

文章编号 1006-8147(2017)04-0349-05

论著

肠外致病性大肠埃希菌毒力与耐药的相关性分析

刘双庆¹, 李娟², 陈妍妍¹, 曹阳¹, 魏殿军¹

(1.天津医科大学第二医院检验科, 天津 300211; 2.中国人民武装警察部队后勤学院附属医院呼吸和重症医学科, 天津 300162)

摘要 目的:通过检测不同来源肠外致病性大肠埃希菌(ExPEC)多种毒力因子基因检出情况及耐药情况,初步探讨两者相关性,了解 ExPEC 毒力与耐药相互关系。方法:187株分离自尿液及其他部位的菌株,分别检测其毒力因子基因的存在情况及耐药情况, χ^2 检验比较不同来源菌株毒力因子基因检出率及耐药率有否差异,Logistic 回归模型分析菌株毒力因子检出率与菌株耐药率相关性。结果:ExPEC 中毒力基因 *kpsMT II*、*papC*、*PapEF*、*papG allele II (Internal)*、*papA*、*cnfI*、*sfa/focDE*、*K5* 和 *rfc* 在非尿液来源比尿液来源检出率更高;尿液来源环丙沙星、左旋氧氟沙星和哌拉西林/他唑巴坦的耐药情况均显著高于非尿液来源菌株;Logistic 回归模型分析表明共有 11 种毒力基因与其相对应的抗菌药物耐药有相关性,其中 9 种毒力基因抑制菌株耐药发生,1 种毒力基因促进菌株耐药发生,另有 1 种毒力基因在不同药物中有相反作用。结论:ExPEC 由于受到环境与抗菌药物的选择压力不同,其毒力因子检出情况及耐药情况也会有差异,ExPEC 毒力因子与菌株耐药情况关系密切。

关键词 肠外致病性大肠埃希菌;毒力因子;Logistic 回归;适应性代价

中图分类号 R446

文献标志码 A

Association of virulence and resistance of extraintestinal pathogenic *E.coli*

LIU Shuang-qing¹, LI Juan², CHEN Yan-yan¹, CAO Yang¹, WEI Dian-jun¹

(1.Department of Clinical Laboratory, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China; 2.Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Logistics University of Chinese People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China)

Abstract Objective: To investigate the association of extra-intestinal pathogenic *E.coli* (ExPEC) clinical isolates and resistance. **Methods:** A total of 187 ExPEC clinical isolates were investigated. Multiplex PCR and the minimum inhibitory concentrations (MICs) of antimicrobials were performed to detect the virulence factors and resistance among the 187 *E. coli* strains isolates. The comparisons of proportions between groups were carried out by using χ^2 test and Logistic regression. **Results:** The virulence factor genes *kpsMT II*, *papC*, *PapEF*, *papG allele II (Internal)*, *papA*, *cnfI*, *sfa/focDE*, *K5* and *rfc* had higher detection rates in non-urinary tract group than urinary tract group. The antimicrobial drugs CIP, LVX and TZP had higher resistance rates in urinary tract group than non-urinary tract group. Logistic regression analysis showed 9 kinds of virulence factor genes detected were independent protective factors for resistance of ExPEC, and one was independent risk factors for resistance of ExPEC. And another one had the two functions. **Conclusion:** Due to the different microenvironment and the selection pressure of antibiotics, the detection rate of virulence factor genes and the resistance rate of ExPEC are different, and the two are closely related.

Key words extraintestinal pathogenic *E.coli*; virulence factors; logistic regression; fitness cost

肠外致病性大肠埃希菌(extraintestinal pathogenic *E.coli*, ExPEC)是引起肠道外感染大肠埃希菌的统称,主要引起尿路感染,也可引起菌血症、败血症、医院获得性肺炎和伤口感染等多种疾病^[1]。近年来,大肠埃希菌已成为医院感染的重要病原菌,并且 β -内酰胺类、氨基糖苷类和喹诺酮类等常用抗菌药耐药率逐渐增加。ExPEC 中存在多种毒力基因,产生的毒力因子如黏附素、保护素、毒素等,在 ExPEC 致病过程中发挥着重要作用^[2]。本实验检测 ExPEC 18 种已知常见毒力因子的存在情况并分析不同来

