

## 鼠伤寒沙门菌多重耐药性机制研究进展

郭云昌 刘秀梅

(中国疾病预防控制中心营养与食品安全所,北京 100050)

**摘要:** AcrAB 外流泵系统的过度表达和拓扑异构酶基因突变是导致鼠伤寒沙门菌产生多重耐药性(MAR)的重要原因。AcrAB 外流泵系统的合成有多重耐药调节子(*marRAB*)调控, AcrAB 与多种抗生素的耐药有关。拓扑异构酶(topoisomerase)的突变主要与氟喹诺酮类药物的耐药性有关,突变主要发生在 *gyrA*, *parC* 基因上。

**关键词:** 沙门氏菌;鼠伤寒;药物耐受性;突变;DNA 拓扑异构酶(ATP 水解)

### Progress of chromosomally mediated multiple antibiotic resistance

in *Salmonella typhimurium*

Guo Yunchang, Liu Xiumei

(National Institute for Nutrition and Food Safety, Chinese CDC, Beijing 100050, China)

**Abstract:** Chromosomally mediated multidrug resistance in *Salmonella typhimurium* is generally attributed to the overexpression of the *acrAB* locus and the mutation in topoisomerase genes. The *acrAB* locus encode the efflux pump AcrAB, which confers multidrug tolerance, controlled by the regulon *marRAB*. Mutation in the gyrase and topoisomerase IV lead to fluoroquinolones resistance, mainly arise in *gyrA* and *parC* genes.

**Key Words:** *Salmonella typhimurium*; Drug Tolerance; Mutation; DNA Topoisomerase (ATP - Hydrolysing)

由于抗生素作为动物饲料添加剂的广泛使用,目前沙门菌属产生了严重的耐药性,特别是鼠伤寒沙门菌对氯霉素、氨基青霉素等普通抗生素及磺胺类药物普遍耐药,对氟喹诺酮类药物耐药的病例亦日益增多,对一二代头孢菌素亦明显耐药。近年在英国、美国暴发流行的鼠伤寒沙门菌 DT104,携带对氨基西林、氯霉素、链霉素、磺胺和四环素耐药的染色体基因,而且 DT104 的耐药谱还在扩大,对甲氧苄啶和氟喹诺酮耐药的菌株也已有报道。<sup>[1]</sup>另外,在美国发现了首例耐三代头孢菌素(头孢曲松)的沙门菌感染病例,分离到耐 13 种药物的沙门菌株。氟喹诺酮及三代头孢菌素是治疗沙门菌感染的重要药物,因此沙门菌对该两类药物产生多重耐药应给予特别的注意。沙门菌多重耐药菌株的出现、耐药谱的扩大,给沙门菌感染的治疗带来了很大困难,同时使治疗成本大大增加,已引起各国政府的高度关注。<sup>[2]</sup>

细菌多重耐药性(multiple antibiotic resistance, MAR)的获得主要与质粒基因和染色体基因突变有关。质粒基因导致对单个抗生素的耐药,染色体基因突变会改变细胞靶位,激活相关基因表达导致对多种抗生素的耐药。<sup>[3]</sup>目前,已阐明的鼠伤寒沙门菌多重耐药机制与染色体基因有关的主要包括 AcrAB - TolC 外流泵系统的过度表达和拓扑异构酶(topoisomerase)基因突变。<sup>[4]</sup>在革兰阴性杆菌细胞外膜上许多孔蛋白如 OmpF、OmpC 等,这些孔蛋白允许溶质(包括抗生素)进入细胞内,同时还有外流泵系统(Efflux pump),将代谢产物或抗生素等有毒物质泵出细胞外,这是细菌存活和应对环境压力不可缺少的自我保护系统。当面临抗生素等压力应激时,少数细菌染色体的局部抑制基因发生突变,激活外流泵系统的过度表达,抑制孔蛋白表达,使抗生素无法进入细菌内发挥作用。拓扑异构酶中的回旋酶(gyrase)和拓扑异构酶 IV 是细菌复制过程中不可缺少

基金项目:国家科技部社会公益项目(2002DIA30016)。

作者简介:郭云昌 男 博士生

通讯作者:刘秀梅 女 研究员 课题负责人

This work was supported by the Grant from National Science and Technology Program Funds of Ministry of Science and Technology, China. (2002DIA30016)

