

耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染的研究进展

王永强¹ 刘颖² 陶浚玲² 刘刚¹ 李叶红¹ 刘頔³

¹ 贵州医科大学, 贵阳 550004; ² 贵州医科大学附属医院重症医学科, 贵阳 550004; ³ 北京师范大学互联网发展研究院, 北京 100875

通信作者: 刘颖, Email: 2356831401@qq.com

【摘要】 肺炎克雷伯菌是人体消化道中一种很常见的肠杆菌,也是临床分离及医院感染的重要致病菌之一。现从耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染的病原学、毒力因素、耐药机制及抗菌药物选择 4 个方面进行综述,以期临床治疗提供有效的参考依据。

【关键词】 肺炎克雷伯菌; 毒力因素; 耐药机制; 抗菌药物

基金项目: 国家重点研发计划课题(2018YFC2001900-04)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.04.028

Research progress of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection

Wang Yongqiang¹, Liu Ying², Tao Junling², Liu Gang¹, Li Yehong¹, Liu Di³

¹Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; ²Department of Critical Care Medicine, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; ³Institute of Internet Development, Beijing Normal University, Beijing 100875, China

Corresponding author: Liu Ying, Email: 2356831401@qq.com

【Abstract】 *Klebsiella pneumoniae* is a very common enterobacter in human digestive tract, and it is also one of the important pathogens in clinical isolation and nosocomial infection. This paper reviews the four aspects concerning the carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection, including its etiology, virulence factors, drug resistance mechanism and antimicrobial selection in order to provide an effective reference for clinical treatment.

【Key words】 *Klebsiella pneumoniae*; Virulence factor; Drug resistance mechanism; Antimicrobial agents

Fund program: National Key Research and Development Planning Projects of China (2018YFC2001900-04)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.04.028

肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, KP)是重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者感染的常见致病菌^[1]。随着碳青霉烯类抗菌药物的广泛应用,导致细菌对碳青霉烯类耐药(carbapenem resistant, CR)的发生。美国疾病控制和预防中心将耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(carbapenem resistant enterobacteriaceae, CRE)定义为对任何碳青霉烯类抗菌药物不敏感的肠杆菌或被记录为产生碳青霉烯酶的肠杆菌^[2]。而临床上产生的耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)是 CRE 最主要细菌之一。国内一项研究表明, CRE 检出率占 419 个临床样本中的 59.19%^[3];有人研究了感染的相关危险因素,发现减少机械通气时间,避免碳青霉烯类抗菌药物不规范使用,提高血白蛋白水平,可减少 CRKP 肺炎的发生,改善患者的预后^[4]。本文从 CRKP 感染的病原学、毒力因素、耐药机制及抗菌药物选择 4 个方面进行综述,以期临床治疗提供有效的参考依据。

1 病原学特点

KP 属肠杆菌科,为革兰染色阴性(G⁻)的粗短杆菌,无芽胞,无鞭毛,有较厚的荚膜,多数有菌毛。KP 广泛存在于水生环境中,也存在于人和动物肠道,同时也是医院获得性感染的重要条件致病菌之一,在机体抵抗力下降时可引起严重感染,如肺炎、脑膜炎、尿路感染和血流感染等^[5-6]。KP 可分为经典肺炎克雷伯菌(classic *Klebsiella pneumoniae*, cKP)

和高毒力肺炎克雷伯菌(hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, hvKP),与 cKP 相比, hvKP 较易引起社区性感染,具有对健康人群造成严重感染的能力,造成的感染具有向远处转移和扩散的倾向,且较易引起侵袭性感染,如肝脓肿、眼内炎、脑脓肿、筋膜感染等^[7-8]。长期以来, KP 并不同时编码多药耐药表型和高毒力表型,然而,近年来越来越多的 KP 融合了这两种表型,接合质粒是负责传播耐药性和毒力编码基因的可移动的遗传元件,在经历频繁的基因转座后,导致质粒融合,并可能更好地适应细菌宿主。据相关报道,目前高毒力耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, CR-hvKP)的发生机制可归纳为 CRKP 获得高毒力表型、hvKP 获得碳青霉烯类抗性表型和 KP 获得 CR 和 hv 杂合质粒 3 种类型^[9]。

2 毒力因素

KP 的毒力因子主要有荚膜多糖(capsular polysaccharide, CPS)、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、黏附素和铁载体这 4 大类,其中 CPS 和铁载体与 hvKP 的高毒力密切相关。

2.1 CPS: CPS 为一种酸性 LPS,是保护细菌的外部成分和重要毒力因子,可以通过保护 KP 免受巨噬细胞、中性粒细胞、上皮细胞和树突状细胞(dendritic cell, DC)的调理和吞噬,以及抑制补体和宿主炎症反应、抵抗多种抗菌肽来增加其生存及传播感染能力^[10-11]。形成 hvKP 高毒力表型的一个重要因素就是产生较多的 CPS,使其抵抗力、致病性更强。

