

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.04.026

## 治疗多重耐药菌感染的非抗生素疗法研究进展\*

黄美佳,李少轩 综述,张鸿娟<sup>△</sup> 审校

昆明医科大学第一附属医院医学检验科/云南省医学检验临床医学研究中心,云南昆明 650032

**摘要:**多重耐药菌的传播已成为威胁全球人类健康的重大公共卫生问题,限制了临床抗感染治疗方法的选择,亟须研究新的治疗策略。加强对多重耐药菌的研究,探索其他的治疗策略是应对多重耐药菌感染的关键措施。该文从多重耐药菌的流行现状及耐药机制出发,重点叙述一系列非抗生素疗法的应用进展,包括噬菌体疗法、纳米颗粒、光动力疗法、抗菌肽、CRISPR/Cas 系统、粪便微生物群移植和群体感应抑制剂。这些策略在治疗多重耐药菌感染方面展现出巨大潜力,有望缓解多重耐药菌感染的治疗问题,但目前对这些非抗生素疗法的研究多处于体外实验阶段,其安全性和有效性尚需进一步验证。面对多重耐药菌不断增多的严峻趋势,开发新型抗菌药物及替代疗法显得尤为迫切,非抗生素疗法为多重耐药菌的治疗提供了新的思路和方向。

**关键词:**多重耐药菌; 噬菌体疗法; 纳米颗粒; 光动力疗法; 抗菌肽; CRISPR/Cas

**中图分类号:**R378;R453.9

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2025)04-0563-06

**Research progress on the non-antibiotic therapy for the treatment of multidrug-resistant bacterial infections\***

HUANG Meijia, LI Shaoxuan, ZHANG Hongjuan<sup>△</sup>

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University/  
Yunnan Provincial Clinical Research Center for Laboratory Medicine, Kunming, Yunnan 650032, China

**Abstract:** The spread of multidrug-resistant bacteria has become a major public health issue threatening global human health and limiting the options for clinical anti-infection treatments. There is an urgent need to develop new treatment strategies. Strengthening research on multidrug-resistant bacteria and exploring alternative therapeutic strategies are key measures in addressing multidrug-resistant bacterial infections. This article starts with the current epidemic situation of multidrug-resistant bacteria and their resistance mechanisms, and focuses on the application progress of a series of non-antibiotic therapies, including phage therapy, nanoparticles, photodynamic therapy, antimicrobial peptides, CRISPR/Cas systems, fecal microbiota transplantation and quorum sensing inhibitors. These strategies have shown great potential in the treatment of multidrug-resistant bacterial infections and are expected to alleviate the treatment challenges of such infections. However, most researches on these non-antibiotic therapies are still in the in vitro experimental stage, and their safety and efficacy require further validation. In the face of the increasing prevalence of multidrug-resistant bacteria, the development of novel antibiotics and alternative therapies has become especially urgent, and non-antibiotic therapies provide new ideas and directions for the treatment of multidrug-resistant bacterial infections.

**Key words:** multidrug-resistant bacteria; phage therapy; nanoparticles; photodynamic therapy; antimicrobial peptides; CRISPR/Cas

多重耐药菌在全球范围内的传播已经严重威胁公共卫生健康,预计到 2050 年,每年将有 1 000 万人因耐药菌感染死亡,并造成超过 100 万亿美元的经济损失<sup>[1]</sup>。世界卫生组织(WHO)将细菌耐药性列为 21 世纪三大公共卫生威胁之一,并且提出“全健康”理念以应对全球耐药病原体的流行。若继续滥用抗生素,势必会导致“超级细菌”增多,人类将进入“后抗生素”时代,因此亟须开发新的治疗方法。本文将概述多重

耐药菌的流行现状和耐药机制,并详述应对多重耐药菌感染的非抗生素疗法,包括噬菌体疗法、纳米颗粒、光动力疗法(PDT)、抗菌肽、CRISPR-Cas 系统、粪便微生物群移植(FMT)和群体感应抑制剂,以期为多重耐药菌的治疗提供新的思路。

## 1 概述

2024 年 5 月 17 日,WHO 发布的最新细菌优先病原体预警清单包括了 15 类病原菌,其中碳青霉烯

\* 基金项目:云南省兴滇英才支持计划“名医专项”(RLMY20220019);云南省科技厅—昆明医科大学应用基础研究联合专项(202301AY070001-291)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: z121159143@qq.com。

