

# 非傷寒沙門氏菌感染： 微生物學、臨床特徵和抗藥性

齊嘉鈺<sup>1,2,3</sup> 王怡惠<sup>4</sup>

國家衛生研究院<sup>1</sup> 感染症與疫苗研究所<sup>2</sup> 國家蚊媒傳染病防治研究中心

<sup>2</sup>國立成功大學附設醫院 小兒部

<sup>3</sup>高雄醫學大學 環境職業醫學博士學位學程

## 命名及分類

沙門氏桿菌屬是屬於腸內菌科 (*Enterobacteriaceae*)，為革蘭氏陰性、不產芽孢、大多數具有鞭毛、有運動性的兼性厭氧菌。最早是在 1884 年由當時在美國農業部獸醫組工作的醫師及其主管—美國獸醫病理學家博士在罹患豬瘟 (classical swine fever) 的病豬腸道中分離發現而稱為「*Bacillus choleraesuis*」，直到 1900 年學者 Lignieres 提出依其名命名為「*Salmonella choleraesuis*」。過去一個世紀以來，沙門氏菌的命名法一直不斷的被討論、演進。回顧沙門氏菌的命名史，可說是相當曲折又複雜。不同學者、組織或是學會對命名的根據、方法都有其堅持的理由，連名稱中採用大小寫、正斜體都歷

經多次的修改、調整，甚至是爭論 (例如：*Salmonella* serotype Typhi 的命名方式)。追溯到早期細菌學家們傾向依照菌株所引起的疾病 (例如：*Bacterium typhi* 指在人類造成傷寒) 或是感染的動物宿主 (例如：*Bacillus gallinarum* 造成雞的傷寒熱) 以拉丁文命名。但是逐漸發現如此命名法會出現許多問題，譬如某個以動物種類命名的菌株並非只侷限感染單一動物宿主。直到約在 1934 年學者發展出一套利用細菌的 3 個重要抗原，以血清學方法分類的 Kauffmann-White 分類法。此 3 種抗原分別為：菌體脂多醣抗原 O (somatic antigen)、鞭毛抗原 H (flagellar antigen) 以及莢膜抗原 K (capsular antigen) (或毒力抗原 virulence antigen, Vi)。Kauffmann 根據此方法提出「one-serotype-one

species」的概念，認為每一「血清型」都是獨立的「種」[1]。依照這樣的概念和分類方式，到 2010 年為止可將沙門氏菌劃分成 2,659 種血清型。1973 年 Crosa 等學者則利用 DNA-DNA hybridization 方式分析已知的沙門氏菌，結果顯示所有的 serotype 都應該屬於單一、相同的 species [2]。唯一的例外是 *S. bongori*，依據分析結果應屬另一單獨的 species。到了 1980 年，學者們因為過去已將 *S. choleraesuis* 定名為沙門氏菌的「模式種」(type species)，因此當時便決定以 *S. choleraesuis* 作為沙門氏菌的單一種名。然而，「choleraesuis」既然在 Kauffmann-White 分類法裡已經是「血清型」的名，若又被當作「種」名，容易在溝通上產生混淆。所以，1986 年在第十四屆國際微生物大會上專家學者就建議將沙門氏菌的 type species 更改為 *S. enterica*，因為直到當時為止，還沒有血清型共用該名字[3]。簡而言之，經過多年的變革，目前美國疾病管制署建議採用世衛組織位於法國巴黎巴斯德研究所沙門氏菌研究合作中心的系統，將沙門氏菌屬依據其 16S rRNA 序列的差異分為兩個種 (species)：*Salmonella enterica* (type species) 以及 *Salmonella bongori* (按：2005 年又新發現一個種 *S. subterranean*)。再根據 *Salmonella enterica* 基因體的相似度及生化反應的特性，細分為 6 個

