

# 高毒力肺炎克雷伯菌在肝脓肿中的致病机理研究进展

杨丹<sup>(通讯作者)</sup> 贾皓茹

云南经济管理学院医学院, 云南 昆明 650033

**摘要:** 肝脓肿是一种由细菌或阿米巴原虫引起并导致肝脏内形成充满脓液的感染性疾病。高毒力肺炎克雷伯菌(hvKP)是引发的肝脓肿最重要的细菌之一,造成肝脓肿的关键因素 hvKP 本身所具有的高毒力和高黏液性。对 hvKP 引起肝脓肿的致病机理研究主要涉及 hvKP 荚膜多糖的产生、铁载体系统的高效铁摄取、脂多糖的作用以及其他多种毒力基因的表达,这些特性增强了 hvKP 的侵袭力和致病性。本文综述了 hvKP 在肝脓肿中的致病机理研究进展和临床应用价值,深入分析其感染途径、致病机制与临床影响,为肝脓肿的预防、诊断和治疗提供新的思路与策略。

**关键词:** 高毒力肺炎克雷伯菌; 肝脓肿; 致病机理

肝脓肿(liver abscess, LA)它是由于细菌、真菌或寄生虫这类病原微生物侵入肝脏,在肝脏实质里面不断增殖引发的一种较为严重的感染疾病。依据致病性微生物的不同,LA 主要分成细菌性肝脓肿与阿米巴性肝脓肿,其中细菌性在临床上最为常见,在肝脓肿发病率里占到了80%<sup>[1]</sup>。

细菌性肝脓肿发病机制复杂,主要通过胆道系统、门静脉系统、肝动脉等途径发生。细菌进入肝脏后快速繁殖,引发炎症反应,导致肝组织坏死液化,形成局限性脓液聚集。其典型症状包括发热、寒战、肝脏增大、肝区疼痛加重等,部分个体还可能出现乏力、黄疸、呕吐、恶心等不适症状,严重时危及生命。

肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, KP)是革兰氏阴性菌,具有荚膜结构,可引发肺部、泌尿系统、肝脏等多器官感染。依据毒力因子和黏液表型, KP 分为经典型(cKP)和高毒力型(hvKP)两种亚型。hvKP 形态多样,如球状、杆状、长丝状,在普通培养基上生长良好,菌落圆形隆起、表面光滑、边缘整齐,呈白色或灰白色,能发酵葡萄糖、乳糖产酸产气,具备水解尿素、产硫化氢等生化特性。cKP 常在免疫力低下患者中引起医院获得性感染,并对多种抗生素耐药,为临床治疗带来严峻挑战<sup>[2]</sup>。而 hvKP 其菌落具有高黏液性特征,毒力更强、侵袭性高,易导致肝脓肿及远隔器官(眼、肺、中枢神经系统等)感染,并在免疫力强的个体中传播感染,治愈后可能会有后遗症,给临床诊疗带来了极大挑战<sup>[3]</sup>。

## 1 高毒力肺炎克雷伯菌在肝脓肿中的致病机理

### 1.1 荚膜多糖及其调控基因的作用

荚膜是一种多糖基质,是 hvKP 的关键毒力因子,按

照荚膜多糖抗原性差异, hvKP 可分为 78 种荚膜型,其中 K1、K2、K5、K20、K54 以及 K57 这些荚膜型,与人类和动物的严重感染性疾病紧密相关<sup>[4]</sup>。K1 和 K2 型是致使肝脓肿出现的主要致病因素,因其缺乏宿主可识别蛋白表达序列、能模拟宿主细胞躲避免疫攻击,还能促使嗜中性粒细胞释放活性氧利于自身存活<sup>[5]</sup>。荚膜多糖在 hvKP 免疫逃逸中起关键作用,可防止免疫细胞与细菌结合和内存、抑制早期炎症反应、对抗抗菌肽、抑制树突细胞成熟从而影响 T 细胞活化和自然杀伤细胞迁移<sup>[6]</sup>。

