

弯曲菌对氟喹诺酮类抗生素耐药性及 耐药机制研究进展

刘志军¹, 白瑶^{2*}

(1. 武警北京总队, 北京 100076; 2. 国家食品安全风险评估中心, 北京 100021)

摘要: 弯曲菌(*Campylobacter*)是一类全球普遍关注的人兽共患病病原菌,也是引发人类急性胃肠炎的主要食源性致病菌之一。氟喹诺酮类药物是临床治疗弯曲菌感染性疾病的经验用药,但在动物疫病和人类医疗中过度使用抗生素导致了耐药弯曲菌的增加,近年来世界各地陆续出现弯曲菌对氟喹诺酮类抗生素耐药的研究报道。本文就氟喹诺酮类抗生素的杀菌机制、弯曲菌对氟喹诺酮类抗生素的耐药现状和耐药机制进行综述,为氟喹诺酮类抗生素对弯曲菌的合理应用提供一定的参考。

关键词: 弯曲菌; 氟喹诺酮类; 抗生素; 耐药

Resistance of *Campylobacter* and its resistance mechanisms to fluoroquinolones

LIU Zhi-Jun¹, BAI Yao^{2*}

(1. Beijing Armed Police Corps, Beijing 100050, China;
2. China National Centre for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100021, China)

ABSTRACT: *Campylobacter* is a kind of zoonotic pathogen which is widely concerned in the world. It is also one of the main foodborne pathogens causing acute gastroenteritis in humans. Fluoroquinolone is an empirical drug for the clinical treatment of *Campylobacter* infections. However, excessive use of antibiotics in animal diseases and human medical treatment has led to an increase in resistance to *Campylobacter*. In recent years, studies on the resistance of *Campylobacter* to fluoroquinolones have been reported around the world. This paper reviewed the bactericidal mechanism of fluoroquinolones, the present situation of drug resistance of *Campylobacter* to fluoroquinolones and the mechanism of drug resistance, so as to provide some references for the rational application of fluoroquinolones for *Campylobacter*.

KEY WORDS: *Campylobacter*; fluoroquinolones; antibiotics; resistance

1 引言

弯曲菌(*Campylobacter*)是一类常见的人兽共患病病

原菌,也是发达国家和发展中国家普遍存在的主要食源性致病菌之一。弯曲菌常寄生于禽类和哺乳动物的肠道中,禽类盲肠内容物中弯曲菌的数量可 $10^7\sim 10^{10}$ CFU/g^[1]。人

基金项目: 国家重点研发计划(2017YFC1601103)、国家食品安全风险评估中心青年科研基金项目(2019001)

Fund: Supported by the National Key Research and Development Program of China, the Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China (2017YFC1601103) and China National Centre for Food Safety Risk Assessment Foundation for Young Scholars (2019001)

*通讯作者: 白瑶, 副研究员, 主要研究方向为营养与食品卫生学。E-mail: baiyao@cfsa.net.cn

*Corresponding author: BAI Yao, Associate Professor, China National Center for Food Safety Risk Assessment, 7# Panjiayuan Nanli, Chaoyang District, Beijing 100021, China. E-mail: baiyao@cfsa.net.cn

类弯曲菌病约 80%~90%由空肠弯曲菌感染引起, 人类感染空肠弯曲菌的途径以食用被弯曲菌污染且未彻底加热的禽肉及其制品和灭菌不彻底的牛奶为主, 在卫生条件较差的地区则以水源性传播多见^[2,3]。食品中污染的弯曲菌引起人类发病的感染剂量较低, 摄入约 360 CFU 便可引发肠道感染, 约 20%~30%的弯曲菌病是由于食用弯曲菌污染的鸡肉类食品直接造成^[4]。世界卫生组织统计数据表明, 每年由弯曲菌感染引起的食源性疾病约 5.5 亿人次, 其中 2.2 亿发病人群为 5 岁以下的儿童^[5]。美国在 2010 至 2015 年期间, 由弯曲菌感染产生的食源性疾病暴发事件达 209 起, 引发 2234 人次病例^[6]。近年来, 我国北京、上海、广东、江苏等多地均出现弯曲菌感染引发的食源性疾病报道^[7-10]。尽管弯曲菌感染人体后病程进展较为缓和, 多为自限性疾病, 但是严重者可能出现病程反复或延长, 甚至引发格林-巴利综合征等并发症, 尤其是对于老人、儿童和免疫力较低的人群, 更有必要使用抗生素进行对症治疗^[11]。环丙沙星等氟喹诺酮类抗生素具备广谱抗菌的作用, 常被用于腹泻等胃肠道感染性疾病的临床治疗^[12]。近年来世界各国和我国多个地区均出现弯曲菌对氟喹诺酮类抗生素耐药的报道, 本文就弯曲菌对氟喹诺酮类抗生素的耐药性和耐药机制进行综述, 为临床治疗弯曲菌感染的合理用药提供科学依据。

