

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20223149

· 论 著 ·

## 耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌分子流行病学特征及耐药性

兰 敏<sup>1,3</sup>, 赵志军<sup>2,3</sup>, 康宇婷<sup>3</sup>, 王艺璇<sup>1,3</sup>, 李佳铭<sup>1,3</sup>, 刘春兰<sup>1,3</sup>, 马慧慧<sup>1,3</sup>, 贾 伟<sup>2,3</sup>

(1. 宁夏医科大学临床医学院, 宁夏 银川 750004; 2. 宁夏医科大学总医院医学实验中心, 宁夏 银川 750004; 3. 宁夏病原微生物重点实验室, 宁夏 银川 750004)

**[摘要]** **目的** 探讨耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌(CRE)的分子流行病学特征, 研究 CRE 耐药特点及同源性。**方法** 收集宁夏某医院 2018 年 1 月—2021 年 5 月临床分离的 158 株非重复 CRE, 采用聚合酶链式反应(PCR)检测耐药基因, 应用改良碳青霉烯灭活试验(mCIM)联合 EDTA 改良碳青霉烯灭活试验(eCIM)进行表型确证, 采用质粒接合试验分析 *bla*<sub>NDM</sub> 水平转移情况, 运用多位点序列分型(MLST)进行同源性分析。**结果** 158 株 CRE 主要为肺炎克雷伯菌(61 株, 38.61%), 其次是阴沟肠杆菌(37 株, 23.42%)和大肠埃希菌(23 株, 14.56%), 检出 CRE 最多的科室为 ICU 和烧伤整形科, CRE 标本来源排名前四的分别是痰、脓性分泌物、引流液和无菌中段尿, 检出耐药基因以新德里金属-β-内酰胺酶(NDM)为主。23 株大肠埃希菌 mCIM 联合 eCIM 试验阳性率达 95.65%, 质粒接合试验成功将 20 株大肠埃希菌中 15 株菌株的 *bla*<sub>NDM</sub> 基因转移到大肠埃希菌 J53AZ<sup>R</sup>, 接合子菌株对亚胺培南、美罗培南和头孢菌素类抗生素的耐药性较受体菌增强。MLST 结果显示, 23 株大肠埃希菌中检出 14 种 ST 型, 以 ST10 和 ST410 为主。**结论** 该院 CRE 多来源于 ICU, 以携带 *bla*<sub>NDM</sub> 基因为主, 对临床常用抗菌药物具较高耐药性, 医院应当加大抗菌药物使用监管力度, 指导临床合理用药。该地区 NDM 酶亚型逐渐变化, 应持续监测以及及时发现新亚型。

**[关键词]** 耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌; 分布; 耐药性; 大肠埃希菌; 新德里金属 β-内酰胺酶; 质粒接合

**[中图分类号]** R181.3<sup>†</sup>2

## Molecular epidemiological characteristics and drug resistance of carbapenem-resistant Enterobacterales

LAN Min<sup>1,3</sup>, ZHAO Zhi-jun<sup>2,3</sup>, KANG Yu-ting<sup>3</sup>, WANG Yi-xuan<sup>1,3</sup>, LI Jia-ming<sup>1,3</sup>, LIU Chun-lan<sup>1,3</sup>, MA Hui-hui<sup>1,3</sup>, JIA Wei<sup>2,3</sup> (1. School of Clinical Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China; 2. Laboratory Medical Center, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China; 3. Ningxia Key Laboratory of Clinical and Pathogenic Microbiology, Yinchuan 750004, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the molecular epidemiological characteristics of carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), study drug resistance characteristics and homology of CRE. **Methods** 158 strains of non-repetitive CRE isolated from a hospital in Ningxia from January 2018 to May 2021 were collected, drug resistance genes were detected by polymerase chain reaction (PCR), phenotypic confirmation was conducted by modified carbapenem inactivation method (mCIM) combined with EDTA-modified carbapenem inactivation method (eCIM), horizontal transfer of *bla*<sub>NDM</sub> was analyzed by plasmid conjugation test, homology analysis was performed by multilocus sequence typing (MLST). **Results** 158 CRE strains were mainly *Klebsiella pneumoniae* (61 strains, 38.61%), followed by *Enterobacter cloacae* (37 strains, 23.42%) and *Escherichia coli* (23 strains, 14.56%), the departments with most detected CRE were intensive care unit as well as burn and plastic surgery department. The top four

