

肺炎克雷伯菌血流感染研究进展

查翔远, 蔡文婕, 宋有良

(铜陵市人民医院感染科, 安徽 铜陵 244009)

摘要:肺炎克雷伯菌是一种常见的机会致病菌,也是医院感染的重要病原菌之一。近年来,由多重耐药肺炎克雷伯菌所致血流感染有逐步增多的趋势,给临床治疗带来巨大挑战。该文就肺炎克雷伯菌的耐药机制及肺炎克雷伯菌血流感染的研究进展作一综述。

关键词:肺炎克雷伯菌;血流感染;抗菌药物;多重耐药菌

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.12.006

Research progress in *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections

ZHA Xiangyuan, CAI Wenjie, SONG Youliang

(Department of Infectious Diseases, Tongling People's Hospital, Tongling, Anhui 244009, China)

Abstract: *Klebsiella pneumoniae* is a common opportunistic pathogen and an important nosocomial pathogen. In recent years, multi-drug resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections, which bring about great challenges to clinical care, are increasing. This article will review the progresses in the researches on the drug resistant mechanisms of *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections.

Key words: *Klebsiella pneumoniae*; Bloodstream infection; Antimicrobial agent; Multi-drug resistant bacterium

血流感染 (bloodstream infection, BSI) 是细菌、真菌等病原微生物侵入血流生长繁殖并产生大量毒素和代谢产物引起的严重全身性感染综合征,可导致感染性休克、急性呼吸窘迫综合征、弥散性血管内凝血甚至多器官功能障碍综合征等一系列并发症,是感染性疾病最严重的表现形式之一。近年来,由肺炎克雷伯菌引起的血流感染越来越多,同时肺炎克雷伯菌的耐药性也不断增高,由多重耐药肺炎克雷伯菌所致血流感染有逐步增多的趋势,给临床治疗带来巨大挑战。

1 病原学

肺炎克雷伯菌 (*Klebsiella pneumoniae*) 是克雷伯菌属 7 个种中的一个种,可分为 3 个遗传谱系,革兰阴性兼性厌氧,广泛存在于自然环境及人的呼吸道和胃肠道中,常可导致肺炎、血流感染、泌尿系感染及腹腔内感染等,是临床常见的条件致病菌和医院感染重要的致病菌之一^[1]。其毒力因子包括荚膜多糖、菌毛、外膜脂多糖、蛋白和铁载体等,其中荚膜多糖具有抗吞噬功能及抗血清补体的溶解作用,

对其致病性至关重要。肺炎克雷伯菌感染的严重性也归因于其可在生物体及非生物体表面形成生物被膜。

2 肺炎克雷伯菌血流感染的易感因素

各种导致机体免疫防御功能下降的因素均可成为血流感染的诱因,如严重外伤、大面积烧伤、2 型糖尿病、恶性肿瘤、肝硬化、慢性肾功能衰竭、慢性肺部疾病等是血流感染的重要易感因素,在老年人、婴幼儿等人群尤其易发生血流感染。以色列学者通过对 464 例住院患者分析显示^[2],肺炎克雷伯菌血流感染的独立危险因素包括侵袭性操作、糖尿病、实体肿瘤、气管切开、留置导尿管和前期使用抗铜绿假单胞菌抗生素。而意大利学者的多因素统计分析显示入住 ICU、腹部手术、接受放化疗和身体其他部位存在感染是其危险因素^[3]。来自中国学者的多中心研究发现,引起社区产 ESBL 肺炎克雷伯菌血流感染的危险因素包括慢性阻塞性肺疾病、自身免疫性疾病、心力衰竭以及感染前 3 个月使用过氟喹诺酮类或氨基糖苷类或碳青霉烯类抗生素,其中心衰是唯一的独立的危险因素^[4]。

3 肺炎克雷伯菌血流感染的现状

近年来,肺炎克雷伯菌引起的血流感染报道不断增多^[5]。2010—2012 年中国 CHINET 血流感染研究数据^[6-8]显示,克雷伯菌属检出率由 2010 年的

