

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2026.01.036

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250910.1017.006\(2025-09-10\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250910.1017.006(2025-09-10))

噬菌体解聚酶:多重耐药性鲍曼不动杆菌感染治疗的新策略*

韩鹏军^{1,2} 郝晨茜¹ 徐冰清¹ 段卉¹ 姚重阳² 杨雷^{1△}

(1. 黄淮学院医学院, 河南驻马店, 463000; 2. 黄淮学院附属中心医院科研处, 河南驻马店 463000)

[摘要] 鲍曼不动杆菌是最具挑战性的医院获得性病原体之一。随着多重耐药性鲍曼不动杆菌的数量剧增及传播范围日益扩大,其对全球公共卫生构成严重威胁,急需开发新的且安全有效的治疗策略。近年来,噬菌体及其解聚酶在治疗耐药性鲍曼不动杆菌感染方面表现出了巨大的潜力。相较于噬菌体,其解聚酶不会导致耐药菌产生抗性,噬菌体解聚酶通过特异性水解耐药菌的荚膜多糖来增强宿主免疫系统对抗细菌感染。因此,噬菌体解聚酶被认为是开发针对不同荚膜类型鲍曼不动杆菌抗菌药物的合适候选者。该文就鲍曼不动杆菌噬菌体解聚酶的研究进展进行综述。

[关键词] 鲍曼不动杆菌;多重耐药;荚膜多糖;噬菌体解聚酶

[中图分类号] R561

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2026)01-0211-09

Phage depolymerase: a new strategy for treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections*

HAN Pengjun^{1,2}, HAO Chenxi¹, XU Bingqing¹, DUAN Hui¹, YAO Chongyang², YANG Lei^{1△}

(1. College of Medicine, Huanghuai University, Zhumadian, Henan 463000, China;

2. Office of Research Affairs, Affiliated Central Hospital, Huanghuai University, Zhumadian, Henan 463000, China)

[Abstract] *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) is one of the most challenging hospital-acquired pathogens. With the sharp increase in the number and the expanding spread of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*, it has posed a serious threat to global public health. There is an urgent need to develop novel safe and effective treatment strategies. In recent years, phages and their depolymerases have shown great potential in the treatment of drug resistant *A. baumannii* infections. In contrast to phages, their depolymerases do not produce the resistance in drug-resistant bacteria, and they enhance the host immune system against bacterial infections by specifically hydrolyzing capsular polysaccharides. Therefore phage depolymerases are considered as suitable candidates for the development of antimicrobial drugs against different capsular types of *A. baumannii*. This article reviews the research progress on phage depolymerase of *A. baumannii*.

[Key words] *Acinetobacter baumannii*; multidrug resistance; capsular polysaccharide; phage depolymerase

鲍曼不动杆菌是一种需氧的、非发酵型、非运动型的革兰氏阴性杆菌,也是一种全球性的人类病原体^[1]。鲍曼不动杆菌可引起多种感染,包括尿路感染、伤口感染、菌血症、心内膜炎、脑膜炎和肺炎^[2-3]等。碳青霉烯类抗生素曾是治疗鲍曼不动杆菌感染的一线药物,但随着抗生素的滥用,耐碳青霉烯甚至多重耐药性鲍曼不动杆菌日益流行^[4],加剧了该病原体引起的医院感染问题,给全世界公共卫生造成严重威胁。此外,在 WHO 发布的《2024 年细菌类重点病原体目录》中,耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌已被列入对

人类健康构成最大威胁的关键优先级细菌名单,需要优先研究和开发新的抗菌治疗方法。因此,寻求防治耐药性鲍曼不动杆菌感染的替代方法刻不容缓。

噬菌体是一种可裂解细菌的病毒,自发现之初便被用于治疗细菌感染。尽管在抗生素发现后噬菌体治疗的研究热度有所下降,但随着对许多临床一线抗生素产生耐药的细菌病原体的不断出现及新型抗菌药物的匮乏,噬菌体重新被重视并被认为是对抗耐药菌感染的有力武器。目前,越来越多的研究表明噬菌体可以有效治疗多重耐药性鲍曼不动杆菌引起的感

* 基金项目:河南省科技攻关项目(252102310165)。△ 通信作者, E-mail: yanglei@huanghuai.edu.cn.

染^[5]。然而,细菌表面多糖构成的物理屏障及细菌在生物膜生长中产生的复杂微环境,共同阻碍了噬菌体对宿主细胞的识别和侵袭^[6-7]。在鲍曼不动杆菌噬菌体的研究中,人们发现其可以产生解聚酶来降解细菌的荚膜多糖,从而暴露细菌表面,帮助宿主清除细菌^[8]。此外,噬菌体解聚酶还可以降解耐药菌形成的生物膜,促进噬菌体扩散和吸附,且几乎不会引起细菌抗性突变^[9]。因此,噬菌体解聚酶已成为抗菌研究的新方向,有望作为新的抗菌药物用于防治耐药菌感染。

鉴于多重耐药鲍曼不动杆菌感染日益严峻,本文系统综述了噬菌体解聚酶降解鲍曼不动杆菌荚膜多糖机制的研究进展,并重点阐述了此类解聚酶的体内/体外抗菌效能验证及初步临床前研究数据,旨在为多重耐药性鲍曼不动杆菌感染的精准治疗提供新的思路。

