

质粒介导喹诺酮耐药机制的研究进展

王云鹏 马越

【关键词】 喹诺酮; 质粒介导; 耐药性

Plasmid-mediated quinolone resistance in bacteria WANG Yun-peng, MA Yue. National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, National Center for Surveillance of Antimicrobial Resistance, Beijing 100050, China
Corresponding author: MA Yue, Email: nicpbp@263.net

【Key words】 Quinolone; Plasmid-mediated; Antimicrobial resistance

喹诺酮类抗菌药物是极易容易产生耐药性的药物之一。随着其在临床和畜牧养殖业的广泛应用,耐药性问题越来越受到普遍关注。除染色体突变引起的喹诺酮耐药外,质粒介导的喹诺酮耐药也取得了很大进展。本文就近年来有关质粒介导引起细菌对喹诺酮药物敏感性降低的研究简单概述如下。

1. *qnr* 相关基因: 1998年 Martinez-Martinez 等^[1]首次报道了质粒介导的喹诺酮类耐药基因 *qnr* (现命名为 *qnrA1*), 其编码的蛋白与 II 型拓扑异构酶特异性结合, 对靶位起到保护作用, 从而导致细菌降低了对喹诺酮类药物的敏感性。QnrA 蛋白与拓扑异构酶 IV 上特定配体的结合并不需要 DNA、喹诺酮类药物和 ATP 的存在^[2]。*qnr* 编码的蛋白 Qnr 含 218 个氨基酸, 属于五肽重复家族。Qnr 含有重复的 A/C、D/N、L/F、X、X (X 代表任意氨基酸) 特征性结构, 第一位氨基酸残基 54% 为丙氨酸或半胱氨酸, 第二位 49% 为天冬氨酸盐或天冬酰胺, 第三位高度保守 80% 为亮氨酸或苯丙氨酸^[3]。目前, 已知 Qnr 家族有 90 多个成员, 在很多细菌中都发现了这些蛋白。在蓝藻菌中 Qnr 蛋白作为膜蛋白或胞浆内的蛋白而存在。

在含有 *qnr* 基因的大肠埃希菌中, 拓扑异构酶的突变极少能通过喹诺酮类药物选择出来, 这说明细菌内喹诺酮类耐药决定区可通过 Qnr 蛋白进行保护^[4]。Qnr 蛋白可以结合到解旋酶和其 2 个亚基 GyrA 和 GyrB 上, 而不需要酶-DNA-喹诺酮复合物的存在; 推测 Qnr-解旋酶复合物的形成发生在酶-DNA-喹诺酮复合物解体之前。此外, Qnr 蛋白通过与解旋酶相互作用减少酶与 DNA 的结合, Qnr 蛋白与酶的结合要早于 DNA 与酶结合, 而喹诺酮的加入以期形成三元复合体则发生的更晚。Qnr 蛋白就是通过这种降低酶-DNA-喹

诺酮复合物的水平来抑制喹诺酮类药物发挥作用, 进而产生耐药。Qnr 蛋白与拓扑异构酶 IV 之间也存在着同样的作用机制^[5], 纯化的 QnrA 蛋白阻止了环丙沙星对拓扑异构酶 IV 的抑制。凝胶电泳显示, 标记的 QnrA 蛋白结合在拓扑异构酶 IV 上, 并且这种结合不依赖于 DNA、喹诺酮或者 ATP 的存在^[2]。

qnrA 是一段 657 bp 长的基因, 编码 218 个氨基酸, 属于五肽重复家族, 与免疫蛋白 McbG 同源。*qnrA* 在几乎所有人类居住的大陆上都有发现, 最常存在于肠杆菌科细菌中, 如大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、弗氏柠檬酸杆菌属和斯氏普罗威登斯菌中。*qnrA1* 基因对肠杆菌科细菌喹诺酮耐药性的影响是通过阻止喹诺酮类药物在肠杆菌科细菌内的蓄积实现的, *qnrA1* 基因突变的菌株与野生型相比显著的阻止了喹诺酮类抗生素在肠杆菌科细菌内的蓄积。在 *qnrA1* 基因表达的情况下, *gyrA* 和 *parC* 基因的突变很容易被保留下来使其产生更强的耐药性^[6]。

