

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.12.016

高黏液型肺炎克雷伯菌毒力基因及临床特征分析*

江培涛, 方敏, 马超

南京鼓楼医院集团仪征医院/扬州大学医学院附属医院检验科, 江苏扬州 211900

摘要:目的 探讨高黏液型与非高黏肺炎克雷伯菌的毒力基因及临床特征的差异性。方法 选择 2018 年 7 月至 2022 年 5 月南京鼓楼医院集团仪征医院门诊和住院患者临床分离的 154 株肺炎克雷伯菌为研究对象。检测 154 株肺炎克雷伯菌对常用抗菌药物的敏感性;采用拉丝试验检测肺炎克雷伯菌的黏性,比较高黏液型和非高黏液型肺炎克雷伯菌感染者急性期白细胞计数、中性粒细胞百分比、超敏 C 反应蛋白、体温、感染部位和科室分布差异;用 PCR 检测菌株毒力基因 rmpA、rmpA2、magA、aerobactin 的携带情况。**结果** 除氨苄西林及妥布霉素外,高黏液型菌株对常用抗菌药物的耐药率均明显低于非高黏液型($P < 0.05$);高黏液型菌株和非高黏液型菌株之间产超广谱 β -内酰胺酶菌株检出率差异无统计学意义($P > 0.05$),高黏液型菌株碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌(CRE)检出率明显低于非高黏液型($P < 0.05$)。高黏液型菌株和非高黏液型菌株感染者性别、年龄、白细胞计数、超敏 C 反应蛋白和科室分布情况比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),但高黏液型菌株感染者中体温 $> 37.2^\circ\text{C}$ 和中性粒细胞百分比 $> 70\%$ 的比例高于非高黏液型菌株($P < 0.05$),高黏液型菌株在呼吸道感染患者的检出构成比高于非高黏液型菌株($P < 0.05$),高黏液型菌株在泌尿系统感染患者的检出构成比却低于非高黏液型菌株($P < 0.05$)。高黏液型菌株毒力基因 rmpA、rmpA2、aerobactin 的携带率均明显高于非高黏液型菌株($P < 0.05$),而两种菌株的 magA 基因携带率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 高黏液型肺炎克雷伯菌的耐药率总体低于非高黏液型,但并非所有菌株均表达毒力基因且使患者具有感染指征,临床在判断肺炎克雷伯菌株毒力时应结合临床特征和毒力基因。

关键词:肺炎克雷伯菌; 高黏液型; 毒力基因; 临床特征

中图法分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)12-1740-05

Analysis on virulence genes and clinical characteristics of high-viscosity *Klebsiella pneumoniae**

JIANG Peitao, FANG Min, MA Chao

Department of Clinical Laboratory, Yizheng Hospital, Nanjing Drum Tower Hospital Group / Affiliated Hospital, Medical College of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 211900, China

Abstract: Objective To explore the differences of the virulence genes and clinical characteristics between high viscosity and non-high viscosity *Klebsiella pneumoniae*. **Methods** A total of 154 strains of *Klebsiella pneumoniae* clinically isolated from the outpatients and inpatients in Yizheng Hospital, Nanjing Drum Tower Hospital Group from July 2018 to May 2022 were selected as the research objects. The sensitivity of 154 strains of *Klebsiella pneumoniae* to commonly used antibacterial drugs was detected, the wire drawing test was used to detect the viscosity of *Klebsiella pneumoniae*, and the differences in the white blood cell count during the acute stage, neutrophil percentage, high sensitivity C-reactive protein, body temperature, infection site and department distribution were compared between the infected individuals with high viscosity and non-high viscosity *Klebsiella pneumoniae*. PCR was used to detect the carrying status of virulence genes rmpA, rmpA2, magA and aerobactin in the strains. **Results** Except for ampicillin and tobramycin, the resistance rate of high viscosity strains to commonly used antibacterial drugs was significantly lower than that of non-high viscosity strains ($P < 0.05$); there was no statistically significant difference in the detection rate of ultra-broad spectrum producing β -lactamase between high viscosity strains and non-high viscosity strains ($P > 0.05$). The detection rate of carbapenem resistant Enterobacteriaceae (CRE) of high viscosity strains was significantly lower than that of non-high viscosity strains ($P < 0.05$). There was no statistical difference in the gender, age, leu-

