



金黄色葡萄球菌病防治研究进展

田洪亮^{1#}, 徐刘溢^{1#}, 彭练慈^{1*}, 朱燕^{2*}

1 西南大学动物医学院, 重庆 400715

2 重庆市畜牧技术推广总站, 重庆 401121

田洪亮, 徐刘溢, 彭练慈, 朱燕. 金黄色葡萄球菌病防治研究进展[J]. 微生物学报, 2023, 63(12): 4441-4450.

TIAN Hongliang, XU Liuyi, PENG Lianci, ZHU Yan. Research progress in prevention and treatment of *Staphylococcus aureus*[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2023, 63(12): 4441-4450.

摘要: 金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, SA)被认为是最常见的食源性致病菌之一, 引起人畜的感染性疾病, 导致皮肤、软组织和血液感染, 引发脓毒症和中毒性休克综合征。随着抗生素的滥用, 金黄色葡萄球菌的耐药性逐渐增强, 导致耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)的出现, 并且在全球范围内散播, 严重危害公共卫生安全。目前亟需有效控制SA感染的新疗法, 因此本文对金黄色葡萄球菌防治技术的研究进展进行综述, 并对其防治前景进行了分析, 以期对金黄色葡萄球菌尤其是MRSA的控制提供理论指导。

关键词: 金黄色葡萄球菌; 感染; 防治

资助项目: 国家自然科学基金(32102684); 国家生猪技术创新中心项目(NCTIP-XDIC17); 重庆市生猪产业技术体系(20211105); 重庆市高校创新研究群体(CXQT20004)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (32102684), the National Center of Technology Innovation for Pigs (NCTIP-XDIC17), the Chongqing Pig Industry Technology System (20211105), and the Foundation for Innovation Research Groups in Chongqing Universities (CXQT20004).

[#]These authors contributed equally to this work.

*Corresponding authors. E-mail: ZHU Yan, zy89133681@126.com; PENG Lianci, penglianci@swu.edu.cn

Received: 2023-04-13; Accepted: 2023-07-12; Published online: 2023-07-25

Research progress in prevention and treatment of *Staphylococcus aureus*

TIAN Hongliang^{1#}, XU Liuyi^{1#}, PENG Lianci^{1*}, ZHU Yan^{2*}

1 College of Veterinary Medicine, Southwest University, Chongqing 400715, China

2 Chongqing Animal Husbandry Technology Extension Station, Chongqing 401121, China

Abstract: *Staphylococcus aureus* is considered as one of the most common foodborne pathogens causing infectious diseases in human and animals results in skin, soft tissue, and blood the infections, leading to sepsis and toxic shock syndrome. The overuse of antibiotics improves antibiotic resistance of *S. aureus*, leading to the emergence of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), which has spread globally and seriously threatens the public health. Therefore, it is an urgent need to search for new therapies to effectively control *S. aureus* infection. This review focuses on the research progress in the prevention and treatment of *S. aureus* and makes an outlook on the controlling prospects, to provide theoretical guidance for the control of *Staphylococcus aureus*, especially MRSA.

Keywords: *Staphylococcus aureus*; infection; prevention and treatment

1880年,金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, SA)由外科医生亚历山大·奥格斯顿(Alexander Ogston)首次从感染患者中分离发现,自1940年发现青霉素以来,青霉素在控制金黄色葡萄球菌感染中发挥了重要作用。随着抗生素的使用,相继出现不同的耐药菌株,包括耐青霉素金黄色葡萄球菌(penicillin resistant SA, PRSA)、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin resistant SA, MRSA)和耐万古霉素金黄色葡萄球菌(vancomycin resistant SA, VRSA)^[1]。MRSA作为超级细菌的典型代表,可导致严重感染,致死率高达25%,且MRSA已发展成多重耐药,成为临床重点耐药性监测的多重耐药菌之一,在医院的获得性感染中常常导致新生儿特别是早产儿肺炎的发生。除了引起人的感染,金黄色葡萄球菌也感染多种动物。在欧洲乳业发达的国家,金黄色葡萄球菌引起的乳腺炎是奶牛场中的常见疾病,为制奶业的经济带来巨大损

伤。目前抗生素疗法已经不具有良好的治疗效果,且耐药菌株的出现和顽固性生物膜的形成为其防控带来了巨大的挑战。在“同一个健康”时代背景下,亟需发展出不同的防治技术,尤其是针对耐药菌株的防治技术。本文对金黄色葡萄球菌的疫苗、药物、细胞外囊泡、抗体、噬菌体、光动力和纳米疗法等进行综述,并对其防治前景进行综合分析。

1 疫苗预防

1.1 重组蛋白和多糖疫苗

重组蛋白和多糖疫苗被广泛研究用于预防金黄色葡萄球菌的感染。含有荚膜多糖5 (type 5 capsular polysaccharide, CP5)和CP8抗原的StaphVax疫苗(Nabi Biopharmaceuticals, Rockville, Maryland)和含有铁调节的表面决定蛋白B (iron-regulated surface determinant B, IsdB)抗原的V710 (Merck, Kenilworth, New Jersey)疫苗,

