

基因盒-整合子系统与志贺菌耐药

郑晓燕, 温艳, 阴赅宏, 王婧

郑晓燕, 温艳, 阴赅宏, 王婧, 首都医科大学附属北京友谊医院, 北京热带医学研究所 北京市 100050
中华医院管理学会/默沙东-医院管理科研基金资助项目, No.2004KY01

通讯作者: 阴赅宏, 100050, 北京市宣武区永安路95号, 首都医科大学附属北京友谊医院, 北京热带医学研究所.

modscn@yahoo.com

收稿日期: 2006-11-09 接受日期: 2006-12-18

Integrations and gene cassettes in antibiotic-resistant *Shigella*

Xiao-Yan Zheng, Yan Wen, Cheng-Hong Yin, Jing Wang

Xiao-Yan Zheng, Yan Wen, Cheng-Hong Yin, Jing Wang, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital University of Medical Sciences; Beijing Institute for Tropical Medicine, Beijing 100050, China

Supported by China Hospital Administration Association/Mo Sha Dong-Hospital Administration Scientific Research Foundation, No.2004KY01

Correspondence to: Cheng-Hong Yin, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital University of Medical Sciences; Beijing Institute for Tropical Medicine, 95 Yong'an Road, Xuanwu District, Beijing 100050, China.
modscn@yahoo.com

Received: 2006-11-09 Accepted: 2006-12-18

Abstract

With the widespread use of antibiotics, the question of drug resistance, especially multi-drug resistance, in *Shigella* is increasingly serious. As a new drug-resistant mechanism, integron system, which has the ability of capturing and expressing foreign genes, is attracting more and more attention. According to the difference of integrase, integrons can be divided into six types, of which type 1, 2 and 3 integrons are studied most and have been proved to be correlated with the drug resistance of bacteria. Recent studies indicated that type 2 integron is most commonly found in *Shigella*. In this article, we reviewed the conception and structure of integrons and gene cassettes as well as their correlations with the drug resistance of *Shigella*.

Key Words: Gene cassettes; Integrons; *Shigella*; Drug resistance

Zheng XY, Wen Y, Yin CH, Wang J. Integrations and gene cassettes in antibiotic-resistant *Shigella*. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(8):855-859

摘要

随着抗生素的广泛应用, 志贺菌的耐药特别是多重耐药问题日趋严重. 具有捕获及表达外来基因能力的整合子(integron)系统作为新的细菌耐药机制, 正越来越受关注. 根据整合酶int I的不同, 整合子可分为6类. 其中1, 2, 3类整合子研究较多, 并已被证明与细菌的耐药性有关. 最近研究表明, 2类整合子是志贺菌中最常见的整合子. 本文就基因盒-整合子系统的概念、结构及与志贺菌耐药相关性等进行综述.

关键词: 基因盒; 整合子; 志贺菌; 耐药

郑晓燕, 温艳, 阴赅宏, 王婧. 基因盒-整合子系统与志贺菌耐药. 世界华人消化杂志 2007;15(8):855-859

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/855.asp>

0 引言

志贺菌属细菌通称痢疾杆菌, 是一类具有高度传染性和危害严重的革兰氏阴性肠道致病菌. 由志贺菌感染引起的细菌性痢疾是发达国家和发展中国家急性腹泻重要的病因之一^[1]. 志贺菌对抗生素耐药的发生率逐渐增加是控制细菌性痢疾的一个主要威胁. 滥用药物和基因水平传播导致了志贺菌对常用抗生素产生了耐药性^[2]. 最近的研究表明, 志贺菌耐药与基因盒-整合子系统有着密切的关系^[3-6].

