

2015—2017 年中山市某医院沙门菌的药敏分析及肠毒素基因检测

向荣 陈荣忠* 黄雪珍

(南方医科大学附属小榄医院检验科, 中山 528415)

摘要: **目的** 研究中山市西北部区域沙门菌感染患者的流行病学特征、耐药特点及其相关肠毒素基因型。**方法** 2015 年 1 月—2017 年 12 月, 我院从 4019 例腹泻患者的粪便标本中共分离出沙门菌 108 株, 进行血清分型及药物敏感试验, 同时采用 PCR 方法检测其肠毒素基因 (*spvA*、*spvB*、*rck*)。**结果** 108 株沙门菌可分为 17 个血清型, 以鼠伤寒沙门菌和斯坦利沙门菌为主, 分别占 42.6%(46/108) 和 15.7%(17/108), 2015 年分别检出伤寒沙门菌、乙型副伤寒沙门菌和丙型副伤寒沙门菌各一株; 108 株沙门菌对氨苄西林 (61.11%) 和氨苄西林/舒巴坦 (49.07%) 耐药率最高, 未发现对亚胺培南及哌拉西林/三唑巴坦的耐药菌株; 在 108 株沙门菌中, 所有菌株均含有 *spvA* 基因, 34 株为 *spvB* 阳性, 28 株为 *rck* 阳性, *spvB* 基因阳性患者其高热、便血的比率显著高于 *spvB* 阴性患者 ($\chi^2=4.185$, $P<0.05$; $\chi^2=6.13$, $P<0.05$); *rck* 基因阳性患者其高热、便血的比率显著高于 *rck* 阴性患者 ($\chi^2=5.274$, $P<0.05$, $\chi^2=8.887$, $P<0.05$)。**结论** 本地区沙门菌感染患者以鼠伤寒沙门菌和斯坦利沙门菌为主, 高发季节集中在夏秋两季, 沙门菌株耐药率较高。沙门菌感染患者高热及便血的发生率与 *spvB* 基因、*rck* 基因的检出具有明显相关性。

关键词: 沙门菌; 流行病学; 耐药性; 肠毒素基因

中图分类号: R978.1 **文献标志码:** A

Drug susceptibility analysis and enterotoxin gene detection of *Salmonella* in a hospital from 2015 to 2017 in Zhongshan

Xiang Rong, Chen Rong-zhong and Huang Xue-zhen

(Xiaolan Hospital Affiliated to Southern Medical University, Zhongshan 528415)

Abstract Objective To investigate the epidemiological characteristics, drug resistance characteristics, and enterotoxin genotypes of patients infected with *Salmonella* in the northwestern part of Zhongshan city. **Methods** From January 2015 to December 2017, 108 strains of *Salmonella* were isolated from fecal specimens for 4,019 diarrhea patients. The *Salmonella* serotyping and antimicrobial susceptibility testing were conducted. At the same time, the enterotoxin genes (*spvA*, *spvB*, and *rck*) were detected using PCR. **Results** The 108 strains of *Salmonella* were divided into 17 serotypes, of which *Salmonella typhimurium* and *Salmonella stanley* were dominant, accounting for 42.6% (46/108) and 15.7% (17/108) respectively. A strain of *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi* B and *Salmonella paratyphi* C were detected in 2015. The 108 strains of *Salmonella* had the highest resistance rates to ampicillin (61.11%) and ampicillin/sulbactam (49.07%), and no resistant strains to imipenem and piperacillin/tazobactam were found. Among the 108 strains of *Salmonella*, all strains contained the *spvA* gene, 34 strains were positive for *spvB*, and 28 strains were *rck* positive. The *spvB* gene positive patients had significantly higher rates of fever and hematochezia than *spvB* negative patients ($\chi^2=4.185$, $P<0.05$, $\chi^2=6.13$, $P<0.05$). The *rck* gene positive patients had significantly higher rates of fever and hematochezia than patients with *rck* negative ($\chi^2=5.274$, $P<0.05$, $\chi^2=8.887$, $P<0.05$). **Conclusion**

收稿日期: 2018-07-02

作者简介: 向荣, 女, 生于 1973 年, 副主任技师, 主要从事临床微生物相关研究及细菌耐药性监测, E-mail: xiangr1973@163.com

* 通讯作者, E-mail: crzgavin@163.com

Salmonella typhimurium and *Salmonella stanley* are the main serotypes in this area, and such infections usually peak in summer and autumn seasons. *Salmonella* strains have high resistance rates. The incidence of fever and hematochezia of patients with *Salmonella* infections was significantly correlated with the detection of the *spvB* gene and the *rck* gene.

