

·综述·

新德里金属 β -内酰胺酶的分子流行病学与传播机制

蔡淑倩 黄俊伟 徐晓平

浙江大学医学院附属金华医院检验科, 金华 321000

通信作者: 徐晓平, Email: xpzjtc@163.com

【摘要】 碳青霉烯类抗菌药物的广泛使用导致碳青霉烯类耐药细菌的检出率逐年升高, 产新德里金属 β -内酰胺酶(New Delhi metallo-beta-lactamase, NDM)是耐药菌的重要耐药机制之一, 其流行率在全球分布存在差异。尽管 bla_{NDM} 在全球范围内的传播大部分是通过质粒、转座子和整合子等可移动遗传元件实现水平转移, 但克隆传播在区域性乃至全球性暴发流行起着关键作用。为预防和控制 NDM 相关的传播流行, 本文就其分子流行病学和传播机制进行综述。

【关键词】 分子流行病学; 新德里金属 β -内酰胺酶; 碳青霉烯类耐药细菌; 传播机制

基金项目: 公益类金华市科学技术研究计划(2021-4-041)

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20250123-00012

Molecular epidemiology and transmission mechanisms of New Delhi metallo-beta-lactamase*Cai Shuqian, Huang Junwei, Xu Xiaoping**Department of Laboratory Medicine, Affiliated Jinhua Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Jinhua 321000, China**Corresponding author: Xu Xiaoping, Email: xpzjtc@163.com*

【Abstract】 The widespread use of carbapenem antibiotics has led to an annual increase in the detection rate of carbapenem-resistant bacteria. The production of New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM) is one of the key resistance mechanisms in these bacteria, with its prevalence varying across different regions globally. Although most of the global spread of bla_{NDM} is horizontal transfer through mobile genetic elements such as plasmids, transposons, and integrons, clonal transmission plays a key role in regional and even global outbreaks. This review summarizes the molecular epidemiology and transmission mechanisms of NDM, aiming to provide insights for the prevention and control of NDM-related transmission outbreaks.

【Key words】 Molecular epidemiology; New Delhi metallo-beta-lactamase; Carbapenem resistant bacteria; Transmission mechanism

Fund program: Public Welfare Project of Jinhua Science and Technology Plan(2021-4-041)

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20250123-00012

碳青霉烯类药物主要包括亚胺培南、美罗培南等, 对超广谱 β -内酰胺酶(extended-spectrum beta-lactamases, ESBLs)和头孢菌素酶稳定, 是治疗多重耐药革兰阴性菌的最后一道防线^[1]。随着该类药物的广泛使用, 全球碳青霉烯类耐药细菌的检出率在上升^[2]。产新德里金属 β -内酰胺酶(New Delhi metallo-beta-lactamase, NDM)是细菌对碳青霉烯类药物耐药的重要机制, 已在世界范围内被报道。由于 NDM 基因(bla_{NDM})通常定位于具有接合转移能力的质粒上, 且在转座子、整合子等可移动的遗传元件的协助下, 可发生水平转移^[3-4]; 高风险 NDM 相关克隆株易造成碳青霉烯类耐药细菌的区域

性暴发流行^[5]。主要针对 NDM 的分子流行病学和传播机制进行介绍。

一、NDM-1 及其亚型

1. NDM-1 的概况

2008 年, Yong 等^[6]在尿液中发现了一株碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌, 通过改良 Hodge 试验、亚胺培南-EDTA 双盘协同试验和 E-test 药敏试验, 证实该菌分泌金属 β -内酰胺酶(metallo-beta-lactamase, MBLs), 但根据已知的 MBLs 基因如 VIM 基因、IMP 基因和 SIM 基因等进行扩增反应均呈阴性。鉴于患者是在印度新德里感染病原菌, 故将该新发现的

