

细菌附属敏感性：优化抗生素治疗的新方案

于凯欣¹, 李春江^{2*}

(1.佳木斯大学基础医学院病原生物学系, 黑龙江省佳木斯市, 154000;

2.牡丹江师范学院生命科学与技术系, 黑龙江省牡丹江市, 157000;

*通讯作者, mdjlcj07@163.com)

摘要: 抗生素耐药性的快速增长, 加之新抗生素发现的匮乏, 构成了全球公共卫生的重大挑战, 迫切需要新的治疗策略。近期, 附属敏感性 (CS) 现象, 即对一种抗生素耐药性增强会使对另一种抗生素敏感性提高, 成为解决此问题的潜在路径。单向或双向 CS 有望抑制耐药性产生, 显著提升治疗效果。细菌生理学改变, 如细菌膜电位、外排泵表达、细胞壁结构及内源酶作用等, 与 CS 进化密切相关。本文全面阐述抗生素治疗中的 CS, 涵盖其定义、重要性及潜在机制, 介绍利用 CS 防止耐药性出现和提升治疗效果的方式, 同时探讨实施该策略面临的挑战与限制, 强调持续探索 CS 机制在治疗方法广谱性及临床验证中的重要意义, 深入理解其作为对抗抗生素耐药性关键工具的作用。

关键词: 附属敏感性; 抗生素进化权衡; CS 机制; 临床意义

引言

近年来, 抗生素耐药性问题日益严重, 预计从 2025 年到 2050 年, 抗生素耐药将导致全球约 3900 万人死亡[1]。与此同时, 抗菌药物的发现率下降, 这主要归因于制药行业面临的风险增加、盈利能力低以及优先事项的变化[2]。这种趋势使得耐药性的增加与新药开发的滞后相互交织, 大大削弱了我们有效对抗细菌感染的能力。因此, 人们越来越关注如何利用现有的抗生素来设计新的治疗方法, 不仅能够根除不良细菌或病原菌, 还能延长现有抗生素的有效性。在此背景下, 附属敏感性 (CS) 现象的研究显得尤为紧迫, 它为抑制耐药性产生和提升治疗效果提供了新的可能性。

在临床上, 备受关注的进化适应现象是病原体获得抗菌素耐药性, 这一机制与抗生素的不合理使用密切相关。以囊性纤维化患者为例, 由于需要持续接受抗生素治疗, 长时间的抗生素暴露使得他们体内的病原体出现多药耐药甚至广泛耐药的可能性大幅增加[3]。与此同时, 新抗菌剂的研发速度远远跟不上病原微生物耐药性的演变步伐, 这极大地削弱了人们对抗细菌感染的能力。在此情形下, 如何利用现有的抗生素设计更为有效的治疗方案, 从而延长其使用时效, 成为当下的探索重点。

在工程、经济以及自然等诸多领域, 人们常常能观察到一种权衡现象, 这种权衡通常表现为一种平衡状态, 即某一特性往有益方向变化时, 往往会伴随着其他特性的负面改变, 大量的比较数据与实验结果都证实了这一点[4]。同样, 权衡现象在微生物界也十分常见, 耐药菌群在杀菌药物治疗下虽然存活率提高, 但感染期间增殖能力受损[5]。从抗生素敏感性的角度来看, 权衡现象也颇为显著, 比如细菌对某一种抗生素产生耐药性的同时, 可能会致使其对其他不相关的抗生素 (即 CS) 的敏感性增强, 而这一现象有望为遏制抗菌素耐药性提供新的思路。

1 在抗生素治疗中应用附属敏感性

尽管基于协同与拮抗作用的联合治疗探索与开发已历经数十载，但由于此前对进化相互作用的关注不足，致使 CS 直到近些年才进入研究视野[6]。例如，在应对艾滋病毒、疟疾以及结核病这类传染病时，传统治疗手段多将联合治疗当作标准方案[7]。在基于 CS 的联合治疗情境下，特定的药物组合有望延缓耐药性的发展进程[6]。从原理上讲，在使用第二种抗生素期间所观测到的细菌高敏感性，或许能更高效地清除细菌群落。这一方面可通过削减存活细菌的数量，限制耐药突变体的产生；另一方面，即便出现耐药突变，也能使其影响受限，不至于广泛扩散[8]。最佳抗生素组合方案的成功与否，既取决于生理药物间的相互作用，诸如协同或拮抗效果，也与具有多效适应度效应的突变发生频率紧密相关[9]。

