DOI:10.16016/j.1000-5404.201601182

# 超级细菌疫苗研究进展



邹全明,石 云 (400038 重庆,第三军医大学药学系微生物与生化药学教研室,国家免疫生物制品工程技术研究中心)

[关键词] 超级细菌;疫苗;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;铜绿假单胞菌;鲍曼不动杆菌

[中图法分类号] R378; R392 [文献标志码] A

# Prospect for vaccines to prevent superbug infection

Zou Quanming, Shi Yun (Department of Microbiology and Biochemical Pharmacy, National Engineering Research Center of Immunological Products, College of Pharmacy, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] Superbugs refer to the microbes which are resistant to multiple antibiotics, including methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), multiple drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDR-PA), multiple drug resistant *Acinetobacter baumannii* (MDR-AB) and so on. The incidence of the infections caused by superbugs is increased in recent years, and the new antibiotics in the development pipeline are paucity. Development of vaccines appears to be an alternative promising way against these superbugs infection. The development of vaccines for these superbugs infection presents unique challenges related to antigen identification, animal models, target population selection, and administration. We reviewed the current progress of vaccine development against superbugs.

[**Key words**] superbugs; vaccine; methicillin resistant *Staphylococcus aureus*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Acinetobacter baumannii*

Supported by the National Key Technology R&D Program (2012EP001003), the Confidential Special Project of Major New Drugs Innovation and Development for Military Needs (2013ZX09J13107-03B) and the General Program of National Natural Science Foundation of China (31370932). Corresponding author: Zou Quanming, E-mail: qmzou2007@163.com

[基金项目] "十二五"国家科技支撑计划(2012EP001003);重大新药创制军队特需要品保密专项(2013ZX09J13107-03B);国家自然科学基金面上项目(31370932)

[通信作者] 邹全明,男,博士,教授,博士研究生导师。担任国务院学位委员会学科评议组药学组成员、第十届国家药典委员会委员等学术职务。主持"十二五"国家科技支撑计划、国家高技术研究发展计划(863 计划)、国家科技重大专项等国家及军队重大、重点课题 12 项。成功研制世界首个预防胃病的幽门螺杆菌疫苗并获 1 类新药证书,获国家技术发明二等奖。以第一发明人获国家发明专利授权 25 项,国际 PCT 专利 4 项。目前正在主持研制的原创疫苗 5 个。以通信作者在 SCI 收录的期刊上发表论文 70 余篇,其中在《柳叶刀》(*Lancet*)发表研究论著 1 篇。荣立个人二等功 1 次,三等功 4 次。主要从事临床微生物、临床免疫、基因工程制药、分子免疫学和生物制药方面的研究。E-mail:qmzou2007@163.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160309.0941.017.html(2016-03-09)

"超级细菌"(superbugs)是指对抗生素有超强耐药性细菌的统称。随着抗生素滥用问题日益严重,耐药细菌不断出现并呈全球化流行趋势,"超级细菌"的家族也越来越庞大,已成为引起临床感染的严重病原菌,可能面临无药可治的境地。2014 年世界卫生组织发布的《抗菌素耐药:全球监测报告》显示:每年美国因感染超级耐药细菌而死亡的人数高达 6.3 万人,欧盟范围内死亡人数也有 2.5 万人。超级细菌每年在美国造成的死亡人数远超过感染艾滋病毒的死亡人数。若超级细菌在全球范围的扩散得不到有效遏制,由此造成的死亡人数每年可能增加 1 000 万人。而为应对超级细菌蔓延,到 2050 年,世界需要支出 100 万亿美元[1]。美国政府于 2015 年 3 月 27 日公布了 1 项为期 5 年的国家行动计划,以应对"紧迫而严重"的细菌耐抗生素威胁。大力推动这一计划的美国总统奥巴马指出:"抗生素耐药是当今世界面临的最紧迫的公共卫

