

主要碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌的适应性机制研究进展*

冯俊琳 综述 李雪萌 刘军 李国明 审校

(广东医科大学病原生物学实验室, 广东 湛江 524023)

【摘要】 适应性是指细菌为了繁殖与生存而调节自身代谢以适应周围环境条件的能力,其生长繁殖能力、竞争力、毒力等可能会发生一系列改变。目前主要碳青霉烯类耐药肠杆菌科(CRE)细菌的检出率呈增长趋势,而主要 CRE 细菌在临床科室中持续和扩散与适应性关系密切。现对主要 CRE 细菌的适应性机制研究进展作一综述,从而为预测主要 CRE 细菌的流行规律,控制主要 CRE 细菌的流行传播提供参考依据。

【关键词】 碳青霉烯类耐药;肠杆菌科;适应性;适应性代价;补偿进化

【中图分类号】 R378.2 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2025. 09. 028

Research progress on the fitness mechanisms of major Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae bacteria

FENG Junlin reviewing LI Xuemeng, LIU Jun, LI Guoming checking

(Laboratory of Pathogen Biology, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, Guangdong, China)

【Abstract】 The definition of fitness is the ability of bacteria to regulate their metabolism to adapt to surrounding environmental conditions for reproduction and survival, and their growth and reproduction ability, competitiveness, virulence, and so on may undergo a series of changes. At present, the detection rate of the main carbapenem resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) bacteria is showing an increasing trend, and the persistence, diffusion, and fitness of the main CRE bacteria in clinical departments are closely related. This article provides a review of the research progress on the fitness mechanisms of major CRE bacteria, in order to predict the epidemic patterns of major CRE bacteria and provide reference for controlling their spread.

【Key words】 Carbapenem resistance; Enterobacteriaceae; Fitness; Fitness cost; Compensatory evolution

碳青霉烯类耐药肠杆菌科(*Carbapenem resistant enterobacteriaceae*, CRE)细菌是指对亚胺培南等任何一种碳青霉烯类抗生素耐药的肠杆菌科细菌^[1]。主要 CRE 细菌严峻的耐药形势及高死亡率给临床抗感染治疗带来极大困难^[2]。适应性是指细菌为了繁殖和生存而调节自身代谢以适应周围环境条件的能力,表现为其生长繁殖能力、竞争力、致病性(毒力、黏附能力、运动能力、抗血清杀伤能力、生物膜形成能力)等可能会发生一系列改变的现象^[3]。

适应性的产生可能与细菌携带某种基因后进而影响细菌的核糖体、DNA 旋转酶等功能有关^[4-5]。某种基因(例如耐药

基因)的获得对主要 CRE 细菌适应性的影响程度各异,有些可增强 CRE 细菌的适应性,有些则反之^[6-7]。若 CRE 细菌的适应性增强(例如生长繁殖能力等增强),则能在机体和环境占据主导优势,导致即使在停用抗生素的情况下,CRE 细菌仍可在临床科室中播散,这也是停用药物策略在消除耐药方面并非总是有效的原因^[8]。若 CRE 细菌适应性减弱(例如生长繁殖能力等下降),当抗生素选择压力消除后则会在竞争中被逐渐清除^[9]。值得注意的是,世界各地 CRE 适应性也存在差异,这提示 CRE 细菌的适应性机制极其复杂,可能与各地区 CRE 的耐药机制、耐药形势等存在差异有关^[10-31]。因此,阐明主要 CRE 细菌的适应性对预测 CRE 细菌流行规律和耐药形势,控制其流行传播,帮助决策者评价决策(比如取消某抗菌药物使用措施等)的有效性具有重大临床价值。目前,对于 CRE 细菌适应性的研究主要集中在全球 CRE 细菌检出率排列前三的细菌,即碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(*Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae*, CRKP)、碳青霉烯类耐药大肠埃希菌(*Carbapenem-resistant Escherichia coli*, CREC)和碳青霉烯类

