

沙门氏菌耐药性研究进展

张庆贺¹, 张丹俊^{2*}, 李瑾年¹, 沈学怀², 潘晓成², 赵瑞宏²

(1. 安徽农业大学, 安徽合肥 230036; 2. 安徽省农业科学院畜牧兽医研究所, 安徽合肥 230031)

摘要 沙门氏菌是常见的引起肠道疾病的人畜共患病原菌。随着抗菌药物的大量使用, 沙门氏菌的耐药性逐渐增强, 多重耐药菌株的比例不断上升, 严重影响人类和动物的健康。综述了对沙门氏菌的耐药机制和国内部分地区所分离沙门氏菌的耐药性现状等。

关键词 沙门氏菌; 耐药性; 耐药机制; 耐药性现状

中图分类号 S852.6 **文献标识码** A **文章编号** 0517-6611(2018)17-0027-03

Advances in Salmonella Resistance

ZHANG Qing-he¹, ZHANG Dan-jun², LI Jin-nian¹ et al (1. Anhui Agricultural University, Hefei, Anhui 230036; 2. Institute of Animal and Veterinary Science, Anhui Academy of Agricultural Sciences, Hefei, Anhui 230031)

Abstract Salmonella is a common zoonotic pathogen and cause intestinal diseases of animal and human. The resistance of Salmonella and the proportion of multidrug-resistance strains have gradually increased with the large-scale use of antibiotics, which has seriously affected human and animal health. In this review, the research on the resistance mechanism of Salmonella and the resistance status of Salmonella isolated in domestic area were introduced.

Key words Salmonella; Drug resistance; Resistance mechanism; Resistance status

沙门氏菌是革兰氏阴性、兼性、胞内细菌, 常引起人类和动物疾病的发生^[1]。自 1885 年 Salmon 和 Smith 分离到猪霍乱沙门氏菌以来, 已经发现了超过 2 500 种血清型, 沙门氏菌属被分为邦戈尔沙门氏菌和肠道沙门氏菌 2 种, 其中绝大多数属于肠道沙门氏菌^[2-3]。研究表明, 在全世界不同地区的食物中毒事件中, 每年因沙门氏菌感染引发的伤寒病例约有 1 600 万例, 胃肠炎约 13 亿例, 其中约 300 万例因沙门氏菌死亡^[4]。近几十年来, 在动物饲料中大量使用抗生素作为生长促进剂和治疗药物, 使沙门氏菌的耐药性逐渐增强, 增加了沙门氏菌对人类和动物健康的威胁^[5]。研究发现, 病原菌的耐药性对食源性传染病的发病率上升起着重要的作用^[6]。细菌耐药性是近年来临床治疗的棘手问题, 越来越受到人们的重视。鉴于此, 笔者对沙门氏菌的耐药机制以及国内部分地区的沙门氏菌耐药性现状进行综述。

1 沙门氏菌耐药机制

细菌对抗生素产生耐药性可分为固有耐药性和获得耐药性。固有耐药是由细菌染色体基因决定而代代相传的耐药性, 而获得耐药性是由于细菌与药物多次接触后, 通过改变自身的特性, 使细菌对药物的敏感性下降甚至消失^[7]。沙门氏菌耐药主要通过灭活酶及钝化酶的产生、基因突变、细菌主动外排作用、可移动基因元件介导和生物膜的形成, 这些机制相互作用共同决定细菌的耐药水平。

1.1 灭活酶和钝化酶引起沙门氏菌耐药 近年来, 随着青霉素类、头孢菌素类和碳青霉烯类抗生素的广泛使用, 超广谱 β -内酰胺酶 (ESBLs) 和头孢菌素酶 (AmpC) 已成为介导沙门氏菌对 β -内酰胺类抗生素耐药的 2 种主要灭活酶。AmpC 酶主要由染色体介导产生, 作用于头孢菌素类抗生素

使其失效。ESBLs 多为质粒介导, 灭活青霉素类、头孢菌素类和单环 β -内酰胺类抗生素。而氨基糖苷类抗生素以产生钝化酶为主。钝化酶位于胞质膜间隙, 其功能是把相应的化学基团结合到药物分子上, 钝化后的药物不能进入膜内与核糖体结合而丧失其蛋白质合成的抑制作用, 从而导致耐药。沙门氏菌能够产生乙酰转移酶 (AAC)、腺苷酸转移酶 (AAD)、磷酸转移酶 (APA)。AAC 作用于氨基糖苷类及酰氢醇类抗生素, 使其乙酰化而失效; APA 和 AAD 可作用于氨基糖苷类使其磷酸化和羟基腺化, 而失去抗菌活性^[8]。

