents; *qnrB*, *aac(6')-Ib-cr* and *oqxAB* genes were frequency in strains; Clonal strain was epidemic in some resistant isolates from different ori-

收稿日期: 2011-10-31

基金项目: 国家自然科学基金(30972216); 四川省优势产业发展急需紧缺专业博士后项目(2007CX01)

作者简介: 林居纯(1968-), 女, 四川隆昌人, 副教授, 博士, 主要从事兽医药理学与毒理学研究, E-mail: juchunlin@126.com

* 通讯作者: 吴聪明, E-mail: WUCM@cau.edu.cn

gins.

Key words: food animal; *Salmonella*; resistance; PMQR genes; detection

沙门氏菌(*Salmonella*)在自然界中分布极为广泛,多数菌株能引起人和动物发生以肠炎和败血症为特征的沙门氏菌病,也是引起人食物中毒的主要病原菌。随着抗菌药物广泛使用,沙门氏菌耐药率逐年上升,耐药谱型迅速增宽^[1-3]。其耐药性日益严重已成为世界范围的公共健康问题,加强该菌耐药性检测具有重要的医学、兽医学和公共卫生意义。

喹诺酮类药物,主要是氟喹诺酮类,是目前控制沙门氏菌病的常用药物。自1993年德国报道高水平耐氟喹诺酮类沙门氏菌后^[4],其他国家和地区也相继分离出耐氟喹诺酮类菌株^[5]。以往研究显示,由染色体突变介导靶位改变,主动外排和外膜通透性下降是造成细菌对喹诺酮类耐药的机制。1998年第1个质粒介导喹诺酮类耐药基因 *qnrA* 的发现,改变了之前认为质粒不介导喹诺酮类耐药的观念,随后一系列 *PMQR* 基因,如 *qnrB*、*qnrS*、*aac(6′)-Ib-cr*、*oqxAB*、*qepA* 等陆续被报道。尽管 *PMQR* 基因只介导氟喹诺酮类低水平耐药,但这些基因的存在使细菌更容易发生高水平耐药,并使耐药性迅速扩散成为可能导致多重耐药菌株流行^[5-7],故开展质粒介导喹诺酮类耐药的研究是必要的。本研究检测 *PMQR* 在食品动物源沙门氏菌中流行情况,旨在为指导临床合理用药和防止喹诺酮类耐药性扩散提供依据。

1 材料与方法

1.1 菌株

2003年至2010年间,从四川、河南、江苏、广东、江西等省采集食品动物粪便、肝、肺或脑组织样本,经分离纯化,生化、血清型和沙门氏菌 *invA* 基因 PCR 鉴定出316株沙门氏菌。鸡白痢沙门氏菌标准菌株(10398)购自中国兽医药品监察所,大肠杆菌 ATCC25922 购自杭州天和微生物试剂有限公司。

1.2 主要试剂和仪器

氧氟沙星(OFL)、萘啶酸(NAL)购自 sigma 公司,氨苄西林(AMP)、阿莫西林/克拉维酸(AMC)、

头孢唑啉(CFZ)、头孢噻吩(XNL)、链霉素(STR)、庆大霉素(GEN)、阿米卡星(AMI)、卡拉霉素(KAN)、四环素(TET)、多西环素(DOX)、氯霉素(CHL)、氟苯尼考(FFN)、诺氟沙星(NOR)、左氧沙星(LEV)、洛美沙星(LOM)、环丙沙星(CIP)、恩诺沙星(ENR)、磺胺异噁唑(SUL)均购自中国兽医药品监察所;Premix Ex Taq Version™ 2.0 购自 TaKaRa 公司; *BstC I* 酶购自 NEB 公司;PFGE 级琼脂糖购自 Bio-rad 公司;PCR 仪购自 HYBAID 公司;脉冲场凝胶电流仪购自 Bio-rad 公司。

1.3 方法

1.3.1 抗菌药物敏感性试验 采用微量肉汤稀释法测定奈啶酸等20种药物的敏感性,并根据美国临床实验室标准化委员会(CLSI)标准进行药物敏感性判断^[8]。

1.3.2 *qnr*、*aac(6′)-Ib*、*qepA* 和 *oqxAB* 基因的检测 采用水煮法制备细菌 DNA 模板。*PMQR* 基因 PCR 引物序列见表1,PCR 扩增条件参考表1中文献。*aac(6′)-Ib* 基因 PCR 产物用 *BstCI* 酶切,通过观察酶切图谱可判断是否为 *aac(6′)-Ib-cr*^[12];随机挑选部分 *PMQR* 阳性菌 PCR 产物经胶回收纯化后,送北京英俊生物技术有限公司测序。

