

# 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的耐药机制和 治疗策略研究进展

李阳昱, 杨旭, 陈孝红, 陈莉, 和平安, 吕梅, 李庆蓉 (昆明医科大学第二附属医院检验科, 昆明 650032)

**摘要:** 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)在临床分离株中检出率日益增加, 并且耐药机制复杂, 产碳青霉烯酶是CRKP主要的耐药机制。目前临床治疗CRKP感染以抗生素为主, 随着传统抗生素有效性下降, 细菌耐药率上升, 治疗难度加大, 病死率高, CRKP感染已成为全球重大公共卫生问题之一, 国内外研究及指南均推荐以碳青霉烯类、替加环素或多黏菌素为基础的联合方案治疗。新开发的广谱 $\beta$ -内酰胺类抗生素/强效 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复方制剂包括头孢他啶/阿维巴坦、氨曲南/阿维巴坦、美罗培南/韦博巴坦以及亚胺培南/雷利巴坦等, 对CRKP感染更有效, 副作用和毒性更小, 但新型抗生素研发周期长, 且CRKP又易获得多重耐药性。因此, 一些抗生素替代策略如抗菌肽、候选疫苗、噬菌体疗法和宿主免疫学等正在被广泛研究和开发。该文综述了CRKP的耐药机制及治疗策略研究进展, 旨在为临床治疗和控制CRKP感染带来新思路, 有助于开发新型抗生素。

**关键词:** 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌; 耐药机制; 抗生素治疗; 替代策略

**中图分类号:** R446.5; R378.996 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 06-191-09

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2023.06.035

## Research Progress on Resistance Mechanisms and Therapy Strategies of Carbapenem Resistant *Klebsiella Pneumoniae*

LI Yangyu, YANG Xu, CHEN Xiaohong, CHEN Li, HE Ping'an, LÜ Mei, LI Qingrong (Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China)

**Abstract:** The detection rate of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) in clinical isolates is increasing. The resistance mechanism of CRKP is complex, in with the main resistance mechanism is the production of carbapenemase. At present, antibiotics are the main clinical treatment for CRKP infection. As the effectiveness of traditional antibiotics declines, the bacterial resistance rate increases. It is difficult to treat infection caused by CRKP, and with high mortality rate. CRKP infection has become one of the major public health issues in the world. Domestic and foreign studies and guidelines recommend the combined treatment regimen based on carbapenems, tigacycline or polymyxin. Novel broad-spectrum beta-lactam antibiotics/potent beta-lactamase inhibitors including ceftazidime-avebatam, aztreonam-avebatam, meropenem-verbobatam and imipenem-rablebatam are more effective against CRKP infection with fewer side effects and toxicity. However, antibiotics have the long development cycle, CRKP is easy to acquire multiple drug resistance. In addition, some antibiotic replacement strategies such as antimicrobial peptides, various vaccine candidates, phage therapy and host immunology have been extensively studied. The article reviews the research progress on resistance mechanisms and therapy strategies of CRKP, aiming to bring new ideas for clinical treatment and control of CRKP infection, and contribute to the development of novel antimicrobial drugs.

**Keywords:** carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*; drug resistant mechanisms; antibiotic therapy; alternative strategy

肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, KP)为革兰氏阴性条件致病菌, 是医院和社区获得性感染的重要病原菌, 感染具有侵袭性, 可引起肺炎、肝脓肿、尿路感染、血流感染和败血症等多种疾病, 新生儿、老年人、免疫功能低下和大量使用抗生素

致菌群失调的个体尤其易感<sup>[1]</sup>。耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)的定义是KP至少对一种碳青霉烯类耐药或产生碳青霉烯酶, 随着临床对碳青霉烯类抗生素的过度使用, CRKP检出率呈逐年快速上升趋势,

**基金项目:** 国家自然科学基金(82060669): 绿原酸激活细胞自噬抵抗肺炎克雷伯菌感染的分子机制研究; 云南省科技厅-基础研究专项-面上项目(202101AT070256): 绿原酸通过PI3K/Akt-mTOR调控肺组织天然免疫应答抵抗肺炎克雷伯菌感染的分子机制; 云南省教育厅科学研究基金项目(2023Y0641): 新型噁唑烷酮类耐药基因oprA在粪肠球菌中的水平传播机制; 昆明医科大学第二附属医院院内科技计划资助项目(2021yk002): 应用MALDI-TOF MS建立一种快速药敏试验测定MIC: 基于LREfs耐药性检测; 昆明医科大学2023年研究生创新基金项目(2023S315): 利奈唑胺耐药基因oprA在临床来源的粪肠球菌间的传播机制研究。

**作者简介:** 李阳昱(1997-), 女, 硕士, 在读研究生, 研究方向: 临床检验诊断微生物学, E-mail:liyanguy2021@126.com。

**通讯作者:** 李庆蓉(1986-), 女, 博士, 副主任技师, 主要从事临床检验诊断微生物学研究, E-mail:liqrmed@163.com。

导致临床可选择的抗生素有限,患者预后差,病死率高,抗CRKP治疗的难度很大。因此,加大对CRKP耐药机制和治疗策略的研究,可为未来CRKP的治疗提供更多新选择。抗生素是临床抗CRKP感染的主要策略,除了优化传统抗生素组合以及开发新型抗生素外,还迫切需要寻找其他潜在的抗生素替代策略,该文就CRKP的耐药机制和治疗策略研究现状作一综述。

## 1 CRKP 流行病学

1.1 CRKP 流行现状 随着临床对碳青霉烯类抗生素的广泛应用,出现了各种耐药菌,1997年MACKENZIE等<sup>[2]</sup>报道了首例CRKP,随后全球多个国家相继流行。根据最新欧洲抗菌素耐药性监测网络(EARS-Net)数据库报告,四分之一欧盟国家肺炎克雷伯菌分离株的碳青霉烯类耐药率高于10%<sup>[3]</sup>。2018年CHINET中国细菌耐药性监测报告显示,肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别从2005年的3.0%和2.9%上升到了2018年的25.0%和26.3%,耐药率上升幅度超过8倍<sup>[4]</sup>。全国细菌耐药监测网报告显示我国CRKP检出率从2014年的6.4%上升至2019年的10.9%,还在呈现逐年上升趋势,且不同地区和不同科室间检出率存在差异,2019年全国重症监护病房(intensive care unit, ICU)检出率最高,约占23.0%,远高于住院和门诊急诊患者,这可能与ICU患者长期接触侵入性设备和频繁使用抗生素有关;检出标本类型以脑脊液最高(占31%),其次是肺泡灌洗液(占21.9%)<sup>[5]</sup>。郑茂等<sup>[6]</sup>的调查研究也表明CRKP分离株主要来源于ICU,标本类型以痰液(占50.56%)为主。意大利北部一家三级医院的研究表明,CRKP感染集中在内科病房(37.41%)、老年病房(36.06%)和外科病房(20.41%),感染部位以泌尿道感染为主(65.31%)<sup>[7]</sup>。以上数据表明肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类耐药日益严重,CRKP感染的发病率不断上升,给临床控制和多重耐药菌感染带来很大挑战。

