

沙门氏菌抗生素抗性机理研究进展

杨保伟¹ 盛 敏² 席美丽¹ 申进玲¹ 孟江洪^{1*}

(1. 西北农林科技大学 食品科学与工程学院 杨凌 712100)

(2. 西北农林科技大学 生命科学学院 杨凌 712100)

摘 要: 沙门氏菌的多重耐药性问题已经成为世界范围内的公共卫生和经济问题。目前沙门氏菌抗生素抗性机理的研究主要集中在以下方面: (1)基因突变与抗生素抗性; (2)外排泵与抗生素抗性; (3)耐药基因编码的钝化酶和灭活酶引起的抗生素抗性; (4)可移动的细菌遗传耐药基因元件及其转移与抗生素抗性。本文基于以上几个方面综述了与沙门氏菌抗生素抗性机理研究相关的研究动态和研究进展。

关键词: 沙门氏菌, 基因突变, 外排泵, 耐药基因, 可移动耐药基因元件, 抗生素抗性

Progress on Studies of Mechanism of Antibiotic Resistance of *Salmonella*

YANG Bao-Wei¹ SHENG Min² XI Mei-Li¹ SHEN Jin-Ling¹ MENG Jiang-Hong^{1*}

(1. College of Food Science and Engineering, Northwest A&F University, Yangling 712100)

(2. College of Life Science, Northwest A&F University, Yangling 712100)

Abstract: Multidrug-resistant *Salmonella* has become a public health and economic problem worldwide. Antibiotic resistance in bacteria can be caused by gene mutation, overexpression of efflux pumps, and mobile genetic elements such as plasmids and integrons that carry genes encoding enzyme(s) that inactivates or modifies antibiotics. This review focuses on research progress related to elucidating mechanism of antibiotic resistance in *Salmonella*.

Keywords: *Salmonella*, Gene mutation, Efflux pump, Antibiotic resistant gene, Mobile genetic elements, Antibiotic resistance

沙门氏菌病为公共卫生学上有重要意义的人畜共患病之一。非伤寒沙门氏菌以家畜、肉制品和蛋为主要传播媒介,可引起胃肠炎及其他中毒性感染,是各国公认、全球报道最多、世界最常见引发食源性疾病暴发的首要病原菌,也是我国食源性疾病的主要病原体。

近年来,由于抗生素在农业、畜牧业和临床治

疗中的广泛使用及滥用导致病原菌的耐药性逐步增强,耐药谱逐渐加宽。目前,细菌抗生素抗性已成为全球关注的焦点。相关监测数据表明^[1],整个沙门氏菌属的多重耐药率已从20世纪90年代的20%~30%增加到了本世纪初的70%,随着时间的推移,其耐药率仍将大幅上升,耐药谱也会不断增宽。我们对陕西省193株食源性沙门氏菌的药敏性研究

结果表明有 23% 的分离株对环丙沙星产生抗性, 19.2% 的分离株可抗 10 种以上抗生素, 12.4% 的菌株可对至少 13 种抗生素产生抗性。为更好预防沙门氏菌多重耐药性的出现, 本文从基因突变、耐药基因、可水平转移耐药基因元件、外排泵等方面综述了沙门氏菌的抗生素抗性机理。

