

## • 综述 •

# 多重耐药菌现状及临床治疗策略研究进展

黄祺 田李星 周晓英 陈涛 梁华平

563003 贵州遵义，遵义医学院附属医院重症医学科（黄祺、陈涛）；400042 重庆，第三军医大学大坪医院野战外科研究所，创伤烧伤与复合伤国家重点实验室（田李星、周晓英、梁华平）

通讯作者：梁华平，Email：13638356728@163.com；陈涛，Email：2395086838@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.03.028

**【摘要】** 近 20 年来,由于抗菌药物在畜牧业、工业、医疗等领域的不合理运用,多重耐药菌感染已在全球升级,其发生率及病死率显著增加。随着耐药形势日益严峻,抗耐药菌的临床防治策略已经成为社会的关注与期盼。检索归纳了目前国内国外抗菌药物耐药现状,对耐药机制进行了分析,从抗菌药物的老药新用、抗菌药物联合应用、新抗菌药物的研发和纳米化抗菌药物等抗菌药策略,以及使用免疫调节剂和噬菌体等非抗菌药物策略进行重点阐述,从而进一步认清耐药现状,优化抗耐药菌策略,服务临床。

**【关键词】** 多重耐药菌； 抗菌药物； 耐药； 治疗策略

**基金项目：**国家自然科学基金面上项目(81671906)

**Progress of multi-drug resistant bacteria and clinical treatment strategies** Huang Qi, Tian Lixing, Zhou Xiaoying, Chen Tao, Liang Huaping

*Department of Critical Care Medicine, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563003, Guizhou, China (Huang Q, Chen T); State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Research Institute of Surgery, Daping Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400042, China (Tian LX, Zhou XY, Liang HP)*

*Corresponding author: Liang Huaping, Email: 13638356728@163.com; Chen Tao, Email: 2395086838@qq.com*

**【Abstract】** Over the past two decades, multiple drug-resistant infections have escalated globally with the significantly increased morbidity and mortality due to the unreasonable uses of antimicrobial agents in areas such as animal husbandry, industry and medicine. As the situation of drug resistance has been progressively serious, anti-drug-resistant clinical strategies have attracted widely social concerns. This review will report the current status of antibiotic resistance and the mechanism of antibiotic-resistance all over the world. The anti-drug resistance strategies are the emphasis of our report, including the new indication of old antibiotics, the combination of existing antibiotics, the development of new antibiotics, nano-antibiotics, and non-infection treatment with immunomodulators and phage. This review aims to further understand the current situation of drug resistance, which optimizes the strategies of drug-resistant bacteria and clinical services.

**【Key words】** Multi-drug resistant bacteria; Antibiotics; Antibiotic resistance; Treatment strategy

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81671906)

世界卫生组织(WHO)2014年发布的全球耐药报告<sup>[1]</sup>指出:细菌耐药正在全球蔓延,且形势日趋严峻。相关报道指出,我国部分地区重症加强治疗病房(ICU)患者多重耐药菌(MDR)定植率已达36.12%<sup>[2]</sup>,且MDR感染死亡患者占ICU总死亡患者50%以上<sup>[3]</sup>,MDR耐药形势日益严峻。现就近年来国内外MDR现状及其最新临床防治策略进行综述。

## 1 国内外抗菌药物耐药现状

MDR是指对通常敏感的常用的3类或3类以上抗菌药物同时呈现耐药的细菌<sup>[4]</sup>。我们整合了2009年至2015年中国临床分离菌株(CHINET)细菌耐药性监测结果(图1),发现临床分离细菌中的耐药现象普遍存在,且部分细菌耐药严重。其中金黄色葡萄球菌、屎肠球菌等耐药菌检出率有所下降,但凝固酶阴性葡萄球菌、鲍曼不动杆菌等耐药菌检出率仍处于较高水平。

国外细菌耐药形势亦不乐观。在欧洲,每年耐药菌感染导致的死亡患者超过2万例;美国每年的耐药菌感染患者超过200万例,且造成200亿美元沉重的经济负担<sup>[12]</sup>。近

