

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2016.01.001

· 论 著 ·

肠致病性大肠埃希菌 EPEC Deng 致病岛基因进化特点

陈 重, 郑金鑫, 杨唯枝, 王红燕, 姚伟明, 邓向斌, 李多云, 刘晓军, 余治健, 邓启文

(广东医学院附属深圳市南山区人民医院 深圳市内源性感染诊治重点实验室, 广东 深圳 518052)

[摘要] **目的** 分析肠致病性大肠埃希菌(EPEC)致病岛(PAIs)基因进化特点。**方法** EPEC Deng 分离自我国婴幼儿腹泻患者粪便标本, 鉴定该菌株血清型并进行药敏试验; 采用 Illumina 2000 仪器对菌株进行全基因组序列测序, PHAST 软件定位菌株原噬菌体(prophages, PPs)在染色体中的位置, MUMmer 软件进行共线性分析, 构建系统发育树, 了解同源基因进化规律。应用 PAI_finder 软件对基因组进行 PAIs 预测, 了解 PAIs 核心区域(LEE)和核心基因同源进化规律, 并进行遗传多态性分析。**结果** EPEC Deng 菌株归属 O119:H6, 药敏结果显示该菌株对环丙沙星、左氧氟沙星及氨苄西林耐药, 对其余的抗菌药物均敏感。基因组(染色体)序列大小为 5 025 482 bp (GC 含量为 50.52%), 质粒序列大小为 207 564 bp (GC 含量为 49.50%)。共找到 17 个 PPs, 系统发育树分析发现, EPEC Deng 株基因组与 O26:H11、O111:H 同源性较高; EPEC Deng 株 PAIs 和核心基因均与 RDEC-1 和 O26:H413/89-1 株具有高同源性; 遗传多样性分析结果显示, 紧密素(*cae*)及其受体(*tir*)多态性丰富, π 值均 > 0.10, III 型分泌系统(TTSS)分泌蛋白相对稳定。**结论** 此研究明确了 EPEC Deng 株基因组及 PAIs 的进化特点, 有助于了解了本土分离的 EPEC 基因特点。

[关键词] 肠致病性大肠埃希菌; 高通量测序; 全基因组序列; 致病岛; 核心基因; 同源性

[中图分类号] R378 R394.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2016)01-0001-09

Genomic evolution characteristics of pathogenicity islands of enteropathogenic *Escherichia coli* Deng strain

CHEN Zhong, ZHENG Jin-xin, YANG Wei-zhi, WANG Hong-yan, YAO Wei-ming, DENG Xiang-bin, LI Duo-yun, LIU Xiao-jun, YU Zhi-jian, DENG Qi-wen (Nanshan District People's Hospital Affiliated to Guangdong Medical College, Shenzhen Key lab for Endogenous Infection, Shenzhen 518052, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the genomic evolution characteristics of pathogenicity islands (PAIs) in Deng strain of enteropathogenic *Escherichia coli* (*E. coli*, EPEC Deng). **Methods** EPEC Deng was isolated from infant stool specimen, serotypes were identified and antimicrobial susceptibility testing was performed; whole-genome sequencing was performed by Illumina 2000 system, the locations of prophages (PPs) in the chromosome were detected using PHAST software, collinearity analysis was performed by MUMmer software, phylogenetic trees of homologous gene were constructed in order to understand the evolutionary rule of homology gene. PAIs prediction was performed using PAI_finder software, the homologous evolutionary rule of PAIs core region (LEE) and core genes were clarified, genetic polymorphism was analyzed. **Results** The serotype of EPEC Deng strain was O119:H6, the strain was resistant to ciprofloxacin, levofloxacin, and ampicillin, but sensitive to other antimicrobial agents. The complete circular chromosome contained 5 025 482 bp with a GC content of 50.52%, and the plasmid contained 207 564 bp with a GC content of 49.50%. A total of 17 PPs in the chromosomal genome were discovered, phyloge-

[收稿日期] 2015-03-26

[基金项目] 国家自然科学基金(81170370/H0312); 深圳市科创委项目(JCYJ20130402151227180); 深圳市卫人委项目(201203203、201203211、201302199、201303186、201401083、201401084、201402130、201402131、201402133); 深圳市医学重点学科经费资助

[作者简介] 陈重(1985-), 男(汉族), 广东省潮州市人, 医师, 主要从事细菌耐药性研究。

[通信作者] 邓启文 E-mail: qiwendeng@hotmail.com

netic trees analysis suggested that EPEC Deng strain was highly homologous with O26; H11 and O111; H strains; PAIs and core genes were highly homologous with RDEC-1 and O26; H413/89-1 strains; genetic diversity analysis showed that the intimin (*eae*) and its receptor *tir* had high polymorphism, with the π (π) value >0.10 , the genes in type III secretion system was relatively stable. **Conclusion** The study clarified the genomic evolution characteristics of EPEC Deng genome and its PAIs, and is helpful for understanding genetic characteristics of native EPEC.

