

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.16.021

肺炎克雷伯菌生物膜调控与治疗策略的研究进展^{*}

李庆蓉¹, 郭天轶²综述, 马培都^{3△} 审校

1. 昆明医科大学生命科学与检验医学学院, 云南昆明 650000; 2. 昆明医科大学第二临床学院, 云南昆明 650000; 3. 云南省阜外心血管病医院检验科, 云南昆明 650000

摘 要:肺炎克雷伯菌(KP)是一种革兰阴性杆菌,可引起多种医院及社区获得性感染。近年来,高毒力肺炎克雷伯菌(HvKP)与广泛耐药肺炎克雷伯菌(XDRKP)菌株在全球范围内流行,给公共卫生安全和临床抗感染治疗带来严峻挑战。KP 生物膜是细菌产生耐药和致病的重要因素,已成为国际关注的热点。该文从多糖荚膜、群体感应系统、外排泵、孔蛋白、菌毛及铁浓度等方面阐述 KP 生物膜的调控机制,探讨 KP 生物膜与耐药性的关系,并综述噬菌体、纳米粒子、抗菌肽、药物联合及天然有机化合物等抗生物膜治疗策略的最新进展,旨在为新型抗菌药物研发及临床合理用药提供参考。

关键词:肺炎克雷伯菌; 生物膜; 调控; 治疗策略; 耐药

中图法分类号:R378.99+6 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2026)16-2299-06

Research progress in biofilm regulation and therapeutic strategies of *Klebsiella pneumoniae*^{*}

Li Qingrong¹, Guo Tianyi², Ma Peidu^{3△}

1. School of Life Sciences and Laboratory Medicine, Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650000, China; 2. the Second Clinical College of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650000, China; 3. Department of Laboratory Medicine, Fuwai Cardiovascular Hospital, Kunming, Yunnan 650000, Yunnan

Abstract: *Klebsiella pneumoniae* (KP) is a Gram-negative bacillus that can cause various hospital-acquired and community-acquired infections. In recent years, the global prevalence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (HvKP) and extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* (XDRKP) strains has posed severe challenges to public health safety and clinical anti-infective treatment. KP biofilm serves as a critical contributor to bacterial drug resistance and pathogenicity, attracting extensive global research attention. This article elaborates on the regulatory mechanisms of KP biofilm from multiple aspects, including polysaccharide capsule, quorum sensing system, efflux pumps, porins, fimbriae and iron concentration, and explores the correlation between KP biofilm and drug resistance. Meanwhile, it reviews the latest research progress of anti-biofilm therapeutic strategies, such as phage therapy, nanoparticles, antimicrobial peptides, drug combination therapy and natural organic compounds, aiming to provide a reference for the research and development of novel antibacterial agents and rational clinical medication.

Key words: *Klebsiella pneumoniae*; biofilm; regulation; therapeutic strategy; drug resistance

肺炎克雷伯菌(KP)为 ESKAPE 成员,可引起临床多种机会性感染,包括肺炎、泌尿系统感染、血流感染、化脓性肝脓肿及伤口感染^[1]。中国细菌耐药监测网(CHINET)发布的数据显示:革兰阴性菌分离率排名中 KP 仅次于大肠埃希菌,高居第二;KP 对第 3 代头孢菌素(头孢曲松或头孢噻肟任一药物)的耐药率全国平均为 27.7%,对碳青霉烯类药物(亚胺培南、美

罗培南或厄他培南任一药物)耐药率全国平均为 10.0%,且近些年处于稳定上升趋势。在世界范围内,抗菌药物检测领导和监督(ATLAS)计划从全球 6 个区域内 57 个国家共收集了 6 753 株 KP,其中耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)分离株占 16.6%^[2]。KP 中高毒力肺炎克雷伯菌(HvKP)与广泛耐药肺炎克雷伯菌(XDRKP)等菌株正席卷全球,严重威胁人类

^{*} 基金项目:云南省教育厅科学研究基金项目(2025J0256);云南省阜外心血管病医院院级课题-青年项目(2025YFKT-QN-23)。

[△] 通信作者, E-mail: mapeidu@163.com。

中文引用格式:李庆蓉,郭天轶,马培都.肺炎克雷伯菌生物膜调控与治疗策略的研究进展[J].检验医学与临床,2026,23(16):2299-2304.

英文引用格式:Li Q R, Guo T Y, Ma P D. Research progress in biofilm regulation and therapeutic strategies of *Klebsiella pneumoniae*[J].

