

高毒力肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类耐药机制研究进展

郑 茂^a, 陈宗耀^a, 鄂建飞^a, 邹 玉^b

(德阳市人民医院 a. 检验科; b. 输血科, 四川德阳 618000)

摘要: 高毒力肺炎克雷伯菌 (hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, hvKP) 在临床分离株中检出率日益增加, 携带多种毒力基因, 致病力强, 常导致严重的社区获得性感染。通常 hvKP 耐药率低, 临床治愈率高, 但碳青霉烯类耐药株 (carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, CR-hvKP) 的出现打破了这一平衡。CR-hvKP 集合高毒力、高耐药等特性, 亦有“超级细菌”之称, 极易造成致命性传播, 迅速引发全球高度关注。该文将 hvKP 对碳青霉烯类耐药机制制作如下综述, 旨在明确 CR-hvKP 的形成途径, 为遏制 CR-hvKP 的出现及传播提供参考。

关键词: 高毒力肺炎克雷伯菌; 碳青霉烯酶; 毒力; 耐药; 质粒

中图分类号: R378.996; R446.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 01-207-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.01.043

Research Progress on the Mechanism of Hypervirulent *Klebsiella Pneumoniae* Resistance to Carbapenems

ZHENG Mao^a, CHEN Zong-yao^a, E Jian-fei^a, ZOU Yu^b

(a. Department of Clinical Laboratory; b. Department of Blood Transfusion, People's Hospital of Deyang City, Sichuan Deyang 618000, China)

Abstract: The detection rate of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hvKP) in clinical isolates is increasing. It carries multiple virulence genes and is highly pathogenic, often leading to serious community-acquired infections. Generally, hvKP has a low drug resistance rate and a high clinical cure rate. However, the emergence of carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (CR-hvKP) has broken this balance. CR-hvKP combines high virulence, high drug resistance and other characteristics, and is also known as “superbug”. It is easy to cause fatal transmission and quickly arouses global attention. This article summarizes the mechanism of hvKP resistance to carbapenems, aiming to clarify the formation theory of CR-hvKP, and provide a reference for curbing the emergence and spread of CR-hvKP.

Keywords: hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*; carbapenemase; virulence; resistance; plasmid

高毒力肺炎克雷伯菌 (hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, hvKP) 是上世纪末报道的肺炎克雷伯菌 (*Klebsiella pneumoniae*, KP) 新变种, 携带多种毒力基因, 致病力强, 能引起肝脓肿、眼内炎、脑膜炎、菌血症等严重侵袭性感染^[1]。hvKP 在中国、日本、新加坡等亚洲地区流行率高, 逐渐成为威胁公共卫生安全的新问题^[2]。早期研究观点认为高毒力和多重耐药在 KP 基因组上属于不同进化分支, 尽管 hvKP 表现为高毒力, 但对氨苄西林除外的常用抗生素极少耐药^[3]。碳青霉烯类抗生素对超广谱 β 内酰胺酶 (ESBLs)、头孢菌素酶 (AmpC) 等具有较强稳定性, 抗菌谱广, 是临床治疗多重耐药革兰阴性菌的一线用药。然而, 随着广谱抗生素泛用和耐药质粒传播, hvKP 耐药率不断攀升, 近年来甚至出现碳青霉烯类耐药株 (carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, CR-hvKP),

目前仅有替加环素、黏菌素等限制级抗生素, 对 CR-hvKP 具有显著抗菌作用, 故患者感染 CR-hvKP 后临床治愈率低^[4-5]。CR-hvKP 兼具毒力高、耐药广、播散快等特点, 亦有“超级细菌”之称, 已导致多次严重院内感染事件而备受关注^[6-9]。根据 CRE 协作组的流行病学调查显示, CR-hvKP 在中国呈现出广泛播散的上升趋势, 特别是产 KPC-2 酶的 ST11 型 CR-hvKP^[10]。基因组学研究还证实急性腹泻患者的粪便样本可作为 ST11 型 CR-hvKP 的储存库, 加剧了毒力基因和碳青霉烯基因共携带在院内传播的风险^[11]。面对 CR-hvKP 蔓延的严峻形势, 控制其流行已刻不容缓。为此, 本文将 hvKP 对碳青霉烯类耐药机制制作如下综述, 旨在明确 CR-hvKP 的形成途径, 为遏制 CR-hvKP 的出现及传播提供参考。

