

# 多黏菌素耐药 MCR-1: 公共卫生领域的新挑战

王秀娜<sup>1</sup>, 张会敏<sup>1</sup>, 孙坚<sup>2</sup>, 刘雅红<sup>2</sup>, 冯友军<sup>1,2\*</sup>

1. 浙江大学医学院, 杭州 310058;

2. 华南农业大学兽医学院, 广州 510642

\* 联系人, E-mail: fengyj@zju.edu.cn

2016-09-29 收稿, 2016-11-04 修回, 2016-11-07 接受, 2017-01-22 网络版发表

国家重点研发计划(2016YFC1200100)资助

**摘要** 最近, 我国科学家发现一类由质粒携带的多黏菌素耐药新基因 *mcr-1*. 该基因随着细菌质粒在不同菌株之间水平转移, 并赋予细菌抵抗多黏菌素类抗生素的能力. 一旦 MCR-1 阳性细菌在全球蔓延, 势必给“全球公共卫生”带来全新挑战, 将意味着人类社会进入“后抗生素”时代. 因此, *mcr-1* 基因一经发现便引发全球关注, 本文重点综述了 MCR-1 的全球分布和传播, 携带该基因的质粒的多样性和复杂性以及 MCR-1 耐药性的生化机制等. 希望通过加深对该基因的了解而寻求应对之策.

**关键词** 耐药基因, MCR-1, 多黏菌素

当前, 全球的公共卫生领域受到严峻的威胁. 细菌对现有抗生素的耐药性日趋严重和全新抗生素的发现及开发的乏力导致细菌感染性疾病的治疗越来越困难, 人类可能将又一次面临无药可用的窘境. 革兰氏阴性细菌的耐药性问题尤为严峻, 因其单菌株中可能存在多个耐药基因, 导致其对临床广泛使用的  $\beta$ -内酰胺类、氨基糖苷类和氟喹诺酮类3类抗生素同时耐药. 多重耐药菌的产生给临床治疗带来了巨大挑战, 无效的治疗导致病情延迟, 消耗了社会资源, 加重了国家公共财政负担. 同时, 耐药的病原菌也导致了感染性疾病的发生率和死亡率大大提高, 给人们的健康带来了巨大的威胁<sup>[1]</sup>.

多黏菌素类药物, 主要包括黏菌素和多黏菌素 B. 因其对肾脏有毒副作用, 导致其在临床医学的使用受限, 仅用于非全身性感染的治疗. 然而黏菌素对一些多重耐药、广泛耐药甚至是泛耐药的菌株有较强的活性, 常用作治疗产碳青霉烯酶等多重耐药菌株的最后一道防线. 尽管黏菌素的使用已有几十年

的历史, 但是由于其未曾广泛用于临床治疗, 仅有零星报道其耐药的例子. 细菌对黏菌素耐药的主要机制是, 细菌染色体编码的二元调控系统 *pmrAB* 和 *phoPQ* 以及相关的调控基因 *mgrB* 的突变导致脂质 A 的修饰发生改变, 从而降低了细菌对黏菌素的亲和性<sup>[2]</sup>. 零星出现的耐药菌株并没有引起人们的重视, 直至2015年底, 在从中国患者和动物体内分离的大肠杆菌(*Escherichia coli*)和肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*)中, 研究人员发现了一种介导黏菌素低水平耐药的新机制. 这些黏菌素耐药的菌株都携带了一个编码磷酸乙醇胺转移酶的新基因 *mcr-1*, 磷酸乙醇胺转移酶降低了黏菌素和脂多糖亲和性, 从而导致细菌对黏菌素不敏感<sup>[3]</sup>. 该发现的重要性在于 *mcr-1* 位于细菌的独立遗传元件质粒上, 而质粒作为可移动的 DNA 相较于细菌染色体 DNA 更易复制且能在不同细菌之间水平传播, 因此推测该基因可能迅速蔓延到其他病原菌, 尤其是转移至其他耐/抗药菌株形成泛耐药甚至全耐药菌株. 随后, 全球多个国家

**引用格式:** 王秀娜, 张会敏, 孙坚, 等. 多黏菌素耐药 MCR-1: 公共卫生领域的新挑战. 科学通报, 2017, 62: 1018–1029

Wang X N, Zhang H M, Sun J, et al. The MCR-1 colistin resistance: A new challenge to global public health (in Chinese). Chin Sci Bull, 2017, 62: 1018–1029, doi: 10.1360/N972016-01084

均发现革兰氏阴性细菌的质粒中携带*mcr-1*基因。因此,科学家预测*mcr-1*基因将给人类的公共卫生带来新的严峻挑战,人类可能即将失去抗细菌的最后一道防线。

目前对*mcr-1*基因进行了一系列的研究,包括*mcr-1*在全球的分布、起源和传播;*mcr-1*基因及其携带该基因质粒的多样性;*mcr-1*基因耐药性的生化机制;*mcr-1*基因与其他耐药基因的共存以及检测方法等。本文对此进行了综述,以期对*mcr-1*的认识和制定抗生素使用方法提供理论基础和技术指导。

## 1 *mcr-1*基因的首次发现及其在全球的分布

2015年底,中国农业大学沈建忠教授和华南农业大学刘健华<sup>[3]</sup>领导的研究团队在*Lancet Infect Dis*首次发表关于MCR-1 (mobilized colistin resistance)介导的多黏菌素耐药的研究成果。随后中国科学院微生物研究所朱宝利课题组第一时间利用比较基因组对*mcr-1*基因的传播机制进行了研究,发现该基因由独立于细菌染色体的质粒pHNSHP45所携带,可以在不同肠道菌株间进行水平转移,从而使得受体菌获得多黏菌素耐药性。在MCR-1发现之前,只知道多黏菌素耐药由细菌染色体基因的突变导致,且这种耐药性不具备在细菌间进行传播的能力<sup>[2]</sup>。

MCR-1的发现引起了全球的广泛关注,各国的研究团队开始进行*mcr-1*基因的检测,并相继报道检测到该基因,目前已检测到*mcr-1*基因的30个国家遍布全球五大洲(图1): 亚洲(中国<sup>[3~15]</sup>、日本<sup>[16]</sup>、老挝<sup>[17]</sup>、越南<sup>[18~20]</sup>、泰国<sup>[17]</sup>、马来西亚<sup>[14,21,22]</sup>和柬埔寨<sup>[23]</sup>)、欧洲(荷兰<sup>[24~26]</sup>、比利时<sup>[27,28]</sup>、意大利<sup>[29,30]</sup>、瑞士<sup>[31]</sup>、丹麦<sup>[32]</sup>、波兰<sup>[33]</sup>、瑞典<sup>[34]</sup>、西班牙<sup>[35,36]</sup>、葡萄牙<sup>[14,37]</sup>、德国<sup>[38]</sup>、法国<sup>[17,39~41]</sup>、立陶宛<sup>[42]</sup>和英国<sup>[43,44]</sup>)、非洲(突尼斯<sup>[45]</sup>、埃及<sup>[46,47]</sup>、阿尔及利亚<sup>[17]</sup>、尼日利亚<sup>[17]</sup>和南非<sup>[48~50]</sup>)、北美洲(加拿大<sup>[51]</sup>和美国<sup>[52]</sup>)和南美洲(阿根廷<sup>[53,54]</sup>、厄瓜多尔和巴西<sup>[55]</sup>) (表1)。

