DOI:10.12138/j.issn.1671－9638.20262316

论著·超级细菌感染防控专题

耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌医院内多病区克隆传播及分子特征分析

李　强[1],马　丽[1],董珍珍[2],薛东杰[1],肖志忠[1],杨　曦[1]
(1. 北京怀柔医院检验科,北京　101400; 2. 北京市怀柔区疾病预防控制中心微生物检验科,北京　101400)

[摘　要] **目的**　分析耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)的药物敏感性、菌株同源性及分子特征,为 CRKP 的医院感控提供数据基础。**方法**　收集北京怀柔医院 2023—2024 年分离的 58 株非重复 CRKP,利用 MALDI-TOF 质谱仪进行菌种鉴定,采用 Phoenix™ M50 系统进行药物敏感性试验,通过胶体金法检测菌株产酶表型,应用 MEGA 11 软件的最大似然法构建系统进化树,利用 Kleborate 进行分子特征分析,并基于核心基因组 SNP 通过 Cytoscape 构建最小生成树以分析菌株间同源性。**结果**　该院 CRKP 对常用抗菌药物耐药率超过 90%,对头孢他啶/阿维巴坦的耐药率为 3.45%;主要产酶表型为 KPC 酶,其中 1 株同时产 KPC 和 NDM 酶。分子特征分析显示,所有菌株分属 6 种已知 ST 型别,主要为 ST11(43 株, 74.14%)和 ST45(10 株, 17.24%);共检出 9 种血清型,主要为 K25(17 株,29.31%)、K47(11 株,18.97%)和 K62(11 株,18.97%);共携带 20 种耐药基因和 11 种毒力因子。系统进化树与最小生成树分析提示,ST45-K62 型 CRKP 在该院呼吸重症监护病房(RICU)、呼吸科与神经外科病区均有检出且高度同源。**结论**　该院 RICU、呼吸病区及神经外科病区分离的 ST45-K62 型 CRKP 具有较高的同源性,提示 CRKP 在不同病区之间存在克隆传播。应加强感染防控措施,包括对 CRKP 患者进行床旁吸痰或气管插管时的隔离、转科患者的防护与返科后的隔离管理,以及落实会诊医生的手卫生等。

[关　键　词] 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌; 药物敏感性; 多位点序列分型; 耐药基因; 同源性
[中图分类号] R446.5

Clonal transmission and molecular characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in multiple departments in a hospital

LI Qiang[1], *MA Li*[1], *DONG Zhenzhen*[2], *XUE Dongjie*[1], *XIAO Zhizhong*[1], *YANG Xi*[1]
(1. *Department of Laboratory Medicine, Huairou Hospital, Beijing* 101400, *China*; 2. *Department of Microbiology Laboratory, Huairou District Center for Disease Control and Prevention, Beijing* 101400, *China*)

[**Abstract**] **Objective**　To analyze the antimicrobial susceptibility, strain homology, and molecular characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP), and provide data basis for the control of CRKP healthcare-associated infection (HAI). **Methods**　58 non-repetitive CRKP strains isolated from Huairou Hospital in Beijing from 2023 to 2024 were collected and identified using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometer. Antimicrobial susceptibility testing was performed using Phoenix™ M50 system. Enzyme production phenotypes of the strains were detected with colloidal gold method. Phylogenetic tree was constructed with maximum likelihood method using MEGA 11 software. Molecular characteristics were analyzed with Kleborate. Based on core genome single nucleotide polymorphisms (SNPs), a minimum spanning tree was constructed with Cytoscape to analyze the homology of strains. **Results**　The resistance rate of CRKP to commonly used antimicrobial agents in this hospital exceeded 90%, and resistance rate to ceftazidime/avibactam was 3.45%. The main enzyme production phenotype was KPC, with 1 strain producing both KPC and NDM enzymes. Molecular characteristic analysis showed that all strains belonged to 6 known ST types, mainly ST11 (n = 43, 74.14%) and

[收稿日期]　2025－03－16
[基金项目]　北京市重大疫情防治重点专科培育项目;北京怀柔医院科研骨干基金项目(HRYY－2023－03)
[作者简介]　李强(1993－),男(汉族),河北省涿州人,检验技师,主要从事临床微生物检验及耐药研究。
[通信作者]　杨曦　　E-mail:17367903036@163.com

