

# 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌致病机制的研究进展

周珈羽, 张梅, 周颖, 黄蕊, 周芳美\*

浙江中医药大学, 医学技术与信息工程学院, 浙江 杭州

Email: zhoujiayu963@126.com, 1721820097@qq.com, \*zfm1213@163.com

收稿日期: 2021年5月15日; 录用日期: 2021年6月1日; 发布日期: 2021年6月21日

## 摘要

肠杆菌科细菌(Enterobacteriaceae)分布范围广, 可在活体或环境中大量寄生, 是一群与人类关系密切的革兰阴性无芽孢杆菌, 为临床最常见的机会性致病菌, 会引起呼吸道感染、胆囊炎、腹膜炎及肺炎等重型疾病。 $\beta$ -内酰胺类药物中的碳青霉烯类, 一直以来是治疗这些感染最有效的方案, 其广泛使用已促进抗药细菌的产生, 被越来越多地确定为与人类健康相关的感染原因。碳青霉烯酶作为代表高传递性耐药的決定因素, 导致碳青霉烯和大多数其他种类的抗生素失效, 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE)感染者死亡风险大大提升, 因此探究CRE分子机制具有重要现实意义。本文对近年来CRE的毒力因子、耐药及传播机制加以综述, 旨在为临床防控和医治提供更深入的基础。

## 关键词

肠杆菌科细菌, 碳青霉烯类耐药, 毒力因子, 传播机制

# Research Progress on the Pathogenic Mechanisms of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*

Jiayu Zhou, Mei Zhang, Ying Zhou, Rui Huang, Fangmei Zhou\*

College of Medical Technology and Information Engineering, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou Zhejiang

Email: zhoujiayu963@126.com, 1721820097@qq.com, \*zfm1213@163.com

Received: May 15<sup>th</sup>, 2021; accepted: Jun. 1<sup>st</sup>, 2021; published: Jun. 21<sup>st</sup>, 2021

\*通讯作者。

文章引用: 周珈羽, 张梅, 周颖, 黄蕊, 周芳美. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌致病机制的研究进展[J]. 微生物前沿, 2021, 10(2): 108-114. DOI: 10.12677/amb.2021.102013

## Abstract

Parasitizing in large numbers in living organisms or in the environment with a wide distribution range, Enterobacteriaceae bacteria are groups of Gram-Negative non-bacillus that are closely related to human beings. As the most common clinical opportunistic pathogens, severe diseases such as respiratory infections, cholecystitis, peritonitis, and pneumonia are caused. The carbapenems in  $\beta$ -lactam drugs have always been the most effective treatment for these infections. However, with the wide use of carbapenem antibiotics around the world, resistance to carbapenems among Enterobacteriaceae bacteria is gradually acquired as well as corresponding reports about the resistance, which are increasingly being identified as a cause of human health-related infections. Carbapenase, as a representative determinant of drug resistance with high transmissibility, leads to the failure of carbapenem and most other types of antibiotics. The risk of death for people infected with Carbapenem-resistance Enterobacteriaceae (CRE) is greatly increased. Therefore, it is of great practical significance to explore the molecular mechanism of CRE. In this paper, the virulence factors, drug resistance and transmission mechanism of CRE in recent years are reviewed, aiming to provide a more in-depth basis for clinical prevention, control and treatment.

## Keywords

Enterobacteriaceae, Carbapenem Resistance, Virulence Factor, Transmission Mechanism

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

细菌对抗生素耐药性(antimicrobial resistance, AMR)的出现威胁抗生素的临床实用性, 已成为关键的公共卫生问题。其中肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和阴沟肠杆菌在日益进化中, 获得广泛的抗生素抗性[1], 致使某些菌株的感染几乎无法治愈, 造成了严峻的全球公共卫生形势。耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE)的治疗选择有限, 临床因此类致病菌死亡人数逐年上升, “超级细菌”和“后抗生素时代”等描述均反映 CRE 耐药问题的严重性[2]。同时, CRE 中的荚膜等高毒力因子和多种机制介导的传播途径[3], 使毒株成为高毒力和耐药的结合体, 加剧临床医治的难度。CRE 的出现和随后的传播, 在革兰氏阴性杆菌中发展出“极端耐药性”的新兴威胁, 表明这可能与该类药物耐药性的扩散有关[4], 临床发病率和死亡率的升高与抗药性细菌引起的感染有密不可分的联系。鉴于此, 本文对 CRE 耐药基因与毒力因子的相关性及其传播机制展开综述, 为临床治疗及预防院内感染提供指导意见, 以指示抗生素的合理运用。

