

## 鸡源肠杆菌质粒介导喹诺酮类耐药基因检测

岳磊, 蒋红霞, 刘健华, 廖晓萍, 李树娟, 陈雪影, 吴彩霞, 张小云, 刘雅红

(华南农业大学兽医学院/广东省兽药研制与安全评价重点实验室, 广州 510642)

**摘要:** 【目的】对广东地区分离得到的鸡源肠杆菌进行质粒介导喹诺酮类耐药 (PMQR) 基因检测。【方法】采用纸片扩散法对 84 株鸡源肠杆菌临床分离株进行 27 种抗菌药物的敏感性测定。通过 PCR 检测质 PMQR 基因 *qnr*、*qepA* 和 *aac(6′)-Ib-cr*。研究 PMQR 基因阳性菌株染色体 *gyrA*、*gyrB*、*parC*、*parE* 基因喹诺酮耐药决定突变区 (QRDRs) 的变异情况。【结果】84 株鸡源肠杆菌对兽医临床常用的恩诺沙星、氟罗沙星、氨苄西林、复方新诺明、强力霉素以及利福平、链霉素、罗红霉素的耐药率很高, 且为多重耐药; 对氨苄西林/舒巴坦、氨曲南、多粘菌素 E 和头孢氨苄的敏感性高。在 84 株鸡源肠杆菌中检测到 1 株同时携带 *qnrB* 和 *aac(6′)-Ib-cr* 基因的肺炎克雷伯氏杆菌 GDK05, 整个 *qnrB* 基因的阅读框架与 GenBank™ 中的 *qnrB6* 一致, 同时 GDK05 在 *gyrA* 基因的 QRDR 出现 83 位 S→I 变异, *gyrB*、*parC*、*parE* 基因的 QRDRs 没有检测到变异。【结论】广东地区集约化养殖场鸡源肠杆菌对兽医临床常用抗菌药物耐药严重。本研究首次在兽医临床上检测到 1 株同时携带 *qnrB6* 和 *aac(6′)-Ib-cr* 基因的鸡源肺炎克雷伯氏菌。PMQR 机制的出现预示着喹诺酮类耐药很可能在兽医临床上更加快速而广泛地传播。

**关键词:** 鸡; 肠杆菌; 质粒; 喹诺酮; 耐药

## Detection of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance in Clinical Isolates of *Enterobacteriaceae* from Avian

YUE Lei, JIANG Hong-xia, LIU Jian-hua, LIAO Xiao-ping, LI Shu-juan, CHEN Xue-ying, WU Cai-xia, ZHANG Xiao-yun, LIU Ya-hong

(Guangdong Provincial Key Laboratory of Veterinary Pharmaceutics Development and Safety Evaluation /College of Veterinary Medicine, South China Agricultural University, Guangzhou 510642)

**Abstract:** 【Objective】 To detect plasmid-mediated quinolone resistance (PMQR) *qnr*, *qepA*, *aac(6′)-Ib-cr* genes in clinical isolates of *Enterobacteriaceae* from avian in Guangdong province. 【Method】 Susceptibility of 84 strains to 27 antimicrobial agents were determined by agar disc diffusion method. All of the 84 strains were screened for the *qnr*, *qepA*, *aac(6′)-Ib-cr* genes by PCR. Mutations in the quinolone-resistance-determining region (QRDRs) of the *gyrA*, *gyrB*, *parC* and *parE* gene was detected in PMQR positive strains. 【Result】 The isolates showed high rate of resistance to antimicrobial agents widely used in veterinary clinical medicine such as enrofloxacin, fleroxacin, ampicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole, doxycycline, and rifampin, streptomycin and roxithromycin. All of the 84 strains showed multiple-resistance to at least 6 drugs. However most of them were sensitive to ampicillin-sulbactam, aztreonam, polymyxin E and cephalexin. A *qnrB6* and *aac(6′)-Ib-cr* gene was identified in a *Klebsiella pneumoniae*. Mutation of S→I occurred in the QRDR of the *gyrA* 83 site, while no mutations were detected in QRDRs of *gyrB*, *parC* and *parE*. 【Conclusion】 *Enterobacteriaceae* isolated from avian in Guangdong showed high level multiple-resistance to widely used drugs. This is the first report on two PMQR determinants, *qnr* and *aac(6′)-Ib-cr*, in clinical isolates of *K pneumoniae* from avian. The emergency of PMQR genes may indicate a more widespread dissemination of resistance to quinolones in avian industry.

