

肺炎支原体对大环内酯类抗生素耐药机制的研究近况

倪珊珊,孙红妹

摘要:肺炎支原体是社区获得性肺炎的主要病原体。大环内酯类抗菌药物是治疗儿童肺炎支原体感染的首选药物。近年来我国耐大环内酯肺炎支原体比例有所下降,但仍处于高水平。耐药肺炎支原体感染造成患者发热时间、住院时间延长,并有更高的并发症发生率和抗生素治疗方案改变率,因此对肺炎支原体耐药机制的研究还需进一步深入。肺炎支原体对大环内酯类抗生素耐药机制主要与抗生素作用靶点突变、抗生素作用靶点修饰、药物主动外排、酶性失活有关。

关键词:肺炎支原体;耐药机制;大环内酯

中图分类号:R375 文献标识码:A 文章编号:1002-2694(2018)08-0743-05

Recent research on mechanisms of resistance to macrolides in *Mycoplasma pneumoniae*

NI Shan-shan, SUN Hong-mei

(Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China)

Abstract: *Mycoplasma pneumoniae* is the main pathogen of community-acquired pneumonia. Macrolide antibiotics are the first choice for the treatment of *M. pneumoniae* infection in children. In recent years, macrolide-resistant *M. pneumoniae* proportion has declined in China, but it is still at a high level. Drug-resistant *M. pneumoniae* infection causes prolonged fever and hospitalization time, and has a higher incidence of complications and change rate of antibiotic regimen. Therefore, further research is needed on the mechanism of drug resistance of *M. pneumoniae*. The mechanism of *M. pneumoniae* resistance to macrolide antibiotics is mainly related to the target mutation of antibiotic action, the modification of antibiotic targets, the active efflux of drugs, and the inactivation of enzymes.

Keywords: *Mycoplasma pneumoniae*; drug resistance mechanism; macrolides

Supported by the grants from the National Nature Science Foundation of China (No.81672062)

Corresponding author: Sun Hong-mei, Email:s.hongmei@263.net

肺炎支原体是柔膜体纲的一种非典型病原体,是社区获得性肺炎的重要致病原,肺炎支原体肺炎约占社区获得性肺炎的10%~30%^[1-2]。肺炎支原体感染在世界范围广泛存在,3~7年出现一次地区性流行,持续1~2年,其余时间呈现散在发病的特点^[3]。肺炎支原体经飞沫传播长期密切接触才能导致感染,潜伏期长,约2~3周。除肺炎外,肺炎支原体还能够引起上呼吸道感染、支气管炎、支气管哮喘、肺脓疡以及多系统肺外并发症。我国儿童肺外

并发症在神经系统、血液系统、心血管系统、皮肤、肌肉、关节、消化系统;青年人的肺外并发症则存在于循环系统、血液系统、神经系统、消化系统、皮肤黏膜等。肺炎支原体缺乏细胞壁结构,因而应用四环素和氟喹诺酮类抗生素可有效治疗成人感染^[4]。鉴于以上两种药物对牙齿、骨骼的不良反应,儿童肺炎支原体感染首选大环内酯类抗生素^[5]。

大环内酯类抗生素是多种放线菌属细菌的次级代谢产物,其主要结构是以1个大环内酯母核通过羟基,以糖苷键和糖分子连接;按其内酯环结构含碳母核的不同,可分为12元环、14元环、15元环、16元环大环内酯。临幊上常用的14元环大环内酯类

药物有红霉素、克拉霉素、罗红霉素、地红霉素；15元环大环内酯类药物是阿奇霉素，它在15元内酯环上有一个甲基取代的氮，是一个氮杂内酯类抗生素^[6]；16元环的大环内酯类药物有螺旋霉素、交沙霉素、麦迪霉素、吉他霉素、乙酰螺旋霉素^[7]。

大环内酯类抗生素抑菌具体机制如下：

抗生素结合于核糖体50S亚基转肽酶中心与肽输出通道之间的狭窄部分，通过机械性阻塞通道而抑制肽的延伸，导致肽酰tRNA从核糖体解离，从而阻碍肽的合成^[8]。抗生素抑制核糖体50S亚基的组装，导致有功能的核糖体数量下降，致使细菌蛋白质合成能力下降，抑制细菌生长。目前具体结合位点尚不清楚^[9]。

