

氨基糖苷类抗生素的发展历程

吴佳慧¹ 刘鹏宇^{2,*}

(1 中国药科大学工学院, 南京 211198; 2 上海交通大学药学院, 上海 200240)

摘要: 抗生素的定义, 首先来自于 20 世纪 40 年代链霉素的发现。在随后的几十年中, 其他氨基糖苷类抗生素家族被大量发现并广泛应用, 一度成为抗革兰阴性菌感染的首选抗生素。但由于其毒副作用较大, 并且细菌对其不断产生耐药性, 加上其他结构类别的新型抗生素的不断发现, 使其一度几乎退出历史舞台。然而随着多重耐药细菌引起的感染率急剧上升, 人们开始关注氨基糖苷类抗生素作为几种重要的治疗革兰阴性病原体的方案之一, 并且发掘了其在治疗感染性疾病、艾滋病和遗传性疾病的潜力, 使这个“老牌”抗生素重焕生机。

关键词: 氨基糖苷类抗生素; 革兰阴性菌; 毒性; 耐药性

中图分类号: R978.1 **文献标志码:** A

The past and present of aminoglycoside antibiotics

Wu Jia-hui¹ and Liu Peng-yu²

(1 College of Engineering, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198;

2 School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240)

Abstract Aminoglycoside antibiotics were the first established as antibiotics in the 1940s. Streptomycin was first discovered. In the following decades, other family of aminoglycoside antibiotics were found and widely used, which once became the first choice of antibiotics against Gram-negative bacterial infections. However, because of its toxicity and side effects, and the continuous drug resistance of bacteria, coupled with the discovery of new antibiotics, it was almost out of the stage of history. However, with the rapid increase of infection rate caused by multi-drug resistant bacteria, people began to pay attention to aminoglycoside antibiotics as one of several important treatment options for Gram-negative pathogens, and explore its potential in the treatment of infectious diseases, AIDS, and genetic diseases, so that this "old" antibiotic revitalized.

Key words Aminoglycoside antibiotics; Gram-negative bacteria; Toxicity; Resistance

自从 1928 年发现第一种主要抗生素青霉素以来, 科学家们已发现多种抗生素, 并在临床上用于治疗不断增长的多重耐药细菌菌株^[1]。氨基糖苷类抗生素是临床上较早发现和使用的抗生素之一。临床使用氨基糖苷类抗生素治疗多种革兰阴性菌感染, 尤其是复杂的尿路感染。对于其他严重感染, 如医院获得性肺炎, 复杂的腹腔内感染和血流感染等, 经

常将氨基糖苷类抗生素与其他抗生素联合使用^[2]。但由于其他广谱抗生素, 尤其是 β -内酰胺类和氟喹诺酮类的出现, 由于其较小的副作用以及对氨基糖苷类抗生素肾毒性和耳毒性的报道, 使得氨基糖苷类抗生素的重要性逐渐降低^[3]。

今天, 面对愈发严重的耐药菌感染, 人们重新开始关注氨基糖苷类抗生素, 其作为几种重要的治

收稿日期: 2019-09-25

作者简介: 吴佳慧, 女, 生于 1995 年, 在读硕士研究生, 研究方向为微生物与生化药学, E-mail: wujiahui0314@163.com

* 通讯作者, E-mail: lypysipi@163.com

疗革兰阴性病原体的方案之一^[4],从而迎来了这个“老牌”抗生素新的“生机”。

1 氨基糖苷类抗生素的作用机制及其发展历史概述

1.1 氨基糖苷类抗生素的作用机制 (图 1)^[5]

氨基糖苷类通过与细菌核糖体结合并抑制正常蛋白质合成来杀死细菌。具体而言,它们与 30S 核糖体亚基的细菌 16S 核糖体 RNA 的高度保守的 A 位点 (转移 RNA 受体位点) 紧密结合^[6]。药物与 tRNA 结合主要有 3 个位点: A(aminoacyl)、P(peptide)、E(exit) 位点。在已知的每种结构中,非链霉素氨基糖苷类的中心 2-脱氧链霉胺环采用高度保守的构象并保持与靶 RNA 的相互作用。紧密的分子相互作用使得非互补配对的 tRNA 也能够通过 A 位点,最终导致错误蛋白质的形成,从而进一步导致细菌死亡。因此,氨基糖苷类抗生素显示出对多种临床上重要的革兰阴性细菌的体外活性,包括所有肠杆菌科 (例如大肠埃希菌,克雷伯菌属,肠杆菌属,耶尔森菌属,沙门菌属,志贺菌属),不动杆菌属,假单胞菌属,弗朗西斯菌属和布鲁菌属,以及革兰阳性的芽孢杆菌属、金黄色葡萄球菌属和一些链球菌属。然而,它们缺乏对拟杆菌属及其他厌氧微生物的体外活性^[2]。

