

阪崎肠杆菌分类与致病机制

吴清平¹, 董晓晖^{1,2,3}, 张菊梅¹, 叶应旺^{1,2,3}, 徐晓可¹, 杨小鹏¹, 吴葵^{1,2,3}

(¹ 广东省微生物研究所, 广东省菌种保藏与应用重点实验室, 广东省微生物应用新技术公共实验室, 广州 510301)

(² 中国科学院南海海洋研究所, 广州 510301)

(³ 中国科学院研究生院, 北京 100049)

摘要:作为一种重要的食源性致病菌, 阪崎肠杆菌因能引起新生婴幼儿脑膜炎、坏死性小肠结肠炎而受到了政府和社会的高度重视。2008年, 阪崎肠杆菌被提议重新另立为隶属于肠杆菌科的一个包含有5个新种的新属——*Cronobacter* gen. Nov.。新属的五个种之间毒力作用存在差异, 外膜蛋白A在黏附和抗吞噬过程中发挥了重要作用, 同时本属菌株的侵入力在宿主细胞间的紧密联系被破坏时显著提高, 但是一些肠道益生菌能抑制该菌侵入。目前阪崎肠杆菌的致病研究还比较分散, 没有形成系统性, 详细的致病机制期待进一步阐明。

关键词: 阪崎肠杆菌; 分类地位; 致病机制

中图分类号: Q936 **文献标识码:** A **文章编号:** 0001-6209 (2010) 07-0841-06

阪崎肠杆菌 (*Enterobacter sakazakii*) 是人和动物肠道内寄生的一种有周生鞭毛, 能运动, 兼性厌氧的革兰阴性无芽孢杆菌, 其名字根据日本微生物学家 Riichi Sakazakii 命名^[1]。自1961年英国首次报道阪崎肠杆菌引起的脑膜炎病例以来, 人们已从食品、环境和临床上分离到大量菌株。

虽然目前不能确定阪崎肠杆菌的宿主和传播模型, 但在一些新生儿阪崎肠杆菌感染事件的调查中发现婴幼儿奶粉是主要感染渠道^[2]。随着一系列与该菌相关的重大感染事件的爆发, 婴幼儿配方奶粉中阪崎肠杆菌的污染问题受到全世界普遍关注。目前国内外的研究主要集中在阪崎肠杆菌的分离鉴定、分子检测与分型、致病性和污染源等方面。本文从分类地位与致病机制两个方面阐述阪崎肠杆菌的研究现状, 以为阪崎肠杆菌的相关研究提供参考。

1 分类地位

起初阪崎肠杆菌被认为是肠杆菌科、肠杆菌属 (*Enterobacter*) 中阴沟肠杆菌的生物变型菌, 并被命名为“黄色阴沟肠杆菌 (*yellow-pigmented Enterobacter cloacae*)”, ATCC29544 被作为此变型种的模式菌株。直到1980年, Farmer 等将其收集的57株阪崎肠杆菌进行DNA杂交、生化反应、黄色菌落产物以及抗生素敏感性等一系列实验, 结果发现“黄色阴沟肠杆菌”与柠檬酸杆菌属和肠杆菌属中的细菌有41% - 50%的关联, 但是其表型和DNA相似性与肠杆菌属中的阴沟肠杆菌 (50%) 更加接近, 由此将其归于肠杆菌属。“黄色阴沟肠杆菌”与阴沟肠杆菌虽在生化反应上相似, 但“黄色阴沟肠杆菌”在培养2-7 d左右D-山梨醇反应为阴性, 胞外DNA酶反

基金项目: 广东省自然科学基金 (06201654); 广东省科技计划项目 (2007B030601003)

作者简介: 吴清平 (1962-), 男, 广东梅州人, 博士, 研究员, 主要从事食品安全监测和控制研究。Tel/Fax: +86-20-87688132; E-mail: wuqp203@yahoo.com.cn

收稿日期: 2009-12-17; 修回日期: 2010-02-05

应阳性,并且产生黄色菌落、对氨苄青霉素和头孢菌素非常敏感,这些都与阴沟肠杆菌不同,为此 Farmer 等建议将“*yellow-pigmented Enterobacter cloacae*”更名为“*Enterobacter sakazakii*”^[1]。此名称被广泛地采纳,并沿用至今。