基金项目:安徽省临床医学应用技术项目(2008A058);铜陵市卫生和计划生育委员会科研项目(卫科研[2015]5号)

通信作者:宋有良,男,主任医师,研究方向为感染性疾病诊治及细菌耐药性监测, E-mail: sy11965878@sohu.com

6.0%, 升至 2011 年的 7.5%, 2012 年再进一步升至 9.8% (91.1% 为肺炎克雷伯菌), 并且居该年度最常见分离菌次序由 2010 年第 4 位上升至 2012 年第 3 位。卫生部全国细菌耐药监测网 (Mohnarín) 显示 2011—2012 年度我国主要城市 18 家三级甲等医院血培养分离菌中肺炎克雷伯菌检出率达 11.3%, 居第 4 位^[9]。上述中国 CHINET 及 Mohnarín 研究数据提示近年我国肺炎克雷伯菌血流感染发生率正逐年上升。

在希腊, 肺炎克雷伯菌居血流感染检出菌第 2 位, 仅次于大肠埃希菌^[10]; 而对撒哈拉以南非洲儿童血流感染长达 6 年的调查研究^[11] 则显示血培养中肺炎克雷伯菌检出率达 17%, 居所有致病菌之首。在爱尔兰, 每年有超过 300 多例由肺炎克雷伯菌引起的血流感染, 且耐药率随着抗菌药物的使用量增加而逐步升高^[12]。在这项研究中, 20% 的肺炎克雷伯菌血流感染患者在 90 d 内死亡, 其中 61% 的死亡患者死于感染发生的 10 d 内。血流感染中, 耐药肺炎克雷伯菌株经常伴随着较高的病死率。一项美国医院的研究显示, 碳青霉烯耐药的肺炎克雷伯菌株引起的血流感染相对于敏感菌株具有较高的病死率 (归因死亡率 38% 比 12%)^[13]。粒细胞减少患者感染产碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌, 其病死率甚至可以达到 50%, 其中持续性中性粒细胞减少及严重休克是其重要的独立危险因素^[14]。

4 毒力

肺炎克雷伯菌按毒力高低可分为高毒力肺炎克雷伯菌 (hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, hvKP) 和经典肺炎克雷伯菌 (classic *Klebsiella pneumoniae*, cKP), 两者生物学特征及致病力有所不同。与 cKP 引起的感染不同, hvKP 株不仅可引起免疫力低下患者的院内感染, 也可以导致免疫力正常者社区获得性的严重感染, 包括肝脓肿、脑膜炎、血流感染, 甚至骨髓炎等多种侵袭性感染^[15-16], 具有较高的致死率。然而目前尚无 hvKP 是否可在健康人群中定植的研究报道。

Liu 等^[17] 于 2014 年报道了我国高毒力肺炎克雷伯菌血流感染状况, 显示血流感染的 hvKP 主要以 K1 型为主, 其余还包括 K2, K5, K20, K54 和 K57 等血清型; 编码这些毒力因子的基因位于质粒上, 可将毒力基因, 如 *rmpA* 和 *rmpA2*, 迅速传播扩散^[18]。hvKP 具有更强的抗吞噬细胞吞噬作用^[19], 并呈现更强的毒力。Cortes 等^[20] 将一株 hvKP 注入小鼠气管, 导致致死性肺炎并从血液分离出高毒力菌株, 病理组织检查在多部位发现多形核白细

