

沙门氏菌耐药性的研究进展

杨君涵, 张晓兵*

重庆医科大学附属第一医院医学检验科, 重庆

收稿日期: 2024年12月24日; 录用日期: 2025年1月16日; 发布日期: 2025年1月30日

摘要

沙门氏菌是最常见的食源性致病菌之一, 对公共卫生构成了严重威胁。近年来沙门氏菌耐药性呈上升趋势, 同时多重耐药菌株的增加也给临床治疗带来了巨大困难, 这已成为全球公共卫生面临的一个重大挑战。本文综述了沙门氏菌的耐药机制、耐药性的分布和趋势, 以及耐药性的防控策略, 旨在增强对沙门氏菌耐药性问题的认识, 为控制感染、防止耐药菌的传播以及制定合适的治疗方案提供科学依据。

关键词

沙门氏菌, 耐药性, 多重耐药, 耐药机制

Research Progress on Antimicrobial Resistance of Salmonella

Junhan Yang, Xiaobing Zhang*

Department of Laboratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Dec. 24th, 2024; accepted: Jan. 16th, 2025; published: Jan. 30th, 2025

Abstract

Salmonella is one of the most common foodborne pathogens, posing a severe threat to public health. In recent years, the antimicrobial resistance of Salmonella has been increasing, and the rise in multidrug-resistant strains has also posed significant challenges to clinical treatment. This has become a major challenge facing global public health. This article reviews the mechanisms of drug resistance in Salmonella, the distribution and trends of antimicrobial resistance, and strategies for the prevention and control of antimicrobial resistance in salmonella. It aims to enhance the understanding of the issue of Salmonella resistance and provide a scientific basis for controlling infections, preventing the spread of resistant strains, and developing appropriate treatment plans.

*通讯作者。

Keywords

Salmonella, Antimicrobial Resistance, Multidrug Resistance, Mechanisms of Drug Resistance

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

沙门氏菌是引起食源性中毒的常见病原体之一,被世界卫生组织列为导致疾病和死亡的重要原因[1]。沙门氏菌属包括肠道沙门氏菌和邦戈里沙门氏菌两种,以及 2600 多种血清型[2]。其中,非伤寒肠道沙门氏菌(Nontyphoidal Salmonella, NTS)主要导致 99%的人类和动物沙门氏菌病例[3]。这些细菌主要通过摄入受污染的动物源性食物传播给人类。NTS 感染通常引起急性腹泻,与其他胃肠道病原体引起的肠胃炎难以区分,但这一一般是自限性的。然而,感染也可能导致侵袭性或肠外疾病,这尤其可能发生在老年人、婴儿和免疫功能低下的人群[4]。目前对沙门氏菌的预防和治疗主要是依赖抗生素,常规药物为头孢菌素类和氟喹诺酮类药物。随着抗生素使用的增加,沙门氏菌对不同抗生素的耐药性不断增加,并出现多重耐药(multidrug resistance, MDR)菌株,这种抗生素耐药性(antimicrobial resistance, AMR)的增加和药物敏感性的降低,包括氟喹诺酮类药物、广谱头孢菌素(用于治疗肠道沙门氏菌侵袭性感染) [5]和碳青霉烯类,可能会影响治疗的有效性,给临床治疗带来了巨大困难。尤其是碳青霉烯类耐药性,从人类、动物和食品样本中分离出耐碳青霉烯类沙门氏菌的情况很少。但耐碳青霉烯沙门氏菌的出现和增加使沙门氏菌感染的管理更具挑战性,同时也带来了巨大威胁。如今,AMR 是全世界的主要死亡原因[6],2019 年估计有 495 万人死于细菌性抗生素耐药性,其中资源匮乏地区的负担最高。在世界许多地区,对不同抗生素具有耐药性的沙门氏菌的传播已经成为一个潜在威胁[7]。本综述总结了沙门氏菌对抗菌药物的耐药机制、耐药性和控制沙门氏菌病的潜在策略,为预防感染和控制耐药传播提供一定的参考。

