

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.008

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.008>

宫外发育迟缓早产儿肠道菌群携带抗生素耐药基因的分析

樊赛男*, 张坤*, 吕安平, 马亚男, 方晓慧, 张金萍

(上海交通大学附属第六人民医院儿科, 上海 201306)

[摘要] 目的: 研究发生宫外发育迟缓(extrauterine growth retardation, EUGR)的早产儿大便菌群中抗生素耐药基因的携带情况, 探讨其临床意义。方法: 选择2016年1月至2019年12月73例在上海市第六人民医院住院的胎龄 ≤ 34 周或体重 ≤ 2 kg的早产儿为研究对象, 其中50例发生EUGR, 作为EUGR组, 余下23例未发生EUGR作为对照组。采用宏基因组功能测序的方法, 对两组早产儿大便菌群中抗生素耐药基因的携带情况进行比较分析, 并将其与肠道菌群作相关性分析。结果: 两组间出生体重、平均胎龄、性别、剖宫产率的比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); EUGR组较对照组抗生素使用时间长、多种抗生素联用率高、有创机械通气率高、静脉营养时间长、住院时间长(均 $P < 0.05$); EUGR组携带耐药基因277种, 高于对照组($P < 0.05$), 并检测到8个差异性耐药基因($P < 0.05$); 耐药基因与菌群存在相关性, 其中肺炎克雷伯杆菌、大肠杆菌、屎肠球菌丰度存在与其成显著正相关及负相关的耐药基因($P < 0.05$); 产气肠杆菌与耐药基因间的相关性分析中, 只检测到与其呈负相关的耐药基因具有统计学差异($P < 0.05$)。结论: 早产儿的EUGR发生率高, 发生EUGR的早产儿携带的耐药基因种类也增多, 且与部分肠道菌群呈显著的正相关或负相关, 而这些早产儿住院期间抗生素的使用种类多、时间长等都可能与耐药基因的携带丰度增高有关, 但是否对于早产儿后期生长发育等造成影响还需要进一步研究。

[关键词] 宫外发育迟缓; 早产儿; 肠道菌群; 耐药基因

Analysis of antibiotic resistance genes in intestinal flora of premature infants with extrauterine growth retardation

FAN Sainan*, ZHANG Kun*, LÜ Anping, MA Yanan, FANG Xiaohui, ZHANG Jinping

(Department of Pediatrics, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 201306, China)

Abstract **Objective:** To investigate the clinical significance of carrying the antibiotic resistance genes in fecal flora of premature infants with extrauterine growth retardation. **Methods:** From January 2016 to December 2019, 73 premature infants with gestational age less than or equal to 34 weeks or weight less than or equal to 2 kg hospitalized in Shanghai Sixth People's hospital were selected as the research objects, 50 cases of which developed

* 为共同第一作者

收稿日期 (Date of reception): 2021-02-18

通信作者 (Corresponding author): 张金萍, Email: zhang-jin-ping@163.com

基金项目 (Foundation item): 上海市浦东新区科技发展基金 (PKJ2017-Y09)。This work was supported by Shanghai Pudong New Area Science and Technology Development Fund, China (PKJ2017-Y09).

EUGR as the EUGR group, and the remaining 23 cases of which as the control group. MacroGene functional sequencing was used to analyze the carrying status of antibiotic resistance genes in fecal flora and the correlation between the resistance genes and intestinal flora of two groups. **Results:** There was no significant difference in birth weight, average gestational age, gender and cesarean section rate between the two groups ($P>0.05$). Compared with the control group, EUGR group had longer antibiotic use time, higher combination rate of multiple antibiotics, higher invasive mechanical ventilation rate, longer intravenous nutrition time and longer hospital stay ($P<0.05$). The EUGR group carried 277 drug resistance genes, which were higher than those in the control group ($P<0.05$), and 8 differential drug resistance genes were detected ($P<0.05$). The abundance of *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Enterococcus faecium* had significant positive and negative correlation with drug resistance genes ($P<0.05$). In the correlation between *Enterobacter aerogenes* and drug resistance genes, only negative correlation genes were detected with statistical difference ($P<0.05$). **Conclusion:** The incidence of EUGR in premature infants is high, and the types of drug resistance genes in premature infants with EUGR are also increased, and there is a significant positive or negative correlation with some intestinal microflora. The types of antibiotics used for a long time in these premature infants during hospitalization may be related to the increased abundance of drug resistance genes. However, whether it affects the growth and development of premature infants in the later period needs further study.

Keywords extrauterine growth retardation; premature infants; intestinal flora; drug resistance genes

随着新生儿救治技术提高, 早产儿存活率越来越高, 但存活的早产儿伴随的发育迟缓也越来越引起人们重视。2001年Clark等^[1]首次提出宫外发育迟缓(extrauterine growth retardation, EUGR)概念, 指出EUGR是指出院时体重低于同胎龄体重的第10百分位数的新生儿, 以早产儿为主。在2000—2013年, 美国EUGR的发生率由64.5%降至50.3%, 而我国也曾在2005年1月至2006年6月, 对国内10所三甲医院的早产儿进行EUGR发生率调查发现, 出院时以体重评价EUGR的发生率为60.1%^[2-3]。Lin等^[4]研究2006—2010年美国的一家新生儿重症监护室(neonatal intensive care unit, NICU)和中国的2家NICU, EUGR发生率分别为35.3%、52.1%、65.2%, 建议把EUGR发生率作为评估目前NICU的一个重要质量指标。发生EUGR的早产儿后期出现代谢性疾病如肥胖症或糖尿病的概率高, 并容易合并神经系统发育迟缓, 如运动落后、智力缺陷、视力、行为及语言问题^[5-8]。本课题组前期研究^[9]发现EUGR患儿肠道菌群及其代谢改变可能参与EUGR的发生机制, 而这些早产儿住院期间使用大量抗生素, 是否会影响肠道菌群中的耐药基因还未见报道。