收稿日期: 2008-07-10; 接受日期: 2009-05-14

基金项目: 国家自然科学基金-广东省政府自然科学基金联合基金重点项目 (U0631006)、广东省自然科学基金创新团队项目 (5200638)、教育部创新团队项目 (NO.IRT0723)

作者简介: 岳磊 (1981-), 男, 山东淄博人, 博士, 研究方向为兽医药理学与毒理学。Tel: 020-33661310; E-mail: vetyuelei@163.com。通信作者刘雅红 (1966-), 女, 黑龙江泰来人, 教授, 博士, 研究方向为兽医药理学与毒理学。Tel: 020-85287189; Fax: 020-85284896; E-mail: gale@scau.edu.cn

Key words: avian; *Enterobacteriaceae*; plasmid; quinolones; resistance

## 0 引言

【研究意义】肠杆菌病是兽医临床上的多发病, 给畜牧业造成了巨大的经济损失。抗菌药物的长期不合理应用导致肠杆菌耐药日趋严重, 对养禽业的可持续性发展和人类身体健康造成了潜在的危害<sup>[1]</sup>。喹诺酮类是兽医临床常用抗菌药物之一。以往认为细菌对喹诺酮类耐药机制主要是 DNA 旋转酶与拓扑异构酶 IV 基因喹诺酮耐药决定区 (Quinolone resistance-determining regions, QRDRs) 突变、膜孔蛋白缺失和药物主动外排等染色体介导的耐药机制, 并没有质粒介导喹诺酮类耐药机制存在的有力证据。近年来的研究表明, 质粒介导喹诺酮类耐药 (plasmid mediated quinolone resistance, PMQR) 是存在的, 并且可以在不同病原微生物间水平传播。人类医学临床关于 PMQR 的研究报道层出不穷, 而动物源 PMQR 的研究报道还比较少。目前中国兽医临床上喹诺酮类耐药情况比较严重<sup>[1]</sup>, 开展动物源 PMQR 研究对于抑制喹诺酮类耐药迅速传播具有重要意义。【前人研究进展】Martinez-Martinez 等在一肺炎克雷伯氏菌临床分离株中发现一个可介导喹诺酮类耐药的质粒 pMG252, 该质粒上的喹诺酮类耐药基因被命名为“*qnr*”即后来的“*qnrA*”<sup>[2]</sup>。之后, Hata 等在福氏志贺氏菌 2 b 临床分离株中发现了 *qnrS* 基因<sup>[3]</sup>。Jacoby 又在肺炎克雷伯氏菌中发现了 *qnrB* 基因<sup>[4]</sup>。*qnrB*、*qnrS* 与 *qnrA* 之间的同源性分别为 40% 和 55.6%, 它们各自编码的蛋白同属于五肽重复家族<sup>[5]</sup>。对 *qnrA* 基因的研究表明, 该基因位于 In4 家族的 I 类整合子上<sup>[4,6-8]</sup>, 它编码的蛋白能够逆转喹诺酮类对 DNA 旋转酶的抑制作用, 从而引起细菌对喹诺酮类药物的低水平耐药<sup>[9]</sup>。同时, Qnr 的存在还能促进染色体 *gyrA*、*gyrB*、*parC*、*parE* 基因耐药决定突变区 (QRDRs) 的变异, 导致高水平耐药<sup>[10]</sup>。目前, 在中国<sup>[7]</sup>、韩国<sup>[8]</sup>、美国<sup>[11-12]</sup>、法国<sup>[13]</sup>、德国<sup>[14]</sup>、日本<sup>[15]</sup>、土耳其<sup>[16]</sup>、拉美<sup>[17]</sup>等国家和地区均发现了携带 *qnr* 基因的临床分离肠杆菌。Robicsek 等报道了另一种质粒介导的喹诺酮类耐药基因, 氨基糖苷乙酰转移酶 *aac(6)-Ib* 基因的一个变异基因 *aac(6)-Ib-cr*, 该基因编码的乙酰转移酶可以水解环丙沙星和诺氟沙星, 使细菌对这两种药物产生低水平耐药<sup>[18]</sup>。日本学者 Yamane 等发现了质粒介导的喹诺酮类主动外排泵基因 *qepA*, 该基因编码了属于 MFS (major facilitator

