

• 论 著 •

呼伦贝尔地区 HvKp 分子流行病学特征及其感染的危险因素分析*

田媛¹, 高万里², 孙辉², 刘先伟², 张仕华², 孙刚^{2△}

1. 内蒙古民族大学附属医院医学检验中心, 内蒙古通辽 028000; 2. 内蒙古林业总医院检验科, 内蒙古呼伦贝尔 022150

摘要:目的 探讨高毒力肺炎克雷伯菌(HvKp)的分子流行病学特征与其感染发生的独立危险因素, 为抗感染治疗提供研究依据。方法 收集 2020 年 1 月至 2022 年 12 月内蒙古林业总医院鉴定为肺炎克雷伯菌的 519 株菌株。采用拉丝试验区分高黏菌株(HMV-Kp)与非 HMV-Kp, 普通 PCR 琼脂糖凝胶电泳法进行 rmpA、rmpA2、iutA 基因的检测并筛选出 HvKp 菌株, 对其中 60 株 HvKp 菌株进行多位点序列分型分析并绘制最小生成树, 采用多因素 Logistic 回归分析 HvKp 感染发生的危险因素。结果 HMV-Kp 检出率为 39.69%, HvKp 检出率为 37.19%, HvKp 中 HMV-Kp 占 76.68%。科室中普外科 HvKp 检出率最高, 标本中脓液标本 HvKp 检出率最高。经 ST 分型比对, 60 株 HvKp 菌株共检出 18 种分型, ST23 型最常见, 占 50.00%, 其次为 ST86 型占 8.33%。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 男性、肝脓肿、其他组织器官感染或化脓、近 3 个月使用大环内酯类抗菌药物为 HvKp 感染发生的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 HvKp 与 HMV-Kp 菌株存在较强的关联, ST23 型为本研究的优势分型, 男性、肝脓肿、其他组织器官感染或化脓、近 3 个月使用大环内酯类抗菌药物为 HvKp 感染发生的独立危险因素。

关键词:高毒力肺炎克雷伯菌; 分子流行病学; 危险因素; 呼伦贝尔地区

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.20.003 **中图法分类号:**R446.5

文章编号:1673-4130(2024)20-2443-06

文献标志码:A

**Molecular epidemiological characteristics and risk factors of
HvKp infection in Hulunbuir area***

TIAN Yuan¹, GAO Wanli², SUN Hui², LIU Xianwei², ZHANG Shihua², SUN Gang^{2△}

1. Medical Laboratory Center, Affiliated Hospital of Inner Mongolia University for Nationalities, Tongliao, Inner Mongolia 028000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Inner Mongolia Forestry General Hospital, Hulunbuir, Inner Mongolia 022150, China

Abstract: **Objective** To investigate the molecular epidemiology of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (HvKp) and its independent risk factors for infection, and to provide research basis for anti-infection treatment. **Methods** A total of 519 *Klebsiella pneumoniae* strains were collected from Inner Mongolia Forestry General Hospital from January 2020 to December 2022. String test was used to distinguish hypermyxoid strains (HMV-Kp) and non-HMV-KP. The rmpA, rmpA2, and iutA genes were detected by common PCR agarose gel electrophoresis to screen the HvKp strains. Multilocus sequence typing analysis was performed on 60 HvKp strains and the minimum spanning tree was drawn. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of HvKp infection. **Results** The positive rate of HMV-Kp was 39.69%, the positive rate of HvKp was 37.19%, and HMV-Kp accounted for 76.68% of HvKp. The detection rate of HvKp in general surgery department was the highest, and the detection rate of HvKp in pus specimens was the highest. By ST typing comparison, a total of 18 types of 60 HvKp strains were detected, ST23 type was the most common type (50.00%), followed by ST86 type (8.33%). Multivariate Logistic regression analysis showed that male, liver abscess, infection or suppuration of other tissues and organs, and use of macrolide antibiotics in the past 3 months were independent risk factors for HvKp infection ($P < 0.05$). **Conclusion** There is a strong associa-

* 基金项目: 内蒙古自治区卫生健康委医疗卫生科技计划项目(202201607); 内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金一般项目(2023GLLH0344)。

作者简介: 田媛, 女, 主管技师, 主要从事细菌耐药监测与机制研究。△ 通信作者, E-mail: 396955601@qq.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20241017.1500.006.html\(2024-10-21\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20241017.1500.006.html(2024-10-21))

tion between HvKp and HMV-Kp strains, and ST23 type is the dominant type in this study. Male, liver abscess, infection or suppuration of other tissues and organs, and use of macrolide antibiotics in the past 3 months are independent risk factors for HvKp infection.