年来,WHO宣布广泛耐多药结核病已在全球105个国家出现,且每年新增患者超48万例<sup>[1]</sup>。2016年WHO指出,在全球每个国家都存在耐药菌问题,多国已证实碳青霉烯类抗菌药物治疗耐药肺炎克雷伯菌感染,氟喹诺酮类药物治疗大肠杆菌所致的尿道感染无效率均高达50%以上。鲍曼不动杆菌导致的肺炎及脓毒症患者中,耐药菌占比超过80%,对其所致的脓毒症或脓毒性休克,应用标准的脓毒症治疗策略无效<sup>[13]</sup>。超广谱β-内酰胺类、碳青霉烯类、氟喹诺酮类抗菌药物对目前脓毒症患者的病原体治疗作用也收效甚微<sup>[14]</sup>。

## 2 MDR耐药机制

由于耐药形势严峻,探索耐药菌耐药机制就显得尤为重要。随着近年来研究的深入开展,耐药机制逐渐被我们认识,详见表1。

## 3 临床抗耐药策略

**3.1 抗菌药物老药新用:** 抗菌药物老药新用是通过采用现代分析手段和药效、药代动力学等方法对旧抗菌药物重新开发并利用,如多黏菌素的老药新用就是该策略较为成功的

案例<sup>[17]</sup>。多黏菌素通过与耐药菌外膜上的脂多糖(LPS)相互作用，并与LPS中带负电荷的磷酸基的脂质A竞争性地置换二价阳离子(Ca<sup>2+</sup>和Mg<sup>2+</sup>)，从而破坏外膜的完整性，进而达到杀菌目的。但由于多黏菌素抗菌谱较窄、神经毒性和肾毒性等缺陷，逐渐被新药取代，限制性应用于铜绿假单胞菌等耐药革兰阴性(G<sup>-</sup>)菌感染及囊性纤维化的治疗中<sup>[18-19]</sup>。自2010年新德里金属β内酰胺酶-1(NDM-1)超级细菌首次报道以来，大部分抗菌药物对之无效。之后有研究报道，多黏菌素在体外具有显著的抗超级细菌的能力<sup>[20]</sup>。现今，多黏菌素因显著的抗多重耐药G<sup>-</sup>菌作用而被作为危重病者抗感染治疗的最后防线之一<sup>[21]</sup>。目前在全球大多数地区，多黏菌素对G<sup>-</sup>菌依旧敏感，耐药检出率处于较低水平。

鉴于老药新用策略中多黏菌素的成功案例，使得磷霉素、夫西地酸等老药也重获关注。磷霉素是20世纪40年代常用的抗菌药物，独特的作用机制使得交叉耐药性不易发生，至今对许多革兰阳性(G<sup>+</sup>)和G<sup>-</sup>菌病原体及耐药菌株仍有抗菌活性。夫西地酸自20世纪60年代以来运用于皮肤相关感染治疗中，最新发现其对耐药菌的杀伤效应与浓度-时间曲线下面积/最小抑菌浓度(AUC/MIC)密切相关。Tsuji等<sup>[22]</sup>研究发现，每12 h给予夫西地酸600 mg可提高抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的效果，并延迟抗药性的出现；第二阶段临床研究显示，夫西地酸与利奈唑胺具有相当的功效。老药新用策略的合理使用，将更有效对抗耐药菌，并将可能产生的耐药性最小化。

### 3.2 联合应用抗菌药物：抗菌药物联合应用是指在治疗过

程中使用2种及以上不同种类的抗菌药物，从而产生协同、拮抗、累加、无关等作用<sup>[23]</sup>。但目前有关抗菌药物联用的观点仍存在分歧：①抗菌药物联用可扩大抗菌谱，避免覆盖不足的缺陷并获得抗菌药物的协同作用，增加抗菌敏感性，达到治疗耐药菌的目的；②联合用药增加了不必要的抗菌药物暴露和耐药现象发生风险，可能产生拮抗作用，加重药物毒副作用。纵观表2中相关的研究结果可见，尽管联合用药的疗效存在部分差异，但大部分研究肯定了联合用药策略在耐药菌感染治疗中所起的积极作用。

### 3.3 新的抗菌策略

**3.3.1 研发新的抗菌药物：**新药的开发多是从自然产物中提取或人工合成新化合物，从而研发出具有新型化学结构及作用靶位的新药，杀灭耐药菌。由于新抗菌药物的研发周期较长，所需研发资金庞大，新药产生耐药速度快，目前大型制药公司对新抗菌药物的研发显得滞后。20世纪70年代以来，仅有2种新型抗菌药物上市并投入临床，见表3。