ST45 (n = 10, 17.24%). Nine serotypes were detected, mainly K25 (n = 17, 29.31%), K47 (n = 11, 18.97%), and K62 (n = 11, 18.97%). A total of 20 resistance genes and 11 virulence factors were carried. The analyses of phylogenetic tree and minimum spanning tree suggested that ST45-K62 type CRKP was detected and was highly homologous among strains from the respiratory intensive care unit (RICU), department of respiratory medicine, and department of neurosurgery in this hospital. **Conclusion** The ST45-K62 type CRKP isolated from RICU, department of respiratory medicine, and department of neurosurgery in this hospital is highly homologous, indicating the existence of clonal transmission of CRKP among different departments. Infection prevention and control measures should be strengthened, including isolation of CRKP patients during bedside sputum aspiration or tracheal intubation, protection of patients being transferred and isolation management after patients returning to the department, as well as implementing hand hygiene of consultant doctors.

[**Key words**] carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*; antimicrobial susceptibility; multilocus sequence typing; drug resistance genes; homology

近年来,随着碳青霉烯类抗生素广泛应用于多重耐药肺炎克雷伯菌所致的重症感染,全球各地出现了耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP),这对人类健康构成重大威胁,世界卫生组织(WHO)已将其列为优先级最高的病原体之一[1]。根据 CHINET 中国细菌耐药监测网(http://www.chinets.com/Data/GermYear)的最新数据显示,肺炎克雷伯菌已成为我国临床分离的第二大病原菌,且对美罗培南的耐药率从 2005 年的 3.0%上升至 2023 年的 30.0%,这表明控制 CRKP 菌株在国内的传播仍然是一个重要的挑战。最新研究显示,CRKP 的患病率在全球各地差异显著,且菌株的多位点序列分型、荚膜血清型和碳青霉烯酶基因分布具有明显的地域性,这表明开展区域化 CRKP 菌株的分子流行病学特征研究具有重要意义[2-5]。此外,由于基层医院医院感染防控设施及防控意识薄弱,极易造成 CRKP 菌株的院内传播。根据我院检测报告,CRKP 检出率从 2021 年的 7.9%上升至 2022 年的 25.7%,这引发对 CRKP 菌株在我院克隆传播的担忧。因此,本研究首次在我院进行 CRKP 菌株的医院感染监测,旨在分析其药物敏感性特点、菌株同源性及分子特征,为明确 CRKP 菌株是否在我院存在克隆传播,并为医院感染防控提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2023 年 1 月—2024 年 12 月共收集该院 62 株 CRKP 菌株。纳入标准:根据指南,CRKP 被定义为临床分离的对亚胺培南或美罗培南的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)≥4 μg/mL 和/或厄他培南 MIC≥2 μg/mL 或产碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌[3]。排除标准:同一患者重复分离的 CRKP 菌株。本研究已获该院伦理委员会批准[京怀伦科字(2023)第(002)-01 号]。

1.2 细菌培养鉴定及药敏试验 所有菌株分纯至哥伦比亚血平板(郑州安图生物公司),35～37℃、5% CO_2 孵箱中培养 18～24 h,采用 Microflex® LRF MALDI-TOF 质谱鉴定仪(德国 Bruker 公司)进行菌种鉴定。利用 Phoenix™ M50 全自动微生物药敏分析仪(美国 BD 公司)进行抗菌药物敏感性检测,以大肠埃希菌 ATCC 35218(产酶株)作为质控菌株。采用 MTS™(意大利 Liofilchem 公司)E-Test 药敏条测定头孢他啶/阿维巴坦(CZA)的药物敏感性。药物敏感性结果判读标准参照美国临床实验室标准化协会(CLSI)-M100-S33 文件。

1.3 碳青霉烯酶表型检测 采用碳青霉烯酶检测试剂盒-胶体金法(天津丹娜生物公司)对所有 CRKP 菌株进行 5 种碳青霉烯酶表型检测,包括 KPC、NDM、IMP、OXA-58 和 VIM。

