

DOI:10.13350/j.cjpb.250326

• 综述 •

## 细菌耐药机制及新型抗菌药物研究进展\*

杜煜<sup>1\*\*</sup>, 陈晓辉<sup>2</sup>, 姚佳<sup>1</sup>, 倪礼礼<sup>1</sup>

(1. 洛阳职业技术学院食品与药品学院, 河南洛阳 471000; 2. 河南省荣康医院)

**【摘要】** 随着抗生素的广泛使用, 细菌对临床常用抗生素产生了不同的耐药性, 这给全球公共卫生安全带来了巨大挑战。本文首先阐述了细菌的耐药性演变和分类, 然后介绍了靶点改变、药物外排泵、抗生素降解酶和生物膜形成等耐药机制。随后介绍了各类抗菌药物的分类与作用机制, 如 $\beta$ -内酰胺类、大环内酯类、氟喹诺酮类、氨基糖苷类和多肽类抗生素。最后探讨了新型抗菌药物研究进展, 包括噬菌体疗法、抗菌肽、抗生素修饰与增强策略以及抗生素耐药性抑制剂等方面的内容。

**【关键词】** 细菌耐药性; 耐药机制; 新型抗菌药物; 综述

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2025)03-0397-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2025 Mar.; 20(03): 397-400, 396.]

### Research progress on bacterial resistance mechanisms and new antibacterial drugs

DU Yu<sup>1</sup>, CHEN Xiaohui<sup>2</sup>, YAO Jia<sup>1</sup>, NI Lili<sup>1</sup> (1. School of Food and Pharmacy, Luoyang Polytechnic, Luoyang 471000, Henan, China; 2. Rongkang Hospital of Henan Province)

**【Abstract】** With the wide use of antibiotics, bacteria have developed different resistances to commonly - used clinical antibiotics, which has brought huge challenges to global public health security. This article first elaborates on the evolution and classification of bacterial resistance, and then introduces resistance mechanisms such as target alteration, drug efflux pumps, antibiotic - degrading enzymes and biofilm formation. Subsequently, the classification and mechanism of action of various antibacterial drugs are introduced, such as  $\beta$ -lactams, macrolides, fluoroquinolones, aminoglycosides and polypeptide antibiotics. Finally, the research progress of new antibacterial drugs is discussed, including phage therapy, antibacterial peptides, antibiotic modification and enhancement strategies and antibiotic resistance inhibitors, etc.

**【Keywords】** bacterial drug resistance; resistance mechanism; new antibacterial drugs; review

\*\*\* 细菌耐药性已成为全球公共卫生安全的重大挑战。自亚历山大·弗莱明发现青霉素以来, 抗生素的使用极大地改变了医学领域, 但随着抗生素的广泛及不当使用, 细菌逐渐演化出耐药性。细菌耐药性的产生不仅与抗生素过度使用有关, 还与环境因素、社会行为和微生物生态学紧密相关。本文旨在深入探讨细菌耐药机制及新型抗菌药物研究进展, 为应对日益严峻的细菌耐药问题提供理论支持和解决方案。

### 1 细菌耐药性概述

细菌耐药性是指细菌通过各种机制对抗生素产生抵抗, 对原本有效的药物产生耐药。这一现象的出现, 严重威胁了全球公共卫生安全, 导致许多曾经可以轻易治愈的感染性疾病再次成为致命威胁。据世界卫生组织(WHO)报告, 每年有70万人因细菌耐药性而死亡, 预计到2050年, 这一数字可能上升至1000万, 超过癌症导致的死亡人数<sup>[1]</sup>。细菌耐药性的产生, 部分是由于抗生素的过度使用和不正确使用, 导致细菌在药物压力下进化出耐药性<sup>[2]</sup>。细菌耐药性的挑战不仅限于医院, 社区获得性感染同样面临这一问题。因此, 对抗细菌耐药性, 需要全球范围内的合作, 以及新型抗菌药物的研发, 以应对这一日益严峻的公共卫生危机。

细菌耐药性的历史演变是一个与人类抗生素使用历史紧密相连的过程。自1928年亚历山大·弗莱明发现青霉素以来, 抗生素的使用极大地改变了医学领域, 挽救了无数生命。

然而, 随着抗生素的广泛使用和滥用, 细菌逐渐演化出耐药性。1940年代青霉素的广泛使用导致了第一批耐药菌株的出现, 到了1960年代, 随着半合成青霉素和头孢菌素的引入, 细菌耐药性问题进一步加剧。