1953年大环内酯类抗菌药物应用后，肺炎支原体耐药现象在世界各国先后出现。我国自2005年分离出肺炎支原体耐药株后，耐药率从2005年的16.7%逐步增加^[10]，至2007—2012年达到高峰，基本在95%以上^[3,10-11]。此后耐药率略有下降，滑落至66%~84%^[12]。日本耐药率在2000—2006年保持在5%~31.9%的低水平^[13-14]，2008年起逐渐增加，至2012年达到峰值约80%^[15-16]，而后逐年下降至43.6%。美国自1991年至今一直保持较低的耐药率，大致在3%~16.7%范围内^[17-18]。

如果患者感染了耐药型肺炎支原体，将经历更长的发热时间、更久的住院时间、C反应蛋白水平上升，以及更大概率的抗生素治疗方案改变^[19]和更高的并发症发生率^[12]。因此进一步了解肺炎支原体的耐药机制，降低肺炎支原体耐药率，对患者的治疗是有益的。

1 大环内酯类药物耐药机制

1.1 转肽酶环的突变 细菌核糖体50S大亚基的23S rRNA与抗生素耐药相关^[20]，突变位点在转肽酶环2 059到2 617之间550 bp^[21]。

Lucier^[22]通过核糖体结合试验和对核糖体序列检测证实，14元环大环内酯与核糖体的结合位点位于肺炎支原体23S rRNA上的第2063、2064、2607、2 611位点。15元环、16元环的大环内酯与14元环大环内酯的结合位点大致相同，为23S rRNA的2062、2063、2064、2607和2616^[23-24]。以上这些结合位点的单核苷酸多态性，将造成核糖体亲和力降低，致使大环内酯分子到核糖体肽基转移酶环的附着无效^[21]。

A2063G、A2064G突变产生高水平大环内酯耐药，MIC分别为≥128 mg/mL、≥256 mg/mL；

A2063T突变产生中水平红霉素耐药，MIC为32 mg/mL^[21]；A2067G、C2617G、C2617A突变产生低水平大环内酯耐药。

赵汉青等^[25]检测中国北京2007—2012年肺炎支原体感染标本，发现耐药肺炎支原体在23S rRNA基因V结构域的A2063G突变比例为89.92%。孙红妹等^[26]进一步检测了中国北京2003—2015年肺炎支原体感染标本，A2063突变比例为99.3%。Ma Z等^[27]检测中国深圳肺炎支原体感染标本，A2063G突变比例为63%。Kogoj等^[28]检测斯洛文尼亚中部的耐药肺炎支原体，认同A2063G突变最为普遍，其次为A2063C、A2063T、A2067G、C2617G、C2617A突变。Loo等^[29]检测新加坡肺炎支原体感染患儿标本，认同A2063G突变最常见。故目前全球耐药肺炎支原体的最常见突变是A2063G突变。

Cao B等^[30]归纳2000—2015年国内外20余篇肺炎支原体耐药相关综述，总结点突变频率大小顺序为：A2063G、A2064G、A2063T、A2063C、A1290G、C2617A、A2067G。

23S rRNA上的点突变频率在不同时期有所变化。Suzuki Y等^[31]通过检测日本山形2004—2013年的肺炎支原体标本，发现A2063T突变在2009年频率增加，A2063G突变频率于2010年增加。因此仍需要继续追踪耐药肺炎支原体的突变位点情况。

1.2 核糖体蛋白的突变 核糖体蛋白L4、L22位于核糖体50S大亚基肽流出通道，表面有球形结构域和细长触手。后者伸入核糖体核心，作为肽流出通道的内壁^[32]。L4、L22在大亚基早期组装过程中起“脚手架”的作用。

根据大肠杆菌诱导耐药试验可知，L4或L22突变引起的隧道变化可以传送至肽基转移酶中心(PTC)区域影响肽延伸率^[32]。具体机制为L4突变减少肽基转移酶活性，增加移码、错译、终止密码子跨越的概率^[33]，缩小肽流出通道，导致红霉素不能进入其中与作用靶点结合^[34]。L22蛋白的具体机制尚不明确，仍需探索。

