

高毒力肺炎克雷伯菌的研究进展

岳娜 张晓方 胡志东

天津医科大学总医院医学检验科,天津 300070

通信作者:胡志东 Email:huzhidong27@163.com

【摘要】 高毒力肺炎克雷伯菌(hvKP)具有较高毒力及高黏液性,易造成健康宿主感染,以肝脓肿最为常见,并引发多部位侵袭性感染及血流感染。目前耐药 hvKP 相关菌株,尤其是耐碳青霉烯类高毒力肺炎克雷伯菌(CR-hvKP)的出现,给临床诊疗带来更大的挑战。本文从 hvKP 的流行现状、毒力因子、耐药机制及其感染治疗等方面进行综述。

【关键词】 肺炎克雷伯菌;毒力因子;高黏液性;耐药性

基金项目: 国家自然科学基金(81402391)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20210831-00173

Research progress of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*

Yue Na, Zhang Xiaofang, Hu Zhidong

Clinical Laboratory, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300070, China

Corresponding author: Hu Zhidong, Email: huzhidong27@163.com

【Abstract】 Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hvKP) is highly virulent and mucinous, and often causes infection in healthy hosts. Liver abscess is the most common infection, which can easily lead to multi-site invasive infection and bloodstream infection. At present, the emergence of drug-resistant hvKP-related strains, especially carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*(CR-hvKP), has brought greater challenges to clinical diagnosis and treatment. In this paper, the epidemic status, virulence factors, drug resistance mechanism and infection treatment of hvKP are reviewed.

【Key words】 *Klebsiella pneumoniae*; Virulence factors; Hypermucoviscous; Drug resistance

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81402391)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20210831-00173

肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, KP)是常见的革兰阴性条件致病菌,可在人体抵抗力低下时引起肺部炎症、泌尿系统感染及血流感染等疾病^[1]。1986年,高毒力肺炎克雷伯菌(hvKP)首次在我国台湾地区以个案形式报道^[2],与经典肺炎克雷伯菌(cKP)感染不同,hvKP引起单一化脓性病灶后,可向机体其他组织器官迁徙感染^[3],引起了临床的广泛关注。本文对近年来 hvKP 的研究进展作一综述。

一、hvKP 的流行情况

hvKP 感染病例报告以东亚和东南亚等亚太地区为主^[4]。一项纳入我国大陆地区 10 个城市导致血流感染、肺部感染及腹腔感染共 230 株 KP 的多中心研究显示,hvKP 菌株占总数的 37.8%,各地区检出率存在差异,最高为武汉(73.9%),

最低为杭州(8.3%)^[5]。另一项报道显示,引发化脓性肝脓肿的病原体中,hvKP 菌株占 90.9%^[1]。除我国外,韩国、伊朗等国家也有相关病例报道^[6-7]。目前 hvKP 感染的流行病学特征尚不明确,有研究表明,菌株定植,尤其是消化道定植,是引发感染的关键^[8-9]。西方国家健康人群结肠 KP 定植率为 5%~35%^[10],亚洲各国较高,个别国家如马来西亚高达 87.7%^[11]。虽然流行病学研究较难鉴别 hvKP 与 cKP,hvKP 的定植率,hvKP 定植的准确数据无法获得,但有研究对 hvKP 的重要流行型 K1 荚膜血清型 ST23 序列分型,以及 K2 荚膜血清型 ST65 型菌株的统计发现,有相当比例的亚洲人群存在 hvKP 定植^[12-14]。hvKP 感染还会引发一系列并发症。有研究表明,hvKP 定植及感染较易并发内源性眼内炎^[1]。30 d 内使用氨苄西林或阿莫

西林治疗 hvKP 会增加患者发生隐匿性肝脓肿的风险 ($OR=3.5$)^[5], 而糖尿病可影响机体产生细胞因子/趋化因子及外周血液中单个核细胞对 hvKP 的杀伤力, 是 hvKP 引发患者发生肝脓肿的重要基础疾病^[6]。