随着抗生素在临床广泛的使用, 大量耐药菌出现^[10]。这些耐药菌的出现增加了治疗感染性疾病的难度。耐药菌携带的耐药基因会通过水平转移的方式向其他微生物转移, 导致敏感菌株获得

耐药性, 加快了耐药菌的污染扩散, 对人类的健康造成重大威胁^[11]。因此, 笔者拟分析EUGR早产儿的肠道菌群中是否携带抗生素耐药基因, 并研究EUGR患儿耐药基因的丰度及其与菌群的相关性, 探讨其临床意义。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2016年1月至2019年12月上海市第六人民医院73例胎龄 ≤ 34 周或体重 ≤ 2 kg的在院早产儿为研究对象, 其中50例早产儿出院时体重小于同胎龄新生儿体重的10%, 即发生了EUGR, 纳为EUGR组, 余23例早产儿体重 \geq 同胎龄新生儿体重的10%, 纳为对照组。排除标准: 出生缺陷者; 免疫代谢类疾病者; 外科疾病者。

1.2 方法

1.2.1 粪便采集与保存

出院前1 d采集新鲜大便, 采集的大便立即放于 -80 °C冰箱保存。

1.2.2 大便菌群以及功能基因鉴定

抽提DNA, 构建文库和质检, 建库质检合格后, 把不同文库按照有效浓度及目标下机数据量的需求混合后进行Illumina HiSeq测序(深圳微生太科技有限公司), 最后进行生物信息分析。主

要使用SOAP denovo进行Metagenome组装、采用MetaGeneMark进行基因预测、使用ARDB数据库(Antibiotic Resistance Genes Database)的注释,找到耐药性相关基因的名称。

1.3 统计学处理

采用SPSS 23.0统计软件进行数据分析,服从正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。组间差异性的比较应用Wilcoxon秩和检验,用均数±标准误(mean±SE)表示。变量间的相关性用Spearman系数进行评估。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿基本情况分析

两组患儿的出生体重、胎龄、性别、抗生素使用率、生产方式等方面的差异无统计学意义($P>0.05$); 抗生素的使用种类和时间、喂养方式、

住院天数、静脉营养天数、机械通气和出院体重等方面的差异有统计学意义($P<0.05$, 表1)。

2.2 两组患儿肠道菌群中携带耐药基因分析

两组患儿肠道菌群中共发现携带耐药基因287种, EUGR组携带耐药基因277种, 对照组携带261种; 两组患儿携带的前20位耐药基因丰度的情况为*adeF*、*H-NS*、*vgaC*、*CRP*、*emrR*、*marA*、*sul1*、*TEM-1*、*baeR*、*mdtB*、*emrB*、*SHV-98*、*CTX-M-15*、*msbA*、*ErmB*(图1)。两组各自携带的主要耐药基因中, 丰度最高的均为*adeF*耐药基因(图2)。

2.3 两组患儿间有统计学意义的耐药基因对比

两组共检测到8个有统计学差异的耐药基因, 在丰度较高的差异性耐药基因中, 对照组*tetR*、*dfrA12*耐药基因丰度相对EUGR组患儿高($P<0.05$), EUGR组患儿*oqrB*、*patB*、*patA*耐药基因丰度较对照组高($P<0.05$, 图3)。

表1 EUGR组和对照组的基本信息

Table 1 Basic information of EUGR group and control group

变量	EUGR组	对照组	P
患儿人数/例	50	23	
出生体重/kg	1.550 ± 0.98	1.65 ± 0.80	>0.05
胎龄/周	29.12 ± 2.25	30.92 ± 2.83	>0.05
男性/[例(%)]	28 (56.0)	17 (73.9)	>0.05
使用抗生素/[例(%)]	50 (100.0)	23 (100.0)	>0.05
剖宫产/[例(%)]	30 (60.0)	12 (52.2)	>0.05
抗生素使用时间/d	28 ± 13	20 ± 8	<0.05
有创机械通气/[例(%)]	22 (42.8)	6 (26.0)	<0.05
纯母乳喂养/[例(%)]	19 (38.0)	17 (73.9)	<0.05
纯人工喂养/[例(%)]	26 (52)	5 (21.7)	<0.05
混合喂养/[例(%)]	5 (10)	1 (4.3)	<0.05
静脉营养时间/d	37 ± 8	25 ± 7	<0.05
抗生素使用品种/[例(%)]			
1种	11 (21.1)	8 (35.6)	<0.05
2种	13 (26.8)	5 (20.5)	>0.05
3种	11 (21.9)	4 (19.3)	>0.05
4种	15 (30.2)	6 (24.6)	<0.05
出院时体重/kg	2.11 ± 0.72	2.48 ± 0.65	<0.05
住院天数	65 ± 7	51 ± 8	<0.05
益生菌使用/[例(%)]	47 (94.0)	22 (95.6)	>0.05