细菌耐药性的演变不仅限于抗生素的直接作用, 还与环境因素、社会行为和微生物生态学紧密相关。此外, 细菌通过水平基因转移, 如转导、转化和接合, 使得耐药性基因在不同细菌间迅速传播, 形成了一个全球性的耐药性问题。

### 2 细菌耐药性机制

由于抗生素的过度使用、微生物的自然变异以及耐药菌株之间的相互作用等多种因素的影响, 病原菌的耐药性问题变得越来越严重<sup>[3]</sup>。这些耐药机制不仅表现出复杂性, 还表现出多重性, 使得治疗感染性疾病变得更加困难。

#### 2.1 细菌耐药性的分类

**2.1.1 自然耐药性与获得性耐药性** 细菌耐药性的形成是一个复杂的生物学过程, 其中自然耐药性与获得性耐药性是两个

\* **【基金项目】** 河南省高等学校重点科研项目(No. 25B350002)。

\*\* **【通信作者(简介)】** 杜煜(1989-), 女, 河南鹤壁人, 医学硕士, 高校讲师。研究方向: 药理学。  
E-mail: duyuy15038666828@163.com

关键概念。自然耐药性是指细菌在没有接触抗生药的情况下,通过基因突变或固有的生物学特性,对某些抗生药天然具有抵抗能力。获得性耐药性则是在细菌暴露于抗生药后,通过基因突变或通过水平基因转移获得的耐药性,这种耐药性的发展速度和范围往往比自然耐药性更为迅速和广泛<sup>[4]</sup>。细菌可以通过多种途径获得耐药性,包括基因突变、水平基因转移以及通过转座子和整合子等遗传元件的传播。因此,了解自然耐药性与获得性耐药性的区别和联系,对于制定有效的抗生药使用策略和控制细菌耐药性扩散至关重要。

**2.1.2 多重耐药性与交叉耐药性** 多重耐药性(MDR)和交叉耐药性(XDR)是细菌耐药性领域中最棘手的问题之一。多重耐药性指的是细菌对多种不同类别的抗生药产生耐药性,而交叉耐药性则指细菌对某一类抗生药产生耐药后,对结构或作用机制相似的其他抗生药也表现出耐药性。例如,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)作为一种多重耐药性细菌,它不仅对甲氧西林耐药,还对多种其他类型的抗生药如青霉素、红霉素等具有耐药性。

为了应对多重耐药性与交叉耐药性带来的挑战,全球科学家和公共卫生专家正在寻求新的策略。例如,开发新型抗生药、疫苗以及替代疗法,如噬菌体疗法和抗菌肽等,都是当前研究的热点。同时,全球合作对抗细菌耐药性的挑战也显得尤为重要,这包括加强国际间的监测和信息共享,以及制定和执行抗生药使用指南,以减少不必要的抗生药使用,从而减缓耐药性的发展速度。

## 2.2 细菌耐药机制

**2.2.1 靶点改变导致的耐药性** 靶点改变导致的耐药性是细菌对抗生药产生抵抗力的主要机制之一。当细菌通过基因突变或水平基因转移获得新的遗传信息时,它们的靶点蛋白结构可能发生改变,从而减少或消除抗生药的结合能力。细菌的适应性进化是其生存策略的一部分,细菌通过自然选择,保留了那些能够抵抗抗生药压力的突变个体,这种耐药性的发展不仅对临床治疗构成挑战,也对公共卫生安全构成威胁。例如, $\beta$ -内酰胺类抗生药的作用靶点是细菌细胞壁合成过程中的关键酶——青霉素结合蛋白(PBPs)<sup>[5]</sup>。然而,当PBPs发生突变,导致其与 $\beta$ -内酰胺类抗生药的亲和力降低时,细菌便能逃避免疫药物的作用,继续繁殖。

为了应对靶点改变导致的耐药性问题,研究人员正在开发新型抗菌药物,这些药物能够识别并结合到细菌的新型靶点上,或者通过其他机制来绕过传统的耐药性机制。此外,通过高通量筛选和结构生物学技术,科学家们能够更精确地了解药物与靶点蛋白的相互作用,从而设计出更有效的治疗方案。