耐药的鲍曼不动杆菌(CRABA)、第 3 代头孢菌素耐药的肠杆菌目细菌(3GCR-E)、碳青霉烯耐药的肠杆菌目细菌(CRE)因治疗选择有限、高疾病负担、耐药性日益严重、造成的感染难以预防,并具有高传播性、缺乏或没有正在开发的候选药物被归为关键优先级病原体。抗微生物药物耐药性是微生物与其所处环境相互作用的结果,细菌可产生 2 种不同的耐药性:固有耐药性和获得性耐药性。临床常见的耐药机制主要包括以下 6 个方面:(1)产生水解酶。细菌通过产生水解酶来破坏抗生素的结构,从而使其失去抗菌活性。最常见的水解酶包括  $\beta$ -内酰胺酶和碳青霉烯酶。(2)改变药物作用靶点。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)通过获得 *mecA* 基因,大量编码 PBP2a 蛋白,该蛋白与  $\beta$ -内酰胺类抗生素的亲和力很低,从而使抗生素无法抑制细胞壁合成<sup>[2]</sup>。(3)膜孔蛋白改变。细菌通过改变膜孔蛋白的表达水平或结构,导致抗生素进入细胞的机会减少。如铜绿假单胞菌中 *OprD* 基因突变导致 *OprD* 孔蛋白结构改变,引起碳青霉烯类抗生素耐药<sup>[3]</sup>。(4)外排泵过表达。细菌通过过表达外排泵,将抗生素主动排出细胞外,从而降低药物在细胞内的有效浓度。如铜绿假单胞菌中 *MexAB-OprM* 和 *MexCD-OprJ* 的过表达会增强对碳青霉烯类和氟喹诺酮类药物的耐药性<sup>[4-5]</sup>。(5)代谢途径的改变。细菌通过产生修饰酶等改变代谢途径,逃逸抗生素的抑制作用。例如, *TetX* 是一种黄素依赖性单加氧酶,可以通过化学修饰四环素类药物引起耐药<sup>[6]</sup>。(6)形成生物膜。生物膜是微生物在表面形成的复杂聚集体,可以保护微生物免受机体免疫系统杀伤,诱导微生物代谢静止,使膜内微生物耐药性增加 10~1 000 倍<sup>[7]</sup>。

## 2 非抗生素疗法的应用

鉴于细菌表现出的多种耐药表型,人们面临着一个严峻的现实:传统抗生素在治疗多重耐药菌感染方面可能不再有效,并且可能带来意外的不良反应。近年来,一系列抗生素替代疗法应运而生,逐渐吸引了研究者的广泛关注。这些策略包括噬菌体疗法、纳米颗粒、PDT 等。抗生素替代疗法在治疗耐药菌感染方面表现出了巨大潜力,极大地缓解了当前临床环境中新型抗生素短缺的紧迫问题。

### 2.1 噬菌体疗法

噬菌体是一种专一杀灭细菌而不伤害人类细胞的病毒,根据噬菌体对宿主作用方式的不同,可将噬菌体分为溶原性噬菌体和裂解性噬菌体 2 类。噬菌体的作用机制完全不同于抗生素,因此对革兰阳性菌、革兰阴性菌和耐药性细菌均有作用。1919 年,法国巴黎 *Enfants-Malades* 医院首次使用噬菌体成功治愈 4 例细菌性痢疾患儿<sup>[8]</sup>,随后噬菌体疗法在东欧地区广泛应用。20 世纪 40 年代抗生素的发现导致噬菌体疗法逐渐被忽视,随着多重耐药菌的报道不断增多,噬菌体作为抗生素的替代疗法再次成为

研究热点。SHETRU 等<sup>[9]</sup>研究发现从污水中分离的噬菌体  $\Phi$ DMSA-2 在小鼠皮肤感染模型中具有对抗多重耐药 MRSA 感染的潜力。KÖHLER 等<sup>[10]</sup>报道了一例男性患者因慢性多重耐药铜绿假单胞菌感染,采用雾化噬菌体疗法联合静脉注射抗生素治疗后,病情显著改善。ASHWORTH 等<sup>[11]</sup>通过将泛耐药铜绿假单胞菌预先暴露于噬菌体鸡尾酒,使其对抗生素重新敏感,从而成功清除体内泛耐药铜绿假单胞菌。虽然噬菌体疗法在临床的推广与普及过程中仍面临一系列技术和生物学挑战,如抗噬菌体耐药性的问题,某些噬菌体能够将其遗传物质整合进宿主细菌的染色体,可能带来毒性基因转移或新的抗药性基因整合、人体免疫反应等问题,但是通过不断深入研究和完善相关政策,噬菌体疗法未来有望在临床治疗中发挥更大的作用,如噬菌体-抗生素联合疗法有助于预防抗噬菌体细菌的出现。而 BERKSON 等<sup>[12]</sup>研究发现,重复使用噬菌体会引起特异性免疫反应,促使机体产生中和抗体,从而降低噬菌体治疗效果。

