

肺炎克雷伯菌与宿主先天性免疫反应的相互作用

白若靖 郭军

清华大学临床医学院 清华大学附属北京清华长庚医院老年医学科, 北京 102218

通信作者: 郭军, Email: junguo_med@tsinghua.edu.cn

【摘要】 肺炎克雷伯菌是一种常见的有荚膜、不能活动的兼性厌氧革兰阴性菌, 其广泛的表型和丰富的遗传特性使其成为公共卫生的严重威胁。此文首先介绍肺炎克雷伯菌感染的流行病学特征; 其次探讨肺炎克雷伯菌如何通过产生大量的荚膜多糖以及利用宿主补体系统的差异来逃避宿主血清补体的攻击; 最后讨论肺炎克雷伯菌与巨噬细胞、中性粒细胞和骨髓来源抑制细胞样细胞等先天性免疫细胞的相互作用。深入理解以上机制将有助于开发更准确的诊断工具和免疫治疗策略, 以便更有效地应对肺炎克雷伯菌的感染。

【关键词】 肺炎克雷伯菌; 致病机制; 补体免疫

【基金项目】 清华大学精准医学科研计划(QT201901); 北京市卫生健康委员会高层次公共卫生技术人才建设项目培养计划(学科带头人-02-06)

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20231112-00075

Interactions between *Klebsiella pneumoniae* and host innate immune response

Bai Ruojing, Guo Jun

Department of Geriatric Medicine, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China

Corresponding author: Guo Jun, Email: junguo_med@tsinghua.edu.cn

【Abstract】 *Klebsiella pneumoniae* is a common, non-motile, facultative anaerobic, encapsulated Gram-negative bacterium, posing a serious threat to public health due to its diverse phenotypes and extensive genetic characteristics. This paper introduces the epidemiological characteristics of *Klebsiella pneumoniae* infection. Subsequently, it explores how *Klebsiella pneumoniae* evades host serum complement attack by producing abundant capsular polysaccharide and exploiting the differences in the host complement system. Finally, it discusses the interactions between *Klebsiella pneumoniae* and innate immune cells, including macrophages, neutrophils, and myeloid-derived suppressor cell-like cells. A comprehensive understanding of these mechanisms will facilitate the development of more precise diagnostic tools and immunotherapeutic strategies to effectively control *Klebsiella pneumoniae* infections.

【Key words】 *Klebsiella pneumoniae*; Pathogenesis mechanism; Complement immunity

Fund program: Precision Medicine Research Program of Tsinghua University (QT201901); High-level Public Health Technical Talents Construction Project Training Program of Beijing Municipal Health Commission (Discipline Leader-02-06)

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20231112-00075

肺炎克雷伯菌是世界上最常见的医院病原体之一, 其特点是广泛的表型和丰富的遗传^[1]。其中, 产生广谱 β -内酰胺 (extended spectrum beta-lactamases, ESBL) 和耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌 (carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKp) 这两种表型是公共卫生的严重威胁^[2-3]。典型的肺炎克雷伯菌基因组大小为 5~6 Mbp, 编码 5 000~6 000 个基因, 该

物种的所有成员 (核心基因) 中约有 1 700 个基因是保守的, 而其余的则是可变的 (辅助基因), 使得总泛基因组 (所有核心和辅助基因的总和) 极为多样化, 共计可能超过 100 000 个蛋白质编码序列^[4], 这导致其与人类宿主之间的相互作用变得复杂多变^[5], 是该领域研究的难点。

在肺炎克雷伯菌致病机制中, 目前研究较为充分的毒力

因子主要包括荚膜、脂多糖、黏附素和铁载体,这些毒力因子在 CRKp 或高毒力肺炎克雷伯菌 (hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, hvKp) 中更常见,引起多种免疫应答,且与 hvKp 的相关表型有关,但肺炎克雷伯菌如何与宿主先天性免疫相互作用是目前悬而未决的问题。因此,本文通过先天性免疫的两大主轴(即补体和先天性免疫细胞)对其致病机制进行综述,以期对肺炎克雷伯菌的研究提供新的方向。