**2.2.2 药物外排泵的耐药机制** 药物外排泵是细菌细胞膜上的一种蛋白质复合体,它能够进入细菌体内的药物主动泵出,从而降低细胞内药物的有效浓度,导致细菌耐药。这一机制在细菌耐药性的发展中扮演了重要角色,外排泵系统具备强大的外排能力,使得细菌对抗生药产生耐药性。例如,大肠埃希菌中的AcrAB-TolC系统作为一种典型的药物外排泵,它能够多种抗生药从细菌体内泵出,包括氟喹诺酮类、 $\beta$ -内酰胺类等,AcrAB-TolC系统的过度表达与细菌对多种药物的耐药性密切相关。近年来,科学家们发现了一些全新的外排泵系统,这些系统在细菌的耐药性方面起着至关重要的作用,包括

突变链球菌的MdeA系统、嗜麦芽窄食单胞菌的FuaABC系统、肺炎克雷伯杆菌的KexD系统等<sup>[6,7]</sup>。这些新发现的外排泵系统进一步丰富了我们对于细菌耐药性机制的理解,因此,了解和抑制药物外排泵的活性,可以为未来的抗生药开发和耐药性控制提供新的研究方向。

**2.2.3 抗生药降解酶的作用** 抗生药降解酶的产生,能够破坏抗生药的化学结构,从而使其失效。例如, $\beta$ -内酰胺酶能够水解 $\beta$ -内酰胺类抗生药,这是临床上使用最广泛的抗生药之一。据估计,超过90%的MRSA感染案例中,细菌通过产生 $\beta$ -内酰胺酶来抵抗治疗。此外,细菌还能够产生其他类型的抗生药降解酶,如氨基糖苷类修饰酶,它们通过添加化学基团来改变抗生药的结构,降低其与细菌靶点的亲和力<sup>[8]</sup>。研究显示,这些酶的产生与细菌的进化适应性密切相关,它们的出现往往与特定抗生药的广泛使用有关。细菌通过进化出能够降解抗生药的酶,迅速适应了抗生药带来的选择压力,这使得抗生药的治疗效果减弱。

进一步深入的研究和分析发现,在抗生药的产生菌和致病菌中,耐药机制存在显著差异<sup>[9]</sup>。具体来说,对于氨基糖苷类抗生药,其产生菌的耐药机制通常以修饰酶为主导。这些修饰酶能够对氨基糖苷类抗生药进行化学修饰,从而降低其活性,使得细菌能够存活并继续繁殖。例如,氨基糖苷类抗生药产生菌中的乙酰转移酶、磷酸转移酶和核苷转移酶等修饰酶,能够通过添加或移除特定的化学基团,改变抗生药的结构,使其失去对细菌的杀伤力。相比之下,致病菌对氨基糖苷类抗生药的耐药机制则更为复杂多样。除了修饰酶的作用外,致病菌还可能通过核糖体靶基因的突变来实现耐药。核糖体是细菌蛋白质合成的重要场所,氨基糖苷类抗生药主要通过与其结合,阻止蛋白质合成,从而发挥抗菌作用。然而,当核糖体靶基因发生突变时,抗生药可能无法有效结合到核糖体上,导致其抗菌效果变差。

**2.2.4 生物膜形成与耐药性** 生物膜的形成是细菌耐药性研究中的一个重要领域,它为细菌提供了一种物理屏障,使得细菌能够抵抗宿主免疫系统和抗菌药物的攻击。生物膜是由细菌分泌的多糖、蛋白质和核酸等组成的复杂结构,其形成过程涉及多个基因和信号传导途径。据研究,生物膜内的细菌比浮游状态下的细菌对药物的耐受性高出10~1000倍。生物膜的形成不仅增加了治疗的难度,也延长了感染的持续时间,导致医疗成本的增加和患者生活质量的下降。

综上所述,抗生药的产生菌和致病菌在耐药机制上存在显著差异,产生菌主要依赖修饰酶,而致病菌则通过修饰酶、核糖体靶基因突变和外排泵等多种机制实现耐药<sup>[10]</sup>。这种差异性为抗生药的研究和开发提供了重要的参考依据,有助于我们更好地理解 and 应对细菌耐药性问题。

## 3 抗菌药物的分类与作用机制

**3.1  $\beta$ -内酰胺类抗生药的作用原理**  $\beta$ -内酰胺类抗生药,作为细菌感染治疗的基石,其作用原理主要依赖于干扰细菌细胞壁的合成。这类药物通过模拟细菌细胞壁中的D-丙氨酸-D-丙氨酸末端,与细菌细胞壁合成酶结合,从而抑制细胞壁的合成,导致细菌无法维持细胞壁的完整性,最终因渗透压的作用而破裂死亡。例如,青霉素G是最早发现的 $\beta$ -内酰胺类抗生药,其对多种革兰氏阳性菌具有强大的杀菌作用。然而,随着细菌耐药

