

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.036

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.036>

## 耐碳青霉烯类药物大肠杆菌耐药机制的研究进展

李德雨 综述 何志义 审校

(中国医科大学附属第一医院神经内科, 沈阳 110000)

**[摘要]** 近年来, 碳青霉烯类抗生素的广泛应用导致耐碳青霉烯类抗生素大肠杆菌的出现且不断传播, 其耐药性的产生导致疾病的治疗难度加大, 甚至造成患者死亡。其耐药机制可能有以下几种: 碳青霉烯酶的产生、外膜孔蛋白的缺失以及外排泵活动的增强。本文通过对耐碳青霉烯类药物大肠杆菌的感染现状及上述耐药机制的研究现状进行综述, 以帮助医护人员对耐碳青霉烯类药物大肠杆菌有更加深入的了解。

**[关键词]** 大肠杆菌; 碳青霉烯类药物; 耐药机制

## Research progress in resistance mechanisms of carbapenem-resistant *Escherichia coli*

LI Deyu, HE Zhiyi

(Department of Neurology, First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, China)

**Abstract** In recent years, the widely use of carbapenem antibiotics has led to the emergence and spread of carbapenem-resistant *Escherichia coli*. The emergence of drug resistance increases the difficulty in the treatment of diseases and even leads to death of patients. The mechanisms of drug resistance may be as follows: production of carbapenemases, loss of the outer membrane porin and enhancement of efflux pump. This article summarized the current situation of infection and resistance mechanisms of carbapenem-resistant *Escherichia coli*, in order to help medical workers gain a deeper understanding.

**Keywords** *Escherichia coli*; carbapenem; resistance mechanisms

大肠杆菌作为肠道菌群的重要部分, 对维持肠道菌群环境起重要作用, 但也可引起腹泻及胃肠道外的感染, 为院内感染的常见病原菌<sup>[1]</sup>。碳青霉烯类抗生素(如美罗培南、亚胺培南、厄他培南等)作为一种非典型的 $\beta$ -内酰胺类抗生素, 其抗菌谱较广, 因其对多种 $\beta$ -内酰胺酶高度稳定, 所以对耐头孢菌素病原菌仍可发挥良好抗菌作用。

目前针对多重耐药的大肠杆菌, 碳青霉烯类抗生素已成为最后的治疗方案<sup>[2]</sup>。但随着碳青霉烯类抗生素的广泛应用, 耐碳青霉烯类药物大肠杆菌也随之出现, 且耐药菌株不断增多, 导致治疗方案的选择十分困难。因此, 明确耐碳青霉烯类抗生素大肠杆菌的耐药机制对于耐药患者的治疗十分重要。

收稿日期 (Date of reception): 2018-10-18

通信作者 (Corresponding author): 何志义, Email: hezhixi0301@sina.com

## 1 耐碳青霉烯类药物大肠杆菌的感染现状

随着碳青霉烯类抗生素的广泛应用, 碳青霉烯类抗生素耐药菌株的出现已引起严重的公共健康问题。近年来, 在全球范围内, 耐碳青霉烯类药物肠杆菌科报道不断增多<sup>[3]</sup>。大肠杆菌作为肠杆菌科的主要细菌之一, 可引起泌尿系感染、败血症及颅内感染等全身多处感染。在中国, 已有很多地区发现耐碳青霉烯类药物大肠杆菌<sup>[4]</sup>。2017年CHINET中国细菌耐药监测结果显示: 大肠杆菌对亚胺培南、美罗培南及厄他培南耐药率分别为1.9%, 2.3%及2%, 与2015年及2016年CHINET中国细菌耐药监测结果相比呈上升趋势, 形势不容乐观。

## 2 耐碳青霉烯类药物大肠杆菌的耐药机制

耐碳青霉烯类药物大肠杆菌感染的病例报道逐渐增多, 但其耐药机制尚不明确, 目前研究<sup>[3,5-6]</sup>认为其机制可能有以下几种: 碳青霉烯酶的产生、外膜孔蛋白的缺失以及外排泵活动的增强。