1.3.3 *PMQR* 阳性菌脉冲场凝胶电泳(PFGE)分析 *PMQR* 阳性菌用琼脂糖固定、裂解及洗涤后,被包埋的 DNA 在 37 °C 水浴中用 50 U *Xba I* 酶切,得到的限制性酶切片段用脉冲场凝胶电泳分型,以确定菌株的基因型和同源关系^[13]。

2 结果

2.1 药敏试验结果

316株食品动物源沙门氏菌对头孢唑啉等12种药物耐药率低于30%,对其余8种药物耐药率超过36.71%,尤其对四环素、多西环素、奈啶酸、磺胺异噁唑耐药率超过60%。尽管对氟喹诺酮类耐药率较低,但其中介率较高,说明存在耐药率上升的趋势。95.57%菌株呈3耐及以上的多重耐药性,以4~5耐菌株为主(占总菌数35.13%)。

表 1 沙门氏菌 *PMQR* 基因 PCR 引物序列Table 1 Primer sequences of *PMQR* genes of *Salmonella*

引物名称 Primer	目的基因 Target gene	序列(5'-3') Sequence	片段大小/bp Fragment size	参考文献 Reference
<i>qnrA</i> -F <i>qnrA</i> -R	<i>qnrA</i>	ATTTCTCACGCCAGGATTTG GATCGGCAAAGGTTAGGTCA	516	[9]
<i>qnrB</i> -F <i>qnrB</i> -R	<i>qnrB</i>	GATCGTGAAAGCCAGAAAGG ACGATGCCTGGTAGTTGTCC	469	[9]
<i>qnrS</i> -F <i>qnrS</i> -R	<i>qnrS</i>	ACGACATTCGTCAACTGCAA TAAATTGGCACCCCTGTAGGC	417	[9]
<i>qnrC</i> -F <i>qnrC</i> -R	<i>qnrC</i>	GGGTTGTACATTTATTGAATC TCCACTTTACGAGGTTCT	447	[10]
<i>qnrD</i> -F <i>qnrD</i> -R	<i>qnrD</i>	TTACGGGGAATAGAGTTA AATCAGCCAAAGACCAAT	468	[11]
<i>aac(6')-Ib</i> -F <i>aac(6')-Ib</i> -R	<i>aac(6')-Ib</i>	TTGCGATGCTCTATGAGTGGCTA CTCGAATGCCTGGCGTGTTT	482	[12]
<i>qepA</i> -F <i>qepA</i> -R	<i>qepA</i>	CCAGCTCGGCAACTTGATAC ATGCTCGCCTTCCAGAAAA	570	[13]
<i>oqxA</i> -F <i>oqxA</i> -R	<i>oqxA</i>	GATCAGTCAGTGGGATAGTTT TACTCGGCGTTAACTGATTA	670	[14]
<i>oqxB</i> -F <i>oqxB</i> -R	<i>oqxB</i>	TTCTCCCCGGCGGGAAGTAC CTCGGCCATTTTGCGCGTA	512	[15]

表 2 316 株食品动物源沙门氏菌对 20 种抗菌药物的药敏试验结果

Table 2 Susceptibility of 316 *Salmonella* isolates from food animals to 20 antimicrobial agents

%

药物 Antimicrobial agent	敏感率 Rate of susceptibility	中介率 Rate of intermediate	耐药率 Rate of resistance
AMP	57.59	1.27	41.14
AMC	48.41	3.48	48.11
CEZ	84.81	6.96	8.23
XNL	66.46	4.11	29.43
STR	50.95	0.00	49.05
GEN	68.35	3.16	28.49
AMI	87.02	0.95	12.03
KAN	75.32	7.28	17.40
TET	17.72	21.52	60.76
DOX	17.09	10.76	72.15
CHL	67.72	3.80	28.48
FFN	56.01	7.28	36.71
NAL	11.39	3.16	85.45
NOR	57.91	22.15	19.94
OFL	76.58	8.54	14.88
LEV	78.80	5.38	15.82
LOM	71.52	18.04	10.44
CIP	79.11	8.54	12.35
ENR	36.71	50.95	12.34
SUL	14.56	0.00	85.44