2.2 LPS: 是 G⁻ 细菌细胞壁主要组成成分,也是一种能引起发热、白细胞反应的内毒素。LPS 由外至内由 O 抗原、核心多糖、脂质 A 3 个部分组成, O 抗原能够阻止补体 C1q、C3b 与细菌相结合,从而抑制补体途径的激活并阻止细菌裂解^[12]。同时有研究表明, mgrB 基因突变诱导了由 PhoPQ 控制的脂质 A 重塑,这种重塑通过降低抗菌肽的敏感性和减弱早期宿主防御反应的激活来增强毒力^[13]。

2.3 黏附素: 是 KP 在体内定植进而侵入细胞的重要因素,可以分为菌毛和非菌毛,目前发现促进侵入最重要的是 1 型菌毛 (type 1 pili, T1P)、T3P^[10]。T1P 尖端黏附单位 FimH 可与宿主细胞的甘露糖受体相结合,在尿道感染中,有助于侵入膀胱细胞及形成膀胱生物膜^[14]。T3P 主要结构为 MrkA 亚基,末端连接 MrkD 亚基,与肺部感染密切相关,相关研究报道,肺表面活性物质中的磷脂酰胆碱和胆固醇促进了 T3P 介导的生物被膜的形成^[15]。同时在高渗状态下,外膜孔蛋白 R-P (OmpR-P) 的磷酸化能激活 T3P 的表达并参与生物膜的形成,这也反映了 KP 对不同环境的适应^[16]。

2.4 铁载体: 铁是多种生命形式不可缺少的元素,参与细胞内许多重要信号分子的调控,在细胞周期、分化、凋亡等生物过程中发挥重要作用,从宿主细胞中摄取铁的能力是细菌存活、入侵、繁殖的关键,而铁载体可在铁元素缺乏的环境中,通过编码高亲和力的铁获取系统来保证其对铁的需求。有研究发现, hvKP 菌株的铁载体活性为 cKP 菌株的 6~10 倍^[17]。KP 主要有 4 种铁载体: 肠杆菌素、沙门菌素、耶尔森菌素、气杆菌素。

2.4.1 肠杆菌素: 肠杆菌素在 cKP 和 hvKP 菌株中几乎无处不在,与铁的亲和力最高,被认为是 KP 的主要铁摄取系统,为了阻碍肠杆菌素结合铁,宿主的中性粒细胞能够分泌固有免疫蛋白脂质运载蛋白 2 (lipocalin 2, Lcn2) 结合肠杆菌素,从而抑制其生长,防止感染的播散^[18-19]。肠杆菌素由 entABCDEF 编码,其过度表达可使细菌携带更多的铁载体,以此增强细菌毒力。

2.4.2 沙门菌素: 沙门菌素是一种邻苯二酚盐型铁载体蛋白,由肠杆菌素经 c- 葡萄糖基修饰而成,具有较高的铁亲和力,宿主产生的固有免疫蛋白 Lcn2 不能与沙门菌素结合,从而使沙门菌素摄取铁促进细菌的增殖,增强菌株的毒力,从而加重对宿主组织的损伤^[20]。

2.4.3 耶尔森菌素: 耶尔森菌素是一种主要为酚盐和羧酸盐的混合型铁载体,编码基因位于 FIBK 质粒上,许多 FIBK 质粒已获得抗微生物耐药性 (Antimicrobial resistance, AMR) 转座子,使得 AMR 与毒力基因的聚合几乎不存在障碍,从而促进细菌繁殖及耐药菌的产生,同时耶尔森菌素在 hvKP 分离株中的检出率明显高于 cKP 菌株^[21]。

2.4.4 气杆菌素: 气杆菌素是一种氧肟酸盐与羧酸盐混合型铁载体蛋白,据 Russo 等^[22]报道,把 hvKP 与 cKP 分别加入人腹水或血清培养基中,结果发现, hvKP 铁载体蛋白显著增加,且气杆菌素产量占总铁载体蛋白的 90%,如破坏气杆菌素的合成, hvKP 存活率显著降低,说明气杆菌素是 hvKP

铁载体中最重要的毒力因子。也有动物实验表明,表达与不表达气杆菌素的 KP 相比,其毒力增加 100 倍^[23]。

3 耐药机制

3.1 产碳青霉烯酶: 碳青霉烯酶能水解碳青霉烯类、青霉素类、 β -内酰胺类的 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂、头孢菌素类等抗菌药物,从而使其无法在细菌内达到有效抑菌浓度,该酶的产生是 KP 对碳青霉烯类抗菌药物耐药的主要原因。根据 Ambler 分类法, β -内酰胺酶主要分为 4 类 (A、B、C、D 类),其中包含碳青霉烯酶的主要为 A、B、D 类。A 类和 D 类碳青霉烯酶以丝氨酸为活化位点,而 B 类金属- β -内酰胺酶 (metallo- β -lactamases, MBLs) 需要金属锌作为其活化中心。