[**Key words**] enteropathogenic *Escherichia coli*; high-throughput sequencing; complete genome sequence; pathogenicity island; core gene; homology

[Chin J Infect Control, 2016, 15(1): 1-9]

大肠埃希菌是目前肠道最常见的致病菌之一,而肠致病性大肠埃希菌(enteropathogenic *Escherichia coli*, EPEC)是引起全球婴幼儿腹泻和成人散发性腹泻的重要病原菌之一^[1-4],目前未见我国 EPEC 全基因序列及基因结构特点的分析报道。近年,随着测序技术的发展,全基因测序和生物进化分析逐渐揭示 EPEC 基因特点。对 EPEC 主要标准菌 O127:H6 E2348/69 的研究^[5]显示,其包含一个 4 965 553 bp 的环形基因组染色体、一个 EPEC 黏附相关 97 978 bp 的质粒 pMAR2 和一个耐药相关的 6 147 bp 的质粒 pE2348-2。采用 blast 将 E2348/69 与其他 8 株大肠埃希菌进行全基因比对,发现大量碱基存在不同变异;研究提示虽然同是 EPEC 家系,各种基因的结构并不相同。因此,尽管 EPEC 之间致病岛(PAIs)结构一致,但其基因组的特点仍需要进一步阐明。对我国本土分离的 EPEC 致病株进行分析,有助于了解该细菌在本地区的流行病学和 PAIs 基因的进化特点。本研究拟对本地区流行的 EPEC 进行全基因测序,重点了解 PAIs 基因的全基因序列、基因结构、进化规律及同源性基因组分析等,全面了解 EPEC 的基因结构特点,为我国 EPEC 基因变迁特点提供参考。

1 材料与amp;方法

1.1 菌株来源 EPEC Deng 由深圳市疾病预防控制中心(CDC)微生物检验科扈庆华教授惠赠。菌株来源于 CDC 感染性腹泻监测的腹泻患者粪便标本,质控菌株为大肠埃希菌 ATCC 25922,购自广东省临床检验中心。

1.2 血清型检测 血清型鉴定采用大肠埃希菌诊断血清鉴定(丹麦 SSI 公司),参照说明书进行。

1.3 细菌鉴定及药敏试验 应用 BD 公司 Phoenix-100 全自动细菌鉴定/药敏系统及配套试剂进行菌株鉴定及药物敏感试验(鉴定培养液:REF246001;

药敏接种培养液:REF246003;革兰阴性细菌鉴定/药敏板:REF448505),参照美国临床实验室标准化协会(CLSI)2013 年版^[6]判读结果。同时,进行 16S rRNA 和 *eaeA* 基因测序,经 Genebank 比对确认为 EPEC。

1.4 全基因测序

1.4.1 基因组 DNA 提取 将 EPEC Deng 菌株接种于血琼脂平板培养基中复苏,挑取单个菌落,接种于 LB 液体培养基中,37℃ 振荡培养至对数生长期,使用比浊仪测量菌量约为 1.0×10^8 CFU/mL,通过商品化的 DNA 提取试剂盒(Wizard Genomic DNA Purification Kit, Promega)提取基因组 DNA,严格按照说明书进行操作。高通量测序方法依托生工生物工程(上海)有限股份公司,采用 Illumina 2000 机器完成测序。

1.4.2 序列拼接及注释 对 QC (quality control) 后 PE (paired-end) 数据及 MP (mate-pair) 数据进行拼接,序列拼接采用 SPAdes-3.0.0 软件,获得原始 scaffold 后用 GapCloser 及 GapFiller 对 scaffold 补 Gap,最后采用 PrInSeS-G 进行序列校正,获得最终 scaffold。之后将拼接后序列与 *E. coli* 质粒数据库进行比对,筛选出其中的质粒序列。采用 RAST (<http://rast.nmpdr.org>)进行基因组注释,将预测基因的蛋白序列与公共数据进行比较,通过 gene 的同源性进行功能注释,采用 blastp 进行比对,取相似度 $>30\%$,且 E value $<1e-5$ 的注释结果。

1.5 原噬菌体 (prophage, PPs) 采用 PHAST (<http://phast.wishartlab.com/>)寻找基因组序列中的 PPs。

1.6 基因组分析

1.6.1 同源基因组比较分析 从 NCBI 下载 12 个大肠埃希菌基因组序列及蛋白序列(分别为 NC_008253、NC_011748、NC_008563、NC_004431、NC_009801、NC_000913、NC_013353、NC_013364、NC_011601、NC_002655、NC_002695 和 NC_013361)。将

各基因组序列分别与样本基因组序列比对, 比对采用 blastn, 筛选出每组比对 E value $\leq 1e^{-10}$ 的结果, 计算各基因组相对于样本基因组的 unique 区域。

1.6.2 共线性分析 采用软件 MUMmer (<http://MUMmer.sourceforge.net/>) 将下载的基因组序列分别与样本基因组进行比对, 绘制共线性分析 MUMmer 图, 分析各基因组与样本基因组结构的差异。

