

以年龄作为分组，老年组与非老年组患者实验室指标在血清白蛋白这一项出现了差异，这表明 COVID-19 对老年患者的营养状态影响更明显，提示需要在治疗时注意加强热量等营养支持，加强护理及饮食宣教。而在血常规、肝功能、电解质及感染指标上，没有表现统计学差异性，这可能是由于观察对象均为预后良好的轻型及普通型患者相关，也可能由于样本量受限，未来可加大样本量、增加患者种类，进行更深入研究。

[参考文献]

[1] LIANG W, FENG Z, RAO S, et al. Diarrhea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus [J]. Gut, 2020, 69 (6) : 1141-1143.

[2] 黄春明, 詹远京, 郭家伟, 等. 103 例伴消化道症状新型冠状病毒肺炎患者的临床特征 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2020, 29 (4) : 429-433.

[3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅, 中华人民共和国国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版) [J]. 中国医药, 2022, 17 (4) : 481-487.

[4] GUAN W J, NI Z Y, HU Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China [J]. The New England

Journal of Medicine, 2020, 382 (18) : 1708-1720.

[5] 张蕾, 梅清, 李磊, 等. 80 例新型冠状病毒肺炎患者的消化道症状分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (4) : 412-416.

[6] 杨宇, 练玉颖, 赵钢. 全球领导人营养不良倡议标准, 患者全面主观营养评估及血清白蛋白在肿瘤患者营养不良诊断中的一致性研究 [J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26 (2) : 82-87.

[7] 刘壮, 段美丽. 低白蛋白血症对脓毒症患者急性呼吸窘迫综合征发生和预后的预测作用 [J]. 实用医学杂志, 2014, 30 (20) : 3293-3295.

[8] 年士艳, 冯磊. 血清肌酐随性别及年龄变化趋势分析 [J]. 医学检验与临床, 2012, 23 (2) : 89-90.

[9] 马宇航, 周小建, 章志健, 等. 普通型新型冠状病毒肺炎 165 例患者的临床和代谢特征 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37 (1) : 23-27.

[10] 李俊芬, 范新丽, 赵妍, 等. 血钙对老年肺炎患者的严重程度及预后的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2011, 11 (23) : 4475-4477.

[11] 李鹏飞, 黄静静, 袁靖, 等. 血清钙离子浓度对脓毒症患者预后的预测价值 [J]. 现代实用医学, 2013, 25 (12) : 1337-1338.

[文章编号] 1007-0893(2023)21-0004-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.21.002

碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌的毒力因子、荚膜血清型与生物膜形成的关系

林佛君^{1,2} 陈重^{1,2} 李多云^{1,2} 邓向斌^{1,2} 王红燕^{1,2} 邓名贵^{1,2} 白冰^{1,2} 刘晓军^{1,2*}

(1. 华中科技大学协和深圳医院, 广东 深圳 518052; 2. 深圳市内源性感染诊治研究重点实验室, 广东 深圳 518052)

[摘要] 目的: 分析临床分离的碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌毒力因子、荚膜血清型及其与生物膜形成的关系。方法: 收集 2011-2016 年华中科技大学协和深圳医院肺炎克雷伯菌临床菌株, 利用微量肉汤稀释法测定其对美罗培南和亚胺培南最低抑菌浓度 (MIC) 筛选耐碳青霉烯临床菌株, 采用聚合酶链反应 (PCR) 技术扩增毒力基因 (*rmpA*、*rmpA2*、*wabG*、*uge*、*fimH*、*mrkD*、*ycf*、*wcaG*、*entB*、*iron*、*hly*、*cnf*、*aerobactin*)、荚膜血清型 (*K1*、*K2*、*K5*、*K20*、*K54*、*K57*) 以及采用结晶紫染色法检测肺炎克雷伯菌生物膜形成能力。结果: 共筛选出 41 株耐碳青霉烯临床菌株, 结晶紫染色后肺炎克雷伯菌的平均 OD₅₅₀ 值为 1.07 ± 0.37; 肺炎克雷伯菌荚膜血清型别与生物膜形成无相关性, 毒力因子单因素分析及多元线性回归分析结果显示, *wabG*、*iron* 毒力因子与肺炎克雷伯菌生物膜形成相关。结论: 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌携带 *wabG*、*iron* 毒力因子更易形成生物膜。

[关键词] 肺炎克雷伯菌; 碳青霉烯类耐药; 生物膜; 毒力基因

[中图分类号] R 378.1 [文献标识码] A

[收稿日期] 2023 - 09 - 20

[基金项目] 深圳市南山区科技计划项目 (NS2021144, NS2020080)

