

• 综 述 •

细菌及病毒感染的宿主导向治疗*

王梦园¹综述,王世富^{1,2△}审校

1. 山东大学附属儿童医院临床微生物科,山东济南 250022;2. 山东省儿童健康与疾病临床医学研究中心,山东济南 250022

摘 要:病原菌对抗菌药物耐药性的逐年增加及新型未知致病微生物的频繁出现与流行严重威胁着人类健康,因此迫切需要开发各种新型抗感染药物。宿主导向的抗细菌和病毒感染治疗(HDT)可作用于宿主-病原体相互作用中各个阶段的宿主组分或因素,相比于直接靶向病原微生物本身的药物,HDT 具有研发周期较短、研发成本较低、治疗范围广以及能有效防止或减缓抗菌药物耐药性发展的优势。鉴于大部分 HDT 方法基于宿主-病原体相互作用和失衡理论,该文从阻止病原微生物对细胞的入侵、干扰病原微生物在宿主细胞内的持续存在、提升宿主的抗感染反应及调节过度炎症反应等几个方面对 HDT 药物进行介绍。

关键词:宿主导向治疗; 宿主-病原体相互作用; 细菌; 病毒; 抗感染; 炎症反应

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.21.020

中图法分类号:R978

文章编号:1673-4130(2023)21-2659-06

文献标志码:A

Host-directed therapy for bacterial and viral infections

WANG Mengyuan¹, WANG Shifu^{1,2△}

1. Department of Clinical Microbiology, Children's Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan, Shandong 250022, China; 2. Shandong Provincial Clinical Medical Research Center for Child Health and Diseases, Jinan, Shandong 250022, China

Abstract: The increasing resistance of pathogenic bacteria to antibiotics and the frequent emergence and prevalence of new unknown pathogenic microorganisms pose a serious threat to human health. Therefore, there is an urgent need to develop various new anti infective drugs. Host-directed anti bacterial and viral infection therapy (HDT) can act on host components or factors at various stages of host pathogen interaction. Compared to drugs that directly target pathogenic microorganisms themselves, HDT has the advantages of shorter research and development cycles, lower research and development costs, wider treatment scope, and can effectively prevent or slow down the development of antimicrobial resistance. Considering that most HDT methods are based on host pathogen interaction and imbalance theory, this article introduces HDT drugs from several aspects, including preventing the invasion of pathogenic microorganisms into cells, interfering with the sustained existence of pathogenic microorganisms in host cells, enhancing the host's anti infection response, and regulating excessive inflammatory reaction.

Key words: host-directed therapy; host-pathogen interactions; bacteria; virus; anti-infection; inflammatory reaction

尽管当前医疗水平及抗菌药物研究得到快速发展,但由细菌和病毒导致的感染性疾病仍具有较高的发病率和死亡率,对全球公共卫生健康构成了极大威胁;此外,新型未知致病微生物的不断出现和流行及逐渐增加的抗菌药物耐药性使临床上对新型抗感染药物的需求更加急迫。然而明显放缓的新药研发速度与巨额研究成本令研究者的目光转向已批准用于治疗其他疾病的药物,这些药物可用于宿主导向的抗

感染治疗(HDT)^[1]。不同于传统抗菌和抗病毒药物直接针对病原体生存的关键环节,HDT 能够调控病原体侵入、增殖、逃避免疫杀伤等过程中的宿主因素及调节炎症反应以降低感染对机体造成的损伤,因此该方法具有防止或减缓耐药性发展的优势,并可降低药物前期研发成本^[1-2]。

正常的宿主-病原体相互作用可控制病原体感染,但相互作用的失衡(免疫防御不足或过度炎症)会造

* 基金项目:济南市卫生健康委员会科技基金(2022-1-45)。

△ 通信作者,E-mail:wshfu709@163.com。

成机体组织器官损伤^[3]。对病原体-宿主相互作用及背后的炎症通路、免疫应答的深入认知是 HDT 临床应用的重要前提。本文对 HDT 药物的介绍阐述将从干扰病原体侵入、抑制病原体在宿主细胞内的持续存在、提升宿主免疫反应、调节过度炎症几个方面进行。

