

耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的耐药现状及耐药机制研究

刘 昆¹, 李文强^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²山东省济宁市第一人民医院重症医学科, 山东 济宁

收稿日期: 2022年9月21日; 录用日期: 2022年10月14日; 发布日期: 2022年10月24日

摘 要

肺炎克雷伯菌作为革兰氏阴性机会致病菌, 常定植于人体口腔、呼吸道、胃肠道、泌尿道, 是引起院内和社区获得性感染中重要的肠杆菌科。碳青霉烯类抗生素是治疗肺炎克雷伯菌感染的常用药物, 然而, 随着近年来临床上碳青霉烯类抗菌药物的广泛使用, 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的患病率以惊人的速度上升, 其多重耐药性正在成为一个日益严重的全球性问题, 为临床治疗带来了巨大挑战。本文就近年来耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的耐药现状及分子耐药机制进行综述, 为预防及有效遏制该菌的传播提供依据。

关键词

碳青霉烯类, 肺炎克雷伯菌, 耐药机制

Drug Resistance Status and Mechanism of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*

Kun Liu¹, Wenqiang Li^{2*}

¹Clinical Medical College, Jining Medical University, Jining Shandong

²Intensive Care Unit, Jining First People's Hospital, Jining Shandong

Received: Sep. 21st, 2022; accepted: Oct. 14th, 2022; published: Oct. 24th, 2022

Abstract

Klebsiella pneumoniae, as a gram-negative opportunistic pathogen, is often colonized in human oral

*通讯作者。

cavity, respiratory tract, gastrointestinal tract and urinary tract. It is an important enterobacteriaceae that causes nosocomial and community-acquired infections. *Penicillium carbon alkene* is antibiotic treatment of *Klebsiella pneumoniae* infection commonly used drugs, however, as in recent years, the clinical *Penicillium carbon alkene* the wide use of antimicrobial agents, resistance to carbon *Penicillium* the prevalence of alkene pneumonia *klebsiella* bacteria rising at an alarming rate, its multiple drug resistance is becoming an increasingly serious global problem, has brought the huge challenge for clinical treatment. This article reviews the drug resistance status and molecular resistance mechanisms of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in recent years, so as to provide a basis for preventing and effectively curbing the spread of the bacteria.

Keywords

Carbapenems, *Klebsiella pneumoniae*, Resistance Mechanisms

Copyright © 2022 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)是与临床感染(如肺炎、尿路感染、脓毒症、手术切口感染、肝脓肿、脑膜炎等)相关的最常见革兰氏阴性病原体之一[1]。作为机会性致病菌,可导致免疫力低下的婴儿、儿童以及老年患者或长期服用免疫抑制剂的患者发生危及生命的感染[2] [3] [4]。长期以来,碳青霉烯类抗生素是临床治疗肺炎克雷伯菌感染的常用药物[5]。但是,随着碳青霉烯类抗菌药物的普遍应用,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)已在全球范围内不断出现和传播,给感染控制带来严峻挑战。同时,有研究表明[6] [7],相较于对碳青霉烯类敏感的肺炎克雷伯菌,CRKP 有着更高的医疗费用,为患者带来更大的经济负担。并且会导致患者病程延长,伴随高致死率。因此,CRKP 的感染问题已成为最紧迫的公共卫生威胁之一。本文就 CRKP 耐药现状及耐药分子机制的研究进展做一综述,拟对制定合理的抗生素使用策略提供参考信息。

2. CRKP 耐药现状

耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌在 20 世纪 90 年代被首次发现,随后,在世界各国相继出现。Mackenzie 等[8]首次报道了耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌,引发临床关注。Yigit 等[9]于 1996 年在美国北卡罗莱纳州医院分离了第一株由质粒介导的肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶,其对亚胺培南和美罗培南呈现出高度耐药性,进一步引起临床重视。2009 年, Yong D 等[10]报道了印度新德里发现的一种“超级细菌”,对包括碳青霉烯类在内的几乎所有 β 内酰胺类抗生素耐药,其广泛耐药性令临床工作者担忧。

