

# 上海地区首次发现和阿奇霉素耐药高度相关的肠产毒性大肠埃希菌O:6血清群的流行克隆

宋元君<sup>1</sup> 罗嘉远<sup>1</sup> 陈敏<sup>1</sup> 刘弘<sup>1</sup> 吴寰宇<sup>1</sup> 陈涌<sup>1</sup> 陈洪友<sup>1</sup> 宫宵欢<sup>1</sup> 齐辰<sup>1</sup>  
林声<sup>1</sup> 陆冬磊<sup>1</sup> 袁政安<sup>1</sup> 许学斌<sup>1</sup> 吴凡<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>上海市疾病预防控制中心 200336; <sup>2</sup>复旦大学上海医学院 200032

通信作者:吴凡, Email: wufan@shmu.edu.cn

**【摘要】** 目的 基于监测网络对肠产毒性大肠埃希菌(ETEC)成年人腹泻病例开展分子特征研究,探索流行病学对实验室技术和数据需求的实践模式。方法 以ETEC腹泻流行季节的成年人病例为对象进行流行病学设计和抽样,鉴定肠毒素型、血清群、耐药表型、定殖因子及分子型,通过多维度与多变量数据展示获得ETEC多个动态表型特征。结果 2016—2018年监测网络符合条件的ETEC病例84株。优势血清/毒素型依次为O:6(STh)、O:25(LT)、O:159(STh)、O:153(STh),O:6(STh+CS21)取代O:25和O:159成为2018年的流行克隆,2017年的6例O:153(STh+CFA/I+CS8+PT34)为输入型暴发案例;成年人ETEC耐药率超过30%有磺胺异恶唑、萘啶酸、氨苄青霉素和阿奇霉素,多重耐药菌(MDR)达58.3%,血清/毒素型别提示弱毒株易形成MDR;分子分型证实O:6血清群优势克隆(PT20~24)的遗传相似度超过O:25和O:159,且与阿奇霉素最低抑菌浓度(MIC)和耐药基因 $mphA$ 间存在高度相关性(87.5%, 28/32),O:6(STh+CS21+ $mphA$ )耐药克隆始于2016年。结论 上海地区ETEC成年人腹泻病例新的流行克隆为O:6(STh+CS21+ $mphA$ ),首次观察到阿奇霉素耐药基因 $mphA$ 和ETEC某个血清群存在关联。基于流行病学构建的多维度和多变量分析技术,有助揭示ETEC潜在传播规律,达到精准监测和预警暴发目的。

**【关键词】** 肠产毒性大肠埃希菌;表型特征;阿奇霉素;耐药克隆;多变量分析

**基金项目:**国家重点研发计划(2017YFC1600100);科技部重大专项(2018ZX10714002-003-009)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.11.012

## The first identification of epidemic clone of enterotoxigenic *Escherichia coli* O:6 serogroup highly associated with azithromycin resistance in Shanghai

Song Yuanjun<sup>1</sup>, Luo Jiayuan<sup>1</sup>, Chen Min<sup>1</sup>, Liu Hong<sup>1</sup>, Wu Huanyu<sup>1</sup>, Chen Yong<sup>1</sup>, Chen Hongyou<sup>1</sup>, Gong Xiaohuan<sup>1</sup>, Qi Chen<sup>1</sup>, Lin Sheng<sup>1</sup>, Lu Donglei<sup>1</sup>, Yuan Zheng'an<sup>1</sup>, Xu Xuebin<sup>1</sup>, Wu Fan<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China; <sup>2</sup>Fudan University Shanghai Medical College, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Wu Fan, Email: wufan@shmu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the molecular characterization of adult diarrhea cases caused by enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) and explore the practical model of epidemiology for laboratory technique and data needs based on the surveillance network. **Methods** Epidemiological design and sampling targeted adult cases ETEC caused diarrhea in epidemic season. The enterotoxin type, serogroup, resistance, colonization factor and molecular type of ETEC were identified. Multiple dynamic phenotypic characteristics of ETEC were indicated by multidimensional and multivariable data. **Results** From 2016 to 2018, 84 eligible ETEC strains were detected. The dominant serums/toxins were O:6 (STh), O:25 (LT), O:159 (STh), O:153 (STh). O:6 (STh+CS21), which replaced O:25 and O:159 as the popular clones in 2018. Six cases of O:153 (STh+CFA/I+CS8+PT34) in outbreak in 2017 were imported ones. The resistance rates of ETEC strains detected in adults to sulfasoxazole, naproxenic acid, ampicillin and azithromycin were more than 30%, multidrug resistance (MDR) reached 58.3%. Serum/toxin types suggested that attenuated strains were more likely to become MDR. Molecular typing confirmed that the genetic similarity of the dominant clone of O:6 serogroup (PT20-24) was higher than O:25 and O:159. There was a high correlation between

