

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20222397

· 论 著 ·

## 内膜转运蛋白编码基因 PEG-344 在肺炎克雷伯菌毒力鉴别中的应用

范沁榕<sup>1</sup>, 杨 笑<sup>1</sup>, 胡仁静<sup>1,2</sup>

(1. 南通大学附属无锡市第二人民医院检验科, 江苏 无锡 214002; 2. 青海省海东市平安区中医医院检验科, 青海 海东 810699)

**[摘要]** **目的** 评估新型标志物 PEG-344 在高毒力肺炎克雷伯菌以及经典肺炎克雷伯菌毒力鉴别中的应用价值。**方法** 收集 2020—2021 年某院血流感染患者血标本分离的肺炎克雷伯菌, 采用大蜡螟毒力试验结果作为金标准进行分组, 将菌株分为高毒力组和经典组; 进一步进行黏液丝试验、wzi 基因测序和毒力基因检测 ( $\rho rmpA$ 、 $\rho rmpA2$ 、PEG-1631、PEG-589、PEG-344)。**结果** 共收集肺炎克雷伯菌 36 株, 根据大蜡螟毒力试验结果将其分为高毒力组 16 株, 经典组 20 株; 高毒力组黏液丝阳性菌株占 87.50% (14 株), 经典组黏液丝阳性菌株占 15.00% (3 株); 毒力基因 PEG-344 检测的灵敏度、特异度高于经典的独立标志物  $\rho rmpA$ 、 $\rho rmpA2$ 。除 1 株经典组 wxwh3 (wzi-2) 菌株 PEG-344 阳性以外, 其余菌株 PEG-344 结果与毒力分组完全一致。**结论** 内膜转运蛋白编码基因 PEG-344 能更准确地鉴别高毒力菌株, 及时提醒临床合理用药, 为临床医生优化诊疗方案提供依据。

**[关键词]** 肺炎克雷伯菌; 毒力基因; PEG-344

**[中图分类号]** R378.99<sup>+</sup>6

## Application of PEG-344 gene encoding metabolite transporter in virulence identification of *Klebsiella pneumoniae*

FAN Qin-rong<sup>1</sup>, YANG Xiao<sup>1</sup>, HURen-jing<sup>1,2</sup> (1. Department of Laboratory Medicine, Wuxi Second People's Hospital Affiliated to Nantong University, Wuxi 214002, China; 2. Department of Laboratory Medicine, Ping'an District Hospital of Traditional Chinese Medicine of Haidong City of Qinghai Province, Haidong 810699, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the application value of a new biomarker PEG-344 in the identification of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (KP) and classical KP. **Methods** KP isolated from blood specimens of patients with bloodstream infection in a hospital from 2020 to 2021 were collected, virulence test results of *Galleria mellonella* was as the gold standard for grouping, strains were divided into hypervirulent group and classical group; string test, wzi gene sequencing and virulence gene detection ( $\rho rmpA$ ,  $\rho rmpA2$ , PEG-1631, PEG-589, PEG-344) were performed. **Results** A total of 36 KP strains were collected, according to *Galleria mellonella* virulence test results, KP strains were divided into hypervirulence group ( $n = 16$  strains) and classical group ( $n = 20$  strains); string test positive strains in hypervirulence group and classical group were 87.50% (14 strains) and 15.00% (3 strains) respectively; the sensitivity and specificity of detection of virulence gene PEG-344 were higher than those of classical independent biomarkers  $\rho rmpA$  and  $\rho rmpA2$ . Except one wxwh3 (wzi-2) strain in classical group was PEG-344 positive, results of other strains were completely consistent with the virulence grouping. **Conclusion** PEG-344 gene encoding metabolite transporter can more accurately identify hypervirulent strains, timely remind clinical rational drug use, and provide basis for clinicians to optimize diagnosis and treatment plan.

