

专论与综述



高毒力肺炎克雷伯菌致病及耐药分子机制研究进展

王华^{1,2} 王俊瑞¹ 郑文琪^{*1,2}

1 内蒙古医科大学附属医院检验科 内蒙古 呼和浩特 010050

2 内蒙古医科大学基础医学院寄生虫学教研室 内蒙古 呼和浩特 010050

摘要: 近年来,肺炎克雷伯菌已成为医院内感染及社区获得性感染的常见致病菌,临床标本分离率仅次于大肠埃希菌。根据毒力特征差异,肺炎克雷伯菌可分为经典肺炎克雷伯菌和高毒力肺炎克雷伯菌2种类型。高毒力肺炎克雷伯菌是引起化脓性肝脓肿的主要病原菌,其感染可出现内源性转移,包括眼、肺和中枢神经系统;此外还与原发性肝外感染有关,包括菌血症、肺炎和软组织感染。值得关注的是,高毒力肺炎克雷伯菌除了导致患者出现严重感染外,目前已出现了碳青霉烯耐药高毒力株,这将为临床诊疗带来更多的挑战。本文就高毒力肺炎克雷伯菌的流行现状、毒力因子(包括荚膜多糖、铁载体系统以及毒力基因)、耐药现状及其主要机制等方面的研究现状进行综述,以期以后的深入研究提供参考。

关键词: 高毒力肺炎克雷伯菌, 毒力因子, 致病机制, 耐药机制

Research progress in the mechanism of molecular pathogenesis and drug resistance of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*

WANG Hua^{1,2} WANG Junrui¹ ZHENG Wenqi^{*1,2}

1 Department of Laboratory Medicine, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010050, China

2 Department of Parasitology, College of Basic Medical Sciences, Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010050, China

Abstract: *Klebsiella pneumoniae* is one of the common pathogens in nosocomial and community-acquired infections. The clinical specimen isolation rate of *Klebsiella pneumoniae* is only behind the *Escherichia coli* in Gram-negative bacteria. *Klebsiella pneumoniae* are divided into classic *Klebsiella pneumoniae* and hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* according to the differences characteristics in virulence. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* is the main pathogen of suppurative liver abscess, and its infection can cause many endogenous metastases, including eye, lung and central nervous systems. Hypervirulent *Klebsiella*

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (81760367); Scientific Research Project of Health and Family Planning Commission of Inner Mongolia Autonomous Region (201703106); Youth Science and Technology Talents Program of Colleges and Universities of Inner Mongolia Autonomous Region (NJYT-20-B14)

***Corresponding author:** E-mail: zhengwenqi2011@163.com

Received: 21-03-2020; **Accepted:** 21-04-2020; **Published online:** 29-06-2020

基金项目: 国家自然科学基金(81760367); 内蒙古自治区卫生和计划生育委员会科研计划(201703106); 内蒙古自治区高等学校青年科技英才计划(NJYT-20-B14)

***通信作者:** E-mail: zhengwenqi2011@163.com

收稿日期: 2020-03-21; **接受日期:** 2020-04-21; **网络首发日期:** 2020-06-29

pneumoniae is also associated with primary extrahepatic infections, including bacteremia, pneumonia, and soft tissue infections. It is noteworthy that in addition to causing severe infection in patients, hypervirulent strains resistant to carbapenem have emerged in recent years, which will bring more challenges in clinical diagnosis and treatment. In this paper, the epidemic status, the virulence factors (including capsular, iron carrier system and virulence genes), and the current status of drug resistance of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* are reviewed.

Keywords: hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, virulence factors, pathogenic mechanism, resistance mechanism

肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, KP)是常见的医院获得性感染的革兰氏阴性杆菌,属于肠杆菌属。根据 2018 年中国细菌耐药监测网(China Antimicrobial Surveillance Network, CHINET)耐药监测数据显示,大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和阴沟肠杆菌位居临床肠杆菌科细菌分离株的前 3 位^[1]。通常根据毒力和致病特点的不同,将 KP 分为经典肺炎克雷伯菌(Classic *Klebsiella pneumoniae*, cKP)和高毒力肺炎克雷伯菌(Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, hvKP)。hvKP 是最初从荚膜血清型 K1 或 K2 中分离出来的具有高侵袭性的一种社区获得性肺炎克雷伯菌^[2]。与 cKP 不同, hvKP 通常会感染年轻健康个体,并引起侵袭性肝脓肿。值得注意的是,近年来已经出现了对多种抗生素耐药的 hvKP 菌株,其高毒力与耐药性的重叠将给临床治疗带来巨大挑战。鉴于对 hvKP 的预防、控制、临床诊疗具有现实应用价值,本文就 hvKP 的相关研究进行系统的分析和综述。