生问题之一”。加速疫苗研发是对抗细菌耐药的重要举措。

## 1 超级细菌的主要种类与危害性

目前危害严重的超级细菌主要有耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)、多重耐药铜绿假单胞菌(multiple drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*,MDR-PA)、多重耐药鲍曼不动杆菌(multiple drug resistant *Acinetobacter baumannii*, MDR-AB),艰难梭状芽孢杆菌(*Clostridium difficile*)、耐万古霉素肠球菌(vancomycin-resistant, *enterococcus*, VRE)、产超广谱 β-内酰胺酶(extended spectrum beta-lactamases, ESBLs)肠杆菌科细菌(如大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌)等。这些超级细菌呈现多重耐药和广泛耐药的特征,对临床抗感染治疗构成严重威胁。我国2014 年 CHINET 三级甲等医院细菌耐药性监测结果显示:分离率排名前 5 位的细菌分别为大肠杆菌、克雷伯菌属、不动杆菌属,铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌,检出率分别为:20.91%、14.32%、11.11%、9.46%、9.13%。其中,临床感染的金黄色葡萄球菌(简称金葡菌)约 50% 均为 MRSA[2],MRSA 已成为全球最常见的医院内感染病原菌之一,据美国 CDC 统计, 2011 年有 80 461 例 MRSA 感染,11 285 例 MRSA 相关的死亡发生,死亡率为 14%[3]。临床上革兰阴性耐药菌感染也呈增多趋势,在全球的某些地区,超过一半的革兰阴性菌感染对碳青霉烯类药物耐药[1]。铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌已成为临床上仅次于大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌之后排名前 4 位的主要革兰阴性菌,是 ICU 病房、烧伤、战创伤感染、机械通气相关肺炎(ventilator-associated pneumonia,VAP)常见的病原菌。它们不仅分布广、影响大,而且耐药机制复杂,近年来出现了大量的多重耐药菌甚至泛耐药菌株。其中,多重耐药及泛耐药鲍曼不动杆菌分离率分别达到 55.0% 和 21.4%[4]。2014 年 CHINET 监测显示鲍曼不动杆菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 62.4% 和 66.7%[5]。铜绿假单胞菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 26.6% 和 24.3%[5]。超级细菌一旦感染会导致患者住院时间延长,并加大了患者死亡的危险,感染超级细菌患者的死亡率大约是感染不耐药细菌患者的 2 倍。据统计,铜绿假单胞菌感染死亡率高达 42% ~87%[6]。鲍曼不动杆菌感染引起的医院获得性肺炎的死亡率高达 40% ~70%,血源性感染死亡率为 28% ~43%[7]。超级细菌感染易引起爆发流行而至严重后果,2010 年日本帝京大学医学部附属医院发生多重耐药鲍曼不动杆菌的暴发流行,53 例患者感染,有 27 例死亡,其中 9 例被证实鲍曼不动杆菌感染为主要致死原因。

## 2 疫苗是控制超级细菌感染与蔓延的有效手段

针对超级细菌的流行趋势,研发新型抗生素或新的治疗手段迫在眉睫。新型抗生素的研发周期长,且细菌耐药的发展速度远远快于新药的研发速度[8]。而疫苗接种在人类健康史上对于控制严重致病菌的感染、流行起到了重要的作用,特异性疫苗将从源头上控制超级细菌的传播与感染[1]。肺炎链球菌结合疫苗(pneumococcal conjugate vaccine,PCV)的使用已经证明疫苗可以降低耐药细菌的感染率以及细菌的耐药率。2000 年上市的第 1 代肺炎球菌疫苗为七价肺炎疫苗(PCV7),有效地预防了 7 种血清型的肺炎链球菌的感染,但其保护效果仅限于疫苗内的血清型别,随着疫苗使用过程的延长,疫苗血清型以外菌株所致的感染增加,并且耐药性也增强,主要为血清型 19A。2010 年新一代十三价肺炎疫苗(PCV13)上市,该疫苗可以预防 13 种血清型肺炎链球菌,包括了耐药的肺炎链球菌血清型 19A,显著降低了耐药肺炎链球菌包括血清型 19A 的感染[3]。肺炎链球菌疫苗的应用成为控制耐药细菌感染的一个成功范例。无论是抗生素耐药细菌还是抗生素敏感细菌,疫苗均可以减少其感染,并减少细菌抗药性的传播。

