

综述

克罗诺杆菌O抗原的研究进展

张慧娜,熊棚,陆志,王磊,汪露

(肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室,宜昌市炎症与损伤研究重点实验室,基础医学院,
三峡大学,湖北宜昌 443002)

摘要: 克罗诺杆菌属(*Cronobacter*)是革兰氏阴性食源性条件致病菌,广泛存在于食品和自然环境中,可引起新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)、败血症和脑膜炎等。O抗原是革兰氏阴性菌脂多糖(LPS)的最外层结构,是宿主免疫系统的重要靶标,合成O抗原的基因往往成簇分布于细菌基因组上,称为O抗原基因簇(O-AGC),往往具有高度特异性。O抗原对于革兰氏阴性菌物种鉴定、血清分型意义重大,在流行病学调查、疾病预防控制以及快速检测等方面表现出优越的成效。本文主要对克罗诺杆菌O抗原分型最新研究进展、克罗诺杆菌O抗原与其他肠杆菌科成员O抗原的相关性以及O抗原的应用与前景等进行综述,对克罗诺杆菌O抗原多样性特征进行全面地概括,旨在推动克罗诺杆菌O抗原相关研究,加强克罗诺杆菌的防控,为食品防控提供新参考。

关键词: 克罗诺杆菌属; 食源性病原菌; O抗原; 血清学分型; 聚合酶链式反应

中图分类号: R155 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-8456(2024)08-0982-07

DOI: 10.13590/j.cjfh.2024.08.014

Progress on O antigen of *Cronobacter*

ZHANG Huina, XIONG Peng, LU Zhi, WANG Lei, WANG Lu

(Hubei key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy, Yichang Key Laboratory of Inflammation and Injury Research College of Basic Medical Science, China Three Gorges University, Hubei Yichang 443002, China)

Abstract: *Cronobacter*, a Gram-negative foodborne conditioned pathogen, is commonly found in both food and the natural environment, and causes neonatal necrotizing enterocolitis (NEC), septicemia, and meningitis. The O antigen, which is the outermost structure of the lipopolysaccharide (LPS) in Gram-negative bacteria, serves as a crucial target for the host immune system. The genes responsible for synthesizing the O antigen are typically organized in clusters on the bacterial genome, known as O-antigen gene clusters (O-AGC), and exhibit a high degree of specificity. The O antigen holds considerable importance in the identification and the serotyping of Gram-negative strains, exhibiting notable efficacy in epidemiological inquiry, disease prevention and control, as well as expedited detection. This article seeks to provide a comprehensive review of the recent advancements in O antigen typing of *Cronobacter*, examining its correlation with the O antigens of other *Enterobacteriaceae*. Additionally, the paper aims to explore the application and potential of O antigen, while summarizing the diverse characteristics of *Cronobacter* O antigen. It is hoped to facilitate further research on *Cronobacter* O antigen and enhance prevention and control measures for *Cronobacter*, thereby offering a valuable reference for food safety.

Key words: *Cronobacter*; food-borne pathogens; O antigen; serotype; PCR

克罗诺杆菌属(*Cronobacter*)肠杆菌科,为革兰氏阴性、可运动、兼性厌氧的条件性食源性致病菌,

广泛存在于水、土壤等自然环境及食物中^[1-3],具有较强的耐热性,且耐酸不耐碱,同时具有较强的抗干燥能力和耐高渗性^[4-6]。克罗诺杆菌属分为阪崎克罗诺杆菌(*C. sakazakii*)、丙二酸盐阳性克罗诺杆菌(*C. malonaticus*)、苏黎世克罗诺杆菌(*C. turicensis*)、尤尼沃斯科罗诺杆菌(*C. universalis*)、缪汀斯科罗诺杆菌(*C. muytjensii*)、康帝蒙提克罗诺杆菌(*C. condimenti*)和都柏林克罗诺杆菌(*C. dublinensis*) 7个种,主要致病种为 *C. sakazakii*、*C.*

收稿日期:2024-01-25

基金项目:国家自然科学基金项目(32201986);湖北省自然科学基金项目(2022CFB743)