近年来,CRKP 的检出率不断上升,耐药率呈递增态势。王珊珊等[11]调查某医院 5 年间 CRKP 的分离情况,结果显示,CRKP 的分离率由 2014 年的 0% 上升至 2018 年的 26.5%,呈快速上升趋势。周馨等[12]报道中国科学技术大学附属第一医院 4 年间 KP 菌株的分布及耐药情况,从 1099 株 KP 菌株中检出 CRKP 菌株 159 株,占 14.47%,且医院 CRKP 检出率由 2014 年的 11.6% 增至 2017 年的 16.06%。杨程茹等[13]对重症监护病房 CRKP 的耐药分子机制进行研究,结果显示:51 株 CRKP 菌株对亚胺培南和美罗培南的耐药率为 96.1% 和 98.0%,呈现出高度耐药性。在一项对 ICU 患者 CRKP 耐药机制的研究中发现[14],59 株 CRKP 除对多粘菌素 B、米诺环素、复方新诺明、阿米卡星、庆大霉素的耐药率较低(均<32.2%),

对其他抗生素菌有较高耐药率(均>70%), 提示 CRKP 菌株已形成多重耐药性。郑军涛[15]等对 134 株 KP 菌株的耐药性趋势进行研究, 结果发现 134 株 KP 菌株中, CRKP 占 68 株(50.4%), 主要分布在重症监护室、呼吸内科及肿瘤科等, 其中基因组序列中有 65 株为 ST11 型, ST11 型菌株中携带 KPC-2 基因的有 60 株, 并且对亚胺培南和美罗培南的耐药率均高达 100%。王群等[16]回顾性分析上海某三级综合医院 2016 年至 2020 年 5 年间 CRKP 的检出趋势, 结果显示 5 年间 CRKP 的检出率有波动, 均 > 30%。据 2021 年中国细菌耐药检测网(CHINET, <http://www.chinets.com>)的数据, 肺炎克雷伯菌在临床分离的革兰氏阴性杆菌中占 19.8%, 位列第二, 其对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别从 2005 年由 3% 和 2.9% 升高至 2021 年的 23.1% 和 24.4%, 虽较 2018 年的耐药率 25% 和 26.3% 有所下降, 但情况仍不容小觑。2018 年欧洲抗菌素耐药检测网的数据提示 KP 对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 26.6% 和 17.6%。同时值得关注的是, CRKP 引起国内外院内感染爆发性流行的事件时有发生, 在英国、意大利、我国山东等地均被报道过。因此, 面对 CRKP 逐年升高的患病率, 临床需进一步关注, 应加强对 CRKP 的耐药监测, 同时加大碳青霉烯类抗生素规范应用的管理, 避免引发 CRKP 的爆发感染和广泛流行。

3. 耐药分子机制

目前, CRKP 感染在许多国家迅速成为一种危及生命的院内疾病, 临床上抗生素的有限选择已不能满足患者的治疗需求。与对碳青霉烯类敏感的 KP 相比, CRKP 感染的患者有更高的死亡率[17]。因此, 为帮助临床合理用药提供依据, 探究 CRKP 的耐药机制势在必行。CRKP 的耐药性与其产生及携带不同的耐药基因有关, 目前, 已发现的 KP 对碳青霉烯类抗生素的耐药机制主要包括以下 4 种: 1) 产碳青霉烯酶, 是产生耐药性主要机制; 2) 高水平产头孢菌素酶(Axiomatic Multi-Platform C, AmpC)或超广谱 β 内酰胺酶(Extended Spectrum Beta-Lactamases, ESBLs)同时合并外膜孔蛋白(Outer Membrane Protein, OMP)缺失或表达下调; 3) 细菌的主动外排泵系统; 4) 高亲和位点青霉素结合蛋白(Penicillin Binding Proteins, PBPs)的缺失或亲和力下降[18] [19]。上述耐药基因通过单独或协同作用, 使 KP 对碳青霉烯类抗菌药物的敏感性降低。