Key words *Salmonella*; Epidemiology; Antibiotic sensitivity; Enterotoxin gene

沙门菌属是一类重要的人畜共患病原菌, 具有分布广泛、抗原位点复杂及血清型繁多等生物学特征。近年来, 由于抗菌药物的不规范使用, 导致沙门菌株耐药现象日趋严重, 而食物供应冷链技术的快速发展, 使非伤寒沙门菌 (*nontyphoidal Salmonella*, NTS) 的感染在诸多食源性疾病中与日俱增, 已成为全球性关注的公共卫生问题之一^[1-2]。本研究通过回顾性分析 2015 年 1 月—2017 年 12 月中山市小榄人民医院住院患者沙门菌的血清分型、药物敏感试验和肠毒素基因, 为控制中山市西北部区域沙门菌的感染提供流行病学调查依据。

1 资料与方法

一般资料 收集我院 2015 年 1 月—2017 年 12 月因发热、腹泻等症状就诊的患者粪便标本 4019 份, 其中经粪便培养证实为沙门菌感染患者为 108 例, 年龄 0~72 岁, 同一患者同一种菌株不计在内。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 主要仪器

VITEK-2 全自动微生物分析仪及其配套 GN 鉴定卡、AST-GN13 药敏卡 (法国 Bio-Mérieux 公司), 凝胶成像仪系统 (Bio-rad 公司, 美国), 2720 Thermal Cycler PCR 扩增仪 (美国 ABI 公司), WD-9403C 紫外仪 (六一仪器厂, 北京), DYY-2C 型电泳仪 (六一仪器厂, 北京)。

1.2.2 主要试剂

哥伦比亚血平板、麦康凯培养基、XLD 培养基、MH 琼脂培养基购自广州市迪景微生物科技有限公司, 抗菌药敏纸片为英国 Oxoid 公司, 沙门志贺增菌肉汤购自江门市凯林贸易有限公司, 沙门菌属诊断血清购自宁波天润生物药业有限公司, 琼脂糖购自赛国生物科技, 100bp DNA Ladder, 细菌基因组 DNA 提取试剂盒、*spvA*, *spvB*, *rck* 引物合成、DNA Mark、Premix 溶液 (包含 Mg^{2+} 、*Taq* 酶、dNTPs) 等 PCR 实验相关试剂均购自达安基因股份有限公司, 质控菌株为铜绿假单胞菌 (ATCC27853), 大肠埃希菌 (ATCC25922) 均购自卫生部临检中心。

1.3 方法

1.3.1 菌株鉴定及血清分型

标本的采集、运送及分离培养均严格按照《全

国临床检验操作规程》进行。粪便标本经沙门志贺增菌肉汤增菌后, 接种于哥伦比亚血平板、麦康凯培养基及 XLD 培养基, 经 35℃ 培养孵箱培养 18~24h, 挑取 XLD 培养基上可疑的黑色菌落, 经 VITEK-2 全自动微生物分析仪进行菌种鉴定。若鉴定结果为沙门菌, 则根据 K-W 血清分型表进行血清学鉴定。

1.3.2 药敏试验

采用 2017 年美国临床和实验室标准协会 (CLSI) 指南推荐的纸片扩散法和自动化仪器对已分型的沙门菌株进行药物敏感试验。由于沙门菌和志贺菌对氨基糖苷类, 第一、二代头孢菌素和头霉素可能在体外试验显示活性, 但临床治疗无效, 不应报告为敏感。本研究选择以下 10 种抗菌药物: 氨苄西林、氨苄西林 / 舒巴坦、氨曲南、头孢曲松、头孢吡肟、头孢他啶、环丙沙星、哌拉西林 / 三唑巴坦、复方磺胺甲噁唑和亚胺培南。多重耐药定义: 对 3 类及以上抗菌药物耐药的菌株。本文设定为对氨苄西林、氨曲南、环丙沙星、复方磺胺甲噁唑及第三代头孢菌素其中 3 类及以上抗菌药物耐药的沙门菌为多重耐药。

