

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.007

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.007

wzi 测序在粪便携带肺炎克雷伯菌的血清型检测中的应用

范沁榕, 沈兰凤, 胡仁静

(南京医科大学附属无锡市第二人民医院检验科, 江苏 无锡 214002)

[摘要] 目的: 了解糖尿病患者粪便中肺炎克雷伯菌的荚膜血清型分布, 建立wzi基因测序检测肺炎克雷伯菌荚膜血清型的体系。方法: 收集无锡市第二人民医院2018年1月至2018年12月共370份粪便标本, 其中糖尿病组120份, 腹泻组135份, 健康体检组115份。所有标本进行培养进一步分离肺炎克雷伯菌。采用普通PCR筛查肺炎克雷伯菌常见的10种高毒力荚膜血清型(K1, K2, K5, K16, K20, K54, K57, KN1, KN2, KN3)和4种常见的非高毒力荚膜血清型(K3, K15, K47, K64); 同时全部菌株进行wzi基因测序检测荚膜血清型。结果: 粪便标本中肺炎克雷伯菌的总分离率为25.41%(94/370); 糖尿病患者分离率为35.00%(42/120), 显著高于腹泻患者的19.26%(26/135)和对照组健康体检者的22.61%(26/115; $\chi^2=8.995$, $P=0.01$)。wzi基因测序可检出90.43%(85/94)菌株的荚膜血清型共30种, 普通PCR选择的14种荚膜血清型仅检测出其中的11种; 糖尿病患者组高毒力肺炎克雷伯菌的检出率为61.90%(26/42)高于腹泻患者组26.92%(7/26)和健康体检组46.15%(12/26; $\chi^2=7.917$, $P=0.019$)。糖尿病患者组中检出的高毒力血清型以K1, K2型为主, 占56.69%(15/26)。结论: wzi基因测序可高效检测肺炎克雷伯菌的荚膜血清型; 糖尿病患者粪便中高毒力肺炎克雷伯菌分离率显著高于腹泻患者和对照组健康体检者, 需加重视对糖尿病患者粪便中定植的肺炎克雷伯菌的筛查。

[关键词] 肺炎克雷伯菌; wzi基因测序; 荚膜血清型; 糖尿病

Application of wzi gene sequencing in the detection of serotypes for *Klebsiella pneumoniae* in feces

FAN Qinrong, SHEN Lanfeng, HU Renjing

(Department of Laboratory Medicine, Second People's Hospital of Wuxi Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi Jiangsu 214002, China)

Abstract **Objective:** To understand the distribution of capsular serotypes of *Klebsiella pneumoniae* in feces of diabetic patients, and to establish a system for detecting *Klebsiella pneumoniae* capsule serotypes by wzi gene sequencing. **Methods:** A total of 370 fecal samples were collected from January 2018 to December 2018 in the Second People's Hospital of Wuxi, including 120 in the diabetes group, 135 in the diarrhea group and 115 in the health

收稿日期 (Date of reception): 2019-10-29

通信作者 (Corresponding author): 胡仁静, Email: weiweihuhu112@163.com

基金项目 (Foundation item): 无锡市科技支撑项目 (CSE31N1602); 无锡市卫生健康科研项目计划 (Q201901)。This work was supported by the Wuxi Science and Technology Development Fund Project (CSE31N1602); Wuxi Health and Scientific Research Project Plan (Q201901), China.