1.6.3 系统发育树分析 将上述 12 个大肠埃希菌基因组序列、蛋白序列分别与样本基因组蛋白序列比对, 比对采用 blasp 算法, 筛选出每组比对 E value $\leq 1e^{-5}$, coverage $\geq 90\%$, 相似度 $\geq 90\%$ 的比对结果, 取所有比较组筛选结果的交集, 获得所有基因组间的同源基因, 再将同源基因构建系统发育树。多序列比对采用 Clustalw, 系统发育树构建采用 MEGA5, 计算距离方式为 Neighbor-joining 的 Tajima-Nei model, Bootstrap 为 1 000。

1.7 PAIs 分析

1.7.1 PAIs 比较分析 采用 PAI_finder (http://www.paidb.re.kr/pai_finder.php?m=f) 软件对基因组序列进行 PAIs 预测, 找出 PAIs 47 080 bp, 共编码 54 个基因。NCBI 网站下载 5 个 PAIs 序列, Accession number 分别为 AF022236、AF071034、AF200363、AJ277443、AF311901, 分别找出样本 PAIs 与 5 个下载 PAIs 核心区域 (the locus of enterocyte and effacement, LEE), 包含编码区及非编码区, PAIs 核心区域大小为 30 866 bp。多序列比对采用 Clustalw, 采用 MEGA5 对样本及其他 5 个 PAIs 序列构建系统发育树, 计算距离方式为 Neighbor-joining 的 Tajima-Nei model, Bootstrap 为 10 000。

1.7.2 PAIs 基因进化分析 找出各 PAIs 区域的 8 个核心基因, 分别为 *escJ*、*escV*、*escN*、*escF*、*map*、*tir*、*ea*e、*espA*, 对其分别构建系统发育树, 方法同上。

1.7.3 遗传多样性分析 将目标基因组 PAIs 的 8 个核心基因与其他同源基因组 PAIs 基因做 genetic diversity 分析, 衡量值为 π , 计算采用 DNASP^[7]。

1.8 突变分析 将 QC 后序列比对到参考基因组上, 比对软件为 bwa 0.7.5a-r405, 默认参数。采用 samtools 0.1.18 进行 SNP calling; 对 SNP 位点进行

过滤, 过滤条件为 qual ≥ 20 , depth ≥ 5 , 最后对 SNP 位点进行注释。

2 结果

2.1 血清型及药敏结果 EPEC Deng 菌株经大肠埃希菌诊断血清鉴定为 EPEC O119 : H6, 属典型 EPEC^[8]。药敏试验结果显示, EPEC Deng 菌株对环丙沙星、左氧氟沙星及氨苄西林耐药, 对头孢氨苄、头孢呋辛、亚胺培南、阿米卡星、头孢他啶、头孢噻肟、美罗培南、妥布霉素、阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦敏感。

2.2 全基因组序列 EPEC Deng 株经测序后进行人工补缺口及拼接, 最终获得一条完整的基因组 (染色体) 序列及质粒序列。基因组 (染色体) 序列大小为 5 025 482 bp (GC 含量为 50.52%), 质粒序列大小为 207 564 bp (GC 含量为 49.50%)。基因预测共预测到蛋白编码基因 5 347 个, 其中基因组编码基因 5 124 个, 质粒编码基因 223 个; 共预测到 tRNA 基因 80 个, rRNA 基因 22 个, 全部来自基因组序列, 见表 1。

表 1 EPEC Deng 全基因组测序结果

Table 1 Sequencing results of complete genome of EPEC Deng

类别	染色体	质粒
大小 (bp)	5 025 482	207 564
G + C 含量 (%)	50.52	49.50
蛋白编码基因	5 124	223
最短基因长度 (bp)	114	114
最长基因长度 (bp)	8 937	7 770
平均基因长度 (bp)	855.88	642.30
tRNA (个)	80	0
rRNA (个)	22	0

2.3 PPs 分析结果 通过软件及 blast 分析, 共找到 17 个 PPs, 其在基因组位置圈图及线图详见图 1~2。

2.4 基因组分析 同源性基因组比较结果见表 2, 共线性分析结果详见图 3, 结果提示所有 scaffold 序列均能较好的比对到参考基因组。通过 blast 共找到 2 356 个核心同源基因, 将这些同源基因构建系统发育树, 发现 EPEC Deng 株与 O26 : H11、O111 : H 同源性较高。见图 4。