## 2. 耐药机制

临床上引起耐药性的细菌普遍为多重耐药性(Multi-drug resistance, MDR)革兰氏阴性菌, 尤其是对耐碳青霉烯产生抗性的类群[5]。大肠埃希菌是造成院内感染最常见的病原菌[6], CRE 的全球蔓延危及现代医疗保健系统, 已成为一项复杂的公共卫生挑战。研究表明[7] [8], CRE 耐药性与多种机理有关, 其中, 碳青霉烯酶的产生、 $\beta$ -内酰胺酶, 如 AmpC 头孢菌素酶和广谱  $\beta$ -内酰胺酶(Extended spectrum  $\beta$ -lactamases, ESBLs), 结合外膜蛋白的丢失是主要机制。产生的碳青霉烯类酶包括新德里金属- $\beta$ -内酰胺酶(New Delhi

metallo- $\beta$ -lactamase, NDM)、肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, KPC)、肌醇单磷酸酶(Inositol Monophosphatase, IMP)等, 最初发现携带 KPC 酶的种属为肺炎克雷伯菌[9]。

## 2.1. 产生抗生素水解酶

CRE 产生的药物水解酶主要为  $\beta$ -内酰胺酶和碳青霉烯酶[10], 赋予 CRE 对青霉素、头孢菌素或碳青霉烯类等  $\beta$ -内酰胺类药物的抗性[11], 造成普遍的耐药现象。碳青霉烯酶主要包含 A、B、D 三类酶[7], A 类丝氨酸酶包括 KPC、圭亚那广谱酶(Guiana extended spectrum enzyme, GES)等, 可以水解多数  $\beta$ -内酰胺类抗生素。B 类金属酶主要包括 NDM、IMP 和维罗纳整合子嵌合金属酶(Verona integron encoded metallo- $\beta$ -lactamase, VIM)等, 不同于在成年患者中普遍存在、最为常见的 bla KPC-2 耐碳青霉烯基因, bla NDM-1 是临床上在儿童中发现的主要碳青霉烯酶基因, 广泛存在于大肠杆菌分离株中[12], 可见 CRE 危及人群范围之广。D 类以苯唑西林酶(oxacillinase, OXA)中的 OXA-48-like 为主要类型。除 B 类为金属酶外, A、D 类均属于丝氨酸反应水解酶, 三类酶含有丝氨酸- $\beta$ -内酰胺酶或金属- $\beta$ -内酰胺酶锌离子的关键结构, 表现出可变程度的碳青霉烯抗性[13], 通过形成共价酰基酶中间体或利用锌离子促进化学反应, 水解丝氨酸活性位点使药物失去活性[14], 从而对  $\beta$ -内酰胺类抗生素表现出抑制性。

## 2.2. 形成生物被膜

生物被膜(Biochemical Failure, BF)是细菌适应环境而形成的一种保护形式, 其屏障作用可阻止药物的渗入从而保护内部细菌免受伤害[15]。CRE 的生物膜由许多细菌吸附在机体腔道黏膜表面形成, 并聚集、隐藏在不同细菌内部, 抗菌药物难以清除 BF 中该微菌落膜状物; 同时, 由于 BF 的低代谢状态, CRE 对外界刺激的敏感度大大减弱[16]。研究表明[17], BF 有助于肺炎克雷伯菌致病性的增加, 可见 CRE 耐药机制的发挥与 BF 有着密不可分的联系。因此, BF 在抗菌药物耐药性的产生、持续性感染中都起到非常重要的作用。

