

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research急诊分离高毒力肺炎克雷伯菌的患者临床
特征、毒力因子及耐药性分析Clinical characteristics, virulence factors, and drug resistance analysis of
hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from emergency彭晴云^{1a}, 李晓晶^{1a}, 孙立颖^{1b}(1. 北京大学第一医院, a. 急诊科; b. 检验科,
北京 100034)PENG Qing-yun^{1a}, LI Xiao-jing^{1a},
SUN Li-ying^{1b}(1. a. Department of Emergency; b.
Department of Clinical Laboratory,
Peking University First Hospital, Beijing
100034, China)基金项目: 中西医协同慢病管理研究项目
(CXZH2024100)作者简介: 彭晴云(2000-), 女, 住院医师, 主要
从事急诊危重症研究

通信作者: 李晓晶, 副主任医师

MP: 15611558840

E-mail: Isabella@bjmu.edu.cn

摘要:目的 分析高毒力肺炎克雷伯菌(hvKp)感染的临床特征、毒力因子及耐药性,提高对 hvKp 的认识,为早期识别和精准抗感染治疗提供依据。**方法** 回顾性分析 2021 年 4 月~2023 年 5 月北京大学第一医院急诊科收治的 14 例 hvKp 感染患者的临床特征、实验室检查、毒力因子及耐药性特点。**结果** 14 例 hvKp 感染患者均为社区获得性感染,男性为主(71.43%, 10 例/14 例),中位年龄 69 岁;78.57% (11 例/14 例)合并糖尿病。14 例患者均存在不同程度的肝损伤及菌血症,71.43% (10 例/14 例)伴肝脓肿,78.57% (11 例/14 例)合并肺部感染,57.14% (8 例/14 例)发生急性肾损伤,35.71% (5 例/14 例)需机械通气,35.71% (5 例/14 例)患者死亡。患者的 C-反应蛋白(CRP)和中性粒细胞淋巴细胞比(NLR)分别为 150.00~356.00 mg·L⁻¹和 9.04%~66.97%,均显著升高;92.86% (13 例/14 例)入院白蛋白降低且 50% 次日下降幅度>20%;拉丝试验阳性率 69.23% (9 例/13 例)。对 3 株分离菌株进行了宏基因组测序(mNGS),结果显示 3 株菌均携带*iutA*、*iucABD*、*fimH*、*gaLF* 基因,其中 2 例(66.67%)携带*rmpA2*;在分离出的 14 株菌株中,12 株 hvKp 体外药敏试验显示对多数抗菌药物高度敏感,有 2 株(14.29%)为多重耐药菌(MDR),其中 1 株产超广谱β-内酰胺酶(ESBLs),另 1 株碳青霉烯类耐药(CRKP)。**结论** hvKp 感染好发于合并糖尿病的男性患者,以肝脓肿继发多部位迁徙性感染为特征,病情进展迅猛且病死率高。动态监测白蛋白水平、拉丝试验及影像学检查有助于早期筛查;尽管多数 hvKp 菌株对常用抗菌药物高度敏感,仍需警惕多重耐药菌可能。建议强化高危人群监测并个体化制定抗感染方案。

关键词: 高毒力肺炎克雷伯菌;临床特征;毒力因子;耐药性分析

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.19.011

中图分类号:R978.1 文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2025)19-2760-07

Abstract: Objective To characterize the clinical manifestations, virulence factors, and antimicrobial resistance profiles of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hvKp) infections, thereby improving the understanding of hvKp and informing evidence-based strategies for early diagnosis and precise antimicrobial therapy. **Methods** A retrospective analysis of 14 patients with hvKp infection admitted to the emergency department of Peking University First Hospital between April 2021 and May 2023 was performed. Data on clinical characteristics, laboratory results, virulence genes, and antimicrobial susceptibility were collected and analyzed. **Results** All 14 patients with hvKp infections had community-acquired cases, predominantly male (71.43%, 10 cases/14 cases),