3.1. 碳青霉烯酶

碳青霉烯酶是一种可以水解包括青霉素类、头孢菌素类以及碳青霉烯类抗生素的 β 内酰胺酶。根据 Ambler 分子分类, 将 β 内酰胺酶主要分为以下 4 个类别: A、B、C、D。其中, A、B、D 包含碳青霉烯酶, 是 KP 耐碳青霉烯类抗生素的主要耐药机制。

3.1.1. A 类酶

A 类酶是以丝氨酸为活性位点的非金属 β 内酰胺酶, 包括 KPC、GES、SME、IMI 等, 其中, 产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, KPC)是 A 类酶中最重要的酶。KPC 可凭借不同移动遗传元件, 如转座子(Tn4401b)和多种质粒(IncFII、IncN 等), 在不同菌株之间迅速扩散, 引起广泛传播和流行, 给临床治疗带来极大困难。自 1996 年在美国北卡罗纳州的一例肺炎克雷伯菌分离株中发现了 KPC-1 (后来证明 KPC-1 与 KPC-2 为同一种酶), 迄今为止, 已发现报道了 20 多种不同的 KPC 分型。全球范围内主要以 KPC-2、KPC-3 为流行, 国外报道以 KPC-3 型为主, 国内 KPC-2 型多见。贺宇等[20]对收集的 91 例 CRKP 菌株进行耐药基因分析, 其中 KPC-2 的阳性检出率最高, 为 65 株(71.4%), 克隆分型中 ST11 型菌株最多, 占 43 株(47.3), 提示 CRKP 耐药主要与 KPC-2 有关, ST11 为 CRKP 的主要克隆分型, 引发克隆扩散。胡小品等[21]对中国西南地区 3 所综合性医院内 CRKP 的耐药基因进行研究, 结果发现 159 株 CRKP 菌株中只携带 KPC-2 的菌株为 129 株(81.1), 有 9 株同时携带 KPC-2 和 NDM-1, 符合国内的流行趋势。黄静敏等[22]对广东地区 CRKP 的耐药性及分子流行病学进行研究, 收集的 41

株 CRKP 均为泛耐药菌, 对亚胺培南的耐药率高达 80.49%, 41 株 CRKP 经过耐药基因序列分析后, 共有 31 株(75.61%)检测出碳青霉烯酶基因, 包括 bla_{KPC-2}(18 株)、bla_{NDM}(12 株)、bla_{IMP-4}(1 株), 提示该地区 CRKP 的耐药机制主要是产碳青霉烯酶, 其中又以 KPC-2 为主要流行, 克隆分型中以 ST11 型为主, 占 21 株(51.22%), 提示优势克隆 ST11 型 CRKP 在医院间广泛流行和传播。

3.1.2. B 类酶

B 类酶为金属 β 内酰胺酶(Metallo Beta Lactamases, MBLs), 是锌依赖性酶, 其活性位点含有锌离子, 需依赖锌离子发挥催化活性, 锌离子和其他二价阳离子作为辅助因子, 通过催化底物的酰胺键水解裂解, 使包括碳青霉烯类在内的几乎所有 β -内酰胺类抗生素失活, 但它也能被乙二胺四乙酸(EDTA)等金属整合剂抑制。B 类金属酶包括 NDM(新德里金属酶)、VIM、DIM、IMP、GIM 等。其中, NDM 是最常见的。NDM-1 于 2008 年首次在一位印度裔瑞典患者的尿液中被分离出来[10], 其对除粘菌素以外的所有抗生素产生耐药。近年来, 国内外 NDM-1 的报道呈上升趋势, 携带 NDM 基因的 KP 除粘菌素外, 对其他所有抗生素都呈现出耐药。Toledano 等[23]发现 bla_{NDM-1} 能通过质粒 IncFII 进行水平转移。有研究报道[24] [25], 粘菌素-EDTA 联合疗法能产生有效的协同作用, 但因 EDTA 具有毒性, 阻碍了其临床使用。