2.2 沙门氏菌 PMQR 基因检测情况

沙门氏菌 PMQR 基因 PCR 检测结果见表 3。测序结果显示:5 株菌 *qnrB* 与注册号 EU643617 株相似性为 96%~99%,表明这些菌株携带基因为 *qnrB2* 亚型;5 株菌的 *oqxA*、*oqxB*、*aac(6')-Ib-cr* 与注册号 FN811184、FN811184 和 FJ594765 相似性

分别为 99%、99% 和 98%。

2.3 PMQR 阳性菌基因型与耐药表型的相关性

53 株 PMQR 阳性菌中除 1 株 (1.87%) 携带 *oqxB* 单基因,耐药表型为 5 耐外,其余 52 株 (98.11%) 携带 2 种及以上的耐药基因,呈 8~17 耐的多重耐药性,其中以 *qnrB* & *aac(6')-Ib-cr* 为主(表 4)。

表 3 316 株食品动物源沙门氏菌 PMQR 基因阳性率

Table 3 The positive rates of PMQR genes in 316 *Salmonella* isolates from food animals

类型 Type	<i>qnrA</i>	<i>qnrB</i>	<i>qnrC</i>	<i>qnrD</i>	<i>qnrS</i>	<i>aac(6')-Ib-cr</i>	<i>qepA</i>	<i>oqxA</i>	<i>oqxB</i>
数量 No.	0.00	25.00	0.00	0.00	0.00	48.00	0.00	25.00	28.00
阳性率 Positive rate	0.00	7.91	0.00	0.00	0.00	15.19	0.00	7.91	8.86

表 4 沙门氏菌携带 PMQR 基因型和多重耐药表型

Table 4 The information of PMQR genotype and multi-resistant phenotype in strains

耐药基因型 PMQR genotype	多重耐药菌株 Multi-resistant strains							
	5 耐	8 耐	9 耐	10 耐	11 耐	12 耐	16 耐	17 耐
<i>oqxB</i>	1							
<i>oqxA</i> & <i>oqxB</i>		1	2					1
<i>qnrB</i> & <i>aac(6')-Ib-cr</i>				15	10			
<i>aac(6')-Ib-cr</i> & <i>oqxB</i>					1	1		
<i>aac(6')-Ib-cr</i> & <i>oqxA</i> & <i>oqxB</i>					16	4	1	

2.4 PMQR 阳性菌的 PFGE 检测

53 株 PMQR 阳性菌除菌株 S27 是 2003 年分离自广东省外,其余 52 株菌均分离自四川省不同地区养殖场。菌株编号、分离时间、动物源、血清型、多重耐药性和 PMQR 基因,以及 PFGE 谱型见图 1。由图 1 可知,53 株阳性菌分为 5 型,其中 25 株菲里斯河沙门氏菌 (*S. fyris*) 尽管分离自不同养殖场,分离时间、耐药表型及携带的 PMQR 基因不尽相同,但属于同一 PFGE 谱型;25 株吉夫沙门氏菌 (*S. give*) 分离地、分离时间、动物源及耐药表型也不尽相同,但属于同一 PFGE 谱型;其余 3 株分属于 3 种不同的谱型。

3 讨论

从药敏试验结果可知,316 株食品动物源沙门氏菌对 20 种抗菌药物均产生不同水平的耐药性,其中对氟苄西林、阿莫西林/克拉维酸、链霉素、四环素类药、萘啶酸、磺胺异噁唑等使用时间较长或抗菌活

性低的药物耐药严重(耐药率超过 40%);对氟喹诺酮类药物,虽然耐药率低于 20%,但中介率较高,说明如果存在药物压力,这些菌株有可能转变为耐药菌,导致耐药率上升;本次检测菌株呈严重的多重耐药性,95.57% 菌株为多重耐药菌株。以上检测结果与其他来源菌株,包括医源、食品源、动物源,也包括中国在内的世界其他国家和地区分离菌株耐药情况相似^[2-3,16-18]。这表明沙门氏菌耐药性,特别是多重耐药沙门氏菌的出现和传播已无法避免,给人类及动物健康已带来莫大的威胁,食品动物养殖业应谨慎使用抗菌药物。