中国食品卫生杂志

CHINESE JOURNAL OF FOOD HYGIENE

2004 年第 16 卷第 5 期

的关键酶,与细菌 DNA 结合形成酶 - DNA 复合体,负责在共价闭环双链中引入负超螺旋。<sup>[5]</sup>有些抗生素会作用于拓扑异构酶,影响复合体的形成,起到抑菌作用,但当染色体上的拓扑异构酶基因发生突变时,抗生素会失去作用靶位,导致耐药性的产生。目前已知鼠伤寒沙门菌对四环素、氯霉素、 $\beta$ -内酰胺类、氟喹诺酮类等抗生素的耐药性与 AcrAB - TolC 外流泵系统的过度表达有关;对氟喹诺酮类药物的耐药性与拓扑异构酶基因的突变有关。<sup>[4]</sup>

1 AcrAB - TolC 外流泵系统 外流泵系统与细菌耐药的关系已从许多细菌得到证实,如大肠杆菌的 AcrAB - TolC、AcrEF - TolC、EmrB、EmrD 等外流泵系统,假单胞杆菌的 MexAB - OprM、MexCD - OprJ、MexEF - OprN、MexXY - OprM 等外流泵系统,肺炎链球菌的 PmrA 外流泵系统等。其中研究最清楚的是大肠杆菌的 AcrAB - TolC 外流泵系统。在大肠杆菌中有 60 个染色体基因组成多重耐药调节子 (*mar*),大肠杆菌多重耐药表型的出现,与孔蛋白 OmpF 表达的减少,外流泵 *acrAB* 基因的过度表达有关。<sup>[6]</sup>

而鼠伤寒沙门菌具有同大肠杆菌相似的 AcrAB 系统,研究发现两组相关调节子 *marRAB* 和 *soxRS* 与大肠杆菌和鼠伤寒沙门菌的多重耐药有关。<sup>[3]</sup>鼠伤寒沙门菌和大肠杆菌的 *marRAB* 基因结构和功能相似,*SoxRS* 基因具有很近的同源性。<sup>[7]</sup>

在大肠杆菌和鼠伤寒沙门菌 *mar* 基因中,操纵基因 *marO* 两侧有两个不同的操纵子,一侧为 *marC* 操纵子,编码一种无明显功能的膜内在蛋白 MarC,但可能与其他一些菌株的多重耐药表型有关。另一侧是由多个操纵子组成的调节子 *marRAB*,编码多种调节蛋白。MarR 是抑制子,当面临抗生素等压力应激时,它介导的抑制减弱,并刺激激活子 MarA 的合成。<sup>[3]</sup> MarA 与 *marO* 操纵基因中多重耐药框 (*mar-box*) 结合,MarA 能够激活 *marRAB* 的转录。MarA 与多重耐药框中的其他激活子(如 *SoxS* 和 *Rob*) 一起调控 *marRAB* 基因的表达。*acrAB* 基因由 *marRAB* 控制,编码多药物外流泵 AcrAB。外膜蛋白 TolC 是 AcrAB 的外流通道,是保持对抗生素耐受所必需的。<sup>[1]</sup>

*SoxRS* 调节子负责应对氧化和亚硝基化压力应激,*SoxS* 是激活子,控制着鼠伤寒沙门菌中 15 个基因,大肠杆菌中的 39 个基因。<sup>[7,8]</sup> MarA 和 *SoxS* 都是 AraC 转录激活子家族成员,MarA 也能激活许多 *SoxS* 负责的压力应激基因。<sup>[9]</sup> 同时,MarA 和 *SoxS* 的过度表达激活了 *MicF* 基因,它编码的一段反义 RNA 会抑制外膜孔蛋白 OmpF 的合成。<sup>[3]</sup> 可见,在大肠杆菌和鼠伤寒沙门菌中 *marRAB*、*soxRS*、*acrAB*、*tolC* 基因