1 基因突变与抗生素抗性

1.1 抗生素靶标基因突变引起的耐药性

抗生素靶标基因突变是导致细菌耐药的重要原因之一。沙门氏菌通过改变抗生素作用靶位使抗菌药物不能识别, 从而产生耐药性。例如, *gyrA* 和 *gyrB* 是沙门氏菌 DNA 复制与转录中起重要作用的 DNA 旋转酶亚基, 为氟喹诺酮类药物的最初靶位。位于 *gyrA* 蛋白第 67(Ala) 和 106(Gln) 位氨基酸残基之间喹诺酮耐药决定区(Quinolone resistance determining region, QRDR) 中第 83 位的 Ser 经常突变为 Phe、Tyr 或 Ala, 第 87 位的 Asp 经常突变为 Gly、Asn 或 Tyr 而引起对氟喹诺酮类药物的抗性^[2]。沙门氏菌 *gyrB* 亚基第 420、437 和 464 位氨基酸残基改变也可导致对喹诺酮类药物抗性的出现^[3]。据报道, 沙门氏菌中拓扑异构酶 编码基因 *parC*、*parE* 可能也是喹诺酮的作用靶位^[4], 如 *parC* 中第 57 位 Thr 突变为 Ser、80 位 Ser 突变为 Arg 或 Ile, *parE* 中第 453 位 Glu 突变为 Gly、第 461 位 His 突变为 Tyr 均可导致抗性产生^[5]。此外, 沙门氏菌 RNA 聚合酶 σ -亚基编码基因 *rpoB* 的突变会使利福平失去结合位点而丧失作用^[6], 编码核糖体蛋白 30S 亚基中 S12 蛋白质的 *rpsL* 基因经常发生第 43 位 Lys 到 Arg 突变, 使链霉素不能结合而导致菌株产生链霉素抗性^[7]。深入研究抗生素作用靶标基因的突变对抗生素作用的影响, 对抗生素靶标的选择和新抗生素的开发都十分重要。

1.2 基因修复系统突变引起的耐药性

据报道, 自然分离的大肠杆菌和沙门氏菌中约有 1% 稳定性及耐药性很强的超级突变株, 其形成原因主要是由于编码其甲基错配修复系统(Methyl-directed mismatch repair system, MMR)的基因发生了突变^[8-10]。MMR 系统主要由 *mutS*、*mutL*、*mutH* 和 *uvrD* 基因组成, 其中 *mutS* 和 *mutL* 编码的酶可以识别异源双链 DNA 分子中非同源序列, 然后再由 *uvrD* 编码的核酸内切酶将其切除以阻止外源抗性 DNA 的插入及自身基因突变。MMR 系统基因突变导致其在

DNA 复制过程丧失修复功能, 从而造成因基因突变而产生的耐药性。同时, MMR 系统突变也会促使基因水平转移(Horizontal gene transfer, HGT)的频率升高, 导致因外源抗性基因的插入而赋予沙门氏菌耐药性的几率提高^[8]。Funchain P 等, Chopra I 等研究表明, 当 *mutS*、*mutL* 或 *mutH* 任一基因发生突变即可导致大肠杆菌和伤寒沙门氏菌种间结合的频率提高 1000 倍^[10,11]。LeClerc 等的研究结果显示在他们筛选出的 9 株大肠杆菌和沙门氏菌突变株中, 由于 MMR 基因突变而导致菌株对壮观霉素、利副平和萘啶酮酸的抗性增强^[9]。

1.3 操纵基因突变引起的耐药性

沙门氏菌抗生素抗性与其吸收和外排泵系统调控基因或启动区基因突变有关。调控基因或启动区基因突变会导致外排泵基因过量表达, 细菌药敏性下降^[12]。首先发现于大肠杆菌的 Mar 基因突变影响着 60 多个不同基因的表达, 但随后在沙门氏菌、志贺氏菌、克雷伯氏菌和一些肠细菌中也被检出^[13,14]。四环素、氯霉素、大环内酯类和氟喹诺酮类等 4 种(类)抗生素被用来进行相应感染治疗时, 因操纵基因突变导致抗生素外排泵过量表达会赋予沙门氏菌中等或高水平的耐药性^[15,16]。

2 外排泵与抗生素抗性

外排泵(Efflux pump)是革兰氏阴性(Gram negative, G⁻)菌细胞膜上将有毒物质(包括抗生素)从胞内排出到胞外环境的转运蛋白。原核微生物中, 有 5 种主要超级家族的主动外排泵转运子, 他们分别是 ATP 结合框(ATP-binding cassette, ABC)、小型多重耐药家族(Small multidrug resistance family, SMR)和耐药结节分化家族(Resistance-nodulation division family, RND)质子驱动的药物外排泵、易化超家族(Major facilitator superfamily, MFS)和多重抗生素抗性(Multi antimicrobial resistance, MAR)家族外排泵。这些外排泵中, ABC 含有 ATP 驱动的多重耐药泵, 如 P-葡萄糖蛋白。SMR 和 RND 分别含有质子驱动的药物外排泵, 如沙门氏菌中的 *acrB* 和 *EmrE*, 其中 *acrB* 充当着一个外膜通道蛋白 *tolC* 和膜溶解蛋白 *acrA* 复合亚单位联合体的功能^[17,18]。