亞種 (subspecies)，並以羅馬數字標記：I、*S. enterica* subsp. *enterica*；II、*S. enterica* subsp. *salamae*；IIIa、*S. enterica* subsp. *arizonae*；IIIb、*S. enterica* subsp. *diarizonae*；IV、*S. enterica* subsp. *houtenae* 及 VI、*S. enterica* subsp. *indica* [4]。而 *S. enterica* subsp. *enterica* (I) 當中血清型的命名方式則可能是依據該菌初次發現的地點或是其所引起的疾病。在書寫上為了避免混淆，同時強調血清型不是「種名」，因此血清型的名字不用斜體，並且第一個字母以大寫表示。在文章中第一次出現時以「屬名」後面接「種名」再接「serotype」或是「ser.」，最後是「血清型」名字。例如：*Salmonella enterica* serotype Typhimurium 或是 *Salmonella enterica* ser. Typhimurium，隨後即可省去種名而簡寫為 *Salmonella* Typhimurium 或是 *S. Typhimurium*。此外，目前一般文獻中已將 serotype 與 serovar 當作同義詞。而在上述這些亞種之中，*S. enterica* subsp. *enterica* (I) 也是在哺乳動物中最常見的沙門氏菌，大約 99% 的人類或是溫血動物感染的病例都是由此亞種所引起[5]；在目前已知的 2,600 多種血清型中有一半以上也是屬於 *S. enterica* subsp. *enterica* (I) [3]。除了一般學術上正式溝通的需要而採用更冗長的名稱外，現在大多數的臨床微生物實驗室都傾向利用菌體抗原 O 抗血清凝集試驗鑑

定法 (agglutination reaction) 來區分確認 *S. enterica* subsp. *enterica* (I)。目前至少可區分出 46 種 O 血清群 (serogroups)，其中以 A、B、C1、C2、D 及 E 較為盛行。因為血清分型不是一般醫院微生物檢驗室能勝任，且血清型資料對治療沒太大助益，因此，雖然在流行病學上此種區分 O 血清群的分類法太過於粗糙，參考價值低，但對臨床鑑定而言仍具有一定的功能[6]。

隨著分子診斷技術的日新月異，相信將來沙門氏菌的分類一定還會出現新的變革，但是這些都不會改變它對人類造成的影響。長期研究沙門氏菌的知名學者 D. C. Old 教授在一篇介紹命名過程的短文最後引用莎士比亞名劇「羅密歐與朱麗葉」裡的名言：「What's in a name? That which we call a rose by any other name would smell as sweet」(名稱有什麼關係呢？玫瑰不叫玫瑰，依然芳香如故) [7]，應該是為這近百年來紛擾複雜的沙門氏菌命名歷史和未來所下的最有趣的註解。

## 微生物特徵

沙門氏菌的生存力很強，在 20°C 至 37°C 條件下繁殖甚快，但是對於熱較為敏感，超過 70°C 以上就可將其殺死。幾乎所有動物的腸道都曾分離出沙門氏菌，在人的糞便中可存活 1 至 2 個月，在水、牛奶、肉類

製品中可存活數週至數月，在雞、鴨蛋中也可存活很久，甚至部分血清型的菌種在冰凍土壤或是乾燥食物中也能存活。致病機制的研究顯示，沙門氏桿菌屬於胞內致病菌，菌體具有特殊線毛 (fimbrial) 及黏合素 (adhesins)，經由 fimbriae 結構吸附在宿主的腸道黏膜上皮細胞，引發後續的感染及生物膜的形成。其腸道上皮細胞入侵力與染色體 DNA 上的毒力島 (Salmonella pathogenicity islands, SPIs) 攜帶的毒力基因有密切的關係。當細菌經由污染的水或食物進入消化道後，SPI 會表現第三類分泌系統 (type III secretion system, T3SS)，透過這種多通道的蛋白質將細菌製造的 effectors 注入到腸道上皮細胞質中；隨後 effectors 開始活化一連串訊息傳遞鏈，並激發細胞內骨骼 actin cytoskeleton 重組和細胞膜皺摺，使細胞膜向外延伸，進而將胞外的細菌吞入。這種誘使非吞噬細胞出現型態改變，類似吞噬作用 (phagocytosis) 是沙門氏菌很特別的致病機制[8]。沙門氏菌致病力中最重要條件是持續在胞內寄生的能力，如果某菌株缺少此能力，即被認為是「非毒性」[9]。如前述，當細菌被吞入細胞的小囊泡 (vacuole) 後，菌株會再利用 T3SS 注入其他的 effectors 到 vacuole 中改變 vacuole 的組成，並阻斷宿主細胞中 lysosome 與之融合。於是，不但破壞宿主細胞原本可以消化分解外來細菌的能力，同時也將 vacuole

