

基于群体感应和免疫逃逸的铜绿假单胞菌耐药机制及中药干预策略研究进展

吴娅丽^{1,2}, 李伟霞^{1,2,3}, 王晓艳^{1,2,3}, 陈小菲^{1,2}, 张明亮^{1,2}, 张辉^{1,2}, 杨柳青^{1,2}, 唐进法^{1,2,3*}

1. 河南中医药大学第一附属医院 药学部, 河南 郑州 450003

2. 河南省中药临床应用、评价与转化工程研究中心 河南省中药临床药学中医药重点实验室 河南省中药安全评价与风险防控工程研究中心, 河南 郑州 450003

3. 河南中医药大学药学院, 河南 郑州 450046

摘要: 铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*, PA) 是公认的引起医院内感染的主要病原菌之一, 以抗生素耐药著称, 其耐药机制主要与群体感应和免疫逃逸相关。中医药能从多方面治疗耐药 PA 所致感染。通过基于群体感应和免疫逃逸关联耐药机制, 对 PA 的流行病学及危险因素、耐药机制、中医药干预策略等方面进行系统综述, 为临床中药及中西药合用治疗耐药 PA 感染提供依据, 并为中药-机体、中药-病原菌及中药-抗生素间相互作用的进一步研究提供方向。

关键词: 铜绿假单胞菌; 耐药机制; 中药; 群体感应; 免疫逃逸

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)14-4991-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.14.033

Research progress on antibiotic-resistance mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa*-induced infection based on quorum-sensing and immune escape and intervention strategies of traditional Chinese medicine

WU Yali^{1,2}, LI Weixia^{1,2,3}, WANG Xiaoyan^{1,2,3}, CHEN Xiaofei^{1,2}, ZHANG Mingliang^{1,2}, ZHANG Hui^{1,2}, YANG Liuqing^{1,2}, TANG Jinfa^{1,2,3}

1. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China

2. Henan Engineering Research Center of Clinical Application, Evaluation and Transformation of Traditional Chinese Medicine, Henan Key Laboratory for Clinical Pharmacy of Traditional Chinese Medicine, Henan Engineering Research Center of Safety Evaluation and Risk Management of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China

3. School of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

Abstract: *Pseudomonas aeruginosa* (PA) is recognized as one of the main pathogens of nosocomial infection and is famous for antibiotic resistance, and its resistance mechanism is mainly related to quorum-sensing and immune escape. In traditional Chinese medicine (TCM), PA-induced infection could be intervened from multiple pathways. In this paper, the epidemiology, risk factors and resistance mechanisms of PA, and intervention mechanism of TCM were systematically reviewed based on quorum-sensing and immune escape, with view to providing a basis for the clinical application of TCM and the synergistic administration of TCM and antibiotics in the treatment of drug-resistant PA-infection, and providing the direction for the further study of the interactions between TCM-organism, TCM-pathogen interaction and TCM-antibiotics.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*; drug resistance mechanisms; traditional Chinese medicine; quorum-sensing; immune escape

收稿日期: 2024-02-20

基金项目: 河南省科技研发计划联合基金(优势学科培育类)项目(232301420083); 河南省中医药科学研究专项(2023ZXZX1026); 河南省高等学校重点科研项目(23A360008); 河南中医药大学第一附属医院博士科研启动基金项目(2021BSJ008); 河南省高校科技创新团队(23IRTSTHN026)

作者简介: 吴娅丽, 博士, 主管药师, 从事中药合理用药、中药新剂型与新技术研究。E-mail: wuyali1993@163.com

*通信作者: 唐进法, 男, 博士, 主任药师, 从事中药质量评价与合理用药研究。E-mail: a0519@163.com

铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*, PA) 隶属于革兰阴性假单胞菌属, 是医院常见的机会致病菌之一, 分布广泛且可引起多种感染^[1], 相较于其他细菌序列, PA 的基因组较大, 编码了大量与有机物代谢、转运、外排相关的调节酶^[2]。作为主要的机会致病菌, PA 所致医院感染是重症监护病房的主要问题之一, 具有较高的发病率和死亡率, PA 通过固有性、获得性、适应性耐药机制对多种抗生素耐药^[3], 且能逃避宿主免疫系统的杀伤作用, 致使 PA 极难根除, 目前被世界卫生组织列为关键菌株, 成为重点关注对象^[4]。尽管不断研制新型抗生素以对抗顽固的耐药现象, 仍有菌株快速演化出耐药性并巧妙地避开抗生素捕获^[3,5]。中药具有作用靶点多、抑菌谱广、不良反应小、不易产生耐药性的特点, 由于中医药独特的性质和治疗方案, 很少有菌种对其产生耐药性^[6], 且整合医学的提出促进了中西药的联合使用^[7-8]。针对以上现状, 本文对 PA 的流行病学及危险因素、耐药机制、中药干预耐药 PA 的相关策略进行总结, 以期对 PA 的基础研究及临床应用提供参考。

1 流行病学及危险因素

PA 与危及生命的一系列急慢性感染密切相关, 包括囊性纤维化、呼吸机相关性肺炎、尿路感染、外耳炎、烧伤和创面损伤、骨和关节感染、菌血症和全身感染^[5]。考虑到 PA 对医院感染的影响和对抗菌药物的“逃避”能力, PA 被列为 6 种以抗生素耐药著称的 ESKAPE 菌株之一^[9]。自 2014—2022 年, PA 在中国的临床分离率趋势相对稳定, 均处于革兰阴性菌中第 3 位^[10], 由于 PA 对一些抗生素的高水平耐药, 多药耐药及广泛耐药 PA 对全球医院感染的威胁日益增加^[10-11]。据 2016 年欧洲疾病预防控制中心关于 ICU 获得性医疗系统相关感染的流行病学报告, PA 是 ICU 获得性肺炎、获得性尿路感染和获得性血液感染最常见的分离微生物^[12]。近 5 年, PA 对头孢哌酮-舒巴坦、哌拉西林-他唑巴坦、环丙沙星、阿米卡星等抗生素的耐药率均有不同程度的下降 (中国细菌耐药监测网数据), 但全国血流感染细菌耐药监测联盟数据显示 PA 对哌拉西林-他唑巴坦、磷霉素、美罗培南的耐药率具不同程度的增加。故仍需保持对 PA 抗生素耐药性的警惕。

PA 具有流行克隆种群结构, 标记为特定序列类型 (sequence types, ST), 一些 STs 在世界范围内广泛传播, 与疫情和碳青霉烯酶的传播密切相关, 如