1 流行现状

1986 年中国台湾学者 Liu 等首次详细报道了 hvKP 引起肝脓肿的病例^[3],在之后的几十年中, hvKP 逐渐成为亚洲地区肝脓肿的主要病原菌。与 cKP 相比, hvKP 通常侵袭年轻健康的个体并易引发脓毒症,导致化脓性肝脓肿、骨髓炎、眼内炎、坏死性筋膜炎等严重的多部位侵袭性感染综合征^[4]。目前对于 hvKP 的鉴别暂无金标准。早期的病例报告仅基于 hvKP 的高黏液表型,将拉丝实验阳性作为 hvKP 的判定标准,即菌株接种环拉出>5 mm 黏液丝的菌落为 hvKP^[5]。然而并非所有

的 hvKP 都具有高黏液表型,需要结合分子生物学的检测方式来鉴别。同时,由于 hvKP 的毒力因子较多,可根据目前研究较为清晰的毒力因子(如毒力基因、铁载体、血清型、荚膜型)与多位点序列分析(Multilocus Sequence Analysis, MLST)等方法对 hvKP 进行鉴别。据文献报道, *peg-344*、*iroB*、*iucA*、*p-rmpA* 和 *p-rmpA2* 可作为鉴定 hvKP 的指标,准确度>0.95^[5]。

hvKP 感染病例自 1986 年报道后,在亚洲,尤其是韩国、日本和中国发生了传播,在其他国家有零星相关报道且呈上升趋势。Qian 等的研究表明, KP 是我国范围内导致细菌性肝脓肿(Pyogenic Liver Abscess, PLA)的主要病原菌^[6]。2016 年, Zhang 等在我国 10 个城市收集 KP 及感染者的临床数据进行研究,结果表明,在 230 株 KP 中,37.8% 的菌株为 hvKP, hvKP 感染率在 8.33%–73.9% 之间,其中武汉最高、浙江最低^[7]。

传统观点认为, hvKP 虽然表现为高毒力表型,但对除氨苄西林外的临床常用抗生素均表现为敏感,临床上常对 hvKP 感染患者采用相应有效的抗生素治疗^[4]。但近年来关于 hvKP 耐药菌株的出现及其有高流行暴发的趋势陆续被报道。例如,2015 年 Zhang 等首次报道了耐碳青霉烯高毒力肺炎克雷伯菌(Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*, CR-hvKP)^[8];之后陆续在我国多地出现了 CR-hvKP 菌株流行的相关报道^[9-10]。2019 年,中国温州一家大型教学医院重症监护病房出现了 CR-hvKP 的暴发,在暴发过程中,患者的死亡率为 100%,在分离的菌株中,96.6% (28/29)

对包括碳青霉烯在内的多种抗生素具有耐药性^[9]。相比 cKP 而言, hvKP 感染后死亡率高, 而且会产生内源性、转移性感染, 引起严重并发症, 尤其是碳青霉烯类耐药菌株的广泛流行, 给感染防控和临床治疗带来更大挑战。

2 毒力因子及作用机制

2.1 荚膜多糖

荚膜多糖(Capsular Polysaccharides, CPS)是肺炎克雷伯菌重要的毒力因子之一。CPS 可通过抗吞噬作用、抑制早期炎症反应、中和抗菌肽降低机体免疫应答和抑制树突细胞成熟等免疫逃逸机制, 使 hvKP 逃避宿主免疫系统的识别与监测, 这与 hvKP 在宿主体内黏附、生长增殖有密切关系^[11]。K1、K2 荚膜血清型与高毒力有密切关系, Guo 等的研究结果显示, 在导致肝脓肿的 hvKP 分离株中, K2 血清型占 42.9%, K1 血清型占 23.8%^[12]。Yeh 等研究结果显示, K1 和 K2 血清型 KP 分离株在小鼠模型中显示出比非 K1/K2 分离株更高的毒力(小鼠存活率分别为 0 和 79.2%)^[13]。K1 和 K2 菌株毒力的增强可能由以下几个因素导致: (1) K1 和 K2 菌株缺乏宿主因子识别的特定甘露糖残基重复序列, 例如巨噬细胞上的甘露糖结合受体和肺分泌的表面活性蛋白 A^[14]; (2) K1 和 K2 菌株表面上具有宿主特异性单糖唾液酸, 可使 hvKP 逃避宿主免疫细胞^[15]; (3) 与其他血清型菌株相比, K1 和 K2 菌株可能会通过嗜中性粒细胞释放较小的活性氧, 从而在人体组织中具有更好的存活率^[11,16]; (4) 与其他血清型的菌株相比, K1 和 K2 菌株具有更多样化的 O 血清型, 这可能有助于 K1 和 K2 菌株逃避宿主免疫系统^[17]。

