

耐药基因 bla_{NDM-1} 和 $mcr-1$ 在肠道细菌中的研究进展

吕东月^{1,2}, 汪照国¹, 王 鑫²

摘要:随着抗菌药物的频繁使用,细菌耐药性已成为 21 世纪全球公共卫生共同关注的问题之一。全球相继发现碳青霉烯类抗生素耐药基因 bla_{NDM-1} 和多黏菌素耐药基因 $mcr-1$, 两种耐药基因均能通过质粒水平转移, 对人类造成严重威胁。本文就 bla_{NDM-1} 基因和 $mcr-1$ 基因的发现、流行、耐药机制及检测方法等方面进行综述, 以期能为严格控制抗生素的使用提供理论依据。

关键词: 抗菌素; bla_{NDM-1} ; $mcr-1$; 耐药性

中图分类号: R378.2

文献标识码: A

文章编号: 1002-2694(2020)08-0660-05

Research progress of drug resistance of intestinal bacteria antibiotic resistance genes bla_{NDM-1} and $mcr-1$

LYU Dong-yue^{1,2}, WANG Zhao-guo¹, WANG Xin²

(1. School of Public Health, Qingdao University, Qingdao 266021, China;

2. National Institute of Infectious Diseases Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China)

Abstract: With the frequent use of antibacterial drugs, bacterial resistance has become one of the common concerns of global public health in the 21st century. The carbapenem antibiotic resistance gene bla_{NDM-1} and the polymyxin resistance gene $mcr-1$ have been discovered globally. Both drug resistance genes can be transferred horizontally via plasmids, posing a serious threat to humans. This article reviews the discovery, prevalence, drug resistance mechanism and detection methods of bla_{NDM-1} gene and $mcr-1$ gene, with the aim of providing a theoretical basis for the strict control of antibiotic use.

Keywords: antibiotic; bla_{NDM-1} ; $mcr-1$; drug resistance

Supported by National Science and Technology Importance Special Fund (No. 2018ZX10713-003-002, No. 2018ZX10713-001-002)

Corresponding author: Wang Zhao-guo, Email: wzg-003@163.com

1928 年英国微生物学家弗莱明首次发现了世界上的第一种抗生素——青霉素^[1], 这是人类历史上的重大发现。抗生素的发现使感染性疾病病死率大幅下降, 同时感染性疾病并发症的发病率也显著降低。但是近年来, 抗生素的频繁使用, 出现并加剧了细菌耐药问题^[2], 尤其是革兰氏阴性细菌中出现

了多重耐药 (Multidrug-resistant, MDR) 细菌。另外, 全球经济一体化在促进了各国之间的经济文化交流的同时, 也加剧了细菌耐药问题。如今, 细菌耐药性问题已经成为人类面对的一大公共卫生问题, 对人类健康造成严重威胁, 严格控制细菌耐药性的传播已迫在眉睫。

2014 年 4 月 30 日, WHO 首次发布关注全球抗生素耐药问题的报告, 人类进入后抗生素时代。如今, 细菌抗生素耐药性的发展和传播是全球卫生和食品安全的最大威胁之一^[3], 引起了全世界的关注。2008 年以来, 各个国家相继发现碳青霉烯类药物耐药基因—— bla_{NDM-1} 基因和多黏菌素耐药基因—— $mcr-1$ 基因。

国家科技重大专项 (No. 2018ZX10713-003-002, No. 2018ZX10713-001-002)

通讯作者: 汪照国, Email: wzg-003@163.com;

ORCID: 0000-0002-9004-938X

作者单位: 1. 青岛大学公共卫生学院, 青岛 266021;

2. 中国疾病预防控制中心传染病预防控制所, 北京 102206

本文就 *bla*_{NDM-1} 基因和 *mcr-1* 基因的发现、流行、耐药机制及检测方法等方面进行综述,以期能为严格控制抗生素的使用提供理论依据。

1 耐药基因 *bla*_{NDM-1} 和 *mcr-1* 的发现

1.1 *bla*_{NDM-1} 基因的发现 *bla*_{NDM-1} (New Delhi metallo-beta-lactamase 1, *bla*_{NDM-1}) 是一种质粒编码的全新的 β -内酰胺酶。由于其是多药耐药和广谱耐药,因此又被称为“超级细菌”。2009 年首次发现 *bla*_{NDM-1} 基因^[4]。2010 年,中国研究者在鲍曼不动杆菌中发现了中国首例 *bla*_{NDM-1} 基因^[5]。