的表达都是由 MarA、*SoxS* 激活子调控的。<sup>[10-13]</sup>

Etienne Graud 等在含有不同浓度抗生素的 Mueller - Hinton (MH) 琼脂平板上培养鼠伤寒沙门菌 BN18,获得 3 株突变株 (BN18/21, BN18/41, BN18/71),发现随着抗生素浓度和筛选次数的增加,与亲代相比,突变株 AcrA 的表达水平随之增加,同时对氟喹诺酮类药物(包括萘啶酮酸,环丙沙星和 Enrofloxacin)、四环素、氯霉素和  $\beta$ -内酰胺类抗生素(包括盘尼西林,羧苄西林,cefotaxime)的最低抑菌浓度 (minimal inhibitory concentration, MIC) 也逐渐提高,说明 AcrAB 的过度表达与鼠伤寒沙门菌的 MAR 有关。<sup>[11]</sup> Nakaido, H 等也发现 AcrAB 过度表达的鼠伤寒沙门菌突变株同亲代相比,可增强对氟喹诺酮类药物、四环素、氯霉素、 $\beta$ -内酰胺类抗生素的耐药性,同时发现对具有亲脂链的  $\beta$ -内酰胺类抗生素(如氯唑西林, nafcillin)的耐药性增加的同时,而对具有亲水链的  $\beta$ -内酰胺类抗生素(如盘尼西林 N, 头孢唑啉)几乎没有影响,提示 AcrAB 对排出的抗生素分子结构具有选择性。<sup>[14]</sup> Lacroix 等构造的一株 *acrB* 基因灭活鼠伤寒沙门菌突变株,失去了在胆盐和化学去污剂存在下存活的能力,增加了对抗生素的敏感性。<sup>[15,16]</sup> Koutsolioutsou 等通过构造使 *SoxRS* 过度表达,可使沙门菌耐药性增加。<sup>[9]</sup> 大肠杆菌或鼠伤寒沙门菌在抗生素压力应激下,染色体局部抑制基因发生突变,在 MarA、*SoxS* 激活子的调控下, OmpF 表达减少,很少的抗生素能进入细胞,同时 AcrAB 表达增加,更多的抗生素被排出细胞,导致 MAR 的产生。<sup>[3]</sup>

目前对其他的沙门菌外流泵系统还不是很清楚。在大肠杆菌中 *acrD* 和 *acrEF* 基因座也同样编码外流泵,已知 AcrD 是氨基糖甙抗生素的外流泵。<sup>[17]</sup> AcrE 和 AcrB 的一致性达到 65%; AcrF 与 AcrA 的一致性达到 77%。基因分析表明鼠伤寒沙门菌 LT2 的 AcrB 和 AcrF 与大肠杆菌的同源一致性分别达到 96% 和 88%,而且 AcrB 和 AcrF 的一致性达到 80%。鼠伤寒沙门菌 LT2 AcrD 与 AcrB 和 AcrF 的一致性分别达到 64% 和 65%。在大肠杆菌中 AcrA 与 AcrF 或 AcrD 互相作用,形成功能更大的外流泵系统。<sup>[9]</sup> Deborah J Eaves 等发现在鼠伤寒沙门菌突变株中 AcrA 表达的增加引起 AcrB、AcrF 和 AcrD 表达的增加,在切除 *acrB* (或 *acrF*) 时,可增加 *acrF* 和 *acrD* (或 *acrB* 和 *acrD*) 的表达水平。另外对一些鼠伤寒沙门菌 MAR 突变株的研究发现其孔蛋白 OmpF 的表达减少,而有的却没有变化,<sup>[18]</sup> 这些提示在鼠伤寒沙门菌可能还存在其他的与 AcrAB 外流泵相似的系统。

## 2 拓扑异构酶突变

它们都是有两种亚基组成的四聚体结构,分别为 GyrA, GyrB 和 ParC, ParE,<sup>[19]</sup> 氟喹诺酮类药物奈啶酮酸(Nalidixic acid)、环丙沙星(ciprofloxacin) 等是临床治疗鼠伤寒沙门菌病的一线药物,其作用位点是细菌体内的 DNA 回旋酶(DNA gyrase)和拓扑异构酶 IV。<sup>[20]</sup> 氟喹诺酮类药物可与酶-DNA 复合体结合,影响负超螺旋的引入,阻止细菌复制。<sup>[21]</sup> 但随着氟喹诺酮类药物的广泛应用,鼠伤寒沙门菌耐药株随之出现,特别是在发展中国家,由于临床治疗和畜牧养殖业对抗生素的滥用,鼠伤寒沙门菌耐药株有逐渐扩大之势。<sup>[20]</sup>