1.2 基因突变引起沙门氏菌耐药 沙门氏菌可通过基因突变改变靶位结构使药物不能识别产生耐药性。喹诺酮类和氟喹诺酮类抗菌素通过对 DNA 旋转酶和拓扑异构酶 IV 的结合和抑制作用发挥其抗菌作用^[9]。这 2 种酶对于细菌细胞的复制是必不可少的。DNA 旋转酶催化双链 DNA 的负超螺旋, 在 DNA 复制和转录的起始阶段起重要作用^[10]。拓扑异构酶 IV 参与细胞分裂时将细菌基因组分离成 2 个子细胞。DNA 旋转酶和拓扑异构酶 IV 都是由 A 和 B 亚基组成的四聚体蛋白, 分别由基因 *gyrA*、*gyrB* 和 *parC*、*parE* 编码^[11]。其中任何一个基因突变都会导致氟喹诺酮对靶点的结合减少, 这些突变多在肽链的氨基酸氨基端上 67~106 位置聚集, 这个域称为喹诺酮耐药性决定区域 (QRDR)^[12-13]。沙门氏菌 *gyrA* 亚基第 83 位的 Ser 常突变为 Phe、Ala 或 Tyr, 第 87 位的 Asp 常突变为 Gly、Tyr 或 Asn^[14]。*gyrB* 亚基第 464 位的 Ser 常突变为 Phe 或 Tyr^[15]。*parC* 亚基突变点通常是第 80 位的 Ser 突变成 Arg, 第 57 位的 Thr 突变成 Ser。*parE* 亚基突变点通常是第 453 位的 Glu 突变成 Gly, 第 461 位 His 突变为 Tyr。其中又以 *gyrA*、*parC* 基因突变最为频繁重要。另外青霉素结合蛋白 (PBPs) 和核糖体 30S 亚基的改变使药物亲和力与结合量降低, 在沙门氏菌对 β -内酰胺类与氨基糖苷类抗生素产生耐药性也发挥着重要作用。四环素耐药性可能是由一

基金项目 安徽省家禽产业技术体系 (AHCYJSTX-06); 国家现代农业产业技术体系项目 (CARS-40)。

作者简介 张庆贺 (1993—), 男, 安徽砀山人, 硕士研究生, 研究方向: 禽类传染病。* 通讯作者, 研究员, 从事家禽传染病研究。

收稿日期 2018-03-20

种干扰四环素与核糖体结合能力的机制介导的,四环素耐药基因及其相关的四环素抗性决定剂保护了四环素作用的核糖体。

1.3 细菌外排作用引起沙门氏菌耐药 细菌的主动外排机制于 1980 年分别由 Ball 和 McMurry 在研究大肠埃希菌耐药性时发现^[16]。在革兰氏阴性细菌中,许多转运蛋白形成多个“泵”,它们跨越内膜和外膜,并被初级或次级转运元件驱动^[17]。AcrAB-TolC 属于 RND 转运蛋白家族,在 MDR 表型起主要作用^[18]。沙门氏菌的胞内转运 AcrB、膜融合蛋白 AcrA 和外膜通道蛋白 TolC 一起组成 AcrAB-TolC 系统^[19]。AcrAB TolC 外排泵的活性依赖于底物的浓度和跨膜内的电化学梯度的程度^[20]。染色体的 *acrAB* 主要受 *marRAB* 调控,*AcrR* 为次级调节子,起抑制作用,但是 *AcrR* 基因突变可以使 *acrAB* 表达增强,从而使耐药性增强^[21]。*MarA* 为正调控蛋白,可以增强 *acrAB* 和 *TolC* 表达,使更多的胞内物排出菌体,细菌的耐药性增强。该系统在沙门氏菌对氟奎诺酮类药物抗性中发挥重要的作用。

