

## 肺炎克雷伯菌肺炎与干扰素信号通路关系研究进展

白若靖 郭军

**【摘要】**肺炎克雷伯菌(Kp)是一种常见的医院内及社区获得性感染的革兰阴性杆菌。考虑到Kp的耐药性和高毒力,研究其与干扰素(IFN)信号通路的相互作用对于理解其致病机制及开发新的治疗策略至关重要。本文探讨Kp肺炎与IFN信号通路间的复杂关系。IFN信号通路是固有免疫的核心部分,通过激活多种防御基因对抗病原体。Kp对IFN信号通路的激活增强了宿主免疫细胞,如自然杀伤(NK)细胞和巨噬细胞的抗菌功能。本文还揭示了IFN信号通路与炎症信号通路及自噬通路的协同作用,这对于理解Kp如何调节宿主免疫反应以逃避免疫系统的追踪具有重要意义。本文还分析了IFN信号通路在Kp肺炎治疗中的潜在应用。未来需进一步探索其疗效优化方法并降低不良反应,以应对这一日益严重的公共卫生问题。

**【关键词】**肺炎克雷伯菌肺炎;干扰素;信号通路;固有免疫

**Progress on relationship between *Klebsiella pneumoniae* pneumonia and interferon signaling pathway**  
Bai Ruojing, Guo Jun. Department of Geriatric Medicine, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China  
Corresponding author: Guo Jun, Email: junguo\_med@tsinghua.edu.cn

**【Abstract】** *Klebsiella pneumoniae* (Kp) is a common Gram-negative bacterium that causes hospital-acquired and community-acquired infections. Considering the resistance and virulence of Kp, studying its interaction with the interferon signaling pathway is crucial for understanding its pathogenesis and developing new therapeutic strategies. This review discusses the complex relationship between Kp pneumonia and the interferon signaling pathway, which is a core part of the innate immunity that activates various defense genes against pathogens. The activation of the interferon signaling pathway by Kp enhances the antibacterial functions of host immune cells, such as natural killer (NK) cells and macrophages. This review also reveals the synergistic effects of the interferon signaling pathway with the inflammatory and autophagy pathways, which are important for understanding how Kp modulates host immune responses to evade immune surveillance. Finally, this review analyzes the potential applications of the interferon signaling pathway in the treatment of Kp pneumonia. Future research needs to further explore the optimization methods of its therapeutic effects and reduce its side effects, and to cope with this increasingly serious public health issue.

**【Key words】** *Klebsiella pneumoniae* pneumonia; Interferon; Signaling pathway; Innate immunity

肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, Kp)是一种常见的院内和社区获得性感染的革兰阴性杆菌<sup>[1]</sup>,隶属肠杆菌科,克雷伯菌属。Kp作为一种机会性致病菌,是导致住院患者或免疫功能低下患者罹患肺炎<sup>[2]</sup>、肝脓肿<sup>[3]</sup>、尿路感染<sup>[4]</sup>以及胆道感染<sup>[5]</sup>等严重感染综合征的主要原因之一。其中Kp肺炎患者预后较差,即使采用最佳治疗策略,其病死率仍为30%~50%<sup>[6-7]</sup>。近年来,碳青霉烯类耐药菌株的出现和高毒力Kp(hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*,

hvKp)菌株在亚洲地区的流行导致更为严重的感染和并发症,尤其是在已经罹患基础疾病人群中<sup>[8]</sup>。这进一步增加了Kp感染者的死亡风险,使Kp感染的管理与防控面临着更大的挑战。

固有免疫系统,即先天性免疫系统,构成了人体抵抗病原体侵袭的第一道防线,主要由皮肤和黏膜等组成的物理屏障和一系列天然存在的免疫细胞组成<sup>[9]</sup>。在这个系统中,干扰素(interferon, IFN)是重要的基石,作为细胞因子蛋白,其具备广泛的生物学防御功能,包括抵抗病毒、控制细胞增殖和抗肿瘤活性<sup>[10]</sup>。IFN的产生和其下游信号通路,如IFN信号通路和炎症信号通路[例如核转录因子- $\kappa$ B(nuclear transcription factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号通路]均受到严格调控。这些通路在宿主防御病原体过程中起着至关重要的作用,不仅直接参与抵抗病原体感染,而且可激活适

