

DOI: 10.13376/j.cbls/2014107

文章编号: 1004-0374(2014)07-0762-06

弯曲菌对大环内酯类抗生素耐药机制研究进展

白 瑶¹, 崔生辉², 李凤琴^{1*}

(1 国家食品安全风险评估中心卫生部食品安全风险评估重点实验室,
北京 100021; 2 中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘 要: 弯曲菌是一种全球普遍关注的引起人兽共患病的病原菌。由于临床治疗和养殖业的不合理使用抗生素, 导致弯曲菌的耐药性日益严重。核糖体靶位点突变、核糖体蛋白变构和细胞膜上外排系统改变是弯曲菌对大环内酯类抗生素耐药的主要原因。就弯曲菌对大环内酯类抗生素的耐药现状和耐药机制进行综述。

关键词: 大环内酯类; 弯曲菌; 耐药机制

中图分类号: R378.3; R978.15 **文献标志码:** A

Mechanisms of macrolide resistance in *Campylobacter*

BAI Yao¹, CUI Sheng-Hui², LI Feng-Qin^{1*}

(1 Key Laboratory of Food Safety Risk Assessment of Health, China National Centre for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100021, China; 2 National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract: *Campylobacter* has become the leading cause of zoonotic enteric infections worldwide. Studies on antimicrobial resistance have shown a clear correlation between drug resistance in *Campylobacter* and abuse of antibiotics both during animal production and clinical treatment. The mutation of the ribosome target binding site, modifications of the ribosomal proteins and efflux systems are responsible for the macrolide resistance in *Campylobacter*. The current progress of macrolide resistance and mechanisms of macrolide-associated resistance in *Campylobacter* were reviewed.

Key words: macrolide; *Campylobacter*; resistance mechanisms

弯曲菌属于耐热微需氧细菌, 弯曲菌属中的空肠弯曲菌和结肠弯曲菌两个种是全球普遍关注的引起人兽共患病的病原菌, 是导致人类急性胃肠炎的主要致病菌之一。禽类是空肠弯曲菌和结肠弯曲菌的重要自然宿主, 而猪又是结肠弯曲菌的主要宿主。弯曲菌可通过污染的食物或水等多种途径传播, 使人类患病^[1]。全世界每年由空肠弯曲菌引起的腹泻病例达4~5亿人次^[2]。2006~2011年期间, 在欧洲仅弯曲菌导致的食源性疾病每年约有19万人, 且发病率呈持续上升趋势, 由此造成的经济损失达240万欧元^[3]。美国每年有200万人次患弯曲菌病, 其中15%需住院治疗^[4]。虽然空肠弯曲菌感染多为自限性疾病, 但20%以上的患者会出现病情反复或病程延长现象, 严重者会并发格林-巴利综合征。在发展中国家, 腹泻儿童中弯曲菌分离率为

8%~45%^[2]。虽然氟喹诺酮类药物是治疗肠道微生物感染的经验药物, 但弯曲菌已普遍对该类抗生素耐药^[5-6], 且儿童弯曲菌感染治疗用药中不宜使用此类抗生素, 因此, 对儿童弯曲菌感染者的治疗形势严峻。

大环内酯类抗生素是目前临床推荐治疗弯曲菌感染的一线用药, 而红霉素是该类抗生素中作为治疗弯曲菌感染的首选药物, 具有用药安全、副作用小、易于管理、成本较低等特点。新型大环内酯类抗生素, 如阿奇霉素、克拉霉素等虽然用药成本相

收稿日期: 2014-03-03; 修回日期: 2014-03-24

基金项目: 国家高技术研究发展计划(“863”项目)
(2012AA101603)

*通信作者: E-mail: lifengqin@cfsa.net.cn

对较高, 但对弯曲菌感染的治疗效果较好。因此, 大环内酯类抗生素已成为治疗动物和人弯曲菌感染的首选药物。但近年来关于弯曲菌对大环内酯类抗生素耐药的报道越来越多, 由此导致的临床治疗效果下降备受关注, 已成为亟待解决的首要问题。本文就弯曲菌对大环内酯类抗生素的耐药机制进行综述, 以期为人类弯曲菌病的防治提供理论依据。

