

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.22.007

腹腔感染高毒力肺炎克雷伯菌的临床与分子特征分析*

王丽萍¹, 邵春红², 范 会², 周 正¹, 全 艳¹, 金 炎^{2△}

1. 山东省公共卫生临床中心病原微生物实验室, 山东济南 250100;

2. 山东第一医科大学附属省立医院医学检验部, 山东济南 250002

摘要:目的 分析引起腹腔感染高毒力肺炎克雷伯菌(hvKp)的临床及其分子特征,加强临床对引起腹腔感染 hvKp 的认知。**方法** 收集山东第一医科大学附属省立医院腹腔感染患者分离的 84 株肺炎克雷伯菌(Kpn);采用聚合酶链反应(PCR)检测荚膜血清分型和毒力基因;采用病例-对照回顾性分析引起腹腔感染的危险因素。**结果** hvKp 组大蜡螟 24 h 存活率与普通肺炎克雷伯菌(cKp)组和对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$);hvKp 组的荚膜血清分型以 K1 型为主,K1 型检出率与 cKp 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);毒力基因以 *peg-344* 和 *icuA* 检出率最高,分别为 61.90%和 54.76%,两组 *peg-344*、*icuA*、*rmpA* 检出率比较差异均有统计学意义($P<0.05$);hvKp 和 cKp 两组对常用抗菌药物的耐药率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组肝脓肿、胆囊感染、糖尿病、肿瘤和出院带药患者比例比较差异均有统计学意义($P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析,糖尿病($OR=0.21, 95\%CI:0.01\sim0.64, P=0.01$)是 hvKp 引起腹腔感染的独立危险因素。**结论** 腹腔感染 hvKp 的毒力水平较高,毒力基因以 *peg-344* 和 *icuA* 为主,对药物敏感性比 cKp 更高,但容易复发,临床治疗时需要增加用药疗程。此外,糖尿病是 hvKp 引起腹腔感染的独立危险因素,临床应给予足够重视。

关键词:高毒力肺炎克雷伯菌; 腹腔感染; 毒力基因; 危险因素; 药物敏感性

中图法分类号:R572

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)22-3050-05

Clinical and molecular characteristics of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from abdominal infection*

WANG Liping¹, SHAO Chunhong², FAN Hui², ZHOU Zheng¹, TONG Yan¹, JIN Yan^{2△}

1. Laboratory of Pathogenic Microorganisms, Shangdong Public Health Clinical Center, Jinan,

Shandong 250100, China; 2. Laboratory of Medical Examination, Shangdong Provincial

Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan, Shandong 250002, China

Abstract: Objective To analyze the clinical and molecular characteristics of the hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hvKp) isolated from abdominal infection, in order to increase the cognition of clinicians to hvKp from abdominal infection. **Methods** A total of 84 strains of *Klebsiella pneumoniae* (Kpn) isolated from abdominal infection were collected from the hospital. Polymerase chain reaction (PCR) was used to detect serotyping and virulence gene, the risk factors of abdominal infection were analyzed by case-control analysis. **Results** There were significant differences in 24 h survival rate of *Galler mellonella* between hvKp group and common *Klebsiella pneumoniae* (cKp) and control groups ($P<0.05$). K1 was the main type of hvKp serotype, and the difference of the detection rate of K1 between hvKp group and cKp group was statistically significant ($P<0.05$). *peg-344* and *icuA* were the main virulence genes, and the detection rates were 61.90% and 54.76%, respectively, and the differences in detection rates of *peg-344* and *icuA* between hvKp group and cKp group were statistically significant ($P<0.05$). The differences in the drug resistance rates to common antibiotics between the two groups were not statistically significant ($P>0.05$). There were statistically significant differences between the two groups in the percentages of cases of liver abscess, gallbladder infection, diabetes, tumor and continued taking medicine after discharge ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed the diabetes ($OR=0.21, 95\%CI:0.01-0.64, P=0.01$) was an independent risk factor for hvKp infection. **Conclusion** The virulence level of hvKp in abdominal infection is high, and the main virulence genes are *peg-344* and *icuA*. The drug sensitivity of hvKp is higher than that of cKp, but the infection is easy to relapse, so it is necessary to prolong the treatment course. In addition, diabetes is an independent risk factor of

* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(202112050732)。

作者简介:王丽萍,女,主管技师,主要从事病原微生物的耐药与变迁研究。△ 通信作者,E-mail:sdjinyan@163.com。

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.r.20221102.1808.018.html>(2022-11-04)

hvKp, which should be receive adequate attention by clinics.

Key words:hypervirulent Klebsiella pneumonia; abdominal infection; virulence gene; risk factors; drug sensitivity

肺炎克雷伯菌(Kpn)是克雷伯菌属中最重要的一类菌,可诱发重症肺炎、肝脓肿、肺脓肿和尿路感染等。资料显示,Kpn 已取代大肠埃希菌成为腹腔感染最常见的致病菌^[1]。根据毒力特点的不同,可将 Kpn 分为普通 Kpn(cKp)和高毒力 Kpn(hvKp)。hvKp 因不仅能对健康宿主造成侵袭性感染,还能引起特殊部位的感染,而受到全球关注^[2]。为进一步认识 hvKp,本研究对腹腔感染 hvKp 患者的临床及其分子特征进行分析。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料来源 收集山东第一医科大学附属省立医院(以下简称本院)2019 年 1 月至 2020 年 10 月腹腔感染患者分离的 Kpn 和其他部位感染分离的 Kpn(剔除同一患者分离的重复菌株),对腹腔感染患者的病历进行临床资料总结和分析。Kpn 来源患者共 84 例,其中男 54 例,女 30 例;年龄 18~86 岁,根据拉丝试验结果分为 hvKp 组和 cKp 组,对两组患者临床资料进行分析。

1.2 仪器与试剂 VITEK MS 全自动快速微生物质谱分析仪(法国生物梅里埃有限公司),VITEK 2 Compact 全自动微生物分析仪及配套药敏卡(AST-GN13)(法国生物梅里埃有限公司),TC-96PCR 仪(杭州博日科技有限公司),Power Pac Basi 电泳仪(美国伯乐公司),血平板、麦康凯平板、MH 平板、药敏纸片(美国赛默飞世尔科技公司)。

1.3 方法

1.3.1 细菌鉴定及药敏试验 采用 VITEK MS 全自动快速微生物质谱分析仪进行细菌鉴定;采用 VITEK 2 Compact 全自动微生物分析仪(药敏卡 AST-GN13)联合纸片扩散(K-B)法进行药敏试验。药敏结果参照美国临床实验室标准化协会(CLSI)2019 年版标准^[3]进行判读。

1.3.2 hvKp 菌株筛选 采用黏液表型检测(拉丝试验)进行筛选,将冻存菌株用血琼脂平板转种,置于 CO₂ 恒温箱,37 ℃ 培养 18~24 h,用灭菌接种针轻放于单个菌落上,慢慢向上挑起菌落,如果有黏液丝形成,且长度≥5 mm,则拉丝试验阳性,判定为 hvKp;反之,则拉丝试验阴性,判定为 cKp^[4]。

1.3.3 毒力水平检测 取经过夜培养的 hvKp 和 cKp 新鲜菌落,配制成浓度为 1×10⁴ 菌落形成单位(CFU)/mL、1×10⁶ CFU/mL、1×10⁸ CFU/mL 的菌悬液,取每种菌悬液 10 μL 分别注入大蜡螟尾部的第二和第三对足之间(每个浓度 10 只),以注入生理盐水为对照组,幼虫在 37 ℃ 孵育 4 d,每 12 h 观察并记录大蜡螟的存活情况。

