

## · 烧伤感染 ·

## 多药耐药细菌感染的治疗研究进展

彭源 傅跃先

**Advances in the research of treating multi-drug resistant bacterial infections** Peng Yuan, Fu Yuexian. *The First Clinical College of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China*

Corresponding author: Fu Yuexian, 400014, Email: 2641216203@qq.com

**【Abstract】** It is imperative to research the treatment strategy for infections caused by multi-drug resistant (MDR) bacteria, as there are increasing reports showing that more and more patients are decimated by the infections of MDR bacteria and the development of antimicrobial drugs is in downturn. Current researches mainly focus on the following three aspects: developing new antimicrobial agents with the aid of basic scientific achievements in finding new antibacterial targets, achieving antimicrobial purpose by specific lysis of host bacteria with phages of high specificity, and killing bacteria potently by destroying its cytomembrane using broad-spectrum antimicrobial peptides.

**【Key words】** Wounds and injuries; Infection; Drug therapy; Multi-drug resistant bacteria

**【关键词】** 创伤和损伤; 感染; 药物疗法; 多药耐药细菌

当今,感染仍是导致烧/创伤患者死亡的主要原因。由于细菌耐药性的不断增强,多药耐药鲍氏不动杆菌、铜绿假单胞菌等细菌不断增多,其引起的感染已经成为全球性问题,给抗感染治疗带来严峻的挑战。为了降低烧/创伤感染患者的病死率,众多研究者致力于多药耐药细菌抗菌途径的研究,取得了一定进展。本文主要就多药耐药细菌感染的治疗研究进展进行综述。

## 1 抗生素

随着细菌耐药性的不断增强,传统抗生素已经不能满足临床耐药菌感染治疗的需要,亟须开发新型抗生素。近年来,各类抗耐药菌感染的抗生素不断得以研发上市,并逐渐应用于临床。如多黏菌素和替加环素主要用于抗多药耐药革兰阴性菌感染,达托霉素和奎奴普汀/达福普汀主要用于抗多药耐药革兰阳性菌感染。

多黏菌素对多药耐药革兰阴性菌如鲍氏不动杆菌、铜绿假单胞菌等有很好的抗菌活性<sup>[1]</sup>,但对革兰阳性菌和多数厌氧菌无效。临床上推荐将多黏菌素与其他药物联合应用。Falagas 等<sup>[2]</sup>报道显示,258 例感染多药耐药革兰阴性菌患者接受多黏菌素单用或联合美罗培南治疗的平均治愈率为

83.3%。但由于多黏菌素的肾毒性和耳毒性较大,现临床上已很少使用该药。

替加环素对多药耐药鲍氏不动杆菌、抗甲氧西林金黄色葡萄球菌、抗万古霉素肠球菌、抗青霉素肺炎链球菌有良好的抗菌活性,但对铜绿假单胞菌与奇异变形杆菌无效<sup>[3]</sup>。由于临床上缺少其他抗多药耐药鲍氏不动杆菌的药物,使得替加环素用量增加<sup>[4,5]</sup>,以致近年来抗替加环素鲍氏不动杆菌有明显增多的趋势。

达托霉素可用于治疗需氧和厌氧革兰阳性菌引起的复杂性皮肤软组织感染,但其对革兰阴性菌感染的疗效并不明显。Friedman 等<sup>[6]</sup>研究了某烧/创伤医学中心在 2005—2007 年应用达托霉素治疗严重烧伤革兰阳性菌感染患者的效果。该研究共收集可评价患者 415 例,其中皮肤软组织感染占 37.4%、烧伤感染占 32.3%、慢性伤口感染占 20.2%、其他类型感染占 10.1%,结果显示,达托霉素治疗总成功率为 98.5%。

奎奴普汀/达福普汀对临床上多数药物难以控制的抗甲氧西林金黄色葡萄球菌、万古霉素耐药菌所致复杂性皮肤软组织感染都具有较好的疗效。将其联合其他药物应用,细菌不易对其产生耐药性,但由于其不良反应较重,在临床无法作为一线用药。

## 2 噬菌体

噬菌体是一类特异性感染细菌的病毒,能裂解细菌并有严格的宿主特异性,这使得噬菌体在发现之初就被应用于临床治疗感染性疾病。早期虽有大量的临床应用实例证实其疗效,然而限于种种客观因素,尤其是随着抗生素的发现和广泛应用,噬菌体抗感染治疗理念和实践逐渐受到忽视。2014 年 3 月,美国国家过敏与传染病研究所将噬菌体疗法列为应对细菌耐药的七大武器之一。在 2014 年 5 月召开的美国微生物学会年会上,瑞士 Lausanne 大学的 Resch 教授介绍了欧盟投资近 400 万欧元的 Phagoburn 计划<sup>[7]</sup>,这是首个用噬菌体治疗人体感染的大型跨国临床试验。该试验目前正在对噬菌体制剂治疗大肠杆菌和铜绿假单胞菌引起的烧伤患者感染的 I、II 期临床试验。国内也已有多种不同种属细菌噬菌体的基础研究,但目前尚没有噬菌体制剂上市。

