

国家科技重大专项课题

山东省区域性病原菌耐药表型和基因型、转移元件 传播规律研究报告

目 录

目 录.....	2
一、山东省区域性病原菌耐药性大数据分析.....	1
1.1 动物源人畜共患病原菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数统计.....	1
1.1.1 动物源大肠杆菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数统计.....	2
1.1.2 动物源沙门氏菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数.....	3
1.1.3 动物源金黄色葡萄球菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数.....	4
1.2 健康人来源病原菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数统计.....	5
1.2.1 健康人来源大肠杆菌 MIC 频率分布及敏感率、Lar 指数.....	5
1.2.2 健康人来源沙门氏菌 MIC 频率分布及敏感率、Lar 指数.....	6
1.3 医院病人来源病原菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数统计.....	7
1.3.1 医院病人来源大肠杆菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数.....	7
1.3.2 医院病人来源沙门氏菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数.....	8
1.3.3 医院病人来源肺炎克雷伯菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数.....	9
1.3.4 医院病人来源铜绿假单胞菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数.....	10
1.3.5 医院病人来源鲍曼不动杆菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数.....	10
1.3.6 医院病人来源金黄色葡萄球菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数.....	11
1.3.7 医院病人来源奇异变形杆菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数.....	12
1.4 人源病原菌与动物源病原菌抗药水平的比较.....	13
二、山东省区域性病原菌基因型、转移元件及传播规律的研究.....	15
2.1 禽源多重高抗大肠杆菌的抗性基因和毒力基因及传播.....	16
2.2 禽源沙门氏菌抗性基因及传播规律的研究与分析.....	20
2.3 乳房炎牛奶中大肠杆菌的抗性基因和毒力基因及传播.....	23

表目录

表 1-1. 山东省 2010-2019 年动物源大肠杆菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数统计.....	2
表 1-2. 山东省 2010-2019 年动物源沙门氏菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数统计.....	3
表 1-3. 山东省 2010-2019 年动物源金黄色葡萄球菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数统计..	4
表 1-4. 健康人来源大肠杆菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数统计.....	5
表 1-5. 健康人来源沙门氏菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数统计.....	6
表 1-6. 医院病人来源大肠杆菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数统计.....	7
表 1-7. 医院病人来源沙门氏菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数统计.....	8
表 1-8. 医院病人来源肺炎克雷菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数统计.....	9
表 1-9. 医院病人来源铜绿假单胞菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数统计.....	10
表 1-10. 医院病人来源鲍曼不动杆菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数统计.....	10
表 1-11. 医院病人来源金黄色葡萄球菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数统计.....	11
表 1-12. 医院病人来源奇异变形杆菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数统计.....	12
表 1-13. 三种来源大肠杆菌对常用药物的抗药水平比较.....	13
表 1-14. 三种来源大肠杆菌对多粘菌素的抗药水平比较.....	14
表 1-15. 三种来源大肠杆菌对美罗培南的抗药水平比较.....	14
表 2-1 检测的抗性基因.....	15
表 2-2. 部分多重高抗大肠杆菌的抗性基因和毒力基因.....	17
表 2-3. 部分致病性大肠杆菌的毒力基因和抗性基因.....	19
表 2-4. 禽源沙门氏菌抗性基因.....	20
表 2-5. 乳房炎牛奶中大肠杆菌抗性基因和毒力基因.....	23

一、山东省区域性病原菌耐药性大数据分析

欧盟药敏试验委员会(European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST)和美国临床标准化实验室(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)制定并形成了规范的国际通用标准,根据该标准敏感值 S 或抗性值 R 可以计算敏感率或抗药率,粗略估测细菌的抗药程度,如抗药率的计算以抗性临界值 R 为分界线,仅表明 $MIC \geq R$ 的菌株数量所占所有统计菌株的百分比,抗药率越高则表明抗药性越严重,却无法具体描述菌株抗药性的在各 MIC 的频率分布。据此,检测细菌对各种抗菌药物的具体 MIC 值,统计各个 MIC 上菌株的频率分布,可以有效表征抗药性程度,但由于抗菌药物种类繁多、菌株数量不一、MIC 值数据庞杂等因素,抗药程度难以直观体现,用一个数值表征。因此,设计 Lar 指数,意为“Less antibiotics, Less antibiotics resistance, until little”: $Lar = \sum_0^n \frac{MIC}{R} f$, 由三步组成: ①以抗菌药物抗性临界值(R 值)为基准,对菌株 MIC 归一化,减少不同抗菌药物药敏试验标准的差异; ②根据分布频率,求其加权平均值,比抗药率更细致反映抗药性程度; ③多个药物的 Lar 指数求算术平均数,能反映一个养殖场各种抗菌药物的抗药性综合情况,便于比较不同养殖场的抗药性差异。

Lar 指数能够细化细菌对一种或多种抗菌药物的抗性程度,并综合为一个直观的综合值,可以在不同抗菌药物、不同细菌种属、不同使用对象、不同地区等各种需求下直观地比较抗药性程度。其意义类似于养殖业中的欧洲效益指数,例如养殖业要考察料肉比、日增重、成活率等多个指标,往往七上八下,但综合成为欧洲效益指数,就容易比较不同养殖场的养殖水平。欧洲效益指数=【成活率*体重(kg)】/(料肉比*出栏天数)*10000。一般要求欧洲指数在 300 以上为达标,在 320-360 之间较为理想,欧洲指数达到 360-400,就代表具有很强的盈利能力。

采用人畜共患病原菌 MIC 频率分布及敏感率、Lar 指数的形式,分析来自动物、健康人和医院病人的抗药性数据。

1.1 动物源人畜共患病原菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数统计

1.1.1 动物源大肠杆菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数统计

表 1-1. 山东省 2010-2019 年动物源大肠杆菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数统计

抗菌药物	样本数 (株)	MIC (μg/mL) 范围及大肠杆菌 MIC 频率分布 (株)														S%	R%	Lar	总 Lar
		≤0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	≥512				
多西环素	5142	5	9		46	54	180	186	668	1305	1511	658	482	33	5	9	78	2.32	8.22
氟苯尼考	5060	2		1	18	4	68	382	580	311	313	151	515	1878	837	9	79	12.42	
氨苄西林	4776	1	1	5	76	29	146	252	65	69	83	64	164	621	3200	12	87	11.96	
恩诺沙星	3624	281	73	155	277	221	210	179	367	863	398	274	195	75	55	14	72	16.68	
阿莫西林-克拉维酸	4092	1	1	1	28	5	286	224	519	846	602	478	250	423	428	26	53	3.27	
环丙沙星	2940	144	43	63	480	117	136	161	362	349	417	257	147	61	203	29	67	15.13	
头孢噻呋	4766	175		97	566	664	184	216	156	157	119	564	436	466	966	35	60	18.77	
多粘菌素	4984	73	231	83	236	931	935	924	744	507	140	79	46	38	17	50	50	2.74	
庆大霉素	4912	302		299	390	550	625	346	343	442	370	357	395	71	422	51	41	4.23	
阿米卡星	2522	2	3	22	40	160	397	353	511	203	112	33	21	22	643	67	29	2.19	
美罗培南	2245	1637	151	28	182	19	29	22	46	44	53	22	10	2		90	9	0.71	

注：绿色色块所对应的 MIC 值为该药物的 S 值，红色色块所对应的 MIC 值为该药物的 R 值。敏感率 (≤S%)，抗药率 (>R%)，下同。

如表 1-1 所示（按敏感率从低到高排序），以多西环素为例，参与统计的大肠杆菌共计 5142 株，其中 MIC≤0.0625 μg/mL 的菌株数为 5 株，MIC 为 0.125 μg/mL 的菌株数为 9 株……依次类推；大肠杆菌对多西环素的敏感率 S% = (5+9+46+54+180+186)/5142 = 9%；抗药率 R% = (1511+658+482+33+5)/5142 = 78%；多西环素 $Lar = \sum_0^n \frac{MIC}{R} f$ ，即 $\sum [(MIC/R) \times (\text{分布频率菌株数} / \text{菌株总数})] = (0.0625/16) \times (5/5142) + (0.125/16) \times (9/5142) + (0.25/16) \times (0/5142) + (0.5/16) \times (46/5142) + (1/16) \times (54/5142) + (2/16) \times (180/5142) + (4/16) \times (186/5142) + (8/16) \times (668/5142) + (16/16) \times (1305/5142) + (32/16) \times (1511/5142) + (64/16) \times (658/5142) + (128/16) \times (482/5142) + (256/16) \times (33/5142) + (512/16) \times (5/5142) = 2.32$ （注：≥512 按 512 计算，≤0.0625 按 0.0625 计算，保留两位小数）。其它药物 Lar 指数的计算同理。总 Lar 指数

为各药物 Lar 指数的算术平均值。

S%与 R%相反，但相加不一定为 100%，因为有中介的菌株；R%与 Lar 应该趋势一致，但是因为 MIC 频率分布不同，所以不可能一一对应。某些药物敏感率相近，如表 1 中多西环素和氟苯尼考，敏感率都为 9%，却无法区分其抗药程度和分布。从其 Lar 指数看，分别为 2.32 和 12.42，表明氟苯尼考的高抗菌株远多于多西环素，从高 MIC 区域的菌株分布可以清晰显示这一点。

从敏感率分析，显示大肠杆菌对美罗培南较为敏感，为 90%，对其余 10 种抗菌药物敏感率普遍较低。按照 Lar 指数的计算公式，若所有菌株的 MIC 都为 R，则 Lar 指数为 1；若所有菌株的 MIC 都为 2R，则 Lar 指数为 2……因此，Lar 指数显示菌株综合 MIC 与抗性值 R 的倍数关系。头孢噻唑、恩诺沙星、环丙沙星、氟苯尼考和氨苄西林 5 种药物的 Lar 指数均高于 10，表明综合 MIC 高于 R 值 10 倍以上，显示其抗性程度之高。

1.1.2 动物源沙门氏菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数

表 1-2. 山东省 2010-2019 年动物源沙门氏菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数统计

抗菌药物	样本数 (株)	MIC (μg/mL) 范围及沙门氏菌 MIC 频率分布 (株)														S%	R%	Lar	总 Lar
		≤0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	≥512				
氨苄西林	1414			2	88	40	92	23	16	117	27	36	57	140	776	18	73	9.86	5.20
阿莫西林-克拉维酸	955			1	41	5	146	28	30	83	269	196	73	37	46	26	65	2.14	
氟苯尼考	1474	1			13	16	61	310	409	122	59	54	86	212	131	27	45	6.12	
环丙沙星	336	3		8	86	9	3	10	3	52	60	65	5	26	6	32	68	12.95	
多西环素	1566	37	166	12	41	45	91	188	220	172	319	157	105	7	6	37	49	1.76	
恩诺沙星	1252	106	162	223	162	192	50	115	35	91	67	29	6	3	11	39	33	5.52	
多粘菌素	1476	4	9	7	104	222	313	423	143	55	20	81	29	42	24	45	55	6.21	
阿米卡星	309				3		3	10	95	65	96	10	2	2	23	57	12	0.92	
头孢噻唑	1475	6	12	8	58	354	449	120	85	55	37	55	35	25	176	60	40	9.24	
庆大霉素	1373	215	40	377	122	51	129	61	71	81	25	60	77	7	57	72	22	2.19	