荚膜的合成受多种调控基因的调节。研究发现,在导致肝脓肿的 hvKP 菌株中,黏液表型调节基因 A (regulator of mucoid phenotype A, rmpA) 与黏液相关基因 A (mucoviscosity-associated gene A, magA) 作为关键毒力基因,参与调控荚膜多糖的合成<sup>[6]</sup>。存在于毒力菌株的大质粒上的 rmpA 发挥着关键作用。Sun 等研究表明,92.1% 的肝脓肿相关 hvKP 为 rmpA 阳性<sup>[7]</sup>。在多种序列型的 hvKP 菌株中, rmpA 调控毒力表达的效果并不一致。YU 等首次阐明高黏液表型、rmpA 基因与肝脓肿间的临床关联,提示若临床分离的 KP 菌株具有高黏液表型或携带 rmpA 基因,应警惕肝脓肿的可能性<sup>[8]</sup>。magA 基因负责编码 K 抗原聚合酶,在细菌表面构建保护性的多糖黏附网络,使 KP 菌株能够抵抗宿主免疫清除,通过血液循环扩散至肝脏及其他组织,导致肝脓肿及播散性感染。

### 1.2 铁摄取系统在肝脓肿中的作用

金属铁是生物体基本代谢过程中的关键元素,对宿主和细菌而言都至关重要。它作为一种在细菌内部合成并分泌到细胞外的小分子物质,具有与铁的高亲和力。因宿主血浆中游离铁的含量有限,从而抑制了细菌的生长和繁殖。

致 hvKP 肝脓肿的铁摄取能力与耶尔森菌素 (yersiniabactin, Ybt)、气杆菌素 (aerobactin, Aer)、沙门菌素等铁载体密切相关, Ybt 是混合型铁载体蛋白, 编码基因 *fyuA* 位于高毒力基因岛 (HPI), 表达产物 *fyuA* 蛋白是  $Fe^{3+}$ -Ybt 受体, 缺铁时其表达增加, 促进铁离子进入细菌, 推动细菌增殖、生物膜形成和毒性增强。编码 Ybt 及其受体的基因簇在 hvKP 中比 cKP 更常见, 肝脓肿患者的 hvKP 中 HPI 相关基因表达显著提升。Aer 是以羟酸盐为基础的铁载体, 在缺铁环境能助细菌提高铁摄取量、增强毒力。其受体由基因簇 *iucABCD-iutA* 编码, 该基因簇一般和 *rmpA* 位于毒力质粒 pLVPK 上, Hsieh 等人<sup>[9]</sup>研究发现, 肝脓肿患者分离的 hvKP 菌株中该基因簇表达显著上调。沙门菌素是邻苯二酚盐型铁载体蛋白, 对铁有高度亲和力, 在致病过程中通过催化生成羟基自由基展现抗氧化特性, 增强细菌致病力、加剧宿主组织损伤。沙门菌素及受体 IroN 由基因簇 *iroA (iroBCDN)* 编码合成, *iroA (iroBCDN)* 与 *iucABCD-iutA* 共同位于约 200 kb 毒力质粒上<sup>[10]</sup>, KP 获取该质粒后呈现高毒力和高黏液表型, 易致肝脓肿及严重转移性感染。

### 1.3 脂多糖在肝脓肿中的作用

脂多糖是细菌细胞壁的核心构成要素, 包含脂质 A、O 抗原和核心多糖。其中, O 抗原可保护细菌免受血清补体系统杀菌作用, 其多糖侧链助细菌逃避补体介导的免疫杀伤, 增强细菌生存能力, 在肝脓肿形成中使 hvKP 在肝脏大量繁殖, 引发化脓性炎症<sup>[9]</sup>。此外, 其作为内毒素, 在 hvKP 感染肝脏时释放到循环中, 刺激机体产生肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、白细胞介素-1 和白细胞介素-6 等炎性细胞因子, 这些细胞因子引发血管扩张、通透性增加、白细胞浸润等炎症反应, 导致肝脏组织损伤和脓肿形成。

### 1.4 其他毒力因子及毒力基因在肝脓肿中的作用

菌毛主要分为 I 型菌毛和 III 型菌毛<sup>[11]</sup>。菌毛尖端的黏附素介导 KP 黏附宿主组织器官, 实现定植, 这是 hvKP 致病的必要条件<sup>[11]</sup>。菌毛帮助 hvKP 黏附肝脏细胞, 促进定植与感染; 还促进细菌聚集与生物膜形成, 增强 hvKP 的生存能力与致病性。