二、hvKP 的毒力特征

hvKP 的高毒力与其具有多种毒力因子密切相关, 包括荚膜多糖、脂多糖、铁载体和菌毛等, 这些毒力因子在 cKP 中也存在, 但 hvKP 中存在的频率更高, 能引发不同的免疫应答, 使 hvKP 具有特征表型^[7]。

1. 荚膜多糖

荚膜多糖是 KP 的重要毒力因子, 具有抗巨噬细胞吞噬、抑制早期炎症反应、抵抗抗菌肽和抑制 DC 成熟的作用^[7]。目前根据不同的荚膜多糖, KP 至少可分为 78 个荚膜血清型, 与 hvKP 相关的主要包括 K1、K2、K5、K16、K20、K54、K57 和 KN1 型^[18-20], 其中 K1 (ST23 序列型) 和 K2 型 (ST86 和 ST65 序列型) 最为常见且毒力较强^[21]。hvKP 产生大量荚膜多糖, 使细菌呈现高黏液表型, 其合成与合成调控相关基因包括 *rmpA*、*rmpA2*、*magA* 和 *wcaG*^[22-23]。

2. 脂多糖

脂多糖为革兰阴性菌内毒素, 由类脂 A、核心多糖和 O-抗原组成, 合成相关基因为 *uge*、*wabG*^[24]。hvKP 菌株中 O1 型抗原高达 90%, 具有足够长度的 O-抗原可抵抗补体介导的溶菌作用。核心多糖有助于 hvKP 菌株定植, 能够抵抗肺泡巨噬细胞吞噬作用, hvKP 主要合成的是 2 型核心多糖, 腹腔感染小鼠模型显示 2 型核心多糖被 1 型核心多糖替代后可使致病菌株的毒性降低^[17]。

3. 铁载体

铁载体是 KP 重要的铁摄取系统, KP 通过与宿主竞争获取铁, 维持自身迅速生长繁殖的同时发挥毒力作用, 相关基因包括 *aero*、*iucB*、*iutA*、*iroNB*、*ybtA* 和 *kfuBC*^[25]。有研究表明, hvKP 的铁摄取能力较 cKP 提升了 6~10 倍^[26], 其铁摄取主要包括肠杆菌素、沙门菌素、耶尔森菌素和气杆菌素, 其中气杆菌素与 hvKP 的毒力关联性强, 在毒力质粒编码中具有重要作用。hvKP 菌株在高铁浓度环境下, 铁载体浓度会自动调节^[27]。

4. 菌毛

菌毛是 KP 实现由黏附于宿主细胞表面进展至感染的关键步骤之一^[28]。I 型和 III 型菌毛是 KP 的主要菌毛, 合成相关基因为 *fimH* 和 *mrkD*, 菌毛有助于细菌定植和形成生物膜, hvKP 菌株较 cKP 菌株形成更多的生物膜使其毒力增强^[17]。

三、hvKP 的耐药机制

hvKP 具有高毒力表型, 随着抗菌药物的广泛应用, hvKP 耐药引起了研究者的极大关注, 尤其是碳青霉烯类耐药

hvKP (CR-hvKP) 感染病例的出现, 给临床抗感染治疗带来了极大挑战。hvKP 可能的耐药介导机制包括: hvKP 菌株获得了携带耐药基因的结合质粒^[29], CRISPR 系统也可能起到一定作用^[30]; hvKP 菌株获取含有耐药相关基因的整合性接合元件 (ICEs) 在菌株间传播^[31]; 多重耐药 (MDR) 或泛耐药 (XDR) 的 cKP 菌株获得 hvKP 毒力质粒^[32]。

1. 碳青霉烯类耐药

有研究表明, KPC-2 基因是 hvKP 菌株形成碳青霉烯类耐药的主要原因。KPC-2 基因常通过 *IncFII*、*IncFIA* 及 *IncA/C* 等多种质粒在菌株之间进行传递^[33]。另有报道显示, hvKP (K2, ST65 型) 可以在体外从 ST258 的耐碳青霉烯 cKP 菌株中通过接合方式获取并保留携带有 KPC-2 的耐药质粒^[31]。Gu 等^[34] 分析从 5 例因院内感染导致死亡的患者体内分离的 ST11 型 CR-hvKP 分离菌株的基因组, 结果表明耐碳青霉烯 cKP 菌株获得了大小约 170 kb pLVPK 样毒力质粒, 进而具备高毒力特征。此外, Rafiq 等^[35] 于 2016 年报道了 1 株 CR-hvKP 因发生 *OmpK36* 膜孔蛋白基因突变, 导致其在缺乏碳青霉烯类耐药基因的情况下形成对碳青霉烯类抗菌药物的耐药。