the minimal inhibitory concentration (MIC) of azithromycin and the resistant gene *mphA* (87.5%, 28/32). O : 6 (STh + CS21 + *mphA*) resistant clone was first detected in 2016. **Conclusion** A new epidemic clone in adult ETEC diarrhea cases in Shanghai was O : 6 (STh + CS21 + *mphA*). For the first time the association between azithromycin resistance gene *mphA* and a serum group of ETEC was observed. Multidimensional and multivariate analysis techniques based on epidemiology can help reveal the potential transmission pattern of ETEC for the accurate surveillance and early warning of outbreaks.

**【Key words】** Enterotoxigenic *Escherichia coli*; Phenotypic characteristic; Azithromycin; Resistant clone; Multivariate analysis

**Fund programs:** National Key Research and Development Program of China (2017YFC1600100); National Science and Technology Key Projects of China (2018ZX10714002-003-009)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.11.012

肠产毒性大肠埃希菌(ETEC)是发展中国家儿童和旅行者腹泻的重要病原菌<sup>[1]</sup>。疫苗和公共卫生干预可使ETEC发病下降,但仍有优势血清群暴发<sup>[2-4]</sup>。上海市ETEC监测显示病例主要为成年人<sup>[5-6]</sup>。为揭示流行季节ETEC成年人峰值病例的肠毒素型、血清群、耐药表型、定殖因子及分子型等多维度表型特征,本研究基于2016—2018年上海市腹泻病监测和食源性监测网络的报告病例进行流行病学设计、病例菌株的抽样,通过数据展示,提炼和预警首次发现ETEC特定血清群耐阿奇霉素的优势克隆。

## 对象与方法

1. 研究对象和取样方法:研究对象为ETEC腹泻病例,来自2016—2018年上海市腹泻病监测网络(22家哨点医院)和食源性监测网络(26家哨点医院)报告病例数。纳入的ETEC病例须同时满足年龄20~60岁,发病时间为7、8月份,其入选监测点需满足3年中连续,且7、8月各有 $\geq 2$ 例实验室确诊病例。符合抽样条件的病例共84例(株),分别来自浦东新区仁济医院、普陀区人民医院、徐汇区第六人民医院、青浦区中山医院青浦分院、宝山区第一人民医院宝山分院和奉贤区平安卫生院。实验室诊断:均为单一ETEC感染,其肠毒素依据不耐热肠毒素(LT)和(或)耐热肠毒素(ST)存在3种分型。所有入选病例菌株经专业实验室统一纯化、复核肠毒素型别后分别按照血清群、耐药表型、定殖因子等毒力基因型和分子型进行多维度、多变量测试。见图1。

2. 主要试剂和仪器:主要试剂包括麦康凯琼脂平板、细菌基因组DNA提取试剂盒、ETEC检定试剂盒、限制性内切酶 *Xba* I、低熔点琼脂糖、大肠埃希菌O多价和单价血清、革兰阴性需氧菌药敏检测板CMV3AGNF、ETEC定殖因子(CFA/I)、致病蛋白序列(CS1~CS22)、阿奇霉素耐药基因 *mphA* 引物<sup>[6-7]</sup>。检测仪器包括荧光PCR扩增仪C1000™、PCR扩增



年度病例	抽样	腹泻病	食源性
2016	32	68	176
2017	28	160	205
2018	25	55	163

注:红色数字分别代表2016、2017、2018年的抽样病例数

图1 入选ETEC病例数和来源分布

仪C1000Touch™、脉冲场凝胶电泳仪和成像仪、菌液比浊仪、全自动药敏试验菌接种仪、药敏读数仪。

3. ETEC肠毒素型复核及血清分群:3种肠毒素型包括ST型[分为人源(STh)或猪源(STp)]、LT型和复合型(LT+STh/STp);血清群鉴定使用玻片凝集法,纯培养物直接或经100℃30min加热、破坏荚膜(K)抗原,血清分群遵循先多价后单价原则,以肉眼呈强凝集者判断结果。

