

• 综 述 •

CRECL 碳青霉烯酶编码基因流行特征与传播机制研究进展*

陈观清¹,李雪萌^{1,2},郭 震¹综述,刘 军^{1△}审校

1. 广东医科大学病原生物学实验室,广东湛江 524023;2. 广东省湛江市人体微生态研究与
临床转化重点实验室,广东湛江 524023

摘 要:近年来,碳青霉烯类耐药阴沟肠杆菌(CRECL)在临床中的检出率逐年增加,已成为医院获得性感染的主要病原体之一。CRECL 的耐药性主要由碳青霉烯酶编码基因(CEG)介导,在抗菌药物的选择性压力等多种因素的影响下,CEG 可通过多种途径在临床中传播,进而给临床抗感染治疗及防控带来巨大挑战。文章综述了 CRECL 的 CEG 流行特征、主要传播机制及其对公共卫生的影响,旨在为 CRECL 感染防控策略提供科学依据。

关键词:碳青霉烯类耐药阴沟肠杆菌; 碳青霉烯酶编码基因; 流行特征; 耐药传播机制

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.21.011 **中图法分类号:**R446.5;R181.3

文章编号:1673-4130(2025)21-2626-07 **文献标志码:**A

Research progress on the epidemiological characteristics and transmission mechanisms of carbapenemase-encoding genes in CRECL *

CHEN Guanqing¹,LI Xuemeng^{1,2},GUO Zhen¹,LIU Jun^{1△}

1. Laboratory of Pathogenic Biology,Guangdong Medical University,Zhanjiang,Guangdong 524023, China;2. Zhanjiang Key Laboratory of Human Microecology and Clinical Translation Research,Zhanjiang,Guangdong 524023,China

Abstract:The detection rate of carbapenem-resistant Enterobacter cloacae (CRECL) in clinical practice has risen steadily in recent years,and it has become one of the main pathogens of hospital-acquired infections. CRECL resistance is primarily driven by carbapenemase-encoding genes (CEG),which can spread through multiple mechanisms under the selective pressure of antibiotics and other environmental factors. This gene transfer significantly hampers antimicrobial treatment and infection control efforts. This review outlines the current understanding of CEG distribution in CRECL,key transmission pathways,and their public health implications. The findings aim to support the development of effective strategies for the prevention and management of CRECL infections.

Key words:carbapenem-resistant Enterobacter cloacae; carbapenemase-encoding gene; epidemiological characteristics; resistance transmission mechanisms

碳青霉烯类耐药阴沟肠杆菌(CRECL)是医院内感染的重要病原体,其耐药性主要由碳青霉烯酶编码基因(CEG)介导^[1]。CEG 种类多样,且广泛存在于人类、动物和环境中,并在全球不同地区迅速扩散,导致 CRECL 携带的 CEG 类型存在地域差异^[2]。CEG 的广泛传播使 CRECL 的耐药性问题日益严重,给临床治疗带来巨大挑战。然而,与肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌相比,CRECL 的研究相对不足,尤其是对其 CEG 流行分布特征和传播机制的综合研究较少。因此,本文综述了 CRECL 的 CEG 流行分布特征及其耐药传

播机制,以期为未来的感染防控策略提供参考。

1 CEG 的分类及特征

根据 Ambler 分类系统,碳青霉烯酶可分为 A、B 和 D 三类。A 类为丝氨酸蛋白酶,包括肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(KPC)、亚胺培南水解 β-内酰胺酶(IMI)、圭亚那广谱 β-内酰胺酶(GES)和 A 类非金属碳青霉烯酶(NMC)等多个家族。其中,bla_{KPC} 基因编码的 KPC 酶是 CRECL 中最主要的 A 类酶。bla_{KPC} 基因自 2001 年首次在肺炎克雷伯菌中被发现以来^[3],已在多种肠杆菌中传播,成为全球性公共卫生问题,截

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82301752);广东省自然科学基金项目(2018A0303070018);广东省医学科学技术研究基金项目(A2021207);广东省普通高校特色创新项目(2020KTSCX041)。

△ 通信作者,E-mail:52890254@qq.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1176.r.20250725.1355.002\(2025-07-25\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1176.r.20250725.1355.002(2025-07-25))

至 2023 年 12 月,已鉴定出 bla_{KPC} 基因的 245 种变体,其中 bla_{KPC-2} 是 CRECL 中最常见的变体^[2]。B 类金属酶主要包括新德里金属-β-内酰胺酶(NDM)、维罗纳整合子金属-β-内酰胺酶(VIM)和亚胺培南金属-β-内酰胺酶(IMP)等家族。bla_{NDM} 基因于 2006 年在印度首次发现出现在 CRECL 中^[4],截至 2023 年已鉴定出 78 种变体,其中,bla_{NDM-1} 是 CRECL 中最常见的变体。bla_{VIM} 和 bla_{IMP} 基因也在全球有广泛分布,并具有类似的耐药性,成为 CRECL 中重要的耐药因素之一,尤其在欧洲和日本。D 类苯唑西林酶(OXA)由 bla_{OXA} 基因编码,目前已发现超过 1 000 多种变体,在 CRECL 中以 bla_{OXA-48} 家族为主,其可在不同肠杆菌中传播耐药性,因而引起广泛关注。

