

食源性沙门菌耐药性研究进展

贾华云, 王岚, 张红, 湛志飞

湖南省疾病预防控制中心, 湖南省微生物分子生物学重点实验室, 湖南 长沙 410005

摘要: 沙门菌是全球最常见的食源性致病菌之一, 可通过污染的食物感染人类引起食源性疾病, 同时也可将沙门菌的耐药性传递给人类。近年来, 沙门菌耐药性呈不断增强趋势, 耐药性沙门菌的暴发流行及其耐药谱和耐药机制的变化发展, 对公共健康造成潜在威胁, 国际上已认识到它对食品安全问题的重要影响。本文对食品中分离的沙门菌耐药状况和耐药机制进行了综述。

关键词: 沙门菌; 食源性; 耐药; 机制

中图分类号: R378 文献标识码: A 文章编号: 1006-3110(2017)11-1401-04 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2017.11.036

Progress on antibiotic resistance of foodborne *Salmonella* isolates

JIA Hua-yun, WANG Lan, ZHANG Hong, ZHAN Zhi-fei

Key Laboratory of Microbial Molecular Biology of Hunan Province, Hunan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Changsha, Hunan 410005, China

Corresponding author: ZHAN Zhi-fei, E-mail: 190776969@qq.com

Abstract: *Salmonella* is one of the most common foodborne pathogens worldwide. They can infect human beings via the contaminated food and lead to foodborne disease; meanwhile, the resistant bacteria are transferred from food to man via the food chain. The drug resistance of *Salmonella* is getting more and more strengthened. The outbreak of drug-resistant *Salmonella* and the development of drug resistance spectrum and resistance mechanism threaten public health potentially. And the growing importance of antimicrobial resistance as a problem for food safety has been recognized by various international organizations. So, this review summarizes the research progress related to the status and mechanism of antibiotic resistance in *Salmonella* spp. isolated from food.

Key words: *Salmonella*; foodborne; drug resistance; mechanism

沙门菌是全球最常见的食源性致病菌之一, 广泛分布于环境、野生动物和家养禽畜体内。它主要通过污染鸡肉、猪肉、鸡蛋、水果蔬菜等食物感染人类, 可引起恶心、呕吐、腹痛和腹泻等急性胃肠炎症状的食物中毒。全球每年沙门菌感染可引起 9 380 万人发病, 其中食源性 8 030 万人^[1]。近 10 年来随着抗生素的广泛使用和滥用, 沙门菌耐药率不断增长, 同时也出现大量的新型耐药菌株。耐药菌可以通过食物链从食品转移到人类, 并随贸易全球化在世界范围内广泛传播。国际上已认识到微生物耐药性的不断增强对食品安全问题的重要影响^[2]。而且, 耐药性沙门菌的暴发流行及其耐药谱和耐药机制的变化发展, 给沙门菌病治疗带来了极大困难, 对公共健康造成潜在威胁。本文就全球各地区食源性沙门菌的耐药状况和耐药机制进行综述, 为食品安全风险评估和抗生素合理使用等研究提供理论依据。

基金项目: 湖南省卫生厅科研项目 (B2014-130)

作者简介: 贾华云 (1982-), 男, 硕士, 主要从事微生物检验工作。

通信作者: 湛志飞, E-mail: 190776969@qq.com。

1 食源性沙门菌耐药状况

全球不同地区对食品中分离的沙门菌耐药性进行了研究, 通常不同地区分离的食源性沙门菌耐药情况有一定区别。非洲地区分离的菌株耐药率最低, 摩洛哥和突尼斯分离自生肉中的沙门菌耐药率分别为 29.0%^[3] 和 20.0%^[4]。而西班牙、巴西、土耳其和印度分离自食品中的所有沙门菌至少对一种抗生素耐药^[5]。