2. 沙门氏菌耐药机制

2.1. β -内酰胺类

对 β -内酰胺类药物的耐药性主要是由于产生头孢菌素酶,这些酶能够水解广泛的 β -内酰胺类药物,包括头孢菌素和青霉素类药物。其中大多数是广谱 β -内酰胺酶(ESBL),编码 ESBL 的 blaTEM、blaSHV、blaCMY、blaCTX-M 和 blaOXA 等基因参与沙门氏菌对头孢类药物的耐药[8]。还可以通过质粒介导的耐药性基因传递来获得耐药性。同时,药物敏感的沙门氏菌在体内可能获得来自肠道内其他病原体的耐药质粒而产生耐药性。已有研究表明[9] β -内酰胺类耐药基因,如 blaTEM-1B、blaOXA-1、blaCTX-M-14 等呈现增加趋势。

2.2. 氟喹诺酮类

对氟喹诺酮类药物的耐药性主要是由于细菌的 DNA 旋转酶(GyrA 和 GyrB)和拓扑异构酶 IV (ParC 和 ParE)发生突变[10]-[13]。喹诺酮类药物抑制这些酶,导致染色体复制中断和细菌快速死亡。其次,质粒介导的喹诺酮类药物耐药(PMQR)涉及 qnr 基因(qnrA, qnrB, qnrS, qnrC, qnrD),这些基因编码拓扑异构酶结合蛋白,保护 DNA 旋转酶和拓扑异构酶 IV 不受喹诺酮类药物的影响。另外,主动外排和外膜通透性降低也是氟喹诺酮耐药的机制[14]。这些机制可以单独作用,也可以相互作用,共同导致高水平的耐药性。

2.3. 碳青霉烯类

对碳青霉烯类耐药的机制[15][16]包括碳青霉烯酶的产生, 以及广谱或 AmpC β -内酰胺酶结合孔蛋白丢失导致的碳青霉烯耐药性。在大肠杆菌和肺炎克雷伯菌中孔蛋白丢失导致的耐药性很常见[17][18], 但在沙门氏菌中很少有报道。目前已报道的碳青霉烯耐药沙门氏菌主要还是由于产碳青霉烯酶, 包括 A 类、B 类和 D 类[19]。同时, 碳青霉烯酶编码基因在医院内肠道细菌(特别是肺炎克雷伯菌和大肠杆菌)中传播的增加促使了耐药基因有传播到沙门氏的可能性, 并且基因大多位于可移动遗传元件上, 可以有效地促进其传播[20][21]。

3. 全球耐药性分布和趋势

沙门氏菌的抗生素耐药率因国家而异, 并受抗菌药物的使用以及沙门氏菌流行病学和沙门氏菌血清型的地理区域差异的影响。耐多药沙门氏菌的比例在不同国家和来源之间差异很大。全球监测显示, 沙门氏菌在食品动物中的耐药性在低收入和中等收入国家中有所分布。特别是在中国东北部、中亚、印度北部、巴西北部 and 智利预测为 NTS 耐药性热点区域。自 1988 年以来, 在北非和西非、南美洲、中东、东欧和东亚以及俄罗斯、印度、土耳其、希腊和美国等国家报告了对广谱 β -内酰胺酶具有耐药性的非伤寒沙门氏菌分离株。自 1990 年以来, 在许多发达国家, MDR 沙门氏菌株的发病率急剧上升。在 2000 年欧洲的一项监测研究中[22], 36%的维尔肖沙门氏菌株和 37%的哈达尔沙门氏菌株对四种及四种以上的抗生素具有耐药性。从 2004~2016 年, 美国沙门氏菌分离株的 MDR 为 10.3%。对来自 10 个欧盟成员国的沙门氏菌分离株进行了 9 类抗菌剂的检测, 总体多重耐药率较高(26%)。此外, 在撒哈拉以南非洲地区出现并广泛传播了新型鼠伤寒沙门氏菌, 引起脓毒症而不伴有胃肠炎, 其特征是多重耐药、产 ESBL 和阿奇霉素耐药性, 这种高度耐药分离株的增加可归因于抗生素的持续使用[23]。与其他国家相比, 中国的 MDR 沙门氏菌发病率显著升高[24]。2017~2018 年期间, 台湾地区分离出来的 NTS 菌株中 47.3%为 MDR。2020 年海南省人源沙门氏菌耐药性及携带耐药基因分析显示[25], 63 株沙门氏菌中对三代头孢的耐药率达 15.00%以上, 多重耐药率达 44.44%。一项针对杭州地区的研究表明[26], 69.03%的沙门氏菌分离株表现出多重耐药性。2013~2018 年贵州省临床沙门氏菌分离株的 AMR 变化显示[27], 在 363 株沙门氏菌分离株中, 301 株(82.9%)沙门氏菌分离株显示多重耐药。我国最近 22 年的时间跨度中[28], AMR 呈上升趋势, 并且与某些血清型对重要抗菌素的耐药性呈正相关。值得注意的是, 自 2010 年以来, 来自环境的沙门氏菌 AMR 趋势出现了惊人的上升。

