

鲍曼不动杆菌疫苗研究新进展

薛倩蓉^{1,2*}, 潘 蕾^{2#}

¹西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

²空军军医大学唐都医院呼吸与危重症医学科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年4月8日; 录用日期: 2025年5月2日; 发布日期: 2025年5月9日

摘 要

鲍曼不动杆菌是引起医院获得性感染的重要机会致病菌之一, 随着多重耐药及广泛耐药菌的不断出现, 其临床治疗面临严峻挑战。近年来, 国内外学者对鲍曼不动杆菌疫苗的研制进行了不少探索, 为其免疫治疗提供了新的思路。本文通过总结鲍曼不动杆菌灭活全菌体疫苗、外膜囊泡疫苗、重组蛋白亚单位疫苗、荚膜多糖疫苗、DNA疫苗及疫苗佐剂的最新研制成果, 对鲍曼不动杆菌抗菌疫苗现状做阐述、分析及前景展望。

关键词

鲍曼不动杆菌, 感染, 疫苗, 灭活全菌体疫苗, 外膜囊泡疫苗, 重组蛋白亚单位疫苗, 荚膜多糖疫苗, DNA疫苗, 佐剂, 纳米颗粒

New Progress of Research on Vaccines against *Acinetobacter baumannii*

Qianrong Xue^{1,2*}, Lei Pan^{2#}

¹Graduate Department, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Tangdu Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Apr. 8th, 2025; accepted: May 2nd, 2025; published: May 9th, 2025

Abstract

Acinetobacter baumannii (AB) is one of the main opportunistic pathogens causing nosocomial infection. With the rapid emergence of multi-drug and pan-drug resistant strains, its clinical treatment encounters significant challenges. Numerous scholars try to explore and develop vaccine in control

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 薛倩蓉, 潘蕾. 鲍曼不动杆菌疫苗研究新进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 267-275.
DOI: 10.12677/acm.2025.1551367

of AB infection, including inactivated whole cell vaccine, out membrane vesicles vaccine, recombinant protein subunit vaccine, capsular polysaccharide candidate vaccine, DNA vaccine and adjuvant. In this paper, the current situation of various vaccines for AB is reviewed, so as to elaborate on the prospects of their development.

Keywords

Acinetobacter baumannii (AB), Infection, Vaccine, Inactivated Whole Cell Vaccine, Out Membrane Vesicles Vaccine, Recombinant Protein Subunit Vaccine, Capsular Polysaccharide Candidate Vaccine, DNA Vaccine, Adjuvant, Nanoparticle

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*, AB)是一种自然界广泛存在的机会致病菌, 主要导致医院内感染, 如肺炎、脑膜炎、菌血症和软组织感染, 常见于重症监护病房(ICU) [1]。2022 年发表于《柳叶刀》的一项统计报告[2]称, AB 是导致耐药性死亡的主要病原体之一。由于新的抗生素发展缓慢, 疫苗研究将为其免疫治疗提供新的思路[3]。近年来, 国内外学者关于 AB 疫苗的研制进行了不少探索, 本文就该菌疫苗研究新进展做一综述。

2. 灭活全菌体(Inactivated Whole Cell, IWC)疫苗

IWC 疫苗是将培养的 AB 灭活后, 保留具有抗原性的菌体作为其主要成分, 灭活方式主要有化学固定、加热、辐射、暴露于抗生素中等。既往研究[4]证实锰-十肽-磷酸(MDP)复合物可以特异性保护免疫原性表位, 2021 年 Dollery 等[5]改进方法, 在 MDP 复合物的作用下对 AB 培养物进行 γ 灭活, 结果显示该疫苗对免疫小鼠具有高度保护作用(80%~100%)。1 年后他们再次对 IWC 疫苗进行评估[6], 认为利用紫外线 C (UVC)辐照是一种更易获得的灭活方法, 并进一步评估 MDP 的保护作用。结果表明, UVC 辐照可以在不添加 MDP 的情况下产生同等高效的 IWC 疫苗, 其体液免疫足以保护中性粒细胞减少的小鼠。因此, 基于 UVC 的疫苗灭活可能是制备 Ab-IWC 疫苗的可行方法。

除了灭活方法不断改进, 疫苗载体和免疫佐剂也逐渐被应用。Khan 等[7]利用脂质体封装制备了一种全菌体抗原(Lip-WCAs)作为疫苗制剂。研究表明, Lip-WCAs 对其免疫小鼠不产生任何毒性, 但可诱导小鼠产生较强的特异性免疫反应。此外, 使用 Lip-WCAs 免疫的小鼠的脾细胞可产生更多的 IFN- γ 和 IL-12, 对 AB 全身感染表现出更强的抵抗力、更高的存活率和更低的细菌负荷, 且体循环中的炎症标志物水平较低, 包括 CRP、IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 。基于脂质体在疫苗研制中的应用, 少动鞘氨醇单胞菌中的鞘脂糖(GSLs)也发挥了其相应价值。同年 Khan 等[8]又利用 GSL 制备了一种新的脂质体疫苗制剂(GSLs-Lip-WCAs)。结果表明用 GSLs-Lip-WCAs 免疫的小鼠存活率为 100%, 而用 Lip-WCAs (不含 GSLs)免疫的小鼠存活率为 60%; 用 GSLs-Lip-WCAs 免疫的免疫受损小鼠存活率为 50%, 而用 Lip-WCAs 免疫的免疫受损小鼠存活率为 20%。此外, 它在免疫小鼠中产生更高水平的抗体和细胞因子, 特别是 IFN- γ 水平。

