

侵袭性高黏液型肺炎克雷伯菌感染的临床和分子特征研究

刘志云^{1,2}, 梁雪雁², 曹海燕², 李璐³, 李格格³, 钟莹莹⁴, 冼志丽⁴, 吴显劲^{2*} (1. 汕头大学医学院, 广东汕头 515041; 2. 惠州市中心人民医院, 广东惠州 516001; 3. 广东医科大学, 广东东莞 523808; 4. 嘉应医学院, 广东梅州 514031)

摘要: **目的** 分析引起侵袭性高黏液型肺炎克雷伯菌(HMVKP)感染患者的临床和分子特征, 为侵袭性高黏液型肺炎克雷伯菌感染的精准诊断和临床抗感染治疗提供依据。 **方法** 分析临床分离的侵袭性高黏液型肺炎克雷伯菌感染患者临床资料, 利用PCR方法对菌株荚膜血清型、毒力基因及耐药基因检测进行分子特征研究。 **结果** 96株侵袭性肺炎克雷伯菌感染的菌株中64株为HMVKP, 脓液标本在HMVKP组标本中的占比(32.8%)最大; 在HMVKP组中共检出4例产ESBL菌株及2株耐碳青霉烯类药物菌株; HMVKP菌株的荚膜血清型以K1(40.6%)和K2(29.7%)为主, 毒力基因以*peg344*、*iucA*和*iroB*携带率最高。HMVKP与N-HMVKP菌株的7个毒力基因(*peg344*、*rmpA*、*rmpA2*、*magA*、*iucA*、*iroB*与*kfu*)差异均有统计学意义($P<0.05$)。 **结论** K1和K2是本地区侵袭性感染HMVKP最常见的荚膜血清型, *peg344*、*iucA*、*iroB*、*rmpA*是HMVKP主要的毒力基因, 现已出现合并多重耐药尤其是耐碳青霉烯类抗生素的HMVKP菌株, 应重视。

关键词: 肺炎克雷伯菌; 高黏液型; 侵袭性感染; 耐药性; 毒力基因

中图分类号: R 378

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2024) 02-0157-06

A clinical and molecular characteristics study of *Klebsiella pneumoniae* infection with highly invasive mucinous pneumonia

LIU Zhi-yun^{1,2}, LIANG Xue-yan², CAO Hai-yan², LI Lu³, LI Ge-ge³, ZHONG Ying-ying⁴, XIAN Zhi-li⁴, WU Xian-jin^{2*} (1. Shantou University Medical College, Shantou 515041, China; 2. Huizhou Central People's Hospital, Huizhou 516001, China; 3. Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China; 4. Jiaying Medical College, Meizhou 514031, China)

Abstract: **Objective** This study aims to analyze the clinical and molecular characteristics of patients with invasive mucinous *Klebsiella pneumoniae* (HMVKP) infection, providing evidence for precise diagnosis and clinical antimicrobial therapy of invasive mucinous *Klebsiella pneumoniae* infection. **Methods** Clinical data of patients with invasive mucinous *Klebsiella pneumoniae* infection were analyzed, and molecular characteristics including capsule serotype, virulence genes, and drug resistance genes were detected using PCR. **Results** Among the 96 strains of invasive *Klebsiella pneumoniae*, 64 strains were identified as HMVKP, with pus (32.8%) being the most common specimen in the HMVKP group. Four ESBL-producing strains and two carbapenem-resistant strains were detected among the HMVKP strains. The predominant capsule serotypes of HMVKP were K1 (40.6%) and K2 (29.7%), while the highest prevalence of virulence genes were *peg344*, *iucA*, and *iroB*. Seven virulence genes (*peg344*, *rmpA*, *rmpA2*, *magA*, *iucA*, *iroB*, and *kfu*) showed statistically significant differences between the HMVKP and non-HMVKP groups ($P<0.05$). **Conclusion** K1 and K2 are the most common capsule serotypes of invasive HMVKP in this region, while *peg344*, *iucA*, *iroB*, and *rmpA* are the main virulence genes. Multiple drug-resistant HMVKP strains, especially those resistant to carbapenems, have emerged, necessitating heightened awareness.

