

印第安纳沙门菌耐药性研究进展

胡豫杰 赫英英 徐进

【摘要】 印第安纳沙门菌是食品中特别是禽肉类食品中较常见的一种血清型。近年来该血清型的临床感染报道和分离菌株数目有着明显上升,伴随着对多种常用抗生素较高的耐受水平和多重耐药性,尤其对沙门菌感染临床一线用药(喹诺酮类和头孢类抗生素),并且具有较为复杂的耐药机制和携带多种可移动元件,给沙门菌临床感染治疗带来极大困难和风险。本文综述了印第安纳沙门菌在国内和国际上的流行状况,并阐述了其耐药种类、多重耐药、头孢噻肟和环丙沙星双耐药及耐药机制等研究进展,讨论了不同来源印第安纳沙门菌分离株的耐药基因型、耐药表型、耐药机制和可传播性。通过对印第安纳沙门菌耐药性的介绍,旨在引起人们对其危害的足够重视,并对评估和临床治疗该类菌株引起的感染提供思路。

【关键词】 抗药性; 印第安纳沙门菌; 多重耐药; 耐药机制

基金项目: 国家重点研发计划(2016YFD0401102); 国家食品安全风险评估中心高层次人才队伍建设 523 项目(2017005)

Advances on antimicrobial resistance research of *Salmonella enterica* Serovar Indiana Hu Yujie*, He Yingying, Xu Jin. *Key Laboratory of Food Safety Risk Assessment of Health, China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100021, China

Corresponding author: Xu Jin, Email: xujin@cfssa.net.cn

【Abstract】 *Salmonella enterica* Serovar Indiana is a common serotype of *Salmonella* isolated from food especially from poultry meat. Recently it demonstrated a raising tendency of infection cases and isolate numbers with high antimicrobial resistant rate against many common antimicrobials, including quinolones and cephalosporin which were regarded as the first line drug for the treatment of *Salmonella* infections, and this kind of *Salmonella* serotype was always carrying complex resistance mechanisms and also a variety of mobile elements, all of these features made the very clinical infections caused by *Salmonella* hard to treat and brought great difficulties and risks. Here, we review the prevalence of *Salmonella* Indiana on national and international view, and we also anticipate the research progress on antimicrobial drug classes, multi drug resistance, co-resistance and resistance mechanism. We discuss the resistant genotypes, phenotypes, mechanism and transmission of *Salmonella* Indiana strains isolated from different origins. By introducing the resistance of *Salmonella* Indiana, we want to attract people's attention to this bacteria and its hazard, and offer some idea to evaluate and treat infections in clinical.

【Key words】 Drug resistance; *Salmonella enterica* serovar Indiana; Multi drug resistance; Resistance mechanism

Fund program: National Key R&D Program of China (2016YFD0401102); China Food Safety Talent Competency Development Initiative: CFSA 523 Program (2017005)

沙门菌印第安纳血清型(*Salmonella enterica* subsp. *enterica* Serovar Indiana, S. Indiana), 隶属于沙门菌属肠道种肠道亚种(I 亚种), 血清型为 4:z:1,7, 菌体抗原为 O:4 群, 鞭毛一相抗原为 H:z, 二相抗原为 H:1,7, 是食品特别是禽肉类

食品中较常见的一种血清型, 可感染人类。

一、S. Indiana 国际国内流行概况

20 世纪 50 年代在美国印第安纳州的一家医院发现第一例 S. Indiana 感染病例, 引起 1 名 9 月龄女婴呕吐、腹泻和高烧^[1]。除少数例外, 该血清型当时只出现在美国密西西比河以东的州^[2]。爱德华美国国立动物疫病实验室于 1957—1963 年, 从 28 只火鸡、20 只肉鸡、1 只鸭子和 1 只猪样品中共分离出 50 株 S. Indiana^[3]。加拿大、德国、英国等国陆续出现该血清型在食品或临床中的污染暴发或病例报道^[4-7]。1970 年首次发现该血清型沙门菌存在多重耐药性^[8], 1998 年