1.1 沙门菌对不同抗菌药物的耐药情况 通常喹诺酮类的环丙沙星比萘啶酸对沙门菌抗菌性更有效。我国鸡肉样品中分离的沙门菌对环丙沙星的耐药率为 42.1%, 萘啶酸则达到 73.7%^[6], 西班牙的鸡肉分离株对萘啶酸耐药性更是达到 100%^[7]。不同地区分离的沙门菌对磺胺类抗生素的敏感性差异较大。分离于突尼斯生肉中的沙门菌对磺胺嘧啶耐药率仅为 1.2%^[8], 但我国海产品中报道的菌株耐药率达到 95.0%^[6]。对磺胺嘧啶耐药的菌株比例在亚洲国家食品的沙门菌中特别高, 比如马来西亚 45.5%~69.7%^[9], 越南 58.1%^[10], 中国 73.3%~95%^[6]。

食品中分离的沙门菌对氨基苄西林耐药性相近, 我国动物源食品沙门菌 35.1%耐氨基苄西林^[1], 东南亚各

国动物源菌株耐药性在 17%~41% 之间^[11], 英国猪肉和牛肉源菌株为 42%^[12]。

食源性沙门菌对氨基糖苷类的庆大霉素和链霉素耐药性有一定差异。菌株对链霉素耐药较强的国家是巴西, 鸡骨架分离株耐药率达到 78.0%^[13], 马来西亚和英国的肉类约为 65%^[9,12]。我国的牛肉^[6]和印度的鸡蛋^[15]分离株未见链霉素耐药。但我国庆大霉素耐药形势不容乐观, 鸡肉分离的沙门菌耐药率较高, 达到 31.6%^[6], 而加拿大^[16]和英国^[12]的牛肉和猪肉源分离菌株对庆大霉素均为敏感。

在全球, 我国鸡肉中的沙门菌对氯霉素的抗药性更强。研究显示, 我国鸡肉中的沙门菌耐药率高达 42.1%^[6], 而欧洲国家报道的耐药率在 5.3%~37.5% 之间^[7-8,12], 非洲国家的耐药率更低, 比如埃塞俄比亚的食品中未检测到耐氯霉素的沙门菌^[17]。

食源性沙门菌对四环素的耐药明显, 其中我国动物源性食品分离株耐药率达到 62.8%^[14]。在英国, 不同肉类分离的沙门菌大约有 50.0%~76.0% 对四环素耐药^[12], 巴西猪肉中分离的沙门菌耐药率为 71.6%^[18], 亚洲国家的鸡肉中沙门菌的耐药率在 58.5%~69% 之间^[20-22]。但非洲国家的食品中分离的沙门菌对四环素的耐药率显著下降, 塞内加尔分离株耐药率仅 0.4%^[19], 摩洛哥达到 21.0%^[3]。

1.2 不同血清型沙门菌耐药情况 我国食源性沙门菌以德尔卑沙门菌、鼠伤寒沙门菌和肠炎沙门菌等为主^[23]。Yildirim 等^[24]报道土耳其安纳托利亚地区的鸡肉中分离的鼠伤寒沙门菌 100% 为多重耐药菌株, 英国生肉中分离的鼠伤寒沙门菌多重耐药率也达到 78%^[12]。我国食源性德尔卑沙门菌中 61.7% 是多重耐药菌株^[25]。前几年, 肠炎沙门菌被认为对抗生素敏感性较高, 但近年来耐药性增强趋势明显, 波兰零售食品中肠炎沙门菌的耐药率在急剧增高, 由 2004-2007 年的 13.6% 增高到 2008-2012 年的 43.7%^[26]。我国山东食品中分离的肠炎沙门菌 85.96% 的菌株至少对试验的一种抗菌药物耐药^[27]。

2 食源性沙门菌耐药机制

2.1 喹诺酮类 沙门菌对喹诺酮类药物耐药的主要机制是喹诺酮耐药决定区 (quinolone resistance determining region, QRDR) 的基因突变, 突变引起 DNA 螺旋酶 (GyrA 和 GyrB) 和拓扑异构酶 IV (ParC 和 ParE) 的氨基酸发生变化, 使之与喹诺酮类药物结合的敏感性降低, 无法抑制细菌 DNA 的复制, 导致沙门菌对此类抗生素的最低抑菌浓度 (MIC) 值增高^[28]。资料表

