

发酵食品中乳酸菌的耐药性现状分析

宋晓敏¹ 李少英^{1*} 马春艳¹ 李贞¹ 李淑芬²

(1. 内蒙古农业大学 食品科学与工程学院 内蒙古 呼和浩特 010018)

(2. 内蒙古农业大学 生命科学学院 内蒙古 呼和浩特 010018)

摘要: 乳酸菌中的许多种类都是食品工业中常用的发酵菌种,但其耐药性会给食品安全带来风险。本文就乳酸菌的耐药机制、敏感性检测方法及发酵食品中乳酸菌的耐药现状和耐药转移性进行分析,为同行研究者能准确找出问题切入点提供资料。

关键词: 发酵食品, 乳酸菌, 耐药性, 耐药转移性

Antibiotic resistance in fermented food lactic acid bacteria—a review

SONG Xiao-Min¹ LI Shao-Ying^{1*} MA Chun-Yan¹ LI Zhen¹ LI Shu-Fen²

(1. Food Science and Engineering College, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot, Inner Mongolia 010018, China)

(2. College of Life Sciences, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot, Inner Mongolia 010018, China)

Abstract: Antibiotic resistance is present in different species of lactic acid bacteria strains, which poses a threat to food safety. In this paper, the mechanisms of antibiotic resistance, sensitive detection methods, as well as antibiotic resistance situation and transferability of lactic acid bacteria in fermented foods were reviewed which can provide references for peer researchers.

Keywords: Fermented foods, Lactic acid bacteria, Antibiotic resistance, Transference of resistance

乳酸菌是一类发酵产物主要为乳酸的革兰氏阳性细菌的总称。大多数乳酸菌是肠道内的有益微生物,通过其代谢产物中的酸性物质降低肠道 pH 值,从而抑制病原菌在肠道内的生长和定殖,对维持肠道健康和活力有着重要作用。此外,乳酸菌还具有增强免疫、减轻过敏症状、防止胃粘膜病变等保健功能^[1],在治疗胃肠道疾病的应用上前景广阔^[2]。可用作益生菌的乳酸菌包括乳酸杆菌属、明串珠菌属、片球菌属、双歧杆菌属、肠球菌属,其

中嗜酸乳杆菌、双歧杆菌、干酪乳杆菌具有公认的益生特性^[3]。乳酸菌在食品工业上应用广泛,可改善食品风味、提高食品保藏性能和营养价值^[4],常作为酸奶、奶酪、泡菜、香肠等食品的发酵剂。但随着抗生素的广泛使用,细菌的耐药性问题不断凸显,食品中乳酸菌的耐药性问题也开始不断被报道,并且得到了越来越多的关注^[5-6]。本文着重分析了发酵制品中乳酸菌的耐药现状和其耐药性转移的研究成果,旨在使业内更清晰直观地了解乳酸菌

基金项目: 国家自然科学基金项目(No. 31060014); 内蒙古高等学校科学研究项目(No. NJ09059)

*通讯作者: Tel: 86-471-4308034; 信箱: nmglshy@126.com

收稿日期: 2014-04-15; 接受日期: 2014-06-05; 优先数字出版日期(www.cnki.net): 2014-06-06

的耐药现状，并对耐药乳酸菌可能引起的食品安全问题引起足够的重视。

1 乳酸菌的耐药性及其分子机制

由于抗生素的不恰当使用甚至是滥用，耐药细菌的种类和数量不断增加，其中最令人担忧的是乳酸菌和双歧杆菌等人和动物肠道内共生细菌的耐药情况。因为乳酸菌的耐药基因可能最终被转移到人体致病菌中，从而影响抗生素对细菌感染的治疗效果^[7]。食品中存在的活菌则可能是耐药基因在环境和人体之间传递的重要纽带。

不同细菌对不同抗生素的耐药机制有所不同，总体上可以从基因水平和蛋白水平来分析。基因水平主要包括固有耐药、基因突变导致 DNA 改变、

整合子介导；蛋白水平主要包括抗菌药物灭活酶的产生、抗菌药物作用靶位改变、细菌生物被膜形成、主动外排系统、阻碍抗菌药向细菌内渗透^[8]。常见抗生素对应的抗性基因^[9-12]见表 1。

2 乳酸菌耐药性检测方法

目前尚无专门针对乳酸菌耐药性测定的标准与方法，所以大多研究者借鉴致病菌耐药性测定的标准与方法，并在此基础上做出适合于乳酸菌的调整与改良^[13-16]。乳酸菌耐药性检测方法有很多，包括用 K-B 纸片扩散法、打孔法、牛津杯法、肉汤稀释法、琼脂稀释法、E-test 法。这几种方法的测定值及优缺点比较^[17-18]见表 2。

