

## 肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类的耐药机制与危险因素

杨柳 张智洁 秦晓松\*

(中国医科大学附属盛京医院检验科, 沈阳 110004)

**摘要:** 肺炎克雷伯菌是一种重要的院内以及社区感染的病原菌。近年来, 随着碳青霉烯类抗生素的广泛应用, 碳青霉烯类耐药的肺炎克雷伯菌株(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)显著增加, 尤其是产KPC型碳青霉烯酶的ST258型肺炎克雷伯菌已经在全球范围内传播, 严重威胁人类健康, 给临床治疗带来巨大困难与挑战。CRKP有多种耐药机制, 包括碳青霉烯酶的产生、细菌孔蛋白丢失或者数量减少、主动外排系统活跃等。因此, 研究CRKP对碳青霉烯类药物的耐药机制与危险因素是解决其耐药问题并指导临床用药的重要途径。本篇文章对CRKP的耐药机制、KPC型碳青霉烯酶的基因传播、定植的危险因素进行综述, 旨在加强临床对CRKP的了解及为临床合理用药提供依据。

**关键词:** 肺炎克雷伯菌; 碳青霉烯类抗生素; 耐药机制; 危险因素

**中图分类号:** R978.1 **文献标志码:** A

## Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: Resistant mechanisms and risk factors

Yang Liu, Zhang Zhi-jie and Qin Xiao-song

(Clinical Laboratory Department, Shengjing Hospital of China Medical University, Shengyang 110004)

**Abstract** *Klebsiella pneumoniae* (KPN) is one of the most important pathogens responsible for nosocomial and community infections. In recent years, with the wide application of carbapenem antibiotics, the detection ratio of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) has increased obviously. Carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* has spread all over the world, especially KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* associated with a multilocus sequence type (ST), ST258. CRKP has posed a significant threat to global public health. The KPN resistance to carbapenems has several mechanisms, including the production of carbapenemases, the loss or reduction of bacterial porin, the activation of efflux pump, and so on. Thus, to study the mechanism of CRKP resistance to carbapenems and epidemiology is an important way to solve the problem of drug resistance and to guide clinical medication. The aim of this review is to describe the mechanisms of carbapenem-resistance in *Klebsiella pneumoniae* and the risk factors of colonization to enhance the understanding of CRKP and to provide basis for reasonable use of drugs in clinical practice.

**Key words** *Klebsiella pneumoniae*; Carbapenem antibiotics; Resistant mechanism; Risk factors

肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, KPN)为革兰阴性肠杆菌科细菌, 常寄居于人体上呼吸道和肠道, 为条件致病菌, 是医院感染的重要致病菌之一。由于超广谱 $\beta$ -内酰胺酶(extended spectrum  $\beta$  lactamases, ESBLs)的产生, 肺炎克雷伯菌对许多

一线、二线抗菌药物以及临床广泛使用的 $\beta$ -内酰胺类抗生素表现出高水平的耐药性<sup>[1]</sup>。碳青霉烯类抗生素具有抗菌谱广、抗菌活性强、对ESBLs稳定等特点, 被认为是治疗革兰阴性菌感染的最后一道防线。然而, 随着碳青霉烯类抗生素的使用增加, 碳

收稿日期: 2017-03-22

作者简介: 杨柳, 女, 生于1992年, 在读硕士研究生, 主要从事临床微生物检验和细菌耐药研究, E-mail: 550221738@qq.com

\*通讯作者, E-mail: qinxiaosongsy@126.com

青霉烯类的耐药现象也不断增多。第一株产碳青霉烯酶的肠杆菌科细菌报道于1993年<sup>[2]</sup>,为阴沟肠杆菌。此后,大量不同类型碳青霉烯酶被检测出。近年来,碳青霉烯耐药的肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE)已经在世界范围内传播,碳青霉烯耐药的肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)作为临床常见分离的病原菌之一,常导致严重的血流感染、腹腔内感染、尿路感染等。因此,本篇文章对CRKP的耐药机制、定植的危险因素进行综述,旨在加强临床对CRKP的了解及为临床合理用药提供依据。

## 1 碳青霉烯类耐药机制

肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素的耐药机制有很多<sup>[3]</sup>,包括碳青霉烯酶的产生、由孔蛋白丢失或者数量减少导致的细菌外膜渗透性改变、主动外排系统活跃结合高产量的AmpC酶或者ESBLs、细菌生物膜的产生以及细菌对药物的修饰机制。其中,最为重要的耐药机制为碳青霉烯酶的产生。

