

• 综 述 •

肺炎克雷伯菌动物感染模型及在中药抗感染应用中的研究进展

赵娟, 刘志远[△]综述, 刘贵建 审核

(中国中医科学院广安门医院检验科, 北京 100053)

摘要:肺炎克雷伯菌是医院内感染最常见的细菌之一,也是血流感染和泌尿道感染的第二大致病菌。近年来,肺炎克雷伯菌耐药菌株的出现已成为抗感染界关注的焦点。目前,耐药肺炎克雷伯菌的治疗主要是联合用药,但联合用药存在不良反应大、成本高、更易产生耐药性等问题。随着中医中药的治疗作用被逐渐重视,中药作为替代疗法或中西药结合抗感染已进入研究者的视线,因此,用以评价药物疗效的动物模型引起广泛关注。该文就肺炎克雷伯菌动物感染模型及在中药抗感染应用中的研究进展作以下综述。

关键词:肺炎克雷伯菌; 动物模型; 感染; 中草药

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.03.004

中图法分类号:R378.996;R28

文章编号:1673-4130(2019)01-0269-05

文献标识码:A

Animal models of Klebsiella Pneumonia infection and their applications in anti-infection of Chinese traditional medicine

ZHAO Juan, LIU Zhiyuan[△], LIU Guijian

(Department of Clinical Laboratory, Guang'anmen Hospital China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

Abstract: Klebsiella pneumoniae is one of the most common bacteria in nosocomial infections, and the second pathogen in bloodstream infections and urinary tract infections. In recent years, the emergence of Carbapenem-Resistant Klebsiella Pneumonia has become the focus in the field of anti-infection. At present, the treatment of Carbapenem-Resistant Klebsiella Pneumonia is mainly combined drug use, but which exists possible drawbacks including many side effects, higher cost, and more serious drug resistance and so on. With the increasing attention of the therapeutic effect, Chinese traditional medicine begins to come into researchers' sight as an alternative therapy or combination of traditional Chinese and Western medicine. Therefore, animal models used to evaluate the efficacy of drugs have been attracted wide attention. This article reviews animal models of Klebsiella Pneumonia infection and their applications in anti-infection of Chinese traditional medicine.

Key words: Klebsiella Pneumonia; animal models; infection; Chinese traditional medicine

肺炎克雷伯菌是革兰阴性菌,属肠杆菌科,于 1882 年由 FRIEDLANDER 在肺炎患者的肺中分离得到的^[1]。该菌在环境中无处不在,经常在胃肠道和医疗设备中被发现,在重症监护病房(ICU)的暴发流行中,占革兰阴性菌感染的 15%以上^[2]。在人类宿主上,根据基因不同将肺炎克雷伯菌分为 3 类:机会致病菌、高毒力菌和碳青霉烯耐药菌。机会致病菌感染危重和免疫功能低下患者,是医院内感染的主要原因之一,包括肺炎、泌尿道感染和血流感染;高毒力菌感染社区健康人群,引起严重感染,包括脓性肝脓肿、眼内炎和脑膜炎等^[3]。有研究表明,肺炎克雷伯菌还可引起心内膜炎、手术伤口或其他伤口感染等^[2]。随着

医院内感染率的上升及碳青霉烯耐药性的出现,肺炎克雷伯菌引起的感染性疾病受到广泛关注。学者们将目光聚焦到了耐药逆转剂——中药来逆转抗菌药物耐药问题,在体外研究方面取得了良好效果,在体内实验研究中动物模型的作用日渐凸显。

1 动物模型的应用及影响因素

长期以来,动物模型用来研究致病菌的致病因子和机制,因此,对传染病的研究是一个有价值的工具^[4]。近年来,使用多种不同物种建立肺炎克雷伯菌肺炎模型的文献报道较多,同时,其他感染模型也不断出现,其对理解肺炎克雷伯菌的致病性和宿主免疫应答至关重要。事实上,这些动物模型的建立和应用

作者简介:赵娟,女,技师,主要从事动物抗细菌感染模型构建方面的研究。 [△] **通信作者:** E-mail: liuzhiyuan@gammy.cn。

本文引用格式:赵娟,刘志远,刘贵建.肺炎克雷伯菌动物感染模型及在中药抗感染应用中的研究进展[J].国际检验医学杂志,2019,40(1):