Jacoby 等^[7]于 2006 年在编码 CTX-M-15 型 β-内酰胺酶的肺炎克雷伯菌的质粒中发现了新的 *qnrB* 基因, 与现有的 *qnrA*、S 相比, 同源性 ≤ 40%, 同样编码 1 个五肽重复蛋白, 含有此基因的菌株对喹诺酮类药物产生低水平耐药。

我国专家王明贵发现了 1 个新的质粒介导的 *qnr* 基因片段, 命名为 *qnrC1*, 是从临床分离的奇异变形杆菌 pHS10 质粒中发现的, 与 1 个特殊的长 4.4 kb 的插入元件 Pmil 相关 (图 1)。

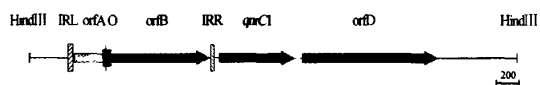


图 1 奇异变形杆菌 pHS10 质粒上 *qnrC1* 的位置

为了规范标准和命名, 由 *qnr* 基因的发现者 George Jacoby 和王明贵等 8 位 *qnr* 研究领域的学者于 2008 年共同制定了 *qnr* 相关基因的命名法, 规定新发现的 *qnr* 基因只有与现有的 *qnrA*、*B*、*S* 基因的同源性 ≤ 30%, 才可以命名为新的 *qnr* 基因, 否则只能被认定为原有 *qnrA*、*B*、*S* 基因的亚型^[8]。

含 *qnr* 基因的质粒通常很大, 约 10 ~ 50 kb。有证据表明 *qnr* 基因的菌株质粒上有多种耐药基因的整合子; 整合子定位于转座子上, 易在不同菌株间快速传播。因此, 整合子在多重耐药的传播流行中扮演着非常重要的角色; 而携带 *qnr* 的整合子可在质粒间移动, 但其机制尚不清楚; *qnr* 基因介导的耐药与整合子有关, 整合子中同时存在其他耐药基因, 如 *aac(6')-Ib-cr*, 导致细菌对喹诺酮类耐药外也对其他抗生素耐药。

qnrA 位于大而复杂的 In4 族的 1 型整合子上, 整合子中

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.05.026

基金项目: 科技部社会公益性研究专项基金(2005DIB3J159)

作者单位: 100050 北京, 中国药品生物制品检定所 国家食品药品监督管理局细菌耐药性监测中心

通信作者: 马越, Email: nicpbp@263.net

尚携带 *sull*、*aac(6')-Ib*、*aasA2* 及 *bla-OXA230* 等基因, 分别编码对磺胺类、氨基糖苷类及β-内酰胺类抗菌药物耐药。整合子以 *In4* 为基本结构, 并携带附加结构, 包括 *orf 513*、*qnr*、*ampR* 和 3' CS 的第 2 个拷贝, *qnr* 位于 2 个重复的 3' 保守片段之间, 位于 *orf 513* 的下游和 *ampR* 的上游 (图 2)^[9]。

Shen 等^[10]对肺炎克雷伯菌内的多重耐药质粒 pKP96 进行了完全测序, 证明其包含了 *qnrA1*、*aac(6')-Ib-cr* 和 *bla(CTX-M-24)* 等可移动的元件。

有证据表明, 粪肠球菌内存在 1 个类 *qnr* 基因片段, 编码 1 个与 *qnr* 有 25% 同源性的五肽蛋白。当基因片段内插入载体 pG 1 KT 时, 此类 *qnr* 基因会失效。而当过度表达时, 粪肠球菌对喹诺酮类药物的 MIC 值会有 4~9 倍的提高, 对氧氟沙星可提高到 32 μg/ml, 对环丙沙星可提高到 8 μg/ml。将此类 *qnr* 基因引入大肠埃希菌 DH10B、金黄色葡萄球菌 RN4220 或乳球菌 IL-1419 时, 可使这些细菌对喹诺酮类药物的 MIC 值增加 4~16 倍, 说明此基因在不同细菌内均可发挥作用。它的过度表达或者在不同菌属间的转移可能揭示了一种重要的耐药机制^[11]。