3. 外膜囊泡(Outer Membrane Vesicles, OMV)疫苗

细菌可以从外膜自发地产生囊泡, 通常被称为 OMV。既往研究[9]证实 Ab-OMV 可通过激活骨髓树

突状细胞促进体液免疫反应,并在 AB 诱导的脓毒症中发挥保护作用。迄今为止,获得 Ab-OMV 研究最多的方法是通过超滤和超离心结合从细胞培养上清液中分离,但产量通常很低。Li 等[10]开发了制备 Ab-OMV 疫苗的新方法,他们从 AB 细胞中提取的 SuOMV (蔗糖提取的 Ab-OMV)和 nOMV (天然 Ab-OMV)获得了更高的产量,其中, SuOMV 针对 AB 攻击提供了最有效的保护,而且与肌肉疫苗接种相比,鼻内接种 Ab-OMV 提供了更强大的保护。随后 Higham 等[11]也证实了鼻内免疫可显著减少气道定植并防止全身细菌播散,由此可见鼻内免疫是提供保护的有效途径,也表明局部免疫在预防 AB 感染中的重要性。

近年来,新型纳米技术在疫苗配方中的应用日益增加,具有提高稳定性、防止过早降解以及精确输送至细胞靶点等优点[12]。Bjanes 等[13]利用 Ab-OMV 实现金纳米颗粒(AuNPs)的功能化,设计了一种可调节的 AB 纳米颗粒疫苗(Ab-NP)。结果发现 Ab-NP 疫苗接种在兔和小鼠中均诱导了强大的 IgG 抗体反应,其抗血清促进了中性粒细胞对 AB 的杀伤力,并且与仅接种 Ab-OMV 和磷酸盐缓冲液(PBS)对照组相比,诱导了 B 细胞向引流淋巴结募集,增加了树突状细胞活化。最重要的是,在使用高毒力 AB 菌株的研究中,免疫血清被动免疫和 Ab-NP 疫苗的主动免疫能强烈保护小鼠免受致死性败血症和肺炎的攻击。因此,作为开发针对 AB 和其他耐多药革兰阴性细菌病原体的疫苗平台,免疫原性 OMV 与纳米技术的结合值得进一步探索。

尽管 OMV 在抗菌领域表现出巨大的潜力,但在临床使用之前,仍然有许多问题需要解决,主要是疫苗的安全性。脂质 A 是 OMV 中脂多糖(LPS)的内毒素成分,可以导致宿主产生强烈甚至致命的反应[14]。以往认为 LPS 是 OMV 形成所必需的,将 LPS 纳入 OMV 是不可避免的。然而, Pulido 等[15]首次从缺乏 LPS 的 AB 中产生 OMV,并且用这些 OMV 对小鼠进行免疫后结果表明,在 AB 的攻击下,10 ug 的 OMV 提供了 75%的保护,100 ug 的 OMV 提供了 100%的保护。因此,减少 OMV 疫苗中内毒素的含量是可取的。

4. 亚单位疫苗

亚单位疫苗是一种含有病原体活性片段以刺激保护性免疫反应的疫苗,具有高纯度、安全稳定、易于生产和高度靶向诱导免疫反应等优势[16]。许多研究者已经探索了针对 AB 亚单位疫苗的潜在抗原,其中外膜蛋白(outer membrane protein, Omp)、纤维蛋白和荚膜多糖(capsular polysaccharides, CPS)可以有效地诱导免疫反应,成为最受欢迎的候选物质[17]。此外,在亚单位疫苗的制备中使用佐剂或输送工具可以减缓降解并提高免疫原性,适当的免疫方法还可以增强免疫效果,因此,选择适当的佐剂和免疫方法对亚单位疫苗研究至关重要。

4.1. 蛋白质亚基

4.1.1. OmpA 及其重组蛋白

OmpA 作为亚单位疫苗候选物,研究广泛,参与了 AB 黏附、细胞毒性和生物膜形成等过程,在动物模型中具有高度免疫原性[18]。先前的研究[19]已经证实了使用纯化的 OmpA 进行鼻内接种,可诱导全身及黏膜抗体,从而引起对多重耐药 AB (MDRAB)感染的免疫性保护。然而,鉴于这种蛋白质与包括宿主防御在内的环境因素的相互作用, Viale 等[20]研究描述了 OmpA 的大量变异,这些变异集中在可作为抗原决定簇的蛋白质区域,其重组潜力可能会严重限制仅基于单一变体疫苗的有效性。利用此研究提供的分析,通过定向蛋白质进化产生的多价 OmpA 疫苗是否可以预防由携带不同 OmpA 变体的 AB 菌株引起的感染,还有待检验。因此,详细了解抗原的多样性和进化对于有效开发针对 MDR 细菌病原体的疫苗至关重要。

铁外膜蛋白(BauA)充当铁载体复合物的受体,被认为是针对 AB 感染较为合适的保护性抗原[21]。

Akbari 等[22]在研究中选择 BauA 的三个免疫原性暴露环(5、7 和 8), 并单独或合并纳入无环 C-叶(LCL), 并在 AB 感染的小鼠败血症模型中评估了此设计结构, 结果表明用重组 BauA 或杂合抗原环 7 免疫的小鼠对 AB 感染具有完全保护作用, 而其他杂合抗原的保护作用<100%。由于 LCL 支架没有提供保护, 因此可以将观察到的保护作用归因于 BauA。因此, BauA 也被选为适合参与多抗原组合的重要抗原。