## 2.3. 外膜蛋白改变或缺失

细菌膜孔蛋白是一类存在于肠杆菌科细菌外膜上的蛋白质, 充当亲水性物质的非特异性“分子过滤器”, 允许抗生素进入细菌内部。外膜蛋白的缺损会导致细胞膜的透过率降低, 因而治疗药物无法进入细菌内部, 导致细菌对外界输入刺激的敏感度降低从而耐药[18]。OmpK35 和 OmpK36 是编码 CRE 肺炎克雷伯菌分离株孔蛋白的基因, 在抗生素渗透进入细胞以及对碳青霉烯类药物的反应程度中起着至关重要的作用, 删除 OmpK35 或 OmpK36 基因可能导致 CRE 毒力和感染性的增强[19], 同时产生抗碳青霉烯酶的耐药机制[20]。研究发现[21], 治疗 CRE 感染的新药——美洛培南(vaborbactam), 对 OmpK36 突变型 CRE 菌株的活性较低。综上, 编码外膜蛋白的基因在膜蛋白功能的发挥中有着至关重要的作用, 外膜蛋白的缺失或改变将触发 CRE 的耐药机制。

## 2.4. 外排泵作用增强

药物主动外排系统, 可自主将侵入菌体内的外界刺激如药物排出细菌体外, 由于外排泵的非专一性, 转运底物大多非常广泛, 是细菌多重耐药性的重要机制。其中 Acr AB-TolC 系统在 CRE 耐药过程中起到至关重要的作用[22], 其与胞质内或周浆间隙中的药物结合, 在周质融合蛋白、外排转运蛋白和外膜通道蛋白的协同作用下, 从中央孔道实现外排。Zhou 等[23]在研究中发现 5 株不带有碳青霉烯酶基因编码、却对碳青霉烯类药物表现出耐药的 CRE 菌株, 推测 ESBLs 变体或 AmpC 酶的产生与外排泵作用的增强的联合体系有助于碳青霉烯耐药。由此表明, 耐药机制间彼此相互关联, 外排泵的过表达发挥着一定的作用。

### 3. 毒力因子

#### 3.1. 荚膜多糖

CRE 尿路致病性大肠埃希菌中部分荚膜多糖能够模仿宿主组织成分,使其难以被免疫系统识别[24],从而抵抗机体炎症细胞的吞噬、起到保卫细菌的屏障作用。CRE 高生物膜形成能力(79.2%)在新生儿脑膜炎大肠埃希菌的检测中也得到印证[25],发现所有分离株均具有入侵人脑内皮细胞的能力,其中超过 70% 携带 *kpsII*, *K1*, *neuC*, *iucC* 和 *sit* 基因。检测中发现[26], CRE 肺炎克雷伯菌以 *K1*、*K2* 为主要荚膜型,其中荚膜为 *K1* 型的肺炎克雷伯菌能够从环境中获取携带 *KPC* 的质粒,使得高毒力荚膜菌株检出率日渐上升,成为高毒力、高耐药的毒株。研究显示[27]编码产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶的质粒同时携带荚膜多糖毒力基因,导致 CRE 菌株有更强的血清抵抗能力、更多的菌株表现为高黏液型,根据推论得出携带荚膜多糖的质粒能够加强细菌的毒力。由此表明,具有高生物膜形成能力的 CRE 天然保护层表现出天然的毒力效应,且在多种传播机制的影响下表达出高毒力。

#### 3.2. 菌毛

绝大多数 CRE 大肠埃希菌携带编码 P 菌毛的 *papG* 基因[6],其余携带 II 型 *papG* 基因、III 型 *papG* 基因,少量菌株有 *papC* 基因,而且携带 NDM-1 菌株比携带 NDM-5 菌株中 III 型 *papG* 阳性率高。同时, CRE 肺炎克雷伯菌中与致病性有关的主要有 I 型和 III 型菌毛, I 型菌毛在泌尿道中表达但不在肠胃中表达,使细菌在泌尿道粘附[28],引起尿道炎。Yu [29]发现 CRE 介导 I 型菌毛的基因 *fimH* 检出率高达 92.0%; III 型菌毛由 *mrk* 操纵子编码,可促进生物膜的形成,与肝脓肿和眼内炎的患病密切相关。可见菌毛的毒力作用表现为各类的感染性炎症,是 CRE 致病因素之一。