健康。

生物膜是一种由细胞外 DNA (eDNA)、多糖、蛋白质及脂质组成的细胞外聚合物 (EPS), 在物体表面形成的高度结构化的微生物群落^[3]。生物膜由细菌自行产生, 是一种新的细菌生命形式, 与浮游细胞相比, 生物膜堡垒般结构使 KP 耐药性增加了 1 000 倍, 60%~80% 的细菌感染与生物膜形成有关^[4]。除了防御特性外, 生物膜内的高细菌密度有利于耐药基因的水平转移, 群体感应等细胞间通讯机制可协同调控耐药表型; 同时, EPS 能够捕获和储存环境中的营养物质, 为生物膜内细菌的生长代谢提供支持^[5]。KP 生物膜是细菌产生耐药和致病的重要因素, 本文综述了国内外对 KP 生物膜形成调控及治疗策略的最新进展, 以期对抗菌药物的合理选择及研发方向提供新思路。

1 生物膜形成过程

生物膜是细菌逃逸宿主免疫系统攻击及削弱抗菌药物作用等不适宜环境进化出来的一种新的细菌生命形式。生物膜的形成是一个动态的过程, Li 等^[6]将其分为 5 个阶段: (1) 可逆黏附, 浮游细菌暂时附着于表面; (2) 不可逆黏附, 通过 EPS 牢固定植; (3) 聚集与微生物落形成, 细菌分裂增殖并启动群体感应; (4) 成熟, 形成具有三维结构的完整生物膜; (5) 播散, 细菌脱离生物膜扩散至新位点。

2 KP 生物膜调控

生物膜的形成是 KP 适应环境、抵抗宿主免疫与抗菌药物的生存策略。在基因与环境因素的协同作用下, KP 生物膜的形成呈现出高度有序的动态过程, 主要依赖于多糖荚膜、群体感应 (QS) 系统、外排泵、功能酶、菌毛及环境的协同调控^[5]。这些调控因子相互作用、形成复杂的调控网络, 共同决定了 KP 生物膜的形成及结构稳定性。

2.1 多糖荚膜的调控作用 多糖荚膜贯穿于生物膜形成的初始黏附至成熟全过程, 为细菌提供了物理保护与黏附基础。多糖荚膜生物合成基因 *wcaG* 的表达水平与 KP 生物膜形成密切相关, 上调 *wcaG* 基因表达可显著促进 KP 生物膜的形成, 而沉默该基因可导致生物膜形成显著下降^[7]。

2.2 QS 系统的调控作用 QS 为 KP 生物膜的群体形成与结构调控提供了重要保障。QS 系统的核心作用依赖于自诱导物 (AI) 等小分子信号物质的产生、释放与感知, 通过信号传导调控细菌的群体行为, 其中 LuxS/AI-2 QS 系统在 KP 生物膜调控中发挥着关键作用, 该系统可通过调控细胞外膜黏液成分 (多糖、蛋白质) 的合成与分泌, 间接影响 KP 细胞的黏附与聚集能力, 进而调控生物膜的形成与成熟^[8]。

2.3 外排泵与孔蛋白的调控作用 外排泵与孔蛋白

为 KP 与外界环境进行物质交换的关键通道, 通过主动转运与被动转运的协同作用, 帮助细菌适应复杂的环境, 进而间接调控生物膜的形成。研究发现, 在生物膜状态下 KP 外排泵基因 (*acrA*、*emrB*、*oqxA*、*qacE1*) 表达水平显著高于浮游状态的 KP, 而使用能源阻断剂抑制外排泵的跨膜电化学梯度及通道蛋白功能后, KP 生物膜的形成受到不同程度的抑制^[9]。

2.4 菌毛的调控作用 菌毛主要分为 I 型菌毛与 III 型菌毛, 其核心功能是介导 KP 与宿主细胞或环境介质表面的初始黏附, 为后续细胞聚集、生物膜成熟奠定基础^[8]。除上述生物因子外, 细胞内功能酶在 KP 生物膜的形成中发挥着关键的调控作用, B 类 β 内酰胺酶 VIM 和 IMP-1 基因的表达可显著促进 KP 生物膜的形成, 其机制可能与菌株间的遗传差异及抗性基因积累有关^[9]。

