

## 氨基糖苷类对禽肠道细菌的耐药判定标准研究进展

戴新予 郝海红 黄玲利 谢书宇 王旭 刘振利 彭大鹏\* 袁宗辉\*

(国家兽药残留基准实验室(华中农业大学), 农业部兽药残留检测重点实验室(华中农业大学), 国家兽药安全评价实验室(华中农业大学), 农业部畜禽产品质量安全风险实验室(武汉), 武汉 430070)

**摘要:** 禽消化道细菌病是危害养禽业的主要问题之一, 沙门菌病、大肠埃希菌病等家禽肠道细菌病的流行日趋复杂, 越来越难以控制, 且不断出现新的流行与致病特点, 不仅会造成严重肠道疾病而且会产生死亡。氨基糖苷类抗生素是高效、广谱抗生素, 在临床上广泛应用, 但是养殖业用药的不合理导致细菌的氨基糖苷耐药性日趋严重, 这在很大程度上降低了其临床应用的潜力。而耐药监测需要判定标准, 目前我国并没有相关标准, 主要参考美国临床和实验室标准化协会 (CLSI) 和欧盟抗菌药物敏感性试验委员会 (EUCAST) 中的折点。当前 CLSI 和欧盟 EUCAST 标准中氨基糖苷类抗生素对禽消化道细菌病折点的制定并不完全, 所以要全面建立符合我国国情的流行病学临界值和药效学临界值, 为折点的制定工作提供科学数据, 以监测耐药性的产生, 分析耐药现状和发展规律, 更科学地指导临床用药和新药开发。

**关键词:** 消化道细菌; 氨基糖苷类抗生素; 耐药判定标准

**中图分类号:** R978, S859.7 **文献标志码:** A

## Establishment on the resistant standards for aminoglycosides against digestive tract bacteria in chickens

Dai Xin-yu, Hao Hai-hong, Huang Ling-li, Xie Shu-yu, Wang Xu, Liu Zhen-li, Peng Da-peng and Yuan Zong-hui

(National Reference Laboratory of Veterinary Drug Residues (HZAU), The Key Laboratory for the Detection of Veterinary Drug Residues, Ministry of Agriculture (HZAU), National Laboratory for Safety Evaluation of Veterinary Drugs (HZAU), Laboratory of Quality & Safety Risk Assessment for Livestock and Poultry Products (Wuhan), Wuhan 430070)

**Abstract** Bacterial disease of poultry digestive tract is one of the major problems that endanger poultry industry. Salmonellosis, colibacillosis and other poultry intestinal bacterial epidemic were increasingly complex and more and more difficult to control. The emergence of new epidemic and disease characteristics can cause serious intestinal disease and death. Aminoglycoside antibiotics are highly effective, broad-spectrum antibiotics, and are widely used in clinical practice. However, the irrational use of aquaculture led to the growing resistance of bacteria against aminoglycoside, which greatly reduced the potential of its clinical application. Thus, drug resistance monitoring is necessary and urgent. The standard of drug resistance monitoring needs to be referenced. At present, China does not have the relevant standards. The main references Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) and The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) were used to establish the breakpoint. According to current CLSI and the EUCAST standard, aminoglycoside antibiotics on the poultry digestive tract bacterial disease

收稿日期: 2017-12-14

**基金项目:** 国家重点研究发展计划的支持 (No. 2016YFD0501302/2017YFD0501406); 中央高校基本科研基金 (No. 2662015PY035); 早晨计划资助项目 (No. 2015070404010191); 国家自然科学基金 (No. 31101856/31302143/31272614); 国家科技支撑计划项目 (No. 2012BAK01b00); 畜禽产品质量安全国家风险评估 (No. GJFP2016007)

**作者简介:** 戴新予, 女, 生于 1994 年, 在读硕士研究生, 主要从事细菌耐药性研究, E-mail: 348562049@qq.com

\* 通讯作者, 彭大鹏, E-mail: 323110881@qq.com; 袁宗辉, E-mail: yuan5802@mail.hzau.edu.cn

point is not complete. Therefore, we should establish a comprehensive line with China's national conditions of the epidemiological cut-off values (ECOFFs) breakpoints and pharmacodynamic breakpoints, to provide scientific data for the development of breakpoints to monitor the emergence of drug resistance, to analyze the status quo and the development of drug resistance, and to provide more scientific guidance for the clinical usage and drug development.