[作者简介] 林佛君, 男, 主治医师, 主要研究方向是细菌耐药。

[*通信作者] 刘晓军 (E-mail: liuchenhaiyu@163.com)

Relationship between Virulence Gene, Capsule Serotype and Biofilm Formation of Carbapenem-resistant *Klebsiella Pneumoniae* Strains

LIN Fojun^{1,2}, CHEN Zhong^{1,2}, LI Duoyun^{1,2}, DENG Xiangbin^{1,2}, WANG Hongyan^{1,2}, DENG Minggu^{1,2}, BAI Bing^{1,2}, LIU Xiaojun^{1,2*}

(1. Huazhong University of Science and Technology Union Shenzhen Hospital, Guangdong Shenzhen 518052; 2. Department of Infectious Diseases and the Key Lab of Endogenous Infection, Guangdong Shenzhen 518052)

[Abstract] **Objective** To analyze the relationship between carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* virulence factor, capsule serotype and biofilm formation. **Methods** Clinical strains of *Klebsiella pneumoniae* in Huazhong University of Science and Technology Union Hospital from 2011 to 2016 were collected. The minimum inhibitory concentration (MIC) against meropenem and imipenem was determined by microbroth dilution method to select carbapenem-resistant clinical strains. The polymerase chain reaction (PCR) technology was used to amplify virulence genes (*rmpA*, *rmpA2*, *wabG*, *uge*, *fimH*, *mrkD*, *ycf*, *wcaG*, *entB*, *iron*, *hly*, *cnf*, *aerobactin*) and pod serotypes (*K1*, *K2*, *K5*, *K20*, *K54*, *K57*). The biofilm forming ability of *Klebsiella pneumoniae* was detected by crystal violet staining. **Results** A total of 41 carbapenem-resistant strains were screened. The average OD₅₅₀ value of *Klebsiella pneumoniae* after crystal violet staining was 1.07 ± 0.37. There was no statistical significance between *Klebsiella pneumoniae* capsule serotype and biofilm formation. The results of single factor analysis and multiple linear regression analysis of virulence factors showed that *wabG* and *iron* virulence factors were related to the formation of *Klebsiella pneumoniae* biofilm. **Conclusion** Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* was more likely to form biofilms with *wabG* and *iron* virulence factors.

[Keywords] *Klebsiella pneumoniae*; Carbapenem resistance; Biofilm; Virulence genes

肺炎克雷伯菌为革兰阴性杆菌，属于肠杆菌，多定植在人体上呼吸道以及肠道，当机体免疫力下降时易导致呼吸道、泌尿道以及血流感染，肺炎克雷伯菌是临床分离及医院感染的重要致病菌^[1-2]。近年来，随着临床上抗菌药物的频繁使用，碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌（carbapenem-resistant enterobacteriaceae, CRE）感染检出率越来越高，因其可利用的治疗手段和药物相对较少，已成为全球公共卫生问题，其中肺炎克雷伯菌为 CRE 的主要菌种。我国 CHINET 细菌耐药检测网显示，肺炎克雷伯菌中碳青霉烯类耐药率由 2005 年的 3.0% 上升至 2022 年的 24.2%^[3]。

肺炎克雷伯菌易在使用留置医疗器械上形成生物膜，有文献报道，肺炎克雷伯菌形成生物膜与增强对抗菌药物的耐药性有关，因此生物膜是细菌产生耐药性的一个重要因素^[4]。相对于浮游肺炎克雷伯菌感染，具有形成生物膜能力的肺炎克雷伯菌菌株感染因菌膜中的细菌形态和生理作用均与游离菌不同使其更难以治疗^[5]。DOAGO-NAVARRO 等人发现^[6]，在 40 个检测的碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌血症菌株中，近一半能够形成明显的生物膜，其中 13 个表现出高水平的生物膜形成。成熟细菌生物膜对抗菌药物的耐药性是浮游细菌的 10~1000 倍，生物膜中的细菌可以抵抗吞噬作用，消灭它们非常具有挑战性。肺炎克雷伯菌常通过以下毒力因子如：铁摄取系统相关因子、黏附因子、毒素相关因子等增强细菌黏附、定植及侵袭能力或分泌细胞毒素、干扰宿主免疫机制等作用致使疾病的发生并持续存在^[7]。

本研究从 41 例碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌毒力因子以及生物膜形成能力进行研究，探讨碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌毒力因子以及生物膜形成能力之间的关系。

