

亚抑菌浓度抗菌药物对细菌耐药和致病性的影响

张镭, 夏培元*

(陆军军医大学第一附属医院药剂科, 重庆 400038)

[摘要] 由于药物吸收、分布和代谢过程的存在, 抗菌药物治疗过程中不可避免地出现抗菌药物浓度低于感染细菌最低抑菌浓度的情况, 即处于亚抑菌浓度。研究表明亚抑菌浓度的抗菌药物虽不能杀灭细菌, 但可影响细菌耐药、黏附、运动和毒素的释放等生物学效应, 该效应具有菌株特异性和药物特异性。亚抑菌浓度可改变细菌的致病性并影响临床感染的治疗结果, 具有重要的临床意义, 综述亚抑菌浓度的抗菌药物对细菌耐药和细菌致病性的影响, 以期为相关研究提供参考。

[关键词] 亚抑菌浓度; 抗菌药物; 细菌致病性; 细菌耐药

[中图分类号] R978.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2018) 06-0420-05

Effect of Antibiotics at Sub-minimal Inhibitory Concentration on the Resistance and Pathogenicity of Bacteria

ZHANG Lei, XIA Peiyuan

(Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] Due to the existence of drug absorption, distribution and metabolism, the occurrence of lower concentration of antibacterial agents than the minimal inhibitory concentration (MIC) is unavoidable in the course of antibacterial drug treatment, i.e. sub-MIC. Several studies have showed that sub-MIC of antibiotics don't kill bacteria, but affect a variety of biological effects with strain specificity and drug specificity, including bacterial resistance, adhesion, movement and toxin release. Sub-MIC of antibiotics could affect the pathogenicity of bacteria and the treatment outcome of clinical infections, showing great clinical significance. In this review, the effect of sub-MIC of antibiotics on bacterial resistance and pathogenicity was reviewed, so as to provide reference for related researches.

[Key words] sub-minimal inhibitory concentration; antibiotics; bacterial pathogenicity; bacterial resistance

最低抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 指在特定环境下孵育 24 h, 可抑制某种微生物出现明显增长的最低药物浓度, 用于明确抗菌药物的体外抗菌活性。亚抑菌浓度 (sub-MIC) 是指低于 MIC 的抗菌药物浓度。药物在吸收、分布和代谢的过程中, 在人体内局部或者整体处于 sub-MIC 状态是不可避免的, 尤其在目前抗菌药物耐药率逐年升高和药物不合理使用的情况下, 感染细菌处于 sub-MIC 抗菌药物环境中的时间可能增加。最初的抗菌药物主要来源于微生物, 具有信号分子的作用, 处于 sub-MIC 的抗菌药物, 可发挥其不同于抗菌药物的杀菌效果, 即在不影响细菌生长的条件下, 可对细菌的耐药、细菌侵袭力、毒素的合成和细菌生物膜形成等生物学特性产生影响。而抗菌

药物的这种非抗菌作用也将影响治疗方案和治疗效果, 抗菌药物种类多且对菌株的作用存在菌株的个体差异, 研究结果差异较大, 据此本文对 sub-MIC 抗菌药物对细菌耐药和细菌致病性的影响作一综述。

1 亚抑菌浓度抗菌药物对细菌耐药性的影响

细菌可以浮游菌和生物膜这 2 种状态存在于自然界。生物膜是细菌为了适应生存环境而形成的一种与浮游细胞相对应的特殊存在形式, 将之定义为: 附着于生物或非生物表面, 被细菌自身分泌的胞外多聚物包裹的、具有高度组织化的细胞群落^[1]。微生物黏附于物体表面形成生物膜, 可逃避宿主的免疫反应和抗菌药物的杀灭, 在适宜的环境下, 细菌生物膜还可以不断解离释放浮游菌, 造成新的感染以及形成新的细菌生物膜。sub-MIC 抗菌药物对细菌的这 2 种生命状态均有显著影响。

1.1 对浮游菌耐药的影响

sub-MIC 抗菌药物是诱导细菌产生耐药的重要原

接受日期: 2018-05-03

项目资助: 国家自然科学基金 (No.81373451)