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.11.021

作者单位: 100021 北京, 国家食品安全风险评估中心卫生部食品安全风险评估重点实验室(胡豫杰、徐进); 北京市海淀区疾病预防控制中心传染病与地方病控制科(赫英英)

通信作者: 徐进, Email: xujin@cfssa.net.cn

已有使用 PFGE 技术对该血清型沙门菌进行分子分型的研究^[9]。中国首次发现 *S. Indiana* 是在 1984 年, 从赞比亚游客身上分离到^[10]。自 1984 年 *S. Indiana* 在广东首次报道以来, 到 2007 年的 24 年间, 国内关于该菌的报道只有 6 次, 总共从生肉、腹泻病例、食品厂工人等分离出 13 株该血清型菌株^[11]。虽然该血清型沙门菌并未像伤寒沙门菌、肠炎沙门菌和鼠伤寒沙门菌等血清型等一样被广泛投入关注, 但近年来该血清型的临床感染报道和菌株数目有着明显上升。根据 Gong 等^[11]的统计分析, 在涉及我国 18 个省份 35 个城市的 71 项调查研究中发现 *S. Indiana*, 其中 70% 左右的研究是在 2012 年之后, 自 2009 年以来, 我国每年关于该血清型的报道文献数目较之前均有较大幅度上升, 且在接近 70% (46/65) 关于不同沙门菌血清型的报道中, *S. Indiana* 分离株的菌株数目排名前三, 其中 15 次排名首位, 22 次排名第二, 9 次排名第三。Gong 等^[11]对国内地域分布和不同途径来源样品对 *S. Indiana* 的分离情况也做了详细的统计, 河南、山东、江苏、广东这几个中国肉类生产和消费量最大的地区报道检出该血清型沙门菌最为频繁, 分离来源包括人、动物、食品和环境, 其中食品是所有地区中最常见的分离来源。笔者在 2013 年对北京市夏季零售整鸡样品分离沙门菌发现印第安纳血清型所占比例较高达 29.5%, 仅次于肠炎血清型。

二、*S. Indiana* 耐药情况

自从 20 世纪 50 年代发现 *S. Indiana* 以来, 该血清型在许多国家暴发过疫情, 但中国直到近年来, 才较为集中地出现肉类食品养殖、屠宰、加工、零售等环节中 *S. Indiana* 分离及耐药性的报道, 一方面是因为收到检测和血清分型能力上的限制, 另一方面由于该血清型的耐药性和致病力水平尚未严重到引起足够关注。2012 年以来, 中国的 *S. Indiana* 分离株在养殖场、屠宰场、肉类加工场、零售店周边的人类、动物、食品、环境中呈现出越来越广的污染和流行的同时, 也表现出了较高的抗生素耐受水平, 尤其是对四环素类、喹诺酮类、叶酸途径抑制剂类、氯霉素类、青霉素类、单环 β 内酰胺类、硝基咪唑类抗生素。

1. 对不同抗生素耐药状况: 根据 Gong 等^[11]的统计, 从 2007—2016 年间的涉及 *S. Indiana* 的 21 份研究报告中, 共有 1 136 株 *S. Indiana* 对 15 类共 51 种不同抗生素进行了耐药性检测, 所有菌株对羧苄西林、阿莫西林、加替沙星耐药, 并对强力霉素、磺胺异噁唑、氨苄西林、左氧氟沙星、甲氧苄啶-磺胺异噁唑、头孢唑林、氯霉素、壮观霉素、庆大霉素、链霉素、四环素、氟甲砜霉素等抗生素具有 90% 以上的耐药率, 对头孢噻肟、卡那霉素、环丙沙星、先锋霉素、哌拉西林、妥布霉素、氨苄西林/克拉维酸、头孢曲松、氨曲南、呋喃妥因等抗生素的耐药率在 80%~90% 之间, 对诺氟沙星、头孢噻吩、阿奇霉素、氨苄西林/舒巴坦、恩诺沙星、喹乙醇、头孢羟唑、新霉素、安普霉素、氧氟沙星、头孢吡肟、头孢哌酮等抗生素耐药率在 50%~80% 之间, 对头孢他啶、头孢呋辛、替卡西林/克拉维酸、阿米卡星、头孢西丁的耐药率在 20%~

