

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.23.027

耐碳青霉烯类高毒力肺炎克雷伯菌的研究进展*

孔娜娜¹, 严育忠², 杨德平¹ 综述, 刘维薇^{1△} 审校

1. 上海中医药大学附属龙华医院检验科, 上海 200032; 2. 上海健康医学院附属周浦医院检验科, 上海 201318

摘 要:高毒力肺炎克雷伯菌(hvKP)的致病性强且携带多种毒力基因,常导致严重的社区获得性感染,以及合并眼内炎、败血症等其他部位的迁徙性感染。虽然传统观点认为 hvKP 对抗菌药物的灵敏度高,但近年来陆续发现了对碳青霉烯类抗菌药物耐药的 hvKP(CR-hvKP),高毒力与高耐药的 CR-hvKP 给临床治疗带来了极大挑战。本文综述了 CR-hvKP 的流行现状、毒力影响因素及耐药播散机制的研究现状,以期能为 CR-hvKP 的防治提供理论依据。

关键词:肺炎克雷伯菌; 高毒力; 高黏液表型; 碳青霉烯耐药

中图分类号:R378.996

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)23-3531-06

Research progress of carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae**

KONG Nana¹, YAN Yuzhong², YANG Deping¹, LIU Weiwei^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Zhoupu Hospital Affiliated to Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai 201318, China

Abstract: Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hvKP) is highly pathogenic and carries a variety of virulence genes, which often leads to serious community-acquired infections, and migratory infections associated with endophthalmitis, septicemia and other parts. Although the traditional view holds that hvKP is highly sensitive to antibacterial drugs, carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (CR-hvKP) has been found in recent years. CR-hvKP with high virulence and high drug resistance has brought great challenges to clinical treatment. This article reviews the epidemic status, virulence influencing factors, drug resistance and dissemination mechanism of CR-hvKP, in order to provide theoretical basis for the prevention and treatment of CR-hvKP.

Key words: *Klebsiella pneumoniae*; hypervirulent; high mucus phenotype; carbapenem-resistance

肺炎克雷伯菌(KP)是一种机会致病菌,可在尿道、呼吸道、血液和软组织中引起传染病。根据 KP 的表型和基因型特征,可将 KP 分为经典 KP(cKP)和高毒力 KP(hvKP)。hvKP 的毒力高于 cKP,具有独特的表型特征(如高黏液型、特殊血清型)和基因型特征(如携带特殊的毒力基因),其临床致病力更强,不仅能感染免疫功能低下的人群,还能使免疫功能正常的年轻人群发生重症社区获得性感染,如化脓性肝脓肿、眼内炎和脑膜炎甚至骨髓炎等。碳青霉烯类抗菌药物作为一种广谱抗菌药物,是临床治疗多重耐药革兰阴性细菌感染的最后一道防线。近年来,这类抗菌药物在临床的广泛应用导致耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)的检出率逐年升高,CRKP 已成为危害

患者生命健康的重要病原体。hvKP 和 CRKP 可通过获得携带碳青霉烯耐药基因或毒性编码基因的质粒而进化为耐碳青霉烯类高毒力肺炎克雷伯菌(CR-hvKP),此外,cKP 也可通过获得携带碳青霉烯耐药基因和高毒力基因的杂交质粒进化为 CR-hvKP^[1]。CR-hvKP 兼具多重耐药和高毒力特性,其引起的感染常累及多个部位或发生侵袭性转移,且目前缺乏有效的治疗药物^[2]。CR-hvKP 已经在全球范围内传播,对人类公共卫生构成了巨大威胁。本文对近年来 CR-hvKP 的研究进展进行了简要综述。

