

• 综 述 •

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*

董秀涛¹, 崔晓笛², 石晓红¹综述, 郝明巨^{1△}审校

1. 山东第一医科大学第一附属医院/山东省千佛山医院检验科/山东省医药卫生临床检验诊断学重点实验室, 山东济南 250014; 2. 济宁医学院临床医学院, 山东济宁 272067

摘 要:高毒力肺炎克雷伯菌(hvKp)能够引起健康个体的社区获得性感染,比经典的肺炎克雷伯菌更具毒性。hvKp 在亚洲首次被发现,是化脓性肝脓肿的主要原因。除肝脓肿外,hvKp 与肺炎克雷伯菌的不同之处在于其具有很强的转移能力,包括肺、眼和中枢神经系统。由于导致高毒力的遗传决定因素通常在毒力质粒及染色体移动遗传元件上,该文对其与毒力相关的微生物学特征与毒力因子的研究进展进行综述,以期高毒力肺炎克雷伯菌的早期识别、感染控制和新型治疗药物的研发提供线索。

关键词:高毒力; 肺炎克雷伯菌; 微生物学特征; 毒力因子
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.11.021 **中图法分类号:**R372
文章编号:1673-4130(2023)11-1382-06 **文献标志码:**A

Advances in microbiological characteristics and virulence factors of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae**

DONG Xiutao¹, CUI Xiaodi², SHI Xiaohong¹, HAO Mingju^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University/
Shandong Provincial Qianfoshan Hospital/Shandong Medicine and Health Key Laboratory of
Laboratory Medicine, Jinan, Shandong 250014, China; 2. School of Clinical Medicine, Jining
Medical University, Jinan, Shandong 272067, China

Abstract: Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hvKp) can cause community-acquired infections in healthy individuals and is more virulent than classical *Klebsiella pneumoniae*. hvKp was first identified in Asia and is the leading cause of pyogenic liver abscess. Apart from liver abscesses, hvKp differs from *Klebsiella pneumoniae* in its strong metastatic capacity, including to the lung, eye, and central nervous system. The genetic determinants of hypervirulence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* are usually located in the virulence plasmid and chromosomal mobile genetic elements. This review summarizes the research progress of virulent-related microbiological characteristics and virulence factors, in order to provide clues for the early identification, infection control and development of new therapeutic drugs for hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*.

Key words: hypervirulence; *Klebsiella pneumoniae*; microbiological characteristics; virulence factors

肺炎克雷伯菌是一种机会性致病的病原体,能够引起多种感染,如引起免疫力低下患者的肺炎,尿路感染和菌血症等^[1]。肺炎克雷伯菌有 3 个亚种,具有同源 DNA 但生化反应不同,包括肺炎亚种、臭鼻亚种和硬鼻结亚种。在过去的几十年中,高毒力肺炎克雷伯菌(hvKp)已成为一种重要的病原体,能够引起社区获得性感染和医源性感染^[2]。在亚洲, hvKp 最初被认为是化脓性肝脓肿的病因^[3]。肺炎克雷伯菌中 hvKp 的检出率存在地区差异,在 hvKp 流行地区,检

出率在 12%~45%^[4]。近年来,随着抗菌药物的广泛使用,这些菌株已呈现出对多种抗菌药物耐药的现象。本文主要讨论 hvKp 血清型及基因分型,与侵袭性相关的微生物学特征,主要毒力因子及相关的分子基础。

1 hvKp 血清型及基因分型

1.1 hvKp 的血清型 hvKp 通常具有典型的荚膜表型。荚膜是由肺炎克雷伯菌合成的一种多糖成分,可作为细菌外部的保护层,抑制宿主补体介导的炎症反

* 基金项目:山东省自然科学基金项目(ZR2021MH078);济南市临床医学科技创新计划(202134040)。

△ 通信作者, E-mail: haomingju@163.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230525.1651.010.html\(2023-05-29\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230525.1651.010.html(2023-05-29))

