

DOI:10.13350/j.cjpb.241025

• 综述 •

## 高毒力肺炎克雷伯菌致病、耐药机制及其治疗研究进展\*

张海洋<sup>1</sup>, 韩晶<sup>1</sup>, 王中天<sup>1</sup>, 方瑞康<sup>2</sup>, 韩继成<sup>2\*\*</sup>, 孙丽平<sup>1\*\*</sup>

(1. 长春中医药大学中医学院, 吉林长春 130117; 2. 长春中医药大学院士工作站)

**【摘要】** 肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, KP)是临床上常见的机会致病菌。近年来由于碳青霉烯类、β-内酰胺类广谱抗生素的广泛使用,高毒力肺炎克雷伯菌(hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, hvKP)随之出现。hvKP感染在全球范围内广泛流行,在免疫功能低下的人群中存在高死亡率。其特点通常是感染扩散迅速,可引起肺炎、化脓性肝脓肿、眼内炎、脑膜炎和尿路感染等多种社区获得性感染性疾病。其高毒力和多重耐药性严重威胁世界公共卫生。本文主要从hvKP菌株的致病机制、抗生素耐药现状以及治疗等方面对hvKP的研究进展进行总结,旨在为hvKP的预防和治疗提供理论依据。

**【关键词】** 高毒力肺炎克雷伯菌;致病机制;毒力因子;治疗措施;综述

**【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5234(2024)10-1239-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2024 Oct.;19(10):1239-1243,1247.]

### Research progress on pathogenesis, antimicrobial resistance mechanism and treatment of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*

ZHANG Haiyang<sup>1</sup>, HAN Jing<sup>1</sup>, WANG Zhongtian<sup>1</sup>, FANG Ruikang<sup>2</sup>, HAN Jicheng<sup>2</sup>, SUN Liping<sup>1</sup>

(1. College of Traditional Chinese Medicine, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130000, China; 2. Academician Workstation, Changchun University of Chinese Medicine)

**【Abstract】** *Klebsiella pneumoniae* (KP) is a common opportunistic clinical pathogen. The widespread use of broad-spectrum antibiotics of the carbapenem and β-lactam classes in recent years has led to the emergence of hypervirulent *K. pneumoniae* (hvKP). HvKP infections are widespread worldwide, with high mortality rates in immunocompromised populations. It is usually characterized by rapid metastatic spread and can cause a variety of community-acquired infections, including pneumonia, pyogenic liver abscesses, endophthalmitis, meningitis and urinary tract infections. Its high virulence and multi-drug resistance pose a serious threat to global public health. This article mainly summarizes the research progress of hvKP from the pathogenic mechanism of hvKP strains, the current status of antibiotic resistance and treatment, aiming to provide theoretical basis for the prevention and treatment of hvKP.

**【Keywords】** Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*; mechanisms of pathogenesis; virulence factors; therapeutic measure; review

\*\*\*肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, KP)是临床上常见的革兰阴性机会致病菌,属于肠杆菌属<sup>[1]</sup>。在全球范围内流行、能引起人类感染的致病型肺炎克雷伯菌根据其毒力特征可分为两种,分别是经典肺炎克雷伯菌(cKP)和高毒力肺炎克雷伯菌(hvKP)。与cKP不同的是,hvKP能在年轻健康人群中引发严重播散性感染,且hvKP患者通常没有入侵性治疗史。KP最早于1882年由Carl Friedlander发现描述,并且具有较强的适应性<sup>[2]</sup>。20世纪80年代,中国台湾地区首次报道了一例由KP引起的肝脓肿并伴有眼内炎的独特病例,其致病菌被命名为hvKP<sup>[3]</sup>。hvKP具有高毒力和高耐药性,在新生儿和老年人等免疫功能低下及有潜在免疫缺陷的人群中易引起肺炎、化脓性肝脓肿、眼内炎、脑膜炎和尿路感染等严重疾病。近年来由于碳青霉烯类等广谱抗生素的广泛应用以及滥用,hvKP的高毒力与高耐药性重叠的现象迅速引发全球高度关注,对人类公共卫生构成了巨大威胁。

#### 1 流行特点

hvKP常存在于动物、植被、污水和土壤样品中。现有研究

表明,hvKP在人体中的主要定植部位为粘膜表面,以胃肠道和呼吸道居多,并可增殖入侵其它组织引发感染,但定植后发生感染的诱因尚不明确<sup>[4]</sup>。近年来人口流动性的增加导致hvKP感染在全球范围内广泛传播,其中亚太地区流行率居于首位<sup>[5]</sup>,且过去30年里,全球hvKP感染率一直在稳步上升。美国相关临床调查显示,由KP直接或间接引起的院内和社区获得性感染约占10%,其中hvKP感染导致的死亡率很高,范围约为3%~42%<sup>[6]</sup>。有研究表明hvKP流行可能受遗传因素和

\* **【基金项目】** 国家重点研发计划(No. 2017YFC1703202);国家自然科学基金项目(No. 82374522);吉林省卫生健康科技能力提升项目(No. 2022JC042);中国中医科学院科技创新工程(No. CI2022E001XB)。