2 喹诺酮类药物的产生和杀菌机制

第一代喹诺酮类药物的典型代表为萘啶酸(nalidixic acid), 该类药物于 1962 年被成功合成之后, 虽然其抗菌谱比较广泛, 但由于其口服后血清中的药物浓度很低, 且细菌极易对其产生耐药性, 自上市后仅用于治疗单纯革兰氏阴性细菌引发的泌尿系统感染, 目前临床上已经很少使用。20 世纪 80 年代, 人们在第一代喹诺酮类药物的基础上合成了以环丙沙星(ciprofloxacin)为代表的第二代喹诺酮类药物, 其与第一代喹诺酮类药物在分子结构上的主要区别为 C6 位的氟化及对其他侧链的修饰, 因此又被称为氟喹诺酮类药物。由于修饰后的氟喹诺酮类药物对组织具有良好的穿透性, 是体外杀死空肠弯曲菌的高效药物, 且明显降低了耐药细菌产生的频率, 被高度认可为具有高效杀菌作用的抗生素, 同时由于其副作用低而作为治疗急性胃肠炎的首选药物。由于第二代喹诺酮类药物的杀菌谱涵盖了革兰氏阴性细菌和部分革兰氏阳性细菌, 这类药物的临床应用范围更为广泛, 包括治疗消化系统和呼吸系统感染等。除临床用药外, 20 世纪 90 年代, 氟喹诺酮类抗生素还广泛应用于动物饲料添加, 主要用于家畜、家禽及鱼类的抗感染和促生长用药。为了增强药物对革兰氏阳性菌的杀菌活性, 在第一代喹诺酮类药物分子结构的 C7 位和 C8 位引入新的取代基团, 第三代氟喹诺酮类药物应运而生, 包括左氧氟沙星(levofloxacin)、莫西沙星(moxifloxacin)、加替沙星(gatifloxacin)和司帕沙星(sparfloxacin)等^[13]。目前,

以曲伐沙星(trovafloxacin)为代表的第四代喹诺酮类药物已经进入市场, 此类药物增强了对厌氧菌的杀菌活性, 但由于其对肝脏可能产生较严重的副作用, 其用药时间和用药范围被严格限制^[14]。目前临床用于治疗腹泻等胃肠道感染性疾病的氟喹诺酮类抗生素主要有: 环丙沙星、氧氟沙星(ofloxacin)、恩诺沙星(enoxacin)等。

氟喹诺酮类药物是一类对革兰氏阴性菌和阳性菌普遍有效的浓度依赖型广谱抗菌药物, 通过特异性的抑制细菌 DNA 解旋酶(拓扑异构酶 II)和拓扑异构酶 IV 而达到杀菌目的。细菌 DNA 解旋酶和拓扑异构酶 IV 均为 A2B2 的四聚体结构, 其中细菌 DNA 解旋酶由一对 GyrA 亚基和 GyrB 亚基组成, 分别由 *gyrA* 和 *gyrB* 基因编码合成; 拓扑异构酶 IV 由一对 ParC 亚基和 ParE 亚基组成, 分别由 *parC* 和 *parE* 基因编码合成。GyrA 亚基、GyrB 亚基和 ParC 亚基和 ParE 亚基具有极高的相似性^[15,16]。以上 2 种酶在细菌 DNA 的复制、转录、重组、修复中发挥重要作用, 氟喹诺酮类药物与这两种酶特异性结合, 形成稳定的复合物, 阻碍细菌 DNA 复制和转录过程, 进而发挥抑菌和杀菌的作用^[17]。

3 弯曲菌对喹诺酮类抗生素的耐药情况

氟喹诺酮类药物是治疗胃肠道细菌感染的经验用药, 弯曲菌对氟喹诺酮类药物耐药的首次报道出现于 20 世纪 80 年代, 此后多个国家和地区均从食品和腹泻病人粪便中逐渐检出耐氟喹诺酮类药物的弯曲菌分离株(见表 1)。

