

老年患者血流感染肺炎克雷伯菌 T6SS 与耐药、毒力及临床危险因素相关性分析*

陶沫沁 杜利君 李红彦 邢晏

(首都医科大学附属北京安贞医院南充医院·南充市中心医院, 四川 南充 637000)

【摘要】 目的 探讨老年患者血流感染肺炎克雷伯菌 T6SS 的分布特征及其与菌株耐药性、毒力基因和临床危险因素的相关性,为临床诊疗与防控策略提供依据。方法 收集本院 2023 年 1 月—12 月老年患者血液标本来源的 70 株非重复肺炎克雷伯菌和相关临床数据,采用 VITEK MS、VITEKR2Compact 进行微生物鉴定及药敏实验,拉丝实验检测黏液表型,PCR 方法检测 T6SS 基因(*hcp*、*icmF*、*vgrG*)和毒力基因(*rmpA*、*rmpA2*、*iroB*、*iucA*、*peg344*),多因素 Logistic 回归分析老年患者 T6SS 阳性肺炎克雷伯菌发生血流感染的独立危险因素。结果 在 70 株老年患者血流感染肺炎克雷伯菌中,T6SS 阳性菌株占 22.86%(16/70)。与 T6SS 阴性菌株相比,T6SS 阳性菌株对常用抗菌药物更敏感。T6SS 阳性菌株的高黏液表型 81.25%(13/16)和高毒力菌株 56.25%(9/16)高于 T6SS 阴性菌株,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。T6SS 阳性菌株的 5 个毒力基因(*rmpA*、*rmpA2*、*iroB*、*iucA*、*peg344*)检出率均高于 T6SS 阴性菌株,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析提示,社区获得性感染(OR=8.30)、糖尿病(OR=3.50)、肝胆疾病(OR=5.03)、入住 ICU(OR=10.29)和炎症指标增高(白细胞计数 OR=1.05、中性粒细胞百分数 OR=1.03、C 反应蛋白 OR=1.02)是老年患者 T6SS 阳性肺炎克雷伯菌发生血流感染的独立危险因素。结论 T6SS 阳性肺炎克雷伯菌在老年患者血流感染患者中较为常见。T6SS 阳性菌株具有“低耐药-高毒力”特点,社区获得性感染、糖尿病、肝胆疾病、入住 ICU 和炎症指标增高是老年患者 T6SS 阳性肺炎克雷伯菌发生血流感染的独立危险因素。

【关键词】 肺炎克雷伯菌;老年患者;血流感染;T6SS;危险因素

【中图分类号】 R446.5 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2026.01.017

Correlation analysis of *Klebsiella pneumoniae* T6SS with drug resistance, virulence and clinical risk factors in elderly patients with bloodstream infection

TAO Moqin, DU Lijun, LI Hongyan, XING Yan

(Beijing Anzhen Nanchong Hospital of Capital Medical University, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the distribution characteristics of *Klebsiella pneumoniae* T6SS in bloodstream infections in elderly patients and its correlation with strain resistance, virulence genes and clinical risk factors, and provide basis for clinical diagnosis and treatment and prevention and control strategies. **Methods** Seventy non-repeatable *Klebsiella pneumoniae* strains from blood specimen sources of elderly patients in our hospital from January to December 2023 and related clinical data were collected, and microbial identification and drug sensitivity tests were performed using VITEK MS and VITEKR2Compact, mucus phenotype was detected by pulling assay. PCR methods were used for detecting the T6SS genes (*hcp*, *icmF*, *vgrG*) and virulence genes (*rmpA*, *rmpA2*, *iroB*, *iucA*, *peg344*). The multifactorial logistic regression was used to analyze the independent risk factors for the occurrence of bloodstream infections with T6SS-positive *Klebsiella pneumoniae* in elderly patients. **Results** Among 70 strains of *Klebsiella pneumoniae* infecting

基金项目:四川省科技厅软科学研究项目(2023JDR0209);四川省医学会青年创新课题(Q23062);四川省医疗卫生与健康促进会青年项目(KY2023QN0235)

