

DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20217949

· 综述 ·

高毒力高耐药肺炎克雷伯菌的研究进展

王海日罕, 多丽波

(哈尔滨医科大学附属第二医院检验科, 黑龙江 哈尔滨 150086)

[摘要] 高毒力肺炎克雷伯菌(hvKP)已成为全球关注的病原菌,其毒力强,更易引起社区感染,患者感染 hvKP 后预后差、病死率高。令人担忧的是,高耐药的 hvKP 已经出现,对临床抗感染治疗提出了新的挑战。本文综述了 hvKP 的临床鉴定和主要的毒力因子,以及耐药菌株和高毒力菌株的重叠表现。

[关键词] 肺炎克雷伯菌; 高毒力; 高黏液表型; 毒力因子; 多重耐药

[中图分类号] R181.3⁺2

Advances in hypervirulent and high antimicrobial-resistant *Klebsiella pneumoniae*

WANG Hai-ri-han, DUO Li-bo (Department of Laboratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

[Abstract] Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hvKP) has become a pathogen of global concern, with strong virulence, more likely to cause community-associated infection, patients infected with hvKP have poor prognosis and high mortality. What is worrying is that high antimicrobial resistance hvKP has emerged, which presenting new challenge to clinical anti-infective treatment. This paper reviews the clinical identification and major virulence factors of hvKP, as well as the overlapping expression of antimicrobial-resistant and hypervirulent strains.

[Key words] *Klebsiella pneumoniae*; hypervirulence; hypermucoviscous phenotype; virulence factor; multidrug resistance

肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, KP)属于肠杆菌目,是一种常见的条件致病菌和医院感染菌,可引起肺炎、尿路感染、菌血症和化脓性肝脓肿等多种感染。根据毒力和致病特点可将 KP 分为“经典”肺炎克雷伯菌(classical *Klebsiella pneumoniae*, cKP)和高毒力肺炎克雷伯菌(hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, hvKP)。可导致医院感染是 cKP 的主要特征之一,通常感染有免疫缺陷或免疫低下的人群,其携带的毒力基因较少,致病力较弱,但对抗菌药物可以表现为高水平的多重耐药,已成为世界卫生组织重点关注的对象。而 hvKP 常表现为社区获得性感染,且越来越多地引起医院感染,通常更易造成健康人群发病。1986 年 hvKP 在中国台湾首次被发现,在没有任何肝胆危险因素的社会

区来源患者引起化脓性肝脓肿。研究者很快发现,这种 KP 具有高侵袭性,能向远处转移,最常见的转移部位包括眼、肺、肝、全身软组织和中枢神经系统,临床上称之为侵袭综合征,且预后差,病死率高,治愈后也可能有较重的后遗症。虽然 hvKP 最初主要在东南亚发现,但现在全世界报道的病例越来越多,包括欧洲和美国,而中国是 hvKP 感染高发地区^[1]。此外, hvKP 在过去对抗菌药物非常敏感,然而这些菌株也开始表现为高度耐药,因此 hvKP 的临床环境正在发生巨大的变化,对治疗提出了新的挑战。

1 hvKP 的鉴定和毒力因子

1.1 鉴定 目前对于 hvKP 的定义尚无统一标准,

[收稿日期] 2021-03-19

[作者简介] 王海日罕(1992-),女(蒙古族),内蒙古通辽市人,硕士研究生,主要从事临床微生物和细菌耐药机制研究。

[通信作者] 多丽波 E-mail:duolibob@163.com

过去常采用拉丝试验鉴定,即当一个菌落可以通过接种环拉伸至少 5 mm 时,该菌株被定为 hvKP。但是,并非所有的 hvKP 都具有高黏液表型,且并非所有的高黏液表型菌株都是 hvKP。随着研究的进展,目前常见以下几种定义方法:(1)临床上具有侵袭综合征表现;(2)拉丝试验阳性株;(3)荚膜血清型 K1/K2;(4)毒力基因 *RmpA/RmpA2* 阳性株;(5)毒力基因 aerobactin 阳性株。满足上述两条及以上即可判定 hvKP 感染。