2.5 环境因素中铁浓度的调控作用 低浓度铁可通过双重途径抑制 KP 生物膜的形成: 一是抑制琥珀酸的合成, 导致细菌三羧酸循环紊乱, 细胞能量供应不足、电子转移失衡, 进而影响生物膜形成所需的物质与能量; 二是破坏细菌体内蛋白质代谢中的转氨基及脱氨基作用, 阻碍细胞外多糖与蛋白质的合成, 而这 2 种物质是生物膜基质的核心成分, 其合成受阻直接导致生物膜无法正常形成与成熟^[10]。铁浓度调控生物膜的具体信号通路, 以及铁浓度与其他环境因素的协同调控效应, 仍缺乏系统研究。

3 KP 生物膜与耐药性

生物膜是一种高度结构化的微生物群落。与浮游细菌相比, 生物膜抗药性可增加数千倍, 包括屏障作用、生物抗性改变和遗传物质的调控。EPS 犹如盔甲一般, 通过物理屏障、化学物质浓度梯度、电荷屏障抵御抗菌药物^[11]。抗菌药物在体内浓度随时间逐渐衰减, 而生物膜中部分细菌进入生长缓慢或代谢休眠状态, 形成持久细胞, 这些细胞新陈代谢活性降低, 对抗菌药物的耐受性增强^[12]。生物膜的形成使 KP 发生表型转变, 逃避宿主免疫^[13]。KP 糖荚膜、QS 系统及外排泵相关基因参与抗药性调控。与浮游细菌相比, 孔蛋白基因 *ompK35* 和多重耐药外排泵基因 *acrB* 在 XDRKP 生物膜中表达上调^[14]。Element 等^[15] 研究发现, KP 生物膜的产生促进了多耐药质粒的水平转移, 导致 KP 抗药性质粒快速传播, 加快细菌耐药。

4 KP 生物膜治疗最新策略

4.1 噬菌体治疗策略 噬菌体对细菌有高度特异杀伤活性, 其分布广度与数量远超细菌, 被认为是 KP 生物膜相关感染极具前景的生物治疗替代策略, 尤其在多重耐药 KP 感染治疗困境背景下备受关注。噬菌体按其生活史可分为裂解性噬菌体与溶原性噬菌体。裂解性噬菌体将自身基因组注入宿主细菌体内, 利用

宿主细胞器与代谢系统合成自身所需物质,最终裂解细菌并释放子代噬菌体,也是目前 KP 生物膜治疗研究中主要关注的。从感染机制来看,噬菌体感染细菌的过程具有高度有序性,分为 4 个步骤:噬菌体通过自身编码的受体结合蛋白,特异性识别并附着到细菌表面的相应受体上;噬菌体将自身携带的基因组注入细菌胞质中;噬菌体利用宿主细胞的核糖体、酶类等资源,转录并翻译合成自身组装所需的蛋白质;子代噬菌体完成组装后,裂解细菌并释放^[16]。目前,噬菌体主要通过以下机制发挥 KP 生物膜清除作用。

4.1.1 噬菌体编码降解酶基因清除 KP 生物膜 裂解酶(包括解聚酶、内容素等)是噬菌体编码的功能蛋白,其核心作用是特异性降解 KP 生物膜成分(如荚膜多糖、细胞外多糖),破坏生物膜的物理屏障,裂解细菌,从而达到清除生物膜的作用。结合我国 KP 流行特征来看,CRKP 的主要流行荚膜类型为 K47 血清型,噬菌体中 ORF42 基因编码的 Dep42 蛋白具有明确的解聚酶活性,能够特异性裂解 K47 型荚膜多糖及细胞外多糖,抑制生物膜的形成^[17]。此外,Sun 等^[18]研究发现,噬菌体 ORF40 基因编码的 Dep40 蛋白为尾纤维蛋白,同样具有解聚酶活性,破坏 CRKP 生物膜结构。EPS 是 KP 生物膜基质的核心成分,Rahimi 等^[19]发现,噬菌体 PSKP16 的 ORF67 基因编码胞外多糖酶,特异性降解 K2 血清型 HvKp 的 EPS 使其裂解;在蛋白酶的研究中,噬菌体 P510 编码的蛋白酶与内容素对 EPS 具有协同降解作用,可抑制 KL64 型 CRKP 生物膜形成^[20]。但噬菌体表达的 EPS 降解酶血清型特异性强,难以应对混合感染,限制了其临床应用的普适性,筛选与改造广谱噬菌体,优化鸡尾酒疗法、联合用药等方案为未来探索的方向。