1.3.4 血清分型及毒力基因检测 用煮沸法提取细

菌的模板 DNA,引物委托上海生工生物工程有限公司合成,血清型引物参照文献[5-6],毒力基因引物序列见表 1,聚合酶链反应扩增后,将阳性产物送至上海生工生物工程有限公司测序,结果在 NCBI 网站上运用 BLAST 比对确定其基因型。

表 1 荚膜血清分型及毒力基因引物序列

靶基因	引物	扩增产物 (bp)	退火温度 (℃)
iucA	F: AATCAATGGCTATTCCTCGCTG	239	62
	R: CGCTTCACTTCTTTCACTGACAGG		
peg-344	F: CTTGAAACTATCCCTCCAGTC	508	56
	R: CCAGCGAAAGAATAACCCC		
rmpA	F: ACTGGGTACCTCTGCTTCA	536	58
	R: CTTCATGAGCCATCTTTCA		
iroNB	F: GGCTACTGATACTTGACTATTC	992	50
	R: CAGGATACAATAGCCCATAG		
wabG	F: CGGACTGGCAGATCCATATC	683	53
	R: ACCATCGGCCATTGTGATAGA		
K1	F: GGTGCTCTTTACATCAITGC	1 283	59
	R: GCAATGGCCATTGTGCGTTAG		
K2	F: GACCCGATATTCATACTTGACAGAG	641	50
	R: CCTGAAGTAAAATCGTAAATAGATGGC		
K20	F: CGGTGCTACAGTGCATCAIT	741	55
	R: GTTATACGATGCTCAGTCGC		
K5	F: TGGTAGTGATGCTCGCGA	280	59
	R: CCTGAACCCACCCCAATC		
K54	F: CATTAGCTCAGTGGTTGGCT	881	58
	R: GCTTGACAAACACCATAGCAG		
K57	F: CTCAGGGCTAGAAGTGTCAT	1 037	55
	R: CACTAACCCAGAAAAGTCGAG		
	R: CACTAACCCAGAAAAGTCGAG		

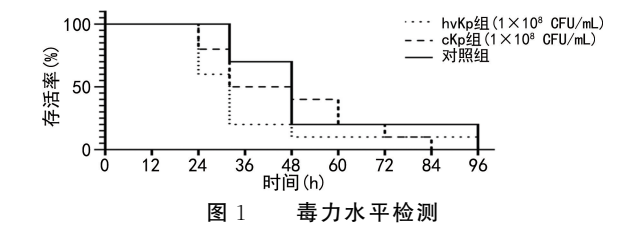
1.4 统计学处理 采用 Whonet5.6 软件对药敏结果进行分析,采用 SPSS20.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。危险因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 hvKp 确认 腹腔感染患者分离的 84 株 Kpn,其中 43 株拉丝试验阳性,判定为 hvKp,阳性率为 51.19%;41 株拉丝试验阴性,判定为 cKp。

2.2 毒力水平检测 hvKp 和 cKp 的半数致死量分别为每只大蜡螟 1×10⁴ CFU/mL 和每只大蜡螟 1×10⁶ CFU/mL,对照组大蜡螟 24 h 仍然存活,当给菌

剂量为 1×10^8 CFU/mL 时, hvKp 组大蜡螟 24 h 的存活率为 58.75%, cKp 组大蜡螟 24 h 的存活率为 82.86%, hvKp 组与 cKp 组和对对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。见图 1。



2.3 血清分型结果 腹腔感染患者分离的 Kpn 中共 30 株检出常见的血清分型, 其中以 K1 型为主, 检出 16 株 (19.05%), 其次为 K2 型, 检出 11 株 (13.10%)。hvKp 组 K1 型的检出率高于 cKp 组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 毒力基因检测 腹腔感染患者分离的 Kpn 中, 毒力基因以 *peg-344* 和 *icuA* 为主 (61.90%、54.76%)。hvKp 组 *peg-344*、*icuA* 和 *rmpA* 的检出率均高于 cKp 组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 耐药性 hvKp 和 cKp 对常用抗菌药物的耐药率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 但腹腔感染患者分离的 Kpn 与同时期本院其他来源的 Kpn 的药