2 CEG 的流行特征

在一项全球范围内对产 β-内酰胺酶阴沟肠杆菌的分子特征研究中,共鉴定出 9 种 CEG,包括 bla_{VIM}、bla_{KPC}、bla_{NDM}、bla_{IMP}、bla_{OXA}、bla_{FLC-1}、bla_{NMC-A}、bla_{GES} 和 bla_{IMI},研究结果发现,bla_{KPC}、bla_{VIM}、bla_{NDM} 和 bla_{IMP} 是全球 CRECL 中主要的 CEG 种类,但不同地区的基因型分布存在显著差异^[2]。

2.1 全球流行特征 在全球范围内,CRECL 携带的 CEG 具有显著的地域差异性。亚洲地区是 bla_{NDM} 基因的核心流行区,印度为 bla_{NDM} 基因的全球扩散枢纽,bla_{NDM} 基因在临床分离株中的检出率达 80% 以上,成为印度 CRECL 的主要 CEG 基因型^[5]。bla_{NDM} 基因高流行与当地的卫生环境及居民卫生习惯密切相关。同样的,在泰国^[6]等东南亚国家,bla_{NDM} 基因在临床和环境分离株中也广泛分布。与东南亚不同,日本主要的 CEG 为 bla_{IMP} 基因,bla_{IMP-1} 基因在日本的 CRECL 菌株中最为常见^[7]。这与日本的医疗环境和抗菌药物使用模式密切相关。在欧洲,bla_{OXA-48} 和 bla_{VIM} 基因在 CRECL 中占主导地位,尤其是 bla_{OXA-48} 基因,广泛存在于意大利等欧洲国家^[8]。然而,德国部分地区则以 bla_{KPC-2} 基因为主^[9]。2019 年以后,携带 bla_{OXA-48} 和 bla_{NDM} 两种 CEG 的菌株检出率有所增加^[10]。这一变化可能与不同国家和地区的抗菌药物使用模式、医院感染控制措施及微生物生态系统等因素密切相关。在北美洲,尤其是美国,bla_{KPC} 基因是 CRECL 中最主要的 CEG 类型,bla_{KPC-2} 基因在多个地区广泛流行^[11]。尽管偶尔检测到其他 CEG 如 bla_{IMI} 和 bla_{NMC-A},但它们的流行率远低于 bla_{KPC} 基因^[12]。在南美洲,巴西^[13]和哥伦比亚^[14]等国家 CRECL 携带的 CEG 主要为 bla_{KPC} 基因。澳大利亚以 bla_{IMP} 基因为主,特别是 bla_{IMP-4} 基因在该地区占显著优势^[15]。尽管澳大利亚 CEG 的流行率相对较低,但其传播风险仍不容忽视。在非洲,关于 CRECL 的研究主要集中在北非和南非地区,bla_{NDM} 和 bla_{OXA-48} 为最常见的

CEG 类型^[16]。然而,非洲其他地区的 CRECL 流行情况仍不明确,主要由于资源匮乏和监测体系不完善,缺乏统一的耐药菌监测网络和数据共享平台。

2.2 中国流行特征 2007 年,浙江省报告了我国首例携带 bla_{KPC-2} 基因的 CRECL 菌株,其由质粒介导传播,并伴随多重耐药性^[17]。这一发现标志着 bla_{KPC} 基因在我国 CRECL 中的流行开始,同时也引起了国内病原生物学界对 CRECL 耐药基因传播的高度重视。在我国,不同时间段和地区的 CRECL 菌株所携带的 CEG 类型也存在差异。

2.2.1 时间分布特征 在早期阶段(2008—2014 年),CEG 主要以 bla_{KPC-2}^[18]、bla_{IMP-1}^[19] 和 bla_{IMP-8}^[20] 基因为主,但这一时期的研究存在局限性,主要表现在研究菌株数量较少(通常每次研究不超过 10 株)。这一现象可能与当时监测技术和研究资源有限有关,导致对 CEG 的全面了解受到限制。

自 2015 年起,bla_{NDM-1} 基因检出率迅速升高,逐渐成为 CRECL 的主要耐药基因。在我国河南^[21]、宁夏^[22]、重庆^[23]等地区,bla_{NDM-1} 基因的检出率超过 60%,表明其在这些地区具有较高的流行率。此外,还出现了双基因共存的现象,如 bla_{NDM-1} 与 bla_{KPC-2}^[24]、bla_{NDM-1} 与 bla_{IMP-4} 共存^[25],这种现象提示了耐药基因的快速扩散和复杂的传播机制,也给临床治疗和公共卫生防控带来了更大的挑战。

自 2021 年起,CEG 的多样性进一步增加。新的耐药基因如 bla_{OXA-23}^[26]、bla_{OXA-48}^[27] 和 bla_{NDM-7}^[28] 等逐渐出现,且多个省份(如浙江^[29]、安徽^[30])均报告了高耐药率菌株,更令人担忧的是,还出现了与黏菌素耐药基因(mcr-9)共存的现象^[31]。这种多重耐药现象的出现,不仅增加临床治疗的难度,也提示了耐药基因传播的复杂性和多样性。

