

• 慢病专题: 呼吸系统相关疾病 •

不同酶型耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的研究进展

罗小英, 彭丽[△]

(重庆医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科, 重庆 400042)

[摘要] 肺炎克雷伯菌是医院获得性感染最常见的致病菌之一。近年来, 由于抗菌药物的广泛使用, 耐药肺炎克雷伯菌的临床检出率呈现逐渐上升态势, 其中耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的流行尤其引人关注。其最主要的耐药机制为碳青霉烯酶的产生, 但不同碳青霉烯酶型别在分子流行病学特征及临床治疗策略方面存在明显差异。该文将系统综述各类耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的最新研究进展, 为临床防治提供参考和借鉴。

[关键词] 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌; 碳青霉烯酶; 治疗; 医院获得性感染; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2026.04.008

中图法分类号: R56

文章编号: 1009-5519(2026)04-0761-04

文献标识码: A

Research progress on different enzyme types of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*

LUO Xiaoying, PENG Li[△]

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China)

[Abstract] *Klebsiella pneumoniae* is one of the most common pathogens causing hospital-acquired infections. In recent years, due to the widespread use of antimicrobial agents, the clinical detection rate of drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* has been progressively increasing. Notably, the prevalence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* has drawn significant attention. The main mechanism of resistance is the production of carbapenemases. However, distinct carbapenemase types exhibit significant differences in molecular epidemiological characteristics and clinical treatment strategies. This article systematically reviewed the latest research progress on various carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains, providing insights and references for clinical prevention and management.

[Key words] Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*; Carbapenemases; Therapy; Hospital-acquired infection; Review

克雷伯菌属包括多种机会性致病菌种, 其中肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*)在临床上最常见。碳青霉烯类抗生素是治疗肺炎克雷伯菌和其他肠杆菌引起的严重感染的一线用药。然而, 由于抗生素的广泛使用, 全球范围内碳青霉烯类耐药菌株的类型和发生率在逐年增加^[1-2]。耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)的耐药机制主要为碳青霉烯酶的产生, 这些耐药基因通常位于质粒或转座子等可移动遗传元件, 可在不同菌株间快速传播^[3]; 由于耐药肺炎克雷伯菌的高传播性, 尤其是血流感染, 往往导致全身性炎症反应综合征、多器官功能障碍综合征, 致死率高, 文献报道在 40%~70%^[4]。本文将对 CRKP 的流行病学及临床诊治策略进行综述。

1 CRKP 的流行病学

据中国抗菌药物监测网(CHINET)统计, 肺炎克雷伯菌在我国临床分离菌中居第 2 位, 2023 年对美罗培南的耐药率已升至 26.0%^[5], 我国临床分离的耐碳

青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)中 90%为 CRKP。在全球范围内, 肺炎克雷伯菌感染患者中 CRKP 的发生率约为 28.69%, 希腊最高(70.61%), 其次是印度(67.62%)和中国台湾地区(67.54%), 死亡率估计在 37.2%~42.1%^[6]。

不同国家和地区流行的 CRKP 耐药类型差异较大, 美国主要以肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(KPC)为主; 而土耳其主要为苯唑西林酶-48(OXA-48), 该类型占 CRKP 血流分离株的 75%, 其中 16%的分离株同时携带新德里金属-β-内酰胺酶(NDM)^[7]; 沙特阿拉伯的 CRKP 中 70%~82%为 OXA-48, 7%~17%为 NDM^[8]。我国 CRKP 存在 KPC 型碳青霉烯酶明显优势流行, LI 等^[9]对 2009—2017 年全国 24 个省/市 70 家医院分离的 420 株 CRKP 分离株进行测序分析, 发现 KPC、NDM 的检出率分别为 89.29%、6.90%, 且 KPC 的流行传播与中国 CG258 克隆株密切相关。

[△] 通信作者, E-mail: pl1228@163.com。

引用格式: 罗小英, 彭丽. 不同酶型耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2026, 42(4): 761-764.