1 材料和方法

1.1 菌株分离、菌种鉴定及药敏检测

收集 2011–2016 年华南科技大学协和深圳医院临床各科室送检的标本，分离得到临床肺炎克雷伯菌 300 例菌株用于本试验。菌株鉴定均参照第 3 版《全国临床检验操作规程》^[8]，利用血平板进行活化培养。采用美国 BD Phoenix™ 100 自动细菌鉴定 / 药敏系统进行菌株鉴定以及临床药敏试验；对于临床亚胺培南或美罗培南最小抑菌浓度（minimal inhibitory concentration, MIC）≥ 4 μg · mL⁻¹ 的菌株采用微量肉汤稀释法再次确认，以粪肠球菌 ATCC29212 作为质控菌株，按照相关标准^[9]规定的折点判定抗菌药物的敏感性。耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌判定标准：再次确认的亚胺培南或美罗培南 MIC ≥ 4 μg · mL⁻¹ 的菌株确定为耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌。

1.2 拉丝试验

在活化培养肺炎克雷伯菌的血平板中，使用接种环向上挑起血平板上生长的单克隆菌落，若黏液丝不能被挑起或挑起的黏液丝 < 5 mm 为拉丝试验阴性；若挑起的黏液丝 > 5 mm 为拉丝试验阳性。

1.3 毒力基因以及荚膜血清型的分子检测

根据相关文献^[10-11]采用聚合酶链式反应（polymerase

chain reaction, PCR) 方法对所有临床菌株进行毒力基因 (*rmpA*、*rmpA2*、*wabG*、*uge*、*fimH*、*mrkD*、*ycf*、*wcaG*、*entB*、*iron*、*hly*、*cnf*、*aerobactin*) 以及荚膜血清型 (*K1*、*K2*、*K5*、*K20*、*K54*、*K57*) 的扩增, 引物委托北京六合华大基因公司合成, PCR 反应: 每个反应体系 50 μL, 如下: Dream Taq Green PCR Master Mix (2×) 25 μL, Forward primer 1 μL, Reverse primer 1 μL, Template DNA 2 μL, 加 ddd H₂O 补齐至 50 μL。PCR 反应条件: 95 °C 预变性 3 min, 95 °C 变性 30 s, 49 ~ 58 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 1 min, 共 30 个循环, 72 °C 10 min。PCR 反应产物均用 1% 的琼脂糖凝胶电泳分离纯化。毒力基因及等耐药基因根据有无阳性扩增产物及目的基因片段长度进行判读。

1.4 肺炎克雷伯杆菌生物膜结晶紫染色法检测

菌株在 LB (Luria-Bertani) 培养基中 37 °C, 220 r·min⁻¹ 摇菌过夜培养 10 ~ 12 h; 用 LB 培养基将菌液 1:100 稀释, 每孔 100 μL 加入 96 孔板 (Costar 3599), 每株菌设 3 个复孔, 37 °C 静置培养 6 h; 加入 0.5% 结晶紫染液, 25 μL·孔⁻¹, 室温下染色 20 min。弃去上清, 磷酸盐缓冲液 (phosphate buffered saline, PBS) 缓冲液洗脱 3 次, 200 μL·孔⁻¹·次⁻¹, 室温下干燥后加入 95% 乙醇 (100 μL·孔⁻¹) 溶解 10 min, 如孔底有溶解不均匀的可用枪头小心吹打混匀。通过在酶标仪 550 nm 波长处上测定光密度值 (optical density, OD), 来反映生物膜形成的强弱程度, 即 OD₅₅₀^[12-13]。

1.5 统计学分析

采用 Excel 进行数据整理, 统计分析采用 SPSS 22.0 对收集的资料进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用两独立样本 *T* 检验以及多元线性回归进行分析, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌生物膜形成能力

采用微量肉汤稀释法共检出 41 株临床耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌, 通过结晶紫染色法检测生物膜形成能力, 结晶紫染色后分离株的 OD₅₅₀ 微孔板读数为 0.43 ~ 1.92, 平均 OD₅₅₀ 值为 1.07 ± 0.37。其中检测出拉丝实验阳性 4 株, OD₅₅₀ 平均值为 1.12 ± 0.19, 拉丝试验阴性 OD₅₅₀ 平均值为 1.06 ± 0.38, 两组比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。

2.2 碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌荚膜血清型与生物膜形成的单因素分析

41 株临床耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌荚膜血清型以 *K1* (6/41)、*K2* (4/41) 为主, 检测出 *K54*、*K57* 荚膜血清型各 1 株, 未检测出 *K5*、*K20* 荚膜血清型, 各荚膜血清