一、肺炎克雷伯菌感染的流行病学特征

肺炎克雷伯菌是一种常见的有荚膜,不能活动的兼性厌氧革兰阴性菌。在过去的几十年里,肺炎克雷伯菌主要有 2 种不同的致病型,即 hvKp 和传统肺炎克雷伯菌(classical *Klebsiella pneumoniae*, cKp)^[6]。hvKp 于 20 世纪 80 年代末在亚洲东部被首次报道,可引起社区获得性侵袭性感染,其特征是肝脓肿以及肺、眼、中枢神经系统、骨骼肌肉系统、泌尿系统的转移性感染^[7-10]。虽然,目前常用“高毒力”一词来描述,但对其定义和分类标准仍没有分子诊断学或微生物学的共识^[11-16]。与 hvKp 相比,cKp 引起感染的频率更高,且常发生在医院感染中,易使患有合并症、免疫功能低下的患者出现医院获得性肺炎、尿路感染和菌血症等^[13]。20 世纪 90 年代随着 ESBLs 肠杆菌属的广泛流行,碳青霉烯类抗菌药成为控制其感染的药物并大量应用,CRKp 及多重耐药肺炎克雷伯菌(multidrug resistance *Klebsiella pneumoniae*, MDR-Kp)等不同耐药表型的肺炎克雷伯菌在世界范围内流行传播^[17]。

目前,针对不同类型的肺炎克雷伯菌主要有 2 种分类方法:一是多位点序列分型(multilocus sequence typing, MLST),基于通过直接测定 7 个管家基因(*gapA*、*infB*、*mdh*、*pgi*、*phoE*、*ropB* 和 *tonB*) 的核苷酸序列来发现种间变异的细菌分型方法;二是血清分型(K、O 抗原分型)或 *wzi* 基因测序。通常情况下,与 MDR-Kp 相关的序列类型(ST)包括 ST11、ST258 和 ST437,与 hvKp 相关的 ST 包括 ST23、ST65 和 ST86^[18]。值得注意的是,K 分型常用于 hvKp 的分类,其中 K1、K2 高黏度性菌株易导致侵袭性疾病,但并非所有 K1、K2 菌株都是 hvKp^[18]。可见,序列分型和血清分型能有效分析临床分离株的遗传相关性,但并不能完全反映菌株的毒力高低,还应关注临床分离株的辅助基因组,以便准确地识别和跟踪 hvKp^[19]。

越来越多的研究报道了多药耐药性 hvKp(MDR-hvKp),这给临床诊疗带来巨大挑战,严重威胁公共卫生安全。国内外的学者均报道了 MDR-hvKp 所致医院内感染及其高死亡率的情况^[20-22]。我国的 MDR-hvKp 主要以 ST11 型为主。ST11 型 MDR-hvKp 是一种多重耐药的 hvKp 毒株,它在不同患者间的传播进化中,可以进一步获取耐药/毒力基因元件,成为高毒力多耐药株,使得临床面临无药可用的境况^[23-24]。这种菌

株可能通过 2 种途径演化而来:一是高毒株 hvKp 从 cKp 获得了可自主转移的耐药质粒;二是耐药株 cKp 从 hvKp 中获得了可转移的毒力质粒^[24]。这类菌株在临床医疗环境中,较易被氨基糖苷类或喹诺酮类等抗生素杀灭^[25]。例如,ST11-KL47 CRKp 通过获取类 pLVPK 毒力质粒,转变为 ST11-KL64 CRKp。新菌株对公共卫生构成了显著威胁,尤其是在医院环境中及易引起规模流行^[25]。因此,对于这种菌株的防控显得尤为重要。

此外,针对 MDR-hvKp 的研究主要集中在表征趋同的遗传学和分子基础上,亟需在全球范围内准确识别和监测趋同菌株。因此,早期合理应用抗生素,积极地对肺炎克雷伯菌进行主动基因组水平监测,并尽可能早期精准地施行院感防控集束化措施,或能遏制 MDR-hvKp 的快速出现。

二、肺炎克雷伯菌逃避宿主血清补体的机制

补体系统是一种古老而保守的免疫系统,它不会产生冗余反应。它通常被认为是一个由肝脏和血浆产生的系统,能够持续监测血液和间质中的外来病原体 and 有害抗原。当病原体被检测到时,补体系统会通过凝集素途径、经典途径或替代途径激活,导致关键成分 C3 和 C5 被转化酶分裂为具有生物活性的 C3a 和 C3b 以及 C5a 和 C5b。这些补体片段具有不同的功能:C3a 和 C5a 是引发炎症反应的无源性毒素,C3b 是促进病原体标记和吞噬的主要造血剂,C5b 是形成膜攻击复合物(membrane attack complex, MAC)C5b-9 的起始物,能够直接破坏病原体的细胞膜^[4]。