尽管在 hvKP 中通常发现的荚膜型为 K1/K2 型, 但一些 cKP 也存在同样的荚膜型。血清荚膜型为 K5、K16、K20、K28、K54、K57、K63 和 KN1 的菌株也表现为高毒力型, 同时一些 hvKP 也存在非 K1 或 K2 荚膜型^[18]。所以, K1 和 K2 血清型并不能完全解释 hvKP 的高毒性。

2.2 毒力基因

黏液表型调节基因 A (Regulator of Mucoid Phenotype A, *rmpA*)存在于毒力菌株的大质粒上。研究表明, *rmpA* 主要调控荚膜的合成, 导致 hvKP 呈现高黏液表型以及增加细菌毒力^[2]。hvKP 菌株中报告了 3 个 *rmpA* 基因, 分别为位于毒力质粒 pLVPA 中的 2 个质粒携带的基因(*p-rmpA* 和 *p-rmpA2*)和 1 个染色体基因(*c-rmpA*)^[19]。Sun 等研究表明, 在导致肝脓肿的 hvKP 中, 92.1% (35/38) 为 *rmpA* 阳性^[20]。在不同序列型 hvKP 中, *rmpA* 对菌株毒力调控表达结果不完全相同。Lai 等研究显示, *p-rmpA* 和 *p-rmpA2* 都有助于提高荚膜的产量^[21]; Liu 等研究显示, 在 NTUH-K2044 (ST23, K1 血清型)中, 只有 *p-rmpA* 促进了荚膜基因的表达^[22]。因此, 需要在其他菌株中进行深入研究, 以阐明每种 *rmpA* 与 hvKP 高毒力的关系。

黏性相关基因(Mucoviscosity-Associated Gene A, *magA*)于 2004 年被发现, 是从侵袭性肝脓肿中分离的与 hvKP 荚膜表型相关基因^[23]。Yeh 等研究发现, *magA* 是 *cps* 基因簇中聚合酶基因 *wzy* 的血清型 K1 等位基因, 因此, *magA* 被重命名为 *wzy_K1*^[24]。Chuang 等研究表明, 化脓性肝脓肿患者的 KP 分离株中有 83% 为 *magA* 阳性, 其分离的 36 株 *magA* 阳性 hvKP 菌株均被鉴定为血清型 K1, 而 38 株 *magA* 阴性 hvKP 菌株为非血清型 K1^[25]。2017 年 Guo 等研究发现, 相比非 K1 血清型菌株, 在具有 K1 血清型的 hvKP 菌株中更容易发现 *magA*^[12]。这些结果表明 *magA* 基因与血清型 K1 可能存在关联性。

2.3 铁摄取系统

铁是细菌生长过程中必不可少的金属, 在 KP 感染过程中发挥着重要作用。由于 Fe^{3+} 的溶解度较低, 很难被直接利用。因此, 大部分病原菌可通过分泌铁载体的方式吸收宿主中的铁; 铁载体可使致病菌在缺乏铁的环境下繁殖并引起感染。hvKP 可通过气杆菌素、沙门菌素、肠杆菌素和耶尔森菌素

4 种铁载体吸收宿主的铁进行新陈代谢, 增强毒力使机体感染^[26]。Russo 等在腹水和缺乏铁的培养基中分别培养 hvKP 和 cKP, 腹水培养的 hvKP 产生的铁载体是 cKP 的 6 倍, 而在缺乏铁的培养基中 hvKP 产生的铁载体是 cKP 的 9.6 倍^[26], 研究结果表明, 与 cKP 相比, hvKP 可分泌数量更多、活性更强的铁载体。