1 鲍曼不动杆菌荚膜多糖的危害

基因组学和表型分析已经在鲍曼不动杆菌中鉴定出了多种毒力因子,包括荚膜多糖、外膜蛋白、脂多糖、磷脂酶、蛋白分泌系统和微量营养素采集系统等^[10-11]。其中荚膜多糖被认为是鲍曼不动杆菌主要的毒力因子,因为缺乏荚膜的鲍曼不动杆菌通常是无毒的,很容易被补体杀死^[12]。荚膜多糖,又称 K 抗原,存在于鲍曼不动杆菌的最外层,通过与磷脂或脂质分子的共价附着而与细胞表面相连。荚膜多糖的结构和组成具有多样性,使得鲍曼不动杆菌的荚膜类型多种多样,目前已经确认了 240 种以上的鲍曼不动杆菌荚膜多糖^[13]。荚膜多糖不仅介导细菌与环境间的相互作用,还使细菌能够抵抗被感染宿主免疫系统的攻击而在宿主体内生存。大多数鲍曼不动杆菌对补体介导的杀伤表现出超常抗性,主要原因是荚膜多糖的亲水性和负电荷会阻碍细菌与带负电荷的吞噬细胞表面接触,从而降低了细菌被补体系统标记,以及被吞噬细胞识别、吞噬并杀伤的效率^[14]。荚膜多糖与鲍曼不动杆菌对抗生素的耐药性有直接关系^[15]。GEISINGER 等^[16]研究发现,无荚膜的鲍曼不动杆菌对多肽类抗生素的耐药性会降低。此外,他们还发现抗生素的存在也会诱导荚膜多糖的高产,并在小鼠感染模型中增加对宿主补体杀伤的抗性。

荚膜多糖可以介导细菌与表面(生物和非生物)以及彼此之间的黏附,从而导致生物膜的建立。鲍曼不动杆菌生物膜的形成会导致其毒力、抗药性和逃避宿主免疫系统的能力增强,使感染的治疗更具挑战性^[17-18]。一些研究已经证实,鲍曼不动杆菌的生物膜形成与抗生素耐药性呈正相关。生物膜不仅能作为耐药基因的水平转移载体,其本身作为物理屏障,还

能保护细菌,从而提高细菌对抗生素的耐受性^[19]。此外,生物膜能提高鲍曼不动杆菌在医院设备和医疗器械上的存活时间,使其能够在干燥环境中较无生物膜鲍曼不动杆菌存活更长的时间^[20],这增加了控制鲍曼不动杆菌感染的难度。

2 鲍曼不动杆菌噬菌体解聚酶的特性

2.1 鲍曼不动杆菌噬菌体解聚酶的结构组成

鲍曼不动杆菌噬菌体解聚酶通常具有相似的模块化结构。以噬菌体 AM24 尾刺解聚酶为例^[21],其三维结构由 3 个结构域组成:1 个 N-端结构域,1 个可变的中心结构域和 1 个 C-端结构域,三聚体蛋白具有 3 个相同的单体(图 1)。大部分噬菌体解聚酶的 N-端结构域相对保守,主要负责将该蛋白附着于噬菌体颗粒上。中心结构域由与长轴垂直的 β -折叠片层组成,它们堆积在一起形成 β -螺旋结构域,这是解聚酶的典型拓扑结构,在已解析的噬菌体 PMK34 和 phiAB6 的解聚酶晶体结构中也可观察到^[22-23]。研究表明,噬菌体解聚酶中心结构域通常是水解荚膜多糖的活性中心,也负责识别位于细菌表面的互补受体^[22]。C-端结构域一般比较发散,主要参与受体结合,并可能包含 1 个分子伴侣,以适当协助蛋白折叠和加工^[24]。

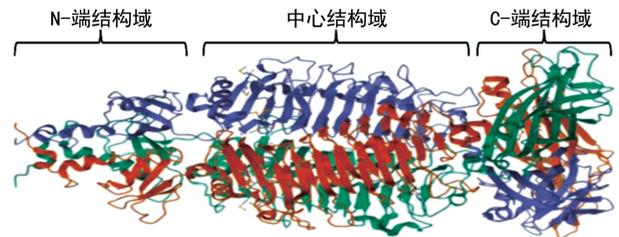


图 1 鲍曼不动杆菌噬菌体 AM24 尾刺解聚酶的三维结构 (来自 PDB 数据库,检索号 5W5P)

2.2 噬菌体解聚酶的存在形式

噬菌体解聚酶主要以两种形式存在:一是作为噬菌体吸附宿主的结构蛋白的组成部分(图 2);二是与噬菌体结构无关的可溶性蛋白。目前,已发现的鲍曼不动杆菌噬菌体解聚酶都以第一种形式存在。

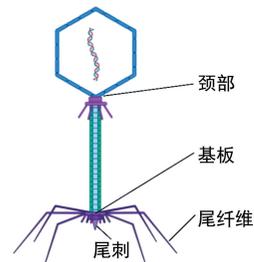


图 2 噬菌体解聚酶在噬菌体结构上的分布位点

噬菌体感染是由其受体结合蛋白(通常位于噬菌体尾纤维或突出的尾刺中)特异性识别和附着于细菌宿主的某些表面结构(如荚膜多糖、外膜蛋白、脂多糖和菌毛)而引发的。细菌会通过外膜多糖屏蔽膜上潜

在的噬菌体吸附受体,限制噬菌体结合进而抵抗感染^[25]。许多鲍曼不动杆菌噬菌体具有特异性识别和消化细菌荚膜多糖的结构解聚酶,不仅能结合细菌表面的保护性多糖层,而且能解聚多糖层。已有研究显示,鲍曼不动杆菌噬菌体解聚酶主要是噬菌体尾部结构(尾纤维或尾刺)的一部分^[26-27]。然而,在其他噬菌体解聚酶的研究中发现解聚酶也可以作为噬菌体基板或衣壳颈部的一部分^[28]。

2.3 鲍曼不动杆菌噬菌体解聚酶的作用机制

鲍曼不动杆菌噬菌体解聚酶根据作用方式不同可以分为 2 类:水解酶和裂解酶,绝大部分都是特异

性地切割细菌表面荚膜多糖的水解酶。荚膜多糖是由重复的低聚糖组分组成的聚合物,其中低聚糖的结构和数量及这些低聚糖之间的连接可以使它们彼此不同,这也使得荚膜多糖的结构具有多样性。此外,荚膜多糖可以通过基因突变、缺失或插入其生物合成位点而改变或被修饰^[29]。不同的噬菌体解聚酶只能识别和降解相应的特定荚膜多糖。目前,只有 26 种鲍曼不动杆菌噬菌体解聚酶降解荚膜多糖的作用机制得到了证实,见表 1,他们通过酶切特定的连接位点把相应的荚膜多糖降解成单体和低聚物(重复的 K 单元,包括二聚体和三聚体)。

