

肺炎克雷伯菌致肝脓肿的临床和微生物学特征分析

林超 董郭枫 张思琴 田学斌 周翠 张秀彩 张艺之 曹建明 周铁丽

【摘要】目的 分析肺炎克雷伯菌致肝脓肿的临床和微生物学特征,为肝脓肿患者治疗方案的制定提供依据。方法 收集 163 例肺炎克雷伯菌肝脓肿患者的临床资料,经拉丝试验将感染菌株分为高黏表型菌株和非高黏表型菌株,采用 VITEK 2 型全自动微生物分析仪进行药敏试验,PCR 扩增法检测细菌的毒力基因和荚膜血清型,并对结果进行统计学分析。结果 肺炎克雷伯菌肝脓肿常见于 50 岁以上的中老年人(79.1%),临床表现以发热最为常见(88.9%),其中 49.7% 的患者有糖尿病病史;163 株肺炎克雷伯菌对常用抗菌药物的耐药率为 0~13%,50 株(30.7%)菌株具有高黏表型。高黏表型菌株荚膜血清型主要为 K1 和 K2 型,非高黏表型菌株荚膜血清型以 K1 型为主。此外,两组菌株毒力基因(气杆菌素和 *rpmA*)携带率的差异无统计学意义($P > 0.05$)。菌株毒力基因携带情况、荚膜血清型对患者预后好转率的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。采取引流治疗的患者预后好转率显著高于未引流患者($P < 0.05$)。结论 肺炎克雷伯菌肝脓肿常见于中老年人,菌株对常用抗菌药物的耐药率较低,高黏表型菌株不能完全代表菌株的高毒力,菌株毒力基因的携带及荚膜血清型对患者预后无影响,及时引流对治疗肝脓肿患者有重要意义。

【关键词】肝脓肿 肺炎克雷伯菌 毒力基因 荚膜血清型 耐药性

Clinical and microbiological characteristics of *Klebsiella pneumoniae* liver abscess • LIN Chao, DONG Guofeng, ZHANG Siqin, et al. Department of Laboratory Medicine Center, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China

【Abstract】Objective To analyze clinical and microbiological characteristics of *Klebsiella pneumoniae* liver abscess. Methods The clinical data of 163 patients with *Klebsiella pneumoniae* liver abscess were retrospectively analyzed. The high mucus phenotype of the strains was determined by the string test. The strains were divided into hypermucoviscous phenotype strains and non-hypermucoviscous phenotype strains. The antimicrobial sensitivity test was detected by VITEK 2 automatic microbial analyzer, and the virulence gene and capsule serotype were detected by PCR amplification. Results There were 129 patients aged over 50 years (129/163, 79.1%). Fever was the most common clinical manifestation (88.9%), and 49.7% patients were complicated with diabetes. Of the 163 strains of *Klebsiella pneumoniae*, and 50 (30.7%) were hypermucoviscous phenotype. The resistance rates to common antibiotics of *Klebsiella pneumoniae* were 0~13%. The serotypes of *Klebsiella pneumoniae* with hypermucoviscous phenotype were mainly K1 and K2, and the serotypes of *Klebsiella pneumoniae* with non-hypermucoviscous phenotype were mainly K1. In addition, there was no significant difference in the virulence gene(aerobactin and *rpmA*) between the two groups($P > 0.05$). The serum type of capsule had no effect on the prognosis of patients($P > 0.05$). The prognosis improvement rate of patients receiving drainage therapy was significantly higher than that of patients without drainage ($P < 0.05$). Conclusion *Klebsiella pneumoniae* liver abscess is common in middle-aged and elderly people. The resistance rates to commonly used antibacterial drugs are low. Hypermucoviscous phenotype strains cannot fully represent highly virulent strains. The strains with virulence genes and capsular serotypes may not affect patient prognosis, and drainage therapy is important for the treatment of liver abscess.