1.3.3 肠毒素基因检测

根据 GenBank 公布的关于沙门菌属的肠毒素基因 (*spvA*, *spvB*, *rck*) 序列设计 PCR 反应引物 (表 1), 严格按照细菌 DNA 提取试剂盒的要求进行 DNA 的提取。通过 PCR 方法对 3 种肠毒素基因进行扩增反应, 总反应体系为 20μL, PCR 预混合试剂 10μL, 扩增引物各 1.0μL, 模板 DNA 2μL, 灭菌双蒸水补足 20μL; PCR 扩增参数: 94℃ 预变性 3min, 94℃ 变性 30s, 55℃ 退火 30s, 72℃ 延伸 1min, 30 个循环, 最后 72℃ 延伸 5min。采用 2% 琼脂糖凝胶 (含溴化乙锭) 对扩增产物进行电泳, 确定菌株是否含有相应肠毒

表 1 沙门菌肠毒素基因的 PCR 扩增引物

Tab.1 PCR amplification primer for <i>Salmonella enterotoxin gene</i>		
目的基因	PCR 引物序列 (5' → 3')	目的基因 片段大小 /bp
<i>spvA</i>	P1: ATGAATATGAATCAGACCAC	768
	P2: CTAAACTGCCCTGGCAGC	
<i>spvB</i>	P1: ATGTTGATACTAAATGGTTT	1772
	P2: CTATGAGTTGAGTACCCTCA	
<i>rck</i>	P1: ATGAAAAAATCGTTTCGTCC	558
	P2: TCAGAACCGGTAACCGACAC	

素基因。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析, 计数资料以率表示, 组间比较使用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为存在统计学差异; 应用 WHONET 5.6 软件对沙门菌株的药敏结果进行统计分析。

2 结果

2.1 患者临床资料调查

2015 年 1 月—2017 年 12 月共收集粪便标本 4019 份, 检出沙门菌 108 株, 阳性率为 2.69%。男性患者 68 例, 女性患者 40 例, 男女比例为 1.7:1。不同年龄段患者构成情况如下: ≤ 1 岁 (婴儿) 分离出沙门菌 50 株, 占 46.30%(50/108); 1~3 岁 (幼儿) 占 37.04%(40/108); 3~18 岁 (儿童) 占 4.63%(5/108); ≥ 18 岁 (成人) 占 12.04%(13/108), 沙门菌感染以婴幼儿多见。

全年不同月份均有沙门菌的检出, 其检出率各不相同 (图 1)。1~3 月 (冬季) 沙门菌的检出率为 0.79%(8/1016); 4~6 月 (春季) 的检出率为 2.39%(19/794); 7~9 月 (夏季) 的检出率为 4.32%(47/1089); 10~12 月 (秋季) 的检出率为 3.04%(34/1120)。沙门菌在不同季节的检出率具有统

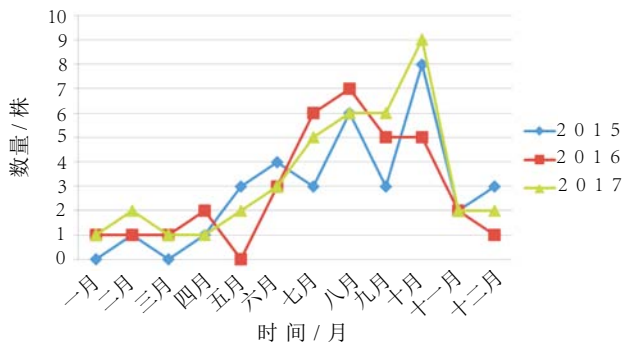


图 1 2015—2017 年沙门菌的检出数量

Fig. 1 Number of detected *Salmonella* from 2015 to 2017

计学意义 ($\chi^2=25.852$, $P < 0.05$), 感染患者主要集中在夏秋季, 具有较典型的季节性特征。

2.2 沙门菌血清型分布

108 株沙门菌经血清学鉴定, 可分为 4 个血清群, 共 17 个血清型, 其中以 B 群和 D 群为主, 分别占 67.59% 和 26.85%; B 群以鼠伤寒沙门菌和斯坦利沙门菌居多, D 群以肠炎沙门菌和都柏林沙门菌多见; 检出伤寒沙门菌、乙型副伤寒沙门菌和丙型副伤寒沙门菌各 1 株。不同血清型沙门菌分布详见表 2。