通信作者:杜利君,副主任技师,E-mail:dulijun2002@163.com

引用本文:陶沫沁,杜利君,李红彦,等.老年患者血流感染肺炎克雷伯菌 T6SS 与耐药、毒力及临床危险因素相关性分析[J].西部医学,2026,38(1):99-104. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2026.01.017

bloodstream in elderly patients, T6SS-positive strains accounted for 22.86% (16/70). Compared with T6SS-negative strains, T6SS-positive strains were more sensitive to commonly used antimicrobial drugs. 81.25% (13/16) of T6SS-positive strains had a high mucus phenotype and 56.25% (9/16) of high-virulence strains were higher than those of T6SS-negative strains, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). 5 virulence genes of T6SS-positive strains (*rmpA*, *rmpA2*, *iroB*, *iucA*, *peg344*) were detected at higher rates than T6SS-negative strains, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multifactorial logistic regression analysis suggested that community-acquired infections (OR=8.20), diabetes mellitus (OR=3.50), hepatobiliary diseases (OR=5.03), admission to the ICU (OR=10.29), and increased inflammatory markers (leukocyte count OR=1.05, neutrophil percentage OR=1.03, and C-reactive protein OR=1.02) were the main factors in the elderly patients with T6SS-positive *Klebsiella pneumoniae* as independent risk factors for developing bloodstream infections. **Conclusion** T6SS-positive *Klebsiella pneumoniae* is more common in elderly patients with bloodstream infections. T6SS-positive strains have the characteristics of “low drug resistance and high virulence”. Community-acquired infections, diabetes mellitus, liver and biliary diseases, admission to the ICU, and increased inflammatory indexes are the independent risk factors for the occurrence of bloodstream infections with T6SS-positive *Klebsiella pneumoniae* in elderly patients.

【Key words】 *Klebsiella pneumoniae*; Elderly patients; Bloodstream infection; T6SS; Risk factors

肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, KP)为革兰阴性杆菌,可导致包括肺炎、血流感染、肝脓肿等多种感染,其中血流感染(Bloodstream infection, BSI)因病情进展迅速、病死率高,一直是临床治疗的难点^[1]。随着人口老龄化的加剧,老年患者因合并基础疾病、免疫功能降低以及长期住院、侵入性操作增加等因素,成为肺炎克雷伯菌血流感染的易感高危人群,给临床治疗带来严峻挑战^[2-3]。因此,探讨老年患者血流感染肺炎克雷伯菌的耐药、毒力因子及临床危险因素具有重要临床意义。近年来,VI型分泌系统(Type VI secretion system, T6SS)作为肺炎克雷伯菌重要的毒力因子之一,在细菌致病中发挥重要作用。T6SS是KP膜内的分泌装置,通过接触依赖方式将毒性效应物质传递给靶细胞,与细菌运动、黏附、定植、细菌间竞争、生物膜形成、细菌耐药相关的基因水平转移等相关^[4-5]。尽管有研究表明,肺炎克雷伯菌T6SS阳性可能是导致血流感染的主要原因^[6],肠道定植的耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)T6SS阳性可作为血流感染的预测标志物^[7]。然而,目前关于肺炎克雷伯菌T6SS与耐药、其它毒力因子关系的研究多集中于一般人群或普通住院患者^[6-7],针对老年患者这一特殊高危人群的研究较为缺乏,尤其是在血流感染背景下肺炎克雷伯菌T6SS与老年患者临床危险因素之间的关系尚不明确。因此,本研究通过对老年患者血流感染肺炎克雷伯菌T6SS与菌株耐药、毒力因子及临床危险因素之间的相关性分析,以期临床早期识别高风险菌株、优化老年患者血流感染防治策略提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 菌株来源 剔除同一患者重复株及临床资料缺

失菌株,收集本院2023年1月—12月老年患者血培养阳性并且鉴定为肺炎克雷伯菌的70株分离菌,医院伦理号:2025年审(004)号。

1.2 菌株的分离与培养 老年患者的定义:年龄 ≥ 60 岁的患者。血流感染肺炎克雷伯菌的定义:血培养发现血液中存在肺炎克雷伯菌。分离标准:无菌部位即血液中的非污染菌。用无菌注射器将血培养报警阳性标本涂片,并进行革兰染色,观察染色情况,同时转种至新鲜血琼脂平板37℃培养24h后挑取单个菌落分纯转种至血平板,再经37℃培养24h后,挑取单个菌落用保存液于-80℃保存备用。