with a median age of 69 years. Diabetes mellitus was present in 78.57% (11 cases/14 cases) of the patients. Clinical features included varying degrees of liver injury and bacteremia in all cases, with 71.43% (10 cases/14 cases) complicated by liver abscesses, 78.57% (11 cases/14 cases) by pulmonary infections, 57.14% (8 cases/14 cases) by acute kidney injury, 35.71% (5 cases/14 cases) requiring mechanical ventilation, and 35.71% (5 cases/14 cases) resulting in mortality. Laboratory findings showed significantly elevated C-reactive protein (CRP) and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) levels, which were $150.00 \sim 356.00 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ and $9.04\% \sim 66.97\%$, respectively. 92.86% (13 cases/14 cases) exhibiting decreased albumin levels upon admission, of which 50% demonstrated a $>20\%$ decline by the next day. The string test was positive in 69.23% (9 cases/13 cases) of cases. Virulence and resistance profiling *via* mNGS on three isolated strains revealed the presence of *iutA*, *iucABD*, *fimH*, and *gaLF* genes in all isolates, with two (66.67%) carrying *rmpA2*. Among the 14 isolates, antimicrobial susceptibility testing of 12 *hvKp* strains indicated high susceptibility to most antibiotics; however, two (14.29%) were identified as multidrug-resistant (MDR) including one extended spectrum β lactamases (ESBLs) producing strain and one carbapenem resistant carbapenem resistant klebsiella pneumoniae (CRKP) strain. **Conclusion** *HvKp* infections predominantly affect male patients with diabetes, characterized by liver abscesses leading to metastatic infections at multiple sites, rapid progression, and high mortality. Dynamic monitoring of albumin levels, the string test, and imaging studies facilitate early detection. Although most *hvKp* strains remain highly susceptible to commonly used antibiotics, vigilance against MDR strains is essential. Enhanced surveillance of high-risk populations and individualized antimicrobial strategies are recommended.

Key words: hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*; clinical characteristics; virulence factors; drug resistance analysis

肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, *Kp*)作为临床常见的革兰阴性条件致病菌,通常定植于人体呼吸道和肠道黏膜,并在宿主免疫功能受损时突破黏膜屏障引发侵袭性感染,宿主免疫功能受损时,该菌可突破黏膜屏障引发侵袭性感染,其流行病学特征和临床意义值得重点关注^[1]。近年来,随着多重耐药及碳青霉烯类耐药菌株的流行,临床治疗面临严峻挑战。基于肺炎克雷伯菌毒力特征差异,可分为经典株和高毒力株。其中,高毒力型菌株感染具有以下临床特征:(1)侵袭性强,易发生血行播散;(2)病情进展迅猛,常导致多器官功能障碍;(3)预后不良,病死率显著增高。这类感染尤其好发于免疫功能正常人群,但是在免疫功能受损的人群中低下人群中感染风险增加,容易出现多系统侵袭性感染,需引起临床高度重视^[2-4]。本研究通过对我院急诊就诊的高毒力肺炎克雷伯菌(hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, *hvKp*)感染患者临床和实验室资料进行收集分析,旨在对*hvKp*感染患者的临床特征、实验室检查及菌株特点等进行阐述,为临床早期识别、及时治疗、改善患者预后及提高医院感染防控能力提供依据。

材料、对象与方法

1 病例选择

2021年4月至2023年5月以本院急诊科就诊

的,临床诊断为*hvKp*感染的患者。本研究数据经北京大学第一医院生物医学研究伦理委员会批准公开(伦理批号:2023研559-002)。

纳入标准 细菌学培养或病原微生物宏基因组测序为肺炎克雷伯菌,同时存在以下表现之一^[5-6]①采血时观察到高黏滞血症(hyperviscosity syndrome)特征(如静脉穿刺血液黏稠、拔针后针头黏丝现象)^[7];②存在多器官功能障碍、多部位感染;③病原微生物宏基因组测序(metagenomics next-generation sequencing, mNGS)检出高毒力肺炎克雷伯菌。