1.4 可移动基因元件介导作用引起沙门氏菌耐药

1.4.1 质粒介导的沙门氏菌耐药。质粒是独立于染色体外能够自我复制的 DNA,能够赋予宿主细胞某些特殊的生物学性状。质粒上常有抗生素的抗性基因,例如四环素抗性基因或卡那霉素抗性基因等。抗药性质粒因其携带抗性基因在抵抗药物的作用中发挥重要的作用,其中 R 质粒最为常见。耐药质粒可以通过接合、转化或转导的方式在细菌间传递其携带的耐药基因^[22]。

1.4.2 转座子介导的沙门氏菌耐药。转座子是能够随意地在质粒或染色体上的 DNA 分子中插入或跃出的基因片段^[23]。转座子能够携带耐药基因在细菌染色体、质粒或噬菌体间进行转移,因而可造成不同菌株甚至不同种属间传播耐药基因,是细菌产生多重耐药机制之一。

1.4.3 整合子介导的沙门氏菌耐药。整合子是一个可以移动的基因元件,具有捕获和整合外源性基因使之转变成功能性基因的独特结构,位于细菌染色体、质粒或转座子上。整合子的基本结构由 3 部分构成,两端为保守序列(conserved segment,CS),分别称作 5'/CS 和 3'/CS,中间为可变区(variable region)^[24]。可变区由 1 个或多个外来插入的基因盒(gene cassette)组成。基因盒含有基因编码区和 3'/端 59 碱基单元(base element,59be)的重组位点。5'/CS 是整合子的基本结构,包括编码整合酶的 *int I* 基因,基因重组位点 *att I* 和负责基因转录的启动子(P)构成^[25]。*Int I* 属于络氨酸整合酶家族,催化基因盒在整合子重组位点 *att I* 和基因盒重组位点 *aacC* 之间的整合和剪切。*Aat I* 整合酶基因的上游,是外源基因盒整合到整合子上的位点。启动子 P 指导下游可变区中自身不带有启动子的基因盒中基因的表达。可变区带有不同数量和功能的基因盒,但有的整合子在保守序列间没有基因盒的插入。*I* 类整合子 3'/CS 有 3 个开放读码框(ORF)磺胺耐药基因(*sulI*),季铵盐化合物及溴乙锭的耐药基因(*qacE1*)及功能不明的 *ORF5*^[26]。

1.5 生物膜的改变引起沙门氏菌耐药 细菌生物膜是指细菌在不利于其生长的环境下,通过自身产生的胞外多糖被膜多聚物相互粘连形成的细菌群落,黏附于无生命体或活体表面,可由单一菌种形成,也可由多菌种形成^[27]。大多数微生物在结构生物膜中生长,而不是在悬浮液中单独生长,而在这种环境中,可能会改变基因的表型^[28]。渗透限制学说认为,生物膜内细菌分泌的多糖物质所形成天然屏障,能阻碍或延缓抗生素传入;另外组成生物膜的多聚糖物质是带负电荷,可与带正电荷的一些抗生素结合,减小了抗生素的浓度,因此不能起到抑制或杀灭细菌的作用^[29]。营养限制学说认为,在生物膜包裹下的部分细菌会由于营养物质缺乏处于缓慢生长或饥饿状态,这种状态下的细菌对抗生素不敏感^[30]。所以在抗生素只杀死一些表层细菌的情况下,如果停止使用药物,内部营养缺乏的细菌就会利用死亡菌作为营养进行生长繁殖,很快又恢复原有状态^[31]。

