

免疫调节剂抗鲍曼不动杆菌感染的研究进展

李 杰, 蔡培珊*

华中科技大学同济医学院附属协和医院 药学部, 湖北 武汉 430022

摘 要: 鲍曼不动杆菌感染因广泛的抗菌药耐药性和高死亡率而备受关注, 常规抗菌药治疗策略的疗效欠佳。鲍曼不动杆菌和机体免疫反应的相互作用影响感染的严重程度以及临床转归, 通过免疫调节改善机体免疫反应是有效的治疗方案。免疫调节剂具有单独治疗或作为免疫佐剂联合抗菌药治疗鲍曼不动杆菌感染的潜力, 成为有望改善感染结局的策略, 由此开发的新疗法引起了广泛关注。对不同来源的(生物制剂、免疫系统产物、化学合成制剂、中药或植物药成分)免疫调节剂抗鲍曼不动杆菌感染的研究进展进行阐述, 以期对免疫治疗提供帮助。

关键词: 鲍曼不动杆菌; 免疫调节剂; 抗感染; 免疫佐剂; 抗菌药耐药

中图分类号: R979.5, R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2024) 02-0430-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.02.025

Progress in study of immunomodulators against *Acinetobacter baumannii* infections

LI Jie, CAI Peishan

Department of Pharmacy, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Abstract: *Acinetobacter baumannii* infections are of great concern because of their widespread antimicrobial resistance and high mortality. Conventional antimicrobial drug treatment strategies are not sufficiently effective. The interaction between *A. baumannii* and the host immune response influences the severity of infection as well as clinical regression. Improving the host immune response through immunomodulation is an effective therapeutic option. Immunomodulators have the potential to treat *A. baumannii* infections either alone or as immune adjuvants in combination with antimicrobials. It has emerged as a promising strategy to improve infection outcomes. New therapies based on immunomodulators has attracted much attention. In this article, the research progress of different types of drugs against *A. baumannii* infection (such as biological agents, immune system products, chemically synthesized preparations, traditional Chinese medicine or plant medicine ingredients) were systematically described, hoping to provide help for immunotherapy of *A. baumannii* infection.

Key words: *Acinetobacter baumannii*; immunomodulators; antiinfection; immune adjuvant; antimicrobial resistance

鲍曼不动杆菌(AB)是医院内机会性病原菌, 主要感染免疫功能低下的重症患者, 已成为医疗保健环境中的主要威胁之一^[1-2]。AB在全世界范围内多重耐药性发生率为79.9%, 在部分国家可高达100%, 其多重耐药性已呈世界性流行, 使其临床治疗面临严峻挑战^[3]。AB感染患者的治疗结局极差, 在中国的死亡率为38.4%, 全球平均死亡率高达42.6%, 是全球健康负担的主要原因之一^[3-4]。对于

AB感染, 常规的抗菌药治疗策略越来越受限甚至无效, 而新型抗菌药开发取得的进展和成功有限, 迫切需要研究新的治疗策略^[5]。

机体先天免疫反应在防御AB感染中具有重要作用, 中性粒细胞和巨噬细胞等主要的先天免疫细胞快速募集是消除组织中细菌、控制早期AB感染的关键^[6]。免疫反应和AB的相互作用影响感染的严重程度以及临床转归, 采取适当的免疫措施增强

收稿日期: 2023-09-19

基金项目: 国家重点研发计划项目(2020YFC2006000)

第一作者: 李 杰, 男, 硕士, 主管药师, 研究方向为抗感染临床药学。E-mail: 157512890@qq.com

*通信作者: 蔡培珊, 女, 硕士, 主管药师, 主研究方向为移植专业临床药学。E-mail: 540143452@qq.com

先天免疫,能够及早控制感染、减少组织损伤、改善预后^[7]。免疫调节剂是具有增强、抑制或双相调节免疫功能的药物,按来源分为生物制剂、化学合成制剂、免疫系统产物以及中药或植物来源等^[8]。免疫调节剂主要用于治疗免疫功能低下和(或)紊乱所引起的疾病,在多重耐药细菌^[9]、乙型肝炎病毒^[10]、新型冠状病毒^[11]等导致的感染性疾病中广泛应用。免疫调节剂可以调节机体对AB的免疫过程,具有单独治疗或作为免疫佐剂联合抗菌药物治疗AB感染的潜力,成为有希望改善感染结局的策略,由此开发的新疗法引起广泛的关注^[6]。根据免疫调节剂的来源对不同类型药物抗AB感染的研究进展进行综述,以期对AB感染的免疫治疗提供依据。

1 生物制剂

生物制剂是利用生物技术制造的药品,通过特定的靶点或信号通路调节炎症反应和免疫系统,从而达到治疗的目的。靶向AB特定毒力因子的生物制剂(如单克隆抗体、重组免疫球蛋白抗体等)针对性地拮抗相应的免疫应答过程,从而抑制炎症反应,有望成为抗AB感染重要的替代治疗方案。