50% 之间, 对多黏菌素 E 的耐药率为 5.3%, 无哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、头孢泊肟、亚胺培南、美罗培南、替加环素耐药株。从抗生素种类来看, *S. Indiana* 对四环素类、喹诺酮类、叶酸途径抑制剂类、氯霉素类、青霉素类、单环 β 内酰胺类、硝基咪唑类和喹啉类抗生素具有较高耐药率, 而对多黏菌素类、碳青霉烯类和甘氨酸类耐药率较低。

2. 多重耐药情况: 同时耐受三类或三类以上种类抗生素即多重耐药 (multi drug resistance, MDR) 现象是 *S. Indiana* 的一个重要特征, 大部分的 *S. Indiana* 都表现出严重的多重耐药性。中国云南省腹泻病例粪便中分离出的一株 *S. Indiana* 同时耐受 6 类 15 种抗生素^[12]; 2008—2009 年从中国东部地区 3 个城市的 6 个鸡肉养殖场中分离的 133 株 *S. Indiana* 中, 有 96 对测试的 17 种 (10 类) 抗生素至少耐受 13 种, 其中 1 株耐受 16 种^[13]; 陆彦等^[14]报道 2008 年中国山东地区的 60 株 *S. Indiana* 均为多重耐药株, 且 83% 菌株为 12~15 重耐药株。Gong 等^[15]从 2010 年 1 月至 2014 年 12 月年在中国 12 个主要肉鸡生产省份的 121 个养殖场通过采集 2 758 份腹泻肉鸡的粪便拭子样本, 分离出 428 株 *S. Indiana*, 发现 87% 的该血清型沙门菌对 10 类 13 种抗生素表现出同时耐受的情况, 而 89% 的其他血清型沙门菌表现出同时耐受 0~6 种抗生素。刘雨琪等^[16]采用 Southern blot 和高通量测序技术对禽源 *S. Indiana* 中 MHYL 基因组多重耐药区基因序列进行了分析, 根据基因注释结果绘制该血清型沙门菌基因组上多重耐药区结构图谱。Wang 等^[17]2014 年在中国青岛发现 1 株鸡肉来源 *S. Indiana* C629, 该菌株可对超过 12 类 20 种抗生素同时耐药, 包括亚胺培南和美罗培南, 是我国首次在食品来源沙门菌分离株中发现的一株能够耐受碳青霉烯类抗生素的广泛耐药 (extensively drug resistant, XDR) 菌株。

3. 头孢噻肟和环丙沙星双重耐药 *S. Indiana*: 相对于其他主要血清型如肠炎、鼠伤寒、德尔卑和阿贡那等沙门菌, *S. Indiana* 具有更高的耐药性, 特别是针对目前临床一线用药头孢类和喹诺酮类抗生素显示出较为严重的耐药性, 如 Gong 等^[18]发现中国肉鸡中 *S. Indiana* 对环丙沙星和头孢噻肟这两种治疗严重沙门菌感染用药分别具有 97% 和 92% 的耐药率; 陆彦等^[18]和 Lu 等^[19]分别针对山东鸡肉养殖场和屠宰场中分离的 52 和 78 株 *S. Indiana* 进行了萘啶酸、恩诺沙星、诺氟沙星和环丙沙星四种喹诺酮类药物的抗生素敏感性测试和相关耐药基因检测, 结果表明 *S. Indiana* 对这四种药物均存在较高耐药率 (59%~100%), 且存在对 4 种抗生素全部耐受的菌株; Bai 等^[20]对 2011 年从中国河南省屠宰场的 283 份鸡肉样品和 240 份猪肉样品中分离到 16 株环丙沙星耐药 *S. Indiana*, 其中 11 株同时对头孢噻肟耐药; 白莉等^[21]在 2012 年从河南省的四个肉鸡养殖场中 388 份肛拭子和环境分辨样品中分离出的 8 株 *S. Indiana* 中有 5 株对环丙沙星和头孢噻肟均耐药且均为超光谱 β 内酰胺酶 (extended-spectrum β -Lactamases, ESBLs) 阳性菌株。笔者