提供了大量关于肺炎克雷伯菌发病机制的知识,同时,也可用于初步评价药物作用效果。

动物模型的影响因素主要有 2 个方面:(1)动物品系的选择,动物模型的应用可更好地模拟致病菌感染引起的炎症类型,但却不能精确地反映机体的免疫应答。同样,肺炎克雷伯菌的动物感染模型也存在这一问题。因此,选择合适的实验动物显得尤为重要。(2)菌种的选择,大多数实验动物模型使用的菌株是从临床分离到的,其生物学性质和流行特点未知,且不同菌株的毒力差别很大,从而导致引发的病死率、组织细菌载量和炎症细胞因子水平等存在显著差异。因此,虽然体内实验具有体外实验无法比拟的优点,但实验时选择合适的动物及菌种值得引起关注^[5]。目前,肺炎克雷伯菌已建立的体内感染模型有肺炎感染模型、脓毒血症感染模型、皮肤及软组织感染模型、脑膜炎感染模型和非哺乳动物感染模型。

2 肺炎克雷伯菌动物感染模型

2.1 肺炎感染模型 肺炎克雷伯菌是医院获得性肺炎(入院 ≥ 48 h)的主要病原菌,也是 ICU 呼吸机相关性肺炎(VAP)的主要条件致病菌^[6]。VAP 占医院获得性肺炎的绝大比例,其可能与患者进入 ICU 的时间、机械通气时间及基础性疾病等有关^[7]。近年来,肺炎克雷伯菌肺炎感染模型的文献报道较多,常用动物及其被接种的菌液浓度和剂量为小鼠($1.5 \times 10^{12} \sim 1.2 \times 10^{14}$ CFU/L, $100 \sim 400 \mu\text{L}$)、小鼠($1 \times 10^{10} \sim 1 \times 10^{11}$ CFU/L, $20 \sim 50 \mu\text{L}$)和豚鼠(1×10^{12} CFU/L, $200 \mu\text{L}$)。造模主要采用气管插管、气管切开和鼻黏膜滴入 3 种方法。气管插管是将小鼠麻醉后行气管插管,将菌液送入气管,最后直立小鼠使菌液自然流入肺部^[8]。此方法能保证受试动物接种菌量的一致性,但不能保证盲插的成功率。赵振江等^[9]在此基础上进行了技术改良,在小儿喉镜和鼻镜的辅助下将带导丝的导管插入麻醉大鼠的气管,菌液经导管进入气管,成功建立肺炎模型。陈业民等^[10]于无菌操作下麻醉大鼠,颈部除毛暴露气管,切开气管,注射从慢性支气管炎患者痰液中分离到的肺炎克雷伯菌液,成功建立了肺炎克雷伯菌肺炎模型。此方法需要行气管切开术,对动物造成损伤的同时也增加了动物模型存活率降低的风险。鼻黏膜滴入即直接将菌悬液缓缓滴入已麻醉的大鼠鼻腔内^[11]。目前,以上 3 种造模方法均被广泛使用,尚无法证明哪种方法更优。此外,为有利于感染,也有研究采用白细胞减少或环磷酰胺处理的免疫抑制鼠模型,经滴鼻感染成功构建免疫抑制肺炎克雷伯菌肺炎小鼠模型^[12-13]。肺炎克雷伯菌肺炎感染模型在中医中药的科学治疗方法方面也应用广泛。李凤玲^[14]从肺炎患者唾液中分离到肺炎克雷伯菌临床株,培养后经大鼠气管滴入,成功构建了大鼠

