

[18] ABOUD F E, RAHMAN E, KASSAM R, et al. Interrupting pathways to sepsis: effectiveness of an intervention to reduce delays in timely care for sick children in rural bangladesh [J]. Soc Sci Med, 2017, 177: 269-277.

[19] GRANT CH, ARNOTT A, BROOK T, et al. Reducing antibiotic exposure in suspected neonatal sepsis [J]. Clin Pediatr (Phila), 2018, 57(1): 76-81.

[20] MCKNIGHT S L, LANE M D, GLUECKSOHN-WAELSCH S, et al. Is CCAAT/enhancer-binding protein a central regulator of energy metabolism [J] Genes Deve, 1989, 3(12): 2021-2024.

[21] HAAXMA C A, KIM P K, ANDREJKO K M, et al. Transcription factors C/EBP- α and HNF-1 α are associated with decreased expression of liver-specific genes in sepsis [J]. Shock, 2003, 19(1): 45-49.

[22] YU Y, XU X, LIU L, et al. Progranulin deficiency leads to severe inflammation, lung injury and cell death in a mouse model of endotoxic shock [J]. J Cell Mol Med, 2016, 20(3): 506-517.

[23] YAN W, DING A, KIM H J, et al. Progranulin controls sepsis via C/EBP α -regulated IL-10 transcription and ubiquitin ligase-proteasome-mediated protein degradation [J]. J Immunol, 2016, 197(8): 3393-3405.

[24] VALDIVIELSO P, RAMREZ-BUENO A, EWALD N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis [J]. Eur J Intern Med, 2014, 25(8): 689-694.

[25] ZENG Y, WANG X, ZHANG W, et al. Hypertriglyceridemia aggravates ER stress and pathogenesis of acute pancreatitis [J]. Hepatogastroenterology, 2012, 59(119): 2318-2326.

[26] RAHMAN S M, JANSSEN R C, CHOUDHURY M, et al. CCAAT/enhancer-binding protein beta (C/EBP β) expression regulates dietary-induced inflammation in macrophages and adipose tissue in mice [J]. J Biol Chem, 2012, 287(41): 34349-34360

[27] WU J, HU G, LU Y, et al. Palmitic acid aggravates inflammation of pancreatic acinar cells by enhancing unfolded protein response induced CCAAT-enhancer-binding protein β -CCAAT-enhancer-binding protein α activation [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2016, 79: 181-193.

[28] LIM H, YEO E, SONG E, et al. Bioconversion of Citrus unshiu peel extracts with cytolase suppresses adipogenic activity in 3T3-L1 cells [J]. Nutr Res Pract, 2015, 9(6): 599-605.

[29] SEO M J, SEO Y J, PAN C H, et al. Fucoxanthin suppresses lipid accumulation and ROS production during differentiation in 3T3-L1 adipocytes [J]. Phytother Res, 2016, 30(11): 1802-1808.

[30] KAWAKAMI T, GALLI S J. Regulation of mast-cell and basophil function and survival by IgE [J]. Nat Rev Immunol, 2002, 2(10): 773-786.

[31] WEIGMANN B, SCHUGHART N, WIEBE C, et al. Allergen-induced IgE-dependent gut inflammation in a human PBMC-engrafted murine model of allergy [J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 129(4): 1126-1135.

[32] ROSEN E D, HSU C H, WANG X, et al. C/EBP α induces adipogenesis through PPAR γ : a unified pathway [J]. Genes Dev, 2002, 16(1): 22-26.

[33] LEE Y J, LIU C, LIAO M, et al. Deficiency of FcR1 increases body weight gain but improves glucose tolerance in diet-induced obese [J]. Endocrinology, 2015, 156(11): en20151184.

[34] SMITH J A, DAS A, RAY S K, et al. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in neurodegenerative diseases [J]. Brain Res Bull, 2012, 87(1): 10.

[35] PAN H C, YANG C N, HUNG Y W, et al. Reciprocal modulation of C/EBP- α and C/EBP- β by IL-13 in activated microglia prevents neuronal death [J]. Eur J Immunol, 2013, 43(11): 2854-2865.