\*\* **【通讯作者】** 孙丽平, E-mail: slpwzt7063@163.com  
韩继成, E-mail: 373108406@qq.com

**【作者简介】** 张海洋(2000-),男,硕士研究生,研究方向:中医药防治儿童呼吸系统疾病。  
E-mail: zhanghaiyang1433@163.com

地理条件的影响<sup>[7]</sup>,但尚不清楚 hvKP 感染的遗传易感性是否存在,仍需进行更多的流行病学研究来填补此方面空白。

hvKP 常引发多系统器官功能障碍,其临床表现较为多样:若引发肺部感染则出现感染性肺炎,有多种临床表现类型:①单一型;②双一型;③多重感染;④多系统受累;⑤合并其他部位感染。症状以呼吸道症状为主,如不同程度的咳嗽、呼吸困难、胸闷等,并伴随发热、肌肉酸痛等全身症状。hvKP 还可引起除肺炎外的多种其他并发症,包括肺水肿、肺脓肿和化脓性肺栓塞<sup>[8]</sup>,重症感染患者可能出现机体免疫功能下降,甚至出现多器官功能衰竭,对患者的康复及预后产生严重影响。

## 2 致病机制

hvKP 利用一系列毒力因子进行增殖和致病。目前,hvKP 主要的毒力因子包括荚膜多糖、脂多糖、菌毛和铁载体<sup>[5]</sup>。

**2.1 荚膜多糖** 荚膜多糖(capsular polysaccharides, CPS)是包被在 KP 细胞外的多糖基质,属于酸性脂多糖的一种,由称为 K 抗原的菌株特异性荚膜多糖组成,对细菌起保护作用,是 KP 的重要抗原物质,也是其致病最关键的毒力因子之一。CPS 可以通过抑制免疫细胞吞噬作用、抑制树突细胞成熟、抵抗抗菌肽和补体等多种机制减弱宿主免疫应答,为病原菌提供保护和防御作用,使 KP 能够逃避宿主免疫系统而致病<sup>[9]</sup>。而 hvKP 相较于 cKP 产生的是一种超荚膜,比普通荚膜更坚固、具有高粘性的胞外多糖细菌包衣构成。这种超荚膜可能对增强 hvKP 的致病性有重要作用<sup>[10]</sup>。

K 抗原由遗传差异而导致的的不同多糖变体可分为多种血清型,截止目前已经鉴定发现

了超过 160 种荚膜类型<sup>[11]</sup>,属于 KP 的荚膜多糖有 80 余个。其中 K1 和 K2 是克雷伯氏菌中最普遍的荚膜抗原,由于其具有较强的吞噬抗性和免疫应答抗性,这两种 K 抗原相较于其他血清型致病性更高、毒力更强<sup>[12]</sup>。另外有研究表明,K1、K2 血清型菌株能诱导减少人体中性粒细胞活性氧的释放,使其更易存活。值得一提的是,尽管 K1 和 K2 占了 KP 荚膜类型的大多数,它们的存在有助于增强 hvKP 的毒力,但并非导致 hvKP 高毒力的决定性因素,它们与其他高毒力相关特征因子的组合也可能导致 hvKP 菌株的高毒力<sup>[13]</sup>。

**2.2 脂多糖** 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)又名内毒素,是革兰阴性细菌细胞壁的组成部分,尽管细菌物种间的 LPS 结构存有较大的差异,但通常由脂质 A、O-抗原多糖、核心寡糖三个亚基组成,被认为是所有革兰阴性菌的内毒素。它不仅可以通过免疫系统体液防御,同时也是潜在的有效的炎症激活剂<sup>[10]</sup>。脂质 A 前期在细胞质中合成,由 lpx 基因簇编码,定植在细胞外膜上。体外和体内实验均表明,在感染过程中脂质 A 可通过结构修饰抵抗某些阳离子抗菌肽和宿主的先天免疫<sup>[14]</sup>。Kidd 等<sup>[15]</sup>发现肺炎克雷伯菌的毒力及耐药性增强的原因之一是 mgrB 基因突变诱导了由 PhoPQ 控制的脂质 A 重塑,从而降低微生物抗菌肽的敏感性并减弱宿主早期炎症反应的激活。O 抗原位于 LPS 最外层,由 wb 基因簇编码,与 K 抗原不同的是,O 抗原种型较少,目前在 KP 中仅鉴定出 9 种血清型和 5 种及以上亚型,其中最常见的是 O1 型和 O2 型。Russo 等<sup>[8]</sup>研究发现 O1 型抗原通常与 K1 和 K2 荚膜类型相关,故使其成为在 hvKP 菌株中检出率最高的 O 抗原类型。

Merino 等<sup>[16]</sup>对具有强侵袭力和没有侵袭力的菌株进行实验研究,发现 O1 型在侵袭力强菌株中整体比例更高,其 O 抗原在血清中抵抗宿主炎症反应的能力同样更强。Shankar-Sinha 等<sup>[17]</sup>在 O1 型抗原缺陷小鼠感染模型中发现菌株的血清抵抗力下降,毒力明显减弱,说明 O 抗原的缺乏可能会减弱 KP 对血流中补体途径激活的抑制作用,使菌株更易于被宿主免疫系统清除、毒力降低。