[收稿日期] 2022-07-20

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81960386);宁夏重点研发计划项目(2021BEG03090)

[作者简介] 兰敏(1997-),女(汉族),四川省成都市人,初级检验技师,主要从事临床微生物与感染研究。

[通信作者] 贾伟 E-mail: jiawei6365@126.com

specimen sources of CRE strains were sputum, purulent secretions, drainage fluid and sterile midstream urine respectively, the detected drug-resistant gene was mainly New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase (NDM). Positive rate of 23 strains of *Escherichia coli* mCIM combined with eCIM test was 95.65%, plasmid conjugation test successfully transferred *bla*<sub>NDM</sub> gene of 15 strains from 20 *Escherichia coli* to *Escherichia coli* J53AZ<sup>R</sup>, resistance of the conjugated strains to imipenem, meropenem and cephalosporins was stronger than that of the recipient strains. Fourteen ST types were detected from 23 strains of *Escherichia coli* by multi-locus sequence typing (MLST), mainly ST10 and ST410. **Conclusion** CRE strains in the hospital mostly come from ICU, mainly carrying *bla*<sub>NDM</sub> resistance gene, and have high resistance to commonly used antimicrobial agents in clinic, hospital should strengthen the supervision of antibiotics use and guide the rational drug use in clinical practice. NDM enzyme subtypes in this region gradually change, thus continuous monitoring should be carried out to find new subtypes in time.

**[Key words]** carbapenem-resistant Enterobacterales; distribution; drug resistance; *Escherichia coli*; New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase; plasmid conjugation

肠杆菌目细菌主要存在于人类肠道中,是医院和社区获得性感染的重要病原菌,可引起尿路感染、呼吸道感染和脓毒症等多种疾病。近年来,随着抗菌药物的广泛使用,肠杆菌目细菌耐药率不断上升,其中耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌(carbapenem-resistant Enterobacterales, CRE)的增加尤为明显。CRE 指对亚胺培南、美罗培南、多利培南(MIC $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ )或厄他培南(MIC $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ )等任何一种碳青霉烯类药物耐药的肠杆菌目细菌,以肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌为主,这些细菌能够产生不同种类的碳青霉烯酶,水解多种抗生素<sup>[1]</sup>。新德里金属- $\beta$ -内酰胺酶(New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase, NDM)自 2008 年在印度首次发现至今已产生 33 种变异性<sup>[2-4]</sup>。携带 *bla*<sub>NDM</sub> 基因的细菌被称为“超级细菌”,其出现加大了临床治疗难度,引起公众关注,给公共卫生带来极大隐患与威胁。

本研究调查宁夏医科大学总医院 2018 年 1 月—2021 年 5 月临床分离 CRE 的临床分布、标本来源、耐药率、耐药基因及传播情况等,并对分离获得的大肠埃希菌耐药性及同源性进行分析,为临床患者的诊断和治疗提供参考依据。

## 1 材料与方 法

### 1.1 材 料

1.1.1 菌株来源 收集 2018 年 1 月—2021 年 5 月宁夏某医院住院患者感染的 CRE 非重复菌株 158 株。

1.1.2 仪器与试剂 Vitek 2 Compact 全自动微生物分析仪(法国生物梅里埃公司),二氧化碳培养箱(HEAL FORCE),梯度 PCR 仪(Eppendorf),多色荧光凝胶成像系统(BIO-RAD),生物安全柜(Tel-

star),高性能干溶器(QBD4-Grant),药敏纸片(OXOID),Taq2 PCR Master Mix(Takara),DNA marker(Takara),电泳槽(BIO-RAD),高压水平电泳仪(BIO-RAD),LB 液体培养基(Solarbio),MH 琼脂平板(babio)。

### 1.2 方 法

1.2.1 细菌培养与鉴定 采用 Vitek 2 Compact 全自动微生物分析仪鉴定细菌并进行药敏试验,根据 2020 年美国临床和实验室标准化协会(CLSI)M100 第 30 版标准筛选对亚胺培南或美罗培南耐药的肠杆菌目细菌。

1.2.2 耐药基因检测 水煮法制备细菌 DNA,聚合酶链式反应(PCR)扩增超广谱  $\beta$ -内酰胺酶(*ES-BLs*)基因(*bla*<sub>SHV</sub> 和 *bla*<sub>TEM</sub>)和碳青霉烯酶基因(*bla*<sub>KPC</sub>、*bla*<sub>OXA-48</sub>、*bla*<sub>NDM</sub>、*bla*<sub>IMP</sub>)。