2008 年初,在印度新德里一家医院里,从一位男患者的尿液标本中分离出了一株肺炎克雷伯菌,该菌对多种抗生素,尤其是碳青霉烯类抗生素耐药。同年 3 月在该病人粪便标本中分离出了同样对碳青霉烯类抗生素耐药的大肠埃希菌。检测结果显示该病人体内分离的肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌中均存在一种新的金属 β -内酰胺酶 (Metallo- β -lactamase, MBL), 可转移 B 类 β -内酰胺酶。与其他 B 类内酰胺酶 (例如 IMP 和 VIM) 相似,而与 A、C 和 D 类 β -内酰胺酶不同的是, *bla*_{NDM-1} 的活性位点存在锌离子,而不是丝氨酸残基^[6-8]。由于该患者是在印度首都新德里接受治疗时被含该 MBL 的细菌感染,因此,研究者将其命名为新德里金属 β -内酰胺酶 (New Delhi metallo- β -lactamase), 即 *bla*_{NDM-1}, 同时以 *bla*_{NDM-1} 来命名编码 NDM-1 的基因。*bla*_{NDM-1} 基因开放阅读框为 813 个碱基,编码 269 个氨基酸, C-G 的含量为 57%, 可以水解单环类以外的一大类 β -内酰胺类抗生素。除了 β -内酰胺类外,大多数 *bla*_{NDM-1} 阳性细菌对其他类型的药物均具有广泛的耐药性,即几乎对替加环素和多黏菌素以外的所有抗生素耐药。*bla*_{NDM-1} 基因是从同一患者不同菌属细菌分离出来,这表明它可能是可转移的。由于其强耐药性和传播性, *bla*_{NDM-1} 迅速成为全球细菌耐药相关领域关注和研究的焦点之一。现在已发现的 *bla*_{NDM-1} 基因的亚型有 26 种。其中, *bla*_{NDM-2} 基因是在鲍曼不动杆菌中获得的^[9]; *bla*_{NDM-3}—*bla*_{NDM-7} 基因在大肠杆菌中被发现^[10-11]; *bla*_{NDM-14} 和 *bla*_{NDM-15} 基因是由我国首次发现并命名的^[12]。

1.2 *mcr-1* 基因的发现 多黏菌素类抗生素被称为对抗细菌感染的最后一道防线,常常作为饲料添加剂或治疗药应用于畜牧业。多黏菌素类抗生素的广泛使用促使了多黏菌素耐药问题的出现。

2015 年,中国学者在一株猪源性大肠埃希菌 SHP45 中首次发现了可以让细菌对多黏菌素产生

抗药性的新基因——*mcr-1* (Mobile Colistin Resistance-1)^[13]。其开放阅读框为 1 626 bp, G-C 含量 49%, 位于 IncHI2 型质粒上。*mcr-1* 基因是质粒介导的黏菌素耐药基因,可介导肠杆菌科细菌对多黏菌素类药物产生耐药性并可通过质粒进行水平转移。正是因为 *mcr-1* 可水平转移的特性,使耐药菌广泛快速传播,黏菌素耐药率升高。另外,研究表明 *mcr-1* 基因可以与其他耐药基因共存。这一现象,进一步加剧了细菌耐药性对人类健康的威胁。随着研究的深入, *mcr-1* 的亚型 *mcr-2*—*mcr-9* 相继被发现。Xavier 等人发现了多黏菌素耐药基因 *mcr-2*, 开放阅读框为 1 617 bp, 与 *mcr-1* 的同源性为 76.75%^[14-15]; Yin 等人报道了 *mcr-3*, 开放阅读框为 162 bp, 其与 *mcr-1* 和 *mcr-2* 分别有 45.0% 和 47.0% 的核酸一致性^[16]; Carattoli A 等人在意大利屠宰场的一头猪中分离到的鼠伤寒沙门氏菌的单相变体并从中发现了 *mcr-4* 基因, 其与 *mcr-1*、*mcr-2* 和 *mcr-3* 分别具有 34.0%、35.0% 和 49.0% 的氨基酸序列同一性^[17]; Maria Borowiak 等人在副伤寒沙门氏菌分离物中鉴定到了新的磷酸乙醇胺转移酶基因,并将其命名为 *mcr-5*, 其开放阅读框为 1 644 bp^[18]。