1 质粒介导碳青霉烯酶的产生促使 CR-hvKP 形成
碳青霉烯酶是一类对 β -内酰胺环具有最广

基金项目: 德阳市科技计划重点研发项目 (No.2020SZ087)。

作者简介: 郑茂 (1989-), 男, 硕士, 主管检验师, 研究方向: 临床微生物与感染, E-mail: zhengmao322@163.com。

通讯作者: 邹玉, 主管检验师, 研究方向: 临床微生物与感染, E-mail: 676091264@qq.com。

谱水解效应的蛋白酶,按照 Ambler 分类法则可将其分为 A, B, D 类。A 类酶具有丝氨酸结构,包括 KPC, SME 和 GES 酶等;B 类酶又称金属 β 内酰胺酶,依赖于酶活性中心锌离子的作用,包括 IMP, VIM 和 NDM 酶等;D 类酶为苯唑西林酶(OXA),对碳青霉烯类水解效率低,常协同促进耐药产生^[12]。质粒是独立于染色体的闭合环状 DNA 分子,具有自我复制能力,细菌可通过质粒进行水平基因转移获得外源性遗传成分。hvKP 耐药传播的载体既可以是接合性质粒本身,也可以是质粒携带的整合子(In)、转座子(Tn)或插入序列(IS)等可移动遗传元件,并通过 DNA 复制或重组驱动耐药基因的获得及传播^[13]。当耐药质粒或毒力质粒在 hvKP, CR-KP 中交叉传递,就可能促使 CR-hvKP 形成。目前,全球范围内克隆背景多样化的 CR-hvKP 出现,暗示质粒介导高毒力与碳青霉烯类耐药的能力可能趋同,并在逐渐融合^[14]。基于现有的研究报道,质粒介导碳青霉烯酶的产生是推动 CR-hvKP 形成的最重要原因,并主要通过以下三种方式实现。

1.1 hvKP 获得碳青霉烯酶编码质粒 hvKP 在宿主间进化和传播过程中,若偶然获得外源性碳青霉烯酶编码质粒,则可演变为 CR-hvKP。早在 2014 年,SIU 等^[15]研究首次发现 K2 血清型 hvKP 能接合并保留 pKPC-2/3 质粒,接合后的 hvKP 对所有 β -内酰胺类均耐药,且仍保持较高毒力水平。尽管当时尚无 CR-hvKP 的报道,但研究者推测 pKPC-2/3 质粒的传播可使部分高毒力菌株获得耐药性。来自新加坡的一项回顾性研究^[16]更是印证了这一推测,该研究从住院患者中分离出 18 株 CR-hvKP,所有分离株均包含一个 pKPC-2 质粒,这种质粒呈高度传播性且非常稳定,若无抗生素选择压力能在患者体内细菌中维持数月不变化,故 hvKP 很可能通过获得 pKPC-2 质粒进化为 CR-hvKP。

碳青霉烯酶相关的质粒复制子是 IncA/C, IncF, IncR 和 IncX 等, KPC, NDM 和 OXA 酶作为全球最流行的碳青霉烯酶,其编码基因就可能通过这些质粒复制子在菌株间进行传递^[17]。DONG 等^[18]报道一株 ST11 型 CR-hvKP,具有一个 pLVPK-like 质粒和两个非接合性 IncR 质粒,其中 IncR 质粒的 NTE_{KPC-Id} 样结构上含有五个连续拷贝的 bla_{KPC-2}。FENG 等^[19]报道一株 ST36 型 CR-hvKP,具有一个与 pLVPK 高度相似的 IncHI1/IncFIB 质粒,以及一个携带 bla_{KPC-2} 的 IncFII 质粒。YUAN 等^[20]报道一株 ST29 型 CR-hvKP,具有一个携带 bla_{NDM-5} 的 IncX3 质粒。值得注意的是,CR-hvKP 并非仅可携带单一碳青霉烯酶编码质粒,LIU 和

