

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20243346

· 综述 ·

伊丽莎白菌属感染流行病学及耐药性研究进展

冯孟文, 张梦怡, 周 静

(南京医科大学第一附属医院重症医学科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 近年来, 伊丽莎白菌属感染发病率明显增加。伊丽莎白菌属可引起肺炎、脑膜炎、菌血症等, 由于其对抗菌药物耐药率高, 导致患者住院时间延长、病死率升高, 给患者及社会带来沉重负担。本文对伊丽莎白菌属的流行病学、致病机制及耐药情况进行综述, 以为伊丽莎白菌属感染的诊治和防控提供参考依据。

[关键词] 伊丽莎白菌属; 致病机制; 耐药机制; 流行病学; 诊治及防控

[中图分类号] R378

Research advances in epidemiology and drug resistance of *Elizabethkingia*

FENG Meng-wen, ZHANG Meng-yi, ZHOU Jing (Department of Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

[Abstract] In recent years, the incidence of *Elizabethkingia* infection has increased significantly. *Elizabethkingia* can cause pneumonia, meningitis, and bacteremia, etc. The high rate of drug resistance leads to prolonged hospital stay and increased mortality, posing a heavy burden to patients and society. This paper reviews the epidemiology, pathogenesis and drug resistance of *Elizabethkingia*, with a view to providing a reference for the clinical diagnosis, treatment, prevention and control of *Elizabethkingia* infection.

[Key words] *Elizabethkingia*; pathogenesis; drug resistance mechanism; epidemiology; diagnosis, treatment, prevention and control

伊丽莎白菌属是革兰阴性杆菌, 广泛存在于环境中, 可导致免疫功能低下人群感染, 引起肺炎、脑膜炎、菌血症等疾病。伊丽莎白菌属对多种抗菌药物天然耐药, 临床治疗中可选择的抗菌药物较少, 患者感染后病死率高。随着广谱抗菌药物的应用, 人口老龄化, 以及免疫功能低下人群增加, 伊丽莎白菌属感染发病率逐年上升, 有的地区甚至出现感染暴发。因此, 临床医生应加强对伊丽莎白菌属感染的关注。

1 概况

1.1 伊丽莎白菌属发现史 20 世纪 50 年代, 美国细菌学家伊丽莎白·金(Elizabeth O. King)发现 1 种与新生儿脑膜炎相关的革兰阴性杆菌。1959 年该革兰阴性杆菌被命名为脑膜脓毒性黄杆菌^[1], 1994 年更名为脑膜脓毒金黄杆菌(*C. meningosepticum*)^[2],

2005 年与新发现的米尔金黄杆菌一起归类为伊丽莎白菌属(*Elizabethkingia*)^[3]。2011 年, 在非洲冈比亚按蚊肠道发现按蚊伊丽莎白菌^[4]。2017 年, Nicholson 等^[5]根据基因序列分析结果, 对伊丽莎白菌属分类学进行了修订。目前伊丽莎白菌属可分为 6 类: 脑膜败血伊丽莎白菌(*E. meningoseptica*)、米尔伊丽莎白菌(*E. miricola*)、按蚊伊丽莎白菌(*E. anophelis*)、*E. bruuniana*、*E. ursingii* 和 *E. occulta*。

1.2 伊丽莎白菌属特征 伊丽莎白菌属菌体呈直杆状, 菌落圆形, 白色或黄色, 半透明, 边缘光滑, 可形成生物膜^[3,5], 革兰染色阴性, 不运动, 不形成孢子; 专性需氧, 可水解酪蛋白, 不发酵糖, 在 28~37℃ 环境生长良好, 在 5℃ 或 42℃ 环境不生长。伊丽莎白菌属菌体约 0.5 μm × (1.0~2.5) μm, DNA 序列长 4.3~4.4 Mbp, 约有 4 000 个编码基因^[6], DNA(G+C) 含量为 35.0%~38.2%^[3,5]。不同菌株

[收稿日期] 2023-09-09

[作者简介] 冯孟文(1991-), 男(汉族), 河北省邢台市人, 硕士研究生, 主要从事重症感染、呼吸循环支持研究。

[通信作者] 周静 E-mail: zhoujing1364@jsph.org.cn

的特有基因变化较大,目前仍陆续发现新的基因^[7-8]。脑膜败血伊丽莎白菌与其他菌种之间差异较大,其平均(G+C)含量高于其他菌种,且共享的编码基因不到 86%^[9]。*E. bruuniana*、*E. ursingii* 和 *E. occulta* 在基因同源性上与米尔伊丽莎白菌更接近^[8]。