尽管对新药的探寻进展缓慢，但研究者并未止步。Zhou等<sup>[29]</sup>通过培养MDR感染的线虫模型对1300余种药用植物内生真菌提取物进行了抗耐药菌作用筛查，成功发现了4种抗耐药菌有效的提取物。2015年，Ling等<sup>[30]</sup>发现一种少见的缩肽类化合物，并将其命名为Teixobactin。该化合物对耐多药结核分枝杆菌和MRSA等多种耐药菌具有很强的抗菌活性，目前全球尚无对该抗菌药物耐药的相关报道，现由美国NovoBiotic Pharmaceuticals公司进行研发。综上，新药研发策略将给耐药菌的治疗带来新的选择与希望。

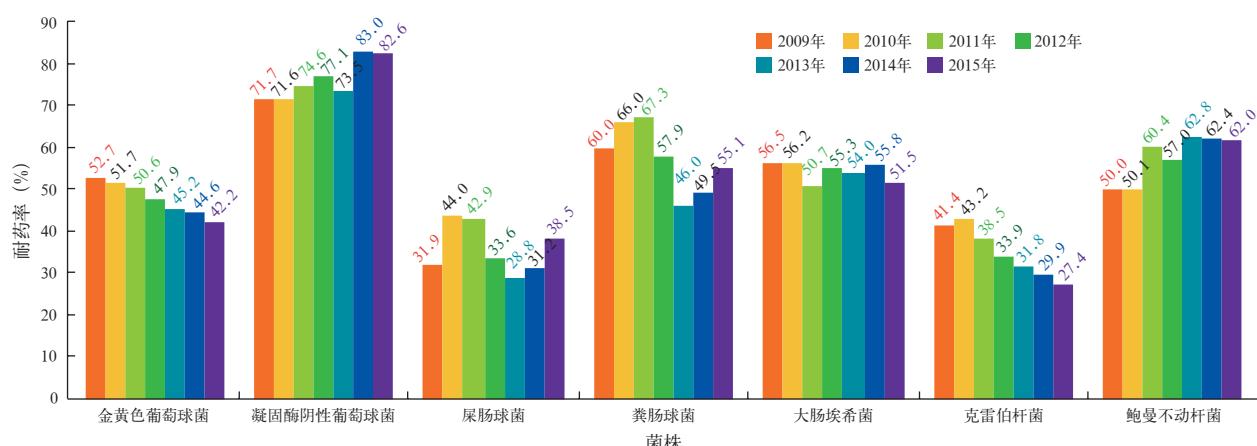


图1 2009年至2015年CHINET细菌耐药率监测情况<sup>[5-11]</sup>

表1 MDR耐药产生的原因及作用机制<sup>[15-16]</sup>

耐药产生原因	作用机制	举例
灭活酶产生	通过酶的修饰、乙酰化、磷酸化等方式破坏抗菌药物活性	β-内酰胺酶、NDM-1超级细菌
药物作用靶点改变	核糖体保护蛋白产生；靶位酶产生改变靶位结构	四环素、喹诺酮类
外排泵产生	细菌胞膜一类蛋白质可选择性将药物排出胞外	多药耐药铜绿假单胞菌
细菌生物被膜形成	细菌分泌胞外多糖加厚生物膜发挥屏障作用；细菌生物被膜微环境改变可影响药效发挥；类似芽孢分化状态促进多重耐药性形成	铜绿假单胞菌、表皮葡萄球菌
外膜通透性改变	G <sup>-</sup> 菌改变外膜孔道蛋白结构、数量以及脂多糖变化直接影响抗菌药物浓度	存在于大部分抗菌药物的耐药机制中(除四环素及利福平)

**3.3.2 纳米化抗菌药物(Nabts):** Nabts是将纳米技术与抗菌药通过一定方法和技术制备成具有抗菌功能的纳米药物。与传统药物比较,纳米药物颗粒小、比表面积大,易被人体吸收或降解,它的多孔、中孔等特殊结构为 Nabts 在抗耐药菌中发挥优势效应提供了可能。纵观历史,临床应用的抗菌药物并不具备长期解决耐药菌问题的潜力。而 Nabts 的出现,以抗菌新机制,对耐药菌治疗以及感染的恢复提供了新方法,但临床运用应密切关注其毒性,防治可能出现的毒副反应,详见表 4。

