

# 浙江地区牛源奇异变形杆菌耐药性评估与耐药基因传播特征

储珊珊, 陈燕, 徐卓群, 周洁, 李科昱, 韩剑众, 曲道峰\*

浙江工商大学 食品与生物工程学院, 浙江 杭州

储珊珊, 陈燕, 徐卓群, 周洁, 李科昱, 韩剑众, 曲道峰. 浙江地区牛源奇异变形杆菌耐药性评估与耐药基因传播特征[J]. 微生物学报, 2025, 65(11): 4961-4977.

CHU Shanshan, CHEN Yan, XU Zhuoqun, ZHOU Jie, LI Keyu, HAN Jianzhong, QU Daofeng. Assessment of antibiotic resistance and transmission characteristics of antibiotic resistance genes in bovine-derived *Proteus mirabilis* from Zhejiang[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2025, 65(11): 4961-4977.

**摘要:** 【目的】奇异变形杆菌作为一种人畜共患病原菌, 其多重耐药性与毒力基因的协同作用对公共卫生安全构成了严峻挑战。为评估浙江省食品链中细菌耐药性的传播特征, 本研究通过系统监测牛屠宰场与农贸市场分离株的耐药表型及基因特征, 解析其耐药基因(antibiotic resistance genes, ARGs)、毒力基因(virulence genes, VGs)及可移动遗传元件(mobile genetic elements, MGEs)的分布差异。【方法】采集牛屠宰场和农贸市场的 384 份样本(包括粪便、胴体、环境等), 利用 16S rRNA 基因测序鉴定菌株, 结合 K-B 法药敏实验、PCR 技术检测 20 种耐药基因及 10 种毒力基因, 分析奇异变形杆菌的耐药与毒力基因携带情况。使用整合子基因盒测序解析耐药基因簇, 并构建 ARGs、VGs 与 MGEs 的共现网络图。通过接合转移实验探究耐药基因的水平传播潜力。【结果】共分离出 101 株奇异变形杆菌(总分离率为 26.30%), 其中屠宰场的分离率(33.85%)显著高于农贸市场(18.75%)。耐药表型显示, 头孢曲松钠、阿莫西林和红霉素的耐药率均超过 90.00%。在耐药基因中, *bla*<sub>TEM</sub> (89.09%)、*sulI* (77.71%)和 *tetA* (63.29%)的检出率最高, 且屠宰场的耐药基因分布更为复杂。毒力基因 *fliL* (92.08%)和 *zapA* (80.20%)高表达, 提示其具有潜在致病性。整合子在屠宰场的检出率显著高于农贸市场, PCR 扩增结果表明其存在多种耐药基因, 其中包括氨基糖苷类和甲氧苄啶嘧啶类耐药基因。共现网络分析表明, ARGs、VGs 与 MGEs 呈正相关, I 型整合子(*intI1*)为核心枢纽基因。接合实验证实, *bla*<sub>TEM</sub> 可通过水平转移实现跨菌种传播。【结论】与菜市场相比, 屠宰场因抗生素暴露压力大、生物密度高以及可移动元件富集成为耐药性传播的关键节点。本研究强调了加强抗生素管理、监测耐药基因传播链的重要性, 为“同一健康(One

资助项目: 浙江省“三农九方”科技协作计划(2024SNJF043)

This work was supported by the “Three Rural Areas and Nine Parties” Scientific and Technological Cooperation Plan of Zhejiang Province (2024SNJF043).

\*Corresponding author. E-mail: daofeng@mail.zjgsu.edu.cn

Received: 2025-04-07; Accepted: 2025-06-07; Published online: 2025-07-08

Health)”框架下的耐药性防控提供了科学依据。

关键词：耐药性；耐药基因；毒力基因；*bla*<sub>TEM</sub>；水平传播

## Assessment of antibiotic resistance and transmission characteristics of antibiotic resistance genes in bovine-derived *Proteus mirabilis* from Zhejiang

CHU Shanshan, CHEN Yan, XU Zhuoqun, ZHOU Jie, LI Keyu, HAN Jianzhong, QU Daofeng\*

School of Food Science and Biotechnology, Zhejiang Gongshang University, Hangzhou, Zhejiang, China

**Abstract:** [Objective] As a zoonotic pathogen, *Proteus mirabilis* poses a serious challenge to public health due to its multi-antibiotic resistance and the synergistic effect of virulence genes. To characterize the antibiotic resistance transmission of bacteria in the food chain in Zhejiang Province, this study systematically monitored the antibiotic resistance phenotypes and genes of isolates from cattle slaughterhouses and farmers' markets, and analyzed the distribution differences of antibiotic resistance genes (ARGs), virulence genes (VGs), and mobile genetic elements (MGEs). [Methods] A total of 384 samples (feces, carcasses, environment, etc.) were collected from cattle slaughterhouses and farmers' markets, and the strains were identified by 16S rRNA gene sequencing. Twenty ARGs and 10 VGs were detected by the K-B disc diffusion method and PCR, and the ARGs and VGs carried by *P. mirabilis* were analyzed. The ARG clusters were analyzed by sequencing of integron gene cassettes, and the co-occurrence network of ARGs, VGs, and MGEs was constructed. Subsequently, conjugative transfer experiments were carried out to explore the horizontal transmission potential of ARGs. [Results] A total of 101 strains of *P. mirabilis* were isolated, with the total isolation rate of 26.30%. The isolation rate of strains from slaughterhouses (33.85%) was significantly higher than that from farmers' markets (18.75%). The resistance rates to ceftriaxone sodium, amoxicillin, and erythromycin were all over 90.00%. Among the ARGs, *bla*<sub>TEM</sub> (89.09%), *sulI* (77.71%), and *tetA* (63.29%) had the highest detection rates, and the distribution of ARGs in slaughterhouses was more complex. The VGs *fliL* (92.08%) and *zapA* (80.20%) were highly expressed in the isolates, which suggested potential pathogenicity. The detection rate of integrons in slaughterhouses was significantly higher than that in farmers' markets, and PCR amplification results showed that there were a variety of ARGs, including aminoglycoside and trimethoprim resistance genes. Co-occurrence network analysis showed that ARGs, VGs, and MGEs had significantly positive correlations, and type I integron (*intI1*) was the hub gene. Conjugative transfer experiments confirmed that *bla*<sub>TEM</sub> could be transmitted across species *via* horizontal transmission. [Conclusion] Compared with farmers' markets, slaughterhouses are key nodes in the spread of antibiotic resistance due to the antibiotic exposure pressure, high organism density, and rich mobile components. The findings emphasize the importance of strengthening antibiotic management and monitoring the transmission chain of

ARGs, providing a scientific basis for the prevention and control of antibiotic resistance under the framework of “One Health”.

**Keywords:** antibiotic resistance; antibiotic resistance genes; virulence genes; *bla*<sub>TEM</sub>; horizontal transmission

抗生素作为一类关键的抗菌物质, 在临床被广泛应用于细菌感染的治疗与预防工作<sup>[1]</sup>。过去 30 年里, 集约化畜牧业迅速发展壮大。我国自 2020 年实施“禁抗”政策后, 抗生素作为饲料添加剂的现象已被全面禁止。目前, 抗生素主要用于治疗动物疾病, 并通过中兽医、绿色添加剂等技术推动“减抗”目标的实现, 但历史滥用问题仍需持续关注其对生态与健康的影响。中国是全球最大的畜牧业国家之一, 2019 年曾用抗菌药使用量高达 3.5 万 t, 其中约 60% 用于促生长目的, 这导致了抗生素耐药性的快速扩散<sup>[2]</sup>。过度使用或滥用抗生素会导致耐药菌的产生和传播, 抗生素的不当使用会在养殖动物的生长环境中产生持续的选择性压力, 促使细菌发生变异, 从而产生对抗生素的耐药性, 并加快耐药性的扩散速度<sup>[3]</sup>。此外, 还会导致多重耐药(multi-drug resistant, MDR)菌株的出现, 例如 MDR 鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌等革兰氏阴性病原体<sup>[4-5]</sup>。除此之外, 畜牧环境中携带耐药基因的宿主菌可通过粪便、尿液等排泄物污染环境, 同时经空气、水、饲料等途径传播给其他动物和人类, 对公共卫生构成重大威胁<sup>[6-7]</sup>。抗生素则通过土壤、用农场废水灌溉或从农业径流中进入与畜牧业相关的生态系统<sup>[8-9]</sup>。

变形杆菌属(*Proteus*)细菌在自然界中广泛存在, 主要包含以下 4 种: 奇异变形杆菌(*P. mirabilis*)、普通变形杆菌(*P. vulgaris*)、彭氏变形杆菌(*P. penneri*)、豪氏变形杆菌(*P. hauseri*), 其中奇异变形杆菌最为常见且最具临床意义, 它是公认的导致人类和动物感染的主要病原体之一<sup>[10-11]</sup>。奇异变形杆菌是引起人类泌尿系统感染的重要原因, 还与败血症、脑膜炎、创伤感

染以及呼吸道感染有关, 它还会引起犊牛急性胃肠道传染病, 该病临床上以腹泻、出血性肠炎、化脓性炎症为主要特征, 奇异变形杆菌感染不仅会导致犊牛死亡, 还会因该病引发严重的腹泻和肠炎, 导致牛只食欲不振、消化吸收不良<sup>[12]</sup>。奇异变形杆菌可通过多种毒力因子在宿主中引发感染, 这些毒力因子使其能够在宿主体内定殖、入侵、逃避宿主免疫反应并造成组织损伤<sup>[13-14]</sup>。治疗该病需要投入大量的药物和人力, 增加了养殖成本, 降低了养殖效益。随着“同一健康(One Health)”理念的推广及普及, 耐药菌在人与动物间的水平传播越来越受到人们的关注和重视<sup>[15]</sup>。近年来, 人源和牛源奇异变形杆菌的临床分离率日趋增多, 且临床分离菌株多呈现明显耐药。细菌通过水平基因转移的方式获得外源性耐药基因, 从而不断进化产生耐药性, 水平基因转移主要由整合子、质粒、转座子等可移动元件介导<sup>[16-18]</sup>。携带耐药基因的细菌通过接合转移等方式在细菌间水平传播, 从而造成耐药性广泛扩散, 这也是奇异变形杆菌耐药性传播的一个重要原因<sup>[19-21]</sup>。