表 1 不同抗生素对应的抗性基因 Table 1 Resistance genes of different antibiotic	
抗生素种类 The kinds of antibiotic	相关抗性基因 Resistance genes
β-内酰胺类 Beta-lactam antibiotics	<i>TEM</i> 、 <i>blr</i> 、 <i>ECP-1569</i> 、 <i>nps-1</i>
氨基糖苷类 Aminoglycoside antibiotics	<i>aac(6')/aph(2'')</i> 、 <i>aph(3')-III</i> 、 <i>ant(2'')-I</i> 、 <i>ant(4',4'')</i> 、 <i>ant(6)-I</i> 、 <i>aadA</i> 、 <i>aadE</i>
红霉素 Erythromycin	<i>ermA</i> 、 <i>ermB</i> 、 <i>ermC</i> 、 <i>mefA</i> 、 <i>mefE</i> 、 <i>msrA/B</i> 、 <i>ereA</i> 、 <i>ereB</i>
万古霉素 Vancomycin	<i>vanA</i> 、 <i>vanB</i> 、 <i>vanC</i>
利福平 Rifampicin	<i>rpoB</i>
氯霉素 Chloromycin	<i>cat</i> 、 <i>cmlA</i> 、 <i>cmlA1</i>
四环素 Tetracycline	<i>rpp</i> 、 <i>tet M</i> 、 <i>tet S</i> 、 <i>tet L</i> 、 <i>tet K</i> 、 <i>tet O</i> 、 <i>int</i>
青霉素 Penicillin	<i>pbp1a</i>
甲硝唑 Metronidazole	<i>rdxA</i> 和 <i>frxA</i>
氨苄青霉素 Ampicillin	<i>Amp</i>
林肯酰胺克林霉素 Lincosamide	<i>lnuA</i>
喹诺酮类 Quinolones	<i>gyrA</i> 、 <i>gyrB</i> 、 <i>parC</i> 、 <i>parE</i> (编码细菌的 DNA 旋转酶和拓扑异构酶IV)

表 2 乳酸菌敏感性研究方法比较			
Table 2 Comparison of methods for susceptibility of lactic acid bacteria			
方法 Method	测定值 Measurable amount	优点 Advantage	缺点 Deficiency
K-B 纸片扩散法 Kirby-Bauer disk diffusion method	抑菌圈直径	操作简单, 省时省力	不能测 MIC, 影响结果的因素较多, 如纸片质量和培养基类型等
打孔法 Beating holes method	抑菌圈直径	方法较纸片法相对准确	操作较复杂
牛津杯法 Oxford cup method	抑菌圈直径	方法较纸片法相对准确	操作较复杂, 且牛津杯在反复使用可能造成的抗生素残留与交叉污染
宏量肉汤稀释法 Macrobroth dilution method	MIC、MBC	精确测定 MIC 和 MBC, 且培养过程不容易污染	操作相当繁琐, 费时、费力和费材
微量肉汤稀释法 Microbroth dilution method	MIC、MBC	准确测定 MIC 和 MBC, 抗生素微孔板可以提前配置, 操作方便, 省时省材, 检测效率高	难以用肉眼判断微孔板是否污染杂菌, 且不易辨别最低抑菌浓度
琼脂稀释法 Agar dilution method	MIC	精确测定 MIC 且重复性好, 能同时测定大量菌株的耐药性, 并能观察受试菌的生长情况	工作量较大、较为费时费力
E-test 法 Epsilometer-test	MIC、抑菌圈直径	操作简便, 可直接测定细菌的最低抑菌浓度, 结果准确、重复性好	由于 E-test 试纸条较贵, 成本高

Note: MIC: Minimum inhibitory concentration; MBC: Minimum bactericidal concentration.