PCR 反应条件:94℃ 预变性 5 min;94℃ 变性 30 s,退火 30 s,72℃ 延伸 45 s(30 个循环);72℃ 再延伸 5 min。引物序列与退火温度见表 1。

其中,NDM 基因的 PCR 阳性扩增产物送上海生工生物工程公司测序,NCBI 比对分析确认 NDM 基因亚型。

1.2.3 碳青霉烯酶表型检测 根据 CLSI 2020 年 M100 第 30 版标准中改良碳青霉烯灭活试验操作流程,对耐碳青霉烯类大肠埃希菌进行改良碳青霉烯灭活试验(modified carbapenem inactivation method, mCIM)联合 EDTA 改良碳青霉烯灭活试验(EDTA-modified carbapenem inactivation method, eCIM)。

1.2.4 质粒接合试验 参考文献[5-6]的方法并对部分步骤改良:将大肠埃希菌 J53AZ<sup>R</sup>(受体菌)和产 NDM 酶的耐碳青霉烯类大肠埃希菌(供体菌)分别接种于 MH 琼脂平板,活化好菌株后振荡培养至一

表 1 耐药基因引物序列、退火温度及扩增产物片段大小

Table 1 Primer sequences, annealing temperature, and size of amplified products of drug resistance genes

目的基因		引物序列(5'→3')	退火温度(°C)	产物长度(bp)
ESBLs 基因	SHV	F: ATGCGTTATATTCGCTGTG R: TTAGCGTTGCCAGTGTGATC	56	861
	TEM	F: GAGTATTCAACATTTCCGTGTCGC R: TACCAATGCTTAATCAGTGAGGC	56	858
碳青霉烯酶基因	KPC	F:ATGTCACTGTATCGCCGTCT R:TTTTTCAGAGCCTTACTGCC	56	893
	NDM	F:ATGGAATTGCCCAATATTATGC R:TCAGCGCAGCTTGTCGG	56	813
	IMP	F:TGAGCAAGTTATCTGTATTC R:TTAGTTGCTTGGTTTTGATG	55	740
	OXA-48	F:GCGTGGTTAAGGATGAACAC R:CATCAAGTTCAACCCAACCG	57	438

定浓度,之后将受、供体菌按 4:1 的比例混合于 LB 液体培养基中,37°C 静置过夜。16 h 后取 100 μL 均匀涂布于含 2 μg/mL 美罗培南和 100 mg/L 叠氮钠的 MH 平板,CO<sub>2</sub> 孵箱过夜,细菌生长即为接合试验成功。

1.2.5 多位点序列分型(MLST) 依据 MLST 网站提供的引物序列扩增耐碳青霉烯类大肠埃希菌的 7 对管家基因 (*adh-fumC-gyrB-icd-mdh-purA-recA*),扩增产物送华大测序,在 MLST 网站上比对结果,获得细菌相应的 ST 型,使用 BioNumerics 8.0 软件对耐碳青霉烯类大肠埃希菌进行亲缘关系分析。

## 2 结果

2.1 菌株的科室分布与标本类型 共收集 158 株 CRE,主要分离自 ICU(36 株,22.78%),其次是烧伤整形科(30 株,18.99%),新生儿科(18 株,11.39%),肝胆外科(18 株,11.39%),急诊科(10 株,6.33%),血液科(5 株,3.16%)和其余 21 个科室(共 41 株,25.95%)。

菌株的标本类型主要为痰(43 株,27.22%)、脓性分泌物(28 株,17.72%)、引流液(21 株,13.29%)、无菌中段尿(17 株,10.76%)和静脉血(16 株,10.13%),其余 11 种标本共 33 株(20.89%)。

2.2 菌种检出情况 158 株 CRE 主要为肺炎克雷伯菌 61 株(38.61%),其次是阴沟肠杆菌 37 株(23.42%),大肠埃希菌 23 株(14.56%),摩氏摩根菌 10 株(6.33%),奇异变形杆菌和黏质沙雷菌各 9