排除标准 ①年龄 ≤ 18 岁;②妊娠状态;③入院48h内自动离院。

2 药品、试剂与仪器

质控菌株 高毒力肺炎克雷伯菌(ATCC 43816),由北京大学第一医院检验科提供。

药品与试剂 革兰氏阴性细菌药品卡片,法国BioMerieux公司生产。

仪器 Vitek 2 Compact 全自动细菌鉴定及药敏分析系统,法国生物梅里埃股份有限公司产品;pathoXtract病原核酸富集提取试剂盒,微岩医学科技有限公司产品;MGISEQ-200 基因测序仪,深圳华大智造科技股份有限公司产品;西森美康 XN3000 全自动血细胞分析仪,希森美康医用电子(上海)有限公司产品;贝克曼 DXC700AU 生化分析仪,美国贝克曼库

尔特有限公司产品。

3 观察指标与检测方法

一般资料 收集入组患者的人口统计学特征,包括性别、年龄,既往病史包括高血压史、糖尿病史等,感染类型、部位,合并症,机械通气情况及转归等基本资料。

拉丝试验 按照《全国临床检验操作规程》^[8]要求进行细菌分离培养,使用三区划线法将菌株接种于血培养皿并在CO₂培养箱中培养后,用接种环沾取并向上挑起菌落,重复该挑取操作3次,每次拉丝均>5 mm,则视为高黏液表型,拉丝试验阳性。

实验室检查 记录患者入院时化验指标,包括血小板、中性粒细胞、淋巴细胞、C-反应蛋白、肌酐、乳酸脱氢酶、谷氨酰转肽酶及前白蛋白,并分别记录入院当天及次日的白蛋白水平。

细菌对药物的敏感性 用全自动细菌鉴定及药敏分析系统进行细菌鉴定及抗菌药物敏感性检测,结果判读参照美国临床实验室标准化研究所(clinical and laboratory standards institute, CLSI)标准^[9]进行。

基因组测序 患者入院后立即抽取静脉血,取4 mL全血样本于抗凝管中,并于4℃低温转运至我院检验科进行检测。将全血样本以3000 r·min⁻¹在常温下离心10 min,分别使用血浆与血细胞通过pathoX-tract病原核酸富集提取试剂盒进行核酸提取。按照试剂盒步骤提取DNA,并进行DNA文库构建。完成后将样本上传至MGISEQ-200平台进行测序。生物信息分析时,过滤低质量、高覆盖重复序列及短读长

序列后生成高质量数据,通过Bowtie2 v2.4.3比对去除宿主序列,将获得的数据同专用微生物大数据库进行比对以识别病原体。采用每千个碱基的转录每百万映射的读数(reads per kilobase per million mapped reads, RPKM)作为病原体阳性判断标准:细菌在血液样本中RPTM≥8、脓液样本中RPTM≥20为阳性。

结 果

1 一般资料

本研究共有14例hvKp感染患者入选研究。其中男性10例,女性4例,发病年龄为43~91岁,13例患者序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)为6~17分,仅1例患者SOFA评分小于6分(5分)。多数患者患有基础疾病,11例(78.57%)有糖尿病病史,5例(35.71%)有冠心病病史,3例(21.43%)有高血压病史,2例(14.29%)胆道系统疾病和2例(14.29%)恶性肿瘤,1例(7.14%)存在高脂血症;所有患者均为社区获得性感染;9例(64.23%)患者存在发热;10例(71.43%)患者原发感染部位为肝脏,影像学表现为肝脓肿,余4例(28.60%)患者原发部位为肺,表现为肺脓肿;所有患者中均存在不同程度的并发症,4例(28.57%)患者在住院期间确诊感染性休克,8例(57.14%)患者伴有急性肾损伤;11例(78.57%)患者有多个部位受累,肺部为最常见的受累部位,5例(35.71%)患者住院期间需机械通气治疗,5例(35.71%)患者最终死亡,见表1。

表1 14例高毒力肺炎克雷伯菌(hvKp)感染患者的临床特征

Table 1 Clinical characteristics of 14 patients with hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hvKp) infection