在动物模型的测试中具有保护作用,但在III期临床试验中未能诱导保护性免疫^[2]。目前失败原因尚不清楚,推测可能与某些金黄色菌株不表达任何 CP 和抗原制剂缺乏佐剂等因素相关,以至于不能诱导机体产生与病原侵入相关的免疫反应。除了上述的 2 种重组蛋白疫苗,目前至少有 5 种重组蛋白疫苗正处于不同的临床试验阶段(表 1)^[3]。Pfizer 公司研发的 SA4Ag 疫苗可诱导机体产生高滴度的抗体,通过抗体的调理吞噬作用和抑制黏附蛋白凝集因子 A (clumping factor A, ClfA)的黏附作用抵御细菌感染,但是不能减弱细菌在血液及手术部位的感染。GSK 公司研发的 SA5Ag 疫苗可诱导强烈的 IgG 反应和较弱细胞免疫反应。Olymvax 公司研发的 rFSAV 疫苗除了促进和调理吞噬作用外,免疫小鼠的血清还可以中和 α -溶血素(alpha-hemolysin, Hla)活性,治疗脾脏 B 细胞衰竭^[4]。Novadigm 公司研发的 NDV3-A 疫苗可诱导 IgG 抗体和 IgA 抗体反应,可应用于黏膜免疫,阻止细菌定植于黏膜^[5]。Integrated BioTherapeutics 公司研发的 IBTV02 疫苗是由细菌的 7 种类毒素制成的 7 价苗,诱导产生的抗体可保护小鼠和家兔免受金黄色葡萄球菌的皮肤感染^[6]。值得注意的是, Peng 等的研究发现,金黄色葡萄球菌的超抗原毒素、中毒性休克综合征毒素(toxic shock syndrome

toxin-1,TSST-1)和肠毒素 O (staphylococcal enterotoxin O, SEO)可诱导免疫细胞产生炎症反应^[7-8],且作为第一信号激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体,从而诱导 IL-1 β 的分泌,说明金黄色葡萄球菌的超抗原毒素可以作为疫苗或疫苗佐剂研发的靶标,为疫苗的研发提供了参考思路。

1.2 弱毒疫苗

弱毒疫苗是利用化学或物理方法减弱细菌毒力制成的疫苗,该疫苗保留了整个菌体抗原,减毒活疫苗具有变异回强毒型形式的风险,但是其诱导产生免疫力较强,产生抗体快,较少的免疫剂量即可诱导产生坚实的免疫力。研究表明,MRSA 减毒营养缺陷型突变体菌株在高剂量(1.1×10^9 CFU)下是致命的,但当低于 7×10^7 CFU 的剂量时,小鼠对减毒营养缺陷型菌株表现出良好的耐受性,此种菌株制成的疫苗被证明具有高度免疫原性,可以保护小鼠免受金黄色葡萄球菌的致命感染^[9],说明该菌株可以产生针对各种金黄色葡萄球菌菌株的交叉反应性抗体,可作为开发金黄色葡萄球菌的潜在疫苗。

1.3 灭活疫苗

灭活疫苗在金黄色葡萄球菌感染的小鼠和牛模型的预临床试验中取得成功。目前 Lysigin[®]

表 1 疫苗研发一览表

Table 1 Summary of vaccine development

Company	Vaccine	Experimental stage	Clinical trial No.
Pfizer	SA4Ag: CP5-dptx, CP8-dptx, ClfA, MntC	IIb: Failure	NCT02388165
GSK	SA-5AG: Adjuvanted	I: Recruiting	NCT04420221
Olymvax	rFSAV: Hla, SpA, SEB, IsdB, MntC+Alum	II: Ongoing	CTR20181788, NCT03966040
Novadigm Therapeutics	NDV-3A:Als-3 (<i>C. albicans</i> cross reactive cell wall protein)+Alum	II: Ongoing	NCT03455309
Integrated Biotherapeutics	i. Stebvax: SEB+alum ii. IBT-V02: SEB, SEA, TSST-1, LukS, LukF, LukAB, Hla + alum	I: Completed II: Scheduled	NCT00974935

和 Startvac[®] 2 种金黄色葡萄球菌灭活疫苗被批准用于预防和减轻奶牛乳腺炎。由于疫苗中的抗原是整个菌体，不是细菌的毒素或免疫逃逸蛋白，因此疫苗诱导产生的体液免疫对于金黄色葡萄球菌的清除起着重要作用。据报道，用于人体的氯仿灭活 SA75 菌株和热灭活(heat inactivation, HK) ATCC 12598 菌株在早期临床试验中取得成功^[10]，在 I 期临床试验中并未出现任何安全问题，但是这些疫苗并未成功研发问世。