4. ETEC毒力基因型:19种针对定殖因子和蛋白序列(CFs):CFA/I、CS1、CS2、CS3、CS4、CS5、CS6、CS7、CS8、CS12、CS13、CS14、CS15、CS17、CS18、CS19、CS20、CS21、CS22,详见参考文献[7]。

5. ETEC耐药表型:选用美国国家肠道耐药监测(NARMS)推荐定量检测(MIC)药敏板,含7类14种抗生素:头孢西丁(FOX)、阿奇霉素(AZI)、氯霉素(CHL)、四环素(TET)、头孢曲松(AXO)、阿莫西林/克拉维酸(AUG2)、环丙沙星(CIP)、庆大霉素(GEN)、萘啶酸(NAL)、头孢替呋(XHL)、磺胺异恶

唑(FIS)、复方新诺明(SXT)、氨苄青霉素(AMP)、链霉素(STR);质量控制菌为大肠埃希菌 ATCC25922,操作和结果判断参照2015年NARMS报告和2018年美国临床实验室标准 CLSI-M100,多重耐药菌(MDR):对≥3种不同种类抗生素耐药。

6. ETEC分子分型:参考2017年国家致病菌识别网公布电泳参数,以限制性内切酶 *Xba* I 对84株 ETEC进行酶切。分子量对照为布伦登卢普沙门菌(H9812),聚类分析软件为 BioNumerics(7.6),算法为非加权配对平均法(UPGMA),电泳条带优化度1.5%,相似度为100%。

7. 基于最终数据和基因验证 ETEC 耐药克隆:将覆盖本地区的84株流行季节成年人腹泻 ETEC 完成多维度和多变量数据集成与分析。根据血清群和阿奇霉素之间的高度相关性进行 *mphA* 基因的补充验证试验,根据血清群对应的基因阳性病例分析耐药克隆的分子流行特征。

### 结 果

1. ETEC 成年人病例的肠毒素型、血清群和毒力基因型特征:84株 ETEC 的肠毒素型以 ST 型为主(61/84, 72.6%),其中 STh 和 STp 分别为 57 株(93.4%)和 4 株(6.6%);有 59 株 ETEC 除肠毒素外携有≥1种的定殖和毒力因子:其中以 STh 型和 CS21(CS1、CS3、CS4、CS6、CS18)的表型组合为优势(29株),有 6 株 STh 型的表型为 CFA/I 和 CS8;血清群除 2 株未能分群外,主要为 O:6(32株)、O:25(22株)和 O:159(20株),O:6 和 O:159 的肠毒素型以 STh 型为主,O:25 肠毒素型以 LT 型为主。见表 1。

ETEC 年度血清群病例显示,O:25 和 O:159 病例呈递减趋势,O:6 病例呈递升趋势,O:153 病例仅见于 2017 年;血清群和毒力因子的关联特征提示,O:25 以 CS21+CS6 为优势型,O:159 以不产毒力因子为优势型,O:6 以 CS21 为优势型。见图 2。

2. ETEC 成年人病例的耐药特征:84 株 ETEC 的 MIC 结果显示磺胺异恶唑耐药最高(98.8%);其次为萘啶酸(70.2%)、氨苄青霉素(55.9%)、阿奇霉素(35.7%);2 种常用的三代头孢菌素的耐药>20%、除复方新诺明(16.7%)和四环素(11.9%)外,其他均<10%;MDR 构成比为 58.3%,见表 2。49 株 MDR 的血清群和肠毒素、细胞毒力因子的关联特征显示,携带毒力因子 CS21 的 O:6 群和不携带毒力因子的 O:6、O:159、O:44、O:29 群等弱毒株产生 MDR 的比例较高,分别为 85.7%(18/21)和 70.8%(17/24),见图 2B;MDR 肠毒素组合以血清群 O:6、O:159 携带 STh 型多见(34/49),O:25 以 LT 型为主。见图 3。

3. ETEC 成年人病例基于分子分型的数据展示和分析:84 株 ETEC 电泳图经聚类后获 35 种带型,优势带型为 PT21(14 株)、PT14(8 株)、PT34(6 株)、PT18(5 株)。其中 PT11、12、13、14、15 型均为血清群 O:25,遗传相似度超过 90%;PT20、21、22、23、24 型均为血清群 O:6,相似度超过 95%。6 株 PT34 型的 O:153 同源率为 100%。见图 4。多维度和多变量数据经集成聚类和分析发现:阿奇霉素耐药型和 O:6 血清群之间存在高度相关性(28/32),遂验证 30 株 MIC 耐药的 ETEC 阿奇霉素的耐药基因 *mphA*:2 株 *mphA* 阳性株属未知血清群,28 株 *mphA* 阳性株均为 O:6 血清群。28 例 O:6/*mphA* 病例的年度分布提示见图 5。