2.3 药物敏感试验

对 108 株沙门菌进行 10 种抗菌药物的体外敏感试验 (表 3), 此次实验未发现对亚胺培南及哌拉西林

表 2 108 株沙门菌的血清型分布

Tab. 2 Serotype distribution of 108 strains of *Salmonella*

血清型	分离株数	构成比 /%
鼠伤寒沙门菌	46	42.6
斯坦利沙门菌	17	15.7
肠炎沙门菌	12	11.1
都柏林沙门菌	10	9.3
策维埃沙门菌	4	3.7
鸡沙门菌	3	2.8
汤氏沙门菌	3	2.8
布利丹沙门菌	2	1.9
阿哥纳沙门菌	2	1.9
伦敦沙门菌	2	1.9
埃森沙门菌	1	0.9
基桑佳尼沙门菌	1	0.9
德比沙门菌	1	0.9
乙型副伤寒沙门菌	1	0.9
丙型副伤寒沙门菌	1	0.9
伤寒沙门菌沙门菌	1	0.9
仙台沙门菌	1	0.9
合计	108	100.0

/ 三唑巴坦的耐药菌株, 耐药率前 5 位分别是氨苄西林 (61.11%)、氨苄西林 / 舒巴坦 (49.07%)、头孢曲松 (25.00%)、氨曲南 (24.07%) 及复方磺胺甲噁唑 (20.37%)。105 株非伤寒沙门菌中, 对 10 种抗菌药物均敏感的有 27 株 (25.71%), 对 3 类及以上抗菌药物耐药的多重耐药菌株有 38 株, 耐药率为 36.19%(38/105)。

检出伤寒沙门菌及乙型副伤寒沙门菌各 1 株, 均对 10 种抗菌药物敏感; 1 株丙型副伤寒沙门菌对氨苄西林、氨苄西林 / 舒巴坦及复方磺胺甲噁唑表现为耐药。

2.4 肠毒素基因

采用 PCR 扩增法对 108 株沙门菌进行肠毒素基因检测。其中, 108 株沙门菌均为 *spvA* 阳性, 34 株为 *spvB* 阳性, 28 株为 *rck* 阳性 (图 2~4)。根据肠毒素基因 PCR 扩增结果与患者临床症状进行分组比较: *spvB* 基因阳性患者其高热、便血的比率较 *spvB* 阴性患者高, 具有统计学差异 ($\chi^2=4.185$, $P < 0.05$; $\chi^2=6.13$, $P < 0.05$); *rck* 基因阳性患者其高热、便血的比率较 *rck* 阴性患者高, 具有统计学差异 ($\chi^2=5.274$, $P < 0.05$; $\chi^2=8.887$, $P < 0.05$) (表 4~5)。

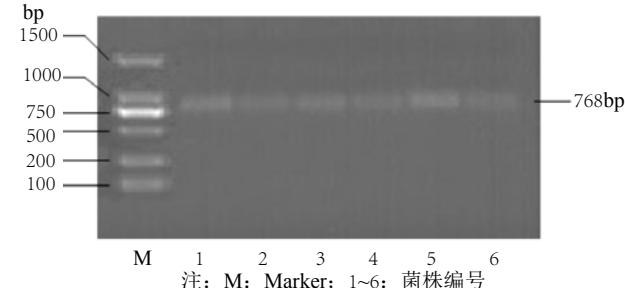
3 讨论

本研究结果显示, 从 4019 例腹泻患者中共分离出沙门菌 108 株, 检出率为 2.69%, 低于中山市

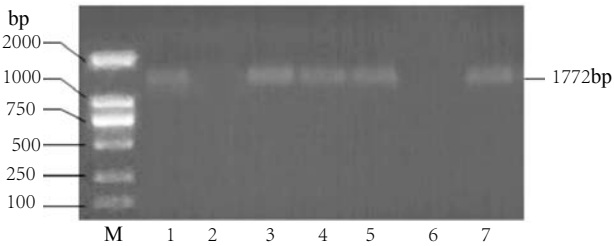
表 3 不同血清型沙门菌对 10 种抗菌药物的耐药情况 (株数, %)
Tab. 3 Resistance of different serotypes of *Salmonella* to 10 antimicrobial agents

