

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20216990

· 综述 ·

耐药金黄色葡萄球菌感染抗菌药物替代疗法的研究进展

许素琪, 李高峰

(湖南师范大学附属第一医院 湖南省人民医院整形激光美容外科, 湖南 长沙 410005)

[摘要] 近年来, 由于临床上抗菌药物的广泛使用, 导致耐药金黄色葡萄球菌产生, 对临床治疗是一个严峻挑战。抗菌药物的使用增加细菌耐药性, 因此, 需要寻找替代抗菌药物的疗法。本文对近几年来可能替代抗菌药物的疗法进行综述, 包括: 抗生物膜活性的制剂(生物表面活性剂、磁性纳米颗粒、噬菌体裂解酶、细菌素、组蛋白、溶血磷脂酸胆碱、植物精油), 抗微生物光动力疗法, 免疫调节剂, 以期对减少细菌耐药提供帮助。

[关键词] 耐药金黄色葡萄球菌; 细菌耐药; 替代方法

[中图分类号] R515

Advances in antimicrobial alternative therapy against infection caused by drug-resistant *Staphylococcus aureus*

XU Su-qi, LI Gao-feng (Department of Plastic and Cosmetic Surgery, The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410005, China)

[Abstract] In recent years, the widespread use of antimicrobial agents has led to the emergence of multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*, which pose a serious challenge to clinical therapy. The use of antimicrobial agents increases bacterial resistance, so it is necessary to find alternative therapy. In this paper, the potential alternative therapy to antimicrobial agents in recent years was reviewed, which including anti-biofilm activity agents (biosurfactant, magnetic nanoparticle, bacteriophage lysin, bacteriocin, histones, lysophosphatidylcholine, essential oil), antimicrobial photodynamic therapy, and immunomodulator, so as to help to reduce bacterial resistance.

[Key words] drug-resistant *Staphylococcus aureus*; bacterial resistance; alternative method

金黄色葡萄球菌是一种革兰阳性球菌, 主要存在于人类的皮肤和呼吸道黏膜等部位。其作为条件致病菌, 当机体免疫功能低下或皮肤黏膜出现破损时, 可突破皮肤及黏膜屏障, 导致皮肤、肺等部位出现感染, 重度感染可因出现败血症、脓毒症等致死。近年来, 由于临床上抗菌药物的广泛使用, 导致耐药金黄色葡萄球菌产生, 对临床治疗带来严峻挑战。1941 年自耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)菌株发现以来^[1], MRSA 感染已经遍及全球。万古霉素作为治疗严重 MRSA 感染的首选药物, 尽管目前耐万古

霉素金黄色葡萄球菌(vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, VRSA)的分离率较低, 但 VRSA 的出现也不容忽视。因此, 寻找针对 MRSA 的新型替代疗法刻不容缓。MRSA 是感染创面最常分离的细菌之一^[2], 目前对于感染创面常采取抗菌药物治疗方式, 如全身应用抗菌药物或局部使用抗菌剂; 然而抗菌药物的使用可能会导致新型耐药菌的产生, 局部使用抗菌药物对感染创面的微生物是非选择性的杀灭, 并且可能会破坏创面肉芽组织形成和上皮化。此外, 包括 MRSA 在内的大多数细菌的生物膜可以阻止抗菌药物作用靶部位^[3]。针对这些问

[收稿日期] 2020-06-02

[基金项目] 湖南省重点研发计划项目(2018SK2085)