源 ExPEC 流行情况,同时对 ExPEC 毒力因子存在情况和常用药物耐药率进行相关性分析,初步了解天津地区 ExPEC 分子流行病学特点和耐药情况,为临床预防和治疗 ExPEC 感染提供科学依据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 标本来源 收集天津地区 5 家医院自 2014 年 12 月-2015 年 8 月分离的共 187 株非重复感染大肠埃希菌,包括尿标本 103 株,其他来源标本 84 株,主要包括痰液、血液、脓液和分泌物等。

1.1.2 菌株鉴定及药敏实验 菌株鉴定采用 VITEK 2 Compact 系统,药敏实验使用琼脂稀释法

作者简介 刘双庆(1988-),男,技师,硕士在读,研究方向:感染性疾病分子流行病学;通信作者:魏殿军, E-mail: dianjunwei@tmu.edu.cn.

检测环丙沙星、头孢他啶等 20 种抗菌药对受试菌的最低抑菌浓度(MIC)。结果按临床实验室标准协会(CLSI) 2014 年版推荐的标准判定。数据分析使用最新版 WHONET 5.6 软件。以大肠埃希菌 ATCC25922 为质控菌株。按 CLSI 2014 年版推荐使用纸片扩散法筛检产 ESBL ExPEC。用标准质控菌株肺炎克雷伯菌 ATCC 700603 和大肠埃希菌 ATCC 25922 分别作为阳性和阴性质控菌。

1.1.3 抗菌药物 左旋氧氟沙星、环丙沙星、头孢他啶、氨曲南、头孢吡肟、庆大霉素、哌拉西林/他唑巴坦、头孢西丁、头孢呋辛、头孢哌酮/舒巴坦、头孢曲松、头孢噻肟、头孢唑林、复方新诺明、阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦、四环素、哌拉西林和氨苄西林干粉以及头孢他啶纸片均购自中国食品药品检定研究院。

1.2 方法

1.2.1 目的基因扩增 煮沸法提取细菌 DNA。以多重 PCR 进行毒力因子基因的扩增。引物设计参考文献。PCR 产物和 DNA 标准带经含 0.5 μL 溴化乙锭的 1.2 % 琼脂糖凝胶电泳后, 使用凝胶成像系统进行 DNA 片段长度分析。

1.2.2 毒力因子基因扩增 PCR 25 μL 体系: Premix 10.5 μL、上下游引物各 1 μL、DNA 模板 2.5 μL, 无菌去离子水加至 25 μL。反应条件为 95 ℃ 12 min; 94 ℃ 30 s, 63 ℃ 30 s, 68 ℃ 3 min, 共 25 个循环; 72 ℃ 10 min。18 种毒力因子以扩增片段大小为依据, 电泳条带间相互不相融合为原则分成 4 组分别进行基因扩增(表 1)。以提取的菌株 DNA 为模板, 经 PCR 扩增后, 出现预期条带判读为毒力基因阳性, 以此判定毒力因子基因存在^[3]。

