

中国德尔卑沙门菌耐药及群体遗传特征初步分析

侯心娇^{1,2} 孙慧颖² 王鲁彦³ 闫梅英² 李学文¹

¹山东大学公共卫生学院, 济南 250011; ²中国疾病预防控制中心传染病预防控制所/传染病溯源预警与智能决策国家重点实验室, 北京 102206; ³山东省阳信县疾病预防控制中心, 阳信 251800

通信作者: 闫梅英, Email: yanmeiying@icdc.cn; 李学文, Email: lxw@sdu.edu.cn

【摘要】 目的 分析不同来源德尔卑沙门菌的耐药特征、耐药机制及基因组相似性, 初步揭示我国德尔卑沙门菌的群体遗传学特征, 发现可能的传播规律或潜在传播途径, 为加强沙门菌病监测及防控策略制定提供一定参考。方法 对 201 株德尔卑沙门菌进行 16 种抗生素的药物敏感性试验, 并对所有菌株进行全基因组测序。最后结合公开数据库中的 134 株德尔卑沙门菌基因组序列, 对 335 株德尔卑沙门菌进行耐药基因型别和多位点序列分型 (MLST) 分析, 并构建基于核心基因组单核苷酸多态性的系统发育树进行遗传进化分析。结果 201 株德尔卑沙门菌对 16 种抗生素呈现不同程度的耐药, 总耐药率为 97.51%。不同来源 (人、动物、食品) 的德尔卑沙门菌对不同种类抗生素耐药率差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。335 株德尔卑沙门菌携带耐药基因 38 种, 磷霉素类耐药基因 *fosA7* 携带率为 100.00%, 氨基糖苷类耐药基因 *aac(6')-Iaa* 携带率为 99.70%。不同种类抗生素耐药基因和耐药表型一致性存在差异, 除氨基糖苷类和氯霉素类, 其他种类抗生素一致性较好。MLST 显示, 334 株德尔卑沙门菌为 ST40 型。系统发育树显示存在动物和人、食品和人之间交叉感染的风险以及动物带菌远距离跨省播散的可能, 但还需要进一步的流行病学研究。结论 我国德尔卑沙门菌耐药形势严峻, 并且存在交叉传播的风险, 提示应加强综合监测及风险评估, 防止耐药菌株及耐药元件在动物、食品、人链条中的播散。

【关键词】 德尔卑沙门菌; 耐药; 全基因组测序; 群体遗传学

基金项目: 国家科技重大专项 (2018ZX10101002); 公共卫生应急响应机制的运行 (102393220020020000029)

Exploration of antibiotic resistance and population genetic characteristics of *Salmonella* Derby in China

Hou Xinjiao^{1,2}, Sun Huiying², Wang Luyan³, Yan Meiyong², Li Xuwen¹

¹School of Public Health, Shandong University, Jinan 250011, China; ²National Key Laboratory of Intelligent Tracking and Forecasting for Infectious Diseases, National Institute for Communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China; ³Yangxin County Center for Disease Control and Prevention of Shandong Province, Yangxin 251800, China

Corresponding authors: Yan Meiyong, Email: yanmeiying@icdc.cn; Li Xuwen, Email: lxw@sdu.edu.cn

【Abstract】 Objective To characterize the antimicrobial resistance, resistance mechanism and population genetics of *Salmonella* (S.) Derby in China, preliminarily reveal the population

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20231228-00379

收稿日期 2023-12-28 本文编辑 万玉立

引用格式: 侯心娇, 孙慧颖, 王鲁彦, 等. 中国德尔卑沙门菌耐药及群体遗传特征初步分析[J]. 中华流行病学杂志, 2024, 45(5): 730-737. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20231228-00379.

Hou XJ, Sun HY, Wang LY, et al. Exploration of antibiotic resistance and population genetic characteristics of *Salmonella* Derby in China[J]. Chin J Epidemiol, 2024, 45(5):730-737. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20231228-00379.



genetic characteristics of *S. Derby* in China, discover possible transmission patterns or potential transmission pathways, and provide certain reference for strengthening *S. Derby* disease monitoring and developing prevention and control strategies. **Methods** A total of 201 strains of *S. Derby* from different areas in China were used for the susceptible tests to 16 antibiotics and whole-genome sequencing. Finally, combined with the genome sequences of 134 strains of *S. Derby* from public databases, 335 strains of *S. Derby* were used for resistance genotype analysis and multi-locus sequence typing (MLST), and a phylogenetic tree based on the core genome single nucleotide polymorphisms was constructed for evolutionary analysis. **Results** The results showed that 201 strains of *S. Derby* showed resistance to 16 kinds of antibiotics at different levels. The overall resistance rate was 97.51%. The resistance rates to antibiotics varied in *S. Derby* from different sources (human, animal, and food), the differences were significant (all $P < 0.05$). A total of 38 resistance genes were carried by 335 strains of *S. Derby*, of which, fosfomycin gene *fosA7* was found in all the strains (100.00%) and aminoglycoside genes *aac(6')-Iaa* accounted for 99.70%. The consistency of resistance genes and phenotypes varied with antibiotics. Except aminoglycosides and chloramphenicol, the consistencies of resistance genes and phenotypes for other antibiotics were high. MLST showed that 334 strains of *S. Derby* belonged to ST40. Phylogenetic trees indicated the risk for cross-infection between animal and human, food and human, and the possibility of long-distance interprovincial transmission of the bacteria by animal, to which further epidemiological studies are needed. **Conclusions** The drug resistance of *S. Derby* is serious in China and the risk for cross-transmission between human and animal or food exists. It is necessary to establish and strengthen the comprehensive surveillance and risk assessment to prevent the spread of antibiotic resistant strains or elements through animal, food and human chains.