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2024.02.002

基金项目:清华大学精准医学科研计划(No. QT201901);北京市卫生健康委员会高层次公共卫生技术人才建设项目培养计划(No. 学科带头人-02-06)

作者单位:102218 北京,清华大学临床医学院 清华大学附属北京清华长庚医院老年医学科

通信作者:郭军, Email: junguo\_med@tsinghua.edu.cn

应性免疫系统对感染部位的免疫应答<sup>[11]</sup>。尤其是IFN 信号通路的激活能显著提升多种防御基因的表达,此为先天性免疫系统中抵抗病原微生物感染的有效手段。

探讨Kp肺炎与IFN信号通路的关系成为近年来感染免疫学领域的研究热点之一。越来越多的证据表明, Kp与IFN信号通路存在着密切的相互作用,影响其致病机制和耐药机制。因此,探讨Kp肺炎与IFN信号通路的相互作用机制,对于揭示该类感染的发生、发展规律,以及对寻找新的诊断和治疗靶标具有重要意义。

### 一、IFN信号通路概述

目前已知人体产生的IFN共13种,根据结构和受体不同,可分为I、II型和III型3大类<sup>[12]</sup>。I型IFN以IFN- $\alpha$ 与IFN- $\beta$ 为主,此外还有IFN- $\epsilon$ 、IFN- $\kappa$ 和IFN- $\omega$ 1~3。I型IFN由固有免疫细胞(主要为巨噬细胞)分泌。II型IFN即IFN- $\gamma$ ,主要由活化后的T细胞和自然杀伤(nature killer, NK)细胞分泌产生;III型IFN包括IFN- $\lambda$ 1、IFN- $\lambda$ 2、IFN- $\lambda$ 3和IFN- $\lambda$ 4等,其已知的分布与功能均比较有限,其诱导过程和生物学功能与I型IFN相似。

IFN信号通路作为一种关键的生物学机制,负责调节细胞外多肽引发的生理和病理效应,这包括但不限于细胞的发育、增殖、代谢以及对感染、炎症和恶性肿瘤的反应<sup>[13]</sup>。这一通路涉及对特定的病原体特征识别和响应,即病原相关模式分子(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)。细胞通过表面或内部的模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)来识别这些分子,如环状GMP-AMP合酶(cyclicGMP-AMP synthase, cGAS)、视黄酸诱导基因I(Retinoic acid-inducible gene I, RIG-I)和抗黑色素瘤分化相关基因5(melanoma differentiation-associated gene 5, MDA5)等,这些受体专门识别不同种类病原体的核酸<sup>[14]</sup>。当这些受体与其特定的PAMPs结合时,可激活一系列适配蛋白,进而激活蛋白激酶如TANK结合激酶1(TANK-binding kinase 1, TBK1)。这些激酶进一步催化IFN调节因子(如IRF3或IRF7)的磷酸化,导致其构象发生变化,形成同源二聚体,并迁移到细胞核内,发挥转录因子的作用。这一过程促使负责调控I型IFN(如IFN- $\alpha$ 或IFN- $\beta$ )mRNA的转录被激活<sup>[15]</sup>。因此,IFN通路的激活和调控对于宿主抵御病原体侵袭至关重要,其不仅能直接介入病原体的识别和清除过程,亦能协调适应性免疫系统的应答。通过复杂的信号转导机制,从而发挥免疫调节和防御病原体的积极作用。如I型IFN可通过调节下游信号通路(包括JAK-STAT通路、TLRs通路、NF- $\kappa$ B通路、PI3K/AKT通路和MAPK通路)来促进或抑制炎症的关键调控作用<sup>[16]</sup>。