研究发现大部分氟喹诺酮类药物耐药株在编码 DNA 回旋酶的基因(*gyrA*, *gyrB*)上发生了点突变,特别是 *gyrA* 基因。<sup>[22]</sup> Joaquim Ruiz 等<sup>[23]</sup> 从长须鲸肉中分离出 5 株多重耐药株,其中 4 株对奈啶酮酸有耐药性,通过对 *gyrA* 和 *parC* 序列分析发现, *gyrA* 有单个点突变(Asp87 Gly), *parC* 没有发生突变。在对法国 1995 年~1996 年从病人和动物分离到的共 309 株鼠伤寒沙门菌耐药谱测定后发现,有 41 株对奈啶酮酸耐药,但对环丙沙星敏感,序列分析结果显示其中 19 株耐药程度最高的菌株(MIC (256 (g/mL) 在 *gyrA* 基因 Ser83 或 Asp87 位点发生突变。<sup>[24]</sup> Fernando Reyna 等将鼠伤寒沙门菌野生株 Su694 在含有奈啶酮酸的琼脂平板上培养,筛选出 6 株突变株(Su701、Su702、Su703、Su704、Su705、Su706),其中 5 株 *gyrA* 基因发生了单个点突变(Ser83 Phe, Ser83 Tyr, Asp87 Asn, Asp87 Tyr, Gly81 Ser),一株同时发生了 2 个点突变(Ala67 Gly 和 Gly81 Ser),除 Gly81 Ser 突变株以外,其他突变株对奈啶酮酸的 MIC > 512 μg/mL。<sup>[21]</sup> *gyrA* 基因上的 Ser83 和 Asp87 两个位点对氟喹诺酮高耐药性的产生是非常重要的。<sup>[21, 25, 26]</sup> 其他位点的突变只能导致很低的耐药水平,而有的耐药菌株 *gyrA* 基因没有突变,说明其他的耐药机制在发挥作用,如 AcrAB-TolC 外流泵系统的过度表达、拓扑异构酶 IV 基因突变(*parC*, *parE*)。<sup>[22, 27]</sup>

在革兰阴性菌中拓扑异构酶 IV 基因很少发生突变,即使发生突变也晚于 *gyrA*, 因为氟喹诺酮类药物的主要靶位是回旋酶,<sup>[28]</sup> *parC* 和 *parE* 单独突变导致的耐药水平也较低,但与 *gyrA* 突变或其他耐药机制如 AcrAB-TolC 外流泵系统的过度表达同时发生会显著提高耐药水平。J M Ling 等<sup>[22]</sup> 对香港 1990 年~2001 年分离到的 14 株鼠伤寒沙门菌的氟喹诺酮耐药基因 *gyrA*, *gyrB*, *parC*, *parE* 序列进行了分析,结果发现在 *gyrA*, *parC*, *parE* 上分别发生了单个或 2 个点突变, *gyrA* 有单个位点发生突变的菌株

(Ser83 Phe 或 Asp87 Asn) 与 *gyrA* 上的 2 个位点(Ser83 Phe, Asp87 Asn)、*parC* 上的 1 个位点(Ser80 Arg) 或 *gyrA* 上的 2 个位点(Ser83 Phe, Asp87 Gly)、*parC* 上的 1 个位点(Ser80 Arg)、*parE* 上的 1 个位点(Ser458 Pro) 同时发生突变的菌株比较,对环丙沙星的 MIC 逐渐提高,从 0.12 μg/mL 上升到 32 μg/mL;说明 *gyrA* 上 2 个位点与 *parC* 和/或 *parE* 上的单个位点同时发生突变会显著提高鼠伤寒沙门菌突变株对环丙沙星的耐药水平。<sup>[19]</sup> 但在 *gyrA* 没有发生突变,只有 *parC* 发生突变时环丙沙星的 MIC < 0.12 μg/mL。很少见到 *gyrB*、*parE* 发生突变的报道,它们可能对耐药的产生起到某种辅助作用。<sup>[22]</sup>