Key words: hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*; molecular epidemiology; risk factors; Hulunbuir region

高毒力肺炎克雷伯菌(HvKp)是于1986年被首次发现的一种可以引起多部位脓肿的肺炎克雷伯菌新变种^[1]。此后,HvKp在全球大多数国家和地区都有报道,特别是在亚洲,中国是HvKp的高发地区^[2]。HvKp与经典肺炎克雷伯菌(cKp)相比毒性更强,能够引起健康个体的社区获得性感染^[3],在没有胆道感染或其他症状的情况下可引起肝脓肿,并且可以转移扩散到身体的多个部位,引起严重的感染^[4]。HvKp通常表现出高黏性,与菌体免疫逃避和高毒力有关^[5]。HvKp表现出高黏性是因为菌株会产生大量荚膜多糖(CPS),保护入侵细菌免受细胞和体液免疫机制的杀菌作用^[6]。rmpA和rmpA2调节基因是调节CPS合成和黏液样表型的转录激活因子^[7]。HvKp有着极强的铁摄取能力,这是HvKp有着较强毒力的关键因素;在4种铁载体中,单独敲除有氧肌动蛋白可明显减弱HvKp的毒力;有氧肌动蛋白操纵子编码4种生物合成酶和1种参与有氧肌动蛋白铁载体生物合成与运输的跨膜转运蛋白(iutA),其中iutA常被认为是HvKp中最关键的毒力因子之一,具有iutA基因的分离株更容易在宿主中引起严重的免疫反应和更多的侵袭性感染,在感染中起重要作用^[8]。rmpA/rmpA2及铁iutA基因是HvKp的准确预测因子,这些生物标志物的某些组合应被视为医院快速临床鉴定HvKp的诊断工具^[9-10]。考虑到HvKp在亚洲人群中的高致病性及其遗传易感性,有必要进行流行病学研究,以明确HvKp的流行和分布特征^[9]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2020年1月至2022年12月内蒙古林业总医院非重复、鉴定为肺炎克雷伯菌的菌株519株,其中分离自创伤感染分泌物63株、胆汁9株、导管尖端1株、尿液137株、胸腔积液2株、腹水3株、脓液178株、全血45株、引流液3株、咽拭子2株、羊水2株、痰液50株、穿刺液24株。质控菌株为大肠埃希菌ATCC8739。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 主要仪器 生物安全柜(济南鑫贝西公司),二氧化碳培养箱(长沙华曦公司),基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF MS)仪(法国BioMerieux公司),小型高速离心机(德国Eppendorf公司),Nanodrop One超微量分光光度仪(Thermo Scientific公司),T100 Thermal Cycler PCR仪(美国BIO-RAD公司),EPS-600电泳仪(上海天能公司)

Tanon-4200SF自动化学发光图像分析仪(常州威坠堰公司)。

1.2.2 主要试剂 哥伦比亚血琼脂平板(郑州安图公司),CHCA基质液(法国BioMerieux公司),0.45%无菌氯化钠溶液(法国BioMerieux公司),离心柱型细菌DNA快速提取试剂盒(北京金百特公司),引物PRIMER PAGE 15-59BP(北京赛文公司),ddH₂O(深圳希景公司),2×Taq PCR Mix(北京赛文公司),琼脂糖(北京赛文公司),50×TAE缓冲液(北京赛文公司),SuperRed核酸染料(北京赛文公司),AL2000 DNA Marker(北京金百特公司)。

1.3 方法

1.3.1 菌株传代培养及鉴定 将保存于-80℃的肺炎克雷伯菌菌株室温复苏后在哥伦比亚血琼脂平板上进行传代,5%CO₂培养箱过夜培养(18~20 h)。第2天使用MALDI-TOF MS质谱仪对单个纯菌落鉴定为肺炎克雷伯菌,鉴定质控菌株为大肠埃希菌ATCC8739。

