

·评价与分析·

烟台地区入海口非 O1/O139 群霍乱弧菌的耐药性分析

刘文娟¹ 田云龙¹ 邢莉丽¹ 李燕¹ 宋燕¹ 王文君² 张馨予¹

¹ 烟台市疾病预防控制中心细菌检验科, 烟台 264003; ² 烟台市海洋环境监测预报中心海洋减灾科, 烟台 264000

通信作者: 王文君, Email: wangwenjun1982@126.com

【摘要】 目的 评估非 O1/O139 群霍乱弧菌的耐药现状, 并探讨其对公共卫生的潜在影响。**方法** 通过在烟台市两条河流入海口设立监测点, 连续 4 个季度采集水样, 成功分离出 22 株非 O1/O139 群霍乱弧菌菌株。采用微量肉汤稀释法对这些菌株进行了 30 种抗生素的药物敏感性测试, 并利用 PCR 技术检测多黏菌素耐药相关基因 *mcr*-1~8。**结果** 22 株非 O1/O139 群霍乱弧菌分离菌株中, 有 86.4%(19/22) 的菌株对头孢唑林、多黏菌素 E 和多黏菌素 B 表现出耐药性, 同时有 45.5%(10/22) 的菌株对氨苄西林耐药, 以及 31.8%(7/22) 的菌株对亚胺培南耐药。此外, 54.5%(12/22) 的菌株呈现多重耐药性, 主要耐药谱包括氨苄西林-头孢唑林-多黏菌素和氨苄西林-头孢唑林-亚胺培南-多黏菌素。在 19 株耐多黏菌素的菌株中, 15 株检出 *mcr*-1 和 *mcr*-2 基因, 其次是 *mcr*-4(14 株)、*mcr*-6(11 株)、*mcr*-3(10 株)、*mcr*-8(6 株)、*mcr*-7(4 株) 和 *mcr*-5(3 株) 基因。**结论** 非 O1/O139 群霍乱弧菌的耐药性问题十分严重, 且菌株普遍携带多种多黏菌素耐药基因。

【关键词】 耐药性; 非 O1/O139 群霍乱弧菌; 多黏菌素; 耐药基因

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20240422-00076

Drug resistance of non-O1 /O139 *Vibrio cholerae* in Yantai estuary

Liu Wenjuan¹, Tian Yunlong¹, Xing Lili¹, Li Yan¹, Song Yan¹, Wang Wenjun², Zhang Xinyu¹

¹Bacterial Disease Laboratory, Yantai Center for Disease Control and Prevention, Yantai 264003, China; ²Marine Disaster Mitigation Division, Yantai Marine Environment Monitoring and Prediction Center, Yantai 264000, China

Corresponding author: Wang Wenjun, Email: wangwenjun1982@126.com

【Abstract】 Objective To explore the status of drug resistance of non-O1/O139 *Vibrio cholerae* (*V.cholerae*), and to investigate its potential public health impact. **Methods** Monitoring sites were set up at two river estuaries of Yantai City, and water samples were collected in four consecutive quarters. A total of 22 non-O1/O139 *V.cholerae* strains were successfully isolated. The antimicrobial susceptibility of these strains to 30 antibiotics was tested using the microdilution method, and PCR was used to detect the *mcr*-1 to *mcr*-8 genes associated with polymyxin resistance. **Results** Among 22 isolated strains, 86.4% (19/22) were resistant to cefazolin, polymyxin E and polymyxin B. And 45.5%(10/22) were resistant to ampicillin, and 31.8%(7/22) were resistant to imipenem. Additionally, 54.5% (12/22) of the strains were multidrug resistant, with major resistance profiles including ampicillin-cefazolin-polymyxin and ampicillin-cefazolin-imipenem-polymyxin. Among the 19 polymyxin-resistant strains, 15 strains mainly carried *mcr*-1 and *mcr*-2 (15 strains), followed by *mcr*-4 (14 strains), *mcr*-6 (11 strains), *mcr*-3 (10 strains), *mcr*-8 (6 strains), *mcr*-7 (4 strains), and *mcr*-5 (3 strains). **Conclusions** The antibiotic resistance issue of non-O1/O139 *V.cholerae* in Yantai estuary is serious, and the strains generally carry multiple polymyxin resistance genes.