[作者简介] 许素琪(1994-), 女(汉族), 湖南省岳阳市人, 住院医师, 主要从事皮肤感染性疾病治疗、美容整形研究。

[通信作者] 李高峰 E-mail: ligf01@126.com

题许多替代抗菌药物的疗法应运而生。本文对近几年来可能替代抗菌药物的疗法进行综述,以期对减少细菌耐药提供帮助。

1 抗生物膜活性的制剂

1.1 生物表面活性剂 生物表面活性剂(biosurfactant, BS)是由特定的细菌、真菌和酵母产生的两亲性化合物,以铜绿假单胞菌、枯草芽孢杆菌、白假丝酵母菌和醋酸钙不动杆菌为优势菌种^[4]。按照分子量的不同,可以分为低分子生物表面活性剂(如糖脂、脂肽和磷脂)和高分子生物表面活性剂(如脂蛋白、脂多糖、复合生物聚合物等)^[5]。BS是一种天然的绿色产物,由于其可降解性和无毒性,在农业、化工等方面被广泛研究和应用^[6]。BS表现出抗细菌、真菌和病毒的活性,成为对抗局部感染的合理选择^[7]。BS还具有抗黏附性和抗生物膜性^[8],因此,BS具有替代抗菌药物疗法的潜力。有学者从不同的菌种发现了不同类型对 MRSA 和多重耐药金黄色葡萄球菌(MDR-SA)具有抗菌活性的 BS^[9-10]。Giordani 等^[11]通过体外试验发现加氏乳杆菌 BC9 中分离的 BS 对 MRSA 具有抑制作用,不但可以清除 MRSA 形成的生物被膜,还可以干扰其生物被膜形成。该研究同时发现与单独使用 BS 相比,以脂质体为载体形成的生物表面活性剂-脂质体(BS-LP)对生物膜的分散性更强。由于该研究未进行动物试验,所得结果有待进一步研究证实。尽管 BS 具有替代抗菌药物的潜力,但其主要产生者如假单胞菌和芽孢杆菌等具有潜在的致病性,限制了其使用。因此,开发更多的益生菌或非致病菌产生的 BS 在今后的研究中显得尤为重要。

1.2 磁性纳米颗粒 磁性纳米颗粒(magnetic nanoparticles, MNPs)是近年来发展迅速且具有很高应用价值的新型材料,在磁共振成像、热疗和药物输送等生物医学方面具有独特优势。其中基于氧化铁的纳米颗粒(Fe_3O_4 和 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$)具有生物相容性良好、细胞毒性低、合成简单等优点,在生物医学研究中广泛应用。MNPs 具有磁导向性,能够在外加磁场作用下,实现定向移动并传递到靶标区域^[12]。Li 等^[13]发现磁性氧化铁纳米颗粒在磁场作用下可以靶向破坏 MRSA 的生物膜。生物膜的一个主要特征是产生胞外聚合物(EPS),EPS 起到了自身保护屏障作用,能够防止杀菌剂的渗透。而 MNPs 可以在磁场的作用下机械破坏 EPS 基质并导致其脱

落,从而使生物膜分散。Nickel 等^[14]认为虽然 MNPs 在去除生物膜方面非常有效,但不适合单独使用;将杀菌剂十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)与氧化铁纳米颗粒结合,在磁场作用下,负载杀菌剂的磁性纳米颗粒可以破坏生物膜基质,达到去除 MRSA 生物膜的效果;该研究还发现纳米颗粒表面电荷密度越高,其杀菌剂的载量更大。Rodrigues 等^[15]研究发现使用磁热疗还可以进一步破坏生物膜。因此,MNPs 在重复使用的医疗设备消毒方面具有很大的应用前景。

1.3 噬菌体裂解酶 噬菌体是一种病毒,能够感染细菌并在细菌细胞内复制直至细菌死亡。噬菌体裂解酶是噬菌体产生的一系列内容素酶和病毒粒子相关肽聚糖水解酶的统称,其具有降解细菌肽聚糖的潜力。有大量体外和体内试验证明噬菌体裂解酶能够抑制金黄色葡萄球菌,包括 MRSA 菌株在内。相比传统抗菌药物,噬菌体裂解酶具有以下优点:(1)具有高度的种属特异性;(2)能够有效破坏金黄色葡萄球菌的生物膜^[16];(3)能够抑制金黄色葡萄球菌生物膜的形成^[17];(4)不易产生耐药性^[18]。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(包括 MRSA)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^[19]。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,有些已经进入人体试验阶段。其中,用于治疗金黄色葡萄球菌血流感染的裂解酶 CF-301 已进入二期临床阶段^[20]。Cheng 等^[21]将裂解酶 LysGH15 和芹菜素(apigenin, API)制成软膏作用于 MRSA 感染的小鼠皮肤伤口模型中,结果显示伤口细菌数量减少,并降低了促炎细胞因子(肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 和干扰素- γ)的水平,加速伤口的愈合。裂解酶对于治疗 MRSA 感染具有巨大潜力,需不断探索不同种类的裂解酶或裂解酶与不同种类的杀菌剂组合后对 MRSA 的杀菌作用,探索最优组合和最佳给药方式,评估其安全性及进行药物代谢动力学相关试验。

