

• 综述 •

抗菌肽联合策略在耐药菌感染治疗中的研究进展

袁锐^{1,2} 冯络珠³ 林源⁴ 胡俊武^{1,2} 孙亚奇⁵ 张文远⁵ 郑君刚^{1,6}¹ 宁波大学附属第一医院麻醉科, 宁波 315010; ² 宁波大学医学部, 宁波 315211; ³ 宁波大学附属第一医院检验科, 宁波 315010; ⁴ 浙江大学医学院附属妇产科医院麻醉科, 杭州 310006;⁵ 浙江大学医学院附属儿童医院, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 杭州 310051;⁶ 越西县第一人民医院麻醉科, 凉山 616650

通信作者: 郑君刚, Email: fyyzhengjungang@nbu.edu.cn

【摘要】 多重耐药菌(MDR)感染的持续蔓延已成为全球公共卫生领域的重大挑战,严重限制了传统抗菌药物的治疗选择,并导致患者病死率显著上升。抗菌肽作为先天免疫系统中的一类小分子效应因子,凭借其独特的膜破坏机制、广谱抗菌活性及不易诱导耐药性等特点,在对抗 MDR 感染中展现出巨大潜力。然而,单一使用抗菌肽仍存在稳定性差、体内易降解、潜在耐药风险等问题。为克服这些局限,近年来研究逐渐聚焦于抗菌肽的联合应用策略,通过与传统抗菌药物、其他抗菌肽、纳米材料、噬菌体内溶素等协同作用,增强杀菌效果、延缓耐药性发展。本文系统综述了抗菌肽联合治疗策略在抗感染中的最新研究进展,重点探讨了其协同作用机制,并分析当前面临的挑战与未来发展方向,以期开发新型抗感染治疗方案提供理论依据与实践路径。

【关键词】 抗菌肽; 联合策略; 多重耐药**基金项目:** 浙江省宁波市自然科学基金(2023J134)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250106-00018

Advances in antimicrobial peptides combination therapy strategies against drug-resistant bacterial infectionsYuan Rui^{1,2}, Feng Luozhu³, Lin Yuan⁴, Hu Junwu^{1,2}, Sun Yaqi⁵, Zhang Wenyuan⁵, Zheng Jungang^{1,6}¹Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Ningbo University, Ningbo 315010, China; ²Department of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, China; ³Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Ningbo University, Ningbo 315010, China; ⁴Department of Anesthesiology, Women's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, China; ⁵National Clinical Research Center for Child Health, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310051, China; ⁶Department of Anesthesiology, the First People's Hospital of Yuexi County, Liangshan 616650, China

Corresponding author: Zheng Jungang, Email: fyyzhengjungang@nbu.edu.cn

【Abstract】 The persistent spread of multidrug-resistant bacteria (MDR) infections has become a major challenge in global public health, severely limiting treatment options with traditional antimicrobial drugs and leading to a significant increase in patient mortality. Antimicrobial peptides, as small-molecule effectors within the innate immune system, demonstrate significant potential in combating MDR infections due to their unique membrane-disrupting mechanisms, broad-spectrum antimicrobial activity, and low propensity to induce resistance. However, the monotherapy of antimicrobial peptides still faces challenges such as poor stability, rapid degradation in vivo, and potential resistance risks. To overcome these limitations, recent research has increasingly focused on combination strategies for antimicrobial peptides. By synergistically combining antimicrobial peptides with traditional antibiotics, other antimicrobial peptides, nanomaterials, or phage lysins, these approaches aim to enhance bactericidal effects and delay the development of resistance. This systematic review summarizes the latest research advances in antimicrobial peptides combination therapy for infection control, emphasizing synergistic mechanisms. Current challenges and future directions are discussed to provide a theoretical foundation and practical insights for developing novel anti-infective treatment regimens.

【Key words】 Antimicrobial peptide; Combination strategy; Multidrug resistance**Fund program:** Ningbo City Natural Science Foundation of Zhejiang Province (2023J134)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250106-00018

多重耐药菌(multidrug-resistant bacteria, MDR)指对多种抗菌药物同时呈现耐药的细菌,其形成主要源于抗菌药物的长期、过度和不合理使用,以及细菌之间通过质粒、转座子等可移动遗传元件在基因水平上传播耐药基因。MDR 的出现显著削弱了传统抗菌药物的临床疗效,以耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus*, MRSA)为例,该菌对 β -内酰胺类在内的多种抗菌药物均表

现出高度耐药性^[1]。MDR 感染可以导致多种疾病,临床表现从局部皮肤感染到深部器官感染等,严重时可发展为重症肺炎、脓毒症等危及生命的并发症。目前,细菌耐药性在全球范围内持续加剧,新型耐药机制不断出现并迅速传播^[2],对公共卫生和临床诊疗构成严峻挑战。MDR 的蔓延不仅限制了有效治疗手段的选择,也显著增加了治疗失败及患者死亡的风险。据相关研究估计,2021 年全球约有 471 万死亡

病例与细菌耐药相关,其中 114 万人直接死于 MDR 感染;若不加干预,预计到 2050 年,直接死于耐药菌感染的人数将升至 191 万,而与耐药性相关的死亡总数可能达到 820 万^[3]。因此,遏制细菌耐药性发展迫在眉睫。

