

高毒力肺炎克雷伯菌(hvKP)碳青霉烯类耐药机制及防控研究进展

张 越¹, 王艺蓉¹, 孟秀娟^{2*}

¹济宁医学院临床医学院(附属医院), 山东 济宁

²济宁医学院附属医院感染科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年10月26日; 录用日期: 2025年11月19日; 发布日期: 2025年11月26日

摘 要

肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, KP)是一种常见的革兰阴性杆菌, 通常定植于人体肠道, 是社区获得性和医疗机构相关性感染的常见病原体。高毒力肺炎克雷伯菌(hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, hvKP)因携带多种毒力基因而具备较强致病性, 常引起严重的社区获得性感染, 并可并发眼内炎、败血症等多部位感染。传统观点认为hvKP较少携带耐药基因, 对抗菌药物普遍敏感。然而, 近年来由于广谱抗菌药物的广泛使用, 碳青霉烯类耐药高毒力肺炎克雷伯菌(Carbapenem-Resistant hvKP, CR-hvKP)的检出率逐渐升高。这类兼具高毒力与高耐药表型的菌株为临床治疗带来了严峻挑战。本文就hvKP的定义与分类、毒力基因机制、CR-hvKP的耐药机制及其流行病学特征做一综述, 旨在为CR-hvKP的防控和治疗提供理论依据与研究参考。

关键词

高毒力肺炎克雷伯菌, 耐药机制, 毒力因子, 防控措施

Research Progress on Carbapenem Resistance Mechanisms and Prevention and Control of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hvKP)

Yue Zhang¹, Yirong Wang¹, Xiujuan Meng^{2*}

¹Clinical Medical College (Affiliated Hospital) of Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

*通讯作者。

文章引用: 张越, 王艺蓉, 孟秀娟. 高毒力肺炎克雷伯菌(hvKP)碳青霉烯类耐药机制及防控研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(6): 37-49. DOI: 10.12677/jcpm.2025.46475

Abstract

Klebsiella pneumoniae is a common Gram-negative bacillus that typically colonizes the human gastrointestinal tract and is a prevalent pathogen responsible for both community-acquired and healthcare-associated infections. The hypervirulent strain of *Klebsiella pneumoniae* (hvKP), characterized by the presence of multiple virulence genes, exhibits enhanced pathogenicity and often leads to severe community-acquired infections. These may be complicated by conditions such as endophthalmitis and sepsis involving multiple organ systems. Traditionally, hvKP has been considered to carry few resistance genes and thus remains generally susceptible to antimicrobial agents. However, in recent years, the widespread use of broad-spectrum antibiotics has led to a rising detection rate of carbapenem-resistant hypervirulent *K. pneumoniae* (CR-hvKP). These strains, which combine both hypervirulence and multidrug resistance phenotypes, pose a significant challenge for clinical treatment. This review aims to summarize the current understanding of hvKP in terms of its definition and classification, virulence gene mechanisms, resistance mechanisms of CR-hvKP, and its epidemiological characteristics, providing a theoretical basis and research reference for the prevention and treatment of CR-hvKP.

Keywords

Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, Drug Resistance Mechanism, Virulence Factor, Prevention and Control Measures

Copyright © 2025 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. 引言

肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, KP)是一种常见的革兰阴性条件致病菌,广泛分布于自然界和人体肠道中,作为社区感染和医院感染的重要病原之一,能够引起肺部感染、尿路感染、败血症及其他侵袭性感染。随着菌株的演化,出现了高毒力肺炎克雷伯菌(hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, hvKP)新型亚型。与传统菌株相比, hvKP 具有更强的侵袭性和致病性,能够在健康个体中引发肝脓肿、脑膜炎等严重侵袭性感染,其主要毒力因子包括 *rmpA/rmpA2*、*iuc*、*iro*、*ybt* 等铁摄取系统及高黏液荚膜表型,常与 K1、K2 等高毒力荚膜血清型相关[1]。近年来,碳青霉烯类抗菌药物的广泛应用使得耐药菌株逐渐播散,尤其是碳青霉烯类耐药高毒力肺炎克雷伯菌(Carbapenem-Resistant hypervirulent *K. pneumoniae*, CR-hvKP)的逐渐出现,这一类型菌株同时具备高毒力性和碳青霉烯类耐药性,其病死率高、传播性强,在全球范围内传播,给公共卫生造成严重威胁[2]。CR-hvKP 打破了以往的传统认知,传统观点认为高毒力菌株通常对多种抗菌药物敏感,而耐药菌株的毒力相对较低。CR-hvKP 的耐药机制主要涉及碳青霉烯酶(如 KPC、NDM、OXA-48 等)的产生、膜通透性改变、主动外排泵出系统和生物膜结构四个方面[3]。本综述旨在对 hvKP 获得碳青霉烯类耐药的机制和毒力机制研究进展进行总结,从而让我们对 CR-hvKP 的产生、传播、以及流行特征有更深入的理解,从而做好 CR-hvKP 的诊治及防控。

2. hvKP 概述

高毒力肺炎克雷伯菌(hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, hvKP)是一种具有高致病性的变异菌株,与经典肺炎克雷伯菌(classic *Klebsiella pneumoniae*, cKP)相比,其具备更强的组织侵袭性,常与肝脓肿、眼内炎、脑膜炎、脓毒症等严重侵袭性感染密切相关。早在 1986 年, Liu 等[4]就首次报道 hvKP 感染导致肝脓肿病例,患者在感染过程中并发眼内炎、化脓性脑膜炎及前列腺脓肿,尽管接受了积极的抗感染治疗,最终仍导致失明。随后, Siu 等[5]进一步指出,一类具有高度侵袭性和感染能力的 KP 菌株在无基础疾病的健康人群中也能引发严重感染,这一特征显著区别于 cKP,从而确立了 hvKP 的独立临床分型。尽管 hvKP 具有高毒力和强致病性,但目前尚无统一的临床鉴定标准[6]。

最初,临床多采用拉丝试验作为初筛方法,当菌落拉丝长度大于 5 mm 时,判定其具有“高黏液表型”,并据此推测为 hvKP。然而有研究[7]发现,约 51%的与脓肿相关 KP 菌株表现出高黏液性;而部分真正的 hvKP 菌株在常规体外培养条件下并不具备高黏液表型。同时,另有研究[8][9]发现部分表现出高黏液性的菌株并不携带关键的毒力基因,如 *rmpA*、*rmpA2*、*iucA*、*peg-344* 和 *iroB*。由此可见,通过高黏液表型来识别 hvKP 并不一定准确。hvKP 的毒力并非由单一因子决定,而是由多个毒力基因及其产物协同作用的结果。当前研究普遍认为,荚膜多糖、脂多糖、铁载体系统以及菌毛结构是 hvKP 致病力的关键决定因素。这些毒力因子不仅增强了菌株的组织侵袭力和免疫逃逸能力,还在宿主适应与系统感染过程中发挥着重要作用。因此,深入探讨 hvKP 的毒力机制,不仅有助于加深对其致病本质的理解,也为高风险患者的早期识别、精准诊疗及新型抗菌策略的开发提供理论支持。