考虑到 AB 致病性差异, 单一抗原只能产生部分保护, 随后的研究侧重于选择多抗原的组合或利用多表位来设计疫苗。Tamehri 等[23]在研究中, 使用 BauA 和 OmpA 进行纯化重组, 并单独和联合施用于 BALB/c 小鼠。小鼠血清酶联免疫吸附试验(ELISA)证实了抗体显著增加, 特异性血清检测到 OmpA、BauA 以及含有这些抗原的免疫原性环的构建体, 这些抗原具有不同的亲和力。免疫小鼠的脾脏、肝脏和肺部的细菌负荷显著减少, 且接受 BauA 和 OmpA 组合的组在脾脏和肝脏中的细菌负荷明显低于对照组。因此, 该抗原组合可增强对 AB 感染的免疫保护, 且有望应用于 AB 引起的脓毒血症。

4.1.2. DcaP 样蛋白及其重组蛋白

DcaP 样蛋白在结构上类似于 AB 的 OmpA, 是一种具有 β -桶结构的外膜蛋白, 在抗生素耐药性和发病机制中发挥作用[24]。Raoufi 等[25]发现, 在两次致命细菌攻击后, 接受 DcaP 免疫的 BALB/c 小鼠 1 周内的存活率为 100%, 且 ELISA 显示, DcaP 免疫小鼠在末次免疫的 4 个月后可高度稳定地产生抗体, 表现出良好的免疫维持。

Fereshteh 等[26]将 OmpA 和 DcaP 这两个优秀的疫苗靶点相结合, 首次全面评估了 OmpA + DcaP 样蛋白作为潜在疫苗候选物的免疫原性, 以及对 MDRAB 引起的播散性脓毒血症的免疫效果。该研究将 OmpA、DcaP 样蛋白和 OmpA + DcaP 样蛋白用明矾佐剂分别注射到三组 C57BL/6 小鼠体内, 结果显示 DcaP 样蛋白诱导了高水平的特异总 IgG, 并且在细菌攻击后使免疫小鼠的存活率达到 100%。第 28 天 ELISA 结果显示, 联合用药组特异性总 IgG 水平最高, DcaP 样蛋白次之, 这一趋势揭示了两种抗原的协同作用。除此之外, OmpA + DcaP 样蛋白在感染期间触发对免疫小鼠脾脏和肺脏的保护, 且有效地将中性粒细胞和巨噬细胞募集到感染部位, 并诱导与特定抗体相关的补体依赖性细菌裂解。

4.1.3. Omp34 及其重组蛋白

Omp34, 也称为 Omp33-36, 通过参与宿主细胞粘附诱导宿主细胞凋亡, 且高度保守[27]。Naghipour 等[28]研究表明, 重组 Omp34 (rOmp34)免疫的 BALB/c 小鼠模型在致命细菌攻击后 IgG 滴度显著增加、细菌负荷减少, 小鼠脾脏和肝脏中的细菌被完全清除, 并且在致命细菌攻击后 3 到 4 天, rOmp34 免疫的小鼠存活率为 100%。

Golestani 等[29]从 Omp34 中选择环 3, 纳入 LCL 制备混合抗原, 并对小鼠进行免疫实验。结果表明小鼠存活率增加且组织中的细菌负荷减少, 因此证实 Omp34 环 3 的卓越免疫保护作用, 也证明组合抗原策略是一种可行方法。Mirali 等[30]在小鼠败血症模型中研究了 Omp34 和 BauA 的联合鸡尾酒作为针对 AB 疫苗的保护性, 结果显示免疫小鼠的存活率显著提高。在主动免疫中, 单独或联合接受 Omp34 和 BauA 的小鼠的存活率为 100%, 脾脏、肝脏和肺部的细菌负荷均明显下降, 且联合免疫两种蛋白的小鼠体内器官细菌负荷下降幅度明显高于单独免疫两种蛋白的小鼠。被动免疫中, 联合免疫两种蛋白特异性血清小鼠存活率为 85.7%。因此证明 Omp34 和 BauA 的组合比 Omp34 或 BauA 的保护性更高, 也表明了两者的预防或治疗 AB 感染的候选疫苗的协同作用。

4.1.4. Omp22 及其重组蛋白

OmpK/Omp22 是利用 AB 中 OmpK 和 Omp22 这两种免疫抗原, 通过重组表达获得的一种融合蛋白。既往研究[31]已经证实, 其联合免疫相较于单独免疫对预防 AB 感染提供了更强大的保护。Yang 等[32]通过气管内接种, 进一步评估了在该疫苗制备过程中使用黏膜佐剂 MF59 的免疫反应。研究中分别使用

OmpK/Omp22 和辅有 MF59 佐剂的 OmpK/Omp22 对 Balb/c 小鼠进行气管内接种。结果显示, 与单独接种 OmpK/Omp22 免疫的小鼠相比, 使用辅有 MF59 佐剂的 OmpK/Omp22 产生的特异性抗体水平更高, 血液和肺组织中的细菌负荷更低, 血液炎症细胞因子水平更低, 且存活率更高(83.3%)。因此 MF59 可能被用作 AB 疫苗的黏膜佐剂。