2 我国部分地区的沙门氏菌耐药性现状及分析

通过调查不同地区临床分离的沙门氏菌对常用抗菌药物的耐药率差异,有助于了解国内沙门氏菌耐药性的现状,为制定遏制沙门氏菌耐药性蔓延的措施提供参考依据。长期以来,我国各地学者对食源性和动物源性沙门氏菌的耐药性进行了密切监测和研究。杜雄伟等^[32]采用纸片琼脂扩散法检测了大连市猪肉中沙门氏菌对 12 种抗生素的耐药性,结果表明,分离的 15 株沙门氏菌对硫酸庆大霉素的耐药率最高为 73.3%,对盐酸诺氟沙星(60.0%)、氟苯尼考(53.3%)等药物耐药率也很高,共产生 10 种耐药谱。张菡等^[33]对藏鸡和彭县黄鸡中沙门氏菌耐药性分析,结果显示所有菌株均呈多重耐药,其中最少的耐药 4 种,最多的耐药 6 种;分离株对青霉素、吉他霉素和林可霉素的耐药率最高,高达 100%,对新霉素和链霉素的耐药率次之,均在 70%以上。陆彦等^[34]对山东省不同来源分离的鸡源沙门氏菌进行 19 种药物敏感性测定,发现 178 株分离株中,对氨苄西林耐药率为 68.54%、对四环素耐药率为 66.85%、对磺胺甲恶唑和萘啶酸耐药率达到 100%。邹明等^[35]对从北京和陕西地区分离的 110 株鸡源沙门氏菌进行 13 种抗菌药物的耐药性检测,结果显示对多粘菌素 E 的耐药性最强,耐药率为 41.82%,其次为磺胺异噁唑、氨苄西林和大观霉素,耐药率分别为 31.82%、29.09%和 18.18%。从以上研究报道发现,不同来源沙门氏菌的多重耐药现象呈现越来越严重的趋势,尤其对氨苄西林等常用抗生素抗性明显,但不同地区所分离的沙门氏菌的耐药率存在差别,也从侧面反应了不同地区抗菌药物的使用情况存在一定差异^[36]。

3 小结

细菌的耐药性已成为威胁人类健康一大难题。近年来,抗生素的不合理使用导致耐药现象日益严重,耐药机制也趋于复杂。尽管抗生素耐药性的产生可能无法避免,但合理使用抗生素可以降低其产生和发展的速度。了解沙门氏菌的耐药机制有利于合理使用抗生素,为开发新的抗菌药物和抗菌佐剂提供借鉴。

