

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20232720

· 综述 ·

肺炎克雷伯菌、类肺炎克雷伯菌和变栖克雷伯菌的研究进展

朱昱蓉, 刘荣华

(临汾市中心医院微生物实验室, 山西 临汾 041000)

[摘要] 肺炎克雷伯菌临床分离株是一种有荚膜的革兰阴性粗短杆菌, 是临床上重要的机会致病菌。肺炎克雷伯菌临床分离株基因间存在差异, 依据系统发育树可分为肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, Kp I)、类肺炎克雷伯菌(*Klebsiella quasipneumoniae*, Kp II)和变栖克雷伯菌(*Klebsiella variicola*, Kp III), 三者生态分布、基因型、耐药性、毒力特征以及致病性存在显著差异, 为感染性疾病精准治疗带来新的挑战。本文对 Kp I、Kp II、Kp III 的鉴定、流行特点及致病特点的最新研究进展进行综述。

[关键词] 肺炎克雷伯菌; 类肺炎克雷伯菌; 变栖克雷伯菌; 耐药; 毒力; 致病性

[中图分类号] R378.99+6

Advance in *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella quasipneumoniae* and *Klebsiella variicola*

ZHU Yu-rong, LIU Rong-hua (Department of Microbiology Laboratory, Linfen Central Hospital, Linfen 041000, China)

[Abstract] The clinically isolated *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), a rod-shaped Gram-negative bacteria with capsular, is an important opportunistic pathogen in clinic. There are genetic differences among clinical isolates of *K. pneumoniae*. Strains can be divided into *K. pneumoniae* (Kp I), *K. quasipneumoniae* (Kp II) and *K. variicola* (Kp III) three groups according to the phylogenetic tree. There are significant differences in ecological distribution, genotype, drug resistance, virulence characteristics, and pathogenicity among this three groups, which brings new challenges to the precise treatment of infectious diseases. In this article, the latest studies of identification, epidemic characteristics and pathogenic characteristics of *K. pneumoniae*, *K. quasipneumoniae* and *K. variicola* are reviewed.

[Key words] *Klebsiella pneumoniae*; *Klebsiella quasipneumoniae*; *Klebsiella variicola*; drug resistance; virulence; pathogenicity

肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, Kp), 是一种有荚膜的革兰阴性粗短杆菌, 属于肠杆菌目克雷伯菌属, 是临床上重要的机会致病菌。临床上 Kp 因其高耐药率及高传播性成为引起社区、医院感染的重要致病菌, 约占克雷伯菌属分离率的 95% 以上^[1]。研究^[1-2]表明 Kp 具有广泛的生态分布、多样的 DNA 组成、丰富的抗菌药物耐药基因(AMR)和极高的质粒丰度, 是耐药基因在环境与革兰阴性

菌之间传播的主要媒介。喹诺酮耐药基因首次分离于 Kp 菌株; 耐碳青霉烯类基因 KPC、NDM-1 和 OXA-48 等通过 Kp 在环境与临床病原菌之间进行传播。随着产超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)、碳青霉烯类耐药(CRKP)、高毒力菌株(hvKp)的出现大大加剧了 Kp 感染治疗的难度。随着基因组学及高通量测序技术的发展, 依据 Kp 临床分离株核苷酸间的差异可分为三个系统群: 肺炎克雷伯菌(Kp I)、

[收稿日期] 2022-04-02

[基金项目] 临汾市科技计划项目(2142)

[作者简介] 朱昱蓉(1995-), 女(汉族), 山西省临汾市人, 初级检验师, 主要从事病原微生物感染与免疫研究。

[通信作者] 刘荣华 E-mail: sxflrh@163.com

类肺炎克雷伯菌(Kp II)和变栖克雷伯菌(Kp III), Kp II 又可进一步分为 Kp II-A 和 Kp II-B。国内外研究发现 Kp I、Kp II 和 Kp III 系统群菌株的生态分布、基因型、耐药性、毒力特征以及致病性存在显著差异,因此菌株的分群研究对个体化精准医疗的推进和针对性治疗指南制定极为有益。本文通过总结近几年国内外的最新研究以及临床报道,对 Kp I、Kp II、Kp III 的特征进行综述,为感染性疾病精准医疗、医院 Kp 感染性疾病防控指南制定提供理论依据。