HEIDEN 等^[21-22]还报道了同时携带两种碳青霉烯酶编码质粒的 CR-hvKP。前述这些碳青霉烯酶编码质粒皆可进行自我传递,也正是得益于这种超强传播特性,进一步加剧 CR-hvKP 的出现。hvKP 的主要克隆株(ST23, ST65, ST86 型等)常可通过获得 pKPC, pNDM 等质粒而产生碳青霉烯类耐药,这些耐药质粒往往来源于 CR-KP,表明耐药质粒从 CR-KP 传递至 hvKP。此外, hvKP 也可能获得其他类型的碳青霉烯酶编码质粒,例如,MOHAMMAD 等^[23]报道伊朗一株产 VIM-2 酶的 ST23 型 CR-hvKP, bla_{VIM-2} 位于质粒的 I 型整合子上;HARADA 等^[24]报道日本一株产 IMP-6 酶的 ST23 型 CR-hvKP,根据流行病学分析推测菌株很可能从住院患者或医院环境的其他肠杆菌中获得了 pIMP-6 质粒;BEYROUTHY 等^[25]报道法国两株由 pOXA-48 质粒转移至 ST86 型 hvKP 形成的 CR-hvKP。由此可见,CR-hvKP 的形成方式可能因碳青霉烯酶流行地域的差异而不同。

随着细菌耐药的快速进化, hvKP 还能主动获取耐药质粒。DONG 等^[26]报道一株产 VIM-1 酶的 ST23 型 CR-hvKP,该菌株的 pVIM-1 质粒是由多个基因动员事件产生的嵌合体结构,这表明 hvKP 通过主动获取可移动耐药编码元件,实现同时表达高毒力和碳青霉烯类耐药表型。LI 等^[27]报道一株罕见的 ST1265 型 CR-hvKP,其携带的耐药质粒是通过 IS26 介导 bla_{KPC} 嵌入的转座子(Tn6500)重组至大肠埃希菌而形成,这种质粒还具备一个 R-M 系统,能保护质粒不被切割,有助于在传播过程中保持完整编码碳青霉烯酶的能力。另外, IS26 还可以介导 bla_{KPC-2} 重组至 IncP1 质粒,当 ST23 型 hvKP 获得这种 IncP1 质粒后,亦随之出现碳青霉烯类耐药^[28]。hvKP 获得碳青霉烯酶编码质粒后,也会通过改变自身糖代谢、抗生素耐药性、荚膜合成等相关基因的表达来适应^[29]。因此, hvKP 获得碳青霉烯酶编码质粒后,不仅产生高耐药性,也改变了自身整体基因表达。

1.2 CR-KP 获得毒力编码质粒 hvKP 几乎都携带一类大小约 200 kb 的毒力质粒,含有多种毒力基因,称为 pLVPK 质粒,与之基因序列相似的质粒则称为 pLVPK-like 质粒。由于缺少接合转移基因,此类质粒常为非接合性的,不具有自主接合转移功能^[30]。研究显示当接合元件与毒力基因在同一质粒的整合将促成单个菌株同时表达高毒力和多重耐药,这为毒力质粒转移至 CR-KP 提供了一种新颖的机制解释^[31]。2018 年,浙江大学第二附属医院 ICU 内暴发由 CR-hvKP 引起的致命性呼吸机相关肺炎,基因组分析证实该 CR-hvKP 的出现是由于

ST11型CR-KP获得了pLVPK-like质粒,若消除pLVPK-like质粒则菌株毒力大幅下降^[8]。为了追踪该CR-hvKP的遗传微进化细节,研究人员继续深入分析了其中三株CR-hvKP,从每个分离株中回收到五个质粒,包括一个IncHI1B/FIB型毒力质粒、一个IncFII/R自转移型pKPC-2质粒、一个IncI1质粒和两个ColRNAI型质粒,非接合性毒力质粒与接合性pKPC-2质粒之间存在11.4 kb的同源区域,表明这两种质粒的共整合转移可介导毒力质粒从ST23型hvKP向ST11型CR-KP传递^[32]。

通常情况下,毒力质粒的非接合性限制了CR-hvKP的出现及传播,然而,质粒却以惊人的速度在不断进化。2019年,YANG等^[33]从临床分离株中回收到一种接合性毒力质粒(p15WZ-82_Vir),由pLVPK质粒的整个100 kb毒力编码片段整合至接合性IncFIB质粒而形成,并且很容易通过接合转移至CR-KP上。该团队进一步利用第三代测序技术,发现p15WZ-82_Vir质粒是通过不同的同源重组与耐药质粒部分整合,形成同时携带毒力基因和耐药基因的各种嵌合型质粒,极大地提高了传播效率和宿主谱^[34]。最重要的是,与非接合性pLVPK质粒不同,p15WZ-82_Vir的出现很可能会促进毒力基因的快速传播。2020年,LIU等^[35]报道一株引起社区获得性血流感染的ST86型CR-hvKP,该菌株具有一个IncHI1B毒力质粒和一个携带bla_{KPC-2}的IncX6质粒,后者可通过接合转移至受体菌,使其对所有β-内酰胺类的MIC值增加。这是首次报道CR-hvKP携带外源性IncX6质粒,补充了现有关于CR-hvKP的进化方案。此外,XIE等^[36]还报道一种新型IncFIA质粒,它可以与高毒力质粒融合形成一种杂交接合性质粒,融合过程涉及两个质粒241bp同源区之间的重组,新产生的质粒可以轻易地传播到其他菌株,特别是通过接合作用将CR-KP转化为CR-hvKP。

