

专论与综述

喹诺酮外排泵耐药基因 *oqxAB* 的耐药机制及其流行情况牟豪[△] 王豪举[△] 丁红雷^{*}

西南大学动物科技学院 兽医传染病学实验室 重庆 400715

摘要: *oqxAB* 是编码 OqxAB 外排泵蛋白的多重耐药基因, 由 2 个开放阅读框 *oqxA* 和 *oqxB* 组成, 其主要介导细菌对喹诺酮类药物的耐药。该基因最早是在大肠埃希菌 pOLA52 质粒上被发现, 是质粒介导的喹诺酮耐药基因的重要成员之一。目前已经分别发现了 11 个 *oqxA* 和 32 个 *oqxB* 等位基因。*oqxAB* 通过质粒进行水平传播, 使受体菌株容易形成耐药性, 增加了临床治疗的难度。该基因目前主要流行于肠杆菌科, 但不能排除也存在于非肠杆菌科细菌, 给人类与家畜健康造成巨大的威胁。本文综述了喹诺酮外排泵耐药基因 *oqxAB* 及其等位基因的发现、耐药机制、国内外流行特点, 以期临床和畜牧生产中合理使用喹诺酮类抗菌药物, 减少 *oqxAB* 基因的流行提供资料。

关键词: *oqxAB*, 耐药性, 喹诺酮类药物, 耐药机制, 流行特点

Drug resistance and prevalence of quinolone efflux pump resistance gene *oqxAB*MU Hao[△] WANG Hao-Ju[△] DING Hong-Lei^{*}

Laboratory of Veterinary Lemology, College of Animal Science and Technology, Southwest University, Chongqing 400715, China

Abstract: The *oqxAB* is a multidrug-resistant efflux gene encoding the OqxAB efflux pump. It comprises two open reading frames, *oqxA* and *oqxB*, and confers bacterial resistance, especially to quinolones. *OqxAB*, discovered in *E. coli* plasmid pOLA52 is one of the important members of plasmid-mediated quinolone resistance (PMQR) genes. Until now, 11 *oqxA* and 32 *oqxB* alleles have been found respectively. *OqxAB* can be disseminated horizontally through the transmissible plasmid and to increases the resistance level of the receptor, resulting in the more difficult treatment. Although the gene is currently mainly prevalent in *Enterobacteriaceae*, it cannot be excluded in non-*Enterobacteriaceae* bacteria, which will pose a huge threat to human and livestock health. This review summarizes the discovery, drug resistance mechanism and epidemiological characteristics of the *oqxAB* and its alleles, aiming to provide literature data for the rational use of quinolone in clinical treatment and the process of food animal production, as well as reduce the prevalence of *oqxAB*.

Foundation items: Chongqing Special Project of Social Livelihood Science and Technology Innovation (cstc2018jscx-mszdX0076, cstc2015shmszx80033)

[△]These authors equally contributed to this work

***Corresponding author:** Tel: 86-23-68251196; E-mail: hongleiding@swu.edu.cn

Received: 27-07-2018; **Accepted:** 26-09-2018; **Published online:** 19-10-2018

基金项目: 重庆市社会事业与民生保障科技创新专项(cstc2018jscx-mszdX0076, cstc2015shmszx80033)

[△]对本文贡献相同

***通信作者:** Tel: 023-68251196; E-mail: hongleiding@swu.edu.cn

收稿日期: 2018-07-27; **接受日期:** 2018-09-26; **网络首发日期:** 2018-10-19

Keywords: *oqxAB*, Drug resistance, Quinolone, Resistance mechanism, Prevalent characteristic

喹诺酮类药物是一类合成的抗菌药物,也是世界上应用最为广泛的第三大抗菌药物。由于其效力高、抗菌谱广,以及口服利用率高和安全性好等特性,广泛用于革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌以及支原体感染的预防和治疗。但是,喹诺酮类药物在给人类和动物带来巨大好处的同时,细菌对喹诺酮类药物的耐药性也在形成,细菌产生耐药的机制有多种,由质粒介导的喹诺酮耐药(Plasmid-mediated quinolone resistance, PMQR)是主要耐药机制之一。

已经发现的存在于细菌质粒上的 PMQR 基因包括喹诺酮抗性蛋白基因家族基因(*qnr*)、氨基糖苷乙酰转移酶基因[*aac(6')-Ib-cr*]、编码外排泵蛋白的基因(*qepA* 和 *oqxAB*)。这些基因通过不同的耐药机制对喹诺酮类药物产生耐药。*oqxAB* 是一种药物外排泵基因,它编码的 OqxAB 蛋白是一种多重耐药外排泵,作用于喹诺酮类药物中的萘啶酸、氟甲喹、环丙沙星和诺氟沙星等药物^[1],同时也能产生对氯霉素和喹乙醇的耐药^[2]。*oqxAB* 于 2004 年在耐喹乙醇的大肠埃希菌(*Escherichia coli*)的质粒 pOLA52 中被发现,并证实其可以降低大肠埃希菌对第三代喹诺酮药物环丙沙星的敏感性。此后,在肠杆菌科中也常常检测到 *oqxAB* 基因,尤其是在携带超广谱 β -内酰胺酶(Extended-spectrum β -lactamases, ESBLs)基因的菌株中该基因更是被频繁检出。虽然 *oqxAB* 往往只引起细菌对喹诺酮药物的低水平耐药,但含有 *oqxAB* 的菌株可在喹诺酮药物选择压力下发展为高水平耐药,从而增加治疗难度。近 10 年来,有 30 多个 *oqxAB* 等位基因陆续被发现,分布范围涉及全球五大洲。因此,深入了解 *oqxAB* 的耐药机制和流行情况,对控制 *oqxAB* 的传播和人类健康及畜牧业生产具有重要意义。

1 外排泵基因 *oqxAB* 及其等位基因的发现

oqxAB 基因于 2004 年由 Hansen 等^[2]在丹麦从耐喹乙醇的大肠埃希菌的质粒 pOLA52 中被发现,随后证实 *oqxAB* 基因由 2 个开放阅读框(ORFs)构