3.1.3. D 类酶

D 类酶的活性部位具有丝氨酸结构, 能水解苯唑西林及氯唑西林, 故被称为苯唑西林酶(OXA 酶), 肺炎克雷伯菌有 OXA-23、OXA-48、OXA-52、OXA-58 等亚组, 其中最常见的是 OXA-48, 由质粒编码, 通过移动遗传元件在不同菌属的肠杆菌科中传播。OXA-48 于 2001 年首次在土耳其被发现[26], 随后, 在法国、西班牙、意大利、印度、中国等国家均有报道[27]。有研究表明[28] [29], 携带 OXA-48 的 KP 菌株可同时产 KPC 及 NDM, 其对 β 内酰胺类抗生素表现出高度耐药性。OXA-48 的变体包括 OXA-181、OXA-162、OXA-244、OXA-232 等。有报道发现[30], 与其他类型变体相比, OXA-232 具有较弱的碳青霉烯酶活性, 但合并外膜蛋白突变时, 能引起高水平的碳青霉烯类药物耐药性, 并能通过 ST15 克隆扩散。

3.2. 高产 AmpC 酶

AmpC 酶为头孢菌素酶, 主要包括 DHA、ACC、MOX、CMY、ACT 等, 国外多以 CMY-2 型报道, 国内以 DHA-1 型和 ACT-1 型多见。AmpC 酶可分为染色体介导型和质粒介导型, 染色体介导的 AmpC 酶主要水解第三代头孢菌素。与染色体介导的 AmpC 酶不同, 质粒介导的 AmpC 酶可以水解第一、二、三代头孢菌素, 头霉素类, 氨基糖苷类, 并且可以高水平表达[31]。通过接合、转化、转导、转座子等方式, 将 AmpC 基因导入肺炎克雷伯菌内, 使其产生 AmpC 酶, 能有效水解头孢菌素类及单酰胺类抗生素, 并在不同菌株间水平传递耐药基因。大多数 AmpC 酶不受经典抑制剂如克拉维酸、舒巴坦、阿唑巴坦的抑制, 然而, 他们对新的抑制剂如阿维巴坦、利巴坦表现出敏感[32] [33]。Shi 等[34]发现携带 DHA-1 基因合并 OmpK36 突变的肺炎克雷伯菌表现出对碳青霉烯类抗生素高水平耐药性。

3.3. ESBLs

ESBLs 是由质粒介导的超广谱 β -内酰胺酶, 包括 TEM、SHV、CTX-M、GES、PER、VEB 等, 能水解青霉素类、第一到第四代头孢菌素类及单环 β -内酰胺类抗生素。Le 等[35]在对 KP 感染的临床特征分析中发现产 ESBLs 的菌株相较于社区更普遍存在于院内。近年来, CTX-M 已超过 TEM 型和 SHV 型成为最主要类型, 在全球范围内流行。Cao 等[36]研究报告了一例同时携带 mcr-1、bla_{NDM-5}、bla_{CTX-M-55} 基因的肺炎克雷伯菌, 其拥有水平转移的能力, 能在肠杆菌科菌株中传播, 并且对包括多粘菌素在内的多种药物产生耐药。

3.4. OMP 缺失或表达下调

革兰氏阴性菌细胞壁的最外层是一层外膜蛋白, 外膜的通透性决定了抗生素的摄取率, 从而决定了抗菌治疗的疗效。亲水性药物如 β -内酰胺类抗生素依赖于通过形成孔隙的外膜蛋白的扩散以进入细菌体内, 当特异的孔膜蛋白缺失或表达下调时, 可使相应的抗生素无法进入菌体内, 从而产生耐药。肺炎克雷伯菌外膜的孔蛋白包括 OmpK35、OmpK36、OmpK37、OmpK38、PhoE、OmpK26。其中, 起最主要的是 OmpK35、OmpK36。Ejaz [37] 在分析 79 株 CRKP 菌株时发现: 产 ESBL 菌株占 36.7% (29 株), 而 OmpK35 缺失的菌株在这 29 株中占 44.8% (13 株), OmpK36 缺失的菌株占 27.5% (8 株), 产 ESBL 的菌株同时合并孔膜蛋白的缺失除替加环素及粘菌素外, 对其他抗生素均表现出高度耐药。

