

细菌耐药机制研究进展及新药研发策略*

邢龄艺¹, 荆瑶瑶¹, 冯京¹, 宋新波^{1,2}, 李薇¹

(1.天津中医药大学,天津 301617;2.天津现代创新中药科技有限公司,天津 300191)

摘要:进入21世纪以来,由于抗生素的滥用导致了許多耐药细菌的产生,甚至出现了“超级细菌”,导致临床感染及抗生素经验性治疗失败。文章以耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和鲍曼不动杆菌(AB)为例,从细菌的耐药现状、趋势及细菌耐药机制3个方面进行阐述,探讨中药治疗细菌性感染疾病的优势,讨论抗菌新药研发新策略,揭示菌株耐药的的根本原理,以期找到逆转消除耐药性的方法,为未来细菌防治研究、中药治疗细菌性感染及抗菌新药研发提供新思路。

关键词:耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;鲍曼不动杆菌;中药抗菌;耐药机制;外排泵;生物膜; β -内酰胺酶

中图分类号:R978.1

文献标志码:A

文章编号:1673-9043(2023)01-0127-10

自发现第1种抗生素——青霉素以来,细菌的感染得到了有效控制。但随着抗生素在世界范围内的广泛应用,使得细菌在抗生素的选择压力下,敏感菌株逐渐被淘汰,耐药菌株成为优势菌群,并且耐药性可通过基因水平在不同种属间传播,所致感染十分棘手。中国是全球抗生素使用量最大的国家,长期不恰当地使用抗生素导致细菌耐药率与耐药程度逐年攀升,现状不容乐观。而与其相比,中药在治疗抗感染疾病方面颇有优势^[1-2],有大量研究发现中药对耐药菌与敏感菌有着同样好的效果^[3-4],且可与抗生素联用达到不同程度的增效作用,恢复耐药菌对抗生素的敏感性,而研究中药是如何改变细菌耐药性的关键则是需要深入了解细菌的耐药机制。

近年来随着“超级细菌”的出现,人们对细菌耐药机制的研究提出了更高要求,明确细菌的耐药机制有利于发现新的药物作用靶点,对抗菌新药研发和临床治疗方案制定有着重要意义。在此,本文将以临床感染优势菌,革兰氏阳性菌的代表耐甲氧西

林金黄色葡萄球菌(MRSA)和革兰氏阴性菌的代表鲍曼不动杆菌(AB)为研究对象,对两种细菌的耐药现状、趋势及耐药机制进行综述,旨在为中西药联用逆转细菌耐药性及新药研发提供研究思路和数据支持。

1 MRSA的耐药现状、趋势及耐药机制

1.1 MRSA的耐药现状及趋势 临床感染中常年排名第1位的革兰氏阳性菌即为金黄色葡萄球菌(SA),其中MRSA的检出率占比多达30%~70%^[5-6],且因其耐药性较强导致感染后治疗困难,病情容易反复。根据2019年CHINET细菌耐药监测报告发现^[6],MRSA对青霉素类抗生素100%耐药,对喹诺酮类、氨基糖苷类等抗生素的耐药性呈逐步下降趋势^[7-8],但仍处于较高水平,多重耐药形势依然严峻。仅对糖肽类抗生素替考拉宁、万古霉素及恶唑烷酮类抗生素利奈唑胺敏感。但是近几年在临床上已发现对万古霉素耐药的MRSA菌株^[9-11],如何应对细菌耐药性的问题已迫在眉睫。本课题组前期研究发现,MRSA和SA对中药中的某些单体化合物有着同样高的敏感性,且与抗生素联用后可使抗生素对MRSA的最低抑菌浓度(MIC)降低2~32倍,提示中药在治疗耐药菌方面有着巨大潜力^[4]。

1.2 耐药机制 MRSA的相关耐药机制研究较多,也较为清晰,大致可分为4类:1)产生 β -内酰胺酶。2)青霉素结合蛋白(PBP)发生变化。3)主动外排泵

*基金项目:“重大新药创制”科技重大专项项目(2018ZX09201011)。

作者简介:邢龄艺(1993-),女,硕士研究生在读,主要从事中药学研究。

通讯作者:李薇,E-mail:cheercathy@163.com。

引用格式:邢龄艺,荆瑶瑶,冯京,等.细菌耐药机制研究进展及新药研发策略[J].天津中医药大学学报,2023,42(1):127-136.

作用。4)其他辅助耐药基因。

1.2.1 产生 β -内酰胺酶 目前临床分离出的 MRSA 对绝大部分 β -内酰胺类抗生素具有较高耐药性,其主要原因为 BlaZ 基因编码产生 β -内酰胺酶,该酶的产生会水解 β -内酰胺环,导致药物失去活性^[12]。其机制为 BlaZ 基因受 BlaR1-Bla I 系统的调节控制,BlaR1 蛋白接收到 β -内酰胺类抗生素的刺激后,导致抑制蛋白 Bla I 水解脱离结合位点,使得 BlaZ 基因表达,编码产生 β -内酰胺酶^[13],进而导致对 β -内酰胺类抗生素出现耐药性。

1.2.2 PBP 蛋白发生变化 SA 会产生 5 种 PBP 蛋白(1、2、3、3'、4),其中 PBP(1、2、3)是细菌生存的必需蛋白,参与合成细胞壁。 β -内酰胺类抗生素与 PBP 蛋白有着较高的亲和力,能共价结合于其活动位点上,使该蛋白失去活性,细菌因无法合成细胞壁而死亡。MRSA 可以通过产生过量的 PBP 蛋白以消耗 β -内酰胺类药物,从而表现出耐药性^[14]。也可以通过产生独特的 PBP2a 蛋白,其与其他类型的 PBP 蛋白有着相同功能,但与 β -内酰胺类药物的亲和力很低,这使得细菌可以在药物存在的条件下合成细胞壁而正常生存,产生耐药性^[15-16]。

PBP2a 蛋白由 MecA 基因编码,此基因是位于细菌染色体 DNA 上的特有耐药基因,其受两套系统控制,MecR1-Mec I 系统和 BlaR1-Bla I 系统,前者调节作用较强,两套系统同源且对 MecA 基因的调节模式也十分相似^[17-18]。Mec I 基因编码的蛋白,为 MecA 基因表达抑制剂,通过与其启动子结合来抑制 PBP2a 蛋白的合成,而 MecR1 基因编码的蛋白是一种调节蛋白,在 β -内酰胺类药物的刺激下可以被激活,构象发生改变,去除 Mec I 蛋白对 MecA 基因的抑制作用,MecA 基因开始表达合成 PBP2a 蛋白^[19-20]。BlaR1-Bla I 系统的调节模式与 MecR1-Mec I 系统相似,BlaR1 基因接触到 β -内酰胺类药物的刺激后将信号传向细胞内,与 MecA 基因启动子结合的 Bla I 蛋白接受信号后从结合位点脱落,从而使 MecA 基因转录,产生 PBP2a 蛋白^[21]。但有研究发现 PBP2a 的表达量与 MRSA 耐药性强弱之间并非呈正比例关系,提示 MRSA 耐药性是多重因素相互影响共同产生的结果^[22]。因此,PBP 蛋白的数量和结构发生改变是 MRSA 产生耐药性的重要机制之一。