针对 2010—2012 年中国六省市省份零售环节整鸡中的 *S. Indiana* 分离株进行耐药检测, 结果表明该血清型沙门菌对环丙沙星和头孢噻肟两种抗生素呈现严重耐药性, 鸡肉是该血清型沙门菌的重要储存库, 且 PFGE 分子分型提示 *S. Indiana* 在不同省份之间存在传播^[22-23]。河南省临床腹泻感染患者中已分离到耐环丙沙星和头孢噻肟的沙门菌菌株, 提示这种耐药菌株可能已在农场-餐桌-感染者的传递链条中建立起耐药相关性^[21,24]。

4. 耐药机制: *S. Indiana* 血清型针对多种临床治疗沙门菌感染用药出现越来越严重的多重耐药现象是近年来呈现的趋势, 一方面是在相关食品的养殖、生产、加工、流通和销售环节中出现的抗生素滥用和乱用有关, 另一方面与该血清型中较易存在耐受多种抗生素的复杂耐药机制, 以及相关耐药机制较易出现细菌间转移和传播有关。

目前针对多重耐药 *S. Indiana* 的大部分耐药机制主要集中在对喹诺酮类(含氟喹诺酮类)抗生素的研究上, 包括位于染色体上的喹诺酮耐药决定区(quinolone resistance determining regions, QRDRs)和质粒介导喹诺酮耐药(plasmid-mediated quinolone resistance, PMQR)两类。QRDRs 中的主要靶点为拓扑异构酶 II (DNA 促旋酶), 由 *gyrA* 和 *gyrB* 两个基因分别编码亚单位 A 和亚单位 B, 第二个靶点是拓扑异构酶 IV, 由 *parC* 和 *parE* 分别编码其亚单位。拓扑异构酶的改变将会降低喹诺酮类抗生素对其亲和力, 从而降低微生物对其的敏感性, 即显示耐药性增强^[21]。报道资料显示^[11,18,21,25-27], QRDRs 机制以 *gyrA* 和 *parC* 基因突变为主, 这两个基因突变在大部分研究中都有报道, 但 *gyrB* 和 *parE* 中的突变没有发现。目前针对 *gyrA* 基因突变的位点为 83 位密码子丝氨酸和 87 位密码子天冬氨酸, 包括 S83F、S83L、D87G 和 D87N, 而针对 *parC* 基因突变的位点为 57 位密码子苏氨酸、72 位密码子半胱氨酸和 80 位密码子丝氨酸, 主要包括 T57S、C72G 和 S80R。经 PMQR 检测发现 *aac(6)-Ib-cr* 基因在 *S. Indiana* 中具有较高的分布, 且在食品、动物和病例等不同来源分离株的分布情况存在一定程度的差异(47.9%~100%); 其次为 *oqxAB* 基因(54.3%~81.5%), 其他 PMQR 相关基因如 *qnrA*、*qnrB*、*qnrC*、*qnrD*、*qnrS* 和 *qepA* 等基因偶有发现。

S. Indiana 针对其他种类抗生素如青霉素类、头孢类、氯霉素类、氨基糖苷类、叶酸途径抑制剂类、四环素类、磺胺类、多黏菌素类等的耐药机制也有很多研究报道, 其中 ESBLs 的报道最为常见。 β -内酰胺类抗生素指化学结构中具有 β -内酰胺环的一大类抗生素, 是现有的抗生素中使用最广泛的一类, 包括临床最常用的青霉素与头孢菌素, 单酰胺环类、碳青霉烯类和青霉烯类酶抑制剂以及新发展的头霉素类、硫霉素类、单环 β -内酰胺类等其他非典型 β -内酰胺类抗生素。从 1983 年德国首次发现超广谱 β -内酰胺酶 SHV-2 至今, 世界上已发现超过 500 种 ESBLs, 按照编码基因同源性, 将其分为 CTX-M、TEM、SHV、OXA 型和其他型等 5 类, 其中 CTX-M 型的 ESBLs 是多重耐药 *S. Indiana* 中最