2.2.2 地域分布特征 中国不同地区的 CRECL 中 CEG 的流行分布呈现出显著的地域差异,反映了耐药基因在不同环境中的传播特点和演变趋势。

在浙江省这一高发地区,CEG 的多样性较高,bla_{KPC-2} 和 bla_{NDM-1} 基因长期共存。然而,近年来的研究显示,bla_{NDM} 基因在浙江地区的检出率已超过 70%^[32]。这一变化表明,尽管多种 CEG 基因型在该地区同时存在,但 bla_{NDM-1} 基因的流行率正在逐步上升,这可能与其较强的传播能力和适应性有关。相比之下,重庆地区的 CEG 流行特征则有所不同。bla_{NDM-1} 和 bla_{IMP-8} 基因在重庆地区高频出现,且该地是双基因菌株(如 bla_{NDM-1} + bla_{IMP-8})的主要发现地^[23]。这种双基因共存现象不仅增加了 CRECL 的耐药谱,也提示重庆地区耐药基因传播具有独特性,这可能与当地的医疗环境和抗菌药物使用模式密切相关。山东地区的耐药基因流行趋势也引人关注。

早期,山东地区的 CRECL 以 bla_{IMP} 基因为主,但近年来, bla_{NDM} 基因逐渐取代了 bla_{IMP} 基因,成为主导耐药基因。目前, bla_{NDM} 基因的占比已超过 80%^[28],这一变化与全国范围内 bla_{NDM} 基因的广泛传播密切相关,也反映了山东地区耐药基因传播路径的动态变化。此外,安徽^[30]和广东^[31]等地区也是以 $\text{bla}_{\text{NDM-1}}$ 基因为主导。近年来,宁夏^[22]、甘肃^[33]、青海^[34]等地区相继报告 $\text{bla}_{\text{NDM-1}}$ 和 $\text{bla}_{\text{OXA-48}}$ 基因共同流行,此现象提示耐药基因正从中东部地区扩散至中西部地区,可能与区域间的人员流动、医疗资源分配及抗菌药物使用习惯有关。

根据全国细菌耐药监测网的数据,在 31 个省市中, bla_{NDM} 基因(以 $\text{bla}_{\text{NDM-1}}$ 为主)的占比高达 83.38% (271/325),显示出 bla_{NDM} 基因在全国范围内的高流行率。此外, bla_{KPC} 、 bla_{IMP} 、 bla_{VIM} 基因共存现象也较为普遍^[35]。然而,该研究的局限性在于未统计全国各医疗机构临床分离的全部 CRECL,导致数据的全面性受到限制;同时,不同地区分离的菌株数量差异较大,例如,广东、海南和云南等地分离的菌株不足 5 株,导致研究结果的区域代表性不足。

综上所述,全球不同地区的 CRECL 所流行的 CEG 类型存在明显差异,反映了耐药基因传播的复杂性和动态性。尽管目前全球范围内细菌耐药监测提供了一定的数据支持,但其数据的局限性也提醒研究者在解读和应用时需谨慎。未来的研究应加强监测网络的覆盖,提高数据的准确性和代表性。

3 CRECL 的传播机制

近年来的研究表明,CRECL 感染的病例在医疗机构中持续上升,全球耐药性监测数据(2008—2018 年)显示,CRECL 的检出率约为 2.2%^[36],然而,2021 年,我国 CRECL 的检出率急剧上升至 12.1%^[37]。CRECL 所携带的 CEG 全球地区差异性受多重因素驱动,包括水平基因转移、克隆传播模式及环境-宿主交互作用等。

3.1 水平基因转移 耐药基因的水平转移是细菌耐药性扩散的主要原因之一,该机制使得耐药基因在同种或异种菌株间快速传播,加速耐药性扩散。

3.1.1 质粒介导的耐药传播 质粒作为可自主复制的可移动元件,是耐药基因水平传播的关键载体。研究发现,58% 的 CEG 被质粒携带,且这些质粒具备可移动性,显著增加细菌间基因转移的可能性。研究还发现,CRECL 中的 bla_{KPC} 、 bla_{NDM} 和 bla_{IMP} 等基因均可通过质粒接合方式水平转移至受体菌^[38]。这表明质粒接合是 CRECL 实现耐药性传播的一种普遍机制。此外,质粒不仅能传播耐药基因,还能招募耐药基因^[39]。

在 CRECL 携带的质粒中,以不相容性(Inc)质粒

IncHI2、IncHI2A 和 IncFII 较为常见^[2]。此外,在携带 CEG 的菌株中,IncHI2 和 IncHI2A 质粒的分布显著高于 CEG 阴性菌株,提示这些特定的质粒可能与 CEG 的传播有关。研究者发现, mcr-9/mcr-10 基因携带质粒与 $\text{bla}_{\text{NDM-1}}$ 基因携带质粒在阴沟肠杆菌中能稳定共存和共同传播,但在大肠埃希菌中却不兼容,这表明耐药基因的传播可能受到宿主细菌种类的影响^[31]。还有研究发现,IncFIK、IncA/C 和 IncN 类型质粒在 bla_{NDM} 基因转移过程中,常伴随着氟喹诺酮类抗菌药物耐药基因的共转移^[40],这一共转移现象使 CRECL 在耐药性传播方面具有明显优势,加速了耐药性的传播。

