

• 综 述 •

# 高毒力肺炎克雷伯菌的研究进展\*

曹身云,李 震 综述,赵书平<sup>△</sup> 审校  
山东省泰安市中心医院检验科,山东泰安 271000

**摘 要:**高毒力肺炎克雷伯菌(hvKP)致病性强,导致的感染多以严重的原发性肝脓肿为首发症状,并可合并眼内炎、败血症等其他部位的迁徙性感染。虽然传统观点认为 hvKP 对抗菌药物敏感性高。但近年来陆续发现了对多种药物耐药的 hvKP 菌株,高毒力与高耐药的重叠给临床治疗带来了极大挑战。本文对 hvKP 的流行现状、毒力影响因素及耐药性方面的研究现状进行综述,以期对 hvKP 的预防和治疗提供理论依据。

**关键词:**高毒力肺炎克雷伯菌; 毒力影响因素; 耐药性  
**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2022.07.021 **中图法分类号:**R446.5  
**文章编号:**1673-4130(2022)07-0864-05 **文献标志码:**A

## Research progress of highly virulent Klebsiella pneumoniae\* CAO Shenyun, LI Zhen, ZHAO Shuping<sup>△</sup>

Department of Clinical Laboratory, Central Hospital of Tai'an City, Tai'an, Shandong 271000, China

**Abstract:** Hypervirulent Klebsiella pneumoniae(hvKP) is highly pathogenic, resulting in severe primary liver abscess as the first symptom, and migratory infection in other sites such as endophthalmitis and sepsis. Although hvKP is traditionally considered to be highly sensitive to multiple drugs. However, in recent years, multiple drug-resistant strains of HVKP have been successively discovered. The overlap of high virulence and high drug resistance has brought great challenges to clinical treatment. In this paper, the prevalence, virulence factors and drug resistance of hvKP were reviewed in order to provide theoretical basis for the prevention and treatment of hvKP.

**Key words:** highly virulent Klebsiella pneumoniae; virulence influencing factors; drug resistance

肺炎克雷伯菌(KP)最早于 1882 年从大叶性肺炎患者临床标本中分离出来,现已成为临床感染病原菌中仅次于大肠埃希菌的第二大致病菌<sup>[1]</sup>,是可以引起呼吸系统、泌尿系统、血液系统和软组织感染的病原菌<sup>[2]</sup>。KP 可分为普通肺炎克雷伯菌(cKP)和高毒力肺炎克雷伯菌(hvKP)<sup>[3]</sup>。cKP 是一种条件致病菌,寄居于人体的上呼吸道和消化道,在机体免疫力低下时引起感染,常用 β 内酰胺类药物治疗<sup>[4]</sup>。近年来 cKP 的耐药率逐年增高,出现了多重耐药甚至泛耐药<sup>[5-7]</sup>。hvKP 最早从肝脓肿患者临床标本中分离得到,虽然对常用抗菌药物敏感性高,但致病性强,可以感染免疫状态正常的健康年轻宿主。hvKP 导致的感染多以严重的原发性肝脓肿为首发症状,并可合并眼内炎、坏死性筋膜炎、化脓性脑膜炎、败血症等其他部位的迁徙性感染,疾病进展快,感染患者死亡率高<sup>[8]</sup>。近年来 hvKP 的分离率有逐年增高的趋势,而且研究发现了对多种抗菌药物耐药的 hvKP 菌株<sup>[9]</sup>,高毒力与高耐药能力的重叠给临床治疗带来了极大挑战。

本文对 hvKP 的流行现状、毒力影响因素及耐药性方面的研究现状进行综述,以期对 hvKP 的预防和治疗提供理论依据。

### 1 hvKP 的流行现状及危险因素

20 世纪 80 年代我国学者首次发现并报道了 hvKP 感染健康人导致原发性肝脓肿并发生远处转移<sup>[10]</sup>,之后美洲、欧洲、澳大利亚、非洲等地陆续发现了 hvKP 引起的各种感染<sup>[11-15]</sup>,但分析发现 hvKP 感染流行性传播的国家仍主要集中在亚洲,包括中国、伊朗和韩国<sup>[16]</sup>。通过分析亚洲人肠道菌群携带情况发现,23%的健康人体内携带 K1 型和 K2 型 hvKP,而所携带的 K1 型 hvKP 正是亚洲高流行性的 ST23 型<sup>[17]</sup>。虽然 hvKP 在亚洲高流行性的具体原因尚不清楚,但有学者推测可能是亚洲人群基因遗传易感性和特定 hvKP 的克隆性传播所致<sup>[18-19]</sup>。