浙江省是我国经济发达且人口密集的地区, 畜禽养殖与肉制品消费量较大。奇异变形杆菌可能在该省的畜禽养殖环境中具有一定的流行性和耐药性, 对公共卫生构成潜在威胁。浙江的屠宰场和农贸市场是耐药菌传播的关键环节。屠宰场作为养殖到消费的中转站, 耐药菌易通过动物肠道及环境污染集中存在<sup>[22]</sup>; 农贸市场则因人员接触频繁加剧了耐药菌的扩散<sup>[23]</sup>。此外, 浙江部分地区承担着长三角地区大量牛肉供应任务, 监测其耐药性传播链可为跨区域防控提供关键数据支持。

本研究选取浙江省牛屠宰场和农贸市场进

行采样调查, 通过 16S rRNA 基因测序技术鉴定分离菌株, 采用 K-B 法药敏实验确定分离菌株的耐药表型, 利用 PCR 技术检测耐药基因、毒力基因及整合子, 最后通过接合转移实验了解 blaTEM 的传播特性, 以便全面了解屠宰和销售环节中奇异变形杆菌的耐药表型、携带耐药基因及毒力基因的情况和差异, 以期为保障牛肉生产安全和控制耐药性传播提供理论基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要试剂

BHI、MH、LB、琼脂粉、麦康凯琼脂培养基, 杭州微生物试剂有限公司; 药敏纸片, 上海麦克林生化科技股份有限公司; 溴化乙锭 (EB), 南京诺唯赞生物科技股份有限公司; 细菌基因组 DNA 提取试剂盒, 天根生化科技(北京)有限公司; PCR 引物、2×Taq PCR Master Mix (Dye Plus)、50×TAE 缓冲液, 生工生物工程(上海)股份有限公司。

### 1.2 样品采集及菌株分离鉴定

#### 1.2.1 样品的采集

于 2023 年 10 月, 采集浙江省杭州、湖州、嘉兴市共 6 家规模化牛屠宰场及 5 家农贸市场的生物样本共计 384 份, 涵盖粪便、胴体/牛肉及环境 3 类样本。具体采集方法如下。

使用预灭菌采样袋, 佩戴无菌手套在待宰圈内多点采集新鲜粪便 10–20 g。每完成 1 个采样点后立即更换手套, 以避免交叉污染。采集后在样本密封袋上标注信息并进行低温暂存。

采用无菌棉拭子(预浸 BHI 肉汤)对屠宰后胴体及市售牛肉表面进行标准化擦拭采样(采样面积 10 cm×10 cm)。采样拭子随即置于含 5 mL BHI 肉汤的灭菌离心管中, 在管体标注采样信息后于 4 °C 保存。

屠宰车间(墙壁、地面、刀具、托盘)及农贸摊位(操作台面、地面、刀具), 使用 BHI 预润湿的无菌棉拭子进行表面擦拭(采样面积同胴体样

本), 同时采用 50 mL 无菌离心管收集屠宰场排污口及农贸市场污水渠的新鲜污水样本 5 mL。所有样本采集后立即用冰盒运输至实验室。

#### 1.2.2 菌株纯化及生化鉴定

取 150 μL 经处理稀释的样品均匀涂布于麦康凯琼脂平板表面, 于 37 °C 下培养 18–24 h。观察菌落特征, 奇异变形杆菌的菌落通常为无色或淡黄色, 表面光滑或稍隆起, 边缘不规则, 可能呈现波状或锯齿状, 半透明且具有迁徙生长现象。选取单菌落, 在麦康凯培养基上进行三区划线, 继续于 37 °C 下培养 18–24 h, 以达到单菌落纯化的目的。在无菌环境下使用接种环挑取纯化培养后的单个菌落, 接种于生化微量鉴定管中, 置于恒温培养箱中于 37 °C 培养 24 h 后观察试验结果。

#### 1.2.3 16S rRNA 基因鉴定

将分离菌株接种于 LB 液体培养基中, 于 37 °C、150 r/min 培养 18–24 h, 使菌液浓度至  $OD_{600}=0.6$ , 使用 DNA 提取试剂盒提取分离株的总 DNA。用 16S rRNA 基因通用引物 27F (5'-TAAGAGTTTGATTATGGCTCAG-3') 和 1492R (5'-TACCTTGTTACGACTT-3') 对分离细菌进行扩增。PCR 扩增体系: 2×Taq PCR Master Mix 10 μL, ddH<sub>2</sub>O 5 μL, 上、下游引物(10 μmol/L) 各 1 μL, 模板 DNA 3 μL。PCR 反应条件: 94 °C 预变性 5 min; 94 °C 变性 60 s, 50 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 60 s, 共 30 个循环; 72 °C 终延伸 10 min。配制 1.2% 琼脂糖凝胶, 取 5 μL 扩增产物与 DL2000 DNA marker 进行琼脂糖凝胶电泳(120 V, 30 min), 随后使用蛋白印迹检测系统观察电泳条带, 将 PCR 扩增阳性产物委托生工生物工程(上海)股份有限公司进行测序。测序完成后, 将获得的数据上传至 NCBI, 用 BLAST 对所上传的序列进行比对分析。

### 1.3 药敏实验

采用 2025 版临床实验室标准协会(clinical and laboratory standards institute 2025, CLSI 2025)

最新指南中的纸片扩散法对分离纯化的菌株进行抗菌药物敏感性试验, 结果根据抑菌圈直径标准判断细菌的耐药性(R)、中介(I)或敏感(S)。结合牛养殖用药和研究需要, 共选择 20 种抗生素(阿莫西林、头孢噻吩、头孢曲松钠、美罗培南、氨曲南、亚胺培南、丁胺卡那、卡那霉素、链霉素、庆大霉素、环丙沙星、恩诺沙星、诺氟沙星、磺胺异噁唑、复方新诺明、多西环素、四环素、多黏菌素 B、氯霉素、红霉素)。

#### 1.4 耐药基因、毒力基因及整合子的 PCR 检测

采用 PCR 技术进行耐药基因的检测。配制耐药基因扩增体系:  $2\times$ Taq PCR Master Mix 10  $\mu$ L, ddH<sub>2</sub>O 5  $\mu$ L, 上、下游引物(10  $\mu$ mol/L)各 1  $\mu$ L, 模板 DNA 3  $\mu$ L。扩增步骤: 94  $^{\circ}$ C 5 min; 95  $^{\circ}$ C 30 s, 引物退火温度保持 40 s, 72  $^{\circ}$ C 40 s, 共 30 个循环; 72  $^{\circ}$ C 5 min, 4  $^{\circ}$ C 保温处理。20 种耐药基因和 3 类整合酶基因引物序列及预期扩增产物长度见表 1。为研究分离菌株的毒力基因携带情况, 参考文献[24-26]中关于牛源致病性奇异变形杆菌毒力基因, 采用 PCR 技术对毒力基因进行检测。

#### 1.5 耐药基因、毒力基因和移动元件相关性分析

运用 R 软件分析耐药基因 (antibiotic resistance genes, ARGs)、毒力基因 (virulence genes, VGs) 及可移动遗传元件 (mobile genetic elements, MGEs) 的共现网络。该分析基于 Spearman 等级相关性 ( $P < 0.05$  表示统计显著性) 的“psych”和“vegan”包完成, 并使用 Gephi 软件进行可视化。

#### 1.6 接合转移试验

为探究目标菌株中耐药基因 *bla*<sub>TEM</sub> 的可转移性及其水平传播潜力, 并评估接合转移频率, 本研究选用筛选出的 *bla*<sub>TEM</sub> 阳性奇异变形杆菌作为供体菌株, 以大肠杆菌 EC600 作为受体菌株开展接合转移实验。实验前, 通过预实验确

认供体菌在含利福平的 BHI 平板上不生长, 而在含 4  $\mu$ g/mL 头孢噻肟的平板上生长良好; 受体菌 EC600 的情况则相反。正式实验中, 将供体菌和受体菌在 BHI 平板上进行三区划线培养, 挑选单菌落至 BHI 肉汤中培养过夜。混合菌液经 4  $^{\circ}$ C、3500 r/min 离心 5 min 后, 用 BHI 肉汤重悬。将菌液滴加至覆盖滤膜的 BHI 平板上, 倒置培养。取出滤膜转移至生理盐水中, 洗脱菌体并充分重悬。对菌液进行梯度稀释后分别涂布于双抗和单抗平板上, 培养后计算接合转移频率。挑取双抗平板上的单菌落进行 PCR 扩增和保种。

#### 1.7 最小抑菌浓度测定

为验证接合前后耐药基因的有效转移, 采用微量肉汤稀释法测定供体菌、受体菌及接合子的药物敏感性, 以标准菌株 EC600 作为对照。进行抗生素最小抑制浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 测定时, 首先根据 CLSI 指南配制高浓度抗生素母液并过滤除菌, 然后将其稀释成工作液。将菌株培养至 *OD*<sub>600</sub> 约 0.6 后, 稀释至 MH 肉汤中。在 96 孔板中进行抗生素连续稀释, 并加入菌液, 于 37  $^{\circ}$ C 培养过夜。最后, 观察并记录细菌生长的最高抗生素浓度, 该浓度即为 MIC 值。

#### 1.8 数据分析

使用 Origin 2023 软件对实验数据进行单因素方差分析 (one-way analysis of variance, ANOVA) 并绘制图表, 当  $P < 0.05$  时认为存在统计学差异。

## 2 结果与分析

### 2.1 分离与鉴定

从屠宰场和农贸市场采集的 384 份样品经选择培养和 16S rRNA 基因鉴定, 分离得到 101 株奇异变形杆菌, 总分离率为 26.30%。分离结果见表 2、图 1, 从样品来源看, 屠宰场样本中奇异变形杆菌的分离率为 33.85%, 农贸市场样品