3.1.2 整合子介导的耐药传播 除质粒之外,耐药基因的传播还与其他可移动元件密切相关,如整合子、转座子和插入序列等。来自德国^[41]和中国^[42]等国家的研究表明,CEG 通常与多种可移动元件相连,这些元件的组合促进耐药基因的遗传多样性,并加速耐药基因在细菌间的传播。

整合子在细菌中能够通过位点特异性重组捕获和表达耐药基因盒,其介导的耐药基因转移效率显著高于插入序列等可移动元件^[39]。I 类整合子在阴沟肠杆菌中广泛存在,通常携带氨基糖苷类、磺胺类和 β -内酰胺类等耐药基因,通过捕获、整合不同的耐药基因盒,形成新的基因组合,从而增强细菌的耐药性和适应性^[43]。插入序列共同区(ISCR1)元件因其与 I 类整合子结构类似,可与 I 类整合子共同构成复杂 I 类整合子,从而更容易捕获耐药基因和播散耐药基因。研究发现, $\text{bla}_{\text{NDM-1}}$ 基因能够整合嵌入到 ISCR1 复合体中形成 $\text{bla}_{\text{NDM-1}}$ -ISCR1 元件,这种元件能够以自由形式转移至宿主体内其他菌株中,为 $\text{bla}_{\text{NDM-1}}$ 基因的传播提供一种新颖的机制^[44]。除了介导 $\text{bla}_{\text{NDM-1}}$ 的传播以外,整合子在 bla_{IMP} 和 bla_{VIM} 基因的传播中也起着重要作用。 bla_{VIM} 基因通常位于 I 类整合子内,每个 bla_{VIM} 基因变体都与一个或多个整合子相联。携带 bla_{VIM} 基因的整合子常嵌入接合性质粒(如 IncL/M 型)中,从而通过质粒接合实现不同菌株之间的水平传播^[45]。此外, bla_{IMP} 基因通常嵌入到质粒内转座子侧翼的 I 类(占主导地位)和 III 类整合子中^[46],这种结构为基因的水平传播提供有利条件。因此, bla_{VIM} 、 bla_{IMP} 基因通过与整合子结合并相互作用,可能为细菌提供一种更高效的耐药基因传播机制。

3.1.3 转座子与插入序列介导的耐药传播 转座子和插入序列作为细菌基因组中广泛存在的可移动元件,可通过转座、插入驱动细菌耐药性扩散。在 CRECL 中,转座子对耐药基因传播有显著作用。 bla_{KPC} 基因通常由 Tn4401 转座子介导传播,Tn4401 及其亚型以及携带该转座子的偶联质粒赋予了 bla_{KPC}

基因不同菌株和菌种间的水平传播能力^[47]。Tn4401 转座子有多个变体,不同变体在结构和功能上有所差异。例如智利^[48]报告了一个新型非 Tn4401 转座子元素(NTEbla_{KPC-IIe})携带 bla_{KPC} 基因的多物种爆发事件。目前研究发现,bla_{KPC-2} 基因可通过携带新型 Tn4401b 结构和 NTEbla_{KPC} 的 IncN 质粒从肺炎克雷伯菌传播到阴沟肠杆菌等肠杆菌中。NTEbla_{KPC-IIe} 上游的插入序列可通过增强转座子的转移效率,与转座子和质粒的协同作用,促进 bla_{KPC} 基因在不同菌种间传播。这一复杂的基因转移机制为耐药基因的扩散提供新的视角和挑战。对于 bla_{OXA-48} 基因的研究也揭示了转座子的重要作用。在大多数细菌中,bla_{OXA-48} 基因往往位于 Tn1999 转座子及其变体中,其中 Tn1999 转座子的一个新变体 Tn1999.7 显示出比其他变体更高的稳定性^[49]。这种稳定性可能促进 bla_{OXA-48} 基因的广泛传播。ACMAN 等^[50]分析 bla_{NDM} 基因的结构变异发现,bla_{NDM} 基因早在 1985 年便出现在 Tn125 转座子上,Tn125 转座子在早期 bla_{NDM} 基因的转移过程中发挥重要作用。该研究还揭示,bla_{NDM} 基因通常与多个插入序列和复合转座子(如 ISAbal25、IS3000、IS26、IS5、ISCR1、Tn3、Tn125、Tn3000 等)共同出现,这一多层次的转移机制加速 bla_{NDM} 基因的传播。此外,LUO 等^[51]研究发现,复合转座子在阴沟肠杆菌中频繁出现,携带多种耐药基因,促进耐药基因的横向转移。Tn125 和 IS26 等可移动元件通过频繁的转座活动,促进 bla_{NDM} 基因在不同质粒和宿主之间转移,这是其全球传播的重要机制。