应^[5]。荚膜多糖的核酸序列为荚膜分型的分子基础,不同的多糖变异体等位基因(*wzi*)编码不同的荚膜抗原,可根据血清学对其进行分类。当前,*wzi* 基因的测序较血清学分型的方法更为常用,已通过该方法鉴定出至少 134 种荚膜基因座^[6]。hvKp 最常见的 *wzi* 基因座是荚膜 1 型,其次是荚膜 2、5、57 型^[7]。通常认为, hvKp 的荚膜可防止宿主的吞噬作用从而增加 hvKp 的毒性。其机制是巨噬细胞凝集素受体识别病原体表面重复的甘露糖或鼠李糖以诱导吞噬作用,但荚膜 1、2、5、57 型的 hvKp 菌株缺少这些糖分子,因此有助于其逃避凝集性介导的吞噬作用^[8]。另有研究发现,荚膜 1 型抵抗嗜中性粒细胞的杀灭作用更强,这可进一步加剧其致病风险^[9]。

1.2 hvKp 的序列类型(ST) 大多数 hvKp 菌株克隆群分布较为局限,CG23 是最主要的克隆群,包括许多 ST,如 ST23、ST26、ST57 和 ST1633 等^[10]。其中,ST23 菌株是引起肝脓肿的主要分型^[11-12]。CG23 与荚膜 1 型和多种毒力因子密切相关,包括大肠杆菌毒素、微菌素 E492、铁载体捕获系统(气杆菌素、耶尔森杆菌素和沙门菌素)等^[13]。尽管 ST23 是 hvKp 分离株中的主要 ST,但最近在许多地区也发现了引起感染的其他 ST^[14]。因此,荚膜 1 型 ST23 hvKp 菌株虽然在最开始被发现时占主导地位,但其分离率正在呈下降趋势,在全球范围内有许多不同的荚膜类型也同样属于 hvKp 菌株。

2 hvKp 与侵袭性相关的微生物学特征

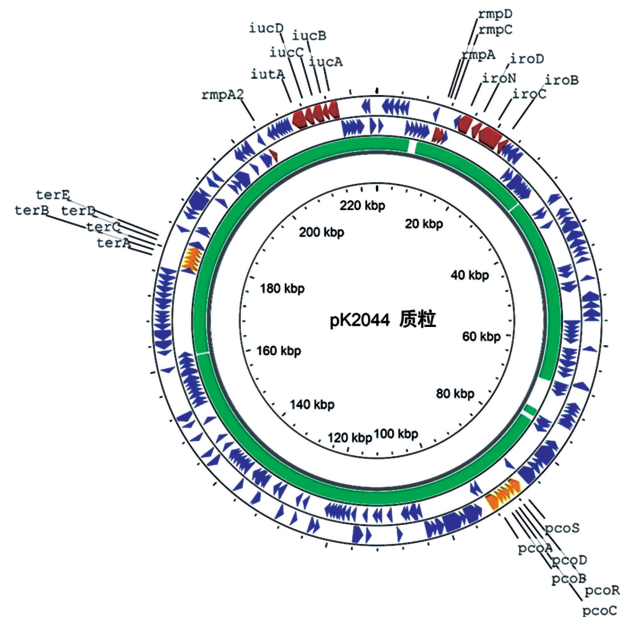
2.1 hvKp 的高黏液表型 hvKp 的临床侵袭性常与其黏液性特征有关。hvKp 的主要特征是在琼脂平板上呈现出高黏液表型,属于高黏液性肺炎克雷伯菌,表现为拉丝实验阳性,即用接菌环粘取菌落可拉伸至少 5 mm;因此,可以通过拉丝实验对 hvKp 进行初步识别^[15]。通常认为, hvKp 的高黏液表型与胞外荚膜产量过多有关;具有高黏液表型或荚膜多糖产生过多的菌株,对补体介导的血清杀伤抵抗能力明显增强^[15]。hvKp 胞外多糖网由染色体上的荚膜多糖基因簇(*cps*)编码,受毒性质粒携带的某些基因[包括黏液表型调节基因(*rmp*)A、*rmpA2* 和黏液相关基因 A (*magA*)等]^[16]正向调节。