轉而成為沙門氏菌在胞內躲藏、存活與複製的良好場域。隨後細菌亦會經由誘發大量細胞激素的產生，引起腸胃道的炎症反應。

臨床上依其所引起的疾病，沙門氏菌又可再區分為傷寒 (typhoid *Salmonella*) 及非傷寒沙門氏菌 (non-typhoidal *Salmonella*, NTS)。除了 *S. Typhi* 及 *S. Paratyphi* 之外，其他的沙門氏菌均屬於 NTS。近年來因為公共衛生的進步及環境的改善，在台灣已很少見到傷寒的病例，因此本文以下主要介紹 NTS 引起的感染及臨床重要性。

## 流行病學

NTS 的感染是全世界公共衛生的問題，也是食物中毒常見的主要原因之一。近年來即使衛生及環境條件改善，但是無論工業化或是未開發國家，NTS 感染的發生率仍有逐年上升的趨勢。在所有 NTS 引起的疾病中腸胃炎是最常見的表現。根據研究統計，全球每年約有九千萬例由非傷寒沙門氏菌所造成的腸胃炎，並且導致約十五萬個死亡案例。美國疾病管制署也估計全美每年大約有將近一百二十萬例的沙門氏菌感染病例以及 450 人因而死亡[10]。以全世界分布區域來說，NTS 感染引發腸胃炎的病例以東南亞以及西太平洋區域為主，最常見的血清型是 *S. Enteritidis* 和 *S. Typhimurium*。世界各地發生動

物傳給人的沙門氏菌也是以這兩種血清型最常見。某些沙門氏菌有很高的宿主專一性，只能存活在單一或少數的動物種類中，例如：*S. Dublin* 主要感染牛隻，*S. Choleraesuis* 則以感染豬為主。這些特殊的血清型一旦感染人，往往會引起嚴重的侵入性疾病，甚至會致命[11]。

不像傷寒沙門氏菌只會感染人，NTS 的傳染窩主要是動物。人的感染常是經由食入被感染動物排泄物污染的水或食物、直接接觸感染的動物，或是吃了被感染動物所製成的食物。過去許多沙門氏菌突發感染的調查顯示，經由食物感染的主要因素包括：食物未經完全的烹調、不當的儲存方式或是直接接觸生食，屠宰場食用動物的屠宰過程也被認為是沙門氏菌污染的重要來源之一。一般來說，食用動物如豬、家禽和牛是沙門氏菌感染的主要來源，但是仍有許多其他的食物來源，例如：牛奶、雞蛋，甚至巧克力和花生醬都曾被發現過是感染的來源[12]。美國疾管署從今年一月開始也注意到十幾例感染 *S. Newport* 的突發病例，可能與食用受到污染的鮭魚有關[13]。NTS 在自然界中存在的動物範圍和種類非常廣泛，除了食用性動物外，飼養或野生的貓、狗、兩棲類、爬蟲類和嚙齒類都會帶菌[14]。這些環境和動物感染來源的複雜度也使得公衛防治上面臨相當大的挑戰。在工業化國家，包括台灣，農場的動物是 NTS 的主要傳

染禽，同時因為有大規模食品生產、包裝和銷售，使 NTS 可以很快的藉由遭到污染的食物供應迅速傳播到社區、全國、甚至國際，因此良好的動物管理方式與食品加工處理方式是預防沙門氏菌傳播最關鍵的一環。

## 臨床表現

NTS 主要是藉由糞口傳染，所以其感染後最常見的症狀即是引起腸胃道發炎，伴有發燒、腹瀉、嘔吐、噁心、頭痛、腹部絞痛和肌肉疼痛等症狀；肝脾腫大則較不常見。NTS 感染的潛伏期比傷寒短，大約僅 6~72 小時，通常為 12~36 小時。一般會自行痊癒，症狀也僅持續 10 天或更短的時間[15]。在急性期過後，病人的症狀已獲得改善，相對於傷寒病患約有 4% 會將細菌持續在糞便中排出超過一年變成慢性帶原，NTS 感染的患者發生「慢性帶原率」僅約 0.1%，乃因人是 *S. Typhi* 的主要宿主，但 NTS 感染宿主則是以動物為主[15]。

雖然 NTS 是引起腸炎最常見的細菌，但是感染到沙門氏菌後並不見得一定會發病，發病後的症狀也有輕重之別。大多數 NTS 感染僅限於無併發症的腸炎，很少需要治療。研究也發現，對沙門氏菌引起的急性腸炎，抗生素的治療不能縮短症狀持續的時間、減輕疾病的嚴重度，反而會使細菌從糞便排出的時間更長，同時