3.2 克隆传播 医院是耐药菌株传播的高风险场所,医疗设备的交叉使用和医患之间的日常接触等都可能成为耐药菌株传播的潜在途径。研究表明,CRECL 的克隆传播并非由于毒力增强,而是通过适应医院环境及获取和传播耐药基因的能力得以实现^[52]。CRECL 在医院内的暴发通常由高度适应的克隆株主导,这些克隆株在医院环境中具有强大的传播能力和耐药性。在全球范围内,序列型(ST78)、ST171 和 ST177 是 CRECL 的主要流行克隆株,其中 ST78 克隆株可通过单核苷酸多态性积累,从而增强宿主适应性^[52]。日本曾报告一起由 ST78 型产 IMP 酶的 CRECL 引发的医院内感染暴发事件^[46]。在中国,也有多起由 ST171 和 ST177 型 CRECL 克隆株引起的克隆传播事件^[53],甚至出现同时携带 bla_{NDM-1} 和 mcr-9 基因的高风险国际克隆型 ST78 的传播^[54]。

目前,大多数研究聚焦于高流行克隆株(如 ST78、ST171)的暴发机制,却忽视低丰度克隆株通过微进化获得适应性优势,最终引发耐药基因的扩散和医院内感染的潜在风险。例如,欧洲曾报道由携带

bla_{NDM} 基因的 ST182 型 CRECL 克隆株引起的规模庞大的暴发流行事件^[55]。在法国也曾有一起由携带 bla_{NDM-1} 基因的 ST1740 型 CRECL 克隆株引起的传播事件,该克隆株在传播过程中通过水平基因转移获得额外的 bla_{VIM-4} 或 bla_{IMP-13} 基因^[56]。这一现象表明,在克隆传播过程中,细菌能够通过水平基因转移获得新的耐药基因,进一步加剧耐药性的扩散问题。然而,迄今为止,研究常常将耐药性归因于水平基因转移或克隆传播,但对低丰度克隆株通过染色体突变(如外膜孔蛋白调控基因)或质粒稳定性优化逐步适应宿主微环境的机制尚未充分研究。

3.3 环境与动物-人类界面传播 CRECL 的全球流行不仅限于临床环境,其耐药基因(如 bla_{NDM}、bla_{KPC} 等)通过环境与动物-人类界面的复杂网络持续扩散已成为公共卫生的重要挑战。

医院废水是 CRECL 耐药基因从临床向环境释放的关键节点。一项来自墨西哥的研究显示,在医院废水中分离出的 243 株菌株中,高达 46.9% 的菌株携带 CEG,且通过质粒接合实验证实 CEG 能在不同菌种之间水平转移^[57]。尽管该研究提示废水作为基因交换环境的潜力,然而并未与医院内感染病例进行直接关联分析。医院废水储源对医院内感染的实际作用仍需进一步验证。

除了医院污水,自然环境和食品链也可能是 CEG 传播的重要途径。农业活动,尤其是集约化养殖,对 CEG 扩散的作用不容忽视。在越南养殖场的对虾中分离出携带 bla_{IMP-1} 基因的 CRECL,通过全基因组测序确认其耐药基因位于一种涉及 Xer 重组酶的整合移动元件(EcloIMEX-7)上,提示其有水平转移的风险^[58]。然而,具体的传播机制仍不完全明确。在我国黑龙江省一个鸡场病鸡的粪便中发现携带 bla_{NDM-1} 基因的 CRECL。该菌株的 IncHI5 质粒同时携带多个耐药基因及重金属抗性基因。更令人担忧的是,该菌株的 bla_{NDM-1} 基因能电转化到大肠杆菌中,并且能在无抗菌药物选择压力下稳定维持^[59]。在食源性动物中检出不同类型 CEG 是一个令人担忧的问题,因为食品链是耐药基因入侵人体的直接通道。四川成都的一项研究分析了鸡和猪从育种到屠宰再到销售的整个链条,发现携带 bla_{NDM} 基因的菌株在该过程中通过 IncX3 质粒持续扩散^[60],且学校食堂猪肉样本的 bla_{NDM} 阳性率高达 63.11%。该研究进一步分析动物和人类的 bla_{NDM} 基因组发现,22.9% 的 ST 是动物和人类共有的。然而,该研究仍存在局限性,无法模拟自然环境中的传播过程,未能阐明这种共有的 ST 是否直接导致临床感染率上升,也未能深入探讨其对治疗结局的影响。

当前的研究多数依赖基因组相关性分析,缺乏直

接证据(如标记菌株追踪)证明耐药基因从环境或动物到人类的完整传播链。因此,未来的研究应构建多界面一体化监测网络,结合单细胞测序与荧光标记等技术,实时追踪耐药基因的流动,阐明环境与食物链中的传播动力学。

4 小结与展望

CRECL 由于其携带的多种耐药基因,已成为全球公共卫生的重大威胁。未来的研究需要加强对环境和动物源传播途径的监测,结合基因组学、生态学和临床医学,构建更加综合的防控体系。开发人工智能模型,整合环境、抗菌药物使用等因素预测传播风险,利用现代技术手段,如基于成簇规律间隔短回文重复及相关蛋白系统(CRISPR-Cas)的质粒消除策略,为全球抗菌药物耐药性危机提供可持续的解决方案。

参考文献

[1] MA J, SONG X, LI M, et al. Global spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; epidemiological features, resistance mechanisms, detection and therapy[J]. Microbiol Res, 2023, 266:127249.

[2] HU J, LI J, LIU C, et al. Molecular characteristics of global β -lactamase-producing Enterobacter cloacae by genomic analysis[J]. BMC Microbiol, 2022, 22(1):255.