表 1 的研究数据了近十几年来, 亚洲、欧洲、美洲、大洋洲等部分国家和地区弯曲菌分离株对环丙沙星等氟喹诺酮类药物的耐药情况, 其耐药率从 2.9%~100%不等。依据弯曲菌菌株分离的样本来源区分, 对于鸡肉等食品来源的弯曲菌分离株, 我国和埃及、韩国等国家菌株对环丙沙星耐药情况较为严重, 耐药率普遍在 80%以上。饮用未彻底消毒的牛乳也是人类感染弯曲菌的重要途径, 而奶牛粪便或奶牛乳房感染弯曲菌等乳腺炎疾病均可导致生牛乳被弯曲菌污染。我国江苏地区对奶牛粪便中分离的空肠弯曲菌和结肠弯曲菌进行抗生素敏感性研究结果表明, 奶牛粪便中弯曲菌分离株对环丙沙星、恩诺沙星多种氟喹诺酮类抗生素普遍耐药。鸡肉等肉类食品和生牛乳等均为动物养殖业产品, 以上耐药现象提示, 我国禽畜养殖业中可能存在抗生素过量使用、超时限、超范围使用现象, 导致肉类、乳类食品中抗生素残留或超标, 因此亟需加强国内动物养殖业中兽药的规范使用和监管。

对于临床腹泻病人粪便样品, 澳大利亚、美国、法国等发达国家弯曲菌分离株对氟喹诺酮类药物的耐药率在 30%以下, 而我国和泰国、印度等国家的弯曲菌分离株对环丙沙星的耐药率均在 70%以上, 尤其是我国上海、江苏、北京地区腹泻病人粪便中弯曲菌分离株对氟喹诺酮类药物

的耐药率在 90%左右。值得关注的是,我国广东地区腹泻儿童粪便中弯曲菌分离株对环丙沙星的耐药率为 35%。比较以上耐药现象,推测腹泻人群粪便中弯曲菌分离株的耐药性可能为获得性耐药。在欧美等抗生素使用管理较为严

格的发达国家,弯曲菌对抗生素的耐药率普遍较低,而在一些抗生素不合理使用现象较为严重的发展中国家,则耐药情况较为严重,因此,弯曲菌对氟喹诺酮类药物的耐药也可能与临床医疗中抗生素药物不当使用密切相关。

表 1 部分国家和地区弯曲菌分离株对氟喹诺酮类抗生素耐药情况
Table 1 Resistance of *Campylobacter* isolates to fluoroquinolones in some countries and regions

| 国家 | 抗生素名称 | 耐药率 | 菌株来源 | 参考文献 |
|------|-------|------------------|-----------|------|
| 中国江苏 | 恩诺沙星 | (35/35, 100%) | 奶牛肛拭子 | [18] |
| 中国北京 | 环丙沙星 | (148/151, 98%) | 鸡肉 | [19] |
| 中国江苏 | 环丙沙星 | (34/35, 97%) | 奶牛肛拭子 | [18] |
| 中国江苏 | 左氧氟沙星 | (33/35, 94%) | 奶牛肛拭子 | [18] |
| 中国四川 | 环丙沙星 | (280/301, 93%) | 鸡肉、鸡肠内容物 | [20] |
| 韩国 | 环丙沙星 | (107/116, 92%) | 鸡肉 | [21] |
| 中国上海 | 诺氟沙星 | (97/106, 92%) | 腹泻病人粪便 | [22] |
| 中国江苏 | 环丙沙星 | (85/93, 91%) | 腹泻病人粪便 | [10] |
| 泰国 | 环丙沙星 | (51/57, 89%) | 腹泻病人粪便 | [23] |
| 中国北京 | 环丙沙星 | (160/182, 88%) | 腹泻病人粪便 | [12] |
| 埃及 | 环丙沙星 | (46/56, 82%) | 人粪便、鸡肠内容物 | [24] |
| 秘鲁 | 环丙沙星 | (455/588, 77%) | 腹泻儿童粪便 | [25] |
| 比利时 | 环丙沙星 | (33/45, 73%) | 鸡肉 | [26] |
| 印度 | 环丙沙星 | (35/49, 71%) | 腹泻病人粪便 | [27] |
| 波兰 | 环丙沙星 | (92/143, 64%) | 鸡肉 | [28] |
| 尼日利亚 | 氧氟沙星 | (5/8, 62.5%) | 禽类粪便 | [29] |
| 英国 | 环丙沙星 | (113/230, 49%) | 鸡肉 | [30] |
| 加拿大 | 环丙沙星 | (24/51, 47%) | 腹泻病人粪便 | [31] |
| 德国 | 环丙沙星 | (30/65, 46%) | 腹泻病人粪便 | [32] |
| 德国 | 环丙沙星 | (50/119, 42%) | 鸡肉 | [32] |
| 瑞士 | 环丙沙星 | (51/136, 38%) | 腹泻病人粪便 | [33] |
| 中国广东 | 环丙沙星 | (30/87, 35%) | 腹泻儿童粪便 | [34] |
| 意大利 | 环丙沙星 | (13/40, 33%) | 牛乳 | [35] |
| 希腊 | 环丙沙星 | (51/170, 30%) | 腹泻病人粪便 | [36] |
| 法国 | 环丙沙星 | (438/1731, 25%) | 腹泻病人粪便 | [37] |
| 美国 | 环丙沙星 | (1926/8219, 23%) | 腹泻病人粪便 | [38] |
| 日本 | 恩诺沙星 | (44/275, 16%) | 鸡肉、牛肉 | [39] |
| 澳大利亚 | 环丙沙星 | (5/180, 2.9%) | 腹泻病人粪便 | [40] |

