

## 多粘菌素耐药性的研究进展

王影<sup>1</sup> 李艳然<sup>2</sup> 韩镌竹<sup>3</sup> 高铎<sup>3</sup> 李欣南<sup>3\*</sup>

(1. 吉林农业大学动物科学技术学院 吉林 长春 130118)

(2. 沈阳药科大学 辽宁 沈阳 110016)

(3. 辽宁省兽药饲料畜产品质量安全检测中心 辽宁 沈阳 110016)

**摘要:** 多粘菌素因在多重耐药革兰氏阴性菌上的治疗效果良好,再度被应用于临床,其耐药水平在多种抗菌药中曾一度较低,但目前有研究表明多粘菌素的耐药率有增加趋势。作为抗击多重耐药革兰氏阴性菌的最后一道防线,如何抑制其耐药的发生就显得尤为重要。本文就多粘菌素的耐药性现状、产生机制及防控措施三个方面进行了综述,为指导临床科学合理使用多粘菌素及革兰氏阴性菌耐药菌株传播和蔓延的防控措施提供理论依据。

**关键词:** 多粘菌素, 耐药性, 耐药机制, 耐药抑制防范

## Progress in drug resistance of polymyxin

WANG Ying<sup>1</sup> LI Yan-Ran<sup>2</sup> HAN Juan-Zhu<sup>3</sup> GAO Duo<sup>3</sup> LI Xin-Nan<sup>3\*</sup>

(1. College of Animal Science and Technology, Jilin Agricultural University, Changchun, Jilin 130118, China)

(2. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang, Liaoning 110016, China)

(3. Animal Products Quality and Safety Inspection Center of Liaoning Province, Shenyang, Liaoning 110016, China)

**Abstract:** Because of its effectiveness in curing infections caused by multi-drug resistant Gram-negative bacteria, polymyxin is applied to clinic again. Its drug resistance is generally low among a variety of antibiotics. However, there are studies showing that the drug resistance of polymyxin increases. As the last resort for treating multi-drug resistant Gram-negative bacteria, the occurrence of polymyxin resistance is especially important. This article summarizes the present situation, the underlying mechanism and the counteracting measure for polymyxin resistance so as to provide guidance for scientific and rational use of polymyxin in clinic, for controlling and reducing the dosage of polymyxin and for the measures in the prevention of spread and pervasion of polymyxin resistant Gram-negative bacteria.

**Keywords:** Polymyxin, Drug resistance, Drug resistance mechanism, Drug resistant control

**Foundation item:** Agricultural Research Project of Liaoning Province (No. 2015202013)

**\*Corresponding author:** E-mail: lixinnanli@163.com

**Received:** March 31, 2016; **Accepted:** June 28, 2016; **Published online** (www.cnki.net): August 29, 2016  
基金项目: 辽宁省农业攻关项目(No. 2015202013)

**\*通讯作者:** E-mail: lixinnanli@163.com

收稿日期: 2016-03-31; 接受日期: 2016-06-28; 优先数字出版日期(www.cnki.net): 2016-08-29

多粘菌素于 1947 年被发现,是一种古老的药物,价格低廉,它是由多粘芽孢杆菌产生的一组有 A、B、C、D、E 等组分的环肽类抗生素<sup>[1]</sup>。其抗菌机理分两个阶段:首先,多粘菌素与存在于外膜(OM)上的脂多糖(LPS)作用,使外膜膨胀;然后,借助“自促摄取”机制穿过外膜,使细胞膜磷脂双分子层的物理完整性遭到破坏,造成渗透失衡而杀菌<sup>[2]</sup>。革兰氏阴性菌外膜作为细胞的渗透屏障起关键作用,它控制大部分抗生素和有害物质出入细胞。多粘菌素可与敏感细菌胞浆膜中脂蛋白的游离磷酸盐相结合,减弱胞浆膜的表面张力,增加其通透性,导致胞浆膜失去屏障作用而使细胞内的嘌呤、嘧啶、核苷酸等外流,使细菌细胞死亡。由于多粘菌素存在抗菌谱窄和毒性大等缺陷,在 20 世纪 80 年代,许多国家限制其在人类疾病中的临床运用,只是将其开发成为兽药。我国 1986 年首次批准该产品进口,作为治疗用兽药和药物饲料添加剂。20 世纪 90 年代末,国内企业研发出硫酸多粘菌素(硫酸粘杆菌素),并作为药物饲料添加剂用于畜禽促生长和疾病预防。目前,兽医临床上多使用多粘菌素 E 作为治疗药物和饲料添加剂,以达到使动物肉质鲜美,肉量迅速增加,避免遭受集约化养殖环境影响的效果。人医临床上多使用多粘菌素 B 作为临床治疗药物,主要用于敏感菌引起的感染及绿脓杆菌引起的泌尿系统感染,以及眼、气管、脑膜炎、败血症、烧伤感染、皮肤粘膜感染等。

