

DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20257102

· 论 著 ·

## 耐碳青霉烯类高毒力肺炎克雷伯菌对磷霉素耐药性研究

李 敏<sup>1</sup>, 黎 萍<sup>2</sup>, 左 玮<sup>2</sup>

(1. 南昌大学临床医学院, 江西 南昌 330036; 2. 南昌大学第一附属医院呼吸科, 江西 南昌 330036)

**[摘要]** **目的** 探讨磷霉素耐药的高毒力耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(hv-CRKP)菌株的临床和流行病学特征, 以及对磷霉素耐药的潜在分子机制, 为临床抗感染治疗决策提供参考依据。**方法** 通过药物敏感性试验, 筛选并收集 2023 年 1—12 月某地三级甲等医院的非重复 hv-CRKP 菌株, 分析其临床特征和耐药性, 并采用全基因组测序研究非磷霉素敏感 hv-CRKP 的分子流行病学特征。**结果** 共纳入 73 株 hv-CRKP, 其中 34 株(46.6%)对磷霉素耐药。磷霉素非敏感组患者糖尿病患病率高于磷霉素敏感组( $P < 0.05$ ), 其他临床特征比较差异无统计学意义。药敏结果显示, 除替加环素、黏菌素、头孢他啶/阿维巴坦和磷霉素外, hv-CRKP 对其他常见抗菌药物的耐药率均超过 90%。荚膜血清型和毒力基因检测显示, 所有 hv-CRKP 均为产 KPC 酶 ST11 型菌株, 主要血清型为 KL64 (47.9%)和 KL25(52.1%), 磷霉素敏感组与磷霉素非敏感组 hv-CRKP 荚膜血清型分布比较, 差异无统计学意义。耐药基因检测结果显示, 碳青霉烯酶耐药基因 *bla<sub>KPC</sub>* 和磷霉素耐药基因 *fosA* 和 *fosA6* 在 hv-CRKP 中广泛存在, 仅在磷霉素非敏感组检测到 1 株携带 *fosA3* 基因; 73 株 hv-CRKP 均携带 *murA* 中的 Leu359Gln 突变修饰, 部分具有转运系统相关基因 *glpT* 突变, 未检出其他磷霉素修饰酶耐药基因, 如 *fosA2*、*fosA5*、*fosA10*、*fosB*、*fosC* 和 *fosX*。**结论** hv-CRKP 对磷霉素的耐药率较高, *murA*、*glpT* 修饰突变, 以及磷霉素耐药基因 *fosA* 和 *fosA6* 的广泛存在是本研究中磷霉素耐药的主要机制。需要注意的是, *fosA* 类基因可能被含有强启动子的高拷贝质粒捕获, 从而导致磷霉素耐药。

**[关键词]** 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌; 高毒力; 磷霉素; 耐药机制; 分子流行病学

**[中图分类号]** R181.3<sup>+</sup>2

## Fosfomycin resistance of hypervirulence carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*

LI Min<sup>1</sup>, LI Ping<sup>2</sup>, ZUO Wei<sup>2</sup> (1. School of Clinical Medicine, Nanchang University, Nanchang 330036, China; 2. Department of Respiratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330036, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the clinical and epidemiological characteristics of fosfomycin (FOS)-resistant hypervirulent carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (hv-CRKP) strains, as well as potential molecular mechanisms of FOS resistance, and provide reference for clinical anti-infection treatment decision making. **Methods** Through antimicrobial susceptibility testing, non-repetitive hv-CRKP strains from a tertiary first-class hospital from January to December 2023 were screened and collected. The clinical characteristics and antimicrobial resistance were analyzed, and the molecular epidemiological characteristics of FOS non-susceptible hv-CRKP was studied by whole genome sequencing. **Results** A total of 73 hv-CRKP strains were included in the analysis, out of which 34 strains (46.6%) were resistant to FOS. The incidence of diabetes mellitus in patients in the FOS non-susceptible group was higher than that in the FOS susceptible group ( $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference among other clinical characteristics. Antimicrobial susceptibility results showed that, except for tigecycline, colistin, ceftazidime /avibactam, and FOS, the resistance rates of hv-CRKP to other common antimicrobial agents were all  $> 90\%$ .

**[收稿日期]** 2024-10-24

**[作者简介]** 李敏(1998-), 女(汉族), 江西省赣州市人, 硕士研究生在读, 主要从事肺部感染相关研究。

**[通信作者]** 左玮 E-mail: zuoweincu0108@163.com

The detection of capsule serotypes and virulence genes showed that all hv-CRKP were *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing ST11 strains, with the main serotypes being KL64 (47.9%) and KL25 (52.1%). There was no statistically significant difference in distribution of hv-CRKP capsule serotype between the FOS susceptible and FOS non-susceptible groups. Resistance gene detection results showed that the carbapenem-resistance gene *bla<sub>KPC</sub>* as well as FOS resistance genes *fosA* and *fosA6* were widely presented in hv-CRKP, with only one strain carrying the *fosA3* gene detected in the FOS non-susceptible group. All 73 hv-CRKP strains carried the Leu359Gln mutation modification in *murA*, and some had mutations in the transport system-related gene *glpT*. No other FOS modification enzyme resistance genes were detected, such as *fosA2*, *fosA5*, *fosA10*, *fosB*, *fosC*, and *fosX*. **Conclusion** hv-CRKP has a high resistance rate to FOS. Modification mutations in *murA* and *glpT*, as well as the wide presence of FOS resistance genes *fosA* and *fosA6* are the main mechanisms of FOS resistance in this study. It should be noted that *fosA* gene may be captured by strong promoters-containing high copy plasmids, leading to FOS resistance.