1.2 氨基糖苷类抗生素的发展历史

氨基糖苷类在 20 世纪 40 年代首次被确立为抗生素,最先发现的是链霉素,并且至今仍然在世界范围内广泛使用。但由于它们在治疗细菌感染中的大量使用,许多细菌菌株通过生产和使用氨基糖苷类修饰酶等方法对正常剂量的氨基糖苷类产生抗性。为了解决抗生素耐药性的问题,许多科学家开始着手

合成氨基糖苷类衍生物,包括氨基糖苷类二聚体以及和其他生物分子的结合物,以及通过合成或半合成方法使用化学酶修饰其结构和将其与其他类别的抗生素偶联^[1]。其发展历史可以概述为天然产物、半合成衍生物两大阶段。

1.2.1 氨基糖苷类天然产物 (表 1)

首次筛选成功并投入使用的天然产物是 Schatz 和 Waksman 发现的链霉素^[8]。在寻求具有抗结核分枝杆菌活性的抗生素过程中,Waksman 曾在放线菌的发酵液中鉴定出放线菌素等化合物,但没有一种具有所需的结核分枝杆菌活性。但在与 Merck 合作的临床试验中,链霉素很快从天然产物中被分离纯化出来,并被用于治疗结核病。链霉素对大多数革兰阴性菌和几种革兰阳性菌具有广谱活性,但缺乏对假单胞菌的相关临床活性。链霉素的发现导致了对具有抗生素活性的天然产物的广泛筛选,并且在未来 30 年内发现了许多新的氨基糖苷类家族。

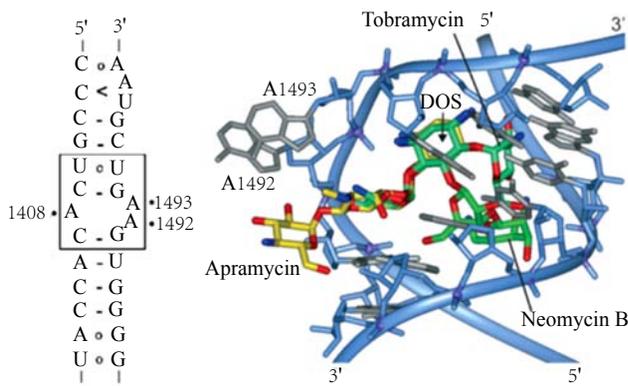
大多数氨基糖苷类抗生素在与链霉素密切相关的次级代谢物的混合物中发现。其中一个也来自 Waksman 实验室,由 3 个主要成分 (新霉素 A、B 和 C) 组成,称为新霉素家族 (neomycin)^[9]。新霉素于 1949 年发现,具有与链霉素相似的抗革兰阳性菌和革兰阴性菌活性谱,其效力约为链霉素的两倍。随着新霉素家族的出现,紧接着出现了巴龙霉素

表 1 氨基糖苷类的天然产物^[2]

Tab. 1 Aminoglycoside natural products^[2]

氨基糖苷类家族	发现 / 发布日期	来源菌株	抗菌谱 ^a
链霉素 streptomycins	1943	灰色链霉菌	结核分枝杆菌
新霉素 neomycins	1949	费氏链霉菌	-
潮霉素 hygromycins	1953	吸湿链霉菌	原生动物
巴龙霉素 paromomycins	1956	龟裂链霉菌	原生动物
卡那霉素 kanamycins	1957	卡那链霉菌	-
壮观霉素 spectinomycin	1961	壮观链霉菌	-
庆大霉素 gentamicins	1963	绛红小单胞菌	假单胞菌
安普霉素 apramycin	1968	黑暗链霉菌	-
妥布霉素 tobramycin	1968	黑暗链霉菌	假单胞菌
西索米星 sisomicin	1970	依尼奥小单胞菌	假单胞菌
核糖霉素 ribostamycins	1970	核糖链霉菌	-
利维霉素 lividomycins	1971	青链霉菌	-
丁酰苷菌素 butirosins	1972	环状芽孢杆菌	假单胞菌
威大霉素 verdamicin	1975	灰色小单胞菌	假单胞菌
福提霉素 fortimicins	1977	橄榄小单胞菌	-

注: “a”: 除了肠杆菌科和葡萄球菌之外的其他抗菌谱



左图为细菌解码位点的二级结构;氨基糖苷结合位点用方框标记;右图为与细菌解码位点 RNA 复合的 3 种氨基糖苷类的晶体结构的叠加显示^[5]