Key words: *Klebsiella pneumoniae*; high viscosity; invasive infection; drug resistance; capsular serotype; virulence genes

收稿日期: 2024-01-23

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(32300048), 广东省基础与应用基础研究基金省市联合基金项目(2022A151110158), 2023年广东医科大学百项青年研究项目资助计划(GDMUD2023001), 广东医科大学博士科研启动项目(GDMUB2022028), 2021年广东省惠州市科技研发计划项目(2021WC0106346)

作者简介: 刘志云(1988-), 女, 在读硕士研究生, E-mail: liuzhiyun1988@163.com

通信作者: 吴显劲(1973-), 男, 博士, 主任技师, E-mail: 360846172@qq.com

肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, KP) 是一种革兰阴性杆菌,属于条件致病菌,是医院获得性感染最常见的病原菌,可以导致尿路感染、肺炎、败血症和软组织感染,其引起的侵袭性感染常危及患者生命^[1]。1986年首次描述了一种新的高毒力肺炎克雷伯菌(hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, HvKP) 变种^[2],该变种与经典肺炎克雷伯菌(classic *Klebsiella pneumoniae*, cKP) 不同,即使在表观健康的成年人中也能产生侵袭性感染。肺炎克雷伯菌的毒力因子包括荚膜多糖、脂多糖(LPS)、黏附和铁摄取系统^[3-4],其中几个位于毒力质粒上的基因,分别是*peg344*基因^[5]、质粒携带的*rmpA*基因、*rmpA2*(通过增加荚膜产量来调节黏液表型)、*iucA*基因(产气杆菌素铁载体生物合成)、*iroB*(salmochelin铁载体的生物合成)和*Kfu*基因(铁离子转运受体)^[6-9],在动物感染模型中被实验证明对高毒力有贡献。HvKP多表现出高黏液表型,由于这种表型与感染之间存在明显关联,因此,高黏液型肺炎克雷伯菌(hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae*, HMVKP) 常与HvKP同义使用^[10]。然而,高黏液与高毒力之间的关系尚不明确,高黏液型肺炎克雷伯菌的毒力特点仍不清楚,且流行分布存在地区差异。本研究通过分析本中心分离侵袭性感染患者标本中的肺炎克雷伯菌的临床和分子特征,为预防和治疗HMVKP感染提供理论依据,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 菌株来源

选取2021年3月至2022年8月从惠州市中心人民医院各种侵袭性感染患者标本中分离出的96株肺炎克雷伯菌,剔除同一患者相同部位重复分离及院内感染播散菌株,其中高黏液型肺炎克雷伯菌64株。纳入标准:(1)从患者血液、脓液(肝、肛周、阑尾、颈部脓肿)、腹腔积液、胆汁等无菌体液标本分离得到实验菌株,有明确感染指征;(2)拉丝试验;(3)分离菌株经质谱鉴定为肺炎克雷伯菌;(4)临床资料完整;(5)该部位分离细菌仅为肺炎克雷伯菌。排除标准:(1)呼吸道、泌尿道和肠道标本中分离的肺炎克雷伯菌;(2)除肺炎克雷伯菌外合并其他细菌感染。

1.2 仪器与试剂

基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱仪(MALDI-TOF MS)购自德国Bruker Daltonik, Microflex公司;全自动细菌鉴定及药敏分析仪(Vitek-2 Compact) 购自法国梅里埃公司;高速冷冻离心机(5430R)购自德国