## 2 携带*mcr-1*基因的宿主多样性

尽管*mcr-1*基因首次在大肠杆菌中发现,但不断深入的研究结果表明,携带*mcr-1*基因的菌株、质粒及其侧翼序列都具有很高的多样性。

### 2.1 携带*mcr-1*基因的细菌物种及其宿主

目前,从动物、食品动物、人以及环境中均分离到携带*mcr-1*的细菌(表1)。其中,各种动物(如鸡(*Gallus gallus*)、猪(*Sus scrofa*)、狗(*Canis lupus*)、猫(*Felis catus*)、小肉牛、肉鸡、火鸡(*Meleagris gallopavo*)、牛(*Bos taurus*)、奶牛、欧洲银鸥(*Larus argentatus*)和黑背鸥

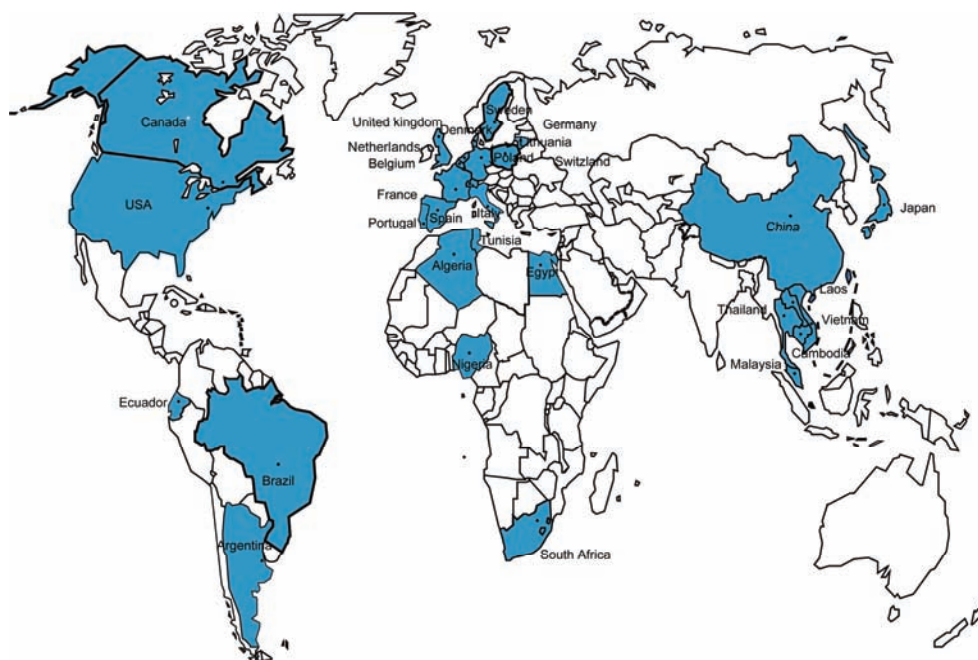


图1 *mcr-1* 基因的全球分布(*mcr-1* 基因检测为阳性的国家标注为蓝色)

Figure 1 Global distribution of the *mcr-1* colistin resistance gene (The countries where the *mcr-1* gene was discovered are highlighted in blue)

表 1 携带 *mcr-1* 基因的细菌及其宿主<sup>a)</sup>  
 Table 1 *mcr-1*-harbouring bacteria and hosts<sup>a)</sup>

| 细菌                                | 国家    | 宿主/来源              | 年份                                | 文献            |
|-----------------------------------|-------|--------------------|-----------------------------------|---------------|
| <i>E. coli</i>                    | 中国    | 鸡、猪、狗、猫            | 1980~2014, 2012, 2013, 2014, 2016 | [3,13,14]     |
| <i>E. coli</i>                    | 法国    | 小肉牛、猪、鸡、肉鸡、火鸡      | 2005~2014, 2011, 2013, 2014       | [40,41]       |
| <i>E. coli</i>                    | 日本    | 猪、牛                | 2008~2010, 2013                   | [16]          |
| <i>E. coli</i>                    | 德国    | 猪                  | 2010, 2011                        | [40,41]       |
| <i>E. coli</i>                    | 荷兰    | 肉鸡、小肉牛、火鸡          | 2010~2013                         | [24]          |
| <i>E. coli</i>                    | 比利时   | 猪、小肉牛              | 2011~2012                         | [27,28]       |
| <i>E. coli</i>                    | 老挝    | 猪                  | 2012                              | [17]          |
| <i>E. coli</i>                    | 马来西亚  | 鸡、猪                | 2013                              | [14,21,22]    |
| <i>E. coli</i>                    | 意大利   | 火鸡                 | 2014                              | [29]          |
| <i>E. coli</i>                    | 越南    | 猪                  | 2014~2015                         | [18,19]       |
| <i>E. coli</i>                    | 突尼斯   | 鸡                  | 2015                              | [52]          |
| <i>E. coli</i>                    | 阿尔及利亚 | 鸡                  | 2015                              | [17]          |
| <i>E. coli</i>                    | 西班牙   | 火鸡                 | 2011, 2013~2014                   | [35]          |
| <i>E. coli</i>                    | 巴西    | 火鸡、猪               | 2012~2013                         | [55]          |
| <i>E. coli</i>                    | 英国    | 猪                  | 2015                              | [44]          |
| <i>E. coli</i>                    | 南非    | 鸡                  | 2015                              | [50]          |
| <i>E. coli</i>                    | 立陶宛   | 欧洲银鸥               | 2016                              | [42]          |
| <i>E. coli</i>                    | 阿根廷   | 黑背鸥                | 2012                              | [54]          |
| <i>E. coli</i>                    | 埃及    | 奶牛                 | 2014                              | [47]          |
| <i>Salmonella</i>                 | 日本    | 猪                  | 2013                              | [16]          |
| <i>Salmonella</i>                 | 西班牙   | 猪                  | 2009~2011                         | [35]          |
| <i>Salmonella</i>                 | 英国    | 猪                  | 2015                              | [44]          |
| <i>Salmonella</i> Rissen          | 西班牙   | 猪                  | 2010                              | [35]          |
| <i>Salmonella</i>                 | 法国    | 鸡(农场)              | 2013                              | [39]          |
| <i>E. coli</i>                    | 中国    | 鸡肉、猪肉              | 2011, 2013, 2014                  | [3,7]         |
| <i>E. coli</i>                    | 加拿大   | 碎牛肉                | 2011                              | [51]          |
| <i>E. coli</i>                    | 荷兰    | 鸡肉、零售肉(主要是鸡和火鸡)    | 2009, 2009~2016, 2014             | [25,26]       |
| <i>E. coli</i>                    | 丹麦    | 鸡肉                 | 2012~2014                         | [32]          |
| <i>E. coli</i>                    | 瑞士    | 蔬菜                 | 2014                              | [31]          |
| <i>Salmonella</i> Typhimurium     | 葡萄牙   | 食品、零售肉(鸡肉, 牛肉, 猪肉) | 2011, 2011~2012                   | [37]          |
| <i>Salmonella</i> Paratyphi       | 法国    | 鸡肉、珍珠鸡派            | 2012                              | [39]          |
| <i>Salmonella</i>                 | 英国    | 家禽肉                | 2012~2015                         | [43]          |
| <i>Salmonella</i> Derby           | 法国    | 猪肉香肠               | 2013                              | [39]          |
| <i>Salmonella</i> Anatum          | 荷兰    | 火鸡肉                | 2013                              | [26]          |
| <i>Salmonella</i> Schwartzengrund | 荷兰    | 火鸡肉                | 2015                              | [26]          |
| <i>Salmonella</i> Java            | 荷兰    | 火鸡肉                | 2010~2015                         | [26]          |
| <i>E. coli</i>                    | 中国    | 住院病人、血液感染          | 2014, 2014~2015                   | [3,5,6,12,13] |
| <i>E. coli</i>                    | 加拿大   | 造口管                | 2011                              | [51]          |
| <i>E. coli</i>                    | 新西兰   | 血液感染、粪便携带          | 2011, 2012~2013                   | [24]          |
| <i>E. coli</i>                    | 瑞典    | 粪便携带               | NA                                | [34]          |
| <i>E. coli</i>                    | 泰国    | 粪便携带               | 2012                              | [17]          |
| <i>E. coli</i>                    | 老挝    | 粪便携带               | 2012                              | [17]          |