3. hvKP 毒力特征

hvKP 的毒力特征是一个多因素共同调控的复杂过程,涉及多种毒力因子的协同作用。关键毒力因子主要包括: 1) 荚膜多糖(capsular polysaccharide),尤其是 K1/K2 型荚膜,可增强免疫逃逸能力; 2) 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS),通过激活宿主炎症反应加剧组织损伤; 3) 铁载体系统(如 aerobactin 和 salmochelin),由 *iroBCDN* 和 *iucABCD-iutA* 基因簇编码,介导铁获取; 4) 菌毛(fimbriae)等黏附因子,促进宿主细胞定植。

3.1. 荚膜多糖

荚膜多糖(Capsular Polysaccharide, CPS)是 hvKP 最关键的毒力因子之一,主要参与其免疫逃逸、组织侵袭等生物学过程。作为细菌外膜的重要结构成分, CPS 可形成致密的荚膜屏障,有效阻断宿主免疫系统对病原体的识别和清除。研究[10]表明, CPS 可阻断宿主免疫细胞对细菌的结合与吞噬过程,显著抑制巨噬细胞和中性粒细胞的吞噬作用;同时, CPS 还能够抵御补体介导的调理作用和抗菌肽的攻击,增强菌体在血液和组织环境中的生存能力。此外,缺失荚膜的突变株诱导宿主细胞产生更强的炎症反应,表现为 IL-8、TNF- α 等炎症因子表达显著上调,提示荚膜可能通过调控免疫相关信号通路,如 TLR 和 NOD1,间接实现对炎症反应的抑制。

值得注意的是, CPS 的“产量”与菌株的毒力水平并非完全正相关,不同血清型(如 K1、K2、K64 等)的菌株表现出不同水平的 CPS 合成。然而,研究[11]发现,荚膜的“存在与否”较其“数量”更具毒力决定性;缺失 CPS 合成能力的突变株在小鼠感染模型中表现出显著的毒力下降,这提示 CPS 是维持 hvKP 毒力的必要条件。此外, CPS 的合成调控涉及复杂的遗传网络,尤以 *rmpA*、*rmpA2* 等为代表。这些基因通过增强荚膜合成相关基因(如 *wzi*、*wzc*)的表达,从而提升荚膜产量,使菌株呈现出典型的高黏液表型,使其具备比 cKP 更高的毒性[12]。除了蛋白质编码基因外,近年来还发现,如 *OmrB* 等小 RNA 也可通过

后转录水平调控参与荚膜表达的精细调控,进一步丰富了 CPS 调控机制的复杂性[13]。总之, CPS 通过多种机制协同作用,在 hvKP 的免疫逃逸、系统播散等致病过程发挥着不可替代的作用。

3.2. 脂多糖

脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是革兰阴性菌细胞壁的重要组成成分, hvKP 的 LPS 结构包括脂质 A、核心寡糖和 O 抗原三部分。O 抗原位于 LPS 最外层,表现出显著的毒力促进作用,能够阻止补体 C1q 与细菌结合及 C3b 与细胞外膜结合,从而抑制补体途径的后续激活及阻止补体膜攻击复合物对细菌的溶解[14]。有研究[15]发现,在某些模型(如小鼠肺炎模型)中, LPS 的缺失并不显著影响毒力,这提示其作用可能主要是辅助性的而非决定性的。随着分子技术的不断提高, Muner 等发现,脂多糖的合成相关基因(如 *uge*)的表达受到铁调节因子 Fur 的调控, Fur 不是始终增强毒力,而是根据环境中的铁水平“选择性激活”关键毒力因子,使 KP 在宿主体内更具侵袭性和适应性[16]。另一项研究[17]显示,由脂多糖等膜成分形成的外膜囊泡(OMVs)作为脂多糖的载体,具有强大的毒力放大作用。因此,脂多糖本身在毒力增强方面更多地是起到辅助作用。

3.3. 铁载体

铁是细菌生长和代谢所必需的元素,在细菌的增殖与致病过程中发挥至关重要的作用。宿主在感染过程中通常会通过营养免疫机制限制游离铁的可用性,以抑制病原体的扩散。为了应对这一限制, hvKP 进化出多种高亲和力的铁载体系统,从宿主体内夺铁以增强其生存和致病能力。hvKP 菌株主要可产生 4 种不同铁载体:肠杆菌素、耶尔森菌素、沙门菌素和产气杆菌素;产气杆菌素已被证实是区分 hvKP 和 KP 最可靠的标志物[1]。肠杆菌素是其中对铁离子亲和力最强的,肠杆菌素的生物合成所需基因位于 *entABCDEF* 基因簇上,而 *fepABCDG* 基因簇编码介导其转运所需蛋白质,其中 *fepA* 是特异性编码肠杆菌素受体的基因[18]。此外,这些铁载体系统常与调控荚膜生成的基因(如 *rmpA*、*rmpA2*)共定位于毒力质粒上,并协同调控荚膜合成与免疫逃逸能力。研究显示,如 *iucABCDiutA* 和 *iroBCDN* 等铁载体基因簇常与 *rmpA* 共同存在于毒力质粒上。这种结构性共存不仅增强了铁摄取效率,还上调了荚膜表达,显著提升了菌株的毒力和系统传播能力。由此可见,铁载体与荚膜系统的协同作用构成了 hvKP 高毒力表型的分子基础,是其区别于 cKP 并容易引起侵袭性疾病的关键因素[19]-[21]。

3.4. 菌毛

菌毛在 hvKP 中虽不像荚膜或铁载体那样被公认为标志性毒力因子,但它们在早期黏附、宿主定植和生物膜形成等过程中发挥着重要作用,间接促进了 hvKP 的侵袭性和宿主耐受性。其中, I 型菌毛和 III 型菌毛是 hvKP 最经典且最具侵袭性的菌毛类型。I 型菌毛有助于 KP 对膀胱上皮细胞的黏附与侵袭,并促进生物膜的形成,从而保护细菌免受吞噬细胞与抗菌因子的清除;而 III 型菌毛则在细菌与宿主细胞表面的黏附以及生物膜构建过程中发挥关键作用[22][23]。总之,菌毛系统虽非 hvKP 的唯一致病因子,但它与荚膜、铁载体等系统协同作用,共同构建了 hvKP 的高毒力表型;其在细菌黏附、生物膜构建与慢性感染维持中的作用不容忽视。