沙门氏菌的不同血清型在耐药性方面也存在显著差异。一项 10 年的荟萃分析[29]显示, 不同沙门氏菌血清型的耐药性率存在显著差异。例如, 鸡白痢沙门氏菌的耐药性率高达 90.06%, 而肠炎沙门氏菌的耐药性率为 86.26%。对于较少见的血清型, 如韦他太夫雷登沙门氏菌、巴雷利沙门氏菌、斯坦利沙门氏菌、华盛顿沙门氏菌和豪顿沙门氏菌, 由于研究数量有限, 耐药性率为 0.00%。在人类病例中, 维尔肖沙门氏菌具有高水平的耐药性。在动物中, 鸡白痢沙门氏菌的耐药率高达 100%。此外, 在常用抗生素类别中, 沙门氏菌对氟喹诺酮类药物的耐药性逐渐升高。丹麦肠炎分离株对喹诺酮类药物的耐药性从 1995 年的 0.8%上升到 2000 年的 8.5%。在亚太地区最近的一项调查中, 从人类分离出的非伤寒血清型中平均有 14.3%的人存在低水平环丙沙星耐药性, 范围从 3.9%到 27.4%不等。研究[30]表明 2018~2023 年收集的 185 株婴儿沙门氏菌对常用的氟喹诺酮类药物、氨苄西林和四环素表现出高度耐药性。由于耐药性的增加, WHO 已将耐氟喹诺酮类沙门氏菌列入重点病原体清单[31]。

4. 碳青霉烯耐药沙门氏菌的出现和传播

值得关注的是对碳青霉烯类这种“最后手段”抗生素的耐药性, 与其他病原体(如肺炎克雷伯菌、大

肠杆菌)相比,碳青霉烯耐药性在沙门氏菌中仍然非常罕见。然而,已经从来自人类、动物和食物中分离株发现了碳青霉烯耐药沙门氏菌。碳青霉烯酶的产生在人类临床样本的多种沙门氏菌血清型中被检测到。最早发现的碳青霉烯酶基因是 blaKPC-2 [32], 它于 1998 年在美国从古巴链球菌的临床分离物中被检测到。VIM-2 [33]作为最常见的 B 类金属 β -内酰胺酶,于 2010 年在摩洛哥的 5 株肯塔基沙门氏菌临床分离株中被发现。另一种 B 类金属 β -内酰胺酶 IMP-4 [34]位于 I 类整合子中。在中国[35]、英国[36]和巴基斯坦[37]人类临床分离株中,检测到了 blaNDM-1 基因,该基因使细菌对除单环 β -内酰胺类药物以外的 β -内酰胺类药物产生耐药性。此外,携带 blaNDM-5 [38]的 IncFII 质粒在耐碳青霉烯类鼠伤寒沙门氏菌血清型中被发现,该质粒具有共轭转移性,介导对多种抗生素的耐药性。同时,从动物和食品中也分离出了产碳青霉烯酶的沙门氏菌株。2013 年,在德国首次从牲畜中发现产碳青霉烯酶 VIM-1 的婴儿沙门氏菌 [39],随后又有报道同样产 VIM-1 的婴儿沙门氏菌。迄今为止在食品中检测到的唯一一种耐碳青霉烯肠道沙门氏菌是从中国屠宰厂的鸡肉中培养出的印第安纳沙门氏菌[40],该分离株的全基因组测序显示 blaNDM-1 基因位于一个质粒上。除了家畜,野生动物也可以作为产碳青霉烯酶细菌的宿主。从德国的一只野生鸟类中分离出携带 blaNDM-1 的肠道沙门氏菌株[41],该菌株可能起源于亚洲地区,并通过迁徙路线转移到德国。这些发现凸显了全球范围内沙门氏菌对碳青霉烯类抗生素耐药性的严重性。虽然碳青霉烯类药物不是治疗沙门氏菌感染的首选药物,但人畜共患病原体中出现的这种耐药性对公共卫生构成了紧迫的威胁,因为它们可能通过食物链转移给人类。在人类中,除了引起疾病外,沙门氏菌还可能作为载体,将抗性编码基因传播给其他致病菌和内源性微生物群细菌。