1 大环内酯类药物概况

大环内酯类 (macrolides) 化合物是链霉菌产生的次级代谢产物, 是一类具有 14~16 碳大环内酯环并具有抗菌作用的抗菌药。该类抗生素是以一个大环内酯环为母核, 经羟基与 1~3 个分子糖相连, 按内酯环中含碳母核的不同, 可分为 14、15 和 16 元环的大环内酯。

第一代大环内酯类抗生素主要有红霉素 (erythromycin)、乙酰螺旋霉素 (acetylspiramycin)、麦迪霉素 (midecamycin)、吉他霉素 (kitasamycin)、交沙霉素 (josamycin) 等, 常用于治疗革兰氏阳性菌、革兰氏阴性球菌、厌氧球菌、支原体、衣原体、军团菌等引起的感染, 其不良反应主要为胃肠道反应。红霉素是第一代大环内酯类抗生素的主要代表药物, 由 14 元环的内酯环连上克拉定糖和德糖胺两个分子组成, 20 世纪 70 年代被广泛应用于人类肠道感染的治疗。

针对红霉素在酸性条件下易失活的特点, 第二代大环内酯类抗生素在其结构上进行了化学修饰, 并于 20 世纪 80 年代上市, 包括罗红霉素 (roxithromycin)、阿奇霉素 (azithromycin)、克拉霉素 (clarithromycin)、地红霉素 (dirithromycin)、氟红霉素 (flurithromycin) 等。第二代大环内酯类抗生素不仅对酸稳定, 而且对流感杆菌、卡他莫拉菌和淋球菌的抗菌活性增强, 抗支原体等非典型病原体的活性也有明显增强, 具有抗菌谱扩大、口服吸收好、体内分布广、组织浓度高、半衰期长、不良反应少等优点, 临床应用十分广泛。

第三代大环内酯类抗生素是以 14 元环大环内酯类为基础、经结构改造而成。第三代大环内酯类抗生素对多种耐药菌有效, 如酮内酯类的泰利霉素 (telithromycin) 和赛红霉素 (cethromycin), 以及桥酮类、酰内酯类和烯内酯类等一系列结构改造得到的化合物, 对肺炎链球菌、A 组 /B 组溶血性链球菌具有高度抗菌活性, 包括红霉素、青霉素耐药菌仍对该类药物呈现高度敏感。不良反应较少且为轻中

度, 最常见的是腹泻、恶心、头晕和呕吐。

近年来, 随着大环内酯类抗生素在医疗卫生和养殖业中的广泛应用, 弯曲菌对第一代和第二代大环内酯类抗生素的耐药性呈上升趋势, 如对泰乐菌素耐药的结肠弯曲菌可对阿奇霉素和红霉素交叉耐药^[7], 尚未发现弯曲菌对泰利霉素和赛红霉素等第三代大环内酯类抗生素有耐药性。第三代大环内酯类抗生素保持了对非耐药菌的良好抗菌活性, 在弯曲菌对大多数大环内酯类抗生素耐药性日益增多的情况下, 第三代大环内酯类抗生素的应用为临床开辟了一个全新治疗途径^[8]。

2 弯曲菌对大环内酯类药物的耐药现状

目前为止, 全球范围内普遍存在弯曲菌对大环内酯类抗生素的耐药现象。研究资料表明, 动物来源的结肠弯曲菌对大环内酯类的耐药率普遍较高, 欧美等抗生素使用管理较为严格的国家或地区耐药菌株的流行率普遍较低, 而在一些抗生素不合理使用现象较为严重的国家, 弯曲菌对大环内酯类抗生素的耐药率呈逐渐上升趋势。相关国家和地区报道的空肠弯曲菌和结肠弯曲菌对大环内酯类抗生素的耐药情况见表 1。