美罗培南	718	566	18	12	31	31	9	18	20	4	5	2	2			92	7	0.33
------	-----	-----	----	----	----	----	---	----	----	---	---	---	---	--	--	----	---	------

如表 1-2 所示（按敏感率从低到高排序），从抗药率分析，沙门氏菌的总体抗药性水平略低于大肠杆菌，从 Lar 指数和总 Lar 指数可以更加直观地显示出来，沙门氏菌的总 Lar 指数为 5.20，而大肠杆菌为 8.22。从沙门氏菌对各种药物的 Lar 指数看，环丙沙星、氨苄西林和头孢噻呋超过 9，表明菌株抗药程度高。

1.1.3 动物源金黄色葡萄球菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数

表 1-3. 山东省 2010-2019 年动物源金黄色葡萄球菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数统计

抗菌药物	样本数 (株)	MIC (μg/mL) 范围及金黄色葡萄球菌频率分布 (株)														S%	R%	Lar	总 Lar
		≤0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	≥512				
青霉素	147	33		6	12	35	25	10	10	4	5	4	1		2	22	78	50.25	7.01
红霉素	172	53		4		2	1	4		1	1	1	23		82	33	63	32.75	
环丙沙星	142	2	7	3	17	23	41	29	6	9	4		1			37	35	1.20	
氟苯尼考	290		11	6	3	97	41	8	16	46	20	14	14	7	7	54	43	4.22	
克林霉素	148	64	5	8	6	5	3	1	2	3	6	5	18	21	1	56	39	14.85	7.01
恩诺沙星	170	64	13	22	11	10	24	14	6	9	3	3	1			59	21	1.02	
氧氟沙星	148	9		36	29	23	8	2	25	13	3					66	29	0.97	
多西环素	277	8	126	6	13	13	9	10	10	54	25	2		1		67	30	0.50	
庆大霉素	279	3	7	2	101	10	52	24	32	21	13	5	7	2		71	17	0.67	7.01
替米考星	150		55		36	10	7	6	4		1			1	30	79	21	3.28	
头孢噻呋	183	11	2	53	60	28	5	3	6	4	4	3	4			87	11	0.71	
阿米卡星	115			3	3	26	42	25	5		2			7	2	90	8	0.43	
头孢西丁	148		2		24	83	24	5	6	2	1	1				93	7	0.29	7.01
苯唑西林	148	78		38	10	9	3	2	8							93	7	0.18	
阿莫西林-克拉维酸	153	31	21	61	26	7	1		2	1			1	1	1	96	4	0.79	

万古霉素	150	1	118	25	4			1	1		99	1	0.09
------	-----	---	-----	----	---	--	--	---	---	--	----	---	------

参与分析的金黄色葡萄球菌数量少于大肠杆菌和沙门氏菌。另外，金黄色葡萄球菌属于革兰氏阳性菌，所用药物与革兰氏阴性菌有所不同。从表 1-3 敏感率来看，青霉素、红霉素和克林霉素的敏感率较低，Lar 指数很高，可以看出红霉素 MIC>512ug/ml 的比例大，一下子拉高了它的 Lar，较好地反映的高抗药性的危险性。其它大部分药物 Lar 指数相对较低，说明菌株抗药性程度不高。

1.2 健康人来源病原菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数统计

此部分数据来自山东省疾控中心，为养殖场周边自然村落的健康村民。

1.2.1 健康人来源大肠杆菌 MIC 频率分布及敏感率、Lar 指数

表 1-4. 健康人来源大肠杆菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数统计

抗菌药物 浓度(μg/ml)	大肠杆菌 MIC 频率分布												样本数	敏感率 (S%)	Lar 指数	总 Lar 指数
	≤0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	≥128				
头孢他啶- 阿维巴坦			657	23	3	4		1					688	100%	0.02	0.52
厄他培南			678	8		1	1		1				689	100%	0.14	
阿米卡星							676	5			1	7	689	99%	0.08	
美罗培南		645	12	14	6	8	3	1					689	98%	0.05	
亚胺培南		145	481	186	16	11	7						846	98%	0.09	
多粘菌素	1		50	753	7	9	11		2				833	98%	0.15	
头孢西丁					39	405	287	56	13	11	12	16	839	94%	0.22	
头孢他啶			543	127	18	43	36	41	19	15	4		846	91%	0.13	
氨曲南			553	1	13	12	20	20	23	47			689	87%	0.21	
呋喃妥因										597	82	10	689	87%	0.29	
环丙沙星	190	41	193	217	36	22	127	4	5	2	1		838	81%	0.3	
氯霉素*							539	141	19	11	104	25	839	81%	0.51	
头孢噻肟*		77	545	10	12	8	9	4	50	124			839	77%	1.49	

庆大霉素	96	5	3	6	15	9	16		150	69%	0.7
氨苄西林-舒巴坦	20	203	151	199	205	47	18	2	845	68%	0.33
链霉素*			2	80	293	90	224		689	67%	0.51
头孢唑啉*	1	4	50	27	9	1	58		150	61%	0.45
复方新诺明*	355	10	2	1	2	318			688	53%	0.96
萘啶酸*	8		301	58	26	40	321	92	846	46%	1.32
氨苄西林*	12	301	27	8	5	7	362	124	846	41%	1.48
四环素*	183	96	3	7	5	460	92		846	33%	1.56

(注*: MIC 测定范围过窄, 超出测定范围的数量超出 30%以上, 对 Lar 指数计算影响大, 导致 Lar 偏低。下同。)

健康人来源的大肠杆菌, 总体上抗药程度不高, 半数以上药物的敏感率在 80%以上, 但一些抗菌药物如复方新诺明、链霉素、氨苄西林、四环素等, 敏感率较低, 为 30%-50%。

Lar 指数的意义在于指示药物的抗药程度的高低, 越高的 MIC 值和菌株数量对 Lar 指数的计算贡献越大, 但某些药物, 如氯霉素、头孢噻肟、链霉素、头孢唑啉、复方新诺明、萘啶酸、氨苄西林和四环素, 由于药物的 MIC 测定范围过窄, 未测至上限的具体值, 超出测定范围的菌株数量超高 30%以上, 氨苄西林和四环素甚至超过 50%, 而超出范围的数据均以 2 倍的处理方式计算, 更高 MIC 值则无法明确显示, 从而导致 Lar 指数严重偏低, 参考意义不大。

1.2.2 健康人来源沙门氏菌 MIC 频率分布及敏感率、Lar 指数

表 1-5. 健康人来源沙门氏菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数统计

抗菌药物\浓度(μg/ml)	沙门氏菌 MIC 频率分布												样本数	敏感率 (S%)	Lar 指数	总 Lar 指数
	≤0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	≥128				
亚胺培南		98		11	5	2	1	2	5				124	92%	0.26	1.16
环丙沙星	18	12	37	33	2	4	3	2	1	2	1		115	89%	0.46	
头孢西丁					64		26	17	12	1	3		123	87%	0.18	
庆大霉素				96		3	2	2	7	2	7		119	85%	0.37	
头孢他啶				80		6	9	10	8	5	6		124	77%	0.42	

头孢唑啉*		1		2	20	36	19	9	32				119	73%	0.4
多粘菌素	2	2	36	13	26	37	6						122	65%	0.57
头孢噻肟*	63		8	1	8	2	7	30					119	61%	1.2
氯霉素*						48	11	6	3	8	44		120	49%	1.72
萘啶酸*				5		12	22	6	5	6	67		123	37%	2.4
四环素*			5		14	4	4	4	12	81			124	19%	2.88
氨苄西林-舒巴坦				13		3	6	51	36	10	5		124	18%	0.84
氨苄西林*				13		3			1	1	106		124	13%	3.45

从抗菌药物敏感率和 Lar 指数看，沙门氏菌抗药程度高于大肠杆菌。四环素、氨苄西林-舒巴坦及氨苄西林的敏感率低于 20%。由于药物的 MIC 测定范围过窄，如氨苄西林超出范围的 MIC 值占 85%，导致 Lar 指数计算偏差很大。

1.3 医院病人来源病原菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数统计

此部分数据来自山东省立医院。

1.3.1 医院病人来源大肠杆菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数

表 1-6. 医院病人来源大肠杆菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数统计

抗菌药物\浓度(μg/ml)	大肠杆菌 MIC 频率分布												样本数	敏感率 (S%)	Lar 指数	总 Lar 指数
	≤0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	≥256				
亚胺培南			49	50									99	100%	0.19	1.39
厄他培南		48	50										98	100%	0.19	
多粘菌素		87			1								88	100%	0.07	
阿米卡星				43	44	8	3			1	1		100	98%	0.06	
哌拉西林-他唑巴坦					46	44	4	1	1	2	2		100	95%	0.06	
头孢替坦			32		47	47	10		11	1	1		149	91%	0.1	
呋喃妥因								38	5	5	1	1	50	86%	0.23	
美罗培南		76					1	13					90	84%	0.71	

头孢吡肟			30	29	17	3	2	1	2	7	9		100	81%	0.56
氨曲南			29	23		17		10	3	9	9		100	69%	1.31
妥布霉素			27	27	3	4	24	8	7				100	61%	0.38
庆大霉素			26	69	1	6	1	68	21				192	53%	0.61
头孢曲松			26	25			1	3	7	19	19		100	51%	9.91
头孢噻肟*				25			1	3	2	19			50	50%	6.8
头孢唑啉*				16		1		4	1	26			48	44%	1.16
左氧氟沙星*	11	5	1	23	1	6	27	26					100	41%	0.86
环丙沙星*	18	12	9	2	1	30	28						100	41%	0.89
阿莫西林-克拉维酸*					10		50	45	25	28			158	38%	0.74
头孢他啶*					23		7	6	1		29		66	35%	3.73
复方新诺明*		23		23		68		28					142	32%	0.66
氨苄西林-舒巴坦*				6	10	5	9	14	26	30			100	30%	0.97
四环素*				24		1		67					92	27%	0.75
氨苄西林*				4	8	4	1	1	132	42			192	9%	1.13

省立医院病人大肠杆菌的抗药性总体水平高于健康人的数据，对碳青霉烯类抗菌药物很敏感。Lar 指数计算存在同样问题。

1.3.2 医院病人来源沙门氏菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数

表 1-7. 医院病人来源沙门氏菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数统计

抗菌药物\浓度(μg/ml)	沙门氏菌 MIC 频率分布											样本数	敏感率 (S%)	Lar 指数	总 Lar 指数
	≤0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	≥128				
多粘菌素		14										14	100%	0.06	1
环丙沙星	1	16	9		1	1						28	93%	0.13	
左氧氟沙星*	1	5	35	18			1		1		7	68	87%	1.79	
头孢曲松*		1	2	21						4		28	86%	2.48	
复方新诺明				19				6				25	76%	0.57	
阿莫西林-克拉维酸				2		5	10	18		7	1	43	40%	0.7	