1.3 药敏实验 按第4版《全国临床检验操作规程》^[8]对送检标本进行细菌培养、分离与鉴定。应用VITEK MS全自动微生物质谱检测系统、VITEK 2 Compact system全自动微生物鉴定及药敏分析系统,配套革兰阴性菌(GN)鉴定卡和革兰阴性菌药敏卡(AST-GN13、AST-N335)进行。平板购自成都瑞琦医疗科技有限责任公司,药敏卡购自法国生物梅里埃股份有限公司。质控菌株为ATCC25922大肠埃希菌、ATCC35218大肠埃希菌、ATCC27853铜绿假单胞菌、ATCC700603肺炎克雷伯菌肺炎亚种。结果判定参照美国临床实验室标准协会(CLSI)2022年标准。

1.4 拉丝实验 使用标准接种环挑起菌落,拉丝长度 > 5 mm为拉丝实验阳性,定义为高黏液表型。重复2-3次确认菌株具有高黏液表型^[9]。

1.5 毒力基因检测 挑取菌落制成菌悬液,用煮沸法暴露细菌DNA,离心后取上清液通过PCR扩增法检测菌株的3个T6SS基因(*hcp*、*vgrG*和*icmF*)和5个毒力基因(*rmpA*、*rmpA2*、*iroB*、*iucA*、*peg344*)。PCR扩增产物经2%琼脂糖凝胶电泳后,用凝胶图像分析系统拍照可视化目的条带并分析结果。*hcp*、

icmF和 vgrG 均阳性被定义为 T6SS 阳性肺炎克雷伯菌^[5],其余肺炎克雷伯菌被定义为 T6SS 阴性菌株。rmpA、rmpA2、iroB、iucA、peg344 均阳性的菌株被定义为高毒力肺炎克雷伯菌^[10]。

1.6 临床数据收集 收集患者的临床资料,包括基本信息(年龄、性别、住院天数)、感染地点(医院/社区获得性感染)、基础疾病(糖尿病、高血压、肝胆疾病、心血管疾病、胃肠疾病、神经系统疾病、肾脏疾病、泌尿系统疾病、呼吸系统疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤)、并发症(休克、低蛋白血症、免疫缺陷)、临床情况(入住 ICU、输血史、侵入性操作、使用抗生素、院内死亡率)、炎症指标(白细胞计数、中性粒细胞百分数、血小板计数、C 反应蛋白、降钙素原)及转归情况(治愈/好转/未愈/其他)。

1.7 统计学分析 采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析,正态分布的数据以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布的数据用中位数表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例数、频数(*n*)或百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。多变量逻辑回归模型包括单变量分析中 $P < 0.05$ 的数据,以确定 T6SS 阳性菌株引起 BSI 的独立风险因素并调整混杂变量。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 T6SS 基因分布 在 70 株老年患者 BSI-KP 中, T6SS 阳性菌株占 22.86%(16/70), T6SS 阴性菌株占 77.14%(54/70)。T6SS 阳性菌株同时携带 *hcp*、*icmF*、*vgrG* 基因。在 T6SS 阴性菌株中, 5.56%(3/54) 携带 1 个 *hcp* 基因, 7.41% 携带 1 个 *icmF* 基因(4/54); 85.18%(46/54) 同时携带 *hcp* 和 *icmF* 基因, 1.85%(1/54) 同时携带 *hcp* 和 *vgrG* 基因, 见图 1。

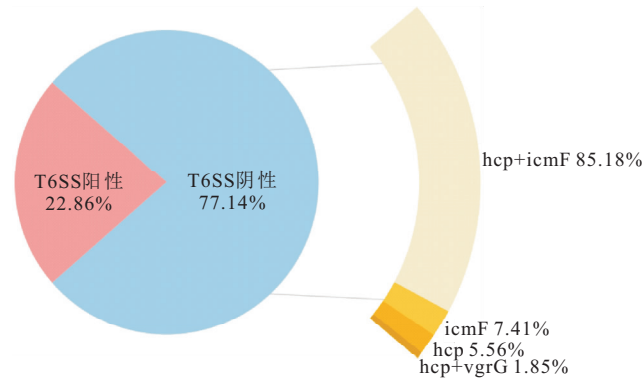


图 1 老年患者血流感染肺炎克雷伯菌 T6SS 基因分布

Figure 1 Distribution of *Klebsiella pneumoniae* T6SS genes in elderly patients with bloodstream infection

2.2 药敏结果 根据抗菌药物耐药情况显示, 耐药

率较高的为头孢曲松 42.86%、环丙沙星 41.43%; 产 ESBL 菌检出率 30.00%(21/70), CRKP 检出率 22.86%(16/70)。T6SS 阳性菌株对多种常用抗生素较为敏感, 但耐药率差异无统计学意义, 见表 1。