### 2.2 纳米颗粒

纳米医学与生物工程的发展促进了纳米生物技术迅速崛起,为抗击多重耐药菌感染提供了新的潜在利器。纳米颗粒的尺寸效应、表面效应和靶向能力为多重耐药菌感染的治疗提供了全新的视角和解决方案。纳米颗粒通过多种机制发挥抗菌作用,包括破坏细胞膜、生成活性氧(ROS)、干扰代谢途径和促进药物的有效递送。具体来说,纳米颗粒可以破坏细菌细胞膜,导致膜结构破裂,细胞内容物泄漏;此外,特定纳米颗粒如二氧化钛在光照下产生 ROS,诱发细菌氧化应激,最终导致细胞死亡。同时,纳米颗粒还可干扰细菌代谢路径,阻碍其正常功能,而纳米颗粒作为药物载体则提高了抗生素或其他抗菌药物的递送效率。在此基础上,功能化纳米颗粒可通过表面修饰增强其特异性并降低毒性。例如,功能化银纳米颗粒通过表面修饰能够增强其靶向能力,提高对细菌的选择性,同时减少对宿主细胞的毒性<sup>[13]</sup>。磁性纳米颗粒(如  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) 因其良好的生物相容性和超顺磁性常被用于结合抗生素,从而实现体内定向药物递送和释放<sup>[14]</sup>。碳量子点(CQDs)在多种耐药菌中表现出显著的抗菌活性,并具有优异的生物相容性。石墨烯量子点能够抑制 DNA 结合蛋白,如拓扑异构酶 I,从而诱导 DNA 损伤引发细菌死亡,对金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和大肠埃希菌等表现出广谱抗菌活性<sup>[15]</sup>。尽管纳米颗粒在抗菌治疗中展现出了巨大潜力,但纳米颗粒与细胞、组织和器官之间的相互作用复杂,给药剂量和给药途径的选择还需进一步研究以避免未知的健康风险。同时,纳米颗粒的生产成本、稳定性以及规模化生产的复杂性也限制了其临床应用。

### 2.3 PDT

PDT 是一种新型局部靶向治疗手段,不仅是一种非侵入性治疗手段,而且可通过光敏剂、特

定波长的光源以及氧分子的协同作用产生 ROS,进而导致病原体死亡。PDT 首先被应用于癌症治疗,近年来,其在抗菌领域的应用也引起了学术界的广泛关注。一方面,PDT 通过光敏剂、光源和氧气的三者协同作用,产生 ROS,有效杀死耐药菌且不产生耐药性。例如,CAIRES 等<sup>[16]</sup>利用 Giemsa 染色剂作为光敏剂,在 625 nm 光照下有效灭活了 MRSA。WANG 等<sup>[17]</sup>通过将溶酶体中负载近红外光敏剂(Lyso700D)的巨噬细胞进行过继性转移,增强了先天性免疫,并通过 PDT 成功消除了小鼠表皮和中枢神经的耐多药金黄色葡萄球菌感染。此外,基于二甲基吡啶胺的主动靶向光敏剂能够在短时间内锚定铜绿假单胞菌,在光照条件下快速准确地消除特定菌株<sup>[18]</sup>。另一方面,PDT 能够联合其他治疗方法产生协同效应。OPENDA 等<sup>[19]</sup>发现,将 PDT 与环丙沙星联合使用能显著降低金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌生物膜内细菌存活率。纳米颗粒作为 PDT 的载体,不仅能够增强光敏剂的光稳定性和靶向性,还能利用其抗菌性质以及对光照的响应特性,实现对病原菌的高效杀灭,如 CHENG 等<sup>[20]</sup>所展示的纳米颗粒与光敏剂结合的应用。尽管 PDT 作为治疗多重耐药菌感染的一种有效方法,但其治疗效果会受光、氧气和光敏剂的影响,并且在实际应用中也存在诸多挑战。例如,光敏剂在体内外细菌之间的递送与积累差异性可能带来治疗效果的可变性,光穿透深度有限,以及光敏剂的特异性选择等问题。未来的研究需要集中在提高 PDT 的靶向性、优化光敏剂和光源的选择,以及深入探索 PDT 与其他抗菌策略的联合应用。