* 基金项目:南京鼓楼医院集团仪征医院科研基金资助项目(GY21002)。

作者简介:江培涛,男,副主任技师,主要从事临床微生物检验学方面的研究。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20230413.2125.002.html\(2023-04-14\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20230413.2125.002.html(2023-04-14))

kocyte count, high-sensitive C-reactive protein and department distribution between the two groups ($P > 0.05$), but the porporatios of body temperature $>37.2\text{ }^{\circ}\text{C}$ and neutrophil count $>70\%$ in the infected individuals with high viscosity strains were significantly higher than those with non-high viscosity strains ($P < 0.05$), and the composition rate of high viscosity strains in the patients with respiratory tract infection was higher than that of non-high viscosity strains ($P < 0.05$). The composition rate of high viscosity strains in the patients with urinary tract infection was lower than that of non-high viscosity strains ($P < 0.05$). The carrying rate of virulence genes *rmpA*, *rmpA2* and aerobactin in high viscosity strains were significantly higher than that in non-high viscosity strains ($P < 0.05$), while the carrying rate difference of *magA* had no statistically significant difference between the two kinds of strains ($P > 0.05$). **Conclusion** The drug resistance rate of high viscosity *Klebsiella pneumoniae* strains is generally lower than that of non-high viscosity *Klebsiella pneumoniae* strains, but not all strains express virulence genes and make the patients to have the infection indication. Judging the virulence of *Klebsiella pneumoniae* strains in clinic should mainly combine with the clinical characteristics and virulence genes.

Key words: *Klebsiella pneumoniae*; high viscosity type; virulence gene; clinical characteristics

肺炎克雷伯菌(KP)是临床常见的革兰阴性条件致病菌,可以引起呼吸道、尿道、血流等多处感染。近年来由肺炎克雷伯菌导致的肝脓肿病例不断出现^[1],高毒力肺炎克雷伯菌逐渐引起人们关注。高黏液型是高毒力肺炎克雷伯菌的主要生物学特性之一,但有研究认为不能将高黏液型和临床高毒力肺炎克雷伯菌划等号^[2]。本研究拟从高黏液型肺炎克雷伯菌的毒力基因表达和其感染病例的临床特征入手,探讨高黏液型肺炎克雷伯菌感染的临床特征及毒力基因的表达情况,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 选择 2018 年 7 月至 2022 年 5 月南京鼓楼医院集团仪征医院门诊和住院患者临床分离的 154 株肺炎克雷伯菌为研究对象,剔除同一患者相同部位的重复分离菌株。标本科室来源:呼吸内科 36 株,神经外科 31 株,ICU 30 株,心胸外科 18 株,心血管内科 8 株,儿科 8 株,普外科 5 株,其他科室 18 株;标本类型:痰及肺泡灌洗液 118 株,尿液 21 株,脓液及伤口分泌物 10 株,血液 3 株,导管 2 株。所有菌株的鉴定均通过 PCR 实验检测 *rpoB* 基因(*rpoB*-F: 5'-CGTATCGTAAAGTGACCGACG-3'; *rpoB*-R: 5'-GGC-CGTTTTTCATCCAGGTTG-3')^[3]进行确认。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922、肺炎克雷伯菌 ATCC 700603,均购自法国生物梅里埃公司。