相关研究已经证明 *acrAB-tolC* 系统是与沙门氏菌抗生素抗性相关的外排泵。该系统中, *acrB* 是一细胞质膜泵蛋白, *acrA* 是一辅助蛋白, 外膜蛋白 *tolC* 通

过 $acrA$ 与 $acrB$ 相互连接^[19]。 $acrAB$ - $tolC$ 的过度表达由转录激活子 $marA$ 和 $soxS$ 的过度表达所介导,同时, $marA$ 和 $soxS$ 的过度表达对外膜孔形成蛋白OmpF还具有负调控作用, $marA$ 和 $soxS$ 又被 $marR$ 和 $soxR$ 蛋白以及抑制子 $acrR$ 所调控,这些作用的净结果为OmpF的表达降低,因此很少有药物可以进入细胞^[20,22,23]。与此同时, $acrAB$ 的表达提高,增加了胞内物的外排,细菌耐药性增强。该系统在沙门氏菌对氟喹诺酮类抗生素抗性中起着相当重要的作用^[13,19,20,23]。

除此之外,沙门氏菌对四环素耐药通常与外源DNA编码的 $tetA$ 、 $tetB$ 、 $tetC$ 、 $tetD$ 、 $tetE$ 和 $tetG$ 等主动外排泵有关。这些外排泵蛋白存在于双分子脂膜中,其亲水氨基酸环凸出到周质和细胞质空间,外排泵蛋白应用反向转运机制逆浓度梯度将四环素-阳离子复合物泵出胞外从而导致细菌耐药^[24]。

沙门氏菌中,其他外排泵尚未被深入研究。虽然Piddock L J等报道临床沙门氏菌分离株累积的环丙沙星比预防治疗分离株要少,但两者 $acrAB$ 、 $marA$ 和 $soxS$ 基因的表达并未显示出任何增加^[16],这就表明在临床沙门氏菌分离株中可能还有其他外排泵对环丙沙星的外排起着作用。

3 耐药基因编码的钝化酶和灭活酶引起的抗生素抗性

沙门氏菌对氨基糖苷类抗生素耐药主要与其基因组中耐药基因编码的抗生素钝化酶和灭活酶有关。相关酶主要有3类,分别为乙酰转移酶(Acetyltransferases, AAC)、腺苷酸转移酶(Adenylyltransferases, AAD)和磷酸转移酶(Phosphotransferases, APH)^[25]。其中AAC可以将氨基酸乙酰化,AAD和APH可分别将羟基(-OH)腺化和磷酸化。沙门氏菌通过这些酶的修饰作用改变氨基糖甙类药物结构,使其失去与靶标核糖体结合的能力,从而使氨基甙类抗生素灭活,产生抗性。最常见的AAD主要包括 $aadA$ 、 $aadB$ 、 $aadD$ 和 $aadK$ 等,其中 $aadA$ 和 $aadB$ 分别编码3-羟基和2-羟基腺苷酸转移酶,导致沙门氏菌分别对链霉素、壮观霉素和卡那霉素产生耐药性^[26]。Lynne AM等^[27]、Chen S等^[28]、White DG等^[29]和马孟根^[30]也分别在抗氨基糖苷类抗生素沙门氏菌中检出了 $aadA1$ 、 $aadA2$ 、 $aacC2$ 、 $aac(3)-a$ 、 $aac(3)-a$ 和 $aph(3)-a$ 等基因。