3.1.1 A 类中以肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶 (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, KPC) 最常见,主要为 KPC-2,并由质粒和转座子介导进行传播^[24];有研究报道,整合性接合元件 (integrative and conjugative element, ICE) 也可以进行传播,当 ICE1 和 ICE2 同时存在时可加强质粒移动作用,其与 CRKP 耐药密切相关^[25]。

3.1.2 B 类 β -内酰胺酶主要包括维罗纳酶 (VIM)、亚胺培南酶 (IMP)、新德里 MBL (new Delhi MBL, NDM) 等,对碳青霉烯类的水解作用是 3 类碳青霉烯酶中最强的,其整合可移动基因元件在细菌之间转移,取代碳青霉烯酶的氨基酸,产生碳青霉烯酶的不同变体。NDM 是此类酶中最重要的一种,有研究表明,虽然非 β -内酰胺类的 β -内酰胺酶抑制剂阿维巴坦 (avibactam, AVI) 缺乏对 NDM 的直接活性,但它可以与青霉素结合蛋白 2 以一种可能影响细胞壁动力学的方式相互作用,使其对抗菌肽 LL-37 敏感性增加,发生显著的杀菌作用,同时当补体激活时, AVI 显著增加中性粒细胞、血小板和血清对产生 NDM 的 KP 的杀伤作用^[26]。但同时也出现了头孢他啶 / 阿维巴坦 (ceftazidime/avibactam, CAZ/AVI) 治疗 CRKP 后获得耐药性,据研究表明, MBLs 的产生、blaKPC-2 基因位点突变和 KPC 的高表达在 CAZ/AVI 耐药中起重要作用^[27]。

3.1.3 D 类酶是苯唑西林酶 (oxacillinase, OXA), OXA-48 在 KP 中最为常见,相关研究报道, CRKP 的孔蛋白失活或 OXA-48 表达改变,导致外膜通透性降低,因而对碳青霉烯类药物的敏感性降低^[28]。

3.2 产超广谱 β -内酰胺酶 (extended spectrum β -lactamase, EsBLs) 和头孢菌素酶 (AmpC): EsBLs 可以水解青霉素,三代、四代头孢菌素以及单环 β -内酰胺类,使得耐药率增加。AmpC 酶既可以由染色体介导也可以由质粒介导,主要水解第三代头孢菌素,能被 β -内酰胺类药物诱导产生,但不能被 β -内酰胺酶抑制剂抑制,延缓抗菌药物进入细胞体内^[29]。当 EsBLs 或 AmpC 酶合并膜孔蛋白 OmpK35 或 OmpK36 缺失时, KP 对碳青霉烯类的耐药率将会明显增高^[30]。

3.3 外膜孔蛋白缺失: 细菌的细胞膜具有脂质双层结构,对于 β -内酰胺类其疏水及带电性质只能通过细胞外膜上存在非特异通道孔蛋白进入,当某种外膜孔蛋白缺失或改变

时,相应的抗菌药物无法通过外膜孔蛋白进入细菌体内,从而产生耐药性。Wong 等^[31]研究发现,ST258 型 CRKP 的孔蛋白 OmpK36 变异,从而介导 L-3 的甘氨酸-天冬氨酸插入突变体造成毛孔缩小,限制了营养素(例如乳糖)和碳青霉烯类的扩散,如同时合并存在 KPC-2 的情况下,会使得美罗培南的最低抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)增加 16 倍。另外据巴西一家医院的研究报道,几乎所有的 CRKP 都有孔蛋白基因突变并且大部分伴碳青霉烯酶的产生^[32]。同时在一项多黏菌素 B 耐药及敏感的 KPC-2-KP 差异表达蛋白的研究中表明,抗药性的产生主要是脂蛋白 Sly-B 的过度表达,还通过干扰参与阳离子抗菌肽外排的外排泵蛋白(如膜结合蛋白 AcrA)和具有孔蛋白活性的蛋白(如 OmpA)的表达来影响脂蛋白的生物合成和转运^[33]。

3.4 外排泵及生物膜的形成:外排泵是细菌表面的转运蛋白,能主动将抗菌药物从菌内排出,致使靶点药物浓度下降,导致细菌耐药产生。AcrAB-TolC 系统是 KP 最重要的多药外排泵系统。AcrAB-TolC 系统能捕捉胞质内底物并将其排出细胞外,使底物需重新经过低通透性外膜入胞,在 KP 中 AcrAB-TolC 的过量生产是多重耐药的重要原因之一,当其缺失时,多种药物的耐药性也降低数倍^[34-35]。生物膜的形成可增强病原菌的耐药性及致病性,据研究结果表明,48.6% 的 KP 有较弱的生物膜形成能力^[36]。同时也有相关研究表明,虽然 mrkH 基因信号蛋白在调节 KP 生物被膜形成中起着至关重要的作用,但与对碳青霉烯类抗菌药物敏感的 KP 相比,CRKP 不太可能有很强的生物被膜形成能力,因为它不携带 mrkH 基因^[37]。