Eppendorf公司;PCR扩增仪(Veriti Dx96) 购自新加坡Applied Biosystem;EPS600电泳仪(EPHC 200) 购自中国广州道一公司;凝胶成像仪(TaN MINISpace2000) 购自上海天能科技有限公司;2x Rapid Tag Master Mix (P222-01)、DL2000 Plus DNA Marker 购自南京诺唯赞生物科技股份有限公司;琼脂粉、50xTAE缓冲液、Goldview1型核酸染色剂购自北京索莱宝科技有限公司;PCR扩增引物购自深圳阿拜尔科技发展有限公司。

1.3 方法

1.3.1 临床资料收集 收集96株侵袭性肺炎克雷伯菌感染患者的相关临床资料,包括感染类型、性别、年龄、科室、基础疾病及并发症等。

1.3.2 菌株鉴定及抗菌药物敏感性试验 所有菌株采用德国布鲁克公司的基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱仪(MALDI-TOF, MS)进行菌株鉴定,采用Vitek 2 Compact全自动微生物鉴定和药敏分析系统进行抗菌药物敏感性试验,药敏判断标准按照美国临床和实验室标准协会(CLSI) 2020年M100文件进行判读^[11],头孢哌酮/舒巴坦折点参考头孢哌酮折点。替加环素折点参考欧洲抗微生物药敏试验委员会规定的标准^[12]进行判读。试验质控菌株为肺炎克雷伯菌(ATCC 700603),由广东省临床检验中心提供。

1.3.3 菌株高黏液表型检测 用拉丝试验对KP进行黏液表型分析,将KP接种于血琼脂平板,37℃培养16~18 h,用接种环重复2次轻触血琼脂平板上新鲜单菌落并向外牵拉,若2次测试均有黏液丝且拉丝长度超过5 mm为拉丝试验阳性,每个菌株测试重复3~5次,结果阳性即为HMVKP^[13]。

1.3.4 菌株荚膜血清型、毒力基因及耐药基因检测 采用煮沸法提取细菌基因组DNA,采用PCR检测常见的5种碳氢酶烯酶基因(*bla*_{KPC}、*bla*_{NDM}、*bla*_{VIM}、*bla*_{IMP}和*bla*_{OXA-48}),引物序列、反应体系及扩增条件参照文献^[14];3个β-内酰胺酶基因(*bla*_{CTX-M}、*bla*_{SHV}、*bla*_{TEM}),引物序列、反应体系及扩增条件参照文献^[15];K1、K2、K5、K20、K54和K57荚膜血清型基因,毒力基因*peg344*、*rmpA*、*rmpA2*、*magA*、*iucA*、*iroB*和*kfu*,引物序列、反应体系及扩增条件参照文献^[16]。PCR产物经琼脂糖凝胶电泳后,在凝胶成像仪拍照并保存分析。

1.4 统计学处理

采用Whonet 5.6进行抗菌药物敏感性分析,临床资料采用SPSS 25.0软件进行数据分析。计数资料以例数、百分率表示,样本比例的比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。

$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 菌株分布及临床特征分析

在各种侵袭性感染患者标本中共分离出 96 株肺炎克雷伯菌,根据拉丝试验,将菌株分为 64 株高黏液型菌株组(HMVKP)和 32 株非黏液型菌株组(N-HMVKP)。在主要标本来源中, HMVKP 组的脓液标本显著高于 N-HMVKP 组($P<0.05$);在主要合并疾病中 HMVKP 组的肝脓肿显著高于 N-HMVKP 组($P<0.05$)。两组均以男性居多,主要科室分布均为肝胆外科和重症医学科。见表 1。

2.2 常见抗菌药物敏感试验结果

除头孢西丁、厄他培南、亚胺培南、阿米卡星、替加环素外, HMVKP 菌株对其他常见抗菌药物的敏感率明显高于 N-HMVKP,见表 2。

2.3 耐药基因携带情况

64 株侵袭性感染 HMVKP 中共检出 4 例产 ESBL 菌株,携带的耐药基因的类型分别为 $bla_{CTX-M}+bla_{SHV}+bla_{TEM}$ 、 $bla_{CTX-M}+bla_{SHV}$ 、 bla_{SHV} 和 bla_{TEM} ;分离出 2 株耐碳青霉烯类药物菌株,分别是 bla_{NDM} 和 bla_{OXA-48} 基因型。 β 内酰胺酶基因型(bla_{CTX-M} 、 bla_{SHV} 、 bla_{TEM})差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 荚膜血清型及毒力基因检测结果