由于补体系统在识别和清除病原体方面发挥着核心作用,因此在肺炎克雷伯菌感染期间,补体系统应该具有明显的保护效果。在正常情况下,对于具有完整荚膜(如 cKp 和部分 CRKp)的肺炎克雷伯菌菌株,补体系统可以通过凝集素途径、经典途径或替代途径识别肺炎克雷伯菌,并招募 C3 转化酶,从而实现调理作用,并促进巨噬细胞的吞噬杀菌和 MAC 的形成^[19]。然而,一些肺炎克雷伯菌菌株,如肺炎克雷伯菌 PR1 株(*Klebsiella pneumoniae* strain PR1, KPPR1)、部分 hvKp 分离株等,通过改变其多糖结构,降低了与 C3 转化酶和 MAC 的结合能力,从而逃避了宿主血清补体系统的攻击^[21]。

肺炎克雷伯菌逃避宿主血清补体系统的机制具体包括 2 个主要方面。一方面,肺炎克雷伯菌通过产生大量的荚膜多糖(capsular polysaccharide, CPS)来抵抗血清补体系统的杀伤作用,从而提高其存活能力并维持其致病性。研究发现,CPS 能够阻止 MAC9 孔在细菌膜上形成^[26]。较厚的 CPS 能够减少对其他补体激活表面分子的识别,例如 LPS、O-抗原、外膜蛋白(outer membrane proteins, OMPs)和凝集素激活多糖基序等^[26-27]。hvKp 菌株还能够通过多糖基序的变异,改变其 CPS

结构,从而避免凝集素途径的识别^[26-27]。因此,CPS 在 hvKp 逃避宿主血清补体系统的机制中起着重要作用。另一方面,宿主补体系统的差异可能会影响对肺炎克雷伯菌感染的易感性。研究表明,在高毒力 KPPR1 菌株(Kp strain ATCC 43816 KPPR1)或 CRKp 分离株引起的急性肺感染中,缺乏 C3 的小鼠其脾脏感染扩散程度显著增加;危重患者的旁路途径活性越低,其生存率越低、血流感染率越高、血清对体外 CRKp 杀伤力越差^[28]。未来有待进一步阐明肺炎克雷伯菌和宿主补体系统之间的复杂相互作用,并分析野生型 cKp 的补体逃避机制,以寻找应对肺炎克雷伯菌感染的新策略^[29]。

三、肺炎克雷伯菌与先天性免疫细胞的相互作用

肺炎克雷伯菌从定植到感染,主要是由于潜在疾病或免疫调节障碍引起宿主免疫防御受损。除了上述补体系统,还涉及与先天性免疫细胞之间的相互作用。这些先天性免疫细胞包括巨噬细胞、中性粒细胞和骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)。

1. 巨噬细胞

巨噬细胞是肺炎克雷伯菌感染肺部黏膜时最先遇到的吞噬细胞,对于肺炎克雷伯菌的成功定植、感染具有至关重要的作用^[30]。体外研究发现,KPPR1 被巨噬细胞吞噬后,可存活数小时,并通过激活通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B-Ras 相关蛋白 14 轴损害吞噬体成熟和吞噬-溶酶体融合。然而,被吞噬的 KPPR1 如何操纵 PI3K-Akt 通路并阻止吞噬体成熟的机制尚不明确,且被吞噬的 CRKp 能否在巨噬细胞内存活或被迅速消除仍然未知,值得进一步研究^[31]。

在 KPPR1 感染的小鼠肺炎模型中,巨噬细胞的耗竭会导致宿主的死亡率增加、肺部细菌负荷增加、促炎细胞因子产生增加^[32]。然而,在 CRKp 感染的小鼠肺炎模型中,巨噬细胞的耗竭并没有显著影响宿主免疫应答和死亡率^[33],这表明,在毒力不同的肺炎克雷伯菌感染时,所驱动先天性免疫应答存在差异,这一差异可能是受肺泡巨噬细胞的某种初始信号所影响,其具体机制值得探讨。