氨苄西林*	10	1	1	24	31	67	18%	1.29
-------	----	---	---	----	----	----	-----	------

省立医院病人沙门氏菌总体抗药性水平与大肠杆菌相当。

1.3.3 医院病人来源肺炎克雷伯菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数

表 1-8. 医院病人来源肺炎克雷伯菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数统计

抗菌药物\浓度(μg/ml)	肺炎克雷伯菌 MIC 频率分布													样本数	敏感率 (S%)	Lar 指数	总 Lar 指数
	≤0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	≥1024			
四环素				8		15	2	29							54	100%	0.08
头孢吡肟				46	1	1	1			1					50	98%	0.08
多粘菌素		27		7	1	1									36	97%	0.14
头孢替坦						47				3					50	94%	0.12
阿米卡星				42	50		1	1	2		4				100	94%	0.12
左氧氟沙星		34		11	1		4								50	92%	0.13
氨曲南		46		42			1	1		6					96	92%	0.3
妥布霉素			45	44		1	8		1						99	90%	0.11
亚胺培南	25		1	60	1	1		12							100	86%	0.65
哌拉西林-他唑巴坦			41			41	3		10	2	3				100	85%	0.08
厄他培南			50						2	1	3	2		1	59	85%	17.57
头孢噻肟				39				2		9					50	78%	3.23
头孢唑啉				38						12					50	76%	0.5
美罗培南			40					13							53	75%	1.08
头孢曲松			35	39		1	1	6		9	9				100	74%	4.73
氨苄西林-舒巴坦			35		3	12	20	4	16		10				100	70%	0.65
庆大霉素			34	71			1	34	1		13				154	68%	0.95
头孢他啶*					32		3	1			15				51	63%	2.48
复方新诺明	25	12	3	44	4	40	14	12							154	57%	0.43
环丙沙星		35	1	7	38	4	5		2	2		6			100	43%	4.69

1.79

阿莫西林-克拉维酸*	14	8	2	8	24	24	25						105	30%	0.85
氨苄西林*			14	14	2	54	20						104	27%	0.96
呋喃妥因					3	9	26	9	3				50	24%	1.23

肺炎克雷伯菌总体抗药水平高于大肠杆菌和沙门氏菌，尤其是碳青霉烯类抗菌药物。

1.3.4 医院病人来源铜绿假单胞菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数

表 1-9. 医院病人来源铜绿假单胞菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数统计

抗菌药物\浓度(μg/ml)	铜绿假单胞菌 MIC 频率分布												样本数	敏感率 (S%)	Lar 指数	总 Lar 指数
	≤0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	≥256				
多粘菌素		49		50	1	1	1						102	98%	0.09	0.26
妥布霉素			36	45	1	2	3		1				88	95%	0.09	
阿米卡星				31	35	7	3	5	3	1	2		87	93%	0.12	
亚胺培南			4	16	45		5	2	4				76	86%	0.51	
氨曲南				9	14	10	8	3	3	2			49	84%	0.26	
哌拉西林-他唑巴坦				1	17	19	31	3		4	7	3	85	84%	0.21	
左氧氟沙星	6	4	24	29	12	5	4	5					89	84%	0.28	
庆大霉素			29	72	5	11	10	13	1				141	83%	0.2	
头孢吡肟			12	9	26	13	13	7	4	2	3		89	82%	0.34	
环丙沙星	23	23	13	13	6	3	8						89	81%	0.33	
美罗培南			36		3	4		10					53	74%	0.47	

铜绿假单胞菌总体抗药性水平相对较低，所测药物敏感率均高于 70%，综合 Lar 指数为 0.26。

1.3.5 医院病人来源鲍曼不动杆菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数

表 1-10. 医院病人来源鲍曼不动杆菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数统计

抗菌药物\浓度(μg/ml)	不动杆菌 MIC 频率分布											样本数	敏感率 (S%)	Lar 指数	总 Lar 指数
	≤0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	≥128				
多粘菌素		38	2	12		1						53	98%	0.12	1.28

庆大霉素*		23	49	2	13	2	61	27		177	49%	0.7	
复方新诺明*	2		51	6	48	1	19			127	46%	0.56	
妥布霉素*		23						27		50	46%	1.09	
左氧氟沙星*	17	1		2	4		26			50	40%	1.1	
亚胺培南*		18		1				30		49	39%	2.48	
美罗培南*		2	47	1		1	76			127	39%	1.25	
氨苄西林-舒巴坦*			17		1				32	50	36%	1.29	
环丙沙星*	15	3				32				50	36%	1.3	
头孢吡肟*		1		10	3	3		3	30	50	34%	2.5	
四环素*			3				50			53	6%	0.95	
头孢曲松*						2	13	2		33	50	4%	1.41
多西环素*	1							22		23	4%	1.91	

鲍曼不动杆菌总体抗药水平最高，除多粘菌素外，其他抗菌药物敏感率均低于 50%，有的甚至低于 10%。因为大部分药物的 MIC 测定范围过窄，抗药程度的高低无法通过 Lar 指数准确表征。

1.3.6 医院病人来源金黄色葡萄球菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数

表 1-11. 医院病人来源金黄色葡萄球菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数统计

抗菌药物\浓度(μg/ml)	金黄色葡萄球菌 MIC 频率分布								样本数	敏感率 (S%)	Lar 指数	总 Lar 指数
	≤0.25	0.5	1	2	4	8	16	≥32				
万古霉素	38	148	195	3					385	100%	0.05	0.76
复方新诺明		237	2	1	5	12	24		281	85%	0.55	
庆大霉素	36	237	1	2	2	12	31	13	334	83%	0.21	
四环素*	37		169	3		6	69		284	74%	0.29	
环丙沙星	33			4	2		11		50	74%	0.96	
左氧氟沙星	19	5		4		2	9		39	72%	1.05	
阿莫西林-克拉维酸		1			16	9	28		54	48%	0.68	
头孢他啶*						13	41		54	24%	0.44	

红霉素*	60	9	3	1	218	76	386	23%	0.97
青霉素*	8	258	49		1		316	0%	2.38

所测菌株未见抗万古霉素金黄色葡萄球菌，所有菌株对青霉素都有抗性。

1.3.7 医院病人来源奇异变形杆菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数

表 1-12. 医院病人来源奇异变形杆菌 MIC 频率分布、敏感率及 Lar 指数统计

抗菌药物\浓度(μg/ml)	奇异变形杆菌 MIC 频率分布											样本数	敏感率 (S%)	Lar 指数	总 Lar 指数
	≤0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	≥128				
厄他培南		45										45	100%	0.12	1.18
美罗培南				45								45	100%	0.06	
氨曲南			49						1			50	98%	0.14	
头孢替坦			12		32		4		2			50	96%	0.05	
哌拉西林-他唑巴坦			13		32		3		2			50	96%	0.1	
阿米卡星				43		2	2	2			1	50	94%	0.14	
头孢吡肟			26		2	3	1		1			33	79%	0.26	
头孢曲松*			38		1		1				10	50	76%	6.54	
氨苄西林-舒巴坦*				21		1	8	3		17		50	60%	1.53	
妥布霉素	6		19	1	3		10	7	4			50	58%	0.84	
庆大霉素			31	24		5	22	5	3		5	95	58%	1.38	
左氧氟沙星	13		15	11	2	6		3				50	56%	0.96	
复方新诺明*				18	1			26				45	42%	1.21	
氨苄西林*				21	14			2	30	28		95	37%	1.86	
环丙沙星	17		1	1	19		12					50	34%	2.75	
头孢他啶					30		14	4	1		1	50	0%	0.99	

奇异变形杆菌抗药水平和大肠杆菌、沙门氏菌基本持平，对碳青霉烯类抗菌药物较敏感。

综上，医院来源病原菌的抗药性有显著的种属特点，其中以不动杆菌最高，其次是肺炎克雷伯菌，肠杆菌科各菌抗药性水平基本持平，金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌比较敏感。

1.4 人源病原菌与动物源病原菌抗药水平的比较

在人源和动物源病原菌检测的抗菌药物中，有部分药物重合，将其分为三类：第一类为人医和兽医常用药物，阿米卡星、环丙沙星、庆大霉素、氨苄西林；第二类为用作禽畜生长促进剂的多粘菌素；第三类为用于人医临床而动物临床未使用的美罗培南。以大肠杆菌为例，比较人源和动物源的抗药水平和特点。

表 1-13. 三种来源大肠杆菌对常用药物的抗药水平比较

抗菌药物/ 浓度 (µg/ml)	来源	大肠杆菌 MIC 频率分布														样本数	敏感率 (S%)	Lar 指数
		≤0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	≥512			
阿米卡星	健康人							676	5			1	7			689	99%	0.08
	病人					43	44	8	3			1	1			100	98%	0.06
	畜禽	3	2	22	40	160	397	353	511	203	112	33	21	22	643	2522	67%	2.19
环丙沙星	健康人	190	41	193	217	36	22	127	4	5	2	1				838	81%	0.3
	病人		18	12	9	2	1	30	28							100	41%	0.89*
	畜禽	144	43	63	480	117	136	161	362	349	417	257	147	61	203	2940	29%	15.13
庆大霉素	健康人				96		5	3	6	15	9	16				150	69%	0.7*
	病人				26	69	1	6	1	68	21					192	53%	0.61*
	畜禽	302		299	390	550	625	346	343	442	370	357	395	71	422	4912	51%	4.23
氨苄西林	健康人					12	301	27	8	5	7	362	124			846	41%	1.48*
	病人					4	8	4	1	1	132	42				192	9%	1.13*
	畜禽		2	5	76	29	146	252	65	69	83	64	164	621	3200	4776	12%	11.96

(注*：MIC 测定范围过窄，对 Lar 指数计算影响大，导致 Lar 偏低。下同)

从阿米卡星、环丙沙星、庆大霉素、氨苄西林的敏感率来看，健康人来源的大肠杆菌相对最为敏感，其次是病人来源，而动物源大

肠杆菌敏感率最低。氨苄西林是使用期近 60 年的药物，不同来源的大肠杆菌对氨苄西林的敏感率普遍较低，病人源和动物源大肠杆菌在 10%左右，说明多数菌株对此药已经积累了相当的抗药性。

从 Lar 指数看，动物源大肠杆菌的 Lar 指数远远高于人源，是因为人源大肠杆菌 MIC 测定范围很窄，测定上限设置在抗性值 R 附近，超出检测限比例占 10-50%以上，而超出范围的数据均以 2 倍的处理方式计算，导致 Lar 指数偏低，无比较意义。

表 1-14. 三种来源大肠杆菌对多粘菌素的抗药水平比较

多粘菌素浓度(μg/ml)	大肠杆菌 MIC 频率分布													样本数	敏感率 (S%)	Lar 指数
	≤0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	≥512			
健康人来源		50	753	7	9	11		2						833	98%	0.15
病人来源		87			1									88	100%	0.07
动物来源	304	83	236	931	935	924	744	507	140	79	46	38	17	4984	50%	2.47