4. hvKP 的分子流行特征

4.1. 荚膜多糖分型

荚膜多糖(Capsular Polysaccharide, CPS)是 hvKP 关键的毒力因子之一,不仅在菌株的免疫逃逸过程中

发挥核心作用,也是血清分型与分子流行病学检测的重要靶标。目前已经发现至少 82 种荚膜血清型,其中 K1 和 K2 型与高毒力特征关系最密切。有研究[24]显示, K1 型被认为是 hvKP 中最典型的代表,其在我国华东地区的高毒力菌株中占比高达 60%,并与 ST23 型序列密切相关。K1 型菌株普遍携带 *magA*、*rmpA2*、*iutA*、*kfuBC*、*aero* 等高毒力基因,具有典型的高黏液表型,可通过增强荚膜合成、促进铁摄取系统活性以及抑制宿主免疫识别,从而显著提升其免疫逃逸能力与全身播散能力。在临床表现中, K1 型常引发侵袭性肝脓肿,且可伴发眼内炎、中枢感染、肺脓肿等严重并发症,呈现出高度一致的播散型致病特征。相比之下, K2 型虽在样本中占比相对较低(约 8%),但其遗传背景更为复杂,主要见于 ST65、ST86 等多种序列型中。K2 型菌株缺乏 *magA* 这一 K1 特异性标志,但同样可表达 *rmpA/rmpA2*、*aero*、*iutA* 等毒力因子,部分菌株亦具高黏液表型与较强致病性。K2 型相关感染多为肺部感染、泌尿系感染及血流感染等,其播散能力和毒力一致性略低于 K1 型。

尽管 K1 型和 K2 型 hvKP 均具有高致病性,但从流行病学和毒力稳定性来看, K1 型更值得重点关注。值得注意的是, K1 型与 K2 型 hvKP 在耐药演化路径上呈现出明显差异。已有研究[25]表明, K1 型 hvKP 通常形成较厚的荚膜结构,并具有较高的基因组同质性,这在一定程度上阻碍了外源质粒的整合与获得,限制了其向耐药型菌株(CR-hvKP)的转化可能性。然而,一旦 K1 型获得耐药质粒,其仍可保持高水平的毒力表达。相较而言, K2 型菌株由于其更强的遗传可塑性和多样的序列背景,更易获得整合质粒与插入序列,具备演化为多重耐药型 CR-hvKP 的潜力,且在部分菌株中可兼具高毒力与广谱耐药性。随着 CR-hvKP 的快速扩散, ST11-KL64 型菌株因融合获得了高毒力质粒与多重耐药质粒,逐步取代传统 K1/K2 型 hvKP。该杂合型菌株兼具高毒力与广谱耐药性,已成为医院感染和公共卫生的重大威胁。

4.2. 多位点序列分型

多位点序列分型(Multilocus Sequence Typing, MLST)是通过测定细菌基因组中 7 个保守管家基因的碱基序列,从而对菌株进行遗传分型,是目前研究 hvKP 分子流行病学特征与毒力水平差异的关键手段。已有研究[26]表明, MLST 不仅有助于识别 hvKP 的主要流行克隆型,还可以较为准确地反映菌株的毒力强弱及潜在耐药风险。在毒力谱系方面, hvKP 中最常见的分型为 ST23,几乎全部与 K1 荚膜血清型相关,广泛流行于亚洲地区,尤其在中国、日本的社区获得性肝脓肿患者中检出率较高;而 K2 血清型常与 ST65、ST86 等 MLST 型相关。在 *Galleria mellonella* 感染模型中我们发现 ST23 菌株多表现为中等毒力水平,而 K2 血清型相关的 ST65、ST86、ST375 等分型则更易归入高毒力组,这与传统认为 K1 型代表最高毒力的观点存在偏差。

在耐药方面,传统观点认为高毒力与耐药性难以共存,但近年来越来越多的研究发现,部分 MLST 型(如 ST11)不仅具有较强的耐药性,容易携带 *bla-KPC*、*bla-NDM* 等碳青霉烯酶基因,还可以通过质粒水平转移获得 *rmpA*、*iutA* 等毒力因子,从而形成兼具毒力与耐药性的碳青霉烯耐药高毒力肺炎克雷伯菌(Carbapenem-Resistant hypervirulent *K. pneumoniae*, CR-hvKP)。例如, Ferreira 等[27]对 ICU 分离株的研究发现,多数多重耐药 hvKP (MDR-hvKP)不仅携带典型的 β -内酰胺酶基因簇(如 *blaTEM*、*blaSHV*、*blaKPC*),同时共存 *fimH*、*mrkD*、*entB* 等毒力因子,反映出毒力与耐药融合的趋同进化趋势。相较于荚膜多糖分型, MLST 作为一种基因水平上的分型方法,具有更高的稳定性和可重复性,尤其适用于对 CR-hvKP 等耐药高毒力菌株的溯源分析和风险监测。Shi 等[26]研究通过 ROC 曲线分析进一步证实, MLST 在评估 hvKP 毒力水平方面的判别力(AUC = 0.7542)显著优于荚膜血清型分型(AUC = 0.6948)和部分毒力基因(如 *magA*, AUC = 0.6731),表明其在毒力分型中的应用价值更高。

5. CR-hvKP 概述

碳青霉烯类耐药高毒力肺炎克雷伯菌(*Carbapenem-Resistant Hypervirulent Klebsiella pneumoniae*, CR-hvKP)是一种同时具备碳青霉烯类耐药性与高毒力的超级细菌,是当前全球公共卫生与临床感染治疗中的重大威胁。传统意义上,给临床带来巨大威胁的 KP 主要分为两类:一类为具备广泛耐药性但毒力较弱的 CRKP,另一类为携带毒力质粒、引发严重侵袭性感染但耐药性较低的 hvKP。然而,随着耐药基因(如 blaKPC-2)与毒力因子(如 rmpA、iucA、iroN 等)在细菌间的水平传播,兼具两种致病特征的 CR-hvKP 新型变种菌株逐渐出现,并在医疗机构内流行,表现出高致死率、快速传播能力和耐药性,给抗感染治疗带来严重挑战。

尽管早期研究指出 CR-hvKP 并非普遍存在,但随着相关研究的增多,越来越多证据表明其流行性正在逐步上升。这一趋势大部分归咎于细菌基因组的不稳定性以及多种遗传元件的介导。Zhou 等人[28]发现,尽管毒力质粒通常为非共轭型,但可通过共轭型 IncFII 质粒(携带 blaKPC-2)实现转移,促进 CR-hvKP 的形成与扩散。另外, Hu 等[29]对当前检测手段也提出了质疑,随着分子生物学技术的发展,当前主要依赖分子标志物(如 rmpA 等毒力基因)判定 CR-hvKP 的方式可能存在高估风险。研究人员通过金标准小鼠致死实验发现,实际 CR-hvKP 的阳性率不足 1%,与分子筛查结果存在明显偏差,这说明在不同遗传背景下,毒力基因的表达及其致病性可能存在显著差异,可能会掩盖一部分 CR-hvKP 的鉴定,增加假阴性率。尽管 CR-hvKP 的流行仍处于早期阶段,其潜在的公共卫生风险已不容忽视。全面深入地认识和分析 CR-hvKP 的形成机制、传播路径及致病特性,已成为当前感染防控领域急需解决的重点问题之一。