1.4 细菌全基因组数据分析 使用基因组 DNA 纯化试剂盒(江苏宏微特斯公司)对所有 CRKP 菌株进行核酸提取,在 Illumina Hiseq 2000 平台进行细菌全基因组测序,组装后以 FASTA 文件格式存储。基于肺炎克雷伯菌的 7 个特异性管家基因(*gap*A、*ton*B、*mdh*、*inf*B、*rpo*B、*pho*E、*pgi*),通过 PubMLST 数据库(https://pubmlst.org/)获取多位点序列分型(MLST)的序列型(ST)。采用 MEGA 11 软件的最大似然法构建系统进化树,利用 Kleborate 进行分子特征分析,基于核心基因组单核苷酸多态性(SNP)并通过 Cytoscape 构建最小生成树以分析菌株间同源性。根据同源性判定规则,≤3 个 SNP 提示菌株来源于同一克隆菌株,4～10 个 SNP 提示菌株间可能存在关联,>10 个 SNP 视为独立菌株[6]。

1.5 统计学分析 应用 MedCalc 23.0.2 软件进行统计分析。计量资料以中位数(四分位数)

[$M(P_{25},P_{75})$]表示，计数资料以[n(%)]表示。单变量分析中，连续变量组间比较采用 *Mann-Whitney U* 检验，分类变量组间比较使用 χ^2 检验。以 $P\leqslant0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　患者临床资料比较　共收集 62 株 CRKP，剔除重复分离的 4 株，最终纳入 58 株，其中 2023 年 33 株，2024 年 25 株。58 例 CRKP 感染患者以男性居多，占 81.03%，中位年龄 73.5 岁，以呼吸道标本为主要来源（占 81.03%）；CRKP 菌株来源居前 3 位的病区分别是呼吸重症监护病房（RICU，37.93%）、神经外科（18.97%）、呼吸科（12.07%），2023 年和 2024 年 CRKP 菌株的科室分布比较，差异具有统计学意义（$P=0.048$）。见表 1。

表 1　不同年份 CRKP 感染患者临床资料比较

Table 1　Comparison of clinical data of patients with CRKP infection in different years

临床资料	病例数($n=58$)	2023 年($n=33$)	2024 年($n=25$)	χ^2/Z	P
性别[例(%)]					
男	47(81.03)	27(81.82)	20(80.00)	0.031	0.861
女	11(18.97)	6(18.18)	5(20.00)		
年龄[岁，$M(P_{25},P_{75})$]	73.5(42.0，95.0)	77.0(42.0，95.0)	73.0(44.0，95.0)	0.966	0.333
标本来源[例(%)]					
呼吸道	47(81.03)	28(84.85)	19(76.00)	0.725	0.395
其他	11(18.97)	5(15.15)	6(24.00)		
科室分布[例(%)]					
RICU	22(37.93)	14(42.43)	8(32.00)	7.901	0.048
神经外科	11(18.97)	5(15.15)	6(24.00)		
呼吸科	7(12.07)	1(3.03)	6(24.00)		
其他	18(31.03)	13(39.39)	5(20.00)		

2.2　药敏试验及碳青霉烯酶表型分布　58 株 CRKP 菌株对常见 16 种抗菌药物的体外药敏试验结果显示，所有菌株对氨曲南、第三/四代头孢菌素、氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南、左氧氟沙星等大部分 β-内酰胺类、碳青霉烯类和喹诺酮类抗菌药物的耐药率超过 90%；在氨基糖苷类抗生素中，对阿米卡星的耐药率（58.62%）相对较低；对复方磺胺甲噁唑的耐药率（37.93%）相对较低；头孢他啶/阿维巴坦作为新型酶抑制剂复合剂，耐药率（3.45%）最低，见表 2。

应用碳青霉烯酶检测试剂盒对所有 CRKP 菌株进行碳青霉烯酶表型检测，结果显示：55 株产 KPC 酶，1 株单产 NDM 酶，1 株同时产 KPC 和 NDM 酶，1 株表型检测为阴性，见表 3。

表 2　58 株 CRKP 菌株的药敏试验结果[株(%)]

Table 2　Antimicrobial resistance of 58 CRKP strains (No. of isolates[%])

抗菌药物	耐药(R)	中介(I)	敏感(S)
氨苄西林/舒巴坦	58(100)	0(0)	0(0)
哌拉西林/他唑巴坦	57(98.28)	0(0)	1(1.72)
头孢他啶	57(98.28)	1(1.72)	0(0)
头孢他啶/阿维巴坦	2(3.45)	0(0)	56(96.55)
头孢曲松	57(98.28)	0(0)	1(1.72)
头孢吡肟	56(96.56)	0(0)	2(3.45)
头孢西丁	51(87.93)	4(6.90)	3(5.17)
氨曲南	56(96.56)	0(0)	2(3.45)
亚胺培南	57(98.28)	0(0)	1(1.72)
美罗培南	57(98.28)	0(0)	1(1.72)
阿米卡星	34(58.62)	0(0)	24(41.38)
妥布霉素	45(77.59)	2(3.45)	11(8.96)
庆大霉素	45(77.59)	0(0)	13(22.41)
左氧氟沙星	53(91.38)	4(6.90)	1(1.72)
环丙沙星	57(98.28)	0(0)	1(1.72)
复方磺胺甲噁唑	22(37.93)	0(0)	36(62.07)