2 耐药基因 *bla*_{NDM-1} 和 *mcr-1* 的流行情况

2.1 *bla*_{NDM-1} 基因的流行情况 近年来,大多数国家和地区相继报道了 *bla*_{NDM-1} 基因。*bla*_{NDM-1} 耐药性在全球范围内呈散发的趋势,而且病例之间没有流行病学联系。2008—2009 年在英国、印度、巴基斯坦和孟加拉国进行的一项调查中,发现 180 余例 *bla*_{NDM-1} 基因阳性菌,以肺炎克雷伯菌和大肠杆菌为主。2010 年 2 月至 2010 年 7 月,印度一家医院的 *bla*_{NDM-1} 流行率为 6.9%^[19-20], 在巴基斯坦一家医院中,有 18.5% 的住院病人和门诊患者的肠道菌群中携带 *bla*_{NDM-1} 细菌^[21]。另外,在医院的医疗环境及外环境 (污水、自来水) 中也发现携带 *bla*_{NDM-1} 的革兰氏阴性菌^[22]。全球范围内,除了存在于肺炎克雷伯菌和大肠杆菌外, *bla*_{NDM-1} 还存在于不动杆菌、铜绿假单胞菌、阴沟肠杆菌等大部分革兰氏阴性菌中。目前,除了非洲中部、南美洲西部个别国家没有报道,其他国家和地区均呈 *bla*_{NDM-1} 耐药基因全球流行蔓延的趋势^[23]。

我国 *bla*_{NDM-1} 阳性病例存在明显的地区、年龄及性别差异。截至 2015 年已经有 25 个省市 (含港澳台地区) 报道了 *bla*_{NDM-1} 阳性菌株。其中,东南部沿海地区 *bla*_{NDM-1} 阳性病例分布较多,广东地区报道的

阳性病例为 109 例,占 39.49%,明显多于其他地区^[24]。研究表明,*bla*_{NDM-1} 阳性菌的感染者中,男性明显多于女性,年龄分布主要集中在 10 岁以下和 60~80 岁之间。这表明,基础体质和免疫力较差的人群属于产 *bla*_{NDM-1} 细菌感染的易感人群。此外,*bla*_{NDM-1} 基因还存在于伴生动物中,尤其是候鸟。候鸟的迁徙使 *bla*_{NDM-1} 基因的水平转移成为可能,进一步促进了 *bla*_{NDM-1} 的全球蔓延。

2.2 *mcr-1* 基因的流行情况 多黏菌素长期用于畜牧业中,主要是多黏菌素 B 和多黏菌素 E,各个国家一直将其用于禽畜的饲料添加剂以及疾病的预防和治疗。在全球范围内生产多黏菌素 E 的国家中,亚洲的国家占 73%。多黏菌素在畜牧业的广泛应用,促进了 *mcr-1* 耐药基因的传播。从 2015 年中国报道 *mcr-1* 基因后,美国、英国、加拿大、泰国、丹麦等 35 个国家也相继发现了 *mcr-1* 基因。2000—2004 年,在日本的健康动物中,*mcr-1* 阳性的大肠埃希菌占 0.4%^[25];2009-2015 年,法国、德国和越南分别在猪中检出携带 *mcr-1* 的大肠埃希菌,阳性率分别为 0.5%^[26]、2.3%^[27] 和 37.5%^[28];2014 年,在埃及的奶牛中,携带 *mcr-1* 基因的大肠埃希菌的阳性率为 2.6%^[29];2016 年,在中国广东的猫和犬中,携带 *mcr-1* 的大肠埃希菌的阳性率分别为 14.3%、10.3%^[30]。中国上海的一项 2006-2016 年回顾性研究中,在 12 053 株沙门氏菌中,有 37 株是 *mcr-1* 阳性,而且 2015 年后,阳性率呈上升趋势^[31]。总体来看,部分国家动物源菌株中的 *mcr-1* 携带率比较低(<5%),而中国、越南等国家的 *mcr-1* 基因的阳性率较高。

