

综述

新型抗生素的研发进展

李耿 刘晓志 高健 王志明*

(华北制药集团新药研究开发有限责任公司, 抗体药物研制国家重点实验室, 石家庄 050015)

摘要: 抗生素的发现和大规模使用, 使得因急性细菌感染的死亡率得到了有效控制。但因抗生素的长期和大量使用, 耐药突变菌种出现, 使得标准的抗菌治疗无效, 并增加了感染传播风险。因此, 促进了基于基因组测序等技术的新型抗生素研发, 本文讨论了常规抗生素的优缺点, 及新型抗生素发现的新途径、新理念。

关键词: 抗生素; 细菌耐药性; 机会病原体微生物; 新方法

中图分类号: R978.1 **文献标志码:** A

Research progress and development of novel antibiotics

Li Geng, Liu Xiao-zhi, Gao Jian and Wang Zhi-ming

(State Key Laboratory of Antibody Research Development; New Drug Research and Development Company Ltd., North China Pharmaceutical Corporation, Shijiazhuang 050015)

Abstract The discovery and large-scale use of antibiotics have resulted in effective control of mortality from acute bacterial infections. However, due to the extensive use of antibiotics, the emergence of resistant mutant strains makes standard antibacterial treatment ineffective and increases the risk of infection transmission. Therefore, the development of new antibiotics based on technologies such as genome sequencing has been promoted. This paper discusses the advantages and disadvantages of conventional antibiotics, as well as new ways and new ideas for the discovery of new antibiotics.

Key words Antibiotics; Bacterial resistance; Opportunistic pathogens; Novel approaches

从 1928 年发现青霉素至今, 以青霉素为代表的抗生素从病魔手中挽救了无数的生命, 为人类健康立下了不朽的功勋, 彻底改变了当时的医疗状况, 改善了人们的生活质量, 延长了寿命。20 世纪中期, 人类死亡的主要原因是传染病, 如霍乱、白喉、伤寒、鼠疫、肺结核、斑疹伤寒、猩红热、百日咳和梅毒等。抗生素是通过抑制细胞壁、细胞膜、核酸或蛋白质等生命物质的合成, 对细菌产生毒性的。抗生素开创了新纪元, 迅速成为不可或缺的抗菌药物。2011 年, 仅美国就开出了 2.6 亿个抗生素处方, 估计全球

每年使用的抗生素有 10~20 万吨, 其中包括农业及园艺用药。抗生素的长期和大量使用, 导致抗生素耐药菌株的出现, 常见抗性基因的抗生素有 β -内酰胺类、氨基糖苷类、氯霉素和四环素等, 并呈现明显上升趋势。特别是由屎肠球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和肠杆菌属 (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter* spp., ESKAPE) 引发的细菌感染导致的死亡率和治疗费

收稿日期: 2018-07-30

基金项目: 国家科技重大专项重大新药创制专项 (No. 2017ZX09303008)

作者简介: 李耿, 女, 生于 1979 年, 高级工程师, 研究方向为生物制品研发, E-mail: 13073182298@163.com

* 通讯作者, E-mail: wzm3994@163.com

用也在持续增加。世界卫生组织等监管机构宣布, 抗生素的耐药性正在对全球健康构成威胁。英国政府 2016 年抗菌素耐药性评估报告显示, 全球每年约有 70 万人死于耐药菌感染, 到 2050 年死亡人数可能达到 1000 万。在美国, 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA) 感染死亡人数已超过艾滋病和结核病总和。1983—1987 年, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准了 16 种新抗生素, 2010—2016 年, 仅批准了 6 种新抗生素。2016 年 9 月 21 日, 联合国召开会议讨论抗生素耐药性问题, 将其视为“最大和最紧迫的全球风险”, 新型抗生素的发现迫在眉睫^[1]。