2 CRKP 的耐药机制

根据 CRKP 的耐药机制,CRKP 可分为两类:(1)产碳青霉烯酶的 CRKP(C-CRKP)。碳青霉烯酶是一种特殊的 β -内酰胺酶,能够水解碳青霉烯类抗生素,导致耐药。国内 CRKP 耐药机制主要为产 β -内酰胺酶,其中 KPC 酶占 70%^[10]。Ambler 分类法根据 β -内酰胺酶类型将产碳青霉烯酶的 β -内酰胺酶分为 A、B、C、D 4 类,其中 C 类 β -内酰胺酶并不特指碳青霉烯酶,而是包括其他类型的 β -内酰胺酶^[11],因此临床中 C 类通常不被特别提及。(2)非产碳青霉烯酶的 CRKP(NC-CRKP)。此类主要通过多种协同机制产生耐药性,包括外膜孔蛋白(如 ompK36)表达缺失,外排泵系统突变(cusF、A8C11_RS17640),非 ESBL 基因(bla SHV、bla OXA、bla TEM)、ESBL 基因(bla CTX-M)、AmpC β -内酰胺酶(bla DHA)基因的表达等^[12]。上述耐药机制通常协同作用,导致细菌对碳青霉烯类抗生素产生耐药表型,其中产酶型耐药在我国临床分离株中处于主导地位。

3 CRKP 的治疗现状与进展

3.1 A 类丝氨酸 β -内酰胺酶

A 类丝氨酸 β -内酰胺酶(以 KPC 型为主)属于丝氨酸酶,其活性中心含有特征性丝氨酸残基,对亚胺培南的水解活性明显强于美罗培南,并且能介导对青霉素类和碳青霉烯类抗生素的广泛耐药^[3]。产 KPC 菌株通常以血流感染为特征,致死率较高。这类感染首选药物包括美罗培南/伐硼巴坦(meropenem/vaborbactam, M/V)、头孢他啶/阿维巴坦(ceftazidime/avibactam, CAZ-AVI)或亚胺培南/西司他丁/瑞来巴坦等新型 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂。与传统的多黏菌素为基础的治疗方案相比,这些新型药物可改善临床疗效并降低药物毒性^[13]。值得注意的是,尽管 CAZ-AVI 是一种新药,但耐药性已呈上升趋势,且单药使用时更容易产生耐药性^[14]。其耐药机制主要为 KPC 变体的产生,含特定 KPC 突变体的菌株对 CAZ-AVI、头孢地尔、M/V 和亚胺培南-瑞来巴坦存在交叉耐药性。意大利一家医院回顾性分析了 362 名产 KPC 的肺炎克雷伯菌血流感染患者数据,其中 38 例(10.5%)对 CAZ-AVI 耐药,30 d 全因死亡率为 16.2%^[15]。估计临床暴露于 CAZ-AVI 和 M/V 后出现耐药的比例分别约为 20% 和 3%^[13],因此,美国感染病学会建议既往曾感染过 CRE 的患者如果出现类似脓毒症的症状,需要重复对新型 β -内酰胺类药物进行抗生素敏感性测试。有研究显示,氨曲南(aztreonam, ATM)联合 M/V 对 CAZ-AVI 耐药的肺炎克雷伯菌感染仍有效^[16]。