表1 耐药基因、整合酶基因的引物情况

Table 1 Details of primers for antibiotic resistance genes

| Category                   | Gene name                     | Primer sequences (5'→3')    | Amplicon size (bp) | Annealing temperature (°C) |
|----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|
| Polymyxins                 | <i>mcr-1</i>                  | F: CGGTCAGTCCGTTTGTTTC      | 309                | 56                         |
|                            |                               | R: CTTGGTCGGTCTGTAGGG       |                    |                            |
|                            | <i>mcr-2</i>                  | F: TGTTGCTTGTGCCGATTGGA     | 567                | 60                         |
|                            |                               | R: CAGCAACCAACAATACCATCT    |                    |                            |
| <i>mcr-3</i>               | F: AGTTTGGTTTCGCCATTTCATTAC   | 621                         | 57                 |                            |
|                            | R: ATATCACTGCGTGGACAGTCAGG    |                             |                    |                            |
| <i>mcr-4</i>               | F: TTACAGCCAGAATCATTATCA      | 488                         | 50                 |                            |
|                            | R: ATTGGGATAGTCGCCTTTTT       |                             |                    |                            |
| β-lactams                  | <i>bla<sub>TEM</sub></i>      | F: CATTTCGGTGTCCGCTTATTC    | 800                | 53                         |
|                            |                               | R: CGTTCATCCATAGTTGCCTGAC   |                    |                            |
|                            | <i>bla<sub>NDM</sub></i>      | F: GGTTTGGCGATCTGGTTTTTC    | 621                | 56                         |
|                            |                               | R: CGGAATGGCTCATCACGATC     |                    |                            |
| <i>bla<sub>IMP</sub></i>   | F: CCAGATAACCTAGTAGTTTGGCT    | 332                         | 56                 |                            |
|                            | R: TTTTCGTTTAAACCCTTTAACCGCCT |                             |                    |                            |
| <i>bla<sub>OXA-1</sub></i> | F: GGCACCAGATTCAACTTTCAAG     | 564                         | 55                 |                            |
|                            | R: GACCCCAAGTTTCCTGTAAGTG     |                             |                    |                            |
| Aminoglycosides            | <i>aac(6')-Ib-cr</i>          | F: ACTGTGATGGGATACGCGTC     | 369                | 55                         |
|                            |                               | R: CTCCGTCAGCGTTTCAGCTA     |                    |                            |
| <i>aphA6</i>               | F: TTGATTTGCTGGTTACG          | 265                         | 54                 |                            |
|                            | R: ATGACGGGCTGATACTG          |                             |                    |                            |
| Quinolones                 | <i>qnrA</i>                   | F: ATTTCTCACGCCAGGATTTG     | 516                | 56                         |
|                            |                               | R: GATCGGCAAAGGTTAGGTCA     |                    |                            |
|                            | <i>qnrB</i>                   | F: GTTGGCGAAAAAATTGACAGAA   | 526                | 56                         |
| R: ACTCCGAATTGGTCAGATCG    |                               |                             |                    |                            |
| <i>qnrS</i>                | F: ACGACATTCGTCAACTGGAA       | 417                         | 53                 |                            |
|                            | R: TTAATTGGCACCCCTGTAGGC      |                             |                    |                            |
| Sulfonamides               | <i>sul1</i>                   | F: TGGTGACGGTGTTCGGCATTTC   | 790                | 56                         |
|                            |                               | R: GCGAAGGTTTCCGAGAAGGTG    |                    |                            |
| <i>sul2</i>                | F: CGGCATCGTCGTCAACATAACCT    | 721                         | 56                 |                            |
|                            | R: TGTGCGGATGAAGTCAGCTC       |                             |                    |                            |
| Tetracyclines              | <i>tetA</i>                   | F: GCTACATCCTGCTTGCCCT      | 210                | 52                         |
|                            |                               | R: CATAGATCGCCGTGAAGA       |                    |                            |
|                            | <i>tetB</i>                   | F: TTGGTTAGGGGCAAGTTTTG     | 600                | 52                         |
| R: GTAATGGGCAATAACACCG     |                               |                             |                    |                            |
| <i>tetC</i>                | F: GAGAGCCTTCTTCAACCCAG       | 418                         | 418                |                            |
|                            | R: GTCGTCATGATCTACCTGCC       |                             |                    |                            |
| Amide alcohols             | <i>cmlA</i>                   | F: AGGAAGCATCGGAACGTTGAT    | 576                | 56                         |
|                            |                               | R: CAGACCGAGCACGACTGTTG     |                    |                            |
| <i>floR</i>                | F: ATTGTCTTACGGTGTCCGTTA      | 563                         | 53                 |                            |
|                            | R: CCGCGATGTCGTCGAACT         |                             |                    |                            |
| Integrase                  | <i>intI1</i>                  | F: TTACAGTTTACGAACCGAACAGGC | 299                | 58.4                       |
|                            |                               | R: AACCGAGGATGCGAACCACT     |                    |                            |
|                            | <i>intI2</i>                  | F: TTACGCTGCTGTATGGTG       | 156                | 49.8                       |
| R: TTATTGCTGGGATTAGGC      |                               |                             |                    |                            |
| <i>intI3</i>               | F: GCCTGGTTCTGGGTGTTTC        | 259                         | 55.9               |                            |
|                            | R: GTGCTGCTACTAGATGT          |                             |                    |                            |

中奇异变形杆菌的分离率为 18.75%。从样品类型看, 牛体样品包括牛粪便、牛胴体拭子和牛肉, 共分离出奇形变形杆菌 58 株; 环境样品包括屠宰场各车间墙壁、地面、刀具、托盘拭子和污水, 以及农贸市场摊位台面、地面、刀具、污水, 总计分离出奇形变形杆菌 43 株。

### 2.2 耐药表型检测

根据 CLSI 指定的耐药折点标准对分离的 101 株奇异变形杆菌进行 K-B 药敏实验, 记录其对 20 种药敏纸片的抗性情况, 统计结果见图 2。其中, 头孢曲松钠、红霉素、阿莫西林的耐药率较高, 均超过 90.00%。值得注意的是, 阿莫西林在屠宰场(97.17%)和农贸市场(100.00%)均呈现超高水平耐药(>95.00%)。其次, 两地分离菌对四环素、亚胺培南、多西环素、头孢噻

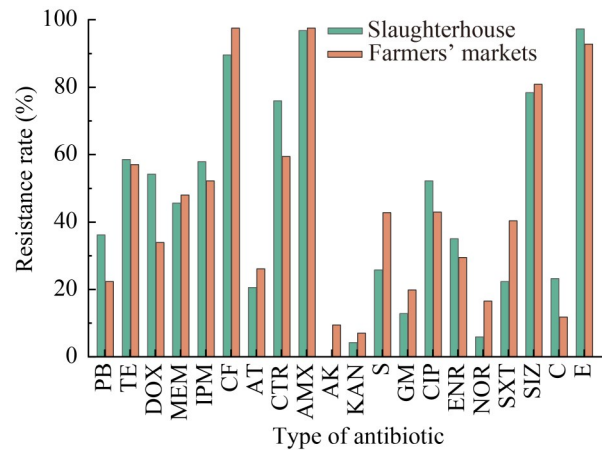


图2 奇异变形杆菌抗生素耐药率。PB: 多黏菌素 B; TE: 四环素; DOX: 多西环素; MEM: 美罗培南; IPM: 亚胺培南; CF: 头孢曲松钠; AT: 氨曲南; CTR: 头孢噻吩; AMX: 阿莫西林; AK: 丁胺卡那; KAN: 卡那霉素; S: 链霉素; GM: 庆大霉素; CIP: 环丙沙星; ENR: 恩诺沙星; NOR: 诺氟沙星; SXT: 复方新诺明; SIZ: 磺胺异噁唑; C: 氯霉素; E: 红霉素。

Figure 2 Antibiotic resistance rate of *Proteus mirabilis*. PB: Polymyxin B; TE: Tetracycline; DOX: Doxycycline; MEM: Meropenem; IPM: Imipenem; CF: Ceftriaxone sodium; AT: Aztreonam; CTR: Cefothiophene; AMX: Amoxicillin; AK: Amikacin; KAN: Kanamycin; S: Streptomycin; GM: Gentamicin; CIP: Ciprofloxacin; ENR: Enrofloxacin; NOR: Norfloxacin; SXT: Trimethoprim-sulfamethoxazole; SIZ: Sulfaisoxazole; C: Chloramphenicol; E: Erythromycin.

吩、环丙沙星、磺胺异噁唑也均表现出较高水平的耐药率, 均超过 50.00%。氨基糖苷类药物耐药率呈现环境特异性差异, 丁胺卡那在屠宰场未检出耐药株, 而农贸市场耐药率达 4.76%, 可能在运输和销售环节之间发生了交叉感染。氟喹诺酮类药物中, 屠宰场对环丙沙星的耐药率(53.45%)显著高于农贸市场(44.29%), 这种差异可能与规模化养殖中治疗性用药频次较高有关。目前, 碳青霉烯类抗生素禁止在牛养殖业

表2 奇异变形杆菌分离情况

Table 2 *Proteus mirabilis* isolation rate

| Region           | Number of samples | Number of separations (rate) |
|------------------|-------------------|------------------------------|
| Slaughterhouse   | 192               | 65 (33.85%)                  |
| Farmers' markets | 192               | 36 (18.75%)                  |
| Total            | 384               | 101 (26.30%)                 |

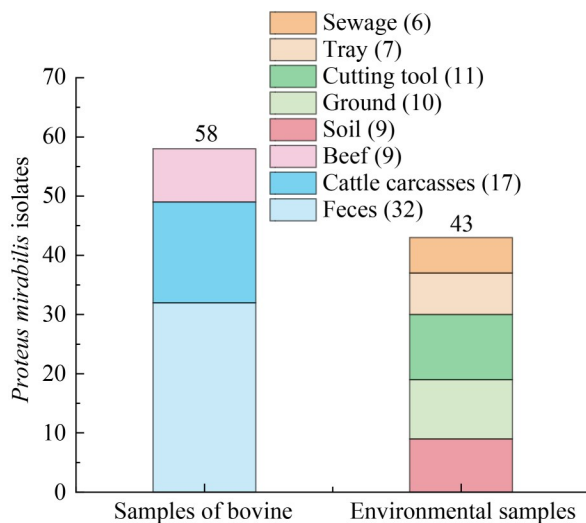


图1 不同样品类型中奇异变形杆菌的分离数

Figure 1 Number of isolates of *Proteus mirabilis* in different sample types.