1.4 细菌素 细菌素是由细菌通过核糖体途径合成的初级微生物产物,为带正电荷高度疏水的蛋白类物质,细菌素能够有效地渗透生物膜,对于可以形成生物膜的病原体有一定的杀伤作用^[22]。与抗菌药物的抗菌特性相比,细菌素的抑菌谱较窄,具有一定的专一性和靶向性,不容易产生耐药。近年来不同种类的细菌素被发现并通过体外试验证明了其对 MRSA 的抗菌作用,如枯草芽孢杆菌 ib17 产生的细

菌素(bac_ib17)、芽孢杆菌 TSH58 产生的细菌素 BLIS、巴氏葡萄球菌 RSP-1 产生的一种新型细菌素 - 巴氏菌素^[23-25]。O'sullivan 等^[26]从人体 7 个部位分离的细菌共产生 21 种细菌素,分别表现出从宽到窄的抑菌谱,能抑制革兰阳性菌的生长,包括皮肤表面机会致病菌,如痤疮丙酸杆菌、表皮葡萄球菌和 MRSA。乳酸菌产生的细菌素由于其安全性和无毒性一直是许多研究的重点,乳酸链球菌产生的 Nisin 细菌素是目前唯一商业生产的细菌素,作为食物防腐剂使用,其在生物医学方面具有较大的开发潜力。Nisin 被证明能有效应用于金黄色葡萄球菌感染动物模型的治疗^[27]。实验室研究证明含 Nisin 的创面敷料可以显著减少金黄色葡萄球菌的定植并促进伤口愈合^[28]。因此,Nisin 在 MRSA 感染创面中的应用值得进一步研究。

1.5 组蛋白 组蛋白是一种真核生物体细胞染色质与原核细胞中的碱性蛋白质,其与 DNA 共同组成核小体结构。然而,组蛋白也可在细胞核外发现,组蛋白由中性粒细胞释放,是抵御细菌感染的天然防御系统的一部分^[29]。组蛋白具有很强的抗菌活性,主要由于其具有类似阳离子抗菌肽的特性。组蛋白可分为富赖氨酸组蛋白(H1、H2A 和 H2B)和富精氨酸组蛋白(H3 和 H4),H2A、H3 和 H4 已被证明具有抗金黄色葡萄球菌活性^[30]。Pietrocola 等^[31]研究发现 H3 为最有效的抗金黄色葡萄球菌组蛋白。H5 组蛋白是鱼类、两栖类和鸟类的有核红细胞中存在的特殊类型组蛋白。Rose-Martel 等^[32]研究发现从鸡红细胞中提取和纯化的组蛋白 H5 对 MRSA 具有抗菌活性和抗生物膜活性,其作用机制可能与生物膜中的细菌膜被损伤有关。研究发现组蛋白 H5 相对组蛋白混合物的抗菌活性更强。这些研究结果表明组蛋白和组蛋白类衍生物有望成为针对耐药金黄色葡萄球菌及其生物膜的替代疗法,但仍需要进一步的研究来评估。

