

DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2018.07.003

· 论 著 ·

## 人与动物源大肠埃希菌的同源性分析

赵珂<sup>1</sup>, 夏鹏程<sup>2</sup>, 张志军<sup>2</sup>, 赵书平<sup>2</sup>

(1 泰山医学院, 山东 泰安 271016; 2 泰安市中心医院, 山东 泰安 271000)

**[摘要]** **目的** 研究某大规模养殖场与某院临床患者分离的大肠埃希菌的同源性。**方法** 泰安地区某大规模养殖场分离出 4 株耐多粘菌素大肠埃希菌, 泰安中心医院临床患者分离出 12 株耐碳青霉烯类大肠埃希菌; 对目的菌株进行耐药基因测序, 通过多位点序列分型 (MLST) 和脉冲场凝胶电泳 (PFGE) 进行同源性检测, 探讨分析人与鸭源大肠埃希菌的同源性。**结果** 共有 16 株大肠埃希菌, 4 株鸭源菌株中 2 株 ST 为 5912 型; 12 株人源菌株中 5 株 ST 为 167 型, 3 株 ST 为 405 型; 1 株鸭源与 1 株人源 ST 相同, 为 ST10, 但 PFGE 分型发现这 2 株菌相似度为 64.7%。**结论** 泰安地区人与鸭源大肠埃希菌菌株同源性不高。

**[关键词]** 大肠埃希菌; 多位点序列分型; 脉冲场凝胶电泳; PFGE 分型

**[中图分类号]** R378.2<sup>+</sup>1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2018)07-0566-05

## Homology analysis on human- and animal-derived *Escherichia coli*

ZHAO Ke<sup>1</sup>, XIA Peng-cheng<sup>2</sup>, ZHANG Zhi-jun<sup>2</sup>, ZHAO Shu-ping<sup>2</sup> (1 Tai Shan Medical University, Tai'an 271016, China; 2 Tai'an Central Hospital, Tai'an 271000, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the homology of *Escherichia coli* (*E. coli*) isolated from a large-scale farm and patients in a hospital. **Methods** Four strains of polymyxin-resistant *E. coli* were isolated from a large-scale farm in Tai'an, 12 strains of carbapenem-resistant *E. coli* were isolated from patients in Tai'an Central Hospital; target strains were performed resistance gene sequencing, homology detection was performed by multilocus sequence typing (MLST) and pulsed-field gel electrophoresis (PFGE), homology between *E. coli* from human and duck were analyzed. **Results** There were 16 strains of *E. coli*, 2 of 4 duck-derived strains were ST5912; 5 of 12 human-derived strains were ST167, 3 were ST405; 1 duck-derived strain and 1 human-derived strain was of the same ST, both were ST10, but PFGE showed that their similarity was 64.7%. **Conclusion** Homology between human-derived and duck-derived *E. coli* strains in Tai'an area is not very high.

**[Key words]** *Escherichia coli*; multilocus sequence typing; pulsed-field gel electrophoresis; PFGE typing

[Chin J Infect Control, 2018, 17(7): 566-570]

大肠埃希菌是人类和动物肠道中的正常定植菌, 具有条件致病性和非条件致病性等多样性特点。在临床上, 大肠埃希菌是最常见的条件致病菌, 感染部位广泛, 且耐药机制复杂, 在世界范围内广泛流行<sup>[1]</sup>。大肠埃希菌也是一类常见的人畜共患病原菌, 是动物和人类各种疾病中常分离的病原菌<sup>[2]</sup>。近几十年来, 随着养禽业的发展, 在病毒性疾病使用

有效疫苗加以控制后, 大肠埃希菌病原菌可以感染不同生长阶段的鸭, 其感染已经增加社会的经济和健康负担, 引起了多次疫情的暴发与流行<sup>[3-6]</sup>。全世界普遍关注的食品安全问题中大肠埃希菌感染是一个主要的全球公共卫生问题之一, 大肠埃希菌是食品污染监测的主要指标菌, 近年来关于人畜共患大肠埃希菌感染的报道越来越多, 发病率增高, 流行范

[收稿日期] 2017-09-13

[基金项目] 山东省自然科学基金(ZR2016HL44)

