

## 论著

## 唐菖蒲伯克霍尔德菌椰毒致病型菌株 Co14 毒力相关基因解析

彭子欣<sup>1</sup>, 陈雪<sup>2</sup>, 李孟寒<sup>1</sup>, 王伟<sup>1</sup>, 徐进<sup>1</sup>, 李凤琴<sup>1</sup>

(1. 国家食品安全风险评估中心 国家卫生健康委员会食品安全风险评估重点实验室, 北京 100021; 2. 北京农学院食品科学与工程学院, 北京 102206)

**摘要:**目的 了解1株引起致死性食物中毒事件的唐菖蒲伯克霍尔德菌椰毒致病型菌株 Co14 的全基因组序列特征,对其基因组中米酵菌酸(BA)和毒黄素(TF)的生物合成相关基因进行了预测和分析。方法 通过第三代高通量测序技术(PacBio)对 Co14 进行全基因组测序,使用 BLAST 软件预测 BA 和 TF 的生物合成相关基因。结果 Co14 基因组中含有2个闭合的环状染色体,大小分别为4.1和4.0 Mb,鸟嘌呤和胞嘧啶所占比例(GC含量)分别为67.82%和68.32%。Co14 基因组中还携带有一个146 kb的闭合环状质粒,GC含量为63.25%,编码149个基因。通过同源序列比对,在 Co14 染色体1上发现了 BA 和 TF 的生物合成相关基因簇 *bonR1R2LJKFGABDEHIM* 和 *toxRABCDE*。结论 Co14 全基因组数据为研究唐菖蒲伯克霍尔德菌食物中毒菌株的致病性和毒力因子产生机制奠定了遗传学基础。

**关键词:**唐菖蒲伯克霍尔德菌椰毒致病型;食源性致病菌;全基因组分析;米酵菌酸;毒黄素;毒力基因;同源序列;比对

中图分类号:R155 文献标志码:A 文章编号:1004-8456(2018)06-0558-05

DOI:10.13590/j.cjfh.2018.06.002

### Analyzing the virulence biosynthesis genes of a foodborne pathogen *Burkholderia gladioli* pv. *cocovenenans* strain Co14

PENG Zixin<sup>1</sup>, CHEN Xue<sup>2</sup>, LI Menghan<sup>1</sup>, WANG Wei<sup>1</sup>, XU Jin<sup>1</sup>, LI Fengqin<sup>1</sup>

(1. NHC Key Laboratory of Food Safety Risk Assessment, China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100021, China; 2. Food Science and Engineering College, Beijing University of Agriculture, Beijing 102206, China)

**Abstract: Objective** This study was to understand the whole genomic characteristics of a foodborne pathogen *Burkholderia gladioli* pv. *cocovenenans* strain Co14, and also to predict and analyze the biosynthesis genes of its virulence factors bongkrekic acid (BA) and toxoflavin (TF). **Methods** The whole genome sequencing of Co14 was sequenced by the third generation high-throughput sequencing technology (PacBio). The biosynthesis genes of BA and TF were predicted by BLAST in the whole genome sequences. **Results** Two independent closed circle chromosomes were found in the whole genome sequence of Co14. The lengths of the two chromosomes were 4.1 and 4.0 Mb and their GC contents were 67.82% and 68.32%, respectively. A 146 kb completed plasmid was found in the genome, which GC content was 63.25% and it encoded 149 genes. In the sequence of chromosomes 1, BA biosynthesis related gene cluster *bonR1R2LJKFGABDEHIM* and TF biosynthesis related gene cluster *toxRABCDE* were found. **Conclusion** The whole genome sequence of Co14 laid a genetic foundation for further study of the pathogenicity and virulence factor biosynthesis mechanisms of foodborne pathogen *Burkholderia gladioli* pv. *cocovenenans*.