抗菌肽是一类小分子肽,是固有免疫系统的重要效应物,也是机体防止病原体感染的第一道防线^[4-5]。抗菌肽对细菌、真菌和病毒具有强大的杀菌活性^[6-7],具有抗菌谱广、对革兰阴性菌作用强、耐药性低^[8],对真核细胞毒性低、热稳定性强、溶解度高、分子量低、抗性弱等优点^[9],并且在治疗 MDR 感染方面显示出潜在的应用前景。虽然细菌对抗菌肽产生耐药性的可能性较低^[10],但长期使用抗菌肽也可能导致细菌对其产生耐药性^[11]。在大肠埃希菌中编码内膜转运蛋白的基因 *sbmA* 突变会导致细菌对氨基糖苷类抗菌药物和脯氨酸富集的抗菌肽产生交叉耐药性^[12]。因此,有必要制定关于抗菌肽的治疗策略,以延缓细菌对这些抗菌肽耐药性的演变。

已有大量研究发现,抗菌肽的联合使用可以提高治疗效果,降低细菌产生耐药性的风险。例如,Maron 等^[13]通过在单个抗菌肽、抗菌肽对和组合抗菌肽库存在的情况下传代培养金黄色葡萄球菌,发现抗菌肽联合治疗策略可以延缓金黄色葡萄球菌耐药性的演变。然而,这些联合策略背后的协同增效机制、适用条件及其潜在局限性尚未被深入探讨和系统阐释。因此,现就抗菌肽联合策略对抗耐药菌感染的最新研究进展进行综述,包括抗菌肽与抗菌药物、其他抗菌肽、新型纳米材料、食品添加剂等的联合应用,并重点讨论其潜在机制,以及未来研究方向和挑战,以期为解决耐药菌感染提供新的治疗思路 and 方向。

1 细菌耐药机制

细菌耐药机制是细菌通过多种方式逃避抗菌药物作用的能力,导致抗菌药物治疗失败,常见的耐药机制包括以下几个方面。① 改变药物靶点:细菌通过突变改变其细胞靶标,使抗菌药物无法与之结合,如青霉素耐药细菌通过改变青霉素结合蛋白来避免药物作用^[14]。② 药物外排泵的作用^[15]:细菌通过主动将抗菌药物排出细胞外,降低药物在细胞内的浓度。③ 产生特异性酶:细菌通过合成水解抗生素的酶(如 β -内酰胺酶)分解抗菌药物从而失去药效。④ 改变膜通透性:细菌通过改变细胞膜的结构或功能,降低抗菌药物进入细胞的能力^[16]。⑤ 生物膜的形成:细菌通过在表面形成生物膜,降低抗菌药物的渗透性和有效性,增加对抗菌药物的耐受性^[16]。细菌的耐药机制复杂多样,常常通过基因突变、水平基因转移(如质粒、转座子)等途径传播^[17],给抗菌治疗带来极大挑战。

2 抗菌肽的作用机制

抗菌肽的作用机制主要通过破坏细菌膜结构和干扰细菌的内部生命活动来实现。阳离子抗菌肽通过与带负电荷的细菌膜结合,形成复合物并在膜上形成孔洞,导致细胞内容物泄漏,最终导致细菌死亡^[18],膜的通透性变化也会进一步使细菌失去稳定性。抗菌肽还可通过影响细菌的

蛋白质和核酸的合成以及干扰代谢过程,抑制细菌的生长和繁殖^[19]。此外,抗菌肽还能够通过抑制细菌黏附、破坏细胞信号系统等机制发挥抗生物膜作用,并通过与脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)结合发挥抗炎作用^[20]。因此,抗菌肽在抗感染领域展现出广泛的应用前景。尽管抗菌肽潜力显著,但其单药治疗仍面临药理学性质与安全性挑战,推动其临床转化的关键在于探讨其结构修饰、联合疗法等新型策略。

3 抗菌肽的联合策略

3.1 抗菌肽-抗菌肽:抗菌肽与抗菌肽联合作用能够增强抗菌效果,减少耐药性发展,并扩展抗菌谱。SynSaf-P8 和 SynSaf-P96 是两种合成的抗菌肽。Fields 等^[21]在体内实验中发现,单独使用 SynSaf-P8 或 SynSaf-P96 无法显著提高感染小鼠的存活率,但两者协同使用可使存活率显著提高至 80%。SQQ30 是一种人源性抗菌肽,通过破坏细菌细胞膜来发挥抗菌作用,对革兰阴性菌(如大肠埃希菌、铜绿假单胞菌)和革兰阳性菌(如金黄色葡萄球菌、口腔链球菌、变形链球菌)均有良好的抑菌活性。Di Napoli 等^[22]研究发现, SQQ30 与环丙沙星或抗菌肽 TRS21 联合使用可产生协同抗菌效果,提高抗菌活性。

间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)是一类多能性干细胞,除了具有自我更新和多向分化的能力,在临床上还具有组织修复和再生、免疫调节以及抗炎作用。LL-37 是人 cathelicidin 抗菌肽,具有广泛的抗微生物活性和免疫调节作用。研究表明, MSC 能够分泌 LL-37,从而促进 MSC 的增殖和迁移,增强 MSC 的免疫调节和抗炎能力,例如:Li 等^[23]使用人脐带间充质干细胞(human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell, hUC-MSC)开发了一种新的脓毒症治疗策略,使 hUC-MSC 表达含有 BPI21 和 LL-37 的抗菌融合肽,结果显示,分泌两种融合抗菌肽的 hUC-MSC 可显著降低脓毒症小鼠的炎症细胞因子水平、内毒素水平、器官细菌负荷,减轻器官损伤,并提高存活率。Nisin 是一种含有 34 个氨基酸的环状多肽。Enayati 等^[24]用 Nisin 预处理 MSC 可上调其 LL-37 和铁调素的表达。在体外实验中,经 Nisin 处理的 MSC 对假单胞菌的生长抑制效果比标准 MSC 治疗增强了约 4 倍,并协同抑制了小鼠伤口感染模型中的细菌负荷,加快了伤口愈合,改善了动物存活率。