图 1 16S 核糖体 RNA 中的解码位点

Fig. 1 The decoding site in 16S ribosomal RNA

(paromomycin) 和卡那霉素 (kanamycins) 家族^[10]。这些化合物具有与新霉素相似的活性, 但它们对假单胞菌的活性较低。

1963 年庆大霉素家族 (gentamicins) 的发现引发了另一波氨基糖苷类抗生素的爆发, 包括妥布霉素 (tobramycin)、西索米星 (sisomicin), 以及后来的威大霉素 (verdamicin)^[11-13]。这些氨基糖苷类抗生素对肠杆菌科更有效, 并且对于假单胞菌也具有有效的临床活性。

在天然产物筛选时代发现了几个具有新结构特征的氨基糖苷类家族, 其中包括潮霉素 (hygromycins), 壮观霉素 (spectinomycin), 安普霉素 (apramycin)^[14] 和福提霉素 (fortimicins)。潮霉素家族如巴龙霉素和随后发现的 G-418^[15] 对原生动物和酵母菌均具有活性, 现在最常用作真核生物中的抗性标记。壮观霉素不仅对敏感的革兰阳性菌和革兰阴性菌具有广谱活性, 并且研究发现其在治疗淋病奈瑟菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) 感染中也具有有效的临床应用。

1.2.2 氨基糖苷类抗生素的半合成衍生物时代

天然来源提供了大量新的氨基糖苷类抗生素, 既可作为临床治疗, 也可作为了解细菌产生耐药机制的工具。这些知识对于通过天然产物的化学改性 (也称为半合成) 进一步扩展氨基糖苷类抗生素是至关重要的。第一种半合成氨基糖苷类化合物二氢链霉素是在 1946 年通过链霉素中存在的醛基的简单化学还原制备的。然而, 由于这种化合物引起的不可逆的耳毒性最终导致其临床停止应用。

氨基糖苷类抗生素的主要半合成时代是由研究对氨基糖苷修饰酶 (aminoglycoside-modifying enzymes, AMEs) 的日益了解推动的, AMEs 仍是细菌对氨基糖苷类抗生素的主要耐药机制。此外, 对现有氨基糖苷类抗生素的肾毒性和耳毒性也受到各界的关注。开发半合成氨基糖苷类的主要挑战是设计一种对 AMEs 具有改善活性同时保持对易感生物活性并提供类似 (或优选改善的) 安全性的化合物。天然存在的氨基糖苷类抗生素如妥布霉素和西索米星的不同细菌抗性谱有助于确定氨基糖苷磷酸转移酶 (aminoglycoside phosphotransferase, APH) 和氨基糖苷腺苷转移酶 (aminoglycoside adenosyltransferase, ANT) 的精确靶标。

氨基糖苷类抗生素是高度官能化的分子, 需要制定广泛的保护基团策略来分离特定的氨基或羟基

以进行特定的转化。通过新霉素 B 的酸性水解而获得的假二糖新胺的广泛修饰, 提供了官能团对抗菌活性和抗性模式的重要性的宝贵见解。

将卡那霉素 B 进行 3'-、4'- 双氧修饰从而得到的地贝卡星 (dibekacin), 其对氨基糖苷类抗生素耐药细菌和铜绿假单胞菌具有显著活性^[16]。地贝卡星是第一个批准用于临床的半合成氨基糖苷类抗生素。其在 20 世纪 70 年代在日本和韩国以及一些的欧洲国家被引入并应用于, 但由于后来合成的另一种氨基糖苷类抗生素阿贝卡星对 AMEs 分离株的活性提高, 其最终被阿贝卡星 (arbakacin) 取代。

在后来的研究中, 人们认识到了丁酰菌素 (butirosin) 不仅保留了氨基糖苷类衍生物的内在抗菌活性, 而且还能够保护化合物免受不同类别的氨基糖苷类修饰酶的影响, 因此人们使用核糖霉素作为支架在其 N-1 端进行了许多不同结构的探索^[17]。用 (2S)-2- 羟基 -4- 氨基丁酸取代基 (HABA) 进行 N- 酰化的手段最终应用于合成多种氨基糖苷类抗生素。使用卡那霉素 A 作为支架合成的阿米卡星 (amikacin), 研究证明其具有对卡那霉素耐药细菌的作用活性并且具有比其母体化合物更低的急性毒性^[18]。Amikacin 于 1976 年由 Bristol-Myers Squibb 推出, 其注射剂用于治疗对其敏感的革兰阴性菌以及葡萄球菌严重感染。用 HABA 修饰地贝卡星进一步获得了阿贝卡星, 其由日本的 Meiji-Seika 于 1990 年研究合成, 用于治疗葡萄球菌感染。与地贝卡星不同, 阿贝卡星能够抵抗阿米卡星修饰酶对抗生素的灭活。