**Key words:** *Burkholderia gladioli* pv. *cocovenenans*; foodborne pathogen; whole genome analysis; bongkrekic acid; toxoflavin; toxicity gene; homologous gene; alignment

唐菖蒲伯克霍尔德菌椰毒致病型(*Burkholderia gladioli* pv. *cocovenenans*)是流行于我国及东南亚部分地区的食源性致病菌,在我国又被称为椰毒假单胞菌酵米面亚种(*Pseudomonas cocovenenans* subsp. *farinofermentans*)<sup>[1]</sup>。唐菖蒲伯克霍尔德菌椰毒致病型菌株是革兰阴性专性需氧菌,短杆状,大小为0.4 μm × 1 ~ 2.5 μm,两端钝圆,在马铃薯葡萄糖琼

收稿日期:2018-10-30

基金项目:国家自然科学基金(31601574);北京市科技新星交叉学科合作项目(Z161100004916029)

作者简介:彭子欣 女 副研究员 研究方向为食品微生物  
E-mail: pengzixin@cfsa.net.cn通信作者:李凤琴 女 研究员 研究方向为食品微生物  
E-mail: lifengqin@cfsa.net.cn

脂(PDA)培养基上易生长,菌落直径1~2 mm,菌落灰白或乳白色,表面光滑、湿润、边缘整齐,可固氮,触酶阳性,氧化酶试验阴性<sup>[2]</sup>。该菌可利用大气中的氮源生长,对碳源要求也不严格,在任一可利用的有机化合物存在下即可生长繁殖,因此一旦污染食品,如米粉、凉粉、湿米面、新鲜或水泡几天后的木耳和银耳等,在温度和湿度适宜条件下,短时间内即可产生大量毒素,人类食用后即可造成食物中毒<sup>[3]</sup>。在我国由唐菖蒲伯克霍尔德菌椰毒致病型菌株引起的食物中毒平均死亡率为68%~89%,个别中毒事件死亡率高达100%,是迄今为止我国发现的引起发病率和病死率最高的食源性致病菌。而且其引起的食物中毒目前尚无特效解毒措施,对消费者健康造成了严重危害<sup>[4]</sup>。

唐菖蒲伯克霍尔德菌椰毒致病型菌株可产生米酵菌酸(bongkrekic acid, BA)和毒黄素(toxoflavin, TF)2种小分子脂肪酸类毒素。这2种毒素主要通过消化道黏膜吸收,经血液分布到全身,其主要毒作用靶器官是肝、脑、肾等实质性脏器。毒素重症患者多因肝昏迷、中枢神经麻痹、呼吸衰竭而死亡<sup>[5-6]</sup>。研究<sup>[1]</sup>发现,BA毒性比TF强,且在相同条件下,细菌产生BA的量远大于TF,因此BA是唐菖蒲伯克霍尔德菌椰毒致病型菌株引起食物中毒的主要原因。对唐菖蒲伯克霍尔德菌椰毒致病型菌株DSMZ11318的全基因组序列研究发现,BA的生物合成基因簇是**bonLJKFGABCDEHIM**,这个基因簇上游存在2个可能的调控基因**bonR1**和**bonR2**,调控**bon**基因簇的表达和BA的生物合成<sup>[7]</sup>。对水稻致病菌荚壳伯克霍尔德菌(*Burkholderia glumae*)BGR1中TF生物合成途径和调控机制开展研究发现,调控蛋白ToxR和TF共同作为诱导物激活TF生物合成基因簇**toxABCDE**的表达,另一个由群体效应调控的蛋白ToxJ也可能参与了**tox**基因簇的表达<sup>[8]</sup>。

1977年在黑龙江省通河县发生一起造成4人死亡的食物中毒事件,从死者生前食用过的酵米面样品中分离出唐菖蒲伯克霍尔德菌椰毒致病型菌株Co14(前期文献称为椰毒假单胞菌Co14)。该菌株是我国分离出的第一个唐菖蒲伯克霍尔德菌椰毒致病型菌株,采用荧光分光光度法及微生物测毒法测定Co14的产毒能力高达216.7 μg/ml<sup>[9]</sup>。然而目前我国尚未开展对唐菖蒲伯克霍尔德菌椰毒致病型菌株的基因组特征及毒力因子合成基因的研究,因此本研究采用第三代高通量测序平台PacBio获得了Co14基因组的完成图,分析了其基因组的基本特征,发现了BA和TF生物合成相关基因