中使用, 碳青霉烯类药物耐药率整体维持在 40.00%–60.00% 区间, 其中两地分离株对亚胺培南仍有较高的检出率, 亚胺培南在屠宰场的耐药率(56.38%)较农贸市场(53.19%)略高, 提示需警惕这类最后防线药物的耐药基因传播风险。多黏菌素类抗生素中, 屠宰场中奇异变形杆菌对多黏菌素 B 的耐药率为 35.38%, 显著高于农贸市场环境的 22.68%, 提示畜牧生产环节可能存在更频繁的黏菌素暴露。两地对丁胺卡那、卡那霉素、庆大霉素、恩诺沙星、诺氟沙星较为敏感, 耐药率相对较低, 均在 20.00% 以下。

为了更清楚、直观地评价 101 株牛源奇异变形杆菌的耐药性, 根据耐药菌对抗生素的耐药种类数量将其分为 4 个等级进行对比分析: 2R–5R、6R–9R、10R–13R、14R–16R (“R”的数量表示细菌所耐抗生素的种类数), 结果见图 3。两地分离株耐药重数主要在 6R–13R, 均达到一半以上, 2R–5R 的耐药菌数相对较少。其中, 农贸市场的耐药菌株的耐药程度集中在 6R–9R, 比例达到 55.60%。屠宰场的耐药菌株的耐药程度主要集中在 10R–13R, 比例为 50.80%。总体耐药情况上, 屠宰场的耐药情况比销售端农贸市场的耐药情况更严重, 这可能与大量使用抗生素和奇异变形杆菌中的可移动遗传元件情况相关。

### 2.3 奇异变形杆菌耐药基因检测结果

对所分离出的 101 株奇异变形杆菌进行了

涵盖 7 种类别的抗生素耐药基因检测, 其中包含超广谱  $\beta$ -内酰胺类、多黏菌素类、四环素类、氨基糖苷类和喹诺酮类等共 20 种耐药基因, 检测结果见表 3 和图 4。其中, 检出率最高的是  $\beta$ -内酰胺类抗生素耐药基因  $bla_{TEM}$ , 达到 89.09%, 提示该类抗生素的广泛使用可能加速了耐药基因的传播。其次值得注意的是, 磺胺类耐药基因  $sulI$  (77.71%) 和四环素类  $tetA$  (63.29%) 的高流行, 与养殖业中历史性大量使用这两类抗生素的报道一致。多黏菌素类耐药基因中  $mcr-1$  (22.31%) 的检出率远高于同一类型的  $mcr-2$ 、 $mcr-3$  和  $mcr-4$ , 表明  $mcr-1$  仍是该环境下多黏菌素耐药的主要遗传标记。氨基糖苷类耐药基因  $aac(6')-Ib-cr$  和  $aphA6$  的检出率分别为 43.16% 和 6.68%。喹诺酮类耐药基因中,  $qnrB$  的检出率明显高于  $qnrA$  和  $qnrS$ , 达到 35.05%。酰胺醇类耐药基因  $cmlA$  和  $floR$  的检出率分别为 31.40% 和 47.65%。

按样品来源比较耐药基因的检出率见图 4。屠宰场与农贸市场环境中奇异变形杆菌的耐药基因分布存在显著差异, 揭示出抗生素使用压力与环境暴露特征的潜在关联。屠宰场检出 20 种耐药基因, 农贸市场检出 19 种耐药基因, 其中  $mcr-4$  仅在屠宰场分离株中检出。由图 3 可知,  $\beta$ -内酰胺类耐药基因  $bla_{TEM}$  在屠宰场的平均检出率(91.85%)显著高于农贸市场(84.10%), 结合碳青霉烯酶基因  $bla_{NDM}$  在屠宰场的流行, 说明养殖环节可能因频繁使用广谱  $\beta$ -内酰胺类药

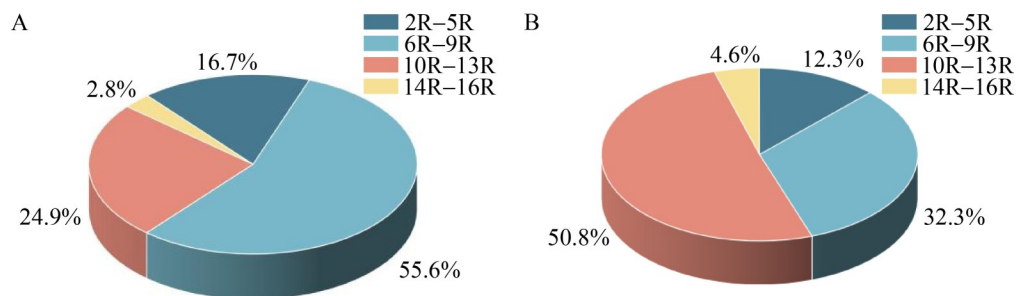


图3 屠宰场(A)与农贸市场(B)奇异变形杆菌多重耐药性比较

Figure 3 Comparison of multiantibiotic resistance of *Proteus mirabilis* in slaughterhouses (A) and farmers' markets (B).

表3 抗生素耐药基因检出率

Table 3 Detection rate of antibiotic resistance genes

| Types of antibiotics | Resistance genes           | Detection rate (%) |
|----------------------|----------------------------|--------------------|
| Polymyxins           | <i>mcr-1</i>               | 22.31 (23/101)     |
|                      | <i>mcr-2</i>               | 6.72 (7/101)       |
|                      | <i>mcr-3</i>               | 4.98 (5/101)       |
|                      | <i>mcr-4</i>               | 1.13 (1/101)       |
| β-lactams            | <i>bla<sub>TEM</sub></i>   | 89.09 (90/101)     |
|                      | <i>bla<sub>NDM</sub></i>   | 29.45 (30/101)     |
|                      | <i>bla<sub>IMP</sub></i>   | 6.53 (7/101)       |
|                      | <i>bla<sub>OXA-1</sub></i> | 58.22 (59/101)     |
| Aminoglycosides      | <i>aac(6)-Ib-cr</i>        | 43.16 (44/101)     |
|                      | <i>aphA6</i>               | 6.68 (7/101)       |
| Quinolones           | <i>qnrA</i>                | 14.27 (14/101)     |
|                      | <i>qnrB</i>                | 35.05 (35/101)     |
|                      | <i>qnrS</i>                | 19.59 (20/101)     |
| Sulfonamides         | <i>sul1</i>                | 77.71 (78/101)     |
|                      | <i>sul2</i>                | 51.06 (52/101)     |
| Tetracyclines        | <i>tetA</i>                | 63.29 (64/101)     |
|                      | <i>tetB</i>                | 37.51 (38/101)     |
|                      | <i>tetC</i>                | 21.64 (22/101)     |
| Amide alcohols       | <i>cmlA</i>                | 31.40 (32/101)     |
|                      | <i>floR</i>                | 47.65 (48/101)     |

物再由生产链进入屠宰环节加剧了耐药基因的选择性富集。多黏菌素耐药基因 *mcr-1* 在屠宰场的检出率(27.50%)较农贸市场(12.95%)高出 2 倍以上。值得注意的是, 喹诺酮类耐药基因 *qnrS* 和氟苯尼考耐药基因 *floR* 的检出率农贸市场要高于屠宰场的检出率, 除以上 2 种耐药基因以外, 其他耐药基因均是屠宰场检出率较高。总体来看, 耐药基因检出率从屠宰环节到销售端呈下降趋势。

### 2.4 毒力基因分布差异

对 101 株不同来源的奇异变形杆菌进行了系统的毒力基因(10 种)检测。检测结果如表 4 所示, 参与鞭毛组装的 *fliL* 基因在这些菌株中的检出率最高, 达到 92.08%, 表明该基因在奇异变形杆菌的毒力表达中可能占据重要地位。*fliL* 基因编码的蛋白通过维持鞭毛的结构完整性帮助

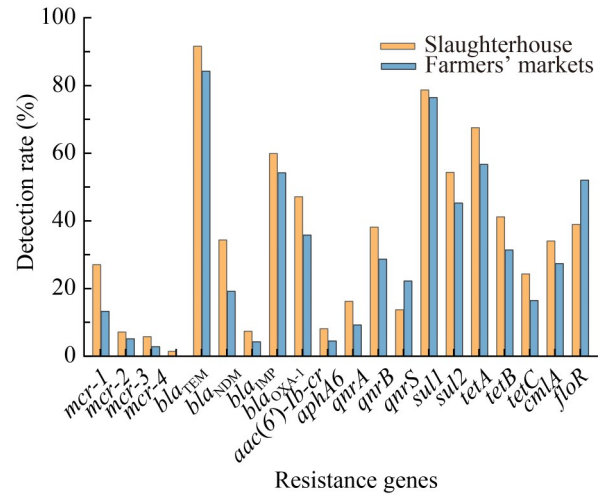


图4 耐药基因检出率的比较

Figure 4 Comparison of antibiotic resistance gene detection rates.

细菌在宿主体内移动, 寻找适宜的定殖位点。参与群集细胞分化的 *zapA* 基因的检出率为 80.20%, 该基因编码与细菌附着和定殖相关的蛋白。在铁转运系统方面, *ireA* 基因的检出率为 73.27%, 这表明部分菌株可能具有较强的铁摄取和转运能力, 有助于其在宿主体内的定殖和增殖。与生物被膜形成能力相关的 *ureC*、*mrpA*、*atfA* 基因的检出率分别为 48.51%、52.48% 和 58.42%。*hpmA* 和 *hpmB* 基因的检出率为 64.36% 和 53.47%, 其编码的蛋白与细菌的溶血素活性密切相关, 这些蛋白能够破坏宿主细胞的细胞膜, 导致细胞内容物释放。

不同来源的奇异变形杆菌毒力基因检出结果存在差异。如图 5 所示, 10 种毒力基因在屠宰场和农贸市场均有检出, 其中 *ucaA* 基因与 *zapA* 基因在两地的检出率相差较大, *ucaA* 基因在农贸市场和屠宰场两地的检出率分别为 61.53% 和 86.11%, *zapA* 基因在两地的检出率分别为 65.38% 和 88.88%。此外, 编码参与调节细菌应激反应和毒力蛋白的 *rsbA* 基因在两地的检出率相同, 为 75.61%。除 *rsbA*、*ireA* 和 *atfA* 基因之外, 其他 7 种毒力基因的检出率均为屠宰场高于农贸市场。整体来看, 奇异变形杆菌毒

表4 毒力基因检出率

Table 4 Detection rate of virulence genes

| Virulence genes | Number of plants detected | Detection rate (%) |
|-----------------|---------------------------|--------------------|
| <i>fliL</i>     | 93                        | 92.08              |
| <i>zapA</i>     | 81                        | 80.20              |
| <i>hpmA</i>     | 65                        | 64.36              |
| <i>hpmB</i>     | 54                        | 53.47              |
| <i>ucaA</i>     | 60                        | 59.41              |
| <i>mrpA</i>     | 53                        | 52.48              |
| <i>ureC</i>     | 49                        | 48.51              |
| <i>atfA</i>     | 59                        | 58.42              |
| <i>ireA</i>     | 74                        | 73.27              |
| <i>rsbA</i>     | 70                        | 69.31              |

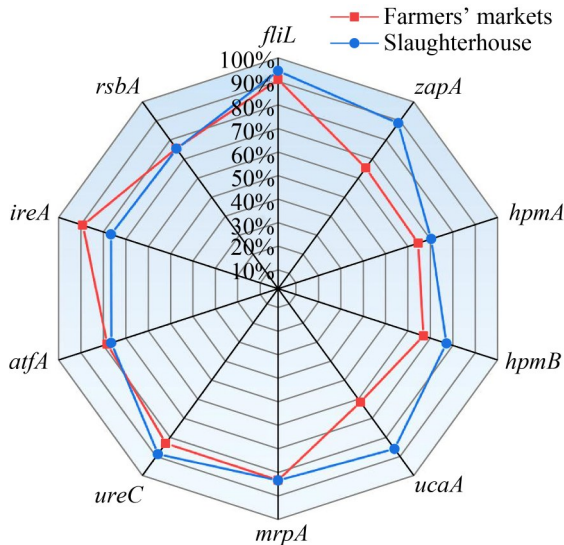


图5 奇异变形杆菌菌株的毒力基因分布情况

Figure 5 Distribution of virulence-associated genes of *Proteus mirabilis*.