**Key words** Digestive tract bacteria; Aminoglycoside; Drug resistance criteria

氨基糖苷类抗生素的抗菌活性强、抗菌谱广，其已被广泛的应用于畜禽中治疗由革兰阴性菌，如大肠埃希菌、沙门菌等所引发的病症<sup>[1-2]</sup>。氨基糖苷类抗生素的作用机理主要是阻止已合成蛋白的释放，从而导致细菌死亡至今<sup>[3]</sup>，氨基糖苷类抗生素的种类已超过 3,000 多种，而其中天然存在的就有近 200 种。随着氨基糖苷类药物的广泛开发与应用，随之产生的细菌耐药问题也日趋严重。目前的研究表明细菌对氨基糖苷类药物的耐药机制主要有 4 种<sup>[4-5]</sup>：一是细菌产生此类药物的修饰酶，导致药物的结构修饰而引起耐药，这也是细菌产生耐药性的最主要机制<sup>[6]</sup>；二是细菌细胞膜的通透性增加，导致进入细菌体内的药物减少<sup>[7]</sup>；三是药物的主动外排机制，如细菌外排泵，将进入细菌体内的药物主动排出<sup>[8]</sup>；四是近年来新发现的由质粒介导的细菌高水平耐药的 16S 甲基化酶的产生<sup>[4,9-10]</sup>。

折点是用来界定细菌对药物敏感或是耐药的判定标准。依据折点可以将药敏测定结果分为敏感、中介或者耐药。根据制定折点程序的组成部分，可以将折点分为 3 个部分，即流行病学临界值 (ECOFFs)，药动学 / 药效学 (PK/PD) 临界值 (CO<sub>PD</sub>) 和临床临界值 (CO<sub>CL</sub>)。ECOFFs 是野生型菌株 MIC

值分布的上限，野生型菌株是指不含耐药机制的一类菌。CO<sub>PD</sub> 的制定需要结合药效学目标和临床药动学数据，通过药效学理论和药效学参数预测药物在动物体内所能达到的治愈效果。CO<sub>CL</sub> 用于区分预后良好的感染病原菌和治疗失败的感染病原菌。制定流行病学临界值的方法有很多。CLSI 的 M31-A3 文件中规定了琼脂稀释法，常量肉汤稀释法，微量肉汤稀释法和琼脂扩散法的标准操作步骤及注意事项<sup>[11-12]</sup>。

本文总结了氨基糖苷类抗生素对禽肠道细菌的耐药判定标准研究情况<sup>[13]</sup>，以期能够更合理的指导临床用药，为建立我国自己的耐药判定标准提供参考。

**1 氨基糖苷类对肠杆菌科细菌的耐药判定标准**

大肠埃希菌和沙门菌都属于肠杆菌科细菌，当前 CLSI<sup>[13]</sup> 和 EUCAST<sup>[14]</sup> 已经制定出的肠杆菌科折点值如表 1 所示。张志帅<sup>[15]</sup>通过纸片扩散法对禽大肠埃希菌进行药敏实验，测得阿米卡星、庆大霉素、链霉素的抑菌圈直径 (mm) 分别为：19.5、7.5、9.5，认为大肠埃希菌对阿米卡星敏感，对庆大霉素，链霉素耐药。温建新<sup>[16]</sup>通过纸片扩散法测得阿米卡星、庆大霉素、新霉素的抑菌圈直径 (mm) 分别为：33、12、13，表明大肠埃希菌对阿米卡星敏感，对新霉素、庆大霉素耐药。段培培<sup>[17]</sup>用纸片扩散法对禽沙门菌

表 1 CLSI 和 EUCAST 中肠杆菌科对氨基糖苷类药物的折点值  
Tab. 1 The breakpoints for aminoglycosides of Enterobacteriaceae by CLSI and EUCAST