1 基因盒-整合子系统

人们对细菌耐药性产生的机制曾主要集中在基因突变的研究中, 认为基因突变的积累是产生细菌耐药的主要原因, 但后来发现没有接触过抗生素的病原菌对抗生素也具有抗性, 耐药性也能转移^[7]. 研究表明, 多种机制包括可移动的遗传因素如质粒和转座子参与了细菌抗生素耐药性的传播^[8], 最近研究证实整合子和基因

■背景资料

志贺菌是一类具有高度传染性和危害严重的革兰氏阴性肠道致病菌, 随着抗生素的广泛应用, 志贺菌的耐药特别是多重耐药问题日趋严重, 因此具有捕获及表达外来基因能力的整合子(integron)系统作为新的细菌耐药机制, 正越来越受关注.

■ 应用要点

检测基因盒-整合子系统能快速准确获得志贺菌多重耐药的信息,为阐明细菌耐药机制、减少细菌耐药发生提供了新的思路。

盒也成为耐药基因传播的因素^[9]。整合子在质粒、转座子或细菌染色体中被发现,使细菌质粒具有在整合酶介导下整合抗生素耐药基因的能力。整合子能编码一种促使基因盒位点特异性整合的DNA重组酶^[10]。

1.1 整合子及其结构和种类 整合子是细菌基因组中的可移动遗传物质,携带位点特异性重组系统组分,可将许多耐药基因盒整合在一起,从而形成多重耐药^[11]。整合子是细菌,尤其是革兰阴性菌多重耐药迅速发展的主要原因^[12]。整合子由DNA整合酶基因(int)和2个重组位点att I和attC(59 bp片段重组位点)组成。Int位于整合子的5'-保守末端,属于酪氨酸整合酶家族,整合酶负责催化基因盒在att I和attC上的整合及切除;5'-保守末端区还有负责基因转录的启动子P1(Pant)和P2,但P2仅见于少数整合子^[13-14]。3'-保守末端结构则因整合子类型不同而异^[15]。1个整合子可捕获1个或多个基因盒,被捕获的基因盒5'-端与attI结合,3'-端的59 bp片段与attC发生位点特异性重组^[16]。

根据整合酶int I的不同,整合子可分为6类。其中1, 2, 3类整合子研究较多,并已被证明与细菌的耐药性有关^[17]。(1)1类整合子:从临床菌株中发现的整合子大多属于1类整合子。其整合酶int I 1大约有337个氨基酸^[18];(2)2类整合子:其整合酶int I 2约有325个氨基酸,与int I 1有46%的同源性,他的编码整合酶基因中还有一个终止密码子。目前仅见几种基因,如核苷转移酶基因aadA 1a、甲氧苄啶耐药基因及链丝霉素耐药基因sat整合于该类整合子上^[19];(3)3类整合子:他是由Arakawa *et al*^[20]1995年在耐亚胺培南的黏质沙雷菌的耐药质粒上发现的。int I 3有320个氨基酸,与int1有61%同源性,常携带编码β-内酰胺酶blaIMP的基因盒;(4)4类整合子:他是一类特殊的整合子,由Mazel *et al*^[21]1998年从霍乱弧菌基因组中检测出来的,整合酶int I 4有320个氨基酸,与int I 1有45.5%的同源性。最早发现的4类整合子中有179个基因盒,故被称为超级整合子。目前,还未发现他直接与多重耐药有关,但可能是多重耐药整合子的祖先。最近在多种革兰阴性菌中发现了超级整合子^[22-23];(5)其他:5类整合子见于最小弧菌,有94%氨基酸同att I 4。6类整合子见于麦氏弧菌,有76%氨基酸同att I 4编码的氨基酸^[24]。

1.2 基因盒及其结构和种类 耐药基因盒是一种可移动的遗传因子,常以环形结构独立存在,当

被整合子捕获并整合后才可进行转录^[25]。不同基因盒具有不同的大小与功能,但他们具有共同的结构均拥有两个功能元件:一个基因和一个位于其下游的attC位点。attC位点是一个不完全的反向重复序列,他有被整合酶识别的特异性重组位点。最初发现的attC位点有一个59碱基的片段,曾被称为59 bp片段或attC^[26]。他的长度从57 bp到141 bp不等,这种多样性与细菌耐药基因的替代有关^[3]。基因盒总是以相同的方向插入整合子,且从其5'保守片段中的启动子开始转录。多个基因盒可同时插入到整合子中^[27]。

