

研究报告

鸡源大肠埃希氏菌 *mcr-1* 基因携带及分析刘丽¹, 张玉霞², 赵雯霞¹, 张林¹, 黄伟峰¹, 杨小蓉¹

(1. 四川省疾病预防控制中心, 四川 成都 610041; 2. 南京大学生命科学学院, 江苏 南京 210023)

摘要:目的 了解在农业农村部禁止使用多黏菌素作为动物促生长使用后四川部分地区鸡源大肠埃希氏菌(*E. coli*) *mcr-1* 基因的携带情况, 为制定进一步防控措施提供依据。方法 采集四川部分地区市场售卖点肉鸡直肠拭子, 用含有多黏菌素(终浓度 4 μg/mL)的 EC 肉汤增菌接种含多黏菌素(终浓度 4 μg/mL)的麦康凯平板, 挑取可疑菌落, 采用 PCR 方法鉴定菌株并检测 *mcr-1* 基因; 微量肉汤稀释法测定 *mcr-1* 基因阳性菌株对临床常见抗菌药物耐药情况。脉冲场凝胶电泳(PFGE)对 *mcr-1* 基因阳性菌株进行同源分析。耐药基因质粒结合实验验证 *mcr-1* 基因传播途径。结果 从 70 份肉鸡样本中的 13 份检出 *mcr-1* 基因阳性大肠埃希氏菌, 检出率 18.57% (13/70), 对实验的 13 种抗生素, 除 13 株 *mcr-1* 阳性菌株对头孢西丁有 12 株敏感以外, 对其他抗生素都表现出不同程度的耐药, 其中四环素和甲氧苄啶/磺胺甲恶唑耐药率最高, 达到了 100% (13/13); 其次是氨苄西林和氯霉素, 耐药率为 84.62% (11/13)。PFGE 显示 13 株 *mcr-1* 阳性大肠埃希氏菌分属 13 个不同的型别; 质粒结合实验显示 *mcr-1* 基因能够通过质粒传播。结论 *mcr-1* 基因在鸡大肠内大肠杆菌中检测率比较高, 且鸡大肠中 *mcr-1* 阳性大肠埃希氏菌的耐药情况比较严重。

关键词: 大肠埃希氏菌; *mcr-1* 基因; 多黏菌素

中图分类号: R155

文献标识码: A

文章编号: 1004-8456(2022)06-1141-06

DOI: 10.13590/j.cjfh.2022.06.003

Analysis of *mcr-1* gene of *Escherichia coli* from chickenLIU Li¹, ZHANG Yuxia², ZHAO Wenxia¹, ZHANG Lin¹, HUANG Weifeng¹, YANG Xiaorong¹

(1. Center for Disease Control and Prevention of Sichuan Province, Sichuan Chengdu 610041, China;

2. College of Life Sciences, Nanjing University, Jiangsu Nanjing 210023, China)

Abstract: Objective After polymyxin was banned as growth promotion in animals, the carrying status of *mcr-1* gene of *Escherichia coli* (*E. coli*) in chickens in some areas of Sichuan Province was investigated to provide basis for further prevention and control measures. **Methods** Rectal swabs were collected from broilers in some markets in Sichuan Province. The bacteria were inoculated with *E. coli* broth containing polymyxin (final concentration 4 μg/mL) and macconkey plate containing polymyxin (final concentration 4 μg/mL). Suspicious colonies were selected and identified by PCR and *mcr-1* gene was detected. Microbroth dilution method was used to determine the resistance of *mcr-1* gene positive strains to common antibiotics. Pulse field gel electrophoresis (PFGE) was used to analyze the homology of *mcr-1* gene positive strains. *mcr-1* gene transmission route was verified by plasmid binding assay. **Results** *mcr-1* positive *Escherichia coli* was detected in 13 samples of 70 broiler chickens, with a detection rate of 18.57% (13/70). Among the 13 antibiotics tested, 13 *mcr-1* positive strains showed different degrees of drug resistance to antibiotics, except that 12 strains were sensitive to cefoxitin. The drug resistance rates of tetracycline and trimethoprim/sulfamethoxazole were the highest, reaching 100% (13/13). Ampicillin and chloramphenicol followed with resistance rate of 84.62% (11/13). PFGE showed that 13 *mcr-1* positive *Escherichia coli* strains belonged to 13 different types. Plasmid binding experiments showed that *mcr-1* gene could be transmitted through plasmids. **Conclusion** The detection rate of *mcr-1* gene in chicken *E. coli* is high, and the drug resistance of *mcr-1* positive *E. coli* in chicken is serious.