因此,A 类 CRKP 首选新型 β -内酰胺酶抑制剂。在经济不发达、新型药物不可及的地区仍采用传统的多黏菌素或替加环素方案进行治疗。

3.2 B 类金属- β -内酰胺酶(MBLs)

MBLs 包括 NDM、亚胺培南金属- β -内酰胺酶(IMP)、维罗纳整合

子编码的金属- β -内酰胺酶(VIM)。其中最常见的是 NDM 型。MBLs 是一类活性位点含有金属离子的 β -内酰胺酶,活性依赖 Mg^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 等金属元素,能够灭活青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类抗生素,但对 ATM 水解活性弱,可被乙二胺四乙酸或巯基类化合物所抑制。此类 CRKP 可分解除 ATM 外的所有 β -内酰胺酶类抗生素及其联用的抗生素^[17]。因此,CAZ-AVI 联用 ATM 可增强活性,同时 CAZ-AVI 也可保护 ATM 免受超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的攻击。欧洲临床微生物学和感染性疾病学会和美国感染病学会指南建议,使用 CAZ-AVI 联合 ATM 作为产 NDM 型金属酶 CRE 的首选治疗方案^[13,18]。意大利一项研究比较了 CAZ-AVI + ATM 与黏菌素、磷霉素、替加环素与氨基糖苷类、美罗培南、哌拉西林/他唑巴坦、庆大霉素等联合治疗 NDM/VIM 血流感染的临床疗效,结果显示,CAZ-AVI + ATM 方案组的 30 d 死亡率为 19.2%,其他抗生素联合治疗组为 44%,黏菌素组高达 59.3%^[19],波兰的一项研究也证实了这个结论^[17]。

此外,新药头孢地尔和 ATM-阿维巴坦等为 NDM 产酶菌感染提供了新选择,这需要临床医生、药学、微生物学等专业人员协同根据药敏结果和患者具体情况制定个体化治疗方案。

3.3 D 类丝氨酸 β -内酰胺酶

D 类丝氨酸 β -内酰胺酶以 OXA 酶为代表,包括 OXA-48、OXA-23、OXA-51 等亚型,这类酶对苯唑西林水解活性强,临床常用的酶抑制剂对此类酶没有很好的抑制作用^[11]。土耳其多中心研究显示,CAZ-AVI 单药治疗是 OXA-48 流行地区 CRKP 血流感染的重要选择,死亡率约为 33%,而使用黏菌素治疗的死亡率为 50%^[20]。而意大利的一项研究却显示单独使用 CAZ-AVI 治疗与接受联合方案治疗的死亡率没有显著差异^[21]。基于现有证据,国外指南推荐 CAZ-AVI 作为治疗 CRKP 重症感染的一线选择,头孢地尔作为备选方案,只有当 CAZ-AVI 不可获得时,才可考虑使用基于黏菌素或替加环素的方案来治疗严重的 CRKP 感染。对于产 OXA-48、NDM 的 CRKP,应避免使用美罗培南单一疗法或含美罗培南的联合疗法^[22]。OXA-48 与 ESBLs 密切相关。我国 2018—2021 年抗菌药物监测显示,携带 OXA-48 耐药基因的 1 946 株临床分离株中,88.3% 产生 ESBLs^[23]。OXA-48 可被阿维巴坦抑制,但不会被传统 β -内酰胺酶抑制剂和其他非 β -内酰胺类抑制剂抑制。头孢他啶不会被 OXA-48 明显水解,但当 ESBLs 存在时可能失活。美罗培南/法硼巴坦和亚胺培南-西司他丁-瑞来巴坦对产 OXA-48 的 CRE 活性有限,甚至无活性^[18,24]。2024 年国内报道了 1 例感染产 ESBL 和 OXA-48 的肺炎克雷伯菌病例,采用 CAZ-AVI、ATM 和磷霉素的联合治疗方案成功救治^[25],研究者认为该病例中的肺炎克雷伯菌

株药敏试验结果显示对 ATM 耐药,但阿维巴坦可作为 β -内酰胺酶抑制剂保护 ATM 免受各种 β -内酰胺酶的水解。

3.4 不同酶型共存耐药 近年报道显示,多种碳青霉烯酶共表达的 CRKP 菌株日益增多。西班牙分析了 57 例双碳青霉烯酶的 CRKP 菌株,发现 B+D 类占 61.4%、A+B 类占 24.5%、A+D 类占 10.5%和 B+B 类占 3.5%。其中 OXA-48、VIM、KPC、NDM、IMP 的占比分别为 71.9%、57.9%、33.3%、28.1%、7.0%^[26]。沙特阿拉伯的学者提出,针对耐 CZA-ATM 的 NDM 和 OXA-48 共表达的 CRKP 感染,可采用 CZA-ATM 联合替加环素的方案^[8]。不同酶型共同耐药菌的出现给临床治疗 CRKP 加大了难度,应进行多次药敏试验,以期找到最合理的抗生素治疗方案。

