

• 论 著 •

临床分离碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌株的血清荚膜分型及耐药机制

严 宏¹, 严 华^{2△}

(武汉市第三医院光谷院区:1. 检验科;2 急诊科,湖北武汉 430073)

摘 要:目的 分析碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(CRKP)的荚膜血清型和携带毒力基因的情况,以探究其耐药机制。方法 采用 Vitek-2 Compact 全自动微生物鉴定仪对分离菌株进行体外药物敏感试验;利用黏液丝试验筛选高黏液阳性菌株;使用改良 Hodge 试验及碳青霉烯酶抑制试验(CIM)对碳青霉烯酶表型进行检测;利用 PCR 法检测常见荚膜基因型、碳青霉烯酶耐药基因、β-内酰胺酶基因、膜孔蛋白基因、毒力基因。结果 本研究共分离出 CRKP 126 株[39.87%(126/316)],CRKP 菌株中对头孢菌素类、酶抑制剂类、碳青霉烯类、单环类药物耐药率最高,且耐药率显著高于 non-CRKP 菌株($P<0.05$),替加环素类耐药率最低,与 non-CRKP 菌株差异无统计学意义($P>0.05$);改良 Hodge 试验阳性 106 株,CIM 试验阳性 117 株;检测出 A 类碳青霉烯酶 KPC 基因最多,共 117 株;β-内酰胺酶基因 TEM 基因 53 株,SHV 基因 100 株,CTX-M 基因 112 株,膜孔蛋白 Ompk35 基因缺失 50 株,Ompk36 基因缺失 94 株;126 株 CRKP 中携带 4 种不同耐药基因的菌株数目最多。结论 本研究分离获得的 CRKP 大部分荚膜血清分型尚不清楚,其主要耐药机制为产生碳青霉烯酶,部分菌株合并有膜孔蛋白基因缺失。

关键词:碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌; 荚膜血清型; 耐药机制; 碳青霉烯酶

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.06.020 中图法分类号:R446.5

文章编号:1673-4130(2020)06-0716-05 文献标识码:A

Serum capsule typing and drug resistance mechanisms of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from clinic

YAN Hong¹, YAN Hua^{2△}

(1. Laboratory Department; 2. Emergency Department, Guanggu Hospital, Wuhan Third Hospital, Wuhan, Hubei 430073, China)

Abstract: **Objective** To investigate the resistant mechanism of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) by analyzing the capsule serotype and virulence genes. **Methods** Vitek-2 Compact automatic microbial identification instrument was used to test the drug sensitivity of the isolated strains in vitro. Mucous filament test was used to screen high mucus positive strains. The phenotype of carbapenemase was detected by modified Hodge test and carbapenemase inhibition test (CIM). Common capsular genotypes, carbapenemase resistance genes, β-lactamase genes, membrane porin genes, virulence genes were detected by PCR. **Results** A total of 126 strains of CRKP were isolated in this study (39.87%, 126/316), the resistance rate of CRKP strains to cephalosporins, enzyme inhibitors, carbapenems and monocycles was the highest, and the resistance rate was significantly higher than that of non-CRKP strains ($P<0.05$), and tigacycline resistance rate was the lowest, and there was no significant difference with non-CRKP strain ($P>0.05$). 106 strains were positive in modified Hodge test and 117 strains were positive in CIM test. The KPC gene of class A carbapenemase was detected in 117 strains. 53 strains of TEM gene, 100 strains of SHV gene, 112 strains of CTX-M gene, 50 strains of Ompk35 gene and 94 strains of Ompk36 gene were deleted. Among 126 CRKP strains, the number of strains carrying 4 different resistance genes was the highest. **Conclusion** Most of the capsule serotypes of CRKP isolated in this study are still unclear, the main drug resistance mechanism is carbapenemase production, and some strains are associated with membrane porin gene deletion.

Key words: carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*; capsule serotype; resistant mechanism; carbapenemase

肺炎克雷伯菌(KP)是临床主要的条件致病菌之一,主要引起医院获得性肺炎及血流感染性疾病,尤

作者简介:严宏,男,主管技师,主要从事基因诊断在临床中的应用研究。△ 通信作者,E-mail:526382580@qq.com。
本文引用格式:严宏,严华.临床分离碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌株的血清荚膜分型及耐药机制[J].国际检验医学杂志,2020,41(6):716-720.