表 1 18 种毒力因子基因信息表

Tab 1 Eighteen known VFs genes with their functions and primer sequences

反应池 ^a	基因名称 ^b	引物名称	序列(5'→3')	产物(bp)	位置
反应池 1	<i>PAI^s</i>	RPAi f	ggacatcctgtttacagcgcga	930	1021-1042
		RPAi r	tcgccaccaatcacagccgaac		1921-1942
	<i>papA^c</i>	PapA f	atggcagtggtgtcttttggtg	720	1796-1817
		PapA r	cgtcccaccatacgtctcttc		2495-2516
	<i>kpsM III^e</i>	KpsIII f	tcctcttctactatccccct	392	4050-4071
		KpsIII r	aggcgtatccatccctcctaac		4418-4439
	<i>papEF^c</i>	PapEF f	gcaacagcaacgctgggtgcatcat	336	8025-8049
		PapEF r	agagagagcctctttatacggaca		8336-8360
	<i>papG allele II (Internal)^c</i>	AlleleII-f	gggatgagcgggcctttgat	190	1604-1623
		AlleleII-r	egggcccccaagtaactcg		1775-1793
反应池 2	<i>fyuA^d</i>	FyuA f	tgattaaaccccgacgggaa	880	775-795
		FyuA r	cgcagtaggcacgatgttgta		1539-1559
	<i>sfa/focDE^e</i>	sfa1	ctccggagaactgggtgcattctac	410	NA
		sfa2	cggaggagtaattacaaactggca		
	<i>iutA^d</i>	AerJ f	ggctggacatcatgggaactgg	300	851-872
		AerJ r	cgtcgggaacgggtagaatcg		1132-1152
反应池 3	<i>KI^e</i>	K1-f	tagcaaacgtttctatttggtgc	153	260-280
		kpsII r	catccagacgataagcatgagca		544-566
	<i>hlyA (hlyD)^f</i>	hly f	aacaaggataagcactgtttggct	1 177	2420-2449
		hly r	accatataagcggtcattcccgtea		3572-3596
	<i>rfc^e</i>	rfc-f	atccatcaggaggggactgga	778	116-136
		rfc-r	aaccataccaaccaatgcgag		881-901
	<i>kpsM II^e</i>	kpsII f	gcgcatttgctgatactgttg	272	297-317
		kpsII r	catccagacgataagcatgagca		544-566
	<i>papC^c</i>	PapC f	gtggcagtatgagtaatgaccgtta	200	4774-4798
		PapC r	atatcctttctgcagggatgaata		4952-4976
反应池 4	<i>fimH^c</i>	FimH f	cgagttattaccctgtttgtcg	903	7-28
		FimH r	acgccataatcgattgcac		865-884
	<i>afa/draBC^c</i>	Afa f	ggcagaggcccggaacaggc	559	4589-4609
		Afa r	cccgtaacgcgccagcatctc		5160-5180
	<i>cnf1 (CNF)^f</i>	cnf1	aagatggagtttctatgcaggag	498	1649-1672
		cnf2	cattcagagtcctgccctcattatt		2122-2146
	<i>traT (TraT)^e</i>	TraT f	ggtgtgtgtcgcatgagcacag	290	461-481
		TraT r	cacggttcagccatccctgag		728-748
	<i>K5^e</i>	K5-f	cagtatcagcaatcgtttctga	159	410-431
		kpsII r	catccagacgataagcatgagca		544-566

a. 18 种毒力基因按照片段大小, 根据互不相容原则进行分组并多重 PCR; b. 毒力基因可以分为 5 大类, 其中 c. 表示粘附素, d. 表示铁载体蛋白类, e. 表示保护素, f. 表示毒素, g. 表示致病岛标记; NA 表示没有测出

1.3 统计学分析 采用 SPSS 21.0 统计软件进行分析,计数资料以例数或(和)百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,将 $P < 0.05$ 的变量,以抗菌药物耐药情况为因变量,毒力因子检出情况为自变量纳入二元 Logistic 回归模型。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 耐药率及产 ESBLs 情况 氨苄西林、哌拉西林、四环素、复方新诺明、头孢唑林、头孢呋辛和头孢曲松的耐药率较高,均达到 60% 以上,分别为 88%、79%、79%、78%、74%、68% 和 61%。环丙沙星、头孢噻肟、左旋氧氟沙星、头孢吡肟、阿莫西林/克拉维酸、庆大霉素和氨曲南的耐药率也较高,分别为 58%、58%、51%、47%、46%、46% 和 35%。其他抗菌药头孢他啶、氨苄西林/舒巴坦、头孢西丁、哌拉西林/他唑巴坦和头孢哌酮/舒巴坦的耐药率较低,分别为 30%、26%、13%、7.6% 和 5%。菌株中产 ESBLs 阳性率为 56%。