2 菌种鉴定

2.1 伊丽莎白菌种鉴定方法 临床常用的微生物鉴定系统通常可以识别出伊丽莎白菌属,但无法进一步进行菌种分类。临床常用的 API/ID32、Phoenix 100、VITEK 2 全自动微生物鉴定系统和基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF MS)系统鉴定伊丽莎白菌属的准确率为 14.3%~66.7%,容易发生的错误主要为将按蚊伊丽莎白菌鉴定为脑膜败血伊丽莎白菌^[10-14]。MALDI-TOF MS 根据细菌蛋白质和脂多糖的质谱峰识别细菌,可以区分按蚊伊丽莎白菌和脑膜败血伊丽莎白菌,但很难区分 *E. bruuniana*、*E. occulta* 和 *E. ursingii*^[11-12,15-17]。

高通量实时荧光定量 PCR 技术主要依据细菌的特异基因对菌株进行鉴定,该方法可以直接、快速、可靠的从初级标本中检测细菌,同时准确区分按蚊伊丽莎白菌和脑膜败血伊丽莎白菌^[18]。新一代测序技术(NGS)具有高灵敏度、高通量等特性,除可以鉴定伊丽莎白菌属,还可以区分菌种,提供更多与细菌生物特性相关的信息^[5,8],帮助鉴定是否为同种同源菌株感染暴发^[14]。

2.2 伊丽莎白菌致病菌种分布情况 既往认为伊丽莎白菌属感染主要由脑膜败血伊丽莎白菌引起,随着菌种鉴定技术的发展,按蚊伊丽莎白菌感染的报道逐渐增加。多项研究^[10-13,15,19-23]对既往保存的菌株重新进行鉴定,发现按蚊伊丽莎白菌占到伊丽莎白菌属感染的 59%~99%,是主要的致病菌种;脑膜败血伊丽莎白菌占 1%~26.9%,但在某些地区也可达到 60%~66.7%;米尔伊丽莎白菌占 0~11.9%,*E. bruuniana*、*E. ursingii* 和 *E. occulta* 检出率较低,台湾一项回顾性研究^[23]显示,269 株伊丽莎白菌中仅发现 1 株 *E. bruuniana* 和 2 株 *E. occulta*。

3 致病机制

伊丽莎白菌属感染可以引起肺炎、脑膜炎、菌血症,也可引起心内膜炎、胆管炎、腹膜炎、尿路感染、皮肤软组织感染、化脓性关节炎等疾病^[11,16,20,22-23]。

伊丽莎白菌属最重要的致病因子为生物被膜^[9],

其形成的微环境有利于细菌黏附、定植在物体表面,提供细菌生长需要的营养,促进基因在细菌间的水平转移,从而对抗机体免疫应答,并对抗菌药物产生耐受,导致机体持续性感染,增加患者病死率^[8-9]。营养丰富的条件下,细菌生物被膜形成能力更强^[24],而荚膜多糖在生物被膜形成过程中发挥重要的作用^[16]。

伊丽莎白菌属的毒力因子还包括溶血素、唾液酸、芳基硫酸酯酶、磷脂酶 C(PLC)、脂多糖(LPS)、趋化因子 Mig-5 和过氧化物酶。溶血素可裂解红细胞,获取必要的营养,同时改变患者机体状态,降低免疫力^[8-9],溶血素基因表达可随环境变化而调节^[24];唾液酸通过分子模拟逃避宿主免疫应答,也可成为营养来源^[9];芳基硫酸酯酶协助细菌穿过血脑屏障,引起脑膜炎;PLC 有助于细菌逃避巨噬细胞的杀伤^[25];LPS、Mig-5 可活化免疫细胞,引起炎症反应;过氧化物酶可清除自由基,抵抗宿主免疫杀伤^[8]。

有些菌种含有独特的毒力因子,发挥着独特的作用。米尔伊丽莎白菌中发现特有的毒力因子:脲酶可代谢产氨,增强细菌耐酸性,而Ⅲ型分泌系统(T3SS)可将毒力相关蛋白转运入宿主细胞^[8,17]。