MBLs 命名为新德里金属 β-内酰胺酶 1 型 (New Delhi metallo-beta-lactamase 1, NDM-1)。NDM-1 可水解几乎所有 β-内酰胺类药物(氨基南除外),且其水解活性不受 β-内酰胺酶抑制剂(如克拉维酸、舒巴坦和阿维巴坦)所抑制^[7]。

2.NDM 的亚型

自 2009 年首次报道 NDM-1 以来,截止到 2024 年 12 月 31 日,全球已经检出 79 种 NDM 亚型。与 NDM-1 进行氨基酸

序列比对发现,其他 NDM 亚型往往含有 1~5 个氨基酸的差异,唯独 NDM-18 和 NDM-63 较为特殊,*bla*_{NDM-18} 和 *bla*_{NDM-63} 分别插入了一段 15 bp 和 3 bp 大小的碱基序列,所以从第 49 位和第 69 位开始氨基酸序列出现明显差异。78 种 NDM 亚型相较于 NDM-1 的氨基酸变异位点、首次检出细菌分布、检出地及年份详见表 1。不同 NDM 亚型对碳青霉烯类药物具有不同活性,NDM-5、NDM-17 和 NDM-21 等已经多次被报道

表 1 NDM 亚型与 NDM-1 的氨基酸差异、首次检出菌种类、检出地和年份

NDM 亚型	氨基酸变异点	检出菌	检出地点	检出年份
NDM-2	P28A	鲍曼不动杆菌	法国	2011
NDM-3	D95N	大肠埃希菌	澳大利亚	2012
NDM-4	M154L	大肠埃希菌	法国	2012
NDM-5	V88L,M154L	大肠埃希菌	英国	2011
NDM-6	A233V	大肠埃希菌	美国	2011
NDM-7	D130N,M154L	大肠埃希菌	加拿大	2012
NDM-8	D130G,M154L	大肠埃希菌	日本	2012
NDM-9	E152K	肺炎克雷伯菌	中国	2013
NDM-10	R32S,G36D,G69S,A74T,G200R	肺炎克雷伯菌	印度	2013
NDM-11	M154V	大肠埃希菌	印度	2014
NDM-12	M154L,G222D	大肠埃希菌	日本	2014
NDM-13	D95N,M154L	大肠埃希菌	日本	2014
NDM-14	D130G	洛菲不动杆菌	中国	2014
NDM-15	M154L,A233V	大肠埃希菌	印度	2015
NDM-16a	R264H	肺炎克雷伯菌	美国	2015
NDM-16b	V88L,M154L,A233V	大肠埃希菌	日本	2020
NDM-17	V88L,M154L,E170K	大肠埃希菌	中国	2016
NDM-18	QRFGD,1~48 位氨基酸序列同 NDM-1	大肠埃希菌	德国	2017
NDM-19	D130N,M154L,A233V	大肠埃希菌	加拿大	2017
NDM-20	V88L,M154L,R270H	大肠埃希菌	中国	2017
NDM-21	G69S,V88L,M154L	大肠埃希菌	中国	2017
NDM-22	M248L	阴沟肠杆菌	美国	2018
NDM-23	I101L	肺炎克雷伯菌	瑞士	2018
NDM-24	V88L	司徒普罗维登斯菌	瑞士	2018
NDM-25	A55S	肺炎克雷伯菌	新西兰	2018
NDM-26	V88L,M154L	大肠埃希菌	中国	2018
NDM-27	D95N,A233V	大肠埃希菌	美国	2018
NDM-28	A266V	肺炎克雷伯菌	印度	2019
NDM-29	D130N	肺炎克雷伯菌	俄罗斯	2019
NDM-30	D223Y	产酸克雷伯菌	韩国	2020
NDM-31	P171T	柠檬酸杆菌	韩国	2020
NDM-33	A72T,V88L,M154L	大肠埃希菌	中国	2021
NDM-34	L49M,L54I,V88L	副溶血弧菌	中国	2021
NDM-35	G84D,V88L,M154L	大肠埃希菌	瑞士	2021
NDM-36	V88L,M154L,A233V,H261Y	大肠埃希菌	中国	2021
NDM-37	V88L,M154L,H261Y	大肠埃希菌	中国	2021
NDM-38	M27V	雷吉普罗维登斯菌	美国	2021
NDM-39	P4L,V88L,M154L	肺炎克雷伯菌	加拿大	2021