物敏感率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 荚膜血清分型比较						
血清分型	hvKp 组 (n=43)		cKp 组 (n=41)		χ^2	P
	菌株 (n)	占比 (%)	菌株 (n)	占比 (%)		
K1	12	27.91	4	9.76	4.48	0.03
K2	8	18.60	3	7.32	2.35	0.12
K20	1	2.33	1	2.44	<0.01	0.97
K5	0	0.00	0	0.00	—	—
K54	0	0.00	0	0.00	—	—
K57	1	2.33	0	0.00	0.97	0.33

注: —表示无数据。

表 3 毒力基因分布比较						
基因	hvKp 组(<i>n</i> =43)		cKp 组(<i>n</i> =41)		χ^2	<i>P</i>
	菌株(<i>n</i>)	占比(%)	菌株(<i>n</i>)	占比(%)		
peg-344	40	93.02	12	29.27	36.18	<0.01
icuA	35	81.40	11	26.83	25.23	<0.01
rmpA	34	79.07	9	21.95	27.41	<0.01
wabG	21	48.84	13	31.71	2.83	0.09
iroNB	9	20.93	3	7.32	3.18	0.07

表 4 抗菌药物耐药性比较 (%)								
抗菌药物	hvKp (n=43)		cKp (n=41)		Kpn (n=1 118) [#]		P ₁	P ₂
	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率		
头孢唑啉	95.35	2.33	97.56	0.00	51.30	47.10	<0.01	<0.01
头孢呋辛	100.00	0.00	100.00	0.00	53.50	44.10	<0.01	<0.01
头孢曲松	100.00	0.00	100.00	0.00	54.80	44.90	<0.01	<0.01
头孢吡肟	100.00	0.00	100.00	0.00	77.10	19.10	<0.01	0.01
头孢西丁	100.00	0.00	100.00	0.00	78.30	19.80	<0.01	<0.01
氨曲南	100.00	0.00	100.00	0.00	65.70	34.10	<0.01	<0.01
阿米卡星	100.00	0.00	100.00	0.00	88.00	11.70	0.01	0.03
氨苄西林/舒巴坦	97.67	0.00	100.00	0.00	46.90	46.90	<0.01	<0.01
头孢哌酮/舒巴坦	100.00	0.00	100.00	0.00	71.30	17.30	<0.01	0.01
复方磺胺甲噁唑	100.00	0.00	100.00	0.00	64.70	35.20	<0.01	<0.01
亚胺培南	100.00	0.00	100.00	0.00	85.80	13.90	<0.01	0.02
厄他培南	100.00	0.00	100.00	0.00	89.10	10.90	0.01	0.04
左氧氟沙星	100.00	0.00	97.56	2.44	73.60	25.10	<0.01	<0.01

注: P₁ 为 hvKp 抗菌药物耐药率与 Kpn 抗菌药物耐药率采用 χ^2 检验比较所得 P 值; P₂ 为 cKp 抗菌药物耐药率与 Kpn 抗菌药物耐药率采用 χ^2 检验比较所得 P 值; [#] 表示同时期所分离的所有 Kpn (剔除重复菌株及腹腔标本分离的菌株)。

2.6 临床特征 hvKp 组和 cKp 组的年龄, 住院时间, 性别, 感染来源, 是否入住 ICU, 生活习惯, 临床诊断 (肾脓肿、其他感染), 基础疾病 (高血压、心脏病), 临床用药 (除出院带药) 患者比例比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而 hvKp 组临床诊断中肝脓肿、胆囊感染, 基础疾病中糖尿病、肿瘤和临床用药中出院带药患者比例均高于 cKp 组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 hvKp 与 cKp 感染患者临床特征比较				
组别	hvKp 组 (n=43)	cKp 组 (n=41)	t/ χ^2	P
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	56.53 $\pm$ 13.97	59.83 $\pm$ 13.33	0.03	0.87
住院时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	16.07 $\pm$ 10.46	16.07 $\pm$ 11.01	0.92	0.34
性别 [n (%)]				
男	30 (69.77)	24 (58.54)	1.15	0.28
女	13 (30.23)	17 (41.46)		