4 抗菌药物选择

随着广谱抗菌药物的大量以及不规范使用,耐药菌的产生越来越多,产 EsBLs、产 AmpC 的 KP 也越来越常见,且伴随着碳青霉烯类抗菌药物更多用于治疗产 EsBLs 和产 AmpC 的菌株,细菌逐渐变成泛耐药的 CRKP。目前,可用于治疗 CRKP 的有效药物极少,常用的有替加环素、多黏菌素、磷霉素、新型酶抑制剂以及头孢地尔、氨基糖苷类^[38]。如果单独使用某一种药物治疗,会增加其耐药率,目前主张联合药物治疗,同时有研究表明,无论是在院病死率、细菌清除失败率和 14 d 累积生存率,联合用药效果均优于单药^[39-40]。

4.1 替加环素:替加环素属于甘氨酸类广谱抗菌药物,通过与核糖体 30S 亚基结合,使得细菌蛋白质合成减少,从而发挥抗菌作用。在治疗 CRKP 引起的呼吸道、复杂性腹腔及皮肤感染的效果显著,但长期替加环素的单独应用易诱导细菌耐药,有研究报道,质粒介导的 Tet(X4)能够降解包括替加环素在内所有四环素的活性^[41]。有研究显示,单用替加环素治疗 CRKP 导致的血流感染会增加患者病死率,如果联合碳青霉烯类、磷霉素、多黏菌素、氨基糖苷类的两药联合方案治疗则可降低患者病死率,并减少替加环素的耐药出现,甚至有报道推荐替加环素、多黏菌素和碳青霉烯类三药联合方案^[42-45]。同时也有相关研究表明,在无严重药物不良反应情况下,大剂量替加环素治疗没有增加不良事件,相

反可能降低住院时间及病死率^[46]。推荐剂量:首剂 100 mg,维持 50 mg,间隔 12 h。

4.2 多黏菌素:多黏菌素是多肽类抗菌药物,由多黏芽孢杆菌产生,与细菌外膜磷脂酰胆碱结合后通透性受到破坏,从而抑制细菌的生长或导致细菌死亡。有研究表明,多黏菌素 B 剂量 ≥ 150 mg/d、使用血管活性药物为多黏菌素 B 相关性急性肾损伤的独立危险因素^[47];往往因其肾毒性及神经毒性较大,且存在异质性耐药,治疗 CRKP 感染推荐多黏菌素联合碳青霉烯类或替加环素或磷霉素或氨基糖苷类等两药联合方案^[44]。也有研究显示,以多黏菌素 B 为基础联合抗感染治疗 ICU 泛耐药 G⁻菌感染的脓毒症是行之有效的选择^[48]。

另外在多重耐药 G⁻菌肺炎中,往往因为黏菌素的肺部渗透性较差而治疗效果欠佳,吸入多黏菌素作为一种增加其在肺部暴露同时将毒性降至最低的策略受到关注。据 Valachis 等^[49]研究报道表明,静脉加雾化黏菌素可以显著改善临床反应、微生物根除和感染相关病死率,但治疗组之间的总体病死率没有显著差异。尽管现有研究的证据水平较低,但雾化吸入黏菌素与改善呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)的疗效有关。2021 年周丽丽等^[50]对 ICU 45 例多重耐药 G⁻菌肺炎患者的临床资料进行分析,提示多黏菌素 B 静脉滴注联合雾化吸入治疗 G⁻菌耐药肺炎在总细菌清除率、总临床有效率、体温恢复时间、细菌清除时间均优于单纯静脉滴注多黏菌素 B,且雾化的多黏菌素 B 不会增加肾损伤的风险。此外应监测血药浓度,不仅能保证抗菌效果,更能降低肾脏损害风险^[51]。

4.3 磷霉素:磷霉素通过抑制细菌细胞壁的早期合成,破坏细胞壁的完整性,使得药物更易进入菌体发挥抗菌作用,独特的抗菌机制和与其他抗菌药物无交叉耐药的特点,使其与 β -内酰胺类、氟喹诺酮类和氨基糖苷类等多种抗菌药物联合均有协同效应。据相关研究报道,磷霉素联合多黏菌素 B 及亚胺培南治疗 CRKP 感染时有显著协同作用,与单一疗法相比,联合使用杀菌活性增强,再生长率降低^[52]。