3.2 抗菌肽-抗菌药物:抗菌肽与抗菌药物联合作用能够提高抗菌活性,增强杀菌效果,并有效延缓耐药性的产生。替考拉宁是一种新型糖肽类抗菌药物。Koppen 等^[25]将替考拉宁与 LL-37 联合使用能克服金黄色葡萄球菌由于 *dltABCD* 和 *mprF* 基因导致的对 LL-37 的耐药性。SAAP-148 是 LL-37 的衍生抗菌肽, Halicin 是通过计算机辅助工具发现的一种小分子化合物,是一种新型抗菌药物。在细胞层面, SAAP-148 和 Halicin 对某些耐药性大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌菌株表现出协同作用,在 3D 人体膀胱感染模型中,该组合可有效降低耐药性大肠埃希菌在膀胱腔和组织中的细菌数量^[26]。WLBU2 是基于天然抗菌肽 WASP 设计的具有广谱抗菌活性的肽,能够通过破坏细菌膜来抑制细菌生

长。WLB2 单独对 MRSA 和产超广谱 β -内酰胺酶的肠杆菌具有强大的杀菌活性, Swedan 等^[27]发现 WLB2 与氨苄西林-克拉维酸或环丙沙星联合使用对肺炎克雷伯菌有协同作用,可以显著降低最小抑菌浓度和最小生物膜清除浓度。Cbf-K16 是具有广谱抗菌活性的抗菌肽。Li 等^[28]通过体外实验发现 Cbf-K16 对 MRSA 存在有效杀菌活性,它与头孢他啶或氨苄青霉素联合使用策略对 MRSA 显示出显著的协同杀菌效应,并且在脓毒症小鼠模型中,联合治疗组 MRSA 菌量明显减少,且小鼠存活时间显著延长。

FK16 和 FK13 是从人 cathelicidin 抗菌肽 LL-37 衍生而来的较短的肽,具有较低的细胞毒性,并且对多种类型的细菌具有抗菌作用。Han 和 Camesano^[29]发现 FK16 与青霉素 G、氨苄西林,以及 FK13 与青霉素 G、氨苄西林的组合对 MRSA 菌株具有较强的协同抑制作用。Mohammed 等^[30]也发现 FK16 与万古霉素联合使用对铜绿假单胞菌显示出稳定的协同抑制作用,可将万古霉素的抗菌敏感性提高 8 倍。

3.3 抗菌肽-噬菌体内溶素:噬菌体内溶素是噬菌体(细菌病毒)产生的一类酶,能够在噬菌体生命周期的最后阶段,通过破坏宿主细菌的细胞壁,促使细菌细胞破裂,从而释放出新生成的噬菌体颗粒。Zhang 等^[31]通过体外测定噬菌体内溶素 Ply2660 和 LL-37 对多种粪肠球菌分离株的杀菌活性,包括耐万古霉素分离株和多重耐药分离株,结果显示,LL-37 可以增强 Ply2660 对万古霉素耐药肠球菌(vancomycin-resistant enterococci, VREF)的杀菌作用;同时,体内实验也显示联合治疗抑制了 VREF 的扩散并减轻了病理损伤。

3.4 抗菌肽-纳米颗粒药物递送系统:现如今,越来越多的新型纳米复合材料应用在医疗制药行业中,尤其在抗菌肽的药物递送系统中展现出巨大的潜力。纳米载体能够有效地提升抗菌肽的稳定性、溶解度及生物可利用度,解决了抗菌肽在体内易降解、半衰期短等问题。同时,纳米材料的高表面积和可调控的释放特性,使药物可以精准地靶向感染部位,减少对健康细胞的损害,并降低系统性毒性。此外,纳米复合材料还能够通过协同作用增强抗菌肽的抗菌效力,拓宽其抗菌谱,甚至对多耐药菌株发挥作用,从而为临床治疗提供了一种创新的解决方案。

将 LL-37 等抗菌肽加载到聚合物纳米颗粒(polymeric nanoparticle, NP)中,这种载体有助于提高抗菌肽的治疗效果,同时保持其抗菌活性。例如,Chereddy 等^[32]成功地将 LL-37 封装在基于聚乳酸-羟基乙酸共聚物(Poly(lactic acid-co-glycolic acid) copolymer, PLGA)的 NP 中,与单独的 PLGA 或 LL-37 相比,负载有 LL-37 的 PLGA-NP 可显著改善皮肤伤口愈合。Hyproelose 是一种水溶性高分子材料,常用作增稠剂、胶凝剂或药物传递系统中的稳定剂,具有良好的生物相容性和润滑性,可以提高药物在皮肤表面的吸收。de Breij 等^[33]用含有 SAAP-148 的 Hyproelose 凝胶软膏治疗皮肤感染小鼠 4 h 后发现,肽的稳定性和杀菌活性并不受 Hyproelose 凝胶的影响,并且完全根除了 MRSA 和 MDR 鲍曼不动杆菌在受伤小鼠皮肤上生物膜相关感染。Aurein 是

从澳大利亚南方响铃蛙皮肤中分离得到的一类天然抗菌肽,具有一定的抗菌活性,73-c 是其衍生物。用磷脂微胶束载荷 73-c 抗菌肽可以增强抗菌肽的功效并减轻毒性,尤其在小鼠脓肿模型中有良好的效果^[34]。不同抗菌肽联合策略见表 1。

4 主要协同机制

抗菌肽与多种治疗制剂(如其他抗菌肽、经典抗菌药物、新型纳米材料、食品添加剂等)的协同策略是当前抗菌研究中的一个重要课题。这种方法的核心在于通过结合不同作用机制或不同作用靶点的抗菌剂,以提高其对抗菌活性的协同效应,其协同机制见图 1。