1 Kp 临床分离株感染现状

全球医院面临的抗菌药物耐药性危机是由 ES-KAPE 病原体(屎肠球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肠杆菌属细菌)驱动的,这些病原体是导致大多数患者感染后使用抗菌药物治疗失败的原因^[3]。2019 年中国细菌耐药监测网数据显示 Kp 居临床分离的革兰阴性菌第二位,仅次于大肠埃希菌,同时耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKp)检出率自 2013 年以来持续升高^[4]。Kp 可引起呼吸系统、泌尿生殖系统以及伤口的感染,也可导致菌血症和肝脓肿等;免疫力低下的群体(如新生儿、老年人、肿瘤、自身免疫性疾病群体和有创操作的患者等)易感。一项涵盖中国 14 个省 25 所三级甲等医院的多中心临床研究^[3]显示,在 664 个临床分离标本中,耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌(CRE)中 Kp 占比为 73.9%,耐药现状严峻。

在分子生物学领域,当 DNA 杂交结果大于 70% 时考虑为同一物种。系统进化树研究^[5]表明,临床分离鉴定的 Kp 可分为三个系统群:Kp I、Kp II 和 Kp III,系统群间核苷酸差异为 3%~4%。Kp I 菌株是临床常见的病原菌;约 94% 的 Kp II 菌株分离自人类(50% 以上为肠道定植);Kp III 菌株能够固氮,广泛存在于植物、水体、土壤、食草生物的黏膜表面,与环境密切相关;Martínez-Romero 等^[6]通过计算机分析和基因组数据 Jaccard 分析证明了 Kp II 和 Kp III 从环境感染人的可能性。Kp I、Kp II 和 Kp III 三种细菌感染的流行病学存在差异,关于 Kp 临床分离株分群的流行病学研究有助于临床科室防控工作的实施,使广大患者受益。

2 Kp I、Kp II 和 Kp III 的鉴定

临床常用的细菌鉴定技术是基于生化试验的

VITEK-2 鉴定仪和基于蛋白质组学的基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS)。基于生化试验的鉴定系统尚不能实现 Kp I、Kp II 和 Kp III 的分群,因此临床上使用药敏卡进行鉴定会降低 Kp II 和 Kp III 分离率。MALDI-TOF-MS 系统通过将待鉴定菌株质谱图与数据库中的质谱图对比实现菌种鉴定,因此鉴定菌种范围主要与装配的鉴定文库相关。目前装配有 Bruker 文库 6.0.0.0 版本(包含 Kp I、Kp II 和 Kp III 菌株标准谱图)的 MALDI-TOF-MS 系统可实现 Kp I、Kp II 和 Kp III 的分群^[7-8]。但受标准谱图对应的菌株数据量的限制,包含 Kp I、Kp II 和 Kp III 菌株标准谱图的细菌文库在临床尚未广泛应用。基于以上现状,Kp II 和 Kp III 在临床分离率较低。

目前 Kp I、Kp II 和 Kp III 鉴别的分子生物学技术包括 PCR 法、进化树分析及基因测序等。PCR 法主要是基于染色体上 β -内酰胺酶多样性设计的多重 PCR 和 *rpoB* 基因的系统发育树分析来鉴定 Kp I (*bla_{SHV}*)、Kp II (*bla_{OKP}*) 和 Kp III (*bla_{LEN}*),由于部分 Kp III 携带的 β -内酰胺酶为 *bla_{OKP}*,因此该技术不能很好地区分 Kp II 和 Kp III^[9]。基因组学分析主要通过全基因组测序分析(WGS)进行细菌病原体的鉴定分群,此外 KlebSeq、单核苷酸多态性(SNPs)、ANI 均可用于克雷伯菌属筛选和流行病学监测^[10]。但目前 PCR 法、进化树分析和基因测序等分子生物学手段主要用于科学研究,尚未在临床普及。

3 Kp I 的药物敏感性、菌株毒力与致病性

3.1 药物敏感性 早在 20 世纪 60 年代就发现 Kp 临床分离株携带对青霉素天然耐药的 A 类染色体编码的 β -内酰胺酶基因^[11]。Kp I 的 *bla_{SHV}* 耐药基因介导菌株对氨苄西林等天然耐药。20 世纪 80 年代德国从一例 ICU 患者分离的 Kp 中发现了第一个可水解包括第三代头孢菌素类及氨基糖苷类在内的抗生素的 ESBLs 基因(*bla_{SHV}*),随后 ESBLs 编码基因 *bla_{SHV-2}*、*bla_{TEM-3}*、*bla_{CTX-M}* 被发现^[3]。根据世界卫生组织(WHO)的报告^[10],携带 ESBLs 的 Kp I 在世界范围内覆盖率达到 50%,社区分离率达到 30%,严重威胁人类健康。碳青霉烯类药物作为产 ESBLs 菌株的常规治疗药物,在药物选择的压力下,碳青霉烯类耐药菌株随之出现,其中 CRKp 是常见的耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌(CRE)。CRKp 出现的主要机制是产碳青霉烯酶,细菌基因组基因突变、药

