

DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20252288

· 综述 ·

# 多黏菌素耐药困境破局：抗菌药物增敏剂的前沿探索

陈 新<sup>1</sup>, 宋 慈<sup>1</sup>, 王彦兮<sup>1</sup>, 张佳琪<sup>1</sup>, 王雅楠<sup>2</sup>, 孙志良<sup>1</sup>, 李基云<sup>1</sup>

(1. 湖南农业大学动物医学院, 湖南 长沙 410125; 2. 中南大学芙蓉实验室, 湖南 长沙 410000)

**[摘 要]** 多黏菌素是治疗多重耐药革兰阴性菌感染的“最后防线”, 但 *mcr-1* 等多黏菌素耐药基因的出现与传播严重削弱了其临床疗效。本文系统综述了多黏菌素的抗菌及耐药机制, 并重点围绕天然来源化合物、合成小分子及老药新用三大领域, 全面梳理当前多黏菌素增敏剂的研究进展, 并探讨了基因干预、新型靶点及纳米制剂在增敏剂开发中的创新策略, 以期为应对多黏菌素耐药提供系统的理论支持与研究思路。

**[关 键 词]** 多黏菌素; *mcr-1*; 增敏剂; 细菌耐药性

**[中图分类号]** R978.1

## Breaking the dilemma of polymyxin resistance: forefront exploration of antimicrobial sensitizers

CHEN Xin<sup>1</sup>, SONG Ci<sup>1</sup>, WANG Yanxi<sup>1</sup>, ZHANG Jiaqi<sup>1</sup>, WANG Yanan<sup>2</sup>, SUN Zhiliang<sup>1</sup>, LI Jiyun<sup>1</sup> (1. College of Veterinary Medicine, Hunan Agricultural University, Changsha 410125, China; 2. Furong Laboratory, Central South University, Changsha 410000, China)

**[Abstract]** Polymyxin serves as the “last line of defense” for treating infection with multidrug-resistant Gram-negative bacteria. However, the emergence and spread of polymyxin-resistant genes such as *mcr-1* severely weakens its clinical efficacy. This paper systematically summarizes the antimicrobial and resistance mechanisms of polymyxin, comprehensively summarizes the current research progresses in polymyxin sensitizers particular focusing on three aspects: natural compounds, synthetic small molecules, and drug repurposing. Furthermore, this paper explores the innovative strategies of gene intervention, new targets, and nanotechnology-based formulations in the development of sensitizer, aiming to provide systematic theoretical support and research ideas against polymyxin resistance.

**[Key words]** polymyxin; *mcr-1*; sensitizer; bacterial resistance

随着抗菌药物的广泛和不规范使用, 多重耐药菌不断涌现, 严重限制了细菌感染的治疗选择。现今抗菌药物耐药性已经成为全球十大公共卫生问题之一<sup>[1]</sup>。1990—2021 年间, 全球每年因抗菌药物耐药性导致的死亡人数已超过 100 万, 预计未来 25 年内将有超过 3 900 万人死于耐药菌感染<sup>[2]</sup>。多黏菌素被认为是治疗多重耐药革兰阴性菌 (multidrug-resistant Gram-negative bacteria, MDR-GNB) 感染的

“最后防线”<sup>[3]</sup>, 但其耐药基因 *mcr-1* 的发现动摇了这道“最后防线”<sup>[4]</sup>。*mcr-1* 可通过质粒介导在不同菌株间广泛传播, *mcr-1* 阳性大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等已在全球各大洲出现<sup>[5-6]</sup>。多黏菌素耐药性已成为亟待解决的问题, 研发抗菌药物增敏剂以对抗多黏菌素耐药性刻不容缓, 因此, 本文对多黏菌素增敏剂的研发进展进行综述。

**[收稿日期]** 2025-03-26

**[基金项目]** 兽医公共卫生安全全国重点实验室课题资助项目 (2025SKLVPHS02); 湖南农业大学大学生创新训练项目资助课题 (x202410537193); 湖南省普通高等学校科技创新团队支持计划资助

**[作者简介]** 陈新 (2003-), 女 (汉族), 浙江省温州市人, 本科生在读, 主要从事抗生素佐剂研发相关研究。

**[通信作者]** 李基云 E-mail: lijyuny@foxmail.com

## 1 多黏菌素的抗菌及耐药机制

**1.1 抗菌机制** 多黏菌素主要包括多黏菌素 B 和黏菌素(colistin, COL),是在芽孢杆菌中发现的靶向脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的一组阳离子抗菌肽<sup>[7-8]</sup>。其所带的正电荷能与 LPS 中带负电荷的类脂 A 的磷酸基团发生静电相互作用,取代 LPS 分子间形成桥的二价阳离子,使 LPS 脱出、外膜通透性增强<sup>[8]</sup>。随后,多黏菌素通过“自我定向摄取”穿过外膜,破坏细胞质膜上的 LPS<sup>[9]</sup>。此外,多黏菌素还能与带负电的磷脂囊泡结合,引起外膜与细胞质膜小叶间的脂质交换,导致磷脂丢失,引起细胞裂解、内容物泄露,并抑制细菌重要呼吸酶(如 NADH-Q 还原酶),诱导活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生,进而引起细菌氧化性死亡<sup>[10]</sup>。

**1.2 多黏菌素耐药现状** 全球 GNB 对多黏菌素的耐药率约为 10%<sup>[11]</sup>。临床感染中,肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌是多黏菌素耐药性的主要承载菌种。2018—2022 年间,全国临床肺炎克雷伯菌分离株对多黏菌素耐药率始终稳定在 2.5%左右,鲍曼不动杆菌对多黏菌素耐药率约为 0.6%<sup>[12]</sup>。湖南省鲍曼不动杆菌多黏菌素耐药率呈现持续下降趋势,从 2012 年的 7.9% 降至 2021 年的 2.4%<sup>[13]</sup>。非临床环境中多黏菌素耐药基因的传播风险同样值得关注:Jiang 等<sup>[14]</sup>发现 2018—2021 年宠物中 *mcr-1* 阳性大肠埃希菌携带率为 0.8%~1.1%;Tang 等<sup>[15]</sup>从 120 个零售肉类样品中发现 16 株 *mcr-1* 阳性大肠埃希菌分离菌;Shao 等<sup>[16]</sup>从 54 份医院废水标本中分离出 *mcr-1* 阳性大肠埃希菌,检出率为 50%。

### 1.3 耐药机制

**1.3.1 LPS 修饰** 最初,多黏菌素耐药性被认为与 LPS 合成相关的染色体基因突变有关,如 PmrA/PmrB 和 PhoP/PhoQ 双组分系统及其负调节因子 *mgrB*<sup>[17]</sup>,能诱导合成磷酸乙醇胺(phosphoethanolamine, PEA)和/或 4-氨基-4-脱氧-L-阿拉伯糖(4-amino-4-deoxy-L-arabinose, L-Ara4N),并与 LPS 整合以中和膜上负电荷,阻碍多黏菌素结合。2015 年,Liu 等<sup>[4]</sup>发现了首个由质粒介导的可转移多黏菌素抗性基因 *mcr-1*,随后 *mcr-1* 被世界各地相继报道<sup>[18]</sup>。*mcr-1* 编码的蛋白 MCR-1 是一种 PEA 转移酶,能将 PEA 基团转移到类脂 A 上,使胺基和磷酸基之间形成大量氢键,减弱膜表面的电负性并增强膜稳定性,导致多黏菌素难以与之结合<sup>[19]</sup>。

