Modern Practical Medicine, February 2024, Vol.36, No.2

·临床研究·

32株碳青霉烯类耐药的高毒力肺炎克雷伯菌血清荚膜、毒力基因及多位点序列分型

金晓立，陈飞，叶雯凝，曾云祥

【摘要】目的　探讨耐碳青霉烯高毒力肺炎克雷伯菌（CR-hvKP）的基因型、耐药现状及相关感染因素，为临床的早期预警提供参考。方法　收集2018年2月至2022年11月在浙江中医药大学附属温州市中医院进行细菌培养的非重复耐碳青酶烯类肺炎克雷伯杆菌（CRKP）共230株，采用MALDI-TOF质谱仪细菌鉴定，VITEK-2 Compact进行药敏实验，采用反转录PCR法检测碳青霉烯耐药基因、血清分型和毒力基因，并进行多位点序列分析（MLST）分型。结果　230株CRKP中共有CR-hvKP 32株（13.91%），其中32株CR-hvKP对亚胺培南、厄他培南、哌拉西林/他唑巴坦、氨苄西林/舒巴坦耐药率为100%，其次为头孢替坦（82.1%）、头孢吡肟（84.3%）、呋喃妥因（89.3%）、环丙沙星（78.5%）、庆大霉素（60.7%）、妥布霉素（60.6%）、阿米卡星（60.7%）、甲氧苄啶/磺胺甲恶唑（37.5%）。通过PCR及琼脂糖电泳分析共有K1型2株、K2型2株、K5型1株，部分常见毒力基因携带率超过50%，其中rmpA占56.25%（18/32）、iroN占59.37%（19/32）、aerobactin占18.75%（6/32）、magA占6.25%（2/32）。MLST主要以ST11、ST23为主，结论　血清型以K1、K2为主的碳青霉烯类耐药的肺炎克雷白菌，大部分以rmpA、iroN毒力基因为主，MLST主要以ST11、ST23为主，基因型复杂，临床上要加强该类菌株的流行病学监测与基因型分析。

【关键词】肺炎克雷伯菌；CR-hvKP；基因型；碳青霉烯类耐药；高毒力
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.02.009
【中图分类号】R563.1；R446.5　【文献标志码】A　【文章编号】1671-0800(2024)02-0178-05

肺炎克雷伯菌（klebsiella pneumoniae，KP）是一种在医院和社区中都能引起严重感染的细菌，特别是高毒力肺炎克雷伯菌（hypervirulent klebsiella pneumoniae，hvKP），能导致肝脓肿、肺炎等严重疾病，尤其影响免疫力低下的人群。随着对抗生素的广泛使用，KP对许多抗生素产生耐药性，尤其对于治疗多重耐药感染的耐碳青酶烯类肺炎克雷伯杆菌（carbapenem-resistant klebsiella pneumoniae，CRKP），这使得治疗变得更加困难。过去认为KP的高毒力和多重耐药性是分开的，但最近出现的耐碳青霉烯高毒力肺炎克雷伯菌（carbapenemase resistant hypervirulent klebsiella pneumoniae，CR-hvKP）打破了这一认识。CR-hvKP兼具高侵袭性和强耐药性，使得感染更难治疗，对公共卫生构成重大威胁。

CR-hvKP的出现和扩散加剧了抗生素耐药性问题，使得原本就复杂的KP感染治疗更加困难。因此，对CR-hvKP的研究具有重要的临床意义和紧迫性，需要加强对其分子机制、传播途径和耐药性机制的研究，以便开发有效的预防和治疗策略。本研究对KP及其耐药性和毒力进行监测，以提高临床医师对这一重要病原体的认识，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　菌株来源　选取2018年2月至2022年11月在浙江中医药大学附属温州市中医院收治住院患者中分离的CRKP菌株，剔除重复菌株，共得230株。将收集菌株采用冷冻干燥法进行保存待用。本研究获得温州市中医院伦理委员会批准，所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2　细菌鉴定及药敏试验　对收集菌株进行复苏并接种于哥伦比亚血平板上培养，于37 ℃培养箱中培养（24 h），取单个菌落于金属靶板上均匀涂布，经MALDI-TOF质谱仪（德国布鲁克）鉴定，确认菌株。使用全自动微生物分析系统（型号：VITEK-2 Compact）药敏试验确证CRKP，分纯至哥伦比亚血平板中。标准菌株肺炎克雷伯菌ATCC700603和大肠埃希菌ATCC25922购于温州康泰生物科技有限公司。