续表1

| 细菌                                                    | 国家   | 宿主/来源          | 年份                   | 文献      |
|-------------------------------------------------------|------|----------------|----------------------|---------|
| <i>E. coli</i>                                        | 柬埔寨  | 粪便携带           | 2012                 | [24]    |
| <i>E. coli</i>                                        | 英国   | NA             | 2012~2015            | [43]    |
| <i>E. coli</i>                                        | 德国   | 伤口感染(脚)        | 2014                 | [38]    |
| <i>E. coli</i>                                        | 丹麦   | 血液感染           | 2015                 | [32]    |
| <i>E. coli</i>                                        | 瑞士   | 尿路感染           | 2015                 | [56]    |
| <i>E. coli</i>                                        | 波兰   | —              | 2015                 | [33]    |
| <i>E. coli</i>                                        | 西班牙  | —              | 2012~2015            | [36]    |
| <i>E. coli</i>                                        | 埃及   | —              | 2015                 | [46]    |
| <i>E. coli</i>                                        | 南非   | —              | 2014~2016, 2014~2015 | [48,49] |
| <i>E. coli</i>                                        | 阿根廷  | —              | 2012~2013, 2015~2016 | [53]    |
| <i>E. coli</i>                                        | 加拿大  | —              | 2010                 | [51]    |
| <i>E. coli</i>                                        | 厄瓜多尔 | —              | —                    | —       |
| <i>Shigella sonnei</i>                                | 越南   | 痢疾             | 2008                 | [20]    |
| <i>Salmonella</i> Typhimurium                         | 英国   | 沙门氏菌病          | 2012~2015            | [43]    |
| <i>Salmonella</i> Paratyphi B var Java                | 英国   | 沙门氏菌病          | 2012~2015            | [43]    |
| <i>Salmonella</i> Virchow                             | 英国   | 沙门氏菌病          | 2012~2015            | [43]    |
| <i>Salmonella</i>                                     | 英国   | —              | 2012, 2014~2015      | [43]    |
| <i>K. pneumoniae</i>                                  | 中国   | 住院病人、手术部位感染、腹水 | 2015                 | [3]     |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> ( <i>E. aerogenes</i> ) | 中国   | —              | 2014                 | [11]    |
| <i>Enterobacter cloacae</i> ( <i>E. cloacae</i> )     | 中国   | —              | 2014                 | [11]    |
| Unknown                                               | 中国   | —              | 2011年之前              | [8]     |
| <i>E. coli</i>                                        | 瑞士   | 河水             | 2012                 | [31]    |
| <i>E. coli</i>                                        | 马来西亚 | 水              | 2013                 | [22]    |

a) NA表示Not available

(*Larus fuscus*)) (表1)中检测到*mcr-1*的细菌以大肠杆菌为主。同时,在日本、西班牙和英国等地的猪体内分离到的伤寒沙门氏菌携带*mcr-1*,而自西班牙的猪体内分离到的罗森氏沙门氏菌也携带了*mcr-1*,在法国农场养殖的鸡体内分离到的*mcr-1*则来自沙门氏菌(表1)。从食品中分离到的多种细菌如大肠杆菌、伤寒沙门氏菌、乙型副伤寒沙门氏菌、德比沙门氏菌和鸭沙门氏菌等均携带*mcr-1*基因。其中,除了从鸡肉、猪肉、牛肉酱和储存肉分离到携带*mcr-1*的大肠杆菌之外,瑞士的研究人员还从越南和泰国进口的蔬菜中分离到了携带*mcr-1*的大肠杆菌。从葡萄牙的食品产品和储存的鸡肉、猪肉和牛肉中检出携带*mcr-1*的伤寒沙门氏菌,在法国珍珠鸡派和鸡肉以及来自英国的家禽肉中发现携带*mcr-1*的乙型副伤寒沙门氏菌,从法国的猪肉香肠检测出携带*mcr-1*的德比沙门氏菌,荷兰的火鸡肉携带*mcr-1*的鸭沙门氏菌,荷兰的鸡肉和火鸡肉携带*mcr-1*的施瓦岑格隆德沙门菌。

人体携带*mcr-1*的10种细菌是:大肠杆菌、杰高维肠杆菌、阴沟肠杆菌、克雷肺炎杆菌、索氏志贺菌、伤寒沙门氏菌、乙型副伤寒沙门氏菌和魏尔肖沙门菌等。大肠杆菌作为这10种细菌中的优势物种从住院病人、手术伤口表面、粪便等样品中检出。志贺氏菌分离自越南痢疾病患者体内;从英国沙门氏菌病患者体内分离到的携带*mcr-1*基因的细菌包括伤寒沙门氏菌、乙型副伤寒沙门氏菌和魏尔肖沙门菌等;目前中国患者体内分离到携带*mcr-1*的细菌有杰高维肠杆菌、阴沟肠杆菌和肺炎克雷伯菌。环境中仅瑞士的河水和马来西亚的水中发现大肠杆菌携带*mcr-1*基因。

## 2.2 *mcr-1*基因所在质粒的多样性及类型

自从首次报道*mcr-1*基因所在质粒pHNSHP45的完整序列以来,大量携带*mcr-1*基因的质粒被测序,目前的研究结果表明,*mcr-1*基因所在的质粒属于8种

不同的类型, 分别是: IncI2, IncHI2, IncX4, IncHI1, IncP, IncF, IncFI和IncFII (表2), 主要是IncI型质粒, 其大小也不尽相同, 其中最大的是pHNSHP45 (64 kb), 最小的是L-4209 (58.8 kb).