3 乳酸菌的耐药性现状

近年来, 发酵食品中分离的乳酸菌对抗生素的抗性研究成为各国研究者的关注热点。在不同来源和菌种这两个因素中, 来源对菌株的药敏性影响更大^[19]。从市售发酵乳制品到各种自然发酵食品, 都有从中分离的乳酸菌对抗生素存在抗性的报道, 表明发酵食品中乳酸菌的耐药性现状不容乐观, 需严密监控。

秦宇轩等利用纸片扩散法对分离自市售酸奶的 100 株乳酸菌进行针对 7 种抗生素的药敏试验, 分离得到的菌株(包括德氏乳杆菌保加利亚亚种、干酪乳杆菌、嗜热链球菌、嗜酸乳杆菌、植物乳杆菌、副干酪乳杆菌)均对链霉素和庆大霉素耐药, 其中 42 株对万古霉素耐药, 对头孢氨苄、四环素、红霉素以及土霉素敏感^[20]。周宁等发现分离自不同品牌市售酸奶的 18 株保加利亚乳杆菌均对罗红霉素敏感, 而对卡那霉素均耐药; 对氨苄青霉素、青霉素 G、金霉素、氯霉素、四环素、林克霉素、链霉素、

新霉素及庆大霉素均表现出不同程度的耐药性^[21]。凡琴等采用琼脂平板稀释法对中国市售酸奶中常用乳酸菌菌种包括嗜热链球菌、嗜酸乳杆菌、保加利亚乳杆菌、双歧杆菌共 43 株乳酸菌进行了 22 种抗生素的药敏性检测, 43 株乳酸菌对甲氧苄啶、萘啶酮酸、环丙沙星、诺氟沙星、达氟沙星、多粘菌素 E 均耐药, 对卡那霉素、四环素、克林霉素、多西环素、头孢噻吩表现出不同程度的耐药, 对其他抗生素敏感或中度敏感, 多重耐药乳酸菌检出率 100%^[22]。D'Aimmo 等对分离自商业乳制品和药品中的 34 株益生菌(包括双歧杆菌属和乳杆菌属)进行了 MIC 的测定, 所有菌株均对氨苄青霉素、杆菌肽、克林霉素、双氯青霉素、红霉素、新生霉素、青霉素、利福平敏感; 而对阿奇霉素、环丝氨酸、卡那霉素、萘啶酸、多粘菌素 E 和壮观霉素耐药^[23]。研究表明, 市售酸奶中乳酸菌对多种抗生素存在普遍耐药性, 对其进行的耐药检测及安全性评价亟待加强。

杨吉霞等用纸片扩散法分析牦牛奶酪中 39 株乳酸菌对 8 种常用抗生素的药敏性, 试验菌株对万古霉素、新霉素、链霉素和萘啶酮酸的耐药率分别达到了 92.3%、82.05%、97.4%和 100%^[24]。吕耀龙等报道了分离自内蒙古达茂旗牧区自然发酵乳中的 35 株乳酸菌对氧氟沙星的耐药率为 77.14%^[25]。Yuksekdag 等报道分离自 Kefir 奶酪和 Kashar 奶酪的 24 株乳酸菌均耐万古霉素和庆大霉素, 对阿莫西林、林可霉素、红霉素、四环素、氨苄西林的耐药率分别为 88%、72%、68%、64%、56%^[26]。Casado Muñoz 等对分离自 Aloreña green table olives (西班牙马拉加的一种自然发酵橄榄)发酵全过程的 59 株戊糖乳杆菌和 13 株假肠膜明串珠菌进行 15 种抗生素的敏感性检测, 发现 95%的戊糖乳杆菌和所有肠膜明串珠菌均对至少 3 种抗生素耐药^[27]。Pan 等对 11 种中国发酵食品中分离的 17 株乳酸菌进行对氯霉素、卡那霉素、四环素、环丙沙星、氨苄青霉素、克林霉素和红霉素的抗性测定, 发现耐药乳酸菌普遍存在于中国传统发酵食品中, 其抗性发生率与原材料和生产区域有关^[28]。研究显示, 传统方式发酵的乳制品和其他食品中的乳酸菌也存在对多种抗生素的耐药性, 且耐药率普遍较高。

4 乳酸菌抗性基因的携带

目前研究认为, 细菌耐药性一般可以大致分为固有性耐药和获得性耐药。固有性耐药一般不会发生转移, 而获得性耐药菌株容易发生耐药基因的转移。当一耐药菌株对某种抗生素具有耐药表型而不含相应耐药基因时可能为固有耐药性, 几种主要乳酸菌的固有耐药性^[5,29-31]见表 3。

乳酸菌的耐药表型与其携带的耐药基因具有一定的相关性, 且携带耐药基因这一现象本身就会给乳酸菌的安全应用带来风险。秦宇轩等用 PCR 特异性扩增结合测序的方法检测到对抗生素存在抗性的德氏乳杆菌保加利亚亚种和嗜热链球菌中存在耐药基因, 分离得到的乳酸菌均对红霉素和四环素敏感却检测到相应的耐药基因, 证明了没有耐