物外排泵的改变、*AmpC* 酶和 ESBLs 异常表达也可导致 CRKp 出现。全基因组测序发现^[12] CRKp 基因组包括 16 个碳青霉烯类耐药基因(12 个位于质粒中,4 个位于染色体中)。碳青霉烯酶是指能够明显水解亚胺培南或美罗培南等碳青霉烯类抗生素的一类 β -内酰胺酶,按照 Ambler 分子分类方法,可分为 A、B、D 3 类酶。其中 A 类、D 类为丝氨酸酶,属于 Bush 分群中的第 2f 和 2d 亚组;B 类为金属酶,属于 Bush 分群中的第 3 组,可由染色体、质粒或转座子介导。*bla_{KPC}* 是 Kp I 最常见的碳青霉烯酶,属 A 类丝氨酸碳青霉烯酶,目前我国流行的主要是 *bla_{KPC-1}* 和 *bla_{KPC-2}*^[13];D 类酶 *bla_{OXA-48}* 与 CRKp 密切相关,*bla_{OXA-48}* 阳性的 Kp I 对亚胺培南高度耐药^[14];B 类金属酶 *bla_{IMP}*、*bla_{NDM-1}* 和 *bla_{VIM}* 等均与碳青霉烯类耐药 Kp I 相关^[13]。除此之外,Kp I 中外排泵 OqxAB 和 *AcrAB* 的表达和/或活化与多种抗菌药物(如氟喹诺酮类、呋喃妥因、替格环素、氯霉素和碳青霉烯类)的耐药性相关;外膜 OmpK36 的特异性突变或丢失在很大程度上加剧了 Kp I 碳青霉烯类耐药的问题^[3],并可以使 MIC 远高于单独的碳青霉烯酶水平,增加临床治疗难度。

3.2 菌株毒力与致病性 Kp 是备受关注的医院获得性病原体,已鉴定的毒力因子包括荚膜、脂多糖、铁载体、菌毛^[2]。荚膜作为 Kp I 最重要的毒力因子之一,主要帮助细菌抵御吞噬和血清杀菌作用。基于血清学鉴定可区分 78 种血清型,其中 K1 和 K2 型与高侵袭性疾病和致病性相关,在高毒性克隆菌株中高度保守^[15-17]。荚膜调控基因 *rmpA*、*rmpA2* 和 *magA* 等与 Kp I 高黏液表型密切相关^[17]。脂多糖(LPS)即内毒素,是革兰阴性菌外膜的主要成分,可参与 TLR 介导的信号转导,LPS 修饰可帮助细菌逃逸免疫系统识别,*wcaG* 基因与脂多糖及荚膜的形成相关^[18]。铁载体系统包括铁螯合分子以及用于内化的表面受体,可以竞争性地从宿主蛋白质或其他来源清除铁。Kp 中有四个铁载体系统:enterobactin、yersiniabactin、aerobactin 和 salmochelin(分别由 Ent、ybt、iuc 和 iro 编码)^[19]。Ent 编码的核心结构可破坏中性粒细胞的除铁功能并诱导炎症反应;iro 介导 Ent 末端糖基化,使细胞保持除铁活性;ybt 和 iuc 的亲铁性比 Ent 低。Kp I 中常见的菌毛有 I 型菌毛(fm)和 III 型菌毛(mrk),III 型菌毛和脂多糖是生物膜中最重要的表面结构,I 型菌毛的转录对菌体抗吞噬过程至关重要,有助于细菌免受宿主免疫反应的攻击、吞噬^[19]。此外,Kp I 外排泵也

