

DOI: 10.13376/j.cblls/2017069

文章编号: 1004-0374(2017)05-0514-07

大肠杆菌耐药现状的严峻性

高海涛^{1,2}, 韩俊丽¹, 关道明^{2*}

(1 大连海洋大学, 大连 116023; 2 国家海洋环境监测中心, 大连 116023)

摘要: 耐药性是指微生物对抗菌类药物的耐受性, 微生物的耐药性会使药物的治疗效果明显下降。目前, 我国和世界范围内的大肠杆菌的耐药性比较严重, 在南北极环境中也检测到了耐药性的大肠杆菌。现概述了国内外临床、养殖、两极等环境中大肠杆菌的耐药现状, 讨论了耐药性大肠杆菌存在的严峻性和耐药性大肠杆菌扩散的危害。耐药性大肠杆菌的现状十分严峻, 所以, 加强和完善对抗生素的管控和建立快速耐药性检测的方法尤为重要。另外, 创新研发新型抗菌药物和多学科开展协同研究共同面对严峻的大肠杆菌耐药的现状。

关键词: 大肠杆菌; 耐药性; 现状; 严峻性

中图分类号: R37; S852.61 **文献标志码:** A

The grim situation of drug resistance in *Escherichia coli*

GAO Hai-Tao^{1,2}, HAN Jun-Li¹, GUAN Dao-Ming^{2*}

(1 Dalian Ocean University, Dalian 116023, China;

2 National Marine Environmental Monitoring Center, Dalian 116023, China)

Abstract: Antibiotic tolerance is also called antibiotic resistance, including the natural resistance and acquired antibiotic resistance, which signify the tolerance of the microorganism to antibacterial antibiotics. The antibiotic resistance of *E. coli* has become a major threat to human health worldwide, and antibiotic-resistant *E. coli* was isolated in the Arctic and Antarctic. This review focus on the occurrence, distribution, horizontal transfer and mechanism of antibiotic-resistant *E. coli* in domestic, clinical and polar region. Therefore, with the aim to effectively control the emergence of antibiotic-resistance, the dissemination and mechanism of antibiotic resistance need to be understood. Additionally, the development of novel antibiotic agents also should take into account.

Key words: *Escherichia coli*; antibiotic resistance; status; severity

自英国人亚历山大·弗莱明 1929 年首次发现了青霉素到今天, 抗生素的出现帮人类解决了许多医学难题, 拯救了许多人的生命, 在一定程度上来说, 抗生素是人类健康卫士。目前, 包括合成抗生素在内, 共有 15 个大类、上千个品种的抗生素, 仅就应用于临床上的也有数百种之多^[1]。然而, 随着抗生素的发展, 人类“健康卫士”在造福人类的同时也带来了巨大的危害, 其中耐药病原菌的产生给人类公共卫生及健康造成了巨大的威胁。近日, 世界卫生组织 (WHO) 发文呼吁应对全球抗生素耐药问题, 并援引某研究机构发表的《全球抗菌素耐药回顾》报告指出: 预计到 2050 年, 每年抗生素

耐药问题会导致 1 000 万人死亡, 同时累计造成 100 万亿美元的经济损失, 而在“当前抗生素用量约占世界的一半”的中国, 情况更是严重。据估计, 若不采取有效措施, 至 2050 年, 抗生素耐药问题将导致每年 100 万人早死, 累计给中国造成 20 万亿美元的损失。

目前研究认为, 细菌的耐药性主要为两种方式,

收稿日期: 2016-12-29; 修回日期: 2017-02-23

基金项目: 全球变化与海气相互作用专项(GASI-03-01-02-05); 国家重点研发计划“全球变化及应对专项”(2016YFA0601401)

*通信作者: E-mail: dmguan@nmemc.org.cn

即固有耐药 (intrinsic resistance) 和获得耐药 (acquired resistance) 两类^[2]。固有耐药又称天然耐药, 是由染色体遗传基因介导的耐药性, 不容易发生变异, 世代相传; 获得耐药则是由于细菌与抗生素直接接触后, 本身的代谢途径发生改变, 使自身不易被杀灭或抑制, 获得耐药主要是通过质粒、转座子、整合子等可转移的基因元件介导的耐药性, 获得耐药也被认为是细菌产生耐药性的主要原因^[3-4]。

Riesenfeld 等^[5]研究发现, 自然环境中的野生菌具有一套独特的耐药基因库, 并且可以根据环境变化不断调整进化, 在外界选择的条件下进行适应性突变^[6]。还有一些原本并不具备耐药功能的基因在接触抗生素后开始发挥耐药功能, 如外排泵已不再只是传递胞间信号和排出胞内毒物, 现在也可排出多种药物^[7]。还有一部分细菌本身不含, 也不能产生耐药基因, 但可通过质粒的转化、转导、结合、易位获得外界的耐药基因, 目前绝大多数耐药细菌均含有耐药质粒, 在天然环境中通过这种获得外界耐药质粒而获得耐药性的现象最为普遍^[8]。