菌株的序列类型和毒力质粒是 hvKP 的关键毒力因素。全基因组测序显示, hvKP 序列类型集中在 ST11、ST23、ST65 等, 且与特定血清型有关联, 如 ST23 型多属 K1 血清型, 常从肝脓肿患者脓液样本分离<sup>[12]</sup>; ST65 型多属 K2 血清型, 与多种侵袭性感染相关。hvKP 毒力基因分布于染色体、共轭元件和毒力质粒, 已发现 pLVPK、pK2044

等毒力质粒, *rmpA*、*rmpA2* 等关键毒力基因位于其上, 毒力质粒对决定 hvKP 高毒性起关键作用<sup>[12]</sup>。

## 2 高毒力肺炎克雷伯菌引起肝脓肿的诊断方法

### 2.1 hvKP 肝脓肿的影像学检查

在 hvKP 肝脓肿诊断中, 超声和 CT 是常用影像学手段。hvKP 肝脓肿多为单叶 (右叶多见)、单个多房的囊实性脓肿。超声诊断灵敏度达 96%, CT 灵敏度为 100%<sup>[13]</sup>。B 超可作为筛查方法, 图像有囊性无回声区、实性高回声区等多种形态, 难以单独确诊, 需结合增强 CT 判断。CT 平扫脓肿为低密度影像、无边缘增强, 增强扫描脓肿壁边缘增强。KPLA 影像学无明显胆道异常、脓肿壁较薄、脓腔有坏死组织碎片。CT 影像若有脓肿直径  $\leq 5.8$ cm、肝外有播散感染灶等特征, 高度提示为 hvKP 肝脓肿<sup>[13]</sup>。

### 2.2 hvKP 肝脓肿的实验室检查

微生物学检测标本采集通常在超声或 CT 引导下经皮穿刺抽取肝脓肿脓液, 或在手术中获取, 同时采集血液标本检测菌血症。检测流程是将脓液涂片革兰染色, 镜下可见有明显荚膜的革兰阴性杆菌; 把脓液标本接种到特定培养基培养, 确定细菌种类后进行药敏试验。hvKP 的鉴定采用拉丝试验, 用接种环挑起单个菌落, 粘液丝长度  $> 5$ mm 为拉丝试验阳性, 阳性可能意味着该菌为 hvKP<sup>[3]</sup>。还可利用分子生物学技术检测 hvKP 毒力相关的基因, 如 *rmpA*、*rmpA2*、*magA* 等, 来辅助诊断 hvKP。随着科学的发展通过二代测序技术 (NGS) 对临床样本中的病原体核酸进行高通量测序, 能快速、准确地鉴定出 hvKP, 及其耐药基因和毒力基因等, 为临床诊断和治疗提供更全面的信息。

## 3 高毒力肺炎克雷伯菌引起肝脓肿的治疗及预防

### 3.1 当前治疗策略

抗生素治疗是肝脓肿治疗基础, 常用头孢类、氨基糖苷类、喹诺酮类等药物, 而对于可能存在耐药性的 hvKP, 要选用敏感抗生素。治疗需保证足够疗程和足量用药, 以彻底清除病原菌。合理抗菌治疗联合经皮肝脓肿穿刺引流术可提高患者生存率。经皮穿刺治疗操作简便、创伤小、恢复快、耐受性好, 是主要治疗手段, 但适用范围受限, 主要针对脓肿液化良好且部位适宜穿刺的患者。Lo 等<sup>[14]</sup>指出, 年龄  $> 55$  岁的患者应尽早考虑脓肿穿刺引流, 实施时要警惕高黏度 hvKP 致引流管堵塞的风险。制定治疗方案时, 需综合考虑病灶部位、大小及患者整体健康状况, 审慎决定是否采用穿刺引流治疗。