[3] YIGIT H, QUEENAN A M, ANDERSON G J, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of Klebsiella pneumoniae [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45(4):1151-1161.

[4] CASTANHEIRA M, DESHPANDE L M, MATHAI D, et al. Early dissemination of NDM-1- and OXA-181-producing Enterobacteriaceae in Indian hospitals: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2006–2007[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(3):1274-1278.

[5] DAS S, MALLICK A, BARIK M, et al. The emergence of clonally diverse carbapenem-resistant Enterobacter cloacae complex in West Bengal, India; a dockyard of β -lactamases periling nosocomial infections[J]. Int Microbiol, 2024, 27(4):1023-1033.

[6] YAIKHAN T, SINGKHAMANAN K, LUENGLUSON-TIGIT P, et al. Genomic analysis of Enterobacter cloacae complex from Southern Thailand reveals insights into multidrug resistance genotypes and genetic diversity[J]. Sci Rep, 2025, 15(1):4670.

[7] HARA Y, IGUCHI M, TETSUKA N, et al. Multicenter survey for carbapenemase-producing Enterobacterales in central Japan[J]. Nagoya J Med Sci, 2022, 84(3):630-639.

[8] ANNAVAJHALA M K, GOMEZ-SIMMONDS A, UHLEMANN A C. Multidrug-resistant Enterobacter cloacae

complex emerging as a global, diversifying threat [J]. Front Microbiol, 2019, 10:44.

[9] YAO Y, IMIRZALIOGLU C, FALGENHAUER L, et al. Plasmid-mediated spread of carbapenem resistance in Enterobacterales: a three-year genome-based survey[J]. Antibiotics (Basel), 2024, 13(8):682.

[10] European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenem-resistant enterobacterales; third update [M]. ECDC; Stockholm, 2025.

[11] KARLSSON M, LUTGRING J D, ANSARI U, et al. Molecular characterization of carbapenem-resistant Enterobacterales collected in the United States [J]. Microb Drug Resist, 2022, 28(4):389-397.

[12] BOYD D A, MATASEJE L F, DAVIDSON R, et al. Enterobacter cloacae complex isolates harboring bla(NMC-A) or bla(IMI)-type class A carbapenemase genes on novel chromosomal integrative elements and plasmids[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(5):e02578-02516.

[13] SANTOS DA COSTA B, PEIXOTO R S, DA CONCEIÇÃO NETO O C, et al. Polymyxin resistance in Enterobacter cloacae complex in Brazil: phenotypic and molecular characterization [J]. Braz J Microbiol, 2024, 55(4):3541-3550.

[14] FALCO A, GUERRERO D, GARCÍA I, et al. Molecular characterization of KPC-2-producing enterobacter cloacae complex isolates from Cali, Colombia [J]. Antibiotics (Basel), 2021, 10(6):694.

[15] ASLAN A T, PATERSON D L. Epidemiology and clinical significance of carbapenemases in Australia: a narrative review[J]. Intern Med J, 2024, 54(4):535-544.

[16] PEROVIC O, ISMAIL H, QUAN V, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in patients with bacteraemia at tertiary hospitals in South Africa, 2015 to 2018[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2020, 39(7):1287-1294.

[17] 蔡加昌, 周宏伟, 陈功祥, 等. KPC-2 型碳青霉烯酶合并外膜蛋白缺失引起阴沟肠杆菌对碳青霉烯类抗生素耐药 [C]//浙江大学医学院附属第二医院检验科细菌室. 2007 年浙江省医学检验学学术年会论文汇编. 杭州: 浙江大学医学院附属第二医院, 2007:576-580.

[18] 宋景秋, 戴蕾, 陶月. 耐亚胺培南的阴沟肠杆菌碳青霉烯酶基因检测及同源性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(1):75-76.

[19] CHEN L R, ZHOU H W, CAI J C, et al. Detection of plasmid-mediated IMP-1 metallo-beta-lactamase and quinolone resistance determinants in an ertapenem-resistant Enterobacter cloacae isolate[J]. J Zhejiang Univ (Sci B), 2009, 10(5):348-354.

[20] 莫春花. 阴沟肠杆菌碳青霉烯耐药机制及分子流行病学研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2014.

[21] LIU C, QIN S, XU H, et al. New delhi metallo- β -lactamase 1 (NDM-1), the dominant carbapenemase detected