1 抗生素的优点

抗生素常用于治疗威胁生命的急性细菌感染、手术部位感染及感染性疾病预防等领域。

1.1 急性细菌感染

抗生素用于急性细菌感染治疗, 感染患者死亡率急剧下降。1990 年之前, 心内膜炎患者死亡率几乎达到 100%, 2010 年死亡率下降到 20%^[2], 而且患者死亡通常是由于心脏衰竭或栓塞并发症; 1990 年, 细菌性脑膜炎患者死亡率为 90%, 到 2010 年死亡率降至 8%~20%; 急性骨髓炎的死亡率从 50% 降至 1% 以下。在过去几十年中, 抗生素在囊性纤维化疾病中的有效使用^[3], 是呼吸系统疾病发病率降低和患者寿命延长的主要原因。通过口服、吸入和静脉注射等不同剂型抗生素的使用, 80% 新型铜绿假单胞菌感染可以彻底被根除。每天两次使用黏菌素或妥布霉素, 可以有效地控制慢性铜绿假单胞菌感染, 并有效保护肺的功能, 避免静脉注射。急性呼吸道感染早期患者^[4], 通常需要使用两种不同作用机制抗生素进行静脉注射治疗, 以减少细菌耐药产生。抗生素可以有效缓解慢性阻塞性肺病急性期病症。局部牙髓肿胀时, 抗生素可以作为手术治疗的辅助手段。抗生素可以用于大肠埃希菌、腐生葡萄球菌、肺炎克雷伯菌和奇异变形菌等引起的复杂性尿路感染的患者的治疗。广谱抗生素早已被证实在全身性炎症感染时, 对脓毒症预防有重要意义。手术脓毒症早期使用适当抗生素, 可有效降低患者死亡率。

1.2 手术部位感染

虽然手术技术和无菌技术在不断的进步, 但高风险手术患者仍需要使用抗生素预防手术部位感染, 如手术时长超过 2h, 腹部手术, 手术部位有内源性或外源性污染物^[7]。

手术期间抗生素治疗可降低感染发生率, 特别是接受心脏和肺移植的患者。使用口服难吸收性药物用于肠道局部感染, 可以有效降低移植患者内源性革兰阴性菌的感染^[8], 为了防止革兰阴性厌氧耐药菌出现, 应尽可能避免全身使用抗厌氧菌活性的抗感染药物。对于具有既往结核病史的移植患者应预防性使用异烟肼, 避免使用免疫抑制剂环孢菌素 A^[9], 因为抗结核药物可降低肝酶诱导环孢菌素的血药浓度。抗生素还用于免疫抑制治疗和脾切除术后患者的长期抗感染预防。抗生素也用于因脾切除手术中血液污染造成的感染^[10], 这种感染机率虽只有 1%, 但是死亡率却大于 50%。

1.3 抗生素预防

抗生素还可以有效预防疾病传播, 例如, 高风险患者中使用抗生素可以预防细菌性脑膜炎, 持续低剂量抗生素可以预防尿路感染。一般认为, 病毒引起的呼吸道损伤可能引起继发性细菌感染, 口服氟氯西林可降低囊性纤维化病患者金黄色葡萄球菌的感染机率^[5], 并在患者出现急性病毒性呼吸道感染时预防继发性细菌感染。轻度病毒性呼吸道感染开始恶化时, 口服抗生素可以抑制继发性常见呼吸道病原体^[1,6], 例如, 流感嗜血菌、慢性铜绿假单胞菌感染患者, 可以试图使用环丙沙星预防假单胞菌感染相关的恶化。

2 抗生素的缺点

抗生素的缺点主要表现在药物严重不良反应、耐药性及对新病原体无效等。

2.1 严重不良反应

抗生素的不正当使用, 会引起严重不良反应甚至危及生命。青霉素会引起 1% 致敏性过敏患者严重的不良后果, 其中包括 I 型过敏性休克死亡。高剂量青霉素使用后, 患者可能出现血清型病 (III 型反应), 血小板减少症和细胞毒性抗体引起的溶血性贫血 (II 型过敏反应)。由于药物结构中侧链的相似性, 使得青霉素衍生物, 头孢菌素和碳青霉烯类药物之间存在 10% 的交叉敏感性^[11]。因此, 必须询问患者药物过敏史, 以避免使用相同或结构相似的药物。治疗特定疾病时, 某些抗生素药物会产生毒性, 如淋巴瘤患者使用氨苄青霉素和阿莫西林时常会出现皮疹。