质粒介导的喹诺酮类耐药(PMQR)由 *qnr*、*aac(6')-Ib-cr*、*qepA*、*oqxAB* 等基因参与。其中 *qnr* (*qnrA*、*qnrB*、*qnrS*、*qnrC* 及 *qnrD* 等)编码 QNR 蛋白,该蛋白能保护 DNA 回旋酶和拓扑异构酶 IV 不受喹诺酮类的抑制;*aac(6')-Ib-cr* 基因编码氨基乙酰化酶,通过对喹诺酮类(诺氟沙星、环丙沙星)哌嗪环上氨基氮原子的乙酰化而介导低水平耐药;*qepA*

和 *oqxAB* 编码质粒介导的外排泵,通过对亲水性喹

诺酮类药物的外排而介导低水平耐药^[19]。

Dice (Opt: 1.50%) (Tol: 1.0%-1.0%) (H>0.0% S>0.0%) [0.0%-100.0%]
PFGE

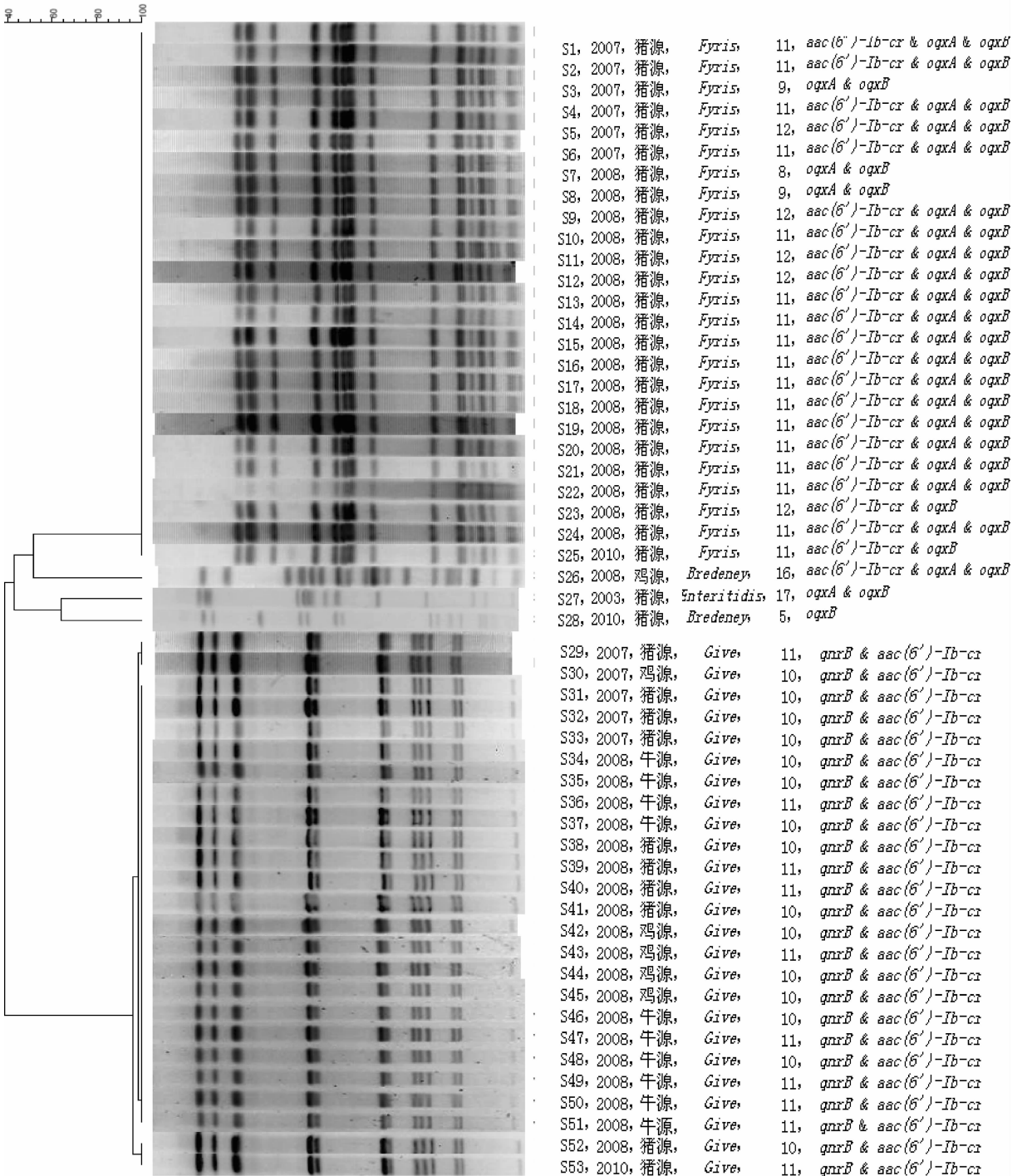


图 1 53 株 *PMQR* 阳性菌株的 PFGE 图

Fig. 1 PFEG profiles of 53 *PMQR*-positive strains

国内外对沙门氏菌 *PMQR* 基因检测结果显示, *qnrA* 检出率为 0.05%~2.77%^[20-22], *qnrB* 检出率

为 0.026%~11.34%^[20,23], *qnrS* 检出率为 0.57%~10.29%^[20-23], *qnrD* 检出率为 1.81%~25%^[11,23], *aac*

(6')-Ib-cr 检出率为 0.05%~37.1%^[17,20], *oqxAB* 和 *qepA* 尚未从沙门氏菌中检出。本次在 316 株食品动物源沙门氏菌中未检出 *qnrA*、*qnrS*、*qnrD* 基因; *qnrB* 检出率 7.91% 低于欧洲检出率^[23], 但远远高于美国等其他国家和我国医学临床菌株检出率^[20-22]; *aac*(6')-Ib-cr 检出率 15.19% 高于其他国家检出率^[20-21,23], 但低于我国医学临床菌株检出率^[17]; 首次在沙门氏菌中检出 *oqxA* (检出率 7.91%) 和 *oqxB* 基因 (检出率 8.86%)。53 株 PMQR 阳性菌中, 98.11% 菌株同时检出 2 种或 2 种以上的耐药基因, 尤其以 *qnrB* 和 *aac*(6')-Ib-cr 基因型检出率最高, 这与其他 PMQR 阳性菌以单耐药基因检出为主的报道不同^[11,17,20-23], 携带 PMQR 多耐药基因菌株呈 8~17 耐的多重耐药性。