- in carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* from Henan Province, China[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0135044.
- [22] SHI Z, ZHAO H, LI G, et al. Molecular characteristics of carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* in Ningxia Province, China[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 94.
- [23] JIA X, DAI W, MA W, et al. Carbapenem-resistant *E. cloacae* in Southwest China: molecular analysis of resistance and risk factors for infections caused by NDM-1-producers[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 658.
- [24] WU W, FENG Y, CARATTOLI A, et al. Characterization of an *Enterobacter cloacae* strain producing both KPC and NDM carbapenemases by whole-genome sequencing[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(10): 6625-6628.
- [25] HU K, ZENG L, ZHANG J, et al. Antibiotic susceptibility and molecular analyses of clinical *Enterobacter cloacae* isolates in Eastern Heilongjiang Province, China[J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(3): 1211-1219.
- [26] LIU S, HUANG N, ZHOU C, et al. Molecular mechanisms and epidemiology of carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* complex isolated from Chinese patients during 2004-2018[J]. *Infect Drug Resist*, 2021, 14: 3647-3658.
- [27] 顾全, 柳朔怡, 韩素桂, 等. 我院耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌耐药机制与同源性分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2022, 29(9): 1501-1506.
- [28] HU S, XIE W, CHENG Q, et al. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* complex in a tertiary hospital in Shandong, China[J]. *BMC Microbiol*, 2023, 23(1): 177.
- [29] LIU S, FANG R, ZHANG Y, et al. Characterization of resistance mechanisms of *Enterobacter cloacae* complex co-resistant to carbapenem and colistin[J]. *BMC Microbiol*, 2021, 21(1): 208.
- [30] 田昕. 产 NDM-1 酶阴沟肠杆菌耐药分子特性及相关毒力研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2024.
- [31] XU T, XUE C X, CHEN Y, et al. Frequent convergence of *mcr-9* and carbapenemase genes in *Enterobacter cloacae* complex driven by epidemic plasmids and host incompatibility[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1): 1959-1972.
- [32] 岑叶平, 常燕子, 于纪棉, 等. 宁波地区某医院 2012—2022 年耐碳青霉烯阴沟肠杆菌的临床分布及碳青霉烯酶种类变迁[J]. *中国热带医学*, 2025, 25(1): 95-102.
- [33] 刘志武, 张甜甜, 徐腾飞, 等. 某医院 2020—2021 年 CRE 耐药性及碳青霉烯酶基因分析[J]. *中国抗生素杂志*, 2023, 48(7): 806-812.
- [34] 何轶群, 扎拉加, 李娟, 等. 青海省碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌的分子流行病学分析[J]. *检验医学与临床*, 2024, 21(22): 3352-3358.
- [35] 全国细菌耐药监测网. 全国碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌(除外肺炎克雷伯菌)对抗菌药物的敏感性、耐药机制和分子特征[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2024, 24(5): 537-544.
- [36] ROSSOLINI G M, BOCHENSKA M, FUMAGALLI L, et al. Trends of major antimicrobial resistance phenotypes in enterobacterales and gram-negative non-fermenters from ATLAS and EARS-net surveillance systems: Italian *vs.* European and global data, 2008—2018[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2021, 101(4): 115512.
- [37] 闫少珍, 孙自镛, 陈中举, 等. 2015—2021 年 CHINET 临床分离肠杆菌属细菌耐药性变迁[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2024, 24(3): 309-317.
- [38] 沈芳, 全晶晶, 刘炉香, 等. 碳青霉烯耐药肠杆菌目细菌耐药性及耐药传播机制研究[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2021, 41(9): 679-686.
- [39] WANG X, ZHANG H, YU S, et al. Inter-plasmid transfer of antibiotic resistance genes accelerates antibiotic resistance in bacterial pathogens[J]. *ISME J*, 2024, 18(1): wrad032.
- [40] MITRA S, MUKHERJEE S, NAHA S, et al. Evaluation of co-transfer of plasmid-mediated fluoroquinolone resistance genes and *bla*(NDM) gene in Enterobacteriaceae causing neonatal septicemia[J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2019, 8: 46.
- [41] YAO Y, FALGENHAUER L, REZAZADEH Y, et al. Predominant transmission of KPC-2 carbapenemase in Germany by a unique IncN plasmid variant harboring a novel non-transposable element NTE (KPC)-Y[J]. *Microbiol Spectr*, 2024, 12(1): e0256423.
- [42] 王安阁, 王爽, 刘璐, 等. 山东省潍坊市农村居民耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌耐药基因特征及核心基因组特征分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2024, 58(1): 48-55.
- [43] HALDER G, CHAUDHURY B N, MANDAL S, et al. Whole genome sequence-based molecular characterization of blood isolates of carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* complex from ICU patients in Kolkata, India, during 2017—2022: emergence of phylogenetically heterogeneous *Enterobacter hormaechei* subsp. *xiangfangensis* [J]. *Microbiol Spectr*, 2024, 12(4): e0352923.
- [44] RUI Y, LU W, LI S, et al. Integrins and insertion sequence common region 1 (ISCR1) of carbapenem-non-susceptible Gram-negative bacilli in fecal specimens from 5000 patients in southern China[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 52(5): 571-576.
- [45] BONNIN R A, GIRLICH D, JOUSSET A B, et al. Genomic analysis of VIM-2-producing *Enterobacter hormaechei* subsp. *steigerwaltii* [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2021, 57(3): 106285.
- [46] HARADA S, AOKI K, OHKUSHI D, et al. Institutional outbreak involving multiple clades of IMP-producing *Enterobacter cloacae* complex sequence type 78 at a cancer center in Tokyo, Japan[J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1): 289.

[47] BORALLI C, PAGANINI J A, MENESES R S, et al. Dissemination of IncQ1 plasmids harboring NTE(KPC)-IId in a Brazilian hospital[J]. *Microorganisms*, 2025, 13(1): 180.

[48] WOZNIAK A, FIGUEROA C, MOYA-FLORES F, et al. A multispecies outbreak of carbapenem-resistant bacteria harboring the bla(KPC) gene in a non-classical transposon element[J]. *BMC Microbiol*, 2021, 21(1):107.