基金项目: 国家自然科学基金项目(82301752);广东省自然科学基金项目(2018A0303070018);广东省医学科学技术研究基金项目(A2021207);广东省普通高校特色创新项目(2020KJSCX041)

通信作者: 李国明,教授, E-mail: lgm792522930@qq.com

引用本文: 冯俊琳,李雪萌,刘军,等. 主要碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌的适应性机制研究进展[J]. 西部医学, 2025, 37(9): 1396-1399, 1404. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2025. 09. 028

耐药阴沟肠杆菌(*Carbapenem-resistant Enterobacter cloacae*, CRECL)^[32]。本文将就主要 CRE 细菌涉及的适应性机制从减弱、不变和增强三个方面进行综述。

1 适应性减弱机制

细菌常通过突变和捕获耐药基因这两种方式获得耐药性^[3]。当抗生素压力解除后,染色体突变和耐药基因的获得会影响 CRE 细菌的正常生理结构及关键酶的表达,给 CRE 细菌的正常代谢造成负担,进而导致 CRE 细菌适应性下降,最终表现为 CRE 细菌的生长速率、竞争力、毒力和传播能力等方面减弱,即产生适应性代价^[33]。研究发现,适应性代价是影响抗生素耐药进化速度和轨迹的重要参数^[34]。目前主要 CRE 细菌适应性减弱的机制主要有以下几种。

1.1 适应性减弱在染色体上的研究 染色体上基因突变可导致 CRE 细菌适应性减弱,目前的报道中主要集中在生长繁殖能力和毒力这两方面,其中使 CRE 生长繁殖能力减弱主要机制有:①CREC 染色体上的糖代谢相关基因(*lpdA* 等)和细胞膜基因(*bamA*、*trkA*、*mdoB*)突变后可降低耐药菌糖代谢效率,从而影响细胞膜稳定性,最后导致 CREC 的生长繁殖能力减弱^[10]。②二氨基酸插入(Gly115-Asp116)编码外膜孔蛋白的 *ompK36* 基因后,可导致晶体结构发生改变,进而限制营养物质的利用,最后导致 CRKP 的生长繁殖能力减弱^[11]。③双组分系统的相关基因(*dcuS/dcuR*、*rcsC/rcsB* 和 *yehU/yehT*)突变也可导致 CREC 的生长繁殖能力减弱^[12]。④转座子 ISK-pn18 插入突变和 *rpoN* 基因的缺失则会导致 CRKP 生长缓慢^[15]。基因突变导致 CRE 毒力减弱的机制主要是:①CRKP 的外膜蛋白 *ompC712* 基因缺失可抑制 *ompC* 基因、*ompN* 基因、*kPN02430* 基因和 *ompF* 基因的表达,从而影响 CRKP 的甘油酯和氮代谢,进而减弱 CRKP 的毒力^[24]。②OmpK26 外膜蛋白上游抑制因子结合位点 KdGR 部分缺失,使得 OmpK26 外膜蛋白过表达,从而降低 CRKP 的毒力^[25]。③荚膜生物合成基因 *wcaJ* 突变和 *wzc* 基因突变使得 CRKP 生物被膜形成能力和黏附能力下降,从而导致 CRKP 的毒力减弱^[19]。④单核苷酸多态性改变可影响到 CRE 细菌的适应性,如 *rpmA* 基因在 poly(G)区缺失一个核苷酸后导致 *rpmA* 基因失活,最终使 CRKP 的毒力下降^[26]。