1.2 主要仪器与试剂 GHP-9270 数显隔水式恒温孵育箱(上海精宏医疗器械厂);MicroScan WalkAway 96 Plus 细菌鉴定药敏分析仪(美国贝克曼公司);TGL-18R 冷冻高速离心机(珠海 Hema 医学仪器有限公司);NanoDrop2000 分光光度计(美国 Thermo 公司);ABI7500PCR 仪(美国 ABI 公司);细菌基因组提取、PCR 检测试剂盒(北京天根生化科技有限公司);琼脂糖(广州赛国生物科技有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 菌株药敏试验 所有菌株药敏试验(微量肉汤稀释法)均由 MicroScan WalkAway 96 Plus 系统完成。药敏试验判断标准参照 2018 版 CLSI M100 执行。

1.3.2 高黏液型鉴别 根据拉丝试验^[4],用接种环挑取血平板上的菌落,以黏液丝长度大于 5 mm 的肺炎克雷伯菌为高黏液型菌株,将 154 株肺炎克雷伯菌分为高黏液型和非高黏液型。

1.3.3 临床资料信息采集 通过实验室信息系统(LIS)和医院信息管理系统(HIS)获取 154 株肺炎克雷伯菌感染病例的实验室检测结果及年龄、性别、体温、诊断等信息,其中实验室检测结果和体温数据以该菌株培养标本送检当天或 2 d 内最近一次结果为准。

1.3.4 毒力基因的检测 采用实时 PCR 方法检测毒力基因[黏液表型调节基因 A (*rmpA*),*rmpA2*、黏液相关基因 A(*magA*)、气杆菌素铁载体基因(*aerobactin*)]的表达。基因引物序列 *rmpA*-F: 3' ACTGGCTACTCTGCTTC-5'; *rmpA*-R: 3' CTTGCATGAGCCATCTTTCA-5'; *rmpA2*-F: 3' TGTGCAATAAGGATGT-TACATT AGT-5'; *rmpA2*-R: 3' TTTGATGTGCACC ATTTTTCA-5'; *magA*-F: 3' GGTGCTCTTTACA TCATTGC-5'; *magA*-R: 3' GCAATGGCCATTTGCGTTAG-5'; *aerobactin*-F: 3' GCATAGGCGGATACGAACAT-5'; *AEROBACTIN*-R: 3' CACAGGG CAATTGCTTACCT-5^[4-8]。用 TRIzol 法提取总 RNA 并将其水平调整到 150 ng/mL。按试剂盒说明书使用反转录试剂将 RNA 反转录后对靶基因进行测定。

1.4 统计学处理 采用 Whonet5.6 软件进行抗菌药物敏感性统计;采用 SPSS20.0 软件进行数据分析。计数资料以例数、百分率表示,比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 高黏液型鉴别结果 根据拉丝试验,154 株肺炎克雷伯菌分为高黏液型 69 株和非高黏液型 85 株。

2.2 药敏试验 除氨苄西林(氨苄西林为固有耐药)及妥布霉素外,高黏液型菌株对其他抗菌药物的耐药率均明显低于非高黏液型($P < 0.05$)。高黏液型菌株检出产超广谱 β -内酰胺酶菌株 3 株(4.35%),非高黏液型菌株检出产超广谱 β -内酰胺酶菌株 6 株(7.06%),二者产超广谱 β -内酰胺酶菌株检出率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。高黏液型菌株检出碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌(CRE)8 株(11.59%),非高黏液型菌株检出 CRE 28 株(32.94%),二者 CRE 检出率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);高黏液型菌株检出广泛耐药肺炎克雷伯菌(XDR-KP)9 株(13.04%),非高黏液型菌株检出 XDR-KP 25 株(29.41%),二者差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 高黏液型和非高黏液型肺炎克雷伯菌对常用抗菌药物的耐药性[n(%)]