1.3.2 拉丝试验 在安全柜内用接种环向上挑取传代培养后的单个纯菌落,当被接种环挑取的菌落拉丝长度≥5 mm时即为拉丝试验阳性^[11]。

1.3.3 毒力基因检测

1.3.3.1 细菌DNA提取 用无菌拭子在传代培养的血琼脂平板上挑取单个纯肺炎克雷伯菌落,用3 mL 0.45%无菌氯化钠溶液调节至3麦氏浓度,10 000 r/min离心30 s后吸弃上清液后使用离心柱型细菌DNA快速提取试剂盒提取细菌DNA。提取的DNA用超微量分光光度仪检测核酸质量浓度均大于100.00 ng/μL,A₂₆₀/A₂₈₀>1.8。

1.3.3.2 毒力基因的扩增 本研究选择的3个毒力基因为rmpA,rmpA2,iutA基因,将为rmpA基因或rmpA2基因阳性且iutA基因阳性定义为HvKp^[9]。对提取的细菌DNA进行PCR扩增,引物由通用生物公司合成,引物序列见表1。毒力基因PCR循环基本条件:95℃预变性3 min,94℃变性25 s,55~64℃退火25 s,72℃延伸10 s,进行30次循环,最后72℃延伸5 min。总反应体积25 μL:2×Taq PreMix 12.5 μL,上游引物1 μL,下游引物1 μL,待检DNA 1 μL,加ddH₂O至总体积25 μL。

1.3.3.3 琼脂糖凝胶电泳法检测毒力基因 用去离子水稀释50×TAE缓冲液至1×TAE备用,取80 mL溶解1.2 g琼脂糖干粉并置于微波炉加热,每分钟振荡混匀1次,加热至琼脂糖完全溶解后室温静置

冷却,温度适宜后加入 4 μ L 核酸染料,混匀并振动排出气泡,快速导入模具,冷却成型后拔出梳子,琼脂糖凝胶制成。将胶片置入电泳槽依次向孔内加入 5 μ L Mark 及 DNA 扩增产物 220 V 电泳 20 min 后读片记录。

1.3.4 HvKp 菌株多位点序列分型(MLST) 从检出的 HvKp 菌株中随机选择 60 株进行 MLST,在

PASTEUR 网站(<https://bigsdb.pasteur.fr>)下载肺炎克雷伯菌的 7 对管家基因(gapA、infB、mdh、pgi、phoE、rpoB、tonB)序列并对 HvKp 菌株进行管家基因的扩增与测序,测序结果与 PASTEUR 数据库进行 ST 型别的比对,确定 HvKp 的具体 ST 型别,将 ST 型别上传至在 PHYLOViZ 2.0 绘制最小生成树。

表 1 HvKp 毒力基因引物序列及产物大小

基因	序列(5'-3')	扩增产物长度(bp)	参考文献
iutA	F:AATCACCTGGGGGCTGGATGCT	683	[12]
	R:CCGCACCTTCCACGCCGTAAT		
rmpA	F:ACTGGGCTACCTCTGCTTCA	516	[12]
	R:CTTGCATGAGCCATCTTTCA		
rmpA2	F:TGTGCAATAAGGATGTTACATTAGT	590~610	[12]
	R:TTTGATGTGCACCATTTTTTCA		

1.3.5 患者感染 HvKp 的可能危险因素 通过查阅病历收集 HvKp 感染患者的临床诊断、一般情况、基础疾病及抗菌药物使用情况等临床资料,采用多因素 Logistic 回归分析进行 HvKp 感染危险因素分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件对数据进行处理和分析。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析 HvKp 感染发生的危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 拉丝试验结果 519 株肺炎克雷伯菌拉丝试验结果:高黏菌株(HMV-Kp)的检出率为 39.69%(206/519),非 HMV-Kp 检出率为 60.31%(313/519)。

2.2 毒力基因检测结果 根据菌株 rmpA、rmpA2 和 iutA 3 个毒力基因检测结果,519 株肺炎克雷伯菌中 HvKp 检出率为 37.19%(193/519),而 HvKp 中 HMV-KP 占 76.68%(148/193)。HvKp 分离自 26 个科室,其中普外科检出率最高,为 39.90%(77/193),其他科室散在分布。HvKp 中不同标本类型分布由多到少为脓液占 36.79%(71/193),创伤感染分

泌物占 17.62%(34/193),尿液占 13.47%(26/193),全血占 11.92%(23/193),痰液占 9.33%(18/193),穿刺液占 8.29%(16/193),胆汁占 1.04%(2/193),腹水、羊水、引流液各占 0.52%(1/193)。