2007 年 Iversen 等对 210 株阪崎肠杆菌进行了多相分析方法测定:包括全长 16S rRNA 基因序列分析,荧光标记-扩增性片段长度多态性指纹图谱 (fluorescent-labelled Amplified Fragment Length Polymorphism (f-AFLP) fingerprints)、核糖体分型 (ribotyping) 以及 DNA 杂交^[3]。通常两个菌株的 16S rRNA 基因全长序列相似性在 98.7 - 99% 以上,并且 DNA 杂交的相关性超过 70% 时,这两个株应为同一种,同种的两个菌株的 AFLP 图谱相似性应大于 50%^[4-6]。由于原来作为阪崎肠杆菌这一菌种的很多分离株和标准菌株不能满足以上同为一个种的要求,因此 Iversen 等建议另外建立一个囊括了原来所有阪崎肠杆菌的新属 *Cronobacter* gen. nov. 这个新属包括 5 个种,分别是:*Cronobacter sakazakii* (如:ATCC 29544)、*C. turicensis* (如:LMG 23827)、*C. malonaticus* (如:LMG 23826)、*C. muytjensii* (如:ATCC 51329) 和 *C. dublinensis* (如:LMG 23823)^[7]。Mullane 等对阪崎肠杆菌 O-抗原的研究也支持 Iversen 等的重新分类的提议^[8]。基于创建一个新属可以简化这些病原体在立法上的归入问题考虑,2008 年日内瓦举行的第三十一届食品卫生法典委员会上已将 Iversen 等的最新命名提上了议程,并建议“为保证命名清楚,开始时使用两种提法,如“*Cronobacter* (*Enterobacter sakazakii*)””。表 1 为阪崎肠杆菌的近年来 (1980 - 2008) 分类地位的变化情况。

表 1 阪崎肠杆菌分类地位变化

Table 1 Changes in taxonomic status of

Cronobacter (*Enterobacter sakazakii*)

Taxonomic status (old) ^[9]	Taxonomic status (new) ^[7]
Bacteria	Bacteria
Proteobacteria	Proteobacteria
Gammaproteobacteria	Gammaproteobacteria
Enterobacteriales	Enterobacteriales
Enterobacteriaceae	Enterobacteriaceae
<i>Enterobacter</i>	<i>Cronobacter</i> gen. nov
<i>Enterobacter sakazakii</i>	<i>C. sakazakii</i> , <i>C. turicensis</i> , <i>C. malonaticus</i> , <i>C. muytjensii</i> , <i>C. dublinensis</i>

2 致病机制

作为一种重要的条件性致病菌,阪崎肠杆菌感

染的大多数病例都是婴儿,特别是早产儿、出生体重偏低等身体状况较差的新生儿。感染主要引起脑膜炎、菌血症和坏死性小肠结肠炎,除了感染新生儿外,该菌偶尔还可引起成人局部感染、菌血症以及骨髓炎等^[10-11]。现今对阪崎肠杆菌的致病机制还无定论,国际上从很多角度对此进行探讨,主要包括了毒力多样性、外膜蛋白 A、宿主细胞骨架及其细菌间相互作用等方面。虽然很多详细机制未能阐明,但为后继研究奠定了基础。

2.1 毒力多样性

2003 年, Pagotto 等首次提出阪崎肠杆菌的毒力因子可能是一类肠毒素 (Enterotoxin-like) 样化合物。在组织培养过程中一些菌株产生细胞毒效应,腹腔注射剂量达 10^8 CFU/只时,18 株试验株均可在 3 d 内导致哺乳期小鼠死亡。经口灌胃,只有 2 株能引起哺乳期小鼠致死性损伤,可见菌株间的毒力作用有差异^[12]。这在 2006 年的 FAO/WHO 会议上受到与会专家的重视, Townsend 等利用小鼠的颅内接种进行阪崎肠杆菌的毒力研究,实验表明阪崎肠杆菌可在巨噬细胞中定殖并能黏附和侵入血管内皮细胞,但不同菌种间的定殖、黏附、侵入能力有差异,只有 *C. sakazakii* 和 *C. turicensis* 可在巨噬细胞内定殖^[13]。Caubilla-Barron 等在对奶粉中分离的阪崎肠杆菌进行基因型和表型进行分析时也发现菌株间的毒力差异^[14]。这些研究结果有助于解释属内菌株的毒力多样性,不成功的免疫应答可能是由感染随机性导致的^[15]。