明^[29], GyrA 蛋白的第 83 位上的丝氨酸被苯丙氨酸替代后, 因亲水性降低, 对萘啶酸的 MIC 值增高至 256 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 对环丙沙星的 MIC 值提高到 0.25~2 $\mu\text{g}/\text{ml}$; 第 87 位天冬氨酸被甘氨酸或酪氨酸替代后, 萘啶酸的 MIC 值增高至 256~512 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 环丙沙星的 MIC 提高到 0.12~0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。而拓扑异构酶 IV 在沙门菌耐药中并不起主导作用, 研究显示^[30], ParC 蛋白中第 84 位谷氨酸突变为赖氨酸后, 菌株对喹诺酮药物敏感性不变, 但与 *gyrA* 同时发生突变时, 则对萘啶酸、氧氟沙星、环丙沙星等喹诺酮药物高度耐药。另外, 在 1998 年发现由 *qnr* 质粒介导的耐喹诺酮药物的肺炎克雷伯杆菌^[31], 它包括 *qnrA*、*qnrB*、*qnrC*、*qnrD*、*qnrS* 等基因家族, 后来在沙门菌中也被发现。*qnr* 基因经常与 β -内酰胺酶相关耐药基因存在于同一质粒上, 基因 *qnrA* 和 *qnrB* 还能与 *sulI* 型整合子形成复合体。

在 2004-2007 年哥伦比亚分离的食品和动物源沙门菌中, 30.8% 的萘啶酸耐药菌 *qnrB* 基因阳性^[32]。我国肉类食品中检出的 30 株多重耐药株中, 6 株仅检出 *gyrA* 单突变 (Ser83→Phe 或 Ser83→Tyr 或 Asp87→Asn), 3 株同时检出 *gyrA* 和 *parC* 突变 (Ser83→Tyr 或 Ser83→Phe), 15 株在 *gyrA* 上有 2 个位点突变 (Ser83→Phe 和 Asp87→Gly 或 Asp87→Asn) 以及 *parC* 的 1 个位点突变 (Ser80→Arg)^[33]。

2.2 磺胺类 革兰阴性菌对磺胺类抗菌药物耐药与质粒携带的编码替代二氢喋呤合成酶 (dihydropteroate synthase, DHPS) 基因密切相关^[34]。它通过改变二氢喋呤合成酶, 使其与抗菌药物亲和力下降, 导致磺胺药物不能阻止叶酸生物的合成, 从而降低磺胺的抑菌性。还有一种机制是染色体上的二氢喋呤合成酶基因发生突变。与染色体突变相比, 质粒介导的耐药可以使磺胺药物的敏感性降低 1 000 倍。

通常, 甲氧苄啶与磺胺类药物联合使用, 是一种选择性的高效杀菌药物。它作为二氢叶酸还原酶 (dihydrofolate reductase, DHFR) 的竞争性抑制剂, 通过对四氢叶酸的消耗影响甲基转移, 导致胸腺嘧啶缺乏达到抗菌效果。甲氧苄啶耐药机制主要是通过 *dhfr* 和 *dfr* 基因介导改变二氢叶酸还原酶, 降低与药物的亲和力, 使叶酸能正常合成, 从而使细菌对甲氧苄啶抗性增强^[35]。食源性沙门菌中编码抗磺胺药物二氢喋呤合成酶基因主要是 *sulI* 和 *sul2*, 抗甲氧苄啶药物的基因主要是 *dhfrA*。在 2009 年越南零售市场的牛肉样本中分离的沙门菌, 39.7% (25/63) 的菌株对磺胺类耐药, 其中 80% (20/25) 耐药菌 *sulI* 基因阳性; 28.6% (18/63) 的菌株对甲氧苄啶耐药, 耐药菌中 55.6% (10/18)

的 *dfrA1* 基因阳性, 33.3% (6/18) *dfrA2* 基因阳性^[36]。马来西亚零售肉类和街头食品中分离的 88 株沙门菌中, 56 株对磺胺嘧啶耐药, 耐药菌中的 32 株同时携带 *sul1* 和 *sul2* 基因, 5 株仅携带 *sul1*, 14 株仅携带 *sul2*。而且这些菌株中 17 株对磺胺嘧啶/甲氧苄啶耐药, 并在可移动耐药基因盒中检出甲氧苄啶耐药基因 *dfrV* 和 *dfrA1*^[37]。