(收稿日期: 2017-11-24 修回日期: 2018-02-16)

• 综 述 •

肺炎克雷伯菌外膜蛋白与耐药性关系的研究进展

周 岩 综述, 多丽波[△]审校

(哈尔滨医科大学附属第二医院检验科, 哈尔滨 150086)

摘 要:细菌的外膜蛋白是细菌与外界交流的主要途径,也是抗菌药物进入菌体内的重要通道。外膜蛋白的表达下降或者外膜蛋白缺失,使抗菌药物进入菌体内的量减少或者无法进入导致耐药。该文主要叙述肺炎克雷伯菌外膜蛋白的表达与耐药性之间的关系,阐明外膜蛋白的耐药机制。

关键词:肺炎克雷伯菌; 外膜蛋白; 耐药性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.15.028

文章编号:1673-4130(2018)15-1890-04

中图法分类号:R446.5

文献标识码:A

肺炎克雷伯菌为革兰阴性杆菌,广泛存在于水和土壤等环境,易在住院患者呼吸道和肠道定植,在机

[△] 通信作者, E-mail: duolibob@163.com。

本文引用格式: 周岩, 多丽波. 肺炎克雷伯菌外膜蛋白与耐药性关系的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(15): 1890-1893.

体免疫力低下时,可引起呼吸道、泌尿道及皮肤软组织等多种部位感染^[1]。肺炎克雷伯菌所致的院内感染逐年升高^[2]。由于广谱抗菌药物的广泛应用,肺炎克雷伯菌的耐药成为感染治疗中遇到的主要问题^[3]。肺炎克雷伯菌对抗菌药物的耐药机制主要包括以下几个方面:(1)水解酶的产生;(2)外膜蛋白的减少、缺失或突变;(3)外排系统的高表达;(4)作用靶位的改变;(5)青霉素结合蛋白结合能力下降^[4]。本文就肺炎克雷伯菌的外膜蛋白和耐药性之间的关系做如下综述。

1 肺炎克雷伯菌的外膜蛋白

外膜蛋白是抗菌药物进入细菌的重要通道,当外膜蛋白发生改变,药物进入细菌胞内的量将大大减少甚至无法进入而导致耐药^[5]。在肺炎克雷伯菌中,与耐药性相关的外膜蛋白主要包含以下几种:OmpK35、OmpK36、OmpK37、OmpK26 和 LamB^[3]。

1.1 OmpK35、OmpK36 目前,OmpK35 和 OmpK36 是关于肺炎克雷伯菌耐药性相关的外膜蛋白研究最多的方向。研究表明,OmpK35 或 OmpK36 蛋白缺失可以导致对氯霉素、头孢西丁和头孢唑林等多种抗菌药物耐药^[6]。1985 年,ROSNER 等^[7]在培养大肠埃希菌的过程中,加入水杨酸后,发现大肠埃希菌对氯霉素由敏感变成耐药,但导致其耐药的机制还不清楚。随后 1987 年,SAWAI 等^[8]根据 ROSNER 等的实验分别对大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌做了此类实验,进一步表明是水杨酸抑制了大肠埃希菌的 OmpF 蛋白和肺炎克雷伯菌 OmpK36 蛋白而导致对氯霉素的耐药性,此实验对外膜蛋白的缺失可以导致肺炎克雷伯菌耐药提供了思路。1988 年,VAN DE KLUNDE 等^[9]用头孢孟多治疗肺炎克雷伯菌引起的化脓性血栓性静脉炎的患者时出现了耐药性,研究者利用 DNA 指纹图谱技术证实其耐药的菌株与用药前对头孢孟多敏感的肺炎克雷伯菌株为同源克隆株,同时十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)结果显示该肺炎克雷伯菌外膜蛋白 OmpK35 缺失,从而也表明肺炎克雷伯菌另一种外膜蛋白 OmpK35 的缺失也可以导致其耐药。GUTAMANN 等^[10]在治疗由肺炎克雷伯菌引起的泌尿系感染过程中,发现肺炎克雷伯菌对萘啶酸和氯霉素由敏感转为耐药,最低抑菌浓度(MIC)分别由 4 $\mu\text{g/mL}$ 、4 $\mu\text{g/mL}$ 升高到 128 $\mu\text{g/mL}$ 、64 $\mu\text{g/mL}$,SDS-PAGE 显示肺炎克雷伯菌 OmpK36 蛋白缺失。大量实验表明,肺炎克雷伯菌外膜蛋白的单独缺失可以增加其对抗菌药物(二代头孢)的耐药性,甚至由敏感转为耐药。随着科学研究的发展,科学家发现 OmpK35 和 OmpK36 2 种蛋白同时缺失可以导致肺炎克雷伯菌对头孢西丁、头孢噻肟等头孢菌素类抗菌药物耐药,并且对美罗培南和亚胺培南敏感性下降^[11]。2011 年, TSAI 等^[12]利用框内缺失突变技术对肺炎克雷伯菌 OmpK35 和 OmpK36