作者简介:张慧娜 女 硕士研究生 研究方向为肠道致病菌

E-mail:1916155990@qq.com

通信作者:汪露 男 副教授 研究方向为肠道病原菌致病机制、

分子分型及快速检测技术 E-mail:wanglou@ctgu.edu.cn

malonicus、*C. turicensis*, 主要感染对象是小于 4 周龄的新生儿及出生体质量极低的早产儿^[7], 常见感染途径为直接或间接摄入污染的婴儿配方奶粉^[8-9]。婴儿肠道内胃酸 pH 值比成人高更加适合克罗诺杆菌的生长^[10-11], 且血脑屏障未发育完全, 感染后引起新生儿坏死性小肠结肠炎 (Necrotizing enterocolitis, NEC)、菌血症、脑膜炎、脑脓肿、脑囊肿、脑梗死和迟发性脑积水等^[8,12], 死亡率高达 27%~80%, 侥幸存活下来的患儿精神和身体发育迟缓、四肢瘫痪等严重的后遗症和并发症, 临床预后极差^[13-14], 克罗诺杆菌已成为食品安全的重点监管对象。

O 抗原锚定在革兰氏阴性菌的脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 外膜上, 是细菌与环境之间的免疫屏障^[15], 对免疫系统产生强大的促炎刺激, 可使细菌免受吞噬细胞的胞吞作用^[16-17], 同时产生抗体并赋予分子抗原特异性, 与细菌的毒力因子相关, 具有高度特异性^[18]。细菌 O 抗原丰富且复杂的多样性使其更好地适应外界环境, 逃逸宿主免疫系统的追踪。脂多糖用于革兰氏阴性菌的血清分型, O 抗原则赋予物种血清学上的区别。细菌 O 抗原合成基因丛集成簇为 O 抗原基因簇 (O-antigen gene clusters, O-AGC), O 抗原多样性源于 O 抗原基因簇的遗传变异。O 抗原基因簇含有丰富的糖合成基因, 糖基转移酶基因和寡糖单位处理酶基因具有 O 血清型特异性, 为细菌 O 抗原分型提供了基础。O 抗原血清分型已成为流行病学和监测领域使用最广泛的菌株鉴定方法之一^[16], 是流行病学调查和监测的重要依据。文章从克罗诺杆菌 O 抗原的基因结构、克罗诺杆菌 O 抗原基因簇的总体分析、克罗诺杆菌 O 抗原的应用三个方面阐述克罗诺杆菌 O 抗原的研究进展。

1 克罗诺杆菌 O 抗原的基因结构

O 抗原血清分型是克罗诺杆菌菌株分类的基础, 也是流行病学调查和监测的重要工具。2012 年, SUN 等^[20]开发了 *C. sakazakii* O 抗原血清分型方案, 将 *C. sakazakii* 划分为 7 种 O 抗原血清型。2015 年, BLAŽKOVÁ 等^[19]分析了克罗诺杆菌的七个种共 82 株克罗诺杆菌的 O 抗原基因簇的核苷酸成分, 验证了 11 种先前发表的血清型以及发现了 6 种新的血清型, 并将 sak05 和 tur02 更正为 mal03 和 mal04。至此克罗诺杆菌 O 血清型已确定 24 个, 分别是 *C. sakazakii* 5 个、*C. malonicus* 4 个、*C. turicensis* 4 个、*C. dublinensis* 5 个、*C. muytjensii* 3 个、*C. universalis* 2 个以及 *C. condimenti* 1 个^[19-25]。2021 年, WANG 等^[26]利用全基因组测序 (Whole genome sequencing,

WGS) 对公共数据库所有的克罗诺杆菌基因组进行分析, 成功鉴定出 11 种新的克罗诺杆菌 O 血清型, 至此克罗诺杆菌现已鉴定 35 个 O 抗原血清型 (如表 1 所示), 包括 6 个来自 *C. sakazakii*, 分别是 sak01、sak02、sak03、sak04、sak07、sak08; 6 个来自 *C. malonicus*, 分别是 mal01、mal02、mal03、mal04、mal05、mal06; 7 个来自 *C. turicensis*, 分别是 tur01、tur03、tur04、tur05、tur06、tur07、tur08; 9 个来自 *C. dublinensis*, 分别是 dub01a、dub01b、dub02、dub03、dub04、dub05、dub06、dub07、dub08; 4 来自 *C. muytjensii*, 分别是 muy01、muy02、muy03、muy04; 2 个来自 *C. universalis*, 分别是 uni01、uni02; 1 个来自 *C. condimenti*, con01。重要致病种 (*C. sakazakii*、*C. malonicus*、*C. turicensis*) 的 O 抗原血清型占 54.3% (19/35)。如表 1 所示, 克罗诺杆菌属 O 抗原长度在 6 803~15 985 bp 之间, 基因个数在 8~16 个之间。