2.2 外膜蛋白 A 的黏附作用

细菌表面有多种外膜蛋白,这些蛋白在致病过程中发挥了重要作用,当前阪崎肠杆菌的相关研究主要集中在外膜蛋白 A (ompA) 的领域。Mohan 等利用阪崎肠杆菌感染人的肠上皮细胞 (INT 407) 发现,不表达外膜蛋白 A 的突变株 (ompA⁻) 侵入力降低,当此基因回复表达侵入力也随之恢复^[16]。Singamsetty 等研究发现与侵入内皮细胞和上皮细胞相比,阪崎肠杆菌更易侵入人脑微血管内皮细胞 (HBMEC), ompA⁻ 菌株侵入力比正常的菌株低 7 倍,并且不能在 HBMEC 中繁殖。大肠杆菌 (*Escherichia coli* K1) ompA 的抗体可以识别阪崎肠杆菌,但是不能阻止其侵入 HBMEC^[17]。阪崎肠杆菌的 ompA 与大肠杆菌的 ompA 在核酸和氨基酸序列上具有高度相似性^[18],研究表明当大肠杆菌 ompA 的细胞表面暴露域与宿主细胞受体结合后会

引起微丝重排^[19]。阪崎肠杆菌的 ompA 与宿主细胞之间的关系也许与此相似,但须进一步证实。Mittal 等利用新生小鼠模型对表达外膜蛋白 A (ompA⁺) 和不表达外膜蛋白 A (ompA⁻) 的阪崎肠杆菌进行比较: ompA⁺ 菌株可以穿越血-肠屏障在血液中增殖,随后穿越血-脑屏障,在新生小鼠模型中导致 100% 死亡率;而 ompA⁻ 菌株却不能黏附到肠上皮细胞,也无任何病症,但是 ompA⁻ 菌株回复表达就可以产生与 ompA⁺ 菌株相似的致病性^[20]。以上研究均说明 ompA 在阪崎肠杆菌的致病过程中起了非常重要的作用,可能与 ompA 对宿主细胞的黏附以及可以抵抗血清中抗体的杀灭作用有关。

2.3 脂多糖的非特异致病作用

脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 也称作细菌内毒素,是构成革兰氏阴性细菌细胞外壁的主要成分,其脂酰链嵌入于细菌的外膜,糖链暴露于细菌的表面,并具有抗原性(通常称为 O-抗原)。当革兰氏阴性细菌崩裂时释出,无特异性的致病作用,具有一定的耐热性。Raghav 等分离、纯化了阪崎肠杆菌的 LPS,这种 66 kDa 的内毒素在 pH6 时活性最高,可在 90℃ 时 30min 内保持稳定^[21]。Maclean 等用物化方法得到了分离株 *C. muytjensii* 3270 的 LPS 的结构^[22]。

Townsend 用纯化的 LPS 与阪崎肠杆菌共同处理小鼠,LPS 提高了病菌的侵入效率^[23]。有研究证明 LPS 也可以打乱宿主细胞间的紧密联系^[24],这或许是提高阪崎肠杆菌侵入力的原因之一。奶粉中如果存在这种热稳定内毒素,它会在奶粉的加工过程中稳定存在,那么无论奶粉中的阪崎肠杆菌是否存活,都可能导致新生儿患病。

2.4 宿主细胞的细胞骨架作用

在细菌的致病过程中,宿主细胞的细胞骨架也参与其中。Kim 等利用人的上皮细胞 Caco-2 研究不同处理方式下的感染过程发现,当用细胞松弛素处理感染过程时,阪崎肠杆菌的侵入率提高,而鼠伤寒沙门氏菌 (*Salmonella typhimurium*) 和单增李斯特氏菌 (*Listeria monocytogenes*) 的侵入被抑制,说明阪崎肠杆菌和他们的侵入机制不同,微管在 3 种菌感染过程中发挥的作用有差异;当用秋水仙碱处理感染过程时,产生剂量依赖性的侵入抑制现象;对肠杆菌科的多个菌属进行研究发现:阪崎肠杆菌比阴沟肠杆菌 (*Enterobacter cloacae*) 和成团肠杆菌 (*Enterobacter agglomerans*) 有更高的侵入潜力,这种

