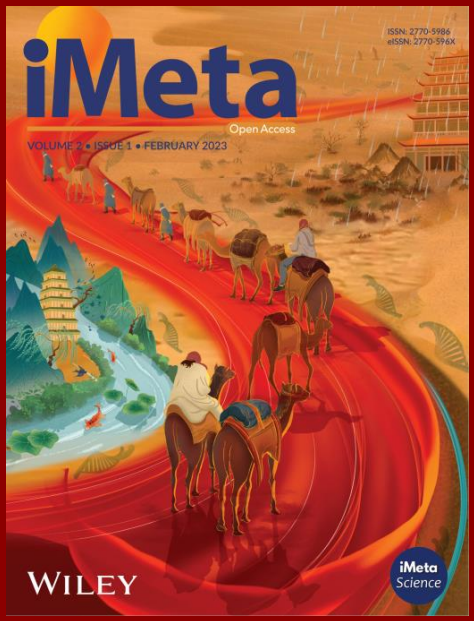
不同类型的肠道菌群失调影响高毒力肺炎克雷伯菌的进化命运

林芳慧[1#]，郑嘉玲[2#]，詹国祥[1#]，杨靖暐[1]，陈汉荣[3]，陈春杰[3]，陈亚华[1]，王青青[2]，Niranjan Nagarajan[3]，颜殷训[1*]

[1]新加坡国立大学杨潞龄医学院传染病转化研究计划及生物化学系

[2]浙江大学医学院免疫学研究所、良渚实验室

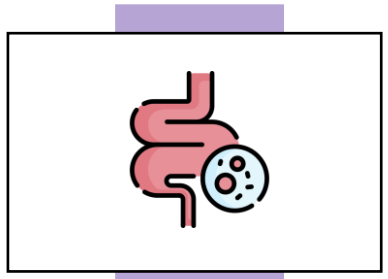
[3]新加坡科技研究局基因组研究院



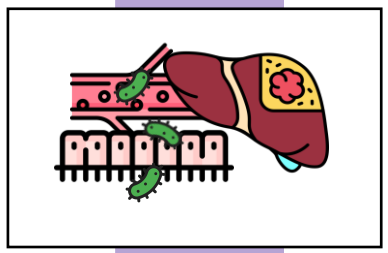
Carey Lim, Jialing Zheng, Guoxiang Cheam, Melvin Yong, Hanrong Chen, Andrew Ting, Yahua Chen, et al. 2026. Different gut microbiome dysbioses impact the evolutionary fate of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. ***iMeta*** 5: e70175. https://doi.org/10.1002/imt2.70175

简介 – 高毒力肺炎克雷伯菌

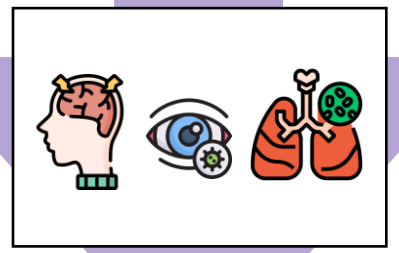
高毒力 *Kp*



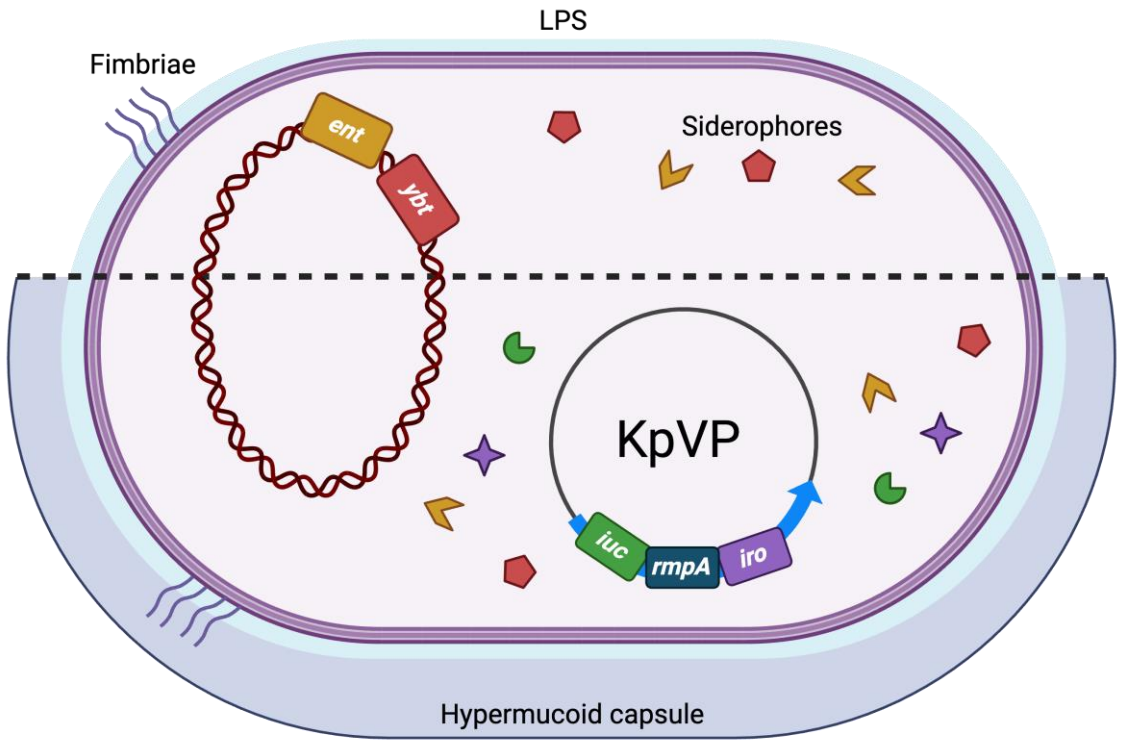
肠道定植



转位 肝脓肿



播散性感染



菌株

SGH10

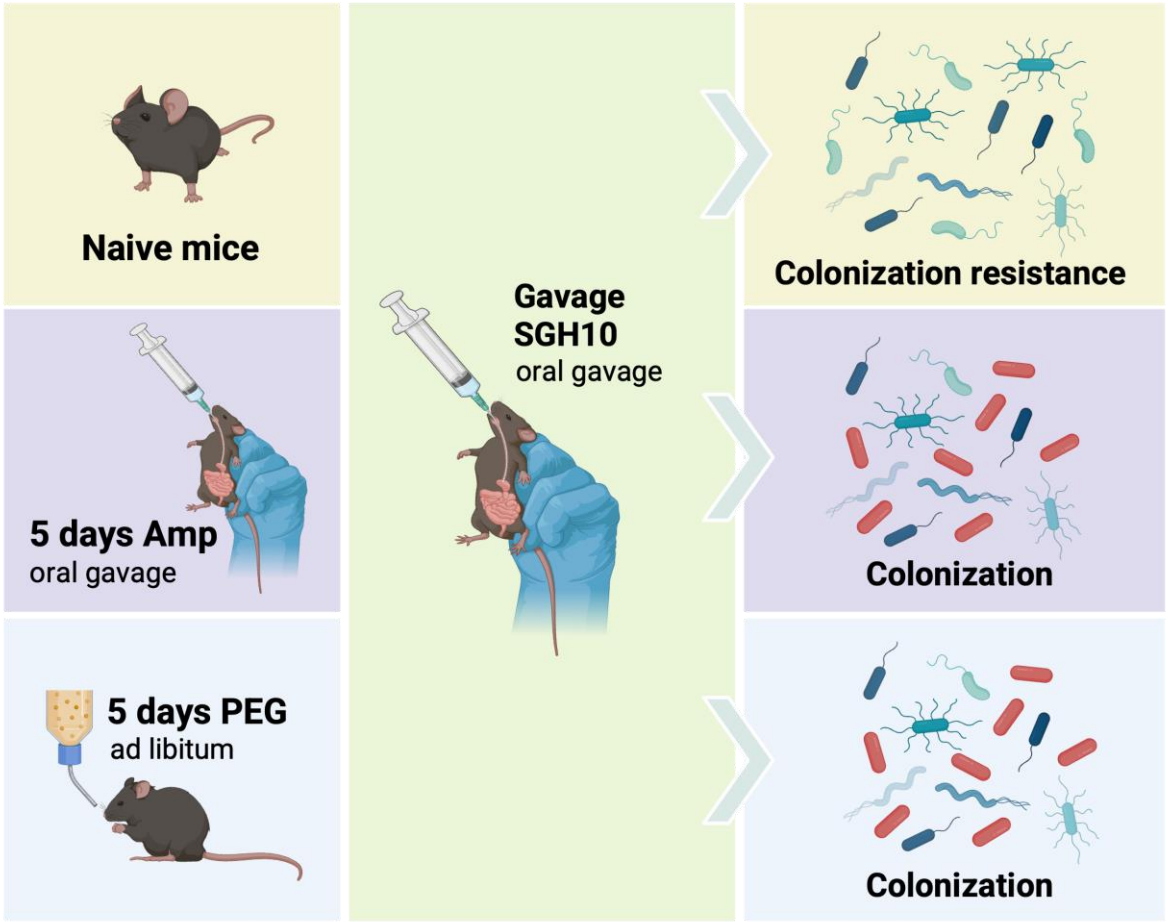
- CG23进化分支，占导致肝脓肿的hvKp菌株的80%以上
- ST23型，K1荚膜型菌株
- 携带高毒力质粒（virulence plasmid）