另一些研究致力于寻找更安全的半合成氨基糖苷类药物, 同时对含有 AMEs 的细菌具有更高的活性。在此目的的基础上, 人们合成了奈替米星 (N-1- 乙基西索米星, netilmicin)。该化合物对含有 2'-O- 修饰和许多 3-N- 乙酰化酶的生物体具有活性, 并且在所有测试的实验动物物种中显示出比庆大霉素明显更低的肾毒性和耳毒性^[19]。Netilmicin 于 1982 年由 Menarini 在意大利推出, 继而在其他国家推广。然而, 其在对人类作用的评估中并未证实临床前数据提出的更安全的氨基糖苷类的前景^[20]。最近, 通过在庆大霉素 B 的 C-1 氨基处安装酰基取代基, 研制出了异帕米星 ((S)-3- 氨基 -2- 羟丙基或 HAPA, isepamicin)。异帕米星于 1989 年由 Schering 在日本推出, 至今仍有一些国家临床使用。

氨基糖苷类抗生素的半合成衍生物时代为人们

带来了许多活性更优和毒性相对更低的抗生素，从而推动了其在抗菌治疗中的不断发展。

2 氨基糖苷类抗生素的发展瓶颈

氨基糖苷类抗生素在抗菌治疗方面取得了重要进展，但随着长期应用，其遇到了几个不容忽视的缺陷点，导致出现了发展瓶颈。氨基糖苷类抗生素一度在 20 世纪 80 年代后，随着第三代头孢菌素—碳青霉烯类和氟喹诺酮类药物的出现，地位逐渐下降^[4]，主要原因在于细菌对其产生明显的抗性，以及抗生素本身不可小觑的肾毒性和耳毒性。

2.1 细菌对氨基糖苷类抗生素产生抗性

微生物主要利用以下 5 种主要机制来赋予氨基糖苷类抗性：**(a)** 通过突变来修饰靶标 30S 核糖体亚基；**(b)** 氨基糖苷类结合靶点的甲基化；**(c)** 通过外排泵从而主动降低细胞内氨基糖苷类浓度；**(d)** 通过减少内膜转运或外膜通透性的变化来降低有效的氨基糖苷浓度；**(e)** 通过氨基糖苷类修饰酶 (AMEs) 使底物彻底失活^[21-24]；在细菌 16S 核糖体 RNA 的高度保守的 A 位点可发生 30S 核糖体突变，这种改变能够影响碱基堆积相互作用的物理化学性质，从而改变其形状，动力学和静电特性。由此产生的变化破坏了核糖体 RNA 与氨基糖苷类抗生素的相互结合^[25]。例如结核分枝杆菌的 30S 核糖体突变可以逃避氨基糖苷类抗生素对其的作用，其主要通过直接突变其 16S rRNA 以及核糖体 S12 蛋白，以获得对氨基糖苷类抗生素的抗性^[26]。

此外，外排泵在沙门菌和大肠埃希菌临床分离株中的氨基糖苷类抗生素抗性中发挥了重要作用。大肠埃希菌如致病性大肠埃希菌 O157: H7 和机会性病原体鲍曼不动杆菌，主要通过编码氨基糖苷类抗生素外排泵而具有较高的氨基糖苷类抗药性^[27]。

不仅如此，厌氧细菌由于能够通过改变外膜通透性以及内膜转运从而响应环境因素变化，使其更难以用氨基糖苷类抗生素进行靶向治疗^[21]。大肠埃希菌和产气荚膜梭菌都是食物中毒的主要原因。当其在厌氧条件下生长时，由于膜电位降低，大肠埃希菌和产气荚膜梭菌对庆大霉素和其他氨基糖苷类抗生素均能产生抗性。氨基糖苷类抗生素的转运需要醌氧化还原循环参与，从而使得氨基糖苷类抗生素在低氧条件下对于大多数厌氧菌以及兼性厌氧菌无效^[28]。

然而，主要的氨基糖苷类抗生素抗性机制仍然是由氨基糖苷修饰酶 (AMEs) 进行的直接酶催化^[29]。酶解氨基糖苷失活是通过乙酰化、磷酸化或核苷酸

化来实现的。由致病菌表达的一类酶具有实现各种机制的能力，主要包括：N- 乙酰转移酶，O- 磷酸转移酶和 O- 核苷酸转移酶。

氨基糖苷类抗生素 N- 乙酰转移酶 (AACs) 是主要的革兰阴性细菌如肠杆菌科的抗性来源，但也见于革兰阳性菌，如葡萄球菌，肠球菌和链球菌。氨基糖苷类抗生素 O- 磷酸转移酶 (APHs) 主要存在于革兰阳性细菌如金黄色葡萄球菌中，其并发症可引起严重的皮肤感染和中毒性休克综合征^[30-31]。并且 APH 的存在可为细菌提供高度的氨基糖苷类药物抗性。氨基糖苷类抗生素腺苷转移酶 (ANTs) 是临床革兰阴性生物体中发现的氨基糖苷类抗药性的主要来源，例如肠杆菌科和假单胞菌属。ANT 类可催化核苷酸转移反应，该反应将 AMP(腺嘌呤核糖核苷酸) 与已修饰的氨基糖苷类抗生素进行共价连接，释放焦磷酸盐，并且修饰的氨基糖苷类抗生素不再能够有效地阻止细菌翻译。