表 3　不同年份 CRKP 菌株的产酶表型分布[株(%)]

Table 3　Enzyme production phenotypes of CRKP strains in different years (No. of isolates[%])

产酶表型	2023 年(n = 33)	2024 年(n = 25)	合计(n = 58)
KPC	32(96.97)	23(92.00)	55(94.83)
NDM	1(3.03)	0(0)	1(1.72)
KPC + NDM	0(0)	1(4.00)	1(1.72)
阴性	0(0)	1(4.00)	1(1.72)

2.3　58 株 CRKP 菌株的分子特征　细菌全基因组数据分析显示,58 株 CRKP 菌株分属 6 个已知的 ST 型别,分别为 ST11(43 株,74.14%)、ST45(10 株,17.24%)、ST15(2 株,3.45%)、ST193(1 株,1.72%)、ST273(1 株,1.72%)、ST29(1 株,1.72%)。血清型别多样,共检出 9 种血清型,占比前 3 位的分别是 K25(17 株,29.31%)、K47(11 株,18.97%)与 K62(11 株,18.97%)。ST 型别与血清型存在一定的对应关系:所有 ST45 菌株均为 K62 型,而 ST11 菌株的血清型呈现多样性。此外,在 58 株 CRKP 菌株共检出 20 种耐药基因,包括氨基糖苷类(*aac*、*aph*、*aa* 和 *rmt*)、β-内酰胺类($bla_{\text{CTX-M}}$、bla_{SHV} 和 bla_{TEM})、碳青霉烯类(bla_{KPC}、bla_{NDM})、喹诺酮类(*oqx*、*qnr*)、磷霉素类(*fos*)、磺胺类(*sul*),以及四环素类(*tet*)耐药基因,同时,CRKP 菌株携带多种毒力因子,其中携带 *rmp*A 和 *rmp*A2 的高毒力耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(hv-CRKP)18 株,占比 31.03%。具体分子特征分析结果见图 1。