人源大肠杆菌对多粘菌素的敏感率很高，接近 100%，而动物源大肠杆菌则低至 50%。从 Lar 指数看，动物源大肠杆菌的 Lar 指数也高于人源。此现象可能与多粘菌素类抗菌药物长期作为禽畜生长促进剂的使用有关。

表 1-15. 三种来源大肠杆菌对美罗培南的抗药水平比较

美罗培南浓度(μg/ml)	大肠杆菌 MIC 频率分布														敏感率 (S%)	Lar 指数
	≤0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256			
健康人来源		645	12	14	6	8	3	1						689	98%	0.05
病人来源				76				1	13					90	84%	0.71*
动物来源	1637	151	28	182	19	29	22	46	44	53	22	10	2	2245	90%	0.71

健康人来源的大肠杆菌对美罗培南很敏感，而医院来源大肠杆菌敏感率明显降低。美罗培南是仅用于人医的碳青酶烯类抗菌药物，动物临床不允许使用，但动物源大肠杆菌也有少部分菌株具有较高抗性，应该引起足够重视。

本报告以山东省积累的兽医、医院、疾控三个领域抗药性数据为例，说明了 Lar 指数如何将抗药性归一化从而简便地进行不同层

面的比较。Lar 比敏感率和抗药率更为细致准确地反映了抗药性的程度和分布，动物源细菌比医院病人、社区健康人高，医院病人比健康人群高。值得注意的是医院和疾控、食品均采用自动化药敏检测仪器，设置的 MIC 范围较窄，高端接近 R 值，这适合医院的抗药性水平和判定抗菌药物是否敏感的目的，但是对于抗药性较高的病原菌则非常不适应，某些药物超出最高设置值的 MIC 比例超过 50%以上，出现这样的结果应该重新设置范围测定，才能得到准确的 MIC 频率分布和 Lar。我们对超出范围的菌株按照该 MIC 的 2 倍处理，但仍然低估了其 Lar 指数，高 MIC 及其比例对 Lar 拉高效应很强。

二、山东省区域性病原菌基因型、转移元件及传播规律的研究

细菌产生抗药性意味着抗菌药物原有的抗菌机制无法起到有效作用。基于抗菌药物的抗菌机制，可将细菌抗药原因大致分为五种：灭活酶或钝化酶的产生、药物作用靶位改变、细菌外膜通透性改变、主动流出系统作用、细菌生物被膜的形成等。细菌既可通过其中一种机制产生抗药性，也可通过多种机制共同作用产生抗药性。表 1-16 列出本项目检测的抗性基因。

表 2-1 检测的抗性基因

类别	抗药性机制	基因
氨基糖苷类 抗药性	乙酰转移酶（aac）	<i>aac-2-Ia, aac-2-Ib, aac-2-Ic, aac-2-Id, aac-2-I, aac-3-Ia, aac-3-IIa, aac-3-IIb, aac-3-III, aac-3-IV, aac-3-IX, aac-3-VI, aac-3-VIII, aac-3-VII, aac-3-X, aac-6-I, aac-6-Ia, aac-6-Ib, aac-6-Ic, aac-6-Ie, aac-6-If, aac-6-Ig, aac-6-IIa, aac-6-IIb</i>
	核苷酸转移酶	<i>aadD, ant-2-Ia, ant-2-Ib, ant-3-Ia, ant-4-IIa, ant-6-Ia, aad9, aad-9-Ib</i>
	磷酸转移酶	<i>aph-3-Ia, aph-3-Ib, aph-3-IIIa, aph-3-IVa, aph-3-Ia, aph-3-Ib, aph-3-Ic, aph-3-VIIa, aph-3-VIa, aph-3-Va, aph-3-Vb, aph-4-Ib, aph-6-Ia, aph-6-Ib, aph-6-Ic, aph-6-Id</i>
β内酰胺类抗 药性	A 组β内酰胺酶	<i>bla_{IMI}, bla_{CTX-M}, bla_{GES}, bla_{KPC}, bla_{PER}, bla_{VEB}, bla_{SME}, bla_{TEM}, bla_{AER}, bla_{CARB}, bla_{SHV-LEN}, bla_{BEL}, bla_{OXY}, bla_{OKP}, bla_{ROB}, bla_{TLA}, bla_{VCC}</i>
	B 组β内酰胺酶	<i>bla-B1, bla-B2, bla-B3</i>
	C 组β内酰胺酶	<i>bla_{ACC}, bla_{ACT}, bla_{DHA}, bla_{FOX}, bla_{MIR}, bla_{OCH}, bla_{SRT}, bla_{PDC}, bla_{AQU}, bla_{ADC}, bla_{CepS}, bla_{BUT}</i>

	D 组β内酰胺酶	<i>bla_{OXA}, bla_{LCR}, bla_{NPS}, bla_{MSI-OXA}</i>
大环内酯-林可酰胺-链阳菌素抗药性 (MLSB)	<i>erm</i> 类 rRNA 甲基化酶	<i>ermA, ermB, ermC, ermD, ermE, ermF, ermG, ermH, ermN, ermO, ermQ, ermR, ermS, ermT, ermU, ermV, ermW, ermX, ermY</i>
	ATP 结合转运蛋白	<i>carA, msrA, oleB, srmB, tlrC, vgaA, vgaB</i>
	超家族转运蛋白	<i>lmrA, lmrB, mefA</i>
	酯酶	<i>ereA, ereB</i>
	水解酶	<i>vgbA, vgbB</i>
	转移酶	<i>lnuA, lnuB, vatA, vatB, vatC, vatD, vatE</i>
	磷酸化酶	<i>mphA, mphB, mphC</i>
多药转运蛋白	ATP 结合盒式转运蛋白	<i>lsa</i>
	超家族转运蛋白	<i>bmr, emeA, pmrA, rosA</i>
四环素类抗药性	四环素外排蛋白	<i>otrB, tcr-3, tet30, tet31, tet33, tet38, tet39, tet40, tet41, tetA, tetB, tetC, tetD, tetE, tetG, tetH, tetJ, tetK, tetL, tetPA, tetV, tetY, tetZ</i>
	核糖体保护蛋白	<i>otrA, tet, tet32, tet36, tetM, tetO, tetPB, tetQ, tetS, tetT, tetW</i>
万古霉素抗药性	<i>vanA</i> 操纵子	<i>vanA, vanHA, vanRA, vanSA, vanXA, vanYA</i>
	<i>vanB</i> 操纵子	<i>vanB, vanHB, vanRB, vanSB, vanWB, vanXB, vanYB</i>
	<i>vanC</i> 操纵子	<i>vanC, vanRC, vanSC, vanT, vanXYC</i>
	<i>vanD</i> 操纵子	<i>vanD, vanHD, vanRD, vanSD, vanXD, vanYD</i>
	<i>vanE</i> 操纵子	<i>vanE, vanRE, vanSE, vanTE, vanXYE</i>
	<i>vanG</i> 操纵子	<i>vanG, vanRG, vanSG, vanTG, vanUG, vanWG, vanXYG, vanYG</i>
NDM	NDM	<i>NDM-1, NDM-2, NDM-3, NDM-4, NDM-5, NDM-6, NDM-7, NDM-8, NDM-9, NDM-10, NDM-11, NDM-12, NDM-13, NDM-14, NDM-15, NDM-16, NDM-17</i>
MCR	MCR	<i>mcr-1, mcr-1.2, mcr-2, mcr-3, mcr-4, mcr-5</i>

2.1 禽源多重高抗大肠杆菌的抗性基因和毒力基因及传播

多重高抗大肠杆菌菌株的传播和危害引起广泛关注，本项目分离大肠杆菌上千株，经药敏试验选择多重高抗菌株，进行抗药基因

和毒力基因分析，并用联合用药的方式探索其应对策略。对氨苄西林、头孢噻肟、头孢噻吩、多西环素、氟苯尼考的抗药率均为 100%，对恩诺沙星、头孢曲松和庆大霉素，分别各有 1 株菌为敏感，抗药率高达 96.7%。不但如此，菌株对各种药物的 MIC 很高，远远高于 CLSI 规定的 R 值，如氨苄西林和氟苯尼考，几乎所有菌株的 MIC 都大于等于 512 μg/ml；对头孢类药物 MIC 大于等于 512 μg/ml 的菌株占 80%以上；对恩诺沙星和庆大霉素，MIC 高于 128 μg/ml 的菌株占 50%以上。这些数据表明这些菌株为高抗多抗菌株，此类菌株在动物临床中并不罕见。

检测大肠杆菌抗性基因包括：β-内酰胺类：*bla_{CTX-M}*，*bla_{SHV}*，*bla_{TEM}*；喹诺酮类：*qnrA*，*qnrB*，*qnrS*，*qepA*，*oqxA*，*oqxB*；氨基糖苷类：*aadA1*，*aadA2*，*strA-strB*，*aadB*，*aacC2*，*aac(3')-IV*，*aph(3')-Ia*，*aph(3')-IIa*；四环素类：*tetA*，*tetB*，*tetC*；氟苯尼考：*floR*

检测大肠杆菌毒力基因包括：*eaeA*，*stx1*，*stx2*，*fyuA*，*fimC*，*hlyF*，*sitA*，*astA*，*cva/cvi*，*vat*，*tsh*，*iss*，*papC*，*iucD*，*irp2*