常见的 β 内酰胺类抗生素耐药机制, 大部分为 *bla*CTX-M-65、*bla*CTX-M-14、*bla*CTX-M-27、*bla*CTX-M-24 和 *bla*CTX-M-15 也有发现^[11,20-21,26,28-30]。其他类型的 β 内酰胺酶耐药基因如 *bla*TEM、*bla*CMY、*bla*OXA、*bla*PSE 也有报道^[17,20,28-29,31-32]。针对氯霉素类抗生素, *S. Indiana* 中目前有以下 3 种耐药基因 *floR*、*catA1* 和 *cmlA* 具有较高的检出率; 针对氨基糖苷类、叶酸途径抑制剂类和四环素类分别较为常见的耐药基因为: *aadA1*、*aadA4*、*strA*、*aph(3)-Ia*; *sul1*、*sul2*、*dfr12*、*dfrA7*; *tetA*、*tetB*、*tetG*^[11]。

新德里金属蛋白酶-1 (New Delhi metallo- β -lactamase 1, NDM-1) 由 *bla*NDM-1 基因编码, 于 2009 年在肺炎克雷伯菌中发现对氨基曲菌以外的所有 β 内酰胺类抗菌药物耐药, 对环丙沙星也不敏感, 仅对多黏菌素和替加环素敏感, 能够对绝大多数抗菌药物具有强劲耐药性^[33]。Wang 等^[17]和 Wang 等^[34]分别在 2014 年青岛肉鸡屠宰厂和 2012 年河南肉鸡屠宰厂采集的整鸡样品中检出携带 NDM-1 基因的 *S. Indiana*, 这两株 *S. Indiana* 的全基因组测序结果分析表明均存在碳青霉烯类耐药基因, 表现为对临床沙门菌感染终极用药碳青霉烯类抗生素耐药, 提示我国的 *S. Indiana* 已经出现可耐受临床终极用药的菌株, 其中 Wang 等^[34]发现的菌株携带包括 *mcr-1* 基因、*bla*CTX-M-65 基因及其他 20 种以上抗生素耐药基因, 并且存在 4 个质粒, 其中两个为 IncHI2/HI2A/Q1/N 型别的 pD90-1 和 IncI2 质粒 pD90-2 (含 *nikA-nikB-mcr-1* 基因结构), 且质粒 pD90-2 可以一定的转化率成功转移至大肠埃希菌和鼠伤寒沙门菌中, 该菌株也是我国第一例获得全基因组序列的携带 *mcr-1* 的多重耐药 *S. Indiana*。胡豫杰等^[35]也在我国市售整鸡样品来源沙门菌分离株中筛选出同时携带 *mcr-1* 和 *bla*CTX-M-65 型 ESBLs 基因的多重耐药 *S. Indiana*。由于 *mcr-1* 基因是一种质粒介导粘黏菌素耐药基因, 可介导肠杆菌科细菌对多黏菌素类药物产生耐药, 并可通过可接合性质粒在不同菌种间传播, 相对于以往染色体突变介导黏菌素耐药和不能水平转移的特性, 此耐药机制的存在加速了该类药物临床耐药性的产生和传递^[34-36]。如果该类菌株的耐药机制可在沙门菌中和其他肠杆菌科细菌中自由转移或通过食物链从动物性食品传播到人体, 这势必将会对临床治疗相关细菌感染带来巨大影响。而值得注意的是, *S. Indiana* 携带含耐药基因可移动元件的报道并不鲜见, 复制子分型分析发现, IncHI2 和 IncN 型质粒较 IncA/C、IncP 和 IncFIB 型常见^[11], 另外多个研究中报道 *S. Indiana* 中含有 1 类整合子^[13,15,28,34,37], 表明其具有的可传播性需要引起足够重视。

三、小结

印第安纳血清型沙门菌的多重耐药性和复杂耐药机制、对临床一线沙门菌感染用药(喹诺酮类和头孢类抗生素)的高耐药性, 以及该类高耐药菌株携带的整合子或质粒等可移动元件, 使得该类型菌株的耐药性具有高度可传播性, 将使该类菌株引起的沙门菌感染患者进行临床用药时更加困难, 特别是针对免疫力低下的儿童和老人具有更加