表 1 T6SS 阳性和 T6SS 阴性老年患者血流感染肺炎克雷伯菌的耐药率 [$n \times (10^{-2})$]

Table 1 Resistance rates of *Klebsiella pneumoniae* in T6SS-positive and T6SS-negative elderly patients with bloodstream infections

耐药检测项目	总数 (n=70)	T6SS 阳性 (n=16)	T6SS 阴性 (n=54)	P
ESBL(+)	21(30.00)	4(25.00)	17(31.48)	0.768
氨苄西林/舒巴坦	28(40.00)	3(18.75)	25(46.30)	0.055
丁胺卡那霉素	15(21.43)	3(18.75)	12(22.22)	0.764
环丙沙星	29(41.43)	3(18.75)	26(48.15)	0.055
头孢替坦	20(28.57)	3(18.75)	17(31.48)	0.537
头孢曲松	30(42.86)	4(25.00)	26(48.15)	0.107
头孢匹美	21(30.00)	3(18.75)	18(33.33)	0.366
亚胺培南	16(22.86)	3(18.75)	13(24.07)	0.757
左氧氟沙星	26(37.14)	3(18.75)	23(42.59)	0.089
复方新诺明	24(34.29)	3(18.75)	21(38.89)	0.157
妥布霉素	15(21.43)	3(18.75)	12(22.22)	0.764
哌拉西林/他唑巴坦	19(27.14)	3(18.75)	16(29.63)	0.537
氨曲南	26(37.14)	4(25.00)	22(40.74)	0.384
头孢唑林	28(40.00)	4(25.00)	24(44.44)	0.177
庆大霉素	17(24.29)	2(12.50)	15(27.78)	0.326
头孢他啶	25(35.71)	3(18.75)	22(40.74)	0.127
头孢派酮/舒巴坦	25(35.71)	3(18.75)	22(40.74)	0.127
多西环素	17(24.29)	3(18.75)	14(25.93)	0.757
美罗培南	16(22.86)	3(18.75)	13(24.07)	0.757
米诺环素	19(27.14)	3(18.75)	16(29.63)	0.537

2.3 拉丝实验结果 在 70 株老年患者 BSI-KP 中, 拉丝阳性菌占 40.00%(28/70), 其中 T6SS 阳性菌株拉丝阳性率为 81.25%(13/16); T6SS 阴性菌株拉丝阳性率为 27.78%(15/54)。与 T6SS 阴性菌株相比, T6SS 阳性菌株与拉丝阳性结果之间存在显著关联, 提示 T6SS 阳性菌株多具有高黏液表型($P < 0.05$)。

2.4 毒力基因分布 根据毒力基因分布情况显示, *rmpA* 基因检出率最高为 40.00%, *rmpA2* 基因检出率最低为 27.14%。*rmpA*、*rmpA2*、*iroB*、*iucA*、*peg344* 基因在 T6SS 阳性菌株的检出率高于 T6SS 阴性菌株, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。hvKP 同时携带 *rmpA*、*rmpA2*、*iroB*、*iucA*、*peg344* 基因, hvKP 占 21.43%(15/70), T6SS 阳性菌株 hvKP 率为 56.25%(9/16), 高于 T6SS 阴性菌株 11.11%(6/54), 提示 T6SS 阳性菌株多为 hvKP($P < 0.05$)。

表 2 T6SS 阳性和 T6SS 阴性老年患者血流感染肺炎克雷伯菌毒力基因分布 [$n \times (10^{-2})$]

Table 2 Distribution of virulence genes in bloodstream infections with *Klebsiella pneumoniae* in T6SS-positive and T6SS-negative elderly patients

毒力基因	总数 (n=70)	T6SS 阳性 (n=16)	T6SS 阴性 (n=54)	P
<i>rmpA</i>	28(40.00)	10(62.50)	18(33.33)	0.036
<i>rmpA2</i>	16(27.14)	12(75.00)	7(12.96)	<0.001
<i>iucA</i>	26(37.14)	13(81.25)	13(24.07)	<0.001
<i>iroB</i>	26(37.14)	13(81.25)	13(24.07)	<0.001
<i>peg344</i>	26(37.14)	13(81.25)	13(24.07)	<0.001