### 2.1 噬菌体应用于抗细菌感染治疗的优势

**2.1.1 宿主特异性** 噬菌体的杀菌作用具有严格的宿主特异性,其可精准地裂解目标细菌,而且随着宿主菌的清除,噬菌体不会残留于体内。而传统抗生素会破坏体内正常菌群的平衡,可能导致二次感染的发生<sup>[8]</sup>。

**2.1.2 指数增殖能力** 噬菌体呈指数级增殖的能力是噬菌体抗细菌感染治疗的优势之一。在适当条件下,1 个裂解周期内,每株噬菌体会产生数百株子代噬菌体。少量的噬



DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.09.006

作者单位:400016 重庆医科大学第一临床学院(彭源);重庆医科大学附属儿童医院整形烧伤外科(傅跃先)

通信作者:傅跃先,400014,Email:2641216203@qq.com

菌体即可在感染部位快速增殖,迅速完成杀菌任务。

**2.1.3 不易产生抗性** 噬菌体可通过自身适当变异以应对宿主菌的变异,而传统抗生素不具备这种能力。多种噬菌体联合处理,又被称为“鸡尾酒”疗法,指利用多种噬菌体共同裂解病原菌,该方法可以扩大噬菌体的宿主谱,防止或延迟噬菌体抗性菌株的出现,增强灭菌效果。噬菌体与抗生素联合应用是指利用噬菌体使病原菌变得脆弱,再利用抗生素将病原菌杀灭;或者利用抗生素将大部分病原菌杀灭,再利用噬菌体杀灭抗抗生素的菌株。

**2.1.4 不良反应少** 噬菌体制剂用于治疗存在免疫缺陷患者的细菌感染也是十分安全的<sup>[9]</sup>。噬菌体不会侵袭真核细胞,目前未见患者服用后产生过敏反应的报道。

## 2.2 噬菌体制剂在抗细菌感染治疗中的局限性

(1)噬菌体进入组织和血液中,由于其异源性,会刺激机体产生免疫反应,产生的抗体可能会抑制噬菌体清除细菌的能力。另外,网状内皮系统的清除作用也可能清除噬菌体。(2)噬菌体裂解细菌的作用具有严格的宿主特异性,故其作用谱较窄。(3)噬菌体治疗的时机和剂量不易掌握。传统抗生素的使用越早越好,但噬菌体治疗不可过早进行;根据噬菌体治疗的药代动力学原理,噬菌体只有在细菌内达到一定密度的时候才会开始增殖。若应用过早或剂量不合适,可能导致噬菌体开始增殖之前就被机体清除,故确定最佳的应用剂量和时间将是噬菌体治疗的关键<sup>[10]</sup>。(4)噬菌体可能携带某些危害机体的毒素基因,如噬菌体介导的大肠杆菌不耐热肠毒素基因,因此使用噬菌体前需先纯化,降低其毒素水平。(5)宿主菌对噬菌体的抗性。相关研究表明,细菌可能通过多种途径抵抗噬菌体的侵袭,如吸附抑制、建立溶原状态等<sup>[11]</sup>。

上述不利因素可通过改进相关技术和方法予以克服,如通过外用局部给药的途径,避免体内用药时机体免疫反应对噬菌体侵染能力的抑制作用;通过基因测序技术解析广谱噬菌体的基因序列,对传统噬菌体进行基因改造,使其获得较广作用谱;使用特定调控因子来抑制噬菌体毒素基因的表达,减少毒素基因造成的不良反应。

## 2.3 应用前景

目前,许多国家都开始重视噬菌体抗细菌感染研究,美国已有多种噬菌体制剂上市。但由于噬菌体具有较强的特异性,而不同地域细菌的流行情况不同,流行的主要菌株和型别也不同,国外的噬菌体制剂在我国的应用会受到限制。需要构建专门针对在我国流行的耐药鲍氏不动杆菌和铜绿假单胞菌的噬菌体制剂,以保证能及时应用于临床。相信噬菌体抗感染治疗以其治疗的精准性,将成为精准医疗的重要组成部分。