除了在猪、鸡、犬等动物体内发现有 *mcr-1* 基因外,在动物性食物、水、蔬菜、医院废水、患者的痰液、血液、尿液以及伤口分泌物中也检出 *mcr-1* 基因。一项研究表明,2011—2014 年间,在中国的 523 份生肉标本中,*mcr-1* 阳性率为 15%,在 804 份动物体内检出 *mcr-1* 阳性率为 21%,在 1 322 份感染患者体内,*mcr-1* 阳性率为 1%^[13]。

3 耐药基因 *bla*_{NDM-1} 和 *mcr-1* 的耐药机制

3.1 *bla*_{NDM-1} 基因的耐药机制 *bla*_{NDM-1} 基因是一种新发现的 B 类金属 β-内酰胺酶,对该基因进行同源性分析发现,*bla*_{NDM-1} 基因与 VIM 基因较为相似^[32]。*bla*_{NDM-1} 基因对除了替加环素和多黏菌素以外的多种抗生素均耐药,尤其是碳青霉烯类抗生素。*bla*_{NDM-1} 的活性部位为金属离子,即锌离子,必须依赖锌离子的存在才能发挥催化活性,锌离子对亚胺

培南、厄他培南等常见碳青霉烯类抗生素有很强的水解活性,对其产生耐药性。*bla*_{NDM-1} 基因位于一个耐药基因元件中,包含 I 类整合子,其上游是基因组 DNA,下游还有插入序列 IS26 和 Tn3 转座基因。整合子、转座子和插入序列是基因转移的基本元件^[33],因此,耐药基因 *bla*_{NDM-1} 可以通过质粒的转移,转移到敏感菌上,使之成为耐药菌,从而实现了 *bla*_{NDM-1} 基因的跨种属传播。

3.2 *mcr-1* 基因的耐药机制 *mcr-1* 位于多种类型的可接合质粒上,可以在不同质粒与不同菌属间传播。*mcr-1* 基因主要位于 IncX4 和 IncHI2 型质粒上^[34],IncHI2、Incl2 和 IncP 是 *mcr-1* 基因的主要质粒^[35]。此外,该基因可以与其他耐药基因同时存在,这会加速 *mcr-1* 的转移和耐药性的传播。Liu 等人发现 *mcr-1* 能够降低黏菌素的药效^[13],对黏菌素产生耐药性。*mcr-1* 是磷酸乙醇胺转移酶家族的成员,*mcr-1* 蛋白通过 5 个跨膜螺旋(TMHS)锚定在细菌的细胞质膜的周质中;细菌的脂多糖在胞浆中被合成后,通过 ABC 转运蛋白 MSBA 翻转到内膜的外表面,然后进入周质中。由于 *mcr-1* 具有磷酸乙醇胺转移酶的活性,脂多糖中的脂质 A 在周质中被磷酸乙醇胺共价修饰,二元调控系统(TCSs)被激活,使脂质 A 结构改变,导致细菌细胞外膜与多黏菌素的亲和性下降,从而导致对多黏菌素耐药性的产生。在 *mcr-1* 基因中,69% 的基因结构中存在插入序列 ISApl1,ISApl1 是一个高度活跃的元素,它的运动可能对宿主细胞有害^[36]。这个可移动元件的整合会使 *mcr-1* 基因容易被其他质粒捕获,从而实现 *mcr-1* 基因在不同菌种、不同地区之间传播。研究表明,*mcr-1* 阳性菌株不仅可以水平传播,也存在克隆传播,具有遗传多样性^[37]。

4 耐药基因 *bla*_{NDM-1} 和 *mcr-1* 的检测方法

4.1 *bla*_{NDM-1} 基因的检测方法 由于产 *bla*_{NDM-1} 细菌感染的临床表现与敏感菌感染没有差异,临床诊断比较困难^[38],因此,*bla*_{NDM-1} 基因的检测常常依赖于实验室检测。产 *bla*_{NDM-1} 细菌的实验室诊断包括筛查、表型确认以及分子确证实验 3 个步骤。

4.1.1 表型筛查试验 在细菌药物敏感性测定中,以美洛培南或亚胺培南纸片法(K-B 法)或者最低抑菌浓度(MIC)测定法对肠杆菌科细菌产酶情况进行初步筛查,如果达到以下标准,应怀疑细菌产碳青霉烯酶,需要进行表型确认。厄他培南特异性较低,不推荐用于筛查试验。