4.1.2 噬菌体破坏宿主结构基因完整性 细菌的生存、繁殖及生物膜形成依赖遗传物质的表达,噬菌体能编码核酸酶、DNA 修饰蛋白等,破坏细菌结构基因完整性,干扰其复制、转录与翻译,抑制细菌增殖并根除生物膜。Mulani 等^[21]通过生物信息学分析表明,噬菌体 PG14 可产生核酸酶与 DNA 修饰蛋白破坏细菌结构基因,抑制生物膜形成,其 ORF 基因编码的尾纤维蛋白通过解聚酶活性破坏生物膜结构。相反,细菌的基因修复能力可抵消噬菌体作用,细菌表面受体、生物膜致密程度等会影响噬菌体感染效率。

4.2 纳米粒子治疗策略 纳米粒子制剂凭借独特的理化特性与生物相容性,成为近年来 KP 生物膜治疗领域的研究热点。与传统药物制剂相比,纳米粒子具有巨大的表面积与体积比,通过表面修饰携带特定电荷,展现出显著的治疗优势:协助传统抗菌药物穿透 KP 生物膜的致密基质屏障,提高药物在生物膜内的富集浓度;改善难溶性药物的溶解性,提升药物生物

利用度;增强药物在体内的稳定性,减少药物降解,延长作用时间;同时可实现特异靶向给药,降低对人体正常细胞的不良反应^[22]。

4.2.1 金属纳米粒子治疗策略 金属纳米粒子直接破坏外膜完整性。银纳米粒子(AgNPs)借助表面电荷作用,使释放的 Ag^+ 快速吸附于带负电的 KP 细胞壁表面,通过与细胞壁上的巯基发生反应,破坏细菌质子动力势,同时产生高活性氧(ROS)和氮自由基,使细胞膜裂解^[23]。更具创新性的是,Piao 等^[24]发现的纳米复合物 Fe-GA/GOx 可在氧化还原级联反应中催化葡萄糖氧化,产生过氧化氢(H_2O_2)和葡萄糖酸,同时通过还原性多酚促进 Fe^{3+} 向 Fe^{2+} 的转化,显著增强自由基的产生速率,加速 KP 细胞膜的破坏,提升生物膜清除效率。

金属纳米粒子调控基因表达。AgNPs 可下调多重耐药(MDR)KP 中 mrkA(Ⅲ型菌毛相关基因)和 luxS(QS 系统相关基因)的表达,同时发挥抗群体感应与生物膜抑制作用^[23]。Pourmehdiabadi 等^[25]研究发现,氧化锌(ZnO)和二氧化钛(TiO_2)纳米粒子下调 KP 生物膜相关基因 fimH(Ⅰ型菌毛基因)和 mrkH(Ⅲ型菌毛调控基因)的表达,抑制生物膜的黏附与聚集。此外,Maleki 等^[26]以青蒿提取物为介导,合成的硒纳米颗粒(Se-NPs)可通过特异性下调 KP 中 mrkA 基因的表达,抑制Ⅲ型菌毛的合成,从而降低细菌的黏附能力,达到抑制生物膜形成的目的。但金属纳米粒子易被免疫系统清除、储存稳定性差且易团聚,加之 EPS 屏障阻碍其渗透,导致生物膜内有效浓度不足,制约了临床与产业化应用。

4.2.2 有机纳米粒子治疗策略 与金属纳米粒子相比,有机纳米材料因具有良好的生物相容性、可降解性及结构可塑性,在 KP 生物膜治疗中展现出更优的临床应用潜力。其核心作用机制是作为药物载体,增强负载药物的生物膜穿透能力与体内稳定性,同时可通过自身特性辅助破坏生物膜结构,实现“载体+药物”的协同治疗效果。百里酚作为一种天然抗菌成分,可直接破坏生物膜结构,同时通过调节 QS 系统降低生物膜的形成能力,聚乳酸-乙醇酸(PLGA)载体具有良好的生物相容性与可降解性,可保护百里酚不被体内酶类降解,延长其作用时间;负载百里酚的乳酸-乙醇酸共聚物 PLGA 纳米粒子(Thy-NPs)可借助表面电荷作用与生物膜发生相互作用,破坏细菌细胞膜上的蛋白及脂质结构,增加细胞膜通透性,促进百里酚进入细菌胞内发挥作用,最终实现生物膜的高效根除^[27]。但有机纳米载体的药物负载效率有限,在体内的代谢速度较快,表面修饰难度较大,且大规模生产的成本较高,限制了其临床应用。