抗菌药物	高黏液型 (n=69)	非高黏液型 (n=85)	χ^2	P
氨苄西林	69(100.00)	85(100.00)	—	—
氨苄西林/舒巴坦	10(14.49)	38(44.71)	16.204	<0.05
哌拉西林/他唑巴坦	9(13.04)	28(32.94)	8.261	<0.05
头孢唑啉	13(18.84)	40(47.06)	13.435	<0.05
头孢呋辛	11(15.94)	38(44.71)	14.524	<0.05
头孢他啶	9(13.04)	35(41.18)	14.770	<0.05
头孢曲松	10(14.49)	35(41.18)	13.111	<0.05
头孢噻肟	10(14.49)	36(42.35)	14.112	<0.05
头孢吡肟	10(14.49)	35(41.18)	13.111	<0.05
头孢西丁	11(15.94)	33(38.82)	9.770	<0.05
氨曲南	10(14.49)	34(40.00)	12.141	<0.05
厄他培南	8(11.59)	29(34.12)	10.585	<0.05
亚胺培南	7(10.14)	26(30.59)	9.453	<0.05
美洛培南	7(10.14)	26(30.59)	9.453	<0.05
阿米卡星	7(10.14)	20(23.53)	4.719	<0.05
庆大霉素	9(13.04)	35(41.18)	14.770	<0.05
妥布霉素	8(11.59)	16(18.82)	1.513	0.219
环丙沙星	10(14.49)	36(42.35)	14.112	<0.05
左氧氟沙星	10(14.49)	30(35.29)	8.571	<0.05

注:—表示无数据。

2.3 肺炎克雷伯菌感染病例临床特点及实验室指标结果 高黏液型菌株和非高黏液型菌株感染者性别、年龄、白细胞计数、超敏 C 反应蛋白和科室分布情况比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),但高黏液型菌株感染者中体温 $> 37.2\text{ }^\circ\text{C}$ 和中性粒细胞百分比 $>$

70%的比例高于非高黏液型菌株感染者($P < 0.05$),高黏液型菌株在呼吸道感染患者的检出构成比高于非高黏液型菌株($P < 0.05$),高黏液型菌株在泌尿系统感染患者的检出构成比却低于非高黏液型菌株($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 高黏液型和非高黏液型肺炎克雷伯菌感染病例临床特点及实验室指标结果[n(%)]

临床特点	高黏液型 (n=69)	非高黏液型 (n=85)	χ^2	P
性别				
男	55(79.71)	64(75.29)	0.423	0.515
女	14(20.29)	21(24.71)		
年龄				
>60 岁	52(75.36)	62(72.94)	0.116	0.733
≤60 岁	17(24.64)	23(27.06)		
体温				
>37.2 $^\circ\text{C}$	54(78.26)	41(48.24)	14.528	<0.05
≤37.2 $^\circ\text{C}$	15(21.74)	44(51.76)		
白细胞计数				
>10×10 ⁹ /L	30(43.48)	36(42.35)	0.02	0.888
≤10×10 ⁹ /L	39(56.52)	49(57.65)		
中性粒细胞百分比				
>70%	51(73.91)	52(61.18)	10.915	<0.05
≤70%	18(26.09)	33(38.82)		
超敏 C 反应蛋白				
>3 mg/L	63(91.30)	68(80.00)	3.831	0.050
≤3 mg/L	6(8.70)	17(20.00)		
感染部位				
伤口感染	4(5.80)	6(7.06)	0.000	0.995*
呼吸道感染	60(86.95)	58(68.23)	7.452	0.006
泌尿系统感染	2(2.90)	19(22.35)	6.523	0.011
血流感染	2(2.90)	1(1.18)	0.033	0.855*
其他感染	1(1.45)	1(1.18)	0.000	0.995**
科室分布				
呼吸内科	15(21.74)	21(24.71)	0.187	0.665
ICU	14(20.29)	16(18.82)	0.052	0.819
儿科	1(1.45)	7(8.24)	2.316	0.128*
神经外科	12(17.39)	19(22.35)	0.583	0.445
心胸外科	11(15.94)	7(8.24)	2.191	0.139
普外科	3(4.35)	2(2.35)	0.056	0.812*
心血管内科	5(7.25)	3(3.53)	0.447	0.504*
其他科室	8(11.59)	10(11.76)	0.001	0.974

