

高毒力肺炎克雷伯菌致原发性肺炎及脓胸一例并文献复习

邵亚平^{1,2}, 赵培硕^{2,3}, 高树会², 乔童^{2,4}, 高海祥^{1,2*}, 闫莉²

¹华北理工大学研究生院, 河北 唐山

²河北省人民医院呼吸与危重症医学科, 河北 石家庄

³河北医科大学研究生院, 河北 石家庄

⁴河北北方学院研究生院, 河北 张家口

收稿日期: 2024年11月16日; 录用日期: 2024年12月9日; 发布日期: 2024年12月17日

摘要

肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, KP), 是一种临床常见的革兰阴性杆菌, 作为肠杆菌科细菌中重要的致病菌可引起社区及医院获得性感染, 导致肺炎、肝脓肿、泌尿系统感染以及血流感染等多种感染性疾病。高毒力肺炎克雷伯菌(hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, hvKP)是肺炎克雷伯菌的新型高毒力变种, 其显著特征是高黏液表型。与经典肺炎克雷伯菌(classical *Klebsiella pneumoniae*, cKP)相比, hvKP毒力更强, 而非机会致病菌, 多在健康人群中引起社区获得性感染。本文报道了一名老年免疫功能正常的女性患者, 因咳嗽咳痰4天, 气短伴发热2天入院, 通过胸腔积液及血液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)送检宏基因组二代测序(metagenomics Next-Generation Sequencing, mNGS)鉴定出高毒力肺炎克雷伯菌感染, 采用输注亚胺培南西司他丁、多粘菌素B控制感染的病例, 进一步提高临床对该病的认识。

关键词

肺部感染, 高毒力肺炎克雷伯菌, 宏基因组二代测序, 脓胸

Primary Pneumonia and Empyema Caused by Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: A Case Report and Literature Review

Yaping Shao^{1,2}, Peishuo Zhao^{2,3}, Shuhui Gao², Tong Qiao^{2,4}, Haixiang Gao^{1,2*}, Li Yan²

¹Graduate School, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Hebei General Hospital, Shijiazhuang Hebei

*通讯作者。

文章引用: 邵亚平, 赵培硕, 高树会, 乔童, 高海祥, 闫莉. 高毒力肺炎克雷伯菌致原发性肺炎及脓胸一例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 511-517. DOI: 10.12677/acm.2024.14123111

³Graduate School, Hebei Medical University, Shijiazhuang Hebei⁴Graduate School, Hebei North University, Zhangjiakou HebeiReceived: Nov. 16th, 2024; accepted: Dec. 9th, 2024; published: Dec. 17th, 2024

Abstract

Klebsiella pneumoniae (KP) is a common gram-negative bacillus. As an important pathogen of Enterobacteriaceae bacteria, it can cause community-acquired and hospital-acquired infections, leading to pneumonia, liver abscess, urinary tract infection, bloodstream infection and other infectious diseases. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hvKP) is a new type of high virulence in *Klebsiella pneumoniae* variant, and its characteristic is a high slime phenotype. Compared to classical *Klebsiella pneumoniae* (cKP), hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hvKP) exhibits stronger virulence and is not an opportunistic pathogen. Instead, it predominantly causes community-acquired infections in healthy populations. This article reports a case of an elderly female patient with normal immune function who was admitted to the hospital due to intermittent cough with expectoration for 4 days and shortness of breath accompanied by fever for 2 days. Metagenomics Next-Generation Sequencing (mNGS) of pleural effusion and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) identified infection with hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. The infection was controlled with intravenous infusions of imipenem/cilastatin and polymyxin B. This case aims to further enhance clinical awareness of this disease.