1.6 溶血磷脂酸胆碱 溶血磷脂酸胆碱(lysophosphatidylcholine,LPC),又称溶血卵磷脂,是真核细胞磷脂的组成部分,由磷脂酰胆碱在哺乳动物肝脏中通过磷脂酶 A2 水解合成。既往研究认为 LPC 是一种免疫调节剂,具有炎症调控作用,其直接抗菌作用报道较少。近期 Miyazaki 等^[33]通过体外试验发现 LPC 对大多数 MRSA 的生长有抑制作用,通过与细胞膜相互作用,诱导细胞膜去极化,增加其通透性,直接诱导杀伤 MRSA。但少数 MRSA 菌株表现出较高的 LPC 抗性。该研究还发现 LPC

与庆大霉素具有协同作用,其对皮肤毒性相对较低,可以作为治疗 MRSA 皮肤感染的局部外用药。但是,LPC 具体的杀菌机制需要进一步深入研究。

1.7 植物精油 植物精油(essential oil,EO)是一种可以从植物的不同部位提取的具有挥发性的天然液体。很久以前人们就发现了植物精油的抗菌特性,但是由于抗菌药物一直占据抗感染治疗的主导地位,直到 20 世纪 90 年代 EO 的抗菌作用才开始被广泛研究。近年来,耐药金黄色葡萄球菌的传播增加了人们对 EO 的关注。本世纪以来,EO 对抗 MRSA 活性的研究逐渐增多。Zouhir 等^[34]建立了一个关于抗金黄色葡萄球菌和 MRSA 的植物精油数据库,共包含 287 种 EOs,其中有 177 种对 MRSA 有抑制作用。然而,由于 EOs 具有水溶性低、化学性质不稳定、光不稳定、热敏性和挥发性,阻碍了其作为抗菌剂的应用。Perez 等^[35]将百里香精油制成纳米微囊制剂,可以保护精油成分并潜在地提高其抗菌和抗 MRSA 生物膜活性。Kwiatkowski 等^[36]发现薰衣草精油能够增强盐酸奥替尼啶对 MRSA 的敏感性,说明 EOs 与抗菌药物具有协同性。EOs 还可以促进伤口愈合。Manzuoerh 等^[2]将外用芦荟精油软膏作用于 MRSA 感染的小鼠创面,发现可以显著减少炎症反应并促进伤口愈合,其作用机制可能是通过增加 p53 和 caspases-3 的表达以减轻炎症反应。通过上调 B 淋巴细胞瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和成纤维细胞生长因子-2(fibroblast growth factor-2, FGF-2)的表达来启动增殖期,并通过提高人雌激素受体 α (estrogen receptor alpha, ER α)的表达水平上调胶原生物合成。因此,EOs 有潜力成为 MRSA 皮肤创面感染的局部用药物。然而,目前具有抗 MRSA 活性不同植物来源的 EOs 的抑菌效果有待进一步的对比研究以及体内试验评估。植物 EOs 的抑菌活性成分以及抑菌机制方面还需进一步的探索和研究。

2 抗微生物光动力疗法

抗微生物光动力疗法(antimicrobial photodynamic therapy, aPDT)是一种杀灭病原微生物及其耐药菌株的新方法,由光敏无毒染料光致敏剂和可激活 ps 的适当波长的无害光组成。其基本原理为 ps 作用于感染组织并被细菌、真菌、病毒等病原微