4 弯曲菌对喹诺酮类药物的耐药机制

弯曲菌对氟喹诺酮类药物耐药机制主要分为 2 大类, (1) 药物作用靶点的改变, 由菌体 DNA 解旋酶的 *gyrA* 基因及拓扑异构酶 IV 的 *parC* 基因突变引起拓扑异构酶结构的变

化; (2) 菌体对药物的外排作用, 通过细菌细胞膜上外排泵系统和外膜孔道蛋白改变引起^[17,41-43]。

4.1 氟喹诺酮药物作用的靶位点改变

在弯曲菌编码 DNA 解旋酶的 *gyrA* 基因内有一个喹诺

酮类耐药决定区(quinolone resistance determining region, QRDR), 其对喹诺酮类药物的耐药主要由 QRDR 的位点突变介导。弯曲菌中 *gyrA* 基因 QRDR 单一位点或多个位点发生突变, 导致弯曲菌拓扑异构酶的改变, 因此降低喹诺酮类药物对其的亲合力, 导致弯曲菌对药物产生耐药性^[44]。弯曲菌 DNA 解旋酶内 *gyrA* 基因位点突变导致的氨基酸取代包括: Thr-86-Ile, Ala-70-Thr, Asp-90-Ala 和 Asp-90-Asn 等。与沙门菌或大肠埃希菌耐药机制不同的是, 沙门菌等对氟喹诺酮类高度耐药需要 *gyrA* 和 *parC* 基因突变的逐步积累, 而以上基因单一位点突变即可介导弯曲菌对氟喹诺酮类药物不同水平耐药, 其中耐药机制发生最常见的是 Thr-86-Ile 位点突变^[45], 可介导弯曲菌对萘啶酸和氟喹诺酮类药物高度耐药, 而 Thr-86-Ala 突变较少见, 且仅介导弯曲菌对萘啶酸耐药, 并不介导对氟喹诺酮类药物耐药^[46]。对 GyrA 亚基进行修饰, 也会引起弯曲菌对于喹诺酮类药物耐药性的改变。*gyrA* 基因 Asp-90-Asn 和 Ala-70-Thr 突变可介导弯曲菌对氟喹诺酮类药物中度水平耐药^[47]。对于 DNA 解旋酶弯曲菌 *gyrB* 基因突变也有报道, 但与氟喹诺酮耐药无关^[48]。此外, 弯曲菌中存在 *gyrA* 基因 Thr-86-Ile 和拓扑异构酶 IV 的 *parC* 基因 Arg-139-Gln 协同突变现象, 可介导对氟喹诺酮类药物的高度耐药^[49]。另有研究发现, 有些空肠弯曲菌和结肠弯曲菌缺乏 *parC* 和 *parE* 基因, 菌体内缺乏氟喹诺酮类药物的作用靶点, 因此不会对其产生耐药^[48,50]。

4.2 细菌细胞膜上外排泵系统过度表达

细菌的细胞膜成分改变可形成一种依赖 ATP 质子泵的膜蛋白, 通过主动转运过程将药物排出体外, 从而阻止药物作用于靶部位, 此过程称为药物的主动外排作用。CmeABC 外排泵是弯曲菌对氟喹诺酮类药物的主要外排系统, 广泛存在于弯曲菌属细菌的细胞膜上^[51]。弯曲菌的 CmeABC 多重耐药外排泵由细菌染色体上 1 个三基因的操纵子(*cmeA*、*cmeB*、*cmeC*)编码, 属于能量依赖型的膜蛋白, 包括周质的融合蛋白 CmeA、内膜药物转运体 CmeB 和内膜蛋白 CmeC 3 部分。CmeABC 外排泵系统可降低菌体内的氟喹诺酮和其他多种药物的浓度, 减少药物在菌体内的蓄积, 在弯曲菌的固有耐药和获得性耐药中都发挥了重要的作用^[52]。与其他革兰氏阴性菌中 CmeABC 外排泵过表达才导致耐药不同的是, 弯曲菌中 CmeABC 外排泵只需正常表达, 即可对氟喹诺酮类药物产生中度耐药。将弯曲菌的 CmeABC 外排泵系统的基因敲除后, 菌体对氟喹诺酮类的耐药性降低, 而 *cmeB* 基因过度表达时, 菌体内氟喹诺酮类药物的浓度明显降低, 因此, 其对氟喹诺酮类药物的耐药程度显著增强^[42,53]。