Pereyre^[23]报告L4、L22氨基酸突变可在体外诱导，表现为L4蛋白的H70R、H70L替换，60位点1—3个甘氨酸插入；L22的P112R、A114T替换或者₁₁₁IPRA₁₁₄删除。

Matsuoka^[35]在耐药株发现了L22蛋白的C62A突变。

辛德莉等^[36]在肺炎支原体敏感株中也检测到了L4蛋白的H70L替换(即A209T)，认为其与耐

药无关;与耐药相关的突变是 L4 蛋白的 C58A、G81T 突变和 L22 蛋白的 C62A、T65A 突变。

唐愈菲^[37]用次抑菌浓度的大环内酯诱导 10 株肺炎支原体敏感株耐药,1 株红霉素诱导耐药株存在核糖体 L4 蛋白 A209T 突变。

因此,L4 蛋白的 H70L 替换(即 A209T)是否与耐药相关,需要进一步研究证实。

2 核糖体靶点修饰

ermB 基因编码核糖体基化酶,后者使肺炎支原体的 23S rRNA A205 二甲基化,导致大环内酯类抗生素失去对肺炎支原体的抑制作用。这类肺炎支原体表现为高水平耐药^[38]。郑定容等^[39]对耐罗红霉素的肺炎支原体进行基因检测,发现 *ermB* 基因的阳性率 93.3% (70/75 例),认为 *ermB* 基因介导的靶位改变是肺炎支原体对罗红霉素耐药的机制。

靶点修饰在其他细菌中已有报道,但在肺炎支原体少见,需要进一步扩大肺炎支原体 *erm* 基因检测的样本量,并增加多地区检测。

3 针对大环内酯类抗生素的主动外排机制

肺炎支原体细胞膜成分改变,出现将药物主动外排、阻止药物作用于靶部位的膜蛋白,由外膜通道蛋白、融合蛋白和胞质膜外排蛋白组成。该机制通过降低细胞内有效药物浓度,降低抗生素的抑菌作用。

苑鑫等^[40]对耐大环内酯的肺炎支原体测序,检测出了外排泵 *msrA/B* 基因。该基因与屎肠球菌 TX2465 获得的耐大环内酯类基因具有高度相似性,产生 MS 表型耐药^[41]。并提出外排泵 *msrA/B* 基因可能与耐药有关。

李少丽等^[42]对临床分离株测序发现 4 个非同义突变 SNPs 聚集于 *macB* 基因,该基因编码大环内酯特殊外排泵蛋白-ATP 结合盒转运家族。应用外排泵抑制剂,利血平和羰基氯化物间氯苯腙,可以降低肺炎支原体的 MIC 值,在肺炎支原体的某些菌株甚至可使其 MIC 值恢复至敏感菌株水平。因而认为 *macB* 基因编码的流出泵蛋白与耐药相关。

郑定容等^[39]对耐罗红霉素的肺炎支原体进行了基因检测,外排泵膜相关蛋白 *mefA*、*mefE* 的阳性率分别为 20.5% (15/75 例)、45.3% (34/75 例)。他认为 *mef* 基因介导外排机制在耐药株中也占一定比例。

主动外排产生耐药的非专一性特点,致使具有这种耐药机制的细菌对不同结构类别或不同作用机

制的抗菌药物都能产生耐药性。临床应对主动外排耐药机制的细菌所引起的感染尚未取得很大的进展,仍需要对以上几种外排泵蛋白基因作进一步的研究。

4 酶性失活

细菌产生的钝化酶或水解酶,可以破坏大环内酯类抗生素原有结构,使其失去活性,最终导致细菌耐药^[43]。这些病原菌内的钝化酶或水解酶基因可能来源于抗生素产生菌,后者以此保护产生菌自身免遭杀害。

具体机制分别是:

大环内酯 2'-磷酸转移酶可将 ATP 上的 γ-磷酸转移到大环内酯上的 2'-OH^[44]。

大环内酯糖基转移酶可将大环内酯的 6-脱氧己糖 2'-OH 糖基化^[45]。

红霉素酯酶可将红霉素的内酯环水解^[46],似乎专一性地作用于 14 元环的大环内酯类抗生素。

综上,肺炎支原体对大环内酯类抗生素耐药,主要由于抗生素作用靶点突变、抗生素作用靶点修饰、主动外排蛋白和酶性失活。抗生素作用靶点分为转肽酶环和核糖体蛋白两类。转肽酶环上的突变以 A2063G 最为常见,其余突变位点因地区、年份等因素在耐药株中比例有所不同,需要进一步监测以完善认知。核糖体 L4 蛋白的 H70L 替换(即 A209T)是否与耐药相关存在争议,需要进一步证实。L22 蛋白突变造成耐药的具体机制尚不明确,还需要进一步探究。靶点修饰在其他细菌中已有报道,但在肺炎支原体少见,需要进一步扩大肺炎支原体 *erm* 基因检测的样本量,并增加多地区检测。耐药相关的主动外排基因有 *msrA/B*、*macB*、*mef*,除进一步探究耐药机理外,也需要进一步检测有无新的主动外排基因。酶性失活即细菌内存在钝化酶或水解酶基因,产生破坏药物结构的酶,导致耐药。如何失活、拮抗这类酶是抗菌药物新的方向。

除了上述 4 大类耐药机制外,文献报道中也可以看到由于药物吸收速度降低或是改变转运途径等耐药机制。从临床分离到的耐药菌往往具备多种耐药机制,治疗愈趋困难。因此,肺炎支原体耐药机制的研究需要更加深入,以便支持临床合理用药选择,延缓耐药菌株出现,减少患者痛苦,助力健康中国战略。

参考文献:

- [1] Chalker V, Stocki T, Litt D, et al. Increased detection of Myco-

- plasma pneumoniae* infection in children in England and Wales, October 2011 to January 2012[J]. Euro surveill, 2012, 17(6):5-9.
- [2] Eibach D, Casalegno J S, Escuret V, et al. Increased detection of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children, Lyon, France, 2010 to 2011.[J]. Euro surveill, 2012, 17(8):2-4.
- [3] Zhao HQ, Li SL, Cao L, et al. Surveillance of *Mycoplasma pneumoniae* infection among children in Beijing from 2007 to 2012[J]. Chin Med J, 2014, 127(7):1244-1248. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20131654
- [4] Rea DG, Meyer Sauteur PM, Wwj U, et al. Things that could be *Mycoplasma pneumoniae*[J]. J Infect, 2017, 74: S95-S100. DOI: 10.1016/S0163-4453(17)30198-6
- [5] Spuesens EB, Meyer Sauteur PM, Vink C, et al. *Mycoplasma pneumoniae* infections—does treatment help[J]. J Infect, 2014, 69: S42-S46. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.07.017
- [6] Cherazard R, Epstein M, Doan TL, et al. Antimicrobial resistant *Streptococcus pneumoniae*: prevalence, mechanisms, and clinical implications[J]. Am J Ther, 2017, 24:361-369. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000551
- [7] 林江涛, 张永明, 王长征, 等. 大环内酯类药物的抗菌外作用与临床应用专家共识[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(7): 546-557. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.07.015
- [8] Lovmar M, Tenson TM. Kinetics of macrolide action: the josamycin and erythromycin cases[J]. J Biol Chem, 2004, 279(51): 53506-53515. DOI: 10.1074/jbc.M401625200
- [9] Leclercq R, Courvalin P. Resistance to macrolides and related antibiotics in *Streptococcus pneumoniae*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46: 2727-2734. DOI: 10.1128/AAC.46.9.2727-2734.2002
- [10] Liu Y, Ye X, Zhang H, et al. Antimicrobial susceptibility of *Mycoplasma pneumoniae* isolates and molecular analysis of macrolide-resistant strains from Shanghai, China[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(5): 2160-2162. DOI: 10.1128/AAC.01684-08
- [11] 赵茂茂, 宋波, 蒲增惠, 等. 肺炎支原体对抗菌药物敏感性及对大环内酯类的耐药机制研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(20): 5027-5029. DOI: 10.11816/cn.ni.2014-133927
- [12] 郑宝英, 同超, 薛冠华, 等. 耐药肺炎支原体肺炎患儿的临床特点及流行基因型特征分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(10): 735-739. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2017.10.005
- [13] Morozumi M, Iwata S, Hasegawa K, et al. Increased macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in pediatric patients with community-acquired pneumonia[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(1): 348-350. DOI: 10.1128/AAC.00779-07
- [14] Matsubara K, Morozumi M, Okada T, et al. A comparative clinical study of macrolide-sensitive and macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infections in pediatric patients[J]. J Infect Chemother, 2009, 15(6): 380-383. DOI: 10.1007/s10156-009-0715-7
- [15] Tanaka T, Oishi T, Miyata I, et al. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection, Japan, 2008-2015.[J]. Emerg Infect Dis, 2017, 23(10): 1703-1706. DOI: 10.3201/eid2310.170106
- [16] Kawai Y, Miyashita N, Kubo M, et al. Nationwide surveillance of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection in pediatric patients[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(8): 4046-4049. DOI: 10.1128/AAC.00663-13
- [17] Wolff BJ, Thacker WL, Schwartz SB, et al. Detection of macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae* by real-time PCR and High-resolution melt analysis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(10): 3542-3549. DOI: 10.1128/AAC.00582-08
- [18] Piazzon ML, Wang H, Everhart K, et al. *Mycoplasma pneumoniae* macrolide resistance in children in central ohio detected by sequencing[J]. Open Forum Infect Dis, 2017, 4(suppl_1): S500. DOI: 10.1093/ofid/ofx163.1296
- [19] Wu PS, Chang LY, Lin HC, et al. Epidemiology and clinical manifestations of children with macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in Taiwan[J]. Pediatr Pulmonol, 2013, 48(9): 904-911. DOI: 10.1002/ppul.22706
- [20] Schlünen F, Zarivach R, Harms J, et al. Structural basis for the interaction of antibiotics with the peptidyl transferase centre in eubacteria.[J]. Nature, 2001, 413(6858): 814-821. DOI: 10.1038/35101544
- [21] Spuesens EBM. *Mycoplasma pneumoniae*: Bacterial genetic variation and colonization of the respiratory tract of children [D]. The Netherlands: Erasmus University Rotterdam, 2016: 1-218.
- [22] Lucier TS, Heitzman K, Liu SK, et al. Transition mutations in the 23S rRNA of erythromycin-resistant isolates of *Mycoplasma pneumoniae*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1995, 39(12): 2770-2773. DOI: 10.1128/AAC.39.12.2770
- [23] Pereyre S, Guyot C, Renaudin H, et al. In vitro selection and characterization of resistance to macrolides and related antibiotics in *Mycoplasma pneumoniae*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(2): 460-465. DOI: 10.1128/AAC.48.2.460-465.2004
- [24] Okazaki N, Narita M, Yamada S, et al. Characteristics of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* strains isolated from patients and induced with erythromycin in vitro[J]. Microbiol Immunol, 2001, 45(8): 617-620. DOI: 10.1111/j.1348-0421.2001.tb01293.x
- [25] Zhao HQ, Li SL, Cao L, et al. Surveillance of *Mycoplasma pneumoniae* infection among children in Beijing from 2007 to 2012[J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127(7): 1244-1248. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20131654
- [26] Sun HM, Xue GH, Yan C, et al. Changes in molecular characteristics of *Mycoplasma pneumoniae* in clinical specimens from children in Beijing between 2003 and 2015[J]. PLoS One, 2017, 12(1): e170253-e170262. DOI: 10.1371/journal.pone.0170253
- [27] Ma Z, Zheng Y, Deng J, et al. Characterization of macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in children in Shenz-