【Key words】 Drug resistance; Non-O1/O139 *Vibrio cholerae*; Polymyxin; Resistance gene

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20240422-00076

细菌耐药问题是目前研究的关注点之一, 是充分了解细菌流行现状的基本条件, 目前针对霍乱弧

菌的耐药研究主要集中在 O1/O139 血清群, 对非 O1/O139 群霍乱弧菌的耐药研究较少。随着非 O1/

O139 群霍乱弧菌引发肠胃炎、切口感染、菌血症以及散发的腹泻等病例不断增加,部分地区非 O1/O139 群霍乱弧菌的发病率已远高于 O1 和 O139 群^[1],研究发现其抗菌药物耐药性较高^[2]。因此本研究对烟台地区部分入海口分离到的非 O1/O139 群霍乱弧菌耐药情况进行分析,为防控措施的制定和临床治疗提供参考。

材料与方法

一、菌株来源

选择烟台地区的某两条河入海口,每条河设立 2 个采样点,间隔 50 m 离岸边 1 m,水深处 30 cm 处,于 2020 年 7 月和 11 月、2021 年的 1 月和 4 月分别进行河水样本采集,每个采样点每次采集 2 份样本,每份 500 mL,共采集样本 32 份,获得非 O1/O139 群霍乱菌株 22 株。

二、主要试剂

硫代硫酸盐柠檬酸盐胆盐蔗糖琼脂培养基和庆大霉素琼脂平板(北京陆桥技术股份有限公司),弧菌显色培养基(法国科玛嘉公司),霍乱弧菌诊断血清(宁波天润生物药业有限公司),革兰阴性细菌 DNA 提取试剂(北京卓诚惠生生物科技股份有限公司),革兰阴性需要菌药敏检测板(美国 Thermo Fisher Scientific 公司),耐药基因的引物(北京华大基因科技有限公司),2×Taq PCR Master Mix(北京华大基因科技有限公司),Alignment Marker 和 Size Marker(北京卓诚惠生生物科技股份有限公司),药敏质控菌株大肠埃希菌 ATCC 25922,所有试剂均在有效期内使用。

三、主要仪器设备

浊度仪(美国 BioMerieux 公司),全自动毛细管凝胶电泳(QIAxcel Advanced),全自动药敏分析仪(美国 Thermo 公司),飞行质谱(美国布鲁克公司)。

四、方法

1. 霍乱弧菌分离培养方法

取 450 mL 的河水样本,加 50 mL10 倍浓缩的碱性蛋白胨水,36 ℃ 24 h 培养后,划线接种 TCBS 平板、弧菌显色平板,挑取可疑菌落进行质谱仪鉴

定,将鉴定结果为霍乱弧菌的分离株采用肠杆菌和其他非苛养革兰阴性杆菌鉴定试剂盒(比色法)(API20E)进行复核,用 O1 群及 O139 群霍乱弧菌诊断血清进行玻片凝集试验。

2. 非 O1/O139 群霍乱弧菌基因组 DNA 提取方法

采用革兰阴性细菌 DNA 提取试剂,提取经 36 ℃ 24 h 培养后 22 株分离株的核酸,按说明书 100 ℃ 水浴 10 min 后离心,取上清,得到基因组 DNA 浓度 80~160 ng/μL,最终体积是 60 μL 的核酸提取液。