1 干扰病原微生物侵入

大部分病原微生物的感染过程始于其表面分子与宿主细胞组分的结合,阻断该过程来干扰病原微生物的入侵是 HDT 的主要策略之一。多数病毒感染的第一步是其表面蛋白结合靶细胞受体,继而与胞膜融合进入胞内,释放遗传物质并完成子代病毒的复制、组装和释放,因而阻断受体结合过程可有效抑制病毒感染。如 DAS181 作为小分子唾液酸酶融合蛋白,通过破坏呼吸道上皮细胞表面的唾液酸受体来阻断流感病毒与其结合,达到预防和治疗的目的^[4]。新型冠状病毒(SARS-CoV-2)的 S 蛋白通过与 ACE2 受体结合进入胞内,利用 ACE2 单克隆抗体^[5]和小分子拮抗剂^[6]阻断结合过程可有效预防感染或降低新型冠状病毒感染(COVID-19)所致危重症的比例。

部分细菌的侵入过程也与其对宿主细胞的黏附紧密相关。致病大肠埃希菌通过其 I 型菌毛黏附素与膀胱上皮的甘露糖结合,从而黏附于膀胱导致尿路感染。而拮抗 I 型菌毛黏附素可作为预防或治疗大肠埃希菌所引起尿路感染的有效手段,如小分子甘露糖苷可与之竞争性结合来发挥解细菌黏附的作用^[7]。产生孔毒素破坏宿主细胞质膜是细菌另一种常见的毒力策略,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的 α -毒素通过结合靶细胞和组织表面的 ADAM10 致组织屏障破坏,而自噬蛋白 ATG16L1 则能够促进胞外囊泡释放 ADAM10 来减少毒素与细胞表面的该分子结合从而保护宿主细胞^[8]。因此,细菌感染的治疗也可通过使用阻断细菌毒力因子发挥作用的小分子拮抗剂实现。

2 抑制病原微生物在宿主细胞内的持续存活

病毒和部分胞内寄生菌在细胞内的存活和持续复制,一方面依靠宿主细胞提供的能源及合成机制,另一方面需要阻断细胞内在的防御机制。针对此类病原体感染的宿主导向治疗策略包括阻断病原体胞内存活的必需途径和强化宿主细胞的胞内杀伤作用。

2.1 抑制病原微生物在宿主细胞内的增殖 病毒在其复制周期的每一步都需要宿主因子的参与,这些宿主因子可作为潜在的 HDT 靶点。如丙型肝炎病毒(HCV)的非结构蛋白 5A 与肝细胞亲环蛋白 A(CypA)结合以促进 RNA 复制,该过程可被 CypA 拮抗剂环孢素阻断从而有效抑制病毒复制^[9],但由于 CypA-环孢素 A(CsA)复合物可抑制 T 细胞活化引起免疫抑制,因此设计出来源于 CsA 的更具药理学安全性的非免疫性 CypA 拮抗剂,如阿拉伯韦、NIM811 和

CSY-635。除 HCV 外,CypA 还被冠状病毒、艾滋病病毒(HIV)和乙型肝炎病毒(HBV)等利用,表明 CypA 拮抗剂具有发展成为广谱抗病毒药物的潜力^[10]。肝细胞表达的 miRNA-122 可与 HCV 基因组的部分区域结合以刺激复制,而使用相应的反义寡核苷酸进行中和可抑制该过程,此外,HCV 感染患者较高的循环微小 RNA(miRNA)-122 表达水平表明其具有作为 HCV 感染确诊与进展监测生物标志物的潜力^[11]。

部分胞内感染病原体在宿主细胞内的存活同样依赖于宿主细胞,如 Q 热立克次体在胞内的生长依靠宿主信号的转导、一定的钙通量和甾醇稳态,研究表明靶向 G 蛋白偶联受体、干扰钙转运和作用于甾醇稳态的药物可抑制其在胞内的生长;除此之外,这些药物对其他胞内菌,如嗜肺军团菌、流产布鲁杆菌亦具有同样的抑菌效果^[12]。