随着多粘菌素在医学临床、畜牧业及农业上使用的逐年增加及一些不合理用药情况的时有发生,导致其对革兰氏阴性菌的治疗效果相对下降。革兰氏阴性菌的耐药性是一大难题,多重耐药性(Multidrug-Resistance, MDR)问题更令人堪忧。碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌(Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, CRE)的出现让多粘菌素成为仅有的选择之一,这增加了多粘菌素的使用频率及剂量,使多粘菌素的耐药研究成为亟待解决的问题。本文就多粘菌素的耐药性现状、产生机制及防控措

施三个方面进行综述,为指导临床科学合理使用多粘菌素、控制减少多粘菌素使用量及革兰氏阴性菌耐药菌株传播和蔓延的防控措施提供理论依据。

## 1 多粘菌素耐药性现状

多粘菌素的严重肾毒性和神经毒性使其应用受到限制,同时 20 世纪 70 年代氨基糖苷类抗生素的出现,更让多粘菌素远离了人们的视线<sup>[3]</sup>。然而多重耐药革兰氏阴性菌的出现促使多粘菌素重新成为人们治疗革兰氏阴性菌的重要选择,再度被应用于临床。多粘菌素在多重耐药革兰氏阴性菌感染的治疗中耐药率低、治疗效果好,特别是对鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯杆菌效果显著<sup>[4]</sup>。据报道,多粘菌素相关的常见毒性作用有肾毒性和神经毒性(包括神经肌肉阻滞作用)<sup>[3-4]</sup>,但近年来研究显示多粘菌素所致肾毒性较少见,即便有,其严重程度也较低。多粘菌素所致的神经毒性作用多较轻微,停药后即可消退。此外,目前尚未见有在临床上因使用多粘菌素而发生神经肌肉阻滞和窒息病例的报道。

### 1.1 兽医临床上多粘菌素耐药性现状

对猪和鸡的研究表明,日粮中添加硫酸粘杆菌素能显著提高饲料转化率,具有明显的促生长效果,硫酸粘杆菌素是国际上治疗革兰氏阴性菌引起的肠道感染的首选药物,也是我国农业部 2012 年新颁布的《饲料药物添加剂使用规范》I 类药物中允许使用的多肽类抗生素。

1997 年薛占永等<sup>[5]</sup>报道,硫酸粘杆菌素对鸡源性致病大肠杆菌具有较好疗效。给药次数一天一次,且用量少,无异味,鸡饮水欲不受影响,经济又方便,可作为防治大肠杆菌病的首选药物。2002 年肖希龙等<sup>[6]</sup>报道,硫酸多粘菌素颗粒剂能有效地控制乳猪大肠杆菌性下痢,降低大肠杆菌感染乳猪的死亡率,用于预防和治疗乳猪大肠杆菌感染,混饮有效剂量为每天每千克体重投服 0.2–0.5 g,其中每天每千克体重投服 0.35–0.50 g 的效果更佳。2006 年吴俊伟等<sup>[7]</sup>报道,硫酸粘杆菌素与恩诺沙星、

磺胺嘧啶等药物联合使用时,由于硫酸粘杆菌素使用剂量很小(常规为 2.5%),有利于降低其毒性和降低药物成本。因为硫酸粘杆菌素引起细胞膜破损,为恩诺沙星等药物进入细胞提供了条件,从而导致其抗菌作用明显提高。此结论与本实验室进行的多粘菌素 E 联合用药诱导试验结果一致,多粘菌素 E 与磺胺嘧啶、恩诺沙星联合用药诱导培养,菌株对多粘菌素 E 逐渐产生耐药性,说明联合用药可减缓分离菌出现与消减对某一药物的耐药性。2014 年李梦云等<sup>[8]</sup>研究表明,硫酸粘杆菌素对大肠杆菌、沙门氏菌高度有效,与常用的庆大霉素、新霉素、强力霉素等抗生素相比,抑菌效果差异显著,生产上硫酸粘杆菌素的使用浓度为 2–20 mg/kg 时,对大肠杆菌和沙门氏菌具有较好的抑菌效果,无需过量添加。