## 3 抗菌肽

抗菌肽是由约 100 个氨基酸组成的小分子短肽,具有抗微生物作用,是机体免疫防御的重要组成部分之一。现已有 5 000 多种抗菌肽被发现和合成,其中数十种处于临床前实验或临床试验阶段<sup>[12]</sup>。抗菌肽不仅对革兰阳性菌、革兰阴性菌、真菌、寄生虫以及病毒等病原体具有杀伤作用<sup>[13]</sup>,在

募集免疫细胞、增强非特异性免疫、促进伤口愈合和抗肿瘤<sup>[14]</sup>等方面也发挥着重要作用。抗菌肽可能通过抑制细菌基因表达从而抑制其蛋白质的合成,破坏细菌细胞膜结构,使细菌内容物流出,最终导致细菌死亡<sup>[15]</sup>。

## 3.1 抗菌肽的优点

**3.1.1 广谱抗菌** 抗菌肽对革兰阳性菌、革兰阴性菌有杀伤作用,对多药耐药鲍氏不动杆菌、大肠杆菌、变形杆菌等均有效<sup>[16]</sup>。有研究表明,某些抗菌肽制剂能有效抑制单纯疱疹病毒 1 以及 A、B 型流感病毒<sup>[17]</sup>。

**3.1.2 不易诱导耐药** 细菌是否会对抗菌肽产生耐药性,目前尚不明确。有研究者认为,由于抗菌肽的作用靶点较多,所以能在数百万年的时间内保持其抗菌活性,其仅在体外实验中观察到抗菌肽突变率的轻微增加<sup>[18]</sup>。

**3.1.3 抗炎活性** 抗菌肽可以与 Toll 样受体(TLR)结合,抑制 TLR 信号通路,减少促炎性细胞因子的产生,从而控制由革兰阴性菌感染引起的大量炎症介质释放,减轻感染性休克,防止过强炎症反应引起机体损伤。

**3.1.4 协同作用** 抗菌肽制剂与抗生素合用可以提高病原菌对抗生素的敏感性,产生协同作用,且减少发生交叉耐药的可能。此外,联合用药还可大大降低治疗中药物的给药剂量,从而减轻对机体的不良反应<sup>[19]</sup>。

## 3.2 抗菌肽的局限性

抗菌肽的研究虽取得了一些进展,并在部分临床试验中取得了良好的效果,但仍有一些问题亟待解决。(1)抗菌肽在临床前体外实验的研究中表现出明显抑菌作用,但在临床试验中却难以达到传统抗生素的治疗效果,这说明抗菌肽在体外和体内抑菌效果有较大差异。(2)抗菌肽对红细胞的破膜作用,可能会导致溶血现象。因而抗菌肽的体内应用还仅局限在临床前实验,进入临床研究的药物也多限制在外用药物上。(3)抗菌肽生产成本高,阻碍了其临床应用。现有抗菌肽价格每克 50~400 美元,很多患者家庭难以负担,尚需进一步优化相关技术以降低抗菌肽生产成本。

## 3.3 应用前景

为进一步降低细菌耐药性,提高临床抗感染治疗效果,抗菌肽与不同抗菌机制的抗生素联合使用,将是临床治疗耐药细菌感染的重要发展方向<sup>[20-21]</sup>。未来通过对抗菌肽作用机制的不断深入研究,进一步阐明其药理作用,提高抗菌肽的稳定性、减少抗菌肽的不良反应,将会使其更好地应用于临床抗感染治疗。

## 4 小结

虽然传统抗生素曾经对控制细菌感染做出巨大贡献,但随着多药耐药细菌的出现,传统抗生素束手无策,研究抗多药耐药细菌感染新途径迫在眉睫。新型抗生素凭借着各自特殊的作用机制,不仅抗多药耐药革兰阳性菌感染效果好,而且在抗革兰阴性菌感染的治疗过程中也发挥了巨大作用。噬菌体治疗专一高效,但过于专一导致其抗菌谱窄。抗菌肽广谱抗菌,不易引起细菌耐药,但由于体内试验的抑菌效果低于预期以及其可能导致的溶血现象,还无法广泛用于临床。随着多药耐药细菌感染治疗研究的不断深入,这些治