4. 3 种 ETEC 优势克隆病例的临床流行病学特征比较:按照分子分型提示为优势克隆的结果,查找对应 3 种 ETEC 血清群/肠毒素/毒力基因型(O:6/STh+CS21、O:25/LT+CS21+CS6、O:153/STh+CFA/I+CS8)的病例特征。O:6 和 O:25 病例皆以成年男性为主,O:25/LT+CS21+CS6 病例在发热、腹痛和恶心等临床指标比 O:6 和 O:153 严重。O:153/STh+CFA/I+CS8 虽具 CFA/I 分型,

表 1 上海地区成年人 ETEC 肠毒素型、血清群、毒力因子特征

肠毒素型	血清群							毒力因子								
	ETEC (%)	O:6	O:25	O:159	O:153	O:15	其他	ETEC (%)	CS21			CFA/I+CS8	CS2+CS3	CS14		
ST	61(72.6)							40(47.6)								
STh	57(67.9)	29	3	16	6	2	1 <sup>a</sup>	37(44.0)	25		2	1	1	6	1	1
STp	4(4.8)			3			1 <sup>b</sup>	3(3.6)		3						
LT	19(22.6)		18	1				17(20.2)		17						
STh+LT	4(4.8)	3	1					2(2.4)		2						
合计	84	32	22	20	6	2	2	59(70.2)	25	22	2	1	1	6	1	1

注:<sup>a</sup>O:29; <sup>b</sup>O:44



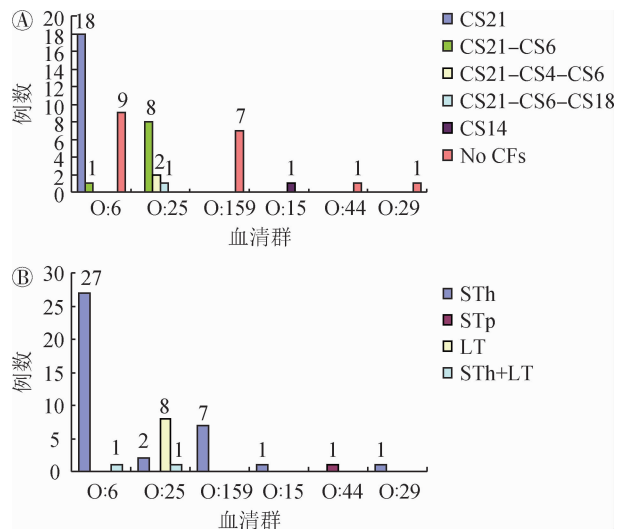
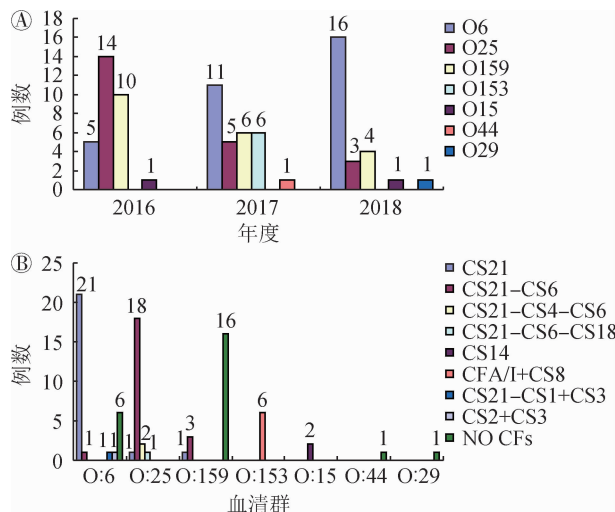


图2 ETEC 成年人病例年度血清群分布和与毒力因子关联

图3 ETEC 的 MDR 血清群和毒力、肠毒素关联

表2 上海地区 ETEC 成年人病例的耐药谱

抗生素	耐药		中介		敏感	
	例数	构成比 (%)	例数	构成比 (%)	例数	构成比 (%)
FOX	0	0.0	8	9.5	76	90.5
AZI	30	35.7	2	2.4	52	61.9
CHL	0	0.0	4	4.8	80	95.2
TET	10	11.9	0	0.0	74	88.1
AXO	19	22.6	0	0.0	65	77.4
AUG2	2	2.4	5	5.9	77	91.7
CIP	4	4.7	1	1.2	79	94.1
GEN	1	1.2	2	2.4	81	96.4
NAL	59	70.2	0	0.0	25	29.8
XHL	17	20.2	1	1.2	66	78.6
FIS	83	98.8	0	0.0	1	1.2
SXT	14	16.7	0	0.0	70	83.3
AMP	47	55.9	0	0.0	37	44.1
STR	5	5.9	0	0.0	79	94.1
MDR	49	58.3	-	-	-	-