沙门菌种类	株数	抗菌药物									
		AMP	SAM	ATM	CIP	CRO	FEP	IPM	SXT	CAZ	TZP
鼠伤寒沙门菌	46	30 (65.22)	25 (54.35)	14 (30.43)	5 (10.87)	14 (30.44)	5 (10.87)	0 (0.00)	6 (13.04)	11 (23.91)	0 (0.00)
斯坦利沙门菌	17	9 (52.94)	7 (41.18)	2 (11.76)	4 (23.53)	3 (17.65)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (23.53)	3 (17.65)	0 (0.00)
肠炎沙门菌	12	6	6	2	1	2	0	0	4	1	0
都柏林沙门菌	10	6	6	2	0	2	0	0	2	0	0
策维埃沙门菌	4	4	2	3	1	3	3	0	1	3	0
鸡沙门菌	3	2	2	2	2	2	1	0	0	1	0
汤氏沙门菌	3	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0
乙型副伤寒沙门菌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
丙型副伤寒沙门菌	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
伤寒沙门菌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
其他沙门菌	10	7	4	1	0	1	0	0	3	1	0
合计	108	66 (61.11)	53 (49.07)	26 (24.07)	14 (12.96)	27 (25.00)	9 (8.33)	0 (0.00)	22 (20.37)	20 (18.52)	0 (0.00)

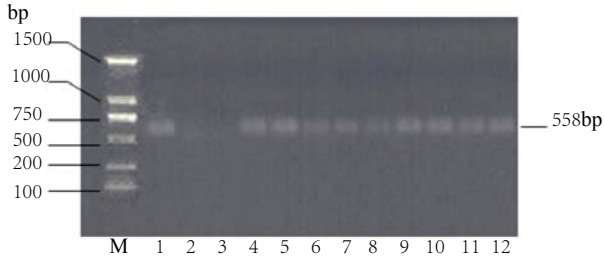
注: AMP: 氨苄西林; SAM: 氨苄西林 / 舒巴坦; ATM: 氨基糖苷类; CIP: 环丙沙星; CRO: 头孢曲松; FEP: 头孢吡肟; IPM: 亚胺培南; SXT: 复方磺胺甲噁唑; CAZ: 头孢他啶; TZP: 哌拉西林 / 三唑巴坦; 其他沙门菌指布利丹 (2 株)、阿哥纳 (2 株)、伦敦 (2 株)、埃森 (1 株)、基桑佳尼 (1 株)、德比 (1 株)、仙台 (1 株); 同一种血清型菌株数 ≤ 15 株的未计算耐药率



注: M: Marker; 1~6: 菌株编号
图 2 *spvA* 基因 PCR 电泳图谱
Fig. 2 PCR results for *spvA* gene



注: M: Marker; 1~7: 菌株编号
图 3 *spvB* 基因 PCR 电泳图谱
Fig. 3 PCR results for *spvB* gene



注: M: Marker; 1~12: 菌株编号
图 4 *rck* 基因 PCR 电泳图谱
Fig. 4 PCR results for *rck* gene

表 4 *spvB* 基因与患者临床症状的关系
Tab. 4 Relationship between *spvB* gene and clinical symptoms of patients

<i>spvB</i>	株数	高热		便血	
		是	否	是	否
阳性	34	25	9	23	11
阴性	74	39	35	32	44

表 5 *rck* 基因与患者临床症状的关系
Tab. 5 Relationship between *rck* gene and clinical symptoms of patients