【Key words】Liver abscess *Klebsiella pneumoniae* Virulence genes Capsular serotype Antimicrobial resistance

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.16.2019-850

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81741059);浙江省医药卫生科技项目资助(2019KY098)

作者单位:325035 温州医科大学附属第一医院医学检验中心(林超、张思琴、周翠、张秀彩、张艺之、周铁丽);温州医科大学检验医学院生命科学院(董郭枫、田学斌、曹建明)

通信作者:周铁丽, E-mail: wyztli@163.com

肺炎克雷伯菌作为肠杆菌科的成员之一,是引起社区和医院获得性感染不可忽视的潜在病原体,目前已成为仅次于大肠埃希菌的第二大条件致病菌,可使免疫功能受损的患者发生肺炎、尿路感染、菌血症和脑膜炎等多种感染^[1]。在过去的 20 年中,在健康和免疫力低下的人群中出现了一种与普通肺炎克雷伯菌不同的肺炎克雷伯菌,即伴有高黏表型的新高毒力肺炎克雷伯菌^[2],可使健康的年轻个体发生肝脓肿等侵袭性感染,并可从原发感染部位播散侵袭到其他器官,一旦发生侵袭性播散,患者常伴有严重且不可逆的难治性后遗症^[2-3]。据统计,由肺炎克雷伯菌所致的细菌性肝脓肿占肝脓肿的 43%~66%^[4],患者常表现为发热、寒战、肝肿大及肝区疼痛等全身脓毒性反应,还可出现肝外侵袭综合征,甚至并发血流感染。肝脓肿患者的中毒症状严重,若脓肿引流不彻底,抗菌药物使用不及时,患者通常难以治愈^[3],严重威胁患者的健康甚至生命,因此临床工作者应高度重视。目前,肺炎克雷伯菌发挥致病性的主要毒力因子为荚膜、脂多糖和铁载体^[5]。其中,K1 和 K2 血清型是高毒力肺炎克雷伯菌最常见的荚膜血清型,类黏蛋白表型调节基因 A(*rmpA*)是激活荚膜生成,导致菌株产生高黏表型且毒力增强的重要调节因子^[6],气杆菌素铁载体是肺炎克雷伯菌毒力增强的重要因素^[7]。本研究回顾性分析 163 例肺炎克雷伯菌肝脓肿患者的临床特征,并探讨肺炎克雷伯菌的微生物学特征,旨在为临床肝脓肿的诊治提供依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料 回顾 2016 年 1 月至 2017 年 12 月温州医科大学附属第一医院收治的 163 例肺炎克雷伯菌肝脓肿患者的临床资料。细菌性肝脓肿诊断标准:具有临床特征(发热、寒战、腹痛、腹胀等),影像学(B 超或 CT)检查结果符合肝脓肿影像学特征,微生物培养(脓液或血液)结果证实病原菌为肺炎克雷伯菌。根据中华人民共和国卫生部《医院感染诊断标准(试行)》^[8]判断感染类型:无明确潜伏期的感染,入院 48h 后发生的感染为医院感染,48h 以内发生的感染为社区感染。肝脓肿治疗疗效判断标准^[9]:临床症状、体征消失,脓肿缩小 $\geq 50\%$ 为显著有效;临床症状、体征改善,脓肿缩小 $< 50\%$ 为有效;临床症状、体征无改善,脓肿无缩小为治疗无效。

1.2 菌株鉴定 对分离出的 163 株肺炎克雷伯菌临床菌株(已剔除同一患者相同部位重复分离的菌株)分别接种到哥伦比亚血琼脂平板,在 37℃培养箱中孵育 18~

24h;挑取单个纯菌落,在无菌机用生理盐水中调成 0.5 麦氏单位(约 1.5×10^8 CFU/ml)浊度的细菌悬液,采用 VITEK 2 型全自动微生物分析仪对其进行鉴定确认。

1.3 拉丝试验 将分离出的 163 株肺炎克雷伯菌临床菌株接种至哥伦比亚血琼脂平板,置 37℃培养箱中孵育 18~24h,用接种环在单个菌落表面轻轻接触并向侧面牵拉,如黏液丝形成且长度 > 0.5 cm,判断为阳性^[10]。

1.4 药敏试验 将分离出的 163 株肺炎克雷伯菌临床菌株分别接种于哥伦比亚血琼脂平板,在 37℃培养箱中孵育 18~24h;挑取单个纯菌落,在无菌机用生理盐水中调至 0.5 麦氏单位浊度(约 1.5×10^8 CFU/ml)的菌悬液,加菌悬液至药敏检测卡,随后于 VITEK 2 型微生物分析仪上机分析,从而获得肺炎克雷伯菌对临床常用抗菌药物的药敏结果,药敏试验结果参照美国临床实验室标准化协会 CLSI 2017 标准^[11]进行判读。