【Key words】 *Salmonella Derby*; Antibiotic resistance; Whole-genome sequence; Population genetic

Fund programs: National Science and Technology Major Project of China (2018ZX10101002); Operation of Public Health Emergency Response Mechanism (10239322002002000029)

沙门菌是一类重要的食源性致病菌,也是人兽共患病原菌之一^[1],沙门菌可通过动物性食品传播给人^[2],从而威胁人的身体健康。根据 WHO 统计数据,沙门菌造成的腹泻是引起人类疾病的第三大死因^[3]。德尔卑沙门菌是亚洲地区和北美洲地区最常报告的血清型^[4],它作为非宿主特异性血清型可广泛感染或定植于人、动物、食品和环境^[5]。近年来德尔卑沙门菌在猪肉和人类中的分离率逐渐上升,已经成为猪肉中的优势血清型之一^[6-8]。长期以来,抗生素在动物养殖和临床治疗上的过度使用,导致产生了大量多重耐药菌株^[7,9-10]。本研究收集了我国人、动物、食品及环境中分离的德尔卑沙门菌,通过对其耐药特征及全基因组进行分析,了解我国德尔卑沙门菌的群体遗传学特征及携带耐药元件情况,分析可能存在的隐匿传播途径,为加强沙门菌病监测及防控策略制定提供依据。

材料与方 法

1. 菌株信息:收集 2011-2022 年我国 17 个省份的德尔卑沙门菌 201 株,其中 113 株来自动物(猪 102 株、家禽 11 株),69 株来自腹泻病例,19 株来自

食品(猪肉 17 株、牛肉 1 株、虾 1 株)。菌株来源省份包括安徽(1 株)、福建(5 株)、广东(29 株)、广西(4 株)、河北(2 株)、河南(57 株)、黑龙江(1 株)、湖北(5 株)、湖南(6 株)、吉林(3 株)、江西(12 株)、内蒙古(5 株)、山东(9 株)、陕西(4 株)、上海(10 株)、四川(28 株)、浙江(20 株);时间分布为 2011 年(16 株)、2012 年(9 株)、2014 年(87 株)、2015 年(3 株)、2016 年(5 株)、2019 年(1 株)、2020 年(2 株)、2021 年(26 株)、2022 年(52 株)。

2. 药敏实验:对 201 株德尔卑沙门菌进行药敏试验,采用微量肉汤稀释法,选用 16 种抗生素:链霉素(STR)、阿米卡星(AMI)、氨苄西林(AMP)、头孢他啶(CAZ)、头孢噻肟(CTX)、厄他培南(ETP)、美罗培南(MEM)、氨苄西林-舒巴坦(AMS)、阿奇霉素(AZM)、氯霉素(CHL)、萘啶酸(NAL)、环丙沙星(CIP)、复方新诺明(SXT)、四环素(TET)、左氧氟沙星(LEV)和吉米沙星(GEM)。使用商品化药敏板(上海星佰生物技术有限公司)并按照说明书进行试验操作。以大肠埃希菌 ATCC25922 作为质控菌株,结果判读参考 2022 年美国临床和实验室标准化协会标准。菌株对 ≥ 3 种抗生素同时耐药定义为多重耐药。

3. 全基因组测序:使用细菌基因组 DNA 提取

试剂盒[天根生化科技(北京)有限公司],将德尔卑沙门菌接种于1% LB肉汤中,37 °C振荡培养过夜,按照试剂盒说明书提取待测菌株的基因组DNA,将DNA样品送至北京诺禾致源科技股份有限公司,采用Illumina NovaSeq PE150平台进行样本的全基因组测序。

4. 基因组序列组装、耐药基因及多位点序列分型(MLST)分析:将原始测序数据进行质量控制,剔除Phred分数<30的低质量配对末端和读长<50 bp的序列,将质控合格的数据使用SPAdes软件进行拼接。将拼接好的全基因组序列与SISTR数据库(<https://lfz.corefacility.ca/sistr-app/>)比对获得血清型,并通过血清凝集试验进行复检验证。采用基因组流行病学中心数据库(<https://cge.cbs.dtu/services/>)提供的ResFinder、PlasmidFinder在线数据库进行比对获得335株[其中201株为本研究测序菌株,38株来自国家致病菌识别网,95株来自EnetroBase(<http://enterobase.warwick.ac.uk>)数据库]德尔卑沙门菌耐药基因、质粒型别。对比耐药基因和质粒复制子序列,若二者位于同一片段上,则视为该质粒携带了相应的耐药基因。采用PubMLST(<https://pubmlst.org/>)进行335株菌株MLST分析获得菌株的序列(ST)型。