***通讯作者:** 夏培元, 主任药师, 教授;

研究方向: 细菌耐药及感染防治研究;

Tel: 023-68765991; **E-mail:** peiyuan_xia2013@163.com

因, 所有的 sub-MIC 抗菌药物均可导致细菌耐药^[2-6]。如 sub-MIC 喹诺酮类药物环丙沙星可诱导铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*, PA) 和变形杆菌产生耐药^[7-8]。sub-MIC 抗菌药物导致浮游菌耐药的产生, 主要是通过诱导基因突变和促进耐药质粒的获得而实现, 如对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的研究发现, 在 1/2 MIC 的左氧氟沙星或者苯唑西林的作用下, 菌株对其他抗菌药物的 MIC 均会降低, 敏感性提升^[9]。sub-MIC 抗菌药物致浮游菌细菌耐药的机制复杂, 而目前其机制尚不完全明确, 深入研究其机制可为细菌的耐药播散控制方案的制定提供理论依据。

伴随抗菌药物在医疗和日常生活环境中的大量使用, 导致医疗及生活环境 (水源、土壤等) 中均会存

在低浓度的抗菌药物, 而这种抗菌药物浓度足以诱导细菌产生耐药^[10]。而在完全没有抗菌药物的环境下, 细菌又可恢复药物敏感性^[6]。因此, 不仅在临床治疗过程中需要合理使用抗菌药物, 在工业和农业生产中抗菌药物的使用更需要做到合理。

1.2 对细菌生物膜的影响

临床上 85% 的感染都和细菌生物膜相关, 而细菌生物膜的形成导致的高耐药给临床治疗带来了极大困难。sub-MIC 抗菌药物在感染治疗过程中可影响细菌生物膜的形成, 其作用机制复杂, 结果呈多样性。目前, 针对 sub-MIC 抗菌药物对细菌生物膜影响的研究结果如表 1 所示, 其作用可分为抑制、诱导和无作用。

表 1 亚抑菌浓度抗生素对细菌生物膜的影响

Table 1 Effects of sub-MIC of antibiotics on bacterial biofilm

菌种	sub-MIC 抗生素	作用	参考文献
金黄色葡萄球菌	克林霉素	诱导	[11]
	头孢洛林	诱导或抑制	[12]
	莫西沙星、利福平	诱导或抑制	[13-14]
	庆大霉素	诱导	[15]
	万古霉素	诱导	[16]
表皮葡萄球菌	阿奇霉素	抑制	[17]
	阿奇霉素、红霉素、克拉霉素	诱导	[18]
	双氯西林、头孢唑林、万古霉素	抑制	[19-20]
	奎奴普汀/达福普汀, 四环素	诱导	[21]
大肠埃希菌	恩诺沙星	诱导	[22]
	头孢噻肟	抑制	[23]
	环丙沙星	抑制	[24-25]
	阿米卡星、黏菌素	抑制	[23]
	哌拉西林他唑巴坦	抑制	[26]
铜绿假单胞菌	妥布霉素	诱导	[27]
	妥布霉素、四环素、诺氟沙星	诱导	[28]
	克林霉素、阿奇霉素等大环内酯类药物	抑制	[29]
	哌拉西林/三唑巴坦	抑制	[30]
	莫匹罗星	抑制	[31]
沙门氏菌	妥布霉素、庆大霉素、链霉素、阿米卡星	诱导	[26]
肺炎链球菌	庆大霉素、环丙沙星、头孢噻肟	抑制	[32]
牙龈卟啉单胞菌	阿米卡星	抑制	[33]
乳杆菌属	阿奇霉素、红霉素	抑制	[34]
鸟分枝杆菌	庆大霉素	诱导	[35]
里昂葡萄球菌	克拉霉素、红霉素	抑制	[36]
	四环素、利奈唑胺	抑制	[37]
溶血性葡萄球菌	蔡夫西林	诱导	[36]
流感嗜血杆菌	双氯西林	抑制	[38]
	阿奇霉素	抑制	[39]