	Case1	Case2	Case3	Case4	Case5	Case6	Case7	Case8	Case9	Case10	Case11	Case12	Case13	Case14
SEX	M	M	M	F	M	M	F	M	M	F	F	M	M	M
Age(year)	78	57	57	51	80	75	91	44	92	71	74	43	68	69
Type of infection	CA	CA	CA	CA	CA	CA	CA	CA	CA	CA	CA	CA	CA	CA
Underlying disease	DM, CHD, gallstone	DM	esophageal cancer	DM, HT, CHD, gallstone	HTN		DM	DM	DM, CHD	DM	DM, CHD	DM	cholangio carcinoma	DM, HTN, CHD, hyperlipidemia
Temprature(℃)	39.10	39.00	38.70	36.00	36.00	37.00	39.00	37.60	38.10	36.20	37.00	37.90	41.80	40.00
Liver abscess	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Other involved sites	No	Lung	No	Lung, urinary system	Lung, urinary system	Lung	Lung, urinary system	Lung	Lung	Lung	No	Lung	Lung	Lung
Bacteremia	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Septic shock	No	No	No	No	No	No	Yes	No	No	Yes	No	Yes	Yes	No
ALI	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
AKI	Yes	Yes	No	No	Yes	No	No	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Mechanical ventilation	No	No	No	No	No	Yes	No	No	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes
Outcome	Recover	Recover	Recover	Recover	Recover	Death	Death	Recover	Death	Death	Death	Recover	Recover	Recover
SOFA score	8	8	6	6	5	6	10	15	10	12	6	17	9	10

M, Male; F, Female; CA, Community-acquired; DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; CHD, coronary heart disease; ALI, acute liver injury; AKI, acute kidney injury

2 实验室检查

实验室数据显示 14 例 *hVkp* 感染患者均发生 C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、中性粒细胞淋巴细胞比 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) 明显升高及前白蛋白降低, 6 例 (42.85%) 患者发生血小板减少, 12 例 (85.71%) 谷氨酰转肽酶升高, 11 例 (78.57%) 乳酸脱氢酶升高。其中 13 例 (92.86%) 患者入院时白蛋白降低, 并且次日复查较入院白蛋白 (albumin, ALB) 降低者有 12 例。1 例患者拉丝试验结果无法查询, 9 例 (69.29%) 患者中分离出的 *hVkp* 菌株为高粘液表型, 拉丝试验为阳性, 见表 2。

3 毒力因子分析

3 例患者(病例 5、8、14)因入院时病情重,且合并多器官功能损害,高度怀疑为 hvKp 感染,进一步完善

了 mNGS 检测以全面分析体液中的病原微生物,结果显示 3 株菌均携带 *iutA*、*iucABD*、*fimH*、*gaLF* 毒力因子。此外,除了只有病例 14 携带 *cpsACP* 外,病例 8 和 14 均携带 *rmpA2*、*iroBCD*、*gnd*、*wzi* 基因。

4 细菌耐药性分析

本次研究共分离出 12 株菌株,其中病例 6、14 由于样本保存不当无法完善药敏试验。在我们分离出的菌株中,可以发现大多数患者临床药敏试验表现为对多数抗菌药物高度敏感,但同时我们也发现 2 株多重耐药菌(multi - drug resistance, MDR),其中 1 株(病例 9)产超广谱 β - 内酰胺酶(extended spectrum β lactamases, ESBLs),1 株(病例 5)为耐碳青霉烯类耐药菌株(carbapenem resistant klebsiella pneumoniae, CRKP),见表 3。