2 细胞外囊泡的预防

细胞外囊泡(extracellular vesicles, EV)是由脂质双分子层包裹着蛋白质、核酸和细菌分泌毒素等组成的天然纳米结构颗粒。EV 具有免疫调节、维持细胞间通讯和调节致病性等多种生物学功能。金黄色葡萄球菌 EV 在临床应用研究中除了作为药物传输载体，在疫苗研发上也表现出巨大潜力^[11]。研究表明，金黄色葡萄球菌 EV 可诱导树突状细胞和真皮成纤维细胞产生促炎细胞因子如 TNF- α 、IL-6 和 IL-12^[12]。用金黄色葡萄球菌 EV 免疫小鼠，能为机体提供长期免疫保护力，对金黄色葡萄球菌感染诱导的肺炎表现出保护性免疫力，且 EV 对小鼠并未造成显著毒性。据最新研究表明，哺乳动物细胞释放的 EV 对金黄色葡萄球菌感染具有保护作用。这些研究说明 EV 作为疫苗的研发具有广泛应用前景，对细菌 EV 机制的研究将为其疫苗研发提供广阔思路。

3 药物治疗

3.1 抗生素

抗生素是治疗金黄色葡萄球菌感染的传统方法， β -内酰胺类药物如青霉素是最常用的抗

生素，金黄色葡萄球菌对青霉素、甲氧西林相继出现耐药性。于是万古霉素、利福平等成为治疗 MRSA 的重要防线，但是随着万古霉素的应用，临床上已出现耐万古霉素的金黄色葡萄球菌(VRSA)，对于耐药菌株，目前使用达巴万星和替拉万星。尽管有新型抗生素的开发使用，但微生物总会找到对抗它们的方法，通过更换药物或采用不同的药物组合来减少耐药性产生，则仍可以用现有抗生素来治疗 MRSA 引起的大多数金黄色葡萄球菌感染，因此临床上通常联合使用 2 种或 2 种以上的抗生素^[13]。例如，万古霉素或达托霉素与 β -内酰胺类抗生素联合应用，利福平、环丙沙星和夫西地酸联合应用，抗生素的联合应用可降低最小抑菌浓度，降低产生耐药的可能性。值得注意的是，MRSA 生物膜比浮游菌更难根除，仅使用抗生素很难清除生物膜。研究表明，4-乙氧基苯甲酸、氟芬那酸和 N-乙酰半胱氨酸可抑制生物膜的形成，联合抗生素(万古霉素、环丙沙星、庆大霉素、红霉素和氯西林)可提高细菌对抗生素的敏感性。

此外，为提高 MRSA 对抗生素的敏感性，利用载体递送抗生素是使 MRSA 对现有抗生素重新敏感的又一良策。使用生物材料作为载体靶向输送抗生素已经成为抗感染药物研究的热点。研究表明，将金黄色葡萄球菌敏感的寡核苷酸连接剂、万古霉素和聚乙二甲基丙烯酸酯水凝胶涂层共价功能化后，植入小鼠股管能有效预防金黄色葡萄球菌感染^[14]。利用载有环丙沙星的脂肪干细胞，可靶向治疗金黄色葡萄球菌的局部感染^[15]。纳米颗粒(nanoparticles, NPs)作为新兴材料，也在药物递送方面发挥巨大潜能。纳米颗粒可以提高细胞对药物的摄取，控制药物在胞内的释放，提高抗生素在感染部位

的有效荷载^[16]。Sande 等^[17]发现, 在体外杀伤 MRSA 的实验中, 用脂质体 NPs 包封万古霉素逐渐取得成效, 并且在小鼠 MRSA 疾病模型中, 与非脂质体包封的万古霉素对照组部分形成对比。此外, 脂质体 NPs 递送万古霉素可减少其在肾脏中的积累, 从而避免了万古霉素相关的肾毒性。Esmacili 等^[18]开发了聚乳酸-乙醇酸 (poly lactide-co-glycolide, PLGA)-利福平 NPs, 针对 MRSA 临床菌株的体外抗菌数据表明, 与游离药物(0.008 $\mu\text{g}/\text{mL}$)相比, MIC 降低了 0.006 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 表明纳米颗粒改善了化合物向细菌细胞的递送。类似的研究表明, 负载在 20–60 μm 粒径范围的 PLGA 微粒中的利福平既能维持抗 MRSA 活性, 又能降低利福平的细胞毒性。这些研究表明, 提高抗生素在感染部位的有效药物浓度, 可以抵御部分金黄色葡萄球菌的耐药机制, 有望产生治疗感染的新疗法。