研究表明, *C. sakazakii* 占 *Cronobacter* 最常见的致病种的 93.6%^[27], 在新生儿中引起危及生命的感染, 发挥着突出的作用^[28]。临床最常见的血清型为 sak02、sak01 和 mal02^[19], sak02 占有 *C. sakazakii* O 抗原血清型的 41.7%, sak01 占 28.6%; mal02 占有 *C. malonicus* O 抗原血清型的 56.2%^[22,29]。因此, 克罗诺杆菌 O 抗原的研究对确定克罗诺杆菌的属、种和血清型对致病机制研究、流行病学研究、疾病的预防和治疗等方面具有重要价值。

2 克罗诺杆菌属 O 抗原基因簇总体分析

O 抗原基因簇基因变异与构成 O 抗原的碳水化合物残基的结构变异相关, O 抗原修饰处理基因 (寡糖单位处理基因) 高度多样化, 包括 *wzx* (编码翻转酶)、*wzy* (编码聚合酶)、*wzm* 和 *wzt* (编码输出系统) 以及糖基转移酶基因。O 抗原的合成途径主要有三种, 分别是合酶依赖性合成途径、ABC 转运子 (Adenosine triphosphate-binding cassette) 依赖性合成途径以及 W_{zy}/W_{zx} 依赖性合成途径^[30], 肠杆菌科的其他细菌大都属于 W_{zx}/W_{zy} 依赖性合成途径, 少部分属于 ABC 转运子依赖性合成途径, 例如, 除 *Salmonella* O54 外其余的 45 种 *Salmonella* 的 O 抗原的合成途径均为 W_{zx}/W_{zy} 依赖型^[31]。有关 O 抗原基因簇和 O 抗原化学结构分析有助于进一步确定克罗诺杆菌的血清型。

如图 1 所示, 克罗诺杆菌属的 O 抗原基因全都位于管家基因 *galF* 和 *gnd* 之间, 与大肠杆菌、沙门菌、志贺菌的相似。研究表明, O 抗原生物合成的另外两个重要基因 *wzzB* 和 *fepE*, 分别负责长链和超长

表1 克罗诺杆菌属血清型总结
Table 1 Summary of the genus *Cronobacter* serotyping

物种	血清型	代表菌株	O抗原长度/bp	基因个数	合成途径	参考文献	备注
<i>C. sakazakii</i>	sak01	NCTC 11467	9 974	11		[23]	
	sak02	NCTC 8155	10 110	11		[23]	
	sak03	2156	12 347	13	通过 Wzx/Wzy 依赖性	[24]	sak05、sak06 已被 Blazkova M 取消;
	sak04	G2594	11 565	12	合成途径合成	[20]	sak07 已被 Wang Lu 更正
	sak07	G2592	9 650	9		[20, 26]	
	sak08	CS-51	13 767	14		[26]	
<i>C. malonaticus</i>	mal01	E615	12 258	12		[24]	
	mal02	LMG 23826	7 180	8		[24]	
	mal03	G2706	11 974	13	通过 Wzx/Wzy 依赖性	[19-20]	mal03 错判为 sak05;
	mal04	G3882	15 985	16	合成途径合成	[19-20]	mal04 错判为 tur02
	mal05	1893	12 347	13		[26]	
	mal06	PO66	9 565	9		[26]	
<i>C. turicensis</i>	tur01	LMG 23827	12 262	12		[24]	
	tur03	E609	11 953	12	tur08 通过 Wzm/Wzt	[22]	
	tur04	564	8 469	9	ABC 转运子依赖性合	[19]	
	tur05	E676	N	N	成途径合成, 余均通	[19]	tur02 已被 Blazkova M 取消
	tur06	CFSAN022292	8 187	8	过 Wzx/Wzy 依赖性合	[26]	
	tur07	MOD1-Sh41g	9 608	9	成途径合成	[26]	
	tur08	016	10 449	11		[26]	
		dub01a	LMG 23823	10 907	12		[19, 22]
<i>C. dublinensis</i>	dub01b	LMG 23825	9 922	10		[19, 22]	
	dub02	LMG 23824	6 803	8	dub02 通过 Wzm/Wzt	[22]	
	dub03	HPB 3169	N	N	ABC 转运子依赖性合	[19, 25]	dub01a 比 dob01b 多携带两
	dub04	CB13	N	N	成途径合成, 余均通	[19]	个糖基转移酶基因(<i>wcoB</i> 、
	dub05	84	11 938	13	过 Wzx/Wzy 依赖性合	[26]	<i>wcoC</i>)
	dub06	CFSAN022294	9 605	9	成途径合成	[26]	
	dub07	Chcon-7	7 804	8		[26]	
	dub08	XZCR0013	9 960	11		[26]	
<i>C. muytjensii</i>	muy01	E769	12 343	13		[24]	
	muy02	ATCC 51329	11 962	13	通过 Wzx/Wzy 依赖性	[22]	
	muy03	16	9 959	11	合成途径合成	[21]	
	muy04	MOD1-Md1s	7 804	8		[26]	
<i>C. universalis</i>	uni01	NCTC 9529	9 609	9	通过 Wzx/Wzy 依赖性	[22]	
	uni02	E680	N	N	合成途径合成		
<i>C. condimenti</i>	con01	LMG 26250/1330	9 599	9	通过 Wzx/Wzy 依赖性 合成途径合成	[19]	