急性重症肺炎模型,用羊耳菊(含黄酮类和萜类化合物,以及咖啡酰基奎宁酸)水提物灌胃治疗 6 d 后发现,不同剂量羊耳菊水提物能改善大鼠动脉血气指标,降低白细胞及中性粒细胞水平,降低肺组织肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素- 1β 、白细胞介素-6、髓过氧化物酶(MPO)水平及核因子 κB (NF- κB)p65、磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p-p38MAPK)蛋白水平,表明羊耳菊水提物可成为一种天然有效的抗炎药。MEI 等^[15]用同样的造模和给药方式证明,毒素清颗粒也通过 NF- κB /丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路降低了肺炎克雷伯菌大鼠肺炎模型的肺组织病理损伤和炎症反应。肖雪琴等^[11]经鼻滴入 1×10^9 CFU/mL 肺炎克雷伯菌 $30 \mu\text{L}$ (分 2 次接种),构建耐药 SD 大鼠肺炎模型。给予双黄连或双黄连与头孢他定联合灌胃治疗(每天灌胃 2 次,间隔 6~8 h),连续治疗 3 d,联合治疗组大鼠在临床表现上痊愈,肺内活菌数及活菌的最低抑菌浓度较 2 个单独治疗组和磷酸盐缓冲液对照组显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),提示中药双黄连可逆转肺炎克雷伯菌对头孢他定的耐药。

2.2 脓毒血症感染模型 肺炎克雷伯菌已成为脓毒血症感染的第二大细菌^[16]。为更好地研究其发病机制与治疗方案,有研究建立了肺炎克雷伯菌脓毒血症感染模型,即将菌悬液经静脉、肌内或腹腔内等途径注射入动物体内,引起局部或全身炎症反应来达到引发脓毒血症的临床表现。在该模型中,啮齿类动物特别是大、小鼠较为常用,已报道的有血容量高达 $10.75 \text{ mL}/100 \text{ g}$ 的 BALB/C 鼠^[17],以及近交系小鼠 C57BL/6 和 C3H/HeJ^[18-19]。但由于近交系缺乏隐性疾病易感基因的遗传异质性,有研究选用了封闭群小鼠^[20],其能模拟人类遗传背景,被广泛用于免疫学、毒性及药效等方面的研究,但其结果难以重现。肺炎克雷伯菌脓毒血症感染模型接种相对简单、可较好地模拟人体感染肺炎克雷伯菌的一系列症状,如炎症细胞因子水平变化、细菌从原发部位感染到全身炎症反应综合征的演变过程等。因此,通常用于相关研究、评价疫苗免疫及抗菌药物作用的效果等^[18,21]。然而,随着中医中药抗感染作用逐渐被重视,此模型也已大量用于评价中药疗效方面。QAMAR 等^[22]将 1×10^5 CFU/mL 产新德里金属 β 内酰胺酶-1(NDM-1)的肺炎克雷伯菌 ST11 的菌液 $100 \mu\text{L}$ 经侧尾静脉注射到 BALB/C 鼠体内,感染 3 h 后再经侧尾静脉每 12 h 分别给予低剂量和高剂量的麦卢卡(药用植物)蜂蜜,持续治疗 2 周,在治疗后第 7、15 天尾静脉取血培养计数细菌,小鼠猝死后取肝、脾、肾用于组织学分析。结果显示,治疗后细菌载量出现时间依赖性大量降低($>1 \log$),同时,在肝、肾和脾脏仅观察到轻、中度的

形态学改变,提示麦卢卡蜂蜜治疗产 NDM-1 酶的肺炎克雷伯菌 ST11 的有效性。

2.3 皮肤及软组织感染模型 肺炎克雷伯菌也会引起皮肤及软组织感染,其主要用于评价药物疗效。据统计,ICU 中由肺炎克雷伯菌导致的皮肤及软组织感染达 3%^[23]。皮肤烧伤感染模型在大、小鼠中均有建立。建模时小鼠或大鼠背部实验区依次进行皮肤脱毛、麻醉、消毒等,再用热金属块制造烧伤面(持续 30 s 或 45 s)。在创面部位皮下接种或局部均匀涂布菌液,完成肺炎克雷伯菌烧伤感染模型的建立^[24-25]。软组织感染模型有 3 种方法:(1)接种前腹腔注射环磷酸胺获得白细胞减少的小鼠模型,在此基础上大腿肌内注射 10^7 CFU/mL 的菌悬液 100 μ L,成功构建免疫抑制的肺炎克雷伯菌小鼠大腿感染模型,通过测定大腿肌肉中细菌数量来评价药物疗效^[26]。(2)创伤感染模型,即将小鼠麻醉后经背部脱毛、消毒处理,用手术刀切除覆盖胸椎脊柱的全层皮肤及皮下组织,再将肺炎克雷伯菌液涂于创面,3 min 后剪伤口大小的透明敷料置于伤口处待与组织黏合。这也是目前研究药物抗肺炎克雷伯菌引起的软组织感染常用的模型^[27]。(3)用皮下囊肿技术来模拟脓肿,如 FUURSTED 等^[28]所描述的,先于雄性 Wistar 大鼠背部注射空气制造一个囊肿,然后向囊肿内注射 1 mL 油混合物,7 d 后再向皮下囊肿内注射肺炎克雷伯菌与 5%胃黏蛋白的混悬液。该模型的优势是允许在不同时间点多次收集皮下液体,持续监测菌液浓度及机体的免疫应答。