### 2.1 碳青霉烯酶的产生

碳青霉烯酶作为 $\beta$ -内酰胺酶的一种, 其底物范围较普通 $\beta$ -内酰胺酶更广, 几乎可以水解所有的 $\beta$ -内酰胺类抗生素, 且难以被 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂完全抑制<sup>[7]</sup>。目前研究<sup>[8-9]</sup>显示: 碳青霉烯酶作为大肠杆菌耐碳青霉烯类药物主要机制, 主要包括肺炎克雷伯杆菌碳青霉烯酶(*Klebsiella pneumoniae carbapenemases*, KPC)、金属- $\beta$ -内酰胺酶(metallo- $\beta$ -lactamase, MBL)及苯唑西林酶(oxacillin-hydrolysing carbapenemases, OXA)。

#### 2.1.1 KPC

1996年, KPC首次肺炎克雷伯杆菌菌株中被发现, 随后又在大肠杆菌、沙门氏菌属及不动菌属等细菌中陆续被发现<sup>[10]</sup>。该酶属于Ambler分类中的A组 $\beta$ -内酰胺酶, 与其他常见的A组 $\beta$ -内酰胺酶稍有不同, 克拉维酸、舒巴坦以及他唑巴坦不能将该酶活性完全抑制<sup>[11]</sup>。该酶大多为质粒介导的丝氨酸活性酶, 部分为染色体编码<sup>[12]</sup>。其编码基因blaKPC编码一个含293个氨基酸的激活酶, 该酶包括23种变体(KPC2-24), 每种变体间的差异仅有1~2个氨基酸<sup>[13]</sup>。其中以KPC-2和KPC-3最为常见<sup>[14]</sup>。移动遗传元件在blaKPC基因的获得和传播中发挥了重要作用, 例如质粒携带的转座子Tn4401, 研究<sup>[15-17]</sup>表明Tn4401由blaKPC、

转座子基因(*tnpA*)、解离酶基因(*tnpR*)、2个插入序列(*ISKpn6*和*ISKpn7*)和侧面的2个反向重复序列构成, 分为7种亚型(Tn4401a-Tn4401g), 其中Tn4401a和Tn4401b最为常见, 大肠杆菌耐药性的产生很大程度上与该转座子基因的水平传递相关。且产KPC大肠杆菌的耐药性不仅与KPC有关, 研究<sup>[11]</sup>显示: 携带编码该酶基因的质粒除携带blaKPC之外, 可能同时携带耐其他药物的决定因素, 导致携带该基因的菌群除了对青霉素、头孢菌素及碳青霉烯类药物耐药之外, 同时具有对氨基糖苷类药物、喹诺酮类药物、磺胺类药物以及四环素等药物耐药的特性。

#### 2.1.2 MBL

金属- $\beta$ -内酰胺酶有别于Ambler分类中的A, C, D组 $\beta$ -内酰胺酶<sup>[18]</sup>, 需要锌离子与活性位点结合后才能发挥其酶活性, 所以称为金属- $\beta$ -内酰胺酶。该酶为Ambler分类中的B组 $\beta$ -内酰胺酶, 其底物谱较广。除单环 $\beta$ -内酰胺类药物外, 该酶几乎可以水解所有的双环 $\beta$ -内酰胺类药物(包括青霉素、头孢菌素以及碳青霉烯类抗生素), 且缺乏有效的抑制剂<sup>[19]</sup>, 但该酶通常与丝氨酸 $\beta$ -内酰胺酶协同表达, 而丝氨酸 $\beta$ -内酰胺酶可水解单环 $\beta$ -内酰胺类药物<sup>[20]</sup>, 故产MBL大肠杆菌的治疗十分困难。临床常见的MBL包括新德里金属 $\beta$ -内酰胺酶(New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase, NDM)、IMP酶(IMP-type  $\beta$ -lactamases, IMPs)、VIM型金属 $\beta$ -内酰胺酶(verona integron-encoded metallo- $\beta$ -lactamase, VIM)<sup>[19]</sup>。