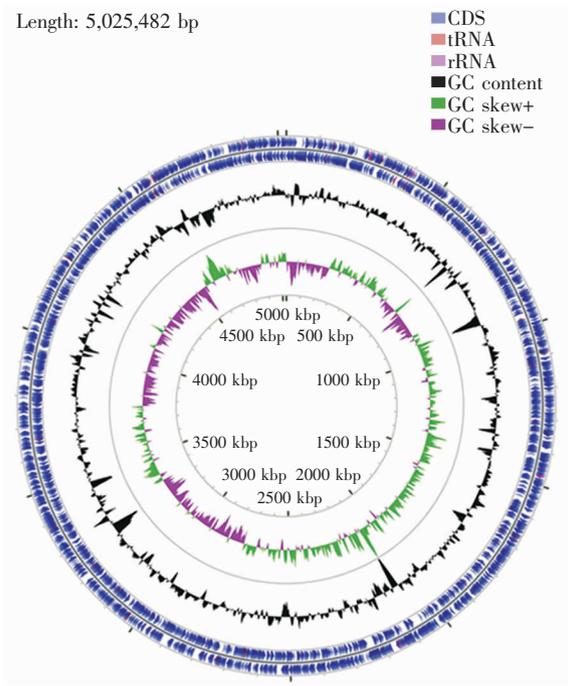


图 1 EPEC Deng 基因组线圈结果

Figure 1 Circular map of EPEC Deng genome

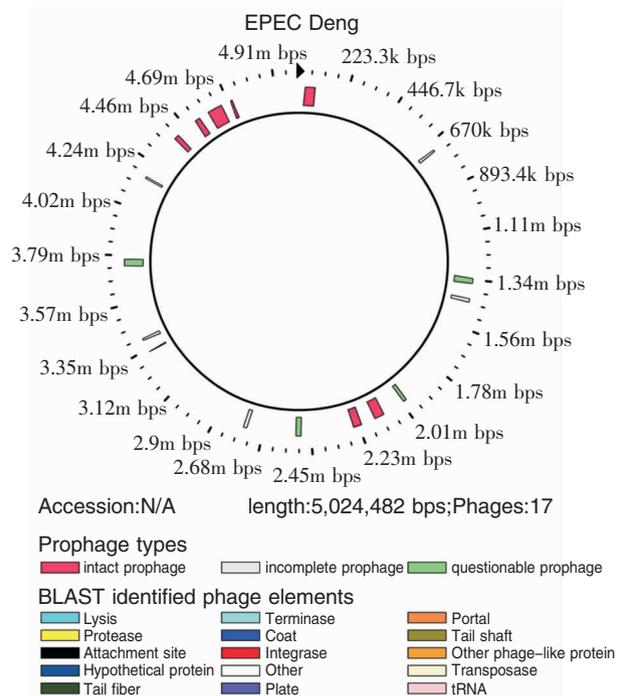


图 2 EPEC Deng 菌株 PP 在基因组位置圈图

Figure 2 Circular map of location of EPEC Deng strain PP in genome

表 2 EPEC Deng 株与已知基因组信息比较

Table 2 General genome features of EPEC Deng strain and other sequenced *E. coli* strains

菌株	GeneBank 号	大小(bp)	G + C 含量(%)	CDSs	CDS 密度(%)	tRNAs(t)	Unique 区域
O119 Deng*	-	5 025 482	50.52	5 124	87.27	80	-
536	NC_008253	4 938 920	50.58	4 619	87.75	81	19.62
55989	NC_011748	5 154 862	50.66	4 759	87.02	94	13.28
APEC 01	NC_008563	5 082 025	50.55	4 430	87.03	93	19.83
CFT073	NC_004431	5 231 428	50.48	5 369	90.26	89	21.84
E24377A	NC_009801	4 979 619	50.62	4 749	86.58	91	11.75
K-12 substr. MG1655	NC_000913	4 639 675	50.79	4 320	88.15	89	9.34
O103 : H2 str. 12009	NC_013353	5 449 314	50.66	5 054	85.33	98	12.23
O111 : H str. 11128	NC_013364	5 371 077	50.61	4 972	84.27	107	11.87
O127 : H6 str. E2348/69	NC_011601	4 965 553	50.57	4 552	85.55	92	17.78
O157 : H7 EDL933	NC_002655	5 528 445	50.387	5 298	87.41	98	16.56
O157 : H7 str. Sakai	NC_002695	5 498 450	50.54	5 230	86.29	105	16.43
O26 : H11 str. 11368	NC_013361	5 697 240	50.68	5 364	84.86	101	13.10

* : O119 Deng 即为 EPEC Deng, 归属 O119 : H6; 下同

2.5 PAIs 分析结果 将 EPEC Deng 与 NCBI 数据库 5 个已知大肠埃希菌序列进行比对, 结果显示 LEE 基因的结构有所不同, 详见图 5。系统性进化树结果比较发现, EPEC Deng 株 PAIs 区域与 O15 : H RDEC-1 和 O26 : H413/89-1 株具有非常高的同源性, 见图 6。将 PAIs 8 个核心基因单独进行比对, 构建发育树, 发现 EPEC Deng 株 PAIs 与 O15 : H

RDEC-1 和 O26 : H413/89-1 株具有非常高的同源性, 详见图 7。遗传多样性分析结果显示, 紧密素 (*eae*) 基因 ($\pi = 0.13$) 及其受体 (*tir*) 基因 ($\pi = 0.21$) 的 π 值均较大, 提示其基因具有丰富的多态性, 即同源性相对较低; *escN* 蛋白是 III 型分泌系统 (type III secretion system, TTSS) 中重要的分泌蛋白, *escN* 基因 π 值最小, 提示其基因同源性较高, 见表 3。