4 耐药情况与耐药机制

美国临床实验室标准化协会(CLSI)(2019)推荐采用微量肉汤稀释法测定伊丽莎白菌属对抗菌药物的敏感性^[26]。最低抑菌浓度(MIC)折点参照 CLSI 中其他非肠杆菌目的判定标准,万古霉素、利福平 MIC 折点参照葡萄球菌或肠球菌的判定标准,替加环素 MIC 折点参照美国食品药品监督管理局(FDA)设定的肠杆菌的判定标准;由于 CLSI 未确定其他肠杆菌纸片扩散法折点标准,使用纸片扩散法测定伊丽莎白菌属药物敏感性(药敏)时,可参照 CLSI 设定的不动杆菌或假单胞菌判定折点。另有研究^[27]显示,纸片扩散法、E-test 法测定伊丽莎白菌属对 14 种常用抗菌药物的敏感性与琼脂稀释法的一致率分别为 74.8%、76.1%。因此,推荐采用琼脂稀释法或微量肉汤稀释法测定伊丽莎白菌属对抗菌药物的敏感性。

4.1 β -内酰胺类抗生素耐药情况及耐药机制 伊丽莎白菌属对头孢菌素类、碳青霉烯类抗生素表现出极高的耐药率^[21,23,27-29],对含酶抑制剂类抗生素敏感性各地报道不一。脑膜败血伊丽莎白菌对哌拉西林/他唑巴坦的敏感率为 73%~100%,按蚊伊丽莎白菌为 30.6%~92.4%,米尔伊丽莎白菌为 73%~96%^[11-17,21-23,30-32]。对伊丽莎白菌属基

因序列进行分析,发现其同时携带超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)和金属 β -内酰胺酶(MBL)两种耐药酶基因^[16,21,28,32-33]。ESBLs 由 *bla*_{CME} 编码,主要介导对头孢菌素类抗生素耐药;*bla*_{BlaB}、*bla*_{GOB} 编码 MBL,可水解包括碳青霉烯类在内的几乎所有 β -内酰胺类抗生素。

4.2 喹诺酮类抗菌药物耐药情况及耐药机制 伊丽莎白菌属中不同菌种对喹诺酮类抗菌药物敏感性差异较大。脑膜败血伊丽莎白菌对左氧氟沙星、环丙沙星、莫西沙星敏感率分别为 30%~92%、10%~58%、41%~100%;按蚊伊丽莎白菌分别为 29%~100%、8.3%~75%、41%;米尔伊丽莎白菌分别为 77%~100%、56%~75%、100%;*E. bruniana* 对左氧氟沙星和环丙沙星敏感率分别为 66%~100%、33%~60%^[12,14-15,23,27,33-39]。伊丽莎白菌属的 DNA 旋转酶亚单位(GyrA 和 GyrB)或拓扑异构酶 IV 亚单位(ParC 和 ParE)的喹诺酮耐药决定阈(QRDR)发现多个氨基酸突变,导致靶蛋白与药物亲和力下降或不能结合,从而对氟喹诺酮类药物产生抗性^[16,21,23,28]。在耐氟喹诺酮类药物菌株中,RND 家族的 AcrAB-TolC 外排系统表达可增加 12.7 倍,增强了对药物的外排作用^[28]。

4.3 氨基糖苷类抗生素耐药情况及耐药机制 乙酰基转移酶 GNATs 和核苷转移酶 ANT(6)介导伊丽莎白菌属对氨基糖苷类抗生素耐药,该菌属 *ant*(6)基因携带率达 92.4%~100%^[39],对庆大霉素敏感率为 0~4.3%^[21,27,36]。研究^[33,40]发现伊丽莎白菌属均携带 *catB* 和 *tetX* 基因,*catB* 编码 B 类氯霉素乙酰基转移酶,介导对氯霉素耐药,*tetX* 编码核糖体保护蛋白,与四环素耐药性相关,但此基因单独不发挥作用。伊丽莎白菌属还可以利用多药外排泵排出抗菌药物,如 RND 外排泵家族的 CeoB 可泵出氯霉素和环丙沙星,ABC 家族的 MsrB 可排出红霉素和链球菌素 B^[9]。

4.4 万古霉素耐药情况及耐药机制 采用不同的药敏检测方法测定伊丽莎白菌属对万古霉素的敏感性差异较大^[27]。有研究^[13]显示,纸片扩散法和 E-test 法测定万古霉素的敏感率分别为 29.4%、96.4%^[19]。基于 CLSI 推荐的微量肉汤稀释法的研究中,万古霉素 MIC 值为 8~256 $\mu\text{g}/\text{mL}$,均不敏感,该菌属 20%~100%对万古霉素为中介水平^[12,21,29,31]。伊丽莎白菌属含 *vanW*、*vanB* 等基因,编码的代谢酶合成低亲和力前体,消除了万古霉素作用的靶位,从而对万古霉素耐药^[33,41]。