Key words: *Escherichia coli*; *mcr-1* gene; polymyxin

收稿日期: 2021-10-27

基金项目: 国家重点研发计划食品安全关键技术研发专项(2019YFC1605205)

作者简介: 刘丽 女 助理研究员 研究方向为微生物检验 E-mail: 1773526180@qq.com

张玉霞 女 博士研究生 研究方向为流行病学生态学 E-mail: zhyuxia12@163.com

刘丽和张玉霞为并列第一作者

通信作者: 杨小蓉 女 主任技师 研究方向为微生物检验 E-mail: yangyangxr@163.com

由于抗菌药物的广泛与不合理使用,细菌耐药问题日趋严峻。全球范围内,每年因耐药菌感染所致的死亡病例人数达70万,预估2050年可能会达到1000万例^[1]。多黏菌素(Polymyxin)是发现于多黏杆菌培养液中的抗菌性多肽,有A、B、C、D、E5种,抗菌谱相互类似且范围宽广,特别对革兰氏阴性细菌作用较强,毒性较弱,主要用于防治敏感菌的感染和促进畜禽生长。自2015年我国科学家从动物源大肠埃希氏菌中分离到质粒介导的多黏菌素抗性的新基因*mcr-1*以来,多黏菌素耐药基因从多种来源的细菌中检出^[2]。人用抗生素的滥用导致了对多种抗生素耐药菌的出现,多黏菌素被认为是治疗多重耐药革兰阴性菌感染的最后一道防线。而长期在低剂量饲料中添加抗生素会导致病原菌耐药性的产生,而动物源的病原菌可以将耐药性传递给来源的病原菌。同时有研究发现,由于多黏菌素长期的使用,确实导致了大量耐药菌的产生^[3]。在禽类养殖中,大肠埃希氏菌作为条件致病菌,是导致疾病的最常见细菌之一,能够引起鸡的多种疾病,比如急性败血症、肺炎、关节炎等,给畜禽养殖业带来严重的经济损失^[4]。2016年11月1日起,我国农业部正式停止在动物饲料添加剂中使用多黏菌素。

为了解禁止使用多黏菌素作为促进剂后四川地区鸡源大肠杆菌*mcr-1*基因携带情况,本研究对肉鸡直肠内携带*mcr-1*基因大肠杆菌进行了检测,并对携带*mcr-1*菌株进行了药敏分析、脉冲场凝胶电泳(Pulse field gel electrophoresis, PFGE)同源分析和耐药基因质粒结合试验。

1 材料与方法

1.1 样本

从成都、雅安、德阳、绵阳和资阳各售卖点进行活鸡采集并进行点杀,共70份。

1.2 主要仪器和试剂

PCR仪(法国梅里埃),毛细管电泳仪(美国凯杰),脉冲场电泳仪、凝胶成像系统(美国伯乐公司),缓冲蛋白胨水、麦康凯(北京陆桥),ESBLs平板(法国科玛嘉),血琼脂平板(郑州安图),SeaKemGold琼脂糖(LONZA),10×TBE缓冲液(北京Solarbio),SDS、蛋白酶K、限制性内切酶*Xba*I、Tris-HCl、EDTA、MH肉汤、药敏检测板(上海星柏)。