**2.3 菌毛** 细菌对宿主黏膜的粘附能力是其在宿主体内定植并突破免疫系统入侵宿主细胞引发感染的关键,KP 在宿主细胞表面的黏附作用通常由其表面的菌毛介导。菌毛由菌毛素亚单位构成,具有良好的抗原性。KP 产生的几种菌毛类型中,最典型的是 I 型菌毛和 III 型菌毛,是 KP 重要的粘附因子,对其毒力和致病性有关键作用<sup>[18]</sup>。I 型菌毛是细菌细胞表面细长的线状突起,主要粘附于宿主细胞和细胞外基质上的含甘露糖结构,存在于 90% 以上临床及环境中的肺炎克雷伯菌分离株以及大多数的肠杆菌科成员中<sup>[19]</sup>。Stahlhut 等<sup>[18]</sup>研究发现 I 型菌毛在肺炎克雷伯菌所引发的导尿管伴随性尿路感染初期中起重要作用,它能够通过促进菌株生物膜的形成以增强 KP 侵入宿主膀胱细胞的能力。此外,通过评估 KP 不同感染部位模型中 I 型菌毛的作用时发现,I 型菌毛仅在泌尿道中发挥作用,故其不影响 KP 在宿主细胞肠道和肺中的增殖。III 型菌毛为螺旋状丝状体,与 I 型菌毛不同的是,III 型菌毛结合细胞外基质蛋白如胶原蛋白等而非甘露糖<sup>[20]</sup>。它能增强细菌对肠道、呼吸道和泌尿生殖道黏膜上皮细胞的粘附能力,促使细菌在宿主表面形成生物膜,从而增强细菌的抗性和毒力。此外,Wu 等<sup>[21]</sup>在 hvKP NTUH-2044 的基因组中,鉴定出了七个由 kpcABCD 操纵子合成和组装的新的菌毛基因簇,称为 KPc 菌毛,研究发现其与 K1 血清型 hvKP 高度相关,并在细菌生物膜形成过程中起重要作用。

**2.4 铁载体** 铁是细菌生存和繁殖的必需元素,在传递信息和代谢反应等生命活动中起着至关重要的作用。但在发生感染时,作为非特异性免疫反应的一部分,宿主会将其隔离以减少吸收,从而限制许多可能的病原体生长,同时游离铁  $Fe^{3+}$  在生理条件下具有不溶性,故不易被宿主吸收。KP 通过分泌铁载体的方式来获取铁。铁载体是在细菌内合成并分泌到细胞外的小的铁结合分子,较宿主铁结合蛋白对铁更具亲和力,可在铁元素缺乏的环境中以高度结合铁元素的方式从宿主铁结合蛋白中窃取铁或从环境中吸收铁来维持细菌生存和繁殖<sup>[22]</sup>。

目前为止,在肺炎克雷伯菌中至少发现了 12 种铁离子吸收相关系统,大致分为 4 种,分别为肠杆菌素(enterobactin)、气杆菌素(aerobactin)、沙门菌素(salmochelin)和耶尔森杆菌素(yersiniabactin)。较 cKP 菌株,除肠杆菌素以外,其他 3 种铁载体在 hvKP 菌株中显示出 6~10 倍甚至更高的铁载体作用。肠杆菌素是肠杆菌科最常见的铁载体,广泛存在于肺炎克雷伯菌中,在四种铁载体中与铁的结合力最高,是该病原体使用的主要铁摄取系统<sup>[23]</sup>。May 等<sup>[24]</sup>使用时间基因表达谱,证明了肠杆菌素的合成基因 entB 的表达能促进宿主细胞上生物膜的发育和成熟,在协助 hvKP 获取铁的同时一定程度上使其抗性增强。气杆菌素是一种氧肟酸盐型铁载体,其合成由 iucABCD

基因及其转运体 *iutA* 共同编码<sup>[22]</sup>。有研究表明,在经典的院内感染克雷伯氏菌中气杆菌素表达较低,cKP 中气杆菌素的检出率仅为 6%左右,但在 hvKP 中检测率高达 93%~100%<sup>[25]</sup>。相关动物实验也显示,KP 表达气杆菌素时的毒力是不表达气杆菌素时的 100 倍,说明气杆菌素是 hvKP 的一个重要毒力因子。沙门菌素是肠杆菌素的 *c*-葡萄糖基化形式<sup>[26]</sup>,这种糖基化修饰使其能够阻断可中和肠杆菌素的脂质运载蛋白(lipocalin-2),从而增强肺炎克雷伯菌从宿主中获取铁的能力。与气杆菌素类似,沙门菌素在 hvKP 中的检出率同样远高于 cKP。耶尔森杆菌素最初在革兰阴性菌病原体耶尔森氏菌中发现,之后这种铁载体在包括肺炎克雷伯菌的其他细菌中也被检测出来<sup>[27]</sup>。耶尔森杆菌素常在肺部感染时表达,其活性在早期肺部感染时不受体内 lipocalin-2 的抑制,从而对呼吸道造成感染<sup>[28]</sup>。

### 3 耐药现状

作为抗生素耐药性产生的主要载体,绝大多数 KP 菌株中都含有承载耐药信息的质粒<sup>[29]</sup>。尽管传统观点认为 hvKP 对抗生素敏感,但随着广谱抗生素的大量使用和耐药质粒的传播,全球范围内尤其是在 hvKP 流行率较高的亚太地区,耐抗菌药物的 hvKP 分离株检出率持续增长,其高毒力和高耐药重叠出现的现象已经愈发普遍,且高耐药 hvKP 的流行逐渐呈现出多样化和全球化的趋势,对临床 hvKP 的用药治疗构成严重威胁。对高毒力肺炎克雷伯菌耐药机制的研究是抗感染治疗的基础与前提。