1.2.3 主动外排泵作用 主动外排泵系统是一类存在于细菌细胞膜上的蛋白质,可将药物非选择性地泵出细胞外,使细胞内的药物浓度低于 MIC,达

不到杀死细菌的效果,从而表现出耐药性,一般为对多种药物均有外排作用的多重耐药外排泵(MDRs)。根据氨基酸序列同源性可将 MDRs 分为以下 5 种:1)ATP 结合盒超家族(ABC)。2)主要易化超家族(MFS)。3)小多耐药蛋白家族(SMR)。4)耐药结节分化家族(RND)。5)多药及毒物外排家族(MATE)^[23]。第 1 种是由 ATP 水解供能,后 4 种是由电化学质子梯度作为动力将药物排出细胞外。其中 MRSA 具有的多药泵出蛋白有 3 种:Qac、NorA、Smr。NorA 蛋白为 MRSA 中最早发现的与耐喹诺酮类多药外排泵相关的蛋白^[24],Qac 蛋白则与 MRSA 耐消毒剂和阿米卡星等氨基糖苷类抗生素相关^[25]。

1.2.4 其他辅助耐药基因 Fem 基因是提高 MRSA 对 β -内酰胺类抗生素耐药性的辅助基因,其与细菌肽聚糖的合成、细胞分裂和细胞壁的代谢相关,目前已被确定的 Fem 基因有 6 种:FemA、FemB、FemC、FemD、FemE 和 FemF^[26]。Fem 基因失活对 MRSA 的耐药性影响分为两种情况:1)对甲氧西林耐药性完全丧失,但不影响 PBP2a 的产生,如 FemA 基因和 FemB 基因。2)基础耐药性降低,如 FemC 基因和 FemD 基因^[27]。FemE 和 FemF 基因失活对 MRSA 耐药性的影响研究较少,有待进一步考察。

MecC 基因与 MecA 基因同源,可编码 PBP2c 蛋白,其功能与 PBP2a 蛋白相似,也能够使 MRSA 对 β -内酰胺类抗生素产生耐药性^[28]。

2 AB 的耐药现状、趋势及耐药机制

2.1 AB 的耐药现状及趋势 近年来临床的细菌感染中,革兰氏阴性菌检出率约为 70%,远高于革兰氏阳性菌的 30%,成为了临床感染的优势细菌,其中检出率常年位居第 1 名的即为 AB,其可引起呼吸机相关性肺炎、继发性脑膜炎等多种感染性疾病,这归因于 AB 具有极强的耐受性,常规消毒方式不能将其完全杀死,是医疗器械表面最常分离到的革兰氏阴性菌^[29]。根据 CHINET 细菌耐药监测网报告,2019 年 AB 对除多黏菌素 B 和阿米卡星以外的多类临床常见抗生素耐药率均在 50%以上,特别是碳青霉烯类抗生素亚胺培南和美罗培南,在 2005 年时耐药率仅为 31%和 39%^[30],而在 2019 年时已上升至 73.6%和 75.1%^[6],这可能与近年来临床上碳青霉烯类抗生素的使用强度有关。临床治疗面临的困境,使得探索 AB 耐药机制变得尤为重要。

2.2 耐药机制 AB 耐药机制的相关研究较多,且较为复杂,大致总结为以下 8 类:1)主动外排泵系

统过度表达。2)产生 β -内酰胺酶。3)改变药物作用靶点。4)外膜蛋白缺失或表达下调。5)形成生物膜。6)可移动遗传元件的传播。7)对替加环素的耐药机制。8)对多黏菌素的耐药机制。

2.2.1 主动外排泵系统过度表达 目前 AB 中有报道的外排泵系统有:RND 家族的 AdeABC、AdeIJK、AdeFGH、AdeXYZ、MFS 家族的 TetA、CraA、SMR 和 MATE 家族的 AbeM、AbeS 等。其中研究最多的为 RND 家族,其外排泵结构相似,以 AdeABC 为例,其由膜融合蛋白(AdeA)、外排蛋白(AdeB)、膜通道蛋白(AdeC)构成^[31]。有研究发现当使 AdeABC 外排系统中 AdeB 基因失活时,修改菌株对抗生素的 MIC 与原菌株相比下降了 4~32 倍,而令 AdeC 基因失活时,其 MIC 与原始菌株相比并无明显差异^[32]。这说明对于此系统而言,AdeB 是必需的,而 AdeC 并非必需。而 AdeFGH 外排系统则不同,张凯华等^[33]的研究表明该系统需要 AdeF、AdeG、AdeH 基因共同表达,才能形成有效的外排通道,且其针对的外排底物具有局限性,主要是氟喹诺酮类、 β -内酰胺类及 β -内酰胺酶抑制剂等药物。AdeIJK 外排泵则可介导四环素类抗生素耐药^[34]。MATE 家族的 AbeM 外排泵可通过跨膜的电化学梯度完成氟喹诺酮类药物的外排,使 AB 获得耐药性^[35]。其他家族的外排泵系统作用机制研究尚不完全,还需进一步探索。

2.2.2 产生 β -内酰胺酶 按 Ambler 分类方法可将 β -内酰胺酶分为 4 类,见表 1。

有研究显示^[36],A 类 TEM 基因型在多重耐药菌株和敏感菌株中均被检出,且差异无统计学意义,说明此基因型广泛流行于各类 AB 中,但不是导致其广泛耐药的主要原因。D 类酶中以 OXA-23 最为常见^[37],OXA-51 被认为是位于 AB 染色体上的天然基因,具有极高的种属特异性,可用于 AB 的菌种鉴定^[38-40]。