**2.4 抗菌肽** 抗菌肽亦称宿主防御肽,是一类天然来源的短肽,通常包含 12~50 个氨基酸残基,具有快速杀菌、广谱抗菌和低耐药性诱导率等显著特点。抗菌肽通过多种机制发挥作用,包括破坏细胞膜结构与细胞内靶标相互作用以及激发宿主免疫反应等。在治疗多重耐药菌感染中,抗菌肽的具体作用机制涉及直接杀灭细菌、破坏细菌膜稳定性、干扰细菌繁殖、调节免疫系统以及与抗生素的协同作用等。目前已知的抗菌肽膜破坏机制包括“桶板”“地毯”“环孔”等模型。而非膜破坏机制则利用与传统抗生素类似的杀伤机制,如抑制细胞壁、DNA、RNA 和蛋白质合成,抗生物膜活性以及调节免疫反应<sup>[21]</sup>。Osmin 是一种从单居蜂毒液中分离出来的抗菌肽,JEON 等<sup>[22]</sup>研究发现 Osmin 通过快速破坏细菌膜来实现对多重耐药肺炎克雷伯菌的灭活。Cathelicidin-BF 是从金环蛇的毒液中纯化出的 Cathelicidin 类抗菌肽,对包括大肠埃希菌、铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌在内的耐多药临床分离株具有很强的抗菌活性<sup>[23]</sup>。LL-37 则是一种天然存在于人体的抗菌肽,具有广谱的抗菌活性,可通过影响细菌群体感应系统和生物膜基因表达来有效减少 MRSA 感染<sup>[24]</sup>。抗菌肽具有良好的抗菌

活性,被认为是潜在的下一代抗菌药物。虽然其存在稳定性有限、对蛋白酶降解的敏感性高等缺点,但是随着生物信息学、高通量筛选技术、纳米技术的发展,新型抗菌肽被不断成功设计。同时,将抗菌肽与纳米技术结合可以增强其稳定性和靶向性。例如,将抗菌肽负载于纳米颗粒表面能够延长其在体内的半衰期,并提高其靶向感染部位的能力<sup>[25]</sup>。总之,随着对抗菌肽作用机制和优化策略的深入研究,这类天然产物有望突破当前治疗耐药菌感染的困境。未来的研究应进一步提升抗菌肽的药理特性和临床适用性,以期在抗菌治疗中发挥更大的作用。

**2.5 CRISPR/Cas 系统** CRISPR/Cas 系统最初作为细菌和古细菌的适应性免疫机制,通过存储和识别外源 DNA(如噬菌体 DNA),有效保护宿主细胞免受入侵。CRISPR/Cas 系统可以特异性识别并切割携带耐药基因或其转录本的遗传元件,在防控细菌耐药方面具有广泛应用前景<sup>[26]</sup>。CRISPR/Cas 基因编辑系统通过靶向消除携带耐药基因的质粒,恢复细菌对抗生素的敏感性,有效防止抗生素耐药性的传播。例如,LI 等<sup>[27]</sup>利用 CRISPR/Cas9 系统靶向清除携带 bla<sub>NDM-5</sub> 基因的耐药质粒,阻断耐药基因的水平传播,使耐碳青霉烯类大肠埃希菌恢复对美罗培南的敏感性。ZHOU 等<sup>[28]</sup>构建了一种高效的 CRISPR/Cas 偶联系统,可用于递送 CRISPR/Cas3 核酸酶,消除肺炎克雷伯菌的高危 IncF II 耐药质粒。WAN 等<sup>[29]</sup>设计了一种 CRISPR 干扰系统,可以靶向大肠埃希菌中的 AcrAB-TolC 外排泵并降低其表达水平,有效防止大肠埃希菌耐药性的发展。WANG 等<sup>[30]</sup>的研究发现,鲍曼不动杆菌的 CRISPR/Cas3 系统通过靶向群体感应系统调节因子 aba I,提高细菌对抗生素的敏感性。尽管 CRISPR/Cas 系统具有高特异性、广泛适用性以及能够精准靶向耐药基因等特点,在治疗多重耐药菌感染中展现出独特优势,但其安全性、特异性和有效性也面临着各种挑战,如 Cas9 和 sgRNA 的输送效率、脱靶效应及安全性等问题。