生物吸收、聚集,将靶区暴露在适当波段的光照下,从而激活光致敏剂,使其与底物相互作用,诱导氧化损伤的形成^[37]。目前,有许多研究证明 aPDT 对 MRSA 有杀灭和抑制作用,且不断有新的光敏剂被发现。近年来已有许多针对光敏剂(包括吩噻嗪、植酸青苷、金丝桃素、氯和卟啉)对 MRSA 的光灭活效应的研究。最新的进展中,Tash 等^[38]发现,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。该研究使用了具有不同抗菌药物耐药谱的 MRSA 临床分离株作为研究对象。以新合成的阳离子卟啉衍生物(PM,PE,PPN 和 PPL)为光敏剂,655 nm 半导体激光器为光源,通过优化能量剂量和光敏剂浓度进行光灭活试验。研究发现在不同能量密度和光敏剂浓度的光灭活试验中,细菌细胞活力下降了 99% 以上,并且随着能量剂量的增加,光灭活效率也随之增加。丁涛等^[39]通过体外试验发现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,并且具有浓度依赖性。Gao 等^[40]发现了一种新型酞菁光敏剂(ZnPc⁺)对浮游金黄色葡萄球菌和生物膜形式的金黄色葡萄球菌的抑菌性能,金黄色葡萄球菌对 ZnPc⁺的吸收强度在 15 min 达到峰值。研究显示 aPDT 可促进 ZnPc⁺产生活性氧,导致细胞膜和 DNA 损伤,并使生物膜受损。Zolfaghari 等^[41]使用亚甲蓝作为光敏剂,结合了 670 nm 激光应用于 MRSA 感染小鼠创伤模型,研究结果显示细菌数量明显减少。Dai 等^[42]应用光敏剂(聚乙烯亚胺-ce6)结合光疗应用于小鼠局部皮肤感染金黄色葡萄球菌创面,发现伤口愈合的时间明显缩短。抗微生物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方面还处于临床前研究阶段。光敏剂的发展是关键因素,如何选择合适的光敏剂以及光源都需要深入的研究。

3 免疫调节剂

瑞香素(7,8 二羟基香豆素,daphnetin,DAPH)是从瑞香植物中分离获得的一种天然香豆素衍生物,瑞香素具有多种生物学活性,临床上用于治疗各种炎症疾病,如血栓闭塞性脉管炎、类风湿性关节炎和凝血障碍等。平板划线抑菌试验已证明瑞香素能抑制金黄色葡萄球菌生长,被列为具有抗微生物活性的化合物之一,但其作用机制尚不明确。DAPH

是免疫和炎症反应的有效调节因子。Zhang 等^[43]通过动物试验证明 DAPH 对 MRSA 引起的肺部炎症和损伤具有保护作用,DAPH 预处理组的小鼠肺泡损伤和炎症表现明显减轻,间质水肿和碎片沉积减轻,炎性细胞浸润减少,肺组织化程度增加。该研究首次报道了瑞香素的抑菌机制可能是通过促进 mTOR 依赖的细胞自噬途径,在抑制炎症反应的同时,显著增强巨噬细胞的杀菌活性。免疫调节剂的开发为新的抗微生物疗法,特别是针对顽固病原体,如 MRSA 的治疗提供了新的思路。

4 展望

近几年致病菌对传统的抗菌药物已经逐渐产生耐药性,因此,探索新的作用靶点,开发新的治疗机制的抗菌药物,将是解决金黄色葡萄球菌耐药的出路。同时,具有抗生物膜活性和免疫调节的新型疗法的研究也成为该领域的研究热点和重点。

[参考文献]

- [1] Johnson AP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the European landscape[J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66 (Suppl 4): iv43 - iv48.
- [2] Manzuero R, Farahpour MR, Oryan A, et al. Effectiveness of topical administration of Anethum graveolens essential oil on MRSA-infected wounds[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 1650 - 1658.
- [3] Chan BK, Sstrom M, Wertz JE, et al. Phage selection restores antibiotic sensitivity in MDR *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Sci Rep, 2016, 6: 26717.
- [4] Santos DK, Rufino RD, Luna JM, et al. Biosurfactants: multifunctional biomolecules of the 21st century[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(3): 401.
- [5] Fariq A, Saeed A. Production and biomedical applications of probiotic biosurfactants[J]. Curr Microbiol, 2016, 72(4): 489 - 495.
- [6] Vandana P, Singh D. Review on biosurfactant production and its application[J]. Int J Curr Microbiol Appl Sci, 2018, 7(8): 4228 - 4241.
- [7] Rodrigues LR, Teixeira JA. Biomedical and therapeutic applications of biosurfactants[J]. Adv Exp Med Biol, 2010, 672: 75 - 87.
- [8] Satputea SK, Banpurkar AG, Banat IM, et al. Multiple roles of biosurfactants in biofilms[J]. Curr Pharm Des, 2016, 22 (11): 1429 - 1448.
- [9] Clements T, Ndlovu T, Khan W. Broad-spectrum antimicrobial activity of secondary metabolites produced by *Serratia*