**[Key words]** *Klebsiella pneumoniae*; virulence gene; PEG-344

**[收稿日期]** 2022-01-04

**[基金项目]** 青海省卫生健康委指导性计划课题(2021-wjzdx-121); 无锡市卫健委青年项目(Q201901); 无锡市卫健委科技成果和适宜技术推广项目(T202134)

**[作者简介]** 范沁榕(1997-), 女(汉族), 江苏省无锡市人, 检验师, 主要从事临床微生物检验研究。

**[通信作者]** 胡仁静 E-mail: weiweihu112@163.com

高毒力肺炎克雷伯菌(hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, HvKP)是肺炎克雷伯菌的高毒力变种,可引起肺炎合并肝脓肿、脑膜炎和眼内炎,具有强侵袭性和预后差等特点<sup>[1]</sup>。HvKP 在世界范围内感染率呈持续上升趋势,及时高效地将临床分离的 HvKP 与经典低毒肺炎克雷伯菌(classical *Klebsiella pneumoniae*, cKp)进行鉴别诊断显得尤为重要,早期鉴别可降低 HvKP 造成的致残率及病死率,为临床感染控制和流行病学调研提供细菌学证据<sup>[2]</sup>。目前毒力筛查比较公认的金标准是小鼠毒力模型<sup>[3]</sup>,基层实验室很难进行检测。大蜡螟毒力模型因其可操作性强,准确性高,近年来得到广泛应用。快速毒力基因检测因时间短、可操作性强,临床应用越来越广泛,目前比较常用的毒力基因有  $\rho$ *rmpA*、 $\rho$ *rmpA2*、*iucA*、*iroN*、*fimH* 等<sup>[4]</sup>。PEG-344 位于质粒上,编码内膜转运蛋白,其产物是代谢物转运子超家族中的一种渗透酶。Bulger 等<sup>[5]</sup>对菌株 hvKP1(GenBank no. AOIZ00000000)通过体外腹腔积液、LB 培养基培养,小鼠感染模型等试验发现,PEG-344 是 hvKP1 造成小鼠肺部感染时不可或缺或毒力因素。2017 年后逐渐出现有关该标志物的报道,但是在血流感染标本鉴别方面研究较少。本研究评估 PEG-344 对无锡地区血流感染中肺炎克雷伯菌毒力预测的价值。

## 1 资料与方法

1.1 菌株来源 收集 2020 年 1 月—2021 年 12 月南通大学附属无锡市第二人民医院血流感染患者血标本中分离的肺炎克雷伯菌,采用法国梅里埃全自动快速微生物质谱检测系统(VITEK MS)进行鉴定。

1.2 黏液丝试验 用接种环轻柔蘸取哥伦比亚血琼脂平板上的单克隆菌落,若黏液丝长度 > 5 mm 时,判定为黏液丝试验阳性。

1.3 大蜡螟毒力检测试验<sup>[6]</sup> 采用大蜡螟毒力试验结果作为金标准进行分组,将菌株分为高毒力组和经典组。本试验选取重约 250 mg 的大蜡螟幼虫,幼虫购自天津惠裕德生物科技公司,试验前剔除活动力欠佳或有灰黑色斑点的虫体。倍比稀释配制菌液,设菌液浓度从高到底分别为  $10^7$ 、 $10^6$ 、 $10^5$ 、……、 $10^2$  CFU/mL 的 6 个试验组,第 7 组为注射磷酸盐缓冲液(PBS)对照组,第 8 组设置为空白对照组(对虫体不做任何处理)。使用 20.0  $\mu$ L 微量

注射器从幼虫右侧的第一腹节进行注射,将大蜡螟放置 37℃ 培养箱中进行孵育,每 24 h 观察幼虫存活量并记录,观察至 144 h,绘制生存曲线,计算 144 h 的 lgLD80,同一浓度需重复 3 次。试验结束后大蜡螟做灭菌无害化处理。

1.4 *wzi* 基因测序进行荚膜血清型检测<sup>[7]</sup> 采用水煮法提取菌株 DNA,PCR 反应采用 25  $\mu$ L 体系,包括上下游引物各 1.0  $\mu$ L, mix 12.5  $\mu$ L, 无 taq 酶水 8.5  $\mu$ L, DNA 模板 2  $\mu$ L。扩增产物进行测序,比对获得 *wzi* 对应的型。