2.3 HvKp 菌株 MLST 分型结果 经 ST 分型比对分析,60 株 HvKp 菌株共检出 18 种型别,ST23 型为优势分型,占 50.00%(30/60),其余型别由多到少分别为 ST86 型占 8.33%(5/60),ST29、ST268、ST375 型各占 5.00%(3/60),ST65、ST412、ST660 型各占 3.33%(2/60),ST25、ST111、ST163、ST307、ST380、ST420、ST603、ST1049、ST1265、ST2159 型各占 1.67%(1/60)。最小生成树见图 1。

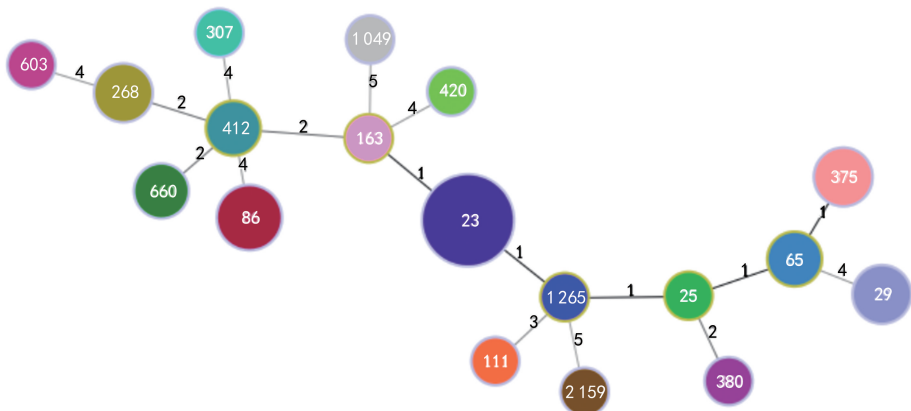
2.4 HvKp 感染发生的危险因素分析 单因素 Logistic 回归分析结果显示,男性、糖尿病、肝脓肿、其他组织器官感染或化脓、近 3 个月使用大环内酯类抗菌药物为 HvKp 感染发生的影响因素($P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析结果显示,男性、肝脓肿、其他组织器官感染或化脓、近 3 个月使用大环内酯类抗菌药物为 HvKp 感染发生的独立危险因素($P<0.05$)。见表 2、3。

表 2 单因素 Logistic 回归分析结果

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
男性	0.655	0.235	7.750	0.005	1.924	1.214~3.051
年龄	-0.152	0.317	0.231	0.631	0.859	0.461~1.598
糖尿病	0.618	0.274	5.082	0.024	1.855	1.084~3.175
高血压	-0.151	0.279	0.294	0.588	0.860	0.497~1.486
肝脓肿	2.789	0.588	22.541	<0.001	16.269	5.144~51.458
肠息肉	0.583	0.563	1.074	0.300	1.792	0.595~5.399
其他组织器官感染或化脓	0.793	0.317	6.268	0.012	2.211	1.188~4.113

续表 2 单因素 Logistic 回归分析结果

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
β -内酰胺类药物使用	0.165	0.315	0.275	0.600	1.179	0.636~2.187
抗厌氧药物使用	-0.162	0.522	0.096	0.757	0.851	0.306~2.365
喹诺酮类药物使用	0.074	0.537	0.019	0.891	1.076	0.376~3.086
近 3 个月使用大环内酯类抗菌药物	2.102	0.912	5.305	0.021	8.179	1.368~48.899
置管	-0.607	0.493	1.517	0.218	0.545	0.207~1.432
转院、转科	0.598	0.383	2.436	0.119	1.819	0.858~3.855
住院时间	-0.513	0.266	3.718	0.054	0.599	0.355~1.008
侵入性操作	0.025	0.375	0.004	0.947	1.025	0.491~2.139
红细胞分布宽度	0.045	0.323	0.019	0.890	1.046	0.555~1.969



注：颜色代表 ST 分型，面积与菌株数量成正比，两分型之间连线上数字代表管家基因差异数量。

图 1 HvKp 菌株最小生成树

表 3 多因素 Logistic 回归分析结果

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
男性	0.682	0.226	9.060	0.003	1.977	1.269~3.082
糖尿病	0.435	0.254	2.932	0.087	1.544	0.939~2.539
肝脓肿	2.709	0.568	22.72	<0.001	15.019	4.930~45.757
其他组织器官感染或化脓	0.877	0.276	10.072	0.002	2.403	1.398~4.130
近 3 个月使用大环内酯类抗菌药物	1.700	0.844	4.053	0.044	5.473	1.046~28.637