成,即 *oqxA* 和 *oqxB*,它们分别编码含有 391 个氨基酸和 1 050 个氨基酸的蛋白 OqxA 和 OqxB。*oqxA* 和 *oqxB* 通常在一个操纵子转录,并且在转录过程中共用一个核糖体结合域。质粒 pOLA52 的测序结果揭示了 *oqxAB* 的遗传背景,即 *oqxAB* 片段和局部阻遏基因 *oqxR* (与 *oqxAB* 具有 99% 的核苷酸序列同源性)的上、下游各有一个插入序列 IS26,形成一个 6 731 bp 的转座子 Tn6010^[3]。2009 年, Kim 等首次报道了 *oqxAB* 在临床的检出情况,并指出 *oqxAB* 不仅存在于大肠埃希菌的质粒上,同时也存在于肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*)的染色体上,且流行率高达 74%,说明了质粒携带的 *oqxAB* 可能是从肺炎克雷伯菌的染色体上捕获而来,并且认为在肺炎克雷伯菌染色体上可能存在 *oqxAB* 的“基因储存库”^[4]。随后,在我国上海分离的 154 株肺炎克雷伯菌均为 *oqxAB* 阳性,经过序列比对发现,位于质粒上的 *oqxA* 和 *oqxB* 与位于染色体上的相应基因序列相似度高达 96%,支持了质粒编码的 *oqxAB* 来源于染色体这一假说^[5]。

在抗生素的选择压力下, *oqxAB* 正在快速地进化(表 1)。2012 年 Yuan 等在上海的一家三级护理医院分离的大肠埃希菌中首次发现了 *oqxAB* 的等位基因 *oqxA2*、*oqxB2* 和 *oqxB3*^[5]。之后,新的 *oqxAB* 等位基因不断被检测出。到目前为止已经发现 11 个 *oqxA* 等位基因,32 个 *oqxB* 等位基因。其中, *oqxB* 常见的突变位点是 G148N、G540S、A551V、D749E、Y783F;而 *oqxA* 的突变位点暂时没有发现规律性(表 2)。

2 *oqxAB* 外排泵基因的耐药机制

OqxAB 是由 *oqxAB* 基因编码的外排泵蛋白,它属于耐药结节细胞分化(Resistance nodulation division, RND)家族的外排泵系统,主要导致革兰氏阴性菌对抗生素的多重耐药。RND 家族外排泵蛋白由 AcrA-AcrB-TolC 三部分组成并跨越整个细胞被膜。其中, AcrB 能识别广泛的底物,包括大量的

表 1 *oqxAB* 等位基因来源及序列编号Table 1 Origin and GenBank accession No. of *oqxAB* alleles

等位基因 Allele	菌株种类 Species	氨基酸 Number of amino acid	国家 Country	GenBank 登录号 GenBank accession No.	
				Nucleotide	Protein
<i>oqx</i> A2	<i>E. coli</i>	391	China	JF912902.1	AEM45929.1
<i>oqx</i> A3	<i>K. pneumoniae</i>	391	China	KF414055.1	AGZ20216.1
<i>oqx</i> A4	<i>K. pneumoniae</i>	391	China	KF414056.1	AGZ20217.1
<i>oqx</i> A5	<i>K. pneumoniae</i>	391	China	KF414057.1	AGZ20218.1
<i>oqx</i> A6	<i>K. pneumoniae</i>	391	China	KF414058.1	AGZ20219.1
<i>oqx</i> A7	<i>K. pneumoniae</i>	391	China	KF414059.1	AGZ20220.1
<i>oqx</i> A8	<i>K. pneumoniae</i>	391	China	KF414060.1	AGZ20221.1
<i>oqx</i> A9	<i>K. pneumoniae</i>	391	China	KF414061.1	AGZ20222.1
<i>oqx</i> A10	<i>K. pneumoniae</i>	391	China	KF414062.1	AGZ20223.1
<i>oqx</i> A11	<i>K. pneumoniae</i>	391	China	KF414063.1	AGZ20224.1
<i>oqx</i> B2	<i>E. coli</i>	1 050	China	JF912902.1	AEM45930.1
<i>oqx</i> B3	<i>E. coli</i>	1 050	China	JF912901.1	AEM45927.1
<i>oqx</i> B4	<i>K. pneumoniae</i>	1 050	China	KF414064.1	AGZ20225.1
<i>oqx</i> B5	<i>K. pneumoniae</i>	1 050	China	KF414065.1	AGZ20226.1
<i>oqx</i> B6	<i>K. pneumoniae</i>	1 050	China	KF414066.1	AGZ20227.1
<i>oqx</i> B7	<i>K. pneumoniae</i>	1 050	China	KF414067.1	AGZ20228.1
<i>oqx</i> B8	<i>K. pneumoniae</i>	1 050	China	KF414068.1	AGZ20229.1
<i>oqx</i> A9	<i>K. pneumoniae</i>	1 050	China	KF414069.1	AGZ20230.1
<i>oqx</i> B10	<i>K. pneumoniae</i>	1 050	China	KF414070.1	AGZ20231.1
<i>oqx</i> B11	<i>K. pneumoniae</i>	1 050	China	KF414071.1	AGZ20232.1
<i>oqx</i> B12	<i>K. pneumoniae</i>	1 050	China	KF414072.1	AGZ20233.1
<i>oqx</i> B13	<i>K. pneumoniae</i>	1 050	China	KF414073.1	AGZ20234.1
<i>oqx</i> B14	<i>K. pneumoniae</i>	1 050	China	KF414074.1	AGZ20235.1
<i>oqx</i> B15	<i>K. pneumoniae</i>	1 050	China	KF414075.1	AGZ20236.1
<i>oqx</i> B16	<i>K. pneumoniae</i>	1 050	China	KF414076.1	AGZ20237.1
<i>oqx</i> B17	<i>K. pneumoniae</i>	1 050	China	KF414077.1	AGZ20238.1
<i>oqx</i> B18	<i>K. pneumoniae</i>	1 050	China	KF414078.1	AGZ20239.1
<i>oqx</i> B19	<i>K. pneumoniae</i>	1 050	China	KF414079.1	AGZ20240.1
<i>oqx</i> B20	<i>E. coli</i>	1 050	China	KF414080.1	AGZ20241.1
<i>oqx</i> B21	<i>K. pneumoniae</i>	1 050	China	KF414081.1	AGZ20242.1
<i>oqx</i> B22	<i>K. pneumoniae</i>	1 050	China	KF414082.1	AGZ20243.1
<i>oqx</i> B23	<i>K. pneumoniae</i>	1 050	China	KF414083.1	AGZ20244.1
<i>oqx</i> B24	<i>K. pneumoniae</i>	1 050	China	KF414084.1	AGZ20245.1
<i>oqx</i> B25	<i>K. pneumoniae</i>	1 050	China	KF414085.1	AGZ20246.1
<i>oqx</i> B26	<i>K. pneumoniae</i>	1 050	China	KF414086.1	AGZ20247.1
<i>oqx</i> B27	<i>K. pneumoniae</i>	1 050	China	KF414087.1	AGZ20248.1
<i>oqx</i> B28	<i>K. pneumoniae</i>	1 050	China	KF414088.1	AGZ20249.1
<i>oqx</i> B29	<i>E. coli</i>	1 050	China	KF414089.1	AGZ20250.1
<i>oqx</i> B30	<i>K. pneumoniae</i>	1 050	China	KF414090.1	AGZ20251.1
<i>oqx</i> B31	<i>K. pneumoniae</i>	1 050	China	KF414091.1	AGZ20252.1
<i>oqx</i> B32	<i>K. pneumoniae</i>	1 050	China	KF414092.1	AGZ20253.1