另外,肺炎克雷伯菌感染肺部后,巨噬细胞能够限制其在肝脏和脾脏等组织部位的传播与增殖。严重的 KPPR1 感染会增强巨噬细胞的噬红细胞作用,即一种由 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)刺激触发的先天性免疫应答,通过血红素介导的信号转导和转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT1)失调,抑制 IFN 信号的传导,并诱导巨噬细胞免疫抑制表型,导致宿主抑制肺炎克雷伯菌复制的能力受损、全身炎症反应加剧、宿主死亡率增加^[34]。因此,巨噬细胞对肺炎克雷伯菌感染后的免疫反应调节和炎症调控至关重要。

2. 中性粒细胞

作为先天性免疫应答的另一重要组成部分,中性粒细胞在控制肺炎克雷伯菌感染中也发挥着重要作用。普遍认为,中性粒细胞通过吞噬作用和/或释放中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular trap, NET)来抑制肺炎克雷伯菌感染,同时中性粒细胞也会参与受损组织的修复,在吞噬组织碎片的同时减少 NET 生成^[33, 35]。

研究发现,hvKp 被中性粒细胞吞噬后能够逃避中性粒细胞介导的杀菌作用,这可能与细菌的荚膜多糖结构有关^[36-37]。具体而言,与非 K1 或 K2 血清型和非黏液胶囊的 cKp 分离株相比,K1 和 K2 hvKp 分离株对中性粒细胞消除能力较弱^[36];与缺乏 *rmpA* 和 *aerobactin* 等高毒力基因的非 K1 或 K2 血清型的非黏液 cKp 相比,K1 和 K2 血清型 hvKp 分离株逃避中性粒细胞吞噬作用的能力较强^[37]。据此推测,在 K1 和 K2 hvKp 分离株中,逃避中性粒细胞介导的杀伤主要是通过逃避吞噬作用,而不是通过抑制细胞外 NET 反应。此外,hvKp 经常产生过量的 CPS 并表现出高黏稠表型^[27],且 K1 同基因非荚膜突变体无法逃避中性粒细胞吞噬作用,暗示着 hvKp 逃避中性粒细胞吞噬作用部分来自 CPS^[36]。

3. MDSCs

MDSCs 是一种未成熟的髓样细胞。研究人员发现,高度流行的 MDR-Kp ST258 菌株(*Klebsiella pneumoniae* sequence type 258, Kp ST258)可以诱导宿主谷氨酰胺分解、脂肪酸氧化以及氧化生成代谢途径的活化,进而创造了一种微环境,有利于巨噬细胞极化和免疫抑制 MDSCs 的积累。与成熟的嗜中性粒细胞和单核细胞不同,这些细胞不会积极参与细菌清除,进一步限制病原体诱导组织损伤的固有宿主反应,使得该菌株能在宿主中持续存在^[38]。

值得注意的是,MDSCs 是肺炎克雷伯菌感染期间产生 IL-10 的主要效应细胞^[39-40]。研究表明,KPPR1 可通过削弱 MDSCs 产生 IL-10 的能力来破坏宿主的先天性免疫应答,即 KPPR1 肺炎诱导宿主细胞死亡和氧化心磷脂的释放,而氧化心磷脂可诱导 MDSCs 中代谢物环磷酸(cPA, PPAR- γ 的有效拮抗剂)的积累,并导致 IL-10 产生受到抑制,使得肺部炎症反应持久发生。

四、展望

研究已表明肺炎克雷伯菌获得高毒力和抗菌药物耐药性与成功逃避先天性免疫应答有关,仍有许多问题有待探索,比如 MDR-Kp 和 hvKp 的趋同性,是真正的威胁还是遗传性差异;肺炎克雷伯菌逃避宿主血清补体的过程中,还存在哪些额外的影响;肺炎克雷伯菌如何通过基因型、抗生素耐药性、高毒力介导细菌与适应性免疫系统的相互作用等。深