1.2 毒力因子

1.2.1 荚膜(capsule, CPS) CPS 覆盖在细菌的表面起保护作用,是 KP 重要的毒力因子。可以通过抗吞噬、抵抗多种抗菌肽、抑制补体和宿主炎症反应来增加 KP 的生存能力和传播能力,从而造成侵袭性感染。

1.2.1.1 CPS 基因构成 CPS 主要成分是一种酸性脂多糖,由 3~6 个糖重复单元组成,并通过 Wzy 聚合酶依赖途径合成。CPS 编码基因位于染色体操纵子 *cps* 上,大小为 12~30 kb,含有 16~25 的基因,参与 CPS 合成、聚合、装配等,*cps* 基因簇中 *wza*、*wzb*、*wzc*、*wzi*、*gnd*、*wca*、*cpsB*、*cpsG* 和 *galF* 参与荚膜合成;*wzy*(也称为 *orf4*)、*cpsB* 和 *cpsG* 参与荚膜聚合物的合成,*cpsB* 和 *cpsG* 分别通过编码甘露糖-1 磷酸鸟嘌呤转移酶和磷酸甘露糖突变酶,参与荚膜多糖的聚合反应;*wza*、*wzc*、*orf5* 和 *orf6* 参与荚膜表面组装;*wzi* 基因编码一种表面蛋白,有助于荚膜黏附在外膜上^[2]。

1.2.1.2 CPS 调控基因 CPS 合成受多种调控基因调控,研究较多的主要有黏液表型调节因子 A(regulator of the mucoid phenotype A, *rmpA*)和黏液相关基因 A(mucoviscosity-associated gene A, *magA*),以及转录调控因子 RcsAB。

rmpA 于 1989 年首次被发现,大小为 636 bp,编码 137 个氨基酸的蛋白质,调控荚膜合成,促进黏液表型形成并增强菌株毒力。*rmpA2* 于 1993 年被发现,与 *rmpA* 有 80% 的同一性,大小为 411 bp,编码 212 个氨基酸的蛋白质。编码 *rmpA/rmpA2* 的基因有三个:*rmpA* 既可位于染色体(*c-rmpA*),也可位于质粒(*p-rmpA*),而 *rmpA2* 只位于质粒(*p-rmpA2*)。Cheng 等^[3]的研究显示 KP CG43, *p-rmpA* 和 *p-rmpA2* 均促进荚膜生成。而在另一项报道中,Hsu 等^[4]将 NTUH-K2044 菌株和 *c-rmpA*、*p-rmpA*、*p-rmpA2* 基因缺失株分别进行比对,表明仅 *p-rmpA* 会增强荚膜多糖合成基因的表达和 CPS 生成。因此,*rmpA*

在毒力形成中的作用仍需进一步研究证实。虽然 92%~100% hvKP 呈 *rmpA* 阳性^[1],但 *rmpA* 与高黏液表型的联系并不是绝对的,一些 *rmpA* 阳性菌株缺乏高黏液表型且毒力低,可能是由于在无 *c-rmpA* 的情况下,*rmpA* 和 *rmpA2* 基因同时发生突变引起^[5]。

magA 于 2004 年初次报道,大小为 1.2 kb,编码 408 个氨基酸的蛋白质,作为血清型 K1 的 *cps* 基因簇中的聚合酶基因 *wzy* 负责 K 抗原的合成,形成黏性的胞外多糖网状结构,具有抗吞噬、抗血清补体杀菌作用,现将 *magA* 重命名为 *wzy_K1*^[6]。