药物联合使用会增加药物使用风险, 如氨基糖苷类、呋塞米与某些头孢菌素联合使用会产生肾毒。这种抗生素毒副作用机制, 可能和干扰华法林的抗凝血作用有关。服用利福平或其他诱导肝酶药物时,

再使用雌激素抑制药物时可能会导致避孕失败。患者排泄能力暂时或永久受损时,服用抗生素会产生其他副作用,如氨基糖苷类药物、庆大霉素的肾脏和耳毒性,利福平、异烟肼药物的肝脏和神经毒性。患者服用环孢菌素 A 的同时服用氨基糖苷类、林可酰胺类和两性霉素药物,会增加患者肾功能损害,并降低药物的免疫抑制作用而引起移植排斥反应。

抗生素,特别是那些具有广泛活性的抗生素,可能改变身体的正常情况,引起耐药菌和机会性病原体的感染增殖。如健康女性阴道炎的念珠菌,免疫抑制治疗移植患者等高度易感患者的真菌和全身性感染,都可能会引起继发感染。当肠道正常结肠菌被抑制时,艰难梭菌(*Clostridium difficile*)会引发严重的伪膜性结肠炎并发症,而且仅对甲硝唑或万古霉素敏感。2000—2007 年期间,因为氟喹诺酮类耐药菌株艰难梭菌的出现,感染艰难梭菌的患者死亡率增加了 400%。当移植患者出现假膜性结肠炎,免疫抑制药物吸收就受到影响,从而增加异体移植排斥风险。

2.2 耐药菌的产生

抗生素耐药性的作用机制:耐药菌产生 β -内酰胺酶降解抗生素,生理变化影响药物与靶点受体亲和力,耐药菌细胞壁通透性的改变(抗生素泵)以及耐药菌对感染部位微环境的改变。另外,脓液中的大多数细菌会处于休眠期以抵抗药物伤害。细胞内的结核杆菌,流产布鲁菌和伤寒沙门菌等不受体液免疫系统影响,仅受细胞免疫系统的作用。因此,这些致病菌对抗生素反应迟缓。多形细胞和巨噬细胞稀少的心脏瓣膜和脑膜等部位中的耐药性致病菌数量高于其他部位。抗生素的不恰当使用促进了耐药菌的产生和传播。

随意口服抗生素治疗局部软组织感染容易导致耐药细菌的出现,如 MRSA 耐药菌^[9]。MRSA 外层包裹一个厚囊,减少抗生素对细胞壁的影响。MRSA 一旦传入医院,可能提高医院感染的发生率和死亡率。多年来万古霉素一直是 MRSA 的“黄金标准”疗法,但其具有不良反应(过敏性皮疹,发热,肾或耳毒性等)。替考拉宁是另一种糖肽类抗生素,在 MRSA 菌血症中具有更好抗菌活性,其半衰期更长,副作用更小。新型第二代半合成脂肽糖抗生达巴万星(dalbavancin)与万古霉素同属奥利万星(oritavancin)家族,可用于治疗由革兰阳性菌(如 MRSA)引起的危及生命的感染。利奈唑胺(linezolid)和特地唑立德(tedizolid)是新型合成噁唑烷酮的药

物,是有效的蛋白质合成抑制剂。虽然受到骨髓抑制和线粒体毒性对药效的影响^[9],其仍在抑制多重耐药菌时具有重要价值,例如耐万古霉素肠球菌感染、MRSA 感染、医院获得性肺炎及革兰阳性感染。