注:N表示未在公共数据库公开的信息

链 O 抗原的生物合成。O 抗原链长度会影响克罗诺杆菌的生存和感染过程, O 抗原链长度缩短有助于克罗诺杆菌生物膜的形成和短期存活^[21, 32-33]。除 dub02 及 tur08 外, 克罗诺杆菌 O 抗原合成途径均含有 *wzx/wzy* 基因, 通过 Wzx/Wzy 依赖性合成途径合成 O 抗原。dub02 及 tur08 含有 *wzm* 和 *wzt* 基因, 属于 ABC 转运子依赖性合成途径, 可能是因为其 O 抗原基因除负责 O 抗原合成外, 还具有其他相关功能基因存在或者 dub01 的 O 抗原基因簇位于基因簇的其他位置, 而不在 *galF* 和 *gnd* 之间, 而 *galF* 和 *gnd* 之间的基因可能负责其他成分的合成, 比如荚膜多糖^[19, 22]。

在克罗诺杆菌属中, 存在着大量 O 抗原基因簇

在不同物种中但具有相似结构, 这在其他细菌中比较罕见, 如 uni01 和 mal06、sak07、tur07、dub06 以及 con 01 具有相似的 O 抗原基因簇, 基因相似性约 67%~99%(图 1A); muy04 与 dub07 具有相似的 O 抗原基因簇, 基因相似性达 91%~96.3%(图 1B); muy03 与 dub08、sak01 具有相似的 O 抗原基因簇, 基因相似性为 77%~99%(图 1C); dub05 与 muy02、mal03 具有相似的 O 抗原基因簇, 基因相似性为 63%~93%(图 1D); mut01 与 mal05、sak03 具有相似的 O 抗原, 基因相似性为 82%~98%(图 1E); tur01 与 mal01 具有相似的 O 抗原基因簇, 基因相似性为 85%~94%(图 1F)^[26]。推测以上克罗诺杆菌 O 抗原类型是高度适应克罗诺杆菌属生存环境的,



图1 克罗诺杆菌的抗原基因簇与其他克罗诺杆菌属或革兰氏阴性菌具有高度的序列相似性

Figure 1 Antigen gene clusters of *Cronobacter* exhibit high sequence similarity with that of other *Cronobacter* spp. or Gram-negative bacteria

或在进化过程中由特殊的遗传事件导致其具有相同或相似的基因结构及基因特征。

如图1所示,克罗诺杆菌的单糖合成酶基因 *rmlB*、*rmlD*、*rmlA*、*rmlC* 均排列于 O 抗原基因簇的 5' 端,与肠杆菌科其他菌株 O 抗原的排列相似。在 *dubO5*、*malO3*、*malO4*、*malO5*、*muyO1*、*muyO2*、*sakO2*、*sakO3*、*turO3* 及 *turO4* 的 O 抗原基因簇中,单糖合成酶基因 *rmlB*、*rmlD*、*rmlA*、*rmlC* 的排列位置完全相同,均位于 *galF* 的 3' 端(如图 1D、图 1E、图 1H)。在 *dubO1a*、*dubO1b*、*dubO8*、*sakO1*、*sakO2* 的 O 抗原基因簇中具有排列完全相同的单糖合成酶基因 *rmlB*、*rmlA* 均位于管家基因 *galF* 的 3' 端(如图 1C、图 1H、图 1I)。在 *dubO7*、*muyO4*、*sakO8*、*turO6* 的 O 抗原基因簇中具有排列完全相同的基因 *orf1*、*orf2* (如图 1B、图 1J)。在 *turO8*、*malO4* 的 O 抗原基因簇中,基因 *orf6*、*orf7*、*orf8*、*orf9* 均位于管家基因 *galF* 的 3' 端的第六位,排列位置完全相同(如图 1H、图 1K)。在 *sakO7*、*malO1*、*malO6*、*turO1*、*turO7*、*dubO6*、*uniO1* 的 O 抗原基因簇中,具有排列完全相同的 *fnlA*、*fnlB*、*fnlC*、*wbuB*、*wbuC* 基因,且均位于 3' 端(如图 1A、F)。