3. 非 O1/O139 群霍乱分离菌株的药敏实验方法

采用微量肉汤稀释法,以 ATCC25922 大肠埃希菌为质控菌株,依据其说明书的检测原理及操作步骤完成:即设有一系列倍比稀释浓度的抗生素试剂,通过加入待检细菌肉汤培养液稀释的菌悬液,经 18 h 孵育后,对药敏板条进行判数,经数据分析得到最低抑菌浓度(MIC)值,并参考美国临床实验室标准化委员会(CLSI)的 M100 和 M45(2015 年)相应折点标准获得相应敏感(S)、中度敏感(I)和耐药(R)的结果。共检测 30 种抗菌药物,分别为氨苄西林(AMP)、氨苄西林-舒巴坦(AMS)、四环素(TET)、氯霉素(CHL)、复方磺胺甲噁唑(SXT)、头孢唑林(CFZ)、头孢噻肟(CTX)、头孢他啶(CAZ)、头孢西丁(CFX)、庆大霉素(GEN)、亚胺培南(IMI)、萘啶酸(NAL)、阿奇霉素(AZI)、磺胺异噁唑(SUL)、环丙沙星(CIP)、阿莫西林-克拉维酸(AMC)、头孢噻肟-克拉维酸(CTX/C)、头孢他啶-克拉维酸(CAZ/C)、多黏菌素 E(CT)、多黏菌素 B(PB)、米诺环素(MIN)、阿米卡星(AMI)、氨基糖苷类(AZM)、头孢吡肟(FEP)、美罗培南(MEM)、左氧氟沙星(LEV)、多西环素(DOX)、卡那霉素(KAN)、链霉素(STR)、吉米沙星(GMI)。

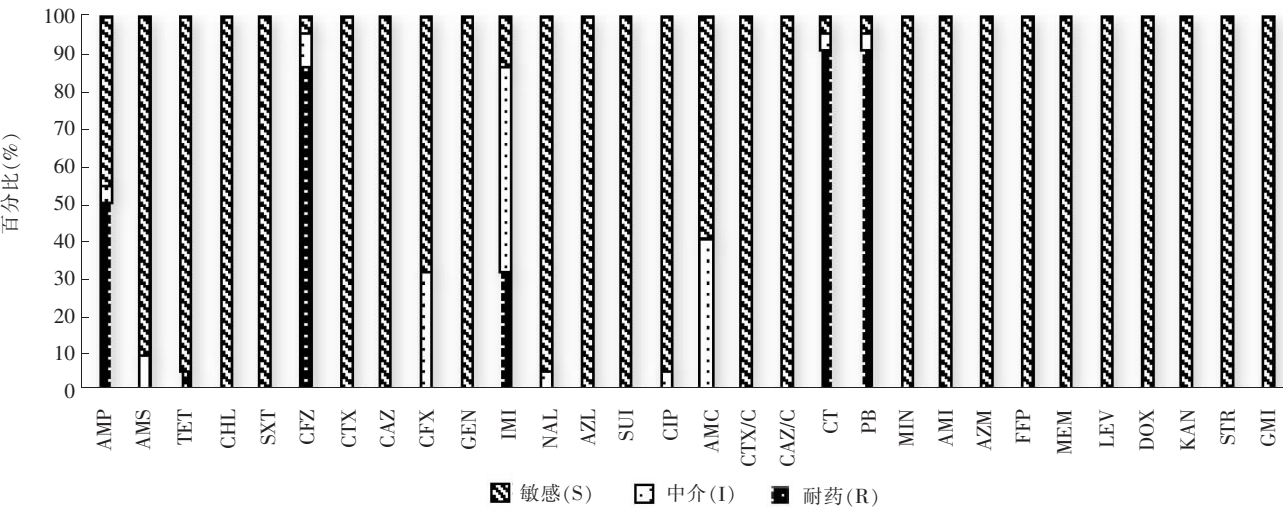
4. 非 O1/O139 群霍乱分离菌株的耐药基因实验方法

多黏菌素耐药相关基因(*mcr-1*、*mcr-2*、*mcr-3*、*mcr-4*、*mcr-5*、*mcr-6*、*mcr-7* 和 *mcr-8*)的引物根据国家食品风险监测多黏菌素监测提供的引物序列如表 1,由华大基因合成。根据片段大小将引物分成 2 组,一组为 *mcr-1*、*mcr-3*、*mcr-4* 和 *mcr-6*,另一组为 *mcr-2*、*mcr-5*、*mcr-7*、*mcr-8*。PCR 反应总体积 50 μL,

其中 2×Taq PCR Master Mix 25 μL;引物(10 μmol/L) 每组 2 μL; DEPC 水 12 μL;模板 5 μL。反应程序: 94 ℃、10 min,然后 94 ℃、30 s,55 ℃、30 s,72 ℃、1 min,35 个循环;最后 72 ℃延伸 10 min。PCR 产物在全自动毛细管电泳仪进行电泳分析,Alignment Marker: 15 bp/3 kb,Size Marker: 100 bp~2.5 kp。