由表可见, 食物来源的弯曲菌分离株对大环内酯类抗生素的耐药率普遍较高, 而不同国家或地区的弯曲菌临床分离株耐药率则呈现较大差异, 从对药物敏感到耐药率 62.5% 均有报道, 且发达国家弯曲菌临床分离株对大环内酯类抗生素的耐药率普遍较低。我国部分地区肉鸡粪便来源的结肠弯曲菌对红霉素耐药现象异常严重, 或与当地医用抗生素类药物不当使用、兽药使用或饲料中抗生素添加管理不严、人们的卫生常识不够相关。

3 大环内酯类药物的抗菌机制

细菌核糖体由 30S 小亚基和 50S 大亚基 (包含核糖体蛋白与 23S rRNA) 组成。23S rRNA 含有多肽酰转移酶中心, 能催化肽键形成, 将氨基酸连接到不断延伸的肽链上合成蛋白质。按碱基互补配对原则, 23S rRNA 的 I、II、III、IV 区域折叠成二级结构, 与核糖体蛋白结合而维系其立体构象。大环内酯类药物是快速抑菌剂, 可透过细胞膜进入细菌体内, 与细菌核糖体的 23S rRNA 亚基的 V 区结构域可逆性结合。14 元大环内酯类抗生素的主要作用基团是德糖胺, 在靠近多肽链合成的肽酰基转移酶中心, 通过 2-羟基将 3 个氢键与 A2058、A2059 位

表1 空肠弯曲菌和结肠弯曲菌对大环内酯类抗生素的耐药情况

国家或地区	耐药率(%)		来源	参考文献
	空肠弯曲菌	结肠弯曲菌		
美国/加拿大	10.0	10.0	肉鸡、牛	[1]
		40.0	火鸡、猪	
		5.0	腹泻患者	[9]
意大利	71.4	53.3	肉鸡、火鸡	[10]
中国台湾		50.0	肉鸡	[11]
西班牙	3.2	34.5	肉鸡	[11]
澳大利亚	0.0		肉鸡	[12]
新加坡	51.0	51.0	肉鸡	[11]
英国		12.8	肉鸡	[11]
泰国	12.0		肉鸡	[11]
保加利亚	31.1	31.1	肉鸡	[11]
尼日利亚	79.8	79.8	肉鸡	[11]
马来西亚	87.5		肉鸡	[12]
中国	26.1	98.1	肉鸡粪便	[13]
德国	0.0	29.4	肉鸡	[11]
		0.0	腹泻患者	[14]
波兰	13.6	1.5	肉鸡	[12,15]
		0.4	腹泻儿童	[16]
埃及	62.5		腹泻患者	[17]
伊朗	3.4	0.0	腹泻患者	[18]
巴基斯坦	3.0	5.0	腹泻患者	[19]
韩国	0.8		腹泻患者	[20]
瑞士	0.7		腹泻患者	[21]
日本	0.0	0.0	腹泻患者	[22]

点结合；同时，内酯环的 6-羟基或 6-甲氧基、11-羟基和 12-羟基各自键合 A2062、U2609、U2609 的位点。14 元环的大环内酯类抗生素的抑菌作用依赖这些结合位点，通过阻断核糖核酸和多肽链的转移，促进转录阶段肽的早熟性解离而影响核糖体蛋白的移位、阻碍肽链延伸、抑制细菌蛋白质的合成，从而发挥抑菌作用^[23]。在有 14 或 15 元大环内酯类药物存在时，虽然细菌核糖体蛋白的移位和肽链延长受到抑制，但细菌仍然有一定合成短肽链的能力，而 16 元大环内酯类药物由于 C5 位上存在双糖侧链，能完全抑制肽酰基的转移过程，当其进入细菌体内时，可以完全抑制核糖体合成肽链的能力^[24]。Champney^[25] 研究表明，大环内酯类药物还可以在不影响细菌 30S 小亚基组装的同时，通过抑制细菌 50S 大亚基的组装，从而抑制细菌蛋白质的合成，发挥抑菌作用。