其在新生儿、老年人、肿瘤患者等免疫力低下人群,或长期使用抗菌药物人群中易感^[1-2]。碳青霉烯类抗菌药物因其抗菌谱广,稳定性较好等优点而被用为治疗临床感染的首选药物^[3]。但随着该类抗菌药物频繁使用,碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(CRKP)逐渐增多。研究发现部分 KP 可产生荚膜,形成高黏液表型,具有高毒力,高耐药率等特点^[4]。荚膜是 KP 重要的毒力因子,其种类多变,主要由酸性脂多糖组成,与病原菌的毒力有关。薛娟等^[5] 研究结果显示,感染 CRKP 患者较其他病原菌感染患者病死率显著增加。因此,对本院分离的 CRKP 菌株血清荚膜进行分型,研究其具体耐药机制,有利于对 CRKP 感染患者进行针对性用药,减少患者病死率。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集 2016 年 2 月至 2018 年 2 月本院各种临床标本(血液、尿液、痰液、腹腔引流液等),排除同一患者同一部位重复标本,共获取 KP 316 例,其中 CRKP 126 株,男性患者 80 例(5 例患者从不同部位分离到菌株),女性患者 38 例(3 例患者从不同部位分离到菌株);痰液中分离菌株 82 株,血液中分离 24 株,尿液中分离 7 株,腹腔引流液中分离 13 株。质控菌包括大肠埃希菌 ATCC 25922、肺炎克雷伯菌 ATCC BAA-1705、肺炎克雷伯菌 ATCC BAA-1706。本研究所有菌株均采用 Vitek2-Compact 全自动微生物鉴定仪进行鉴定。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 主要包括 Vitek-2 Compact 全自动微生物鉴定仪及配套药敏卡、细菌浊度仪、凝胶成像系统、PCR 仪、ABI-PRISM 3730 测序仪、DYC-6C 电泳仪。PCR 反应试剂盒购自日本 TaKaRa 公司。

1.3 方法

1.3.1 菌株鉴定及药敏试验 本研究采用 Vitek-2 Compact 全自动微生物鉴定仪对分离菌株进行体外药物敏感试验,参照美国临床和实验室标准协会(CLSI)规定标准^[6],美国食品药品监督管理局(FDA)

标准^[7]判读替加环素敏感性,进一步确定 CRKP 和不耐药的 KPN(non-CRKP)。

1.3.2 黏液丝试验 将菌种接种于血琼脂平板,35 ℃培养过夜,以接种环轻轻挑起菌落后,黏液丝长度≥5 mm 为试验阳性,重复三次以上均阳性者为黏液菌株。

1.3.3 碳青霉烯酶表型检测 (1)改良 Hodge 试验:将配制好的 0.5 麦氏浊度的大肠埃希菌 ATCC 25922 菌液稀释,将菌液均匀涂布于 MH 平板,3~5 min 后,在培养基中央放置美罗培南纸片,挑选 3~5 个待测菌种纯菌落垂直于纸片,自纸片外缘向平板边缘划线接种,以 ATCC BAA-1705 为阳性对照,ATCC BAA-1706 为阴性对照,35 ℃培养孵育 16~18 h。评价标准:待测菌株与大肠埃希菌 ATCC 25922 抑菌圈交界处出现向内增强生长,抑菌圈不规则,表明该待测菌种为碳青霉烯酶菌株。(2)碳青霉烯酶抑制试验(CIM):以 ATCC BAA-1705 为阳性对照,ATCC BAA-1706 为阴性对照,将待测菌种混入 1.5 mL 无菌双蒸水内,加入亚胺培南纸片(10 μg),35 ℃培养孵育 4 h,将配制好的 0.5 麦氏浊度的大肠埃希菌 ATCC 25922 菌液稀释,将菌液均匀涂布于 MH 平板培养基,取出孵育好的纸片贴于 MH 平板,35 ℃培养过夜,观察结果。结果评价标准:大肠埃希菌 ATCC 25922 生长不受抑制,为产碳青霉烯酶菌株;大肠埃希菌 ATCC 25922 生长受抑制,为不产碳青霉烯酶菌株。