增加產生抗藥性的風險[16]。但是少數病患的腸炎症狀會嚴重到需要住院治療，也有約 5% 病人會發生侵入性的感染，如菌血症、肺炎、骨髓炎和腦膜炎或其他嚴重併發症[17]。當出現這些嚴重感染，抗生素的治療就有其必要性。高風險的族群包括：年齡層的兩端（嬰兒、幼兒、老年人）和免疫功能低下的患者[10]。除了宿主本身免疫力的差異之外，造成此種疾病表現輕重之別的原因也跟感染某些特定血清型的菌種以及菌株本身帶有的毒力因子有關。例如前述的 *S. Dublin* 和 *S. Choleraesuis* 就容易造成侵入性感染；菌株所攜帶的毒力因子 *spv* (*Salmonella* plasmid virulence) 基因的表現也被認為可能會造成被感染細胞延後死亡、使細菌在宿主細胞中存活較久，進而有更多時間複製，最後導致更嚴重的感染[18]。

沙門氏菌菌血症是細菌在侵入腸屏障後進入血流的一種疾病，持續高燒不退是沙門氏菌菌血症典型的症狀。少數的情形下，菌血症所激發的免疫反應會造成敗血性休克，而有相當高的死亡率[17]。此外，極少數的成人 NTS 菌血症可能會發生一嚴重的併發症，稱為：感染性動脈炎(infectious aortitis) 或感染性動脈瘤 (infectious aneurysm)，也稱為真菌性動脈瘤 (mycotic aneurysm)，是因細菌感染造成菌血症後在動脈壁產生膨出如蘑菇狀的動脈瘤[19]。高雄榮總曾針對 1990 年到 1994 年間該院

診斷 mycotic aneurysm 的 16 例病患做病歷回顧，結果發現 50 歲以上沙門氏菌菌血症的病患有 25% 會發生 mycotic aneurysm，若是 60 歲以上的高齡病患，則發生率更會上升至 35% [20]；動脈粥樣硬化 (atherosclerotic change) 是發生此一併發症的重要前驅因子，其他研究也報告過糖尿病、肝硬化及高血壓同樣是危險因子之一 [21]；動脈瘤的相關症狀並不明顯，病患可能只抱怨腹痛、背痛或是胸痛等等非專一性的症狀。因此，若沙門氏菌菌血症病患同時患有動脈粥樣硬化等疾病，須特別留意發生 mycotic aneurysm 的可能性，必要時應安排電腦斷層或是動脈血管攝影檢查。國外報告造成 mycotic aneurysm 的沙門氏菌血清型最多的是 *S. Enteritidis*，台灣則是以 *S. Choleraesuis* 最常見 [20,22]。由於死亡率非常高，其中又以只單獨給予抗生素治療者為甚，因此，早期正確診斷並以外科手術加上適當的藥物治療，方能降低病患的死亡率 [20]。

### 抗藥性

由沙門氏菌感染引起的腸胃道疾病，如果沒有其他器官或組織的併發症發生，不需要使用抗生素治療，通常都是給予支持性療法，譬如補充病患體內因為嘔吐或腹瀉所流失的電解質以及預防嚴重脫水。只有在少數特定感染後易發生併發症的高風險患

者，如嬰幼兒、老人、免疫力低下族群或發生侵犯性及嚴重沙門氏菌感染才需再額外給予抗生素治療 [23]。在台灣，過去有研究發現，75% 以上的 NTS 菌血症患者具有免疫功能低下的疾病 [24]。如須使用抗生素，對於沙門氏菌腸炎的治療時間一般為 3 天到 14 天不等，大多數是建議 5 天的療程 [23]；至於菌血症的治療時間則為 7 天至 14 天 [25]。Ampicillin、chloramphenicol 或 trimethoprim/sulfamethoxazole 為第一線抗生素治療的主要選擇；對以上這三種傳統用治療沙門氏菌感染的第一線藥物產生抗藥性的菌株即定義為多重抗藥性菌株 (multi-drug resistance, MDR)。近年來由於人類濫用抗生素的緣故，不管是在飼養動物的飼料中加入抗生素以利動物生長，或是為了治癒被感染的動物和人類而廣泛使用抗生素等，使得沙門氏菌演化成具有抗藥性的 MDR 菌種。因此，在臨床治療病患的經驗性用藥選擇上也必須留意並考量涵蓋具抗藥性 NTS 感染的可能 [26]。