4.5 其他抗菌药物耐药情况 伊丽莎白菌属对复方磺胺甲噁唑的敏感率差异较大,为 0~100%^[12-15,19,21,37]。

sul I、*sul* II、*dfrA*-12 和 *folP* 基因的累积突变可能与复方磺胺甲噁唑耐药相关^[42-43]。利福平由于不能穿透细菌外膜,通常对革兰阴性杆菌效果差,但对伊丽莎白菌属敏感率可达 66%~100%^[12,19,21,31,36],具体作用机制有待进一步研究。伊丽莎白菌属对米诺环素普遍敏感(敏感率为 89%~100%)^[15,19,21,27],但对黏菌素天然耐药。伊丽莎白菌属含有整合性接合元件(ICEs)和 I 类整合子,可携带耐药基因在细菌间水平转移,导致耐药性播散,临床应加强对该菌属的感染防控^[44-45]。

5 流行病学特征

伊丽莎白菌属广泛分布于自然环境中,可在经氯化物处理的城市供水系统中存活,定植在水池和水龙头中;可污染物体表面,如呼吸机管路、加湿器、静脉导管、胃管、新生儿保温箱、冰箱等^[11,19,30,46];可通过工作人员的手传播^[33,46]及母婴垂直传播^[25]。

伊丽莎白菌属易感人群包括婴幼儿、高龄及免疫低下的成年人^[11,16,22-23]。易感因素有合并糖尿病、高血压、终末肾脏病、恶性肿瘤等基础疾病,或接受免疫抑制治疗、侵入性操作,既往有抗菌药物暴露^[21,23,29,35,47-48]。研究^[23,28,42]显示,85%以上的伊丽莎白菌感染患者至少有一项基础疾病。另有研究^[13]显示 50%左右感染患儿为早产或出生体重 <2 500 g。Huang 等^[34]发现接受多黏菌素雾化治疗患者感染伊丽莎白菌属的比例更高,可能与抗菌药物选择压力有关。英国 38 例肺囊性纤维化患者中均分离出米尔伊丽莎白菌,提示肺囊性纤维化与该菌种感染可能存在一定关系^[17]。

伊丽莎白菌属感染患者的病死率为 13.5%~70%^[16,19-21,23,29,34-35]。对感染患者临床资料进行分析,发现简化急性生理功能评分(SAPS II)高、C 反应蛋白/清蛋白比值升高、血红蛋白降低、深静脉置管、ICU 住院时间长、对利福平及左氧氟沙星耐药等为感染患者的死亡危险因素,不合理的经验性抗菌药物治疗为患者死亡的独立危险因素^[19,23,29,48]。

伊丽莎白菌是一种机会致病菌,分离出该细菌的成年人中有 1/2 无任何临床症状,考虑为定植菌,分离出该细菌的婴幼儿中,这一比例为 1/3。近年来,随着广谱抗菌药物的应用增加,人口老龄化加重,世界各地相关感染的报道不断增加^[11,29,38]。2014—2016 年美国威斯康星州和伊利诺伊州感染暴发的规模最大,共造成 75 例患者感染,25 例死亡,且多为社区获得性感染^[16]。2019 年土耳其一所

医院儿童重症监护病房发现 6 例儿童感染脑膜败血伊丽莎白菌,导致 4 例儿童死亡^[30]。2020 年上海一项回顾性研究^[21]发现,该院既往 5 年中 52 例患者感染伊丽莎白菌属,其中 7 例患者死亡。在韩国首尔世福兰斯医院,住院患者伊丽莎白菌属感染发病率从 2009 年的 0.002% 上升至 2017 年的 0.088%^[20]。台湾地区耐碳青霉烯类非发酵革兰阴性杆菌中,伊丽莎白菌属感染发病率仅次于鲍曼不动杆菌^[34]。

6 诊治与防控

伊丽莎白菌属感染后,高龄、接受免疫抑制治疗、合并基础疾病等人群病死率高,需要临床加强关注。伊丽莎白菌属对多种抗菌药物耐药,其中 84.6% 患者存在不合理的经验性抗感染治疗^[29]。临床应注意加强病原学检测,及时根据药敏试验结果选用敏感抗菌药物。临床选择的药敏检测方法会影响该菌属的敏感率,采用纸片扩散法、E-test 法检测时,容易提高该菌对抗菌药物敏感性的判断^[27],导致临床选择的抗菌药物效果不好。因此,应选择合适的药敏检测方法对伊丽莎白菌属进行分析。