及其在基因组中的定位。Co14基因组信息的获得填补了我国唐菖蒲伯克霍尔德菌椰毒致病型菌株的基因资源空白,为研究其毒力基因获得和毒力因子合成机制奠定了遗传学基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 菌株来源

Co14由国家食品安全风险评估中心保藏。

#### 1.1.2 主要仪器与试剂

PDA培养基(北京陆桥技术股份有限公司),OMEGA细菌基因组提取试剂盒(美国OMEGA Biotek)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 全基因组测序、组装与注释

将Co14从甘油管中接种到PDA培养基上,(36±1)℃培养24~36 h活化。取连续活化2次后的菌落接种500 ml脑心浸液培养基,(36±1)℃培养36 h后,离心收集菌体。用无菌超纯水清洗2遍菌体后,采用OMEGA细菌基因组提取试剂盒提取Co14的基因组DNA。采用Pacific Biosciences RS II平台对Co14开展全基因组完成图测序。通过SMRT® Analysis v2.3软件中的层级基因组组装过程(hierarchical genome assembly process, HGAP)模块对测序结果进行组装<sup>[10]</sup>。通过SwissProt(<http://www.uniprot.org/uniprot/>)、蛋白质直系同源簇数据库(COG, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/COG/>)、美国国家生物技术信息中心(NCBI)的原核基因组注释通道(prokaryotic genome annotation pipeline, PGAP)数据库对Co14基因组的编码序列进行注释,对同源蛋白功能进行分类<sup>[11]</sup>。使用SpeciesFinder 1.2 (<https://cge.cbs.dtu.dk/services/SpeciesFinder/>)<sup>[12]</sup>和KmerFinder 3.0 (<https://cge.cbs.dtu.dk/services/KmerFinder/>)<sup>[13]</sup>对Co14进行种属鉴定。将测序获得的2条染色体基因组序列和1个质粒序列上传到GenBank中,获得基因序列号CP033429、CP033430和CP033431。

#### 1.2.2 BA和TF生物合成基因的预测和分析

根据DSMZ11318的BA合成基因簇**bonR1R2LJKFGABCDEHIM**(欧洲生物信息研究所,EMBL数据库序列号JX173632)<sup>[7]</sup>和水稻致病菌荚壳伯克霍尔德菌(MAFF327195)的TF合成基因簇**toxRABCDE**(日本DNA数据银行, DDBJ数据库序列号AB040403)的序列<sup>[8]</sup>,通过NCBI的BLAST软件(<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>)<sup>[14]</sup>在Co14基因组中比对BA和TF毒力基因的同源序列

并分析同源序列的特征。

## 2 结果与分析

### 2.1 Co14 的基因组特征

Co14 基因组含有 2 个闭合的环状染色体,大小分别为 4.1 和 4.0 Mb,鸟嘌呤和胞嘧啶所占比例(GC 含量)分别为 67.82% 和 68.32% (图 1 A 和 B)。2 个染色体在其复制起始位点均未出现 GC 偏

移分界线。Co14 基因组中还含有一个 146 kb 的闭合环状质粒,GC 含量为 63.25%。Co14 的 2 个染色体和质粒的基因个数、编码区比例等信息见表 1。染色体 1 携带 58 个 tRNA 编码基因,远高于染色体 2 的 8 个 tRNA 编码基因。通过 SpeciesFinder 1.2 和 KmerFinder 3.0 分别对 Co14 的 16S rRNA 序列和全基因组 k-mer 值开展分析,鉴定 Co14 为唐菖蒲伯克霍尔德菌。