表 2 14 例 hvKp 感染患者的实验室检查

Table 2 Laboratory data of 14 patients with *hvkp* infection

	Case1	Case2	Case3	Case4	Case5	Case6	Case7	Case8	Case9	Case10	Case11	Case12	Case13	Case14
String test	+	+	−	−	−	−	+	+	+	+	+	+	+	N/A
PLT($10^9 \cdot \text{L}^{-1}$)	68.00	73.00	137.00	361.00	146.00	366.00	127.00	39.00	21.00	219.00	302.00	49.00	133.00	89.00
NLR	38.70	13.96	11.30	28.62	66.97	9.04	10.41	12.09	25.32	14.36	46.14	15.26	61.21	17.64
CRP ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	215.00	325.60	212.00	336.00	191.00	171.00	267.00	163.00	356.00	253.00	207.00	196.00	206.00	150.00
ALB1 ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	33.70	38.20	42.80	29.10	25.10	32.20	32.00	27.90	22.90	36.70	27.60	36.70	35.40	26.90
ALB2 ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	27.20	23.60	29.00	26.60	8.60	26.40	25.30	29.40	25.30	25.10	22.50	25.20	24.00	24.80
Δ ALB ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	6.50	14.60	13.80	2.50	16.50	5.80	6.70	−1.50	−2.40	11.60	5.10	11.50	11.40	2.10
GGT ($\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$)	171.00	88.00	119.00	155.00	94.00	48.00	16.00	102.00	116.00	37.00	146.00	327.00	130.00	150.00
PA ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	19.00	86.00	140.00	42.00	54.00	69.00	53.00	<30.00	<30.00	48.00	<30.00	84.00	70.00	<30.00
Creatinine ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	109.50	158.20	110.80	74.10	299.90	72.30	157.20	174.30	162.30	77.90	101.30	536.80	120.00	179.30
LDH ($\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$)	373.00	306.00	154.00	434.00	265.00	218.00	625.00	657.00	274.00	285.00	983.00	1146.00	167.00	332.00

+ , positive; - , negative; N/A , not applicable; PLT , platelet count; NLR , neutrophil - to - lymphocyte ratio; CRP , C - reactive protein; ALB1 , albumin on admission day 1; ALB2 , albumin on admission day 2; Δ ALB , difference between ALB1 and ALB2; GGT , gamma - glutamyl transferase; PA , prealbumin; LDH , lactate dehydrogenase

表3 14例 hvKp 感染患者的药敏试验结果

Table 3 Antimicrobial susceptibility testing results of 14 patients with *hvKp* infection.

[illegible]

续表 3(Continued table 3)

	Case1	Case2	Case3	Case4	Case5	Case7	Case8	Case9	Case10	Case11	Case12	Case13
Ciprofloxacin	S	S	R	S	R	S	S	R	S	S	S	S
Meropenem	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
Minocycline	S	S	S	S	–	S	S	S	S	S	S	S
Pip – taz	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
Gentamicin	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
Tigecycline	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Cefepime	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S	S	S
Cefuroxime	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S	S	S
Cef – Sul	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
Ceftriaxone	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S	S	S
Ceftazidime	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S	S	S
Cefotetan	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
Tobramycin	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S	S	S
Imipenem	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
Levofloxacin	S	S	I	S	R	S	S	I	S	S	S	S

I: Intermediate; R: Resistant; S: Susceptible; MDR: Multi – drug resistance; ESBLs: Extended spectrum β lactamases; CRKP: Carbapenem resistant *klebsiella pneumoniae*; Amp – sul: Ampicillin – sulbactam; TMP – SMX: Trimethoprim – sulfamethoxazole; Pip – taz: Piperacillin – tazobactam; Cef – Sul: Cefoperazone – sulbactam

讨 论

hvKp 具有高度侵袭性的特点,其所致感染,尤其伴多器官感染时致残率和病死率大大增加^[10],早期干预可提供很大机会防止病情进一步恶化甚至死亡。因此,早期识别 hvKp 感染非常重要,能够为及时治疗、改善预后、挽救生命提供有力支撑。虽然目前 hvKp 感染尚缺乏统一的临床诊断标准,但当感染者表现为社区获得性、且无严重免疫功能缺陷(包含血糖控制稳定的糖尿病患者)等临床特征时,若从其血液或脓液标本中培养出肺炎克雷伯菌,并同时满足以下任一实验室特征:拉丝试验阳性;检出 *iucA*、*rmpA2* 等特定毒力基因;血清型为 K1、K2 等高危荚膜类型;多位点序列分型(multi – locus sequence typing, MLST)属于 ST23、ST86 或 ST65 等流行型别;或证实存在气杆菌素等铁载体系统,则需高度怀疑为 hvKP 感染^[2]。尽管分子生物学研究证实毒力基因(如 *iro*、*iuc*、*peg* – 344 等)是定义 hvKp 最准确的分子标记^[11],但成本高且技术要求严格,难以在临床广泛应用。因此,需建立基于临床表现、影像学特征和常规检测的综合诊断体系,帮助临床医生早期识别与干预,为精准抗感染治疗争取时间。