4.1.1.1 K-B 法 美洛培南(10 μg 纸片)抑菌圈直

径 ≤ 23 mm 或亚胺培南(10 μg 纸片)抑菌圈直径 ≤ 21 mm 时,需要进行表型确认。

4.1.1.2 最低抑菌浓度(MIC) 测定美洛培南 MIC ≥ 0.5 mg/L 时,需要进行表型确认;对大肠埃细菌、克雷伯菌属、沙门菌属和肠杆菌属,亚胺培南 MIC ≥ 2 mg/L 时,可进行表型确认试验。

4.1.2 表型确认试验 采用亚胺培南+EDTA 复合纸片或者 E 纸条,进行 KB 法药敏试验或者 MIC 测定,如果复合纸片比单药纸片的抑菌圈直径增大值 ≥ 5 mm,或单药与复合制剂的 MIC 比值 ≥ 8 时,判定产金属 β -内酰胺酶,需用分子生物学技术进行酶型确认。

4.1.3 酶型分子确认试验 采用 *bla*_{NDM-1} 的基因特异引物进行 PCR 扩增及产物测序,确认菌株是否携带 *bla*_{NDM-1} 基因。

4.2 *mcr-1* 基因的检测方法 *mcr-1* 基因的检测方法有药敏纸片扩散法(disk diffusion)、浓度梯度法(E-test)和自动化系统(automated systems)以及多黏菌素 NP 快速测试法(Rapid Polymyxin NP test)。研究表明,多黏菌素 NP 快速测试法对 *mcr-1* 基因的检测效率更高,效果更好^[39]。另外,Nordmann P 等人探测细菌细胞在多黏菌素存在时的葡萄糖代谢,来观察其生长情况,进而鉴定其耐药性^[40]。Chabou S 等人用 TaqMan(R)探针进行快速实时 PCR 检测,其特异性和灵敏度可达到 100%^[41]。

近年来,细菌耐药问题已经向多重耐药和广谱耐药方向发展,耐药问题已成为人类重要的公共卫生问题,对人类、家畜家禽、环境等造成巨大的威胁。*bla*_{NDM-1} 基因和 *mcr-1* 基因的出现,尤其是其可水平转移的特点,更新了人们的观念,引起了全球的关注。目前,耐药基因 *bla*_{NDM-1} 和 *mcr-1* 还未形成严重的流行。因此,只要人们及时采取措施,合理有效的使用抗生素,就能严格控制耐药基因的传播,扭转细菌耐药问题的严重形势。

利益冲突: 无

引用本文格式: 吕东月,汪照国,王鑫.耐药基因 *bla*_{NDM-1} 和 *mcr-1* 在肠道细菌中的研究进展[J].中国人兽共患病学报,2020,36(8):660-664. DOI:10.3969/j.issn.1002-2694.2020.00.100

参考文献:

- [1] Tan SY, Tatsumura Y, Alexander Fleming (1881-1955): discoverer of penicillin[J]. Singap Med J, 2015,56(7):366. DOI: 10.11622/smedj.2015105
- [2] 周洋,刘秋云,李玉宁,等. *mcr-1* 基因介导黏菌素耐药性研究进展[J]. 动物医学进展, 2018(3):87-91. DOI:10.3969/j.issn.1007-5038.2018.03.018
- [3] Riley M, Robinson S, Roy C, et al. Resistance is futile: the bacteriocin model for addressing the antibiotic resistance challenge[J]. Biochem Soc Trans, 2012,40(6):1438-1442. DOI:10.1042/bst20120179
- [4] Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study[J]. Lancet Infect Dis, 2010,10(9):597-602. DOI:10.1016/s1473-3099(10)70143-2
- [5] Wang X, Zhang Z, Hao Q, et al. Complete genome sequence of *Acinetobacter baumannii* ZW85-1[J]. Genome announc, 2014,2(1):e01083-13. DOI:10.1128/genomea.01083-13
- [6] Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini G M. Metallo- β -lactamases: a last frontier for β -lactams[J]. Lancet Infect Dis, 2011,11(5):381-393. DOI:10.1016/s1473-3099(11)70056-1
- [7] Walsh T R, Toleman M A, Poirel L, et al. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm[J]. Clin Microbiol Rev, 2005,18(2):306-325. DOI:10.1128/cmr.18.2.306-325.2005
- [8] Queenan A. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases[J]. Clin Microbiol Rev, 2007,20(3):440-458. DOI:10.1128/cmr.00001-07
- [9] Ismail S J, Mahmoud S S. First detection of New Delhi metallo- β -lactamases variants (NDM-1, NDM-2) among *Pseudomonas aeruginosa* isolated from Iraqi hospitals[J]. Iran J Microbiol, 2018,10(2):98-103.
- [10] Li X, Sun L, Zhu Y, et al. Draft genome sequence of *Escherichia coli* ST977: A clinical multidrug-resistant strain harbouring *bla*_{NDM-3} isolated from a bloodstream infection[J]. J Glob Antimicrob Re, 2018,13:121-122. DOI:10.1016/j.jgar.2018.04.005
- [11] Cuzon G, Bonnin RA, Nordmann P. First identification of novel NDM carbapenemase, NDM-7, in *Escherichia coli* in France[J]. Plos One, 2013,8(4):e61322. DOI:10.1371/journal.pone.0061322
- [12] Zou D, Huang Y, Zhao X, et al. A Novel New Delhi Metallo- β -Lactamase Variant, NDM-14, Isolated in a Chinese Hospital Possesses Increased Enzymatic Activity against Carbapenems [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015,59(4):2450-2453. DOI:10.1128/aac.05168-14
- [13] Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: A microbiological and molecular biological study[J]. Lancet Infect Dis, 2016,16(2):161-168. DOI:10.1016/s1473-3099(15)00424-7
- [14] Xavier BB, Lammens C, Ruhel R, et al. Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, *mcr-2*, in *Escherichia coli*, Belgium, June 2016[J]. Euro Surveill, 2016,21(27):30280. DOI:10.2807/1560-7917.es.2016.21.27.30280
- [15] Wang X, Wang Y, Zhou Y, et al. Emergence of a novel mobile colistin resistance gene, *mcr-8*, in NDM-producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. Emerg Microbes Infect, 2018, 7(1):122.