此外,MCR-1 引起的 LPS 修饰可抑制膜流动性、细菌外膜囊泡形成及炎症反应的相关细胞事件发生,从而抑制 GNB 对机体的免疫刺激作用,形成“免疫逃避”<sup>[20]</sup>。

MCR-1 是一种膜结合的  $Zn^{2+}$  金属酶,由 N 端五次跨膜结构域和 C 端可溶催化结构域组成<sup>[21]</sup>。其催化结构域上共有十个  $Zn^{2+}$ ,位于酶活性位点的  $Zn^{2+}$  ( $Zn_1^{2+}$ 、 $Zn_2^{2+}$ ) 通过配位作用参与催化反应。MCR-1 通过  $Zn_1^{2+}$  将 PEA 从膜磷脂供体转移到 Thr-285 上形成共价磷酸中间体,再借助  $Zn_1^{2+}$ 、 $Zn_2^{2+}$  将 PEA 转移到类脂 A 上修饰 LPS 结构<sup>[22]</sup>。 $Zn_2^{2+}$  的进入是第二个反应不可或缺的条件,因此,阻止  $Zn^{2+}$  进入第二个锌位点是抑制 MCR-1 耐药蛋白的有效途径<sup>[22]</sup>。

**1.3.2 其他机制** 除了修饰 LPS,细菌还能通过外排泵主动排出药物来降低其对多黏菌素的敏感性,如 AcrAB-TolC、AdeABC 及非耐药结节细胞分化(resistance-nodulation cell division, RND)外排泵 NorM 等<sup>[23]</sup>。此外,*mgrB* 和 *phoQ* 可促使细菌形成生物膜以阻止多黏菌素的渗透,同时内部形成酸性环境影响多黏菌素的电荷状态与稳定性<sup>[24-25]</sup>。

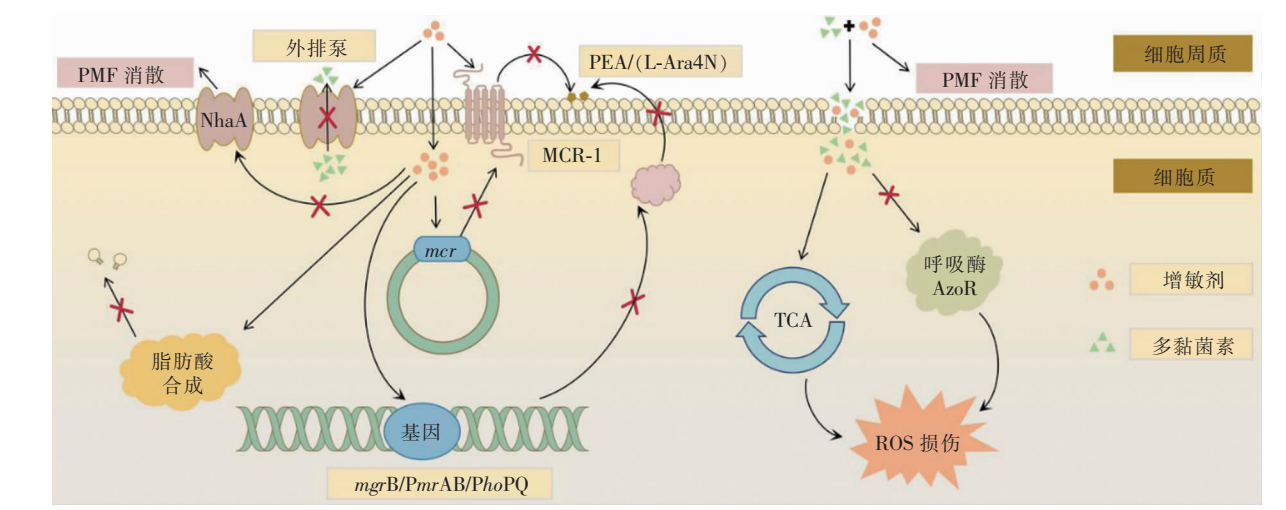
## 2 多黏菌素增敏剂研究现状

抗菌药物增敏剂是应对 MDR 病原体的一种极具前景的方法,通过增强抗菌药物作用或针对其耐药机制来提高抗菌效果<sup>[26]</sup>。其中,占据主流的是小分子化合物(分子量<1 000 道尔顿),具有化学结构简单、易穿透细胞膜和良好的药代动力学特性,通过靶向结合耐药关键靶点干扰耐药防御系统,进而恢复抗菌药物对耐药菌株的杀伤力。主要分为天然产物、人工合成及药物再利用三种类型。

### 2.1 天然来源

**2.1.1 植物来源的多黏菌素增敏剂** 植物的次生代谢产物具有多靶点、高生物活性的特点,是天然药物筛选的重要来源。一些多酚类化合物具有强大的酶抑制特性和与蛋白质结合倾向,能恢复 *mcr-1* 阳性菌对多黏菌素的敏感性<sup>[27-36]</sup>。黄芩苷可通过靶向结合 MCR-1、抑制 PmrA/PmrB 和 PhoP/PhoQ 双组分系统表达、抑制外排泵等机制显著提高多黏菌素的抗菌效果<sup>[33]</sup>。一些萜类化合物也具有逆转多黏菌素耐药性的潜力<sup>[37-40]</sup>,例如,BBN149 可靶向抑制 L-Ara4N 修饰类脂 A 的整合膜蛋白 ArnT<sup>[37]</sup>,使多黏菌素的最低抑菌浓度(minimum inhibitory

concentration, MIC) 下降至原先的 1/8。见图 1。此外,生物碱类、苯丙素类及查尔酮类等化合物也展现出消除多黏菌素耐药性的能力<sup>[41-44]</sup>,见表 1。



注:PMF 表示质子驱动力。

图 1 多黏菌素增敏剂协同作用机制

2.1.2 动物来源的多黏菌素增敏剂 动物提取物用于抗菌治疗历史悠久。蜂蜜因其卓越的抗菌和抗氧化特性,自古便用于治疗各种感染性疾病<sup>[45-46]</sup>,其中的白杨素可增强 COL 的膜损伤作用,恢复其杀菌活性<sup>[47]</sup>。一些来源于动物的抗菌肽衍生物也具有逆转多黏菌素耐药性的潜力,包括从水牛中提取的舌抗菌肽衍生的 CDP-B11<sup>[48]</sup>、青蛙皮肤的线性抗菌肽衍生的 Esc(1-21)<sup>[49]</sup>、非洲爪蟾皮肤提取物衍生的 MSI-1<sup>[20]</sup> 等。其中,CDP-B11、Esc(1-21)通过膜扰动机制破坏细菌膜,以增强多黏菌素的抗菌活性<sup>[48-49]</sup>,MSI-1 可抑制 *mcr-1* 表达,并充当机体免疫调节剂<sup>[20]</sup>。见表 1。