1.3.4 PCR 检测血清荚膜、耐药基因及高毒力基因 利用 PCR 法检测扩增菌株 K1、K2、K5、K20、K54、K57 等常见荚膜基因型,常见碳青霉烯酶耐药基因 KPC、NDM、VIM、IMP、OXA-48,β-内酰胺酶基因 TEM、SHV、CTX-M,膜孔蛋白基因 Ompk35、Ompk36,AmpC 酶基因 DHA,常见毒力基因 magA、rmpA、rmpA2,aerobactin,wcaG,mrkD,iroN,allS,引物、反应体系及反应条件参考文献[8],序列见表 1。

表 1 扩增基因的引物序列

类型	目的基因	引物序列	产物长度(bp)
碳青霉烯酶耐药基因	KPC	F:5'-TGT CAC TGT ATC GCC GTC-3'	1 010
		R:5'-CTC AGT GCT CTA CAG AAA ACC-3'	
	NDM	F:5'-ATG GAA TTG CCC AAT ATT ATG CAC CCG G-3'	813
		R:5'-TCA GCG CAG CTT GTC GGC CAT G-3'	
	VIM	F:5'-AGT GGT GAG TAT CCG ACA G-3'	261
		R:5'-ATG AAA GTG CGT GGA GAC -3'	
	IMP	F:5'-ACC GCA GCA GAG TCT TTG CC-3'	587
		R:5'-ACA ACC AGT TTT GCC TTA CC-3'	
	OXA-48	F:5'-TTG GTG GCA TCG ATT ATC GG-3'	798
		R:5'-GAG CAC TTC TTT TGT GAT GGC-3'	

续表 1 扩增基因的引物序列			
类型	目的基因	引物序列	产物长度 (bp)
β-内酰胺酶基因	TEM	F:5'-ATA AAA TTC TTG AAG ACG AAA-3'	1 079
		R:5'-GAC AGT TAG CAA TGC TTA ATC A-3'	
	SHV	F:5'-GCC TTT ATC GGC CCT CAC TCA AG-3'	897
		R:5'-TTA GCG TTG CCA GTG CTC GAT CA-3'	
	CTX-M	F:5'-CGT CAC GCT GTT GTT AGG AA-3'	823
		R:5'-ACC GTC GGT GAC GAT TTT AG-3'	
膜孔蛋白基因	Ompk35	F:5'-ATG ATG AAG CGC AAT ATT CTG GCA GTG G-3'	684
		R:5'-TCG GCT TTG TCG CCA TTG CCG TCA -3'	
	Ompk36	F:5'-ATG AAA GTT AAA GTA CTG TCC CTC -3'	1 706
		R:5'-GTC GTC GGT AGA GAT ACC GGC -3'	
	DHA	F:5'-TTA TCT CAC ACC TTT ATT ACT G -3'	139
		R:5'-TAT CTT TTG AGG CGG ATT -3'	
毒力基因	magA	F:5'-GGT GCT CTT TAC ATC ATT GC-3'	1 282
		R:5'-GCA ATG GCC ATT TGC GTT AG -3'	
	rmpA	F:5'-ACT GGG CTA CCT CTG CTT CA-3'	516
		R:5'-CTT GCA TGA GCC ATC TTT CA -3'	
	rmpA2	F:5'-TGT GCA ATA AGG ATG TTA CAT TAGT-3'	609
		R:5'-TTT GAT GTG CAC CAT TTT TCA-3'	
	aerobactin	F:5'-GCA TAG GCG GAT ACG AAC AT -3'	556
		R:5'- CAC AGG GCA ATT GCT TAC CT -3'	
	wcaG	F:5'-GGT TGG KTC AGC AAT CGT A -3'	169
		R:5'-ACT ATT CCG CCA ACT TTT GC-3'	
	mrkD	F:5'-CCA CCA ACT ATT CCC TCG AA -3'	240
		R:5'- ATG GAA CCC ACA TCG ACA TT -3'	
	iroN	F:5'-AAG TCA AAG CAG GGG TTG CCC G -3'	665
		R:5'- GAC GCC GAC ATT AAG ACG CAG -3'	
	allS	F:5'-CCG TTA GGC AAT CCA GAC -3'	1 090
		R:5'-TCT GAT TTA (A/T)C CCA CAT T -3'	

