

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2019.06.13

副溶血性弧菌耐药基因的研究进展

郑林^{1,2}, 祝令伟², 郭学军^{2*}, 陈萍¹

(1.吉林农业大学食品与工程学院, 长春 130118; 2.军事医学研究院军事兽医研究所/吉林省人兽共患病预防与控制重点实验室, 长春 130122)

[收稿日期] 2019-04-08 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2019) 06-0080-06 [中图分类号] S852.61

[摘要] 副溶血性弧菌为水产品主要致病菌之一, 水产业和农业中抗生素的过量使用导致副溶血性弧菌对所推荐使用的抗生素产生了抗性, 并且在副溶血性弧菌中已经发现了质粒和整合子等基因移动元件, 更增加了与其他细菌发生耐药基因相互交换和重组的几率。对副溶血性弧菌的耐药研究现状、耐药机制和耐药基因的水平转移进行综述。

[关键词] 副溶血性弧菌; 耐药基因; 水平转移

Advances in Antimicrobial Resistance Genes in *Vibrio parahaemolyticus*

ZHENG Lin^{1,2}, ZHU Ling-wei², GUO Xue-jun^{2*}, CHEN Ping¹

(1.School of Food and Engineering, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China; 2.Institute of Military Veterinary Science, the Academy of Military Medical Sciences/The Key Laboratory of Jilin Province for Zoonosis Prevention and Control, Changchun 130122, China)

Corresponding author: GUO Xue-jun, E-mail: xuejung@yahoo.com

Abstract: *Vibrio parahaemolyticus* is one of the main pathogenic bacterium in aquatic products. Due to the excessive use of antibiotics in aquaculture industry and agriculture, *Vibrio parahaemolyticus* has evolved varying resistance to antibiotics recommended for treatment of *Vibrio* infection. Furthermore, *Vibrio parahaemolyticus* strains carrying horizontal mobile elements such as plasmids and integrons have been found, which increases the chance of antibiotic resistance exchanging between bacteria, leading to increases the resistance spectrum of *Vibrio parahaemolyticus*.

Key words: *Vibrio parahaemolyticus*; antimicrobial resistance gene; horizontal mobile

自从 1921 年发现青霉素具有抗菌活性后^[1], 从医药、农牧业到水产业, 人们对于抗生素的使用日渐增加。抗生素的大量使用挽救了无数生命, 也促进了农牧业产品的生产, 但同时也造成了细菌耐药性的广泛流行。细菌获得耐药基因之后, 还可通

过转化、转导和接合等方式将耐药基因传递到其他细菌中, 甚至可以在不同种属的细菌中传播, 使受体细菌获得更多的耐药性, 从而增加了治疗的难度。水环境是发生耐药基因水平传递的最佳场所, 副溶血性弧菌 (*Vibrio parahaemolyticus*) 是水环境中

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2016YFD0501305)

作者简介: 郑林, 硕士研究生, 从事食源性致病菌耐药机制的研究。

通讯作者: 郭学军。E-mail: xuejung@yahoo.com

的主要病原菌,于 1950 年在日本首次被发现^[2]。该菌的 O3K6 血清型曾引起 1994 年印度加尔各答和 1998 年美国两次大规模食物中毒事件,最后通过使用抗生素控制了疫情^[3-4]。据美国疾病控制和预防中心(CDC)报道,自 2001 年以来副溶血性弧菌感染的发生率又开始显著提升^[5]。在美国,平均每年有 215 人感染副溶血性弧菌,其中有 30 人住院,1~2 人死亡^[6]。用于治疗副溶血性弧菌感染的推荐抗生素为四环素类、 β -内酰胺类、喹诺酮类和磺胺类^[7],其中四环素或环丙沙星还可用于副溶血性弧菌的长期治疗^[6]。大部分副溶血性弧菌对抗生素都比较敏感,但是,近几年副溶血性弧菌对抗生素的抗性也逐年增加。本文就近几年副溶血性弧菌对抗生素的耐药现状进行对比分析,并对其耐药机制和耐药基因的水平转移的研究进展进行综述。

