四川大学学报(医学版)
J Sichuan Univ (Med Sci Edi)　2015; 46(3):417 - 421

73株婴幼儿呼吸道肺炎链球菌分离株耐药性研究*

卢添林，曹　韵，周玲旭，黄梦姣，许　欣，裴晓方△

四川大学华西公共卫生学院 华西第四医院(成都 610041)

【摘要】 **目的**　通过对73株婴幼儿呼吸道肺炎链球菌耐药表型和基因的测定，初步探讨本地区肺炎链球菌耐药机制。**方法**　采用K-B药敏纸片扩散法和微量肉汤稀释法对73株婴幼儿呼吸道肺炎链球菌进行药敏试验，分析其对青霉素、左氧氟沙星等12种抗生素的耐药情况；通过PCR方法检测73株肺炎链球菌携带四环素耐药基因 *tet* M，大环内酯-林可酰胺-链阳菌素B(MLSB)类抗生素耐药基因 *mef* A、*erm* A 和 *erm* B，转座子整合酶基因 *int* Tn的情况。**结果**　纸片扩散法结果显示73株肺炎链球菌对红霉素、克林霉素及四环素的耐药率较高，分别达到95.9%、94.5%、87.7%；没有检出耐万古霉素肺炎链球菌；微量肉汤稀释法结果显示73株肺炎链球菌对青霉素、头孢噻肟、头孢曲松3种抗生素敏感率比较一致，分别为45.2%、47.9%、46.6%；73株肺炎链球菌 *tet* M、*mef* A、*erm* A、*erm* B、*int* Tn基因携带率分别为91.8%、63.0%、58.9%、39.7%、61.6%。**结论**　成都市婴幼儿呼吸道肺炎链球菌分离株对青霉素、四环素、红霉素及头孢菌素类临床常用抗生素的耐药率较高，对左氧氟沙星、氯霉素的耐药率则保持在较低水平；肺炎链球菌分离株四环素耐药与 *tet* M携带关系密切；对大环内酯类药物的耐药由主动外排泵和靶位改变造成，其中以前者为主；*int* Tn与 *tet* M、*erm* B基因关系密切。

【关键词】 肺炎链球菌　婴幼儿呼吸道感染　耐药性

The Antimicrobial Resistance Analysis of 73 Strains of *Streptococcus pneumoniae* Isolated from Infant Respiratory Tract

LU Tian-lin, *CAO Yun*, *ZHOU Ling-xu*, *HUANG Meng-jiao*, *XU Xin*, *PEI Xiao-fang*△. *West China Fourth Hospital*, *West China School of Public Health*, *Sichuan University*, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: xxpeiscu@163.com

【**Abstract**】 **Objective**　To preliminary study of the resistance mechanisms of *S. pneumoniae* (*S. pn*) by determining the resistance rates and gene of *S. pn* isolated from the lower respiratory tract infection infants. **Methods** Drug susceptibility test with disk diffusion and broth micro-dilution was conducted to evaluate the resistance rates of 73 strains of *S. pn* isolated from the lower respiratory tract infection infants to penicillin, levofloxacin and other 10 antibiotics. PCR method was used to analysis the antimicrobial resistant genes *tet* M, *mef* A, *erm* A, *erm* B and *int* Tn of the isolates. **Results**　The antibiotic resistance rates of the *S. pn* isolates to erythromycin, clindamycin and tetracycline were 95.9%, 94.5%, 87.7% and 0% to vancomycin when tested with disk diffusion method. The antibiotic resistance rates of these isolates to penicillin, cefotaxime and ceftriaxone were 45.2%, 47.9% and 46.6% respectively when tested with broth micro-dilution method. The carrier frequencies of *tet* M, *mef* A, *erm* A, *erm* B, *int* Tn genes in the 73 isolates were 91.8%, 63.0%, 58.9%, 39.7% and 61.6% respectively. **Conclusion** The *S. pn* strains isolated from infant respiratory tract in Chengdu perform a serious drug resistance problem, especially to routine antibiotics like erythromycin, clindamycin and tetracycline and cephalosporin, the resistance rate to levofloxacin, chloramphenicol remained at a low level; the resistance to tetracycline was closely related with the *tet* M gene fragment, the resistance to macrolide was mainly decided by active efflux pump and secondarily by the alternation of gene targeting, *int* Tn had close relation with *tet* M, *erm* B.