可能发挥毒力作用,如 *AcrAB* 可影响 Kp I 经小鼠呼吸系统感染后的毒力。近来,以 ST23 为代表的高黏液表型为特征的 Kp I 的出现,给临床治疗带来极大挑战,通常该菌株携带四种获得性铁载体系统以及 *rmpA* 和 *rmpA2* 编码基因^[20]。高毒性肺炎克雷伯菌(hvKp I)具有丰富的毒力基因和铁载体系统、对大多数抗菌药物敏感,常引起肝脓肿、脑膜炎、肺炎等疾病^[21]。以往的研究^[22]认为高毒力与高耐药之间负性相关,随着国内报道的同时具有高毒性、耐多药性和高度传播性的 ST11 型耐碳青霉烯类高毒性肺炎克雷伯菌(CR-hvKp)的发现,证明了高毒性与高耐药性可同时存在,严重威胁人类健康。

4 Kp II 的药物敏感性、菌株毒力与致病性

4.1 药物敏感性 Kp 临床分离株可根据基因组间差异分为三群,第二群对应于类肺炎克雷伯菌(*K. quasipneumoniae*, Kp II),Kp II 可分为两个亚群:*K. quasipneumoniae* subsp. *quasipneumoniae* (Kp II-A) 和 *K. quasipneumoniae* subsp. *similipneumoniae* (Kp II-B)^[12]。Kp II 染色体上携带 *bla_{OKP}* 基因,介导菌株对青霉素天然耐药,*bla_{OKP-A}* 和 *bla_{OKP-B}* 分别对应于 Kp II-A 和 Kp II-B。与 Kp I 相比,Kp II 药物敏感性较高,其中一部分菌株能够产 ESBLs,碳青霉烯酶编码基因 *bla_{NDM}* 和 *bla_{OXA-181}* 曾在 2 株 Kp II 菌株中检测到^[23-24]。Fuga 等^[25]报道在巴西地区 2014 年从一例患者的肛拭子中分离出含有 *bla_{NDM-1}* 基因的 Kp II-B,2017 年从一例灌注液标本中检出含 *bla_{KPC-2}* 基因的 Kp II-A。2016 年从马来西亚一例患者分离的 *bla_{OXA181}* 型 CRKp II 中 *bla_{CTX-M-15}* 基因和 OMPK37 孔蛋白缺失^[24];2019 年沙特阿拉伯^[23]分离的 Kp II 中的 *bla_{NDM-1}* 由 *mcr-9* 质粒携带;2019 年尼日利亚一家医院新生儿病区中携带 *bla_{NDM-5}* 基因的 Kp II 的出现和多黏菌素耐药的 *bla_{KPC-9}* 基因型 Kp II 菌株的报道^[26],揭示了质粒在耐药性传播中的重要性。2020 年中国从某新生儿病区^[27]分离的 ST2727 菌株,分类上属于 Kp II-B,导致一例新生儿败血症死亡,同一病区多例患者感染,虽然 ST2727 菌株为非高毒力非耐药性菌株,但其暴发性流行揭示了 Kp II 在医院环境中的诊断和监测价值。巴西里约热内卢的一项研究发现 ST3397 临床分离株是毒力基因 *magA* 缺乏、*bla_{NDM-bla_{CTX-M15}}* 多重耐药的 Kp II-B 菌株,表现出对全部抗菌药物耐药,蝇蚊在耐药性传递中的作用

不可忽视。

4.2 菌株毒力与致病性 Kp II 菌株致病因素包括荚膜、脂多糖、铁载体、菌毛等, Kp II 最初被认为是一种共生的肠道定植菌群, 不具有致病性, 然而, 近年来的研究表明 Kp II 在临床上可发挥致病性, 感染最常见的来源是泌尿道、血液、呼吸道及部分创口等。该菌株致病性与 Kp I 类似, 但毒力基因丰度低。2015 年报道了第一例 Kp II-B 高黏液菌株, 该菌株为血流感染来源, 且该菌株中高黏液调控基因 *rmpA* 和 *rmpA2* 缺乏^[5]。2016 年, 巴西分离了一株产生 ESBLs、黏菌素耐药、高毒性和高黏液 Kp II 菌株^[12], 同年 Breurec 等^[28]报道的 K1 型 Kp II 菌株具有高毒性, 含有结合元件 ICEKp1 编码的毒力因子、铁载体系统和 *rmpA* 基因, 可引起感染性肝脓肿, 但其毒力耐药基因的水平转移机制尚未清楚。临床研究表明高毒力 Kp II 相关的社区获得性肺炎 (CAP) 病死率相对较高, 一株高毒力 Kp II 临床分离株菌毛调控基因 *mrkB* 和 *mrkC* 丰度较高, 但铁载体系统缺乏, 这与高毒力 Kp I 存在差异^[28], 推测 Kp II 菌株具有独立的毒力调节系统, 但有待研究。