2.3 β-内酰胺类 沙门菌对 β-内酰胺药物的耐药机制主要是通过产生 β 内酰胺酶水解 β 内酰胺抗生素的酰胺键所致。β-内酰胺酶主要包括 AmpC 头孢菌素酶和超广谱 β-内酰胺酶 (extended spectrum β-lactamases, ESBLs)。AmpC 酶对第 3 代头孢类和单胺类抗生素起作用, 为染色体和质粒介导产生; ESBLs 可水解青霉素类、单酰胺类、第 3 代甚至第 4 代头孢菌素类等抗生素, 主要由质粒介导产生, 和 ESBLs 密切相关的耐药基因主要有 *bla_{SHV}*、*bla_{TEM}*、*bla_{CTX}*、*bla_{CMY}* 和 *bla_{OXA}*^[5]。

在耐 β-内酰胺类药物的食源性沙门菌中检出最常见的 *bla* 基因是 *bla_{TEM}* 和 *bla_{CMY-2}*。越南零售牛肉中分离的 20 株耐氨基苄西林沙门菌中, 90% 菌株 *bla_{TEM}* 阳性, 5% 菌株 *bla_{OXA}* 阳性, 5% 其他耐药基因阳性^[36]。加拿大 110 株食源性沙门菌中, 17 株 *bla_{TEM}* 基因阳性, 23 株 *bla_{CMY-2}* 基因阳性^[16]。而且, 在我国肉制品分离的氨基苄西林耐药菌中均检出 *bla_{TEM-1}* 基因^[38]。

2.4 氨基糖苷类 氨基糖苷类抗生素的耐药机制较复杂, 包括改变核糖体结合位点、外排泵、细胞内外电位差的改变及钝化酶的产生等。在这些机制中, 钝化酶的产生是食源性沙门菌耐药最常见的机制, 即抗生素的氨基或羟基被酶修饰后与细菌核糖体结合不紧密导致耐药产生。钝化酶主要有 3 类: 氨基糖苷磷酸转移酶 (aminoglycoside phosphotransferases, APH)、氨基糖苷乙酰转移酶 (aminoglycoside acetyltransferases, AAC) 和氨基糖苷类腺苷酸转移酶 (aminoglycoside adenyltransferases, AAD)。AAD 普遍存在于沙门菌中, 主要包括 *aadA*、*aadB*、*aadD* 和 *aadK* 等基因, 其中 *aadA* 和 *aadB* 分别编码 3-羟基和 2-羟基腺苷酸转移酶, 是沙门菌对链霉素、壮观霉素和卡那霉素产生耐药性的主要因素^[39]。

在英国分离的 19 株耐链霉素的食源性沙门菌中, 78.9% 的菌株携带 *aadA1* 基因, 5.3% 携带 *aadA2* 基因^[40]。在我国零售肉中分离的 30 株多重耐药菌株中, 60% 携带 *aadA1* 基因, 其他基因的检出分别是 *aph* (3')-*IIa* (13.3%)、*aadA2* (10%)、*aacC2* (3.3%) 和 *aac*(3)-*IVa* (3.3%)^[38]。

2.5 氯霉素 氯霉素耐药最常见的机制是产生的乙酰转移酶 (chloramphenicol acetyltransferases, CATs) 使氯霉素失活。CATs 可以使氯霉素转化为 3-乙酰氯霉素, 最终形成 1,3-二乙酰氯霉素, 它不能与细菌的核糖体结合, 以致缺乏抗菌活性^[41]。编码乙酰转移酶的 *cat* 基因通常位于质粒、转座子和整合子上。此外, 由 *cmlA* 和 *floR* 基因编码的氯霉素外排泵在沙门菌耐药中起重要作用^[42]。德国的 154 株食源性沙门菌中, 90.9% *floR* 为阳性, *catA* 和 *cmlA1* 基因仅占 3.2% 和 2.6%^[43]。