2.1.3 海洋来源的多黏菌素增敏剂 海洋独特的生态环境使其微生物能产生具有各种活性的新型化合物,是抗菌药物增敏剂的潜在来源<sup>[50]</sup>。Zhang 等<sup>[51]</sup>发现海绵真菌木贼镰刀菌产生的伊快霉素能通过抑制 *mcr-1* 转录恢复耐药菌对 COL 的敏感性,见图 1、表 1。

## 2.2 人工合成的小分子增敏剂

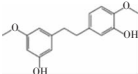
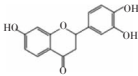
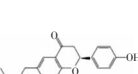
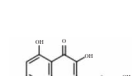
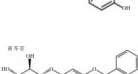

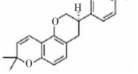
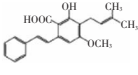
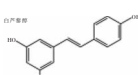
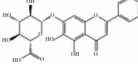
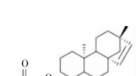
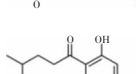
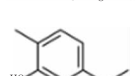
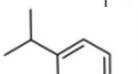
2.2.1 MCR-1 蛋白酶底物类似物 MCR-1 蛋白存在与 PEA 和类脂 A 结合的两个活性口袋,Wei 等<sup>[52]</sup>通过分子对接确定了 PEA 类似物乙醇胺(ethanolamine, ETA)和类脂 A 类似物 D-葡萄糖与 MCR-1 蛋白的结合位点。ETA 和 D-葡萄糖均结合于磷酸化的 Thr-285 附近,但二者结合口袋的氨基酸残基构成存在显著差异。ETA 位于 Glu-246、Thr-285、

Lys-333 等氨基酸残基组成的口袋中,而 D-葡萄糖被 Thr-283、Ser-284、Tyr-287 等氨基酸残基包裹。联合生长抑制试验表明,4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  多黏菌素 B 的杀菌剂量随着 ETA 浓度的增加而下降,但 D-葡萄糖没有降低 *mcr-1* 阳性菌耐药性的作用。然而,一些与 D-葡萄糖具有相似结合位点的天然化合物却表现出了极高的消除多黏菌素耐药性的活性,如大叶兰酚<sup>[29]</sup>、漆黄素<sup>[30]</sup>、白芦藜醇<sup>[35]</sup> 等。其原因可能为天然化合物化学结构更加复杂,苯环、酚羟基等结构的存在使其能与 MCR-1 更加紧密地结合。

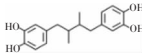
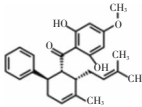
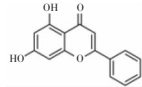
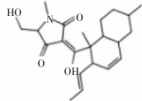
2.2.2 金属化合物增敏剂 除底物类似物外,一些金属化合物可通过自身金属离子取代  $\text{Zn}^{2+}$ ,干扰 MCR-1 的催化活性。例如, $\text{Ag}^+$  能置换 MCR-1 的辅因子  $\text{Zn}^{2+}$ ,形成一个四核银中心,并产生空间位阻效应,从而阻断 MCR-1 与底物结合<sup>[53]</sup>。此外, $\text{Au}^+$  也能取代  $\text{Zn}^{2+}$ ,与 Glu-246、Asp-465、His-466 和 Thr-285 形成四面体配位结构,进而抑制 MCR-1 的催化活性<sup>[54]</sup>。

2.2.3 其他合成小分子 除 MCR-1 蛋白酶底物类似物和金属化合物外,一些结构新颖的合成小分子也展现出逆转多黏菌素耐药性的潜力。例如,oroidin 的色胺衍生化合物 8 能够通过增强细菌膜通透性提升 COL 的抗菌活性<sup>[55]</sup>。此外,四氢苯并吡啶类似物<sup>[56]</sup>和二胺基胍衍生物<sup>[57]</sup>也显示出增强多黏菌素抗菌作用的能力,见表 2。

表 1 天然产物来源的多黏菌素增敏剂


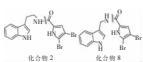
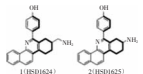
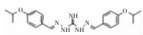
名称	化合物结构	作用机制	MCR-1 结合位点	体内外抗菌活性	参考文献
植物来源的化合物					
多酚类化合物					
大叶兰酚		增强 COL 的膜损伤,抑制 <i>mcr-1</i> 表达,靶向抑制 MCR-1 蛋白	Thr-283、Ser-284、Asn-482、Tyr-287、Pro-481	MIC 降低至原先的 1/32,FICI=0.09;小鼠生存率从 25%(多黏菌素单药)提高至 75%(联合用药)	[29]
漆黄素纳米乳		抑制 MCR-1,抑制细菌 ABC 转运系统,增强 COL 的膜损伤	Gly-282、Pro-48、Thr-283、Asn-482、Tyr-287	FICI=0.06~0.32;小鼠和雏鸡生存率分别从 20%和 30%(多黏菌素单药)提高至 60%和 70%(联合用药)	[30]
补骨脂二氢黄酮		破坏细菌膜结构,增加膜通透性并诱导产生 ROS;抑制 MCR-1;抑制细菌生物膜的形成和运动	Ala-437、Phe-441、Arg-365、Phe-407、Gly-393	MIC 降低至原先的 1/4~1/8,FICI=0.125~0.25;大蜡螟和小鼠生存率分别从 30%和 16.6%(多黏菌素单药)提高至 70%和 83.3%	[31]
槲皮素		抑制 <i>mcr-1</i> 和 <i>mgrB</i> 表达,协同增强 COL 的膜损伤	-	MIC 降低至原先的 1/4~1/32,FICI=0.141~0.375	[32]
黄芩苷和 EDTA		抑制 <i>mcr-1</i> 、PmrA/PmrB 和 PhoP/PhoQ 双组分系统表达;抑制多药外排泵;促进 TCA 循环,抑制氧化还原,增强细菌氧化损伤。二者都可抑制 MCR-1	黄芩苷: Lys-307、Lys-333、Asp-331、Asp-337、Gly-334、Tyr-308 EDTA: Lys-307、Asp-337、Tyr-308、Thp-219	FICI=0.25~0.5	[33]
光甘草定		抑制 FabI,抑制脂肪酸合成;干扰卷曲纤毛蛋白合成,抑制生物膜形成,并清除已形成的生物膜	-	FICI=0.375	[34]
卡亚宁芪酸		抑制 MCR-1	Glu-246、Thr-285、Lys-333、His-395、His-478、Ser-330、Asp-465、His-466	MIC 降至 1 μg/mL,小鼠生存率从 20%(多黏菌素单药)提高至 80%(联合用药)	[35]
白芦藜醇和黄芩苷		提高膜通透性,增强 COL 的膜损伤;破坏 PMF 稳态;抑制 TCA 循环、氧化磷酸化;抑制外排泵表达	白芦藜醇:Pro-412、Val-413、Asn-417、Glu-418、Glu-423、Ser-426 黄芩苷: Asn-482、Phe-484、Lys-487、Arg-490	MIC 降低至原先的 1/512,小鼠肝脏、脾脏和肾脏的载菌量分别降低 3.863、8.375 和 7.832 log <sub>10</sub> CFU/g	[36]
萜类化合物					
BBN149		抑制 ArnT	-	MIC 降低至原先的 1/8	[37]
广藿香酮		抑制 MCR-1、MCR-3,增强 COL 的膜损伤	Asp-327、Asp-346	FICI=0.15~0.39,小鼠存活率从 43.3%(多黏菌素单药)提高至 80%(联合用药)	[38]
香芹酚		抑制 MCR-1 和细菌肽聚糖的生物合成酶	Phe-211、Arg-169、Val-171、Ala-241、Lys-210	MIC 降低至原先的 1/16~1/512,FICI=0.12~0.25	[39]
百里香酚纳米乳		抑制生物膜的形成,促进膜损伤;诱导产生 ROS;抑制 MCR-1;抑制膜蛋白表达	Tyr-399、Leu-419、Pro-397、Leu-477、Tyr-476、Leu-470、His-424、Leu-427、Tyr-476	MIC 降低至原先的 1/2~1/64,雏鸡存活率从 10%(多黏菌素单药)提高至 60%(联合用药)	[40]
生物碱类化合物					
小檗碱和 EDTA		小檗碱抑制 MCR-1 和 AcrAB-TolC;抑制 <i>mcr-1</i> 和 <i>tolC</i> 表达;联合 EDTA 破坏膜电位,诱导膜去极化,增强 COL 的膜损伤;促进 TCA 循环	Lys-421、Glu-415、Cys-422、Ser-426	MIC 降低至原先的 1/8~1/2 048,FICI=0.127~0.375;相较于单一疗法,联合用药使小鼠肝脾的细菌载量减少约 2 log <sub>10</sub> CFU/s	[41]
粉防己碱		破坏 PMF,增强 COL 的膜损伤;抑制 <i>mcr-1</i> 表达;抑制 MCR-1;抑制外排泵	Leu-419、Ala-420、Tyr-476	MIC 降低至原先的 1/4~1/256,小鼠大腿的细菌载量从 5.6 log <sub>10</sub> CFU/g(多黏菌素单药)降低至 2.76 log <sub>10</sub> CFU/g(联合用药)	[42]