#### 4 非抗菌药物策略

**4.1 免疫调节剂:** 免疫调节剂是指能调节免疫功能的药物,它可增强或抑制机体免疫功能,相关研究报道其在耐药菌感染的治疗中可起到辅助作用(表 5)。

**4.2 噬菌体:** 噬菌体是以细菌为宿主的病毒,具有裂解细菌

细胞的能力,且抗菌效果不随细菌耐药性而改变。噬菌体具有特定的靶向作用,以及抗菌的高效性和专一性,在耐药现象严重的今天,抗菌药物的抗菌疗效不理想,噬菌体疗法就成为治疗 MDR 感染可行的策略。我们概括了最新的噬菌体与耐药菌相关研究进展,见表 6。

#### 5 展望

综上,MDR 的高频率出现,意味着仅依靠抗微生物药物的时代可能即将结束。对于日益严峻的耐药形势,我们应密切关注现今最新研究进展,更新对抗微生物药物耐药性的认识与理解,认清现状,同时加强监测和研究,优化抗微生物药物的使用并制定灵活可行的抗耐药菌新策略。认清耐药菌现状,优化抗耐药菌策略,对指导临床具有积极意义。随着医学技术和研究方法的不断进步,有理由相信耐药菌治疗的不利因素会逐渐被克服,对耐药菌的治疗将取得重大突破。

表 2 联合应用抗菌药物的抗耐药菌疗效<sup>[24-27]</sup>

联合用药	抗耐药菌疗效	实验类型
多黏菌素 + 碳青霉烯类	呈协同作用,协同率为 30% ~ 69%,碳青霉烯类药物 MIC 降低 4 ~ 16 倍	体外
多黏菌素 + 利福平	有较好的协同作用,对多黏菌素耐药菌株更为有效	体外
多黏菌素 + 氨基糖苷类	协同率为 15.4%,联用可加重药物肾毒性和不良反应	体外
多黏菌素 + 磷霉素	协同率为 36%,但对磷霉素耐药菌株联合作用不强	体外
多黏菌素 + 替加环素	有协同效应,协同率为 38.5%	体内
β - 内酰胺 + 氨基糖苷类	存在争议,部分研究证实两药联用可产生协同作用,部分研究指出联合用药对治疗无优势,还增加了二重感染的发生	体外、体内
β - 内酰胺 + 大环内酯类	存在争议,临床研究表明联用疗效明显;体外实验报道其无协同作用,甚至有拮抗作用	体内、体外
头孢哌酮舒巴坦 + 替加环素	联用后泛耐药鲍曼不动杆菌 ICU 患者血 PCT 水平显著降低,脱机成功率增加,病死率明显下降	体内

表 3 20世纪 70 年代以来上市的抗菌药物<sup>[28]</sup>

分类	优势	疗效
利奈烷酮类(利奈唑胺)	阻止细胞壁的合成、中断细胞膜生成的双重作用能 阻止耐药及交叉耐药的发展	对 MRSA、VRE 等耐药菌有较强抗菌活性
环脂肽类(达托霉素)	亲脂端尾部插入胞膜,形成离子外流通道,抑制 DNA、RNA 合成,致细菌死亡	对 MRSA、VRSA 及 VRE 治疗有效

注: VRE 为耐万古霉素肠球菌, VRSA 为耐万古霉素金黄色葡萄球菌

表 4 不同纳米化抗菌药物的抗 MDR 优势、作用机制及疗效

举例	优势	作用机制	疗效及应用
纳米银 <sup>[31]</sup>	不易产生耐药性,耐久性好, 100 nm 内杀菌活性较强	释放重金属离子与细菌巯基结合, 破坏细菌染色体结构	对红霉素耐药链球菌、MRSA、 VRSA 等有效
纳米金 <sup>[32]</sup>	生物活性,光热效应	破坏细菌胞膜结构	自身抗菌能力差,作为抗菌药物 载体,抗耐药菌能力显著增强
纳米化石墨烯 <sup>[33]</sup>	独特的电子学、力学、热学、 光学以及自身结构特性	通过物理切割作用穿透磷脂双分子层, 诱导氧化应激发生,其六边形的二维 晶体结构可将细菌与周围的环境隔离	生物工程抗菌材料运用于体内, 对抗菌及伤口愈合有作用
纳米管 <sup>[34]</sup>	光热光电特性,易于制造	通过内部氧自由基破坏细胞膜	水过滤,涂料,用于创伤治疗
纳米钉(乙酰胆碱 修饰) <sup>[35]</sup>	特定靶向位点,高生物相容性, 高抗菌活性,不易发生耐药	靶向定位细菌表面,808 nm 光下大量产热, 并生成单线态氧杀死多重耐药菌	动物感染模型实验发现,抗 MRSA、 多重耐药铜绿假单胞菌效果良好
纳米硒(槲皮素和绿化 乙酰胆碱共修饰) <sup>[35]</sup>	定向靶点,高抗耐药菌活性	特定靶向位作用,与耐药菌膜受体结合, 产生活性氧,破坏细菌胞膜	槲皮素抗菌活性与乙酰胆碱协同 具有高抗耐药菌能力,可有效 杀死多重耐药菌,如 MRSA