氨基糖苷类 <sup>a</sup>	组织	纸片含量 /μg	抑菌圈直径折点 /mm			MIC 折点 /(μg/mL)		
			S ≥	I	R ≤	S ≤	I	R ≥
庆大霉素	CLSI	10	15	13~14	12	4	8	16
	EUCAST	10	17		14	8		8
妥布霉素	CLSI	10	15	13~14	12	4	8	16
	EUCAST	10	17		14	2		4
阿米卡星	CLSI	30	18	14~17	13	16	32	64
	EUCAST	30	18		15	2		4
奈替米星	CLSI	30	15	13~14	12	8	16	32
	EUCAST	10	15		12	2		4
卡那霉素	CLSI	30	18	14~17	13	16	32	64
	EUCAST							
链霉素 <sup>b</sup>	CLSI	10	15	12~14	11	-	-	-
	EUCAST							

注：<sup>a</sup>：氨基糖苷类在体外可能表现对于沙门菌属和志贺菌属有活性，但临床无效，故不应该报告它们为敏感；<sup>b</sup>：链霉素尚无 MIC 折点；“-”代表表示尚无 MIC 折点

进行药敏实验,测得阿米卡星、庆大霉素、链霉素的抑菌圈直径 (mm) 分别为: 19.4、18.6 和 2,沙门菌对阿米卡星和庆大霉素敏感,对链霉素耐药。范俊娟<sup>[18]</sup>通过纸片扩散法测得阿米卡星、庆大霉素、卡那霉素和链霉素的抑菌圈直径 (mm) 分别为: (29.7±1.4)、(34.0±4.0)、(27.0±1.8) 和 (13.0±0.6),沙门菌对阿米

卡星,庆大霉素和卡那霉素敏感,对链霉素中介。

## 2 氨基糖苷类对铜绿假单胞菌的耐药判定标准

当前 CLSI 的 M23-A3<sup>[13]</sup> 文件和 EUCAST<sup>[14]</sup> 已经制定出的铜绿假单胞菌折点值如表 2 所示,结果显示铜绿假单胞菌的对阿米卡星和奈替米星 MIC 较高,较为耐药。

表 2 CLSI 和 EUCAST 铜绿假单胞菌对氨基糖苷类药物的折点  
Tab. 2 The breakpoints for aminoglycosides of *Pseudomonas aeruginosa* by CLSI and EUCAST

氨基糖苷类 <sup>a</sup>	组织	纸片含量 / $\mu\text{g}$	抑菌圈直径折点 /mm			MIC 折点 /( $\mu\text{g/mL}$ )		
			S $\geq$	I	R $\leq$	S $\leq$	I	R $\geq$
庆大霉素	CLSI	10	15	13-14	12	4	8	16
	EUCAST	10	15		15	4		4
妥布霉素	CLSI	10	15	13-14	12	4	8	16
	EUCAST	10	16		16	4		4
阿米卡星	CLSI	30	17	15-16	14	16	32	64
	EUCAST	30	18		15	8		16
奈替米星	CLSI	30	15	13-14	12	8	16	32
	EUCAST	10	12		12	4		4

注: “<sup>a</sup>”表示氨基糖苷类的折点是基于每天饲喂高剂量的氨基糖苷类得到的数据,通常将氨基糖苷类和  $\beta$ -内酰胺类一起饲喂

## 3 氨基糖苷类对产气荚膜梭菌的耐药判定标准

产气荚膜梭菌在自然界广泛存在,其致病性主要由它所产生的外毒素引起<sup>[19]</sup>,已发现较常见的外毒素约有 12 种,分别是  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\eta$ 、 $\theta$ 、 $\iota$ 、K、 $\lambda$ 、 $\mu$  和  $\nu$ <sup>[20]</sup>,其中  $\alpha$ (CPA)、 $\beta$ (CPB)、 $\epsilon$ (ETX) $\nu$  和  $\iota$ (ITX) 为主要毒素<sup>[21]</sup>。根据这 4 种主要致病毒素与其抗毒素的中和试验,可将该菌分为 A 型、B 型、C 型、D 型和 E 型 5 个毒素型<sup>[22]</sup>。

产气荚膜梭菌感染在家禽群中引起亚临床和临床坏死性肠炎,每年引起较大的经济损失<sup>[23]</sup>。通常引起禽坏死性肠炎的为产气荚膜梭菌 A 型,也有部分为 C 型<sup>[24]</sup>。以 A 型产生的  $\alpha$  毒素为主,A 型产气荚膜梭菌的芽孢普遍存在于自然环境中,鸡通过饲料和饮水摄入细菌芽孢<sup>[25]</sup>。目前 CLSI 和 EUCAST 还没有制定出氨基糖苷类药物对产气荚膜梭菌的折点。