**2.6 FMT** FMT 是将健康供体粪便中分离出的肠道菌群移植到患者肠道内,以恢复或替代患者不健康的肠道菌群<sup>[31]</sup>。肠道生物多样性的恢复和特定共生菌株的引入往往会取代致病菌株,从而达到治疗目的。例如,FMT 已被推荐用于治疗复发性艰难梭菌感染,有效率高达 90%<sup>[32]</sup>。多重耐药菌多定植于肠道,许多研究发现 FMT 可有效减少耐药病原体的定植和感染。肾移植患者由于术后多使用抗菌药物预防机会性感染,导致该群体多重耐药菌的感染率较高,并且许多用于治疗的一线抗菌药物具有肾毒性,导致其临床应用受限。WOODWORTH 等<sup>[33]</sup>设计了一项在肾移植受者中使用 FMT 消除感染后多重耐药菌的研究,结果表明 FMT 可以加速多重耐药菌去定植并防止感染复发,通过菌株替代减少耐药性的发

生,证明 FMT 可能利用细菌竞争来根除多重耐药菌定植。SEONG 等<sup>[34]</sup>证明了 FMT 可以通过恢复肠道微生物群使产碳青霉烯酶的肠杆菌科细菌和耐万古霉素肠球菌去定植。MACAREÑO-CASTRO 等<sup>[35]</sup>同样发现 FMT 可以根除碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌定植,即使在免疫抑制患者和患有多种基础疾病的患者中也未发生严重并发症。

不同个体的肠道微生物群组成差异较大,这使得 FMT 的效果可能因人而异。另外,挑选合适的供体至关重要,供体选择涉及严格的健康检查和筛查过程,但这方面标准和规范尚未完全形成。荷兰供体粪便库为了防止通过 FMT 传播病原体,每隔 3 个月对供体粪便和血清进行细菌、病毒和寄生虫的筛查,针对特定适应证(如出国旅行或使用抗菌药物)进行额外筛查<sup>[36]</sup>。尽管 FMT 在许多研究中被证明是相对安全的,但仍然存在潜在的不良风险和风险。FMT 在清除多重耐药菌定植方面具有潜力,但其应用仍需在上述局限性和挑战下谨慎推进。未来需要更多系统性的研究来验证其有效性和安全性,并制订更为完善的治疗标准和规范。

**2.7 群体感应抑制剂** 病原微生物通过毒力因子来增强其逃避宿主防御并导致疾病的能力,毒力因子通常包括毒素、酶、细胞外多糖、群体感应(QS)、生物膜和蛋白质分泌系统等<sup>[37]</sup>。抗毒力因子并不会直接杀死细菌,而是通过抑制细菌的毒力因子来削弱它们的致病能力。QS 是一种细胞密度依赖性的细菌通讯机制,细菌可通过 QS 系统来调节群体行为,该系统在细菌毒力因子表达调控中起到了重要作用。细菌基于群体传感器或自动诱导剂的小信号分子交换来介导基因的表达,一旦信号分子达到特定的阈值浓度, QS 系统就可以调控细菌的生物膜形成、毒力因子表达、群集运动能力和蛋白酶产生等<sup>[38]</sup>。由此可见, QS 系统是治疗细菌感染的潜在靶点,可以通过开发群体感应抑制剂(QSI)阻断信号分子传导,来干扰细菌 QS 系统作用。YIN 等<sup>[39]</sup>利用酪胺阻断洋葱伯克霍尔德菌 CepI/R 和 CciI/R 系统,抑制 AHL 信号分子 C8-HSL 和 C6-HSL 的产生,从而减少各种毒力因子的产生,降低致病性并恢复细菌对四环素的敏感性。POURJAFARI 等<sup>[40]</sup>合成的银-铜纳米颗粒可以抑制多重耐药铜绿假单胞菌的群体感应通路和毒力相关基因表达,为纳米材料类 QSI 抗菌剂的设计提供了新的思路。agr 系统被广泛认为是金黄色葡萄球菌毒力的主要调节因子, WEST 等<sup>[41]</sup>发现了一种 agr 系统抑制剂——tr AIP-III D2A,该抑制剂可以减弱小鼠体内金黄色葡萄球菌的毒力,并且控制小鼠皮肤感染。QSI 作为新型抗菌剂在抗感染方面极具潜力,但其存在一定的生物毒性,可能干扰宿主的正常生理过程,还需进一步深入研究其安全性。此外, QSI 通常针对特定细菌的群体感应信号,开发广谱 QSI 抗菌药物也