简介 – hvKp肠道定植研究

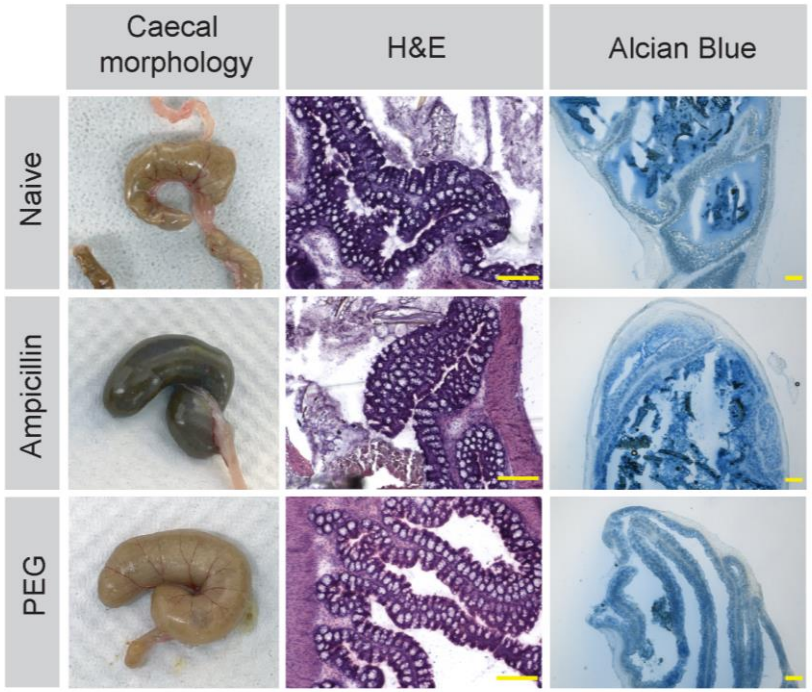
- **hvKp肠道携带率:**
  - 健康供者：**4%–5.19%**（Yang等，2022，中国）
  - 腹泻患者：**7.8%**（Zhang等，2018，中国）
  - 社区人群中的高毒力K1型：**4.5%**
    （Siu等，2011，亚洲）

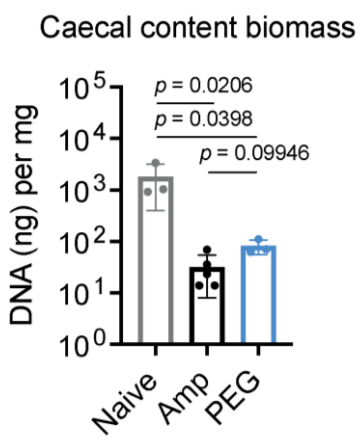
- **由于完整肠道菌群所产生的定植抵抗，正常小鼠无法被SGH10定植**

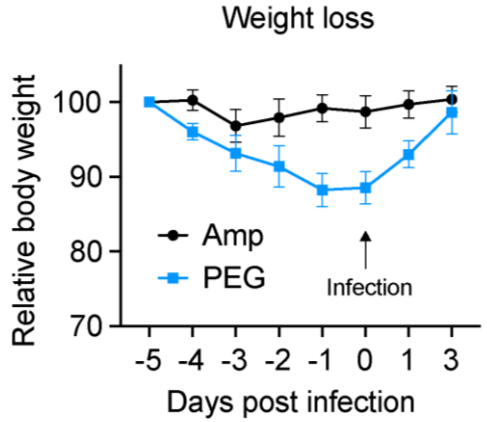
- **我们采用两种肠道扰动模型，以促进SGH10在肠道中定植:**
  - **抗生素扰动**（氨苄西林，Ampicillin）
  - **渗透性扰动**（PEG3350）