1 CR-hvKP 的流行情况

自 20 世纪 80 年代中期以来,被称为 hvKP 的特殊 KP 谱系在世界范围内出现,可导致患者多部位发

* 基金项目:上海市浦东新区卫生健康委员会青年科技项目(PW202113-07)。

△ 通信作者, E-mail: huashanvivian@126.com。

生转移性传播的化脓性感染(如肝脓肿、骨髓炎和眼内炎),甚至在免疫力强的宿主中也是如此,因此 hvKP 引起的感染逐渐成为全球关注的重点。近年来,由于碳青霉烯类抗菌药物在临床中的广泛应用及不合理使用,碳青霉烯耐药基因和耐药质粒在菌株间水平传播,全球各地陆续出现 CR-hvKP 感染的相关报道。2018 年 GU 等^[3]首次从肝脓肿继发血流感染患者中分离出 ST11 型 CR-hvKP。同年 AMIR 等^[4]报道了一家医院 ICU 内实施机械通气的 5 例患者暴发 CR-hvKP 的院内感染,并导致 4 例患者死亡。2019 年, KARLSSON 等^[5]从门诊患者中分离出 1 株 ST23 型 CR-hvKP,该菌株携带高毒力基因和碳青霉烯酶编码质粒。2020 年 CHEN 等^[6]对 5 年间住院患者的 556 株 CRKP 进行回顾性研究,分离到 18 株均携带 pKPC-2 耐药质粒的 CR-hvKP。2021 年埃及一家医院分离出 1 株同时携带 bla_{KPC-2} 和 bla_{NDM-1} 基因的 CR-hvKP^[7]。

不同国家 CR-hvKP 的 ST 分型表现出一定的地域差异,美国、印度、俄罗斯、埃及、意大利等国家的 CR-hvKP 以 ST11、ST23 和 ST258 型为代表。亚洲是 CR-hvKP 感染的主要流行地区,以中国、印度和新加坡为代表,其中,中国报道的 CR-hvKP 感染的病例数量最多,最常见的序列类型为 ST11,其次是 ST23、ST25 和 ST65。欧洲主要的碳青霉烯耐药基因是 bla_{NDM}、bla_{OXA} 基因,而 bla_{KPC-2} 基因在美国更为普遍。在中国,CR-hvKP 中广泛存在 bla_{KPC-2} 基因,在其他亚洲国家如印度、伊朗,bla_{OXA} 和 bla_{NDM} 基因更为常见。日本的一项研究发现,亚胺培南水解酶(IMP)的检出率为 100%^[8]。2020 年,苏丹报道了 10 株同时携带 bla_{NDM} 和 bla_{OXA-48} 基因的 CR-hvKP^[9]。此外,在过去两年里埃及报道了 2 例 ST11 型 CR-hvKP 感染病例,其中 1 株同时携带 bla_{KPC-2} 和 bla_{NDM-1} 基因^[7],而另 1 株同时携带 bla_{KPC-2} 和 bla_{OXA-48} 基因^[10]。

2 CR-hvKP 毒力影响因素

尽管世界各国对 hvKP 的定义未不统一,但一些遗传特征被认为是毒力菌株的标志。这些遗传特征主要包括 2 种:(1)黏液样表型调节因子的辅助毒力因子,包括 rmpA、rmpA2 基因及高黏性和高毒力所必需的 rmpD 基因;(2)铁载体(SPs)系统,包括有氧肌动蛋白(iucABCD)、尿囊素、大肠杆菌肌动蛋白、耶尔森菌素和沙门菌素生物合成位点^[11]。其他毒力因子可能参与编码铁代谢和转运,血红素和赖氨酸转运系统,代谢转运蛋白和毒力基因表达、转录、调控蛋白