5. 沙门氏菌耐药性的防控措施

5.1. 公共卫生

在全世界所有食用动物中,广谱 β -内酰胺类药物被广泛使用。这些药物原本应该仅用于特殊用途,与人类医学中的高级版抗生素相似,但这种广泛使用不仅会导致对广谱头孢菌素的耐药性产生,还可能进一步导致对碳青霉烯类药物产生耐药性[42]。正是由于抗生素在动物中的过度和不当使用,现在已经成为传播耐药性的重要因素。欧盟已经对不同成员国食用动物及其衍生食品中碳青霉烯类(美罗培南、厄他培南和亚胺培南)的耐药性和推定产生碳青霉烯类酶的沙门氏菌和大肠杆菌进行了监测,并将其纳入立法。这表明了对这一问题的重视和应对措施的采取。

按照 WHO 的建议,谨慎使用抗生素对于控制耐药性的传播至关重要。因此,为了有效控制耐药性的传播,需要在人类中谨慎使用抗生素、停止在食用动物中过度使用和滥用抗生素、在医院充分控制感染,改善受影响地区的食品卫生和提供清洁水和卫生设施。同时,应在沙门氏菌的常规药敏试验中纳入适当的广谱头孢菌素筛选试验。

5.2. 疫苗接种

针对沙门氏菌的疫苗研究和开发已经取得一些进展,如活减毒疫苗、基于蛋白的疫苗和 GMMA 疫苗。目前开发了鼠伤寒沙门氏菌[43]、肠炎沙门氏菌和纽波特沙门氏菌[44]疫苗。来自其他群体的 NTS 减毒活疫苗机制包括 aroA、ssaV、crp、cdt、phoPQ、purB、dam、Lon 蛋白酶和 hfq 等许多其他基因的缺失 [45] [46]。已进入临床试验的候选疫苗是鼠伤寒沙门氏菌 LH1160 疫苗[47],该疫苗在毒力基因 phoP、phoQ 和 purB 中缺失,以消除嘌呤的生物合成,并从质粒中表达幽门螺杆菌脲酶。志愿者接受单剂量这种疫苗产生的针对沙门氏菌 LPS 和鞭毛蛋白的 IgA 和 IgG 抗体反应,以及可检测到的针对幽门螺杆菌脲酶的反应。虽然减毒沙门氏菌活疫苗具有高度免疫原性且易于使用,但需要解决监管问题,也需要进一步的研究来确定减毒沙门氏菌活疫苗对艾滋病毒感染者或其他免疫功能低下的人群是否安全,同时还要

具有免疫原性。

由于 AMR 的增加, 沙门氏菌的全球负担仍然令人担忧。在一线和二线抗菌治疗方案不再有效且缺乏新的抗菌药物或价格太高的情况下, 正在开发的沙门氏菌疫苗方法的多样性为减轻侵袭性 NTS 疾病的负担提供了希望, 表明这种负担将在未来最小化。目前获得许可的疫苗仅适用于伤寒沙门氏菌血清型, 也没有针对侵袭性 NTS 疾病的预防性疫苗。当下正在开发的疫苗[48]是针对肠炎沙门氏菌和鼠伤寒沙门氏菌血清型的 O 抗原, 这种针对 O 抗原的抗体的增加与环境中疾病发病率的降低有相关性, 并且已在体外被证明具有杀菌作用, 在动物模型中具有保护作用。沙门氏菌疫苗实施的最大障碍是缺乏传统的商业激励措施来弥补发展风险, 再加上资源有限地区的许多其他公共卫生需求。多种证据表明, 需要一种适合现有公共卫生免疫计划的 NTS 疾病疫苗。为了实现这一目标, 需要加快正在研发的候选疫苗的临床开发和受控人类感染试验模型的开发。疫苗制造商应继续关注适用于低收入和中等收入国家的疫苗技术, 并且符合 WHO 的规划适用性标准。