入探索肺炎克雷伯菌领域中免疫方面的致病机制,将有助于开发更准确的诊断工具及免疫治疗策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Wyres KL, Lam M, Holt KE. Population genomics of *Klebsiella pneumoniae*[J]. Nat Rev Microbiol, 2020, 18(6): 344-359. DOI: 10.1038/s41579-019-0315-1.
- [2] David S, Reuter S, Harris SR, et al. Epidemic of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Europe is driven by nosocomial spread[J]. Nat Microbiol, 2019, 4(11): 1919-1929. DOI: 10.1038/s41564-019-0492-8.
- [3] Russo TA, Marr CM. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. Clin Microbiol Rev, 2019, 32 (3): e00001-19. DOI: 10.1128/CMR.00001-19.
- [4] Holt KE, Wertheim H, Zadoks RN, et al. Genomic analysis of diversity, population structure, virulence, and antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae*, an urgent threat to public health[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(27): E3574-E3581. DOI: 10.1073/pnas.1501049112.
- [5] Gomez-Simmonds A, Uhlemann AC. Clinical implications of genomic adaptation and evolution of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. J Infect Dis, 2017, 215(suppl_1): S18-S27. DOI: 10.1093/infdis/jiw378.
- [6] 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.
- [7] Liu YC, Cheng DL, Lin CL. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess associated with septic endophthalmitis[J]. Arch Intern Med, 1986, 146(10): 1913-1916. DOI: 10.1001/archinte.1986.00360220057011.
- [8] Siu LK, Yeh KM, Lin JC, et al. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: A new invasive syndrome[J]. Lancet Infect Dis, 2012, 12(11): 881-887. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70205-0.
- [9] Chung DR, Lee SS, Lee HR, et al. Emerging invasive liver abscess caused by K1 serotype *Klebsiella pneumoniae* in Korea [J]. J Infect, 2007, 54(6): 578-583. DOI: 10.1016/j.jinf.2006.11.008.
- [10] Wong WM, Wong BC, Hui CK, et al. Pyogenic liver abscess: Retrospective analysis of 80 cases over a 10-year period [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2002, 17(9): 1001-1007. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2002.02787.x.
- [11] Shan Y, Lambrecht RW, Donohue SE, et al. Role of Bach1 and Nrf2 in up-regulation of the heme oxygenase-1 gene by cobalt protoporphyrin[J]. FASEB J, 2006, 20(14): 2651-2653. DOI: 10.1096/fj.06-6346fje.
- [12] Harada S, Doi Y. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: A call for consensus definition and international collaboration[J]. J Clin Microbiol, 2018, 56(9): e00959-18. DOI: 10.1128/JCM.00959-18.
- [13] 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. DOI: 10.1128/JCM.00776-18.
- [14] Fang CT, Chuang YP, Shun CT, et al. A novel virulence gene in *Klebsiella pneumoniae* strains causing primary liver abscess and septic metastatic complications[J]. J Exp Med, 2004, 199(5): 697-705. DOI: 10.1084/jem.20030857.
- [15] Chuang YP, Fang CT, Lai SY, et al. Genetic determinants of capsular serotype K1 of *Klebsiella pneumoniae* causing primary pyogenic liver abscess[J]. J Infect Dis, 2006, 193(5): 645-654. DOI: 10.1086/499968.
- [16] Yu WL, Ko WC, Cheng KC, et al. Association between *rmpA* and *magA* genes and clinical syndromes caused by *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan (China)[J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(10): 1351-1358. DOI: 10.1086/503420.
- [17] Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: The WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(3): 318-327. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3.
- [18] Andrade LN, Curiao T, Ferreira JC, et al. Dissemination of *bla_{KPC-2}* by the spread of *Klebsiella pneumoniae* clonal complex 258 clones (ST258, ST11, ST437) and plasmids (IncFII, IncN, IncLM) among *Enterobacteriaceae* species in Brazil [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(7): 3579-3583. DOI: 10.1128/AAC.01783-10.
- [19] Chen L, Kreiswirth BN. Convergence of carbapenem-resistance and hypervirulence in *Klebsiella pneumoniae*[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(1): 2-3. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30517-0.
- [20] Choby JE, Howard-Anderson J, Weiss DS. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* -clinical and molecular perspectives[J]. J Intern Med, 2020, 287(3): 283-300. DOI: 10.1111/joim.13007.
- [21] 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.
- [22] Yang X, Liang Q, Chen Y, et al. Alteration of methanogenic archaeon by ethanol contribute to the enhancement of biogenic methane production of lignite[J]. Front Microbiol, 2019, 10:2323. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02323.
- [23] Zhou Y, Wu C, Wang B, et al. Characterization difference of typical KL1, KL2 and ST11-KL64 hypervirulent and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. Drug Resist Updat, 2023, 67: 100918. DOI: 10.1016/j.drug.2023.100918.
- [24] Xu Y, Zhang J, Wang M, et al. Mobilization of the nonconjugative virulence plasmid from hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* [J]. Genome Med, 2021, 13(1): 119. DOI: 10.1186/s13073-021-00936-5.
- [25] Zhang F, Li L, Zhao Y, et al. Molecular characterization of hybrid virulence plasmids in ST11-KL64 KPC-2-producing multidrug-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from China[J]. Front Microbiol, 2024, 15:1353849. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1353849.
- [26] Doorduyn DJ, Rooijackers SH, van Schaik W, et al. Complement resistance mechanisms of *Klebsiella pneumoniae*[J]. Immunobiology, 2016, 221(10): 1102-1109. DOI: 10.1016/j.imbio.2016.06.014.