研究表明, 尽管 hvKP 分泌 4 种不同的铁载体, 气杆菌素是 hvKP 的关键毒力因子^[26]。气杆菌素由 *iucABCD* 操纵子编码, 其同源受体由 *iutA* 基因编码。Russo 等通过人为干预, 使 hvKP 基因位点发生突变, 结果表明, 破坏气杆菌素的合成可以使腹水和血清中培养的 hvKP 生长力降低或存活减少; 当使用腹水、尿液和血清对 hvKP 进行体外培养时, 破坏了 *iucA* 基因后, 铁载体在这 3 种体液中分别减少了 95%、94% 和 100%^[26]。在 Yu 等的研究中, 血清型为 K1/K2 的 hvKP 分离株中气杆菌素的检出率为 100%, 非 K1/K2 分离株 hvKP 中占 86%; 此外, 该研究中发现所有分离株不论荚膜血清型如何, 带有 *rmpA* 和 *iucABCD-iutA* 基因的 KP 分离株均表现出高黏液表型和高致死力^[27]。Siu 等在对比分析血清型为 K1 的 KP 菌株时发现, 表现为高致死性的高毒力菌株均为序列型 ST23, 并携带有毒力相关基因 *rmpA* 和 *iucABCD-iutA*^[28]。这些结果表明了 *iucABCD-iutA* 和 *rmpA* 基因对于高毒力的重要性。

2.4 其他毒力因素

hvKP 的毒力与毒力质粒、菌株序列类型等有关。pK2044 和 pLVPK 是研究比较深入的 hvKP 毒力质粒^[29]。Struve 等研究表明, 所有 hvKP 克隆谱系中均检测到了大毒力质粒 pLVPK, 该质粒编码气杆菌素、沙门菌素以及 *rmpA2*, 表明大毒力质粒在 hvKP 毒力中起重要作用^[2]。

通过全基因组测序研究表明, K1 血清型的 hvKP 克隆复合体 23 (Clonal Complex 23, CC23) 分离株可形成独特的克隆谱系, 而 K2 血清型的

hvKP 分离株在遗传上表现为多样化, 表明克隆谱系 CC23 具有赋予超毒力和适应性的特定遗传背景^[30]。有研究指出, 序列型 ST23 克隆与 hvKP 菌株中的 K1 荚膜血清型密切相关^[12,28,31]。Guo 等研究表明, 在 69 株 hvKP 分离株中发现最常见的序列型为 ST23, 其荚膜血清型都是 K1 血清型; 而且具有 K1 血清型的 ST23 hvKP 克隆与化脓性肝脓肿相关, 但具有 K2 血清型的 ST65 hvKP 克隆与各种侵袭性感染相关^[12]; Qu 等指出, 其研究中来自肝脓肿患者的 KP 菌株中有 57.8% 属于 ST23, 序列类型为 ST23 的 KP 分离株中, 96.2% 为 K1 血清型^[31]。

3 hvKP 的耐药现状及机制

传统观点认为 hvKP 虽然为高毒力表型, 但是对除氨基苄西林外的临床常用抗生素均表现为敏感。临床上常对 hvKP 感染患者采用相应有效的抗生素治疗, 随着抗生素的广泛使用, hvKP 耐药已经成为广泛关注的问题, 尤其是临床上存在 CR-hvKP 感染病例, 其风险高、治疗难度大、预后差等问题给临床诊疗带来巨大困难。

hvKP 对抗生素耐药可能由以下几种机制介导: (1) 可能是 hvKP 菌株获得了包含决定细菌耐药的耐药质粒^[32], hvKP 菌株无法像 cKP 那样可以迅速地获得耐药质粒。有研究者推测, 可能是由于质粒的不相容性和荚膜的过度表达导致形成物理屏障系统, 从而增强菌株耐药^[33]。(2) 可能是 hvKP 获得含有抗生素耐药决定簇的整合接合元件(Integrative and Conjugative Elements, ICEs), 并将其整合到 hvKP 菌株的染色体或毒力质粒中。(3) 染色体基因(例如外膜蛋白基因 *OMPs*)中断或突变。(4) 由多重耐药(Multiple Drug-Resistant, MDR)或广泛耐药(Extensively Drug-Resistant, XDR)的 cKP 获得耐药质粒。hvKP 毒力质粒为非结合型质粒, 然而有研究者提出潜在的中介转移机制的假说; Dong 等证明至少某些 hvKP 毒力质粒和编码碳青霉烯酶的偶联质粒之间存在 11.2 kb 的共同区域;