1.5 毒力标志物的检测 本研究选用位于毒力质粒上的五种毒力基因  $\rho$ *rmpA*(荚膜黏液表型调节基因)、 $\rho$ *rmpA2*(荚膜黏液表型调节基因)、PEG-344(内膜转运蛋白编码基因)、PEG-1631(保守假定蛋白)、PEG-589(氨基葡萄糖内酯脱碳酶家族调节基因),具体引物序列见表 1。

表 1 毒力标志物的引物序列表

Table 1 Primer sequences of virulence biomarkers

基因名称	引物序列(5'~3')	扩增长度(bp)	退火温度(℃)
$\rho$ <i>rmpA</i>	F:ATGTGGCTTGACGTTTCGGGGG	160	56
	R:GCCGTGGATAATGGTTTACAATTCGGC		
$\rho$ <i>rmpA2</i>	F:GGATGTGGCTTGACATTTTCGGGGG	227	58
	R:TTCATGGATGCCCTCCCTCCTG		
PEG-344	F:CTTGAAACTATCCCTCCAGTC	508	58
	R:CCAGCGAAAGAATAACCCC		
PEG-589	F:TGAACCCCTGAAGGTCTATC	236	57
	R:GTGATGAATAAACTACTGCGCC		
PEG-1631	F:GGGATTTATCAACCGCTTTG	503	58
	R:TCTCCAGCATCATCGTCA		

1.6 统计学方法 应用 Graphpad 6.0 软件进行数据的处理与分析,并绘制生存曲线图。应用 SPSS 22.0 进行 144 h LD80 和 lgLD80 计算,采用 *Shapiro-Wilk* 检验对 lgLD80 进行正态分布的检验,非正态分布数据采用  $M(P_{25}, P_{75})$  方式表示,采用 *Kruskal-Wallis H* 检验进行多组间比较, *Mann-Whitney U* 检验进行两组间比较。采用卡方检验进行诊断指标分析,具体包括:特异度、灵敏度、优势比等;若四格表中出现 0,计算优势比的时候将每格子的频数增加 0.5。  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 菌株来源 共收集血流感染患者血标本分离的肺炎克雷伯菌 36 株。科室分布:肝胆外科 6 株,重症监护科 8 株,肾内科 6 株,血液科 6 株,呼吸科 4 株,其他科室共 6 株。

2.2 wzi 荚膜血清型结果 通过 wzi 测序,并将 wzi 型与 K/KL 型进行匹配。36 株菌血清型检出情况如下:wzi-1-K1 型占 16.67%(6 株),wzi-57-K57 型占 11.11%(4 株),wzi-64-KL64 型占 8.33%(3 株),wzi-2-K2/30 型占 5.56%(2 株),wzi-50 型占 5.56%(2 株);其他型包括:wzi(4、5、16、18、20、60、63、72、81、100、101、115、130、170、173、187、322、325、350)各 1 株。目前公认的高毒力血清型 wzi-1-K1、wzi-57-K57、wzi-4-K2、wzi-2-K2/30、wzi-5-K5、wzi-20-K20、wzi-16-K16 均有检出,总检出率为 44.44%。见表 2。

表 2 36 株菌株 wzi 等位基因和对应 K/KL 型分布

Table 2 Distribution of wzi allele and corresponding K/KL genotypes of 36 strains

wzi 血清型	对应 K/KL 型	株数
1	K1	6
57	KL57	4
64	KL64	3
2	KL2KL30	2
50	K15K17K50K51K52	2
4	K2	1
5	K5	1
16	K16	1
20	K20	1
其他型	-	15

2.3 大蜡螟毒力试验结果 观察大蜡螟 144 h 的生存率,绘制幼虫的生存曲线,计算 LD80 和 lgLD80。大蜡螟毒力试验显示在浓度为  $10^2 \sim 10^7$  CFU/mL 时,不同的菌株对大蜡螟幼虫的致死率呈现浓度依赖性。根据菌株 LD80 并结合血清型判别菌株毒力,LD80 <  $10^6$  CFU/mL 为高毒力组,LD80  $\geq 10^6$  CFU/mL 为经典组。高毒力组包含 16 株菌,15 株为常见高毒力血清型(wzi-1、wzi-57、wzi-4、wzi-2、wzi-5、wzi-20、wzi-16)的 LD80 为  $10^2 \sim 10^5$  CFU/mL;1 株 wxwh02(wzi-64)的 LD80 为  $10^3 \sim$