4 弯曲菌对大环内酯类药物的耐药机制

目前各国均开展了弯曲菌对大环内酯类药物，特别是对红霉素耐药机制的研究。弯曲菌对红霉素

的耐药机制主要包括核糖体靶位点突变、核糖体蛋白变构、细胞膜上外排系统改变^[11]以及核糖体 RNA 甲基化^[26]等，鲜有质粒介导倾向的报道^[2]。

4.1 核糖体靶位点突变

弯曲菌核糖体 23S rRNA 基因的 2074 和 2075 位点（相当于大肠杆菌 *E.coli* 的 2058 和 2059 位点）突变是导致其对红霉素产生高水平 (MIC \geq 256 μ g/mL) 耐药的主要原因^[27-31]。突变位点的出现导致红霉素与弯曲菌核糖体 23S rRNA 亚基 V 区的结合部位结构发生改变，影响药物与靶位点的结合，从而影响药物在菌体内发挥抑制蛋白质合成的作用，使弯曲菌对红霉素产生耐药现象^[32]。虽然弯曲菌对红霉素的耐药程度与 23S rRNA 基因上突变位点的拷贝数量没有直接关系^[33-34]，但在大多数对红霉素耐药的弯曲菌菌株中，与耐药有关的突变位点在靶基因中有 3 个拷贝，或者至少需要出现两个点突变拷贝才能引起耐药^[1,35]，其中突变位点 A2075G 在高水平大环内酯类耐药菌株中比较常见；而位点 A2074G 和 A2074C 突变会导致核糖体结构发生轻微改变，从而导致弯曲菌生长不佳，因此，这两个

位点突变的耐药菌株发生率较低^[33,36]。对红霉素耐药的弯曲菌菌株易对阿奇霉素和克拉霉素等其他大环内酯类药物也产生一定程度的耐药性^[37], 但与红霉素和阿奇霉素比较, 23S rRNA 基因上 A2075G 位点的突变对第三代大环内酯类抗生素, 如泰利霉素影响较小, 因此, 泰利霉素和赛红霉素等第三代大环内酯类抗生素的临床应用引起人们的普遍关注。

4.2 核糖体蛋白变构

核糖体蛋白 L22 和 L4 结合于 23S rRNA 的 I 区, 参与维持 23S rRNA 的主体构象, 与新生肽链的移位过程密切相关。核糖体蛋白 L4 上 74 位点 (G74D) 的突变和 L22(86 或 98 位点有插入序列) 核糖体蛋白结构的改变可导致弯曲菌对大环内酯类药物产生低水平或中等水平的耐药^[11,27-28,36]。在参与新生肽链的移位过程中, 核糖体蛋白 L4 及 L22 的突变均可使细菌多肽链通道发生改变, 其中 L4 突变可使入口通道变窄而不能与药物结合, 从而降低药物与靶位点的结合能力; 而 L22 突变则导致入口通道扩大而增大药物结合的无效途径。核糖体蛋白变构亦可扰乱 23S rRNA II、III、IV 区的构象, 进而影响与 V 区肽转移酶中心结合药物的抗菌活性, 干扰红霉素与靶位点的结合能力。此外, 修饰后的核糖体蛋白 L22 和 L4 可以与细菌细胞膜上的 CmeABC 外排系统联合, 共同产生对大环内酯类药物的耐药^[28,38-39]。

4.3 细胞膜上外排系统改变

细菌的细胞膜成分改变可形成一种依赖 ATP 质子泵的膜蛋白, 通过耗能过程将药物排出体外, 从而阻止药物作用于靶部位, 此过程称为药物的主动外排作用。细菌的膜蛋白通道 CmeABC 外排系统包括 3 部分: 周质的融合蛋白 CmeA、内膜药物转运体 CmeB 和外膜蛋白 CmeC。弯曲菌的 CmeABC 外排系统对大环内酯类耐药性的产生至关重要, 该系统可从细菌体内排出多种复合物, 如染料、洗涤剂、多种抗生素等, 从而显著降低菌体内抗生素的蓄积量。合成 CmeABC 蛋白的基因发生突变可引起外排系统的蛋白质大量合成, 由此导致弯曲菌对药物的固有耐药和耐药性增强^[27,40]。在多种弯曲菌菌株中已经证实, 通过抑制 CmeABC 外排系统的活性, 可显著降低红霉素对弯曲菌的最小抑菌浓度, 并可降低对红霉素耐药的空肠弯曲菌突变菌株的传递频率^[38]。外排系统 CmeABC 活性的改变与弯曲菌对红霉素产生低水平耐药有关, CmeABC 的失活