表 3 乳酸菌的固有耐药性	
Table 3 The inherent resistance of lactic acid bacteria	
菌属 Genus of lactic acid bacteria	抗生素 Antibiotic
肠球菌 <i>Enterococcus</i>	万古霉素、链霉素、头孢类抗生素、氨基糖苷类药物、克林霉素、红霉素、β-内酰胺类
乳杆菌属 <i>Lactobacillus</i>	万古霉素、卡那霉素、庆大霉素、链霉素、甲硝唑、氟哌酸、磺胺甲基异恶唑、头孢噻、环丙沙星
链球菌属 <i>Streptococcus</i>	卡那霉素、庆大霉素、链霉素、乳酸链球菌肽、新霉素、磺胺类药物、青霉素 G、氯霉素
双歧杆菌属 <i>Bifidobacterium</i>	万古霉素、卡那霉素、庆大霉素、链霉素、甲硝唑、夫西地酸、氟哌酸、萘啶酸、磺胺甲基异恶唑、甲氧苄氨嘧啶、粘菌素、多粘菌素 B

药表型的菌株也可能携带相关耐药基因^[20]。Casado Muñoz 等在一些对抗生素具有耐药表型的菌株中没有检测到相关耐药基因^[27]。张宏梅等报道了分离自广州市售酸奶的 7 株乳酸菌对氨苄青霉素和四环素均存在抗性, 其中 5 株菌携带对氨苄青霉素产生抗性的基因 *Amp*, 所有的菌株都不携带对四环素的耐药基因 *Tet*^[32]。Hummel 等发现一些乳酸菌菌株对氨苄青霉素、青霉素、氯霉素、四环素显示低的抗性, 但没有检测到已知抗性基因; 某些菌株具有 *cat* 基因, 但对氯霉素无抗性^[33]。研究表明, 存在耐药表型不一定携带相应的耐药基因, 而对某种抗生素敏感也可能携带与其相关的耐药基因, 耐药基因可能存在但沉默; 另外, 耐药试验的界值判定可能不够充分, 不能充分区分菌株对抗生素的敏感或耐药。

靶位基因的突变也是介导乳酸菌耐药的机制之一, 就人工合成的喹诺酮类药物来说, 药物的靶酶为其 DNA 解旋的必需辅酶。Casado Muñoz 等报道戊糖乳杆菌对环丙沙星有抗性, 但在 A 亚基和 C 亚基的喹诺酮类药物耐药决定区 (Quinolone resistance determining regions, QRDR)内并无突变, 这种抗性可能为固有耐药性^[27]。韦婉等对 7 株耐氟喹诺酮类药物菌株的 *parC* 基因进行特异性 PCR 扩

增, 没有发现 *parC* 基因的变化, 认为乳酸菌对喹诺酮类药物的耐药性与 *parC* 基因的突变无关^[34]。Hummel 等认为乳酸菌对环丙沙星的耐药机制有待证实, 因为在耐环丙沙星乳酸菌的 *gyrA* 和 *parC* 基因的 QRDR 中并没有典型的喹诺酮抗性突变^[33]。就喹诺酮类药物的耐药机制研究来说, 不应把眼光仅仅局限在 QRDR 中, 应在编码靶酶的 4 个基因 (*gyrA*、*gyrB*、*parC*、*parE*) 的全序列上找寻可能的突变位点, 研究其与乳酸菌耐喹诺酮类药物的相关性。乳酸菌对某些抗生素的耐药机制可能与已研究较清楚的病原菌不同, 需进一步针对乳酸菌研究其耐药机制, 为乳酸菌的安全性评价提供理论依据。

5 乳酸菌抗性基因的传递

具有固有耐药性的乳酸菌理论上是安全的, 但是区分固有性和获得性耐药本身非常困难, 因为我们无法确定耐药菌株之前的耐药表型, 同一属、甚至同一种的菌株对同种抗生素的耐药表型也可能不同, 所以判断一株菌株对某种抗生素是否为固有耐药的最准确的方式是研究其抗性基因是否会发生传递。

基因转移的发生主要通过 3 种方式: 转化(获得 DNA)、转导(病毒)、接合(质粒)^[35]。乳酸菌从其他细菌中获得耐药基因的先决条件是其能通过接合质粒或转座子与这些细菌进行基因传递^[5]。