1.3 方法

1.3.1 菌株的分离

剖开肉鸡直肠,用一只棉签蘸取粪便加入含4 μg/mL的多黏菌素EC肉汤增菌,36℃过夜培养,取增菌液一环划线在含4 μg/mL的多黏菌素的麦

康凯平板接种划线,36℃过夜培养,每个平板上挑取2株红色菌落进行纯化和鉴定。

1.3.2 大肠埃希氏菌鉴定

对挑取的可疑菌落采用PCR方法进行鉴定,引物序列为:上游:5'-ATGCCAGTCCAGCGTTTTTGC-3',下游:5'-AAAGTGTGGTCAATAATCAGGAAGTG-3',产物大小为1487 bp。PCR反应体系(20 μL),DNA模板2 μL,上下游引物各1 μL,2×mix 16 μL。反应条件为:94℃预变性5 min,94℃变性30 s,63℃退火30 s,72℃延伸40 s,循环30次,再72℃延伸5 min。PCR产物用毛细管电泳进行分析。

1.3.3 *mcr-1* 基因检测

对鉴定为大肠埃希氏菌的菌株运用PCR方法检测*mcr-1*基因,所用引物按照文献设计^[5],引物序列为:上游:5'-ATCAGCCAAACCTATCCTATCG-3',下游:5'-ATAGATGTTGCTGTGCGTCTGC-3',产物大小为1257 bp,PCR反应体系(20 μL),DNA模板2 μL,上下游引物各1 μL,2×mix 16 μL。反应条件为:94℃预变性10 min,94℃变性30 s,52℃退火40 s,72℃40 s,72℃延伸5 min,循环36次,再72℃延伸5 min。PCR扩增产物用毛细管电泳仪进行分析。

1.3.4 抗生素的药物敏感性实验

对*mcr-1*阳性菌株运用微量肉汤稀释法方法进行14种抗生素的敏感性实验,包括氨苄西林(Ampicillin, AMP)、氨苄西林/舒巴坦(Ampicillin/Sulbactam, AMS)、头孢唑啉(Cefazolin, CFZ)、头孢噻肟(Cefotaxime, CTX)、头孢西丁(Cefoxitin, CFX)、头孢他啶(Ceftazidime, CAZ)、氯霉素(Chloramphenicol, CHL)、环丙沙星(Ciprofloxazole, CIP)、庆大霉素(Gentamicin, GEN)、亚胺培南(Imipenem, IPM)、萘啶酸(Nalidixic acid, NAL)、四环素(Tetracycline, TET)、甲氧苄啶/磺胺甲噁唑(Trimethoprim/Sulfamethoxazole, SXT)。用纯培养的细菌和5 mL去离子水配制0.5 McF菌悬液,吸取定量0.5 McF菌悬液到MH肉汤管中,用于药敏检测板接种,以ATCC 25922大肠埃希氏菌作为质控菌株,以CLSI-100进行判断^[6]。

1.3.5 *mcr-1* 阳性菌株PFGE分析

参照美国疾控中心PulseNet中用于大肠埃希氏菌的PFGE标准方法进行,选用沙门菌H9812作为标准菌。在细胞悬浮液CSB中加入过夜培养细菌,调整菌液浓度至4.0~4.5 McF,取400 μL至1.5 mL离心管中,再加入20 μL蛋白酶K和1%Seakem Gold凝胶,凝固后加入裂解液和蛋白酶K裂解,随后用水和TE重复洗涤。胶块经*Xba*I进行酶切后电泳,染色成像。图像转换后应用

BioNumeric 数据库软件处理,选择 Dice 相关系数和 UPGMA 进行聚类分析^[7-8]。

1.3.6 耐药基因质粒接合试验

以 13 株阳性菌株为供体菌,本实验室内保存的具有叠氮钠抗性的 *E. coli* J53 为受体菌,该菌未携带 *mcr-1* 基因。方法参考文献[9]。

分别将供体菌和受体菌 *E. coli* J53 划线于含 200 μg/mL 叠氮钠和 2 μg/mL 黏菌素的 Luria-Bertani(LB)药板上,以及两种药的联合药板上观察生长情况,确保供体菌只在 2 μg/mL 黏菌素的 LB 药板上生长,受体菌只在 200 μg/mL 叠氮钠的 LB 药板上生长。