表 2 *oqxAB* 等位基因的氨基酸序列差异
Table 2 Comparison of amino acid substitutions of *oqxAB*

等位基因 Allele	突变位点 Mutation site	等位基因 Allele	突变位点 Mutation site
<i>oqx</i> A2	I159V	<i>oqx</i> B13	G148N, R522H
<i>oqx</i> A3	D100N	<i>oqx</i> B14	G148N, G540S
<i>oqx</i> A4	D100N, 222DN	<i>oqx</i> B15	G148N, G540S, A551V Q575I, Y783F, V839I
<i>oqx</i> A5	A152T	<i>oqx</i> B16	G148N, G540S, A551V, Y783F, D928H
<i>oqx</i> A6	A161S	<i>oqx</i> B17	G148N, G540S, V566A, D749E, Y783F
<i>oqx</i> A7	A169E	<i>oqx</i> B18	G148N, G540S, V733L, Y783F, R1041T
<i>oqx</i> A8	G16C, A245V	<i>oqx</i> B19	G148N, G540S, Y783F
<i>oqx</i> A9	G236E	<i>oqx</i> B20	G148N, G540S, D749E, Y783F
<i>oqx</i> A10	T341I	<i>oqx</i> B21	G148N, G540S, D749E, V839D
<i>oqx</i> A11	A346T	<i>oqx</i> B22	G148N, G540S, D749E, V839I
<i>oqx</i> B2	H434Y, V635T	<i>oqx</i> B23	G148N, A560T, D749E
<i>oqx</i> B3	V839I	<i>oqx</i> B24	G148N, A654T, D749E
<i>oqx</i> B4	T137S	<i>oqx</i> B25	G148N, D749E
<i>oqx</i> B5	G148N	<i>oqx</i> B26	G148N, D749E, V885M
<i>oqx</i> B6	G148N, N251T, D749E	<i>oqx</i> B27	G148N, Y783F
<i>oqx</i> B7	G148N, N251S, Q325K, G540S, A551V, Y783F	<i>oqx</i> B28	G148N, A989V
<i>oqx</i> B8	G148N, Q325K, G540S, A551V, Y783F, V839I, G1001R, R1041T, P1049R	<i>oqx</i> B29	H434Y, V612I, V635I
<i>oqx</i> B9	G148N, Q325K, G540S, A551V, Y783F	<i>oqx</i> B30	N533K
<i>oqx</i> B10	G148N, A448T	<i>oqx</i> B31	G540S, V566A, P568H, D749E
<i>oqx</i> B11	G148N, I475N, G540S	<i>oqx</i> B32	G540S, V566A, D749E
<i>oqx</i> B12	G503D, G540S, D749E		

抗生素、清洁剂、消毒剂和非极性溶剂等，并将这些底物从内膜和周质的外小叶中收集起来，然后输送到细胞外部。有研究发现，具有多药耐药表型的沙门菌(*Salmonella*)中 *AcrB* 转录水平较高，使用 *AcrB* 抑制剂羰基氰氯苯腙(Carbonyl cyanide *m*-chlorophenylhydrazone, CCCP)后，该分离株中环丙沙星、氯霉素和四环素的累积浓度与环丙沙星敏感株内的浓度相似，证明了 *AcrB* 在多药耐药表型中扮演着关键角色^[6]。但有关 *OqxAB* 蛋白的具体作用机制还有待明确。

oqxAB 主要介导喹诺酮类药物中萘啶酸、氟甲喹、环丙沙星和诺氟沙星的耐药，还能介导喹乙醇和氯霉素类药物的耐药，最新研究发现该基因还可以降低呋喃妥因对细菌的敏感性^[7]。*oqxAB* 不仅存

在于质粒上，还存在于肠杆菌科细菌的染色体上。除了肺炎克雷伯菌，其他肠杆菌科细菌染色体上的 *oqxAB* 通常因为表达量低而不引起耐药。只有当 *oqxAB* 高度表达时，例如将 *oqxAB* 从细菌的染色体上转移到质粒上时，*OqxAB* 的表达量将增加 80 多倍，此时细菌才会出现耐药^[8]。此外，将携带 *oqxAB* 的质粒转入到受体大肠埃希菌后，氯霉素、甲氧苄氨嘧啶、喹乙醇、喹诺酮和四环素对该菌株的最低抑菌浓度(Minimum inhibitory concentration, MIC)分别升高 128、64、32、16 和 2 倍^[9-10]，说明 *oqxAB* 对喹诺酮的耐药性主要是由质粒介导的。有研究表明，给实验组的鸡接种含有 *oqxAB* 阳性质粒的鼠伤寒沙门菌并连续 5 d 用氟苯尼考处理，对照组的鸡只接种含有 *oqxAB* 阳性质粒的鼠伤寒沙门菌但未经