<i>rck</i>	株数	高热		便血	
		是	否	是	否
阳性	28	21	7	20	8
阴性	80	40	40	31	49

区 (5.00%)^[3] 与深圳地区 (8.30%)^[4] 沙门菌的检出率。其中于 2015 年检出伤寒沙门菌、乙型副伤寒及丙型副伤寒沙门菌各 1 株, 检出率为 0.07%, 表明伤寒和副伤寒沙门菌等高致病性菌在人群中仍存在低水平的感染。中山市西北部区域非伤寒沙门菌引起的感染全年均可发生, 高发季节主要集中在夏、秋两季 (7~12 月), 具有明显的季节性特征, 与国内外各地区的季节分布相似^[5-6]。本组数据显示, 108 例沙门菌感染病例中, 男女比例为 1.7:1, ≤ 1 岁婴儿占 46.30% (50/108), 1~3 岁幼儿占 37.04% (40/108), 以婴幼儿感染多见。婴幼儿为易感人群, 可能与婴幼儿自身免疫系统发育尚不完善, 饮食结构特殊及外在环境污染有关^[7]。

根据热病指南建议^[8],对于无症状或症状轻微的非伤寒沙门菌感染患者可不必抗菌治疗,但<1岁或>50岁、免疫功能低下、有特定疾病患者应积极进行抗菌治疗。根据本次药敏结果可看出,108株沙门菌对于头孢曲松、复方磺胺甲噁唑、环丙沙星、氨曲南、亚胺培南,头孢他啶、头孢吡肟及哌拉西林/三唑巴坦的耐药率均小于30%,而对氨苄西林的耐药率则大于60%,说明氨苄西林不宜作为经验治疗的首选药物。同时,热病指南提出,在亚洲感染的患者应首选头孢曲松或者阿奇霉素,不建议经验使用喹诺酮类药物,除非有药敏结果指导。本研究显示,沙门菌对于头孢曲松的耐药率为25.00%,当经验治疗用药时,应谨慎选取。非伤寒沙门菌主要通过喹诺酮耐药决定区(QRDR)的基因突变^[9],从而降低DNA-喹诺酮类药物-DNA旋转酶复合物的结合水平,提高了喹诺酮类药物的耐药性。环丙沙星属于喹诺酮类抗菌药物,是治疗非伤寒沙门菌感染的有效抗菌药物之一,除了QRDR基因突变以外,还可以通过质粒介导 qnr 基因产生耐药性^[10]。CHINET细菌耐药性监测网^[11]数据显示环丙沙星耐药率在2.4%~14.3%之间,与本文环丙沙星耐药率(12.96%)相似,但比浙江地区^[12](21.21%)及青岛地区^[13](18.03%)稍低。值得注意的是环丙沙星药敏中介的菌株占13.89%(15/108),与广州地区^[14]中介率(18.02%)相似,提示环丙沙星的药物敏感性可能存在下降的趋势,如果此类菌株在病房广泛传播,将会对疾病的抗感染治疗提出严峻挑战^[15]。

多重耐药的沙门菌是近年来公共卫生领域亟需解决的重要问题之一。本研究共检出108株沙门菌,主要流行的沙门菌属以鼠伤寒沙门菌多见,其次为斯坦利沙门菌和肠炎沙门菌,与中山市区^[16]的血清型分布相似,但与广州^[14]、深圳^[4]及浙江地区^[12]存在一定差异。根据耐药性分析结果可发现:近80.56%的沙门菌对至少一种抗菌药物耐药,35.19%的沙门菌表现为多重耐药;其中鼠伤寒沙门菌对各种抗菌药物的耐药率明显高于其他血清型沙门菌,36.96%的鼠伤寒沙门菌呈现多重耐药,尤其在环丙沙星药敏中介的菌株中该菌占26.67%(4/15)。因此,围绕沙门菌血清型分布与细菌耐药模式的持续性监测,有利于临床的精准治疗用药,控制耐药菌株的产生。