$10^4$  CFU/mL,该菌分离自侵袭性眼内炎合并败血症患者,毒力显著高于其他 2 株同型菌。20 株经典组非高毒力血清型的 LD80 为  $10^6 \sim 10^7$  CFU/mL;其中 wxwh 30(wzi-2)的 LD80 为  $10^6 \sim 10^7$  CFU/mL。*Shapiro-Wilk* 检验显示高毒力组和经典组 lgLD80 为非正态分布的数据,*W* 值分别为 0.879、0.633, $P < 0.05$ ;采用非参数检验进行多组和两组之间的比较,高毒力组 lgLD80 低于经典组( $Z = -0.914, P < 0.01$ );根据 wzi 血清型,采用 *Kruskal-Wallis* 检验进行多组之间比较,各组之间差异有统计学意义( $H = 91.08, P < 0.01$ )。见表 3。部分菌株生存曲线见图 1,包括高毒力组 wxwh01(wzi-1)、wxwh08(wzi-2)、wxwh11(wzi-5)、wxwh15(wzi-20)、wxwh18(wzi-57)、wxwh02(wzi-64);经典组:wzxwh25(wzi-50)、wxwh35(wzi-64)。

表 3 两组 wzi 血清型 144 h LD80 和 lgLD80 的结果  
Table 3 Results of 144 h LD80 and lgLD80 of wzi serotypes in two groups

分组	菌株数	LD80 (CFU/mL)	lgLD80 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]
高毒力组			
1、2、4、5、16、20、57、64	16	$10^2 \sim 10^5$	3(3,4) <sup>Ω</sup>
1	6	$10^2 \sim 10^3$	2(2,3)*
57	4	$10^3 \sim 10^4$	4(3,4)
64(wxwh02)	1	$10^3 \sim 10^4$	3(3,3.5) <sup>#</sup>
2(wxwh08)	1	$10^4 \sim 10^5$	4(4,4.5) <sup>&amp;</sup>
4	1	$10^4 \sim 10^5$	4(4,4.5)
5	1	$10^4 \sim 10^5$	5(4,5,5)
20	1	$10^4 \sim 10^5$	4(4,4.5)
16	1	$10^4 \sim 10^5$	5(4,5,5)
经典组			
2、64、其他	20	$10^6 \sim 10^7$	7(6,7)
2(wxwh30)	1	$10^6 \sim 10^7$	7(6,5,7)
64	2	$10^6 \sim 10^7$	7(7,7)
其他型 <sup>§</sup>	17	$10^6 \sim 10^7$	7(6,7)

注:lgLD80 数据为非正态分布,进行非参数检验,多组间采用 *Kruskal-Wallis H* 检验,两组间采用 *Mann-Whitney U* 检验。 $\Omega$  表示高毒力组低于经典组,差异有统计学意义( $Z = -0.914, P < 0.01$ );\* 表示多组之间进行比较,差异有统计学意义( $H = 91.08, P < 0.01$ );<sup>#</sup> 表示 wzi-64(wxwh02)低于经典组的 2 株 wzi-64,差异有统计学意义( $Z = -2.558, P = 0.01$ );<sup>&</sup> 表示 wzi-2(wxwh08)与 wzi-2(wxwh30)比较,差异有统计学意义( $Z = -2.023, P = 0.04$ );<sup>§</sup> 表示其他经典组菌株 wzi 血清型包括 wzi18、50、60、63、72、81、100、101、115、130、170、173、187、322、325、350。