3 讨 论

与 cKp 感染相比，HvKp 感染传播更容易、转移快、进展迅速，HvKp 检出率在不同地区不尽相同，其在流行地区检出率在 12%~45%^[13]。本研究 HvKp 检出率为 37.19%，在此范围内。本研究中无法获得靶基因(rmpA、rmpA2 和 iutA)明确阳性的标准菌株，在毒力基因 PCR 试验过程中未设置阳性对照和阴性对照，随机选择 5 个 PCR 阳性扩增产物送至中美泰和生物技术公司测序，进行比对序列验证，证实所扩增 PCR 阳性条带就是这 3 个对应的毒力基因。HvKp 检出率最高的科室为普外科，检出率为 39.90%，这可能与普外科的侵入性诊疗措施多及护理手段复杂相关，一些研究也证实了 HvKp 与医院感染有关，如呼吸机相关性肺炎及与医疗保健相关的菌

血症等^[13-14]。相比其他科室，普外科室较高频率的侵入性操作(穿刺、引流、手术等)会破坏正常的黏膜屏障，致使细菌发生位置的迁移导致感染发生，呼吸机及内置器材的使用在普外科也是较为常见，呼吸机及内置器材的长期使用使 HvKp 在其表面形成生物膜，生物膜既可以是保护菌体的屏障，又可以帮助菌体在感染部位定植，较难被冲洗干净^[15]。HvKp 除在侵入性操作中可以引起化脓性感染，还可以远处传播引起各组织器官严重的化脓感染，这可能解释了本研究中脓液是 HvKp 中检出率最高的标本类型。

与 cKp 相比，HvKp 在琼脂平板上生长的菌落常有超黏滞的表型，该表型可以通过拉丝试验进行鉴定，拉丝检测在实验室操作简单便捷，可帮助早期诊断 HvKp 感染^[16]。拉丝试验结果在不同研究中检出

率不尽相同,马明葱等^[17]的研究收集 2016 年 11 月至 2018 年 4 月广东省 4 所医院 194 株肺炎克雷伯菌,拉丝试验阳性率为 40.20%,本研究阳性率为 39.69%,与其结果相似。VANDHANA 等^[18]的研究中 50% 的 HvKp 菌株为 HMV-Kp 菌株,内蒙古林业总医院 HvKp 中 HMV-Kp 占 76.68%,远高于 VANDHANA 等^[18]的研究,表明本研究中肺炎克雷伯菌的高毒力与高黏菌株有着较紧密的关联。对于 HvKp 的非高黏表型,MA 等^[19]的研究显示,左氧氟沙星(LVX)的最低抑制浓度(MIC)降低了 HvKp 的黏度和 CPS 的产量,显微镜观察表明,LVX 处理后 HvKp 菌囊变薄;实时荧光定量 PCR 结果显示,rm-pA、wzi、magA、iroN 和 icuA 基因转录量下降,这些毒力基因的下调导致对巨噬细胞吞噬的敏感性增加;小鼠致死试验结果显示,野生菌株的半数致死量为 10^3 cfu/mL,而 sub-MIC 的 LVX 处理菌后半数致死量为 10^5 cfu/mL^[19],无黏液表型的菌株的毒力似乎下降。但本研究中,非高黏表型的 45 株 HvKp 菌株检出率高达 8.67%,值得关注其毒力情况,有待进一步研究。

根据最小生成树可以观察到 ST 分型管家基因差异数量,以此推测 ST 分型之间的亲缘关系,管家基因差异数量越小,关系越密切,如 ST23 型与 ST163 型之间的关系远比 ST163 型与 ST1049 型之间更为密切。本研究最小生成树结果表明,HvKp 的优势 ST 分型为 ST23 型,检出率为 50.00%,在 ZHANG 等^[20]的研究中,ST23 型亦是 HvKp 优势分型,与本研究结果类似。在有关耐多药-HvKp 的研究中表明,尽管耐多药-HvKp 群体在世界范围内分布多样,但谱系 ST23 型是 HvKp 最普遍的 ST 分型^[21]。另一项研究通过波兰产碳青霉烯酶肠杆菌监测,鉴定出 15 株 HvKp 为 ST23 型^[22]。因此,监测克隆 ST23 型的传播,可更好地追踪它们的传播路径并及时采取相关措施。另外,本研究检出 1 株来自肝脓肿穿刺液的 ST2159 型菌株,该分型在其他研究中罕见,今后可以对该菌株进行全基因组分析以进一步了解其分子特征及进化过程。