细菌在抗生素的选择性压力下为了生存便通过各种耐药机理与抗生素对抗, 目前常见的对抗生素的耐药机理主要分为以下几类: 产生灭活酶或钝化酶破坏抗生素的活性; 影响细胞膜渗透作用进而阻碍抗菌药物的进入; 加快细菌主动外排作用, 排出菌体内的抗生素; 改变抗生素作用靶位^[9]。

近年来, 随着抗生素广泛和过度使用, 导致微生物, 尤其是病原微生物对抗生素药物的耐药性愈发严重, 细菌对抗生素耐药性的水平也越来越高^[10-12]。临床细菌抗生素耐药性问题早已成为当前公共医疗卫生面临的重要公共卫生问题之一^[13-14]。畜牧养殖业为了保证经济效益大量使用抗生素, 已然成为抗生素滥用和耐药病原菌的重灾区^[15-16]。而处于极端环境下的细菌也逐渐显示出了一定的耐药性^[17-18], 这在一定程度上说明了人类的活动已经开始影响原始微生物的生存环境。英媒在 2016 年的一则报道中提到星巴克和汉堡王等多家知名餐饮连锁也在使用抗生素, 2016 年 11 月的一份新闻中也报道了北京雾霾中检测到了耐药细菌和具有抗生素耐药性的耐药基因^[19], 从目前可以检测到耐药细菌的情况中不难发现, 耐药细菌已然活动于人类生活的方方面面。

大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 为革兰氏阴性菌, 周身鞭毛, 能运动, 无芽孢。它能发酵多种糖类产酸、产气, 是哺乳动物小肠内的共生菌, 但它又是条件

致病菌, 多种致病性大肠杆菌会引发很多人畜共患病。大肠杆菌在天然环境中广泛存在, 致病性大肠杆菌能够引起人类及动物的感染^[20]。目前报道最多, 能够引起人类和动物疾病的大肠杆菌一般可分为 4 类: 一是在小肠定位繁殖并产生毒素, 引起霍乱样腹泻的产肠毒素大肠杆菌 (enterotoxigenic *E. coli*, ETEC); 二是具有与痢疾杆菌同样毒力基因, 可侵入到大肠上皮细胞中, 形成局部炎症和溃疡的侵袭性大肠杆菌 (enteroinvasive *E. coli*, EIEC); 三是肠致病性大肠杆菌 (enteropathogenic *E. coli*, EPEC); 四是可引起出血性肠炎的肠出血性大肠杆菌 (enterohemorrhagic *E. coli*, EHEC)^[21]。因此, 加强抗生素的管控并完善法律法规以及了解现在大肠杆菌耐药性的现状十分必要。

1 大肠杆菌的耐药性现状

目前, 由于抗生素的滥用导致的大肠杆菌的耐药性问题已经引起了国际科研和医药界的普遍关注。大肠杆菌可以依靠外界获取耐药基因 (antibiotic resistance genes, ARGs), 加之前期研究证明^[22]可以通过水平基因转移 (horizontal gene transfer, HGT) 获得外界耐药基因变成多重耐药菌株 (multidrug resistant organisms, MDRO)。目前国内外的研究也均证实大肠杆菌极易产生耐药性, 并且耐药性能变异速度快, 且随着时间的变化大肠杆菌的耐药率也逐渐迅速上升, 多重耐药菌株迅速增加, 耐药谱进一步扩大, 对常用抗生素产生广谱耐药性^[23], 这无疑增加了大肠杆菌的危害。

抗生素无节制的使用加上发展中国家对抗生素管控的落后, 大量的抗生素使用所造成的选择压力使具有耐药基因的细菌逐渐表现出生存优势^[24]。在印度, 大肠杆菌几乎已经对所有可治疗的药物都表现出极高的耐药性; 在实验室中进行的大肠杆菌药物敏感性试验中, 有 80% 以上的菌株对三种药物耐药, 这使得可选择的治疗方法越来越受到限制^[25]。目前耐药菌株几乎无处不在, 对人体的健康造成巨大危害, 在治疗疾病的药物选择上也造成了巨大的困难。

1.1 临床中大肠杆菌的耐药性及多重耐药

致病性大肠杆菌是临床感染最常见的病原菌之一, 由大肠杆菌引起的发病在细菌引起的疾病中居世界首位, 大肠杆菌耐药性的出现不仅增大了临床治疗的难度, 而且增加了对人体健康的危害。2014 年, 张小江等^[26]在北京协和医院分离的 1 504 株大