1 副溶血性弧菌耐药性的现状

1.1 美洲 通过对 2005 年到 2014 年美国的水环境、路易斯安那海湾的零售牡蛎和墨西哥加利福尼亚州的海龟样品进行副溶血性弧菌分离和耐药数据对比发现,副溶血性弧菌对氨苄西林具有严重的抗性。对比 2005 年在水环境分离的菌株与零售牡蛎中分离的菌株的耐药数据,零售牡蛎中分离得到具有氨苄西林抗性的菌株分离率为 57%,略高于水环境中分离得到的氨苄西林抗性菌株,但是在零售牡蛎中未分离出具有多重耐药的菌株;在墨西哥海龟中分离的菌株与美国水环境中分离的菌株的耐药率并无太大差别,都仅表现出对氨苄西林的抗性,对于其他的抗生素仅表现出较低的抗性。到目前为止,在美洲分离的副溶血性弧菌对于青霉素类药物具有严重的抗性,对于其他类型的抗生素自 2012 年以后都得到了很好的控制^[8-11]。

1.2 欧洲 分析 2001 年到 2013 年分别对亚得里亚海鱼场、贝类、临床样品、新鲜及冷冻的海产品和英国的林肯郡的贝类中分离得到的副溶血性弧菌耐药数据,并与美洲的耐药数据对比,二者相同的是大部分副溶血性弧菌都表现出严重的氨苄西林抗性,但在英国的林肯郡的贝类中分离得到的副溶

血性弧菌的氨苄西林耐药率仅为 1.3%,这与美洲和意大利中分离的具有氨苄西林抗性的菌株的结果出入较大。欧洲分离的副溶血性弧菌的耐药率整体而言比美洲的要高,直到 2013 年,副溶血性弧菌的耐药得到了一定的控制,但是仍然对一些弧菌属推荐的抗生素(如氨苄西林、阿莫西林、四环素、甲氧苄啶-磺胺甲基异恶唑)具有一定的耐药性^[12-14]。

1.3 亚洲 2002 年到 2016 年对我国东南沿海地区(包括上海市、深圳市、江苏省、浙江省等地)中分离的 77 株 O3K6 血清型副溶血性弧菌进行耐药鉴定,其中对氨苄西林、磺胺甲基异恶唑和链霉素的耐药率最高,分别为 84.42%、36.36%、32.47%,多重耐药率高达 14.29%。在韩国分离的副溶血性弧菌的多重耐药率显著高于中国,44 株中就有 25 株为多重耐药菌株,并且在 2003 年到 2016 年期间,韩国的副溶血性弧菌的耐药率呈明显的上升趋势,多重耐药率从 2015 年的 56.8% 上升到 2016 年的 93.3%。在马来西亚的调查发现,副溶血性弧菌的耐药情况也相当的严重,2014 年的时候几乎所有的副溶血性弧菌都对氨苄西林、青霉素、甲氧西林和新生霉素耐药,到了第二年,氨苄西林的耐药率有所下降,但是头孢类及四环素的抗性却增加,这些头孢类及四环素抗性的菌株多来自于贝类^[15-19]。

1.4 非洲 2012 年和 2016 年对南非和尼日利亚中分离得到的副溶血性弧菌进行药敏实验发现,2016 年在尼日利亚分离得到的菌株的耐药率远高于 2012 年在南非分离得到的菌株的耐药率,其中 2016 年的分离的菌株的多重耐药率高达 67.6%,而 2012 年分离的菌株则仅表现出对青霉素、甲氧苄啶-磺胺甲基异恶唑和头孢噻吩具有较强的抗性^[20-21]。

2 副溶血性弧菌的耐药机制

细菌对于外界不良环境(如危害其生存的抗生素)有很强的适应性。从进化的角度来看,细菌可采用多种方式来对抗生素的杀伤作用。主要包括与药物作用机制相关的基因突变、激活外排机制来排出药物、产生水解抗生素的酶类^[22]以及通过水平基因转移(HGT)获得编码外源耐药基因^[22]等。