### 1.1 碳青霉烯酶

碳青霉烯酶分类方式主要有两种,一种是根据氨基酸序列(ambler)分类将 $\beta$ -内酰胺酶分为A、B、C、D四类,其中A、B和D三类具有水解碳青霉烯类活性的酶被称为碳青霉烯酶,A和D类为丝氨酸酶,B类酶需要二价锌离子的存在以保持活性,称为金属酶。另一种是根据酶作用底物和抑制剂特点(bush-jacoby)分类,将 $\beta$ -内酰胺酶分为1、2、3群,1群为丝氨酸头孢菌素酶;2群为丝氨酸 $\beta$ -内酰胺酶,包括青霉素酶、广谱酶、超广谱酶和部分碳青霉烯酶;3群为金属 $\beta$ -内酰胺酶(metallo- $\beta$ -lactamases, MBLs)<sup>[4]</sup>。

#### 1.1.1 A类碳青霉烯酶

A类碳青霉烯酶部分可被克拉维酸和三唑巴坦抑制,分为KPC、GES、SME、IMI和NMC等,其中产KPC型碳青霉烯酶最多<sup>[5]</sup>,是肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素最常见的耐药机制。KPC型酶可水解几乎所有 $\beta$ -内酰胺类抗生素,包括碳青霉烯类、头孢菌素类和氨基糖苷类等。KPC-1(之后被证明与KPC-2相同)最早于20世纪90年代后期在美国北卡罗莱纳州的一株肺炎克雷伯菌中发现<sup>[6]</sup>,随后在美国纽约地区多家医院发现许多产KPC型酶的肠杆菌科细菌<sup>[7]</sup>。至今已发现大于20种KPC亚型,但是KPC-2和KPC-3仍然是分离出的最常见的亚型<sup>[8]</sup>。产KPC酶的肺炎克雷伯菌在世界许多地区流行,如美国东北部、哥伦比

亚、意大利、希腊、以色列和中国等<sup>[9]</sup>。2006年我国首次分离到产KPC酶肺炎克雷伯菌<sup>[10]</sup>,其为院内获得性感染的主要致病菌之一,包括尿路感染、败血症、肺炎或腹腔内感染等,但是不常见于社区获得性感染。

#### 1.1.2 B类碳青霉烯酶

B类碳青霉烯酶即为MBLs<sup>[11]</sup>包括NDM、VIM和IMP型酶。MBLs的活性位点有锌离子,可灭活除氨基糖苷类外所有 $\beta$ -内酰胺类抗生素,且可被金属螯合物如EDTA等抑制,不被克拉维酸抑制。MBLs主要见于亚洲地区,尤其是新德里金属 $\beta$ -内酰胺酶(the New Delhi metallo- $\beta$ -lactamases, NDM)。2009年,在一个在印度旅游的尿路感染的瑞典患者体内首先发现 $bla_{NDM-1}$ <sup>[12]</sup>,为肺炎克雷伯菌感染。随后在印度和巴基斯坦等国家发现NDM-1型酶介导的碳青霉烯耐药菌株的传播<sup>[13]</sup>。目前,由NDM-1介导的碳青霉烯耐药的肠杆菌科细菌在我国鲜有报道<sup>[14]</sup>。多数产NDM-1型耐药菌株在旅行回国者发现并传播,因此,对于在高风险地区旅行的回国者应进行耐药菌株检测,以便及时控制耐药细菌的进一步传播扩散。1999年,意大利学者在铜绿假单胞菌中首次发现VIM型酶<sup>[15]</sup>,此后,产VIM型酶肺炎克雷伯菌主要见于意大利和希腊等国家,IPM型酶主要见于中国、日本和澳大利亚等国家<sup>[16]</sup>。

#### 1.1.3 D类碳青霉烯酶

在肺炎克雷伯菌中发现的D类碳青霉烯酶仅为OXA-48型酶及其变异型。OXA-48型酶可有效水解窄谱 $\beta$ -内酰胺类抗生素,如青霉素,对广谱头孢菌素及碳青霉烯类抗生素水解能力较弱<sup>[17]</sup>。2001年,OXA-48型酶首次在一位肺炎克雷伯菌感染的土耳其患者体内分离出<sup>[18]</sup>。其后在土耳其广泛传播。因OXA-48型酶对多种抗生素敏感,遂至今未引起高度重视,因其很难被检测到,有学者称之为“幽灵的威胁”<sup>[19]</sup>。然而,当OXA-48型酶联合其他耐药机制如孔蛋白缺失或者产ESBLs等时,往往表现出高水平的耐药性<sup>[20]</sup>。因此,实验室对OXA-48型酶仍然不能小觑,应加强对此酶的筛查与检测。