肠杆菌中发现有 66.1% 耐受哌拉西林, 其他抗生素的耐药率为: 甲氧苄啶 - 磺胺甲恶唑 (63.9%)、环丙沙星 (62.8%)、头孢呋辛 (58.9%)、头孢噻肟 (58.2%)、庆大霉素 (50.4%)、氨曲南 (36.2%)、头孢吡肟 (30.5%) 等。近几年, 大肠杆菌的耐药率一直呈现上升趋势, 而且携带超广谱 β -内酰胺酶 (extended-spectrum β -lactamases, ESBL) 的大肠杆菌检出率最高达到了 54.2%, 表现为多重耐药。李耘等^[27] 报告了 2011—2012 年我国主要城市三级甲等医院住院患者的细菌耐药状况, 报告显示, 694 株大肠杆菌中对哌拉西林、美洛西林、头孢唑肟、氨曲南、庆大霉素、四环素、环丙沙星、左氧氟沙星和呋喃妥因 9 种药物的耐药率分别为 69.7%、68.4%、74.6%、46.7%、57.6%、73.3%、65.9%、56.9% 和 5.0%, 并且重症监护病房来源的菌株耐药率高于非重症监护病房的菌株, ESBL 检出率也高达 69%。李耘等还指出, 本次监测的大肠杆菌对多种抗菌药物的耐药率明显高于国外报道。2015 年, 张勋等^[28] 对安徽省监测的 31 家医院中共分离得到 650 株大肠杆菌的耐药性进行检测, 耐药性结果显示其对氨苄西林耐药率最高, 为 98.1%, 其余抗生素的耐药率分别为: 头孢曲松 75.3%、头孢噻肟 62.2%、头孢唑肟 60.6%、头孢他啶 40.6%、头孢西丁 38.9%、头孢吡肟 36.8%、头孢哌酮 - 舒巴坦 11.0%、哌拉西林 - 他唑巴坦为 5.4%、氨曲南为 83.0%、亚胺培南为 8.7%、美罗培南为 5.9%、阿米卡星为 8.9%、庆大霉素为 77.7%、环丙沙星为 70.8%、加替沙星为 80.2%、左氧氟沙星为 63.8%。

Meumann 等^[29] 调查了澳大利亚塔斯马尼亚地区 2010 年 1 月到 2012 年 12 月的尿液中分离的大肠杆菌共 28 145 株, 其中有 35% 的菌株对阿莫西林具有耐药性, 14% 的菌株对甲氧苄啶耐药, 对阿莫西林 - 克拉维酸、头孢氨苄、庆大霉素和诺氟沙星的耐药率小于 5%。Bidell 等^[30] 对从美国的 1 万例的尿路感染患者中分离的大肠杆菌耐药性进行检测, 结果分析表明, 耐药菌株对氟喹诺酮和第三代头孢菌素耐药率分别为 34.5% 和 8.6%, 对这两种抗生素同时具有耐药性的菌株数为 7.3%。Edelsberg 等^[31] 对从美国的 19 家医院 2007—2010 年的临床中分离的大肠杆菌进行耐药性测试, 在 3 0715 株大肠杆菌中对氟喹诺酮类的平均耐药率达到了 31.3%, 多重耐药的情况也十分明显。

医院作为病原体最为集中的场所, 对致病性细菌的耐药性检测具有重大意义, 尽管卫生部出台过

《抗菌药物临床应用指导原则》^[32] 对抗菌药物在临床上的使用有明确的指导原则, 但实际通过对临床样品的监测完全可以看出, 目前大肠杆菌的耐药率在临床中呈现出一个上升的趋势^[25,27]。同时, 多重耐药大肠杆菌检出率也较高, 这不仅给临床治疗带来了极大的困难, 同时也给抗菌药物的研制和应用带来了极大的挑战和考验。因此, 应及时准确报告药敏结果, 结合实际情况合理使用抗生素, 及时检测监控耐药性大肠杆菌来预防和控制感染。