#### 3.3. 铁载体

细菌的细胞代谢对体内铁的浓度有一定的需求,铁不足会抑制其繁殖,为了在宿主组织中成功生长, CRE 必须利用铁载体结构从宿主转运蛋白中获得金属离子[30]。肠杆菌素(*enterobactin*)、气杆菌素(*aerobactin*)、沙门菌素(*salmolchelin*)和耶尔森菌素(*yersiniabactin*)为 CRE 中与毒力有关的铁载体[30];气杆菌素阳性携带率可高达 90%~100%,是绝大多数肠杆菌科细菌的代谢产物,与铁亲和力低,其受体蛋白被 *iutA* 基因编码。*pLVPK* 毒力质粒上存在编码沙门菌素和气杆菌素的基因[31],同时该质粒常携带 *rmpA* 基因,可明显提高 CRE 侵袭感染能力,进一步增强其毒性。Krapp 等人[32]发现耐碳青霉烯肺克菌中存在铁获取系统(*Yersinia* 和 *kfuABC*),其中细菌在寄主体内成长繁衍与铁离子的摄入密切相关,表明荚膜合成与获得性铁的增加可共同增强 CRE 的毒力。

#### 3.4. 脂多糖

脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS),由大多数革兰氏阴性细菌产生,归因于刺激免疫系统的能力,为此通常被称为革兰氏阴性菌的内毒素[33]。脂多糖是 CRE 内具有抵抗抗生素的热稳定内毒素,有助于细菌对宿主内吞噬的抵抗及补体和抗菌肽之类的抗菌防御[34]。脂多糖由 O-特异性抗原、核心多糖和脂质 A 三部分组成,其中载脂蛋白侧链的 O 抗原为最外层成分,也是 LPS 发挥毒力效应的功能部位。研究表明[35],含有全长 O 抗原或“光滑的脂多糖”的菌株对补体侵入的外界刺激具有抵制作用,但是丧失正常完整的 O 链结构或脂多糖粗糙的该类菌,即使存在荚膜也容易受到补体介导的杀伤,由此证明 LPS 结构完整性对毒力因子和整体功能发挥的显著作用。同时,当 LPS 转运蛋白 *MsbA* 被抑制时, CRE 外膜的形成也将被破坏[36],亦符合该观点。

## 4. 传播机制

### 4.1. 质粒介导的水平传播

质粒作为独立于染色体、可单独复制的双链 DNA 分子,能够在肠杆菌科细菌的不同属和种之间交换遗传物质, Yu [29]研究表明,正是质粒宽宿主的特性,使得耐药基因在大肠埃希菌间流传,证实质粒介导水平传播的机制。作为使细菌种群快速适应不断变化的环境条件的重要载体,质粒具有介导性和高水平携带性,相关文献表明[37],其作为介质传导的  $\beta$ -内酰胺酶 KPC 和 NDM 是造成 CRE 耐药的主要碳青霉烯酶,此外,含有 bla NDM 和 bla KPC 基因的转座子或整合子等活动元件的核心结构高度保守,其水平转移使得耐碳青霉烯基因在肠杆菌科细菌中传播,加速 CRE 全球范围内的扩散,造成了严峻的社会公共卫生问题。同时, IncF 型和 ColRNAI 质粒具有高传导性,常与 CRE 毒力因子中荚膜多糖 CTX-M 型超广谱  $\beta$ -内酰胺酶以及肠杆菌科中其他毒力决定因素的成功传播密切相关[38]。含有碳青霉烯酶基因的质粒的多样性,以及这些质粒倾向于含有多个抗生素抗性基因和移动基因元件的趋势,预示着广泛耐药性肠杆菌科细菌的发病率增加。