3.5. 主动外排泵系统

外排泵是将抗生素从细胞内部排出体外的细菌转运蛋白, 编码这些转运蛋白的基因常在耐药细菌中发现, 并且通常是操纵子的一部分, 其表达在转录水平上受到调节, 调节蛋白中的突变或启动子的突变导致这些外排泵过度表达, 将进入细菌体内的抗菌药物主动排出体外, 能有效降低细菌内的抗生素浓度, 从而产生耐药[38]。肺炎克雷伯菌最主要的外排泵是 AcrAB-TolC, 可由 ramA、soxS 等基因激活。国内一项研究发现[39] Tamra 和 soxR 基因的突变可导致 ramA 和 soxS 转录调节因子的上调, 从而诱导 AcrAB-TolC 外排泵基因的过表达, 导致替加环素耐药性。

3.6. PBPs 的缺失或亲和力下降

PBPs 即青霉素结合蛋白, 是一类位于细菌细胞膜上的脂蛋白, 具有很高的转肽酶活性, 在细菌细胞壁重要组成结构肽聚糖的生物合成过程中必不可少。同时, PBPs 是 β -内酰胺类抗生素的高亲和力靶位点, β -内酰胺类抗生素与 PBPs 与共价结合后, 能抑制 PBPs 酶的活性, 阻碍细菌细胞壁的合成, 从而起到杀菌作用。不同种属细菌所含 PBPs 的种类和数量各不相同, 但在结构和功能有一定相似性。Sutaria 等[40] 研究发现两种 β -内酰胺抗生素联用及 β -内酰胺抗生素与 β -内酰胺酶抑制剂组合使用可使 PBPs 表达增加, 实现协同杀菌作用。

4. 小结与展望

CRKP 在临床中可引发严重感染, 其多重耐药性及高死亡率已成为全球范围内紧迫的公共卫生问题之一。CRKP 的耐药机制复杂, 通过产生不同的耐药基因, 并借由遗传移动元件传递, 从而引起扩散和流行。因此, 遏制 CRKP 的进一步流行传播刻不容缓。展望未来, 在主动对 CRKP 菌株耐药监测的基础上, 积极开展耐药分子基因检测, 掌握本地区 CRKP 菌株的耐药特点和传播趋势, 并规范抗生素的应用, 以减少 CRKP 的爆发和流行。

参考文献

- [1] Wang, G., Zhao, G., Chao, X., et al. (2020) The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **17**, 6278-6295. <https://doi.org/10.3390/ijerph17176278>
- [2] Fu, B., Yin, D., Sun, C., et al. (2022) Clonal and Horizontal Transmission of blaNDM among *Klebsiella pneumoniae* in Children's Intensive Care Units. *Microbiology Spectrum*, **10**, e0157421.
- [3] Vergadi, E., Bitsori, M., Maraki, S., et al. (2017) Community-Onset Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Urinary Tract Infections in Infancy Following NICU Hospitalisation. *Journal of Pediatric Urology*, **13**, 495e491-495e496. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2017.02.008>
- [4] Shao, C., Wang, W., Liu, S., et al. (2021) Molecular Epidemiology and Drug Resistant Mechanism of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in Elderly Patients with Lower Respiratory Tract Infection. *Frontiers in Public*