5 Kp III 的药物敏感性、菌株毒力与致病性

5.1 药物敏感性 Kp III 菌株具有固氮作用和促进植物生长的作用, 栖息环境多样, 可广泛存在于植物、昆虫、动物、人体、土壤、水和生态环境中^[29], 2004 年, 综合考虑菌株基因多态性和生态环境多态性将 Kp III 命名为变栖克雷伯菌 (*K. variicola*, Kp III)。与其他 Kp 菌株一样, Kp III 染色体上携带耐药基因 *bla_{LEN}*, 对青霉素类天然耐药。随着 Kp III 从临床和环境中的分离率增高, 产 ESBLs 和碳青霉烯类耐药变栖克雷伯菌 (CRKp III) 的报告也在增加, Kp III 在环境与临床之间传递耐药基因的潜力逐渐被发现。*bla_{CTX-M}* 是目前 ESBLs 基因中流行最广泛的类型, 以其对头孢噻肟的超强水解活性而得名, Farzana 等^[30] 从一株 Kp III 检出了抗菌药物耐药基因 *bla_{NDM-1}* 和 *bla_{CTX-M-15}*。随后 ESBLs 基因 *bla_{SHV-5}*、*bla_{SHV-12}*、*bla_{SHV-30}* 等均从 Kp III 菌株中检出^[7]。Kumwenda 等^[31] 从 CRKp III 菌株中检测到 KPC-2 和 NDM-1 型基因, 随后报道从 CRKp III 菌株内检测到 NDM-5。Zurfluh 等^[32] 首次在从亚洲进口到瑞士的香菜中检测到含有 OXA-181 的 CRKp III, 碳青霉烯类耐药基因 NDM-9、GES-6、GES-2 等在河水或污水来源的 CRKp III 中检出^[33]。报道^[7] 显示, 碳青霉烯酶 NDM-1 和 β -内

酰胺酶 CTX-M-15 与变栖克雷伯菌的高耐药和高毒力相关。在 2018 年, Guo 等^[34] 在一株 Kp III-X39 发现了染色体和质粒编码的 CTX-M-24 基因。综上所述, Kp III 菌株的耐药现状不容忽视。

5.2 菌株毒力与致病性 Kp III 与环境关系密切, 其临床重要性越来越凸显。2018 年 Dong 等^[35] 研究表明, Kp III-X39 可定植于玉米的根、茎和叶并在特定条件下感染人致病。目前已发现的 Kp III 毒力因子主要为荚膜、脂多糖、铁载体、菌毛, 在细菌的入侵、致病、免疫逃逸中发挥作用。2015 年从一例住院的老年患者体内分离出第一株高毒力变栖克雷伯菌株 (hvKp III), 该菌株基因组 DNA 可检测到经典的毒力因子 (铁载体、铁摄取系统、菌毛和黏附素), 在 5% 羊血的琼脂平板上拉丝试验阳性^[6]。分离于中国的一株血培养来源的黏菌素耐药高毒力 Kp III (WCHKV030666) 中检出来源于质粒的黏液表型毒力因子 (*rmpA* 和 *rmpA2*) 和 3 种载体系统 (*yersiniabactin*、*aerobactin* 和 *salmochelins*)^[35]。值得注意的是, 一株高毒力高耐药 Kp III 并未检测到黏液表型毒力因子 (*rmpA* 和 *rmpA2*), 但其致病性远高于 ST23 型高毒力肺炎克雷伯菌^[36]。2018 年我国四川分离了一株血液来源的高毒力高耐药菌株 (WCHKV030666), 同年在孟加拉国新生儿病房检出一株暴发流行的高毒力多重耐药变栖克雷伯菌 (ST171) 导致 54.5% 的新生儿死亡^[29]。推测特殊的遗传背景、特殊的毒力系统可能与高毒力 Kp III 毒力系统的形成相关。现有临床数据表明 Kp III 是一种机会致病菌, 可引起血流相关感染、呼吸系统感染、新生儿暴发感染、原发性牙根管感染^[7]。临床上分离的 Kp III 菌株 70% 左右来自尿路相关感染, Kp III 相关血流感染致死率较 Kp I 和 Kp II 高^[29]。由于 Kp III 临床感染现状严重, 在感染研究以及感染控制领域关注度逐渐增高, 是一种新发现的人类病原体, 因此菌株特性、流行病学特征、致病性研究有助于更好地控制感染性疾病的发生。