基金项目：温州市科技计划项目（Y20210743）
作者单位：325000 浙江省温州，浙江中医药大学附属温州市中医院（金晓立、曾云祥）；温州医科大学（陈飞）；杭州医学院（叶雯凝）
通信作者：金晓立，Email：jin360858568@163.com

1.3　表型筛查　挑取新鲜血平板上单克隆的大肠埃希菌，用无菌 0.9%氯化钠注射液调制 0.5 麦氏浊度，涂布至琼脂（mueller-hintot，MH）平板。同时取 10 μg/片的药敏纸片（亚胺培南），放置于中心位置。以纸片为起点，取待测菌株划线，长度为 20 ～ 25 mm。之后将平板倒置，37 ℃培养 16 ～ 20 h。待测菌株产碳青霉烯酶的判定标准为：待测菌株线与大肠埃希菌抑菌圈交汇处出现苹果蒂样的生长增强现象，即为改良 Hodge 试验结果阳性[1]。

1.4　黏液丝实验　将目标菌株接种于血平板，37 ℃孵育 24 h，用接种环挑起菌落。阴性：不能挑起或挑起的黏液丝长＜ 5 mm，阳性：挑起的黏液丝长≥5 mm。

1.5　表型确认　参照标准方法及试剂说明进行待测耐药菌株表型检测。在平板上放置亚胺培南纸片（4 张、10 mg），分别添加试剂乙二胺四乙酸（A 组）、硼酸（B 组）、乙二胺四乙酸＋硼酸（C 组）、空白液（D 组）。24 h 后记录抑菌圈直径。A 组抑菌圈直径较 D 组增大 5 mm 以上，表明细菌产 B 类碳青霉烯酶（如 NDM）；B 组抑菌圈直径较 D 组增大 5 mm 以上，表明细菌产 A 类碳青霉烯酶（如 KPC）；C 组抑菌圈直径较 D 组增大 5 mm 以上（A、B 组较 D 组无明显增大），表明细菌同时产 A 类和 B 类碳青霉烯酶[2]。

1.6　基因确证

1.6.1　DNA 模板制备　刮取分纯后的 2 ～ 5 个单克隆菌落至含有 200 μl 无菌水的 1.5 ml 离心管中，离心管震荡混匀后甩离，100 ℃金属浴加热 10 min，于 4 ℃条件 14 000 r/min 离心 10 min 后取上清液分装。

1.6.2　PCR 法检测目的基因　引物设计参照文献[3-4]，检测菌株的血清分型和毒力基因及耐药基因。聚合酶链反应体系 25 μl，包括 DNA 模板 1 μl、正向引物 1 μl、反向引物 1 μl、TaqPCR Master Mix 12.5 μl、双蒸水 9.5 μl。聚合酶链反应条件：94 ℃预变性 5 min，94 ℃变性 60 s，退火 30 s（退火温度根据产物大小略有不同），72 ℃延伸 60 s，72 ℃延伸 7 min，共 32 个循环。

1.6.3　琼脂糖凝胶电泳分析 PCR 产物　各取 5 μl 扩增产物加入 2.0%琼脂糖凝胶上样孔，将电压设定为 100 V，电泳 30 min，于凝胶成像系统中观察，并摄像保存结果。

1.7　CR-hvKP 耐药基因、血清荚膜型及毒力基因检测　采用煮沸法进行 DNA 模板制备，反转录 PCR（reverse transcription-PCR，RT-PCR）扩增 CR-hvKP 的碳青霉烯耐药基因、血清荚膜分型及毒力基因。条件：94 ℃，5 min 预变性；94 ℃变性 30 s，退火 30 s（各基因序列及退火温度见表 1），72 ℃延伸 1 min，72 ℃延伸 10 min，扩增 35 个循环。取 PCR 扩增产物 5.0 μl，用 2.0%琼脂糖凝胶电泳（100 mV）检测，反应产物由紫外灯照射观察条带位置和亮度，PCR 产物由上海生物工程科技有限公司测序。PCR 仪采用 ABI 7900 荧光定量对样本进行 PCR 处理，检测菌株碳青霉烯耐药基因（KPC、NDM、SME、GES、IMP、OXA-48、SME、GES、VIM），引物设计见表 1。