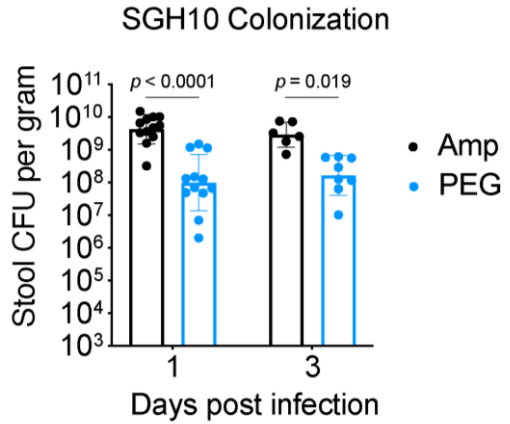


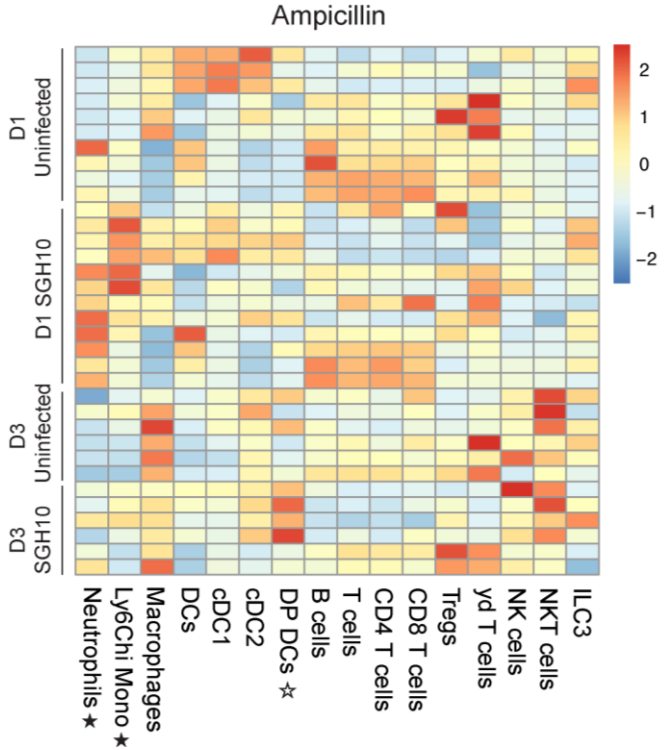
两种肠道扰动模型的表征

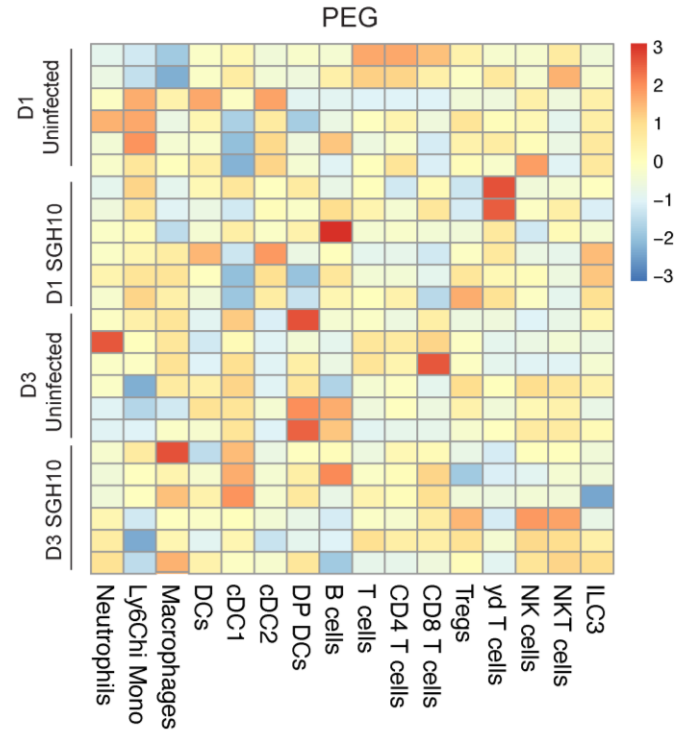








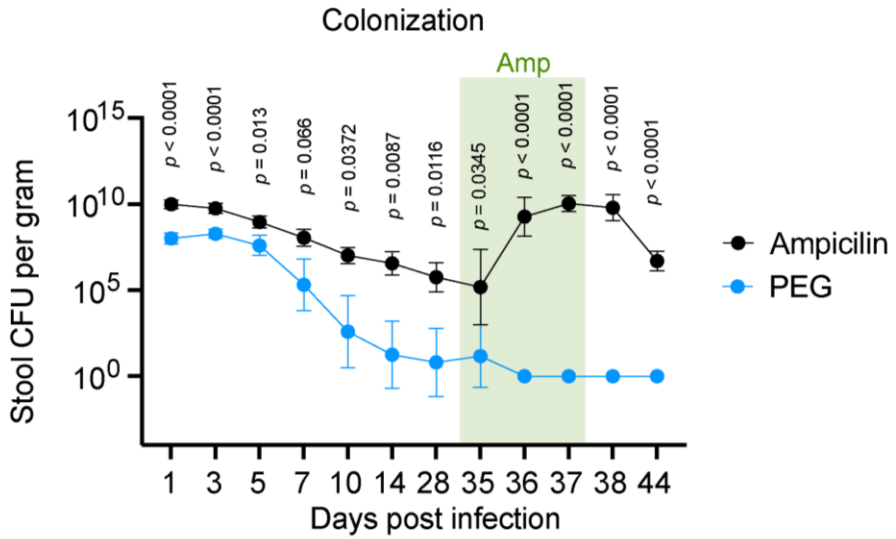


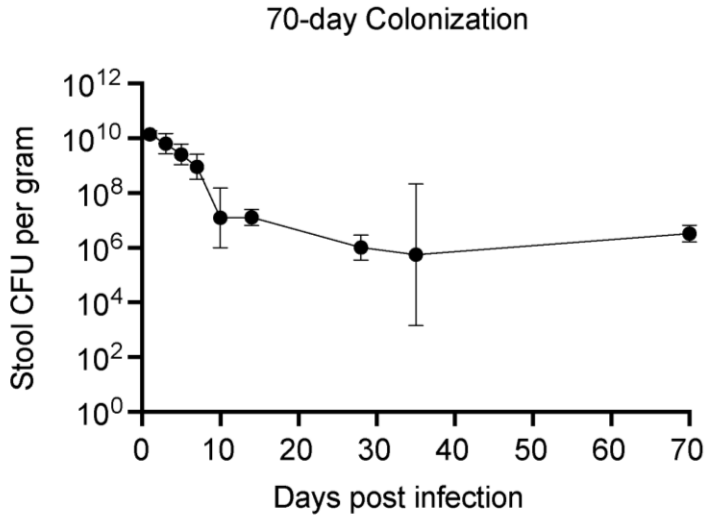


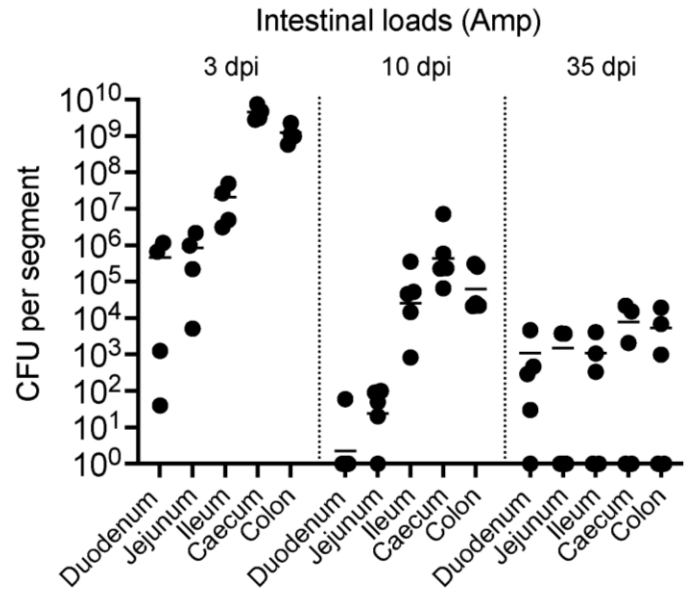
- 氨苄西林和PEG模型均可促进细菌在肠道中定植
- 氨苄西林介导的定植会引起结肠急性且短暂的炎症反应