分别挑供体菌和受体菌单菌落接种于 3 mL LB 肉汤,37 °C 摇床过夜培养。

分别取供、受体菌 150 μL 和 200 μL 于 2 mL LB 肉汤 37 °C 摇床培养 3 h 后,将供、受体菌按 1:4 的比例混合均匀,取 100 μL 滴于不含药的普通 LB 琼脂上 37 °C 温箱过夜培养。刮取 LB 琼脂板适量的菌苔于 500 μL 生理盐水,并在含有 2 μg/mL 黏菌素和 200 μg/mL 叠氮钠的双药 LB 板上划线培养 24 h,分别在普通麦康凯平板和联合双药 LB 板上划线过夜培养筛选 J53 接合子,再对接合子用 PCR 鉴定是否含有 *mcr-1* 基因。

2 结果

2.1 *mcr-1* 阳性菌株检出情况

从 70 份肉鸡中共检出 13 株携带 *mcr-1* 基因大肠埃希氏菌,检出率 18.57%(13/70)。其中,从绵阳检出 6 株 *mcr-1* 基因大肠埃希氏菌,检出率最高,为 42.86%(6/14);其次是资阳,检出率为 28.57%(2/7),见表 1。

2.2 *mcr-1* 阳性菌株对常见抗菌药物的药敏试验结果

药敏结果显示,13 株 *mcr-1* 阳性菌株有 12 株对

表 1 *mcr-1* 阳性菌株来源

Table 1 The origin of the *mcr-1* positive strains

地点	样本量	阳性样本数	分离率/%	菌株编号
雅安	14	2	14.29	2019042D、2019039D
德阳	14	2	14.29	2019048D、2019054D
资阳	7	2	28.57	2019060D、2019064D
眉山	14	1	7.14	2019080D
绵阳	14	6	42.86	2019084D、2019098D、 2019087D、2019096D、 2019094D、2019099D
成都	7	0	0	
合计	70	13	18.57	

头孢西丁敏感,对其他抗生素都表现出不同程度的耐药,见表 2。其中 TET 和 SXT 耐药率最高,达到了 100%(13/13);其次是 AMP 和 CHL,耐药率为 84.62%(11/13);NAL 耐药率为 69.23%;CFZ 和 CTX 耐药率也达到了 61.54%(图 1)。13 株 *mcr-1* 阳性菌株中除 2019048D 菌株只对 TET 和 SXT2 种药表现耐药以外,其他 12 株菌株均有 3 种及 3 种以上耐药,占比为 92.3%,表现出严重的多重耐药(图 2)。

表 2 13 株阳性菌株耐药情况

Table 2 drug resistance of 13 positive strains

抗生素种类	耐药 (R)	中介 (I)	敏感 (S)	耐药率/%
氨苄西林(AMP)	11	0	2	84.62
氨苄西林/舒巴坦(AMS)	6	5	2	46.15
头孢唑啉(CFZ)	8	3	2	61.54
头孢噻肟(CTX)	8	0	5	61.54
头孢西丁(CFX)	0	1	12	0.00
头孢他啶(CAZ)	1	1	11	7.69
氯霉素(CHL)	11	0	2	84.62
环丙沙星(CIP)	7	1	5	53.85
庆大霉素(GEN)	4	3	6	30.77
亚胺培南(IMP)	1	0	12	7.69
萘啶酸(NAL)	9	0	4	69.23
阿奇霉素	2	0	11	15.38
四环素(TET)	13	0	0	100.00
甲氧苄啶/磺胺甲恶唑(SXT)	13	0	0	100.00