自從在 1960 年代初期首次發現對 chloramphenicol 產生抗藥性的沙門氏菌後，就陸陸續續出現對一種或多種抗生素有抗藥性的沙門氏菌，且數目逐年增加。監測數據證明整體抗藥性比例在 1990 年代早期暴增到 20~30%，在某些國家中比例甚至高達 70% [27]。據估計，在美國每年約有十萬例病例感染抗藥性菌株 [28]；

而在台灣，根據 2016 年疾病管制署研究統計，從病患臨床檢體中分離出來的 NTS 菌株約有 4 成左右同時對一種或多種抗生素出現抗藥性，而且不同的血清型對不同的抗生素產生抗藥性的比例也不盡相同[29]。整體看來，*S. Enteritidis* 抗藥性較少，但 *S. Typhimurium* 則有比較高的抗藥性[30]。其中一個可能的原因是菌系散播 (clonal spread) 的現象[31]。1990 年代美、歐等地都發現具多重抗藥性的 *S. Typhimurium* DT104 菌株，此菌株的染色體上具有同時對 5 種以上的抗生素產生抗藥性的基因，包括：ampicillin、chloramphenicol、florfenicol、streptomycin、sulfonamides 以及 tetracyclines；其 plasmid 上則有對 trimethoprim 抗藥的基因[31]。最近透過全基因體序列演化分析結果顯示，該菌株最初發現時是將 13 kb *Salmonella* genomic island 1 (SGI1) MDR 的基因片段利用水平方式移入原本即帶有約 43 kb SGI1 的敏感性菌株中，經過幾波傳遞路徑從德國散佈到歐洲其它國家後又散播到世界各地，包括台灣[32]。自此之後，包括動物和臨床上分離到同系的 *S. Typhimurium* DT104 MDR 菌株比例越來越高，僅次於 *S. Enteritidis* [33]。

一旦 NTS 出現 MDR 的情形越來越嚴重，臨床醫師被迫使用更後線的抗生素來治療病患；最常處方的藥物即是 fluoroquinolones 及

廣效型第三代頭孢子素 (extended-spectrum cephalosporins)。然而，隨之而來付出的代價就是菌株出現對 fluoroquinolones 及第三代頭孢子素產生抗藥性[27]。因此臨床醫師對必須依賴抗生素治療的高風險族群或是侵入性疾病將陷入無藥可用的困境；甚至更令人擔憂的情況是，世界各地越來越多的病例報告顯示，這些對 fluoroquinolones 及第三代頭孢子素 ceftriaxone 產生抗藥性的菌株似乎毒性也更高，以至於病患感染後會惡化為更嚴重的疾病以及更高的死亡率[34]。對第三代頭孢子素 ceftriaxone 出現抗藥性的 NTS 感染在台灣的發生率也有逐年增加的趨勢，導致臨床治療病患變得越來越棘手[35,36]。

日益加重的抗藥性以及對人類健康造成的威脅，儼然已是全球都必須面對的大問題。而專家們提出各種解決之道，其中之一不約而同的指向限制生產農業的抗生素使用量及種類。研究指出畜產業在家禽、豬及牛預防性 (非治療性) 所使用的抗生素數量是用於人類臨床治療使用量的好幾倍[37]，若再加上治療動物罹病而必須使用的藥物，則總量將更為驚人。這些因為動物用藥而在體內產生的抗藥性菌株同樣會藉由排泄物而影響水、土壤和空氣；透過直接的接觸、食用動物的消費鏈或是環境的接觸等等，人類自然無法在抗藥性的戰爭中倖免於難。美國疾病管制署在 2017 年發現一波突發病例感染 *S. Urbana*，

追溯源頭是來自木瓜，菌株同時對 streptomycin 和 tetracycline 有抗藥性 [38]；2015 年分離自小黃瓜的菌株 *S. Poona* 造成全美多州出現病例，菌株同時對 tetracycline 或 nalidixic acid 有抗藥性；同年另一株 MDR *Salmonella* I 4,[5],12:i: 菌株則經由污染的豬肉而引發多起嚴重的臨床病例。諸如此類食物、動物和人類之間的抗藥性菌株傳遞、感染的報告可說是不勝枚舉，也再再突顯出人、畜共通藥物的使用限制及安全用藥和管理的重要性。