1.2 适应性减弱在质粒上的研究 耐药基因通常由质粒介导水平传播,质粒可通过转化、接合和转导等方式在同一种属细菌间或不同菌属间传播耐药基因^[35]。质粒在编码耐药基因表达时,由于转录需求的增加,氨基酸大量消耗会降低细菌的生长速度,使得 mRNA 和 tRNA 之间失衡,进而影响宿主细菌的适应性^[35],例如新德里金属 β-内酰胺酶-1(New Delhi metallo-β-lactamase 1, NDM-1)基因上下游结构中存在 NDM-1 基因的启动子序列 ISAbal25 转座酶,而 ISAbal25 转座酶的高表达可导致 CRE 细菌中参与氨基酸代谢的蛋白质表达上调,从而消耗主要 CRE 细菌的氨基酸和能量,进而使主要 CRE 细菌体外竞争力下降^[9]。值得注意的是,不同耐药基因和质粒与同一个基因和质粒在不同 CRE 中导致的适应性代价可能存在差异,例如 NDM-1 基因对 CRKP 生长速度和竞争指数的影响明显轻于肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(*Klebsiella pneumoniae carbap-*

enemas, KPC)基因对 CRKP 的影响,而携带 NDM-1 基因的 IncC 质粒适应性成本高于携带 NDM-5 基因的 IncX3 质粒^[7,36-37]。此外,携带 NDM-1 基因的质粒在 CREC 中的适应性代价明显高于 CRKP,这种差异可能与耐药遗传背景存在差异等有关^[38-39]。贺泽^[28]分析携带 NDM-5 耐药基因质粒发现, DNA 初始复制基因 *dnaA* 的转录水平降低可使主要 CRE 细菌的生长速度减慢,而调控鞭毛合成的 *rpoN* 基因转录水平下降可影响鞭毛合成相关基因如 *fliA* 等的表达,使得主要 CRE 细菌运动能力下降。此外,传递耐药基因的移动遗传元件缺失和插入会改变质粒的进化轨迹,从而影响 CRE 细菌的适应性^[40]。Li 等^[13]对新出现的携带 *bla*NDM-1 和 *bla*IMP-4 共整合质粒进行分析发现,IS26 介导的大片段序列插入,会导致质粒不稳定,可在反复传代过程中丢失质粒,使得主要 CRE 细菌的生长速率下降。

综上所述,染色体突变、耐药基因及质粒携带都会使主要 CRE 细菌产生适应性代价。要想全面了解主要 CRE 细菌的适应性代价,就要充分挖掘适应性代价的分子机制。目前,主要 CRE 细菌适应性代价已经通过基因组学、转录组学等组学的方法进行研究^[15,25],结果表明 CRE 细菌的适应性代价来源复杂,主要 CRE 细菌适应性代价还有待深入研究。

2 适应性无变化机制研究

CRE 细菌某方面的适应性也可以不受影响,然而这方面的机制阐明甚少。如携带 NDM-29 基因的质粒并未影响 CREC 的生长速率,但具体机制尚未阐明,猜测原因可能是其适应性代价没有被监测到而导致^[14]。同时携带 NDM-5 基因和 KPC 基因的 CRKP 生长速度和体外竞争力未发生改变,这可能与质粒之间的协同作用和质粒的大小有关^[16]。余艳^[20]研究结果表明,NDM-1 基因不影响 CRECL 生物膜形成,具体机制尚未阐明,猜想可能与 NDM-1 基因的携带并不影响 CRECL 胞外多糖的含量有关。此外,NDM-1 基因的携带也不影响 CRECL 的黏附侵袭能力,但具体机制未明^[29]。还有,携带编码 NDM-1 基因的 IncX3 质粒不影响 CREC 的毒力,其机制可能是:组蛋白样核结构蛋白调控毒力相关因子的表达,从而改善质粒携带带来的适应性代价^[27]。