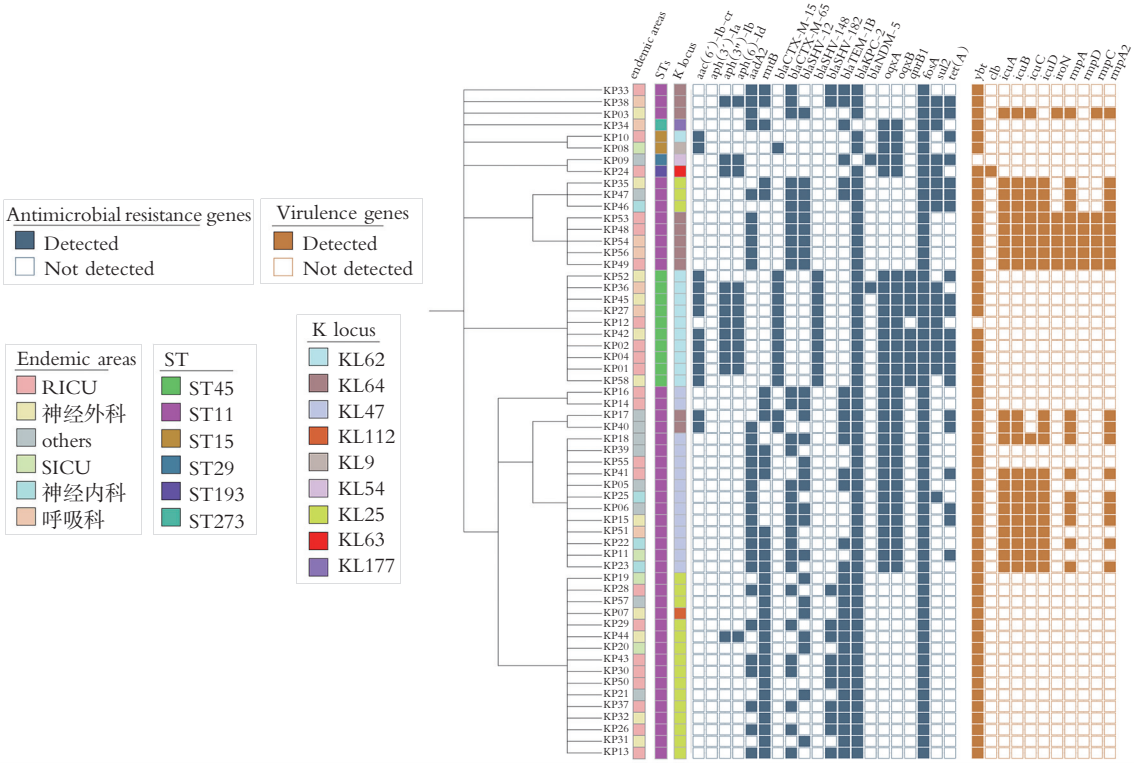


图 1　58 株 CRKP 基因组进化树、病区、血清型、耐药和毒力基因分布

Figure 1　Genomic phylogenetic trees and distributions of departments, serotypes, resistance, and virulence genes of 58 CRKP strains

2.4　58 株 CRKP 菌株间同源性检测结果　基于核心基因组 SNP 构建最小生成树,图中两个节点连线上的数字代表 SNP 差异值,红色数字表示高度同源株的 SNP 差异值。结果显示,ST45 型 CRKP 菌株间呈现高度同源且存在明确的高强度克隆传播,高度同源株比率为 90.00%(9/10)。其余高度同源株主要为 ST11 型 CRKP,呈散发性克隆传播,高度同源株占比 27.91%(12/43),见图 2。此外,通过系统进化树分析同样发现,ST45 型 CRKP 菌株聚集于同一进化支,且均为 K62 血清型,进一步结合菌株来源病区信息,发现 ST45-K62 型 CRKP 菌株均来自 RICU、呼吸科和神经外科病区,提示 CRKP 菌株可能在该院多个病区间存在克隆传播,见图 2。为追溯传播路径,绘制传播图谱提示 KP02 可能为传播的起始菌株,见图 3。