Pan 等在某些菌株质粒和染色体内发现 *tetM* 和 *ermB* 基因, *aphA3* 只在质粒中发现, *mefA* 只在染色体中发现, 并认为乳酸菌可能在食品和环境之间的抗生素抗性传递中起作用^[28]。Nawaz 等对中国西安乳制品中乳酸菌的耐药表型及其分子机制进行研究, 在多个耐药菌株中分别发现耐药基因 *tetS*、*ermB*、*tetM*, 并用滤膜接合法成功将这些基因传递给了粪肠球菌, 由此推断获得性耐药基因可能在中国西安的发酵食品中传递^[36]。张宏梅等报道了从腌渍食品中分离得到的 3 株乳酸菌可以实现耐药质粒对大肠杆菌受体菌株的转移^[37]。Toomey 等在 2009 年利用体外滤膜接合试验和体内模型(瘤胃模型和苜蓿芽模型)证明了乳制品中分离的耐药乳酸菌是

抗性基因的来源, 这些抗性基因是可转移的, 并能水平转移到其他乳酸菌中^[38]; 随后在 2010 年证实了分离自猪肉屠宰场的一株植物乳杆菌的四环素抗性基因 *tetM* 可水平转移到乳酸乳球菌 BU-2-60 和粪肠球菌 JH2-2 中^[39]。Ouoba 等通过体外转移试验发现, 干酪乳杆菌 L4:12002 中的 *ermB* 基因可转移给肠球菌^[40]。Gevers 用滤膜接合法对分离自发酵香肠的 14 株乳酸菌的四环素抗性基因 *tetM* 的转移性进行研究, 其中 7 株试验菌株可将抗性基因传递给粪肠球菌, 2 株可传递给乳酸乳球菌乳酸亚种, 然而未发现菌株可传递给金黄色葡萄球菌^[41]。Hummel 等发现 81.3% 的四环素耐药菌株(分离自食品的肠球菌)含有整合酶基因转座子 Tn916-1545, 表明这些基因可通过转座子转移, 并证实了 *tetM* 和 *tetL* 基因可转移到粪肠球菌 FAIR-E 315 和粪肠球菌 OG1X 中, 认为肠球菌间的耐药性转移不仅与不同类型的抗性基因有关, 也与整合酶基因转座子有关^[12]。

研究者在乳酸菌的耐药基因检测方面做了较多工作, 乳酸菌的抗性基因是否转移已成为乳酸菌安全性评价的重点内容。抗性基因转移性有关方面研究多集中于体外转移试验, 但是对乳酸菌的抗性基因在体内的转移性研究较少。目前研究已发现一些乳酸菌的几种抗性基因可在乳酸菌与乳酸菌之间、乳酸菌与病原菌之间发生传递, 所以完善针对发酵食品所用菌种的耐药性安全评价已刻不容缓。

6 小结

发酵食品中有益乳酸菌耐药性的研究, 一方面可以丰富细菌耐药的研究内容, 另一方面可以探明有益乳酸菌耐药在自然界细菌耐药的产生过程中起着什么作用, 利于进一步揭示细菌的耐药机理。因此, 发酵食品中耐药乳酸菌在肠道内的定殖是否比不耐药的更好? 发酵食品中有益乳酸菌耐药性是否转移? 发酵食品中有益乳酸菌耐药与病原细菌耐药的关系如何等这些内容, 无论是在食品安全方面, 还是在人类保健、医疗方面均是亟待研究解决的焦点和重点问题。

基于耐药乳酸菌存在的安全风险, 在选育工业

菌株时应将耐药性调查作为一项重要的考察指标,并在菌株使用过程中及时检测其耐药性的变化,以此才能保证将这一风险降到最低。工业乳酸菌的耐药性安全评价不能过分依赖文献,因为同一属种对同种抗生素的耐药表型也不尽相同,产生耐药性与菌株的来源关系更密切而非菌株的属种。应针对所使用的菌株本身做耐药性有关方面的安全评价,包括耐药表型、针对其耐药机制的基因分析、抗性基因是否转移等几个方面,而对于存在耐药性的工业菌株应尽可能消除其耐药性。

国内外对病原菌的耐药性及耐药消除研究较多,而对于乳酸菌的耐药消除和消除后菌株的益生特性变化研究还不够全面。2008年Rosander等消除了干酪乳杆菌携带的四环素耐药基因 *tetW* 和林肯酰胺克林霉素耐药基因 *lnuA* 的耐药质粒,消除后菌株耐药性消失但益生特性得到保留^[42]。张爱民采用 SDS 结合高温培养对乳酸菌的耐药性质粒进行消除,消除耐药性后乳酸菌的生长速度、产酸能力以及后储过程中的存活率均受到了影响^[43]。进一步研究乳酸菌的发酵特性及益生作用在消除耐药性后的变化,可为发酵企业获得低耐药性或非转移耐药性的工业菌株提供理论保证。