提示了这些染色体外元件的初始整合、随后转移的可能性^[34]。然而这个假说还需要实验去证明。

3.1 碳青霉烯类抗生素耐药

在过去的几年中,有关 CR-hvKP 分离株的报道频繁出现。例如,Zhao 等分离的 87 株 hvKP 中有 1 株为 CR-hvKP^[9];Yao 等对北京某三甲医院 4 例 CR-hvKP 菌株和 29 株耐碳青霉烯的 cKP 进行了研究,其中 CR-hvKP 共属于 3 个遗传序列(ST25、ST65、ST11)^[35]。此外,在我国浙江某医院发生了 ST11 型 CR-hvKP 的致命性暴发流行,有研究指出是因为耐碳青霉烯 cKP 获得了大约 170 kb 的毒力质粒^[36],表明 cKP 和 hvKP 菌株之间存在质粒介导耐药基因传播的可能。Zhang 等研究分析了来自中国 9 个城市的 28 株对碳青霉烯耐药 KP,检测到 5 株 CR-hvKP,序列型为 ST65、ST1700、ST11,其中 3 株具有 *bla*_{KPC-2} 基因^[37]。

Lee 等研究显示,在我国,KPC-2 是 CR-hvKP 分离物中最常见的碳青霉烯酶类型^[38],而且产 KPC-2 的 CR-hvKP 的主要遗传序列型为 ST11^[32]。值得注意的是,一项研究中指出,5 株 ST11 型 CR-hvKP 菌株均具有 pLVPK 样质粒,基因组分析表明,这些序列型为 ST11 的 CR-hvKP 出现的原因是 ST11 耐碳青霉烯 cKP 菌株获得了 pLVPK 样质粒^[32]。因此,还需要进一步的研究来验证 cKP 和 hvKP 菌株之间的流动遗传元件的传递。全球对耐碳青霉烯 KP 的流行病学研究表明^[38],每个国家流行的碳青霉烯酶不同,例如,巴基斯坦和土耳其流行的碳青霉烯酶分别是 NDM 和 OXA-48。所以有必要对 cKP 和 hvKP 之间直接传播移动遗传元件的可能性进行研究。

3.2 β -内酰胺类耐药

超广谱 β -内酰胺酶(Extended-Spectrum β -lactamase, ESBL)是目前已知的细菌对 β -内酰胺类抗菌药物耐药的主要机制。王艳艳等对 2015 年内蒙古某三甲医院分离的细菌进行耐药监测分析,结果显示,KP 产 ESBLs 检出率为 13.5%^[39]。ESBLs

主要分为 TEM、SHV、OXA、CTX-M 以及 β -内酰胺酶突变产生的其他类型,在突变中产生的基因型最少有 400 多种^[40]。Zhang 等研究显示,来自几种侵袭性感染的 hvKP 分离株中,有 12.6% 的菌株产生了 ESBLs,其中大多数携带 *bla*_{CTX-M} 基因^[7]。在李敏等的研究中,328 株 hvKP 菌株中 *bla*_{TEM}、*bla*_{SHV}、*bla*_{CTX-M} 检出率分别为 97.9%、86.0% 和 33.8%,其中检出率最高的是 *bla*_{TEM}^[40]。

3.3 多粘菌素耐药

多粘菌素被认为是用于治疗耐碳青霉烯 KP 感染的联合抗菌疗法的主要抗生素。一些菌株通过 LPS 修饰多黏菌素耐药性,并且这些耐多黏菌素分离株的分离频率逐渐增加^[41]。Gu 等报道表明,从我国一名腹泻婴儿的粪便样本中检测到带有 *mcr-1* 基因的 hvKP 分离株,并被鉴定为具有 K1 血清型的 ST661 克隆^[42]。这些耐多黏菌素 hvKP 分离株的不断出现,给 hvKP 抗感染治疗带来了巨大挑战。