续表 1

NDM 亚型	氨基酸变异点	检出菌	检出地点	检出年份
NDM-40	P4R	鲍曼不动杆菌	加拿大	2021
NDM-41	L13V,V88L,M154L	肺炎克雷伯菌	中国	2021
NDM-42	P28L	鲍曼不动杆菌	日本	2022
NDM-43	D254N,D267N	肺炎克雷伯菌	伊朗	2022
NDM-44	D267N	肺炎克雷伯菌	伊拉克	2022
NDM-45	V88L,D130A,M154L	大肠埃希菌	中国	2022
NDM-46	A18V,V88L,M154L	大肠埃希菌	中国	2022
NDM-47	Q151L	阴沟肠杆菌	中国	2022
NDM-48	P28H,V88L,M154L	大肠埃希菌	中国	2022
NDM-49	V88L,M154L,P179R	大肠埃希菌	德国	2022
NDM-50	M22I,D130N,M154L	肺炎克雷伯菌	美国	2022
NDM-51	V88L,M154L,A252D	大肠埃希菌	法国	2023
NDM-52	D130A	肺炎克雷伯菌	德国	2023
NDM-53	R32H,V88L,M154L	大肠埃希菌	中国	2023
NDM-54	R32L	肺炎克雷伯菌	中国	2023
NDM-55	V88L,A99T,M154L	大肠埃希菌	美国	2023
NDM-56	N57T,L87R,V88L,M154L,K242Q,D254E,K268T	大肠埃希菌	中国	2023
NDM-57	E2G,V88L,M154L	大肠埃希菌	中国	2023
NDM-58	P185S	铜绿假单胞菌	印度	2023
NDM-59	D130N, E152K, M154L	大肠埃希菌	中国	2023
NDM-60	V88L,M154L,D202N	大肠埃希菌	荷兰	2023
NDM-61	D130G,A233V	肺炎克雷伯菌	美国	2023
NDM-63	YLDMP, 1~68 位氨基酸序列同 NDM-1	肺炎克雷伯菌	意大利	2023
NDM-64	A20V	铜绿假单胞菌	印度	2024
NDM-65	G222S	阴沟肠杆菌	法国	2024
NDM-66	I 79L, V88L, M154L	大肠埃希菌	中国	2024
NDM-67	A72V, V88L, M154L	大肠埃希菌	中国	2024
NDM-68	V88L, I109L, M154L	大肠埃希菌	中国	2024
NDM-69	E2K	奇异变形杆菌	日本	2024
NDM-70	V88L, M154L, G206A	大肠埃希菌	德国	2024
NDM-71	N110D	肺炎克雷伯菌	德国	2024
NDM-72	S24N, V88L, M154L	肺炎克雷伯菌	德国	2024
NDM-73	T15S	肺炎克雷伯菌	美国	2024
NDM-74	D130A, E152K	大肠埃希菌	美国	2024
NDM-75	V88L, Q123L, D124H, M154L	大肠埃希菌	加拿大	2024
NDM-76	D43G, D130N, M154L	柯式柠檬酸杆菌	加拿大	2024
NDM-77	H122Q	鲍曼不动杆菌	加拿大	2024
NDM-78	V88L, M154L, A238S, I246N, M248I, A252S	大肠埃希菌	加拿大	2024
NDM-79	D130A, M154L	大肠埃希菌	中国	2024