经检测，不管多重高抗大肠杆菌还是普通病原性大肠杆菌均携带多种毒力基因，同时也携带多种抗性基因，两者并无必然关联。统计结果如下表所示：

表 2-2. 部分多重高抗大肠杆菌的抗性基因和毒力基因

菌株编号	抗性基因																毒力基因											
	β-内酰胺类			喹诺酮类			氨基糖苷类						四环素类	氟苯尼考														
WFZC-ZF6	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>bla</i> _{TEM}	<i>oqx</i> <i>A</i>	<i>oqx</i> <i>B</i>			<i>aad</i> <i>A2</i>	<i>aad</i> <i>B</i>			<i>aph</i> (3')- <i>Ia</i>	<i>aph</i> (3')- <i>IIa</i>	<i>strA-strB</i>		<i>floR</i>												
WFZC-ZG5a	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>bla</i> _{TEM}	<i>oqx</i> <i>A</i>	<i>oqx</i> <i>B</i>		<i>aad</i> <i>A1</i>	<i>aad</i> <i>A2</i>	<i>aad</i> <i>B</i>	<i>aac</i> <i>C2</i>		<i>aph</i> (3')- <i>Ia</i>	<i>aph</i> (3')- <i>IIa</i>	<i>strA-strB</i>	<i>tet</i> <i>B</i>	<i>floR</i>			<i>fim</i> <i>C</i>									
WFZC-ZG6	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>bla</i> _{TEM}	<i>oqx</i> <i>A</i>	<i>oqx</i> <i>B</i>			<i>aad</i> <i>A2</i>	<i>aad</i> <i>B</i>	<i>aac</i> <i>C2</i>		<i>aph</i> (3')- <i>Ia</i>	<i>aph</i> (3')- <i>IIa</i>	<i>strA-strB</i>	<i>tet</i> <i>B</i>	<i>floR</i>												
WFZC-Z2G	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>bla</i> _{TEM}	<i>oqx</i> <i>A</i>	<i>oqx</i> <i>B</i>				<i>aad</i> <i>B</i>	<i>aac</i> <i>C2</i>		<i>aph</i> (3')- <i>Ia</i>	<i>aph</i> (3')- <i>IIa</i>	<i>strA-strB</i>		<i>floR</i>			<i>fim</i> <i>C</i>									
WFZC-Z3G	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>bla</i> _{TEM}	<i>oqx</i> <i>A</i>	<i>oqx</i> <i>B</i>			<i>aad</i> <i>A2</i>	<i>aad</i> <i>B</i>	<i>aac</i> <i>C2</i>		<i>aph</i> (3')- <i>Ia</i>	<i>aph</i> (3')- <i>IIa</i>	<i>strA-strB</i>				<i>fim</i> <i>C</i>	<i>hly</i> <i>F</i>	<i>iuc</i> <i>D</i>				<i>sit</i> <i>A</i>				
WFZC-Z7G	<i>bla</i> _{CTX-M}	<i>bla</i> _{SHV}	<i>bla</i> _{TEM}	<i>oqx</i> <i>A</i>	<i>oqx</i> <i>B</i>	<i>qnr</i> <i>S</i>			<i>aad</i> <i>B</i>	<i>aac</i> <i>C2</i>		<i>aph</i> (3')- <i>Ia</i>	<i>aph</i> (3')- <i>IIa</i>	<i>strA-strB</i>		<i>floR</i>			<i>fim</i> <i>C</i>									
WFZC-Z8G	<i>bla</i> _{CTX-M}				<i>oqx</i> <i>B</i>	<i>qnr</i> <i>S</i>	<i>aad</i> <i>A1</i>					<i>aph</i> (3')- <i>Ia</i>	<i>aph</i> (3')- <i>IIa</i>			<i>floR</i>			<i>fim</i> <i>C</i>									

WFZC-Z9Ga	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>bla</i> _{TEM}	<i>oqx</i> <i>A</i>	<i>oqx</i> <i>B</i>			<i>aadA</i> 2	<i>aad</i> <i>B</i>	<i>aac</i> <i>C</i> 2		<i>aph</i> (3')-Ia	<i>aph</i> (3')-IIa	<i>strA</i> - <i>strB</i>		<i>flo</i> <i>R</i>			<i>fim</i> <i>C</i>	<i>hly</i> <i>F</i>	<i>iuc</i> <i>D</i>			<i>sit</i> <i>A</i>		
WFZC-J2F	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>bla</i> _{TEM}	<i>oqx</i> <i>A</i>	<i>oqx</i> <i>B</i>	<i>qnr</i> <i>S</i>		<i>aadA</i> 2	<i>aad</i> <i>B</i>	<i>aac</i> <i>C</i> 2		<i>aph</i> (3')-Ia	<i>aph</i> (3')-IIa	<i>strA</i> - <i>strB</i>		<i>flo</i> <i>R</i>			<i>fim</i> <i>C</i>					<i>sit</i> <i>A</i>		
WFZC-J3F	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>bla</i> _{TEM}	<i>oqx</i> <i>A</i>	<i>oqx</i> <i>B</i>	<i>qnr</i> <i>S</i>		<i>aadA</i> 2		<i>aac</i> <i>C</i> 2				<i>strA</i> - <i>strB</i>		<i>flo</i> <i>R</i>	<i>cva/cvi</i>		<i>fim</i> <i>C</i>		<i>iuc</i> <i>D</i>			<i>sit</i> <i>A</i>		
WFZC-J4F	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>bla</i> _{TEM}	<i>oqx</i> <i>A</i>	<i>oqx</i> <i>B</i>	<i>qnr</i> <i>S</i>				<i>aac</i> <i>C</i> 2				<i>strA</i> - <i>strB</i>		<i>flo</i> <i>R</i>			<i>fim</i> <i>C</i>		<i>iuc</i> <i>D</i>			<i>sit</i> <i>A</i>	<i>stx</i> 2	
WFZC-J6G	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>bla</i> _{TEM}	<i>oqx</i> <i>A</i>	<i>oqx</i> <i>B</i>	<i>qnr</i> <i>S</i>	<i>aadA</i> 1		<i>aad</i> <i>B</i>	<i>aac</i> <i>C</i> 2		<i>aph</i> (3')-Ia	<i>aph</i> (3')-IIa	<i>strA</i> - <i>strB</i>		<i>flo</i> <i>R</i>										
WFZC-J9G	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>bla</i> _{TEM}	<i>oqx</i> <i>A</i>	<i>oqx</i> <i>B</i>	<i>qnr</i> <i>S</i>			<i>aad</i> <i>B</i>	<i>aac</i> <i>C</i> 2				<i>strA</i> - <i>strB</i>		<i>flo</i> <i>R</i>			<i>fim</i> <i>C</i>		<i>iuc</i> <i>D</i>			<i>sit</i> <i>A</i>	<i>stx</i> 2	
WFZC-JF1-3	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>bla</i> _{TEM}	<i>oqx</i> <i>A</i>	<i>oqx</i> <i>B</i>			<i>aadA</i> 2	<i>aad</i> <i>B</i>			<i>aph</i> (3')-Ia	<i>aph</i> (3')-IIa		<i>tet</i> <i>B</i>				<i>fim</i> <i>C</i>	<i>hly</i> <i>F</i>	<i>iuc</i> <i>D</i>	<i>iss</i>		<i>sit</i> <i>A</i>		
YGFXJ-3c	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>bla</i> _{TEM}	<i>oqx</i> <i>A</i>	<i>oqx</i> <i>B</i>	<i>qnr</i> <i>S</i>	<i>aadA</i> 1			<i>aac</i> <i>C</i> 2				<i>strA</i> - <i>strB</i>		<i>flo</i> <i>R</i>			<i>fim</i> <i>C</i>		<i>iuc</i> <i>D</i>			<i>sit</i> <i>A</i>		
YGFXJ-4c	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>bla</i> _{TEM}	<i>oqx</i> <i>A</i>	<i>oqx</i> <i>B</i>	<i>qnr</i> <i>S</i>	<i>aadA</i> 1			<i>aac</i> <i>C</i> 2				<i>strA</i> - <i>strB</i>		<i>flo</i> <i>R</i>			<i>fim</i> <i>C</i>		<i>iuc</i> <i>D</i>			<i>sit</i> <i>A</i>		
YGFXJ-5a	<i>bla</i> _{CTX-M}			<i>oqx</i> <i>A</i>	<i>oqx</i> <i>B</i>					<i>aac</i> <i>C</i> 2		<i>aph</i> (3')-Ia	<i>aph</i> (3')-IIa	<i>strA</i> - <i>strB</i>		<i>flo</i> <i>R</i>			<i>fim</i> <i>C</i>		<i>iuc</i> <i>D</i>			<i>sit</i> <i>A</i>		
YGFXJ-13c	<i>bla</i> _{CTX-M}			<i>oqx</i> <i>A</i>	<i>oqx</i> <i>B</i>	<i>qnr</i> <i>S</i>	<i>aadA</i> 1			<i>aac</i> <i>C</i> 2	<i>aac</i> (3')-IV					<i>flo</i> <i>R</i>		<i>eaeA</i>	<i>fim</i> <i>C</i>	<i>hly</i> <i>F</i>	<i>iuc</i> <i>D</i>	<i>iss</i>		<i>sit</i> <i>A</i>		
YGFXJ-14a	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>bla</i> _{TEM}	<i>oqx</i> <i>A</i>	<i>oqx</i> <i>B</i>		<i>aadA</i> 1			<i>aac</i> <i>C</i> 2				<i>strA</i> - <i>strB</i>		<i>flo</i> <i>R</i>			<i>fim</i> <i>C</i>		<i>iuc</i> <i>D</i>			<i>sit</i> <i>A</i>		
YGFXJ-18a	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>bla</i> _{TEM}		<i>oqx</i> <i>B</i>	<i>qnr</i> <i>S</i>	<i>aadA</i> 1			<i>aac</i> <i>C</i> 2	<i>aac</i> (3')-IV					<i>flo</i> <i>R</i>			<i>fim</i> <i>C</i>		<i>iuc</i> <i>D</i>			<i>sit</i> <i>A</i>		
174 号	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>bla</i> _{TEM}		<i>oqx</i> <i>B</i>			<i>aadA</i> 2	<i>aad</i> <i>B</i>	<i>aac</i> <i>C</i> 2	<i>aac</i> (3')-IV	<i>aph</i> (3')-Ia	<i>aph</i> (3')-IIa	<i>strA</i> - <i>strB</i>		<i>flo</i> <i>R</i>		<i>eaeA</i>	<i>fim</i> <i>C</i>	<i>hly</i> <i>F</i>	<i>iuc</i> <i>D</i>	<i>papC</i>	<i>sit</i> <i>A</i>			
85 号	<i>bla</i> _{CTX-M}	<i>bla</i> _{SHV}	<i>bla</i> _{TEM}	<i>oqx</i> <i>A</i>	<i>oqx</i> <i>B</i>				<i>aad</i> <i>B</i>	<i>aac</i> <i>C</i> 2	<i>aac</i> (3')-IV	<i>aph</i> (3')-Ia	<i>aph</i> (3')-IIa	<i>strA</i> - <i>strB</i>	<i>tet</i> <i>B</i>	<i>flo</i> <i>R</i>			<i>fim</i> <i>C</i>	<i>hly</i> <i>F</i>	<i>iuc</i> <i>D</i>	<i>iss</i>		<i>sit</i> <i>A</i>		
142 号	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>bla</i> _{TEM}	<i>oqx</i> <i>A</i>	<i>oqx</i> <i>B</i>			<i>aadA</i> 2	<i>aad</i> <i>B</i>	<i>aac</i> <i>C</i> 2	<i>aac</i> (3')-IV	<i>aph</i> (3')-Ia	<i>aph</i> (3')-IIa	<i>strA</i> - <i>strB</i>	<i>tet</i> <i>B</i>	<i>flo</i> <i>R</i>			<i>fim</i> <i>C</i>	<i>hly</i> <i>F</i>	<i>iuc</i> <i>D</i>	<i>papC</i>	<i>sit</i> <i>A</i>			
178 号	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>bla</i> _{TEM}	<i>oqx</i> <i>A</i>	<i>oqx</i> <i>B</i>			<i>aadA</i> 2	<i>aad</i> <i>B</i>	<i>aac</i> <i>C</i> 2	<i>aac</i> (3')-IV	<i>aph</i> (3')-Ia	<i>aph</i> (3')-IIa	<i>strA</i> - <i>strB</i>		<i>flo</i> <i>R</i>			<i>fim</i> <i>C</i>	<i>hly</i> <i>F</i>				<i>sit</i> <i>A</i>		
153 号	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>bla</i> _{TEM}	<i>oqx</i> <i>A</i>	<i>oqx</i> <i>B</i>		<i>aadA</i> 1		<i>aad</i> <i>B</i>		<i>aac</i> (3')-IV	<i>aph</i> (3')-Ia	<i>aph</i> (3')-IIa	<i>strA</i> - <i>strB</i>	<i>tet</i> <i>B</i>	<i>flo</i> <i>R</i>			<i>fim</i> <i>C</i>	<i>hly</i> <i>F</i>				<i>sit</i> <i>A</i>		
104 号	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>bla</i> _{TEM}	<i>oqx</i> <i>A</i>	<i>oqx</i> <i>B</i>		<i>aadA</i> 1		<i>aad</i> <i>B</i>		<i>aac</i> (3')-IV	<i>aph</i> (3')-Ia	<i>aph</i> (3')-IIa		<i>tet</i> <i>B</i>				<i>fim</i> <i>C</i>	<i>hly</i> <i>F</i>				<i>sit</i> <i>A</i>	<i>vat</i>	
162 号	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>bla</i> _{TEM}	<i>oqx</i> <i>A</i>	<i>oqx</i> <i>B</i>			<i>aadA</i> 2	<i>aad</i> <i>B</i>		<i>aac</i> (3')-IV			<i>strA</i> - <i>strB</i>	<i>tet</i> <i>B</i>	<i>flo</i> <i>R</i>	<i>cva/cvi</i>		<i>fim</i> <i>C</i>		<i>iuc</i> <i>D</i>	<i>iss</i>		<i>sit</i> <i>A</i>	<i>vat</i>	
105 号	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>bla</i> _{TEM}		<i>oqx</i> <i>B</i>			<i>aadA</i> 2	<i>aad</i> <i>B</i>			<i>aph</i> (3')-Ia	<i>aph</i> (3')-IIa	<i>strA</i> - <i>strB</i>			<i>cva/cvi</i>		<i>fim</i> <i>C</i>	<i>hly</i> <i>F</i>	<i>iuc</i> <i>D</i>	<i>iss</i>		<i>sit</i> <i>A</i>		
106 号	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>bla</i> _{TEM}	<i>oqx</i> <i>A</i>	<i>oqx</i> <i>B</i>					<i>aac</i> <i>C</i> 2		<i>aph</i> (3')-Ia	<i>aph</i> (3')-IIa	<i>strA</i> - <i>strB</i>		<i>flo</i> <i>R</i>			<i>fim</i> <i>C</i>	<i>hly</i> <i>F</i>	<i>iuc</i> <i>D</i>	<i>iss</i>		<i>sit</i> <i>A</i>		
22 号	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>bla</i> _{TEM}	<i>oqx</i> <i>A</i>	<i>oqx</i> <i>B</i>		<i>aadA</i> 1		<i>aad</i> <i>B</i>		<i>aac</i> (3')-IV			<i>strA</i> - <i>strB</i>	<i>tet</i> <i>B</i>	<i>flo</i> <i>R</i>	<i>cva/cvi</i>		<i>fim</i> <i>C</i>		<i>iuc</i> <i>D</i>	<i>iss</i>		<i>sit</i> <i>A</i>		