基因双敲除($\Delta\text{OmpK35/36}$),敲除后菌株对头孢西丁和美罗培南的 MIC 分别由 4.00 $\mu\text{g/mL}$ 、0.03 $\mu\text{g/mL}$ 升高到 64.00 $\mu\text{g/mL}$ 、0.25 $\mu\text{g/mL}$,分别增高了 16 倍和 8 倍。而将 OmpK35 和 OmpK36 基因回补后,菌株又恢复了对头孢西丁和美罗培南的敏感性。2 种外膜蛋白的同时缺失可以进一步增加肺炎克雷伯菌的耐药性,甚至对碳青霉烯类抗菌药物敏感性下降。

肺炎克雷伯菌外膜蛋白的缺失可以导致耐药,但其缺失的原因还不清楚,研究人员做了大量的研究调查,表明 OmpK35 或 OmpK36 蛋白表达降低或者缺失主要由于其基因发生突变引起的,包括插入序列(IS)、缺失突变和点突变^[13]。2009 年,DOUMITH 等^[14]对亚胺培南耐药的 9 株肺炎克雷伯菌进行分析,通过 SDS-PAGE 检测出该 9 株肺炎克雷伯菌同时缺失 OmpK35、OmpK36 蛋白,应用 RT-PCR 技术检测肺炎克雷伯菌 OmpK35 或 OmpK36 基因的表达量下降,推测可能存在启动子区域的点突变影响了转录,或在 DNA 转录为 mRNA 的过程中 OmpK35 或 OmpK36 基因片段发生突变导致转录提前终止,以及在 RNA 的表达过程中可能发生不利于表达的变化导致 OmpK35 或 OmpK36 无法表达,最终导致外膜蛋白 OmpK35 或 OmpK36 的缺失或功能无法实现。研究又发现,OmpK35 或 OmpK36 基因可因 IS 而失活,导致 OmpK35 或 OmpK36 基因不表达,以致外膜蛋白缺失从而导致耐药^[15]。HERNANDEZ-ALLES 等^[16]利用基因测序检测 14 株头孢西丁耐药的肺炎克雷伯菌,其中有 9 株细菌的 OmpK35 和 OmpK36 基因不同位点插入了不同的序列,分别为 IS26、IS5、IS903 和 IS1。推测出这 9 株菌对头孢西丁耐药可能与插入 IS 元件导致蛋白缺失有关。近年研究表明,双组份信号转导系统(TCS)可以调节肺炎克雷伯菌外膜蛋白 OmpK36 而导致对抗菌药物敏感性下降^[17]。SRINIVASAN 等^[17]从肝脓肿的患者中分离出 1 株肺炎克雷伯菌 NTUH-K2044,并且对其构建 CpxA/CpxR 敲除株($\Delta\text{CpxA/CpxR}$)和回补株,药敏实验显示,敲除后菌株对头孢吡肟和氯霉素的 MIC 分别由 2.00 $\mu\text{g/mL}$ 、0.10 $\mu\text{g/mL}$ 降到 0.50 $\mu\text{g/mL}$ 、0.01 $\mu\text{g/mL}$,CpxA/CpxR 回补后敏感性恢复,凝胶阻滞实验显示,CpxRKP 蛋白可以与 32P 标记的 OmpCKP(OmpK36 同系物)启动子区片段特异性结合,并且结合物条带明显滞后,表明 TCS 中的 CpxA/CpxR 可能通过与 OmpCKP 的启动子区域结合来调控 OmpCKP 蛋白表达而导致对抗菌药物敏感性改变。相对于大肠埃希菌,TCS 调控肺炎克雷伯菌耐药性鲜有更深入研究。

大量文献表明,肺炎克雷伯菌 OmpK35 和(或) OmpK36 蛋白的改变若同时伴有高水平的 AmpC β 内酰胺酶(AmpC 酶)或超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的表达可导致对碳青霉烯类抗菌药物耐药^[18]。SHI