2. 质粒 *aac(6')-Ib-cr* 基因: 喹诺酮类为全合成药物, 人们一直认为灭活酶不能破坏其结构, 即不被灭活酶水解。但 Robicsek 等^[12]发现, 1 个氨基糖苷乙酰转移酶变异体 *aac(6')-Ib-cr*, 可以修饰喹诺酮类药物, 使细菌对喹诺酮类药物的敏感性下降。质粒编码的 *aac(6')-Ib-cr* 修饰酶, 是通过喹诺酮类药物哌嗪环上 7 位氨基氮原子的乙酰化作用而使 7 位哌嗪环上没有取代基的喹诺酮类药物失活, 例如环丙沙星、诺氟沙星等。而对于 7-哌嗪基已有取代基的药物则没有作用, 如甲基取代的左氧氟沙星。接合试验证明, 接合子对环丙沙星、诺氟沙星的敏感性降低, 其 MIC 值提高了 8 倍; 而对左氧氟沙星的敏感性没有变化, 证明了该酶的活性特点^[13]。Vetting 等^[14]对氨基糖苷乙酰转移酶 *aac(6')-Ib-cr* 的结构和作用机制进行分析, 通过对大肠埃希菌内 *aac(6')-Ib-cr* 蛋白的纯化, 研究其动力学和化学机制, 并且确定了它的三维结构, 证明 *aac(6')-Ib-cr* 的 *cr* 突变发生在 179 位天冬氨酸置换为酪氨酸, 此位点的置换会加快喹诺酮环的结合。该模型同样证明 *aac(6')-Ib-cr* 对喹诺酮类药物与氨基糖苷类药物有不同的结合位点。基于动力学性质和参数与适宜的 pH 条件, 推测 *aac(6')-Ib-cr* 通过三元复合物的形成催化一个酸碱辅助反应。

当 *qnrA* 与 *aac(6')-Ib-cr* 基因同时存在时, 对喹诺酮类药物的耐药性是 *qnrA* 单独存在时的 4 倍。并且 *aac(6')-Ib-cr* 基因提高了暴露在环丙沙星下的细菌染色体变异的概率。

Park 等^[15]发现, *aac(6')-Ib-cr* 在环丙沙星敏感和非敏感大肠埃希菌株中都存在, 并与 *qnr* 不相关。

Robicsek 等^[12]在我国上海市临床收集的大肠埃希菌, 有 50.5% 的菌株存在 *aac(6')-Ib-cr* 基因, 且有 28% 发生 *cr* 变异, 此变异导致环丙沙星低水平耐药。美国的调查资料显示^[15], 在临床收集的大肠埃希菌中, 有 60% 以上的菌株检测到 *aac(6')-Ib-cr* 基因。这些资料证明在临床分离的大肠埃希菌存在携带 *aac(6')-Ib-cr* 基因质粒的传播性。李景云等^[13]调查显示, 在鸡来源 28 株和猪来源 9 株大肠埃希菌中, 分别有 7 株 (25.0%) 和 1 株 (11.1%) 检测到 *aac(6')-Ib-cr* 基因。说明在动物来源菌株中也存在质粒 *aac(6')-Ib-cr* 介导的氟喹诺酮耐药。

aac(6')-Ib-cr 基因是 *aac(6')-Ib* 的变异体, 由于点突变失去了存在于 *aac(6')-Ib* 上的 BstF51 酶切位点。除测序外, 这也是区别 *aac(6')-Ib-cr* 和 *aac(6')-Ib* 的方法之一。有学者提示^[15], 质粒 *aac(6')-Ib-cr* 介导的氟喹诺酮耐药机制可加速靶酶基因的突变, 而导致细菌对氟喹诺酮药物的高水平耐药。因此, 加强对动物来源和临床分离菌株质粒介导氟喹诺酮耐药的监测是很有必要的。