根据标本来源将菌株分为两组,其中尿液来源为 B 组,其他来源标本为 A 组。对两组耐药率及产 ESBLs 情况进行 χ^2 检验,结果显示 B 组环丙沙星、左旋氧氟沙星和哌拉西林/他唑巴坦的耐药情况均显著高于 A 组($P < 0.01$),耐药率比较分别为 75%:38%、64%:34% 和 13%:1% (未列表)。

2.2 毒力因子基因检出情况 各种毒力因子由相应的毒力基因编码。经检测的 187 株大肠埃希菌中,毒力基因 *fimH*、*fyuA*、*traT*、*iutA*、*kpsMT II* 和 *PAI* 的检出率较高,分别为 79%、76%、72%、71%、62% 和 47%。另有 *papC*、*K5*、*PapEF*、*papG allele II (Internal)* 和 *papA* 的检出率分别为 33%、32%、28%、27% 和 27%,其他毒力基因的检出率较低,均 $< 20\%$ (表 2)。

2.3 不同来源菌株毒力因子分布 应用 χ^2 检验对 A 组和 B 组毒力基因检出情况进行统计学分析,其中 *fimH*、*fyuA*、*traT*、*iutA* 和 *PAI* 的检出率均较高,且两组之间无统计学差异($P > 0.05$)。而两组中毒力基因 *kpsMT II*、*papC*、*PapEF*、*papG allele II (Internal)*、*papA*、*cnf1*、*sfa/focDE*、*K5* 和 *rfe* 的检出率有统计学意义($P < 0.05$),均为 A 组的检出率高于 B 组,且除毒力基因 *kpsMT II* 和 *K5* 外均有显著统计学意义($P < 0.01$) (表 2)。

将上述 χ^2 检验有统计学意义的变量纳入二元 Logistic 回归模型,结果显示均没有统计学意义(表 2)。

2.4 毒力因子与菌株耐药相关性分析 首先以菌

表 2 大肠埃希菌毒力因子基因检出情况

Tab 2 Distributions of VFs among *E.coli* isolates from the extraintestinal infections collections

毒力因子 基因	大肠埃希菌数(%) ^a			χ^2 检验 <i>P</i>	回归分析 <i>P</i>
	A 组 <i>n</i> =84	B 组 <i>n</i> =103	总计 <i>n</i> =187		
<i>PAI</i>	43(51)	44(43)	87(47)	0.248	
<i>papA</i>	33(39)	17(17)	50(27)	0.000	0.855
<i>KpsM III</i>	7(8)	9(9)	16(9)	0.922	
<i>PapEF</i>	37(44)	15(15)	52(28)	0.000	0.097
<i>fyuA</i>	66(79)	77(75)	143(76)	0.541	
<i>sfa/focDE</i>	21(25)	7(7)	28(15)	0.001	0.505
<i>iutA</i>	57(68)	75(73)	132(71)	0.459	
<i>K1</i>	15(18)	14(14)	29(16)	0.423	
<i>hlyA</i>	8(10)	7(7)	15(8)	0.495	
<i>rfe</i>	13(15)	4(4)	17(9)	0.006	0.307
<i>kpsMT II</i>	60(71)	55(53)	115(62)	0.012	0.188
<i>papC</i>	38(45)	23(22)	61(33)	0.001	0.169
<i>traT</i>	59(70)	76(74)	135(72)	0.590	
<i>papG allele II (Internal)</i>	36(43)	15(15)	51(27)	0.000	0.100
<i>fimH</i>	66(79)	81(79)	147(79)	0.991	
<i>afa/draBC</i>	10(12)	12(12)	22(12)	0.957	
<i>cnf1</i>	23(27)	7(7)	30(16)	0.000	0.577
<i>K5</i>	33(39)	26(25)	59(32)	0.040	0.647

a. 括号内百分比为各毒力因子基因在所在组检出百分率;b. A 组为痰标本、血液标本、脓液及分泌物等标本,B 组为尿标本;c. 将 χ^2 检验有统计学意义的变量纳入二元 Logistic 回归模型所得 *P* 值, β 值和 OR 值未列出