Keywords

Pulmonary Infection, Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, Metagenomics Next-Generation Sequencing, Empyema

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 前言

肺炎克雷伯杆菌是一种革兰氏阴性、包囊性、非运动性、兼性厌氧细菌[1]。高毒力肺炎克雷伯菌(hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, hvKP)是肺炎克雷伯菌的新型高毒力变种, hvKP 于 1986 年在中国台湾首次报道, 引起肺炎并发肝脓肿、脑膜炎和眼内炎[2]。20 世纪 80 年代中期有学者发现肺克逐渐进化并形成了 2 个不同的克隆组, 一个呈现多重耐药, 甚至碳青霉烯耐药, 即所谓经典肺克(classical *Klebsiella pneumoniae*, cKP); 而另一个呈现高毒力, 即所谓 hvKP [3]。其显著特征是高黏液表型。感染最常由高毒力血清型(K1 或 K2)引起, 这些血清型具有产生转移性感染的能力。与 cKP 相比, hvKP 毒力更强, 而非机会致病菌, 多在健康人群中引起社区获得性感染, 这与 hvKP 在人体的定植有关[4] [5], 且其发展迅速, 常引起全身多灶感染, 包括肝脓肿、眼内炎、中枢神经系统感染、坏死性筋膜炎等, 且感染后死亡率高, 约为 3%~42% [6] [7]。社区获得性肺炎中, 厌氧菌已超过肺炎链球菌成为脓胸的主要致病菌, 医院获得性肺炎患者金黄色葡萄球菌感染发生率较高[8]。肺炎克雷伯杆菌引起脓胸极为少见。本文报道 1 例肺炎克雷伯菌引起肺炎及脓胸的病例, 以提高临床医师对该病的认识。

2. 病例资料

患者老年女性, 既往高血压病史, 规律口服尼群地平、氢氯噻嗪降压治疗, 血压控制可。主因“咳嗽

咳痰4天，气短伴发热2天”，由于当地抗感染治疗效果欠佳就诊于我院急诊。主要表现为受凉后咳嗽，以干咳为主，随后出现活动后气短、喘憋，咳痰，痰中带血丝，伴发热，体温最高达38.5℃，无畏寒、寒战，伴左下腹痛，恶心、呕吐数次，呈非喷射状，呕吐物为胃内容物。就诊于当地医院查肺部CT(图1)提示：肺部感染，给予抗感染治疗2天后效果欠佳，气短症状未见好转于我院急诊。查体：体温37.9℃，脉搏111次/min，呼吸38次/min，血压159/100 mmHg；查体不能合作，喘憋貌，浅表淋巴结未触及肿大；右肺呼吸音粗，左肺呼吸音低，两肺未闻及明干湿啰音。常规检查：血液分析：白细胞计数(WBC) $29.68 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞计数(NEU) $27.54 \times 10^9/L$ ，淋巴细胞 $0.94 \times 10^9/L$ ，C反应蛋白： $>370 \text{ mg/L}$ 。肝功能：天冬氨酸氨基转移酶42.1 U，乳酸脱氢酶258.0 U/L，肾功能：尿素17.52 mmol/L，肌酐174.1 $\mu\text{mol/L}$ ，肾小球滤过率25.22 mL/min。CK-MB 26.0 U/L，肌红蛋白306 ng/L；心脏彩超：EF 64%，三尖瓣少量返流；胸片：左肺渗出性病变，左侧胸腔积液。给予患者无创呼吸机辅助呼吸，吸氧浓度100%，血氧饱和度维持在95%左右。2023-4-23以“呼吸困难待查”收入我科。