基因盒的种类已达60多种,常见的有:(1)aad基因:编码氨基糖苷类的耐药性,目前至少已发现15种,传递不同的耐药性。aad基因又分为A、B两类。目前,aadA有7种,分别传递不同的耐药性,如aadA1传递对四环素的耐药性;aadA2传递对链霉素和大环类酯霉素的耐药性。aadB基因传递对庆大霉素、卡那霉素和妥布霉素的耐药性^[28];(2)dfr基因:dfr编码二氢叶酸还原酶,传递对甲氧苄啶类抗生素的耐药性。dfr基因分为A、B两类,其中又分若干种,分别编码不同的酶^[29];(3)编码β-内酰胺酶和超广谱β-内酰胺酶的基因,发现其种类繁多,如bla(PSE21), bla(CMY22), bla(VEB21), bla(GES22)等,形成对青霉素类和头孢菌素类的耐药。Bla-IMP形成对亚胺培南的耐药;(4)其他基因盒:如cat基因编码氯霉素乙酰基转移酶,aac基因编码氨基糖甙类乙酰基转移酶,oxa基因编码苯唑西林酶,aar基因编码对利福平的耐药,ere基因编码对红霉素的耐药等^[30]。

2 志贺菌耐药的现状

最初,磺胺类药物和四环素类药物对菌痢的治疗均有效,由于对这些药物产生耐药的菌株迅速增加,不得不使用氨苄西林和甲氧苄啶-磺胺甲基异恶唑进行治疗。但目前发现志贺菌对这些抗生素的耐药率也逐渐增加^[31]。

Ashkenazi *et al*^[32]对以色列1998-2000分离的志贺菌与1991-1992分离的进行对比发现,四环素的耐药率显著增加(从23%增加到87%, $P < 0.0001$),甲氧苄啶-磺胺甲基异恶唑的耐药率高达94%,氨苄西林的耐药率高达85%,对喹诺酮类耐药率达0.5%-2%。Wilson *et al*^[33]研究发现,在尼泊尔西部分离的83株志贺菌中,67株(80.7%)产生耐药性,62株(74.7%)对两种或多种抗生素耐药。土耳其Ozmert *et al*^[34]报道,志贺菌

多重耐药的发生率为24%, 最常见的多重耐药为甲氧苄啶-磺胺甲基异恶唑和氨苄西林. 据Taneja *et al*^[35]报道, 在印度志贺氏志贺菌的多重耐药率为70%. Fulla *et al*^[36]报道, 1997-2001智利小于5岁儿童急性腹泻患者分离出的178株志贺菌中, 多重耐药率达51%. 在世界上许多地方, 所有的志贺菌株均对全部低价的抗生素产生了耐药性, 喹诺酮类-如诺氟沙星或环丙沙星成为少数有效的药物之一^[37].

3 整合子与志贺菌多重耐药相关性的研究

目前, 国内外对整合子的研究极为活跃, 已在多种耐药细菌中发现了整合子. 许多研究都表明整合子与志贺菌多重耐药密切相关.