质的过程^[12]。

2.1 荚膜多糖 在血琼脂平板上,CR-hvKP 通常呈高黏液性,高黏液表型通常由“拉丝试验”确定,即当某个菌落通过接种环拉伸长度>5 mm 时,拉丝试验结果为阳性。CR-hvKP 的高黏液表型通常与毒力相关。荚膜多糖是构成 CR-hvKP 荚膜的重要组成部分,与 CR-hvKP 的高黏液性密切相关,可以保护细菌免受有害环境因素的影响,并提高细菌的毒力。荚膜多糖的合成受多种基因调控,其中质粒 p-LVPK 上的 2 个质粒携带基因(p-rmpA 和 p-rmpA2)和染色体携带的 c-rmpA 基因是荚膜多糖合成的重要调节因子^[13]。rmpA 基因的过表达能增加 KP 在小鼠感染模型中的毒力,这表明高毒力表型与 rmpA 基因的过表达相关^[14]。但也有研究表明,高黏液表型与毒力之间并无相关性。一项在中国 9 个地区收集 28 株 CRKP 的回顾性研究发现,其中 2 株不携带 rmpA 基因的 CRKP 的拉丝试验结果仍呈阳性。此外,5 株 CRKP 携带 rmpA 基因,但在拉丝试验中结果呈阴性^[15]。因此,拉丝试验不是识别 hvKP 的一种灵敏、特异的方法。

根据荚膜多糖的结构和抗原性,可将 KP 分为多种血清型,已知的荚膜血清型有 82 种。目前的研究显示 CR-hvKP 以毒力最强的 K1 和 K2 血清型最为多见,其次是 K47、K64。CR-hvKP 的血清型与 ST 分型之间表现出一定的相关性,K1 血清型以 ST23 型为主,K2 血清型以 ST65 型和 ST86 型为主,YANG 等^[16]研究报道 K47、K64 血清型均以 ST11 型为主。因此,荚膜多糖可能与细菌毒力有关或可增强毒力,但并不是唯一的细菌毒性决定因素。

2.2 铁载体(SPs) SPs 系统对于 CR-hvKP 的生长繁殖至关重要,同时也是 CR-hvKP 重要的毒力因子。CR-hvKP 侵入宿主时可释放 SPs。SPs 可从宿主体内的结合蛋白中获得铁离子,然后与 SPs 特异性受体结合,重新进入细胞。最终,CR-hvKP 摄铁生长^[17]。有研究发现,较高的摄铁能力可介导细菌毒力增强,相关的 SPs 有耶尔森菌素、沙门菌素、肠杆菌素和气杆菌素^[18],其中气杆菌素是 hvKP 毒力的主要决定因素,涉及的毒力基因包括 irp、iro、ent、iuc、aerobactin 等基因。此外,细菌菌毛介导与宿主细胞接触或黏附于黏膜表面是 CR-hvKP 感染机体的重要介质,涉及的毒力基因包括 fim、mrk 等基因。

3 CR-hvKP 的碳青霉烯类耐药机制

造成 KP 对碳青霉烯类抗菌药物耐药的主要原因

是产碳青霉烯酶,碳青霉烯酶是一种可以水解头孢菌素类、青霉素类及碳青霉烯类抗菌药物的广谱 β -内酰胺酶,是治疗革兰阴性菌感染的最后一道防线。近年来这类抗菌药物在临床的广泛应用加速了耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的出现,KP 已成为最常见的耐碳青霉烯类肠杆菌。2016 年 RAFIQ 等^[19] 研究报道因膜孔蛋白(Omp)K36 突变,在缺乏碳青霉烯类耐药基因的情况下,hvKP 表现出对碳青霉烯类抗菌药物耐药的现象。2018 年浙江大学附属第二医院的 5 例术后患者在住院期间感染了携带 KPC-2 基因的 K1-ST11 型 hvKP,患者最终因对多种抗菌药物耐药而死亡,该细菌被命名为 ST11 型 CR-hvKP^[3], 通过对该细菌进行研究发现其高毒力是由约 170 kbp 大小的 pLVPK-like 毒力质粒进化而来,当敲除该质粒后其毒力大幅下降。通过对目前文献进行总结分析,提示 CR-hvKP 对碳青霉烯类抗菌药物的耐药机制可能存在以下 4 种途径:(1)hvKP 获得碳青霉烯酶编码质粒;(2)CRKP 获得 hvKP 携带的高毒力质粒,如 pLVPK-like 毒力质粒;(3)hvKP 在碳青霉烯类抗菌药物压力下 Omp 缺失,产生耐药表型;(4)KP 获得具有毒力和碳青霉烯耐药基因的融合质粒^[1]。