根据 Salvaranide 等<sup>[26]</sup>采用琼脂稀释法测得新

霉素对产气荚膜梭菌 A 型 MIC>256 $\mu\text{g/mL}$ ,链霉素对产气荚膜梭菌 A 型 MIC>256 $\mu\text{g/mL}$ 。张艳等<sup>[27]</sup>采用纸片扩散法测得抑菌环直径 (mm): 阿米卡星: 1.67±2.887,庆大霉素: 0,新霉素: 0,链霉素: 0,表明产气荚膜梭菌对庆大霉素、新霉素和链霉素耐药。艾地云等采用纸片扩散法对 9 株鸡产气荚膜梭菌进行药敏实验,测得 9 株产气荚膜梭菌对新霉素,链霉素 100% 耐药<sup>[28]</sup>。Osman<sup>[23]</sup> 和 Park<sup>[29]</sup> 采用纸片扩散法进行药敏实验,如表 3 所示,结果显示产气荚膜梭菌对链霉素、庆大霉素、新霉素、大观霉素和安普霉素耐药。由以上数据可知鸡产气荚膜梭菌对常见氨基糖苷类抗生素已经产生耐药。

## 4 氨基糖苷类对弯曲杆菌的耐药判定标准

弯曲杆菌不仅会引起幼龄鸡发育不良,肠炎,肝病,在加工时的操作不当也会成为一种重要的潜在食物媒性疾病,特别是空肠弯曲杆菌已被认为是全世界人类食源性细菌性腹泻的重要原因<sup>[30]</sup>。目前

表 3 产气荚膜梭菌的纸片法药敏实验结果  
Tab. 3 The drug sensitivity test results of *Clostridium perfringens*

	庆大霉素	链霉素	新霉素	大观霉素	安普霉素	菌株数量	参考文献
纸片含量 / $\mu\text{g}$	10	30	10	10	-	125	[23]
耐药率 /%	100	100	93	50	-	-	
纸片含量 / $\mu\text{g}$	10	10	5	-	15	15	[29]
耐药率 /%	100	100	100	-	100	-	

注: “-”表示尚未测定相关 MIC

CLSI 和 EUCAST 还没有制定出氨基糖苷类药物对弯曲杆菌的折点, 当前大多临床药敏实验都采用 CLSI 提供的肠道细菌的折点作为依据 [31]。Weimin 等 [32] 采用琼脂稀释法测得庆大霉素、链霉素、卡那霉素的 MIC 分别为: 1μg/mL、>256μg/mL 和 >256μg/mL。表 4 为不同方法进行药敏实验测得的耐药情况, 可知通常情况下, 弯曲杆菌对庆大霉素、安普霉素较为敏感, 对卡那霉素和链霉素耐药性较强。

表 4 弯曲杆菌药敏实验结果  
Tab. 4 The drug sensitivity test results of *Campylobacter*

试验方法	耐药率 /%				菌株数量	参考文献
	庆大霉素	链霉素	卡那霉素	安普霉素		
纸片扩散法	3	18	-	0	56	[33]
琼脂稀释法	0	-	76	-	694	[34]
	0	60	42.5	-	80	[32]
微量肉汤稀释法	17.78	20.56	-	-	180	[35]
E-test	20	-	-	-	15	[36]

注: “-” 表示尚未测定相关 MIC

5 氨基糖苷类对多杀性巴氏杆菌的耐药判定标准

氨基糖苷类药物通常可有效地用于治疗由革兰阴性菌引起的感染。然而, 它们对多杀巴氏杆菌的活性相对较低, 中间易感性的发生率很高 [37]。目前 CLSI 和 EUCAST 还没有制定出氨基糖苷类药物对巴氏杆菌的折点。根据张旭等 [38] 研究发现采用试管二倍稀释法测定卡那霉素对禽多杀性巴氏杆菌的 MIC 值为 2μg/mL。Huang 等 [39] 对 80 株禽多杀性巴氏杆菌进行药敏实验, 测得链霉素的 MIC 为 32μg/mL, 庆大霉素的 MIC 为 4μg/mL。以及 Shivachandra 等 [40] 对 123 株禽多杀性巴氏杆菌进行药敏实验, 结果表明对阿米卡星、链霉素中介, 对庆大霉素敏感。表 5 为孟丹和康立超采用纸片扩散法进行药敏实验。结果表明禽巴氏杆菌对庆大霉素、链霉素较为敏感, 对卡那霉素中介。