2.2 增强宿主细胞的胞内防御作用 侵入机体的病原体被吞噬后,溶酶体与含有病原体的吞噬泡融合并发挥杀菌作用是其清除病原体的基本过程,此外,其他胞内反应,如自噬也可辅助捕获并杀灭胞质和吞噬体内的病原体以限制感染。然而许多病原体可通过阻断上述过程来促进病原体在胞内的滞留,最令人棘手的是结核分枝杆菌(MTB),它能够通过干扰吞噬体成熟以及阻断巨噬细胞凋亡和自噬得以在细胞内长期存活^[13]。雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、AMP 活化蛋白激酶(AMPK)及线粒体活性氧(ROS)是自噬及吞噬过程中的重要作用分子,这些分子效应的加强有助于细胞内病原体的杀伤。治疗糖尿病的经典药物二甲双胍通过激活 AMPK 促进自噬、增加 ROS 生成及促进吞噬体溶酶体融合的方式杀灭胞内 MTB,临床试验也表明该药可有效减轻结核患者的炎症反应和肺组织损伤^[14]。抗惊厥药卡马西平则以不依赖 mTOR 的途径诱导自噬以提升胞内 MTB 杀伤作用,减少肺部细菌载量并改善病理学炎症^[15]。新型抗 MTB 药物贝达喹啉具有直接抑菌作用,除此之外,其还可通过增强自噬和促进溶酶体酸化来提升巨噬细胞清除 MTB 的能力^[16]。MTB 在巨噬细胞内存活还与其调节代谢途径并利用胞内胆固醇和脂肪酸有关,而曲美他嗪可在阻断脂肪酸 β 氧化的基础上促进 ROS 产生、增强 NADPH 氧化酶和内吞活性以控制 MTB 感染^[17]。这些研究结果表明吞噬及自噬过程中的作用分子具有作为 HDT 靶点的潜力。

细胞内所含的杀菌活性物质亦有助于胞内病原体的清除降解,提升这些防御物质的功能同样可作为 HDT 的治疗手段。防御素和抗菌肽(AMPs)是哺乳动物体内具有快速和广谱抗菌活性的多肽类物质,但在生理条件下活性较弱,而一些小分子物质可提升其抗菌活性。如维生素 D₃ 通过诱导抗菌肽和人 β 防御

素 4(hBD4)产生及上调黏蛋白 3 通道表达促进溶酶体中 Ca^{2+} 释放、 H^{+} 吸收及含病原体空泡的酸化辅助清除胃上皮细胞内细菌^[18]。类似的,源自药用植物的穿心莲内酯、冬凌甲草素和异甘草素通过 EGFR 激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路促进 hBD3 表达水平来杀灭或抑制单核李斯特菌、嗜麦芽窄食单胞菌的生长,但对其他促炎细胞因子的产生没有影响^[19]。

3 提升宿主的抗感染能力

当细菌或病毒侵入机体后,机体调动其固有免疫系统或适应性免疫系统做出应答,各种细胞因子及相关受体构成了以上免疫应答的调节网络,利用这些细胞因子及衍生物来调节免疫应答有助于病原微生物清除。

干扰素(IFN)是机体免疫调节中的重要分子,IFN-Ⅰ及重组制剂可用于 HCV、HBV 等病毒感染的治疗,但难以把握用药时机和诸多不良反应使其临床应用受限。而 IFN- λ 是一种受体主要分布于黏膜上皮细胞和肝细胞的干扰素亚型,有研究表明,聚乙二醇 IFN- λ 1a 在治疗丙型肝炎的同时显著降低了肝外不良事件的发生率^[20]。对 MTB 感染,IFN- γ 可促进吞噬体成熟并诱导自噬,肿瘤坏死因子(TNF)能够增强巨噬细胞对 IFN- γ 的反应并使 ROS 生成上调,但由于 MTB 感染的复杂性,IFN- γ 和 TNF 在不同报道的临床效果常不一致^[21],临床医生更需把控时机、审慎用药。白细胞介素(IL)-27 作为 Toll 样受体(TLR)激活后的下游分子,以依赖或不依赖 IFN 方式调节免疫细胞功能以发挥抗多种病毒感染作用^[22]。IL-7 不仅在 T 细胞的增殖、活化及抗凋亡中具有重要作用,还可增加细胞表面黏附分子的表达以促进趋化反应,在危重 COVID-19 患者中,应用重组 IL-7 改善了 T 细胞耗竭状态并促进 IFN- γ 的产生从而有助于重症患者的辅助治疗^[23]。因此,具有免疫调节作用的细胞因子及其衍生制剂在治疗感染性疾病方面具有广阔的探索和应用空间。