克罗诺杆菌属内的 O 抗原基因簇的结构有密切关系,同时有研究发现克罗诺杆菌属 O 抗原类型也与肠杆菌科其他菌株的 O 抗原同样具有较高的相似性。如 *malO1*、*turO1* 及肠杆菌科的 *Escherichia coli* O29、*Shigella dysenteriae* D11 密切相关,具有相似的 O 抗原基因簇,基因排列完全相同,基因同源性达 67%~90%,只是侧向糖基化方式或 O-乙酰化有所不同,唯一的差异为 *malO1* 的侧链存在的半乳糖存在着 O 乙酰化修饰,推测该修饰可能存在于 *malO1* 菌株的 O 抗原基因簇外^[30]。*sakO4* 和 *E. coli* O103 具有相同的 O 抗原基因簇基因排列,内部基因相似性为 58.2%~73.8%^[34],这个相似性水平明显低于大肠杆菌和克罗诺杆菌属之间的管家基因的相似性水平(79%~92%)。这暗示着这两种类型的 O 抗原基因簇可能来源于共同的祖先,也可能其中一种类型的 O 抗原基因簇来源于其他远缘菌株。

3 克罗诺杆菌属 O 抗原的应用

O 抗原血清分型广泛用于病原微生物流行病学和监测领域的表征研究,对于大规模疫情暴发监测和常规化细菌监测具有研究价值^[24]。目前开发的一系列基于特异性基因如 16S *rDNA*、23S *rDNA*、*MMS*、*rpoB*、*ompA*、*fusA*、*cgcA*、*ygrB* 等聚合酶链式反应(Polymerase chain reaction, PCR)分子检测技术用

于鉴定克罗诺杆菌主要在属水平鉴定,很少能在种水平上或同时在属和种水平上建立起快速高效的鉴定方法。且已经开发的属水平上也存在高假阴性和假阳性结果,而从种水平鉴定克罗诺杆菌的方法存在一定的缺陷:如 WEERDENBURG 等^[38]根据 *rpoB* 建立的方法需要两步 PCR 反应才能区分 *C. sakazakii* 和 *C. malonaticus*;以 *ygrB* 开发的方法仅被用于鉴定 *C. sakazakii* 和 *C. dublinensis*,无法区分该菌属的其他种^[36]。2022 年, WANG 等^[37]从大规模基因组数据出发,筛选出克罗诺杆菌属及重要致病种 *C. sakazakii*、*C. malonaticus* 和 *C. turicensis* 的 8 个新的潜在的 Marker 基因,由 *C. sakazakii* ATCC29544TM 中筛选克罗诺杆菌属基因 *yjL*、*ygcB*,阪崎克罗诺杆菌种基因 *fimG*、*nanK*;由 *C. malonaticus* LMG23826 中筛选丙二酸盐阳性克罗诺杆菌种基因 *papD*、*sthD*;由 *C. turicensis* z3032 中筛选苏黎世克罗诺杆菌种引物 *phpB*、*nudI*;建立了克罗诺杆菌双重 PCR 和多重 PCR 检测方法,实现了在属、种水平及同时在属和种水平上均能准确检测出克罗诺杆菌的目的。

如今全球面临细菌广泛耐药(Extensively drug resistant, XDR)的大环境,可用的治疗选择有限,细菌不同血清型的起源、进化、遗传、变异,为多价结合疫苗的研制设计提供信息,研制相关疫苗,指导临床用药,不仅具有良好的市场前景,对全球卫生环境及社会具有重要贡献。大肠杆菌、沙门菌的 O 抗原血清分型方案已在相关的疫苗研制、临床诊疗等表现出卓越的成效^[31,38]。TEH 等^[39]提出了单克隆抗 CfaE 分泌 IgA 抗体在 *benthamiana* 植物中的表达,以期促进产肠毒素性大肠杆菌(*Enterotoxigenic Escherichia coli*, ETEC)被动免疫治疗的应用。TURSİ 等^[40]提出了 panamy 样蛋白结合活性的人单克隆抗体(mAb 3H3)可以在体外和体内破坏由肠炎沙门菌血清型鼠伤寒沙门菌形成的生物膜,结合泛淀粉样蛋白表位的单克隆抗体具有预防或根除细菌生物膜的潜力。SCHARINGER 等^[28]制备了 3 种特异性识别和分化克罗诺杆菌的单克隆 IgG 抗体,用于检测 *sakO1*、*sakO2* 和 *sakO3* 在食品、环境和临床样品中使用开发的三明治 EIA 捕获系统,首次实现了基于单克隆抗体的细菌同时检测和血清分型。这些研究表明,O 抗原在病原菌快速检测方面起到非常重要的作用。