致命的危害^[38-39]。因此,探明不同来源 *S. Indiana* 的分离株所具有的耐药基因型和耐药表型,了解相关耐药机制是否能在不同血清型沙门菌甚至肠杆菌科其他致病菌之间相互传递交流,评估此类耐药菌株对社区人群、医院感染带来的健康风险,对临床上肠杆菌科细菌引起感染的预防和治疗具有重要意义。

参 考 文 献

- Hajna AA, Edwards PR, McWhorter AC, et al. A new *Salmonella* serotype(4, 12:z; 1, 7)[J]. *Public Health Lab*, 1955 (13):4.
- Price J, Carter HR. An outbreak of gastroenteritis caused by *Salmonella indiana*[J]. *Public Health Rep*, 1967, 82(6): 551-554.
- CD center. In *Proceedings-National Conference on Salmonellosis*, March 11-13, 1964[M]. Washington DC: U. S. Government Printing Office, 1965: 33-37.
- Mason BW, Williams N, Salmon RL, et al. Outbreak of *Salmonella indiana* associated with egg mayonnaise sandwiches at an acute NHS hospital[J]. *Commun Dis Public Health*, 2001,4(4):300-304.
- Bynoe ET, Yurack JA. *Salmonellosis in Canada*[EB/OL]. [2017-01-01]. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-011-9842-4_17.
- Basu S, Suri JC, Mohan K, et al. *Salmonella indiana*(1, 4, 12: Z: 1, 7): a serotype isolated for the first time in India. [J]. *Indian J Med Res*, 1975, 63(1): 170-171.
- Hall ML, Threlfall EJ, Rowe B, et al. Lactose-fermenting *Salmonella indiana* from turkeys in Britain[J]. *Lancet*, 1978,2 (8101):1197-1198.
- Adler JL, Anderson RL, Boring JR, et al. A protracted hospital-associated outbreak of salmonellosis due to a multiple-antibiotic-resistant strain of *Salmonella indiana*[J]. *J Pediatr*, 1970,77(6):970-975.
- Punia P, Hampton MD, Ridley AM, et al. Pulsed-field electrophoretic fingerprinting of *Salmonella indiana* and its epidemiological applicability[J]. *J Appl Microbiol*, 1998,84(1): 103-107.
- 杨少娟,戴昌芳,谢婉琦. 广东省 1976~1980 年沙门氏菌型分布调查[J]. *广东卫生防疫资料*,1984(1):115-119.
- Gong J, Kelly P, Wang C. Prevalence and antimicrobial resistance of *Salmonella enterica* serovar *indiana* in China (1984-2016) [J]. *Zoonoses Public Health*, 2017, 64 (4): 239-251. DOI: 10.1111/zph.12328.
- 李刚山,王意银,朱姝媛,等. 云南战区首株印第安沙门菌的分离鉴定与药物敏感分析[J]. *中国热带医学*, 2013,13 (9):1051-1053.
- Lu Y, Zhao H, Sun J, et al. Characterization of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovars *Indiana* and *Enteritidis* from chickens in Eastern China[J]. *PLoS One*, 2014, 9 (5): e96050. DOI: 10.1371/journal.pone.0096050.
- 陆彦,武岩,赵红玉,等. 鸡源印第安沙门菌多重耐药性分析[J]. *中国兽医学报*, 2014, 34 (9): 1496-1500.
- Gong J, Wang C, Shi S, et al. Highly Drug-Resistant *Salmonella enterica* Serovar *Indiana* Clinical Isolates Recovered from Broilers and Poultry Workers with Diarrhea in China[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60 (3): 1943-1947. DOI: 10.1128/AAC.03009-15.
- 刘雨琪,胡格,陆彦. 禽源印第安沙门氏菌 *MHYL* 基因组多重耐药区基因序列分析[EB/OL]. [2017-12-06]. <http://wap.cnki.net/touch/web/Conference/List/ZGXJ201510001.html>.
- Wang W, Peng Z, Baloch Z, et al. Genomic characterization of an extensively-drug resistance *Salmonella enterica* serotype *Indiana* strain harboring *bla*NDM-1 gene isolated from a chicken carcass in China[J]. *Microbiol Res*, 2017,204:48-54. DOI: 10.1016/j.micres.2017.07.006.
- 陆彦,赵红玉,刘宇,等. 鸡源印第安沙门氏菌对喹诺酮类药物耐药性分析[J]. *中国人兽共患病学报*, 2013, 29 (6): 605-608. DOI: 10.3969/cjz.j.issn.1002-2694.2013.06.016.
- Lu Y, Zhao H, Liu Y, et al. Characterization of quinolone resistance in *Salmonella enterica* serovar *Indiana* from chickens in China[J]. *Poult Sci*, 2015, 94(3): 454-460. DOI: 10.3382/ps/peu133.
- Bai L, Lan R, Zhang X, et al. Prevalence of *Salmonella* Isolates from Chicken and Pig Slaughterhouses and Emergence of Ciprofloxacin and Cefotaxime Co-Resistant *S. enterica* Serovar *Indiana* in Henan, China[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12):e0144532. DOI: 10.1371/journal.pone.0144532.
- 白莉,张秀丽,甘辛,等. 肉鸡养殖场中环丙沙星和头孢噻肟双重耐药沙门菌耐药机制的研究[J]. *中国食品卫生杂志*, 2015,27(5):487-494. DOI: 10.13590/j.cjfh.2015.05.001.
- 胡豫杰,赫英英,王晔茹,等. 中国六省份零售整鸡中环丙沙星与头孢噻肟双耐药印第安沙门菌流行状况及分子分型研究[J]. *中华预防医学杂志*,2015,49(8):716-721. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0253-9624.2015.08.010.
- Hu Y, He Y, Wang Y, et al. Serovar diversity and antimicrobial resistance of non-typhoidal *Salmonella enterica* recovered from retail chicken carcasses for sale in different regions of China[J]. *Food control*, 2017, 81 (11):46-54. DOI: org/10.1016/j.foodcont.2017.05.031.
- Xia S, Hendriksen RS, Xie Z, et al. Molecular characterization and antimicrobial susceptibility of *Salmonella* isolates from infections in humans in Henan Province, China[J]. *J Clin Microbiol*, 2009,47(2):401-409. DOI: 10.1128/JCM.01099-08.
- Morgan-Linnell SK, Becnel BL, Steffen D, et al. Mechanisms accounting for fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* clinical isolates[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009,53(1): 235-241. DOI: 10.1128/AAC.00665-08.
- Bai L, Zhao J, 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]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016,60(6):3365-3371. DOI: 10.1128/AAC.02849-15.
- 胡豫杰,赫英英,白瑶,等. 2013 年夏季北京市售整鸡沙门菌分离株耐药性及耐药机制研究[J]. *卫生研究*,2017(4): 538-545.
- Lai J, Wang Y, Shen J, et al. Unique class 1 integron and multiple resistance genes co-located on IncHI2 plasmid is associated with the emerging multidrug resistance of *Salmonella Indiana* isolated from chicken in China[J]. *Foodborne Pathog Dis*, 2013, 10(7): 581-588. DOI: 10.1089/fpd.2012.1455.
- Jiang HX, Song L, Liu J, et al. Multiple transmissible genes encoding fluoroquinolone and third-generation cephalosporin resistance co-located in non-typhoidal *Salmonella* isolated from food-producing animals in China[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014,43(3):242-247. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.12.005.
- Zhang WH, Lin XY, Xu L, et al. CTX-M-27 Producing *Salmonella enterica* Serotypes Typhimurium and *Indiana* Are