為了促進動、植物的生長和健康，或為了降低栽種、養殖的損失，作物生產與畜產、水產養殖往往免不了在飼料、農藥中添加抗生素。能夠兼顧經濟與健康，在兩者之間取得平衡，才能有效解決藥物濫用的問題。因此近年來許多研究朝向「天然、環境友善」的栽種及飼養方式而努力，例如：添加益生菌 (probiotics)、益菌生 (prebiotics) 或是植物性抗生素來減少沙門氏菌感染的機會 [39]。一些頗令人振奮的研究成果顯示，肉桂醛 (*trans*-cinnamaldehyde) 和丁香酚 (eugenol) 可以抑制肉雞腸道中沙門氏菌的生長 [40]，也會提高 MDR *S. Typhimurium* DT104 對臨床多種抗生素的敏感性 [41]。

## 結 語

我國衛生福利部疾病管制署為了調查、防治沙門氏菌引發的群突發感

染，設置了可進行血清分型、基因分型與藥物敏感性試驗能力的沙門氏菌參考實驗室，有系統蒐集與分析醫院分離之菌株，建立沙門氏菌 DNA 指紋圖譜資料庫以及抗藥性監測。全球的科學家們也持續不斷地投入更多的心力研究預防沙門氏菌的感染和傳播，包括：快速的診斷試劑和疫苗的研發、致病機制和抗藥性的探討等等。相信未來在產、官、學界共同集思廣益之下，必能找出有效對抗沙門氏菌的防治之道。

## 參考文獻

1. Kauffmann F: On the history of salmonella research. Zentralbl Bakteriolog Orig 1966;201:44-8.
2. Crosa JH, Brenner DJ, Ewing WH, et al: Molecular relationships among the Salmonellae. J Bacteriol 1973;115:307-15.
3. Ryan MP, O'Dwyer J, Adley CC: Evaluation of the Complex Nomenclature of the Clinically and Veterinary Significant Pathogen *Salmonella*. Biomed Res Int 2017;2017:3782182.
4. Reeves MW, Evins GM, Heiba AA, et al: Clonal nature of *Salmonella typhi* and its genetic relatedness to other salmonellae as shown by multilocus enzyme electrophoresis, and proposal of *Salmonella bongori* comb. nov. J Clin Microbiol 1989;27:313-20.
5. Brenner FW, Villar RG, Angulo FJ, et al: *Salmonella* nomenclature. J Clin Microbiol 2000;38:2465-7.
6. Wattiau P, Boland C, Bertrand S: Methodologies for *Salmonella enterica* subsp. *enterica* subtyping: gold standards and alternatives. Appl Environ Microbiol 2011;77:7877-85.
7. Old DC: Nomenclature of *Salmonella*. J Med Microbiol 1992;37:361-3.
8. Takaya A, Suzuki M, Matsui H, et al: Lon, a stress-induced ATP-dependent protease, is