3.2 抗菌肽

抗菌肽是广泛存在于细菌、真菌、两栖类、昆虫、植物和哺乳动物等体内的具有抗菌活性和免疫调节活性的多肽。抗菌肽主要通过诱导细胞膜的极化导致菌体破裂而发挥作用, 由于不涉及其他的靶标, 因此不易产生微生物细菌耐药性, 在新型抗菌药物的研发领域具有很大的优势和潜力^[19]。目前已经发现的抗菌肽高达几千种, 研究表明, 人源抗菌肽 LL-37、猪源抗菌肽 PMAP-36、鸡源抗菌肽 CATH-1、CATH-2 和 CATH-3^[20]、牛源抗菌肽 LPcin-YK3、蛇源抗菌肽 LZ1、人工合成的抗菌肽 SAAP-148 和 GW18、乳酸菌产生的 nisin 等都表现出良好的体内外抗菌活性, 外源性给药后, 都可以显著提高金黄色葡萄球菌感染动物的存活率。值得注意的是, pexiganan 是一种 22 个氨基酸的抗菌肽, 衍生自 magainin (一种从非洲爪蛙爪蟾皮

肤中分离出来的肽)^[21]。Pexiganan 对许多革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌具有广泛的活性, 包括 MRSA 和多重耐药病原体。Pexiganan 正在以 Locilex 的名义作为乳膏商业化, 用于轻度或中度皮肤感染; Brilacidin 是一种具有应变的平面支架的抗菌肽, 可在金黄色葡萄球菌中引起高水平的膜去极化。此外, 它还会产生细胞壁压力和错误折叠蛋白质的积累^[22]。Brilacidin 目前正在接受放疗 (cellceutix) 的患者中进行皮肤结构细菌感染 (acute bacterial skin and skin structure infection, ABSSSI) 和口腔粘膜炎的 2 期临床试验。

目前抗菌肽在临床使用中存在一些局限性, 包括在各种生物介质中的稳定性弱, 能被不同体液中的蛋白水解消化以及具有潜在的毒性。用纳米颗粒包封抗菌肽是克服这些问题有效的途径。研究表明, 用壳聚糖 (chitosan, CS) 纳米颗粒装载 LL-37 (CS/LL-37-NPs), 可以提高 LL-37 对 MRSA 的抗菌活性, 延长其在体内的半衰期, 与单独的 LL-37 相比, 该递送系统显示出 68% 的生物膜形成抑制^[23]; 用银纳米颗粒装载乳酸链球菌素 (Ag/Nisin-NPs) 也显示出良好的协同抗菌作用, 该复合物被证明可有效抑制 MRSA 的生长, MIC 值为 4 mg/mL , Ag/Nisin-NPs 与单独使用硝酸银或 nisin 相比, 显示出更小的细胞毒和有效的抗生物膜活性^[24]。这些研究都说明了抗菌肽具有开发成为抗感染药物的巨大潜力, 为临床实现“减抗、替抗、协抗”提供科学理论依据。

3.3 中药

中药具有调节畜禽机体免疫力、杀灭或抑制微生物生长和提高畜禽生产性能等方面的作用, 而且中药是一类高效低毒、不易产生耐药性的药物, 因此将中药的抗菌成分研发成为抗

感染药物受到越来越多的关注。中药抗金黄色葡萄球菌的有效成分主要包括生物碱、菲类、酯类、黄酮类、异黄酮类和酚酸类等^[25]。这些有效成分一方面直接作用于细菌；另一方面作用于宿主，调节宿主的免疫能力。苦参中的生物碱不仅具有强效抗菌疗效，还可提高万古霉素的抗菌活性，调节炎性细胞因子的释放。麻黄碱可调节金黄色葡萄球菌诱导的树突细胞免疫应答，抑制促炎细胞因子的释放，保护宿主免受金黄色葡萄球菌毒素损伤。虎杖苷、葛根素和黄连素等通过抑制 p38MAPK/NF- κ B 信号通路来展现抗金黄色葡萄球菌活性。中药联合抗生素也是治疗金黄色葡萄球菌感染的方法之一，具有协同抗菌和逆转细菌耐药性的作用。例如，五倍子与 β -内酰胺类联合使用会破坏金黄色葡萄球菌细胞壁的完整性。用板蓝根、丹参、百部、贝母、黄芩、胆南星、栀子和甘草所组成的肺炎合剂与利奈唑胺联用治疗 MRSA 引起的肺炎时，显著降低了炎性细胞因子分泌，且 MRSA 清除率更高。黄柏、五倍子、地榆与环丙沙星联合应用能降低抗生素的最低抑菌浓度。丹参多酚酸与氨苄青霉素、头孢他啶、红霉素、左氧氟沙星等抗生素联合应用时，不仅具有强效抗菌活性，对于逆转 MRSA 的耐药性也表现出极大的益处。

4 抗体治疗

目前传统的抗生素治疗和疫苗免疫在防控金黄色葡萄球菌感染方面都存在挑战，金黄色葡萄球菌的致病力是由众多毒力因子决定的，这些毒力因子能够协助菌体黏附、侵袭宿主，从而引发机体组织损伤和脓毒症，尤其是这些毒素可以直接改变中性粒细胞，巨噬细胞和 T 细胞的功能，使机体对金葡的免疫反应产生异常。抗菌药物虽然可以直接杀害细菌，但对其