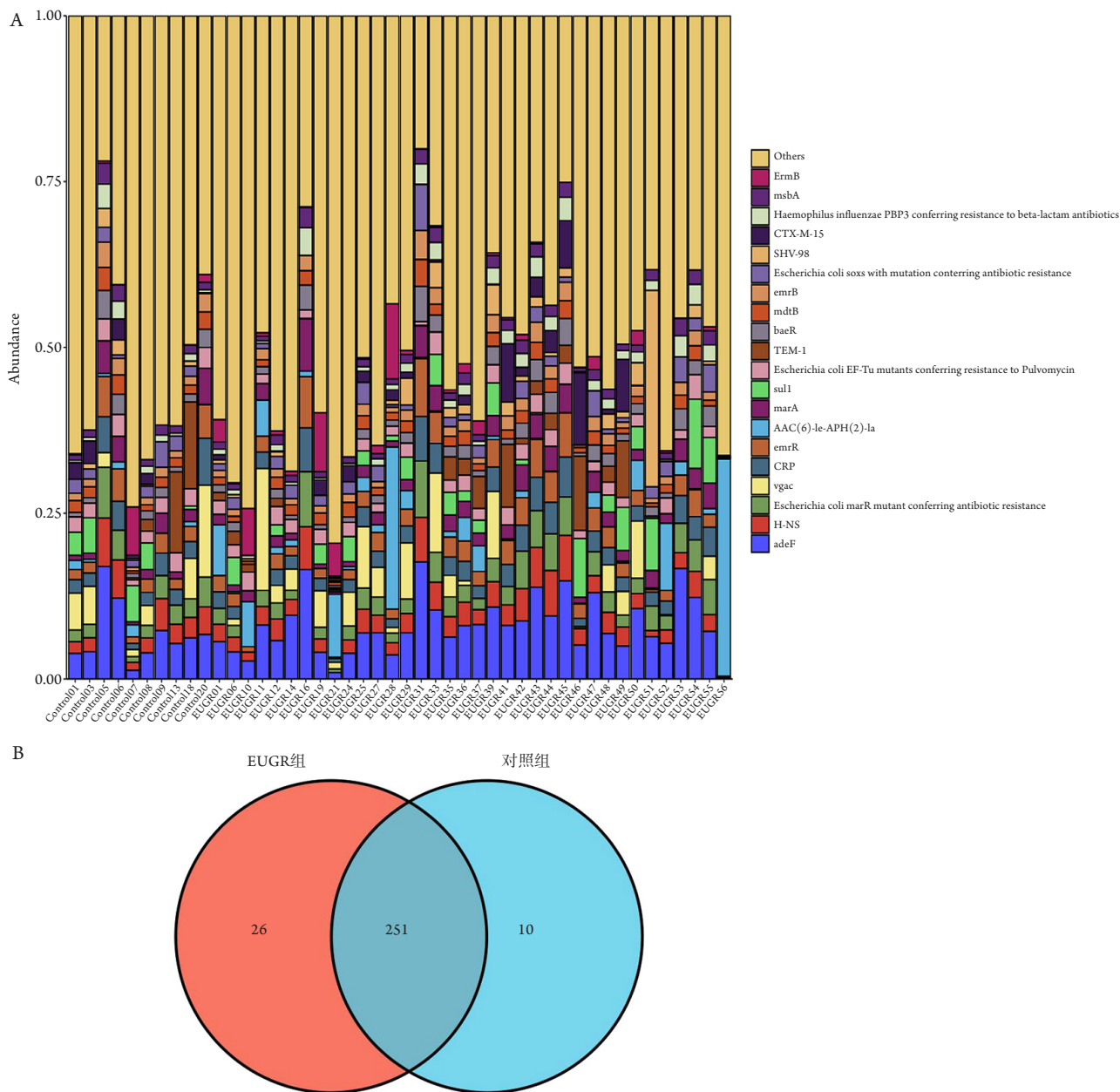


图1 肠道菌群中总耐药基因携带情况

Figure 1 Drug-resistant gene carrying in intestinal flora

(A)EUGR组和对照组主要的耐药基因组成柱状图；(B)EUGR组和对照组主要的耐药基因组成韦恩图。

(A) Histogram of the major drug resistance genes in EUGR group and control group; (B) Venn diagram of the major drug resistance genes in EUGR group and control group.

2.4 耐药基因与患儿菌群的相关性分析

在菌种水平，EUGR患儿与对照组患儿的优势菌主要以肠杆菌、丁酸梭菌、肠球菌、肺炎克雷伯杆菌、屎肠球菌、产气肠杆菌等为主(图4A)。其中检测到6个有统计学差异的优势菌($P < 0.05$ ，图4B)。不同的菌与耐药基因的丰度相关性不同，具体相关性见图5(展示了前10位相关性数据)。

肺炎克雷伯杆菌与 *emrR*、*H-NS*、*CRP*、*marA* 以及 *Escherichia coli EF-Tu mutants conferring resistance to pulvomycin* 耐药基因存在显著正相关($P < 0.05$)，与 *AAC* 存在显著负相关($P < 0.05$)；产气肠杆菌与 *emrR*、*H-NS*、*CRP*、*marA*、*adeF* 以及 *Escherichia coli EF-Tu mutants conferring resistance to pulvomycin* 耐药基因存在显著正相关($P < 0.01$)；大肠杆菌与 *vgac*

耐药基因显著正相关, 与 *emrR*、*marA*、*CRP*、*adeF* 以及 *Escherichia coli EF-Tu mutants conferring resistance to pulvomycin* 耐药基因存在显著负相关; 屎肠球菌与 AAC 耐药基因显著正相关 ($P < 0.01$),