[**Key words**] carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*; hypervirulence; fosfomycin; antimicrobial resistance mechanism; molecular epidemiology

肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, KP)是一种机会性致病菌,常引发呼吸道、泌尿道等感染。由于抗菌药物的长期不合理使用,KP 耐药率逐年上升,特别是耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP),已成为全球公共健康的重大威胁。2024 年世界卫生组织(WHO)发布的细菌优先病原体清单将其列为关键优先级<sup>[1]</sup>。同时,耐碳青霉烯类高毒力肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, hv-CRKP)检出率持续上升,给全球公共卫生带来沉重负担。鉴于当前临床有效抗菌药物短缺,以及新型抗菌药物研发周期长、成本高昂,有必要在临床实践中重新评估现有抗菌药物。

磷霉素通过抑制细胞壁合成早期阶段,对包括多重耐药革兰阴性杆菌在内的多种病原菌具有良好的抗菌活性,是治疗 CRKP 的有限选择之一<sup>[2]</sup>。近年来,磷霉素重新引起关注,越来越多地用于治疗多重耐药菌感染<sup>[3-4]</sup>。然而,随着磷霉素的应用,国内外关于其耐药性的报道逐渐增多,革兰阴性菌的耐药性日益普遍<sup>[5]</sup>。目前,磷霉素耐药机制的研究主要集中在以下几个方面:磷霉素靶酶编码基因的突变或过表达<sup>[6-8]</sup>、转运系统结构基因及调节基因的缺失突变<sup>[9-12]</sup>、质粒介导的磷霉素修饰酶产生<sup>[13-16]</sup>、外排泵机制及异质性耐药<sup>[17-18]</sup>。尽管已有研究调查这些机制在肠杆菌属中的流行情况,但针对 hv-CRKP 的研究较少。本研究通过药物敏感性试验和聚合酶链式反应(PCR)筛选,收集 73 株临床分离的 hv-CRKP,并采用全基因组测序分析其流行病学特征,揭示临床 hv-CRKP 对磷霉素耐药的潜在分子机制,旨在为临床抗感染治疗决策提供参考。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 2023 年 1—12 月江西省某三级甲等教学医院引起感染的非重复临床 hv-CRKP 菌株。纳入标准:(1)临床标本首次分离的 hv-CRKP 且有明确感染症状;(2)临床资料完整。排除同一患者同一部位同种标本来源的重复菌株。

### 1.2 方法

1.2.1 菌株鉴定与药敏试验 使用 VITEK 2 系统进行菌种鉴定,并对亚胺培南、替卡西林/克拉维酸、头孢他啶、头孢吡肟、阿米卡星、环丙沙星、多西环素、黏菌素等 21 种抗菌药物进行敏感性测试。药敏试验结果依据美国临床实验室标准化协会(CLSI)的标准判读,替加环素药敏折点参考美国食品药品监督管理局(FDA)的标准。CRKP 是指对亚胺培南或美罗培南最低抑菌浓度(MIC)≥4 μg/mL 的 KP。

1.2.2 hv-CRKP 菌株初步筛选 采用 PCR 对初步筛选的 CRKP 菌株进行毒力基因(*peg344*、*iroB*、*iucA*、*rmpA*、*rmpA2*)检测。使用煮沸法提取菌株 DNA,依据文献<sup>[19]</sup>进行 PCR。将同时含有 *rmpA* (或 *rmpA2*)和 *iucA/B/C/D*、*iutA* 毒力基因的 CRKP 定义为 hv-CRKP。引物序列根据文献<sup>[20]</sup>设计。

1.2.3 拉丝试验 采用拉丝试验检测高黏液表型。将 CRKP 接种于 5% 绵羊血平板,37℃ 培养 16 h,采用细菌接种环将单一菌落轻柔挑起,若两次挑起黏液丝长度均≥5 mm,则为拉丝试验阳性,即该菌株为高黏液性菌株。

1.2.4 磷霉素药敏试验 根据 CLSI 指南 M100 (2024 版),使用含 25 mg/L 葡萄糖-6-磷酸(G6P)

的 Mueller-Hinton 琼脂平板,通过琼脂稀释法测定磷霉素 MIC。依据 CLSI 推荐的磷霉素对尿路大肠埃希菌分离株的 MIC 折点,将 hv-CRKP 菌株划分为:敏感菌株( $MIC \leq 64 \mu\text{g/mL}$ )、中介菌株( $MIC = 128 \mu\text{g/mL}$ )、耐药菌株( $MIC \geq 256 \mu\text{g/mL}$ )。药敏试验质控菌株为大肠埃希菌 ATCC 25922 和铜绿假单胞菌 ATCC 27853。

1.2.5 临床资料收集 采用回顾性方法,通过医院患者病历系统,查询并收集患者相关临床资料,包括姓名、性别、年龄、入住病区、感染部位、免疫功能状态、是否入住重症监护病房(ICU)、基础疾病、侵入性操作、血培养阳性时间、抗菌药物暴露情况及临床转归(即好转或死亡)等信息。

1.2.6 基因测序和组装 从临床分离株中提取 DNA,并将样品送至北京诺禾致源生物有限公司进行 Novaseq 测序。组装好的菌株基因组使用 Prokka 软件进行注释。通过在线数据库 CARD3 和 PlasmidFinder 进行耐药基因和移动元件的注释。使用 Abricate 软件进行耐药基因和多位点序列分型(MLST)的生物信息学分析。利用 Kleborate 软件预测毒力评分、荚膜(K)血清型、脂多糖(LPS)O 抗原血清型和毒力基因。使用 Snippy 软件(<https://github.com/tseemann/snippy>, v4.6.0)分析 hv-CRKP 全基因组数据,以 NTUH-K2044(GCF\_000009885.1)为参考菌株鉴定核心 SNP 位点。

1.3 统计学分析 应用 SPSS 22.0 整理数据,正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 *t* 检验进行比较;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验进行比较。计数资料以例数(百分率)表示,采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法进行比较。 $P \leq 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般情况 共纳入非重复的 hv-CRKP 菌株 73 株,其中 18 株(24.7%)对磷霉素敏感(磷霉素敏感组),55 株(75.3%)对磷霉素非敏感(磷霉素非敏感组)。磷霉素非敏感组中,10 株(18.2%)对磷霉素 MIC 为  $256 \mu\text{g/mL}$ ,5 株(9.1%)MIC 为  $512 \mu\text{g/mL}$ ,19 株(34.5%) $MIC \geq 1024 \mu\text{g/mL}$ 。

2.2 菌株来源情况 磷霉素敏感组与磷霉素非敏感组 hv-CRKP 均主要来源于痰,其次为血,但磷霉素非敏感组来源更具多样性。科室分布显示,磷霉

素敏感组 hv-CRKP 主要分布于 ICU(38.9%)、感染科(16.6%)和神经外科(11.1%),磷霉素非敏感组 hv-CRKP 在 ICU(36.3%)和神经外科(16.3%)分布较为集中。见表 1。