等^[19]选取 5 株 DHA-1 型 AmpC 酶基因(+),碳青霉烯酶基因(-)的肺炎克雷伯菌,其亚胺培南和美罗培南的 MIC 均大于 32 $\mu\text{g/mL}$,PCR 检测发现其中 2 株同时出现 OmpK35 和 OmpK36 的基因缺失,3 株出现 OmpK36 的碱基插入或 OmpK35 的碱基缺失,表明了 OmpK35 和(或)OmpK36 膜孔蛋白的缺失合并 AmpC 酶的产生可引起肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药。张嵘等^[20]从急诊和神经科分离出 2 株对碳青霉烯类抗菌药物不敏感的肺炎克雷伯菌,其亚胺培南的 MIC 为 32 $\mu\text{g/mL}$,生物信息学检测该菌 IMP-4 基因(+),SDS-PAGE 和 OmpK35/36 基因序列分析发现 OmpK36 外膜蛋白的缺失是由于 OmpK36 基因中存在点突变(CAG 突变为 TAG)造成基因表达提前终止,表明了外膜蛋白 OmpK36 缺失合并 IMP-4 型金属 β -内酰胺酶的产生可引起肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药。FINDLAY 等^[21]用美罗培南治疗产 CTX-M-15 型 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌引起的尿路感染,5 d 后出现耐药,美罗培南 MIC 由 0.125 $\mu\text{g/mL}$ 升高到 8.000 $\mu\text{g/mL}$,SDS-PAGE 检测到 OmpK35 和 OmpK36 外膜蛋白缺失,表明外膜蛋白 OmpK35 和 OmpK36 的缺失合并 ESBLs 的表达可以导致对碳青霉烯类抗菌药物耐药。肺炎克雷伯菌的耐药机制已经不是单纯的 1 种,而是 2 种甚至多种机制联合起来使其耐药性增加。

1.2 OmpK37 1999 年,DOMENECHSANCHEZ 等^[22]在研究肺炎克雷伯菌外膜蛋白缺失导致 β -内酰胺类抗菌药物耐药的分子机制过程中发现 PCR 扩增出 OmpK35 和 OmpK36 蛋白基因外的第 3 种基因,通过 Western blot 检测相对分子质量为 39×10^3 蛋白,并命名为 OmpK37 蛋白。OmpK37 蛋白由 353 个氨基酸组成,其二级结构是由 16 个高度保守的 β -折叠结构组成,8 圈短的周质外折叠和 8 圈可变的细胞质内折叠。相对于 OmpK37 蛋白,同样相对分子质量的糖类物质更容易通过 OmpK35 和 OmpK36 蛋白,提示 OmpK37 蛋白的孔径要比 OmpK35 和 OmpK36 蛋白孔径小。药敏实验显示外膜蛋白 OmpK35/36 (+)/OmpK37(-)的菌株对头孢噻肟和头孢西丁的 MIC 均为 4 $\mu\text{g/mL}$,其外膜蛋白 OmpK35/36 (-)/OmpK37(+)的菌株对上述 2 种抗菌药物的 MIC 分别为 512 $\mu\text{g/mL}$ 和 64 $\mu\text{g/mL}$,并且 Western blot 检测到外膜蛋白 OmpK37 的缺失只出现在 β -内酰胺类抗菌药物耐药的肺炎克雷伯菌株中,表明肺炎克雷伯菌外膜蛋白 OmpK37 与 β -内酰胺类抗菌药物耐药相关。

1.3 OmpK26 2011 年 GARCIA-SUREDA 等^[23]在研究肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药的过程中,分离 1 个相对分子质量为 26×10^3 的蛋白,质谱和 DNA 测序分析,表明该蛋白是一种低聚糖半乳糖醛酸酯特异性的膜孔蛋白,属于 KdgM 家族中的蛋