除细胞因子及其衍生制剂外,一些小分子化合物亦可调节免疫应答,它们大多通过与免疫细胞表面受体结合发挥作用。咪喹莫特是一种咪唑喹啉胺类白细胞介素激动剂,其可结合 DC 细胞上的 TLR7/8 以促进各种细胞因子产生并改善局部免疫反应,有助于清除持续性 HPV 感染,被推荐为外阴鳞状上皮内瘤变的一线治疗方案^[24],然而该药不宜全身使用,否则会导致广泛的炎症反应。抗寄生虫药物硝唑尼特也被重新考虑用于治疗病毒感染,研究表明其通过影响视黄酸诱导基因 I(RIG-I)样受体和蛋白激酶 R 进行免疫调节,增强 CD4^{+} T 细胞 IFN- γ 和 IL-2 的分泌、增强单核细胞 TLR8 和 IFN- α 的表达水平,从而治疗埃博拉病毒感染^[25]。但对于后者而言,尽管其具有治

疗多种病毒感染的作用,具体作用于宿主细胞的分子机制仍然有待于临床工作者去探究。

另一种较有希望的 HDT 方法是阻断免疫细胞表面的免疫检查点。部分病原体通过调节免疫细胞上的检查点以逃避和抵抗免疫防御机制,封闭这些免疫检查点可在一定程度上恢复受损的免疫应答。如 HBV 感染后患者效应 T 细胞表面的免疫检查点上调,进而功能失调、免疫应答能力降低,而免疫检查点抑制剂有望用于慢性乙型肝炎的治疗^[26]。类似地,T 细胞耗竭是脓毒症晚期的特征之一,以程序性细胞死亡蛋白(PD-1)及其相应配体(PD-L1)表达水平上调为标志,T 细胞功能抑制、关键细胞因子减少及细胞凋亡增加与脓毒症的高死亡率有关,有研究表明 PD-1/PD-L1 阻断可恢复免疫细胞功能并提高生存率,但 I b 期临床试验显示抗 PD-1 抗体的疗效及安全性有必要进一步评估^[27]。

4 抑制炎症反应

炎症反应亦是机体抵抗病原体感染的重要方式,但病原体-宿主相互作用失衡导致的过度炎症也会造成机体组织器官损伤。病毒感染所致的破坏性后果多与炎症反应过度有关,如中东呼吸综合征(MERS)患者死亡的主要原因是包括 IFN- γ 在内的促炎因子上调导致的过度免疫反应、肺泡-毛细血管渗漏、肺水肿及缺氧,患者肺泡灌洗液 IL-6 和 IL-17 表达水平升高尤为显著,阻断二者可用于严重 MERS 患者的辅助治疗^[28]。流感患者中性粒细胞反应过度释放的胞外诱捕网(NETs)和损伤性蛋白可加重原有的肺部病理损伤,而抑制其表面趋化因子受体 CXCR2 可阻止中性粒细胞向炎症部位迁移,有研究表明 CXCR2 抑制剂与奥司他韦的联合应用降低了流感病毒感染小鼠的死亡率^[29]。严重 COVID-19 往往伴随着炎症细胞因子风暴,这与病毒 S 蛋白与宿主细胞表面 CD147 结合启动 JAK-STAT 和 MAPK 通路有关,而 CD147 特异性抗体可阻断以上途径以抑制 SARS-CoV-2 及其变体导致的感染和细胞因子风暴^[30]。因此,在适当的时机减轻过度的、不受控制的炎症反应对于病毒感染的辅助治疗至关重要。

结核病的复杂体现在其抗炎和促炎调节的交互发生,各种免疫细胞和细胞因子都具有促进或抑制局部炎症的双重作用,最终导致广泛的局灶性炎症和肉芽肿发展,因而需要在适当时机同时进行促炎和抗炎干预^[31]。花生四烯酸代谢途径在炎症反应调节中具有重要作用,MTB 令其偏向于脂氧合酶激活并促进白三烯 B₄ 产生,另一代谢产物前列腺素 E₂(PGE₂)通过促进细胞凋亡、防止细胞坏死避免 MTB 逃逸,而脂氧合酶抑制剂齐留通和 PGE₂ 的联合使用限制了 MTB 复制并促进保护性 IL-1 β 产生,同时减轻了感染