3 适应性增强机制研究

主要 CRE 细菌适应性也存在增强的现象,而适应性增强的主要机制是补偿性进化,主要包括突变补偿和非突变补偿^[41]。

3.1 突变补偿

3.1.1 染色体突变补偿 补偿性进化可以通过染色体上耐药基因和编码重要功能基因的突变,进而增强细菌的适应性^[42],如参与 CREC 氧化应激、短链脂肪酸和核苷酸代谢相关染色体基因突变可补偿质粒相关特定遗传冲突产生的适应性成本,从而增强 CREC 的竞争力^[10];全局调控系统中的碳代谢物阻遏和呼吸控制调控系统相关的染色体基因突变,可影响 CREC 的转录水平,减少质粒携带带来的适应性成本,从而提高 CREC 的竞争力和生长速率^[43]。荚膜生物合成相关基因 *wzc* 的单一错义突变可使 CRKP 的抗吞噬能力和毒力增强^[19];CREC 染色体上 *sspA* 基因突变可使其自身转录抑制能

力下降,从而促进 CREC 鞭毛合成,进而提高 CREC 生物膜形成能力和肠道定植能力^[21]。值得注意的是,CRE 细菌染色体突变补偿的另外一个机制是膜渗透性调节因子突变,例如 CRECL 的 *ramR* 基因在 3' 末端缺失 16 bp 后可导致 *ramA* 表达增加,从而提升外排泵和孔蛋白的基因表达,最后促进耐药表型在体内进化,帮助细菌快速适应抗生素压力^[44]。此外,编码 CRKP 双组分系统传感器激酶 *envZ* 和 *rcsC* 基因发生非同义突变,可导致 CRKP 生物膜形成能力增加^[22]。

3.1.2 质粒的突变补偿 质粒在介导耐药基因传递的同时常会产生明显的适应性代价,因此理论上认为质粒常会通过负选择而被清除,但质粒在耐药细菌基因组中很常见,这就产生了“质粒悖论”^[45],其机制可能与质粒可通过插入等方式获取相关移动遗传元件(例如毒力等相关元件)来修饰细菌基因组有关^[46],例如 CRKP 毒力质粒的部分区域缺失可调节 CRKP 的蛋氨酸代谢,从而增强其抗氧化能力和在巨噬细胞中的存活能力,进而增强 CRKP 的适应性^[47]。有学者研究携带碳青霉烯类耐药基因 OXA-48/181 的 CRECL 和 CRKP 时,发现携带耐药基因的 IncL 质粒存在一段 10.9 kb 未知序列的插入,可增强宿主菌的体外竞争能力^[17]。Zongo 等^[48]在 CREC 细菌中发现一种新的 ApsAB 抗质粒防御系统,该系统中 F3141-F3140 基因突变和缺失可增加携带 OXA-48 基因质粒的稳定性,有利于质粒融合和耐药基因整合到细菌基因组中,从而增加 CREC 的生长速率。

综上所述,质粒部分缺失、突变和质粒上附加片段的插入,可改善质粒的稳定性,优化细菌基因组,影响细菌的生理代谢,增强主要 CRE 细菌的适应性,使其在环境中长期存在。

3.2 非突变补偿 细菌在接触各种应激源刺激时可通过改变生理代谢和激活体内调控系统来补偿适应性代价,例如 CRKP 的 L-缬氨酸分解代谢增加可增强 CRKP 的生长繁殖能力^[49]。Liu 等^[18]研究发现,CRKP 优势菌株合成维生素 B12 的能力更强,从而导致细菌利用乙醇胺的效率更高,进而提高 CRKP 优势克隆群的竞争力。有学者发现,CRKP 可上调外膜多糖基因和参与柠檬酸循环基因的表达,从而为生物膜的形成提供更多碳源,进而提升 CRKP 生物膜的形成能力^[23]。此外,生物膜形成能力和亚胺培南耐药假单胞菌(*Imipenem-resistant Pseudomonas*, IMP)基因、NDM-1 基因、群体感应系统相关基因(*intI* 基因和 *luxS* 基因)和生物膜形成相关基因(*bssS* 基因和 *fimH* 基因)呈正相关^[50]。还有,在过表达 NDM-1 基因的 CREC 中发现,其抗血清杀伤能力显著增强,这与丙酮酸代谢、碳代谢和糖酵解等通路密切相关^[31]。值得注意的是,存在协同作用的兼容质粒可诱导关键代谢途径、应激反应和转译染色体基因的表达,以此补偿质粒的适应性代价,从而导致 CREC 和 CRKP 的生物膜形成能力、抗血清杀伤能力和体内外竞争能力增强^[30]。