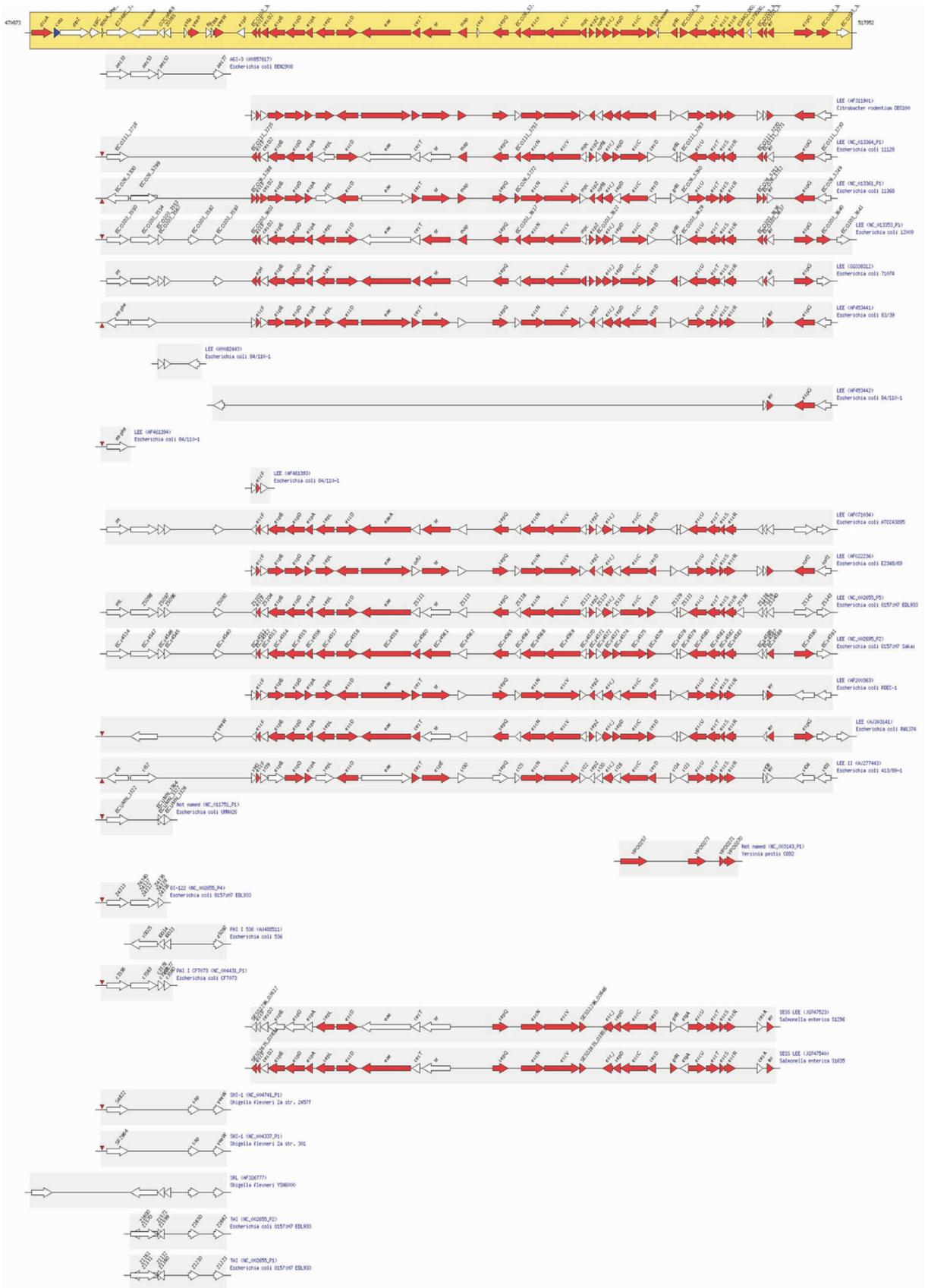


图 5 EPEC Deng 株 PAIs 区域与 PAIDB 数据库中相似 PAIs 比较图

Figure 5 Comparison of PAIs region in EPEC Deng strain and similar PAIs in PAIDB database

表 3 EPEC Deng 核心基因遗传多态性分析

Table 3 Genetic diversity analysis of EPEC Deng core genes

核心基因	大小 (bp)	π 值 (π_{syno})
<i>escJ</i>	573	0.06(0.23)
<i>escV</i>	2 028	0.05(0.18)
<i>escN</i>	1 341	0.06(0.19)
<i>escF</i>	222	0.10(0.20)
<i>map</i>	486	0.14(0.33)
<i>tir</i>	1 617	0.21(0.38)
<i>eae</i>	2 820	0.13(0.28)
<i>espA</i>	438	0.10(0.23)