## 3 讨论

细菌的耐药性主要通过质粒介导,或宿主染色体基因发生突变获得。<sup>[29]</sup> 多重耐药性的产生可能是一种机制所导致,也可能是多种机制的共同作用的结果。目前对多重耐药机制研究最清楚的是大肠杆菌,特别是由染色体基因介导的 AcrAB-TolC 外流泵系统的过度表达和拓扑异构酶基因突变,而鼠伤寒沙门菌的多重耐药机制与大肠杆菌较为相似。鼠伤寒沙门菌多重耐药株往往是两种突变同时存在, AcrAB-TolC 外流泵系统的过度表达导致对四环素、氯霉素、-内酰胺类等抗生素的耐药性,两种突变协同作用导致对氟喹诺酮类药物的高耐药水平。<sup>[3, 6, 30]</sup> 氟喹诺酮类药物的作用靶位是拓扑异构酶,当拓扑异构酶基因发生突变时便失去作用,同时过度表达的 AcrAB-TolC 等外流泵系统会将细菌无法代谢的氟喹诺酮类药物排出,降低了细胞内抗生素的浓度。对有些抗生素的耐药性是由染色体基因突变和质粒携带的耐药基因共同作用的结果,如 -内酰胺类抗生素,除由外流泵排出外,质粒携带的 *ampC* 类基因会表达 -内酰胺酶,降解抗生素。所以高耐药和多重耐药鼠伤寒沙门菌(如 DT104) 的出现是多种耐药机制协同作用的结果。

现已阐明了多重耐药调节子(*mar*) 中 *marRAB* 调节子的调控表达机制,但对 *mar* 中其他操纵子如 *marC* 等在多重耐药产生中的作用还不清楚, *marC* 无法独立导致耐药性的产生,可能对激活子 MarA 的表达起到某种调节作用,同时也受到 MarA 的调控。在细菌面临应激压力时,操纵基因 *marO* 或抑制基因 *marR* 的突变都会激活激活子的表达, MarA、SoxS 等激活子协同作用,通过与操纵基因 *marO* 结合,激活 *mar* 基因座的转录,对它们之间的结合部位、如何发挥作用及转录的起始位点等还需进一步

阐明。拓扑异构酶基因 *gyrA*、*parC* 突变,在产生氟喹诺酮类药物耐药中起到主要作用,*gyrB*、*parE* 基因突变的报道较少,它们的序列可能是相对保守序列,对氟喹诺酮类药物具有较高的耐受性,这对新抗生素的研制,对抗生素作用靶位的选择是十分重要的。有些菌株虽然存在拓扑异构酶基因突变,但没有出现对氟喹诺酮类药物的耐受表型,说明其他机制在发挥作用。

总之,鼠伤寒沙门菌多重耐药性的产生及其调控是非常复杂的,染色体基因突变仅仅是外在表现,而实质上是全局调节(global regulation)的结果,这也说明耐药性是细菌在长期进化过程中形成的自我保护功能。