### 1.2 孔蛋白缺失或表达下降与碳青霉烯类耐药的联系

除了产碳青霉烯酶之外,孔蛋白缺失或表达降低也是碳青霉烯类耐药的重要机制。碳青霉烯类抗生素通过外膜孔道蛋白进入细菌周质间隙并与相应蛋白结合而发挥抗菌作用。当孔蛋白缺失或表达下

调时,碳青霉烯类抗生素不能通过孔蛋白进入菌体,从而产生耐药性<sup>[21]</sup>。肺炎克雷伯菌外膜主要与耐药性相关的孔道蛋白有3个,分别是OmpK35、OmpK36和OmpK37。OmpK35和OmpK36这两个孔蛋白主要在抗生素进入细胞的过程中起作用,而OmpK37一般不表达或表达量极少,被认为是休眠的孔道蛋白,只有当OmpK35和OmpK36缺失时,其表达上调<sup>[22]</sup>。研究发现<sup>[23]</sup>,仅有孔蛋白缺失并不能引起肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素耐药,仅能降低其对亚胺培南等的敏感性。只有合并了其他耐药机制时才表达出对碳青霉烯类抗生素高水平的耐药性,其中最常见的机制为产高水平的ESBLs或AmpC酶。

### 1.3 主动外排泵系统

细菌的外排泵可将进入细菌的抗菌药物主动排出菌体外,使菌体内抗菌药物浓度下降,从而产生耐药性。肺炎克雷伯菌最主要的外排系统是AcrAB-TolC外排泵,该系统主要由外膜通道蛋白、周质蛋白和药物转运子组成,它可以通过能量的消耗将肺炎克雷伯菌内的抗菌药物泵出<sup>[24]</sup>。有报道指出<sup>[25]</sup>,主动外排泵产生的耐药性与细菌外膜的通透性有关,当外排泵对碳青霉烯类抗生素的外排速度超过抗生素通过细菌外膜进入菌体的速度时,则表现出耐药,反之则对该药物仍保持敏感性。

## 2 KPC型碳青霉烯酶的基因传播与ST258肺炎克雷伯菌

KPC酶基因(*bla*<sub>KPC</sub>)的传播可由多种分子机制介导,先由小型基因元件(如转座子,整合子和插入序列等)携带并将经过包装的基因转移至适当的运输工具(如可接合质粒)中,然后给予参与这种连接的供体与受体一个适合生存的环境(如胃肠道),经质粒的水平转移或克隆传播,最终导致耐药菌株的有效传播<sup>[26]</sup>。具有*bla*<sub>KPC</sub>的肺炎克雷伯菌(KPC-Kp)在国际上的传播与一个主要的多位点序列分型(multilocus sequence typing, MLST)ST258及其变异型有关<sup>[27]</sup>。ST258在世界上很多国家广泛传播,目前,ST258分别占美国和以色列KPC-Kp暴发感染的77%和90%<sup>[28-29]</sup>。因此,这种现象引起广泛讨论,普遍认为ST258及其变异型的传播可能是由于质粒或是基因元件的作用、ST258肺炎克雷伯菌本身的特征,或是仍存在其他耐药因素等共同引起。