药物处理。结果显示,在实验组和对照组中来自肠道的大肠埃希菌都携带了 *oqxAB* 阳性质粒。另外,在实验组中, *oqxAB* 阳性大肠埃希菌的平均分离率显著高于对照组^[11]。这表明 *oqxAB* 阳性质粒可以在动物体内不同菌株之间传播,并且氟苯尼考可以促进该抗性基因的转移。因此,合理使用抗生素是防止该基因在不同细菌间传播的重要手段。

3 oqxAB 基因的流行特点

随着人们对多重耐药现象的重视程度不断提高,多药耐药外排泵基因 *oqxAB* 也引起人们的关注。目前, *oqxAB* 主要流行于肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、沙门菌和阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*)等肠杆菌科细菌。此外,在产气肠杆菌(*Enterobacter aerogenes*)、产酸克雷伯杆菌(*Klebsiella oxytoca*)^[8]和乌拉尔菌属(*Raoultella* sp.)^[12]中也偶有发现。近来发现该基因在肠球菌(*Enterococcus*)中也高度流行^[13]。目前,除了大洋洲和南极洲没有 *oqxAB* 的检出报道,在亚洲、非洲、欧洲、北美洲、南美洲都已经检测到 *oqxAB*。在人类、食品动物、环境和野生动物中都分离到携带该基因的肠杆菌科细菌,存在范围非常广泛。

3.1 oqxAB 基因在国外的流行情况

在国外, *oqxAB* 的检出报道主要来源于从临床

分离的肺炎克雷伯菌,检出率最高的是在埃及,来源于癌症病人的肺炎克雷伯菌中, *oqxAB* 阳性率高达 92.5%;而最低的则是在韩国的一家三级医院收集的肺炎克雷伯菌, *oqxAB* 阳性率为 24.4%^[14]。除了临床分离株外,在日本的农场里,从肉鸡中检测到 *oqxAB* 的流行率仅为 2.2%^[15],远低于中国的 33.79%^[16]和 80.99%^[17]。在欧洲还从乌鸦的粪便中检出 *oqxAB*,意味着 *oqxAB* 基因可能会随着乌鸦的季节性迁徙被传播到了更广的区域^[18],从而增加了环境微生物和其他动物获得该基因的风险。出人意料的是,在地中海的鱼类肠道中分离到的肺炎克雷伯菌竟然全部携带该基因^[19],可见, *oqxAB* 已经在自然界和人类中普遍存在(表 3)。

3.2 oqxAB 基因在我国的流行情况

3.2.1 oqxAB 在我国人群中的流行情况

oqxAB 第一次在我国人群中检出的报道是在 2010 年^[10],从养殖场工人体内分离的大肠埃希菌中检出。在此之后临床上 *oqxAB* 的检出报道也不断出现。2012 年, Yuan 等首次报道了临床上 *oqxAB* 基因在我国人源大肠埃希菌中的流行率为 6.6%,同时指出在肺炎克雷伯菌中 *oqxAB* 的检出率高达 100%^[5],高于韩国在临床上分离的肺炎克雷伯菌的 *oqxAB* 的阳性率 74%和 50%^[4,25]。2014 年 Zhao 等报道,收集于

表 3 oqxAB 在国外的流行情况
Table 3 Prevalence of oqxAB gene in foreign countries

年份 Year	菌株种类(数量) Species (amounts)	地区 Region	菌株来源 Species source	检出率 Detection rate (%)	文献来源 References
2018	<i>K. pneumonia</i> (82)	Egypt	Human	92.5	[20]
2017	<i>K. pneumonia</i> (11)	Dublin	Human	90.9	[21]
2017	<i>K. pneumonia</i> (11)	Algeria	Fish	100.0	[19]
2017	<i>E. coli</i> (92)	Japan	Chicken	2.2	[22]
2017	<i>K. pneumonia</i> (114)	Egypt	Human	88.0	[23]
2016	<i>K. pneumonia</i> (66)	Turkey	Human	84.6	[24]
2016	<i>E. coli</i> (97)	Iran	Human	69.9	[15]
2016	<i>E. coli</i> (127)	Turkey	Human	14.1	[24]
2014	<i>K. pneumonia</i> (22)	Korea	Human	50.0	[25]
2013	<i>E. coli</i> (113)	Italy	Rabbit	15.0	[26]
2013	<i>K. pneumonia</i> (107)	America	Human	88.8	[27]
2013	<i>K. pneumonia</i> (83)	Iran	Human	60.2	[28]

从我国 12 个省的 30 家公立医院的人源大肠埃希菌中, *oqxAB* 的检出率为 3.8%^[29], 即便这一检出率低于之前报道的 6.6%, 但是仍然高于韩国同期报道的在人源大肠埃希菌中 *oqxAB* 的零检出率。最近, Liu 等报道了在河南从病人血液样品中分离的大肠埃希菌 *oqxAB* 的检出率已上升至 42.0%^[30]。中国香港和中国台湾也对其流行情况进行了报道。2016 年 Kao 等研究发现, 2010–2015 年间在中国台湾病人体内分离的耐喹诺酮药物的大肠埃希菌中, *oqxAB* 的检出率为 6%^[31], 而在沙门菌中则为 10.2%^[32]。2015 年 Ho 等报道, 在中国香港, 从 2004–2013 年, 在尿路感染病人中分离的大肠埃希菌 *oqxAB* 基因的流行率为 25.2%^[7], 低于之前在沙门菌中报道的 28.03%^[33](表 4)。