表 1 两组 hv-CRKP 菌株来源情况

Table 1 Sources of hv-CRKP strains from two groups

来源	磷霉素敏感组 ( <i>n</i> = 18)	磷霉素非敏感组 ( <i>n</i> = 55)
标本		
痰	12(66.7)	39(70.9)
血	6(33.3)	8(14.5)
尿	0(0)	2(3.7)
脓液	0(0)	1(1.8)
支气管肺泡灌洗液	0(0)	1(1.8)
导管尖端	0(0)	1(1.8)
分泌物	0(0)	3(5.5)
科室		
ICU	7(38.9)	20(36.3)
神经外科	2(11.1)	9(16.3)
感染科	3(16.6)	7(12.7)
急诊科	2(11.1)	4(7.2)
肿瘤科	2(11.1)	2(3.7)
骨科	1(5.6)	2(3.7)
全科	0(0)	2(3.7)
消化科	1(5.6)	1(1.8)
呼吸科	0(0)	2(3.7)
康复科	0(0)	2(3.7)
神经内科	0(0)	1(1.8)
普通外科	0(0)	1(1.8)
内分泌科	0(0)	1(1.8)
耳鼻喉科	0(0)	1(1.8)

2.3 拉丝试验结果 共有 2 株 hv-CRKP 拉丝试验阳性,磷霉素敏感组与磷霉素非敏感组各 1 株,两组 hv-CRKP 高黏液表型菌株占比比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.4 感染患者临床特征 除磷霉素敏感组感染患者糖尿病患病率低于磷霉素非敏感组(5.6% VS 34.5%,  $P = 0.037$ )外,两组患者在性别、年龄、基础疾病(心血管疾病、神经系统疾病、消化系统疾病、泌尿系统疾病、呼吸系统疾病及恶性肿瘤等)、侵入性操作、抗菌药物暴露、免疫抑制剂使用、培养阳性时间、免疫抑制剂使用、住院时间  $\geq 30$  d、ICU 入住史、

近 90 d 手术史、危重症评分、临床结局等方面比较， 差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组 hv-CRKP 感染患者临床特征比较

Table 2 Comparison of clinical characteristics between two groups of hv-CRKP infected patients

临床特征	磷霉素敏感组 ( $n = 18$ )	磷霉素非敏感组 ( $n = 55$ )	$\chi^2/U$	$P$
年龄 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , 岁]	70.61(62.00, 85.25)	64.95(57.00, 75.00)	1.68	0.093
性别 [男, 例 (%)]	15(83.3)	45(81.8)	0	1.000
基础疾病 [例 (%)]				
糖尿病	1(5.6)	19(34.5)	4.37	0.037
心血管系统	12(66.7)	29(52.7)	1.07	0.301
神经系统	3(16.7)	17(30.9)	0.76	0.383
消化系统	2(11.1)	5(9.1)	0	1.000
泌尿系统	6(33.3)	12(21.8)	0.45	0.504
呼吸系统	13(72.2)	38(69.1)	0.06	0.802
恶性肿瘤	3(16.7)	4(7.3)	0.51	0.475
侵入性操作 [例 (%)]				
中心静脉置管	16(88.9)	50(90.9)	0	1.000
留置导尿管	14(77.8)	38(69.1)	0.50	0.480
机械通气	16(88.9)	44(80.0)	0.25	0.617
连续性肾替代治疗	4(22.2)	16(29.1)	0.07	0.793
留置引流管	3(16.7)	13(23.6)	0.09	0.770
抗菌药物暴露 [例 (%)]				
碳青霉烯类	9(50.0)	31(56.4)	0.22	0.638
$\beta$ -内酰胺类	6(33.3)	27(49.1)	1.36	0.244
头孢菌素类	8(44.4)	29(52.7)	0.37	0.542
青霉素类	12(66.7)	26(47.3)	2.04	0.153
喹诺酮类	5(27.8)	9(16.4)	0.52	0.470
糖肽类	0(0)	7(12.7)	1.28	0.258
替加环素	1(5.6)	8(14.5)	0.35	0.553
多黏菌素	0(0)	1(1.8)	0	1.000
抗真菌药物	2(11.1)	10(18.2)	0.11	0.737
抗菌药物使用 $\geq 3$ 种	10(55.6)	26(47.3)	0.37	0.542
其他				
培养阳性时间 (d)	11(5, 15.5)	10.89(7, 13)	0.31	0.758
免疫抑制剂使用 [例 (%)]	5(27.8)	22(40.0)	0.87	0.351
近 1 个月有住院史 [例 (%)]	9(50.0)	33(60.0)	0.56	0.456
ICU 入住史 [例 (%)]	18(100)	53(96.4)	0	1.000
住院时间 $\geq 30$ d [例 (%)]	10(55.6)	34(61.8)	0.22	0.637
近 90 d 手术史 [例 (%)]	3(16.7)	14(25.5)	0.20	0.657
危重症评分 ( $\bar{x} \pm s$ )	25.733 $\pm$ 8.356	23.690 $\pm$ 6.789	1.05	0.299
转归 [例 (%)]			0.37	0.544
好转	9(50.0)	23(41.8)		
死亡	9(50.0)	32(58.2)		

2.5 对常见抗菌药物耐药情况 药敏结果显示, hv-CRKP 菌株对大多数常见抗菌药物均表现出高度耐药性, 尤其是广谱  $\beta$ -内酰胺类和碳青霉烯类药

物。对黏菌素、替加环素、头孢他啶/阿维巴坦敏感率较高 ( $>88\%$ ), 尤其是对磷霉素敏感的 hv-CRKP, 敏感率  $>94\%$ 。见表 3。

表 3 两组 hv-CRKP 菌株对常见抗菌药物耐药情况 [株 (%)]

Table 3 Resistance of hv-CRKP strains from two groups to commonly used antimicrobial agents (No. of isolates [%])