续表 1 (Table 1, Continued)

名称	化合物结构	作用机制	MCR-1 结合位点	体内外抗菌活性	参考文献
苯丙素类化合物					
去甲二氢愈创木酸		增强 COL 的膜损伤,诱导产生 ROS;抑制 MCR-1	-	MIC 降至 1~2 μg/mL, FICI = 0.09~0.25;小鼠存活率从 6.67% (多黏菌素单药)提高至 50% (联合用药)	[43]
查尔酮类化合物					
潘杜拉亨 A		清除生物膜;诱导氧化磷酸化,诱导产生 ROS;引起细菌内铁稳态紊乱	-	MIC 降至原先的 1/32, FICI = 0.02 ± 0.01	[44]
动物来源的化合物					
白杨素		破坏膜电位,提高膜通透性,增强 COL 的膜损伤;抑制生物膜形成	-	MIC 降至 0.125 μg/mL, FICI = 0.047~0.188	[47]
抗菌肽 CDP-B11	-	破坏细菌膜,引起膜去极化并产生孔隙,导致膜不稳定和膜完整性丧失	-	MIC 降至 0.000 5 μg/mL	[48]
抗菌肽 Esc (1-21)	-	具有膜扰动活性,增强 COL 的膜损伤	-	MIC 降至 1~4 μg/mL, FICI = 0.25~0.37	[49]
肽 MSI-1	-	抑制 <i>mcr-1</i> 表达;抑制 <i>mcr-1</i> 阳性大肠埃希菌的免疫逃避与致病作用;促进 OMV 形成,减少 OMV 上的毒力蛋白	-	MSI-1-COL 联合处理的小鼠约有 30% 存活	[20]
海洋生物来源的化合物					
伊快霉素		抑制 <i>mcr-1</i> 转录,增强 COL 的膜损伤,诱导产生 ROS	-	FICI<0.5, 4 μg/mL 伊快霉素联合 1 μg/mL COL 对供试菌的抑制率达 100%	[51]

注: - 表示文献无相关描述;MIC 表示最低抑菌浓度;FICI 表示联合抑菌指数;ABC 转运系统表示 ATP-结合盒转运系统;PMF 表示质子驱动力;TCA 表示三羧酸循环;FabI 表示烯酰基载体蛋白还原酶;AcrAB-TolC 表示一种 RND 外排泵;OMV 表示外囊泡。

表 2 人工合成的小分子多黏菌素增敏剂

名称	化合物结构	作用机制	体内外协同抗菌活性	参考文献
乙醇胺		抑制 MCR-1	在抗菌测试中,4 μg/mL 多黏菌素 B 的杀菌剂量呈乙醇胺浓度依赖性下降	[52]
银纳米颗粒	-	抑制 MCR-1	MIC 降至 0.5 μg/mL, FICI = 0.375;联合用药使小鼠肝脾的细菌载量降低至原先的 1/20	[53]
金硫葡萄糖、金纳米颗粒	-	抑制 MCR-1	金硫葡萄糖使 MIC 降低至原先的 1/64;40 nm 金纳米颗粒与 COL 的 FICI = 0.18~0.38	[54]
oroidin 的色胺衍生物		提高膜通透性,增强 COL 的膜损伤	oroidin 色胺衍生物化合物 2 使 MIC 降至 4 μg/mL 以下,衍生物 8 的活性是化合物 2 的 4 倍	[55]
四氢苯并[a 或 c]吡啶类似物 (HSD1624、HSD1625)		HSD1624 增强肺炎克雷伯菌的膜通透性,HSD1625 诱导铜绿假单胞菌产生 ROS	MIC 降至原先的 1/8~1/16	[56]
异丙氧苯呱		提高膜通透性,增强 COL 的膜损伤;抑制细菌能量代谢、脂肪酸代谢	MIC 降至原先的 1/4~1/133, FICI = 0.023~0.282	[57]

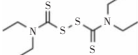
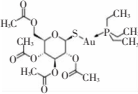
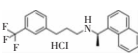
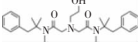
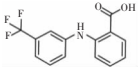
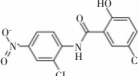
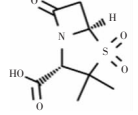
注: - 表示文献无相关描述;MIC 表示最低抑菌浓度;FICI 表示联合抑菌指数。



2.3 老药新用 老药新用是指将已上市或在临床研究中被验证过安全性的药物重新用于治疗其他疾病或新的适应证。一些美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)获批药物具有成为多黏菌素增敏剂的潜力。例如,用于改善睡眠和抗氧化的褪黑素,可通过诱导三羧酸(tricarboxylic acid, TCA)循环过度活跃、增强氧化三甲胺呼吸引