1.8　血清型和毒力基因检测　采用 ABI 7900 荧光定量 PCR 仪对样本进行 PCR，检测菌株的血清分型和毒力基因，引物设计见表 2。

1.9　MLST 分型　参照肺炎克雷伯菌 MLST 数据库（http://bigsdb.pasteur.fr/klebsiella/klebsiella.html）对 hvKP 菌株的 7 个管家基因进行扩增和测序，以序列型（sequence type，ST）表示结果。细菌基因组 DNA 提取同 1.6.1 部分所示，目的基因包括 gapA、phoE、pgi、infB、mdh、rpoB、tonB；PCR 反应体系共 25 μl，其中上游引物、下游引物各 0.5 μl、DNA 模板 5 μl、2× Taq PCR masterMix 12.5 μl、ddH_2O 6.5 μl。条件：94 ℃预热 2 min，94 ℃变性 30 s、50 ℃退火 1 min、72 ℃延伸 30 s，共 35 个循环，72 ℃终延伸 7 min。引物由上海生物工程技术有限公司完成，并与美国 Blastn 公司的分析软件进行比对，获得菌株 ST 号。

表 1　CR-HvKP 耐药基因、血清荚膜型、毒力基因引物序列及反应参数

耐药基因	引物序列（5’～3’）	片段长度（bp）	退火温度（℃）
KPC	F：ATGTCACTGTATCGCCGTC	882	59
	R：TTACTGCCCGTTGACGCC		
NDM	F：GAAGCTGAGCACCGCATTAG	982	58
	R：GGGCCGTATGAGTGATTGC		
IMP	F：CTACCGCAGCAGAGTCTTTG	587	55
	R：AACCAGTTTTGCCTTACCAT		
OXA-48	F：TTGGTGGCATCGATTATCGG	743	62
	R：GAGCACTTCTTTTGTGATGGC		
SME	F：AACGGCTTCATTTTTGTTTAG	830	58
	R：GCTTCCGCAATAGTTTTATCA		
GES	F：ATGCGCTTCATTCACGCAC	846	62
	R：CTATTTGTCCGTGCTCAGG		
VIM	F：GCMCTTCTCGCGGAGATTGA	257	59
	R：TGCGCAGCACCRGGATAGA		

2　结果

2.1　碳青霉烯耐药 hvkP 菌株的流行情况　CRKP 230 株，排除同一患者的重复分离株，其中分离出 CR-hvKP 32 株（13.91%），痰液 18 株、尿液 9 株、血液 2 株、引流液 1 株、肺泡洗液 1 株、大便 1 株。

2.2　32 例患者的临床特征　32 株 CR-hvKP 涉及 22 例患者，其中男占 53.13%（17/32），年龄＞ 72 岁占 43.75%（14/32），平均年龄（78.8±14.1）岁。临床诊断包括肺部感染、脑出血后遗症、脑动脉瘤破裂、脑梗死后遗症、脑外伤后综合征、脑动静脉窦及运动障碍等。

2.3　32 株 CR-hvKP 菌株的耐药性分析　32 个 CR-hvKP 样本全部表现为多重耐药，特别是对亚胺培南、厄他培南、哌拉西林/他唑巴坦、氨苄西林/舒巴坦的耐药率达到 100%，见表 3。

2.4　表型筛查　在待测菌株线与大肠埃希菌抑菌圈交汇处出现苹果蒂样的生长增强现象，提示结果阳性，待测菌株产碳青霉烯酶，见封三彩图 3。

2.5　表型确认　按照碳青霉烯酶表型检测缓冲液说明书对耐药菌株的碳青霉烯酶表型进行检测，见封三彩图 4。

2.6　毒力基因、耐药基因及血清型基因的 PCR 检测结果　这些菌株中，93.75%（30/32）携带 KPC-2 基因，3.13%（1/32）携带 NDM 基因，而 18.75%（6/32）携带 GES 基因。所有菌株均表现出高黏附性。在血清型方面，K1 和 K2 型各有 2 株，K5 型有 1 株。