- Prevalent among Food-Producing Animals in China[J]. *Front Microbiol*, 2016,7:436. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00436.
- [31] 王晓泉, 焦新安, 刘晓文, 等. 江苏部分地区食源性和人源沙门氏菌的多重耐药性研究[J]. *微生物学报*, 2007,47(2): 221-227. DOI: 10.3321/j.issn:0001-6209.2007.02.008.
- [32] Lu Y, Wu CM, Wu GJ, et al. Prevalence of antimicrobial resistance among *Salmonella* isolates from chicken in China [J]. *Foodborne Pathog Dis*, 2011, 8(1): 45-53. DOI: 10.1089/fpd.2010.0605.
- [33] 杨艳. 新型携带 *bla*NDM-1 基因的超级细菌的研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2013,34(18):2440-2442. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.18.041.
- [34] Wang J, Li X, Li J, et al. Complete genetic analysis of a *Salmonella enterica* serovar Indiana isolate accompanying four plasmids carrying *mcr-1*, ESBL and other resistance genes in China[J]. *Vet Microbiol*, 2017,210:142-146. DOI: 10.1016/j.vetmic.2017.08.024.
- [35] 胡豫杰, 赫英英, 王晔茹, 等. 中国六省份零售整鸡中沙门菌血清型分布和耐药性特征研究[J]. *中华预防医学杂志*, 2018,52(4):372-377. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.04.008.
- [36] Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(2): 161-168. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7.
- [37] Ahmed AM, Shimamoto T, Shimamoto T. Characterization of integrons and resistance genes in multidrug-resistant *Salmonella enterica* isolated from meat and dairy products in Egypt[J]. *Int J Food Microbiol*, 2014,189:39-44. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2014.07.031.
- [38] Liu HH. Safety profile of the fluoroquinolones[J]. *Drug Safety*, 2010,33(5):353-369.
- [39] 朱丹丹, 遇晓杰, 郑晓华, 等. 黑龙江省肉鸡养殖和生产加工环节中沙门菌耐药性分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2016,50(9): 833-835. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.09.018.