注:*表示采用校正公式计算;**表示采用 Fisher 确切概率法计算。

2.4 肺炎克雷伯菌毒力基因的携带情况 高黏液型和非高黏液型肺炎克雷伯菌 rmpA、rmpA2、aerobac-

tin 3 种毒力基因的携带率比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 而 magA 毒力基因的携带率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 高黏液型和非高黏液型肺炎克雷伯菌毒力基因的携带情况 [n (%)]

菌株	<i>n</i>	rmpA	rmpA2	magA	aerobactin
高黏液型	69	62(89.86)	58(84.06)	10(14.49)	52(75.36)
非高黏液型	85	14(16.47)	23(27.06)	7(8.24)	17(20.00)
χ^2		82.052	49.627	1.519	47.201
<i>P</i>		<0.05	<0.05	0.218	<0.05

3 讨 论

肺炎克雷伯菌广泛分布于自然界, 其肺炎亚种可引起重症肺炎、支气管炎及各种肺外感染。其中高毒力肺炎克雷伯菌是社区获得性肝脓肿、坏死性筋膜炎及眼内炎的重要原因。但目前区分高毒力肺炎克雷伯菌和经典克雷伯菌主要依赖于拉丝试验, 但该试验的灵敏度和特异度尚无定论, 更好的高毒力肺炎克雷伯菌诊断试验仍有待开发。

本研究中, 除氨苄西林和妥布霉素外, 高黏液型菌株对其他抗菌药物的耐药性均明显低于非高黏液型菌株, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。对于肺炎克雷伯菌而言, 氨苄西林为天然耐药, 而妥布霉素在临床主要用于革兰阴性杆菌及葡萄球菌感染, 特别是用于对庆大霉素耐药的革兰阴性杆菌的治疗, 但因其对听神经和肾脏功能的损害等不良反应, 限制了其在临床的应用, 故本研究中高黏液型与非高黏液型菌株对妥布霉素的耐药率均较低 ($< 20.00\%$)。而对于阿米卡星和庆大霉素这两种常用的氨基糖苷类及氟喹诺酮类抗菌药物, 高黏液型与非高黏液型菌株的总体耐药率与中国细菌耐药监测网(CHINET)所报道的近几年全国数据^[9]相近。对于临床常用的第 3 代头孢菌素及碳青霉烯类抗菌药物, 本研究中非高黏液型菌株耐药率与 CHINET 数据相近, 而高黏液型菌株耐药率则远低于全国数据, 这与地区差异及全国数据统计时并不区分是否高黏液型有关。本研究在高黏液型菌株中检出 8 株 CRE, 而非高黏液型菌株中检出 28 株, 两组之间 CRE 检出率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 高黏液型菌株的 CRE 检出率明显低于非高黏液型菌株, 而且 CRE 菌株也均表现为广泛耐药。

本研究除了比较高黏液型与非高黏液型菌株耐药性差异之外, 进一步分析其临床病例特点及实验室检测数据, 结果发现, 高黏液型菌株和非高黏液型菌株感染者性别、年龄、白细胞计数、超敏 C 反应蛋白和科室分布情况比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 但高黏液型菌株感染者中体温 $> 37.2\text{ }^\circ\text{C}$ 和中性粒细

胞百分比 $> 70\%$ 的比例均高于非高黏液型菌株 ($P < 0.05$)。这说明本研究中高黏液型菌株的毒力总体上强于非高黏液型, 但仍有 20% 左右的高黏液型菌株不具有这些特征, 因而不能把菌株的高黏液表型完全等同于高毒力。就感染部位而言, 高黏液型菌株和非高黏液型菌株检出构成比最高的均为呼吸道, 其次为泌尿系统。但高黏液型菌株在呼吸道感染患者的检出构成比高于非高黏液型菌株 ($P < 0.05$), 高黏液型菌株在泌尿系统感染患者的检出构成比却低于非高黏液型菌株 ($P < 0.05$)。推测其原因可能是肺炎克雷伯菌呼吸道感染多为社区获得性, 常为野生型菌株, 表现为高黏液型, 而肺炎克雷伯菌泌尿系统感染常为医院获得性, 多为变异株, 表现为荚膜缺失的非高黏液型^[10]。就科室分布而言, 高黏液型菌株和非高黏液型菌株在呼吸内科、ICU、神经外科等病房的检出构成比差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但以这 3 个科室的检出构成比最高。本研究的不足之处是样本量较小, 高黏液型菌株和非高黏液型菌株在血流和其他部位的感染率以及其他科室分布的真实差异有待进一步研究。