2.4 脑膜炎模型 革兰阳性肺炎链球菌感染引起的大、小鼠和兔脑膜炎模型早有建立^[29-31],但革兰阴性肺炎克雷伯菌感染引起的脑膜炎动物模型却鲜见文献报道。WEN 等^[32]构建了肺炎克雷伯菌脑膜炎大鼠模型,提示中枢神经系统肺炎克雷伯菌感染后神经胶质细胞是促炎性细胞因子的重要早期来源。在该模型中,雄性 SD 大鼠采用戊巴比妥麻醉后固定头部,正中矢状位切开头皮后将患者脑脊液培养出的肺炎克雷伯菌液接种到大鼠侧脑室,于不同时间点收集脑脊液,计数白细胞并检测细胞因子水平。CHIU 等^[33]也建立了相同的模型,并证明了皮质激素在肺炎克雷伯菌脑膜炎时的神经保护作用。大鼠脑膜炎模型的优势在于可多次采样脑脊液进行相关指标检测。

2.5 非哺乳动物感染模型 除哺乳动物外,有研究还建立了肺炎克雷伯菌非哺乳动物感染模型,如大蜡螟、秀丽隐杆线虫和盘基网柄菌。与哺乳动物比较,非哺乳动物感染模型虽不能模拟机体免疫应答及疾病进程,但因其成本低、不存在动物伦理问题、且易于进行大量实验,因此,更适合高通量筛选细菌突变体^[5]。大蜡螟幼虫能在 37 $^{\circ}$ C 下快速繁殖,因此,可用

于人体正常体温下,肺炎克雷伯菌致病性及体内抗菌疗效的研究。造模时大蜡螟幼虫无需麻醉,直接用 25 μ L 的微量注射器从腹足给菌给药^[34-35]。秀丽隐杆线虫是一种以细菌为食的模式生物,因其具有遗传背景清楚、个体结构简单、生活周期短等优点,已被广泛用于研究病原菌的致病机制及筛选新抗感染药物。王讯等^[36]在液体条件下,用临床分离的肺炎克雷伯菌感染线虫分别于感染后第 4、6、12、24 h 鉴定线虫肠道内细菌并计数细菌数,成功构建了肺炎克雷伯菌-秀丽隐杆线虫感染模型。而盘基网柄菌是生活在含丰富有机物土壤中的一种变形虫,其阿米巴原虫的形式与人类吞噬细胞具有很多共同特点,主要用于测定肺炎克雷伯菌抵抗机体吞噬作用的基因及突变株的毒力^[37]。

3 展 望

近年来,耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌的出现给临床治疗带来了极大的困难,同时,也引起了全球学者的广泛关注。随着中医中药的科学治疗逐渐被重视,中药作为耐药逆转剂的研究也越来越多,其中动物模型的作用不容忽视。鉴于中药治疗具有起效慢、疗程长等特点,理想的用于中药抗感染研究中的动物模型应满足以下条件:(1)受试动物易获得、易饲养、价格低廉且对细菌的耐受性高;(2)造模简便,所建模型稳定,存活时间长且能进行多次取样;(3)所建模型能模拟临床疾病的演变过程等。目前,已成功建立的肺炎克雷伯菌感染模型有肺炎感染模型(大、小鼠和豚鼠)、脓毒血症感染模型(大、小鼠)、烧伤及软组织感染模型(免疫缺陷鼠)、脑膜炎感染模型(大鼠)及非哺乳动物感染模型(大蜡螟、秀丽隐杆线虫和盘基网柄菌)。其在模拟人体感染性疾病中具有优点也有局限。因此,要想更真实地模拟人类疾病进程就要根据不同的造模目的选择合适的动物。