NDM作为一种新型金属- $\beta$ -内酰胺酶, 其中NDM-1最为流行, 该酶在2009年一名由印度返回瑞典的泌尿系感染患者分离出的肺炎克雷伯杆菌中被发现<sup>[21]</sup>, 随后在大肠杆菌等其他细菌中也发现此酶<sup>[22]</sup>。该酶为MBL B1组的一种新亚型, 其编码基因blaNDM位于质粒上, 有多种复制子形式, 例如IncF, IncX3, IncL/M, IncH以及IncA/C<sup>[22-23]</sup>。研究<sup>[21,24]</sup>显示其传播途径主要为质粒结合和细菌传播, 该基因开放阅读框编码含269个氨基酸的单体蛋白, 该蛋白与其他B1组MBL的相似性较低。自NDM-1发现后, 其他亚型NDM也陆续被发现。目前共发现17种亚型, 其余亚型与NDM-1仅有1~5个氨基酸的差别, 其中NDM-7, NDM-5, NDM-6, NDM-1的水解活性较强<sup>[22]</sup>。且该酶活性位点附近的非活性位点对酶的催化效率也有着重要影响, Ali等<sup>[23]</sup>将blaNDM-1的123位点的谷氨酰胺替换为丙氨酸, 结果显示: 抗生素针对携带bla<sub>Q123A</sub><sup>NDM-1</sup>变异体的大肠杆菌的最小抑菌浓度(青霉素、头孢噻肟、头孢他啶、头孢西丁、亚胺培南、美

罗培南)约为野生型的2倍。Wang等<sup>[25]</sup>在国内率先发现产NDM-7的大肠杆菌ST131,而且这些产NDM-7大肠杆菌同时携带blaTEM-1,其中一些携带blaCTX-M-3和blaCTX-M-15,这些菌株对碳青霉烯类抗生素高度耐药。还有学者<sup>[26]</sup>发现同时携带blaNDM-5和mcr-1的混合质粒IncX3~X4的大肠杆菌,对碳青霉烯类抗生素和黏菌素同时耐药,导致治疗非常棘手。

IMP作为B1组最流行的金属- $\beta$ -内酰胺酶之一,其编码基因由质粒携带,可在质粒结合时发生水平传播<sup>[27]</sup>。自IMP-1于1999年在黏质沙雷氏菌中被发现后,已在多种革兰氏阴性菌中发现它的身影,如肠杆菌属、不动菌属等,迄今已有52种IMP被发现,主要在中国、日本、韩国等地流行<sup>[28-29]</sup>。中国上海及台湾已发现产IMP的大肠杆菌,主要为IMP-4及IMP-8<sup>[30-31]</sup>。

产VIMs酶的病原体以铜绿假单胞杆菌居多,肠菌属较少。VIM-1首次在意大利发现后,世界各地对该酶的报道逐渐增多。产VIMs肠菌属的发现以欧洲居多,主要为大肠杆菌、肺炎克雷伯杆菌<sup>[32]</sup>。其编码基因blaVIM-1主要位于IncHI2质粒<sup>[33]</sup>。目前为止,已发现39种VIM变异体,这些变异体间有很大的相似性<sup>[34]</sup>。然而,到目前为止,关于携带blaVIM质粒的全球分布特点较为全面的分子学数据仍较少,待进一步研究发现<sup>[27]</sup>。