参考文献

- [1] EL-TAYEB M A, IBRAHIM A S S, AL-SALAMAH A A, et al. Prevalence, serotyping and antimicrobials resistance mechanism of *Salmonella enterica*, isolated from clinical and environmental samples in Saudi Arabia[J]. Brazilian journal of microbiology, 2017, 48(3): 499-508.
 - [2] EVANGELOPOULOU G, KRITAS S, GOVARIS A, et al. Animal salmonellosis: A brief review of "host adaptation and host specificity" of *Salmonella* spp. [J]. Veterinary world, 2013, 6(10): 703-708.
 - [3] CALENGE F, KAISER P, VIGNAL A, et al. Genetic control of resistance to salmonellosis and to *Salmonella* carrier-state in fowl: A review[J]. Genetics selection evolution, 2010, 42(1): 1-11.
 - [4] ADZITEY F, HUDA N, ALI G R. Prevalence and antibiotic resistance of *Campylobacter*, *Salmonella*, and *L. monocytogenes* in ducks: A review[J]. Foodborne pathogens & disease, 2012, 9(6): 498-505.
 - [5] BEKELE B, ASHENAFI M. Distribution of drug resistance among enterococci and *Salmonella* from poultry and cattle in Ethiopia[J]. Tropical animal health & production, 2010, 42(5): 857-864.
 - [6] BAJPAI V K, BAEK K H, KANG S C. Control of *Salmonella* in foods by using essential oils: A review[J]. Food research international, 2012, 45(2): 722-734.
 - [7] WEN J G, DONG Y, CUI H. Analysis on the bacterial resistance mechanism and the rational use of the antibiotics[C]//International forum on bioinformatics and medical engineering. [s. l.]: [s. n.], 2015: 119-124.
 - [8] GEORGIEV V S. Antimicrobial resistance and health care-Acquired infections[M]//FAUCI A S, GEORGIEV V S. National institute of allergy and infectious diseases, NIH; Volume 2: Impact on global health. Totowa, N J: Humana Press, 2009: 307-314.
 - [9] LAPIERRE L, ARIAS M L, FERNÁNDEZ H. Antimicrobial resistance in *Campylobacter* spp. [M]//FONSECA B B, FERNANDEZ H, ROSSI D A. *Campylobacter* spp. and related organisms in poultry. Switzerland: Springer International Publishing, 2016.
 - [10] VALDEZ Y, FERREIRA R B R, FINLAY B B. Molecular mechanisms of *Salmonella* virulence and host resistance[J]. Current topics in microbiology and immunology, 2009, 337: 93-127.
 - [11] VILA J, PACHÓN J. Antimicrobial resistance and therapeutic alternatives [J]. Journal of magnetic resonance imaging, 2008, 26(2): 359-365.
 - [12] BABIC M, BONOMO R A. Mutations as a basis of antimicrobial resistance [M]//MAYERS D L, SOBEL J D, OUELLETTE M, et al. Mechanisms of drug resistance, Volume 1. Totowa, N J: Humana Press, 2009: 65-74.
 - [13] LI X Z. Antimicrobial resistance in bacteria: An overview of mechanisms and role of drug efflux pumps[M]//LI X Z, ELKINS C A, ZGURSKAYA H I. Efflux-mediated antimicrobial resistance in bacteria. Switzerland: Springer International Publishing, 2016.
 - [14] 武运, 吴浩天, 宋生建, 等. 肠炎沙门氏菌和哈瓦那沙门氏菌的耐药性及耐药基因分析[J]. 现代食品科技, 2017, 33(10): 37-44.
 - [15] 胡彩光, 高维凡, 教都. 沙门氏菌耐药机制的研究进展[J]. 现代畜牧兽医, 2013(4): 53-56.
 - [16] 姚艳冰, 吴移谋. 细菌多药外排系统的研究进展[J]. 国外医学(微生物学分册), 2004, 27(3): 18-21.
 - [17] DU D J, WANG Z, JAMES N R, et al. Structure of the AcrAB-TolC multidrug efflux pump[J]. Nature, 2014, 509(7501): 512-515.
 - [18] LIEUTAUD A, GUINOISEAU E, LORENZI V, et al. Inhibitors of antibiotic efflux by AcrAB-TolC in enterobacter aerogenes[J]. Anti-infective agents, 2013, 11(2): 168-178.