2.6 单核苷酸多态性分析(single nucleotide polymorphism, SNP) 包括基因区间的突变、插入/缺失基因的突变、无义突变(起始密码子/终止密码子的突变)、有义突变(位点突变导致氨基酸改变)及同义突变(位点突变未导致氨基酸改变)。EPEC Deng 与数据库上已知的 12 个基因组序列比对,列出的 SNP 注释结果见表 4。

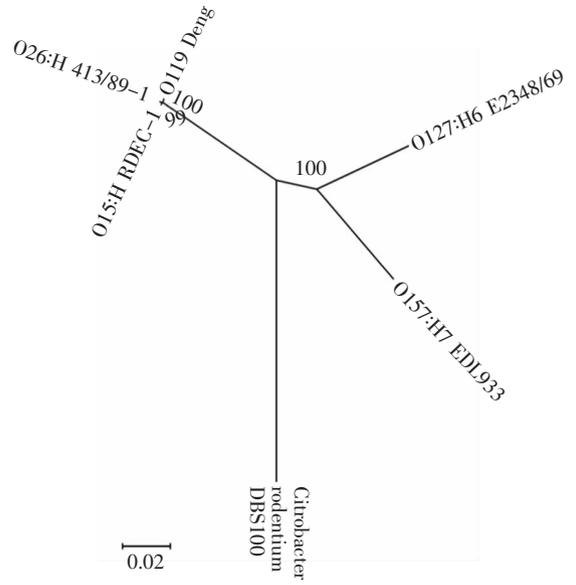


图 6 PAIs 核心区域构建的系统发育树
Figure 6 Phylogenetic tree of PAIs core region

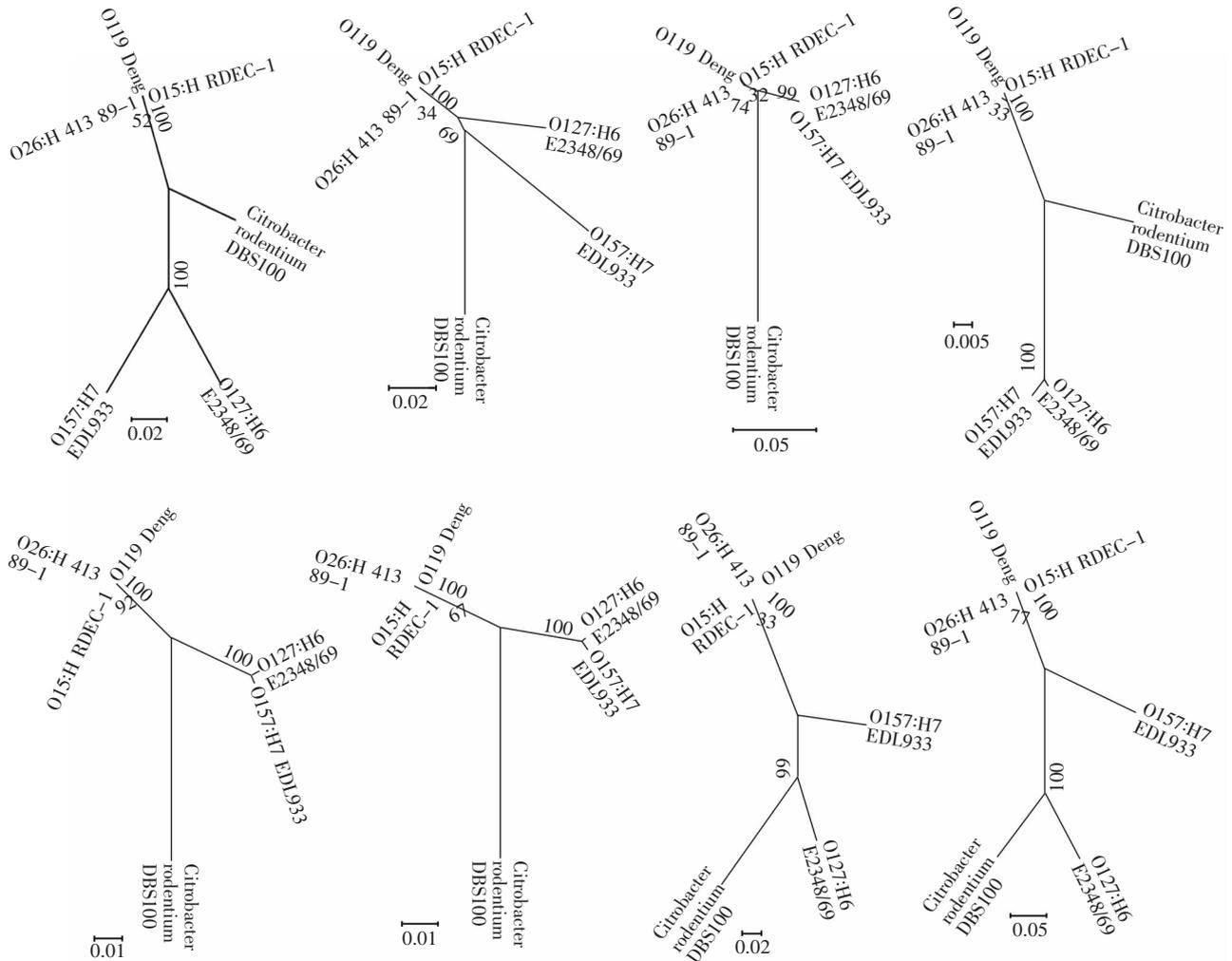


图 7 8 个核心基因构建的系统发育树
Figure 7 Phylogenetic trees of 8 core genes

表 4 SNP 注释结果

Table 4 SNP annotation results

菌株	间区突变	插入/缺失	无义突变	有义突变	同义突变	突变总数
536	8 989	599	2 309	26 244	55 369	93 510
55989	4 159	378	692	10 769	20 992	36 990
APEC 01	9 330	586	2 303	27 001	56 589	95 809
CFT073	8 430	605	1 812	27 439	57 634	95 920
E24377A	4 040	405	861	10 021	19 832	35 159
K-12 substr. MG1655	5 834	434	864	13 127	27 501	47 760
O103 : H2 str. 12009	4 767	388	900	10 542	20 102	36 699
O111 : H str. 11128	5 005	425	872	9 826	18 622	34 750
O127 : H6 str. E2348/69	10 335	558	2 338	26 812	56 099	96 142
O157 : H7 EDL933	6 721	660	1 756	20 718	40 445	70 300
O157 : H7 str. Sakai	7 960	570	1 255	20 122	40 900	70 807
O26 : H11 str. 11368	5 184	408	924	10 584	20 153	37 253

3 讨论

EPEC 的典型标志是含有导致 A/E 损伤的 LEE。在 EPEC 标准株 O127 : H6 E2348/69 中,其 LEE 的全部核苷酸已清楚。整个毒力岛长 35 624 bp,预测共有 41 个开放读码框(ORF),可能编码 A/E 病变所必须的全部蛋白。LEE 可被分为 LEE1、LEE2、LEE3、LEE4 和 LEE5,其中,LEE5 包含了 *eae* 及 *Tir*^[9],LEE PAIs 形成可以看成是两件不同事件水平传播的产物,一是 TTSS 的获得,二是 *eae* 的获得^[10]。PAIs 的获得可以导致无致病性大肠埃希菌转变成成为 EPEC^[11]。

本研究中,通过全基因组测序发现基因组(染色体)序列大小为 5 025 482 bp(GC 含量为 50.52%),质粒序列大小为 207 564 bp(GC 含量为 49.50%);通过与 E2348/69 对比,发现有 17.78%的菌株特异性序列(见表 2),这些特异性序列多数是 PPs、插入序列(integrative elements)以及质粒编码序列。在此次全基因组序列测序中,通过软件及 blast 分析,共找到 17 个 PPs,PPs 是大肠埃希菌中重要的噬菌体,包含重要毒力因子,包括 Stx1 和 TTSS 的受体^[12],尽管这些 PPs 分散在染色体基因组的不同位置,且不同类型的大肠埃希菌携带的 PPs 有所不同并呈现高分化的特点,但是这些移动元件仍看成大肠埃希菌毒力水平变迁的首要驱动力^[13]。