小鼠的肺部病理反应^[32]。然而在潜伏性感染肺结核后期, PGE2 表达水平的升高削弱了免疫防御反应并使进展加速, 抑制环氧合酶活性的非甾体抗炎药布洛芬可限制 PGE 释放、降低 TNF 水平以改善局部炎症、降低细菌载量^[33]。单独或与抗结核抗菌药物联合应用的低剂量阿司匹林能够提升结核感染小鼠的存活率, 并已经进入临床试验阶段, 这与其下调炎症细胞的募集及炎症因子的产生有关^[34]。另一种常见的抗炎药是类固醇药物, 早在几十年前便已经用于结核病的辅助治疗, 但类固醇药物使用的获益与药物剂量及个体基因型有一定关联, 且因当前进行的临床试验治疗结果差异较大而尚无可靠定论^[35]。

脓毒症患者的死亡与促进宿主对侵入病原体的炎症反应有关, 其高发病率与死亡率受 TNF 及其他细胞因子水平的影响, 对相关细胞因子的阻断可使患者受益。一些重症社区获得性肺炎患者, 往往伴随感染性休克或高炎症反应, 且常需要有创机械通气, 而皮质醇的辅助治疗降低了死亡率^[36]。其他小分子物质亦具有较强的抗炎活性, 如 D-甘露糖通过削弱 IL-1 β 的产生来抑制脂多糖诱导的巨噬细胞活化, 试验表明其提升了脂多糖诱导内毒素血症小鼠的存活率^[37]。焦亡作为一种新的细胞死亡方式也与炎症相关, MCC950 特异性抑制 NLRP3 小体以阻止巨噬细胞焦亡, 减轻了蜡样芽孢杆菌衍生毒素引发的炎症^[38]。

一些经典药物的抗炎作用也逐渐被发现, 如氯硝柳胺作为一种泛病原体抗菌剂, 其可抑制细胞因子和黏液释放及诱导支气管舒张, 是治疗囊性纤维化、COPD 和哮喘等炎症性气道疾病及病毒性呼吸道感染的潜在药物^[39]。大环内脂类药物除直接杀菌作用外, 其炎症调节的作用也已被认识到, 阿奇霉素可通过减少促炎因子产生、减轻炎症反应来辅助治疗 COPD、囊性纤维化、支气管扩张和哮喘等疾病, 其炎症调节可能与 MAPK 及 NF- κ B 通路有关, 但所作用的具体分子仍有待于深入研究^[40]。

5 美金刚具有宿主导向的治疗耐药菌感染潜力

近年来, 研究者们发现临床用于治疗中、重度阿尔兹海默症的美金刚具有抗炎症反应的潜力, 其不仅可阻断 M2 质子通道抑制病毒的复制与释放, 同时通过多种机制减少细胞因子产生、调节 Ca²⁺ 以发挥抗炎作用^[41]。作为金刚烷胺的衍生物, 美金刚与之同为 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂, 然而其抑制烟碱型乙酰胆碱受体 $\alpha 7$ ($\alpha 7$ nAChR) 的效能远高于 NMDA 受体, 而 $\alpha 7$ nAChR 在炎症反应调节中具有重要作用^[42]。有研究表明, 美金刚通过抑制脑微血管内皮细胞表面 $\alpha 7$ nAChR 促进病原菌的杀灭, 从而辅助治疗普通及产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌引起的新生鼠菌血症和脑膜炎^[43-44]。美金刚同

$\alpha 7$ nAChR 结合后促进 ROS 的生成以及 NETs 形成, 增强中性粒细胞对细菌的杀伤作用^[45-46], 而不受细菌菌种和耐药性的限制, 其作为一种全新的宿主抑菌药物具有辅助治疗耐药菌感染的潜力。