5. 构建系统发育树:共纳入335株德尔卑沙门菌全基因组序列进行进化分析,利用Gubbins软件预测并去除基因组序列上潜在的重组区域^[11],然后将去重组后的序列使用Parsnp软件^[12],构建基于核心基因组单核苷酸多态性(SNPs)的进化树。软件运行参数为parsnp-r-d-c-p24-o-vcf-x。最后通过iTOL(<http://itol.embl.de/#>)在线网站进行系统发育树的展示。

6. 统计学分析:运用SPSS 24.0软件进行统计学分析,使用独立四格表的 χ^2 检验或Fisher确切检验(当任一单元格的理论频数<5时,采用Fisher确切检验),比较菌株不同来源耐药率的分布差异。双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。一致率=(携带耐药基因的耐药菌株+未携带耐药基因的敏感菌株)/菌株总数 $\times 100\%$ 。使用Kappa值作为评价一致性程度的指标,当Kappa ≥ 0.75 时,一致性较好;Kappa<0.40时,一致性较差^[13]。

结 果

1. 菌株耐药水平及耐药谱分布情况:药敏结果

显示,201株德尔卑沙门菌除对AMI、ETP、MEM敏感外,对其他13种抗生素均存在不同程度的耐药,总体耐药率为97.51%。其中STR、CIP、CHL、TET耐药率较高(均>50.00%);对AZM、CAZ、CTX耐药率较低。对16种抗生素耐药率的来源分布差异进行分析,结果显示,不同来源德尔卑沙门菌对STR、AMP、CAZ、CTX、AMS、CHL、NAL、CIP、LEV、GEM、SXT的耐药率差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。其中动物来源的德尔卑沙门菌对STR、NAL、LEV、GEM、CHL耐药率高于人源和食品来源菌株,人源菌株对CAZ、CTX、CIP、SXT的耐药率高于动物来源菌株和食品来源菌株。见表1。菌株多重耐药率达69.15%(139/201)。201株德尔卑沙门菌最多同时对10种抗生素(STR-AMP-AMS-CHL-NAL-CIP-LEV-GEM-SXT-TET)产生耐药,优势耐药谱为STR-CHL。动物来源与人源菌株优势多重耐药谱不同。见表2。

2. 菌株携带耐药基因种类及分布情况:对335株菌株耐药基因进行分析,主要携带38种耐药基因(图1)。磷霉素类耐药基因*fosA7*携带率最高(100.00%),其次是氨基糖苷类耐药基因*aac(6')-Iaa*(99.70%)。6类18种耐药基因在人、动物、食品来源德尔卑沙门菌中的携带率差异有统计学意义(均 $P<0.05$)(表3)。

3. 耐药基因与耐药表型的关联:通过对201株德尔卑沙门菌的耐药表型和基因关联分析,结果显示,氨基糖苷类和氯霉素类抗生素耐药表型和耐药基因一致性较差, β -内酰胺类、喹诺酮类、四环素类和叶酸通路拮抗剂类抗生素耐药表型和耐药基因一致性较好。见表4。

4. 耐药质粒携带情况:335株德尔卑沙门菌共分析出15种类型的质粒,92株(27.46%)德尔卑沙门菌携带质粒,其中IncI1_1(Alpha)质粒携带率最高(8.36%)。单个菌株最多同时携带4种质粒(IncHI2、IncHI2A、IncN、IncQ1)。分析质粒携带耐药基因情况发现,IncI1-I(Alpha)质粒主要携带 β -内酰胺类耐药基因(如*bla_{CTX-M}*)。其中有3株携带IncQ1质粒[含*aph(3'')-Ib*、*aph(6)-Id*、*sul2*耐药基因]的德尔卑沙门菌分离于河南省的虾、猪和生猪肉中,提示质粒可能携带耐药基因在菌株间进行了传播。此外还发现1株携带IncX4质粒(含*mer-1.1*基因)的德尔卑沙门菌来源于猪(分离于2016年湖北省)。

5. MLST结果:335株德尔卑沙门菌共分析到

表 1 201 株中国德尔卑沙门菌耐药率来源分布

抗生素	耐药率(%)				χ^2 值	P 值
	合计(n=201)	人(n=69)	动物(n=113)	食品(n=19)		
氨基糖苷类						
STR	186(92.54)	60(86.96)	113(100.00)	13(68.42)	-	<0.001 ^a
AMI	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	-	-
β -内酰胺类						
AMP	80(39.80)	43(62.32)	24(21.24)	13(68.42)	37.35	<0.001 ^b
AMS	74(36.82)	40(57.97)	22(19.47)	12(63.16)	33.56	<0.001 ^b
CAZ	8(3.98)	7(10.14)	0(0.00)	1(5.26)	-	0.001 ^a
CTX	13(6.47)	12(17.39)	0(0.00)	1(5.26)	-	<0.001 ^a
ETP	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	-	-
MEM	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	-	-
喹诺酮类						
NAL	74(36.82)	10(14.49)	58(51.33)	6(31.58)	25.24	<0.001 ^b
CIP	108(53.73)	50(72.46)	46(40.71)	12(63.16)	18.13	<0.001 ^b
LEV	51(25.37)	1(1.45)	46(40.71)	4(21.05)	-	<0.001 ^a
GEM	29(14.43)	1(1.45)	24(21.24)	4(21.05)	-	<0.001 ^a
大环内酯类						
AZM	1(0.50)	1(1.45)	0(0.00)	0(0.00)	-	0.438 ^a
氯霉素类						
CHL	166(82.59)	48(69.57)	105(92.92)	13(68.42)	-	<0.001 ^a
四环素类						
TET	131(65.17)	45(65.22)	75(66.37)	11(57.89)	-	0.773 ^a
叶酸通路拮抗剂类						
SXT	68(33.83)	34(49.28)	26(23.01)	8(42.11)	13.85	0.001 ^b