抗菌药物	磷霉素敏感组 (n = 18)	磷霉素非敏感组 (n = 55)	抗菌药物	磷霉素敏感组 (n = 18)	磷霉素非敏感组 (n = 55)
哌拉西林钠/他唑巴坦	18(100)	55(100)	美罗培南	18(100)	55(100)
头孢唑林	18(100)	55(100)	阿米卡星	18(100)	55(100)
头孢呋辛	18(100)	55(100)	妥布霉素	17(94.4)	53(96.4)
头孢他啶	18(100)	55(100)	米诺环素	18(100)	53(96.4)
头孢曲松	18(100)	55(100)	多西环素	17(94.4)	52(94.5)
头孢吡肟	18(100)	55(100)	替加环素	0(0)	1(1.8)
头孢哌酮/舒巴坦	18(100)	55(100)	左氧氟沙星	18(100)	55(100)
头孢他啶/阿维巴坦	0(0)	1(1.8)	环丙沙星	18(100)	55(100)
氨曲南	18(100)	55(100)	复方磺胺甲噁唑	17(94.4)	51(92.7)
亚胺培南	18(100)	55(100)	黏菌素	1(5.6)	6(10.9)

## 2.6 MLST、荚膜血清型与毒力基因携带情况

MLST、荚膜血清型检测结果显示, 73 株 hv-CRKP 全部为 ST11 型。其中, 35 株 (47.9%) 为 KL64, 38 株 (52.1%) 为 KL25, 磷霉素敏感组与磷霉素非敏感组 hv-CRKP 荚膜血清型分布比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。毒力基因检测结果显示, 所有菌株均携带黏附性毒力基因 (*yagV/ecPE*、*yagW/ecPD*、*yagX/ecPC*、*yagY/ecPB*、*yagZ/ecPA*、*ykgK/ecPR*)、肠杆菌素 (*fePC*、*entA/B* 基因)、耶尔森氏菌素 (*ybtE*、*ybtT*、*ybtU*、*ybtA*、*ybtP*、*ybtQ*、*ybtX* 和 *ybtS* 基因)、产气杆菌素 (*iucA/B/C* 和 *iutA*)、黏液样表型 A 调节因子 (*rmpA* 和/或 *rmpA2*) 和侵袭性毒力基因 *OmPA* 基因, 仅 1 株菌 (1.37%) 检出沙门氏菌素 (*iroB/C/D/N*)。

2.7 耐药性基因携带情况 采用二代基因测序检测 73 株 hv-CRKP 中常见耐药基因, 结果显示, 所有菌株均携带碳青霉烯酶耐药基因 *bla<sub>KPC</sub>*, 未检出 *bla<sub>IMP</sub>*、*bla<sub>VIM</sub>*、*bla<sub>NDM</sub>*、*bla<sub>OXA-like</sub>* 等其他碳青霉烯酶基因。*bla<sub>SHV</sub>* 家族不同亚型在磷霉素敏感组与磷霉素非敏感组 hv-CRKP 菌株中分布不同, 特别是 *bla<sub>SHV-12</sub>* 和 *bla<sub>SHV-134</sub>* 在磷霉素非敏感组中分布较广,

而在磷霉素敏感组中携带率较低。喹诺酮类、氯霉素、磺胺类、四环素、氨基糖苷类耐药基因 [除 *ant(3'')-IIa* 外] 在磷霉素敏感组与磷霉素非敏感组中携带率均  $>65\%$ 。73 株 hv-CRKP 磷霉素耐药基因 *fosA* 和 *fosA6* 均为阳性, 而 *fosA3* 仅在磷霉素非敏感组中检出 1 株。见表 4。

2.8 hv-CRKP 菌株复制子分布 共检出 12 种复制子及质粒, 最常见的是耐药质粒 IncFII (PHN7A8) 和 IncR。发现 1 株携带 *iroB/C/D/N* 毒力基因的 ST 11-K64 hv-CRKP, 其携带的质粒介导 *fosA3* 基因与截短毒力质粒 *Kv<sub>pn-1</sub>*。见表 5。

2.9 磷霉素相关耐药基因突变及缺失分布 通过基因测序进一步分析磷霉素耐药相关基因 (*fosA*、*fosA2*、*fosA3*、*fosA4*、*fosA10*、*fosB*、*fosB*、*fosC*、*fosX*、*murA*、*uhpT*、*glpT*、*uhpA/B/C*、*cyaA* 和 *ptsI*) 突变和缺失, 结果显示, 所有菌株均检出 *murA* 中 *Leu359Gln* 突变修饰, 并与 *fosA*、*fosA6* 基因共存。未检出磷霉素转运系统 *uhpT*、相关调节基因 (如 *uhpA/B/C* 和 *ptsI*) 突变, 以及其他磷霉素修饰酶基因 (如 *fosA2*、*fosA5*、*fosA10*、*fosB*、*fosC*、*fosX*)。见表 6。

**表 4** 两组 hv-CRKP 菌株耐药基因携带情况[株(%)]

**Table 4** Carriage status of antimicrobial-resistance genes in two groups of hv-CRKP strains (No. of isolates [%])

耐药基因		磷霉素敏感组 (n = 18)	磷霉素非敏感组 (n = 55)	耐药基因		磷霉素敏感组 (n = 18)	磷霉素非敏感组 (n = 55)	
碳青霉烯酶	<i>bla</i> <sub>KPC</sub>	18(100)	55(100)	喹诺酮类	<i>qnr</i> -S1	17(94.4)	54(98.2)	
	<i>bla</i> <sub>IMP</sub>	0(0)	0(0)		氯霉素	<i>cat</i> A2	12(66.7)	40(72.7)
	<i>bla</i> <sub>VIM</sub>	0(0)	0(0)			磺胺类	<i>sul</i> 2	17(94.4)
	<i>bla</i> <sub>NDM</sub>	0(0)	0(0)		四环素		<i>tet</i> A	17(94.4)
	<i>bla</i> <sub>OXA-like</sub>	0(0)	0(0)			<i>tet</i> R	17(94.4)	50(90.9)
头孢菌素酶	<i>Amp</i> C	0(0)	0(0)	甲氧嘧啶	<i>dfr</i> A14	18(100)	55(100)	
β-内酰胺酶	<i>bla</i> <sub>CTX-M65</sub>	17(94.4)	50(90.9)	氨基糖苷类	<i>ant</i> (3'')-IIa	1(5.6)	1(1.8)	
	<i>bla</i> <sub>SHV-11</sub>	4(22.2)	4(7.3)		<i>ant</i> 3-DPRIME	14(77.8)	36(65.5)	
	<i>bla</i> <sub>SHV-12</sub>	6(33.3)	28(50.9)		<i>rmt</i> B	18(100)	52(94.5)	
	<i>bla</i> <sub>SHV-129</sub>	1(5.6)	1(1.8)	链霉素	<i>aad</i> A2	14(77.8)	36(65.5)	
	<i>bla</i> <sub>SHV-134</sub>	5(27.8)	27(49.1)		磷霉素	<i>fos</i> A	18(100)	55(100)
	<i>bla</i> <sub>SHV-158</sub>	4(22.2)	4(7.3)	<i>fos</i> A3		0(0)	1(1.8)	
	<i>bla</i> <sub>SHV-182</sub>	4(22.2)	4(7.3)	<i>fos</i> A6		18(100)	55(100)	
	<i>bla</i> <sub>SHV-187</sub>	2(11.1)	5(9.1)					
	<i>bla</i> <sub>TEM-105</sub>	18(100)	55(100)					
	LAP	18(100)	55(100)					