青岛鸡	<i>bla</i> _{CTX-M}	<i>bla</i> _{SHV}	<i>bla</i> _{TEM}					<i>aadB</i>			<i>aph(3')-Ia</i>	<i>aph(3')-IIa</i>		<i>tet B</i>				<i>fimC</i>	<i>hlyF</i>			<i>sitA</i>		
-----	-----------------------------	---------------------------	---------------------------	--	--	--	--	-------------	--	--	-------------------	--------------------	--	--------------	--	--	--	-------------	-------------	--	--	-------------	--	--

经检测，多重高抗大肠杆菌中均含有多个抗性基因，与其抗药表型相对应发现，抗药表型和抗药基因型并不完全吻合，表明还存在其它抗药性机制。同时，这些菌株中不含任一所检测毒力基因的菌株仅为3株，大多数多重高抗表型的大肠杆菌既含有多个抗性基因，同时含有多个毒力基因。这些兼具抗药性和毒力的菌株造成严重的公共卫生威胁和巨大的食品安全潜在危害。

表 2-3. 部分致病性大肠杆菌的毒力基因和抗性基因

菌株编号	毒力基因			抗性基因																		
				β-内酰胺类			喹诺酮类		氨基糖苷类								四环素类			氟苯尼考		
69 号	<i>fimC</i>	<i>hlyF</i>	<i>sitA</i>	<i>bla</i> _{CTX-M}			<i>oqx</i> <i>A</i>	<i>oqx</i> <i>B</i>							<i>aph</i> (3')-II <i>a</i>	<i>strA-strB</i>	<i>tetA</i>		<i>tetC</i>	<i>floR</i>		
73 号	<i>fimC</i>	<i>hlyF</i>	<i>sitA</i>	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>bla</i> _{TEM}			<i>aadA</i> 1		<i>aadB</i>	<i>aacC</i> 2			<i>aph</i> (3')-I <i>a</i>	<i>aph</i> (3')-II <i>a</i>		<i>tetA</i>	<i>tetB</i>		<i>floR</i>	
76 号	<i>fimC</i>	<i>hlyF</i>	<i>sitA</i>	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>bla</i> _{TEM}	<i>oqx</i> <i>A</i>		<i>aadA</i> 1	<i>aadA</i> 2							<i>tetA</i>			<i>floR</i>		
74 号	<i>fimC</i>	<i>hlyF</i>	<i>iucD</i>	<i>sitA</i>	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>bla</i> _{TEM}	<i>oqx</i> <i>A</i>		<i>aadA</i> 1	<i>aadA</i> 2						<i>tetA</i>			<i>floR</i>		
71 号	<i>fimC</i>		<i>iucD iss</i>	<i>sitA</i>	<i>bla</i> _{CTX-M}					<i>aadA</i> 2	<i>aadB</i>		<i>aac</i> (3')-IV			<i>strA-strB</i>	<i>tetA</i>		<i>tetC</i>	<i>floR</i>		
67 号	<i>eaeA</i>	<i>hlyF</i>	<i>iucD</i>	<i>sitA</i>	<i>bla</i> _{CTX-M}				<i>aadA</i> 1	<i>aadA</i> 2	<i>aadB</i>		<i>aac</i> (3')-IV	<i>aph</i> (3')-I <i>a</i>	<i>aph</i> (3')-II <i>a</i>	<i>strA-strB</i>	<i>tetA</i>		<i>tetC</i>	<i>floR</i>		
70 号	<i>fimC</i>	<i>hlyF</i>	<i>irp2</i>	<i>iucD iss</i>	<i>sitA</i>	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>oqx</i> <i>A</i>	<i>oqx</i> <i>B</i>		<i>aadA</i> 2				<i>aph</i> (3')-II <i>a</i>		<i>strA-strB</i>	<i>tetA</i>		<i>tetC</i>	<i>floR</i>	
72 号	<i>fimC</i>	<i>hlyF</i>	<i>irp2</i>	<i>iucD iss</i>	<i>sitA</i>	<i>bla</i> _{CTX-M}	<i>bla</i> _{SHV}			<i>aadA</i> 1	<i>aadA</i> 2	<i>aadB</i>			<i>aph</i> (3')-I <i>a</i>	<i>aph</i> (3')-II <i>a</i>			<i>tetC</i>			
68 号	<i>cva/cvi</i>	<i>fimC</i>	<i>hlyF</i>	<i>irp2</i>	<i>iucD iss</i>	<i>sitA</i>	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>bla</i> _{TEM}	<i>oqx</i> <i>A</i>	<i>oqx</i> <i>B</i>		<i>aadA</i> 2	<i>aadB</i>			<i>aph</i> (3')-II <i>a</i>	<i>strA-strB</i>	<i>tetA</i>		<i>tetC</i>	<i>floR</i>
75 号	<i>cva/cvi</i>	<i>fimC</i>	<i>hlyF</i>	<i>irp2</i>	<i>iucD iss</i>	<i>sitA</i>	<i>bla</i> _{CTX-M}			<i>oqx</i> <i>A</i>			<i>aadB</i>		<i>aac</i> (3')-IV		<i>aph</i> (3')-II <i>a</i>	<i>strA-strB</i>	<i>tetA</i>	<i>tetB</i>	<i>tetC</i>	<i>floR</i>

经检测，病原性大肠杆菌既含有多种毒力基因，同时也含有多种抗性基因。毒力是病原菌侵染动物获得营养的“矛”，抗药性是病原菌抗击抗菌药物的“盾”，当使用抗菌药物治疗细菌感染时，细菌则表现出极强的遗传可塑性，导致越来越多的兼具毒力和抗药性的病原菌的出现。随着病原菌抗药性越来越普遍，抗药性成为病原菌又一重要特征，探索两者的相关性，理解其调控、进化机制，就成为当前细菌传染病防治研究的必然任务。

2.2 禽源沙门氏菌抗性基因及传播规律的研究与分析

检测沙门氏菌抗性基因包括：*bla*_{CTX-M}, *bla*_{OXA}, *bla*_{PSE}, *bla*_{SHV}, *bla*_{TEM}; *qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD*; *aac*(6')-Ib-cr, *qepA*, *oqx*A, *oqx*B; *mcr*-1. 结果如下：

表 2-4. 禽源沙门氏菌抗性基因

来源	编号	ST	血清型	抗药谱	整合子/抗性基因
泰安	T-1	34	Typhimurium	PB	<i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{SPE} , <i>bla</i> _{OXA} , <i>acc</i> (6')-Ib-cr
	T-2	11	Enteritidis	AC-AMP-DOX-PB	<i>bla</i> _{TEM}
	T-3	11	Enteritidis	AC-AMP-PB	<i>bla</i> _{TEM}
	T-4	11	Enteritidis	AC-AMP-DOX-PB	Class 1 (<i>aadA2</i>), <i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{SPE}
	T-5	19	Typhimurium	CEF-DOX-ENR-PB	Class 1 (<i>dfrA1-aadA1</i>), <i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{SPE}
	T-6	19	Typhimurium	DOX-ENR-PB	<i>bla</i> _{TEM}
	T-7	11	Enteritidis	DOX-ENR-PB	<i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{SPE}
	T-8	11	Enteritidis	ENR-FLO-PB	Class1 (<i>aacA4-bla</i> _{OXA} - <i>CatB3-aar-3</i>), <i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{SPE} , <i>bla</i> _{OXA}
	T-9	11	Enteritidis	PB	<i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{OXA}
	T-10	11	Enteritidis	FLO-PB	<i>bla</i> _{TEM}
	T-11	14	Senftenberg	AC-AMP-CEF-DOX-ENR-FLO-GEN-PB	<i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{CTX-M} , <i>bla</i> _{OXA} , <i>acc</i> (6')-Ib-cr
	T-12	17	Indiana	AC-AMP-CEF-DOX-ENR-FLO-PB	<i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{CTX-M}
	T-13	11	Enteritidis	ENR-FLO-PB	<i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{OXA} , <i>acc</i> (6')-Ib-cr
	T-14	34	Typhimurium	PB	<i>bla</i> _{TEM}
	T-15	14	Senftenberg	AC-AMP-CEF-DOX-ENR-GEN-FLO-PB	<i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{CTX-M} , <i>bla</i> _{OXA} , <i>acc</i> (6')-Ib-cr, <i>oqx</i> B
	T-16	19	Typhimurium	PB	<i>bla</i> _{TEM}
	T-17	19	Typhimurium	PB	<i>bla</i> _{TEM}
	T-18	198	Kentucky	AC-AMP-CEF-DOX-ENR-GEN-FLO-PB	Class1 (<i>aadA7</i>), <i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{CTX-M} , <i>bla</i> _{OXA} , <i>acc</i> (6')-Ib-cr; <i>mcr</i> -1