我国也已分离出同时携带 KPC-2 和 NDM 基因的高毒力 CRKP(CR-hvKP)临床菌株^[27]。PU 等^[28]发现国内 CR-hvKP 中 KPC 基因占 80.7%,NDM、OXA、IMP、VIM 基因的检出率分别为 2.5%、1.8%、0.1%、0.1.8%肺炎克雷伯菌分离株中检测到多个碳青霉烯类耐药基因,其机制主要为 CRKP 获得携带毒力编码基因的高毒力质粒,通过吸收含高毒力和碳青霉烯耐药基因的混合质粒从肺炎克雷伯菌发展为 CR-hvKP。这种多重耐药性表型和高毒力的超级细菌对公众健康和临床治疗都带来了极大的挑战。值得注意的是,有研究提示,使用替加环素治疗 CRKP 可能会促进 CR-hvKP 的广泛传播^[29]。国内一项研究发现,亚胺培南-瑞来巴坦和 ATM-阿维巴坦可能是治疗 CRKP 和 CR-hvKP 感染有希望的治疗药物^[30]。此外,CHEN 等^[31]发现维生素 C 可能是一种抗 CR-hvKP 的潜在抗菌剂,已在小鼠感染模型中验证了其杀菌作用,也有研究者发现硫康唑与葡萄糖/海藻糖联合在体外实验中表现出强大的抗 CRKP 活性^[32]。这些发现为多重耐药高毒力菌株的治疗提供了新的思路。

3.5 新药探索 目前临床针对 CRKP 的药物十分有限,一些新药还处于探索和临床试验阶段,如新型 β -内酰胺酶抑制剂(二氮杂双环辛烷类分子,如阿维巴坦、雷来巴坦;硼酸盐类分子,如伐博巴坦和莱达博巴坦),可抑制多种丝氨酸 β -内酰胺酶(包括 A、C、D 类),但对 MBLs 缺乏显著的抑制活性^[33]。已发现多种有效的 NDM-1 抑制剂,如卡托普利、硫醇化合物、曲霉胺 A、硼酸盐衍生物、磺胺、琥珀酸,以及一系列天然产物等^[34]。特别值得关注的是,新型硼酸盐抑制剂(坦尼博巴坦和泽鲁博巴坦)对 MBLs 具有显著且额外的抑制作用,目前正处于临床试验阶段^[33,35]。此外,天然产物如槲皮素、黄芩苷和异甘草苷等也被证实具有抑制 NDM-1 和 D 类碳青霉烯酶的潜力,这些发现为开发多重耐药 CRKP 的新型治疗方案提供了

重要线索^[36]。

4 小结与展望

当前指南推荐采用替加环素或多黏菌素为基础的联合用药方案来治疗 CRKP,然而临床数据显示该方案的死亡率仍维持在较高水平。一些新型药物如头孢他啶-阿维巴坦、头孢地尔、美罗培南-伐硼巴坦和亚胺培南-瑞来巴坦等药物为 CRKP 的治疗提供了新的选择。但是随着这些药物使用的普及,CRKP 对这些新药的耐药性也会不断上升。并且不同耐药机制或产碳青霉烯酶类型的 CRKP 对不同抗生素的敏感性存在显著差异,临床需要根据 CRKP 的不同产酶类型采取个体化治疗。新型抗菌药物的研发进程往往滞后于菌株耐药性的演化速度,全社会需通过多重策略防治 CRKP:加强抗生素合理使用监管,规范临床用药;建立完善的耐药监测网络,实时追踪 CRKP 的分子流行病学特征;深入研究不同耐药型 CRKP 的临床特性,为精准化治疗提供理论依据。只有通过多管齐下的综合防控策略,才能有效提升治疗成功率,降低耐药菌株对公共卫生体系造成的负担,最终实现抗菌药物可持续使用的长远目标。