【**Key words**】 *S. pneumoniae*　Infant respiratory tract infection　Antimicrobial resistance

肺炎链球菌(*Streptococcus pneumonia*, *S. pn*)是婴幼儿细菌性肺炎的最常见病原体。据世界卫生组织WHO估计，全球每年约有160万人死于肺炎链球菌引起的感染性疾病，患者年龄分布主要集中在婴幼儿和老人，尤其以2岁以下婴幼儿占绝大多数[1]。肺炎链球菌曾被认为是对青霉素药物最为敏感的细菌之一，但是随着青霉素的广泛使用和使用剂量的大幅提升，耐青霉素肺炎链球菌(PRSP)检出率不断提高，并且其耐药程度也在不断增加[2]，成为最主要的革兰阳性耐药菌。伴随着青霉素耐药率的

* 云南及周边省市区传染病病原谱流行规律研究项目(No. 2012ZX10004-212)资助

△ 通讯作者，E-mail：xxpeiscu@163.com

不断升高，肺炎链球菌对β-内酰胺类、四环素类、大环内酯类及磺胺类的抗生素的敏感性也在全球范围内逐年降低。

细菌耐药性的产生与传播，其本质都发生在基因水平上。肺炎链球菌对四环素耐药主要由于 *tet* 基因编码的蛋白质的核糖体保护作用，即此类蛋白质能与核糖体相互影响使细菌对四环素抑菌作用不敏感，*tet* M 为肺炎链球菌中最常见的四环素耐药基因[3]。肺炎链球菌对大环内酯-林可酰胺-链阳菌素B(MLSB)类抗生素的耐药机制主要有主动泵出和核糖体靶位改变2种，分别由大环内脂类外排基因(*mef*)和耐红霉素甲基化酶基因(*erm*)介导。Tn1545由转座子整合酶基因(*int* Tn)编码合成，是与肺炎链球菌红霉素和四环素联合耐药关系密切的接合性转座子，可在细菌间进行接合转移，并整合到受体染色体或质粒的不同位点上[4]。有研究显示Tn1545与 *erm* B和 *tet* M关系密切，同时携带 *int* Tn、*erm* B和 *tet* M的菌株对红霉素和四环素耐药率达99%以上[5,6]。

本研究以婴幼儿呼吸道肺炎链球菌分离株的耐药表型为基础，对其四环素类、林可霉素类、MLSB类耐药基因携带情况进行检测和分析，进而初步探讨本地区肺炎链球菌的耐药机制。

1 资料与方法

1.1 标本来源

采集成都市某妇产儿童医院2010年9月至2013年3月期间下呼吸道感染住院婴幼儿患者(3岁以下患儿)痰液标本，共分离鉴定得肺炎链球菌73株。质控菌株来源于美国菌种保藏中心(ATCC)49619。

1.2 方法

1.2.1 菌株复苏　吸取保存于−70 ℃的临床分离肺炎链球菌菌株10 μL于血琼脂培养基，于37 ℃、5%CO_2条件下进行分离及纯培养。

1.2.2 纸片扩散法药敏试验

1.2.2.1 标准株质量控制　取肺炎链球菌纯培养物制成菌悬液；均匀涂布于MH血琼脂表面；将药敏纸片贴于MH血琼脂表面；37 ℃，5%CO_2培养20～24 h。测量抑菌环直径，按照美国临床和实验室标准协会(CLSI)的指南解释结果。