2.5 临床特点 KP-BSI 老年患者平均年龄为(72.2±8.5)岁,男性占 65.71%(46/70),平均住院时间为(17.6±12.1)天,院内死亡率为 17.14%(12/70)。最常见的基础疾病是呼吸系统疾病 90.00%(63/70),最常见的并发症是低蛋白血症 54.29%(38/70)。41.43%(29/70)患者曾在 ICU 治疗,71.43%(50/70)患者有输血史,32.86%(23/70)患者接受过侵入性操作,98.57%(69/70)患者进行了抗菌治疗。与 T6SS 阴性菌株相比,T6SS 阳性菌株主要引起社区获得性感染 100.00%(16/16)、糖尿病 50.00%(8/16)、高血压 56.25%(9/16)及肝胆疾病 81.25%(13/16),差异具有统计学差异($P < 0.05$)。与 T6SS 阴性老年患者相比,T6SS 阳性老年患者院内死亡率 31.25%(5/16)较高、入住 ICU 81.25%(13/16)较多,差异具有统计学差异($P < 0.05$)。此外,T6SS 阳性菌株的炎性标志物水平均高于 T6SS 阴性菌株,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 3。

2.6 独立危险因素 Logistic 回归分析 根据多变量逻辑回归分析,高血压、血小板计数、降钙素原的 P 值未达到预设的显著性水平,且其 95% 置信区间包含 1,因此不能将其视为独立的危险因素。社区获得性感染(OR=8.20)、糖尿病(OR=3.50)、肝胆疾病(OR=5.03)、入住 ICU(OR=10.29)和炎症指标增高(白细胞计数 OR=1.05、中性粒细胞百分数 OR=1.03、C 反应蛋白 OR=1.02)是老年患者 T6SS 阳性 KP 发生 BSI 的独立危险因素,见表 4。

3 讨论

近年来,革兰阴性菌感染导致的血流感染在全球范围内呈上升趋势,尤其在免疫功能受损的老年人群中 KP 已成为导致侵袭性血流感染的重要病原菌之一。KP 感染常伴随高病死率,特别是兼具多重耐药和高毒力特征的耐碳青霉烯类高毒力肺炎克雷伯菌引起的血流感染,病死率可达 50% 以上^[11]。尽管 T6SS 在超过 25% 的革兰阴性菌中广泛存在,并被认为与细菌毒力、菌群竞争和宿主适应性密切相关^[12],

表 3 T6SS 阳性和 T6SS 阴性肺炎克雷伯菌血流感染老年患者的临床特点 [$(\bar{x} \pm s), n \times (10^{-2})$]

Table 3 Clinical characteristics of T6SS-positive and T6SS-negative *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in elderly patients

临床特点	总数 (n=70)	T6SS 阳性 (n=16)	T6SS 阴性 (n=54)	P
年龄(岁)	72.2±8.5	74.0±7.4	71.7±8.7	0.286
性别				
男	46(65.71)	12(75.00)	34(62.96)	0.414
女	24(34.29)	4(25.00)	20(37.04)	0.414
感染地点				
医院获得性感染	20(28.57)	0(0.00)	20(37.04)	0.005
社区获得性感染	50(71.43)	16(100.00)	34(62.96)	0.005
住院天数(天)	17.6±12.1	15.6±8.5	18.2±12.9	0.412
院内死亡	12(17.14)	5(31.25)	7(12.96)	0.041
基础疾病				
糖尿病	20(28.57)	8(50.00)	12(22.22)	0.035
高血压	25(35.71)	9(56.25)	16(29.63)	0.044
肝胆疾病	38(54.29)	13(81.25)	25(46.30)	0.015
心血管疾病	48(68.57)	13(81.25)	35(64.81)	0.273
胃肠疾病	54(77.14)	11(68.75)	43(79.63)	0.206
神经系统疾病	17(24.29)	5(31.25)	12(22.22)	0.547
泌尿系统疾病	39(55.71)	8(50.00)	31(57.41)	0.806
泌尿系统疾病	15(21.43)	5(31.25)	10(18.52)	0.325
呼吸系统疾病	63(90.00)	14(87.50)	49(90.74)	0.704
血液系统疾病	5(7.14)	1(6.25)	4(7.41)	0.715
恶性肿瘤	9(12.86)	4(25.00)	5(9.26)	0.216
并发症				
休克	19(27.14)	3(18.75)	16(29.63)	0.538
低蛋白血症	38(54.29)	12(75.00)	26(48.15)	0.078
免疫缺陷	9(12.86)	1(6.25)	8(14.81)	0.682
入住 ICU	29(41.43)	13(81.25)	16(29.63)	<0.001
输血史	50(71.43)	14(87.50)	36(66.67)	0.337
侵入性操作	23(32.86)	7(43.75)	16(29.63)	0.374
使用抗生素	69(98.57)	16(100.00)	53(98.15)	0.490
炎症指标(中位数)				
白细胞计数($\times 10^9/L$)	11.49	15.34	10.35	0.001
中性粒细胞百分数(%)	70.98	79.18	68.55	0.003
血小板计数($\times 10^9/L$)	130.73	149.06	125.3	0.042
C 反应蛋白(mg/L)	110.53	160.79	95.64	0.008
降钙素原(ng/mL)	11.82	15.49	10.74	0.012
转归				
治愈	3(4.29)	0(0.00)	3(5.56)	0.548
好转	31(44.29)	4(25.00)	27(50.00)	0.089
未愈	13(18.57)	4(25.00)	9(16.67)	0.476
其他	11(15.71)	3(18.75)	8(14.81)	0.715