(收稿日期:2017-12-06)

(本文编辑:梁明修)

·文献速览·

中国 1990 年和 2010 年慢性阻塞性肺病的流行情况

Chan KY, Li X, Chen W, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in China in 1990 and 2010[J]. *J Glob Health*, 2017,7(2):020704. DOI: 10.7189/jogh.07.020704.

到 2020 年,慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)将成为全球第三大最常见死因,以及第三大全球患病原因。在中国,随着人口迅速老龄化,COPD 将成为致残的最主要因素之一,并成为最大疾病负担。研究者筛选了中、英文数据库,纳入了以中国 COPD 的诊断金标准进行诊断,有肺活量测定,调查人群为 COPD 人群的中国流行病学研究。采用多水平混合效应 logistic 回归模型,估计了不同年龄和性别的 COPD 流行率。同时,分析了 COPD 在 1990 年和 2010 年间,年龄、性别及城市与农村别的时间流行趋势。1990 年,小于 20 岁年龄组 COPD 患病率为 0.49% (95%CI: 0.29%~0.85%),在 80 岁及以上年龄组患病率为 20.95% (95%CI: 14.04%~27.04%)。2010 年, COPD 患病率在小于 20 岁年龄组为 0.55% (95%CI: 0.37%~1.04%),在 80 岁及以上年龄组患病率为 22.89% (95%CI: 18.13%~28.96%),粗率为 3.84% (95%CI: 3.30%~4.77%)。在

男性人群中,COPD 患病率是女性的两倍以上,且随年龄而增加。在 1990 年和 2010 年间,患 COPD 病例数增加了 66.73%,从 1990 年的 3.09×10^7 (95%CI: $21.28 \times 10^7 \sim 40.02 \times 10^7$) 增加到 2010 年的 51.52×10^7 (95%CI: $44.26 \times 10^7 \sim 63.93 \times 10^7$)。30 到 64 岁年龄组的人群增加最明显,女性增加速率高于男性。本次研究结果与 2013 年 GBD 合作研究的结果相似,与其相比较,1990 年 COPD 的预测结果仅差 5%,2010 年预测结果仅差 1%。在中国,COPD 作为一种患病率较高的疾病,其重要性逐步显现。同时男性及农村人群 COPD 患病情况需要得到关注。为了应对 COPD 增长趋势,迫切需要建立理想的一级和二级预防及治疗措施。在未来十年及更长时间,有必要开展高质量的流行病学研究,以支持中国开发更加有效的预防及治疗措施策略。

(白易 李星明 首都医科大学卫生管理与教育学院)