### 2.1.3 OXA

OXA为Ambler分类D组 $\beta$ -内酰胺酶,乙二胺四乙酸和克拉维酸很难抑制其活性。既往认为OXA对于碳青霉烯类抗生素仅有较弱的作用,直到Paton等<sup>[35]</sup>第1次描述其碳青霉烯酶活性,且研究<sup>[36]</sup>发现OXA碳青霉烯酶活性的增强与控制其表达的上游元件密切相关。目前为止,仅有少数与大肠杆菌耐药相关的OXA被报道,主要为OXA-48。在中国,产OXA-48的肺炎克雷伯杆菌报道居多,而大肠杆菌较少<sup>[37-38]</sup>,产OXA-48大肠杆菌菌株的出现也与肺炎克雷伯杆菌密切相关。研究<sup>[39-40]</sup>显示:OXA-48主要由质粒(主要为IncL/M质粒)中复合转座子携带,且blaOXA-48可由肺炎克雷伯杆菌经质粒传递至大肠杆菌。也有学者<sup>[41]</sup>发现产其他OXA酶大肠杆菌,如大肠杆菌ST167,其不仅可以产OXA-1,还可同时表达NDM-5。

## 2.2 外膜孔蛋白的缺失

外膜(outer membrane, Om)为革兰氏阴性杆菌调节细胞膜通透性的屏障,膜孔蛋白(outer membrane porin, OMP)镶嵌在其中,可使营养

物质及其他细胞生长必备的分子进入细胞,同时抗生素也可进入细胞<sup>[42]</sup>。其表达下调或缺失在革兰氏阴性杆菌的耐药机制中发挥关键作用。对于大肠杆菌来说,其耐药性的产生与外膜孔蛋白OmpF, OmpC的表达下调或缺失密切相关<sup>[43]</sup>。该外膜孔蛋白表达下调或缺失后,抗生素难以进入细胞内发挥其作用。且AmpC酶与超广谱 $\beta$ -内酰胺酶(extended-spectrum  $\beta$ -lactamase, ESBLs)的高表达可能与外膜孔蛋白OmpF, OmpC的表达下调或缺失发挥协同作用。Dupont等<sup>[44]</sup>学者发现产ESBLs大肠杆菌在OmpC, OmpF表达下调的情况下对厄他培南耐药。van Boxtel等<sup>[43]</sup>将IS1元件插入OmpC基因,使OmpC失表达,结果显示大肠杆菌对美罗培南的敏感性降低;后又上调CMY-2的表达,结果显示大肠杆菌对美罗培南耐药。研究<sup>[45-46]</sup>显示:外膜孔蛋白缺失并同时表达CMY-2的大肠杆菌对美罗培南及亚胺培南完全耐药;CMY-4也可发挥同样的作用,也可增加大肠杆菌对碳青霉烯类抗生素的耐药性。

## 2.3 外排泵活动的增强

革兰氏阴性杆菌细胞膜上存在大量的外排泵,可将大量的细胞内分子转运至细胞外。其中某些外排泵可转运抗生素,使细菌细胞内药物浓度下降并可使其生存在高浓度抗生素的环境中,导致致病菌的存活及耐药<sup>[47]</sup>。目前发现大肠杆菌细胞膜表面的外排泵主要包括耐药结节细胞分化(resistance-nodulation-cell division, RND)家族、主要协同转运蛋白(major facilitator superfamily, MFS)家族、多药和有毒化合物排出(multidrug and toxic compound extrusion, MATE)家族、ATP结合盒转运体(ATP-binding cassette transporter, ABC)家族及小多重耐药性(small multidrug resistance, SMR)家族<sup>[48]</sup>。其中RND家族外排泵横跨细胞内外膜,与大肠杆菌耐药关系最为密切。RND家族最具代表性的为AcrAB-TolC复合体<sup>[49]</sup>,该复合体是由融合蛋白(AcrA)、细胞质膜转运蛋白(AcrB)以及外膜通道(TolC)组成<sup>[50]</sup>。研究<sup>[47,49]</sup>表明:AcrAB和TolC基因的表达与转录因子AraC/XylS家族密切相关,在大肠杆菌中,影响AcrAB和TolC基因表达的AraC/XylS家族转录因子主要为MarA, SoxS和Rob,其中MarA最为重要。同时,环境因素也可影响该复合体的表达,Zhu等<sup>[51]</sup>研究证实高盐环境可明显增加该复合体的表达且可降低外膜孔蛋白ompF的表达,明显增加大肠杆菌的耐药能力。