注:NDM:新德里金属 β-内酰胺酶

其水解碳青霉烯类药物的活性增强^[7]。

二、NDM 的分子流行病学

1.国家/地区之间的 NDM 流行率差异

NDM 近年来已成为最普遍的 MBLs,全球各地区(欧洲、

非洲、亚洲和拉丁美洲等)均有报道,其中欧洲是 NDM 流行率最高的国家,其次是亚洲,美国 NDM 的流行率较低^[2]。全球以 NDM-1 最为常见,其次为 NDM-5^[8-10],其他亚型的报道比较零星,本综述主要对 NDM-1 和 NDM-5 进行阐述。

PubMed 收录的有关 NDM-1 的文献资料(2010—2022 年)显示,NDM-1 在中国和印度的流行率最高^[11]。非洲和拉丁美洲目前仅流行 NDM-1 亚型,未见其他亚型报道^[2]。由于多地发现的 NDM-1 阳性患者都有印度旅游史,Khan 和 Nordmann^[12]认为印度和英国是 NDM-1 的一级储存地,中国、日本、比利时、法国和加拿大等是 NDM-1 的二级储存地。近年来,NDM-5 的检出率逐渐呈上升趋势,相比 NDM-1,它具有更强的水解活性以及更高的质粒适应性(IncX3 型为主),且其分布更具地区差异性,以埃及、泰国、越南和中国报道的案例为主^[13-15],中国的长三角地区作为超高流行区,其 NDM-5 的流行率可高达 50%^[16-17]。从表 1 看,中国、美国、日本和印度是 NDM 亚型检出的高发国家,这也从侧面证实这些国家的 NDM 流行率较高,耐药基因交流频繁,从而更易出现不同的 NDM 亚型。

2. NDM 阳性菌的菌种分布差异

全球流行病学资料显示,肠杆菌目细菌是产 NDM 的主要细菌类型,以肺炎克雷伯菌为主要优势菌,其次是大肠埃希菌和阴沟肠杆菌^[7,9,11,18]。产 NDM 的肺炎克雷伯菌主要流行于南亚和中东,产 NDM 的大肠埃希菌主要流行于中国和东南亚,产 NDM 的阴沟肠杆菌主要流行于欧洲^[11]。表 1 显示,首次报道 NDM 亚型大部分与大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌相关。因此平时要高度关注可能存在高潜力耐药的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌,并做好碳青霉烯酶相关的筛查工作,以便及时制定抗感染方案。

3. 不同菌种的 NDM 亚型差异

产 NDM 的肺炎克雷伯菌和阴沟肠杆以分泌 NDM-1 为主,而产 NDM 的大肠埃希菌以分泌 NDM-5 为主^[13,19]。尽管产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, KPC)是耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌最常见的耐药机制,但 NDM 也是重要碳青霉烯酶^[20]。值得注意的是,目前已经有多例关于 KPC-2 和 NDM-1 共分泌的肺炎克雷伯菌的案例报道,这无疑将加剧耐药菌对公共卫生的威胁^[21]。Hu 等^[22]对 Genbank 下载的全球 271 株耐碳青霉烯阴沟肠杆菌分析发现,维罗纳整合子编码的金属内酰胺酶(Verona integron-mediated metallo-beta-lactamases, VIM)和 KPC 是最常见的碳青霉烯酶类型,其次是 NDM-1 和 NDM-5 两种亚型。印度、中国和欧洲等地区检出的产 NDM 的大肠埃希菌均以 NDM-5 亚型最为常见,主要与 ST167 克隆株和 IncX3 质粒相关^[5,23-24]。

三、NDM 的传播

NDM 的传播机制主要包含水平基因转移(horizontal gene transfer, HGT)和克隆传播两种方式。HGT 是指 *bla*_{NDM} 通过可移动遗传元件(质粒、插入序列、转座子和整合子等)实