在IFN经典通路JAK-STAT信号通路中,I型和II型IFN通过与其相应的受体IFNAR1/2和IFNRI/IL10R2发生

作用,引发构象变化,进而激活与受体相关的Janus激酶(Janus kinase, JAK)。如TYK2与IFNAR1结合,而JAK1则与IFNAR2结合。这一过程促进了信号转导和转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT)的聚集和磷酸化<sup>[17]</sup>。磷酸化后的STAT蛋白发生二聚化并与IRF9结合,形成IFN刺激基因(interferon-stimulated gene, ISG)因子(interferon-stimulated gene factor, ISGF)3(ISGF3)复合物。该复合物进入细胞核后,作为转录因子调控ISG的表达<sup>[18]</sup>。上述机制将进一步促进抗病毒和其他免疫应答相关基因的表达<sup>[19]</sup>。某些病毒,如新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)和流感病毒,含有能够干扰I型IFN经典信号通路的结构性和非结构性病毒蛋白<sup>[20]</sup>。

除了经典通路JAK-STAT之外,IFN也需要其他信号元件和级联反应来实现IFN诱导的全部效应<sup>[19]</sup>。在抗感染的非经典通路中,未磷酸化的STAT也会形成特殊的复合物,该复合物同样可以诱导负责保护细胞免受病毒感染的ISG的表达<sup>[18]</sup>。同时,由Crk样蛋白(Crk like protein, CRKL)和磷酸化的STAT5形成的CrkL:pSTAT-5复合物也可以被转运至细胞核,通过IFN- $\gamma$ 活化位点(IFN gamma activated site, IFN GAS)反应元件调控基因转录<sup>[21]</sup>。

### 二、IFN信号通路在Kp肺炎中的作用

#### (一) IFN信号通路对病原体的清除作用

I型IFN信号通路的激活对于先天性免疫系统中抵御病原体感染至关重要,其中IFN- $\alpha$ 和IFN- $\beta$ ,是该通路中关键的免疫调节因子,其能够在病原体识别后被迅速产生并发挥作用。病原体的DNA、RNA和蛋白质可以通过模式识别受体如铈状受体(toll-like receptors, TLRs)和RIG-I样受体(retinoic acid-inducible gene i-like receptors, RLRs)被识别,进而触发一系列信号转导事件,激活特定的激酶(如TBK1和IKK $\epsilon$ ),这些激酶进一步激活转录因子IRF3和IRF7,促进IFN- $\alpha$ 和IFN- $\beta$ 的表达<sup>[22]</sup>。可见,产生的IFN- $\alpha$ 和IFN- $\beta$ 是宿主感染后免疫应答能力的重要体现<sup>[23]</sup>。I型IFN在宿主Kp感染的抗菌清除过程中起到了突出的作用。

Kp通过激活各种PRRs触发I型IFN的产生。I型IFN信号通路可以通过启动肺泡巨噬细胞(alveolar macrophages, AMs)与NK细胞之间的细菌生长控制相互作用,促进NK细胞分泌IFN- $\gamma$ ,进而激活巨噬细胞的抗菌能力,对感染Kp的肺部起到保护作用<sup>[24]</sup>。Kp诱导NK细胞产生IFN- $\gamma$ ,而IFN- $\gamma$ 反过来又促进巨噬细胞产生IL-12和加强细菌杀伤能力。在I型IFN不应答的宿主中,通过提供正常应答的NK细胞或给予外源性IFN- $\gamma$ 可以恢复Kp的清除。体内和体外证据表明,TLR4控制着宿主对Kp的防御<sup>[24]</sup>。据此推断,TLR4参与信号通路与Kp密切相关。

在除神经元以外的大多数细胞类型中,包括单核细胞

和巨噬细胞, SARM1表达水平较低<sup>[25-26]</sup>, 提示该基因表达受到严格控制。多项研究表明, Kp诱导的 I 型IFN产生和信号转导依赖于TLR4-TRIF-TRAM-IRF3信号通路<sup>[24]</sup>。Kp通过TLR4-TRAM-TRIF-IRF3-IFNAR1信号通路以依赖 I 型IFN的方式诱导SARM1的表达, 因此可将SARM1确定为ISG<sup>[27]</sup>。