1.1 单克隆抗体

单克隆抗体(MAb)是靶向特定抗原的新型抗体,通过增强宿主的先天免疫发挥防治AB感染的作用,具有单独或联合其他抗菌药抗AB感染的潜力。Nielsen等^[12]应用从临床环境获取的泛耐药AB(XDRAB)分离株,通过杂交瘤技术开发了MAb 65,通过靶向细菌表面的荚膜碳水化合物而发挥免疫调节作用。MAb 65($20\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)可以显著提高RAW 264.7小鼠巨噬细胞摄取AB的能力。在 2×10^7 CFU高毒力AB制备的小鼠菌血症模型中,感染后单剂量给予 $5\ \mu\text{g}$ MAb 65能够降低感染部位的细菌负荷,降低白细胞介素(IL)-6和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,而IL-10水平升高,显著提升了小鼠7 d内存活率。用MAb 65治疗IL-10敲除小鼠与安慰剂比较,没有改善存活率,表明IL-10的敲除完全削弱了MAb介导的保护作用,说明IL-10是MAb介导的AB感染保护作用所必需的^[13]。

AB菌株间的毒力因子、免疫学特性等存在差异,目前单一的MAb仅对少数临床分离株有效。Nielsen等^[14]还应用XDRAB的不同分离株开发了MAb C8,与MAb 65高度互补,联合使用与从临床广泛收集的302种AB分离株的结合率高达39%,扩大了MAb对AB不同特性菌株的覆盖范围。未来

可能需要3~4种不同的MAb组合成鸡尾酒疗法,实现80%~90%的菌株覆盖率,届时有望替代抗菌药用于AB感染的经验性治疗。

此外,在更大接种量AB(5×10^7 CFU)制备的菌血症小鼠模型中,应用MAb 65($5\ \mu\text{g}$)、粘菌素($0.005\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)单次ip给药,与对照组比较,均提高了感染小鼠的7 d内存活率,但仍有超过50%的小鼠死亡;而MAb 65联合粘菌素组的小鼠全部存活,表明联合疗法具有协同作用,从而完全保护模型小鼠免受致命感染^[12]。

在小鼠腹腔和肺部AB感染模型中,Karatovskaya等^[15]针对AB K9荚膜多糖(CPS)制备的MAb同样具有减少感染部位细菌负荷的作用,多次用药可完全消除感染,但这种MAb仅能够针对K9 CPS型AB,对其他类型CPS的菌株几乎没有交叉反应。外膜蛋白A(OmpA)是介导AB生物膜形成、真核细胞感染、抗菌药耐药、毒力和免疫调节机制的重要毒力因子,是MAb开发的主要候选抗原之一,通过与OmpA结合具有识别更多AB分离菌株的能力^[16]。基于此,Yeganeh等^[16]开发了3F10-C9 MAb,在动物体外调理吞噬试验中展现了调节巨噬细胞杀菌活性的作用,有望适用于多样化AB感染的治疗。然而3F10-C9 MAb尚未评估在体内模型的实用性,还需要进一步的研究和评估。

1.2 重组IgY抗体

来自于禽蛋黄的免疫球蛋白Y(IgY)抗体等同于哺乳动物IgG抗体,应用AB特定毒力因子重组的IgY抗体进行被动免疫,可在预防模式下降低AB感染的死亡率。Ranjbar等^[17]应用重组AB生物膜相关Bap蛋白对母鸡进行免疫,从蛋黄中提取了IgY-Bap抗体。在小鼠AB肺炎模型中,IgY-Bap抗体预处理组(感染前1 h单次鼻内给药 $40\ \mu\text{g}$)的14 d内存活率为83%,而其他对照组的小鼠全部死亡,可能是IgY-Bap抗体被动免疫增强了机体针对AB的保护作用,降低了肺部和肝脏细菌负荷。

此外,针对AB其他毒力因子,如OmpA、Omp34以及灭活AB全细胞(IWC),分别制备的IgY-OmpA^[18]、IgY-Omp34^[19]、IgY-IWC^[18]抗体也表现出对AB肺炎模型小鼠的保护作用,提示特异性IgY有可能成为抗AB感染的新方法。