5.1. hvKP 碳青霉烯类耐药机制

CR-hvKP 和 hv-CRKP 是近年来临床上引起高度关注的两种高致病、高耐药菌株,它们的出现代表着毒力因子与耐药基因的融合进化,给公共卫生带来严重威胁。这两类菌株的形成路径截然不同,但本质上都涉及质粒的水平转移、融合以及辅助接合系统的参与,从而实现毒力与耐药的双重表型。CR-hvKP 通常来源于原始的高毒力 hvKP 菌株获得碳青霉烯类耐药质粒(如 blaKPC-2、blaNDM-1、blaOXA-48 等),主要通过以下三种方式实现:

5.1.1. 碳青霉烯酶(Carbapenemase)产生介导耐药

碳青霉烯酶的产生是 CR-hvKP 最重要的耐药机制,主要通过直接水解碳青霉烯类抗菌药物破坏药物活性。根据 Ambler 分类,碳青霉烯酶可分为 A 类、B 类和 D 类;A 类碳青霉烯酶属于丝氨酸 β -内酰胺酶家族,可水解包括碳青霉烯类(如亚胺培南、美罗培南)在内的大多数 β -内酰胺类抗生素,其中最常见且最重要的是 KPC 型(*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase),也是世界范围流行最广泛的碳青霉烯酶;其中,亚洲最常见的类型是 KPC-2,能够通过移动遗传元件水平转移至 hvKP 中,从而形成 CR-hvKP。B 类碳青霉烯酶也称金属 β -内酰胺酶(MBLs),催化活性依赖锌离子辅因子,对碳青霉烯类抗菌药物水解能力极强,主要包括 NDM、VIM 和 IMP 等亚型;值得关注的是,外膜囊泡(OMVs)作为新型水平转移载体,可介导 blaNDM-1 耐药基因向 hvKP 传递并赋予其碳青霉烯抗性[30] [31]。在亚洲(如中国、印度)分离的 CR-hvKP 菌株中,NDM-1 型酶检出率显著高于其他亚型,成为区域优势耐药基因型[32]。D 类酶也称 OXA 酶,属于 OXA(Oxacillinase)家族,水解碳青霉烯类活性相对较弱,主要包括 OXA-48 和 OXA-181,在中东和欧洲最常见,我国部分研究中也检测到 OXA-48 基因。此外,碳青霉烯酶编码基因的水平转移(如通过质粒、转座子或外膜囊泡等载体)可促进不同耐药基因在 CR-hvKP 菌株间的重组与整合,导致同一菌株可能携带多种碳青霉烯酶基因(如同时携带 blaKPC-2 和 blaNDM-1),进而形成多重耐药甚至泛耐药表型,极大增加了临床治疗难度。

5.1.2. 外膜孔蛋白(Outer Membrane Proteins, Omps)缺失或突变

外膜孔蛋白是革兰阴性细菌外膜上的通道蛋白,主要负责细菌和周围环境(抗生素)之间的物质交换,当这些蛋白发生突变或缺失时,会显著减少碳青霉烯类药物(亚胺培南、美罗培南)的跨膜渗透性,使菌株对抗菌药物的敏感性降低,导致耐药性的发生。Wu 等[33]研究发现,ompK36 基因表达降低导致外膜孔蛋白产量减少,从而产生对碳青霉烯类抗菌药物的耐药性,这也提示 ompK35 和 ompK36 表达下调可能介导耐药发生。然而,有研究[34]表明,单独的膜孔蛋白缺失往往不足以产生高水平耐药,其在碳青霉烯耐药形成中通常仅起协同作用。相比之下,广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)和质粒介导的 AmpC β -内酰胺酶的过度表达,才是引起耐药的主要因素,尤其当与外膜孔蛋白表达下调共同存在时,更易导致高水平耐药表型。

5.1.3. 外排泵(Efflux Pump)过度表达

外排泵是一类存在于细菌细胞膜上的蛋白质复合物,其主要功能是将细胞内物质(抗菌药物等)主动排出细胞外。根据其结构和转运机制,外排泵可分为五大类:抗性-结节-细胞分裂(RND)家族、主要促进因子超家族(MFS)、小多药抗性(SMR)家族、ATP 结合盒(ABC)超家族和多药和毒性复合物外排(MATE)家族,其中在 CR-hvKP 中 RND 型外排泵 AcrAB-TolC 是研究最多的耐药机制之一。AcrAB-TolC 是由外膜通道蛋白 TolC、内膜转运蛋白 AcrB 和膜融合蛋白 AcrA 组成,能够将多种抗菌药物(如碳青霉烯类、替加环素等)排出细胞。此外,其他外排泵系统(如 OqxAB)也被发现与替加环素耐药相关。外排泵的过度表达通常受到转录调节因子的调控。例如,在 CR-hvKP 中, AraC/XylS 家族的转录激活因子(如 RamA、MarA、SoxS 等)能够激活 AcrAB-TolC 系统的表达。这些调节因子的激活可能由环境压力(如抗菌药物暴露)或基因突变引起。

5.2. CR-hvKP 毒力特征

CR-hvKP 分型中通常以 ST23、ST65 为代表型,虽具高毒力,但因荚膜过厚、质粒不稳定和代谢负担重,获得的耐药性表达常常不完全,甚至可能通过如 rfaH、wcaJ 等突变,降低荚膜合成以增强耐药表达,导致毒力衰退[35] [36]。与 CR-hvKP 相比, hv-CRKP 则是由耐药性强的 CRKP 获得了毒力质粒(如 pK2044、pLVPK-like),从而具备高毒力特征。这一过程的关键在于 KPC 等可转移质粒在协同接合中发挥桥梁作用[35]。CRKP 菌株通过协同接合系统(由 tra 系列基因如 TraM 蛋白参与)动员携带 oriT 序列的毒力质粒,使其得以转移。研究表明,毒力质粒本身不具备转移能力,但在与 IncFII 型 KPC 质粒共存时,可通过 oriT 序列和 TraM 系统实现共同转移[35] [37]。此外,还可通过插入序列(IS26、IS903B)或同源重组机制将毒力质粒与耐药质粒融合,形成单一的大型融合质粒,进一步稳定地表达耐药和毒力表型[37]。hv-CRKP 通常以 ST11 克隆为代表,尤其在中国的医院中广泛流行,具备高度的传播能力和稳定的毒力表达,临床耐药水平亦更为显著[30]。

综合来看, CR-hvKP 与 hv-CRKP 的形成分别代表毒力先行获得耐药与耐药背景获得毒力的两种进化路径,二者在毒力与耐药性表达、质粒稳定性、生存适应性及传播能力方面存在显著差异。研究显示 hv-CRKP 更容易在医院中扩散和稳定表达双重表型,而 CR-hvKP 则在进化过程中容易因代谢压力而失去毒力或耐药性[30] [35]。这提示我们应高度关注具有协同转移能力的质粒,特别是携带 blaKPC 的 IncFII 质粒在推动毒力质粒转移中的作用,以及 OMVs 等新型传播机制的影响。同时,深入研究如 rfaH、wcaJ 等调控基因在毒力-耐药协同表达中的作用,有助于理解 CR-hvKP 的适应性演变。总之针对机制建立针对质粒水平转移、融合、稳定性的防控策略将会是今后控制该类高风险菌株传播的关键环节(图 1)。