表 1 耐药基因扩增引物序列

Primer 名称	引物序列(5'-3')	扩增片段大小(bp)
mcr-1F	ATCAGCCAAACCTATCCTATCG	1 257
mcr-1R	ATAGATGTTGCTGTGCGTCTGC	
mcr-2F	GCGTAGGCGGTCTAACATGTAT	378
mcr-2R	GCTGACACCTCTTGTCAATTGCA	
mcr-3F	TATGGGTTACTATTGCTGG	814
mcr-3R	CGATGAGCATCAGGCTAG	
mcr-4F	GTCATAGTGGTCGAAAAGTACAG	687
mcr-4R	GTTGGCTCTGATAGACGGTGG	
mcr-5F	GCGGTTGTCTGCATTATCAC	1 042
mcr-5R	TGCCGAAGACAGGTTATCAAAG	
mcr-6F	CTTGTGCTATTTGGGGCG	1 309
mcr-6R	GTACCGCTCGCTGTTCTT	
mcr-7F	TTTATTCTGTTATCAGTGCTC	852
mcr-7R	AGATGGAGACCCGCTTCTTT	
mcr-8F	ATTATCCTGGCGTTGCCTTCA	1 261
mcr-8R	CAACTGCGGAAGACAGTGCT	



注:AMP:氨苄西林;AMS:氨苄西林-舒巴坦;TET:四环素;CHL:氯霉素;SXT:复方磺胺甲噁唑;CFZ:头孢唑林;CTX:头孢噻肟;CAZ:头孢他啶;CFX:头孢西丁;GEN:庆大霉素;IMI:亚胺培南;NAL:萘啶酸;AZI:阿奇霉素;SUL:磺胺异噁唑;CIP:环丙沙星;AMC:阿莫西林-克拉维酸;CTX/C:头孢噻肟-克拉维酸;CAZ/C:头孢他啶-克拉维酸;CT:多黏菌素 E;PB:多黏菌素 B;MIN:米诺环素;AMI:阿米卡星;AZM:氮曲南;FEP:头孢吡肟;MEM:美罗培南;LEV:左氧氟沙星;DOX:多西环素;KAN:卡那霉素;STR:链霉素;GMI:吉米沙星

图 1 22 株非 O1/O139 群霍乱弧菌耐药情况

结 果

一、非 O1/O139 群霍乱分离株的耐药情况

对 22 株非 O1/O139 群霍乱弧菌分离株进行耐药性分析,发现 19 株(86.4%,19/22)菌株表现出对 CFZ 的耐药性,同样有 19 株(86.4%,19/22)对 CT 和 PB 显示出耐药性。此外,有 3 株菌株对 CT 和 PB 的敏感性处于中介水平。对 AMP 和 IMI 分别有 10 株和 7 株菌株表现出耐药性,而对这 2 种抗菌药物中介水平的菌株数量分别为 11 株和 7 株。此外,7 株菌株对 CFX 的敏感性也处于中介水平。在耐药谱的分析中,12 株(54.5%,12/22)菌株被归类为多重耐药,其中主要的耐药谱包括 AMP-CFZ-CT-PB 和 AMP-CFZ-IMI-CT-PB,各有 5 株菌株表现出这样的耐药谱。详见表 2 和图1。

表 2 19 株非 O1/O139 群霍乱弧菌耐药谱

耐药谱	菌株数(株)	耐药谱	菌株数(株)
AMP-CFZ-CT-PB	5	CFZ-CT-PB	7
AMP-CFZ-IMI-SUL	1	CFZ-IMI-CT-PB	1
AMP-CFZ-IMI-CT-PB	5		