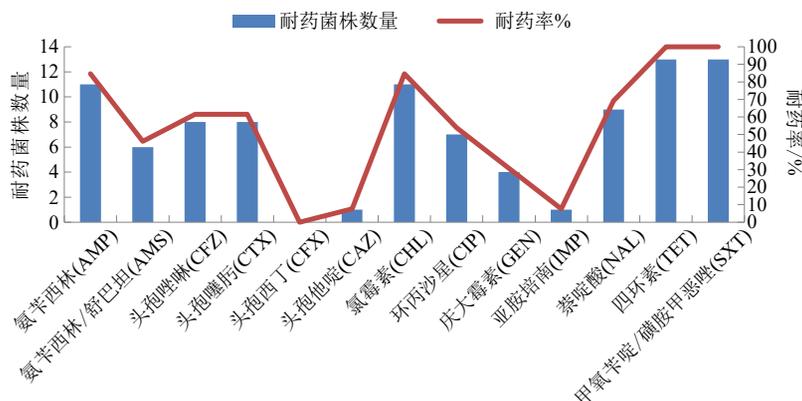


图 1 *mcr-1* 阳性菌株对常见抗生素耐药情况

Figure 1 the situation of the *mcr-1* positive strains to common antibiotics

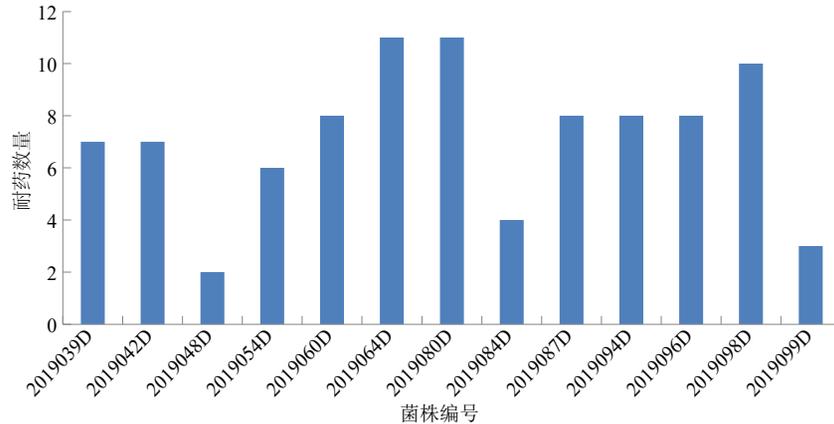


图2 *mcr-1* 阳性菌株多重耐药情况

Figure 2 multiple drug resistance in *mcr-1* positive strains

2.3 *mcr-1* 阳性菌株 PFGE 结果

13 株阳性大肠埃希氏菌 *Xba* I 酶切 PFGE 条带

数目在 13~21 条, 聚类分析显示 13 株菌株分属 13 个不同型别, 未出现同源性高于 85% 的菌株(图 3)。

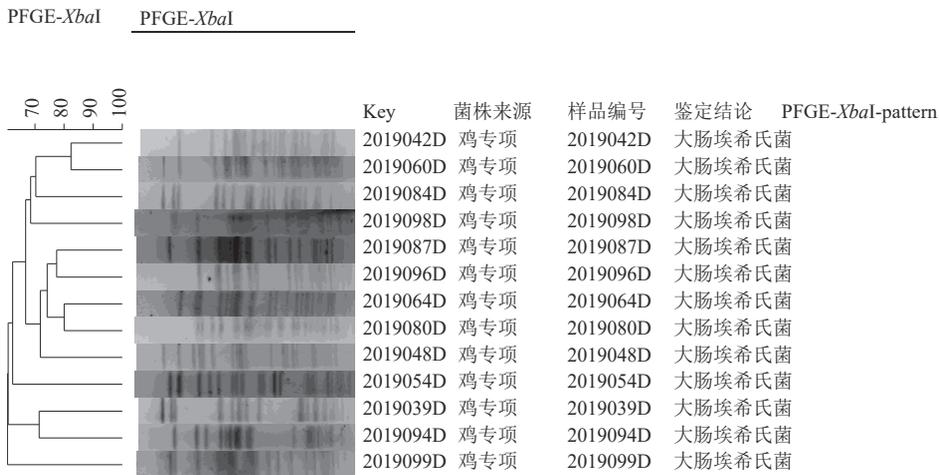


图3 *mcr-1* 阳性菌株 PFGE 分型结果