多项研究发现糖尿病是 hvKP 感染的高危因素之一,可能是因为体内的高血糖环境为细菌的生长繁殖提供了充足的营养。同时由于糖尿病患者体内糖

\* 基金项目:山东省自然科学基金(ZR2016HL44);山东省保健科技协会科学技术课题(SDBJKT20180033)。  
<sup>△</sup> 通信作者, E-mail:dczhshp8@126.com。  
本文引用格式:曹身云,李震,赵书平.高毒力肺炎克雷伯菌的研究进展[J].国际检验医学杂志,2022,43(7):864-868.

的利用障碍,使免疫细胞的免疫防御功能受损<sup>[20-21]</sup>。hvKP 感染的另一高危因素是住院期间各种侵入性手术,可能是因为侵入性操作破坏了人体正常的生理保护性屏障,使革兰阴性菌更容易侵袭人体并在体内不同部位播散<sup>[19]</sup>。

## 2 hvKP 的毒力影响因素

**2.1 荚膜** 临床研究发现,具有高黏液特性的肺炎克雷伯菌更容易引起肝脓肿、化脓性脑膜炎、坏死性筋膜炎等侵袭性感染,并且其毒力明显增强<sup>[22]</sup>。hvKP 的高黏液性与其荚膜关系密切。荚膜多糖是构成 hvKP 荚膜的重要组成成分,也是毒力增强的一个重要因素。荚膜可以帮助 hvKP 隐藏特异性 K 抗原而逃避宿主免疫细胞的识别和补体介导的免疫溶解及调理作用,从而降低机体免疫应答<sup>[23]</sup>。荚膜的合成由位于 hvKP 质粒及染色体上的 *rmpa* 和 *maga* 基因调节,*rmpa* 是一种转录激活因子,可以激活细菌荚膜的产生;*maga* 又名 *wzykDk*,是黏液相关基因,与超级荚膜的形成相关,为 K1 型 hvKP 所特有<sup>[24-25]</sup>。

**2.2 脂多糖** 脂多糖既有较强的免疫原性,也有对抗机体免疫反应的作用。脂多糖中的 O 抗原可帮助细菌逃避补体介导的免疫杀伤作用,但与抗中性粒细胞吞噬作用关系不大<sup>[25]</sup>。根据 O 抗原不同现已发现 KP 有 9 种血清型,其中 O1 型与肝脓肿的 hvKP 关系密切<sup>[26]</sup>。与脂多糖相关的基因包括 *uge* 基因和 *wabG* 基因。其中,*uge* 基因存在于绝大多数肺炎克雷伯菌株中,表达光滑型脂多糖,其致病力强。*wabG* 基因存在于大部分临床分离菌中,能使肺炎克雷伯菌合成脂多糖外柱,从而使毒性升高<sup>[23]</sup>。