表 2　血清型和毒力因子引物序列及反应参数

基因	引物序列（5’～ 3’）	片段长度（bp）	退火温度（℃）
K1	F：GGTGCTCTTTACATCATTGC	1 283	51
	R：GCAATGGCCATTTGCGTTAG		
K2	F：GACCCGATATTCATACTTGACAGAG	641	51
	R:CCTGAAGTAAAATCGTAAATAGATGGC		
K5	F：TGGTAGTGATGCTCGCGA	280	51
	R：CCTGAACCCACCCCAATC		
K20	F：CGGTGCTACAGTGCATCATT	741	55
	R：GTTATACGATGCTCAGTCGC		
K54	F：CATTAGCTCAGTGGTTGGCT	881	55
	R：GCTTGACAAACACCATAGCAG		
K57	F：CTCAGGGCTAGAAGTGTCAT	1 037	56
	R：CACTAACCCAGAAAGTCGAG		
rmpA	F：ACTGGGCTACCTCTGCTTCA	536	51
	R：CTTGCATGAGCCATCTTTCA		
aerobactin	F：GCATAGGCGGATACGAACAT	556	58
	R：CACAGGGCAATTGCTTACC		
magA	F：GGTGCTCTTTACATCATTGC	1 282	59
	R：GCAATGGCCATTTGCGTTAG		

表 3　CR-KP 和 CR-hvKP 常见抗菌药物耐药率

抗生素	CR-KP			CR-hvKP		
	总株数	耐药株数	耐药率（%）	总株数	耐药株数	耐药率（%）
亚胺培南	230	230	100.00	32	32	100.00
厄他培南	208	203	97.60	31	31	100.00
头孢吡肟	230	210	91.30	32	27	84.38
头孢替坦	175	155	88.57	28	23	82.14
哌拉西林/他唑巴坦	230	225	97.83	32	32	100.00
氨苄西林/舒巴坦	170	169	99.41	27	27	100.00
庆大霉素	175	93	53.14	28	17	60.71
妥布霉素	175	84	48.00	28	17	60.71
阿米卡星	224	96	42.86	28	17	60.71
左氟沙星	230	198	86.09	32	26	84.25
环丙沙星	176	149	84.66	28	22	78.57
甲氧苄啶/磺胺甲恶唑	230	112	48.70	32	12	37.50
呋喃妥因	134	134	100.00	28	25	89.29

常见的毒力基因中，rmpA 和 iroN 的携带率分别为 56.25%（18/32）和 59.38%（19/32），而 aerobactin 和 magA 的携带率较低，分别为 18.75%（6/32）和 6.25%（2/32）。这些数据突出了 CR-hvKP 在耐药性和毒力特性方面的多样性，见表 4。

2.7　hvKP 的 MLST 分型　32 株 hvKP MLST 分型如下，ST11 占 40.63%（13/32），ST15 占 6.25%（2/32），ST188 占 3.13%（1/32），ST65 6.25%（2/32），ST23 占 18.75%（6/32），ST86 9.38%（3/32），未分型占 15.63%（5/32）。

3　讨论

hvKP 所致感染性疾病越来越受研究者重视，一些研究证实，hvKP 的多重耐药相关基因和高毒力相关基因之间不存在相互重叠状况，大多数使用频率较高的抗生素（除氨苄西林）广泛应用于 hvKP 感染，极为敏感，耐药率极低，临床上对 hvKP 感染的诊治比较即时[5]。目前，产超广谱-内酰胺酶大肠埃希菌（ESBL-EC）、头孢菌素酶（AmpC）等多重耐药菌致使重症感染的首选用药为碳青霉烯类抗生素[6]，然而，包括 CRKP 在内的 CRE，随着这些药物广泛应用于临床而上升幅度明显[7]，检出率呈逐年上升态势。

研究发现，CR-hvKP 感染主要影响免疫力低下的患者，尤其是脑血管疾病患者，这加剧了多重耐药性问题。老年人尤其是年龄＞ 78 岁的更容易受到 CR-hvKP 侵袭。这一点与以往研究认为青少年更易受 hvKP 影响的观点相对立[8]，然而其他研究表明老