### 4.2. 克隆扩增

CRE 的最初出现以转座子 Tn440 介导的 bla KPC 产生序列类型(ST)258 肺炎克雷伯菌菌株的克隆传播为标志[39]。CRE 的多种抗菌电阻使其在社区、医院甚至更大范围的环境内进行流行克隆,在英国、墨西哥、印度等多国甚至证实克隆扩增和水平基因转移的结合[40],这些流行病学分析数据支持该区域 bla KPC 的传播模型,患者中已长期存在的 CRE 转运将促进这种克隆模式的传播,多种克隆类型同时传播的现状证实在这—卫生系统中 CRE 长期爆发不仅仅只存在一个来源,由此可见克隆传播途径的复杂性和多样性。在社区 CRE 病例的分析中,相关研究使用流行病学调查来研究碳青霉烯耐药性的机制,但未检测到克隆传播[41],表明病人的特殊人群属性以及医院环境之外的复杂机构环境,是检测 CRE 菌株显著的多克隆性的干扰因素。

## 5. 展望

耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌以其高水平耐药特性、多样化的毒力因子和传播机制,正在快速适应人体和外界环境的变化发展,且由于各地环境因素造成的 CRE 繁衍条件差异性,致使抗药性基因在区域的分布各异[42],从而加剧抗菌药物的选择难度,故相关感染复杂、治愈难、病死亡率高。根据我国对 CRE 耐药性数据的全国性监测[43],肠杆菌科细菌中的肺炎克雷伯菌,仅在 2009 至 2018 短短九年时间内,其对碳青霉烯耐药率已从 3.6%上升至 24.6%。多种流行病学研究皆表明,CRE 已成为一种超级细菌,正在严重危及人类生命及公共卫生安全,若不加遏制,必将演变为全球化广布的病原体。基于日前 CRE 的耐药机制、毒力因子和流行病学的研究进展,传播机制作为 CRE 耐药和毒力因子的载体,完善相关方面的研究或许可从根源上遏制 CRE 的广泛传播。同时,研究从临床的角度出发有利于 CRE 监测和筛查工作,为药物的合理选择提供更为科学和全面的理论基础,进而采取及时有力的管制方法,预防 CRE 菌株在各类群体和区域间的流行。

## 基金项目

2020 年浙江省医药卫生科技计划项目(2020RC084)。

## 参考文献

- [1] Yang, T.Y., Hsieh, Y.J., Kao, L.T., *et al.* (2020) *In Vitro* and *In Vivo* Evaluations of  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -Lactamase Mono- and