侵入不但与暴露时间、多重感染有关,还与细菌的蛋白重新合成和宿主细胞的细胞骨架有关,破坏细胞的紧密联系可以提高入侵效率^[25]。紧密结构的破坏可能是由于细菌分泌效应物分子直接导致的,也可能是细菌与宿主的特异受体结合而引发的一系列反应间接导致宿主细胞的紧密联系被打乱。

Mohan 等发现用细胞松弛素 (CyD) 处理阪崎肠杆菌感染人的肠上皮细胞 INT 407 过程时存在剂量依赖性的侵入抑制现象,当剂量为 2 μmol/L 时,93% 的侵入被抑制。说明微丝在侵入 INT 407 过程中发挥作用。应用微管解聚剂诺考达唑 (nocodazole)、秋水仙碱 (colchicine)、长春碱 (vinblastine) 和微管稳定剂泰素 (Taxol) 处理感染过程时也会产生剂量依赖性的侵入抑制现象^[16]。阪崎肠杆菌侵入肠上皮细胞可能是微管驱动的细胞膜内陷过程。Singamsetty 等研究发现阪崎肠杆菌入侵人脑微血管内皮细胞依赖于微管的聚合,而与微丝的重排无关^[17]。阪崎肠杆菌的致病机制在细胞骨架的探索领域存在较大争论,用细胞松弛素分别处理肠上皮细胞 INT 407 和上皮细胞 Caco-2 被感染的过程中,得到的试验结果为何相反,微丝是否参与了感染过程,这其中的细节尚需进一步探索。

2.5 细菌间相互作用

Hunter 等发现阪崎肠杆菌可在小鼠的肠上皮细胞中诱导产生大量的一氧化氮 (NO),从而导致肠上皮细胞的凋亡,但是诱导产生大量 NO 的机制还不清楚。用保加利亚乳杆菌 (*Lactobacillus bulgaricus*) 预处理小鼠模型可以减少 NO 的合成,并且预防肠上皮细胞的凋亡^[26]。除了保加利亚乳杆菌,很多益生菌都可以预防阪崎肠杆菌的伤害,如:嗜热链球菌 (*Streptococcus thermophilus*)、鼠李糖乳杆菌 (*Lactobacillus rhamnosus*) 和乳双歧杆菌 (*Bifidobacterium lactis*) 等,这些益生菌可以单独或以某种组合使阪崎肠杆菌聚集,通过竞争排斥、抑制来置换已经黏附的阪崎肠杆菌,阻止其对宿主的伤害^[27]。所有研究结果都表明细菌间的相互作用可以影响致病过程,同时也从另一方面揭示了新生儿容易感染致病的原因,可能是新生儿肠道内缺乏正常菌群,导致对阪崎肠杆菌感染干预的缺失所造成的结果。

Enterobacter sakazakii (*Cronobacter* 属) 中确立的五个菌种都含有来源于临床分离株,目前无任何数据表明这个新属的任何一种对婴幼儿健康是无害

的,因此五个新种都被认为具有致病性^[7]。

3 展望

随着生物技术的快速发展,阪崎肠杆菌经历了从最初被认为是阴沟肠杆菌的生物变型菌至近年来提出了 *Cronobacter* (*Enterobacter sakazakii*) 的概念,在新建的 *Cronobacter* 属中 5 个新种具有毒力多样性,外膜蛋白 A 在黏附和抗吞噬过程中都发挥重要作用,同时被阪崎肠杆菌侵染后宿主细胞的细胞骨架发生了改变,以及阪崎肠杆菌与其他细菌的相互作用在致病过程中发挥着重要作用,这些发现为今后致病机制的研究提供了大量有益的启示。阪崎肠杆菌的全基因组测序在 2007 年就已完成,但至今人们对其功能基因所知不多,因此从与致病性相关的不同角度揭示一些重要基因的功能,并在分子水平上阐明其毒力基因代谢调控途径,将可能成为今后阪崎肠杆菌致病机制研究的重要方向。