2.1 副溶血性弧菌靶位基因的改变 细菌通过基

因突变产生耐药性的机制主要是通过对抗生素作用靶位的改变来降低对药物的亲和力,从而导致药物效果减低;也有通过突变减少细胞壁上的受体从而导致减少药物的摄取达到耐药。例如,喹诺酮类药物的作用靶位是 DNA 促旋酶和拓扑异构酶 IV,它通过干扰 DNA 的复制和转录功能以达到杀菌作用^[23]。弧菌属细菌可以通过 *gyrA* 突变和 *parC* 突变达到抵抗作用。*gyrA* 基因的第 83 位氨基酸 ser 突变为 ile 或 *parC* 基因的第 85 位氨基酸 ser 突变为 phe 均可导致副溶血性弧菌获得喹诺酮抗性^[24-26];副溶血性弧菌编码外膜蛋白(OMP)的 *vpa0116* 基因也同样与喹诺酮抗性有关,具有 *vpa0116* 基因的副溶血性弧菌在 Na^+ 浓度增加时会对庆大霉素的耐药性有所提高^[27]。在肺炎克雷伯中发现, *qnrA* 基因与喹诺酮的多重耐药有关, Saga T 等在副溶血性弧菌中发现 *VPA0095* 基因与 *qnrA* 基因互为同源染色体,具有该基因的副溶血性弧菌同样可以对喹诺酮类药物产生抗性^[28]。

2.2 副溶血性弧菌的外排膜泵 细菌对抗生素的外排系统包括四类:主要协助蛋白转运超家族(MFS)、小多耐药蛋白超家族(SMR)、耐药结节分化超家族(RND)、ATP 结合盒超家族(ABC)^[29]。副溶血性弧菌中的 RND 家族与副溶血性弧菌的外膜蛋白 VPoC 协同作用可产生耐药性^[30]。在副溶血性弧菌中发现一个新的外排膜泵家族 MATE 家族,其中的保守区域为 Asp32, Glu261 和 Asp367,这些氨基酸残基在某种程度上参与了转运过程^[31]。MATE 家族中的 *NorM* 基因与大肠杆菌中的 *YdhE* 基因具有高度的同源性^[29]。

2.3 副溶血性弧菌产生水解酶类 β -内酰胺类药物可以通过破坏细菌细胞壁合成达到杀灭细菌的作用,该药物具有毒性低作用范围广等特点。细菌抵抗 β -内酰胺类药物的主要机制之一是产生水解 β -内酰胺的 β -内酰胺水解酶^[32]。弧菌属细菌均存在 *VbrK/VbrR* 基因,该基因调控 *blaA* 所编码的 β -内酰胺酶与 β -内酰胺类抗生素的抗性有关^[33]。副溶血性弧菌对头孢菌素产生抗性比较少见, β -内酰胺酶中的 *bla_{PER-1}* 基因、*bla_{CMY-2}* 基因和 *bla_{TEM}* 基因

与第三代和第四代头孢菌素的抗性有关。副溶血性弧菌中的 A 类羧苄青霉素水解 β -内酰胺酶家族(CARB) *bla_{CARB-17}* 可产生对青霉素的固有耐药, *bla_{CARB-17}* 家族中的 *bla_{V110}* 基因同样介导副溶血性弧菌的氨苄西林、哌拉西林和青霉素耐药,该基因与假单胞菌属中的 PSE-4 基因具有高度同源性^[34]。

2.4 副溶血性弧菌的耐药基因水平传递 细菌主要以三种方式获得外源遗传物质,分别为转化、转导和接合,在细菌内部可通过整合子将多种耐药基因重组成为多重耐药菌,而整合子还可以以移动的基因盒的形式将新基因重组到细菌染色体或质粒等遗传物质中^[22,35]。

2.4.1 转化 转化是指受体菌细胞从环境中吸收裸露的外源 DNA,从而获得外源 DNA 所携带的遗传信息。在自然环境中只有那些处于感受态的细胞才能获得外源 DNA,该水平转移方式在自然界中比较少见^[22]。但是,最近有研究表明副溶血性弧菌的胞外 DNA 可以通过特殊的生物膜而进行传递形成群体耐药^[36-38]。

2.4.2 转导 转导是指噬菌体通过尾轴将 DNA 注入细菌中并进行复制,在复制过程中与细菌中的某些 DNA 片段整合,然后噬菌体便可以携带细菌的 DNA 片段进行再装配,当该噬菌体感染其他细菌时,便将自身携带的供体菌 DNA 片段转移到受体菌内^[22]。目前发现的副溶血性弧菌噬菌体只有 *vf12* 和 *vf33* 两种丝状噬菌体。对 *Vf12* 和 *Vf33* 基因组潜在的 11 个开放阅读框(ORF)和 4 个未知的基因区间(IG)的进行预测,发现了 8 个 ORFs(*vpf243*, *vpf402*, *vpf117*, *vpf81*, *vpf77*, *vpf491*, *vpf104* 和 *vpf380*)在一个方向上转录,3 个 ORFs(*vpf261*, *vpf122* 和 *vpf152*)转录的方向与其相反。其中七个 ORFs 和一个 IG(*vpf402*, *vpf117*, *vpf81*, *vpf77*, IG3, *vpf491*, *vpf104* 和 *vpf380*)的组成及氨基酸数量与霍乱弧菌的 CTX 噬菌体中的 6 个基因和一个 IG 区间极为相似(*rstA*, *rstB*, *cep*, *orfU*, *ace*, *zot* 和 IG)。虽然 *vf12* 和 *vf33* 具有携带耐药基因的能力,但目前仅发现它们与副溶血性弧菌的毒力有关,还没有发现耐药基因的水平转移^[39]。