1.2.2.2 分离株药敏实验　标准株符合质量控制标准后，进行分离肺炎链球菌纸片扩散法药敏实验，实验操作方法同1.2.2.1。

1.2.2.3 药敏实验结果判断与分析　依据CLSI的M100-S20文件所规定的抗菌药物敏感性试验解释标准判断药敏试验结果。使用世界卫生组织(WHO)推荐的药敏监测软件WHONET5.6软件进行数据分析。

1.2.3 微量肉汤稀释法测定最小抑菌浓度(MIC)

1.2.3.1 标准株质量控制　取肺炎链球菌纯培养物制成菌悬液，稀释20倍后备用；用灭菌MH肉汤在96孔板中对抗生素溶液进行倍比稀释，在各孔中加入5 μL脱纤维冻融羊血和10 μL菌悬液，振荡混匀，于37 ℃、5%CO_2条件下培养20～24 h。按照CLSI的指南解释结果。

1.2.3.2 分离株药敏实验　标准株符合质量控制标准后，对肺炎链球菌分离株进行微量肉汤稀释法测定MIC，实验操作方法同1.2.3.1。

1.2.3.3 药敏实验结果判断与分析　具体内容同1.2.2.3。

1.2.4 PCR检测肺炎链球菌分离株耐药基因　煮沸法提取模板，挑取疑似菌落纯培养后单个菌落菌苔，悬于100 μL灭菌超纯水中，沸水浴煮沸10 min后，12 000 r/min离心1 min，取上清液备用。

PCR扩增 *tet* M、*mef* A、*erm* A、*erm* B、*int* Tn基因。所用引物信息见表1，引物均由上海Invitrogen公司合成。

表1　肺炎链球菌耐药基因检测引物信息

Table 1　The primer information of *S. pn* resistance gene detection

Primer	Direction	Sequence (5′-3′)	Length (bp)
tet M	F	GTGGACAAAGGTACAACAG	406
	R	CGGTAAAGTCGTCACACAC	
mef A	F	ACATCATTAACACTGTGC	348
	R	TTCTTCTGGTACTAAAGTGG	
erm A	F	CGAGTGAAAAAGTACTCAACC	616
	R	GGCGTGTTTCATTGCTTGATG	
erm B	F	GAAAGGTACTAAACCAAATA	639
	R	AGTAATGGTACTTAAATTGTTTAC	
int Tn	F	GCGTGATTGTATCTCACT	1 046
	R	GACGCTCCTGTTGCTTCT	

PCR反应体系为：PCR反应液10 μL，上、下游引物(20×)各1 μL，*Taq* DNA聚合酶(5 U/μL)0.2 μL，模版2.0 μL，加超纯水补足至20 μL。PCR扩增条件：预变性94 ℃ 5 min，变性94 ℃ 1 min，退火56 ℃ 1 min，延伸72 ℃ 1 min，共30个循环，循环结束后继续72 ℃延伸5 min。取5 μL PCR反应产物与1 μL 6×loading buffer混合后进行琼脂糖凝胶电泳。琼脂糖凝胶浓度为20 g/L，核酸染料GoldView终浓度为0.5 μg/mL。电压100 V，电泳时间60 min，电泳完成后，紫外成像观察。

2 结果

2.1 质控结果

药敏试验质控结果符合 CLSI 规定的质控允许范围。

2.2 纸片扩散法药敏试验结果

纸片扩散法检测 73 株肺炎链球菌对 9 种抗菌药物的敏感性结果见表 2。结果显示，肺炎链球菌分离株对红霉素、克林霉素及四环素的耐药率较高，分别达到 95.9%、94.5%、87.7%；对左氧氟沙星、氯霉素及利福平的耐药率则保持在较低水平，分别为 2.7%、14.0%、2.7%；未发现万古霉素耐药株。

表 2　肺炎链球菌分离株纸片扩散法药敏试验结果（n=73）

Table 2　The drug susceptibility result of *S. pn* isolates in disk diffusion method（n=73）