64 株侵袭性感染 HMVKP 的荚膜血清型以 K1 (40.6%)和 K2 (29.7%)为主,其中 8 株荚膜血清型结果阴性。毒力基因以 $peg344$ (93.8%)、 $iucA$ (92.2%)、 $iroB$ (87.5%) 及 $rmpA$ (79.7%) 携带率为主。HMVKP 与 N-HMVKP 菌株的 7 个毒力基因差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.5 荚膜血清型携带毒力基因的情况

64 株侵袭性感染 HMVKP 的 K1 荚膜血清型数量最多, K1 型中最常见的毒力基因组合为 $peg344+rmpA+rmpA2+magA+iucA+iroB+kfu$; K2 荚膜血清型种类最多, K2 型中最常见的毒力基因组合 $peg344+rmpA+rmpA2+iucA+iroB$,如表 5 所示。

3 讨论

研究表明,高黏液型肺炎克雷伯菌与高毒力密切相关,导致高黏液表型丧失的突变也会导致毒力的降低^[17-18]。侵袭性高黏液型肺炎克雷伯菌感染具有经典肺炎克雷伯菌所不具备的一些临床特征,其感染患者约半数年轻患者或未合并基础疾病。高黏液型肺炎克雷伯菌的感染与患者的高死亡率有关。此外,其感染常并发严重的播散性感染^[19]。本研究发现,在侵袭性 HMVKP 感染组中年龄 <60 岁的患者达到 57.8%,

表 1 HMVKP 与 N-HMVKP 临床资料比较

项 目	总计($n=96$)	HMVKP($n=64$)	N-HMVKP($n=32$)	P 值
性别/例(%)				
男	61(63.5)	41(64.1)	20(64.5)	>0.05
女	35(36.5)	23(35.9)	12(37.5)	>0.05
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	55.4 $\pm$ 17.1	55.9 $\pm$ 16.4	56.1 $\pm$ 18.7	>0.05
年龄 <60 岁	49(51.0)	37(57.8)	12(37.5)	>0.05
主要标本来源/例(%)				
脓液	22(22.9)	21(32.8)	1(3.1)	<0.05
血液	27(28.1)	19(29.7)	8(25.0)	>0.05
穿刺液	6(6.2)	5(7.8)	1(3.1)	>0.05
腹腔积液	9(9.4)	5(7.8)	4(12.5)	>0.05
胆汁	8(8.3)	4(6.3)	4(12.5)	>0.05
引流液	5(7.8)	3(4.7)	2(6.3)	>0.05
主要科室分布/例(%)				
肝胆外科	26(27.1)	20(31.3)	6(18.8)	>0.05
重症医学科	12(12.5)	8(12.5)	4(12.5)	>0.05
全科医学科	5(5.2)	5(7.8)	0	>0.05
主要合并疾病/例(%)				
肝脓肿	28(29.2)	27(42.2)	1(3.1)	<0.05
糖尿病	40(41.7)	30(46.8)	10(31.2)	>0.05
高血压	20(20.8)	13(20.3)	7(21.8)	>0.05
肿瘤	14(14.6)	10(15.6)	4(12.5)	>0.05
败血症	11(11.4)	9(14.1)	2(6.2)	>0.05

表 2 HMVKP 与 N-HMVKP 对常见抗菌药物敏感率比较
株 (%)