Figure 3 PFGE typing results of *mcr-1* positive strain

2.4 耐药基因质粒结合试验结果

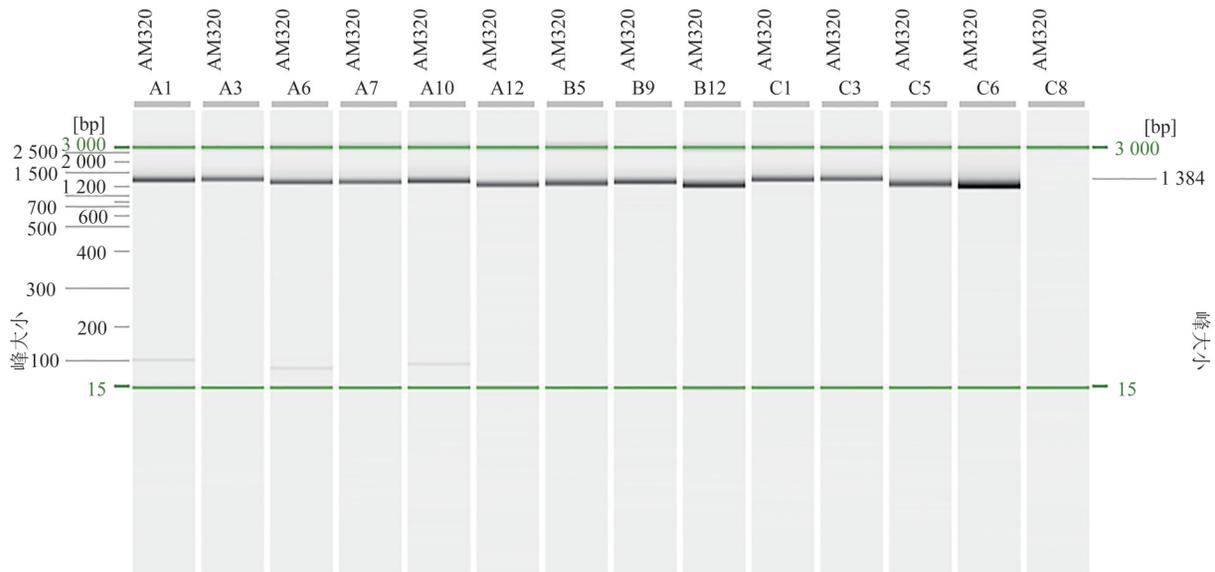
通过观察, 麦康凯上菌落形态与 J53 形态一致, 颜色都为桃红色并且都能在 LB 双药板上正常生长, 判定为结合子。同时通过 PCR 对结合子进行 *mcr-1* 基因检测, 13 株均为阳性(图 4), *mcr-1* 阳性大肠埃希氏菌均与受体菌结合成功。

3 讨论

20 世纪 50 年代, 为促进畜禽的生长和预防疾病, 多黏菌素类药物被各国作为饲料添加剂应用于养殖业^[10-11]。我国的肉类产量位居世界之首, 每年产生的粪料和抗生物残留物量也比较大, 抗生素的降解物通过不合理方式排放到环境中, 可能会增加耐药菌的传播。2016 年, 根据多黏菌素安全性评价结果, 我国农业部发布公告停止多黏菌素作为生长促进剂。

本文从 70 份鸡直肠样本中筛选出 13 份 *mcr-1* 阳性菌株, 检出率 18.57%, 高于 2008—2015 年猪禽源大肠埃希氏菌中筛选的 *mcr-1* 阳性菌株检出率