6 结语

Kp II 和 Kp III 是从 Kp 中分离出来的新的物种, 可追溯到 600 万年前。Kp I、Kp II 和 Kp III 是三种不同的细菌, 受临床现有检测技术的限制, Kp II 和 Kp III 临床分离率较低, 临床报道较少。Kp I、Kp II 和 Kp III 定植和感染的流行病学大不相同, 菌株毒力、耐药性及致病特点存在差异, 见表 1。Brisse 等^[37] 研

究发现, Kp I 耐药性最强, Kp II 次之, Kp III 耐药性最弱。Kp I 是临床常见的病原菌, 属机会致病菌, 可引起社区获得性或医院获得性感染, 感染部位广泛, 携带有丰富的毒力和耐药基因, 部分菌株表现为产 ESBLs 或碳青霉烯类药物耐药, 耐药现状严重。Kp II 最常见于泌尿道和呼吸道感染, 部分菌株能够产 ESBLs, 94% 的 Kp II 分离自人类, 其中 50% 以上来自肠道定植, 远高于 Kp I (24%) 和 Kp III (39%)^[24]。随着研究^[38]的深入, Kp III 被分为经典变栖克雷伯菌(cKp III)、高黏液表型变栖克雷伯菌

(hmvKp III) 与高毒力变栖克雷伯菌(hvKp III), 部分菌株可以引起肺炎、血流感染、脑膜炎、尿道感染等, Kp III 相关血流感染致死率较 Kp I 和 Kp II 高 2 倍左右。因其独特的毒力表型, 微生物学者 Rodríguez-Medina 等^[7]认为 Kp III 是一种新发现的人类病原体, 其流行病学特征与肺炎克雷伯菌不同, 可能存在有独立的毒力系统。因此, Kp I、Kp II 和 Kp III 的毒力特征及耐药性和致病性研究可为感染的多维度控制模型和措施, 为有效的目标性治疗策略提供理论和实验室依据。

表 1 Kp I、Kp II 和 Kp III 的区别

项目	Kp I	Kp II	Kp III
致病性	机会致病菌, 常见于呼吸及泌尿系统感染, 可引起肝脓肿、脑膜炎、肺炎、血流感染等	属定植菌群, 常见于泌尿及呼吸系统感染, 可引起肝脓肿、败血症、创面感染等	血流相关感染、呼吸系统感染、新生儿暴发感染、原发性牙根管感染、尿路感染等
生态分布	动物及人类	体内定植菌群	环境及动植物
耐药性			
耐药表型		均有报道检出产 ESBLs 菌株和耐碳青霉烯菌株	
天然耐药基因	<i>bla_{SHV}</i>	<i>bla_{OKP}</i>	<i>bla_{LEN}</i>
毒力			
毒力表型		均有报道检出高黏液表型和高毒力表型菌株	
高毒力表型毒力基因	<i>rmpA</i> , <i>rmpA2</i> , <i>magA</i> , <i>wcaG</i> , 铁载体系统	<i>rmpA</i> , <i>rmpA2</i> , 铁载体可缺乏; ICEKp1 元件	<i>rmpA</i> 和 <i>rmpA</i> 可缺乏
高毒力高耐药菌株			
ST 分型	ST23, ST11, ST1265	ST3397, ST1484	ST171
血清型	K1, K2	K1	KL71

7 展望

Kp I、Kp II、Kp III 具有不同的生态分布, Kp II、Kp III 具有与 Kp I 不同的毒力调节系统和独特的基因分布, 与其耐药特点、菌株致病性与致病能力密切相关。相信随着基因测序技术的开展和普及, 越来越多的 Kp II、Kp III 将会被鉴定出来, 对 Kp II、Kp III 的认识将不断加深, 促进精准医疗和个体化医疗的发展。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] Wyres KL, Holt KE. *Klebsiella pneumoniae* as a key trafficker of drug resistance genes from environmental to clinically

important bacteria[J]. *Curr Opin Microbiol*, 2018, 45: 131-139.

[2] Martin RM, Bachman MA. Colonization, infection, and the accessory genome of *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8: 4.

[3] Wang GY, Zhao G, Chao XY, et al. The characteristic of virulence, biofilm and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(17): 6278.

[4] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014—2019 年老年患者常见临床分离细菌耐药性监测报告[J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(2): 112-123.