4.1 增加细胞膜通透性:协同组合策略可以通过增加细菌细胞膜的通透性来增强抗菌能力。抗菌肽通常具有靶向细菌膜的能力,或是中和细菌细胞膜上负电荷的能力,这都是使其在联合使用时能够增加药物进入细胞内的机会,从而增强抗菌活性。Hymenoptaecin 和 Abaecin 是蜜蜂免疫系统产生的两种关键抗菌肽,Hymenoptaecin 形成细胞膜孔道,可能导致细胞泄漏或溶解性细胞死亡,并促使 Abaecin 进入细菌细胞。Hymenoptaecin 诱导的孔道可能增加 Abaecin 进入并结合到 DnaK(一种分子伴侣蛋白)的能力,从而抑制细菌复制^[35]。TRS21 是一种跨细菌膜移位并与核酸相互作用的肽;环丙沙星是一种广谱氟喹诺酮类药物,可抑制位于细胞质中的 DNA 旋转酶(拓扑异构酶 II、拓扑异构酶 IV);SQQ30 产生的膜不稳定性及通透性可能使 TRS21 和环丙沙星更好地进入;细胞内环丙沙星和 TRS21 可以降低细菌修复膜的能力,这也可能有助于它们的协同作用^[22]。因此,抗菌肽协同组合共同作用于细菌的细胞膜和细胞内水平,以杀灭细菌。

抗菌肽可与其他抗菌肽结合形成更强效的抗菌剂。非孔形成肽 SynSaf-P8 通过改变细菌膜的局部电荷,使孔形成肽 SynSaf-P96 更有利地形成孔洞和破坏细菌细胞膜,从而产生协同抗菌作用^[21]。Magainin 2(Mag2)和 PGLa 是从非洲爪蟾皮肤分泌物中发现的两种重要的抗菌肽。PGLa 作用机制为快速插入并从细胞膜中抽离,只产生暂时性和小孔洞;而 Mag2 倾向于聚集在膜表面或浅层嵌入。研究发现 PGLa 与 Mag2 联合使用时协同作用源于 PGLa-Mag2 异源二聚体的形成,其中 PGLa 作为孔形成的前体快速插入膜中,Mag2 则稳定 PGLa 的膜插入状态,并招募其他肽类形成异源二聚体簇,导致跨膜孔洞的扩大^[36]。这些抗菌肽均具有抗生物膜作用,但具体膜靶向机制不尽相同,跨膜孔模型较非膜孔模型的组合可能更有利于破坏生物膜,增加细菌细胞膜通透性,从而达到协同杀菌效果。

4.2 破坏细胞壁:抗菌肽通常通过靶向细菌细胞膜来发挥作用,而非直接攻击细菌细胞壁。细菌细胞壁通常由肽聚糖组成,这种结构对许多抗菌肽具有一定的保护作用,使抗菌肽难以有效穿透或破坏细胞壁。因此,抗菌肽在破坏细菌细胞壁方面的效果通常较弱。噬菌体内溶素主要通过破坏细菌细胞壁的肽聚糖层来发挥杀菌作用,而不是直接作用于细胞膜,这种特异性作用机制使其在抗菌方面具有一定局限性。