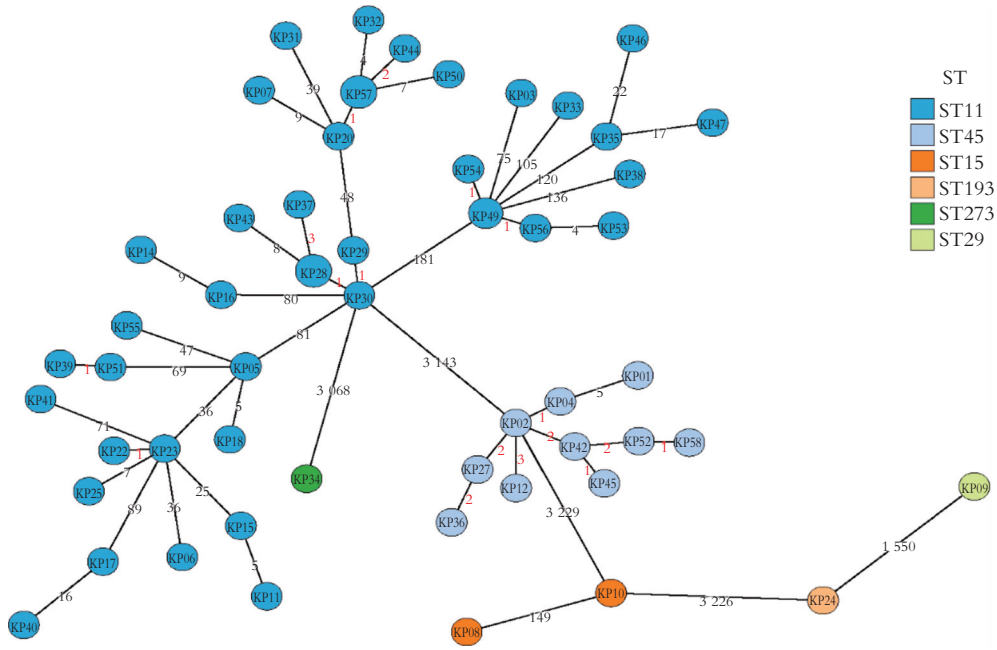


图 2　58 株 CRKP ST 分型最小生成树

Figure 2　Minimum spanning tree for ST of 58 CRKP strains

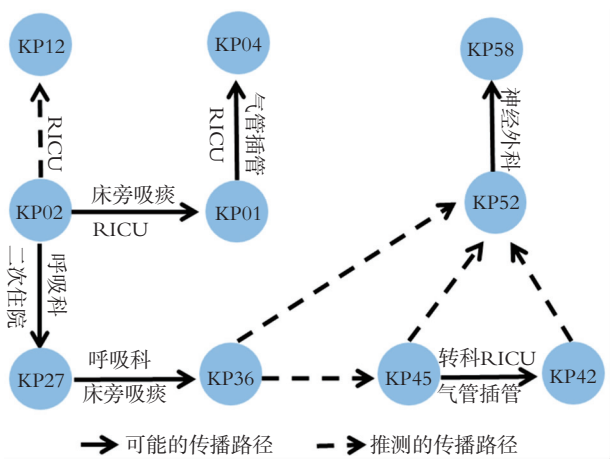


图 3　ST45-K62 型 CRKP 医院感染株传播图谱

Figure 3　Transmission map of ST45-K62 type CRKP HAI strain

3　讨论

在国内，ICU 仍是 CRKP 的主要分离科室，这可能与 ICU 患者病情危重且相对集中，频繁接受开放性气道操作、住院时间长、免疫力差、长期使用广谱抗菌药物等因素有关。这些因素共同增加了克隆传播的风险[7]。本研究通过构建系统进化树和最小生成树，发现 ST45-K62 型 CRKP 在该院 RICU、呼吸科和神经外科病区均有检出，且呈现高度同源性，存在明显的克隆传播。回顾临床资料发现，这些 ST45-K62 型分离株来源的患者近期均无外院就诊史，可确定为医院感染。传播路径分析提示：KP02 入住 RICU 后，因频繁床旁吸痰，可能传播给同病区的 KP01；KP01 在 RICU 接受气管插管等有创操作后，可能进一步传播给 KP04。KP02 CRKP 感染未彻底治愈，出院后再次入住该院呼吸科，传播给 KP27，进而通过床旁吸痰传播给长期住院患者 KP36。KP36 住院期间曾多次请神经外科会诊，病原体可能经医务人员手部等途径传播，导致神经外科病区的 KP45 或 KP52 感染；随后 KP45 和 KP42 转入 RICU 行气管插管，之后转回神经外科，可能进一步造成 KP52 和 KP58 的感染。结合全基因组测序与临床数据，成功重建了此次 ST45-K62 型 CRKP 院内传播链条。分析显示，CRKP 传播主要集中在 3 个病区，RICU（占比最高，达 37.93%）、神经外科、呼吸科病区。有证据表明，ICU 内医疗设备、移动设备表面及洗手槽的广泛污染在 CRKP 的院内传播中起一定作用，此外，有创操作也是重要的危险因素[8]。这提示必须采取积极有效的防控措施，例如主动筛查 CRKP 定植、对有创操作实施隔离、严格执行手卫生、设置单间、优化病房布局等[9]。

CRKP 的治疗充满挑战性。本研究显示，所有菌株对 β-内酰胺类、碳青霉烯类和喹诺酮类抗菌药物的耐药率均超过 90%；在常见的氨基糖苷类抗生素中，对庆大霉素、阿米卡星和妥布霉素的耐药率分别为 77.59%、58.62%和 77.59%，虽保留一定敏感

性,但其较高的耳毒性和肾毒性限制了临床应用[10]。头孢他啶/阿维巴坦是近年来获批的复合制剂,在联合或单药治疗中均显示出疗效,包括难治性感染和危重患者[11-12]。本研究中,头孢他啶/阿维巴坦的耐药率仅为 3.45%,表现出较好的敏感性;仅 KP09 和 KP36 两株菌耐药,经产酶表型和分子特征分析证实,这两株菌均携带 bla_{NDM-5} 基因,产 NDM 酶。bla_{NDM} 基因编码的 NDM 酶可水解几乎所有的 β-内酰胺类抗生素,包括新型抗菌剂头孢他啶/阿维巴坦,这给产 NDM 酶 CRKP 感染患者的临床治疗带来了巨大挑战[13]。迄今全球已发现 40 多种 bla_{NDM} 亚型,其中 bla_{NDM-1} 是主要亚型[14-15]。bla_{NDM-5} 由 bla_{NDM-1} 进化而来,在国内有成为主要流行亚型的趋势[16]。此外,研究发现 kp34 菌株不携带任何碳青霉烯酶基因,但对亚胺培南和美罗培南呈现异质性耐药。利用 Kleborate 分析发现该菌株缺失孔蛋白 Ompk36。研究[17-18]表明,Ompk35 和 Ompk36 的存在促进碳青霉烯类药物向菌体内扩散,提示孔蛋白缺失可能是导致其异质性耐药的因素之一。然而,此现象是否伴随外排泵表达改变或青霉素结合蛋白亲和力变化,尚需进一步研究。