参考文献

- [1] TESFA T, MITIKU H, EDAAE M, et al. Prevalence and incidence of carbapenem-resistant *K. pneumoniae* colonization: systematic review and meta-analysis[J]. Syst Rev, 2022, 11(1): 240.
- [2] LI Y, XIE C H, ZHANG Z J, et al. Molecular epidemiology and antimicrobial resistance profiles of *Klebsiella pneumoniae* isolates from hospitalized patients in different regions of China [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2024, 14: 1380678.
- [3] GNIEWOSZ M, ANDRZEJCZAK-GRZADKO S. Charakterystyka lekoopornosci bakterii ze szczególnym uwzględnieniem opornosci typu KPC [J]. Postepy Biochem, 2024, 70(3): 315-324.
- [4] BESHAI D, DESTA A F, WOLDEMICHAEL G B, et al. High burden of ESBL and carbapenemase-producing gram-negative bacteria in bloodstream infection patients at a tertiary care hospital in Addis Ababa, Ethiopia [J]. PLoS One, 2023, 18(6): e0287453.
- [5] HU F P, PAN Y Q, LI H, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* capsular types, antibiotic resistance and virulence factors in China: a longitudinal, multi-centre study [J]. Nat Microbiol, 2024, 9(3): 814-829.
- [6] LIN X C, LI C L, ZHANG S Y, et al. The global and regional prevalence of hospital-acquired carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a systematic review and meta-analysis [J]. Open Forum Infect Dis, 2024, 11(2): ofad649.
- [7] ISLER B, ÖZER B, ÇINAR G, et al. Characteristics and outcomes of carbapenemase harbouring carbapenem-resistant

- Klebsiella* spp. bloodstream infections; a multicentre prospective cohort study in an OXA-48 endemic setting[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2022, 41(5):841-847.
- [8] ALMANGOUR T A, ALDAJANI G A, ALHIJJI A, et al. Treatment of a challenging NDM and OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* causing skin and soft tissue infection and exhibiting resistance to the combination of ceftazidime-avibactam and aztreonam; a case report[J]. IDCases, 2024, 37:e02020.
- [9] LI C D, JIANG X Y, YANG T T, et al. Genomic epidemiology of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in China [J]. Genomics Proteomics Bioinformatics, 2022, 20(6):1154-1167.
- [10] GUO Y Y, WANG J, YAO L K, et al. Ceftazidime-avibactam resistance in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* accompanied hypermucoviscosity acquisition[J]. BMC Microbiol, 2024, 24(1):439.
- [11] KARAMPATAKIS T, TSENGOULI K, BEHZADI P. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: virulence factors, molecular epidemiology and latest updates in treatment options[J]. Antibiotics-Basel, 2023, 12(2):234.
- [12] LEE Y Q, SRI LA SRI PONNAMPALAVANAR S, WONG J H, et al. Investigation on the mechanisms of Carbapenem resistance among the non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2024, 14:1464816.
- [13] TAMMA P D, AITKEN S L, BONOMO R A, et al. Infectious diseases society of America 2022 guidance on the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant enterobacterales (CRE), and pseudomonas aeruginosa with difficult-to-treat resistance (DTR-P. aeruginosa) [J]. Clin Infect Dis, 2022, 75(2):187-212.
- [14] ACKLEY R, ROSHDY D, MEREDITH J, et al. Meropenem-vaborbactam versus ceftazidime-avibactam for treatment of carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 64(5):e02313-e02319.