4.4 新型酶抑制剂:新型酶抑制剂 CAZ/AVI 是第三代头孢菌素与 β -内酰胺酶抑制剂相结合的抗菌药物, van Duin 等^[53]研究表明,CAZ/AVI 可以降低各种原因引起的住院病死率,改善临床预后。Hakeam 等^[54]报道 CAZ/AVI 治疗 CRE 引起的菌血症患者 14 d 病死率明显低于黏菌素。另有研究显示,给予 4 mg/L AVI 能显著提高头孢洛林和 CAZ 对大多数肠杆菌科的活性^[55]。同时相关临床研究显示,每日 3 次、每 8 h 2.5 g 静脉注射 CAZ/AVI 或静脉输注至少 2 h(或更长时间)是治疗 CRE 感染的重要选择,但没有证据表明基于 CAZ/AVI 的组合具有优越性^[56]。另外氨基曲南联合 AVI 可增加对产 MBLs 的 CRKP 活性,可能是氨基曲南对 MBLs 稳定,AVI 的加入会抑制其他产生的 β -内酰胺酶,从而使氨基曲南不受阻碍地发挥作用。

4.5 头孢地尔:头孢地尔属于铁载体头孢菌素,可与三价铁结合,并通过细菌铁转运蛋白,通过细胞膜外膜主动运输至细菌细胞内,结合青霉素结合蛋白并抑制细菌细胞壁的合

成。据相关研究报道,头孢地尔对碳青霉烯类不敏感和耐多药的肠杆菌科细菌,包括产超广谱 β -内酰胺酶和 AmpC 酶的菌株均有很强体外抗菌活性, $MIC \leq 4 \text{ mg/L}$ [57-58]。一项二期临床试验证明,头孢地尔治疗包括肾盂肾炎在内的慢性尿路感染,与亚胺培南/西司他丁相比并不逊色,而且可能更好 [59]。但据一项三期临床试验报道,在具有相似耐受性的 G⁻ 医院获得性肺炎患者中,在第 14 d 的全因病死率方面,头孢地尔不低于大剂量、延长输注的美罗培南 [60]。同时 Giacobbe 等 [61] 报道,这些来自体外的研究是否可以转化为临床实践,仍需大量真实的数据监测研究进一步描述头孢地尔的安全性。

4.6 氨基糖苷类:氨基糖苷类药物受到肾毒性、需要对治疗性药物监测以及对腹部和肺部感染部位渗透不良等因素的限制,但有研究显示,在治疗 CRKP 引起的菌血症尤其是尿路感染方面,只要致病菌株对氨基糖苷类药物敏感,而且感染起源于一个对氨基糖苷类药物有靶向性的部位,其临床成功率为 75% [38]。与庆大霉素和阿米卡星相比,普拉佐米星对常见的氨基糖苷类修饰酶的稳定性有所提高,除了产生 NDM β -内酰胺酶的菌株,对大多数 KP 都有活性。在一项对比研究中,使用 5 d 的普拉佐米星并没有表现出比美罗培南更高的肾毒性 [62]。由于其活性范围广,目前被认为是广泛耐药 G⁻ 菌,特别是 CRE 的一个潜在的新选择 [63]。

4.7 伊拉瓦环素:伊拉瓦环素是四环素类抗菌药物中的氟环素抗菌药,通过与 30S 核糖体亚基结合破坏细菌蛋白质合成,从而防止氨基酸残基掺入延伸的肽链中。其对包括 EsBLs 和 CRE 在内的多重耐药菌具有较强的抗菌活性,同时表现出较低的 MIC,可能具有治疗由 CRE 引起的感染的潜力 [64]。另外在一项三期随机多中心前瞻性研究中,伊拉瓦环素在治疗成人复杂性腹腔内感染的疗效不亚于美罗培南 [65]。