沙门氏菌还可以产生水解酶-内酰胺酶使-内酰胺类抗生素开环灭活。-内酰胺酶家族包括的酶类相当广泛,根据基因来源和进化关系可分为TEM型、SHV型、CTX型和OXA型等,其中 bla_{TEM-1} 和 bla_{SHV-1} 是革兰氏阴性菌中最为常见的可有效水解青霉素和非广谱头孢菌素类的水解酶^[25,31,32]。近年来,已经在沙门氏菌中出现了由质粒介导的抗包括头孢曲松在内的超广谱-内酰胺类抗生素的超广谱-内酰胺酶(Extended spectrum β -lactamases, ESBLs),如 bla_{SHV-12} 、 bla_{CYM-2} 和 $ampC$ -内酰胺酶^[33-35]。 $ampC$ 酶作用底物包括第3代头孢类和单胺类抗生素,不受酶抑制剂作用,一般只对第4代头孢菌素和碳青霉烯类抗生素敏感。ESBLs大多由TEM-1、TEM-2和SHV-1发生点突变产生,可水解青霉素类、单酰胺类、第3甚至第4代头孢菌素类等抗生素。若产 $ampC$ 酶的沙门氏菌同时携带ESBLs基因或外膜微孔蛋白通透性降低,则第4代头孢菌素和碳青霉烯类也无效,使临床治疗相当困难^[33,36]。

除氨基糖苷类钝化、修饰酶和 β -内酰胺酶外,目前已经发现和分离的与沙门氏菌耐药性相关的还有氯霉素乙酰转移酶(Chloramphenicol acetyltransferases, CAT)、红霉素酯化酶等灭活酶。

4 可移动基因元件及其转移产生的抗生素抗性

与沙门氏菌耐药有关的可移动基因元件包括抗性质粒、整合子、转座子、噬菌体和沙门氏菌型基因岛(*Salmonella* gene island, SGI)等。这些基因元件自身携带一种或多种抗性基因,通过基因水平转移(HGT)的方式在沙门氏菌种内或细菌种间传播,导致细菌耐药谱不断增宽,耐药性增强^[25]。

4.1 质粒及其转移介导的耐药性

质粒(Plasmid)是可赋予宿主细菌相应特性的染色体外遗传DNA。含有抗性质粒的沙门氏菌因其质粒携带有抗性基因而表现为对氯霉素、链霉素、磺胺、氨苄青霉素、四环素、磺胺甲恶唑和卡那霉素等几种抗生素或其他药物的抗性,且编码抗性的基因是成簇存在于R1质粒上^[36,37,42]。耐药质粒经常通过接合(Conjugation)或转化(Transformation)的方式在细菌间传递其携带的耐药基因,是抗性基因的主

要传播途径。Lynne MA等^[27]、Chen S等^[28]、王晓泉等^[38]和Yah Clarene S^[37]的研究结果显示质粒通过接合作用传递相应抗生素抗性时频率一般在 10^{-8} ~ 10^{-4} 之间,这些相似的研究均表明质粒介导的耐药性在细菌抗生素抗性的产生和播散中以较高的频率传递,并起着主导作用。

4.2 整合子及其转移介导的耐药性

整合子(Integron)是存在于G⁻细菌中的一种基因捕获和表达的遗传基因单位。其基本结构由3部分组成,两端是一段高度保守序列(Conserved segment, CS),分别称作5'和3'CS。中间称作可变区(Variable region)。5'CS区有一编码整合酶(Integrase)的*int*基因,一基因重组位点*attI*及启动子(P)。可变区由一个或多个外来插入的基因盒(Gene cassette)组成,基因盒由结构基因(多为耐药基因)和59碱基单元(Base element)即*attC*组成。大多数3'CS区有3个开放阅读框(Open reading frames, ORF):季铵盐化合物及溴乙锭的耐药基因(*qacE*1)、磺胺耐药基因(*Sul I*)和功能不明的ORF5。*int I*编码的整合酶能将游离的耐药基因盒整合到自身DNA上,同时具有将自身携带的基因盒从*attI*和*attC*上切除能力。耐药基因盒的抗性基因由一个或多个编码耐药基因的可译框构成,其中的可译框有编码抗氨基糖苷类、甲氧嘧啶类、 β -内酰胺类、氯霉素等药物的基因,亦有编码生物功能和毒力功能的基因^[39]。基因盒可被整合到整合子启动子的下游位点。目前已经发现了超过75种包括抗生素耐药在内的基因盒^[40]。