6 氨基糖苷类对肠球菌的耐药判定标准

肠球菌是广泛分布于人和动物消化道内的正常

表 5 多杀性巴氏杆菌的纸片法药敏实验结果

	庆大霉素	卡那霉素	妥布霉素	新霉素	链霉素	阿米卡星	参考文献
	μg	μg	μg	μg	μg	μg	
纸片含量 /μg	10	30	5	10	10	30	[41]
抑菌圈直径 /mm	-	-	-	-	-	17	
纸片含量 /μg	10	30	-	10	-	-	[42]
抑菌圈直径 /mm	24	5	-	24	-	-	

注: “-” 表示尚未测定相关 MIC

菌群, 同时也广泛的分布在畜禽养殖场所和畜禽产品生产加工的环境中, 是一种重要的机会致病菌。近年来禽肠球菌的感染不断上升, 成为禽类的一种重要致病菌 [43]。禽类肠球菌对氨基糖苷类药物的耐药率较高, 可能源于氨基糖苷耐药基因的高度转移特性 [44-45]。肠球菌属对氨基糖苷类药物固有耐药, 并且氨基糖苷类药物的单一疗法是无效的。在没有获得高水平耐药性的情况下, 氨基糖苷类药物和青霉素类或糖肽类对于肠球菌具有协同作用。Boulianne 等 [46] 采用肉汤稀释法测得氨基糖苷类药物对肠球菌的临界值分别为: 庆大霉素: MIC>500μg/mL, 卡那霉素: MIC>1024μg/mL, 链霉素: MIC>1000μg/mL。CLSI 和 EUCAST 将庆大霉素和链霉素用于高水平氨基糖苷类耐药 (HLAR) 筛选试验。

7 展望

氨基糖苷耐药菌与抗生素的用量、种类、用药方法有着密切的因果关系, 因此, 合理的临床用药是减少细菌耐药、提高氨基糖苷类抗生素使用效率的重要因素。建立符合我国国情的耐药判定标准, 监测耐药性的产生, 分析耐药现状和发展规律, 对科学地指导临床用药和新药开发有至关重要的作用。

目前我国还没有建立相关的耐药检测标准和耐药判定标准, 主要参考 CLSI 和 EUCAST 中的折点, 但借鉴折点存在很多问题, 不同国家用药情况不同, 耐药情况也就不同, 而且耐药是一个动态的过程, 折点在不断的变化, 所以我国亟需制定符合我国现状的耐药判定标准。

参考文献

[1] Jana S, Deb J K. Molecular understanding of aminoglycoside action and resistance[J]. *Appl Microbiol Biot*, 2006, 70(2): 140-150.

[2] 陈杖榴. 兽医药理学 [M]. 北京: 中国农业出版社, 2002: 52-91.

[3] Kotra L P, Haddad J, Mobashery S. Aminoglycosides: perspectives on mechanisms of action and resistance and strategies to counter resistance[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44(12): 3249-3256.

[4] Wachino J, Shibayama K, Kurokawa H, et al. Novel plasmid-mediated 16S rRNA m1A1408 methyltransferase, NpmA, found in a clinically isolated *Escherichia coli* strain resistant to structurally diverse aminoglycosides[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(12): 4401-4409.