- Combined Therapies against Carbapenem-Nonsusceptible Enterobacteriaceae in Taiwan. *Microorganisms*, **8**, 1981. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8121981>
- [2] Dong, L.T., Espinoza, H.V. and Espinoza, J.L. (2020) Emerging Superbugs: The Threat of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *AIMS Microbiology*, **6**, 176-182. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2020012>
- [3] Mmatli, M., Mbelle, N.M., Maningi, N.E., et al. (2020) Emerging Transcriptional and Genomic Mechanisms Mediating Carbapenem and Polymyxin Resistance in *Enterobacteriaceae*: A Systematic Review of Current Reports. *mSystems*, **5**, e00783-20. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00783-20>
- [4] Hu, F., Guo, Y., Yang, Y., et al. (2019) Resistance Reported from China Antimicrobial Surveillance Network (CHINET) in 2018. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **38**, 2275-2281. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03673-1>
- [5] Sheu, C.C., Chang, Y.T., Lin, S.Y., et al. (2019) Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*: An Update on Therapeutic Options. *Frontiers Microbiology*, **10**, 80. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00080>
- [6] 宋真, 金炎, 杨蕾, 等. 碳青霉烯类耐药的大肠埃希菌毒力因子与耐药基因相关性研究[J]. 新医学, 2019(3): 161-165.
- [7] Jin, C., Shi, R., Jiang, X., et al. (2020) Epidemic Characteristics of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in the Pediatric Intensive Care Unit of Yanbian University Hospital, China. *Infection and Drug Resistance*, **13**, 1439-1446. <https://doi.org/10.2147/IDR.S245397>
- [8] Kalisvar, M., Oon, T.N., Benjamin, P.Z.C., et al. (2019) Antecedent Carbapenem Exposure as a Risk Factor for Non-Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **63**, e00845-19.
- [9] Suay-Garcia, B. and Perez-Gracia, M.T. (2019) Present and Future of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) Infections. *Antibiotics-Basel*, **8**, 122. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8030122>
- [10] Perez, F., El, C.N., Papp-Wallace, K.M., et al. (2016) Treatment Options for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Can We Apply “Precision Medicine” to Antimicrobial Chemotherapy? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **17**, 761-781. <https://doi.org/10.1517/14656566.2016.1145658>
- [11] Pontefract, B.A., Ho, H.T., Crain, A., et al. (2020) Drugs for Gram-Negative Bugs from 2010-2019: A Decade in Review. *Open Forum Infectious Diseases*, **7**, ofaa276. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa276>
- [12] Xu, Q., Pan, F., Sun, Y., et al. (2020) Fecal Carriage and Molecular Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* from Inpatient Children in a Pediatric Hospital of Shanghai. *Infection and Drug Resistance*, **13**, 4405-4415. <https://doi.org/10.2147/IDR.S275549>
- [13] Hammoudi, H.D. and Ayoub, M.C. (2020) The Current Burden of Carbapenemases: Review of Significant Properties and Dissemination among Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics-Basel*, **9**, 186. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9040186>
- [14] De Angelis, G., Del, G.P., Posteraro, B., et al. (2020) Molecular Mechanisms, Epidemiology, and Clinical Importance of  $\beta$ -Lactam Resistance in *Enterobacteriaceae*. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 5090. <https://doi.org/10.3390/ijms21145090>
- [15] Chen, Y., Marimuthu, K., Teo, J., et al. (2020) Acquisition of Plasmid with Carbapenem-Resistance Gene blaKPC2 in Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, Singapore. *Emerging Infectious Diseases*, **26**, 549-559. <https://doi.org/10.3201/eid2603.191230>
- [16] Henly, E.L., Dowling, J., Maingay, J.B., et al. (2019) Biocide Exposure Induces Changes in Susceptibility, Pathogenicity, and Biofilm Formation in Uropathogenic *Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **63**, e01892-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.01892-18>
- [17] Di Domenico, E.G., Cavallo, I., Sivori, F., et al. (2020) Biofilm Production by Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Significantly Increases the Risk of Death in Oncological Patients. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **10**, Article ID: 561741. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.561741>
- [18] 赵晓杰, 康海全, 姜飞, 等. KPC-2 基因和外膜蛋白介导的肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类药物耐药机制分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2015, 10(3): 211-214.
- [19] 宋静. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的耐药趋势及耐药机制[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2020.
- [20] Hu, H., Mao, J., Chen, Y., et al. (2020) Clinical and Microbiological Characteristics of Community-Onset Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Isolates. *Infection and Drug Resistance*, **13**, 3131-3143. <https://doi.org/10.2147/IDR.S260804>
- [21] Wilson, W.R., Kline, E.G., Jones, C.E., et al. (2019) Effects of KPC Variant and Porin Genotype on the *in Vitro* Activity of Meropenem-Vaborbactam against Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **63**, e02048-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.02048-18>