参考文献

- [1] FRIEDLAENDER C. Ueber die Schizomyceten bei der acuten fibrösen Pneumonie [J]. Archiv Patholog Anat Physiol Klinische Med, 1882, (87): 319-324.
- [2] AKOVA M, DAIKOS G L, TZOUVELEKIS L, et al. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria [J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(5): 439-448.
- [3] MARTIN R M, BACHMAN M A. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae* [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2018, 8: 4.
- [4] KANG E, CROUSE A, CHEVALLIER L, et al. Enterobacteria and host resistance to infection [J]. Mamm Genome, 2018, 29(7/8): 558-576.
- [5] MCCONNELL M J, ACTIS L, PACHÓN J. Acinetobact-

- er baumannii; human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models [J]. FEMS Microbiol Rev, 2013, 37(2): 130-155.
- [6] 费东生, 曹延会, 南川川. 耐碳青霉烯类抗生素肺炎克雷伯菌呼吸机相关性肺炎的危险因素[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(21): 5973-5976.
 - [7] ROCHA LDE A, VILELA C A, CEZÁRIO R C, et al. Ventilator-associated pneumonia in an adult clinical-surgical intensive care unit of a Brazilian university hospital: incidence, risk factors, etiology, and antibiotic resistance [J]. Braz J Infect Dis, 2008, 12(1): 80-85.
 - [8] CORTÉS G, BORRELL N, DE ASTORZA B, et al. Molecular analysis of the contribution of the capsular polysaccharide and the lipopolysaccharide O side chain to the virulence of klebsiella pneumoniae in a murine model of pneumonia[J]. Infect Immun, 2002, 70(5): 2583-2590.
 - [9] 赵振江, 赵瑞斌, 姚泽忠. 建立幼龄 SD 大鼠肺炎克雷伯杆菌肺炎模型的一种新方法[J]. 中国现代医生, 2009, 47(5): 22-23.
 - [10] 陈业民, 黄文杰, 李胜利, 等. 肺炎克雷伯菌致大鼠重症肺炎模型的建立[J]. 第一军医大学学报, 2005, 25(12): 1498-1502.
 - [11] 肖雪琴, 赖剑, 罗耀玲, 等. 双黄连逆转肺炎克雷伯菌耐药的体内效果初探[J]. 赣南医学院学报, 2016, 36(2): 190-192.
 - [12] 雷志强, 张丁, 杨琼秀, 等. 肺炎克雷伯菌 ST23 型流行株小鼠肺炎模型的建立[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2018, 38(3): 205-210.
 - [13] WANG E, OUELLET N, SIMARD M, et al. Pulmonary and systemic host response to Streptococcus pneumoniae and Klebsiella pneumoniae bacteremia in normal and immunosuppressed mice[J]. Infect Immun, 2001, 69(9): 5294-5304.
 - [14] 李凤玲. 羊耳菊水提物对肺炎克雷伯菌所致重症肺炎大鼠的抗炎效果及机制[J]. 世界中医药, 2017, 12(10): 2438-2442.
 - [15] MEI X, WANG H X, LI J S, et al. Dusuqing granules (DSQ) suppress inflammation in Klebsiella pneumonia rat via NF- κ B/MAPK signaling [J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 216.
 - [16] 沈振华, 刘兴晖, 朱慧, 等. 血流感染病原菌分布及其体外药物敏感性试验结果分析[J]. 检验医学, 2016, 31(10): 854-857.
 - [17] LOPEZ-ROJAS R, DOCOBO-PÉREZ F, PACHÓN-IBÁÑEZ M E, et al. Efficacy of cecropin A-melittin peptides on a sepsis model of infection by pan-resistant Acinetobacter baumannii[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011, 30(11): 1391-1398.
 - [18] PACHÓN-IBÁÑEZ M E, LABRADOR-HERRERA G, CEBRERO-CANGUEIRO T, et al. Efficacy of Colistin and Its Combination With Rifampin in Vitro and in Experimental Models of Infection Caused by Carbapenemase-Producing Clinical Isolates of Klebsiella pneumoniae[J]. Front Microbiol, 2018, 9: 912.
 - [19] WANG M, JENG K C, PING L I. Exogenous cytokine modulation or neutralization of interleukin-10 enhance survival in lipopolysaccharide-hyporesponsive C3H/HeJ mice with Klebsiella infection[J]. Immunology, 1999, 98(1): 90-97.
 - [20] WILLIAMS S M, HAINES J L, MOORE J H. The use of animal models in the study of complex disease; all else is never equal or why do so many human studies fail to replicate animal findings? [J]. Bioessays, 2004, 26(2): 170-179.