续表 5 hvKp 与 cKp 感染患者临床特征比较				
组别	hvKp 组(<i>n</i> =43)	cKp 组(<i>n</i> =41)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
感染来源[<i>n</i> (%)				
医院获得性感染	21(48.84)	24(58.54)	0.79	0.37
社区获得性感染	22(51.16)	17(41.46)		
是否入住 ICU[<i>n</i> (%)				
是	1(2.33)	4(9.76)	2.01	0.15
否	42(97.67)	37(90.24)		
临床诊断[<i>n</i> (%)				
肝脓肿	26(60.47)	14(34.15)	5.83	0.02
胆囊感染	7(16.28)	15(36.59)	4.48	0.03
肾脓肿	3(6.98)	2(4.88)	0.17	0.68
其他感染	7(16.28)	10(24.39)	2.60	0.11
基础疾病[<i>n</i> (%)				
糖尿病	20(46.51)	9(21.95)	5.60	0.02
肿瘤	21(48.84)	11(26.83)	4.31	0.04
高血压	16(37.21)	10(24.39)	1.61	0.20
心脏病	4(9.30)	3(7.32)	0.11	0.74
生活习惯[<i>n</i> (%)				
喝酒	13(30.23)	15(36.59)	0.38	0.54
抽烟	8(18.60)	13(31.71)	1.74	0.18
临床用药[<i>n</i> (%)				
头孢菌素类	18(41.86)	21(51.22)	0.74	0.39
加酶抑制剂	7(16.28)	9(21.95)	0.44	0.51
喹诺酮类	8(18.60)	5(12.20)	0.66	0.42
碳青霉烯类	7(16.28)	5(12.20)	0.29	0.59
联合用药	3(6.98)	1(2.44)	0.95	0.33
出院带药	18(41.86)	6(14.63)	7.62	0.01

2.7 危险因素分析 结合单因素分析结果,将肝脓肿、胆囊感染、糖尿病、肿瘤和出院带药作为自变量,hvKp 感染作为因变量。多因素 Logistic 回归分析结果显示,糖尿病是 hvKp 感染的独立危险因素($P<0.05$),见表 6。

表 6 hvKp 感染多因素 Logistic 回归分析		
组别	OR(95%CI)	<i>P</i>
肝脓肿	0.56(0.18~1.78)	0.32
胆囊感染	1.80(0.48~6.67)	0.38
糖尿病	0.34(0.12~0.96)	0.04
肿瘤	0.56(0.20~1.55)	0.27
出院带药	0.35(0.12~1.02)	0.05

3 讨 论

Kpn 是引起医院获得性感染和社区获得性感染常见的细菌,可造成多部位感染^[7]。hvKp 具有高黏性和高致病性^[8]。与 cKp 感染不同的是,其可感染无基础疾病的年轻人,且易发生转移感染,导致其他多部位和组织的感染,在临床受到高度关注。通过大蜡螟毒力水平检测发现,在相同的给菌剂量下,hvKp 组大蜡螟存活率明显低于 cKp 组和对照组,在给菌剂量 1×10^8 CFU/mL,经过 24 h, hvKp 组的存活率为 58.75%,而对照组仍然全部存活,这显示了 hvKp 组

的毒力水平较高,印证了 hvKp 的高毒力性。

腹腔感染患者分离的 Kpn 以 K1 型为主,检出率为 19.05%(16 株),其次为 K2,检出率为 13.10%(11 株),此外还检出 2 株 K20 和 1 株 K57,未检出 K5 和 K54。hvKp 与 cKp 两组比较,K1 型检出率差异有统计学意义($P<0.05$),这与以往研究结果一致^[9],K1 型在 hvKp 感染中最常见,且与肝脓肿密切相关。但本研究共有 54 株(64.29%)Kpn 未检出常见的血清分型,这说明导致腹腔感染的 Kpn 可能存在其他血清分型。