株(5.69%),其他 CRE 共 9 株(5.69%)。

2.3 CRE 药敏情况 CRE 对 9 种抗菌药物的耐药率 ≥50%,对亚胺培南耐药率达 100%,对美罗培南耐药率达 73.13%(98/134)。见表 2。

表 2 CRE 对抗菌药物耐药率

Table 2 Antimicrobial resistance of CRE

抗菌药物	检测株数	耐药率(%)
哌拉西林	155	89.68
哌拉西林/他唑巴坦	153	79.08
头孢他啶	155	87.10
头孢曲松	155	81.29
头孢吡肟	155	66.45
氨曲南	153	40.52
亚胺培南	158	100
美罗培南	134	73.13
阿米卡星	154	8.44
庆大霉素	154	50.00
妥布霉素	153	26.80
左氧氟沙星	155	43.23
环丙沙星	155	49.68
复方磺胺甲噁唑	155	71.61

2.4 耐药基因检测和 NDM 基因分型 158 株 CRE 中 4 种碳青霉烯酶基因 *bla*<sub>NDM</sub>、*bla*<sub>OXA-48</sub>、*bla*<sub>KPC</sub> 和 *bla*<sub>IMP</sub> 的检出率分别为 78.48%、32.28%、8.23%、5.69%。携带 *bla*<sub>NDM</sub> 基因的菌株中,携带 *bla*<sub>NDM-1</sub>、*bla*<sub>NDM-5</sub> 和 *bla*<sub>NDM-9</sub> 基因的菌株分别为 30、

92,2 株。51.90% 的菌株携带 ESBLs 基因。同时携带 *bla*<sub>NDM</sub> 基因和其他耐药基因的菌株共 77 株,其中 29 株同时携带 2 种耐药基因,29 株同时携带 3 种耐药基因,11 株同时携带 4 种耐药基因,8 株同时携带 5 种耐药基因。见表 3。

2.5 mCIM 联合 eCIM 试验检测碳青霉烯酶表型 23 株耐碳青霉烯类大肠埃希菌中 22 株(95.65%)产金属酶,1 株(4.35%)碳青霉烯酶阴性。

2.6 *bla*<sub>NDM</sub> 水平转移情况 质粒接合试验显示,20 株产 NDM 金属酶大肠埃希菌中共 15 株菌质粒成功转移,接合子经质谱鉴定为大肠埃希菌,采用 PCR 检测接合子 *bla*<sub>NDM</sub> 基因。K-B 法药敏试验表明接合子对亚胺培南、美罗培南和头孢吡肟等具有耐药性。

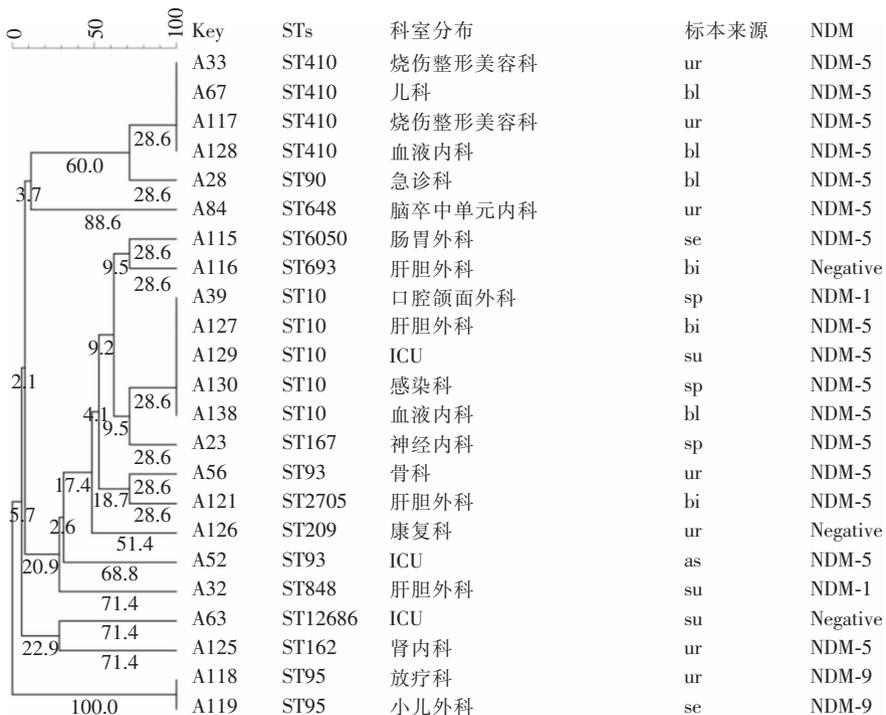
2.7 大肠埃希菌 MLST 结果 将管家基因测序结果提交至 MLST 数据库比对,结果显示 23 株大肠埃希菌依据 MLST 分析共鉴定出 14 种 ST 分型,以 ST10 和 ST410 型为主,分别为 5 株(21.74%)、4 株(17.39%),其次为 ST93(2 株)和 ST95(2 株),ST90、ST162、ST167、ST209、ST648、ST693、ST848、ST2705、ST6050 和 ST12686 各检出 1 株。聚类分析见图 1,最小生成树见图 2。