表5 免疫调节剂抗耐药菌感染机制及疗效

分类	机制	优势	疗效
抗菌肽 <sup>[36]</sup>	胞膜物理性损伤，并可选择性调节宿主免疫系统，从而清除病原菌	广谱抗菌，不易产生耐药	抗菌肽可中和细菌产生的内毒素，从而抑制炎症反应，改善脓毒性休克
克拉霉素 <sup>[37]</sup>	具有免疫调节活性，抑制单核细胞释放TNF	抗菌与调节免疫力并存	治疗VAP及脓毒症有明确疗效
沙利度胺 <sup>[38]</sup>	降低外周血TNF-α水平	可发挥原有镇静功能	对MDR所致脓毒症大鼠有保护作用
磷霉素 <sup>[25]</sup>	具有免疫调节功能	可减轻肾毒性	联合用药抗耐药菌效果增强
纳米粒子 <sup>[39]</sup>	被抗原呈递细胞摄取，调节免疫功能	重建自身免疫病的外周免疫耐受	阳离子纳米粒子具有佐剂效应，但有毒副反应；阴离子纳米粒子具有抗炎效应，结合抗原后能诱导抗原特异性的免疫耐受
中药 <sup>[40]</sup>	体内抗菌作用机制未明确	多靶点，毒副作用轻	黄芩、连翘、黄连等中药对泛耐药鲍曼不动杆菌存在体外抑菌功效

注：TNF为肿瘤坏死因子，VAP为呼吸机相关性肺炎

表6 噬菌体抗感染相关动物实验

实验模型	噬菌体给药途径	抗耐药菌疗效
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌所致脓毒症小鼠模型 <sup>[41]</sup>	腹腔注射	抗耐药菌疗效优于万古霉素和达托霉素
多重耐药克雷伯杆菌导致肺炎小鼠模型 <sup>[42]</sup>	鼻腔给药	肺损伤明显改善，对小鼠毒性小
耐抗菌药物的大肠杆菌感染的小鼠模型 <sup>[43]</sup>	肌肉注射	有效去除临床耐药大肠杆菌，具有不错的效果
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌引起的局部和全身性感染的小鼠模型 <sup>[44]</sup>	皮下和静脉接种	噬菌体鸡尾酒法治疗能有效控制局部的金黄色葡萄球菌感染
肠源性脓毒症小鼠模型 <sup>[45]</sup>	口服	可清除肠道内铜绿假单胞菌繁殖，减轻全身炎症反应，并能降低动物的死亡率