- [27] 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.
- [28] Bain W, Li H, van der Geest R, et al. Increased alternative complement pathway function and improved survival during critical illness[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 202(2): 230-240. DOI: 10.1164/rccm.201910-2083OC.
- [29] Weber BS, De Jong AM, Guo A, et al. Genetic and chemical screening in human blood serum reveals unique antibacterial targets and compounds against *Klebsiella pneumoniae*[J]. Cell Rep, 2020, 32(3): 107927. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.107927.
- [30] Aberdein JD, Cole J, Bewley MA, et al. Alveolar macrophages in pulmonary host defence the unrecognized role of apoptosis as a mechanism of intracellular bacterial killing[J]. Clin Exp Immunol, 2013, 174(2): 193-202. DOI: 10.1111/cei.12170.
- [31] Cano V, March C, Insua JL, et al. *Klebsiella pneumoniae* survives within macrophages by avoiding delivery to lysosomes[J]. Cell Microbiol, 2015, 17(11): 1537-1560. DOI: 10.1111/cmi.12466.
- [32] Broug-Holub E, Toews GB, van Iwaarden JF, et al. Alveolar macrophages are required for protective pulmonary defenses in murine *Klebsiella pneumoniae*: Elimination of alveolar macrophages increases neutrophil recruitment but decreases bacterial clearance and survival[J]. Infect Immun, 1997, 65(4):1139-1146. DOI: 10.1128/iai.65.4.1139-1146.1997.
- [33] Ahn D, Peñaloza H, Wang Z, et al. Acquired resistance to innate immune clearance promotes *Klebsiella pneumoniae* ST258 pulmonary infection[J]. JCI Insight, 2016, 1(17): e89704. DOI: 10.1172/jci.insight.89704.
- [34] Olonisakin TF, Suber T, Gonzalez-Ferrer S, et al. Stressed erythrophagocytosis induces immunosuppression during sepsis through heme-mediated STAT1 dysregulation[J]. J Clin Invest, 2021, 131(1): e137468. DOI: 10.1172/JCI137468.
- [35] Xiong H, Carter RA, Leiner IM, et al. Distinct contributions of neutrophils and CCR2 + monocytes to pulmonary clearance of different *Klebsiella pneumoniae* strains[J]. Infect Immun, 2015, 83(9): 3418-3427. DOI: 10.1128/IAI.00678-15.
- [36] Lin JC, Chang FY, Fung CP, et al. High prevalence of phagocytic-resistant capsular serotypes of *Klebsiella pneumoniae* in liver abscess[J]. Microbes Infect, 2004, 6(13): 1191-1198. DOI: 10.1016/j.micinf.2004.06.003.
- [37] Wang L, Shen D, Wu H, et al. Resistance of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* to both intracellular and extracellular killing of neutrophils[J]. PLoS One, 2017, 12(3): e0173638. DOI: 10.1371/journal.pone.0173638.
- [38] Wong Fok Lung T, Charytonowicz D, Beaumont KG, et al. *Klebsiella pneumoniae* induces host metabolic stress that promotes tolerance to pulmonary infection[J]. Cell Metab, 2022, 34(5): 761-774.e9. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.03.009.
- [39] Poe SL, Arora M, Oriss TB, et al. STAT1-regulated lung MDSC-like cells produce IL-10 and efferocytose apoptotic neutrophils with relevance in resolution of bacterial pneumonia[J]. Mucosal Immunol, 2013, 6(1):189-199. DOI: 10.1038/mi.2012.62.
- [40] Chakraborty K, Raundhal M, Chen BB, et al. The mito-DAMP cardiolipin blocks IL-10 production causing persistent inflammation during bacterial pneumonia[J]. Nat Commun, 2017, 8:13944. DOI: 10.1038/ncomms13944.

(收稿日期:2023-11-12)