4 讨论与展望

克罗诺杆菌是严重威胁婴幼儿健康的重要食源性病原体之一,感染病例逐年增加,造成了巨大的社会负担和经济损失。克罗诺杆菌 O 抗原多样

性源于 O 抗原基因簇的遗传变异,是 O 抗原血清分型的基础,在疫苗研制、临床用药及卫生监管等领域表现出高度的稳健性和对常规工作流程的适应性,在医药、卫生、食品等方面具有广泛的应用前景。对高危人群进行疫苗接种、改善环境卫生及食品卫生、监测和控制慢性携带者是肠道致病菌的重要预防控制措施。鉴于克罗诺杆菌来源广泛、致死率高,准确快速的鉴定方法是克罗诺杆菌防控及监测的“金标准”。*C. sakazakii* 占 *Cronobacter* 重要致病种的 93.6%, sakO2 和 sakO1 占 *C. sakazakii* O 抗原血清型的 70.3%。值得注意的是,克罗诺杆菌属不同物种内存在 O 抗原基因簇相似的情况,提示着 O 抗原基因簇在克罗诺杆菌属不同物种内存在频繁的基因水平转移,具体水平转移机制有待进一步研究。且丙二酸盐阳性克罗诺杆菌属 malO1、苏黎世克罗诺杆菌 turO1 血清型与大肠菌 O29 血清型、沙门菌 D11 血清型,阪崎克罗诺杆菌 sakO4 血清型与大肠杆菌 O103 血清型,具有相似的 O 抗原基因簇,这可能是克罗诺杆菌在进化某个时期从大肠杆菌获取了 O 抗原基因簇导致的。这些现象均暗示着克罗诺杆菌基因组较为活跃,能够在不同细菌间进行遗传物质的交换。

基于克罗诺杆菌 O 抗原特异性基因建立的 PCR 为代表的分子生物学检测技术,推动了基因诊断技术的发展,从 DNA 水平诊断疾病。对靶基因的研究是潜在多价结合疫苗开发的关键目标,使其为患者制定更加精准的个性化诊疗方案。随着高通量测序、基因组学、转录基因组学的迅猛发展,公共基因组数量爆炸式增长,分子生物学技术不断革新,通过大数据分析,加速病原微生物的研究进程。在细菌种属鉴定、医学检验、DNA 鉴定、环境检测、食品检测,海关检疫的广泛应用。

开展和健全克罗诺杆菌检测报告系统,纳入法定婴幼儿食源性疾病管理系统,使用统一的诊断和检验标准,对病例进行管理,及时发现及时上报,防止感染蔓延,提高医疗卫生服务质量,保障婴幼儿的健康和安全。鉴于克罗诺杆菌的感染主要由婴儿配方奶粉、婴儿辅食及吸奶器等母婴用品引起,要加强对此类产品的监测力度,完善相关的法律法规,制定科学合理的奶粉冲泡方法及奶粉保存方法,减少不必要感染。对克罗诺杆菌重要致病种的 O 抗原的流行病学研究尚缺乏系统且全面的资料,未来希望构建克罗诺杆菌 O 抗原分型的基础上,对不同血清型的克罗诺杆菌致病性差异进行深入研究,为克罗诺杆菌快速准确地检测提供依据。