是一个巨大的挑战。

### 3 总结与展望

在当前多重耐药菌感染问题日益严峻的背景下,开发新型抗菌药物及替代疗法显得尤为迫切。噬菌体疗法、纳米颗粒、PDT、抗菌肽、CRISPR/Cas 系统、FMT 和群体感应抑制剂等非抗生素疗法能够减轻细菌耐药性给临床治疗造成的压力,但是这些策略目前多处于体外研究阶段,其安全性和有效性尚需通过长期研究进一步验证。未来,应进一步探索这些抗菌策略与传统抗生素或其他治疗方法的联合应用,以提高治疗效果和延缓耐药性的产生;开发更高效的药物递送系统,以提高药物在体内的稳定性和靶向性,减少不良反应;加快推进体内研究和临床试验的开展,验证其在体内的安全性和有效性,为临床应用提供可靠的数据支持,并进行长期的安全性评估,监测这些策略在长期使用中的潜在风险和不良反应。然而,合理用药依然是当前对抗细菌耐药性的基石,优化目前已有抗生素的使用策略,能够有效减少耐药菌的传播风险。因此,未来的抗菌治疗应重点整合新兴技术和传统方法,科学评估、合理应用,推动非抗生素疗法的综合研究和应用,以应对耐药菌引发的公共卫生挑战。

综上所述,面对多重耐药菌感染问题,临床医师既要积极探索和验证非抗生素疗法的潜力,也要坚守合理用药的原则,通过联合用药和优化现有抗菌药物的使用,共同构建有效的抗菌治疗体系。这需要多学科的紧密合作和持续的科学研究,以确保有效应对这一公共卫生挑战。

### 参考文献

- [1] O'NEILL J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations [EB/OL]. (2016-05-19) [2024-10-02]. <https://www.semanticscholar.org/paper/Tackling-drug-resistant-infections-globally%3A-final-O'Neill/4e7e9d12a3cb0f9fd77ae00fe7d4f16af5270894>.
- [2] PEACOCK S J, PATERSON G K. Mechanisms of methicillin resistance in staphylococcus aureus [J]. *Annu Rev Biochem*, 2015, 84: 577-601.
- [3] LI H, LUO Y F, WILLIAMS B J, et al. Structure and function of OprD protein in *Pseudomonas aeruginosa*: from antibiotic resistance to novel therapies [J]. *Int J Med Microbiol*, 2012, 302(2): 63-68.
- [4] TIAN Z X, YI X X, CHO A, et al. CpxR activates MexAB-OprM efflux pump expression and enhances antibiotic resistance in both laboratory and clinical nalB-Type isolates of *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *PLoS Pathog*, 2016, 12(10): e1005932.
- [5] OKAMOTO K, GOTOH N, NISHINO T. Extrusion of penem antibiotics by multicomponent efflux systems MexAB-OprM, MexCD-OprJ and MexXY-OprM of *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46(8): 2696-2699.