4.3 抗菌肽治疗策略 抗菌肽是由 12~50 个氨基

酸残基组成的小分子多肽,广泛存在于生物体的先天免疫系统中,因其具有广谱抗菌活性、不易诱导细菌耐药性等优势,被认为是常规抗菌药物的潜在替代品,近年来在 KP 生物膜治疗领域受到广泛关注^[28]。抗菌肽多为带正电荷化合物,可通过电荷相互作用与带负电荷的 KP 细胞膜结合,在生物膜形成的初始黏附、细胞聚集、结构成熟等各个阶段均能发挥抑制作用,主要分为膜溶解机制与非膜溶解机制。

膜溶解机制为主要作用方式,即抗菌肽直接作用于 KP 细胞膜,破坏其结构完整性与通透性,最终导致细菌裂解,聚集体多脯氨酸肽 bac7(1-35)可特异性聚集于 KP 细胞膜表面的荚膜结构上,抑制细胞外基质多糖的合成,同时破坏细胞膜的正常结构,阻止细菌的黏附与聚集,从而抑制生物膜形成^[29]。非膜溶解机制,即抗菌肽通过作用于细菌胞内的大分子物质或信号通路,间接抑制生物膜形成,其靶向性更强,且不易引发细菌耐药性,c-di-GMP 与转录因子 mrkH 结合后,激活 mrkABCD 操纵子的表达,触发Ⅲ型菌毛的生物合成,进而促进细菌黏附与生物膜形成,抗菌肽 AMP-19 特异性抑制 KP 中 c-di-GMP,阻断信号通路,从而抑制生物膜形成^[30]。但抗菌肽稳定性较差,在体内易被蛋白酶降解,半衰期较短,难以维持有效的治疗浓度,需通过化学修饰(如乙酰化、甲基化)或载体负载等方式优化。

4.4 药物联合治疗策略 鉴于单一治疗策略对 KP 生物膜的清除效率有限,且易诱导细菌耐药,合理的药物联合治疗已成为目前 KP 生物膜治疗的主流思路。目前,KP 生物膜的药物联合治疗主要分为抗菌药物联合、抗菌药物与物理手段联合、抗菌药物与生物制剂联合等多种形式。

抗菌药物联合治疗是最基础的联合策略,其关键在于选择作用机制互补的抗菌药物,实现协同抗菌。大环内酯类抗菌药物抗菌效力较弱,单独使用时难以有效清除 KP 生物膜,但与其他抗菌药物联合使用时,可显著增强其抗菌活性;多黏菌素类抗菌药物的最大特点是可破坏细菌外膜结构,抑制生物膜形成并清除预先存在的生物膜,其衍生物 SPR741 与大环内酯类抗菌药物进行双联或三联用药时,可破坏细菌外膜的完整性,为大环内酯类抗菌药物穿透外膜进入细菌胞内提供通道,对 XDRKP 和泛耐药(PDR)KP 表现出较强的协同抗菌活性^[31]。

物理手段与抗菌药物的联合有良好的应用前景。低频超声(LFU)可通过机械振动作用,破坏 KP 生物膜的致密结构,促进生物膜分散,同时增强抗菌药物的渗透能力。研究表明,LFU 可协同增强美罗培南(MEM)、替加环素(TGC)、磷霉素(FOM)等抗菌药物对 KP 生物膜的清除作用,显著提升治疗效果^[32]。

此外,生物制剂与抗菌药物的联合研究中,核酸酶与抗菌药物的联用效果显著,EPS 基质中含有大量 e-DNA,是维持生物膜结构稳定的重要成分,核酸酶 DNase I 可特异性降解 e-DNA,破坏生物膜基质,将 DNase I 与环丙沙星联合使用时,生物膜根除能力可提高 4~8 倍^[33]。长期联合用药可能诱导细菌产生多重耐药性,联合用药的剂量、给药时间、给药途径等方案尚未标准化,缺乏统一的临床指导规范,制约了其临床应用。

4.5 天然有机化合物治疗策略 近年来,随着天然产物研究的不断深入,中药、植物提取物、精油、传统茶叶等天然有机化合物生物相容性好、不良反应小、不易诱导细菌耐药性等优势,成为 KP 生物膜治疗的新方向。此类化合物主要通过调控生物膜相关基因表达、破坏细胞膜完整性、抑制 QS 系统等多种机制,发挥生物膜抑制与清除作用。