53 株 PMQR 阳性菌株的 PFGE 检测为 5 个型, 其中血清型相同的菌株, 尽管菌株的分离时间及地点、动物源、携带的耐药基因或耐药表型不尽相同, 但其基因相似性为 100%。以上现象说明了不同时间、地点分离的沙门氏菌在进化上可能是某一特定克隆菌在不同环境, 药物诱导和选择压力下衍变而来, 或菌株在不同时间和地点交替出现, 导致其感染在时间和空间上呈现持续性和普遍性。

4 结 论

本次检测的 316 株食品动物源沙门氏菌耐药较为严重, 多重耐药现象普遍; *qnrB* 和 *aac*(6')-Ib-cr 基因在菌株中检出率高, 且首次检出 *oqxAB* 基因; PMQR 阳性菌主要以多耐药基因同时出现为主, 呈多重耐药表型; PFGE 分析显示, 不同时间、不同地点、不同动物源分离的耐药菌株存在同一克隆株的流行。

参考文献:

[1] BYWATER R, DELUYKER H, DEROOVER E, et al. A European survey of antimicrobial susceptibility among zoonotic and commensal bacteria isolated from food-producing animals[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2004, 54(4): 744-754.

[2] 张秀英, 赵富华, 宋立, 等. 禽源沙门氏菌的血清型鉴定和耐药性研究[J]. *中国家禽*, 2007, 29(1): 18-36.

[3] CRUMP J A, MEDALLA F M, JOYCE K W, et al. Antimicrobial resistance among invasive nontyphoidal *Salmonella enterica* isolates in the United States; na-

tional antimicrobial resistance monitoring system, 1996 to 2007 [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(3): 1148-1154.