1.2 CRKP 耐药机制 肺炎克雷伯菌由于产生SHV型 $\beta$ -内酰胺酶,对氨苄西林和阿莫西林天然耐药,使用第三代头孢菌素治疗后,产生超广谱 $\beta$ -内酰胺酶(extended-spectrum  $\beta$ -lactamase, ESBLs),普遍存在于医疗环境中,并与高死亡率有关;后来利用抗菌谱广、抗菌活性强及耐ESBLs的碳青霉烯类(亚胺培南、美罗培南和厄他培南)治疗ESBLs肺炎克雷伯菌,导致肺炎克雷伯菌产生碳青霉烯酶,从而对碳青霉烯类耐药,迅速在临床出现并流行<sup>[8-9]</sup>。 $\beta$ -内酰胺酶是细菌产生耐药的主要原因,其根据一级结构可分为A、B、C和D四类,其中A、C和D类是丝氨酸酶,B类是利用锌离子的金属 $\beta$ -

内酰胺酶(metallo- $\beta$ -lactamases, MBLs),临床上最主要的 $\beta$ -内酰胺酶包括ESBLs,头孢菌素酶(axiomatic multi-platform C, Amp C酶)和碳青霉烯酶,其中碳青霉烯酶通过基因水平转移产生,可水解碳青霉烯类抗生素,是CRKP的主要耐药机制,其按Ambler类别分为A、B和D三类<sup>[10]</sup>。A类以肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, KPC)型最常见,是肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类耐药的主要机制,其可有效水解青霉素、头孢菌素、单环内酰胺和碳青霉烯类抗生素,不受克拉维酸或他唑巴坦的抑制,但可被新型二氮杂二环辛烷(diazabicyclooctane, DBO)和硼酸抑制剂有效抑制,KPC-2和KPC-3最普遍,主要在美国、中国、加拿大、拉丁美洲和一些欧洲国家(意大利,希腊)流行<sup>[11]</sup>;B类MBLs包括IMP, VIM和NDM酶(新德里金属酶)等,可水解包括碳青霉烯类在内的大多数 $\beta$ -内酰胺,但不水解氨基糖苷,产IMP的CRKP主要在日本、泰国、菲律宾和澳大利亚流行;产VIM的肠杆菌科主要分布在欧洲,特别是希腊、西班牙、英国和意大利等国家,新德里金属 $\beta$ -内酰胺酶-1(New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase 1, NDM-1)在印度和东南亚地区最常见;D类酶又称苯唑西林酶(OXA酶),以OXA-48最常见,在地中海盆地国家尤其土耳其最普遍<sup>[12]</sup>。在SENTRY抗菌药物监测项目二十年间(1997~2016),从全球42个国家/地区的199家医院收集的178 825株肠杆菌科分离株,药敏试验发现耐碳青霉烯类肠杆菌(carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)检出率显著增加,在2个研究阶段(2007~2009年和2014~2016年)的1 298株CRE分离株中,CRKP占CRE分离株的76.8%,碳青霉烯酶编码基因KPC, MBL和OXA-48分别从2007~2009年的49.7%, 4.3%, 4.3%增加到2014~2016年的54.2%, 12.7%和12.1%,表明CRE感染中以CRKP为主,碳青霉烯酶的分子流行病学发生较大变化,检出率日益增加,有明显地理区域差异,且碳青霉烯酶基因主要以KPC型为主,这是碳青霉烯类耐药性趋势增加的主要原因<sup>[13]</sup>。

CRKP除了产碳青霉烯酶外,还通过外排泵高表达、外膜孔蛋白缺失或靶点突变导致外膜通透性降低产生碳青霉烯类耐药<sup>[14]</sup>。此外,CRKP可移动遗传元件不仅携带 $\text{bla}_{\text{KPC}}$ 基因,使其快速在种内或种间传播碳青霉烯耐药,还通常含有额外耐药基因,导致CRKP可同时对喹诺酮类、多黏菌素和氨基糖苷类产生耐药<sup>[15]</sup>,形成多重耐药性,导致医疗成本增加,患者住院时间延长,产生更高的医疗费用和死亡率,严重影响患者健康,降低生活质量。



## 2 CRKP 治疗策略

### 2.1 抗生素治疗

2.1.1 常规抗生素联合治疗：由于有效治疗 CRKP 感染的抗生素有限，应尽可能根据药敏结果结合感染部位及严重程度选择治疗方案，目前临床主要包括单药治疗和联合治疗。单药治疗根据感染部位、抗生素浓度、抗生素特点及最低抑菌浓度（minimal inhibitory concentration, MIC）值选择多黏菌素、替加环素、磷霉素、半合成四环素类、氨基糖苷类、碳青霉烯类、新型  $\beta$ -内酰胺类及其酶抑制剂复方制剂等，但对于血流感染、中枢神经系统感染和同时存在多部位感染的患者，则推荐使用以碳青霉烯类、替加环素或多黏菌素为基础的联合治疗方案<sup>[16]</sup>。单药治疗往往受疗效不佳和药物毒性的局限，多黏菌素易产生异质性耐药，有明显的肾脏和神经系统毒性，此外 CRKP 对多黏菌素和替加环素的耐药率呈现上升趋势，所以为了短时间内控制感染和减少 CRKP 耐药性产生，临床使用多种体外有协同或相加作用的抗生素联合治疗，可以增强抗生素活性，且多项研究表明联合治疗比单药治疗更具疗效和更低的死亡率，也可适当减低毒性较高的药物剂量，降低其不良反应<sup>[16-17]</sup>。一项基于多黏菌素的联合疗法，尤其是与碳青霉烯类或替加环素联用，或者三药联合（多黏菌素 + 替加环素 + 碳青霉烯 / 氨基糖苷）治疗 CRKP 血流感染和呼吸机相关性肺炎 / 医院感染比多黏菌素单一治疗有明显的生存获益<sup>[18]</sup>，但尚缺乏药效学 / 药代动力学和临床研究，尤其是针对组合中所有成分共耐药的菌株。