4.5.1 调控生物膜相关基因表达 天然有机化合物特异性下调 KP 生物膜基因的表达,抑制生物膜的形成与成熟。Maione 等^[34]报道,从精油中提取的月桂醇(MYR)可显著下调 KP 生物膜相关基因 mrkA、FKS1、ERG11 和 ALS5 的表达,抑制并破坏 KP 生物膜。此外,植物中的黄酮类化合物芦丁可下调 KP 生物膜相关基因 luxS(QS 系统基因)和 wabG(荚膜多糖合成基因)的表达,抑制 QS 系统活性与荚膜多糖合成,从而达到抑制生物膜形成的效果^[35]。Galdiero 等^[36]研究证实,十五烷酸(一种饱和长链脂肪酸)可通过下调 KP 中 luxS 和 mrkA 基因的表达,改变细胞膜流动性,减少 EPS 基质形成,同时调节 QS 系统活性,阻碍生物膜的形成与成熟。

4.5.2 破坏细胞膜完整性 天然有机化合物可直接作用于 KP 细胞膜,破坏其完整性与稳定性,导致细胞内物质泄漏,进而发挥抑菌与生物膜清除作用。Vishwakarma 等^[37]发现,类藻多糖(SP)作为绿藻莱茵衣藻(Cr-SP)中的活性成分,可特异性与 KP 细胞膜结合,改变细胞膜的生理结构与稳定性,同时降解 EPS 中的 e-DNA,破坏生物膜基质结构,最终导致 KP 细胞膜破裂。芍药苷作为一种中药活性成分,可通过改变 KP 细胞内 ATP 水平、pH 值及膜电位,导致细菌细胞内代谢紊乱,破坏细胞膜的完整性,抑制 KP 生物膜的形成与成熟^[38]。天然有机化合物作用机制较为复杂,多数研究仅明确了其最终的治疗效果,生物利用度不高,且易被体内酶类降解,难以维持有效的治疗浓度。

5 总结与展望

KP 生物膜的形成是其应对宿主免疫与抗菌药物压力、增强环境适应力进化出的生存策略,其形成过程受遗传因素与环境因素的协同调控。在调控机制

方面,多糖荚膜主导生物膜的黏附与结构稳定, QS 系统调控细菌群体行为与生物膜成熟,外排泵辅助细菌适应环境并增强耐药性,菌毛介导初始黏附,功能酶参与代谢调控,低浓度铁通过干扰能量代谢与物质合成抑制生物膜形成,但各调控因子间的交叉作用网络仍未完全解析。

在治疗策略方面,噬菌体、纳米粒子、抗菌肽、药物联合及天然有机化合物均展现出各自优势与局限:噬菌体特异性强、不良反应小,但广谱性不足;纳米粒子可增强药物渗透与稳定性,但存在毒性与靶向性难题;抗菌肽不易诱导耐药性,但稳定性差、生产成本低;药物联合可提升治疗效果,但易增加不良反应与耐药风险;天然有机化合物生物相容性好,但活性低、生物利用度差。目前,各类治疗策略仍以体外实验与小动物模型研究为主,临床转化面临诸多瓶颈。

结合当前研究现状与临床需求,未来 KP 生物膜领域研究应聚焦机制解析精准化、治疗策略优化、临床转化实用化。需突破的研究:分子层面调控机制研究,解析各调控因子交叉网络及环境与生物因子协同机制,挖掘新靶点,并结合 CRKP、HvKp 流行特征,针对性开发干预策略;优化现有治疗策略,通过基因工程改造噬菌体、表面修饰纳米粒子、化学修饰或载体负载抗菌肽、明确药物联合机制、优化天然有机化合物工艺,突破技术瓶颈;探索多策略联合创新路径,结合人工智能、生物信息学技术,快速筛选靶点与候选药物,缩短研发周期。

当前多重耐药 KP 感染日益流行, KP 生物膜相关感染治疗已成为临床抗感染领域的重大挑战。未来需通过多学科交叉合作,深化机制研究、优化治疗策略、推动临床转化,实现 KP 生物膜相关感染的精准、高效、安全治疗,为临床抗感染治疗提供新思路与新方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 李庆蓉:论文修改;郭天轶:文献检索,资料收集,论文撰写;马培都:提出论文方向,论文定稿。