超级细菌疫苗的优势与特点主要为:①疫苗的使用不受临床现有细菌耐药机制的影响;②疫苗可以大大降低细菌的感染从而减少抗生素的使用。抗生素使用的减少将减低抗生素耐药的选择压力,进而延缓细菌耐药的出现和传播,打破了“抗生素使用-耐药-抗生素滥用-泛耐药”的恶性循环。③疫苗具有非常强的特异性,仅仅针对特定的病原菌,不会对人体的正常菌群产生影响,克服了抗生素使用导致菌群失调的副作用。因此,超级细菌疫苗研发已被 WHO、欧美国家政府及辉瑞、诺华、葛兰素史克等医药巨头公司所重视。

## 3 常见超级细菌的疫苗研究进展

### 3.1 金黄色葡萄球菌疫苗

**3.1.1 金葡菌疫苗保护性抗原** 抗原成分的选择对于疫苗的设计至关重要,根据细菌感染所致疾病的特征及致病机制,选择关键的致病因子是疫苗设计成功的关键。理想的抗原应表达在细菌的表面,易于被免疫系统识别,且在细菌黏附、定植中起关键作用;或分泌到细胞外,在致病过程中起到重要作用的毒素;在绝大多数的临床菌株中均有表达,具有保守性。

金葡菌疫苗的候选抗原主要包括:荚膜多糖

(capsular polysaccharide,CP),表面黏附因子和毒素等。荚膜多糖可有效抵抗宿主吞噬细胞的吞噬,临床菌株中5型和8型荚膜多糖(CP5、CP8)最为常见。表面黏附因子是金葡菌黏附、定植于宿主细胞的关键因子,是发挥其致病作用的第一步,如铁相关表面黏附因子(iron-regulated surface determinant B, IsdB)、聚集因子A(clumping factor A, ClfA)、ClfB及纤连蛋白结合蛋白(fibronectin-binding protein, FnBP)等。金葡菌在黏附、定植后进一步释放多种毒力因子,如肠毒素(staphylococcal enterotoxin,SE)、α-溶血素(α-hemolysin, Hla)、中毒性休克毒素-1(toxic shock syndrome toxin-1, TSST-1)、杀白细胞素(panton-valentine leukocidin, PVL)等引起中毒性休克综合征等严重系统性感染及多器官损害,是最终导致死亡的主要因素。以上致病环节中起重要作用的致病因子是设计金葡菌疫苗的关键靶点。金葡菌引起的疾病范围较广,不同的疾病其致病的关键因子及致病机制会有不同,因而起到免疫保护作用的有效抗原成分也可能不同。如果想要获得一个可以预防细菌感染多器官引起的疾病的疫苗,针对致病过程中多个环节中的关键因子设计多价疫苗是首选。

3.1.2 金葡菌感染动物模型及免疫保护评价方法

金葡菌感染可导致多种疾病,包括皮肤和软组织的感染,并可导致肺炎、菌血症及包括心内膜炎、脓毒性关节炎、骨髓炎等在内的严重并发症。针对以上的疾病都有相应的动物模型,包括经腹腔或静脉感染金葡菌引起的全身脓毒症模型,经鼻腔感染引起的肺炎模型,经皮肤注射引起的皮肤感染模型等。最常用于金葡菌疫苗免疫保护评价的动物模型为全身脓毒症模型,该模型易引起小鼠死亡,通过死亡率的观察可以直观、客观的评价疫苗的免疫保护效果。此外,不同器官细菌定植量、病理变化以及炎症因子的产生也作为疫苗免疫评价的指标,有效的疫苗能减少细菌的定植以及降低细菌感染引起的病理损害及炎症因子的释放。由于金葡菌引起的疾病范围较广,在疫苗设计的时候要选择好适应证,针对不同的适应证,要分别建立动物模型评价疫苗的有效性。

3.1.3 金葡菌疫苗人体临床试验 金葡菌疫苗的临床研究已经广泛开展,国外已有包括默克、辉瑞、诺华、葛兰素史克在内的多个生物医药公司共计9个金葡菌疫苗分别开展了Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期临床试验,但目前尚需攻克一些技术难关,故尚无批准上市的金葡菌疫苗,离最后成功还有一段距离。已开展临床试验的疫苗有全菌疫苗、荚膜多糖疫苗、重组亚单位疫苗及荚膜多糖与重组蛋白构成的多价疫苗等(表1)。