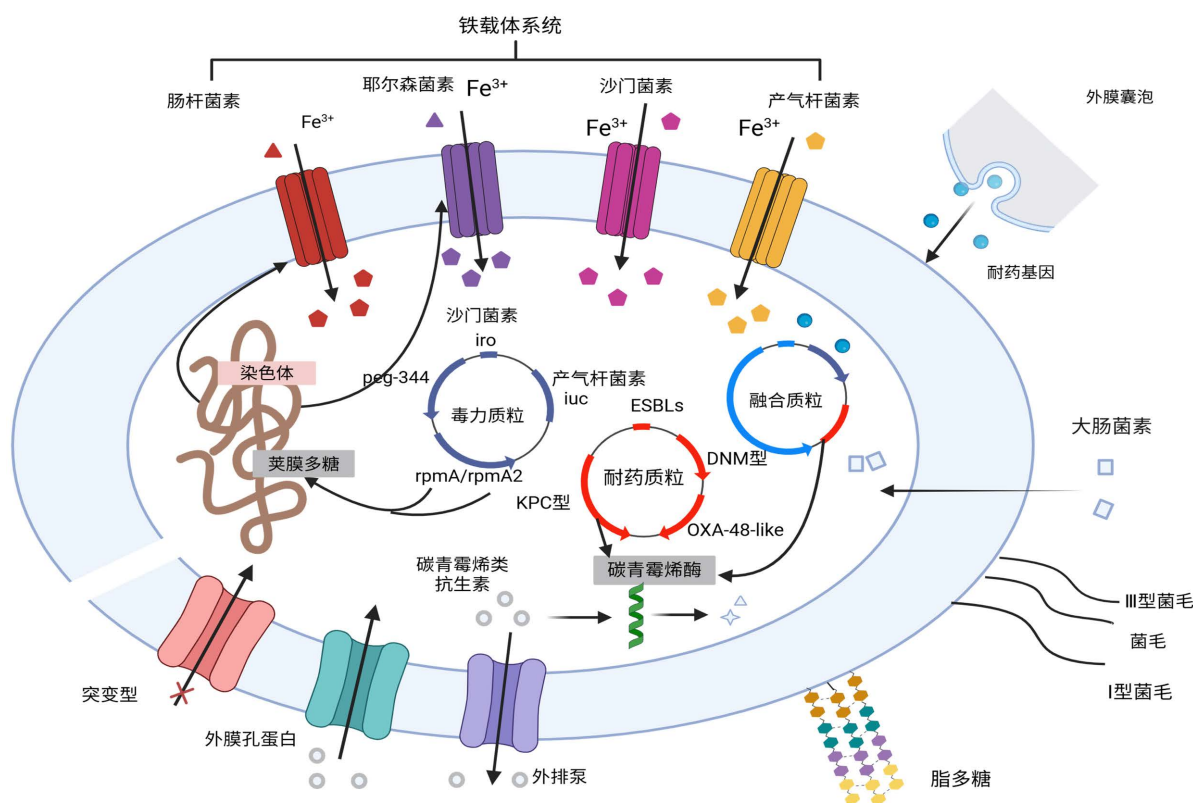


Figure 1. Diagram of the mechanism of resistance to CR-hvKP
图 1. CR-hvKP 耐药机制图

5.3. CR-hvKP 的流行特征

CR-hvKP (碳青霉烯耐药高毒力肺炎克雷伯菌)已成为全球公共卫生的重大威胁,但其流行病学特征在不同地区存在显著差异。在中国,ST11-KL64 是 CR-hvKP 的绝对优势克隆型,占有分离株的 80.7%,主要由 ST11 型 CRKP 通过获得 pLVPK 类毒力质粒演化而来。该克隆型呈现明显的地域聚集性,主要分布在浙江(28.5%)、江苏(19.4%)和北京(9.7%)等医疗资源密集地区[3] [38]。相比之下,国外 CR-hvKP 以 ST23、ST65 等高毒力克隆型为主,其中 ST23 尤其与社区获得性肝脓肿相关。欧美地区的 CRKP 则以 ST258/ST512 等克隆型为主,通常不具备高毒力特征,表明中国 CR-hvKP 的克隆型分布具有独特性[39]。

在耐药基因谱方面,中国 CR-hvKP 主要携带 blaKPC-2 (73.9%) [9],部分菌株同时携带 KPC 和 NDM 基因,形成多耐药表型,甚至对替加环素和头孢他啶/阿维巴坦等新型抗生素表现出耐药性[40]。这种耐药与毒力质粒(如 pLVPK)的共转移现象在中国菌株中尤为突出,促进了“高毒力 + 高耐药”菌株的传播。而国外 CR-hvKP 的耐药基因分布更为分散,欧美以 KPC 或 NDM 型 CRKP 为主,亚洲地区(如印度、东南亚)则更常见 NDM 型菌株,但高毒力菌株仍以 ST23 等经典克隆型为主,且对新型抗生素的耐药率相对较低[30]。

从传播模式来看,中国 CR-hvKP 以院内暴发为主,尤其在 ICU、呼吸科和老年病房等高危病区,病死率较高。ST11-KL64 菌株具有较强的生物膜形成能力,可在医院环境中长期定植,增加了防控难度。尽管社区传播已有零星报道,但尚未形成大规模流行。相比之下,国外 CR-hvKP 更倾向于社区获得性感染,如 ST23 导致的肝脓肿,而医院感染则以非高毒力的 CRKP (如 ST258/ST512)为主。此外,国际旅行相关传播(如 NDM 型菌株的跨洲扩散)在国外也较为突出。

这些流行病学差异提示,中国 CR-hvKP 的流行态势具有独特性,其“高毒力-高耐药-高传播性”三位一体的特征对医院感染防控提出了严峻挑战。未来需针对 ST11-KL64 克隆型开发快速分子诊断工具,并加强院内感染控制措施。而国外则应重点关注社区来源的高毒力菌株及耐药基因的跨境传播,制定差异化的防控策略。

6. CR-hvKP 的治疗策略

近年来,CR-hvKP 因其极强的侵袭性、毒力以及广谱耐药性,成为临床治疗中的重大难题。尽管替加环素和多黏菌素被作为耐药菌治疗的“最后防线”抗菌药物,但 CR-hvKP 对这两种药物的耐药性正不断上升。尤其值得关注的是,替加环素在治疗过程中可能诱导多黏菌素的交叉耐药。在体外研究中,CR-hvKP 在替加环素压力下迅速获得对多黏菌素的耐药性,提示替加环素单药治疗存在诱导耐药的风险[41]。此外,携带 blaKPC 与 blaNDM 双酶协同表达的菌株,其耐药谱更为复杂。一例 ST11-KL64 型 CR-hvKP 感染患者,因对替加环素及碳青霉烯类完全耐药,最终因败血症而死亡[42]。在治疗手段有限的背景下,部分新型药物组合却展现出广阔的治疗前景。Yu 等对 65 株临床分离的 CR-hvKP 进行了体外敏感性测试,发现头孢他啶-阿维巴坦(Ceftazidime-Avibactam, CZA)在体外对 KPC-2 阳性菌株具有良好的抗菌活性($MIC_{90} \leq 1 \mu g/mL$),提示其可作为 KPC 型 CR-hvKP 感染的治疗选择。然而,CZA 对 NDM 阳性菌株无效,需联合使用氮苯西林(aztreonam)以实现协同杀菌[43]。