参考文献

- [1] 李顺启. 某医院综合 ICU 肺炎克雷伯杆菌感染状况及其耐药性[J]. 河南医学研究, 2025, 34(8): 1446-1449.
- [2] Lee Y L, Ko W C, Hsueh P R. Geographic patterns of global isolates of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and the activity of ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam, and comparators against these isolates: results from the Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance (ATLAS) program, 2020[J]. Int J Antimicrob Agents, 2022, 60(5/6): 106679.
- [3] Ashwath P, Deekshit V K, Rohit A, et al. Biofilm forma-

tion and associated gene expression in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated from clinical specimens[J]. Curr Microbiol, 2022, 79(3): 73.

- [4] 钱贤哲, 张庶文, 李春辉, 等. 真菌感染/定植生物膜形成机制与防治措施研究新进展[J]. 中国感染控制杂志, 2025, 24(5): 705-711.
- [5] Guerra M E S, Destro G, Vieira B, et al. *Klebsiella pneumoniae* biofilms and their role in disease pathogenesis[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 877995.
- [6] Li L, Gao X, Li M, et al. Relationship between biofilm formation and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* and updates on antibiofilm therapeutic strategies[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2024, 14: 1324895.
- [7] Anis R H, Ahmed S M, Esmaeel N E. Virulence determinants associated with biofilm formation by *Klebsiella pneumoniae* causing hospital-acquired bloodstream infection[J]. Microbes Infect Dis, 2021, 2(2): 317-325.
- [8] Tang M, Zhao D, Zhang Y, et al. Impact of LuxS on virulence and pathogenicity in *Klebsiella pneumoniae* exhibiting varied mucoid phenotypes[J]. Infect Immun, 2024, 92(3): e0001224.
- [9] El-Borady O M, El-Demerdash A S, El Qiey A S, et al. In situ synthesis of anisotropic silver nanoparticles on 2D chitosan nanosheets: a polymer-metal nanocomposite with multi-targeted gene regulation efficacy against multidrug-resistant bacteria[J]. J Inorg Organomet Polym Mater, 2026, 36: 4606-4621.
- [10] Liu K, Tan S, Ye W, et al. Low-concentration iron promotes *Klebsiella pneumoniae* biofilm formation by suppressing succinic acid[J]. BMC Microbiol, 2022, 22(1): 95.
- [11] Uruén C, Chopo-Escuin G, Tommassen J, et al. Biofilms as promoters of bacterial antibiotic resistance and tolerance[J]. Antibiotics (Basel), 2020, 10(1): 3.
- [12] Melo López F N, Zermeno Cervantes L A, González Alonso M G, et al. Biochemical characterization of the staphylococcal endolysin MV-L with enhanced activity under optimized conditions and effective removal of MRSA from surfaces and biofilms[J]. Protein J, 2026, 45(2): 373-383.
- [13] Srinivasan R, Santhakumari S, Poonguzhali P, et al. Bacterial biofilm inhibition: a focused review on recent therapeutic strategies for combating the biofilm mediated infections[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 676458.
- [14] 申绯翡, 刘海强, 张卫凯, 等. 肺炎克雷伯菌耐药机制的研究进展[J]. 中国预防兽医学报, 2025, 47(10): 1106-1112.
- [15] Element S J, Moran R A, Beattie E, et al. Growth in a biofilm promotes conjugation of a bla_{NDM-1}-bearing plasmid between *Klebsiella pneumoniae* strains[J]. mSphere, 2023, 8(4): e0017023.
- [16] Tian F, Li J, Nazir A, et al. Bacteriophage: a promising alternative measure for bacterial biofilm control[J]. Infect