实验研究成果显示，部分药物组合能够实现较高的细菌灭绝率，同时将（多重）耐药进化的发生率控制在较低水平。不仅如此，耐药性相关的突变模式与所用药物的类型以及用药顺序之间存在着极为显著的关联性[8]。基于 CS 的治疗策略，在整合抗生素与 CS 的关系方面展现出了高度灵活性，涵盖同时给药、依序给药或者循环（交替）给药等多种模式[10]。在探寻恰当的治疗策略时，关键的第一步在于明确两种药物之间的附属敏感性究竟属于单向关系还是双向关系。其中，双向关系意味着存在交互敏感性，这种特性尤其适合设计通过交替给药方式抑制耐药性的用药策略，但需要注意的是，它并非是抑制抗生素耐药性的唯一必备条件[10]。借助进化的 CS 在序贯治疗中谋求最优成效，受到诸多因素的左右，包括药物的特定排列顺序与组合方式、CS 效应的强弱程度、更广泛的适应性权衡表现，以及上位遗传相互作用是否存在等[11]。同样，基于 CS 的循环疗法能否发挥最大效力，在很大程度上也取决于给药的先后顺序[10]。

2 研究附属敏感性的局限与挑战

CS 作为一种遏制耐药病原体上升和提高治疗效果的策略，最近引起了极大的关注。它有潜力作为一种治疗方法来对抗全球抗生素耐药性的迅速演变。然而，要将其确立为一种有前景的治疗方法，必须仔细考虑各种因素。

（1）进化不稳定性/适应性恢复

侧枝网络的进化具有不稳定性，获取耐药决定因素的同时会出现补偿性突变，可能削弱 CS 治疗策略的有效性。一项临床对环丙沙星耐药的大肠杆菌菌株的研究发现，在没有抗生素治疗的情况下生长 300 代后，5 种遗传背景中有 4 种菌株完全恢复了适应性[12]。该研究表明，通过代偿性突变，外排泵表达的降低可能会破坏初始侧枝网络[12]。因此，了解代偿进化在恢复细菌适应性中的作用是基于 CS 疗法治疗成功的关键因素。

（2）不同的遗传背景

细菌的遗传背景可能影响 CS 的有效性，这源于突变的随机性、应对初始治疗时不同的进化轨迹，导致细菌对其他治疗药物产生特别的附带效应[11,13]。然而，估测具有不同基因组背景的细菌之间的这种超敏性特征的强度（这在人类长期感染中很常见）时是有障碍的，当暴露于第二种药物时，使用相同治疗选择的不同群体应该表现出可察觉到的附带效应，但高重复性的附带效应并不总是能被发现。

（3）种间差异

CS 取决于相似物种的抗性机制和权衡在多大程度上重合[9]。一项研究调查了 160 个独立的铜绿假单胞菌种群的附属效应，这些种群对 8 种抗生素迅速产生耐药性。它揭示的 CS 和 CR 模式与其他细菌物种中报道的不同，这意味着进化权衡存在种间差异，在设计合理的治疗方案时应考虑种间差异的影响。

（4）水平基因转移

可移动遗传元件，尤其是质粒，在抗菌素耐药（ABR）基因于临床病原体中的传播过程里扮演着举足轻重的角色，堪称 ABR 全球蔓延态势加剧的关键因素之一[14]。长期以来，适应性进化一直是学界广泛研究的课题，旨在揭示染色体突变所涉及的 CS 相互作用机制。然而，当前针对水平获得性耐药基因的 CS 尚未得到全面、深入的探究，对于药物组合在应对此类耐药基因时的有效性也缺乏详尽、系统的考察[15]。鉴于此，若不能对细菌中由质粒介导的 CS 予以同等程度的关注，那么研究者便难以构建出对细菌 CS 的完整认知体系，毕竟这一要素在细菌 CS 的整体研究框架中占据关键地位，不可或缺。

(5) 环境条件或宿主环境

在从实验室成果向临床应用转化的过程中, 精准评估一系列环境变量下附属敏感性的稳定性起着举足轻重的作用。附带效应的呈现形式极易受个体突变的影响而产生差异, 而且在不同的局部环境条件下(如 pH 值、温度以及胆汁环境等), 还会催生出具有各异附属敏感性的突变体[16]。举例来说, 锌元素的存在能够抑制分解氨基糖苷类的酶的活性, 胆汁则可促使外排泵表达量上升, 在未施加抗生素的情况下, 高温环境会改变利福平耐药突变所产生的影响模式[17]。由此可见, 细菌所处的环境条件极有可能干扰 CS 相互作用, 这种因环境引发的变异性不仅会削弱研究结果的可重复性, 还会给临床应用的推进带来诸多难题。