现在不同菌株甚至不同菌种间的传播。克隆传播是指产 NDM 的耐药菌通过细菌分裂实现复制扩散,导致遗传背景相同的耐药菌流行。

1. 质粒介导的传播机制

质粒是独立的环状 DNA 分子,是 *bla*_{NDM} 最重要的传播载体,可以实现 *bla*_{NDM} 在不同菌种之间的传播。*bla*_{NDM} 多定位于具有接合转移能力的质粒上,常见质粒类型是 IncX3、IncA/C、IncFII 等^[7]。IncX3 是携带 *bla*_{NDM} 的重要载体^[25],众多 NDM 亚型基因如 *bla*_{NDM-5}、*bla*_{NDM-1}、*bla*_{NDM-13}、*bla*_{NDM-20} 和 *bla*_{NDM-21} 等被报道与 IncX3 有密切相关性^[9,23,26],其中以携带 *bla*_{NDM-5} 的 IncX3 最为常见,其次是携带 *bla*_{NDM-1} 的 IncX3^[25]。IncA/C 属于广宿主类质粒,肠杆菌科细菌和弧菌科细菌均有检出报道,且在抗菌药物选择压力的情况下具有更高的检出率。IncF 是窄宿主类质粒,目前已经有很多关于 IncF 携带不同 NDM 亚型的研究报道,主要集中在 IncFIB 和 IncFII 两种类型质粒携带 *bla*_{NDM-1} 或 *bla*_{NDM-5}^[27-28]。

2. 转座子介导的传播机制

转座子为一段含有转座酶的线性 DNA 片段,可以介导 *bla*_{NDM} 在细菌内质粒和染色体间的转移^[29]。有研究资料显示,*bla*_{NDM} 的基因环境一般具有两个共同特征:上游是一个插入序列 ISAbA125,下游是一个博来霉素耐药基因 *ble*_{MBL},*ble*_{MBL} 下游会串联一组完整或缺失的基因群(*trpF-dsbC-cutA I-groES-groEL-ISCR27*)。在不动杆菌中,ISCR27 的下游还有一段插入序列 ISAbA125,两个 ISAbA125 组成了携带 *bla*_{NDM} 的复合转座子,称为 Tn125。Tn125 已被报道是 *bla*_{NDM} 传播相关的重要转移元件,不动杆菌也成了 *bla*_{NDM} 转移至肠杆菌科的中间媒介^[30-32]。IS26、IS930 和转座酶等元件可将 *bla*_{NDM-1} 整合到不动杆菌的染色体上,显著增强了 *bla*_{NDM} 的扩散性和稳定性^[33]。

3. 整合子介导的传播机制

整合子是一类含有整合酶的可移动元件,可通过特定位点捕获多个耐药基因盒,易形成多重耐药单元。基于整合子常位于质粒或转座子上,上述移动元件可协同耐药基因的传播。与 NDM 传播相关的整合子类型主要有 3 类,分别为 1 类整合子、2 类整合子和 3 类整合子^[29]。1 类整合子与 NDM 传播最相关,其典型结构为 5'-保守序列(*intI1+attI1*+启动子)-基因盒阵列-3'-保守序列(*qacEΔ1+sul1*),*bla*_{NDM} 与 *ble*_{MBL} 常共同存在于基因盒中^[34]。1 类整合子可同时携带多种 β-内酰胺酶基因,是耐药基因的储存池。有研究资料显示,肠杆菌中多重耐药与 1 类整合子存在显著正相关^[35]。3 类整合子相对少见,其典型结构为 *intI3+attI3*+基因盒阵列,由于其缺乏 3'-保守序列,可与其他移动元件(如 ISCR1)重组传播,具有重要的临床意义^[36]。2 类整合子在临床上仅个别报道,其典型结构