1.2 畜牧养殖中大肠杆菌的耐药性及多重耐药

随着抗生素及各种化学合成药物在我国畜牧养殖业生产中的广泛使用, 过量的抗生素和抗菌药物通过物质循环和能量流动以及气候的变化进入到环境中^[33], 使得养殖环境中大肠杆菌耐药谱扩大, 耐药水平不断提升, 给我国畜牧养殖业的健康发展和人畜健康都造成了极大的潜在危害。国内外各养殖区域目前均分离得到耐药家畜源大肠杆菌, 并对这些大肠杆菌进行了药物敏感性试验。盖文燕等^[34] 对山东地区肉鸡养殖环节中的大肠杆菌进行了药物敏感性试验, 结果表明, 42 株大肠杆菌全部为耐药菌株, 对氨苄西林 (AMP) 耐药率为 97.6%、复方新诺明 (SXT) 耐药率为 92.9%、氧氟沙星 (NOR) 耐药率为 90.5%, 耐药率都较高; 而对恩诺沙星 (ENR)、多西环素 (DOX) 的耐药率均为 85.7%。同时, 42 株菌的多重耐药率也达到了 100%, 其中最少的为耐受 5 种抗生素, 最多的耐受 12 种抗生素。杨汉春等^[35] 研究了来自养鸡场的 71 株大肠杆菌, 这 71 株大肠杆菌对四环素的耐药率为 100%, 对氨苄西林的耐药率为 76%、磺胺的耐药率为 79%、头孢噻肟的耐药率为 77%、三甲氧苄氨嘧啶 - 磺胺的耐药率 75%, 都表现出较高耐药率, 对氯霉素和庆大霉素的耐药率分别为 30% 和 32%; 分离得到的 71 株鸡源大肠杆菌, 耐受 4 种以上抗生素的占 86% (61/71), 其中耐受 8 种和 9 种抗生素的菌株占到了 66% (47/71), 耐受 2 种和 3 种抗生素的菌株也占到了 14% (10/71)。大肠杆菌作为肉鸡的主要致病菌^[36], 多重耐药特性明显, 多重耐药情况也十分严重。

Cantekin 等^[37] 报道了 200 株致病性大肠杆菌的耐药性, 其耐药性表现为: 青霉素 (94%)、萘啶酮酸 (85.5%)、磺胺甲基异恶唑 (70%)、甲氧苄氨嘧啶 - 磺胺甲基异恶唑 (69%)、氨苄青霉素 (63%)、甲氧苄氨嘧啶 (57%)、链霉素 (45%)、恩诺沙星 (39%)、头孢菌素 (37%)、卡那霉素 (33%)、氯霉素 (20%)、新霉素 (11%)、阿莫西林 - 克拉维酸 (2%)、头孢呋

辛 (2%)。2009 年, Lee^[38] 从韩国的家畜粪便样本中分离得到了 37 株 *E.coli* O26 大肠杆菌和 25 株 *E.coli* O111 大肠杆菌。使用氨苄青霉素等 22 种抗生素对分离得到的大肠杆菌进行耐药性检测, 结果显示, 在 37 株 *E.coli* O26 中有 70% (26/37) 大肠杆菌对 1 种以上抗生素耐受, 在 25 株 *E.coli* O111 中有 60% (15/25) 对 1 种以上的抗生素耐受; 试验的 22 种抗生素中, 大肠杆菌表现出对氨苄青霉素耐药性最高, 其次为链霉素和四环素。De Jong 等^[39] 对来自欧洲几个不同国家的猪源、牛源和鸡源的共 1 465 株大肠杆菌进行了耐药性检测, 总体来看其对氨苄青霉素、四环素和甲氧苄氨嘧啶 - 磺胺甲恶唑的耐药性最高, 分别为 2.7%~52.6%、8.2%~66.4% 和 3.5%~52.0%。多重耐药情况根据各国样品的不同进行总结, 最常见的表型为对氨苄青霉素 - 氯霉素 - 四环素 - 甲氧苄啶和磺胺甲恶唑的耐药性, 其中在牛源中为 0.2%, 在猪源中为 6.7%, 在鸡源中为 6.6%。从大肠杆菌的多重耐药结果分析来看, 有 7 株菌 (0.5%) 对 5 种抗生素耐受, 有 2 株菌 (0.1%) 对 6 种抗生素耐受。

从我国及世界各地在畜牧养殖中大肠杆菌耐药性的报道情况来看, 家畜携带的大肠杆菌在世界范围内都具有很强的耐药性, 尤其对于一些养殖业中常用的抗生素, 普遍出现耐药性, 如阿莫西林、氨苄青霉素、复方新诺明、链霉素、四环素等, 对某些抗生素的耐药率甚至达到了 100%。并且出现了大量多重耐药菌株, 部分多重耐药株可耐 12 种抗生素, 这样无形中给出现疾病的家禽家畜在治疗方案的选择上增加了困难, 甚至可能演化出“超级细菌”, 给养殖户造成巨大经济损失。