6. 总结与展望

沙门氏菌在全球范围内对多种抗生素存在耐药性, 尤其是对氟喹诺酮类药物、三、四代头孢菌素和碳青霉烯类药物的耐药性问题较为突出。这些耐药性情况对疾病的治疗和公共卫生构成了重大挑战。由于细菌是具有多因素传播的复杂病原体, 抗生素耐药性在不同血清型、分离源或地区有显著差异。多重耐药质粒的水平转移是耐药性传播的一个重要因素。因此, 国家和国际监测规划是监测耐药性程度和传播的重要工具, 必须对沙门氏菌耐药性和抗生素的使用进行持续的全球监测, 以建立可能的耐药性联系, 并限制编码基因在沙门氏菌和其他细菌之间的转移。同时提出了针对沙门氏菌耐药性的防控策略, 包括加强抗生素管理和开发疫苗等。未来需要使用全基因组测序进行研究, 以阐明沙门氏菌对关键抗生素的多重耐药的机制。

参考文献

- [1] Duff, N., Steele, A.D. and Garrett, D. (2020) Global Action for Local Impact: The 11th International Conference on Typhoid and Other Invasive Salmonellosis. *Clinical Infectious Diseases*, **71**, S59-S63. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa236>
- [2] Chiou, C., Hong, Y., Wang, Y., Chen, B., Teng, R., Song, H., et al. (2023) *Microbiology Spectrum*, **11**, e03364-22. <https://doi.org/10.1128/spectrum.03364-22>
- [3] Aleksandrowicz, A., Carolak, E., Dutkiewicz, A., Blachut, A., Waszczuk, W. and Grzymajlo, K. (2023) Better Together—*Salmonella* Biofilm-Associated Antibiotic Resistance. *Gut Microbes*, **15**, Article 2229937. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2229937>
- [4] Michael, G.B. and Schwarz, S. (2016) Antimicrobial Resistance in Zoonotic Nontyphoidal *Salmonella*: An Alarming Trend? *Clinical Microbiology and Infection*, **22**, 968-974. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.07.033>
- [5] Crump, J.A., Sjölund-Karlsson, M., Gordon, M.A. and Parry, C.M. (2015) Epidemiology, Clinical Presentation, Laboratory Diagnosis, Antimicrobial Resistance, and Antimicrobial Management of Invasive *Salmonella* Infections. *Clinical Microbiology Reviews*, **28**, 901-937. <https://doi.org/10.1128/cmr.00002-15>
- [6] Threlfall, E.J. (2002) Antimicrobial Drug Resistance in *Salmonella*: Problems and Perspectives in Food- and Water-Borne Infections. *FEMS Microbiology Reviews*, **26**, 141-148. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2002.tb00606.x>
- [7] Chiu, C., Lee, J., Wang, M. and Chu, C. (2021) Genetic Analysis and Plasmid-Mediated *bla*_{CMY-2} in *Salmonella* and *Shigella* and the Ceftriaxone Susceptibility Regulated by the *ISEcp-1 tnpA-bla*_{CMY-2}-*blc-sugE*. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, **54**, 649-657. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.01.008>
- [8] Hiley, L., Graham, R.M.A. and Jennison, A.V. (2021) Characterisation of IncI Plasmids Associated with Change of Phage Type in Isolates of *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium. *BMC Microbiology*, **21**, Article No. 92. <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02151-z>
- [9] Wang, Y., Liu, Y., Lyu, N., Li, Z., Ma, S., Cao, D., et al. (2022) The Temporal Dynamics of Antimicrobial-Resistant *Salmonella enterica* and Predominant Serovars in China. *National Science Review*, **10**, nwac269. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwac269>