表 1 已证实的鲍曼不动杆菌噬菌体解聚酶酶切荚膜多糖的特性

噬菌体解聚酶	被识别的荚膜多糖类型	酶切荚膜多糖的连接位点	参考文献
APK09_gp48	K9	β -D-GlcpNAc-(1→3)- α -D-GalpNAcA	[21]
APK14_gp49	K14	α -D-GalpNAc-(1→4)- β -D-GalpNAc	[21]
APK16_gp47	K16	β -D-Galp-(1→3)- β -D-GalpNAc	[21]
APK37_1_gp49	K37	β -D-GalpNAc-(1→3)- α -D-Galp	[21]
APK86_gp49	K86	β -D-GalpNAc-(1→3)- α -L-Rhap	[21]
APK127v_gp47	K127	β -D-GalpNAc-(1→3)- α -D-Galp	[21]
APK128_gp45	K128	β -D-GalpNAc-(1→4)- α -D-Galp	[21]
DpoAB5075	K1	β -D-QuipNAc4NAc-(1→4)- α -D-GlcpNAc	[24]
DpoB8300	K92	α -L-Rhap-(1→3)- β -D-Galp	[24]
TaPaz_gp79	K47	α -D-GlcpNAc-(1→6)- α -D-GlcpNAc	[26]
BS46_gp47	K9	β -D-GlcpNAc-(1→3)- α -D-GalpNAcA	[30]
Fri1_gp49	K19	β -D-QuipNAc4NAc-(1→4)- α -D-GalpNAcA	[30]
AS12_gp42	K27	β -D-GalpNAc-(1→4)- β -D-Galp	[30]
AP22_gp54	K91	β -D-ManpNAcA-(1→4)- β -D-ManpNAcA	[30]
APK44_gp44	K44	α -Legp5Ac7R-(2→6)- β -D-Galp	[31]
APK37_gp44	K37	β -D-GalpNAc-(1→4)- β -D-GalpNAc	[31]
APK48_gp43	K48	β -D-GlcpNAc-(1→3)- α -D-Glcp	[31]
APK87_gp48	K87	β -D-GlcpNAc-(1→3)- α -L-Rhap	[31]
APK32_gp46	K32	α -D-GalpNAc-(1→3)- β -D-GalpNAc	[31]
APK89_gp46	K89	β -D-GlcpNAc-(1→3)- α -D-GalNAcp	[31]
APK2_gp43	K2	β -D-GalpNAc-(1→3)- β -D-Galp	[31]
APK2_gp43	K93	β -D-GalpNAc-(1→3)- β -D-Galp	[31]
APK116_gp43	K116	β -D-GalpNAc-(1→3)- α -D-Galp	[31]
APK26_gp48	K26	β -D-GlcpNAc-(1→2)- α -D-Manp	[32]
Scipio_gp39	K82	β -D-GalpNAc-(1→2)- β -D-Galp	[33]
Cato_gp43	K102	α -D-GlcpNAc-(1→6)- α -D-GlcpNAc	[34]

3 鲍曼不动杆菌噬菌体解聚酶的抗菌能力

3.1 增强宿主血清杀菌效果

噬菌体解聚酶可以特异性酶切细菌表层的荚膜多糖并去除荚膜,让细菌失去保护,从而使细菌对宿主免疫系统变得敏感。LIU 等^[35]通过血清杀伤实验

证明,与未经噬菌体解聚酶处理的对照组比较,经解聚酶 Dpo48 处理后的多重耐药性鲍曼不动杆菌 AB1610 在 50%(体积百分比)的血清中减少了 5 个数量级。CHEN 等^[8]在对噬菌体解聚酶 Dpo71 的研究中发现,Dpo71 处理后的鲍曼不动杆菌在 5%的血清

存在下菌体减少了 4 个数量级,而在 50% 的血清中被完全杀死,表明噬菌体解聚酶处理后的细菌以血清比例依赖性方式使它们对血清杀伤重新敏感。同时,他们对 Dpo71 处理后细菌的抗性发展进行了评估,发现噬菌体抗性菌株对 Dpo71 仍然敏感,推测是因为解聚酶的抗菌作用并非直接杀死细菌,这减少了细菌进化机制对解聚酶抗性的推动作用。此外,对噬菌体解聚酶 Dp76^[36]、Dp49^[37] 和 B9gp69^[38] 的研究也发现解聚酶可以增强血清对细菌的杀伤能力,使得细菌数量明显降低。

3.2 降解生物膜

鲍曼不动杆菌可以在各种医用材料的表面形成生物膜,也可以在患者组织的表面形成生物膜^[1]。值得注意的是,生物膜的形成导致细菌对抗生素产生进一步的抗性,增加了感染的严重程度和治疗难度。目前,已有研究证明鲍曼不动杆菌噬菌体解聚酶可以降低细菌形成的生物膜。HERNANDEZ-MORALES 等^[39] 在体外鉴定了噬菌体 Petty 的尾纤维蛋白(Dpo1),发现其具有水解胞外荚膜多糖的能力,还能够去除一些被测试的鲍曼不动杆菌的生物膜。SHAHED-AL-MAHMUD 等^[40] 在体外表达纯化了噬菌体 phiAB6 的尾刺蛋白衍生的荚膜多糖解聚酶 TSP,重组 TSP 可以剂量依赖性地抑制鲍曼不动杆菌生物膜的形成并降解生物膜,甚至在 0.78 ng 时仍能在细菌菌层上形成抑菌圈。同时,重组 TSP 还能抑制鲍曼不动杆菌在医用导管表面的定植,阻碍鲍曼不动杆菌在非生物表面形成生物膜。噬菌体解聚酶 Dpo71 也可以剂量依赖性地抑制生物膜的形成,而且与粘杆菌素联合使用还能增强对生物膜形成的抑制和去除作用^[8]。这些研究表明,噬菌体解聚酶在预防和治疗鲍曼不动杆菌生物膜相关感染方面具有巨大潜力。