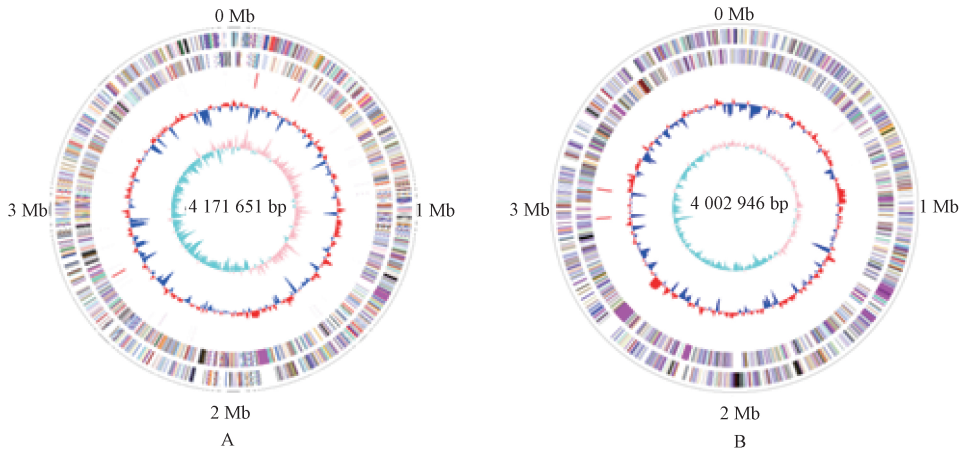


图 1 Co14 染色体 1(A) 和染色体 2(B) 的圈图

Figure 1 Circular map of the strain Co14 chromosome 1 (A) and chromosome 2 (B)

表 1 Co14 的基因组特征

Table 1 Genomic characteristics of the strain Co14

分类	大小	GC 含量/%	基因个数	编码区比例/%	平均基因长度/bp	基因密度	rRNA 个数	tRNA 个数
染色体 1	4.1 Mb	67.82	3 698	87.3	985.0	0.886 基因/kb	9	58
染色体 2	4.0 Mb	68.32	3 304	87.3	1 057.0	0.825 基因/kb	6	8
质粒	146 kb	63.25	149	81.1	794.1	1.021 基因/kb	—	—

注:—表示质粒无 rRNA 或 tRNA

### 2.2 基因组功能注释

将预测得到的 Co14 基因组编码区氨基酸序列,与 COG 数据库进行同源序列比对,获得相对应的 COG 功能注释结果,根据注释结果对预测蛋白进行功能分类。在染色体 1 中共有 2 933 个蛋白获得了 COG 功能注释结果,其中参与氨基酸转运与代谢、转录、碳水化合物转录和代谢以及细胞壁/细胞膜/包膜合成的蛋白占据较大比例。在染色体 2 中共有 2 492 个蛋白获得了 COG 功能注释结果,参与基因转录、氨基酸转运与代谢、碳水化合物转录和代谢以及无机离子转运和代谢的蛋白占据较大比例。质粒上共有 45 个基因在 COG 数据库中获得了功能注释结果,参与细菌复制、重组和修复、基因转录、信号转导机制的蛋白占有较大比例。

### 2.3 BA 和 TF 生物合成相关基因的预测和分析

使用 BLAST 软件将 DMSZ11318 的 BA 生物合成基因簇 *bonR1R2LJKFGABCDEHIM* (67 546 bp) 和 MAFF327195 的 TF 生物合成基因簇 *toxRABCDE*

(8 241 bp) 分别与 Co14 的染色体 1、染色体 2 和质粒进行比对,在 Co14 的染色体 1 上发现了和 *bon*、*tox* 基因簇高度相似的基因序列,长度分别为 67 595 和 6 929 bp。预测 BA 和 TF 生物合成基因在 Co14 染色体 1 上的编码基因起始位点、终止位点、编码氨基酸大小和预测基因功能见表 2 和 3。将 Co14、DMSZ11318 和唐菖蒲伯克霍尔德菌 BSR3 的 BA 合成基因的编码序列相比较,发现 Co14 的 BA 合成基因的排布和 BSR3 的 *bon* 基因簇更为相似,其 *bonB* 基因没有分成 *bonB* 和 *bonC* 两个基因(图 2 A)。Co14 和 MAFF327195 的 TF 合成基因的编码序列排布方式相似(图 2B)。

## 3 讨论

我国分离的唐菖蒲伯克霍尔德菌椰毒致病型菌株的命名曾经历了多次变更,此菌在我国最初被称为酵母面假单胞菌,后又改为椰毒假单胞菌酵母面亚种<sup>[15]</sup>。近二十年来,研究人员通过细胞蛋白