型与生物膜形成无相关性, 见表 1。

表 1 碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌荚膜血清型与生物膜形成的单因素分析

荚膜血清型	菌株数 ⁺	OD ₅₅₀ 值 ⁺	菌株数 ⁻	OD ₅₅₀ 值 ⁻	<i>t</i>	<i>P</i>
<i>K1</i>	6	0.88 ± 0.26	35	1.10 ± 0.37	1.398	0.173
<i>K2</i>	4	1.22 ± 0.26	37	1.05 ± 0.38	-0.903	0.372

注: + 为阳性, - 为阴性, *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2.3 碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌毒力因子与生物膜形成的单因素分析

单因素分析毒力因子 *wabG*、*mrkD*、*iron* 与生物膜形成相关 (*P* < 0.05), 而毒力因子 *rmpA*、*uge*、*entB*、*ycf*、*hly*、*cnf*、*aerobactin* 与生物膜形成无关 (*P* > 0.05), 见表 2。

表 2 碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌株毒力因子与生物膜形成的单因素分析

毒力因子	菌株数 ⁺	OD ₅₅₀ 值 ⁺	菌株数 ⁻	OD ₅₅₀ 值 ⁻	<i>t</i>	<i>P</i>
<i>rmpA</i>	8	1.15 ± 0.15	33	1.05 ± 0.40	-0.720	0.241
<i>rmpA2</i>	1	-	40	-	-	-
<i>wabG</i>	14	1.32 ± 0.29	27	0.93 ± 0.34	-3.651	0.001
<i>uge</i>	34	1.12 ± 0.35	7	0.86 ± 0.39	-1.739	0.090
<i>fimH</i>	24	1.16 ± 0.38	17	0.95 ± 0.32	-1.896	0.065
<i>mrkD</i>	16	1.27 ± 0.33	25	0.94 ± 0.34	-3.100	0.004
<i>ycf</i>	34	1.04 ± 0.34	7	1.21 ± 0.50	1.138	0.262
<i>wcaG</i>	0	-	41	-	-	-
<i>entB</i>	32	1.10 ± 0.36	9	1.10 ± 0.41	0.305	0.762
<i>iron</i>	12	1.30 ± 0.29	29	0.97 ± 0.36	-2.798	0.008
<i>hly</i>	8	0.92 ± 0.30	33	1.10 ± 0.38	1.280	0.208
<i>cnf</i>	3	1.33 ± 0.25	38	1.05 ± 0.37	-1.295	0.203
<i>aerobactin</i>	13	1.14 ± 0.34	28	1.04 ± 0.38	-0.773	0.444

注: + 为阳性, - 为阴性, *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2.4 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌生物膜形成与毒力因子的多元线性回归分析

对单因素分析显示毒力因子 *wabG*、*mrkD*、*iron* 与生物膜形成的相关影响因素, 将其进行多元线性回归分析, 发现携带毒力因子 *wabG*、*iron* 为耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌生物膜形成的独立影响因素, 见表 3。

表 3 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌生物膜形成与毒力因子的多元线性回归分析

影响因素	<i>t</i>	回归系数	标准误	标准化回归系数	<i>P</i>
<i>wabG</i>	2.213	0.811	0.316	1.058	0.03
<i>iron</i>	3.301	0.482	0.177	0.499	0.02

3 讨论

2022 年中国细菌耐药监测网数据显示, 肺炎克雷伯菌是排位第二的肠杆菌科细菌 (35.8%), 且呈逐年上升的趋势, 造成严重的疾病负担^[3]。有文献报道, 肺炎克雷伯菌感染病死率高, 其主要原因在于产超广谱 β-内酰

胺酶肺炎克雷伯菌和产碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的存在。CRE 几乎对所有 β -内酰胺抗菌药物耐药,可能同时携带其他耐药机制,对氨基糖苷类、氟喹诺酮类也可耐药,对多黏菌素和替加环素具有较高的体外敏感性^[14],临床上治疗相当棘手。而本研究耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌的生物膜 OD₅₅₀ 平均值为 1.07 ± 0.37 ,生物膜的形成可形成屏障,减少抗菌药物的渗透作用、同时妨碍免疫系统对细菌的识别,导致临床治疗的失败。