荚膜多糖疫苗以美国Nabi公司的StaphVax为代表,该疫苗是二价疫苗,主要成分为CP5和CP8。该疫苗的Ⅲ期临床试验涉及3 600例血液透析患者,结果显示StaphVax在血液透析患者中金葡菌的感染率与安慰剂对照组差异无统计学意义[9]。据分析,该疫苗失败的原因可能是在美国流行的主要感染菌株USA300缺少荚膜多糖成分[10]。Merck公司开发的V710是基因工程重组亚单位疫苗,其主要成分为大肠杆菌表达的IsdB。该疫苗在心胸外科手术患者术前进行免疫评估,评估其对预防金葡菌感染的有效性和安全性。Ⅱ/Ⅲ期临床数据显示V710虽然引起了强健的免疫应答,但疫苗的保护效果与安慰剂差异无统计学意义,并且接受V710的受试者具有更高的致死率和更高几率的多器官功能不良[11]。目前多种重组毒素如Hla、LukS-PV/AT、SEB正在进行Ⅰ期或Ⅱ期临床试验,均显示出了良好的安全性、耐受性及免疫后高效价的抗体水平,但具体的人群免疫保护效果要通过进一步的Ⅲ期临床试验来验证。

由第三军医大学研制的我国首个重组金葡菌疫苗于2015年获得CFDA批准的Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期临床研究批件。该疫苗为目前国际上抗原种类最多的五价金葡菌

**表1 金葡菌疫苗的临床试验研究**

| 疫苗名称 | 抗原靶标 | 研发公司 | 适应证 | 阶段 |
|---|---|---|---|---|
| StaphVax | CP5+CP8 | Nabi Biota pharmaceuticals | 肾脏疾病 | Ⅲ期 |
| V710 | Iron surface determinant B(IsdB) | Merck/Intercell | 心胸外科手术患者 | Ⅱa、Ⅱb及Ⅲ期 |
| Bivalent rLukS-PV/rAT | rLukS-PV/rAT | Nabi Biota pharmaceuticals | 18~55岁健康人群 | Ⅱ期 |
| SA75 | 全细胞疫苗 | Vaccine Research International Plc | 院内感染 | Ⅰ期 |
| SA3Ag | CP5\CP8\ClfA | Pfizer | 18~85岁健康人群 | Ⅰ期 |
| SA4Ag | CP5\CP8\ClfA\MntC | Pfizer | 18~64岁健康人群 | Ⅰ期 |
| NDV-3 | Candida Als3 | Novartis | 18~50岁健康人群 | Ⅰ期 |
| GSK2392103A GSK2392105A GSK2392106A GSK2392019A | 四组分重组蛋白 | GSK | 18~40岁健康人群 | Ⅰ期 |
| STEBVax | Staphylococcal Enterotoxin B | National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) | 18~40岁健康人群 | Ⅰ期 |

疫苗,主要抗原成分为金葡菌致病过程中起关键作用的毒素分子、膜蛋白以及与细菌生长代谢密切相关的蛋白分子,采用这些蛋白作为抗原制备疫苗能够对细菌致病的多个环节起到抑制或阻断作用。动物免疫攻毒保护实验结果证明:该疫苗保护率大于85%,可有效抵御金葡菌的感染侵袭。该疫苗即将开展Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期临床研究。

### 3.2 铜绿假单胞菌疫苗

3.2.1 假单胞菌疫苗保护性抗原 铜绿假单胞菌疫苗的保护性抗原主要有3大类:①脂多糖:脂多糖为细菌疫苗研究中常使用的抗原分子,它位于细菌表面,具有很好的免疫原性,是铜绿假单胞菌疫苗研究初期最为常用的抗原分子。②全菌抗原:通过基因工程手段缺失铜绿假单胞菌的毒力基因aroA,由此产生的减毒菌株作为疫苗。③细菌的外膜蛋白:细菌的外膜蛋白通常具有较好的免疫原性,且暴露在细菌表面,能够介导特异性抗体的细菌杀伤效应,如外膜蛋白OprF、OprI、鞭毛蛋白(flagella)等可以通过一定的免疫程序,表现出较好的免疫原性和免疫保护性效果。