2015 年 11 月 18 日,华南农业大学刘健华教授和中国农业大学沈建忠教授领导的团队在《柳叶刀感染性疾病》杂志上发表文章,报道了在动物和住院患者中发现多粘菌素耐药的新基因 *mcr-1*。该基因由质粒所携带,可以在不同菌株间进行水平转移。近年来动物源性多粘菌素类药物耐药率趋高,与质粒介导的粘菌素耐药基因 *mcr-1* 有关。中国是世界上最大的家禽和猪出口大国,2014 年分别出口 17 500 万 t 和 56 700 万 t。大部分用于国内消费,约有 10%用于出口。中国也是世界上多粘菌素农业需求量最高的国家之一,全球农业对粘菌素的需求达到每年 11 942 t,在 2021 年预计上升到 16 500 t,平均年增长率为 4.75%。*mcr-1* 基因在中国已经被发现和报道,也可能已传播至东南亚国家<sup>[9]</sup>。2015 年 11 月农业部召开的兽用多粘菌素风险评估研讨会中,中国农业大学和华南农业大学研究结果显示,近年来动物源性多粘菌素类药物耐药率趋高,与质粒介导的粘菌素耐药基因 *mcr-1* 有关。

## 1.2 医学临床上多粘菌素耐药性现状

2000 年 Tamm 等<sup>[10]</sup>报道,长期使用多粘菌素会造成耐药的可能性不断加大,44 例囊性纤维化患者经过吸入多粘菌素治疗后有 11%发展成了对多粘菌素耐药,间断一段时间后敏感度恢复。2001 年 Li

等<sup>[11]</sup>发现从囊性纤维化疾病使用吸入式多粘菌素的病人中分离得到的铜绿假单胞菌对多粘菌素耐药的现象更加严重,23 株菌株中有 11 株显示耐药,耐药率为 47.83%。2007 年 Tan 等<sup>[12]</sup>发现了一株对多粘菌素 E 存在异质性耐药的鲍曼不动杆菌,但当时这种现象的临床意义还没有得到充分的证明。2008 年 Hawley 等<sup>[13]</sup>对从使用多粘菌素和没有使用多粘菌素对照组患者中分离出来的菌株进行扩大培养,利用脉冲电场凝胶电泳分离细菌谱系,所得结果证明异质性多粘菌素 E 耐药菌株数量逐渐增加。这与本实验室所建立的多粘菌素耐药模型研究多粘菌素诱导耐药性产生与消减的规律一致,随着用药时间的延长及用药量的加大,某些肠道杆菌对多粘菌素 E 逐渐产生耐药性;随着对高耐药菌株停药传代培养, MIC (Minimum Inhibitory Concentration) 值有下降趋势。

2013 年王丽娟<sup>[14]</sup>对 3 家皖北地区教学医院临床分离的鲍曼不动杆菌的耐药情况进行了研究,在体外实验中多粘菌素的耐药率较低,为 7.0%;从药敏实验结果来看,所测 43 株菌均为多耐药或者泛耐药鲍曼不动杆菌,且对临床常用的抗菌药物耐药率较高,说明多粘菌素可作为临床治疗备选药物。正是这样低的耐药率让多粘菌素成为目前临床治疗革兰氏阴性菌感染的最后一道屏障。但以上报道中表明,有多粘菌素耐药性产生与增加的现象,因此多粘菌素的耐药防范抑制就显得尤为重要,否则革兰氏阴性菌引起的感染将无法得到遏制。

## 2 多粘菌素耐药机制

多粘菌素耐药现象的出现使其耐药机制的研究成为了热点,虽然多粘菌素耐药的完整机制尚未完全阐明,但细菌出现多粘菌素耐药现象很可能与用药时间的延长及用药量的加大有关。据报道,已明确的耐多粘菌素的机制主要有以下 4 种:(1) 对外膜脂多糖(LPS)结构进行修饰改造;(2) 广谱外排泵系统的活化;(3) 存在药物的降解蛋白;(4) 细菌异质性对鲍曼不动杆菌的多粘菌素 E 敏感度也有影响<sup>[15-16]</sup>。长期应用某一种药物的生物体内容容易出现