为 *intI2+attI2+* 基因盒阵列。

4. NDM 相关的克隆传播

尽管可移动遗传元件介导的 *bla*_{NDM} 水平转移是 NDM 传播的重要方式,但克隆传播在 NDM 的长期存续和区域性流行中仍起关键作用,主要表现为携带 *bla*_{NDM} 的克隆株在人类、动物及环境中流行传播。目前,全球报道的常见 NDM 相关克隆株有肺炎克雷伯菌 ST147、ST11、ST14 克隆株,大肠埃希菌 ST167、ST410 克隆株和阴沟肠杆菌 ST78、ST4 克隆株等^[7,24,37-39]。高风险克隆株如携带 *bla*_{NDM-1} 的肺炎克雷伯菌 ST147 克隆株和携带 *bla*_{NDM-5} 的大肠埃希菌 ST167 克隆株,通过医疗器械及手部接触等,已引起多家医院和护理机构的暴发流行^[40-41]。动物源性传播同样不可忽视,越来越多的研究显示动物源性的耐药菌和人源性的耐药菌具有高度遗传相似性,提示 NDM 存在跨物种相互传播的可能性^[42]。此外,环境介质(如污水和土壤)可作为 NDM 克隆的储存库,通过水体污染或农产品污染形成生态圈内的传播循环^[11]。

四、结语

NDM 亚型已遍布全球,其传播机制包括水平传播(质粒、转座子、整合子)和克隆传播,对公众的生命健康造成巨大威胁。临床医生应增强抗生素的使用规范意识,高风险科室应主动监测产 NDM 耐药菌;养殖业应加强抗生素的管理,减少抗生素的滥用和滥排放;环境治理部门可协同监测环境中 NDM 的残留,从而有效遏制耐药菌的出现和在生态圈的循环传播。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢本次科研及论文写作过程中导师及科室同事的指导和大方支持

参 考 文 献

- [1] Smibert O, Satlin MJ, Nellore A, et al. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in solid organ transplantation: Management principles[J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2019, 21(7):26. DOI: 10.1007/s11908-019-0679-4.
- [2] Kanj SS, Kantecki M, Arhin FF, et al. Epidemiology and outcomes associated with MBL-producing Enterobacterales: A systematic literature review [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2025, 65(4):107449. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2025.107449.
- [3] Conlan S, Thomas PJ, Deming C, et al. Single-molecule sequencing to track plasmid diversity of hospital-associated carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(254):254ra126. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009845.
- [4] Bonomo RA, Burd EM, Conly J, et al. Carbapenemase-producing organisms: A global scourge[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66(8):1290-1297. DOI: 10.1093/cid/cix893.
- [5] Garcia-Fernandez A, Villa L, Bibbolino G, et al. Novel insights and features of the NDM-5-producing *Escherichia coli* sequence type 167 high-risk Clone[J]. *mSphere*, 2020, 5(2): e00269-00220. DOI: 10.1128/mSphere.00269-20.
- [6] 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. DOI: 10.1128/AAC.00774-09.
- [7] Wu W, Feng Y, Tang G, et al. NDM metallo-β-lactamases and their bacterial producers in health care settings [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2019, 32(2). DOI: 10.1128/CMR.00115-18.
- [8] Adler A, Ghosh H, Gross A, et al. Molecular features and transmission of NDM-producing Enterobacterales in Israeli hospitals[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2023, 78(3):719-723. DOI: 10.1093/jac/dkad001.
- [9] Xu J, Guo H, Li L, et al. Molecular epidemiology and genomic insights into the transmission of carbapenem-resistant NDM-producing *Escherichia coli* [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2023, 21:847-855. DOI: 10.1016/j.csbj.2023.01.004.
- [10] 叶龙, 张莉滢, 赵越, 等. 儿童碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌感染的临床特征及分子流行研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2022, 24 (8): 881-886. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2203145.
- [11] Yao S, Yu J, Zhang T, et al. Comprehensive analysis of distribution characteristics and horizontal gene transfer elements of *bla*_{NDM-1}-carrying bacteria[J]. *Sci Total Environ*, 2024, 946: 173907. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2024.173907.
- [12] Khan AU, Nordmann P. NDM-1-producing *Enterobacter cloacae* and *Klebsiella pneumoniae* from diabetic foot ulcers in India [J]. *J Med Microbiol*, 2012, 61(Pt 3):454-456. DOI: 10.1099/jmm.0.039008-0.
- [13] Dong H, Li Y, Cheng J, et al. Genomic epidemiology insights on NDM-producing pathogens revealed the pivotal role of plasmids on *bla*_{NDM} transmission [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(2):e0215621. DOI: 10.1128/spectrum.02156-21.
- [14] Chen D, Gong L, Walsh TR, et al. Infection by and dissemination of NDM-5-producing *Escherichia coli* in China[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(2): 563-565. DOI: 10.1093/jac/dkv352.
- [15] Peirano G, Chen L, Nobrega D, et al. Genomic epidemiology of global carbapenemase-producing *Escherichia coli*, 2015-2017 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2022, 28(5):924-931. DOI: 10.3201/eid2805.212535.
- [16] Xu J, Guo H, Li L, et al. Molecular epidemiology and genomic insights into the transmission of carbapenem-resistant NDM-producing *Escherichia coli* [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2023, 21: 847-855. DOI: 10.1016/j.csbj.2023.01.004.
- [17] 周佳佳, 吕艳关, 康海全. 儿童感染 ST2735 型产 NDM-5 碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌分子流行病学和耐药机制[J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33 (22): 3471-3475. DOI: 10.11816/cn.ni.2023-238256.
- [18] Li Y, Sun X, Dong N, et al. Global distribution and genomic