胞浸润; 而相同基因型的 cKP 却并未引起肺炎或菌血症, 病理组织检查也未见白细胞浸润。

流行病学研究显示, 一些产 KPC 菌株的 ST258/ST11 克隆复合体 (CC258) 已经获得了耶尔森菌毒素, 实验模型显示, CC258 上的耶尔森菌毒素可增强细菌侵袭呼吸道并引起肺炎^[21]。这些存在于 CC258 上的耶尔森菌毒素同时也存在与产 ESBL 的 ST14 和 ST15 型菌株上, 可使菌株更容易获得铁载体, 从而引起非医院获得性感染的发生^[22]。国外已经出现了高毒力的 CR-KP 引起血流感染的报道^[23], 其携带 *rmpA2* 基因而缺少 *magA* 基因, 故不属于常见的 K1 型。该菌株具有较高的侵袭性和致死率, 同时质粒上携带有多种耐药基因, 包括对 β -内酰胺类、氨基糖苷类、喹诺酮类及磷霉素类等多种临床常用抗生素的耐药基因。肺炎克雷伯菌的毒力因素, 尤其是与铁离子摄取和新陈代谢相关的, 使得其可感染获得性免疫缺陷病患者及免疫力正常者而不表现出任何症状, 导致肺炎克雷伯菌有能力在人体内加速传递耐药基因而并不引起注意, 最终造成耐药菌株的传播扩散, 这已成为亟待解决的重要的公共卫生问题^[24]。

5 肺炎克雷伯菌的耐药性

肺炎克雷伯菌主要通过以下几种酶产生耐药机制:

5.1 超广谱 β 内酰胺酶 (extended spectrum β -lactamases, ESBL) ESBL 是一组能水解除碳青霉烯类及头孢霉素类之外所有 β 内酰胺类抗生素的酶, 它们可被 β 内酰胺酶抑制剂所抑制, 如克拉维酸和他唑巴坦等。国外有研究显示^[25], 长期使用头孢类抗生素、住院治疗时间较长、前期使用激素类药物、胃肠外营养以及入住 ICU, 造成血流感染的肺炎克雷伯菌以产 ESBL 的菌株为主。ESBL 耐药基因多位于质粒上, 可通过质粒的传播而导致耐药菌株的扩散, 使得菌株表现出多重耐药的表型, 并对多种临床常用的头孢菌素类抗生素耐药。中国研究发现由肺炎克雷伯菌引起的社区获得性血流感染中, 产 ESBL 菌株占 12.1%, 且主要以 CTC-M-14 型为主^[4], 与德国学者报道以 CTX-M-15 和 SHV-5 为主略有不同^[26]。

5.2 碳青霉烯酶 为一类具有水解碳青霉烯药物活性的 β -内酰胺酶, 根据 Ambler 分子分类法可将其分为 A、B 和 D 三类, 其中在肺炎克雷伯菌引起的血流感染中具有代表性的为 A 类中的 KPC 和 B 类中的 NDM。

KPC 是目前肺炎克雷伯菌中分离率最高的碳

青霉烯酶,具有较高的水解活性。KPC 最初于 1996 年发现于肺炎克雷伯菌中,此后世界各地均有发现并呈暴发流行趋势^[27-28]。意大利北部一家大型教学医院 8 年回顾性研究显示^[29],2007 年 1 月至 2014 年 12 月期间,该院共诊断肺炎克雷伯菌血流感染 511 例,其中 68.3% 由产 KPC 的肺炎克雷伯菌感染所致。Girometti 等^[30]报道在 217 例肺炎克雷伯菌血流感染中,产 KPC 酶株占 42%,产 ESBL 株占 23%,产金属 B 内酰胺酶株占 0.5%。产 KPC 的肺炎克雷伯菌主要以 ST258 型为主,主要以质粒进行耐药基因的扩散,这些质粒归属于 IncF, Inc12, IncX, IncA/C 和 IncR 等,同时这些质粒经常包含编码不同抗生素的耐药基因^[31]。

NDM 又名新德里 β-内酰胺酶,2008 年首次分离于 1 名在印度接受过手术的瑞典人身上,是目前临床上最重要的金属酶之一^[32]。与其他金属酶相比,NDM 具有较广的 β-内酰胺酶水解活性且结合更加紧密,但其不能水解氨曲南^[33]。与产 KPC 酶的肠杆菌科细菌相比,虽没出现过大规模的暴发流行,但在局部已出现流行趋势;同时作为南亚次大陆的优势基因型,可通过各种方式向世界各地播散^[34-35]。研究显示产 NDM-1 的肺炎克雷伯菌主要属于 ST11 型,耐药基因位于 40 kb 的基因片段上,可通过质粒在同种菌或不同菌种之间传播^[36]。