6 结 语

在当前微生物耐药形势严峻的情况下, HDT 药物是感染性疾病治疗可行的辅助手段且具有广泛且多样的特点, 本文从干扰病原体侵入、抑制病原体胞内存活、提升宿主抗感染能力及抑制过度炎症反应四个方面类 HDT 类药物进行阐述, 同时介绍了笔者正在研究的美金刚所具有的抗感染潜力。值得注意的是, HDT 药物广泛多样的特点并不意味着更多变或随意的治疗选择, 相反, 其研发和应用需要对宿主-病原体的相互作用、发病机制、不同病程时期的病理及病理生理学机制及机体的免疫反应特点有充分的认知。与此同时, 研究者应积极寻找准确反映不同感染阶段宿主状态的生物标志物, 以便更好地把握 HDT 的临床应用时机并监测治疗效果。

此外, 大多 HDT 药物的调节靶点较广泛, 除具有抗感染功能外也产生诸多不良反应, 尤其是对于激素或细胞因子及其相关制剂, 因此用于阻断宿主对病原体反应的治疗都应是时机恰当且适量的。最后仍需注意的是, 尽管许多 HDT 药物具有减轻感染的作用, 但其所针对的宿主分子尚不清楚, 具体机制及潜在不良后果仍有待于进一步研究。

参考文献

- [1] KAUFMANN S H E, DORHOI A, HOTCHKISS R S, et al. Host-directed therapies for bacterial and viral infections[J]. Nat Rev Drug Discov, 2018, 17(1): 35-56.
- [2] HEATON S M. Harnessing host-virus evolution in antiviral therapy and immunotherapy[J]. Clin Transl Immunology, 2019, 8(7): e1067.
- [3] SEN R, NAYAK L, DE R K. A review on host-pathogen interactions: classification and prediction[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2016, 35(10): 1581-1599.
- [4] MEHTA K, GONEAU L W, WONG J, et al. Zoonotic influenza and human health-part 2: clinical features, diagnosis, treatment, and prevention strategies[J]. Curr Infect Dis Rep, 2018, 20(10): 38.
- [5] PASSARIELLO M, FERRUCCI V, SASSO E, et al. A novel human neutralizing mab recognizes delta, gamma and omicron variants of SARS-CoV-2 and can be used in combination with sotrovimab[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(10): 5556.
- [6] FONNESU R, THUNUGUNTALA V, VEERAMACHANE-NI G K, et al. Palmitoylethanolamide (PEA) inhibits SARS-CoV-2 entry by interacting with s protein and ACE-2 receptor[J]. Viruses, 2022, 14(5): 1080.
- [7] ZAGAGLIA C, AMMENDOLIA M G, MAURIZI L, et