### 3 *mcr-1*基因的特征以及侧翼区序列的多样性

*mcr-1*基因在不同菌株之间的水平转移方式有两种, 随着携带该基因的质粒转移或是仅*mcr-1*基因及其上游序列单独转移. 首次自中国大肠杆菌所携带的质粒中检测到的*mcr-1*长度为1626 bp, 该基因上游有一个编码转移酶的基因*ISApI1*, 下游有一个*hp*假设蛋白<sup>[3]</sup>. 随后, 对多黏菌素的抗性菌株的大规模筛查并对检测到的含*mcr-1*基因的质粒测序, 结果表明, 在不同来源的质粒中, *mcr-1*基因侧翼区序列具有多样性. *mcr-1*基因侧翼区的基因可能不参与*mcr-1*的转移. *ISApI1*基因通常存在于*mcr-1*基因的上游, 基因数目以单拷贝为主, 在部分已测序质粒中也存在双拷贝基因<sup>[23,38]</sup>. 完整的*ISApI1*基因通常包括左侧反向重复序列(inverted repeat left, IRL)、右侧反向重复序列(inverted repeat right, IRR)和一个转座酶基因*tnpA*, 大部分菌株携带完整的*ISApI1*基因, 但是有部分菌株只含有部分*ISApI1*基因片段, 表明经历了二次重组. *mcr-1*基因下游的假设单蛋白也不具备普遍性, 仅存在于一些MCR-1阳性质粒中.

### 4 *mcr-1*基因的起源及传播

尽管*mcr-1*基因于2015年12月底才被发现, 然而携带该基因的菌株存在已久. 当检测保存的大量菌株时发现, 20世纪80年代中国已经出现了携带*mcr-1*的菌株, 随后的20年则没有检测到*mcr-1*, 后来*mcr-1*的大量出现则可能是由于多黏菌素的大量使用所致<sup>[10]</sup>. 在欧洲, 携带*mcr-1*基因的菌株出现于2005年<sup>[40]</sup>, 马来西亚于2009年在储存的菌株中检测到携带*mcr-1*的菌株<sup>[22]</sup>. *mcr-1*基因可以通过水平转移的方式在不同的菌株中传播. 从尚未进食的儿童体内检测到携带*mcr-1*基因的菌株表明该基因可以通过接触进行传播<sup>[9]</sup>. 在埃及生活过5年的加拿大人体内检测到了*mcr-1*基因<sup>[51]</sup>. 另外, 从亚洲旅行的英国病人中检出了*mcr-1*<sup>[43]</sup>, 而从巴西检测到的携带*mcr-1*基因的菌株可能是欧洲旅行者带来的<sup>[55]</sup>. 瑞士从越南进

口的蔬菜中检测到了携带*mcr-1*基因的菌株<sup>[31]</sup>, 丹麦在进口的鸡肉中也检测到了携带*mcr-1*基因的菌株<sup>[32]</sup>. 由此可见, 旅行和食品的进出口是*mcr-1*基因的重要传播途径.

### 5 *mcr-1*与其他耐药性基因共存

携带*mcr-1*的肠道菌群往往是多重耐药菌, 除了*mcr-1*基因, 还携带了介导其他药物耐药的基因. 多重耐药的菌株主要分离自人的血液、尿液、痰、感染的伤口和粪便、鸡肉、牛肉以及天鹅等野生动物. 多重耐药菌株的分布也是全球性的, 亚洲国家(中国和柬埔寨)和欧洲国家(瑞士、法国、德国、西班牙、荷兰和波兰)均发现有多重耐药菌株的存在. *mcr-1*和其他耐药基因的共存情况也比较复杂(表3). 目前研究集中在*mcr-1*基因和编码 $\beta$ -内酰胺酶基因共存的情况, *mcr-1*可以在产CTX-M-1, CTX-M-8, CTX-M-14, CTX-M-15, CTX-M-55和CTX-M-65等的菌株中检测到. 此外, 也有几例报道*mcr-1*基因可以在产NDM或者KPC酶的菌株中检测到. 然而, 研究中还发现更让人担忧的境况是同一株菌中还存在多个其他耐药基因. 例如, *aadA5*, *strA*, *strB*, *rmtB*, *tetA*和*fosA3*等, 它们分别介导了氨基糖苷类、四环素类以及磷霉素的耐药. 更为糟糕的是, 这些耐药基因可能位于同一个质粒, 它们可以随着*mcr-1*发生共转移. 一旦这样的多重耐药质粒发生扩散, 必定给临床治疗带来巨大的挑战<sup>[27]</sup>.

### 6 MCR-1的耐药机制

当前在MCR-1领域的研究几乎都集中在携带*mcr-1*基因的分子流行病学<sup>[3]</sup>, 对于MCR-1的代谢基础研究鲜见报道, 目前初步认为MCR-1的多黏菌素耐药机理是内膜蛋白MCR-1对细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的脂质A (lipid A)基团进行酰基乙醇胺的化学修饰, 降低了脂质A与多黏菌素的亲和力, 从而导致了细菌对多黏菌素的抗性(图2)<sup>[58]</sup>. 值得注意的是, 对细菌LPS功能维系至关重要的脂质A基团的碳链长度为C12~C14的脂酰侧链正是由细菌脂肪酸II型合成途径参与合成(图2), 提示从脂代谢的角度解析MCR-1的多黏菌素耐药性的代谢机制, 从而为针对“多黏菌素耐药性”的防控策略的制定提供科学依据和技术储备.