起氧化损伤等机制恢复 COL 的抗菌活性<sup>[58]</sup>,见图 1。另有研究<sup>[59]</sup>表明,褪黑素可通过破坏细菌质子驱动力来抑制携带 *mcr-1* 基因的质粒的水平转移。另一个例子是用于治疗慢性酒精中毒的双硫仑,通过抑制 MCR-1、提高膜通透性等机制来增强耐药菌对 COL 的敏感性<sup>[60]</sup>。此外,抗风湿药金诺芬等药物也显示出降低多黏菌素耐药性的潜力<sup>[61-68]</sup>。见表 3。

表 3 “老药”中的多黏菌素增敏剂

名称	化合物结构	作用机制	MCR-1 结合位点	体内外抗菌活性	参考文献
褪黑素		提高膜通透性、诱导膜电位的消散;促进 TCA 循环、氧化三甲胺呼吸,抑制细菌抗氧化系统,引起氧化损伤;抑制 <i>mcr-1</i> 和外排泵相关基因表达;破坏 PMF,抑制 <i>mcr-1</i> 质粒水平转移	-	MIC 降至原来的 1/32, FICI = 0.063;大蜡螟存活率从 0(多黏菌素单药)提高至 70%(联合用药)	[58-59]
双硫仑		抑制 <i>mcr-1</i> 质粒共轭转移;提高膜通透性,诱导膜电位消散;干扰中心碳代谢和核苷酸代谢,抑制 MCR-1,抑制 <i>mcr-1</i> 表达	Hsd-194、Hsd-199、Hsd-282、Hsd-270、Asn-133、Val-93、Ala-90、Zn-401、Zn-402	MIC 降至原来的 1/32, FICI = 0.125;大蜡螟幼虫存活率从低于 25%(多黏菌素单药)提高至 75%(联合用药),小鼠大腿载菌量减少 2 log <sub>10</sub> CFU	[60]
金诺芬		抑制 MCR-1	Au <sup>+</sup> 取代 Zn <sup>2+</sup> , 与 Glu-246、Asp-465、His-466、Thr-285 配位	MIC 降至原来的 1/8 ~ 1/16, FICI = 0.125 ~ 0.281;小鼠存活率提高至 100%,且肝脾中的细菌载量降至原来的 1/10	[61]
盐酸西那卡塞		抑制生物膜形成并清除;提高膜通透性,破坏膜结构;诱导产生 ROS	-	FICI = 0.047 ~ 0.094;大蜡螟幼虫和小鼠的存活率分别从 20%和 0(多黏菌素单药)提高至 70%和 60%(联合用药)	[62]
奥昔卡因		诱导膜电位消散,增强 COL 的膜损伤;诱导 ROS 产生	-	单独使用 0.5 × MIC 的 COL 几乎没有杀菌活性,而联合用药使细菌数量减少约 2 log <sub>10</sub> CFU;小鼠存活率从 0(多黏菌素单药)提高至 75%(联合用药)	[63]
氟芬那酸		干扰生物膜的形成并清除;提高膜通透性,增强 COL 的膜损伤	-	MIC 降至原来的 1/4 ~ 1/512, FICI = 0.0175 ~ 0.375;相较于单一疗法,联合用药使小鼠大腿载菌量减少 1.839 log <sub>10</sub> CFU/g	[64]
氯硝柳胺纳米乳剂和纳米乳凝		破坏膜电位和 ΔpH,引起 PMF 消散;抑制外排泵的活性;诱导产生 ROS	-	MIC 降至 0.0625 ~ 1.0 μg/mL, FICI = 0.0195 ~ 0.129;小鼠存活率从 37.5%(多黏菌素单药)提高至 75%以上(联合用药)	[65]
舒巴坦		-	-	小鼠生存率从 0(多黏菌素单药)提高至 75% ~ 100%(联合用药)	[66]
平胃丸	-	增强 COL 的膜损伤;抑制 MCR-1	Tyr-287、Met-480、Pro-481、Ala-485、Asn-482、Arg-490、Cys-281、Thr-283、Ser-284	FICI = 0.07 ± 0.05;雏鸡存活时间从 3 d(未经治疗)延长至 5 d 以上(联合用药)	[67]
奥替溴铵		引起 PMF 崩溃与膜去极化,提高膜通透性,增强 COL 的膜损伤;抑制细菌外排泵	-	MIC 降至原来的 1/32, FICI = 0.25;小鼠存活率从 0(多黏菌素单药)提高至 80%(联合用药)	[68]

注: - 表示文献无相关描述, MIC 表示最低抑菌浓度, FICI 表示联合抑菌指数, PMF 表示质子驱动力, TCA 表示三羧酸循环。

## 2.4 新型策略

**2.4.1 基因干预策略** CRISPR-Cas9 系统在对抗抗菌药物耐药性方面前景广阔<sup>[69]</sup>。该系统可通过质粒等载体进入细菌,利用特定 sgRNA 引导 Cas9 蛋白识别并切除耐药基因。Wan 等<sup>[70]</sup>构建的重组质粒 pCas9-m1 和 pCas9-m2,分别靶向 *mcr-1* 的 20、30 nt 序列,成功敲除大肠埃希菌中的 *mcr-1*,并抑制耐药质粒转移。He 等<sup>[71]</sup>设计的 pISAp11-CRISPR/Cas9 质粒不仅能清除 *mcr-1* 阳性质粒并抑制其水平转移,还对染色体携带 *mcr-1* 的菌株具有杀菌作用。此外,反义核酸技术可阻断耐药基因翻译,特异性降低细菌耐药性。如 Wang 等<sup>[72]</sup>设计的靶向 *mcr-1* 的 RBS 起始密码子的 PNA-1,可将多黏菌素的 MIC 降至 1~2 mg/L。

**2.4.2 新型靶点的发现** 除 MCR 蛋白外,某些细菌蛋白酶也可能成为对抗多黏菌素耐药性的辅助靶点。代谢通路方面,生物素合成抑制剂 MAC13772 可通过靶向抑制生物素依赖酶阻断脂肪酸合成,从而逆转多黏菌素耐药性。此外,脂肪酸合成相关的两种酶[ $\beta$ -酮脂酰-ACP-合成酶 I( $\beta$ -ketoacyl-synthase I, FabB)和烯酰基载体蛋白还原酶(enoyl-acyl carrier protein reductase, FabI)]的抑制剂也能恢复多黏菌素的抗菌活性<sup>[73]</sup>。细菌氧化还原调控方面,Hu 等<sup>[74]</sup>发现小分子 Lyb24 和多黏菌素 B 均可结合 NADH-偶氮还原酶(AzoR),即一种 NADH-醌氧化还原酶,且 Lyb24 能显著增强多黏菌素 B 的抗菌效力。推测 Lyb24 和多黏菌素 B 对 AzoR 的双重抑制作用可协同干扰细菌的氧化还原信号通路,诱导生成 ROS,最终引起细菌氧化性死亡。膜稳态方面,2-氨基吡啶通过抑制膜蛋白 NhaA,恢复 *mcr* 阳性大肠埃希菌对多黏菌素的敏感性<sup>[75]</sup>。NhaA 是  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  反向转运蛋白 A,负责维持离子平衡、pH 稳态及质子驱动力稳定。2-氨基吡啶对其的抑制作用破坏了细菌的质子驱动力以及细胞内 pH 平衡,削弱了膜稳定性和外排泵活性,进而增强多黏菌素的膜损伤效应。见图 1。