此外，已有双碳青霉烯联合治疗多药耐药肺炎克雷伯菌（multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, MDR-KP）感染的成功病例报告，一例单独使用双碳青霉烯治疗，另外一例与黏菌素联合使用，双碳青霉烯组合的基本原理有两种假设：一是碳青霉烯酶的竞争性抑制，厄他培南通过与碳青霉烯酶高亲和力结合，起自杀抑制剂作用，从而增加第二种碳青霉烯（美罗培南或多利培南）的含量而发挥杀菌作用；二是厄他培南先降低细菌密度，促进另一种碳青霉烯的杀菌作用<sup>[19]</sup>。SINGH 等<sup>[20]</sup>还报告了一例采用黏菌素和双碳青霉烯组合方案成功治疗了一例因为多重耐药肺炎克雷伯菌（MDR-KP）发展为呼吸机相关性肺炎的患儿。ERDEM 等<sup>[21]</sup>证明了双碳青霉烯类和黏菌素组合具有高水平的协同杀菌作用，其原理可能是黏菌素破坏细菌外膜，使足够浓度的双碳青霉烯类药物进入细胞内。这种联合治疗可能会遏止黏菌素单药治疗的耐药性发展，对因耐药或毒性而不宜使用大剂量黏菌素的 CRKP 患者可能是个安全有效的补救方法，有助于临床及时

控制和治疗 CRKP 感染。

2.1.2 新型抗生素开发：与传统治疗方案相比，已上市或食品药品监督管理局（food and drug administration, FDA）批准程序后期阶段的新型抗生素及其协同组合显示出优越的疗效和安全性，明显降低 CRKP 的死亡率，其主要是旧抗生素类别的改良剂。目前治疗多重耐药的 CRKP 有几种新选择，利用新型广谱  $\beta$ -内酰胺类抗生素 / 强效  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复方制剂可显著提高抗 CRKP 的活性，与老一代抑制剂如他唑巴坦、克拉维酸和舒巴坦等相比较，新一代非  $\beta$ -内酰胺环抑制剂如阿维巴坦、韦博巴坦和雷利巴坦可抑制碳青霉烯酶，对产 KPC 酶的 CRKP 具有抗菌活性。对于非 MBL-CRKP，头孢他啶 / 阿维巴坦对 A 类（KPC）和 D 类（OXA-48）碳青霉烯酶均有活性，阿维巴坦本身无抗菌活性，通过抑制碳青霉烯酶扩大头孢他啶的抗菌谱，但这种组合可能因为 KPC 突变产生耐药<sup>[10]</sup>。头孢他啶 / 阿维巴坦是目前国内唯一上市的新型  $\beta$ -内酰胺 /  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复方制剂，主要批准用于治疗复杂性腹腔感染、复杂性尿路感染、医院获得性肺炎及在治疗方案选择有限的成人患者中对其敏感的革兰阴性杆菌引起的感染<sup>[16-17]</sup>。美罗培南 / 韦博巴坦和亚胺培南 / 雷利巴坦是新型碳青霉烯类组合，分别于 2017 年 8 月 ~ 2019 年 7 月由 FDA 批准上市，主要用于治疗复杂性尿路感染，仅对 A 类 KPC 酶有活性，可克服外排泵上调介导的耐药机制，与头孢他啶 / 阿维巴坦相比，出现耐药的风险较低，但也有肺炎克雷伯菌孔蛋白突变引起耐药性的报道，这可能与头孢他啶 / 阿维巴坦和碳青霉烯类药物的敏感性降低有关<sup>[11-22]</sup>。

产 MBL-CRKP 的治疗选择相对受限，氨曲南联合阿维巴坦使用可恢复对产 MBL 菌株的抗菌活性。氨曲南是治疗革兰阴性杆菌感染的单环类  $\beta$ -内酰胺类抗生素，对金属酶稳定而不被水解，阿维巴坦可有效抑制其他可水解氨曲南的  $\beta$ -内酰胺酶（ESBLs, KPC 和 OXA-48），目前氨曲南 / 阿维巴坦复方制剂还在临床试验 III 期阶段，但已经有头孢他啶 / 阿维巴坦联合氨曲南成功治疗产 MBL 细菌感染的报道<sup>[12]</sup>。最后，其他潜在的治疗选择有普拉佐米星和头孢地尔。普拉佐米星（Plazomicin）是一种半合成的新型氨基糖苷类抗生素，对产生碳青霉烯酶或 ESBLs 的 MDR-KP 抗菌活性较好，与黏菌素相比，可提高疗效并降低毒性<sup>[23]</sup>。头孢地尔是一种通过铁转运蛋白进入细菌细胞的新铁载体头孢菌素，相较于头孢他啶或头孢吡肟，其可与游离铁结合，提高其在细菌周质浓度，对碳青霉烯酶高度稳定，避免了由孔蛋白通道突变和外排泵过度产

生引起的耐药性<sup>[10]</sup>。

总之,治疗方案需要根据患者的易感性特征、感染类型和严重程度、源头控制及专家意见进行调整。除了临床常用的抗生素外,还有其他 CRKP 治疗的潜在策略在研究,例如噬菌体疗法、疫苗和多克隆抗体、抗菌肽以及宿主免疫学等。