力基因携带情况在屠宰场更为严重。

## 2.5 整合子和基因盒检出结果

对本课题中分离得到的 101 株耐药菌进行 I 型整合子整合酶基因 *intI1*、II 型整合子整合酶基因 *intI2* 和 III 型整合子整合酶基因 *intI3* PCR 扩增检测, 结果见图 6。屠宰场和农贸市场中 I 型整合子酶基因 *intI1* 的检出率分别为 43.10% 和 27.34%; 相对于 I 型整合子, II 型整合子整

合酶基因 *intI2* 的检出率相对较低, 屠宰场的检出率为 20.19%, 农贸市场的检出率为 10.02%; III 型整合子整合酶基因 *intI3* 在两地均未检出。以上数据表明, 屠宰场样本中整合子检出率显著高于农贸市场, 屠宰场是耐药基因扩散热点, 且在屠宰场和农贸市场中整合子类型主要是 I 型整合子。通过可变区域基因盒 PCR 扩增整合子分离株, 并对扩增产物进行测序分析。结果发现在检出的整合子基因盒中包含的耐药基因大多针对氨基糖苷类抗生素和甲氧苄胺嘧啶类抗生素。屠宰场检出有 12 株整合酶阳性菌株携带基因盒, 含 4 种 I 型整合子基因盒, 分别是 *dfrA1-aadA1*、*aadB-aadA1-cmlA6*、*aadA1-aadA22-aadA23* 和 *dfrA17-aadA5*; 农贸市场 6 株整合酶阳性菌株检出 2 种 I 型整合子基因盒, 分别是 *aadA1-aadA22-aadA23* 和 *dfrA17-aadA5*。II 型整合子基因盒序列共鉴定出 3 株, 均是 *dfrA1-sat2-aadA1*, 该基因盒通常位于可接合性质粒上, 可通过接合转移在不同细菌之间传播。其中 *dfrA1*、*dfrA17* 编码的蛋白可使细菌对甲氧苄胺产生耐药性, *aadB*、*aadA1*、*aadA22* 和 *aadA23* 编码的腺苷酸转移酶可使细菌对氨基糖苷类抗生素产生耐药性, *cmlA6* 则编码氯霉素乙酰转移酶, 使细菌对氯霉素产生耐药性, *sat2* 编码链丝菌素转乙酰酶, 使细菌对链霉素产生耐药性。

## 2.6 耐药基因、毒力基因和整合子相关性分析

耐药基因、毒力基因和整合子的基因共现网络分析见图 7, 紫色的节点表示耐药基因, 橙色的节点表示毒力基因, 绿色的节点表示整合子, 节点的大小与其连接数成比例。结果表明 ARGs、VGs 与 MGEs 之间存在密切的正相关性 ( $P < 0.05$ )。 *Bla*<sub>TEM</sub>、*tetA*、*sull*、*mcr-1*、*zapA*、*mrpA*、*intI1* 基因不仅位于中间且连线较多, 说明这些基因与其他基因和可移动元件之间的相关性较强, 需要重点关注。其中整合子 *intI1* 主

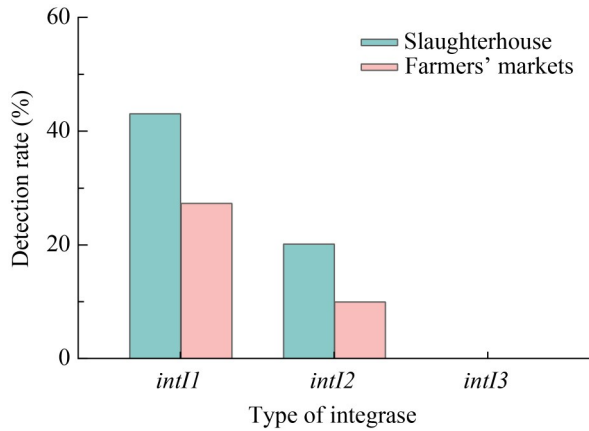


图6 整合子分布情况

Figure 6 Distribution of integrators.

要与 *tetA*、*sul1*、*mcr-1*、*bla<sub>TEM</sub>*、*bla<sub>OXA-1</sub>*、*zapA*、*mrpA* 等 13 个基因正相关，是相关联最多的基因，揭示了整合子在多重耐药性进化中的“枢纽”作用，尤其在集约化养殖与食品加工链中可能成为耐药基因扩散的“高速公路”。

## 2.7 菌株耐药性转移

在本研究中，经过筛选的 4 株奇异变形杆菌均达到了预实验的标准要求。菌株经过接合转移实验以及对接合子的验证均成功地获得了含有 *bla<sub>TEM</sub>* 的阳性接合子，接合转移结果见表 5。具体来说，来自屠宰场的耐药菌的接合频率均为  $10^{-3}$ ，而农贸市场耐药菌的接合频率为  $10^{-4}$ – $10^{-5}$ 。结果显示，来自农贸市场的耐药菌接合转移能力低于来自屠宰场的耐药菌。

如表 6 所示，受体菌在经过接合转移后，菌株对  $\beta$ -内酰胺类抗生素的敏感性发生了显著变化，从敏感状态转变为中介或耐药状态，这一现象证实了部分 *bla<sub>TEM</sub>* 耐药基因具有水平转移的能力，可以在不同种属间进行传播。进一步的药敏实验显示，接合子对  $\beta$ -内酰胺类抗生素具有更强的耐药性，提示 *bla<sub>TEM</sub>* 可能在宿主细胞中起作用。除此之外，对于其他抗生素的抗性水平也观察到了一定程度的变化，推测抗

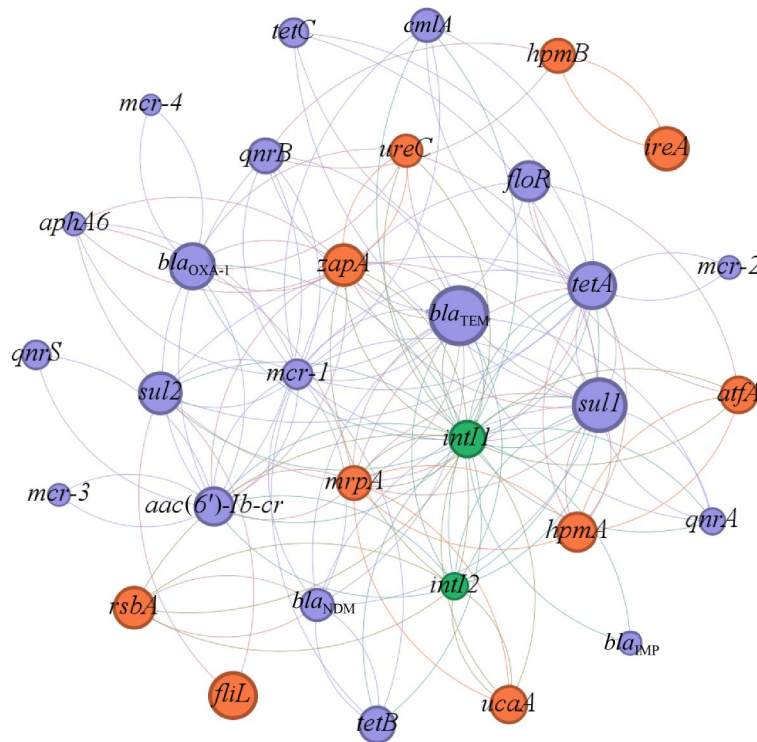


图7 ARGs、VGs和MGEs的基因共现网络

Figure 7 Gene co-occurrence networks of ARGs, VGs, and MGEs.

表5 *bla*<sub>TEM</sub>阳性菌株接合转移情况Table 5 Conjugation of *bla*<sub>TEM</sub> positive strains

| Sample number | Sample source                           | Strain              | Conjugative transfer rate        |
|---------------|---|---------------------|----------------------------------|
| LP35          | LP35 from slaughterhouse feces          | <i>P. mirabilis</i> | $(3.45 \pm 0.20) \times 10^{-3}$ |
| LP42          | LP42 from slaughterhouse feces          | <i>P. mirabilis</i> | $(4.59 \pm 0.30) \times 10^{-3}$ |
| XS16          | XS 16 from farmers' markets environment | <i>P. mirabilis</i> | $(5.98 \pm 1.00) \times 10^{-5}$ |
| XS28          | XS 28 from farmers' markets environment | <i>P. mirabilis</i> | $(5.24 \pm 1.00) \times 10^{-4}$ |

表6 接合转移前后的药物敏感性

Table 6 Antimicrobial susceptibility before and after conjugation MIC (mg/mL)

| Bacterial strain | 阿莫西林<br>Amoxicillin | 头孢他啶<br>Ceftazidime | 氨苄西林<br>Ampicillin | 四环素<br>Tetracycline | 磺胺异噁唑<br>Sulfamethoxazol | 庆大霉素<br>Gentamicin | 卡那霉素<br>Kanamycin | 阿奇霉素<br>Azithromycin |
|------------------|---------------------|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------------|--------------------|-------------------|----------------------|
| LP35             | ≥256/R              | ≥64/R               | ≥256/R             | ≥128/R              | ≥320/R                   | ≥16/R              | ≥128/R            | 64/R                 |
| LP35-EC600       | ≥256/R              | ≥64/R               | ≥256/R             | ≥128/R              | ≤20/S                    | ≥16/R              | ≥128/R            | 64/R                 |
| LP42             | ≥256/R              | ≥64/R               | ≥256/R             | ≥128/R              | ≤20/S                    | ≥16/R              | ≥128/R            | 8/S                  |
| LP42-EC600       | ≥256/R              | ≥64/R               | ≥256/R             | ≥128/R              | ≤20/S                    | ≥16/R              | ≥128/R            | 4/S                  |
| XS16             | ≥256/R              | ≥64/R               | ≥256/R             | ≥128/R              | ≤20/S                    | ≥16/R              | ≥128/R            | 8/S                  |
| XS16-EC600       | ≥256/R              | ≥64/R               | ≥256/R             | ≥128/R              | ≤20/S                    | ≥16/R              | ≥128/R            | 4/S                  |
| XS28             | ≥256/R              | ≥32/R               | ≥256/R             | ≥128/R              | ≥320/R                   | ≥16/R              | ≥128/R            | 64/R                 |
| XS28-EC600       | ≥256/R              | ≥32/R               | ≥256/R             | 4/S                 | ≥320/R                   | ≥16/R              | ≥128/R            | 64/R                 |
| EC600            | ≤4/S                | ≤4/S                | 8/S                | 4/S                 | ≤4/S                     | ≤1/S               | 8/S               | 4/S                  |