1.3 极地环境中大肠杆菌的耐药性及多重耐药

科学技术的进步和经济水平的提高促进了人类对极端地区的探索和开发, 在取得一定科研成果的同时, 由人类的活动所带来的各种耐药细菌也影响着极端环境的原始微生物群落, 甚至改变当地的微生态^[40]。Bonedahl 等^[41] 在南极企鹅粪便中分离出的 42 株肠杆菌科细菌检测到了耐药性, 并由其实验结果分析得出了抗生素的选择压力和人为活动是影响细菌耐药性的先决条件的推论。Sjölund 等^[42] 从北极地区的鸟类粪便中分离得到的 8 株大肠杆菌中有 50% 对氨苄西林耐受, 对磺胺甲恶唑和甲氧苄氨嘧啶的耐药率为 37.5%, 另外对磷霉素、头孢泊肟等多种抗生素出现耐药性, 并且出现了 50% (4/8) 的多重耐药情况。其中, 在这 8 株大肠杆菌中出现

了耐受 8 种抗生素的菌株。Hernandez 和 González-Acuña^[43] 也对极地环境中的耐药性进行了总结归纳, 发现南极海水的大肠杆菌对一种或多种抗生素都表现出耐药性, 主要表现为对氨苄青霉素、四环素、链霉素和复方新诺明的耐药性, 同时也检测出了多重耐药菌株。Rabbia 等^[44] 对南极科考站周围海水中的大肠杆菌进行检测, 发现了这些大肠杆菌均具有耐药性, 其中对萘啶酮酸和四环素的耐药率最高, 其次是氨苄西林; 另外, 对头孢类、氨基糖苷类抗生素也表现出耐药性; 同时, 也出现了对氨苄西林 - 链霉素 - 磺胺类 - 甲氧苄氨嘧啶的多重耐药。有趣的是, 较高的耐药菌出现在了我国长城站附近的海域, 并且细菌计数上也明显高于其他站点, 有同时耐受 5 种抗生素的菌株被检出, 多重耐药菌株的百分率也明显高于其他站点, 并且 Rabbia 等还发现智利科考站检出的大肠杆菌耐药性与智利国内的大肠杆菌具有相同的耐药谱。这样的结果表明南极的智利科考站周围检出的大肠杆菌很可能是其科考人员进行科研活动时带入南极环境中的。

在极地环境中检测到的大肠杆菌具有耐药性, 并且出现了与普通地区中的大肠杆菌具有相同耐药谱的情况说明, 目前大肠杆菌的这些耐药性已经通过人类活动、鸟类迁徙或者其他的地球循环作用传播到了南北极地区的极端环境中, 甚至可能已经影响到原始环境下微生物群落。对极地气候以及原始的微生物群落造成的影响, 仍需要进行下一步的监测。

1.4 其他环境中大肠杆菌的耐药性及多重耐药

王玥等^[45] 在大连的星海浴场的海水样品中检测到了 8 株大肠杆菌, 其中所有大肠杆菌菌株均表现出耐药性, 并对所选抗生素中的 83.3% (10/12) 的抗生素耐药率超过了 50%, 对利福平的耐药率达到了惊人的 100%, 对复方新诺明的耐药率为 37.5%, 氯霉素的耐药率为 25%。通过分析大肠杆菌多重耐药情况发现, 87.5% (7/8) 的大肠杆菌对 3 种及其以上的抗生素表现出耐药性。da Costa Andrade 等^[46] 对巴西海水和沙滩中的大肠杆菌进行耐药性检测, 结果发现在全部 456 株大肠杆菌中有 56.6% 的菌株至少对一种抗生素耐药。在污染严重的 Gonzaguinha 浴场海水中, 有 67.5% 的菌株显示出对抗生素的耐药性, 这些菌株对氨苄青霉素 (22.5%)、链霉素 (15.0%) 和利福平 (15.0%) 的耐药性较高; 同时, 在该水域中也分离得到了对红霉素 (7.5%) 和四环素 (7.5%) 具有耐药性的大肠杆菌, 并且 19.5% 的菌株具有双重耐药, 2.1% 的菌株表现

出对3种抗生素的多重耐药；在沙滩中58.5%的菌株显示出对抗生素的耐药性，其中链霉素16.2%、氨苄青霉素20.8%、青霉素3.1%、庆大霉素7.7%、阿莫西林-克拉维酸10.8%。在污染较轻的Ilha Porchat浴场海水中，50%的菌株显示出对抗生素的耐药性，其中对氨苄青霉素和阿莫西林-克拉维酸的耐药率均为25%；在沙滩中，53.1%的菌株显示出对抗生素的耐药性，主要对氨苄青霉素(32.7%)和阿莫西林-克拉维酸(20.4%)耐药。