值得关注的是,维生素 C (Vitamin C, VC)作为一种天然抗氧化剂,近年来被证实对 CR-hvKP 具有多重抗菌活性。Xu 等[44]通过体外及动物模型研究,系统性证实了 VC 对 CR-hvKP 的多重抗菌作用,包括抑菌、抗生物膜形成、抑制毒力等。其机制涉及诱导活性氧(ROS)生成、抑制胞外多糖(EPS)和 CPS 合成、阻断质子驱动的外排泵活性,并下调如 rmpA、rmpA2 等毒力基因的表达。更重要的是,VC 未表现出明显的耐药诱导趋势,具有良好的安全性和易得性,有望成为抗多药耐药细菌感染的辅助治疗手段。

另外,噬菌体疗法已成为目前最新治疗新方向。Fang 等[45]成功分离并鉴定了三株针对 K54CR-hvKP 的新型裂解性噬菌体: vB_KpnA_SCNJ1-Z、vB_KpnS_SCNJ1-C 和 vB_KpnM_SCNJ1-Y。三株噬菌体具有良好的热稳定性及广泛的 pH 适应范围,体外实验显示其可显著抑制 CR-hvKP 的生物膜形成并有效杀灭细菌。动物实验进一步证实噬菌体单独或联合使用可显著降低感染小鼠肺、肝、脾中的细菌负荷,显著提高存活率(70%~80%),且组织学显示炎症明显减轻。基因组分析未检出毒力因子、整合酶或抗药性相关基因,提示其具备良好的生物安全性。

应对 CR-hvKP 等耐药菌带来的挑战,除了研发新型抗菌药物或多种抗菌药物联合应用以外,噬菌体疗法、VC 等天然抗菌剂正成为重要的替代策略。噬菌体凭借其靶向性强、不易诱导耐药等优势,在临床应用中展现出巨大潜力;而维生素 C 则因其安全、低成本及多靶点抗菌机制,有望成为辅助治疗的重要手段。同时,靶向不同耐药机制的联合用药方案也为精准治疗提供了新方向。未来,多模式协同的个体化抗菌策略将成为应对耐药感染的重要趋势。

7. CR-hvKP 的防控策略

随着 CR-hvKP 全球范围内的快速传播,其防控策略日益成为感染控制和公共卫生领域的核心议题。首先,应以早期识别与筛查为基础,建立高危人群(如 ICU 患者、血液透析者、儿童及免疫低下人群)入院前的肠道定植筛查机制[46] [47]。利用分子标志物(如 rmpA、rmpA2、iucA、iroB、peg-344)及高通量检测技术如宏基因组测序(mNGS)和全基因组测序(WGS)可实现快速、精准诊断,有效提升防控反应速度[48]。其次,针对 CR-hvKP 耐药谱广、治疗选择受限的特点,应严格执行抗菌药物管理制度(AMS),优先使用药敏指导下的替加环素、粘菌素、CZA 等组合治疗,并警惕治疗过程中高耐药突变的发生[48] [49]。

在感染控制方面,医疗机构内部需注意围绕一个中心、抓好两个方面、做好三个环节来强化执行 CR-hvKP 综合防控策略,尤其是在 ICU、肿瘤科和透析室等重点科室[50]。研究表明,患者肠道定植株可演化为感染株,因此强化肠道监测与患者间物理隔离尤为关键[46]。此外,CR-hvKP 已被证实在城市污水处理系统、水源、动物源食品(如牡蛎)中存在,并可通过环境与食物链传播至人群,提示未来可能要将 CR-hvKP 纳入水体、食品和养殖业的常规监控对象[51]-[53]。鉴于医疗机构来源的 CR-hvKP 已在污水处理系统及下游水体中被频繁检测,应警惕其在临床与环境间的传播链。为遏制其扩散,建议在污水处理末端强化细菌与耐药基因(ARGs)监测,并升级消毒流程,以提升病原体去除效率并防止临床菌株进入自然环境[53]。从宏观政策角度出发,应在国家与地区层面设立 CR-hvKP 防控协作网络,推动微生物实验室数据共享,建立 CR-hvKP 高风险克隆(如 ST11-KL64 型)的追踪体系,并加快制定环境 CR-hvKP 管理标准。CR-hvKP 医疗机构内防控应联合分子流行病学监测、抗感染管理、环境治理和食品安全监管,才能形成闭环防控体系,应对这一超级耐药菌所带来的公共卫生威胁。

8. 结论与展望

CR-hvKP 作为一种同时具备高度耐药性与高致病性的超级细菌,近年来在全球范围内快速流行,成为临床感染管理中的重要挑战。本文系统综述了 CR-hvKP 的流行现状、毒力与耐药机制、治疗策略及防控措施等方面的研究进展。现有研究已较为清晰地揭示了 CR-hvKP 的演化路径主要源于毒力因子与耐药基因的水平转移及融合,导致其具备广谱耐药性、生物膜形成能力及快速传播性。尽管包括 CZA、替加环素、噬菌体疗法及 VC 等新型治疗策略已被提出,但在应对多酶共表达、治疗失败率高等问题上仍存在诸多限制。此外,传统的毒力基因筛查在 CR-hvKP 识别上的准确性也面临质疑,提示我们需在流行病学区别与诊断技术上持续优化。总体而言,CR-hvKP 的研究虽取得一定进展,但其高度可塑的基因结构与复杂的表型特征仍使临床管理与公共卫生应对面临巨大压力。

基金项目

山东省自然科学基金面上项目(ZR2023MH325); 济宁市重点研发计划(2023YXNSO41); 济宁医学院附属医院博士科研基金(2022-BS-01)。

参考文献

- [1] Zhu, J., Wang, T., Chen, L. and Du, H. (2021) Virulence Factors in Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in Microbiology*, **12**, Article 642484. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.642484>
- [2] 卢智奇, 王淑颖. 2014-2018 年中国某三级医院碳青霉烯类抗菌药物用量与耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌检出的相关性研究[J]. 中国抗生素杂志, 2024, 49(11): 1231-1237.
- [3] Pu, D., Zhao, J., Chang, K., Zhuo, X. and Cao, B. (2023) "Superbugs" with Hypervirulence and Carbapenem Resistance in *Klebsiella pneumoniae*: The Rise of Such Emerging Nosocomial Pathogens in China. *Science Bulletin*, **68**, 2658-2670. <https://doi.org/10.1016/j.scib.2023.09.040>
- [4] Liu, Y. (1986) *Klebsiella pneumoniae* Liver Abscess Associated with Septic Endophthalmitis. *Archives of Internal Medicine*, **146**, 1913-1916. <https://doi.org/10.1001/archinte.1986.00360220057011>
- [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] Mukherjee, S., Bhadury, P., Mitra, S., Naha, S., Saha, B., Dutta, S., et al. (2023) Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Causing Neonatal Bloodstream Infections: Emergence of NDM-1-Producing Hypervirulent ST11-K2 and ST15-K54 Strains Possessing PLVPA-Associated Markers. *Microbiology Spectrum*, **11**, e04121-22. <https://doi.org/10.1128/spectrum.04121-22>
- [7] Lin, Y., Lu, M., Tang, H., Liu, H., Chen, C., Liu, K., et al. (2011) Assessment of Hypermucoviscosity as a Virulence Factor for Experimental *Klebsiella pneumoniae* Infections: Comparative Virulence Analysis with Hypermucoviscosity-Negative Strain. *BMC Microbiology*, **11**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-11-50>