既往研究表明,沙门菌 spv 基因的表达,可延长细菌在宿主细胞内的存活时间^[17]、通过影响细胞因

子的分泌水平^[18]、下调AcrA蛋白的表达^[19]等,从而增强沙门菌的毒力及免疫抵抗能力,有利于躲避宿主的免疫防御。其中, $spvB$ 基因是对细菌毒力影响因素较大的结构基因之一。与此同时,侵袭因子 rck 可通过对人类补体的拮抗作用,从而增强沙门菌的侵袭能力。本研究结果显示,从临床分离的108株沙门菌中, $spvA$ 基因阳性为108株(阳性率100%), $spvB$ 基因阳性为34株(阳性率31.48%), rck 基因阳性为28株(阳性率25.93%),与国内相关报道相符^[12]。 $spvB$ 基因和(或) rck 基因阳性患者,其高热、便血的比率均显著高于阴性患者,提示 $spvB$ 基因及 rck 基因的表达,可加重患者的感染症状,甚至可引起全身性感染。

综上所述,沙门菌感染是腹泻患者的重要细菌性病原体之一,早期诊断及合理用药是控制感染扩散的关键。建立持续有效的细菌耐药监测体系,加强菌株的流行病学监测,及时分析菌株的药敏特征及其相关基因,有助于进一步评估沙门菌感染的潜在风险,减少多重耐药菌株的产生。

参考文献

- [1] Murgia M, Bouchrif B, Timinouni M, *et al.* Antibiotic resistance determinants and genetic analysis of *Salmonella enterica* isolated from food in Morocco[J]. *Int J Food Microbiol*, 2015, 215: 31-39.
- [2] Schroeder S, Harries M, Prager R, *et al.* A prolonged outbreak of *Salmonella infantis* associated with pork products in central Germany, April-October 2013[J]. *Epidemiol Infect*, 2015, 144(7): 1429-1439.
- [3] 杨晓华, 谭南, 林爱心. 小儿沙门菌肠炎 344 例病原菌分布及药敏试验结果[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(2): 149-152.
- [4] 黄宝兴, 马东礼. 深圳市某儿童医院沙门菌属菌群分布及耐药性分析[J]. 实用预防医学, 2015, 22(7): 880-881, 872.
- [5] 何冬梅, 柯碧霞, 邓小玲, 等. 2010 年广东省沙门菌监测及其病原学特征分析[J]. 中华预防医学杂志, 2012, 46(5): 424-429.
- [6] Liu L, Oza S, Hogan D, *et al.* Global, regional, and national causes of child mortality in 2000—2013, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis[J]. *Lancet*, 2015, 385(9966): 430-440.
- [7] 张琳, 梁庆红, 王烨, 等. 肠道微生态与儿童期胃肠疾病[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(7): 487-492.

- [8] 热病 - 桑福德抗微生物治疗指南 (新译第 44 版)[M]. 中国协和医科大学出版社, 2014: 60.
- [9] Griggs D J, Gensberg K, Piddock L J. Mutations in *gryA* of quinolone-resistant *Salmonella* serotypes isolated from humans and animals[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1996, 40(4): 1009-1013.
- [10] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 23rd informational supplement[S]. CLSI document M100-S32, Wayne, PA: CLSI, 2013.
- [11] 许云敏, 杜艳, 单斌, 等. 2005—2014 年 CHINET 沙门菌属细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(3): 294-301.
- [12] 黄邀, 陈玲玲, 陆卫民. 浙江省台州市儿童腹泻 132 例沙门菌耐药性检测及肠毒素基因的相关分析 [J]. 中国基层医药, 2018, 25(3): 356-359.
- [13] 孙佰秀, 阮田田, 田园园. 儿童腹泻沙门菌和志贺菌的分布及耐药性分析 [J]. 中国小儿急救医学, 2016, 23(9): 639-640, 644.
- [14] 张晶, 张欣强, 侯水平, 等. 广州市 566 株腹泻病例沙门菌的血清型分布及耐药性分析 [J]. 实用预防医学, 2016, 23(5): 616-617, 623.
- [15] 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.
- [16] 郑悦康, 区金结. 2015 年珠三角某市沙门菌监测及其病原学特征分析 [J]. 中国当代医药, 2017, 24(22): 148-150, 162.
- [17] Roberts C G, Chan-Myers H B, Favero M S. Virucidal activity of ortho-phthalaldehyde solutions against hepatitis B and C viruses[J]. *Amer J Infect Control*, 2008, 36(3): 223-226.
- [18] 刘晓艳, 陈强, 李红, 等. *spvB/spvC* 基因对沙门菌毒力及宿主免疫功能的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2015,