2.2.3 改变药物作用靶点 AB 改变药物作用靶点主要有两种形式,药物作用靶点的基因突变或被修饰。喹诺酮类抗生素的抑菌作用是通过与 DNA 旋

转酶及 DNA 拓扑异构酶 IV 结合,引起酶的构象改变,阻止复制叉前行,干扰细菌 DNA 复制,从而导致细菌死亡^[41]。AB 可通过使编码 DNA 旋转酶的 GyrA (较多)和 GyrB 基因发生点突变,以及编码 DNA 拓扑异构酶 IV 的 ParC 基因突变(次要,在 GyrA 突变的基础上进一步提高耐药性),导致其结构功能改变,与药物结合能力降低,从而对喹诺酮类药物耐药^[42]。而对于氨基糖苷类药物,AB 可以通过产生药物作用靶点的修饰酶来躲避药物的攻击,主要分为两种:1)通过产氨基糖苷类修饰酶将氨基糖苷类药物 N-乙酰化、O-核苷酸化或 O-磷酸化使其失活^[43]。常见的 AB 氨基糖苷类修饰酶耐药基因型主要有 Aac(3)-I、Aac(3)-II、aac(6')-Ib、Ant(2'')-I、Ant(3'')-I 和 Aph(3')-I,共 6 种^[44-45]。2)16SrRNA 甲基化酶可以保护细菌核糖体,抵御氨基糖苷类药物的攻击。目前已发现的 16SrRNA 甲基化酶基因有 7 种(AmrA、RmtA、RmtB、RmtC、RmtD、RmtE、NpmA),但有研究表明 AB 中仅存在 ArmA 基因^[46-47]。

2.2.4 外膜蛋白(Omp)缺失或表达下调 许多药物经过外膜蛋白进入细菌内部发挥作用,OprD 蛋白、CarO 蛋白、OmpW 蛋白和 OmpA 蛋白均为与 AB 耐药相关的重要外膜通道蛋白,Omp 缺失或表达下调均会影响 AB 的耐药性^[48]。杨慧健等^[49]将多重耐药 AB(MDR-AB)中 OprD 蛋白的氨基酸序列建立成三维模型,发现其氨基酸序列中由于存在氨基酸突变而使 MDR-AB 菌株三维结构中的 β -桶状结构与敏感菌株出现很大差异,并推测 OprD 蛋白结构的改变是 AB 产生耐药性的原因之一。CarO 蛋白的表达下降或缺失,可以导致 AB 对亚胺培南和美罗培南产生耐药^[50]。OmpW 蛋白则与 AB 对多黏菌素和碳青霉烯类抗生素的耐药相关^[51]。而对于 OmpA 毒力蛋白,有研究发现其不仅通过改变细菌细胞膜的表面运动来影响 AB 的耐药性,还能够调节机体细胞自噬,产生血清免疫防御抵抗,帮助细菌逃避免疫清除,延长细菌在宿主细胞内的存活时间,间接提

表 1 β -内酰胺酶分类及主要基因型

类型	特点	中国主要基因型
A	通过丝氨酸残基灭活 β -内酰胺键	TEM、KPC、PER、CTX、SHV、VEB 等
B	又名金属 β -内酰胺酶,活性位点为+2 价金属阳离子(多为锌离子),为碳青霉烯酶,其活性可被金属螯合剂乙二胺四乙酸(EDTA)抑制	NDM-1、VIM、DIM、SIM、IMP 等
C	头孢菌素酶(AmpC 酶)	ADC
D	苯唑西林酶(OXA 酶),此类酶无法快速且完全水解碳青霉烯类抗生素,需要与其他耐药机制协同发挥作用	OXA-23、OXA-51、OXA-24、OXA-58 等

高其耐药能力^[52]。

2.2.5 形成生物膜 细菌在完成初始黏附后,快速增殖激活群体感应系统(QS),通过调控分泌大量细胞外基质,形成具有特定结构和功能的细胞群体,即生物膜结构。Dahdouh等^[53]通过激光扫描共聚焦显微镜(CLSM)观察到AB多药耐药菌株与敏感株相比,产生的生物膜体积更大,基质的覆盖率更高,可见AB耐药性与生物膜有着重要关系。生物膜的存在阻碍了药物进入细菌内部,使其有足够的时间开启耐药基因对抗抗生素,且高细胞密度下,高频率的基因交换促进了抗性质粒的传播,是AB耐药性提高的辅助途径。

2.2.6 可移动元件的传播 AB可通过质粒、转座子、整合子等可移动基因元件捕获与传播外源的耐药基因,从而获得对多种抗生素的耐药能力^[54]。在革兰氏阴性菌中,多是以QacE1为遗传标志基因的I型整合子流行为主,其可变区有多种抗生素的耐药基因,其中氨基葡萄糖苷类耐药基因最为普遍^[55]。细菌间转移遗传物质的常见方式有转导、转化及接合,以接合最为常见。接合可将遗传物质通过性菌毛从供体菌转移给受体菌。曾令怡等^[56]的实验成功地将耐碳青霉烯类AB(CRAB)的耐药基因接合到叠氮钠耐药大肠埃希菌上,使后者对碳青霉烯类药物产生耐药性,说明了AB的耐药基因可以横向水平传播。而这很可能导致高度耐药的AB或其他菌种的大范围流行,应引起临床的高度重视。

2.2.7 对替加环素的耐药机制 替加环素为甘氨酸环素类抗生素,其通过与核糖体30S亚基结合、阻止氨酰化tRNA分子进入核糖体A位从而抑制蛋白质合成,这种独特的生物特性使得其不受β-内酰胺酶、靶位修饰等耐药机制的影响,是目前治疗多耐药AB的少数可选药物之一,但近年来也逐渐出现了耐替加环素AB的报道^[57-58]。经学者研究发现,对替加环素耐药的AB中编码甲基化转移酶的Trm基因均发生缺失^[59],通过人工干预致Trm基因突变,可使菌株对替加环素敏感性下降,后又通过与野生型质粒的Trm基因互补实验,恢复了其对替加环素的敏感性^[60],说明Trm基因的改变是AB对替加环素耐药的重要机制。同时也有研究发现PlsC基因突变的AB菌株与未突变菌株相比,对替加环素的MIC值增加了3倍,推测是由于PlsC基因突变降低了细菌细胞膜渗透性,而导致其耐药^[61],但还需进一步验证,在此不进行赘述。

2.2.8 对多黏菌素的耐药机制 多黏菌素是由多黏芽孢杆菌产生的一组环肽类抗生素,有A、B、C、D和E共5种,目前临床应用的为多黏菌素B和E,但由于其具有一定的肾脏和神经毒性,使用起来具有局限性。而由于多重耐药AB的出现导致临床在无药可用的情况下,不得不重新使用有一定毒性的多黏菌素,但现已发现对多黏菌素耐药的AB^[62-63]。多黏菌素主要通过与其革兰氏阴性菌外膜(OM)中的脂多糖(LPS)结合来发挥抗菌作用。多黏菌素带的正电荷与LPS的脂质A上磷酸根阴离子发生静电吸引,占据钙离子(Ca²⁺)和镁离子(Mg²⁺)的阳离子结合位点,使细菌外膜不稳定,进而将疏水部分插入细菌外膜中,导致外膜破裂,内容物流出,细菌死亡^[64]。