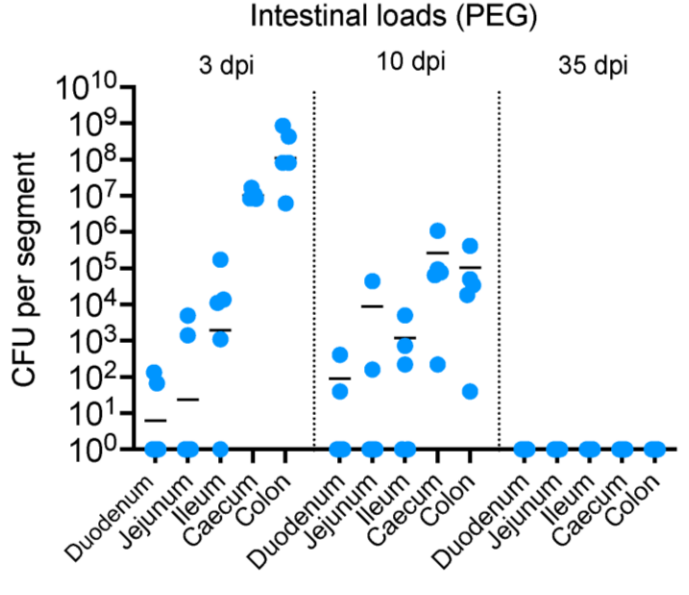
★ denotes significance

氨苄西林促进SGH10持留，而PEG促进其清除

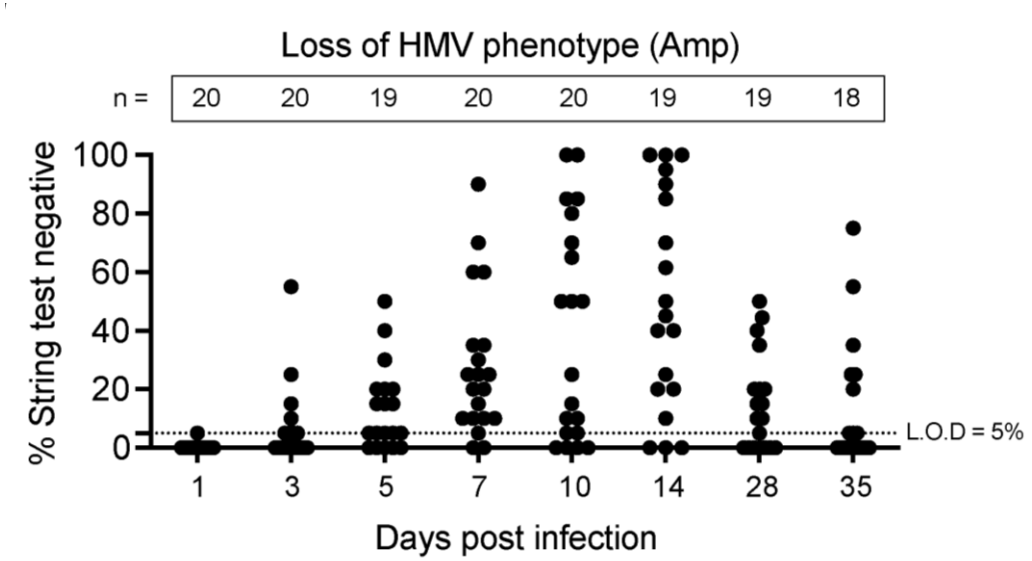


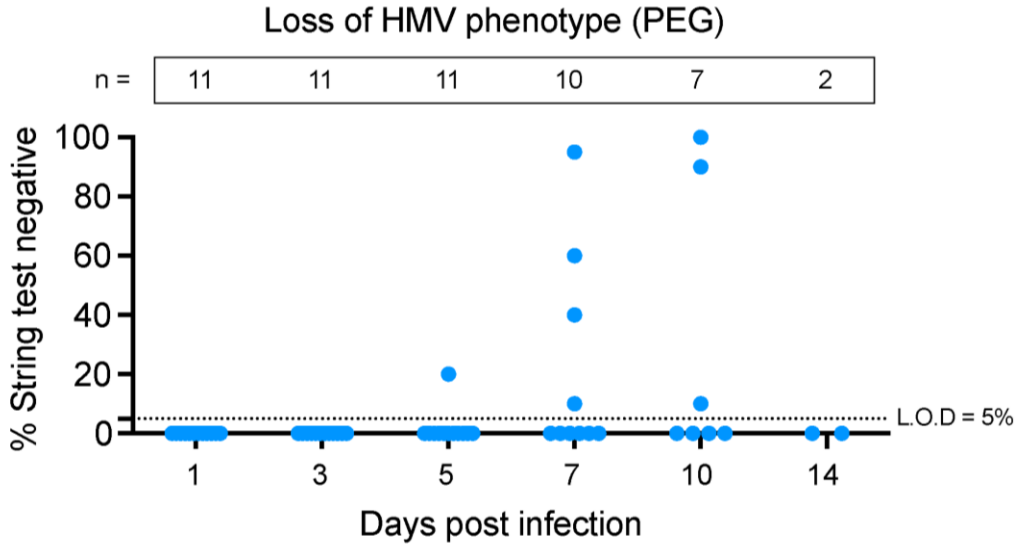


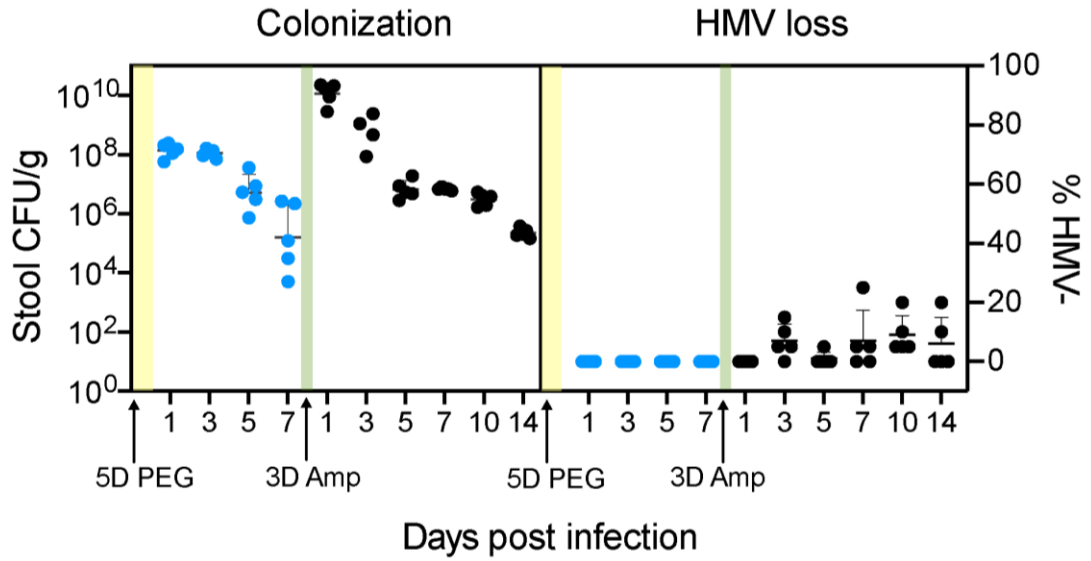




氨苄西林介导的定植促进低黏液性变异株累积



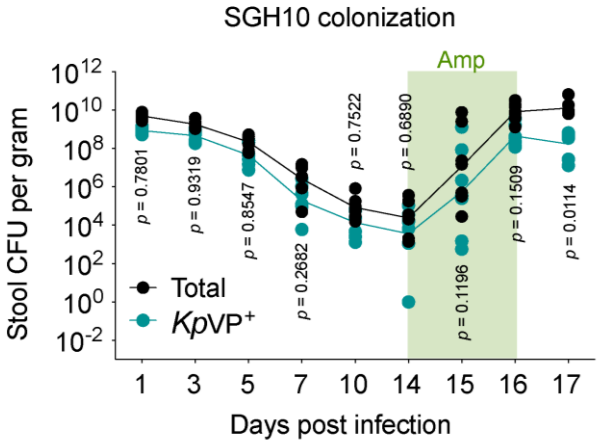


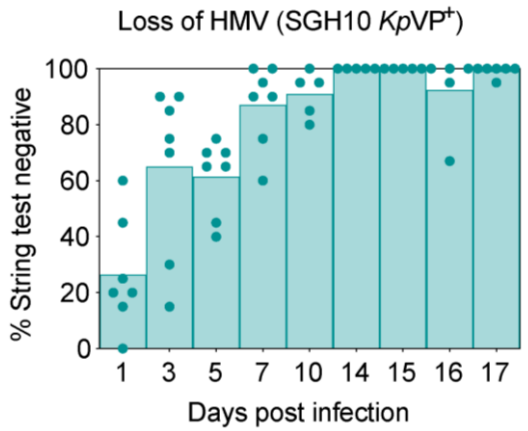


- 通过拉丝试验检测粪便分离菌落的高黏液性（HMV）表型
- 氨苄西林介导的定植促进低黏液性表型的出现

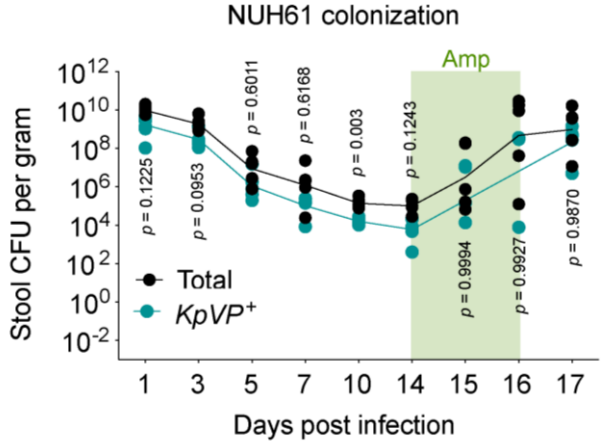
其他hv*Kp*菌株中同样出现低黏液性变异株

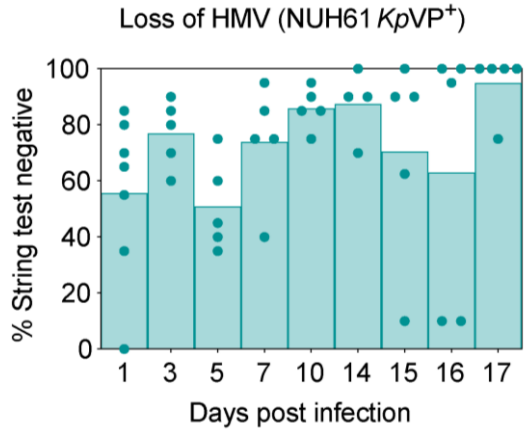
SGH10: K1 capsule
rmpA encoded on *Kp*VP



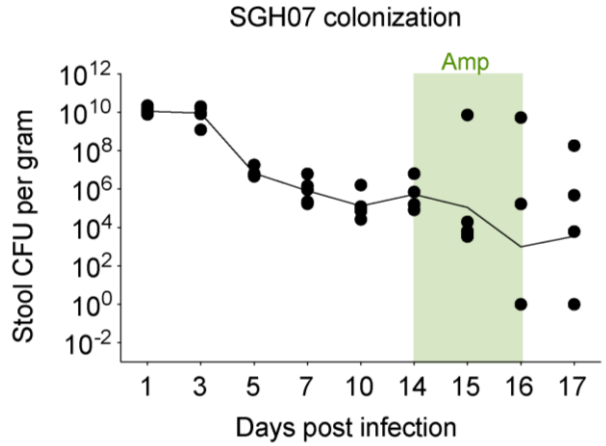


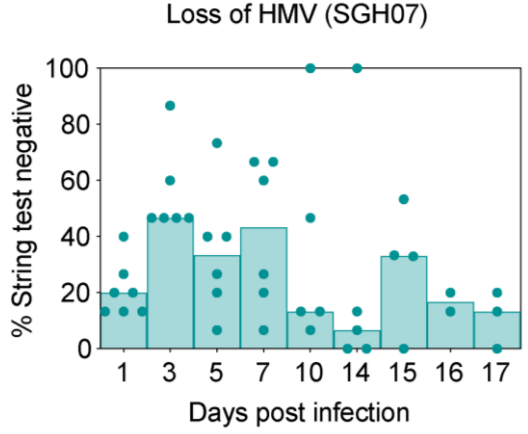
NUH61: K2 capsule
rmpA encoded on *Kp*VP





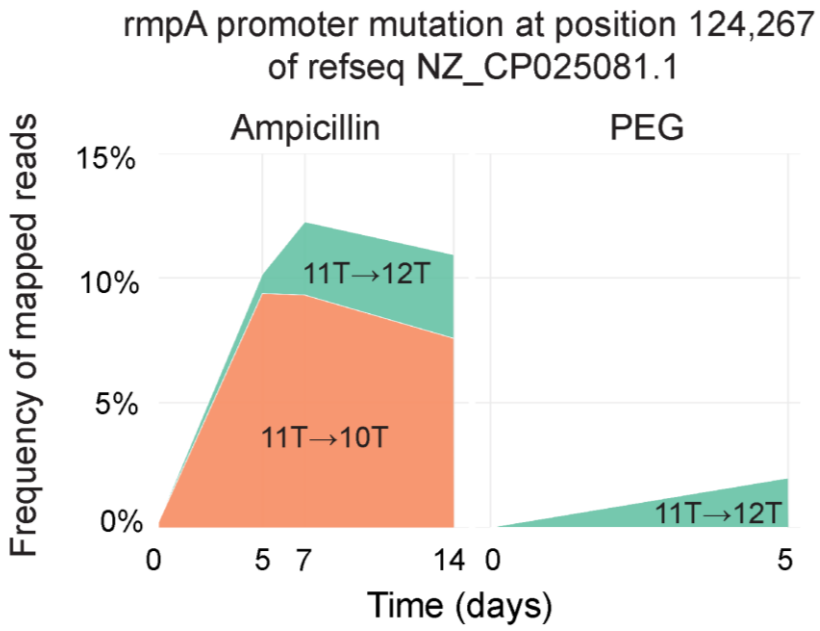
SGH07: K5 capsule
rmpA encoded on *chromosome*