1.5 毒力基因和荚膜血清型检测 采用 PCR 扩增法检测细菌毒力基因和荚膜血清型。将已培养好的肺炎克雷伯菌置于装有 400 μ l 去离子水的离心管中,100℃加热 15min,然后冰浴 10min,再 12 000g 离心 5min,最后提取肺炎克雷伯菌 DNA 模板。PCR 扩增毒力基因 *rmpA* 和气杆菌素,血清型 K1、K2、K5、K20、K54、K57。引物参照文献[12-13]合成,见表 1。PCR 产物经 1%琼脂糖凝胶电泳,GelRed 染色后凝胶成像观察结果,阳性产物送至华大基因公司测序,序列经 Blast 和 NCBI 数据库进行比对确认。

表 1 毒力基因和荚膜血清型引物序列

引物名称	引物序列	产物长度 (bp)	退火温度 (℃)
K1	F:GGTGCTCTTTACATCATTGC R:GCAATGGCCATTTCGCTTAG	1283	54
K2	F:GACCCGATATTCATACCTTGACAGAG R:CCTGAAGTAAATCGTAAATAGATGGC	641	58
K5	F:TGGTAGTGATGCTCGCGA R:CCTGAACCCACCCCAATC	280	58
K20	F:CGGTGCTACAGTGCATCATT R:GTTATACGATGCTCAGTCGC	741	58
K54	F:CATTAGCTCAGTGGTTGGCT R:GCTTGACAAACACCATAGCAG	881	58
K57	F:CTCAGGCTAGAACTGTCTAT R:CACTAACCAGAAAGTCGAG	1037	58
气杆菌素	F:GCATAGGCGGATACGAACAT R:CACAGGCAATTGCTTACCT	556	58
<i>rmpA</i>	F:ACTGGGCTACCTCTGCTTCA R:CTTGCATGAGCCATCTTTCA	516	58

1.6 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件。计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 163 例肝脓肿患者的一般资料和临床特征 肺炎克雷伯菌引起的肝脓肿主要见于 50 岁以上的中老年患者,88.9% 的患者具有发热症状,49.7% 的患者伴有糖尿病,见表 2。

表 2 163 例肝脓肿患者的一般资料及临床表现[例(%)]

临床特点	分类	患者
年龄	≤30 岁	3(1.8)
	31~50 岁	31(19.1)
	51~64 岁	54(33.1)
	≥65 岁	75(46.0)
性别	男	100(61.3)
	女	63(38.7)
体温	<37.3℃(不发热)	18(11.1)
	37.3~38℃(低热)	33(20.2)
	38.1~39℃(中度发热)	42(25.8)
	≥39.1℃(高热)	70(42.9)
症状及体征	畏寒、寒战	132(81.0)
	腹痛	65(39.9)
	恶心、呕吐	24(14.7)
	乏力	25(15.3)
基础疾病	糖尿病	81(49.7)
	胆管疾病	38(23.3)
	肝硬化	8(4.9)
	腹腔肿瘤	19(11.7)
	脂肪肝	14(8.6)
感染来源	社区感染	85(52.1)
	院内感染	78(47.9)
脓肿部位	肝左叶	33(20.2)
	肝右叶	84(51.5)
	肝左叶及肝右叶	46(28.2)
脓肿数量	单发脓肿	117(71.8)
	多发脓肿	46(28.2)
治疗	引流	135(82.8)
	未引流	28(17.2)
疗效	好转(显著有效、有效)	116(71.2)
	无效	47(28.8)

2.2 拉丝试验结果 结果显示,163 株肺炎克雷伯菌中 50 株菌株为阳性,提示具有高黏表型。

2.3 两种类型肺炎克雷伯菌的耐药情况 对临床常用的抗菌药物(哌拉西林/他唑巴坦、氨苄西林/舒巴坦、氨曲南、头孢他啶、头孢替坦、亚胺培南、厄他培南、头孢曲松、头孢吡肟、庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星、环丙沙

星、左氧氟沙星、复方新诺明),50 株高黏表型肺炎克雷伯菌菌株中的耐药率均 $<7\%$,113 株非高黏表型肺炎克雷伯菌菌株的耐药率均 $<13\%$,见表 3。