## 2.2 抗生素替代策略

2.2.1 抗菌肽治疗:抗菌肽(antimicrobial peptides, AMPs)是带正电的广谱抗菌宿主防御肽,自然界所有生物体均可产生,为治疗 CRKP 感染提供了潜在的新药来源。内源性 AMPs 有防御素(defensin)、组织蛋白酶(cathelicidin)和富组蛋白(histatins)等,一部分由机体持续产生,其他仅在病原体入侵时产生或上调<sup>[24]</sup>。AMPs 触发细菌细胞损伤的机制主要有两种:膜溶解性 AMPs 通过与外膜结构和脂质相互作用破坏细胞膜;非膜溶解性 AMPs 与细胞内结构(如 DNA, RNA 和蛋白质)相互作用干扰细菌的细胞功能;对于荚膜菌株,一些 AMPs 可使荚膜屏障透化,暴露外膜来克服荚膜的物理屏障保护<sup>[24]</sup>。WAM-1 是一种从有袋动物中分离的 AMPs, ZHANG 等<sup>[25]</sup>通过体内外研究证明了 WAM-1 对 CRKP 具有良好的抗菌抗炎活性,微量肉汤稀释法测 MIC 值为 2 ~ 4mg/L,且以浓度依赖性降低炎症因子 TNF- $\alpha$  水平,而体内大蜡螟感染模型结果表明 WAM-1 可提高大蜡螟的存活率,治疗效果优于美罗培南;另外,细胞毒性和红细胞溶血试验证明了 WAM-1 在体内的安全性, WAM-1 在高达 16 mg/L (8 MIC) 浓度时仅表现出较弱的溶血活性,在 8 mg/L (4 MIC) 浓度时几乎没有溶血活性。利用天然分离的 AMPs 作为分子模板,设计合成具有更高活性、更易合成、更低细胞毒性和更低分子量的新型 AMPs,例如 AA139 和 SET-M33 对 CRKP (包括黏菌素耐药)分离株有较好的抗菌活性,且选择耐药突变倾向低,质粒介导的黏菌素耐药不会对 AA139 或 SET-M33 产生交叉耐药<sup>[26]</sup>。此外,基于抗菌肽的纳米材料治疗 CRKP 感染具有潜在的优势,新型 AMPs 纳米药物 AA139-PNP 和 AA139-MCL 可减少其毒副作用并延长 AMPs 的生物半衰期,其在肺部的停留时间分别比游离 AA139 长 20% 和 80%,同时保持抗菌活性,意味着治疗期间可以施用更高剂量的 AMPs;这两种 AA139 纳米药物治疗还能明显延长 MDR-KP 所致肺炎和败血症大鼠的存活时间<sup>[27]</sup>,进一步证明了 AMPs 的治疗潜力。还可利用高效诱导剂提高内源性抗菌肽 LL-37 的表达,抑制细菌生物膜的形成并加速分解,增强宿主抵御 CRKP 感染,有效降低细菌耐药性,但还需要进一步鉴定和筛选出更多诱导能力强的小

分子化合物<sup>[28]</sup>。

抗菌肽(AMPs)联合抗生素可能改善抗菌活性,降低毒性,最大限度减少耐药性发展并降低医疗费用,例如 CDP-B11 与黏菌素组合能降低黏菌素对 MDR-KP 菌株的 MIC 达 11 倍,且没有增加黏菌素对绵羊红细胞的溶血作用,表明可能通过该种组合以较低的黏菌素浓度和 / 或较短的治疗方案来提高黏菌素的安全性,并扩大黏菌素治疗的潜在应用<sup>[29]</sup>。同样,在 III 期临床试验中,源自 magainin-2 的 MSI-78 通过累加效应降低黏菌素 MIC 多达 4 倍,以较低的非溶血肽浓度恢复黏菌素耐药 KP 菌株的敏感性<sup>[30]</sup>。AMPs 还能诱导 ST258 肺炎克雷伯菌菌株对利福平和阿奇霉素的敏感性协同抗菌,表明抗菌肽可作为一种抗生素增强剂<sup>[31]</sup>。其组合的机制假说认为 AMPs 通过形成孔隙渗透细菌膜或改变膜电位使膜不稳定,使所需低剂量的抗生素穿过并与靶标结合,提高抗生素敏感性。

与传统抗生素相比,AMPs 有广谱抗菌活性、低耐药性、高细胞选择性、较低水平的病原体抗性和相对较短的氨基酸序列等优点。但是 AMPs 作为抗菌剂仍面临许多挑战:首先,AMPs 在生理环境中(血清、温度)的不稳定性会影响其药代动力学和生物利用度,可能增加其对宿主的毒性作用。其次,AMPs 的非特异性广谱抗菌活性可能损害正常微生物种群,这需要合理设计针对 CRKP 的靶向 AMPs 选择性抗菌。其他还包括:关于 AMPs 安全性的数据很少、体内和体外活性之间存在分歧,以及生产成本高等。此外,肺炎克雷伯菌已开发出对抗宿主阳离子抗菌肽(cationic antimicrobial peptides, CAMPs)的策略,主要是防御素,多黏菌素是一种多肽抗生素,和 LL-37 具有相似的肺炎克雷伯菌结合机制,主要通过肺炎克雷伯菌外膜上脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的脂质 A 结合,破坏细胞膜完整性,因此,二者之间可能存在交叉耐药性<sup>[32]</sup>。肺炎克雷伯菌可利用荚膜多糖(capsular polysaccharide, CPS)和 LPS 的多功能性抵消 CAMPs 和多黏菌素的杀菌作用,CPS 限制 CAMPs 和多黏菌素与肺炎克雷伯菌表面的相互作用,同时游离 CPS 还结合 CAMPs 以中和杀菌作用。此外,肺炎克雷伯菌重新修饰其 LPS 脂质 A 结构域以对 CAMPs 产生耐药,还有报道显示脂质 A 酰化也会介导对 CAMPs 的耐药性<sup>[33-34]</sup>。

2.2.2 靶向肺炎克雷伯菌抗原表位的疫苗和单克隆抗体疗法:随着肺炎克雷伯菌的多重耐药性日益严重,通过疫苗预防感染和减少病原体传播可能是一种缓解细菌耐药性的有效策略。虽然针对肺炎克雷伯菌的疫苗已在不断探索,但是目前国内外



都没有预防肺炎克雷伯菌的许可疫苗。荚膜多糖 (CPS) -K 抗原、脂多糖 (LPS) -O 抗原、外膜蛋白 (outer membrane proteins, OMPs) 和 3 型菌毛等毒力因子是潜在的肺炎克雷伯菌疫苗靶点, 每一个仍处于早期开发或临床前阶段<sup>[35]</sup>。目前为止已经鉴定出 8 种 O 抗原和 77 种 K 抗原, 由于肺炎克雷伯菌菌株存在很高的遗传异质性, 并非所有毒力因子在所有肺炎克雷伯菌中都起相同作用, 故 CPS-K 抗原和 LPS-O 抗原作为疫苗靶标有明显的局限性。ZHANG 等<sup>[36]</sup>利用蛋白质组学和生物信息学方法鉴别出肺炎克雷伯菌外膜蛋白可作为合适的潜在疫苗靶点, 并在小鼠模型中测试其免疫原性, 发现 Kp-Omp001, Kp-Omp002 和 Kp-Omp005 可能是预防肺炎克雷伯菌感染的新型候选疫苗, 能够诱导针对肺炎克雷伯菌败血症感染模型和肺炎模型的保护性作用, 产生高抗原特异性的 IgG, IgG1 和 IgG2a 滴度, 以及肺炎克雷伯菌外膜蛋白特异性 IFN- $\gamma$ , IL-4 和 IL-17A 介导的免疫应答, 降低接种小鼠肺、肾、脾等器官的肺炎克雷伯菌载量, 提高小鼠存活率。YidR 蛋白与肺炎克雷伯菌生物膜形成相关, 介导细菌黏附作用, 在肺炎克雷伯菌中高度保守, RODRIGUES 等<sup>[37]</sup>基于 YidR 蛋白开发并评估了一种预防肺炎克雷伯菌感染的重组蛋白候选疫苗, 免疫后对 ST79 和血清型 K62 的 KP-C6 菌株的致命攻击具有保护作用, 且免疫后的小鼠比未免疫小鼠表现出更高的总血清 IgG 浓度, 降低的菌血症评分, 更高的体重和更高的存活率, YidR 免疫小鼠的存活率大于 90%, 而未免疫小鼠存活率为 0, 证明了该重组蛋白诱导抗体较强, 但还需要更多的研究评估其在人类中的潜在益处和适用性。