(15.74%)^[12]、2016 年我国东三省检测的鸡源大肠埃希氏菌 *mcr-1* 阳性检出率(15.3%)^[13]、2012—2014 年宠物源肠杆菌科细菌 *mcr-1* 的阳性率(分别为 9.0%、4.29% 和 12.72%)^[14]; 但低于 2014—2015 年整个肉鸡产业链条中大肠埃希氏菌 *mcr-1* 的检出率(36.4%)^[14]; 这可能是由于饲养过程中使用不同剂量添加剂造成的。所以 2017 年以前多黏菌素作为饲料添加剂在肉鸡养殖中的大量使用为 *mcr-1* 的传播提供了选择性压力; 但与杨永亚等^[4]从河南、湖北、江西等 7 个省分离出的 182 株鸡源大肠杆菌中 *mcr-1* 阳性检出率(18.13%) 相差无几, 本研究结果与其他研究结果存在一定的差异, 可能是由于不同的地理位置养殖场针对微生物感染风险不同。从本文来看, 2016 年底开始禁止使用多黏菌素后在短时间内效果不明显。因 2016 年 11 月才开始禁用多黏菌素, 且在 2016 年 10 月 31 日前生产的产品仍可继续流通使用, 市场流通中的多黏菌素量未知, 所以尚不能从本文来评估此政策的实施

图4 结合子 *mcr-1* 基因毛细管电泳仪检测Figure 4 Detection of binding *mcr-1* gene by capillary electrophoresis

效果,需继续长期监测。

本研究中,13株 *mcr-1* 阳性菌株均对13种抗生素表现出不同程度的耐药性,且超过90%(12/13)表现出严重的多重耐药,耐药种类最高达11种抗生素。养殖过程中长期不合理使用抗生素产生了选择性压力,也导致了多重耐药的增高,多黏菌素作为抗生素的最后一道防线,降低耐药率和遏制其传播迫在眉睫。

PFGE是基于菌株的DNA指纹原理来明确菌株之间的关联、传染源和传播途径,目前已广泛用于分析不同来源菌株是否关联集中暴发^[15]。本研究13株 *mcr-1* 阳性大肠埃希氏菌来源于不同的城市,且分属不同的PFGE型别。从不同地区的样本来看,绵阳检出率最高,但PFGE型别相似度极低,提示分型期间尚无 *mcr-1* 阳性大肠埃希氏菌株的克隆传播。

耐多黏菌素的耐药基因多种且变异亚型多,这种多样性导致细菌适应外界抗生素压力,引起多黏菌素的耐药水平和传播能力的改变。由于 *mcr-1* 基因可以通过接合性质粒,在大肠埃希氏菌、沙门菌、产气肠杆菌、阴沟肠杆菌和肺炎克雷伯菌等不同宿主之间广泛传播^[16],13株 *mcr-1* 阳性大肠埃希氏菌质粒接合试验成功再次验证此类耐药基因可以通过水平转移传递。动物源肠杆菌所携带的 *mcr-1* 可以通过食物链扩散到人类,从而导致多重耐药病原菌的暴发流行,给临床治疗带来困难。

参考文献

[1] 易灵娟,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.

YI L X, LIU Y Y, WU R J, et al. Research progress on the plasmid-mediated colistin resistance gene *mcr-1* [J]. Hereditas, 2017, 39(2): 110-126.

[2] 邵华斌,艾地云,杨峻,等.肉鸡沙门菌病的流行情况及防控对策[J].中国家禽,2010,32(12):51.

SHAO H B, (AI/YI) D Y, YANG J, et al. 肉鸡沙门菌病的流行情况及防控对策[J]. China Poultry, 2010, 32(12): 51.

[3] 张纯萍,宋立,崔明全,等.我国鸡源沙门氏菌的血清型分布和对黏菌素耐药性的研究[J].中国兽药杂志,2018,52(1):13-18.

ZHANG C P, SONG L, CUI M Q, et al. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility to colistin of *Salmonella* spp. from chicken in China [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2018, 52(1): 13-18.

[4] 杨永亚,刘志欢,宋雪艳,等.携带 *mcr-1* 鸡源大肠杆菌耐药性及传播特性的初步分析[J].中国预防兽医学报,2021,43(7):706-710,733.