China Antimicrobial Resistance Surveillance System. Antimicrobial resistance of clinically isolated bacteria from elderly patients: surveillance report from China Antimicrobial Resistance Surveillance System in 2014-2019[J]. *Chinese Journal of Infection Control*, 2021, 20(2): 112-123.

[5] Holt KE, Wertheim H, Zadoks RN, 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): E3574 – E3581.
- [6] Martínez-Romero E, Rodríguez-Medina N, Beltrán-Rojel M, et al. *Klebsiella variicola* and *Klebsiella quasipneumoniae* with capacity to adapt to clinical and plant settings[J]. Salud Publica Mex, 2018, 60(1): 29 – 40.
- [7] Rodríguez-Medina N, Barrios-Camacho H, Duran-Bedolla J, et al. *Klebsiella variicola*: an emerging pathogen in humans [J]. Emerg Microbes Infect, 2019, 8(1): 973 – 988.
- [8] Rodrigues C, Passet V, Rakotondrasoa A, et al. Identification of *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella quasipneumoniae*, *Klebsiella variicola* and related phylogroups by MALDI-TOF mass spectrometry[J]. Front Microbiol, 2018, 9: 3000.
- [9] Barrios-Camacho H, Silva-Sánchez J, Cercas-Ayala E, et al. PCR system for the correct differentiation of the main bacterial species of the *Klebsiella pneumoniae* complex[J]. Arch Microbiol, 2021, 204(1): 73.
- [10] Long SW, Linson SE, Ojeda Saavedra M, et al. Whole-genome sequencing of human clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates reveals misidentification and misunderstandings of *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella variicola*, and *Klebsiella quasipneumoniae*[J]. mSphere, 2017, 2(4): e00290 – 17.
- [11] Ashurst JV, Dawson A. *Klebsiella pneumoniae*[M]//StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
- [12] Ferreira ML, Araújo BF, Cerdeira LT, et al. Genomic features of a clinical ESBL-producing and colistin-resistant hypermucoviscous *K. quasipneumoniae* subsp. *similipneumoniae* from Brazil[J]. Braz J Infect Dis, 2019, 23(3): 207 – 209.
- [13] Meng XJ, Yang J, Duan JP, et al. Assessing molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-KP) with MLST and MALDI-TOF in central China[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 2271.
- [14] Atterby C, Osbjør K, Tepper V, et al. Carriage of carbapenemase- and extended-spectrum cephalosporinase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in humans and livestock in rural Cambodia; gender and age differences and detection of *bla_{OXA-48}* in humans[J]. Zoonoses Public Health, 2019, 66(6): 603 – 617.
- [15] Harada S, Ishii Y, Saga T, et al. Molecular epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* K1 and K2 isolates in Japan[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2018, 91(4): 354 – 359.
- [16] Bialek-Davenet S, Criscuolo A, Ailloud F, et al. Genomic definition of hypervirulent and multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* clonal groups[J]. Emerg Infect Dis, 2014, 20(11): 1812 – 1820.
- [17] 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.
- [18] Candan ED, Aksöz N. *Klebsiella pneumoniae*: characteristics of carbapenem resistance and virulence factors[J]. Acta Biochim Pol, 2015, 62(4): 867 – 874.
- [19] Paczosa MK, Mecsas J. *Klebsiella pneumoniae*: going on the offense with a strong defense[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2016, 80(3): 629 – 661.
- [20] Sanikhani R, Moeinirad M, Shahcheraghi F, et al. Molecular epidemiology of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: a systematic review and Meta-analysis[J]. Iran J Microbiol, 2021, 13(3): 257 – 265.
- [21] Gonzalez-Ferrer S, Peñaloza HF, Budnick JA, et al. Finding order in the chaos: outstanding questions in *Klebsiella pneumoniae* pathogenesis[J]. Infect Immun, 2021, 89(4): e00693 – 20.
- [22] Furlan JPR, Gallo IFL, de Campos TA, et al. Genomic characterization of a multidrug-resistant and hypermucoviscous/hypervirulent *Klebsiella quasipneumoniae* subsp. *similipneumoniae* ST4417 isolated from a sewage treatment plant [J]. Microb Drug Resist, 2020, 26(11): 1321 – 1325.
- [23] Faccione D, Martino F, Albornoz E, et al. Plasmid carrying *mer-9* from an extensively drug-resistant NDM-1-producing *Klebsiella quasipneumoniae* subsp. *quasipneumoniae* clinical isolate[J]. Infect Genet Evol, 2020, 81: 104273.
- [24] Lau MY, Ponnampalavanar S, Lee WS, et al. First detection of *Klebsiella quasipneumoniae* producing OXA-181 carbapenemase in Malaysia [J]. J Infect Chemother, 2020, 26(10): 1058 – 1061.
- [25] Fuga B, Cerdeira L, Andrade F, et al. Genome sequences of clinical isolates of NDM-1-producing *Klebsiella quasipneumoniae* subsp. *similipneumoniae* and KPC-2-producing *Klebsiella quasipneumoniae* subsp. *quasipneumoniae* from Brazil[J]. Microbiol Resour Announc, 2020, 9(10): e00089 – 20.
- [26] Shankar C, Karunasree S, Manesh A, et al. First report of whole-genome sequence of colistin-resistant *Klebsiella quasipneumoniae* subsp. *similipneumoniae* producing KPC-9 in India[J]. Microb Drug Resist, 2019, 25(4): 489 – 493.
- [27] Perlaza-Jiménez L, Wu Q, Torres VVL, et al. Forensic genomics of a novel *Klebsiella quasipneumoniae* type from a neonatal intensive care unit in China reveals patterns of colonization, evolution and epidemiology[J]. Microb Genom, 2020, 6(10): mgen000433.
- [28] Breurec S, Melot B, Hoen B, et al. Liver abscess caused by infection with community-acquired *Klebsiella quasipneumoniae* subsp. *quasipneumoniae*[J]. Emerg Infect Dis, 2016, 22(3): 529 – 531.
- [29] Barrios-Camacho H, Aguilar-Vera A, Beltrán-Rojel M, et al. Molecular epidemiology of *Klebsiella variicola* obtained from different sources[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 10610.
- [30] Farzana R, Jones LS, Rahman MA, et al. Outbreak of hypervirulent multidrug-resistant *Klebsiella variicola* causing high mortality in neonates in Bangladesh[J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(7): 1225 – 1227.
- [31] Kumwenda GP, Sugawara Y, Abe R, et al. First identifica-