- [10] Correia, S., Poeta, P., Hébraud, M., Capelo, J.L. and Igrejas, G. (2017) Mechanisms of Quinolone Action and Resistance: Where Do We Stand? *Journal of Medical Microbiology*, **66**, 551-559. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000475>
- [11] Redgrave, L.S., Sutton, S.B., Webber, M.A. and Piddock, L.J.V. (2014) Fluoroquinolone Resistance: Mechanisms, Impact on Bacteria, and Role in Evolutionary Success. *Trends in Microbiology*, **22**, 438-445. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2014.04.007>
- [12] Aldred, K.J., Kerns, R.J. and Osherooff, N. (2014) Mechanism of Quinolone Action and Resistance. *Biochemistry*, **53**, 1565-1574. <https://doi.org/10.1021/bi5000564>
- [13] Drlica, K., Malik, M., Kerns, R.J. and Zhao, X. (2008) Quinolone-Mediated Bacterial Death. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **52**, 385-392. <https://doi.org/10.1128/aac.01617-06>
- [14] Cuypers, W.L., Jacobs, J., Wong, V., Klemm, E.J., Deborggraeve, S. and Van Puyvelde, S. (2018) Fluoroquinolone Resistance in *Salmonella*: Insights by Whole-Genome Sequencing. *Microbial Genomics*, **4**, e000195. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000195>
- [15] Nordmann, P., Dortet, L. and Poirel, L. (2012) Carbapenem Resistance in *Enterobacteriaceae*: Here Is the Storm! *Trends in Molecular Medicine*, **18**, 263-272. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2012.03.003>
- [16] Fernández, J., Guerra, B. and Rodicio, M. (2018) Resistance to Carbapenems in Non-Typhoidal *Salmonella enterica* Serovars from Humans, Animals and Food. *Veterinary Sciences*, **5**, Article 40. <https://doi.org/10.3390/vetsci5020040>
- [17] Martínez-Martínez, L. (2008) Extended-Spectrum β -Lactamases and the Permeability Barrier. *Clinical Microbiology and Infection*, **14**, 82-89. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01860.x>
- [18] Pitout, J.D.D., Nordmann, P. and Poirel, L. (2015) Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*, a Key Pathogen Set for Global Nosocomial Dominance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **59**, 5873-5884. <https://doi.org/10.1128/aac.01019-15>
- [19] Patel, G. and Bonomo, R.A. (2013) "Stormy Waters Ahead": Global Emergence of Carbapenemases. *Frontiers in Microbiology*, **4**, Article 48. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00048>
- [20] Potter, R.F., D'Souza, A.W. and Dantas, G. (2016) The Rapid Spread of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*. *Drug Resistance Updates*, **29**, 30-46. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2016.09.002>
- [21] Rozwandowicz, M., Brouwer, M.S.M., Fischer, J., Wagenaar, J.A., Gonzalez-Zorn, B., Guerra, B., *et al.* (2018) Plasmids Carrying Antimicrobial Resistance Genes in *Enterobacteriaceae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **73**, 1121-1137. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx488>