- [6] VOLKERS G, PALM G J, WEISS M S, et al. Structural basis for a new tetracycline resistance mechanism relying on the TetX monooxygenase[J]. FEBS Lett, 2011, 585(7):1061-1066.
- [7] CIOFU O, MOSER C, JENSEN P Ø, et al. Tolerance and resistance of microbial biofilms[J]. Nat Rev Microbiol, 2022, 20(10):621-635.
- [8] DUBLANCHET A, FRUCIANO E. A short history of phage therapy[J]. Med Mal Infect, 2008, 38(8):415-420.
- [9] SHETRU M N, KARCHED M, AGSAR D. Locally isolated broad host-range bacteriophage kills methicillin-resistant Staphylococcus aureus in an in vivo skin excisional wound model in mice [J]. Microb Pathog, 2021, 152: 104744.
- [10] KÖHLER T, LUSCHER A, FALCONNET L, et al. Personalized aerosolised bacteriophage treatment of a chronic lung infection due to multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa[J]. Nat Commun, 2023, 14(1):3629.
- [11] ASHWORTH E A, WRIGHT R C T, SHEARS R K, et al. Exploiting lung adaptation and phage steering to clear pan-resistant Pseudomonas aeruginosa infections in vivo [J]. Nat Commun, 2024, 15(1):1547.
- [12] BERKSON J D, WATE C E, ALLEN G B, et al. Phage-specific immunity impairs efficacy of bacteriophage targeting vancomycin resistant Enterococcus in a murine model[J]. Nat Commun, 2024, 15(1):2993.
- [13] WANG H L, YOU W, WU B, et al. Phenylboronic acid-functionalized silver nanoparticles for highly efficient and selective bacterial killing[J]. J Mater Chem B, 2022, 10(15):2844-2852.
- [14] CAI W L, ZHANG W, CHEN Z L. Magnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@ZIF-8 nanoparticles as a drug release vehicle: pH-sensitive release of norfloxacin and its antibacterial activity [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2023, 223:113170.
- [15] SU Y, HU J Y, WANG Y, et al. N-heterocycle modified graphene quantum dots as topoisomerase targeted nano-antibiotics for combating microbial infections [J]. Adv Healthc Mater, 2024, 13(8):e2302659.
- [16] CAIRES C S A, LIMA A R, LIMA T H N, et al. Photodynamic inactivation of methicillin-resistant Staphylococcus aureus by using Giemsa dye as a photosensitizer[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2024, 45:103952.
- [17] WANG Z H, WU A H, CHENG W, et al. Adoptive macrophage directed photodynamic therapy of multidrug-resistant bacterial infection[J]. Nat Commun, 2023, 14(1):7251.
- [18] WANG Z, CAI W, NING F, et al. Dipicolylamine-Zn induced targeting and photo-eliminating of Pseudomonas aeruginosa and drug-resistance gram-positive bacteria[J]. Adv Healthc Mater, 2023, 13(6):2302490.
- [19] OPENDA Y I, NYOKONG T. Combination of photodynamic antimicrobial chemotherapy and ciprofloxacin to combat S. aureus and E. coli resistant biofilms[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2023, 42:103142.
- [20] CHENG S, QI M, LI W, et al. Dual-responsive nanocomposites for synergistic antibacterial therapies facilitating bacteria-infected wound healing[J]. Adv Healthc Mater, 2023, 12(6):2202652.
- [21] JI S Q, AN F Y, ZHANG T W, et al. Antimicrobial peptides: an alternative to traditional antibiotics [J]. Eur J Med Chem, 2024, 265:116072.
- [22] JEON E, KIM M K, PARK Y. Efficacy of the bee-venom antimicrobial peptide Osmin against sensitive and carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae strains [J]. Int J Antimicrob Agents, 2024, 63(2):107054.
- [23] WANG Y P, HONG J, LIU X H, et al. Snake cathelicidin from Bungarus fasciatus is a potent peptide antibiotics [J]. PLoS One, 2008, 3(9):e3217.
- [24] DEMIRCI M, YIGIN A, DEMIR C. Efficacy of antimicrobial peptide LL-37 against biofilm forming Staphylococcus aureus strains obtained from chronic wound infections [J]. Microb Pathog, 2022, 162:105368.
- [25] MALEKI DIZAJ S, SALATIN S, KHEZRI K, et al. Targeting multidrug resistance with antimicrobial Peptide-Decorated nanoparticles and polymers [J]. Front Microbiol, 2022, 13:831655.
- [26] TAO S, CHEN H, LI N, et al. Elimination of bla KPC-2-mediated carbapenem resistance in Escherichia coli by CRISPR-Cas9 system [J]. BMC Microbiol, 2023, 23(1):310.
- [27] LI P S, PENG W, ZHAO R N, et al. Targeted elimination of blaNDM-5 gene in escherichia coli by conjugative CRISPR-Cas9 system [J]. Infect Drug Resist, 2022, 15: 1707-1716.
- [28] ZHOU Y, YANG Y, LI X B, et al. Exploiting a conjugative endogenous CRISPR-Cas3 system to tackle multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae [J]. eBioMedicine, 2023, 88:104445.
- [29] WAN X, LI Q, OLSEN R H, et al. Engineering a CRISPR interference system targeting AcrAB-TolC efflux pump to prevent multidrug resistance development in Escherichia coli [J]. J Antimicrob Chemother, 2022, 77(8): 2158-2166.
- [30] WANG Y H, YANG J, SUN X L, et al. CRISPR-Cas in acinetobacter baumannii contributes to antibiotic susceptibility by targeting endogenous AbaI [J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(4):e0082922.
- [31] BENECH N, SOKOL H. Fecal microbiota transplantation in gastrointestinal disorders: time for precision medicine [J]. Genome Med, 2020, 12(1):58.
- [32] WUETHRICH I, W P B W, KHODAMORADI Y, et al. The role of the human gut microbiota in colonization and infection with multidrug-resistant bacteria [J]. Gut Microbes, 2021, 13(1):1-13.
- [33] WOODWORTH M H, CONRAD R E, HALDOPOULOS M, et al. Fecal microbiota transplantation promotes reduction of antimicrobial resistance by strain replacement [J]. Sci Transl Med, 2023, 15(720):eabo2750.
- [34] SEONG H, LEE S K, CHEON J H, et al. Fecal microbiota transplantation for multidrug-resistant organism: efficacy and response prediction [J]. J Infect, 2020, 81(5): 719-725.