- tion and genomic characterization of multidrug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae clinical isolates in Malawi, Africa[J]. J Med Microbiol, 2019, 68(12): 1707 – 1715.
- [32] Zurfluh K, Poirel L, Nordmann P, et al. First detection of *Klebsiella variicola* producing OXA-181 carbapenemase in fresh vegetable imported from Asia to Switzerland[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2015, 4: 38.
- [33] Mondal AH, Siddiqui MT, Sultan I, et al. Prevalence and diversity of *bla*TEM, *bla*SHV and *bla*CTX-M variants among multidrug resistant *Klebsiella* spp. from an urban riverine environment in India[J]. Int J Environ Health Res, 2019, 29(2): 117 – 129.
- [34] Guo YT, Zhai Y, Zhang Z, et al. Complete genomic analysis of a kingdom-crossing *Klebsiella variicola* isolate[J]. Front Microbiol, 2018, 9: 2428.
- [35] Dong N, Lin DC, Zhang R, et al. Carriage of *bla*KPC-2 by a virulence plasmid in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(12): 3317 – 3321.
- [36] de Campos TA, de Almeida FM, de Almeida APC, et al. Multidrug-resistant (MDR) *Klebsiella variicola* strains isolated in a Brazilian hospital belong to new clones[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 604031.
- [37] Brisse S, van Himbergen T, Kusters K, et al. Development of a rapid identification method for *Klebsiella pneumoniae* phylogenetic groups and analysis of 420 clinical isolates[J]. Clin Microbiol Infect, 2004, 10(10): 942 – 945.
- [38] Garza-Ramos U, Moreno-Dominguez S, Hernández-Castro R, et al. Identification and characterization of imipenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and susceptible *Klebsiella variicola* isolates obtained from the same patient[J]. Microb Drug Resist, 2016, 22(3): 179 – 184.

(本文编辑:刘思娣、陈玉华)

本文引用格式:朱昱蓉,刘荣华.肺炎克雷伯菌、类肺炎克雷伯菌和变型克雷伯菌的研究进展[J].中国感染控制杂志,2023,22(8):983 – 989. DOI:10.12138/j.issn.1671 – 9638.20232720.

Cite this article as: ZHU Yu-rong, LIU Rong-hua. Advance in *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella quasipneumoniae* and *Klebsiella variicola*[J]. Chin J Infect Control, 2023, 22(8): 983 – 989. DOI: 10.12138/j.issn.1671 – 9638.20232720.