- [22] Threlfall, E.J., Fisher, I.S.T., Berghold, C., Gerner-Smidt, P., Tschäpe, H., Cormican, M., *et al.* (2003) Antimicrobial Drug Resistance in Isolates of *Salmonella enterica* from Cases of Salmonellosis in Humans in Europe in 2000: Results of International Multi-Centre Surveillance. *Eurosurveillance*, **8**, 41-45. <https://doi.org/10.2807/esm.08.02.00400-en>
- [23] Yang, C., Xiang, Y. and Qiu, S. (2023) Resistance in Enteric Shigella and Nontyphoidal *Salmonella*: Emerging Concepts. *Current Opinion in Infectious Diseases*, **36**, 360-365. <https://doi.org/10.1097/qco.0000000000000960>
- [24] Cao, G., Zhao, S., Kuang, D., Hsu, C., Yin, L., Luo, Y., *et al.* (2023) Geography Shapes the Genomics and Antimicrobial Resistance of *Salmonella enterica* Serovar Enteritidis Isolated from Humans. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 1331. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24150-4>
- [25] 华德, 王鲁彦, 邝仕壮, 等. 2020 年海南省人源沙门菌耐药性及携带耐药基因分析[J]. 疾病监测, 2023, 38(6): 722-728.
- [26] 郑之北, 郑伟, 汪皓秋, 等. 杭州地区多重耐药沙门氏菌的耐药特征[J]. 微生物学通报, 2021, 48(2): 536-544.
- [27] Wei, X., Long, L., You, L., Wang, M., Wang, D., Liu, C., *et al.* (2023) Serotype Distribution, Trend of Multidrug Resistance and Prevalence of β -Lactamase Resistance Genes in Human *Salmonella* Isolates from Clinical Specimens in Guizhou, China. *PLOS ONE*, **18**, e0282254. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0282254>
- [28] Wang, Y., Xu, X., Zhu, B., Lyu, N., Liu, Y., Ma, S., *et al.* (2023) Genomic Analysis of Almost 8,000 *Salmonella* Genomes Reveals Drivers and Landscape of Antimicrobial Resistance in China. *Microbiology Spectrum*, **11**, e02080-23. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02080-23>
- [29] Talukder, H., Roky, S.A., Debnath, K., Sharma, B., Ahmed, J. and Roy, S. (2023) Prevalence and Antimicrobial Resistance Profile of *Salmonella* Isolated from Human, Animal and Environment Samples in South Asia: A 10-Year Meta-Analysis. *Journal of Epidemiology and Global Health*, **13**, 637-652. <https://doi.org/10.1007/s44197-023-00160-x>
- [30] Montone, A.M.I., Cutarelli, A., Peruzzy, M.F., La Tela, I., Brunetti, R., Pirofalo, M.G., *et al.* (2023) Antimicrobial Resistance and Genomic Characterization of *Salmonella* Infantis from Different Sources. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 5492. <https://doi.org/10.3390/ijms24065492>
- [31] Cuypers, W.L., Jacobs, J., Wong, V., Klemm, E.J., Deborggraeve, S. and Van Puyvelde, S. (2018) Fluoroquinolone Resistance in *Salmonella*: Insights by Whole-Genome Sequencing. *Microbial Genomics*, **4**, e000195.