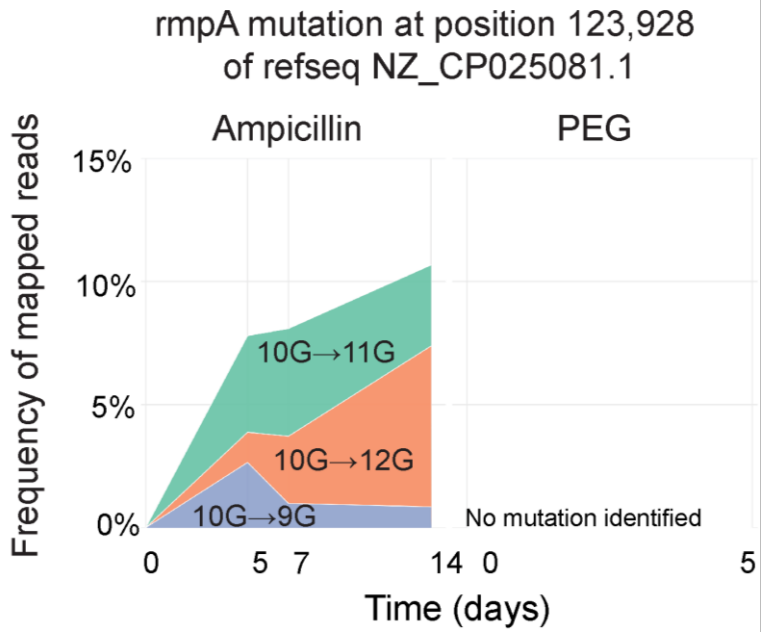


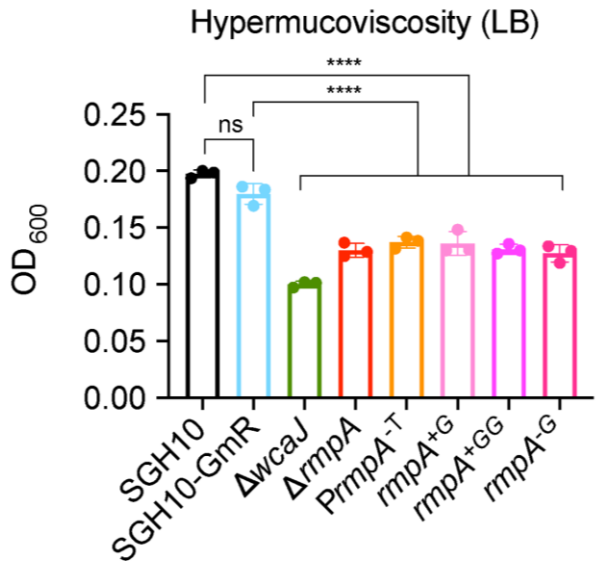


- *Kp*VP质粒丢失比例维持在约10%，但在保留质粒的菌群中仍可出现低黏液性变异株
- 其他菌株中同样出现低黏液性变异株

*rmpA*启动子区及编码区突变与氨苄西林介导的定植相关



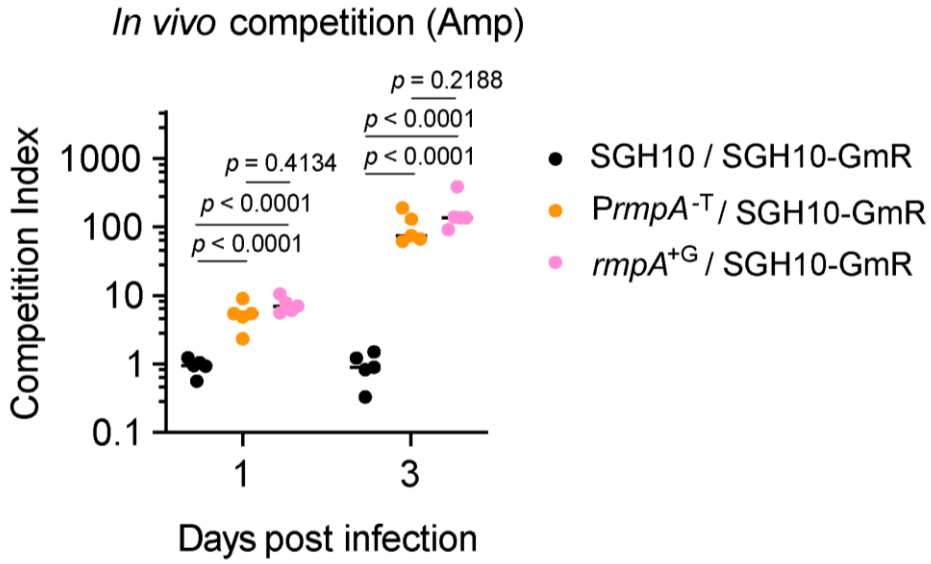


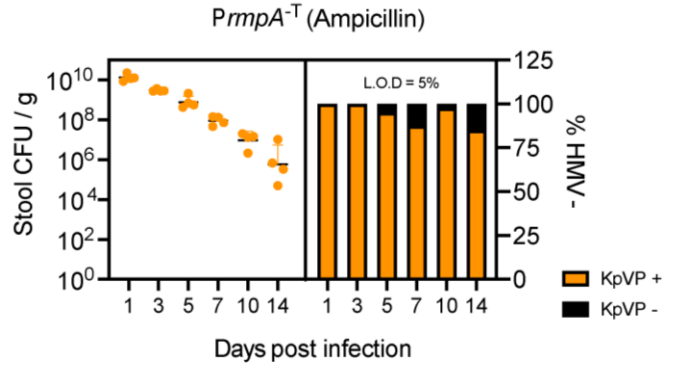


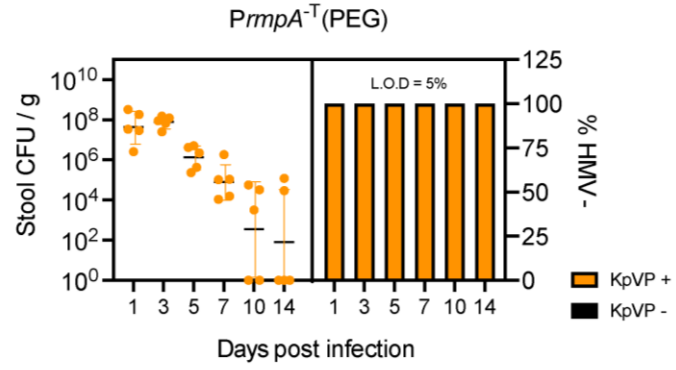
- 启动子区多聚T序列的突变（11T→10T）
- 编码区多聚G序列的突变（10G→9/11/12G，导致移码突变）