3. 与主动外排有关的耐药机制: 已知大肠埃希菌是含主动外排系统最多的一种细菌, 其外排泵系统可介导菌株对多种抗生素产生耐药^[16]。与喹诺酮类排出有关的外排系统有: *EmrA/B*、*AcrA/B*、*MdfA*、*AcrE/F*、*YdhE*、*NorE*。*EmrB*、*AcrB* 为转运子, 通过膜融合蛋白 (MFP) 类辅助蛋白 *EmrA*、*AcrA* 与外膜通道相连, 从而排出进入细胞内的抗生素。大肠埃希菌的外膜通道蛋白为 *TolC*, 此系统与铜绿假单胞菌的 *MexAB-OprM* 具有高度同源性, *AcrA/B* 表达增加导致临床分离的大肠埃希菌耐药^[17]。

1 个新的质粒介导的喹诺酮抗性基因 *qepA* 在大肠埃希菌 C316 株的 pHPA 质粒中被发现, *qepA* 和 *rmtB* 基因可能是由插入序列 IS26 所介导的。含有 *qepA* 基因的大肠埃希菌对喹诺酮类药物的耐药性都有显著的提高。 *qepA* 基因被认为与膜蛋白转运系统有关, 属于 14 次跨膜蛋白家族, 它可以使大肠埃希菌内蓄积的诺氟沙星浓度降低, 但这种作用可以被 CCCP (carbonyl cyanide m-chlorophenylhydrazine) 所中止。现已证实可以将质粒编码外排泵的基因转移到受体菌, 并可导致受体菌获得对喹诺酮药物的敏感性降低^[18]。

qepA 基因有 1536 个碱基, 编码 511 个氨基酸。 *qepA* 与 *rmtB* 基因关系密切, 位于同 1 个质粒上, 被 2 个 IS26 元件所包围 (图 3)^[19]。

在法国分离到的 121 株产 ESBL 肠杆菌科细菌中发现了

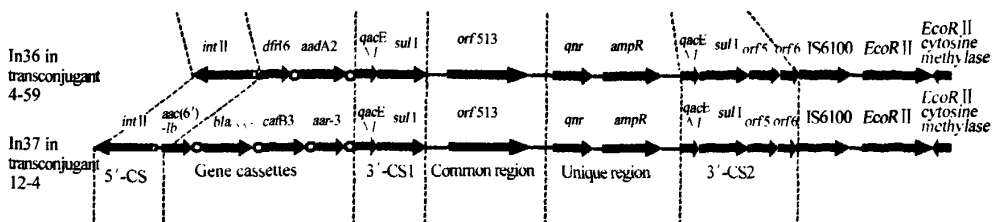


图 2 整合子上 *qnr* 及其他耐药基因相关位置

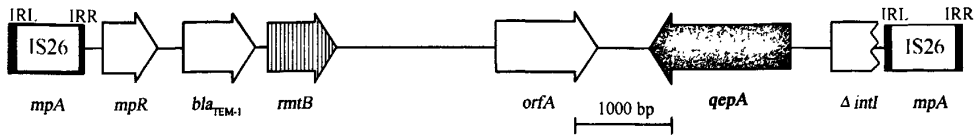


图3 *qepA* 基因在质粒上的位置

qepA 基因,其中 1 株携带 *CTX-M-15* 基因的大肠埃希菌含有新的 *qepA2* 基因,新的 *qepA2* 基因位于 1 个 90 kb 的可移动的质粒上,与 *qepA* 相比存在 2 个 AA 的点突变^[20]。