**2.3 摄铁系统** 铁既是细菌赖以生存和繁殖的重要营养素,也是许多致病菌的重要毒力因子。铁使细菌在缺乏铁的环境中也能繁殖并感染机体<sup>[27]</sup>。研究发现较高的摄铁能力可以介导细菌毒力增强,相关的铁载体系统有耶尔森菌素、沙门菌素、肠杆菌素和气杆菌素<sup>[28]</sup>。耶尔森菌素由 *irp* 基因编码,其主要功能基团是酚盐和羧酸盐,通过降低活性氧的产生,降低机体免疫细胞对细菌的杀伤能力,从而使 hvKP 毒力增强<sup>[29]</sup>。沙门菌素由 *iro* 基因编码,是邻二苯酚盐型铁载体蛋白,通过加快细菌复制造成感染扩散,从而加重感染<sup>[29]</sup>。与肝脓肿相关的 hvKP 中 90.0% 的细菌都能分泌沙门菌素。肠杆菌素由 *ent* 基因编码,也是邻二苯酚盐型铁载体蛋白,具有与血浆转铁蛋白结合而促进细菌生长繁殖的作用,还可以促进细菌生物膜的形成和成熟而增强细菌毒力<sup>[28]</sup>。气杆菌素由 *iuc* 基因编码,是以羟氨酸盐为基础的铁载体,能帮助细菌在缺铁环境中增加铁的总量,并能通过腹膜内途径增强 hvKP 的毒力<sup>[30]</sup>。

**2.4 菌毛** 菌毛能帮助细菌黏附定植在呼吸道、泌尿道或其他部位上皮细胞,是细菌入侵机体的前提和

开始,也是增强细菌致病性的重要因素<sup>[31]</sup>。I 型菌毛有 FimA 和 FimH 两个亚基,其主要编码基因是 *fimB*。*FimH* 位于菌毛尖端,能够与上皮细胞的 D 甘露糖蛋白结合而黏附定植。I 型菌毛在 hvKP 引起的泌尿系感染中发挥重要作用<sup>[32]</sup>。III 型菌毛为螺旋状结构,有 MrkA 亚基和 MrkD 黏附蛋白,主要的编码基因是 *mrkABCDF*。III 型菌毛在 hvKP 生物膜形成中的作用比 I 型菌毛更强,与留置导尿管、引流管相关的感染关系密切<sup>[33]</sup>。

## 3 hvKP 的耐药性分析

过去认为由于 hvKP 很难获得耐药质粒或者耐药基因与毒力基因不易兼容,所以 hvKP 表现为对氨基西林天然耐药,对其余抗菌药物均敏感,肝脓肿分离得到的 hvKP,敏感性更高<sup>[34]</sup>。但近年 hvKP 的耐药率有逐渐上升趋势,2016 年的一项研究显示,分离自侵袭性感染的 230 株 hvKP 中约 12.6% 菌株产 ESBL,多数携带 CTX-M 基因<sup>[35]</sup>。有学者发现了 4 株碳青霉烯耐药的 hvKP,均携带 KPC-2 基因<sup>[36]</sup>。近年我国也发现了 1 株 hvKP 同时携带多种耐药基因<sup>[37]</sup>。高毒力与高耐药性的重叠给临床抗 hvKP 感染带来巨大挑战。

hvKP 的耐药性可能与以下机制有关:(1) hvKP 获得了耐药决定簇的整合接合元件(ICEs),并将其整合到自身的染色体或毒力质粒中<sup>[38]</sup>;(2) hvKP 虽然无法像 cKP 一样可以迅速获得耐药质粒,但其荚膜的过度表达可以形成物理屏障而增强细菌的耐药性<sup>[39]</sup>;(3) hvKP 毒力质粒和耐药质粒之间存在一定长度的共同片段,使这些染色体外的原件存在整合及转移的可能性,敏感的 hvKP 可以从多重耐药甚至泛耐药细菌中获得耐药质粒,但这一理论还有待进一步试验研究证明<sup>[40]</sup>;(4) 存在于染色体上的基因可能发生突变或中断。

对  $\beta$ -内酰胺类药物耐药的机制主要是产 ESBLs。ESBLs 包括 TEM、CTX-M、SHV 等多种基因型<sup>[41]</sup>。CTX-M 型主要对头孢噻肟耐药;SHV 型主要对头孢他定耐药,TEM 型主要是对头孢菌素类药物耐药。目前产 ESBLs 的 hvKP 绝大多数携带 CTX-M 基因,可能是耐药基因 CTX-M 与 hvKP 菌株的毒力质粒发生了融合<sup>[35]</sup>。LI 等<sup>[41]</sup>的研究发现了携带 SHV 和 TEM 的 hvKP 菌株,中性粒细胞减少的患者和系统性类固醇治疗的患者及两者联合治疗的患者分离的 hvKP 更易产 ESBLs。