3.1.1 类整合子与志贺菌多重耐药 研究发现, 1类整合子阳性的菌株大多对甲氧苄啶、复方磺胺甲基异恶唑、氨苄西林多重耐药. 这些抗生素在发展中国家广泛使用, 而对他们的耐药性近年来也日益严重^[38]. McIver *et al*^[39]报道, 2000年悉尼分离的40株宋内志贺菌2株含有1类整合子, 携带dfrA12和aadA2基因盒, 分别编码耐甲氧苄啶和链霉素/大观霉素基因. Oh *et al*^[1]发现, 1998-2000在韩国西南部流行的宋内志贺菌的耐药性增强. 分离的67株宋内志贺菌35株含有1类整合子(1650 bp), 并携有dfrA12, aadA2等基因. DeLappe *et al*^[40]发现, 1988-2001在西爱尔兰分离的67株宋内志贺菌中1株除了含有2类整合子(dhfr1, sat和aad)外, 还含有1类整合子(1.95 kbp), 基因盒中包括2个开放读码框架(sat和aad). Navia *et al*^[38]报道, 1995-2000在西班牙旅游者腹泻患者中分离出83株志贺菌. 其中, 43株宋内氏志贺菌, 37株福氏致贺菌, 2株志贺氏志贺菌, 1株鲍氏志贺菌. 11株(13.25%)含有1类整合子, 共检测出9种不同的1类整合子, 片段长度为650-1800 bp, 最少含有1个基因盒(片段长度650-1000 bp), 最多含有3个基因盒(片段长度1300-1800 bp). 通过对整合子测序发现, 共携带10种基因盒分别编码对甲氧苄啶的耐药性(dfrA1, dfrA5, dfrA7, dfrA12, dfrA15), 氨基糖苷的耐药性(aadA1a, aadA2), β -内酰胺类的耐药性(oxa2)以及功能未知的开放读码框架(orfD, orfF). 研究发现, 在宋内氏和福氏志贺菌中1类整合子的阳性率都很低, 与McIver *et al*^[39]对宋内氏志贺菌的研究相一致. Peirano *et al*^[37]研究了1999-2003在巴西分离的62株志贺菌(47株福氏志贺菌, 15株宋内氏志贺菌)中1类和2类整合子及耐药基因情况. 只有2

株含有1类整合子(1株福氏志贺菌, 1株宋内氏志贺菌), 对1类整合子阳性的宋内氏志贺菌进行测序分析发现其携带一种aadA1基因, 编码大观霉素/链霉素的耐药性. 对1类整合子阳性的福氏志贺菌进行测序分析证实, 携带2个基因盒, dfr17和aadA5, 分别编码甲氧苄啶和大观霉素/链霉素的耐药性. 1类整合子是耐药志贺菌中经常检测到的整合子, 但Gassama-Sow *et al*^[10]报道了自非洲塞内加尔首都达喀尔分离的43株宋内志贺菌中, 没有检测到1类整合子.

3.2 2类整合子与志贺菌多重耐药 2类整合子在志贺菌中的检出率比1类整合子更高, 在抗生素耐药性的传播中起着更为重要的作用. Oh *et al*^[1]发现, 1998-2000在韩国西南部流行的宋内志贺菌的耐药性增强. 分离的67株宋内志贺菌全部含有2类整合子. Gassama-Sow *et al*^[10]报道了自非洲塞内加尔首都达喀尔分离的43株宋内志贺菌中, 40株(93%)含有2类整合子. 40株含有2类整合子的宋内志贺菌中, 23株(57.5%)含有长2.7 kbp的2类整合子, 具有dfrA1-sat-aadA1-orfX基因盒; 15株(37.5%)含有截断的长2.2 kbp的2类整合子, 具有dfrA1, sat, aadA1基因盒; 2株含有长0.4 kbp的2类整合子. dfrA1, sat, aadA1基因盒会导致对甲氧苄啶、链丝菌素、大观霉素、链霉素耐药, orfX基因盒的功能未知. 几乎所有含有2类整合子的菌株都对甲氧苄啶、磺胺甲基异恶唑、链霉素耐药. 由此可见, 2类整合子在抗生素耐药性的传播中起着重要的作用. 但研究并未证明整合子的位置在质粒还是染色体上. McIver *et al*^[39]发现, 2000年悉尼分离的40株宋内志贺菌都含有2类整合子, 携带dfrA1, sat1, aadA1基因盒, 分别编码耐甲氧苄啶、链丝菌素和链霉素/大观霉素基因. Mammina *et al*^[41]发现, 2001-2003在意大利分离的64株宋内志贺菌, 经过生物型分类, 13例属于生物型a, 51例属于生物型g. 通过脉冲场凝胶电泳(PFGE)分类, 13例属于PFGE A型, 51例属于PFGE B型. 在所有的生物型g和PFGE B型宋内志贺菌中都检测到了长度为2.2 kb的2类整合子(79.7%). 并且2.2 kb的扩增产物经限制性核酸内切酶AvaI, HincII和 HinfI酶切后都得到了相似长度的片断. 所有2类整合子阳性的分离株都对甲氧苄啶和链霉素耐药, 这与其基因盒携带的耐药基因相一致. DeLappe *et al*^[40]报道, 1988-2001西爱尔兰分离的67株宋内志贺菌中检测出了2种不同结构的2类整合子. 13株含有长2.22 kbp的2类整合子, 通过DNA测