3.2.2 铜绿假单胞菌感染动物模型及免疫保护评价方法 铜绿假单胞菌感染可发生在人体任何部位和组织,如烧伤或创伤部位、中耳、角膜、尿道和呼吸道等,也可引起心内膜炎、胃肠炎、肺炎甚至败血症等全身感染。针对铜绿假单胞菌的致病特点,铜绿假单胞菌疫苗评价动物模型主要有急性肺炎模型、慢性肺炎模型、角膜感染模型等。同时,由于临床上感染铜绿假单胞菌的患者多为免疫低下或具有某种基础疾病的患者,所以也有相应的在免疫抑制的动物上建立的铜绿假单胞菌肺炎模型。评价疫苗有效性的直接指标包括死亡率、肺部、肝脏、脾脏等个脏器细菌定植量、炎症和病理损伤情况等。此外,通过检测疫苗免疫后抗原特异性抗体效价、疫苗特异性细胞免疫应答等指标评价疫苗是否激发机体产生特异性的免疫应答并评价其免疫保护机制。

3.2.3 铜绿假单胞菌疫苗人体临床试验 早在上个世纪70年代就有研究人员开始了铜绿假单胞菌疫苗的研发,迄今为止,有4个疫苗进入了Ⅲ期临床试验(表2),其中3个已经宣布失败,目前还没有上市的铜绿假单胞菌疫苗。

最早进入Ⅲ期临床试验的铜绿假单胞菌疫苗是由辉瑞公司研发,该疫苗的核心成分为七价脂多糖抗原,分别在361例肿瘤患者、96例烧伤患者,96例急性白血病患者和12例囊性纤维化患者中进行了Ⅲ期临床试验,由于未观察到明显的保护性效果以及担心其毒性,关于LPS作为抗原的疫苗未进一步研究[12-15]。1997年,瑞士Serum and Vaccine Institute研发了八价脂多糖和内毒素A结合疫苗,并在43例(平均7岁)未曾感染铜绿假单胞菌的囊性纤维化患者开展了Ⅲ期临床试验[16]。通过6年的跟踪调查,结果发现该疫苗能够激发具有调理吞噬作用的抗体,其中23例疫苗接种患者中8例出现了铜绿假单胞菌感染,而20例对照中有15例感染铜绿假单胞菌。对疫苗效果的持续观察发现,疫苗接种还可以延缓铜绿假单胞菌首次感染的时间,改善囊性纤维化患者的某些健康状况,如体质量和肺功能。澳大利亚IMMUNO于2007年报道了该公司铜绿假单胞菌疫苗的Ⅲ期临床结果[17]。该疫苗由A型和B型鞭毛蛋白组成,在483例2~18岁的囊性纤维化患者分别注射了疫苗和安慰剂。结果发现疫苗接种者与安慰剂组铜绿假单胞菌的感染率差异无统计学意义[17]。另1项正进入Ⅲ期临床试验的铜绿假单胞菌疫苗是由澳大利亚Valneva Austria GmbH公司研制的IC43,主要成分为铜绿假单胞菌外膜蛋白$OprF_{190-342}$和$OprI_{21-83}$的融合蛋白,在动物实验上观察到了良好的保护性效果,并且在Ⅰ期临床试验中观察到IC43能够诱导健康人产生功能性抗体[18],但在Ⅲ期临床试验中,疫苗免疫组的铜绿假单胞菌的感染率与对照组比较差异无统计学意义。

### 3.3 鲍曼不动杆菌疫苗

3.3.1 鲍曼不动杆菌疫苗保护性抗原 目前还没有上市以及进入临床试验的鲍曼不动杆菌疫苗,其疫苗还处于实验研究阶段[19],已有的保护性抗原包括:灭活全菌、外膜复合物、外膜囊泡[20-22]、外膜蛋白A(OmpA)[23]、鲍曼不动杆菌自主转运蛋白(Ata)[24]和生