[作者简介] 赵珂(1992-), 女(汉族), 山东省泰安市人, 硕士研究生, 主要从事细菌耐药机制与分子流行病学研究。

[通信作者] 赵书平 E-mail:dczhshp8@126.com

围广,某些类型病死率高,给养殖业造成极大损失,而且由此引发的动物源性食品安全问题也严重威胁着人类健康<sup>[5-6]</sup>。本文主要研究大肠埃希菌导致的人畜共患病是否具有同源性。

## 1 材料与方 法

1.1 样本来源 2015 年 7 月—2016 年 7 月从泰安地区大规模养殖场病鸭肺组织采样分离到的 4 株耐多粘菌素非重复大肠埃希菌,编号 D1、D2、D3、D4; 2014 年 7 月—2015 年 12 月在泰安市中心医院临床患者分离的 12 株耐碳青霉烯类非重复大肠埃希菌,编号 H1、H2、H3……H12,其中 4 株来自重症监护病房(ICU)患者的尿,3 株来自患者的痰(内分泌科、急诊科、神经外科 ICU 各 1 株),2 株来自 ICU 患者的血,2 株来自患者的穿刺液(儿外科、普外科东区各 1 株),1 株来自 ICU 患者的脑脊液;药敏质控菌株:大肠埃希菌 ATCC 25922;脉冲场凝胶电泳参考菌株:沙门菌 H9812。

1.2 仪器与试剂 仪器:Microscan WalkAway 96 PLUS 型全自动细菌鉴定分析仪(德国西门子公司);PCR 分析仪、琼脂糖凝胶电泳仪、凝胶成像系统、CHEF Mapper 脉冲场凝胶电泳仪、Gel Doc 成像仪(美国 BIO-Rad 公司)。试剂:E-Test 条(法国梅里埃公司, bioMerieux, France); XbaI〔限制性内切酶〕Thermo Scientific 公司;药敏纸片〔(10 μg)英国 OXOID 公司〕;NC61 鉴定药敏板(德国西门子公司);SeaKem gold agarose (美国 BD 公司);PCR 试剂(上海派森诺生物公司)。

1.3 细菌培养与药敏试验 培养方法:按细菌检验操作规程执行。鉴定与药敏:菌株经 Microscan WalkAway 96 PLUS 型全自动细菌鉴定仪鉴定 NC50 复合板鉴定和药敏试验。并根据美国临床实验室标准化协会(CLSI)修正药敏结果。

1.4 耐药基因比对 细菌 DNA 提取采用煮沸法。聚合酶链式反应(PCR)扩增耐药基因、引物<sup>[7]</sup>。sunnybio 公司测序,对测序结果进行比对。PCR 反应条件:95℃预变性持续 1 min→95℃变性持续 45 s→57℃退火复性持续 45 s→72℃延伸 45 s(需要 35 个循环)→72℃延伸 10 min 结束。

1.5 多位点序列分型(multilocus sequence typing, MLST) 管家基因位点选择均参照英国沃里克大学数据库(<http://mlst.warwick.ac.uk/mlst/dbs/Ecoli>)所提供的大肠埃希菌 MLST 方案

(见表 1)。选择管家基因的 ST 亚型,再将每株菌株的 7 个管家基因亚型号输入等位基因比对框,得到每株细菌的序列分型(ST)号。PCR 扩增产物结果阳性者全部送检测序;测序结果通过 BLAST 进行比对<sup>[8]</sup>。

表 1 大肠埃希菌 MLST 扩增管家基因的引物序列

Table 1 Primer sequences for MLST amplification of house-keeping genes of *E. coli*

管家基因	引物(5'→3')	片段长度(bp)	退火温度(℃)
<i>adk</i>	ATTCTGCTTGCGCTCCGGG	583	54
	CCGTCAACTTTCGCGTATTT		
<i>fumC</i>	TCACAGGTCGCCAGCGCTTC	806	54
	GTACGCAGCGAAAAGATTC		
<i>gyrB</i>	TCGCGACACGGATGACGGC	911	60
	GTCCATGTAGCGTTTCAGGG		
<i>icd</i>	ATGGAAAGTAAAGTAGTTG	878	54
	TTCCGGCACA GGACGCAGCAGGATCTGTT		
<i>mdh</i>	ATGAAAGTCGCAGTCTCG	932	60
	GCGCTGCTGGCGG TTAACGAACCTCTGCCCCAG AGCGATATCTTTCTT		
<i>purA</i>	CGCGCTGATGAAAGAGATGA	816	54
<i>recA</i>	CATACGGTAAGCCACGCAGA	780	58
	ACCTTTGTAGCTGTACCACG TCGTCGAAATCTACGGACCG GA		