3 未来的研究方向

关于使用基于 CS 疗法剂量的最佳时间, 药物-药物相互作用的影响, 以及如何安排最佳治疗方案, 仍然存在一些问题。为了解决这些不确定性, 未来的研究应集中于开发定制多药抗生素剂量计划, 改进基于 CS 疗法治疗技术[10]。为了缩小实验室和临床环境之间的差距, 数学建模可能是一种很有前途的方法, 可以研究各种治疗计划的药物和病原体特异性方面, 以解决当代问题[10]。此外, 数学模型可用于说明用特定药物治疗的细菌的附属敏感性范围, 用此方法能正确估计种群最终对第二种抗生素产生 CS 或 CR 的可能性[18]。为此, 其他几种方法, 如通量平衡分析, 计算模型[19]或抗性进化的适应度景观分析[20]可能有望开发合理的基于 CS 疗法治疗。

附属敏感性在对抗抗生素耐药性方面至关重要, 但缺乏临床监测数据。一项研究提出了采用条件 t 检验的方法来评估 419 种大肠杆菌菌株和 20 种被测抗生素的 MIC 值的方法[21]。该方法可提供 R 包, 系统地识别附带效应, 可用作未来大规模人群监测研究中的联合治疗和制定处方。

指导进一步的研究工作以确定特定致病微生物和抗生素的最常见耐药突变是必要的。采用这种针对性的方法可以提升我们对耐药机制的洞察能力, 从而有助于开发更加有效的治疗策略。此外, 扩大研究范围以识别其他细菌中类似的耐药突变可以拓宽研究结果的适用性。研究细菌物种之间的耐药性机制可能会揭示出它们共有的脆弱性和潜在的抗药性目标。这种方法不仅丰富了我们对抗生素耐药性的认识, 而且也为开发广泛适用的解决方案来对抗不同细菌群体的耐药性带来了希望。

通过水平基因转移研究获得性耐药在基于 CS 疗法治疗中至关重要, 其中随机突变可能被证明是探索耐药进化的宝贵工具。此外, 研究 CS 模式时可以利用随机诱变的方式, 它提供了一种模拟进化过程的实用手段, 使大规模抗生素筛选更容易, 并解决了使用传统的适应性实验室进化技术来研究个体水平转移基因的一些缺点。

4 临床意义与应用

CS 为抵抗耐药性重新出现提供了可持续的解决方案, 是一种有希望的新治疗思路。当环丙沙星在铜绿假单胞菌突变体中发生耐药突变时, 就会产生对妥布霉素和氨曲南的强 CS。当将环丙沙星和氨曲南联合使用而不是交替使用两种药物时, 抗生素耐药突变体被快速灭绝[22]。耐药性发展过程中的附属敏感性要稳定、可重复才能在临床中保证实施[12], 确保具有不同突变背景的细菌菌株的 CS 的持久性对于其有效投入临床实践是必不可少的。

相互 CS 需要在临床应用前进行生理理论证和实验验证。建议的临床方法, 如抗生素循环和联合治疗, 目的是在个人和机构层面防止常见感染出现耐药性[23]。抗生素种类、CS 方向性和耐药亚群对基于 CS 疗法循环治疗的有效性至关重要, 以提供个性化的传染病治疗方案[10]。值得注意的是, 对于治疗窗口有限的抗生素, 基于 CS 疗法最有治疗前景[10]。此外, 当抗生素浓度较低时, 治疗失败是不可避免的, 因为耐药突变体会迅速出现。通过使用多日循环结合中至高剂量的特定抑菌和杀菌抗生素组合, 可以提高治疗效果, 防止耐药性出现[23]。

综上所述, 抗生素之间的 CS 关系存在单向与相互之分, 相互的附属敏感性虽被视作基于附属敏感性有效治疗的关键, 却较单向情况少见。两种药物联合治疗要达最佳效果, 需满足协同作用等标准, 即联合作用超

越单药作用总和以实现最优杀伤效率与治疗选择性。总体而言，为设计合理的权衡或 CS 治疗策略，应综合考虑多方面因素，涵盖细菌产生敏感性的抗生素结构、给药顺序、耐药性带来的适应性代价、初始进化权衡强度、附属敏感性获得模式等，这些因素相互关联，共同为解决抗生素耐药问题、优化治疗方案提供关键指引，助力推动临床抗菌治疗向更精准、高效的方向发展。