整合子对耐药基因播散起着重要作用。在临床分离的抗生素耐药株中,整合子的阳性率很高,出现率从54%~75%^[41-43]不等。整合子在多重耐药沙门氏菌中的存在及其在抗生素抗性传递中的作用已经被很多研究所证实^[27-29, 45, 46]。

4.3 转座子及其转移介导的抗生素抗性

转座子(Transposon, Tn)是一种比质粒更小,能够随意在细菌染色体、质粒或噬菌体之间自行移动的DNA片段,也叫跳跃基因(Jumping genes)。转座子的中心区域多为编码一种或几种抗生素抗性和其他功能的基因。转座酶(Transposase)能特异性识别转座子两端的反向重复序列,介导转座子与插入位点特异性重组。转座子移动时可将耐药基因在细菌质粒、染色体和噬菌体之间传递。又由于转座子本身可自

主插入,不受供体菌和受体菌之间亲缘关系的影响,所以可造成耐药基因增多且在不同菌株、甚至不同菌属之间传播^[42,44]。研究表明^[47,48],含有四环素抗性基因(*tetA*)的转座子Tn1721和含有 β -内酰胺类抗生素抗性基因(*bla*_{TEM-1})的Tn3-Tn1721转座子复合体已经在不同来源的各种血清型沙门氏菌中检出。

4.4 沙门氏菌I型基因岛介导的抗生素抗性

沙门氏菌I型基因岛(*Salmonella* gene island, SGI)是一位于沙门氏菌染色体*thdF*基因和*int2*基因之间,长度为43 kb的具有潜在基因水平转移功能DNA片段^[49]。测序结果表明SGI中一长度为13 kb的抗生素抗性基因簇位于SGI 3'末端附近,主要是一些类整合子复合体(Integron complex),其包含的基因主要有*aadA2*、*sul1*、*floR*、*tetR*和*tet(G)*等,与*S. typhimurium* DT104对临床使用的氨苄西林(Ap)、氯霉素(Cm)、氟苯尼考(Ff)、链霉素(Sm)、壮观霉素(Sp)、磺基酰胺(Su)和四环素(Tc)等抗生素耐药相关^[50]。目前,除*S. typhimurium* DT104外,SGI

也在其他一些血清型的沙门氏菌中检出,包括非DT104型的伤寒沙门氏菌、肠炎沙门氏菌(*S. enteritidis*)、阿贡纳沙门氏菌(*S. agona*)、甲型副伤寒沙门氏菌(*S. paratyphi* B)、阿班尼沙门氏菌(*S. albanus*)、火鸡沙门氏菌(*S. meleagridis*)和新港沙门氏菌(*S. newport*)^[51]。另外,Doublet B等^[51]的研究表明,SGI可以通过接合作用从作为供体菌的肠沙门氏菌向不含有SGI的肠沙门氏菌和大肠杆菌转移,并能整合到受体菌染色体上的特定位点,传递相应的抗生素抗性。

5 小结及展望

细菌耐药性问题已经成为一个世界性的难题。多重耐药沙门氏菌株会通过食物链通过动物向人类传递,使现有抗生素在临床上的使用价值降低,导致感染性疾病对人类产生威胁。对沙门氏菌耐药性获得的途径和耐药性产生的分子机理进行深入研究和系统揭示,将有助于采取合理的干预措施,从食物链的源头和食品性动物生产开始,坚持合理用药,以减少和防止沙门氏菌的耐药性通过食物链传播给消费者。同时,对沙门氏菌耐药机理的深入掌握也有助于不断研究开发新的抗菌药物,帮助设计相关干预措施来减少耐药性的发生,有效控制日趋严重

的沙门氏菌耐药性问题。

目前, 对沙门氏菌多重耐药性机理的研究已经从对单一机制的研究发展为对抗生素抗性产生过程所有可能导致耐药的环节进行全面性研究, 尤其是针对各种抗性决定因素环节的调控研究。一些先进技术已经使得该研究方法成为可能。如 DNA 芯片技术, 可为研究者在一个芯片上监控整个基因组提供强有力的工具, 研究者可以很直观的同时检测到抗生素抗性基因及其与相关基因之间的相互作用。该技术的新发现将使我们更进一步了解抗生素抗性发生和传播机理, 可使我们研究出有用的方法来面对重大公共卫生问题的挑战。