■ 名词解释

1 整合子: 细菌基因组中的可移动遗传物质, 携带位点特异性重组系统组分, 可将许多耐药基因盒整合在一起, 从而形成多重耐药.

2 基因盒: 一种可移动的遗传因子, 常以环形结构独立存在, 当被整合子捕获并整合后才可进行转录.

■同行评价

本文进一步报道了基因盒-整合子系统与志贺菌耐药的相关性,特别是基因盒-整合子系统介导的细菌多重耐药性,有一定指导意义和学术价值。

序发现,其中含有3个开放读码框架,包括dhfr1, sat和aad基因,这种基因序列与转座子Tn7类似。1株含有长1.37 kbp的2类整合子,基因盒中只编码dhfr1和sat两种基因。所有PFGE B型的菌株都含有2类整合子,并且都对甲氧苄啶和链霉素耐药。通过分析两种整合子的基因盒没有发现与氨苄西林耐药相关的基因。在质粒结合实验中,并没有观察到甲氧苄啶和链霉素耐药性的共转移,表明2类整合子可能不在结合质粒上。整合子的位置在质粒还是染色体上有待于进一步研究。链霉素耐药极可能与整合子有关,因为在1类和2类整合子中普遍存在aadA基因盒。Mammina *et al*^[42]研究了1971-2000在意大利南部分离的31株生物型g的宋内氏志贺菌。其中,1971-1980分离的15株宋内氏志贺菌都不对链霉素和甲氧苄啶耐药,并且2类整合子全部阴性。1981-1990分离的8株宋内氏志贺菌中,1株2类整合子阳性。1991-2000分离的8株宋内氏志贺菌中,7株2类整合子阳性,并且经限制性内切酶酶切后得到相似长度的片段。Peirano *et al*^[37]研究了1999-2003在巴西分离的62株志贺菌(47株福氏志贺菌,15株宋内氏志贺菌)中1类和2类整合子及耐药基因情况。而56株(90.3%)含有2类整合子(43株福氏志贺菌,13株宋内氏志贺菌)。2类整合子阳性的菌株含有长2214 bp的相似片段,携带一种与转座子Tn7结构类似的基因盒序列(dfrA1, sat, aadA1),分别编码甲氧苄啶、链丝菌素和大观霉素/链霉素的耐药性。目前,尚未有临床研究在志贺菌中检测到3类整合子^[1-10, 40]。

总之,基因盒-整合子系统在志贺菌耐药基因的获得与传播中有重要作用。1类和2类整合子是志贺菌中常见的整合子,其中,2类整合子比1类更多见。2类整合子普遍携带dfrA1, sat, aadA1基因盒,分别编码甲氧苄啶、链丝菌素和大观霉素/链霉素的耐药性。目前,介导细菌耐药的基因盒达几十种,且新的基因盒正不断被发现,基因盒在整合酶作用下在不同的整合子之间转移,引起所携带的耐药基因的播散。检测基因盒-整合子系统能快速准确获得志贺菌多重耐药的信息,为阐明细菌耐药机制、减少细菌耐药发生提供了新的思路。

4 参考文献

- Oh JY, Yu HS, Kim SK, Seol SY, Cho DT, Lee JC. Changes in patterns of antimicrobial susceptibility