伊丽莎白菌属对米诺环素、利福平、哌拉西林/他唑巴坦、氟喹诺酮类抗菌药物敏感性较高。体外试验使用米诺环素 + 左氧氟沙星/环丙沙星对该菌属有最好的抑菌效果,动物试验使用米诺环素或米诺环素 + 左氧氟沙星治疗,感染动物生存率最高(可达 70%)^[49]。Huang 等^[50]证实,使用氟喹诺酮类药物治疗组的患者生物清除率更高,14 天病死率更低。Chan 等^[47]对 13 例伊丽莎白菌感染的儿童患者临床资料进行分析,发现使用哌拉西林/他唑巴坦 + 复方磺胺甲噁唑/氟喹诺酮治疗方案,患儿治愈率可达 81.8%。但另一项研究^[29]发现,死亡组患者使用哌拉西林/他唑巴坦的比例多于生存组,这可能与患者自身状况、混合感染有一定关系。早期有推荐使用万古霉素治疗伊丽莎白菌属感染。近年研究^[12,23,31]中体外药敏试验结果均显示伊丽莎白菌属对万古霉素不敏感,但万古霉素联合其他抗菌药物可达到清除细菌和临床治愈效果^[38,51],其作用机制可能为万古霉素可控制混合感染患者的革兰阳性球菌感染,同时破坏伊丽莎白菌属细胞壁,与其他抗菌药物发挥协同作用^[52]。

针对留置静脉导管的伊丽莎白菌感染患者,拔除导管可提高其治愈率^[30,42]。随着细菌耐药性的增加,探索新的抗感染方法非常重要。研究^[31]发现,联用金属螯合剂乙二胺四乙酸(EDTA)可以使

亚胺培南的 MIC 降低到单用亚胺培南 MIC 的四分之一。噬菌体 TCUEAP1 可以裂解伊丽莎白菌,将感染小鼠存活率从 30% 提升至 80%^[53]。

临床发现伊丽莎白菌属感染或定植患者时,为避免其医院感染暴发,可主动筛查污染源,加强环境消毒,特别是水槽、水龙头、机械通气管路等,彻底清理污染的洗涤槽,更换水龙头。对阳性患者可加强隔离,限制病房人员流动。医务人员应加强规范化无菌操作,使用含乙醇消毒剂进行消毒^[30,38,46]。Balm 等^[54]发现所有被污染的设备被替换 1 个月后又再次分离出伊丽莎白菌属,因此,应加强对设备的日常管理,定期消毒,最大限度地减少细菌污染。

7 总结与展望

近年来,伊丽莎白菌感染率快速上升,导致免疫功能低下人群感染,增加了患者的病死率,给患者和社会带来严峻挑战。伊丽莎白菌对多种抗菌药物耐药,不合理的经验性抗感染治疗是患者死亡的独立危险因素。因此,早期识别细菌并进行药敏检测,根据药敏结果选择合适的抗菌药物治疗非常重要。同时,应加强医院感染管理,定期对医院环境、设备进行消毒,避免出现院内交叉感染。

致谢:感谢南京医科大学第一附属医院检验科刘根焰主任在论文写作过程中的指导与帮助。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] KING EO. Studies on a group of previously unclassified bacteria associated with meningitis in infants[J]. Am J Clin Pathol, 1959, 31(3): 241 - 247.
- [2] Vandamme P, Bernardet JF, Segers P, et al. NOTES: new perspectives in the classification of the flavobacteria: description of *Chryseobacterium* gen. nov., *Bergeyella* gen. nov., and *Empedobacter* nom. rev. [J]. Int J Syst Evol Microbiol, 1994, 44(4): 827 - 831.
- [3] Kim KK, Kim MK, Lim JH, et al. Transfer of *Chryseobacterium meningosepticum* and *Chryseobacterium miricola* to *Elizabethkingia* gen. nov. as *Elizabethkingia meningoseptica* comb. nov. and *Elizabethkingia miricola* comb. nov. [J]. Int J Syst Evol Microbiol, 2005, 55(3): 1287 - 1293.
- [4] Kämpfer P, Matthews H, Glaeser SP, et al. *Elizabethkingia anophelis* sp. nov., isolated from the midgut of the mosquito *Anopheles gambiae* [J]. Int J Syst Evol Microbiol, 2011, 61(11): 2670 - 2675.