注：-：无数据；STR：链霉素；AMI：阿米卡星；AMP：氨苄西林；AMS：氨苄西林-舒巴坦；CAZ：头孢他啶；CTX：头孢噻肟；ETP：厄他培南；MEM：美罗培南；NAL：萘啶酸；CIP：环丙沙星；LEV：左氧氟沙星；GEM：吉米沙星；AZM：阿奇霉素；CHL：氯霉素；TET：四环素；SXT：复方新诺明；^a Fisher 确切概率法；^b 独立四格表的 χ^2 检验

表 2 201 株中国德尔卑沙门菌的多重耐药情况

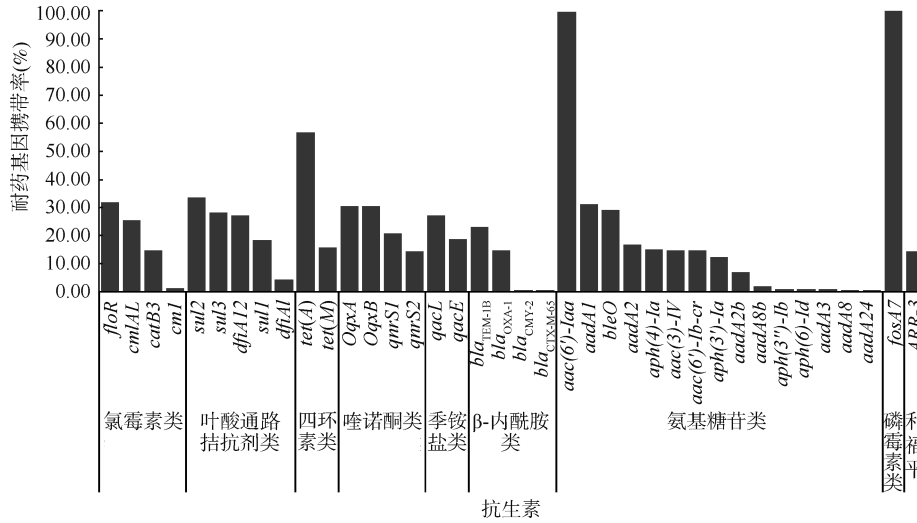
耐药谱	合计	人(株)	动物(株)	食品(株)
STR-CHL-NAL-CIP-LEV-TET	19	0	19	0
STR-AMP-AMS-CHL-NAL-CIP-LEV-GEM-SXT-TET	19	0	17	2
STR-CHL-TET	17	1	16	0
STR-AMP-AMS-CHL-CIP-SXT-TET	16	13	0	3
STR-CHL-NAL-TET	9	0	9	0
STR-CHL-CIP-TET	4	3	0	1
STR-AMP-AMS-CHL-CIP-SXT	4	4	0	0
STR-CHL-NAL-CIP-LEV-GEM-TET	4	0	4	0
STR-AMP-AMS-CHL-NAL-CIP-SXT-TET	4	3	0	1
STR-CHL-CIP-SXT-TET	3	3	0	0
STR-AMP-AMS-CHL-NAL-CIP-LEV-GEM-TET	3	1	2	0
其他	40	26	11	3
合计	142	54	78	10

注：STR：链霉素；CHL：氯霉素；NAL：萘啶酸；CIP：环丙沙星；LEV：左氧氟沙星；TET：四环素；AMP：氨苄西林；AMS：氨苄西林-舒巴坦；GEM：吉米沙星；SXT：复方新诺明

2 个 ST 型别，334 株为 ST40 型，仅有 1 株为 ST8016 型(从鸡中检出)。分析两者之间的基因序列发现，ST8016 型除 *dnaN* 位点发生点突变外，其