2. β -内酰胺类耐药

超广谱 β -内酰胺酶 (ESBLs) 根据质粒所携带编码基因同源性的不同可分为 TEM、SHV、CTX-M 和 OXA 等型别, 是目前已知细菌对 β -内酰胺类抗菌药物耐药的主要机制。我国一项多中心研究纳入的 87 株 hvKP 中, 11 株 (12.6%) 为 ESBLs 阳性菌株, 其中大部分携带 *bla*_{CTX-M} 基因^[6]。在李敏等^[36] 对 hvKP 的耐药基因及耐药性研究中, 328 株 hvKP 菌株中 *bla*_{TEM} 基因检出率最高, 达到 97.9%, *bla*_{SHV}、*bla*_{CTX-M} 的检出率依次为 86.0% 和 33.8%。

3. 多黏菌素耐药

多黏菌素类抗菌药物是产碳青霉烯酶 KP 感染联合治疗的核心药物之一。有报道显示从 hvKP 分离株中检测出多黏菌素耐药基因 *mcr-1*, 改基因可通过质粒进行传播^[37]。此外, PhoP-PhoQ-Arm 通路表达的增加也会介导多黏菌素耐药。有报道显示, hvKP 菌株中 *mgrB* 基因能编码 PhoP-PhoQ 信号系统中的负反馈调节因子, *mgrB* 基因的插入失活能够导致菌株多黏菌素耐药^[38]。

四、hvKP 感染的治疗

大多数 hvKP 除对氨基西林天然耐药外, 对大多数抗菌药物具有高度敏感性。临床使用抗菌药物时需考虑感染部位, 结合其 PK/PD 特点优化给药方案, 若出现 hvKP 感染复发的情况可延长给药时间并根据病原学检测进行目标性治疗^[39]。目前新的 β -内酰胺酶抑制剂如阿维巴坦等抗谱较广, 其复合制剂——头孢他啶/阿维巴坦是治疗 CR-hvKP 的合理选择^[40]。

有报道利福平通过降低 *rmpA* 及调控荚膜多糖基因的转录水平,可以降低 hvKP 的高黏性,也许能成为治疗难治性 hvKP 感染的潜在方案^[41]。另外,Zumla 等^[42]制定了针对免疫毒力因子荚膜多糖等方面的治疗方案来对抗 hvKP 感染。