2.2 hvKp 在肠道内定植是引起人群流行和感染的重要因素 hvKp 是肠道微生物组的成员,这可能有助于其在社区和医院中的传播。在哺乳动物中,肺炎克雷伯菌为肠道的常见定植菌。另外,在人体黏膜表面、污水污染的水源和医院的表面物体中也常常分离到该菌^[17]。患者肠道定植的肺炎克雷伯菌往往是引起人类感染的主要来源^[18]。研究发现,在住院患者中,肺炎克雷伯菌的肠道定植率在 19%~38%^[19]。

引起 hvKp 在肠道内定植的环境来源尚不清楚,在 hvKp 高流行地区, hvKp 进入肠道定植后,通过粪-口途径传播可能是引起社区传播的一种重要途径。有研究发现,胃肠道定植与肝脓肿之间存在很强的相关性^[20]。在韩国,5%的健康成年人中携带 hvKp^[20],在接受调查的近千名亚洲地区的华人成年人中,这一比例为 6%^[21]。这些研究结果提示,肺炎克雷伯菌感染很可能源于肠道内定植。此外,使用小鼠肠道定植模型,已经确定了 hvKp 在肠道内定植相关所需的基因,这表明 hvKp 可能使用特定的毒力决定因素进入肝脏^[22]。总之, hvKp 易于在肠道内定植的特性促进了其在人群之间的传播,并可能在疾病期间从肠道扩散到其他器官引起播散性感染。

3 hvKp 的毒力因子

3.1 hvKp 中的毒性质粒 hvKp 的高毒性通常由其所携带的高毒力质粒介导,质粒编码的铁载体系统和黏液表型相关基因是 hvKp 菌株的关键毒力因子^[2]。当前,由 NTUH2044 携带的 pK2044^[23] 和 CG43 携带的 pLVPK^[24] 是研究最为深入的 hvKp 毒力质粒,大小约为 220 kb,二者的基因序列高度相似(图 1)。毒性质粒中携带多种毒性基因和重金属抗性基因座,包括黏液样调节基因 *rmpA*、*rmpA2*、*rmpD*,铁捕获基因 (*iut*、*iro*),介导对金属砷、铜等抗性的 *ter* 和 *pco* 耐药基因(图 1)。尽管如此,在这些毒力质粒编码的基因中,大约 2/3 的基因功能仍然未知。



注:质粒中携带的毒性基因(*rmp*、*iuc*、*iro*)、重金属抗性基因(*pco*、*ter*)及与 pLVPK 质粒 Blast 比对结果见图中标注。

图 1 pK2044 毒性质粒示意图

rmp 基因:质粒编码的 *rmpA* 和 *rmpA2* 可调控位于细菌染色体上的荚膜基因 *cps* 表达,以增加荚膜外多糖的合成和产生高黏液表型^[2]。*rmpA* 基因见于

90% 有高黏液表型的分离株,然而,无高黏液表型的分离株中也有 22% 菌株同样携带 *rmpA* 基因,但在这些 *rmpA* 阳性分离株中,*rmpA* 基因多存在突变(插入或缺失)而失去活性,这可能是导致其不出现黏液表型和低毒力的原因之一^[25]。虽然有研究支持 *hvKp* 的高黏液表型与胞外荚膜产量过多有关,但也有研究认为荚膜产量与黏液表型分属不同的生物学特征,并无相关性,比如在毒力质粒中存在一种 *cps* 调节基因 *rmpC*,当敲除后导致 *cps* 表达明显降低,但是细菌依然呈现出高黏液状态^[25]。研究者继而发现了一种新的调节基因 *rmpD* 与黏液表型密切相关,但其并不影响 *cps* 的表达^[26]。因此,对于不同的 *hvKp* 菌株,其黏液性表型的机制可能并不相同,这有待于进一步的研究。