ST235、ST111 和 ST175 被指定为高风险克隆株^[10], 与其他克隆株相比, 高风险克隆株更易获得和/或维持抗生素耐药相关基因^[5]。

2 PA 基于群体感应 (quorum sensing, QS) 和免疫逃逸的耐药机制

QS 是一种细菌细胞间的通讯机制, 它以种群密度依赖性的方式调控细菌基因的表达^[3], 与细菌感染性疾病的发生、发展都密切相关, 群体感应信号分子 (QS signaling molecules, QSSMs) 可诱导细菌中依赖于细胞密度的特定基因的表达, 从而使细菌在群落范围内表现出新的行为特征, 如调控毒力因子分泌、芽孢形成或生物膜形成、细胞分化、运动性、胞外多糖形成等^[13]; QS 调节剂的使用也被认为是一种新的治疗微生物相关疾病的途径, 可以大大减少微生物的毒性、生物膜生成及耐药性^[14-15]。QSSMs 是一类脂溶性小分子, 可穿透宿主细胞影响其功能, 近年来, QSSMs 对宿主细胞功能的直接影响也引起了广泛关注^[13,16]。生物被膜下细菌的免疫逃逸可能是细菌逃避机体免疫系统的杀伤作用、使细菌能够长期存在并成为感染源的重要原因, 亦是导致细菌生物被膜相关感染反复发作的又一重要原因^[17]。故 QS 和免疫逃逸为 PA 对抗菌药物产生耐药性及引发机体严重感染的重要机制 (图 1)。

2.1 抗生素耐药机制

PA 产生抗生素耐药主要取决于多种固有性和获得性抗生素耐药机制 (图 1-A), 包括生物膜介导的耐药和多重耐药细菌的形成^[2]。PA 的获得性耐药机制主要与产生抗生素钝化酶、影响外排泵基因表达、影响外膜通透性、获得耐药基因或适应性耐药有关。

2.1.1 产生抗生素钝化酶 抗生素多具有酰胺键和酯键, 易被 PA 产生的酶 (如 β -内酰胺酶和氨基糖苷修饰酶) 水解, PA 产生的超广谱 β -内酰胺酶是抗生素抵抗的最主要机制^[18]。

2.1.2 影响外排泵基因表达 细菌外排泵与细菌外膜协同作用, 可选择性地将进入细菌内部的抗生素及外源生物物质排出, 耐药结节细胞分化 (resistance-nodulation-division, RND) 家族外排泵在 PA 抗生素抵抗中起重要作用, PA 表达 12 种 RND 外排泵, 其中 4 种可对抗生素产生可诱导的、不可遗传的耐药性^[19]; 内膜转运蛋白多药耐药蛋白-外膜蛋白 (outer membrane protein, Opr) 复合物 MexAB-OprM 负责 β -内酰胺和喹诺酮类外排, MexCD-

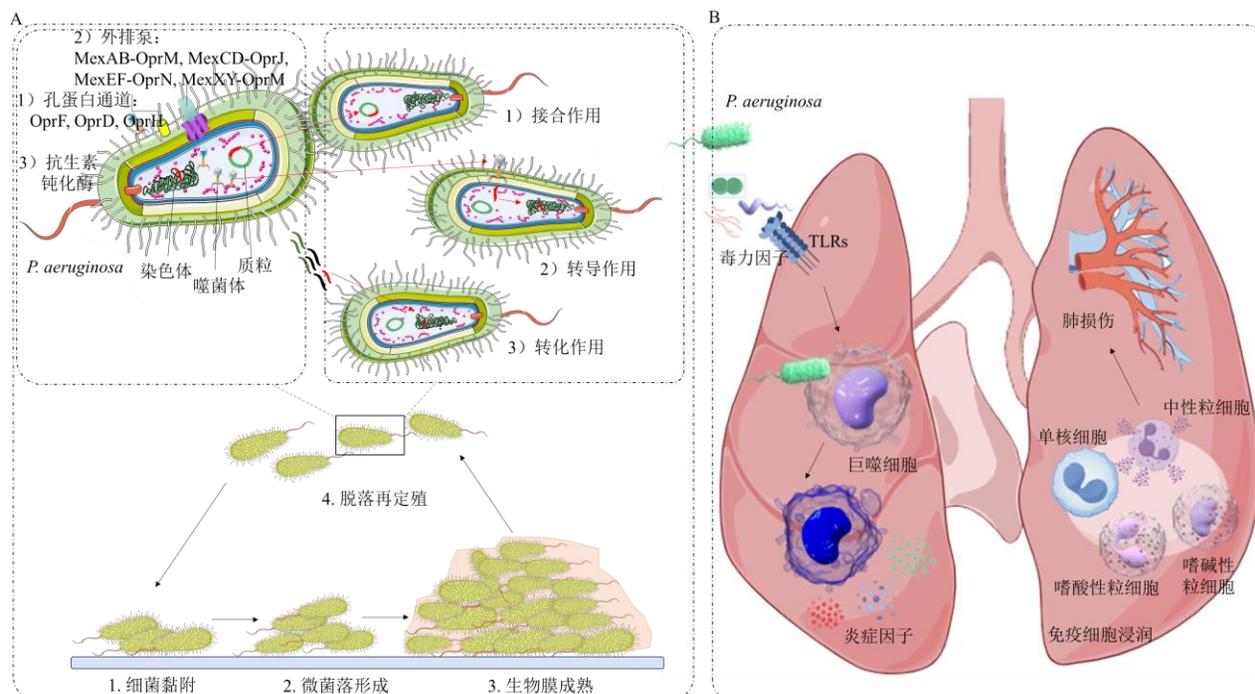


图 1 铜绿假单胞菌的耐药机制 (A) 及感染机体后产生的免疫炎症反应 (以肺部为例, B)

Fig. 1 Resistance mechanisms of *P. aeruginosa* (A) and inflammatory immune response after bacterial infection (take lung as example, B)

OprJ、MexEF-OprN、MexXY-OprM 分别负责 β -内酰胺类、喹诺酮类、氨基糖苷类外排^[2]。外排泵参与调节 QS、影响毒力因子表达、生物膜形成、细菌耐药基因突变及逆转等环节, 抗生素通过低剂量、长时间作用于 PA 可刺激外排泵表达上调而产生高水平耐药^[19]。

2.1.3 影响外膜通透性 大多数用于治疗 PA 感染的抗生素必须穿透细胞膜到达细胞内, 鉴于外膜蛋白与胞外介质间的交流作用, 孔蛋白在 PA 降低外膜通透性方面起重要作用, 其可分为非特异性孔蛋白、特异性孔蛋白、门孔蛋白、外排孔蛋白 4 类^[20]。非特异性孔蛋白 OprF 在 PA 中占主导地位, OprF 通道多呈关闭状态, 致使 PA 外膜通透性远低于其他细菌, 且 OprF 的缺失增加了 PA 生物膜的形成^[21]; 特异性孔蛋白 OprD 参与抗生素摄取, 其缺失增加 PA 对碳青霉烯类抗生素的耐药性; 门孔蛋白 OprH 是 PA 的过表达导致外膜脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 修饰, 增加对多黏菌素 B 和庆大霉素的耐药性^[2]; 外排孔蛋白可将药物泵出菌体外膜^[20]; PA 分泌的外膜囊泡可将多种毒力因子转运至宿主细胞质中, 包括溶血性磷脂酶 C、 β -内酰胺酶等^[18]。