3.3 动物模型治疗评估

迄今为止,还没有关于噬菌体解聚酶治疗多重耐药性鲍曼不动杆菌感染的临床报道,噬菌体解聚酶体内治疗评估仅限于动物实验。目前,已经建立了不同的动物模型来模拟鲍曼不动杆菌感染,并在相应感染模型上进行了噬菌体解聚酶的治疗评估。SHAHED-AL-MAHMUD 等^[40] 使用纯化的噬菌体解聚酶 TSP 治疗感染鲍曼不动杆菌的斑马鱼,结果显示与对照组相比,TSP 治疗组斑马鱼的存活率提高了 70%。此外,仅注射 TSP 的斑马鱼全部存活,表明 TSP 在斑马鱼体内无毒性作用。

大蜡螟幼虫因具有与哺乳动物相似的免疫系统且容易培养和繁殖,被证明是一种可靠且廉价的无脊椎动物模型,并已在噬菌体及其解聚酶的体内治疗评估中得到广泛使用^[35,41]。DROBIAZKO 等^[25] 在鲍曼

不动杆菌诱导的大蜡螟感染模型上评估了噬菌体解聚酶 DpoAB5075 和 DpoB8300 的抗菌能力,发现与鲍曼不动杆菌一起注射的单剂量 DpoB8300 或 Dpo-AB5075 能以时间依赖性明显抑制感染的大蜡螟死亡,与未治疗组比较,大蜡螟的存活率分别提高了 73% 和 80%。CHEN 等^[8] 单独使用噬菌体解聚酶 Dpo71 治疗感染鲍曼不动杆菌的大蜡螟,存活率较未经治疗组提高了 40%,而与粘杆菌素联合使用,大蜡螟存活率提高了 80%,表现出协同效应。LIU 等^[42] 在大蜡螟感染模型上评估噬菌体解聚酶 Dpo48 抗菌效果时发现,直接用 Dpo48 治疗被细菌感染的大蜡螟,其存活率仅小幅提升至 26%;而若先用 Dpo48 对细菌进行预处理,再进行感染,大蜡螟的存活率可达到 93%。这表明细菌表面荚膜的丢失可能导致了鲍曼不动杆菌毒力下降。OLIVEIRA 等^[43] 对噬菌体解聚酶 B3gp42 进行研究时也发现 B3gp42 处理后细菌的致病性减弱。使用 0.2 μg、0.5 μg 和 3.0 μg 的 B3gp42 处理细菌后,再用细菌感染大蜡螟,培养 72 h 后大蜡螟的存活率分别为 53%、69% 和 88%,明显高于对照组(约 15%)。在细菌感染大蜡螟 30 min 后注射 0.5 μg 和 3.0 μg 的 B3gp42 治疗,72 h 后大蜡螟的存活率分别为 56% 和 70%,表明较高剂量的 B3gp42 可以提高细菌的治疗效果。在上述所有大蜡螟感染治疗中,只注射 B3gp42 的大蜡螟存活率都为 100%,表明 B3gp42 对大蜡螟无毒。

小鼠基因组与人类基因组高度同源,且具有繁殖能力强、成本低、遗传操作手段先进等优点,是目前使用最广泛的哺乳动物感染模型。LIU 等^[35] 采用腹腔注射的方式构建了鲍曼不动杆菌感染 BALB/c 小鼠模型,在细菌感染 2 h 后注射 50 μg 的噬菌体解聚酶 Dpo48 进行治疗,与不治疗的对照组(全部死亡)比较,Dpo48 治疗小鼠的存活率为 100%,并且在 7 d 的观察期内都很健康,表明 Dpo48 能有效治疗鲍曼不动杆菌引起的小鼠腹腔感染。此外,与正常小鼠比较,注射 50 μg Dpo48 的小鼠的肝、脾、肺和肾组织中未观察到组织病理学变化,且 Dpo48 对红细胞无溶血活性,说明 Dpo48 具有良好的安全性。WANG 等^[37] 采用相同的腹腔感染小鼠模型考察了噬菌体解聚酶 Dp49 体内治疗效果,细菌感染 30 min 后注射 Dp49 治疗,小鼠全部存活。与未治疗的小鼠比较,Dp49 治疗小鼠的肝脏、脾脏和肺等器官中的细菌数量均明显降低。OLIVEIRA 等^[43] 先构建免疫力抑制小鼠,再腹腔注射鲍曼不动杆菌进行感染,并在感染 1 h 后注射 50 μg 的噬菌体解聚酶 B3gp42 进行治疗。无治疗对照组小鼠 24 h 便全部死亡,而 B3gp42 治疗组在观察 72 h 后有 60% 的小鼠存活,表明 B3gp42 治疗鲍曼

不动杆菌感染是成功的。除了构建小鼠败血症模型, BORZILOV 等^[44]还构建了小鼠烧伤感染模型, 用 50 μg 噬菌体解聚酶 DepAPK09 处理烧伤感染鲍曼不动杆菌的小鼠伤口, 使得伤口表面和皮肤深层的细菌数量明显下降。上述动物感染模型治疗试验充分说明, 噬菌体解聚酶可以成为控制耐药性鲍曼不动杆菌感染的一种有前途的替代方法。