### 参考文献:

- [ 1 ] Winokur P L , Brueggemann A , DeSalvo D L , et al. Animal and human multidrug-resistant , cephalosporin-resistant *Salmonella* isolates expressing a plasmid-mediated CMY- 2 *ampC* - lactamase [ J ]. *Antimicrob Agents Chemother* , 2000 , 44 :2777 —2783.
- [ 2 ] 高光. 畜禽食源性细菌耐药性与食品安全现状及对策 [ J ] [ DB/OL ]. 中国禽业导刊 , 2003 , 20 ( 4 ) . <http://www.ivdc.gov.cn>.
- [ 3 ] Koutsolioutsou A , Martins E A , White D G , et al. A *soxRS*-constitutive mutation contributing to antibiotic resistance in a clinical isolate of *Salmonella enterica* ( serovar *typhimurium* ) [ J ]. *Antimicrob Agents Chemother* , 2001 , 45 : 38 —43.
- [ 4 ] Briggs C E , Fratamico P M. Molecular characterization of an antibiotic resistance gene cluster of *Salmonella typhimurium* DT104 [ J ]. *Antimicrob Agents Chemother* , 1999 , 43 :846 —849.
- [ 5 ] Tosini F , Visca P , Luzzi I , et al. Class 1 integron-borne multiple-antibiotic resistance carried by *incFI* and *incL/M* plasmids in *Salmonella enterica* serotype *typhimurium* [ J ]. *Antimicrob Agents Chemother* , 1998 , 42 :3053 —3058.
- [ 6 ] Alekshun M N , Levy S T. Regulation of chromosomally mediated multiple antibiotic resistance: the *mar* regulon [ J ]. *Antimicrob Agents Chemother* , 1997 , 41 :2067 —2075.
- [ 7 ] Pomposiello P J , Demple B. Identification of *SoS*-regulated genes in *Salmonella enterica* serotype *typhimurium* [ J ]. *J Bacteriol* , 2000 , 182 :23 —29.
- [ 8 ] Ding H , Demple B. Direct nitric oxide signal transduction via nitrosylation of iron-sulfur centers in the *SoxR* transcription activator [ J ]. *Proc Natl Acad Sci USA* , 2000 , 97 : 5146 —5150.
- [ 9 ] Eaves D J , Ricci V , Piddock L J V. Expression of *acrB* , *acrF* , *acrD* , *marA* , and *soxS* in *Salmonella enterica* serovar *typhimurium*: role in multiple antibiotic resistance [ J ]. *Antimicrob Agents Chemother* , 2004 , 48 :1145 —1150.
- [ 10 ] Aono R , Tsukagoshi N , Yamamoto M. Involvement of outer membrane protein TolC, a possible member of the *mar-sox* regulon, in maintenance and improvement of organic solvent tolerance of *Escherichia coli* K- 12 [ J ]. *J Bacteriol* , 1998 , 180 :938 —944.
- [ 11 ] Fralick J A. Evidence that TolC is required for functioning of the Mar/AcrAB efflux pump of *Escherichia coli* [ J ]. *J Bacteriol* , 1996 , 178 :5803 —5805.
- [ 12 ] Okusu H , Ma D , Nikaido H. AcrAB efflux pump plays a major role in the antibiotic resistance phenotype of *Escherichia coli* multiple antibiotic resistance (Mar) mutants [ J ]. *J Bacteriol* , 1996 , 178 :306 —308.
- [ 13 ] White D G , Goldman J D , Demple B , et al. Role of the *acrAB* locus in organic solvent tolerance mediated by overexpression of *marA* , *soxS* , or *robA* in *Escherichia coli* [ J ]. *J Bacteriol* , 1997 , 179 :6122 —6126.
- [ 14 ] Nikaido H , Basina M , Nguyen V , et al. Multidrug efflux pump AcrAB of *Salmonella typhimurium* excretes only those beta-lactam antibiotics containing lipophilic side chains [ J ]. *J Bacteriol* , 1998 , 180 :4686 —4692.
- [ 15 ] Lacroix F J C , Avoyne C , Pinault C , et al. *Salmonella typhimurium* *TnpA* mutants with increased sensitivity to biological and chemical detergents [ J ]. *Res Microbiol* , 1995 , 146 :659 —670.
- [ 16 ] Lacroix F J C , Cloeckert A , Grepinet O , et al. *Salmonella typhimurium* *acrB*-like gene: identification and role in resistance to biliary salts and detergents and in murine infection [ J ]. *FEMS Microbiol Lett* , 1996 , 135 :161 —167.
- [ 17 ] Rosenberg E Y , Ma D , Nikaido H. AcrD of *Escherichia coli* is an aminoglycoside efflux pump [ J ]. *J Bacteriol* , 2000 , 182 :1754 —1756.
- [ 18 ] Lacroix F J C , Cloeckert A , Grepinet O , et al. *Salmonella typhimurium* *acrB*-like gene: identification and role in resistance to biliary salts and detergents and in murine infection [ J ]. *FEMS Microbiol* , 1996 , 135 :161 —167.
- [ 19 ] Heisig P. Genetic evidence for role of *parC* mutations in development of high-level fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* [ J ]. *Antimicrob Agents Chemother* , 1996 , 40 : 879 —885.
- [ 20 ] Hirose K , Hashimoto A. DNA sequence analysis of DNA gyrase and DNA topoisomerase IV quinolone resistance-determining regions of *Salmonella enterica* serovar *typhi* and Serovar *paratyphi A* [ J ]. *Antimicrob Agents Chemother* , 2002 , 46 :662 —666.
- [ 21 ] Reyna F , Huesca M , Gonzalez V , et al. *Salmonella typhimurium* *gyrA* mutation associated with fluoroquinolone resistance [ J ]. *Antimicrob Agents Chemother* , 1995 , 39 :1621 —1623.
- [ 22 ] Ling J M , Chan E M , Lam A W , et al. Mutations in topoisomerase genes of fluoroquinolone-resistant *Salmonella* in Hong Kong [ J ]. *Antimicrob Agents Chemother* , 2003 , 47 :