2.1.4 获得耐药基因或适应性耐药 PA 可通过水平基因转移获得或突变为耐药基因^[2], 如特异性孔蛋白 OprD 及 MexAB-OprM 外排泵过表达, 可导致抗生素摄取减少、抗生素靶点修饰、外排泵和抗生素钝化酶过表达, 在 PA 耐药性的传播中发挥关键作用^[2,20]。PA 亦可通过影响基因/蛋白表达产生适应性耐药以增加抗生素抵抗^[22], 形成生物膜是 PA 最主要的适应性耐药策略。

2.2 QSSMs 的特征、QS 系统及与宿主间的作用

革兰阴性菌能释放一系列的脂溶性小分子 QSSMs 于周围环境中, 这些小分子也可自由进出细菌, 通过扩散到达黏膜上皮或皮下组织及脉管系统^[23], 多为 *N*-乙酰基同型丝氨酸内酯 (*N*-acyl-homoserine lactone, AHL) 家族, AHL 在 QS 系统中起重要作用, 其介导的微生物间信号可以调节毒力因子产生、抗生素和胞外多糖的生物合成、细胞聚集、稳定生长等多种功能^[13]。PA 的 QS 系统主要包含 4 种子系统: AHL 合酶 LasI/LasR 型系统、RhlI/RhlR 型系统、假单胞菌喹诺酮类信号 (*Pseudomonas* quinolone signal, PQS)、组氨酸激酶 GacS/GacA 型系统^[24-25], 均与 AHLs 具直接作用。PA 可产生 *N*-丁酰-L-高丝氨酸内酯 (*N*-butyryl-L-

homoserine lactone, C4-HSL) 和 *N*-3-氧十二烷基-高丝氨酸内酯 (*N*-3-oxododecanoyl-homoserine lactone, 3-oxo-C12-HSL) 2 种 AHL, 与 QS 系统联合调节鼠李糖脂、蛋白酶、毒力因子产生和生物膜的形成^[13]。AHL 可通过快速激活 Caspases-3、7、8, 使线粒体膜电位去极化, 从线粒体释放细胞色素 C 至细胞质, 致使细胞和细胞核收缩, 最终引起气管上皮细胞凋亡^[26]; AHL 亦能强烈诱导巨噬细胞和中性粒细胞凋亡^[27]。

2.3 毒力因子及与宿主间的作用

PA 可释放出一系列的毒力因子感染机体并引起疾病, 包括脂多糖、外膜蛋白 (out membrane proteins, OMPs)、黏附素、分泌系统等^[18]。这些毒力因子的调控均依赖于细胞密度, 通过释放 QS 自诱导剂进行调节^[28]。脂多糖中脂质 A 的内毒性可导致组织损伤、PA 附着及宿主受体的识别, 亦与抗生素抵抗和生物膜生成相关^[29]; OMPs 与能量交换、黏附、抗生素耐药相关; 鞭毛及其他黏附素亦会引起抗生素耐药现象; 分泌系统与宿主定植、黏附、移动能力及 QS 信号密切相关; 胞外多糖可促进生物膜生成, 进而影响细菌清除^[30]。PA 可通过分泌系统释放毒力因子以调节机体免疫反应, 进而促进 PA 免疫逃逸及定植^[31], 研究表明 III 型分泌系统 (Type III secretion system, T3SS) 及 T6SS 分泌系统与调节宿主-病原菌反应密切相关, 包括宿主细胞凋亡、炎症反应、定植、运动、生物膜形成和细菌竞争/相互作用^[32]。

2.4 QSSMs 及 QS 对免疫反应的影响

PA 可出现于任何环境中, 免疫抑制人群更容易感染 PA 引发急慢性感染^[18]。当病原菌及其代谢物入侵机体时, 宿主可通过模式识别受体 (如 Toll 样受体) 激活免疫反应。适宜的免疫反应有助于抑制细菌侵袭, 但过度炎症反应会进一步加剧疾病进程, 引发组织损伤甚至死亡^[13, 18]。固有免疫是机体抵抗病原微生物感染的第一道防线, 由屏障结构、吞噬细胞 (巨噬细胞和中性粒细胞)、自然杀伤细胞等细胞和补体、细胞因子 3 部分组成。AHL 对宿主固有免疫及适应性免疫系统均具有较强的影响, 可调节中性粒细胞的吞噬作用、抑制树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 抗原呈递, 进而引起促炎因子释放并加剧气道炎症。巨噬细胞对 AHL 具有较强的吞噬作用, AHL 通过减弱巨噬细胞的免疫炎症反应以导致 PA 的慢性感染^[33]; 在 AHL 存在时, 脂多糖刺激可抑制

人 DCs 中促炎因子白细胞介素-12 (interleukin-12, IL-12) 和 γ -干扰素的分泌进而抑制免疫反应^[34]; AHL 可通过抑制丝裂原刺激和抗原刺激的 T 淋巴细胞的增殖和功能^[35], 调节 B 淋巴细胞产生抗体^[36], 并通过线粒体途径诱导 Jurkat 细胞凋亡, 进而抑制 DCs 和 T 细胞的活化和增殖, 下调 DCs 共刺激分子的表达^[37]; AHL 可通过抑制脂多糖诱导的核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 活化, 从而引发淋巴细胞死亡^[38]。

PA 生物膜的胞外基质可极大削弱巨噬细胞的吞噬功能和活性氧生成能力, 激活炎症小体并促进炎症因子 IL-1 β 、IL-18 的表达, 其胞外基质藻酸盐可清除自由基, 产生的鼠李糖脂可损伤中性粒细胞的吞噬功能, 从而产生免疫逃逸; 同时, 活化的中性粒细胞可进一步促进黏液型 PA 的黏附、生物膜形成及胞外基质藻酸盐的产生, 使其在机体内持续慢性感染, 难以清除^[39]。这些不被杀死的 PA 在生物膜内缓慢生长, 并进一步产生耐药基因, 待机体免疫力下降时, 滞留 PA 将重新感染机体, 且产生更为严重的影响, 对临床治疗带来困难^[40]。