表 2 目前报道的部分携带*mcr-1* 基因的质粒Table 2 A list of *mcr-1*-carrying plasmids

| 质粒             | 长度(bp) | 类型      | 登记号         | 国家    |
|----------------|--------|---------|-------------|-------|
| pEC2_1-4       | 230278 | IncHI1B | CP016183    | 马来西亚  |
| pEC5-1         | 61735  | IncI2   | CP016185    | 马来西亚  |
| pEC13-1        | 60218  | IncI2   | CP016186    | 马来西亚  |
| pHNSHP45       | 64015  | IncI2   | KP347127    | 中国    |
| pSA26-MCR-1    | 240367 | IncHI2  | KU743384    | 沙特阿拉伯 |
| pKP81-BE       | 91041  | IncFII  | KU994859    | 比利时   |
| pECJP-B65-33   | 33298  | IncX4   | KX084392    | 中国    |
| pECJP-61-63    | 63656  | IncI2   | KX084393    | 中国    |
| pECJP-59-244   | 243572 | IncHI2A | KX084394    | 中国    |
| pS38           | 247885 | IncHI2A | KX129782    | 瑞士    |
| pMR0516mcr     | 225069 | IncFIB  | KX276657    | 美国    |
| unnamed1       | 15998  | unknown | KX528699    | 越南    |
| pICBEC72Hmcr   | 33304  | IncX4   | CP015977    | 巴西    |
| pEC2-4         | 235403 | IncHI1B | CP016184    | 马来西亚  |
| pS2.14-2       | 60950  | IncI2   | CP016187    | 马来西亚  |
| pHNSHP45-2     | 251493 | IncHI2A | KU341381    | 中国    |
| pKH457-3-BE    | 79798  | IncFII  | KU353730    | 比利时   |
| pESTMCR        | 33311  | IncX4   | KU743383    | 爱沙尼亚  |
| pmcr1_IncI2    | 64964  | IncI2   | KU761326    | 中国    |
| pVT553         | 62219  | IncI2   | KU870627    | 南非    |
| pABC149-MCR-1  | 61228  | IncI2   | KX013538    | 阿联酋   |
| pBA77-MCR-1    | 62661  | IncI2   | KX013539    | 巴林    |
| pBA76-MCR-1    | 64942  | IncI2   | KX013540    | 巴林    |
| pAF23          | 61177  | IncI2   | KX032519    | 南非    |
| pAF48          | 31808  | IncX4   | KX032520    | 南非    |
| pA31-12        | 67134  | IncI2   | KX034083    | 中国    |
| p100R          | 26403  | unknown | KX090925    | 瑞士    |
| pOW3E1         | 34640  | IncX4   | KX129783    | 瑞士    |
| pH226B         | 209401 | IncHI1B | KX129784    | 瑞士    |
| pMCR1-NJ-IncX4 | 33395  | IncX4   | KX447768    | 美国    |
| pSLy1          | 65888  | IncI2   | NZ_CP015913 | 美国    |
| unnamed4       | 49695  | IncX4   | NZ_CP016550 | 瑞士    |
| pE15004        | 33309  | IncX4   | KX772777    | 中国    |
| pE15017        | 65375  | IncI2   | KX772778    | 中国    |
| pMCR1.2-IT     | 33303  | IncX4   | KX236309    | 意大利   |
| pMCR1_IncX4    | 33287  | IncX4   | KU761327    | 中国    |
| pSEEH1578_02   | 35297  | IncX4   | CP004088    | 美国    |
| pCROD2         | 39265  | IncX4   | FN543504    | 美国    |
| pJIE143        | 34345  | IncX4   | JN194214    | 澳大利亚  |
| pSAM7          | 35341  | IncX4   | JX981514    | 英国    |
| pBS512_33      | 33103  | IncX4   | CP001059    | 美国    |
| pSH696_34      | 33765  | IncX4   | JX258654    | 美国    |

续表2

| 质粒         | 长度(bp) | 类型    | 登记号      | 国家   |
|------------|--------|-------|----------|------|
| pSH146_32  | 32447  | IncX4 | JX258655 | 美国   |
| pSH163_34  | 33763  | IncX4 | JX258656 | 美国   |
| pJEG012    | 41919  | IncX4 | KC354802 | 澳大利亚 |
| pSD11      | 37672  | IncX4 | KM212169 | 中国   |
| pGXEC6     | 38405  | IncX4 | KM580533 | 中国   |
| pGXEC3     | 41646  | IncX4 | KM580532 | 中国   |
| pMNCRE44_4 | 30855  | IncX4 | CP010880 | 美国   |
| p93-531-1  | 34449  | IncX4 | KT754165 | 法国   |
| pMCR_1410  | 57059  | IncI2 | KU922754 | 中国   |
| pSCS23     | 65419  | IncI2 | KU934209 | 中国   |

表3 *mcr-1* 共存的耐药基因Table 3 The antibiotic resistance genes coexisting with the *mcr-1*

| 细菌                   | 抗性基因                                                                                                                                                  | 年份        | 来源       | 国家                  | 文献   |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|---------------------|------|
| <i>E. coli</i>       | <i>mcr-1</i> , <i>bla</i> <sub>CTX-M-1</sub>                                                                                                          | 2014      | 血液       | 中国                  | [5]  |
|                      | <i>mcr-1</i> , <i>bla</i> <sub>CTX-M-1</sub>                                                                                                          | 2015      | 血液       | 中国                  | [5]  |
|                      | <i>mcr-1</i> , <i>bla</i> <sub>CTX-M-1</sub>                                                                                                          | 2015      | 尿        | 瑞士                  | [56] |
|                      | <i>mcr-1</i> , <i>bla</i> <sub>CTX-M-?</sub>                                                                                                          | —         | 临床菌株     | 中国                  | [14] |
|                      | <i>mcr-1</i> , <i>bla</i> <sub>CTX-M-1</sub>                                                                                                          | 2005~2014 | —        | 法国                  | [40] |
| —                    | —                                                                                                                                                     | 2013      | 痰        | 西班牙                 | [42] |
| —                    | —                                                                                                                                                     | 2013      | 血液       | 西班牙                 | [42] |
|                      | <i>mcr-1</i> , <i>bla</i> <sub>NDM-9</sub> , <i>fosA3</i> , <i>rmtB</i> , <i>bla</i> <sub>CTX-M-65</sub> , <i>floR</i>                                | 2014      | 鸡翅       | 中国                  | [7]  |
|                      | <i>mcr-1</i> , <i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub>                                                                                                         | 2015      | 病人       | 中国                  | —    |
|                      | <i>mcr-1</i> , <i>bla</i> <sub>CTX-M-?</sub>                                                                                                          | 2009~2014 | 鸡肉       | 荷兰                  | [25] |
|                      | <i>mcr-1</i> , <i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub> , <i>aadA5</i> , <i>strA</i> , <i>strB</i> , <i>mph(A)</i> , <i>sul1</i> , <i>dfrA17</i>                | —         | 病人       | 中国                  | [57] |
|                      | <i>mcr-1</i> , <i>aadA1</i> , <i>tetA</i> , <i>strB</i> , <i>sul1</i> , <i>dfrA1</i> , <i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub> , <i>bla</i> <sub>CTX-M-?</sub> | 2011~2012 | 牛科动物     | 比利时                 | [27] |
|                      | <i>mcr-1</i> , <i>bla</i> <sub>CTX-M-14</sub>                                                                                                         | 2012~2013 | —        | 柬埔寨, 越南, 泰国, 老挝, 荷兰 | [24] |
|                      | <i>mcr-1</i> , <i>bla</i> <sub>CTX-M-1</sub>                                                                                                          | 2012~2013 | —        | 突尼斯                 | [24] |
|                      | <i>mcr-1</i> , <i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub>                                                                                                         | 2012~2013 | —        | 秘鲁, 玻利维亚, 哥伦比亚      | [24] |
|                      | <i>mcr-1</i> , <i>bla</i> <sub>CTX-M-65</sub>                                                                                                         | 2012~2013 | —        | 中国                  | [24] |
|                      | <i>mcr-1</i> , <i>bla</i> <sub>CTX-M-55</sub>                                                                                                         | 2012~2013 | —        | 中国                  | [24] |
|                      | <i>mcr-1</i> , <i>bla</i> <sub>CTX-M-1</sub>                                                                                                          | —         | 猪        | 法国                  | [38] |
|                      | <i>mcr-1</i> , <i>bla</i> <sub>kpc-2</sub>                                                                                                            | —         | 伤口感染     | 法国                  | [38] |
|                      | <i>mcr-1</i> , <i>bla</i> <sub>CTX-M-1</sub>                                                                                                          | —         | —        | 德国                  | [38] |
|                      | <i>mcr-1</i> , <i>bla</i> <sub>CTX-M-1</sub>                                                                                                          | 2010      | —        | 德国                  | [38] |
|                      | <i>mcr-1</i> , <i>bla</i> <sub>CTX-M-1?</sub>                                                                                                         | —         | 河水, 进口蔬菜 | 瑞士                  | [31] |
| <i>K. pneumoniae</i> | <i>mcr-1</i> , <i>bla</i> <sub>NDM-5</sub>                                                                                                            | 2015      | 手术伤口     | 中国                  | [5]  |
|                      | <i>mcr-1</i> , <i>bla</i> <sub>NDM-5</sub> , <i>bla</i> <sub>CTX-M-1</sub>                                                                            | 2015      | 腹水       | 中国                  | [5]  |