表 3 两种类型肺炎克雷伯菌对抗菌药物的耐药情况[株(%)]

抗菌药物	高黏表型 菌株($n=50$)	非高黏表型 菌株($n=113$)	P 值
哌拉西林/他唑巴坦	1(2.0)	1(0.9)	1.000
氨苄西林/舒巴坦	3(6.0)	14(12.4)	0.426
氨曲南	2(4.0)	3(9.7)	1.000
头孢他啶	1(2.0)	2(2.7)	1.000
头孢替坦	1(2.0)	1(0.9)	1.000
亚胺培南	4(6.0)	1(0.9)	0.053
厄他培南	1(2.0)	2(1.8)	1.000
头孢曲松	2(4.0)	4(3.5)	1.000
头孢吡肟	1(2.0)	3(2.7)	1.000
庆大霉素	0(0.0)	2(1.8)	0.861
妥布霉素	0(0.0)	2(1.8)	0.861
阿米卡星	0(0.0)	1(0.9)	1.000
环丙沙星	2(4.0)	3(2.7)	1.000
左氧氟沙星	1(2.0)	3(2.7)	1.000
复方新诺明	4(6.0)	2(1.8)	0.134

2.4 两种类型肺炎克雷伯菌毒力基因和血清型分布情况 具有高黏表型的 50 株肺炎克雷伯菌均携带 *rmpA* 基因,携带率为 100%,44 株携带气杆菌素,占 88.0%(44/50);K1、K2、K5、K20 血清型分别为 18 株、19 株、3 株和 1 株,其中 9 株未分型,未检测到 K54、K57 血清型(图 1)。非高黏表型菌株毒力基因 *rmpA* 和气杆菌素的检出率分别为 92.9% 和 84.1%。高黏表型肺炎克雷伯菌 K2 型显著多于非高黏表型菌株,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组菌株毒力基因携带率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

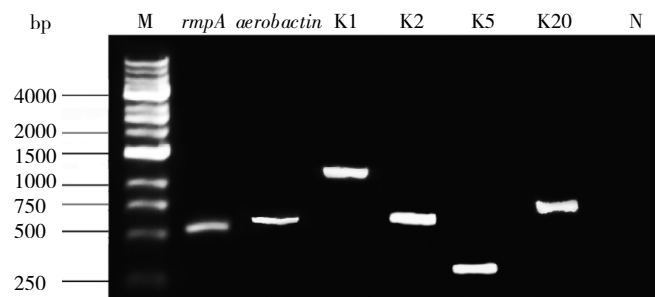


图 1 毒力基因及荚膜血清型分型电泳结果(M:Marker;N:阴性对照)

2.5 不同毒力基因、荚膜血清型、治疗方法患者的预后情况 163 例肺炎克雷伯菌致肝脓肿患者中经治疗后好转 116 例,治疗无效 47 例。两组患者间毒力基因和荚膜血清型携带差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),但采

表 4 两种类型肺炎克雷伯菌毒力基因和荚膜血清型分布情况[株(%)]

组别	n	毒力基因		荚膜血清型				
		<i>rmpA</i>	气杆菌素	K1	K2	K5	K20	未分型
高黏表型菌株	50	50(100)	44(88.0)	18(36.0)	19(38.0)	3(6.0)	1(2.0)	9(18.0)
非高黏菌株	113	105(92.9)	95(84.1)	48(42.5)	13(11.5)	5(4.4)	2(1.8)	45(39.8)
χ^2 值		3.723	0.426	0.604	15.423	0.184	0.010	7.452
P 值		0.054	0.514	0.437	0.000	0.668	0.920	0.006

取引流的患者治疗好转率显著高于未引流患者($P<0.05$)。见表 5。

3 讨论

肝脓肿为临床常见的疾病,其主要的临床症状为发热、寒战、腹痛、恶心及呕吐等全身脓毒性反应,均为非特异性症状。有研究表明,肺炎克雷伯菌为肝脓肿的主要致病菌^[3],且肺炎克雷伯菌引起的肝脓肿常见于 60~70 岁患者^[14]。本研究结果显示,肺炎克雷伯菌引起的肝脓肿主要见于 50 岁以上患者,其中 46% 的患者年龄 ≥ 65 岁;88.9% 的患者伴有发热,81.0% 的患者伴有畏寒、寒战,与文献报道基本一致。这些症状出现的时间较早,但由于其为非特异性症状,不能及时诊断为肝脓肿,导致无法尽早治疗,从而影响患者康复。同时,本研究中 49.7% 的患者具有糖尿病基础疾病,分析原因可能是糖尿病患者的免疫功能相对较差,使病原菌更易入侵机体,对病原菌的抵抗力也相对较弱。