Rcs 磷酸化系统(Rcs phosphorelay system)是一种信号转导系统,包括 RcsA、RcsB、RcsC 和 RcsD。RcsAB 形成一种非典型的双组分调节系统,可以调节荚膜多糖的生物合成,并与 KP 的毒力相关。Peng 等^[7]比较了 NTUH-K2044 以及 RcsAB 敲除和补充菌株,结果显示 NTUH-K2044ΔRcsAB 株的毒力、生物膜形成和 CPS 水平下降。而后在 NTUH-K2044ΔRcsAB 的质粒上引入 RcsAB 片段,显示菌株的毒力、生物膜和 CPS 合成得到部分恢复。表明 RcsAB 基因可能影响 KP 的 CPS 形成和毒力。另外,RcsAB 还通过直接与 *galF* 启动子 DNA 结合,正向调节 *galF* 基因的转录,进而影响 KP 的 CPS 形成。

另外一项新研究^[8]发现转录调节因子 *kvrA*、*kvrB* 也参与激活染色体上荚膜合成基因的转录,而敲除这两个基因的 Δ*krvA*、Δ*krvB* 菌株荚膜产量减少了 40%,及其毒性也不如野生型。

1.2.1.3 CPS 类型(Capsule type K) 因遗传差异而导致的不同多糖变体被称为 K 抗原,可以分为多种荚膜类型。据统计,目前根据荚膜多糖可以将 KP 至少分为 82 个血清型,其中与 hvKP 相关常见的血清型依次为 K1、K2、K5、K20、K54 和 K57^[9],而 K1 与 K2 型通常被认为是引起侵袭综合征的关键毒力因子。尽管 K1/K2 型约占 hvKP 的 70%^[10],但荚膜类型并不能完全解释高毒力。研究^[11]显示,将毒性较弱的菌株荚膜相关基因敲除,并替换为来自 K1 的同源基因后,用于荚膜合成的同源基因未能表现出相同功能,并且根据基因的同源性不同程度地降低了毒力,表明荚膜并不是毒力的唯一因素。

1.2.1.4 CPS 类型与多位点序列分型(multi-locus sequence typing, MLST) KP 的基因组结构多样,可分为多个谱系,因此临床上通常采用 MLST 对其进行分类,通过扩增 KP 的 7 对管家基因,与 MLST

数据库进行比对,得到菌株相对应的序列类型(sequence type, ST)。其中,hvKP 最常见的序列分型为 ST23 型,也是导致肝脓肿的主要类型,而 cKP 最常见的序列分型为 ST11 型^[12]。研究^[13]表明,来自肝脓肿患者的 KP 菌株中有 57.8% 属于 ST23 型,而这些 ST23 型 KP 中 96.2% 是 K1 血清型。K1 血清型与 ST23 相关的原因尚不清楚。同时,K2 血清型的 hvKP 菌株具有遗传多样性,一项研究^[14]在血清型 K2 分离株中发现了 8 种不同的序列类型:ST86(46%)、ST65(42%)、ST66、ST373、ST374、ST375、ST380 和 ST434。值得注意的是,K1 ST23 型 hvKP 与化脓性肝脓肿相关,而 K2 ST65 型 hvKP 与各种侵袭性感染相关^[15]。

1.2.2 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS) LPS 是革兰阴性菌细胞壁主要成分,也被称为内毒素,能够引起患者发热、白细胞反应、出血倾向等。从外到内依次为 O 抗原、核心多糖、脂质 A,每个组分具有不同的功能^[2]。O 抗原可阻止补体 C1q 和 C3b 与细菌结合,阻止细菌裂解,在 KP 中有 9 种 O 抗原,最常见的是 O1。核心多糖具有抗吞噬作用,有助于细菌定植。脂质 A 有助于抵抗宿主天然免疫,尤其是抵抗抗菌肽作用。cKP 和 hvKP 菌株均具有完整的 LPS,目前尚未发现 hvKP 的 LPS 产生了独特的结构特征使菌株毒力增强。