Antibiotics	Resistant		Intermediate		Susceptible	
	Number	Rate (%)	Number	Rate (%)	Number	Rate (%)
Oxacillin	70	95.9	0	0.0	3	4.1
Erythromycin	70	95.9	0	0.0	3	4.1
Tetracycline	64	87.7	2	2.7	7	9.6
Ofloxacin	8	11.0	39	53.4	26	35.6
Levofloxacin	2	2.7	6	8.2	65	89.0
Vancomycin	0	0.0	0	0.0	73	100.0
Clindamycin	69	94.5	0	0.0	4	5.5
Chloramphenicol	10	14.0	0	0.0	63	86.3
Rifampicin	2	2.7	0	0.0	71	97.3

2.3 微量肉汤稀释法药敏试验结果

73 株肺炎链球菌对青霉素、头孢噻肟、头孢曲松的药敏试验结果（微量肉汤稀释法）见表 3。结果显示，肺炎链球菌分离株对青霉素、头孢噻肟、头孢曲松 3 种抗生素敏感率比较一致，分别为 45.2%、47.9%、46.6%。

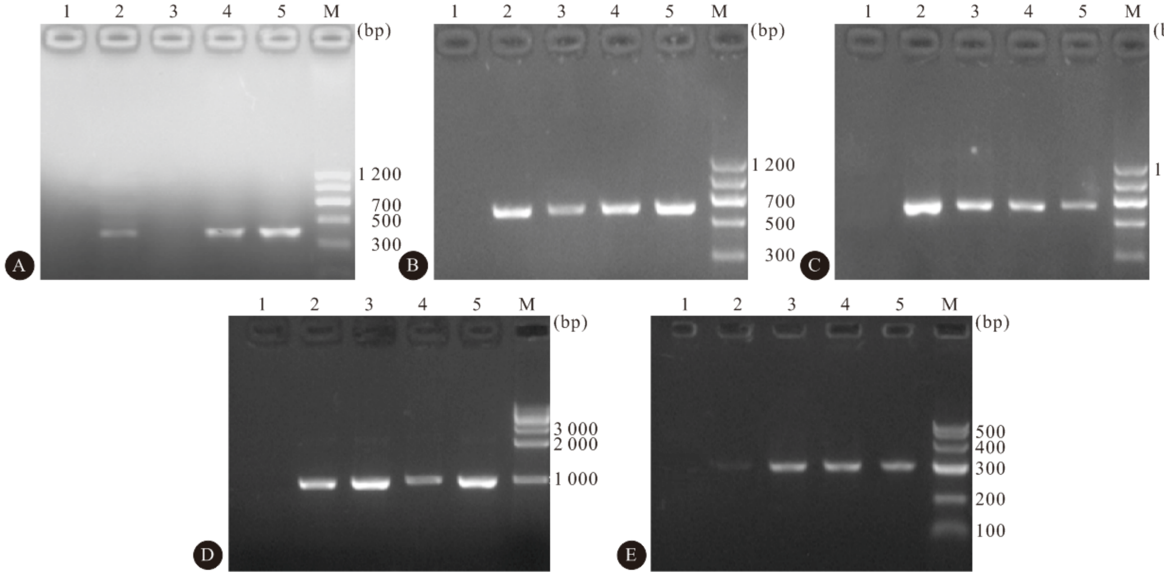
表 3　肺炎链球菌分离株微量肉汤稀释法药敏试验结果（n=73）

Table 3　The drug susceptibility result of *S. pn* isolates in broth micro-dilution method（n=73）

Antibiotics	Resistant		Intermediate		Susceptible	
	Number	Rate (%)	Number	Rate (%)	Number	Rate (%)
Penicillin	20	27.4	20	27.4	33	45.2
Cefotaxime	23	31.5	15	20.5	35	47.9
Ceftriaxone	25	34.2	14	19.2	34	46.6

2.4 肺炎链球菌分离株耐药基因检测结果

各基因PCR产物电泳结果见附图。73株肺炎



附图　*tet* M（A）、*erm* A(B)、*erm* B(C)、*int* Tn(D)、*mef* A(E)基因扩增产物电泳结果

Fig　The cataphoresis result of *tet* M（A），*erm* A（B），*erm* B（C），*int* Tn（D），*mef* A（E）gene amplification product