表 4　32 株碳青霉烯类耐药血清型及高毒力肺炎克雷白菌基因型

序号	菌号	标本	黏液丝实验	K1	K2	K5	rmpA	aerobactin	magA	iroN	KPC-2	NDM	GES
1	8B23	痰液	＋	—	—	—	—	—	—	—	＋	—	—
2	8B11	痰液	＋	—	—	—	—	—	—	＋	＋	—	＋
3	12B20	痰液	＋	—	—	—	＋	—	—	＋	＋	—	＋
4	22B18	痰液	＋	—	—	—	—	—	—	—	＋	—	—
5	4B19	痰液	＋	—	—	—	＋	—	—	＋	＋	—	＋
6	19B106	尿液	＋	—	—	—	—	—	—	—	＋	—	—
7	20B107	尿液	＋	—	—	—	—	—	—	—	＋	—	—
8	27B78	痰液	＋	—	—	—	＋	—	—	＋	＋	—	＋
9	23B115	痰液	＋	—	—	—	—	—	—	—	＋	—	—
10	S3	痰液	＋	—	—	—	＋	＋	—	＋	—	—	—
11	S5	痰液	＋	—	—	—	—	—	—	—	＋	—	—
12	S8	血液	＋	—	—	—	＋	＋	—	＋	＋	—	—
13	S9	引流液	＋	—	—	—	＋	—	—	＋	＋	—	—
14	Z16	大便	＋	—	—	—	—	—	—	—	＋	—	—
15	16B28	痰液	＋	—	—	—	—	—	—	—	＋	—	—
16	26B21	痰液	＋	—	＋	—	＋	＋	—	＋	＋	—	—
17	25B6	痰液	＋	＋	—	—	＋	＋	＋	＋	＋	—	—
18	12B105	尿液	＋	—	—	—	—	—	—	—	＋	—	—
19	20B28	痰液	＋	＋	—	—	＋	＋	＋	＋	＋	—	—
20	24B107	尿液	＋	—	—	—	＋	—	—	＋	＋	—	—
21	12B10	痰液	＋	—	—	—	＋	—	—	＋	＋	—	—
22	RM8	痰液	＋	—	—	—	—	—	—	—	＋	＋	—
23	3B106	尿液	＋	—	—	—	—	—	—	—	＋	—	—
24	9B106	尿液	＋	—	—	＋	＋	—	—	＋	＋	—	—
25	6B43	肺泡洗液	＋	—	—	—	＋	—	—	＋	＋	—	—
26	17B108	尿液	＋	—	—	—	—	—	—	—	＋	—	＋
27	28B115	尿液	＋	—	—	—	—	—	—	＋	＋	—	—
28	4B11	痰液	＋	—	—	—	＋	—	—	＋	＋	—	—
29	9B3	尿液	＋	—	—	—	＋	—	—	＋	＋	—	—
30	13B205	血液	＋	—	—	—	＋	—	—	＋	＋	—	—
31	3B6	痰液	＋	—	＋	—	＋	＋	—	—	＋	—	＋
32	19B108	痰液	＋	—	—	—	＋	—	—	＋	—	—	—
	阳性率（%）		100	6.25	6.25	3.13	56.25	18.75	6.25	59.38	93.75	3.13	18.75

注：“＋”代表实验或 PCR 阳性，“—”代表实验或 PCR 阴性

年人易受 hvKP 感染[9-10]。此外，本研究结果显示 CR-hvKP 感染主要通过呼吸道、血流和尿路途径，这对预防措施的制定具有指导意义。

本研究也揭示了 CR-hvKP 的耐药性特征，特别是对关键抗生素如亚胺培南和哌拉西林/他唑巴坦的高耐药率，与常见的 CRKP 耐药性相似[11]。32 例感染 CR-hvKP 的患者有多病合并，免疫力低，独立杀灭细菌能力弱的临床特点。因此，及时根据药敏试验结果进行治疗是非常重要的。如有必要，可找到感染部位，并通过引流和清创进行治疗。

本研究结果显示 CR-hvKP 分离株中大多数携带 KPC-2 型碳青霉烯酶基因，这是国内 CR-hvKP 中最常见的耐药机制；少量产 NDM 型碳青霉烯酶，未探测到 OXA-48、VIM、IMP 等基因。同时，本研究发现有 1 株 CR-hvKP 菌株未检测到任何碳青霉烯酶基因，笔者猜测可能是 ESBLs 或 AmpC 酶合并孔膜蛋白缺失或低表达所致[12]。此外，毒力基因的分析结果显示，rmpA 和 magA 等关键基因在 CR-hvKP 中普遍存在，这些基因与细菌的致病能力和生物膜形成能力相关[13]。rmpA 是肺炎克雷伯菌的重要致病因子之一，主要负责调控荚膜的合成，是黏液表型的重要调节因子，促进细菌表面保护性生物膜的形成[14]，负责调控荚膜合成 rmpA 的基因主要位于毒力质粒，如 pLVPK、pLVPK-like 质粒[15]。magA 也是肺炎克雷伯菌的致病因子，主要见于 K1 型 hvKP 菌株引起的肝脓肿，可对抗补体系统、抗白细胞吞噬[12]。