1.2.3 黏附素(adhesin) 黏附素有助于 KP 定植,可以分为菌毛和非菌毛,目前发现的主要有 1 型菌毛(T1P)、3 型菌毛(T3P)、Kpc 菌毛、KPE-28 菌毛、ECP 和 CF29K 等,其中最重要的是 T1P 和 T3P^[16]。T1P 由 *FimH* 编码,介导细菌与宿主细胞(甘露糖)结合,从而导致泌尿道感染。T3P 由 *MrkABCD* 编码,*MrkA* 直接结合到非生物表面,介导 KP 黏附到气管内导管,*MrkD* 结合到胶原质或支气管细胞衍生的细胞外基质表面,均与肺部感染相关。hvKP 中,这些菌毛与非菌毛型黏附素均促进生物膜的形成,有助于细菌定植与侵袭,从而使菌株毒力增强。

1.2.4 铁获取系统 铁是人体和细菌生长发育的关键元素,由于 Fe^{3+} 在生理条件下不溶解及人体对 Fe^{3+} 、 Fe^{2+} 的限制,导致组织和血清中游离铁的含量极低。铁的获取通常受到一组相对协调的蛋白质的限制,而在人体感染期,这些蛋白会在一种被称为营养免疫的过程中更加严格的限制生物可利用的铁^[17]。因此,入侵人体的病原体需要编码高亲和力的铁获取系统来对抗宿主的营养免疫。

铁载体是细菌合成并分泌的小分子物质,在细

胞外铁载体以极高的亲和力与铁结合,并将铁转运回细胞内,为细菌提供生长所需的铁。一项铁载体定量检测显示,在铁缺乏的培养基或人的腹腔积液中,hvKP 产生的铁载体比 cKP 高 6~10 倍^[18]。当某菌株铁载体总量达 30 g/mL 时,可增加小鼠感染模型的致死率,预示着该菌株为 hvKP,这可能是 hvKP 获得高毒力的机制之一。目前已知有 4 种铁载体,包括肠杆菌素(enterobactin)、耶尔森菌素(yersiniabactin)、沙门菌素(salmochelin)和气杆菌素(aerobactin)。研究^[19]表明,耶尔森菌素、沙门菌素和气杆菌素在 hvKP 中更常见。

1.2.4.1 气杆菌素 气杆菌素由 *iucABCD* 编码,是一种氧膦酸盐与羧酸盐混合型铁载体,位于大多数 cKP 菌株中不存在的大毒力质粒(pLVPK)上^[20],因此在 cKP 菌株中极少表达气杆菌素,但在大多数 hvKP 中都存在。其具有较低的铁亲和力,但占铁载体总量的 90% 以上。Russo 等^[18]敲除 *iuc* 基因后,发现 hvKP1 Δ *iucA* 铁载体总量减少 94% 以上,其离体生长存活率也明显低于 hvKP1。且感染 hvKP1 Δ *iucA* 的小鼠死亡率明显低于 hvKP1 组。分析来自香港、新加坡和台湾的 47 株 K1 型 KP 时,所有具有 50% 致死剂量 $<10^2$ 菌落形成单位的菌株均携带气杆菌素^[21]。这些数据支持了气杆菌素与 hvKP 毒力相一致,有望成为准确检测 hvKP 的生物标志物。

1.2.4.2 其他铁载体 肠杆菌素由超过 90% 的肠杆菌目细菌产生,是一种典型的邻苯二酚盐型铁载体蛋白,对铁的亲和力最高,但受到宿主脂质转运蛋白 2(Lcn2)抑制,该蛋白能与携带铁的肠杆菌素结合,并阻止其返回细胞,以阻碍细菌获取铁。肠杆菌素由 *entABCDEF* 编码,其过度表达可使细菌携带更多的铁载体进而获得更多生命所需的铁,从而增强细菌毒力。沙门菌素是一种邻苯二酚型铁载体,是经 *c*-葡萄糖基修饰的肠杆菌素,对铁亲和力较高,由 *iroBCDN* 编码,与气杆菌素编码基因位于同一个大毒力质粒上。耶尔森菌素首次在耶尔森菌中发现,是一种主要为酚盐和羧酸盐的混合型铁载体,具有中等水平的铁亲和力,由 *ybt* 编码合成。耶尔森菌素和沙门菌素能够抵抗脂质转运蛋白 2,有助于 hvKP 获取更多的铁,从而增强细菌毒力。