与 *emrR*、*H-NS* 存在负相关 ($P < 0.05$)。在两组间有统计学差异的优势菌中, 与耐药基因有相关性的仅涉及长双歧杆菌, 但相关性差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

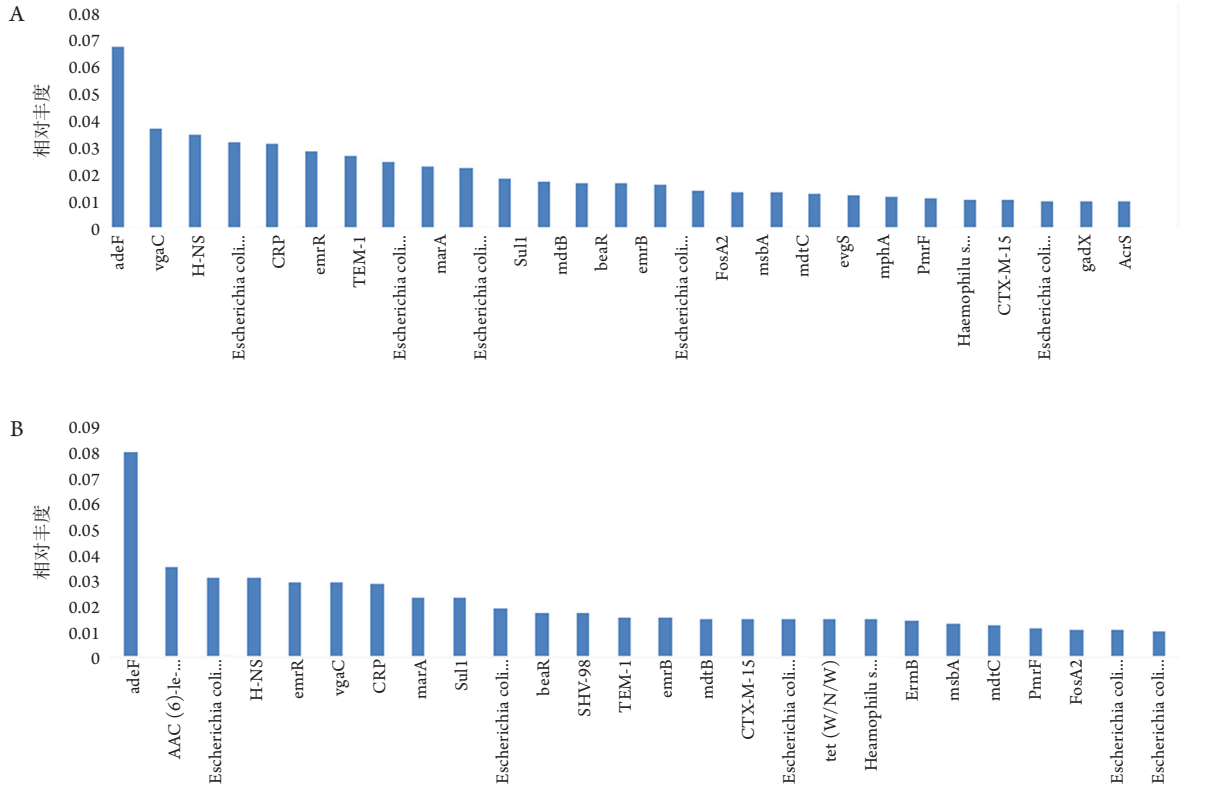


图2 两组患儿肠道菌群携带的主要耐药基因丰度图

Figure 2 Abundance of major drug-resistance genes carried by intestinal flora of the two groups

(A) 对照组患儿主要耐药基因; (B) EUGR 组患儿主要耐药基因。

(A) Major drug resistance genes in control group; (B) Major drug resistance genes in EUGR group.

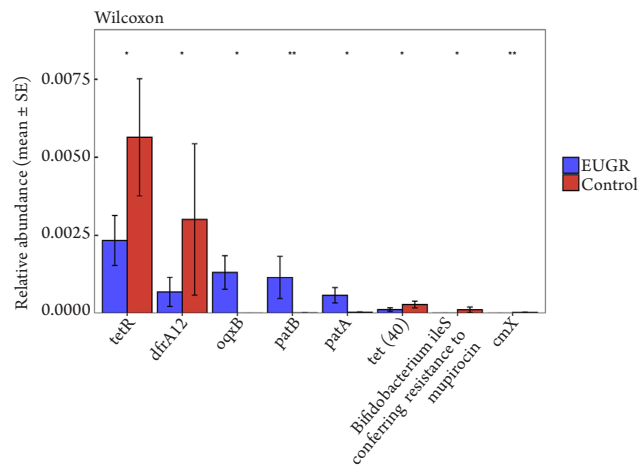


图3 EUGR组与对照组耐药基因差异性比较

Figure 3 Comparison of drug resistance genes between EUGR group and control group