**3.1 碳青霉烯类抗生素耐药** 碳青霉烯类抗生素因其稳定性强、抗菌谱广而成为治疗多重耐药革兰阴性菌的一线用药。20 世纪 80 年代末,碳青霉烯类抗生素就被证明能够有效抵御超广谱  $\beta$  内酰胺酶(ESBLs)和头孢菌素酶(AmpC)等<sup>[30]</sup>。革兰阴性菌中碳青霉烯类耐药的最常见原因是产生碳青霉烯酶,肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(*K. pneumoniae* Carbapenemase, KPC)作为一种新的碳青霉烯酶,其编码的 KPC 基因能够有效地水解氧氨基头孢菌素类和碳青霉烯类,是碳青霉烯类耐药的主要机制。近年来,随着抗生素的泛用和耐药性质粒的传播,hvKP 的耐药率不断上升,甚至出现高毒力碳青霉烯类耐药菌株(carbapenem-resistant hypervirulent *K. pneumoniae*, CR-hvKP)。目前,仅有替加环素、黏菌素等限制级抗生素对 CR-hvKP 具有抗菌作用,对于感染 CR-hvKP 后的患者,临床治愈率较低<sup>[31]</sup>。CR-hvKP 作为一种“超级细菌”,具有毒力强、抗药性广、传播速度快等特点,曾引起多起严重院内感染事件,备受世界关注。CRE 协作组进行的一项流行病学调查结果表明,在中国,CR-hvKP 呈现出广泛传播的上升趋势<sup>[32]</sup>。借助现有文献分析可知,CR-hvKP 对碳青霉烯类抗生素的耐药机制可能包含四种途径,分别是:(1)携带可移动碳青霉烯耐药基因质粒(如 pKPC-2 质粒)的耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)转移到 hvKP 上,形成 CR-hvKP;(2)CRKP 获得 hvKP 携带的毒力编码质粒(如 pLVPK);(3)碳青霉烯类抗生素诱导 hvKP 的孔道蛋白 Omp 缺失,从而获得耐药表型;(4)KP 获得毒力和碳青霉烯抗性基因双重叠加的质粒<sup>[8]</sup>。

**3.2  $\beta$ -内酰胺类耐药** 近几十年来,全球范围内  $\beta$ -内酰胺类抗生素耐药菌(如头孢菌素耐药肠杆菌科)的流行率迅速增加,耐药的主要原因是产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶(Extended-Spectrum $\beta$ -

Lactamases,ESBL)<sup>[33]</sup>。ESBL 能够水解青霉素和头孢菌素,因此,通过转化获得 ESBL 基因的肠道革兰阴性菌已对此类  $\beta$ -内酰胺类药物产生耐药性。自首次报道克雷伯氏菌对青霉素耐药以来,这种病原体已经获得了许多 ESBL 基因,并且已经成为主要的医院感染因子<sup>[34]</sup>。上世纪 90 年代期间,KP 中存在的 ESBL 的类型主要为 TEM 型和 SHV 型。2000 年以后,由于获得了编码 bla<sub>CTX-M</sub> 型 ESBL 的质粒和转座子,KP 中存在的 ESBL 基因类型发生了转变,并在接下来的十年中成为肺炎克雷伯菌中最主要的 ESBL 基因型<sup>[29]</sup>。Li 等<sup>[35]</sup>对 2010-2012 年在北京佑安医院住院的 88 例肺炎克雷伯菌培养阳性患者进行了回顾性研究,发现其中 29 例 hvKP 确诊患者中,17%患者体内的 hvKP 菌株表达 ESBL 基因,并且几种 hvKP 分离株显示出对除碳青霉烯类和阿米卡星之外的所有测试抗微生物剂的抗性。Zhang 等<sup>[36]</sup>在 2016 年的一份报告中显示,来自中国 10 个城市的 230 株 hvKP 中有 12.6%产 ESBL,其中大多数携带 bla<sub>CTX-M</sub> 基因,且中性粒细胞减少症患者、有全身类固醇治疗史和联合治疗的患者更有可能感染产 ESBL 基因的 hvKP。

**3.3 多黏菌素耐药** 多黏菌素对革兰阴性菌具有较强的抗菌活性,被认为是用于治疗重度耐碳青霉烯类克雷伯菌肺炎的“最后一道防线”,也是联合抗菌治疗的关键抗生素组分之一<sup>[37]</sup>。然而,多黏菌素在人和动物中的大量使用以及质粒介导的多黏菌素抗性基因 *mcr-1*(mobile colistin resistance-1)、相关耐药基因(*mcr-3*~*mcr-10*)在不同革兰阴性菌之间通过水平转移不断传播,经过一定程度的变异、进化,导致临床上常见的革兰阴性菌如肺炎克雷伯菌对多黏菌素敏感性下降,对公共卫生安全构成了极大的威胁<sup>[38]</sup>。自 2015 年被首次报道后,全球超过 60 个国家在环境、动物和人源的细菌中均发现了 *mcr-1*,该基因位于 pHNSHP45 质粒上,能在不同种属之间以接合转移的方式水平传播<sup>[39]</sup>。介导多黏菌素耐药的另一种机制是编码 PhoQ-PhoP 信号系统负反馈调节因子的 *mgrB* 基因的插入失活使 PhoP-PhoQ-Arn 途径的表达增加,PhoP-PhoQ 的激活使 *arn* 操纵子过度表达,阳离子基因得以添加到脂质 A 中的磷酸部分,导致负电荷减少和多黏菌素活性降低<sup>[40]</sup>。2016 年 Liu 等<sup>[41]</sup>在中国报道了携带 *mcr-1* 基因质粒的出现,所述 *mcr-1* 基因通过修饰 LPS 中的脂质 A 介导多黏菌素耐药。同年,Gu 等<sup>[42]</sup>从中国腹泻婴儿患者的粪便样本中检测出携带 *mcr-1* 基因的 hvKP 分离株,并鉴定为具有 K1 血清型的 ST661 克隆。