1.2.5 PEG-344 Bulger 等^[22]通过转录组序列技术发现了一种新型毒力因子(将其命名为 PEG-344),位于 hvKP1 毒力质粒上,在 hvKP 菌株中广泛流行。该研究敲除 PEG-344 基因,比较 hvKP1

及 hvKP1 Δ PEG-344 在各种培养基中以及在小鼠感染模型中的生长和存活情况。与 hvKP1 相比,在人腹腔积液中观察到 hvKP1 Δ PEG-344 的存活率下降,但对补体杀伤能力有相似的抵抗力。受到 hvKP1 Δ PEG-344 攻击的小鼠的死亡率较低,且死亡时间也较晚。PEG-344 可能充当内膜转运蛋白,可以转运腹腔积液中存在的未知生长因子。Russo 等^[23]从北美洲和英国收集了 85 株 hvKP 和 90 株 cKP 菌株,显示 PEG-344 作为标志物鉴定 hvKP 的准确度、灵敏度和特异度分别为 97%、99%、96%。表明 PEG-344 似乎是 hvKP 特异的,因此具有快速鉴定 hvKP 的潜在用途。

1.2.6 CRISPR-CAS 系统 成簇的规律间隔的短回文重复序列 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR) 及其相关序列 (CRISPR-associated sequences, CAS) 组成的 CRISPR-CAS 系统于 1980 年发现,是广泛存在于细菌和古细菌中的一种适应性免疫调节系统,经 CRISPR-RNAs 指导抵御入侵的核酸为细菌和古细菌提供了对病毒和质粒的适应性免疫力^[24]。CRISPR-CAS 系统与细菌毒力和耐药有关,但具体机制不详。宋国滨等^[25]收集了 61 株 KP,研究证明 CRISPR-CAS 系统阳性菌株的毒力基因 *rpmA*、*aerobactin*、*Kfu* 检出率为 81.8%,*allS*、*wcaG*、*magA* 检出率为 45.5%,明显高于 CRISPR-CAS 系统阴性菌株,与杜芳玲等^[26]的研究结果一致。

1.2.7 其他毒力因子 还有一些尚未被研究透彻的毒力因子,如 *wcaG*,编码荚膜岩藻糖合成,能够抗吞噬;铁离子获取因子 *kfu*,是磷酸糖磷酸转移酶系统中的一种成分,广泛存在于 hvKP 菌株中;*allS* 基因可使携带菌株将尿囊素厌氧同化作用作为其生长繁殖的唯一碳源、氮源和能量来源,因而与 hvKP 的致病能力密切相关。这些因子的致病机制还有待进一步研究。

2 高耐药和高毒力的重叠

在 hvKP 出现后的最初几十年,除了对氨苄西林天然耐药外,hvKP 对抗菌药物广泛敏感。随着广谱抗菌药物广泛大量应用,临床开始出现多重耐药 (multidrug resistance, MDR)、广泛耐药 (extensively drug-resistance, XDR),甚至于泛耐药 (pan-drug resistance, PDR) 的 KP。产超广谱 β -内酰胺酶、产头孢菌素酶及耐碳青霉烯类 KP 的陆续出现,

使得高耐药 KP 成为医院感染的重要致病菌,而高毒力、高耐药的 KP 更加成为目前临床关注的重点。2020 年,Liu 等^[27]在北京两所医院进行了一项回顾性研究,显示 43.1% 的 hvKP 为 MDR 或 XDR。