and physical examination group. All specimens were cultured for further isolation of *Klebsiella pneumoniae*. Ten common high virulent capsular serotypes (K1, K2, K5, K16, K20, K54, K57, KN1, KN2, KN3) and four non-high virulent capsular serotypes (K3, K15, K47, K64) of *Klebsiella pneumoniae* were detected by common Polymerase Chain Reaction (PCR). At the same time, *wzi* gene sequencing of capsular serotypes of all strains was carried out simultaneously. **Results:** The total isolation rate of *Klebsiella pneumoniae* in fecal specimens was 25.41% (94/370). The separation rate of diabetic patients was 35.00% (42/120), which was higher than that of diarrhea patients 19.26% (26/135) and control group 22.61% (26/115) ($\chi^2=8.995, P=0.01$). *Wzi* gene sequencing detected a total of 30 capsular serotypes of 90.43% (85/94) strain, and only 11 of the 14 capsular serotypes selected by common PCR were detected. The detection rate of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in the diabetic group was 61.90% (26/42), which was higher than that in the diarrhea group 26.92%(7/26) and the healthy physical examination group 46.15% (12/26; $\chi^2=7.917, P=0.019$). The high virulence serotypes detected in the diabetic group were mainly K1 and K2, accounting for 56.69% (15/26) of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. **Conclusion:** *wzi* gene sequencing can efficiently detect the capsular serotype of *Klebsiella pneumoniae*; the isolation rate of *Klebsiella pneumoniae* in the feces of diabetic patients with high virulence was significantly higher than that of diarrhea patients and the control group. Therefore, more attention should be paid to the screening of *Klebsiella pneumoniae* colonized in the feces of diabetic patients.

Keywords *Klebsiella pneumoniae*; *wzi* gene sequencing; capsular serotype; diabetes mellitus

20世纪80年代, 台湾首次报道毒力增强的肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, KPN)变异菌株导致化脓性肝脓肿的病例^[1], 将其命名为高毒力肺炎克雷伯菌(hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, HvKP)。HvKP易造成社区性肝脓肿, 具有远处散播转移的能力, 引起多种侵袭性疾病, 荚膜血清型的分布相对集中, 具有特定的毒力基因^[2], 糖尿病人群为易感人群, 亚裔高发但全世界范围内陆续报道^[3], 动物模型进行毒力实验时均发现为高毒特征^[4]。荚膜多糖(capsular polysaccharide, CPS)是KPN确定的毒力因子, 增强其毒性和侵袭力^[5]。KPN的荚膜血清型有100多种^[6], 普通PCR需设计多对引物进行PCR反应, 检测过程非常繁琐耗时。*wzi*基因测序是近年来报道^[7]的可以用于KPN的荚膜血清型快速鉴定的方法。K型变异与CPS基因座的特定基因的存在或缺失有关, *wzi*基因是CPS基因座末端的6个保守基因之一, *wzi*基因的序列多态性可用于确定KPN的荚膜血清型, *wzi*基因测序采用通用引物进行PCR实验, 一次PCR可完成血清型检测。糖尿病患者粪便中细菌(HvKP)的高负荷量可能是糖尿病患者感染HvKP的高危因素。本文比较普通PCR和*wzi*基因测序在KPN荚膜血清型分型检测上的检测效能, 建立*wzi*基因测序检测KPN荚膜血清型的体系。

1 材料与方法

1.1 菌株来源

收集无锡市第二人民医院2018年1月至2018年12月糖尿病患者、门诊腹泻患者和健康体检人群的370份粪便标本。将粪便接种于麦康凯平板并采用VITEK MS质谱仪鉴定筛选出KPN。

1.2 主要仪器与试剂

VITEK MS质谱仪购自法国梅里埃公司; PCR引物购自南京金斯瑞生物科技有限公司; Green Taq Mix, DNA-marker购自南京诺唯赞生物科技有限公司; DEPC处理水购自大连美仑生物科技有限公司; PCR仪购自杭州朗基科学仪器有限公司; TAE缓冲液购自上海生工生物技术公司; 琼脂糖水平电泳仪购自北京六一生物科技有限公司; 凝胶图像分析仪购自上海天能科技有限公司。

1.3 DNA提取

采用煮沸法提取DNA。具体的步骤: 灭菌EP管内加入500 μ L的灭菌DEPC处理水, 加入2~3个菌落, 然后放入100 $^{\circ}$ C金属浴中煮沸1 h, 再放入-20 $^{\circ}$ C冰箱冷冻30 min, 10 000 r/min高速离心15~20 min, 留取上清80 μ L于-20 $^{\circ}$ C冰箱中冻存。