6 肺炎克雷伯菌感染后的抗生素选择

随着临床抗生素的不合理使用,细菌越来越多的表现多重耐药。有研究显示,由肺炎克雷伯菌引起的血流感染有超过 2/3 表现出多重耐药^[30]。多重耐药菌株不仅增加了患者的发病率和病死率,也提高了其住院时间和住院费用,造成了严重的社会负担^[37]。以色列学者对 2 株导致血流感染的产 ESBL 肺炎克雷伯菌测序发现^[38],其不仅含有 ESBL 基因(blaCTX-M),同时携带氟喹诺酮类耐药基因、磷霉素基因、重金属耐药基因(铜,钴,铬,砷,镉等)及外排泵基因(mdtA-BCD)。这些基因多数位于可移动基因元件上,使得耐药基因更易扩散,引起暴发流行。

碳青霉烯类抗生素是治疗产 ESBL 肺炎克雷伯菌的首选药物。而近年来,产碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌(CP-KP)和碳青霉烯耐药的肺炎克雷伯菌(CR-KP)引起的血流感染不断增多,使肺炎克雷伯菌血流感染面临可用药物越来越少的窘境^[38]。回顾性研究发现^[39-40],联合用药在治疗由 CR-KP 引起的血流感染中相对于单用抗生素,可提高患者的生存率。由 CR-KP 引起的血流感染患者接受 β-内酰胺类抗生素联合用药治疗的病死率(26%)低于非

联合用药(39%)。研究发现^[40],尽管美罗培南表现为体外耐药,但仍可以高剂量形式联合其他药物治疗产 KPC 酶的肺炎克雷伯菌,不过这种效果仅限于美罗培南的 MIC ≤ 8。同时多位学者证实^[41-42],当美罗培南的 MIC > 8,其联合用药对降低患者的病死率没有任何益处。而当美罗培南的 MIC ≤ 4 时,其治疗成功率为 87%;高于美罗培南 MIC ≥ 8 时,治疗成功率降至 67%,并且随着 MIC 的增高,治疗成功率快速下降。

7 肺炎克雷伯菌血流感染的预后因素

根据药物敏感试验选择抗菌药物是治疗血流感染的不二法则。然而,对于多重耐药肺炎克雷伯菌尤其是产 KPC 酶菌株所致血流感染,由于不及时或不合适的抗菌治疗,以及缺乏有效的抗菌药物,常常导致病死率不断上升。一项关于医院获得性血流感染的研究认为,在产 ESBL 肺炎克雷伯菌血流感染病例中,产 ESBL 株所致血流感染的 60 d 病死率较非产 ESBL 株显著增高,而且最近应用哌拉西林/他唑巴坦是导致病死率增高的危险因素^[43]。而美国一项针对产 ESBL 株肺炎克雷伯菌(占 83%)及大肠埃希菌(占 16.5%)血流感染的回顾性研究则显示^[44],37% 的患者在住院期间死亡。双变量分析提示与病死率增高有关的因素为:入院时合并严重基础性疾病、单用庆大霉素治疗、存在以下一项或多项情况如应用呼吸机、入住 ICU 及留置中心静脉导管。多变量分析则提示入住 ICU、留置中心静脉导管、入院时存在可迅速致死性疾病及入院前曾住院治疗与住院期间病死率相关。该研究还将经验性应用头孢吡肟和碳青霉烯类抗生素纳入分析,结果显示应用碳青霉烯类抗生素与病死率下降有关,而应用头孢吡肟与病死率增高有关。