2.1 产超广谱 β -内酰胺酶 hvKP (ESBLs-hvKP) ESBLs (如 CTX、SHV、OXA 和 TEM) 是一种经修饰的广谱 β -内酰胺酶,由革兰阴性杆菌产生、质粒介导的丝氨酸蛋白衍生物,可水解青霉素、单酰胺类药物和第一、二、三代头孢菌素及第四代头孢菌素 (在某些情况下)。1992 年,Vernet 等^[28]收集法国 190 株 ESBLs 阳性 KP 菌株,气杆菌素和高黏液表型分别占 3.7%、7.0%,而且有 2.0% 的菌株同时具有双毒力因子。2008 年,Su 等^[29]在台湾三军总医院报道了一株产 ESBLs 的 hvKP 菌株。2014 年,Liu 等^[30]在中国北京朝阳医院发现了几株引起血流感染的 ESBLs-hvKP 菌株。2020 年,Liu 等^[27]收集了 79 株 hvKP,显示 39.2% 表达 ESBLs。

2.2 产头孢菌素酶 hvKP (AmpC-hvKP) AmpC 是由革兰阴性杆菌产生的又一类重要的 β -内酰胺酶,AmpC 高水平的表达,与 ESBLs 具有相同的作用,还可以水解头霉素 (如头孢西丁和头孢替坦)。部分 KP 菌株,包括 hvKP,获得了含有 AmpC 酶基因的质粒。2018 年,Xu 等^[31]分离出一株 K1 ST23 型 hvKP,全基因组测序分析表明,该菌株同时携带多种毒力基因和耐药基因,其中包括 AmpC 酶 DHA 基因。同年,Xie 等^[32]在对一株 K1 ST23 型 hvKP 进行全基因组测序表明,该菌株基因组同时包含耐药质粒和毒力质粒,在耐药质粒上发现了 DHA-1 基因。

2.3 耐碳青霉烯类 hvKP (CR-hvKP) 碳青霉烯类抗生素可用于治疗产 ESBLs 和产 AmpC 的菌株,曾被称为治疗革兰阴性菌感染的最后一道防线。碳青霉烯类抗生素越来越多的用于治疗产 ESBLs 细菌,逐渐出现耐药性,KP 成为最常见的耐碳青霉烯类肠杆菌。CRKP 意味着泛耐药,治疗方案有限,患者病死率高。而 CR-hvKP 同时具有毒力高、耐药广、传播强的特点,临床治疗失败概率大,容易发生医院感染,目前已有报道显示 CR-hvKP 在医院引起暴发感染。碳青霉烯酶 [例如, KPC (A 类)、NDM、VIM 和 IMP (B 类)、OXA (D 类)] 是肠杆菌目对碳青霉烯类耐药的重要机制。2015 年,Yao 等^[33]报道 33 例感染 CRKP 的患者分离出 7 株 hvKP,且其中有 6 株产 KPC-2。2016 年,Zhang 等^[34]报道了浙江省某医院 7 株耐碳青霉烯类的 K1 型 hvKP,其

中有 6 株产 KPC-2。2017 年, Zhang 等^[35]收集了 140 株 CRKP, 发现 21 株 hvKP 且全部产 KPC-2。研究^[1]显示中国 CRKP 菌株中 hvKP 的流行率显著增高, 为 7.4%~15.0%, 产 KPC-2 的 hvKP 中 ST11 型和 ST23 型的比率分别为 50.0%、8.3%。这些结果意味着产生 KPC-2 的 ST11 型 cKP 和 ST23 型 hvKP 之间的移动遗传元件的交换已经发生。目前已经发现两种类型的接合: 获得毒力基因或整个毒力质粒的 cKP 和获得染色体或质粒编码的抗菌药物耐药基因的 hvKP。另外外膜蛋白缺失/表达下降或合并高产 AmpC 酶或 ESBLs、外排泵的高度表达、生物膜的形成也是 hvKP 产生碳青霉烯类耐药的重要机制。