注:F代表上游引物;R代表下游引物。

2 结 果

2.1 药敏检测结果 本研究共分离出 CRKP 126 株,占 39.87%。126 株 CRKP 菌株中,对头孢菌素类、酶抑制剂类、碳青霉烯类、单环类药物耐药率最高,显著高于 non-CRKP 菌株($P<0.05$),替加环素类耐药率最低,与 non-CRKP 菌株差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.2 碳青霉烯酶表型检测结果 改良 Hodge 试验阳性 106 株,阳性率 33.54%;CIM 试验阳性 117 株,阳性率 37.03%。见图 1。

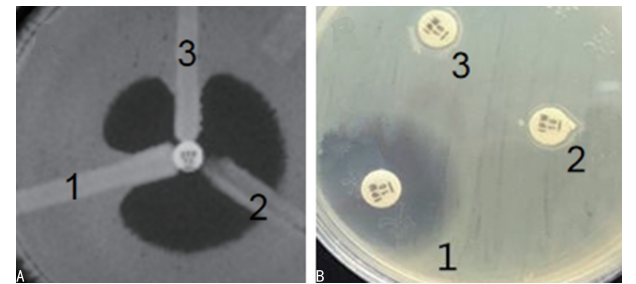
2.3 血清荚膜分型及毒力基因 12 株 CRKP 为黏液丝试验阳性,均未检测到 K1、K2、K5、K20、K54、K57 血清型。所有 CRKP 中,检测出 K1 血清型 10 株,均携带黏液表型调控基因 rmpA 基因,K2、K5、

K20、K54、K57 血清型均未检测到,尚未分型 116 株。126 株 CRKP 均检测到毒力基因 fimH 基因,比例最高(100%),见表 3。

表 2 药敏试验结果的比较[n(%)]

抗菌药物	non-CRKP (n=190)	CRKP (n=126)	χ^2	P
头孢唑啉	125(65.79)	125(99.20)	49.496	0.000
头孢曲松	114(60.00)	120(95.24)	47.139	0.000
头孢他啶	82(43.16)	116(92.06)	75.367	0.000
头孢吡肟	72(37.89)	122(96.83)	108.530	0.000
氨曲南	89(46.84)	121(96.03)	80.039	0.000
哌拉西林/他唑巴坦	48(25.26)	125(99.20)	164.225	0.000
庆大霉素	78(41.05)	81(64.29)	15.442	0.000
阿米卡星	44(23.16)	83(65.87)	55.742	0.000

续表 2 药敏试验结果的比较[n(%)]				
抗菌药物	non-CRKP (n=190)	CRKP (n=126)	χ^2	P
妥布霉素	63(33.16)	86(68.25)	36.053	0.000
左氧氟沙星	59(31.05)	104(82.54)	78.365	0.000
磺胺甲噁唑/甲氧苄啶	72(37.89)	77(61.11)	15.468	0.000
替加环素	72(37.89)	57(45.24)	1.401	0.237



注：A 表示改良 Hode 试验，B 表示 CIM 试阳。图 A 中，1 为 ATCC1705，2 为 ATCC1706，3 为阳性菌株；图 B 中，1 为 ATCC1706，2 为阳性菌株，3 为 ATCC1705。

图 1 碳青霉烯酶表型检测

表 3 毒力基因的分布		
基因	n	CRKP 中所占比例(%)
ureA	121	96.03
entB	125	99.21
magA	0	0.00
fimH	126	100.00
ybtA	118	93.65
ycf	113	89.68
uge	40	31.75
rmpA	25	19.84
iutA	12	9.52
kfuB	39	30.95
rmpA2	20	15.87
aerobactin	0	0.00
wcaG	2	1.59
wabG	123	97.62
mrkD	0	0.00
iroN	0	0.00
allS	0	0.00

2.4 耐药基因及膜孔蛋白检测结果 126 株 CRKP 中，检测出 A 类碳青霉烯酶 KPC 基因 117 株，NDM 基因 6 株，IMP 基因 3 株；β-内酰胺酶基因 TEM 基因 53 株，SHV 基因 100 株，CTX-M 基因 112 株，膜孔蛋白 Ompk35 基因缺失 50 株，Ompk36 基因缺失 94 株，其中，缺失 Ompk35 膜孔蛋白基因的菌种均同时缺失 Ompk36 基因。见表 4。