PA 的耐药机制见表 1。

3 中药干预耐药 PA 感染策略

传统中医学对耐药菌所致感染性疾病并无确切定义, 应归属于“外感、热病、伤寒、温病”领域。依据耐药菌感染的临床特点, 当代医学归纳其病因病机基本为正虚邪实, 痰、热、湿、瘀互结, 致使疾病缠绵难愈^[45]。中医药强调整体辨证、扶正祛邪以达到阴平阳秘^[45]。通过分析河南中医药大学第一附属医院 2018—2021 年耐碳青霉烯 PA (carbapenem resistant PA, CRPA) 感染患者的用药情况, 发现临床抗生素联合使用的中药以清热解毒、清热燥湿、扶正祛邪类为主。黄晓辉等^[46]研究发现, 此类中药多具有抗菌活性较高、毒性低、不易产生耐药性等特点。针对 PA 的耐药机制, 中药通过直接抑菌及杀菌作用、抑制 QS、抑制生物膜、调节机体免疫等作用控制 PA 引发的感染^[3]。

3.1 直接抑菌及杀菌作用

许多中药的单体成分、单味中药、中药复方及中成药对病原菌具有抑制生长或直接杀菌作用^[47]; 研究发现草果醇提取物、三七、槟榔、热毒宁注射液、双黄连口服液和金振口服液对临床分离多耐药 PA 具良好抑菌作用^[48-50]; 三黄地榆散能有效抑制多耐药 PA 生长, 且可显著下调大鼠血清白细胞及体内

表 1 PA 的耐药机制

Table 1 Resistance mechanisms of *P. aeruginosa*

耐药机制	组成	功能
抗生素钝化酶	β-内酰胺酶、基糖苷类修饰酶	水解抗生素、减少抗生素摄取、修饰抗生素靶点、外排泵和抗生素钝化酶过表达 ^[2,20]
外排泵	RND 外排泵: MexAB-OprM、MexCD-OprJ、MexEF-OprN、MexXY-OprM	促进抗生素外排、增加对抗生素的耐药性、保持细菌稳态 ^[18]
降低外膜通透性	非特异性孔蛋白: OprF; 特异性孔蛋白: OprB、OprD、OprE、OprO、OprP; 门孔蛋白: OprC、OprH; 外排孔蛋白: OprM、OprN、OprJ ^[20]	限制抗生素穿透性、增强抗生素抵抗、递送毒力因子及相关酶类 ^[18]
获得耐药基因	水平基因转移、突变	增加对抗生素的耐药性 ^[2,20]
适应性耐药	生物膜介导的耐药	影响基因或蛋白表达, 形成生物膜、增加抗生素耐药性 ^[18]
QSSMs	C4-HSL 和 3-oxo-C12-HSL ^[13]	调节鼠李糖脂、蛋白酶和毒力因子产生 ^[13]
QS	LasI/LasR RhlI/RhlR PQS GacS/GacA 双组分调节系统	LasI 指导 3-oxo-C12-HSL 的合成, 结合 LasR 激活毒力因子相关基因转录 ^[41] RhlI 编码 AHL 合成酶以产生 C4-HSL, 调节几丁质酶、氰化物、绿脓菌素等基因的表达 ^[42] 连接 LasI/LasR 和 RhlI/RhlR 系统, 影响 2 个系统的基因表达, 也受二者控制 ^[43] 提高细菌的移动能力, 促进生物膜的形成 ^[44] 生物膜形成、运动能力、抗生素抵抗、毒力等 ^[18]
毒力因子	脂多糖 (脂质 A) OMPs 菌毛 毒素 (蛋白转化酶、肠毒素、外毒素等) 分泌系统 (T1SS~T6SS)	被宿主模式识别受体识别以激活炎症及免疫反应 ^[18] 氨基酸和多肽的运输、抗生素的吸收、碳源的运输; 对细菌黏附、毒力分泌和宿主识别至关重要 ^[18] PA 在宿主的黏附和运动 ^[18] 引起白细胞减少、酸中毒、肝坏死、肺水肿、循环衰竭、肾小管坏死和出血等严重损害 ^[18] 释放毒力因子以调节机体免疫反应, 进而促进 PA 免疫逃逸及定殖 ^[31]

炎性因子水平^[51]。部分中药可增强抗生素对多耐药 PA 感染的抗菌作用或恢复已耐药 PA 对抗菌药物的敏感性^[52]; 黄连生物碱可增加临床分离多耐药 PA 对头孢吡肟、左氧氟沙星的敏感性^[53], 黄连素与亚胺培南、美罗培南联用具良好协同抑菌效果, 在一定程度上逆转 CRPA 的耐药性^[54]; 金银花水煎剂可在体外通过消除 R 质粒逆转产金属酶 PA 的耐药性, 但逆转效率较低^[55]; 双黄连注射液与头孢他啶联用具较好的协同或相加作用, 可能通过抑制 TEM 型 ESBLs 耐药基因起作用^[50]。中药还可通过调节耐药菌外排作用调节细菌耐药性^[56], 黄连素可降低 MexAB-OprM 外排泵相关基因的相对表达量改善 CRPA 的耐药性^[54]; 痰热清可下调多耐药 PA 中 4 种外排泵相关基因 *mexAB*、*mexCD*、*mexEF*、*mexXY* 的表达量^[57]; 扶正解毒化痰方水提物具较弱抑菌作用, 可特异性抑制 β-内酰胺酶恢复耐药 PA 对碳青霉烯

类抗生素敏感性, 但不能恢复对头孢类、喹诺酮类的敏感性, 通过下调 *mexB*、*oprM* 基因表达、上调阻遏蛋白相关基因 *mexR* 的表达而抑制 MexAB-OprM 外排泵缓解耐药 PA 所致肺炎^[58-59]。

3.2 抑制 PA 生物膜形成及 QS

中药对 PA 生物膜具显著抑制作用, 且可作为天然的 QS 抑制剂使用。高磊等^[24]以 PA QS 系统相关重点蛋白 BEL-1 型蛋白、AmpC 型蛋白、外排泵操纵子抑制因子、烯基还原酶、喹诺酮类生物合成酶为靶点, 通过分子对接方式从五倍子、苕麻根、羊蹄甲、火炭母、叶下珠、水松、多花野牡丹中筛选到 17 个小分子配体, 并通过体外实验发现以上 7 味中药对临床耐药 PA 菌株具直接抑菌作用。鱼腥草素可通过显著抑制 PA 的鞭毛和菌毛结构基因 *flgB* 和 *pilG* 的表达抑制 PA 运动^[60], 通过抑制 *LasI*、*LasR* 的表达减少 QS 调节毒性因子释放^[61], 通过抑