异质性耐药,细菌的基因或染色体在长期的药物选择压力作用下可能会发生变异,从而改变表型,出现一部分耐药亚群。

## 2.1 对外膜脂多糖(LPS)结构进行修饰改造

多粘菌素两性特征对多粘菌素分子穿过外膜屏障有着至关重要的作用。外膜上的脂多糖为多粘菌素最初的靶点,由 O-多糖、类脂 A 和核心多糖组成。在生理条件下,多粘菌素 Dab 残基上游离的氨基发生质子化作用,并与类脂 A 磷酸基阴离子发生静电吸引。质子化的多粘菌素通过取代二价阳离子( $Mg^{2+}$ 和  $Ca^{2+}$ )来稳定脂多糖层,同时多粘菌素分子的六七位疏水部分和 N-脂肪酰基链插入到外膜层,弱化了相邻的类脂 A 的脂肪酰基链,使外膜膨胀<sup>[16]</sup>。由多粘菌素介导的外膜和细胞膜融合被认为是借助诱导磷脂交换完成,最后造成渗透失衡和细胞死亡。

1976 年 Conrad 等<sup>[17]</sup>通过冷冻蚀刻法对多粘菌素耐药的铜绿假单胞菌进行分析表明,在耐药性获得过程中,其外膜的结构发生了变化,猜测外膜的外排可能是耐药的机制。1982 年 Gilleland 等<sup>[18]</sup>猜测自适应的多粘菌素耐药性是由于外排这一机制,达到防止抗生素穿透外膜到达胞质膜靶点的效果。即使细胞质膜保留其靶部位,外膜的渗透性降低仍可以赋予抗生素抵抗力。1992 年 Vaara<sup>[19]</sup>研究表明不动杆菌对多粘菌素的耐药机制为外膜 LPS 结构改造,导致外膜负电荷减少,阻碍了多粘菌素类抗生素带正电荷的肽链和应该带负电荷的脂多糖之间的静电反应,致使细菌对多粘菌素类药物敏感度降低。2005 年 Zavascki 等<sup>[20]</sup>报道,获得性多粘菌素耐药似乎与细胞外膜的结构突变有关。2006 年 Tenover<sup>[21]</sup>在美国疾病防控中心会议报道,多粘菌素的耐药性源于细菌细胞膜的破坏。2007 年王小元<sup>[22]</sup>研究表明最常见的铜绿假单胞菌、鼠伤寒沙门氏菌、大肠埃希菌、鲍氏不动杆菌和肺炎克雷伯菌对多粘菌素耐药的机制是由于脂质 A 磷酸基被带正电荷的基团所修饰。Llobet 等于 2008 年<sup>[23]</sup>和 2011 年<sup>[24]</sup>先后证明肺炎克雷伯菌荚膜多糖含量与

多粘菌素耐药的产生有关;脂肪酰基链修饰脂质作为类脂 A 修饰,与革兰阴性菌对多粘菌素的耐药性增加有关,使外膜对多粘菌素分子的通透性降低。2013 年 Fernández 等<sup>[25]</sup>研究显示,核心抗原多糖似乎有助于多粘菌素耐药性的增强,因为缺少这部分结构的野生突变体对多粘菌素表现出敏感度增加,该发现也支持了 Llobet 等<sup>[24]</sup>(2011)的研究结果。

## 2.2 广谱外排泵系统的活化

一些革兰阴性菌对多粘菌素耐药与外膜蛋白表达状况改变有关,其中包括外排泵。2002 年 Fehlner-Gardiner 等试验证明越南伯克氏菌中的多药外排泵 NorM 也利于多粘菌素耐药的发生<sup>[26]</sup>。2010 年蒋颜<sup>[27]</sup>通过体外诱导多粘菌素 B 耐药鲍曼不动杆菌的研究发现诱导菌株和原始菌株之间在 *PmrCBA* 基因水平上没有差异,其耐药机制与双组分系统 *PmrA-PmrB* 无关;同时采用羧基氰基苯胺(CCCP)抑制实验证明了外排泵系统的存在,推测 AdeM 外排泵活化可能与其耐药机制有一定关联。同年 Padilla 等<sup>[28]</sup>研究发现, *AcrAB-TolC* 能源驱动的外排泵已与肺炎克雷伯菌和大肠杆菌对多粘菌素抵抗有关。2013 年王丽娟<sup>[14]</sup>研究表明外排泵 AdeABC 为主要外排系统,它在革兰阴性杆菌中能泵出大量底物,与多重耐药密切相关;鲍曼不动杆菌中广泛分布着 AdeABC,外排泵可能与鲍曼不动杆菌对多粘菌素的耐药机制有关。