1.4 普通PCR检测荚膜血清分型和毒力基因

检测14种KPN荚膜血清型(K1, K2, K3, K5, K15, K16, K20, K47, K54, K57, K64, KN1, KN2, KN3)^[8]。引物序列和退火温度见表1。采用25 μL的PCR反应体系, 扩增产物送上海生工生物技术公司进行基因序列测定, 并将测序结果提交PubMed网站进行比对型。

1.5 *wzi*基因测序

采用引物设计软件Primer Premier 5.0进行引物的

设计和分析, 采用25 μL的PCR反应体系: 反应条件为94 °C预变性10 min, 94 °C变性30 s, 55 °C退火35 s, 72 °C延伸35 s, 35个循环后72 °C延伸15 min, 4 °C保温。扩增产物测序后提交<https://bigsd.b.pasteur.fr>网站进行比对。*wzi*基因测序引物序列和退火温度见表1。

1.6 统计学处理

应用SPSS 22.0统计软件进行数据分析, 采用 χ^2 检验, 对不同组别检出率进行比较, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 荚膜血清型和*wzi*基因的引物列表

Table 1 Primer sequence of capsule serotypes and *wzi* gene

基因	引物序列(5'-3')	扩增长度/bp	退火温度/°C
K1	正向: GGTGCTCTTACATCATTGC 反向: GCAATGGCCATTGCGTIAG	1 283	50
K2	正向: GACCCGATATTCATACTGACAGAG 反向: CCTGAAGTAAAATCGTAAATAGATGGC	641	52
K3	正向: TAGGCAATTGACTTTAGGTG 反向: AGTGAATCAGCCTTCACCT	549	50
K5	正向: TGGTAGTGATGCTCGCGA 反向: CCTGAACCCACCCCAATC	280	53
K15	正向: TACCCATAGCTATATGCGCC 反向: GGGAAAGTTGCAGCATATTC	809	53
K16	正向: ATGGTACCGTTGGGGTIATC 反向: TAATCAACAATGTCGTAGCG	795	53
K20	正向: CGGTGCTACAGTGCATCAIT 反向: GTTATACGATGCTCAGTCGC	774	54
K47	正向: GGACGCACAGTTTCCCAATTCGC 反向: GCCCACATGAACCCACTTGGCA	392	53
K54	正向: CAITAGCTCAGTGGTITGGCT 反向: GCTTGACAAACACCATAGCAG	881	52
K57	正向: CTCAGGGCTAGAAGTGTCAT 反向: CACTAACCCAGAAAGTCGAG	1 036	54
K64	正向: TCAGTTCGACCCTGATGCAGGTA 反向: GCCAGAGCAACTATCATCCAAAGCCA	268	54
KN1	正向: TATGGGCTIAGGTTTCTCTGG 反向: TGCAATATAAATCTCCCCAG	698	53
KN2	正向: AAAGACATCGTITGTGCCAGIT 反向: CACCGTGGGTGTATATAAACCG	519	53
KN3	正向: CTAAGACAACGATGGTAACG 反向: CAATGCTGGTGTGAAGTAAT	300	53
<i>wzi</i>	正向: CGAGCGCTTCTATCTTGGT 反向: GAGAGCCACTGGTTCAGAA	580	55

2 结果

2.1 粪便标本KPN分离情况

收集的370份粪便标本中共分离94株KPN菌株, 其中住院糖尿病患者120份, 分离42株KPN; 腹泻患者135份, 分离26株KPN; 健康体检者115份, 分离26株KPN。粪便标本KPN总分离率为25.41%, 糖尿病患者分离率为35.00%(42/120), 高于腹泻患者的19.26%(26/135)和对照组健康体检者的22.61%(26/115), 三组相比差异有统计学意义($\chi^2=8.995$, $P=0.01$, 表2)。