此外, 还可通过设计仅针对肺炎克雷伯菌表位的特异性抗体精准消除肺炎克雷伯菌并保留有益菌群, 增加免疫细胞对肺炎克雷伯菌的摄取和杀伤, 提高动物的恢复率和存活率, 例如 17H12 和 8F12 是以 CRKP 外部 CPS 为靶点的单克隆 IgG 抗体, 结合 ST258 CRKP 支链 2 CPS 的完整表位和寡糖表位, 抑制细菌生物膜形成、有效促进补体和膜攻击复合物沉积, 从而降低对人血清的耐药性。此外, 诱导活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和中性粒细胞的有效杀伤, 抵抗最具毒性的 CRKP 菌株, 减少感染从肺部传播到远端器官<sup>[38]</sup>。由于 CPS 存在明显的异质性, 加大了以 CPS 为靶点预防 CRKP 感染疫苗的开发难度, 但是 BANERJEE 等<sup>[39]</sup>发现大多数 CRKP 感染患者对 CPS 产生特异性抗体反应, 且 CPS 特异性抗体可与其他类型的荚膜发生交叉反应, 强调了 CPS 的免疫原性, 进一步为未来基于 CPS 疫苗的开发提供了基础。单克隆抗体

可能有效治疗高危患者的医院获得性感染, 特别是对疫苗接种反应欠佳的免疫功能缺陷者或老年人, 而疫苗接种更适合预防性感染, 尤其在中低收入国家, 母亲接种疫苗可能保护新生儿免受医院获得性感染导致新生儿败血症。当前疫苗和单克隆抗体开发面临很大挑战, 如市场群体相对狭窄, 很难精确识别疫苗受益的目标人群; 肺炎克雷伯菌分离株之间存在高度血清型变异, 需要高价疫苗或单克隆抗体混合物才能获得可接受的疫苗覆盖率; 还有可用的体内模型受限等<sup>[8]</sup>。但是疫苗预防和单克隆抗体对 CRKP 感染的患者或易感人群可能是一种有价值的保护和治疗选择。

2.2.3 噬菌体疗法: 噬菌体是一种能感染并裂解细菌的病毒, 具有治疗严重耐药菌感染的潜力。目前针对肺炎克雷伯菌感染的噬菌体疗法还处于早期研究阶段, 败血症和肺炎是研究噬菌体治疗肺炎克雷伯菌感染最多的体内模型, 噬菌体通常在不同时间经同一途径给药, 不同的小鼠研究表明, 小鼠的存活率更多地取决于噬菌体给药的时间而不是剂量<sup>[40]</sup>。已有噬菌体成功治疗 MDR-KP 感染的病例报告, 更像是因标准方案治疗 MDR-KP 失败后赋予同情心的治疗选择, 石鑫<sup>[41]</sup>使用 JD902, JD905, JD908 和 JD910-2 等肺炎克雷伯菌噬菌体鸡尾酒制剂, 先后经四个疗程, 成功治愈了一例 MDR-KP 引起的泌尿系感染患者。CORBELLINO 等<sup>[42]</sup>介绍了噬菌体经口服和直肠内给药后, 根除了产 KPC 型 CRKP 菌株在脓毒症患者体内的反复侵袭性定植和感染。静脉输注噬菌体并同时口服米诺环素成功治疗了因多次手术干预和常规抗生素长期治疗失败的肺炎克雷伯菌引起的假体膝关节感染, 患者经每天静脉注射 40 剂针对其肺炎克雷伯菌分离株的单一噬菌体 (KpJH46 $\Phi$ 2) 后, 局部症状和感染体征消退, 没有出现与治疗相关的不良反应, 且红细胞沉降率、超敏 C 反应蛋白等炎症标志物以及白细胞介素 6 (IL-6)、干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 和转化生长因子  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) 等促炎性细胞因子水平降低, 还分析患者体内抗噬菌体的抗体, 结果显示随着时间的推移没有变化, 体外实验还证明了噬菌体的抗生物膜作用<sup>[43]</sup>。上述病例报道说明了噬菌体疗法可能是一种潜在的 CRKP 治疗选择, 目前常见的噬菌体策略有噬菌体鸡尾酒疗法、噬菌体裂解酶疗法及噬菌体联合抗生素应用等<sup>[44]</sup>, 噬菌体通过降低耐药菌株的 MIC 提供佐剂作用, 与抗生素发挥协同效应, 对生物膜形成的感染也更具疗效, 能避免肺炎克雷伯菌对噬菌体产生耐药, 有效根除细菌, 但这取决于抗生素种类和配对的化学计量, 并且受宿主微环境的显著影响<sup>[45]</sup>。

尽管如此,噬菌体也有其自身局限性,噬菌体固有的特异性,虽在精确靶向肺炎克雷伯菌菌株时有利,但在寻找最佳噬菌体治疗时却受限。迄今为止尚未制定标准化的应用方案或指南,只能根据临床的使用效果进行经验性施用;关于噬菌体的安全性评价目前仍无统一的标准;此外,肺炎克雷伯菌对噬菌体产生耐药性,可能会限制单噬菌体疗法在细菌感染治疗中的应用。以后还需要更多研究优化噬菌体疗法的效用和安全性评估,积极探索和开发噬菌体与抗生素、抗菌肽组合的可能性,以及将从动物感染模型获得的噬菌体治疗结果转化为人应用,确定成功进行临床试验的最佳策略。