参 考 文 献

- [1] LinHui S, ChengHsun C, Chishih C, *et al.* Antimicrobial resistance in nontyphoidal *Salmonella* serotypes: A global challenge. *Clin Infect Dis*, 2004, **39**: 546–551.
- [2] Chen S, Cui S, McDermott PF, *et al.* Contribution of target gene mutation and efflux to decrease susceptibility of *Salmonella enterica* serovar typhimurium to fluoroquinolones and other antimicrobial. *Antimicrob Agents Chemothe*, 2007, **51**(1): 535–542.
- [3] Anna F, Javier SC, Sara S, *et al.* Quinolone resistance in the food chain. *Int J Antimicrob Agents*, 2008, **31**: 307–315.
- [4] Casin I, Breuil J, Darchis JP, *et al.* Fluoroquinolone resistance linked to *gyrA*, *gyrB*, and *parC* mutations in *Salmonella enterica* typhimurium isolates in humans. *Emerg Infect Dis*, 2003, **9**(11): 1455–1457.
- [5] Eaves DJ, Randall L, Gray DT, *et al.* Prevalence of mutation within the quinolone resistance-determining region of *gyrA*, *gyrB*, *parC* and *parE* and association with antibiotic resistance in quinolone-resistant *Salmonella enterica*. *Antimicrob Agents Chemothe*, 2004, **48**: 4012–4015.
- [6] Keys C, Kemper S, Keim P. Highly diverse variable number tandem repeat loci in the *E. coli* O157:H7 and O55:H7 genomes for high-resolution molecular typing. *J Appl Microbiol*, 2005, **98**: 928–940.
- [7] Qijing Z, Orhan S, Patrick FM, *et al.* Fitness of antimicrobial-resistant *Campylobacter* and *Salmonella*. *Microbes and Infection*, 2006, **8**: 1972–1978.
- [8] Blazquez J. Hypermutation as a factor contributing to the acquisition of antimicrobial resistance. *Clin Infect Dis*, 2003, **37**: 1201–1209.
- [9] LeClerc E, Li B, Payne L, *et al.* High mutation frequencies among *Escherichia coli* and *Salmonella* pathogens. *Science*, 1996, **274**: 1208–1211.
- [10] Copra I, O'Neill AJ, Miller K. The role of mutators in the emergence of antibiotic-resistant bacteria. *Drug Resistance Updates*, 2003, **6**: 137–145.
- [11] Funchain P, Yeung A, Stewart J, *et al.* Amplification of mutator cells in a population as a result of horizontal transfer. *J Bacteriol*, 2001, **183**: 3737–3741.
- [12] Robert JT, Tsang LL, Ching CW. Insertional mutation of *marA* vitates inducible multiple antimicrobial resistance in *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Choleraesuis. *Veterinary Microbiology*, 2005, **109**: 267–274.
- [13] Alekshun MN, Levy SB. The *Escherichia coli* *mar* locus-antibiotic resistance and more. *ASM News*, 2004, **70**: 451–456.
- [14] Cohen P, McMurry LM, Hooper DC, *et al.* Cross-resistance to fluoroquinolones in multiple-antibiotic-resistant (Mar) *Escherichia coli* selected by tetracycline or chloramphenicol: decreased drug accumulation associated with membrane changes in addition to *OmpF* reduction. *Antimicrob Agents Chemothe*, 1989, **33**: 1318–1325.
- [15] Piedrola Angulo G. The active efflux pump in antimicrobial resistance. *An R Acad Nac Med (Madr)*, 2001, **118**: 343–361.
- [16] Piddock LJ. Fluoroquinolone resistance in *Salmonella* serovars isolated from humans and food animals. *FEMS Microbiol Rev*, 2002, **26**: 3–16.
- [17] Foole K. Efflux-mediated resistance to fluoroquinones in Gramnegative bacteria. *Antimicrob Agents Chemothe*, 2000, **44**: 2233–2241.
- [18] Hasdermir U. The role of cell wall organization and active efflux pump systems in multidrug resistance of bacteria. *Mikrobiyol Bul*, 2007, **41**: 309–327.
- [19] Baucheron S, Imberechts E, Cloeckaert A. Role of *tolC* and *parC* mutation in high-level fluoroquinolone resistance in *Salmonella enterica* serotype typhimurium DT204. *J Antimicrob Agents Chemothe*, 2004, **53**: 657–659.
- [20] Piddock LJ, White DG, Gensberg K, *et al.* Evidence for an efflux pump mediating multiple antibiotic resistance in *Salmonella enterica* serovar typhimurium. *Antimicrob Agents Chemothe*, 2000, **44**: 3118–3121.
- [21] Baucheron S, Tyler S, Boyd D, *et al.* *AcrAB-TolC* directs efflux-mediated multidrug resistance in *Salmonella enterica* serovar typhimurium DT104. *Antimicrob Agents Chemothe*, 2004, **48**: 3729–3735.
- [22] Giraud E, Baucheron S, Cloeckaert A. Resistance to fluoroquinones in *Salmonella*: emerging mechanisms and resistance prevention strategies. *Microbes and Infection*, 2006, **8**: 1937–1944.
- [23] Baucheron S, Imberechts H, Chaslus-Dancala E. The *AcrB* multidrug transporter plays a major role in high-level fluoroquinolone resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium phage type DT204. *Microb Drug Resist*, 2002, **8**: 281–289.
- [24] Lyras D, Rood JI. Genetic organization and distribution of tetracycline resistance determinants in *Clostridium perfringens*. *Antimicrob Agents Chemothe*, 1996, **40**:

- 2500–2504.
- [25] Alcaine SD, Warnick DL, Wiedmann M. Antimicrobial resistance in nontyphoidal *Salmonella*. *J Food Prot*, 2007, **70**(3): 780–790.
- [26] Shaw KJ, Rather PN, Hare RS, *et al.* Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes. *Microbiol Rev*, 1993, **57**: 138–163.
- [27] Lynne MA, Rhodes-Clark SB, Bliven K, *et al.* Antimicrobial resistance genes associated with *Salmonella enterica* serovar Newport isolates from food animals. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, **52**(1): 353–356.
- [28] Chen S, Zhao S, White DG, *et al.* Characterization of multiple-antimicrobial-resistance *Salmonella* serovars isolated from retail meats. *Appl Environ Microbiol*, 2004, **70**(1): 1–7.
- [29] White DG, Zhao S, Sudler R, *et al.* The isolation of antimicrobial-resistant *Salmonella* from retail ground meats. *N Engl J Med*, 2001, **345**(16): 1147–1154.
- [30] 马孟根, 王红宁, 余 勇, 等. 猪源致病性沙门氏菌耐药基因的分析. 畜牧兽医学报, 2006, **37**(1): 65–70.
- [31] Bonomo RA, Rudin SA, Shlaes DM. Tazobactam is a potent inactivator of selected inhibitor-resistant class A β -lactamases. *FEMS Microbiol Lett*, 1997, **148**: 59–62.
- [32] Gebreyes WA, Thakur S. Multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Muenchen from pigs and humans and potential interserovar transfer to antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, **49**: 503–511.
- [33] Arlet G, Barrett TJ, Butaye P, *et al.* *Salmonella* resistant to extended-spectrum cephalosporins: prevalence and epidemiology. *Microbes Infect*, 2006, **8**: 1945–1954.
- [34] Chiaretto G, Zavagnin P, Bettini F, *et al.* Extended spectrum β -lactamase SHV-12-producing *Salmonella* from poultry. *Veterinary Microbiology*, 2008, **128**: 406–413.
- [35] Xian-zhi L, Manisha M, Shiva G, *et al.* β -Lactam resistance and β -lactamase in bacteria of animal origin. *Veterinary Microbiology*, 2007, **121**: 197–214.
- [36] Wonkeun S, Jae-Seok K, Han-Sung K, *et al.* Increasing trend in the prevalence of plasmid-mediated *ampC* β -lactamases in enterobacteriaceae lacking chromosomal *ampC* gene at a Korean university hospital from 2002 to 2004. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2006, **55**: 219–224.
- [37] Yah Clarene S, Eghafona NO. Plasmids: A vehicle for rapid transfer of antibiotic resistance markers of *Salmonella* species in animals. *International Journal of Integrative Biology*, 2008, **2**(1): 55–61.
- [38] 王晓泉, 焦新安, 刘晓文, 等. 江苏部分地区食源性和人源性沙门氏菌的多重耐药性研究. 微生物学报, 2007, **47**(2): 221–227.
- [39] Vaisvila R, Morgan RD, Posfai J, *et al.* Discovery and distribution of super-integrations among *Pseudomonads*. *Mol Microbiol*, 2001, **42**(3): 587–601.
- [40] Mazel D, and Davies J. Antibiotic resistance in microbes. *Cell Mol Life Sci*, 1999, **56**(10): 742–754.