## 参考文献

- [1] WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance [J]. Australas Med J, 2014, 7(4): 237.
- [2] 黄絮, 李刚, 易丽, 等. 重症加强治疗病房多重耐药菌定植状况及风险因素分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (8): 667–671. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2015.08.010. Huang X, Li G, Yi L, et al. The epidemiology of multidrug-resistant bacteria colonization and analysis of its risk factors in intensive care unit [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (8): 667–671. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2015.08.010.
- [3] 王金荣, 高攀, 郭淑芬, 等. ICU患者医院感染的死亡危险因素分析: 2009年至2015年864例病例回顾 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (8): 704–708. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2016.08.007. Wang JR, Gao P, Guo SF, et al. Analysis of death risk factors for nosocomial infection patients in an ICU: a retrospective review of 864 patients from 2009 to 2015 [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (8): 704–708. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2016.08.007.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 多重耐药菌医院感染预防与控制技术指南(试行) [J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23 (2): 65. Ministry of Health, P. R. China technical guidelines for the prevention and control of nosocomial infection in multiple drug-resistant bacteria (trial implementation) [J]. Chin Crit Care Med, 2011, 23 (2): 65.
- [5] 汪复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2009年中国CHINET细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10 (5): 325–334. DOI: 10.16718/j.1009–7708.2010.05.005. Wang F, Zhu DM, Hu FP, et al. CHINET 2009 surveillance of bacterial resistance in China [J]. Chin J Infect Chemother, 2010, 10 (5): 325–334. DOI: 10.16718/j.1009–7708.2010.05.005.
- [6] 朱德妹, 汪复, 胡付品, 等. 2010年中国CHINET细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2011, 11 (5): 321–329. DOI: 10.16718/j.1009–7708.2011.05.001. Zhu DM, Wang F, Hu FP, et al. CHINET 2009 surveillance of bacterial resistance in China [J]. Chin J Infect Chemother, 2011, 11 (5): 321–329. DOI: 10.16718/j.1009–7708.2011.05.001.
- [7] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2011年中国CHINET细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12 (5): 321–329. DOI: 10.3969/j.issn.1009–7708.2012.05.001. Hu FP, Zhu DM, Wang F, et al. 2011 CHINET surveillance of bacterial resistance in China [J]. Chin J Infect Chemother, 2012, 12 (5): 321–329. DOI: 10.3969/j.issn.1009–7708.2012.05.001.
- [8] 汪复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2012年中国CHINET细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13 (5): 321–330. DOI: 10.16718/j.1009–7708.2013.05.013. Wang F, Zhu DM, Hu FP, et al. 2012 CHINET surveillance of bacterial resistance in China [J]. Chin J Infect Chemother, 2013, 13 (5): 321–330. DOI: 10.16718/j.1009–7708.2013.05.013.
- [9] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2013年中国CHINET细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14 (5): 365–374. DOI: 10.3969/j.issn.1009–7708.2014.05.001. Hu FP, Zhu DM, Wang F, et al. CHINET 2013 surveillance of bacterial resistance in China [J]. Chin J Infect Chemother, 2014, 14 (5): 365–374. DOI: 10.3969/j.issn.1009–7708.2014.05.001.
- [10] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2014年CHINET中国细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15 (5): 401–410. DOI: 10.3969/j.issn.1009–7708.2015.05.001. Hu FP, Zhu DM, Wang F, et al. CHINET 2014 surveillance of bacterial resistance in China [J]. Chin J Infect Chemother, 2015, 15 (5): 401–410. DOI: 10.3969/j.issn.1009–7708.2015.05.001.
- [11] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2015年CHINET细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16 (6): 685–694. DOI: 10.16718/j.issn.1009–7708.2016.06.003. Hu FP, Zhu DM, Wang F, et al. Report of CHINET Antimicrobial Resistance Surveillance Program in 2015 [J]. Chin J Infect Chemother, 2016, 16 (6): 685–694. DOI: 10.16718/j.issn.1009–7708.2016.06.003.
- [12] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic resistance threats in the United States [R/OL]. Atlanta: CDC, 2013: 6 [2017-05-03]. <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf#page=5>.
- [13] Busani S, Serafini G, Mantovani E, et al. Mortality in patients with septic shock by multidrug resistant bacteria [J]. J Intensive Care Med, 2017: 885066616688165. DOI: 10.1177/0885066616688165.
- [14] Pop-Vicas A, Opal SM. The clinical impact of multidrug-resistant gram-negative bacilli in the management of septic shock [J]. Virulence, 2014, 5 (1): 206–212. DOI: 10.4161/viru.26210.
- [15] 慕福芹. 多药耐药菌的耐药机制研究 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2010.
- [16] Mu FQ. Progress on the Multi-drug resistance mechanism of multidrug resistant bacteria [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2010.
- [17] 吴春明, 宋建新, 曹家麟, 等. 主动外排泵在铜绿假单胞菌多药耐药机制中的作用实验研究 [J]. 中华医院感染学杂志,