参考文献

- [1] COLLABORATORS G B D A R. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050 [J]. *Lancet* (London, England), 2024, 404(10459): 1199-226.
- [2] POWER E. Impact of antibiotic restrictions: the pharmaceutical perspective [J]. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2006, 12 Suppl 5: 25-34.
- [3] ASLAM B, WANG W, ARSHAD M I, et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis [J]. *Infection and drug resistance*, 2018, 11: 1645-58.
- [4] BENNETT A F, LENSKI R E. An experimental test of evolutionary trade-offs during temperature adaptation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104 Suppl 1(Suppl 1): 8649-54.
- [5] MICHAUX C, RONNEAU S, GIORGIO R T, et al. Antibiotic tolerance and persistence have distinct fitness trade-offs [J]. *PLoS pathogens*, 2022, 18(11): e1010963.
- [6] MAHMUD H A, SEO H, KIM S, et al. Synthesis and activity of BNF15 against drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Future medicinal chemistry*, 2021, 13(3): 251-67.
- [7] SINCLAIR D, GOGTAY N, BRAND F, et al. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated *Plasmodium vivax* malaria [J]. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2011, (7): Cd008492.
- [8] BREPOELS P, APPERMANS K, PÉREZ-ROMERO C A, et al. Antibiotic Cycling Affects Resistance Evolution Independently of Collateral Sensitivity [J]. *Molecular biology and evolution*, 2022, 39(12).
- [9] PÁL C, PAPP B, LÁZÁR V. Collateral sensitivity of antibiotic-resistant microbes [J]. *Trends in microbiology*, 2015, 23(7): 401-7.
- [10] AULIN L B S, LIAKOPOULOS A, VAN DER GRAAF P H, et al. Design principles of collateral sensitivity-based dosing strategies [J]. *Nature communications*, 2021, 12(1): 5691.
- [11] BARBOSA C, RÖMHILD R, ROSENSTIEL P, et al. Evolutionary stability of collateral sensitivity to antibiotics in the model pathogen *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *eLife*, 2019, 8.
- [12] SØRUM V, ØYNES E L, MØLLER A S, et al. Evolutionary Instability of Collateral Susceptibility Networks in Ciprofloxacin-Resistant Clinical *Escherichia coli* Strains [J]. *mBio*, 2022, 13(4): e0044122.
- [13] NICHOL D, RUTTER J, BRYANT C, et al. Antibiotic collateral sensitivity is contingent on the repeatability of evolution [J]. *Nature communications*, 2019, 10(1): 334.
- [14] PARTRIDGE S R, KWONG S M, FIRTH N, et al. Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance [J]. *Clinical microbiology reviews*, 2018, 31(4).
- [15] WANG Q, WEI S, SILVA A F, et al. Cooperative antibiotic resistance facilitates horizontal gene transfer [J]. *The ISME journal*, 2023, 17(6): 846-54.
- [16] ALLEN R C, PFRUNDER-CARDOZO K R, HALL A R. Collateral Sensitivity Interactions between Antibiotics Depend on Local Abiotic Conditions [J]. *mSystems*, 2021, 6(6): e0105521.
- [17] LIN D L, TRAN T, ALAM J Y, et al. Inhibition of aminoglycoside 6'-N-acetyltransferase type Ib by zinc: reversal of amikacin resistance in *Acinetobacter baumannii* and *Escherichia coli* by a zinc ionophore [J]. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2014, 58(7): 4238-41.
- [18] ARDELL S M, KRYAZHIMSKIY S. The population genetics of collateral resistance and sensitivity [J]. *eLife*, 2021, 10.
- [19] KRUEGER A S, MUNCK C, DANTAS G, et al. Simulating Serial-Target Antibacterial Drug Synergies Using Flux Balance Analysis [J]. *PloS one*, 2016, 11(1): e0147651.
- [20] SZENDRO I G, SCHENK M F, FRANKE J, et al. Quantitative analyses of empirical fitness landscapes [J]. *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment*, 2013, 2013(01): P01005.

- [21] ZWEP L B, HAAKMAN Y, DUISTERS K L W, et al. Identification of antibiotic collateral sensitivity and resistance interactions in population surveillance data [J]. JAC-antimicrobial resistance, 2021, 3(4): dlab175.
- [22] HERNANDO-AMADO S, LABORDA P, VALVERDE J R, et al. Mutational background influences *P. aeruginosa* ciprofloxacin resistance evolution but preserves collateral sensitivity robustness [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022, 119(15): e2109370119.
- [23] UDEKWU K I, WEISS H. Pharmacodynamic considerations of collateral sensitivity in design of antibiotic treatment regimen [J]. Drug design, development and therapy, 2018, 12: 2249-57.