sub-MIC 抗菌药物对细菌生物膜的作用表现为抗菌药物特异性和菌株特异性。即使同一种抗菌药物对同一种细菌也可以表现为不同的作用, 如 sub-MIC 头孢洛

林对不同株金黄色葡萄球菌生物膜的作用可表现为抑制或诱导, 菌株特异性是导致这种相反作用的主要原因, 但由于细菌生物膜调控网络复杂, 其机制尚不明确。

虽然 sub-MIC 抗菌药物对细菌生物膜的作用比较复杂, 仍然有部分结果体现了临床应用的潜质。大环内酯类抗菌药物对 PA 的作用就是其中之一。PA 是革兰阴性杆菌, 是临床细菌生物膜感染的模式菌株, 同时也是研究细菌生物膜的模式菌种。1996 年 Kondoh 等^[29]发现 sub-MIC 大环内酯类药物可抑制 PA 生物膜的形成。目前, 大环内酯类抗菌药物是已发现的对 PA 生物膜的形成抑制作用最为明显、效果也最好的抗菌药物, 且已经在临床取得良好的治疗效果。进一步研究发现, 其抑制作用可能与群体感应 (quorum sensing, QS) 系统的抑制相关, 在该系统中, 细菌通过合成和分泌自体诱导的小信号分子 (autoinducer, AI), 激活并调控相关基因表达, 使细菌个体能够协调个体与群体之间的相互关系, 使其具有与高等细胞相似的生理特征^[40-41]。目前, 部分研究认为 QS 可能成为细菌生物膜感染治疗新的靶点, 而具有显著 PA 生物膜 QS 抑制的大环内酯类抗菌药物有望成为针对 PA 生物膜的治疗药物。

鉴于 sub-MIC 抗菌药物对细菌生物膜形成能力的不同影响, 在临床治疗过程中应尽量减少感染细菌处于 sub-MIC 抗菌药物环境中的时间, 同时可选用可抑制细菌生物膜形成的抗菌药物, 如大环内酯类^[29]、氟喹诺酮类^[24, 33]等, 以减少因抗菌药物使用不当而导致的细菌生物膜感染。

2 亚抑菌浓度抗菌药物对细菌致病性相关因素的作用

sub-MIC 抗菌药物不但可以诱导细菌耐药和影响细菌生物膜形成, 同样对细菌的致病性也会产生影响, 目前的研究主要集中在细菌的黏附能力、运动能力以及细菌毒素释放等方面。

2.1 对细菌运动和黏附性的影响

细菌的运动是细菌最基本的生物学行为。致病初期, 细菌的运动能力是影响感染的关键因素。细菌通过运动黏附于体内细胞, 发生定殖, 进而发生感染。因此, 细菌的运动能力和黏附能力是判断细菌致病性的重要指标。如 sub-MIC 吉米沙星和环丙沙星会抑制大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌的运动和黏附性, 从而影响细菌的致病性^[42-43]。因此, 细菌的运动能力和黏附能力与其致病性息息相关, 且呈一致性, 目前尚少见运动能力和黏附能力不一致的报道。现有的研究表明, sub-MIC 抗菌药物对细菌的运动和黏附能力多表现为抑制^[44-45],

但也存在诱导的现象, 如 sub-MIC 环丙沙星会使腐生葡萄球菌的黏附能力升高^[46], 但其机制目前尚不清楚, 有待进一步的研究。

2.2 对细菌毒素合成的影响

细菌的毒素合成是其发挥致病力的重要组成部分, sub-MIC 抗菌药物对细菌的毒素合成也会有一定影响。

产志贺毒素大肠埃希菌 (Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, STEC) 可引起多种疾病, 如水样腹泻、出血性结肠炎、血小板减少性紫癜、溶血性尿毒症等。sub-MIC 氨苄西林可使 STEC 释放的毒素明显减少, 但 sub-MIC 庆大霉素和头孢噻肟可增加其毒素的释放^[47]。大环内酯类药物阿奇霉素在 sub-MIC 状态下会使金黄色葡萄球菌的 QS 相关基因表达减少, 从而降低细菌溶血素的释放^[48]。在对其他毒素的考察中, Otto 等^[49]发现 sub-MIC 克林霉素和利奈唑胺均可减少金黄色葡萄球菌杀白细胞素 (PVL) 的释放。sub-MIC 的万古霉素、克林霉素可以减少艰难梭菌毒素的释放, 但是当其与头孢他啶合用的时候, 则可增加毒素的释放^[50]。因此, 这样的联合用药并不能达到预期的效果。