- [15] BOATTINI M, BIANCO G, BASTOS P, et al. Prevalence and mortality of ceftazidime/avibactam-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections (2018—2022) [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2024, 43(1):155-166.
- [16] BELATI A, BAVARO D F, DIELLA L, et al. Meropenem/vaborbactam plus aztreonam as a possible treatment strategy for bloodstream infections caused by ceftazidime/avibactam-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a retrospective case series and literature review[J]. Antibiotics-Basel, 2022, 11(3):373.
- [17] GUZEK A, RYBICKI Z, TOMASZEWSKI D, et al. Outcomes of 23 patients diagnosed with new Delhi metallo-beta-lactamase (NDM)-producing *Klebsiella pneumoniae* infection treated with ceftazidime/avibactam and aztreonam at a single center in Poland [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2024, 43(8):1579-1587.
- [18] PAUL M, CARRARA E, RETAMAR P, et al. European society of clinical microbiology and infectious diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine) [J]. Clin Microbiol Infect, 2022, 28(4):521-547.
- [19] FALCONE M, DAIKOS G L, TISEO G, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by metallo- β -lactamase-producing enterobacterales [J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(11):1871-1878.
- [20] MERT A, DERIN O, AKALIN H, et al. Multicenter evaluation of ceftazidime-avibactam use in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in OXA-48 endemic regions [J]. Sci Rep, 2024, 14(1):26337.
- [21] TUMBARELLO M, RAFFAELLI F, GIANNELLA M, et al. Ceftazidime-avibactam use for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* infections: a retrospective observational multicenter study [J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(9):1664-1676.
- [22] ISLER B, ASLAN A T, AKOVA M, et al. Treatment strategies for OXA-48-like and NDM producing *Klebsiella pneumoniae* infections [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2022, 20(11):1389-1400.
- [23] LEE Y L, WANG W Y, KO W C, et al. Global epidemiology and antimicrobial resistance of enterobacterales harbouring genes encoding OXA-48-like carbapenemases; insights from the results of the antimicrobial testing leadership and surveillance (Atlas) programme 2018—2021 [J]. J Antimicrob Chemother, 2024, 79(7):1581-1589.
- [24] BONNIN R A, BERNABEU S, EMERAUD C, et al. Susceptibility of OXA-48-producing enterobacterales to imipenem/relebactam, meropenem/vaborbactam and ceftazidime/avibactam [J]. Int J Antimicrob Agents, 2022, 60(4):106660.
- [25] CHEN Y, FANG C, LUO J, et al. Combination therapy for OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in premature infant; a case report and literature review [J]. Infect Drug Resist, 2024, 17:1987-1997.
- [26] BLANCO-MARTÍN T, LÓPEZ-HERNÁNDEZ I, ARACIL B, et al. Assessment of the activity and mechanisms of resistance to cefiderocol and combinations of β -lactams and the novel β -lactamase inhibitors avibactam, taniborbactam, zidebactam, nacubactam, xeruborbactam, and ANT3310 in emerging double-carbapenemase-producing Enterobacterales [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2024, 68(11):e0092424.
- [27] ZHOU Y, WU X C, WU C Y, et al. Emergence of KPC-2 and NDM-5-coproducing hypervirulent carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with high-risk sequence types ST11 and ST15 [J]. mSphere, 2024, 9(1):e0061223.