3.1 hvKP 获得碳青霉烯酶编码质粒 碳青霉烯类耐药基因编码的碳青霉烯酶在 Ambler 分子分类法中属于 A、B、D 类酶。A 类碳青霉烯酶可以水解几乎所有的 β -内酰胺类抗菌药物,常见的 A 类碳青霉烯酶包括 KPC、SME、NMC-A、IMI、GES、SFC-1 酶等。产 KPC 酶是 KP 对碳青霉烯类抗菌药物最常见的耐药机制,KPC 酶有许多子类型,包括 KPC-2 到 KPC-13。B 类碳青霉烯酶又称金属- β -内酰胺酶,可水解带有 β -内酰胺环的各种抗菌药物,常见的 B 类碳青霉烯酶主要包括 NDM-1、VIM-1 和 IMP。D 类碳青霉烯酶主要包括 OXA-48 和 OXA-181。

CRKP 携带可移动碳青霉烯耐药基因的质粒、转座子和噬菌体,这些可移动基因原件可以水平转移到 hvKP 上,形成 CR-hvKP。在中国和美国,KPC 酶基因是最常见的碳青霉烯酶基因,KPC 酶基因阳性的 CR-hvKP 在这些地区的报道也更多。一份报道显示,在美国最常见的 bla_{KPC} 酶基因亚型是 bla_{KPC-2} 和 bla_{KPC-3} 基因,在亚洲(特别是中国)和欧洲,最常见的类型是 bla_{KPC-2} 基因^[20]。2014 年美国首次报道了一种具有高黏液表型的 ST23 型 KP,该菌株携带 bla_{KPC-2} 基因,并进化为耐多药 CR-hvKP,2015 年中国报道了 5 株 K1 型 hvKP 通过获得携带 bla_{KPC-2} 基因的毒力质

粒或结合 bla_{KPC-2} 基因的可移动 DNA 片段形成 K1 型 CR-hvKP^[21]。值得注意的是,B、D 类碳青霉烯酶基因的传递主要依赖于质粒,故它们的分布更具区域性。B、D 类碳青霉烯酶主要分布在印度、伊朗等亚洲国家和俄罗斯、意大利等欧洲国家。CR-hvKP 分离株大多数是 OXA-48 阳性菌株,其次是 NDM-1 和 VIM-1 阳性菌株。在 2018 年,俄罗斯研究人员首次报道了 ST23 型 hvKP 同时携带 β -内酰胺酶 CTX-M-15 基因和碳青霉烯酶 OXA-48 基因的质粒,并进化为 CR-hvKP^[22]。同年,伊朗的一项调查报道了 5 株携带 bla_{VIM-2} 基因的罕见 K1-ST23 型 CR-hvKP,其中 4 例患者在住院期间死亡,表明此类 CR-hvKP 具有高毒力^[4]。此外,一项中国的研究报道了一种罕见的 IMP 阳性菌株 CR-hvKPXH210,该菌株具有 ST17 KL38/O2 血清型,携带耐药质粒 pXH210-IMP 和 bla_{IMP-4} 基因^[22],实验结果表明 pXH210-IMP 能从 XH210 转移到大肠杆菌和 KP 受体上,说明耐药质粒具有可转移性。此外,XH210 在小鼠感染模型中表现出高毒力,但缺乏与高毒力相关的特征标记。上述研究表明,没有明显高毒力表型的 hvKP 可以通过获得 bla_{IMP-4} 基因进化为 CR-hvKP。移动基因的水平传递是导致 KP 不断进化为 CR-hvKP 的关键因素。这些毒性菌株携带碳青霉烯耐药基因表明这些主要的医院病原体正在进化。