- [22] 魏星. 肺炎克雷伯菌生物膜形成与外排泵基因的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 泸州: 西南医科大学, 2018.
- [23] Zhou, H., Zhang, K., Chen, W., *et al.* (2020) Epidemiological Characteristics of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Collected from 17 Hospitals in Nanjing District of China. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, **9**, 15. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0674-4>
- [24] Sarowska, J., Futoma-Koloch, B., Jama-Kmiciek, A., *et al.* (2019) Virulence Factors, Prevalence and Potential Transmission of Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli* Isolated from Different Sources: Recent Reports. *Gut Pathogens*, **11**, 10. <https://doi.org/10.1186/s13099-019-0290-0>
- [25] Wijetunge, D.S., Gongati, S., DebRoy, C., *et al.* (2015) Characterizing the Pathotype of Neonatal Meningitis Causing *Escherichia coli* (NMEC). *BMC Microbiology*, **15**, 211. <https://doi.org/10.1186/s12866-015-0547-9>
- [26] Li, J., Huang, Z.Y., Yu, T., *et al.* (2019) Isolation and Characterization of a Sequence Type 25 Carbapenem-Resistant Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from the Mid-South Region of China. *BMC Microbiology*, **19**, 219. <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1593-5>
- [27] 殷杏. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌与高毒力肺炎克雷伯菌分子特征和毒力比较[D]: [硕士学位论文]. 上海: 第二军医大学, 2017.
- [28] Jiang, B., Du, P., Jia, P., *et al.* (2020) Antimicrobial Susceptibility and Virulence of *mcr-1*-Positive *Enterobacteriaceae* in China, a Multicenter Longitudinal Epidemiological Study. *Frontiers in Microbiology*, **11**, 1611. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01611>
- [29] 俞凤. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌临床分离株耐药机制及毒力基因的研究[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2018.
- [30] Yang, Y., Higgins, C.H., Rehman, I., *et al.* (2019) Genomic Diversity, Virulence, and Antimicrobial Resistance of *Klebsiella pneumoniae* Strains from Cows and Humans. *Applied and Environmental Microbiology*, **85**, e02654-18. <https://doi.org/10.1128/AEM.02654-18>
- [31] 陈杨, 刘嘉琳, 瞿洪平. 铁载体对肺炎克雷伯菌毒力增强的机制研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(6): 804-807.
- [32] Krapp, F., Morris, A.R., Ozer, E.A., *et al.* (2017) Virulence Characteristics of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Strains from Patients with Necrotizing Skin and Soft Tissue Infections. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 13533. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13524-8>
- [33] Bertani, B. and Ruiz, N. (2018) Function and Biogenesis of Lipopolysaccharides. *EcoSal Plus*, **8**. <https://doi.org/10.1128/ecosalplus.ESP-0001-2018>
- [34] Ebbensgaard, A., Mordhorst, H., Aarestrup, F.M., *et al.* (2018) The Role of Outer Membrane Proteins and Lipopolysaccharides in the Sensitivity of *Escherichia coli* to Antimicrobial Peptides. *Frontiers in Microbiology*, **9**, 2153. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02153>
- [35] De Majumdar, S., Yu, J., Fookes, M., *et al.* (2015) Elucidation of the RamA Regulon in *Klebsiella pneumoniae* Reveals a Role in LPS Regulation. *PLoS Pathogens*, **11**, e1004627. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004627>
- [36] Alexander, M.K., Miu, A., Oh, A., *et al.* (2018) Disrupting Gram-Negative Bacterial Outer Membrane Biosynthesis through Inhibition of the Lipopolysaccharide Transporter MsbA. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **62**, e01142-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.01142-18>
- [37] Zhang, R., Liu, L., Zhou, H., *et al.* (2017) Nationwide Surveillance of Clinical Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) Strains in China. *EBioMedicine*, **19**, 98-106. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.04.032>
- [38] Loconsole, D., Accogli, M., De Robertis, A.L., *et al.* (2020) Emerging High-Risk ST101 and ST307 Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Clones from Bloodstream Infections in Southern Italy. *Annals of Clinical Microbiology Antimicrobials*, **19**, 24. <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00366-y>
- [39] Bouganim, R., Dykman, L., Fakeh, O., *et al.* (2020) The Clinical and Molecular Epidemiology of Noncarbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*: A Case-Case-Control Matched Analysis. *Open Forum Infectious Diseases*, **7**, a299. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa299>
- [40] Bocanegra-Ibarias, P., Garza-Gonzalez, E., Morfin-Otero, R., *et al.* (2017) Molecular and Microbiological Report of a Hospital Outbreak of NDM-1-Carrying Enterobacteriaceae in Mexico. *PLoS ONE*, **12**, e179651. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179651>
- [41] Tang, H.J., Hsieh, C.F., Chang, P.C., *et al.* (2016) Clinical Significance of Community- and Healthcare-Acquired Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Isolates. *PLoS ONE*, **11**, e151897. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151897>
- [42] 陈慧君, 朱齐兵, 叶丽君, 等. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的分布及耐药性分析[J]. 中国医药, 2020, 15(6): 953-956.
- [43] 张莉, 陈媛, 王义俊, 等. 重症监护室患者耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染危险因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(23): 2459-2463.