superfamily) 转运体家族的喹诺酮类特异性主动外排泵, 可使细菌对喹诺酮类药物的 MIC 增加 32 至 64 倍<sup>[19]</sup>。【本研究切入点】本研究首次在国内兽医临床上展开鸡源肠杆菌 PMQR 基因的调查研究。旨在了解 PMQR 在兽医临床上的流行情况, 从而为进一步研究动物源 PMQR 基因的传播机制、指导临床合理应用抗菌药物、抑制耐药性的产生与传播以及新药开发奠定基础。【拟解决的关键问题】筛选到 PMQR 基因阳性临床分离株; 对整个目的基因的阅读框架进行测序及序列分析; 研究同一临床分离株是否同时携带不同的 PMQR 基因; 研究 PMQR 菌株 DNA 旋转酶与拓扑异构酶 IV 基因 QRDRs 的变异情况。

## 1 材料与方法

### 1.1 试剂与材料

2005 年分离自广东地区几家集约化养鸡场的 84 株鸡源肠杆菌。经生化鉴定, 其中 68 株为大肠埃希氏菌, 16 株为肺炎克雷伯氏菌。*E. coli* 25922 为药物敏感性测定质控菌。*E. coli* DH5 $\alpha$  感受态细胞用于 PCR 产物的克隆转化。细菌培养条件为 LB 营养肉汤或 MH 琼脂培养基, 37℃ 培养。27 种抗菌药物纸片购自杭州天河微生物试剂有限公司, 纸片药物含量 ( $\mu\text{g}$ ) 分别为: 氨苄西林 (AMP) 10、左氟沙星 (LVX) 5、氟罗沙星 (FLE) 5、环丙沙星 (CIP) 5、妥布霉素 (TOB) 10、庆大霉素 (GEN) 10、奈替米星 (NET) 30、复方新诺明 (TSM) 1.25/23.75、氨苄西林/舒巴坦 (AMS) 10/10、替卡西林/克拉维酸 (TIM) 75/10、诺氟沙星 (NOR) 10、多粘菌素 E (PME) 300、强力霉素 (DOX) 30、壮观霉素 (SPE) 100、氨基曲南 (AZT) 30、恩诺沙星 (ENR) 10、氧氟沙星 (OFL) 5、哌拉西林/他唑巴坦 (PTZ) 100/10、二甲胺四环素 (TET) 30、利福平 (RIF) 5、头孢氨苄 (CEL) 30、阿米卡星 (AMI) 30、链霉素 (STR) 10、阿齐霉素 (AZM) 15、罗红霉素 (ROX) 15、卡那霉素 (KAN) 30、新霉素 (NM) 30。质粒 DNA 中等量抽提试剂盒、DNA 凝胶回收试剂盒均为德国 QIAGEN 公司产品。限制性内切酶、ExTaq 酶、pMD19-T 载体连接试剂盒均为 TaKaRa 公司产品。特异引物合成与 DNA 测序均由上海英俊公司完成。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 药物敏感性测定 采用临床与试验标准协会

(CLSI) 所推荐的纸片扩散法进行。

**1.2.2 PMQR 基因的 PCR 检测** 水煮法制备细菌 DNA 模板。PMQR 基因 *qnrA*、*qnrB*、*qnrS* PCR 引物见表 1。PCR 扩增条件均为 94℃ 5 min; 94℃ 1 min, 50℃ 45 s, 72℃ 45 s, 32 个循环; 终延伸 72℃ 5 min; *qepA* 和 *aac(6)-Ib* 基因的 PCR 引物见表 1, 扩增方法分别根据文献[21-22]进行。