[49] SATTLER J, TSVETKOV T, STELZER Y, et al. Emergence of Tn1999, 7, a new transposon in bla(OXA-48)-harboring plasmids associated with increased plasmid stability[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2022, 66(11): e0078722.

[50] ACMAN M, WANG R, VAN DORP L, et al. Role of mobile genetic elements in the global dissemination of the carbapenem resistance gene bla(NDM) [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):1131.

[51] LUO X, YIN Z, ZENG L, et al. Chromosomal integration of huge and complex bla(NDM)-carrying genetic elements in Enterobacteriaceae[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11:690799.

[52] GOMEZ-SIMMONDS A, ANNAVAJHALA M K, WANG Z, et al. Genomic and geographic context for the evolution of high-risk carbapenem-resistant Enterobacter cloacae complex clones ST171 and ST78[J]. *mBio*, 2018, 9(3):e00542-00518.

[53] ZENG Z, WEI Y, YE C, et al. Carbapenem-resistant Enterobacter cloacae complex in Southwest China: molecular characteristics and risk factors caused by NDM producers [J]. *Infect Drug Resist*, 2024, 17:1643-1652.

[54] LI X, WANG Q, HUANG J, et al. Clonal outbreak of NDM-1-producing Enterobacter hormaechei belonging to high-risk international clone ST78 with the coexistence of tmexCD2-toprJ2 and mcr-9 in China[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2023, 61(6):106790.

[55] GARTZONIKA K, POLITI L, MAVROIDI A, et al. High prevalence of clonally related ST182 NDM-1-producing Enterobacter cloacae complex clinical isolates in Greece [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2023, 62(1): 106837.

[56] REZZOUG I, EMERAUD C, RODRIGUEZ C, et al. Regional dissemination of NDM-1 producing Enterobacter hormaechei ST1740, with a subset of strains co-producing VIM-4 or IMP-13, France, 2019 to 2022 [J]. *Euro Surveill*, 2024, 29(11):2300521.

[57] DURAN-BEDOLLA J, TÉLLEZ-SOSA J, BOCANEGRA-IBARIAS P, et al. Citrobacter spp. and Enterobacter spp. as reservoirs of carbapenemase bla(NDM) and bla(KPC) resistance genes in hospital wastewater[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2024, 90(8):e0116524.

[58] BROUWER M, RAPALLINI M, GEURTS Y, et al. Enterobacter cloacae complex isolated from shrimps from vietnam carrying bla(IMI-1) resistant to carbapenems but not cephalosporins [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(7):e00398-00318.

[59] ZHU Y, LIU W, SCHWARZ S, et al. Characterization of a bla_{NDM-1}-carrying IncHI5 plasmid from Enterobacter cloacae complex of food-producing animal origin [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2020, 75(5):1140-1145.

[60] FU B, XU J, YIN D, et al. Transmission of bla(NDM) in Enterobacteriaceae among animals, food and human [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2024, 13(1):2337678.

(收稿日期:2025-02-02 修回日期:2025-07-20)

(上接第 2625 页)

基质金属蛋白酶-16、自噬相关基因 5 和自噬相关基因 7 的表达及其与肺功能的相关性[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(9):35-39.

[20] 胡小敏, 王燕, 程旭敏, 等. miR-153-5p 靶向基质金属蛋白酶-16 对胃癌细胞增殖、迁移及侵袭的影响[J]. *中国生物制品学杂志*, 2022, 35(12):1449-1457.

[21] 刘盛权, 李琳, 龙俊蓉, 等. 硫化氢通过下调 MMP-11 和 MMP-16 改善高甲状腺素诱导的大鼠心肌纤维化[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(20):4985-4987.

[22] JIANG Y, GUO X, QIN J. Silencing of cirHIPK3 hampers platelet-derived growth factor-induced proliferation and migration in airway smooth muscle cells through the miR-375/MMP-16 axis[J]. *Cytotechnology*, 2021, 73(4): 629-642.

[23] HAYSEN H, CIRES-DROUET R, ENGLUM B, et al. Systematic review of venous thromboembolism risk categories derived from Caprini score[J]. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2022, 10(6):1401-1409.

[24] MAY B M, PIMENTEL M, ZIMERMAN L I, et al. GDF-15 as a biomarker in cardiovascular disease[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2021, 116(3):494-500.

[25] 贾静, 刘江波, 冉倩. 血清 GDF15、IMA、Copeptin 水平联合检测急性冠脉综合征患者 PCI 术后心肌损伤的诊断效能[J]. *实验与检验医学*, 2023, 41(2):207-209.

[26] 张黎然, 刘媛, 王珍子. GDF15、miR-122、AFP 和 PIVKA-II 联合评估在 HBV 感染肝硬化患者肝细胞癌发生风险中的预测价值[J]. *临床和实验医学杂志*, 2024, 23(2): 121-126.

[27] SAWALHA K, NORGARD N B, DREES B M, et al. Growth differentiation factor 15 (GDF-15), a new biomarker in heart failure management[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2023, 20(4):287-299.

(收稿日期:2025-02-12 修回日期:2025-07-11)