余位点均与 ST40 型相同。

6. 菌株进化分析：为了确定菌株之间的遗传关系，基于全基因组数据构建 335 株德尔卑沙门菌的



注:仅展示耐药基因数≥2的结果,其他单一基因(共14个)未展示

图1 中国德尔卑沙门菌耐药基因携带率情况

表3 中国德尔卑沙门菌耐药基因来源分布差异的比较

耐药基因	携带率(%)				χ^2 值	P值
	合计(n=335)	动物(n=174)	人(n=108)	食品(n=42)		
氯霉素类						
<i>floR</i>	107(31.94)	25(14.37)	56(51.85)	22(52.38)	52.62	<0.001 ^a
<i>cml</i>	5(1.49)	0(0.00)	3(2.78)	1(2.38)	-	0.049 ^b
<i>cmlA1</i>	86(25.67)	23(13.22)	39(36.11)	22(52.38)	35.77	<0.001 ^a
叶酸通路拮抗剂类						
<i>dfrA1</i>	15(4.48)	15(8.62)	0(0.00)	0(0.00)	-	<0.001 ^b
<i>dfrA12</i>	91(27.16)	26(14.94)	43(39.81)	20(47.62)	30.53	<0.001 ^a
<i>sul2</i>	113(33.73)	28(16.09)	57(52.78)	25(59.52)	54.07	<0.001 ^a
<i>sul3</i>	95(28.36)	26(14.94)	47(43.52)	19(45.24)	33.50	<0.001 ^a
<i>tet(M)</i>	53(15.82)	3(1.72)	36(33.33)	13(30.95)	57.37	<0.001 ^a
喹诺酮类						
<i>OqxA</i>	103(30.75)	82(47.13)	11(10.19)	9(21.43)	44.42	<0.001 ^a
<i>OqxB</i>	103(30.75)	82(47.13)	11(10.19)	9(21.43)	44.42	<0.001 ^a
<i>qnrS1</i>	70(20.90)	3(1.72)	50(46.30)	16(38.10)	87.11	<0.001 ^a
季铵盐类						
<i>qacL</i>	91(27.16)	23(13.22)	43(39.81)	22(52.38)	39.34	<0.001 ^a
β -内酰胺类						
<i>bla_TEM-1B</i>	78(23.28)	16(9.20)	47(43.52)	14(33.33)	45.77	<0.001 ^a
氨基糖苷类						
<i>aph(3'')-Ib</i>	3(0.90)	1(0.57)	0(0.00)	2(4.76)	-	0.045 ^b
<i>aph(6)-Id</i>	3(0.90)	1(0.57)	0(0.00)	2(4.76)	-	0.045 ^b
<i>aadA1</i>	105(31.34)	38(21.84)	43(39.81)	21(50.00)	17.65	<0.001 ^a
<i>aadA2</i>	56(16.72)	9(5.17)	32(29.63)	14(33.33)	37.44	<0.001 ^a
<i>bleO</i>	98(29.25)	74(42.53)	16(14.81)	8(19.05)	27.13	<0.001 ^a

注:-:无数据;^a独立四格表的 χ^2 检验;^bFisher确切概率法

系统发育树(图2)。A群包含基因组非常相近的13株菌,形成一个独立的簇(cluster)。其中1株广西壮族自治区人源菌株基因组与3株上海市鸡源菌株基因组非常相近,SNPs差异数为4~13个。B

群包含不同年代不同省份动物(猪、牛、鸡)、人及食品来源菌株,该群进一步分为6个cluster,其中cluster b1由2014年湖南省猪源菌株构成,cluster b2由河南省猪源菌株构成。同时发现2010年北京

表 4 中国德尔卑沙门菌耐药表型和基因型关联性分析

抗生素	耐药基因阳性		耐药基因阴性		一致率 (%)	Kappa 指数
	耐药菌株	敏感菌株	耐药菌株	敏感菌株		
β-内酰胺类	71	2	11	117	93.53	0.864
喹诺酮类	114	7	7	73	93.03	0.855
氨基糖苷类	186	14	0	1	56.22	0.082
四环素类	115	2	16	68	91.04	0.812
叶酸通路拮抗剂类	61	20	7	113	93.03	0.839
氯霉素类	69	1	97	34	51.24	0.186

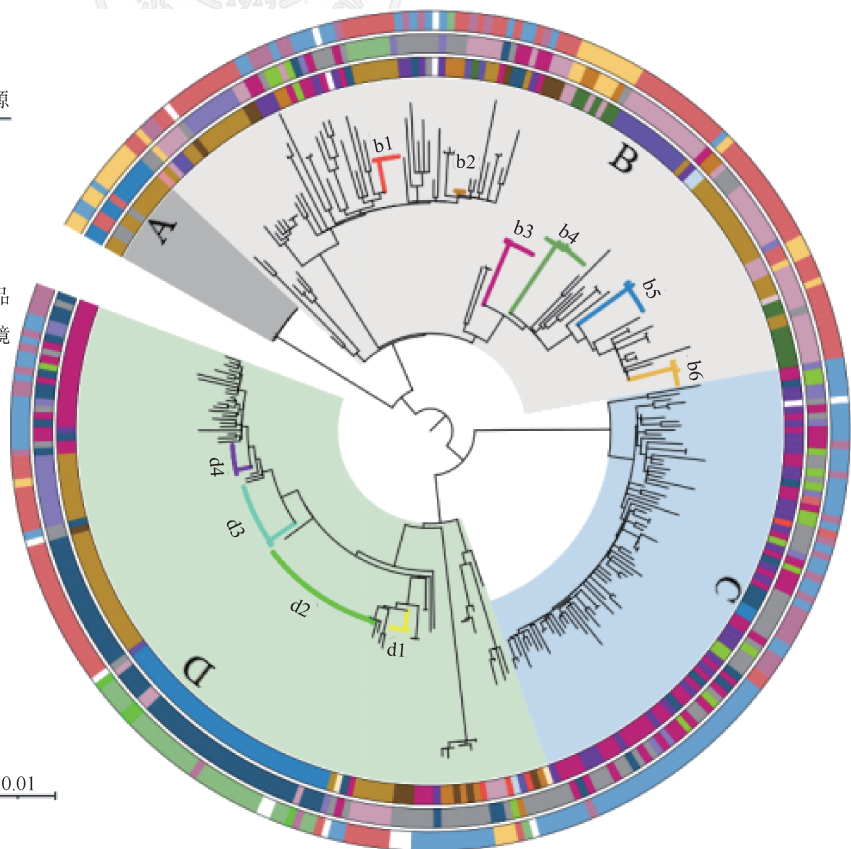
注:由于氨基糖苷类耐药基因 *aac(6′)-Iaa* 目前认为无功能,故未将其纳入一致性分析,叶酸通路拮抗剂类主要指复方新诺明