2 免疫系统产物

免疫系统产物是指免疫细胞本身产生的具有免疫调节作用的蛋白分子或诱生剂,如IL、抗菌肽等^[20]。

2.1 IL-10

IL-10 是重要的抗炎细胞因子,由T细胞、B细胞和单核/巨噬细胞等在不同的免疫激活条件下产生。Kang等^[21]用 3×10^7 CFU AB感染IL-10缺陷小鼠,发现小鼠3 d内存活率仅为33%,而野生型小鼠存活率为100%。与野生型小鼠比较,IL-10缺陷小鼠在感染后第3天肺部细菌负荷明显更高,在第1天和第3天均表现出更严重的肺部病理损伤,表明IL-10具有增加小鼠AB肺部感染存活率、促进细菌清除以及改善肺病理损伤的作用。在IL-10缺陷小鼠感染AB后12 h鼻内单剂量给予重组IL-10(750 ng)治疗,小鼠存活率从33%提升至83%,第1天的肺部细菌负荷以及肺组织中IL-6、TNF- α 、IL-1 β 的水平明显降低,表明IL-10可能通过抑制肺部炎症和增加细菌清除而保护宿主免受AB肺部感染。但研究未探索IL-10在野生型小鼠中抗AB感染作用,有必要开展进一步研究以评价IL-10的药用价值。

2.2 IL-33

IL-33是IL-1细胞因子家族成员,在包括细菌感染在内的各种炎症性疾病中发挥免疫调节作用。Peng等^[22]观察了IL-33对AB肺炎大鼠的存活率以及全身炎症反应的影响。在AB感染1 h后应用IL-33进行治疗,低剂量组(1 ng)和高剂量组(100 ng)的中位生存时间分别为3.3 d和3.9 d,而未治疗组的中位生存时间仅为2.2 d,治疗组的死亡率显著降低。IL-33治疗抑制了IL-8和TNF- α 等炎症因子水平的升高,抑制了Toll受体4(TLR4)的表达和核因子- κ B(NF- κ B)通路的激活,减少了肺部和血液中的细菌负荷,减轻肺组织损伤程度,进而改善了感染小鼠的生存状况。该研究结果表明IL-33具有治疗AB肺炎的作用,并可抑制AB感染发展至脓毒症的程度,具有深度开发价值。

2.3 抗菌肽

抗菌肽(AMP)是小分子肽,作为先天免疫的一部分,可保护宿主免受病原体侵害,具有很强的抗菌活性,尤其对耐药菌株具有较低的耐药性、快速杀伤作用和广谱活性,已成为研究的热点,有望成为对抗多重耐药AB(MDRAb)的新替代药物。粘菌素是来源于芽孢杆菌的AMP,已经商品化并应用于临床,是治疗MDRAB感染的主要抗菌药物之一^[23]。目前还有数10种AMP正在临床试验中被开发为抗感染药物,其中约40%为人类来源^[24]。

LL-37是目前研究最广泛的AMP,主要由上皮

细胞和中性粒细胞产生。LL-37具有抗AB感染作用,可用于AB皮肤感染治疗,用 $0.2 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的LL-37溶液纱布湿敷大鼠AB感染创面,每天换药1次,LL-37组伤后3 d的创面感染情况明显优于生理盐水对照组,痂下组织细菌负荷也明显低于对照组^[25]。LL-37还可作为AB生物膜形成的抑制剂而发挥作用,体外测试显示LL-37的浓度 $>2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 可抑制泛耐药的VGH2 AB菌株生物膜的形成^[26]。LL-37可能成为AB感染治疗中有前景的候选药物,具有进一步开发的潜力。

Mwangi等^[27]合成了抗菌肽ZY4,体外药物敏感性测试显示其对AB不同菌株均具有强大的抗菌活性,最低抑菌浓度为 $1.9 \sim 4.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。应用抗菌肽ZY4(低、中、高剂量分别为1、2、4 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,单次ip)治疗 1×10^8 CFU AB静脉注射制备的菌血症小鼠,可降低血液及靶器官(肺、肝和脾脏)中细菌负荷,结果可抑制IL-1 β 、IL-6、IL-10和TNF- α 释放,且降低程度呈剂量相关性,表明抗菌肽ZY4具有抑制AB向靶器官传播和抑制炎症反应的作用。

其他种类的AMP理论上也具有抗AB感染的作用,Neshani等^[28]分析了目前广泛研究的46种AMP对AB的最低抑菌浓度,发现蜂毒肽、组胺素-8、Omega76、AM-CATH36、Hymenochirin、黄蜂毒素的抗AB活性最强,可能成为主要的抗AB感染药物。

3 化学合成制剂

抗AB感染的化学合成的免疫调节剂有大环内酯类、他莫昔芬、3',5'-环二鸟苷酸、溶血磷脂酰胆碱等。

3.1 大环内酯类

大环内酯类抗菌药除了具有广谱的抗菌特性外,还因能够诱导各种免疫细胞的活性以及调节趋化因子和细胞因子的生成,被证明是潜在的免疫调节剂^[29]。Lin等^[30]用阿奇霉素耐药的MDRAB 5×10^6 CFU经气管内感染小鼠制备肺炎模型,感染后单次sc给药阿奇霉素50、100 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,24 h后支气管肺泡灌洗液中的中性粒细胞减少50%,促炎细胞因子IL-1 β 、IL-6和巨噬细胞炎症蛋白2(MIP-2)显著降低,肺部组织细菌浸润减少。感染后连续2次sc阿奇霉素(24 h给药1次,100 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),可将肺炎模型小鼠5 d存活率从22%提高至89%^[30]。