2.3 新病原体的出现

机会病原体微生物通常致病性低,当宿主防御机制受损时就会引发严重感染。抗生素被广泛使用前,这些病原微生物几乎不存在,但现在它们已经具备抵抗常用抗生素的能力而广泛存在,由此引发医院感染的事件也正在增加。对于常见疾病,经历外科手术,使用医疗器械,经细胞毒性或免疫抑制治疗的患者而言,预防感染仍需要重点关注。克雷伯菌、假单胞菌、大肠埃希菌、沙雷菌等革兰阴性菌引起的尿道或胃肠道感染,通常和患者使用的医疗器械有关,会引发免疫功能低下患者的败血症甚至死亡。外科手术中长期使用抗生素,会引发真菌、抗性假单胞菌、肠球菌和葡萄球菌的超级感染,这些感染很难治疗并且死亡率很高。10%~20% 的严重肠道链球菌感染与腹部感染有关,并且对所有常见预防性抗生素不敏感^[12]。这些耐药机会病原体对外科手术的安全构成了威胁^[10]。

3 新型抗生素的发现

3.1 细菌群体感应的抑制

群体感应(quorum sensing)首先在细菌中发现,早先单细胞细菌被认为互不相干,但近期研究结果表明,细菌细胞间存在互相通信联系以协调基因表达,以群体形式应对环境变化。这种细胞与细胞间的通信机制,被称为群体感应。这依赖小分子信号的积累作出快速反应,与细菌细胞密度有关。低细菌密度时,每个细菌细胞产生低浓度的群体感应信号,当细菌生长至一定细胞密度阈值(quorum,菌落或集落数)时,细胞外部环境累积的群体感应信号达到临界浓度,即与细菌的群体感应信号受体蛋白作有效识别反应,进而同步协调整个细菌群体的基因表达和各种生物活动。基于细菌的群体效应现象,干扰微生物细胞间群体效应可以达到消除细菌感染的目的。

21 世纪初,阿奇霉素用于临床试验以治疗囊性纤维化和肺移植患者,试验确实改善了患者生活质量,但没有抑制细菌生长。另外,体外实验证实,阿奇霉素在非杀菌浓度下可以破坏铜绿假单胞菌中细菌信号传导能力。对肺炎患者铜绿假单胞菌群体感应的影响研究结果显示,阿奇霉素在高危患者组中具有抗菌作用,但效果不明显。大蒜也具有群体

淬灭的生物学活性,并用于囊性纤维化的治疗。抗癌药物 5-FU 是嘧啶类似物,被证明在体外具有抑制铜绿假单胞菌中群体感应的能力。其抑菌活性在功导管涂层临床试验中被证实。尽管动物实验中,群体淬灭药物分子的药效得到验证,但少有药物分子进入临床试验,其药物机制和药效还需要进一步验证。另外,多重耐药菌也影响到医疗器械的使用安全,使用抑制群体感应制剂的新型医疗器械开发让人期待,这涉及新一代导管、敷料、气溶胶、隐形眼镜,植入式设备或整形外科等器械领域。

许多研究表明,利用群体淬灭(quorum quenching, QQ)分子和方法作为抗感染药物的研发具有巨大潜力。群体淬灭分子具有明显抗菌活性,其活性取决于群体淬灭分子的类型群体感应抑制剂(quorum sensing inhibitors, QSI)或群体淬灭酶(quorum quenching enzymes, QQE)及他们对细菌生长的影响。只有细菌处于活跃状态时,群体感应抑制剂才有抑菌活性,群体淬灭酶也是代表理想的候选药物,其影响细胞生物膜的形成且副作用小。群体感应对细菌生理学具有广泛影响,群体淬灭分子不仅可以降低细菌毒力,而且可以通过减少生物膜形成,降低细菌噬菌体抗性来恢复抗生素耐受性,为药物的组合治疗提供新的途径。群体淬灭抗菌机制的进一步揭示有助于新型细菌感染治疗药物的发现。