参 考 文 献

- [1] Tsai YT, Cheng PC, Pan TM. The immunomodulatory effects of lactic acid bacteria for improving immune functions and benefits[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2012, 96(4): 853-862
- [2] Vasiljevic T, Shah NP. Probiotics—from Metchnikoff to bioactives[J]. International Dairy Journal, 2008, 18(7): 714-728
- [3] Sharma M, Devi M. Probiotics: A comprehensive approach toward health foods[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2014, 54(4): 537-552
- [4] Yin SL, Du J, Xu C. Advances in the research and application of *Lactobacillus*[J]. Food Science and Technology, 2012, 37(9): 25-29 (in Chinese)
尹胜利, 杜鉴, 徐晨. 乳酸菌的研究现状及其应用[J]. 食品科技, 2012, 37(9): 25-29
- [5] Mathur S, Singh R. Antibiotic resistance in food lactic acid bacteria—a review[J]. International Journal of Food Microbiology, 2005, 105(3): 281-295
- [6] Clementi F, Aquilanti L. Recent investigations and updated criteria for the assessment of antibiotic resistance in food lactic acid bacteria[J]. Anaerobe, 2011, 17(6): 394-398
- [7] Ammor MS, Belén Flórez A, Mayo B. Antibiotic resistance in non-enterococcal lactic acid bacteria and bifidobacteria[J].

- Food Microbiology, 2007, 24(6): 559-570
- [8] Ding YT. The research progress on mechanism of bacterial resistance at home and abroad[J]. Modern Preventive Medicine, 2013, 40(6): 1109-1111 (in Chinese)
丁元廷. 细菌耐药机制的国内外最新研究进展[J]. 现代预防医学, 2013, 40(6): 1109-1111
- [9] Qi YY, Zhang L, Wang JM, et al. Distribution of drug resistance phenotype and genotype in *Enterococcus faecalis* isolates from different animals[J]. Chinese Journal of Veterinary Science, 2010, 30(7): 962-965 (in Chinese)
齐亚银, 张莉, 王静梅, 等. 动物源粪肠球菌对7种抗生素耐药表型及耐药基因检测[J]. 中国兽医学报, 2010, 30(7): 962-965
- [10] Yang M. Antibiotic resistance and related genes of lactic bacteria isolated from traditional fermented dairy products[D]. Hohhot: Master's Thesis of Inner Mongolia Agricultural University, 2010 (in Chinese)
杨梅. 传统发酵乳制品中乳酸菌的抗生素抗性及相关抗性基因的研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学硕士学位论文, 2010
- [11] Han JH, Li SS, Pei JW, et al. Possible connections between the antibiotic-related plasmids of potentially probiotic *Lactobacillus* strains and antibiotic resistance[J]. Science and Technology of Food Industry, 2013, 34(12): 181-186 (in Chinese)
韩俊华, 李珊珊, 裴家伟, 等. 益生乳杆菌质粒抗生素抗性基因与其耐药性的相关性探讨[J]. 食品工业科技, 2013, 34(12): 181-186
- [12] Hummel A, Holzapfel WH, Franz CMAP. Characterisation and transfer of antibiotic resistance genes from enterococci isolated from food[J]. Systematic and Applied Microbiology, 2007, 30(1): 1-7
- [13] Pan WH, Li PL, Sun CH. Antibiotic susceptibility and plasmid DNA isolation for *Bifidobacteria*[J]. Food Science, 2005, 26(6): 81-86 (in Chinese)
潘伟好, 李平兰, 孙承虎. 双歧杆菌的药敏性及其质粒DNA的检测[J]. 食品科学, 2005, 26(6): 81-86
- [14] Comunian R, Daga E, Dupré I, et al. Susceptibility to tetracycline and erythromycin of *Lactobacillus paracasei* strains isolated from traditional Italian fermented foods[J]. International Journal of Food Microbiology, 2010, 138(1): 151-156
- [15] Liu C, Zhang ZY, Dong K, et al. Antibiotic resistance of probiotic strains of lactic acid bacteria isolated from marketed foods and drugs[J]. Biomedical and Environmental Sciences, 2009, 22(5): 401-412
- [16] Yu C, Li L, Chen W, et al. Levofloxacin susceptibility testing for helicobacter pylori in china: comparison of E-test and disk diffusion method[J]. Helicobacter, 2011, 16(2): 119-123
- [17] Zhou N, Zhang JX, Fan MT, et al. Research progress in antimicrobial susceptibility tests and their applications in bacteria[J]. Science and Technology of Food Industry, 2012, 33(9): 459-464 (in Chinese)
周宁, 张建新, 樊明涛, 等. 细菌药物敏感性实验方法研究进展[J]. 食品工业科技, 2012, 33(9): 459-464
- [18] Wei W, Li SY, Wang MJ, et al. Probiotic lactic acid bacteria to fluoroquinolones sensitivity detection method[J]. Food Science and Technology, 2013, 38(3): 22-26 (in Chinese)
韦婉, 李少英, 王梦姣, 等. 益生乳酸菌对氟喹诺酮类药物的敏感性检测方法的研究[J]. 食品科技, 2013, 38(3): 22-26
- [19] Zeng XQ, Pan DD, Guo YX, et al. The drug sensitive tests of lactic acid bacteria from different sources[J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology, 2012, 12(9):