铁捕获相关毒力因子:铁是许多细菌和人类的细胞所需的重要元素,铁的捕获是 *hvKp* 形成毒力的关键组成部分。铁的可利用性通常受到机体多种蛋白质的限制,在感染过程中,这些蛋白质能够限制细菌对铁の利用,这一过程称为营养免疫^[27],如宿主免疫蛋白 lipocalin-2 可以结合细菌产生的肠杆菌素并阻止其返回细胞,从而阻止细菌对铁的吸收^[28]。然而,*hvKp* 能够通过编码高亲和力的铁捕获系统,抵消宿主的营养免疫过程。例如,*hvKp* 编码的 *ybt*、*iuc* 和 *iro* 铁捕获系统对 lipocalin-2 具有抗性,能够克服 lipocalin-2 营养免疫的限制^[29-30],而且 *iro* 和 *iuc* 基因座的共存趋势很强,对 *hvKp* 在体内生存和致病性发挥重要作用^[31]。除了毒性质粒中编码的铁载体之外,*hvKp* 染色体上含有编码肠杆菌素和耶尔森菌素铁载体系统,可进一步增强细菌对铁的摄取能力。以上铁载体系统中,气杆菌素 *iuc* 对于 *hvKp* 获取铁最为重要,也是关键的毒力因子,因此,它已被用作抗 *hvKp* 毒素治疗的靶标之一^[32]。

3.2 整合和共轭元件(ICEs) 除毒力质粒外,*hvKp* 菌株还通过染色体中的 ICEs 移动遗传元件获得了其他毒力基因。ICEs 在 *hvKp* 谱系中极为流行,存在于近 90% 的 CG23^[33] 和接近 75% 的 *hvKp* 菌株中^[34]。*hvKp* 中共有 14 种不同类型的 ICEs,ICEKp1 在 ST23 型 NTUH-K2044 菌株中首先被发现。然而在其他的 ST23 型 *hvKp* 菌株中,ICEKp10 是最为多见的一种 ICEs 类型^[13]。含有编码铁载体耶尔森菌素的基因是肺炎克雷伯菌和 *hvKp* 菌株中大多数 ICEs 的共同特征^[33]。除耶尔森菌素基因外,一些 ICEs 还携带其他毒力基因,如 ICEKp1 含有编码 *rmpA* 和铁载体沙门菌素的基因,而 ICEKp10 含有编码大肠杆菌合成的基因^[35]。

3.3 magA *magA* 基因编码一种相对分子质量为

43×10^3 的外膜蛋白,与荚膜 1 型血清型密切相关。该基因位于荚膜 1 型血清型 *cps* 基因簇的特异性操纵子内^[35],从而使细菌具有荚膜 1 型血清型^[36]。*magA* 与荚膜 1 型血清型的 *hvKp* 的毒性也密切相关,一项采用转座子诱变技术识别候选毒力基因的研究显示,*magA* 阳性菌株有黏液性胞外多糖网,具有抗吞噬作用,能够引起小鼠动物模型的肝脓肿和脑膜炎,而 *magA* 阴性突变株缺乏胞外多糖网,易被吞噬,没有毒性^[37]。对 *magA* 基因侧翼区进一步测序发现,*magA* 基因是 *cps* 操纵子中聚合酶 *wzy* 基因位点的等位基因,因为 *magA* 为荚膜 1 型抗原特异性聚合酶,所以有人提出将 *magA* 重命名为 *wzyKpK1*,即荚膜 1 型血清型肺炎克雷伯菌特异性荚膜聚合酶^[38]。其他血清型(荚膜 2、5、20、54、57 型)及新的荚膜 N1 型在 *wzy* 基因位点有不同的等位基因,它们编码不同血清型的 *cps* 基因簇特异性荚膜聚合酶^[39]。

3.4 大肠菌素 *hvKp* 的另一个重要的分子特征是合成大肠菌素的能力。大肠菌素是通过非核糖体肽合成酶、聚酮化合物合酶和其他酶(*pks* 基因)进行催化,作为次级代谢的一部分而合成^[40]。相对于肺炎克雷伯菌分离株,*pks* 基因座在 *hvKp* 中过度表达,在大多数荚膜 1 型分离株中,通常以染色体整合和结合元件编码^[41-42]。大肠菌素会破坏 DNA 并破坏宿主细胞周期,但对其中的确切机制尚不清楚。在一项肠道定植 *hvKp* 菌株的小鼠模型的研究中显示,抑制大肠菌素的合成能够降低 *hvKp* 菌株在体内的传播和转移能力^[43]。因此,大肠菌素是 *hvKp* 重要的毒力因子并有助于 *hvKp* 在肠道内的定植。