3.2 噬菌体治疗

1919 年,在青霉素被发现之前,噬菌体就被用作志贺痢疾杆菌的治疗。1941 年,随着抗生素的发现,噬菌体的抗菌研究也被终止。因为噬菌体用于细菌感染的疗效一直存在争议,大部分争议都是集中在使用记录不当和评价标准不一致等问题。噬菌体在地球上广泛存在,在调节细菌种群方面起着至关重要的作用,每 24h 噬菌体造成约 20%~40% 海洋表面细菌死亡。在噬菌体用于治疗细菌感染时,人们对噬菌体知之甚少,直到 20 世纪 40 年代的电子显微镜发明,其形态和生理才得到深入的研究。

2016 年 9 月 21 日,联合国大会召开会议讨论抗生素的耐药性问题,并将其视为“最大和最紧迫的全球风险”。大会的主题是讨论寻找、预防和控制细菌感染的替代策略,其中有科学家提议,对细菌感染的噬菌体治疗方案进行重新研究。噬菌体治疗的主要优势有,宿主特异性、自身扩增、生物膜降解和其低毒性等^[14]。

一项病原体的噬菌体治疗的动物研究显示,当

由铜绿假单胞菌引发肠源性脓毒症时,口服噬菌体的实验组动物的死亡率是 33.3%,而对照组的死亡率是 100%。艰难梭菌诱发回肠炎仓鼠研究中,接受噬菌体与艰难梭菌同时使用时,可以有效的预防感染,感染 12 只小鼠中仅有 1 只死亡,而接受艰难梭菌和克林霉素处理的对照动物在 96h 内全部死亡,接受噬菌体处理的仓鼠动物,艰难梭菌的增殖生长被明显抑制。使用耐万古霉素的屎肠球菌,产超广谱 β -内酰胺酶的大肠埃希菌和亚胺培南耐药的铜绿假单胞菌感染的小鼠进行实验,腹腔注射噬菌体,小鼠存活率为 100%。在动物实验中,噬菌体鸡尾酒也被用于治疗皮肤、肺和胃肠道的耐药铜绿假单胞菌感染。其他的动物研究显示,噬菌体治疗对于多重耐药大肠埃希菌,副溶血性弧菌,金黄色葡萄球菌和鲍曼不动杆菌具有良好的应用前景。甚至有迹象表明噬菌体可能使得耐药细菌恢复抗生素敏感性,如多重耐药铜绿假单胞菌等。

近一个世纪,东欧的几个研究所一直在进行噬菌体治疗的人体试验,其中最著名的是 Eliava 噬菌体研究所和波兰弗罗茨瓦夫的免疫学和实验治疗研究所。Eliava 研究所使用噬菌体,对常见细菌病原体进行药物临床前和临床治疗,如金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、链球菌、铜绿假单胞菌、变形菌、痢疾杆菌、沙门菌和肠球菌等。1938 年,在一项的临床试验中,219 名患有细菌性痢疾的患者(138 名儿童和 81 名成人)仅接受噬菌体鸡尾酒治疗,该鸡尾酒由多种噬菌体靶向志贺菌、大肠埃希菌、变形菌、铜绿假单胞菌、伤寒沙门菌、甲型副伤寒沙门菌、葡萄球菌、链球菌和肠球菌等,利用鸡尾酒法将多种噬菌体口服和直肠对患者进行给药。24h 内,28% 患者便血症状缓解,另有 27% 患者在 2~3d 内症状得到改善。总体而言,219 名患者中有 74% 表现出改善或完全缓解症状。此外,1974 年,伤寒流行期间,在一组 18577 名儿童参加了使用伤寒噬菌体的预防性干预试验中,噬菌体给药组伤寒发病率较安慰剂组低 5 倍。

由宿主细菌产生的噬菌体尾状颗粒(phage tail-like particles, PTLP),对同一物种其他细菌具有特异的强效杀菌活性。如果 PTLP 根除艰难梭菌的活性被证实,那将可能成为一种新型的抗菌疗法,这种疗法不但廉价而且可以保留肠道有益菌群。