疗方法和措施将会得以优化并在抗感染治疗及保护人类健康方面发挥更重要的作用。

#### 参考文献

- [1] Balaji V, Jeremiah SS, Baliga PR. Polymyxins: antimicrobial susceptibility concerns and therapeutic options[J]. *Indian J Med Microbiol*, 2011, 29(3):230-242. DOI: 10.4103/0255-0857.83905.
- [2] Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections; a retrospective cohort study of 258 patients[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2010, 35(2):194-199. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.10.005.
- [3] Sun Y, Cai Y, Liu X, et al. The emergence of clinical resistance to tigecycline[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2013, 41(2):110-116. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2012.09.005.
- [4] Giamarellou H, Poulakou G. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of tigecycline [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2011, 7(11):1459-1470. DOI: 10.1517/17425255.2011.623126.
- [5] Bassetti M, Eckmann C, Bodmann KF, et al. Prescription behaviours for tigecycline in real-life clinical practice from five European observational studies [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68 Suppl 2:Sii5-14. DOI: 10.1093/jac/dkt140.
- [6] Friedman BC, Mendez-Vigo L, Wilson J, et al. A retrospective review of clinical experience with daptomycin for a variety of wound types in a burn and wound care facility[J]. *South Med J*, 2010, 103(8):748-752. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e3181e6361e.
- [7] Evaluation of phage therapy for the treatment of *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* burn wound infections (Phase I - II clinical trial) [EB/OL]. (2016-03-08) [2016-07-04]. [http://cordis.europa.eu/project/rcn/108695\\_en.html](http://cordis.europa.eu/project/rcn/108695_en.html).
- [8] Chaudhry WN, Haq IU, Andleeb S, et al. Characterization of a virulent bacteriophage LK1 specific for *Citrobacter freundii* isolated from sewage water[J]. *J Basic Microbiol*, 2014, 54(6):531-541. DOI: 10.1002/jobm.201200710.
- [9] Borysowski J, Górski A. Is phage therapy acceptable in the immunocompromised host? [J]. *Int J Infect Dis*, 2008, 12(5):466-471. DOI: 10.1016/j.ijid.2008.01.006.
- [10] Pouillot F, Chomton M, Blois H, et al. Efficacy of bacteriophage therapy in experimental sepsis and meningitis caused by a clone O25b:H4-ST131 *Escherichia coli* strain producing CTX-M-15 [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(7):3568-3575. DOI: 10.1128/AAC.06330-11.
- [11] Harper DR, Morales S. Bacteriophage therapy: practicability and clinical need meet in the multidrug-resistance era [J]. *Future Microbiol*, 2012, 7(7):797-799. DOI: 10.2217/fmb.12.58.
- [12] Zhao X, Wu H, Lu H, et al. LAMP: a database linking antimicrobial peptides [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6):e66557. DOI: 10.1371/journal.pone.0066557.
- [13] Vale N, Aguiar L, Gomes P. Antimicrobial peptides: a new class of antimalarial drugs? [J]. *Front Pharmacol*, 2014, 5:275. DOI: 10.3389/fphar.2014.00275.
- [14] Coffelt SB, Scandurro AB. Tumors sound the alarmin(s) [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(16):6482-6485. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0044.
- [15] Lakshmaiah Narayan J, Chen JY. Antimicrobial peptides: possible anti-infective agents [J]. *Peptides*, 2015, 72:88-94. DOI: 10.1016/j.peptides.2015.05.012.
- [16] Pöppel AK, Vogel H, Wiesner J, et al. Antimicrobial peptides expressed in medicinal maggots of the blow fly *Lucilia sericata* show combinatorial activity against bacteria [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(5):2508-2514. DOI: 10.1128/AAC.05180-14.
- [17] Kruse T, Kristensen HH. Using antimicrobial host defense peptides as anti-infective and immunomodulatory agents [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2008, 6(6):887-895. DOI: 10.1586/14787210.6.6.887.
- [18] Wilmes M, Sahl HG. Defensin-based anti-infective strategies [J]. *Int J Med Microbiol*, 2014, 304(1):93-99. DOI: 10.1016/j.ijmm.2013.08.007.
- [19] Palusińska-Szys M, Zdybicka-Barabas A, Pawlikowska-Pawlega B, et al. Anti-*Legionella dumoffii* activity of *Galleria mellonella* defensin and apolipoprotein III [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(12):17048-17064. DOI: 10.3390/ijms131217048.
- [20] Mehta S, Singh C, Plata KB, et al.  $\beta$ -Lactams increase the antibacterial activity of daptomycin against clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains and prevent selection of daptomycin-resistant derivatives [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(12):6192-6200. DOI: 10.1128/AAC.01525-12.
- [21] Werth BJ, Sakoulas G, Rose WE, et al. Ceftaroline increases membrane binding and enhances the activity of daptomycin against daptomycin-nonsusceptible vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a pharmacokinetic/pharmacodynamic model [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(1):66-73. DOI: 10.1128/AAC.01586-12.

(收稿日期:2016-07-04)

(本文编辑:程林)

#### 本文引用格式

彭源, 傅跃先. 多药耐药细菌感染的治疗研究进展 [J]. *中华烧伤杂志*, 2016, 32(9):539-541. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.09.006.

Peng Y, Fu YX. Advances in the research of treating multi-drug resistant bacterial infections [J]. *Chin J Burns*, 2016, 32(9):539-541. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.09.006.