一项来自澳大利亚纳入超过2 200株KP基因组学的研究显示^[37],KP多重耐药株和高毒力株的水平基因转移呈现独特的进化模式,多重耐药克隆具有高度多样性,高毒力克隆却可能受到水平基因转移的限制。加之基于目前文献报道携带pKPC-2质粒的ST11型CR-hvKP明显多于ST23,ST86和ST65型CR-hvKP,表明高毒力相关的移动元件(如pLVPK质粒)从hvKP(ST23,ST86,ST65型等)传递给CR-KP(ST11型)可能更普遍。换言之,CR-KP获得毒力编码质粒的可能性远高于hvKP获得碳青霉烯酶编码质粒的可能性。

1.3 KP获得混合编码碳青霉烯酶和高毒力的杂交质粒 当碳青霉烯基因和毒力基因共存于同一质

粒上,构成嵌合结构的杂交质粒,倘若KP获得这种质粒,也会演变为CR-hvKP。2018年,DONG等^[38]发现一种混合编码碳青霉烯酶和高毒力表型的杂交质粒(pKP70-2),pKP70-2质粒兼有bla_{KPC-2}和rmpA2,其独特的耐药编码区两侧末端各有一个相同方向的IS26拷贝,且含有数个携带耐药基因的可移动遗传元件,表明插入事件是导致碳青霉烯基因整合到毒力质粒的原因。该团队还发现另一种杂交质粒(p17ZR-91-Vir-KPC),由非接合性pLVPK-like质粒和接合性pKPC-2质粒通过短同源区域重组融合而形成,并与另外两种非融合质粒动态存在^[39]。同年,台湾地区报道一株CR-hvKP携带有新型杂交质粒,该质粒第一个区域与pLVPK质粒相似,而第二个区域则与pPMK1-NDM质粒相似,更引发担忧的是,菌株不但对碳青霉烯类耐药,对替加环素、黏菌素也耐药^[40]。这些杂交质粒让高毒力、高耐药的传播更加便捷,或将加速CR-hvKP的全球流行。

随着研究深入,耐药基因和毒力基因整合到同一质粒的更多机制也陆续探明。YANG等^[41]报道由IS26介导的转座子容易形成环状中间体,介导毒力基因编码片段整合到不同质粒骨架和其他染色体区域,这可能是hvKP毒力基因传递的一种新机制。TURTON等^[42]从携带碳青霉烯基因的KP高风险克隆株(ST15,ST48,ST101,ST147和ST383)中分离到含有耐药基因和毒力基因的杂交质粒,这些高风险克隆株(包括携带bla_{NDM-5}的ST383克隆株)并不是简单地获得毒力质粒,而是携带有接合耐药性与毒力的自身元件。如果将编码自转移接合系统的基因和耐药决定簇一起整合到毒力质粒,那么杂交质粒将具有自传递与接合能力,即能将耐药基因和毒力基因一次性同时转移给任何类型的KP克隆株,导致CR-hvKP出现。

2 hvKP获得含有耐药决定簇的整合接合元件

整合接合元件(integrative and conjugative elements, ICEs)是一种位于染色体上的可移动元件,常含有抗生素耐药决定簇,并可能通过相似遗传结构整合到不同质粒^[43]。当hvKP获得ICEs并整合到自身毒力质粒上,这种情况就可能形成CR-hvKP。2020年,SHEN等^[44]报道一株产NDM-5酶的ST35型CR-hvKP,该菌株在动物模型上表现出高毒力,但并未携带pLVPK-like质粒,而是在一个特定的天冬酰胺-tRNA基因中存在ICEKp1的染色体整合。ICEKp1分为三个区域,第一个区域类似于耶尔森氏菌的高致病岛,编码yersiniabactin;第二个区域类似于pLVPK质粒的中间部分,编码iroBCDN, rmpA;第三个区域则编码IV型分泌系