可使弯曲菌对红霉素的耐药性降低 25%~50%^[27,40-41]。

4.4 核糖体RNA甲基化

2014 年, Qin 等^[26] 研究表明, *erm* 基因编码与核糖体 RNA 的甲基化密切相关, *erm(B)* 基因可存在于细菌染色体上多重耐药基因决定区 (multidrug-resistant genomic island, MDRGI), 此耐药决定区可能从革兰氏阳性细菌水平转移而来, 并可在空肠弯曲菌与结肠弯曲菌间通过自然转导方式水平传递, 导致细菌对大环内酯类抗生素产生高水平的耐药。

5 弯曲菌产生耐药的可能原因及控制策略

弯曲菌日益严重的多重耐药现象已成为全球关注的热点, 已严重影响人类弯曲菌感染的治疗效果, 已成为公共卫生、环境与食品安全领域亟待解决的问题。

弯曲菌对大环内酯类抗生素的耐药按其来源通常可分为医源性、动物源性和食源性等 3 种。由于弯曲菌在人与人之间传播罕见, 因此, 临床抗菌药物的不合理使用是弯曲菌耐药性产生的主要原因。而食物链多环节抗生素的不合理使用, 在一定程度上又促进耐药菌株的出现和传播。由于耐药是弯曲菌适应环境、进化的必然结果, 因此, 阻止该菌耐药性的产生和进一步发展是不现实的, 而抑制并减缓耐药菌株发生、降低耐药性传播、最大限度地延长已有抗生素的使用效果和有效使用期限是评价降低弯曲菌耐药性控制措施有效性的重要基础。有效地降低弯曲菌耐药性的控制策略包括以下几点: (1) 加强对临床医师的教育和培训, 在临床治疗过程中严格按照《抗菌药物使用的管理要求》、《抗菌药物的分级使用原则》等法规要求合理选择抗菌药物并严格掌握药物用量, 加强对患者的引导与教育, 尽量减少抗菌药物使用频次, 并提高对腹泻患者粪便样本的送检率^[42-43]; (2) 农业部门加强养殖环节兽药、抗生素使用量与使用范围的管理, 减少家禽、家畜、水产养殖中滥用或过量使用抗菌药物^[42-43]; (3) 依据弯曲菌对抗生素的耐药机制, 研发对弯曲菌敏感、治疗效果好、副作用低的新型药物是今后新药研发的一个重要方向, 而采用纳米技术等新技术提高药物的靶向作用, 增强药物缓释性能, 加强新型抗生素及其复合制剂的研究, 也是未来的一个重要研究方向。

[参 考 文 献]