1.6 脉冲场凝胶电泳(PFGE) 将耐药菌株进行接种,18 h 后配菌悬液,调节菌液浊度至 4.5~5.0, 1.5 mL 的离心管中加入 400 μL 菌悬液和 20 μL 蛋白酶 K,然后与 56℃预热的 SeaKemGold Agarose 400 μL 混合后注模。将胶块放入 5 mL 含 25 μL 蛋白酶 K 的细胞裂解液中,54℃水浴摇床裂解 2 h。将水和 TE 预热于 50℃水浴箱中,10~15 mL 50℃的水清洗 2 次,10~15 mL 50℃的 TE 清洗 3 次,每次 10~15 min。洗好的胶块浸于 TE,4℃保存。切取胶块 2 mm,浸入含 Xba I 酶 3 μL 的 200 μL 酶切体系中,37℃水浴至少 2 h。酶切后的胶块置于梳齿,Marker 位于 1、5、10、15 泳道,其余泳道放试验菌株。倒入冷却至 50℃1%的琼脂糖,冷却 15 min,放入电泳仪电泳。电泳条件:电压 6 V,脉冲参数:初始切换时间为 2.2 s,最终切换时间为 54.4 s,电泳温度 14℃,电泳时间 18 h 左右。电泳结束后取出胶块,1:10 000 的溴化乙锭溶液染色 20~30 min,纯水脱色 30 min。用 Gel Doc 成像<sup>[9]</sup>。

## 2 结果

2.1 药敏试验结果 临床患者分离的 12 株耐碳青霉烯类大肠埃希菌和从鸭肺组织采样分离到的 4 株耐多粘菌素非重复大肠埃希菌的药敏试验结果表

表 2 鸭源和人源大肠埃希菌对常见抗菌药物的药敏结果

Table 2 Susceptibility of duck-derived and human-derived *E. coli* to common antimicrobial agents

抗菌药物	病鸭肺组织分离菌株				临床患者分离菌株											
	D1	D2	D3	D4	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12
哌拉西林/他唑巴坦	≤16	≤16	≤16	≤16	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
头孢他啶	16	>16	8	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16
头孢西丁	>16	>16	≤8	16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16
头孢吡肟	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16
头孢噻肟	>32	>32	≤2	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
亚胺培南	≤1	≤1	≤1	≤1	>8	>8	>8	>8	>8	>8	>8	>8	>8	>8	>8	>8
美罗培南	≤1	≤1	≤1	≤1	>8	>8	>8	>8	>8	>8	>8	>8	>8	>8	>8	>8
厄他培南	≤2	≤2	≤2	≤2	>4	>4	>4	>4	>4	>4	>4	>4	>4	>4	>4	>4
氨基糖甙	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16
阿米卡星	≤8	≤8	16	>32	≤8	≤8	>32	≤8	≤8	>32	≤8	>32	>32	≤8	>32	>32
庆大霉素	≤4	≤4	>8	>8	>8	≤4	>8	>8	>8	>8	≤4	>8	>8	>8	>8	>8
多粘菌素	>2	>2	>2	>2	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5
左氧氟沙星	>4	>4	>4	>4	>4	>4	>4	>4	>4	>4	>4	>4	>4	>4	>4	>4
复方磺胺甲噁唑	>2	>2	>2	>2	>2	>2	>2	>2	>2	>2	>2	>2	>2	>2	>2	>2

明,临床分离的 12 株耐碳青霉烯类抗生素的大肠埃希菌几乎对所有抗菌药物耐药,但是对多粘菌素敏感,4 株鸭源大肠埃希菌大多对头孢菌素类、氨基糖甙、复方磺胺甲噁唑、左氧氟沙星、多粘菌素、庆大霉素等抗菌药物耐药,而对碳青霉烯类抗生素敏感。见表 2。

2.2 耐药基因比对 使用通用引物对耐药基因进行筛选,对电泳阳性的耐药基因进行测序。人源大肠埃希菌 NDM-1 均阳性,鸭源大肠埃希菌 NDM-1 均阴性;CTT 阳性菌株为 D1、D2、D3、H3、H10;SHV 阳性菌株为 H7;TEM 阳性菌株为 H3、H5、