**表 5** 磷霉素敏感和非敏感 hv-CRKP 复制子分布情况[株(%)]

**Table 5** Replicon distribution of FOS-susceptible and FOS non-susceptible hv-CRKP (No. of isolates [%])

复制子类型	磷霉素敏感组 (n = 18)	磷霉素非敏感组 (n = 55)	复制子类型	磷霉素敏感组 (n = 18)	磷霉素非敏感组 (n = 55)
IncFIB(AP001918)_1	0(0)	1(1.8)	IncR_1	18(100)	55(100)
IncFIB(K)_1_Kpn3	18(100)	55(100)	PENTAS02_1	1(5.6)	1(1.8)
IncFIC(FII)_1	0(0)	1(1.8)	Col(MG828)_1	0(0)	1(1.8)
IncFII(PCRY)_1_PCRY	17(94.4)	54(98.2)	Col156_1	0(0)	1(1.8)
IncFII(PHN7A8)_1_PHN7A8	18(100)	55(100)	ColRNAI_1	18(100)	55(100)
IncHI1B_1_PNDM-MAR	17(94.4)	54(98.2)	Kvvpn-1	1(5.6)	4(7.3)

**表 6** hv-CRKP 菌株磷霉素相关耐药基因突变分布

**Table 6** Distribution of FOS-related resistance gene mutations in hv-CRKP strains

菌株编号	磷霉素 MIC (μg/mL)	<i>fos</i> A	<i>fos</i> A3	<i>fos</i> A6	<i>mur</i> A	<i>glp</i> T	<i>uhp</i> T	<i>uhp</i> A/B/C	<i>pts</i> I	<i>cya</i> A
KP137	64	+	-	+	Leu362Gln	Gly305Cys	/	/	/	/
KP146	64	+	-	+	Leu364Gln	Gly305Cys	/	/	/	/
KP157	128	+	-	+	Leu368Gln	Gly305Cys	/	/	/	/
KP158	128	+	-	+	Leu369Gln	Gly305Cys	/	/	/	/
KP159	1 024	+	-	+	Leu370Gln	Gly305Cys	/	/	/	/
KP163	>1 024	+	-	+	Leu371Gln	Gly305Cys	/	/	/	/
KP174	>1 024	+	+	+	Leu373Gln	/	/	/	/	Ser272Phe
KP29	1 024	+	-	+	Leu375Gln	/	Gly174_Ala175dup	/	/	/

续表 6 (Table 6, Continued)

菌株编号	磷霉素 MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	<i>fosA</i>	<i>fosA3</i>	<i>fosA6</i>	<i>murA</i>	<i>glpT</i>	<i>uhpT</i>	<i>uhpA/B/C</i>	<i>ptsI</i>	<i>cyaA</i>
KP37	128	+	-	+	Leu379Gln	Gly305Cys	/	/	/	/
KP4	64	+	-	+	Leu380Gln	Gly305Cys	/	/	/	/
KP41	128	+	-	+	Leu381Gln	Gly305Cys	/	/	/	/
KP43	64	+	-	+	Leu383Gln	Gly305Cys	/	/	/	/
KP52	64	+	-	+	Leu387Gln	Gly305Cys	/	/	/	/
KP67	256	+	-	+	Leu392Gln	Gly305Cys	/	/	/	/
KP84	>1 024	+	-	+	Leu396Gln	缺失	/	/	/	/

注: + 为基因阳性; - 为基因阴性; / 代表未发现氨基酸序列突变。

### 3 讨论

由于对多重耐药菌具有良好的抗菌活性和安全性,磷霉素已成为治疗多重耐药革兰阴性菌感染的潜在优先药物。多项临床研究证实,磷霉素在复杂感染中展现出显著疗效,如复杂性尿路感染<sup>[21-22]</sup>、感染性心内膜炎、骨关节感染<sup>[23]</sup>、脓毒血症<sup>[24]</sup>和下呼吸道感染<sup>[25]</sup>等。磷霉素联合治疗可能降低感染患者的病死率,可作为难治性 MRSA 菌血症的挽救疗法<sup>[26]</sup>。

既往研究<sup>[27-31]</sup>显示,磷霉素对 CRKP 的耐药率为 20.7%~80%。中国细菌耐药监测网 2023 年监测数据显示,KP 对磷霉素的耐药率为 20.6%,CRKP 为 50.1%。本研究系统分析磷霉素耐药 hv-CRKP 感染的临床特征、分子流行病学及耐药机制,表明其磷霉素耐药性普遍存在,并可能造成不良临床后果。

磷霉素耐药在 hv-CRKP 感染患者中较为普遍。本研究收集的 73 株 hv-CRKP 中,34 株(46.6%)对磷霉素耐药,高于 Wang 等<sup>[32]</sup>报道的 14.3% 和 18.9%(分别为两所医院数据),与文献<sup>[27,31]</sup>报道的耐药率接近。71.2% 的 hv-CRKP 菌株来源于呼吸道,高于 Li 等<sup>[33]</sup>报道的 59.4% 的 hv-CRKP 分离自呼吸道,可能与本研究中大部分患者合并肺部感染有关。

磷霉素非敏感组的菌株来源分布更广,感染部位涵盖呼吸系统、血液系统、泌尿系统等多个器官,表明这些菌株的传播模式较为复杂,存在多部位定植和感染,提示临床应重视非典型感染部位的病原菌检测与识别。此外,本研究中 hv-CRKP 主要来自 ICU 和神经外科,建议将此二者列为重点防控科