## 2.3 存在药物的降解蛋白

2000 年 Gunn 等<sup>[29]</sup>研究得到 Ara4N 对脂质 A 的修饰与 *PmrE* 和 7 个蛋白的操纵子 *PmrHFLJKLM* 的转录激活有关,除了 *PmrM* 的其他基因的蛋白产物对 Ara4N 与脂质 A 复合物的生物合成和多粘菌素的耐药性都是必不可少的。2003 年 Breazeale 等<sup>[30]</sup>又得出硫酸粘杆菌素的自适应耐药还受 *PmrA-PmrB* (*PmrAB*)双组分基因的调节,并且 *PhoPQ* 和 *PmrAB* 相互独立; *PmrHFUKLM* (Polymyxin resistance *HFUKLM*)操纵子和 *PmrE* 基因上有 LPS 修饰酶,且该酶受 *PmrA-PmrB* 两组分调节系统控制,同时

双组分系统 *PmrA-PmrB* 还参与 LPS、包括在脂质 A 上增加磷酸乙醇胺或 Ara4N 的其它修饰,使其负电荷减少而敏感度降低。2006 年 Kwon 等<sup>[31]</sup>研究表明, PhoPQ 系统是一个整体调节系统,在二价阳离子的限制条件下自动调节 *oprH-phoP-phoQ* 操纵子,在多胺的存在下,诱导阳离子多肽产生耐药。

## 2.4 其他机制

有研究表明产生羟基自由基也是多粘菌素快速杀死鲍曼不动杆菌的一种抗菌机制<sup>[32]</sup>。文献<sup>[33]</sup>报道,多粘菌素还有另外一种次要的抗菌机制——抑制大肠杆菌、肺炎克雷伯杆菌和鲍曼不动杆菌 3 种革兰氏阴性菌的 II 型 NADH-泛醌氧化还原酶,进而抑制细菌内膜的呼吸链,起到抗菌作用。

当前人们对多粘菌素耐药性的研究较少,抗菌活性的详细机制尚不清楚。迄今为止,多粘菌素最常见的耐药机制是脂多糖重塑,并且多粘菌素的耐药性可能是由于一个或多个耐药机制联合作用的结果。值得注意的是,一些有物种特异性的多粘菌素耐药机制不涉及脂多糖键合途径。目前关于此方面的报道鲜见,这个问题仍需进一步的研究。

## 3 多粘菌素耐药性控制措施

抗生素的广泛使用是造成细菌耐药性的重要原因之一,所以在选择抗菌药物时要对疗效和耐药性进行综合考虑。尽管国外一直能获得耐药不动杆菌的基因组分,其中可能包括耐多粘菌素基因,但从临床角度来看,不动杆菌对多粘菌素耐药率还不是很显著。然而多粘菌素耐药却尤为重要,耐药菌株的复制频率要比野生菌株高很多。人们研究多粘菌素的耐药无非也是想要找到抑制其耐药性的方法,不让多重耐药革兰氏阴性菌泛滥成灾。

### 3.1 建立多粘菌素体外模型

通过分析近几年内革兰氏阴性菌对多粘菌素耐药率变化趋势,在实验室建立多粘菌素体外模型,掌握多粘菌素耐药性产生的主要原因,研究多粘菌素耐药性产生机制,从而采取相应的针对多粘菌素的防控措施,减少多粘菌素耐药性的产生和传

播,以适应畜牧养殖中的大量推广与合理应用<sup>[34]</sup>。

### 3.2 监督管理多粘菌素的使用

采取规范剂量、联合用药等方式,对多粘菌素的日常使用情况进行监督管理<sup>[35]</sup>。研究多粘菌素剂量方案,对于最大限度发挥疗效、降低不良反应及抑制细菌耐药性具有重要的理论与临床实际作用<sup>[36]</sup>。随着完善的预防措施和消毒方案的建立,目前抑制多粘菌素耐药的解决方案如:多粘菌素与阿奇霉素、利福平、复方新诺明等其他单一抗生素两种药物联合治疗,或与美罗培南或利福平和亚胺培南三种药物联合治疗。