**表2 铜绿假单胞菌疫苗的临床试验研究**

| 疫苗名称 | 抗原靶标 | 研发公司 | 适应证 | 阶段 |
|---|---|---|---|---|
| Heptavalent O antigen | Heptavalent O antigen | Parke Davis Co.(Pfizer) | 肿瘤患者、烧伤患者、急性白血病患者、患者囊性纤维化患者 | Ⅲ期 |
| bivalent flagella | bivalent flagella | IMMUNO,Vienna, Austria | 囊性纤维化患者 | Ⅲ期 |
| O-polysaccharide-toxin A conjugates | O-polysaccharide-toxin A conjugates | Swiss Serum and Vaccine Institute | 囊性纤维化患者 | Ⅲ期 |
| IC43 | OPRF/I | Valneva Austria GmbH | 健康人 | Ⅰ期 |
| IC43 | OPRF/I | Valneva Austria GmbH | 机械通气肺炎患者 | Ⅱ期 |
| IC43 | OPRF/I | Valneva Austria GmbH | ICU机械通气肺炎患者 | Ⅱ/Ⅲ期 |

物膜相关蛋白(Bap)[25]等。近年来,反向疫苗学技术在疫苗抗原的快速、有效筛选中发挥了重要作用,如脑膜炎球菌 B 疫苗是反向疫苗学成功应用的一个范例[26]。Moriel 等[27]将反向疫苗学和蛋白质组学组合使用,对鲍曼不动杆菌基因组进行综合全面的分析,并结合鲍曼不动杆菌的分泌外膜囊泡蛋白组学研究,筛选了 62 个有效的鲍曼不动杆菌候选抗原,包括外膜蛋白、黏附因子、酶和毒素,以及一些功能未知的蛋白,其中包括经动物实验验证有效的外膜蛋白 OmpA,提示反向疫苗学技术在抗原筛选中的有效性。

3.3.2 鲍曼不动杆菌感染动物模型及免疫保护评价方法 鲍曼不动杆菌主要引起肺部感染,也可导致败血症、严重软组织或伤口感染、插管相关感染、尿路感染、菌血症和继发性脑膜炎等。受累人群主要为机体抵抗力弱的重症患者,如 ICU 患者、老年患者以及使用各种侵入性操作和长期使用广谱抗生素治疗的患者。模拟鲍曼不动杆菌感染的动物模型包括肺炎模型、脓毒症模型、皮肤软组织感染模型、脑膜炎模型及心内膜炎模型等。其中,广泛用于疫苗评价的模型为脓毒症模型和肺炎模型。脓毒症模型是通过腹腔注射鲍曼不动杆菌感染小鼠建立的全身感染模型,由于脓毒症模型采用少剂量的细菌感染即可以导致小鼠死亡,因而方便用于评价疫苗的有效性。其缺陷是不能很好地模拟临床疾病,临床患者的脓毒症多由远端组织感染播散至血,渐进性发展为脓毒血症,而非腹腔感染大量细菌导致的急性的、爆发性的脓毒血症。肺炎模型由于更能模拟临床鲍曼不动杆菌感染的入侵途径也被用于疫苗的有效性评价,主要采用鲍曼不动杆菌进行滴鼻感染或支气管灌注感染 BALB/c 小鼠或 C57Bl/6 小鼠,建立鲍曼不动杆菌的肺炎模型。此模型能更好地模拟临床特征,但是由于鲍曼不动杆菌临床分离株致病性差别较大,毒力弱的菌株通过肺部感染不易致死,不易于通过生存率更加客观、直观地评价疫苗的有效性。解决办法是筛选致病性强的鲍曼不动杆菌建立动物模型或者通过采用免疫抑制剂预先处理小鼠导致其免疫缺陷而增强细菌的致病性,此方法动物模型更接近临床鲍曼不动杆菌受累人群的免疫特征。