**1.2.3 *qnrB* 全序列的 PCR 扩增** 引物为 QnrB'-F 和 QnrB'-R (表 1), 扩增条件与 1.2.2 中 *qnr* 基因的 PCR 条件同。

**1.2.4 目的基因测序** PCR 产物经 1% 琼脂糖凝胶电泳回收后, 连接至 pMD19-T 载体, 转化至 *E. coli* DH5 $\alpha$  感受态细胞。克隆质粒经酶切鉴定后, 送英俊公司测序。

**1.2.5 PCR 扩增产物的序列分析** 利用 NCBI 推荐的 Blast 程序在 GenBank™ 中对目的基因序列进行同源检索分析。

表 1 PCR 引物序列

Table 1 Sequences of primers used for PCR

基因 Amplicon	引物 Primers	序列 Sequence(5'-3')	产物 Size (bp)
<i>qnrA</i> <sup>[11]</sup>	QnrA-F	TCAGCAAGAGGATTCTCA	627
	QnrA-R	GGCAGCACTATTACTCCCA	
<i>qnrB</i> <sup>[20]</sup>	QnrB-F	GATCGTGAAAGCCAGAAAGG	469
	QnrB-R	ACGATGCCTGGTAGTTGTCC	
<i>qnrS</i> <sup>[20]</sup>	QnrS-F	ACGACATTCGTCAACTGCAA	417
	QnrS-R	TAAATITGGCACCTGTAGGC	
<i>aac(6)-Ib</i> <sup>[21]</sup>	Aac-F	TTGCGATGCTCTATGAGTGGCTA	482
	Aac-R	CTCGAATGCCTGGCGTGTTT	
<i>qepA</i> <sup>[22]</sup>	QEPA-F	GCAGGTCCAGCAGCGGGTAG	199
	QEPA-R	CTTCTGCC CGAGTATCGTG	
<i>qnrB'</i>	QnrB'-F	CGCGGATCCATGACGCCATTACTG	699
	QnrB'-R	CCGCTCGAGCTAACCAATCACCGC	
<i>gyrA</i>	GyrA-F	GGATAGCGGTTAGATGAGC	521
	GyrA-R	CGTTCACCAGCAGGTTAGG	
<i>gyrB</i>	GyrB-F	CAGCAGATGAACGAACTGCT	376
	GyrB-R	AACCAAGTGC GG TGATAAGC	
<i>parC</i>	ParC-F	AATGAGCGATATGGCAGAGC	487
	ParC-R	TTGGCAGACGGGCAGGTAG	
<i>parE</i>	ParE-F	GCTGAACCAGAACGTTTCAG	426
	ParE-R	GCAATGTGCAGACCATCAGA	

**1.2.6 PMQR 基因阳性菌染色体 QRDRs 变异研究** 待测菌株染色体 *gyrA*、*gyrB*、*parC*、*parE* 基因 QRDRs 区段的 PCR 扩增引物见表 1。PCR 扩增条件均为 94℃ 5 min; 94℃ 1 min, 54℃ 1 min, 72℃ 1 min, 30 个循环; 终延伸 72℃ 5 min。扩增产物经测序(方法同 1.2.4)后分析(方法同 1.2.5)氨基酸突变位点。

## 2 结果与分析

### 2.1 药物敏感性测定

27 种被测药物的耐药率和敏感率结果分别见表 2 和表 3。从表上可以看出, 84 株鸡源肠杆菌对兽医临床常用抗菌药物氟罗沙星 (98.8%)、氨苄西林 (97.6%)、复方新诺明 (92.9%)、强力霉素 (97.6%)、恩诺沙星 (84.5%) 以及利福平 (98.8%)、链霉素 (95.2%)、罗红霉素 (92.9%) 耐药率很高, 且表现为多重耐药 (6-22 耐); 对氨苄西林/舒巴坦 (100%)、氨曲南 (97.6%)、多粘菌素 E (96.4%) 和头孢氨苄 (91.7%) 的敏感性较高。

### 2.2 PMQR 基因的检测

在 84 株鸡源肠杆菌中, 检测到了 1 株携带肺炎克雷伯氏菌 GDK05。该菌同时还携带 *aac(6)-Ib* 基因, PCR 产物电泳结果见下图。在本研究所检测的 84 株鸡源肠杆菌中没有发现 *qnrA*、*qnrS* 和 *qepA* 基因。

### 2.3 目的基因的序列分析

测序结果显示, GDK05 携带的 *aac(6)-Ib* 基因为 *aac(6)-Ib-cr*, GDK05 *qnrB* 基因全序列与 GenBank™ 登录号为 EF523819.1 的序列一致, 为 *qnrB6* 亚型。*qnrB* 全序列已提交 GenBank™, 登录号为 EU443840。