本研究收集 2 年内在本院急诊科就诊的 hvKp

感染患者 14 例,临床特征分析显示,hvKp 感染好发于中老年男性和糖尿病患者。糖尿病被广泛认为是 hvKp 感染的重要危险因素,其机制可能与高血糖促进荚膜多糖合成、削弱白细胞功能及增强细菌抗吞噬能力有关^[12]。本研究中,合并糖尿病的 hvKp 感染患者比例高达 78.57% (11 例/14 例),证实了这一关联。hvKp 的高毒力与侵袭性常导致患者预后不良,表现为治疗周期延长及死亡率升高。本研究中,所有患者均呈现高 SOFA 评分,提示病情危重且死亡风险显著增加。

hvKp 感染多见于无肝胆或肠道系统基础疾病的患者,常导致肝脓肿并伴发肝外转移性感染灶,影像学检查(如 B 超或 CT)可辅助初步诊断。本研究 14 例 hvKp 感染患者均呈现显著的全身炎症反应,表现为 CRP 及 NLR 明显升高;并有 42.86% (6 例/14 例)患者出现血小板减少。生化检查提示所有患者均存在不同程度的肝酶升高及低白蛋白血症,值得注意的是白蛋白的动态变化,部分患者入院当天白蛋白水平并无明显降低,但在次日均发生显著下降,其中 50.00% (7 例/14 例)患者白蛋白水平下降幅度超 20%;另有 2 例患者次日白蛋白水平略有回升,考虑与及时的白蛋白补充治疗相关。这一现象提示需对 hvKp 感染者进行白蛋白动态监测及早期干预。

目前, hvKp 在临床上仍依赖其高黏性特征及发

生侵袭性感染进行初步判断。本研究中,69.23% (9例/13例)的菌株拉丝试验呈阳性。临床经验表明,合并糖尿病的患者若出现多部位侵袭性感染,且采血时血液黏稠、拔针见明显黏丝,应高度怀疑 hvKp 感染。但需注意,部分 hvKp 无高黏表型,而相当比例的经典肺炎克雷伯菌(*classic Klebsiella pneumoniae*, cKp)反而呈现此特性^[13]。毒力试验法、荚膜抗原血清型和多位点序列分型也可用于为鉴别 hvKp^[14]。荚膜多糖、脂多糖、铁载体及菌毛等是肺炎克雷伯菌的关键毒力因子^[15]。Kp 的荚膜多糖层是其抵抗宿主免疫清除的核心毒力结构^[7],受 *galF*、*wzi*、*manC* 等基因调控。hvKp 特征性表达 4 种铁载体,广谱分布的肠杆菌素、耶尔森杆菌素,以及主要存在于 hvKp 的气杆菌素和沙门菌素^[16],其中气杆菌素在超 93% 的 hvKp 中存在,与肺部感染及高黏液表型强相关,其 *iucABCD* 基因簇常与荚膜调控基因 *ompA* 共定位于毒力质粒,沙门菌素主要依赖 *iroBCDE* 和 *iroN* 操纵子修饰、摄取及降解^[16-17]。此外,菌毛黏附素 *fimH* 通过增强 Kp 的定植和传播能力显著增加尿路感染风险^[18]。本研究中 78.57% (11 例/14 例)患者存在肺部迁延,21.43% (3 例/14 例)存在泌尿系感染,上述临床特征与现有文献报道高度一致^[16-18]。