越来越多的研究显示,噬菌体治疗作为抗生素替代,具有良好前景。随着人们对噬菌体研究深入,

有利于噬菌体治疗的广泛使用。另外,噬菌体溶素也可能成为一种更实用的治疗药物,因为具免疫源性低,易于生产,纯化和储存。尽管噬菌体裂解蛋白的初步发现给人们带来希望,但其抗菌的药效不能确定。当噬菌体,噬菌体裂解蛋白,生物工程噬菌体同抗生素一起联合使用时,将可能为抗生素耐药性问题寻找新出路。

3.3 单克隆抗体

随着基因测序等相关技术的快速发展,人源化单克隆抗体药物成为临床试验中数量增长最快的生物技术药物。自 1986 年以来,目前大约 40 多种靶向细胞因子、细菌毒素或各种激酶、以及携带放射性同位素或细胞毒性药物等的单克隆抗体被批准上市。因为抗体药物的高特异性并且结构柔性好,单克隆抗体或白细胞用于抗感染治疗前景看好,但价格昂贵。将靶向内毒素、肿瘤坏死因子 (tumour necrosis factor, TNF) 和白细胞介素 1 (Interleukin-1, IL-1) 的单克隆抗体或拮抗剂用于抗感染治疗,并没有降低疾患死亡率。现在研究发现,炎症反应中,如果一个反应元件被移除,机体会启动另外的免疫响应途径。此外内源性拮抗剂 (例如 IL-1 受体拮抗剂或可溶性 TNF 受体) 充足时,另外使用外源性拮抗剂,对于抗感染治疗意义不大。目前,药物研发主要集中在发现新的药物靶点及增加药物修饰上^[16]。

至今,共有 3 种抗菌单克隆抗体产品已被批准上市,大约有 10 多种产品处于不同临床试验阶段,大多数药物抗菌的作用机制是中和体外毒素,或靶向金黄色葡萄球菌。

Raxibacumab 靶向致死毒素保护抗原 (protective antigen, PA) 以及炭疽芽孢杆菌的水肿毒素。Raxibacumab 在兔和猴动物实验中证明了抗体的有效性,安全性在 326 名健康成年志愿者得到评估。2012 年 12 月, raxibacumab 被 FDA 批准用于治疗吸入性炭疽,以及在没有替代疗法或不适合的情况下预防吸入性炭疽。Obiltoxaximab 是另一种针对游离炭疽毒素的中和的单克隆抗体产品。Obiltoxaximab 是由鼠源单抗经过亲和力成熟,再将鼠源 VH 和 VL 基因融合至人 CH1 和 κ 轻链恒定区来产生嵌合抗体。使用 BioVation (Aberdeen, United Kingdom) 去免疫技术,对小鼠 VH 和 VL 区段进行进一步修饰以降低免疫原性。Obiltoxaximab 在炭疽动物模型中显示其有效。2016 年 3 月,静脉注射 Obiltoxaximab 在美国被批准用于治疗和预防吸入性炭疽病。艰难梭菌感染

(*C. difficile* infection, CDI) 常引发胃肠道感染,疾病症状主要由两种外毒素 TcdA 和 TcdB 引起。万古霉素或甲硝唑是 CDI 治疗的指导用药。分别针对 TcdA 和 TcdB 的两种抗体, actoxumab 和 bezlotoxumab 是由马萨诸塞大学的 Mass Biologics 实验室与 Medarex 实验室一起使用人类抗体转基因小鼠技术得到的,这两种抗体在多种 CDI 动物模型中具有保护作用。经对临床实验进行综合评估,默克公司仅选择 Bezlotoxumab (ZINPLAVA™) 用于上市授权申请。ZINPLAVA™ 于 2016 年 10 月获得 FDA 批准,用于治疗成年感染患者中艰难梭菌的复发感染。

单克隆抗体在传染病治疗领域具有巨大潜力。它们显示出针对其目标的精确特异性,能够招募额外的宿主免疫系统成分以对抗感染,与疫苗不同,它们具有作用速度快,适用人群广,无论年轻人还是老年人都可使用,通常不会产生不良反应。