杨泽晓等^[47]对3份白鹭新鲜粪便中的大肠杆菌进行了分离纯化，并用K-B法对30种抗生素进行了耐药性检测。结果表明，3株白鹭源大肠杆菌对青霉素G、阿莫西林、万古霉素和洁霉素均表现耐药性，同时对常用的广谱抗生素都有二重以上耐药性。Guenther等^[48]采集了德国农村8种啮齿类哺乳动物和1种鼯鼠的粪便样品，从样品中分离得到共188株大肠杆菌，检测了其对抗生素的最小抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)，判断其耐药性。最终结果显示，分离的大肠杆菌对7种药物的耐药率分别为：氨苄青霉素(2%)、羧噻吩青霉素(3%)、链霉素(4%)、壮观霉素(3%)、复方新诺明(0.5%)、卡那霉素(0.5%)、四环素(1.5%)。其中有5.5%大肠杆菌表现为多重耐药大肠杆菌(耐药2种及2种以上)。Guenther等^[49]从欧洲野生鸟类的粪便中分离到187株鸟源大肠杆菌，并进行药物敏感性试验，发现这187株大肠杆菌中有80%对磺胺地索辛耐药。

以上研究表明，在抗生素使用量较少的地区环境和野生动物粪便中均已检出具有耐药性的大肠杆菌，这说明耐药大肠杆菌已经在不同环境中扩散分布，加之野生动物活动范围广、流动性较强，尤其是野生鸟类的迁徙行为，使其更容易接触到散落在环境当中的耐药性的大肠杆菌，甚至接触到含有耐药大肠杆菌的家禽家畜粪便，这在一定程度上加速了大肠杆菌耐药基因的传播和扩散。但是由于野生动物与抗生素的接触相对较少，对野生动物及时有效的进行大肠杆菌耐药性的监控，可以反映出耐药大肠杆菌以及耐药基因向环境扩散的程度。

2 总结与展望

通过综述国内外各种环境中耐药性大肠杆菌的现状，我们不难发现耐药性大肠杆菌已经遍及我们生活的各个环境。遗传学上定义“诱发突变”为

药物导致的可遗传的变化；而在一定培养条件下，菌群生长过程中细菌生理特性或形态发生的，可持续一定时间的变化则定义为“适应性变异”^[50]。CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, USA) 以大量药物敏感性试验测试^[51]结果的概率统计值表征“敏感-中介-耐药”(The Breakpoint For S-I-R)，但应用何检测方法可由菌群生长过程的不同得以区分上述作用的机制，也是至今未能解决的难题^[52]。耐药性大肠杆菌给我们的生活带来了多种危害，同时多重耐药菌株的高出现率也对现有的医疗条件和手段产生巨大的影响，致使临床用药困难。我国的抗生素使用量更是占全球一半以上，人均使用量是西方国家的5~8倍^[53]，作为抗生素使用大国，虽然我国早在2012年8月就颁布实施了《抗菌药物临床应用管理办法》^[54]，但是部分监管不严的药店抗生素随意售卖的现象依然存在，完善药店管控的法律法规同样重要。如何控制，甚至缓解现在这种耐药菌不断增加的窘境，是我们接下来要着重思考的问题。令人欣慰的是，现在已经有研究人员通过研究大肠杆菌的生理异质性为临床药物的合理使用提供了理论依据^[55]，并且也有学者利用中药^[56-57]使原本具有耐药性的大肠杆菌恢复了对抗生素的敏感性。基于对严峻的大肠杆菌耐药性的现状评述，建议微生物学、生物化学、分子生物学等多个学科针对耐药性发生的机理及药物敏感性试验测试方法开展协同研究，为解决此难题开创一条新路。

[参 考 文 献]

- [1] 颜光美. 药理学[M]. 北京: 高等教育出版社, 2011
- [2] 赵明秋, 沈海燕, 潘文, 等. 细菌耐药性产生的原因、机制及防治措施. 中国畜牧兽医, 2011, 38: 177-81
- [3] Casali N, Nikolayevskyy V, Balabanova Y, et al. Microevolution of extensively drug-resistant tuberculosis in Russia. *Genome Res*, 2012, 22: 735-45
- [4] Gandhi NR, Nunn P, Dheda K, et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. *Lancet*, 2010, 375: 1830-43
- [5] Riesenfeld CS, Goodman RM, Handelsman J. Uncultured soil bacteria are a reservoir of new antibiotic resistance genes. *Environ Microbiol*, 2004, 6: 981-9
- [6] 金建玲, 高培基. 选择条件下细菌突变的研究. 自然杂志, 2002, 24: 320-4
- [7] Martinez J, Sanchez M, Martinez-Solano L, et al. Functional role of bacterial multidrug efflux pumps in microbial natural ecosystems. *Fems Microbiol Rev*, 2009, 33: 430-49
- [8] 刘五高, 丁友法, 刘爱霞, 等. 质粒介导的耐药基因水平传播研究进展. 中国卫生检验杂志, 2015, 25: 1288-92