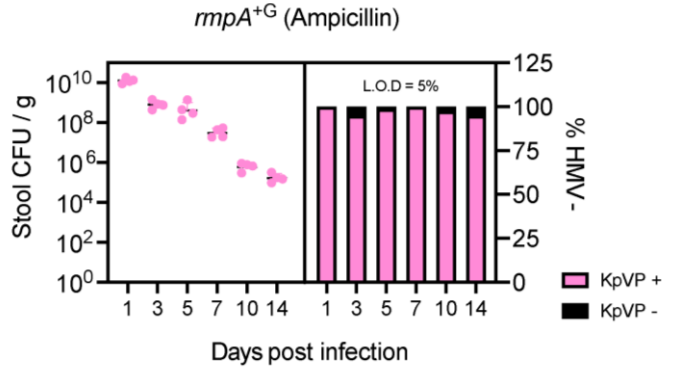
- 两类突变均仅与氨苄西林介导的定植相关，在PEG介导的定植过程中均未出现

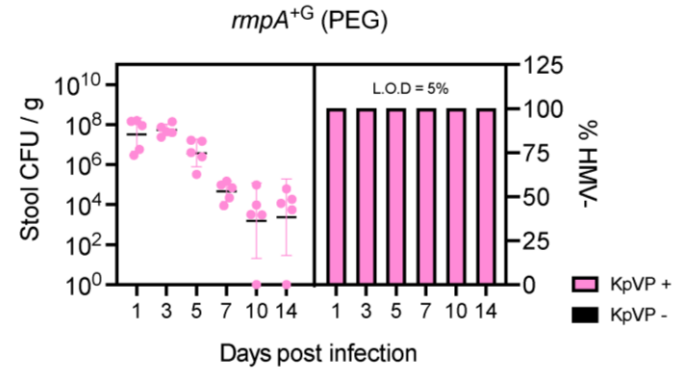
*rmpA*突变株在氨苄西林处理的肠道中具有更高的竞争适应度

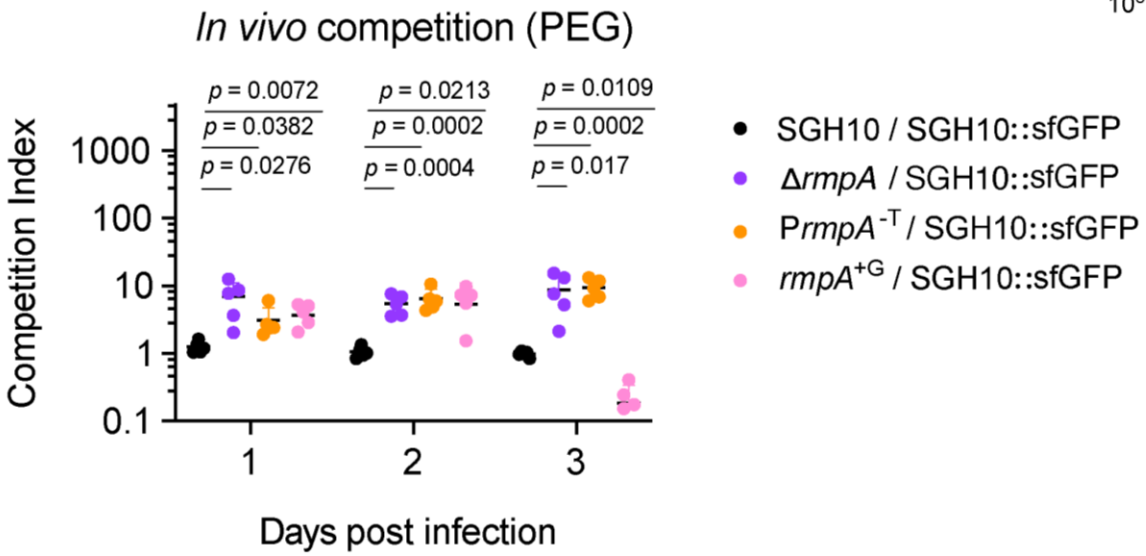










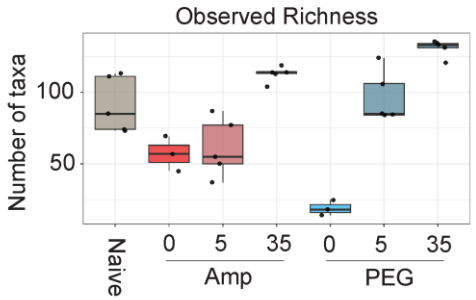


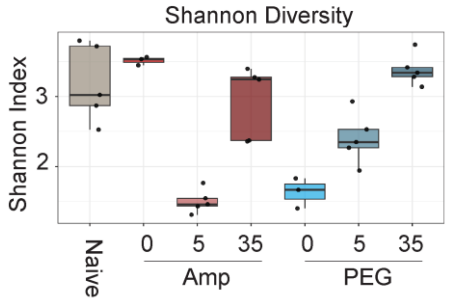
*rmpA*突变株在氨苄西林处理的肠道中具有更高的竞争适应度

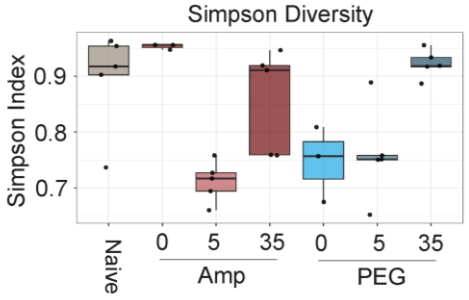
在本实验条件下，未检测到回复为野生型的变异株

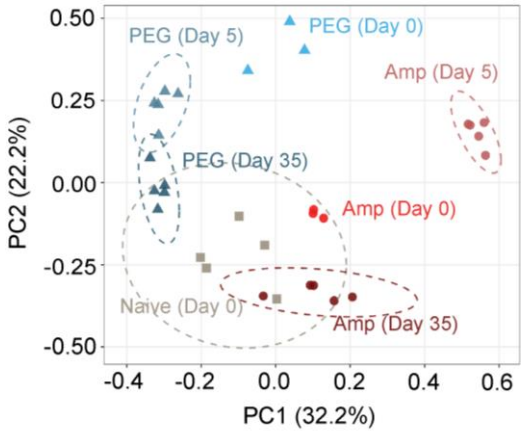
不同肠道扰动导致差异性的菌群组成

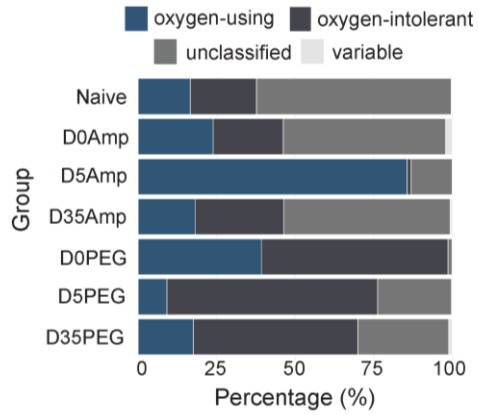
- 氨苄西林介导的定植偏向于厚壁菌门，并伴随需氧/耐氧型变形菌扩增
- PEG介导的定植则更有利于拟杆菌门占据优势，并富集对氧敏感的厌氧菌