制生物膜关键调节蛋白 BdlA 的表达抑制其扩散,并可抑制炎症生成^[3];穿心莲内酯、黄芩苷、黄连素、绿原酸、金银花、连翘、败酱草水提物均可通过下调 QS 相关基因抑制 Las、Rhl、PQS 系统,显著降低 PA 生物膜聚集,减少细菌毒力因子释放,增加生物膜对抗生素的渗透性^[3,62-65];以扶正散邪为总治则的芪归银方可通过下调 QS 相关蛋白(PhzA、PhzB、PhzM、MetQ1)表达,缓解耐药 PA 所致肺炎并有效减弱其对亚胺培南的耐药性^[66];痰热清注射液可通过抑制上游 GacS/GacA 和 PprA/PprB 体系抑制下游 Las、Rhl、PQS 系统,进而降低 QS 所致毒性基因表达^[67]。

3.3 抗炎及调节机体免疫

脂多糖是 PA 细胞壁的主要致病成分,通过与 TLR4 结合,促进 NF- κ B 核转位和活化,进而促进炎症早期最主要的炎性因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的过度释放,促进炎症发展,在炎症晚期通过高迁移率族蛋白 (high mobility group box1 protein, HMGB1) 促进炎症反应^[68]。免疫调节作用是中药的重要功能,可通过多种免疫细胞(如巨噬细胞、树突状细胞、T 细胞等)激活或抑制免疫反应^[3]。扶正透邪方在耐药 PA 感染早期可提高 TNF- α 水平以促进炎症反应消除病原菌,晚期可减少 HMGB1 释放以抑制炎症反应,维持机体免疫稳态^[68]。芪归银方可通过调节 HMGB1 基因和蛋白水平表达、影响其受体糖基化终末产物受体 (receptor for advanced glycation end products, RAGE) 和 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 水平进而调节机体免疫应答,缓解耐药 PA 所致肺炎^[69]。扶正解毒化痰方可通过调节 TLR4 信号通路所致炎症“瀑布效应”,进而促进炎症损伤修复及逆转 PA 耐药^[70]。痰热清可通过抑制炎性细胞因子 (TNF- α 、IL-6、IL-10)、激活氨基末端激酶 (jun kinase, JNK) 1/p38/丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路改善急性 PA 肺部感染大鼠肺损伤的严重程度和炎性细胞浸润^[71]。依“清透”立法组成的萎芩止嗽优化方对机体免疫具双向调节作用,减轻机体炎症反应,提高机体免疫力^[72]。临床研究表明清瘟解毒汤、通腑清肺汤、清金化痰汤通过降低炎症水平改善泛耐药 PA 所致重症肺炎^[73-75]。血必净注射液通过抑制炎性因子释放,缓解早期过度的固有免疫反应和潜在的免疫抑制作用,减弱炎症与凝血过程交联作用,保护内皮细

胞,维持器官的生理功能等作用以降低败血症患者死亡率及并发症发病率、改善预后、降低副作用^[76]。

3.4 通过转运体及代谢酶介导药物相互作用

传统药物多与抗生素联合使用治疗感染性疾病,联合用药的药物间相互作用通过转运体、代谢酶等影响药物代谢及药效,炎症及免疫应答亦可调节药物代谢酶和转运体^[76-77]。转运体在肝、肾、肠中分布广泛,根据底物跨膜运输方向不同,可分为摄取型转运体和外排型转运体^[78],部分抗生素通过摄取型转运体等进行吸收和分布,通过外排型转运体进行排泄,如喹诺酮类药物、利福平、 β -内酰胺类抗生素均可通过有机阴离子转运多肽 (organic anion transporting polypeptides, OATPs) 进入肝脏并通过肾脏转运体进行排泄^[78-80],大环内酯类及喹诺酮类可有效抑制外排型转运体 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) ^[78]。代谢酶细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 酶系参与大量药物作用过程,环丙沙星、依诺沙星等均为其常见抑制剂^[78]。目前对中药与抗生素联用后导致相互作用的报道较少,有研究表明黄芩苷通过诱导转运体相关蛋白 OATP1B1 的表达增加抗生素的肝脏摄取^[81],黄芩素可通过抑制代谢酶 CYP1A、CYP3A4、P-gp 介导的相互作用以增加环丙沙星肠道吸收并增强其抗菌作用^[81],热毒宁注射液能抑制 CYP1A2 活性^[81],黄连解毒汤可竞争性抑制 P-gp 和 OAT/OCT 的底物、并上调 P-gp 表达^[81];血必净治疗败血症时与抗生素具有良好药动学兼容性,血必净中大部分入血成分对代谢酶和转运体 (CYP2C9/2C19/3A4、OAT1/3、OATP1B1/1B3) 均不会产生抑制或诱导作用,但或可通过调节免疫炎症反应降低药物代谢酶及转运体的变化^[76]。

中药干预耐药 PA 感染机制见表 2。

4 结语与展望

PA 是公认的医院内感染主要病原菌之一^[72],以耐药著称,临床治疗困难,QS 与免疫逃逸为 PA 耐药性产生及感染难以清除的重要原因。目前针对耐药 PA 已有多种替代疗法处于体外及动物模型研究阶段,但极少能至临床研究阶段。具有独特理论体系的中药已有悠久的临床使用历史,且对急慢性感染具良好的预防和治疗作用。近年来,针对病原菌耐药机制,大量学者对中医药作用机制进行研究,发现中药单体成分、单味中药及中药复方可通过多种途径干预耐药 PA 所致感染,且中药与抗生素亦