4 小结

主要 CRE 细菌可以出现适应性减弱、不变和增强现象,而引起主要 CRE 细菌的适应性改变的机制复杂,目前大多数研究还只局限在适应性表型验证上,对其机制的研究还有待于进一步深入探究,未来可继续从基因、蛋白和代谢物等层面深入

剖析主要 CRE 细菌的适应性及调控机制,寻找控制主要 CRE 细菌传播的相关靶点,以期遏制主要 CRE 细菌在临床广泛传播提供参考依据。

【参考文献】

- [1] 碳青霉烯类耐药肠杆菌预防与控制标准 WS/T 826—2023[J]. 中国感染控制杂志, 2023, 22(10): 1274-1278.
- [2] STEWARDSON A J, MARIMUTHU K, SENGUPTA S, *et al.* Effect of carbapenem resistance on outcomes of bloodstream infection caused by Enterobacteriaceae in low-income and middle-income countries (PANORAMA): a multinational prospective cohort study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(6): 601-610.
- [3] ANDERSSON D I, HUGHES D. Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2010, 8(4): 260-271.
- [4] FENG L, CHEN H, QIAN C, *et al.* Resistance, mechanism, and fitness cost of specific bacteriophages for *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *mSphere*, 2024, 9(2): e0055323.
- [5] ECKARTT K A, DELBEAU M, MUNSAMY-GOVENDER V, *et al.* Compensatory evolution in NusG improves fitness of drug-resistant *M. tuberculosis*[J]. *Nature*, 2024, 628(8006): 186-194.
- [6] LEE H, SHIN J, CHUNG Y J, *et al.* Co-introduction of plasmids harbouring the carbapenemase genes, bla_{NDM-1} and bla_{OXA-232}, increases fitness and virulence of bacterial host [J]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1): 1-8.
- [7] ZHANG Y, XU D, HE Z, *et al.* Characterization and fitness cost analysis of two plasmids carrying different subtypes of bla_{NDM} in aquaculture farming [J]. *Food Microbiol*, 2023, 115: 104327.
- [8] NUTMAN A, TEMKIN E, LELLOUCHE J, *et al.* *In vivo* fitness of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains in murine infection is associated with treatment failure in human infections[J]. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*, 2022, 28(1): 73-78.
- [9] CHEUNG C H P, ALORABI M, HAMILTON F, *et al.* Trade-Offs between Antibacterial Resistance and Fitness Cost in the Production of Metallo- β -Lactamases by Enteric Bacteria Manifest as Sporadic Emergence of Carbapenem Resistance in a Clinical Setting[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(8): e0241220. [10] LI F, WANG J, JIANG Y, *et al.* Adaptive Evolution Compensated for the Plasmid Fitness Costs Brought by Specific Genetic Conflicts[J]. *Pathog Basel Switz*, 2023, 12(1): 137-150.
- [11] WONG J L C, ROMANO M, KERRY L E, *et al.* OmpK36-mediated Carbapenem resistance attenuates ST258 *Klebsiella pneumoniae* in vivo [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3957-3967.
- [12] LOGRE E, DENAMUR E, MAMMERI H. Contribution to Carbapenem Resistance and Fitness Cost of DcuS/DcuR, RcsC/RcsB, and YehU/YehT Two-Component Systems in CTX-M-15-Producing *Escherichia coli*[J]. *Microb Drug Resist Larchmt N*, 2020, 26(4): 349-352.