毒力基因检测以 peg-344 和 icuA 检出率较高,其次是 rmpA 和 wabG。hvKp 与 cKp 两组比较,peg-344、icuA 和 rmpA 检出率差异均有统计学意义($P<0.05$)。rmpA 是经质粒介导的细胞外调节多糖因子,能促进 Kpn 荚膜基因和高黏表型的表达,但有研究发现,rmpA 不能独立发挥作用,必须与硝酸盐抗性因子、银抗性因子以及需氧菌素铁离子复合体受体等共同作用^[10]。iucA 位于 Kpn 毒力质粒上,对高毒力表型起至关重要的作用,可作为鉴别 hvKp 和 cKp 的遗传标志物^[11]。peg-344 是近年来新发现的毒力基因,存在于 hvKP 毒力质粒上^[12],且有报道显示,peg-344 是 hvKp 特有的,可用于 hvKp 快速诊断试验^[5]。单独以 peg-344 判定 hvKp,其准确度为 97%、灵敏度为 99%、特异度为 96%;单独以 icuA 判定 hvKp,其准确度为 96%、灵敏度为 99%、特异度为 94%;而二者联合则准确度可以提高到 98%、灵敏度为 94%、特异度达 100%^[5]。此外,还有文献报道,联合大蜡螟毒力水平检测,其灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值可提高到 95.56%、94.83%、93.48%和 96.49%^[13]。

hvKp 对除头孢唑啉和氨苄西林/舒巴坦外的普通抗菌药物均表现为 100.00%的敏感率,且 hvKp 较 cKp 有更高的敏感率,这与 SHAH 等^[9]报道的基本一致,这可能是因为 hvKp 菌株不能获得相关的耐药质粒,或者是某些耐药基因在普通菌株转变为高毒力菌株的过程中丢失^[8]。虽然本研究未发现多重耐药或特殊耐药的菌株,但是近年来报道的产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的 hvKp 和耐碳青霉烯类的 hvKp(cr-hvKp)菌株越来越多,产 ESBLs 的 hvKp 是比较重要的耐药菌株,有更好的传播效应,而 cr-hvKp 具有超强毒力、多重耐药性、传播性强等特点,给临床治疗带来更大的挑战,临床应加强重视,积极早期治疗、预防耐药菌株的产生^[14-15]。

本研究中,hvKP 组肝脓肿及胆囊感染患者比例高于 cKp 组,这可能与 hvKp 比 cKp 更容易引起肝脓肿及胆囊感染有关,hvKp 感染多以原发性肝脓肿为首要症状,这与 CUBERO 等^[16]的研究结果基本一致。经多因素 Logistic 回归分析,糖尿病是 hvKp 感染的独立危险因素,这主要与糖尿病患者自身免疫功能低下密切相关,与文献报道一致^[17-18],在高糖的情况下机体的免疫系统易遭到破坏,进而使 hvKp 荚膜

多糖合成能力大大提高,从而使细菌侵袭及抵抗中性粒细胞吞噬的能力得到增强。此外,本研究中,hvKP 组肿瘤患者比例高于 cKp 组,结合临床资料分析,肿瘤也是 hvKp 感染的易感因素,这可能与肿瘤患者自身免疫功能低下有关^[19]。

由于 hvKp 耐药率较低,临床主要选择头孢菌素类抗菌药物,并且辅以经皮穿刺引流脓液治疗,但与 cKp 感染不同的是,hvKp 感染患者中有 41.86% 的患者出院后带药继续治疗,这主要是由于 hvKp 感染痊愈数周或数月后可能会复发,因此对于 hvKp 感染患者,可以静脉输液治疗 3~4 周后,继续口服抗菌药物 3~4 周以防止复发^[18-19]。