- [5] Nicholson AC, Gulvik CA, Whitney AM, et al. Revisiting the taxonomy of the genus *Elizabethkingia* using whole-genome sequencing, optical mapping, and MALDI-TOF, along with proposal of three novel *Elizabethkingia* species: *Elizabethkingia bruuniana* sp. nov., *Elizabethkingia ursingii* sp. nov., and *Elizabethkingia occulta* sp. nov.[J]. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2018, 111(1): 55–72.
- [6] Lin JN, Lai CH, Yang CH, et al. *Elizabethkingia* infections in humans: from genomics to clinics[J]. *Microorganisms*, 2019, 7(9): 295.
- [7] Lin JN, Lai CH, Yang CH, et al. Genomic features, comparative genomics, and antimicrobial susceptibility patterns of *Elizabethkingia bruuniana*[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2267.
- [8] Liang CY, Yang CH, Lai CH, et al. Comparative genomics of 86 whole-genome sequences in the six species of the *Elizabethkingia* genus reveals intraspecific and interspecific divergence[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19167.
- [9] Chen SC, Soehlen M, Blom J, et al. Comparative genomic analyses reveal diverse virulence factors and antimicrobial resistance mechanisms in clinical *Elizabethkingia meningoseptica* strains[J]. *PLoS One*, 2019, 14(10): e0222648.
- [10] Lin JN, Lai CH, Yang CH, et al. Comparison of four automated microbiology systems with 16S rRNA gene sequencing for identification of *Chryseobacterium* and *Elizabethkingia* species[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13824.
- [11] Lau SKP, Chow WN, Foo CH, et al. *Elizabethkingia anophelis* bacteremia is associated with clinically significant infections and high mortality[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26045.
- [12] Han MS, Kim H, Lee Y, et al. Relative prevalence and antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Elizabethkingia* species based on 16S rRNA gene sequencing[J]. *J Clin Microbiol*, 2017, 55(1): 274–280.
- [13] Singh S, Sahu C, Singh Patel S, et al. Clinical profile, susceptibility patterns, speciation and follow up of infections by *Elizabethkingia* species: study on a rare nosocomial pathogen from an intensive care unit of north India[J]. *New Microbes New Infect*, 2020, 38: 100798.
- [14] McTaggart LR, Stapleton PJ, Eshaghi A, et al. Application of whole genome sequencing to query a potential outbreak of *Elizabethkingia anophelis* in Ontario, Canada[J]. *Access Microbiol*, 2019, 1(2): e000017.
- [15] Cheng YH, Perng CL, Jian MJ, et al. Multicentre study evaluating matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for identification of clinically isolated *Elizabethkingia* species and analysis of antimicrobial susceptibility[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(3): 340–345.
- [16] Perrin A, Larssonneur E, Nicholson AC, et al. Evolutionary dynamics and genomic features of the *Elizabethkingia anophelis* 2015 to 2016 Wisconsin outbreak strain[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15483.
- [17] Kenna DTD, Fuller A, Martin K, et al. *rpoB* gene sequencing highlights the prevalence of an *E. miricola* cluster over other *Elizabethkingia* species among UK cystic fibrosis patients[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2018, 90(2): 109–114.
- [18] Kelly AJ, Karpathy SE, Gulvik CA, et al. A real-time multiplex PCR assay for detection of *Elizabethkingia* species and differentiation between *Elizabethkingia anophelis* and *E. meningoseptica*[J]. *J Clin Microbiol*, 2019, 57(4): e01619–18.
- [19] Seong H, Kim JH, Kim JH, et al. Risk factors for mortality in patients with *Elizabethkingia* infection and the clinical impact of the antimicrobial susceptibility patterns of *Elizabethkingia* species[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(5): 1431.
- [20] Choi MH, Kim M, Jeong SJ, et al. Risk factors for *Elizabethkingia* acquisition and clinical characteristics of patients, South Korea[J]. *Emerg Infect Dis*, 2019, 25(1): 42–51.
- [21] Wang LL, Zhang XF, Li D, et al. Molecular characteristics and antimicrobial susceptibility profiles of *Elizabethkingia* clinical isolates in Shanghai, China[J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13: 247–256.
- [22] Chew KL, Cheng B, Lin RTP, et al. *Elizabethkingia anophelis* is the dominant *Elizabethkingia* species found in blood cultures in Singapore[J]. *J Clin Microbiol*, 2018, 56(3): e01445–17.
- [23] Lin JN, Lai CH, Yang CH, et al. Comparison of clinical manifestations, antimicrobial susceptibility patterns, and mutations of fluoroquinolone target genes between *Elizabethkingia meningoseptica* and *Elizabethkingia anophelis* isolated in Taiwan[J]. *J Clin Med*, 2018, 7(12): 538.
- [24] Li YY, Liu Y, Chew SC, et al. Complete genome sequence and transcriptomic analysis of the novel pathogen *Elizabethkingia anophelis* in response to oxidative stress[J]. *Genome Biol Evol*, 2015, 7(6): 1676–1685.
- [25] Lau SKP, Wu AKL, Teng JLL, et al. Evidence for *Elizabethkingia anophelis* transmission from mother to infant, Hong Kong[J]. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21(2): 232–241.
- [26] CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 30th edition: M100[S]. Malvern, PA, USA: CLSI, 2020.
- [27] Chiu CT, Lai CH, Huang YH, et al. Comparative analysis of gradient diffusion and disk diffusion with agar dilution for susceptibility testing of *Elizabethkingia anophelis*[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10(4): 450.
- [28] Jian MJ, Cheng YH, Chung HY, et al. Fluoroquinolone resistance in carbapenem-resistant *Elizabethkingia anophelis*: phenotypic and genotypic characteristics of clinical isolates with topoisomerase mutations and comparative genomic analysis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2019, 74(6): 1503–1510.
- [29] Chang YB, Zhang DQ, Niu SQ, et al. MBLs, rather than efflux pumps, led to carbapenem resistance in fosfomycin and aztreonam/avibactam resistant *Elizabethkingia anophelis* [J]. *Infect Drug Resist*, 2021, 14: 315–327.
- [30] Erinmez M, Büyüktas Manay A, Zer Y. Investigation of an outbreak of *Elizabethkingia meningoseptica* on a pediatric intensive care unit[J]. *GMS Hyg Infect Control*, 2021, 16: Doc19.
- [31] Chang TY, Chen HY, Chou YC, et al. *In vitro* activities of