4 小结

本文主要介绍了 hvKP 的流行现状、毒力及耐药现状及分子机制。在过去的 30 年中,关于 hvKP 的报告从早期的亚洲地区扩至全球范围。相比于 cKP 而言,hvKP 感染常具有以下特征:对于无其他宿主易感因素的情况下,hvKP 通常感染没有基础疾病的健康青年人;大多数 hvKP 感染是社区获得性感染,致死率高,常发生内源性转移性感染。目前 hvKP 的多耐药和高毒力结合也引起了大家的广泛关注。基于目前对 hvKP 的研究,其高黏液表型与毒力的关系并不清楚,高黏液的生化性质也尚不清晰,hvKP 的高黏液表型可能不依赖于荚膜的过度表达。高黏液表型与毒力、细菌定殖以及耐药的关系还应进一步研究。临床中对 hvKP 的鉴定标准尚未统一,需要综合检测 hvKP 的遗传序列类型、荚膜血清型、高黏液表型以及毒力基因等生物标志物。目前,包括 CHINET 在内,缺乏对 hvKP 的碳青霉烯类抗生素的耐药监测,增加相关监测可对 hvKP 的深入研究提供流行病学参考。

REFERENCES

- [1] Hu FP, Guo Y, Zhu DM, Wang F, Jiang XF, Xu YC, Zhang XJ, Zhang ZX, Ji P, Xie Y, et al. CHINET surveillance of bacterial resistance in China: 2018 report[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2020, 20(1): 1-10 (in Chinese)
胡付品, 郭燕, 朱德妹, 汪复, 蒋晓飞, 徐英春, 张小江, 张朝霞, 季萍, 谢轶, 等. 2018年CHINET中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(1): 1-10
- [2] Struve C, Roe CC, Stegger M, Stahlhut SG, Hansen DS, Engelthaler DM, Andersen PS, Driebe EM, Keim P, Krogfelt KA. Mapping the evolution of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. mBio, 2015, 6(4): e00630-15
- [3] Liu YC, Cheng DL, Lin CL. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess associated with septic endophthalmitis[J]. Archives of Internal Medicine, 1986, 146(10): 1913-1916
- [4] Shon AS, Bajwa RPS, Russo TA. Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous breed[J]. Virulence, 2013, 4(2): 107-118
- [5] Russo TA, Olson R, Fang CT, Stoesser N, Miller M, MacDonald U, Hutson A, Barker JH, La Hoz RM, Johnson JR. Identification of biomarkers for differentiation of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from classical *K. pneumoniae*[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2018, 56(9): e00776-18
- [6] Qian Y, Wong CC, Lai SC, Chen HR, He XK, Sun LM, Wu JG, Zhou JC, Yu J, Liu WL, et al. A retrospective study of pyogenic liver abscess focusing on *Klebsiella pneumoniae* as a primary pathogen in China from 1994 to 2015[J]. Scientific Reports, 2016, 6(1): 38587
- [7] Zhang YW, Zhao CJ, Wang Q, Wang XJ, Chen HB, Li H, Zhang FF, Li SG, Wang RB, Wang H. High prevalence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* infection in China: geographic distribution, clinical characteristics, and antimicrobial resistance[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2016, 60(10): 6115-6120
- [8] Zhang YW, Zeng J, Liu W, Zhao F, Hu ZD, Zhao CJ, Wang Q, Wang XJ, Chen HB, Li H, et al. Emergence of a hypervirulent carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolate from clinical infections in China[J]. Journal of Infection, 2015, 71(5): 553-560
- [9] Zhao YJ, Zhang XC, Torres VVL, Liu HY, Rocker A, Zhang YZ, Wang JW, Chen LJ, Bi WZ, Lin J, et al. An outbreak of carbapenem-resistant and hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in an intensive care unit of a major teaching hospital in Wenzhou, China[J]. Frontiers in Public Health, 2019, 7: 229
- [10] Yao H, Qin SS, Chen S, Chen S, Shen JZ, Du XD. Emergence of carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. Lancet Infectious Diseases, 2018, 18(1): 25