碳青霉烯类药物耐药的主要机制是产碳青霉烯酶,分为以下 3 类:A 类,活性部位是丝氨酸残基,如 IMI、SME、KPC,可被克拉维酸、阿维巴坦或他唑巴坦等抑制,我国常见的是 KPC 基因型<sup>[42]</sup>;B 类,金属  $\beta$  内酰胺酶,包括 IMP、VIM、NDM 等基因,酶活性需要锌离子参与,可被螯合剂 EDTA 抑制;D 类,对碳青霉

烯水解率相对较低,可协同作用于碳青霉烯类耐药<sup>[23]</sup>,如 OX-48 等。研究发现碳青霉烯耐药的 hvKP 多携带 KPC-2 基因,MLST 分型主要为 ST11 型<sup>[36]</sup>,并且 pLVPK 基因位点的表达比碳青霉烯类耐药的 cKP 更普遍。浙江某医院 5 例患者在住院期间感染了携带 KPC-2 基因的 K1-ST11 型 hvKP,因对多种抗菌药物耐药而死于脓毒血症,将该细菌命名为 ST11-cr-hvKP<sup>[45]</sup>,被认为是新型超级细菌。ST11 型是我国碳青霉烯耐药 KP 的常见型别。此外也有学者检测到了高毒力携带 KPC-2 基因的 K1-ST23 型<sup>[43]</sup>、ST1797 型<sup>[44]</sup>、ST36 型<sup>[44]</sup>。不同国家和地区流行的碳青霉烯酶类型不同<sup>[46]</sup>。MOHAMMAD 等<sup>[47]</sup>首次在伊朗发现携带 VIM-2 基因的碳青霉烯类耐药的 hvKP K1-ST23 型,英国某医院首次发现携带 NDM 基因的 K1-ST23 hvKP<sup>[48]</sup>。WEI 等<sup>[49]</sup>从烧伤患者体内分离出同时携带 NDM-1 基因和 KPC-2 基因的 hvKP 菌株。

随着 hvKP 菌株耐药性的不断增强,尤其是对碳青霉烯药物的耐药,使黏菌素成为 hvKP 抗感染治疗的最后一道防线<sup>[50-51]</sup>。但随着黏菌素临床使用的增加,也出现了对其耐药的菌株。GU 等<sup>[52]</sup>研究发现了携带黏菌素耐药基因 mcr-1 的 hvKP 菌株。HUANG 等<sup>[53]</sup>分离出了一株对多黏菌素和替加环素均耐药的 hvKP,其 MLST 分型为 ST11 型,并且在动物体内毒力试验显示出高毒力。

#### 4 小 结

hvKP 的毒力高于普通型肺炎克雷伯菌等临床常见细菌,加之其分离率的增高和耐药性的增强,已成为威胁人类健康的一大杀手。目前临床对于 hvKP 检测方法有限,早期、灵敏的检测技术有待研发。虽然已经发现了荚膜、菌毛、摄铁系统、脂多糖等 hvKP 毒力相关因子,但还有许多具体的致病机制和耐药机制尚不清楚,需要进一步地去进行研究。对于耐药的 hvKP,更应该提高警惕,做好感染预防和控制,防止多重耐药菌的产生和耐药菌的院内播散。

#### 参考文献

- [1] BUBECK S S, CANTWELL A M, DUBE P H. Delayed inflammatory response to primary pneumonic plague occurs in both outbred and inbred mice[J]. Infect Immun, 2007, 75(2): 697-705.
- [2] YE M, TU J, JIANG J, et al. Clinical and genomic analysis of liver abscess-causing *Klebsiella pneumoniae* identifies new liver abscess-associated virulence genes[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2016, 6: 165.
- [3] 舒玲斌, 孙巧玲, 胡洁, 等. 中性粒细胞杀菌活性试验检测高毒力肺炎克雷伯菌毒力的研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2017, 37(11): 856-861.
- [4] MARTIN R M, BACHMAN M A. Colonization, infec-