尽管碳青霉烯酶的分布因地理特征而异,但全球移民等因素的增加可能导致这些细菌耐药机制与地区或城市之间的联系发生变化。因此,在检测 CR-hvKP 的相关耐药基因时,不能忽视低流行区。CR-hvKP 同时产生 2 种或 2 种以上的碳青霉烯酶可引起严重的传染性疾病,导致患者病死率升高。许多国家和地区报道了这些类型的 CR-hvKP,例如意大利和伊朗报道了产生 NDM-1 和 OXA-48 的 CR-hvKP^[23-24]。2022 年埃及报道了同时携带 bla_{KPC-2} 和 bla_{OXA-48} 基因的 CR-hvKP^[10],该菌株分离株包含 2 个抗性质粒:pEBSI041-2 (bla_{OXA-48} 基因载体)和 pEBSI041-3 (bla_{KPC-2} 基因载体)。pEBSI041-3 可以在质粒 pEBSI041-2 的辅助下转移,在共转移过程中,2 个质粒可以融合成 1 个携带 bla_{OXA-48} 和 bla_{KPC-2} 基因的更大的质粒。携带不同碳青霉烯类耐药基因的质粒可以通过基因重组、重排和融合质粒的形成而进行转移,导致 CR-hvKP 的耐药机制更加复杂。

3.2 CRKP 获得 hvKP 携带的高毒力质粒 与高毒力菌株相比,多重耐药菌株更容易通过染色体重组产

生广泛的表面多糖位点,更容易获得毒力质粒^[25]。因此,通过移动毒力基因的水平转移,CRKP 很容易进化为 CR-hvKP。多项研究表明,获得 pLVPK/pLVPK-like 毒力质粒后,CRKP 的毒力可以显著增强^[26-27]。2018 年中国一家医院报道了 ST11 CR-hvKP 的暴发,5 例患者感染 CR-hvKP 后死于严重肺炎,研究人员发现,所有 CR-hvKP 分离株的拉丝试验结果均呈阳性,并在中性粒细胞杀伤试验中显示出高毒力,此外,这些 CR-hvKP 分离株都携带 170 kbp 的 pLVPK-like 毒力质粒^[3]。hvKP 的毒力质粒可以单独水平转移到 ST11 型 CRKP 上,也可以与 IncF 质粒结合形成 ST11 型 CR-hvKP^[28]。有趣的是,BOLOURVHI 等^[24] 研究报道 2 株 CR-hvKP 由携带非结合毒力质粒的 hvKP 获得携带碳青霉烯耐药基因的质粒进化而来。最新研究表明,非结合毒力质粒可以整合其他携带结合转移基因的质粒,提高自身的传播能力。当这种新的结合质粒转移到大肠杆菌 EC600 或其他类型的 KP 时,其在小鼠感染模型中的毒力潜力可以显著提高^[29]。这些 CR-hvKP 在获得毒力质粒后,表现出较强的毒力,具有高毒力传播能力^[28],更容易在医院或社区引起暴发。

3.3 Omp 缺失产生耐药表型 Omp 是存在于 KP 等革兰阴性菌细胞外膜上的非特导性的、能跨越细胞膜的孔道蛋白,一些抗菌药物可经 Omp 进入细菌体内从而发挥杀菌作用。OmpC、OmpD、OmpE、OmpF 和 PhoE 是临床大肠杆菌中常见的 Omp^[30]。属于 OmpC 家族的 OmpK36 和属于 OmpF 家族的 OmpK35 在 KP 中很常见。在 CRKP 中,OmpK35 和 OmpK36 水平的改变会产生重要影响。低水平 OmpK35 是超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)产 CRKP 耐药的重要机制之一。OmpK36 可降低 CRKP 对 ESBL 和 β -内酰胺酶(AmpC)的灵敏度,与 CRKP 对碳青霉烯类耐药密切相关。仅仅缺乏 Omp 不会导致 KP 对亚胺培南耐药,只会增加其最低抑菌浓度(MIC)。只有在合并其他抗药性机制时,KP 才能对亚胺培南耐药,通常与高水平产 ESBLs 或 AmpC 酶耐药机制共同作用引起 KP 对亚胺培南耐药。2009 年,一项对 28 株 CRKP 的研究发现,9 株耐厄他培南水平较高的 CRKP 始终缺乏 OmpK35 和 OmpK36^[31]。对 OmpK35 和 OmpK36 基因的测序显示,大多数分离株存在不同类型的破坏,包括点突变或插入序列(IS)突变,如 IS1 和 IS10,这表明 CRKP 的碳青霉烯抗性特征可能受这些 Omp 突变的影响。2010 年 WEB-