Yamada等^[31]在呼吸机相关性肺炎模型小鼠中的研究同样表明阿奇霉素可延长AB感染小鼠的生存周期,存活率在低剂量组(10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)和高剂量组(100 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)间没有显著差异,间接表明阿奇霉

素是通过免疫调节发挥抗AB感染的作用。

在临床实践中,克拉霉素已经作为免疫调节药被用于脓毒症的辅助治疗,并可显著降低脓毒症复发率^[32],缩短疑似革兰阴性菌脓症患者住院时间和降低住院费用^[33]。在幽门螺杆菌胃炎患者中,克拉霉素被观察到可利用自噬诱导生成携带抗菌肽LL-37的中性粒细胞胞外陷阱(NETs),研究发现克拉霉素诱导的NETs能够抑制MDR Ab的生长和减少细菌生物膜的形成,通用NETs和被抗LL-37抗体中和的NETs则缺乏抑制作用,表明克拉霉素以LL-37依赖性的方式对AB发挥间接的抗菌作用,可作为增效剂与其他抗菌药品联合使用抗AB感染^[34]。但目前为止,大环内酯类药物在免疫调节作用中获益的最佳剂量、给药时机、持续时间和患者队列尚未确定。

3.2 他莫昔芬

他莫昔芬是广为人知的抗雌激素药物,还具有双重免疫调节作用,可用于治疗免疫介导的疾病。Miró-Canturri等^[35]将巨噬细胞用他莫昔芬 $2.5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 孵育2、6 h,然后用AB感染2 h,发现巨噬细胞内细菌数量分别减少了10%和30%;同样处理中性粒细胞,发现细菌数量分别减少了5%和25%,表明他莫昔芬能够增加巨噬细胞和中性粒细胞对AB的杀伤活性。在小鼠腹腔AB感染脓毒症模型中,他莫昔芬预处理(感染前ip给药 $80\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,连用3 d)将感染小鼠7 d内存活率从0%(生理盐水对照)提高到100%,感染后2 h治疗给药(单次ip $250\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)将7 d内存活率从0%(生理盐水对照)提高到50%,感染后预处理组和治疗组的脾脏、肺部和血液中细菌负荷均显著降低。这可能是由于他莫昔芬参与了AB感染的免疫过程,减少了AB感染时巨噬细胞中单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的释放和细胞外调节蛋白激酶1/2(ERK1/2)的磷酸化,降低了IL-18的水平^[35]。该结果表明他莫昔芬具有预防和治疗MDR Ab感染的作用,可作为抗AB感染的候选药物进一步开展临床研究。

3.3 3',5'-环二鸟苷酸

3',5'-环二鸟苷酸是细菌第2信使和免疫调节剂,可刺激先天免疫并增强抗原-特异性体液和细胞免疫反应。Zhao等^[36]发现3',5'-环二鸟苷酸在AB鼻内感染模型小鼠中可增强宿主防御功能,确定的最佳给药方式是在感染前18 h单剂量给药 $50\text{ }\mu\text{g}$ 。在感染前3',5'-环二鸟苷酸预处理给药能够促使AB鼻内感染模型小鼠的促炎细胞因子和趋化因子等

在肺部的水平显著增加,如角质形成细胞衍生趋化因子(KC)、巨噬细胞中单核细胞趋化蛋白(MCP)、IL-6、MIP-1 α 、MIP-2以及T细胞激活性低分泌因子(RANTES)。3',5'-环二鸟苷酸预处理给药还可促使中性粒细胞在感染小鼠肺部显著募集,进而降低小鼠肺部和脾脏的细菌负荷。当小鼠体内中性粒细胞耗尽时,3',5'-环二鸟苷酸预处理给药却未能降低组织中的细菌负荷,表明3',5'-环二鸟苷酸抗AB感染依赖于中性粒细胞发挥作用。

此外,3',5'-环二鸟苷酸还可作为调节AB生物膜、运动和毒力的重要细胞内信使,控制AB的生物学功能和致病性发挥作用^[37]。这些研究表明3',5'-环二鸟苷酸具有抗AB感染的作用,应进一步探索其药用价值。