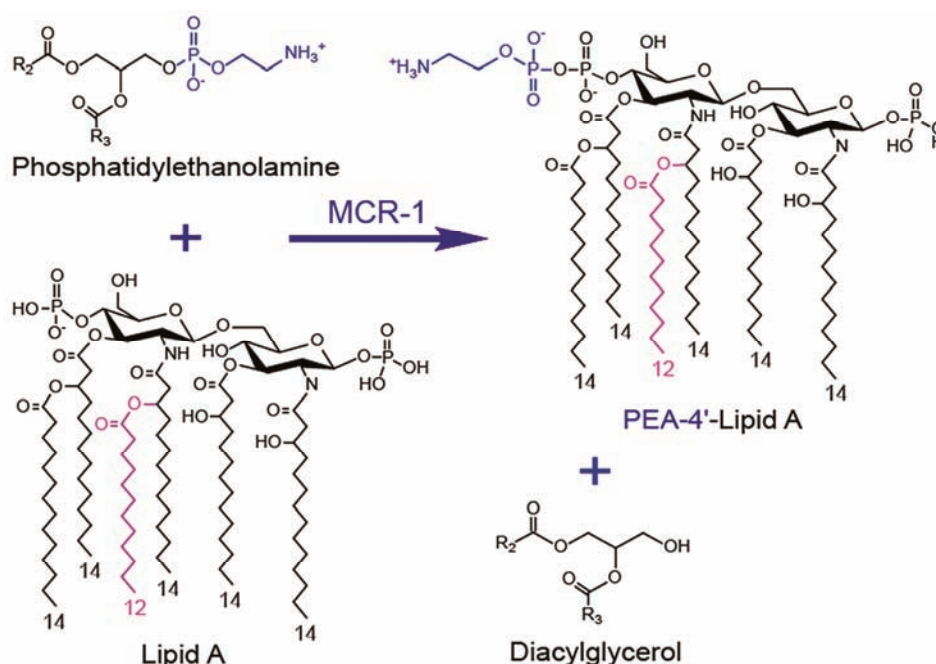


图2 (网络版彩色) MCR-1 催化脂质A (lipid A)的酰基乙醇胺修饰

Figure 2 (Color online) The addition of phosphoethanolamine to lipid A by MCR-1

## 7 *mcr-1*基因的检测方法

当前*mcr-1*基因已于多个国家检出, 鉴于其能在不同菌株间水平转移的特性, 已经建立了多种检测方法来持续监测该基因. 通常采用多黏菌素敏感性测试实验对待测菌株进行初步筛选, 然后以提取的耐药菌株质粒DNA作为常规PCR模板, 对*mcr-1*基因进行特异性的扩增来监测*mcr-1*基因的存在情况<sup>[3]</sup>. 对耐药菌株的全基因组测序也已用于*mcr-1*基因的检测. 新设计出的更为经济有效的检测方法, 则是将据*mcr-1*基因序列设计的特异Taqman探针用于实时定量PCR, 能快速准确有效地检测*mcr-1*基因<sup>[57,59,60]</sup>.

## 8 多黏菌素耐药基因变异体*mcr-1.2*和*mcr-2*

近来, 意大利研究人员从儿童直肠拭子分离到的肺炎克雷伯氏菌中鉴定出了IncX4型质粒携带的多黏菌素耐药基因*mcr-1.2*<sup>[61]</sup>. 实际上, *mcr-1.2*是*mcr-1*的一个点突变新变种, 即MCR-1蛋白的3位谷氨酰胺突变成异亮氨酸. *mcr-1.2*所在质粒与之前所分离到的大肠杆菌中携带*mcr-1*的质粒结构非常相似, 表明它们有着相似的来源. 2016年6月, 比利时科学家从猪和牛身上分离到的大肠杆菌中鉴定出一个*mcr-1*的

新变种, 命名为*mcr-2*. 该基因由IncX4型质粒携带, 长度为1617 bp, 与*mcr-1*基因的核苷酸一致性为76%<sup>[62]</sup>. 尽管*mcr-2*基因最初在比利时发现, 但是随后在瑞士的尿道感染样本中大规模筛查也未发现<sup>[63]</sup>, 在亚洲国家也暂未有检出报道.

## 9 结论与展望

抗生素的发现是现代医学史上的里程碑, 该领域多次获得诺贝尔生理医学奖的瞩目成就. 例如, 弗莱明、弗洛里、钱恩3人因发现青霉素及其治疗感染性疾病的功效, 共享1945年的诺贝尔生理医学奖; 瓦克斯曼于1952年发现能够有效治疗人类肺结核的药物-链霉素而获得诺贝尔生理医学奖. 随后, 多种抗生素被相继发现: 氯霉素(1947年)、新霉素(1949年)、土霉素(1950年)、红霉素(1952年)、四环素(1953年)、头孢菌素(1959年)、喹诺酮类(1980年)等, 使人类告别无法控制感染性疾病的“黑暗时代”. 但时至今日, 越来越多的细菌对抗生素产生耐药性/抗药性, 而多年以来, 新的抗生素研发一直停滞不前, 人类正在跨入“后抗生素时代”. 在MCR-1被发现之前, 多黏菌素被当成人类防御细菌的最后一道防线. 随着该基因在全球范围内检出, 深入的研究也相继发现其背景

的复杂性、多样性,且宿主广泛,能与其他抗药基因共存,更是严重威胁到当前的公共卫生安全.虽然目前尚未达到应对感染性疾病的病原细菌无药可用之严峻境况,但仍需引起足够重视,急需加大对*mcr-1*

基因的监测力度,并减少多黏菌素的使用,以期能控制其耐药性的增长和蔓延;同时应加大对MCR-1的代谢机制和各感染性疾病的研究,以期能发现新的抗菌靶标,研制出新的抗菌药物.