市鸡源菌株与 2012 年山西省鸡源菌株聚集成 cluster b3,提示鸡源菌株之间存在跨省播散,可能与这 2 个省份之间动物贸易往来有关。同一动物来源同一省份菌株亲缘关系较近,如 2011、2012、2014 年河南省猪源菌株各自聚集成簇(cluster b4、b5、b6)。C 群主要为近 3 年多个省份人源和食品来源菌株。菌株间亲缘关系较远,交叉散在分布,无明显聚集现象。D 群中不同省份、同一动物来源、同一年份菌株也聚集成簇(cluster d1~d4)。cluster d2 中除了 2019 年四川省牦牛源菌株外,还有 2019 年四川省食品来源菌株及河南省牦牛农场水

源菌株,菌株间 SNPs 差异 0~13 个,提示存在动物-食品、动物-环境、环境-食品之间的传播链,这种传播可能随着带菌牦牛的贸易活动从四川省传播至河南省。总之,基于群体遗传学初步分析,提示我国德尔卑沙门菌存在动物和人、食品和人之间交叉感染的风险,以及动物带菌远距离跨省播散的可能性,但还需要进一步的流行病学调查、研究。

讨 论

德尔卑沙门菌作为人及动物感染常见血清型之一,监测其耐药情况、耐药变迁及研究动物和人之间可能的传播关系,对于有效控制耐药播散、预防疾病发生发展至关重要。本研究发现,德尔卑沙门菌除对 AMI、MEM、ETP 敏感外,对其他抗生素均有不同程度的耐药,与其他研究结果基本一致^[14-15]。德尔卑沙门菌对喹诺酮类、氨基糖苷类药物表现出较高的耐药性,可能是由于质粒介导的 *oqxAB*、*aac(6′)-Ib-cr* 和染色体 *parC* 突变的双重作用,导致菌株对药物敏感性降低,进而促进细菌的高耐药特性^[16-17]。此外,人源菌株中 β-内酰胺类耐



注:从内层到外层依次为时间分布、地区分布、来源分布

图 2 中国德尔卑沙门菌系统发育树

药率高于动物来源,这与临床上该类药物使用频率较高有关。研究发现菌株对 CAZ 和 CTX 的耐药率较低,但仍高于发达国家沙门菌 3%~5% 的耐药水平^[18],可能与菌株携带了丰富的产超广谱 β -内酰胺酶耐药基因有关。本研究的多重耐药率高于段瑶等^[19]的研究结果,应进一步加强抗生素的应用监管。

ST39、ST40、ST71、ST682 是德尔卑沙门菌最常见的 ST 型^[20],部分报道显示在我国 ST40 是主要的型别^[21-22]。Sévellec 等^[23]收集了 2014-2015 年来源于猪肉和家禽中的德尔卑沙门菌,发现 ST40 型主要与猪肉相关。以上研究报道与本研究结果相一致。ST40 型耐药率高于其他型别(如欧洲地区常见的 ST30 型)^[6],这与本研究菌株的高耐药率及高耐药基因携带率相符。

既往报道我国的德尔卑沙门菌主要来自屠宰场和零售市场,污染可能是发生在屠宰、运输、加工、零售等环节^[23]。美国的研究结果显示,9%~15% 的人感染沙门菌主要是因为食用猪肉或猪肉加工食品造成^[24-25]。我国德尔卑沙门菌感染暴发事件报道显示暴发原因多为猪肉制品或水源污染导致^[10, 26]。本研究系统进化树显示来源于人、鸡、猪、牦牛中的德尔卑沙门菌均具有遗传多样性,未发现明显的由猪或猪肉制品引起人感染的现象。除少部分人源菌株与鸡源菌株亲缘关系较近,可能存在由鸡到人的传播外(A 群),在基因组上大部分动物来源与人源菌株亲缘关系较远。但牦牛来源菌株与食品关系密切,存在食品污染牦牛携带的德尔卑沙门菌的遗传学证据(cluster d2)。鉴于四川省和河南省为养猪及猪肉生产大省,生猪的分布相对密集,本研究着重收集了这 2 个省份生猪携带的德尔卑沙门菌。基因组分析发现不同时间段内不同养殖场菌株单独聚集成簇,说明不同养殖场生猪携带不同遗传特征的德尔卑沙门菌,并在养殖场内部持续流行存在,且随时间变化发生基因组变异。虽然未发现明显的由猪或猪肉制品引起人感染的遗传学证据,但多个省份人感染菌株与四川省食品(猪肉)污染株亲缘关系较近,这也提示了由食品到人的潜在感染风险,因此检测食品安全尤为重要。由于本研究中猪肉来源菌株较少,尚需扩大菌株来源范围进一步研究。另外,本研究也显示动物带菌远距离传播的风险,提示应加强动物来源特别是食品动物来源致病菌的防控,规范日常动物的饲养管理方式,降低感染和传播的风险。