- [8] Russo, T.A., Lebreton, F. and McGann, P.T. (2025) A Step Forward in Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Diagnostics. *Emerging Infectious Diseases*, **31**,1-3. <https://doi.org/10.3201/eid3101.241516>
- [9] Li, L., Li, S., Wei, X., Lu, Z., Qin, X. and Li, M. (2023) Infection with Carbapenem-Resistant Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: Clinical, Virulence and Molecular Epidemiological Characteristics. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, **12**, Article No. 124. <https://doi.org/10.1186/s13756-023-01331-y>
- [10] Liu, X., Xu, Q., Yang, X., Heng, H., Yang, C., Yang, G., *et al.* (2025) Capsular Polysaccharide Enables *Klebsiella pneumoniae* to Evade Phagocytosis by Blocking Host-Bacteria Interactions. *mBio*, **16**, e03838-24. <https://doi.org/10.1128/mbio.03838-24>
- [11] Zierke, L., Mourad, R., Kohler, T.P., Müsken, M. and Hammerschmidt, S. (2025) Influence of the Polysaccharide Capsule on Virulence and Fitness of *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in Microbiology*, **16**, Article 1450984. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1450984>
- [12] Ke, Y., Zeng, Z., Liu, J. and Ye, C. (2025) Capsular Polysaccharide as a Potential Target in Hypervirulent and Drug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Treatment. *Infection and Drug Resistance*, **18**, 1253-1262. <https://doi.org/10.2147/idr.s493635>
- [13] Goh, K.J., Altuvia, Y., Argaman, L., Raz, Y., Bar, A., Lithgow, T., *et al.* (2024) RIL-Seq Reveals Extensive Involvement of Small RNAs in Virulence and Capsule Regulation in Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Nucleic Acids Research*, **52**, 9119-9138. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae440>
- [14] 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>
- [15] 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>
- [16] Muner, J.J., de Oliveira, P.A.A., Baboghlian, J., Moura, S.C., de Andrade, A.G., de Oliveira, M.M., *et al.* (2024) The Transcriptional Regulator Fur Modulates the Expression of Uge, a Gene Essential for the Core Lipopolysaccharide Biosynthesis in *Klebsiella pneumoniae*. *BMC Microbiology*, **24**, Article No. 279. <https://doi.org/10.1186/s12866-024-03418-x>
- [17] Li, L., Xu, X., Cheng, P., Yu, Z., Li, M., Yu, Z., *et al.* (2025) *Klebsiella pneumoniae* Derived Outer Membrane Vesicles Mediated Bacterial Virulence, Antibiotic Resistance, Host Immune Responses and Clinical Applications. *Virulence*, **16**, Article ID: 2449722. <https://doi.org/10.1080/21505594.2025.2449722>
- [18] 聂子涵, 肖丽生, 赵西林, 等. 肺炎克雷伯菌毒力因子与耐药机制及其相互影响[J]. 中国抗生素杂志, 2025, 50(1): 6-14.
- [19] Chen, Y., Chang, H., Lai, Y., Pan, C., Tsai, S. and Peng, H. (2004) Sequencing and Analysis of the Large Virulence Plasmid pLVPK of *Klebsiella pneumoniae* CG43. *Gene*, **337**, 189-198. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2004.05.008>
- [20] Tang, H.L., Chiang, M.K., Liou, W.J., Chen, Y.T., Peng, H.L., Chiou, C.S., *et al.* (2010) Correlation between *Klebsiella pneumoniae* Carrying pLVPK-Derived Loci and Abscess Formation. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **29**, 689-698. <https://doi.org/10.1007/s10096-010-0915-1>
- [21] Liu, C. and Guo, J. (2019) Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (Hypermucoviscous and Aerobactin Positive) Infection over 6 Years in the Elderly in China: Antimicrobial Resistance Patterns, Molecular Epidemiology and Risk Factor. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, **18**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1186/s12941-018-0302-9>
- [22] Rosen, D.A., Pinkner, J.S., Walker, J.N., Elam, J.S., Jones, J.M. and Hultgren, S.J. (2008) Molecular Variations in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* FimH Affect Function and Pathogenesis in the Urinary Tract. *Infection and Immunity*, **76**, 3346-3356. <https://doi.org/10.1128/iai.00340-08>
- [23] Wang, H., Wilksch, J.J., Chen, L., Tan, J.W.H., Strugnell, R.A. and Gee, M.L. (2016) Influence of Fimbriae on Bacterial Adhesion and Viscoelasticity and Correlations of the Two Properties with Biofilm Formation. *Langmuir*, **33**, 100-106. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.6b03764>
- [24] 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.
- [25] Wu, C., Huang, Y., Zhou, P., Gao, H., Wang, B., Zhao, H., *et al.* (2024) Emergence of Hypervirulent and Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* from 2014-2021 in Central and Eastern China: A Molecular, Biological, and Epidemiological Study. *BMC Microbiology*, **24**, Article No. 465. <https://doi.org/10.1186/s12866-024-03614-9>
- [26] Shi, Q., Lan, P., Huang, D., Hua, X., Jiang, Y., Zhou, J., *et al.* (2018) Diversity of Virulence Level Phenotype of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from Different Sequence Type Lineage. *BMC Microbiology*, **18**, Article No. 94. <https://doi.org/10.1186/s12866-018-1236-2>
- [27] Ferreira, R.L., da Silva, B.C.M., Rezende, G.S., Nakamura-Silva, R., Pitondo-Silva, A., Campanini, E.B., *et al.* (2019) High Prevalence of Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Harboring Several Virulence and β -Lactamase Encoding