### 4 治疗

针对目前 hvKP 菌株的高毒力及多重耐药性,开发更加有效的药物是十分必要的。有关 hvKP 治疗的研究相对较少,很大程度上是因为临床微生物学实验室无法明确区分 cKP 和 hvKP 菌株,以致于没有足够的对照试验评估各类药物对 hvKP 感染的疗效。2018 年,Russo 等<sup>[43]</sup>通过评估所选 cKP 和 hvKP 分离株的多个候选生物标志物,发现基因 *peg-344*、*iroB*、*iucA*、质粒携带的 *rmpA* 基因(*prmpA*)和 *prmpA2* 在识别富含 hvKP 的队列中的菌株方面的诊断准确率均大于 95%,可用于鉴定富含 hvKP 的队列中的菌株,这一发现使未来开展相关临床试验成为可能,也为新的抗菌药物研发提供了更多依据。

**4.1 抗生素治疗** 目前,以抗菌药为代表的抗生素仍是临床上应对高毒力肺炎克雷伯菌感染的治疗首要选择。碳青霉烯类抗菌药物作为广谱抗生素的一种,被广泛应用于临床治疗多



重耐药革兰阴性细菌感染,代表性的药物有美罗培南、亚胺培南等。但产 KPC 酶 hvKP 数量的增加使临床治疗 hvKP 的难度不断上升。较抗菌药物单一使用,两种或以上抗菌药物联用的疗效临床优势更为明显<sup>[44]</sup>。Yu 等<sup>[45]</sup>检测了头孢他啶-阿维巴坦和其他对照抗生素对 65 株耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CR-hvKP)分离株的体外活性,发现头孢他啶-阿维巴坦、粘菌素和替加环素在体外对 CR-hvKP 分离株( $MIC_{90} \leq 1 \mu\text{g/mL}$ )具有高度活性,表明头孢他啶-阿维巴坦可能是治疗 CR-hvKP 感染的合理选择,特别是对于产 KPC-2 的 ST11 型 hvKP。尽管粘菌素和替加环素在体外具有活性,但这些药物在由产 KPC-2 的泛耐药肺炎克雷伯菌(XDR hvKP)菌株引起的呼吸机相关性肺炎中几乎没有治愈性<sup>[46]</sup>。对于 hvKP 造成的中枢神经系统(CNS)感染,头孢曲松、美罗培南疗效尚佳;对于泌尿系统中的前列腺感染,氟喹诺酮类、甲氧苄啶-磺胺甲恶唑或磷霉素可作为首选药物;对于眼部感染,全身和玻璃体内治疗的组合(如头孢唑林、头孢他啶、氨基糖苷类和亚胺培南)可达到较好的治疗效果<sup>[8]</sup>。

**4.2 中医药治疗** 中医药在治疗感染性疾病上有几千年的历史和丰富的理论基础及实践经验,并且取得了较好的效果,这些感染性疾病包括细菌、病毒等引起的疾病。除了伤寒、温病等经典理论外,“瘟疫”(即传染病)防治理论亦可用于指导此类疾病的治疗<sup>[47]</sup>。朱立<sup>[48]</sup>通过临床观察发现多重耐药肺炎克雷伯菌(MDR-hvKP)感染患者的证候表现与中医中的“邪伏膜原证”有诸多相似之处,提出应“从伏邪论治”耐药菌,并通过体外实验证明由槟榔、厚朴、草果等组成的中药方“新加达原散”能破坏 MDR-hvKP 生物膜及膜内菌的结构,对其生物膜内菌有显著抑制作用。石岩等<sup>[49]</sup>用 XTT 细胞活力测定法同样证明“新加达原散”可通过降低体外 hvKP 生物膜的稳定性来抑制膜内细菌数量。王亚晶<sup>[50]</sup>采用常规西医治疗基础上结合辨证应用中医疗法中的补气法、祛痰法、清热解毒法等,对 MDR-hvKP 感染患者的中医临床特征回顾性分析,得出结论为对感染 MDR-hvKP 患者给予中药注射液痰热清、喜炎平等在治疗过程中疗效更佳。因此,深入开展针对 hvKP 的中医药治疗研究对减轻 hvKP 感染的病情危重情况、改善细菌耐药程度等方面有重要临床意义。