表2 粪便标本中不同组别的肺炎克雷伯菌检出率

Table 2 Detection rate of KPN in different groups of fecal specimens

分组	分离KPN株数	粪便标本总数	分离率/%
糖尿病组	42 ^{*&}	120	35.00
腹泻组	26 [#]	135	19.26
对照组	26	115	22.61

$\chi^2=8.995$, $P=0.01$ 。与腹泻组相比, $*\chi^2=8.049$, $P=0.005$; 与对照组相比, $^{\#}\chi^2=4.385$, $P=0.04$; 与对照组相比, $^{\#}\chi^2=0.423$, $P=0.515$ 。

$\chi^2=8.995$, $P=0.01$ 。Compared with the diarrhea group, $*\chi^2=8.049$, $P=0.005$; compared with the control group, $^{\#}\chi^2=4.385$, $P=0.04$; compared with the control group, $^{\#}\chi^2=0.423$, $P=0.515$ 。

2.2 普通PCR对荚膜血清型的检出情况

在94株粪便分离菌株中共检测出52株菌株的荚膜血清型, 共11种, 其中K3, KN1与KN3未检出, 以K1, K2, K5, K64, K54血清型为主; PCR扩增电泳结果见图1。糖尿病组共检出28株KPN的具体荚膜血清型, 腹泻组10株, 对照组14株。所有菌株采用普通PCR法检测荚膜血清型的检出率55.32%(52/94, 图2)。

2.3 wzi基因测序检出情况

有85株菌株检出30种确定的荚膜血清型, 采用wzi基因测序检测菌株荚膜血清型的检出率为90.43%(85/94), 9株仅有wzi等位基因, 无对应荚膜血清型, 具体等位基因分别为wzi(177, 50,

364, 324, 97, 447, 215, 238, 123), 具体结果见表3。经比较, 普通PCR法可检测出的52株KPN的荚膜血清型与wzi测序对比数据得到的荚膜血清型一致。wzi-PCR扩增电泳图见图3。

2.4 不同人群分离的HvKP荚膜血清型的分布

糖尿病患者组中HvKP共有26株, 具体血清型为K1, K2, K5, K16, K20, K54, K57, KN2, 其HvKP的总检出率为61.90%(26/42), 高于腹泻患者组26.92%(7/26)和健康体检组46.15%(12/26; $\chi^2=7.917$, $P=0.019$)。糖尿病患者组中检出的高毒力血清型以K1, K2型为主, 占HvKP的56.69%(15/26, 表4)。

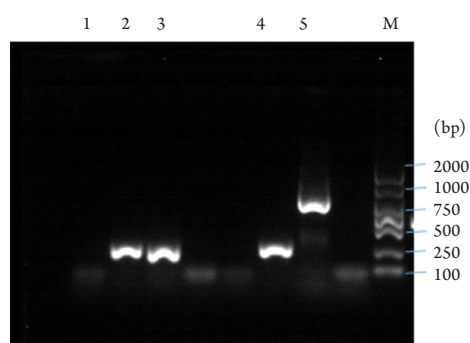


图1 普通PCR扩增结果

Figure 1 Common PCR amplification results

M: DNA Marker DL2000; 1泳道: 阴性对照; 2~4泳道: K64; 5泳道: K20。

M: DNA Marker DL2000; Lane 1: negative control; Lane 2~4: K64; Lane 5: K20.

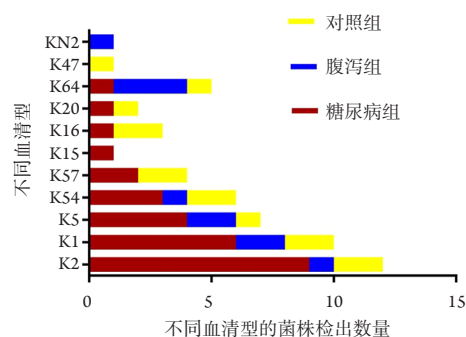


图2 普通PCR——不同组别KPN的检出数量

Figure 2 Common PCR—number of KPN detected in different groups

表3 85株菌株的*wzi*等位基因和荚膜血清型分布Table 3 Distribution of *wzi* allele and capsular serotype in 85 strains