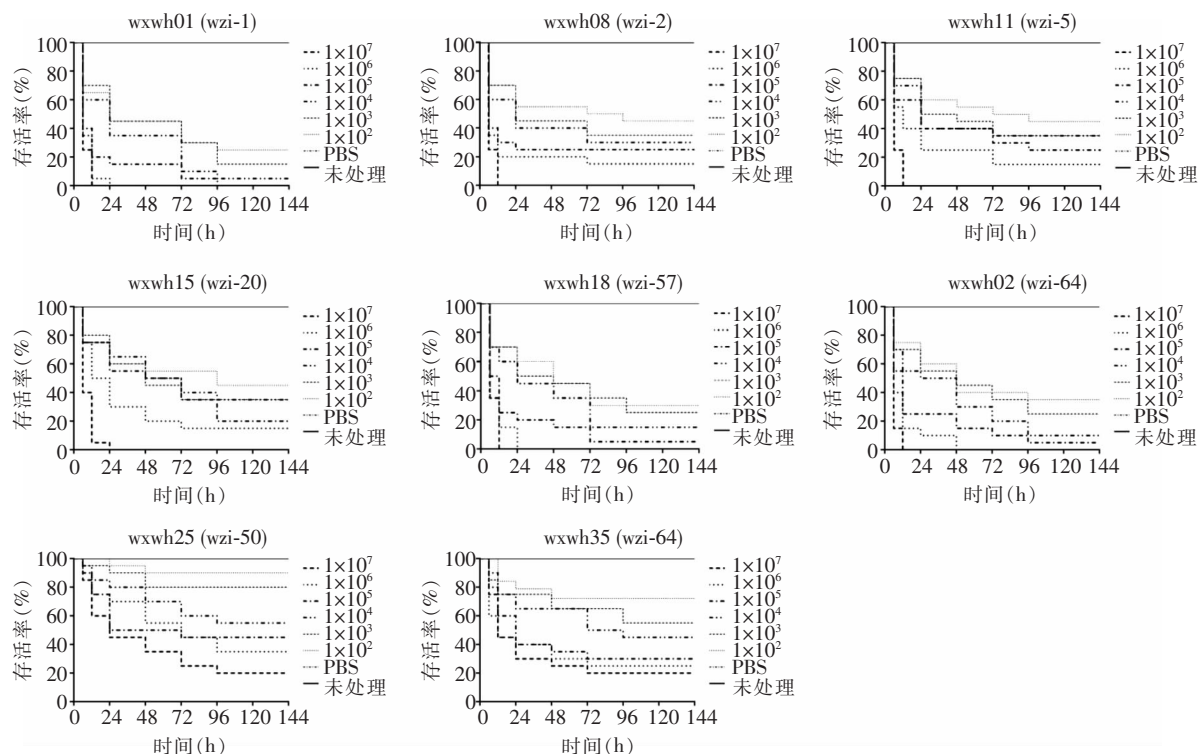


图 1 大蜡螟幼虫接种不同 wzi 型菌株后的生存曲线

Figure 1 Survival curve of larva of *Galleria mellonella* after inoculation with strains of different wzi types

2.4 黏液丝试验结果评价 36 株菌株中高毒力组的菌株黏液丝试验阳性率为 87.50%(14/16), 经典组有 3 株菌落非常黏稠, 用接种环极不容易挑起, 黏液丝试验虽然为阳性但是不能判定为高毒力菌株, 经典组阳性率为 15.00%(3/20)。

2.5 毒力基因检测结果 基于临床诊断及大蜡螟毒力试验进行分组, 分别检测 *rpmA*、*rpmA2*、PEG-344、PEG-1631、PEG-589 毒力基因的 PCR 结

果, 同时结合黏液丝试验对鉴别能力进行综合评价。结果显示: 毒力基因中, PEG-344 检测的灵敏度、特异度优势比最高, 除 wzi-2(wxwh30) 假阳性以外, 其余结果与毒力试验完全一致, PEG-1631、PEG-589 检测效能略低于 PEG-344。目前应用最多的 *rpmA*、*rpmA2* 在 5 个检测指标中的检测效能最低。黏液丝试验的检测效能低, 尤其是对于经典组的菌株, 易造成假阳性。见表 4。