### 3 结语

耐碳青霉烯类药物大肠杆菌的出现可引起全球健康问题, 应引起广泛关注。大肠杆菌耐碳青霉烯类药物的机制主要为碳青霉烯酶(KPC, MBL及OXA等)的产生、细胞膜渗透性的改变(外膜孔蛋白缺失及外排泵活动增强), 且以上几种耐药机制可能同时存在。这种耐药性不仅可在大肠杆菌之间传播, 还可在不同的菌种之间传播, 如由肺炎克雷伯杆菌传递至大肠杆菌等。这导致了耐药大肠杆菌的迅速发展。研究<sup>[52]</sup>显示多黏菌素B、多黏菌素E、磷霉素、替加环素可能为有效的抗生素, 可能降低14 d院内病死率, 并且在多药联合治疗情况下, 尤其是包括替加环素的联合治疗, 有着更低的院内病死率。但也有学者<sup>[53]</sup>认为多药联合治疗疗效存在争议, 且近年来随着共表达NDM与MCR大肠杆菌的出现致使黏菌素的治疗有效率逐渐下降<sup>[26]</sup>, 导致多药治疗的选择更加受限, 严重危害人类生命安全。随着对大肠杆菌耐药机制研究的不断深入, 或可为将来新药的研制提供理论依据, 为耐药大肠杆菌的合理治疗提供坚实的基础。

### 参考文献

- Liu X, Liu H, Wang L, et al. Molecular characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing multidrug resistant *Escherichia coli* from swine in Northwest China[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1756.
- Gong X, Zhang J, Su S, et al. Molecular characterization and epidemiology of carbapenem non-susceptible Enterobacteriaceae isolated from the Eastern region of Heilongjiang Province, China[J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 417.
- Yang Y, Chen J, Lin D, et al. Prevalence and drug resistance characteristics of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Hangzhou, China[J]. *Front Med*, 2018, 12(2): 182-188.
- Liang WJ, Liu HY, Duan GC, et al. Emergence and mechanism of carbapenem-resistant *Escherichia coli* in Henan, China, 2014[J]. *J Infect Public Health*, 2018, 11(3): 347-351.
- Ye Y, Xu L, Han Y, et al. Mechanism for carbapenem resistance of clinical Enterobacteriaceae isolates[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1): 1143-1149.
- Hao M, Ye M, Shen Z, et al. Porin Deficiency in carbapenem-Resistant *Enterobacter aerogenes* strains[J]. *Microb Drug Resist*, 2018, 24(9): 1277-1283.
- Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2007, 20(3): 440-458.
- Paitan Y. Current trends in antimicrobial resistance of *Escherichia coli*[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2018, 416: 181-211.
- Khan ER, Aung MS, Paul SK, et al. Prevalence and molecular epidemiology of clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* harboring extended-spectrum beta-lactamase and Carbapenemase genes in Bangladesh[J]. *Microb Drug Resist*, 2018 [Epub ahead of print].
- Hazen TH, Mettus R, Mcelheny CL, et al. Diversity among blaKPC-containing plasmids in *Escherichia coli* and other bacterial species isolated from the same patients[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 10291.
- Porreca AM, Sullivan KV, Gallagher JC. The epidemiology, evolution, and treatment of KPC-producing organisms[J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2018, 20(6): 13.
- Kanamori H, Parobek CM, Juliano JJ, et al. A prolonged outbreak of KPC-3-producing *Enterobacter cloacae* and *Klebsiella pneumoniae* driven by multiple mechanisms of resistance transmission at a large academic burn center[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(2): e01516.
- Pemberton OA, Zhang X, Chen Y. Molecular basis of substrate recognition and product release by the *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC-2)[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(8): 3525-3530.
- Stoesser N, Sheppard AE, Peirano G, et al. Genomic epidemiology of global *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Escherichia coli*[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5917.
- Cheruvanky A, Stoesser N, Sheppard AE, et al. Enhanced *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase expression from a novel Tn4401 deletion[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(6).
- Escandón-Vargas K, Reyes S1, Gutiérrez S, et al. The epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2017, 15(3): 277-297.
- Chavda KD, Chen L, Jacobs MR, et al. Molecular diversity and Plasmid Analysis of KPC-producing *Escherichia coli*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(7): 4073-4081.
- Palzkill T. Metallo-beta-lactamase structure and function[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 1277: 91-104.
- Brem J, Cain R, Cahill S, et al. Structural basis of metallo-beta-lactamase, serine-beta-lactamase and penicillin-binding protein inhibition by cyclic boronates[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12406.
- Meini MR, Llarrull LI, Vila AJ. Overcoming differences: the catalytic mechanism of metallo-β-lactamases[J]. *Febs Lett*, 2015, 589(22): 3419-3432.
- Khan S, Ali A, Khan A U. Structural and functional insight of New Delhi Metallo beta-lactamase-1 variants[J]. *Future Med Chem*, 2018, 10(2): 221-229.
- Yoon EJ, Kang DY, Yang JW, et al. New Delhi Metallo-beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in South Korea between 2010 and