经多因素 Logistic 回归分析结果显示,男性、糖尿病、肝脓肿、其他组织器官感染或化脓、近 3 个月使用大环内酯类抗菌药物为 HvKp 感染发生的影响因素($P < 0.05$)。有研究分析表明,糖尿病是 HvKp 感染发生的独立危险因素^[23]。在糖尿病患者机体中,细菌防御能力受损,包括趋化因子和细胞因子的产生、中性粒细胞反应和吞噬能力的改变;这些缺陷与免疫系统中的许多其他变化一起出现,这些变化都可能归因于葡萄糖代谢和氧化应激的改变^[24]。在本研究中有糖尿病是单因素,这可能与纳入分析的患者规律使用降糖药并定期住院调糖,血糖控制较好未迁延有关。但对发生 HvKp 感染的糖尿病患者应给予更多

的关注,及时给予正确的抗感染治疗,避免疾病迁延。

在有关 HvKp 的研究中,认为男性较女性更常受感染^[25]。本研究结果与其一致,这可能是因为呼伦贝尔地区寒冷,本地男性较多有饮酒习惯,已有学者表明酗酒者更易感染 HvKp^[13]。HvKp 可以在没有肝脏基础疾病的前提下引起肝脓肿。在中国,大部分化脓性肝脓肿的病因是 HvKp 感染^[26]。造成肝脓肿的原因可能是因为宿主肠道防御屏障被破坏所造成。反之,肝脏化脓性感染也可以通过肝脏血液循环引起其他组织器官的继发感染^[24]。肺炎克雷伯菌引起的化脓性肝脓肿和相关转移性感染被称为 HvKp 感染的侵袭性综合征,这些未在 cKP 感染中观察到^[4]。DING 等^[27]经多因素 Logistic 回归分析表明,肝脓肿和转移性扩散是 HvKp 感染的独立危险因素。本研究与其结果一致。相比起 cKp 菌株,HvKp 对常用抗菌药物表现出更高的敏感性,因此针对革兰阴性杆菌的抗菌药物使用效果较好,大环内酯类抗菌药物常用于治疗革兰阳性球菌、支原体与衣原体,对肺炎克雷伯菌治疗效果较差,因错误的选择大环内酯类进行经验治疗会致使疾病迁延可能为本研究 HvKp 感染发生的独立危险因素的原因。

综上所述,本研究中 HMV-Kp 检出率为 39.69%,HvKp 检出率为 37.19%,其中普外科 HvKp 检出率最高,占 HvKp 的 39.90%;HvKp 中 HMV-KP 占 76.68%,说明菌株高黏性与高毒性关联性较高,但非高黏表型 HvKp 菌株值得关注其毒力与致病性,有待进一步研究。经 Logistic 回归分析结果显示,糖尿病为 HvKp 感染发生的单因素,提示要给予糖尿病合并 HvKp 感染患者更多关注,避免疾病迁延,造成严重后果。而男性、肝脓肿、其他组织器官感染或化脓、近 3 个月使用大环内酯类抗菌药物为 HvKp 感染发生的独立危险因素,对于男性患者,医生要做好宣教,传达饮酒的危害。而对于有感染症状的患者,要及时确定病原菌,根据药敏试验给予正确的药物治疗。

参考文献

- [1] LAN Y,ZHOU M,LI X,et al. Preliminary investigation of iron acquisition in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* mediated by outer membrane vesicles[J]. Infect Drug Resist,2022,15:311-320.
- [2] WU X,ZHAN F,ZHANG J,et al. Identification of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* carrying terW gene by MacConkey-potassium tellurite medium in the general population[J]. Front Public Health,2022,10:946370.
- [3] 董秀涛,崔晓笛,石晓红,等.高毒力肺炎克雷伯菌的微生物学特征与毒力因子研究进展[J]. 国际检验医学杂志,2023,44(11):1382-1387.
- [4] TOGAWA A,YOSHIMURA M,TOKUSHIGE C,et al. Development of risk factor-based scoring system for de-

tection of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections[J]. *Gut Pathogens*, 2020, 12: 34.