室,该分布特征与脑血管疾病作为 hv-CRKP 感染独立危险因素结论相符<sup>[34]</sup>。

本研究磷霉素非敏感组 hv-CRKP 感染患者糖尿病患病率高于磷霉素敏感组,该差异与糖尿病作为 CRKP 感染独立危险因素的流行病学特征相符<sup>[35]</sup>。值得注意的是,两组患者均具有较高的病死率,联合使用抗菌药物,入住 ICU 治疗,进行侵袭性操作和更长的住院时间,这些也是 hv-CRKP 感染的高危因素<sup>[36]</sup>。耐药性分析显示,磷霉素敏感组与磷霉素非敏感组对头孢类、青霉素类、氟喹诺酮类抗菌药物的耐药率均极高,组间比较差异无统计学意义,这可能源于磷霉素具有独特的抗菌作用机制,对其他抗菌药物较少发生交叉耐药有关<sup>[2]</sup>。需特别指出,替加环素、黏菌素、头孢他啶/阿维巴坦仍是治疗 hv-CRKP 感染的有效抗菌药物<sup>[37]</sup>。

其次,分子流行病学分析表明,ST11 克隆群是 hv-CRKP 的主要流行谱系,KL64 与 KL25 为其主要的荚膜血清型。这两种血清型与高毒力表型密切相关,可能增强菌株在宿主体内的适应性和致病能力。所有菌株均携带多种毒力基因,包括黏附相关基因(如 *ecp* 基因家族)、铁吸收相关基因(如 *fepC*、*ybt* 基因家族),以及耶尔森氏菌素基因(*ybt* 基因家族),这些毒力因子可能共同作用,赋予 hv-CRKP 菌株强大的感染潜能,导致其在临床上表现出更复杂和严重的感染形式。通常,hv-CRKP 的形成遵循三种主要进化途径:(1)hvKP 菌株(如血清型 K1/K2 和 ST23/ST86)获得碳青霉烯类耐药质粒,成为 hv-CRKP;(2)CRKP 克隆系,如产 KPC 酶 ST11 型获得毒力质粒,成为 hv-CRKP;(3)由 hvKP 或 CRKP 克隆系菌株携带同时整合毒力基因和碳青霉烯类耐药基因质粒<sup>[38]</sup>。据此推测,本研究检测到的 ST11-K64、ST11-K25 hv-CRKP 的出现主要与途径

(2)有关。由于 ST11-K25 型 hv-CRKP 报道较少,需警惕其潜在的流行风险。基因分型结果显示,本研究菌株均为携带 *bla*<sub>KPC</sub> 的 ST11 型,被预测为 K64、K25 和 O 抗原型 O2 变体 1,并携带编码耶尔森菌素铁载体系统(染色体 ICEK3 携带 *ybt9*)的基因。结合其一致的 ST 序列、耐药基因和核心毒力基因谱,推测这些菌株之间存在克隆播散现象。

本研究揭示了磷霉素非敏感 hv-CRKP 菌株的多重耐药性机制,主要涉及三种广泛报道的磷霉素耐药机制:*murA* 靶酶突变和过表达、转运系统基因突变缺失和磷霉素修饰酶的产生。磷霉素通过抑制 *murA* 活性来阻断细菌细胞壁合成。*murA* 突变,尤其是磷霉素结合位点的氨基酸替换,能显著降低磷霉素的抗菌作用,导致细菌耐药性增加<sup>[6,10,39]</sup>。研究<sup>[40]</sup>表明,Cys263Arg 和 Ser281Gly 是常见的 *murA* 耐药突变位点。值得注意的是,本研究中所有 hv-CRKP 均检测到 *murA* 的 Leu359Gln 突变,提示其可能是 hv-CRKP 对磷霉素耐药的普遍机制之一。与 *glpT*、*uhpT* 等基因突变相比,*murA* 突变的适应性成本较低,这可能是其在临床菌株中广泛存在的原因<sup>[8]</sup>。

磷霉素通过葡萄糖-6-磷酸转运系统(如 *glpT* 和 *uhpT*)进入细胞。转运系统基因突变缺失会阻碍磷霉素入胞,产生耐药。本研究发现,14 株 hv-CRKP 菌株中,1 株完全缺失 *glpT* 基因,1 株 *glpT* 基因插入突变,两者均表现为高水平磷霉素耐药;其余 12 株携带 *glpT* Gly305Cys 突变, MIC 值为 64~1 024  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。尽管该突变与磷霉素耐药性之间的关联尚难精确评估,但这些基因突变可能干扰磷霉素的跨膜转运,从而削弱其药效。

磷霉素修饰酶(如 *fosA*、*fosA3* 和 *fosA6*)可通过改变磷霉素分子结构使其失活,介导耐药。本研究中所有菌株均检测出 *fosA* 和 *fosA6* 基因,表明其在磷霉素耐药性形成中起重要作用。尽管 *fosA3* 在亚洲耐药菌株中较为常见<sup>[41]</sup>,但本研究仅 1 株磷霉素非敏感菌株检出该基因(MIC>1 024  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )。这表明,*fosA3* 可介导高水平磷霉素耐药,其在 hv-CRKP 菌株中携带率较低。此现象可能与研究地区磷霉素使用较少,以及 hv-CRKP 菌株的高毒力特性与磷霉素耐药基因的分布不重叠有关。本研究结果提示,当质粒介导的 *fosA3* 基因与转运系统突变共存时,可产生高水平磷霉素耐药(MIC $\geq$ 1 024  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ),与研究<sup>[42]</sup>报道一致。

*fosA* 和 *fosA6* 在 KP 中广泛存在,使细菌对磷

霉素的敏感性降低,但不一定产生耐药性<sup>[27]</sup>。研究发现,*fosA6* 可通过移动遗传元件从 KP 染色体转移到大肠埃希菌质粒,赋予后者高水平磷霉素耐药性<sup>[43]</sup>。类似地,ISEcP 元件的串联插入可通过强启动子导致 *fosA* 过表达<sup>[44]</sup>,使 KP 产生耐药性;而 *fosA* 的缺失则可使 MIC 降至原来的 1/32<sup>[45]</sup>。这提示 *fosA* 和 *fosA6* 是 KP 基因组中的主要 *fosA* 亚型,表明该菌是磷霉素耐药基因的重要储存库。一旦这些基因被高拷贝质粒或带强启动子的移动遗传元件捕获,即可成为磷霉素耐药的“武器库”。结合本研究中部分高水平磷霉素耐药的 hv-CRKP 菌株既不携带质粒 *fosA3*,又不具有转运系统基因的突变缺失,推测其耐药性可能源于此类基因捕获机制。这提醒仅凭全基因组测序可能难以在 KP 中明确评估磷霉素耐药性,再次凸显了药敏试验的重要性。未来需深入研究 *fosA* 及其亚型在 KP 中的分子调控机制。