3.2.2 *oqxAB* 在我国食品动物中的流行情况

在我国, 针对 *oqxAB* 在食品动物中的检测比国外更常见。涉及的主要食品动物有猪、鸡、鸭、鹅等, 以及相关肉类。我国是养猪、养禽大国, 所以 *oqxAB* 也主要流行于猪源、鸡源大肠埃希菌和沙门菌, 主要分布在畜禽养殖较多的广东、山东、黑龙江等地。我国早在 2010 年就报道了从活猪、活禽的粪便里分离出的大肠埃希菌携带该基因, 并证实 *oqxAB* 阳性菌株可以在动物和人类之间传播^[10]。从 2012–2017 年, 在我国猪源大肠埃希菌中 *oqxAB* 的阳性检出率为 44.6%–80.6%, 明显高于鸡源的 12.0%–72.7%, 且远高于日本活鸡中的 2.2%^[22]。2015 年 Xu 等报道了从黑龙江省的不同猪场分离出的 198 株大肠埃希菌 ESBL 阳性菌株中, *oqxAB* 的检出率为 63.1%^[34]。不仅如此, Li 等报道在山东多个养鸡场中, 从鸡分离出来的非伤寒沙门菌 *oqxAB* 的阳性率为 30.8%, 并且 70% 的 *oqxAB* 阳性菌株含有 *bla*_{CTX-M} 基因^[35], 说明 ESBLs 基因与 *oqxAB* 基因广泛共存于动物源大肠埃希菌和沙门菌中, 并且导致细菌的耐药谱增大、耐药性增强。除了我国内地, Ho 和 Wong 等在中国香港也报道了该基因分别从猪直肠分离的大肠埃希菌和从猪肉分离的沙门

菌中的检出率为 80.6% 和 28.03%^[7,36]。总体来看, *oqxAB* 在我国活猪、活鸡以及其动物产品中高度流行, 并且阳性率有逐年递增的趋势(表 4)。值得注意的是, 从 2001 起, 喹乙醇禁止作为促生长剂在家禽和水产养殖中使用, 但仍可用于体重不超过 35 kg 体重的猪。这可能是导致 *oqxAB* 在家禽中检出率比在猪中检出率低的原因之一, 意味着减少药物的使用可以降低 *oqxAB* 的检出率。本课题组也在重庆的多种食品动物, 如猪、鸡、牛、羊、兔的粪便中分离到大量沙门菌^[37], 并在猪源、羊源、鸡源和兔源沙门菌中检测到 *oqxAB*。其中, 在猪源菌株的检出比例最高, 兔源最低(数据未发表)。

3.2.3 *oqxAB* 在其他动物和环境中的流行情况

oqxAB 也在我国伴侣动物(猫、狗等)、灵长类动物和养殖场环境中被检测到。Liu 等报道, 从 2012–2014 年, 在河南的病猫、病狗中分离的大肠埃希菌中检测到 *oqxAB* 的阳性率分别为 56.25%、58.5%^[30]。由于伴侣动物与人类的密切关系, 从伴侣动物体内检测到 *oqxAB* 的高流行率对人类健康有潜在的威胁。除此之外, 在与人类有很近亲缘关系的灵长类动物中也检测到了 *oqxAB*, Wang 等从我国冷鼻猴、猕猴和食蟹猕猴中分离的大肠埃希菌中检测出 *oqxAB* 的阳性率为 31.15%^[38]。2012 年 Li 等报道了从北京几个猪养殖场周围的废水、土壤中都检测到了 *oqxAB*, 且在上游未受废水污染的对照组中均未检查出含有 *oqxAB*, 证实养殖场废水是周围环境中 *oqxAB* 的主要来源^[39]。Wang 等通过对不同来源的 *oqxAB* 基因阳性质粒测序和分析得知, 来源于尿路感染患者和来源于鸡肉的大肠埃希菌中 *oqxAB* 基因阳性质粒之间只存在 2 bp 的差异, 并且该质粒与鸡源、人源沙门菌中携带 *oqxAB* 的质粒相似度高达 99%, 由此可见, 由质粒介导的水平传播可能是 *oqxAB* 在不同来源的肠杆菌科细菌间传播的主要机制^[16]。因此, *oqxAB* 不仅可以随着耐药菌株垂直传播也可以通过移动遗传元件在环境中水平传播, 给畜牧业生产和人类健康带来严重威胁(表 4)。

表 4 *oqxAB* 在我国的流行情况
Table 4 Prevalence of *oqxAB* gene in China

年份 Year	菌株种类(数量) Species (amounts)	地区 Region	菌株来源 Species source	检出率 Detection rate (%)	文献来源 References
2018	<i>Enterococcus</i> (87)	China	Pig	65.50–79.30	[13]
2018	<i>E. coli</i> (270)	Henan	Dog	58.50	[30]
			Cat	56.25	
			Human	42.00	
2017	<i>E. coli</i> (1354)	Guangzhou	Animal	33.79	[16]
			Food	17.34	
			Human	18.07	
2016	<i>K. pneumonia</i> (74)	Nanjing	Human	67.57	[40]
2016	<i>Salmonella</i> (154)	China	Chicken	72.73	[41]
			Human		
2016	<i>E. coli</i> (248)	Taiwan	Human	6.00	[31]
2016	<i>E. coli</i> (97)	Sichuan	Rabbit	51.50–63.90	[42]
2016	<i>E. coli</i> (739)	Guangdong	Animal	80.99	[17]
2015	<i>Salmonella</i> (82)	Shenzhen	Animal	91.00	[43]
2015	<i>Salmonella</i> (76)	Taiwan	Human	10.20	[32]
2015	<i>E. coli</i> (590)	China	Human	3.80	[29]
2015	<i>E. coli</i> (341)	Hong Kong	Human	25.20	[7]
			Pig	80.60	
			Chicken	41.50	
2015	<i>E. coli</i> (198)	Heilongjiang	Pig	63.13	[34]
2014	<i>Salmonella</i> (130)	Shandong	Chicken	30.80	[35]
2014	<i>E. coli</i> (207)	China	Chicken	23.19	[44]
2013	<i>S. Typhimurium</i> (239)	Hong Kong	Human	28.03	[33]
	<i>S. Typhimurium</i> (546)	Beijing	Human	29.12	
2013	<i>Salmonella</i> (63)	China	Animal	31.70	[45]
2013	<i>E. coli</i> (696)	China	Animal	47.13	[46]
2013	<i>E. coli</i> (46)	China	Human	26.10	[47]