表 4 各类生物指标鉴别毒力的效能

Table 4 Efficacy of various biomarkers in identifying virulence

指标	灵敏度	阳性预测值	阴性预测值	特异度	优势比(95%CI)
PEG-344	1.00(16/16)	0.94	1.00	0.95(19/20)	170(14.2, 2.042.2)
<i>rpmA</i>	0.94(15/16)	0.88	0.95	0.90(18/20)	135(11.1, 1.638.6)
<i>rpmA2</i>	0.94(15/16)	0.88	0.95	0.90(18/20)	135(11.1, 1.638.6)
PEG-589	0.94(15/16)	0.94	0.95	0.95(19/20)	285(16.4, 4.943.2)
PEG-1631	0.94(15/16)	0.94	0.95	0.95(19/20)	285(16.4, 4.943.2)
黏液丝试验	0.88(14/16)	0.82	0.89	0.85(17/20)	39.7(5.6, 271.6)

### 3 讨论

近年来, 耐碳青霉烯类高毒力肺炎克雷伯菌

(CR-HvKP)引起的感染不断增多, 我国出现的 CR-HvKP 主要由碳青霉烯类耐药的 ST11 型肺炎克雷伯菌获得毒力质粒演变而来<sup>[8]</sup>, 高毒力合并高耐药的 CR-HvKP 成为新一代的“超级细菌”, 给临床带

来极大的挑战<sup>[9]</sup>。精准完成毒力的鉴别对于临床治疗及流行病学研究极为重要。

本次研究选取 2020—2021 年从血流感染患者中分离的 36 株肺炎克雷伯菌,相较于临床痰和尿标本,血标本中检出病原体为定植菌的可能性更低;且肺炎克雷伯菌血流感染患者的病死率相对较高。该高毒力生物标志物 PEG-344 能够快速筛查出高毒力的肺炎克雷伯菌,灵敏度为 100%,特异度为 95%,可为临床及时调整用药提供依据。

本课题组在 2018 年已完成肺炎克雷伯菌大蜡螟毒力模型的建立<sup>[6]</sup>,虽然微生物学者对大蜡螟模型的认可程度不一致,但是目前对基层实验室而言,小鼠或兔的动物试验很难开展,大蜡螟的操作相对简便且成本低。虽然大蜡螟试验也存在重复性低、暂无标准化操作流程的缺点,但是该试验仍为毒力试验的重要参考模型。本课题组的经验如下:①重复三次试验;②对幼虫虫体的体重选择的一致性;③接种者的手法,左手食指和拇指轻捏虫体,右手单手接种。

黏液丝试验用于鉴定 HvKP 的可靠性存在争议。本研究中在黏液丝试验的灵敏度为 87.50%,特异度为 15.00%,低毒力的经典组也存在黏液丝阳性的菌株,易造成假阳性的结论,从而造成 HvKP 的过度判读,尤其是对于呼吸道标本假阳性的判读,造成 HvKP 阳性率虚高。文献<sup>[10]</sup>表明,无菌体液标本检测中,肺炎克雷伯菌的黏液丝试验被提议作为 HvKP 的一种筛查方法。

本研究选择 5 种毒力标志物进行毒力鉴定效能的评判,PEG-344 的检测效能最高,其次是 PEG1631、PEG589、*ρ**rm**p**A*、*ρ**rm**p**A*2。PEG-344 是位于质粒上的编码内膜转运蛋白,对菌株 hvKP1 小鼠感染模型等试验发现,PEG-344 与 hvKP1 造成小鼠肺部感染相关,但是与皮下感染无关。hvKP1 的基因登录号为 AOIZ00000000,菌株 hvKP1 是 2013 年分离自 1 例 24 岁肝脾脓肿的越南男性患者的脓液标本,完成全基因组测序<sup>[11]</sup>。Hu 等<sup>[12]</sup>发现 65 株 HvKP PEG-344 检测的灵敏度为 96.9%。Liao 等<sup>[13]</sup>发现 PEG-344 的诊断灵敏度为 99%、特异度为 96%,准确性为 97%,为检测效能最高的指标。对 PEG-344 深入研究发现 PEG-344 与基因 pagO 具有同源性<sup>[14]</sup>,pagO 存在于 hvKP1 的毒力质粒上,已被命名为 PEG-1860。PEG-1860(pagO)与 PEG-344 的相似性为 81.6%,同源率为 67.3%。PEG-344 和 PEG-1860 都存在于 hvKP1 毒力质粒上,而且这两个基因似乎都参与了运输。