<i>wzi</i> 等位基因	荚膜血清型	菌株数
1	K1	10
2	K2	7
72	K2	5
5	K5	7
7	K7	1
9	K9	1
100	K10	1
12	K12	1
50	K15	1
16	K16	3
19	K19	1
95	K20	2
107	K22	1
83	K23	3
24	K24	3
25	K25	1
27	K27	3
84	K28	2
34	K34	1
162	K35	1
35	K35	1
96	K38	1
39	K39	3
47	K47	1
115	K54	6
56	K56	1
57	K57	4
93	K60	1
149	K62	2
63	K63	4
64	K64	5
173	KN2	1

1 2 3 4 5 6 7 M (bp)

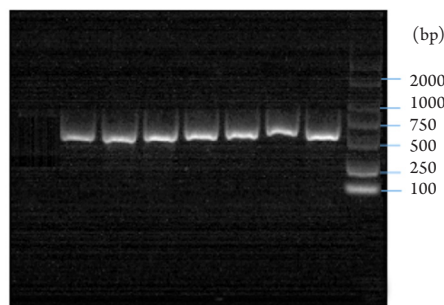
图3 *wzi*-PCR扩增结果Figure 3 *wzi*-PCR amplification resultsM: DNA Marker DL2000; 1~7泳道: *wzi*-PCR扩增产物。M: DNA Marker DL2000; Lane 1-7: *wzi*-PCR amplification products.

表4 HvKP在不同组别的检出结果

Table 4 HvKP detection results in different groups

组别	血清型								总计	HvKP 检出率/%
	K1	K2	K5	K16	K20	K54	K57	KN2		
糖尿病 病组	6	9	4	1	1	3	2	0	26	61.90
腹泻组	2	1	2	0	0	1	0	1	7	26.92
对照组	2	2	1	2	1	2	2	0	12	46.15

3 讨论

HvKP的检出率逐年增高, 已成为一个备受关注的全球性病原体, 糖尿病患者为HvKP感染的高危人群。本研究发现无锡地区糖尿病患者粪便中KPN的分离率高于腹泻患者和健康体检者; 糖尿病患者KPN中的HvKP的检出率也高于腹泻患者和健康体检者, 且以常见的高毒力的血清型K1, K2型为主。在荚膜血清型检测方面: *wzi*基因测序结果与普通PCR检出效能一致, *wzi*基因测序法更加快速简便, 可用于临床KPN的血清型的检测。

KPN在环境中无处不在, 但导致人类感染的KPN往往是患者自己的肠道中携带的^[9]。糖尿病是获得HvKP感染以及肝脓肿患者发生转移并发症的重要危险因素^[10], 目前HvKP的致病机制尚不

明确。有研究^[11]分析台湾43例HvKP肝脓肿患者发现:胃肠定植与肝脓肿之间有很强的相关性,并且在健康个体中也发现了HvKP分离株的携带。KPN具有穿越肠屏障并引起肝脓肿的能力,肠道中的KPN可通过肠系膜静脉引起远处转移形成肝脓肿。此项研究提示:HvKP的胃肠道定植疑似与致病密切相关。本文基于以上研究,初步探讨糖尿病、腹泻患者、健康体检人群的粪便高毒力KPN的定植率。

本研究中粪便KPN的总分离率为25.41%,其中对照组健康体检者的分离率为22.61%(26/115),接近于曹敬荣等^[12]报道的20.64%。糖尿病组中HvKP检出率为61.90%(26/42)且以K1, K2型为主,占HvKP的56.69%(15/26),与李花等^[13]报道的肝脓肿中分离的KPN以K1, K2为主占84.00%的结果相似。Lam等^[14]报道的K1, K2在糖尿病转移性扩散感染患者的粪便中更常见,可引起严重的临床症状和侵袭性发展的疾病。