	T-19	11	Enteritidis	AC-AMP-PB	<i>bla</i> _{TEM}
	T-20	19	Typhimurium	PB	<i>bla</i> _{TEM}
	T-21	11	Enteritidis	AC-AMP-FLO-PB	<i>bla</i> _{TEM}
	T-22	11	Enteritidis	AC-AMP-CEF-DOX-ENR-FLO-PB	<i>bla</i> _{TEM}
	T-23	11	Enteritidis	CEF-PB	<i>bla</i> _{TEM}
	T-24	11	Enteritidis	AMP-CEF-PB	<i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{OXA}
	T-25	11	Enteritidis	AC-AMP-DOX-PB	<i>bla</i> _{TEM}
	T-26	11	Enteritidis	AMP-CEF-PB	<i>bla</i> _{TEM}
	T-27	11	Enteritidis	AMP-ENR-PB	<i>bla</i> _{TEM}
	T-28	11	Enteritidis	AMP-CEF-PB	<i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{OXA}
	T-29	19	Typhimurium	PB	<i>bla</i> _{TEM}
	T-30	11	Enteritidis	AC-AMP-DOX-PB	<i>bla</i> _{TEM}
	T-31	19	Typhimurium	PB	<i>bla</i> _{TEM}
	T-32	19	Typhimurium	PB	<i>bla</i> _{TEM}
	T-33	198	Kentucky	AC-AMP-CEF-DOX-ENR-FLO-GEN-NEO-PB	<i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{CTX-M} , <i>bla</i> _{OXA} , <i>acc(6')</i> - <i>Ib-cr</i> , <i>qnrB</i> , <i>mcr-1</i>
	T-34	198	Kentucky	AC-AMP-CEF-DOX-ENR-FLO-GEN-NEO-PB	<i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{CTX-M} , <i>bla</i> _{OXA} , <i>acc(6')</i> - <i>Ib-cr</i>
	T-35	198	Kentucky	AC-AMP-CEF-DOX-ENR-FLO-NEO-PB	<i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{CTX-M} , <i>bla</i> _{OXA} , <i>acc(6')</i> - <i>Ib-cr</i> , <i>mcr-1</i>
济南	J-1	19	Typhimurium	DOX-ENR-GEN-NEO-PB	Class 1(<i>dfrA17-aadA5</i>), <i>bla</i> _{TEM}
	J-2	17	Indiana	AC-AMP-DOX-ENR-FLO-NEO-PB	Class 1 (<i>aadA2</i>), <i>bla</i> _{TEM} , <i>acc(6')</i> - <i>Ib-cr</i>
	J-3	92	Pullorum	AMP-CEF-PB	<i>bla</i> _{TEM}
	J-4	17	Indiana	AC-AMP-DOX-FLO-GEN-NEO-PB	Class 1 (<i>aadA2</i>), <i>bla</i> _{TEM} , <i>acc(6')</i> - <i>Ib-cr</i> , <i>oqxB</i>
	J-5	34	Typhimurium	AC-AMP-ENR-FLO-GEN-NEO-PB	<i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{OXA} , <i>acc(6')</i> - <i>Ib-cr</i>
	J-6	11	Enteritidis	AMP-ENR-FLO-GEN-NEO-PB	Class1(<i>aadA2</i>), <i>bla</i> _{TEM} , <i>acc(6')</i> - <i>Ib-cr</i> , <i>qnrB</i> , <i>oqxB</i>
	J-7	92	Pullorum	AC-AMP-CEF-DOX-ENR-FLO-NEO-PB	<i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{CTX-M} , <i>oqxB</i>
	J-8	92	Pullorum	AC-AMP-CEF-DOX-ENR-FLO-NEO-PB	Class1(<i>aacA4-bla</i> _{OXA} - <i>CatB3-aar-3</i>), <i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{CTX-M} , <i>qnrB</i> , <i>oqxB</i>

	J-9	11	Enteritidis	AC-AMP-DOX-ENR-GEN-NEO-PB	<i>bla</i> _{TEM}
	J-10	19	Typhimurium	AMP-PB	<i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{OXA}
	J-11	19	Typhimurium	PB	Class1(<i>aacA4-bla</i> _{OXA} - <i>CatB3-aar-3</i>), <i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{CTX-M} , <i>bla</i> _{SPE} , <i>bla</i> _{OXA} , <i>acc(6')</i> - <i>Ib-cr</i> , <i>oqx</i> <i>B</i>
	J-12	11	Enteritidis	AMP-PB	Class1(<i>dfrA17-aadA5</i>), <i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{CTX-M} , <i>oqx</i> <i>B</i>
	J-13	19	Typhimurium	PB	Class1(<i>aadA22</i>), <i>bla</i> _{TEM}
	J-14	19	Typhimurium	PB	Class1(<i>dfrA17-aadA5</i>), <i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{CTX-M} , <i>bla</i> _{OXA} , <i>acc(6')</i> - <i>Ib-cr</i> , <i>qnrB</i> , <i>oqx</i> <i>B</i>
	J-15	34	Typhimurium	PB	<i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{OXA}
潍坊	W-1	11	Enteritidis	AC-AMP-PB	Class1(<i>dfrA17-aadA5</i>), <i>bla</i> _{TEM}
	W-2	11	Enteritidis	AC-AMP-PB	<i>bla</i> _{TEM}
	W-3	11	Enteritidis	AC-AMP-PB	<i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{CTX-M}
	W-4	11	Enteritidis	AC-AMP-PB	<i>bla</i> _{TEM}
	W-5	11	Enteritidis	AC-AMP-CEF-NEO-PB	<i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{CTX-M}
	W-6	11	Enteritidis	AC-AMP-CEF-DOX-ENR-FLO-NEO-PB	<i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{CTX-M} , <i>bla</i> _{OXA} , <i>acc(6')</i> - <i>Ib-cr</i> , <i>mcr-1</i>
	W-7	19	Typhimurium	AC-AMP-CEF-DOX-ENR-FLO-NEO-PB	Class1(<i>aadA5-bla</i> _{OXA}), <i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{CTX-M} , <i>acc(6')</i> - <i>Ib-cr</i> , <i>qnrD</i>
	W-8	11	Enteritidis	AMP-CEF-DOX-ENR-FLO-NEO-PB	Class1(<i>aacA4-bla</i> _{OXA} - <i>CatB3-aar-3</i>), <i>bla</i> _{TEM}
	W-9	11	Enteritidis	AMP-CEF-DOX-ENR-FLO-PB	<i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{CTX-M} , <i>qnrB</i> , <i>oqx</i> <i>B</i>
	W-10	11	Enteritidis	AC-AMP-PB	Class1(<i>dfrA17-aadA5</i>), <i>bla</i> _{TEM}
	W-11	11	Enteritidis	AC-AMP-PB	Class1(<i>dfrA17-aadA5</i>), <i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{OXA}
	W-12	11	Enteritidis	AC-AMP-PB	<i>bla</i> _{TEM}
	W-13	11	Enteritidis	AC-AMP-PB	<i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{SPE}
	W-14	11	Enteritidis	AC-AMP-DOX-PB	<i>bla</i> _{TEM}
	W-15	11	Enteritidis	AC-AMP-DOX-ENR-PB	<i>bla</i> _{TEM}
	W-16	11	Enteritidis	AC-AMP-CEF-DOX-ENR-FLO-NEO-PB	<i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{CTX-M} , <i>acc(6')</i> - <i>Ib-cr</i> , <i>qnrB</i>
	W-17	11	Enteritidis	AC-AMP-CEF-DOX-ENR-FLO-NEO-PB	<i>bla</i> _{TEM} , <i>acc(6')</i> - <i>Ib-cr</i>

分离株中检测到 4 个内酰胺酶基因, 其中均携带 *bla*_{TEM} (67/67, 100%), 其次为 *bla*_{OXA} (19/67, 28.4%)、*bla*_{CTX-M} (17/67, 25.4%)、

*bla*_{PSE} (7/67, 10.4%)。分离株中检测到 4 个质粒介导的喹诺酮类耐药基因；耐药基因主要为 *aac* (6')-*Ib-cr* (18/67, 26.9%)、其次为 *oqxB* (9/67, 13.4%)、*qnrB* (6/67, 9.0%)、*qnrD* (1/67, 1.5%)。*mcr-1* 的流行率为 6.0% (4/67)。其中 26.9%的菌株检测到 I 类整合子，并含有 7 组耐药基因盒。多位点序列分型分析显示 7 种序列类型，其中 ST11 是最常见的序列类型。

2.3 乳房炎牛奶中大肠杆菌的抗性基因和毒力基因及传播

山东省 3 个地区的规模化奶牛场共采集 227 份牛奶样品，采用细菌学方法对大肠杆菌进行分离鉴定，用微量肉汤稀释法检测分离菌对 11 种常规抗菌药物的敏感性，采用 PCR 方法对常见的 13 种耐药基因、8 种毒力基因和I类整合子基因盒结构进行分析。检测大肠杆菌抗性基因包括：β-内酰胺类：*bla*_{PSE}, *bla*_{OXA}, *bla*_{CTX-M}, *bla*_{SHV}, *bla*_{TEM}；喹诺酮类：*qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD*, *oqxA*, *oqxB*, *aac*(6')-*Ib-cr*；整合子 *IntegronI*。检测大肠杆菌毒力基因包括：*eaeA*, *fyuA*, *hlyF*, *irp2*, *Ecs3703*, *aer*, *traT*, *iutA*

经检测，大肠杆菌均携带多种毒力基因，同时也携带多种抗性基因，如下表所示：

表 2-5. 乳房炎牛奶中大肠杆菌抗性基因和毒力基因

菌株号	毒力基因							抗性基因					
								β-内酰胺类			喹诺酮类		整合子
HE3	<i>irp2</i>	Ecs3703	<i>aer</i>	<i>fyuA</i>	<i>traT</i>	<i>iutA</i>		<i>bla</i> _{PSE}	<i>bla</i> _{TEM}				IntegronI
E58	<i>irp2</i>	Ecs3703							<i>bla</i> _{TEM}				
HE9	<i>irp2</i>	Ecs3703			<i>traT</i>	<i>iutA</i>			<i>bla</i> _{TEM}				
HE20	<i>irp2</i>	Ecs3703		<i>fyuA</i>	<i>traT</i>	<i>iutA</i>			<i>bla</i> _{TEM}	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>aac</i> (6')- <i>Ib-cr</i>	
R9		Ecs3703							<i>bla</i> _{TEM}				
E143	<i>irp2</i>	Ecs3703	<i>aer</i>				<i>eaeA</i>	<i>bla</i> _{PSE}	<i>bla</i> _{TEM}				IntegronI
JY14087	<i>irp2</i>	Ecs3703	<i>aer</i>		<i>traT</i>		<i>eaeA</i>		<i>bla</i> _{TEM}				
T5		Ecs3703			<i>traT</i>		<i>eaeA</i>		<i>bla</i> _{TEM}				
HE12	<i>irp2</i>	Ecs3703							<i>bla</i> _{TEM}	<i>bla</i> _{CTX-M}			
Y4		Ecs3703							<i>bla</i> _{TEM}				