4 小结

oqxAB 从 2004 年发现至今,已经发现了数十个等位基因且在全世界范围内流行。目前的检测结果表明,携带该基因主要是肠杆菌科细菌尤其是肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和沙门菌。但这不代表 *oqxAB* 只存在于肠杆菌科细菌,需要进一步的研究来证实 *oqxAB* 是否还存在于除肠杆菌科以外的其他细菌以及在其中的耐药机制。不容乐观的是携带 *oqxAB* 基因的质粒往往还存在其他耐药基因,例如除 *oqxAB* 以外的其他 PMQR 基因、ESBL 基因、*rmtB*、*fosA3*、

floR、*tetAR*、*strB*、*strA*、*sulII* 和 *aph*, 大大增加了这些菌株的多重耐药几率。随着这些含有编码 *oqxAB* 基因的多重耐药菌株在环境、动物和人类之间的快速传播,我们有理由担心最终会通过食物链导致多重耐药病原菌的暴发性流行,给公共健康构成了严重的威胁。包括中国香港和中国台湾,我国已有 14 个省(直辖市)检测出该基因,但在畜禽养殖量较多的湖南、湖北和云南等多个省份也还未有该基因的检测报道。从菌株来源看,还需要比较 *oqxAB* 基因在不同动物来源菌株的流行率是否存在差异。

综合以上因素, 为了降低 *oqxAB* 的流行, 一是在现阶段要加强其不同地区、不同动物、不同菌株的流行情况调查, 掌握其流行的态势和趋势。同时, 进行分子流行病学研究, 以评估 *oqxAB* 基因从环境、动物转移到人体的传播途径和可能性, 以及对动物和人类健康造成的影响。二是在今后针对 *oqxAB* 的研究中, 要加强对其基础研究的力度, 要对其耐药机制和质粒的传播过程进行深入探讨, 以期对 *oqxAB* 流行的防控提供理论支撑。三是在畜牧业生产方面, 本课题组前期关于细菌耐药性方面的研究证实, 沙门菌和金黄色葡萄球菌的耐药性与养殖场药物的使用呈正相关^[48-49], 一旦耐药菌株携带 *oqxAB* 则更容易加速该基因的传播。因此合理使用抗菌药物, 从而从根本上降低 *oqxAB* 的流行。四是加强科研工作者、临床工作者、兽医从业人员之间的交流和合作, 共同针对该基因的传播及其带来的危害提出解决办法和控制手段。

REFERENCES

- [1] Ruiz J, Pons MJ, Gomes C. Transferable mechanisms of quinolone resistance[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2012, 40(3): 196-203
- [2] Hansen LH, Jensen LB, Sørensen HI, et al. Substrate specificity of the OqxAB multidrug resistance pump in *Escherichia coli* and selected enteric bacteria[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2007, 60(1): 145-147
- [3] Norman A, Hansen LH, She QX, et al. Nucleotide sequence of pOLA52: a conjugative IncX1 plasmid from *Escherichia coli* which enables biofilm formation and multidrug efflux[J]. Plasmid, 2008, 60(1): 59-74
- [4] Kim HB, Wang MH, Park CH, et al. *oqxAB* encoding a multidrug efflux pump in human clinical isolates of *Enterobacteriaceae*[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2009, 53(8): 3582-3584
- [5] Yuan JY, Xu XG, Guo QL, et al. Prevalence of the *oqxAB* gene complex in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* clinical isolates[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2012, 67(7): 1655-1659
- [6] Piddock LJV, White DG, Gensberg K, et al. Evidence for an efflux pump mediating multiple antibiotic resistance in *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium*[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2000, 44(11): 3118-3121
- [7] Ho PL, Ng KY, Lo WU, et al. Plasmid-mediated OqxAB is an important mechanism for nitrofurantoin resistance in *Escherichia coli*[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2015, 60(1): 537-543
- [8] Wong MHY, Chan EWC, Chen S. Evolution and dissemination of OqxAB-like efflux pumps, an emerging quinolone resistance determinant among members of *Enterobacteriaceae*[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2015, 59(6): 3290-3297
- [9] Chen X, Zhang WQ, Pan WJ, et al. Prevalence of *qnr*, *aac(6')-Ib-cr*, *qepA*, and *oqxAB* in *Escherichia coli* isolates from humans, animals, and the environment[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2012, 56(6): 3423-3427
- [10] Zhao JJ, Chen ZL, Chen S, et al. Prevalence and dissemination of *oqxAB* in *Escherichia coli* isolates from animals, farmworkers, and the environment[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2010, 54(10): 4219-4224
- [11] Chen Y, Sun J, Liao XP, et al. Impact of enrofloxacin and florfenicol therapy on the spread of *oqxAB* gene and intestinal microbiota in chickens[J]. Veterinary Microbiology, 2016, 192: 1-9
- [12] Guillard T, Lebreil AL, Hansen LH, et al. Discrimination between native and Tn6010-associated *oqxAB* in *Klebsiella* spp., *Raoultella* spp., and other *Enterobacteriaceae* by using a two-step strategy[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2015, 59(9): 5838-5840
- [13] Yuan L, Zhai YJ, Wu H, et al. Identification and prevalence of RND family multidrug efflux pump *oqxAB* genes in *Enterococci* isolates from swine manure in China[J]. Journal of Medical Microbiology, 2018, 67(6): 733-739
- [14] Park KS, Kim MH, Park TS, et al. Prevalence of the plasmid-mediated quinolone resistance genes, *aac(6')-Ib-cr*, *qepA*, and *oqxAB* in clinical isolates of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Korea[J]. Annals of Clinical and Laboratory Science, 2012, 42(2): 191-197
- [15] Tayebi Z, Heidari H, Kazemian H, et al. Comparison of quinolone and β -lactam resistance among *Escherichia coli* strains isolated from urinary tract infections[J]. Le Infezioni in Medicina, 2016, 24(4): 326-330
- [16] Wang J, Zhi CP, Chen XJ, et al. Characterization of *oqxAB* in *Escherichia coli* isolates from animals, retail meat, and human patients in Guangzhou, China[J]. Frontiers in Microbiology, 2017, 8: 1982
- [17] Fang LX, Li XP, Li L, et al. Co-spread of metal and antibiotic resistance within ST3-IncHI2 plasmids from *E. coli* isolates of food-producing animals[J]. Scientific Reports, 2016, 6: 25312
- [18] Literak I, Micudova M, Tausova D, et al. Plasmid-mediated quinolone resistance genes in fecal bacteria from rooks commonly wintering throughout Europe[J]. Microbial Drug Resistance, 2012, 18(6): 567-573
- [19] Brahmi S, Touati A, Dunyach-Remy C, et al. High prevalence of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in wild fish from the Mediterranean Sea in Algeria[J]. Microbial Drug Resistance, 2018, 24(3): 290-298
- [20] Hamed SM, Aboshanab KMA, El-Mahallawy HA, et al. Plasmid-mediated quinolone resistance in Gram-negative pathogens isolated from cancer patients in Egypt[J]. Microbial Drug Resistance, 2018. DOI: 10.1089/mdr.2017.0354
- [21] Anes J, Hurley D, Martins M, et al. Exploring the genome and phenotype of multi-drug resistant *Klebsiella pneumoniae* of clinical origin[J]. Frontiers in Microbiology, 2017, 8: 1913
- [22] Ozaki H, Matsuoka Y, Nakagawa E, et al. Characteristics of