 - [21] BABU L, UPPALAPATI S R, SRIPATHY M H, et al. Evaluation of recombinant Multi-Epitope outer membrane Protein-Based klebsiella pneumoniae subunit vaccine in mouse model[J]. Front Microbiol, 2017, 8: 1805.
 - [22] QAMAR M U, SALEEM S, TOLEMAN M A, et al. In vitro and in vivo activity of Manuka honey against NDM-1-producing Klebsiella pneumoniae ST11[J]. Future Microbiol, 2018, 13: 13-26.
 - [23] GAYNES R, EDWARDS J R. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli[J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(6): 848-854.
 - [24] KUMARI S, HARJAI K, CHHIBBER S. Topical treatment of klebsiella pneumoniae B5055 induced burn wound infection in mice using natural products[J]. J Infect Dev Ctries, 2010, 4(6): 367-377.
 - [25] KHOO Y T, HALIM A S, SINGH K K, et al. Wound contraction effects and antibacterial properties of Tualang honey on full-thickness burn wounds in rats in comparison to hydrofibre [J]. BMC Complement Altern Med, 2010, 10: 48.
 - [26] MICHAIL G, LABROU M, PITIRIGA V, et al. Activity of Tigecycline in combination with Colistin, Meropenem, Rifampin, or Gentamicin against KPC-producing Enterobacteriaceae in a murine thigh infection model[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(12): 6028-6033.
 - [27] THOMPSON M G, TRUONG-LE V, ALAMNEH Y A, et al. Evaluation of Gallium citrate formulations against a Multidrug-Resistant strain of klebsiella pneumoniae in a murine wound model of infection[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(10): 6484-6493.
 - [28] FUURSTED K, Schumacher H. Significance of low-level resistance to ciprofloxacin in Klebsiella pneumoniae and the effect of increased dosage of ciprofloxacin in vivo using the rat granuloma pouch model [J]. J Antimicrob Chemother, 2002, 50(3): 421-424.
 - [29] FOWLER M I, WELLER R O, HECKELS J E, et al. Different meningitis-causing bacteria induce distinct inflammatory responses on interaction with cells of the human meninges [J]. Cell Microbiol, 2004, 6(6): 555-567. (下转第 276 页)

2012,7(11);e50407.

- [16] HOSSAIN G S, VAN THIENEN J V, WERSTUCK G H, et al. TDAG51 is induced by homocysteine, promotes detachment-mediated programmed cell death, and contributes to the development of atherosclerosis in hyperhomocysteinemia[J]. J Biol Chem, 2003, 278 (32): 30317-30327.
- [17] AUSTIN R C, LENTZ S R, WERSTUCK G H. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease[J]. Cell Death Differ, 2004, 11 Suppl 1; S56-64.
- [18] AI Y, SUN Z, PENG C, et al. Homocysteine induces hepatic steatosis involving ER stress response in high methionine Diet-Fed mice[J]. Nutrients, 2017, 9(4): E346.
- [19] MARTINON F, CHEN XI, LEE A H, et al. TLR activation of the transcription factor XBP1 regulates innate immune responses in macrophages[J]. Nat Immunol, 2010, 11(5): 411-418.
- [20] WOO C W, KUTZLER L, KIMBALL S R, et al. Toll-like receptor activation suppresses ER stress factor CHOP and translation inhibition through activation of eIF2B[J]. Nat Cell Biol, 2012, 14(2): 192-200.
- [21] GARG A D, KACZMAREK A, KRYSKO O A, et al. ER stress-induced inflammation: does it aid or impede disease progression? [J]. Trends Mol Med, 2012, 18(10): 589-598.
- [22] OCHOA C D, WU R F, TERADA L S. ROS signaling

and ER stress in cardiovascular disease[J]. Mol Aspects Med, 2018, 63: 18-29.