- hen, China[J]. Pediatr Pulmonol, 2014, 49: 695-700. DOI: 10.1002/ppul.22851
- [28] Kogoj R, Mrvic T, Praprotnik M, et al. Prevalence, genotyping and macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* among isolates of patients with respiratory tract infections, Central Slovenia, 2006 to 2014.[J]. Euro surveill, 2015, 20(37): 30018-30025. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.37.30018
- [29] Loo LH, Soong HY, Maiwald M, et al. Assessment of genotypic macrolide resistance among *Mycoplasma pneumoniae* infections in children in Singapore[J]. Ann Acad Med Singapore, 2017, 46(7): 290-292.
- [30] Cao B, Qu JX, Yin YD, et al. Overview of antimicrobial options for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: focus on macrolide resistance[J]. Clin Respir J, 2017, 11(4): 419-429 DOI: 10.1111/crj.12379
- [31] Suzuki Y, Seto J, Itagaki T, et al. Gene mutations associated with macrolide-resistance and p1 gene typing of *Mycoplasma pneumoniae* isolated in Yamagata, Japan, between 2004 and 2013[J]. Kansenshogaku Zasshi, 2015, 89(1): 16-22. DOI: 10.11150/kan-senshogakuzasshi.89.16
- [32] Zaman SM, Lindahl L, Zengel J. Novel mutations in ribosomal proteins L4 and L22 that confer erythromycin resistance in *Escherichia coli*[J]. Mol Microbiol, 2007, 66(4): 1039-1050. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2007.05975.x
- [33] O'Connor M, Gregory ST, Dahlberg AE. Multiple defects in translation associated with altered ribosomal protein L4[J]. Nucleic Acids Res, 2004, 32(19): 5750-5756. DOI: 10.1093/nar/gkh913
- [34] Gabashvili IS, Gregory ST, Valle M, et al. The polypeptide tunnel system in the ribosome and its gating in erythromycin resistance mutants of L4 and L22.[J]. Mol Cell, 2001, 8(1): 181-188. DOI: 10.1016/S1097-2765(01)00293-3
- [35] Matsuoka M, Narita M, Okazaki N, et al. Characterization and molecular analysis of macrolide resistant *Mycoplasma pneumoniae* clinical isolates obtained in Japan[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(12): 4624-4630. DOI: 10.1128/AAC.48.12.4624-4630.2004
- [36] Liu X, Jiang Y, Chen X, et al. Drug resistance mechanisms of *Mycoplasma pneumoniae* to macrolide antibiotics[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014(5): 320801-320807. DOI: 10.1155/2014/320801
- [37] 唐愈菲,胡新年,欧广利,等.次抑菌浓度大环内酯类药物诱导肺炎支原体耐药机制研究[J].中国病原生物学杂志,2016,11(1):25-29.DOI:10.13350/j.cjb.160107
- [38] Szczypa K, Sadowski E, Izdebski R, et al. Group A streptococci from invasive-disease episodes in Poland are remarkably divergent at the molecular level[J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(11): 3975-3979. DOI: 10.1128/JCM.01163-06
- [39] 郑定容,黄龙,周伟.肺炎支原体培养及药敏试验和耐药基因分析[J].中国卫生检验杂志,2013(5):1302-1304.
- [40] 苑鑫.肺炎支原体耐药机制的研究[D].北京:中国人民解放军总医院,2012:1-97.
- [41] 韩旭,辛德莉.肺炎支原体对大环内酯类抗生素的耐药机制[J].中华实用儿科临床杂志,2006,21(16):1101-1103. DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2006.16.031
- [42] Li SL, Sun HM, Zhu BL, et al. Whole genome analysis reveals new insights into macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae*[J]. Biomed Environ Sci, 2017, 30(5): 343-350. DOI: 10.3967/bes2017.045
- [43] 王辉,陈民钧.肺炎链球菌对红霉素耐药机制的研究[J].中华检验医学杂志,2002,25(3):137-140. DOI: 10.3760/j.issn:1009-9158.2002.03.003
- [44] Noguchi N, Katayama J, Sasatsu M. A transposon carrying the gene *mphB* for macrolide 2'-phosphotransferase II.[J]. FEMS Microbiol Lett, 2000, 192(2): 175-178. DOI: 10.1111/j.1574-9682.2000.tb09378.x
- [45] Quirós LM, Carbajo RJ, Salas JA. Inversion of the anomeric configuration of the transferred sugar during inactivation of the macrolide antibiotic oleandomycin catalyzed by a macrolide glycosyltransferase[J]. FEBS Lett, 2000, 476(3): 186-189. DOI: 10.1016/S0014-5793(00)01721-X
- [46] Kim YH, Cha CJ, Cerniglia CE. Purification and characterization of an erythromycin esterase from an erythromycin-resistant *Pseudomonas* sp[J]. FEMS Microbiol Lett, 2002, 210(2): 239-244. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2002.tb11187.x

收稿日期:2017-12-04 编辑:张智芳