JY6328	<i>irp2</i>	Ecs3703						<i>bla</i> _{PSE}	<i>bla</i> _{TEM}	<i>bla</i> _{CTX-M}			<i>aac(6')-Ib-cr</i>	
HE10		Ecs3703			<i>traT</i>	<i>iutA</i>			<i>bla</i> _{TEM}					
HE15	<i>irp2</i>	Ecs3703		<i>fyuA</i>	<i>traT</i>				<i>bla</i> _{TEM}					
E71	<i>irp2</i>	Ecs3703							<i>bla</i> _{TEM}				<i>aac(6')-Ib-cr</i>	
Y1		Ecs3703			<i>traT</i>		<i>eaeA</i>		<i>bla</i> _{TEM}					
Y6	<i>irp2</i>	Ecs3703							<i>bla</i> _{TEM}					
Y15255	<i>irp2</i>	Ecs3703						<i>bla</i> _{PSE}	<i>bla</i> _{TEM}	<i>bla</i> _{CTX-M}				
HE18						<i>iutA</i>		<i>bla</i> _{PSE}	<i>bla</i> _{TEM}	<i>bla</i> _{CTX-M}			<i>aac(6')-Ib-cr</i>	IntegronI
E29		Ecs3703			<i>traT</i>	<i>iutA</i>			<i>bla</i> _{TEM}					
JY8757	<i>irp2</i>	Ecs3703			<i>traT</i>				<i>bla</i> _{TEM}	<i>bla</i> _{CTX-M}				
HE21	<i>irp2</i>	Ecs3703			<i>traT</i>	<i>iutA</i>			<i>bla</i> _{TEM}					
HE25	<i>irp2</i>	Ecs3703			<i>traT</i>				<i>bla</i> _{TEM}				<i>aac(6')-Ib-cr</i>	
Y5		Ecs3703			<i>traT</i>				<i>bla</i> _{TEM}					
JY14104	<i>irp2</i>	Ecs3703		<i>fyuA</i>		<i>iutA</i>		<i>bla</i> _{PSE}	<i>bla</i> _{TEM}	<i>bla</i> _{CTX-M}			<i>aac(6')-Ib-cr</i>	
E36		Ecs3703							<i>bla</i> _{TEM}					
E66	<i>irp2</i>	Ecs3703							<i>bla</i> _{TEM}				<i>aac(6')-Ib-cr</i>	
JY14075	<i>irp2</i>							<i>bla</i> _{PSE}	<i>bla</i> _{TEM}	<i>bla</i> _{CTX-M}				IntegronI
E83	<i>irp2</i>	Ecs3703		<i>fyuA</i>					<i>bla</i> _{TEM}				<i>aac(6')-Ib-cr</i>	
Y7		Ecs3703			<i>traT</i>				<i>bla</i> _{TEM}					
HE22	<i>irp2</i>	Ecs3703			<i>traT</i>	<i>iutA</i>		<i>bla</i> _{PSE}	<i>bla</i> _{TEM}					
JY14175		Ecs3703			<i>traT</i>	<i>iutA</i>			<i>bla</i> _{TEM}					
E129									<i>bla</i> _{TEM}					
E52		Ecs3703		<i>fyuA</i>		<i>iutA</i>			<i>bla</i> _{TEM}					
E30	<i>irp2</i>	Ecs3703		<i>fyuA</i>					<i>bla</i> _{TEM}				<i>aac(6')-Ib-cr</i>	
E2		Ecs3703			<i>traT</i>				<i>bla</i> _{TEM}	<i>bla</i> _{CTX-M}				
E3		Ecs3703		<i>fyuA</i>	<i>traT</i>				<i>bla</i> _{TEM}				<i>aac(6')-Ib-cr</i>	IntegronI
E15		Ecs3703		<i>fyuA</i>	<i>traT</i>	<i>iutA</i>			<i>bla</i> _{TEM}					
E128									<i>bla</i> _{TEM}	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>oqxB</i>		

HE13	<i>irp2</i>	Ecs3703		<i>fyuA</i>				<i>bla</i> _{TEM}	<i>bla</i> _{CTX-M}				
E7		Ecs3703		<i>fyuA</i>	<i>traT</i>	<i>iutA</i>		<i>bla</i> _{TEM}				<i>aac(6')-Ib-cr</i>	
HE24	<i>irp2</i>	Ecs3703			<i>traT</i>	<i>iutA</i>		<i>bla</i> _{TEM}					
E141	<i>irp2</i>	Ecs3703		<i>fyuA</i>				<i>bla</i> _{TEM}				<i>aac(6')-Ib-cr</i>	
E100	<i>irp2</i>	Ecs3703		<i>fyuA</i>	<i>traT</i>			<i>bla</i> _{TEM}				<i>aac(6')-Ib-cr</i>	
JY11158	<i>irp2</i>	Ecs3703			<i>traT</i>	<i>iutA</i>		<i>bla</i> _{TEM}	<i>bla</i> _{CTX-M}			<i>aac(6')-Ib-cr</i>	
E23		Ecs3703		<i>fyuA</i>				<i>bla</i> _{TEM}					IntegronI
R3		Ecs3703						<i>bla</i> _{TEM}					
E147		Ecs3703						<i>bla</i> _{TEM}					
HE6	<i>irp2</i>	Ecs3703				<i>iutA</i>		<i>bla</i> _{TEM}					
E21	<i>irp2</i>	Ecs3703						<i>bla</i> _{TEM}					
E40		Ecs3703						<i>bla</i> _{TEM}					
HE19	<i>irp2</i>	Ecs3703		<i>fyuA</i>	<i>traT</i>	<i>iutA</i>	<i>bla</i> _{PSE}	<i>bla</i> _{TEM}	<i>bla</i> _{CTX-M}			<i>aac(6')-Ib-cr</i>	
JY14067		Ecs3703					<i>bla</i> _{PSE}	<i>bla</i> _{TEM}	<i>bla</i> _{CTX-M}			<i>aac(6')-Ib-cr</i>	
E19	<i>irp2</i>	Ecs3703				<i>iutA</i>		<i>bla</i> _{TEM}					
E149								<i>bla</i> _{TEM}	<i>bla</i> _{CTX-M}				IntegronI
HE7	<i>irp2</i>	Ecs3703		<i>fyuA</i>				<i>bla</i> _{TEM}	<i>bla</i> _{CTX-M}				
JY16002	<i>irp2</i>	Ecs3703		<i>fyuA</i>			<i>bla</i> _{PSE}	<i>bla</i> _{TEM}	<i>bla</i> _{CTX-M}			<i>aac(6')-Ib-cr</i>	
R5		Ecs3703						<i>bla</i> _{TEM}					
E64		Ecs3703						<i>bla</i> _{TEM}	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>oqxB</i>	<i>aac(6')-Ib-cr</i>	
E158	<i>irp2</i>	Ecs3703			<i>traT</i>	<i>iutA</i>		<i>bla</i> _{TEM}			<i>oqxB</i>	<i>aac(6')-Ib-cr</i>	
E136	<i>irp2</i>			<i>fyuA</i>				<i>bla</i> _{TEM}	<i>bla</i> _{CTX-M}		<i>oqxB</i>		
E81		Ecs3703				<i>iutA</i>		<i>bla</i> _{TEM}					
R6		Ecs3703						<i>bla</i> _{TEM}					
E75		Ecs3703			<i>traT</i>			<i>bla</i> _{TEM}				<i>aac(6')-Ib-cr</i>	
JY14056		Ecs3703					<i>bla</i> _{PSE}	<i>bla</i> _{TEM}	<i>bla</i> _{CTX-M}			<i>aac(6')-Ib-cr</i>	IntegronI
R7	<i>irp2</i>	Ecs3703			<i>traT</i>			<i>bla</i> _{TEM}					
JY8972	<i>irp2</i>	Ecs3703			<i>traT</i>	<i>iutA</i>		<i>bla</i> _{TEM}	<i>bla</i> _{CTX-M}			<i>aac(6')-Ib-cr</i>	

E68		Ecs3703			<i>traT</i>				<i>bla</i> _{TEM}					
R1		Ecs3703							<i>bla</i> _{TEM}					
HE2	<i>irp2</i>	Ecs3703		<i>fyuA</i>	<i>traT</i>				<i>bla</i> _{TEM}				<i>aac(6')-Ib-cr</i>	
JY9076	<i>irp2</i>		<i>aer</i>	<i>fyuA</i>	<i>traT</i>	<i>iutA</i>			<i>bla</i> _{TEM}				<i>aac(6')-Ib-cr</i>	
E14	<i>irp2</i>	Ecs3703			<i>traT</i>	<i>iutA</i>			<i>bla</i> _{TEM}					
E94						<i>iutA</i>			<i>bla</i> _{TEM}		<i>oqx4</i>			IntegronI

PCR 检测耐药基因、毒力基因和I类整合子结果显示， β -内酰胺类耐药基因中 *bla*_{TEM} 携带率为 100%，其中全部为 *bla*_{TEM-1}，*bla*_{CTX-M} 的携带率为 32.4%，其中主要为 *bla*_{CTX-M-15}，没有检测到 *bla*_{SHV}、*bla*_{OXA}；多黏菌素的耐药基因 *mcr-1* 携带率为 29.6%；喹诺酮类耐药基因中 *aac(6')-Ib-cr* 携带率为 29.6%，*qnrB* 的携带率为 20.8%，没有检测到 *qnrA* 和 *qnrC* 耐药基因；对 8 种毒力基因检测分析，仅 *Hly* 毒力基因没有被检出，*Ecs3703*、*Irp2* 的检出率最高，分别为 90.1%和 63.4%，71 株大肠杆菌中共有 11 株携带I类整合子，检出率为 15.5%，11 株大肠杆菌携带 6 种耐药基因盒结构，最主要的耐药基因盒排列为 *dfr17-aadA5*。结果表明，山东地区乳房炎牛奶中大肠杆菌的耐药现象严重，携带毒力基因 *Ecs3703*、*Irp2* 的大肠杆菌可能是引起奶牛乳房炎的致病菌，I类整合子的检测在细菌耐药性与基因携带率方面发挥着关键作用，可为临床预防和治疗奶牛乳房炎大肠杆菌病提供理论依据。