性的不断演变,β-内酰胺类抗生素的使用也面临挑战。细菌对β-内酰胺类药物产生抗性的主要机制在于能够产生β-内酰胺酶的酶,这种酶能够破坏β-内酰胺类药物的结构,从而使其失效。β-内酰胺酶可以被进一步细分为四个不同的类别,分别是A类、B类、C类和D类。在这四个类别中,A类、C类和D类β-内酰胺酶属于丝氨酸β-内酰胺酶,它们的活性不需要金属离子的参与。而B类β-内酰胺酶则属于金属β-内酰胺酶,它们的活性需要依赖于锌离子( $Zn^{2+}$ )的存在<sup>[11]</sup>。

因此,研究者们通过引入β-内酰胺酶抑制剂,如克拉维酸,来保护β-内酰胺类抗生素不被细菌产生的β-内酰胺酶破坏,从而恢复其抗菌活性。此外,新型β-内酰胺类抗生素的研发,如碳青霉烯类,通过增强对β-内酰胺酶的稳定性,为临床提供了新的治疗选择。

**3.2 大环内酯类药物的作用机制** 大环内酯类药物是一类广泛应用于临床的抗生素,其作用机制主要通过细菌的50S核糖体亚单位结合,抑制蛋白质合成,从而达到杀菌效果。这类药物的代表包括红霉素、阿奇霉素和克拉霉素等,它们在治疗由革兰氏阳性菌和某些革兰氏阴性菌引起的感染方面具有显著疗效<sup>[12]</sup>。然而,随着细菌产生耐药性的速度加快,这些药物的疗效逐渐下降,导致治疗失败和感染复发的病例增多。为了应对这一挑战,研究人员正在探索新的策略,包括开发新的化合物、优化现有药物的结构以及寻找能够克服耐药性的替代疗法。例如,通过分子对接技术筛选出能够与细菌靶点蛋白紧密结合的新型化合物,以及利用纳米技术提高药物的生物利用度和靶向性。此外,临床医生也在尝试联合用药策略,将大环内酯类药物与其他类型的抗生素或抗感染药物结合使用,以期达到协同作用,提高治疗效果。

**3.3 氟喹诺酮类药物的作用原理** 氟喹诺酮类药物作为一类广谱抗菌药物,其作用原理主要在于抑制细菌DNA旋转酶和拓扑异构酶IV,从而阻断DNA的复制和转录过程,导致细菌无法繁殖和生存<sup>[13]</sup>。这一策略使得氟喹诺酮类药物在抗击多种细菌感染中发挥着重要作用。这类药物的发现和应用,曾一度被认为是抗击细菌感染的有力武器。然而,随着细菌耐药性的日益增强,氟喹诺酮类药物的疗效也面临严峻挑战。细菌通过多种机制来抵抗喹诺酮类药物,这些机制包括靶酶染色体突变、外排泵介导的耐药性、外膜孔蛋白表达下调导致膜通透性改变,以及通过质粒获得性耐药<sup>[14]</sup>。具体来说,细菌可以通过改变其染色体上的靶酶基因,使其对药物的结合能力降低,从而减少药物的作用效果。此外,细菌还可以通过激活外排泵系统,将药物从细胞内主动排出,减少细胞内药物的浓度。另外,细菌还可以通过下调外膜孔蛋白的表达,降低细胞膜的通透性,使得药物难以进入细胞内部。最后,细菌还可以通过获得质粒上的耐药基因,获得对喹诺酮类药物的耐药性。这些机制共同作用,使得细菌能够有效地抵抗喹诺酮类药物的攻击。因此,深入理解氟喹诺酮类药物的作用机制,对于开发新型抗菌药物、克服耐药性具有重要意义。

**3.4 氨基糖苷类药物的作用原理** 氨基糖苷类药物是一类具有重要临床应用价值的抗生素,它们通过干扰细菌蛋白质合成来发挥抗菌作用。氨基糖苷类药物由氨基糖和非糖部分组成,其基本化学结构特征包括一个或多个氨基糖单元与一个非糖部分通过糖苷键连接。这类药物的代表包括庆大霉素、链霉