表 2 中药干预耐药 PA 感染机制

Table 2 Mechanism of TCM in intervention of drug-resistant PA infection

类型	中药	干预机制	
有效部位或 单体成分	黄连生物碱/黄连素	增加抗生素抑菌作用，抑制生物膜生成，抑制藻酸盐合成，抑制 Mex AB-OprM 外排泵 ^[53-55] ；竞争性抑制 P-gp 和 OAT/OCT 的底物，上调 P-gp 表达 ^[81]	
	黄芩苷	抑制 QS，抑制生物膜 ^[3] ；诱导 OATP1B1 的表达 ^[81]	
	鱼腥草素	抑制 PA 运动能力，抑制 QS，减少毒性因子释放，抑制生物膜，抑制炎症 ^[3,60-61]	
	穿心莲内酯	干预生物膜生成，抑制 QS ^[62]	
	黄芩素	抑制 CYP1A、CYP3A4、P-gp 介导的相互作用 ^[81]	
	单味中药	草果醇提取物	抑菌作用 ^[48]
		败酱草水提取物	破坏生物膜 ^[64]
		金银花水煎液	抑菌作用 [最小抑菌浓度 (MIC) 321.4 mg·mL ⁻¹]，消除耐药 R 质粒，减少毒性因子释放 ^[65-66]
		金银花	清除生物膜，减少毒性因子释放，抑制 QS ^[65]
		连翘	清除生物膜，减少毒性因子释放，抑制 QS ^[65]
地榆		抑菌作用 (半数抑制浓度 256 μg·mL ⁻¹) ^[48]	
槟榔		抑菌作用，抑制 QS ^[49]	
中药复方及 中成药	三七 (花)	抑菌作用，抑制 QS ^[49]	
	三七 (根)	抑制 QS ^[49]	
	三黄地榆	抑菌作用 (MIC、最低杀菌浓度 512 μg·mL ⁻¹)，调节炎性细胞及炎性因子 IL-1β、TNF-α ^[51]	
	双黄连	抑菌作用 (MIC: 1/32~>1/2 稀释度)，增加抗生素抑菌作用，抑制 TEM 型耐药基因 ^[50]	
	热毒宁注射液	抑菌作用 (MIC: 1/16~>1/2 稀释度) ^[50] ；抑制 CYP1A2 活性 ^[81]	
	金振口服液	抑菌作用 (MIC: 1/8~>1/2 稀释度) ^[50]	
	芪归银	调节机体免疫应答，抑制 QS，增加亚胺培南抑菌作用 ^[66,68]	
	痰热清注射液	抑制 QS，减少毒性因子释放，抑制 MexAB-OprM、MexCD-OprJ、MexEF-OprN、MexXY-OprM 外排泵，抑制炎性细胞因子、激活 JNK1/p38/MAPK 信号通路 ^[67,71]	
	扶正解毒化痰方	抑制 Mex AB-OprM 外排泵，恢复对碳青霉烯类抗生素敏感性，调节调节 TLR4 信号通路，促进损伤修复 ^[58-59,70]	
	扶正透邪方	调节机体免疫 (感染早期促进炎症反应消除病原菌，感染晚期抑制炎症反应、维持机体免疫稳态) ^[68]	
	藜苈止咳优化方	抑菌作用，促进药物渗透 PA 生物膜，免疫双向调节作用 ^[72]	
血必净	抑制炎性因子释放，缓解早期过度的固有免疫反应和潜在的免疫抑制作用，减弱炎症与凝血过程交联作用，保护内皮细胞，维持器官的生理功能；与抗生素具有较好药动力学兼容性 ^[76]		
黄连解毒汤	竞争性抑制 P-gp 和 OAT/OCT 的底物，上调 P-gp 表达 ^[81]		

具有良好的协同作用。本文基于耐药 PA 的 QS 和免疫逃逸机制，系统综述其耐药机制及中医药干预策略，旨在为临床中西药合用治疗耐药 PA 所致感染提供参考，并为中药-机体、中药-病原菌及中药-抗生素间相互作用的进一步研究提供方向。

但目前中药干预 PA 耐药性研究仍存在以下问题：(1) 多数中药研究目前仍停留在体外实验，对

体内研究较少，且有效性及相关机制的临床研究较少；(2) 中药属于多成分、多作用靶点、多作用途径的复杂体系，中药对抗细菌耐药性的机制尚不明确，且物质基础确证缺少直接证据，分子水平的基础研究相对较少，作用靶点仍旧模糊；(3) 对于临床有效的中药复方，较难通过其组成药味的逐一研究阐释其组方合理性及临床辨证；(4) 临床多采用

中药-抗生素联合使用治疗感染性疾病,但对于中药与抗生素联用后导致的相互作用及中药对抗生素体内过程的影响等基础研究太少。针对以上问题,可以耐药菌产生耐药的相关基因/蛋白为靶点,首先采用生物网络分析、大数据和人工智能等计算机方法选择有效中医方药^[82],预测中药成分的药理作用,并结合体外实验、动物模型、临床研究多维整合研究体系进一步验证以明晰中药及其复方干预细菌耐药的作用机制和生物学基础;形成“中药复方与中成药-中药药对-单味中药-中药组分及单体”的有效证据集,诠释干预 PA 耐药中药组分配伍的现代科学内涵;基于 QS 及免疫逃逸相关机制,系统性阐释细菌 QSSMs 对机体免疫反应的影响,以及机体通过对 QS 做出应答对细菌产生的影响;基于中药-抗生素相互作用,参照我国国家药品监督管理局发布的《药物相互作用研究技术知道准则(试行)》的相关规定,选择适当的研究方法,对潜在的药物相互作用进行评价,并依据评价结果科学制定临床合并用药策略及相应的剂量调整策略,以充分预防因中西药联用所导致的安全性风险。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 何媛, 宋贵波. 铜绿假单胞菌毒力因子及调控机制的研究进展 [J]. 微生物学免疫学进展, 2023, 51(2): 94-99.
- [2] Pang Z, Raudonis R, Glick B R, *et al.* Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Mechanisms and alternative therapeutic strategies [J]. *Biotechnol Adv*, 2019, 37(1): 177-192.
- [3] Pang Z, Zhu Q J. Traditional Chinese medicine is an alternative therapeutic option for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 737252.
- [4] Gaviard C, Broutin I, Cosette P, *et al.* Lysine succinylation and acetylation in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *J Proteome Res*, 2018, 17(7): 2449-2459.
- [5] Botelho J, Grosso F, Peixe L. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* - Mechanisms, epidemiology and evolution [J]. *Drug Resist Updat*, 2019, 44: 100640.
- [6] Tang Q H, Wang Q Y, Sun Z J, *et al.* Bergein monohydrate attenuates inflammatory response via MAPK and NF- κ B pathways against *Klebsiella pneumoniae* infection [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 651664.
- [7] Li Y L, Li X Y, Tan Z J. An overview of traditional Chinese medicine therapy for *Helicobacter pylori*-related gastritis [J]. *Helicobacter*, 2021, 26(3): e12799.
- [8] 左旭锐, 张露丹, 刘小梅, 等. 中西药联用治疗感染性疾病的优势与风险 [J]. 中草药, 2024, 55(6): 1806-1811.
- [9] Boucher H W, Talbot G H, Bradley J S, *et al.* Bad bugs, no drugs: No ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(1): 1-12.
- [10] Luo Q X, Lu P, Chen Y B, *et al.* ESKAPE in China: Epidemiology and characteristics of antibiotic resistance [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2024, 13(1): 2317915.
- [11] Rosenthal V D, Al-Abdely H M, El-Kholy A A, *et al.* International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary of 50 countries for 2010-2015: Device-associated module [J]. *Am J Infect Control*, 2016, 44(12): 1495-1504.
- [12] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Healthcare-associated infections acquired in intensive care units-annual epidemiological report for 2016 [EB/OL]. [2018-05-04]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-intensive-care-units-annual-epidemiological-0>.
- [13] Xiao Y P, Zou H C, Li J J, *et al.* Impact of quorum sensing signaling molecules in gram-negative bacteria on host cells: Current understanding and future perspectives [J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2039048.
- [14] 杨敏, 顾雯, 杨柏荣, 等. 中药通过调节细菌群体感应系统改善人体健康研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(6): 1297-1303.
- [15] 周志莲, 周彤, 周秀娟, 等. 铜绿假单胞菌群体感应系统及其抑制剂的研究进展 [J]. 中国抗生素杂志, 2023, 48(8): 862-868.
- [16] Antonioli L, Blandizzi C, Pacher P, *et al.* Quorum sensing in the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(9): 537-538.
- [17] 柴栋, 王睿, 裴斐, 等. 铜绿假单胞菌生物被膜相关大鼠肺慢性感染免疫逃逸的研究 [J]. 中国抗生素杂志, 2003, 28(9): 562-565.
- [18] Qin S G, Xiao W, Zhou C M, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa*: Pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 199.
- [19] 刘莹, 费冰, 任彦颖, 等. 多重耐药铜绿假单胞菌 RND 外排泵基因调控研究进展 [J]. 中国现代医药杂志, 2022, 24(5): 87-91.
- [20] 冯江涛, 赵建平. 中药干预铜绿假单胞菌耐药机制的