4. *qnr*、*aac(6′)-Ib-cr* 和 *qepA* 质粒介导喹诺酮耐药基因的分布: *qnr* 基因在肠杆菌科细菌中分布相当普遍,从患者分离的肠杆菌科细菌中均有检出报道。其与患者的年龄、性别关系不大,与分离菌株的耐药性高度相关。由于 *qnr* 基因常存在整合子,所以在耐药菌株,尤其是多重耐药菌株如产超广谱 ESBL 菌株中的检出率明显高于敏感菌株。有报道阴沟肠杆菌和肺炎克雷伯菌中 *qnr* 基因的检出率较高,约为 20%~65%;大肠埃希菌的检出率较低,约为 10%^[21,22]。*qnr* 基因在世界各地患者分离菌株中均有检出的报道,其中南美洲的检出率为 2.3%^[23],北美加拿大约为 1%^[24],欧洲的检出率为 0.8%~6.4%^[25,26],非洲约为 3.5%^[27],亚洲区情况最为严重,目前报道 *qnr* 基因的检出率为 10%~60%^[28,29];亚洲地区的检出率明显高于其他洲,这与抗生素滥用现象较为严重有关。

在对畜牧养殖业健康动物分离菌株的耐药性调查中,常以大肠埃希菌作为标识菌。因此,对于 *qnr* 基因的研究多来源于大肠埃希菌的检出报道。由于我国畜牧养殖业滥用抗生素的现象较为普遍,所以养殖业动物中分离的大肠埃希菌均有检出的报道。有报道在 232 株鸡和猪来源的大肠埃希菌中,有 6% 的菌株检出 *qnr* 基因,包括 *qnrB* 和 *qnrS* 亚型^[30]。

自发现 *qnr* 基因以来,从世界各地的临床感染患者分离的标本中陆续发现了 *qnr* 基因及亚型(*qnrA*、*B*、*S*),其中 *qnrA* 在我国的检出率约为 19%,国外为 6.4%;*qnrB* 在我国的检出率为 18%,国外为 20.3%;*qnrS* 在我国的检出率为 15%^[31],国外检出率较低。

最近有报道,*aac(6′)-Ib-cr* 基因在急性泌尿道感染和慢性泌尿道感染喹诺酮耐药非产 ESBL 大肠埃希菌的检出率分别为 3% 和 9%,而在 2000 年分离的泌尿道感染的 521 株大肠埃希菌并没有检出 *aac(6′)-Ib-cr* 基因^[32]。国内报道临床分离的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌有 9.9% 的菌株检出 *aac(6′)-Ib-cr* 基因^[33]。

有研究证实,2004 年在加拿大有 4% 的大肠埃希菌检测到 *aac(6′)-Ib-cr* 基因,而在 2007 年则增加到 13%^[24]。Park 等^[15] 的研究表明,在 313 株肠杆菌科细菌中,环丙沙星 MIC $f > 0.25 \mu\text{g/ml}$ 且头孢他啶敏感性降低的菌株,*aac(6′)-Ib-cr* 基因的检出率高达 14%。此外,*aac(6′)-Ib-cr* 基因在宠物和养殖业动物中的检出率不低于人分离菌株^[13,34]。

自 2007 年首次报道 *qepA* 基因介导喹诺酮耐药以来,全球的研究报道并不多。我国最近在养殖业动物和宠物中分

离的肠杆菌科细菌头孢唑啉耐药菌株检出率为 16%^[34]。日本住院患者分离的大肠埃希菌约有 0.3% 的菌株携带有 *qepA* 基因^[35],法国分离到 *qepA2* 亚型 1 株^[20]。*qepA* 与 *rmtB* 关系密切,在 *rmtB* 阳性的大肠埃希菌中检出率可以达到 50% 以上。