产 KPC 酶肺炎克雷伯菌感染与患者高病死率有关。意大利一项长达 4 年的多中心回顾性调查研究显示,661 例成人产 KPC 酶肺炎克雷伯菌感染病例中(其中 447 例血流感染,214 例非血流感染),34.1% 的罹患者于 2 周内死亡。logistic 回归分析表明发生血流感染、感染性休克、不合理的经验性抗感染治疗、合并慢性肾功能衰竭、高 APACHE II 评分及多粘菌素耐药株感染是 2 周内死亡的独立危险因素。而联合 2 种以上体外敏感的抗菌药物与低病死率相关,尤其对于发生血流感染等严重病例^[45]。Alicino 报道产 KPC 的肺炎克雷伯菌引起的血流感染 30 d 病死率达 36.1%,而碳青霉烯类敏感的肺炎克雷伯菌血流感染 30 d 病死率为 23.5%^[29]。Tumbarello 等^[46]研究显示产 KPC 酶肺

炎克雷伯菌血流感染的 30 d 病死率为 41.6%, 而接受联合抗菌治疗的患者的病死率(34.1%)显著低于仅接受单药抗菌治疗的患者(54.3%)。logistic 回归分析显示, 30 d 病死率与发生感染性休克、不足的初始抗菌治疗及高 APACHEIII 评分独立相关。且后续抗菌治疗方案中联合应用替加环素、多粘菌素和美罗培南与低病死率有关。因此研究者建议对于产 KPC 酶肺炎克雷伯菌血流感染, 建议联合应用 2 种及以上体外试验有抗菌活性的药物以提高存活率, 尤其含碳青霉烯类抗生素方案。Ben-David^[13]报道产 KPC 的肺炎克雷伯菌相关血流感染病死率达 48%, 而碳青霉烯类敏感株及产 ESBL 株所致血流感染病死率分别为 17% 和 22%。Zarkotou 等^[47]报道产 KPC 酶肺炎克雷伯菌血流感染的总体病死率更是高达 52.8%, 而年龄、感染时 APACHEII 评分及不恰当的经验性抗菌治疗是死亡的独立预测因子。

8 总结与展望

近年来, 肺炎克雷伯菌血流感染的发生率呈逐步升高的趋势, 产 β 内酰胺酶菌株尤其是产碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌所致血流感染由于治疗方法有限, 病死率高, 同时高毒力肺炎克雷伯菌引起的血流感染也不断增多, 已成为临床抗感染治疗所面临的严重挑战, 应引起高度重视。今后在研发有效抗菌药物的同时, 加强抗菌药物管理, 避免滥用, 可望有效减少多重耐药肺炎克雷伯菌大范围播散。