**4.3 被动免疫** 在当前有关多重耐药肺炎克雷伯菌(MDR-hvKP)报道逐渐增加和临床治疗愈发困难的背景下,疫苗接种为其提供了一种新的治疗思路,并正在被越来越多的研究者所关注。使用基于抗体的被动免疫疗法治疗 hvKP 感染的挑战是需要克服表面多糖的抗原多样性,合成为肺炎克雷伯菌中存在的 O 抗原(脂多糖, LPS)和 K 抗原(荚膜多糖, CPS)。Follador 等<sup>[51]</sup>研究发现与 hvKP 相关的 K1 和 K2 血清型与其他常见 K 血清型相比具有更高丰度的毒力基因和更多样化的 O 血清型。在实验中,使用针对 K1 荚膜和 LPS 的 O-抗原部分的单克隆抗体已成功地用于治疗 and 预防 hvKP 感染<sup>[52]</sup>。hvKP 表面多糖的多样性构成了 hvKP 疫苗的基础,为疫苗设计提供了一个有希望的靶点,值得更为深入的研究。

## 5 结语

目前, hvKP 菌株已在全球传播,引起社区相关和医院相关感染。hvKP 的高毒力和耐药性的融合进一步加剧了这一公共危机,并对 hvKP 感染的临床治疗方案提出新的挑战。确定更

可靠的治疗干预靶点,寻找替代抗生素和逆转耐药性是当今临床的迫切需要。目前对 hvKP 的定义考虑了临床特征、表型和基因型,然而 hvKP 高粘滞性下的分子机制以及 hvKP 菌株的微生物学测定方面仍有待探索,同时 hvKP 的治疗策略在未来也需要继续探讨。因此,需要对 hvKP 进行进一步研究,为 hvKP 的预防和治疗提供理论依据。

## 【参考文献】

- [1] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2018 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2020,20(1):1-10.
- [2] Bagley ST. Habitat association of *Klebsiella* species[J]. Infect Control,1985,6(2):52-58.
- [3] Liu YC, Cheng DL, Lin CL. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess associated with septic endophthalmitis[J]. Arch Intern Med, 1986,146(10):1913-1916.
- [4] Podschun R, Pietsch S, Holler C, et al. Incidence of *Klebsiella* species in surface waters and their expression of virulence factors[J]. Appl Environ Microbiol,2001,67(7):3325-3327.
- [5] Zhu J, Wang T, Chen L, et al. Virulence factors in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. Front Microbiol,2021,12:642484.
- [6] Lee CR, Lee JH, Park KS, et al. Antimicrobial resistance of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, hypervirulence-associated determinants, and resistance mechanisms[J]. Front Cell Infect Microbiol,2017,7:483.
- [7] Sellick JA, Russo TA. Getting hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* on the radar screen[J]. Curr Opin Infect Dis,2018, 31(4):341-346.
- [8] Russo TA, Marr CM. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. Clin Microbiol Rev,2019,32(3).
- [9] Ares MA, Sansabas A, Rodriguez-Valverde D, et al. The interaction of *Klebsiella pneumoniae* with lipid rafts-associated cholesterol increases macrophage-mediated phagocytosis due to down regulation of the capsule polysaccharide[J]. Front Cell Infect Microbiol,2019,9:255.
- [10] Michelle KP, Joan M. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the offense with a strong defense[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2016,80(3):629-661.
- [11] Lam MMC, Wick RR, Judd LM, et al. Kaptive 2.0: updated capsule and lipopolysaccharide locus typing for the *Klebsiella pneumoniae* species complex[J]. Microb Genom,2022,8(3): 800.
- [12] Lee IR, Molton JS, Wyres KL, et al. Differential host susceptibility and bacterial virulence factors driving *Klebsiella* liver abscess in an ethnically diverse population[J]. Sci Rep, 2016,6:29316.
- [13] Yeh KM, Kurup A, Siu LK, et al. Capsular serotype K1 or K2, rather than magA and rmpA, is a major virulence determinant for *Klebsiella pneumoniae* liver abscess in Singapore and Taiwan[J]. J Clin Microbiol,2007,45(2):466-471.
- [14] Llobet E, Martinez-Moliner V, Moranta D, et al. Deciphering tissue-induced *Klebsiella pneumoniae* lipid A structure[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2015,112(46):E6369-78.
- [15] Kidd TJ, Mills G, Sa-Pessoa J, et al. A *Klebsiella pneumoniae* antibiotic resistance mechanism that subdues host defences and