释放的毒素作用效果不佳，且在抗菌药物的作用下，细菌会释放更多的毒素，从而加重感染。因此，以中和毒素为靶向目标研发抗体有望成为一种重要的治疗金黄色葡萄球菌感染的方法。

起初靶向于细菌表面蛋白包括 CifA、Ser-Asp 二肽重复 G (Ser-Asp repeat protein G, SdrG)、脂磷壁酸和荚膜多糖等制成的多克隆和单克隆抗体，在 I 或 II 期临床试验中表现出了良好的抗感染效果，但在 III 期临床试验中，从感染金黄色葡萄球菌人数比例和死亡人数比例分析，最终的 *P* 值并无明显统计学差异。目前临床测试的抗体主要集中于靶向葡萄球菌毒素和免疫逃避蛋白的单克隆抗体^[3]。

目前，针对 Hla 的 tosatoxumab 抗体和 suvratoxumab 抗体在金黄色葡萄球菌呼吸机相关性肺炎(ventilator associated pneumonia, VAP)中都表现出良好的治疗效果，但由于临床样本数量范围还不够大，因此其治疗效果还需要进一步验证^[26]。Arsanis 公司研发的 ASN-100 抗体是针对金黄色葡萄球菌 Hla、Panton-Valentine 杀白细胞毒素 (Panton-Valentine leukocidin, PVL)、 γ -溶血素(gamma-hemolysin AB and CB, HlgAB 和 HlgCB)、ED 杀白细胞毒素 (ED leukocidin, LukED) 和 LukGH 的两种联合单克隆抗体，在肺炎实验模型中显示其治疗效果优于单独的 Hla 中和抗体，但该试验最终以无效告终，与安慰剂相比，ASN-100 并没有达到降低 50% VAP 肺炎发生率的预防效果^[27]。X-Biotech 公司研发的 514G3 抗体，主要针对葡萄球菌蛋白 A (staphylococcal protein A, SpA)，用于治疗菌血症。临床前期试验表明，514G3 具有降低菌血症诱导小鼠死亡的功效，但在 I/II 期临床试验中，最终的 *P* 值并无明显统计学差异。在整个临床试验中，有 36 名患者使用 514G3，而只有 16 名患者使用了安慰剂，

因此有可能在更大规模的试验中取得显著性差异^[28]。

研究者在 2015 年首次研发并评估了抗体-抗生素偶联物(antibody-antibiotic conjugate, AAC), 在小鼠菌血症模型中使用 AAC 可消除细胞内金黄色葡萄球菌, AAC 的金黄色葡萄球菌壁磷壁酸特异性 IgG 可对游离菌产生拮抗作用, 并通过 Fc 受体被吞噬细胞吞噬, 在吞噬体内部, 连接体被蛋白酶水解, 抗生素从 AAC 中释放杀死细菌, 使抗生素获得细胞内活性进而积累杀死胞内非分裂性的 MRSA^[29]。这类药物尚处于研发阶段, 未进入临床试验期。

5 噬菌体治疗

噬菌体疗法虽然不是治疗细菌感染的新策略, 金黄色葡萄球菌耐药性的增强使噬菌体再次成为研究热点。虽然市场上目前只有一种人类使用的治疗金黄色葡萄球菌感染的裂解酶产品—staphefekt, 主要适用于皮肤感染的早期阶段, 能够改善湿疹、痤疮的炎症反应。但是, 目前很多公司已经致力于研发不同噬菌体裂解酶产品。Intron Biotechnology 公司研发的噬菌体裂解酶 SAL200 对 400 多株金黄色葡萄球菌均具有良好的抗菌效果, 在小鼠体内感染模型试验中, 可显著改善菌血症的发生, 与抗生素联合使用显著提高治疗效果, 目前 SAL200 已经进入了 II 期临床试验^[30]。用于治疗金黄色葡萄球菌血液感染的裂解酶 CF-301 也已进入 II 期临床阶段^[31]。由裂解酶 LysGH15 和芹菜素制成的软膏在治疗 MRSA 感染的小鼠皮肤伤口模型中显示, 降低了伤口细菌数量和促炎因子的分泌, 加速了伤口的愈合^[32]。这些研究说明, 噬菌体裂解酶对治疗金黄色葡萄球菌感染具有巨大的潜力, 探索不同种类的裂解酶将为防控金黄色葡萄球菌感染带来新思路和新方法。