- Genes in a Brazilian Intensive Care Unit. *Frontiers in Microbiology*, **9**, Article 3198. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03198>
- [28] Zhou, Y., Wu, C., Wang, B., Xu, Y., Zhao, H., Guo, Y., *et al.* (2023) Characterization Difference of Typical KL1, KL2 and ST11-KL64 Hypervirulent and Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Drug Resistance Updates*, **67**, Article ID: 100918. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2023.100918>
- [29] Hu, D., Chen, W., Zhang, Q., Li, M., Yang, Z., Wang, Y., *et al.* (2022) Prevalence of Carbapenem-Resistant Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* and Hypervirulent Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in China Determined via Mouse Lethality Tests. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article 882210. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.882210>
- [30] Han, Y., Wen, X., Zhao, W., Cao, X., Wen, J., Wang, J., *et al.* (2022) Epidemiological Characteristics and Molecular Evolution Mechanisms of Carbapenem-Resistant Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in Microbiology*, **13**, Article 1003783. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1003783>
- [31] Tang, B., Yang, A., Liu, P., Wang, Z., Jian, Z., Chen, X., *et al.* (2023) Outer Membrane Vesicles Transmitting *bla*_{NDM-1} Mediate the Emergence of Carbapenem-Resistant Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **67**, e01444-22. <https://doi.org/10.1128/aac.01444-22>
- [32] Khan, A.U., Maryam, L. and Zarrilli, R. (2017) Structure, Genetics and Worldwide Spread of New Delhi M 等 *lo*- β -Lactamase (NDM): A Threat to Public Health. *BMC Microbiology*, **17**, Article No. 101. <https://doi.org/10.1186/s12866-017-1012-8>
- [33] Wu, L., Guo, M., Ke, S., Lin, Y., Pang, Y., Nguyen, H.V., *et al.* (2020) Characterization of the Genetic Background of KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* with Insertion Elements Disrupting the *ompK36* Porin Gene. *Microbial Drug Resistance*, **26**, 1050-1057. <https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0410>
- [34] Car, H., Dobrić, M., Pospišil, M., Nad, M., Luxner, J., Zarfel, G., *et al.* (2024) Comparison of Carbapenemases and Extended-Spectrum β -Lactamases and Resistance Phenotypes in Hospital- and Community-Acquired Isolates of *Klebsiella pneumoniae* from Croatia. *Microorganisms*, **12**, Article 2224. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12112224>
- [35] Tian, D., Liu, X., Chen, W., Zhou, Y., Hu, D., Wang, W., *et al.* (2022) Prevalence of Hypervirulent and Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* under Divergent Evolutionary Patterns. *Emerging Microbes & Infections*, **11**, 1936-1949. <https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2103454>
- [36] Liao, Y., Gong, J., Yuan, X., Wang, X., Huang, Y. and Chen, X. (2024) Virulence Factors and Carbapenem-Resistance Mechanisms in Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Infection and Drug Resistance*, **17**, 1551-1559. <https://doi.org/10.2147/idr.s461903>
- [37] Yang, X., Xie, M., Xu, Q., Ye, L., Yang, C., Dong, N., *et al.* (2022) Transmission of pLVPK-Like Virulence Plasmid in *Klebsiella pneumoniae* Mediated by an IncI1 Conjugative Helper Plasmid. *iScience*, **25**, Article ID: 104428. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104428>
- [38] Du, P., Zhang, Y. and Chen, C. (2018) Emergence of Carbapenem-Resistant Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *The Lancet Infectious Diseases*, **18**, 23-24. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(17\)30625-4](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(17)30625-4)
- [39] Jiang, J., Wang, L., Hu, Y., Chen, X., Li, P., Zhang, J., *et al.* (2025) Global Emergence of Carbapenem-Resistant Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Driven by an IncFII_{k34} KPC-2 Plasmid. *eBioMedicine*, **113**, Article ID: 105627. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2025.105627>
- [40] Xia, Y., Zhou, P., Gao, H., Wu, X., Zhou, Y., Han, W., *et al.* (2025) Co-Production of KPC-2 and NDM-5 in a Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolate: Genetic Insights and Risks. *Infection and Drug Resistance*, **18**, 3329-3341. <https://doi.org/10.2147/idr.s523271>
- [41] Zhang, Y., Wang, X., Wang, S., Sun, S., Li, H., Chen, H., *et al.* (2021) Emergence of Colistin Resistance in Carbapenem-Resistant Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* under the Pressure of Tigecycline. *Frontiers in Microbiology*, **12**, Article 756580. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.756580>
- [42] Huang, J., Yi, M., Yuan, Y., Xia, P., Yang, B., Liao, J., *et al.* (2022) Emergence of a Fatal ST11-KL64 Tigecycline-Resistant Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Clone Cocarrying *bla*_{NDM} and *bla*_{KPC} in Plasmids. *Microbiology Spectrum*, **10**, e02539-22. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02539-22>
- [43] Yu, F., Lv, J., Niu, S., Du, H., Tang, Y., Bonomo, R.A., *et al.* (2018) *In Vitro* Activity of Ceftazidime-Avibactam against Carbapenem-Resistant and Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **62**, e01031-18. <https://doi.org/10.1128/aac.01031-18>
- [44] Xu, C., Dong, N., Chen, K., Yang, X., Zeng, P., Hou, C., *et al.* (2022) Bactericidal, Anti-Biofilm, and Anti-Virulence Activity of Vitamin C against Carbapenem-Resistant Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *iScience*, **25**, Article ID: 103894. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.103894>
- [45] Fang, C., Dai, X., Xiang, L., Qiu, Y., Yin, M., Fu, Y., *et al.* (2023) Isolation and Characterization of Three Novel Lytic Phages against K54 Serotype Carbapenem-Resistant Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in Cellular and*

- Infection Microbiology*, **13**, Article 1265011. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1265011>
- [46] Du, Q., Xu, Q., Pan, F., Shi, Y., Yu, F., Zhang, T., *et al.* (2023) Association between Intestinal Colonization and Extraintestinal Infection with Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in Children. *Microbiology Spectrum*, **11**, e04088-22. <https://doi.org/10.1128/spectrum.04088-22>
- [47] 缪兴全, 孟秀娟. 患者及医院环境 CRE 主动筛查及防控策略研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(12): 1257-1263.
- [48] Wan, S., Zhou, A., Chen, R., Fang, S., Lu, J., Lv, N., *et al.* (2024) Metagenomics Next-Generation Sequencing (mNGS) Reveals Emerging Infection Induced by *Klebsiella pneumoniae*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **63**, Article ID: 107056. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.107056>
- [49] Li, J., Tang, M., Liu, Z., Xia, F., Min, C., Hu, Y., *et al.* (2022) Molecular and Clinical Characterization of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Isolates from Individuals with Urinary Tract Infections. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article 925440. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.925440>
- [50] 孟秀娟, 吴安华. 如何应对多重耐药菌医院感染的严峻挑战[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(3): 185-192.
- [51] Mohammed, R., Nader, S.M., Hamza, D.A. and Sabry, M.A. (2024) Occurrence of Carbapenem-Resistant Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in Oysters in Egypt: A Significant Public Health Issue. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, **23**, Article No. 53. <https://doi.org/10.1186/s12941-024-00711-5>
- [52] Mario, E., Hamza, D. and Abdel-Moein, K. (2023) Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* among Diarrheic Farm Animals: A Serious Public Health Concern. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, **102**, Article ID: 102077. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2023.102077>
- [53] Zou, H., Zhou, Z., Berglund, B., Zheng, B., Meng, M., Zhao, L., *et al.* (2023) Persistent Transmission of Carbapenem-Resistant, Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* between a Hospital and Urban Aquatic Environments. *Water Research*, **242**, Article ID: 120263. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2023.120263>