 - [19] TIKHONOVA E B, YAMADA Y, ZGURSKAYA H I. Sequential mechanism of assembly of multidrug efflux pump AcrAB-TolC[J]. Chem Bio, 2011, 18(4): 454-463.
 - [20] MÖLLER R T, POS K M. The assembly and disassembly of the AcrAB-TolC three-component multidrug efflux pump[J]. Biological chemistry, 2015, 396(9/10): 1083-1089.
 - [21] PROUTY A M, BRODSKY I E, FALKOW S, et al. Bile-salt-mediated induction of antimicrobial and bile resistance in *Salmonella typhimurium* [J]. Microbiology, 2004, 150: 775-783.
 - [22] 杨保伟, 盛敏, 席美丽, 等. 食源性沙门氏菌耐药性检测及相关质粒[J]. 微生物学报, 2008, 48(8): 1006-1012.
 - [23] 杜雄伟, 李叶, 王晓辉. 沙门氏菌耐药机制的研究进展[J]. 江苏农业科学, 2010(6): 487-490.
 - [24] 李成忠, 王红宁, 黄勇, 等. 多重耐药鸡致病性沙门氏菌 I 类整合子的检测研究[J]. 中国畜牧兽医, 2007, 34(1): 119-123.
 - [25] GUERRA B, SOTO S M, ARGÜELLES J M, et al. Multidrug resistance is mediated by large plasmids carrying a class I integron in the emergent *Salmonella enterica* serotype [4, 5, 12; i:-] [J]. Antimicrob agents chemother, 2001, 45(4): 1305-1308.
 - [26] 魏取好, 蒋晓飞, 吕元. 细菌整合子研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2008, 33(1): 1-5.
 - [27] 贾文祥. 细菌生物膜的形成与耐药性研究[J]. 四川生理科学杂志, 2003, 25(3): 101-103.
 - [28] JABRA-RIZK M A, FALKLER W A, MEILLER T F. Fungal biofilms and drug resistance[J]. Emerging infectious diseases, 2004, 10(1): 14-19.
 - [29] 黄伟, 李旭廷, 刘兴福. 细菌生物膜与细菌耐药性研究进展[J]. 畜牧与饲料科学, 2012, 33(8): 81-83.
 - [30] 周洁, 韦莉萍. 细菌生物膜的形成及其耐药性研究进展[J]. 第一军医大学分校学报, 2005, 28(2): 194-196.
 - [31] 崔彦超, 侯振江. 国内细菌生物膜耐药性研究进展[J]. 检验医学教育, 2012, 19(2): 41-43.
 - [32] 杜雄伟, 江洁, 李焱, 等. 猪源沙门氏菌的耐药性检测与分析[J]. 大连民族大学学报, 2017, 19(1): 32-35.
 - [33] 张莹, 蒲琪, 赵瑾, 等. 藏鸡和彭县黄鸡鸡胚、弱雏中沙门氏菌的分离鉴定与耐药性分析[J]. 四川农业大学学报, 2016, 34(3): 354-358.
 - [34] 陆彦, 吕安, 赵红玉, 等. 鸡源肠炎沙门氏菌对抗菌药物的耐药性分析[J]. 中国人兽共患病学报, 2014, 30(1): 17-22.
 - [35] 邹明, 魏蕊蕊, 张纯萍, 等. 鸡源沙门氏菌的血清型、耐药性和耐药机制调查[J]. 农业生物技术学报, 2013, 21(7): 855-862.
 - [36] 沈学怀, 张丹俊, 潘孝成, 等. 安徽地区禽源沙门氏菌分离鉴定与耐药性研究[J]. 中国畜牧兽医, 2017, 44(12): 3663-3669.
- +++++
- (上接第 26 页)
- [28] GOBOR Z, LAMMERS P S, MARTINOV M. Development of a mechatronic intra-row weeding system with rotational hoeing tools: Theoretical approach and simulation[J]. Computers and electronics in agriculture, 2013, 98: 166-174.
 - [29] 郭占斌. 一种新型弹齿式苗间中耕除草机的研制[J]. 现代化农业, 2005(2): 39-39.
 - [30] 刘天祥, 张颖, 韩霞, 等. 弹齿式苗间除草机的改进设计[J]. 农机化研究, 2010, 32(2): 107-109.
 - [31] 魏兆凯, 张修春. 大豆苗间除草松土机的设计[J]. 农机化研究, 2009, 31(6): 83-86.
 - [32] 韩豹, 吴文福, 申建英. 水平圆盘式苗间除草装置试验台优化试验[J]. 农业工程学报, 2010, 26(2): 142-146.
 - [33] 韩豹, 吴文福, 李兴. 组合梳齿式株间除草机构优化试验[J]. 农业工程, 2011, 27(1): 16-19.
 - [34] 张朋举, 张纹, 陈树人, 等. 八爪式株间机械除草装置虚拟设计与运动仿真[J]. 农业机械学报, 2010, 41(4): 56-59.
 - [35] 陈树人, 张朋举, 尹东富, 等. 基于 LabVIEW 的八爪式机械株间除草装置控制系统[J]. 农业工程学报, 2010, 26(S2): 234-237.
 - [36] 周恩权, 毛罕平, 陈树人. 八爪除草机构的设计与实验: 基于虚拟样机技术[J]. 农机化研究, 2011, 33(2): 62-64.
 - [37] 江苏大学. 一种除草机器人的六爪执行机构: 200810019830. 3[P]. 2008-08-13.
 - [38] 江苏大学. 一种张合型扇形耙机械除草装置: CN201010106970. 1[P]. 2010-07-07.
 - [39] 胡炼, 罗锡文, 严乙桢, 等. 基于爪齿余摆运动的株间机械除草装置研制与试验[J]. 农业工程学报, 2012, 28(14): 10-16.
 - [40] 胡炼, 林朝兴, 杨伟伟, 等. 株间除草装置的除草和避苗状态切换控制系统设计[J]. 沈阳农业大学学报, 2014, 45(3): 305-309.
 - [41] 黄小龙, 刘卫东, 张春龙, 等. 苗间除草机器人除草刀优化设计[J]. 农业机械学报, 2012, 43(6): 42-46.
 - [42] 陈子文, 李南, 孙哲, 等. 行星刷式株间除草机械手优化与试验[J]. 农业机械学报, 2015, 46(9): 94-99.
 - [43] 王洪昌. 基于鼯鼠爪趾几何结构特征的苗间仿生除草铲设计[D]. 长春: 吉林大学, 2015.
 - [44] 李碧青, 朱强, 郑壮勇, 等. 杂草自动识别除草机器人设计: 基于嵌入式 Web 和 ZigBee 网关[J]. 农机化研究, 2017, 39(1): 217-221.
 - [45] 周福君, 王文明, 李小利, 等. 凸轮摇杆式摆动型玉米株间除草装置设计与试验[J]. 农业机械学报, 2018, 49(1): 77-85.