3.4 溶血磷脂酰胆碱

溶血磷脂酰胆碱是真核细胞中磷脂的主要成分,参与免疫细胞募集和调节。在AB诱导腹膜脓毒症和肺炎小鼠模型中使用溶血磷脂酰胆碱预防给药(感染前1 h,ip单剂量 $25\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)能够显著增强小鼠脾脏和肺中细菌的清除,阻止促炎细胞因子如TNF- α 和IL-6的释放,增加抗炎因子(如IL-10)的水平,降低菌血症发生率和小鼠7 d内死亡率,表明溶血磷脂酰胆碱预防给药是有效的抗AB严重感染手段^[38]。此外,溶血磷脂酰胆碱预防给药还与粘菌素、替加环素或亚胺培南联合使用呈协同作用,可提高这些抗菌药在MDR Ab腹膜脓毒症和肺炎模型小鼠中的抗菌活性^[39]。溶血磷脂酰胆碱在小鼠AB感染后给药同样可以发挥免疫调节作用,增强粘菌素的抗AB感染作用。

Miró-Canturri等^[40]用致死剂量的2种不同耐药表型的AB菌株感染小鼠建立腹膜脓毒症和肺炎模型,感染后4 h给药分为未经治疗对照组、溶血磷脂酰胆碱组(ip溶血磷脂酰胆碱 $25\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,1剂或2剂,第2剂在感染后28 h给药)、粘菌素组(ip粘菌素 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,8 h给药1次,共给药72 h)以及粘菌素联合溶血磷脂酰胆碱组(1剂或2剂),观察小鼠感染后72 h存活率。对照组和溶血磷脂酰胆碱组小鼠全部死亡,表明感染后给予单一疗法的溶血磷脂酰胆碱治疗并不能改善小鼠生存状况。粘菌素治疗敏感AB腹膜脓毒症小鼠存活率为75%,MDR Ab小鼠存活率仅为25%,而粘菌素联合使用溶血磷脂酰胆碱使小鼠存活率提升至100%,联合给药显著增加了小鼠存活率。其中用1剂和2剂溶血磷脂酰胆碱对小鼠存活率并未见显著影响,但可观察到2剂溶血

磷脂酰胆碱相比1剂给药小鼠组织和血液中的细菌负荷降低。动物体内研究结果表明溶血磷脂酰胆碱在感染后联合给药能够提升粘菌素抗MDRAB活性。溶血磷脂酰胆碱在感染前预防使用或在感染后联合抗菌药给药,均具有显著的抗AB感染作用,足以作为粘菌素、替加环素或亚胺培南的佐剂用于抗MDRAB感染。

4 中药或植物药成分

来自于中药或植物药的成分或有效部位(包括百里醌、鼠李糖素、雪莲水提物)既抗AB感染,又有免疫调节作用。

4.1 百里醌

百里醌是毛茛科植物黑种草籽中提取的天然单体,低毒高效,具有较强的免疫调节作用^[41]。为了增加百里醌的活性和生物利用度,Allemaille等^[42]制备了百里醌脂质体制剂,并测试了其治疗免疫抑制小鼠AB肺炎的作用。 1×10^6 CFU AB静脉途径感染免疫抑制小鼠24 h后,然后ip百里醌脂质体5、10 mg·kg⁻¹、每天1次、连续7 d,测定小鼠第7天的组织内细菌负荷和炎症因子水平,观察40 d内的存活率。结果,生理盐水对照组小鼠40 d内全部死亡,中位存活时间为3.5 d;而给予百里醌脂质体5 mg·kg⁻¹剂量组小鼠40 d内存活率为20%,10 mg·kg⁻¹组小鼠的存活率为60%,可见10 mg·kg⁻¹百里醌脂质体治疗表现出显著的抗AB感染活性。炎症因子水平和组织细菌负荷测定结果显示,百里醌脂质体降低了AB感染小鼠肺组织中的细菌负荷以及全身炎症标志物的水平,改善了感染小鼠的氧化应激状态,有效减轻了肺组织炎症和充血的严重程度,从而对抗了AB感染。此外,生物膜测试结果显示百里醌脂质体不仅抑制AB生物膜的形成,还可显著消除已经形成的生物膜。该研究结果表明百里醌脂质体是治疗AB感染和免疫功能低下相关炎症及并发症的非常有前途的免疫调节剂。

4.2 鼠李糖素

鼠李糖素是从天然植物中提取的类黄酮化合物,能够抑制脂多糖(LPS)介导的促炎细胞因子的合成。Lee等^[43]研究了鼠李糖素在耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CRAB)感染的作用,发现在CRAB临床分离菌株刺激的巨噬细胞中,鼠李糖素能充分抑制一氧化氮和IL-6的产生,具有良好的抗炎活性。在CRAB诱导的脓毒症小鼠模型中,感染前1 h注射鼠李糖素1 mg·kg⁻¹能够显著减少小鼠肺、肝和肾脏中的细菌负荷,分别下调TNF- α 93.2%和IL-6