1：Negative control；2-4：Samples；5：Positive control；M：Marker

表4 肺炎链球菌耐药基因检测结果($n=73$)

Table 4 The gene detection result of *S. pn* resistance ($n=73$)

Enzymes or proteins	Gene	Number	Rate (%)
Bacterial ribosomal protection protein	*tet* M	67	91.8
Efflux pump	*mef* A	46	63.0
Erythromycin-resistant methylase	*erm* A	43	58.9
	erm B	29	39.7
Transposon integrase	*int* Tn	45	61.6

链球菌耐药基因检测结果见表4。结果显示,67株(91.8%)检出 *tet* M 基因;46株(63.0%)检出 *mef* A 基因,43株(58.9%)检出 *erm* A 基因、29株(39.7%)检出 *erm* B 基因;45株(61.6%)检出 *int* Tn 基因。

2.5 肺炎链球菌耐药株耐药基因与耐药性关系

70株红霉素耐药肺炎链球菌均检出 *mef* A 和/或 *erm* A 和/或 *erm* B 基因,其中,仅 *mef* A 阳性者占11.4%,仅 *erm* A 阳性者占5.7%,仅 *erm* B 阳性者占5.7%,*erm* A、*erm* B 和 *mef* A 基因均阳性者占32.9%。64株四环素耐药肺炎链球菌、2株四环素中介肺炎链球菌均检出 *tet* M 基因,另外7株四环素敏感肺炎链球菌中有1株检出 *tet* M 基因。45株检出 *int* Tn 基因的肺炎链球菌对红霉素、克林霉素和四环素均耐药,并且这45株肺炎链球菌均检出 *erm* B 和/或 *tet* M 基因。肺炎链球菌耐药基因与耐药性的关系见表5。

表5 肺炎链球菌分离株耐药基因与耐药性的关系

Table 5 The relationship between drug resistance and resistance gene of *S. pn* isolates

Gene	Number	Erythromycin			Clindamycin			Tetracycline		
		S	I	R	S	I	R	S	I	R
tet M	67	0	0	0	0	0	0	1	2	64
mef A	46	0	0	46	1	0	45	0	0	0
erm A	43	0	0	43	0	0	46	0	0	0
erm B	29	0	0	29	0	0	29	0	0	0
Gene*	23	0	0	23	0	0	23	0	0	0
int Tn	45	0	0	45	0	0	45	0	0	45

* *mef A*+*erm A* +*erm B*; S: Susceptible; I: Intermediate; R: Resistant

3 讨论

3.1 肺炎链球菌分离株耐药表型分析

本研究中73株婴幼儿呼吸道肺炎链球菌对青霉素的不敏感率(耐药+中介)为54.8%,与文献[7,8]报道的本地区2007年及2009年肺炎链球菌对青霉素不敏感率一致(分别为52.5%、56.2%),说明成都地区2007~2012年间肺炎链球菌对青霉素的耐药性没有出现明显波动;对头孢噻肟、头孢曲松的不敏感率分别为52.1%、53.4%,其中头孢噻肟不敏感率与本地区2007年及2009年报道[7,8](分别为33.9%、35.2%)相比有了较大幅度增长,头孢曲松耐药率与2009年报道(49.3%)相比也有了小幅增长;对红霉素、克林霉素及四环素的耐药率较高,分别达到95.9%、94.5%、87.7%,与国内报道一致[9,10],提示应谨慎使用这些药物治疗肺炎链球菌感染;对左氧氟沙星的耐药率为2.7%,与本地区2009年报道的2.3%一致,表明肺炎链球菌对左氧氟沙星依旧保持着较高的敏感性,仍是治疗肺炎链球菌感染的选择之一,而对氧氟沙星的耐药率为11.0%、中介率为53.4%,敏感率较低;对万古霉素、利福平及氯霉素的敏感性极高,和其它国家地区的文献报道相一致,其中对万古霉素、利福平敏感率分别为100%、97.3%,但由于氯霉素严重的毒副作用,在临床治疗细菌感染方面受限。