表 1 不同抗菌肽联合策略在各种耐药菌感染中的协同作用机制

文献	抗菌肽	其他抗菌制剂	耐药菌	协同机制
Fields 等 ^[21]	SynSaf-P8	SynSaf-P96	鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌	协同作用引起细菌细胞膜大面积破坏和严重变形。
Di Napoli 等 ^[22]	SQQ30	TRS21 环丙沙星	G ⁻ 菌 (如大肠杆菌、铜绿假单胞菌) 和 G ⁺ 菌 (如金黄色葡萄球菌、口腔链球菌、变形链球菌)	破坏细菌细胞膜, 增加细菌对其他抗菌分子的通透性; 影响细菌能量代谢 (ATP 生产) 和 efflux 泵的功能; 作用于细菌内部的抗菌药物进一步降低细菌修复细胞膜的能力。
Enayati 等 ^[24]	Nisin	MSC	铜绿假单胞菌	上调 LL-37、协同增强抗生物膜效应。
van Gent 等 ^[26]	SAAP-148	Halicin	耐药性大肠埃希菌 和金黄色葡萄球菌	与细菌细胞膜相互作用, 导致膜的破坏和渗漏; 干扰细菌的跨膜电化学梯度。
Swedan 等 ^[27]	WLBu2	氧氟沙星、头孢曲松 和头孢曲美 氨苄西林-克拉维酸 或环丙沙星 托布霉素或亚胺培南	MRSA 和 ESBL 肠杆菌 MDR 肺炎克雷伯菌 MDR 鲍曼不动杆菌	破坏细菌细胞膜, 增加其他抗菌剂进入细菌细胞的能力, 从而产生协同杀菌和生物膜清除的效果。
Li 等 ^[28]	Chf-K16	头孢他啶、氨苄青霉素	MRSA	破坏细菌的细胞壁, 使抗菌肽更容易结合到暴露的细胞膜上。
Han 等 ^[29]	FK16、FK13	青霉素 G 和氨苄西林	MRSA	增加细胞膜通透性以及中和细胞壁负电荷, 从而使抗菌药物更容易进入并发挥作用。
Mohammed 等 ^[30]	FK16、FK13	万古霉素	铜绿假单胞菌	
Rahnamaeian 等 ^[35]	Hymenoptaecin	Abaecin	大肠埃希菌菌株 D31、498、JM83	通过破坏细胞膜并抑制分子伴侣功能, 实现协同杀菌。
Satei 等 ^[37]	Trx-E50-52 E50-52	Trx-Ib-AMP4 Ib-AMP4	MRSA MDR 鲍曼不动杆菌	联合作用破坏细菌细胞壁, 导致细胞溶解。
Westerhoff 等 ^[40]	PGLa	Magainin 2	大肠埃希菌菌株 W3102	强烈的膜穿孔协同作用。
Cirioni 等 ^[41]	BPI21	MSC	大肠埃希菌菌株 ATCC25922	协同增强中和 LPS 的能力。
Cirioni 等 ^[41]	Magainins	哌拉西林	大肠杆菌	结合并中和细菌细胞壁上的内毒素, 从而抑制其生物学活性, 与抗菌药物的杀菌作用产生协同效果。
Darwish 等 ^[44]	KW-23	庆大霉素	耐药铜绿假单胞菌	
Mohamed 等 ^[42]	WR12 D-IK8	富马酸黏菌素、替考拉宁、 万古霉素、利奈唑胺、 环丙沙星、美罗培南、 氧氟沙星 富马酸黏菌素、达托霉素	MSSA、MRSA 和 MRSE MSSA、MRSA、MRSE 和 VRSA	增加细菌细胞膜的通透性, 从而使抗菌药物更好地进入细菌细胞内, 重新增强对耐药菌株的杀伤能力。
Koppen 等 ^[25]	LL-37	替考拉宁	耐 LL-37 的金黄色葡萄球菌	破坏细菌细胞膜, 增强抗菌药物进入细菌细胞内部的能力。
Nuding 等 ^[43]	LL-37 HBD3	替加环素、莫西沙星、 哌拉西林-他唑巴坦 和美罗培南 替加环素、莫西沙星、 哌拉西林-他唑巴坦 和美罗培南	耐药艰难梭菌 MDR 艰难梭菌	
Gomes Lima 等 ^[45]	Mo-CBP3-Pep I ~ III、 ReAlb-Pep I ~ III、 PepGAT、PepKAA	氯霉素	VREF	破坏细菌膜完整性, 促进抗菌药物向细胞内渗透, 提升核糖体靶点可达性, 增强细菌生长抑制效果。
Cheredy 等 ^[32]	LL-37	PLGA	铜绿假单胞菌	提高抗菌肽的溶解性、稳定性、生物利用度和靶向性。增加抗菌肽在体内的循环时间, 并促进其在感染部位的富集。
de Breij 等 ^[33]	SAAP-148	Hyprolose 凝胶	MRSA 和 MDR 鲍曼不动杆菌	
Kumar 等 ^[34]	73-c	PEGylated	MRSA	
Park 等 ^[46]	HnMc	DSPE-PEG	MDR 铜绿假单胞菌 和 MDR 金黄色葡萄球菌	
Sun 等 ^[47]	OH-CATH30	羧甲基壳聚糖	大肠埃希菌菌株 ATCC25922、 MRSA 和 MDR 铜绿假单胞菌	
Riool 等 ^[48]	TC19	Hyprolose 凝胶	MRSA 和 MDR 鲍曼不动杆菌	
de Souza 等 ^[49]	多黏菌素 B	香芹酚	多黏菌素耐药肺炎克雷伯菌	协同破坏细胞膜完整性; 协同降解菌体; 协同消散跨膜电势。
Zhang 等 ^[31]	LL-37	Ply2660	VREF	噬菌体内溶素降解细胞壁聚糖, 使抗菌肽更易作用于细胞膜; 抗菌肽破坏细菌细胞膜的电化学梯度, 增强内溶素对细菌细胞壁的降解作用。
Tyagi 等 ^[50]	多黏菌素 B、E Nisin	T7L T4L	铜绿假单胞菌 金黄色葡萄球菌	

注: G⁻ 菌为革兰阴性菌, G⁺ 菌为革兰阳性菌, ATP 为三磷酸腺苷, MSC 为间充质干细胞, Halicin 为深度学习发现的新型小分子抗菌药物 (非抗菌肽), MRSA 为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌, ESBL 为超广谱 β -内酰胺酶, MDR 为多重耐药, LPS 为脂多糖, MSSA 为甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌, MRSE 为耐甲氧西林表皮葡萄球菌, VRSA 为耐万古霉素金黄色葡萄球菌, VREF 为耐万古霉素粪肠球菌, HBD3 为人类 β -防御素 3, PLGA 为聚乳酸-羟基乙酸共聚物, PEGylated 为聚乙二醇化修饰, DSPE-PEG 为磷脂微胶束、磷脂-聚乙二醇材料, Ply2660、T7L、T4L 为噬菌体裂解酶