注: MDR: 耐≥3 种不同类型抗生素; FOX: 头孢西丁, AZI: 阿奇霉素, CHL: 氯霉素, TET: 四环素, AXO: 头孢曲松, AUG2: 阿莫西林/克拉维酸, CIP: 环丙沙星, GEN: 庆大霉素, NAL 萘啶酸, XHL: 头孢替唑, FIS: 磺胺异恶唑, SXT: 复方新诺明, AMP: 氨苄青霉素, STR: 链霉素

网络和实验室表型分析技术回顾性研究 ETEC 流行特征, 不同于常规分析视角<sup>[13-15]</sup>。

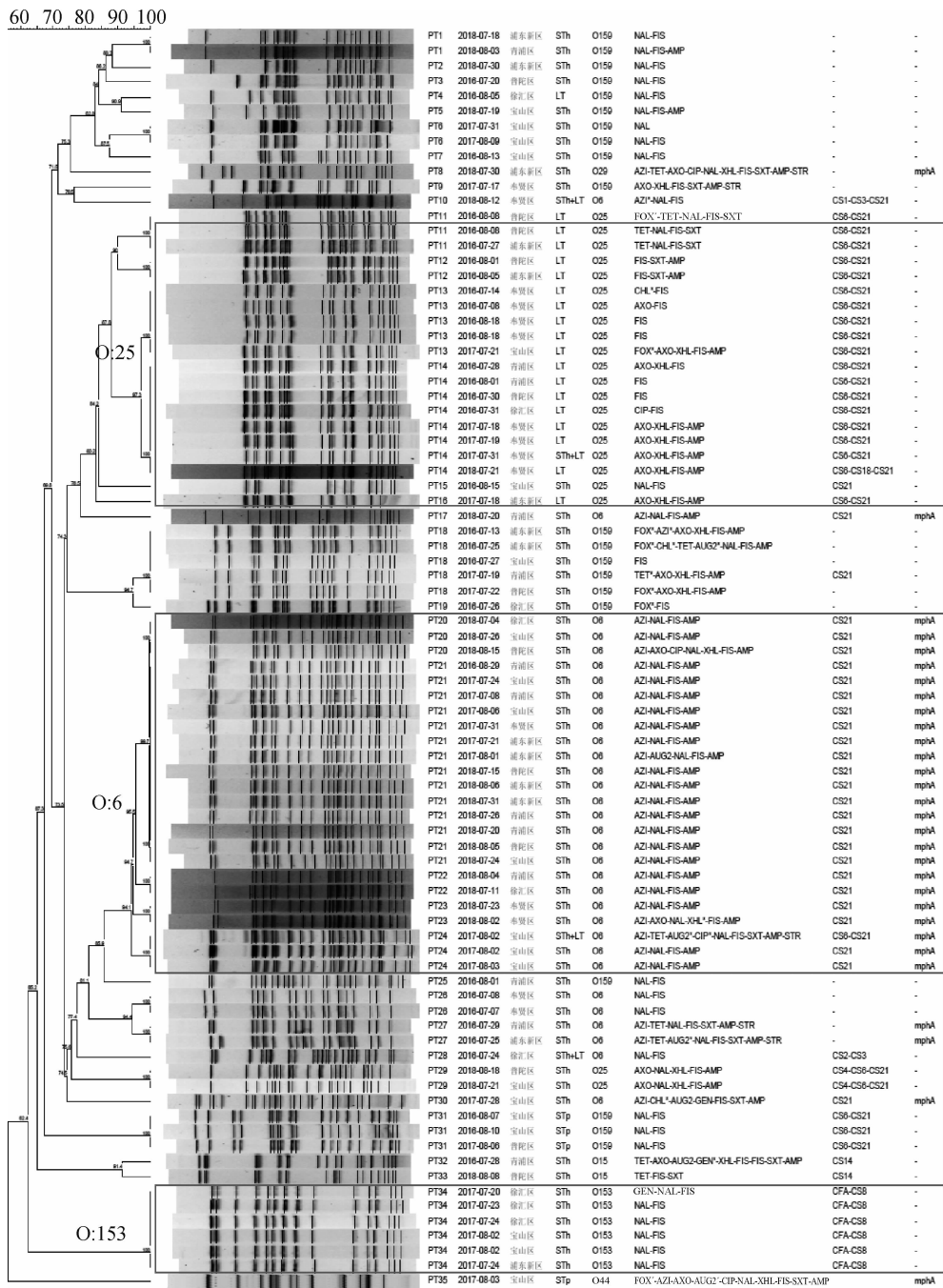
上海市近 3 年 ETEC 病例肠毒素型构成较 5 年前无明显差异, 与深圳市和广东省情况相似<sup>[6, 14-15]</sup>。优势血清群 O: 6、O: 159、O: 153 均与 STh 高度相关, O: 25 和 LT 型相关, O: 6、O: 25 和 O: 159 呈交替逆转流行趋势; 细胞因子以 O: 6、O: 25 组合 CS21 为优势, O: 159 携带毒力因子少, 唯 O: 153/STh + CFA/I + CS8 和分子克隆特征提示为点源暴发, 比对认为可能是输入病例<sup>[16]</sup>。故上海市 ETEC 表型特征和浙江省近似、与深圳市差异较大<sup>[15-16]</sup>。O: 6/ST + LT 和 O: 25/LT 型是日本高暴发菌型<sup>[3]</sup>。O: 6 在 ETEC 家族古老且广泛分布; O: 25 和 O: 159 在国内外其他报道中多携带 CS6<sup>[3-4, 14]</sup>, 此类早期 O: 6、O: 25、O: 159 以复合型肠毒素为主、携带 CFA/I 和多种细胞因子, 而本研究的 ETEC 除 O: 25/LT 外多趋向 STh 和 CS21 型构成, 符合适应性进化特征<sup>[17]</sup>, 也说明上海市 ETEC 血清群发生的适应性进化可能与环境改变有关。