### 2.1 *bla*<sub>KPC</sub>的特点

*bla*<sub>KPC</sub>最常位于转座子Tn4401上,Tn4401共10kb长,属于Tn3家族,两侧是39kb长的不完全反向重

复序列,还包括1个Tn3转座酶基因、1个Tn3解离酶基因和2个插入序列(IS)—ISKpn6和ISKpn7<sup>[3]</sup>。目前,Tn4401有5个亚型,不同的亚型由不同类型的质粒携带<sup>[3]</sup>。Tn4401的两侧常有一个靶位点重复序列(target site duplication, TSD),作为Tn4401整合成功的标志。有研究表明<sup>[30]</sup>,在体外模型中,含有TSD的Tn4401具有活跃的转座能力且不受靶点特异性限制。Tn4401与*bla*<sub>KPC</sub>或者其他耐药基因的这种关联为碳青霉烯酶的有效传播提供了平台,甚至无需碳青霉烯类抗生素的选择作用<sup>[3]</sup>。国内有研究<sup>[31]</sup>运用RNA干扰技术探讨*bla*<sub>KPC</sub>的表达与碳青霉烯类耐药的关系,得出双链小RNA(SiRNA)虽然能在RNA水平上抑制*bla*<sub>KPC</sub>的表达,但对产KPC-2型酶菌株的碳青霉烯类耐药的影响并不明显,证明碳青霉烯类耐药原因除产生碳青霉烯酶外可能还存在其他耐药机制,但对于此项研究技术仍需进一步完善。也有研究发现<sup>[32]</sup>,*bla*<sub>KPC</sub>单独存在时对碳青霉烯类抗生素耐药水平较低,同时存在其他耐药机制如联合孔蛋白缺失或细菌主动外排泵活跃且高产ESBLs等酶时耐药水平会大幅上升。因此,我们不难得出碳青霉烯类耐药是多种因素共同作用的结果。

### 2.2 质粒的分类与作用

*bla*<sub>KPC</sub>常由质粒携带,质粒可根据其不相容性(incompatibility, Inc)分为不同类型,如IncA/C、FIA、FII、N和R等。质粒可通过接合的方式在细菌间水平转移耐药基因,这种具有获取耐药基因倾向以及具有能够在肠杆菌科细菌间快速传播能力的质粒被称为“感染性耐药质粒”。感染性耐药质粒又可分为宽宿主范围质粒和窄宿主范围质粒,前者多为IncN和A/C等,后者多为IncF等<sup>[33]</sup>。*bla*<sub>KPC</sub>常位于IncF型质粒<sup>[34]</sup>。质粒对细菌耐药性的产生起着至关重要的作用,质粒与细菌共同进化,通过基因的点突变,缺失和插入的积累为细菌提供更快的进化方式<sup>[3]</sup>;质粒可以为不同细菌提供功能完整的基因,来帮助细菌适应极端条件和艰难环境<sup>[35]</sup>;质粒包含不同毒力和耐药基因,是耐药细菌成功传播的重要原因<sup>[36]</sup>;某些质粒还具有分离后杀伤细菌效应与细菌成瘾机制,来确保它们自身的生存与传播<sup>[37]</sup>。

### 2.3 ST258型肺炎克雷伯菌

如前所述,ST258型肺炎克雷伯菌在世界范围内流行,ST258可分为两个分化枝,分别为clade I和clade II<sup>[38]</sup>,clade II由ST11和ST442的基因组合而成,

其中80%基因来源于ST11, 20%基因来源于ST442, ST11为ST258的一个单基因座变异型, 这说明ST258 clade II是ST11和ST442基因重组而产生的杂交株。Clade I与clade II的基因有215kb区域不同, 这个区域的遗传物质用来编码荚膜多糖的生物合成基因(capsule polysaccharide biosynthesis, cps), 这是ST258一个重要的毒力因素, 可加速细菌的进化并使其多样化。而后发现ST258 clade I的cps区域与ST42完全相同, 从而得出clade I是由clade II进化而来, 即ST42的cps区域与ST258 clade II的基因重组而产生clade I。clade I主要含有KPC-2, clade II主要含有KPC-3, 两个进化枝所包含的质粒最常见的为Inc F<sup>[38]</sup>。

ST258型肺炎克雷伯菌之所以全球传播, 除了含有感染性质粒和耐药基因之外, 菌株本身仍具有很多优势特征<sup>[39]</sup>, 如生存和繁殖能力强, 可在极端环境中存活; 黏附能力强, 可黏附在人体和生态环境表面, 如地表水、污水、土壤等; ST258可与其他细菌交换耐药基因和毒力基因并且可垂直或水平传播耐药基因; ST258的染色体基因组含有整合接合元件ICEKP258.2, 此元件上具有IV型菌毛基因簇和III型限制修饰系统, 二者可以促进ST258的黏附和质粒的传播。

有研究表明<sup>[40]</sup>, 携带Inc F质粒和 $bla_{KPC}$ 的ST258型肺炎克雷伯菌具有极强的生存能力。综合以上所述, 耐药基因、感染性质粒的存在以及ST258菌株的固有特性, 可能是造成ST258菌株全球传播的原因。