目前,阪崎肠杆菌已经成为国内外研究热点,但是其污染源和致病机理还不是很清楚,而且阪崎肠杆菌致病性的相关研究很分散和不系统,这给阪崎肠杆菌感染疾病的预防、治疗和控制带来了困难。我们实验室近年来在全国范围内展开了奶粉中阪崎肠杆菌污染调查和风险评估,分离得到大量阪崎肠杆菌的分离株,建立了阪崎肠杆菌的双重 PCR 检测方法^[28]和阪崎肠杆菌的 ERIC-PCR 图谱技术^[29]。在对分离株的研究中发现,阪崎肠杆菌具有较强的酸耐受性,这种特性在食源性致病菌的致病过程中发挥着重要作用^[30-32]。由于阪崎肠杆菌在致病过程中要经过宿主的胃酸作用这道屏障,因此从阪崎肠杆菌的酸耐受性的角度诠释一些新的基因功能并揭示其耐酸机制,同时为控制该菌的传播和治疗该菌感染疾病药物的开发提供新的靶标,不但可以填补阪崎肠杆菌致病机制研究的空白,而且对于预防及控制婴幼儿奶粉中阪崎肠杆菌的污染有重要作用。

参考文献

[1] Farmer JJIII, Asbury MA, Hickman FW, Brenner DonJ, The Enterobacteriaceae Study Group. *Enterobacter sakazaki*: a new species of "Enterobacteriaceae" isolated from clinical specimens. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 1980, 30: 569 -584.

- [2] Iversen C, Forsythe S. Isolation of *Enterobacter sakazakii* and other *Enterobacteriaceae* from powdered infant formula milk and related products. *Food Microbiology*, 2004, 21: 771-777.
- [3] Iversen C, Lehner A, Mullane N, Bidlas E, Cleenwerck I, Marugg J, Fanning S, Stephan R, Joosten H. The taxonomy of *Enterobacter sakazakii*: proposal of a new genus *Cronobacter* gen. nov. and descriptions of *Cronobacter sakazakii* comb. nov. *Cronobacter sakazakii* subsp. *sakazakii*, comb. nov., *Cronobacter sakazakii* subsp. *malonaticus* subsp. nov., *Cronobacter turicensis* sp. nov., *Cronobacter muytjensii* sp. nov., *Cronobacter dublinensis* sp. nov. and *Cronobacter genomospecies* I. *BMC Evolutionary Biology*, 2007, 7: 64 -75.
- [4] Stackebrandt E, Ebers J. Taxonomic parameters revisited: tarnished gold standards. *Microbiology Today*, 2006, 11: 152 -155.
- [5] Mehlen A, Goeldner M, Ried S, Stindl S, Ludwig W, Schleifer KH. Development of a fast DNA-DNA hybridization method based on melting profiles in microplates. *Systematic and Applied Microbiology*, 2004, 27: 689 -695.
- [6] Huss VAR, Festl H, Schleifer KH. Studies on the spectrophotometric determination of DNA hybridization from renaturation rates. *Systematic and Applied Microbiology*, 1983, 4: 184 -192.
- [7] Iversen C, Mullane N, McCardell B, Tall BD, Lehner A, Fanning S, Stephan R, Joosten H. *Cronobacter* gen. nov., a new genus to accommodate the biogroups of *Enterobacter sakazakii*, and proposal of *Cronobacter sakazakii* gen. nov., comb. nov., *Cronobacter malonaticus* sp. nov., *Cronobacter turicensis* sp. nov., *Cronobacter muytjensii* sp. nov., *Cronobacter dublinensis* sp. nov., *Cronobacter genomospecies* I, and of three subspecies, *Cronobacter dublinensis* subsp. *Dublinensis* subsp. nov., *Cronobacter dublinensis* subsp. *lausannensis* subsp. nov. and *Cronobacter dublinensis* subsp. *lactaridi* subsp. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 2008, 58: 1442 -1447.
- [8] Leann L. MacLean, Franco P, Jeffrey MF, Malcolm BP. The structure of the O-antigen in the endotoxin of the emerging food pathogen *Cronobacter* (*Enterobacter*) *muytjensii* strain 3270. *Carbohydrate Research*, 2009, 344(5): 667 -671.
- [9] Garrity GM, Bell JA, Lilburn TG. Taxonomic outline of the prokaryotes bergey's manual of systematic