MLST 是一种基于管家基因的分型方法,可用于揭示菌株间的遗传关联[19-20]。根据全国最新 CRKP 分子特征研究,ST11 占 77.4%,其次是 ST15(10.2%)和 ST307(1.3%),表明 ST11 型 CRKP 仍是我国当前的优势克隆株[21]。ST11 是 ST258 的单一位点变异型,是 $bla_{KPC2/3}$ 基因的主要传播克隆[22]。本研究显示,ST11(43 株,74.14%)同样是该院优势克隆,均携带 bla_{KPC-2} 基因,但 ST45(10 株,17.24%)是第二大优势克隆,与全国流行谱系存在地域差异,需警惕 ST45 型成为该院高风险谱系。我国肺炎克雷伯菌荚膜血清型(K 型)具有区域特征,K64 型在东部和中部地区占优势,K47 型在北部和东北部地区占优势[23]。本研究中 K 型占比前 3 位的分别是 K25(17 株,29.31%)、K47(11 株,18.97%)和 K62(11 株,18.97%),与全国流行趋势不同,体现出地域性偏倚。研究[24]表明,产 KPC 酶的 ST11 型 CRKP 菌株主要携带 *rmp*A、*rmp*A2、*iro*N 和 *iuc*A 这 4 个毒力基因。本研究亦发现 18 株 hvCRKP 均携带 *rmp*A、*rmp*A2、*iro*N 和 *iuc*A 毒力因子,且均为携带 bla_{KPC2} 基因的 ST11 型菌株,占 ST11 型分离株的 41.86%(18/43)。此高检出率的原因值得深入探究。

本研究存在一定局限性。首先,仅收集了临床分离株,未对患者进行主动筛查及环境采样。其次,为单中心研究,结果不能反映全国 ST45-K62 型 CRKP 的传播情况,有待更大范围的研究验证。尽管如此,本研究仍提供了有价值的流行病学证据。

综上所述,该院的 CRKP 菌株以 ST11 和 ST45 为主,血清型多样,共检出 20 种耐药基因及 11 种毒力因子;系统进化树与最小生成树分析提示 ST45-K62 型 CRKP 在该院 RICU、呼吸科、神经外科病区存在高度同源的克隆传播,表明 CRKP 已在院内不同病区播散,须高度重视并强化感染防控措施。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(3): 318-327.

[2] Wang MG, Earley M, Chen L, et al. Clinical outcomes and bacterial characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* complex among patients from different global regions (CRACKLE-2): a prospective, multicentre, cohort study[J]. Lancet Infect Dis, 2022, 22(3): 401-412.

[3] Wang Q, Wang RB, Wang SY, et al. Expansion and transmission dynamics of high risk carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* subclones in China: an epidemiological, spatial, genomic analysis[J]. Drug Resist Updat, 2024, 74: 101083.

[4] 全国细菌耐药监测网. 全国碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌对抗菌药物的敏感性、耐药机制和分子特征研究[J]. 中华检验医学杂志, 2024, 47(6): 629-638.
China Antimicrobial Resistance Surveillance Network. National study on the antimicrobial susceptibility, resistance mechanisms, and molecular characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2024, 47(6): 629-638.

[5] Shi H, Tu Y, Li H, et al. Molecular characteristics and antimicrobial susceptibility of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a multicenter study in Ningbo, China[J]. Frontiers in Microbiology, 2025, 16: 1628592.

[6] Mac Aogáin M, Moloney G, Kilkenny S, et al. Whole-genome sequencing improves discrimination of relapse from reinfection and identifies transmission events among patients with recurrent *Clostridium difficile* infections[J]. J Hosp Infect, 2015, 90(2): 108-116.