2.4 CRISPR-CAS 系统 杜芳玲等^[26]研究显示 CRISPR-CAS 系统阴性的菌株耐药率较 CRISPR-CAS 系统阳性的菌株高, 其中耐药基因 *bla*KPC、*bla*SHV、*qnr*S 差异有统计学意义。应警惕的是 CRISPR-CAS 系统阴性菌株获得毒力质粒, 成为高毒力、高耐药、高传播性, 引起医院暴发感染的超级细菌。

3 结语

hvKP 早期报道主要集中在亚洲, 而如今 hvKP 已扩散至全球, 应该认识到社区感染 hvKP 对健康个体的威胁。目前已发现 *rmpA*/*rmpA2*、*iuc*、PEG-344 可用作 hvKP 鉴定的生物学标志物, 但 hvKP 还有很多致病机制尚未被发现, 需要对 hvKP 毒性决定因素有一个全面的认识, 以改进诊断并确定新的抗菌靶点。高耐药 hvKP 流行病的明显变化, 部分是现有高耐药 ST11 型 cKP 获得毒力质粒的结果。具有耐药基因和毒力增强的 ST11 菌株将具有更强的生存能力, 并在医疗环境中引起感染。在无临床微生物学实验室对 hvKP 进行常规检测的情况下, 确诊感染非常困难。因此, 临床医生要意识到 hvKP 不仅在社区环境中引起感染, 而且在医疗卫生环境中也能引起感染, 而且对这种新型的 MDR/XDR hvKP 进行监测是至关重要的。

【参考文献】

[1] Lee CR, Lee JH, Park KS, et al. Antimicrobial resistance of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, hypervirulence-associated determinants, and resistance mechanisms[J].

Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 483.
 [2] Paczosa MK, Mecsas J. *Klebsiella pneumoniae*: going on the offense with a strong defense[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2016, 80(3): 629–661.
 [3] Cheng HY, Chen YS, Wu CY, et al. RmpA regulation of capsular polysaccharide biosynthesis in *Klebsiella pneumoniae* CG43[J]. J Bacteriol, 2010, 192(12): 3144–3158.
 [4] Hsu CR, Lin TL, Chen YC, et al. The role of *Klebsiella pneumoniae rmpA* in capsular polysaccharide synthesis and virulence revisited[J]. Microbiology (Reading), 2011, 157(Pt 12): 3446–3457.
 [5] Yu WL, Lee MF, Chang MC, et al. Intrapersonal mutation of *rmpA* and *rmpA2*: a reason for negative hypermucoviscosity phenotype and low virulence of *rmpA*-positive *Klebsiella pneumoniae* isolates[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2015, 3(2): 137–141.
 [6] Fang CT, Lai SY, Yi WC, et al. The function of *wzy*_K1 (*magA*), the serotype K1 polymerase gene in *Klebsiella pneumoniae cps* gene cluster[J]. J Infect Dis, 2010, 201(8): 1268–1269.
 [7] Peng D, Li X, Liu P, et al. Transcriptional regulation of *galF* by RcsAB affects capsular polysaccharide formation in *Klebsiella pneumoniae* NTUH-K2044 [J]. Microbiol Res, 2018, 216: 70–78.
 [8] Palacios M, Miner TA, Frederick DR, 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.
 [9] Won SY, Munoz-Price LS, Lolans K, et al. Emergence and rapid regional spread of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae [J]. Clin Infect Dis, 2011, 53(6): 532–540.
 [10] Zhang YW, Zhao CJ, Wang Q, et al. High prevalence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* infection in China: geographic distribution, clinical characteristics, and antimicrobial resistance[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(10): 6115–6120.
 [11] Lin CL, Chen FH, Huang LY, et al. Effect in virulence of switching conserved homologous capsular polysaccharide genes from *Klebsiella pneumoniae* serotype K1 into K20 [J]. Virulence, 2017, 8(5): 487–493.
 [12] Wu H, Li DD, Zhou HJ, et al. Bacteremia and other body site infection caused by hypervirulent and classic *Klebsiella pneumoniae* [J]. Microb Pathog, 2017, 104: 254–262.
 [13] Qu TT, Zhou JC, Jiang Y, et al. Clinical and microbiological characteristics of *Klebsiella pneumoniae* liver abscess in East China [J]. BMC Infect Dis, 2015, 15: 161.
 [14] Lin JC, Koh TH, Lee N, et al. Genotypes and virulence in serotype K2 *Klebsiella pneumoniae* from liver abscess and non-infectious carriers in Hong Kong, Singapore and Taiwan [J]. Gut Pathog, 2014, 6: 21.
 [15] Guo YJ, Wang SS, Zhan LL, et al. Microbiological and clinical