抗菌药物	HMVKP	N-HMVKP	P 值
头孢呋辛	57(89.1)	13(40.6)	<0.01
头孢他啶	62(96.8)	20(62.5)	<0.01
头孢曲松	60(93.8)	17(27.4)	<0.01
头孢吡肟	62(96.8)	16(50.0)	<0.01
头孢西丁	61(95.3)	26(81.3)	>0.05
阿莫西林/克拉维酸	60(93.8)	19(59.4)	<0.01
哌拉西林/他唑巴坦	60(93.8)	19(59.4)	<0.01
头孢哌酮/舒巴坦	62(96.9)	24(75.0)	<0.01
厄他培南	62(96.9)	28(87.5)	>0.05
亚胺培南	62(96.9)	28(87.5)	>0.05
阿米卡星	64(100.0)	32(100.0)	>0.05
左氧氟沙星	50(78.1)	12(37.5)	<0.01
替加环素	62(96.8)	28(87.5)	>0.05
复方新诺明	57(89.1)	13(40.6)	<0.01

表 3 HMVKP 与 N-HMVKP 耐药基因检出情况 株 (%)

耐药基因	总计 (n=96)	HMVKP (n=64)	N-HMVKP (n=32)	P 值
<i>bla</i> _{CTX-M}	13(13.5)	2(3.1)	11(34.4)	<0.01
<i>bla</i> _{SHV}	22(22.9)	4(6.3)	18(56.3)	<0.01
<i>bla</i> _{TEM}	14(14.6)	2(3.1)	12(37.5)	<0.01
<i>bla</i> _{IMP}	1(1.0)	0	1(3.1)	>0.05
<i>bla</i> _{OXA-48}	1(1.0)	1(1.6)	0	>0.05
<i>bla</i> _{NDM}	1(1.0)	1(1.6)	0	>0.05
<i>bla</i> _{KPC}	2(2.1)	0	2(6.2)	>0.05
<i>bla</i> _{VIM}	0	0	0	>0.05

稍高于 N-HMVKP 组患者, 64 例 HMVKP 感染者中有 5 例患者同时从不同部位标本中分离出 HMVKP。本研究中, 侵袭性感染 HMVKP 患者分布最多的科室是肝胆外科, 主要合并疾病为肝脓肿, 最主要的标本来源为脓液 (以肝脓肿为主) 和血液标本, 与唐敏等^[20]的报道一致。这提示本地区应高度重视由各类脓肿患者尤

表 4 HMVKP 与 N-HMVKP 荚膜血清型及毒力基因情况
株 (%)

类 型	总计 (n=96)	HMVKP (n=64)	N-HMVKP (n=32)	P 值
荚膜血清型				
K1	28(29.2)	26(40.6)	2(6.3)	<0.05
K2	21(21.9)	19(29.7)	2(6.3)	<0.05
K5	7(7.3)	7(10.9)	0	>0.05
K20	2(2.1)	1(1.6)	1(3.1)	>0.05
K54	1(1.0)	0	1(3.1)	>0.05
K57	3(3.1)	3(4.7)	0	>0.05
毒力基因				
<i>Peg344</i>	64(66.7)	60(93.8)	4(12.5)	<0.05
<i>rmpA</i>	55(57.3)	51(79.7)	4(12.5)	<0.05
<i>rmpA2</i>	46(47.9)	42(65.6)	4(12.5)	<0.05
<i>magA</i>	28(29.2)	26(40.6)	2(6.2)	<0.05
<i>iucA</i>	63(65.6)	59(92.2)	4(12.5)	<0.05
<i>iroB</i>	61(63.5)	56(87.5)	5(15.6)	<0.05
<i>kfu</i>	41(42.7)	33(51.6)	8(25.0)	<0.05