STER 等^[32] 研究报道,同时丢失 Omp K35 和 Omp K36 可能使 KP 对美罗培南具有完全抗性。2015 年 ZHANG 等^[15] 从血液标本中分离出的 CR-hvKP,该菌株对亚胺培南高度耐药,并证实其耐药机制为 OmpK35、OmpK36 水平降低,并产生 ESBLs。

3.4 KP 获得携带毒力和碳青霉烯耐药基因的融合质粒 近年来,许多研究报道了 KP 通过获得杂交质粒进化为 CR-hvKP。杂交质粒的形成有 2 个重要的机制:一种是 2 个单链片段在特殊的融合位点发生变化形成杂交质粒,另一种是同源重组形成杂交质粒^[28]。有研究人员在 1 株 K2-ST86 CR-hvKP 中检测到了融合质粒 p17ZR-91-Vir-KPC^[33]。p17ZR-91-KPC 质粒是由携带 bla_{KPC-2} 基因的圆形抗性质粒 p17ZR-91-KPC 在 HR1 和 HR2 同源区同源重组而成的。值得注意的是,p17ZR-91-Vir-KPC 融合质粒可以在不同序列类型的菌株之间转移。ST11 型 hvKP 可以通过获得融合质粒进化为 ST11 型 CR-hvKP,这是最流行的 ST11 型 CR-hvKP 的进化机制。2021 年在中国的 1 株 ST11、K64 型 CRKP 中检测到杂交质粒 pCRHV-C2244,该质粒携带一系列毒力基因,包括 iroBCDN、iucABCD-iutA 和 rmpA2,以及碳青霉烯抗性基因 bla_{KPC-2} 基因。质粒上的多个 IS26 序列可以调节携带 bla_{KPC-2} 基因和毒力基因片段的重组,逆转质粒上的大序列片段,最终形成杂交质粒 pCRHVC2244^[34]。因此,基因片段与插入元件之间的重组是杂交质粒形成的一种机制。此外,毒力质粒可以整合到染色体中,使细菌进化成毒力更强的菌株。2021 年 EGER 等^[35] 从 1 例严重感染患者的伤口中分离出 2 株 hvKP,全基因组测序显示,高毒力基因 iroBCDN、iucABCD/iutA、rmpA/A2 和 peg 均位于插入染色体的特定区域。这表明毒力质粒可以整合到染色体中。进一步的分析表明,这些过程影响了染色体的功能,进化出的高毒菌株可以垂直传播。上述菌株染色体整合的毒力质粒表明,hvKP 可以通过向其他菌株水平转移基因进化,也可以通过垂直传播进化。

4 CR-hvKP 的治疗

CR-hvKP 作为耐碳青霉烯类肠杆菌(CRE)的一类细菌,目前的治疗方案大多参照 CRE 的治疗指南。碳青霉烯类抗菌药物是治疗 CRE 最为广泛使用的一线药物。美罗培南、美罗培南-法硼巴坦和亚胺培南-利巴坦通常用于儿童 CRE 感染疾病。总体而言,美罗培南-法硼巴坦可有效抑制产 KPC 酶的 CRE 菌株