4 鲍曼不动杆菌噬菌体解聚酶的应用前景

4.1 抗菌制剂

鲍曼不动杆菌噬菌体来源的解聚酶可通过特异性水解耐药菌株荚膜多糖的关键糖苷键, 有效破坏其荚膜完整性。这一过程不仅明显降低病原体的毒力, 还可通过暴露细菌表面保守抗原表位, 增强宿主免疫系统(如补体系统)对病原体的识别和清除效率。目前, 多项研究已证实该机制的生物学效应。噬菌体解聚酶 DPO-HL 处理后的耐药性鲍曼不动杆菌在血浆中孵育 1 h 后数量减少了近 3 个数量级^[45]。噬菌体解聚酶 Dpo71 处理后的鲍曼不动杆菌在 50% 的血清中孵育 5 h 被完全杀死^[8]。由于噬菌体解聚酶并非直接溶解细菌, 从而最大限度地减轻了内毒素的炎症反应^[45]。此外, 噬菌体解聚酶具有很好的稳定性, 可以在更宽泛的温度和 pH 条件下保持活性^[38]。更重要的是, 噬菌体解聚酶不易导致细菌产生抗性^[8], 也很少促进细菌突变, 保证了作用的有效性和持久性。这些良好的特性有助于开发噬菌体解聚酶成为一种抗多重耐药性鲍曼不动杆菌酶制剂。

4.2 抗生素佐剂

通过噬菌体解聚酶去除耐药菌的荚膜, 可以促进抗生素与细菌之间的相互作用并增强抗生素的杀菌能力。噬菌体解聚酶 Dpo71 和黏菌素联合处理细菌后, 更多的黏菌素结合到了失去荚膜的细菌表面, 有利于黏菌素更好地杀菌。体内治疗评估显示, Dpo71 与黏菌素联合比两者单独使用能更好地治疗被细菌感染的大蜡螟, 明显提高其存活率^[8]。噬菌体解聚酶 DPO-HL 与多黏菌素 B 联合使用较多黏菌素 B 单独使用, 使耐受多黏菌素 B 的鲍曼不动杆菌 Ab-YQ4 降低了 4 个数量级; DPO-HL 与多黏菌素 B 的协同作用可增强对鲍曼不动杆菌成熟生物膜的根除^[45]。进一步实验证实 DPO-HL 增强了多黏菌素 B 诱导的细菌膜去极化, 突出了其作为有效佐剂的作用。此外, 在点状气单胞菌噬菌体解聚酶和庆大霉素联合抑制肺炎克雷伯菌生物膜形成的研究中也观察到类似的协同作用^[46]。另外, FERNANDO 等^[47]研究发现丢失了荚膜多糖的多重耐药性鲍曼不动杆菌(噬菌体抗性菌株)对 β -内酰胺类抗生素重新敏感。WANG 等^[48]研究发现噬菌体解聚酶 Dpo71 与临床上重要的

β -内酰胺类抗生素头孢他啶, 在 5% 的血清存在下可以杀死全部测试细菌。机制研究表明, Dpo71 可以分散细菌表面碳水化合物屏障(荚膜多糖)以促进药物在生物膜中的渗透并增强药物对细菌细胞的可及性, 使细菌易受血清诱导的膜屏障透化, 最终改善头孢他啶与其靶标的结合并发挥其杀菌作用。综上所述, 噬菌体解聚酶可以作为一种佐剂与其他抗生素结合起来, 以产生协同作用并更好地杀死耐药性鲍曼不动杆菌, 这是一种有希望的抗菌感染治疗方法。

4.3 检测鲍曼不动杆菌的工具

鲍曼不动杆菌多样性的荚膜可能与不同程度感染的临床表现有关。然而, 因为缺乏快速且可靠的分型方案, 限制了对细菌荚膜类型和毒力的鉴定。噬菌体解聚酶可以特异性识别细菌的荚膜, 且一种噬菌体解聚酶通常只能识别对应的一种荚膜多糖, 这使得噬菌体解聚酶可能成为检测具有不同荚膜多糖细菌的工具。将金纳米颗粒(gold Nanoparticles, AuNPs)与噬菌体解聚酶耦合成活性纳米粒子, 当其特异性结合于携带特定荚膜多糖的细菌时, 会发生表面等离子共振位移且在 1 min 被传感器检测, 这是一种简便的基于噬菌体解聚酶特异性识别细菌荚膜多糖并进行酶促反应的检测方法, 可快速检测特定荚膜多糖的鲍曼不动杆菌^[49]。未来在临床上, 噬菌体解聚酶可以被用来检测不同鲍曼不动杆菌菌株的荚膜多糖, 这对其感染的诊断和治疗具有重要意义。

5 小结与展望

5.1 小结

鲍曼不动杆菌的快速扩增引发全球关注, 迫切需要寻找治疗耐药性鲍曼不动杆菌感染的替代品。作为细菌的天敌, 噬菌体在与细菌长期斗争中形成了多种更好捕食细菌的方法, 其中由噬菌体解聚酶通过去除细菌表面的荚膜多糖来精准瓦解病原体的防御屏障, 其独特的底物不仅能穿透传统抗生素难以攻破的多糖基质, 还可通过靶向降解作用破坏生物膜结构, 同时避免对宿主正常菌群造成非特异性损伤, 这为开发有效降解细菌保护层的新药物提供了思路。随着对鲍曼不动杆菌噬菌体解聚酶研究的深入, 发现其可以增强人体先天性免疫系统对耐药菌的杀灭(即提高血清补体杀伤和促进吞噬作用), 可以有效抑制和去除耐药菌形成的生物膜, 提高抗生素对耐药菌的杀菌效果^[8, 46]。同时, 多项研究显示噬菌体解聚酶在动物感染模型中可以安全有效地对抗耐药菌并明显提高感染动物的存活率^[25, 35, 40]。诸多研究表明, 噬菌体解聚酶可以为临床治疗多重耐药性鲍曼不动杆菌引发的难治性感染提供具有精准医疗特质的创新性治疗策略。

5.2 展望

尽管噬菌体解聚酶在耐药菌治疗方面表现出了诸多优势且有望成为抗生素替代物,但在实际应用中还存在一些不足。

5.2.1 增强噬菌体解聚酶的作用范围

鲍曼不动杆菌荚膜多糖多样性是限制噬菌体解聚酶应用范围的一个关键因素,因为噬菌体解聚酶通常只能识别特定的荚膜多糖。鉴于荚膜多糖结构的广泛变异性^[13],鉴定所有类型的噬菌体解聚酶是不切实际的。因此利用蛋白质工程来扩大现有噬菌体解聚酶的底物,从而提高其在多种荚膜多糖类型中的有效性是一个潜在策略。受限于解聚酶一级序列的高度异质性,其结构域间的模块化交换仍面临明显技术瓶颈:目前对于异源结构域间可交换的关键氨基酸位点,仍缺乏普适性的预测依据与明确的界定标准。值得关注的是,近年来随着噬菌体解聚酶三维结构解析技术的突破及其催化机制被深入阐明^[34](包括底物结合模式、构象变化动态等),相关结构数据的系统积累可为基于结构的理性工程改造提供关键的理论支撑。