综上所述,该研究对 2000-2022 年我国德尔卑沙门菌的耐药特征和遗传分布特征进行分析,发现耐药形势严峻,菌株普遍携带多种耐药基因,并存在由动物或食品到人的传播风险。研究结果提示应进一步加强综合监测及风险评估,防止耐药菌株及耐药元件在动物-食品-环境-人链条中的播散。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

志谢 感谢提供德尔卑沙门菌基因组序列的国家致病菌识别网络实验室

作者贡献声明 侯心娇:研究设计、数据采集/分析、论文撰写/修改;孙慧颖、王鲁彦:数据采集;闫梅英:研究指导、论文修改、经费支持;李学文:研究指导

参 考 文 献

- [1] Littrup E, Torpdahl M, Malorny B, et al. Association between phylogeny, virulence potential and serovars of *Salmonella enterica*[J]. Infect Genet Evol, 2010, 10(7): 1132-1139. DOI:10.1016/j.meegid.2010.07.015.
- [2] Ferrari RG, Rosario DKA, Cunha-Neto A, et al. Worldwide epidemiology of *Salmonella* serovars in animal-based foods: a meta-analysis[J]. Appl Environ Microbiol, 2019, 85(14):e00591-19. DOI:10.1128/AEM.00591-19.
- [3] World Health Organization. WHO estimates of the global burden of foodborne diseases: foodborne disease burden epidemiology reference group 2007-2015[EB/OL]. (2015-12-01) [2023-09-18]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/199350>.
- [4] Hendriksen RS, Vieira AR, Karlsmose S, et al. Global monitoring of *Salmonella* serovar distribution from the World Health Organization Global Foodborne Infections Network Country Data Bank: results of quality assured laboratories from 2001 to 2007[J]. Foodborne Pathog Dis, 2011, 8(8):887-900. DOI:10.1089/fpd.2010.0787.
- [5] 郁金燕. 原噬菌体对 ST71 型德尔卑沙门菌群体分化的影响[D]. 扬州:扬州大学, 2022. DOI: 10.27441/d.cnki.gyzdu.2022.000253
Yu JY. Prophage-mediated genome differentiation of the *Salmonella* Derby ST71 population[D]. Yangzhou: Yangzhou University, 2022. DOI: 10.27441/d.cnki.gyzdu.2022.000253.
- [6] González-Santamarina B, García-Soto S, Hotzel H, et al. *Salmonella* Derby: a comparative genomic analysis of strains from Germany[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 591929. DOI:10.3389/fmicb.2021.591929.
- [7] 郑慧娟, 潘志明, 焦新安. 德尔卑沙门菌的研究进展[J]. 中国人兽共患病学报, 2017, 33(7):642-645. DOI:10.3969/j.issn.1002-2694.2017.07.013.
Zheng HJ, Pan ZM, Jiao XA. Research progress on *Salmonella* Derby[J]. Chin J Zoonoses, 2017, 33(7): 642-645. DOI:10.3969/j.issn.1002-2694.2017.07.013.
- [8] 周子皓. 江苏省生猪屠宰场沙门菌污染关键点分析及定量微生物风险评估研究[D]. 扬州:扬州大学, 2018.
Zhou ZH. Analysis of contamination key point and quantitative microbial risk assessment of *Salmonella* isolate from swine slaughterhouse in Jiangsu province[D]. Yangzhou: Yangzhou University, 2018.