- bacteriology. Second edition. New York, Inc. 223 Spring Street; Springer, 2004, 36 -126.
- [10] Nazarowec-White M, Farber JM. *Enterobacter sakazakii*: a review. *International Journal of Food Microbiology*, 1997, 34 (2): 103 -113.
- [11] Corti G., Panunzi I, Losco M, Buzzi R. Postsurgical osteomyelitis caused by *Enterobacter sakazakii* in a healthy young man. *Journal of Chemotherapy*, 2007, 19 (1): 94 -96.
- [12] Pagotto FJ, Nazarowec-White M, Bidawid S, Farber JM. *Enterobacter sakazakii*: infectivity and enterotoxin production in vitro and in vivo. *Journal of Food Protection*, 2003, 66: 370 -375.
- [13] Townsend SM, Hurrell E, Gonzalez-Gomez I, Lowe J, Frye JG., Forsythe S, Badger JL. *Enterobacter sakazakii* invades brain capillary endothelial cells, persists in human macrophages influencing cytokine secretion and induces severe brain pathology in the neonatal rat. *Microbiology*, 2007, 153: 3538 -3547.
- [14] Caubilla-Barron J, Hurrell E, Townsend S, Cheetham P, Loc-Carrillo C, Fayet O, Prère MF, Forsythe SJ. Genotypic and phenotypic analysis of *Enterobacter sakazakii* strains from an outbreak resulting in fatalities in a neonatal intensive care unit in France. *Journal of Clinical Microbiology*, 2007, 45: 3979 -3985.
- [15] Townsend S, Hurrell E, Forsythe S. Virulence studies of *Enterobacter sakazakii* isolates associated with a neonatal intensive care unit outbreak. *BMC Microbiology*, 2008, 8: 64 -72.
- [16] Mohan Nair MK, Venkitanarayanan K. Role of bacterial OmpA and host cytoskeleton in the invasion of human intestinal epithelial cells by *Enterobacter sakazakii*. *Pediatric Research*, 2007, 62(6): 664 -669.
- [17] Singamsetty VK, Wang Y, Shimada H, Prasadarao NV. Outer membrane protein A expression in *Enterobacter sakazakii* is required to induce microtubule condensation in human brain microvascular endothelial cells for invasion. *Microbial Pathogenesis*, 2008, 45(3): 181 -191.
- [18] Mohan Nair MK, Venkitanarayanan K. Cloning and sequencing of the *ompA* gene of *Enterobacter sakazakii* and development of an *ompA*-targeted PCR for rapid detection of *Enterobacter sakazakii* in infant formula. *Applied and Environmental Microbiology*, 2006, 72(4): 2539 -2546.
- [19] Prasadarao NV. Identification of *Escherichia coli* outer membrane protein A receptor on human brain microvascular endothelial cells. *Infection and Immunity*, 2002, 70: 4556 -4563.
- [20] Mittal R, Wang Y, Hunter CJ, Gonzalez-Gomez I, Prasadarao NV. Brain damage in newborn rat model of meningitis by *Enterobacter sakazakii*: a role for outer membrane protein A. *Laboratory Investigation*, 2009, 89 (3): 263 -277.
- [21] Mamta Raghav, Aggarwal PK. Purification and characterization of *Enterobacter sakazakii* enterotoxin. *Canadian Journal of Microbiology*, 2007, 53(6): 750 -755.
- [22] Maclean Leann L., Pagotto F, Farber JM, Perry MB. The structure of the O-antigen in the endotoxin of the emerging food pathogen *Cronobacter* (*Enterobacter*) *mytjensii* strain 3270. *Carbohydrate Research*, 2009, 344(5): 667 -671
- [23] Townsend S, Barron JC, Loc-Carrillo C, Forsythe S. The presence of endotoxin in powdered infant formula milk and the influence of endotoxin and *Enterobacter sakazakii* on bacterial translocation in the infant rat. *Food Microbiology*, 2007, 24(1): 67 -74.
- [24] Moriez R, Salvador-Cartier C, Theodorou V, Fioramonti J, Eutamene H, Bueno L. Myosin light chain kinase is involved in lipopolysaccharide-induced disruption of colonic epithelial barrier and bacterial translocation in rats. *American Journal of Pathology*, 2005, 267: 1071 -1079.
- [25] Kim KP, Loessner MJ. *Enterobacter sakazakii* invasion in human intestinal Caco-2 cells requires the host cell cytoskeleton and is enhanced by disruption of tight junction. *Infection and Immunity*, 2008, 76(2): 562 -270.
- [26] Hunter CJ, Williams M, Petrosyan M, Guney Y, Mittal R, Mock D, Upperman JS, Ford HR, Prasadarao NV. *Lactobacillus bulgaricus* prevents intestinal epithelial cell injury caused by *Enterobacter sakazakii*-induced nitric oxide both in vitro and in the newborn rat model of necrotizing enterocolitis. *Infection and Immunity*, 2009, 7(3): 1031 -1043.
- [27] Collado MC, Isolauri E, Salminen S. Specific probiotic strains and their combinations counteract adhesion of *Enterobacter sakazakii* to intestinal mucus. *FEMS Microbiology Letters*, 2008, 285(1): 58 -64.
- [28] Zhou Y, Wu Q, Xu X, Yang X, Ye Y, Zhang J. Development of an immobilization and detection method of *Enterobacter sakazakii* from powdered infant formula. *Food Microbiology*, 2008, 25: 648 -652.