注:AMP:氨苄西林;CFZ:头孢唑林;CT:多黏菌素 E;PB:多黏菌素 B;IMI:亚胺培南;SUL:磺胺异噁唑

二、非 O1/O139 群霍乱分离株的多黏菌素耐药基因携带情况

检测 22 株非 O1/O139 群霍乱弧菌分离株的耐药基因,发现不同菌株携带的耐药基因种类存在差异。检测结果显示,*mcr-1* 和*mcr-2* 基因是最常见的,各有 15 株分离株携带;其次是*mcr-4* 基因,有 14 株分离株携带;*mcr-6* 基因在 11 株分离株中被检出;*mcr-3* 基因出现在 10 株分离株中;*mcr-8* 基因出现在 6 株分离株中;*mcr-7* 基因出现在 4 株分离株中;而*mcr-5* 基因仅出现在 3 株分离株中。特别值得注意的是,对于 3 株对 CT 和 PB 敏感性处于中介水平的分离株(YTVc10、YTVc17 和 YTVc21),它们并未携带所有检测的多黏菌素耐药基因,或者只检出了*mcr-2* 基因。详见表 3。

讨 论

近年来,随着抗菌药物的广泛使用,霍乱弧菌的耐药性问题逐渐引起了研究者的关注,尤其是在水环境中分离的非 O1/O139 群霍乱弧菌。抗菌药物耐药性的发展不仅威胁着临床治疗的有效性,还可能通过水产养殖和人类活动的相互作用加剧耐药菌株的传播。为了应对这一公共卫生挑战,深入了解特定地区霍乱弧菌的耐药情况以及其分子机制显得尤为重要。本研究通过分析烟台地区入海口非 O1/O139 群霍乱弧菌的耐药性,揭示了这些菌株对多种抗菌药物的耐药特点,进一步为该地区的霍乱防控与治疗策略提供科学依据。

一、烟台地区入海口非 O1/O139 群霍乱分离株耐药情况有明显地域特点

22 株非 O1/O139 群霍乱弧菌分离株对多种抗菌药物表现出较高的耐药性,尤其是对 CFZ、CT、PB、AMP 和 IMI。有 86.4%(19/22)的菌株对 CFZ、CT 和 PB 表现出耐药性,对多黏菌素的耐药结果与广州、北京^[3-4]的相关研究结果一致。同时,对于 AMP 和 IMI 的耐药率与河南、湖南^[5-6]研究结果相符,但相较于广东地区^[7],耐药率明显更高,对 AMP 和 IMI 耐药中介水平的菌株分别占 50.0%(11/22)和 31.8%(7/22),预示着耐药性的进一步扩散。IMI 是 β -内酰胺类抗生素,属于碳青霉烯类药物,相比于头孢菌素类和青霉素类药物,其抗菌活性更强,尤其对产超广谱 β -内酰胺酶的肠杆菌感染具有非常好的治疗效果。虽然碳青霉烯类药物并未批准在食品动物中使用,但碳青霉烯肠杆菌仍可以在 DOX 和氟苯尼考等水产养殖、兽医临床常用药物的选择压下被筛选出来,相关耐药基因通过质粒接合的方式进行耐药性传播^[8]。

二、烟台地区入海口非 O1/O139 群霍乱分离株多重耐药严重

在多重耐药性方面,超过一半的菌株(54.5%, 12/22)表现为多重耐药,主要的耐药谱包括 AMS-CFZ-CT-PB 和 AMP-CFZ-IMI-CT-PB。表明这些菌株可能通过多种机制共同作用来形成对多种抗生素的耐药性^[9],这对临床治疗构成了重大挑战,并增加了治疗失败的风险。