但未见危重症状。见表 3。

### 讨 论

上海市成年人病例的 ETEC 耐药谱和儿童不同<sup>[18]</sup>, 成年人磺胺类、萘啶酸、氨苄青霉素和阿奇霉素的 MIC 耐药率超过 30%, MDR (58.3%) 高于浙江省 (34.4%)、与广东省 (51.4%) 相近<sup>[13, 15]</sup>。表型特征提示, ETEC 弱毒株较易形成 MDR。分子分型证实 O: 6 优势克隆 (PT20 ~ 24) 的遗传相似度过 O: 25 和 O: 159, 佐证了血清群优势转换的互作结果。数据显示, ETEC O: 6 血清群和阿奇霉素耐药具有一致性, 且验证耐药基因 *mphA* 存在。耐药克隆始于 2016 年, 流行曲线与 O: 6 的克隆病例一

20 世纪 80 年代, WHO 的儿童腹泻多中心研究项目基于 ST 和 LT 型肠毒素酶联免疫技术, 定义 ETEC 是发展中国家的儿童仅次痢疾的细菌性腹泻病原<sup>[8]</sup>。上海市的城市化发展使 ETEC 流行趋向成年人社交型<sup>[6, 9]</sup>。早期 ETEC 多为肠毒素复合型伴有定殖因子 CFA/I 及数种细胞因子, ETEC 疫苗研发应用干预其流行与进化<sup>[10-11]</sup>。ETEC 等肠道菌的耐药增长也是新热点<sup>[12]</sup>。本研究以近 3 年 ETEC 的监测



注:FOX:头孢西丁,AZI:阿奇霉素,CHL:氯霉素,TET:四环素,AXO:头孢曲松,AUG2:阿莫西林/克拉维酸,CIP:环丙沙星,GEN:庆大霉素,NAL:萘啶酸,XHL:头孢替唑,FIS:磺胺异恶唑,SXT:复方新诺明,AMP:氨基青霉素,STR:链霉素

图4 上海地区ETEC成年人病例基于分子分型聚类的多维度多变量数据集成(限制性内切酶: Xba I)

致。阿奇霉素应用临床腹泻感染的历史较短,国内已有耐阿奇霉素索内志贺菌暴发的报道<sup>[19]</sup>。本研究发现的ETEC特定表型(O:6/STh+CS21+mphA)和阿奇霉素存在高度相关的报道属全球首次发现<sup>[20]</sup>。其进化为稳定耐药克隆的内源与移动机制值得进一步研究。