## (二) IFN信号通路与其他通路的协同作用

IFN信号通路与机体中其他信号通路存在复杂的相互作用, 影响机体对细菌感染的应答。在Kp感染中, IFN信号通路与以下几个信号通路有着密切关联。

**炎症信号通路:** Kp通过某些方式干扰了NOD1依赖的炎症反应的激活, 从而绕过宿主的免疫防御机制。此外, Kp感染还影响了NF- $\kappa$ B信号转导通路, 这是一种关键的炎症信号通路。这些研究表明Kp能够通过影响不同的信号通路来限制宿主的防御反应。此外, Kp还被观察到与其他信号通路相互作用并进行调控, 例如其对表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 依赖的通路作用。通过目标定位这一通路, Kp能够影响炎症反应, 从而逃避宿主免疫系统。这种互动凸显了细菌逃避宿主防御的能力, 展示了感染与免疫响应背景下宿主-病原体互动的复杂性<sup>[28]</sup>。此项研究揭示了Kp肺炎与IFN信号通路及炎症信号通路之间复杂的相互作用; 理解这些相互作用对于制订新的治疗策略, 特别是针对多重耐药的Kp, 具有重要意义。

**自噬通路:** 自噬是指通过膜包裹细胞质的一部分以及细胞中需要降解的细胞器和蛋白质来形成自噬体。自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体, 降解其内容物, 实现细胞稳态和细胞器更新<sup>[29]</sup>。

刘会雪等<sup>[30]</sup>研究发现, 三七皂甙R1可激活JAK2-STAT3信号通路, 促进肺泡上皮细胞自噬, 抑制Kp诱导的肺泡上皮细胞炎症损伤和凋亡。这表明, IFN信号通路可能通过调节细胞自噬和炎症反应, 延缓Kp肺炎的进展。

## 三、IFN信号通路在Kp肺炎治疗中的应用前景

目前, Kp肺炎的治疗主要依赖于抗菌药物和支持性治疗, 但并不能完全消除感染或预防复发。这种情况下, 针对患者免疫系统而非病原体的治疗策略尤为重要<sup>[24]</sup>。IFN信号通路在Kp肺炎中具有重要的免疫调节作用, 一方面, IFN可直接或间接抑制Kp生长、侵袭和毒力产生; 另一方面, IFN可以通过激活其他免疫系统效应器 (如巨噬细胞、T细胞和NK细胞) 来增强机体对Kp的清除能力。因此, 调节IFN信号通路可成为有前景的Kp肺炎治疗策略。

AMs是肺部感染时 I 型IFN的主要来源<sup>[31-32]</sup>。这些细胞因子的表达水平上调被认为是治疗多重耐药Kp感染的有效策略。此外, IFN- I 信号通路的激活可显著促进Kp肺炎的根除<sup>[33]</sup>。

I 型IFN还能够调节黏膜相关不变T细胞 (mucosal-

associated invariant T cell, MAIT) 的活性。在Kp引起的细菌性肺炎模型中, I 型IFN主要通过独立于MR1分子的方式激活MAIT细胞, 进而诱导辅助T细胞1 (helper T cell 1, Th1) /细胞毒性转导程序, 并调节MAIT细胞在肺部的位置。这一过程对于保护小鼠免受Kp感染至关重要, 且这种保护依赖于MAIT细胞对 I 型IFN的直接应答<sup>[34]</sup>。

Ivin等<sup>[24]</sup>研究了 I 型IFN信号在控制肺部感染中的意义, 尤其是在NK细胞内的 I 型IFN信号转导中的作用。Kp感染诱导的 I 型IFN能够启动AMs和NK细胞间的相互作用, 通过使NK细胞产生IFN- $\gamma$ 来激活巨噬细胞的抗菌武器, 从而控制Kp生长。在 I 型IFN无应答宿主中, 通过提高 I 型IFN或III型IFN (如IFN- $\gamma$ ) 水平可能是治疗多重耐药Kp感染的有效策略。