有研究表明,肺炎克雷伯菌对常用抗菌药物的耐药率呈现上升趋势^[15]。本研究发现肝脓肿肺炎克雷伯菌对临床常用抗菌药物的耐药率较低,但长期以来,碳青霉烯类药物作为治疗肺炎克雷伯菌感染有效的抗菌药物之一,近年来耐药菌株开始出现,导致碳青霉烯类药物的治疗效果有所减弱,在本研究中分离自肝脓肿肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药率为 3%,提示我们需关注高毒力且耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的传播,以免给临床治疗带来更大的困难。

有研究显示高毒力菌株内 *rmpA* 基因的携带率接近 100%^[16],证明 *rmpA* 与高毒力肺炎克雷伯菌具有显著的相关性。同时,气杆菌素是肺炎克雷伯菌铁载体中

最重要的铁载体系统^[17],是肺炎克雷伯菌毒力增加的重要因素。因此携带 *rmpA* 和气杆菌素的肺炎克雷伯菌通常具有高毒力。目前,肺炎克雷伯菌中 K1 和 K2 是高毒力肺炎克雷伯菌最常见的荚膜血清型^[13]。本研究中高黏表型菌株与非高黏表型菌株毒力基因 *rmpA* 和气杆菌素携带率无明显差异,*rmpA* 携带率均 $>90\%$,气杆菌素携带率均 $>80\%$;高黏表型菌株 K1 荚膜血清型分布显著少于非高黏表型菌株($P<0.05$),高黏表型菌株血清型均以 K1 和 K2 型常见,非高黏表型菌株血清型以 K1 型常见。基于以上结果,笔者发现不论是否具有高黏表型,这些肝脓肿肺炎克雷伯菌几乎都具有高毒力,因此,笔者推测判断高毒力菌株不能仅以高黏表型为判断标准,现已有研究表明高黏表型与高毒力并不是完全相关,携带 *rmpA* 和气杆菌素的菌株即使不具有高黏表型也具有高毒力^[18]。因此,在临床治疗过程中不能因为患者感染的肺炎克雷伯菌为非高黏表型菌株而认为其毒力较低而轻视这些患者的治疗,需结合临床症状及时对患者进行有效治疗。

本研究中 163 例患者均进行了抗菌药物治疗,其中进行引流治疗 135 例,未进行引流治疗 28 例,经引流治疗的患者好转率明显高于未进行引流治疗的患者($P<0.05$),因此,可认为引流治疗是肝脓肿治疗的重要有效手段。笔者推测患者预后与患者基础疾病、自身免疫力、所使用的抗菌药物、是否引流等多种因素有关,其中引流是否及时是一个重要影响因素。

综上所述,肺炎克雷伯菌肝脓肿常见于中老年患者,对常用抗菌药物的耐药率低,但已出现多重耐药菌株,需引起高度关注,防止多重耐药的高毒力肺炎克雷伯菌的扩散;同时本研究发现菌株即使不具有高黏表

表 5 不同毒力基因、荚膜血清型、治疗方法患者的预后情况[株(%)]

预后	n	毒力基因		荚膜血清型				治疗方法
		<i>rmpA</i>	气杆菌素	K1	K2	K5	K20	引流
好转	116	111(95.7)	101(87.1)	52(44.8)	26(22.4)	6(5.2)	3(2.6)	102(87.9)
无效	47	44(93.6)	38(80.9)	14(29.8)	6(12.8)	2(4.3)	0(0.0)	33(70.2)
χ^2 值		0.308	1.030	3.140	1.973	0.060	1.238	7.381
P 值		0.579	0.310	0.076	0.160	0.806	0.266	0.007