随着亚单位疫苗在制备过程中免疫佐剂的应用, Du 等[33]在疫苗设计中也结合了生物信息学和纳米技术, 从而更好地实现抗原递送。聚(乳酸-共-乙二醇)酸(PLGA)可以递送抗原, 壳聚糖(CS)增强分子对粘膜表面的渗透, 研究将 PLGA 涂有 CS, 形成 CS-PLGA 纳米颗粒, 再将 Omp22 封装在壳聚糖(CS)纳米颗粒中, 并对小鼠进行免疫, 随后用不同 AB 菌株进行攻击。结果显示用 CS 纳米颗粒中 Omp22 免疫的小鼠的 IgG 和 IFN- γ 水平均高于未涂层的 Omp22, 且免疫存活率显著增加(42%~60%), 其肺部和血液中的细菌负荷受到抑制, 对急性致命 AB 感染产生了有效保护(57.14%~83.3%)。

Sabzi 等[34]也评估了多巴胺纳米颗粒(PDANPs)作为鼻内抗原给药的输送工具的有效性。结果显示在 rOmp22 负载的 PDANPs 免疫小鼠中, IgG2a/IgG1 和 IFN- γ 水平明显高于对照组, 且诱导了对 AB 感染的有效保护, 并在肺组织病理学检测中表现出更正常的结构, 证明了 PDANPs 作为诱导强免疫反应以对抗 AB 感染的纳米佐剂的潜力。总之, 多表位蛋白和纳米技术的结合是一个非常创新的设计方向。

4.1.5. BamA

外膜 β -桶状组装蛋白(BamA)是一种 Omp 组装体, 在 AB 菌株中高度保守。Singh 等[35]使用小鼠肺炎模型研究了 BamA 对毒性多耐药临床分离株的免疫保护作用, 结果表明重组 BamA (rBamA)在小鼠中引发了高 IgG 抗体滴度, 主动和被动免疫分别保护了 80%和 60%的小鼠免受致命剂量的 AB 鼻腔内感染, 同时能有效清除小鼠肺部细菌, 降低促炎细胞因子(即血清和肺组织匀浆中的 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β)水平, 且 IL-10 水平的增加和肺部中性粒细胞的减少有助于感染的控制。

Vieira 等[36]利用 rBamA 免疫小鼠产生高抗体滴度, 引发对天然 AB-BamA 的抗体识别, 证明 rBamA 抗体可为小鼠提供针对 AB 感染的保护性反应。在 AB 攻击后, 免疫小鼠存活率提高了 40%, 肾脏中细菌清除率也更高。然而, 使用 rBamA 免疫应答并非完全针对 AB, 其对肠道微生物群也产生了影响, 但不具有特异性。虽然针对各种病原体的广谱疫苗是一种极具吸引力的策略, 但对人类正常微生物群的影响是不可取的。

4.1.6. OmpW

OmpW 是一种鲜为人知的 AB 抗原, 其表位功能尚未得到充分认知, 具有潜在的免疫原性[37]。Abdollahi 等[38]对 OmpW2 进行了免疫原性分析, 在其序列结构中检测到暴露表位, 并根据这些表位生成亚单位候选疫苗。ELISA 结果显示, 用 OmpW2 全蛋白或其亚基片段加强免疫 BALB/c 小鼠后, IgG 滴度显著升高。主动和被动免疫小鼠死亡率及肺脏、肝脏、肾脏、脾脏的细菌负荷均显著降低。因此证实 OmpW2 全蛋白及其亚基片段可诱导宿主免疫反应, 从而有效预防 AB 感染。未来, 更多的研究可以集中在由这些极具前景的免疫原性蛋白组成的组合, 以实现更加强大的免疫反应和保护作用。

4.2. 多糖亚基

AB 外膜被高分子量荚膜多糖(CPS)包围, 这些多糖是在发病机制中发挥重要作用的主要毒力因子[39]。CPS 可触发特定的免疫反应, 成为开发糖结合疫苗的理想目标[40]。

Rudenko 等[41]通过高碘酸盐氧化法合成 3 种惰性载体蛋白与 AB 中 K9-CPS 片段的结合物, 诱导血清中产生高水平的抗体(主要是 IgG), 该抗体与 AB 的 K9-CPS 发生特异性反应, 并具有较长的免疫记忆。免疫导致促炎/抗炎淋巴因子和保护性抗体的平衡产生, 以确保 AB 感染小鼠的存活。该多糖缀合物免疫

ICR-1 小鼠可诱导 Th1 型适应性免疫应答, 免疫 BALB/c 小鼠可能会增强其吞噬细胞的杀菌能力。其特异性抗体的水平足以提供针对 AB 感染的保护性免疫, 使得该方法适用于疫苗制剂的开发。

Karatovskaya 等[42]利用含有 K9-CPS 片段的糖缀合物制备了一种针对 AB 的 K9-CPS 单克隆抗体。单抗能有效结合 CPS, 检测感染组织中的 AB, 以保护模型动物免受感染。菌株 K9 结构在长期观察中保持稳定, 在其感染的小鼠肺模型中分析血液和肺部 AB 存在的结果表明, 将抗体引入小鼠尾静脉完全阻止了细菌进入血液, 且在整个观察期内, 血液中未检出细菌。将 Ab-CPS 抗体引入动物血液后, 肺组织中的细菌负荷量明显减少。在第四次注射后, 使用单抗 CPS-407 导致肺部感染完全消除。由此可见, CPS 具有良好的免疫原性, 随着耐药菌株的增加, 以 CPS 为靶点的被动免疫可用于治疗耐药菌株的感染, 但仍需进一步研究 CPS 的毒性。