然而, IFN信号通路应用于Kp肺炎的治疗策略目前仍面临着诸多挑战。如IFN可能会干扰正常的免疫功能, 导致不良反应。其次, 过量IFN可引起患者对自身组织或器官的损伤或过敏反应。此外, IFN信号通路的调控复杂, 可能会同时干扰机体内其他重要的生物进程, 造成负面影响。

## 四、结论

本文对研究IFN信号通路在Kp肺炎中作用的文献进行了回顾。感染发生后, IFN信号通路激活有助于增强NK细胞和巨噬细胞的功能, 促进对Kp的清除。此外, IFN信号通路还与其他信号通路如炎症信号通路和自噬通路存在协同作用。

IFN信号通路在Kp肺炎治疗中显示出一定的应用前景, 但仍需要更多研究以诠释其作用机制, 并探讨安全有效的治疗策略, 特别是针对多重耐药的Kp。未来研究应致力于优化IFN疗效, 同时降低其潜在在不良反应, 以更好地应对这一日益严峻的公共卫生问题。

## 参 考 文 献

- [1] Paczosa MK, Meccas J. *Klebsiella pneumoniae*: going on the offense with a strong defense[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2016, 80(3):629-661.
- [2] 杭文璐, 杜永亮, 李占结, 等. 免疫功能缺陷患者碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌院内感染一例[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2022, 16(3):205-209.
- [3] Li S, Yu S, Peng M, et al. Clinical features and development of Sepsis in *Klebsiella pneumoniae* infected liver abscess patients: a retrospective analysis of 135 cases[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1):597.
- [4] Shields RK, Zhou Y, Kanakamedala H, et al. Burden of illness in US hospitals due to carbapenem-resistant Gram-negative urinary tract infections in patients with or without bacteraemia[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1):572.
- [5] Wu X, Shi Q, Shen S, et al. Clinical and bacterial characteristics of *Klebsiella pneumoniae* affecting 30-day mortality in patients with bloodstream infection[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11:688989.
- [6] Luan Y, Sun Y, Duan S, et al. Pathogenic bacterial profile and drug resistance analysis of community-acquired pneumonia in older outpatients with fever[J]. J Int Med Res, 2018, 46(11):4596-4604.
- [7] Venkataraman R, Divatia JV, Ramakrishnan N, et al. Multicenter observational study to evaluate epidemiology and resistance patterns