H10、H11;CTX-M1 阳性菌株为 D4、H4、H8、H9、H10、H11、H12;CTX-M3 阳性菌株为 H2、H3、H4、H5、H6、H7、H8、H9、H11、H12;ARMA 阳性菌株为 H6、H8、H9、H11、H12;*mcr-1* 阳性菌株为 D1、D2、D3、D4。见表 3。

表 3 鸭源和人源大肠埃希菌耐药基因比对

Table 3 Comparison of drug-resistant genes between duck-derived and human-derived *E. coli*

基因	病鸭肺组织分离菌株				临床患者分离菌株											
	D1	D2	D3	D4	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12
NDM	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CTT	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-
SHV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
TEM	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	+	+	-
CTX-M1	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+
CTX-M3	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
ARMA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+
<i>mcr-1</i>	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

+ : 阳性; - : 阴性

2.3 MLST 比对结果 根据 MLST 结果发现鸭中 D2 号和 D3 号 ST 相同,为 5912,鸭中 D1 号和临床分离的 H5 号 ST 相同,为 10。见表 4。

2.4 PFGE 将 ST 相同的鸭源大肠埃希菌和临床患者分离的大肠埃希菌 2 株编号,进行 PFGE;沙门

Braenderup 血清型 H9812 作为参考菌株,经 XbaI 酶切作为分子量标准,即 Marker。大肠埃希菌经限制性内切酶 Xba I 酶切后的 PFGE 图,将 PFGE 图谱,输入 Bionumeric 软件聚类分析,2 株菌株相似度为 64.7%。见图 1。

表 4 鸭源和人源大肠埃希菌 MLST 比对结果

Table 4 Comparison of MLST between duck-derived and human-derived *E. coli*

基因/ST	病鸭肺组织分离菌株				临床患者分离菌株											
	D1	D2	D3	D4	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12
<i>adk</i>	10	6	6	6	35	14	429	10	10	10	10	35	35	10	10	35
<i>fumC</i>	11	4	4	29	37	14	6	11	11	11	11	37	37	11	11	37
<i>gyrB</i>	4	12	12	32	29	10	5	4	4	4	4	29	29	4	4	29
<i>icd</i>	8	1	1	16	25	200	16	8	8	8	8	25	25	8	8	25
<i>mdh</i>	8	466	466	11	4	17	11	8	8	8	8	4	4	8	8	4
<i>purA</i>	8	7	7	8	5	7	8	13	8	13	13	5	5	13	13	5
<i>recA</i>	2	7	7	44	73	10	7	2	2	2	2	73	73	2	2	73
ST	10	5912	5912	156	405	1193	5703	167	10	167	167	405	405	167	167	405