- marcescens strains[J]. Microbiol Res, 2019, 229: 126329.
- [10] Naughton PJ, Marchant R, Naughton V, et al. Microbial biosurfactants: current trends and applications in agricultural and biomedical industries[J]. J Appl Microbiol, 2019, 127(1): 12 - 28.
- [11] Giordani B, Costantini PE, Fedi S, et al. Liposomes containing biosurfactants isolated from *Lactobacillus gasseri* exert antibiofilm activity against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2019, 139: 246 - 252.
- [12] Akbarzadeh A, Samiei M, Davaran S. Magnetic nanoparticles: preparation, physical properties, and applications in biomedicine[J]. Nanoscale Res Lett, 2012, 7(1): 144.
- [13] Li J, Nickel R, Wu JD, et al. A new tool to attack biofilms: driving magnetic iron-oxide nanoparticles to disrupt the matrix [J]. Nanoscale, 2019, 11(14): 6905 - 6915.
- [14] Nickel R, Kazemian MR, Wroczynskij Y, et al. Exploiting shape-selected iron oxide nanoparticles for the destruction of robust bacterial biofilms-active transport of biocides via surface charge and magnetic field control[J]. Nanoscale, 2020, 12(7): 4328 - 4333.
- [15] Rodrigues D, Bañobre-López M, Espiña B, et al. Effect of magnetic hyperthermia on the structure of biofilm and cellular viability of a food spoilage bacterium[J]. Biofouling, 2013, 29(10): 1225 - 1232.
- [16] Yang H, Zhang HD, Wang J, et al. A novel chimeric lysin with robust antibacterial activity against planktonic and biofilm methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Sci Rep, 2017, 7: 40182.
- [17] Fernández L, González S, Campelo AB, et al. Downregulation of autolysin-encoding genes by phage-derived lytic proteins inhibits biofilm formation in *Staphylococcus aureus*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(5): e02724 - 16.
- [18] Totté JEE, van Doorn MB, Pasmans SGMA. Successful treatment of chronic *Staphylococcus aureus*-related dermatoses with the topical endolysin staphfect SA. 100: a report of 3 cases [J]. Case Rep Dermatol, 2017, 9(2): 19 - 25.
- [19] 王兆飞, 单文雅, 孙建和. 治疗耐药金黄色葡萄球菌感染的新策略——噬菌体裂解酶[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(8): 958 - 965.
- [20] ClinicalTrials.gov. Safety, efficacy and pharmacokinetics of CF-301 vs. Placebo in addition to antibacterial therapy for treatment of *S. aureus* bacteremia[EB/OL]. (2017 - 05 - 23) [2019 - 05 - 20]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03163446>.
- [21] Cheng MJ, Zhang L, Zhang H, et al. 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.
- [22] Okuda K, Zendo T, Sugimoto S, et al. Effects of bacteriocins on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(11): 5572 - 5579.
- [23] Ansari A, Zohra RR, Tarar OM, et al. Screening, purification and characterization of thermostable, protease resistant bacteriocin active against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)[J]. BMC Microbiol, 2018, 18(1): 192.
- [24] Chauhan AK, Maheshwari DK, Bajpai VK. Isolation and preliminary characterization of a bacteriocin-producer bacillus strain inhibiting methicillin resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Acta Biol Hung, 2017, 68(2): 208 - 219.
- [25] Hong J, Kim J, Quan LH, et al. Purification and characterization of pasteuricin produced by *Staphylococcus pasteurii* RSP-1 and active against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. J Food Prot, 2018, 81(11): 1768 - 1775.
- [26] O'Sullivan JN, Rea MC, O'Connor PM, et al. Human skin microbiota is a rich source of bacteriocin-producing *Staphylococci* that kill human pathogens[J]. FEMS Microbiol Ecol, 2019, 95(2): fiy241.
- [27] Qu W, Yang K, Liu J, et al. Precise management of chronic wound by nisin with antibacterial selectivity[J]. Biomed Mater, 2019, 14(4): 045008.
- [28] Mouritzen MV, Andrea A, Qvist K, et al. Immunomodulatory potential of nisin A with application in wound healing[J]. Wound Repair Regen, 2019, 27(6): 650 - 660.
- [29] Sollberger G, Tilley DO, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: the biology of chromatin externalization[J]. Dev Cell, 2018, 44(5): 542 - 553.
- [30] Morita S, Tagai C, Shiraishi T, et al. Differential mode of antimicrobial actions of arginine-rich and lysine-rich histones against gram-positive *Staphylococcus aureus* [J]. Peptides, 2013, 48: 75 - 82.
- [31] Pietrocola G, Nobile G, Alfeo MJ, et al. Fibronectin-binding protein B (FnBPB) from *Staphylococcus aureus* protects against the antimicrobial activity of histones[J]. J Biol Chem, 2019, 294(10): 3588 - 3602.
- [32] Rose-Martel M, Kulshreshtha G, Ahferom Berhane N, et al. Histones from avian erythrocytes exhibit antibiofilm activity against methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. Sci Rep, 2017, 7: 45980.
- [33] Miyazaki H, Midorikawa N, Fujimoto S, et al. Antimicrobial effects of lysophosphatidylcholine on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. Ther Adv Infect Dis, 2017, 4(4): 89 - 94.
- [34] Zouhir A, Taieb M, Lamine MA, et al. ANTISTAPHYBASE: database of antimicrobial peptides (AMPs) and essential oils (Eos) against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Staphylococcus aureus*[J]. Arch Microbiol, 2017, 199(2): 215 - 222.
- [35] Perez AP, Perez N, Lozano CMS, et al. The anti MRSA biofilm activity of thymus vulgaris essential oil in nanovesicles [J]. Phytomedicine, 2019, 57: 339 - 351.
- [36] Kwiatkowski P, Łopusiewicz Ł, Kostek M, et al. The antibacterial activity of lavender essential oil alone and in combination with octenidine dihydrochloride against MRSA strains[J].