表 3 158 株 CRE 耐药基因检出情况

Table 3 Detection result of drug resistance genes of 158 CRE strains

耐药基因	检出菌株数	检出率 (%)
单一 NDM	47	29.75
单一 TEM	11	6.96
单一 SHV	10	6.33
单一 OXA-48	7	4.03
单一 KPC	6	3.80
联产 NDM + OXA-48	10	6.33
联产 NDM + TEM	9	5.69
联产 NDM + SHV	8	5.06
联产 NDM + KPC	2	1.27
联产 NDM + KPC + TEM	2	1.27
联产 NDM + SHV + TEM	10	6.33
联产 NDM + OXA-48 + TEM	11	6.96
联产 NDM + OXA-48 + SHV	6	3.80
联产 NDM + OXA-48 + SHV + TEM	7	4.43
联产 NDM + KPC + SHV + TEM	2	1.27
联产 NDM + KPC + OXA-48 + SHV	1	0.63
联产 NDM + IMP + OXA-48 + TEM	1	0.63
联产 NDM + IMP + OXA-48 + SHV + TEM	8	5.06

注:表中联产仅列出 NDM 阳性情况。



注:ur 为尿,bl 为静脉血,se 为脓性分泌物,bi 为胆汁,su 为引流液,sp 为痰,as 为脓液。

图 1 23 株大肠埃希菌 MLST 聚类分析图

Figure 1 MLST cluster analysis of 23 strains of *Escherichia coli*

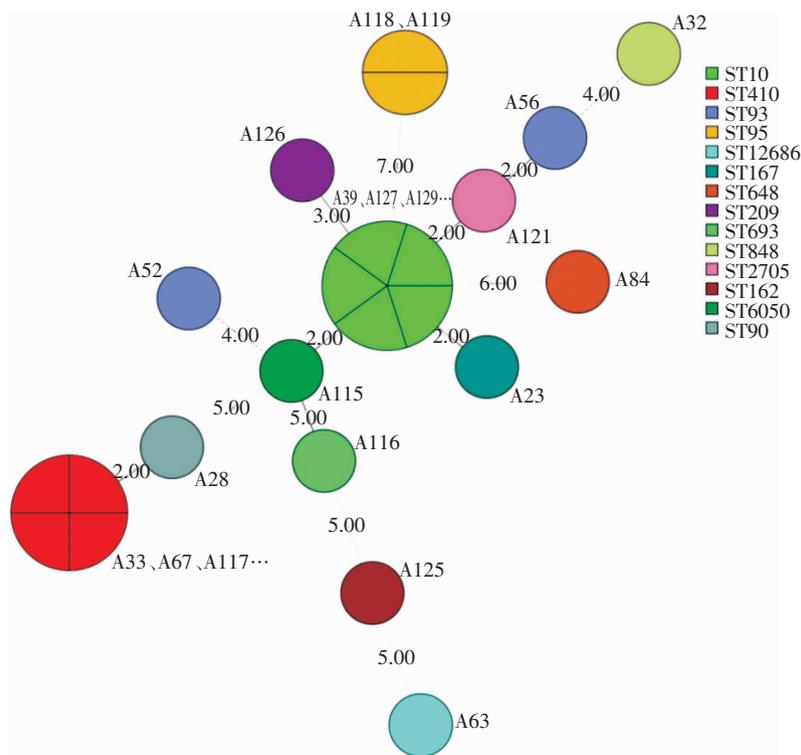


图 2 23 株大肠埃希菌最小聚类树

Figure 2 Minimum cluster tree of 23 strains of *Escherichia coli*

### 3 讨论

CRE 因感染治疗难度大、病死率高、传播快和数量多等因素备受关注,其耐药问题已成为全球公共健康领域的重大挑战之一<sup>[7]</sup>。过去十年中,CRE 已成为导致医院感染,尤其是 ICU 感染,最常见的病原体之一<sup>[8]</sup>。本研究显示,ICU 和烧伤整形美容科患者是医院 CRE 感染的高危人群,长期住院、大量广谱抗菌药物的使用都可能是导致 ICU 患者 CRE 感染的主要原因。在本研究中,2018—2021 年 5 月每年分别检出 CRE 45 株(28.48%)、15 株(9.49%)、79 株(50.00%)及 19 株(12.03%),其中肺炎克雷伯菌是主要病原体,第二、三位分别是阴沟肠杆菌和大肠埃希菌,三者占有 CRE 分离株的 76.58%(121/158),与 Zhang 等<sup>[9]</sup>的结果一致。分离株标本来源以痰为主,其次为脓性分泌物与引流液。不同标本中检出的 CRE 种类有所不同,痰标本中主要为肺炎克雷伯菌,而脓性分泌物和引流液则以大肠埃希菌为主。158 株 CRE 对亚胺培南敏感率为 0,对头孢类抗生素耐药率均超过 80%。