- al. Urinary tract infections caused by uropathogenic escherichia coli strains-new strategies for an old pathogen[J]. *Microorganisms*, 2022, 10(7):1425.
- [8] KELLER M D, CHING K L, LIANG F X, et al. Decoy exosomes provide protection against bacterial toxins[J]. *Nature*, 2020, 579(7798):260-264.
- [9] MADAN V, PAUL D, LOHMANN V, et al. Inhibition of HCV replication by cyclophilin antagonists is linked to replication fitness and occurs by inhibition of membranous web formation[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(5):1361-1372.
- [10] HAN J, LEE M K, JANG Y, et al. Repurposing of cyclophilin A inhibitors as broad-spectrum antiviral agents[J]. *Drug Discov Today*, 2022, 27(7):1895-1912.
- [11] KUNDEN R D, KHAN J Q, GHEZELBASH S, et al. The role of the liver-specific microRNA, miRNA-122 in the HCV replication cycle[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16):5677.
- [12] CZZY D M, POTLURI L P, JAIN-GUPTA N, et al. Host-directed antimicrobial drugs with broad-spectrum efficacy against intracellular bacterial pathogens [J]. *mBio*, 2014, 5(4):e01534-01514.
- [13] ABREU R, GIRI P, QUINN F. Host-pathogen interaction as a novel target for host-directed therapies in tuberculosis[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1553.
- [14] PADMAPRIYDARSINI C, MAMULWAR M, MOHAN A, et al. Randomized trial of metformin with anti-tuberculosis drugs for early sputum conversion in adults with pulmonary tuberculosis[J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 75(3):425-434.
- [15] SCHIEBLER M, BROWN K, HEGYI K, et al. Functional drug screening reveals anticonvulsants as enhancers of mTOR-independent autophagic killing of mycobacterium tuberculosis through inositol depletion[J]. *EMBO Mol Med*, 2015, 7(2):127-139.
- [16] GIRAUD-GATINEAU A, COYA J M, MAURE A, et al. The antibiotic bedaquiline activates host macrophage innate immune resistance to bacterial infection[J]. *Elife*, 2020, 9:55692.
- [17] CHANDRA P, HE L, ZIMMERMAN M, et al. Inhibition of fatty acid oxidation promotes macrophage control of mycobacterium tuberculosis [J]. *mBio*, 2020, 11(4):01139.
- [18] HU W, ZHANG L, LI M X, et al. Vitamin D3 activates the autolysosomal degradation function against helicobacter pylori through the PDIA3 receptor in gastric epithelial cells[J]. *Autophagy*, 2019, 15(4):707-725.
- [19] SECHET E, TELFORD E, BONAMY C, et al. Natural molecules induce and synergize to boost expression of the human antimicrobial peptide beta-defensin-3 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(42):9869-9878.
- [20] MUIR A J, ARORA S, EVERSON G, et al. A randomized phase 2b study of peginterferon lambda-1a for the treatment of chronic HCV infection[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(6):1238-1246.
- [21] KILINC G, SARIS A, OTTENHOFF T H M, et al. Host-directed therapy to combat mycobacterial infections [J]. *Immunol Rev*, 2021, 301(1):62-83.
- [22] AMSDEN H, KOURKO O, ROTH M, et al. Antiviral activities of interleukin-27: a partner for interferons? [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:902853.
- [23] BIDAR F, HAMADA S, GOSSEZ M, et al. Recombinant human interleukin-7 reverses T cell exhaustion ex vivo in critically ill COVID-19 patients[J]. *Ann Intensive Care*, 2022, 12(1):30.
- [24] TRUTNOVSKY G, REICH O, JOURA E A, et al. Topical imiquimod versus surgery for vulvar intraepithelial neoplasia: a multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2022, 399(10337):1790-1798.
- [25] JASENOSKY L D, CADENA C, MIRE C E, et al. The FDA-Approved oral drug nitazoxanide amplifies host antiviral responses and inhibits ebola virus[J]. *iScience*, 2019, 19:1279-1290.
- [26] LI S, LI N, YANG S, et al. The study of immune checkpoint inhibitors in chronic hepatitis B virus infection[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 109:108842.
- [27] HOTCHKISS R S, COLSTON E, YENDE S, et al. Immune checkpoint inhibition in sepsis: a Phase 1b randomized study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of nivolumab [J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(10):1360-1371.
- [28] CHAN J F, LAU S K, TO K K, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2015, 28(2):465-522.
- [29] ASHAR H K, PULAVENDRAN S, RUDD J M, et al. Administration of a CXC chemokine receptor 2 (CXCR2) antagonist, SCH527123, together with oseltamivir suppresses netosis and protects mice from lethal influenza and piglets from swine-influenza infection [J]. *Am J Pathol*, 2021, 191(4):669-685.
- [30] GENG J, CHEN L, YUAN Y, et al. CD147 antibody specifically and effectively inhibits infection and cytokine storm of SARS-CoV-2 and its variants delta, alpha, beta, and gamma[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):347.
- [31] DORHOI A, KAUFMANN S H. Perspectives on host adaptation in response to Mycobacterium tuberculosis: modulation of inflammation[J]. *Semin Immunol*, 2014, 26(6):533-542.
- [32] MAYER-BARBER K D, ANDRADE B B, OLAND S D, et al. Host-directed therapy of tuberculosis based on interleukin-1 and type I interferon crosstalk[J]. *Nature*, 2014, 511(7507):99-103.
- [33] VILAPLANA C, MARZO E, TAPIA G, et al. Ibuprofen

therapy resulted in significantly decreased tissue bacillary loads and increased survival in a new murine experimental model of active tuberculosis[J]. J Infect Dis, 2013, 208 (2):199-202.

[34] KROESEN V M, RODRIGUEZ-MARTINEZ P, GARCI-A E, et al. A beneficial effect of low-dose aspirin in a murine model of active tuberculosis[J]. Front Immunol, 2018, 9:798.