**2.4.3 纳米制剂** 纳米技术在多黏菌素增敏剂中具有广阔的应用前景。Cho 等<sup>[76]</sup>合成的镍混合氧化锌与黑磷纳米复合材料,能通过表面电负性与被修饰的带正电的细胞膜结合,增强膜表面的电负性,从而恢复多黏菌素 B 的抗菌活性。同时,该材料还能干扰细菌的氧化还原代谢,导致细菌氧化性死亡。此外,纳米技术还有效解决了部分潜在增敏药物因溶解性差而应用受限的问题,如百里香酚纳米乳<sup>[40]</sup>、

漆黄素纳米乳<sup>[30]</sup>、氯硝柳胺纳米乳剂<sup>[65]</sup>等。部分纳米制剂展现出优于母体药物的药效,如 Zhang 等<sup>[54]</sup>发现金纳米颗粒增敏能力显著高于传统金基药物。

## 3 结论与展望

自禁止将多黏菌素作为生长促进剂以来,其临床耐药率已从 2016 年的 14.3% 降至 2019 年的 6.3%,但禽类来源 *mcr-1* 携带率维持在 18.4%~90.9%<sup>[77-78]</sup>。作为对抗 MDR-GNB 的“最后一道防线”,多黏菌素的疗效正受到 *mcr-1* 等耐药基因的严峻挑战。近年来,多黏菌素增敏剂的研究主要聚焦于天然产物、合成小分子及老药新用,其中部分化合物在联用中呈现出“抗氧化-促氧化”双相效应,且证实吡啶环是增强 COL 抗菌活性的关键结构,为抗菌增敏剂的设计提供了新思路<sup>[55,58]</sup>。

当前研究已突破传统化学增效模式,向多学科交叉融合推进:(1)基因干预策略可靶向细菌耐药基因实现“精准沉默”,从源头消除耐药性。(2)新型靶点(脂肪酸合成途径、AzoR、NhaA)的发现推动了多靶点联合抑制,降低基因突变导致的治疗失败风险。(3)纳米技术应用则通过提高药物生物利用度和递送靶向性,显著提升增敏效果。

多黏菌素增敏剂的研发应紧密结合细菌耐药性的演化趋势,随着如 *mcr-3* 等新基因的持续扩散<sup>[5]</sup>,未来研究需突破单一机制,构建覆盖耐药酶、外排泵、生物膜及氧化还原代谢等多通路的协同增敏体系。同时,应积极探索“体外杀伤+体内免疫激活”的符合策略,推进精准治疗、靶点创新与技术融合,为攻克 MDR-GNB 感染提供更具有前瞻性的解决方案。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

## [参考文献]

- [1] Saha M, Sarkar A. Review on multiple facets of drug resistance: a rising challenge in the 21st century[J]. J Xenobiot, 2021, 11(4): 197-214.
- [2] GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050[J]. Lancet, 2024, 404(10459): 1199-1226.
- [3] Ardebili A, Izanloo A, Rastegar M. Polymyxin combination therapy for multidrug-resistant, extensively-drug resistant, and difficult-to-treat drug-resistant Gram-negative infections: is it superior to polymyxin monotherapy?[J]. Expert Rev Anti

Infect Ther, 2023, 21(4): 387–429.

[4] Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study[J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(2): 161–168.

[5] Shi JP, Zhu H, Liu C, et al. Epidemiological and genomic characteristics of global *mcr*-positive *Escherichia coli* isolates[J]. Front Microbiol, 2023, 13: 1105401.

[6] Liu MY, Wu J, Zhao JX, et al. Global epidemiology and genetic diversity of *mcr*-positive *Klebsiella pneumoniae*: a systematic review and genomic analysis[J]. Environ Res, 2024, 259: 119516.

[7] Ledger EVK, Sabnis A, Edwards AM. Polymyxin and lipopeptide antibiotics; membrane-targeting drugs of last resort[J]. Microbiology (Reading), 2022, 168(2): 001136.

[8] Nang SC, Azad MAK, Velkov T, et al. Rescuing the last-line polymyxins; achievements and challenges[J]. Pharmacol Rev, 2021, 73(2): 679–728.

[9] Sabnis A, Hagart KL, Klöckner A, et al. Colistin kills bacteria by targeting lipopolysaccharide in the cytoplasmic membrane[J]. Elife, 2021, 10: e65836.

[10] El-Sayed Ahmed MAEG, Zhong LL, Shen C, et al. Colistin and its role in the era of antibiotic resistance; an extended review (2000–2019)[J]. Emerg Microbes Infect, 2020, 9(1): 868–885.

[11] Silva KED, Rossato L, Leite AF, et al. Overview of polymyxin resistance in *Enterobacteriaceae*[J]. Rev Soc Bras Med Trop, 2022, 55: e0349.

[12] Yang WW, Ding L, Han RR, et al. Current status and trends of antimicrobial resistance among clinical isolates in China: a retrospective study of CHINET from 2018 to 2022[J]. One Health Adv, 2023, 1(1): 8.

[13] 刘思娣, 陈丽华, 付陈超, 等. 湖南省细菌耐药监测网 2012—2021 年鲍曼不动杆菌耐药性监测报告[J]. 中国感染控制杂志, 2023, 22(12): 1460–1467.

Liu SD, Chen LH, Fu CC, et al. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii*: surveillance report from Hunan Provincial Antimicrobial Resistance System, 2012–2021[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2023, 22(12): 1460–1467.

[14] Jiang JY, Ma SZ, Chen SY, et al. Low prevalence of colistin-resistant *Escherichia coli* from companion animals, China, 2018–2021[J]. One Health Adv, 2023, 1(1): 14.

[15] Tang B, Chang J, Luo Y, et al. Prevalence and characteristics of the *mcr*-1 gene in retail meat samples in Zhejiang Province, China[J]. J Microbiol, 2022, 60(6): 610–619.

[16] Shao DY, Ju XY, Wu YC, et al. Quaternary ammonium compounds: a new driver and hidden threat for *mcr*-1 prevalence in hospital wastewater and human feces[J]. Environ Sci Technol, 2025, 59(3): 1565–1576.

[17] Rhouma M, Madec JY, Laxminarayan R. Colistin: from the shadows to a one health approach for addressing antimicrobial resistance[J]. Int J Antimicrob Agents, 2023, 61(2): 106713.

[18] Martiny HM, Munk P, Brinch C, et al. Global distribution of *mcr* gene variants in 214K metagenomic samples[J]. mSystems, 2022, 7(2): e0010522.