2.5 CRKP 携带耐药基因情况 CRKP 中携带 4 种不同耐药基因的菌株数目最多，共 64 株，携带 6 种及不携带耐药基因的菌株数目最少，仅有 1 株。见表 5。

表 4 耐药基因及膜孔蛋白检测结果		
基因	n	CRKP 中所占比例(%)
KPC	117	92.86
NDM	6	4.76
IMP	3	2.38
SHV	100	79.37
CTX-M	112	88.89
TEM	53	42.06
Ompk35 缺失	50	39.68
Ompk36 缺失	94	74.60
SIM	0	0.00
VIM	0	0.00
OXA-48	0	0.00
DHA	0	0.00

表 5 CRKP 携带耐药基因情况		
耐药基因种类数量	n	CRKP 中所占比例(%)
6 种	1	0.79
5 种	30	23.81
4 种	64	50.79
3 种	20	15.87
2 种	4	3.18
1 种	3	2.38
0 种	1	0.79

3 讨 论

KP 作为临床重要的条件致病菌之一，近年来，研究显示，其对主要的抗菌碳青霉烯类药物耐药率不断上升，CRKP 比例不断上升，部分地区有暴发流行趋势。已有研究表明，CRKP 感染患者病死率显著增加^[5]。CRKP 引起患者死亡主要与其多重耐药、毒力表达有关^[9]。目前研究结果显示，CRKP 主要耐药机制为菌体产生碳青霉烯酶，可水解抗菌药物^[10]。此外，还有研究报道，其耐药性可能与 AmpC 酶合并外膜孔蛋白通透性改变有关^[11]。本研究从本院患者临床标本中分离出 CRKP 126 株，占 39.87%，其中对头孢菌素类、酶抑制剂类、碳青霉烯类、单环类药物耐药率最高，显著高于 non-CRKP 菌株，替加环素类耐药率最低，与 non-CRKP 菌株差异无统计学意义，表明 CRKP 对多类抗菌药物耐药，本研究结果提示，临床可对 CRKP 使用替加环素治疗。

荚膜作为 KP 重要的毒力因子，主要由酸性脂多糖组成，其中甘露糖与荚膜毒力有关，研究显示，高毒

力 KP 可产生大量荚膜多糖,荚膜呈高黏液表型,是重要的致病因素^[12]。本研究通过黏液丝试验表明,分离得到的 126 株 CRKP 中,共有 12 株为高黏液丝菌株。根据 K 抗原分型,目前荚膜有 80 多种血清分型,常见的主要是 K1、K2、K5、K20、K54、K57。以往研究表明,K 抗原在高黏液性毒力 KP 上检出率高达 85%^[13],在本研究检出的 12 株高黏液菌株中,均未检测到 K 抗原,与冯晓静等^[12]研究结果不符,推测原因可能为该 12 株菌株表达为其他未检测荚膜分型,或是获得耐药性后荚膜基因表达减弱。126 株 CRKP 中,检测出 K1 血清型 10 株,均携带黏液表型调控基因 *ompA* 基因,但均未表现出高黏液表型,目前关于 *ompA* 基因与高黏液表型的关系仍未得到阐明,具体原因有待进一步研究分析。在本研究中,各种毒力基因均有不同程度表达,毒力基因 *fimH* 基因比例最高。陈妍妍等^[14]报道发现,菌毛黏附在细菌感染中发挥重要作用,*fimH* 基因是介导 I 型菌毛的基因,与王欢欢等^[15]报道 KP 中普遍存在 I 型菌毛一致,提示 *fimH* 基因是 CRKP 中重要的毒力基因。