弯曲菌的次要外排泵系统为 CmeDEF, *cmeF* 基因编码其转运蛋白, CmeDEF 外排泵系统的转录表达水平低于 CmeABC。将突变的 *cmeF* 基因插入 NCTC 11168 中, 弯曲

菌仅对少数抗生素的敏感程度发生变化, 但对氟喹诺酮类药物的敏感程度没有变化。弯曲菌多重耐药的研究中, 有一部分菌株同时高表达 *cmeB* 和 *cmeF* 基因, 但是没有发现 *cmeF* 基因单独高表达的菌株^[54]。

此外, 有研究发现弯曲菌 CmeG 外排泵基因突变后其对环丙沙星耐药性降低 4 倍, 而 CmeG 过表达则可导致菌株的耐药性增加 8~32 倍, 据此推测 CmeG 外排泵可能导致弯曲菌对氟喹诺酮类药物耐药^[55]。

4.3 细胞膜上外排泵系统和药物作用靶点协同作用

弯曲菌 CmeABC 外排泵和 DNA 促旋酶的协同作用, 可介导对氟喹诺酮类药物高度耐药, 而在低水平耐药的弯曲菌中, 未见 CmeABC 外排泵和 *gyrA* 基因位点突变同时存在的现象^[17,41,42]。CmeABC 外排泵的存在有助于 *gyrA* 基因位点 Thr-86-Ile 突变在短时间内发生, 且能在无抗菌药物条件下稳定存在, 比敏感菌更具有生存优势^[45]。

5 结 语

综上所述, 由于动物养殖业、临床医疗中抗生素药物的不合理使用等原因, 弯曲菌对氟喹诺酮类药物的耐药现象较为严峻。国内外弯曲菌分离株对氟喹诺酮类药物均呈现不同程度的耐药, 其主要耐药机制为药物作用靶点的改变和菌体对药物的外排作用。阐明弯曲菌的耐药性和耐药机制, 有助于弯曲菌病的规范治疗和精准防控。在对弯曲菌等细菌感染性疾病的研究中, 应加强新兴抗菌药物的研发力度, 规范抗菌药物临床使用管理, 完善我国抗菌药物耐药监测体系, 同时加强动物养殖业中抗菌药物的用药监管, 全面保障人民群众身体健康。

参 考 文 献

- [1] Reich F, Atanassova V, Haunhorst E, et al. The effects of *Campylobacter* numbers in caeca on the contamination of broiler carcasses with *Campylobacter* [J]. Int J Food Microbiol, 2008, 127(1): 116-120.
- [2] Moore JE, Barton MD, Blair IS, et al. The epidemiology of antibiotic resistance in *Campylobacter* [J]. Microb Infect, 2006, 8(7): 1955-1966.
- [3] Luangtongkum T, Jeon B, Han J, et al. Antibiotic resistance in *Campylobacter*: Emergence, transmission and persistence [J]. Future Microbiol, 2009, 4(2): 189-200.
- [4] Hara-Kudo Y, Takatori K. Contamination level and ingestion dose of foodborne pathogens associated with infections [J]. Epidemiol Infect, 2011, 139(10): 1505-1510.
- [5] World Health Organization. *Campylobacter* [EB/OL]. [2018-1]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/campylobacter>.
- [6] Centers for Disease Control and Prevention. *Campylobacter* (Campylobacteriosis) [EB/OL]. [2019-8]. <https://www.cdc.gov/campylobacter/outbreaks/outbreaks.html>
- [7] 谢永强, 周珍文, 魏艳, 等. 广州地区儿童空肠弯曲菌感染的病原学研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 6(11): 422-424.
- Xie YQ, Zhou ZW, Hu Y, et al. Investigation of *Campylobacter jejuni*