- [1] Luangtongkum T, Jeon B, Han J, et al. Antibiotic

- resistance in *Campylobacter*: emergence, transmission and persistence. *Future Microbiol*, 2009, 4(2): 189-200
- [2] Ruiz-Palacios GM. The health burden of *Campylobacter* infection and the impact of antimicrobial resistance: playing chicken. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(5): 701-3
- [3] European Food Safety Authority. Rise in human infections from *Campylobacter* and *E. coli*, whilst *Salmonella* cases continue to fall [EB/OL]. [2013-04-09]. <http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/130409.htm>
- [4] Debra G, Cronquist AB, Matthew C, et al. Incidence and trends of infection with pathogens transmitted commonly through food - Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 10 U.S. Sites, 1996-2012[R]. *Morbidity and Mortality Weekly Report: MMWR*, 2013, 62(15): 283-7
- [5] Smith KE, Besser JM, Hedberg CW, et al. Quinolone-resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992-1998. Investigation Team. *N Engl J Med*, 1999, 340(20): 1525-52
- [6] Allos BM. *Campylobacter jejuni* infections: update on emerging issues and trends. *Clin Infect Dis*, 2001, 32(8): 1201-26
- [7] Li BB, Shen JZ, Cao XY. Mutations in 23S rRNA gene associated with decreased susceptibility to tiamulin and valnemulin in *Mycoplasma gallisepticum*. *FEMS Microbiol Lett*, 2010, 308(2): 144-9
- [8] McEwen SA, Fedorka-Cray PJ. Antimicrobial use and resistance in animals. *Clin Infect Dis*, 2002, 34(Suppl 3): S93-106
- [9] Thakur S, Zhao S, McDermott PF, et al. Antimicrobial resistance, virulence, and genotypic profile comparison of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolated from humans and retail meats. *Foodborne Pathog Dis*, 2010, 7(7): 835-44
- [10] Carmelo GA, Costantino R, Bianco A, et al. Prevalence and pattern of antibiotic resistance of *Campylobacter* spp. in poultry meat in Southern Italy. *Food Control*, 2013, 32(2): 715-8
- [11] Gibreel A, Taylor DE. Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 58(2): 243-55
- [12] Ku BK, Kim HJ, Lee YJ, et al. Antimicrobial resistance and genetic characterization of *Campylobacter* spp. from three countries. *Food Control*, 2013, 34(1): 84-91
- [13] Chen X, Naren GW, Wu CM, et al. Prevalence and antimicrobial resistance of *Campylobacter* isolates in broilers from China. *Vet Microbiol*, 2010, 144(1-2): 133-9
- [14] Valenza G, Frosch M, Abele-Horn M. Antimicrobial susceptibility of clinical *Campylobacter* isolates collected at a German university hospital during the period 2006-2008. *Scand J Infect Dis*, 2010, 42(1): 57-60
- [15] Wiczorek K, Kania I, Osek J. Erythromycin-resistant *Campylobacter coli* from slaughtered animals as a potential public health risk. *Vet Med*, 2013, 58(7): 352-8
- [16] Rozynek E, Dzierzanowska-Fangrat K, Szczepańska B, et al. Trends in antimicrobial susceptibility of *Campylobacter* isolates in Poland (2000-2007). *Pol J Microbiol*, 2009, 58(2): 111-5
- [17] Hassanain NA. Antimicrobial resistant *Campylobacter jejuni* isolated from humans and animals in Egypt. *Global Vet*, 2011, 6(2): 195-200
- [18] Jafari F, Shokrzadeh L, Hamidian M, et al. Acute diarrhea due to enteropathogenic bacteria in patients at hospitals in Tehran. *Jpn J Infect Dis*, 2008, 61(4): 269-73
- [19] Irfan S, Ahmad A, Guhar D, et al. Fluoroquinolone and macrolide co-resistance in clinical isolates of *Campylobacter* species: a 15-year study in Karachi, Pakistan. *EMHJ*, 2010, 16(12): 1226-30
- [20] Shin E, Oh Y, Kim M, et al. Antimicrobial resistance patterns and corresponding multilocus sequence types of the *Campylobacter jejuni* isolates from human diarrheal samples. *Microb Drug Resist*, 2013, 19(2): 110-6
- [21] Kittl S, Kuhnert P, Hachler H, et al. Comparison of genotypes and antibiotic resistance of *Campylobacter jejuni* isolated from humans and slaughtered chickens in Switzerland. *J Appl Microbiol*, 2011, 110(2): 513-20
- [22] Yabe S, Higuchi W, Iwao Y, et al. Molecular typing of *Campylobacter jejuni* and *C. coli* from chickens and patients with gastritis or Guillain-Barre syndrome based on multilocus sequence types and pulsed field gel electrophoresis patterns. *Microbiol Immunol*, 2010, 54(6): 362-7
- [23] Poehlsgaard J, Douthwaite S. The bacterial ribosome as a target for antibiotics. *Nat Rev Microbiol*, 2005, 11(3): 870-81
- [24] Hansen JL, Ippolito JA, Ban N, et al. The structures of four macrolide antibiotics bound to the large ribosomal subunit. *Mol Cell*, 2002, 10(1): 117-28
- [25] Champney WS. Bacterial ribosomal subunit synthesis: a novel antibiotic target. *Curr Drug Targets Infect Disord*, 2001, 1(1): 19-36
- [26] Qin S, Wang Y, Zhang Q, et al. Report of ribosomal RNA methylase gene *erm(B)* in multidrug-resistant *Campylobacter coli*. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(4): 964-8
- [27] Lin J, Yan M, Sahin O, et al. Effect of macrolide usage on emergence of erythromycin-resistant *Campylobacter* isolates in chickens. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(5): 1678-86
- [28] Caldwell DB, Wang Y, Lin J. Development, stability, and molecular mechanisms of macrolide resistance in *Campylobacter jejuni*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(11): 3947-54
- [29] Ladely SR, Meinersmann RJ, Englen MD, et al. 23S rRNA gene mutations contributing to macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Foodborne Pathog Dis*, 2009, 6(1): 91-8
- [30] Aarestrup FM, Engberg J. Antimicrobial resistance of thermophilic *Campylobacter*. *Vet Res*, 2001, 32(3-4): 311-21
- [31] Batchelor RA, Pearson BM, Friis LM, et al. Nucleotide sequences and comparison of two large conjugative plasmids from different *Campylobacter* species. *Microbiology*, 2004, 150(Pt 10): 3507-17
- [32] Pfister P, Jenni S, Poehlsgaard J, et al. The structural basis