与 cKp 普遍高水平耐药不同, hvKp 通常耐药率较低^[19]。但近年来其耐药性问题日益突出。随着编码毒力或耐药基因的可移动遗传元件的传播, hvKp 菌株逐渐进化为兼备高毒力和多重耐药特性的菌株^[20-22]。本研究发现 2 株 (14.30%) 多重耐药菌,分别为 ESBLs 和 CRKP。我们需警惕,在住院时间长、免疫功能低下等情况下,多重耐药菌会导致病情反复并增加治疗难度。

针对 Kp 感染的治疗,推荐肝脓肿患者接受 4~6 周抗感染治疗(肺脓肿 6~8 周),初期静脉给药后序贯口服。超声引导下穿刺引流可显著改善肝脓肿预后。上述综合治疗方案对控制感染源、阻断病情恶化具有关键作用。本研究中,14 例患者入院时病情均较为危重,为及时控制感染、改善患者预后,临床依据经验选择了头孢哌酮钠舒巴坦钠及美罗培南等广谱抗生素进行抗感染治疗。治疗过程中密切观察患者的炎症指标及发热情况等变化,经一段时间治疗后,多数患者炎症指标下降、发热情况较前好转以及影像学(腹部超声或 CT)复查显示脓肿显著缩小,提示当前治疗方案有效,并且药敏试验中除病例 5 外,均显示为此类广谱抗生素敏感,故继续维持当前有效的广谱抗生素治疗方案。而病例 5 显示为

CRKP,替加环素敏感,故根据药敏试验更换为替加环素抗感染治疗,确保感染得到彻底控制。值得关注的是,部分患者肝脓肿在住院期间始终未液化,但经足疗程抗感染后,其临床症状、炎症指标及影像学表现均完全恢复正常。然而,本研究也观察到 5 例死亡病例。分析显示,这些患者普遍存在高龄、多病共存和免疫抑制等高风险因素,提示需重视高危患者的全程管理。

综上所述,本研究显示, hvKp 感染集中于男性与有糖尿病病史患者,好发于无肝胆基础疾病者,多表现为原发性肝脓肿伴迁徙性感染,病情进展迅速且病死率高。mNGS 检测显示携带多重毒力基因,虽药敏试验多呈现广谱敏感,但仍需警惕多重耐药菌的存在;高龄、营养不良或免疫功能抑制等高危因素可能增加治疗中后期获得性耐药风险,显著加大救治难度。

参考文献:

- [1] CHEN D, ZHANG Y, WU J, et al. Analysis of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* and classic *Klebsiella pneumoniae* infections in a Chinese hospital [J]. *J Appl Microbiol*, 2022, 132 (5): 3883—3890.
- [2] 贺小旭, 李周平, 刘音, 等. 高毒力肺炎克雷伯菌感染的诊治进展 [J]. *中国合理用药探索*, 2024, 21(11): 73—77.
- [3] CHEN J, ZHANG H, LIAO X. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16: 5243—5249. 2023 - 08 - 11 [2025 - 08 - 07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37589017/>.
- [4] AL ISMAIL D, CAMPOS - MADUENO E I, DONÀ V, et al. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hvKp): Overview, epidemiology, and laboratory detection [J]. *Pathog Immun*, 2024, 10(1): 80—119.
- [5] 幸运, 袁其米, 覃晓宇, 等. 高毒力肺炎克雷伯菌的临床特征及分子流行病学研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(16): 1979—1983.
- [6] LAN P, SHI Q, ZHANG P, et al. Core genome allelic profiles of clinical *klebsiella pneumoniae* strains using a random forest algorithm based on multilocus sequence typing scheme for hypervirulence analysis [J]. *J Infect Dis*, 2020, 221 (Suppl 2): s263—s271.
- [7] WALKER K A, MILLER V L. The intersection of capsule gene expression, hypermucoviscosity and hypervirulence in *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2020, 54: 95—102. 2020 - 02 - 12 [2025 - 08 - 07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32062153/>.
- [8] 中华人民共和国卫生部医政司. 全国临床检验操作规程 [M]. 全国临床检验操作规程, 1991.
- [9] CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 35th informational supplement. CLSI document M100 - Ed35