- [41] Chang CY, Chang LL, Chang YH, *et al.* Characterisation of drug resistance gene cassettes associated with class I integron in clinical isolates of *Escherichia coli* from Taiwan, ROC. *Med Microbiol*, 2000, **49**(12): 1097–1102.
- [42] Kelly BG, Vespermann A, Bolton DJ. The role of horizontal gene transfer in the evolution of selected foodborne bacterial pathogens. *Food Chem Toxicol*, 2008, in press.
- [43] Zhao S, Fedorka-Cray PJ, Friedman S, *et al.* Characterization of *Salmonella typhimurium* of animal origin obtained from the National Antimicrobial Resistance Monitoring System. *Foodborne Pathog Dis*, 2005, **2**: 169–181.
- [44] Beuzon CR, Chessa D, Casadesus J. IS200: an old and still bacterial transposon. *Int Microbiol*, 2004, **7**: 3–12.
- [45] Angela M, van Hoeka T, Ingrid MJ, *et al.* Detection of antibiotic resistance genes in different *Salmonella* serovars by oligonucleotide microarray analysis. *J Microbiol Methods*, 2005, **62**: 13–23.
- [46] Bayleyegn M, Angelika M, Karin P, *et al.* Class 1 integrons and resistance gene cassettes among multidrug resistant *Salmonella* serovars isolated from slaughter animals and foods of animal origin in Ethiopia. *Acta Tropica*, 2007, **103**: 142–149.
- [47] Pasquali F, Kehrenberg C, Manfreda G, *et al.* Physical linkage of Tn3 and part of Tn1721 in a tetracycline and ampicillin resistance plasmid from *Salmonella typhimurium*. *J Antimicrob Chemother*, 2005, **55**: 562–565.
- [48] Pezzella C, Ricci A, Digiannatale E, *et al.* Tetracycline and streptomycin resistance genes, transposons, and plasmids in *Salmonella enterica* isolates from animals in Italy. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, **48**: 903–908.
- [49] Boyd D, Peters GA, Cloeckaert A, *et al.* Complete nucleotide sequence of a 43-kilobase genomic island associated with the multidrug resistance region of *Salmonella enterica* serovar typhimurium DT104 and its identification in phage type DT120 and serovar agona. *J Bacteriol*, 2001, **183**(19): 5725–5732.
- [50] Boyd D, Cloeckaert A, Chaslus-Dancla E, *et al.* Characterization of variant *Salmonella genomicis* island 1 multidrug resistance regions from serovars typhimurium DT104 and agona. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, **46**: 1714–1722.
- [51] Levings RS, Lightfoot D, Partridge SR, *et al.* The genomic island SGI1, containing the multiple antibiotic resistance region of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 or variants of it, is widely distributed in other *S. enterica* serovars. *J Bacteriol*, 2005, **187**: 4401–4409.
- [52] Doublet B, Boyd D, Mulvey MR, *et al.* The *Salmonella* genomic island 1 is an integrative mobilizable element. *Mol Microbiol*, 2005, **55**(6): 1911–1924.