- 3567—3573.
- [23] Ruiz J, Capitano L. Mechanisms of resistance to ampicillin, chloramphenicol and quinolones in multiresistant *Salmonella typhimurium* strains isolated from fish[J]. J Anti Chem, 1999, 43: 699—702.
- [24] Christine H, Corre L, Donnio P Y. Increasing incidence and comparison of nalidixic acid-resistant *Salmonella enterica subsp. enterica* serotype *typhimurium* isolates from humans and animals[J]. J of Clin Microbio, 1999, 37:266—269.
- [25] Griggs DJ, Gensberg K, Piddock L J V. Mutations in *gyrA* of quinolone-resistant *salmonella* serotypes isolated from humans and animals [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1996, 40:1009—1013.
- [26] Kim J H, Cho E H, Kim K S, et al. Cloning and nucleotide sequence of the DNA gyrase *gyrA* gene from *Serratia marcescens* and characterization of mutations in *gyrA* of quinolone-resistant clinical isolates [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42:190—193.
- [27] Walker R A, Saunders N, Lawson A J, et al. Use of a lightCycler *gyrA* mutation assay for rapid identification of mutations conferring decreased susceptibility to ciprofloxacin in multiresistant *Salmonella enterica* serotype *typhimurium* DT104 isolates[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2001, 39:1443—1448.
- [28] Tankovic J, Bachoual R, Ouabdesselam S, et al. In vitro activity of moxifloxacin against fluoroquinolone-resistant strains of aerobic gram-negative bacilli and *Enterococcus faecalis* [J]. J Antimicrob Chemother, 1999, 43:19—23.
- [29] Howard A J, Joseph T D, Bloodworth L L, et al. The emergence of ciprofloxacin resistance in *Salmonella typhimurium* [J]. J Antimicrob Chemother, 1990, 26:296—298.
- [30] Piddock L J V, White D G, Gensberg K, et al. Evidence for an efflux pump mediating multiple antibiotic resistance in *Salmonella enterica* serovar *typhimurium* [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2000, 44(11):3118—3121.

[收稿日期:2004-07-15]

中图分类号:R15;R378.22 文献标识码:A 文章编号:1004-8456(2004)05-0456-05

## 西安发生2起河鲢鱼中毒事件

武峰辉 杜天麟 邱小梅  
(雁塔区卫生防疫站,陕西 西安 710061)

2003年3月19日9时,一在西安打工者在菜市场门口从一手提塑料袋叫卖的农妇以便宜的价格买回7条不知名的鲜鱼。全家3代6口人于当日晚饭食用了3条。6人中毒,2人死亡。

同日一对夫妻拾荒者于上午11时在垃圾场从一个遗弃的包装箱中检拾8条冰冻死鱼,中午食用3条,2人中毒。经抢救全部治愈。

2起食物中毒经鉴定均为由河鲢鱼引起的。

按照我国《水产品食品卫生管理办法》规定:“河

豚鱼有毒,不得流入市场,应剔除集中妥善处理”。这2起食物中毒发生在同一天,且售价便宜,有包装,说明该批河鲢鱼是批量进入西安。目前有的单位为开发河鲢鱼资源在卫生部的批准下进行河鲢鱼食用研究。但也有一些企业置国家法律、法规不顾,养殖出售河鲢鱼,低价出售,但多发生在南方和沿海一些省市,现又有以冰冻的形式运往我国西北地区的现象,应引起食品卫生监督员的重视。

[收稿日期:2004-03-08]

中图分类号:R15 文献标识码:C 文章编号:1004-8456(2004)05-0460-01