有研究认为, 介导肺炎克雷伯菌荚膜合成的基因可在不同菌株间通过水平方式传递, 使不具备高毒力特征的菌株也表现出高黏性^[10]。rmpA 主要调控荚膜的合成, 导致高毒力肺炎克雷伯菌呈现高黏液表型以及细菌毒力增加^[11]。本研究中 rmpA 和 rmpA2 基因在高黏液型肺炎克雷伯菌中的携带率分别为 89.86% 和 84.06%, 明显高于非高黏液型组的 16.47% 和 27.06%, 结果与部分研究^[12-13]相近。这说明虽然 rmpA 和 rmpA2 基因在高黏液型肺炎克雷伯菌中广泛表达, 但仍有 10% 以上的非高黏液型菌株携带黏液表型调节基因。magA 仅存在于 K1 血清型中, 被认为是高黏液表型的介导因子^[14-15]。本研究中 magA 基因在高黏液型和非高黏液型两种菌株中的携带率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 这说明 magA 基因与肺炎克雷伯菌高黏液型特征之间并无直接关系, 这可能与本研究中的菌株来源主要以呼吸道和泌尿系统感染患者为主有关, 其血清型与主要来源于化脓性肝脓肿的携带 magA 基因的 K1 型菌株之间有很大差异^[10]。与经典肺炎克雷伯菌相比, 气杆菌素可以使高毒力肺炎克雷伯菌中的铁载体增加, 是增强肺炎克雷伯菌毒力的重要因子^[16]。在本研究中, aerobactin 在高黏液型菌株中的表达明显高于非高黏液型菌株, 说明高黏液型肺炎克雷伯菌的毒力总体上强于非高黏液型, 但是仍有 25% 左右的高黏液型菌株和 20% 左右的非高黏液菌株并非如此。

总之, 高黏液型与非高黏液型肺炎克雷伯菌感染患者的主要差异在于体温升高以及中性粒细胞百分

比升高,且高黏液型菌株毒力基因 *rmpA*、*rmpA2* 及 *aerobactin* 的携带率明显高于非高黏液型菌株。但本研究纳入样本量较少,且可供实验室检测的肺炎克雷伯菌毒力基因、炎症指标及临床指征还有很多,高黏液型与非高黏液型肺炎克雷伯菌在毒力和临床特点之间的差异还可进一步研究。

参考文献

- [1] 李星宇,申川,王亚东,等.高毒力肺炎克雷伯菌肝脓肿的诊治进展[J].中华传染病杂志,2021,39(2):116-120.
- [2] 邵诗幻,朱继红.高毒力肺炎克雷伯菌的研究进展[J].中国急救医学,2020,40(10):1011-1015.
- [3] HE Y, GUO X, XIANG S, et al. Comparative analyses of phenotypic methods and 16S rRNA, *khe*, *rpoB* genes sequencing for identification of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2016, 109(7):1029-1040.
- [4] 章丹,余方友.血流感染高毒力肺炎克雷伯菌的临床危险因素及耐药性分析[J].中国卫生检验杂志,2017,27(16):2353-2355.
- [5] 徐水宝,杨思宇,翁珊珊,等.高毒力肺炎克雷伯菌血清型、毒力基因分布及分子标志物探索[J].微生物与感染,2019,14(6):338-344.
- [6] 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.
- [7] YE M, TU J, JIANG J, et al. Clinical and genomic analysis of liver abscess-causing *Klebsiella pneumoniae* identifies new liver abscess-associated virulence genes[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2016, 6:165.
- [8] LIU C, SHI J, GUO J. High prevalence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* infection in the genetic back-

ground of elderly patients in two teaching hospitals in China[J]. *Infect Drug Resist*, 2018, 11:1031-1041.