### 3.3 剂型优化靶位定向

通过对多粘菌素的剂型优化,改善药物的代谢稳定性,使药物定向靶细胞,提高作用选择性,消除药物的副作用或毒性作用等。有研究显示,银纳米粒子作为官能团与杆菌肽和多粘菌素 E (AG-NPS) 结合,对革兰氏阳性和阴性细菌具有抗菌功能的互补作用<sup>[37]</sup>。杆菌肽和多粘菌素 E 的银纳米粒子可以很容易地连接和渗透,通过表面固定有多粘菌素 E 的靶向细菌的细胞膜进入细菌细胞,使细菌抗菌活性增加了 10 倍,并且没有靶向细菌出现耐药。

本文就多粘菌素耐药研究进展进行了综述,其抗菌机制和耐药机制方面尚未完全被人们认识清楚,所以对多粘菌素的研究仍有待于进一步深入,涉及的领域包括临床前、转化和临床研究。从多粘菌素的研究报道来看,关于多粘菌素 E 和 B、联合用药与单药治疗的比较,以及感染控制和抗生素管理项目等方面的文献少之又少,这些问题的解决有利于填补对多粘菌素认识的空白,有利于规范其使用,将耐药性的发生最小化<sup>[38]</sup>。在细菌耐药情况愈演愈烈的情况下,应该尽可能加强其耐药防控及使用管理,增强多粘菌素的有效性。

## 参 考 文 献

- [1] Ainsworth GC, Brown AM, Brownlee G. 'Aerosporin', an antibiotic produced by *Bacillus aerosporus* Greer[J]. *Nature*, 1947, 160(4060): 263
- [2] Velkov T, Thompson PE, Nation RL, et al. Structure-activity relationships of polymyxin antibiotics[J]. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 2010, 53(5):