- promotes virulence[J]. EMBO Mol Med, 2017, 9(4): 430-447.
- [16] Merino S, Altarriba M, Izquierdo L, et al. Cloning and sequencing of the *Klebsiella pneumoniae* O5 wb gene cluster and its role in pathogenesis[J]. Infect Immun, 2000, 68(5): 2435-2440.
- [17] Shankar-Sinha S, Valencia GA, Janes BK, et al. The *Klebsiella pneumoniae* O antigen contributes to bacteremia and lethality during murine pneumonia[J]. Infect Immun, 2004, 72(3): 1423-1430.
- [18] Stahlhut SG, Struve C, Krogfelt KA, et al. Biofilm formation of *Klebsiella pneumoniae* on urethral catheters requires either type 1 or type 3 fimbriae[J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2012, 65(2): 350-359.
- [19] Steen GS, Veronika T, Carsten S, et al. Comparative structure-function analysis of mannose-specific FimH adhesins from *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* [J]. J Bacteriol, 2009, 191(21): 6592-6601.
- [20] Murphy CN, Clegg S. *Klebsiella pneumoniae* and type 3 fimbriae: nosocomial infection, regulation and biofilm formation [J]. Future Microbiol, 2012, 7(8): 991-1002.
- [21] Wu CC, Huang YJ, Fung CP, et al. Regulation of the *Klebsiella pneumoniae* Kpc fimbriae by the site-specific recombinase KpcI [J]. Microbiology (Reading), 2010, 156(Pt 7): 1983-1992.
- [22] Miethke M, Marahiel MA. Siderophore-based iron acquisition and pathogen control[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2007, 71(3): 413-451.
- [23] Bachman MA, Breen P, Deornellas V, et al. Genome-wide identification of *Klebsiella pneumoniae* fitness genes during lung infection[J]. mBio, 2015, 6(3): e00775.
- [24] May T, Okabe S. Enterobactin is required for biofilm development in reduced-genome *Escherichia coli* [J]. Environ Microbiol, 2011, 13(12): 3149-3162.
- [25] Tsai YK, Fung CP, Lin JC, et al. *Klebsiella pneumoniae* outer membrane porins OmpK35 and OmpK36 play roles in both antimicrobial resistance and virulence[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(4): 1485-1493.
- [26] Fischbach MA, Lin H, Zhou L, et al. The pathogen-associated iroA gene cluster mediates bacterial evasion of lipocalin 2[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(44): 16502-16507.
- [27] Bach S, Dealmeida A, Carniel E. The Yersinia high-pathogenicity island is present in different members of the family Enterobacteriaceae[J]. FEMS Microbiol Lett, 2000, 183(2): 289-294.
- [28] Bachman MA, Oyler JE, Burns SH, et al. *Klebsiella pneumoniae* yersiniabactin promotes respiratory tract infection through evasion of lipocalin 2[J]. Infect Immun, 2011, 79(8): 3309-3316.
- [29] Navon-Venezia S, Kondratyeva K, Carattoli A. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance[J]. FEMS Microbiol Rev, 2017, 41(3): 252-275.
- [30] Paterson DL, Ko WC, Von-Gottberg A, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases [J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(1): 31-17.
- [31] 贾艳增, 时东彦. 替加环素与临床常用抗生素对碳青霉烯耐药高毒力肺炎克雷伯菌体外联合药敏试验[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(3): 113-117.
- [32] Zhang Y, Jin L, Ouyang P, et al. Evolution of hypervirulence in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in China: a multicentre, molecular epidemiological analysis [J]. J Antimicrob Chemother, 2020, 75(2): 327-336.
- [33] Bevan ER, Jones AM, Hawkey PM. Global epidemiology of CTX-M  $\beta$ -lactamases: temporal and geographical shifts in genotype[J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(8): 2145-2155.
- [34] Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, et al. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M [J]. Clin Microbiol Rev, 2013, 26(4): 744-758.
- [35] Li W, Sun G, Yu Y, et al. Increasing occurrence of antimicrobial-resistant hypervirulent ( hypermucoviscous ) *Klebsiella pneumoniae* isolates in China[J]. Clin Infect Dis, 2014, 58(2): 225-232.
- [36] 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]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(10): 6115-6120.
- [37] Lee CR, Lee JH, Park KS, et al. Global dissemination of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, genetic context, treatment options, and detection methods[J]. Front Microbiol, 2016, 7: 895.
- [38] 盛秋双. 柚皮素靶向微球增强多黏菌素对多重耐药肺炎克雷伯菌的抗菌活性及作用机制[D]. 吉林大学, 2023.
- [39] Masahiro K, Yoshitoshi O, Yasuhiro G, et al. Colistin-resistant mcr-1-positive pathogenic *Escherichia coli* in Swine, Japan, 2007-2014[J]. Emerg Infect Dis, 2016, 22(7): 1315-1317.
- [40] Cannatelli A, Giani T, D'andrea MM, et al. MgrB inactivation is a common mechanism of colistin resistance in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* of clinical origin[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(10): 5696-5703.
- [41] Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study[J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(2): 161-168.
- [42] Gu DX, Huang YL, Ma JH, et al. Detection of colistin resistance gene mcr-1 in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates from an infant with diarrhea in China [J]. Antimicrob Agents and Chem, 2016, 60(8): 5099-5100.
- [43] 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).
- [44] 祝俊英, 魏清, 沈震, 等. 高毒力肺炎克雷伯菌中 KPC-2 型碳青霉烯酶对细菌毒力的影响[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(06): 697-702.
- [45] Yu F, Lv J, Niu S, et al. *In vitro* activity of ceftazidime-avibactam against carbapenem-resistant and hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* isolates [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(8): e01031-18.