型,但也可能具有高毒性;一旦发现肝脓肿患者,应密切关注其临床表现,制定合理的治疗方案,及时使用抗菌药物和进行引流治疗,从而提高患者的好转率/治愈率。

4 参考文献

- [1] Paczosa MK, Meccas J. *Klebsiella pneumoniae*: going on the offense with a strong defense[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2016, 80(3): 629–661. DOI: 10.1128/MMBR.00078–15.
- [2] 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.
- [3] Shon AS, Bajwa RP, Russo TA. Hypervirulent(hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous breed[J]. *Virulence*, 2013, 4(2): 107–118. DOI: 10.4161/viru.22718.
- [4] Fazili T, Sharnogoe C, Endy T, et al. *Klebsiella pneumoniae* Liver Abscess: An Emerging Disease[J]. *Am J Med Sci*, 2016, 351(3): 297–304. DOI: 10.1016/j.amjms.2015.12.018.
- [5] Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors[J]. *Clin Microbiol Rev*, 1998, 11(4): 589–603.
- [6] Cheng HY, Chen YS, Wu CY, et al. RmpA regulation of capsular polysaccharide biosynthesis in *Klebsiella pneumoniae* CG43 [J]. *J Bacteriol*, 2010, 192(12): 3144–3158. DOI: 10.1128/JB.00031–10.
- [7] Russo TA, Olson R, MacDonald U, et al. Aerobactin, but not yersiniabactin, salmochelin, or enterobactin, enables the growth/survival of hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae* ex vivo and in vivo[J]. *Infect Immun*, 2015, 83(8): 3325–3333. DOI: 10.1128/IAI.00430–15.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(5): 314–320.
- [9] 葛瑛, 刘正印, 李太. 118 例细菌性肝脓肿临床特点分析[J]. *传染病信息*, 2011, 24(2): 79–81.
- [10] Guo S, Xu J, Wei Y, et al. Clinical and molecular characteristics of *Klebsiella pneumoniae* ventilator-associated pneumonia in mainland China[J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16(1): 608. DOI: 10.1186/s12879-016-1942-z.
- [11] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement[S]. Wayne, Pa: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2017.
- [12] Turton JF, Perry C, Elgohari S, et al. PCR characterization and typing of *Klebsiella pneumoniae* using capsular type-specific, variable number tandem repeat and virulence gene targets [J]. *J Med Microbiol*, 2010, 59(Pt 5): 541–547. DOI: 10.1099/jmm.0.015198-0.
- [13] Yu WL, Ko WC, Cheng KC, et al. Comparison of prevalence of virulence factors for *Klebsiella pneumoniae* liver abscesses between isolates with capsular K1/K2 and non-K1/K2 serotypes[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2008, 62(1): 1–6. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2008.04.007.
- [14] Lin YT, Wang FD, Wu PF, et al. *Klebsiella pneumoniae* Liver abscess in diabetic patients: association of glyceemic control with the clinical characteristics[J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 56. DOI: 10.1186/1471-2334-13-56.
- [15] 吕爽, 孙志, 郗超, 等. 1963 株肺炎克雷伯菌的耐药性分析[J]. *中国实验诊断学*, 2016, 20(10): 1744–1745.
- [16] Yu WL, Lee MF, Chen CC, et al. Impacts of hypervirulence determinants on clinical features and outcomes of bacteremia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Microb Drug Resist*, 2017, 23(3): 376–383. DOI:10.1089/mdr.2016.0018.
- [17] Russo TA, Olson R, Macdonald U, et al. Aerobactin mediates virulence and accounts for increased siderophore production under iron-limiting conditions by hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Infect Immun*, 2014, 82(6): 2356–2367. DOI: 10.1128/IAI.01667–13.
- [18] Catalán-Nájera JC, Garza-Ramos U, Barrios-Camacho H. Hypervirulence and hypermucoviscosity: Two different but complementary *Klebsiella* spp. phenotypes?[J]. *Virulence*, 2017, 8(7): 1111–1123. DOI: 10.1080/21505594.2017.1317412.

(收稿日期:2019-03-20)

(本文编辑:严玮雯)

(上接第 1695 页)

papillary thyroid carcinoma[J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1):30. DOI: 10.1186/s12957-016-0785-9.

- [22] Wang N, Dong CR, Jiang R, et al. Overexpression of HIF-1 α , metallothionein and SLUG is associated with high TNM stage

and lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 7(1):322–330.

(收稿日期:2018-08-30)

(本文编辑:严玮雯)