综上,ICU 患者有发病急、高龄、运动障碍和意识障碍、基础疾病较多、免疫功能低下、手术侵袭性强、创伤大、侵入性操作多等特点,随着抗菌药物的大量、广泛、不合理使用,耐药菌产生越来越常见,其中 CRKP 的检出率呈逐年上升趋势。CRKP 毒力因素多、耐药机制复杂,使得临床治疗难度大、预后差、病死率高,这就需要我们从事预防耐药菌的产生和感染、及早发现、有效阻断传播、深入了解其耐药机制、更有效地控制感染等方面着手,从而降低感染率、改善患者生活质量、减少经济负担,为患者提供更好的医疗保障。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 时黎明. 碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌感染的临床分布及耐药分析[J]. 中国医药指南, 2018, 16 (13): 26-27. DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2018.13.017.
- [2] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in acute care facilities [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2009, 58 (10): 256-260.
- [3] 翁志骏. ICU 肺炎克雷伯菌分布及耐药性分析[J]. 实用检验医师杂志, 2019, 11 (2): 79-81. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.02.005.
- [4] 边伟帅, 陈炜, 古旭云, 等. 人工气道患者碳青霉烯类抗菌药物耐药肺炎克雷伯菌感染的相关因素分析[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (11): 1324-1330. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200601-00431.
- [5] Valsdottir F, Elfarsdottir Jelle A, Gudlaugsson O, et al. Long-lasting outbreak due to CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* ST336 in a rehabilitation ward: report and literature review [J]. J Hosp Infect, 2017, 97 (1): 42-51. DOI: 10.1016/j.jhin.2017.04.002.
- [6] 刘妍, 元小冬, 乔思佳, 等. 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌流行病学、耐药现状、检测方法及预防的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27 (2): 15-19. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.02.004.
- [7] 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.
- [8] 徐水宝, 杨思宇, 翁珊珊, 等. 高毒力肺炎克雷伯菌血清型、毒力基因分布及分子标志物探索[J]. 微生物与感染, 2019, 14 (6): 338-344. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6184.2019.06.004.
- [9] Lan P, Jiang Y, Zhou JC, et al. A global perspective on the convergence of hypervirulence and carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* [J]. J Glob Antimicrob Resist, 2021, 25: 26-34. DOI: 10.1016/j.jgar.2021.02.020.
- [10] Paczosa MK, Mecsas 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.
- [11] 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. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00255.
- [12] 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.
- [13] Kidd TJ, Mills G, Sá-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. DOI: 10.15252/emmm.201607336.
- [14] Shankar C, Veeraraghavan B, Nabarro LEB, et al. Whole genome analysis of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* isolates from community and hospital acquired bloodstream infection [J]. BMC Microbiol, 2018, 18 (1): 6. DOI: 10.1186/s12866-017-1148-6.
- [15] Willsey GG, Ventrone S, Schutz KC, et al. Pulmonary surfactant promotes virulence gene expression and biofilm formation in *Klebsiella pneumoniae* [J]. Infect Immun, 2018, 86 (7): e00135-18. DOI: 10.1128/IAI.00135-18.
- [16] Lin TH, Chen Y, Kuo JT, et al. Phosphorylated OmpR is required for type 3 fimbriae expression in *Klebsiella pneumoniae* under hypertonic conditions [J]. Front Microbiol, 2018, 9: 2405. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02405.
- [17] Liu C, Guo J. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hypermucoviscous and aerobactin positive) infection over 6 years in the elderly in China: antimicrobial resistance patterns, molecular epidemiology and risk factor [J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2019, 18 (1): 4. DOI: 10.1186/s12941-018-0302-9.
- [18] Jun JB. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess [J]. Infect Chemother, 2018, 50 (3): 210-218. DOI: 10.3947/ic.2018.50.3.210.
- [19] Palmer LD, Skaar EP. Transition metals and virulence in bacteria [J]. Annu Rev Genet, 2016, 50: 67-91. DOI: 10.1146/annurev-genet-120215-035146.
- [20] Bailey DC, Alexander E, Rice MR, et al. Structural and functional delineation of aerobactin biosynthesis in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* [J]. J Biol Chem, 2018, 293 (20): 7841-7852. DOI: 10.1074/jbc.RA118.002798.
- [21] Lam MMC, Wick RR, Wyres KL, et al. Genetic diversity, mobilisation and spread of the yersiniabactin-encoding mobile element ICEKp in *Klebsiella pneumoniae* populations [J]. Microb Genom, 2018, 4 (9): e000196. DOI: 10.1099/mgen.0.000196.
- [22] 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.
- [23] Xie MM, Dong N, Chen KC, et al. A hybrid plasmid formed by recombination of a virulence plasmid and a resistance plasmid in *Klebsiella pneumoniae* [J]. J Glob Antimicrob Resist, 2020, 23: 466-470. DOI: 10.1016/j.jgar.2020.10.018.
- [24] 安翔宇, 谢伟峰, 郑旭, 等. 青岛市区 5 家医院耐碳青霉烯肺炎克雷伯杆菌耐药基因检测及分析[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (2): 145-149. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200110-00027.
- [25] Farzand R, Rajakumar K, Zamudio R, et al. ICEKp2: description of an integrative and conjugative element in *Klebsiella pneumoniae*, co-occurring and interacting with ICEKp1 [J]. Sci Rep, 2019, 9 (1): 13892. DOI: 10.1038/s41598-019-50456-x.
- [26] Ulloa ER, Dillon N, Tsunemoto H, et al. Avibactam sensitizes carbapenem-resistant NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* to innate immune clearance [J]. J Infect Dis, 2019, 220 (3): 484-493.