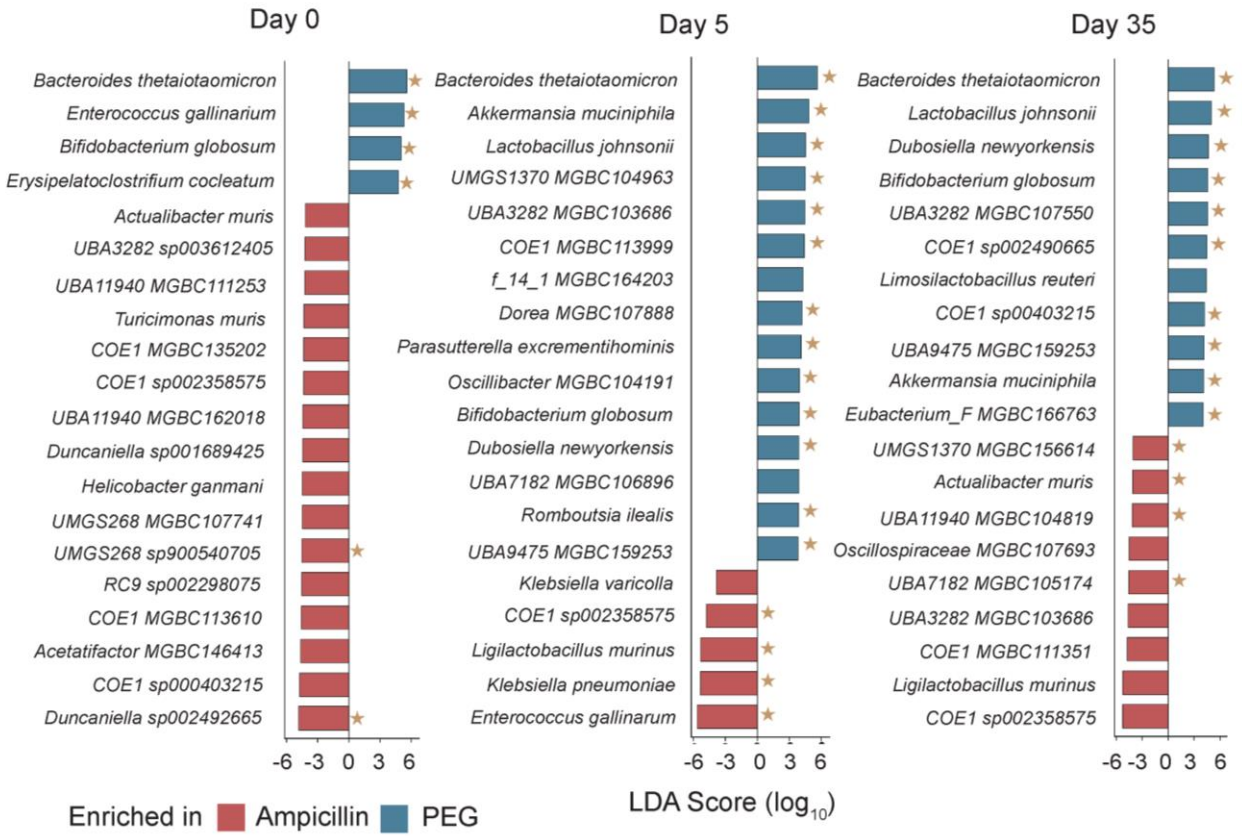






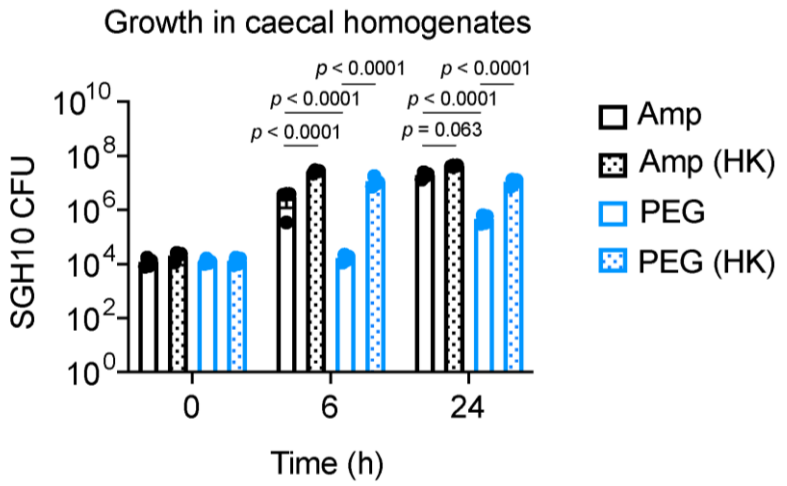


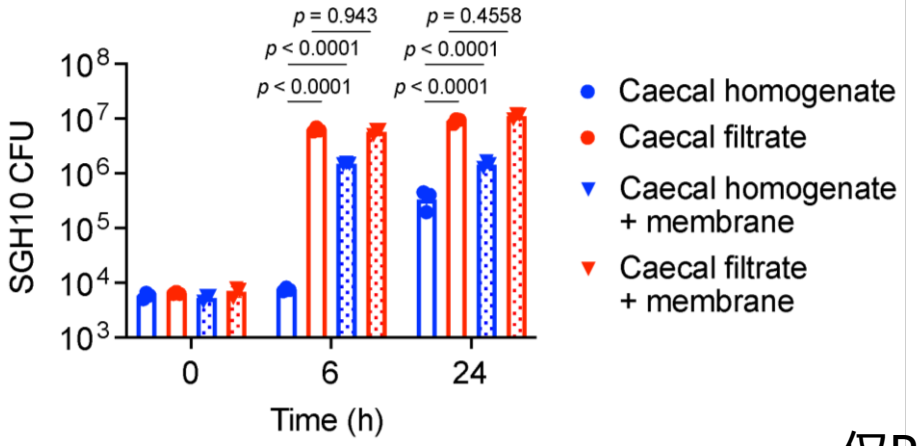


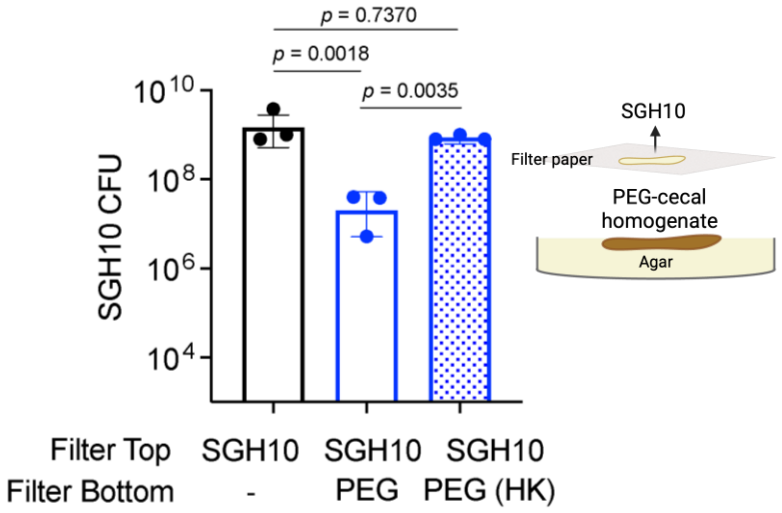


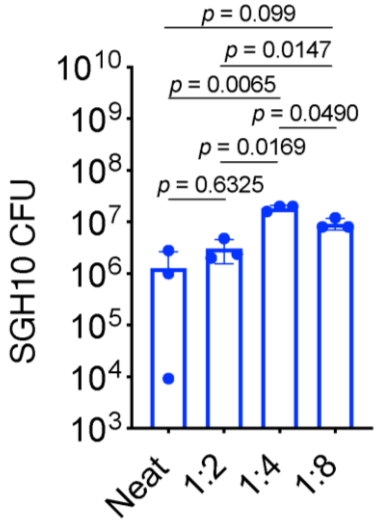
PEG处理小鼠肠道菌群具有抑制SGH10生长的作用

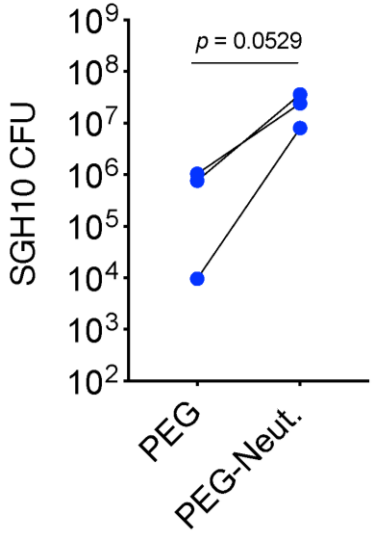
HK : heat-killed







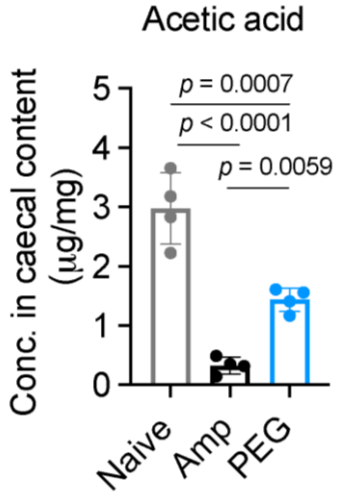


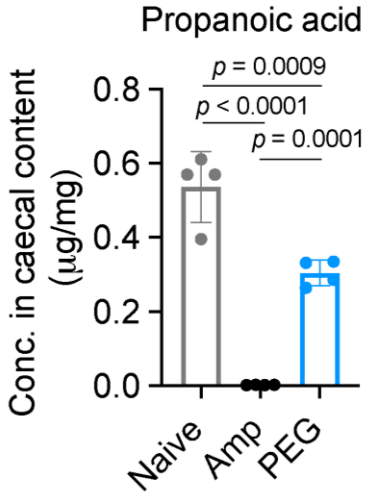


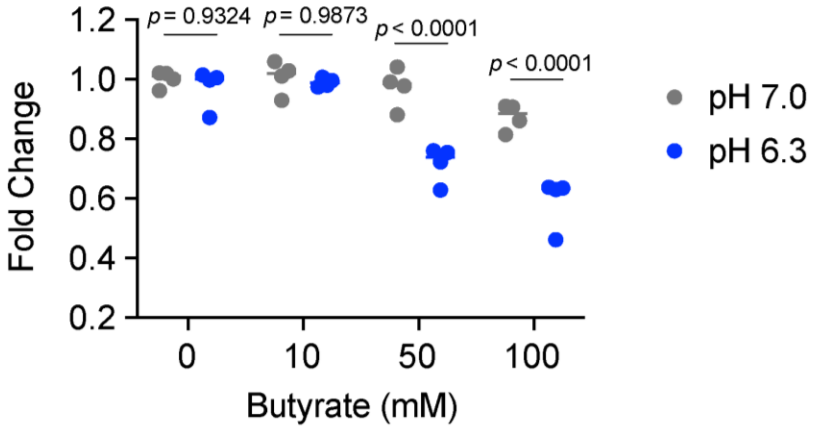
- 仅PEG处理小鼠的活性盲肠菌群能够抑制SGH10生长
- PEG介导的抑制作用:
  - 并非由营养物质限制所致
  - 可能依赖空间邻近，但不需要细菌直接接触
  - 中和PEG组盲肠内容物培养上清滤液后，抑制作用消失