**2.2.4 宿主免疫学:**有报道通过外源补充植物乳杆菌 CIRM653 调节远端免疫反应来抑制肺炎克雷伯菌生长,调节炎症反应,进而增强宿主肺部防御<sup>[46]</sup>。针对宿主的细胞因子免疫疗法作为新抗生素的辅助疗法正在发展,IWANAGA 等<sup>[47]</sup>使用小鼠 Rag2<sup>-/-</sup> 和 Il2rg<sup>-/-</sup> 肺部感染模型,发现重组 IL-22 通过肝脏 IL-22R1 信号有效改善 ST258 肺部感染,减少肺部 CRKP 负荷,加速补体 C3 沉积,增强补体介导的免疫保护,随后用钙调磷酸酶抑制剂 FK506 (移植抗排斥药物) 治疗野生型 C57BL/6 小鼠,建立了更具临床相关性的免疫功能低下动物模型。表面活性蛋白 A (SP-A) 和表面活性蛋白 B 前蛋白的 N 端片段 (SP-BN) 是人肺防御抗菌蛋白,SP-A/SP-BN 复合物协同作用可增强肺部的杀菌防御能力,并促进中性粒细胞募集,其机制可能是 SP-A/SP-BN 复合物通过与外膜中的脂多糖分子结合来改变肺炎克雷伯菌的超微结构,在膜中形成包装缺陷,有利于两种蛋白质异位到周质空间;还可能通过诱导环形孔使内膜去极化和通透性增加,导致胞质内容物泄漏<sup>[48]</sup>。体外实验证明,肺源性间充质干细胞具有吞噬和杀死细胞内肺炎克雷伯菌的能力,比中性粒细胞更有效地抑制肺炎克雷伯菌生长,将这些细胞过继转移到肺炎克雷伯菌肺炎小鼠模型中,明显提高小鼠存活率,最大限度地减少炎症和肺损伤,并增加了肺和肺外器官中的细菌清除率;还对 LPS 诱导的骨髓来源的巨噬细胞和中性粒细胞分泌炎症细胞因子有免疫调节能力,这表明肺源性间充质干细胞可增强宿主对 KP 的防御能力<sup>[49]</sup>。原代人巨噬细胞模型也表明,先天激活剂 (维生素 D3, PBA, HO53) 可以通过诱导 LL-37 表达、ROS 产生和自噬来激活先天效应系统,不同的诱导剂可激活特定的途径,因此联合应用抗生素后可有效提高 MDR-KP 对常规抗生素的敏感性,产生累加效应,减少胞内细菌生长,例如维生素 D3 和 PBA 介导的细菌杀伤依赖于 CAMP 基

因,并与对细胞壁有活性的头孢噻肟一起表现出累加效应,相比之下,新型诱导剂 HO53 更多地依赖于 ROS 途径,且与可激活 ROS 途径的环丙沙星具有显著的相加效应,然而同时激活几种效应机制可能更具抗 MDR-KP 效果<sup>[50]</sup>。肺泡巨噬细胞、中性粒细胞和补体途径构成关键的先天免疫效应因子,肺炎克雷伯菌急性肺炎小鼠模型表明,耗竭这些先天免疫效应因子会加剧肺部肺炎克雷伯菌感染和细菌负荷,导致细胞因子/趋化因子表达水平升高,扩大肺部病理损伤,增加小鼠致死率<sup>[51]</sup>。综上所述,开发能够调节宿主免疫防御功能来抵抗 CRKP 感染的活性药物,可能又是一种潜在的治疗策略。

### 3 总结与展望

临床上多重耐药 CRKP 的出现和广泛传播是感染患者死亡的主要原因,抗生素仍是目前临床治疗 CRKP 感染的主要策略,但是随着传统抗生素疗效下降,细菌耐药率上升,加大了临床治疗的难度。除抗生素外,很多学者研究了其他潜在的抗生素替代策略如抗菌肽、疫苗和单克隆抗体疗法、噬菌体疗法以及宿主免疫学等,但还需要更多的体内外模型和临床数据来评估和优化其安全性。治疗和控制 CRKP 感染的措施主要有两个方面:一方面,要求临床科室结合 CRKP 的流行病学和感染相关危险因素制定严格的感染控制措施,提高防控意识;另一方面,开发新型抗生素依旧是研究的重点,但由于新药研发周期长,且细菌易获得耐药性,因此,应该同时寻找潜在安全可替代抗生素的新抗菌药或者抗生素佐剂来治疗和控制 CRKP 感染,这可能为未来 CRKP 的治疗提供新选择。

### 参考文献:

- [1] OPOKU-TEMENG C, MALACHOWA N, KOBAYASHI S D, et al. Innate host defense against *Klebsiella pneumoniae* and the outlook for development of immunotherapies[J]. *Journal of Innate Immunity*, 2022, 14(3): 167-181.
- [2] MACKENZIE F M, FORBES K J, DORAI-JOHN T, et al. Emergence of a carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Lancet*, 1997, 350(9080): 783.
- [3] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net)-annual epidemiological report 2020[Z]. Sweden: Stockholm, 2022.
- [4] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2021 年 CHINET 中国细菌耐药监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2022, 22(5): 521-530.  
HU Fupin, GUO Yan, ZHU Demei, et al. CHINET surveillance of antimicrobial resistance among the bacterial isolates in 2021[J]. *Chinese Journal of*