- DOI: 10.1093/infdis/jiz128.
- [27] Zhang P, Shi Q, Hu H, et al. Emergence of ceftazidime/avibactam resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in China [J]. Clin Microbiol Infect, 2020, 26 (1): 124. e1–124. e4. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.08.020.
 - [28] López-Camacho E, Paño-Pardo JR, Sotillo A, et al. Meropenem heteroresistance in clinical isolates of OXA-48–producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2019, 93 (2): 162–166. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.09.008.
 - [29] Logan LK, Weinstein RA. The epidemiology of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: the impact and evolution of a global menace [J]. J Infect Dis, 2017, 215 (suppl_1): S28–S36. DOI: 10.1093/infdis/jiw282.
 - [30] Hamzaoui Z, Ocampo-Sosa A, Fernandez Martinez M, et al. Role of association of OmpK35 and OmpK36 alteration and blaESBL and/or blaAmpC genes in conferring carbapenem resistance among non-carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 52 (6): 898–905. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.03.020.
 - [31] Wong JLC, Romano M, Kerry LE, et al. OmpK36-mediated Carbapenem resistance attenuates ST258 *Klebsiella pneumoniae* in vivo [J]. Nat Commun, 2019, 10 (1): 3957. DOI: 10.1038/s41467-019-11756-y.
 - [32] Palmeiro JK, de Souza RF, Schörner MA, et al. Molecular epidemiology of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in a Brazilian tertiary hospital [J]. Front Microbiol, 2019, 10: 1669. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01669.
 - [33] Queiroz PA, Meneguello JE, Silva BR, et al. Proteomic profiling of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)–producer *Klebsiella pneumoniae* after induced polymyxin resistance [J]. Future Microbiol, 2021, 16: 1195–1207. DOI: 10.2217/fmb-2021-0005.
 - [34] Li JJ, Xu QQ, Ogurek S, et al. Efflux pump AcrAB confers decreased susceptibility to piperacillin-tazobactam and ceftolozane-tazobactam in tigecycline-non-susceptible *Klebsiella pneumoniae* [J]. Infect Drug Resist, 2020, 13: 4309–4319. DOI: 10.2147/IDR.S279020.
 - [35] Xu QQ, Sheng ZK, Hao M, et al. RamA upregulates multidrug resistance efflux pumps AcrAB and OmpAB in *Klebsiella pneumoniae* [J]. Int J Antimicrob Agents, 2021, 57 (2): 106251. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106251.
 - [36] 田学斌, 刘海洋, 李佳慧, 等. 临床分离肺炎克雷伯菌生物膜形成能力及基因相关性研究 [J]. 浙江医学, 2019, 41 (1): 6–9, 107. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.1.2018-242.
 - [37] Shields RK, Clancy CJ, Press EG, et al. Aminoglycosides for treatment of bacteremia due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60 (5): 3187–3192. DOI: 10.1128/AAC.02638-15.
 - [38] Ku YH, Chen CC, Lee MF, et al. Comparison of synergism between colistin, fosfomycin and tigecycline against extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates or with carbapenem resistance [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2017, 50 (6): 931–939. DOI: 10.1016/j.jmii.2016.12.008.
 - [39] Fang RC, Liu HY, Zhang XC, et al. Difference in biofilm formation between carbapenem-resistant and carbapenem-sensitive *Klebsiella pneumoniae* based on analysis of mrkH distribution [J]. Microb Pathog, 2021, 152: 104743. DOI: 10.1016/j.micpath.2021.104743.
 - [40] Wang XJ, Wang Q, Cao B, et al. Retrospective observational study from a Chinese network of the impact of combination therapy versus monotherapy on mortality from carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* bacteremia [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 63 (1): e01511–18. DOI: 10.1128/AAC.01511-18.
 - [41] Sun J, Chen C, Cui CY, et al. Plasmid-encoded tet(X) genes that confer high-level tigecycline resistance in *Escherichia coli* [J]. Nat Microbiol, 2019, 4 (9): 1457–1464. DOI: 10.1038/s41564-019-0496-4.
 - [42] 宋岐峰, 李国福, 臧彬. 重症监护病房病原菌分布及耐药性趋势分析 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2022, 29 (1): 17–21. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.01.004.
 - [43] 应颖秋, 张哲浩, 程吟楚, 等. 北京市 70 家医院重症监护病房碳青霉烯类抗菌药物及替加环素应用的横断面研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39 (20): 2035–2039. DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp-pharmacy.2019.20.04.
 - [44] Chinese XDR Consensus Working Group. Laboratory diagnosis, clinical management and infection control of the infections caused by extensively drug-resistant Gram-negative bacilli: a Chinese consensus statement [J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22 Suppl 1: S15–S25. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.11.004.
 - [45] Ni WT, Yang DQ, Guan J, et al. In vitro and in vivo synergistic effects of tigecycline combined with aminoglycosides on carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. J Antimicrob Chemother, 2021, 76 (8): 2097–2105. DOI: 10.1093/jac/dkab122.