入院诊断：1) 重症肺炎；2) I型呼吸衰竭；3) 胸腔积液；4) 肾功能不全；入院后给予患者美罗培南0.5 g q12h抗感染治疗，氨溴索、羧甲司坦化痰等对症治疗。1天后联合左氧氟沙星0.5 g/日同时完善检查：血沉：95 mm/h；降钙素原：24.83 ng/mL，血气分析全项：pH：7.43；二氧化碳分压：29.40 mmHg；氧分压：85.53 mmHg，实际碳酸盐：19.00 mmol/L。痰细菌培养及鉴定：阴性。痰涂片：未见细菌及真菌。3-26调整美罗培南0.5 g q8h，经治疗后，患者临床体温似有下降，血炎症指标下降，肾功能有所恢复。04-27放置胸腔引流管，胸水送检，留胸水培养及药敏试验。胸腔积液涂片：未见真菌及细菌，未见抗酸杆菌。胸水分析：颜色：黄色；李凡他试验：阳性；有核细胞数： $56,436 \times 10^6/L$ ；单核细胞数： $5441 \times 10^6/L$ ，多核细胞数： $50,968 \times 10^6/L$ 。体液生化：总蛋白：46.4 g/L；白蛋白(溴甲酚绿法)：27.7 g/L；腺苷脱氨酶：73.0 U/L；乳酸脱氢酶：5077.7 U/L。考虑脓胸。4-28复查胸腹部CT平扫+三维重建提示(图1)：左肺下叶及右肺中下叶炎症，左侧胸腔积液，邻近肺组织不张。左侧胸腔闭式引流术后。冠状动脉走行区钙化。降主动脉、腹主动脉走行迂曲。肺部感染较入院时加重。4-29胸水NGS结果回报：肺炎克雷伯菌(序列数RPTM62794，阳性参考范围 ≥ 8 ，定性结果：细菌阳性)、烟曲霉(序列数1，阳性参考范围 ≥ 8 ，定性结果：真菌疑似)，最终基因型证实其为高毒力菌株以及烟曲霉(疑似)感染，高度耐药基因：Shv-71，序列数7，酶所属种类：超广谱 β 内酰胺酶，耐药谱：水解头孢菌素、单环酰胺类及青霉素类等，对碳青霉烯类和头霉素类水解能力弱，克拉维酸、舒巴坦和他唑巴坦能抑制酶活性。高关注度毒力因子：iutA63、iroC50、iucC45、iucA42，作用机制：该基因与高毒力肺炎克雷伯菌(hvKP)高度相关。血NGS结果回报：肺炎克雷伯菌(序列数22，细菌阳性)及人单纯疱疹病毒感染(序列数17，细菌阳性)。痰培养(2次)：白色假丝酵母(cal)量++/白色念珠菌菌量少量，但患者完善真菌D试验正常，考虑真菌定植，给予患者制霉菌素片漱口。胸水细菌鉴定(2次)：肺炎克雷伯菌(拉丝试验阳性)，其在血琼脂平板上的菌落形态表现为大、粘稠、易融合成片的菌落，使用接种环竖直向上轻轻蘸起单个菌落，菌落拉丝长度 $\geq 5 \text{ mm}$ 。在麦康凯琼脂板上表现为隆起、大而黏液样、易融合的粉红色菌落，如图2。本患者胸水培养结果与胸水NGS结果相符，提示高毒力肺炎克雷伯杆菌感染。药敏试验提示对亚胺培南、多粘菌素B敏感，调整抗生素亚胺培南西司他丁钠0.5 g q6h，多B雾化抗感染治疗，并间断注射尿激酶防止黏连，经治疗后患者仍有发热，但体温较前降低。

经治疗后再次复查胸部CT提示左侧胸腔积液及炎症范围较前减少。间断复查胸水培养，19天后3次胸水培养结果阴性，复查炎症指标较前下降，患者无发热等不适，亚胺培南西司他丁、多粘菌素B足疗程，更换为头孢哌酮舒巴坦联合阿米卡星抗感染，经治疗后，右肺下叶炎症较前好转。复查血常规：白细胞计数(WBC)： $7.86 \times 10^9/L$ ；中性粒细胞(NEUT#)： $5.56 \times 10^9/L$ ；淋巴细胞(LYMPH#)： $1.70 \times 10^9/L$ ；血沉：96 mm/h；降钙素原检测： $<0.1 \text{ ng/mL}$ ；凝血五项：D二聚体定量(DDi)：6.31 mg/LFEU；血清淀粉