- tion, and the accessory genome of *Klebsiella pneumoniae* [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2018, 8: 4.
- [5] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(3): 241-251.
- [6] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 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.
- [7] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2019 年 CHINET 三级医院细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(3): 233-243.
- [8] 刘义思, 高燕. 高毒力肺炎克雷伯菌肝脓肿临床研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(1): 95-101.
- [9] 田李均, 王晓丽, 肖淑珍, 等. 医院内高黏液性肺炎克雷伯菌的流行分布、毒力基因及临床特征分析[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2017, 37(1): 43-48.
- [10] CASANOVA C, LORENTE J A, CARRILLO F, et al. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess associated with septic endophthalmitis[J]. Arch Intern Med, 1989, 149(6): 1467.
- [11] MOORE R, O'SHEA D, GEOGHEGAN T, et al. Community-acquired *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: an emerging infection in Ireland and Europe[J]. Infection, 2013, 41(3): 681-686.
- [12] FIERER J, WALLS L, CHU P. Recurring *Klebsiella pneumoniae* pyogenic liver abscesses in a resident of San Diego, California, due to a K1 strain carrying the virulence plasmid[J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(12): 4371-4373.
- [13] MCCABE R, LAMBERT L, FRAZEE B. Invasive *Klebsiella pneumoniae* infections, California, USA[J]. Emerg Infect Dis, 2010, 16(9): 1490-1491.
- [14] NADASY K A, DOMIATI-SAAD R, TRIBBLE M A. Invasive *Klebsiella pneumoniae* syndrome in North America[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(3): 25-28.
- [15] ANSTEY J R, FAZIO T N, GORDON D L, et al. Community-acquired *Klebsiella pneumoniae* liver abscesses—an “emerging disease” in Australia[J]. Med J Aust, 2010, 193(9): 543-545.
- [16] LIU Y M, LI B B, ZHANG Y Y, et al. Clinical and molecular characteristics of emerging hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in mainland China[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(9): 5379-5385.
- [17] SIU L K, FUNG C P, CHANG F Y, et al. 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]. J Clin Microbiol, 2011, 49(11): 3761-3765.
- [18] SIU L K, YE H K M, LIN J C, et al. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: a new invasive syndrome[J]. Lancet Infect Dis, 2012, 12(11): 881-887.
- [19] 谢斌云, 刘媛, 张伟. 产 ESBLs 高毒力肺炎克雷伯菌研究进展[J]. 江西医药, 2018, 53(12): 1499-1502.