- [9] Cattoir V, Nordmann P. Plasmid-mediated quinolone resistance in gram-negative bacterial species: an update [J]. *Curr Med Chem*, 2009, 16(8): 1028-1046. DOI: 10.2174/092986709787581879.
- [10] Luo MM, She YY, Jiang YX, et al. Population dynamics and antimicrobial resistance of *Salmonella* Derby ST40 from Shenzhen, China [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 1065672. DOI:10.3389/fmicb.2022.1065672.
- [11] Croucher NJ, Page AJ, Connor TR, et al. Rapid phylogenetic analysis of large samples of recombinant bacterial whole genome sequences using Gubbins [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(3):e15. DOI:10.1093/nar/gku1196.
- [12] Treangen TJ, Ondov BD, Koren S, et al. The Harvest suite for rapid core-genome alignment and visualization of thousands of intraspecific microbial genomes [J]. *Genome Biol*, 2014, 15(11):524. DOI:10.1186/s13059-014-0524-x.
- [13] 王伟. 介绍一种评价临床检查结果一致性的新指标—Kappa 值 [J]. *天津医药*, 1991(10):639-640.
Wang W. Kappa value, a new index to evaluate the consistency of clinical examination results, is introduced [J]. *Tianjin Med J*, 1991(10):639-640.
- [14] 胡玉琴, 张彬, 章乐怡, 等. 温州市伦敦沙门菌和德尔卑沙门菌耐药性和分子特征研究 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2020, 30(9):1056-1058, 1062.
Hu YQ, Zhang B, Zhang LY, et al. Study on the antibiotic resistance and molecular characteristics of *Salmonella* London and *Salmonella* Derby in Wenzhou, China [J]. *Chin J Health Lab Technol*, 2020, 30(9):1056-1058, 1062.
- [15] 吕虹, 雷高鹏, 黄伟峰, 等. 2007-2016 年四川省德尔卑沙门菌耐药与分子分型分析 [J]. *中国食品卫生杂志*, 2018, 30(6):570-576. DOI:10.13590/j.cjfh.2018.06.004.
Lyu H, Lei GP, Huang WF, et al. Characteristics of drug resistance and molecular typing for *Salmonella* Derby isolated in Sichuan province, 2007-2016 [J]. *Chin J Food Hyg*, 2018, 30(6): 570-576. DOI: 10.13590/j. cjfh. 2018. 06.004.
- [16] Walker RA, Lawson AJ, Lindsay EA, et al. Decreased susceptibility to ciprofloxacin in outbreak-associated multiresistant *Salmonella typhimurium* DT104 [J]. *Vet Rec*, 2000, 147(14):395-396. DOI:10.1136/vr.147.14.395.
- [17] 郭仲辉, 陈冬雅, 黎毓光, 等. PFGE 和质粒图谱分析人和猪来源德尔卑沙门菌多重耐药株的同源性 [J]. *中国抗生素杂志*, 2014, 39(10): 758-763. DOI: 10.13461/j. cnki. cja. 005431.
Guo ZH, Chen DY, Li YG, et al. Study on molecular homology of multi-drug resistant *Salmonella* Derby isolated from human and pig by PFGE and plasmid profile analysis [J]. *Chin J Antibiot*, 2014, 39(10): 758-763. DOI: 10.13461/j.cnki.cja.005431.
- [18] Centers for Disease Control and Prevention. National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS Now:Human Data) [EB/OL]. [2023-12-12]. <https://www.cdc.gov/narmsgow/>.
- [19] 段瑶, 李杰, 阚颀, 等. 2006-2016 年我国畜禽动物源性沙门菌血清型分布及其耐药特征 [J]. *疾病监测*, 2019, 34(4): 296-302. DOI:10.3784/j.issn.1003-9961.2019.04.005.
Duan Y, Li J, Kan B, et al. Serotype distribution and drug resistance characteristics of livestock-borne *Salmonella* in China, 2006-2016 [J]. *Dis Surveill*, 2019, 34(4): 296-302. DOI:10.3784/j.issn.1003-9961.2019.04.005.
- [20] Yu JY, Xu XM, Wang Y, et al. Prophage-mediated genome differentiation of the *Salmonella* Derby ST71 population [J]. *Microb Genom*, 2022, 8(4): 000817. DOI: 10.1099/mgen.000817.
- [21] Li YC, Cai YQ, Tao J, et al. *Salmonella* isolated from the slaughterhouses and correlation with pork contamination in free market [J]. *Food Control*, 2016, 59: 591-600. DOI: 10.1016/j.foodcont.2015.06.040.
- [22] Yan SG, Zhang WC, Li CY, et al. Serotyping, MLST, and core genome MLST analysis of *Salmonella enterica* from different sources in China during 2004-2019 [J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 688614. DOI: 10.3389/fmicb.2021.688614.
- [23] Sévellec Y, Vignaud ML, Granier SA, et al. Polyphyletic nature of *Salmonella enterica* serotype derby and lineage-specific host-association revealed by genome-wide analysis [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 891. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00891.
- [24] Hald T, Vose D, Wegener HC, et al. A Bayesian approach to quantify the contribution of animal-food sources to human salmonellosis [J]. *Risk Anal*, 2004, 24(1): 255-269. DOI:10.1111/j.0272-4332.2004.00427.x.
- [25] Pires SM, Vigne H, Makela P, et al. Using outbreak data for source attribution of human salmonellosis and campylobacteriosis in Europe [J]. *Foodborne Pathog Dis*, 2010, 7(11):1351-1361. DOI:10.1089/fpd.2010.0564.
- [26] 郑华英, 周敦金, 陈智, 等. 一起德尔卑沙门菌污染水源引起的肠道传染病暴发流行的调查 [J]. *中国人兽共患病杂志*, 2003, 19(4): 127, 126. DOI:10.3969/j.issn.1002-2694.2003.04.045.
Zheng HY, Zhou DJ, Chen Z, et al. Intestine infection prevalence caused by polluted water of *Salmonella* derby [J]. *Chin J Zoonoses*, 2003, 19(4):127, 126. DOI:10.3969/j.issn.1002-2694.2003.04.045.

中华流行病学杂志第八届编辑委员会通讯编委组成人员名单

(按姓氏汉语拼音排序)

鲍倡俊	陈曦	陈勇	冯录召	高培	高立冬	高文静	郭巍	胡晓斌
黄涛	贾存显	贾曼红	姜海	金连梅	靳光付	荆春霞	寇长贵	李曼
李霓	李希	李杏莉	林玫	林华亮	刘昆	刘莉	刘森	马超
毛宇嵘	潘安	彭志行	秦天	石菊芳	孙凤	汤奋扬	汤后林	唐雪峰
王波	王娜	王鑫	王海俊	王丽萍	席波	谢娟	闫笑梅	严卫丽
燕虹	杨鹏	杨祖耀	姚应水	余灿清	喻荣彬	张本	张茂俊	张周斌
郑莹	郑英杰	周蕾	朱益民					