生素所对应的耐药基因也存在于移动元件上，并且通过接合转移实验发生了转移。此外，微量肉汤稀释法所得到的耐药情况与 K-B 药敏实验所得到的结果一致。

### 3 讨论

奇异变形杆菌是一种广泛存在于自然界的食源性条件致病菌，具有广泛的宿主嗜性。目前，抗生素的不合理使用对环境中的奇异变形杆菌造成了长期的选择性压力<sup>[27]</sup>，导致动物源性耐药菌大量出现。奇异变形杆菌又可通过动物性食品生产链传播给工作人员和消费者，严重影响我国食品卫生安全<sup>[25]</sup>。本研究对浙江省牛屠宰场和农贸市场中奇异变形杆菌的抗生素耐药性、耐药基因和毒力基因进行评估，共采集 384 份样本，包括粪便、胴体、牛肉和环境样本。通过使用选择性培养基进行培养，结合初步的生化鉴定以及 16S rRNA 基因测序，成功

分离出 101 株奇异变形杆菌，总分离率为 26.30%。从不同样品来源的分离率来看，屠宰场采集的样本中奇异变形杆菌分离率(33.85%)高于农贸市场(18.75%)。

通过药敏实验和 PCR 检测耐药基因发现，农贸市场分离的奇异变形杆菌中多黏菌素类耐药基因 *mcr-1* 的检出率为 12.95%，显著低于屠宰场(22.31%)，且未检出 *mcr-4*。尽管这一结果与 Wang 等<sup>[28-29]</sup>报道的活禽市场中 *mcr* 基因的高流行率存在差异，但可能源于样本类型与环境的差异。Wang 等的研究聚焦于活禽市场，样本涉及禽类肠道、粪便及从业人员，而本研究以牛肉及牛屠宰环境为对象。不同动物宿主的抗生素使用模式可能导致耐药基因分布的差异。除此之外，分离的奇异变形杆菌对 β-内酰胺类抗生素有较高的耐药率。其中屠宰场和农贸市场对阿莫西林均表现为超高水平耐药，与近年全球监测的畜禽源耐药趋势一致，可能与该类

抗生素在养殖业中的预防性给药模式密切相关<sup>[30-31]</sup>。奇异变形杆菌对头孢曲松钠和阿莫西林等抗生素的高耐药率可能与超广谱  $\beta$ -内酰胺酶(extended-spectrum  $\beta$ -lactamases, ESBLs)的产生有关。数据显示屠宰场与农贸市场中  $\beta$ -内酰胺类抗生素耐药率(如头孢类 CF 耐药率分别达 91.38% 和 100.00%)与 *bla*<sub>TEM</sub> 基因的高检出率显著相关, 说明  $\beta$ -内酰胺酶介导的耐药机制在食品链中广泛存在, 且耐药基因在屠宰场和农贸市场之间存在交叉污染, 表明食品加工和销售环节是耐药基因传播的重要途径。这一发现与 Jouini 等<sup>[32]</sup>的研究一致。 $\beta$ -内酰胺类抗生素通过抑制细菌细胞壁合成发挥杀菌作用, 但细菌可通过编码  $\beta$ -内酰胺酶(如 TEM、CTX-M 型)的基因水解药物  $\beta$ -内酰胺环<sup>[33]</sup>。畜牧业中第三代头孢菌素的过度使用是 ESBLs 流行的重要驱动因素。例如, Gundran 等<sup>[34]</sup>研究调查了菲律宾肉鸡场中产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶的大肠杆菌中 *bla*<sub>CTX-M</sub>、*bla*<sub>SHV</sub> 和 *bla*<sub>TEM</sub> 基因的流行率, 结果显示 *bla*<sub>CTX-M</sub> 和 *bla*<sub>TEM</sub> 基因是最常见的组合, 且与头孢噻肟等抗生素的耐药性相关。Zhang 等<sup>[35]</sup>通过分析中国社区获得性感染中产 ESBLs 大肠埃希菌的高流行率, 指出第三代头孢菌素的过度使用是导致 ESBLs 流行的重要因素。此外, 农贸市场中耐药基因的持续存在可能与环境残留抗生素的选择压力有关。Guo 等<sup>[36]</sup>研究发现废水中检测到高浓度的头孢类抗生素及 *bla*<sub>TEM</sub> 基因, 证实了环境介质可作为耐药基因传播的“储存库”。Tello 等<sup>[37]</sup>也确定环境中的抗生素浓度以及环境风险评估中使用的行动限值会使环境中对公共卫生重要的细菌产生选择压力。值得注意的是, *bla*<sub>TEM</sub> 基因的变体(如 *bla*<sub>TEM-1B</sub>)近年来在食品动物中检出率显著上升, 其增强的酶活性可能进一步加剧临床治疗挑战<sup>[38]</sup>。通过对屠宰场和农贸市场中耐药菌的耐药重数比较发现, 屠宰场中分离的耐药菌的重数显著高于农贸市场, 可能是因为屠宰场作为动物养殖与加工的终端环节, 其上游养殖场普遍存在抗

生素的预防性使用与滥用, 尤其是广谱抗生素的高频暴露导致细菌长期处于高强度选择压力下。研究也证明抗生素的混合使用可显著促进多重耐药基因的共选择效应<sup>[39]</sup>。其次, 屠宰场的高生物密度及复杂环境为耐药基因的水平转移提供了理想条件。可移动遗传元件(如 IncHI2 型质粒、I 类整合子)在屠宰场分离株中广泛存在, 能够携带多个耐药基因, 并通过接合转移或噬菌体转导跨菌种传播。农贸市场由于环境分散且暴露时间较短, 基因交换频率降低。通过对整合子的检测也证实了这一结论, 屠宰场中整合子的检出率更高且类型更丰富。

抗生素耐药性和毒力并非独立存在, 研究表明它们之间存在正相关或负相关<sup>[40]</sup>。刘芳萍等<sup>[41]</sup>对 44 株鸡源沙门氏菌分离株的 9 个毒力基因与 10 种耐药表型之间的关系进行探究, 结果发现菌株的耐药性与毒力基因呈正相关。辛娇娇等<sup>[40]</sup>对 91 株牦牛源大肠杆菌的 10 个毒力基因和 16 种耐药表型之间的相关性进行分析, 发现大肠杆菌毒力基因丰富, 耐药基因呈多样化, 且两者呈现正相关。因此, 奇异变形杆菌携带的毒力基因对肉制品安全至关重要。奇异变形杆菌的毒力因子主要有菌毛、溶血素、脲酶、免疫逃避、铁摄取等<sup>[42]</sup>。本研究主要对 *fliL*、*zapA*、*hpmA*、*hpmB*、*ucaA*、*mrpA*、*ureC*、*atfA*、*ireA*、*rsbA* 毒力因子进行 PCR 检测。通过毒力基因的筛查结果发现检出率较高的有 *fliL*、*zapA* 和 *ireA* 基因。*fliL* 基因参与鞭毛的组装和功能, 影响细菌的运动性和生物膜形成。鞭毛介导的运动性使细菌能够逃避宿主的免疫清除, 并促进其在宿主组织中的扩散, 生物膜的形成可以保护细菌免受抗生素的杀伤, 从而间接提高耐药性<sup>[43]</sup>。*zapA* 和 *fliL* 基因共同参与奇异变形杆菌群集细胞的分化和群集行为<sup>[44]</sup>。*zapA* 是一种锌金属蛋白酶, 能调节免疫系统因子 IgA 的表达<sup>[45]</sup>。通过降解宿主的免疫蛋白可帮助细菌逃避免疫系统, 以减少宿主对细菌的免疫压力, 使细菌在宿主体内长期存活, 从而增加抗

生素暴露的机会，促进耐药性的发展<sup>[46]</sup>。*ireA* 基因则编码铁载体受体，是感染过程中获取宿主  $\text{Fe}^{3+}$  以维持细菌代谢的重要毒力因子<sup>[47]</sup>。*ireA* 介导的铁摄取能力可以增强细菌在宿主体内的存活能力，使其更容易形成慢性感染，增加抗生素暴露的机会。本研究中除 *rsbA*、*ireA* 和 *aftA* 基因之外，其他 7 种毒力基因的检出率均为屠宰场高于农贸市场，且与耐药基因的检出呈正相关，该发现表明屠宰场可能是病原菌污染及毒力基因传播的关键环节。随后，本研究又将耐药基因、毒力基因和整合子进行共现网络分析，发现 *zapA* 和 *hpmA* 等检出率高的毒力基因与 *bla*<sub>TEM</sub>、*tet(A)*、*sulI* 等检出率高的耐药基因显著正相关，即高检出率的毒力基因与高检出率的耐药基因显著正相关。本研究还发现 I 型整合子 *intI1* 正相关的基因多达 13 个，是整合子 *intI2* 正相关的基因的 2 倍。无论是屠宰场还是农贸市场，奇异变形杆菌的 I 型整合子检出率远高于 II 型整合子，且检出 I 类整合子的阳性菌株具有多重耐药性。整合子基因盒内携带的耐药基因类型表明，应该严格控制氨基糖苷类和甲氧苄胺嘧啶类抗生素的使用。比较 2 个地方的基因盒检出种类也能发现屠宰场的耐药情况更为严重。