5. DNA 疫苗

DNA 疫苗是将目的基因克隆至表达载体, 在靶细胞内直接表达目的蛋白的新途径。事实证明, DNA 疫苗通过将遗传物质直接注入到宿主细胞内提供保护性免疫是有效的。与传统疫苗相比, 它们在制备生产、稳定性、安全性和高效力诱导等方面具有潜在的优势[43]。

Ansari 等[44]将 AB 的 OmpA 基因克隆到真核表达载体中, 观察到 OmpA 在真核细胞模型中得到了显著表达, 并研究检测了其在实验小鼠模型中的免疫原性, 发现免疫后血清 IgM、IgG、IL-2、IL-4、IL-12 和 INF- γ 水平均升高, 且在注射致死剂量下, 重组载体免疫后小鼠的存活率高于对照组, 保护效果为 60%。表明 OmpA-DNA 疫苗可有效地触发体液和细胞免疫反应, 尽管还需进一步实验, 但结果证实 OmpA 基因可以被认为是 DNA 疫苗实验中合适的候选基因。

Pal 是一种肽聚糖相关脂蛋白, 其 C 端包含一个类似 OmpA 的结构域, 在外膜完整性中发挥着重要作用[45]。Lei 等[46]研究开发了 OmpA 和 Pal 两种抗原的双价 DNA 疫苗, 并进一步评估了其免疫原性和保护效果。结果表明, 该 DNA 疫苗对小鼠急性 AB 感染具有高度免疫保护作用, 诱导了高水平的体液免疫应答和 Th1/Th2/Th17 混合型细胞免疫应答, 且通过降低肺组织中的细菌负荷和病理损伤, 减少炎症因子表达和炎性细胞浸润, 从而保护小鼠免受致死性细菌攻击。因此使用 DNA 疫苗预防 AB 感染是可行的, OmpA 和 Pal 均可作为潜在的候选抗原。

构建 DNA 疫苗的最佳方法之一被认为是基于纳米技术[47]。Hosseinneshad 等[48]选择 AB 中具有高度免疫原性和保守性的蛋白 csuC 作为候选抗原, 利用生物信息学和免疫学技术预测和定位其最佳表位, 并用化学方法制造出 DNA 疫苗, 然后利用 CS 纳米颗粒(NPs)进行包封, 制备 CS-DNA 纳米颗粒对 BALB/c 小鼠进行免疫效果评价。结果显示, 与非包封 DNA 疫苗相比, 接种 CS-DNA 疫苗的 BALB/c 小鼠在血浆中诱发更高水平的特异性 IgG, 在脾细胞裂解液中诱发更高水平的 IFN- γ , 且与急性致死性气管内 AB 感染相比, 肺部损伤和血液中的细菌负荷减少, 以及显示出显著的免疫力(87.5%)。由此可见, DNA 疫苗的开发结合新型纳米技术的应用是有效预防 AB 感染的新方向。

6. 总结和前景

MDRAB 菌株的广泛存在以及缺乏新的抗菌药物, 限制了针对该菌的治疗选择, 开发有效的疫苗成为迫切需求。尽管十多年来许多研究人员为鉴定和改进 AB 候选疫苗做出了许多努力, 但迄今为止, 仍没有批准用于公共或临床试验的候选疫苗。AB 疫苗研发的进展受到多项挑战的阻碍[49] [50]: AB 毒力因子与发病机制之间的复杂相互作用仍有待完全发现; AB 基因组表达具有多样性及不稳定性, 包括其广泛耐药和强致病性; 日益滥用的抗生素及疫苗选择压力下, 新型菌株不断出现等。所以构建抗原覆盖率广、结构完善、产生高效价抗体和免疫保护效应疫苗的任务依然十分艰巨, AB 疫苗的批准仍需要进行大

量研究和创新。

随着新兴技术蓬勃发展, AB 疫苗研制前景是积极且充满希望的。反向疫苗学、泛基因组学、核心基因组学、蛋白质组学、基因修饰和纳米技术、免疫信息学和生物物理分析等, 为开发对抗病原体的高效疫苗提供了潜在的突破[51] [52], AB 疫苗研制正在经历前所未有的变革与创新。随着技术的进步、应用领域的扩展、国内外企业的突破以及市场需求的增长, 疫苗研制的前景是积极的, 未来疫苗的研制将迎来更多的发展机遇。