在肠杆菌目细菌中许多类型的碳青霉烯酶和 ESBLs 已广泛存在并传播,对公众健康造成极大威

胁。CRE 耐药性主要归因于产碳青霉烯酶,肠杆菌目中最常见的碳青霉烯酶基因有 *bla*<sub>KPC</sub>、*bla*<sub>NDM</sub>、*bla*<sub>VIM</sub>、*bla*<sub>IMP</sub> 和 *bla*<sub>OXA-48</sub> 等<sup>[10]</sup>。其中 NDM 金属酶属于 B 类 β-内酰胺酶,能水解除氨曲南以外的几乎所有 β-内酰胺类抗生素。自 2008 年首次分离并报道携带 *bla*<sub>NDM</sub> 的肺炎克雷伯菌以来,迄今为止已发现 33 种 *bla*<sub>NDM</sub> 基因变异体<sup>[4]</sup>,分子流行病学研究发现其变异体中主要以 NDM-1 型金属酶为主,近年来,研究<sup>[11-15]</sup>显示,*bla*<sub>NDM-5</sub> 在中国和印度等国家越来越常见。本研究中分离的 158 株 CRE 携带的碳青霉烯酶基因以 *bla*<sub>NDM</sub> 为主,其中 *bla*<sub>NDM-5</sub> 最多,*bla*<sub>NDM-1</sub> 次之。研究结果表明,该院 CRE 中 *bla*<sub>NDM</sub> 基因的存在已非常普遍。除此之外,还首次在该地区检出产 NDM-9 金属酶的大肠埃希菌。2011 年中国首次报道携带 *bla*<sub>NDM-1</sub> 的大肠埃希菌,随后发现耐碳青霉烯类大肠埃希菌中产 NDM 金属酶的菌株分离率较高<sup>[16]</sup>。本研究中的 23 株耐碳青霉烯类大肠埃希菌,20 株检出 *bla*<sub>NDM</sub> 基因,分别为 *bla*<sub>NDM-1</sub>、*bla*<sub>NDM-5</sub> 和 *bla*<sub>NDM-9</sub>。NDM-5 金属酶和 NDM-9 金属酶在 NDM-1 金属酶的基础上分别通过第 88 位(缬氨酸→亮氨酸)和 152 位(甘氨酸→赖氨酸)氨基酸位点的突变,使其水解活性增强<sup>[2]</sup>。可能是由于突变的单个氨基酸会影响 NDM 蛋白的二级结构和三级结构,从

而改变 NDM 与底物即  $\beta$ -内酰胺类抗生素的结合特性,进而表现出不同的水解能力<sup>[17]</sup>,但具体机制有待进一步研究。研究<sup>[2,18-19]</sup>表明,NDM-5 酶和 NDM-9 酶对除氨曲南外的所有  $\beta$ -内酰胺类药物的酶活性均高于 NDM-1 酶,其对美罗培南、亚胺培南、头孢西丁和头孢噻肟的水解活性和亲和力略增高。该院 NDM 酶亚型逐渐变化,还应持续监测其耐药性变化,及时发现新亚型,防止某一亚型在 CRE 中传播与暴发。