其是肝脓肿患者由 HMVKP 引起的严重侵袭性感染。以往报道的 HMVKP 对抗菌药物具有较高的敏感性, 但近年来在抗生素使用下, HMVKP 对抗菌药物的耐药性不断增加^[3,21]。本研究中, 相比 N-HMVKP 菌株, HMVKP 对常见抗菌药物的耐药率均较低, 但本研究分离出 4 株产 ESBL 的 HMVKP 菌株, 2 株产碳青霉烯酶 HMVKP 菌株。值得注意的是, 本研究分离出的产 OXA-48 碳青霉烯酶 HMVKP 菌株, 分离自同一患者血液和脓液标本, 该菌株同时检出 K2 荚膜血清型、携带 *peg344*、*iucA* 及 *iroB* 毒力因子, 这提示 HMVKP 菌株可获得携带碳青霉烯酶基因的质粒, 需要进一步加强感控防治, 减少多重耐药菌的传播。

迄今为止, 在克雷伯菌属中已经定义了 77 种以上的荚膜血清型, 其中 K1、K2、K5、K20、K54 和 K57

表 5 HMVKP 主要荚膜血清型携带毒力基因情况 株 (%)

荚膜血清型	毒力基因携带模式	株数
K1 (26 株)	<i>peg344+rmpA+rmpA2+kfu+magA+iucA+iroB</i>	23(88.5)
	<i>rmpA+rmpA2+kfu+magA+iucA+iroB</i>	1(3.8)
	<i>peg344+kfu+magA+iucA+iroB</i>	1(3.8)
	<i>kfu+magA+iucA+iroB</i>	1(3.8)
K2 (19 株)	<i>peg344+rmpA+rmpA2+iucA+iroB</i>	12(63.1)
	<i>peg344+rmpA+iucA+iroB</i>	2(10.5)
	<i>peg344+iucA+iroB</i>	2(10.5)
	<i>peg344+rmpA+iucA</i>	2(10.5)
	<i>peg344+rmpA+kfu+iucA+iroB</i>	1(5.2)
	<i>peg344+kfu+iucA+iroB</i>	2(28.6)
K5 (7 株)	<i>peg344+rmpA+kfu+iucA+iroB</i>	2(28.6)
	<i>peg344+rmpA+rmpA2+iucA+iroB</i>	2(28.6)
	<i>peg344+kfu+iucA</i>	1(14.3)

荚膜血清型与HvKP特别相关^[22]。本研究显示,64株HVMKP中6种常见荚膜血清型检出率为87.5%,以K1型为主,其次为K2,K1、K2型在HVMKP中的检出率明显高于N-HVMKP($P<0.05$),K5和K57仅在HVMKP中检出,这与施瑜等^[23]报道的结果相似。虽然K1、K2荚膜血清型主要见于HVMKP中,但是在N-HVMKP也有少量检出,因此仅通过高黏液表型检测方法(拉丝试验)可能会漏检高毒力菌株,我们需要通过分子生物学方法检测荚膜血清型和毒力基因才可更好地筛出高产毒菌株。K1型的毒力较其他荚膜血清型更强,本研究中88.5%的K1型菌株同时携带7种常见毒力基因(包括*peg344*、*rmpA*、*rmpA2*、*magA*、*iucA*、*kfu*、*iroB*)。有研究表明携带多种毒力基因的K1型HVMKP与侵袭性综合征密切相关,尤其在肝脓肿患者中^[24]。

本研究HVMKP组*peg344*基因检出率高达93.8%。*rmpA*和*rmpA2*基因主要调节黏液表型及产生荚膜多糖,对高黏液表型和高毒力肺炎克雷伯菌均有贡献。我国已报道的侵袭性感染HVMKP大多携带*rmpA*、*rmpA2*^[20],本研究HVMKP检出*rmpA*和*rmpA2*的阳性率分别为79.7%和65.6%。目前已知*magA*为聚合酶基因的血清型K1等位基因^[19],本研究中26株*magA*阳性菌株均为K1荚膜血清型。有研究显示铁摄取相关因子对维持HVMKP菌株定植、侵袭、高毒性等具有重要作用,其中气杆菌素*iucA*因子是其最主要的毒力因子^[25]。本研究发现K1、K2、K5、K57荚膜血清型HVMKP中*iucA*的检出率为100%,与Yu等^[26]报道一致。本研究发现K1型HVMKP均携带*kfu*基因。