3.2 肺炎链球菌细菌四环素耐药基因检出情况和耐药性分析

四环素自1948年问世以来,曾广泛应用于临床抗菌治疗,但由于其副作用多,特别是会引起恒齿黄染、牙釉质发育不良和骨生长抑制,我国儿科近20年来已很少使用。本研究结果发现,下呼吸道婴幼儿分离肺炎链球菌四环素耐药情况依然很严重,91.8%的分离株携带四环素耐药基因 *tet* M,这可能与畜牧业、水产业中过度使用此类抗生素有关。本研究显示,分离的肺炎链球菌四环素耐药与 *tet* M 携带关系密切,64株四环素耐药肺炎链球菌和2株四环素中介肺炎链球菌均检出了 *tet* M 基因。此外,还有1株四环素敏感株中检出 *tet* M 基因,国外也有同样表现菌株报道[11],有研究认为这与 *tet* M 基因缺失导致其低水平表达有关[12]。

3.3 肺炎链球菌细菌 MLSB 类抗生素耐药基因检出情况和耐药性分析

大环内酯-林可霉素-链阳菌素类抗生素通过与细菌核糖体靶位的50S亚基(由23S和5S rRNA组成)结合,阻止细菌的蛋白质合成达到抗菌作用。肺炎链球菌对 MLSB 类抗生素耐药机制主要有主动

泵出和核糖体靶位改变 2 种。前者为 *mef* A 编码的主动外排系统，其耐药表型为 M 型耐药，即对 14 元和 15 元大环内酯类耐药，而对 16 元大环内酯类、克林霉素、链阳性菌素 B 敏感[13]。后者为 *erm* 编码的 23S rRNA 甲基化酶致靶位改变，其耐药表型为 MLS，即对大环内酯类、林可酰胺类和链阳性菌素 B 均耐药。有研究报道大环内酯类药物耐药机制分布有地区差异[14]，多数欧洲和亚洲国家以 *erm* 介导为主，美国、中国香港等地以 *mef* A 为主[15]。

本次研究检出 *mef* A 基因 46 株(63.0%)、*erm* A 基因 43 株(58.9%)、*erm* B 基因 29 株(39.7%)。70 株红霉素耐药肺炎链球菌均检出 *mef* A 和/或 *erm* A 和/或 *erm* B 基因，其中，仅 *erm* A 阳性者占 5.7%，仅 *erm* B 阳性者占 5.7%，仅 *mef* A 阳性者占 11.4%，*erm* A、*erm* B 和 *mef* A 基因均阳性者占 32.9%。提示成都地区婴幼儿携带肺炎链球菌对大环内酯类药物的耐药由主动外排泵和靶位改变造成，其中以前者为主。本次研究 *erm* B 基因检出率低于国内其他地区报道[16]，其原因可能与本地区 *int* Tn 基因携带率较低有关。

3.4　肺炎链球菌细菌转座子整合酶基因检出情况

Tn1545 是与肺炎链球菌四环素和红霉素耐药关系密切的接合性转座子[17]。它可携带 *tet* M、*erm* B 基因，在细菌间进行接合转移，并整合到受体染色体或质粒的不同位点上。本研究结果显示，成都地区婴幼儿分离肺炎链球菌中 45 株(61.6%)携带 *int* Tn 基因，38.4%未检测到该基因。45 株 *int* Tn 基因阳性肺炎链球菌菌株均检出 *erm* B 和/或 *tet* M 基因，这 45 株肺炎链球菌对四环素、红霉素和林可霉素均耐药。本研究中 *int* Tn、*erm* B 检出率均低于国内相关报道[3]，提示 Tn1545 与 *erm* B 基因关系密切。*tet* M 检出率与国内报道一致，而 *mef* A 检出率高于国内报道，提示成都地区肺炎链球菌可能携带其他转座子，如 Tn1207.3[18]。

参　考　文　献

1　Estimates of disease burden and cost-effectiveness. Geneva: World Health Organization, 2008.

2　Linares J, Ardanuy C, Pallares R, *et al*. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. Clin Microbiol Infect, 2010; 16(5): 402-410.