生长,具有较高的临床治愈率和较低的副作用,特别是肾毒性较低。PASCALE 等^[36]指出,高剂量持续输注美罗培南是治疗特殊情况下 CRE 的明智选择。然而,碳青霉烯类抗菌药物的使用导致耐碳青霉烯类生产菌株的数量增加,增强了临床治疗的难度。一些新的抗 CRE 的抗菌药物也是治疗 CRE 感染的良好选择,包括头孢他啶-阿维巴坦、替加环素联合疗法和多黏菌素。使用头孢他啶-阿维巴坦治疗 CRKP 在临床治愈率和生存率方面表现出良好的治疗效果。然而,头孢他啶水解活性高和 OmpK35 缺乏可能导致产 KPC 酶的 ST11 型 CRKP 对头孢他啶-阿维巴坦的灵敏度降低。因此,考虑到不同地区的流行病学情况和菌株产酶的特点,临床用药应因地制宜。

5 结语及展望

CR-hvKP 在许多国家已经普遍存在,其治疗选择也相对有限。质粒的转移及质粒在细菌间的融合和重组是 CR-hvKP 高突变率和高传播率的关键因素。今后的研究还应关注整合到染色体上的 CR-hvKP 毒力质粒的垂直传播,这可能会为研究 CR-hvKP 的分子机制带来新的发现。

参考文献

- [1] RUSSO T A, MARR C M. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. Clin Microbiol Rev, 2019, 32(3): e00001-19.
- [2] HE J, DU X, ZENG X, et al. Phenotypic and genotypic characterization of a hypervirulent carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* ST17-KL38 clinical isolate harboring the carbapenemase IMP-4 [J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(2): e0213421.
- [3] GU D, DONG N, ZHENG 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.
- [4] AMIR M, BADMASTI F, SHAHCHERAGHI F, et al. Outbreak of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* harbouring blaVIM-2 among mechanically-ventilated drug-poisoning patients with high mortality rate in Iran[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2018, 15: 93-98.
- [5] KARLSSON M, STANTON R A, ANSARI U, et al. Identification of a carbapenemase-producing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* isolate in the United States [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(7): e00519-19.
- [6] CHEN Y, MARIMUTHU K, TEO J, et al. Acquisition of plasmid with carbapenem-resistance gene blaKPC-2 in hy-

pervirulent *Klebsiella pneumoniae*, Singapore [J]. Emerg Infect Dis, 2020, 26(3): 549-559.