- and integron carriage among *Shigella sonnei* isolates from southwestern Korea during epidemic periods. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 421-423
- Toro CS, Farfan M, Contreras I, Flores O, Navarro N, Mora GC, Prado V. Genetic analysis of antibiotic-resistance determinants in multidrug-resistant *Shigella* strains isolated from Chilean children. *Epidemiol Infect* 2005; 133: 81-86
- Pan JC, Ye R, Meng DM, Zhang W, Wang HQ, Liu KZ. Molecular characteristics of class 1 and class 2 integrons and their relationships to antibiotic resistance in clinical isolates of *Shigella sonnei* and *Shigella flexneri*. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 288-296
- Navia MM, Ruiz J, Vila J. Intercontinental spread of a trimethoprim-resistant strain of *Shigella flexneri*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 401-403
- Munoz J, Bello H, Dominguez M, Mella S, Zemelman R, Gonzalez G. Integrons and antimicrobial resistance gene cassettes in *Shigella flexneri* strains. *Rev Med Chil* 2003; 131: 727-733
- Iversen J, Sandvang D, Srijan A, Cam PD, Dalsgaard A. Characterization of antimicrobial resistance, plasmids, and gene cassettes in *Shigella* spp. from patients in vietnam. *Microb Drug Resist* 2003; 9 Suppl 1: S17-S24
- Ploy MC, Lambert T, Couty JP, Denis F. Integrons: an antibiotic resistance gene capture and expression system. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 483-487
- Barlow RS, Pemberton JM, Desmarchelier PM, Gobius KS. Isolation and characterization of integron-containing bacteria without antibiotic selection. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 838-842
- Gonzalez G, Mella S, Zemelman R, Bello H, Dominguez M. Integrons and resistance gene cassettes: structure and role against antimicrobials. *Rev Med Chil* 2004; 132: 619-626
- Gassama-Sow A, Diallo MH, Boye CS, Garin B, Sire JM, Sow AI, Aidara-Kane A. Class 2 integron-associated antibiotic resistance in *Shigella sonnei* isolates in Dakar, Senegal. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27: 267-270
- Harbottle H, Thakur S, Zhao S, White DG. Genetics of antimicrobial resistance. *Anim Biotechnol* 2006; 17: 111-124
- Rowe-Magnus DA, Guerout AM, Mazel D. Bacterial resistance evolution by recruitment of super-integron gene cassettes. *Mol Microbiol* 2002; 43: 1657-1669
- Koseoglu O. Integrons *Mikrobiyol Bul* 2004; 38: 305-312
- Mazel D. Integrons: agents of bacterial evolution. *Nat Rev Microbiol* 2006; 4: 608-620
- Walsh TR. Combinatorial genetic evolution of multiresistance. *Curr Opin Microbiol* 2006; 9: 476-482
- Bouvier M, Demarre G, Mazel D. Integron cassette insertion: a recombination process involving a folded single strand substrate. *EMBO J* 2005; 24: 4356-4367
- Hacker J, Hochhut B, Middendorf B, Schneider G, Buchrieser C, Gottschalk G, Dobrindt U. Pathogenomics of mobile genetic elements of toxigenic bacteria. *Int J Med Microbiol* 2004; 293: 453-461
- Sabate M, Prats G. Structure and function of