- 2015[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 571.
23. Ali A, Azam MW, Khan AU. Non-active site mutation (Q123A) in New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM-1) enhanced its enzyme activity[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 112: 1272-1277.
24. Khong WX, Xia E, Marimuthu K, et al. Local transmission and global dissemination of New Delhi Metallo-Beta-Lactamase (NDM): a whole genome analysis[J]. *BMC Genomics*, 2016, 17: 452.
25. Wang LH, Liu PP, Wei DD, et al. Clinical isolates of uropathogenic *Escherichia coli* ST131 producing NDM-7 metallo-beta-lactamase in China[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016, 48(1): 41-45.
26. Sun J, Yang RS, Zhang Q, et al. Co-transfer of blaNDM-5 and mcr-1 by an IncX3-X4 hybrid plasmid in *Escherichia coli*[J]. *Nat Microbiol*, 2016, 1: 16176.
27. Matsumura Y, Peirano G, Bradford P A, et al. Genomic characterization of IMP and VIM carbapenemase-encoding transferable plasmids of Enterobacteriaceae[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(11): 3034-3038.
28. LaCuran AE, Pegg KM, Liu EM, et al. Elucidating the role of residue 67 in IMP-type metallo-beta-lactamase evolution[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(12): 7299-7307.
29. Dolejska M, Masarikova M, Dobiasova H, et al. High prevalence of *Salmonella* and IMP-4-producing Enterobacteriaceae in the silver gull on Five Islands, Australia[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(1): 63-70.
30. Yan JJ, Tsai LH, Wu JJ. Emergence of the IMP-8 metallo-beta-lactamase in the *Escherichia coli* ST131 clone in Taiwan[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2012, 40(3): 281-282.
31. Zhang F, Zhu D, Xie L, et al. Molecular epidemiology of carbapenemase-producing *Escherichia coli* and the prevalence of ST131 subclone H30 in Shanghai, China[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015, 34(6): 1263-1269.
32. Matsumura Y, Peirano G, Devinney R, et al. Genomic epidemiology of global VIM-producing Enterobacteriaceae[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(8): 2249-2258.
33. Falgenhauer L, Ghosh H, Guerra B, et al. Comparative genome analysis of IncHI2 VIM-1 carbapenemase-encoding plasmids of *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* isolated from a livestock farm in Germany[J]. *Vet Microbiol*, 2017, 200: 114-117.
34. Aitha M, Marts AR, Bergstrom A, et al. Biochemical, mechanistic, and spectroscopic characterization of metallo-beta-lactamase VIM-2[J]. *Biochemistry*, 2014, 53(46): 7321-7331.
35. Paton R, Miles RS, Hood J, et al. ARI 1: beta-lactamase-mediated imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 1993, 2(2): 81-87.
36. Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem resistance: a review[J]. *Med Sci (Basel)*, 2017, 6(1): E1.
37. Guo L, An J, Ma Y, et al. Nosocomial outbreak of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: clonal transmission of ST147 and ST383[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0160754.
38. Yu F, Wang S, Lv J, et al. Coexistence of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in a hospitalized patient who returned from Europe to China[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(4).
39. Potel C, Ortega A, Martinez-Lamas L, et al. Interspecies transmission of the blaOXA-48 gene from a *Klebsiella pneumoniae* high-risk clone of sequence type 147 to different *Escherichia coli* clones in the gut microbiota[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 62(1).