参考文献

- [1] 唐小红, 朱卫民. 肺炎克雷伯菌耐碳青霉烯类抗菌药的研究进展[J]. 国外医药抗生素分册, 2014, 35(3): 115-118.
- [2] BORER A, SADELI-ODES L, ESKIRA S, et al. Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant *K pneumoniae*[J]. *American Journal of Infection Control*, 2012, 40(5): 421-425.
- [3] GIANNELLA M, TRECARCHI EM, DE ROSA FG, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study[J]. *Clinical Microbiology and Infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2014, 20(12): 1357-1362.
- [4] QUAN J, ZHAO D, LIU L, et al. High prevalence of ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in community-onset bloodstream infections in China[J]. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2017, 72(1): 273-280.
- [5] HU FP, GUO Y, ZHU DM, et al. Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance, 2005-2014 [J]. *Clin Microbiol and Infect*, 2016, 22(Suppl 1): S9-14.
- [6] 李光辉, 朱德妹, 汪复, 等. 2010 年中国 CHINET 血流感染的病原菌分布及耐药性[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2012, 12(4): 251-258.
- [7] 李光辉, 朱德妹, 汪复, 等. 2011 年中国 CHINET 血培养临床分离菌的分布及耐药性[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2013, 13(4): 241-247.
- [8] 李光辉, 朱德妹, 汪复, 等. 2012 年中国 CHINET 血培养临床分离菌的分布及耐药性[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2014, 14(6): 474-481.
- [9] 吕媛, 李耘, 薛峰, 等. 卫生部全国细菌耐药监测网(Mohnarín) 2011-2012 年度血流感染细菌耐药监测报告[J]. *中国临床药理学杂志*, 2014, 30(3): 278-288.
- [10] KOUPETORI M, RETSAS T, ANTONAKOS N, et al. Bloodstream infections and sepsis in Greece: over-time change of epidemiology and impact of de-escalation on final outcome[J]. *BMC Infectious Diseases*, 2014, 14: 272.
- [11] DRAMOWSKI A, COTTON MF, RABIE H, et al. Trends in paediatric bloodstream infections at a South African referral hospital[J]. *BMC Pediatrics*, 2015, 15: 33.
- [12] BRADY M, CUNNEY R, MURCHAN S, et al. *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection, antimicrobial resistance and consumption trends in Ireland: 2008 to 2013[J]. *Eur J Clin Microbiol & Infect Dis*, 2016, 35(11): 1777-1785.
- [13] BEN-DAVID D, KORDEVANI R, KELLER N, et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(1): 54-60.
- [14] TOFAS P, SKIADA A, ANGELOPOULOU M, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in neutropenic patients with haematological malignancies or aplastic anaemia: Analysis of 50 cases[J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2016, 47(4): 335-339.
- [15] LI W, SUN G, YU Y, et al. Increasing occurrence of antimicrobial-resistant hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae* isolates in China[J]. *Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2014, 58(2): 225-232.
- [16] PROKESCH BC, TEKIPPE M, KIM J, et al. Primary osteomyelitis caused by hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(9): e190, e195. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30021-4.
- [17] LIU YM, LI BB, ZHANG YY, et al. Clinical and molecular characteristics of emerging hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in mainland China[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2014, 58(9): 5379-5385.
- [18] STRUVE C, ROE CC, STEGGER M, et al. Mapping the Evolution of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* [J]. *MBio*, 2015, 6(4): e00630. DOI: 10.1128/mBio.00630-15.
- [19] FANG CT, CHUANG YP, SHUN CT, et al. A novel virulence gene in *Klebsiella pneumoniae* strains causing primary liver abscess and septic metastatic complications [J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2004, 199(5): 697-705.
- [20] CORTES G, BORRELL N, DE ASTORZA B, et al. Molecular analysis of the contribution of the capsular polysaccharide and the lipopolysaccharide O side chain to the virulence of *Klebsiella pneumoniae* in a murine model of pneumonia[J]. *Infection and Immunity*, 2002, 70(5): 2583-2590.
- [21] BACHMAN MA, LENIO S, SCHMIDT L, et al. Interaction of lipocalin 2, transferrin, and siderophores determines the replicative niche of *Klebsiella pneumoniae* during pneumonia [J]. *MBio*,