- Health*, **9**, 669173-669183. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.669173>
- [5] Fritzenwanker, M., Imirzalioglu, C., Herold, S., et al. (2018) Treatment Options for Carbapenem-Resistant Gram-Negative Infections. *Deutsches Ärzteblatt International*, **115**, 345-352. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0345>
- [6] Zhen, X., Stalsby Lundborg, C., Sun, X., et al. (2020) Clinical and Economic Burden of Carbapenem-Resistant Infection or Colonization Caused by *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*: A Multi-center Study in China. *Antibiotics (Basel)*, **9**, 514-527. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9080514>
- [7] Zhu, Y., Xiao, T., Wang, Y., et al. (2021) Socioeconomic Burden of Bloodstream Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Infection and Drug Resistance*, **14**, 5385-5393. <https://doi.org/10.2147/IDR.S341664>
- [8] MacKenzie, F.M., Forbes, K.J., Dorai-John, T., et al. (1997) Emergence of a Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *The Lancet*, **350**, 783. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)62567-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)62567-6)
- [9] Yigit, H., Queenan, A.M., Anderson, G.J., et al. (2001) Novel Carbapenem-Hydrolyzing Beta-Lactamase, KPC-1, from a Carbapenem-Resistant Strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **45**, 1151-1161. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.4.1151-1161.2001>
- [10] Yong, D., Toleman, M.A., Giske, C.G., et al. (2009) Characterization of a New Metallo-Beta-Lactamase Gene, bla(NDM-1), and a Novel Erythromycin Esterase Gene Carried on a Unique Genetic Structure in *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 14 from India. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **53**, 5046-5054. <https://doi.org/10.1128/AAC.00774-09>
- [11] 王珊珊, 赵建平. 2014-2018年耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌分离及耐药率分析[J]. 中国抗生素杂志, 2020, 45(10): 1058-1062.
- [12] 周馨, 马筱玲, 戴媛媛, 等. 2014-2017年某院肺炎克雷伯菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(21): 3210-3215.
- [13] 杨程茹, 王英, 李莹, 等. 重症监护病房耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌分子流行病学研究[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(3): 209-216.
- [14] 南超, 黄一凤, 马娜, 等. ICU患者耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的耐药及传播机制的分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2022, 17(5): 578-581.
- [15] 郑军涛, 胡会. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的基因组分型及耐药性评估[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2022, 28(4): 528-531.
- [16] 王群, 王亦晨, 张祎博, 等. 2016-2020年某三级综合医院耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌检出趋势[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(6): 835-839.
- [17] Zhang, H., Wang, J., Zhou, W., et al. (2021) Risk Factors and Prognosis of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections in Respiratory Intensive Care Unit: A Retrospective Study. *Infection and Drug Resistance*, **14**, 3297-3305. <https://doi.org/10.2147/IDR.S317233>
- [18] Liu, L., Feng, Y., Wei, L., et al. (2021) KPC-2-Producing Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* of the Uncommon ST29 Type Carrying OXA-926, a Novel Narrow-Spectrum OXA beta-Lactamase. *Frontiers in Microbiology*, **12**, Article ID: 701513. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.701513>
- [19] Chang, A.H., Sharma, L., Dela Cruz, C.S., et al. (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>
- [20] 贺宇, 姚卫, 卿克勤, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的分布特征及耐药性分析[J]. 基因组学与应用生物学, 2021, 40(Z3): 3296-3301.
- [21] 胡小品, 袁国航, 吴瑶瑶, 等. 中国西南地区3所综合性医院耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌流行病学特征及耐药性[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(2): 121-127.
- [22] 黄静敏, 柯碧霞, 何冬梅, 等. 广东地区耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药性及分子流行病学特征[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(6): 813-818.
- [23] Toledano-Tableros, J.E., Gayosso-Vazquez, C., Jarillo-Quijada, M.D., et al. (2021) Dissemination of bla NDM-1 Gene among Several *Klebsiella pneumoniae* Sequence Types in Mexico Associated with Horizontal Transfer Mediated by IncF-Like Plasmids. *Frontiers in Microbiology*, **12**, 611274-611283. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.611274>
- [24] Li, T., Wang, Q., Chen, F., et al. (2013) Biochemical Characteristics of New Delhi Metallo-Beta-Lactamase-1 Show Unexpected Difference to Other MBLs. *PLOS ONE*, **8**, e61914-61919. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061914>
- [25] Shein, A.M.S., Wannigama, D.L., Higgins, P.G., et al. (2021) Novel colistin-EDTA Combination for Successful Eradication of Colistin-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Catheter-Related Biofilm Infections. *Scientific Reports*, **11**, 21676-21689. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01052-5>