- [4] HEISIG P. High-level fluoroquinolone resistance in a *Salmonella Typhimurium* isolate due to alterations in both *gyrA* and *gyrB* genes[J]. *J Antimicrob Chemother*, 1993, 32(3): 367-377.
- [5] HOPKINS K L, DAVIES R H, THRELFALL E J, et al. Mechanisms of quinolone resistance in *Escherichia coli* and *Salmonella*: Recent developments [J]. *In J Antimicrob Agents*, 2005, 25(5): 358-373.
- [6] LI X Z. Quinolone resistance in bacteria; emphasis on plasmid-mediated mechanism [J]. *In J Antimicrob Agents*, 2005, 25(6): 453-463.
- [7] ROBICSEK A, JACOBY G A, HOOPER D C. The worldwide emergence of plasmids mediated quinolone resistance[J]. *Lancet Infect Dis*, 2006, 6(10): 629-640.
- [8] JOHN P H, RENATER R, TAKASHI A, et al. M49-P methods for broth dilution susceptibility testing of bacterial isolated from aquatic animals; proposed guideline[S]. Pennsylvania: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005.
- [9] ROBICSEK A, STRAHILEVITZ J, SAHM D F, et al. *qnr* prevalence in ceftazidime-resistant *Enterobacteriaceae* isolates from the United States[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(8): 2872-2874.
- [10] WANG M, GUO Q, XU X. New plasmid-mediated quinolone resistance gene, *qnrC*, found in a clinical isolate of *proteus mirabilis* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(5): 1892-1897.
- [11] CAVACO L M, HASMAN H, XIA S, et al. *qnrD*, a novel gene conferring transferable quinolone resistance in *Salmonella enterica* serovar kentucky and bovismorbificans strains of human origin [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(2): 603-608.
- [12] PARK C H, ROBICSEK A, JACOBY G A, et al. Prevalence in the United States of *aac*(6')-Ib-cr encoding a ciprofloxacin-modifying enzyme [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(11): 3953-3955.
- [13] 夏利宁. 不同来源喹诺酮耐药大肠杆菌耐药基因的流行性调查及其传播机制研究[D]. 北京: 中国农业大学, 2010.
- [14] HANSEN L H, JOHANNESSEN E, BURMOLLE M, et al. Plasmid-encoded multidrug efflux pump conferring resistance to olaquinox in *Escherichia coli* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(9):

- 3332-3337.
- [15] HANSEN L H , JENSEN L B, SORENSEN H I, et al. Substrate specificity of the *OqxAB* multidrug resistance pump in *Escherichia coli* and selected enteric bacteria[J]. *J Antimicrobial Chemotherapy*, 2007, 60(1): 145-147.
- [16] CHANG C C, LIN Y H, CHANG C F, et al. Epidemiologic Relationship between fluoroquinolone-resistant *Salmonella enterica* Serovar Choleraesuis strains isolated from humans and pigs in Taiwan (1997 to 2002)[J]. *J Clin Microbiol*, 2005, 43(6): 2798-2804.
- [17] YU F Y, CHEN Q, YU X J, et al. High prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinant *aac(6')-Ib-cr* among *Salmonella enterica* serotype Typhimurium isolates from hospitalised paediatric patients with diarrhoea in China[J]. *In J Antimicrob Agents*, 2011, 37(2): 152-155.
- [18] AKIBA M, SAMESHIMA T, UCHIDA I, et al. Antimicrobial resistance of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolated from cattle in Japan[J]. *Food Addit Contam*, 2008, 25(9): 1076-1079.
- [19] CATTOIR V , NORDMANN P. Plasmid-mediated quinolone resistance in gram-negative bacterial species; an update[J]. *Curr Med Chem*, 2009, 16(8): 1028-1046.
- [20] SJOLUND K M, FOLSTER J P, PECIC G, et al. Emergence of plasmid-mediated quinolone resistance among non-Typhi *Salmonella enterica* isolates from humans in the United States[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(5): 2142-2144.
- [21] GUNELL M, WEBBER M A, KOTLLAINEN P, et al. Mechanisms of resistance in nontyphoidal *Salmonella enterica* strains exhibiting a nonclassical quinolone resistance phenotype[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(9): 3832-3836.
- [22] CUI S H, LI J Y, SUN Z Y, et al. Characterization of *Salmonella enterica* isolates from infants and toddlers in Wuhan, China[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 63(1): 87-94.
- [23] VELDMAN K, CAVACO L M, MEVIUS D, et al. International collaborative study on the occurrence of plasmid-mediated quinolone resistance in *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* isolated from animals, humans, food and the environment in 13 European countries[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(6): 1278-1286.

(编辑 白永平)