3.5 其他 *hvKp* 毒力因子 **脂多糖:**脂多糖由脂质 A、核心寡糖和 O 抗原组成,也即革兰阴性菌的内毒素。肺炎克雷伯菌脂多糖 O 侧链可阻碍补体 C1q 或 C3b 结合细菌胞膜,从而保护细菌免于补体介导的膜损伤和细胞死亡^[44]。O1 抗原是经典的肺炎克雷伯菌最常见的亚型,其缺失能够明显抑制细菌毒力。而荚膜 1 型 *hvKp* 菌株中的 O1 抗原通常被荚膜所掩盖,其抑制补体激活的途径通常与厚的荚膜有关。肺炎克雷伯菌属脂多糖还可能通过其他机制提高毒力,包括触发细胞因子的大量分泌而导致脓毒综合征或脓毒性休克而增加肺部感染的致死性^[45]。

菌毛:肺炎克雷伯菌能够表达 1 型和 3 型菌毛。1 型菌毛是所有肠杆菌科细菌产生的杂多聚甘露糖结合纤维,介导对多种类型上皮细胞(如膀胱上皮细胞)的黏附。3 型菌毛中的黏附蛋白(MrkD 黏附素)能够促进肺炎克雷伯菌附着于宿主细胞(如泌尿生殖道、呼吸道和肠道细胞)、塑料和细胞外基质表面,从而促进在人体腔道内,以及体内留置管(如静脉导管和导

尿管)表面的定植^[46-47]。表 1 中总结了 hvKp 主要毒力因子及致病性机制。

表 1 hvKp 含有的主要毒力因子

分类	名称	作用
pLVPK 毒性质粒相关毒力因子	rmpA ^a 、rmpA2 ^a	调控染色体上的荚膜基因 cps 表达,以增加荚膜外多糖的合成和产生高黏液表型
	rmpC	激活 cps 表达
	rmpD	与 hvKp 的高黏液表型有关
	气杆菌素(iuc ^a)、salmochelin(iro ^a)	通过编码高亲和力的铁捕获系统,以抵消宿主的营养免疫过程
染色体中的铁载体系统	肠杆菌素(Ent)、耶尔森菌素(Ybt)	辅助细菌摄取铁离子
整合和(ICEs)	大肠菌素	破坏宿主 DNA 和细胞周期
	rmpA、铁载体沙门菌素、大肠菌素	同上
黏液相关基因 A	magA	在细菌胞外形成黏液性胞外多糖网,具有抗吞噬作用
其他 hvKp 毒力因子	脂多糖	阻碍补体 C1q 或 C3b 结合细菌细胞膜,从而保护细菌免于随后补体介导的膜损伤和细胞死亡;作为内毒素,触发细胞因子途径导致脓毒综合征和脓毒性休克
	菌毛	介导对多种类型上皮细胞(如膀胱上皮细胞)的黏附

注:^a 为 hvKp 常用的高毒力诊断标记。

4 hvKp 的耐药性趋势

随着抗菌药物的广泛使用,hvKp 已从最初的对多数抗菌药物敏感呈现出耐药率增长的趋势,出现了越来越多的耐碳青霉烯类 hvKp(CR-hvKp),其引起的感染给临床治疗带来很大困难^[46-47]。有报道了一种 CR-hvKp 引起的呼吸机相关性肺炎的致命性暴发^[48]。国内一项多中心研究显示,CR-hvKp 的检出率呈逐年升高的趋势,在产 KPC-2 的 ST11 型肺炎克雷伯菌株中尤为明显^[49]。笔者最近的一项关于 CR-hvKp 的多中心研究分析表明,几乎所有分离株均携带高毒力质粒和 bla_{KPC-2} 耐药基因^[50]。除了 bla_{KPC-2} 基因,携带 bla_{NDM} 和 bla_{OXA48} 型耐药基因的 hvKp 相继被发现^[51-53]。不仅如此,对多黏菌素耐药^[54]和替甲环素不敏感的 CR-hvKp^[55],甚至同时对多黏菌素、替甲环素和碳青霉烯类耐药的“超级 hvKp”^[56]相继在中国被报道。因此,在细菌耐药现象日益严重的背景下,如何应对 hvKp 带来的挑战,已成为一项十分紧急的公共卫生问题。