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

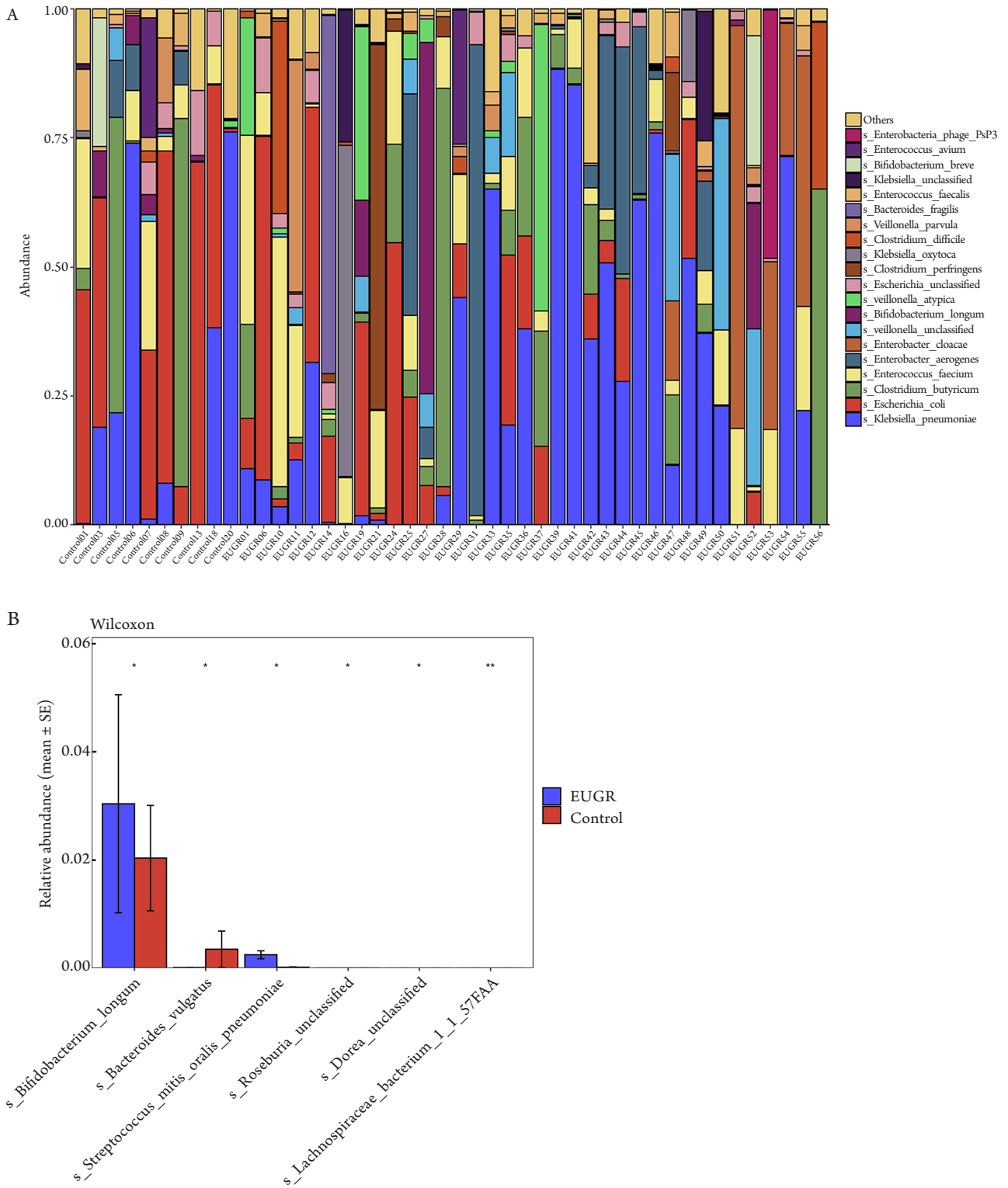


图4 组患儿肠道菌群优势菌及差异分析图

Figure 4 Dominant microflora of intestinal flora and difference analysis diagrams of two groups

(A)EUGR组与对照组患儿肠道内优势菌丰度分布柱状图；(B)EUGR组与对照组患儿肠道内优势菌差异性比较。

(A) Histogram of abundance distribution of predominant bacteria in the intestinal tract of children in EUGR group and control group; (B) Comparison of predominant bacteria in the intestinal tract of children in EUGR group and control group.