本研究证实,上海地区成年人ETEC存在菌型和特定耐药克隆的优势转换,发现ETEC存在弱毒

趋势,可能和儿童、成年人疫苗的知晓和接种有关。本研究没有观察到具有定殖因子的O:153/STh+CFA/I+CS8隐性暴发病例存在临床重症,仅以ETEC归因研究结果提示防控机构应重视水和海产品的高危暴露风险<sup>[4]</sup>。本研究确信基于流行病学监测结合表型特征分析能发现流行优势群体,多维度、多变量数据展示有助于揭示ETEC优势传播,达到精准监测、预警暴发的目的。

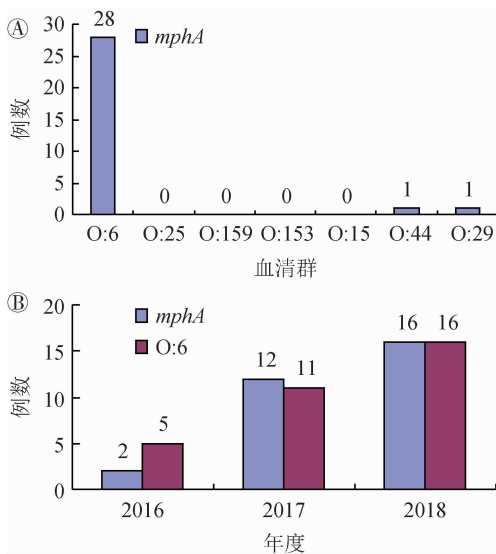


图5 ETEC 成年人病例阿奇霉素耐药基因的血清群分布和 O : 6 血清群的年度分布

表3 ETEC 血清群优势克隆病例的流行病学特征

ETEC 特征	O : 6(24 株)	O : 25(18 株)	O : 153(6 株)
男 : 女	19 : 5	12 : 6	2 : 4
平均年龄(岁)	42.5	43.0	45.0
发热(%)	29.2	38.9	33.3
腹痛(%)	75.0	83.3	66.7
腹泻(%)	100.0	94.4	83.3
平均腹泻例数	6.5	6.0	7.2
恶心(%)	20.8	44.4	16.7
呕吐(%)	8.3	22.2	0.0

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 谨以此文致敬原上海市防疫站微生物科主任司马惠兰女士早期在 ETEC 实验室诊断和全球发展中国家开展的儿童腹泻多中心研究的贡献

参 考 文 献

[1] Qadri F, Svennerholm AM, Faruque ASG, et al. Enterotoxigenic *Escherichia coli* in developing countries: epidemiology, microbiology, clinical features, treatment, and prevention [J]. Clin Microbiol Rev, 2005, 18 (3) : 465-483. DOI: 10.1128/CMR.18.3.465-483.2005.

[2] López-Gigosos RM, Plaza E, Díez-Díaz RM, et al. Vaccination strategies to combat an infectious globe: oral cholera vaccines [J]. J Glob Infect Dis, 2011, 3 (1) : 56-62. DOI: 10.4103/0974-777X.77297.

[3] Konishi N, Onata H, Monma C, et al. Bacteriological and epidemiological characteristics of Enterotoxigenic *Escherichia coli* isolated in Tokyo, Japan, between 1966 and 2009 [J]. J Clin Microbiol, 2011, 49 (9) : 3348-3351. DOI: 10.1128/JCM.02576-10.

[4] Dalton CB, Mintz ED, Wells JG, et al. Outbreaks of Enterotoxigenic *Escherichia coli* infection in American adults: a clinical and epidemiologic profile [J]. Epidemiol Infect, 1999, 123 (1) : 9-16. DOI: 10.1017/S095026889900252.

[5] Pan HJ, Zhang JM, Kuang D, et al. Molecular analysis and antimicrobial susceptibility of enterotoxigenic *Escherichia coli* from diarrheal patients [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2015, 81 (2) : 126-131. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.10.008.

[6] 汤泓, 李勇, 张平平, 等. 上海市 2012-2013 年 4 种致泻性大肠埃希菌监测 [J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36 (11) : 1263-1268. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.11.016.

Tang H, Li Y, Zhang PP, et al. Surveillance for diarrheagenic

*Escherichia coli* in Shanghai, 2012-2013 [J]. Chin J Epidemiol, 2015, 36 (11) : 1263-1268. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.11.016.

[7] Rodas C, Iniguez V, Qadri F, et al. Development of multiplex PCR assays for detection of Enterotoxigenic *Escherichia coli* colonization factors and toxins [J]. J Clin Microbiol, 2009, 47 (4) : 1218-1220. DOI: 10.1128/JCM.00316-09.