3　杨　慧，杨永弘，Elisabet Nielsen 等. 肺炎链球菌耐药基因 ermB、mefA、tetM 与转座子整合酶基因 intTn 的检测. 中华微生物学和免疫学杂志，2005；25(8)：677-682.

4　Seral C, Castillo FJ, Rubio-Calvo MC. Distribution of resistance genes tet(M), aph3′-Ⅲ, catpC194 and the integraso gene of Tn1545 in clinical *Streptococcus pneumoniae* harbouring erm (B) and mef(A) genes in Spain. J Antimicrob Chemother, 2001; 47(6): 863-866.

5　McDougal LK, Tenover FC, Lee LN, *et al*. Detection of Tn917-like sequences within a Tn916-like conjugative transposon (Tn3872) in erythromycin- resistant isolates of *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother, 1998; 42(9): 2312-2318.

6　Widdowson CA, Klugman KP. The molecular mechanisms of tetracycline resistance in the *Pneumococcus*. Microb Drug Resist, 1998; 4(1): 79-84.

7　吴佳玉，江　南，周忠华等. 成都地区 59 株肺炎链球菌的耐药性分析. 四川医学，2008；29(7)：926-927.

8　唐　恒，陈勃江，李为民等. 219 株呼吸道肺炎链球菌的分离及耐药性分析. 西部医学，2009；21(9)：1469-1470.

9　肖永红，沈　萍，魏泽庆等. Mohnarin2010 年度全国细菌耐药监测. 中华医院感染学杂志，2011；21(23)：4896-4902.

10　杨亚静，张　砺，张　蕾等. 2010 年度卫生部全国细菌耐药监测报告：0～14 岁儿童细菌耐药监测分析. 中华医院感染学杂志，2012；22(1)：50-55.

11　Amezaga MR, Carter PE, Cash P. Molecular epidemiology of erythromycin resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates from blood and noninvasive Sites. J Clin Microbiol, 2002; 40(9): 3313-3318.

12　Grohs P, Trieu-Cuot P, Podglajen I. *et al*. Molecular basis for different levels of tet (M) expression in *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother, 2012; 56(10): 5040-5045.

13　Farrell DJ, Douthwaite S, Morrissey I *et al*. Macrolide resistance by ribosomal mutation in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT 1999-2000 study. Antimicrob Agents Chemother, 2003; 47(6): 1777-1783.

14　Song JH, Chang HH, Suh JY. Macrolide resistance and genotypic characterization of *Streptococcus pneumoniae* in Asian countries, a study of the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP). J Antimicrob Chemother, 2004; 53(3): 457-463.

15　Farrell DJ, File TM, Jenkins SG. Prevalence and antibacterial susceptibility of mef (A)-positive macro-lide-resistant *Streptococcus pneumoniae* over 4 years (2000 to 2004) of the PROTEKT US study. J Clin Microbiol, 2007; 45(2): 290-293.

16　潘树根，杨银梅，郭海波等. 肺炎链球菌对大环内酯-林可酰胺-链阳菌素的耐药监测及耐药机制研究. 分子诊断与治疗杂志，2009；1(4)：238-240.

17　Cochetti I, Tili E, Mingoia M, *et al*. erm (B)-carrying elements in tetracycline-resistant pneumococci and correspondence between Tn1545 and Tn6003. Antimicrob Agents Chemother, 2008; 52(4): 1285-1290.

18　Santagati M, Iannelli F, Cascone C, *et al*. The novel conjugative transposon tn1207.3 carries the macrolide efflux gene mef(A) in *Streptococcus pyogenes*. Microb Drug Resist, 2003; 9(3): 243-247.

(2014－09－16 收稿，2014－12－17 修回)

编辑　沈　进