株每种药物耐药情况为分组依据对每个毒力因子进行 χ^2 检验(结果未列出),结果有统计学意义的变量($P < 0.05$)以抗菌药物耐药情况为因变量,毒力因子检出情况为自变量纳入二元 Logistic 回归模型。结果显示,检出毒力基因 *fyuA* 的致病菌,头孢呋辛、头孢他啶、头孢曲松等头孢类抗菌药物耐药率降低;检出毒力基因 *sfa/focDE* 的致病菌,左旋氧氟沙星、环丙沙星、氨曲南和庆大霉素耐药率降低;检出毒力基因 *PapEF* 的致病菌,左旋氧氟沙星和环丙沙星两种喹诺酮类抗菌药物耐药率降低;检出毒力基因 *iutA* 的致病菌,头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林他唑巴坦两种酶抑制剂耐药率降低;检出毒力基因 *rfe*、*K5*、*kpsM II*、*PAI* 和 *K1* 的致病菌,左旋氧氟沙星、庆大霉素、阿莫西林/克拉维酸、复方新诺明和头孢唑林耐药率分别降低。相反的,检出毒力基因 *papC* 和 *iutA* 的致病菌,左旋氧氟沙星和庆大霉素的耐药率分别增加。检出毒力基因 *fyuA* 和 *afa/draBC* 的致病菌,产 ESBLs 酶菌株阳性率降低(表 3)。

表 3 抗菌药物与毒力因子多因素分析表

Tab 3 The logistic regression analysis of antimicrobial drugs and VFs

毒力因子 ^a	β	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>OR</i> 95% 可信区间(<i>CI</i>)	毒力因子	β	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>OR</i> 95% 可信区间(<i>CI</i>)
左旋氧氟沙星					阿莫西林/克拉维酸				
<i>PapEF</i>	-1.260	0.032	0.284	0.090~0.895	<i>kpsM II</i>	-1.088	0.037	0.337	0.122~0.934
<i>papC</i>	2.204	0.017	9.066	1.494~55.029	头孢哌酮/舒巴坦				
<i>sfa/focDE</i>	-1.865	0.018	0.155	0.033~0.725	<i>iutA</i>	-2.070	0.013	0.126	0.025~0.643
<i>rfc</i>	-2.077	0.047	0.125	0.016~0.971	头孢曲松				
哌拉西林/他唑巴坦					<i>fyuA</i>	-1.322	0.002	0.267	0.116~0.614
<i>iutA</i>	-1.844	0.015	0.158	0.036~0.698	氨基南				
环丙沙星					<i>sfa/focDE</i>	-1.662	0.035	0.190	0.040~0.893
<i>PapEF</i>	-1.224	0.046	0.294	0.088~0.978	头孢唑林				
<i>sfa/focDE</i>	-2.363	0.006	0.094	0.017~0.508	<i>K1</i>	-1.438	0.006	0.237	0.086~0.657
头孢他啶					复方新诺明				
<i>fyuA</i>	-1.037	0.009	0.354	0.163~0.772	<i>PAI</i>	-0.779	0.036	0.459	0.221~0.951
头孢呋辛					庆大霉素				
<i>fyuA</i>	-1.742	0.008	0.175	0.049~0.631	<i>iutA</i>	1.101	0.004	3.007	1.435~6.297
ESBLs ^b					<i>sfa/focDE</i>	-1.716	0.011	0.180	0.048~0.677
<i>fyuA</i>	-0.870	0.024	0.419	0.197~0.893	<i>K5</i>	-0.785	0.031	0.456	0.223~0.931
<i>qfa/draBC</i>	-0.988	0.047	0.372	0.140~0.987					