- <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000195>
- [32] Miriagou, V., Tzouveleakis, L.S., Rossiter, S., Tzelepi, E., Angulo, F.J. and Whichard, J.M. (2003) Imipenem Resistance in a *Salmonella* Clinical Strain Due to Plasmid-Mediated Class A Carbapenemase KPC-2. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **47**, 1297-1300. <https://doi.org/10.1128/aac.47.4.1297-1300.2003>
 - [33] Le Hello, S., Harrois, D., Bouchrif, B., Sontag, L., Elhani, D., Guibert, V., *et al.* (2013) Highly Drug-Resistant *Salmonella enterica* Serotype Kentucky ST198-X1: A Microbiological Study. *The Lancet Infectious Diseases*, **13**, 672-679. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(13\)70124-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(13)70124-5)
 - [34] Nordmann, P., Poirel, L., Mak, J.K., White, P.A., McIver, C.J. and Taylor, P. (2008) Multidrug-Resistant *Salmonella* Strains Expressing Emerging Antibiotic Resistance Determinants. *Clinical Infectious Diseases*, **46**, 324-325. <https://doi.org/10.1086/524898>
 - [35] Huang, J., Wang, M., Ding, H., Ye, M., Hu, F., Guo, Q., *et al.* (2013) New Delhi Metallo- β -Lactamase-1 in Carbapenem-Resistant *Salmonella* Strain, China. *Emerging Infectious Diseases*, **19**, 2049-2051. <https://doi.org/10.3201/eid1912.130051>
 - [36] Day, M.R., Meunier, D., Doumith, M., de Pinna, E., Woodford, N. and Hopkins, K.L. (2015) Carbapenemase-Producing *Salmonella enterica* Isolates in the UK. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **70**, 2165-2167. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv075>
 - [37] Irfan, S., Khan, E., Jabeen, K., Bhawan, P., Hopkins, K.L., Day, M., *et al.* (2015) Clinical Isolates of *Salmonella enterica* Serovar Agona Producing NDM-1 Metallo-B-Lactamase: First Report from Pakistan. *Journal of Clinical Microbiology*, **53**, 346-348. <https://doi.org/10.1128/jcm.02396-14>
 - [38] Shen, H., Chen, H., Ou, Y., Huang, T., Chen, S., Zhou, L., *et al.* (2020) Prevalence, Serotypes, and Antimicrobial Resistance of *Salmonella* Isolates from Patients with Diarrhea in Shenzhen, China. *BMC Microbiology*, **20**, Article No. 197. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01886-5>
 - [39] Fischer, J., Rodríguez, I., Schmoger, S., Friese, A., Roesler, U., Helmuth, R., *et al.* (2012) *Salmonella enterica* Subsp. Enterica Producing VIM-1 Carbapenemase Isolated from Livestock Farms. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **68**, 478-480. <https://doi.org/10.1093/jac/dks393>
 - [40] Wang, W., Baloch, Z., Peng, Z., Hu, Y., Xu, J., Fanning, S., *et al.* (2017) Genomic Characterization of a Large Plasmid Containing a *bla*_{NDM-1} Gene Carried on *Salmonella enterica* Serovar Indiana C629 Isolate from China. *BMC Infectious Diseases*, **17**, Article No. 479. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2515-5>
 - [41] Villa, L., Guerra, B., Schmoger, S., Fischer, J., Helmuth, R., Zong, Z., *et al.* (2015) IncA/C Plasmid Carrying *bla*_{NDM-1}, *bla*_{CMY-16}, and *fosA3* in a *Salmonella enterica* Serovar Corvallis Strain Isolated from a Migratory Wild Bird in Germany. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **59**, 6597-6600. <https://doi.org/10.1128/aac.00944-15>
 - [42] Mollenkopf, D.F., Stull, J.W., Mathys, D.A., Bowman, A.S., Feicht, S.M., Grooters, S.V., *et al.* (2017) Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* Recovered from the Environment of a Swine Farrow-to-Finish Operation in the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **61**. <https://doi.org/10.1128/aac.01298-16>
 - [43] Tennant, S.M., Schmidlein, P., Simon, R., Pasetti, M.F., Galen, J.E. and Levine, M.M. (2015) Refined Live Attenuated *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium and Enteritidis Vaccines Mediate Homologous and Heterologous Serogroup Protection in Mice. *Infection and Immunity*, **83**, 4504-4512. <https://doi.org/10.1128/iai.00924-15>
 - [44] Higginson, E.E., Ramachandran, G., Panda, A., Shipley, S.T., Kriel, E.H., DeTolla, L.J., *et al.* (2018) Improved Tolerability of a *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium Live-Attenuated Vaccine Strain Achieved by Balancing Inflammatory Potential with Immunogenicity. *Infection and Immunity*, **86**. <https://doi.org/10.1128/iai.00440-18>
 - [45] Matsui, H., Suzuki, M., Isshiki, Y., Kodama, C., Eguchi, M., Kikuchi, Y., *et al.* (2003) Oral Immunization with ATP-Dependent Protease-Deficient Mutants Protects Mice against Subsequent Oral Challenge with Virulent *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium. *Infection and Immunity*, **71**, 30-39. <https://doi.org/10.1128/iai.71.1.30-39.2003>
 - [46] Allam, U.S., Krishna, M.G., Lahiri, A., Joy, O. and Chakravorty, D. (2011) *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium Lacking *hfq* Gene Confers Protective Immunity against Murine Typhoid. *PLOS ONE*, **6**, e16667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016667>
 - [47] Angelakopoulos, H. and Hohmann, E.L. (2000) Pilot Study of *PhoP/PhoQ*-Deleted *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium Expressing *Helicobacter pylori* Urease in Adult Volunteers. *Infection and Immunity*, **68**, 2135-2141. <https://doi.org/10.1128/iai.68.4.2135-2141.2000>
 - [48] Martin, L.B., Tack, B., Marchello, C.S., Sikorski, M.J., Owusu-Dabo, E., Nyirenda, T., *et al.* (2024) Vaccine Value Profile for Invasive Non-Typhoidal *Salmonella* Disease. *Vaccine*, **42**, S101-S124. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.04.045>