白,并命名为 OmpK26 蛋白,其二级结构是由 5 个短胞质内圈和 6 个长度可变的胞质外圈组成 β -链结构。研究者从同一个患者接受碳青霉烯类抗菌药物治疗前后分离出对碳青霉烯类抗菌药物敏感的肺炎克雷伯菌(KpCS-1)和碳青霉烯类抗菌药物耐药的肺炎克雷伯菌(KpCR-1)进行实验,发现 KpCR-1 中 OmpK36 蛋白(-)而 OmpK26(+),KpCS-1 中 OmpK36 蛋白(+)而 OmpK26 蛋白(-)。研究者在 KpCR-1 中进一步通过插入 OmpK26 编码基因 yjhA 构建 OmpK26 蛋白敲除突变株。敲除之后,SDS-PAGE 显示 OmpK36 蛋白又重新出现,并且其亚胺培南 MIC 与 KpCS-1 相似。表明 OmpK26 蛋白很可能是 OmpK36 蛋白的补充蛋白^[23]。

1.4 Lamb Lamb 是一个相对分子质量为 45×10^3 蛋白,由 429 个氨基酸组成的麦芽糖蛋白;其在脂质双分子层两边含有突出的环,横跨外膜 16 次。Lamb 是一个完整的三聚体外膜蛋白,允许麦芽糖和麦芽糖糊精通过。研究人员指出,Lamb 可能与周质圈的改变导致细胞表面暴露有关^[24]。GARCIA-SUREDA 等^[25]用 2 株肺炎克雷伯菌 CSUB10S(Ompk36 表达)和 CSUB10R(无 Ompk35 和 Ompk36 表达)进行实验,通过插入突变技术构建 Lamb 蛋白敲除株,在 CSUB10S 中 Lamb 的敲除对抗菌药物的耐药性没有发生太大影响,但是在 CSUB10R 中 Lamb 的敲除导致了肺炎克雷伯菌对头孢吡肟、哌拉西林-他唑巴坦、亚胺培南和美罗培南的 MIC 值增加。Lamb 在肺炎克雷伯菌耐药中起到重要的作用,Lamb 的缺失甚至可以减少碳青霉烯类抗菌药物的敏感性。

2 小结

肺炎克雷伯菌的耐药性可由 1 种或几种机制共同参与,其中外膜蛋白发挥着一定的作用。肺炎克雷伯菌外膜蛋白的缺失可以导致 β -内酰胺类药物不能进入到菌体内而致抗菌药物耐药,甚至外膜蛋白的缺失同时伴有 AmpC 酶或 ESBLs 的产生可导致对碳青霉烯类抗菌药物耐药。面对这些对碳青霉烯类抗菌药物耐药的“超级细菌”,研究者应从怎样避免“超级细菌”的出现和出现后的治疗 2 个方面入手,对外膜蛋白的研究将有利于指导临床合理使用抗菌药物,形成个体化治疗,针对性用药,防止抗菌药物滥用而导致细菌耐药机制的复杂化,从而避免产生“超级细菌”。对外膜蛋白的深入研究,将对新药的研究提供理论基础。

参考文献

- [1] HOLT K E, WERTHEIM H, ZADOKS R N, et al. Genomic analysis of diversity, population structure, virulence, and antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae*, an urgent threat to public health[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(27): E3574-E3581.