a.抗菌药物下方仅列出与其对应的多因素分析有统计学意义的毒力因子;b.将产 ESBLs 酶情况同时放入表中,下方仅列出多因素分析有统计学意义的毒力因子

3 讨论

ExPEC 是引起感染性疾病的重要病原菌,不同个体对 ExPEC 的反应性也有所差异,并且临床常用抗菌药物的耐药率逐渐增加,对临床治疗提出更高要求,促使新的抗菌药物不断投入使用。近年来,对于 ExPEC 致病机制与耐药机制的研究逐渐成为热点^[4]。研究表明毒力因子在 ExPEC 致病过程中起到至关重要的作用,如 *fimH*、*fyuA*、*traT*、*iutA*、*kpsMT II*、*PAI* 等在国内外各种文献报道中检出率都较高,但是毒力因子对于 ExPEC 耐药机制的影响在近几年才得到关注。在之前研究的基础上^[5-6],本次实验重点关注毒力因子与菌株耐药的相关性,以期在未来的工作中找到两者之间相互作用关系,寻找新的有效的防治方法。

本研究显示,ExPEC 对三代头孢和喹诺酮类抗菌药物的耐药率与 2015 年全国细菌耐药监测报告相符,ExPEC 尿路感染菌株中对环丙沙星、左旋氧氟沙星和哌拉西林/他唑巴坦 3 种药物耐药率要高于其他部位。环丙沙星和左氧氟沙星在尿路感染菌株中耐药率较高,可能与 CLSI 推荐首选喹诺酮类药物治疗而大量用于泌尿道感染有关。

尿路来源标本毒力基因 *kpsMT II*、*papC*、*PapEF*、*papG allele II (Internal)*、*papA*、*cnf1*、*sfa/focDE*、*K5* 和 *rfe* 的检出率均低于非尿路来源标本,但是二元 Logistic 回归未表明其中有独立倾向因

素。这些毒力基因主要为 P 菌毛,菌毛为 ExPEC 的黏附结构,其主要功能具有相似性,但是对于不同的组织和器官而言,不同的菌毛在细胞黏附性、亲和力和趋向性和侵袭性等方面表现又有所不同。P 菌毛的受体主要分布在近端肾小管,与肾盂肾炎的发生关系密切^[7]。由于医疗水平和生活水平的不断提高,尿路感染患者往往在下尿路感染时期就及时诊治,肾盂肾炎等比较严重的尿路感染很少出现,提示 P 菌毛在机体环境影响下本身菌毛种类存在变化的可能性,导致尿路感染 P 菌毛减少,同时 P 菌毛在其他组织器官可能也存在较高亲和力的受体。*kpsMT II*、*K5* 和 *rfe* 为细菌保护素^[8],主要有外膜蛋白保护细菌抗细胞杀菌作用和荚膜抗原抗细胞吞噬、调理和溶解作用。近期有文献报道在顽固性尿路感染中 *cnf1* 的检出率为 50%,明显高于单纯性尿路感染^[9]。已有报道称菌毛之间可以根据环境的变化而相互转化,ExPEC 在药物治疗和机体免疫干扰等环境压力下在尿路感染早期即得到有效治疗,引发严重感染的可能性较小,从而导致相关毒力因子弱化,而在其他组织器官同样存在高亲和力受体^[10]。

相关分析表明共有 11 种毒力基因与其相对应的抗菌药物耐药有相关性,其中 9 种毒力基因抑制菌株耐药发生,1 种毒力基因促进菌株耐药发生,另有 1 种毒力基因在不同药物中有相反作用。其统计结果与近几年受到关注的细菌适应性代价理论高度