- infection in children with diarrhea in Guangzhou [J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2009, 6(11): 422–424.
- [8] 王园园, 李颖, 张爽, 等. 2017年北京市顺义区腹泻患者弯曲菌流行特征及耐药性分析[J]. *疾病监测*, 2018, 33(12): 1048–1053.
Wang YY, Li Y, Zhang S, *et al.* Infection status and drug resistance of *Campylobacter* in diarrhea patients in Shunyi district of Beijing, 2017 [J]. *Dis Surveill*, 2018, 33(12): 1048–1053.
- [9] 屠丽红, 陈洪友, 陈敏. 上海市 2014 年腹泻患者弯曲菌分离、毒力基因检测及分子分型结果[J]. *上海预防医学*, 2015, 27(6): 311–314.
Tu LH, Chen HY, Chen M. *Campylobacter* spp. Isolation, its toxin genes detection and molecular stubyping in diarrhea patients in Shanghai in 2014 [J]. *Shanghai J Prev Med*, 2015, 27(6): 311–314.
- [10] 许海燕, 黄金林, 包广宇, 等. 扬州市区腹泻人群空肠弯曲菌和结肠弯曲菌流行状况及耐药性分析[J]. *中国人兽共患病学报*, 2008, 24(1): 58–62.
Xu HY, Huang JL, Bao GY, *et al.* Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Campylobacter* spp. in diarrhea patients in Yangzhou [J]. *Chin J Zoonoses*, 2008, 24(1): 58–62.
- [11] Blaser MJ, Engberg J, Nachamkin I, *et al.* *Campylobacter*, third edition|| mechanisms of antibiotic resistance in *Campylobacter* [M]. Washington: American Society for Microbiology Press, 2008.
- [12] Yang W, Zhang M, Zhou J, *et al.* The Molecular mechanisms of ciprofloxacin resistance in clinical *Campylobacter jejuni* and their genotyping characteristics in Beijing, China [J]. *Foodborne Pathog Dis*, 2017, 14(7): 386–392.
- [13] 崔生辉, 李景云, 马越. 细菌对氟喹诺酮类药物的耐药机制[J]. *中国药房*, 2007, 18(2): 148–150.
Cui SH, Li JY, Ma Y. Resistance mechanism of bacteria to fluoroquinolones [J]. *Chin Pharm*, 2007, 18(2): 148–150.
- [14] Bambeke FV, Michot JM, Eldere JV, *et al.* Quinolones in 2005: an update [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2010, 11(4): 256–280.
- [15] Drlica K, Zhao X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 1997, 61(3): 377–392.
- [16] Akosua B, Karikari, Kwasi OD, *et al.* Iovine NM Resistance mechanisms in *Campylobacter jejuni* [J]. *Virulence*, 2013, 4(3): 230–240.
- [17] Luo N, Sahin O, Lin J, *et al.* *In vivo* selection of *Campylobacter* isolates with high levels of fluoroquinolone resistance associated with *gyrA* mutations and the function of the CmeABC efflux pump [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47(1): 390–394.
- [18] 黄金林, 许海燕, 张弓, 等. 江苏奶牛空肠弯曲菌和结肠弯曲菌流行状况及耐药性分析[J]. *中国人兽共患病学报*, 2007, 23(10): 1016–1020.
Huang JL, Xu HY, Zhang G, *et al.* Epidemiological survey and analysis of antibiotic resistance of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in dairy cattle in Jiangsu province [J]. *Chin J Zoon*, 2007, 23(10): 1016–1020.
- [19] Bai Y, Cui S, Xu X, *et al.* Enumeration and characterization of *Campylobacter* species from retail chicken carcasses in Beijing, China [J]. *Foodborne Pathog Dis*, 2014, 11(11): 861–867.
- [20] 朱冬梅, 刘书亮, 彭珍, 等. 肉鸡源弯曲菌的分离、多重 PCR 鉴定及其耐药性分析[J]. *中国人兽共患病学报*, 2014, 30(4): 390–396.
Zhu DM, Liu SL, Peng Z, *et al.* Isolation, multiple PCR identification and antimicrobial resistance analysis of *Campylobacter* spp. from chicken [J]. *Chin J Zoonoses*, 2014, 30(4): 390–396.
- [21] Han K, Jang SS, Choo E, *et al.* Prevalence, genetic diversity, and antibiotic resistance patterns of *Campylobacter jejuni* from retail raw chickens in Korea [J]. *Int J Food Microbiol*, 2007, 114(1): 50–59.