综上所述, sub-MIC 抗菌药物对细菌致病性的影响大部分表现为抑制, 但也有部分菌株出现致病性增高的情况, 因此, sub-MIC 抗菌药物对细菌致病性的影响应在临床上引起充分的重视, 可作为筛选抗菌药物的参考依据, 从而更为合理地使用抗菌药物。

3 结语

综上所述, sub-MIC 的抗菌药物可诱导细菌耐药, 对细菌生物膜形成的影响具有较大的不确定性, 作用结果差异显著, 而对致病性影响多表现为抑制。在不考虑诱导细菌耐药的情况下, sub-MIC 的抗菌药物可抑制细菌的致病性, 使其致病力降低, 在人体免疫力正常的情况下可通过免疫系统清除, 进而达到治疗感染的效果。目前, 研究人员正在开发不影响细菌生长但可抑制其致病性的药物, 如中药提取物姜黄素、薄荷和丁香油^[51-52], 三型分泌抑制剂噻琳唑酮和群体感应系统抑制剂 AP4-24H11 等^[53-55], 这些为新一代抗菌药物的研发指明了方向。sub-MIC 抗菌药物对细菌的作用调控机制复杂, 影响因素繁多, 深入研究 sub-MIC 抗菌药物对细菌的耐药和致病性的作用机制, 可有助于临床上更合理地使用抗菌药物, 提高抗菌药物的疗效。

[参考文献]