5 小 结

继在亚洲的早期报道之后,hvKp 已开始在全球范围内广泛传播,为了在临床中快速鉴定 hvKp,需要基于细菌血清型、ST 分型、毒力基因检测等多种诊断方法。hvKp 中毒性质粒、ICEs 及染色体中含有 rmpA、rmpA2、铁载体(iro、iuc)等是 hvKp 的关键毒力因子,对于 hvKp 的高致病性发挥重要作用,也常用作 hvKp 毒力鉴定标记。rmpA 基因是荚膜外多糖合成的正性调节因子,可以通过促进 cps 高表达诱导荚膜形成从而形成高毒力,但某些 hvKp 菌株黏液表型与

cps 高表达无关。另外,多药耐药性的 hvKp 菌株尤其是 CR-hvKp 的出现须引起足够重视,亟须寻求新的策略来应对这种高毒力与高耐药性的 CR-hvKp 引起的感染,临床上必须快速有效地对 hvKp 进行鉴定,从而为临床诊疗提供依据。

参考文献

[1] WYRES K L,LAM M M C,HOLT K E. Population genomics of Klebsiella pneumoniae[J]. Nat Rev Microbiol, 2020,18(6):344-359.

[2] RUSSO T A,MARR C M. Hypervirulent Klebsiella pneumoniae[J]. Clin Microbiol Rev, 2019, 32 (3): e00001-e000019.

[3] FAZILI T,SHARNGOE C,ENDY T,et al. Klebsiella pneumoniae liver abscess:an emerging disease[J]. Am J Med Sci,2016,351(3):297-304.

[4] LIU Z,GU Y,LI X,et al. Identification and characterization of NDM-1-producing Hypervirulent (Hyper-mucoviscous) Klebsiella pneumoniae in China[J]. Ann Lab Med, 2019,39(2):167-175.

[5] 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.

[6] WYRES K L,WICK R R,GORRIE C,et al. Identification of Klebsiella capsule synthesis loci from whole genome data[J]. Microb Genom,2016,2(12):e000102.

[7] FOLLADOR R,HEINZ E,WYRES K L,et al. The diversity of Klebsiella pneumoniae surface polysaccharides[J]. Microb Genom,2016,2(8):e000073.

[8] PAN Y J,LIN T L,CHEN C T,et al. Genetic analysis of capsular polysaccharide synthesis gene clusters in 79 cap-