2.6 四环素 四环素的耐药机制主要与外排泵和核糖体保护蛋白有关。目前研究已经明确 29 个不同的 *tet* 基因和 3 个 *otr* 基因, 其中 18 种 *tet* 基因和 1 种 *otr* 基因编码外排泵, 7 种 *tet* 基因和 1 种 *otr* 基因编码核糖体保护蛋白。沙门菌对四环素耐药主要与 *tetA*、*tetB*、*tetC*、*tetD* 和 *tetG* 等基因有关^[44]。德国食品分离的耐四环素沙门菌中 54.3% 的菌株携带 *tetG* 基因, *tetA* 和 *tetB* 基因携带率分别为 28.7% 和 14.3%^[1]。我国食源性沙门菌中 *tetA* 基因携带率为 69.3%, *tetB* 基因携带率为 25.3%, 并且 10% 的菌株同时携带 *tetA* 和 *tetB* 基因^[45]。

3 小结

食源性致病菌耐药性的产生是食品安全的一个重要问题。本文对世界范围内的食源性沙门菌耐药状况和耐药机制进行了分析, 显示出世界不同地区的食品中沙门菌耐药性的严峻性和发展趋势。从食品安全的角度来看, 一些国家食源性微生物耐药性的流行病学数据较少, 在食品安全风险评估方面缺乏数据支持, 有必要遵循统一的国际标准方法, 进一步加强食品中耐药菌的监测, 研究耐药性的传播和发展。

食品中沙门菌的耐药性与食品或动物饲料中抑菌剂的使用密切相关。养殖的动物长期食用含抗生素的饲料, 一方面可以促进动物的健康生长, 另一方面也促使动物体内和环境中的细菌抗生素耐药性的增强。在养殖业中抗生素已被广泛使用, 如果当前的农业养殖方式没有改变或相关法规不对兽用抗生素的使用进行严格管理, 抗生素耐药性的发展和传播无疑将继续。

使用单一抗生素可能导致细菌对同一类或不同类的其他抗菌药物产生耐药性。但是, 沙门菌耐药基因通常位于移动整合子, 转座子和插入序列中, 即使没有暴露在一定浓度的抗生素的情况下, 耐药菌的耐药基因很容易通过基因转移来传播耐药性。细菌耐药性的快速传播潜力使监控食品中分离的沙门菌的耐药状况