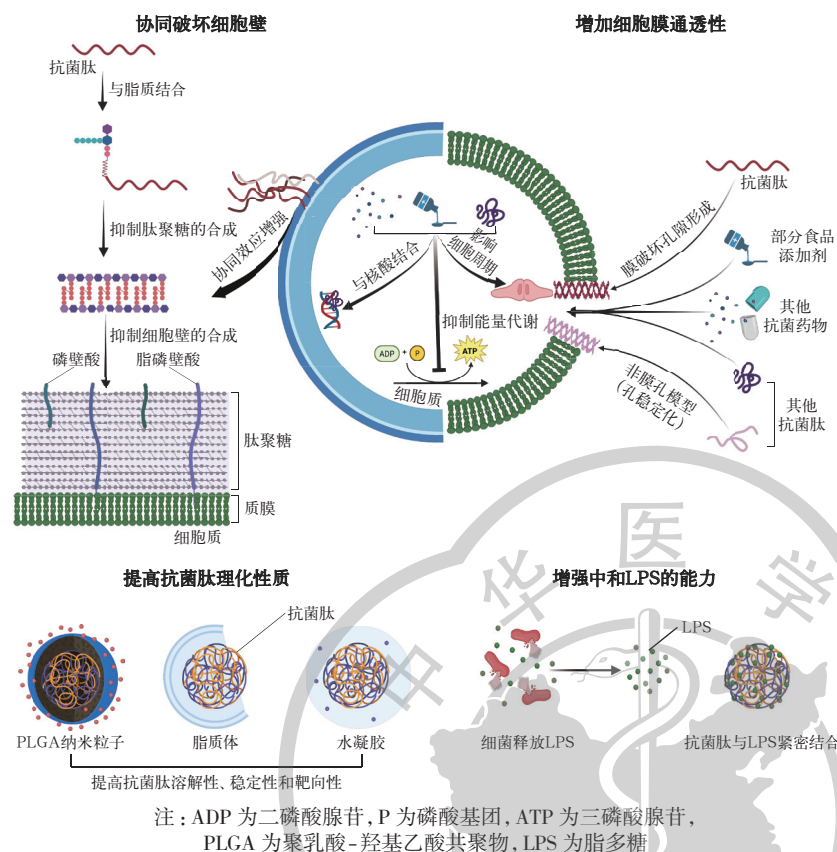


图1 抗菌肽与多种治疗制剂的协同机制

有研究显示,噬菌体内溶素 Ply2660 与 LL-37 协同抗菌的高效性是由于 Ply2660 降解 VREF 细胞壁肽聚糖,使 LL-37 更易于接近细胞膜而插入脂质双分子层,进而增强裂解细菌效应^[31]。重组抗菌肽 Trx-E50-52、Trx-Ib-AMP4 在中性 pH 值 (pH7.2 和 pH8.0) 条件下带有更高的正电荷,增强它们与细菌细胞壁上负电荷的静电吸引力,从而提高抗菌活性^[37]。

4.3 增强中和 LPS 的能力: LPS 是革兰阴性菌外膜的主要成分,可作为保护屏障来抵御外界环境的破坏。LPS 由三部分组成,即脂质 A (葡萄糖胺、磷酸盐和脂肪酸组成)、O 型寡糖聚合物链、多糖核心 (用于连接前两部分)^[38]。常规抗菌药物治疗细菌感染时,其主要机制是破坏细菌细胞膜的结构。这会导致细菌溶解,释放大量 LPS,从而导致肿瘤坏死因子- α 等促炎因子的释放,引发局部炎症,并引起脓毒症等疾病。因此, LPS 被认为是治疗细菌感染的有效靶点。

由于 LPS 的多糖核心和磷酸基团均带负电荷,所以它们可以与抗菌肽紧密结合。因此, LPS 的烷基链与抗菌肽的非极性侧链通过疏水作用而连接^[39]。与 LPS 结合后,抗菌肽直接作用于 LPS,发挥 LPS 中和和活性并抑制炎症因子的释放。

4.4 提高抗菌肽溶解性、稳定性和靶向性: 抗菌肽容易受到生物体内酶的降解,从而导致其失去活性。由于抗菌肽在体内的生物利用度较低,其往往难以达到理想的治疗浓度。此外,抗菌肽通常具有较强的溶血性,可能会对宿主细胞造成损害。因此,单一使用抗菌肽可能难以有效预防和治疗细菌生物膜感染。为了克服这些缺点,研究人员提出了将抗菌

肽与各种载体材料结合使用的策略,如水凝胶、脂质体等。这些载体可以提高抗菌肽的稳定性、靶向性和生物利用度,从而增强其抗菌活性和安全性。同时,载体还可以与抗菌肽产生协同作用,更有效地预防和治疗细菌感染。如将抗菌肽 LL-37 高效地封装在 PLGA-NP 中,可以显著提高其治疗伤口感染的能力,而不影响其抗菌性能^[32]。

综上,联合使用不同作用机制的抗菌肽或抗生物膜剂是一种有前景的策略,可以显著增强抗菌活性,降低药物耐药性,并为治疗多种耐药细菌感染提供新的治疗选择。这种方法的研究不仅为抗菌治疗的优化提供了新的理论基础,也为未来的临床应用和抗菌药物开发提供了重要的启示。

5 未来与展望

尽管抗菌肽联合疗法展现出对抗 MDR 的巨大潜力,但其临床转化仍面临机制不明、递送系统效率不足等挑战。未来研究需聚焦于深入探索抗菌肽协同机制、开发智能靶向递送技术、并推动基于复杂感染模型的临床转化评估,最终有望将这种协同策略发展为应对全球耐药危机的新型精准医疗方案。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Jacobs MR. Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: rational antibiotic choices [J]. Am J Med, 1999, 106 (5A): 19S-25S; discussion 48S-52S. DOI: 10.1016/s0002-9343(98)00351-9.
- [2] Ugwu MC, Shariff M, Nnaji CM, et al. Phenotypic and molecular characterization of β -lactamases among enterobacterial uropathogens in Southeastern Nigeria [J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2020, 2020: 5843904. DOI: 10.1155/2020/5843904.
- [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. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01867-1.
- [4] Diamond G, Beckloff N, Weinberg A, et al. The roles of antimicrobial peptides in innate host defense [J]. Curr Pharm Des, 2009, 15 (21): 2377–2392. DOI: 10.2174/138161209788682325.
- [5] Reddy KV, Yedery RD, Aranha C. Antimicrobial peptides: premises and promises [J]. Int J Antimicrob Agents, 2004, 24 (6): 536–547. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2004.09.005.
- [6] Chung PY, Khanum R. Antimicrobial peptides as potential anti-biofilm agents against multidrug-resistant bacteria [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2017, 50 (4): 405–410. DOI: 10.1016/j.jmii.2016.12.005.
- [7] Mygind PH, Fischer RL, Schnorr KM, et al. Plectasin is a peptide antibiotic with therapeutic potential from a saprophytic fungus [J]. Nature, 2005, 437 (7061): 975–980. DOI: 10.1038/nature04051.
- [8] Pfalzgraff A, Brandenburg K, Weindl G. Antimicrobial peptides and their therapeutic potential for bacterial skin infections and wounds [J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 281. DOI: 10.3389/fphar.2018.00281.
- [9] Li TT, Liu QW, Wang DF, et al. Characterization and antimicrobial mechanism of CF-14, a new antimicrobial peptide from the epidermal mucus of catfish [J]. Fish Shellfish Immunol, 2019, 92: 881–888. DOI: 10.1016/j.fsi.2019.07.015.
- [10] Yu GZ, Baeder DY, Regoes RR, et al. Combination effects of