- [1] Cao H, van Heel A J, Ahmed H, *et al.* Cell surface engineering of *Bacillus subtilis* improves production yields of heterologously expressed alpha-amylases[J]. *Microb Cell Fact*, 2017, 16(1): 56.
- [2] Osterblad M, Norrdahl K, Korpimaki E, *et al.* Antibiotic resistance. How wild are wild mammals ?[J]. *Nature*, 2001, 409(6816): 37-38.
- [3] Gilliver M A, Bennett M, Begon M, *et al.* Antibiotic resistance found in wild rodents[J]. *Nature*, 1999, 401(6750): 233-234.
- [4] Bhattacharya G, Dey D, Das S, *et al.* Exposure to sub-inhibitory concentrations of gentamicin, ciprofloxacin and cefotaxime induces multidrug resistance and reactive oxygen species generation in methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*[J]. *J Med Microbiol*, 2017, 66(6): 762-769.
- [5] Hughes D. Selection and evolution of resistance to antimicrobial drugs[J]. *IUBMB Life*, 2014, 66(8): 521-529.
- [6] Huang Y, Zhang L, Tiu L, *et al.* Characterization of antibiotic resistance in commensal bacteria from an aquaculture ecosystem[J]. *Front Microbiol*, 2015, 6: 914.
- [7] Jorgensen K M, Wassermann T, Jensen P O, *et al.* Sublethal ciprofloxacin treatment leads to rapid development of high-level ciprofloxacin resistance during long-term experimental evolution of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(9): 4215-4221.
- [8] Aiassa V, Barnes A I, Smania A M, *et al.* Sublethal ciprofloxacin treatment leads to resistance via antioxidant systems in *Proteus mirabilis*[J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2012, 327(1): 25-32.
- [9] Jo A, Ahn J. Phenotypic and genotypic characterisation of multiple antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* exposed to subinhibitory levels of oxacillin and levofloxacin[J]. *BMC Microbiol*, 2016, 16: 170.
- [10] Kummerer K. Antibiotics in the aquatic environment--a review--part I[J]. *Chemosphere*, 2009, 75(4): 417-434.
- [11] Schilcher K, Andreoni F, Dengler H V, *et al.* Modulation of *Staphylococcus aureus* biofilm matrix by subinhibitory concentrations of clindamycin[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(10): 5957-5967.
- [12] Lazaro-Diez M, Remuzgo-Martinez S, Rodriguez-Mirones C, *et al.* Effects of subinhibitory concentrations of ceftaroline on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) biofilms[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e147569.
- [13] Ozturk I, Yurtman A N, Erac B, *et al.* *In vitro* effect of moxifloxacin and rifampicin on biofilm formation by clinical MRSA isolates[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2014, 115(8): 483-486.
- [14] Lima-E-Silva A A, Silva-Filho R G, Fernandes H, *et al.* Sub-Inhibitory concentrations of rifampicin strongly stimulated biofilm production in *S. aureus*[J]. *Open Microbiol J*, 2017, 11: 142-151.
- [15] Hess D J, Henry-Stanley M J, Wells C L. Gentamicin promotes *Staphylococcus aureus* biofilms on silk suture[J]. *J Surg Res*, 2011, 170(2): 302-308.
- [16] Sued B P, Pereira P M, Faria Y V, *et al.* Sphygmomanometers and thermometers as potential fomites of *Staphylococcus haemolyticus*: biofilm formation in the presence of antibiotics[J]. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2017, 112(3): 188-195.
- [17] Gui Z, Wang H, Ding T, *et al.* Azithromycin reduces the production of alpha-hemolysin and biofilm formation in *Staphylococcus aureus*[J]. *Indian J Microbiol*, 2014, 54(1): 114-117.
- [18] Wang Q, Sun F J, Liu Y, *et al.* Enhancement of biofilm formation by subinhibitory concentrations of macrolides in icaADBC-positive and -negative clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(6): 2707-2711.
- [19] Rupp M E, Hamer K E. Effect of subinhibitory concentrations of vancomycin, cefazolin, ofloxacin, L-ofloxacin and D-ofloxacin on adherence to intravascular catheters and biofilm formation by *Staphylococcus epidermidis*[J]. *J Antimicrob Chemother*, 1998, 41(2): 155-161.
- [20] Cerca N, Martins S, Pier G B, *et al.* The relationship between inhibition of bacterial adhesion to a solid surface by sub-MICs of antibiotics and subsequent development of a biofilm[J]. *Res Microbiol*, 2005, 156(5/6): 650-655.
- [21] Rachid S, Ohlsen K, Witte W, *et al.* Effect of subinhibitory antibiotic concentrations on polysaccharide intercellular adhesin expression in biofilm-forming *Staphylococcus epidermidis*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44(12): 3357-3363.
- [22] Costa J C, Espeschit I F, Pieri F A, *et al.* Increased production of biofilms by *Escherichia coli* in the presence of enrofloxacin[J]. *Vet Microbiol*, 2012, 160(3/4): 488-490.
- [23] Balague C, Perez J, Rinaudo M, *et al.* Inhibition of the adhesion to catheters of uropathogenic *Escherichia coli* by sub-inhibitory concentrations of cefotaxime[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, 155(2): 150-156.
- [24] Wojnicz D, Tichaczek-Goska D. Effect of sub-minimum inhibitory concentrations of ciprofloxacin, amikacin and colistin on biofilm formation and virulence factors of *Escherichia coli* planktonic and biofilm forms isolated from human urine[J]. *Braz J Microbiol*, 2013, 44(1): 259-265.
- [25] Goneau L W, Hannan T J, Macphee R A, *et al.* Subinhibitory antibiotic therapy alters recurrent urinary tract infection pathogenesis through modulation of bacterial virulence and host immunity[J]. *MBio*, 2015, 6(2): e00356-15.
- [26] de Andrade J P, de Macedo F L, Ferreira J F, *et al.* Sub-Inhibitory concentration of piperacillin-tazobactam may be related to virulence properties of filamentous *Escherichia coli*[J]. *Curr Microbiol*, 2016, 72(1): 19-28.
- [27] Hoffman L R, D'Argenio D A, Maccoss M J, *et al.* Aminoglycoside antibiotics induce bacterial biofilm formation[J]. *Nature*, 2005, 436(7054): 1171-1175.
- [28] Linares J F, Gustafsson I, Baquero F, *et al.* Antibiotics as intermicrobial signaling agents instead of weapons[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(51): 19484-19489.
- [29] Kondoh K, Hashiba M, Baba S. Inhibitory activity of clarithromycin on biofilm synthesis with *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Acta Otolaryngol Suppl*, 1996, 525: 56-60.
- [30] Fonseca A P, Extremina C, Fonseca A F, *et al.* Effect of subinhibitory concentration of piperacillin/tazobactam on *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *J Med Microbiol*, 2004, 53(Pt 9): 903-910.
- [31] Ishikawa J, Horii T. Effects of mupirocin at subinhibitory concentrations on biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Chemotherapy*, 2005, 51(6): 361-362.