- [13] LI X, HE J, JIANG Y, *et al.* Genetic Characterization and Passage Instability of a Hybrid Plasmid Co-Harboring blaIMP-4 and blaNDM-1 Reveal the Contribution of Insertion Sequences During Plasmid Formation and Evolution [J]. *Microbiol Spectr*, 2021, 9(3): e0157721.
- [14] ZHU Y, JIA X, JIA P, *et al.* Genetic and Phenotypic Characterization of the Novel Metallo- β -Lactamase NDM-29 From *Escherichia coli* [J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 743981.
- [15] CHEN T, WANG Y, CHI X, *et al.* Genetic, virulence, and antimicrobial resistance characteristics associated with distinct morphotypes in ST11 carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Virulence*, 2024, 15(1): 2349768-2349780.
- [16] HUANG J, ZHANG S, ZHAO Z, *et al.* Acquisition of a Stable and Transferable blaNDM-5-Positive Plasmid With Low Fitness Cost Leading to Ceftazidime/Avibactam Resistance in KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* During Treatment [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 658070-658078.
- [17] MAHAZU S, PRAH I, OTA Y, *et al.* *Klebsiella* Species and *Enterobacter cloacae* Isolates Harboring blaOXA-181 and blaOXA-48: Resistome, Fitness Cost, and Plasmid Stability [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(6): e0332022.
- [18] LIU Y, ZHU S, WEI L, *et al.* Arm race among closely-related carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* clones [J]. *ISME Commun*, 2022, 2(1): 76-88.
- [19] HE J, SHI Q, CHEN Z, *et al.* Opposite evolution of pathogenicity driven by in vivo *wzc* and *wcaJ* mutations in ST11-KL64 carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Drug Resist Updat Rev Comment Antimicrob Anticancer Chemother*, 2023, 66: 100891.
- [20] 余艳. blaNDM-1 阳性阴沟肠杆菌分子分型、耐药与毒力相关性研究[D]. 昆明:昆明医科大学, 2021.
- [21] LIU Z, GAO Y, WANG M, *et al.* Adaptive evolution of plasmid and chromosome contributes to the fitness of a blaNDM-bearing cointegrate plasmid in *Escherichia coli* [J]. *ISME J*, 2024, 18(1): wrae037.
- [22] KALU M, TAN K, ALGORRI M, *et al.* In-Human Multiyear Evolution of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Causing Chronic Colonization and Intermittent Urinary Tract Infections: A Case Study [J]. *mSphere*, 2022, 7(3): e0019022.
- [23] LI J, LIU F, WANG Q, *et al.* Genomic and transcriptomic analysis of NDM-1 *Klebsiella pneumoniae* in spaceflight reveal mechanisms underlying environmental adaptability [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 6216-6227.
- [24] CAI R, DENG H, SONG J, *et al.* Phage resistance mutation triggered by *OmpC* deficiency in *Klebsiella pneumoniae* induced limited fitness costs [J]. *Microb Pathog*, 2022, 167: 105556.
- [25] YE M, LIAO C, SHANG M, *et al.* Reduced Virulence and Enhanced Host Adaptation during Antibiotics Therapy: a Story of a Within-Host Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 11 Evolution in a Patient with a Serious Scrotal Abscess [J]. *mSystems*, 2022, 7(2): e0134221.
- [26] XU M, QIAN C, JIA H, *et al.* Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance and Decreased Virulence in Carbapenem-Resistant ST11 *Klebsiella pneumoniae* During Antibiotics Treatment [J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 6881-6891.
- [27] LIU B, SHUI L, ZHOU K, *et al.* Impact of Plasmid-Encoded H-NS-like Protein on blaNDM-1-Bearing IncX3 Plasmid in *Escherichia coli* [J]. *J Infect Dis*, 2020, 221(Suppl 2): S229-S236.
- [28] 贺泽. 中华鳖养殖场细菌耐药性和 blaNDM 传播机制及适应性研究[D]. 浙江工商大学, 2023.
- [29] 代鹏飞, 杨恺, 杜艳, 等. blaNDM-1 基因敲除对阴沟肠杆菌毒力的影响 [J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2022, 48(6): 1389-1394.
- [30] LEE H, KO K S. Effect of multiple, compatible plasmids on the fitness of the bacterial host by inducing transcriptional changes [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2021, 76(10): 2528-2537.
- [31] 潘亚菲. 过表达 blaNDM-1、blaOXA-48 基因的 BL21(DE3) 菌株的耐药性、适应性及其对 MH-S 细胞炎性反应的研究[D]. 宁夏医科大学, 2023.
- [32] MA J, SONG X, LI M, *et al.* Global spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Epidemiological features, resistance mechanisms, detection and therapy [J]. *Microbiol Res*, 2023, 266: 127249.
- [33] HERNANDO-AMADO S, SANZ-GARCÍA F, BLANCO P, *et al.* Fitness costs associated with the acquisition of antibiotic resistance [J]. *Essays Biochem*, 2017, 61(1): 37-48.
- [34] ANDERSSON D I. The biological cost of mutational antibiotic resistance: any practical conclusions [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2006, 9(5): 461-465.
- [35] SAN MILLAN A, MACLEAN R C. Fitness Costs of Plasmids: a Limit to Plasmid Transmission [J]. *Microbiol Spectr*, 2017, 5(5): 1-10.
- [36] DUAN Q, WANG Q, SUN S, *et al.* ST11 Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Clone Harboring blaNDM Replaced a blaKPC Clone in a Tertiary Hospital in China [J]. *Antibiot Basel Switz*, 2022, 11(10): 1373-1387.
- [37] 瞿巧莉, 李霄, 王鹏飞, 等. 携带不同耐药基因对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌适应性及毒力的影响 [J]. *西部医学*, 2024, 36(3): 325-332.
- [38] GÖTTIG S, RIEDEL-CHRIST S, SALEH A, *et al.* Impact of blaNDM-1 on fitness and pathogenicity of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016, 47(6): 430-435.
- [39] 刘鹏, 王少林. 肠杆菌科细菌耐药性的遗传稳定性 [J]. *中国兽医杂志*, 2022, 58(02): 90-94.
- [40] WU J, DONG X, ZHANG L, *et al.* Reversing Antibiotic Resistance Caused by Mobile Resistance Genes of High Fitness Cost [J]. *mSphere*, 2021, 6(3): e00356-21.
- [41] DURÃO P, BALBONTÍN R, GORDO I. Evolutionary Mechanisms Shaping the Maintenance of Antibiotic Resistance [J]. *Trends Microbiol*, 2018, 26(8): 677-691.
- [42] LÓPEZ C, AYALA J A, BONOMO R A, *et al.* Protein determinants of dissemination and host specificity of metallo- β -lactamases [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3617-3628.
- [43] KLOOS J, GAMA J A, HEGSTAD J, *et al.* Piggybacking on Niche Adaptation Improves the Maintenance of Multidrug-Resistance Plasmids [J]. *Mol Biol Evol*, 2021, 38(8): 3188-3201.