YANG Y Y, LIU Z H, SONG X Y, et al. Preliminary study on the drug resistance and transmission characteristics of chicken-derived *Escherichia coli* carrying *mcr-1* [J]. Chinese Journal of Preventive Veterinary Medicine, 2021, 43(7): 706-710, 733.

[5] LIU Y Y, WANG Y, WALSH T R, 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]. The Lancet Infectious Diseases, 2016, 16(2): 161-168.

[6] HAMASUNA R, YASUDA M, ISHIKAWA K, et al. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: eighteenth informational supplement M100-S182008 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: eighteenth informational supplement M100-S182008, 2008[S]. 2008.

[7] GAUTOM R K. Rapid pulsed-field gel electrophoresis protocol for typing of *Escherichia coli* O157: H7 and other gram-negative organisms in 1 day [J]. Journal of Clinical Microbiology, 1997, 35(11): 2977-2980.

- [8] TENOVER F C, ARBEIT R D, GOERING R V, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: Criteria for bacterial strain typing [J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 1995, 33 (9) : 2233-2239.
- [9] 王亮亮, 王倩倩, 朱莹莹, 等. *mcr-1* 阳性类噬菌体质粒与 F33: A- : B-质粒共整合形成的融合质粒的生物学特性分析 [J]. *江西农业学报*, 2021, 33(4) : 103-107.
- WANG L L, WANG Q Q, ZHU Y Y, et al. Biological characteristics of co-integrated plasmid derived from *mcr-1*-positive-phage-like plasmid and F33: A- : B-plasmid [J]. *Acta Agriculturae Jiangxi*, 2021, 33(4) : 103-107.
- [10] KOCH-WESER J, SIDEL V W, FEDERMAN E B, et al. Adverse effects of sodium colistimethate. Manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy [J]. *Annals of Internal Medicine*, 1970, 72(6) : 857-868.
- [11] NORD N M, HOEPRICH P D. Polymyxin b and colistin. A critical comparison [J]. *The New England Journal of Medicine*, 1964, 270: 1030-1035.
- [12] 李振斌, 姜雯, 宋传周, 等. 猪禽源大肠埃希菌和沙门菌对黏菌素的耐药性及 *mcr-1* 耐药基因检测 [J]. *动物医学进展*, 2018, 39(12) : 20-26.
- LI Z B, JIANG W, SONG C Z, et al. Colistin resistance status of *Escherichia coli* and salmonella from swine and poultry and detection of *mcr-1* gene [J]. *Progress in Veterinary Medicine*, 2018, 39(12) : 20-26.
- [13] 祝瑶. 动物源大肠杆菌多粘菌素耐药基因 *mcr-1* 的流行病学及传播机制研究 [D]. 北京: 中国农业科学院, 2019.
- ZHU Y. The study on epidemiology and dissemination mechanism of colistin resistance gene *mcr-1* in *Escherichia coli* from animal origin [D]. Beijing: Chinese Academy of Agricultural Sciences, 2019.
- [14] WANG Y, ZHANG R M, LI J Y, et al. Comprehensive resistome analysis reveals the prevalence of *NDM* and *mcr-1* in Chinese poultry production [J]. *Nature Microbiology*, 2017, 2: 16260.
- [15] 吕虹, 雷高鹏, 黄伟峰, 等. 2007—2016年四川省德尔卑沙门菌耐药与分子分型分析 [J]. *中国食品卫生杂志*, 2018, 30(6) : 570-576.
- LYU H, LEI G P, HUANG W F, et al. Characteristics of drug resistance and molecular typing for *Salmonella derby* isolated in Sichuan province, 2007-2016 [J]. *Chinese Journal of Food Hygiene*, 2018, 30(6) : 570-576.
- [16] 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.
- YI L X, LIU Y Y, WU R J, et al. Research progress on the plasmid-mediated colistin resistance gene *mcr-1* [J]. *Hereditas*, 2017, 39(2) : 110-126.