- [5] 杜善梅. HPV 阳性和阴性头颈部鳞癌细胞对 As\_2O<sub>3</sub> 的不同反应及其机制[D]. 东南大学, 2020.
- [6] 乌恩奇, 汤媛宇. 高危型人乳头瘤病毒 E2 蛋白功能研究进展[J]. 病毒学报, 2014, 30 (02): 201-207.
- [7] Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology [J]. Mutat Res Mutat Res, 2017, 772: 3-12.
- [8] Bergvall, M., Melendy, T., and Archambault, J. The E1 proteins [J]. Virology, 2013, 445(12), 35-56.
- [9] 郭清清, 李承新, 齐家跃, 等. 人乳头瘤病毒 E2 功能研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2023, 44 (08): 914-917.
- [10] Hao CY, Zheng YJ, Jonsson J, et al. hnRNP G/RBMX enhances HPV16 E2 mRNA splicing through a novel splicing enhancer and inhibits production of spliced E7 oncogene mRNAs[J]. Nucleic Acids Res, 2022, 50(7): 3867-3891
- [11] Rosales R, Lopez-Contreras M, Rosales C, et al. Regression of human papillomavirus intraepithelial lesions is induced by MVA E2 therapeutic vaccine [J]. Hum Gene Ther, 2014, 25 (12): 1035-1049.
- [12] Choinacki M, Melendy T. The HPV E2 transcriptional transactivation protein stimulates cellular DNA polymerase epsilon [J]. Viru, 2018, 10(6): 321.
- [13] Leeman A, Jenkins D, Marra E, et al. Grading immunohistochemical markers p16 and HPV E4 identifies productive and transforming lesions caused by low- and high-risk HPV within high grade anal squamous intraepithelial lesions[J]. Br J Dermatol, 2020, 182(4): 1026-1033.
- [14] Griffin H, Soneji Y, Van Baars R, et al. Stratification of HPV-induced cervical pathology using the virally encoded molecular marker E4 in combination with p16 or MCM[J]. Mod Pathol, 2015, 28(7): 977-993.
- [15] Stevenson A, Kavanagh K, Pan J, et al. Risk stratification of cervical disease using detection of human papillomavirus (HPV) E4 protein and cellular MCM protein in clinical liquid based cytology samples[J]. Clin Virol, 2018, 108 :19 -25
- [16] Ren SL, Gaykalova DA, Guo T, et al. HPV E2, E4, E5 drive alternative carcinogenic pathways in HPV positive cancers [J]. Oncogene, 2020, 39(40): 6327-6339.
- [17] Maufort JP, Shai A, Pitot HC, et al. A role for HPV16 E5 in cervical carcinogenesis [J]. Cancer Res, 2010, 70(7): 2924-2931.
- [18] Wasson CW, Morgan EM, et al. Human papillomavirus type 18 E5 oncogene supports cell cycle progression and impairs epithelial differentiation by modulating growth factor receptor signalling during the virus life cycle . Oncotarget, 2017, 8(61): 103581-103600.
- [19] Ortiz-Pedraza Y, Munoz-Bello JO, Ramos-Chavez LA, et al. HPV16 E6 and E7 oncoproteins stimulate the glutamine pathway maintaining cell proliferation in a SNAT1-dependent fashion[J]. Viruses, 2023, 15(2): 324.
- [20] Paolini F, Amici C, Carosi M, et al. Intrabodies targeting human papillomavirus 16 E6 and E7 oncoproteins for therapy of established HPV associated tumors[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 37.
- [21] Hadami K, Saby C, Dakka N, et al. Degradation of p53 by HPV16-E6 variants isolated from cervical cancer specimens of Moroccan women[J]. Gene, 2021, 79(1): 145-167.
- [22] 李璐. HPV E6/E7 通过 IFI16/p53 通路调控宫颈上皮细胞生物学功能的机制研究[D]. 山东大学, 2019.
- [23] Dabeski D, Duvlis S, Basheska N, et al. Comparison between HPV DNA testing and HPV E6/E7 mRNA testing in women with squamous cell abnormalities of the uterine cervix[J]. Pril( Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki), 2019, 40(1): 51-58.
- [24] Yan F, Cowell L, Tomkies A, et al. Therapeutic vaccination for HPV-mediated cancers [J]. Current Otorhinolaryngology Reports, 2023, 11(1): 44-61.
- [25] 王海波, 苏国永, 覃宇禄, 等. 人乳头瘤病毒疫苗安全性、免疫原性及有效性和免疫持久性研究进展[J]. 现代预防医学, 2023, 50 (22): 4177-4181.

【收稿日期】 2024-06-05 【修回日期】 2024-08-20

(上接 1243 页)

- [46] Gu D, Dong N, Zheng Z, et al. A fatal outbreak of ST11 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(1): 37-46.
- [47] Huang K, Zhang P, Zhang Z, et al. Traditional Chinese Medicine (TCM) in the treatment of COVID-19 and other viral infections: Efficacies and mechanisms [J]. Pharmacol Ther, 2021, 225: 107843.
- [48] 朱立. 新加达原散治疗耐药菌感染医院获得性肺炎探究[D]. 2021.
- [49] 石岩, 左雪, 齐文升. 新加达原散抑制肺炎克雷白杆菌生物膜耐药的实验研究[J]. 中国中医急症, 2019, 28(10): 1792-1795, 809.
- [50] 王亚晶. 耐药菌感染中医临床特征回顾性分析[D]. 2014.
- [51] Follador R, Heinz E, Wyres KL, et al. The diversity of *Klebsiella pneumoniae* surface polysaccharides[J]. Microb Genom, 2016, 2 (8): e000073.
- [52] Diago-Navarro E, Calatayud-Baselga I, Sun D, et al. Antibody-based immunotherapy to treat and prevent infection with hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* [J]. Clin Vaccine Immunol, 2017, 24(1): e00456-16.

【收稿日期】 2024-04-28 【修回日期】 2024-07-19