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.04.027

# HLA-C、HLA-E、HLA-G 在子痫前期孕妇胎盘中表达的研究进展

张悦<sup>1</sup>, 王鸿运<sup>1</sup>, 关亚平<sup>1</sup>综述, 徐爱群<sup>2△</sup>审校

1. 滨州医学院第二临床医学院, 山东烟台 264000; 2. 滨州医学院烟台附属医院产科, 山东烟台 264100

**摘要:**子痫前期(PE)是妊娠期高血压疾病的一种类型,也是一种常见的妊娠并发症,威胁孕妇和围生儿生命安全。PE发病机制复杂多样,目前普遍认为这是由于胎盘滋养层细胞的侵入不足导致子宫螺旋动脉重铸异常,进而导致胎盘血供不足、缺氧,从而引发多种胎盘因子释放进入母体,极大地激活了母体系统的炎症反应。妊娠期人类白细胞抗原(HLA)-C、HLA-E、HLA-G在绒毛外细胞的滋养层中表达,作用于免疫细胞,对母体免疫起到关键性的调节作用,当免疫失衡时,可引起PE的发生。该文旨在通过对正常妊娠及PE孕妇中HLA-C、HLA-E、HLA-G的免疫调节进行综述,进一步了解HLA分子在正常妊娠及PE孕妇中的不同作用,探讨PE患者的免疫失衡机制,为PE的早期诊断和干预提供更多参考,以期改善母婴结局。但该文有关PE具体作用机制方面未具体阐述,需要未来更多研究者们进一步深入研究。

**关键词:**子痫前期; 免疫失衡; 人类白细胞抗原-C; 人类白细胞抗原-E; 人类白细胞抗原-G

**中图分类号:**R714.7;R446.11 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2025)04-0568-05

## Research progress on the expression of HLA-C, HLA-E and HLA-G in the placenta of pregnant women with preeclampsia

ZHANG Yue<sup>1</sup>, WANG Hongyun<sup>1</sup>, GUAN Yaping<sup>1</sup>, XU Aiqun<sup>2△</sup>

1. Second Clinical Medical College, Binzhou Medical University, Yantai, Shandong 264000, China;

2. Department of Obstetrics, Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Yantai, Shandong 264100, China

**Abstract:** Preeclampsia (PE) is a type of hypertensive disorder in pregnancy and a common pregnancy complication that poses a threat to the life and health of both the mother and the fetus. The pathogenesis of PE is complex and multifactorial, and it is generally believed to result from insufficient invasion of trophoblasts, leading to abnormal remodeling of the uterine spiral arteries. This causes inadequate placental blood supply and hypoxia, which in turn triggers the release of various placental factors into the maternal circulation, significantly activating the maternal systemic inflammatory response. Human leukocyte antigen (HLA)-C, HLA-E and HLA-G are expressed in the trophoblast layer of the villous cytotrophoblasts during pregnancy, where they interact with immune cells and play a crucial role in regulating the maternal immune system. When immune imbalance occurs, it can lead to the development of PE. This article aims to review the immunoregulatory roles of HLA-C, HLA-E and HLA-G in normal pregnancy and PE women, further elucidating their distinct functions in both conditions. The article also explores the mechanisms of immune imbalance in PE women, providing insights for the early diagnosis and intervention of PE, with the goal of improving maternal and fetal outcomes. However, the specific mechanisms of PE remain insufficiently addressed in this review and will require further in-depth research by future studies to fully understand.

**Key words:** preeclampsia; immune imbalance; human leukocyte antigen-C; human leukocyte antigen-E; human leukocyte antigen-G

子痫前期(PE)是妊娠期十分凶险的疾病,分为临床前阶段和临床阶段<sup>[1]</sup>。前者通常以胎盘发育不良为特征,后者发生在妊娠20周后,以血压升高并伴有蛋白尿为主要症状。临床前阶段亚临床变化包括胎盘氧化应激及内皮细胞活化。另外,该病会引起母体脏器功能损伤、弥散性血管内凝血(DIC)、胎盘早剥、早产,以及胎儿生长受限、母胎死亡等不良妊娠结局。

PE发病的高危因素包括高龄、大体质量指数(BMI)、多胎妊娠、慢性高血压、慢性肾病、糖尿病、既往PE史、家族PE史等。其发病机制复杂,至今没有明确结论,有研究显示,该病可能与胎盘免疫微环境、胎盘滋养细胞缺氧有关,这些因素导致机体免疫功能紊乱,加剧炎症反应,导致内皮细胞受损,最终引起PE发生<sup>[2-3]</sup>。子宫胎盘缺血、母体感染及炎症、母体肠道菌

△ 通信作者, E-mail: xuaiqun6666@163.com。