和耐药机制尤其重要。因此,必须加强部门间的合作,监测抗生素耐药性,分析发展趋势,并在临床应用抗生素治疗的有效性方面进行评价。

参考文献

- [1] Majowicz SE, Musto J, Scallan E, et al. The global burden of nontyphoidal *Salmonella* gastroenteritis[J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(6): 882-889.
- [2] Pierre AB, Battisti A, Jordi Torren Edo, et al. Tackling antibiotic resistance from a food safety perspective in Europe[M]. 1st ed. Denmark: World Health Organization Regional Office for Europe, 2011: 8-20.
- [3] Bouchrif B, Paglietti B, Murgia M, et al. Prevalence and antibiotic resistance of *Salmonella* isolated from food in Morocco [J]. J Infect Dev Countr, 2009, 3(1): 35-40.
- [4] Abbassi-Ghozzi I, Jaouani A, Hammami S, et al. Molecular analysis and antimicrobial resistance of *Salmonella* isolates recovered from raw meat marketed in the area of "Grand Tunis", Tunisia [J]. Pathol Biol, 2012, 60(5): 49-54.
- [5] Maka Ł, Popowska M. Antimicrobial resistance of *Salmonella* spp. isolated from food [J]. Rocznik Państw Zakł Hig, 2016, 67(4): 343-358.
- [6] Yan H, Li L, Alam MJ, et al. Prevalence and antimicrobial resistance of *Salmonella* in retail foods in northern China [J]. Int J Food Microbiol, 2010, 143(3): 230-234.
- [7] Álvarez-Fernández E, Alonso-Calleja C, García-Fernández C, et al. Prevalence and antimicrobial resistance of *Salmonella* serotypes isolated from poultry in Spain: comparison between 1993 and 2006 [J]. Int J Food Microbiol, 2012, 153(3): 281-287.
- [8] Małka Ł, Maćkiw E, Scieżyńska H, et al. Antimicrobial susceptibility of *Salmonella* strains isolated from retail meat products in Poland between 2008 and 2012 [J]. Food Control, 2014, 36(1): 199-204.
- [9] Thong KL, Modarressi S. Antimicrobial resistant genes associated with *Salmonella* from retail meats and street foods [J]. Food Res Int, 2011, 44(9): 2641-2646.
- [10] Thai TH, Hirai T, Lan NT, et al. Antibiotic resistance profiles of *Salmonella* serovars isolated from retail pork and chicken meat in North Vietnam [J]. Int J Food Microbiol, 2012b, 156(2): 147-151.
- [11] Van TTH, Nguyen HNK, Smooker PM. The antibiotic resistance characteristics of non-typhoidal *Salmonella enterica* isolated from food-producing animals, retail meat and humans in South East Asia [J]. Int J Food Microbiol, 2012, 154(3): 98-106.
- [12] Little CL, Richardson JF, Owen RJ, et al. *Campylobacter* and *Salmonella* in raw red meats in the United Kingdom: prevalence, characterization and antimicrobial resistance pattern 2003-2005 [J]. Food Microbiol, 2008, 25(3): 538-543.
- [13] Medeiros MAN, Oliveira DCN, Rodrigues DP, et al. Prevalence and antimicrobial resistance of *Salmonella* in chicken carcasses at retail in 15 Brazilian cities [J]. Rev Panam Salud Publica, 2011, 30(6): 555-560.
- [14] 贾华云, 高立冬, 郭云昌, 等. 湖南省动物源性食品中沙门菌流行特征分析[J]. 中华预防医学杂志, 2014, 48(8): 701-706.
- [15] Singh S, Yadav AS, Singh SM, et al. Prevalence of *Salmonella* in chicken eggs collected from poultry farms and marketing channels and their antimicrobial resistance [J]. Food Res Int, 2010, 43(8): 2027-2030.
- [16] Aslam M, Checkley S, Avery B, et al. Phenotypic and genetic characterization of antimicrobial resistance in *Salmonella* serovars isolated from retail meats in Alberta, Canada [J]. Food Microbiol, 2012, 32(1): 110-117.
- [17] Zewdu E, Cornelius P. Antimicrobial resistance pattern of *Salmonella* serotypes isolated from food items and personnel in Addis Ababa, Ethiopia [J]. Trop Anim Health Pro, 2009, 41(2): 241-249.
- [18] Mürmann L, dos Santos MC, Cardoso M. Prevalence, genetic characterization and antimicrobial resistance of *Salmonella* isolated from fresh pork sausages in Porto Alegre, Brazil [J]. Food Control, 2009, 20(3): 191-195.
- [19] Stevens A, Kaboré Y, Perrier-Gros-Claude JD, et al. Prevalence and antibiotic-resistance of *Salmonella* isolated from beef sampled from the slaughterhouse and from retailers in Dakar (Senegal) [J]. Int J Food Microbiol, 2006, 110(2): 178-186.
- [20] Yildirim Y, Gonulalan Z, Pamuk S, et al. Incidence and antibiotic resistance of *Salmonella* spp. on raw chicken carcasses [J]. Food Res Int, 2011, 44(3): 725-728.