- [29] Ye Y, Wu Q, Zhou Y, Dong X, Zhang J. Analysis of major band of *Enterobacter sakazakii* by ERIC-PCR and development of a species-specific PCR for detection of *Ent. sakazakii* in dry food samples. *Journal of Microbiology Methods*, 2008, 75: 392 -397.
- [30] De Biase D, Tramonti A, Bossa F, Visca P. The response to stationary-phase stress conditions in *Escherichia coli*: role and regulation of the glutamic acid decarboxylase system. *Molecular Microbiology*, 1999 (32): 1198 -1211
- [31] Richard H, Foster JW. *Escherichia coli* glutamate and arginine-dependent acid resistance systems increase internal pH and reverse transmembrane potential. *Journal of Bacteriology*, 2004, (186): 6032 -6041.
- [32] Dancer GI, Mah JH, Rhee MS, Hwang IG, Kang DH. Resistance of *Enterobacter sakazakii* (*Cronobacter* spp.) to environmental stresses. *Journal of Applied Microbiology*, 2009, 107(5): 1606 -1614

Taxonomy and pathogenic mechanism of *Cronobacter* (*Enterobacter sakazakii*) – A review

Qingping Wu^{1*}, Xiaohui Dong^{1,2,3}, Jumei Zhang¹, Yingwang Ye^{1,2,3}, Xiaoke Xu¹,
Xiaojuan Yang¹, Kui Wu^{1,2,3}

(¹Guangdong Provincial Public Laboratory for Applied and New Technology of Microbiology and Guangdong Provincial Key Laboratory of Microbial Culture Collection and Application, Guangdong Institute of Microbiology, Guangzhou 510070, China)

(²South China Sea Institute of Oceanology, Guangzhou 510301, China)

(³Graduate School of the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: *Enterobacter sakazakii* is an important food-borne pathogen that causes life-threatening meningitis and necrotizing colitis in neonates and children. In 2008, *Enterobacter sakazakii* has been reclassified as five species in a new genus, *Cronobacter* gen. nov. within the *Enterobacteriaceae*. There is the variation in virulence between species in the new genus. OmpA of *Cronobacter* gen. nov. plays a critical role in attachment to their host cell and persistence within macrophages. Disruption of the tight junction significantly enhances the efficiency of invasion. Specific probiotic strains and their combinations counteract adhesion of *Cronobacter* gen. nov to intestinal mucus. At present, very limited information is available regarding the pathogenesis of *Cronobacter* gen. nov. Further detailed mechanism studies on the pathogenicity are warranted.

Keywords: *Cronobacter* (*Enterobacter sakazakii*); taxonomy; pathogenic mechanism

(本文责编:王晋芳)