- [29] HEISS J D, JARVIS K, SMITH R K, *et al.* Origin of Syring Fluid in syringomyelia: a physiological study[J]. *Neurosurgery*, 2019, 84(2): 457-468.
- [30] 李新军, 韩杨云, 龙晓东, 等. 硬膜外层剥离联合人工硬膜贴敷治疗成人 Arnold-Chiari 畸形 I 型合并脊髓空洞的初步探讨[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2021, 48(2): 163-166.
- [31] LABUDA R, NWOTCHOUANG B S T, IBRAHIMY A, *et al.* A new hypothesis for the pathophysiology of symptomatic adult Chiari malformation Type I[J]. *Med Hypotheses*, 2022, 158. DOI:10.1016/j.mehy.2021.110740.
- [32] LOE M L, VIVAS-BUITRAGO T, DOMINGO R A, *et al.* Prognostic significance of C1 - C2 facet malalignment after surgical decompression in adult Chiari malformation type I: a pilot study based on the Chicago Chiari Outcome Scale[J]. *J Neurosurg Spine*, 2021, 34(2): 171-177.
- [33] GOEL A, JADHAV D, SHAH A, *et al.* Chiari 1 formation redefined-clinical and radiographic observations in 388 surgically treated patients[J]. *World Neurosurg*, 2020, 141: e921-e934.
- [34] 黄钢, 杨双武, 王正君, 等. 空洞-胸腔分流术治疗脊髓空洞症的临床疗效观察[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2021, 42(3): 349-352, 374.
- [35] SERRATRICE N, FADDOUL J, TARABAY B, *et al.* Case report: a rare case of fourth ventricle to spinal subarachnoid space shunt migration: surgical pearl and literature review[J]. *Front Surg*, 2021, 8: 696457.
- [36] LOU Y L, YANG J C, GU H Y, *et al.* A clinical study on the treatment of recurrent chiari (type I) malformation with syringomyelia based on the dynamics of cerebrospinal fluid[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 9770323.
- [37] 马木提江·木尔提扎, 范雁东, 罗坤, 等. 长节段脊髓室管膜瘤的显微手术治疗及脊髓功能影响因素[J]. *临床神经外科杂志*, 2023, 20(1): 42-47.
- [38] 田小兵, 谢维杰, 解京明, 等. 术前牵引一期后路截骨矫形术治疗重度脊柱侧凸伴脊髓空洞的疗效分析[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2024, 34(8): 801-811.
- [39] AVŞAR T, ÇALIŞ S, YILMAZ B, *et al.* Genome-wide identification of Chiari malformation type I associated candidate genes and chromosomal variations[J]. *Turk J Biol*, 2020, 44(6): 449-456.
- [40] LI X S, WANG Q S, WANG R. Advantages of CRISPR-Cas9 combined organoid model in the study of congenital nervous system malformations [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 932936.