素、新霉素和卡那霉素等。在氨基糖苷类药物的作用机制中,其化学结构特征与活性之间的关系至关重要。氨基糖苷类药物通过与细菌的30S核糖体亚单位结合,干扰mRNA的翻译过程,从而抑制细菌蛋白质的合成。药物分子中的特定氨基糖单元与细菌核糖体的特定区域相互作用,这种相互作用的强度和特异性决定了药物的抗菌活性。然而,同样面临着耐药性问题,细菌可以通过多种途径降低药物敏感性,如产生钝化酶、改变药物靶点以及形成外排泵等。

**3.5 多肽类抗生素的作用机制** 多肽类抗生素,作为一类具有独特作用机制的抗菌药物,其研究与应用前景在细菌耐药性挑战的背景下显得尤为重要。这类抗生素通过破坏细菌细胞膜的完整性,导致细胞内容物泄漏,从而达到杀菌的效果。多肽类抗生素如杆菌肽和万古霉素,它们的作用机制与传统的β-内酰胺类或大环内酯类药物不同,不易引起细菌产生耐药性变异。然而,多肽类抗生素的临床应用受限于其潜在的细胞毒性,这要求科学家们在研发过程中,必须精确控制其结构,以最小化对宿主细胞的损害。研究显示,多肽类抗生素的最小抑菌浓度(MIC)通常在微克每毫升级别,这表明它们在体外对多种细菌具有强大的抑制作用。然而,为了克服这些挑战,研究人员正在探索将多肽类抗生素与其他药物联合使用,以减少剂量并降低毒性。此外,随着纳米技术的发展,多肽类抗生素的靶向递送系统也在不断进步,这有望进一步提高其治疗效果并减少副作用。

#### 4 新型抗菌药物研究进展

随着细菌耐药性问题的日益严峻,抗生素替代疗法的研究进展成为全球医学研究的热点。近年来,科学家们在探索替代疗法方面取得了显著进展,其中包括噬菌体疗法、抗菌肽、以及基于免疫调节的治疗策略<sup>[15,16]</sup>。噬菌体疗法利用特定的病毒攻击细菌,已在某些情况下显示出比传统抗生素更佳的效果<sup>[17]</sup>。抗菌肽因其广谱抗菌活性和低耐药性潜力而备受关注,某些抗菌肽在体外实验中对多种耐药菌株表现出强大的抑制作用。免疫调节治疗则侧重于激活宿主的免疫系统来对抗感染,这种方法在某些慢性感染和免疫缺陷患者中显示出潜在的治疗效果。尽管这些替代疗法展现出希望,但它们仍面临诸如成本、生产、以及临床试验等挑战。因此,未来的研究需要在确保疗效的同时,解决这些实际问题,以期为细菌耐药性挑战提供新的解决方案。

**4.1 噬菌体疗法** 噬菌体,亦称为“细菌病毒”,是一类专门感染并杀死细菌的病毒。它们的直径通常在20~200纳米之间,结构简单,由蛋白质外壳包裹着遗传物质,可以是DNA或RNA。噬菌体的特异性是其最显著的特性之一,它们能够识别并结合到特定的宿主细菌表面受体,通过注入遗传物质并利用宿主细胞的机制进行复制,最终导致细菌裂解死亡。这种特异性使得噬菌体疗法在治疗特定细菌感染时具有潜在的优势,尤其是在面对多重耐药菌株时,噬菌体疗法提供了一种可能的替代方案<sup>[18]</sup>。

噬菌体疗法作为一种潜在的抗生素替代方案,其在治疗不同疾病中的应用案例分析显示了其独特的优势和广阔的应用前景。美国FDA在2020年11月批准了PhageBank疗法的扩大准入新药临床试验,该疗法针对由特定细菌引起的新型冠状病毒肺炎或菌血症/败血症患者,初步结果显示,PhageBank疗

法能降低感染风险<sup>[19]</sup>。然而,噬菌体疗法的应用并非没有挑战,例如,噬菌体的特异性要求在治疗前必须准确识别病原菌,这在某些情况下可能限制了其应用。尽管如此,随着个性化医疗和精准医疗的发展,噬菌体疗法在不同疾病中的应用案例分析将继续为这一疗法的优化和推广提供宝贵的数据支持。