- [11] Paczosa MK, Meccas J. *Klebsiella pneumoniae*: going on the offense with a strong defense[J]. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 2016, 80(3): 629-661
- [12] Guo YJ, Wang SS, Zhan LL, Jin Y, Duan JJ, Hao ZH, Lv JN, Qi XQ, Chen L, Kreiswirth BN, et al. Microbiological and clinical characteristics of hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* isolates associated with invasive infections in China[J]. Frontiers in Cellular & Infection Microbiology, 2017, 7: 24
- [13] Yeh KM, Kurup A, Siu LK, Koh YL, Fung CP, Lin JC, Chen TL, Chang FY, Koh TH. Capsular serotype K1 or K2, rather than *magA* and *rmpA*, is a major virulence determinant for *Klebsiella pneumoniae* liver abscess in Singapore and Taiwan[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2007, 45(2): 466-471
- [14] Sahly H, Keisari Y, Crouch E, Sharon N, Ofek I. Recognition of bacterial surface polysaccharides by lectins of the innate immune system and its contribution to defense against infection: the case of pulmonary pathogens[J]. Infection and Immunity, 2008, 76(4): 1322-1332
- [15] Lee CH, Chang CC, Liu JW, Chen RF, Yang KD. Sialic acid involved in hypermucoviscosity phenotype of *Klebsiella pneumoniae* and associated with resistance to neutrophil phagocytosis[J]. Virulence, 2014, 5(6): 673-679
- [16] Sahly H, Aucken H, Benedi VJ, Forestier C, Fussing V, Hansen DS, Ofek I, Podschun R, Sirot D, Sandvang D, et al. Impairment of respiratory burst in polymorphonuclear leukocytes by extended-spectrum beta-lactamase-producing strains of *Klebsiella pneumoniae*[J]. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2004, 23(1): 20-26
- [17] Follador R, Heinz E, Wyres KL, Ellington MJ, Kowarik M, Holt KE, Thomson NR. The diversity of *Klebsiella pneumoniae* surface polysaccharides[J]. Microbial Genomics, 2016, 2(8): e000073
- [18] Pan YJ, Lin TL, Chen CT, Chen YY, Hsieh PF, Hsu CR, Wu MC, Wang JT. Genetic analysis of capsular polysaccharide synthesis gene clusters in 79 capsular types of *Klebsiella* spp.[J]. Scientific Reports, 2015, 5: 15573
- [19] Hsu CR, Lin TL, Chen YC, Chou HC, Wang JT. The role of *Klebsiella pneumoniae rmpA* in capsular polysaccharide synthesis and virulence revisited[J]. Microbiology, 2011, 157(12): 3446-3457
- [20] Sun Y, Wu H, Shen D. Clinical and molecular analysis of *Klebsiella pneumoniae* causing liver abscess in China[J]. Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology, 2016, 26: 245-251
- [21] Lai YC, Peng HL, Chang HY. RmpA2, an activator of capsule biosynthesis in *Klebsiella pneumoniae* CG43, regulates K2 *cps* gene expression at the transcriptional level[J]. Journal of Bacteriology, 2003, 185(3): 788-800
- [22] Liu YM, Li BB, Zhang YY, Zhang W, Shen H, Li H, Cao B. Clinical and molecular characteristics of emerging hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in mainland China[J]. Antimicrobial Agents & Chemotherapy, 2014, 58(9): 5379-5385
- [23] Fang CT, Chuang YP, Shun CT, Chang SC, Wang JT. A