本研究结果发现与 hvKP 相比，CR-hvKP 的血清型分布较为分散，没有明显的集中趋势，提示 CR-hvKP 可能具有多样的演化背景和传播途径，与早前研究结果不同[15]。这提示收集更多的 CR-hvKP 菌株去探求其血清荚膜型的分布情况尤为重要。荚膜多糖、毒力相关基因、铁载体系统与 hvKP 的临床侵袭能力和致病能力相关联。荚膜为肺炎克雷伯菌细胞壁的特殊结构，在多个过程，如肺炎克雷伯菌黏附、抗血清杀菌、抗白细胞吞噬和定植等发挥作用[16]。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 金晓立：实验操作、论文撰写；陈飞、叶雯凝、曾云祥：数据整理、统计学分析、研究指导

参 考 文 献

[1] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performancestandards for antimicrobial susceptibility testing[S].M100-S27,CLSI,2017.

[2] TSAKRIS A, POULOU A, POURNARAS S, et al. A simple phenotypic method for the differentiation of metallo-beta-lactamases and class A KPC carbapenemases in Enterobacteriaceae clinical isolates[J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65(8): 1664-1671.

[3] LIN J C, KOH T H, LEE N, et al. Genotypes and virulence in serotype K2 Klebsiella pneumoniae from liver abscess and non-infectious carriers in Hong Kong, Singapore and Taiwan[J]. Gut Pathog, 2014, 6: 21.

[4] TURTON J F, BAKLAN H, SIU L K, et al. Evaluation of a multiplex PCR for detection of serotypes K1, K2 and K5 in Klebsiella sp. and comparison of isolates within these serotypes[J]. FEMS Microbiol Lett, 2008, 284(2): 247-252.

[5] ZHANG Y, ZHAO C, WANG Q, et al. High Prevalence of Hypervirulent Klebsiella pneumoniae Infection in China: Geographic Distribution, Clinical Characteristics, and Antimicrobial Resistance[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(10): 6115-6120.

[6] 张春燕,祝振忠,农金轻,等.急诊科临床分离的病原菌分布及耐药性分析 [J].中国医药科学,2021,11(13):17-20,83.

[7] WANG Q, WANG X, WANG J, et al. Phenotypic and Genotypic Characterization of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Data From a Longitudinal Large-scale CRE Study in China (2012-2016)[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(suppl_2): S196-S205.

[8] PACZOSA M K, MECSAS J. Klebsiella pneumoniae: Going on the Offense with a Strong Defense[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2016, 80(3): 629-661.

[9] 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.

[10] LIU C, DU P, XIAO N, et al. Hypervirulent Klebsiella pneumoniae is emerging as an increasingly prevalent K. pneumoniae pathotype responsible for nosocomial and healthcare-associated infections in Beijing, China[J]. Virulence, 2020, 11(1): 1215-1224.

[11] 陈穗宁,徐立,沈怡娟,等.肺炎克雷伯菌耐药与耐药机制的研究进展[J].中国卫生检验杂志,2021,31(24):3064-3067.

[12] 黄海华. 耐碳青霉烯高毒力肺炎克雷伯菌对头孢他啶/阿维巴坦耐药及毒力相关研究[D].南昌:南昌大学医学部,2021.

[13] 李艳萌. 肺炎克雷伯分离株耐药性和毒力基因的相关性研究[D].苏州:苏州大学,2015.

[14] 康海全. 碳青霉烯耐药高毒力肺炎克雷伯菌(CR--hvKP)耐药及致病机制的研究[D].济南:山东大学,2020.

[15] STRUVE C, ROE C C, STEGGER M, et al. Mapping the Evolution of Hypervirulent Klebsiella pneumoniae [J]. mBio, 2015, 6(4): e00630.

[16] 郑璐,康海全,赵树龙,等. 高黏型肺炎克雷伯菌分子流行病学特点[J].中华医院感染学杂志,2020,30(4): 481-486.

收稿日期：2023-10-09

（本文编辑：陈志翔）