表2 Co14 基因组中预测的 BA 生物合成基因

Table 2 BA biosynthesis genes of the strain Co14

基因起始位点	基因终止位点	氨基酸个数	基因功能	预测编码蛋白
2960208	2961017	269	聚酮生物合成酰基载体蛋白 AcpK	BonM
2961391	2962140	249	假设的聚酮生物合成烯酰辅酶 A 异构酶 PKS1	BonI
2962142	2962972	276	假设的聚酮生物合成烯酰辅酶 A 水合酶 PKS2	BonH
2962957	2964432	491	聚酮生物合成蛋白 PKSE	BonE
2964429	2976326	3 965	聚酮生物合成酶 PKSL	BonD
2976394	2992182	5 262	聚酮生物合成酶 PKSN	BonB
2992247	3017464	8 405	聚酮生物合成酶 PKSL	BonA
3017558	3018817	419	聚酮生物合成 3-羟基-3-甲基戊二酰-ACP 合成酶 PKSG	BonG
3018837	3020087	416	聚酮生物合成丙二酰-ACP 脱羧酶 PKSF	BonF
3020155	3021288	377	聚酮生物合成丙二酰辅酶 A 酰基载体蛋白转酰基酶 PKSC	BonK
3021772	3022785	337	聚酮生物合成酰基转移酶类似物 BaeD	BonJ
3022904	3024136	410	生物素生物合成细胞色素 P450	BonL
3025364	3025933	189	假设的调控蛋白	BonR2
3026873	3027802	309	假设的调控蛋白	BonR1

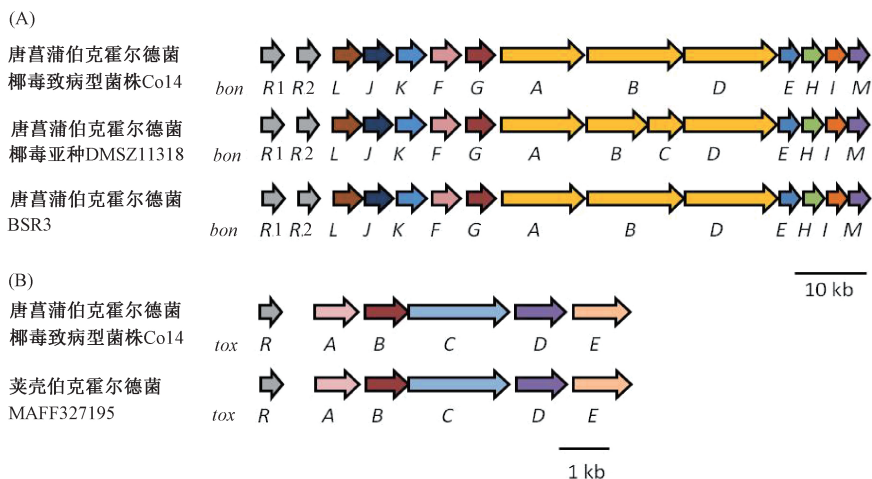
注:ACP 为酰基载体蛋白

表3 Co14 基因组中预测的 TF 生物合成基因

Table 3 TF biosynthesis genes of the strain Co14

基因起始位点	基因终止位点	氨基酸个数	基因功能	预测编码蛋白
1339291	1340196	301	HTH 型转录激活子 NahR	ToxR
1340780	1341517	245	未知蛋白 HI_0912	ToxA
1341639	1342277	212	GTP 环水解酶-2	ToxB
1342274	1343965	563	未鉴定的 WD 重复蛋白 all21 24	ToxC
1344085	1345068	327	丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶 pkn1	ToxD
1345065	1346219	384	核黄素生物合成蛋白 RibD	ToxE

注:HTH 为螺旋-转折-螺旋;GTP 为三磷酸鸟苷

注:A 为 Co14、DMSZ11318 和 BSR3 中 *bon* 基因簇的排布;B 为 Co14 和 MAFF327195 中 *tox* 基因簇的排布图2 不同菌株中 *bon* 和 *tox* 基因簇的排布Figure 2 Architecture of the *bon* gene clusters and the *tox* gene clusters in strains