- 1898-1916
- [3] Li YP, Li ZR. Research development of polypeptides antibacterial agents[J]. World Notes on Antibiotics, 2009, 30(4): 148-153 (in Chinese)  
李艳萍, 李卓荣. 多肽类抗菌剂研究进展[J]. 国外医药: 抗生素分册, 2009, 30(4): 148-153
- [4] Vaara M. Polymyxins and their novel derivatives[J]. Current Opinion in Microbiology, 2010, 13(5): 574-581
- [5] Xue ZY, Hu XZ. Treatment of Chicken *Escherichia coli* with sulfate[J]. China Poultry, 1997(3): 13-14 (in Chinese)  
薛占永, 呼秀智. 硫酸粘杆菌素对鸡大肠杆菌病的治疗试验[J]. 中国家禽, 1997(3): 13-14
- [6] Xiao XL, Shen JZ, Tang SS, et al. Colistin sulfate granules on the prevention and treatment of newborn piglets infected with *Escherichia coli*[J]. Feed Industry, 2002, 23(6): 46-47 (in Chinese)  
肖希龙, 沈建忠, 汤树生, 等. 硫酸多粘菌素颗粒剂对乳猪大肠杆菌感染的预防和治疗试验[J]. 饲料工业, 2002, 23(6): 46-47
- [7] Wu JW, Yang JQ. Joint antibacterial action between enrofloxacin and colistin sulfate *in vitro*[J]. Journal of Southwest Agricultural University (Natural Science), 2006, 28(4): 558-561 (in Chinese)  
吴俊伟, 杨俊卿. 恩诺沙星与硫酸粘杆菌素联合抗菌活性的研究[J]. 西南农业大学学报: 自然科学版, 2006, 28(4): 558-561
- [8] Li MY, Hu YL, Qiao HX, et al. Study on colistin sulfate antibacterial effect *in vitro*[J]. Journal of Zhengzhou College of Animal Husbandry Engineering, 2014, 34(2): 8-10 (in Chinese)  
李梦云, 胡迎利, 乔宏兴, 等. 硫酸粘杆菌素体外抑菌效果的研究[J]. 郑州牧业工程高等专科学校学报, 2014, 34(2): 8-10
- [9] 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 Infectious Diseases, 2016, 16(2): 161-168
- [10] Tamm M, Eich C, Frei R, et al. Inhaled colistin in cystic fibrosis[J]. Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 2000, 130(39): 1366-1372 (in German)
- [11] Li J, Turnidge J, Milne R, et al. *In vitro* pharmacodynamic properties of colistin and colistin methanesulfonate against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2001, 45(3): 781-785
- [12] Tan CH, Li J, Nation RL. Activity of Colistin against heteroresistant *Acinetobacter baumannii* and emergence of resistance in an *in vitro* pharmacokinetic/pharmacodynamic model[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2007, 51(9): 3413-3415
- [13] Hawley JS, Murray CK, Jorgensen JH. Colistin heteroresistance in *Acinetobacter* and its association with previous colistin therapy[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2008, 52(1): 351-352
- [14] Wang LJ. Study on the key drug resistance genes of multi drug resistant *Acinetobacter baumannii*[D]. Bengbu: Master's Thesis of Bengbu Medical College, 2013 (in Chinese)  
王丽娟. 多重耐药鲍曼不动杆菌关键耐药基因的研究[D]. 蚌埠: 蚌埠医学院硕士学位论文, 2013
- [15] Morfin-Otero R, Dowzicky MJ. Changes in MIC within a global collection of *Acinetobacter baumannii* collected as part of the tigecycline evaluation and surveillance trial, 2004 to 2009[J]. Clinical Therapeutics, 2012, 34(1): 101-112
- [16] Clausell A, Garcia-Subirats M, Pujol M, et al. Gram-negative outer and inner membrane models: insertion of cyclic cationic lipopeptides[J]. The Journal of Physical Chemistry B, 2007, 111(3): 551-563
- [17] Conrad RS, Gilleland Jr HE. Lipid alterations in cell envelopes of polymyxin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates[J]. Journal of Bacteriology, 1981, 148(2): 487-497
- [18] Gilleland Jr HE, Farley LB. Adaptive resistance to polymyxin in *Pseudomonas aeruginosa* due to an outer membrane impermeability mechanism[J]. Canadian Journal of Microbiology, 1982, 28(7): 830-840
- [19] Vaara M. Agents that increase the permeability of the outer membrane[J]. Microbiological Reviews, 1992, 56(3): 395-411
- [20] Zavascki AP. Treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: more attention required to *in vitro* studies[J]. Clinical Microbiology and Infection, 2005, 11(10): 856-857
- [21] Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria[J]. The American Journal of Medicine, 2006, 119(6 Suppl 1): S3-S10
- [22] Wang XY. Kdo<sub>2</sub>-lipid A modification in gram-negative bacteria-a review[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2013, 53(2): 111-117 (in Chinese)  
王小元. 革兰氏阴性细菌脂多糖分子 Kdo<sub>2</sub>-lipid A 基团的结构修饰[J]. 微生物学报, 2013, 53(2): 111-117
- [23] Llobet E, Tomás JM, Bengoechea JA. Capsule polysaccharide is a bacterial decoy for antimicrobial peptides[J]. Microbiology, 2008, 154(Pt 12): 3877-3886
- [24] Llobet E, Campos MA, Giménez P, et al. Analysis of the networks controlling the antimicrobial-peptide-dependent induction of *Klebsiella pneumoniae* virulence factors[J]. Infection and Immunity, 2011, 79(9): 3718-3732
- [25] Fernández L, Álvarez-Ortega C, Wiegand I, et al. Characterization of the polymyxin B resistance of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2013, 57(1): 110-119
- [26] Fehner-Gardiner CC, Valvano MA. Cloning and characterization of the *Burkholderia vietnamiensis* *norm* gene encoding a multi-drug efflux protein[J]. FEMS Microbiology Letters, 2002, 215(2): 279-283
- [27] Jiang Y. *Acinetobacter* of polymyxin B resistance mechanism of carbapenem resistant baumannii[D]. Hangzhou: Master's Thesis of Zhejiang University, 2010 (in Chinese)  
蒋颜. 碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌对多粘菌素 B 耐药机制研究[D]. 杭州: 浙江大学硕士学位论文, 2010
- [28] Padilla E, Llobet E, Doménech-Sánchez A, et al. *Klebsiella pneumoniae* AcrAB efflux pump contributes to antimicrobial resistance and virulence[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2010, 54(1): 177-183
- [29] Gunn JS, Ernst RK, McCoy AJ, et al. Constitutive mutations of the *Salmonella enterica* serovar Typhimurium transcriptional virulence regulator *phoP*[J]. Infection and Immunity, 2000, 68(6): 3758-3762
- [30] Breazeale SD, Ribeiro AA, Raetz CRH. Origin of lipid A species modified with 4-amino-4-deoxy-L-arabinose in polymyxin-resistant mutants of *Escherichia coli*[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2003, 278(27): 24731-24739
- [31] Kwon DH, Lu CD. Polyamines induce resistance to cationic peptide, aminoglycoside, and quinolone antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2006, 50(5): 1615-1622
- [32] Sampson TR, Liu X, Schroeder MR, et al. Rapid killing of *Acinetobacter baumannii* by polymyxins is mediated by a hydroxyl radical death pathway[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2012, 56(11): 5642-5649
- [33] Deris ZZ, Akter J, Sivanesan S, et al. A secondary mode of action of polymyxins against Gram-negative bacteria involves the inhibition of NADH-quinone oxidoreductase activity[J]. The Journal of Antibiotics, 2013, 67(2): 147-151
- [34] Wang Y, Li XN, Han JZ, et al. Tracking detection and analysis of