 - [46] Geng TT, Xu X, Huang M. High-dose tigecycline for the treatment of nosocomial carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: a retrospective cohort study [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97 (8): e9961. DOI: 10.1097/MD.0000000000000961.
 - [47] 王妍, 陈显成, 郭晓芳, 等. ICU 重症感染患者发生多黏菌素 B 相关性急性肾损伤的影响因素分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (6): 716–720. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200304-00207.
 - [48] 赵双平, 闫莉婷, 王池香, 等. 以多黏菌素 B 为基础联合治疗 ICU 泛耐药革兰阴性菌感染脓毒症的临床分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (2): 150–154. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200108-00028.
 - [49] Valachis A, Samonis G, Kofteridis DP. The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and metaanalysis [J]. Crit Care Med, 2015, 43 (3): 527–533. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000771.
 - [50] 周丽丽, 李彩婷, 翁钦永, 等. 静脉滴注联合雾化吸入多黏菌素 B 治疗多重耐药革兰阴性菌肺炎的临床分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33 (4): 416–420. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201215-00753.
 - [51] 中国研究型医院学会危重医学专业委员会, 中国研究型医院学会感染性疾病循证与转化专业委员会. 多黏菌素临床应用中国专家共识 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31 (10): 1194–1198. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.10.003.
 - [52] Scudeller L, Righi E, Chiamenti M, et al. Systematic review and meta-analysis of in vitro efficacy of antibiotic combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacilli [J]. Int J Antimicrob Agents, 2021, 57 (5): 106344. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106344.
 - [53] van Duin D, Lok JJ, Earley M, et al. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* [J]. Clin Infect Dis, 2018, 66 (2): 163–171. DOI: 10.1093/cid/cix783.
 - [54] Hakeam HA, Alsahli H, Albabtain L, et al. Effectiveness of ceftazidime-avibactam versus colistin in treating carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* bacteremia [J]. Int J Infect Dis, 2021, 109: 1–7. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.05.079.
 - [55] Zhou ML, Cheng JW, Liu YL, et al. In vitro activities of ceftaroline/avibactam, ceftazidime/avibactam, and other comparators against pathogens from various complicated infections in China [J]. Clin Infect Dis, 2018, 67 (suppl_2): S206–S216. DOI: 10.1093/cid/ciy659.
 - [56] Tumbarello M, Trecarichi EM, Corona A, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *K. pneumoniae* [J]. Clin Infect Dis, 2019, 68 (3): 355–364. DOI: 10.1093/cid/ciy492.
 - [57] Zhanel GG, Golden AR, Zelenitsky S, et al. Cefiderocol: a siderophore cephalosporin with activity against carbapenem-resistant and multidrug-resistant Gram-negative bacilli [J]. Drugs, 2019, 79 (3): 271–289. DOI: 10.1007/s40265-019-1055-2.
 - [58] Golden AR, Adam HJ, Baxter M, et al. In vitro activity of cefiderocol, a novel siderophore cephalosporin, against gram-negative bacilli isolated from patients in Canadian intensive care units [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2020, 97 (1): 115012. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115012.
 - [59] Portsmouth S, van Veenhuizen D, Echols R, et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial [J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18 (12): 1319–1328. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30554-1.
 - [60] Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial [J]. Lancet Infect Dis, 2021, 21 (2): 213–225. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30731-3.
 - [61] Giacobbe DR, Ciacco E, Girmenia C, et al. Evaluating cefiderocol in the treatment of multidrug-resistant Gram-negative bacilli: a review of the emerging data [J]. Infect Drug Resist, 2020, 13: 4697–4711. DOI: 10.2147/IDR.S205309.
 - [62] Wagenlehner FME, Cloutier DJ, Komirenko AS, et al. Once-daily plazomicin for complicated urinary tract infections [J]. N Engl J Med, 2019, 380 (8): 729–740. DOI: 10.1056/NEJMoa1801467.
 - [63] Theuretzbacher U, Paul M. Developing a new antibiotic for extensively drug-resistant pathogens: the case of plazomicin [J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24 (12): 1231–1233. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.07.020.
 - [64] Zhang YL, Lin XY, Bush K. In vitro susceptibility of β -lactamase-producing carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) to eravacycline [J]. J Antibiot (Tokyo), 2016, 69 (8): 600–604. DOI: 10.1038/ja.2016.73.
 - [65] Solomkin JS, Gardovskis J, Lawrence K, et al. IGNITE4: results of a phase 3, randomized, multicenter, prospective trial of eravacycline vs meropenem in the treatment of complicated intraabdominal infections [J]. Clin Infect Dis, 2019, 69 (6): 921–929. DOI: 10.1093/cid/ciy1029.

(收稿日期: 2022-01-25)