## 参考文献

- 1 Nordmann P, Poirel L. Plasmid-mediated colistin resistance: An additional antibiotic resistance menace. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22: 398–400
- 2 Falagas M E, Rafailidis P I, Matthaiou D K. Resistance to polymyxins: Mechanisms, frequency and treatment options. *Drug Resist Update*, 2010, 13: 132–138
- 3 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 study and molecular biology study. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16: 161–168
- 4 Hu Y, Liu F, Lin I Y, et al. Dissemination of the *mcr-1* colistin resistance gene. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16: 146–147
- 5 Du H, Chen L, Tang Y W, et al. Emergence of the *mcr-1* colistin resistance gene in carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16: 287–288
- 6 Li A, Yang Y, Miao M, et al. Complete sequences of *mcr-1*-harboring plasmids from extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)- and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60: 4351–4354
- 7 Yao X, Doi Y, Zeng L, et al. Carbapenem-resistant and colistin-resistant *Escherichia coli* co-producing NDM-9 and MCR-1. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16: 288–289
- 8 Ruppe E, Chatelier E L, Pons N, et al. Dissemination of the *mcr-1* colistin resistance gene. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16: 290–291
- 9 Zhang R, Huang Y, Chan E W, et al. Dissemination of the *mcr-1* colistin resistance gene. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16: 291–292
- 10 Shen Z, Wang Y, Shen Y, et al. Early emergence of *mcr-1* in *Escherichia coli* from food-producing animals. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16: 293
- 11 Zeng K J, Doi Y, Patil S, et al. Emergence of plasmid-mediated *mcr-1* gene in colistin-resistant *Enterobacter aerogenes* and *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60: 3862–3863
- 12 Ye H, Li Y, Li Z, et al. Diversified *mcr-1*-harbouring plasmid reservoirs confer resistance to colistin in human gut microbiota. *MBio*, 2016, 7: e00177
- 13 Zhang X F, Doi Y, Huang X, et al. Possible transmission of *mcr-1*-harboring *Escherichia coli* between companion animals and human. *Emerg Infect Dis*, 2016, 22: 1679–1681
- 14 Yu H, Qu F, Shan B, et al. Detection of *mcr-1* colistin resistance gene in carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* from different hospitals in China. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60: 5033–5035
- 15 Kuo S C, Huang W C, Wang H Y, et al. Colistin resistance gene *mcr-1* in *Escherichia coli* isolates from humans and retail meats, Taiwan. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71: 2327–2379
- 16 Suzuki S, Ohnishi M, Kawanishi M, et al. Investigation of a plasmid genome database for colistin-resistance gene *mcr-1*. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16: 284–285
- 17 Olaitan A O, Chabou S, Okdah L, et al. Dissemination of the *mcr-1* colistin resistance gene. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16: 147
- 18 Malhotra-Kumar S, Xavier B B, Das A J, et al. Colistin-resistant *Escherichia coli* harbouring *mcr-1* isolated from food animals in Hanoi, Vietnam. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16: 286–287
- 19 Nguyen N T, Nguyen H M, Nguyen C V, et al. The use of colistin and other critical antimicrobials on pig and chicken farms in southern Vietnam and their association with resistance in commensal *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol*, 2016, 82: 3727–3735
- 20 Thanh D P, Tuyen H T, Nguyen T N T, et al. Inducible colistin resistance via a disrupted plasmid-borne *mcr-1* gene in a 2008 Vietnamese *Shigella sonnei* isolate. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71: 2314–2317
- 21 Petrillo M, Angers-Loustau A, Kreysa J. Possible genetic events producing colistin resistance gene *mcr-1*. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16: 280
- 22 Yu C Y, Ang G Y, Chin P S, et al. Emergence of *mcr-1*-mediated colistin resistance in *Escherichia coli* in Malaysia. *Int J Antimicrob Agents*, 2016, 47: 504–505
- 23 Stoesser N, Mathers A J, Moore C E, et al. Colistin resistance gene *mcr-1* and pHNSHP45 plasmid in human isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16: 285–286
- 24 Arcilla M S, van Hattem J M, Matamoros S, et al. Dissemination of the *mcr-1* colistin resistance gene. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16: 147–149

- 25 Kluytmans-van den Bergh M F, Huizinga P, Bonten M J, et al. Presence of *mcr-1*-positive *Enterobacteriaceae* in retail chicken meat but not in humans in the Netherlands since 2009. *Euro Surveill*, 2016, 21: 30149. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.9.30149
- 26 Veldman K, van Essen-Zandbergen A, Rapallini M, et al. Location of colistin resistance gene *mcr-1* in *Enterobacteriaceae* from live-stock and meat. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71: 2340–2342
- 27 Malhotra-Kumar S, Xavier B B, Das A J, et al. Colistin resistance gene *mcr-1* harboured on a multidrug resistant plasmid. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16: 283–284
- 28 Xavier B B, Lammens C, Butaye P, et al. Complete sequence of an IncFII plasmid harbouring the colistin resistance gene *mcr-1* isolated from Belgian pig farms. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71: 2342–2344
- 29 Cannatelli A, Giani T, Antonelli A, et al. First detection of the *mcr-1* colistin resistance gene in *Escherichia coli* in Italy. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60: 3257–3258
- 30 Giufrè M, Monaco M, Accogli M, et al. Emergence of colistin resistance *mcr-1* determinant in commensal *Escherichia coli* from resi-dents of long-term-care facilities in Italy. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71: 2329–2331
- 31 Zurfluh K, Poirel L, Nordmann P, et al. Occurrence of the plasmid-borne *mcr-1* colistin resistance gene in extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in river water and imported vegetable samples in Switzerland. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60: 2594–2595
- 32 Hasman H, Hammerum A M, Hansen F, et al. Detection of *mcr-1* encoding plasmid-mediated colistin-resistant *Escherichia coli* isolates from human bloodstream infection and imported chicken meat, Denmark 2015. *Euro Surveill*, 2015, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.49.30085
- 33 Izdebski R, Baraniak A, Bojarska K, et al. Mobile MCR-1-associated resistance to colistin in Poland. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71: 2331–2333
- 34 Bakterie resistent mot sista behandlingsalternativet funnen. [Bacteria resistant to the last treatment option found]. Press release. Stock-holm: Folkhälsomyndigheten; 10 February 2016. Swedish. Available from: <http://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/ny-hetsarkiv/2016/februari/bakterie-resistent-mot-sista-behandlingsalternativet-funnen>
- 35 Quesada A, Ugarte-Ruiz M, Iglesias M R, et al. Detection of plasmid mediated colistin resistance (MCR-1) in *Escherichia coli* and *Sal-monella enteric* isolated from poultry and swine in Spain. *Res Vet Sci*, 2016, 105: 134–135
- 36 Prim N, Rivera A, Rodriguez-Navarro J, et al. Detection of *mcr-1* colistin resistance gene in polyclonal *Escherichia coli* isolates in Bar-celona, Spain, 2012 to 2015. *Euro Surveill*, 2016, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.13.30183
- 37 Figueiredo R, Card R M, Nunez J, et al. Detection of an *mcr-1*-encoding plasmid mediating colistin resistance in *Salmonella enterica* from retail meat in Portugal. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71: 2338–2340
- 38 Falgenhauer L, Waezsada S E, Yao Y, et al. Colistin resistance gene *mcr-1* in extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing and car-bapenemase-producing Gram-negative bacteria in Germany. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16: 282–283
- 39 Webb H E, Granier S A, Marault M, et al. Dissemination of the *mcr-1* colistin resistance gene. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16: 144–145
- 40 Haenni M, Poirel L, Kieffer N, et al. Co-occurrence of extended spectrum  $\beta$ -lactamase and MCR-1 encoding genes on plasmids. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16: 281–282
- 41 Perrin-Guyomard A, Bruneau M, Houee P, et al. Prevalence of *mcr-1* in commensal *Escherichia coli* from French livestock, 2007 to 2014. *Euro Surveill*, 2016, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.6.30135
- 42 Ruzauskas M, Vaskeviciute L. Detection of the *mcr-1* gene in *Escherichia coli* prevalent in the migratory bird species *Larus argentatus*. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71: 2333–2334
- 43 Doumith M, Godbole G, Ashton P, et al. Detection of the plasmid-mediated *mcr-1* gene conferring colistin resistance in human and food isolates of *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* in England and Wales. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71: 2300–2305
- 44 Anjum M F, Duggett N A, AbuOun M, et al. Colistin resistance in *Salmonella* and *Escherichia coli* isolates from a pig farm in Great Britain. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71: 2306–2313
- 45 Grami R, Mansour W, Mehri W, et al. Impact of food animal trade on the spread of *mcr-1*-mediated colistin resistance, Tunisia, July 2015. *Euro Surveill*, 2016, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.8.30144
- 46 Elnahriry S S, Khalifa H O, Soliman A M, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance gene *mcr-1* in a clinical *Escherichia coli* isolate from Egypt. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60: 3249–3250
- 47 Khalifa H O, Ahmed A M, Oreiby A F, et al. Characterisation of the plasmid-mediated colistin resistance gene *mcr-1* in *Escherichia coli* isolated from animals in Egypt. *Int J Antimicrob Agents*, 2016, 47: 413–414
- 48 Coetzee J, Corcoran C, Prentice E, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance (MCR-1) among *Escherichia coli* isolated from South African patients. *S Afr Med J*, 2016, 106: 449–450
- 49 Poirel L, Kieffer N, Brink A, et al. Genetic features of MCR-1-producing colistin-resistant *Escherichia coli* isolates, South Africa. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60: 4394–4397