AB对其的耐药机制主要分为两种:1)编码脂质A的基因发生突变或缺失,导致其表达异常,无法与多黏菌素结合产生耐药性,Moffatt等^[65]首先发现耐多黏菌素的AB中脂质A的合成基因LpxA、LpxC和LpxD发生核苷酸突变或缺失。通过质粒导入完整的LpxA基因,可使其对多黏菌素敏感性恢复。2)磷酸乙醇胺(pEtN)修饰脂质A,当受到多黏菌素的攻击时,细菌通过pEtN对脂质A的N-乙酰葡萄糖胺的4'位进行修饰,使其负电荷降低,导致细菌与带正电荷的多黏菌素亲和力下降,从而产生耐药性^[66]。

3 讨论

本文主要总结了最具代表性的两种临床感染优势菌的耐药机制,其他临床常见菌的耐药机制大同小异。近年来,研究人员针对已知的耐药机制通过多种途径进行新药研发:1)已有抗生素的再利用。Edgar等^[67]通过新型噬菌体疗法将携带链霉素等位敏感基因RpsL和喹诺酮类等位敏感基因GyrA的γ噬菌体导入耐药大肠杆菌中,使其MIC与敏感株相当,失去耐药性。与传统噬菌体疗法不同,不是直接杀死细菌,而是将敏感基因传递给耐药菌,使之对已耐药的抗生素重新敏感,针对性更强,但此方法在实验室以外的环境中很难实现。β-内酰胺类抗生素与β-内酰胺酶抑制剂的复方组合,头孢他啶(CAZ)/阿维巴坦(AVI)是由第3代头孢菌及β-内酰胺酶抑制剂组成的复方制剂,AVI对产生A类(超广谱β-内酰胺酶ESBLs,KPC)、C类(AmpC)、D类(OXA-48)β-内酰胺酶的菌株均有较高活性^[68],可恢复细菌对CAZ的敏感性。本复方制剂已于2015年2月通过美国食品药品监督管理局(FDA)

批准上市,并在2019年5月通过国家药品监督管理局于中国上市。类似组合还有美罗培南/伐波巴坦,也以Vabomere为商品名在2017年8月于美国上市^[69]。但此方法治标不治本,无法阻止细菌耐药性的进一步发展。2)新一代抗生素的研发。日本盐野义制药株式会社成功研制了第5代头孢菌素-硫酸头孢地尔对甲苯磺酸盐水合物^[70],其有效成分头孢地尔是一种新型铁载体头孢菌素,具有独特的穿透革兰氏阴性菌细胞膜的作用,除了通过外膜蛋白通道被动扩散外,还可以与铁离子(Fe^{3+})络合,通过细菌铁转运蛋白,穿透细胞外膜被转运至细胞壁内,使之在细胞质中达到更高浓度,与PBP_s结合,抑制细胞壁的合成,对所有革兰氏阴性菌具有强劲的杀灭活性,包括铜绿假单胞菌、CRAB等。此药已于2019年11月经美国FDA批准上市^[71]。截短侧耳素类抗生素(来法莫林)是由真菌亚脐菇杯状斜盖伞的天然产物为基础半合成而来的衍生物,其可通过与50S核糖体23srRNA的结构域V中的肽基转移酶中心A和P位相互作用,从而抑制细菌蛋白质的合成,这是一种全新的抑菌机制,避免了与目前正在用药的交叉耐药^[72]。来法莫林已于2019年8月通过美国FDA批准上市^[71]。3)用高分子材料提高已有抗生素的杀菌效果。Ghaffar等^[73]应用带有正电荷的壳聚糖包被高度可调的杂化材料金属有机骨架(MOF)负载万古霉素,可明显提高万古霉素对MRSA的抑菌活性,其可能归因于壳聚糖带有正电荷,可与带有负电荷的细菌细胞壁产生静电作用,提高细菌细胞膜的通透性,而MOF毒性低,较高的孔隙率和表面积可增加药物载量,且金属离子本身也具有一定的抗菌性,因此包含金属离子的药物递送系统可以协同其负载治疗剂的抗菌活性。4)新抗毒剂的研发。抗毒剂可以削弱细菌毒力,但不影响细菌生长或生存,不会对细菌产生强的选择性压力,减少耐药性的发生,且不破坏有益菌群,是对抗细菌耐药的新策略。EL-Halfawy等^[74]发现了一种新的抗毒剂MAC-545496,其可逆转MRSA的 β -内酰胺抗性,抑制生物膜形成,消除细菌在巨噬细胞内的存活并减弱毒力,且与多黏菌素B、庆大霉素、万古霉素等多种常用抗生素均有协同作用,但对属于革兰氏阴性菌的铜绿假单胞菌及表皮葡萄球菌等没有影响,是一种对有益菌群破坏作用极小的理想抗毒剂。

从抗生素研发的历史进程来看,细菌耐药性的产生是不可避免的,面对这种情况,许多学者试图

从中药领域寻找突破口。中药抗感染历史悠久,并且近年来研究发现中药具有逆转细菌耐药性的潜在可能:1)中药单体化合物。从刺五加中分离得到的刺五加苷K(ETSK)可以通过破坏细菌的RNA干扰其PBP_s的合成,与 β -内酰胺类抗生素有协同作用,逆转细菌耐药性^[75]。Hwang等^[76]通过DNA微阵列分析实验及尼罗红染色实验发现,白藜芦醇以耐药大肠杆菌的TolC基因为靶点,抑制AcrAB-TolC外排泵作用,使耐药菌恢复敏感。作为现在几乎仅有的 β -内酰胺酶抑制剂均无法抑制的NDM-1酶,有研究发现,厚朴酚可与NDM-1基因的活性位点结合,导致其失活,菌株耐药性消失^[77]。黄芩苷^[78]及穿心莲内酯^[79]不仅可以直接破坏细菌完整性,还可通过干扰细菌QS系统抑制生物膜形成,降低毒力因子表达及细胞黏附力,并通过提高机体免疫应答产生间接抑菌的免疫抑制效应。苦参碱可以抑制外膜毒力蛋白OmpA的表达,减少QS信号分子的联合作用。小檗碱则作用于AI-2信号分子的合成阶段,减少其分泌,抑制生物膜的形成,并改变细菌细胞膜通透性,降低黏附力^[80]。两者都可抑制耐药大肠杆菌生物膜的形成,但对其生长曲线影响较小,逆转了细菌耐药性的同时弱化了细菌生存选择压力,为治疗耐药细菌提供了新的方向。2)中药提取物及药对。艾叶与白鲜皮的混合提取物可在不影响细菌生长的前提下,通过选择性靶向喹诺酮耐药QS系统来抑制细菌毒力^[81]。耐药质粒的传播促进了细菌的多药耐药,不同中药提取物对不同耐药菌的耐药质粒有着不同的消除效果,其中以五倍子及黄芩提取物对耐药质粒的消除效果最为突出^[82]。对于传统抗感染药对,Li等^[83]将黄芩苷与黄连素组装成纳米粒子,与原单体化合物相比增加了载药量,优化了抗菌与生物膜去除能力,且具有较高的生物相容性与安全性。3)中药复方。虽然单味中药可逆转细菌耐药性,但作用靶点较为单一,而复方具有多组分、多靶点的优势,在逆转细菌耐药性方面也有着突出表现。如芪桂饮可下调大鼠血清中与耐药铜绿假单胞菌生物膜形成相关的蛋白质ArcA、IscU的表达,阻止生物膜的形成,并延迟铜绿假单胞菌对亚胺培南耐药性的发生,延长其临床疗效^[84]。复方黄柏洗剂改良方“黄金洗剂”可通过抑制生物膜形成抑制ESBLs酶,恢复耐药菌对第4代头孢菌素的敏感性^[85]。