样蛋白 A: 134.40 mg/L; C 反应蛋白: 57.23 mg/L; 肝肾功能 + 离子五项: 总蛋白: 54.0 g/L; 白蛋白: 23.6 g/L; r-谷氨酰基转移酶: 39.0 U/L; 钾: 3.2 mmol/L; 钠: 132 mmol/L; 尿素: 1.8 mmol/L; 肌酐: 47.1 μ mol/L; 肾小球滤过率: 96.34 mL/min。感染指标均较前下降, 肝肾功能较前好转, SAA、CRP、PCT 经抗感染、胸腔闭式引流、腔内注射尿激酶、高流量吸氧等综合治疗后, 患者咳嗽、咳痰较前好转, 无气短, 无发热、无咯血, 左下腹无疼痛等不适, 患者于 5-22 好转出院。6-2 门诊复查, 患者仍间断咳嗽、咳痰, 但无发热。胸部 CT 提示左侧包裹性胸腔积液, 较 5-17 减少。6-20 门诊复查患者偶有咳嗽、咳痰, 胸部 CT 提示炎症范围较前明显减少。患者住院期间胸部 CT 及门诊复查胸部 CT 对比如图 3。

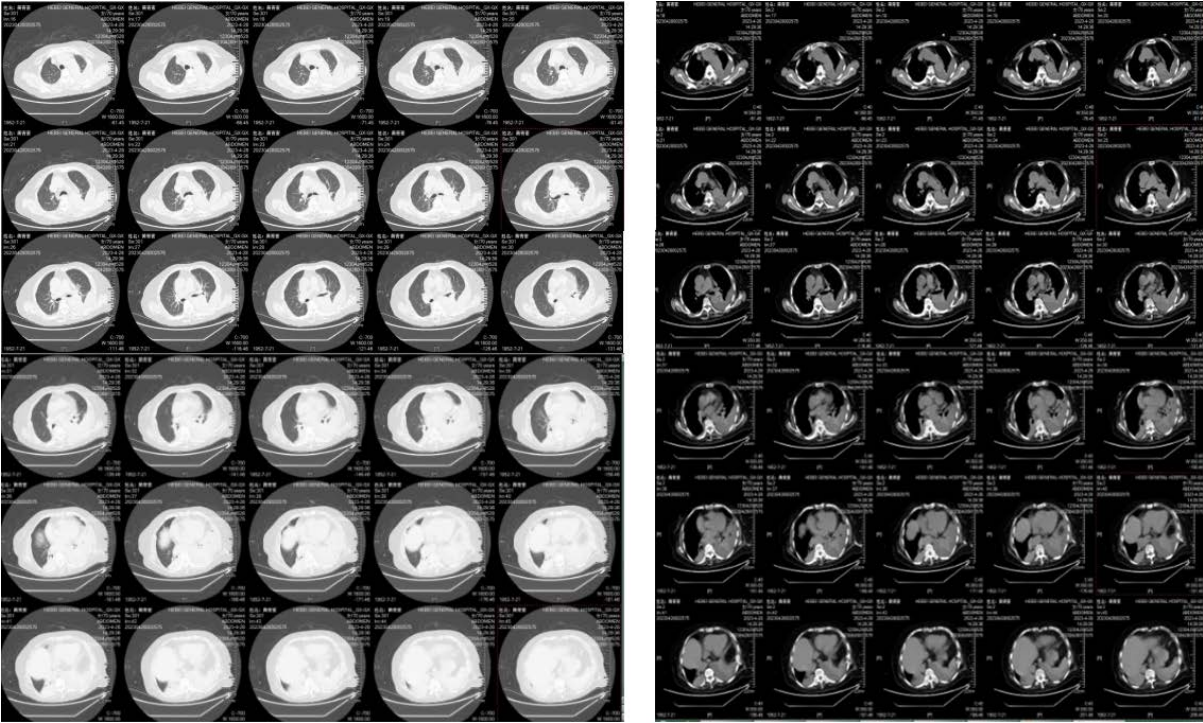
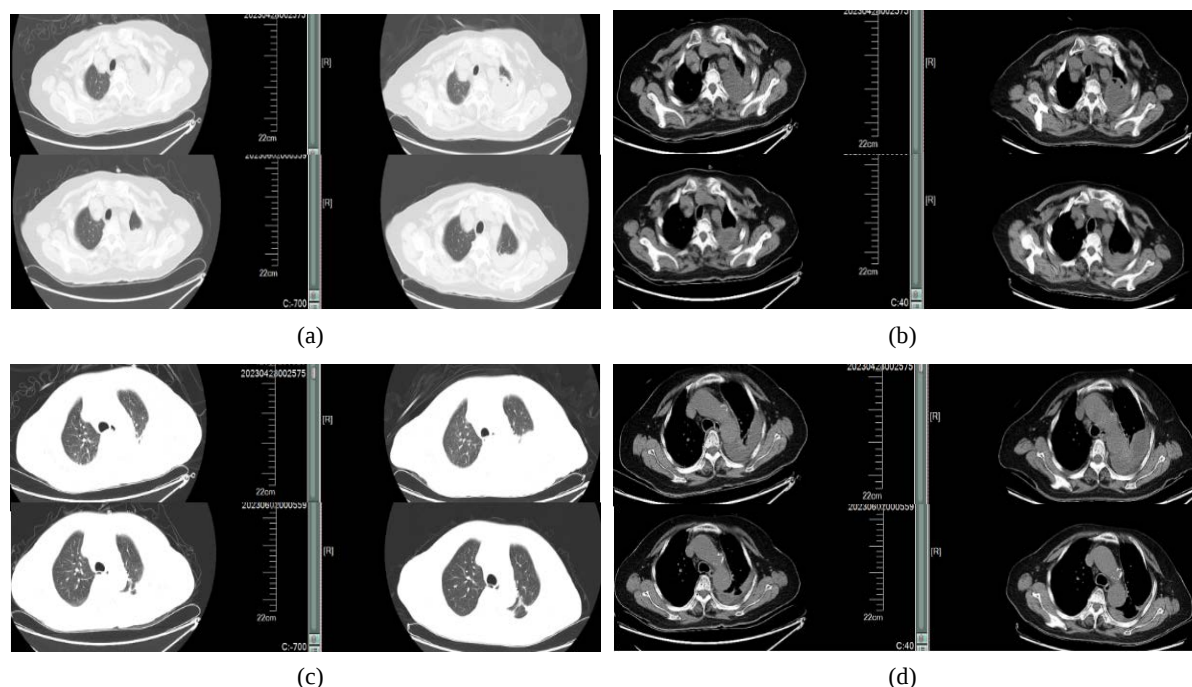