- [32] Majtan J, Majtanova L, Xu M, *et al.* *In vitro* effect of subinhibitory concentrations of antibiotics on biofilm formation by clinical strains of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolated in Slovakia[J]. *J Appl Microbiol*, 2008, 104(5): 1294-1301.
- [33] Lee S Y, Kim H Y, Kim B J, *et al.* Effect of amikacin on cell wall glycopeptidolipid synthesis in *Mycobacterium abscessus*[J]. *J Microbiol*, 2017, 55(8): 640-647.
- [34] Maezono H, Noiri Y, Asahi Y, *et al.* Antibiofilm effects of azithromycin and erythromycin on *Porphyromonas gingivalis*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(12): 5887-5892.
- [35] George J, Halami P M. Sub-inhibitory concentrations of gentamicin triggers the expression of aac(6')Ie-aph(2'')Ia, chaperons and biofilm related genes in *Lactobacillus plantarum* MCC 3011[J]. *Res Microbiol*, 2017, 168(8): 722-731.
- [36] Carter G, Young L S, Bermudez L E. A subinhibitory concentration of clarithromycin inhibits *Mycobacterium avium* biofilm formation[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(12): 4907-4910.
- [37] Frank K L, Reichert E J, Piper K E, *et al.* *In vitro* effects of antimicrobial agents on planktonic and biofilm forms of *Staphylococcus lugdunensis* clinical isolates[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(3): 888-895.
- [38] Cerca N, Martins S, Pier G B, *et al.* The relationship between inhibition of bacterial adhesion to a solid surface by sub-MICs of antibiotics and subsequent development of a biofilm[J]. *Res Microbiol*, 2005, 156(5/6): 650-655.
- [39] Starmer T D, ShROUT J D, Parsek M R, *et al.* Subinhibitory concentrations of azithromycin decrease nontypeable *Haemophilus influenzae* biofilm formation and diminish established biofilms[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(1): 137-145.
- [40] Camilli A, Bassler B L. Bacterial small-molecule signaling pathways[J]. *Science*, 2006, 311(5764): 1113-1116.
- [41] Gupta P, Chhibber S, Harjai K. Subinhibitory concentration of ciprofloxacin targets quorum sensing system of *Pseudomonas aeruginosa* causing inhibition of biofilm formation & reduction of virulence[J]. *Indian J Med Res*, 2016, 143(5): 643-651.
- [42] Dal Sasso M, Culici M, Bovio C, *et al.* Gemifloxacin: effects of sub-inhibitory concentrations on various factors affecting bacterial virulence[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2003, 21(4): 325-333.
- [43] Zalas-Wiecek P, Gospodarek E, Piecyk K. Influence of subinhibitory concentrations of cefotaxime, imipenem and ciprofloxacin on adhesion of *Escherichia coli* strains to polystyrene[J]. *Pol J Microbiol*, 2011, 60(4): 345-349.
- [44] Mortensen N P, Fowlkes J D, Maggart M, *et al.* Effects of sub-minimum inhibitory concentrations of ciprofloxacin on enteroaggregative *Escherichia coli* and the role of the surface protein dispersin[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2011, 38(1): 27-34.
- [45] Zalas-Wiecek P, Gospodarek E, Piecyk K. Influence of subinhibitory concentrations of cefotaxime, imipenem and ciprofloxacin on adhesion of *Escherichia coli* strains to polystyrene[J]. *Pol J Microbiol*, 2011, 60(4): 345-349.
- [46] Erdeljan P, Macdonald K W, Goneau L W, *et al.* Effects of subinhibitory concentrations of ciprofloxacin on *Staphylococcus saprophyticus* adherence and virulence in urinary tract infections[J]. *J Endourol*, 2012, 26(1): 32-37.
- [47] Mohsin M, Haque A, Ali A, *et al.* Effects of ampicillin, gentamicin, and cefotaxime on the release of Shiga toxins from Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolated during a diarrhea episode in Faisalabad, Pakistan[J]. *Foodborne Pathog Dis*, 2010, 7(1): 85-90.
- [48] Gui Z, Wang H, Ding T, *et al.* Azithromycin reduces the production of alpha-hemolysin and biofilm formation in *Staphylococcus aureus*[J]. *Indian J Microbiol*, 2014, 54(1): 114-117.
- [49] Otto M P, Martin E, Badiou C, *et al.* Effects of subinhibitory concentrations of antibiotics on virulence factor expression by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(7): 1524-1532.
- [50] Zarandi E R, Mansouri S, Nakhaee N, *et al.* Toxin production of *Clostridium difficile* in sub-MIC of vancomycin and clindamycin alone and in combination with ceftazidime[J]. *Microb Pathog*, 2017, 107: 249-253.
- [51] Rudrappa T, Bais H P. Curcumin, a known phenolic from *Curcuma longa*, attenuates the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 in whole plant and animal pathogenicity models[J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56(6): 1955-1962.
- [52] Rajkowska K, Otlewska A, Kunicka-Styczynska A, *et al.* *Candida albicans* impairments induced by peppermint and clove oils at sub-inhibitory concentrations[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6): 1307.
- [53] Mcshan A C, De Guzman R N. The bacterial type III secretion system as a target for developing new antibiotics[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2015, 85(1): 30-42.
- [54] Kline T, Barry K C, Jackson S R, *et al.* Tethered thiazolidinone dimers as inhibitors of the bacterial type III secretion system[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(5): 1340-1343.
- [55] Park J, Jagasia R, Kaufmann G F, *et al.* Infection control by antibody disruption of bacterial quorum sensing signaling[J]. *Chem Biol*, 2007, 14(10): 1119-1127.