此外,还可以考虑使用噬菌体解聚酶鸡尾酒疗法(即将识别不同荚膜多糖的解聚酶组合)来增加其可识别和作用细菌的范围。鸡尾酒疗法是一种扩展底物识别范围和提高杀菌效果的有效方法,已在噬菌体治疗中得到证实^[50-51]。如何确保多种噬菌体解聚酶复配成鸡尾酒时的稳定性和协同效应,是未来噬菌体解聚酶鸡尾酒疗法研究的重点。

5.2.2 协同抗菌

由于细菌生物膜固有的结构异质性和表型可塑性,不仅阻碍了抗生素有效杀菌,也限制了噬菌体解聚酶的作用范围。为了解决这种限制,可以采用协同抗菌的方法。目前,噬菌体解聚酶与抗生素的协同效应屡有报道^[8,52],噬菌体解聚酶通过靶向降解生物膜基质中的细胞外多糖成分,明显削弱细菌的防御能力,进而通过提升抗生素分子在生物膜内的渗透效率,增加耐药菌对传统抗生素的敏感性^[9]。该协同机制为治疗耐药菌感染提供了更有效的策略。除此之外,作者认为噬菌体解聚酶与功能化纳米颗粒、金属基抗菌材料等创新疗法的协同整合,将是未来协同抗菌研究的重点方向。利用纳米材料的高比表面积与表面可修饰性,通过共价偶联或静电吸附将噬菌体解聚酶固定于光热纳米颗粒表面,构建酶-纳米复合体,实现级联杀菌效应。

5.2.3 推动临床试验

虽然体外研究和动物体内研究揭示了噬菌体解聚酶治疗耐药菌感染的潜力,但迄今为止还未进行过噬菌体解聚酶抗菌的临床试验。因此,未来需要进一

步评估噬菌体解聚酶在人体中的长期安全性和潜在的脱靶效应,同时加快进行噬菌体解聚酶的药代动力学、稳定性和耐药性选择的临床研究,为解聚酶的临床治疗应用提供更多的数据支持。基于现行生物安全标准与监管法规框架,噬菌体解聚酶的临床转化相较于完整噬菌体更具可行性,此优势已在噬菌体内溶素的开发与临床试验进程中得以验证^[53]。作者坚信,通过采用新的研究方法和对临床研究的完善,将推动噬菌体解聚酶在多重耐药性鲍曼不动杆菌感染治疗领域的快速发展,并使噬菌体解聚酶成为有效的抗菌利器。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] MEA H J, YONG P V C, WONG E H. An overview of *Acinetobacter baumannii* pathogenesis: motility, adherence and biofilm formation [J]. *Microbiol Res*, 2021, 247: 126722.
- [2] SHELENKOV A, AKIMKIN V, MIKHAYLOVA Y. International clones of high risk of *Acinetobacter baumannii*-definitions, history, properties and perspectives [J]. *Microorganisms*, 2023, 11(8): 2115.
- [3] LUCIDI M, VISAGGIO D, MIGLIACCIO A, et al. Pathogenicity and virulence of *Acinetobacter baumannii*: factors contributing to the fitness in healthcare settings and the infected host [J]. *Virulence*, 2024, 15(1): 2289769.
- [4] TAN Y, SU J, FU M, et al. Recent advances in phage-based therapeutics for multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *Bioengineering*, 2022, 10(1): 35.
- [5] ELSHAMY A A, KAMAL S K, MAHMOUD M T, et al. Recent insights on phage therapy against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *AMB Express*, 2025, 15(1): 44.
- [6] ZHANG Y, LIN Y, GALGANO S, et al. Recent progress in phage therapy to modulate multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii*, including in human and poultry [J]. *Antibiotics*, 2022, 11(10): 1406.
- [7] GORDILLO ALTAMIRANO F L, KOSTOULIAS X, SUBEDI D, et al. Phage-antibiotic combination is a superior treatment against *Acinetobacter baumannii* in a preclinical study [J]. *EBioMedicine*,