**4.2 抗菌肽的研究与应用前景** 抗菌肽作为一类具有广泛抗菌活性的天然小分子肽,近年来在新型抗菌药物研发领域备受瞩目。它们通常由20~50个氨基酸残基组成,通过破坏细菌细胞膜的完整性来发挥其杀菌作用。与传统抗生素相比,抗菌肽具有独特的杀菌机制,不易诱导细菌产生耐药性,因此被视为解决细菌耐药性问题的潜在武器。经过多年的深入研究,抗菌肽已经发展成为一个庞大的家族,成员众多。这些抗菌肽大多展示出广泛的抗菌活性,这种活性不仅仅局限于细菌,还涵盖了抗真菌、抗癌以及抗病毒等多个方面<sup>[20,21]</sup>。研究显示,抗菌肽的最小抑菌浓度通常低于传统抗生素,这表明它们在低剂量下就能有效抑制细菌生长。Lewis等最近从发光杆菌中分离出一种名为 darobactin 的短肽,这种肽由一个沉默操纵子编码,并通过与 BamA 膜蛋白结合破坏细菌外膜,导致细菌死亡<sup>[22]</sup>。Darobactin 特异性地作用于革兰阴性菌,对革兰阳性菌无效,且无细胞毒性,对多种细菌包括耐药菌株均有良好效果。

然而,抗菌肽的临床应用仍面临稳定性、毒性和生产成本等挑战<sup>[23]</sup>。未来的研究需要通过结构优化和合成策略来提高其稳定性,同时降低潜在的细胞毒性。此外,随着纳米技术的发展,抗菌肽的递送系统也在不断进步,有望进一步提升其在临床治疗中的应用潜力。

**4.3 抗生素修饰与增强策略** 在细菌耐药性日益严峻的背景下,抗生素修饰与增强策略成为新型抗菌药物研发的重要方向。通过化学修饰或基因工程手段,科学家们正致力于改造现有抗生素,以克服细菌的耐药机制。例如, $\beta$ -内酰胺类抗生素的修饰,通过引入新的侧链或改变其核心结构,可以提高其对 $\beta$ -内酰胺酶的稳定性,从而恢复其抗菌活性。研究显示,对PBP的亲和力进行优化,可以显著提高抗生素对耐药菌株的效力。此外,利用纳米技术对药物进行包裹,可以减少药物的降解,延长其在体内的半衰期,同时降低毒副作用<sup>[24-25]</sup>。在临床应用中,修饰后的抗生素如头孢菌素类药物,已展现出对多重耐药菌株的显著疗效。然而,修饰策略也面临挑战,如修饰后的药物可能面临新的耐药性问题,因此,持续监测耐药性的发展和评估修饰药物的长期效果是必要的。

**4.4 抗生素耐药性抑制剂的研究** 在细菌耐药性日益严峻的背景下,抗生素耐药性抑制剂的研究成为新型抗菌药物研发的重要方向。耐药性抑制剂通过阻断细菌的耐药机制,恢复传统抗生素的效力,为治疗多重耐药细菌感染提供了新的希望。例如, $\beta$ -内酰胺酶抑制剂已被成功用于增强 $\beta$ -内酰胺类抗生素对产 $\beta$ -内酰胺酶耐药菌株的活性。此外,研究者们正在探索新的抑制剂,如针对细菌外排泵的抑制剂,它们能够阻止抗生素被泵出细菌细胞,从而提高抗生素在细胞内的浓度。在这一领域,分子生物学技术的应用尤为关键,它不仅有助于理解耐药性机制,还能够指导抑制剂的设计和筛选。例如,通过高通量测序技术,研究人员能够快速识别出细菌耐药性相关的基因,进而设计出靶向这些基因的抑制剂。未来,跨学科合作将为这一领域带来突破性进展,伦理与法律问题的考量也将确保研究

的可持续性和安全性。

## 5 结语

随着细菌耐药性问题的日益严峻,传统抗菌药物面临巨大挑战。新型抗菌药物研究如噬菌体疗法、抗菌肽、抗生素修饰与增强策略以及抗生素耐药性抑制剂等方面虽取得了显著进展,但仍面临诸多挑战,如成本、生产、临床试验以及可能出现的新耐药性问题等。未来的研究需要在确保疗效的同时,解决这些实际问题,加强全球合作,通过跨学科研究不断探索创新,为细菌耐药性挑战提供新的解决方案,以保障全球公共卫生安全。