3.4 抗菌多肽

20 世纪 80 年代,人们从蚕蛾血淋巴中分离出两种阳离子杀菌肽 (antimicrobial peptides, AMPs), 即杀菌肽 A 和杀菌肽 B。随后蛙皮素在非洲爪蟾蛙中被发现,脊椎动物和其他高等生物也可以产生 AMPs。现有研究已证实,几乎所有生物体都可以产生 AMPs,是抵御病原体入侵的第一道防线。一般而言,生理条件下 AMPs 就可以发挥抑菌活性,优化后的 AMPs 衍生物可能具有更强的抑菌活性。另外,AMPs 由免疫系统的各种细胞产生,尤其是吞噬细胞。在感染或炎症部位,这些吞噬细胞释放出大量的 AMPs,可以直接作用于周边细菌。

植物中丰富的未得到充分发掘的抗菌多肽,有望成为新抗生素发现的新来源。植物性抗菌多肽具有抗菌活性弱和抗菌谱窄的特点^[12],植物性抗菌多肽可以增加细菌细胞对抗生素的敏感性与抗生素协同抗菌,可用于病原菌鼠伤寒沙门菌耐药菌治疗^[18-19]。已有研究证明茶的水提取物,可以逆转 MRSA 的甲氧西林耐药性,还可以作用于青霉素耐药性金黄色葡萄球菌的治疗。细菌的黏附破坏是植物性抗菌多肽的另一种作用机制,研究者正在进行基于这个机制的药物发现^[20]。

大多数抗菌肽具有抑菌和杀菌活性。Pexiganan、magainin II 的合成类似物有 22 个氨基酸。Pexiganan 对糖尿病足溃疡和假单胞菌具有杀菌活性。rBPI21 (21kDa) 目前处于 III 期临床试验,对革兰阴性菌具有高度选择性,对血液中 LPS 具有中和作用。

HB-107, 一种天蚕素 B 的片段, 有助于加速大鼠烧伤创面中的皮肤修复。天蚕素肽显示出强烈抗菌活性, 对哺乳动物细胞的细胞毒性低。Cecropin peptides D2A21 和 D4E1 是临床试验中潜在的局部杀菌剂。Hepcidin 在一些哺乳动物、两栖动物和鱼类中发现, hepcidin 基因序列在哺乳动物和鱼之间具有高度的保守性。将 hepcidin 23(TH2-3) 转移到罗非鱼中, 可以增加其对创伤弧菌等细菌感染的抵抗力

到目前为止, 在全球数据库中可以找到各种来源近 2000 多种 AMPs 的结构和序列信息。多重耐药菌的出现越来越多, 迫切需要合适药物替代现有抗生素。AMPs 作为防御微生物的新药物, 因其广谱活性, 独特作用机制而备受关注。但因抗菌肽的部分毒性, 稳定性和制造成本等问题, 限制了药物的开发。研究者正试图通过改变抗菌肽的物理化学特性或引入非天然氨基酸, 乙酰化, 酰胺化等现代技术用于克服这些局限。仅有少量抗菌肽产品处于 III 期临床试验, 尚未有产品获批上市。

4 结论

随着抗生素的广泛使用甚至滥用, 目前细菌对抗生素的耐药性问题已十分严重, 抗生素耐药性正在对全球健康构成威胁。因此, 发展新型抗生素势在必行。基于不同机制的新型抗生素正处于研发的不同阶段。另外, 由于生物技术的迅猛发展, 促进了抗体药物, 抗菌多肽类药物的研发, 成为抗生素领域的新生力量。这些新型抗生素的研发, 有望在解决临床抗生素耐药性的同时, 也为病原微生物的防治提供新途径。