参考文献

- [1] FORSYTHE S. Microbial source tracking of *Cronobacter* spp[J]. *Advances in Applied Microbiology*, 2018, 103(103): 49-101.
- [2] IMM S, CHANG Y. Evaluation of the biocontrol potential of a collagen peptide/trehalose-based *Cronobacter sakazakii* phage powder in rehydrated powdered infant formula[J]. *Food Research International*, 2023, 173(P1): 113257.
- [3] FORSYTHE S J. Updates on the *Cronobacter* genus[J]. *Annual Review of Food Science and Technology*, 2018, 9(1): 23-44.
- [4] WANG Y, LING N, JIAO R, et al. Transcriptomic analysis reveals novel desiccation tolerance mechanism of *Cronobacter* based on type VI secretion system inhibition[J]. *Food Research International*, 2023, 172(172): 113143.
- [5] WANG L, FORSYTHE S J, YANG X, et al. Invited review: Stress resistance of *Cronobacter* spp. affecting control of its growth during food production [J]. *Journal of Dairy Science*, 2021, 104(11): 11348-11367.
- [6] QIAN C, HUANG M, YUHUI. Chemotaxis and shorter O-Antigen chain length contribute to the strong desiccation tolerance of a food-isolated *Cronobacter sakazakii* strain [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2021(12): 779538.
- [7] KANDHAI M C, REIJ M W, GORRIS L G, et al. Occurrence of *Enterobacter sakazakii* in food production environments and households[J]. *Lancet*, 2004, 363(9402): 39-40.
- [8] HASTON J C, MIKO S, COPE J R, et al. *Cronobacter sakazakii* infections in two infants linked to powdered infant formula and breast pump equipment - United States, 2021 and 2022 [J]. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2023, 72(9): 223-226.
- [9] STRYSKO J, COPE J R, MARTIN H, et al. Food safety and invasive *Cronobacter* infections during early infancy, 1961-2018 [J]. *Emerging Infectious Diseases*, 2020, 26(5): 857-865.
- [10] HENRY M, FOULADKHAH A. Outbreak history, biofilm formation, and preventive measures for control of *Cronobacter sakazakii* in infant formula and infant care settings[J]. *Microorganisms*, 2019, 7(3): 77.
- [11] CHANDRASEKARAN S, BURNHAM C D, WARNER B B, et al. Carriage of *Cronobacter sakazakii* in the very preterm infant gut[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2018, 67(2): 269-274.
- [12] TAYLOR M G, AMERSON-BROWN M H, HULTEN K, et al. Two cases of *Cronobacter sakazakii* meningitis in infants: The importance of early advanced brain imaging and public health reporting [J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2021, 40(9): e346-e348.
- [13] PATRICK M E, MAHON B E, GREENE S A, et al. Incidence of *Cronobacter* spp. infections, United States, 2003—2009 [J]. *Emerging Infectious Diseases*, 2014, 20(9): 1520-1523.
- [14] MASOOD N, MOORE K, FARBOS A, et al. Genomic dissection of the 1994 *Cronobacter sakazakii* outbreak in a French neonatal intensive care unit [J]. *BMC Genomics*, 2015, 16(1): 750.
- [15] VARKI A, CUMMINGS R D, ESKO J D, et al. *Essentials of glycobiology*, 4th edition [M]. New York: Cold Spring Harbor, 2022.
- [16] FARHANA A, KHAN Y S. *Biochemistry, lipopolysaccharide*