- 2012,3(6):e00224-11. DOI:10.1128/mBio.00224-11.
- [22] HOLT KE, WERTHEIM H, ZADOKS RN, et al. Genomic analysis of diversity, population structure, virulence, and antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae*, an urgent threat to public health [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(27):e3574-3581. DOI: 10.1073/pnas.1501049112.
- [23] SHANKAR C, NABARRO LEB, RAGUPATHI NKD, et al. Draft Genome Sequences of Three Hypervirulent Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolates from Bacteremia [J]. *Genome Announc*, 2016, 4(6):e01081-16. DOI:10.1128/genomeA.01081-16.
- [24] DUPRILOT M, DECRE D, GENEL N, et al. Diversity and functionality of plasmid-borne VagCD toxin-antitoxin systems of *Klebsiella pneumoniae* [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(5):1320-1326.
- [25] BUYS H, MULOIWA R, BAMFORD C, et al. *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections at a South African children's hospital 2006-2011, a cross-sectional study [J]. *BMC Infectious Diseases*, 2016, 16(1):570.
- [26] GUMTKE S, KOHLER C, STEINMETZ I, et al. Molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-positive *Klebsiella pneumoniae* from bloodstream infections and risk factors for mortality [J]. *Journal of Infection and Chemotherapy: official journal of the Japan Society of Chemotherapy*, 2014, 20(12):817-819.
- [27] GIANI T, ARENA F, VAGGELLI G, et al. Large nosocomial outbreak of colistin-resistant, carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* traced to clonal expansion of an mgrB deletion mutant [J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 2015, 53(10):3341-3344.
- [28] CHUNG THE H, KARKEY A, PHAM THANH D, et al. A high-resolution genomic analysis of multidrug-resistant hospital outbreaks of *Klebsiella pneumoniae* [J]. *EMBO Molecular Medicine*, 2015, 7(3):227-239.
- [29] ALICINO C, GIACOBBE DR, ORSI A, et al. Trends in the annual incidence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: a 8-year retrospective study in a large teaching hospital in northern Italy [J]. *BMC Infectious Diseases*, 2015, 15:415.
- [30] GIROMETTI N, LEWIS RE, GIANNELLA M, et al. *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: epidemiology and impact of inappropriate empirical therapy [J]. *Medicine*, 2014, 93(17):298-309.
- [31] CHEN L, MATHEMA B, CHAVDA KD, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: molecular and genetic decoding [J]. *Trends in Microbiology*, 2014, 22(12):686-696.
- [32] KUMARASAMY KK, TOLEMAN MA, WALSH TR, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study [J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2010, 10(9):597-602.
- [33] YONG D, TOLEMAN MA, GISKE CG, et al. 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 [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2009, 53(12):5046-5054.
- [34] YU J, WANG Y, CHEN Z, et al. Outbreak of nosocomial NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* ST1419 in a neonatal unit [J]. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2017, 8:135-139.
- [35] TORRES-GONZALEZ P, BOBADILLA-DEL VALLE M, TOVAR-CALDERON E, et al. Outbreak caused by Enterobacteriaceae harboring NDM-1 metallo-beta-lactamase carried in an IncFII plasmid in a tertiary care hospital in Mexico City [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2015, 59(11):7080-7083.
- [36] PAPAGIANNITSIS CC, MALLI E, FLOROU Z, et al. Emergence of sequence type 11 *Klebsiella pneumoniae* coproducing NDM-1 and VIM-1 metallo-beta-lactamases in a Greek hospital [J]. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2017, 87(3):295-297.
- [37] VIALE P, GIANNELLA M, LEWIS R, et al. Predictors of mortality in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections [J]. *Expert Review of Anti Infective Therapy*, 2013, 11(10):1053-1063.
- [38] CARASSO E, SALMON-DIVON M, CARMELI Y, et al. Draft Genome Sequences of Two Multidrug-Resistant Extended-Spectrum-beta-Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Strains Causing Bloodstream Infections [J]. *Genome Announc*, 2016, 4(1):e01533-15. DOI:10.1128/genomeA.01533-15.
- [39] HAUCK C, COBER E, RICHTER SS, et al. Spectrum of excess mortality due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections [J]. *Clin Microbi and Infect*, 2016, 22(6):513-519.
- [40] DAIKOS GL, TSAOUSI S, TZOUVELEKIS LS, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2014, 58(4):2322-2328.
- [41] DEL BONO V, GIACOBBE DR, MARCHESE A, et al. Meropenem for treating KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections; Should we get to the PK/PD root of the paradox? [J]. *Virulence*, 2017, 8(1):66-73.
- [42] GOMEZ-SIMMONDS A, NELSON B, EIRAS DP, et al. Combination regimens for treatment of carbapenem-resistant *klebsiella pneumoniae* bloodstream infections [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2016, 60(6):3601-3607.
- [43] SUPERTI SV, AUGUSTI G, ZAVASCKI AP. Risk factors for and mortality of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* nosocomial bloodstream infections [J]. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 2009, 51(4):211-216.
- [44] CHOPRA T, MARCHAIM D, VELTMAN J, et al. Impact of cefepime therapy on mortality among patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2012, 56(7):3936-3942.
- [45] TUMBARELLO M, VIALE P, BASSETTI M, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study--authors' response [J]. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2015, 70(10):2922.
- [46] TUMBARELLO M, VIALE P, VISCOLI C, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(7):943-950.
- [47] ZARKOTOU O, POURNARAS S, TSELIOTI P, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17(12):1798-1803.