参考文献

- [1] Hooper D C, Jacoby G A. Mechanisms of drug resistance: Quinolone resistance[J]. *Ann Ny Acad Sci*, 2015, 1354(1): 12-31.
- [2] Hyman P, Abedon S T. Bacteriophage host range and bacterial resistance[J]. *Adv Appl Microbiol*, 2010, (70): 217-248.
- [3] Beceiro A, Tomas M, Bou G. Antimicrobial resistance and virulence: a successful or deleterious association in the bacterial world? [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2013, 26(2):185-230.
- [4] Henriques N B, Normark S. Bacterial vaccines and antibiotic resistance[J]. *Upsala J Med Sci*, 2014, 119(2): 205-208.
- [5] Nolte O. Antimicrobial resistance in the 21st century: a multifaceted challenge[J]. *Protein Peptide Let*, 2014, 21(4): 330-335.
- [6] Alawieh A, Sabra Z, Bizri A R, et al. A computational model to monitor and predict trends in bacterial resistance[J]. *J Glob Antimicrob Res*, 2015, 3(3): 174-183.
- [7] Nuri R, Shprung T, Shai Y. Defensive remodeling: How bacterial surface properties and biofilm formation promote resistance to antimicrobial peptides[J]. *Bba-Mol Basis Dis*, 2015, 1848(11): 3089-3100.
- [8] Venkatesan N, Perumal G, Doble M. Bacterial resistance in biofilm-associated bacteria[J]. *Future Microbiol*, 2015, 10(11): 1743-1750.
- [9] Alcalde R M, Hernando A S, Blanco P, et al. Multidrug efflux pumps at the crossroad between antibiotic resistance and bacterial virulence[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 1483-1497.
- [10] Vogwill T, Comfort A C, Furio V, et al. Persistence and resistance as complementary bacterial adaptations to antibiotics[J]. *Int J Syst Evol Micr*, 2016, 29(6):1223-1233.
- [11] Guo C, Hu Y, Li J, et al. Identification of multiple peptides with antioxidant and antimicrobial activities from skin and its secretions of *Hylarana taipehensis*, *Amolops lifanensis*, and *Amolops granulatus*[J]. *Biochimie*, 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2014.07.013>.
- [12] Parn K, Eriste E, Langel U. The Antimicrobial and Antiviral Applications of Cell-Penetrating Peptides[M]. *Cell-Penetrating Peptides: Methods and Protocols*, Methods in Molecular Biology, 2015: 223-245.
- [13] Dong Y H, Wang L Y, Zhang L H. Quorum-quenching microbial infections: mechanisms and implications[J]. *Philos T Roy Soc A*, 2007, 362(1483): 1201-1211.
- [14] Parfitt T. Georgia: an unlikely stronghold for bacteriophage therapy[J]. *Lancet*, 2005, 365(9478): 2166-2167.
- [15] Oliveras A, Baro A, Montesinos L, et al. Antimicrobial activity of linear lipopeptides derived from BP100 towards plant pathogens[J]. *PLoS One*, 2018,13(7): e0201571.
- [16] Wu X, Wang Z, Li X, et al. *In vitro* and *in vivo* activities of antimicrobial peptides developed using an amino acid-based activity prediction method[J]. *Antimicrob Agents*, 2014, 58(9): 5342-5349.
- [17] Jaskiewicz M, Neubauer D, Kazor K, et al. Antimicrobial Activity of Selected Antimicrobial Peptides Against Planktonic Culture and Biofilm of *Acinetobacter baumannii*[J/OL]. *Probiotics Antimicrob*, 2018, <https://doi.org/10.1007/s12602-018-9444-5>.
- [18] Antonelli L R, Lieberman J, Gazzinelli R T, et al. Characterization of the mature form of a beta-defensin-like peptide, Hoa-D1, in the lobster *Homarus americanus*[J]. *Nat Med*, 2018, 2018(101): 329-343.
- [19] Hulett M D, Ramchuran E J, Somboro A M, et al. *In vitro* antibacterial activity of teixobactin derivatives on clinically relevant bacterial isolates[J]. *Sci Adv*, 2018, 9:1535-1546.
- [20] Mohammadi M, Taheri B, Momenzadeh N, et al. Identification and characterization of novel antimicrobial peptide from hippocampus comes by *in silico* and experimental studies[J/OL]. *Mar Biotechnol*, 2018, <https://doi.org/10.1007/s10126-018-9843-3>.