- 2022,80;104045.
- [8] CHEN X, LIU M, ZHANG P, et al. Phage-derived depolymerase as an antibiotic adjuvant against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13:845500.
- [9] TOPKA-BIELECKA G, DYDECKA A, NECEL A, et al. Bacteriophage-derived depolymerases against bacterial biofilm [J]. *Antibiotics*, 2021, 10(2):175.
- [10] AYOUB MOUBARECK C, HAMMOUDI HALAT D. Insights into *Acinetobacter baumannii*; a review of microbiological, virulence, and resistance traits in a threatening nosocomial pathogen [J]. *Antibiotics*, 2020, 9(3):119.
- [11] SHADAN A, PATHAK A, MA Y, et al. Deciphering the virulence factors, regulation, and immune response to *Acinetobacter baumannii* infection [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13:1053968.
- [12] TALYANSKY Y, NIELSEN T B, YAN J, et al. Capsule carbohydrate structure determines virulence in *Acinetobacter baumannii* [J]. *PLoS Pathog*, 2021, 17(2):e1009291.
- [13] CAHILL S M, HALL R M, KENYON J J. An update to the database for *Acinetobacter baumannii* capsular polysaccharide locus typing extends the extensive and diverse repertoire of genes found at and outside the K locus [J]. *Microb Genom*, 2022, 8(10):mgen000878.
- [14] CRESS B F, ENGLAENDER J A, HE W, et al. Masquerading microbial pathogens: capsular polysaccharides mimic host-tissue molecules [J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2014, 38(4):660-697.
- [15] HSIEH Y C, WANG S H, CHEN Y Y, et al. Association of capsular types with carbapenem resistance, disease severity, and mortality in *Acinetobacter baumannii* [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1):2094-2104.
- [16] GEISINGER E, ISBERG R R. Antibiotic modulation of capsular exopolysaccharide and virulence in *Acinetobacter baumannii* [J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11(2):e1004691.
- [17] GEDEFIE A, DEMSIS W, ASHAGRIE M, et al. *Acinetobacter baumannii* biofilm formation and its role in disease pathogenesis; a review [J]. *Infect Drug Resist*, 2021, 14:3711-3719.
- [18] KHOSHNOOD S, SADEGHIFARD N, MAHDIAN N, et al. Antimicrobial resistance and biofilm formation capacity among *Acinetobacter baumannii* strains isolated from patients with burns and ventilator-associated pneumonia [J]. *J Clin Lab Anal*, 2023, 37(1):e24814.
- [19] MARINO A, AUGELLO E, STRACQUADANIO S, et al. Unveiling the secrets of *Acinetobacter baumannii*; resistance, current treatments, and future innovations [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(13):6814.
- [20] CHOUDHARY M, SHRIVASTAVA R, VASHISTTA J. *Acinetobacter baumannii* biofilm formation: association with antimicrobial resistance and prolonged survival under desiccation [J]. *Curr Microbiol*, 2022, 79(12):361.
- [21] TIMOSHINA O Y, KASIMOVA A A, SHNEIDER M M, et al. Friunavirus phage-encoded depolymerases specific to different capsular types of *Acinetobacter baumannii* [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10):9100.
- [22] ABDELKADER K, GUTIÉRREZ D, LATKA A, et al. The specific capsule depolymerase of phage PMK34 sensitizes *Acinetobacter baumannii* to serum killing [J]. *Antibiotics*, 2022, 11(5):677.
- [23] LATKA A, MACIEJEWSKA B, MAJKOWSKA-SKROBEK G, et al. Bacteriophage-encoded virion-associated enzymes to overcome the carbohydrate barriers during the infection process [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2017, 101(8):3103-3119.
- [24] DROBIAZKO A Y, KASIMOVA A A, EVSEEV P V, et al. Capsule-targeting depolymerases derived from *Acinetobacter baumannii* prophage regions [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9):4971.
- [25] CHEN L, ZHAO X, WONGSO S, et al. Trade-offs between receptor modification and fitness drive host-bacteriophage co-evolution leading to phage extinction or co-existence [J]. *ISME J*, 2024, 18(1):wrae214.
- [26] SHCHUROVA A S, SHNEIDER M M, ARBATSKY N P, et al. Novel *Acinetobacter baumannii* myovirus TaPaz encoding two tailspike depolymerases; characterization and host-rec-

- ognition strategy [J]. *Viruses*, 2021, 13 (6): 978.
- [27] LAI M J, CHANG K C, HUANG S W, et al. The tail associated protein of *Acinetobacter baumannii* phage Φ AB6 is the host specificity determinant possessing exopolysaccharide depolymerase activity [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (4): e0153361.
- [28] CHEETHAM M J, HUO Y, STROYAKOVSKI M, et al. Specificity and diversity of *Klebsiella pneumoniae* phage-encoded capsule depolymerases [J]. *Essays Biochem*, 2024, 68 (5): 661-677.
- [29] MOSTOWY R J, HOLT K E. Diversity-generating machines: genetics of bacterial sugar-coating [J]. *Trends Microbiol*, 2018, 26 (12): 1008-1021.
- [30] KNIREL Y A, SHNEIDER M M, POPOVA A V, et al. Mechanisms of *Acinetobacter baumannii* capsular polysaccharide cleavage by phage depolymerases [J]. *Biochemistry*, 2020, 85 (5): 567-574.
- [31] POPOVA A V, SHNEIDER M M, ARBA-TSKY N P, et al. Specific interaction of novel friunavirus phages encoding tailspike depolymerases with corresponding *Acinetobacter baumannii* capsular types [J]. *J Virol*, 2021, 95 (5): e01714-01720.
- [32] KASIMOVA A A, ARBATSKY N P, TIMOSHINA O Y, et al. The K26 capsular polysaccharide from *Acinetobacter baumannii* KZ-1098; structure and cleavage by a specific phage depolymerase [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 191: 182-191.
- [33] EVSEEV P V, SHNEIDER M M, KOLUPAEVA L V, et al. New obolenskivirus phages *Brutus* and *Scipio*: biology, evolution, and phage-host interaction [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (4): 2074.
- [34] KASIMOVA A A, ARBATSKY N P, GORNOSTAL E A, et al. Structure of K102 capsular polysaccharide from *Acinetobacter baumannii* KZ-1102 and its cleavage by phage *Cato* depolymerase [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26 (10): 4727.
- [35] LIU Y, MI Z, MI L, et al. Identification and characterization of capsule depolymerase Dpo48 from *Acinetobacter baumannii* phage IME200 [J]. *PeerJ*, 2019, 7: e6173.
- [36] 王灿, 高明明, 俞鑫婷, 等. KL2 型鲍曼不动杆菌噬菌体解聚酶克隆及抗菌活性分析 [J]. *微生物学通报*, 2021, 48 (9): 3141-3153.
- [37] WANG C, LI P, ZHU Y, et al. Identification of a novel *Acinetobacter baumannii* phage-derived depolymerase and its therapeutic application in mice [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 1407.
- [38] OLIVEIRA H, COSTA A R, FERREIRA A, et al. Functional analysis and antivirulence properties of a new depolymerase from a myovirus that infects *Acinetobacter baumannii* capsule K45 [J]. *J Virol*, 2019, 93 (4): e01163-01118.
- [39] HERNANDEZ-MORALES A C, LESSOR L L, WOOD T L, et al. Genomic and biochemical characterization of *Acinetobacter* podophage petty reveals a novel lysis mechanism and tail-associated depolymerase activity [J]. *J Virol*, 2018, 92 (6): e01064-01017.
- [40] SHAHED-AL-MAHMUD M, ROY R, SUGIOKTO F G, et al. Phage ϕ AB6-borne depolymerase combats *Acinetobacter baumannii* biofilm formation and infection [J]. *Antibiotics*, 2021, 10 (3): 279.
- [41] KELLY L, JAMESON E. Bacteriophage cocktail shows no toxicity and improves the survival of *Galleria mellonella* infected with *Klebsiella* spp [J]. *J Virol*, 2024, 98 (6): e00272-00224.
- [42] LIU Y, LEUNG S S Y, GUO Y, et al. The capsule depolymerase Dpo48 rescues *Galleria mellonella* and mice from *Acinetobacter baumannii* systemic infections [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 545.
- [43] OLIVEIRA H, MENDES A, FRAGA A G, et al. K2 capsule depolymerase is highly stable, is refractory to resistance, and protects larvae and mice from *Acinetobacter baumannii* sepsis [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2019, 85 (17): e00934-00919.
- [44] BORZILOV A I, VOLOZHANTSEV N V, KOROBOVA O V, et al. Bacteriophage and phage-encoded depolymerase exhibit antibacterial activity against K9-type *Acinetobacter baumannii* in mouse sepsis and burn skin infection models [J]. *Viruses*, 2025, 17 (1): 70.
- [45] ZHANG B L, LI H, WANG W X, et al. Depolymerase as a potent adjunct to polymyxin for