- 179-185 (in Chinese)
曾小群, 潘道东, 郭宇星, 等. 不同来源乳酸菌的药敏试验[J]. 中国食品学报, 2012, 12(9): 179-185
- [20] Qin YX, Li J, Wang QY, et al. Identification of lactic acid bacteria in commercial yogurt and their antibiotic resistance[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2013, 53(8): 889-897 (in Chinese)
秦宇轩, 李晶, 王秋涯, 等. 市售酸奶中乳酸菌的鉴定与耐药性[J]. 微生物学报, 2013, 53(8): 889-897
- [21] Zhou N, Zhang JX, Fan MT, et al. Antibiotic susceptibility of *Lactobacillus bulgaricus* isolated from yoghurt[J]. Food Science, 2012, 33(21): 202-207 (in Chinese)
周宁, 张建新, 樊明涛, 等. 酸奶中保加利亚乳杆菌药物敏感性分析[J]. 食品科学, 2012, 33(21): 202-207
- [22] Fan Q, Liu SL, Li J, et al. Analysis on the antimicrobial resistance of lactic acid bacteria isolated from the yogurt sold in China[J]. Journal of Hygiene Research, 2012, 41(3): 476-479 (in Chinese)
凡琴, 刘书亮, 李娟, 等. 中国市售酸奶乳酸菌的耐药性分析[J]. 卫生研究, 2012, 41(3): 476-479
- [23] D'Aimmo MR, Modesto M, Biavati B. Antibiotic resistance of lactic acid bacteria and *Bifidobacterium* spp. isolated from dairy and pharmaceutical products[J]. International Journal of Food Microbiology, 2007, 115(1): 35-42
- [24] Yang JX, Chen ZL, He ZF, et al. An investigation of antibiotic susceptibility of lactic acid bacteria isolated from yak milkcheeses[J]. Food Science, 2014. DOI: 10.7506/spkx1002-6630-201417034 (in Chinese)
杨吉霞, 陈芝兰, 贺稚非, 等. 牦牛奶酪中乳酸菌对抗生素的敏感性研究[J]. 食品科学, 2014. DOI: 10.7506/spkx1002-6630-201417034
- [25] Lu YL, Li SY, Ma CY, et al. Analysis of loxacin resistance of lactic acid bacteria isolated from cow milk of Damao Banner in Inner Mongolia[J]. Journal of Inner Mongolia Agricultural University (Natural Science Edition), 2013, 34(4): 86-89 (in Chinese)
吕耀龙, 李少英, 马春艳, 等. 内蒙古达茂旗牧区牛乳中乳酸菌对氧氟沙星的耐药性分析[J]. 内蒙古农业大学学报: 自然科学版, 2013, 34(4): 86-89
- [26] Yuksekdağ ZN, Beyatlı Y. Antimicrobial activity and antibiotic susceptibility of lactic acid bacteria isolated from different dairy products[J]. Archiv Für Lebensmittelhygiene, 2008, 59(6): 216-220
- [27] Casado Muñoz MC, Benomar N, Lerma LL, et al. Antibiotic resistance of *Lactobacillus pentosus* and *Leuconostoc pseudomesenteroides* isolated from naturally-fermented Aloreña table olives throughout fermentation process[J]. International Journal of Food Microbiology, 2014, 172: 110-118
- [28] Pan L, Hu X, Wang X. Assessment of antibiotic resistance of lactic acid bacteria in Chinese fermented foods[J]. Food Control, 2011, 22(8): 1316-1321
- [29] Zhang ZY, Liu C, Guo XK. Antibiotic resistance of lactic acid bacteria—a review[J]. Chinese Journal of Microecology, 2007, 19(5): 478-480 (in Chinese)
张灼阳, 刘畅, 郭晓奎. 乳酸菌耐药性研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2007, 19(5): 478-480
- [30] Liu Y, Liu K, Lai J, et al. Prevalence and antimicrobial resistance of *Enterococcus* species of food animal origin from Beijing and Shandong Province, China[J]. Journal of Applied Microbiology, 2013, 114(2): 555-563
- [31] Kak V, Chow JW. Acquired antibiotic resistances in enterococci[A]//The enterococci: pathogenesis, molecular biology, and antibiotic resistance[M]. Washington DC: ASM Press, 2002: 355-383