- Infection and Chemotherapy, 2022, 22(5): 521-530.
- [5] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014 ~ 2019 年耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌流行病学变迁 [J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(2): 175-179. China Antimicrobial Resistance Surveillance. Epidemiological change in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: surveillance report from China Antimicrobial Resistance Surveillance in 2014 ~ 2019 [J]. Chinese Journal of Infection Control, 2021, 20(2): 175-179.
- [6] 郑茂, 陈宗耀, 王登朝, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染的临床特征及耐药机制研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(4): 143-148. ZHENG Mao, CHEN Zongyao, WANG Dengchao, et al. Study on the clinical characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and its resistance mechanisms[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(4): 143-148.
- [7] NI Lijia, ZHANG Zhixian, SHEN Rui, et al. Disinfection strategies for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a healthcare facility[J]. Antibiotics ( Basel ), 2022, 11(6): 736.
- [8] ARATO V, RASO M M, GASPERINI G, et al. Prophylaxis and treatment against *Klebsiella pneumoniae*: current insights on this emerging antimicrobial resistant global threat[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(8): 4042.
- [9] 赵颖, 李苗, 张鹏, 等. 2014 ~ 2020 年陕西省人民医院耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌检出率与同期抗生素暴露及相关危险因素分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(6): 192-196. ZHAO Ying, LI Zhuo, ZHANG Peng, et al. Exploration of risk factors and the antimicrobial exposure associated with increased detection of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Shaanxi Provincial People's Hospital from 2014 to 2020[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(6): 192-196.
- [10] KARAISKOS I, GALANI I, PAPOUTSAKI V, et al. Carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae*: implication on future therapeutic strategies[J]. Expert Review of Anti-Infective Therapy, 2022, 20(1): 53-69.
- [11] BOUZA E. The role of new carbapenem combinations in the treatment of multidrug-resistant gram-negative infections[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2021, 76(Suppl 4): iv38-iv45.
- [12] KARAKONSTANTIS S, KRITSOTAKIS E I, GIKAS A. Treatment options for *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii* co-resistant to carbapenems, aminoglycosides, polymyxins and tigecycline: an approach based on the mechanisms of resistance to carbapenems[J]. Infection, 2020, 48(6): 835-851.
- [13] CASTANHEIRA M, DESHPANDE L M, MENDES R E, et al. Variations in the occurrence of resistance phenotypes and carbapenemase genes among *Enterobacteriaceae* isolates in 20 years of the SENTRY antimicrobial surveillance program[J]. Open Forum Infectious Diseases, 2019, 6(Suppl 1): S23-S33.
- [14] TILAHUN M, KASSA Y, GEDEFIE A, et al. Emerging carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infection, its epidemiology and novel treatment options: a review [J]. Infection and Drug Resistance, 2021, 14: 4363-4374.
- [15] PLAZAK M E, TAMMA P D, HEIL E L. The antibiotic arms race: current and emerging therapy for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) - producing bacteria[J]. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2018, 19(18): 2019-2031.
- [16] 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识编写组, 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华医学会细菌感染与耐药防控专业委员会. 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2021, 101 ( 36 ) : 2850-2860. Expert Consensus Compilation Group on Diagnosis, Treatment and Prevention of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Bacterial, Infectious Diseases Society of China, Chinese Society of Bacterial Infection and Resistance. Treatment and prevention of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* bacterial infections [J]. National Medical Journal of China, 2021, 101(36): 2850-2860.
- [17] 阿力米热·艾买提, 丁丽, 伊思达, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染治疗进展 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(6): 779-784. ALIMIRE Ameti, DING Li, YI Sida, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: recent treatment advances[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2022, 22(6): 779-784.
- [18] HOU Siyuan, WU Dan, FENG Xinghuo. Polymyxin monotherapy versus polymyxin-based combination therapy against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: A systematic review and meta-analysis [J]. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 2020, 23: 197-202.
- [19] EMRE S, MOROLU C, YLDRMAK T ,et al. Combination antibiotic therapy in pan-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: A report of two cases[J].Klimik Dergisi, 2018, 31(2):169-172.
- [20] SINGH M, KAUR L, BAJAJ R, et al. Double carbapenem regimen used as salvage therapy to treat multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* causing ventilator-associated pneumonia[J]. Advances in Respiratory Medicine, 2021, 89(2): 203-206.
- [21] ERDEM F, ABULAILA A, AKTAS Z, et al. In vitro evaluation of double carbapenem and colistin combinations against OXA-48, NDM carbapenemase-producing colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains[J]. Antimicrobial Resistance and Infection Control, 2020, 9(1): 70.
- [22] ZHANEL G G, LAWRENCE C K, ADAM H, et al. Imipenem-relebactam and meropenem-vaborbactam:

- two novel carbapenem- $\beta$ -lactamase inhibitor combinations[J]. *Drugs*, 2018, 78(1): 65-98.
- [23] ELJAALY K, ALHARBI A, ALSHEHRI S, et al. Plazomicin: a novel aminoglycoside for the treatment of resistant gram-negative bacterial infections[J]. *Drugs*, 2019, 79(3): 243-269.
- [24] DE SOUZA C M, DA SILVA Á P, JÚNIOR N G O, et al. Peptides as a therapeutic strategy against *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2022, 43(4): 335-348.
- [25] ZHANG Xiaodong, SHI Shiyi, YAO Zhuocheng, et al. Antimicrobial peptide WAM-1: a promising antibacterial and anti-inflammatory drug against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2022, 77(7): 1903-1911.
- [26] VAN DER WEIDE H, VERMEULEN-DE JONGH D M C, VAN DER MEIJDEN A, et al. Antimicrobial activity of two novel antimicrobial peptides AA139 and SET-M33 against clinically and genotypically diverse *Klebsiella pneumoniae* isolates with differing antibiotic resistance profiles[J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2019, 54(2): 159-166.
- [27] VAN DER WEIDE H, COSSÍO U, GRACIA R, et al. Therapeutic efficacy of novel antimicrobial peptide AA139-nanomedicines in a multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* pneumonia-septicemia model in rats[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2020, 64(9): e00517-e00520.
- [28] LYU W, MI Dehui, VINSON P N, et al. Large-scale identification of multiple classes of host defense peptide-inducing compounds for antimicrobial therapy[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(15): 8400.
- [29] WITHERELL K S, PRICE J, BANDARANAYAKE A D, et al. In vitro activity of antimicrobial peptide CDP-B11 alone and in combination with colistin against colistin-resistant and multidrug-resistant *Escherichia coli*[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 2151.
- [30] WITHERELL KS, PRICE J, BANDARANAYAKE A D, et al. Circumventing colistin resistance by combining colistin and antimicrobial peptides to kill colistin-resistant and multidrug-resistant gram-negative bacteria [J]. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2020, 22: 706-712.
- [31] BAKER K R, JANA B, HANSEN A M, et al. Repurposing azithromycin and rifampicin against gram-negative pathogens by combination with peptide potentiators[J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2019, 53(6): 868-872.
- [32] AL-FARSI HM, AL-ADWANI S, AHMED S, et al. Effects of the antimicrobial peptide LL-37 and innate effector mechanisms in colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* with mgrb insertions [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2019, 10: 2632.
- [33] MUSILA L, TIRIA F R. A review of the innate immune evasion mechanisms and status of vaccine development of *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Microbiology Research Journal International*, 2021, 31(1): 33-47.
- [34] BENGOCHEA J A, SA PESSOA J. *Klebsiella pneumoniae* infection biology: living to counteract host defences[J]. *FEMS Microbiology Review*, 2019, 43(2): 123-144.
- [35] CHOI M, TENNANT S M, SIMON R, et al. Progress towards the development of *Klebsiella* vaccines[J]. *Expert Review of Vaccines*, 2019, 18(7): 681-691.
- [36] ZHANG Baozhong, HU Danyu, DOU Ying, et al. Identification and evaluation of recombinant outer membrane proteins as vaccine candidates against *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 730116.
- [37] RODRIGUES M X, YANG Yongqiang, DE SOUZA MEIRA E B, et al. Development and evaluation of a new recombinant protein vaccine (YidR) against *Klebsiella pneumoniae* infection[J]. *Vaccine*, 2020, 38(29): 4640-4648.
- [38] DIAGO-NAVARRO E, MOTLEY M P, RUIZ-PERÉZ G, et al. Novel, broadly reactive anticapsular antibodies against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* protect from infection[J]. *mBio*, 2018, 9(2): e00091-18.
- [39] BANERJEE K, MOTLEY M P, DIAGO-NAVARRO E, et al. Serum antibody responses against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in infected patients[J]. *mSphere*, 2021, 6(2): e01335-20.
- [40] BRONCANO-LAVADO A, SANTAMARÍA-CORRAL G, ESTEBAN J, et al. Advances in bacteriophage therapy against relevant multi drug-resistant pathogens[J]. *Antibiotics-Basel*, 2021, 10(6): 672.
- [41] 石鑫. 噬菌体治疗耐药肺炎克雷伯菌感染的临床应用和机制研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2019.
- SHI Xin. Clinical application and mechanism of phage therapy for drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection[D]. Shanghai: Shanghai Jiaotong University, 2019.
- [42] CORBELLINO M, KIEFFER N, KUTATELADZE M, et al. Eradication of a multidrug-resistant, carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolate following oral and intra-rectal therapy with a custom made, lytic bacteriophage preparation[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2020, 70(9): 1998-2001.
- [43] CANO E J, CAFLISCH K M, BOLLYKY P L, et al. Phage therapy for limb-threatening prosthetic knee *Klebsiella pneumoniae* infection: case report and in vitro characterization of anti-biofilm activity[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2021, 73(1): e144-e151.
- [44] 高雅, 王兆飞, 严亚贤. 噬菌体治疗肺炎克雷伯菌感染的研究进展 [J]. *微生物学通报*, 2021, 48(9): 3271-3280.
- GAO Ya, WANG Zhaofei, YAN Yaxian. Advances in