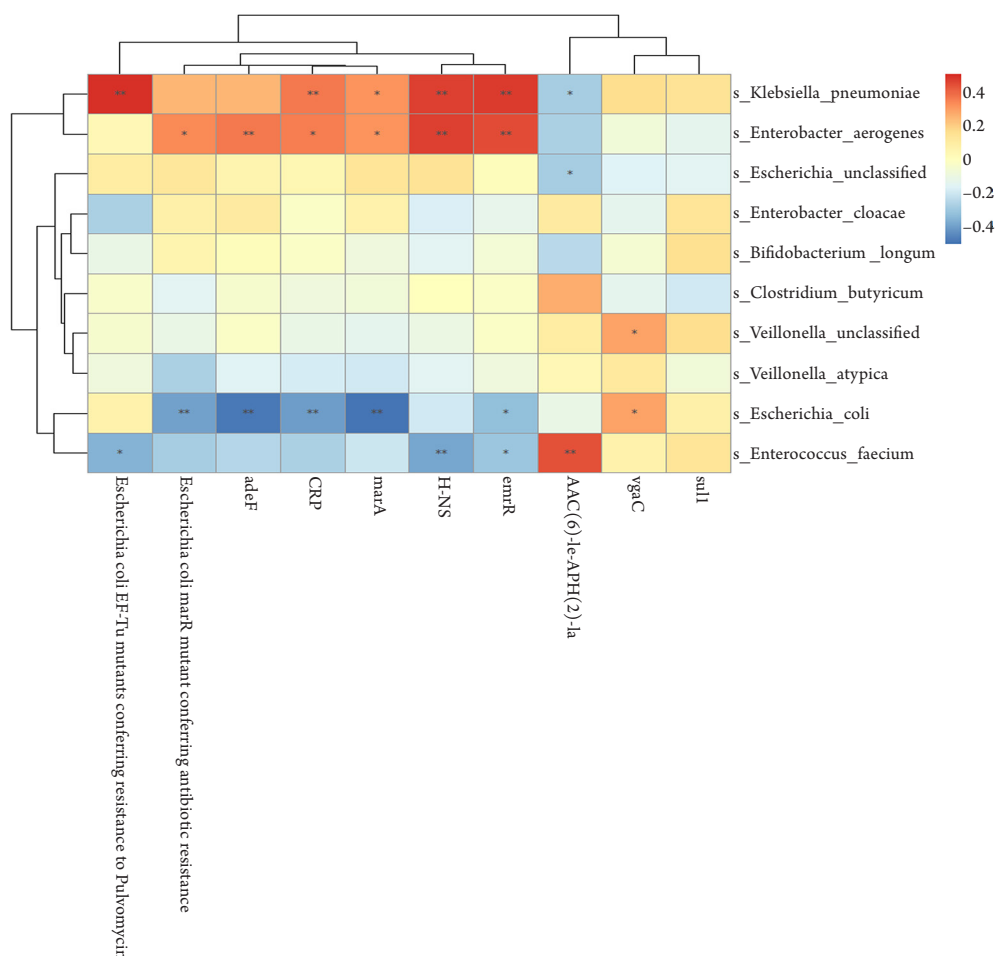


图5 抗药基因与菌群的相关性分析

Figure 5 Correlation analysis between drug resistance genes and bacterial flora

红色表示正相关, 蓝色表示负相关; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

Red indicates positive correlation, blue indicates negative correlation; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

3 讨论

随着早产儿救治技术的提高, EUGR发病率越来越高^[1]。早产儿出生后入住NICU并接受很多治疗, 比如抗生素治疗感染、呼吸机辅助呼吸、长期静脉营养等, 均会导致生长发育迟缓, 与EUGR的发生有关^[13-14]。本研究中EUGR早产儿使用抗生素的种类比对照组增多, 主要使用的抗生素为内酰胺类抗生素, 如青霉素、三代以及四代头孢类抗生素; 多肽类抗生素, 如万古霉素等; 碳青霉索类抗生素, 如美平等; 同时发现EUGR患儿的抗生素使用时间较长, 较多种和较长时间地使用抗生素也是导致菌群紊乱的重要原因之一^[15]。本研究发现EUGR患儿接受静脉营养的时间也较对照组长, 这些患儿肠道喂养的时间会相对偏短, 也可能与菌群的紊乱有关。

细菌耐药性主要为非遗传性和遗传性耐药。非遗传性耐药取决于细菌的生理状态, 而遗传性耐药的主要原因为遗传物质编码、水平转移和基因突变等^[16]。微生物对抗生素的耐性是自然界固有的, 因为抗生素实际上是微生物的次生代谢产物, 因此能够合成抗生素的微生物首先应该具有抗性, 否则这些微生物就不能持续生长^[17], 但携带耐药基因并不代表临床的抗药性^[18]。这些耐药基因起源于环境微生物, 并且在近百万年的时间里进化出不同的功能^[19]。本研究中的早产儿肠道菌群中查出大量的耐药基因, 但这些耐药基因对于早产儿后期的影响如何, 需要深入研究。

抗生素的耐药基因有很多种, 国际抗生素抗性基因数据库共报道了1.3万耐药基因型, 如四环素类(tetM)、 β -内酰胺类(CTX-M型、TEM型、SHV型)、大环内酯类(ermB)、磺胺类(sul)、氨基

糖苷类(aac6'-Ib)、外排基因(哇诺酮类抗生素外排泵, *msbA*等)、整合子转座子移动元件(*intI1*、*intX*、*intX*)等^[20]。这些耐药基因存在于日常环境中^[21]。EUGR组和对照组早产儿体内检测出了多种耐药基因,以控制外排泵的外排耐药基因为主(*adeF*、*msbA*、*mdt*、*emr*、*marA*、*H-NS*、*acrR*、*BaeR*等)。外排泵是存在于大多数革兰氏阳性和阴性细菌当中的一种膜蛋白,对细菌起到自我保护功能,也是细菌多重耐药的重要机制之一^[22]。比如ABC转运蛋白家族的外排泵*msbA*基因以ATP作为能量来源,在革兰氏阴性细菌的多重耐药中起重要的作用^[23]。本研究发现两组早产儿中*adeF*基因含量均增高,这种耐药基因主要针对氟喹诺酮类、 β -内酰胺类抑制剂等。此外,本研究也发现了大量 β -内酰胺类耐药基因,主要是CTX-M型、TEM型、SHV型等,而CTX-M型是最常见的类型。研究^[24]表明:产CTX-M型ESBLs-大肠埃希菌(*E.coli*)对大部分抗菌药物耐药,增加抗感染治疗难度,可引起患儿住院时间延长和病死率上升等不良后果。新生儿感染的GBS菌携带很多耐药基因,主要为抗红霉素以及四环素耐药基因^[25],这也是临床中的GBS感染患儿药物选择上要特别注意的方面。本研究在新生儿肠道菌群中也发现了大量四环素(*tetM*)、大环内酯类(*ermB*)类耐药基因、氨基糖苷类耐药基因、针对金黄色葡萄球菌的*vgaC*耐药基因、磺胺类(*sul*)等抗药基因。