- of common intensive care unit-infections[J]. Indian J Crit Care Med,2018,22(1):20-26.
- [8] Zhu J, Wang T, Chen L, et al. Virulence factors in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. Front Microbiol,2021,12:642484.
- [9] Coates M, Blanchard S, MacLeod AS. Innate antimicrobial immunity in the skin: a protective barrier against bacteria, viruses, and *fungi*[J]. PLoS Pathog,2018,14(12):e1007353.
- [10] Borden EC, Sen GC, Uze G, et al. Interferons at age 50: past, current and future impact on biomedicine[J]. Nat Rev Drug Discov,2007,6(12):975-990.
- [11] Liu T, Zhang L, Joo D, et al. NF- $\kappa$ B signaling in inflammation[J]. Sig Transduct Target Ther,2017,2(1):17023.
- [12] McNab F, Mayer-Barber K, Sher A, et al. Type I interferons in infectious disease[J]. Nat Rev Immunol,2015,15(2):87-103.
- [13] Philips RL, Wang Y, Cheon H, et al. The JAK-STAT pathway at 30: much learned, much more to do[J]. Cell,2022,185(21):3857-3876.
- [14] Tam JCH, Jacques DA. Intracellular immunity: finding the enemy within--how cells recognize and respond to intracellular pathogens[J]. J Leukoc Biol,2014,96(2):233-244.
- [15] Ablasser A, Hur S. Regulation of cGAS- and RLR-mediated immunity to nucleic acids[J]. Nat Immunol,2020,21(1):17-29.
- [16] Ji L, Li T, Chen H, et al. The crucial regulatory role of type I interferon in inflammatory diseases[J]. Nat Rev Immunol,2023,13(1):230.
- [17] Shemesh M, Lochte S, Pichler J, et al. IFNAR1 and IFNAR2 play distinct roles in initiating type I interferon-induced JAK-STAT signaling and activating STATs[J]. Sci Signal,2021,14(710):eabe4627.
- [18] Stanifer ML, Pervolaraki K, Boulant S. Differential regulation of type I and type III interferon signaling[J]. Int J Mol Sci,2019,20(6):E1445.
- [19] Plataniotis LC. Mechanisms of type- I - and type- II -interferon-mediated signalling[J]. Nat Rev Immunol,2005,5(5):375-386.
- [20] Yang E, Li MMH. All about the RNA: interferon-stimulated genes that interfere with viral RNA processes[J]. Front Immunol, 2020,11:605024.
- [21] Mazewski C, Perez RE, Fish EN, et al. Type I interferon (IFN)-regulated activation of canonical and non-canonical signaling pathways[J]. Front Immunol,2020,11:606456.
- [22] Bourdon M, Manet C, Montagutelli X. Host genetic susceptibility to viral infections: the role of type I interferon induction[J]. Genes Immun,2020,21(6):365-379.
- [23] Zeng C, Waheed AA, Li T, et al. SERINC proteins potentiate antiviral type I IFN production and proinflammatory signaling pathways[J]. Sci Signal,2021,14(700):eabc7611.
- [24] Ivin M, Dumigan A, de Vasconcelos FN, et al. Natural killer cell-intrinsic type I IFN signaling controls *Klebsiella pneumoniae* growth during lung infection[J]. PLoS Pathog,2017,13(11):e1006696.
- [25] Doran CG, Sugisawa R, Carty M, et al. CRISPR/Cas9-mediated SARM1 knockout and epitope-tagged mice reveal that SARM1 does not regulate nuclear transcription, but is expressed in macrophages[J]. J Biol Chem,2021,297(6):101417.
- [26] Uhlen M, Oksvold P, Fagerberg L, et al. Towards a knowledge-based Human Protein Atlas[J]. Nat Biotechnol,2010,28(12):1248- 1250.
- [27] Feriotti C, Sá-Pessoa J, Calderón-González R, et al. *Klebsiella pneumoniae* hijacks the Toll-IL-1R protein SARM1 in a type I IFN-dependent manner to antagonize host immunity[J]. Cell Rep,2022,40(6):111167.
- [28] Frank CG, Reguerio V, Rother M, et al. *Klebsiella pneumoniae* targets an EGF receptor-dependent pathway to subvert inflammation[J]. Cell Microbiol,2013,15(7):1212-1233.
- [29] Cao W, Li J, Yang K, et al. An overview of autophagy: mechanism, regulation and research progress[J]. Bull Cancer,2021,108(3):304-322.
- [30] 刘会雪, 张佩佩, 安江科. 三七皂甙R1调节蛋白酪氨酸激酶2/信号转导与转录激活因子3信号通路对肺炎克雷伯菌感染的肺泡上皮细胞损伤的影响[J]. 中国热带医学,2023,23(7):754-760.
- [31] Yanai H, Taniguchi T. Fine-tuning type I IFN signaling: a new chapter in the IFN saga[J]. Cell Res,2017,27(12):1407-1408.
- [32] Divangahi M, King IL, Pernet E. Alveolar macrophages and type I IFN in airway homeostasis and immunity[J]. Trends Immunol,2015,36(5):307-314.
- [33] Trevejo-Núñez G, Lin B, Fan L, et al. Regnase-1 deficiency restrains *Klebsiella pneumoniae* infection by regulation of a type I interferon response[J]. mBio,2021,13(1):e0379221.
- [34] López-Rodríguez JC, Hancock SJ, Li K, et al. Type I interferons drive MAIT cell functions against bacterial pneumonia[J]. J Exp Med,2023,220(10):e20230037.

(收稿日期: 2023-10-11)

(本文编辑: 孙荣华)

白若靖, 郭军. 肺炎克雷伯菌肺炎与干扰素信号通路关系研究进展 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2024,18(2):71-74.