[19] Li JG, Beuerman R, Verma CS. Dissecting the molecular mechanism of colistin resistance in *mcr*-1 bacteria[J]. J Chem Inf Model, 2020, 60(10): 4975–4984.

[20] Ye XY, Wang J, Xu PF, et al. Peptide MSI-1 inhibited *mcr*-1 and regulated outer membrane vesicles to combat immune evasion of *Escherichia coli*[J]. Microb Biotechnol, 2023, 16(9): 1755–1773.

[21] Maseron IC, Palzkill T. Structural biology of MCR-1-mediated resistance to polymyxin antibiotics[J]. Curr Opin Struct Biol, 2023, 82: 102647.

[22] Suardiaz R, Lythell E, Hinchliffe P, et al. Catalytic mechanism of the colistin resistance protein *mcr*-1[J]. Org Biomol Chem, 2021, 19(17): 3813–3819.

[23] Ding YH, Hao JC, Xiao WJ, et al. Role of efflux pumps, their inhibitors, and regulators in colistin resistance[J]. Front Microbiol, 2023, 14: 1207441.

[24] Park NH, Lee SJ, Lee EB, et al. Colistin induces resistance through biofilm formation, via increased *phoQ* expression, in avian pathogenic *Escherichia coli* [J]. Pathogens, 2021, 10(11): 1525.

[25] Shein AMS, Wannigama DL, Higgins PG, et al. High prevalence of *mgrB*-mediated colistin resistance among carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* is associated with biofilm formation, and can be overcome by colistin-EDTA combination therapy[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 12939.

[26] Kumar V, Yasmeen N, Pandey A, et al. Antibiotic adjuvants: synergistic tool to combat multi-drug resistant pathogens[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1293633.

[27] 林登蕃, 郑志豪, 周映君, 等. 植物基食品中多酚的生物转化及生物活性研究进展[J]. 食品科学, 2024, 45(14): 319–327.

Lin DB, Zheng ZH, Zhou YJ, et al. Research progress in bio-transformation and biological activity of polyphenols in plant-based foods[J]. Food Science, 2024, 45(14): 319–327.

[28] Nassarawa SS, Nayik GA, Gupta SD, et al. Chemical aspects of polyphenol-protein interactions and their antibacterial activity[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2023, 63(28): 9482–9505.

[29] Huang YH, Wang ZQ, Liu ZY, et al. Gigantol restores the sensitivity of *mcr* carrying multidrug-resistant bacteria to colistin[J]. Phytomedicine, 2023, 117: 154886.

[30] Wang N, Sheng QS, Zhu HY, et al. Enhancing the effectiveness of polymyxin E with a fisetin nanoemulsion against a colistin-resistant *Salmonella typhimurium* infection[J]. Phytomedicine, 2024, 130: 155768.

[31] Li J, Han N, He ZY, et al. Bavachin rejuvenates sensitivity of colistin against colistin-resistant Gram-negative bacteria[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(4): 2349.



- [32] Lin YS, Zhang Y, Liu SX, et al. Quercetin rejuvenates sensitization of colistin-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates to colistin[J]. Front Chem, 2021, 9: 795150.
- [33] Cui XD, Zhang JK, Sun YW, et al. Synergistic antibacterial activity of baicalin and EDTA in combination with colistin against colistin-resistant *Salmonella*[J]. Poult Sci, 2023, 102(2): 102346.
- [34] Yang JX, Zhang LY, He XL, et al. *In vitro* and *in vivo* enhancement effect of glabridin on the antibacterial activity of colistin, against multidrug resistant *Escherichia coli* strains[J]. Phytomedicine, 2024, 130: 155732.
- [35] Jia Y, Liu JZ, Yang Q, et al. Cajanin stilbene acid: A direct inhibitor of colistin resistance protein *mcr-1* that restores the efficacy of polymyxin B against resistant Gram-negative bacteria[J]. Phytomedicine, 2023, 114: 154803.
- [36] Cheng P, Sun YY, Wang BT, et al. Mechanism of synergistic action of colistin with resveratrol and baicalin against *mcr-1*-positive *Escherichia coli* [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 180: 117487.
- [37] Ghirga F, Stefanelli R, Cavinato L, et al. A novel colistin adjuvant identified by virtual screening for ArnT inhibitors[J]. J Antimicrob Chemother, 2020, 75(9): 2564–2572.
- [38] Xie SN, Li L, Zhan BH, et al. Pogostone enhances the antibacterial activity of colistin against MCR-1-positive bacteria by inhibiting the biological function of *mcr-1* [J]. Molecules, 2022, 27(9): 2819.
- [39] Ben Selma W, Farouk A, Ban ZJ, et al. *Thymus algeriensis* essential oil: phytochemical investigation, bactericidal activity, synergistic effect with colistin, molecular docking, and dynamics analysis against Gram-negative bacteria resistant to colistin[J]. Heliyon, 2024, 10(19): e38281.
- [40] Sheng QS, Wang N, Zhou YL, et al. A new function of thymol nanoemulsion for reversing colistin resistance in *Salmonella enterica* serovar typhimurium infection[J]. J Antimicrob Chemother, 2023, 78(12): 2983–2994.
- [41] Cui XD, Liu XK, Ma XY, et al. Restoring colistin sensitivity in colistin-resistant *Salmonella* and *Escherichia coli*: combinatorial use of berberine and EDTA with colistin[J]. mSphere, 2024, 9(6): e0018224.
- [42] Yi KF, Liu SB, Liu PY, et al. Synergistic antibacterial activity of tetrandrine combined with colistin against MCR-mediated colistin-resistant *Salmonella* [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 149: 112873.
- [43] Song G, Zhou YL, Niu S, et al. Nordihydroguaiaretic acid reverses the antibacterial activity of colistin against MCR-1-positive bacteria *in vivo/in vitro* by inhibiting MCR-1 activity and injuring the bacterial cell membrane [J]. Phytomedicine, 2022, 98: 153946.
- [44] Thadtapong N, Chaturongakul S, Napaswad C, et al. Enhancing effect of natural adjuvant, panduratin A, on antibacterial activity of colistin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 9863.
- [45] Chen CH, Chen L, Mao CY, et al. Natural extracts for antibacterial applications[J]. Small, 2024, 20(9): 2306553.
- [46] Stefanis C, Stavropoulou E, Giorgi E, et al. Honey's antioxidant and antimicrobial properties: a bibliometric study[J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(2): 414.
- [47] Zhao YN, Liu Y, Feng LZ, et al. *In vitro* and *in vivo* synergistic effect of chrysin in combination with colistin against *Acinetobacter baumannii* [J]. Front Microbiol, 2022, 13: 961498.
- [48] Witherell KS, Price J, Bandaranayake AD, et al. *In vitro* activity of antimicrobial peptide CDP-B11 alone and in combination with colistin against colistin-resistant and multidrug-resistant *Escherichia coli*[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 2151.
- [49] Sacco F, Bitossi C, Casciaro B, et al. The antimicrobial peptide Esc (1–21) synergizes with colistin in inhibiting the growth and in killing multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* strains[J]. Antibiotics (Basel), 2022, 11(2): 234.
- [50] Qi MX, Zheng CJ, Wu WH, et al. Exopolysaccharides from marine microbes: source, structure and application[J]. Mar Drugs, 2022, 20(8): 512.
- [51] Zhang Q, Chen S, Liu XJ, et al. Equisetin restores colistin sensitivity against multi-drug resistant Gram-negative bacteria [J]. Antibiotics (Basel), 2021, 10(10): 1263.
- [52] Wei PC, Song GJ, Shi MY, et al. Substrate analog interaction with MCR-1 offers insight into the rising threat of the plasmid-mediated transferable colistin resistance[J]. FASEB J, 2018, 32(2): 1085–1098.
- [53] Zhang Q, Wang RM, Wang MJ, et al. Re-sensitization of *mcr* carrying multidrug resistant bacteria to colistin by silver[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022, 119(11): e2119417119.
- [54] Zhang Q, Wang MJ, Hu XQ, et al. Gold drugs as colistin adjuvants in the fight against MCR-1 producing bacteria[J]. J Biol Inorg Chem, 2023, 28(2): 225–234.
- [55] Barker WT, Chandler CE, Melander RJ, et al. Tryptamine derivatives disarm colistin resistance in polymyxin-resistant Gram-negative bacteria[J]. Bioorg Med Chem, 2019, 27(9): 1776–1788.
- [56] Onyedibe KI, Nemeth AM, Dayal N, et al. Re-sensitization of multidrug-resistant and colistin-resistant Gram-negative bacteria to colistin by povarov/doebner-derived compounds [J]. ACS Infect Dis, 2023, 9(2): 283–295.
- [57] 牛慧君. 异丙氧苯胍与黏菌素联用对鸭源 *mcr-1* 阳性大肠杆菌的抗菌作用研究[D]. 广州: 华南农业大学, 2021.
- [58] Niu HJ. Antibacterial effect of isopropoxy benzene guanidine combined with colistin on duck-derived *mcr-1*-positive *Escherichia coli*[D]. Guangzhou: South China Agricultural University, 2021.
- [59] Liu Y, Jia YQ, Yang KN, et al. Melatonin overcomes MCR-mediated colistin resistance in Gram-negative pathogens[J]. Theranostics, 2020, 10(23): 10697–10711.
- [59] Jia YQ, Yang BQ, Shi JR, et al. Melatonin prevents conjugation