84.5%,减轻肺部损伤,保护肝脏和肾脏免受CRAB感染,证实了鼠李糖素在体内对CRAB的潜在抗菌能力。

Kim等^[44]通过研究鼠李糖素对CRAB诱导的感染性休克小鼠模型中各种促炎细胞因子的抑制作用,发现鼠李糖素抑制IL-1 β 和IL-18的产生,降低肺裂解物中LPS的水平,减少巨噬细胞内活性氧(ROS)的产生,通过抑制TLR4和ROS介导的化脓途径保护CRAB感染导致的氧化损伤。鼠李糖素可作为治疗CRAB严重感染的候选药物进一步开发,为CRAB治疗提供新的选择。

4.3 雪莲水提物

雪莲的主要成分包括倍半萜内酯和脱氢木香内酯等,在抑制促炎细胞因子产生和淋巴细胞增殖方面的免疫调节作用显著。Ahsan等^[45]发现雪莲的水提取物在体外对AB缺乏抗菌活性,小鼠腹腔感染AB后3 h,单剂量ig 10 mg雪莲水提物粉末,感染20 h后血液中IL-8、总中性粒细胞计数以及肺、肝和脾脏的细菌负荷显著低于安慰剂组,表明雪莲水提物可抑制AB感染后诱导的炎症反应,通过免疫调节作用而抗AB感染。

5 结语

在抗菌药耐药的背景下,开发新的预防和治疗AB感染的方法迫在眉睫,免疫调节剂单独或与经典抗菌药联合治疗MDRAB感染是有希望的治疗策略,可以有效对抗细菌的耐药性。本文按照药物来源围绕生物制剂、免疫系统的产物、化学合成制剂、中药或植物来源等4个方面的综述了免疫调节剂对AB感染的作用,证明了免疫调节剂可用于AB尤其是MDRAB感染的治疗,改善感染宿主的生存状况,成为MDRAB新的治疗手段,具有极大的药用价值。部分免疫调节剂(如单克隆抗体)甚至展现了替代传统抗菌药用于AB感染经验性治疗的潜力,值得深入研究。

AB是医院内机会致病菌,重组IgY抗体、他莫昔芬、3',5'-环二鸟苷酸和溶血磷脂酰胆碱在感染前预防给药可防止感染的发生或减轻感染严重程度,适用于AB院内感染高危人群,有利于降低院内AB感染发生率和缩短患者住院时间。免疫调节剂(如单克隆抗体和溶血磷脂酰胆碱)还可与经典抗菌药物联合用药呈现协同作用,提升其抗菌活性,可作为抗菌药物的佐剂进一步开发其药用价值。免疫调节剂通过参与AB免疫过程发挥抗AB感染作用,免疫调节剂的作用机制主要包括促进先天效应细

胞(如巨噬细胞和中性粒细胞)提前募集,增强其吞噬作用,降低肺部、脾脏等组织和血液中AB细菌负荷;抑制感染后炎症反应,改善机体氧化应激状态,减轻肺组织病理损伤。此外,部分免疫调节剂(如大环内酯类、百里醌脂质体等)还可通过抑制AB生物膜形成发挥抗AB感染作用。