*ρ**rm**p**A*、*ρ**rm**p**A*2 则是位于质粒上调控荚膜多糖表达的毒力基因<sup>[2]</sup>,*ρ**rm**p**A*、*ρ**rm**p**A*2 的缺失将降低荚膜的产量和毒力,为目前广泛应用于肺炎克雷伯菌毒力筛查的基因指标。*ρ**rm**p**A*、*ρ**rm**p**A*2 评价毒力效能相对理想,杨朋等<sup>[15]</sup>进行 HvKP 的分子标志物研究发现,iucA 的灵敏度(90.9%)和特异度(97.7%)最高,其次为 *ρ**rm**p**A*2(分别为 83.6%、100.0%)。Lee 等<sup>[16]</sup>研究发现,在 kpn-CG43 中,*ρ**rm**p**A* 和 *ρ**rm**p**A*2 都促进了荚膜的产生,但 kpn-NTUH-K2044 中仅 *ρ**rm**p**A* 促进了荚膜的生成。*ρ**rm**p**A*、*ρ**rm**p**A*2 之间的关联需进一步深入研究。

本次研究发现高毒力组菌株 wxwh02 血清型为 wzi-64-KL64(K64),K64 是我国耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的主要血清型<sup>[17]</sup>,wxwh02 分离自 1 例肝脓肿合并眼内炎、败血症的患者,患者出现侵袭性感染,结合大蜡螟毒力试验确认为高毒力菌株,进一步进行黏液丝试验、*ρ**rm**p**A*、*ρ**rm**p**A*2、PEG-344 均为阳性,数据已发表<sup>[18]</sup>。经典组中 wxwh 30 的血清型为 wzi-2,是常见的高毒力血清型。wxwh02 和 wxwh30 的 wzi 结果表明,仅通过荚膜血清分型不足以鉴定 HvKP 菌株。在耐药和毒力的质粒极容易传播的现状下,近年来出现了同时具有多重耐药和高毒力两种表型的肺炎克雷伯菌,非高毒力血清型的菌株也渐渐呈现高毒力的表现,因此,不可单凭血清型进行菌株毒力高低的判定,临床需要引起重视。

耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌与 HvKP 在 2015 年之前为两大独立的致病模式,2015 年之后耐药的肺炎克雷伯菌 ST11-K64 获得毒力质粒形成超级细菌<sup>[19]</sup>。Jia 等<sup>[20]</sup>对中国 24 所医院 2018 年血流感染患者分离的 239 株肺炎克雷伯菌进行检测,22.59%(54 株)为 HvKP,本研究分离自血流感染患者血标本的肺炎克雷伯菌中 44.44% 为 HvKP,可见本地区血流感染患者的 HvKP 占比较高,因此,进行 HvKP 的感染防控尤为重要。对于临床分离的肺炎克雷伯菌,尤其是社区感染、肝脓肿患者、具备远处播散能力的菌株应尽早鉴别毒力、尽早治疗、尽早完成环境的消毒,阻断质粒的传播路径,减缓超级细菌蔓延的速度。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