- [20] YE H K M, LIN J C, YIN F Y, et al. 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]. J Infect Dis, 2010, 201(8): 1259-1267.
- [21] HENTZIEN M, ROSMAN J, DECRE D, et al. Seven hypervirulent ST380 *Klebsiella pneumoniae* septic localizations[J]. Med Mal Infect, 2017, 47(2): 171-173.
- [22] 李星宇, 申川, 王亚东, 等. 高毒力肺炎克雷伯菌肝脓肿的诊治进展[J]. 中华传染病杂志, 2021, 39(2): 116-120.
- [23] 丰雯诗, 王逸群, 陈旭岩. 肺炎克雷伯菌毒力影响因素和耐药机制研究进展[J]. 北京医学, 2019, 41(7): 588-591.
- [24] LIU C, GUO J. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hypermucoviscous and aerobactin positive) infection over 6 years in the elderly in China: antimicrobial resistance patterns, molecular epidemiology and risk factor [J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2019, 18(1): 4.
- [25] 管红艳, 刘瑛. 引起肝脓肿的肺炎克雷伯菌毒力因子研究进展[J]. 检验医学, 2018, 33(9): 839-843.
- [26] FANG C T, SHIH Y J, CHEONG C M, et al. Rapid and accurate determination of lipopolysaccharide O-antigen types in *Klebsiella pneumoniae* with a novel PCR-based O-genotyping Method[J]. J Clin Microbiol, 2016, 54(3): 666-675.
- [27] 陈杨, 刘嘉琳, 瞿洪平. 铁载体对肺炎克雷伯菌毒力增强的机制研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(6): 804-807.
- [28] 张杰, 喻华. 四川省人民医院肝脓肿患者血培养分离肺炎克雷伯杆菌铁系统基因携带情况的分析[J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(8): 907-909.
- [29] BAILEY D C, ALEXANDER E, RICE M R, et al. Structural and functional delineation of aerobactin biosynthesis in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* [J]. J Biol Chem, 2018, 293(20): 7841-7852.
- [30] LAM M M C, WICK R R, WYRES K L, et al. Genetic diversity, mobilisation and spread of the yersiniabactin-encoding mobile element ICEKp in *Klebsiella pneumoniae* populations[J]. Microb Genom, 2018, 4(9): e000196.
- [31] LIN C T, LIN T H, WU C C, et al. CRP-cyclic AMP regulates the expression of type 3 fimbriae via cyclic di-GMP in *Klebsiella pneumoniae* [J]. PLoS One, 2016, 11(9): e0162884.
- [32] 康燕菲, 田平芳, 谭天伟. 肺炎克雷伯氏菌毒力因子的研究进展[J]. 微生物学报, 2015, 55(10): 1245-1252.
- [33] LIN T H, CHEN Y, KUO J T, et al. Phosphorylated OmpR is required for type 3 fimbriae expression in *Klebsiella pneumoniae* under hypertonic conditions[J]. Front Microbiol, 2018, 9: 2405.
- [34] SHON A S, BAJWA R P, RUSSO T A. Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous breed[J]. Virulence, 2013, 4(2): 107-118.
- [35] ZHANG Y, ZHAO C, WANG Q, et al. High prevalence of hyper-virulent *Klebsiella pneumoniae* infection in China: geographic distribution, clinical characteristics, and antimicrobial resistance [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(10): 6115-6120.
- [36] YAO B, XIAO X, WANG F, et al. Clinical and molecular characteristics of multi-clone carbapenem-resistant hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae* isolates in a tertiary hospital in Beijing[J]. China Int J Infect Dis, 2015, 37: 107-112.
- [37] 魏丹丹, 刘洋, 万腊根, 等. 高毒力肺炎克雷伯菌新型变种感染病例分析及耐药机制研究[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(6): 392-396.
- [38] 王华, 王俊瑞, 郑文琪. 高毒力肺炎克雷伯菌致病及耐药分子机制研究进展[J]. 微生物学通报, 2021, 48(1): 288-294.
- [39] FENG Y, LU Y, YAO Z H, et al. Carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* of sequence type 36 [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(7): e02644-17.
- [40] DONG N, YANG XM, ZHANG R, et al. Tracking microevolution events among ST11 carbapenemase-producing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* outbreak strains[J]. Emerg Microbes Infect, 2018, 7(1): 146.
- [41] LI M, LI D X, YANG C Y, et al. Analysis of drug resistance genes and drug resistance of highly virulent *Klebsiella pneumoniae* [J]. Occupation and Health, 2019, 35(9): 1180-1183.
- [42] CHEW K L, LIN R T P, TEO J W P. *Klebsiella pneumoniae* in Singapore: hypervirulent infections and the carbapenemase threat[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 515.
- [43] TURTON J F, PAYNE Z, COWARD A, et al. Virulence genes in isolates of *Klebsiella pneumoniae* from the UK during 2016, including among carbapenemase gene-positive hypervirulent K1-ST23 and non-hypervirulent types ST147, ST15 and ST383 [J]. J Med Microbiol, 2018, 67(1): 118-128.
- [44] ZHANG R, LIN D, CHAN E W, et al. Emergence of carbapenem-resistant serotype K1 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strains in China[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 60(1): 709-711.
- [45] GU D, DONG N, ZHENG Z, et al. A fatal outbreak of ST11 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(1): 37-46.
- [46] LEE C R, LEE J H, PARK K S, et al. Global dissemination of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, genetic context, treatment options, and detection methods[J]. Front Microbiol, 2016, 7: 895.
- [47] MOHAMMAD ALI TABRIZI A, BADMASTI F, SHAHCHERAGHI F, et al. Outbreak of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* harbouring blaVIM-2 among mechanically-ventilated drug-poisoning patients with high mortality rate in Iran[J]. J Glob Antimicrob Re-

sist, 2018, 15: 93-98.