- [22] 黄红, 王闻卿, 傅惠琴, 等. 上海市浦东新区弯曲菌流行状况及耐药性分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2014, 24(13): 1961–1963.
Huang H, Wang WQ, Fu HQ, *et al.* Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Campylobacter* in diarrhea patients of Pudong district [J]. *Chin J Health Lab Technol*, 2014, 24(13): 1961–1963.
- [23] Mason CJ, Somsakrin S, Seidman JC, *et al.* Antibiotic resistance in *Campylobacter* and other diarrheal pathogens isolated from US military personnel deployed to Thailand in 2002–2004: a case–control study [J]. *Trop Dis Travel Med Vaccines*, 2017, 3(1): 13–20.
- [24] Khalil MR, Nashwa L. Antimicrobial resistance among *Campylobacter* isolates from human and poultry of different localities Egypt [J]. *Suez Canal Vet Med J*, 2014, 19(2): 207–214.
- [25] Schiaffino F, Colston JM, Paredes-Olorategui M, *et al.* Antibiotic resistance of *Campylobacter* species in a pediatric cohort study [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(2): 1911–1918.
- [26] Elhadidy M, Miller WG, Arguello H, *et al.* Molecular epidemiology and antimicrobial resistance mechanisms of *Campylobacter coli* from diarrhoeal patients and broiler carcasses in Belgium [J]. *Transbound Emerg Dis*, 2019, 66(1): 463–475.
- [27] Deepika J, Sushmita S, Prasad KN, *et al.* *Campylobacter* species and drug resistance in a north Indian rural community [J]. *T Roy Soc Trop Med H*, 2005, 99(3): 207–214.
- [28] Mackiw, Elzbieta, Korsak, *et al.* Antibiotic resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolated from food in Poland [J]. *Food Control*, 2012, 23(2): 297–301.
- [29] Ogbor O, Ajayi A, Zautner AE, *et al.* Antibiotic susceptibility profiles of *Campylobacter coli* isolated from poultry farms in Lagos Nigeria - a pilot study [J]. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)* 2019, 9(2): 32–34.
- [30] Food Standards Agency. Antimicrobial resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* from retail chilled chicken in the UK [M]. UK: Last updated, 2019.
- [31] Gaudreau C, Gilbert H. Antimicrobial resistance of *Campylobacter jejuni* strains isolated from humans in 1998 to 2001 in Montréal, Canada [J]. *Antimicrob Agent Chemother*, 2003, 47(6): 2027–2029.
- [32] Lubber P, Wagner J, Hahn H, *et al.* Antimicrobial resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* strains isolated in 1991 and 2001–2002 from poultry and humans in Berlin, Germany [J]. *Antimicrob Agent Chemother*, 2003, 47(47): 3825–3830.
- [33] Kittl S, Kuhnert P, Hächler H, *et al.* Comparison of genotypes and antibiotic resistance of *Campylobacter jejuni* isolated from humans and slaughtered chickens in Switzerland [J]. *J Appl Microbiol*, 2011, 110(2): 513–520.
- [34] 李彩金, 谢永强, 周珍文, 等. 2008–2011 年广州地区腹泻儿童空肠弯曲菌感染情况及耐药性变迁[J]. *热带医学杂志*, 2012, 12(6): 730–732.
Li CJ, Xie YQ, Zhou ZW, *et al.* Prevalence and antibiotic resistance of *Campylobacter jejuni* infection in children with diarrhea in Guangzhou from 2008 to 2011 [J]. *J Trop Med*, 2012, 12(6): 730–732.
- [35] Bianchini V, Luini M, Borella L, *et al.* Genotypes and antibiotic resistances of *Campylobacter jejuni* isolates from cattle and pigeons in dairy farms [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2014, 11(7): 7154–7162.