- Drug Resist, 2021, 14: 205-217.
- [17] 高光俊, 徐杰. 噬菌体在感染性疾病治疗中的研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2026, 51(1): 33-40.
- [18] Sun X, Pu B, Qin J, et al. Effect of a depolymerase encoded by Phage168 on a carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and its biofilm[J]. Pathogens, 2023, 12(12): 1396.
- [19] Rahimi S, Bakht M, Javadi A, et al. Characterization of novel bacteriophage PSKP16 and its therapeutic potential against β -lactamase and biofilm producer strain of K2-Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* pneumonia infection in mice model[J]. BMC Microbiol, 2023, 23(1): 233.
- [20] Li M, Li P, Chen L, et al. Identification of a phage-derived depolymerase specific for KL64 capsule of *Klebsiella pneumoniae* and its anti-biofilm effect[J]. Virus Genes, 2021, 57(5): 434-442.
- [21] Mulani M S, Kumkar S N, Pardesi K R. Characterization of novel *Klebsiella* phage PG14 and its antibiofilm efficacy[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(6): e0199422.
- [22] Sahli C, Moya S E, Lomas J S, et al. Recent advances in nanotechnology for eradicating bacterial biofilm[J]. Theranostics, 2022, 12(5): 2383-2405.
- [23] Wozeak D R, Pereira I L, Cardoso T L, et al. Biogenic silver nanoparticles: an antibacterial and antibiofilm approach to control carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. Curr Microbiol, 2026, 83(4): 232.
- [24] Piao Y Z, Qi Y, Hu X W, et al. GOx-encapsulated iron-phenolic networks power catalytic cascade to eradicate bacterial biofilms[J]. J Control Release, 2022, 352: 1-14.
- [25] Pourmehdiabadi A, Nobakht M S, Hajjam Balajorshari B, et al. Investigating the effects of zinc oxide and titanium dioxide nanoparticles on the formation of biofilm and persister cells in *Klebsiella pneumoniae*[J]. J Basic Microbiol, 2024, 64(5): e2300454.
- [26] Maleki A R, Tabatabaei R R, Aminian F, et al. Antibacterial and antibiofilm effects of green synthesized selenium nanoparticles on clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates[J]. J Basic Microbiol, 2023, 63(12): 1373-1382.
- [27] Ndezo Bisso B, Tokam Kuate C R, Boulens N, et al. Antibiofilm synergistic activity of streptomycin in combination with thymol-loaded poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticles against *Klebsiella pneumoniae* isolates[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 1936165.
- [28] Pontes J T C, Toledo Borges A B, Roque-Borda C A, et al. Antimicrobial peptides as an alternative for the eradication of bacterial biofilms of multi-drug resistant bacteria[J]. Pharmaceutics, 2022, 14(3): 642.
- [29] Fleeman R M, Davies B W. Polypyrrolone peptide aggregation with *Klebsiella pneumoniae* extracellular polysaccharides exposes biofilm associated bacteria[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(2): e0202721.
- [30] Kalia V C, Patel S K S, Lee J K. Bacterial biofilm inhibitors: an overview[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2023, 264: 115389.
- [31] She P, Liu Y, Xu L, et al. SPR741, double- or triple-combined with erythromycin and clarithromycin, combats drug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, its biofilms, and persister cells[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 858606.
- [32] Liu X, Wang J, Weng C X, et al. Low-frequency ultrasound enhances bactericidal activity of antimicrobial agents against *Klebsiella pneumoniae* biofilm[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 5916260.
- [33] Sharma A, Rishi P, Singh R. In vitro and in vivo evaluation of DNase I in reinstating antibiotic efficacy against *Klebsiella pneumoniae* biofilms[J]. Pathog Dis, 2023, 81: ftad001.
- [34] Maione A, la Pietra A, de Alteriis E, et al. Effect of myrtenol and its synergistic interactions with antimicrobial drugs in the inhibition of single and mixed biofilms of *Candida auris* and *Klebsiella pneumoniae*[J]. Microorganisms, 2022, 10(9): 1773.
- [35] Wang Z, Ding Z, Li Z, et al. Antioxidant and antibacterial study of 10 flavonoids revealed rutin as a potential antibiofilm agent in *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from hospitalized patients[J]. Microb Pathogen, 2021, 159: 105121.
- [36] Galdiero E, Ricciardelli A, D' Angelo C, et al. Pentadecanoic acid against *Candida albicans*-*Klebsiella pneumoniae* biofilm; towards the development of an anti-biofilm coating to prevent polymicrobial infections[J]. Res Microbiol, 2021, 172(7/8): 103880.
- [37] Vishwakarma J, Waghela B, Falcao B, et al. Algal polysaccharide's potential to combat respiratory infections caused by *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens* biofilms[J]. Appl Biochem Biotechnol, 2022, 194(2): 671-693.
- [38] 刘馨鸿, 郭超, 宋冰, 等. 芍药苷抗炎作用机制研究进展[J]. 实验动物科学, 2024, 41(2): 90-95.

(收稿日期: 2026-01-14 修回日期: 2026-07-22)

(编辑: 陈秋莲 熊欣然)