2.4.3 接合 接合是指供体菌和受体菌之间的通过性菌毛进行的遗传物质传递,它可以介导同种属或不同种属之间进行遗传物质的水平转移。携带耐药基因的质粒、整合子和整合元件等可通过接合转移实现不同细菌间的耐药基因的交换和进化^[22]。

2015 年首次在副溶血性弧菌中的 IncA/C 型接合质粒上发现了 *bla*_{CMY-2} 基因,进而确定了该基因可以进行细菌间的水平传播^[40]。另外,在副溶血性弧菌中发现了携带编码 PER-1 基因的 IncN 质粒,该基因为超广谱 β-内酰胺酶基因,但 PER-1 在质粒上的遗传机制尚不清楚^[38]。也有实验证明将抗诺氟沙星的副溶血性弧菌的 pmvP36 质粒中的 *NorM* 基因导入大肠杆菌中,发现大肠杆菌对诺氟沙星,环丙沙星,卡那霉素,链霉素的抗性有所提升^[41]。

目前在副溶血性弧菌中仅发现了 1 型整合子。在副溶血性弧菌 1 型整合子中已经确定了的基因盒有 *aadA1*, *dfrA1* 和 *aacA3*^[42]。对 β-内酰胺具有抗性的副溶血性弧菌中含有 *bla*_{VEB} 的整合子,该整合子发现具有多重耐药区域(MDR)与 *qnrVC4* 基因盒^[43]。

1991 年在南非的环境菌株中首次发现了 ICE/R391 家族整合性结合元件(integrative and conjugative element, ICE VpaChn1)^[44-45]。将该整合元件敲除后,可导致敲除菌株对链霉素,新诺明等抗生素的抗性下降^[46-47],证明 ICE 能够携带耐药基因并赋予临床和环境菌株的耐药性。它们存在于细菌染色体中,并且可以通过缀合再次切除,转移并整合到相容的新宿主染色体中。迄今为止,已经发现许多不同的 ICE, SXT/R391 家族是弧菌属中最常见的,该整合元件在耐新诺明的副溶血性弧菌中被发现^[48]。具有 SXT/R391 的副溶血性弧菌对重金属镉、铜、锌和汞同样具有高度耐受性^[49]。

3 展望

美洲与欧洲的耐药率相对于亚洲和非洲比较呈现相对较低的状态,几乎所有国家分离得到的菌株都对氨苄西林耐药,在水产品中分离获得的副溶血性弧菌较水环境中分离得到的副溶血性弧菌耐

药率较高,并且多重耐药菌株几乎均来自于水产品中(如牡蛎、贝类等),副溶血性弧菌对于弧菌属的推荐使用药物均有不同程度的抗性。

目前来看,副溶血性弧菌的耐药现状并不是很严重,但我们不能因此就掉以轻心,对于它的耐药机制和水平转移还有很多盲区。虽然目前还在使用抗生素治疗副溶血性弧菌感染,但由于副溶血性弧菌对弧菌属推荐使用的抗生素目前都呈现出不同程度的抗性,尤其对氨苄西林的抗性较高,近几年人们开始探索一些新的方法来进行抗生素的替代,例如在水中加入噬菌体、蛭弧菌、光合细菌或者其他益生菌,来进行环境副溶血性弧菌的消除,也可以对水生生物进行免疫激活剂的使用来提高它们自身的免疫力^[50-51]。

参考文献:

- [1] Quinn J P. Mechanisms of Resistance to β-Lactam Antibiotics [J]. Update, 1991, 14:387-395.
- [2] Deepanjali A, Kumar H S, Karunasagar I, et al. Seasonal Variation in Abundance of Total and Pathogenic *Vibrio parahaemolyticus* Bacteria in Oysters along the Southwest Coast of India[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2005, 71(7):3575-3580.
- [3] Khoudja S, Lamari F, Bakhrouf A. Characterization of *Vibrio parahaemolyticus*, isolated from farmed sea bass (*Dicentrarchus labrax*) during disease outbreaks [J]. International Aquatic Research, 2013, 5(1):13.
- [4] Su Y C, Liu C. *Vibrio parahaemolyticus*: A concern of seafood safety[J]. Food Microbiology (London), 2007, 24(6):549-558.
- [5] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Preliminary FoodNet Data on the Incidence of Infection with Pathogens Transmitted Commonly through Food - 10 States, United States, 2004 [J]. Morbidity and mortality weekly report, 2007, 24(6):418-422.
- [6] Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2013a. *Vibrio parahaemolyticus*. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta. Available at: <http://www.cdc.gov/vibrio/vibriop.html> (accessed 13.12.15.)
- [7] Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2013b. *Vibrio vulnificus*. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta. Available at: <http://www.cdc.gov/vibrio/vibriov.html> (accessed 13.12.15.)

- [8] Bakeraustin C, Mcarthur J V, Tuckfield R C, *et al.* Antibiotic resistance in the shellfish pathogen *Vibrio parahaemolyticus* isolated from the coastal water and sediment of Georgia and South Carolina, USA.[J]. Journal of Food Protection, 2008, 71(12): 2552.
- [9] Elmahdi S, Dasilva L V, Parveen S. Antibiotic Resistance of *Vibrio parahaemolyticus* and *Vibrio vulnificus* in Various Countries; A Review[J]. Food Microbiology, 2016, 57: 128-134.
- [10] Shaw K S, Rosenberg G R E, Xin H, *et al.* Antimicrobial Susceptibility of *Vibrio vulnificus* and *Vibrio parahaemolyticus* Recovered from Recreational and Commercial Areas of Chesapeake Bay and Maryland Coastal Bays [J]. PLoS ONE, 2014, 9(2): e89616.
- [11] Canizalez-Roman A, Zavala-Norzagaray A A, Aguirre A A, *et al.* Isolation, Characterization, and Antibiotic Resistance of *Vibrio* spp. in Sea Turtles from Northwestern Mexico[J]. Frontiers in Microbiology, 2015, 1(6):635.
- [12] Labella A, Gennari M, Ghidini V, *et al.* High incidence of antibiotic multi-resistant bacteria in coastal areas dedicated to fish farming[J]. Marine Pollution Bulletin, 2013, 70(1/2):197-203.
- [13] Ottaviani D, Leoni F, Talevi G, *et al.* Extensive investigation of antimicrobial resistance in *Vibrio parahaemolyticus* from shellfish and clinical sources, Italy.[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2013, 42(2):191-193.
- [14] Daramola B A, Williams R, Dixon R A . *In vitro* antibiotic susceptibility of *Vibrio parahaemolyticus* from environmental sources in northern England [J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2009, 34(5):499-500.
- [15] 陈美玲, 卢昕, 赵林, 等. 我国东南沿海地区副溶血弧菌 O3: K6 血清型耐药分析[J]. 疾病监测, 2018, 33(5):365-369.
- Chen ML, Lu X, Zhao L, *et al.* Antibiotic resistance of *Vibrio parahaemolyticus* serotype O3: K6 in southeastern coastal area of China [J]. disease surveillance, 2018, 33(5):365-369.