Figure 1. Re-examination of chest and abdominal CT scan + three-dimensional reconstruction on April 28, 2023
图 1. 2023-4-28 复查胸腹部 CT 平扫 + 三维重建



Figure 2. Pictures of pleural fluid cultures (blood AGAR, MacConkey AGAR) from the patient
图 2. 患者胸水培养(血琼脂、麦康凯琼脂)图片



(a) 4-28 (左上)、5-11 (右上)及门诊复查 6-2 (左下)、6-20 (右下)胸部 CT 上肺肺窗于同一层面对比图。(b) 4-28 (左上)、5-11 (右上)及门诊复查 6-2 (左下)、6-20 (右下)胸部 CT 上肺纵膈窗于同一层面对比图。(c) 4-28 (左上)、5-11 (右上)及门诊复查 6-2 (左下)、6-20 (右下)胸部 CT 下肺肺窗于同一层面对比图。(d) 4-28 (左上)、5-11 (右上)及门诊复查 6-2 (左下)、6-20 (右下)胸部 CT 上肺纵膈窗于同一层面对比图。

Figure 3. Comparison of different layers of chest CT during hospitalization (2023-4-28, 2023-5-11) and outpatient reexamination (2023-6-2, 2023-6-20)

图 3. 患者住院期间(2023-4-28、2023-5-11)及门诊复查(2023-6-2、2023-6-20)胸部 CT 不同层面对比图

3. 讨论

肺炎克雷伯杆菌感染是一种常见的革兰氏阴性菌，常引起宿主感染，cKP 通常是一种机会性病原体，主要在医疗机构中引起感染，感染多发生在有合并症、免疫功能低下或存在屏障破坏(例如血管内装置、气管插管或手术伤口)的宿主中。而 hvKP 比 cKP 的毒性更强。hvKP 通常感染社区中的健康人群，且感染在亚太地区更为常见[1][5]。hvKP 感染与其在人体鼻咽和胃肠道定植有关，进入血液循环或其他组织，进而引起感染[4][5]。常引起肝脓肿及多个部位转移性扩散，且这些转移性扩散多为隐匿性感染，需要借助影像学检查来明确诊断。在中国台湾地区、韩国和美国对 800 多名肺炎克雷伯菌肝脓肿患者进行的一项大型汇编中，12% 的患者有转移性疾病的证据[9]，最常见的转移部位包括眼、肺和中枢神经系统。有许多关于转移性眼内炎或葡萄膜炎、肺部感染(包括实质内疾病或脓胸)和中枢神经系统疾病(包括脑膜炎、脑脓肿和硬膜外脓肿)的患者的报道。

相对于 cKP，hvKP 感染能够引起任何年龄段的健康人群感染，以及感染患者的病情表现为多个感染部位或发展后续的转移性扩散，典型的临床综合征是在没有胆道疾病的情况下出现肝脓肿，即隐源性脓毒性肝脓肿，在此基础上进展为脓胸、眼内膜炎、脑膜炎等，此类脓胸考虑为肝脓肿穿孔引起的[4]。本病例中患者并不存在肝脓肿，而是由 hvKP 直接引起肺炎及迅速进展的脓胸，该患者入院表现以咳嗽、咳痰、喘憋、发热为主，缺乏特异性，左下腹疼痛也考虑与脓胸有关。脓胸是一种少见的远期并发症，其特征是脓液通过胸壁的软组织和皮肤剥离。脓液聚集破裂并与外部相通，形成胸膜腔和皮肤之间的痿。脓胸通常由结核分枝杆菌和以色列放线菌引起，最常见的肺结核病原体是葡萄球菌。其他微生物原因包

括肺炎球菌、大肠杆菌、假单胞菌、克雷伯菌和厌氧菌[10]。脓胸常见于免疫功能低下的患者,如恶性肿瘤、糖尿病或结核,本文中患者为既往健康女性,因咳嗽、高热入院,完善相关检查后提示患者存在肺部感染,胸水 NGS 及胸水培养提示肺炎克雷伯菌感染,虽然痰培养中未见肺炎克雷伯杆菌,但结合胸部 CT 影像学结果,考虑 hvKP 也是患者肺部感染的致病菌,患者脓胸考虑为肺炎旁胸腔积液,这些积液被感染并进展为脓胸[5][11],这与 hvKP 的侵袭健康人群相符。我们在患者胸腔积液、血液 NGS 报告及胸腔积液细菌培养中均发现 hvKP,考虑为定植在肠道或口腔中的 hvKP 入血引起血流感染,从而导致脓胸, Daniel M. Musher 报道过相关机制[11]。mNGS 测序原理是将样本制备成文库,插入 illumina 测序芯片,边合成边读取,得到荧光信号后转化为碱基序列,再进行生信分析。实验流程包括样本准备、核酸提取、文库构建、上机测序、数据分析和报告生成。本患者胸水 mNGS 测得总序列数 18877675 (100%) 质量合格序列数 18792997 (99.55%), 人源剔除后序列数 678742 (3.60%), 去除重复后序列数 659051 (3.49%), 可比对至微生物数据库序列数 218120 (1.16%), GC%42%, Q3095.933。血液 mNGS 测得总序列数 21811703 (100%) 质量合格序列数 21701983 (99.50%), 人源剔除后序列数 424555 (1.95%), 去除重复后序列数 419659 (1.92%), 可比对至微生物数据库序列数 4199 (0.02%), GC%42%, Q3095.836。以上数据说明此次胸水及血液 mNGS 测序数据质量合格,结果可信。