- DOI:10.1038/s41426-018-0124-z
- [16] Yin W, Li H, Shen Y, et al. Novel plasmid-mediated colistin resistance gene *mcr-3* in *Escherichia coli* [J]. MBio, 2017, 8 (3):e00543-17. DOI:10.1128/mbio.00543-17
- [17] Carattoli A, Villa L, Feudi C, et al. Novel plasmid-mediated colistin resistance *mcr-4* gene in *Salmonella* and *Escherichia coli*, Italy 2013, Spain and Belgium, 2015 to 2016 [J]. Euro Surveill, 2017, 22(31): pii = 30589. DOI: 10.2807/1560-7917.es.2017.22.31.30589
- [18] Borowiak M, Fischer J, Hammerl JA, et al. Identification of a novel transposon-associated phosphoethanolamine transferase gene, *mcr-5*, conferring colistin resistance in d-tartrate fermenting *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Paratyphi B [J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72 (12): 3317-3324. DOI:10.1093/jac/dkx327
- [19] Raghunath D. New metallo β -lactamase NDM-1 [J]. Indian J Med Res, 2010, 132(5): 478-481.
- [20] Seema K, Ranjan Sen M, Upadhyay S, et al. Dissemination of the New Delhi metallo- β -lactamase-1 (NDM-1) among Enterobacteriaceae in a tertiary referral hospital in north India [J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66 (7): 1646-1647. DOI: 10.1093/jac/dkr180
- [21] Perry JD, Naqvi SH, Mirza IA, et al. Prevalence of faecal carriage of Enterobacteriaceae with NDM-1 carbapenemase at military hospitals in Pakistan, and evaluation of two chromogenic media [J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66 (10): 2288-2294. DOI: 10.1093/jac/dkr299
- [22] Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, et al. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study [J]. Lancet Infect Dis, 2011, 11(5): 355-362. DOI: 10.1016/s1473-3099(11)70059-7
- [23] Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Worldwide dissemination of the NDM-type carbapenemases in Gram-negative bacteria [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014 (350): 249856. DOI: 10.1155/2014/249856
- [24] 王盛书, 孙金柱, 苏文莉, 等. 我国携带 NDM-1 基因耐药菌流行现状分析 [J]. 军事医学, 2015 (11): 825-830. DOI: 10.7644/j.issn.1674-9960.2015.11.004
- [25] Kawanishi M, Abo H, Ozawa M, et al. Prevalence of colistin resistance gene *mcr-1* and absence of *mcr-2* in *Escherichia coli* isolated from healthy food-producing animals in Japan [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(1): e02057-16. DOI: 10.1128/aac.02057-16
- [26] Perrin-Guyomard A, Bruneau M, Houé P, et al. Prevalence of *mcr-1* in commensal *Escherichia coli* from French livestock, 2007 to 2014 [J]. Euro Surveill, 2016, 21 (6): 1-3. DOI: 10.2807/1560-7917.es.2016.21.6.30135
- [27] Falgenhauer L, Waezsada SE, Yao Y, et al. Colistin resistance gene *mcr-1* in extended-spectrum β -lactamase-producing and carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Germany [J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16 (3): 282-283. DOI: 10.1016/s1473-3099(16)00009-8
- [28] Malhotra-Kumar S, Xavier BB, Das AJ, et al. Colistin-resistant *Escherichia coli* harbouring *mcr-1* isolated from food animals in Hanoi, Vietnam [J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(3): 286-287. DOI: 10.1016/s1473-3099(16)00014-1
- [29] Khalifa HO, Ahmed AM, Oreiby AF, et al. Characterisation of the plasmid-mediated colistin resistance gene *mcr-1* in *Escherichia coli* isolated from animals in Egypt [J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 47(5): 413-414. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.02.011
- [30] Zhang XF, Doi Y, Xi H, et al. Possible Transmission of *mcr-1* Harboring *Escherichia coli* between companion animals and human [J]. Emerg Infect Dis, 2016, 22(9): 1679-1681. DOI: 10.3201/eid2209.160464
- [31] Lu X, Zeng M, Xu J, et al. Epidemiologic and genomic insights on *mcr-1*-harbouring *Salmonella* from diarrhoeal outpatients in Shanghai, China, 2006-2016 [J]. EBio Med, 2019, 42: 133-144. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.03.006
- [32] 孙红妹, 薛冠华. 新发现“NDM-1 超级细菌”的流行情况及耐药机制 [J]. 中华儿科杂志, 2011(1): 37-40. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2011.01.009
- [33] 林雯, 周光泉, 汪莉, 等. 产 I 型新德里金属 β -内酰胺酶耐药菌的研究概况及应对措施 [J]. 现代检验医学杂志, 2011(1): 1-3. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2011.01.001
- [34] 易灵娴, 刘艺云, 吴仁杰, 等. 质粒介导的黏菌素耐药基因 *mcr-1* 研究进展 [J]. 遗传, 2017, 39(2): 110-126. DOI: 10.16288/j.ycz.16-331
- [35] Anjum MF, Duggett NA, Abuoun M, et al. Colistin resistance in *Salmonella* and *Escherichia coli* isolates from a pig farm in Great Britain [J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(8): 2306-2313. DOI: 10.1093/jac/dkw149
- [36] Li R, Xie M, Lv J, et al. Complete genetic analysis of plasmids carrying *mcr-1* and other resistance genes in an *Escherichia coli* isolate of animal origin [J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 72(3): 696-699. DOI: 10.1093/jac/dkw509
- [37] Zurfluh K, Nüesch-Inderbinen M, Klumpp J, et al. Key features of *mcr-1*-bearing plasmids from *Escherichia coli* isolated from humans and food [J]. Antimicrob Resist In, 2017, 6(1): 91. DOI: 10.1186/s13756-017-0250-8
- [38] 叶晓光, 苏杞敏. I 型新德里金属 β -内酰胺酶 (NDM-1) “超级细菌”的暴发暴露当前抗生素滥用危机 [J]. 中华生物医学工程杂志, 2011, 17(3): 195-198. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1927.2011.03.001
- [39] 周亚飞. 超级耐药细菌 MCR-1 案例报告, 检测方法和应对策略 [J]. 自然科学(全文版), 2016(10): 00254-00255.
- [40] Nordmann P, Jayol A, Poirel L. Rapid detection of polymyxin resistance in Enterobacteriaceae [J]. Emerg Infect Dis, 2016, 22(6): 1038-1043. DOI: 10.3201/eid2206.151840
- [41] Chabou S, Leangapichart T, Okdah L, et al. Real-time quantitative PCR assay with Taqman probe for rapid detection of MCR-1 plasmid-mediated colistin resistance [J]. New Microbes New Infect, 2016, 13: 71-74. DOI: 10.1016/j.nmni.2016.06.017