质粒接合试验结果显示,三种类型的  $bla_{NDM}$  基因均可通过质粒进行水平转移与传播。研究<sup>[20]</sup>发现,绝大多数  $bla_{NDM}$  基因位于 IncF、IncA/C、IncL/M、IncH、IncN 和 IncX3 等 20 种不同类型的质粒上,能随着质粒的自我复制在细菌间接合转移,引起  $bla_{NDM}$  基因快速而广泛地传播,产 NDM 酶的菌株愈发增多。在中国的几个地区已经发现了由携带  $bla_{NDM}$  基因细菌引起的感染流行,表明  $bla_{NDM}$  基因的高度可转移性和由  $bla_{NDM}$  阳性微生物引起的感染严重性<sup>[21-23]</sup>。MLST 结果表明,23 株耐碳青霉烯类大肠埃希菌分别属于 14 种 STs,其中以 ST410 和 ST10 为主要流行菌株,提示该院耐碳青霉烯类大肠埃希菌的克隆多样性。本研究中部分大肠埃希菌具有相同 ST 型,但其数量少,检出时间跨度大,未存在检出数显著增加的情况。此外,还发现科室分布距离远,标本类型不同,因此不满足临床感染流行的条件。但是医院仍应提高警惕,做好耐药菌的检测与监测工作,重视感染问题,合理治疗,避免造成更严重的后果。除 ST209、ST693 和 ST12686 外,多数大肠埃希菌携带  $bla_{NDM-5}$  基因,仅 ST95 菌株携带  $bla_{BDN-9}$  基因,1 株 ST10 和 ST848 携带  $bla_{NDM-1}$  基因,提示耐碳青霉烯类大肠埃希菌中 NDM 酶的多样性。医院应做好预防与检测工作,采取及时有效的措施,防止携带  $bla_{NDM}$  基因的某一克隆株大肆流行。

CRE 感染的发病率在世界范围内不断增加,携带  $bla_{NDM}$  基因的细菌更是被称为“超级细菌”,因此医务人员应积极做好手卫生防止交叉感染,医院应加强感染防控措施的施行,严格执行医护人员与患者的卫生措施,做好消毒及防护管理<sup>[24]</sup>。同时,应对 CRE 和  $bla_{NDM}$  基因进行监测,并采取有效的感染防控措施,给感染患者提供适当有效的治疗,以减缓各种 CRE 的流行和扩散。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

## [参 考 文 献]

- [1] 喻华,徐雪松,李敏,等. 肠杆菌目细菌碳青霉烯酶的实验室检测和临床报告规范专家共识[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(6): 671-680.  
Yu H, Xu XS, Li M, et al. Consensus statement on laboratory detection and clinical report of carbapenemases among *Enterobacteriales*[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2020, 20(6): 671-680.
- [2] Wu WJ, Feng Y, Tang GM, et al. NDM metallo- $\beta$ -lactamases and their bacterial producers in health care settings[J]. Clin Microbiol Rev, 2019, 32(2): e00115-18.
- [3] Yong D, Toleman MA, Giske CG, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene,  $bla_{NDM-1}$ , 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.
- [4] Wang T, Zhou Y, Zou CH, et al. Identification of a novel  $bla_{NDM}$  variant,  $bla_{NDM-33}$ , in an *Escherichia coli* isolate from hospital wastewater in China [J]. mSphere, 2021, 6(5): e0077621.
- [5] Yin CF, Yang WW, Lv YP, et al. Clonal spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in a region, China [J]. BMC Microbiol, 2022, 22(1): 81.
- [6] Pecora N, Zhao XM, Nudel K, et al. Diverse vectors and mechanisms spread New Delhi metallo- $\beta$ -lactamases among carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in the greater Boston area [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(2): e02040-18.
- [7] 员静,单斌,孟雪斐,等. 2018—2020 年多中心耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌的流行病学特征及耐药性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2021, 46(11): 1038-1043.  
Yun J, Shan B, Meng XF, et al. Epidemiological characteristics and drug resistance analysis of multicenter carbapenem-resistant *Enterobacteriales* from 2018 to 2020 [J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2021, 46(11): 1038-1043.
- [8] Gupta N, Limbago BM, Patel JB, et al. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: epidemiology and prevention [J]. Clin Infect Dis, 2011, 53(1): 60-67.
- [9] Zhang YW, Wang Q, Yin YY, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: report from the China CRE network [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(2): e01882-17.
- [10] Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, et al. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015 [J]. Euro Surveill, 2015, 20(45): 30062.
- [11] Gajamer VR, Bhattacharjee A, Paul D, et al. *Escherichia coli* encoding  $bla_{NDM-5}$  associated with community-acquired urinary tract infections with unusual MIC creep-like phenomenon against imipenem [J]. J Glob Antimicrob Resist, 2018, 14: 228-232.