- [36] Papavasileiou E, Voyatzis A, Papavasileiou K, *et al.* Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter jejuni* isolates from hospitalized children in Athens, Greece, collected during 2004–2005 [J]. *Eur J Epidemiol*, 2007, 22(1): 77–78.
- [37] Galloway A, Prouzetmauléon V, Kempf I, *et al.* *Campylobacter* antimicrobial drug resistance among humans, broiler chickens, and pigs, France [J]. *Emerg Infect Dis*, 2007, 13(2): 259–266.
- [38] Geissler AL, Bustos CF, Swanson K, *et al.* Increasing *Campylobacter* infections, outbreaks, and antimicrobial resistance in the United States, 2004–2012 [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(10): 1624–1631.
- [39] Kazuki H, Manao O, Kanako I, *et al.* Prevalence of antimicrobial resistance among serotypes of *Campylobacter jejuni* isolates from cattle and poultry in Japan [J]. *Microbiol Immunol*, 2010, 53(2): 107–111.
- [40] Sharma H, Unicomb L, Forbes W, *et al.* Antibiotic resistance in *Campylobacter jejuni* isolated from humans in the Hunter Region, New South Wales [J]. *Commun Dis Intell Q Rep*, 2003, 27(1): 80–88.
- [41] Ge B, McDermott PF, White DG, *et al.* Role of efflux pumps and topoisomerase mutations in fluoroquinolone resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* [J]. *Antimicrob Agents Chem*, 2005, 49(8): 3347–3354.
- [42] Yan M, Sahin O, Lin J, *et al.* Role of the CmeABC efflux pump in the emergence of fluoroquinolone-resistant *Campylobacter* under selection pressure [J]. *J Antimicrob Chem*, 2006, 58(6): 1154–1159.
- [43] 白瑶, 叶淑瑶, 李凤琴. 弯曲菌耐药机制研究进展[J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(10): 1072–1077.
- Bai Y, Ye SY, Li FQ. Overview of resistance mechanisms in *Campylobacter* [J]. *Chin J Prevent Med*, 2018, 52(10): 1072–1077.
- [44] Payot S, Bolla JM, Corcoran D, *et al.* Mechanisms of fluoroquinolone and macrolide resistance in *Campylobacter* spp. [J]. *Microbes Infect*, 2006, 8(7): 1967–1971.
- [45] Luo N, Pereira S, Sahin O, *et al.* Enhanced *in vivo* fitness of fluoroquinolone-resistant *Campylobacter jejuni* in the absence of antibiotic selection pressure [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(3): 541–546.
- [46] Jesse TW, Englen MD, Pittenger-Alley LG, *et al.* Two distinct mutations in *gyrA* lead to ciprofloxacin and nalidixic acid resistance in *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni* isolated from chickens and beef cattle [J]. *J Appl Microbiol*, 2006, 100(4): 682–688.
- [47] Ruiz J, Marco F, Gallardo F, *et al.* Increased resistance to quinolones in *Campylobacter jejuni*: A genetic analysis of *gyrA* gene mutations in quinolone-resistant clinical isolates - ruiz - 2013 - microbiology and immunology - wiley online library [J]. *Microbiol Immunol*, 1998, 42(3): 223–226.
- [48] Payot S, Cloeckert A, Chaslus-Dancla E. Selection and characterization of fluoroquinolone-resistant mutants of *Campylobacter jejuni* using enrofloxacin [J]. *Microb Drug Resist*, 2002, 8(4): 335–343.
- [49] Gibreel A, Sjögren E, Kaijser B, *et al.* Rapid emergence of high-level resistance to quinolones in *Campylobacter jejuni* associated with mutational changes in *gyrA* and *parC* [J]. *Antimicrob Agents Chem*, 1998, 42(12): 3276–3278.
- [50] Piddock LJV, Ricci V, Pumbwe L, *et al.* Fluoroquinolone resistance in *Campylobacter* species from man and animals: Detection of mutations in topoisomerase genes [J]. *J Antimicrob Chem*, 2003, 51(1): 19–26.
- [51] Martinez A, Lin J. Effect of an efflux pump inhibitor on the function of the multidrug efflux pump CmeABC and antimicrobial resistance in *Campylobacter* [J]. *Foodborne Pathog Dis*, 2006, 3(4): 393–402.
- [52] Lin J, Michel LQ. CmeABC functions as a multidrug efflux system in *Campylobacter jejuni* [J]. *Antimicrob Agents Chem*, 2002, 46(7): 2124–2131.
- [53] Kurinčić M, Klančnik A, Smole MS. Effects of efflux pump inhibitors on erythromycin, ciprofloxacin, and tetracycline resistance in *Campylobacter* spp isolates [J]. *Microb Drug Resist*, 2012, 18(5): 492–501.
- [54] Pumbwe L, Randall LP, Woodward MJ, *et al.* Expression of the efflux pump genes *cmeB*, *cmeF* and the porin gene *porA* in multiple-antibiotic-resistant *Campylobacter jejuni* [J]. *J Antimicrob Chem*, 2004, 54(2): 341–347.
- [55] Jeon B, Wang Y, Hao H, *et al.* Contribution of CmeG to antibiotic and oxidative stress resistance in *Campylobacter jejuni* [J]. *J Antimicrob Chem*, 2011, 66(1): 79–85.

(责任编辑: 韩晓红)

作者简介



刘志军, 硕士, 药师, 主要研究方向为
抗生素耐药性研究。

E-mail: 250525554@qq.com



白瑶, 副研究员, 主要研究方向为营
养与食品卫生学。

E-mail: baiyao@cfssa.net.cn