2.2 氨基糖苷类抗生素的毒性

2.2.1 氨基糖苷类抗生素的肾毒性

肾毒性是氨基糖苷类药物报道的主要使用限制性毒性^[32]。如果在临床中发生此种不良反应，其导致的肾功能损害通常在治疗开始后数天 (7~10d) 出现。药物戒断后，损伤通常是轻微的和可逆的^[33]，但在患有潜在肾病的患者中可能会导致更严重的后果。其本质上与血清肌酐 (Cr) 和血尿素氮 (BUN) 两种指标的升高有关。有几个因素会增加氨基糖苷类药物相关肾毒性的风险，包括患者年龄、性别、氨基糖苷类药物浓度、治疗持续时间、并发肾毒性药物 (即万古霉素，两性霉素 B)、肝病、中性粒细胞减少症和腹膜炎等。患者肾毒性的发病率介于 3%~28% 之间^[34]。

氨基糖苷类抗生素在引起动物内在肾毒性的能力方面不同，在比较氮质血症和组织病理学的大鼠模型中，新霉素是最具肾毒性的，庆大霉素和妥布霉素位于中等水平，阿米卡星具有最低的肾毒性^[35]。其他研究表明妥布霉素在大鼠中的肾毒性至少比庆大霉素低 3 倍。地贝卡星表现出与庆大霉素和妥布霉素类似的动物肾毒性。有研究表明，西索米星在动物中比庆大霉素具有更高的肾毒性。

虽然不同的氨基糖苷类抗生素在动物中显示出不同的肾毒性效力，但任何对于安全性的比较也必须考虑它们的相对抗菌效力。奈替米星最初被选择用于临床开发，因为与其他氨基糖苷类相比，它在动物中具有较低的毒性^[36]。然而，在大鼠体内实验中，

奈替米星比妥布霉素和庆大霉素表现出更高的肾毒性，并且其毒性与肾组织水平无关，且其浓度在大鼠肾脏中比妥布霉素高 2~3 倍。氨基糖苷类抗生素的肾毒性也是限制其在临床使用的主要原因之一。

2.2.2 氨基糖苷类抗生素的耳毒性

虽然此不良反应在临床较为罕见，但氨基糖苷类抗生素引起的耳毒性通常是不可逆的，这使其成为一个严重的临床问题。氨基糖苷类诱导的耳毒性以剂量累积和特异性作用的方式发生，后者可能是由遗传因素引起的。虽然氨基糖苷类药物引起的肾毒性和耳毒性的病理生理学有一些相似之处，但它们在人类的临床研究中并没有一定的相关性。较高的总累积剂量和长期治疗能够增加耳毒性的风险。研究报道的耳毒性发生率差异很大，主要取决于受试者群体、治疗参数、评估方法和听力损伤的定义标准。

在持续约 5~7d 的急性感染的治疗中，大约 20% 的患者可能发生由于使用氨基糖苷类抗生素引起的听力损失，并且约 15% 可能影响平衡^[37]。然而，使用高频测试程序时，对 53 名患者的前瞻性研究确定了约 47% 的听力损失。氨基糖苷类诱导的耳毒性是由于对耳蜗和前庭毛细胞的破坏。其对毛细胞损伤是选择性的，从耳蜗下部的毛细胞开始向内作用。这个过程导致听力损失主要发生在高频范围内，随后影响低频范围。有证据表明，耳蜗和前庭的耳毒性在一部分患者中是可逆的^[38]。然而，一旦发生内耳和前庭的听觉细胞和前庭感觉神经细胞的损失，却往往是不可逆的。

在几种不同的氨基糖苷类药物的比较中，西索米星引起了最大的耳蜗和前庭毒性，其次是庆大霉素。在动物研究中，庆大霉素和西索米星相对妥布霉素和阿米卡星更具耳毒性。对豚鼠的研究表明，与庆大霉素，妥布霉素和阿米卡星相比，奈替米星的耳蜗和前庭毒性更小^[39]。地贝卡星的耳毒性与阿米卡星类似，此外，研究显示阿贝卡星在大鼠中的毒性低于地贝卡星以及阿米卡星。