表 4 老年患者 T6SS 阳性肺炎克雷伯菌发生 BSI 的独立危险因素

Table 4 Independent risk factors for the development of BSI in T6SS-positive *Klebsiella pneumoniae* in elderly patients

危险因素	OR	95% CI	P
社区获得性感染	8.20	2.15~31.30	0.002
糖尿病	3.50	1.09~11.27	0.030
高血压	3.05	0.97~9.60	0.051
肝胆疾病	5.03	1.29~19.70	0.014
入住 ICU	10.29	2.58~40.90	<0.001
白细胞计数	1.05	1.01~1.09	0.012
中性粒细胞百分数	1.03	1.01~1.05	0.004
血小板计数	1.01	0.99~1.03	0.320
C 反应蛋白	1.02	1.00~1.04	0.045
降钙素原	1.01	0.99~1.03	0.250

但针对老年患者血流感染 KP 菌株中 T6SS 与菌株耐药性、毒力特征及临床预后的相关性研究十分有限。

本研究结果表明,在来源于老年患者血流感染的 70 株肺炎克雷伯菌中, T6SS 阳性菌株株占比 22.86%, 高于已有文献报道的血流感染 T6SS 阳性菌株占比 16.8%^[13] 和 20.1%^[14], 这一差异可能与本研究聚焦于免疫功能更弱、常合并基础疾病的老年人群有关。T6SS 阳性菌株对多数抗生素敏感, 其耐药谱与高毒力肺炎克雷伯菌相似。该现象可能与高毒力菌株主要来源于社区获得性感染, 未经历广泛的医院内抗生素选择压力, 尚未积累广泛的耐药基因或发展出复杂的耐药机制有关^[15]。此外, 有研究称 T6SS 会阻碍共轭多药耐药性质粒的传播^[16], 因此 T6SS 阳性菌株中较少表现为多重耐药菌。因此, 在临床实践中应加强毒力与耐药协同监测, 尽量避免或延缓 T6SS 结合多重耐药菌株的出现, 及时识别具有高毒力低耐药特征的菌株, 将有助于老年患者感染的早期阶段优化抗感染策略, 从而提高治疗效果。

本研究发现, 老年患者血流感染的 T6SS 阳性菌株与高黏液表型显著相关, 提示两者可能共享共同的毒力调控机制。既往研究证实, 肺炎克雷伯菌的黏液表型主要受荚膜合成调控基因 (*rmpA*, *rmpA2*) 影响, 其形成的厚荚膜能够有效抵御宿主吞噬作用与补体攻击^[17]。老年患者普遍免疫功能减退, 对具有厚荚膜的高黏液菌株清除困难, 使得 T6SS 阳性菌株更易在老年患者中引起侵袭性感染^[18]。因此, T6SS 基因与高黏液表型的结合可能是 KP 菌株在老年患者感染中高致病性的一个重要表型特征。进一步分析显示, T6SS 阳性菌株在老年患者血流感染中多数属于 hvKP, 表现出更高的毒力因子检出率。T6SS 为一种新型毒力因子, 可通过类似于“纳米注射器”的效应蛋白输送方式, 直接破坏宿主细胞或细菌间竞争, 显著增强细菌毒力^[19]。一项基因组分析提示肺炎克雷伯菌 T6SS 在铁摄取中发挥作用^[20], T6SS 阳性菌株中铁载体基因 *iroB* 和 *iucA* 检出率较高, 拥有更强的捕获铁离子能力, 从而导致其更强的致病力。Hsieh 等^[5] 发现 *icmF1/icmF2* 和 *hcp* 基因的缺失显著降低了 I 型菌毛转录表达, 减弱了人结肠上皮细胞的黏附和侵袭能力, 从而减弱在宿主肠道定植的能力。老年患者因免疫功能减退, 其感染后机体易迅速发生严重炎症反应和多器官功能损伤, 高毒力优势可能导致临床病情的迅速恶化和病死率升高。因此, T6SS 阳性菌株作为老年患者 KP 感染毒力评估的重要标志具有重要临床意义。