(收稿日期:2024-11-04; 修回日期:2025-02-05; 编辑:张翰林)

(上接第 1399 页)

- [44] GRAVEY F, CATTOIR V, ETHUIN F, *et al.* ramR Deletion in an Enterobacter hormaechei Isolate as a Consequence of Therapeutic Failure of Key Antibiotics in a Long-Term Hospitalized Patient[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(10): e00962-20.
- [45] BROCKHURST M A, HARRISON E. Ecological and evolutionary solutions to the plasmid paradox[J]. *Trends Microbiol*, 2022, 30(6): 534-543.
- [46] MEHROTRA T, KONAR D, PRAGASAM A K, *et al.* Antimicrobial resistance heterogeneity among multidrug-resistant Gram-negative pathogens; Phenotypic, genotypic, and proteomic analysis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(33): e2305465120.
- [47] WANG R, ZHANG A, SUN S, *et al.* Increase in antioxidant capacity associated with the successful subclone of hypervirulent carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* ST11-KL64 [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 67-81.
- [48] ZONGO P D, CABANEL N, ROYER G, *et al.* An antiplasmid system drives antibiotic resistance gene integration in carbapenemase-producing *Escherichia coli* lineages [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 4093.
- [49] JENIOR M L, DICKENSON M E, PAPIN J A. Genome-scale metabolic modeling reveals increased reliance on valine catabolism in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*[J]. *NPJ Syst Biol Appl*, 2022, 8(1): 41-49.
- [50] AL-BAYATI M, SAMARASINGHE S. Biofilm and Gene Expression Characteristics of the Carbapenem-Resistant Enterobacterales, *Escherichia coli* IMP, and *Klebsiella pneumoniae* NDM-1 Associated with Common Bacterial Infections[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(8): 4788-4807.

(收稿日期:2024-06-16; 修回日期:2025-01-25; 编辑:张翰林)