- [32] ZHANG Hong-mei, HUANG Shao-song, ZHOU Han-ji, et al. Two kinds of antibiotics resistance of lactic acid bacteria isolated from yogurt[J]. Chinese Journal of Public Health, 2010, 26(4): 511-512 (in Chinese)
张宏梅, 黄绍松, 周汉基, 等. 酸奶中乳酸菌对2种抗生素耐药性分析[J]. 中国公共卫生, 2010, 26(4): 511-512
- [33] Hummel AS, Hertel C, Holzapfel WH, et al. Antibiotic resistances of starter and probiotic strains of lactic acid bacteria[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2007, 73(3): 730-739
- [34] Wei W, Li SY, Li SF. The correlation between the mutation of lactic acid bacteria *parC* gene of topoisomerase IV and its resistance to fluoroquinolones[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2014, 39(1): 19-23 (in Chinese)
韦婉, 李少英, 李淑芬. 乳酸菌拓扑异构酶 *parC* 基因突变与其耐氟喹诺酮类药的相关性[J]. 中国抗生素杂志, 2014, 39(1): 19-23
- [35] Sorek R, Zhu Y, Creevey CJ, et al. Genome-wide experimental determination of barriers to horizontal gene transfer[J]. Science, 2007, 318(5855): 1449-1452
- [36] Nawaz M, Wang J, Zhou A, et al. Characterization and transfer of antibiotic resistance in lactic acid bacteria from fermented food products[J]. Current Microbiology, 2011, 62(3): 1081-1089
- [37] Zhang HM, Li FJ, Liu XL, et al. Analysis of resistant lactic acid bacteria isolated from some pickled food[J]. Food and Fermentation Industries, 2010, 36(4): 25-27 (in Chinese)
张宏梅, 李发俊, 刘学禄, 等. 部分腌渍食品中乳酸菌的分离与耐药性分析[J]. 食品与发酵工业, 2010, 36(4): 25-27
- [38] Toomey N, Monaghan Á, Fanning S, et al. Transfer of antibiotic resistance marker genes between lactic acid bacteria in model rumen and plant environments[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2009, 75(10): 3146-3152
- [39] Toomey N, Bolton D, Fanning S. Characterisation and transferability of antibiotic resistance genes from lactic acid bacteria isolated from Irish pork and beef abattoirs[J]. Research in Microbiology, 2010, 161(2): 127-135
- [40] Ouoba LII, Lei V, Jensen LB. Resistance of potential probiotic lactic acid bacteria and bifidobacteria of African and European origin to antimicrobials: determination and transferability of the resistance genes to other bacteria[J]. International Journal of Food Microbiology, 2008, 121(2): 217-224
- [41] Gevers D, Huys G, Swings J. *In vitro* conjugal transfer of tetracycline resistance from *Lactobacillus* isolates to other Gram-positive bacteria[J]. FEMS Microbiology Letters, 2003, 225(1): 125-130
- [42] Rosander A, Connolly E, Roos S. Removal of antibiotic resistance gene-carrying plasmids from *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and characterization of the resulting daughter strain, *L. reuteri* DSM 17938[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2008, 74(19): 6032-6040
- [43] Zhang AM. Antibiotic resistances in lactic acid bacteria from different sources and the application of antibiotic susceptible lactic acid bacteria[D]. Yangzhou: Master's Thesis of Yangzhou University, 2008 (in Chinese)
张爱民. 不同来源乳酸菌的耐药性分析及药敏性乳酸菌的应用[D]. 扬州: 扬州大学硕士学位论文, 2008