3 目前氨基糖苷类抗生素的主要临床应用及拓展应用的可能性

虽然氨基糖苷类抗生素的发展遇到了一些阻力，但是，随着多重耐药菌株，尤其是革兰阴性菌引起的医院感染的增加，人们对临床使用氨基糖苷类抗生素的兴趣重新燃起，并且对氨基糖苷类抗生素进行了新的临床应用场景开发，使其重新焕发了活力。如前所述，目前已有一些半合成类氨基糖苷类抗生

素具有改良的优点，获得了更好的应用。

除了在发展中国家经常作为主要抗生素使用外，氨基糖苷类药物通常用于工业化国家，用于防止婴儿易患生命危险的败血症，并发症引起的尿路感染，腹腔内感染和骨髓炎^[40]。美国食品和药物管理局批准了 9 种氨基糖苷类抗生素用于临床：庆大霉素，妥布霉素，阿米卡星，链霉素，新霉素，卡那霉素，巴龙霉素，奈替米星和壮观霉素。由于结构和药动学的差异，药物在一定程度上表现出不同的抗微生物活性，因此具有不同的临床适应症。

3.1 氨基糖苷类抗生素的抗感染应用

3.1.1 下呼吸道感染中的氨基糖苷类抗生素

最初，由于氨基糖苷类抗生素具有对下呼吸道感染的良好抗菌活性和极强的穿透肺部屏障能力，因此成为了治疗下呼吸道感染的优选药物。但随着研究及应用的深入，氨基糖苷类抗生素不再是用于治疗肺炎的优选抗菌药物^[41]。这主要是由于 3 点原因：(1) 这些药物在肺泡内衬液中浓度较低；(2) 通过发炎的肺组织内存在的酸性 pH 使氨基糖苷类失活；(3) 有很高的肾毒性风险，且通常在危重患者中更加严重。2007 年美国传染病学会 / 美国胸科学会 (IDSA / ATS) 指南中将氨基糖苷类抗生素作为治疗肺部感染的二线选择，在假单胞菌肺炎相关病例中，氨基糖苷类抗生素有着临床应用的相关记录^[42]。

3.1.2 感染性心内膜炎 (IE) 中的氨基糖苷类抗生素

氨基糖苷类抗生素长期以来一直是 IE 的主要治疗手段。庆大霉素与细胞壁活性剂被均列于在临床指南推荐的治疗方案中。向青霉素中加入庆大霉素，能够在草绿色链球菌和葡萄球菌性心内膜炎的体外实验模型中发挥协同杀菌作用，但是该方案的益处尚未在临床上得到证实。然而，另有研究表明，使用庆大霉素可能不会增加明显的有益效果，甚至可能与不良反应相关^[42]。根据目前的建议，青霉素和庆大霉素的联合 2 周治疗方案，可用于代替链球菌天然瓣膜 IE 的标准中单一 β -内酰胺抗生素 4 周疗法。

3.1.3 尿路感染 UTI 中的氨基糖苷类抗生素

氨基糖苷类药物在尿液中的浓度达到血清浓度的 25~100 倍，大约 99% 的给药剂量最终在尿液中被原样排出，其主要通过肾小球滤过排出体外。因此，氨基糖苷类药物是治疗复杂 UTI 的一种非常有效的工具。在针对 UTI 的许多常用一线抗生素的耐药性迅速蔓延的时代，氨基糖苷类药物在这一特定环境中可能具有重要价值。但在肾功能下降的患者中，

氨基糖苷类抗生素的半衰期会有所延长,因此在此情况下应谨慎使用。

3.2 氨基糖苷类抗生素抗病毒和抗艾滋病活性

氨基糖苷类抗生素研究中一个令人兴奋的领域是其在 HIV 治疗中的应用。在过去的几十年中,它们对抗 HIV-1 的功效已经被广泛证明。研究表明,氨基糖苷类抗生素和氨基糖苷类衍生物/结合物能够靶向 HIV 生命周期中的多个步骤,并且对特定靶标呈现出较高的特异性。用于治疗 HIV 的主要是氨基糖苷类-精氨酸结合物(AArC)和氨基糖苷类-聚精氨酸结合物(APArC)^[43],这些化合物特别能够靶向多种病毒生命周期的关键过程。

Tor 等^[44]提出了另一种氨基糖苷类抗生素可能的作用机制,他们证明了各种氨基糖苷类在结合时引起切割 RNA 的能力。其研究表明,结合可能导致 RNA 骨架的扭曲,使其易于进行分子内酯交换。在 A 位点和 HIV-1 TAR RNA 的最小化形式中的特定核碱基处观察到切割。由此可见,氨基糖苷类抗生素在未来不仅具有抗菌治疗作用,而且在治疗和预防 HIV-1 方面也具有极其广泛的作用。