[5] 王梓, 孔令聪, 贾博岩, 等. 氨基糖苷类抗生素耐药机制

- 研究进展[J]. 中国兽药杂志, 2015, 49(3): 65-69.
- [6] Ramirez M S, Tolmasky M E. Aminoglycoside modifying enzymes[J]. *Drug Resist Update*, 2010, 13(6): 151-171.
  - [7] 顾觉奋, 杨晓兵. 细菌对氨基糖苷类抗生素耐药机制研究进展[J]. 药物生物技术, 2001, 8(3): 174-177.
  - [8] Fraud S, Poole K. Oxidative stress induction of the MexXY multidrug efflux genes and promotion of aminoglycoside resistance development in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(3): 1068-1074.
  - [9] Wachino J, Arakawa Y. Exogenously acquired 16S rRNA methyltransferases found in aminoglycoside-resistant pathogenic Gram-negative bacteria: An update[J]. *Drug Resist Update*, 2012, 15(3): 133-148.
  - [10] Zarubica T, Baker M R, Wright H T, et al. The aminoglycoside resistance methyltransferases from the ArmA/Rmt family operate late in the 30S ribosomal biogenesis pathway[J]. *RNA*, 2011, 17(2): 346-355.
  - [11] Wikler M A. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard[J]. CLSI, 2006, 29(2): 21-99.
  - [12] Watts J L. Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals: approved standard[M]. Wayne, Pa: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008. 72-102.
  - [13] Ceriotti F. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)[J]. 2012: 11-77.
  - [14] 刘玉庆. EUCAST 欧盟药敏试验标准 [M]. 北京: 中国质检出版社, 2016, 21-110.
  - [15] 张志帅. 鸡大肠杆菌的分离鉴定与药敏试验 [J]. 河南畜牧兽医: 综合版, 2014, 35(1): 6-8.
  - [16] 温建新. 家禽致病性大肠杆菌的分离鉴定与药敏试验 [J]. 家禽科学, 2008, 35(10): 40-41.
  - [17] 段培培. 禽沙门氏菌分离鉴定和药敏实验 [J]. 中国畜牧兽医文摘, 2013, (8): 34-35.
  - [18] 范俊娟. 禽沙门氏菌的分离鉴定及药物敏感性试验 [J]. 辽宁农业职业技术学院学报, 2012, 14(2): 4-5.
  - [19] 李云霄, 金鑫, 张营, 等. 魏氏梭菌病诊断方法研究进展 [J]. 动物医学进展, 2007, 28(7): 88-93.
  - [20] Young P R, Snyder W R, McMahon R F. Kinetic mechanism of *Clostridium perfringens* phospholipase C. Hydrolysis of a thiophosphate analogue of lysophosphatidylcholine[J]. *Biochem J*, 1992, 280 ( Pt 2)(2): 407-410.
  - [21] Songer J G, Uzal F A. Clostridial enteric infections in pigs[J]. *J Vet Diagn Invest*, 2005, 17(6): 528.
  - [22] Uzal F A, McClane B A. Recent progress in understanding the pathogenesis of *Clostridium perfringens* type C infections[J]. *Vet Microbiol*, 2011, 153(1-2): 37-43.
  - [23] Osman K M, Elhariri M. Antibiotic resistance of *Clostridium perfringens* isolates from broiler chickens in Egypt[J]. *Rev Sci Tech*, 2013, 32(3): 841-850.
  - [24] Engstrom B E, Fermer C, Lindberg A, et al. Molecular typing of isolates of *Clostridium perfringens* from healthy and diseased poultry[J]. *Vet Microbiol*, 2003, 94(3): 225-235.
  - [25] Shimizu T, Ohtani K, Hirakawa H, et al. Complete genome sequence of *Clostridium perfringens*, an anaerobic flesh-eater[J]. *P Natl Acad Sci Usa*, 2002, 99(2): 996-1001.
  - [26] Salvarani F M, Silveira Silva R O, Pires P S, et al. Antimicrobial susceptibility of *Clostridium perfringens* isolated from piglets with or without diarrhea in Brazil[J]. *Braz J Microbiol*, 2012, 43(3): 1030-1033.
  - [27] 张艳, 李兰兰, 黄艺华, 等. 鸡产气荚膜梭菌的分离鉴定及药敏试验 [J]. 中国兽医杂志, 2015, 51(4): 73-76.
  - [28] 艾地云, 邵华斌, 张腾飞, 等. 鸡产气荚膜梭菌的分离鉴定及药敏试验 [J]. 动物医学进展, 2014, 6): 149-152.
  - [29] Park J Y, Kim S, Oh J Y, et al. Characterization of *Clostridium perfringens* isolates obtained from 2010 to 2012 from chickens with necrotic enteritis in Korea[J]. *Poultry Sci*, 2015, 94(6): 1158-1164.
  - [30] Andersen S R, Saadbye P, Shukri N M, et al. Antimicrobial resistance among *Campylobacter jejuni* isolated from raw poultry meat at retail level in Denmark[J]. *Int J Food Microbiol*, 2006, 107(3): 250-255.
  - [31] Luangtongkum T, Morishita T Y, El-Tayeb A B, et al. Comparison of antimicrobial susceptibility testing of *Campylobacter* spp. by the agar dilution and the agar disk diffusion methods[J]. *J Clin Microbiol*, 2007, 45(2): 590-594.
  - [32] Gu W, Siletzky R M, Wright S, et al. Antimicrobial susceptibility profiles and strain type diversity of *Campylobacter jejuni* isolates from turkeys in eastern North Carolina[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2009, 75(2): 474-482.
  - [33] Giacomelli M, Salata C, Martini M, et al. Antimicrobial resistance of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* from poultry in Italy[J]. *Microb Drug Res*, 2014, 20(2): 181-188.
  - [34] Luangtongkum T, Morishita T Y, Ison A J, et al. Effect of conventional and organic production practices on the prevalence and antimicrobial resistance of *Campylobacter* spp. in poultry[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2006, 72(5): 3600-3607.
  - [35] 韩新锋, 刘书亮, 陈荀, 等. 鸡肉生产链空肠弯曲杆菌的耐药性研究 [J]. 中国人兽共患病学报, 2013, 29(2): 199-204.
  - [36] 杨胜男, 王娟, 郑增忍, 等. 动物源空肠弯曲杆菌的分离及耐药性试验 [J]. 动物医学进展, 2013, 34(8): 116-119.
  - [37] Sellyei B, Varga Z, Szentesi-Samu K, et al. Antimicrobial susceptibility of *Pasteurella multocida* isolated from swine and poultry[J]. *Acta Vet Hung*, 2009, 57(3): 357-367.
  - [38] 张旭, 王大菊. 9 种抗菌药物对禽多杀性巴氏杆菌体外抗菌活性研究 [J]. 中国兽药杂志, 2005, 39(8): 11-13.