统,也就是说 ICEKp1 执行着类似毒力质粒的功能。SHANKAR 等^[45]则进一步证实 ST23 型 hvKP 的耐药进化主要受接合元件 ICEKp 的驱动,促使耐药基因插入毒力质粒。hvKP 一旦获得额外的耐药元件整合到自身毒力质粒上,构成完美的镶嵌质粒,即具有保守毒力区和新耐药编码区的双重特性。

3 hvKP 外膜孔蛋白表达改变产生耐药表型

外膜孔蛋白(outer membrane protein, Omp)属于革兰阴性菌外膜蛋白家族,是一种由许多微孔蛋白组成的水溶性扩散通道,允许亲水性小分子(如铁、抗生素等)通过。当 β -内酰胺酶与外膜孔蛋白结构突变点结合,导致外膜孔蛋白改变或缺失,就会造成进入细菌的抗生素量减少。在临床分离株特别是产 ESBLs 的肠杆菌科中,常发现外膜孔蛋白表达改变。hvKP 的外膜孔蛋白有 OmpK35, OmpK36 和 OmpK37 等,其中 OmpK35, OmpK36 是细菌发生耐药最主要的外膜孔蛋白。ZHANG 等^[46]在一项中国流行病学调查中,从血液样本分离出一株对亚胺培南高度耐药的 hvKP,这是全球首次报道的 CR-hvKP,并证实其耐药机制为 OmpK35, OmpK36 表达降低伴 ESBLs 产生。RAFIQ 等^[47]报道印度一株 CR-hvKP 的完整基因组序列(U25),该菌株虽不产生碳青霉烯酶,但存在 OmpK36 突变,依然表现出碳青霉烯类耐药。不难看出,质粒虽然是 hvKP 产生碳青霉烯类耐药的主要条件,但并非必备条件。

4 hvKP 在抗生素压力下产生耐药表型

抗生素自发现以来发挥着无可替代的抗菌作用,但细菌也可以通过染色体突变产生耐药性,这种耐药性突变通常发生在编码细菌基本功能的基因上,在无抗生素的情况下往往是有害的。然而,细菌实际上可以通过获得代偿性突变来弥补,尤其是遗传交互作用极大地影响了抗生素耐药的适应性成本,从而加速耐药性突变的传播^[48]。ZHANG 等^[49]从住院患者的手术伤口分离出对碳青霉烯类敏感的 ST23 型 hvKP,当患者使用亚胺培南治疗数天后,再次分离的 ST23 型 hvKP 却对碳青霉烯类耐药,前后分离株极为相似,研究者推测亚胺培南可能诱导了 hvKP 耐药。SIMNER 等^[50]报道一例因播散性感染的住院患者,在接受美罗培南治疗期间,分离自血培养原本高度敏感的 ST23 型 hvKP 对碳青霉烯类出现耐药,耐药产生源于 ISEcp1-bla_{CTX-M-15} 动员使 OmpK35 失活,以及染色体上 mgrB 基因突变;另外, hvKP 在没有美罗培南选择压力的情况下不能保持碳青霉烯类耐药表型,说明抗生素压力影响了 hvKP 耐药基因的获取和丢失。这也就提示临床治疗 hvKP 感染时,需谨慎选择碳

青霉烯类等广谱抗生素,避免高耐药的 CR-hvKP 出现。

5 小结及展望

高毒力和碳青霉烯类耐药已经汇聚成一个流行克隆,但新抗生素的研发速度远落后于耐药菌的出现速度,碳青霉烯类耐药因治疗方案极为有限,让临床抗感染治疗可能面临无药可用的困境,是如今 hvKP 耐药亟待解决的问题。耐药质粒与毒力质粒共存继而介导碳青霉烯酶产生,仍然是造成 CR-hvKP 出现的主要原因。中国作为 hvKP 的高流行地区,除了实施严格的感染控制措施,深入了解 hvKP 对碳青霉烯类耐药机制,对遏制 CR-hvKP 的出现及传播都具有重要的现实意义。相信科研工作者也可能以耐药机制为突破口,实现切断 CR-hvKP 的形成途径,以及研发出针对 CR-hvKP 的高效抗生素。

参考文献:

- [1] CHOBY J E, HOWARD-ANDERSON J, WEISS D S. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* - clinical and molecular perspectives[J]. Journal of Internal Medicine, 2020, 287(3): 283-300.
- [2] MARR C M, RUSSO T A. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: a new public health threat[J]. Expert Review of Anti-Infective Therapy, 2019, 17(2): 71-73.
- [3] WYRES K L, LAM M, HOLT K E. Population genomics of *Klebsiella pneumoniae*[J]. Nature Reviews Microbiology, 2020, 18(6): 344-359.
- [4] 贾艳增, 时东彦. 替加环素与临床常用抗生素对碳青霉烯耐药高毒力肺炎克雷伯菌体外联合药敏试验[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(3): 113-117.
JIA Yanzeng, SHI Dongyan. Tigecycline in combination with commonly used antibiotics against clinical isolates of hypervirulent and Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in vitro [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(3): 113-117.
- [5] 贾艳增, 马玉兰, 陈莹, 等. 碳青霉烯耐药高毒力肺炎克雷伯菌的实验室研究及与临床转归相关危险因素分析[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(1): 112-115.
JIA Yanzeng, MA Yulan, CHEN Ying, et al. Laboratory study and analysis of risk factors associated with clinical outcomes of hypervirulent and Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(1): 112-115.
- [6] ZHAO Yajie, ZHANG Xiucui, TORRES V V L, et al. An outbreak of Carbapenem-resistant and hypervirulent in an intensive care unit of a major teaching hospital in Wenzhou, China[J]. Frontiers in Public Health, 2019, 7(5): 229.
- [7] ZHANG Xiaotuan, OUYANG Jinglin, HE Wenwen, et al. Co-occurrence of rapid gene gain and loss in an interhospital outbreak of Carbapenem-resistant hypervirulent ST11-K64 *Klebsiella pneumoniae*[J]. Front Microbiol, 2020, 11: 579618.
- [8] GU Danxia, DONG Ning, ZHENG Zhiwei, et al. A fatal outbreak of ST11 Carbapenem-resistant

- Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study[J]. The Lancet Infectious Diseases, 2018, 18(1): 37-46.
- [9] BANERJEE T, WANGKHEIMAYUM J, SHARMA S, et al. Extensively drug-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from a series of neonatal sepsis in a tertiary care hospital, India [J]. Frontiers in Medicine(Lausanne), 2021,8:645955.
- [10] ZHANG Yawei, JIN Longyang, OUYANG Pengwen, et al. Evolution of hypervirulence in Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in China: a multicentre, molecular epidemiological analysis[J]. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2020, 75(2): 327-336.
- [11] ZHENG Beiwen, XU Hao, LÜ Tao, et al. Stool samples of acute diarrhea inpatients as a reservoir of ST11 hypervirulent KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. mSystems, 2020, 5(3): e00498-20.
- [12] HANSEN G T. Continuous evolution: perspective on the epidemiology of Carbapenemase resistance among *Enterobacterales* and other gram-negative bacteria [J]. Infectious Diseases and Therapy, 2021, 10(1): 75-92.
- [13] PARTRIDGE S R, KWONG S M, FIRTH N, et al. Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance[J]. Clinical Microbiology Reviews, 2018, 31(4): e00088-17.
- [14] LAN Peng, JIANG Yan, ZHOU Jiancang, et al. A global perspective on the convergence of hypervirulence and Carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae*[J]. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 2021, 25(4): 26-34.
- [15] SIU L K, HUANG D B, CHIANG T. Plasmid transferability of KPC into a virulent K2 serotype *Klebsiella pneumoniae*[J]. BMC Infectious Diseases, 2014, 14: 176.
- [16] CHEN Yahua, MARIMUTHU K, TEO J, et al. Acquisition of plasmid with Carbapenem-resistance gene bla_{KPC2} in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, Singapore[J]. Emerging Infectious Diseases, 2020, 26(3): 549-559.
- [17] KOPOTSA K, OSEI S J, MBELLE N M. Plasmid evolution in Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: a review[J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2019, 1457(1): 61-91.
- [18] DONG Ning, LIU Lizhang, ZHANG Rong, et al. An IncR plasmid harbored by a hypervirulent Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strain possesses five tandem repeats of the bla_(KPC-2):NTE_(KPC)-Id fragment[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2019, 63(3): e01775-18.
- [19] FENG Yu, LU Yang, YAO Zhihong, et al. Carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* of sequence type 36[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2018, 62(7): e02644-17.
- [20] YUAN Yi, LI Ying, WANG Guangxi, et al. bla_{NDM-5} carried by a hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* with sequence type 29 [J]. Antimicrobial Resistance and Infection Control, 2019, 8(1): 140.
- [21] LIU Yang, LONG Dan, XIANG Tianxin, et al. Whole genome assembly and functional portrait of hypervirulent extensively drug-resistant NDM-1 and KPC-2 co-producing *Klebsiella pneumoniae* of capsular serotype K2 and ST86[J]. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2019, 74(5): 1233-1240.
- [22] HEIDEN S E, HÜBNER N O, BOHNERT J A, et al. A *Klebsiella pneumoniae* ST307 outbreak clone from Germany demonstrates features of extensive drug resistance, hypermucoviscosity, and enhanced Iron acquisition[J]. Genome Medicine, 2020, 12(1): 113.
- [23] MOHAMMAD ALI TABRIZI A, BADMASTI F, SHAHCHERAGHI F, et al. Outbreak of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* harbouring bla_{VIM-2} among mechanically-ventilated drug-poisoning patients with high mortality rate in Iran[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2018, 15:93-98.
- [24] HARADA S, AOKI K, ISHII Y, et al. Emergence of IMP-producing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* carrying a pLVPK-like virulence plasmid[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2019, 53(6): 873-875.
- [25] BEYROUTHY R, DALMASSO G, BIRER A, et al. Carbapenem resistance conferred by OXA-48 in K2-ST86 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, France[J]. Emerging Infectious Diseases, 2020, 26(7): 1529-1533.
- [26] DONG Ning, SUN Qiaoling, HUANG Yonglu, et al. Evolution of Carbapenem-resistant serotype K1 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* by acquisition of bla_{VIM-1}-bearing plasmid[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2019, 63(9): e01056-19.
- [27] LI Cuidan, MA Guannan, YANG Tingting, et al. A rare Carbapenem-resistant hypervirulent K1/ST1265 *Klebsiella pneumoniae* with an untypeable bla_{KPC}-harboured conjugative plasmid [J]. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 2020,22:426-433.
- [28] YAN Rushuang, LU Ye, ZHU Yiwei, et al. A sequence type 23 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strain presenting carbapenem resistance by acquiring an IncP1 bla_{KPC-2} plasmid [J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2021,11:641830.
- [29] LONG Dan, ZHU Lanlan, DU Fangling, et al. Phenotypical profile and global transcriptomic profile of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* due to Carbapenemase-encoding plasmid acquisition[J]. BMC Genomics, 2019, 20(1): 480.
- [30] YANG Xuemei, DONG Ning, CHAN E W, et al. Carbapenem resistance-encoding and virulence-encoding conjugative plasmids in *Klebsiella pneumoniae*[J]. Trends in Microbiology, 2021, 29(1): 65-83.
- [31] RODRIGUES C, D'HUMIÈRES C, PAPIN G, et al. Community-acquired infection caused by the uncommon hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* ST66-K2 lineage[J]. Microbial Genomics, 2020, 6(8): mgen000419.
- [32] DONG Ning, YANG Xuemei, ZHANG Rong, et al. Tracking microevolution events among ST11 Carbapenemase-producing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* outbreak strains[J]. Emerging Microbes & Infections, 2018, 7(1): 146.