### 3.2 预防措施

KP 在自然界以及人体肠道、呼吸道等部位广泛存在,其防控策略需多环节联动。医疗机构应强化环境清洁与高频接触区域(病房、器械)消毒,减少院内传播。社区环境应完善污水、垃圾处理设施,降低细菌在环境中的载量。高危人群防护对于糖尿病患者应严格控糖,借助合理饮食、适当运动以及规范使用降糖药物,减少细菌感染的机会。老年人及免疫低下者进行营养支持增强免疫。另外,合理使用抗生素很关键,临床医生应严格遵循药敏结果用药,避免广谱抗生素滥用,控制疗程以防耐药菌产生。

#### 4 结语

hvKP 在肝脓肿中的致病机理研究近年来取得显著进展,但仍存在诸多亟待深入探索的领域。现有研究表明,hvKP 通过荚膜多糖、铁载体系统、脂多糖及其他毒力因子协同作用,突破宿主肠道屏障后经门静脉系统定植于肝脏,引发局部化脓性坏死和脓肿形成<sup>[5,9-12]</sup>。hvKP 的代谢适应性和高粘液表型不仅增强组织侵袭性,还可能通过免疫逃逸机制加剧炎症反应。近年来发现的碳青霉烯类耐药提示毒力与耐药基因的水平转移可能加速致病菌的进化,这为临床治疗带来双重挑战。

未来针对 hvKP 在肝脓肿中的致病机理研究,应深入解析 hvKP 在肝脓肿中的毒力因子作用机制及相互作用,为开发新疗法提供理论基础。强化对 hvKP 耐药性的研究,针对多重耐药及碳青霉烯耐药菌株的耐药机制,指导临床合理用药。结合流行病学、毒力特征及耐药机制,研发个体化治疗方案,降低致残率与致死率。明确 hvKP 的感染来源、传播途径及易感人群,研发准确的诊断技术,提高早期诊断率。

#### 参考文献:

- [1]闫巍,李智伟.细菌性肝脓肿的流行病学及临床诊治进展[J].国际流行病学传染病学杂志,2023;50(1):14-18.
- [2]李楠.高毒力肺炎克雷伯菌肝脓肿的临床特征及分子流行病学分析[D].安徽医科大学,2024.
- [3]叶李铭,麦丽婷,黄静.高毒力肺炎克雷伯杆菌的临床特征和高毒力机制[J].国际呼吸杂志,2017;37(3):221-226.
- [4]刘义思,高燕.高毒力肺炎克雷伯菌肝脓肿临床研究进展[J].中国感染与化疗杂志,2020,20(1):95-101.
- [5]秦佟童.高毒力肺炎克雷伯菌吸入感染后宿主应答转录组学研究[D].军事科学院,2023.
- [6]王若言.高毒力肺炎克雷伯菌肝脓肿危险因素分析[D].重庆医科大学,2023.
- [7]Sun Y, Wu H, Shen D. Clinical and molecular analysis of *Klebsiella pneumoniae* causing liver abscess in China[J]. *Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology*, 2016,26:245-251.
- [8]Yu W L, Lee M F, Chen C C, et al. Impacts of hypervirulence determinants on clinical features and outcomes of bacteremia caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Microbial Drug Resistance*,2017,23(3):376-383.
- [9]Hsieh P F, Lin T L, Lee C Z, et al. Serum-induced iron-acquisition systems and TonB contribute to virulence in *Klebsiella pneumoniae* causing primary pyogenic liver abscess[J]. *Journal of Infectious Diseases*, 2008,197(12):1717-1727.
- [10]管红艳,刘瑛.引起肝脓肿的肺炎克雷伯菌毒力因子研究进展[J].检验医学,2018,33(9):839-843.
- [11]李星宇,申川,王亚东等.高毒力肺炎克雷伯菌肝脓肿的诊治进展[J].中华传染病杂志,2021,39(2):116-120.
- [12]Na P, Xin L, Zijuan J, et al. Genome sequence and genomic analysis of liver abscess caused by hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J].*Biotech*,2023,13(3):76-76.
- [13]吴华,沈定霞.高毒力肺炎克雷伯菌肝脓肿的临床和实验研究进展[J].中华医学杂志,2015,95(32):2654-2656.
- [14]Lo J Z, Leow J J, Ng P L, et al. Predictors of therapy failure in a series of 741 adult pyogenic liver abscesses[J]. *Journal of Hepatobiliary Pancreatic Diseases International*, 2015,22(12):156-165.