- [39] Huang T M, Lin T L, Wu C C. Antimicrobial susceptibility and resistance of chicken *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., and *Pasteurella multocida* isolates[J]. *Avian Dis*, 2009, 53(1): 89-93.
- [40] hivachandra S B, Kumar A A, Biswas A, *et al.* Antibiotic sensitivity patterns among Indian strains of avian *Pasteurella multocida*[J]. *Trop Anim Health Pro*, 2004, 36(8): 743-750.
- [41] 孟丹, 孟昱, 张斌, 等. 耐药性禽巴氏杆菌的分离鉴定及耐药性检验 [J]. 吉林畜牧兽医, 2009, 30(11): 33-34.
- [42] 康立超, 黄新, 何延华, 等. 禽多杀性巴氏杆菌分离鉴定及药物敏感试验 [J]. 新疆农垦科技, 2009, 32(6): 24-25.
- [43] Foulquie Moreno M R, Sarantinopoulos P, Tsakalidou E, *et al.* The role and application of enterococci in food and health[J]. *Int J Food Microbiol*, 2006, 106(1): 1-24.
- [44] Hammerum A M, Lester C H, Olsen S S, *et al.* Molecular characterisation of high-level gentamicin-resistant enterococci from bloodstream infections in Denmark: first description of clonal spread of *aph(2'')-Ib*[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2012, 39(3): 266-268.
- [45] Rosvoll T C S, Lindstad B L, Lunde T M, *et al.* Increased high-level gentamicin resistance in invasive *Enterococcus faecium* is associated with *aac(6 ' )Ie-aph(2 ' )Ia*-encoding transferable megaplasms hosted by major hospital-adapted lineages[J]. *Fems Immunol Med Microbiol*, 2012, 66(2): 166-176.
- [46] Boulianne M, Arsenault J, Daignault D, *et al.* Drug use and antimicrobial resistance among *Escherichia coli* and *Enterococcus* spp. isolates from chicken and turkey flocks slaughtered in Quebec, Canada[J]. *Can J Vet Res*, 2016, 80(1): 49-59.