- [2] MARTIN R M, CAO J, BRISSE S, et al. Molecular epidemiology of colonizing and infecting isolates of *Klebsiella pneumoniae*[J]. mSphere, 2016, 1(5): e00261-16.
- [3] 白银磊. 基于 DN1-1 的抗耐药菌药物评价模型的建立及实验诱导肠杆菌科细菌的药敏分析与机制研究[D]. 北京: 北京协和医学院中国医学科学院; 北京协和医学院; 中国医学科学院; 清华大学医学部, 2013.
- [4] 喻玮. 磷霉素单用及联合对产 KPC 酶肺炎克雷伯菌的 PK/PD 和基因组学研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2017.
- [5] FINDLAY J, HAMOUDA A, DANCER S J, et al. Rapid acquisition of decreased carbapenem susceptibility in a strain of *Klebsiella pneumoniae* arising during meropenem therapy[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(2): 140-146.
- [6] 乔晓彧, 芦起. 肺炎克雷伯菌耐碳青霉烯类药物的机制[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(10): 907-911.
- [7] ROSNER J L. Nonheritable resistance to chloramphenicol and other antibiotics induced by salicylates and other chemotactic repellents in *Escherichia coli* K-12[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1985, 82(24): 8771-8774.
- [8] SAWAI T, HIRANO S, YAMAGUCHI A. Repression of porin synthesis by salicylate in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*[J]. FEMS Microbiol Lett, 1987, 40(s 2/3): 233-237.
- [9] VAN DE KLUNDERT J A, VAN GESTEL M H, MEERDINK G, et al. Emergence of bacterial resistance to cefamandole in vivo due to outer membrane protein deficiency[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1988, 7(6): 776-778.
- [10] GUTMANN L, GOLDSTEIN F W. Cross-resistance to nalidixic acid, trimethoprim, and chloramphenicol associated with alterations in outer membrane proteins of *Klebsiella*, *Enterobacter*, and *Serratia*[J]. J Infect Dis, 1985, 151(3): 501-507.
- [11] WEBSTER D P, GAULTON T, WOODFORD N, et al. Emergence of carbapenem resistance due to porin loss in an extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Klebsiella pneumoniae* strain during meropenem therapy[J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 36(6): 575-576.
- [12] TSAI Y K, FUNG C P, LIN J C, et al. *Klebsiella pneumoniae* outer membrane porins OmpK35 and OmpK36 play roles in both antimicrobial resistance and virulence[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(4): 1485-1493.
- [13] MARTNEZ-MARTNEZ L, HERNANDEZ-ALLS S, ALBERT S, et al. In vivo selection of porin-deficient mutants of *Klebsiella pneumoniae* with increased resistance to cefoxitin and expanded-spectrum-cephalosporins[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1996, 40(2): 342-348.
- [14] DOUMITH M, ELLINGTON M J, LIVERMORE D M, et al. Molecular mechanisms disrupting porin expression in ertapenem-resistant *Klebsiella* and *Enterobacter* spp. clinical isolates from the UK[J]. J Antimicrob Chemother, 2009, 63(4): 659-667.
- [15] 朱健铭, 吴晋兰, 姜如金, 等. 多药耐药肺炎克雷伯菌噬菌体原/噬菌体、整合子、转座子、插入序列及质粒遗传标记分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(13): 2727-2730.
- [16] HERNANDEZ-ALLES S, BENEDI V J, MARTINEZ-MARTINEZ L, et al. Development of resistance during antimicrobial therapy caused by insertion sequence interruption of porin genes[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1999, 43(4): 937-939.
- [17] SRINIVASAN V B, VAIDYANATHAN V, MONDAL A, et al. Role of the two component signal transduction system CpxAR in conferring cefepime and chloramphenicol resistance in *Klebsiella pneumoniae* NTUH-K2044[J]. PLoS One, 2012, 7(4): e33777.
- [18] MATSUMURA Y, TANAKA M, YAMAMOTO M, et al. High prevalence of carbapenem resistance among plasmid-mediated AmpC beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* during outbreaks in liver transplantation units[J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 45(1): 33-40.
- [19] SHI W, LI K, JI Y, et al. Carbapenem and cefoxitin resistance of *Klebsiella pneumoniae* strains associated with porin OmpK36 loss and DHA-1 β -lactamase production[J]. Braz J Microbiol, 2013, 44(2): 435-442.
- [20] 张嵘, 蔡加昌, 胡云建, 等. IMP-4 型金属 β 内酰胺酶合并膜孔蛋白 OmpK36 缺失引起肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素高水平耐药[J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33(9): 845-851.
- [21] FINDLAY J, HAMOUDA A, DANCER S J, et al. Rapid acquisition of decreased carbapenem susceptibility in a strain of *Klebsiella pneumoniae* arising during meropenem therapy[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(2): 140-146.
- [22] DOMENECHSANCHEZ A, HERNANDEZALLES S, MARTINEZMARTINEZ L, et al. Identification and characterization of a new porin gene of *Klebsiella pneumoniae*: its role in beta-lactam antibiotic resistance[J]. J Bacteriol, 1999, 181(9): 2726-2732.
- [23] GARCIA-SUREDA L, DOMENECH-SANCHEZ A, BARBIER M, et al. OmpK26, a novel porin associated with carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(10): 4742.
- [24] WERTS C, CHARBIT A, BACHELLIER S, et al. DNA sequence analysis of the lamB gene from *Klebsiella pneumoniae*; implications for the topology and the pore functions in maltoporin[J]. Mol Gen Genet, 1992, 233(3): 372-378.
- [25] GARCIA-SUREDA L, JUAN C, DOMENECH-SANCHEZ A, et al. Role of *Klebsiella pneumoniae* LamB Porin in antimicrobial resistance[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(4): 1803-1805.