此外,在磷霉素非敏感菌株中,检出较少见的复制子类型(如 IncFIB(AP001918)\_1、IncFIC(FII)\_1 和 Col156\_1),提示其可能在磷霉素耐药性和多重耐药性维持中发挥重要作用。质粒介导的耐药基因传播不仅加剧了 hv-CRKP 菌株的耐药性,还增强了其在医院环境中的传播能力,给感染控制带来更大挑战。质粒的作用与转运系统基因突变相结合,可能进一步推动多重耐药性的发展,增加临床治疗难度。

综上所述,本研究系统分析 hv-CRKP 菌株对磷霉素的多种耐药机制,揭示 *murA* 靶酶突变、转运系统基因缺失及质粒介导的磷霉素修饰酶在耐药形成中的共同作用。质粒传播与基因突变相结合,构成了 hv-CRKP 菌株复杂的耐药性网络,这种耐药机制对临床治疗构成严峻挑战,提示需要针对这些耐药机制开发新的治疗策略。同时,本研究还证实质粒介导的基因水平传播在耐药性维持中的重要作用,该发现为制定感染控制策略提供了关键科学依据。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

## [参考文献]

- [1] Jesudason T. WHO publishes updated list of bacterial priority pathogens[J]. Lancet Microbe, 2024, 5(9): 100940.
- [2] Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, et al. Fosfomy-

- cin[J]. Clin Microbiol Rev, 2016, 29(2): 321–347.
- [3] Wang CH, Bai CQ, Chen KY, et al. International guidelines for the treatment of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli infections; a comparison and evaluation[J]. Int J Antimicrob Agents, 2024, 63(5): 107120.
- [4] Meschiari M, Faltoni M, Kaleci S, et al. Intravenous fosfomycin in combination regimens as a treatment option for difficult-to-treat infections due to multi-drug-resistant Gram-negative organisms: a real-life experience[J]. Int J Antimicrob Agents, 2024, 63(5): 107134.
- [5] Mattioni Marchetti V, Hrabak J, Bitar I. Fosfomycin resistance mechanisms in *Enterobacterales*: an increasing threat[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1178547.
- [6] Xin L, Hu ZT, Han RR, et al. Asp50Glu mutation in *MurA* results in fosfomycin resistance in *Enterococcus faecium*[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2022, 30: 50–55.
- [7] Jiang LF, Xie N, Chen MT, et al. Synergistic combination of linezolid and fosfomycin closing each other's mutant selection window to prevent enterococcal resistance[J]. Front Microbiol, 2021, 11: 605962.
- [8] Couce A, Briaies A, Rodríguez-Rojas A, et al. Genomewide overexpression screen for fosfomycin resistance in *Escherichia coli*; *MurA* confers clinical resistance at low fitness cost[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(5): 2767–2769.
- [9] Castañeda-García A, Blázquez J, Rodríguez-Rojas A. Molecular mechanisms and clinical impact of acquired and intrinsic fosfomycin resistance[J]. Antibiotics (Basel), 2013, 2(2): 217–236.
- [10] Seok H, Choi JY, Wi YM, et al. Fosfomycin resistance in *Escherichia coli* isolates from South Korea and *in vitro* activity of fosfomycin alone and in combination with other antibiotics[J]. Antibiotics (Basel), 2020, 9(3): 112.
- [11] Chen TC, Zhao L, Liu Y, et al. Mechanisms of high-level fosfomycin resistance in *Staphylococcus aureus* epidemic lineage ST5[J]. J Antimicrob Chemother, 2022, 77(10): 2816–2826.
- [12] Xu S, Fu ZYJ, Zhou Y, et al. Mutations of the transporter proteins GlpT and UhpT confer fosfomycin resistance in *Staphylococcus aureus*[J]. Front Microbiol, 2017, 8: 914.
- [13] Findlay J, Sierra R, Raro OHF, et al. Plasmid-mediated fosfomycin resistance in *Escherichia coli* isolates of worldwide origin[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2023, 35: 137–142.
- [14] Mendoza C, Garcia JM, Llana J, et al. Plasmid-determined resistance to fosfomycin in *Serratia marcescens*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1980, 18(2): 215–219.
- [15] Zurfluh K, Treier A, Schmitt K, et al. Mobile fosfomycin resistance genes in *Enterobacteriaceae*—an increasing threat[J]. Microbiologyopen, 2020, 9(12): e1135.
- [16] Wang YP, Chen YH, Hung IC, et al. Transporter genes and *fosA* associated with fosfomycin resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. Front Microbiol, 2022, 13: 816806.
- [17] Truong-Bolduc QC, Wang Y, Hooper DC. Tet38 efflux pump contributes to fosfomycin resistance in *Staphylococcus aureus*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(8): e00927–18.
- [18] Sharma A, Sharma R, Bhattacharyya T, et al. Fosfomycin resistance in *Acinetobacter baumannii* is mediated by efflux through a major facilitator superfamily (MFS) transporter-AbaF[J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(1): 68–74.
- [19] 中国老年医学学会检验医学分会, 上海市医学会检验医学专科分会, 上海市微生物学会临床微生物学专业委员会. 高毒力肺炎克雷伯菌实验室检测专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2023, 46(11): 1164–1172. Laboratory Medicine Branch of Chinese Geriatrics Society, Shanghai Society of Laboratory Medicine, Clinical Microbiology Division of Shanghai Society of Microbiology. Expert consensus on laboratory testing for hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2023, 46(11): 1164–1172.
- [20] Russo TA, Olson R, Fang CT, et al. Identification of biomarkers for differentiation of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from classical *K. pneumoniae*[J]. J Clin Microbiol, 2018, 56(9): e00776–18.
- [21] Sojo-Dorado J, López-Hernández I, Rosso-Fernandez C, et al. Effectiveness of fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant *Escherichia coli* bacteremic urinary tract infections: a randomized clinical trial[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(1): e2137277.
- [22] Mareş C, Petca RC, Popescu RI, et al. Update on urinary tract infection antibiotic resistance – a retrospective study in females in conjunction with clinical data[J]. Life (Basel), 2024, 14(1): 106.
- [23] Widerström R, Aarris M, Jacobsson S, et al. Probing fosfomycin's potential: a study on susceptibility testing and resistance in *Staphylococcus epidermidis* from prosthetic joint infections[J]. J Antimicrob Chemother, 2024, 79(11): 2948–2953.
- [24] Yildiz I E, Topcu A, Bahceci I, et al. The protective role of fosfomycin in lung injury due to oxidative stress and inflammation caused by sepsis[J]. Life Sciences, 2021, 279: 119662.
- [25] Lenzi A, Saccani B, Di Gregorio M, et al. Fosfomycin-containing regimens for the treatment of central nervous system infections in a neonatal intensive care unit: a case series study[J]. Antibiotics (Basel), 2024, 13(7): 667.
- [26] Omori K, Kitagawa H, Takada M, et al. Fosfomycin as salvage therapy for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a case series and review of the literature[J]. J Infect Chemother, 2024, 30(4): 352–356.
- [27] Huang L, Cao M, Hu YY, et al. Prevalence and mechanisms of fosfomycin resistance among KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in China[J]. Int J Antimicrob Agents, 2021, 57(1): 106226.
- [28] Liu P, Chen S, Wu ZY, et al. Mechanisms of fosfomycin re-