相关研究^[10]通过发育树进化分析,发现发育树上功能相似的基因可能会经历相似的突变和选择过程,特别是同一祖系来源的菌株。通过研究同源基因构建的系统发育树,发现 EPEC Deng 株与 O26 : H11、O111 : H 同源性较高,说明 EPEC Deng 株可能与

上述菌株存在相似的突变过程;进一步单独分析不同类型的大肠埃希菌 PAIs 核心区域及 8 个核心基因的同源性,发现核心区域及核心基因均与 O15 : H RDEC-1 和 O26 : H413/89-1 株具较高同源,结合多态性分析结果,提示在进化过程中,*tir* 基因多态性变化最大。*tir* 是黏附介导 *eae* 的受体^[14],通过与紧密素结合介导黏附,启动 A/E 损伤^[15]。*escJ*、*escV*、*escN* 和 *escF* 均属于 III 型分泌蛋白,主导分泌蛋白的分泌,多态性分析显示其 4 个 TTSS 蛋白均在较低的范围($\pi < 0.1$),提示 EPEC Deng 株的 TTSS 分泌系统较为稳定,这对稳定表达毒力因子和促进 A/E 损伤提供了稳定的蛋白基础。

总体而言,通过高通量全基因组测序,结合基因学分析软件,分析 EPEC Deng 株的全基因组染色体特点,重点分析其 PAIs 核心区域和核心基因的变迁情况,了解其进化关系,为全面了解本地区分离的 EPEC 菌株提供了基因学证据。

[参考文献]

- [1] Scaletsky IC, Souza TB, Aranda KR, et al. Genetic elements associated with antimicrobial resistance in enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) from Brazil[J]. BMC Microbiol, 2010, 10:25.
- [2] Amisano G, Fornasero S, Migliaretti G, et al. Diarrheagenic *Escherichia coli* in acute gastroenteritis in infants in North-West Italy[J]. New Microbiol, 2011, 34(1):45-51.
- [3] Rajendran P, Ajjampur SS, Chidambaram D, et al. Paghotypes of diarrheagenic *Escherichia coli* in children attending a tertiary care hospital in South India[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2010, 68(2):117-122.
- [4] Munera D, crepin VF, Marches O, et al. N-terminal type III secretion signal of enteropathogenic *Escherichia coli* transloca-

tor proteins[J]. J Bacteriol, 2010, 192(13):3534 - 3539.