参考文献

- [1] Ayoub Moubareck, C. and Hammoudi Halat, D. (2020) Insights into *Acinetobacter baumannii*: A Review of Microbiological, Virulence, and Resistance Traits in a Threatening Nosocomial Pathogen. *Antibiotics*, **9**, Article 119. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9030119>
- [2] Antimicrobial Resistance Collaborators (2022) Global Burden of Bacterial Antimicrobial Resistance in 2019: A Systematic Analysis. *Lancet*, **399**, 629-655.
- [3] Rosini, R., Nicchi, S., Pizza, M. and Rappuoli, R. (2020) Vaccines Against Antimicrobial Resistance. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 1048. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01048>
- [4] Peana, M., Gumienna-Kontecka, E., Piras, F., Ostrowska, M., Piasta, K., Krzywoszynska, K., et al. (2020) Exploring the Specificity of Rationally Designed Peptides Reconstituted from the Cell-Free Extract of *Deinococcus radiodurans* toward Mn(II) and Cu(II). *Inorganic Chemistry*, **59**, 4661-4684. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.9b03737>
- [5] Dollery, S.J., Zurawski, D.V., Gaidamakova, E.K., Matrosova, V.Y., Tobin, J.K., Wiggins, T.J., et al. (2021) Radiation-inactivated *Acinetobacter baumannii* Vaccine Candidates. *Vaccines*, **9**, Article 96. <https://doi.org/10.3390/vaccines9020096>
- [6] Dollery, S.J., Zurawski, D.V., Bushnell, R.V., Tobin, J.K., Wiggins, T.J., MacLeod, D.A., et al. (2022) Whole-Cell Vaccine Candidates Induce a Protective Response against Virulent *Acinetobacter baumannii*. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 941010. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.941010>
- [7] Khan, M.A., Allemailem, K.S., Maswadeh, H. and Younus, H. (2022) Safety and Prophylactic Efficacy of Liposome-Based Vaccine against the Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* in Mice. *Pharmaceutics*, **14**, Article 1357. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071357>
- [8] Khan, M.A., Allemailem, K.S., Maswadeh, H. and Younus, H. (2022) Glycosphingolipids (GSLs) from *Sphingomonas paucimobilis* Increase the Efficacy of Liposome-Based Nanovaccine against *Acinetobacter baumannii*-Associated Pneumonia in Immunocompetent and Immunocompromised Mice. *Molecules*, **27**, Article 7790. <https://doi.org/10.3390/molecules27227790>
- [9] Cai, W., Kesavan, D.K., Cheng, J., Vasudevan, A., Wang, H., Wan, J., et al. (2019) Vesicle-Mediated Dendritic Cell Activation in *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolate, Which Contributes to Th2 Response. *Journal of Immunology Research*, **2019**, Article ID: 2835256. <https://doi.org/10.1155/2019/2835256>
- [10] Li, S., Chen, D., Ji, L., Sun, S., Jin, Z., Jin, Z., et al. (2020) Development of Different Methods for Preparing *Acinetobacter baumannii* Outer Membrane Vesicles Vaccine: Impact of Preparation Method on Protective Efficacy. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 1069. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01069>
- [11] Higham, S.L., Baker, S., Flight, K.E., Krishna, A., Kellam, P., Reece, S.T., et al. (2023) Intranasal Immunization with Outer Membrane Vesicles (OMV) Protects against Airway Colonization and Systemic Infection with *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Infection*, **86**, 563-573. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2023.02.035>
- [12] Lung, P., Yang, J. and Li, Q. (2020) Nanoparticle Formulated Vaccines: Opportunities and Challenges. *Nanoscale*, **12**, 5746-5763. <https://doi.org/10.1039/c9nr08958f>
- [13] Bjanec, E., Zhou, J., Qayum, T., Krishnan, N., Zurich, R.H., Menon, N.D., et al. (2022) Outer Membrane Vesicle-Coated Nanoparticle Vaccine Protects against *Acinetobacter baumannii* Pneumonia and Sepsis. *Advanced NanoBiomed Research*, **3**, Article ID: 2200130. <https://doi.org/10.1002/anbr.202200130>
- [14] Cecil, J.D., Sirisaengtaksin, N., O'Brien-Simpson, N.M. and Krachler, A.M. (2019) Outer Membrane Vesicle-Host Cell Interactions. *Microbiology Spectrum*, **7**. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.psib-0001-2018>
- [15] Pulido, M.R., García-Quintanilla, M., Pachón, J. and McConnell, M.J. (2020) A Lipopolysaccharide-Free Outer Membrane Vesicle Vaccine Protects against *Acinetobacter baumannii* Infection. *Vaccine*, **38**, 719-724. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.11.043>
- [16] Yang, N., Jin, X., Zhu, C., Gao, F., Weng, Z., Du, X., et al. (2023) Subunit Vaccines for *Acinetobacter baumannii*.

- Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1088130. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1088130>
- [17] Gellings, P.S., Wilkins, A.A. and Morici, L.A. (2020) Recent Advances in the Pursuit of an Effective *Acinetobacter baumannii* Vaccine. *Pathogens*, **9**, Article 1066. <https://doi.org/10.3390/pathogens9121066>
 - [18] Nie, D., Hu, Y., Chen, Z., Li, M., Hou, Z., Luo, X., *et al.* (2020) Outer Membrane Protein a (OmpA) as a Potential Therapeutic Target for *Acinetobacter baumannii* Infection. *Journal of Biomedical Science*, **27**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-0617-7>
 - [19] Zhang, X., Yang, T., Cao, J., Sun, J., Dai, W. and Zhang, L. (2016) Mucosal Immunization with Purified OmpA Elicited Protective Immunity against Infections Caused by Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Microbial Pathogenesis*, **96**, 20-25. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.04.019>
 - [20] Viale, A.M. and Evans, B.A. (2020) Microevolution in the Major Outer Membrane Protein OmpA of *Acinetobacter baumannii*. *Microbial Genomics*, **6**, e000381. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000381>
 - [21] Ramezanalizadeh, F., Rasooli, I. and Owlia, P. (2021) Protective Response against *Acinetobacter baumannii* with Ferric Iron Receptors HemTR-BauA in a Murine Sepsis Model. *Future Microbiology*, **16**, 159-173. <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0133>
 - [22] Akbari, Z., Rasooli, I., Ghaini, M.H., Chaudhuri, S., Farshchi Andisi, V., Jahangiri, A., *et al.* (2022) BauA and Omp34 Surface Loops Trigger Protective Antibodies against *Acinetobacter baumannii* in a Murine Sepsis Model. *International Immunopharmacology*, **108**, Article ID: 108731. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108731>
 - [23] Tamehri, M., Rasooli, I., Pishgahi, M., Jahangiri, A., Ramezanalizadeh, F. and Banisaeed Langroodi, S.R. (2022) Combination of BauA and OmpA Elicit Immunoprotection against *Acinetobacter baumannii* in a Murine Sepsis Model. *Microbial Pathogenesis*, **173**, Article ID: 105874. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105874>
 - [24] Smani, Y., Fàbrega, A., Roca, I., Sánchez-Encinales, V., Vila, J. and Pachón, J. (2014) Role of OmpA in the Multidrug Resistance Phenotype of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **58**, 1806-1808. <https://doi.org/10.1128/aac.02101-13>
 - [25] Raoufi, Z., Abdollahi, S. and Armand, R. (2022) DcaP Porin and Its Epitope-Based Subunit Promise Effective Vaccines against *Acinetobacter baumannii*; *In-Silico* and *In-Vivo* Approaches. *Microbial Pathogenesis*, **162**, Article ID: 105346. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105346>
 - [26] Fereshteh, S., Ajdary, S., Sepehr, A., Bolourchi, N., Barzi, S.M., Haririzadeh Jouriani, F., *et al.* (2023) Immunization with Recombinant DcaP-Like Protein and AbOmpA Revealed Protections against Sepsis Infection of Multi-Drug Resistant *Acinetobacter baumannii* ST2^{pas} in a C57BL/6 Mouse Model. *Microbial Pathogenesis*, **174**, Article ID: 105882. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105882>
 - [27] Rumbo, C., Tomás, M., Fernández Moreira, E., Soares, N.C., Carvajal, M., Santillana, E., *et al.* (2014) The *Acinetobacter baumannii* Omp33-36 Porin Is a Virulence Factor That Induces Apoptosis and Modulates Autophagy in Human Cells. *Infection and Immunity*, **82**, 4666-4680. <https://doi.org/10.1128/iai.02034-14>
 - [28] Naghipour Erami, A., Rasooli, I., Jahangiri, A. and Darvish Alipour Astaneh, S. (2021) Anti-Omp34 Antibodies Protect against *Acinetobacter baumannii* in a Murine Sepsis Model. *Microbial Pathogenesis*, **161**, Article ID: 105291. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105291>
 - [29] Golestani, F., Malekan, M., Rasooli, I., Jahangiri, A., Ramezanalizadeh, F., Chaudhuri, S., *et al.* (2022) Immunogenicity of Loop 3 of Omp34 from *A. Baumannii* in Loopless C-Lobe of TbpB of *N. Meningitidis*. *International Immunopharmacology*, **110**, Article ID: 109013. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109013>
 - [30] Mirali, M., Jahangiri, A., Jalali Nadoushan, M. and Rasooli, I. (2023) A Two-Protein Cocktail Elicits a Protective Immune Response against *Acinetobacter baumannii* in a Murine Infection Model. *Microbial Pathogenesis*, **182**, Article ID: 106262. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.106262>
 - [31] Guo, S.J., Ren, S., and Xie, Y.E. (2018) Evaluation of the Protective Efficacy of a Fused OmpK/Omp22 Protein Vaccine Candidate against *Acinetobacter baumannii* Infection in Mice. *Biomedical and Environmental Sciences: BES*, **31**, 155-158.
 - [32] Yang, A., Yang, H., Guo, S. and Xie, Y. (2019) MF59 Adjuvant Enhances the Immunogenicity and Protective Immunity of the OmpK/omp22 Fusion Protein from *Acinetobacter baumannii* through Intratracheal Inoculation in Mice. *Scandinavian Journal of Immunology*, **90**, e12769. <https://doi.org/10.1111/sji.12769>
 - [33] Du, X., Xue, J., Jiang, M., Lin, S., Huang, Y., Deng, K., *et al.* (2021) A Multiepitope Peptide, rOmp22, Encapsulated in Chitosan-PLGA Nanoparticles as a Candidate Vaccine against *Acinetobacter baumannii* Infection. *International Journal of Nanomedicine*, **16**, 1819-1836. <https://doi.org/10.2147/ijn.s296527>
 - [34] Sabzi, S., Habibi, M., Badmasti, F., Shahbazi, S., Asadi Karam, M.R. and Farokhi, M. (2024) Polydopamine-Based Nano Adjuvant as a Promising Vaccine Carrier Induces Significant Immune Responses against *Acinetobacter baumannii*-Associated Pneumonia. *International Journal of Pharmaceutics*, **654**, Article ID: 123961. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.123961>