3.3 氨基糖苷类抗生素在治疗遗传性疾病方面的潜力

尽管科学界已经研究了 70 多年氨基糖苷类抗生素的抗菌疗效,但它们在治疗人类遗传性疾病方面的潜力直到今年才被发现。在发现链霉素近 20 年后,研究发现氨基糖苷类抗生素能够抑制提前终止密码子 PTC(pre-mature termination codon)的阅读并恢复大肠埃希菌中的全长蛋白质产生。PTC 通常是碱基对插入,缺失或取代的结果,能够导致生命体产生错误截短的非功能性蛋白质。在人体中,PTC 与 1800 多种遗传性疾病有关。因此,对许多遗传性疾病的治疗,抑制 PTCs 是一种可行的策略^[45]。

PTC 抑制在哺乳动物细胞中的潜力首先通过庆大霉素抑制由囊性纤维化跨膜传导调节因子(CFTR)中的常见突变引起的 PTC 的能力来证明。这些研究调查了氨基糖苷类抗生素庆大霉素抑制 PTCs 的能力,并发现它确实能够抑制 CFTR 中的 PTC,从而产生功能性蛋白质。后续研究氨基糖苷类抗生素如庆大霉素、妥布霉素和阿米卡星相对于由 PTC 产生的截短蛋白质表现出全长蛋白质水平的剂量依赖性增加,证明氨基糖苷类抗生素可以有效抑制与其他遗传疾病相关的 PTC。

2009 年, Baasov 及其同事报道了与庆大霉素相比,新型氨基糖苷类衍生物(NB54)的开发具有更好

的通读效率和更低的毒性^[46]。该化合物在体外模拟针对具有引起疾病的无义突变的基因的 DNA 片段进行测试。NB54 表现出针对 Duchenne 肌营养不良症, Hurler 综合征和囊性纤维化等病症有关的基因的增强的 PTC 抑制能力。但用氨基糖苷类抗生素治疗遗传疾病时产生的问题是非特异性结合相关的毒性。然而,该研究强调了设计具有增强的靶特异性和废除毒性的氨基糖苷类抗生素的可行性和前景。

4 展望

近年来,氨基糖苷类抗生素的临床使用增加,是由于各大医院限制使用这类抗生素而使耐药性降低的原因。改进的剂量方案和治疗药物监测,使得氨基糖苷类抗生素的使用对于经验治疗更安全。在过去 10 年中,随着学术界和工业界的不懈努力,已经产生了许多新的临床氨基糖苷类候选化合物,其对许多抗性菌株具有活性并且可能具有较少的副作用。

面对目前临床中严重缺乏新型抗生素,特别是那些具有抗革兰阴性细菌活性的抗生素,氨基糖苷类抗生素的日后发展仍然具有光明的前景。2018 年 6 月 26 日,美国 FDA 批准新一代氨基糖苷类 Zemdri(plazomicin) 可适用于碳青霉烯类耐药和产超广谱 β -内酰胺酶的肠杆菌科细菌所致的复杂性尿路感染(包括肾盂肾炎)的成人患者治疗^[47],尽管在今天这个药物被撤市,但其显示的临床价值,仍然有理由保持乐观的态度和信心。

参考文献

- [1] Jacob L H, Keith D G, Wenjing C, *et al.* The future of aminoglycosides: The end or renaissance[J]. *Chem Bio Chem*, 2010, 11(7): 880-902.
- [2] Armstrong E S, Kostrub C F, Cass R T, *et al.* Aminoglycosides[J]. *Antibiot Discov Develop*, 2012: 229-269.
- [3] Falagas M E, Grammatikos A P, Michalopoulos A. Potential of old-generation antibiotics to address current need for new antibiotics[J]. *Expert Rev Anti-Infe*, 2008, 6(5): 593-600.
- [4] Becker B, Cooper M A. Aminoglycoside antibiotics in the 21st century[J]. *ACS Chem Biol*, 2013, 8(1): 105-115.
- [5] Hermann T. Aminoglycoside antibiotics: Old drugs and new therapeutic approaches[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2007, 64(14): 1841-1852.
- [6] Magnet S, Blanchard J S. Molecular insights into aminoglycoside action and resistance[J]. *Chem Inform*, 2005, 36(24): 477-497.
- [7] 简心韵. 氨基糖苷类抗生素庆大霉素: 基础研究的新进展及应用研究的新潜力[J]. *生物工程学报*, 2015, 31(6): 829-844.