[5] DEY T, CHAKRABORTTY A, KAPOOR A, et al. Unusual hypermucoviscous clinical isolate of *Klebsiella pneumoniae* with no known determinants of hypermucoviscosity[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(3): e0039322.

[6] TAN Y H, CHEN Y, CHU W H W, et al. Cell envelope defects of different capsule-null mutants in K1 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* can affect bacterial pathogenesis[J]. *Mol Microbiol*, 2020, 113(5): 889-905.

[7] 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.

[8] LAN Y, ZHOU M, LI X, et al. Preliminary investigation of iron acquisition in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* mediated by outer membrane vesicles[J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 311-320.

[9] 刘岩, 曾凌, 卢才菊, 等. 2018—2020 年江西省高毒力耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌分子流行病学特征[J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(11): 1601-1606.

[10] DAI P, HU D. The making of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(12): e24743.

[11] 幸运, 袁其米, 覃晓宇, 等. 高毒力肺炎克雷伯菌的临床特征及分子流行病学研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(16): 1979-1983.

[12] 王贝贝. 细菌性肝脓肿临床和病原学特征分析及致肝脓肿肺炎克雷伯菌毒力因子的研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2021.

[13] DOSHI S, FORBES J D, MUBAREKA S, et al. Disseminated hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* causing endophthalmitis, and lung and liver abscesses[J]. *CMAJ*, 2022, 194(18): E645-E648.

[14] LIUZ, GU Y, LI X, et al. Identification and characterization of NDM-1-producing hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae* in China[J]. *Ann Lab Med*, 2019, 39(2): 167-175.

[15] WYRES K L, NGUYEN T N T, LAM M M C, et al. Genomic surveillance for hypervirulence and multi-drug resistance in invasive *Klebsiella pneumoniae* from South and Southeast Asia[J]. *Genome Med*, 2020, 12(1): 11.

[16] CHANG C Y, ONG E L C. Positive string test in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* liver abscess[J]. *Oxf Med Case Reports*, 2022, 2022(4): omac035.

[17] 马明葱, 李晓雨, 卓超. 高黏液表型与基因型预测肺炎克雷伯菌毒力的比较[J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(11): 1003-1007.

[18] VANDHANA V, SARALAYA K V, BHAT S, et al. Characterization of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (Hv-Kp): correlation of virulence with antimicrobial susceptibility[J]. *Int J Microbiol*, 2022, 2022: 4532707.

[19] MA X, ZHANG L, YUE C, et al. The anti-virulence effect of sub-minimal inhibitory concentrations of levofloxacin on hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 3513-3522.

[20] ZHANG S, ZHANG X, WU Q, et al. Clinical, microbiological, and molecular epidemiological characteristics of *Klebsiella pneumoniae*-induced pyogenic liver abscess in southeastern China[J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2019, 8: 166.

[21] RARO O H F, NORDMANN P, PINO M D, et al. Emergence of carbapenemase-producing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in Switzerland[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2023, 67(3): e0142422.

[22] BIEDRZYCKA M, IZDEBSKI R, URBANOWICZ P, et al. MDR carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* of the hypervirulence-associated ST23 clone in Poland, 2009-19[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2022, 77(12): 3367-3375.

[23] HARADA S, AOKI K, YAMAMOTO S, et al. Clinical and molecular characteristics of *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bloodstream infections in Japan: occurrence of hypervirulent infections in health care[J]. *J Clin Microbiol*, 2019, 57(11): e01206-19.

[24] 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.

[25] RUSSO T A, MARR C M. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2019, 32(3): e00001-19.

[26] WANG S, DING Q, ZHANG Y, et al. Evolution of virulence, fitness, and carbapenem resistance transmission in ST23 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* with the capsular polysaccharide synthesis gene *wcaJ* inserted via insertion sequence elements[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(6): e0240022.

[27] DING Z, LI Z, TANG M, et al. The molecular characteristics, clinical manifestations, and risk factors of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* infections in a large teaching hospital in southwest China[J]. *Microb Pathog*, 2022, 162: 105152.

(收稿日期: 2024-02-16 修回日期: 2024-06-29)