- [9] 朱阵, 曹明泽, 张吉丽, 等. 细菌耐药性研究进展. 中国畜牧兽医, 2015, 42: 3371-6
- [10] Persing DH, Tenover FC, Versalovic J, et al. Molecular microbiology [M]. Washington DC: ASM Press, 2003: 5
- [11] Nikaido H. Prevention of drug access to bacterial targets: Permeability barriers and active efflux. Science, 1994, 264: 382-8
- [12] Spratt BG. Resistance to antibiotic mediated by target alterations. Science, 1994, 264: 388-93
- [13] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2014年CHINET中国细菌耐药性监测. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15: 401-10
- [14] 刘佳, 陈霞, 赵爱兰, 等. 河南省某地区健康人源及动物源肠球菌种属分布及耐药性差异研究. 中国畜牧兽医, 2014, 41: 172-6
- [15] Cabello FC. Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment. Environ Microbiol, 2006, 8: 1137-44
- [16] Singer RS, Finch R, Wegener HC, et al. Antibiotic resistance-the interplay between antibiotic use in animals and human beings. Lancet Infect Dis, 2003, 3: 47-51
- [17] Giudice AL, Casella P, Bruni V, et al. Response of bacterial isolates from Antarctic shallow sediments towards heavy metals, antibiotics and polychlorinated biphenyls. Ecotoxicology, 2013, 22: 240-50
- [18] 陶玲. 天山一号冰川底部融水及沉积层可培养细菌多样性研究[D]. 新疆: 石河子大学, 2015
- [19] Pal C, Bengtssonpalme J, Kristiansson E, et al. The structure and diversity of human, animal and environmental resistomes. Microbiome, 2016, 4: 54
- [20] Blanco M, Blanco JE, Mora A, et al. Serotypes, virulence genes, and intimin types of Shiga toxin(verotoxin)-producing *Escherichia coli* isolates from healthy sheep in Spain. J Clin Microb, 2003, 41: 1351-6
- [21] 王冰, 修志龙, 唐焕文. 致病性大肠杆菌O157:H7的基本特性与基因组研究进展. 自然杂志, 2003, 25: 164-6
- [22] Huddleston JR. Horizontal gene transfer in the human gastrointestinal tract: Potential spread of antibiotic resistance gene. Infect Drug Resist, 2014, 7: 167-76
- [23] 李德喜, 李新生, 杜向党, 等. 氨基糖苷类药物高水平耐药16S rRNA甲基化酶基因在动物源大肠杆菌中的检测. 江西农业学报, 2009, 21: 4-6
- [24] Cheng VC, Wong SC, Ho PL, et al. Strategic measures for the control of surging antimicrobial resistance in Hong Kong and mainland of China. Emerg Microbes Infect, 2015, 4: e8
- [25] Gelband H, Laxminarayan R. Tackling antimicrobial resistance at global and local scales. Trends Microbiol, 2015, 23: 524-6
- [26] 张小江, 杨启文, 孙宏莉, 等. 2014年北京协和医院细菌耐药性监测. 中国感染与化疗杂志, 2016, 3: 315-22
- [27] 李耘, 吕媛, 薛峰, 等. 卫生部全国细菌耐药监测网(Mohnarín) 2011-2012年革兰阴性菌耐药监测报告. 中国临床药理学杂志, 2014, 30: 260-77
- [28] 张勋, 林吴兵, 孙念, 等. 2015年安徽省细菌耐药监测分析. 安徽医药, 2016, 20: 1944-9
- [29] Meumann EM, Mitchell BG, McGregor A, et al. Urinary *Escherichia coli* antimicrobial susceptibility profiles and their relationship with community antibiotic use in Tasmania, Australia. Int J Antimicrob Agents, 2015, 46: 389-93
- [30] Bidell MR, Palchak M, Mohr J, et al. Fluoroquinolone and third-generation-cephalosporin resistance among hospitalized patients with urinary tract infections due to *Escherichia coli*: do rates vary by hospital characteristics and geographic region? Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60: 3170-3
- [31] Edelsberg J, Weycker D, Barron R, et al. Prevalence of antibiotic resistance in US hospitals. Diagn Microbiol Infect Dis, 2014, 78: 255-62
- [32] 抗菌药物临床应用指导原则. 抗菌药物临床应用指导原则[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015
- [33] 欧阳范献, 陈允凤, 卜平凤, 等. 4年中海口地区产超广谱 β -内酰胺酶阳性菌检测及其耐药性分析. 中华医院感染学杂志, 2005, 15: 85-8
- [34] 盖文燕, 王娟, 曲志娜, 等. 山东地区大肠杆菌的耐药性及分子分型研究. 中国食品卫生杂志, 2015, 2: 109-14
- [35] 杨汉春, 吴清明, 查振林, 等. 鸡源大肠杆菌的多重耐药谱与耐药基因分析[C]//曹殿军. 中国畜牧兽医学会禽病学分会第11次学术研讨会论文集. 北京: 中国农业出版社, 2002: 621
- [36] 刘玉庆, 骆延波, 齐静, 等. 2012年第一季度山东省肉鸡集团公司鸡源大肠杆菌抗药性监测报告. 家禽科学, 2012: 41-3
- [37] Cantekin Z, Sareyyupoglu B, Jahed R. 鸡大肠杆菌分离株对四环素的耐药性研究[C]//王宏俊. 第15届世界禽病大会、中国畜牧兽医学会2007年学术年会论文集. 北京: 中国农业出版社, 2007: 1-336
- [38] Lee JH. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* O26 and O111 isolates from cattle and their characteristics. Vet Microbiol, 2009, 135: 401-5
- [39] De Jong A, Bywater R, Butty P, et al. A pan-European survey of antimicrobial susceptibility towards human-use antimicrobial drugs among zoonotic and commensal enteric bacteria isolated from healthy food-producing animals. J Antimicrob Chemother, 2009, 63: 733-44
- [40] Vincent WF. Non-indigenous microorganisms in the Antarctic: assessing the risks. Trends Microbiol, 2011, 19: 540-8
- [41] Bonnedahl J, Olsen B, Waldenström J, et al. Antibiotic susceptibility of faecal bacteria in Antarctic penguins. Polar Biol, 2008, 31: 759-63
- [42] Sjölund M, Bonnedahl J, Hernandez J, et al. Dissemination of multidrug-resistant bacteria into the Arctic. Emerg Infect Dis, 2008, 14: 70-2
- [43] Hernandez J, González-Acuña D. Anthropogenic antibiotic resistance genes mobilization to the polar regions. Infect Ecol Epidemiol, 2016, 6: 32112
- [44] Rabbia V, Bello-Toledo H, Jiménez S, et al. Antibiotic resistance in *Escherichia coli* strains isolated from Antarctic bird feces, water from inside a wastewater treatment plant, and seawater samples collected in the Antarctic Treaty area. Polar Sci, 2016, 10: 123-31
- [45] 王玥, 苏洁, 明红霞, 等. 大连星海浴场中大肠杆菌耐药