- Escherichia coli* isolated from broiler chickens with colibacillosis in commercial farms from a common hatchery[J]. Poultry Science, 2017, 96(10): 3717-3724
- [23] El-Badawy MF, Tawakol WM, El-Far SW, et al. Molecular identification of aminoglycoside-modifying enzymes and plasmid-mediated quinolone resistance genes among *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates recovered from Egyptian patients[J]. International Journal of Microbiology, 2017, 2017: 8050432
- [24] Buruk CK, Öztel Ocak H, Bayramoğlu G, et al. Investigation of plasmid-mediated quinolone resistance genes in quinolone-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. isolates from bloodstream infections[J]. Mikrobiyoloji Bulteni, 2016, 50(2): 186-195
- [25] Yang HY, Nam YS, Lee HJ. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance genes among ciprofloxacin-nonsusceptible *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from blood cultures in Korea[J]. Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology, 2014, 25(3): 163-169
- [26] Dotto G, Giacomelli M, Grilli G, et al. High prevalence of *oqxAB* in *Escherichia coli* isolates from domestic and wild lagomorphs in Italy[J]. Microbial Drug Resistance, 2014, 20(2): 118-123
- [27] Perez F, Rudin SD, Marshall SH, et al. *OqxAB*, a quinolone and olaquinox efflux pump, is widely distributed among multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates of human origin[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2013, 57(9): 4602-4603
- [28] Taherpour A, Hashemi A. Detection of *OqxAB* efflux pumps, *OmpK35* and *OmpK36* porins in extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates from Iran[J]. Hippokratia, 2013, 17(4): 355-358
- [29] Zhao LN, Zhang J, Zheng BW, et al. Molecular epidemiology and genetic diversity of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* isolates from patients with community-onset infections in 30 Chinese county hospitals[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2015, 53(3): 766-770
- [30] Liu BG, Wu H, Zhai YJ, et al. Prevalence and molecular characterization of *oqxAB* in clinical *Escherichia coli* isolates from companion animals and humans in Henan province, China[J]. Antimicrobial Resistance & Infection Control, 2018, 7: 18
- [31] Kao CY, Wu HM, Lin WH, et al. Plasmid-mediated quinolone resistance determinants in quinolone-resistant *Escherichia coli* isolated from patients with bacteremia in a university hospital in Taiwan, 2001-2015[J]. Scientific Reports, 2016, 6: 32281
- [32] Kao CY, Chen CA, Liu YF, et al. Molecular characterization of antimicrobial susceptibility of *Salmonella* isolates: first identification of a plasmid carrying *qnrD* or *oqxAB* in Taiwan[J]. Journal of Microbiology, Immunology and Infection, 2017, 50(2): 214-223
- [33] Wong MHY, Yan MY, Chan EWC, et al. Expansion of *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* ST34 clone carrying multiple resistance determinants in China[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2013, 57(9): 4599-4601
- [34] Xu GF, An W, Wang HD, et al. Prevalence and characteristics of extended-spectrum β -lactamase genes in *Escherichia coli* isolated from piglets with post-weaning diarrhea in Heilongjiang province, China[J]. Frontiers in Microbiology, 2015, 6: 1103
- [35] Li L, Liao XP, Liu ZZ, et al. Co-spread of *oqxAB* and *bla*_{CTX-M-9G} in non-Typhi *Salmonella enterica* isolates mediated by ST2-IncHI2 plasmids[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2014, 44(3): 263-268
- [36] Wong MHY, Chen S. First detection of *oqxAB* in *Salmonella* spp. isolated from food[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2012, 57(1): 658-660
- [37] Huang WQ, Li BW, Gao T, et al. Isolation, identification and antibiotic sensitivity analysis of *Staphylococcus aureus* and *Salmonella* from a layer-raising farm[J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2017, 53(3): 82-85 (in Chinese)
黄文青, 李博文, 高彤, 等. 某蛋鸡场金黄色葡萄球菌和沙门菌的分离鉴定及药物敏感性分析[J]. 中国兽医杂志, 2017, 53(3): 82-85
- [38] Wang Y, He T, Han J, et al. Prevalence of ESBLs and PMQR genes in fecal *Escherichia coli* isolated from the non-human primates in six zoos in China[J]. Veterinary Microbiology, 2012, 159(1/2): 53-59
- [39] Li J, Wang T, Shao B, et al. Plasmid-mediated quinolone resistance genes and antibiotic residues in wastewater and soil adjacent to swine feedlots: potential transfer to agricultural lands[J]. Environmental Health Perspectives, 2012, 120(8): 1144-1149
- [40] Cheng L, Cao XL, Zhang ZF, et al. Clonal dissemination of KPC-2 producing *Klebsiella pneumoniae* ST11 clone with high prevalence of *oqxAB* and *rmtB* in a tertiary hospital in China: results from a 3-year period[J]. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials, 2016, 15: 1
- [41] Bai L, Zhao JY, Gan X, et al. Emergence and diversity of *Salmonella enterica* serovar Indiana isolates with concurrent resistance to ciprofloxacin and cefotaxime from patients and food-producing animals in China[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2016, 60(6): 3365-3371
- [42] Kun QF, Geng Y, Yu ZH, et al. Detection of quinolone resistance and plasmid mediated quinolone resistance gene in *Escherichia coli* isolated from rabbit[J]. Chinese Journal of Preventive Veterinary Medicine, 2016, 38(12): 944-948 (in Chinese)
坤清芳, 耿毅, 余泽辉, 等. 兔源大肠杆菌对喹诺酮类药物耐药性及质粒介导的耐药基因检测[J]. 中国预防兽医学报, 2016, 38(12): 944-948
- [43] Lin DC, Chen KC, Chan EWC, et al. Increasing prevalence of ciprofloxacin-resistant food-borne *Salmonella* strains harboring multiple PMQR elements but not target gene mutations[J]. Scientific Reports, 2015, 5: 14754
- [44] Lin L, Xu X, Ren X, et al. Prevalence and characterization of cefotaxime and ciprofloxacin co-resistant *Escherichia coli* isolates in retail chicken carcasses[J]. Journal of Hygiene Research, 2014, 43(5): 768-773 (in Chinese)
林兰, 徐潇, 任秀, 等. 零售鸡肉中环丙沙星与头孢噻肟双耐药大肠杆菌的检测与遗传特征分析[J]. 卫生研究, 2014, 43(5): 768-773
- [45] Li L, Liao XP, Yang YR, et al. Spread of *oqxAB* in *Salmonella enterica* serotype *Typhimurium* predominantly by IncHI2