- 研究进展 [J]. 内蒙古医学杂志, 2023, 55(5): 581-584.
- [21] Bouffartigues E, Moscoso J A, Duchesne R, *et al.* The absence of the *Pseudomonas aeruginosa* OprF protein leads to increased biofilm formation through variation in c-di-GMP level [J]. *Front Microbiol*, 2015, 6: 630.
- [22] Motta S S, Cluzel P, Aldana M. Adaptive resistance in bacteria requires epigenetic inheritance, genetic noise, and cost of efflux pumps [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0118464.
- [23] Ritchie A J, Whittall C, Lazenby J J, *et al.* The immunomodulatory *Pseudomonas aeruginosa* signalling molecule *N*-(3-oxododecanoyl)-*L*-homoserine lactone enters mammalian cells in an unregulated fashion [J]. *Immunol Cell Biol*, 2007, 85(8): 596-602.
- [24] 杨淋, 王帅, 迟旭辉, 等. 群体感应和群体淬灭在藻菌互动中的功能研究进展 [J]. 微生物学通报, 2024, 51(5): 1441-1459.
- [25] 高磊, 童浩文, 梁跃辉, 等. 基于铜绿假单胞菌群体感应系统的潜在抗菌中草药筛选研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2022, 34(5): 772-779.
- [26] Schwarzer C, Fu Z, Shuai S, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* homoserine lactone triggers apoptosis and Bak/Bax-independent release of mitochondrial cytochrome C in fibroblasts [J]. *Cell Microbiol*, 2014, 16(7): 1094-1104.
- [27] Holm A, Magnusson K E, Vikström E. *Pseudomonas aeruginosa* *N*-3-oxo-dodecanoyl-homoserine lactone elicits changes in cell volume, morphology, and AQP9 characteristics in macrophages [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2016, 6: 32.
- [28] Yang D, Hao S Q, Zhao L, *et al.* Paeonol attenuates quorum-sensing regulated virulence and biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 692474.
- [29] Park W S, Lee J, Na G, *et al.* Benzyl isothiocyanate attenuates inflammasome activation in *Pseudomonas aeruginosa* LPS-stimulated THP-1 cells and exerts regulation through the MAPKs/NF- κ B pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1228.
- [30] Ozer E, Yaniv K, Chetrit E, *et al.* An inside look at a biofilm: *Pseudomonas aeruginosa* flagella biotracking [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(24): eabg8581.
- [31] Sharma A K, Dhasmana N, Dubey N, *et al.* Bacterial virulence factors: Secreted for survival [J]. *Indian J Microbiol*, 2017, 57(1): 1-10.
- [32] Horna G, Ruiz J. Type 3 secretion system of *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Microbiol Res*, 2021, 246: 126719.
- [33] Holm A, Karlsson T, Vikström E. *Pseudomonas aeruginosa* LasI/RhlI quorum sensing genes promote phagocytosis and aquaporin 9 redistribution to the leading and trailing regions in macrophages [J]. *Front Microbiol*, 2015, 6: 915.
- [34] Guo J J, Yoshida K, Ikegame M, *et al.* Quorum sensing molecule *N*-(3-oxododecanoyl)-*L*-homoserine lactone: An all-rounder in mammalian cell modification [J]. *J Oral Biosci*, 2020, 62(1): 16-29.
- [35] Ritchie A J, Yam A O W, Tanabe K M, *et al.* Modification of *in vivo* and *in vitro* T- and B-cell-mediated immune responses by the *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing molecule *N*-(3-oxododecanoyl)-*L*-homoserine lactone [J]. *Infect Immun*, 2003, 71(8): 4421-4431.
- [36] Telford G, Wheeler D, Williams P, *et al.* The *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing signal molecule *N*-(3-oxododecanoyl)-*L*-homoserine lactone has immunomodulatory activity [J]. *Infect Immun*, 1998, 66(1): 36-42.
- [37] Gupta R K, Chhibber S, Harjai K. Acyl homoserine lactones from culture supernatants of *Pseudomonas aeruginosa* accelerate host immunomodulation [J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e20860.
- [38] Jacobi C A, Schiffner F, Henkel M, *et al.* Effects of bacterial *N*-acyl homoserine lactones on human Jurkat T lymphocytes-OdDHL induces apoptosis via the mitochondrial pathway [J]. *Int J Med Microbiol*, 2009, 299(7): 509-519.
- [39] 谭琪. 铜绿假单胞菌生物膜对中性粒细胞和单核巨噬细胞的免疫逃逸及机制研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
- [40] 杜峰, 谭文彬. 铜绿假单胞菌耐药机制的研究进展 [J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(10): 1231-1234.
- [41] Lee J, Wu J E, Deng Y Y, *et al.* A cell-cell communication signal integrates quorum sensing and stress response [J]. *Nat Chem Biol*, 2013, 9(5): 339-343.
- [42] Jimenez P N, Koch G, Thompson J A, *et al.* The multiple signaling systems regulating virulence in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2012, 76(1): 46-65.
- [43] Farrow J M 3rd, Pesci E C. Two distinct pathways supply anthranilate as a precursor of the *Pseudomonas* quinolone signal [J]. *J Bacteriol*, 2007, 189(9): 3425-3433.
- [44] Ventre I, Goodman A L, Vallet-Gely I, *et al.* Multiple sensors control reciprocal expression of *Pseudomonas aeruginosa* regulatory RNA and virulence genes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(1): 171-176.