- imipenem, vancomycin, and rifampicin against clinical *Elizabethkingia species producing BlaB and GOB metallo-beta-lactamases*[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38(11): 2045–2052.
- [32] Lin JN, Lai CH, Yang CH, et al. Genomic features, phylogenetic relationships, and comparative genomics of *Elizabethkingia anophelis* strain EM361–97 isolated in Taiwan[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 14317.
- [33] Burnard D, Gore L, Henderson A, et al. Comparative genomics and antimicrobial resistance profiling of *Elizabethkingia* isolates reveal nosocomial transmission and *in vitro* susceptibility to fluoroquinolones, tetracyclines, and trimethoprim-sulfamethoxazole[J]. *J Clin Microbiol*, 2020, 58(9): e00730–20.
- [34] Huang YC, Wu PF, Lin YT, et al. Comparison of clinical characteristics of bacteremia from *Elizabethkingia meningoseptica* and other carbapenem-resistant, non-fermenting gram-negative bacilli at a tertiary medical center[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2019, 52(2): 304–311.
- [35] Umair A, Nasir N. Clinical features and outcomes of critically ill patients with *Elizabethkingia meningoseptica*: an emerging pathogen[J]. *Acute Crit Care*, 2021, 36(3): 256–261.
- [36] 孙萍, 许雨乔, 夏文颖, 等. 2012—2016 年脑膜脓毒性伊丽莎白金菌临床分布及药敏结果[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2018, 18(4): 421–423.
- Sun P, Xu YQ, Xia WY, et al. Distribution and antimicrobial susceptibility of *Elizabethkingia meningosepticum* strains isolated during 2012–2016 period[J]. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy*, 2018, 18(4): 421–423.
- [37] Lin JN, Lai CH, Yang CH, et al. *Elizabethkingia bruuniana* Infections in Humans, Taiwan, 2005–2017[J]. *Emerg Infect Dis*, 2019, 25(7): 1412–1414.
- [38] Tai IC, Liu TP, Chen YJ, et al. Outbreak of *Elizabethkingia meningoseptica* sepsis with meningitis in a well-baby nursery [J]. *J Hosp Infect*, 2017, 96(2): 168–171.
- [39] Shirmast P, Ghafoori SM, Irwin RM, et al. Structural characterization of a GNAT family acetyltransferase from *Elizabethkingia anophelis* bound to acetyl-CoA reveals a new dimeric interface[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1274.
- [40] Ghafoori SM, Robles AM, Arada AM, et al. Structural characterization of a type B chloramphenicol acetyltransferase from the emerging pathogen *Elizabethkingia anophelis* NUHP1 [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 9453.
- [41] Santona A, Paglietti B, Al-Qahtani AA, et al. Novel type of VanB2 teicoplanin-resistant hospital-associated *Enterococcus faecium*[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44(2): 156–159.
- [42] Teng LC, Wang JM, Lu HY, et al. *Elizabethkingia* intra-abdominal infection and related trimethoprim-sulfamethoxazole resistance: a clinical-genomic study[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10(2): 173.
- [43] Jiang XB, Wang DP, Wang YX, et al. Occurrence of antimicrobial resistance genes *sul* and *dfrA12* in hospital environmental isolates of *Elizabethkingia meningoseptica* [J]. *World J Microbiol Biotechnol*, 2012, 28(11): 3097–3102.