- [12] Aung MS, San N, Maw WW, et al. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase and carbapenemase genes in clinical isolates of *Escherichia coli* in Myanmar; dominance of *bla*<sub>NDM-5</sub> and emergence of *bla*<sub>OXA-181</sub> [J]. *Microb Drug Resist*, 2018, 24(9): 1333 – 1344.
- [13] Bi RR, Kong ZY, Qian HM, et al. High prevalence of *bla*<sub>NDM</sub> variants among carbapenem-resistant *Escherichia coli* in northern Jiangsu province, China[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2704.
- [14] Giufrè M, Errico G, Accogli M, et al. Emergence of NDM-5-producing *Escherichia coli* sequence type 167 clone in Italy[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 52(1): 76 – 81.
- [15] Lee CR, Lee JH, Park KS, et al. Global dissemination of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, genetic context, treatment options, and detection methods[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 895.
- [16] Wang Q, Wang XJ, Wang J, et al. Phenotypic and genotypic characterization of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: data from a longitudinal large-scale CRE study in China (2012 – 2016) [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(Suppl 2): S196 – S205.
- [17] 傅芬蕊, 张娅, 潘玉红, 等. 产新德里金属  $\beta$ -内酰胺酶大肠埃希菌耐碳青霉烯类药物相关机制研究和分子分型[J]. *中国人兽共患病学报*, 2021, 37(1): 53 – 59.  
Fu FR, Zhang Y, Pan YH, et al. Carbapenem-resistance mechanisms and molecular typing of *Escherichia coli* producing New Delhi metal  $\beta$ -lactamase[J]. *Chinese Journal of Zoonoses*, 2021, 37(1): 53 – 59.
- [18] Di DYW, Jang J, Unno T, et al. Emergence of *Klebsiella variicola* positive for NDM-9, a variant of New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase, in an urban river in South Korea[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(4): 1063 – 1067.
- [19] Ali A, Gupta D, Srivastava G, et al. Molecular and computational approaches to understand resistance of New Delhi metallo  $\beta$ -lactamase variants (NDM-1, NDM-4, NDM-5, NDM-6, NDM-7)-producing strains against carbapenems[J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2019, 37(8): 2061 – 2071.
- [20] 余艳, 刘淑敏, 杜艳. 携带 *bla*<sub>NDM-1</sub> 基因阴沟肠杆菌研究进展[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2021, 21(2): 225 – 229.  
Yu Y, Liu SM, Du Y. Research progress of *Enterobacter cloacae* carrying *bla*<sub>NDM-1</sub> gene[J]. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy*, 2021, 21(2): 225 – 229.
- [21] Wang XJ, Xu XL, Li ZW, et al. An outbreak of a nosocomial NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* ST147 at a teaching hospital in mainland China[J]. *Microb Drug Resist*, 2014, 20(2): 144 – 149.
- [22] Jin Y, Shao CH, Li J, et al. Outbreak of multidrug resistant NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* from a neonatal unit in Shandong Province, China[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0119571.
- [23] Yu J, Tan K, Rong ZH, et al. Nosocomial outbreak of KPC-2- and NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal ward: a retrospective study[J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16(1): 563.
- [24] 张焯, 董方, 宋文琪, 等. 产 NDM-1 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌儿童血流感染的临床特征及细菌耐药性分析[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2017, 17(5): 516 – 522.  
Zhang Y, Dong F, Song WQ, et al. Clinical characteristics and antimicrobial resistance of the bloodstream infections due to NDM-1 producing *Klebsiella pneumoniae* in children[J]. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy*, 2017, 17(5): 516 – 522.

(本文编辑:翟若南、左双燕)

本文引用格式:兰敏,赵志军,康宇婷,等.耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌分子流行病学特征及耐药性[J].中国感染控制杂志,2022,21(11):1053–1059.DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20223149.  
Cite this article as: LAN Min, ZHAO Zhi-jun, KANG Yu-ting, et al. Molecular epidemiological characteristics and drug resistance of carbapenem-resistant Enterobacterales[J]. Chin J Infect Control, 2022, 21(11): 1053 – 1059. DOI: 10.12138/j.issn.1671 – 9638.20223149.