- [16] Park K, Mok J S, Kwon J Y, *et al.* Food-borne outbreaks, distributions, virulence, and antibiotic resistance profiles of *Vibrio parahaemolyticus* in Korea from 2003 to 2016: a review [J]. Fisheries and Aquatic Sciences, 2018, 21(1).
- [17] Draais A A, Usup G, Ahmad A. Antibiotic resistance of *Vibrio parahaemolyticus* isolated from coastal seawater and sediment in Malaysia [C]. Ukm Fst Postgraduate Colloquium: Universiti Kebangsaan Malaysia, Faculty of Science and Technology Postgraduate Colloquium. AIP Publishing LLC, 2016.
- [18] Odeyemi O A, Ahmad A. Population dynamics, antibiotics resistance and biofilm formation of *Aeromonas* and *Vibrio* species isolated from aquatic sources in Northern Malaysia [J]. Microbial Pathogenesis, 2017, 103:178-185.
- [19] Letchumanan V, Pusparajah P, Tan T H, *et al.* Occurrence and Antibiotic Resistance of *Vibrio parahaemolyticus* from Shellfish in Selangor, Malaysia[J]. Frontiers in Microbiology, 2015, 6:1417.
- [20] Okoh A I, Igbinsola E O. Antibiotic susceptibility profiles of some *Vibrio* strains isolated from wastewater final effluents in a rural community of the Eastern Cape Province of South Africa[J]. BMC Microbiology, 2010, 10(1):143.
- [21] Igbinsola E O. Detection and Antimicrobial Resistance of *Vibrio* Isolates in Aquaculture Environments; Implications for Public Health.[J]. Microbial Drug Resistance, 2015, 22(3):238.
- [22] 周冬生, 杨瑞馥. 细菌基因组进化的分子策略[J]. 微生物学杂志, 2004, 24(1):34-41.
- Zhou D S, Yang R F. Molecular strategy for bacterial genome evolution[J]. Journal of microbiology, 2004, 24(1):34-41.
- [23] Martin, S. Levofloxacin and sparfloxacin; new quinolone antibiotics[J]. Annals of Pharmacotherapy, 1998, 32(3):320-336.
- [24] Wiedemann B, Heisig P. Mechanisms of quinolone resistance. [J]. Infection, 1994, 22(2):S73-S79.
- [25] Nakamura S. Mechanisms of Quinolone resistance[J]. Journal of Infection & Chemotherapy, 1997, 3(4):216-216.
- [26] Okuda J, Hayakawa E, Nishibuchi M, *et al.* Sequence analysis of the *gyrA* and *parC* homologues of a wild-type strain of *Vibrio parahaemolyticus* and its fluoroquinolone-resistant mutants [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, 43(5):1156.
- [27] 周海波, 薛峰, 高璐, 等. 副溶血性弧菌 0166 基因与耐药性相关性研究[J]. 中国人兽共患病学报, 2018, 34(6): 509-513.
- Zhou H B, Xue F, Gao L, *et al.* Relationship between vpa0166 gene and drug resistance of *vibrio parahemolyticus* [J]. Chinese Journal of Zoonoses, 2018, 34(6): 509-513.
- [28] Saga T, Kaku M, Onodera Y, *et al.* *Vibrio parahaemolyticus* Chromosomal *qnr* Homologue VPA0095: Demonstration by Transformation with a Mutated Gene of Its Potential To Reduce Quinolone Susceptibility in *Escherichia coli*[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2005, 49(5):2144-2145.
- [29] Morita Y, Kodama K, Shiota S, *et al.* *NorM*, a Putative Multi-drug Efflux Protein, of *Vibrio parahaemolyticus* and Its Homolog in *Escherichia coli*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42(7):1778.
- [30] Matsuo T, Nakamura K, Kodama T, *et al.* Characterization of all RND-type multidrug efflux transporters in *Vibrio parahaemolyticus* [J]. MicrobiologyOpen, 2013, 2(5): 725-742.
- [31] Otsuka M, Yasuda M, Morita Y, *et al.* Identification of Essential