人类的肠道菌群携带大量耐药基因^[26],具有水平转移能力的耐药基因可以在细菌、人类和动物体内形成传播网络^[27-28]。有一项研究^[29]比较了8个国家(包括中国、日本、拉美国家以及欧洲国家)275名参与者的肠道宏基因组,发现中国参与者肠道内有更多种类的耐药基因亚型,可能与中国人抗生素使用种类多和频率高密切相关。本研究群体均100%使用抗生素,这可能也是与其携带较多的耐药基因有关。

基因突变是细菌产生耐药性的根本原因,突变只是小概率的偶然事件,如果没有抗生素的选择作用,细菌的耐药性不会以如此快的速度扩散开来^[29]。肠道具有复杂的微生物菌群体系,对人的营养吸收和生理功能有重要影响。随着抗生素的滥用,人体肠道产生了很多不同种类的耐药菌以及耐药基因^[30],这些菌类不仅包括正常在肠道内定植的共生菌,也包括一些致病菌,特别是多重耐药致病菌,给新生儿患者的临床治疗带来极大挑战^[31]。随着对新生儿菌群研究的深入,发现耐药菌和耐药基因在新生儿粪便中也大量存在,

即使未使用抗生素,也能在粪便中检测得到多种耐药菌^[32]。本研究发现:EUGR组及对照组早产儿肠道菌群以肠杆菌、肠球菌、肺炎克雷伯杆菌、屎肠球菌、产气肠杆菌等为主,并且与不同的耐药基因均有显著相关性。这些耐药基因会对他们造成哪些影响需要进一步研究。同时,这也是本课题的局限点,本研究只能通过宏基因组发现这些耐药基因,并与肠道菌群作相关性分析,但我们的检测手段不能明确哪种细菌携带何种耐药基因,这需要其他实验室手段进一步确认。

耐药菌不仅是因为使用抗生素而出现在肠道,也包括从环境中传播到人体内的,甚至有可能在胎儿时期就开始定植^[33],成为肠道内的共生菌。新生儿所接触的环境中存在着复杂多样的耐药菌,包括已知的母乳、空气甚至羊水,新生儿在不断与环境接触的过程中就会不断地从环境中获得耐药菌及耐药基因^[34]。研究表明:EUGR早产儿肠道菌群携带耐药基因增加,推测可能与长时间抗生素的使用等因素有关。不同的NICU的用药习惯不同,抗生素使用强度也不同,因此针对一个医院或者NICU,要定期监测耐药基因,了解耐药性的变迁以及耐药基因的可能的传播规律,对于NICU合理使用抗生素,预防和控制耐药株的产生和传播至关重要。

综上所述,发生EUGR的早产儿生后携带抗生素耐药基因增多,建议更加合理使用抗生素、加强临床患儿护理、提高救治技术、降低机械通气率,从而可能减少耐药菌以及耐药基因的产生,这些对早产儿的生长发育以及正常的肠道菌群建立都有很重要的意义。本研究亦有很多不足之处,如检测到耐药基因及与其有相关性的肠道菌,不代表临床耐药,而且目前的研究不能区分具体哪一种菌落携带哪一种具体的耐药基因,这需要体外培养等其他实验方法,本研究没有涉及。而在不同种类的抗生素的选择压力下,肠道菌群的组成和耐药基因可能会存在相应的差异,本研究并未分析这部分差异。此外,这些耐药基因及与其有相关性的肠道菌群后期会对这些婴儿生长发育产生的影响需要更深入的研究及随访。

参考文献

1. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates[J]. *Pediatrics*, 2003, 111(5): 986-990.