### 2.4 PMQR 基因阳性菌染色体 QRDRs 变异情况

GDK05 染色体 *gyrA*、*gyrB*、*parC* 和 *parE* QRDR 的测序结果显示, *gyrA* 基因存在 83 位 S→I 变异, *gyrB*、*parC* 和 *parE* 基因 QRDRs 未检测到变异。

## 3 讨论

### 3.1 鸡源肠杆菌耐药情况

总的来看, 本研究分离得到的 84 株鸡源肠杆菌对大多数兽医临床常用抗菌药物的耐药率高, 且表现为多重耐药。不同种类药物的耐药率相差很大, 这可能与兽医临床用药情况有关。

### 3.2 PMQR 基因的检出

根据国外文献报道, *qnrA* 基因在临床分离肠杆菌中的检出率在 0.3%~48% 不等<sup>[6-7,11,23-25]</sup>。对于 *qnrB* 基因, Jacoby 从 130 株临床分离肠杆菌中发现 8 (占 6%)

表 2 84 株鸡源肠杆菌对 27 种抗菌药物的药敏试验

Table 2 Susceptibility of 84 *Enterobacteriaceae* isolates to 27 antimicrobial agents

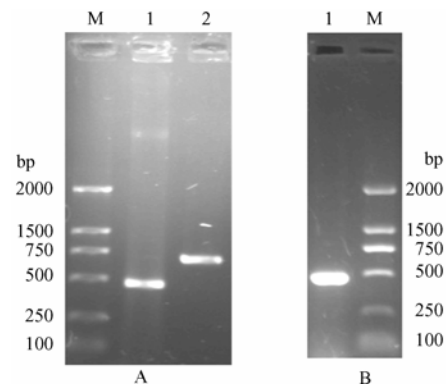
药物 Drug	菌株数(百分数) No. of isolates (percentage)		
	耐药 R	中介 M	敏感 S
AMP	82(97.6)	0	2(2.3)
LVX	15(17.9)	40	29(34.5)
FLE	83(98.8)	0	1(1.2)
CIP	54(64.3)	28	2(2.3)
TOB	17(20.2)	1	66(78.6)
GEN	29(34.5)	3	52(61.9)
NET	10(11.9)	1	73(86.9)
TSM	78(92.9)	1	5(6.0)
AMS	0(0)	0	84(100)
TIM	3(3.6)	36	45(53.6)
NOR	64(76.2)	17	3(3.6)
PME	3(3.6)	0	81(96.4)
DOX	82(97.6)	2	0(0)
SPE	11(13.1)	16	57(67.9)
AZT	1(1.2)	1	82(97.6)
ENR	71(84.5)	11	2(2.4)
OFL	21(25)	49	14(21.4)
PTZ	8(9.5)	6	70(83.3)
TET	27(32.1)	21	36(42.9)
RIF	83(98.8)	0	1(1.2)
CEL	2(2.4)	5	77(91.7)
AMI	9(10.7)	3	72(85.7)
STR	80(95.2)	1	3(3.6)
AZM	19(22.6)	24	41(48.8)
ROX	78(92.9)	6	0(0)
KAN	38(45.2)	4	42(50)
NM	29(34.5)	47	8(9.5)

株为阳性, 其中肺炎克雷伯氏菌 4 株、阴沟肠杆菌 2 株、科氏柠檬酸杆菌和大肠埃希氏菌各 1 株<sup>[4]</sup>。Robicsek 在 47 株 *E. coli* 中检测到 1 株 *qnrB* 阳性菌株 (占 2%)<sup>[12]</sup>。本研究在 84 株鸡源肠杆菌临床分离株中检测到 1 株 (占 1%) *qnrB* 基因阳性肺炎克雷伯氏菌, 该菌同时还携带 *aac(6)-Ib-cr* 基因。在 84 株被检测株中没有检测到 *qnrA*、*qnrS* 和 *qepA* 基因, 可能是由于样本采集的数量有限, 需要进一步扩大样品采集的范围和数量从而更加全面地了解目前兽医临床质粒介导喹诺酮耐药基因的流行情况。