本研究的局限性:一方面,本研究是一个单中心的研究,纳入的HVMKP病例数较少,将在进一步研究中持续关注;另一方面,对于HVMKP菌株未进一步测序明确具体的分子特征,拟在下一步研究中对这些菌株的分子特征进行确认。

综合上述,本研究侵袭性HVMKP感染的患者中,肝胆外科肝脓肿患者的脓肿穿刺液中检出最多,K1和K2是本地区最常见的荚膜血清型,其中K1型携带的毒力基因数量最多,K2型携带的毒力基因种类最多,*peg344*、*iucA*、*iroB*、*rmpA*是HVMKP主要的毒力基因,HVMKP携带的荚膜血清型和毒力基因均明显高于N-HVMKP,HVMKP对常见抗菌药物的敏感率显著高于N-HVMKP。本研究分离的产OXA-48碳青霉烯酶菌株同时携带K2荚膜血清型、*peg344*、*iucA*和*iroB*4种毒力因子,此类耐碳青霉烯类药物且高产毒

菌株一旦侵入人体,将会给临床治疗和患者预后带来极大风险,必须引起高度重视。

参考文献:

- [1] JIN M, JIA T, LIU X, et al. Clinical and genomic analysis of hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* isolates: Identification of new hypermucoviscosity associated genes[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 12: 1063406-1063418.
- [2] FUNG C P, CHANG F Y, LEE S C, et al. A global emerging disease of *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: Is serotype K1 an important factor for complicated endophthalmitis?[J]. *Gut*, 2002, 50(3): 420-424.
- [3] CHOBY J E, HOWARD-ANDERSON J, WEISS D S. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*- clinical and molecular perspectives[J]. *J Intern Med*, 2020, 287(3):283-300.
- [4] RUSSO T A, MARR C M. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2019, 32(3): e00001-19.
- [5] BULGER J, MACDONALD U, OLSON R, et al. Metabolite transporter *PEG344* is required for full virulence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Strain hvKP1 after pulmonary but not subcutaneous challenge[J]. *Infect Immun*, 2017, 85(10): e00093-17.
- [6] TANG H L, CHIANG M K, LIOU W J, et al. Correlation between *Klebsiella pneumoniae* carrying pLVPK-derived loci and abscess formation[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2010, 29(6): 689 -698.
- [7] PASSET V, BRISSE S. Association of tellurite resistance with hypervirulent clonal groups of *Klebsiella pneumoniae*[J]. *J Clin Microbiol*, 2015, 53(4): 1380 -1382.
- [8] HOLT K E, WERTHEIM H, ZADOKS R N, et al. Genomic analysis of diversity, population structure, virulence, and antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae*, an urgent threat to public health[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(27): E3574-E3581.
- [9] HSIEH P F, LIN T L, LEE C Z, et al. Serum-induced iron acquisition systems and TonB contribute to virulence in *Klebsiella pneumoniae* causing primary pyogenic liver abscess[J]. *J Infect Dis*, 2008, 197(12): 1717-1727.
- [10] CATALÁN-NÁJERA J C, GARZA-RAMOS U, BARRIOS-CAMACHO H, et al. Hypervirulence and hypermucoviscosity: Two different but complementary *Klebsiella* spp. phenotypes?[J]. *Virulence*, 2017, 8(7): 1111-1123.
- [11] WAYNE P A. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing (M100-S30) [S]. CLSI, 2020, 32-41.
- [12] KAHLMEIER G, BROWN D F, GOLDSTEIN F W, et al. European committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST) technical notes on antimicrobial susceptibility

(下转第168页)