- [26] Poirel, L., Heritier, C., Tolun, V., *et al.* (2004) Emergence of Oxacillinase-Mediated Resistance to Imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **48**, 15-22. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.1.15-22.2004>
- [27] Lee, C.R., Lee, J.H., Park, K.S., *et al.* (2016) Global Dissemination of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Genetic Context, Treatment Options, and Detection Methods. *Frontiers in Microbiology*, **7**, 895-925. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00895>
- [28] Duman, Y., Ersoy, Y., Gursoy, N.C., *et al.* (2020) A Silent Outbreak Due to *Klebsiella pneumoniae* That Co-Produced NDM-1 and OXA-48 Carbapenemases, and Infection Control Measures. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, **23**, 46-50.
- [29] Del Rio, A., Muresu, N., Sotgiu, G., *et al.* (2022) High-Risk Clone of *Klebsiella pneumoniae* Co-Harboring Class A and D Carbapenemases in Italy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **19**, 2623-2634. <https://doi.org/10.3390/ijerph19052623>
- [30] Han, X., Chen, Y., Zhou, J., *et al.* (2022) Epidemiological Characteristics of OXA-232-Producing Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated during Nosocomial Clonal Spread Associated with Environmental Colonization. *Microbiology Spectrum*, **2022**, e0257221. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02572-21>
- [31] Nishimura, F., Morinaga, Y., Akamatsu, N., *et al.* (2018) Plasmid-Mediated AmpC beta-Lactamase and Underestimation of Extended-Spectrum beta-Lactamase in Cefepime-Susceptible Elevated-Ceftazidime-MIC Enterobacteriaceae Isolates. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, **71**, 281-285. <https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2017.469>
- [32] Cruz-Lopez, F., Martinez-Melendez, A., Morfin-Otero, R., *et al.* (2022) Efficacy and *in Vitro* Activity of Novel Antibiotics for Infections with Carbapenem-Resistant Gram-Negative Pathogens. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article ID: 884365. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.884365>
- [33] Bassetti, M., Giacobbe, D.R., Castaldo, N., *et al.* (2021) Role of New Antibiotics in Extended-Spectrum Beta-Lactamase-, AmpC-Infections. *Current Opinion in Infectious Diseases*, **34**, 748-755. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000789>
- [34] Shi, W., Li, K., Ji, Y., *et al.* (2013) Carbapenem and Cefoxitin Resistance of *Klebsiella pneumoniae* Strains Associated with Porin OmpK36 Loss and DHA-1 Beta-Lactamase Production. *Brazilian Journal of Microbiology*, **44**, 435-442. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822013000200015>
- [35] Le, T., Wang, L., Zeng, C., *et al.* (2021) Clinical and Microbiological Characteristics of Nosocomial, Healthcare-Associated, and Community-Acquired *Klebsiella pneumoniae* Infections in Guangzhou, China. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, **10**, 41-52. <https://doi.org/10.1186/s13756-021-00910-1>
- [36] Cao, X., Zhong, Q., Guo, Y., *et al.* (2021) Emergence of the Coexistence of mcr-1, bla NDM-5, and bla CTX-M-55 in *Klebsiella pneumoniae* ST485 Clinical Isolates in China. *Infection and Drug Resistance*, **14**, 3449-3458. <https://doi.org/10.2147/IDR.S311808>
- [37] Ejaz, H. (2022) Analysis of Diverse beta-lactamases Presenting High-Level Resistance in Association with OmpK35 and OmpK36 Porins in ESBL-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Saudi Journal of Biological Sciences*, **29**, 3440-3447. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.02.036>
- [38] Sharma, A., Gupta, V.K., and Pathania, R. (2019) Efflux Pump Inhibitors for Bacterial Pathogens: From Bench to Bedside. *Indian Journal of Medical Research*, **149**, 129-145. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_2079_17
- [39] Zhang, Q., Lin, L., Pan, Y., *et al.* (2021) Characterization of Tigecycline-Heteroresistant *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates from a Chinese Tertiary Care Teaching Hospital. *Frontiers in Microbiology*, **12**, 671153-671165. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.671153>
- [40] Sutaria, D.S., Moya, B., Green, K.B., *et al.* (2018) First Penicillin-Binding Protein Occupancy Patterns of Beta-Lactams and beta-Lactamase Inhibitors in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **62**, e00282-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.00282-18>