相符。

适应性代价(fitness cost)是指细菌产生耐药性常常会改变细菌的核糖体、DNA 旋转酶、RNA 聚合酶、细胞壁等重要结构,导致细菌生长速度、定植能力和毒力等的下降,即细菌耐药性的获得需要付出一定的代价^[11]。适应性代价是近年来微生物研究提出的新思路^[12]。在细菌进化过程中,毒力和耐药两个机制是必须的,在生存压力下,毒力致病机制克服宿主防御系统,而不断发展的耐药机制抵抗药物治疗,细菌借此克服各种环境压力而生存。菌株毒力和耐药的遗传机制都是主要通过种属间的基因水平转移,可移动元件转移等实现,并且毒力与耐药本身互为关联,比如细菌产生生物膜会产生耐药^[13]。本实验结果可以看出不同来源 ExPEC 毒力因子与耐药情况已经显示出不同,尿路来源致病菌由于存在用药选择倾向,喹诺酮类药物耐药率更高,但是毒力基因检出率,尤其是 P 型菌毛和细菌保护素要显著低于非尿路来源菌株。而相关性分析则更直接的提示不同种类毒力因子与抗菌药物耐药率的负相关关系,这应该是适应性代价所起作用结果。而对耐药菌株的竞争优势可能仅表现在存在抗生素选择压力时,当无抗菌药选择压力时其适应性反而可能较敏感株低。本实验中出现的毒力基因 iutA 对不同类抗菌药物出现截然相反的作用结果,对酶抑制剂是抑制耐药产生,而对庆大霉素是促进耐药产生,可能与药物作用机制相关,需要进一步研究。

总之,ExPEC 由于受到环境与抗菌药物的选择压力不同,其毒力因子检出情况及耐药情况也会有差异,ExPEC 毒力因子和抗菌药物之间存在一定的相关性,并且主要是相互抑制作用,这符合适应性代价规律。可能随着时间的推移,抗菌药物的使用会导致来源不同致病菌之间毒力与耐药情况产生更多差异。将来对于检出率较高的毒力因子与使用率较高的药物之间的相互作用关系需要进一步的

研究,以寻求和预测更好的临床治疗方法。

参考文献:

- [1] Krawczyk B, Śledzińska A, Szemiako K, et al. Characterisation of *Escherichia coli* isolates from the blood of haematological adult patients with bacteraemia: translocation from gut to blood requires the cooperation of multiple virulence factors[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015, 34(6): 1135
- [2] Mainil J. *Escherichia coli* virulence factors[J]. *Vet Immunol Immunopathol*, 2013, 152(1/2):2
- [3] Kudinha T, Kong F, Johnson J, et al. Multiplex PCR-based reverse line blot assay for simultaneous detection of 22 virulence genes in uropathogenic *Escherichia coli*[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2012, 78(4): 1198.
- [4] Siskova P, Cernohorska L, Mahelova M, et al. Phenotypes of *Escherichia coli* isolated from urine: differences between extended-spectrum beta-lactamase producers and sensitive strains[J]. *J Microbiol, Immunol Infect*, 2015, 48(3): 329
- [5] 刘双庆,曹阳,卡马尔,等.不同遗传谱系肠外大肠埃希菌毒力因子检测[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2012, 32(9): 774
- [6] 曹阳,刘双庆,魏殿军,等.老年患者医院感染的肠外致病性大肠埃希菌毒力因子检测及 SNP 分析[J]. *天津医药*, 2015, 43(2): 166
- [7] Lane M, Mobley H. Role of P-fimbrial-mediated adherence in pyelonephritis and persistence of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) in the mammalian kidney[J]. *Kidney Int*, 2007, 72(1): 19
- [8] Spurbeck R, Dinh P, Walk S, et al. *Escherichia coli* isolates that carry *vat*, *fyuA*, *chuA*, and *yfcV* efficiently colonize the urinary tract[J]. *Infect Immun*, 2012, 80(12): 4115
- [9] Kaczmarek A, Budzyska A, Gospodarek E. Prevalence of genes encoding virulence factors among *Escherichia coli* with K1 antigen and non-K1 *E. coli* strains[J]. *J Med Microbiol*, 2012, 61(Pt 10): 1360
- [10] Kaper J B, Nataro J P, Mobley H L. Pathogenic *Escherichia coli*[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2004, 2(2):123
- [11] 李颖,杨帆.细菌的耐药性与适应性[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2010, 10(1):76
- [12] Alteri C J, Mobley H L. Mobley. Metabolism and fitness of urinary tract pathogens[J]. *Microbiol Spectr*, 2015, 3(3):1
- [13] Beceiro A, Tomas M, Bou G. Antimicrobial resistance and virulence: a successful or deleterious association in the bacterial world[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2013, 26(2): 185

(2016-09-04 收稿)