凝胶电泳、DNA-DNA 杂交、表型特征等菌株同源性比较,多次证明椰毒假单胞菌酵米面亚种属于伯克霍尔德菌属,且与唐菖蒲伯克霍尔德菌和椰毒伯克霍尔德菌亲缘关系最近,因此建议依据国际细菌系统发育委员会的原则,将引起食物中毒的椰毒假单胞菌酵米面亚种归入唐菖蒲伯克霍尔德菌,并命名为唐菖蒲伯克霍尔德菌椰毒致病型,以便和其他引起植物病害的伯克霍尔德菌致病型进行区分<sup>[16]</sup>。本研究通过 16S rRNA 和全基因组 k-mer 分析也证

明了 Co14 是唐菖蒲伯克霍尔德菌椰毒致病型菌株。

伯克霍尔德菌属菌株的基因组不同于其他细菌之处是其基因组一般由多染色体组成,其染色体复制起始位点未出现明显的 GC 偏移分界线。伯克霍尔德菌属中不同菌种基因组中含有的染色体数不等,如洋葱伯克霍尔德菌基因组中有 3 个染色体,类鼻疽伯克霍尔德菌基因组中有 2 个染色体<sup>[17]</sup>。伯克霍尔德菌属菌株的染色体中,与生命基本活动相关的基因主要定位于染色体 1 上,与细菌环境适

应性相关的基因主要定位在染色体 2、3 和质粒上<sup>[18]</sup>。在本研究中,Co14 的 BA 和 TF 生物合成基因簇 *bon* 和 *tox* 都定位在染色体 1 上。

BA 的生物合成基因簇 *bon* 的编码蛋白,是以模块化形式存在的 I 型聚酮合成酶 (polyketide synthase, PKS)。PKS 在细胞内经过复杂的聚酮组装过程合成 BA,其转录表达受调控基因 *bonR1* 和 *bonR2* 的调控<sup>[19]</sup>。BA 主要作用于细胞线粒体膜,可阻碍腺嘌呤核苷三磷酸/二磷酸腺苷 (ATP/ADP) 的转化,使人体细胞内 ATP 浓度迅速下降,直接影响细胞的功能而造成细胞和人体死亡<sup>[6]</sup>。ToxR 是 LysR 家族调控蛋白,可激活 *tox* 基因簇的表达而合成 TF<sup>[20]</sup>。目前 TF 的中毒机制还不清楚,有研究<sup>[21]</sup>表明,TF 可以通过产生高于正常代谢水平的 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 降低乳酸脱氢酶的活力、致突变和致癌等途径危害人体健康。

近年来发现,唐菖蒲伯克霍尔德菌不仅是植物致病菌、引起人类食物中毒,还可引起人类呼吸道疾病,如慢性肉芽肿病 (chronic granulomatous disease) 和囊肿性纤维化 (cystic fibrosis)。对我国福建省莆田市重症监护室的 2 676 名新生儿监测发现,3.25% 的新生儿唐菖蒲伯克霍尔德菌血培养阳性<sup>[22]</sup>;因此,需加强对唐菖蒲伯克霍尔德菌基因组的研究,从基因组学层面深入认识其致病性和致病机制,更好地控制其对人类的危害。