然而对于中药逆转细菌耐药性的研究仍较少,且多为体外实验,体内研究相对不足。所研究的菌

株相对集中,范围有待扩大。因化学成分较多,物质基础不够明确,仍需更深入系统的分子层面研究来突破细菌耐药瓶颈。

参考文献:

- [1] 王媛媛,张闻,李逸轩,等.益气活血方药在肺炎治疗中的应用及其用药规律解析[J]. 天津中医药大学学报, 2021,40(4):524-532.
WANG Y Y,ZHANG W,LI Y X,et al. Application and regularity analysis of prescription for invigorating *qi* and promoting blood circulation in pneumonia treatment[J]. Journal of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2021, 40(4):524-532.
- [2] 王秀莲.再论中医治疗感染性疾病的优势[J].天津中医药大学学报,2011,30(4):193-195.
WANG X L. Re-discussing the advantage of TCM in treating infectious diseases[J]. Journal of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2011, 30(4):193-195.
- [3] 史若愚,刘新桥,刘学政. ICU 常见呼吸系统耐药菌感染疾病的中医研究进展[J]. 天津中医药大学学报, 2014, 33(3):188-191.
SHI R Y,LIU X Q,LIU X Z. Research progress of TCM on common respiratory system infections by drug-resistant bacteria in ICU[J]. Journal of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2014, 33(3):188-191.
- [4] 冯京.几种天然化合物联合抗生素对 MRSA 的敏感性及其抗炎作用研究[D].天津:天津中医药大学,2021.
FENG J. Study on the sensitivity of several natural compounds combined with antibiotics on MRSA and study on anti-inflammatory effect [D]. Tianjin:Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [5] 唐克文,李从荣,汪倩钰.2016—2018 年某重症监护病房耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的分布特点和耐药变迁[J]. 广西医学,2020,42(3):315-318,333.
TANG K W,LI C R,WANG Q Y. Distribution characteristics and drug resistance evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care unit from 2016 to 2018[J]. Guangxi Medical Journal, 2020, 42(3):315-318, 333.
- [6] 胡付品,郭燕,朱德妹,等.2019 年 CHINET 三级医院细菌耐药监测[J].中国感染与化疗杂志,2020,20(3):233-243.
HU F P,GUO Y,ZHU D M,et al. CHINET surveillance of bacterial resistance across tertiary hospitals in 2019[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2020, 20(3): 233-243.
- [7] 胡付品,郭燕,朱德妹,等.2018 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2020,20(1):1-10.
HU F P,GUO Y,ZHU D M,et al. CHINET surveillance of bacterial resistance in China:2018 report[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2020, 20(1):1-10.
- [8] 胡付品,郭燕,朱德妹,等.2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2018,18(3):241-251.
HU F P,GUO Y,ZHU D M,et al. Antimicrobial resistance profile of clinical isolates in hospitals across China:Report from the CHINET Surveillance Program, 2017[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2018, 18(3):241-251.
- [9] Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin:United states, 2002 [J]. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2002, 51(26):565-567.
- [10] SAEED A,AHSAN F,NAWAZ M,et al. Incidence of vancomycin resistant phenotype of the methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from a tertiary care hospital in Lahore[J]. Antibiotics, 2019, 9(1):3.
- [11] BOUDRIOUA A,LI Y Y,HARTKE A,et al. Opposite effect of vancomycin and D-Cycloserine combination in both vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* and enterococci[J]. Microbiology Letters, 2020, 367(8):62.
- [12] PEACOCK S J,PATERSON G K. Mechanisms of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* [J]. Annual Review of Biochemistry, 2015, 84(5):577-601.
- [13] FUDA C C S,FISHER J F,MOBASHERY S. B-Lactam resistance in *staphylococcus aureus*;the adaptive resistance of a plastic genome[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2005, 62(22):2617-2633.
- [14] 胡庆花,朱德全,刘卫东,等.耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的耐药机制[J].国际流行病学传染病学杂志,2018, 45(5):349-352.
HU Q H,ZHU D Q,LIU W D,et al. Resistance mechanisms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. International Journal of Epidemiology and Infectious Disease, 2018, 45(5):349-352.
- [15] 胡艳文,王娟,况兆忠.金黄色葡萄球菌的耐药机制及现状[J].山西医药杂志,2011,40(8):779-780.
HU Y W,WANG J,KUANG Z Z. Drug resistance mechanism and current situation of *Staphylococcus aureus* [J]. Shanxi Medical Journal, 2011, 40(8):779-780.
- [16] ZHAN X Y. Evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*;evidence of positive selection in a penicillin-binding protein (PBP) 2a coding gene *MecA* [J]. Infection, Genetics and Evolution, 2018, 59(1):16-22.
- [17] 俞蕙,吴霞.耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药机制及研究进展[J].实用儿科临床杂志,2012,27(22):1704-1706.
YU H,WU X. Recent advances in resistance mechanisms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Chinese Jour-