[7] Chi XH, Meng XH, Xiong LY, et al. Small wards in the ICU: a favorable measure for controlling the transmission of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. Intensive Care Med, 2022, 48(11): 1573-1581.

[8] Wu XY, Li XC, Yu JJ, et al. Outbreak of OXA-232-producing carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* ST15 in a Chinese teaching hospital: a molecular epidemiological study [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1229284.

[9] Cohen MJ, Block C, Levin PD, et al. Institutional control measures to curtail the epidemic spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a 4-year perspective[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2011, 32(7): 673－678.

[10] Jospe-Kaufman M, Siomin L, Fridman M. The relationship between the structure and toxicity of aminoglycoside antibiotics[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2020, 30(13): 127218.

[11] Liu XJ, Chu YN, Yue HJ, et al. Risk factors for and clinical outcomes of ceftazidime-avibactam-resistant carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* nosocomial infections: a single-center retrospective study[J]. Infection, 2022, 50(5): 1147－1154.

[12] García-Castillo M, García-Fernández S, Gómez-Gil R, et al. Activity of ceftazidime-avibactam against carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* from urine specimens obtained during the infection-carbapenem resistance evaluation surveillance trial (iCREST) in Spain[J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 51(3): 511－515.

[13] Yong D, Toleman MA, Giske CG, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, $bla_{\text{NDM-1}}$, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(12): 5046－5054.

[14] Wang T, Zhou Y, Zou CH, et al. Identification of a novel bla_{NDM} variant, $bla_{\text{NDM-33}}$, in an *Escherichia coli* isolate from hospital wastewater in China[J]. mSphere, 2021, 6(5): e0077621.

[15] Ma WS, Zhu B, Wang W, et al. Genetic and enzymatic characterization of two novel $bla_{\text{NDM-36, -37}}$ variants in *Escherichia coli* strains[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2023, 42(4): 471－480.

[16] Deng LM, Lv LC, Tu JY, et al. Clonal spread of $bla_{\text{NDM-1}}$-carrying *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* clone ST34 and wide spread of IncHI2/ST3-$bla_{\text{NDM-5}}$ plasmid in China[J]. J Antimicrob Chemother, 2024, 79(8): 1900－1909.

[17] Sugawara E, Kojima S, Nikaido H. *Klebsiella pneumoniae* major porins OmpK35 and OmpK36 allow more efficient diffusion of β-lactams than their *Escherichia coli* homologs OmpF and OmpC[J]. J Bacteriol, 2016, 198(23): 3200－3208.

[18] Zhang Y, Jiang XF, Wang YY, et al. Contribution of β-lactamases and porin proteins OmpK35 and OmpK36 to carbapenem resistance in clinical isolates of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(2): 1214－1217.

[19] Li YT, Chen XD, Guo YY, et al. Overexpression of KPC contributes to ceftazidime-avibactam heteroresistance in clinical isolates of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2024, 14: 1450530.

[20] Kim B, Kim S, Choi YJ, et al. Characterization of newly isolated bacteriophages targeting carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. J Microbiol, 2024, 62(12): 1133－1153.

[21] Wang J, Wang Q, Wang RQ, et al. ST11 carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* clone harbouring capsular type KL25 becomes the primarily prevalent capsular serotype in a tertiary teaching hospital in China[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2025, 43: 7－14.

[22] Qi Y, Wei ZQ, Ji SJ, et al. ST11, the dominant clone of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in China[J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(2): 307－312.

[23] Hu FP, Pan YQ, Li H, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* capsular types, antibiotic resistance and virulence factors in China: a longitudinal, multi-centre study[J]. Nat Microbiol, 2024, 9(3): 814－829.

[24] Xiang YT, Tian HP, Chen QS, et al. Clinical and molecular characteristics of *Klebsiella pneumoniae* infection in a tertiary general hospital of Wuhan, China[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2024, 43(2): 269－278.

（本文编辑：左双燕）

本文引用格式：李强，马丽，董珍珍，等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌医院内多病区克隆传播及分子特征分析[J]. 中国感染控制杂志，2026，25(4)：499－505. DOI：10.12138/j.issn.1671－9638.20262316.

Cite this article as: LI Qiang, MA Li, DONG Zhenzhen, et al. Clonal transmission and molecular characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in multiple departments in a hospital[J]. Chin J Infect Control, 2026, 25(4): 499－505. DOI: 10.12138/j.issn.1671－9638.20262316.