6 光动力疗法

光动力疗法(photodynamic therapy)是治疗细菌感染的热门替代疗法之一, 即在光敏剂、可见光和氧气的共同存在下, 诱导活性氧物质(reactive oxygen species, ROS)的产生。ROS 能够使脂质、蛋白质和 DNA 等生物大分子损伤, 以此破坏细菌细胞结构。常用的光敏剂有吩噻嗪、植酸青苷、金丝桃素和氯和卟啉。使用阳离子卟啉衍生物作为光敏剂进行抗菌光动力疗法对耐药金黄色葡萄球菌具有强大的抗菌效果。将姜黄素作为光敏剂介导的光动力疗法对 MRSA 及其生物膜具有杀伤作用^[33]。一种新型酞菁光敏剂(ZnPc+)在光动力疗法下, 可以导致细菌细胞膜和 DNA 损伤, 从而抑制浮游菌的生长甚至抑制生物膜的形成^[34]。光敏剂(聚乙烯亚胺-ce6)在光动力疗法下也可应用于小鼠局部皮肤感染金黄色葡萄球菌创面。目前, 光动力疗法已被批准用于血液制品的病毒和细菌灭活, 但在皮肤感染性疾病的治疗方面还处于临床前研究阶段。光敏剂的开发是光动力疗法的关键, 对于合适的光敏剂和合适的光源都需要进行深入研究。

7 展望

金黄色葡萄球菌是一种在环境中普遍存在的细菌, 大约 20%的人口是金黄色葡萄球菌的长期携带者, 大多数人没有临床症状, 在合适的条件下导致人和动物的感染。耐药型金黄色葡萄球菌为其治疗带来了很大的挑战, 未来对金黄色葡萄球菌耐药性相关基因的研究亦是重点。虽然关于“替抗”的研究层出不穷, 尤其是关于抗菌肽和中药提取物的研究, 但是中药成分复杂, 而抗菌肽的合成成本及质量标准的评估都存在一定问题, 因此开发抗菌肽或中药成

分替代抗生素作为抗菌药物还有待更进一步的研究，但是开发协同抗生素的抗菌药物也是未来防控细菌性感染的发展方向。此外，抗体技术飞速发展，在了解细菌致病机制及宿主免疫清除细菌机制的前提下开发抗体药物将会有事半功倍的功效。

目前虽然并无成功问世的疫苗预防金黄色葡萄球菌的感染，但是失败的案例也为研发出成功的疫苗提供了宝贵经验。目前在临床试验中的疫苗使用有了更明确的终点，招募有感染风险的特定人群，以金黄色葡萄球菌的毒力和免疫逃避因子为目标，并已被证明可以产生体液和细胞免疫。EV 的发展给药物高效靶向输送、疫苗研发等方面也带来了广阔的思路。此外，考虑到临床试验将使用标准护理疗法作为治疗效果的基线，了解免疫疗法、抗生素和疫苗如何协同作用在未来的临床试验设计中可能非常重要。总之，防控金黄色葡萄球菌的方法策略并不是单一的发展，不同的防控策略看似在不同的领域，但是却彼此交叉共同发展，消灭病原之路虽任重道远，但是生物医学的发展也必将为防控带来新的希望。

参考文献

- [1] LEE AS, de LENCASTRE H, GARAU J, KLUYTMANS J, MALHOTRA-KUMAR S, PESCHEL A, HARBARTH S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2018, 4: 18033.
- [2] FOWLER VG, ALLEN KB, MOREIRA ED, MOUSTAFA M, ISGRO F, BOUCHER HW, COREY GR, CARMELI Y, BETTS R, HARTZEL JS, CHAN ISF, McNEELY TB, KARTSONIS NA, GURIS D, ONORATO MT, SMUGAR SS, DiNUBILE MJ, SOBANJO-TER MEULEN A. Effect of an investigational vaccine for preventing *Staphylococcus aureus* infections after cardiothoracic surgery: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2013, 309(13): 1368-1378.
- [3] CLEGG J, SOLDAINI E, McLOUGHLIN RM, RITTENHOUSE S, BAGNOLI F, PHOGAT S. *Staphylococcus aureus* vaccine research and development: the past, present and future, including novel therapeutic strategies[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 705360.
- [4] ZENG H, YANG F, FENG Q, ZHANG JY, GU J, JING HM, CAI CZ, XU LM, YANG X, XIA X, ZENG N, FAN SW, ZOU QM. Rapid and broad immune efficacy of a recombinant five-antigen vaccine against *Staphylococcus aureus* infection in animal models[J]. *Vaccines*, 2020, 8(1): 134.
- [5] YEAMAN MR, FILLER SG, CHAILI SY, BARR K, WANG HY, KUPFERWASSER D, HENNESSEY JP Jr, FU Y, SCHMIDT CS, EDWARDS JE Jr, XIONG YQ, IBRAHIM AS. Mechanisms of NDV-3 vaccine efficacy in MRSA skin versus invasive infection[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111(51): E5555-E5563.
- [6] KARAUZUM H, VENKATASUBRAMANIAM A, ADHIKARI RP, KORT T, HOLTSBERG FW, MUKHERJEE I, MEDNIKOV M, ORTINES R, NGUYEN NTQ, DOAN TMN, DIEP BA, LEE JC, AMAN MJ. IBT-V02: a multicomponent toxoid vaccine protects against primary and secondary skin infections caused by *Staphylococcus aureus*[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 624310.
- [7] PENG LC, JIANG JL, CHEN TT, XU DY, HOU FQ, HUANG QY, PENG YY, YE C, HU DL, FANG RD. Toxic shock syndrome toxin 1 induces immune response via the activation of NLRP3 inflammasome[J]. *Toxins*, 2021, 13(1): 68.
- [8] HOU FQ, PENG LC, JIANG JL, CHEN TT, XU DY, HUANG QY, YE C, PENG YY, HU DL, FANG RD. ATP facilitates staphylococcal enterotoxin O induced neutrophil IL-1 β secretion via NLRP3 inflammasome dependent pathways[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 649235.
- [9] MOSCOSO M, GARCÍA P, CABRAL MP, RUMBO C, BOU G. A D-alanine auxotrophic live vaccine is effective against lethal infection caused by *Staphylococcus aureus*[J]. *Virulence*, 2018, 9(1): 604-620.
- [10] STELLA GARCIA-ROMO G, GONZALEZ-IBARRA M, DONIS-HERNANDEZ FR, ZENDEJAS-BUITRON VM, PEDROZA-GONZALEZ A. Immunization with heat-inactivated *Staphylococcus aureus* induced an