- 50 Perreten V, Strauss C, Collaud A, et al. Colistin resistance gene *mcr-1* in avian pathogenic *Escherichia coli* in South Africa. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60: 4414–4415
- 51 Mulvey M R, Mataseje L F, Robertson J, et al. Dissemination of the *mcr-1* colistin resistance gene. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16: 289–290
- 52 McGann P, Snesrud E, Maybank R, et al. *Escherichia coli* harboring *mcr-1* and *blaCTX-M* on a novel IncF plasmid: First report of *mcr-1* in the USA. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 20: 4420–4421
- 53 Rapoport M, Faccone D, Pasteran F, et al. First description of *mcr-1*-mediated colistin resistance in human infections caused by *Escherichia coli* in Latin America. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60: 4412–4413
- 54 Liakopoulos A, Mevius D J, Olsen B, et al. The colistin resistance *mcr-1* gene is going wild. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71: 2335–2336
- 55 Fernandes M R, Moura Q, Sartori L, et al. Silent dissemination of colistin-resistant *Escherichia coli* in South America could contribute to the global spread of the *mcr-1* gene. *Euro Surveill*, 2016, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.17.30214
- 56 Poirel L, Kieffer N, Liassine N, et al. Plasmid-mediated carbapenem and colistin resistance in a clinical isolate of *Escherichia coli*. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16: 281
- 57 Nordmann P, Jayol A, Poirel L. Rapid detection of polymyxin resistance in *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis*, 2016, 22: 1038–1043
- 58 Osei Sekyere J, Govinden U, Bester L A, et al. Colistin and tigecycline resistance in carbapenemase-producing Gram-negative bacteria: Emerging resistance mechanisms and detection methods. *J Appl Microbiol*, 2016, 121: 601–617
- 59 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. *New Microbe New Infect*, 2016, 13: 71–74
- 60 Nijhuis R H, Veldman K T, Schelfaut J, et al. Detection of the plasmid-mediated colistin-resistance gene *mcr-1* in clinical isolates and stool specimens obtained from hospitalized patients using a newly developed real-time PCR assay. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71: 2344–2346
- 61 Di Pilato V, Arena F, Tascini C, et al. *mcr-1.2*: A new *mcr* variant encoded by a transferable plasmid from a colistin-resistant KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* of sequence type 512. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60: 5612–5615
- 62 Xavier B B, Lammens C, Ruhel R, et al. Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, *mcr-2*, in *Escherichia coli*, Belgium, June 2016. *Euro Surveill*, 2016, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.27.30280
- 63 Liassine N, Assouvie L, Descombes M C, et al. Very low prevalence of MCR-1/MCR-2 plasmid-mediated colistin resistance in urinary tract *Enterobacteriaceae* in Switzerland. *Int J Infect Dis*, 2016, 51: 4–5

Summary for “多黏菌素耐药 MCR-1: 公共卫生领域的新挑战”

## The MCR-1 colistin resistance: A new challenge to global public health

WANG XiuNa<sup>1</sup>, ZHANG HuiMin<sup>1</sup>, SUN Jian<sup>2</sup>, LIU Ya-Hong<sup>2</sup> & FENG YouJun<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China;

<sup>2</sup> College of Veterinary Medicine, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China

\* Corresponding author, E-mail: fengyj@zju.edu.cn

Antibiotic resistance is becoming a global public health priority. The emergence of the notorious super-bugs that can produce the New Delhi  $\beta$ -lactamase 1 (NDM-1) had ever pushed us on the cusp of post-antibiotic era. The expression of NDM-1 (and its variants like NDM-5) allows the gut microbiota to gain the robust resistance to both extended spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBL) and carbapenems, the two types of antibiotics extensively used for treatment of the multidrug-resistant bacteria. Colistin, referred to polymyxin E, belongs to a family of cationic polypeptide antibiotics, and acts as a final line of refuge against fatal infections by gram-negative pathogens with pan-drug resistance. Unfortunately, it seems likely that this last-resort antibiotics has been defied greatly by the appearance of colistin resistance. To the best of knowledge, three types of chemical modifications of the lipid A have been associated with the bacterial colistin resistance. Generally, the lipid A anchor of lipid polysaccharide (LPS) can be modified with amine-containing substitutes including (i) addition of phosphoethanolamine to 4'-phosphate position of sugar; (ii) modification of sugar with amino-arabinose at the 4'-phosphate position; and (iii) glycine (and/or diglycine) modification at 3'-linked secondary acyl chain. Consequently, the alteration of the LPS-lipid A moiety reduces the net negative charge of the bacterial outer-membrane, which in turn attenuates the binding of the cationic antimicrobial peptide colistin to bacterial surface. Thus, it is very true that divergent metabolic mechanisms are involved into bacterial colistin resistance. Very recently, a new mobilized colistin resistance gene (*mcr-1*) is reported by a research group in China. The transferability of the MCR-1 by gene horizontal transfer enables a variety of bacteria to be tolerant with the antibiotic polymyxin, a last line of resort against multi-drug resistant enterobacteria. The global dissemination of the MCR-1 might pose a great challenge to the public health, implying the arrival of “post-antibiotics” era. It thus seems reasonable that the emergence of the MCR-1 colistin resistance attracted promptly extensive concerns worldwide. In this brief review, we concentrate on global epidemiology of the *mcr-1* gene, diversified *mcr-1*-bearing plasmids, complicated genetic content of the *mcr-1*, and biochemical mechanism for the MCR-1. This review might allow us to better understand the MCR-1 colistin resistance, providing a clue to design strategies against the *mcr-1*-harbouring super-bug.

**antibiotic resistance gene, MCR-1, polymyxin**

doi: 10.1360/N972016-01084