- cal characteristics of hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* isolates associated with invasive infections in China[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 24.
- [16] 徐水宝, 金嘉琳. 高毒力肺炎克雷伯菌的分子致病机制[J]. 微生物与感染, 2017, 12(5): 320–326.
- [17] Palmer LD, Skaar EP. Transition metals and virulence in bacteria[J]. Annu Rev Genet, 2016, 50: 67–91.
- [18] Russo TA, Olson R, Macdonald U, et al. Aerobactin mediates virulence and accounts for increased siderophore production under iron-limiting conditions by hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*[J]. Infect Immun, 2014, 82(6): 2356–2367.
- [19] Lam MMC, Wick RR, Wyres KL, 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.
- [20] Struve C, Roe CC, Stegger M, et al. Mapping the evolution of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. mBio, 2015, 6(4): e00630.
- [21] Siu LK, Fung CP, Chang FY, 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity[J]. Science, 2012, 337(6096): 816–821.
- [25] 宋国滨, 王刚, 黄颖, 等. 血流感染肺炎克雷伯菌毒力基因分布及与 CRISPR-CAS 系统相关性研究[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(3): 427–431.
- [26] 杜芳玲, 黄先琪, 魏丹丹, 等. 血流感染肺炎克雷伯菌中 CRISPR-Cas 系统的分布及其与毒力基因和耐药的关系[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(5): 586–590.
- [27] 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.
- [28] Vernet V, Madoulet C, Chippaux C, et al. Incidence of two virulence factors (aerobactin and mucoid phenotype) among 190 clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamase[J]. FEMS Microbiol Lett, 1992, 75(1): 1–5.
- [29] Su SC, Siu LK, Ma L, et al. Community-acquired liver abscess caused by serotype K1 *Klebsiella pneumoniae* with CTX-M-15-type extended-spectrum beta-lactamase[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(2): 804–805.
- [30] Liu YM, Li BB, Zhang YY, 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.
- [31] Xu M, Li A, Kong HS, et al. Endogenous endophthalmitis caused by a multidrug-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strain belonging to a novel single locus variant of ST23: first case report in China[J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1): 669.
- [32] Xie YZ, Tian LJ, Li G, et al. Emergence of the third-generation cephalosporin-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* due to the acquisition of a self-transferable blaDHA-1-carrying plasmid by an ST23 strain[J]. Virulence, 2018, 9(1): 838–844.
- [33] Yao B, Xiao XM, Wang F, et al. Clinical and molecular characteristics of multi-clone carbapenem-resistant hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae* isolates in a tertiary hospital in Beijing, China[J]. Int J Infect Dis, 2015, 37: 107–112.
- [34] Zhang R, Lin DC, Chan EWC, et al. Emergence of carbapenem-resistant serotype K1 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strains in China [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(1): 709–711.
- [35] Zhang LL, Wang SS, Guo YJ, et al. Outbreak by hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* ST11 isolates with carbapenem resistance in a tertiary hospital in China[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 182.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:王海日罕,多丽波. 高毒力高耐药肺炎克雷伯菌的研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(11): 1069–1074. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20217949.

Cite this article as: WANG Hai-ri-han, DUO Li-bo. Advances in hypervirulent and high antimicrobial-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. Chin J Infect Control, 2021, 20(11): 1069–1074. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20217949.