## 参考文献

- [1] 刘秀梅. 我国椰毒假单胞菌酵米面亚种食物中毒流行趋势浅析[J]. 中华预防医学杂志, 1996, 30(6): 372-374.
- [2] 中华人民共和国卫生部, 中国国家标准化管理委员会. 食品卫生微生物学检验 椰毒假单胞菌酵米面亚种检验: GB/T 4789. 29—2003 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2003.
- [3] 沈莹, 刘军, 黄兆勇, 等. 1990—2006 年广西酵米面食物中毒流行病学分析[J]. 中国热带医学, 2007, 7(5): 814-815.
- [4] 柳智豪. 百色市 7 起酵米面食物中毒流行病学分析[J]. 广西医科大学学报, 2005, 22(6): 982-983.
- [5] 黄月娟, 李萍. 26 例酵玉米面中毒的急救护理[J]. 现代医药卫生, 2005, 21(18): 2524-2525.
- [6] 王岗, 郭云昌, 裴晓燕. 米酵菌酸的生物合成及其机制研究进展[J]. 卫生研究, 2012, 41(2): 341-344.
- [7] MOEBIUS N, ROSS C, SCHERLACH K, et al. Biosynthesis of the respiratory toxin bongkrekic acid in the pathogenic bacterium *Burkholderia gladioli* [J]. Chem Boil, 2012, 19(9): 1164-1174.
- [8] KIM J H, OH J, CHOI O, et al. Biochemical evidence for ToxR

and ToxJ binding to the *tox* operons of *Burkholderia glumae* and mutational analysis of ToxR [J]. J Bacteriol, 2009, 191(15): 4870-4878.

- [9] 王岗, 郭云昌, 杜春明, 等. 椰毒假单胞菌酵米面亚种荧光标记扩增片段长度多态性分型方法的建立[J]. 中国食品卫生杂志, 2013, 25(2): 125-131.
- [10] CHIN C S, ALEXANDER D H, MARKS P, et al. Nonhybrid, finished microbial genome assemblies from long-read SMRT sequencing data [J]. Nat Methods, 2013, 10(6): 563-569.
- [11] PENG Z X, LI M H, WANG W, et al. Genomic insights into the pathogenicity and environmental adaptability of *Enterococcus hirae* R17 isolated from pork offered for retail sale [J]. Microbiologyopen, 2017, 6(6): e514.
- [12] LARSEN M V, COSENTINO S, LUKJANCENKO O, et al. Benchmarking of methods for genomic taxonomy [J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(5): 1529-1539.
- [13] HASMAN H, SAPUTRA D, SICHERITZ-PONTEN T, et al. Rapid whole-genome sequencing for detection and characterization of microorganisms directly from clinical samples [J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(1): 139-146.
- [14] CAMACHO C, COULOURIS G, AVAGVAN V, et al. BLAST+: architecture and applications [J]. BMC Bioinformatics, 2009, 10(1): 421.
- [15] 杜春明, 焦振泉, 郭云昌, 等. 唐菖蒲伯克霍尔德菌菌体脂肪酸成分测定与分析 [J]. 卫生研究, 2005, 34(5): 613-616.
- [16] 焦振泉, 曹玮, 余东敏, 等. 椰酵假单胞菌与唐菖蒲伯克霍尔德菌 16S~23S rRNA 基因间区序列的比较研究 [J]. 中国食品卫生杂志, 2008, 20(3): 197-203.
- [17] HIGGINS S, SANCHEZ-CONTRERAS M, GUALD S, et al. The essential genome of *Burkholderia cenocepacia* h111 [J]. J Bacteriol, 2017, 199(22): JB.00260-17.
- [18] BOCHKAREVA O O, MOROZ EV, DAVYDOV I I, et al. Genome evolution in *Burkholderia* spp [J]. BioRxiv, 2018: 319723.
- [19] ROHM B, SCHERLACH K, HERTWECK C. Biosynthesis of the mitochondrial adenine nucleotide translocase (ATPase) inhibitor bongkrekic acid in *Burkholderia gladioli* [J]. Org Biomol Chem, 2010, 8(7): 1520-1522.
- [20] KIM J H, KIM J G, KANG Y S, et al. Quorum sensing and the LysR-type transcriptional activator ToxR regulate toxoflavin biosynthesis and transport in *Burkholderia glumae* [J]. Mol Microbiol, 2004, 54(4): 921-934.
- [21] 田凤丽, 马麦生, 钱震雯, 等. 椰酵伯菌毒黄素的研究进展 [J]. 医学综述, 2007, 13(23): 1822-1824.
- [22] ZHOU F, NING H, CHEN F, et al. *Burkholderia gladioli* infection isolated from the blood cultures of newborns in the neonatal intensive care unit [J]. Eur J Clin Micr, 2015, 34(8): 1533-1537.