- targeting KL160 pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a murine bacteremia model [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2025, 80 (6): 1613-1625.
- [46] BANSAL S, HARJAI K, CHHIBBER S. *Aeromonas punctata* derived depolymerase improves susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* biofilm to gentamicin [J]. *BMC Microbiol*, 2015, 15: 119.
- [47] GORDILLO ALTAMIRANO F, FORSYTH J H, PATWA R, et al. Bacteriophage-resistant *Acinetobacter baumannii* are resensitized to antimicrobials [J]. *Nat Microbiol*, 2021, 6(2): 157-161.
- [48] WANG H, ZENG P, ZHANG P, et al. Phage-derived polysaccharide depolymerase potentiates ceftazidime efficacy against *Acinetobacter baumannii* pneumonia via low-serum-dependent mechanisms [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 282 (Pt 6): 137486.
- [49] RINGACI A, SHEVCHENKO K G, ZELEPUKIN I V, et al. Phage-mimicking nanoagents for rapid depolymerase specificity screening against multidrug resistant bacteria [J]. *Biosens Bioelectron*, 2022, 213: 114444.
- [50] LI S, WEI B, XU L, et al. In vivo efficacy of phage cocktails against carbapenem resistance *Acinetobacter baumannii* in the rat pneumonia model [J]. *J Virol*, 2024, 98(7): e00467-00424.
- [51] ABEDON S T, DANIS-WLODARCZYK K M, WOZNIAK D J. Phage cocktail development for bacteriophage therapy: toward improving spectrum of activity breadth and depth [J]. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(10): 1019.
- [52] WINTACHAI P, PHAONAKROP N, ROYTRAKUL S, et al. Enhanced antibacterial effect of a novel Friunavirus phage vWU2001 in combination with colistin against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 2633.
- [53] LINDEN S B, ALREJA A B, NELSON D C. Application of bacteriophage-derived endolysins to combat streptococcal disease: current state and perspectives [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2021, 68: 213-220.

(收稿日期: 2025-07-12 修回日期: 2025-09-28)

(编辑: 姚雪)

(上接第 210 页)

- Cham: Springer International Publishing, 2020: 123-139.
- [13] 朱晓玲, 邱迺. 皮肤基底细胞癌与鳞状细胞癌的临床及超声特征分析 [J]. *中国超声医学杂志*, 2018, 34(11): 1045-1048.
- [14] 任铃. 基底细胞癌发病相关危险因素的 meta 分析 [D]. 太原: 山西医科大学, 2021.
- [15] ALUMA-TENORIO M S, ÁVILA-ÁLVAREZ A, JAIMES N, et al. Basal cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in young Ibero-American patients [J]. *Int J Dermatol*, 2018, 57(12): 1447-1453.
- [16] 卢家兴, 陈昭. 皮肤镜对基底细胞癌诊断价值的 meta 分析 [J]. *医学信息*, 2020, 33(24): 84-88.
- [17] 唐志铭, 傅宏阳, 荆梦晴, 等. 皮肤镜在皮肤肿瘤诊断中的应用 [J]. *皮肤病与性病*, 2021, 43(3): 352-354.
- [18] 魏阳. 皮肤基底细胞癌的临床回顾性研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2020.
- [19] 王诗琪, 刘洁. 结节型基底细胞癌 [J]. *临床皮肤科杂志*, 2019, 48(4): 195-196.
- [20] OZKANLI S, SOYLEMEZ T, KESKIN H, et al. A five-year retrospective analysis of basal cell carcinoma: a monocentric study [J]. *Medeni Med J*, 2020, 35(3): 219-225.
- [21] 湛宏运, 曹国秀, 朱伟, 等. 局部皮瓣修复面部基底细胞癌 30 例回顾性分析 [J]. *临床皮肤科杂志*, 2021, 50(10): 625-629.
- [22] 吕建刚, 梁巧瑾, 齐金星, 等. 高龄患者头面部皮肤恶性肿瘤术后的修复 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 29(17): 1514-1516.
- [23] 刘忠, 李富利, 雷丽华, 等. 局部旋转皮瓣修复面部基底细胞癌切除术后皮肤缺损 [J]. *临床皮肤科杂志*, 2020, 49(11): 686-688.
- [24] 许丽娟, 朱威, 郑玲玲. 结节溃疡型基底细胞癌临床、组织病理与皮肤镜特征分析 [J]. *临床皮肤科杂志*, 2021, 50(11): 651-654.

(收稿日期: 2025-06-22 修回日期: 2025-09-30)

(编辑: 管佩钰)