高龄和严重的合并症是 KP 血流感染死亡的独立

危险因素^[21], 老年患者免疫功能下降、基础疾病较多、营养不良、使用广谱抗菌药物及侵入性操作等均会增加 KP 感染的风险^[22]。本研究显示 T6SS 阳性菌株在老年患者中以社区获得性感染为主, 且患者多伴随糖尿病、高血压及肝胆疾病等基础疾病。hvKP 是肝脓肿的主要致病菌, 而肝功能损害或胆汁淤积等病理改变可显著降低宿主的免疫防御能力, 使患者更易发生严重感染^[15]。已有研究表明, T6SS 阳性菌株在侵袭性肝脓肿患者中的检出率高于非侵袭性肝脓肿患者, 提示 T6SS 可能与侵袭性肝脓肿的高致病性密切相关^[17]。糖尿病为老年患者发生侵袭性 hvKP 感染的独立危险因素, 其机制可能与高血糖环境降低宿主中性粒细胞吞噬功能、促进细菌定植和扩散有关^[23]。此外, T6SS 阳性菌株感染患者的院内死亡率和 ICU 入住比例均显著高于 T6SS 阴性组, 且炎症反应 (白细胞计数、中性粒细胞比例、CRP) 更明显, 这与既往关于 hvKP 菌株可诱导更强烈的宿主炎症反应的报道一致^[24]。老年患者机体储备功能和免疫调节能力均较差, 在强毒力菌株引发的严重感染过程中易迅速发展为全身炎症反应综合征甚至多器官功能衰竭, 导致较高的病死率^[25-26]。多因素 Logistic 回归分析表明, 社区获得性感染、糖尿病、肝胆疾病、入住 ICU 和炎症指标增高 (白细胞计数、中性粒细胞百分数、C 反应蛋白) 是老年患者 T6SS 阳性肺炎克雷伯菌发生血流感染的独立危险因素。因此, 临床尽早识别危险因素, 将有助于在老年患者中及时预测和干预高毒力 KP 血流感染的进展。

4 结论

本研究通过分析老年患者血流感染肺炎克雷伯菌 T6SS 与菌株耐药、毒力和临床危险因素的关系, 发现老年患者血流感染肺炎克雷伯菌 T6SS 阳性菌株的毒力基因明显聚集, 社区获得性感染、糖尿病、肝胆疾病、入住 ICU 和高炎症指标是老年患者 T6SS 阳性 KP 引起血流感染的独立危险因素, 提示临床应加强对 T6SS 阳性 KP 的早期识别, 并针对老年患者特殊人群制定更为精准的诊疗策略, 对改善老年患者预后及有效降低病死率具有重要意义。

【参考文献】

- [1] ZHANG S G, YANG Z Y, SUN L M, *et al.* Clinical observation and prognostic analysis of patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 577244.
- [2] FOSTERVOLD A, RAFFELSBERGER N, HETLAND M A K, *et al.* Risk of death in *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections is associated with specific phylogenetic lineages[J]. *J*