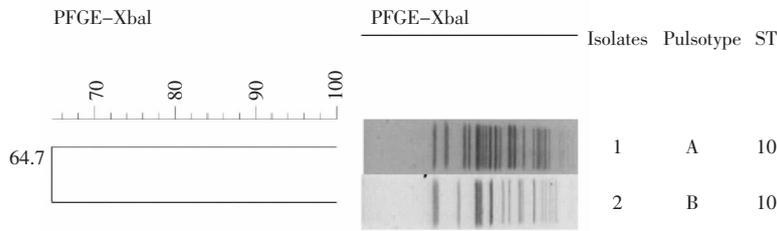


图 1 D1 和 H5 大肠埃希菌 PFGE 电泳聚类分析图

Figure 1 PFGE electrophoresis cluster analysis of *E. coli* D1 and H5

### 3 讨论

大肠埃希菌是一种遗传多样化的肠道细菌，天然肠道微生物菌群的重要组成部分。大多数大肠埃希菌是共生的，但有一些对人体致病，并且可以危害人类的生命<sup>[7]</sup>。动物被认为是某些致病性大肠埃希菌的主要来源，而人类构成了其他所有病原体唯一已知的储库<sup>[10]</sup>。各种血清型的大肠埃希菌已经从生肉样品中分离出来，包括牛肉、羊肉、猪肉、鸡肉、鸭肉和野生肉类。无论从肉中还是粪便，都可能导致人类感染<sup>[11]</sup>。有文献<sup>[3, 12]</sup>证明，在人类和动物感染的病例中分离的大肠埃希菌具有相似性，表明大肠埃希菌在不同宿主之间可发生交叉感染。因此，在本试验中尝试采用多种试验方法分析人源与鸭源大肠埃希菌的耐药情况及同源性。药敏结果显示，4 株鸭源大肠埃希菌大多对头孢菌素类、氨基糖苷类、复方磺胺甲噁唑、左氧氟沙星、多粘菌素、庆大霉素等抗菌药物耐药，而对碳青霉烯类抗菌药物敏感。临床分离到的 12 株耐碳青霉烯类的大肠埃希菌几乎对所有抗菌药物耐药，但是对多粘菌素敏感。出现这种现象的原因可能是泰安地区大型养殖场经常使用头孢菌素类、氧氟沙星和多粘菌素治疗禽大肠埃希菌感染，而临床中广泛使用碳青霉烯类抗生素导

致耐碳青霉烯类大肠埃希菌出现，由此可见，大肠埃希菌易产生耐药性，所以临床上要合理利用抗菌药物。该院临床分离的主要肠杆菌科细菌对多粘菌素的耐药菌株还未发现，但耐碳青霉烯类大肠埃希菌检出率较高。这也表明，多粘菌素目前已成为临床治疗耐碳青霉烯类大肠埃希菌所致感染的重要选择，多粘菌素作为老一代抗生素可能成为治疗临床上多重耐药革兰阴性菌感染的最后一道防线。相关文献<sup>[13]</sup>报道中国是世界上多粘菌素用于畜牧业生产最多的国家之一，接受多粘菌素治疗过的牲畜也成为多粘菌素耐药菌株的一个传播源。

MLST 和 PFGE 是近年发展起来的基于分子水平的分型技术。MLST 技术是建立在管家基因测序基础上的分型技术，通过分析多个管家基因位点的核酸序列获得等位基因编码和 ST 型。PFGE 在细菌分型上得以应用，以其分辨力强、重复性好、结果稳定、易于标准化、鉴别力高而被誉称为细菌分子生物学分型技术的“金标准”<sup>[14]</sup>，并且广泛应用于众多细菌的分子流行病学调查，分析菌株的相关性，描述感染的传播途径并追踪溯源<sup>[15-17]</sup>。本次研究发现人源 5 号和鸭源 1 号大肠埃希菌 ST 相同，为 ST10，与 Xu Y 等<sup>[8]</sup>报道的在腹泻患者、健康携带者、动物和生肉中分离到的大肠埃希菌 ST 相同。也有文献<sup>[18-20]</sup>表明畜禽中广泛流行的序列型 ST10

及其复合体在本地区居民中多见,可初步证明耐药性有从畜禽向人类传播的趋势。其他鸭源中 2 株 ST5912,1 株 ST156,临床分离的大肠埃希菌分别为 1 株 ST405,1 株 ST1193,1 株 ST5703,1 株 ST167。我们进而对来源不同但 ST 相同的大肠埃希菌进行 PFGE,发现分为不同谱型,PFGE 带型相似度只有 64.7%,以往报道中也出现过这种现象。原因可能是 MLST 方法是选用序列具有高度保守性的管家基因进行序列分析,造成其可能对同一血清型别的菌株的分型能力较弱,刘慧玲等<sup>[15]</sup>研究表明,对于同一血清型的菌株,PFGE 分辨力更高。总之,PFGE 的分型能力高于 MLST,MLST 结果与血清型相关性较高<sup>[21]</sup>。我们仍需要扩大标本量进行更全面的研究。

虽然本研究结果表明泰安地区人源与鸭源大肠埃希菌同源性并不是很高;但是,大肠埃希菌具有很高的人畜共患潜力,对公众构成重大健康威胁。越来越多的证据表明,大部分亚洲人群具有人畜共患潜力,致病性大肠埃希菌向人类传播的途径是通过消费动物来源的食物,特别是零售家禽产品传播<sup>[3]</sup>。我们仍应重视,对人畜共患大肠埃希菌病防治应根据其流行特征,一方面要选用敏感药物,合理使用抗菌药物,从而防止产生多重耐药大肠埃希菌;另一方面要提高群众的防病意识,注重养殖环境卫生。预防为主、人病畜防、建立健全人畜共患病防控体系,变被动应付为主动预防,把人畜共患病的危害降到最低,必须增强以人为本的理念,建立健全科学有效的人畜共患病防控体制和机制。

#### [参 考 文 献]

[1] 杨妮娜,张翠英,鹿亚昆. 大肠埃希菌临床分布及耐药趋势分析[J]. 长治医学院学报, 2015, 29(4):299-301.