[48] ROULSTON K J, BHARUCHA T, TURTON J F, et al. A case of NDM-carbapenemase-producing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* sequence type 23 from the UK [J]. JMM Case Rep, 2018, 5(9): e005130.

[49] WEI D D, WAN L G, LIU Y. Draft genome sequence of an NDM-1- and KPC-2-coproducing hypervirulent carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strain isolated from burn wound infections[J]. Genome Announc, 2018, 6(13): e00192-18.

[50] LEE C R, LEE J H, PARK K S, et al. Global dissemination of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, genetic context, treatment options, and detection methods[J]. Front Microbiol, 2016, 7: 895.

[51] OLIVA A, SCORZOLINI L, CASTALDI D, et al. Double carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strain isolated from a patient with pneumonia [J]. J Infect, 2017, 74(1): 103-106.

[52] GU D X, HUANG Y L, MA J H, et al. Detection of colistin resistance gene *mcr-1* in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates from an infant with diarrhea in China[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(8): 5099-5100.

[53] HUANG Y H, CHOU S H, LIANG S W, et al. Emergence of an XDR and carbapenemase-producing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strain in Taiwan[J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(8): 2039-2046.

(收稿日期: 2021-09-12 修回日期: 2022-01-11)

• 综 述 •

## 高通量测序用于结核病诊断的研究进展

王 玺 综述, 兰 箭<sup>△</sup> 审校  
重庆医科大学附属第二医院呼吸与危重症医学科, 重庆 400000

**摘 要:** 结核病是一类常见的感染性疾病, 它具有传染性、隐匿性和慢性化的特点, 早期诊断有利于阻断结核病传播, 并减少耐药结核发生率。目前应用于临床的结核病检测方法在早期诊断方面有明显的局限性。高通量测序又称为二代测序或下一代测序(NGS), 作为新兴的基因测序方法, 有望提高结核病早期诊断率。NGS 不仅能快速检出结核分枝杆菌复合群, 也能进行耐药结核菌的分子分型, 这有助于制订有效的抗结核治疗方案。由于缺少大规模临床研究和统一标准, 高通量测序作为结核病的检测方法还需要进一步评估和规范。

**关键词:** 高通量测序; 结核病; 结核分枝杆菌; 耐药结核; 早期诊断

**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2022. 07. 022      **中图法分类号:** R446. 5

**文章编号:** 1673-4130(2022)07-0868-06      **文献标志码:** A

### Research progress of high-throughput sequencing in the diagnosis of tuberculosis WANG Xi, LAN Jian<sup>△</sup>

Department of Respiratory and Critical Medicine, the Second Affiliated Hospital of  
Chongqing Medical University, Chongqing 400000, China

**Abstract:** Tuberculosis is a kind of common infectious disease, which has the characteristics of infectivity, concealment and chronicity. Early diagnosis is very important to block the transmission of tuberculosis and reduce drug-resistant tuberculosis. However, the current detection methods are not ideal for the early diagnosis of tuberculosis. High-throughput sequencing, also known as second-generation sequencing or next-generation sequencing(NGS), as a new method of gene sequencing, is expected to improve the rate of early diagnosis of tuberculosis. It can not only quickly detect *Mycobacterium tuberculosis* complex, but also carry out molecular typing of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*, which is helpful to develop an effective anti-tuberculosis treatment plan. Due to the lack of large-scale clinical studies and unified standards, high-throughput sequencing as a detection method for tuberculosis needs to be further evaluated and standardized.

**Key words:** high-throughput sequencing; tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; drug-resistant tuberculosis; early diagnosis

结核病是结核分枝杆菌感染所致的疾病, 人型结核菌为人类主要致病型。结核分枝杆菌可以感染机

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: lanjian69@sina. com。

本文引用格式: 王玺, 兰箭. 高通量测序用于结核病诊断的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(7): 868-872.