表 3 84 株鸡源肠杆菌对 27 种抗菌药物的多重耐药情况

Table 3 Multidrug resistance of 84 *Enterobacteriaceae* isolates to 27 antimicrobial agents

耐药型 Resistance type	菌株数 No. of isolates	百分比
		Characteristic/total no. of isolates (%)
6 耐 R	1	1.2
7 耐 R	3	3.6
8 耐 R	5	6.0
9 耐 R	8	9.5
10 耐 R	19	22.5
11 耐 R	13	15.4
12 耐 R	4	4.8
13 耐 R	5	6.0
14 耐 R	11	13.0
15 耐 R	2	2.4
16 耐 R	5	6.0
17 耐 R	2	2.4
18 耐 R	4	4.8
20 耐 R	1	1.2
22 耐 R	1	1.2



A. *qnrB* 基因 PCR 结果: M. DL2000 markers; 1. *qnrB* 基因部分片段产物; 2. *qnrB* 基因全序列片段产物。B. *aac(6)-Ib* 基因 PCR 结果: 1. *aac(6)-Ib* 基因的 PCR 产物; M. DL2000 markers  
A. PCR products *qnrB*. M. Markers (DL2000); 1. Partial segment of *qnrB* gene product band; 2. Complete sequence of *qnrB* gene product band. B: PCR product of *aac(6)-Ib* gene. 1. *aac(6)-Ib* gene product band; M. Markers (DL2000)

图 *qnr* 基因与 *aac(6)-Ib* 基因的 PCR 产物电泳图Fig. The PCR products of *qnr* gene and *aac(6)-Ib* gene

### 3.3 PMQR 基因阳性菌染色体 QRDRs 变异

PMQR 但这种耐药机制可以促进细菌染色体 QRDRs 的变异。其中, 其中 *gyrA* 基因 QRDR 的突变

对喹诺酮类药物耐药的意义最大,其次是 *parC*、*gyrB* 和 *parE*。*gyrA* 基因 83 位 S→I、87 位 D→N 和 *parC* 基因 80 位 S→I 的变异最为常见。本研究检测的 GDK05 只有 *gyrA* 基因 QRDR 83 位发生了 S→I 变异,然而药物敏感性测定结果显示 GDK05 对恩诺沙星表现出高水平耐药 (MIC>256),提示 GDK05 很可能还有其它耐药机制的存在,具体情况有待进一步研究。

## 4 结 论

本研究结果表明,目前广东地区鸡源肠杆菌耐药严重,对兽医临床上常用药物耐药率很高,且为多重耐药。本研究首次在兽医临床上检测到 1 株同时携带 *qnrB* 和 *aac(6)-Ib-cr* 基因的鸡源肺炎克雷伯氏菌,为进一步研究动物源 PMQR 基因的传播机制、抑制耐药性的产生与传播奠定了基础。PMQR 机制的出现预示着喹诺酮类耐药很可能在兽医临床上更加快速而广泛地传播。