五、结语

hvKP 的高侵袭性、高病死率及潜在的严重后遗症和耐药性,给人类健康带来严重威胁。探索 hvKP 菌株毒力因子及耐药机制是研发新型治疗药物的有效途径,制定有效的临床治疗方案从而控制 hvKP 及耐药 hvKP 菌株感染有待今后进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ye M, Tu J, Jiang J, et al. Clinical and genomic analysis of liver abscess-causing *Klebsiella pneumoniae* identifies new liver abscess-associated virulence genes[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2016,6:165. DOI: 10.3389/fcimb.2016.00165.
- [2] Liu YC, Cheng DL, Lin CL. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess associated with septic endophthalmitis[J]. Arch Intern Med, 1986, 146(10):1913-1916.
- [3] 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. DOI: 10.1038/srep29316.
- [4] Cubero M, Grau I, Tubau F, et al. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* clones causing bacteraemia in adults in a teaching hospital in Barcelona, Spain (2007-2013)[J]. Clin Microbiol Infect, 2016,22(2):154-160. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.09.025.
- [5] 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. DOI: 10.1128/AAC.01127-16.
- [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. DOI:10.3389/fcimb.2017.00483.
- [7] Bialek-Davenet S, Nicolas-Chanoine MH, Decré D, et al. Microbiological and clinical characteristics of bacteraemia caused by the hypermucoviscosity phenotype of *Klebsiella pneumoniae* in Korea [J]. Epidemiol Infect, 2013,141 (1):188. DOI: 10.1017/S0950268812002051.
- [8] Snitkin ES, Zelazny AM, Thomas PJ, et al. Tracking a hospital outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with whole-genome sequencing[J]. Sci Transl Med, 2012,4(148):148ra116. DOI:10.1126/scitranslmed.3004129.
- [9] Harada S, Tateda K, Mitsui H, et al. Familial spread of a virulent clone of *Klebsiella pneumoniae* causing primary liver abscess[J]. J Clin Microbiol, 2011,49(6):2354-2356. DOI:10.1128/JCM.00034-11.
- [10] Martin RM, Cao J, Brisse S, et al. Molecular epidemiology of colonizing and infecting isolates of *Klebsiella pneumoniae* [J]. mSphere, 2016,1(5). DOI:10.1128/mSphere.00261-16.
- [11] Lin YT, Siu LK, Lin JC, et al. Seroepidemiology of *Klebsiella pneumoniae* colonizing the intestinal tract of healthy Chinese and overseas Chinese adults in Asian countries[J]. BMC Microbiol, 2012,12:13. DOI:10.1186/1471-2180-12-13.
- [12] Siu LK, Fung CP, Chang FY, et al. Molecular typing and virulence analysis of serotype K1 *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from liver abscess patients and stool samples from noninfectious subjects in Hong Kong, Singapore, and Taiwan[J]. J Clin Microbiol, 2011,49 (11):3761-3765. DOI:10.1128/JCM.00977-11.
- [13] Yu F, Lv J, Niu S, et al. Multiplex PCR analysis for rapid detection of *Klebsiella pneumoniae* carbapenem-resistant (Sequence Type 258 [ST258] and ST11) and hypervirulent (ST23, ST65, ST86, and ST375) strains[J]. J Clin Microbiol, 2018, 56(9): e00731-18. DOI:10.1128/JCM.00731-18.
- [14] Chung DR, Lee H, Park MH, et al. Fecal carriage of serotype K1 *Klebsiella pneumoniae* ST23 strains closely related to liver abscess isolates in Koreans living in Korea[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012,31(4):481-486. DOI:10.1007/s10096-011-1334-7.
- [15] Lin YT, Liu CJ, Yeh YC, et al. Ampicillin and amoxicillin use and the risk of *Klebsiella pneumoniae* liver abscess in Taiwan[J]. J Infect Dis, 2013,208(2):211-217. DOI:10.1093/infdis/jit157.
- [16] Lee IR, Sng E, Lee KO, et al. Comparison of diabetic and non-diabetic human leukocytic responses to different capsule types of *Klebsiella pneumoniae* responsible for causing pyogenic liver abscess[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017,7:401. DOI:10.3389/fcimb.2017.00401.
- [17] 徐水宝,金嘉琳. 高毒力肺炎克雷伯菌的分子致病机制[J]. 微生物与感染, 2017,12(5):320-326. DOI:10.3969/j.issn.1673-6184.2017.05.011.
- [18] Pan YJ, Fang HC, Yang HC, et al. Capsular polysaccharide synthesis regions in *Klebsiella pneumoniae* serotype K57 and a new capsular serotype[J]. J Clin Microbiol, 2008,46(7):2231-2240. DOI:10.1128/JCM.01716-07.
- [19] Cheng NC, Yu YC, Tai HC, et al. Recent trend of necrotizing fasciitis in Taiwan (China): focus on monomicrobial *Klebsiella pneumoniae* necrotizing fasciitis[J]. Clin Infect Dis, 2012,55(7): 930-939. DOI:10.1093/cid/cis565.