表 3 22 株非 O1/O139 群霍乱分离株携带多黏菌素耐药基因情况

菌株编号	多黏菌素耐药基因携带种类	菌株编号	多黏菌素耐药基因携带种类
YTVc1	<i>mcr-1</i> 、 <i>mcr-2</i> 、 <i>mcr-3</i> 、 <i>mcr-4</i> 、 <i>mcr-6</i> 、 <i>mcr-7</i>	YTVc12	<i>mcr-5</i> 、 <i>mcr-6</i>
YTVc2	<i>mcr-1</i> 、 <i>mcr-2</i> 、 <i>mcr-3</i> 、 <i>mcr-4</i> 、 <i>mcr-6</i> 、 <i>mcr-7</i>	YTVc13	<i>mcr-1</i> 、 <i>mcr-2</i> 、 <i>mcr-4</i>
YTVc3	<i>mcr-1</i> 、 <i>mcr-2</i> 、 <i>mcr-4</i> 、 <i>mcr-6</i>	YTVc14	<i>mcr-1</i> 、 <i>mcr-2</i> 、 <i>mcr-3</i> 、 <i>mcr-4</i> 、 <i>mcr-5</i> 、 <i>mcr-6</i>
YTVc4	<i>mcr-1</i> 、 <i>mcr-2</i> 、 <i>mcr-3</i> 、 <i>mcr-4</i> 、 <i>mcr-6</i>	YTVc15	<i>mcr-1</i> 、 <i>mcr-2</i> 、 <i>mcr-3</i>
YTVc5	<i>mcr-2</i> 、 <i>mcr-4</i> 、 <i>mcr-8</i>	YTVc16	<i>mcr-3</i> 、 <i>mcr-6</i>
YTVc6	<i>mcr-1</i> 、 <i>mcr-2</i> 、 <i>mcr-4</i> 、 <i>mcr-6</i> 、 <i>mcr-7</i> 、 <i>mcr-8</i>	YTVc17	无
YTVc7	<i>mcr-1</i> 、 <i>mcr-2</i> 、 <i>mcr-3</i> 、 <i>mcr-4</i> 、 <i>mcr-5</i> 、 <i>mcr-6</i> 、 <i>mcr-7</i> 、 <i>mcr-8</i>	YTVc18	<i>mcr-1</i> 、 <i>mcr-2</i> 、 <i>mcr-3</i> 、 <i>mcr-4</i> 、 <i>mcr-6</i> 、 <i>mcr-8</i>
YTVc8	<i>mcr-1</i> 、 <i>mcr-4</i> 、 <i>mcr-6</i> 、 <i>mcr-7</i> 、 <i>mcr-8</i>	YTVc19	<i>mcr-1</i> 、 <i>mcr-2</i> 、 <i>mcr-5</i>
YTVc9	<i>mcr-1</i> 、 <i>mcr-4</i> 、 <i>mcr-5</i>	YTVc20	<i>mcr-1</i> 、 <i>mcr-2</i>
YTVc10	<i>mcr-2</i>	YTVc21	<i>mcr-2</i>
YTVc11	<i>mcr-1</i> 、 <i>mcr-2</i> 、 <i>mcr-3</i> 、 <i>mcr-4</i> 、 <i>mcr-6</i>	YTVc22	<i>mcr-3</i> 、 <i>mcr-4</i>

三、烟台地区入海口非 O1/O139 群霍乱分离株携带多种多黏菌素耐药基因

对多黏菌素耐药分离株进行了 *mcr* 相关基因分析,结果显示 *mcr-1* 和 *mcr-2* 基因是最常见的耐药基因^[10],这可能与它们在多黏菌素耐药机制中的关键作用有关。此外,其他耐药基因如 *mcr-4*、*mcr-6* 和 *mcr-3* 也在多个菌株中被检出^[11-12]。耐药性菌株往往同时携带 2 种或更多种类的 *mcr* 耐药基因,而中介水平敏感性的分离株则可能只携带 1 种或完全不携带已知的 *mcr* 耐药基因。

河流沿岸是人类聚集度较高和农业活动频繁的区域,入海口承载了大部分随河川径流下泄的污染物,不仅带来大量的陆地有机物和无机营养物质,同时伴随着各种病原微生物。前期研究证实,烟台地区入海口流行的非 O1/O139 群霍乱弧菌菌株污染情况复杂多样^[13]。对于入海口非 O1/O139 群霍乱弧菌耐药性的复杂性和多样性现状,需要重新审视现有的霍乱防控措施和临床治疗策略,加强耐药性的监测及其分子机制的研究,及时发现新的耐药机制并制定有效的应对措施。这不仅有助于提高治疗效果,减少治疗失败的风险,还能为全球公共卫生安全做出贡献。