[2] 吕殿红,周秀蓉. 携带耶尔森强毒力岛的大肠埃希菌耐药性及其对雏鸭的致病性试验[J]. 动物医学进展, 2011, 32(1):50-54.

[3] Cunha MPV, Salden AB, Moreno AM, et al. Pandemic extra-intestinal pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC) clonal group O6-B2-ST73 as a cause of avian colibacillosis in Brazil [J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0178970.

[4] Li R, Li N, Zhang J, et al. Expression of immune-related genes of ducks infected with avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC)[J]. Front Microbiol, 2016, 7: 637.

[5] Johura FT, Parveen R, Islam A, et al. Occurrence of hybrid *Escherichia coli* strains carrying Shiga toxin and heat-stable toxin in livestock of Bangladesh [J]. Front Public Health,

2017, 4: 287.

[6] Dong HJ, Lee S, Kim W, et al. Prevalence, virulence potential, and pulsed-field gel electrophoresis profiling of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* strains from cattle [J]. Gut Pathog, 2017, 9: 22.

[7] Timmons C, Trees E, Ribot EM, et al. Multiple-locus variable-number tandem repeat analysis for strain discrimination of non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli*[J]. J Microbiol Methods, 2016, 125: 70-80.

[8] Xu Y, Bai X, Jin Y, et al. High prevalence of virulence genes in specific genotypes of atypical enteropathogenic *Escherichia coli*[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 109.

[9] Ahmed S, Olsen JE, Herrero-Fresno A. The genetic diversity of commensal *Escherichia coli* strains isolated from non-antimicrobial treated pigs varies according to age group[J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0178623.

[10] Cabal A, Vicente J, Alvarez J, et al. Human influence and biotic homogenization drive the distribution of *Escherichia coli* virulence genes in natural habitats [J]. Microbiologyopen, 2017, 6(3), doi: 10.1002/mbo3.445.

[11] Bai X, Wang H, Xin Y, et al. Prevalence and characteristics of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolated from retail raw meats in China[J]. Int J Food Microbiol, 2015, 200: 31-38.

[12] Zhu Y, Dong W, Ma J, et al. Characterization and virulence clustering analysis of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolated from swine in China[J]. BMC Vet Res, 2017, 13(1): 94.

[13] 孙丽,郭燕,杨洋,等. 肠杆菌科细菌对多黏菌素的敏感性分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(3):373-376.

[14] 李庆雷,柴同杰,刘巍. ERIC-PCR 和 PFGE 对大肠埃希菌由舍内向舍外传播的鉴定及两种方法的比较[J]. 动物医学进展, 2010, 31(S1):112-117.

[15] 刘慧玲,万志刚,洪小柳,等. 进出口食品中不同血清型沙门氏菌 PFGE 和 MLST 分型比较研究[J]. 食品安全质量检测学报, 2014, 5(11):3454-3461.

[16] 盛跃颖,庄源,陈洪友,等. 上海地区分离的大肠埃希菌 O157 的分子分型研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(7):917-920.

[17] 郑伟,汪皓秋,张蔚,等. 多位点序列分型和脉冲场凝胶电泳技术在肠炎沙门菌暴发事件病原学鉴定中的应用[J]. 中国预防医学杂志, 2015, 16(4):292-295.

[18] Chen CM, Ke SC, Li CR, et al. High diversity of antimicrobial resistance genes, class 1 integrons, and genotypes of multi-drug-resistant *Escherichia coli* in beef carcasses [J]. Microb Drug Resist, 2017, 23(7): 915-924.

[19] 王苗苗. 山东某生猪养殖县农村居民产 ESBL 大肠埃希菌流行现状及分子分型研究[D]. 山东:山东大学, 2017.

[20] 孙馨. 家庭式猪养殖地区产 ESBL 大肠埃希菌耐药性及其向周边环境传播的研究[D]. 山东:山东大学, 2017.

[21] 邵纯纯. 不同来源产志贺毒素大肠埃希菌的分子流行病学研究[D]. 山东:山东大学, 2017.