- sistance in clinical isolates of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2020, 22: 238 – 243.
- [29] Lu PL, Hsieh YJ, Lin JE, et al. Characterisation of fosfomycin resistance mechanisms and molecular epidemiology in extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016, 48(5): 564 – 568.
- [30] Zarakolu P, Eser ÖK, Otlu B, et al. *In-vitro* activity of fosfomycin against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates and frequency of OXA-48, NDM, KPC, VIM, IMP types of carbapenemases in the carbapenem-resistant groups[J]. *J Chemother*, 2022, 34(4): 235 – 240.
- [31] Hao YY, Zhao XG, Zhang C, et al. Clonal dissemination of clinical carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates carrying *fosA3* and *bla<sub>KPC-2</sub>* cohabiting plasmids in Shandong, China[J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 771170.
- [32] Wang HC, Min CH, Li J, et al. Characterization of fosfomycin resistance and molecular epidemiology among carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains from two tertiary hospitals in China[J]. *BMC Microbiol*, 2021, 21(1): 109.
- [33] Li LL, Li S, Wei XZ, et al. Infection with carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: clinical, virulence and molecular epidemiological characteristics[J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2023, 12(1): 124.
- [34] Liu C, Du P, Xiao N, Ji F, et al. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* is emerging as an increasingly prevalent *K. pneumoniae* pathotype responsible for nosocomial and healthcare-associated infections in Beijing, China [J]. *Virulence*, 2020 11(1): 1215 – 1224.
- [35] 王晓, 辜依海, 张微, 等. 碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌感染和死亡的相关因素分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2024, 58(4): 545 – 551.  
Wang X, Gu YH, Zhang W, et al. Analysis of factors associated with infection and death of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, 2024, 58(4): 545 – 551.
- [36] 张妮, 程娟, 郝陆飞. 血流感染高毒力肺炎克雷伯菌影响因素及其耐药机制[J]. *贵州医药*, 2020, 44(11): 1730 – 1732.  
Zhang N, Cheng J, Hao LF. Clinical risk factors and antibiotic resistance analysis of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* causing blood stream infection[J]. *Guizhou Medical Journal*, 2020, 44(11): 1730 – 1732.
- [37] 郭燕, 胡付品, 朱德妹, 等. 2023 年 CHINET 中国细菌耐药监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2024, 24(6): 627 – 637.  
Guo Y, Hu FP, Zhu DM, et al. Antimicrobial resistance profile of clinical isolates in hospitals across China; report from the CHINET Antimicrobial Resistance Surveillance Program, 2023 [J]. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy*, 2024, 24(6): 627 – 637.
- [38] Lei T, Liao B, Yang L, et al. Hypervirulent and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: A global public health threat [J]. *Microbiological Research*, 2024, 288: 127839.
- [39] Horii T, Kimura T, Sato K, et al. Emergence of fosfomycin-resistant isolates of Shiga-like toxin-producing *Escherichia coli* O26[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, 43(4): 789 – 793.
- [40] Zhang XC, Bi WZ, Chen LJ, et al. Molecular mechanisms and epidemiology of fosfomycin resistance in *Enterococci* isolated from patients at a teaching hospital in China, 2013 – 2016[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2020, 20: 191 – 196.
- [41] Wang HC, Min CH, Li J, et al. Characterization of fosfomycin resistance and molecular epidemiology among carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains from two tertiary hospitals in China[J]. *BMC Microbiol*, 2021, 21(1): 109.
- [42] Singkham-In U, Muhumudaree N, Chatsuwat T. *fosA3* overexpression with transporter mutations mediates high-level of fosfomycin resistance and silence of *fosA3* in fosfomycin-susceptible *Klebsiella pneumoniae* producing carbapenemase clinical isolates[J]. *PLoS One*, 2020, 15(8): e0237474.
- [43] Guo QL, Tomich AD, McElheny CL, et al. Glutathione-S-transferase FosA6 of *Klebsiella pneumoniae* origin conferring fosfomycin resistance in ESBL-producing *Escherichia coli* [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(9): 2460 – 2465.
- [44] Kieffer N, Poirer L, Mueller L, et al. IS *Ecp1*-mediated transposition leads to fosfomycin and broad-spectrum cephalosporin resistance in *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(5): e00150 – 20.
- [45] Ortiz-Padilla M, Portillo-Calderón I, de Gregorio-Iaria B, et al. Interplay among different fosfomycin resistance mechanisms in *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(3): e01911 – e01920.

(本文编辑:文细毛)

**本文引用格式:**李敏,黎萍,左玮. 耐碳青霉烯类高毒力肺炎克雷伯菌对磷霉素耐药性研究[J]. *中国感染控制杂志*, 2025, 24(6): 845 – 854. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20257102.

**Cite this article as:** LI Min, LI Ping, ZUO Wei. Fosfomycin resistance of hypervirulence carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Chin J Infect Control*, 2025, 24(6): 845 – 854. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20257102.