- [20] Chuang YP, Fang CT, Lai SY, et al. Genetic determinants of capsular serotype K1 of *Klebsiella pneumoniae* causing primary pyogenic liver abscesses[J]. J Infect Dis, 2006,193(5):645-654. DOI: 10.1086/499968.
- [21] Fung CP, Chang FY, Lin JC, et al. Immune response and pathophysiological features of *Klebsiella pneumoniae* liver abscesses in an animal model[J]. Lab Invest, 2011,91(7):1029-1039. DOI:10.1038/labinvest.2011.52.
- [22] 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.
- [23] Brisse S, Fevre C, Passet V, et al. Virulent clones of *Klebsiella pneumoniae*: identification and evolutionary scenario based on genomic and phenotypic characterization[J]. PLoS One, 2009,4(3): e4982. DOI:10.1371/journal.pone.0004982.
- [24] Izquierdo L, Coderch N, Piqué N, et al. The *Klebsiella pneumoniae wabG* gene: role in biosynthesis of the core lipopolysaccharide and virulence [J]. J Bacteriol, 2003,185 (24):7213-7221. DOI: 10.1128/JB.185.24.7213-7221.2003.
- [25] Hsieh PF, Lin TL, Lee CZ, et al. Serum-induced iron-acquisition systems and TonB contribute to virulence in *Klebsiella pneumoniae* causing primary pyogenic liver abscess[J]. J Infect Dis, 2008,197(12):1717-1727. DOI: 10.1086/588383.
- [26] 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.
- [27] Cheng DL, Liu YC, Yen MY, et al. Septic metastatic lesions of pyogenic liver abscess. Their association with *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in diabetic patients[J]. Arch Intern Med, 1991,151(8):1557-1559.
- [28] Martin RM, Bachman MA. Colonization, infection, and the accessory genome of *Klebsiella pneumoniae*[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2018,8:4. DOI:10.3389/fcimb.2018.00004.
- [29] Feng Y, Lu Y, Yao Z, et al. Carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* of sequence type 36[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018,62(7):e002644-17. DOI: 10.1128/AAC.02644-17.
- [30] 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. DOI: 10.1038/s41467-018-05114-7.
- [31] Zhang R, Lin D, Chan EW, et al. Emergence of carbapenem-resistant serotype K1 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strains in China[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016,60(1):709-711. DOI: 10.1128/AAC.02173-15.
- [32] Dong N, Yang X, Zhang R, et al. Tracking microevolution events among ST11 carbapenemase-producing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* outbreak strains[J]. Emerg Microbes Infect, 2018,7(1): 146. DOI: 10.1038/s41426-018-0146-6.
- [33] Liu Y, Li XY, Wan LG, et al. Virulence and transferability of resistance determinants in a novel *Klebsiella pneumoniae* sequence type 1137 in China[J]. Microb Drug Resist, 2014,20(2): 150-155. DOI: 10.1089/mdr.2013.0107.
- [34] 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. DOI:10.1016/S1473-3099(17)30489-9.
- [35] Rafiq Z, Sam N, Vaidyanathan R. Whole genome sequence of *Klebsiella pneumoniae* U25, a hypermucoviscous, multidrug resistant, biofilm producing isolate from India[J]. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2016,111(2):144-146. DOI: 10.1590/0074-02760150423.
- [36] 李敏, 李大兴, 杨晨钰, 等. 高毒力肺炎克雷伯菌的耐药基因及耐药性分析[J]. 职业与健康, 2019,35(9):1180-1183.
- [37] Lu Y, Feng Y, McNally A, et al. The Occurrence of colistin-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in China[J]. Front Microbiol, 2018,9:2568. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02568.
- [38] 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. DOI:10.1128/AAC.03110-14.
- [39] 张欣, 陈佰义. 高毒力肺炎克雷伯菌感染研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020,43(10):870-874. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20191111-00748.
- [40] 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. DOI:10.1128/AAC.01031-18.
- [41] Namikawa H, Oinuma KI, Sakiyama A, et al. Discovery of anti-mucoviscous activity of rifampicin and its potential as a candidate antivirulence agent against hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. Int J Antimicrob Agents, 2019,54(2):167-175. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2019.05.018.
- [42] Zumla A, Rao M, Wallis RS, et al. Host-directed therapies for infectious diseases: current status, recent progress, and future prospects[J]. Lancet Infect Dis, 2016,16(4):e47-e63. DOI:10.1016/S1473-3099(16)00078-5.

(收稿日期:2021-08-31)