参考文献

- [1] LI C, QIN T, LIU Y, et al. Microglia-derived exosomal microRNA-151-3p enhances functional healing after spinal cord injury by attenuating neuronal apoptosis via regulating the p53/p21/CDK1 signaling pathway[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 783017.
- [2] HAO D, DU J, YAN L, et al. Trends of epidemiological characteristics of traumatic spinal cord injury in China, 2009—2018[J]. Eur Spine J, 2021, 30(10): 3115-3127.
- [3] AHUJA C S, WILSON J R, NORI S, et al. Traumatic spinal cord injury[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17018.
- [4] 宋颖军, 李旭, 刘小舟, 等. 补阳还五汤通过调控 PI3K/Akt, JAK2/STAT3 信号促进 BMSC 趋化迁移对外伤性脊髓损伤大鼠神经元活性及认知功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(17): 4206-4213.
- [5] DE ALMEIDA F M, MARQUES S A, DOS SANTOS A C R, et al. Molecular approaches for spinal cord injury treatment[J]. Neural Regen Res, 2023, 18(1): 23-30.
- [6] 马彦博, 周邦瑜, 李杰, 等. 美洲大蠊研粉对脊髓损伤大鼠氧化应激的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2025, 35(1): 19-22.
- [7] 李杰, 周邦瑜, 马彦博, 等. 基于 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路探讨美洲大蠊虫粉对脊髓损伤大鼠的保护作用[J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(1): 58-64.
- [8] GONG Y, LUO S, FAN P, et al. Growth hormone activates PI3K/Akt signaling and inhibits ROS accumulation and apoptosis in granulosa cells of patients with polycystic ovary syndrome [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2020, 18(1): 121.
- [9] ZHU P, ZHAO M Y, LI X H, et al. Effect of low temperatures on BAX and BCL2 proteins in rats with spinal cord ischemia reperfusion injury[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(3): 10490-10499.
- [10] ZHAO R, WU X, BI X Y, et al. Baicalin attenuates blood-spinal cord barrier disruption and apoptosis through PI3K/Akt signaling pathway after spinal cord injury[J]. Neural Regen Res, 2022, 17(5): 1080-1087.
- [11] HE X, LI Y, DENG B, et al. The PI3K/AKT signalling pathway in inflammation, cell death and glial scar formation after traumatic spinal cord injury: mechanisms and therapeutic opportunities[J]. Cell proliferation, 2022, 55(9): e13275.
- [12] LIN S S, LIU C X, WANG X L, et al. Intervention mechanisms of Xinmailong injection, a *Periplaneta americana* extract, on cardiovascular disease: a systematic review of basic researches [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019: 8512405.
- [13] 杨丽, 朱建华. 美洲大蠊提取物对海马神经元细胞 HT22 凋亡的影响[J]. 大理大学学报, 2021, 6(4): 23-26.
- [14] 周永芳, 管堂飞, 肖培云, 等. 美洲大蠊提取物对 H₂O₂ 诱导的 PC12 细胞氧化损伤的保护作用[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(3): 300-308.
- [15] CHEN G, LI J, WANG Z, et al. Ezetimibe protects against spinal cord injury by regulating autophagy and apoptosis through inactivation of PI3K/AKT/mTOR signaling[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(6): 2685-2694.
- [16] LIAO Q, MING J H, HU G L, et al. MiR-34a inhibits spinal cord injury and blocks spinal cord neuron apoptosis by activating phatidylinositol 3-kinase(PI3K)/AKT pathway through targeting CD47 [J]. Curr Neurovasc Res, 2019, 16(4): 373-381.
- (收稿日期: 2025-06-29 修回日期: 2025-11-25)
- (上接第 764 页)
- [28] PU D N, ZHAO J K, CHANG K, et al. “Superbugs” with hypervirulence and carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae*: the rise of such emerging nosocomial pathogens in China[J]. Sci Bull(Beijing), 2023, 68(21): 2658-2670.
- [29] XIE M M, YE L W, CHEN K C, et al. Clinical use of tigecycline may contribute to the widespread dissemination of carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strains[J]. Emerg Microbes Infect, 2024, 13(1): 2306957.
- [30] LI D, YU H, HUANG X, et al. In vitro activity of ceftazidime-avibactam, imipenem-relebactam, aztreonam-avibactam, and comparators toward carbapenem-resistant and hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* isolates[J]. Microbiol Spectr, 2023, 11(6): e02806-e02823.
- [31] CHEN X, DONG N, CHEN K C, et al. Bactericidal, anti-biofilm, and anti-virulence activity of vitamin C against carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* [J]. iScience, 2022, 25(3): 103894.
- [32] XIE M M, CHEN K C, HENG H, et al. Antimicrobial effect of sulconazole in combination with glucose/trehalose against carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* persists[J]. Microbiol Res, 2025, 292: 128006.
- [33] LE TERRIER C, FREIRE S, VIGUIER C, et al. Relative inhibitory activities of the broad-spectrum β -lactamase inhibitor xeruborbactam in comparison with taniborbactam against metallo- β -lactamases produced in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2024, 68(6): e0157023.
- [34] WANG T, XU K J, ZHAO L Y, et al. Recent research and development of NDM-1 inhibitors [J]. Eur J Med Chem, 2021, 223: 113667.
- [35] KANG S J, KIM D H, LEE B J. Metallo- β -lactamase inhibitors: a continuing challenge for combating antibiotic resistance[J]. Biophys Chem, 2024, 309: 107228.
- [36] ZHANG Y J, CHEN C, CHENG B, et al. Discovery of quercetin and its analogs as potent OXA-48 beta-lactamase inhibitors[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 926104.
- (收稿日期: 2025-07-31 修回日期: 2025-12-28)