- disease [J]. *Medicine(Baltimore)*, 2022, 101(37): 30324.
- [31] WANG Y, GRYDELAND H, ROE J M, et al. Associations of circulating C-reactive proteins, APOE ϵ 4, and brain markers for Alzheimer's disease in healthy samples across the lifespan [J]. *Brain Behav Immun*, 2022, 100:243-253.
- [32] 程志清, 朱文宗, 潘录录, 等. 血清白蛋白、血红蛋白、胱抑素C与卒中后认知障碍的关系研究 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2023, 33(18): 2248-2251, 2255.
- [33] 汤瑶, 朱奕, 张世昌, 等. 轻度认知障碍和主观认知功能下降患者血清 β -淀粉样蛋白、磷酸化Tau蛋白水平及其与认知功能的关系研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31(11): 40-44.
- [34] MILOJEVIC J, ESPOSITO V, DAS R, et al. Understanding the molecular basis for the inhibition of the Alzheimer's Abeta-peptide oligomerization by human serum albumin using saturation transfer difference and off-resonance relaxation NMR spectroscopy [J]. *J Am Chem Soc*, 2007, 129(14): 4282-4290.
- (责任编辑: 林加西)

~~~~~  
(上接第 161 页)

- testing[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2006, 12(6): 501-513.
- [13] WALKER K A, MILLER V L. The intersection of capsule gene expression, hypermucoviscosity and hypervirulence in *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2020, 54:95-102.
- [14] POIREL L, WALSH T R, CUVILLIER V, et al. Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2011, 70(1): 119-123.
- [15] YAMASAKI S, SHIGEMURA K, OSAWA K, et al. Genetic analysis of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from UTI patients in Indonesia [J]. *J Infect Chemother*, 2021, 27(1): 55-61.
- [16] 管红艳, 刘婧娴, 刘瑛. 分离自血培养肺炎克雷伯菌的毒力基因及患者临床特征分析 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2020, 40(2): 235-241.
- [17] PALACIOS M, MINER T A, FREDERICK D R, et al. Identification of two regulators of virulence that are conserved in *Klebsiella pneumoniae* classical and hypervirulent strains [J]. *mBio*, 2018, 9(4): e01443-18.
- [18] WALKER K A, MINER T A, PALACIOS M, et al. A *Klebsiella pneumoniae* regulatory mutant has reduced capsule expression but retains hypermucoviscosity [J]. *mBio*, 2019, 10(2): e00089-19.
- [19] LEE C R, LEE J H, PARK K S, et al. Antimicrobial resistance of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, hypervirulence-associated determinants, and resistance mechanisms [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7:483-496.
- [20] 唐敏, 杨佳, 丁银环, 等. 侵袭性感染高黏液性肺炎克雷伯菌毒力因子及分子特征研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(5): 641-645.
- [21] LIU C, SHI J, GUO J. High prevalence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* infection in the genetic background of elderly patients in two teaching hospitals in China [J]. *Infect Drug Resist*, 2018, 11: 1031-1041.
- [22] GUO Y, WANG S, ZHAN L, et al. Microbiological and clinical characteristics of hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* isolates associated with invasive infections in China [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7:24-33.
- [23] 施瑜, 王震, 张汉园, 等. 肺炎克雷伯菌荚膜血清型、毒力基因和耐药性研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(14): 1720-1725.
- [24] 何蕾, 阴晴, 吴亮, 等. 肺炎克雷伯菌所致肝脓肿患者的临床特征及毒力基因检测 [J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(7): 619-625.
- [25] 张颖, 李轶, 郭思. 高毒力肺炎克雷伯菌分子致病机制研究进展 [J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(9): 1298-1301.
- [26] YU W L, KO W C, CHENG K C, et al. Comparison of prevalence of virulence factors for *Klebsiella pneumoniae* liver abscesses between isolates with capsular K1/K2 and non-K1/K2 serotypes [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2008, 62(1): 1-6.
- (责任编辑: 李阳飞)