2. Horbar JD, Ehrenkranz RA, Badger GJ, et al. Weight growth velocity and postnatal growth failure in infants 501 to 1500 grams: 2000-2013[J]. *Pediatrics*, 2015, 136(1): e84-92.
3. 早产儿营养调查协作组. 新生儿重症监护病房中早产儿营养相关状况多中心调查974例报告[J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(1): 12-17.
Premature Infant Nutrition Survey Cooperative Group. Multicenter study of the nutritional status of premature infants in neonatal intensive care unit in China: report of 974 cases[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2009, 47(1): 12-17.
4. Lin Z, Green RS, Chen S, et al. Quantification of EUGR as a measure of the quality of nutritional care of premature infants[J]. *PLoS One*, 2015, 20, 10(7): e0132584.
5. Martínez-Jiménez MD, Gómez-García FJ, Gil-Campos M, et al. Comorbidities in childhood associated with extrauterine growth restriction in preterm infants: a scoping review[J]. *Eur J Pediatr*, 2020, 179(8): 1255-1265.
6. Ordóñez-Díaz MD, Pérez-Navero JL, Flores-Rojas K, et al. Prematurity with extrauterine growth restriction increases the risk of higher levels of glucose, low-grade of inflammation and hypertension in prepubertal children[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 180.
7. Takayanagi T, Shichijo A, Egashira M, et al. Extrauterine growth restriction was associated with short stature and thinness in very low birthweight infants at around six years of age[J]. *Acta Paediatr*, 2019, 108(1): 112-117.
8. Ordóñez-Díaz MD, Gil-Campos M, Flores-Rojas K, et al. Plasma adipokines profile in prepubertal children with a history of prematurity or extrauterine growth restriction[J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 1201.
9. Zhang J, Dai Y, Fan S, et al. Association between extrauterine growth restriction and changes of intestinal flora in Chinese preterm infants[J]. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 2019, 10(5): 513-521.
10. Jiang L, Hu XL, Xu T, et al. Prevalence of antibiotic resistance genes and their relationship with antibiotics in the Huangpu River and the drinking water sources, Shanghai, China[J]. *Sci Total Environ*, 2013, 458-460: 267-272.
11. Ram S, Vajpayee P, Shanker R. Contamination of potable water distribution systems by multi antimicrobial resistant enterohemorrhagic *Escherichia coli*[J]. *Environ Health Perspect*, 2008, 116(4): 448-452.
12. Lin Z, Green RS, Chen S, et al. Quantification of EUGR as a measure of the quality of nutritional care of premature infants[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0132584.
13. Tozzi MG, Moscuza F, Michelucci A, et al. Extra uterine growth restriction (EUGR) in preterm infants: growth patterns, nutrition, and epigenetic markers. a pilot study[J]. *Front Pediatr*, 2018, 6: 408.
14. Bonnar K, Fraser D. Extrauterine growth restriction in low birth weight infants[J]. *Neonatal Netw*, 2019, 38(1): 27-33.
15. Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy[J]. *Pediatrics*, 2006, 118(2): 511-521.
16. McManus MC. Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 1997, 54(12): 1420-1433.
17. Piddock LJV. Understanding the basis of antibiotic resistance: a platform for drug discovery[J]. *Microbiology (Reading)*, 2014, 160(Pt 11): 2366-2373.
18. Rozwandowicz M, Brouwer MSM, Fischer J, et al. Plasmids carrying antimicrobial resistance genes in Enterobacteriaceae[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(5): 1121-1137.
19. 杨威. 环境中抗生素及抗性基因的污染研究进展[J]. *云南化工*, 2019, 46(1): 105-107.
YANG Wei. Research progress on pollution of antibiotics and resistance genes in the environment[J]. *Yunnan Chemical Technology*, 2019, 46(1): 105-107.
20. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance[J]. *Microbiol Spectr*, 2016, 4(2): 10.
21. 唐慧玲, 伊鸿萍. 食品中抗生素耐药基因研究进展[J]. *江苏农业科学*, 2016, 44(10): 34-37.
TANG Huiling, YI Hongping. Research progress of antibiotic resistance genes in food[J]. *Jiangsu Agricultural Sciences*, 2016, 44(10): 34-37.
22. Sharma A, Gupta VK, Pathania R. Efflux pump inhibitors for bacterial pathogens: From bench to bedside[J]. *Indian J Med Res*, 2019, 149(2): 129-145.
23. Kappeler KV, Anbalagan S, Dmitriev AV, et al. A naturally occurring Rgg variant in serotype M3 *Streptococcus pyogenes* does not activate speB expression due to altered specificity of DNA binding[J]. *Infect Immun*, 2009, 77(12): 5411-5417.
24. Elhani D. The widening challenge of extended spectrum β -lactamases[J]. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2012, 70 (2): 117-140.
25. 李娟, 高坎坎, 容莉莉, 等. 新生儿侵袭性感染B族链球菌的耐药药表型及耐药机制[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2018, 12(1): 20-27.
LI Juan, GAO Kankan, RONG Lili, et al. Resistance patterns and mechanism of group B *Streptococcus* isolated from infants with invasive disease[J]. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Infectious Diseases*, 2018, 12(1): 20-27.
26. Ruppé E, Ghoulane A, Tap J, et al. Prediction of the intestinal resistome by a three-dimensional structure-based method[J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(1): 112-123.
27. Hu Y, Yang X, Li J, et al. The Bacterial mobile resistome transfer network connecting the animal and human microbiomes[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2016, 82(22): 6672-6681.
28. Richards VP, Velsko IM, Alam T, et al. Population gene introgression

- and high genome plasticity for the zoonotic pathogen streptococcus agalactiae[J]. *Mol Biol Evol*, 2019, 36(11): 2572-2590.
29. Ghosh TS, Gupta SS, Nair GB, et al. In silico analysis of antibiotic resistance genes in the gut microflora of individuals from diverse geographies and age-groups[J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(12): e83823.
30. Kang XX, Yan J, Huang F, et al. On the mechanism of antibiotic resistance and fecal microbiota transplantation[J]. *Math Biosci Eng*, 2019, 16(6): 7057-7084.
31. 刘遵杰, 陈霞, 李娟, 等. 新生儿重症监护室病房早期新生儿肠道细菌定植影响因素及抗生素耐药性研究[J]. *中华新生儿科杂志*, 2020, 2: 118-123.
- LIU Zunjie, CHEN Xia, Li Juan, et al. A study on risk factors of intestinal bacteria colonization and antibiotic resistance in NICU neonates[J]. *Chinese Journal of Neonatology*, 2020, 2: 118-123.
32. Romagano MP, Fofah O, Swaminarayan D, et al. Maternal antepartum antibiotic administration and patterns of bacterial resistance in early preterm neonates[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(8): 1527-1531.
33. Abril C, Brodard I, Perreten V. Two novel antibiotic resistance genes, tet(44) and ant(6)-Ib, are located within a transferable pathogenicity island in *Campylobacter fetus* subsp. *fetus*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(7): 3052-3055.
34. Barraud O, Peyre M, Couvé-Deacon E, et al. Antibiotic resistance acquisition in the first week of life[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1467.

本文引用: 樊赛男, 张坤, 吕安平, 马亚男, 方晓慧, 张金萍. 宫外发育迟缓早产儿肠道菌群携带抗生素耐药基因的分析[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(4): 818-827. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.008

Cite this article as: FAN Sainan, ZHANG Kun, LÜ Anping, MA Yanan, FANG Xiaohui, ZHANG Jinping. Analysis of antibiotic resistance genes in intestinal flora of premature infants with extrauterine growth retardation[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(4): 818-827. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.008