## 【参考文献】

- [1] O'Neill J. Antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations [R]. Review on Antimicrobial Resistance, 2014.
- [2] Lee JH. Perspectives towards antibiotic resistance: From molecules to population [J]. J Microbiology, 2019, 57(3): 181-184.
- [3] Wozniak M, Tiuryn J, Wong L. An approach to identifying drug resistance associated mutations in bacterial strains [J]. BMC Genomics, 2020, 13(7): 23-25.
- [4] Warnes SL, Highmore CJ, Keevil CW. Horizontal transfer antibiotic resistance genes on abiotic touch surfaces: Implications on public health [J]. Mol Biol, 2019, 3(16): 489-512.
- [5] Wang L, Ahmed MH, Safo MK, et al. A Plasmid-borne system to assess the excision and integration of Staphylococcal cassette chromosome mec mediated by CcrA and CcrB [J]. J Bacteriol, 2021, 197(17): 2754-2761.
- [6] Peacock SJ, Paterson GK. Mechanisms of methicillin resistance in Staphylococcus aureus [J]. Annu Rev Biochem, 2021, 84(1): 577-601.
- [7] Dolejska M, Villa L, Poirel L, et al. Complete sequencing of an IncHI 1 plasmid encoding the carbapenemase NDM-1, the ArmA 16S RNA methylase and a resistance-nodulation-cell division/multidrug efflux pump [J]. J Antimicrob Chemother, 2020, 68(11): 34-39.
- [8] 武灵芝, 胡栋, 秦猛. 氨基糖苷类修饰酶引起的细菌耐药性机制的研究进展 [J]. 生物物理学报, 2013, 29(1): 15-25.
- [9] Ogawara H. Comparison of antibiotic resistance mechanisms in antibiotic-producing and pathogenic bacteria [J]. Molecules, 2019, 24(19): 34-30.
- [10] Costello SE, Deshpande LM, Davis AP, et al. Aminoglycoside-modifying enzyme and 16S ribosomal RNA methyltransferase genes among a global collection of gram-negative isolates [J]. J Global Antimicrobial Resistance, 2019, 16(3): 278-285.
- [11] van den Akker F, Bonomo RA. Exploring additional dimensions of complexity in inhibitor design for serine beta-lactamases: Mechanistic and intra- and inter-molecular chemistry approaches [J]. Front Microbiol, 2018, 9: 622.
- [12] 黄允省. 大环内酯类抗生素的研究新进展 [J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(3): 164-165.
- [13] 周坤. 喹诺酮类抗菌药物临床应用的研究近况 [J]. 抗感染药学, 2020, 17(6): 782-785.

(下转 396 页)

单胞菌和肺炎克雷伯菌对亚胺培南 100.00%敏感,铜绿假单胞菌对头孢曲松 100.00%耐药;金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌对万古霉素、替考拉宁 100.00%敏感,金黄色葡萄球菌对青霉素 100.00%耐药。本研究对院内感染病例分离的 9 984 株病原菌进行药敏测定,发现金黄色葡萄球菌对利奈唑胺、万古霉素、替考拉宁均 100.00%敏感;凝固酶阴性葡萄球菌对呋喃妥因、利奈唑胺和万古霉素敏感性均 > 97.00%,对青霉素 G 耐药率最高(94.28%);粪肠球菌对万古霉素、替考拉宁均 100.00%敏感;尿肠球菌对利奈唑胺、万古霉素、替考拉宁敏感性均 > 97.00% 较高,对青霉素 G 耐药率最高(97.03%);大肠埃希菌对多黏菌素 B 100.00%敏感,铜绿假单胞菌对头孢唑啉 100.00%耐药,鲍曼不动杆菌对头孢唑啉耐药率最高(99.90%),与结果与既往报道类似<sup>[14-16]</sup>。

本研究结果表明,院内感染致病菌以革兰阴性菌为主;革兰阳性菌对利奈唑胺、万古霉素和替考拉宁较敏感,革兰阴性菌对氨苄西林耐药率较高。应建立敏感有效的监测体系、加强抗菌药物使用和耐药性监测、采取 One Health 理念,从而降低院内感染发生率。

【参考文献】

[1] Ferrara F, Castagna T, Pantolini B, et al. The challenge of antimicrobial resistance (AMR): current status and future prospects[J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2024, 397(12):9603-9615.

[2] Duffey M, Shafer RW, Timm J, et al. Combating antimicrobial resistance in malaria, HIV and tuberculosis[J]. Nat Rev Drug Discov, 2024, 23(6):461-479.