碳青霉烯酶主要分为 A、B、D 类,A 类酶主要包括 KPC、SME、NMC、IMI、GES 等基因,B 类酶又称为 β -内酰胺酶,包括 IMP、VIM、NDM、SIM、GIM 等基因。KPC 作为我国目前流行的 A 类碳青霉烯酶,可水解大多数青霉素类、头孢素类抗菌药物。本研究采用改良 Hodge 试验及 CIM 试验检测菌株碳青霉烯酶表型,结果显示改良 Hodge 试验阳性 106 株,CIM 试验阳性 117 株,其中 CIM 试验检测结果与 PCR 结果一致,推测可能是由于部分菌株产碳青霉烯酶量较少,致使结果判断出现假阴性。PCR 结果表明,检测出 A 类碳青霉烯酶 KPC 基因 117 株,NDM 基因 6 株,IMP 基因 3 株; β -内酰胺酶基因 TEM 基因 53 株,SHV 基因 100 株,CTX-M 基因 112 株,膜孔蛋白 *OmpK35* 基因缺失 50 株,*OmpK36* 基因缺失 94 株,其中,缺失 *OmpK35* 膜孔蛋白基因的菌种均同时缺失 *OmpK36* 基因,提示本院分离到的 126 株 CRKP 中,主要耐药机制为产碳青霉烯酶,同时合并有部分菌株膜孔蛋白通透性改变。本研究统计分析发现,分离获得的 126 株 CRKP 中,以携带 4 种不同耐药基因的菌株数目最多,提示在临床工作中要采用不同方法对菌株的耐药机制进行检测,选择合适药物进行治疗。

4 结 论

本研究分离获得的 CRKP 主要耐药机制为产碳青霉烯酶,部分菌株合并有膜孔蛋白基因缺失,但关于 CRKP 荚膜血清分型尚不清楚,将进一步进行探究。

参考文献

[1] 陈鸿羽,李媛媛,邓春. 2010 至 2014 年我院新生儿肺炎主

要病原菌分布及耐药性变迁[J]. 重庆医科大学学报, 2017,42(1):42-49.

- [2] 姚希,徐丹慧,贾建侠,等. 2011—2016 年耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌医院感染趋势分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017,27(12):2652-2655.
- [3] 程阔,何京,冯军花,等. 碳青霉烯类抑制法用于检测产碳青霉烯酶菌株的评价[J]. 中华检验医学杂志, 2017,40(1):64-66.
- [4] 魏丹丹,李喜红,王莲慧,等. 血液分离高黏液表型肺炎克雷伯菌的毒力基因检测及生物膜形成测定[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016,16(5):622-626.
- [5] 薛娟,谢敏,周婷. 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌感染患者的全因病死率分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2018,34(18):2220-2223.
- [6] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing:100-S24 [S]. Wayne,PA:CLSI,2014.
- [7] 李雪梅,萧惠来. 美国 FDA 新版《全身用抗菌药品和抗菌敏感性试验装置说明书的敏感试验资料指导原则》内容简介[J]. 中国药事, 2012,26(5):517-520.
- [8] BOUTAL H,VOGEL A,BERNABEU S,et al. A multiplex lateral flow immunoassay for the rapid identification of NDM-, KPC-, IMP- and VIM-type and OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae[J]. J Antimicrob Chem, 2018,73(4):905-915.
- [9] 李喜红,魏丹丹,王莲慧,等. 临床分离碳青霉烯类耐药与非耐药肺炎克雷伯菌株的血清荚膜类型特征及毒力基因分布研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2018,28(5):654-658.
- [10] 陈征,向军. 烧伤患者抗碳青霉烯类抗生素肺炎克雷伯菌的耐药机制和毒力特点的初步研究[J]. 中华烧伤杂志, 2018,34(11):796-801.
- [11] 杨柳,张智洁,秦晓松. 肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类的耐药机制与危险因素[J]. 中国抗生素杂志, 2018,7(2):163-168.
- [12] 冯晓静,刘娟,段少华,等. 老年耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌耐药机制及院内高毒力荚膜基因型分布特点[J]. 中国老年学杂志, 2018,38(4):838-840.
- [13] 蓝优,钟一鸣,杨芳,等. 血液分离肺炎克雷伯菌 *ompK36* 基因型分布与毒力和临床特征相关分析[J]. 临床检验杂志, 2018,36(7):523-527.
- [14] 陈妍妍,曹阳,刘双庆,等. 不同耐药程度尿路致病性大肠埃希菌黏附水平差异性分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2017,10(1):43-48.
- [15] 王欢欢,宋超,何海洋,等. 肺炎克雷伯菌菌毛的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2015,27(12):1474-1476.

(收稿日期:2019-06-07 修回日期:2019-10-25)