- sular types of *Klebsiella* spp[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:15573.
- [9] YANG Z Q, HUANG Y L, ZHOU H W, et al. Persistent carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a trojan horse[J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(1):22-23.
 - [10] BRISSE S, FEVRE C, PASSET V, et al. Virulent clones of *Klebsiella pneumoniae*: identification and evolutionary scenario based on genomic and phenotypic characterization[J]. *PLoS One*, 2009, 4(3):e4982.
 - [11] WU H, LI D, ZHOU H, et al. Bacteremia and other body site infection caused by hypervirulent and classic *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Microb Pathog*, 2017, 104:254-262.
 - [12] LEE I R, MOLTON J S, WYRES K L, et al. Differential host susceptibility and bacterial virulence factors driving *Klebsiella* liver abscess in an ethnically diverse population[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:29316.
 - [13] LAM M M C, WYRES K L, DUCHENE S, et al. Population genomics of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* clonal-group 23 reveals early emergence and rapid global dissemination[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):2703.
 - [14] ARENA F, SPANU T, DE ANGELIS L H, et al. First case of bacteremic liver abscess caused by an ST260-related (ST1861), hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* [J]. *J Infect*, 2016, 73(1):88-91.
 - [15] LI G, SHI J, ZHAO Y, et al. Identification of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* isolates using the string test in combination with *Galleria mellonella* infectivity [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2020, 39(9):1673-1679.
 - [16] LIU C, GUO J. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hyper-mucoviscous 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.
 - [17] ROCK C, THOM K A, MASNICK M, et al. Frequency of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing and non-KPC-producing *Klebsiella* species contamination of healthcare workers and the environment [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2014, 35(4):426-429.
 - [18] GORRIE C L, MIRCETA M, WICK R R, et al. Gastrointestinal carriage is a major reservoir of *Klebsiella pneumoniae* infection in intensive care patients[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(2):208-215.
 - [19] FUNG C P, LIN Y T, LIN J C, et al. *Klebsiella pneumoniae* in gastrointestinal tract and pyogenic liver abscess[J]. *Emerg Infect Dis*, 2012, 18(8):1322-1325.
 - [20] CHUNG D R, LEE H, PARK M H, et al. Fecal carriage of serotype K1 *Klebsiella pneumoniae* ST23 strains closely related to liver abscess isolates in Koreans living in Korea[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2012, 31(4):481-486.
 - [21] LIN Y T, SIU L K, LIN J C, et al. Seroepidemiology of *Klebsiella pneumoniae* colonizing the intestinal tract of healthy Chinese and overseas Chinese adults in Asian countries[J]. *BMC Microbiol*, 2012, 12:13.
 - [22] LIN Y T, CHENG Y H, CHUANG C, et al. Molecular and clinical characterization of multidrug-resistant and hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strains from liver abscess in Taiwan [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(5):e00174-20.
 - [23] DU F L, HUANG Q S, WEI D D, et al. Prevalence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* co-harboring blaKPC-carrying plasmid and pLVPK-like virulence plasmid in bloodstream infections [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10:556654.
 - [24] YANG X M, CHAN E W C, ZHANG R, et al. A conjugative plasmid that augments virulence in *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(12):2039-2043.
 - [25] YU W L, KO W C, CHENG K C, et al. Association between *rpmA* and *magA* genes and clinical syndromes caused by *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(10):1351-1358.
 - [26] WALKER K A, TREAT L P, SEPULVEDA V E, et al. The small protein *rpmD* drives hypermucoviscosity in *Klebsiella pneumoniae* [J]. *mBio*, 2020, 11(5):e01750-20.
 - [27] GOLONKA R, YEOH B S, VIJAY-KUMAR M. The iron tug-of-war between bacterial siderophores and innate immunity [J]. *J Innate Immun*, 2019, 11(3):249-262.
 - [28] DAI P, HU D. The making of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* [J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(12):e24743.
 - [29] 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):3574-3581.
 - [30] PALMER L D, SKAAR E P. Transition metals and virulence in bacteria [J]. *Annu Rev Genet*, 2016, 50:67-91.
 - [31] LAM M M C, WYRES K L, JUDD L M, et al. Tracking key virulence loci encoding aerobactin and salmochelin siderophore synthesis in *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Genome Med*, 2018, 10(1):77.
 - [32] RUSSO T A, GULICK A M. Aerobactin synthesis proteins as antivirulence targets in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* [J]. *ACS Infect Dis*, 2019, 5(7):1052-1054.
 - [33] 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.
 - [34] MARCOLETA A E, BERRIOS-PASTEN C, NUNEZ G, et al. *Klebsiella pneumoniae* asparagine tDNAs are integration hotspots for different genomic islands encoding microcin e492 production determinants and other putative