本研究揭示了烟台地区入海口非 O1/O139 群霍乱弧菌的耐药情况,但仍存在一些局限性。首先,样本量相对较小,可能无法完全反映该地区霍乱弧菌耐药性的整体状况。其次,本研究主要集中于对常见抗生素的耐药性分析,未能深入探讨其他可能影响耐药性的因素,如环境条件、菌株的遗传多样性等。最后,虽然我们对部分菌株进行了耐药基因的筛查,但对其分子机制的研究仍不够深入,未来需要结合更全面的基因组学分析,以进一步揭示耐药性传播的潜在机制和途径。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 刘文娟:实验方案设计、采集、检测、数据分析、撰写论文;田云龙:采样、检测、数据分析;邢莉丽:采样、检测、数据分析;李燕:采样、检测、数据分析;宋燕:采样、检测、数据分析;王文君:文

章修改,统筹工作安排,实验室方案设计;张馨予:采样、检测、数据分析

参 考 文 献

- [1] Dutta D, Chowdhury G, Pazhani GP, et al. *Vibrio cholerae* non-O1, non-O139 serogroups and cholera-like diarrhea, Kolkata, India[J]. Emerg Infect Dis, 2013, 19(3): 464-467. DOI: 10.3201/eid1903.121156.
- [2] 周妍妍, 杨伟明, 李世荣, 等. 临床分离非 O1/O139 群霍乱弧菌毒力及耐药特征分析[J]. 疾病监测, 2016, 31(6): 517-521. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2016.06.017.
- [3] 徐秋琼, 李柏生, 余泳红, 等. 广州市一起非 O1/O139 群霍乱弧菌食物中毒分离株的病原特征分析[J]. 疾病监测, 2017, 32(2): 149-152. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2017.02.016.
- [4] 张西萌, 付溥博, 魏海燕, 等. 北京进出口水产品中 259 株霍乱弧菌分离株的耐药性研究[J]. 食品安全质量检测学报, 2020, 11(14): 4901-4906. DOI: 10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.2020.14.067.
- [5] 炊慧霞, 李艳芬, 吴玲玲, 等. 2016 年河南省淡水养殖环境中霍乱弧菌污染状况[J]. 卫生研究, 2020, 49(4): 645-647. DOI: 10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2020.04.023.
- [6] 覃迪, 陈家良, 贺子翔, 等. 2018-2021 年湖南省人源非 O1/非 O139 群霍乱弧菌药物敏感性及其基因组特征[J]. 疾病监测, 2022, 37(11): 1413-1418. DOI: 10.3784/j.bjdc.202206210282.
- [7] 肖媛, 李柏生, 效拟, 等. 广东省 2011-2013 年腹泻病例非 O1/O139 群霍乱弧菌耐药性及分子特征[J]. 中国公共卫生, 2015, 31(1): 32-35. DOI: 10.11847/zgggws2015-31-01-10.
- [8] 马振报, 庞虹, 许娃丽, 等. 广东地区黄羽肉鸡肠杆菌中碳青霉烯耐药基因的流行病学调查[J]. 中国兽医杂志, 2023, 59(4): 19-26.
- [9] 杨启文. 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科菌流行病学及耐药机制研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2015.
- [10] 王新兴, 翟真真, 常维山, 等. 多黏菌素耐药基因 *mcr-1* 的研究进展[J]. 中国动物传染病学报, 2020, 28(2): 110-114. DOI: 10.19958/j.cnki.cn31-2031/s.2020.02.018.
- [11] Dos Santos L, Furlan J, Ramos MS, et al. Co-occurrence of *mcr-1*, *mcr-3*, *mcr-7* and clinically relevant antimicrobial resistance genes in environmental and fecal samples[J]. Arch Microbiol, 2020, 202(7):1795-1800. DOI: 10.1007/s00203-020-01890-3.
- [12] Zhang J, Chen L, Wang J, et al. Molecular detection of colistin resistance genes (*mcr-1* to *mcr-5*) in human vaginal swabs[J]. BMC Res Notes, 2018, 11(1):143. DOI: 10.1186/s13104-018-3255-3.
- [13] 刘文娟, 田云龙, 李燕, 等. 烟台地区非 O1/O139 群霍乱弧菌致病性分析[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2023, 50(3):201-205. DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20221012-00219.

(收稿日期:2024-04-22)