40. Bošnjak Z, Chlebowicz MA, Mareković I, et al. First report of OXA-48-producing *Escherichia coli* in Croatia and confirmed intergenic transfer of a plasmid-carrying blaOXA-48 from *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Infect Dis (Lond)*, 2018, 50(4): 313-316.
41. Sun L, Xu J, He F. Draft genome sequence of an NDM-5, CTX-M-15 and OXA-1 co-producing *Escherichia coli* ST167 clinical strain isolated from a urine sample[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2018, 14: 284-286.
42. Xiao M, Lai Y, Sun J, et al. Transcriptional regulation of the outer membrane porin gene *ompW* reveals its physiological role during the transition from the aerobic to the anaerobic lifestyle of *Escherichia coli*[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 799.
43. van Boxtel R, Wattel AA, Arenas J, et al. Acquisition of carbapenem resistance by plasmid-encoded-AmpC-expressing *Escherichia coli*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 61(1).
44. Dupont H, Choinier P, Roche D, et al. Structural alteration of *OmpR* as a source of ertapenem resistance in a CTX-M-15-producing *Escherichia coli* O25b:H4 sequence type 131 clinical isolate[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(5).
45. Chia JH, Siu LK, Su LH, et al. Emergence of carbapenem-resistant *Escherichia coli* in Taiwan: resistance due to combined CMY-2 production and porin deficiency[J]. *J Chemother*, 2009, 21(6): 621-626.
46. Goessens WH, van der Bij AK, Van Boxtel R, et al. Antibiotic trapping by plasmid-encoded CMY-2 beta-lactamase combined with reduced outer membrane permeability as a mechanism of carbapenem resistance in *Escherichia coli*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(8): 3941-3949.
47. Blair JM, Richmond GE, Piddock LJ. Multidrug efflux pumps in gram-negative bacteria and their role in antibiotic resistance[J]. *Future Microbiol*, 2014, 9(10): 1165-1177.
48. Puzari M, Chetia P. RND efflux pump mediated antibiotic resistance in gram-negative bacteria *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*: a major issue worldwide[J]. *World J Microbiol Biotechnol*, 2017, 33(2): 24.
49. Weston N, Sharma P, Ricci V, et al. Regulation of the AcrAB-TolC efflux pump in Enterobacteriaceae[J]. *Res Microbiol*, 2018, 169(7/8): 425-431.
50. Yasufuku T, Shigemura K, Shirakawa T, et al. Correlation of overexpression of efflux pump genes with antibiotic resistance in

- Escherichia coli Strains clinically isolated from urinary tract infection patients[J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(1): 189-194.
51. Zhu M, Dai X. High salt cross-protects Escherichia coli from antibiotic treatment through increasing efflux pump expression[J]. mSphere, 2018, 3(2).
52. Wang X, Wang Q, Cao B, et al. Impact of combination therapy vs monotherapy on mortality from carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia: a retrospective observational study from a Chinese network[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 63(1).
53. Fritzenwanker M, Imirzalioglu C, Herold S, et al. Treatment options for carbapenem-resistant gram-negative infections[J]. Dtsch Arztebl Int, 2018, 115(20/21): 345-352.

**本文引用:** 李德雨, 何志义. 耐碳青霉烯类药物大肠杆菌耐药机制的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(3): 673-678. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.036

**Cite this article as:** LI Deyu, HE Zhiyi. Research progress in resistance mechanisms of carbapenem-resistant *Escherichia coli*[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(3): 673-678. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.036