- drug resistance of chicken-derived *Escherichia coli* in a broiler farm[J]. China Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2015, 42(12): 3329-3337 (in Chinese)
- 王影, 李欣南, 韩镌竹, 等. 某肉鸡场鸡源大肠杆菌耐药性跟踪检测与分析[J]. 中国畜牧兽医, 2015, 42(12): 3329-3337
- [35] Wang Y, Li XN, Han JZ, et al. Analysis on resistance and related gene homology of chicken-derived and human-derived *Escherichia coli* from broiler farm[J]. China Poultry, 2016, 38(11): 23-29 (in Chinese)
- 王影, 李欣南, 韩镌竹, 等. 肉鸡场鸡源和人源大肠杆菌耐药性及相关基因同源性分析[J]. 中国家禽, 2016, 38(11): 23-29
- [36] Qu JY, Lü XJ. Acinetobacter to tigecycline and colistin resistance mechanism research progress[A]//1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House[C]. Chengdu: Chinese Pharmacological Society, 2012 (in Chinese)
- 曲俊彦, 吕晓菊. 不动杆菌对替加环素及多粘菌素耐药机制研究进展[A]//第十三次全国临床药理学学术大会论文汇编[C]. 成都: 中国药理学会, 2012
- [37] Wang Y, Li XN, Han JZ, et al. Research on the generating and spreading mechanism of drug resistance of *Escherichia coli*[J]. Modern Journal of Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 2016(1): 32-37 (in Chinese)
- 王影, 李欣南, 韩镌竹, 等. 大肠杆菌耐药性产生与传播机制研究现状[J]. 现代畜牧兽医, 2016(1): 32-37
- [38] Ning JG. Infection status of *Pseudomonas aeruginosa* in Hengyang area and the mechanism of drug resistance of *Pseudomonas aeruginosa*[D]. Hengyang: Master's Thesis of University of South China, 2013 (in Chinese)
- 宁建国. 衡阳地区铜绿假单胞菌的感染状况及对碳青霉烯类药物耐药机制研究[D]. 衡阳: 南华大学硕士学位论文, 2013

## 稿件书写规范

### 专论与综述论文的撰写要点

专论与综述是本刊重要栏目之一, 主要反映国内外微生物学及相关领域学科研究最新成果和进展, 其内容要求新颖丰富、观点明确、论述恰当, 应包含作者自己的工作内容和见解。因此, 作者在动笔之前必须明确选题, 一般原则上应选择在理论和实践中具有重要意义的学科专题进行论述。围绕专题所涉及的各个方面, 在综合分析和评价已有资料基础上提出其演变规律和趋势, 即掌握其内在的精髓, 深入到专题研究的本质, 论述其发展前景。作者通过回顾、观察和展望, 提出合乎逻辑并具有启迪性的看法和建议。另外, 作者也可以采用以汇集文献资料为主的写作方法, 辅以注释, 客观而有少量评述, 使读者对该专题的过去、现在和将来有一个全面、足够的认识。

需要特别说明的是: (1) 本刊要求作者投稿时在正文前写上主要作者专业和研究背景的简介, 并指出自己的工作(已发表的文章或专利)在综述中的体现, 同时请在稿件中用不同颜色标出来。(2) 在专论与综述中引用的文献应该主要是近 5 年国内外正式发表的研究论文, 引用文献数量不限。