- [M]. StatPearls Publishing, 2023.
- [17] WHITFIELD C. Biosynthesis of lipopolysaccharide O serotypings [J]. Trends Microbiology, 1995, 5(3): 178-185.
- [18] WHITFIELD C, TRENT M S. Biosynthesis and export of bacterial lipopolysaccharides [J]. Annual Review of Biochemistry, 2014, 83(83): 99-128.
- [19] BLAŽKOVÁ M, JAVŮRKOVÁ B, VLACH J, et al. Diversity of O antigens within the genus *Cronobacter*: From disorder to order [J]. Applied and Environmental Microbiology, 2015, 81(16): 5574-5582.
- [20] SUN Y, ARBATSKY N P, WANG M, et al. Structure and genetics of the O-antigen of *Cronobacter turicensis* G3882 from a new serotype, *C. turicensis* O2, and identification of a serotype-specific gene [J]. FEMS Immunology & Medical Microbiology, 2012, 66(3): 323-333.
- [21] OGRODZKI P, FORSYTHE S. Capsular profiling of the *Cronobacter* genus and the association of specific *Cronobacter sakazakii* and *C. malonaticus* capsule types with neonatal meningitis and necrotizing enterocolitis [J]. BMC Genomics, 2015, 16(1): 758.
- [22] JARVIS K G, YAN Q Q, GRIM C J, et al. Identification and characterization of five new molecular serogroups of *Cronobacter* spp [J]. Foodborne Pathogens and Disease, 2013, 10(4): 343-352.
- [23] MULLANE N, O'GAORA P, NALLY J E, et al. Molecular analysis of the *Enterobacter sakazakii* O-antigen gene locus [J]. Applied and Environmental Microbiology, 2008, 74(12): 3783-3794.
- [24] JARVIS K G, GRIM C J, FRANCO A A, et al. Molecular characterization of *Cronobacter* lipopolysaccharide O-antigen gene clusters and development of serotype-specific PCR assays [J]. Applied and Environmental Microbiology, 2011, 77(12): 4017-4026.
- [25] MACLEAN L L, VINOGRADOV E, PAGOTTO F, et al. Structure of the O-antigen polysaccharide present in the lipopolysaccharide of *Cronobacter dublinensis* (subspecies lactaridi or lausannensis) HPB 3169 [J]. Canadian Journal of Microbiology, 2012, 58(4): 540-546.
- [26] WANG L, ZHU W, LU G, et al. *In silico* species identification and serotyping for *Cronobacter* isolates by use of whole-genome sequencing data [J]. International Journal of Food Microbiology, 2021, 358(358): 109405.
- [27] MULLER A, STEPHAN R, FRICKER-FEER C, et al. Genetic diversity of *Cronobacter sakazakii* isolates collected from a Swiss infant formula production facility [J]. Journal of Food Protection, 2013, 76(5): 883-887.
- [28] SCHARINGER E J, DIETRICH R, KLEINSTEUBER I, et al. Simultaneous rapid detection and serotyping of *Cronobacter sakazakii* Serotypes O1, O2, and O3 by using specific monoclonal antibodies [J]. Applied and Environmental Microbiology, 2016, 82(8): 2300-2311.
- [29] LI Y, YU H, JIANG H, et al. Genetic diversity, antimicrobial susceptibility, and biofilm formation of *Cronobacter* spp. recovered from spices and cereals [J]. Frontiers in Microbiology, 2017, 8: 2567.
- [30] SUN Y, WANG M, LIU H, et al. Development of an O-antigen serotyping scheme for *Cronobacter sakazakii* [J]. Applied and Environmental Microbiology, 2011, 77(7): 2209-2214.
- [31] Van PUYVELDE S, GASPERINI G, BIGGEL M, et al. Genetic and structural variation in the O-antigen of *Salmonella enterica* serovar typhimurium isolates causing bloodstream infections in the Democratic Republic of the Congo [J]. mBio, 2022, 13(4): e37422.
- [32] JUNG J H, CHOI N Y, LEE S Y. Biofilm formation and exopolysaccharide (EPS) production by *Cronobacter sakazakii* depending on environmental conditions [J]. Food Microbiology, 2013, 34(1): 70-80.
- [33] WILLIS L M, WHITFIELD C. Structure, biosynthesis, and function of bacterial capsular polysaccharides synthesized by ABC transporter-dependent pathways [J]. Carbohydrate Research, 2013, 378: 35-44.
- [34] SHASHKOV A, WANG M, TURDYMURATOV E. Structural and genetic relationships of closely related O-antigens of *Cronobacter* spp. and *Escherichia coli*: *C. sakazakii* G2594 (serotype O4)/*E. coli* O103 and *C. malonaticus* G3864 (serotype O1)/*E. coli* O29 [J]. Carbohydrate Research, 2015(404): 124-131.
- [35] STOOP B, LEHNER A, IVERSEN C, et al. Development and evaluation of rpoB based PCR systems to differentiate the six proposed species within the genus *Cronobacter* [J]. International Journal of Food Microbiology, 2009, 136(2): 165-168.
- [36] FINKELSTEIN S, NEGRETE F, JANG H, et al. Prevalence, distribution, and phylogeny of type two toxin-antitoxin genes possessed by *Cronobacter* species where *C. sakazakii* homologs follow sequence type lineages [J]. Microorganisms, 2019, 7(11): 554.
- [37] WANG L, WU P, SU Y, et al. Detection of genus and three important species of *Cronobacter* using novel genus- and species-specific genes identified by large-scale comparative genomic analysis [J]. Frontiers in Microbiology, 2022, 13(13): 885543.
- [38] WEERDENBURG E, DAVIES T, MORROW B. Global distribution of O serotypes and antibiotic resistance in extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* collected from the blood of patients with bacteremia across multiple surveillance studies [J]. Clinical Infectious Diseases, 2023, 3(76): e1236-e1243.
- [39] TEH A Y, CAVACINI L, HU Y, et al. Investigation of a monoclonal antibody against enterotoxigenic *Escherichia coli* expressed as secretory IgA1 and IgA2 in plants [J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1-14.
- [40] TURSİ S A, PULIGEDDA R D, SZABO P, et al. *Salmonella typhimurium* biofilm disruption by a human antibody that binds a pan-amyloid epitope on curli [J]. Nature Communications, 2020, 11(1): 1007.