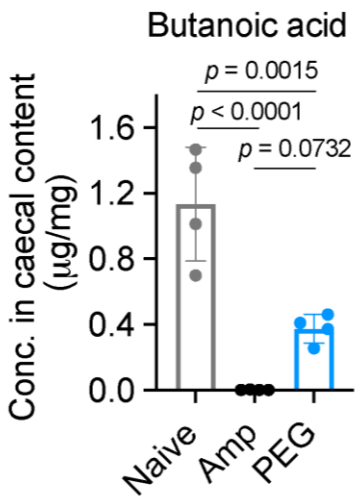
PEG处理小鼠盲肠中较高的SCFA水平可能对SGH10及*rmpA*突变株产生抑制作用

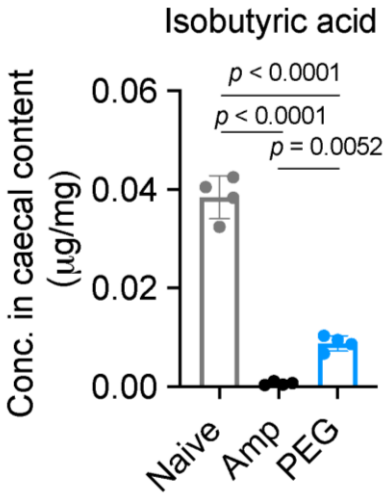
- PEG处理后肠道富集多种SCFA产生菌
- PEG处理小鼠盲肠中SCFA水平较高
- 丁酸能够抑制SGH10生长
- *rmpA*突变株对SCFA介导的生长抑制更加敏感

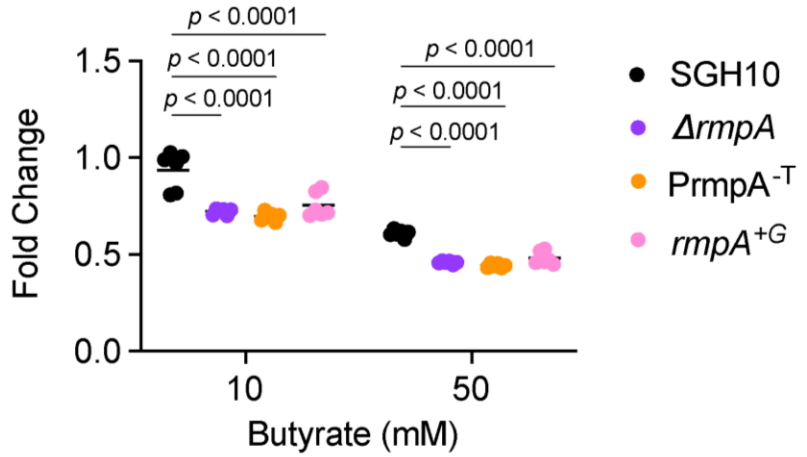












总结

- 不同的短暂性肠道生理扰动，如氨苄西林或渗透性泻药处理，可分别导致hvKp持续定植或从肠道清除
- 氨苄西林暴露通过*rmpA*基因启动子区多聚T序列及编码区多聚G序列的收缩/扩增，促进低黏液性变异株的出现
- 渗透性泻药处理后肠道菌群产生的短链脂肪酸可能限制*rmpA*低黏液性变异株的扩增

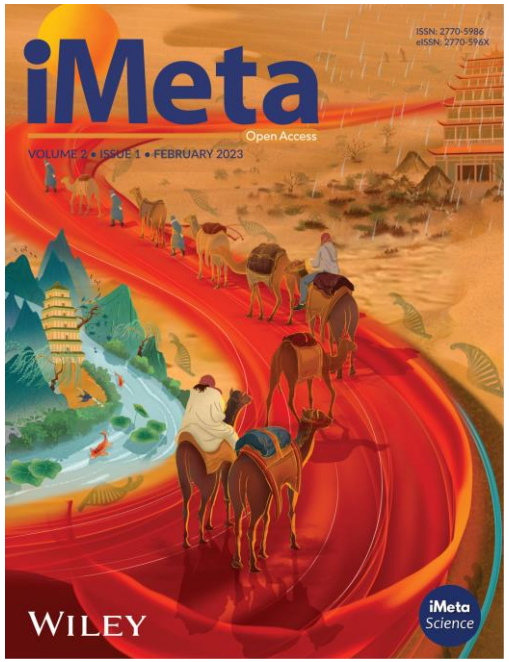
Carey Lim, Jialing Zheng, Guoxiang Cheam, Melvin Yong, Hanrong Chen, Andrew Ting, Yahua Chen, et al. 2026. Different gut microbiome dysbioses impact the evolutionary fate of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. ***iMeta*** 5: e70175. https://doi.org/10.1002/imt2.70175

论文相关领域专家名单

序号	姓名	所属单位	电子邮箱
1	Joseph Wanford	英国伦敦国王学院	joseph.wanford@kcl.ac.uk
2	Jose Bengoechea	英国伦敦卫生与热带医学院	Jose.Bengoechea@lshtm.ac.uk
3	Kathryn Holt	澳大利亚莫纳什大学	Kathryn.Holt@monash.edu
4	Ammar Zafar	美国埃默里大学	ammar.zafar@emory.edu
5	David Rosen	美国圣路易斯华盛顿大学医学院	rosend@wustl.edu
6	Olaya Rendueles	法国巴斯德研究所	olaya.rendueles-garcia@utoulouse.fr
7	Niranjan Nagarajan	新加坡国立大学；新加坡科技研究局基因组研究所	niranjan@nus.edu.sg
8	Laura Mike	美国匹兹堡大学	laura.mike@pitt.edu
9	Zhang Jing-ren	中国清华大学医学院	zhanglab@tsinghua.edu.cn
10	Teo Teck Hui	新加坡科技研究局（A*STAR）	Teo_Teck_Hui@a-star.edu.sg
11	Michael Bachman	美国密歇根大学医学院	mikebach@umich.edu
12	Virginia Miller	美国北卡罗来纳大学教堂山分校	vimiller@med.unc.edu
13	Kelly Wyres	澳大利亚莫纳什大学	kelly.wyres@monash.edu
14	Margaret Lam	澳大利亚莫纳什大学	Margaret.Lam@monash.edu
15	Xu Yongchang	中国杭州师范大学	xuyc@hznu.edu.cn
16	Kenya Honda	日本庆应义塾大学医学院	kenya@keio.jp
17	Justin Laine Sonnenburg	美国斯坦福大学医学院	jsonnenburg@stanford.edu
18	Kevin Foster	英国牛津大学	kevin.foster@path.ox.ac.uk
19	Gad Frankel	英国帝国理工学院	g.frankel@imperial.ac.uk
20	Julie McDonald	英国帝国理工学院	julie.mcdonald@imperial.ac.uk
21	Chris Whitfield	加拿大圭尔夫大学	cwhitfie@uoguelph.ca
22	Kimberly Walker	美国北卡罗来纳大学教堂山分校	walkerka@email.unc.edu
23	Eric Pamer	美国芝加哥大学	egpamer@uchicago.edu
24	Till Strowig	德国亥姆霍兹感染研究中心	tst13@helmholtz-hzi.de
25	Ellen Zechner	奥地利格拉茨大学	ellen.zechner@uni-graz.at
26	Wolf Dietrich Hardt	瑞士苏黎世联邦理工学院	wolf-dietrich.hardt@micro.biol.ethz.ch
27	Yassine Cherrak	新加坡国立大学	yassine.cherrak@nus.edu.sg
28	Ramnik Xavier	美国麻省总医院	rxavier@mgh.harvard.edu
29	Wang Jin-Town	中国台湾国立台湾大学	wangjt@ntu.edu.tw
30	Ruth E. Ley	德国马克斯·普朗克生物研究所，图宾根	ruth.ley@tuebingen.mpg.de

iMeta(宏): 生物和医学顶级成果发表平台

iMeta WILEY











iMeta(宏)期刊由宏科学创办，对标***Cell***的生物/医学综合期刊，SCIE、PubMed收录，影响因子(IF)44.4，位列全球第47，中国第4，分区表生物学1区Top，外审平均21天，投稿至发表中位数87天(比同水平期刊快3倍)，欢迎高影响力的研究、方法和综述投稿，CNS外审稿件可带意见和回复转投。

iMetaOmics (宏组学)，定位IF>15对标***NC/SA***的生物/医学综合期刊，已被**ESCI**、**PubMed**等收录。

iMetaMed (宏医学)定位IF>15的医学综合期刊，欢迎投稿！

主页: http://www.imeta.science

出版社: https://wileyonlinelibrary.com/journal/imeta

投稿: iMeta: https://wiley.atyponrex.com/journal/IMT2
iMetaOmics: https://wiley.atyponrex.com/journal/IMO2
iMetaMed: https://wiley.atyponrex.com/journal/IMM3

office@imeta.science
imetaomics@imeta.science

宣传片

iMeta

更新日期
2026/6/17