- antibody response mediated by IgG1 and IgG2 in patients with recurrent tonsillitis[J]. *Microbiology and Immunology*, 2015, 59(4): 193-201.
- [11] WANG XG, THOMPSON CD, WEIDENMAIER C, LEE JC. Release of *Staphylococcus aureus* extracellular vesicles and their application as a vaccine platform[J]. *Nature Communications*, 2018, 9: 1379.
- [12] CHOI SJ, KIM MH, JEON J, KIM OY, CHOI Y, SEO J, HONG SW, LEE WH, JEON SG, GHO YS, JEE YK, KIM YK. Active immunization with extracellular vesicles derived from *Staphylococcus aureus* effectively protects against staphylococcal lung infections, mainly via Th1 cell-mediated immunity[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0136021.
- [13] 唐丽, 靳英丽. 金黄色葡萄球菌预防及治疗研究进展[J]. *微生物学免疫学进展*, 2022, 50(5): 66-71.
TANG L, JIN YL. New advances in prevention and treatment of *Staphylococcus aureus* infection[J]. *Progress in Microbiology and Immunology*, 2022, 50(5): 66-71 (in Chinese).
- [14] GHIMIRE A, SKELLY JD, SONG J. Micrococcal-nuclease-triggered on-demand release of vancomycin from intramedullary implant coating eradicates *Staphylococcus aureus* infection in mouse femoral canals[J]. *ACS Central Science*, 2019, 5(12): 1929-1936.
- [15] YOSHITANI J, KABATA T, ARAKAWA H, KATO Y, NOJIMA T, HAYASHI K, TOKORO M, SUGIMOTO N, KAJINO Y, INOUE D, UEOKA K, YAMAMURO Y, TSUCHIYA H. Combinational therapy with antibiotics and antibiotic-loaded adipose-derived stem cells reduce abscess formation in implant-related infection in rats[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10: 11182.
- [16] ZHOU KX, LI C, CHEN DM, PAN YH, TAO YF, QU W, LIU ZL, WANG XF, XIE SY. A review on nanosystems as an effective approach against infections of *Staphylococcus aureus*[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2018, 13: 7333-7347.
- [17] SANDE L, SANCHEZ M, MONTES J, WOLF AJ, MORGAN MA, OMRI A, LIU GY. Liposomal encapsulation of vancomycin improves killing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a murine infection model[J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2012, 67(9): 2191-2194.
- [18] ESMAEILI F, HOSSEINI-NASR M, RAD-MALEKSHAHI M, SAMADI N, ATYABI F, DINARVAND R. Preparation and antibacterial activity evaluation of rifampicin-loaded poly lactide-co-glycolide nanoparticles[J]. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2007, 3(2): 161-167.
- [19] MOOKHERJEE N, ANDERSON MA, HAAGSMAN HP, DAVIDSON DJ. Antimicrobial host defence peptides: functions and clinical potential[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2020, 19(5): 311-332.
- [20] LU Y, TIAN HL, CHEN RQ, LIU Q, JIA KX, HU DL, CHEN HW, YE C, PENG LC, FANG RD. Synergistic antimicrobial effect of antimicrobial peptides CATH-1, CATH-3, and PMAP-36 with erythromycin against bacterial pathogens[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2022, 13: 953720.
- [21] GE Y, MacDONALD DL, HOLROYD KJ, THORNSBERRY C, WEXLER H, ZASLOFF M. *In vitro* antibacterial properties of pexiganan, an analog of Magainin[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1999, 43(4): 782-788.
- [22] MENSA B, HOWELL GL, SCOTT R, DeGRADO WF. Comparative mechanistic studies of brilacidin, daptomycin, and the antimicrobial peptide LL16[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2014, 58(9): 5136-5145.
- [23] RASHKI S, SAFARDOUST-HOJAGHAN H, MIRZAEI H, ABDULSAHIB WK, MAHDI MA, SALAVATI-NIASARI M, KHALEDI A, KHORSHIDI A, MOUSAVI SGA. Delivery LL37 by chitosan nanoparticles for enhanced antibacterial and antibiofilm efficacy[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2022, 291: 119634.
- [24] ZHAO XH, KUIPERS OP. Synthesis of silver-nisin nanoparticles with low cytotoxicity as antimicrobials against biofilm-forming pathogens[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2021, 206: 111965.
- [25] 杜春雨, 王佳贺. 中药抑制金黄色葡萄球菌的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2018, 15(31): 64-67.
DU CY, WANG JH. New advance on inhibition of *staphylococcus aureus* infection by traditional Chinese medicine[J]. *China Medical Herald*, 2018, 15(31): 64-67 (in Chinese).
- [26] FRANÇOIS B, MERCIER E, GONZALEZ C, ASEHNOUNE K, NSEIR S, FIANCETTE M, DESACHY A, PLANTEFÈVE G, MEZIANI F, de LAME PA, LATERRRE PF, STUDY GROUP FTM1. Safety and tolerability of a single administration of AR-301, a human monoclonal antibody, in ICU patients with severe pneumonia caused by