- [21] Dallal MMS, Doyle MP, Rezadehbashi M, et al. Prevalence and antimicrobial resistance profiles of *Salmonella* serotypes, *Campylobacter* and *Yersinia* spp. isolated from retail chicken and beef, Tehran, Iran [J]. Food Control, 2010, 21(4): 388-392.
- [22] Kakatkar AS, Pansare LS, Gautam RK, et al. Molecular characterization of antibiotic resistant *Salmonella* isolates from Indian foods [J]. Food Res Int, 2011, 44(10): 3272-3275.
- [23] 王岚, 贾华云, 张红, 等. 湖南省食源性沙门菌血清型分布及耐药性研究[J]. 实用预防医学, 2011, 18(6): 994-997.
- [24] Yildirim Y, Gonulalan Z, Pamuk S, et al. Incidence and antibiotic resistance of *Salmonella* spp. on raw chicken carcasses [J]. Food Res Int, 2011, 44(3): 725-728.
- [25] 王岚, 贾华云, 陈帅, 等. 湖南省食源性德尔卑沙门菌耐药谱及 PFGE 分型研究[J]. 实用预防医学, 2013, 20(8): 915-918.
- [26] Małka Ł, Maćkiw E, Scieżyńska H, et al. Occurrence and antimicrobial resistance of *Salmonella* spp. isolated in Poland from food other than meat [J]. Ann Agr Env Med, 2015, 22(3): 403-408.
- [27] 陈玉贞, 邵坤, 关冰, 等. 2003-2010 年山东省食源性沙门菌血清分型及药敏分析[J]. 中国食品卫生杂志, 2012, 24(1): 9-13.
- [28] 邱少富, 端青. 沙门菌的耐药性机制研究进展[J]. 微生物学免疫进展, 2008, 36(2): 55-58.
- [29] Giraud E, Brisabois A, Martel JL, et al. Comparative studies of mutations in animal isolates and experimental *in vitro*- and *in vivo*-selected mutants of *Salmonella* spp. suggest a counter selection of highly fluoroquinolone-resistant strains in the field [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1999, 43(9): 2131-2137.
- [30] Turner AK, Nair S, Wain J. The acquisition of full fluoroquinolone resistance in *Salmonella* Typhi by accumulation of point mutations in the topoisomerase targets [J]. J Antimicrob Chemother, 2006, 58(4): 733-740.
- [31] Martinez-Martinez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid [J]. Lancet, 1998, 351(9105): 797-799.
- [32] Karczmarczyk M, Martins M, McCusker M, et al. Characterization of antimicrobial resistance in *Salmonella enterica* food and animal isolates from Colombia: identification of a *qnrB19*-mediated quinolone resistance marker in two novel serovars [J]. FEMS Microbiol Lett, 2010, 313(1): 10-19.
- [33] Yang B, Xi M, Cui S, et al. Mutations in gyrase and topoisomerase genes associated with fluoroquinolone resistance in *Salmonella* serovars from retail meats [J]. Food Res Int, 2012, 45(2): 935-939.
- [34] Sköld O. Sulfonamide resistance: mechanisms and trends [J]. Drug Resist Update, 2000, 3(3): 155-160.
- [35] Huovinen P, Sundstrom L, Swedberg G, et al. Trimethoprim and sulfonamide resistance [J]. Antimicrob Agents Ch, 1995, 39(2): 279-289.
- [36] Thai TH, Hirai T, Lan NT, et al. Antimicrobial resistance of *Salmonella* serovars isolated from beef at retail markets in the north Vietnam [J]. J Vet Med Sci, 2012a, 74(9): 1163-1169.
- [37] Thong KL, Modarressi S. Antimicrobial resistant genes associated with *Salmonella* from retail meats and street foods [J]. Food Res Int, 2011, 44(9): 2641-2646.
- [38] Chen S, Zhao S, White DG, et al. Characterization of multiple-antimicrobial-resistant *Salmonella* serovars isolated from retail meats [J]. Appl Environ Microb, 2004, 70(1): 1-7.
- [39] Shaw KJ, Rather PN, Hare RS, et al. Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes [J]. Microbiol Rev, 1993, 57(1): 138.
- [40] Hopkins KL, Escudero JA, Hidalgo L, et al. 16S rRNA methyltransferase RmtC in *Salmonella enterica* serovar Virchow [J]. Emerg Infect Dis, 2010, 16(4): 712-715.
- [41] 杜向党, 阎若潜, 沈建忠. 氯霉素类药物耐药机制的研究进展[J]. 动物医学进展, 2004, 25(2): 27-29.
- [42] Wiesner M, Zaidi MB, Calva E, et al. Association of virulence plasmid and antibiotic resistance determinants with chromosomal multilocus genotypes in Mexican *Salmonella enterica* serovar Typhimurium strains [J]. BMC Microbiol, 2009, 9(1): 131-135.
- [43] Miko A, Pries K, Schroeter A, et al. Molecular mechanisms of resistance in multidrug-resistant serovars of *Salmonella enterica* isolated from foods in Germany [J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 56(6): 1025-1033.
- [44] Daly M, Villa L, Pezzella C, et al. Comparison of multidrug resistance gene regions between two geographically unrelated *Salmonella* serotypes [J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 55(4): 558-561.
- [45] 侯雪娇, 吴科敏, 莫国东, 等. 食源性沙门氏菌耐药表型与耐药基因的研究[J]. 食品科学, 2016, 37(19): 166-170.