然而,目前免疫调节剂对AB感染的抗菌及免疫增强作用主要来自于动物模型的体内外研究,需要进一步开展临床研究解决这些数据与人类感染的相关性,最终将这些研究结果转化为临床应用,以提高抗AB感染的临床疗效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Harding C M, Hennon S W, Feldman M F. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence [J]. Nat Rev Microbiol, 2018,16(2): 91-102.
- [2] Vazquez-Lopez R, Solano-Galvez S G, Juarez V J, et al. *Acinetobacter baumannii* resistance: A real challenge for clinicians [J]. Antibiotics (Basel), 2020, 9(4): 205.
- [3] Mohd S L S, Zainal A A, Liew S M, et al. The global prevalence of multidrug-resistance among *Acinetobacter baumannii* causing hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia and its associated mortality: A systematic review and Meta-analysis [J]. J Infect, 2019, 79(6): 593-600.
- [4] GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019 [J]. Lancet, 2022, 400(10369): 2221-2248.
- [5] Jeffreys S, Chambers J P, Yu J J, et al. Insights into *Acinetobacter baumannii* protective immunity [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1070424.
- [6] Chen W. Host innate immune responses to *Acinetobacter baumannii* infection [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 486.
- [7] Liu Z, Xu W. Neutrophil and macrophage response in *Acinetobacter baumannii* infection and their relationship to lung injury [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 890511.
- [8] 杨贵, 廖芸, 张维天, 等. 免疫调节剂治疗鼻部炎症性疾病专家共识(2023,深圳) [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2023, 29(1): 1-14.
Yang G, Liao Y, Zhang W T, et al. Expert consensus on immunomodulatory drugs for nasal inflammatory diseases (2023, Shenzhen) [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2023, 29(1): 1-14.
- [9] Chang R, Nang S C, Chan H K, et al. Novel antimicrobial agents for combating antibiotic-resistant bacteria [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2022, 187: 114378.
- [10] 奉慧东, 郑智武, 陈宁. 免疫调节剂在慢性乙型肝炎治疗中的应用进展 [J]. 山东医药, 2022, 62(2): 108-112.
Feng H D, Zheng Z W, Chen N. Advances in the use of immunomodulators in the treatment of chronic hepatitis B [J]. Shandong Med J, 2022, 62(2): 108-112.
- [11] 刘心霞, 申平鑫, 杜姗, 等. 胸腺肽类免疫调节药物在新型冠状病毒肺炎中合理使用与药学监护 [J]. 医药导报, 2020, 39(4): 451-458.
Liu X X, Shen P X, Du S, et al. Rational use and pharmaceutical care of thymosin immunomodulators for novel coronavirus pneumonia [J]. Herald Med, 2020, 39(4): 451-458.
- [12] Nielsen T B, Yan J, Slarve M, et al. Monoclonal antibody therapy against *Acinetobacter baumannii* [J]. Infect Immun, 2021, 89(10): e00162-21.
- [13] Nielsen T B, Yan J, Luna B M, et al. Monoclonal antibody requires immunomodulation for efficacy against *Acinetobacter baumannii* infection [J]. J Infect Dis, 2021, 224(12): 2133-2147.
- [14] Nielsen T B, Pantapalangkoor P, Luna B M, et al. Monoclonal antibody protects against *Acinetobacter baumannii* infection by enhancing bacterial clearance and evading sepsis [J]. J Infect Dis, 2017, 216(4): 489-501.
- [15] Karatovskaya A, Rudenko N, Zamyatina A, et al. Protective capacity of monoclonal antibodies against *Acinetobacter baumannii* K9 capsular polysaccharide [J]. Microbiol Spectr, 2023, 11(1): e4141-e4161.
- [16] Yeganeh O, Shabani M, Pakzad P, et al. Evaluation the reactivity of a peptide-based monoclonal antibody derived from OmpA with drug resistant pulsotypes of *Acinetobacter baumannii* as a potential therapeutic approach [J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2022, 21(1): 30.
- [17] Ranjbar A, Rasooli I, Jahangiri A, et al. Specific egg yolk antibody raised to biofilm associated protein (Bap) is protective against murine pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* [J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 12576.
- [18] Jahangiri A, Owlia P, Rasooli I, et al. Specific egg yolk immunoglobulin as a promising non-antibiotic biotherapeutic product against *Acinetobacter baumannii* pneumonia infection [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 1914.
- [19] Mesbahi M M, Rasooli I, Ghaini M H, et al. Immunoprotective characterization of egg yolk immunoglobulin raised to loop 3 of outer membrane protein 34 (Omp34) in a murine model against *Acinetobacter baumannii* [J]. Mol Immunol, 2022, 149:

- 87-93.
- [20] 上海医学会儿科学分会免疫学组. 儿童临床使用免疫调节剂(上海)专家共识 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(9): 651-664.
Division of Immunology, Society of Pediatrics, Shanghai Medical Association. Consensus documents of Shanghai expert on immunomodulatory drugs in pediatrics [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2018, 33(9): 651-664.
- [21] Kang M J, Jang A R, Park J Y, et al. IL-10 protects mice from the lung infection of *Acinetobacter baumannii* and contributes to bacterial clearance by regulating STAT3-mediated MARCO expression in macrophages [J]. Front Immunol, 2020, 11: 270.
- [22] Peng C, Han J, Ye X, et al. IL-33 treatment attenuates the systemic inflammation reaction in *Acinetobacter baumannii* pneumonia by suppressing TLR4/NF-kappa B signaling [J]. Inflammation, 2018, 41(3): 870-877.
- [23] Qiao L, Zuo W, Yang Y, et al. Clinical outcomes and safety of intravenous polymyxin B-based treatment in critically ill patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* nosocomial pneumonia [J]. Int J Antimicrob Agents, 2023, 62(2): 106880.
- [24] Lazzaro B P, Zasloff M, Rolff J. Antimicrobial peptides: Application informed by evolution [J]. Science, 2020, 368 (6490): eaau5480.
- [25] 卢志阳, 杨磊, 高艳彬, 等. 人源抗菌肽 LL-37 对鲍曼不动杆菌感染大鼠创面的抗菌作用 [J]. 广东医学, 2015, 36(6): 843-845.
Lu Z Y, Yang L, Gao Y B, et al. Antimicrobial effect of human-derived antimicrobial peptide LL-37 on wounds of rats infected with *Acinetobacter baumannii* [J]. Guangdong Med J, 2015, 36(6): 843-845.
- [26] Lin M F, Lin Y Y, Lan C Y. Characterization of biofilm production in different strains of *Acinetobacter baumannii* and the effects of chemical compounds on biofilm formation [J]. Peer J, 2020, 8: e9020.
- [27] Mwangi J, Yin Y, Wang G, et al. The antimicrobial peptide ZY4 combats multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infection [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(52): 26516-26522.
- [28] Neshani A, Sedighian H, Mirhosseini S A, et al. Antimicrobial peptides as a promising treatment option against *Acinetobacter baumannii* infections [J]. Microb Pathog, 2020, 146: 104238.
- [29] 林江涛, 张永明, 王长征, 等. 大环内酯类药物的抗菌外作用与临床应用专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2017, 56 (7): 546-557.
Lin J T, Zhang Y M, Wang C Z, et al. Chinese expert consensus for non-anti-infective effects and clinical use of macrolides [J]. Chin J Intern Med, 2017, 56(7): 546-557.
- [30] Lin L, Nonejuie P, Munguia J, et al. Azithromycin synergizes with cationic antimicrobial peptides to exert bactericidal and therapeutic activity against highly multidrug-resistant gram-negative bacterial pathogens [J]. EBioMedicine, 2015, 2(7): 690-698.
- [31] Yamada K, Yanagihara K, Kaku N, et al. Azithromycin attenuates lung inflammation in a mouse model of ventilator-associated pneumonia by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(8): 3883-3888.
- [32] Karakike E, Scicluna B P, Roumpoutsou M, et al. Effect of intravenous Clarithromycin in patients with sepsis, respiratory and multiple organ dysfunction syndrome: a randomized clinical trial [J]. Crit Care, 2022, 26(1): 183.
- [33] Giamarellos-Bourboulis E J, Mylona V, Antonopoulou A, et al. Effect of Clarithromycin in patients with suspected Gram-negative sepsis: Results of a randomized controlled trial [J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(4): 1111-1118.
- [34] Konstantinidis T, Kambas K, Mitsios A, et al. Immunomodulatory role of Clarithromycin in *Acinetobacter baumannii* infection via formation of neutrophil extracellular traps [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(2): 1040-1048.
- [35] Miro-Canturri A, Ayerbe-Algaba R, Del T R, et al. Potential Tamoxifen repurposing to combat infections by multidrug-resistant gram-negative bacilli [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2021, 14(6): 507.
- [36] Zhao L, Kuolee R, Harris G, et al. c-di-GMP protects against intranasal *Acinetobacter baumannii* infection in mice by chemokine induction and enhanced neutrophil recruitment [J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11(9): 1378-1383.
- [37] Guo Q, Cui B, Wang M, et al. Elongation factor P modulates *Acinetobacter baumannii* physiology and virulence as a cyclic dimeric guanosine monophosphate effector [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022, 119(41): e2209838119.
- [38] Smani Y, Dominguez-Herrera J, Ibanez-Martinez J, et al. Therapeutic efficacy of lysophosphatidylcholine in severe infections caused by *Acinetobacter baumannii* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(7): 3920-3924.
- [39] Parra M R, Jimenez M M, Sanchez E V, et al. Efficacy of Lysophosphatidylcholine in combination with antimicrobial agents against *Acinetobacter baumannii* in experimental murine peritoneal sepsis and pneumonia models [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(8): 4464-4470.
- [40] Miro-Canturri A, Ayerbe-Algaba R, Jimenez-Mejias M E,

- et al. Efficacy of lysophosphatidylcholine as direct treatment in combination with colistin against *Acinetobacter baumannii* in murine severe infections models [J]. Antibiotics (Basel), 2021, 10(2): 194.
- [41] 王龙海. 百里醌通过激活 SIRT1/STAT3 通路对脓毒症所致大鼠肝损伤和糖代谢紊乱的保护作用 [J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(12): 1473-1478.
- Wang L H. Protective effects of thymoquinone on sepsis-induced liver injury and glucose metabolism disorder in rats by activating SIRT1/STAT3 pathway [J]. J Chongqing Med Univ, 2021, 46(12): 1473-1478.
- [42] Allemailem K S, Almatroudi A, Alrumaihi F, et al. Antimicrobial, immunomodulatory and anti-Inflammatory potential of liposomal thymoquinone: Implications in the treatment of bacterial pneumonia in immunocompromised mice [J]. Biomedicines, 2021, 9 (11): 1673.
- [43] Lee H, Krishnan M, Kim M, et al. Rhamnetin, a natural flavonoid, ameliorates organ damage in a mouse model of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*-induced sepsis [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(21): 12895.
- [44] Kim M, Chaudhary S C, Kim B, et al. Protective effects of Rhamnetin in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*-induced sepsis model and the underlying mechanism [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(21): 15603.
- [45] Ahsan U, Mushtaq F, Saleem S, et al. Emergence of high colistin resistance in carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* in Pakistan and its potential management through immunomodulatory effect of an extract from *Saussurea lappa* [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 986802.

[责任编辑 李红珠]