## 4 目前超级细菌疫苗研究存在的主要问题及展望

超级细菌疫苗从研发成功到人体应用仍有较长的路要走。目前,已开展的超级细菌疫苗的临床试验暴露了一些问题,分析原因主要是对超级细菌疫苗的特殊性认识不足,且现有超级细菌疫苗的抗原靶标较为单一,难以取得全面的保护作用,致使疫苗的有效性未得到最终的确认。超级细菌疫苗与传统疫苗研究比较有以下几个特点:①传统疫苗针对的病原体通常只感染某一器官或组织,只引起一种疾病,而超级细菌通常可感染多器官引发不同的疾病;对于不同疾病,即使同一细菌感染,其致病机制及起保护作用的抗原可能不同。②传统细菌疫苗接种对象是健康人群,而超级细菌疫苗接种对象主要是围手术期高危人群或住院患者,总体特征为免疫力低下。③超级细菌的易感人群为住院患者,疫苗接种后期待尽早产生免疫保护效果,时间窗口很短,为 7 ~ 10 d。因而,传统疫苗研发技术与策略难以满足超级细菌疫苗研究的需要,后者具有更大的挑战性。

针对超级细菌感染的特殊性,其疫苗研究应在以下几个方面进行创新和突破:①多价疫苗:抗原选择应针对细菌致病的多个靶点选择抗原,制备“鸡尾酒”式抗原组分,多管齐下,阻断细菌的致病通道,克服单一抗原靶点的缺陷。②优化佐剂:佐剂的选择及优化对提高免疫力低下患者的免疫应答具有重要的作用,同时应考虑使用黏膜佐剂对黏膜途径引起的细菌感染提供保护。③力争使疫苗作用“立竿见影”,使疫苗接种与起效的时间缩短在 7 ~ 10 d 为佳:在设计及评价超级细菌疫苗时要着重进行免疫程序的评价,如减少免疫次数、减少免疫时间间隔,优化出能够达到免疫保护效果的最短时间间隔及最少的免疫次数,更贴近临床的实际需要。④治疗性疫苗:针对临床上已经感染超级细菌的患者,研发治疗性疫苗可弥补抗生素治疗的不足。⑤联合疫苗:临床上超级细菌的感染多为混合感染,针对常见的多种超级细菌,设计联合疫苗可以一苗防多病,对高危患者起到全方位的保护作用。

尽管超级细菌疫苗的研究面临着更多的挑战,但是基因组学、蛋白组学、系统生物学等技术的不断进步,以及对超级细菌感染致病机制认识的不断深入,必将推动疫苗研究的快速发展。相信在不久的将来,预防及治疗超级细菌感染的疫苗就会面世,为减少和控制严重耐药细菌的感染与蔓延提供科学有效的新手段。

## 参考文献:

[1] World Health Organization. Antibiotic resistance: global report on surveillance 2014[R]. Geneva: World Health Organization, 2014.

[2] Sievert D M, Ricks P, Edwards J R, *et al*. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009 – 2010[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2013, 34(1): 1 – 14. DOI: 10.1086/668770

[3] Centers for Disease Control and Prevention. ANTIBIOTIC

RESISTANCE THREATS in the United States, 2013[R]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2013.

[4] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(2): 76-85. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.02.002

[5] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2014年CHINET中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(5): 401-410. DOI: 10.3969/j.issn.1009-7708.2015.05.001

[6] Fujitani S, Sun H Y, Yu V L, *et al*. Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*: part I: epidemiology, clinical diagnosis, and source[J]. Chest, 2011, 139(4): 909-919. DOI: 10.1378/chest.10-0166

[7] McConnell M J, Actis L, Pachon J. *Acinetobacter baumannii*: human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models[J]. FEMS Microbiol Rev, 2013, 37(2): 130-155. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2012.00344.x

[8] Band V I, Ibegbu C, Kaur S P, *et al*. Induction of human plasmablasts during infection with antibiotic-resistant nosocomial bacteria[J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(7): 1830-1833. DOI: 10.1093/jac/dku047

[9] Fattom A, Matalon A, Buerkert J, *et al*. Efficacy profile of a bivalent *Staphylococcus aureus* glycoconjugated vaccine in adults on hemodialysis: Phase Ⅲ randomized study[J]. Hum Vaccin Immunother, 2015, 11(3): 632-641. DOI: 10.4161/hv.34414

[10] Spellberg B, Daum R. Development of a vaccine against *Staphylococcus aureus*[J]. Semin Immunopathol, 2012, 34(2): 335-348. DOI: 10.1007/s00281-011-0293-5

[11] Fowler V G, Allen K B, Moreira E D, *et al*. Effect of an investigational vaccine for preventing *Staphylococcus aureus* infections after cardiothoracic surgery: a randomized trial[J]. JAMA, 2013, 309(13): 1368-1378. DOI: 10.1001/jama.2013.3010

[12] Jones R J, Roe E A, Gupta J L. Controlled trials of a polyvalent pseudomonas vaccine in burns[J]. Lancet, 1979, 2(8150): 977-982.