- Amino Acid Residues of the *NorM* Na⁺/Multidrug Antiporter in *Vibrio parahaemolyticus*[J]. *Journal of Bacteriology*, 2005, 187(5):1552-1558.
- [32] Quinn J P. Mechanisms of Resistance to β -Lactam Antibiotics [M]// Update 1991. Springer Berlin Heidelberg, 1991.
- [33] Li L, Wang Q, Zhang H, et al. Sensor histidine kinase is a β -lactam receptor and induces resistance to β -lactam antibiotics. [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(6):1648.
- [34] Chiou J, Li R, Chen S. CARB-17 Family of β -Lactamases Mediates Intrinsic Resistance to Penicillins in *Vibrio parahaemolyticus*[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2015, 59(6):3593-3595.
- [35] Lin J, Nishino K, Roberts M C, et al. Mechanisms of antibiotic resistance[J]. *Microbiol Spectr*, 2016, 6(13):119-127.
- [36] 黄炎,徐元宏. 胞外 DNA 在细菌生物膜形成中的作用[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(24):3380-3382.
- Huang Y, Xu Y L. The role of extracellular DNA in the formation of bacterial biofilm [J]. *International journal of laboratory medicine*, 2013, 34(24):3380-3382.
- [37] 张海月,康元环,王姣姣,等. 大肠杆菌生物被膜与耐药性的关系[J]. *中国兽药杂志*, 2015, 49(6):62-65.
- Zhang H Y, Kang Y H, Wang J J, et al. Relationship between biofilm and Antibiotic resistance of *Escherichia coli*[J]. *Chinese Journal of veterinary drug*, 2015, 49(6):62-65.
- [38] Ashrafudoulla I, Furkanur R, Heedae P, et al. Genetic Relationship, Virulence Factors, Drug Resistance Profile and Biofilm Formation Ability of *Vibrio parahaemolyticus* Isolated From Mussel. [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2019, 10(3):1-14.
- [39] Chang B, Taniguchi H, Miyamoto H, et al. Filamentous Bacteriophages of *Vibrio parahaemolyticus* as a Possible Clue to Genetic Transmission [J]. *Journal of Bacteriology*, 1998, 180(19):5094-5101.
- [40] Chang B, Taniguchi H, Miyamoto H, et al. Filamentous Bacteriophages of *Vibrio parahaemolyticus* as a Possible Clue to Genetic Transmission[J]. *Journal of Bacteriology*, 1998, 180(19):5094.
- [41] Li R, Lin D, Chen K, et al. First detection of AmpC β -lactamase blaCMY-2 on a conjugative IncA/C plasmid in *Vibrio parahaemolyticus* of food origin[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(7):4106-4111.
- [42] Morita Y, Kodama K, Shiota S, et al. *NorM*, a Putative Multi-drug Efflux Protein, of *Vibrio parahaemolyticus* and Its Homolog in *Escherichia coli*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42(7):1778.
- [43] 孙凤娇. 副溶血性弧菌 Chn25 菌株质粒和可移动元件消除及其对全基因组基因转录影响的研究[D]. 上海海洋大学, 2015.
- Sun F J. Impact of the deletion of plasmids and mobile genetic elements on the global-level gene transcription of *Vibrio parahaemolyticus* Chn25[D]. Shanghai Ocean University, 2015.
- [44] Li R, Ye L, Zheng Z, et al. Genetic Characterization of a blaVEB-2-carrying plasmid in *Vibrio parahaemolyticus*. [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(11):6965-6968.
- [45] 罗鹏,何香燕,胡超群. 细菌整合性接合元件 SXT/R391 研究进展[J]. *微生物学报*, 2014, 54(5):471-479.
- Luo P, He X Y, Hu C Q. Bacterial Integral Joint Element SXT/R391 Research Progress[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2014, 54(5):471-479.
- [46] Li B. The mosaic accessory gene structures of the SXT/R391-like integrative conjugative elements derived from *Vibrio* spp. isolated from aquatic products and environment in the Yangtze River Estuary, China[J]. *Bmc Microbiology*, 2013, 13(1):214.
- [47] Rodriguez-Blanco A, Lemos M L, Osorio C R. Integrating Conjugative Elements as Vectors of Antibiotic, Mercury, and Quaternary Ammonium Compound Resistance in Marine Aquaculture Environments [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2012, 56(5):2619-2626.
- [48] Taviani E, Ceccarelli D, Lazaro N, et al. Environmental *Vibrio* spp. isolated in Mozambique, contain a polymorphic group of integrative conjugative elements and class 1 integrons[J]. *Fems Microbiology Ecology*, 2010, 64(1):45-54.
- [49] 孙凤娇,贺羽,陈兰明. 携带 SXT/R391 家族整合接合元件多重耐药菌株的高效筛选与分析[J]. *食品科学*, 2015, 36(13):79-83.
- Sun F J, He Y, Chen L M. Effective Screening for Multiple-Drug Resistant Bacteria Harboring SXT/R391 Family of Integrative and Conjugative Elements[J]. *food science*, 2015, 36(13):79-83.
- [50] 秦生巨. 弧菌及其对弧菌病的防控措施的建议(四)[J]. *当代水产*, 2015, (9):78.
- Qin S J. *Vibrio* and its recommendations for prevention and control of vibriosis (four) [J]. *Contemporary aquatic products*, 2015, (9):78.
- [51] 郑天伦,王国良,金珊. 海水养殖动物弧菌病防治的研究进展[J]. *台湾海峡*, 2002, (8):372-378.
- Tian-Lun Z, Guo-Liang W, Shan J. Prevention and cure of vibriosis in aquatic animals: a review[J]. *Journal of Oceanography In Taiwan Strait*, 2002, (8):372-378.