[5] Iguchi A, Thomson NR, Ogura Y, et al. Complete genome sequence and comparative genome analysis of enteropathogenic *Escherichia coli* O127:H6 strain E2348/69[J]. J Bacteriol, 2009, 191(1):347 - 354.

[6] Clinical Laboratory Standard Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. M100 - S23, 2013.

[7] Rozas, J, Rozas, R. DnaSP version 3: an integrated program for molecular population genetics and molecular evolution analysis [J]. Bioinformatics, 1999, 15(2):174 - 175.

[8] Trabulsi LR, Keller R, Tardelli Gomes TA. Typical and atypical enteropathogenic *Escherichia coli* [J]. Emerg Infect Dis, 2002, 8(5):508 - 513.

[9] Franzin FM, Sircili MP. Locus of enterocyte effacement: a pathogenicity island involved in the virulence of enteropathogenic and enterohemorrhagic *Escherichia coli* subjected to a complex network of gene regulation[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015:534738.

[10] Castillo A, Eguiarte LE, Souza V. A genomic population genetics analysis of the pathogenic enterocyte effacement island in *Escherichia coli*: The search for the unit of selection[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(5):1542 - 1547.

[11] Reid SD, Herbelin CJ, Bumbaugh AC, et al. Parallel evolution of virulence in pathogenic *Escherichia coli* [J]. Nature, 2000, 406(6791):64 - 67.

[12] Tobe T, Beatson SA, Taniguchi H, et al. An extensive repertoire of type III secretion effectors in *Escherichia coli* O157 and the role of lambdoid phages in their dissemination[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(40):14941 - 14946.

[13] Unkmeir A, Schmidt H. Structural analysis of phage-borne *stx* genes and their flanking sequences in Shiga toxin-producing *Escherichia coli* and *Shigella dysenteriae* type 1 strains[J]. Infect Immun, 2000, 68(9):4856 - 4864.

[14] Kenny B, DeVinney R, Stein M, et al. Enteropathogenic *E. coli* (EPEC) transfers its receptor for intimate adherence into mammalian cells[J]. Cell, 1997, 91(4):511 - 520.

[15] Lai Y, Rosenshine I, Leong JM, Frankel G. Intimate host attachment: enteropathogenic and enterohaemorrhagic *Escherichia coli*[J]. Cell Microbiol, 2013; 15(11):1796 - 1808.

(本文编辑:左双燕)

· 信息 ·

全国医院感染监控管理培训基地 二〇一六年度 医院感染管理岗位培训计划

培训班名称及时间	培训目的	培训对象
第 121 届医院感染控制培训班—岗位基础知识班 (2016 年 3 月 6 日—3 月 12 日)	提高转岗和新上岗医院感染管理专/兼职人员医院感染的监控管理水平,持证上岗	各级医院的医院感染监控专/兼职人员,新上岗及转岗尚未进行医院感染专业知识培训人员
第 122 届医院感染控制培训班—第十二届医院感染监控实习短期培训班 (2016 年 3 月 13 日—3 月 19 日)	提高学员实际工作和操作能力	参加医院感染控制培训班人员
第 123 届医院感染控制培训班—重点部门医院感染预防与控制提高班 (2016 年 4 月 10 日—4 月 16 日)	以感染性疾病新进展、内源性感染、多重耐药菌感染预防与控制、急性传染病应急处理能力、医院消毒与灭菌进展为重点,突出重点科室医院感染预防与控制	医院感染管理专/兼职人员,成人及新生儿 ICU、手术室、血透室、消毒供应中心等重点科室的临床科室主任
第 124 届医院感染控制培训班—抗菌药物临床合理应用与管理班 (2016 年 4 月 17 日—4 月 22 日)	针对目前多重耐药菌的情况,全面贯彻 2015 版《抗菌药物临床应用指导原则》,提高对合理应用抗菌药物的认识和管理指导水平,规范医疗机构和医务人员用药行为	各医院从事感染会诊、抗菌药物咨询及管理的负责医师、临床药师、医院感染管理专/兼职人员
第 62 届进修培训班—第一届感控医师高级进修班 (2016 年 7—12 月)	通过半年强化培训和临床实践学习,使学员回本单位后能基本独立会诊相关感染性疾病,提升诊治能力	医院感染管理科医师,临床感染性疾病会诊医师
第 63 届医院感染进修培训班 (2016 年 9—12 月)	提高医院感染工作水平	医院感染管理专职人员
预防医学住院医师规范化培训招生 (每年 9 月招生)	培养适合医院感染管理工作的医学毕业生	住院医师