- virulence factors present in hypervirulent strains [J]. Front Microbiol, 2016, 7: 849.
- [35] 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.
- [36] ABI M, CHAITRA S, NABARRO L, et al. Hypervirulent, regulator of mucoid phenotype A positive *klebsiella pneumoniae* liver abscess [J]. J Glob Infect Dis, 2018, 10 (1): 30-31.
- [37] FANG C T, CHUANG Y P, SHUN C T, et al. A novel virulence gene in *Klebsiella pneumoniae* strains causing primary liver abscess and septic metastatic complications [J]. J Exp Med, 2004, 199(5): 697-705.
- [38] JOSEPH L, MERCIERCA T, FORESTIER C, et al. From *Klebsiella pneumoniae* colonization to dissemination: an overview of studies implementing murine models [J]. Microorganisms, 2021, 9(6): 1282.
- [39] HSU C R, LIN T L, CHEN Y C, et al. The role of *Klebsiella pneumoniae* *rmpA* in capsular polysaccharide synthesis and virulence revisited [J]. Microbiology (Reading), 2011, 157(12): 3446-3457.
- [40] FAIS T, DELMAS J, BARNICH N, et al. Colibactin; more than a new bacterial toxin [J]. Toxins (Basel), 2018, 10(4): 151.
- [41] LAI Y C, LIN A C, CHIANG M K, et al. Genotoxic *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan [J]. PLoS One, 2014, 9 (5): e96292.
- [42] CHEN Y T, LAI Y C, TAN M C, et al. Prevalence and characteristics of *pks* genotoxin gene cluster-positive clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates in Taiwan [J]. Sci Rep, 2017, 7: 43120.
- [43] LU M C, CHEN Y T, CHIANG M K, et al. Colibactin contributes to the hypervirulence of *pks*⁺ K1 CC23 *Klebsiella pneumoniae* in mouse meningitis infections [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 103.
- [44] ZHANG R Y, WU L S, ECKERT T, et al. Lysozyme's lectin-like characteristics facilitates its immune defense function [J]. Q Rev Biophys, 2017, 50: e9.
- [45] WOLFF N S, JACOBS M C, HAAK B W, et al. Vendor effects on murine gut microbiota and its influence on lipopolysaccharide-induced lung inflammation and Gram-negative pneumonia [J]. Intensive Care Med Exp, 2020, 8 (1): 47.
- [46] ZHU J, WANG T, CHEN L, et al. Virulence factors in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* [J]. Front Microbiol, 2021, 12: 642484.
- [47] VUOTTO C, LONGO F, PASCOLINI C, et al. Biofilm formation and antibiotic resistance in *Klebsiella pneumoniae* urinary strains [J]. J Appl Microbiol, 2017, 123 (4): 1003-1018.
- [48] GU D X, DONG N, ZHENG Z 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.
- [49] ZHANG Y W, JIN L Y, OUYANG P W, et al. Evolution of hypervirulence in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in China: a multicentre, molecular epidemiological analysis [J]. J Antimicrob Chemother, 2020, 75 (2): 327-336.
- [50] HAO M J, SHI X H, LV J N, et al. In vitro activity of apramycin against carbapenem-resistant and hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* isolates [J]. Front Microbiol, 2020, 11: 425.
- [51] SHEN Z, GAO Q Q, QIN J X, et al. Emergence of an NDM-5-producing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* sequence type 35 strain with chromosomal integration of an integrative and conjugative element, ICEKp1 [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 64(1): e01675-19.
- [52] SCALTRITI E, PICCINELLI G, CORBELLINI S, et al. Detection of a hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* co-producing NDM-5 and OXA-48 carbapenemases with sequence type 383, Brescia, Italy [J]. Int J Antimicrob Agents, 2020, 56(4): 106130.
- [53] BEYROUTHY R, DALMASSO G, BIRER A, et al. Carbapenem resistance conferred by OXA-48 in K2-ST86 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, France [J]. Emerging Infectious Diseases, 2020, 26(7): 1529-1533.
- [54] LU Y, FENG Y, MCNALLY A, et al. The occurrence of colistin-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in China [J]. Front Microbiol, 2018, 9: 2568.
- [55] ZHANG Y W, WANG X J, WANG Q, et al. Emergence of tigecycline nonsusceptible and IMP-4 carbapenemase-producing K2-ST65 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in China [J]. Microbiol Spectr, 2021, 9(2): e0130521.
- [56] CHEN J W, ZENG Y, ZHANG R, et al. In vivo emergence of colistin and tigecycline resistance in carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* during antibiotics treatment [J]. Front Microbiol, 2021, 12: 702956.

(收稿日期: 2022-09-19 修回日期: 2023-01-31)