- integrans. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 341-345
- 19 She Q, Shen B, Chen L. Archaeal integrases and mechanisms of gene capture. *Biochem Soc Trans* 2004; 32: 222-226
- 20 Arakawa Y, Murakami M, Suzuki K, Ito H, Wacharotayankun R, Ohsuka S, Kato N, Ohta M. A novel integron-like element carrying the metallo-beta-lactamase gene blaIMP. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1612-1615
- 21 Mazel D, Dychinco B, Webb VA, Davies J. A distinctive class of integron in the *Vibrio cholerae* genome. *Science* 1998; 280: 605-608
- 22 Fluit AC, Schmitz FJ. Resistance integrons and super-integrons. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 272-288
- 23 Hall RM, Stokes HW. Integrons or super integrons? *Microbiology* 2004; 150: 3-4
- 24 Summers AO. Genetic linkage and horizontal gene transfer, the roots of the antibiotic multi-resistance problem. *Anim Biotechnol* 2006; 17: 125-135
- 25 Il'ina TS. Bacterial superintegrons, a source of new genes with adaptive functions. *Genetika* 2006; 42: 1536-1546
- 26 Depardieu F, Podglajen I, Leclercq R, Collatz E, Courvalin P. Modes and modulations of antibiotic resistance gene expression. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 79-114
- 27 Roe MT, Vega E, Pillai SD. Antimicrobial resistance markers of class 1 and class 2 integron-bearing *Escherichia coli* from irrigation water and sediments. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 822-826
- 28 Gallardo F, Ruiz J, Soto SM, Jimenez de Anta MT, Vila J. Different antibiotic resistance mechanisms associated with integrons in clinical isolates of *Salmonella typhimurium*. *Rev Esp Quimioter* 2003; 16: 398-402
- 29 Yu HS, Lee JC, Kang HY, Jeong YS, Lee EY, Choi CH, Tae SH, Lee YC, Seol SY, Cho DT. Prevalence of *dfr* genes associated with integrons and dissemination of *dfrA17* among urinary isolates of *Escherichia coli* in Korea. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 445-450
- 30 Poirel L, Heritier C, Tolun V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 15-22
- 31 Ahmed AM, Furuta K, Shimomura K, Kasama Y, Shimamoto T. Genetic characterization of multidrug resistance in *Shigella* spp. from Japan. *J Med Microbiol* 2006; 55: 1685-1691
- 32 Ashkenazi S, Levy I, Kazaronovski V, Samra Z. Growing antimicrobial resistance of *Shigella* isolates. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 427-429
- 33 Wilson G, Easow JM, Mukhopadhyay C, Shivananda PG. Isolation & antimicrobial susceptibility of *Shigella* from patients with acute gastroenteritis in Western Nepal. *Indian J Med Res* 2006; 123: 145-150
- 34 Ozmert EN, Gokturk B, Yurdakok K, Yalcin SS, Gur D. *Shigella* antibiotic resistance in central Turkey: comparison of the years 1987-1994 and 1995-2002. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 359-362
- 35 Taneja N, Lyngdoh V, Vermani A, Mohan B, Rao P, Singh M, Dogra A, Singh MP, Sharma M. Re-emergence of multi-drug resistant *Shigella dysenteriae* with added resistance to ciprofloxacin in north India & their plasmid profiles. *Indian J Med Res* 2005; 122: 348-354
- 36 Fulla N, Prado V, Duran C, Lagos R, Levine MM. Surveillance for antimicrobial resistance profiles among *Shigella* species isolated from a semirural community in the northern administrative area of Santiago, Chile. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 72: 851-854
- 37 Peirano G, Agerso Y, Aarestrup FM, dos Prazeres Rodrigues D. Occurrence of integrons and resistance genes among sulphonamide-resistant *Shigella* spp. from Brazil. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 301-305
- 38 Navia MM, Ruiz J, Vila J. Molecular characterization of the integrons in *Shigella* strains isolated from patients with traveler's diarrhea. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 48: 175-179
- 39 McIver CJ, White PA, Jones LA, Karagiannis T, Harkness J, Marriott D, Rawlinson WD. Epidemic strains of *Shigella sonnei* biotype g carrying integrons. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1538-1540
- 40 DeLappe N, O'Halloran F, Fanning S, Corbett-Feeney G, Cheasty T, Cormican M. Antimicrobial resistance and genetic diversity of *Shigella sonnei* isolates from western Ireland, an area of low incidence of infection. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1919-1924
- 41 Mammina C, Pontello M, Dal Vecchio A, Nastasi A. Identification of *Shigella sonnei* biotype g isolates carrying class 2 integrons in Italy (2001 to 2003). *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2467-2470
- 42 Mammina C, Aleo A, Romani C, Nastasi A. *Shigella sonnei* biotype G carrying class 2 integrons in southern Italy: a retrospective typing study by pulsed field gel electrophoresis. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 117

电编 李琪 编辑 王晓瑜