- nal of Applied Clinical Pediatrics, 2012, 27(22): 1704–1706.
- [18] 许文, 杨联云. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌流行病学和耐药机制研究进展[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(1): 75–78.
- XU W, YANG L Y. Research progress on epidemiology and drug resistance mechanism of methicillin-resistant staphylococcus aureus[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2013, 10(1): 75–78.
- [19] 冷凤, 方琴, 杜培源, 等. 耐甲氧西林葡萄球菌耐药机制研究[J]. 数理医药学杂志, 2012, 25(1): 101–104.
- LENG F, FANG Q, DU P Y, et al. Study on drug resistance mechanism of methicillin-resistant Staphylococcus aureus[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2012, 25(1): 101–104.
- [20] QUIJADA N M, HERNÁNDEZ M, ONICIUC E A, et al. Oxacillin-susceptible MecA-positive Staphylococcus aureus associated with processed food in Europe[J]. Food Microbiology, 2019, 82(1): 107–110.
- [21] SAFO M K, ZHAO Q X, KO T P, et al. Crystal structures of the BlaI repressor from Staphylococcus aureus and its complex with DNA: insights into transcriptional regulation of the bla and mec operons[J]. Journal of Bacteriology, 2005, 187(5): 1833–1844.
- [22] 张建强, 岳鹏. 耐甲氧西林金葡萄耐药机制研究进展[J]. 人民军医, 2013, 56(4): 467–468.
- ZHANG J Q, YUE P. Research Progress on drug resistance mechanism of methicillin-resistant staphylococcus aureus[J]. People's Military Surgeon, 2013, 56(4): 467–468.
- [23] GHADERKHANI J, TAHMASEBI H, ZEYNI B, et al. Evaluation of the phenotypic and molecular pattern of efflux pumps in clinical isolates of methicillin-resistant Staphylococcus aureus[J]. Avicenna Journal of Clinical Medicine, 2017, 24(3): 183–191.
- [24] MARKHAM P N, NEYFAKH A A. Inhibition of the multidrug transporter NorA prevents emergence of norfloxacin resistance in Staphylococcus aureus[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1996, 40(11): 2673–2674.
- [25] WANG D, XIE K P, ZOU D, et al. Inhibitory effects of silibinin on the efflux pump of methicillin resistant Staphylococcus aureus[J]. Molecular Medicine Reports, 2018, 18(1): 827–833.
- [26] 李雪寒, 李一荣. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药机制及检测方法研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(5): 586–589.
- LI X H, LI Y R. Advances in the resistance mechanism and detection methods of methicillin-resistant Staphylococcus aureus[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2019, 40(5): 586–589.
- [27] 陈斌泽, 李泽慧, 冯强生, 等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药机制与分子分型研究进展[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(19): 2824–2827.
- CHEN B Z, LI Z H, FENG Q S, et al. Research Progress on drug resistance mechanism and molecular typing of methicillin-resistant Staphylococcus aureus[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2016, 13(19): 2824–2827.
- [28] GARCIA-ALVAREZ L. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus with a novel MecA homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study[J]. The Lancet Infectious Diseases, 2011, 11(8): 595–603.
- [29] HARDING C M, HENNON S W, FELDMAN M F. Uncovering the mechanisms of Acinetobacter baumannii virulence[J]. Nature Reviews Microbiology, 2018, 16(2): 91–102.
- [30] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2005—2014年 CHINET 中国细菌耐药性监测网 5 种重要临床分离菌的耐药性变迁[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(1): 93–99.
- HU F P, GUO Y, ZHU D M, et al. Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance, 2005–2014[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2017, 17(1): 93–99.
- [31] TEMGOUA F T D, WU L. Mechanisms efflux pumps of Acinetobacter baumannii (MDR): Increasing resistance to antibiotics[J]. Journal of Biosciences and Medicines, 2019, 7(1): 48–70.
- [32] WIECZOREK P, SACHA P, HAUSCHILD T, et al. Multidrug resistant Acinetobacter baumannii: the role of AdeABC (RND family) efflux pump in resistance to antibiotics[J]. Folia Histochemica et Cytobiologica, 2008, 46(3): 257–267.
- [33] 张凯华, 左玲玲, 徐新, 等. 多重耐药鲍曼不动杆菌主动外排系统基因 adeFGH 的 mRNA 表达研究[J]. 中国现代医生, 2018, 56(32): 5–7, 11, 169.
- ZHANG K H, ZUO L L, XU X, et al. Study on the mRNA expression of active efflux system gene adeFGH of multidrug resistant Acinetobacter baumannii[J]. China Modern Doctor, 2018, 56(32): 5–7, 11, 169.
- [34] DAMIER-PIOLLE L, MAGNET S, BRÉMONT S, et al. AdeIJK, a resistance-nodulation-cell division pump effluxing multiple antibiotics in Acinetobacter baumannii[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2008, 52(2): 557–562.
- [35] BHATTACHARYYA T, SHARMA A, AKHTER J, et al. The small molecule HTR08027 restores the antibacterial activity of fluoroquinolones against multidrug-resistant Acinetobacter baumannii by efflux inhibition[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2017, 50(2): 219–226.
- [36] 江培涛, 方敏, 刘棵文, 等. 仪征地区鲍曼不动杆菌碳青