*bla*<sub>TEM</sub> 耐药基因常位于质粒的可移动区域(如转座子、整合子)，进一步促进其通过质粒进行传播，使得耐药性能够在不同细菌之间迅速扩散<sup>[48]</sup>。如在医院环境中，携带 *bla*<sub>TEM</sub> 基因的质粒可以在多种肠杆菌科细菌之间传递<sup>[49]</sup>。这些细菌在患者体内或医院环境中相互接触时，通过接合的方式将含有 *bla*<sub>TEM</sub> 基因的质粒转移到其他细菌中。新的细菌获得含有 *bla*<sub>TEM</sub> 基因的质粒后，它们便能够产生 TEM 型  $\beta$ -内酰胺酶，从而对多种  $\beta$ -内酰胺类抗生素产生耐药性。这种耐药性的传播不仅限于同种细菌之间，还可以跨越不同种类的细菌，导致耐药菌株的广泛扩散。因此，监测和控制 *bla*<sub>TEM</sub> 基因的传播对于遏制耐药菌的扩散具有重要意义。

## 4 结论

本研究系统评估了浙江省屠宰场与农贸市场牛源奇异变形杆菌的耐药性及传播风险。结果显示，屠宰场分离株的耐药表型与耐药基因检出率显著高于农贸市场，其中  $\beta$ -内酰胺类抗生素(如阿莫西林、头孢曲松钠)耐药率超 90.00%，且与 *bla*<sub>TEM</sub> 基因(89.09%)的高流行密切相关，提示养殖环节中广谱抗生素的滥用是耐药性扩散的核心驱动力。耐药基因与毒力基因(如 *fliL*、*zapA*)的共现网络分析揭示了两者的正相关性，表明多重耐药菌株可能通过毒力因子增强其环境适应性与致病潜力，进一步加剧公共卫生风险。此外，屠宰场中 I 型整合子(*intI1*)的高检出率(43.10%)及其携带的氨基糖苷类与甲氧苄胺嘧啶耐药基因盒，凸显了可移动遗传元件在耐药基因水平转移中的“枢纽”作用，证实屠宰场是耐药基因传播的热点区域。本研究阐明了抗生素滥用、耐药基因富集与毒力因子协同作用的复杂机制，为“*One Health*”框架下耐药菌跨物种传播的分子机制提供了实证支持。实践层面，建议加强养殖业抗生素使用的规范化监管，优先限制广谱  $\beta$ -内酰胺类与多黏菌素类药物的预防性使用，并建立从养殖到销售的全程耐药性监测体系，以阻断耐药基因通过食品链向人群扩散。

## 作者贡献声明

储珊珊：提出概念，方法论，数据分析，撰写文章；陈燕：软件程序；徐卓群：方法论；周洁：数据收集与监管；李科昱：监督管理；韩剑众：提供资源，审阅；曲道峰：提供资源，审阅。

## 作者利益冲突公开声明

作者声明不存在任何可能会影响本文所报告工作的已知经济利益或个人关系。

## 参考文献

- [1] 彭国森, 韦洪泉, 樊智伟, 周海, 李复萱, 董堃, 田明浩. 抗生素研究现状与发展趋势浅析[J]. 微生物前沿, 2023, 12(4): 147-153.
- [2] 赵琪, 李霆, 姜子楠, 张纯萍, 丁晓妍, 张璐, 王鹤佳, 徐士新. 2019年我国兽用抗菌药物使用情况分析研究[J]. 中国兽药杂志, 2022, 56(1): 71-76.  
ZHAO Q, LI T, JIANG ZN, ZHANG CP, DING XY, ZHANG L, WANG HJ, XU SX. Investigation on antimicrobial consumption in animals in China in 2019[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2022, 56(1): 71-76 (in Chinese).
- [3] LANDERS TF, COHEN B, WITTUM TE, LARSON EL. A review of antibiotic use in food animals: perspective, policy, and potential[J]. Public Health Reports, 2012, 127(1): 4-22.
- [4] ASLAM B, WANG W, ARSHAD MI, KHURSHID M, MUZAMMIL S, RASOOL MH, NISAR MA, ALVI RF, ASLAM MA, QAMAR MU, SALAMAT MKF, BALOCH Z. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis[J]. Infection and Drug Resistance, 2018, 11: 1645-1658.
- [5] KOTHARI A, KUMAR P, GAURAV A, KAUSHAL K, PANDEY A, YADAV SRM, JAIN N, OMAR BJ. Association of antibiotics and heavy metal arsenic to horizontal gene transfer from multidrug-resistant clinical strains to antibiotic-sensitive environmental strains[J]. Journal of Hazardous Materials, 2023, 443: 130260.
- [6] 赵静. 滥用兽用抗生素的危害[J]. 当代畜禽养殖业, 2017(6): 53.
- [7] HEUER OE, KRUSE H, GRAVE K, COLLIGNON P, KARUNASAGAR I, ANGULO FJ. Human health consequences of use of antimicrobial agents in aquaculture[J]. Clinical Infectious Diseases, 2009, 49(8): 1248-1253.
- [8] 赵博雨, 郝鹏, 张佳奇, 许湘竹, 巴桑旺堆, 高云航. 环境中抗生素抗性基因的传播及抗生素的降解[J]. 家畜生态学报, 2024, 45(6): 82-87.  
ZHAO BY, HAO P, ZHANG JQ, XU XZ, BA SWD, GAO YH. Transmission of antibiotic resistance genes and degradation of antibiotics in environment[J]. Journal of Domestic Animal Ecology, 2024, 45(6): 82-87 (in Chinese).
- [9] 高俊红, 马廷民. 水环境中抗生素的污染现状、传播和处理技术分析[J]. 黑龙江环境通报, 2024, 37(2): 8-10.  
GAO JH, MA TM. Analysis of the current status, transmission, and treatment techniques of antibiotic pollution in water environments[J]. Heilongjiang Environmental Journal, 2024, 37(2): 8-10 (in Chinese).
- [10] 梁玉蕾, 李垠树, 陈秋如, 董焱斌, 丁爱萍, 苑丽. 动物园禽源奇异变形杆菌对第三代头孢菌素的耐药分子机制[J]. 野生动物学报, 2024, 45(4): 811-818.  
LIANG YL, LI YS, CHEN QR, DONG YB, DING AP, YUAN L. Molecular mechanism of resistance to third-generation cephalosporins from avian-origin *Proteus mirabilis* in a zoo[J]. Chinese Journal of Wildlife, 2024, 45(4): 811-818 (in Chinese).
- [11] 陈赫威, 马玲, 秦树英, 陈樱, 宋瑞鹏, 孙倩, 覃绍敏, 刘金凤, 陈凤莲, 吴健敏. 产 AmpC 酶的猪源奇异变形杆菌分离鉴定及生物学特性分析[J]. 畜牧与兽医, 2023, 55(7): 46-52.  
CHEN HW, MA L, QIN SY, CHEN Y, SONG RP, SUN Q, QIN SM, LIU JF, CHEN FL, WU JM. Isolation, identification and biological characteristics of swine-sourced *Proteus mirabilis* producing AmpC enzyme[J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2023, 55(7): 46-52 (in Chinese).
- [12] 陈柯颖, 左之才, 姚彩霞, 才冬杰. 牛源奇异变形杆菌的分离、鉴定及耐药性分析[J]. 云南农业大学学报(自然科学), 2020, 35(4): 629-634.
- [13] SCHAFFER JN, PEARSON MM. *Proteus mirabilis* and urinary tract infections[J]. Microbiology Spectrum, 2015, 3(5): UTI-0017-2013.
- [14] PELLEGRINO R, SCAVONE P, UMPIÉRREZ A, MASKELL DJ, ZUNINO P. *Proteus mirabilis* uropathogenic cell adhesin (UCA) fimbria plays a role in the colonization of the urinary tract[J]. Pathogens and Disease, 2013, 67(2): 104-107.
- [15] 姚思梦, 曹胜波, 李翠霞. 同一健康视角下的人兽共患病全球研究态势分析[J]. 中国人兽共患病学报, 2024, 40(10): 994-1002.  
YAO SM, CAO SB, LI CX. Global research trends in zoonotic diseases from a one health perspective[J]. Chinese Journal of Zoonoses, 2024, 40(10): 994-1002 (in Chinese).
- [16] DRZEWIECKA D. Significance and roles of *Proteus* spp. bacteria in natural environments[J]. Microbial Ecology, 2016, 72(4): 741-758.
- [17] ZHOU Y, ZHOU ZY, ZHENG L, GONG ZP, LI YT, JIN Y, HUANG Y, CHI MY. Urinary tract infections caused by uropathogenic *Escherichia coli*: mechanisms of infection and treatment options[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(13): 10537.
- [18] 别路垚. 细菌中耐药性传播相关的可移动遗传元件和抗生素响应策略的研究[D]. 济南: 山东大学, 2019.  
BIE LY. Study on mobile genetic elements related to antibiotic resistance dissemination and antibiotic stress response strategy in bacteria[D]. Jinan: Shandong University, 2019 (in Chinese).
- [19] XU H, CHEN ZY, HUANG RY, CUI YX, LI Q, ZHAO YH, WANG XL, MAO DQ, LUO Y, REN HQ. Antibiotic resistance gene-carrying plasmid spreads into the plant endophytic bacteria using soil bacteria as carriers[J]. Environmental Science & Technology, 2021, 55(15): 10462-10470.
- [20] 杨守深, 江好丹, 林敏, 王佳慧, 曾晓菲, 邱敏华, 吴谦, 陈薇瑾, 蔡绍莉, 黄翠琴. 猪源 CTX-M 型超广谱  $\beta$ -内酰胺酶阳性大肠杆菌耐药基因的流行性分析[J]. 中国预防兽医学报, 2021, 43(5): 552-557.  
YANG SS, JIANG YD, LIN M, WANG JH, ZENG XF, QIU MH, WU Q, CHEN WJ, CAI SL, HUANG CQ. Investigation on the prevalence of drug resistant genes of the CTX-M type extended-spectrum  $\beta$ -lactamases positive *Escherichia coli* strains isolated from pigs[J]. Chinese Journal of Preventive Veterinary Medicine, 2021, 43(5): 552-557 (in Chinese).
- [21] 常凌, 宋泽和, 范志勇, 贺喜. 质粒介导的细菌抗药基因