当前没有统一的分类方法来鉴别所有的HvKP毒株,目前临床表现、高黏液表型、荚膜血清分型和毒力相关基因的存在都可以用来区分HvKp和经典肺炎克雷伯菌(classic *Klebsiella pneumoniae*, cKP)。HvKP的高黏液性是因为荚膜多糖的过度产生,目前已有研究证明葡萄糖是一种环境信号,可以增加荚膜的产量^[15];荚膜的主要成分为糖醛酸,可用于荚膜的定量^[16]。由于遗传差异而产生的不同多糖变异体称为K抗原,并被血清学分类,荚膜血清型(K)与HvKP密切相关。wzi基因位于CPS基因座镶嵌结构的末端,是编码荚膜附着于细胞表面的外膜蛋白质的基因,参与了荚膜多糖与外膜的结合。根据wzi基因的序列多态性,再通过已创建的wzi序列数据库进行比对得到对应的K型。研究^[7]表明通过测序比对出wzi等位基因后,对常规的荚膜血清型的K型的预测为94%。本研究中的94株粪便分离的KPN菌株采用wzi基因测序的结果比对得到对应的K型,共有85株分离株检出荚膜血清型共30种;剩余9株仅有wzi等位基因,无对应荚膜血清型K型。普通PCR法采用14对K型引物检出52株菌株的共11种血清型。wzi基因测序对于荚膜血清型的检出率为90.43%(85/94)高于普通PCR的55.32%(52/94),且所耗费的时间也更少。

现在社区获得性菌血症和肝脓肿的KPN分离株中常见的荚膜血清型有K1, K2, K5, K20, K54和K57,然而这些血清型仅代表了KPN的一小部分约20%,因此留下了大部分cKP不能分型。经典的普通PCR法检测KPN的荚膜血清型,对于现在已发

现的100多种荚膜血清型,需设很多对引物并进行特异性PCR扩增等步骤,过程所需的引物试剂繁多且耗时长,相比之下等位基因特异性PCR更易于操作,wzi基因测序的方法只需要一对wzi通用引物进行一次DNA扩增便可快速得到结果,更省时方便且能准确检出多种荚膜血清型,它具有很高的识别率和可分型性。但wzi基因测序也存在一些问题,例如可能由于启动位点序列变异或wzi基因的其他改变导致PCR结果为阴性,但这样的情况是少数的。

近年来随着我国人口老龄化和人们生活水平的提高,糖尿病患者数量逐步增加,KPN引起糖尿病患者肝脓肿的报道也日益增多。本研究中糖尿病患者粪便中KPN和HvKP的检出率均高于腹泻患者和健康体检者,若糖尿病患者内源性感染了KPN,则有很大可能感染HvKP,引起严重的临床症状和侵袭性发展的疾病。对于HvKP感染的管理不仅需要积极的抗生素治疗,也需要适当的源头控制。wzi基因测序这一方法有助于临床更快速地鉴定HvKP,同时也可预防患者的感染和治疗提供依据。

参考文献

1. Liu YC, Cheng DL, Lin CL. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess associated with septic endophthalmitis[J]. Arch Intern Med, 1986, 146(10): 1913-1916.
2. Seo R, Kudo D, Gu Y, et al. Invasive liver abscess syndrome caused by *Klebsiella pneumoniae* with definite K2 serotyping in Japan: a case report[J]. Surg Case Rep, 2016, 2(1): 72.
3. Babouee Flury B, Donà V, Buetti N, et al. First two cases of severe multifocal infections caused by *Klebsiella pneumoniae* in Switzerland: characterization of an atypical non-K1/K2-serotype strain causing liver abscess and endocarditis[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2017, 10: 165-170.
4. 汤怡颖, 胡仁静. 大蜡螟感染模型在肺炎克雷伯菌毒力研究中的应用[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2018, 38(8): 611-615. TANG Yiyang, HU Renjing. Galleria mellonella infection model for evaluating the virulence of *Klebsiella pneumoniae*[J]. Chinese Journal of Microbiology and Immunology, 2018, 38(8): 611-615.
5. Ou Q, Fan J, Duan D, et al. Involvement of cAMP receptor protein in biofilm formation, fimbria production, capsular polysaccharide biosynthesis and lethality in mouse of *Klebsiella pneumoniae* serotype K1 causing pyogenic liver abscess[J]. J Med Microbiol, 2017, 66(1): 1-7.