[专家介绍] 夏培元: 医学博士, 教授, 博士生导师, 陆军军医大学第一附属医院药学部主任, 研究方向为细菌耐药及感染防治。率先在国内对细菌生物膜耐药及其与多种抗菌药物作用关系开展研究, 阐述不同抗菌药物对细菌生物膜的作用及机制, 首次报道亚抑菌浓度头孢他啶对多种细菌生物膜具有显著的抑制作用, 并在大肠埃希菌中确定 PBP-1b 是药物作用的靶点, 其可通过该靶点抑制 rcsC 系统, 使生物膜形成效应基因表达降低, 导致生物膜形成能力减弱; 针对国内临床分离致病菌耐药率逐年升高的现状, 收集分析临床菌株耐药特征, 首次报道并命名 ISPa59-ISP62、In1208 和 Tn6284 等耐药相关序列, 以生物信息学等技术分析耐药的可能传播机制, 评估其对临床治疗的影响, 据此制定感控程序和抗菌药物使用原则。在感染治疗方面开发了具有自主知识产权的 CLP-19 抗脓毒症的多肽, 建立了酰胺化和酰基化基础上环化的修饰技术和生产工艺路线, 已具备生产条件, 有望开发为用于治疗脓毒症的新型多肽类药物, 并推动类似肽类药物的研发, 具有巨大的经济效益和社会效益, 对类似肽类药物的研发具有示范和促进作用。以上研究在国家重大新药创制专项、863 和国家自然科学基金等项目资助下完成, 总经费 3 000 余万元。发表相关论文 220 余篇, 其中 SCI 论文 61 篇, 申请专利 6 项。