- 霉烯类抗菌药耐药相关酶表型和基因型分析[J].南京医科大学学报(自然科学版),2019,39(1):54-61.
- JIANG P T,FANG M,LIU K W,et al. Phenotypic and genotypic analysis of carbapenems associated with antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* in Yizheng area[J]. *Acta Universitatis Medicinalis Nanjing (Natural Science)*,2019,39(1):54-61.
- [37] NING N Z,LIU X,BAO C M,et al. Molecular epidemiology of bla OXA-23-producing carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a single institution over a 65-month period in North China[J]. *BMC Infectious Diseases*,2017,17(1):14.
- [38] MERKIER A K. blaOXA-51-type β -lactamase genes are ubiquitous and vary within a strain in *Acinetobacter baumannii*[J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*,2006,28(2):110-113.
- [39] GOIC-BARISIC I,SERUGA MUSIC M,KOVACIC A,et al. Pan drug-resistant environmental isolate of *Acinetobacter baumannii* from croatia[J]. *Microbial Drug Resistance*,2017,23(4):494-496.
- [40] 邓德耀,袁文丽,刘春林.OXA-51 型 β 内酰胺酶的研究进展[J].中国感染与化疗杂志,2014,14(5):451-454.
- DENG D Y,YUAN W L,LIU C L. Research update on OXA-51 β -lactamase[J]. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy*,2014,14(5):451-454.
- [41] OSTRER L,KHODURSKY R F,JOHNSON J R,et al. Analysis of mutational patterns in quinolone resistance-determining regions of GyrA and ParC of clinical isolates[J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*,2019,53(3):318-324.
- [42] ZAKI M E S,ABOU ELKHEIR N,MOFREH M. Molecular study of quinolone resistance determining regions of gyrA gene and parC gene s in clinical isolates of acintobacter baumannii resistant to fluoroquinolone[J]. *The Open Microbiology Journal*,2018,12(2):116-122.
- [43] SHEIKHALIZADEH V,HASANI A,AHANGARZADEH REZAEI M,et al. Comprehensive study to investigate the role of various aminoglycoside resistance mechanisms in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*[J]. *Journal of Infection and Chemotherapy:Official Journal of the Japan Society of Chemotherapy*,2017,23(2):74-79.
- [44] 李荣群,余道军,项国谦,等.鲍曼不动杆菌耐药表型与基因型相关性[J].中国公共卫生,2013,29(10):1539-1541.
- LI R Q,YU D J, XIANG G Q,et al. Correlation between drug resistance phenotype and genotype of *Acinetobacter baumannii*[J]. *Chinese Journal of Public Health*,2013,29(10):1539-1541.
- [45] HEIDARY M,SALIMI CHIRANI A,KHOSHNOOD S,et al. Molecular detection of aminoglycoside-modifying enzyme genes in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates[J]. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*,2017,64(2):143-150.
- [46] JOUYBARI M A,AHANJAN M,MIRZAEI B,et al. Role of aminoglycoside-modifying enzymes and 16S rRNA methylase (ArmA) in resistance of *Acinetobacter baumannii* clinical isolates against aminoglycosides[J]. *Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical*,2021,54(4):99-102.
- [47] 杨丽华,陆利君,吴毅凌,等.20 株鲍氏不动杆菌获得性耐药元件检测与菌株亲缘关系研究[J].中华医院感染学杂志,2017,27(2):259-262.
- YANG L H,LU L J,WU Y L,et al. Acquired drug resistance genes and phylogenetic analysis of 20 strains of *Acinetobacter baumannii*[J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*,2017,27(2):259-262.
- [48] CAYO R,RODRIGUEZ M C,ESPINAL P,et al. Analysis of genes encoding penicillin-binding proteins in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*,2011,55(12):5907-5913.
- [49] 杨慧健,孙杰,何雁鸿,等.多重耐药鲍曼不动杆菌膜孔蛋白 OprD 与标准敏感株同源建模的比较[J].检验医学与临床,2019,16(3):303-305.
- YANG H J,SUN J,HE Y H,et al. Comparison of homologous modeling between *Acinetobacter baumannii* membrane porin OprD and standard drug-sensitive strain[J]. *Laboratory Medicine and Clinic*,2019,16(3):303-305.
- [50] 刘秋萍,徐凌.鲍曼不动杆菌耐药机制的研究进展[J].中国抗生素杂志,2018,43(10):1179-1187.
- LIU Q P,XU L. Advances in resistance mechanisms of drug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *Chinese Journal of Antibiotics*,2018,43(10):1179-1187.
- [51] 杨杰,多丽波.鲍曼不动杆菌外膜蛋白与亚胺培南耐药性的研究进展[J].中国抗生素杂志,2016,41(12):888-892.
- YANG J,DUO L B. Research progress of outer membrane proteins of *Acinetobacter baumanii* and its imipenem-resistance[J]. *Chinese Journal of Antibiotics*,2016,41(12):888-892.
- [52] LEE C R,LEE J H,PARK M,et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*:pathogenesis,antibiotic resistance mechanisms,and prospective treatment options[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*,2017,7(1):55.
- [53] DAHDOUH E,ORGAZ B,GOMEZ-GIL R,et al. Patterns of biofilm structure and formation kinetics among *Acinetobacter baumannii* clinical isolates with different antibiotic re-

- sistance profiles[J]. MedChemComm, 2016, 7(1):157-163.
- [54] CHAKRAVARTY B. Genetic mechanisms of antibiotic resistance and virulence in *Acinetobacter baumannii*; background, challenges and future prospects[J]. Molecular Biology Reports, 2020, 47(5):4037-4046.
- [55] GUZMÓN M, ALONSO G. Characterization of the variable region within class 1 integrons in *Klebsiella pneumoniae* nosocomials strains[J]. Revista Medica De Chile, 2010, 138(3):322-329.
- [56] 曾令怡, 赵永鑫, 郭宇航, 等. 耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌插入序列及其水平传播[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(9):1047-1051.
- ZENG L Y, ZHAO Y X, GUO Y H, et al. ISAbal and horizontal transmission of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. Chinese Journal of Microecology, 2018, 30(9):1047-1051.
- [57] 周丹, 钟平. 耐碳青霉烯类药物肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌对替加环素的敏感性分析[J]. 临床输血与检验, 2020, 22(1):64-67.
- ZHOU D, ZHONG P. The sensitivity of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* to tigecycline[J]. Journal of Clinical Transfusion and Laboratory Medicine, 2020, 22(1):64-67.
- [58] CANEIRAS C, CALISTO F, JORGE DA SILVA G, et al. First description of colistin and tigecycline-resistant *Acinetobacter baumannii* producing KPC-3 carbapenemase in Portugal[J]. Antibiotics, 2018, 7(4):96.
- [59] 何秀娟, 李荷楠, 王启, 等. 替加环素不敏感鲍曼不动杆菌的分子流行病学及耐药机制[J]. 生物工程学报, 2018, 34(8):1218-1225.
- HE X J, LI H N, WANG Q, et al. Molecular epidemiology and resistance mechanisms of tigecycline-non-susceptible *Acinetobacter baumannii*[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2018, 34(8):1218-1225.
- [60] CHEN Q, LI X, ZHOU H, et al. Decreased susceptibility to tigecycline in *Acinetobacter baumannii* mediated by a mutation in *trm* encoding SAM-dependent methyltransferase[J]. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2014, 69(1):72-76.
- [61] LI X, LIU L, JI J, et al. Tigecycline resistance in *Acinetobacter baumannii* mediated by frameshift mutation in *plsC*, encoding 1-acyl-sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase[J]. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology, 2015, 34(3):625-631.
- [62] AGARWAL B, AGARWALA N, SAIKIA S, et al. Draft genome sequence of a polymyxin B-resistant sequence type 195 clinical isolate of *Acinetobacter baumannii* from India[J]. Genome Announcements, 2018, 6(6):18-31.
- [63] GENTELUCI G L, GOMES D B C, DE SOUZA M J, et al. Emergence of polymyxin B-resistant *Acinetobacter baumannii* in hospitals in Rio de Janeiro[J]. Jornal Brasileiro De Patologia e Medicina Laboratorial, 2016, 52(2):91-95.
- [64] 王宇航, 蔡芸. 鲍曼不动杆菌对多黏菌素类抗菌药物耐药现状及机制研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(9):1015-1019.
- WANG Y H, CAI Y. Advances in research on the status and mechanism of *Acinetobacter baumannii* resistance to polymyxins[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2019, 44(9):1015-1019.
- [65] MOFFATT J H, HARPER M, HARRISON P, et al. Colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* is mediated by complete loss of lipopolysaccharide production[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2010, 54(12):4971-4977.
- [66] GIRARDELLO R, VISCONDE M, CAYÔ R, et al. Diversity of polymyxin resistance mechanisms among *Acinetobacter baumannii* clinical isolates[J]. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 2017, 87(1):37-44.
- [67] EDGAR R, FRIEDMAN N, MOLSHANSKI-MOR S, et al. Reversing bacterial resistance to antibiotics by phage-mediated delivery of dominant sensitive genes[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2012, 78(3):744-751.
- [68] LISCIO J L. Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam: two novel β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination agents for the treatment of resistant Gram-negative bacterial infections[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2015, 46(3):266-271.
- [69] 刘昌孝. 2017年美国FDA批准上市的抗感染新药介绍与述评[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(4):363-372.
- LIU C X. Introduction and commentary of 2017 new anti-infectives approved by the United States FDA[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2018, 43(4):363-372.
- [70] 陈本川. 抗菌新药硫酸头孢地尔对甲苯磺酸盐(cefiderocol sulfate tosylate)[J]. 医药导报, 2020, 39(7):1026-1035.
- CHEN B C. New antibacterial drug cefiderocol sulfate tosylate[J]. Herald of Medicine, 2020, 39(7):1026-1035.
- [71] 吕训磊, 周伟澄, 林快乐. 2019年美国FDA批准上市的新药简介[J]. 中国医药工业杂志, 2020, 51(1):1-29.
- LYU X L, ZHOU W C, LIN K L. Overviews of the new drugs in 2019 approved by U.S. FDA[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2020, 51(1):1-29.
- [72] LIAPIKOU A, CILLONIZ C, PALOMEQUE A, et al. Emerging antibiotics for community-acquired pneumonia[J]. Expert Opinion on Emerging Drugs, 2019, 24(4):221-231.