在我国, 携带 $bla_{KPC}$ 的肺炎克雷伯菌主要是ST11<sup>[41]</sup>, 其在结构上与ST258非常相似, 是ST258的单基因座变异型。2015年, 南昌一所教学医院的ICU报道了<sup>[42]</sup>一位因事故造成多处外伤的中年女性患者, 在行颅骨切开后20d, 于其血液、外伤伤口、褥疮性溃疡处分离出碳青霉烯耐药的高毒力肺炎克雷伯菌。经鉴定, 此株菌株为携带 $bla_{KPC-2}$ 和Inc FII的ST11型肺炎克雷伯菌, 并在其基因组中发现许多编码毒力的基因, 该菌株具有高毒力的和高新陈代谢功能, 可抵抗细胞的吞噬和补体杀伤作用<sup>[42]</sup>。因此, 我们可以看出菌株的固有特性以及所携带毒力基因可能是ST11广泛传播的一个因素。然而, ST11型肺炎克雷伯菌株为何会成为我国主要流行的菌株, 其传播机制与ST258有何不同, 在菌株特征、毒力、质粒和染色体基因等方面仍需进一步研究, 以便加强对ST11的了解, 从而做到及时预防和合理用药。

### 3 CRKP定植的危险因素

细菌定植是发生医院感染的先决条件, 尤其是多重耐药细菌定植, 定植率越高, 发生该菌感染的风险越大<sup>[43]</sup>。CRKP定植的危险因素包括患者年龄、预先使用抗生素(尤其是碳青霉烯类抗生素)、手术或住院的时间、入住ICU的时间、机械通气时间、接受侵入性操作(如侵入性导管的使用)、感染部位的数目、患者的基础疾病与精神状态、患者机体免疫力低下以及消化道黏膜和呼吸道屏障受损等<sup>[20, 44]</sup>。

研究表明<sup>[45]</sup>, 产KPC酶的肺炎克雷伯菌能够在受污染的医疗器械、医务人员的双手、患者的胃肠道、静脉置管、床栏杆上定植。受污染的十二指肠镜也为CRKP定植的一个危险因素<sup>[46]</sup>。以色列学者Lerner等<sup>[47]</sup>定量测定了34个CRE携带者邻近区域(分别有枕周区域、髋部区域、腿部区域、静脉泵和床头桌5个部位)的环境污染菌, 并测定患者CRE在直肠的定植浓度, 从而分析直肠定植浓度与CRE传播之间的关系, 研究者发现患有痴呆和大便失禁与CRE传播相关, 多因素分析显示入院诊断为呼吸系统疾病和高浓度直肠CRE定植为CRE传播的独立预测因子<sup>[47]</sup>。也有学者对新生儿CRKP定植的危险因素进行了多因素分析<sup>[48]</sup>, 发现母亲妊娠高血压综合征、NICU收治和胎膜早破是CRKP定植的独立危险因素。

有研究认为<sup>[49]</sup>, 抗菌药物的选择性压力是耐药菌株定植与感染的主要原因, 长期使用碳青霉烯类抗生素导致人体微生态失衡, 易引起CRKP定植, 易使肺炎克雷伯菌产碳青霉烯酶。有学者<sup>[50]</sup>认为碳青霉烯类抗生素的使用与碳青霉烯酶的产生密切相关。为了减少CRKP定植与感染的危险因素, 应缩短患者住院时间, 减少碳青霉烯类抗生素的使用, 加强对病房的管理, 在发现CRKP定植的患者后应予以隔离并且对房间进行消毒, 同时医生应注意手部卫生, 尤其是儿科医生。对于需要长期卧床的患者应定期更换被褥, 并对周围物品进行消毒<sup>[44-45, 47]</sup>。

### 4 小结

如今, 碳青霉烯类抗生素耐药现象日益严重, 携带 $bla_{KPC}$ 的ST258型(或其变异型)肺炎克雷伯菌已在世界范围内传播。虽然目前耐多黏菌素的CRE菌株已有报道<sup>[51]</sup>, 但绝大多数CRKP对替加环素、多黏菌素等药物仍保持较高敏感性。此外, 一些针对CRKP的新药的研制已达到III期临床试验阶段<sup>[26]</sup>, 有望近期投入临床使用。尽管如此, 肺炎克雷伯菌对碳青