5. 小结:细菌耐药性问题已经引起了全世界的普遍关注。由于喹诺酮类药物在临床和养殖业的广泛使用,其耐药菌株已经在世界各地频繁出现。质粒介导的喹诺酮耐药作为近年来发现的新耐药机制,有越来越多的证据表明其在耐药菌株的产生和耐药基因的传播方面起着重要的作用。监测临床和养殖业中的耐药菌株,阐明细菌的耐药机制,对抗生素的合理使用和新一代抗生素的研发有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Martínez-Martínez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. Lancet, 1998, 351 (9105):797-799.
- [2] Tran JH, Jacoby GA, Hooper DC. Interaction of the plasmid-encoded quinolone resistance protein QnrA with *Escherichia coli* topoisomerase IV. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49 (7): 3050-3052.
- [3] Tran JH, Jacoby GA. Mechanism of plasmid-mediated quinolone resistance. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(8): 5638-5642.
- [4] Cesaro A, Bettoni RR, Lascols C, et al. Low selection of topoisomerase mutants from strains of *Escherichia coli* harbouring plasmid-borne *qnr* genes. J Antimicrob Chemother, 2008, 61(5): 1007-1015.
- [5] Tran JH, Jacoby GA, Hooper DC. Interaction of the plasmid-encoded quinolone resistance protein Qnr with *Escherichia coli* DNA gyrase. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49 (1): 118-125.
- [6] Rodríguez-Martínez JM, Velasco C, García I, et al. Mutant prevention concentrations of fluoroquinolones for Enterobacteriaceae expressing the plasmid-carried quinolone resistance determinant *qnrA1*. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(6):2236-2239.
- [7] Jacoby GA, Walsh KE, Mills DM, et al. *qnrB*, another plasmid-mediated gene for quinolone resistance. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(4):1178-1182.
- [8] Jacoby G, Cattoir V, Hooper DC, et al. *qnr* gene nomenclature. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(7): 2297-2299.
- [9] 王明贵. 大肠埃希菌临床分离株对喹诺酮类抗菌药的质粒介导耐药. 中国感染与化疗杂志, 2006, 6(4): 217-221.
- [10] Shen P, Jiang Y, Zhou Z, et al. Complete nucleotide sequence of pKP96, a 67 850 bp multiresistance plasmid encoding *qnrA1*,