- of macrolide-ribosome binding assessed using mutagenesis of 23S rRNA positions 2058 and 2059. *J Mol Biol*, 2004, 42(5): 1569-81
- [33] Gibreel A, Kos VN, Keelan M, et al. Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*: molecular mechanism and stability of the resistance phenotype. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(7): 2753-9
- [34] Payot S, Avrain L, Magras C, et al. Relative contribution of target gene mutation and efflux to fluoroquinolone and erythromycin resistance, in French poultry and pig isolates of *Campylobacter coli*. *Int J Antimicrob Agents*, 2004, 23(5): 468-72
- [35] Fouts DE, Mongodin EF, Mandrell RE, et al. Major structural differences and novel potential virulence mechanisms from the genomes of multiple *Campylobacter* species. *PLoS Biol*, 2005, 3(1): e15
- [36] Hao H, Yuan Z, Shen Z, et al. Mutational and transcriptomic changes involved in the development of macrolide resistance in *Campylobacter jejuni*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(3): 1369-78
- [37] Avrain L, Vernozy-Rozand C, Kempf I. Evidence for natural horizontal transfer of *tetO* gene between *Campylobacter jejuni* strains in chickens. *J Appl Microbiol*, 2004, 97(1): 134-40
- [38] Martinez A, Lin J. Effect of an efflux pump inhibitor on the function of the multidrug efflux pump CmeABC and antimicrobial resistance in *Campylobacter*. *Foodborne Pathog Dis*, 2006, 3(4): 393-402
- [39] Cagliero C, Mouline C, Cloeckaert A, et al. Synergy between efflux pump CmeABC and modifications in ribosomal proteins L4 and L22 in conferring macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(11): 3893-6
- [40] Cagliero C, Mouline C, Payot S, et al. Involvement of the CmeABC efflux pump in the macrolide resistance of *Campylobacter coli*. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 56(5): 948-50
- [41] Cagliero C, Cloix L, Cloeckaert A, et al. High genetic variation in the multidrug transporter *cmeB* gene in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 58(1):168-72
- [42] Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect*, 2009, 15(Suppl 3): 12-5
- [43] Bednarski M, Wieliczko A. Antimicrobial resistance of thermophilic *Campylobacter* spp. isolated from cattle in Poland. *Pol J Vet Sci*, 2010, 13(1): 189-91