- critically important for systemic *Salmonella enterica* serovar typhimurium infection of mice. *Infection and immunity* 2003;71:690-6.
9. Bakowski MA, Braun V, Brumell JH: *Salmonella*-containing vacuoles: directing traffic and nesting to grow. *Traffic* 2008;9:2022-31.
  10. Scallan E, Hoekstra RM, Angulo FJ, et al: Foodborne illness acquired in the United States--major pathogens. *Emerg Infect Dis* 2011;17:7-15.
  11. Woods DF, Reen FJ, Gilroy D, et al: Rapid multiplex PCR and real-time TaqMan PCR assays for detection of *Salmonella enterica* and the highly virulent serovars Choleraesuis and Paratyphi C. *J Clin Microbiol* 2008;46:4018-22.
  12. Werber D, Dreesman J, Feil F, et al: International outbreak of *Salmonella* Oranienburg due to German chocolate. *BMC Infect Dis* 2005;5:7.
  13. <https://www.cdc.gov/salmonella/newport-04-19/index.html>.
  14. Baumler AJ, Tsolis RM, Ficht TA, et al: Evolution of host adaptation in *Salmonella enterica*. *Infect Immun* 1998;66:4579-87.
  15. Hohmann EL: Nontyphoidal salmonellosis. *Clin Infect Dis* 2001;32:263-9.
  16. Aserkoff B, Bennett JV: Effect of antibiotic therapy in acute salmonellosis on the fecal excretion of *salmonellae*. *N Engl J Med* 1969;281:636-40.
  17. Shimoni Z, Pitlik S, Leibovici L, et al: Nontyphoid *Salmonella* bacteremia: age-related differences in clinical presentation, bacteriology, and outcome. *Clin Infect Dis* 1999;28:822-7.
  18. Guiney DG, Fierer J: The Role of the *spv* Genes in *Salmonella* Pathogenesis. *Front Microbiol* 2011;2:129.
  19. Kim YW: Infected aneurysm: current management. *Ann Vasc Dis* 2010;3:7-15.
  20. Wang JH, Liu YC, Yen MY, et al: Mycotic aneurysm due to non-typhi *salmonella*: report of 16 cases. *Clin Infect Dis* 1996;23:743-7.
  21. Oskoui R, Davis WA, Gomes MN: *Salmonella* aortitis. A report of a successfully treated case with a comprehensive review of the literature. *Arch Intern Med* 1993;153:517-25.
  22. Guo Y, Bai Y, Yang C, et al: Mycotic aneurysm due to *Salmonella* species: clinical experiences and review of the literature. *Braz J Med Biol Res* 2018;51:e6864.
  23. Onwuezobe IA, Oshun PO, Odigwe CC: Antimicrobials for treating symptomatic nontyphoidal *Salmonella* infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD001167.
  24. Tung-Lung Wu, C-CH, Chu-Li Tu, et al: Clinical manifestations of non-typhoid *Salmonella* bacteremia in southern Taiwan. *Applied Medical Research* 2015;1:130-4.
  25. Geme JW 3rd, Hodes HL, Marcy SM, et al: Consensus: management of *Salmonella* infection in the first year of life. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:615-21.
  26. Pickering LK BC, Kimberlin DW, Long SS, eds: American Academy of Pediatrics. *Salmonella* infections. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics 2012:635-40.
  27. Chiu CH, Su LH, Chu C, et al: Isolation of *Salmonella enterica* serotype choleraesuis resistant to ceftriaxone and ciprofloxacin. *Lancet* 2004;363:1285-6.
  28. <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>.
  29. <https://www.cdc.gov.tw/File/Get/PH7wr8vmTOMVnDTw6m2UOg>.
  30. Su LH, Chiu CH, Chu C, et al: Antimicrobial resistance in nontyphoid *Salmonella* serotypes: a global challenge. *Clin Infect Dis* 2004;39:546-51.
  31. Helms M, Ethelberg S, Molbak K, et al: International *Salmonella* Typhimurium DT104 infections, 1992-2001. *Emerg Infect Dis* 2005;11:859-67.
  32. Leekitcharoenphon P, Hendriksen RS, Le Hello S, et al: Global Genomic Epidemiology of *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium DT104. *Appl Environ Microbiol* 2016;82:2516-26.
  33. Threlfall EJ, Ward LR, Rowe B: Multiresistant *Salmonella typhimurium* DT 104 and salmonella bacteraemia. *Lancet* 1998;352:287-8.
  34. Helms M, Simonsen J, Molbak K: Quinolone resistance is associated with increased risk of invasive illness or death during infection with *Salmonella* serotype Typhimurium. *J Infect Dis* 2004;190:1652-4.
  35. Su LH, Teng WS, Chen CL, et al: Increasing

- ceftriaxone resistance in *Salmonellae*, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1086-90.
36. Su LH, Wu TL, Chiu CH: Decline of *Salmonella enterica* serotype Choleraesuis infections, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2014; 20:715-6.
37. Van Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, et al: Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112:5649-54.
38. <https://www.cdc.gov/salmonella/urbana-09-17/index.html>.
39. D VTN, Venkitanarayanan K, Kollanoor Johny A: Antibiotic-Resistant *Salmonella* in the Food Supply and the Potential Role of Antibiotic Alternatives for Control. *Foods* 2018;7:167-90.
40. Kollanoor-Johny A, Mattson T, Baskaran SA, et al: Reduction of *Salmonella enterica* serovar enteritidis colonization in 20-day-old broiler chickens by the plant-derived compounds trans-cinnamaldehyde and eugenol. *Appl Environ Microbiol* 2012;78:2981-7.
41. Johny AK, Hoagland T, Venkitanarayanan K: Effect of subinhibitory concentrations of plant-derived molecules in increasing the sensitivity of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 to antibiotics. *Foodborne Pathog Dis* 2010;7:1165-70.