6. Wyres KL, Wick RR, Gorrie C, et al. Identification of *Klebsiella* capsule synthesis loci from whole genome data[J]. *Microb Genom*, 2016, 2(12): e000102.
7. Brisse S, Passet V, Haugaard AB, et al. wzi Gene sequencing, a rapid method for determination of capsular type for *Klebsiella* strains[J]. *J Clin Microbiol*, 2013, 51(12): 4073-4078.
8. 胡仁静, 汤怡颖, 胡锡池, 等. 肝脓肿相关肺炎克雷伯菌毒力基因检测及同源性分析[J]. *临床检验杂志*, 2018, 36(4): 263-266.
HU Renjing, TANG Yiyang, HU Xichi, et al. Virulence genes and homology analysis of *Klebsiella pneumoniae* associated with pyogenic liver abscess[J]. *Chinese Journal of Clinical Laboratory Science*, 2018, 36(4): 263-266.
9. Gorrie CL, Mirceta M, Wick RR, et al. Gastrointestinal carriage is a major reservoir of *Klebsiella pneumoniae* infection in intensive care patients[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(2): 208-215.
10. 刘瑶, 蒋龙凤, 李军. 糖尿病合并细菌性肝脓肿的诊治进展[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2016, 43(4): 262-266.
LIU Yao, JIANG Longfeng, LI Jun. Progress on diagnosis and treatment of pyogenic liver abscess patients with diabetes[J]. *International Journal of Epidemiology and Infectious Disease*, 2016, 43(4): 262-266.
11. Fung CP, Lin YT, Lin JC, et al. *Klebsiella pneumoniae* in gastrointestinal tract and pyogenic liver abscess[J]. *Emerg Infect Dis*, 2012, 18(8): 1322-1325.
12. 曹敬荣, 高世超, 陈静, 等. 粪便中分离肺炎克雷伯菌的血清型与毒力基因检测[J]. *中国感染控制杂志*, 2016, 15(11): 807-812.
CAO Jingrong, GAO Shichao, CHEN Jing, et al. Detection of serotypes and virulence genes of *Klebsiella pneumoniae* from feces[J]. *Chinese Journal of Infection Control*, 2016, 15(11): 807-812.
13. 李花, 王倩. 肝脓肿肺炎克雷伯菌血清分型及毒力基因研究[J]. *临床检验杂志*, 2018, 36(7): 493-495.
LI Hua, WANG Qian, Investigations on serotyping and virulence genes of *Klebsiella pneumoniae* isolated from patients with liver abscess [J]. *Chinese Journal of Clinical Laboratory Science*, 2018, 36(7): 493-495.
14. Lam M, Wyres KL, Duchêne S, et al. Population genomics of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* clonal-group 23 reveals early emergence and rapid global dissemination[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2703.
15. Lin CT, Chen YC, Jinn TR, et al. Role of the cAMP-dependent carbon catabolite repression in capsular polysaccharide biosynthesis in *Klebsiella pneumoniae*[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e54430.
16. Yang X, Wai-Chi Chan E, Zhang R, et al. A conjugative plasmid that augments virulence in *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(12): 2039-2043.

本文引用: 范沁榕, 沈兰凤, 胡仁静. wzi测序在粪便携带肺炎克雷伯菌的血清型检测中的应用[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(11): 2844-2850. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.007

Cite this article as: FAN Qinrong, SHEN Lanfeng, HU Renjing. Application of wzi gene sequencing in the detection of serotypes for *Klebsiella pneumoniae* in feces[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(11): 2844-2850. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.007