现阶段临床诊治中并未区分 hvKp 和 cKp 感染,但 hvKp 的高侵袭性及潜在的严重后遗症和耐药性,在将来可能成为人类健康的重大威胁。虽然 hvKp 对大部分抗菌药物敏感,但明确 hvKp 感染有利于对转移灶的治疗和防止复发,避免出现严重后遗症和高耐药性菌株。分析本院腹腔感染 hvKp 的药物敏感性 & 临床特征,可以帮助临床医生增加对 hvKp 的认知,从而为下一步预防及治疗提供借鉴。

参考文献

[1] ALSAIF H S, VENKATESH S K, CHAN D S, et al. CT appearance of pyogenic liver abscesses caused by *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Radiology*, 2011, 260(1): 129-138.

[2] SHON A S, BAJWA R P, RUSSO T A. Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous breed[J]. *Virulence*, 2013, 4(2): 107-118.

[3] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 29th informational supplement (M100-S29) [S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2019.

[4] KIMURA K, OSAKI A, KOYAMA K, et al. A case of liver abscess caused by hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* with septic pulmonary embolism[J]. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi*, 2020, 117(5): 437-445.

[5] RUSSO T A, OLSON R, FANG T, et al. Identification of biomarkers for differentiation of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from classical *K. pneumoniae*[J]. *J Clin Microbiol*, 2018, 56(9): e00776-18.

[6] NAMIKAWA H, NIKI M, NIKI M, et al. Clinical and virulence factors related to the 30-day mortality of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia at a tertiary hospital: a case-control study[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38(13): 2291-2297.

[7] WU H, LI D, ZHOU H, et al. Bacteremia and other body site infection caused by hypervirulent and classic *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Microb Pathog*, 2017, 104(1): 254-262.

[8] LIU Y C, CHENG D L, LIN C L. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess associated with septic endophthalmitis[J]. *Arch Intern Med*, 1986, 146(10): 1913-1916.

[9] SHAH R K, NI Z H, SUN X Y, et al. The determination and correlation of various virulence genes, ESBL, serum bactericidal effect and biofilm formation of clinical isolated classical *Klebsiella pneumoniae* and hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from respiratory tract infected patient[J]. *Pol J Microbiol*, 2017, 66(4): 501-508.

[10] 张欣, 陈佰义. 高毒力肺炎克雷伯菌感染研究进展[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(10): 870-874.

[11] RUSSO T A, 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.

[12] BULGER J, MACDONALD U, OLSON R, et al. The metabolite transporter *peg 344* is required for the full virulence of the hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strain hvKP1 after pulmonary, but not subcutaneous challenge [J]. *Infect Immun*, 2017, 85(10): 93-117.

[13] LI G, SHI J, ZHAO Y, et al. Identification of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* isolates using the string test in combination with *Galleria mellonella* infectivity[J]. *Eur J Clin Microbiol*, 2020, 39(9): 1673-1679.

[14] NEGLEY J, SMITH E, WALTERS M, et al. Transmission of carbapenemase-producing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in Georgia, 2018 – 2019 [J]. *Infect Contr Hosp Epidemiol*, 2020, 41(S1): 414-415.

[15] 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*, 2017, 18(1): 37-46.

[16] CUBERO M, GRAU I, TUBAU F, et al. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* clones causing bacteraemia in adults in a teaching hospital in Barcelona, Spain (2007 – 2013)[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2015, 22(2): 154-160.

[17] 马荣, 王晓丹, 聂大平, 等. 高毒力肺炎克雷伯菌血流感染的临床特点[J]. *中国感染控制杂志*, 2018, 17(1): 26-30.

[18] OH H, SANG T H, KIM M, et al. Devastating community-acquired bacterial meningitis caused by hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in an immunocompetent patient [J]. *J Clin Neurol*, 2021, 17(3): 484-486.

[19] YANG Y, LIU J H, HU X X, et al. Clinical and microbiological characteristics of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hvKp) in a hospital from North China[J]. *J Infect Develop Countr*, 2020, 14(6): 606-613.