- novel virulence gene in *Klebsiella pneumoniae* strains causing primary liver abscess and septic metastatic complications[J]. Journal of Experimental Medicine, 2004, 199(5): 697-705
- [24] Yeh KM, Lin JC, Yin FY, Fung CP, Hung HC, Siu LK, Chang FY. Revisiting the importance of virulence determinant *magA* and its surrounding genes in *Klebsiella pneumoniae* causing pyogenic liver abscesses: exact role in serotype K1 capsule formation[J]. The Journal of Infectious Diseases, 2010, 201(8): 1259-1267
- [25] Chuang YP, Fang CT, Lai SY, Chang SC, Wang JT. Genetic determinants of capsular serotype K1 of *Klebsiella pneumoniae* causing primary pyogenic liver abscess[J]. Journal of Infectious Diseases, 2006, 193(5): 645-654
- [26] Russo TA, Olson R, MacDonald U, Beanan J, Davidson BA. Aerobactin, but not yersiniabactin, salmochelin, or enterobactin, enables the growth/survival of hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae* *ex vivo* and *in vivo*[J]. Infection & Immunity, 2015, 83(8): 3325-3333
- [27] Yu WL, Ko WC, Cheng KC, Lee CC, Lai CC, Chuang YC. Comparison of prevalence of virulence factors for *Klebsiella pneumoniae* liver abscesses between isolates with capsular K1/K2 and non-K1/K2 serotypes[J]. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 2008, 62(1): 1-6
- [28] Siu LK, Fung CP, Chang FY, Lee N, Yeh KM, Koh TH, Ip M. Molecular typing and virulence analysis of serotype K1 *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from liver abscess patients and stool samples from noninfectious subjects in Hong Kong, Singapore, and Taiwan[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2011, 49(11): 3761-3765
- [29] Ye MP, Tu JF, Jiang JP, Bi YM, You WB, Zhang YL, Ren JM, Zhu TH, Cao Z, Yu ZC, et al. Clinical and genomic analysis of liver abscess-causing *Klebsiella pneumoniae* identifies new liver abscess-associated virulence genes[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2016, 6: 165
- [30] Bialek-Davenet S, Criscuolo A, Ailloud F, Passet V, Jones L, Delannoy-Vieillard AS, Garin B, Le Hello S, Arlet G, Nicolas-Chanoine MH, et al. Genomic definition of hypervirulent and multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* clonal groups[J]. Emerging Infectious Diseases, 2014, 20(11): 1812-1820
- [31] Qu TT, Zhou JC, Jiang Y, Shi KR, Li B, Shen P, Wei ZQ, Yu YS. Clinical and microbiological characteristics of *Klebsiella pneumoniae* liver abscess in East China[J]. BMC Infectious Diseases, 2015, 15(1): 161
- [32] Zhan LL, Wang SS, Guo YJ, Jin Y, Duan JJ, Hao ZH, Lv JN, Qi XQ, Hu LH, Chen L, et al. Outbreak by hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* ST11 isolates with carbapenem resistance in a tertiary hospital in China[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2017, 7: 182
- [33] Feng Y, Lu Y, Yao ZH, Zong ZY. Carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* of sequence type 36[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2018, 62(7): e02644-17
- [34] Dong N, Yang XM, Zhang R, Chan EWC, Chen S. Tracking microevolution events among ST11 carbapenemase-producing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* outbreak strains[J]. Emerging Microbes and Infections, 2018, 7(1): 146
- [35] Yao B, Xiao XM, Wang F, Zhou L, Zhang XW, Zhang J. Clinical and molecular characteristics of multi-clone carbapenem-resistant hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae* isolates in a tertiary hospital in Beijing, China[J]. International Journal of Infectious Diseases, 2015, 37: 107-112
- [36] Gu DX, Dong N, Zheng ZW, Lin D, Huang M, Wang LH, Chan EWC, Shu LB, Yu J, Zhang R, et al. A fatal outbreak of ST11 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: A molecular epidemiological study[J]. Lancet Infectious Diseases, 2018, 18(1): 37-46
- [37] Zhang R, Lin DH, Chan EWC, Gu DX, Chen GX, Chen S. Emergence of carbapenem-resistant serotype K1 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strains in China[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2016, 60(1): 709-711
- [38] Lee CR, Lee JH, Park KS, Kim YB, Jeong BC, Lee SH. Global dissemination of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, genetic context, treatment options, and detection methods[J]. Frontiers in Microbiology, 2016, 7: 895
- [39] Wang YY, Wang JR, Guo SF, Fu Q, Fan WB, Yun F, Zhou LL, Han YQ. Surveillance of antimicrobial resistance in The Affiliated hospital Inner Mongolia Medical University[J]. Journal of Inner Mongolia Medical University, 2018, 40(1): 55-61 (in Chinese)
王艳艳, 王俊瑞, 郭素芳, 福泉, 范文兵, 云峰, 周鹿蕾, 韩艳秋. 内蒙古医科大学附属医院细菌耐药性监测[J]. 内蒙古医科大学学报, 2018, 40(1): 55-61
- [40] Li M, Li DX, Yang CY, Liu SJ, Xiong YG, Wang HY. Analysis of drug resistance genes and drug resistance of highly virulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. Occupation and Health, 2019, 35(9): 1180-1183, 1188 (in Chinese)
李敏, 李大兴, 杨晨钰, 刘思健, 熊一功, 王洪瑛. 高毒力肺炎克雷伯菌的耐药基因及耐药性分析[J]. 职业与健康, 2019, 35(9): 1180-1183, 1188
- [41] Giani T, Arena F, Vaggelli G, Conte V, Chiarelli A, Henrici de Angelis L, Fornaini R, Grazzini M, Niccolini F, Pecile P, et al. Large nosocomial outbreak of colistin-resistant, carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* traced to clonal expansion of an *mgrB* deletion mutant[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2015, 53(10): 3341-3344
- [42] Gu DX, Huang YL, Ma JH, Zhou HW, Fang Y, Cai JC, Hu YY, Zhang R. Detection of colistin resistance gene *mcr-1* in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates from an infant with diarrhea in China[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2016, 60(8): 5099-5100