- [44] Xu JN, Pei D, Nicholson A, et al. In silico identification of three types of integrative and conjugative elements in *Elizabethkingia anophelis* strains isolated from around the world[J]. *mSphere*, 2019, 4(2): e00040–19.
- [45] Ming DS, Chen QQ, Chen XT. Detection of 5 kinds of genes related to plasmid-mediated quinolone resistance in four species of nonfermenting bacteria with 2 drug resistant phenotypes [J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2020, 2020: 3948719.
- [46] Yung CF, Maiwald M, Loo LH, et al. *Elizabethkingia anophelis* and association with tap water and handwashing, Singapore[J]. *Emerg Infect Dis*, 2018, 24(9): 1730–1733.
- [47] Chan JC, Chong CY, Thoon KC, et al. Invasive paediatric *Elizabethkingia meningoseptica* infections are best treated with a combination of piperacillin/tazobactam and trimethoprim/sulfamethoxazole or fluoroquinolone[J]. *J Med Microbiol*, 2019, 68(8): 1167–1172.
- [48] Huang YC, Huang YW, Lin YT, et al. Risk factors and outcome of levofloxacin-resistant *Elizabethkingia meningoseptica* bacteraemia in adult patients in Taiwan[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017, 36(8): 1373–1380.
- [49] Lin JN, Lai CH, Huang YH, et al. Antimicrobial effects of minocycline, tigecycline, ciprofloxacin, and levofloxacin against *Elizabethkingia anophelis* using *in vitro* time-kill assays and *in vivo* zebrafish animal models[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10(3): 285.
- [50] Huang YC, Lin YT, Wang FD. Comparison of the therapeutic efficacy of fluoroquinolone and non-fluoroquinolone treatment in patients with *Elizabethkingia meningoseptica* bacteraemia [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 51(1): 47–51.
- [51] Arbune M, Fotea S, Nechita A, et al. Emerging infection with *Elizabethkingia meningoseptica* in neonate. A case report[J]. *J Crit Care Med (Targu Mures)*, 2018, 4(3): 96–100.
- [52] Jean SS, Hsieh TC, Ning YZ, et al. Role of vancomycin in the treatment of bacteraemia and meningitis caused by *Elizabethkingia meningoseptica* [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2017, 50(4): 507–511.
- [53] Peng SY, Chen LK, Wu WJ, et al. Isolation and characterization of a new phage infecting *Elizabethkingia anophelis* and evaluation of its therapeutic efficacy *in vitro* and *in vivo*[J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 728.
- [54] Balm MND, Salmon S, Jureen R, et al. Bad design, bad practices, bad bugs: frustrations in controlling an outbreak of *Elizabethkingia meningoseptica* in intensive care units [J]. *J Hosp Infect*, 2013, 85(2): 134–140.

(本文编辑:翟若南)

本文引用格式:冯孟文,张梦怡,周静.伊丽莎白金菌属感染流行病学及耐药性研究进展[J].中国感染控制杂志,2024,23(3):391–396. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20243346.

Cite this article as: FENG Meng-wen, ZHANG Meng-yi, ZHOU Jing. Research advances in epidemiology and drug resistance of *Elizabethkingia*[J]. *Chin J Infect Control*, 2024, 23(3): 391–396. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20243346.