plasmids[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2013, 68(10): 2263-2268

[46] Liu BT, Yang QE, Li L, et al. Dissemination and characterization of plasmids carrying *oqxAB-bla_{CTX-M}* genes in *Escherichia coli* isolates from food-producing animals[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e73947

[47] Hao HH, Guo WG, Iqbal Z, et al. Impact of cyadox on human colonic microflora in chemostat models[J]. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2013, 67(3): 335-343

[48] Chen Y, Ding HL, He Y, et al. Antimicrobial susceptibility analysis and ESBL gene detection of *Staphylococcus aureus* isolated at animal farms in Chongqing[J]. Acta Veterinaria et

Zootechnica Sinica, 2018, 49(5): 1074-1080 (in Chinese)

陈瑶, 丁红雷, 何英, 等. 重庆市部分养殖场金黄色葡萄球菌耐药性分析及 ESBL 基因检测[J]. 畜牧兽医学报, 2018, 49(5): 1074-1080

[49] Wang HJ, Yang DJ, Gao SN, et al. Isolation, identification and drug sensitivity analysis of *Staphylococcus aureus* from animal farms in Chongqing[J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2016, 52(9): 86-90 (in Chinese)

王豪举, 杨大吉, 高胜男, 等. 重庆市动物源性金黄色葡萄球菌的分离鉴定及药物敏感性分析[J]. 中国兽医杂志, 2016, 52(9): 86-90

2019 年中国微生物学会及各专业委员会学术活动计划表(3-2)

序号	活动名称	主办/协办单位	时间	人数	地点	联系方式
13	中国微生物学会微免专委会首届细菌学大会	中国微生物学会医学微生物学与免疫学专业委员会	7 月 18-22 日	200	贵州 贵阳	秦金红 13524227206
14	第十三届全国病毒学研讨会	中国微生物学会病毒学专业委员会	7 月 27-30 日	1300	哈尔滨	吴莹 15901455682
15	第十七届微生物学教学和科研及成果产业化研讨会	中国微生物学会微生物教学工作委员会、农业微生物学、普通微生物学专业委员会	7-9 月	200	海南 海口	王瑞萍 124481317@qq.com
16	第二十二次全国环境微生物学学术研讨会	中国微生物学会环境微生物学专业委员会	8 月下旬	600	黑龙江哈尔滨	邢德峰 18686864920
17	第八届工业企业微生物安全控制技术与实践研讨会	中国微生物学会工业微生物学专业委员会	8 月下旬	200	北京	胡育骄 010-53218310
18	2019 全国干扰素与细胞因子学术会议	中国微生物学会干扰素与细胞因子专业委员会	8 月下旬	300	广东 深圳	倪健 13818096617
19	第九届全国微生物学青年学者学术研讨会	中国微生物学会普通微生物学专业委员会	9 月 20-23 日	200	重庆	王琳淇 10-64806184 廖国建 13594017530
20	第十届中国临床微生物学大会暨《医学参考报》微生物学与免疫学论坛	中国微生物学会临床微生物学专业委员会	9 月	500	福建 福州	洪梅 0574-8703585
21	武汉现代病毒学国际研讨会	中国微生物学会病毒学专业委员会	9 月	300	武汉	吴莹 1590145568
22	第十二届中国酶工程学术研讨会	中国微生物学会酶工程专业委员会	2019 年 7-9 月	400	吉林 长春	欧阳浩森 010-64807420
23	生物安全与大健康产业论坛	中国微生物学会微生物生物安全专业委员会	9 月	100	北京	贾晓娟 010-64806013
24	2019 年中国微生物学会学术年会	中国微生物学会	10 月 11-15 日	1000	山东 济南	杨海花, 王旭 010-64807200
25	第 14 届全国海洋药物年会	中国微生物学会海洋微生物学专业委员会	10 月	300	山东 青岛	于广利 13953283219