- Infect, 2024, 88(5): 106155.
- [3] CHEN Y C, TSAI I T, LAI C H, *et al.* Risk factors and outcomes of community-acquired carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection in elderly patients[J]. *Antibiotics*, 2024, 13(3): 282.
- [4] COYNE M J, COMSTOCK L E. Type VI secretion systems and the gut microbiota[J]. *Microbiol Spectr*, 2019, 7(2). DOI:10.1128/microbiolspec.PSIB-0009-2018.
- [5] HSIEH P F, LU Y R, LIN T L, *et al.* *Klebsiella pneumoniae* type VI secretion system contributes to bacterial competition, cell invasion, type-1 fimbriae expression, and in vivo colonization[J]. *J Infect Dis*, 2019, 219(4): 637-647.
- [6] 徐玉金, 朱亦丹, 李培芬, 等. 血流感染肺炎克雷伯菌 VI 型分泌系统(T6SS)的分布及其与毒力和耐药性的相关性分析[J]. *福建医药杂志*, 2024, 46(1): 45-49.
- [7] ZHAO C F, LIU P J, LIN X S, *et al.* The type VI secretion system as a potential predictor of subsequent bloodstream infection of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains on intestinal colonization[J]. *Infection*, 2025, 53(2): 667-678.
- [8] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [9] EISENMENGER E F, GUAJARDO E, FINCH N, *et al.* 'string test' for hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Am J Med*, 2021, 134(10): e520-e521.
- [10] 中国老年医学学会检验医学分会, 上海市医学会检验医学专科分会, 上海市微生物学会临床微生物学专业委员会, 等. 高毒力肺炎克雷伯菌实验室检测专家共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2023, 46(11): 1164-1172.
- [11] RUSSO T A, MARR C M. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2019, 32(3): e00001-19.
- [12] BOYER F, FICHANT G, BERTHOD J, *et al.* Dissecting the bacterial type VI secretion system by a genome wide in silico analysis: what can be learned from available microbial genomic resources? [J]. *BMC Genomics*, 2009, 10: 104.
- [13] ZHANG Y, XU Y H, HUANG Y. Virulence genotype and correlation of clinical severeness with presence of the type VI secretion system in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bloodstream infections[J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 1487-1497.
- [14] ZHOU M, LAN Y, WANG S Y, *et al.* Epidemiology and molecular characteristics of the type VI secretion system in *Klebsiella pneumoniae* isolated from bloodstream infections[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(11): e23459.
- [15] CHOBY J E, HOWARD-ANDERSON J, WEISS D S. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*-clinical and molecular perspectives[J]. *J Intern Med*, 2020, 287(3): 283-300.
- [16] DI VENANZIO G, MOON K H, WEBER B S, *et al.* Multi-drug-resistant plasmids repress chromosomally encoded T6SS to enable their dissemination[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(4): 1378-1383.
- [17] WANG H R, GUO Y W, LIU Z Y, *et al.* The type VI secretion system contributes to the invasiveness of liver abscess caused by *Klebsiella pneumoniae* [J]. *J Infect Dis*, 2023, 228(8): 1127-1136.
- [18] LIU W K, LI M, CAO S W, *et al.* The biological and regulatory role of type VI secretion system of *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16: 6911-6922.
- [19] WANG Y R, ZENG M M, XIA L, *et al.* Bacterial strategies for immune systems: role of the type VI secretion system[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 114: 109550.
- [20] BARBOSA V A A, SANTOS LERY L M. Insights into *Klebsiella pneumoniae* type VI secretion system transcriptional regulation[J]. *BMC Genomics*, 2019, 20(1): 506.
- [21] ZHOU C E, JIN L Y, WANG Q, *et al.* Bloodstream infections caused by carbapenem-resistant enterobacterales: risk factors for mortality, antimicrobial therapy and treatment outcomes from a prospective multicenter study[J]. *Infect Drug Resist*, 2021, 14: 731-742.
- [22] JIAO Y, QIN Y H, LIU J J, *et al.* Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization and predictors of mortality: a retrospective study [J]. *Pathog Glob Health*, 2015, 109(2): 68-74.
- [23] LEE C H, CHEN I L, CHUAH S K, *et al.* Impact of glycemic control on capsular polysaccharide biosynthesis and opsonophagocytosis of *Klebsiella pneumoniae*: implications for invasive syndrome in patients with diabetes mellitus [J]. *Virulence*, 2016, 7(7): 770-778.
- [24] LIU P L, YANG A W, TANG B, *et al.* Molecular epidemiology and clinical characteristics of the type VI secretion system in *Klebsiella pneumoniae* causing abscesses[J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1181701.
- [25] MARGALIT I, YAHAV D, HOFFMAN T, *et al.* Presentation, management, and outcomes of older compared to younger adults with hospital-acquired bloodstream infections in the intensive care unit: a multicenter cohort study[J]. *Infection*, 2024, 52(6): 2435-2443.
- [26] 殷晓娜, 王晓琼, 董琳, 等. 呼吸重症监护室多重耐药肺炎克雷伯杆菌肺炎的危险因素[J]. *西部医学*, 2024, 36(10): 1527-1531.

(收稿日期: 2025-03-27; 修回日期: 2025-09-12; 编辑: 张翰林)