但本患者由高毒力肺炎克雷伯菌引起肺部感染及脓胸,那么肺炎克雷伯菌高毒力的相关因素:1) 毒力相关因子荚膜相关基因 *rmpA2*、*rmpA*; 2) 荚膜类型最常见的高毒力肺炎克雷伯菌荚膜血清型为 K1、K2、K5、K20、K54 和 K57 [4], 其中 K1 和 K2 约占高毒力肺炎克雷伯菌分离株的 70% [12]; 3) 气杆菌素(气杆菌素是高毒力肺炎克雷伯菌株产生的主要铁载体), 研究发现 *iucA* 是 IUC 操纵子中编码气杆菌素的基因之一, 将 IUCA 中加入 *peg-344* 准确度可达 98% [7]。通过细菌培养拉丝试验: 实验室用拉丝试验来测定肺炎克雷伯杆菌的黏性来判定是否为 hvKP, 具体方法: 使用接种环轻触琼脂平板上已过夜培养的新鲜菌落向外牵拉, 若有黏液丝并且牵拉长度 > 5 mm 即判为高黏表型阳[3]。或利用宏基因二代测序明确病毒株基因型。患者毒株的最终基因型为 *iutA*、*iroC*、*iucC*、*iucA*、*iucD*、K1、*iucB*、*iroD*、*iroN*、*iroB*、*rmpA2*、*rmpA*, 符合高毒力肺炎克雷伯菌, 与患者胸水培养拉丝试验阳性相符。

本患者入院以肺部感染、脓胸为主要特征, hvKP 导致脓胸起病急骤, 进展迅速, 但其导致脓胸的报道较少, 本病例中患者高热、咳嗽、咳痰、喘憋貌, 血象中白细胞计数高达 $29.68 \times 10^9/L$, CRP 较高, 给予高流量吸氧, 经验性给予美罗培南抗感染[4], 病情控制后尽快完善胸水 NGS, 确诊 hvKP 感染后立刻进行药敏试验, 给予碳青霉烯类、多肽类等抗生素, 取得了较好疗效[4][9], 尿激酶胸腔内注射冲洗提高脓胸留置引流患者的临床效果, 降低患者体内胸腔积液, 修复胸膜的厚度, 减少并发症, 降低患者体内炎性因子水[13][14], 亚胺培南西司他丁、多粘菌素 B 足疗程后, 患者病情较前明显好转, 但治疗过程中体温反复波动, 也提示高毒力肺炎克雷伯菌侵袭力较强, 鉴于高毒力肺炎克雷伯菌的高毒力性及播散性特征, 酌情给予患者氨基糖苷类(阿米卡星)、喹诺酮类(左氧氟沙星、环丙沙星)、 β -内酰胺类抗生素。但目前越来越多的多重耐药 hvKP 菌株的出现, 更加有效的药物开发非常必要, 耐药菌株分为大致几种, 碳青霉烯类抗生素耐药、 β -内酰胺类耐药、多粘菌素耐药[15], 需依据患者药敏试验给予相应的抗生素治疗, 也需减少抗生素滥用, 减少耐药菌的产生。

肺炎克雷伯菌引起脓胸临床较少见且其表现通常是非特异性的, 若患者始发症状较轻, 病情进展迅速, 且影像学存在磨玻璃影、胸膜处楔形浸润影及胸腔积液, 多伴有转移性感染, 需高度警惕是由肺炎克雷伯菌感染引起的侵袭综合征。一旦明确医生必须高度重视, 选择敏感的抗生素, 筛查患者是否有转移性感染的证据。近年来, 高毒力肺炎克雷伯菌感染已成为全球关注的焦点问题, 此类患者病情多危重, 必须注重多学科联合诊疗, 共同讨论制定合适的诊治方案, 减少诊治时间, 提高患者预后生存率, 高毒