- [35] Singh, R., Capalash, N. and Sharma, P. (2017) Immunoprotective Potential of Bama, the Outer Membrane Protein Assembly Factor, against MDR *Acinetobacter baumannii*. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 12411. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12789-3>
- [36] Vieira de Araujo, A.E., Conde, L.V., da Silva Junior, H.C., de Almeida Machado, L., Lara, F.A., Chapeaurouge, A., *et al.* (2021) Cross-Reactivity and Immunotherapeutic Potential of Bama Recombinant Protein from *Acinetobacter baumannii*. *Microbes and Infection*, **23**, Article ID: 104801. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2021.104801>
- [37] Heidarinia, H., Tajbakhsh, E., Rostamian, M. and Momtaz, H. (2023) Epitope Mapping of *Acinetobacter baumannii* Outer Membrane Protein W (OmpW) and Laboratory Study of an OmpW-Derivative Peptide. *Heliyon*, **9**, e18614. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e18614>
- [38] Abdollahi, S. and Raoufi, Z. (2023) A Novel Vaccine Candidate against *A. baumannii* Based on a New OmpW Family Protein (OmpW2); Structural Characterization, Antigenicity and Epitope Investigation, and *In-Vivo* Analysis. *Microbial Pathogenesis*, **183**, Article ID: 106317. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.106317>
- [39] Sianturi, J., Priegue, P., Hu, J., Yin, J. and Seeberger, P.H. (2022) Semi-Synthetic Glycoconjugate Vaccine Lead against *Acinetobacter baumannii* 17978. *Angewandte Chemie International Edition*, **61**, e202209556. <https://doi.org/10.1002/anie.202209556>
- [40] Yang, F., Lou, T., Kuo, S., Wu, W., Chern, J., Lee, Y., *et al.* (2017) A Medically Relevant Capsular Polysaccharide in *Acinetobacter baumannii* Is a Potential Vaccine Candidate. *Vaccine*, **35**, 1440-1447. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.060>
- [41] Rudenko, N., Karatovskaya, A., Zamyatina, A., Shepelyakovskaya, A., Semushina, S., Brovko, F., *et al.* (2022) Immune Response to Conjugates of Fragments of the Type K9 Capsular Polysaccharide of *Acinetobacter baumannii* with Carrier Proteins. *Microbiology Spectrum*, **10**, e0167422. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01674-22>
- [42] Karatovskaya, A., Rudenko, N., Zamyatina, A., Zvonarev, A., Oleinikov, V., Shpirt, A., *et al.* (2023) Protective Capacity of Monoclonal Antibodies against *Acinetobacter baumannii* K9 Capsular Polysaccharide. *Microbiology Spectrum*, **11**, e04141-22. <https://doi.org/10.1128/spectrum.04141-22>
- [43] Li, L. and Petrovsky, N. (2015) Molecular Mechanisms for Enhanced DNA Vaccine Immunogenicity. *Expert Review of Vaccines*, **15**, 313-329. <https://doi.org/10.1586/14760584.2016.1124762>
- [44] Ansari, H., Tahmasebi-Birgani, M., Bijanzadeh, M., Doosti, A. and Kargar, M. (2019) Study of the Immunogenicity of Outer Membrane Protein A (ompA) Gene from *Acinetobacter baumannii* as DNA Vaccine Candidate *In Vivo*. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, **22**, 669-675.
- [45] Song, J.H., Lee, W.C., Park, J.S., Kim, S.I., Lee, J.C., Cheong, C., *et al.* (2012) Cloning, Purification and Preliminary X-Ray Crystallographic Analysis of the OmpA-Like Domain of Peptidoglycan-Associated Lipoprotein from *Acinetobacter baumannii*. *Acta Crystallographica Section F Structural Biology and Crystallization Communications*, **68**, 1351-1353. <https://doi.org/10.1107/s1744309112038924>
- [46] Lei, L., Yang, F., Zou, J., Jing, H., Zhang, J., Xu, W., *et al.* (2019) DNA Vaccine Encoding OmpA and Pal from *Acinetobacter baumannii* Efficiently Protects Mice against Pulmonary Infection. *Molecular Biology Reports*, **46**, 5397-5408. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-04994-2>
- [47] Pati, R., Shevtsov, M. and Sonawane, A. (2018) Nanoparticle Vaccines against Infectious Diseases. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 2224. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02224>
- [48] Hosseinneshad-Lazarjani, E., Doosti, A. and Sharifzadeh, A. (2023) Novel CsuC-DNA Nanovaccine Based on Chitosan Candidate Vaccine against Infection with *Acinetobacter baumannii*. *Vaccine*, **41**, 2170-2183. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.02.046>
- [49] Mat Rahim, N., Lee, H., Strych, U. and AbuBakar, S. (2021) Facing the Challenges of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: Progress and Prospects in the Vaccine Development. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **17**, 3784-3794. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1927412>
- [50] Lau, Y.T. and Tan, H.S. (2023) *Acinetobacter baumannii* Subunit Vaccines: Recent Progress and Challenges. *Critical Reviews in Microbiology*, **50**, 434-449.
- [51] Mba, I.E., Sharndama, H.C., Anyaegbunam, Z.K.G., Anekpo, C.C., Amadi, B.C., Morumda, D., *et al.* (2023) Vaccine Development for Bacterial Pathogens: Advances, Challenges and Prospects. *Tropical Medicine & International Health*, **28**, 275-299. <https://doi.org/10.1111/tmi.13865>
- [52] Ud-Din, M., Albutti, A., Ullah, A., Ismail, S., Ahmad, S., Naz, A., *et al.* (2022) Vaccinomics to Design a Multi-Epitopes Vaccine for *Acinetobacter baumannii*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **19**, Article 5568. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095568>