霉烯类抗生素的耐药现象的不断上升, 应引起广泛重视。了解CRKP的耐药机制、传播方式、危险因素等, 对预防CRKP的传播及抗生素的合理应用具有重大意义。此外, 应引起注意的是, ST11型CRKP为何能够在我国广泛传播以及其是否存在某些耐药的优势因素仍需进一步研究与探讨。

### 参考文献

- [1] Molton J S, Tambyah P A, Ang B S, *et al.* The global spread of healthcare-associated multidrug-resistant bacteria: A perspective from Asia[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(9): 1310-1318.
- [2] Naas T, Nordmann P. Analysis of a carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase from *Enterobacter cloacae* and of its LysR-type regulatory protein[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(16): 7693-7697.
- [3] Chen L, Mathema B, Chavda K D, *et al.* Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: Molecular and genetic decoding[J]. *Trends Microbiol*, 2014, 22(12): 686-696.
- [4] Bush K, Jacoby G A. Updated functional classification of beta-lactamases[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(3): 969-976.
- [5] Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2002, 8(6): 321-331.
- [6] 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.
- [7] Munoz-Price L S, Poirel L, Bonomo R A, *et al.* Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases[J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(9): 785-796.
- [8] Walther-Rasmussen J, Hoiby N. Class A carbapenemases[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 60(3): 470-482.
- [9] Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria[J]. *Lancet Infect Dis*, 2009, 9(4): 228-236.
- [10] Wei Z Q, Du X X, Yu Y S, *et al.* Plasmid-mediated KPC-2 in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from China[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(2): 763-765.
- [11] Walsh T R, Toleman M A, Poirel L, *et al.* Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2005, 18(2): 306-325.
- [12] Yong D, Toleman M A, Giske C G, *et al.* Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, *bla<sub>(NDM-1)</sub>*, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(12): 5046-5054.
- [13] Kumarasamy K K, Toleman M A, Walsh T R, *et al.* Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: A molecular, biological, and epidemiological study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(9): 597-602.
- [14] Hu L, Zhong Q, Tu J, *et al.* Emergence of *bla<sub>NDM-1</sub>* among *Klebsiella pneumoniae* ST15 and novel ST1031 clinical isolates in China[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2013, 75(4): 373-376.
- [15] Lauretti L, Riccio M L, Mazzariol A, *et al.* Cloning and characterization of *bla<sub>VIM</sub>*, a new integron-borne metallo-beta-lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, 43(7): 1584-1590.
- [16] Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae[J]. *Emerg Infect Dis*, 2011, 17(10): 1791-1798.
- [17] Oueslati S, Nordmann P, Poirel L. Heterogeneous hydrolytic features for OXA-48-like beta-lactamases[J]. *J Antimicrob Chemother*. 2015, 70(4): 1059-1063.
- [18] Poirel L, Heritier C, Tolun V, *et al.* Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(1): 15-22.
- [19] Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: The phantom menace[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(7): 1597-1606.
- [20] van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae[J]. *Virulence*, 2016, 0: 1-10. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21505594.2016.1222343>.
- [21] 唐小红, 朱为民. 肺炎克雷伯菌耐碳青霉烯类抗菌药的研究进展[J]. 国外医药抗生素分册, 2014, 35(3): 115-118, 122.
- [22] Domenech-Sanchez A, Hernandez-Alles S, Martinez-Martinez 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] Yang D, Guo Y, Zhang Z. Combined porin loss and extended spectrum beta-lactamase production is associated with an increasing imipenem minimal inhibitory concentration in clinical *Klebsiella pneumoniae* strains[J]. *Curr Microbiol*, 2009, 58(4): 366-370.
- [24] 申晓冬, 曾益军, 何凤田. 外排泵介导鲍曼不动杆菌耐药性的研究进展[J]. 微生物学免疫学进展, 2012, 40(3): 73-78.
- [25] 乔晓或. 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.
- [26] Iredell J, Brown J, Tagg K. Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: Mechanisms and clinical implications[J]. *BMJ*, 2016, 352: 6420-6439.
- [27] Cuzon G, Naas T, Truong H, *et al.* Worldwide diversity of