- antimicrobial peptides [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60 (3): 1717–1724. DOI: 10.1128/AAC.02434–15.
- [11] Spohn R, Daruka L, Lázár V, et al. Integrated evolutionary analysis reveals antimicrobial peptides with limited resistance [J]. *Nat Commun*, 2019, 10 (1): 4538. DOI: 10.1038/s41467-019-12364-6.
 - [12] Lázár V, Martins A, Spohn R, et al. Antibiotic-resistant bacteria show widespread collateral sensitivity to antimicrobial peptides [J]. *Nat Microbiol*, 2018, 3 (6): 718–731. DOI: 10.1038/s41564-018-0164-0.
 - [13] Maron B, Rolff J, Friedman J, et al. Antimicrobial peptide combination can hinder resistance evolution [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10 (4): e0097322. DOI: 10.1128/spectrum.00973-22.
 - [14] Reygaert WC. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria [J]. *AIMS Microbiol*, 2018, 4 (3): 482–501. DOI: 10.3934/microbiol.2018.3.482.
 - [15] Li XZ, Plésiat P, Nikaido H. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2015, 28 (2): 337–418. DOI: 10.1128/CMR.00117-14.
 - [16] Lázár V, Nagy I, Spohn R, et al. Genome-wide analysis captures the determinants of the antibiotic cross-resistance interaction network [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4352. DOI: 10.1038/ncomms5352.
 - [17] Darby EM, Trampari E, Siasat P, et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2023, 21 (5): 280–295. DOI: 10.1038/s41579-022-00820-y. Erratum in: *Nat Rev Microbiol*, 2024, 22 (4): 255. DOI: 10.1038/s41579-024-01014-4.
 - [18] Ciunac D, Gong HN, Hu XZ, et al. Membrane targeting cationic antimicrobial peptides [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2019, 537: 163–185. DOI: 10.1016/j.jcis.2018.10.103.
 - [19] Braffman NR, Piscotta FJ, Hauver J, et al. Structural mechanism of transcription inhibition by lasso peptides microcin J25 and capistrin [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116 (4): 1273–1278. DOI: 10.1073/pnas.1817352116.
 - [20] Luo Y, Song YZ. Mechanism of antimicrobial peptides: antimicrobial, anti-inflammatory and antibiofilm activities [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (21): 11401. DOI: 10.3390/ijms222111401.
 - [21] Fields FR, Manzo G, Hind CK, et al. Synthetic antimicrobial peptide tuning permits membrane disruption and interpeptide synergy [J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2020, 3 (3): 418–424. DOI: 10.1021/acspsci.0c00001.
 - [22] Di Napoli M, Castagliuolo G, Pio S, et al. Study of the antimicrobial activity of the human peptide SQQ30 against pathogenic bacteria [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2024, 13 (2): 145. DOI: 10.3390/antibiotics13020145.
 - [23] Li Z, Song YQ, Yuan PS, et al. Antibacterial fusion protein BP121/LL-37 modification enhances the therapeutic efficacy of hUC-MSCs in sepsis [J]. *Mol Ther*, 2020, 28 (8): 1806–1817. DOI: 10.1016/j.jymth.2020.05.014.
 - [24] Enayati S, Halabian R, Saffarian P, et al. Nisin-preconditioned mesenchymal stem cells combatting nosocomial *Pseudomonas* infections [J]. *Regen Ther*, 2024, 26: 161–169. DOI: 10.1016/j.reth.2024.05.015.
 - [25] Koppen BC, Mulder PPG, de Boer L, et al. Synergistic microbicidal effect of cationic antimicrobial peptides and teicoplanin against planktonic and biofilm-encased *Staphylococcus aureus* [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2019, 53 (2): 143–151. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.10.002.
 - [26] van Gent ME, van der Reijden TJK, Lennard PR, et al. Synergism between the synthetic antibacterial and antibiofilm peptide (SAAP)-148 and Halicin [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11 (5): 673. DOI: 10.3390/antibiotics11050673.
 - [27] Swedan S, Shubair Z, Almaaytah A. Synergism of cationic antimicrobial peptide WLBU2 with antibacterial agents against biofilms of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Infect Drug Resist*, 2019, 12: 2019–2030. DOI: 10.2147/IDR.S215084.
 - [28] Li B, Kang W, Liu HH, et al. The antimicrobial activity of Cbf-K16 against MRSA was enhanced by β -lactam antibiotics through cell wall non-integrity [J]. *Arch Pharm Res*, 2016, 39 (7): 978–988. DOI: 10.1007/s12272-016-0769-x.
 - [29] Han WX, Camesano TA. LL37-derived fragments improve the antibacterial potential of penicillin G and ampicillin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2023, 12 (9): 1398. DOI: 10.3390/antibiotics12091398.
 - [30] Mohammed I, Said DG, Nubile M, et al. Cathelicidin-derived synthetic peptide improves therapeutic potential of vancomycin against *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 2190. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02190.
 - [31] Zhang HH, Zhang XY, Liang SY, et al. Bactericidal synergism between phage endolysin Ply2660 and cathelicidin LL-37 against vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* biofilms [J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2023, 9 (1): 16. DOI: 10.1038/s41522-023-00385-5.