- aac* (6')-*Ib-cr* and *bla*CTX-M-24 from *Klebsiella pneumoniae*. J Antimicrob Chemother, 2008, Sep 23. <http://jac.oxfordjournals.org/cgi/content/>.
- [11] Arsène S, Leclercq R. Role of a *qnr*-like gene in the intrinsic resistance of *Enterococcus faecalis* to fluoroquinolones. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(9):3254–3258.
- [12] Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby GA, et al. Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. Nat Med, 2006, 12(1):83–88.
- [13] 李景云, 崔生辉, 王云鹏, 等. 养殖动物及人分离大肠埃希菌染色体和质粒介导氟喹诺酮耐药机制的研究. 中华微生物和免疫学杂志, 2008, 28(8):739–743.
- [14] Vetting MW, Park CH, Hegde SS, et al. Mechanistic and structural analysis of aminoglycoside N-acetyltransferase AAC (6')-*Ib* and its bifunctional, fluoroquinolone-active AAC (6')-*Ib-cr* variant. Biochem, 2008, 47(37):9825–9835.
- [15] Park CH, Robicsek A, Jacoby AG, et al. Prevalence in the United States of *aac* (6')-*Ib-cr* encoding a ciprofloxacin-modifying enzyme. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(11):3953–3955.
- [16] Hansen H, Heisig P. Topoisomerase IV mutations in quinolone-resistant *Salmonellae* selected in vitro. Microb Drug Resist, 2003, 9(1):25–32.
- [17] 张小林, 李家泰. 大肠杆菌临床分离株多重耐药过程中的主动外排机制. 中华医学杂志, 2000, 80(8):614–617.
- [18] Yamane K, Wachino J, Suzuki S, et al. New plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump, QepA, found in an *Escherichia coli* clinical isolate. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(9):3354–3360.
- [19] Liu JH, Deng YT, Zeng ZL, et al. Coprevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants QepA, Qnr, and AAC (6')-*Ib-cr* among 16S rRNA methylase RmtB-producing *Escherichia coli* isolates from pigs. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(8):2992–2993.
- [20] Cattoir V, Poirel L, Nordmann P. Plasmid-mediated quinolone resistance pump QepA2 in an *Escherichia coli* isolate from France. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(10):3801–3804.
- [21] Yang H, Chen H, Yang Q, et al. The high prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance genes (*qnr*) and *aac* (6')-*Ib-cr* in clinical isolates of Enterobacteriaceae from nine teaching hospitals in China. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(12):4268–4273.
- [22] Robicsek A, Strahilevitz J, Sahn DF, et al. *qnr* prevalence in ceftazidime-resistant enterobacteriaceae isolates from the United States. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(8):2872–2874.
- [23] Minaril LAR, Poirel L, Cattoir V, et al. Plasmid-mediated quinolone resistance determinants among enterobacterial isolates from outpatients in Brazil. J Antimicrob Chemother, 2008, 62(3):474–478.
- [24] Pitout JDD, Yi Wei, Church DL, et al. Surveillance for plasmid-mediated quinolone resistance determinants in enterobacteriaceae within the Calgary Health Region, Canada: the emergence of *aac* (6')-*Ib-cr*. J Antimicrob Chemother, 2008, 61(5):999–1002.
- [25] Lavilla S, González-López JJ, Sabaté M, et al. Prevalence of *qnr* genes among extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacterial isolates in Barcelona, Spain. J Antimicrob Chemother, 2008, 61(2):291–295.
- [26] Oktem IMA, Gulay Z, Bicmen M, et al. *qnrA* prevalence in extended-spectrum beta-lactamase-positive Enterobacteriaceae isolates from Turkey. Jpn J Infect Dis, 2008, 61(1):13–17.
- [27] Ibadene H, Messai Y, Ammari H, et al. Dissemination of ESBL and *qnr* determinants in *Enterobacter cloacae* in Algeria. J Antimicrob Chemother, 2008, 62(1):133–136.
- [28] Wu JJ, Ko WC, Wu HM, et al. Prevalence of *qnr* determinants among bloodstream isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a Taiwanese hospital, 1999–2005. J Antimicrob Chemother, 2008, 61(6):1234–1239.
- [29] Shin JH, Jung HJ, Lee JY, et al. High rates of plasmid-mediated quinolone resistance QnrB variants among ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from urinary tract infections in Korea. Microb Drug Resist, 2008, 14(3):221–226.
- [30] Yue L, Jiang HX, Liao XP, et al. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance *qnr* genes in poultry and swine clinical isolates of *Escherichia coli*. Vet Microbiol, 2008, 132(3–4):414–420.
- [31] Wang A, Yang Y, Lu Q, et al. Occurrence of *qnr*-positive clinical isolates in *Klebsiella pneumoniae* producing ESBL or AmpC-type β -lactamase from five pediatric hospitals in China. FEMS Microbiol Lett, 2008, 283(1):112–116.
- [32] Jones GL, Warren RE, Skidmore SJ, et al. Prevalence and distribution of plasmid-mediated quinolone resistance genes in clinical isolates of *Escherichia coli* lacking extended-spectrum β -lactamases. JAC Advance Access published online on September 30, 2008, J Antimicrob Chemother, DOI: 10.1093/jac/dkn406.
- [33] Jiang Y, Zhou Z, Ying Q, et al. Plasmid-mediated quinolone resistance determinants *qnr* and *aac* (6')-*Ib-cr* in extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in China. J Antimicrob Chemother, 2008, 61(5):1003–1006.
- [34] Ma J, Zeng Z, Chen Z, et al. High prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants *qnr*, *aac* (6')-*Ib-cr* and *qepA* among ceftiofur-resistant Enterobacteriaceae isolates from companion and food-producing animals. Antimicrob Agents Chemother, Accepts, published online ahead of print on 20 October, 2008.
- [35] Yamane K, Wachino J, Suzuki S, et al. Plasmid-mediated *qepA* gene among *Escherichia coli* clinical isolates from Japan. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(4):1564–1566.

(收稿日期:2008-10-15)

(本文编辑:尹廉)