- 性分析. 海洋环境科学, 2016, 35: 113-6
- [46] da Costa Andrade V, Del Busso Zampieri B, Ballesteros ER, et al. Densities and antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolated from marine waters and beach sands. *Environ Monit Assess*, 2015, 187: 1-10
- [47] 杨泽晓, 庞歌, 王印, 等. 白鹭大肠埃希菌的分离鉴定与药敏试验. *动物医学进展*, 2010, 31: 118-20
- [48] Guenther S, Grobbel M, Heidemanns K, et al. First insights into antimicrobial resistance among faecal *Escherichia coli* isolates from small wild mammals in rural areas. *Sci Environ*, 2010, 408: 3519-22
- [49] Guenther S, Grobbel M, Lübke-Becker A, et al. Antimicrobial resistance profiles of *Escherichia coli* from common European wild bird species. *Vet Microbiol*, 2010, 144: 219-5
- [50] Jakobsen L, Sandvang D, Jensen VF, et al. Gentamicin susceptibility in *Escherichia coli*, related to the genetic background: problems with breakpoints. *Clin Microbiol Infect*, 2007, 13: 830-2
- [51] Jorgensen JH. Who defines resistance? The clinical and economic impact of antimicrobial susceptibility testing breakpoints. *Semin Pedia Infect Dis*, 2004, 15: 105-8
- [52] Levy SB. Factors impacting on the problem of antibiotic resistance. *J Antimicrobial Chemotherapy*, 2002, 49: 25-30
- [53] Zhang QQ, Ying GG, Pan CG, et al. Comprehensive evaluation of antibiotics emission and fate in the river basins of China: source analysis, multimedia modeling, and linkage to bacterial resistance. *Environ Sci Technol*, 2015, 49: 6772-82
- [54] 中华人民共和国卫生部. 抗菌药物临床应用管理办法. *中华临床感染病杂志*, 2012, 29: 109-12
- [55] 刘玉庆, 张怀强, 沈建忠, 等. 大肠杆菌群体的生理异质性对药敏实验的影响. *中国科学: 生命科学*, 2007, 37: 524-9
- [56] 宁官保, 牛艺儒, 张鼎, 等. 鸡源大肠杆菌耐药性分析及中药对大肠杆菌耐药性消除作用的研究. *畜牧兽医学报*, 2015, 46: 1018-25
- [57] 韦嫔, 谭艾娟, 黄弘宇, 等. 五倍子降低大肠杆菌耐药性的效果. *贵州农业科学*, 2015, 43: 137-9