- [9] 全国细菌耐药监测网.全国细菌耐药监测网 2014—2019 年细菌耐药性监测报告[J].中国感染控制杂志,2021,20(1):15-31.
- [10] 张颖,李轶,郭思.高毒力肺炎克雷伯菌分子致病机制研究进展[J].检验医学与临床,2020,17(9):1298-1301.
- [11] QU T T, ZHOU J C, JIANG Y, et al. Clinical and microbiological characteristics of *Klebsiella pneumoniae* liver abscess in East China[J]. *BMC Infect Dis*, 2015, 15:161.
- [12] 田李均,王晓丽,肖淑珍,等.医院内高黏液性肺炎克雷伯菌的流行分布、毒力基因及临床特征分析[J].上海交通大学学报(医学版),2017,37(1):43-48.
- [13] YU W L, LEE M F, TANG H J, et al. Low prevalence of *rmpA* and high tendency of *rmpA* mutation correspond to low virulence of extended spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates[J]. *Virulence*, 2015, 6(2):162-172.
- [14] SHANKAR C, VEERARAGHAVAN B, NABARRO L, et al. Whole genome analysis of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* isolates from community and hospital acquired bloodstream infection[J]. *BMC Microbiol*, 2018, 18(1):6.
- [15] ZHANG R, LIN D, CHAN E W, et al. Emergence of Carbapenem-Resistant Serotype K1 Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Strains in China[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(1):709-711.
- [16] BAILEY D C, DRAKE E J, GRANT T D, et al. Structural and functional characterization of aerobactin synthetase *IucA* from a hypervirulent atrophy of *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Biochemistry*, 2016, 55(25):3559-3570.

(收稿日期:2022-11-03 修回日期:2023-04-06)

(上接第 1739 页)

- [11] MOKADA-GOPAL L, BOESER A, LEHMANN C, et al. Identification of novel STAT6-regulated proteins in mouse B cells by comparative transcriptome and proteome analysis[J]. *J Immunol*, 2017, 198(9):3737-3745.
- [12] WANG W, WANG L, ZHA B. The roles of STAT6 in regulating B cell fate, activation, and function[J]. *Immunol Lett*, 2021, 233:87-91.
- [13] ROSS D S, BURCH H B, COOPER D S, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis[J]. *Thyroid*, 2016, 26(10):1343-1421.
- [14] HUBER A K, FINKELMAN F D, LI C W, et al. Genetically driven target tissue overexpression of CD40: a novel mechanism in autoimmune disease[J]. *J Immunol*, 2012, 189(6):3043-3053.
- [15] KAHALY G J, STAN M N, FROMMER L, et al. A novel anti-CD40 monoclonal antibody, iscalimab, for control of graves hyperthyroidism—A Proof-of-concept trial[J]. *J*

Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(3):dgz013.

- [16] KEMP E H, AJJAN R A, METCALFE R A, et al. IL-14 and IL-16 are expressed in the thyroid of patients with either Graves' disease or Hashimoto's thyroiditis[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 83(5):726-732.
- [17] NELMS K, KEEGAN A D, ZAMORANO J, et al. The IL-4 receptor: signaling mechanisms and biologic functions[J]. *Annu Rev Immunol*, 1999, 17:701-738.
- [18] JIANG X, ZHA B, LIU X, et al. STAT6 deficiency ameliorates Graves' disease severity by suppressing thyroid epithelial cell hyperplasia [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(12):e2506.
- [19] TURQUETI-NEVES A, OTTE M, PRAZERES D C, et al. B-cell-intrinsic STAT6 signaling controls germinal center formation[J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(7):2130-2138.

(收稿日期:2022-11-21 修回日期:2023-04-03)