- characteristics of carbapenemase-producing *Escherichia coli* among humans, 2005-2023 [J]. Drug Resist Updat, 2024, 72: 101031. DOI: 10.1016/j.drug.2023.101031.
- [19] Kazmierczak KM, Rabine S, Hackel M, et al. Multiyear, multinational survey of the incidence and global distribution of metallo- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(2):1067-1078. DOI: 10.1128/AAC.02379-15.
- [20] Li L, Li S, Wei X, et al. Infection with carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: Clinical, virulence and molecular epidemiological characteristics[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2023, 12(1):124. DOI: 10.1186/s13756-023-01331-y.
- [21] Gao H, Liu Y, Wang R, et al. The transferability and evolution of NDM-1 and KPC-2 co-producing *Klebsiella pneumoniae* from clinical settings [J]. EBioMedicine, 2020, 51:102599. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.102599.
- [22] 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. DOI: 10.1186/s12866-022-02667-y.
- [23] Tian D, Wang B, Zhang H, et al. Dissemination of the *bla*_{NDM-5} gene via *incX3*-type plasmid among *Enterobacteriaceae* in children [J]. mSphere, 2020, 5 (1):e00699-00619. DOI: 10.1128/mSphere.00699-19.
- [24] Linkevicius M, Bonnin RA, Alm E, et al. Rapid cross-border emergence of NDM-5-producing *Escherichia coli* in the European Union/European Economic Area, 2012 to June 2022[J]. Euro Surveill, 2023, 28(19):2300209. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.19.2300209.
- [25] Guo X, Chen R, Wang Q, et al. Global prevalence, characteristics, and future prospects of *IncX3* plasmids: A review [J]. Front Microbiol, 2022, 13:979558. DOI: 10.3389/fmicb.2022.979558.
- [26] Zhang F, Xie L, Wang X, et al. Further spread of *bla*_{NDM-5} in *Enterobacteriaceae* via *IncX3* plasmids in Shanghai, China [J]. Front Microbiol, 2016, 7:424. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00424.
- [27] Kopotsa K, Osei Sekyere J, Mbelle NM. Plasmid evolution in carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: A review [J]. Ann N Y Acad Sci, 2019, 1457(1):61-91. DOI: 10.1111/nyas.14223.
- [28] Villa L, García-Fernández A, Fortini D, et al. Replicon sequence typing of *IncF* plasmids carrying virulence and resistance determinants[J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65(12):2518-2529. DOI: 10.1093/jac/dkq347.
- [29] Partridge SR, Kwong SM, Firth N, et al. Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance [J]. Clin Microbiol Rev, 2018, 31(4):e00088-00017. DOI: 10.1128/CMR.00088-17.
- [30] Toleman MA, Spencer J, Jones L, et al. *bla*_{NDM-1} is a chimera likely constructed in *Acinetobacter baumannii*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(5): 2773-2776. DOI: 10.1128/AAC.06297-11.