- [EB/OL]. 2025-01-27 [2025-08-07]. https://webstore.ansi.org/preview-pages/CLSI/preview_CLSI_M100-Ed35.pdf.
- [10] 于昌萍, 王术, 田素飞, 等. 基于临床定义的高毒力肺炎克雷伯杆菌感染的临床表型及其荚膜血清型和多位点序列分型[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(05): 361—365.
- [11] RUSSO T A, OLSON R, FANG C T, *et al.* Identification of biomarkers for differentiation of *hypervirulent Klebsiella pneumoniae* from classical *K. pneumoniae* [J/OL]. *J Clin Microbiol*, 2018, 56(9): e00959-18. 2018-08-27 [2025-08-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29925642/>.
- [12] 马荣, 王晓丹, 聂大平. 高毒力肺炎克雷伯菌血流感染的临床特点[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(1): 26—30.
- [13] CATALÁN - NÁJERA J C, GARZA - RAMOS U, BARRIOS - CAMACHO H. Hypervirulence and hypermucoviscosity: Two different but complementary *Klebsiella* spp. phenotypes? [J]. *Virulence*, 2017, 8(7): 1111—1123.
- [14] LI L, YUAN Z, CHEN D, *et al.* Clinical and microbiological characteristics of invasive and *hypervirulent Klebsiella pneumoniae* infections in a teaching hospital in China [J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13: 4395—4403. 2020-12-09 [2025-08-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33328744/>.
- [15] HAN B, FENG C, JIANG Y, *et al.* Mobile genetic elements encoding antibiotic resistance genes and virulence genes in *Klebsiella pneumoniae*; important pathways for the acquisition of virulence and resistance [J/OL]. *Front Microbiol*, 2025, 16: 1529157. 2025-02-24 [2025-08-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40066273/>.
- [16] KUMAR A, CHAKRAVORTY S, YANG T, *et al.* Siderophore - mediated iron acquisition by *Klebsiella pneumoniae* [J/OL]. *J Bacteriol*, 2024, 206(5): e0002424. 2024-05-23 [2025-08-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38591913/>.
- [17] HYUN M, LEE J Y, KIM H A. Clinical and microbiologic analysis of *Klebsiella pneumoniae* infection: Hypermucoviscosity, virulence factor, genotype, and antimicrobial susceptibility [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2024, 14(8): 792.
- [18] LIN W H, KAO C Y, YANG D C, *et al.* Clinical and microbiological characteristics of *Klebsiella pneumoniae* from community - acquired recurrent urinary tract infections [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014, 33(9): 1533—1539.
- [19] LIN Y T, LIU C J, YEH Y C, *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.
- [20] 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.
- [21] ZHANG R, LIN D, CHAN E W, *et al.* Emergence of carbapenem - resistant serotype K1 *hypervirulent Klebsiella pneumoniae* strains in China [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(1): 709—711.
- [22] TANG M, KONG X, HAO J, *et al.* Epidemiological characteristics and formation mechanisms of multidrug - resistant *hypervirulent Klebsiella pneumoniae* [J/OL]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 581543. 2020-11-20 [2025-08-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33329444/>.

(收稿日期 2025-08-08)

· 科学文摘 ·

基于卒中进展时间线的缺血性卒中及其干预策略:回顾与展望

引自: XU A, *et al.* Ischemic stroke and intervention strategies based on the timeline of stroke progression: Review and prospects [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2025, 15(9): 4543—4581.

中国药科大学黄建团队就缺血性脑卒中(Ischemic stroke, IS)进展的四个病理生理学阶段(超急性期、急性期、恢复期、后遗症期)及其干预靶点进行深入分析,并对现有和全新的治疗策略及其分子机制进行评价,以加深对缺血性脑卒中干预的理解。此外,研究者讨论了目前缺血性脑卒中治疗存在的挑战,强调及时的、阶段特异性的方法以优化治疗结果。同时,展望了未来的研究方向和创新点。