[13] Langford D T, Hiller J. Prospective, controlled study of a polyvalent pseudomonas vaccine in cystic fibrosis: three year results[J]. Arch Dis Child, 1984, 59(12): 1131-1134.

[14] Pennington J E, Reynolds H Y, Wood R E, *et al*. Use of a *Pseudomonas Aeruginosa* vaccine in pateints with acute leukemia and cystic fibrosis[J]. Am J Med, 1975, 58(5): 629-636.

[15] Jones R J, Roe E A, Gupta J L. Low mortality in burned patients in a *Pseudomonas* vaccine trial[J]. Lancet, 1978, 2(8086): 401-403.

[16] Lang A B, Rudeberg A, Schoni M H, *et al*. Vaccination of cystic fibrosis patients against *Pseudomonas aeruginosa* reduces the proportion of patients infected and delays time to infection[J]. Pediatr Infect Dis J, 2004, 23(6): 504-510.

[17] Doring G, Meisner C, Stern M, *et al*. A double-blind randomized placebo-controlled phase Ⅲ study of a *Pseudomonas aeruginosa* flagella vaccine in cystic fibrosis patients[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(26): 11020-11025. DOI: 10.1073/pnas.0702403104

[18] Westritschnig K, Hochreiter R, Wallner G, *et al*. A randomized, placebo-controlled phase I study assessing the safety and immunogenicity of a *Pseudomonas aeruginosa* hybrid outer membrane protein OprF/I vaccine (IC43) in healthy volunteers[J]. Hum Vaccin Immunother, 2014, 10(1): 170-183. DOI: 10.4161/hv.26565

[19] Pachon J, McConnell M J. Considerations for the development of a prophylactic vaccine for *Acinetobacter baumannii*[J]. Vaccine, 2014, 32(22): 2534-2536. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.10.064

[20] McConnell M J, Pachon J. Active and passive immunization against *Acinetobacter baumannii* using an inactivated whole cell vaccine[J]. Vaccine, 2010, 29(1): 1-5. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.10.052

[21] McConnell M J, Rumbo C, Bou G, *et al*. Outer membrane vesicles as an acellular vaccine against *Acinetobacter baumannii*[J]. Vaccine, 2011, 29(34): 5705-5710. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.06.001

[22] McConnell M J, Dominguez-Herrera J, Smani Y, *et al*. Vaccination with outer membrane complexes elicits rapid protective immunity to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. Infect Immun, 2011, 79(1): 518-526. DOI: 10.1128/IAI.00741-10

[23] Luo G, Lin L, Ibrahim A S, *et al*. Active and passive immunization protects against lethal, extreme drug resistant-*Acinetobacter baumannii* infection[J]. PLoS One, 2012, 7(1): e29446. DOI: 10.1371/journal.pone.0029446

[24] Bentancor L V, Routray A, Bozkurt-Guzel C, *et al*. Evaluation of the trimeric autotransporter Ata as a vaccine candidate against *Acinetobacter baumannii* infections[J]. Infect Immun, 2012, 80(10): 3381-3388. DOI: 10.1128/IAI.06096-11

[25] Fattahian Y, Rasooli I, Mousavi-Gargari S L, *et al*. Protection against *Acinetobacter baumannii* infection *via* its functional deprivation of biofilm associated protein (Bap)[J]. Microb Pathog, 2011, 51(6): 402-406. DOI: 10.1016/j.micpath.2011.09.004

[26] Pizza M, Scarlato V, Masignani V, *et al*. Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing[J]. Science, 2000, 287(5459): 1816-1820.

[27] Moriel D G, Beatson S A, Wurpel D J, *et al*. Identification of novel vaccine candidates against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e77631. DOI: 10.1371/journal.pone.0077631

(收稿:2016-01-30;修回:2016-02-29)

(编辑 王 红)