[3] GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050[J]. Lancet, 2024, 404(10459):

1199-1226.

[4] Nature. Antimicrobial resistance: a silent pandemic[J]. Nat Commun, 2024, 15(1):6198.

[5] Zhu YG. A new technique to ATTACK the silent pandemic of antimicrobial resistance[J]. mLife. 2023, 2(2):121-122.

[6] Chen J, Ma B, Yan H. Health care-associated respiratory infection surveillance among Chinese children with cerebral palsy[J]. Am J Infect Control. 2014;42(7):787-790.

[7] Khan HA, Baig FK, Mehboob R. Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance[J]. Asian Pac J Trop Biomed, 2017, 7(5):478-482.

[8] Allegranzi B, Bagheri Nejad S, Combescure C, et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis [J]. Lancet, 2011, 377(9761):228-241.

[9] Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015-2017[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2020, 41(1):1-18.

[10] Weiner LM, Webb AK, Limbago B, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2016, 37(11):1288-1301.

[11] 刘智勇,袁娟,杨媚,等. 15249 株院内感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(23):3252-3256.

[12] 黄亚辉,周璐,王建辉,等. 2014 年院内感染病原菌分布及耐药现状[J]. 河南医学研究, 2016, 25(6):961-965.

[13] 邹晓艳,杨德远,孔昌盛,等. 4690 株医院感染病原菌分布特征调查[J]. 实验与检验医学, 2015, 33(3):376-378, 380.

[14] 叶可可,王玉娟,王涵,等. 珠海地区院内感染病原菌变化趋势及其耐药性分析[J]. 现代医院, 2019, 19(4):596-599, 604.

[15] 彭国梁,罗君玲,朱亚容. 2016~2018 年某基层三级综合医院院内感染病原菌分布及耐药率分析[J]. 北方药学, 2020, 17(1):181-182.

[16] 于敏丽,贾秀云. 院内细菌感染菌种分布及耐药性分析[J]. 航空航天医学杂志, 2020, 31(9):1087-1089.

【收稿日期】 2024-10-11 【修回日期】 2025-01-05

(上接 400 页)

[14] Pham T, Ziora ZM, Blaskovich M. Quinolone antibiotics[J]. Medchemcomm, 2019, 10(10):1719-1739.

[15] 李涛,牛有红,叶新山. 抗菌肽的非肽或小分子模拟物研究进展[J]. 中国药物化学杂志, 2020, 30(3):159-181.

[16] 陈灵珊,洪苑秀,贺石生,等. 聚(ε-己内酯)-多肽共聚物胶束增强抗生素的抗菌活性(英文)[J]. 物理化学学报, 2021, 37(10):88-96.

[17] 张志宏,钟佑宏,王鹏. 噬菌体疗法的研究现状[J]. 中国热带医学, 2021, 21(7):698-703.

[18] 李耿,刘晓志,高健. 新型抗生素的研发进展[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(12):1463-1468.

[19] 斯日古楞,刘欢欢,乌日汗,等. 新型抗菌药物及其治疗方式的研究进展[J]. 医药专论, 2022, 43(9):1078-1086.

[20] Moravej H, Moravej Z, Yazdanparast M, et al. Antimicrobial peptides: Features, action, and their resistance mechanisms in bacteria[J]. Microb Drug Resist, 2018, 24(6):747-767.

[21] Browne K, Chakraborty S, Chen R, et al. A new era of

antibiotics; The clinical potential of antimicrobial peptides[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(19):7047.

[22] Imai Y, Meyer KJ, Iinishi A, et al. A new antibiotic selectively kills Gram-negative pathogens[J]. Nature, 2019, 576(7787):459-464.

[23] Sarma P, Mahendiratta S, Prakash A, et al. Specifically targeted antimicrobial peptides: A new and promising avenue in selective antimicrobial therapy[J]. Indian J Pharmacol, 2018, 50(1):1-3.

[24] Khan ST, Musarrat J, Al-Khedairy AA. Countering drug resistance, infectious diseases, and sepsis using metal and metal oxides nanoparticles: Current status[J]. Coll Surf B Bioint, 2022, 146(1):70-83.

[25] Abo-Zeid Y, Williams GR. The potential anti-infective applications of metal oxide nanoparticles: A systematic review [J]. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol, 2020, 12(2):e1592.

【收稿日期】 2024-10-28 【修回日期】 2025-01-17