Molecules, 2019, 25(1): 95.

- [37] Abrahamse H, Hamblin MR. New photosensitizers for photodynamic therapy[J]. Biochem J, 2016, 473(4): 347-364.
- [38] Taslı H, Akbıyık A, Topaloğlu N, et al. Photodynamic antimicrobial activity of new porphyrin derivatives against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* [J]. J Microbiol, 2018, 56(11): 828-837.
- [39] 丁涛, 高鹰, 孙康, 等. 姜黄素光动力疗法对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌及其生物膜作用研究[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(6): 1092-1094.
- [40] Gao YR, Mai BJ, Wang A, et al. Antimicrobial properties of a new type of photosensitizer derived from phthalocyanine against planktonic and biofilm forms of *Staphylococcus aureus* [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2018, 21: 316-326.
- [41] Zolfaghari PS, Packer S, Singer M, et al. In vivo killing of *Staphylococcus aureus* using a light-activated antimicrobial agent[J]. BMC Microbiol, 2009, 9: 27.
- [42] Dai TH, Tegos GP, Zhiyentayev T, et al. Photodynamic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in a

mouse skin abrasion model[J]. Lasers Surg Med, 2010, 42(1): 38-44.

- [43] Zhang W, Zhuo SQ, He L, et al. Daphnetin prevents methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection by inducing autophagic response[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 72: 195-203.

(本文编辑:孟秀娟、陈玉华)

本文引用格式:许素琪,李高峰. 耐药金黄色葡萄球菌感染抗菌药物替代疗法的研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(4): 381-386. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20216990.

Cite this article as: XU Su-qi, LI Gao-feng. Advances in antimicrobial alternative therapy against infection caused by drug-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Chin J Infect Control, 2021, 20(4): 381-386. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20216990.