- [23] LEE J H, WON S M, SUH J, et al. Induction of the unfolded protein response and cell death pathway in Alzheimer's disease, but not in aged Tg2576 mice[J]. Exp Mol Med, 2010, 42(5): 386-394.
- [24] SILVA R M, RIES V, OO T F, et al. CHOP/GADD153 is a mediator of apoptotic death in substantia nigra dopamine neurons in an in vivo neurotoxin model of parkinsonism[J]. J Neurochem, 2005, 95(4): 974-986.
- [25] JHENG J R, HO J Y, HORNG J T. ER stress, autophagy, and RNA viruses[J]. Front Microbiol, 2014, 5: 388.
- [26] TIROSH B, IWAKOSHI N N, LILLEY B N, et al. Human cytomegalovirus protein US11 provokes an unfolded protein response that may facilitate the degradation of class I major histocompatibility complex products[J]. J Virol, 2005, 79(5): 2768-2779.
- [27] BAIRD M, WOON ANG P, CLARK I, et al. The unfolded protein response is activated in Helicobacter-induced gastric carcinogenesis in a non-cell autonomous manner[J]. Lab Invest, 2013, 93(1): 112-122.
- [28] AKAZAWA Y, ISOMOTO H, MATSUSHIMA K, et al. Endoplasmic reticulum stress contributes to helicobacter pylori VacA-Induced apoptosis [J]. PLoS One, 2013, 8(12): e82322.

(收稿日期: 2018-07-22 修回日期: 2018-09-28)

(上接第 272 页)

- [30] GRANERT C, RAUD J, WAAGE A, et al. Effects of polysaccharide fucoidin on cerebrospinal fluid interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in pneumococcal meningitis in the rabbit[J]. Infect Immun, 1999, 67(5): 2071-2074.
- [31] MITCHELL L, SMITH S H, BRAUN J S, et al. Dual phases of apoptosis in pneumococcal meningitis[J]. J Infect Dis, 2004, 190(11): 2039-2046.
- [32] WEN L L, CHIU C T, HUANG Y N, et al. Rapid glia expression and release of proinflammatory cytokines in experimental Klebsiella pneumoniae meningoencephalitis [J]. Exp Neurol, 2007, 205(1): 270-278.
- [33] CHIU C T, WEN L L, PAO H P, et al. Cortistatin is induced in brain tissue and exerts neuroprotection in a rat model of bacterial meningoencephalitis[J]. J Infect Dis, 2011, 204(10): 1563-1572.
- [34] TORRES M P, ENTWISTLE F, COOTE P J. Effective

immunosuppression with dexamethasone phosphate in the Galleria mellonella larva infection model resulting in enhanced virulence of Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae[J]. Med Microbiol Immunol, 2016, 205(4): 333-343.

- [35] WEI W J, YANG H F, YE Y, et al. Galleria mellonella as a model system to assess the efficacy of antimicrobial agents against Klebsiella pneumoniae infection[J]. J Chemother, 2017, 29(4): 252-256.
- [36] 王讯, 孙树梅, 欧阳妮, 等. 秀丽隐杆线虫-泛耐药肺炎克雷伯菌感染模型的建立[J]. 中国感染控制杂志, 2016, 15(7): 457-460.
- [37] PAN Y J, LIN T L, HSU C R, et al. Use of a dictyostelium model for isolation of genetic loci associated with phagocytosis and virulence in klebsiella pneumoniae[J]. Infect Immun, 2011, 79(3): 997-1006.

(收稿日期: 2018-07-24 修回日期: 2018-09-30)