细菌生物膜指细菌嵌入自身分泌的胞外聚合物 (extracellular polymeric substances, EPS) 内形成的含有多细胞的三维结构群体,其包括多糖、蛋白质、核酸和脂类物质等,是构成细菌生长的直接环境^[5]。肺炎克雷伯菌比较容易形成生物膜,因此需要考虑更有效的生物膜控制及清除策略。肺炎克雷菌具有较强的致病力,其中荚膜多糖、脂多糖、黏附素、铁载体为目前研究较清楚的致病机制,也与肺炎克雷伯菌的毒力基因相关。目前国内外少有研究揭示肺炎克雷伯菌生物膜形成与毒力因子、荚膜血清型之间的关系,有文献报道^[15],毒力因子 *wcaG* 于血流感染肺炎克雷伯菌生物膜形成相关,其机制可能为 *wcaG* 通过改变肺炎克雷伯菌的黏膜多糖从而影响生物膜的形成。本研究从毒力因子、荚膜血清型等分子特征研究其对肺炎克雷伯菌生物膜形成的影响,发现肺炎克雷伯菌高黏性表型、荚膜血清型别与生物膜形成无关,单因素以及进一步的多元线性回归分析结果提示携带毒力基因 *wabG*、*iron* 的碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌菌株更易形成生物膜。*wabG* 为荚膜相关基因、*iron* 为铁摄取系统相关毒力基因,铁载体可为肺炎克雷伯菌增加其与宿主的铁摄入能力,铁离子为细菌代谢所必须的辅助因子^[16],推测 *wabG*、*iron* 主要通过影响荚膜以及细菌自身密度影响生物膜的形成。

综上所述,碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌菌株生物膜的存在因其组成结构和耐药机制的复杂性,临床上用传统的抗菌药物治疗很难将其彻底清除及杀灭,这使得临床感染治疗面临更大的挑战。本研究从肺炎克雷伯毒力因子层面揭开其与生物膜形成的关系,有望能为形成生物膜碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌菌株的菌膜治疗提供帮助。临床上对于携带 *wabG*、*iron* 毒力因子的碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌菌株应注意预防生物膜的形成,同时应加强对形成生物膜的多耐菌株以及抗菌药物使用的监控,以减少此类耐药菌株的播散。

[参考文献]

[1] PODSCHUM R, ULLMANN U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors [J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 1998, 11 (4): 589-603.

[2] EFFAH C Y, SUN T, LIU S, et al. *Klebsiella pneumoniae*: an increasing threat to public health [J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2020, 19 (1): 1.

[3] CHINET 数据云. 细菌分类年份统计 [R/OL]. [2023-06-30]. <http://chinets.com/Data/GermYear>.

[4] 陆颖, 朱志军, 朱梅. 肺炎克雷伯菌的耐药性及其与生物膜形成的关系 [J]. *医学信息*, 2021, 34 (13): 65-69.

[5] CHEN X N, SHEN Y N, LI P Y, et al. Bacterial biofilms: Characteristics and combat strategies [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2018, 63 (7): 569-586.

[6] DOAGO-NAVARRO E, CHEN L, PASSET V, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* exhibit variability in capsular polysaccharide and capsule associated virulence traits [J]. *Journal of Infectious Diseases*, 2014, 210 (5): 803-813.

[7] CAMPOS J C M, ANTUNES L C, FERREIRA R B. Global priority pathogens: Virulence, antimicrobial resistance and prospective treatment options [J]. *Future Microbiology*, 2020, 15 (2): 649-677.

[8] 中华人民共和国卫生部医政司. 全国临床检验操作规程 [M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006.

[9] Clinical and Laboratory Standards Institute. M100S. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-Sixth Edition [S]. Wayne, PA: CLSI, 2016.

[10] DENIZ E, CANDAN, NILUFER, et al. *Klebsiella pneumoniae*: characteristics of carbapenem resistance and virulence factors [J]. *Acta biochimica Polonica*, 2015, 62 (4): 867-874.

[11] ZHANG Y, ZHAO C, WANG Q, et al. High Prevalence of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Infection in China: Geographic Distribution, Clinical Characteristics, and Antimicrobial Resistance [J]. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 2016, 60 (10): 6115-6120.

[12] WU M C, CHEN Y C, LIN T L, et al. Cellobiose-Specific Phosphotransferase System of *Klebsiella pneumoniae* and Its Importance in Biofilm Formation and Virulence [J]. *Infection & Immunity*, 2012, 80 (7): 2464-2472.

[13] MENG-CHUAN W, TZU-LUNG L, PEI-FANG H, et al. Isolation of Genes Involved in Biofilm Formation of a *Klebsiella pneumoniae* Strain Causing Pyogenic Liver Abscess [J]. *Plos One*, 2011, 6 (8): e23500.

[14] 缪敏慧, 杜鸿. 碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌的流行病学及其快速检测与防控治疗 [J]. *临床检验杂志*, 2018, 36 (9): 641-644.

[15] ZHENG JX, LIN ZW, CHEN C, et al. Biofilm Formation in *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia Strains Was Found to be Associated with CC23 and the Presence of *wcaG* [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8: 21.

[16] 陈聪, 史伟峰. 肺炎克雷伯菌毒力因子相关研究 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2019, 6 (82): 190-191.