- [73] GHAFFAR I, IMRAN M, PERVEEN S, et al. Synthesis of chitosan coated metal organic frameworks (MOFs) for increasing vancomycin bactericidal potentials against resistant *S. aureus* strain[J]. *Materials Science & Engineering C, Materials for Biological Applications*, 2019, 105(1): 110–111.
- [74] EL-HALFAWY O M, CZARNY T L, FLANNAGAN R S, et al. Discovery of an antivirulence compound that reverses β -lactam resistance in MRSA[J]. *Nature Chemical Biology*, 2020, 16(2): 143–149.
- [75] LI Q Q, LUO J, LIU X Q, et al. Eleutheroside K isolated from *Acanthopanax henryi* (Oliv.) Harms suppresses methicillin resistance of *Staphylococcus aureus*[J]. *Letters in Applied Microbiology*, 2021, 72(6): 669–676.
- [76] HWANG D, LIM Y H. Resveratrol controls *Escherichia coli* growth by inhibiting the AcrAB-TolC efflux pump[J]. *Microbiology Letters*, 2019, 366(4): 20–30.
- [77] LIU S, ZHOU Y L, NIU X D, et al. Magnolol restores the activity of meropenem against NDM-1-producing *Escherichia coli* by inhibiting the activity of metallo-beta-lactamase[J]. *Cell Death Discovery*, 2018, 4(1): 28.
- [78] PENG L Y, YUAN M, WU Z M, et al. Anti-bacterial activity of baicalin against APEC through inhibition of quorum sensing and inflammatory responses[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 40–63.
- [79] ZHANG L L, BAO M, LIU B, et al. Effect of andrographolide and its analogs on bacterial infection: a review[J]. *Pharmacology*, 2020, 105(3): 123–134.
- [80] SUN T, LI X D, HONG J, et al. Inhibitory effect of two traditional Chinese medicine monomers, berberine and matrine, on the quorum sensing system of antimicrobial-resistant *Escherichia coli*[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2019, 10(13): 2584.
- [81] WEI Q, BHASME P, WANG Z G, et al. Chinese medicinal herb extract inhibits PQS-mediated quorum sensing system in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2020, 248(12): 112–117.
- [82] 周平轩, 胡艳丽. 五倍子降低大肠杆菌耐药性的效果观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2017, 10(4): 107–108.
- ZHOU P X, HU Y L. Effect of *Galla Chinensis* on reducing drug resistance of *Escherichia coli* [J]. *Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use*, 2017, 10(4): 107–108.
- [83] LI T, WANG P L, GUO W B, et al. Natural berberine-based Chinese herb medicine assembled nanostructures with modified antibacterial application[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(6): 6770–6781.
- [84] DING J Y, GAO X, GUI H, et al. Proteomic analysis of proteins associated with inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* resistance to imipenem mediated by the Chinese herbal medicine *qi Gui Yin*[J]. *Microbial Drug Resistance*, 2021, 27(4): 462–470.
- [85] 衡雪源, 左志文, 朱德全, 等. “黄金洗剂”逆转 ESBLs+ *E. coli* 耐药性的体外实验研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(16): 1958–1961.
- HENG X Y, ZUO Z W, ZHU D Q, et al. Reversal effect of “Huang-Jin Lotion” on drug-resistance of ESBLs-producing *E. coli in vitro*[J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2020, 41(16): 1958–1961.

(收稿日期: 2022-11-01)

Research progress of bacterial resistance mechanism and new drug development strategy

XING Lingyi¹, JING Yaoyao¹, FENG Jing¹, SONG Xinbo^{1,2}, LI Wei¹

(1. *Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China*; 2. *Tianjin Modern Innovative Chinese Medicine Technology Co. Ltd., Tianjin 300191, China*)

Abstract: Since the beginning of the 21st century, the abuse of antibiotics has led to the production of many drug-resistant bacteria, even “super bacteria” have appeared. This situation led to clinical infections and the failure of empirical antibiotic therapy. This paper reviews and discusses the current status, trends and mechanisms of bacterial resistance, which takes Methicillin-resistant *staphylococcus aureus* and *Acinetobacter baumannii* as examples. Discuss the advantages of traditional Chinese medicine in the treatment of bacterial infections and the new strategies for the development of new antibacterial drugs. Reveal the fundamental principle of bacterial resistance, in order to find a way to reverse and eliminate resistance, provide new ideas for future research on bacterial prevention, treatment of bacterial infections with traditional Chinese medicine, and development of new antibacterial drugs.

Keywords: MRSA; AB; Chinese medicine antibacterial; resistance mechanism; efflux pump; biofilm; β -lactamase