- the treatment of *Klebsiella pneumoniae* infection with bacteriophage therapy[J]. Microbiology, 2021, 48(9): 3271-3280.
- [45] GU LIU C, GREEN S I, MIN L, et al. Phage-antibiotic synergy is driven by a unique combination of antibacterial mechanism of action and stoichiometry[J]. mBio, 2020, 11(4): e01462-20.
- [46] VAREILLE-DELARBRE M, MIQUEL S, GARCIN S, et al. Immunomodulatory effects of lactobacillus plantarum on inflammatory response induced by *Klebsiella pneumoniae*[J]. Infection and immunity, 2019, 87(11): e00570-19.
- [47] IWANAGA N, SANDQUIST I, WANEK A, et al. Host immunology and rational immunotherapy for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection[J]. JCI Insight, 2020, 5(8): e135591.
- [48] FRAILE-ÁGREDA V, CAÑADAS O, WEAVER T E, et al. Synergistic action of antimicrobial lung proteins against *Klebsiella pneumoniae*[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(20): 11146.
- [49] RANGASAMY T, GHIMIRE L, JIN Liliang, et al. Host defense against *Klebsiella pneumoniae* pneumonia is augmented by lung-derived mesenchymal stem cells[J]. Journal of Immunology, 2021, 207(4): 1112-1127.
- [50] REKHA R S, KARADOTTIR H, AHMED S, et al. Innate effector systems in primary human macrophages sensitize multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* to antibiotics[J]. Infection and Immunity, 2020, 88(8): e00186-20.
- [51] LIU Dong, CHEN Zhifu, YUAN Yue, et al. Innate immune effectors play essential roles in acute respiratory infection caused by *Klebsiella pneumoniae* [J]. J Immunol Res, 2020, 2020: 5291714.
- 收稿日期: 2023-06-11  
修回日期: 2023-07-13

## (上接第173页)

- [11] 王坤, 赵玉荣, 陈瑞, 等. 系统性红斑狼疮患者血清D-二聚体、补体C3、清蛋白、超氧化物歧化酶水平与病情活动度的关联性[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(10): 1158-1161.
- WANG Kun, ZHAO Yurong, CHEN Rui, et al. Correlation between serum D-dimer, complement C3, albumin, superoxide dismutase levels and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2022, 43(10): 1158-1161.
- [12] BULGURCUOGLU KURAN S, IPLIK E S, CAKMAKOGLU B, et al. Relation of MPO, MnSOD, NQO1 gene variants in endometrial carcinoma in the line of PCR-RFLP methods[J]. Cellular and Molecular Biology, 2018, 64(4): 78-82.
- [13] 李爽爽, 王志成. 应用UPLC-MS/MS检测上海市成年健康人群血清维生素B6和B7参考区间的建立[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(6): 140-143.
- LI Shuangshuang, WANG Zhicheng. Establishment of reference intervals for serum vitamin B6 and B7 in healthy adults in Shanghai by UPLC-MS/MS[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(6): 140-143.
- [14] 梁文娟, 谢云, 汪自然, 等. 西安地区健康孕妇血浆D-二聚体参考区间的建立及验证[J]. 中华检验医学杂志, 2022, 45(10): 1083-1086.
- LIANG Wenjuan, XIE Yun, WANG Ziran, et al. Establishment and validation of reference interval of D-dimer in plasma of healthy pregnant women in Xi'an[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2022, 45(10): 1083-1086.
- [15] WANG Danchen, CHEN Xinqi, YU Songlin, et al. Date mining: seasonal and temperature fluctuations in thyroid-stimulating hormone[J]. Clinical Biochemistry, 2018, 60: 59-63.
- [16] 高佳, 李佳, 严翠娥, 等. 健康成人血清超氧化物歧化酶的参考范围及其与性别、年龄的关系[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(4): 366-368.
- GAO Jia, LI Jia, YAN Cui'e, et al. Reference range of serum superoxide dismutase in healthy adults and its relationship with sex and age[J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2017, 24(4): 366-368.
- [17] TÖBELMANN D, DITTMAR M. Diurnal relationship between core clock gene BMAL1, antioxidant SOD1 and oxidative RNA/DNA damage in young and older healthy women [J]. Experimental Gerontology, 2021, 151: 111422.
- [18] 黎灵锋, 刘桂荣, 韦慧萍, 等. 梅州地区健康成人超氧化物歧化酶参考区间的建立[J]. 检验医学, 2019, 34(9): 848-850.
- LI Lingfeng, LIU Guirong, WEI Huiping, et al. Establishment of reference interval of serum SOD in Meizhou healthy adults[J]. Laboratory Medicine, 2019, 34(9): 848-850.
- [19] 武强. 健康成人血清邻苯三酚法测定超氧化物歧化酶参考范围的建立[J]. 检验医学, 2013, 28(2): 114-116.
- WU Qiang. Establishment of the reference range of serum superoxide dismutase measured by pyrogallol autoxidation method in healthy adults[J]. Laboratory Medicine, 2013, 28(2): 114-116.
- 收稿日期: 2023-03-30  
修回日期: 2023-06-27