- 水平转移及应对策略[J]. 中国预防兽医学报, 2021, 43(3): 339-345.
- CHANG L, SONG ZH, FAN ZY, HE X. Plasmid-mediated horizontal transfer of bacterial resistance genes and coping strategies[J]. *Chinese Journal of Preventive Veterinary Medicine*, 2021, 43(3): 339-345 (in Chinese).
- [22] 曹弘扬, 汪庆, 赵佳丽, 梁海崑, 郭绍月, 万春云, 骆慧晓. 食源性抗生素耐药菌的污染现状、传播扩散及健康风险研究进展[J]. *中国抗生素杂志*, 2022, 47(10): 1002-1012.
- CAO HY, WANG Q, ZHAO JL, LIANG HY, GUO SY, WAN CY, LUO HX. Progress on the contamination status, dissemination, and health risks of foodborne antibiotic resistant bacteria[J]. *Chinese Journal of Antibiotics*, 2022, 47(10): 1002-1012 (in Chinese).
- [23] 秦宇轩, 李晶, 朱宝利, 律娜, 辛建桥, 金禄懿. 北京市售生鲜猪肉和牛肉中有害细菌的鉴定及耐药性分析[J]. *肉类研究*, 2014, 28(2): 16-21.
- QIN YX, LI J, ZHU BL, LÜ N, XIN JQ, JIN LY. Identification and drug resistance analysis of pathogens in retail pork and beef from Beijing[J]. *Meat Research*, 2014, 28(2): 16-21 (in Chinese).
- [24] SANCHES MS, BAPTISTA AAS, de SOUZA M, MENCK-COSTA MF, KOGA VL, KOBAYASHI RKT, ROCHA SPD. Genotypic and phenotypic profiles of virulence factors and antimicrobial resistance of *Proteus mirabilis* isolated from chicken carcasses: potential zoonotic risk[J]. *Brazilian Journal of Microbiology*, 2019, 50(3): 685-694.
- [25] STAPLETON GS, INNES GK, NACHMAN KE, CASEY JA, PATTON AN, PRICE LB, TARTOF SY, DAVIS MF. Assessing the difference in contamination of retail meat with multidrug-resistant bacteria using for-consumer package label claims that indicate on-farm antibiotic use practices: United States, 2016–2019[J]. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 2024, 34(6): 917-926.
- [26] 王佳慧, 贾丹, 李贺海, 刘爱红, 王锦明, 刘军龙, 关贵全, 罗建勋, 殷宏, 李有全. 屎肠球菌携带毒力基因及其耐药性检测[J]. *中国兽医科学*, 2020, 50(11): 1428-1432.
- WANG JH, JIA D, LI HH, LIU AH, WANG JM, LIU JL, GUAN GQ, LUO JX, YIN H, LI YQ. Detection of virulence genes and drug resistance of *Enterococcus faecium*[J]. *Chinese Veterinary Science*, 2020, 50(11): 1428-1432 (in Chinese).
- [27] 黄雪龙. 肺炎克雷伯菌和奇异变形杆菌的碳青霉烯类抗生素耐药机制研究[D]. 衡阳: 南华大学, 2019.
- HUANG XL. Resistance mechanism of carbapenems in *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis*[D]. Hengyang: University of South China, 2019 (in Chinese).
- [28] WANG YN, HU YF, CAO J, BI YH, LV N, LIU F, LIANG SH, SHI Y, JIAO XN, GAO GF, ZHU BL. Antibiotic resistance gene reservoir in live poultry markets[J]. *Journal of Infection*, 2019, 78(6): 445-453.
- [29] WANG YN, LYU N, LIU F, LIU WJ, BI YH, ZHANG ZW, MA SF, CAO J, SONG XF, WANG AP, ZHANG GP, HU YF, ZHU BL, GAO GF. More diversified antibiotic resistance genes in chickens and workers of the live poultry markets[J]. *Environment International*, 2021, 153: 106534.
- [30] MATAKONE M, FOUNOU RC, FOUNOU LL, DIMANI BD, KOUDOU PL, FONKOUA MC, BOUM-II Y, GONSU H, NOUBOM M. Multi-drug resistant (MDR) and extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* isolated from slaughtered pigs and slaughterhouse workers in Yaoundé, Cameroon[J]. *One Health*, 2024, 19: 100885.
- [31] TANG KL, CAFFREY NP, NÓBREGA DB, CORK SC, RONKSLEY PE, BARKEMA HW, POLACHEK AJ, GANSHORN H, SHARMA N, KELLNER JD, GHALI WA. Restricting the use of antibiotics in food-producing animals and its associations with antibiotic resistance in food-producing animals and human beings: a systematic review and meta-analysis[J]. *The Lancet Planetary Health*, 2017, 1(8): e316-e327.
- [32] JOUINI A, VINUÉ L, SLAMA KB, SÁENZ Y, KLIBI N, HAMMAMI S, BOUDABOUS A, TORRES C. Characterization of CTX-M and SHV extended-spectrum beta-lactamases and associated resistance genes in *Escherichia coli* strains of food samples in Tunisia[J]. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2007, 60(5): 1137-1141.
- [33] YU KY, HUANG ZZ, XIAO Y, GAO H, BAI XM, WANG DC. Global spread characteristics of CTX-M-type extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: a genomic epidemiology analysis[J]. *Drug Resistance Updates*, 2024, 73: 101036.
- [34] GUNDRAN RS, CARDENIO PA, VILLANUEVA MA, SISON FB, BENIGNO CC, KREASUKON K, PICHPOL D, PUNYAPORNWITHAYA V. Prevalence and distribution of bla<sub>CTX-M</sub>, bla<sub>SHV</sub>, bla<sub>TEM</sub> genes in extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *E. coli* isolates from broiler farms in the Philippines[J]. *BMC Veterinary Research*, 2019, 15(1): 227.
- [35] ZHANG J, ZHOU K, ZHENG BW, ZHAO LN, SHEN P, JI JR, WEI ZQ, LI LJ, ZHOU JY, XIAO YH. High prevalence of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* causing community-onset infections in China[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2016, 7: 1830.
- [36] GUO XY, YAN Z, ZHANG Y, XU WL, KONG DY, SHAN ZJ, WANG N. Behavior of antibiotic resistance genes under extremely high-level antibiotic selection pressures in pharmaceutical wastewater treatment plants[J]. *Science of the Total Environment*, 2018, 612: 119-128.
- [37] TELLO A, AUSTIN B, TELFER TC. Selective pressure of antibiotic pollution on bacteria of importance to public health[J]. *Environmental Health Perspectives*, 2012, 120(8): 1100-1106.
- [38] TADESSE DA, ZHAO SH, TONG E, AYERS S, SINGH A, BARTHOLOMEW MJ, McDERMOTT PF. Antimicrobial drug resistance in *Escherichia coli* from humans and food animals, United States, 1950–2002[J]. *Emerging Infectious Diseases*, 2012, 18(5): 741-749.
- [39] HERNANDO-AMADO S, COQUE TM, BAQUERO F, MARTÍNEZ JL. Defining and combating antibiotic resistance from one health and global health perspectives[J]. *Nature Microbiology*, 2019, 4(9): 1432-1442.

- [40] 辛娇娇, 索南顿珠, 姜永志, 阿旺克珠, 王新, 罡豪杰, 严佳辉, 常攀, 陈姝宇, 周洪婷, 益西措姆, 索朗斯珠, 贡嘎. 西藏牦牛粪便大肠杆菌毒力特性、耐药性与I类整合子分子特征相关性分析[J]. 中国畜牧兽医, 2023, 50(10): 4210-4222.  
XIN JJ, SUO NDZ, LOU YZ, A WKZ, WANG X, GANG HJ, YAN JH, CHANG P, CHEN SY, ZHOU HT, YIXICUOMU, SUO L, GONGGA. Correlation analysis on virulence characteristics, drug resistance and molecular features of class I integrator of *Escherichia coli* isolated from feces in Tibetan yak[J]. China Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2023, 50(10): 4210-4222 (in Chinese).
- [41] 刘芳萍, 王德宁, 李昌文, 刘立新, 李睿, 罗鹏志, 卢斯亮, 张秀英, 李舜达. 鸡源沙门氏菌耐药性的分析及毒力基因的检测[J]. 中国兽医科学, 2013, 43(12): 1236-1239.  
LIU FP, WANG DN, LI CW, LIU LX, LI R, LUO PZ, LU SL, ZHANG XY, LI SD. Analysis of antimicrobial resistance of *Salmonella* isolated from chickens and detection of virulence genes of isolates[J]. Chinese Veterinary Science, 2013, 43(12): 1236-1239 (in Chinese).
- [42] 刘丽娟. 成都地区犬猫粪便源奇异变形杆菌的分离鉴定及耐药性检测[D]. 雅安: 四川农业大学, 2023.  
LIU LJ. Isolation, identification and antibiotic resistance detection of *Proteus mirabilis* from dog and cat feces in Chengdu[D]. Ya'an: Sichuan Agricultural University, 2023 (in Chinese).
- [43] 焦凤超, 雷震, 李迎晓, 武娴, 曲哲会. 一株孔雀源奇异变形杆菌全基因组测序及毒力与耐药性分析[J]. 中国畜牧兽医, 2024, 51(7): 3030-3040.  
JIAO FC, LEI Z, LI YX, WU X, QU ZH. Whole genome sequencing and virulence and drug resistance analysis of a strain of *Proteus mirabilis* derived from peacock[J]. China Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2024, 51(7): 3030-3040 (in Chinese).
- [44] FUSCO A, CORETTI L, SAVIO V, BUOMMINO E, LEMBO F, DONNARUMMA G. Biofilm formation and immunomodulatory activity of *Proteus mirabilis* clinically isolated strains[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2017, 18(2): 414.
- [45] HAMILTON AL, KAMM MA, NG SC, MORRISON M. *Proteus* spp. as putative gastrointestinal pathogens[J]. Clinical Microbiology Reviews, 2018, 31(3): e00085-17.
- [46] ARMBRUSTER CE, MOBLEY HLT, PEARSON MM. Pathogenesis of *Proteus mirabilis* infection[J/OL]. EcoSal Plus, 2018. 10.1128/ecosalplus.ESP-10.1128/ecosalplus0009-2017.
- [47] DANILLO de OLIVEIRA W, LOPES BARBOZA MG, FAUSTINO G, YAMANAKA INAGAKI WT, SANCHES MS, TAKAYAMA KOBAYASHI RK, VESPERO EC, DEJATO ROCHA SP. Virulence, resistance and clonality of *Proteus mirabilis* isolated from patients with community-acquired urinary tract infection (CA-UTI) in Brazil[J]. Microbial Pathogenesis, 2021, 152: 104642.
- [48] PARTRIDGE SR, KWONG SM, FIRTH N, JENSEN SO. Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance[J]. Clinical Microbiology Reviews, 2018, 31(4): e00088-17.
- [49] BAHAROGLU Z, BIKARD D, MAZEL D. Conjugative DNA transfer induces the bacterial SOS response and promotes antibiotic resistance development through integron activation[J]. PLoS Genetics, 2010, 6(10): e1001165.