tive transfer of plasmid-mediated antibiotic resistance genes by disrupting proton motive force[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 175: 105978.

[60] Chen C, Cai JJ, Shi JR, et al. Resensitizing multidrug-resistant Gram-negative bacteria to carbapenems and colistin using disulfiram[J]. *Commun Biol*, 2023, 6(1): 810.

[61] Sun HZ, Zhang Q, Wang RM, et al. Resensitizing carbapenem- and colistin-resistant bacteria to antibiotics using aurano-fin[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5263.

[62] Wang CC, Zhang ZY, Liu D, et al. Restoring colistin sensitivity in multidrug-resistant pathogenic *E. coli* using cinacalcet hydrochloride[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(21): 11574.

[63] Li J, Han N, Li YY, et al. The synergistic antibacterial activity and mechanism of colistin-oxethazaine combination against Gram-negative pathogens[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1363441.

[64] Zhang Y, Han YJ, Wang LB, et al. Flufenamic acid, a promising agent for the sensitization of colistin-resistant Gram-negative bacteria to colistin[J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(2): e0405222.

[65] Zhang JK, Wang XL, Li PL, et al. Colistin-nicosamide-loaded nanoemulsions and nanoemulsion gels for effective therapy of colistin-resistant *Salmonella* infections[J]. *Front Vet Sci*, 2024, 11: 1492543.

[66] Srisakul S, Wannigama DL, Higgins PG, et al. Overcoming addition of phosphoethanolamine to lipid A mediated colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates with colistin-sulbactam combination therapy[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 11390.

[67] Sheng QS, Du RB, Ma CH, et al. NMPA-approved traditional Chinese medicine-Pingwei Pill: new indication for colistin recovery against MCR-positive bacteria infection[J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 106.

[68] Xu C, Liu CY, Chen KC, et al. Otilonium bromide boosts antimicrobial activities of colistin against Gram-negative pathogens and their persisters[J]. *Commun Biol*, 2022, 5(1): 613.

[69] Al-Fadhli AH, Jamal WY. Recent advances in gene-editing approaches for tackling antibiotic resistance threats: a review[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1410115.

[70] Wan P, Cui SY, Ma ZB, et al. Reversal of *mcr-1*-mediated colistin resistance in *Escherichia coli* by CRISPR-Cas9 system[J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13: 1171–1178.

[71] He YZ, Yan JR, He B, et al. A transposon-associated CRISPR/Cas9 system specifically eliminates both chromosomal and plasmid-borne *mcr-1* in *Escherichia coli*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(10): e0105421.

[72] Wang XM, Wang Y, Ling ZR, et al. Peptide nucleic acid restores colistin susceptibility through modulation of MCR-1 expression in *Escherichia coli*[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2020, 75(8): 2059–2065.

[73] Carfrae LA, Rachwalski K, French S, et al. Inhibiting fatty acid synthesis overcomes colistin resistance[J]. *Nat Microbiol*, 2023, 8(6): 1026–1038.

[74] Hu CX, Zhang JY, Cui RQ, et al. The enhancement effect of small molecule Lyb24 reveals AzoR as a novel target of polymyxin B[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 169: 115856.

[75] Wang XL, Cui Y, Wang ZH, et al. NhaA: a promising adjuvant target for colistin against resistant *Escherichia coli*[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 268(Pt 1): 131833.

[76] Cho H, Naskar A, Lee S, et al. A new surface charge neutralizing nano-adjuvant to potentiate polymyxins in killing *mcr-1* mediated drug-resistant *Escherichia coli*[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(2): 250.

[77] Wang Y, Xu CY, Zhang R, et al. Changes in colistin resistance and *mcr-1* abundance in *Escherichia coli* of animal and human origins following the ban of colistin-positive additives in China: an epidemiological comparative study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(10): 1161–1171.

[78] 刘军, 何秋水. 多黏菌素的流行状况与耐药机制的研究[J]. *微生物学免疫学进展*, 2020, 48(2): 64–70.

Liu J, He QS. Progress on prevalence and resistance mechanisms of polymyxin[J]. *Progress in Microbiology and Immunology*, 2020, 48(2): 64–70.

(本文编辑:翟若南)

**本文引用格式:**陈新,宋慈,王彦兮,等.多黏菌素耐药困境破局:抗菌药物增敏剂的前沿探索[J].中国感染控制杂志,2025,24(11): 1681–1690. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20252288.

**Cite this article as:** CHEN Xin, SONG Ci, WANG Yanxi, et al. Breaking the dilemma of polymyxin resistance: forefront exploration of antimicrobial sensitizers[J]. *Chin J Infect Control*, 2025, 24(11): 1681–1690. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20252288.