#### [参考文献]

[1] Chang D, Sharma L, Dela Cruz CS, et al. Clinical epidemiolo-

- gy, risk factors, and control strategies of *Klebsiella pneumoniae* infection[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 750662.
- [2] Liu C, Du PC, 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.
- [3] Twentyman J, Morffy Smith C, Nims JS, et al. A murine model demonstrates capsule-independent adaptive immune protection in survivors of *Klebsiella pneumoniae* respiratory tract infection[J]. Dis Model Mech, 2020, 13(3): dmm043240.
- [4] Russo TA, Olson R, Fang CT, et al. Identification of biomarkers for differentiation of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from classical *K. pneumoniae*[J]. J Clin Microbiol, 2018, 56(9): e00776 - 18.
- [5] Bulger J, MacDonald U, Olson R, et al. Metabolite transporter PEG344 is required for full virulence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strain hvKP1 after pulmonary but not subcutaneous challenge[J]. Infect Immun, 2017, 85(10): e00093 - 17.
- [6] 汤怡颖, 胡仁静. 大蜡螟感染模型在肺炎克雷伯菌毒力研究中的应用[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2018, 38(8): 611 - 615.
- Tang YY, Hu RJ. *Galleria mellonella* infection model for evaluating the virulence of *Klebsiella pneumoniae*[J]. Chinese Journal of Microbiology and Immunology, 2018, 38(8): 611 - 615.
- [7] 范沁榕, 沈兰凤, 胡仁静. *wzi* 测序在粪便携带肺炎克雷伯菌的血清型检测中的应用[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(11): 2844 - 2850.
- Fan QR, Shen LF, Hu RJ. Application of *wzi* gene sequencing in the detection of serotypes for *Klebsiella pneumoniae* in feces[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(11): 2844 - 2850.
- [8] Gu DX, Dong N, Zheng ZW, 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.
- [9] Lan P, Jiang Y, Zhou JC, et al. A global perspective on the convergence of hypervirulence and carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae*[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2021, 25: 26 - 34.
- [10] Salawati EM. Fatal disseminated pyogenic infection due to hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: a case report and literature review[J]. Clin Case Rep, 2021, 9(9): e04754.
- [11] Russo TA, Gill SR. Draft genome sequence of the hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strain hvKP1, isolated in Buffalo, New York[J]. Genome Announc, 2013, 1(2): e0006513.
- [12] Hu DK, Li YM, Ren P, et al. Molecular epidemiology of hypervirulent carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 661218.
- [13] Liao WJ, Long D, Huang QS, et al. Rapid detection to differentiate hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hvKp) from classical *K. pneumoniae* by identifying *peg-344* with loop-mediated isothermal amplification (LAMP)[J]. Front Microbiol, 2020, 11: 1189.
- [14] Ye MP, Tu JF, Jiang JP, 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.
- [15] 杨朋, 旷凌寒, 罗美, 等. 376 株肺炎克雷伯菌的毒力基因分析[J]. 华西医学, 2021, 36(8): 1037 - 1043.
- Yang P, Kuang LH, Luo M, et al. Analysis of virulence genes of 376 *Klebsiella pneumoniae* strains[J]. West China Medical Journal, 2021, 36(8): 1037 - 1043.
- [16] Piazza A, Perini M, Mauri C, et al. Antimicrobial susceptibility, virulence, and genomic features of a hypervirulent serotype K2, ST65 *Klebsiella pneumoniae* causing meningitis in Italy[J]. Antibiotics (Basel), 2022, 11(2): 261.
- [17] Xiong LX, Su LB, Tan HQ, et al. Molecular epidemiological analysis of ST11-K64 extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections outbreak in intensive care and neurosurgery units based on whole-genome sequencing[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 709356.
- [18] Zhao B, Hu RJ, Gong L, et al. Pyogenic liver abscess and endogenous endophthalmitis due to K64-ST1764 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: a case report[J]. Infect Drug Resist, 2021, 14: 71 - 77.
- [19] Liao WJ, Liu Y, Zhang W. Virulence evolution, molecular mechanisms of resistance and prevalence of ST11 carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in China: a review over the last 10 years[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2020, 23: 174 - 180.
- [20] Jia XM, Li CD, Chen F, et al. Genomic epidemiology study of *Klebsiella pneumoniae* causing bloodstream infections in China[J]. Clin Transl Med, 2021, 11(11): e624.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式: 范沁榕, 杨笑, 胡仁静. 内膜转运蛋白编码基因 PEG-344 在肺炎克雷伯菌毒力鉴别中的应用[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(5): 414 - 419. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20222397.

Cite this article as: FAN Qin-rong, YANG Xiao, HU Ren-jing. Application of PEG-344 gene encoding metabolite transporter in virulence identification of *Klebsiella pneumoniae*[J]. Chin J Infect Control, 2022, 21(5): 414 - 419. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20222397.