[8] Sima H, Lu GZ, Mathan MM, et al. Etiology of acute diarrhoea among children in developing countries: a multicentre study in five countries [J]. Bull World Health Organ, 1991, 69 (5) : 549-555.

[9] Chang HL, Zhang L, Ge YL, et al. A hospital-based case-control study of diarrhea in children in Shanghai [J]. Pediatr Infect Dis J, 2017, 36 (11) : 1057-1063. DOI: 10.1097/INF.0000000000001562.

[10] Leach S, Lundgren A, Carlin N, et al. Cross-reactivity and avidity of antibody responses induced in humans by the oral inactivated multivalent Enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) vaccine ETVAX [J]. Vaccine, 2017, 35 (32) : 3966-3973. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.06.006.

[11] Nandre RM, Ruan X, Duan Q, et al. Antibodies derived from an Enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) adhesin tip MEFA (multi-epitope fusion antigen) against adherence of nine ETEC adhesins: CFA/I, CS1, CS2, CS3, CS4, CS5, CS6, CS21 and EtpA [J]. Vaccine, 2016, 34 (31) : 3620-3625. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.04.003.

[12] Liu HB, Zhu BH, Liang BB, et al. A novel mcr-1 variant carried by an IncI2-type plasmid identified from a multidrug resistant Enterotoxigenic *Escherichia coli* [J]. Front Microbiol, 2018, 9 : 815. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00815.

[13] 何冬梅, 梁宇恒, 柯碧霞, 等. 2013-2016 年广东省腹泻患者致泻性大肠埃希菌病原学监测 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2018, 38 (5) : 345-353. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2018.05.004.

He DM, Liang YH, Ke BX, et al. Monitoring of diarrheagenic *Escherichia coli* infections in patients in Guangdong province during 2013 to 2016 [J]. Chin J Microbiol Immunol, 2018, 38 (5) : 345-353. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2018.05.004.

[14] Li YH, Luo Q, Shi XL, et al. Phenotypic and genotypic characterization of clinical Enterotoxigenic *Escherichia coli* isolates from Shenzhen, China [J]. Foodborne Pathog Dis, 2017, 14 (6) : 333-340. DOI: 10.1089/fpd.2016.2233.

[15] Chen Y, Chen X, Zheng S, et al. Serotypes, genotypes and antimicrobial resistance patterns of human diarrhoeagenic *Escherichia coli* isolates circulating in southeastern China [J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20 (1) : 52-58. DOI: 10.1111/1469-0691.12188.

[16] 李毅, 章乐怡, 胡玉琴. 一起聚集性腹泻事件致病菌分子特征分析 [J]. 预防医学, 2018, 30 (12) : 1272-1274. DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2018.12.023.

Li Y, Zhang YY, Hu YQ. Characteristic analysis of pathogens in an aggregated diarrhea event [J]. Prev Med, 2018, 30 (12) : 1272-1274. DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2018.12.023.

[17] Blackburn D, Husband A, Saldaña Z, et al. Distribution of the *Escherichia coli* common pilus among diverse strains of human Enterotoxigenic *E. coli* [J]. J Clin Microbiol, 2009, 47 (6) : 1781-1784. DOI: 10.1128/JCM.00260-09.

[18] 常海岭, 李月芳, 曾玫, 等. 儿童致泻性大肠埃希菌腹泻临床与病原分布特点 [J]. 中华传染病杂志, 2015, 33 (3) : 137-141. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2015.03.004.

Chang HL, Li YF, Zeng M, et al. Clinical and etiologic features of diarrheagenic *Escherichia coli*-associated diarrhea in children [J]. Chin J Infect Dis, 2015, 33 (3) : 137-141. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2015.03.004.

[19] Ma QX, Xu XB, Luo M, et al. A waterborne outbreak of *Shigella sonnei* with resistance to azithromycin and third-generation cephalosporins in China in 2015 [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61 (6) : e00308-17. DOI: 10.1128/AAC.00308-17.

[20] Pattabiraman V, Katz LS, Chen JC, et al. Genome wide characterization of Enterotoxigenic *Escherichia coli* serogroup O : 6 isolates from multiple outbreaks and sporadic infections from 1975-2016 [J]. PLoS One, 2018, 13 (12) : e0208735. DOI: 10.1371/journal.pone.0208735.

(收稿日期: 2019-05-31)  
(本文编辑: 李银鸽)