- [7] AHMED M, YANG Y, YANG Y, et al. Emergence of hypervirulent carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* coharboring a blaNDM-1-carrying virulent plasmid and a blaKPC-2-carrying plasmid in an Egyptian hospital [J]. mSphere, 2021, 6(3): e00088.
- [8] YONEKAWA S, MIZUNO T, NAKANO R, et al. Molecular and epidemiological characteristics of carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in Japan [J]. mSphere, 2020, 5(5): e00490.
- [9] ALBASHA A M, OSMAN E H, ABD-ALHALIM S, et al. Detection of several carbapenems-resistant and virulence genes in classical and hyper virulent strains of *Klebsiella pneumoniae* isolated from hospitalized neonates and adults in Khartoum [J]. BioMed Central, 2020, 13(1): 312.
- [10] YANG Y, YANG Y, AHNMED M A E E, et al. Carriage of distinct blaKPC-2 and blaOXA-48 plasmids in a single ST11 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* isolate in Egypt [J]. BMC Genomics, 2022, 23(1): 1-9.
- [11] WYRES K L, LAM M C, HOLT K E. Population genomics of *Klebsiella pneumoniae* [J]. Nat Rev Microbiol, 2020, 18(6): 344-359.
- [12] SABRINA N, GIORGIO M, ALBERTO A, et al. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strains modulate human dendritic cell functions and affect TH1/TH17 response [J]. Microorganisms, 2022, 10(2): 384.
- [13] 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.
- [14] LIN Z W, ZHENG J X, BAI B, et al. Characteristics of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: does low expression of rmpA contribute to the absence of hypervirulence [J]. Front Microbiol, 2020, 11: 436.
- [15] ZHANG Y, ZENG J, LIU W, et al. Emergence of a hypervirulent carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* isolate from clinical infections in China [J]. J Infect, 2015, 71(5): 553-560.
- [16] YANG Q W, JIA X M, ZHOU M L, et al. Emergence of ST11-K47 and ST11-K64 hypervirulent carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in bacterial liver abscesses from China: a molecular, biological, and epidemiological study [J]. Emerg Microbes Infect, 2020, 9(1): 320-331.
- [17] 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.
- [18] 张杰,喻华. 四川省人民医院肝脓肿患者血培养分离肺炎克雷伯杆菌铁系统基因携带情况的分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2017, 17(8): 907-909.
- [19] RAFIQ Z, SAM N, VAIDYANATHAN R. Whole genome sequence of *Klebsiella pneumoniae* U25, a hypermucoviscous, multidrug resistant, biofilm producing isolate from India[J]. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2016, 111 (2): 144-146.
- [20] YANG X, DONG N, CHAN W C, et al. Carbapenem resistance-encoding and virulence-encoding conjugative plasmids in *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Trends Microbiol*, 2021, 29(1): 65-83.
- [21] ZHANG R, LIN D, CHAN W C, et al. Emergence of carbapenem-resistant serotype K1 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strains in China [J]. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 2015, 60(1): 709.
- [22] LEV A I, ASTASHKIN E I, KISLICHVHKINA A A, et al. Comparative analysis of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in 2012-2016 that differ by antibiotic resistance genes and virulence genes profiles [J]. *Pathog Glob Health*, 2018, 112(3): 142-151.
- [23] 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.
- [24] BOLOURVHI N, SHAHCHERAGHI F, GISKE C G, et al. Comparative genome analysis of colistin-resistant OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* clinical strains isolated from two Iranian hospitals[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2021, 20(1): 1-11.
- [25] WYRES K L, WICK R R, JUDD L M, et al. Distinct evolutionary dynamics of horizontal gene transfer in drug resistant and virulent clones of *Klebsiella pneumoniae*[J]. *PLoS Genet*, 2019, 15(4): e1008114.
- [26] ZHOU K, XIAO T, DAVID, S, et al. Ovel subclone of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* sequence type 11 with enhanced virulence and transmissibility, China[J]. *Emerg Infect Dis*, 2020, 26(2): 289-297.
- [27] ZHANG Y, JIN L, OUYANG P, 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.
- [28] XU Y, ZHANG J, WANG M, et al. Mobilization of the nonconjugative virulence plasmid from hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Genome Med*, 2021, 13 (1): 119.
- [29] YANG X, LIU X, XU Y, et al. Genetic and functional characterization of a conjugative KpVP-2-Type virulence plasmid from a clinical *Klebsiella pneumoniae* strain[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 914884.
- [30] VERGALLI J, BODRENKO I V, MASI M, et al. Porins and small-molecule translocation across the outer membrane of Gram-negative bacteria[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2020, 18(3): 164-176.
- [31] DOUMITH M, ELLINGTON M J, LIVERMORE D M, et al. Molecular mechanisms disrupting porin expression in ertapenem-resistant *Klebsiella* and enterobacter spp. clinical isolates from the UK[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 63(4): 659-667.
- [32] WEBSTER D P, GAULTON T, WOODFORD N, et al. Emergence of carbapenem resistance due to porin loss in an extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Klebsiella pneumoniae* strain during meropenem therapy [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2010, 36(6): 575-576.
- [33] XIE M, YANG X, XU Q, et al. Clinical evolution of ST11 carbapenem-resistant and hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 650.
- [34] JIN L, WANG R, GAO H, et al. Identification of a novel hybrid plasmid encoding KPC-2 and virulence factors in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 11 [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(6): e02435.
- [35] EGER E, HEIDEN S E, BECKER K, et al. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* sequence type 420 with a chromosomally inserted virulence plasmid [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9196.
- [36] PASCALE R, GIANNELLA M, BARTOLETTI M, et al. Use of meropenem intreating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2019, 17(10): 819-827.