- [33] YANG Xuemei, WAI-CHI CHAN E, ZHANG Rong, et al. A conjugative plasmid that augments virulence in *Klebsiella pneumoniae*[J]. Nature Microbiology, 2019, 4(12): 2039-2043.
- [34] YANG Xuemei, YE Lianwei, CHAN E W, et al. Tracking recombination events that occur in conjugative virulence plasmid p15WZ-82_Vir during the transmission process[J]. mSystems, 2020, 5(4): e00140-20.
- [35] LIU Zhou, CHU Wenwen, LI Xin, et al. Genomic features and virulence characteristics of a Community-acquired bloodstream infection-causing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* ST86 strain harboring KPC-2-encoding incX6 plasmid[J]. Microbial Drug Resistance (Larchmont, N.Y.), 2021, 27(3): 360-368.
- [36] XIE Miaomiao, CHEN Kaichao, YE Lianwei, et al. Conjugation of virulence plasmid in clinical *Klebsiella pneumoniae* strains through formation of a fusion plasmid [J]. Advanced Biosystems, 2020, 4(4): e1900239.
- [37] 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 Genetics, 2019, 15(4): e1008114.
- [38] DONG Ning, LIN Dachuan, ZHANG Rong, et al. Carriage of bla_{KPC-2} by a virulence plasmid in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2018, 73(12): 3317-3321.
- [39] XIE Miaomiao, YANG Xuemei, XU Qi, et al. Clinical evolution of ST11 carbapenem resistant and hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. Communications Biology, 2021, 4(1): 650.
- [40] HUANG Y enhua, CHOU Shenghua, LIANG S W, et al. Emergence of an XDR and Carbapenemase-producing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strain in Taiwan[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2018, 73(8): 2039-2046.
- [41] YANG Xuemei, YE Lianwei, LI Yi, et al. Identification of a chromosomal integrated DNA fragment containing the rmpA2 and iucABCDiutA virulence genes in *Klebsiella pneumoniae*[J]. mSphere, 2020, 5(6): e01179-20.
- [42] TURTON J, DAVIES F, TURTON J, et al. Hybrid resistance and virulence plasmids in "High-Risk" clones of *Klebsiella pneumoniae*, including those carrying bla_{NDM-5}[J]. Microorganisms, 2019, 7(9): 326.
- [43] LAM M M C, WICK R R, WYRES K L, et al. Genetic diversity, mobilisation and spread of the Yersiniabactin-encoding mobile element ICEKp in *Klebsiella pneumoniae* populations[J]. Microbial Genomics, 2018, 4(9): e000196..
- [44] SHEN Zhen, GAO Qianqian, QIN Juanxiu, et al. Emergence of an NDM-5-producing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* sequence type 35 strain with chromosomal integration of an integrative and conjugative element, ICEKp1[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2019, 64(1): e01675-19.
- [45] SHANKAR C, JACOB J J, VASUDEVAN K, et al. Emergence of multidrug resistant hypervirulent ST23 *Klebsiella pneumoniae*: multidrug resistant plasmid acquisition drives evolution[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2020, 10: 575289.
- [46] ZHANG Yawei, ZENG Ji, LIU Wenen, et al. Emergence of a hypervirulent Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolate from clinical infections in China[J]. The Journal of Infection, 2015, 71(5): 553-560.
- [47] RAFIQ Z, SAM N, VAIDYANATHAN R. Whole genome sequence of *Klebsiella pneumoniae* U25, a hypermucoviscous, multidrug resistant, biofilm producing isolate from India[J]. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 2016, 111(2): 144-146.
- [48] DURÃO P, BALBONTÍN R, GORDO I. Evolutionary mechanisms shaping the maintenance of antibiotic resistance[J]. Trends in Microbiology, 2018, 26(8): 677-691.
- [49] ZHANG Rong, LIN Dachuan, CHAN E W, et al. Emergence of Carbapenem-resistant serotype K1 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strains in China[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2016, 60(1): 709-711.
- [50] SIMNER P J, ANTAR A, HAO S, et al. Antibiotic pressure on the acquisition and loss of antibiotic resistance genes in *Klebsiella pneumoniae*[J]. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2018, 73(7): 1796-1803.

收稿日期: 2021-07-11

修回日期: 2021-08-19

(上接第189页)

- [16] TAMAM Y, GUNES B, AKBAYIR E, et al. CSF levels of HoxB3 and YKL-40 may predict conversion from clinically isolated syndrome to relapsing remitting multiple sclerosis[J]. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2021, 48: 102697.
- [17] 马卫银, 彭韶, 张婷. 反复肺炎患儿血清 YKL-40 与体液免疫功能的变化及意义 [J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(4): 60-64.
- MA Weiyin, PENG Shao, ZHANG Ting. Changes in serum YKL-40 level and humoral immune function and their significance in children with recurrent pneumonia[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2017, 19(4): 60-64.
- [18] VOLCK B, PRICE P A, JOHANSEN J S, et al. YKL-40, a mammalian member of the chitinase family, is a matrix protein of specific granules in human neutrophils[J]. Proceedings of the Association of American Physicians, 1999, 110(4): 351-360.
- [19] LEE C G, HARTL D, LEE G R, et al. Role of breast regression protein 39 (BRP-39)/chitinase 3-like-1 in Th2 and IL-13-induced tissue responses and apoptosis[J]. The Journal of Experimental Medicine, 2009, 206(5): 1149-1166.

收稿日期: 2021-03-11

修回日期: 2021-05-13