- Staphylococcus aureus*: first-in-human trial[J]. *Intensive Care Medicine*, 2018, 44(11): 1787-1796.
- [27] MAGYARICS Z, LESLIE F, BARTKO J, ROUHA H, LUPERCHIO S, SCHÖRGENHOFER C, SCHWAMEIS M, DERHASCHNIG U, LAGLER H, STIEBELLEHNER L, FIRBAS C, WEBER S, CAMPANARO E, JILMA B, NAGY E, STEVENS C. Randomized, double-blind, placebo-controlled, single-ascending-dose study of the penetration of a monoclonal antibody combination (ASN₁₀₀) targeting *Staphylococcus aureus* cytotoxins in the lung epithelial lining fluid of healthy volunteers[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2019, 63(8): E0035-19.
- [28] HUYNH T, STECHER M, MCKINNON J, JUNG N, RUPP ME. Safety and tolerability of 514G3, a true human anti-protein A monoclonal antibody for the treatment of *S. aureus* bacteremia[J]. *Open Forum Infectious Diseases*, 2016, 3(suppl_1): 1354.
- [29] LEHAR SM, PILLOW T, XU M, STABEN L, KAJIHARA KK, VANDLEN R, DePALATIS L, RAAB H, HAZENBOS WL, HIROSHI MORISAKI J, KIM J, PARK S, DARWISH M, LEE BC, HERNANDEZ H, LOYET KM, LUPARDUS P, FONG R, YAN DH, CHALOUNI C, et al. Novel antibody-antibiotic conjugate eliminates intracellular *S. aureus*[J]. *Nature*, 2015, 527(7578): 323-328.
- [30] JUN SY, JANG IJ, YOON S, JANG K, YU KS, CHO JY, SEONG MW, JUNG GM, YOON SJ, KANG SH. Pharmacokinetics and tolerance of the phage endolysin-based candidate drug SAL200 after a single intravenous administration among healthy volunteers[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2017, 61(6): E02629-16.
- [31] FOWLER VG Jr, DAS AF, LIPKA-DIAMOND J, SCHUCH R, POMERANTZ R, JÁUREGUI-PEREDO L, BRESSLER A, EVANS D, MORAN GJ, RUPP ME, WISE R, COREY GR, ZERVOS M, DOUGLAS PS, CASSINO C. Exebacase for patients with *Staphylococcus aureus* bloodstream infection and endocarditis[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2020, 130(7): 3750-3760.
- [32] CHENG MJ, ZHANG L, ZHANG H, LI XW, WANG YM, XIA FF, WANG B, CAI RP, GUO ZM, ZHANG YF, JI YL, SUN CJ, FENG X, LEI LC, YANG YJ, HAN WY, GU JM. An ointment consisting of the phage lysin LysGH15 and apigenin for decolonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from skin wounds[J]. *Viruses*, 2018, 10(5): 244.
- [33] SOUZA-TEIXEIRA CG, VOLPATO-SANITÁ P, DIAS-RIBEIRO AP, MENDONÇA-DIAS L, HABIB-JORGE J, CLÁUDIA-PAVARINA A. Antimicrobial photodynamic therapy effectiveness against susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms[J]. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2020, 30: 101760.
- [34] GAO YR, MAI BJ, WANG A, LI M, WANG XB, ZHANG K, LIU QH, WEI SH, WANG P. Antimicrobial properties of a new type of photosensitizer derived from phthalocyanine against planktonic and biofilm forms of *Staphylococcus aureus*[J]. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2018, 21: 316-326.