[35] MATTEUCCI K C, CORREA A A S, COSTA D L. Recent advances in host-directed therapies for tuberculosis and malaria[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12:905278.

[36] CECCATO A, RUSSO A, BARBETA E, et al. Real-world corticosteroid use in severe pneumonia: a propensity-score-matched study[J]. Crit Care, 2021, 25(1):432.

[37] TORRETTA S, SCAGLIOLA A, RICCI L, et al. D-mannose suppresses macrophage IL-1beta production[J]. Nat Commun, 2020, 11(1):6343.

[38] FOX D, MATHUR A, XUE Y, et al. Bacillus cereus non-haemolytic enterotoxin activates the NLRP3 inflammasome[J]. Nat Commun, 2020, 11(1):760.

[39] OUSINGSAWAT J, CENTEIO R, CABRITA I, et al. Airway delivery of Hydrogel-Encapsulated niclosamide for the treatment of inflammatory airway disease[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3):1085.

[40] YANG J. Mechanism of azithromycin in airway diseases [J]. J Int Med Res, 2020, 48(6):300060520932104.

[41] MISHRA S K, HIDAU M, RAI S. Memantine and ibuprofen pretreatment exerts anti-inflammatory effect against streptozotocin-induced astroglial inflammation via modulation of NMDA receptor-associated downstream calcium ion signaling[J]. Inflammopharmacology, 2021, 29(1):183-192.

[42] PINHEIRO N M, BANZATO R, TIBERIO I, et al. Acute lung injury in cholinergic-deficient mice supports anti-inflammatory role of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(14):7552.

[43] YU J Y, ZHANG B, PENG L, et al. Repositioning of memantine as a potential novel therapeutic agent against meningitic e. coli-induced pathogenicities through disease-associated alpha7 cholinergic pathway and RNA sequencing-based transcriptome analysis of host inflammatory responses[J]. PLoS One, 2015, 10(5):e0121911.

[44] WANG S, HE X, YU J Y, et al. Characterisation of a multidrug-resistant meningitic escherichia coli strain (O75;K1:H5) isolated from an infant that is sensitive to memantine, a newly identified host-directed antimicrobial drug[J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 46(5):598-600.

[45] XIAO Y, ZHANG TS, LI Y H, et al. Memantine promotes bactericidal effect of neutrophils against infection with pseudomonas aeruginosa and its drug-resistant strain, by improving reactive oxygen species generation [J]. Microb Drug Resist, 2022, 28(1):7-17.

[46] PENG L, LI L, HE XL, et al. Memantine displays antimicrobial activity by enhancing escherichia coli pathogen-induced formation of neutrophil extracellular traps [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10:47.

(收稿日期:2023-03-16 修回日期:2023-06-26)

• 综 述 •

铁元素在抗铜绿假单胞菌生物膜感染中应用进展*

崔亚斌¹综述, 沈 娜², 苏卫东^{1△}审核
天津市第四中心医院:1. 检验科;2. 中心实验室, 天津 300140

摘 要:铜绿假单胞菌生物膜形成是使其具有更强的适应生存环境的能力,也是导致耐药性增加及感染难以根除的重要原因之一。铜绿假单胞菌高效的铁摄取能力赋予其多样的生存适应表现,被认为是其毒力标志之一。铁元素是参与铜绿假单胞菌黏附、微菌落形成和生物膜成熟的重要信号分子,通过破坏铁稳态来干预铜绿假单胞菌生物膜发育成熟进程是临床抗铜绿假单胞菌生物膜感染的新策略。该文仅就铁元素在铜绿假单胞菌生物膜发生发展及抗生物膜感染的新进展做一综述,为临床治疗铜绿假单胞菌感染提供新思路。

关键词:铁; 铜绿假单胞菌; 生物膜; 细菌感染

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.21.021 **中图法分类号:**R446.5

文章编号:1673-4130(2023)21-2664-07 **文献标志码:**A

Research progress in the application of iron in anti-Pseudomonas aeruginosa biofilm*
CUI Yabin¹, SHEN Na², SU Weidong^{1△}
1. Department of Clinical Laboratory; 2. Central Laboratory, Tianjin Fourth

* 基金项目:天津市卫生健康科技项目(TJWJ2021QV055)。
△ 通信作者, E-mail:suweidong@sina.com。