- Klebsiella pneumoniae* that produce beta-lactamase *bla*<sub>KPC-2</sub> gene[J]. *Emerg Infect Dis*, 2010, 16(9): 1349-1356.
- [28] Kitchel B, Rasheed J K, Patel J B, *et al.* Molecular epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in the United States: Clonal expansion of multilocus sequence type 258[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(8): 3365-3370.
- [29] Schwaber M J, Lev B, Israeli A, *et al.* Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(7): 848-855.
- [30] Cuzon G, Naas T, Nordmann P. Functional characterization of Tn4401, a Tn3-based transposon involved in *bla*<sub>KPC</sub> gene mobilization[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(11): 5370-5373.
- [31] 汤瑾, 蒋燕群. KPC酶在肺炎克雷伯菌碳青霉烯类耐药中的研究[J]. 检验医学, 2010, 12(25): 940-943.
- [32] Wolter D J, Kurpiel P M, Woodford N, *et al.* Phenotypic and enzymatic comparative analysis of the novel KPC variant KPC-5 and its evolutionary variants, KPC-2 and KPC-4[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(2): 557-562.
- [33] Carattoli A. Resistance plasmid families in Enterobacteriaceae[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(6): 2227-2238.
- [34] Mathers A J, Peirano G, Pitout J D. The role of epidemic resistance plasmids and international high-risk clones in the spread of multidrug-resistant Enterobacteriaceae[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2015, 28(3): 565-591.
- [35] Heuer H, Smalla K. Plasmids foster diversification and adaptation of bacterial populations in soil[J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2012, 36(6): 1083-1104.
- [36] Rasko D A, Webster D R, Sahl J W, *et al.* Origins of the *E. coli* strain causing an outbreak of hemolytic-uremic syndrome in Germany[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(8): 709-717.
- [37] Johnson T J, Wannemuehler Y M, Johnson S J, *et al.* Plasmid replicon typing of commensal and pathogenic *Escherichia coli* isolates[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2007, 73(6): 1976-1983.
- [38] Chen L, Mathema B, Pitout J D, *et al.* Epidemic *Klebsiella pneumoniae* ST258 is a hybrid strain[J]. *MBio*, 2014, 5(3): e01355-e01314.
- [39] Pitout J D, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a key pathogen set for global nosocomial dominance[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(10): 5873-5884.
- [40] Adler A, Paikin S, Sterlin Y, *et al.* A swordless knight: Epidemiology and molecular characteristics of the *bla*<sub>KPC</sub>-negative sequence type 258 *Klebsiella pneumoniae* clone[J]. *J Clin Microbiol*, 2012, 50(10): 3180-3185.
- [41] Qi Y, Wei Z, Ji S, *et al.* ST11, The dominant clone of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in China[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(2): 307-312.
- [42] Wei D D, Wan L G, Deng Q, *et al.* Emergence of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* hypervirulent clone of capsular serotype K1 that belongs to sequence type 11 in Mainland China[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2016, 85(2): 192-194.
- [43] 吴文娟, 张友祥, 卢洪洲. 真菌定植与感染的认识[J]. 诊断学理论与实践, 2009, 8(5): 481-483.
- [44] 张贝蕾, 林建东, 廖秀玉, 等. ICU下呼吸道肺炎克雷伯杆菌耐碳青霉烯类药物的危险因素研究[J]. 中国急救医学, 2016, 36(4): 324-328.
- [45] Bratu S, Landman D, Haag R, *et al.* Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: A new threat to our antibiotic armamentarium[J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165(12): 1430-1435.
- [46] Kim S, Russell D, Mohamadnejad M, *et al.* Risk factors associated with the transmission of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae via contaminated duodenoscopes[J]. *Gastrointest Endosc*, 2016, 83(6): 1121-1129.
- [47] Lerner A, Adler A, Abu-Hanna J, *et al.* Spread of KPC-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: The importance of super-spreaders and rectal KPC concentration[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2015, 21(5): 470, e1-e7.
- [48] 曹阳, 毛静秋, 魏殿军, 等. 新生儿碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌的耐药性及其定植的危险因素分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2015, (5): 407-412.
- [49] 许春燕, 余素飞, 彭敏飞, 等. 耐碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌感染的危险因素分析[J]. 中国乡村医药, 2015, 22(24): 72-74.
- [50] del Mar Tomas M, Cartelle M, Pertega S, *et al.* Hospital outbreak caused by a carbapenem-resistant strain of *Acinetobacter baumannii*: Patient prognosis and risk-factors for colonisation and infection[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2005, 11(7): 540-546.
- [51] Rhouma M, Letellier A. Extended-spectrum beta-lactamases, carbapenemases and the *mcr-1* gene: is there a historical link[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2017, 49(3): 269-271.