## References

- [1] 罗燕君, 岳 磊, 杨大伟. 我国鸡源大肠杆菌耐药现状与对策. 养禽与禽病防治, 2006, 12(6): 42-44.  
Luo Y J, Yue L, Yang D W. Actuality and countermeasure against antibiotic resistance of *E. coli* from avian. *Poultry Husbandry and Disease Control*, 2006, 12(6): 42-44. (in Chinese)
- [2] Martínez-Martínez L, Pascual A, Jacoby G A. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet*, 1998, 351: 797-799.
- [3] Hata M, Suzuki M, Matsumoto M, Takahashi M, Sato K, Ibe S, Sakae K. Cloning of a novel gene for quinolone resistance from a transferable plasmid in *Shigella flexneri* 2b. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 2005, 49: 801-803.
- [4] Jacoby G A, Walsh K E, Mills D M, Walker V J, Oh H, Robicsek A, Hooper D C. *qnrB*, another plasmid-mediated gene for quinolone resistance. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 2006, 50: 1178-1182.
- [5] Tran J H, Jacoby G A. Mechanism of plasmid-mediated quinolone resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2002, 99: 5638-5642.
- [6] Mammeri H, Loo M V D, Poirel L, Martínez-Martínez L, Nordmann P. Emergence of plasmid-mediated quinolone resistance in *Escherichia coli* in Europe. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 2005, 49: 71-76.
- [7] Wang M, Tran J H, Jacoby G A, Zhang Y, Wang F, Hooper D C. Plasmid-mediated quinolone resistance in clinical isolates of *Escherichia coli* from Shanghai, China. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 2003, 47: 2242-2248.
- [8] Jeong J Y, Yoon H J, Kim E S, Lee Y, Choi S H, Kim N J, Woo J H, Kim Y S. Detection of *qnr* in clinical isolates of *Escherichia coli* from Korea. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 2005, 49: 2522-2524.
- [9] Tran J H, Jacoby G A, Hooper D C. Interaction of the plasmid-encoded quinolone resistance protein *qnr* with *Escherichia coli* DNA gyrase. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 2005, 49: 118-125.
- [10] Martínez-Martínez L, Pascual A, García I, Tran J, Jacoby G A. Interaction of plasmid and host quinolone resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2003, 51: 1037-1039.
- [11] Wang M, Sahn D F, Jacoby G A, Hooper D C. Emerging plasmid-mediated quinolone resistance associated with the *qnr* Gene in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in the United States. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 2004, 48: 1295-1299.
- [12] Robicsek A, Strahilevitz J, Sahn D F, Jacoby G A, Hooper D C. *qnr* Prevalence in ceftazidime-resistant *Enterobacteriaceae* isolates from the United States. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 2006, 50: 2872-2874.
- [13] Nordmann P, Poirel L. Emergence of plasmid-mediated resistance to quinolones in *Enterobacteriaceae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2005, 56: 463-469.
- [14] Jonas D, Biehler K, Hartung D, Spitzmüller B, Daschner F D. Plasmid-mediated quinolone resistance in isolates obtained in German intensive care units. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 2005, 49: 773-775.
- [15] Poirel L, Pitout J D D, Calvo L, Rodríguez-Martínez J, Church D, Nordmann P. *In vivo* selection of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 2006, 50: 1525-1527.
- [16] Nazic H, Poirel L, Nordmann P. Further identification of plasmid-mediated quinolone resistance determinant in *Enterobacteriaceae* in Turkey. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 2005, 49: 2146-2147.
- [17] Castanheira M, Pereira A S, Nicoletti A G, Pignatari A C C, Barth A L, Gales A C. First report of plasmid-mediated *qnrA1* in a ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* strain in Latin America. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 2007, 51: 1527-1529.
- [18] Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby G A, Macielag M, Abbanat D, Park C H, Bush K, Hooper D C. Fluoroquinolone modifying enzyme: a novel adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. *Nature Medicine*, 2006, 12: 83-88.
- [19] Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Kimura K, Shibata N, Kato H, Shibayama K, Konda T, Arakawa Y. New plasmid-mediated fluoroquinolone efflux Pump, QepA, found in an *Escherichia coli*

- clinical isolate. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 2007, 51: 3354-3360.
- [20] Gay K, Robicsek A, Strahilevitz J, Park C H, Jacoby G A, Barrett T J, Medalla F, Chiller T M, Hooper D C. Plasmid-mediated quinolone resistance in Non-Typhi serotypes of *Salmonella enterica*. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 43: 297-304.
- [21] Park C H, Robicsek A, Jacoby, G A, Sahn D, Hooper D C. Prevalence in the United States of *aac(6')-Ib-cr* encoding a ciprofloxacin-modifying enzyme. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 2006, 50: 3953-3955.
- [22] Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Arakawa Y. Plasmid-mediated *qepA* gene among *Escherichia coli* clinical isolates from Japan *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 2008, 52: 1564-1566.
- [23] Jacoby G A, Chow N, Waites K B. 2003. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 2003, 47: 559-562.
- [24] Poirel L, Rodriguez-Martinez J, Mammeri H, Liard A, Nordmann P. Origin of plasmid-mediated quinolone resistance determinant QnrA. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 2005, 49: 3523-3525.
- [25] Wu J, Ko W, Tsai S, Yan J. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants QnrA, QnrB, and QnrS among clinical isolates of *Enterobacter cloacae* in a Taiwanese hospital. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 2007, 49: 1223-1227.

(责任编辑 林鉴非)