- [45] 吴彩军, 刘艺, 晏军, 等. 中医药对耐药菌的认知理论与研究 [J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(8): 929-934.
- [46] 黄晓辉, 高贵阳, 黄志昂. 12种中药对20株广泛耐药铜绿假单胞菌的体外抑菌作用研究 [J]. 中国实用医药, 2018, 13(31): 196-198.
- [47] 冯玉琦, 李源睿, 沈立新. 中药抗细菌感染相关研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(1): 309-312.
- [48] Pu Z H, Tang H Q, Long N N, *et al.* Assessment of the anti-virulence potential of extracts from four plants used in traditional Chinese medicine against multidrug-resistant pathogens [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 318.
- [49] Koh K H, Tham F Y. Screening of traditional Chinese medicinal plants for quorum-sensing inhibitors activity [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2011, 44(2): 144-148.
- [50] 吕娟. 中西药联合应用对铜绿假单胞菌体外抗菌作用的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [51] 张涛, 伍君锋, 肖新云, 等. 三黄地榆散对多重耐药铜绿假单胞菌的抑制作用研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(8): 823-826.
- [52] 杭永付, 薛晓燕, 方芸, 等. 中药抗菌和逆转耐药作用机制研究进展 [J]. 中国药房, 2011, 22(47): 4504-4507.
- [53] 毛磊, 王炜, 马立艳, 等. 黄连生物碱及衍生物对多重耐药铜绿假单胞菌体外抗菌活性的研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(15): 1574-1578.
- [54] 王志盛. 黄连素对耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌外排泵 MexAB-OprM 的作用研究 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2020.
- [55] 刘心伟, 王志盛, 许晓娜, 等. 金银花水煎剂对产金属酶铜绿假单胞菌耐药性的体外逆转作用 [J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(15): 2251-2255.
- [56] 徐英莉, 庞博, 曹姗, 等. 中药防治耐药铜绿假单胞菌肺炎感染机制研究进展 [J]. 中国药物警戒, 2023, 20(1): 57-60.
- [57] 李悦怡, 李贤煜, 杨伟峰, 等. 痰热清注射液与抗生素对多重耐药铜绿假单胞菌外排泵的作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(14): 92-98.
- [58] 王玉婷, 徐红日, 赵世同, 等. 扶正解毒化痰方对多重耐药铜绿假单胞菌 MexAB-OprM 外排泵表达影响的研究 [J]. 世界中医药, 2019, 14(4): 859-863.
- [59] 赵世同, 徐红日, 王玉婷, 等. 扶正解毒化痰方拆方的体外抑菌作用及其对抗生素体外抑制多重耐药铜绿假单胞菌作用的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6): 2683-2686.
- [60] 吴大强, 黄卫锋, 段强军, 等. 鱼腥草素钠抑制铜绿假单胞菌致病相关运动能力的研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(8): 1585-1588.
- [61] Wu D Q, Huang W F, Duan Q J, *et al.* Sodium houduyfonate affects production of *N*-acyl homoserine lactone and quorum sensing-regulated genes expression in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Front Microbiol*, 2014, 5: 635.
- [62] 陈思敏. 穿心莲内酯干预铜绿假单胞菌 BF 形成及 QS 系统相关基因表达的实验研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.
- [63] 刘心伟, 苏裕心, 赵芝静, 等. 黄连素对铜绿假单胞菌生物被膜和藻酸盐合成相关基因的体外抑制作用 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(23): 3574-3578.
- [64] Fu B, Wu Q L, Dang M Y, *et al.* Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation by traditional Chinese medicinal herb *Herba patriniae* [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 9584703.
- [65] 羿国娟. 清热解毒中药抗耐药铜绿假单胞菌生物被膜的药效物质及作用机理研究 [D]. 成都: 成都大学, 2020.
- [66] Ding J Y, Gao X, Gui H, *et al.* Proteomic analysis of proteins associated with inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* resistance to imipenem mediated by the Chinese herbal medicine Qi Gui Yin [J]. *Microb Drug Resist*, 2021, 27(4): 462-470.
- [67] Yang W F, Wei Q, Tong Q, *et al.* Traditional Chinese medicine tanreqing inhibits quorum sensing systems in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 517462.
- [68] 张迪, 晏军, 钱莹, 等. 扶正透邪方对耐药铜绿假单胞菌肺部感染大鼠免疫稳态的影响及机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(24): 71-77.
- [69] 丁军颖, 丁雪霏, 卢幼然, 等. 芪归银对铜绿假单胞菌致肺炎大鼠免疫调节作用初探 [J]. 河北中医药学报, 2019, 34(2): 1-5.
- [70] 徐红日, 马洁, 常桂娇, 等. 铜绿假单胞菌感染所致肺炎炎症“瀑布效应”的发生机理与扶正解毒化痰方的治疗 [J]. 现代中医临床, 2018, 25(3): 44-48.
- [71] 李芷悦. 痰热清注射液对急性铜绿假单胞菌肺部感染模型大鼠干预作用及机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [72] 李杰, 吴童, 于子洋, 等. 萎芩止嗽优化方对铜绿假单胞菌感染机体免疫失衡的调控 [J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(9): 754-761.
- [73] 梁洪文, 谭福柱, 刘凯, 等. 清瘟解毒汤对广泛耐药铜绿假单胞菌相关性重症肺炎的临床研究 [J]. 中国中医急症, 2019, 28(1): 44-46.
- [74] 周卫军, 李宇青, 肖磊. 通腑清肺汤联合西药治疗多重耐药铜绿假单胞菌相关性肺炎临床观察 [J]. 中国中医

- 急症, 2020, 29(11): 2028-2030.
- [75] 肖中, 蔡峰, 许靖. 清金化痰汤治疗多重耐药铜绿假单胞菌所致肺部感染的临床研究 [J]. 医药论坛杂志, 2020, 41(6): 155-158.
- [76] 祝颖, 张洒洒, 胡子晗, 等. 中西药药动学相互作用研究方法回顾与展望 [J]. 中草药, 2024, 55(6): 1788-1798.
- [77] 孟强, 刘克辛. 转运体介导药物相互作用的研究现状及展望 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(8): 876-888.
- [78] 朱艳娜, 刘克辛. 药物转运体和代谢酶在抗生素药动学中的作用 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(9): 1197-1202.
- [79] Mulgaonkar A, Venitz J, Gründemann D, *et al.* Human organic cation transporters 1 (SLC22A1), 2 (SLC22A2), and 3 (SLC22A3) as disposition pathways for fluoroquinolone antimicrobials [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(6): 2705-2711.
- [80] Garver E, Hugger E D, Shearn S P, *et al.* Involvement of intestinal uptake transporters in the absorption of azithromycin and clarithromycin in the rat [J]. *Drug Metab Dispos*, 2008, 36(12): 2492-2498.
- [81] 张小莉, 李自强, 黄宇虹, 等. 代谢酶和转运体介导的中药-环丙沙星潜在相互作用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(5): 1324-1335.
- [82] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. 中草药, 2021, 52(14): 4119-4129.

[责任编辑 潘明佳]