- [31] Novais Â, Brilhante M, Pires J, et al. Evaluation of the recently launched rapid carb blue kit for detection of carbapenemase-producing gram-negative bacteria[J]. J Clin Microbiol, 2015, 53(9): 3105-3107. DOI: 10.1128/JCM.01170-15.
- [32] Bontron S, Nordmann P, Poirel L. Transposition of Tn125 encoding the NDM-1 carbapenemase in *Acinetobacter baumannii*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(12):7245-7251. DOI: 10.1128/AAC.01755-16.
- [33] Pfeifer Y, Wilharm G, Zander E, et al. Molecular characterization of *bla*_{NDM-1} in an *Acinetobacter baumannii* strain isolated in Germany in 2007 [J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(9): 1998-2001. DOI: 10.1093/jac/dkr256.
- [34] Zhao WH, Hu ZQ. Acquired metallo- β -lactamases and their genetic association with class 1 integrons and ISCR elements in Gram-negative bacteria[J]. Future Microbiol, 2015, 10(5):873-887. DOI: 10.2217/fmb.15.18.
- [35] Wang T, Zhu Y, Zhu W, et al. Molecular characterization of class 1 integrons in carbapenem-resistant Enterobacterales isolates [J]. Microb Pathog, 2023, 177:106051. DOI: 10.1016/j.micpath.2023.106051.
- [36] Toleman MA, Walsh TR. Combinatorial events of insertion sequences and ICE in gram-negative bacteria[J]. FEMS Microbiol Rev, 2011, 35(5): 912-935. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2011.00294.x.
- [37] Di Pilato V, Henrici De Angelis L, Aiezza N, et al. Resistome and virulome accretion in an NDM-1-producing ST147 sublineage of *Klebsiella pneumoniae* associated with an outbreak in Tuscany, Italy: A genotypic and phenotypic characterization[J]. Lancet Microbe, 2022, 3(3): e224-e234. DOI: 10.1016/S2666-5247(21)00268-8.
- [38] Takei S, Lu YJ, Tohya M, et al. Spread of Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates producing NDM-type metallo- β -lactamase in myanmar[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(4): e0067322. DOI: 10.1128/spectrum.00673-22.
- [39] Yu Y, Dai P, Niu M, et al. Antimicrobial resistance, molecular characteristics, virulence and pathogenicity of *bla*_{NDM-1}-positive *Enterobacter cloacae* [J]. J Med Microbiol, 2023, 72 (6). DOI: 10.1099/jmm.0.001712.
- [40] Biedrzycka M, Urbanowicz P, Guzek A, et al. Dissemination of *Klebsiella pneumoniae* ST147 NDM-1 in Poland, 2015-19 [J]. J Antimicrob Chemother, 2021, 76(10):2538-2545. DOI: 10.1093/jac/dkab207.
- [41] Kedišaleš M, Phumzile D, Angela D, et al. Epidemiology, risk factors, and clinical outcomes of carbapenem-resistant Enterobacterales in Africa: A systematic review [J]. J Glob Antimicrob Resist, 2023, 35:297-306. DOI: 10.1016/j.jgar.2023.10.008.
- [42] Wen R, Wei H, Zhang T, et al. Epidemiological characterisation of *bla*_{NDM}-positive Enterobacterales from food-producing animal farms in Southwest China[J]. Microorganisms, 2023, 11(9): 2304. DOI: 10.3390/microorganisms11092304.

(收稿日期:2025-01-23)