力肺炎克雷伯菌引起的转移性感染在未来也需要继续探讨[16]。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Chang, D., Sharma, L., Dela Cruz, C.S. and Zhang, D. (2021) Clinical Epidemiology, Risk Factors, and Control Strategies of *Klebsiella pneumoniae* Infection. *Frontiers in Microbiology*, **12**, Article ID: 750662. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.750662>
- [2] Liu, Y.C., Cheng, D.L. and Lin, C.L. (1986) *Klebsiella pneumoniae* Liver Abscess Associated with Septic Endophthalmitis. *Archives of Internal Medicine*, **146**, 1913-1916. <https://doi.org/10.1001/archinte.146.10.1913>
- [3] 黄韵, 李从荣. 高毒力肺炎克雷伯菌研究进展[J]. 检验医学, 2021, 36(11): 1181-1185.
- [4] Russo, T.A. and Marr, C.M. (2019) Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Clinical Microbiology Reviews*, **32**, e00001-19. <https://doi.org/10.1128/cmr.00001-19>
- [5] Siu, L.K., Yeh, K., Lin, J., Fung, C. and Chang, F. (2012) *Klebsiella pneumoniae* Liver Abscess: A New Invasive Syndrome. *The Lancet Infectious Diseases*, **12**, 881-887. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(12\)70205-0](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(12)70205-0)
- [6] 吴柳, 陈蓓, 张洁, 等. 肺炎克雷伯菌引起的多发性脓肿 1 例[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(3): 315-318.
- [7] Russo, T.A., Olson, R., Fang, C., Stoesser, N., Miller, M., MacDonald, U., *et al.* (2018) Identification of Biomarkers for Differentiation of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from Classical *K. pneumoniae*. *Journal of Clinical Microbiology*, **56**, e00776-18. <https://doi.org/10.1128/jcm.00776-18>
- [8] Wyres, K.L., Wick, R.R., Gorrie, C., Jenney, A., Follador, R., Thomson, N.R., *et al.* (2016) Identification of *Klebsiella* Capsule Synthesis Loci from Whole Genome Data. *Microbial Genomics*, **2**, e000102. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000102>
- [9] Choby, J.E., Howard-Anderson, J. and Weiss, D.S. (2019) Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*—Clinical and Molecular Perspectives. *Journal of Internal Medicine*, **287**, 283-300. <https://doi.org/10.1111/joim.13007>
- [10] Merchant, N. and Liu, C. (2024) Thoracic Empyema: Aetiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, **30**, 204-209. <https://doi.org/10.1097/mcp.0000000000001054>
- [11] Musher, D.M., Gorbach, S. and Fierer, J. (2024) Pleural Empyema: Etiology and Pathogenesis. *Clinical Infectious Diseases*, **ciae102**. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae102>
- [12] Pinnola, A., Kuo, Y., Sciarretta, J.D., McIntyre, A., Messier, R. and Davis, J.M. (2018) Bacteriology and Comorbidities in Patients Requiring Surgical Management of Empyema. *The American Surgeon*TM, **84**, 599-603. <https://doi.org/10.1177/000313481808400438>
- [13] 牙俊锋, 翟永富, 贺强军, 等. 尿激酶胸腔内注射冲洗用于脓胸留置引流的临床效果[J]. 临床合理用药, 2023, 16(1): 67-69.
- [14] 于明子, 梁志欣. 复杂性胸腔积液和脓胸诊治新进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(17): 2717-2720.
- [15] 张海洋, 韩晶, 王中天, 等. 高毒力肺炎克雷伯菌致病、耐药机制及其治疗研究进展[J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(10): 1239-1243+1247.
- [16] 蒋玉婷, 张珂, 刘唐娟, 等. 高毒力肺炎克雷伯菌毒力和耐药机制研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(5): 473-480.