- 2011, 21 (9): 1721–1723. DOI: 1005–4529(2011)09–1721–0.
- Wu CM, Song JX, Cao JL, et al. Role of active efflux pump in multidrug-resistant mechanism of *Pseudomonas aeruginosa*: an experimental study [J]. Chin J Nosocomiol, 2011, 21 (9): 1721–1723. DOI: 1005–4529(2011)09–1721–0.
- [17] Bergen PJ, Landersdorfer CB, Lee HJ, et al. 'Old' antibiotics for emerging multidrug-resistant bacteria [J]. Curr Opin Infect Dis, 2012, 25 (6): 626–633. DOI: 10.1097/QCO.0b013e328358afe5.
- [18] Nation RL, Li J. Colistin in the 21st century [J]. Curr Opin Infect Dis, 2009, 22 (6): 535–543. DOI: 10.1097/QCO.0b013e328332e672.
- [19] Velkov T, Thompson PE, Nation RL, et al. Structure–activity relationships of polymyxin antibiotics [J]. J Med Chem, 2010, 53 (5): 1898–1916. DOI: 10.1021/jm900999h.
- [20] Gales AC, Jones RN, Sader HS. Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006–09) [J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66 (9): 2070–2074. DOI: 10.1093/jac/dkr239.
- [21] Bradford PA, Kazmierczak KM, Biedenbach DJ, et al. Correlation of  $\beta$ -lactamase production and colistin resistance among enterobacteriaceae isolates from a global surveillance program [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 60 (3): 1385–1392.
- [22] Tsuji BT, Okusanya OO, Bulitta JB, et al. Application of pharmacokinetic–pharmacodynamic modeling and the justification of a novel fusidic acid dosing regimen: raising Lazarus from the dead [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52 Suppl 7: S513–S519. DOI: 10.1093/cid/cir166.
- [23] 汪复, 张婴元. 实用抗感染治疗学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 111.
- Wang F, Zhang YY. Practical anti infective therapeutics [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2004: 111.
- [24] 贺吉童, 倪文涛, 王睿, 等. 多黏菌素联合用药治疗产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌体外研究进展 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32 (24): 2315–2318. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.24.028.
- He JT, Ni WT, Wang R, et al. In vitro research progress of polymyxins combined with antimicrobial agents against *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2016, 32 (24): 2315–2318. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.24.028.
- [25] Di X, Wang R, Liu B, et al. In vitro activity of fosfomycin in combination with colistin against clinical isolates of carbapenem-resistant *Pseudomas aeruginosa* [J]. J Antibiot (Tokyo), 2015, 68 (9): 551–555. DOI: 10.1038/ja.2015.27.
- [26] Tascini C, Tagliaferri E, Giani T, et al. Synergistic activity of colistin plus rifampin against colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57 (8): 3990–3993. DOI: 10.1128/AAC.00179–13.
- [27] 马明远, 徐杰, 于娜, 等. 头孢哌酮舒巴坦联合替加环素治疗肺部感染泛耐药鲍曼不动杆菌患者的疗效分析 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20 (6): 349–352. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.06.007.
- Ma MY, Xu J, Yu N, et al. The clinical effect of cefoperazone sulbactam associated with tigecycline on pulmonary infection caused by pan drug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2013, 20 (6): 349–352. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.06.007.
- [28] 张哲峰. 多重耐药菌的监控与新抗生素研发 [J]. 中国药学杂志, 2014, 49 (14): 1268–1273. DOI: 10.11669/cpj.2014.14.022.
- Zhang ZF. Monitoring of the multiple resistant bacteria and development of new qntibiotics [J]. Chin Pharmacol J, 2014, 49 (14): 1268–1273. DOI: 10.11669/cpj.2014.14.022.
- [29] Zhou YM, Shao L, Li JA, et al. An efficient and novel screening model for assessing the bioactivity of extracts against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* using caenorhabditis elegans [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2011, 75 (9): 1746–1751. DOI: 10.1271/bbb.110290.
- [30] Ling LL, Schneider T, Peoples AJ, et al. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance [J]. Nature, 2015, 517 (7535): 455–459. DOI: 10.1038/nature14098.