 - [32] Chereddy KK, Her CH, Comune M, et al. PLGA nanoparticles loaded with host defense peptide LL37 promote wound healing [J]. *J Control Release*, 2014, 194: 138–147. DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.08.016.
 - [33] de Breij A, Riool M, Cordfunke RA, et al. The antimicrobial peptide SAAP-148 combats drug-resistant bacteria and biofilms [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10 (423): eaan4044. DOI: 10.1126/scitranslmed.aan4044. Erratum in: *Sci Transl Med*, 2018, 10 (433): eaat5731. DOI: 10.1126/scitranslmed.aat5731.
 - [34] Kumar P, Pletzer D, Haney EF, et al. Aurein-derived antimicrobial peptides formulated with pegylated phospholipid micelles to target methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections [J]. *ACS Infect Dis*, 2019, 5 (3): 443–453. DOI: 10.1021/acscinfed.8b00319.
 - [35] Rahnamaeian M, Cytryńska M, Zdybicka-Barabas A, et al. Insect antimicrobial peptides show potentiating functional interactions against Gram-negative bacteria [J]. *Proc Biol Sci*, 2015, 282 (1806): 20150293. DOI: 10.1098/rspb.2015.0293.
 - [36] Ma WD, Sun SQ, Li WW, et al. Individual roles of peptides PGLa and Magainin 2 in synergistic membrane poration [J]. *Langmuir*, 2020, 36 (26): 7190–7199. DOI: 10.1021/acs.langmuir.0c00194.
 - [37] Satei P, Ghaznavi-Rad E, Fahimrad S, et al. Recombinant production of Trx-Ib-AMP4 and Trx-E50-52 antimicrobial peptides and antimicrobial synergistic assessment on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* under *in vitro* and *in vivo* situations [J]. *Protein Expr Purif*, 2021, 188: 105949. DOI: 10.1016/j.pep.2021.105949.
 - [38] Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation [J]. *Nature*, 2008, 454 (7203): 428–435. DOI: 10.1038/nature07201.
 - [39] Ryu JK, Kim SJ, Rah SH, et al. Reconstruction of LPS transfer cascade reveals structural determinants within LBP, CD14, and TLR4-MD2 for efficient LPS recognition and transfer [J]. *Immunity*, 2017, 46 (1): 38–50. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.11.007.
 - [40] Westerhoff HV, Zasloff M, Rosner JL, et al. Functional synergism of the magainins PGLa and magainin-2 in *Escherichia coli*, tumor cells and liposomes [J]. *Eur J Biochem*, 1995, 228 (2): 257–264.
 - [41] Cirioni O, Giacometti A, Ghiselli R, et al. Single-dose intraperitoneal magainins improve survival in a gram-negative-pathogen septic shock rat model [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46 (1): 101–104. DOI: 10.1128/AAC.46.1.101-104.2002.
 - [42] Mohamed MF, Abdelkhalek A, Seleem MN. Evaluation of short synthetic antimicrobial peptides for treatment of drug-resistant and intracellular *Staphylococcus aureus* [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29707. DOI: 10.1038/srep29707.
 - [43] Nuding S, Frasch T, Schaller M, et al. Synergistic effects of antimicrobial peptides and antibiotics against *Clostridium difficile* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58 (10): 5719–5725. DOI: 10.1128/AAC.02542-14.
 - [44] Darwish RM, Salama AH. Developing antibacterial peptides as a promising therapy for combating antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections [J]. *Vet World*, 2024, 17 (6): 1259–1264. DOI: 10.14202/vetworld.2024.1259-1264.
 - [45] Gomes Lima P, Filho Noronha Souza P, Pantoja Mesquita F, et al. Synthetic antimicrobial peptides: activity against vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and modulation of chloramphenicol antibacterial activity [J]. *J Appl Microbiol*, 2024, 135 (6): lxae126. DOI: 10.1093/jambio/lxae126.
 - [46] Park SC, Ko C, Hyeon H, et al. Imaging and targeted antibacterial therapy using chimeric antimicrobial peptide micelles [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12 (49): 54306–54315. DOI: 10.1021/acsami.0c13083.
 - [47] Sun TY, Zhan B, Zhang WF, et al. Carboxymethyl chitosan nanoparticles loaded with bioactive peptide OH-CATH30 benefit nonscar wound healing [J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 5771–5786. DOI: 10.2147/IJN.S156206.
 - [48] Riool M, de Breij A, Kwakman PHS, et al. Thrombocidin-1-derived antimicrobial peptide TC19 combats superficial multi-drug resistant bacterial wound infections [J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2020, 1862 (8): 183282. DOI: 10.1016/j.bbamem.2020.183282.
 - [49] de Souza GH, Vaz MS, Dos Santos Radai JA, et al. Synergistic interaction of polymyxin B with carvacrol: antimicrobial strategy against polymyxin-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Future Microbiol*, 2024, 19: 181–193. DOI: 10.2217/fmb-2023-0070.
 - [50] Tyagi JL, Gupta P, Ghate MM, et al. Assessing the synergistic potential of bacteriophage endolysins and antimicrobial peptides for eradicating bacterial biofilms [J]. *Arch Microbiol*, 2024, 206 (6): 272. DOI: 10.1007/s00203-024-04003-6.

(收稿日期: 2025-01-06)

(本文编辑: 保健媛 马英)