- [31] Rai MK, Deshmukh SD, Ingle AP, et al. Silver nanoparticles: the powerful nanoweapon against multidrug-resistant bacteria [J]. J Appl Microbiol, 2012, 112 (5): 841–852. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2012.05253.x.
- [32] Zhao Y, Jiang X. Multiple strategies to activate gold nanoparticles as antibiotics [J]. Nanoscale, 2013, 5 (18): 8340–8350. DOI: 10.1039/c3nr01990j.
- [33] 罗阳, 杨永军. 石墨烯材料抗菌活性机制研究——终结抗生素滥用的曙光 [J]. 第三军医大学学报, 2016, 38 (10): 1047–1053. DOI: 10.16016/j.1000–5404.201604011.
- Luo Y, Yang YJ. Mechanisms of antimicrobial activities of graphene materials: new dawn in stopping abuse of antibiotics [J]. J Third Mil Med Univ, 2016, 38 (10): 1047–1053. DOI: 10.16016/j.1000–5404.201604011.
- [34] Veerapandian M, Yun K. Functionalization of biomolecules on nanoparticles: specialized for antibacterial applications [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2011, 90 (5): 1655–1667. DOI: 10.1007/s00253–011–3291–6.
- [35] 黄小全. 纳米硒、纳米钌对耐药细菌的抗菌活性及其机制研究 [D]. 广东: 暨南大学, 2016.
- Huang XQ. Antibacterial activities and mechanisms of nano selenium and nano ruthenium on drug resistant bacteria [D]. Guangdong: Jinan University, 2016.
- [36] 王欢, 金莉莉, 王秋雨. 抗菌肽中和脂多糖调节免疫功能的分子机制 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31 (1): 137–139. DOI: 10.13423/j.cnki.cjemi.007229.
- Wang H, Jin LL, Wang QY. Molecular mechanisms of antimicrobial peptides and lipopolysaccharide in regulating immune function [J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2015, 31 (1): 137–139. DOI: 10.13423/j.cnki.cjemi.007229.
- [37] Giamarellos-Bourboulis EJ. Immunomodulatory therapies for sepsis: unexpected effects with macrolides [J]. Int J Antimicrob Agents, 2008, 32 Suppl 1: S39–43. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.06.004.
- [38] Giamarellos-Bourboulis EJ, Bolanos N, Laoutaris G, et al. Immunomodulatory intervention in sepsis by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with thalidomide: an experimental study [J]. BMC Infect Dis, 2005, 5: 51. DOI: 10.1186/1471–2334–5–51.
- [39] Getts DR, Martin AJ, McCarthy DP, et al. Microparticles bearing encephalitogenic peptides induce T-cell tolerance and ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. Nat Biotechnol, 2012, 30 (12): 1217–1224. DOI: 10.1038/nbt.2434.
- [40] 吴贤丽, 庞载元, 敦茂程, 等. 6种中药对60株泛耐药鲍曼不动杆菌的抑菌作用 [J]. 中国执业药师, 2016, 13 (5): 13–17. DOI: 10.3969/j.issn.1672–5433.2016.05.004.
- Wu XL, Pang ZY, Ao MC, et al. Bacteriostatic effects of six kinds of traditional Chinese herbal medicines on sixty strains of pan–resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. China Licensed Pharmacist, 2016, 13 (5): 13–17. DOI: 10.3969/j.issn.1672–5433.2016.05.004.
- [41] Schuch R, Lee HM, Schneider BC, et al. Combination therapy with Lysin CF-301 and antibiotic is superior to antibiotic alone for treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*–induced murine bacteremia [J]. J Infect Dis, 2014, 209 (9): 1469–1478. DOI: 10.1093/infdis/jit637.
- [42] Cao F, Wang X, Wang L, et al. Evaluation of the efficacy of a bacteriophage in the treatment of pneumonia induced by multidrug resistance *Klebsiella pneumoniae* in mice [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 752930. DOI: 10.1155/2015/752930.
- [43] Rahmani R, Zarrini G, Sheikhzadeh F, et al. Effective phages as green antimicrobial agents against antibiotic-resistant hospital *Escherichia coli* [J]. Jundishapur J Microbiol, 2015, 8 (2): e17744. DOI: 10.5812/jjm.17744.
- [44] Tamariz JH, Lezameta L, Guerra H. Phagotherapy faced with *Staphylococcus aureus* methicillin resistant infections in mice [J]. Rev Peru Med Exp Salud Publica, 2014, 31 (1): 69–77.
- [45] Watanabe R, Matsumoto T, Sano G, et al. Efficacy of bacteriophage therapy against gut-derived sepsis caused by *Pseudomonas aeruginosa* in mice [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51 (2): 446–452. DOI: 10.1128/AAC.00635–06.

(收稿日期: 2017-04-28)