- [8] Schatz A, Bugle E, Waksman S A. Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria[J]. *Exp Biol Med*, 1944, 55(1): 66-69.
- [9] Waksman S A, Lechevalier H A. Neomycin, a new antibiotic active against streptomycin-resistant bacteria, including tuberculosis organisms[J]. *Science*, 1949, 109(2830): 305-307.
- [10] Coffey G L, Anderson L E, Fisher M W, et al. Biological studies of paromomycin.[J]. *Antibiot Chemother*, 1959, 9(9): 730.
- [11] Stark W M, Hoehn M M, Knox N G. Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex. I. Detection and biosynthesis[J]. *Antimicrob Agents Ch*, 1967, 7: 314-323.
- [12] Weinstein M J, Marquez J A, Testa R T, et al. Antibiotic 6640, a new micromonospora-produced aminoglycoside antibiotic[J]. *J Antibiot*, 1970, 23(11): 551-554.
- [13] Weinstein M J, Wagman G H, Marquez J A, et al. Verdamicin, a new broad spectrum aminoglycoside antibiotic[J]. *Antimicrob Agents Ch*, 1975, 7(3): 246-249.
- [14] Marsh R J, Ceccarelli F E. Actinospectacin-a new antibiotic[J]. *Southwest Med*, 1963, 44: 389-391.
- [15] Wagman G H, Testa R T, Marquez J A, et al. Antibiotic G-418, a new micromonospora-produced aminoglycoside with activity against protozoa and helminths: Fermentation, isolation, and preliminary characterization[J]. *Antimicrob Agents Ch*, 1974, 6(2): 144-149.
- [16] Hamao U, Sumio U, Tsutomu T, et al. 3", 4"-Dideoxykanamycin B active against kanamycin-resistant *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *J Antibiot*, 1971, 24(7): 485-487.
- [17] Haskell T H, Rodebaugh R, Plessas N, et al. The preparation and biological activity of novel amino acid analogs of butirosin[J]. *Carbohydr Res*, 1973, 28(2): 263-280.
- [18] Reiffenstein J C, Holmes S W, Hottendorf G H, et al. Ototoxicity studies with BB-K8, a new semisynthetic aminoglycoside antibiotic[J]. *J Antibiot*, 1973, 26(2): 94.
- [19] Luft F C. Netilmicin: A review of toxicity in laboratory animals[J]. *J Int Med Res*, 1978, 6(4): 286-299.
- [20] Lerner A M, Cone L, Jansen W, et al. Randomised, controlled trial of the comparative efficacy, auditory toxicity, and nephrotoxicity of tobramycin and netilmicin[J]. *The Lancet*, 1983, 321(8334): 1123-1126.
- [21] Shakil S, Khan R, Zarrilli R, et al. Aminoglycosides versus bacteria-a description of the action, resistance mechanism, and nosocomial battleground[J]. *J Biomed Sci*, 2008, 15(1): 5-14.
- [22] Jana S, Deb J K. Molecular understanding of aminoglycoside action and resistance[J]. *Appl Microbiol Biot*, 2006, 70(2): 140-150.
- [23] Zgurskaya H I, Weeks J W, Ntrel A T, et al. Mechanism of coupling drug transport reactions located in two different membranes[J]. *Front Microbiol*, 2015, 6. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00100>.
- [24] Ramirez M S, Tolmasky M E. Aminoglycoside modifying enzymes[J]. *Drug Resist Update*, 2010, 13(6): 151-171.
- [25] Romanowska J, Mccammon J A, Trylska J, et al. Understanding the origins of bacterial resistance to aminoglycosides through molecular dynamics mutational study of the ribosomal A-site[J]. *Plos Comput Biol*, 2011, 7(7): e1002099.
- [26] Bacot-Davis V R, Bassenden A V, Berghuis A M. Drug-target networks in aminoglycoside resistance: hierarchy of priority in structural drug design[J]. *Med Chem Commun*, 2016: 10. 1039. C5MD00384A.
- [27] Magnet S, Courvalin P, Lambert T. Resistance-nodulation-cell division-type efflux pump involved in aminoglycoside resistance in *Acinetobacter baumannii* Strain BM4454[J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2002, 45(12): 3375-3380.
- [28] Bryan L E, Kwan S. Mechanisms of aminoglycoside resistance of anaerobic bacteria and facultative bacteria grown anaerobically[J]. *J Antimicrob Chemoth*, 1981, 8(suppl D): 1-8.
- [29] Vaziri F, Peerayeh S N, Nejad Q B, et al. The prevalence of aminoglycoside-modifying enzyme genes (*aac(6')-I*, *aac(6')-II*, *ant(2'')-I*, *aph(3')-VI*) in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Clinics*, 2011, 66(9): 1519-1522.
- [30] Fong D H, Berghuis A M. Substrate promiscuity of an aminoglycoside antibiotic resistance enzyme via target mimicry[J]. *Embo J*, 2002, 21(10): 2323-2331.
- [31] Thompson P R, Boehr D D, Berghuis A M, et al. Mechanism of aminoglycoside antibiotic kinase SAPH(3')-IIIa: Role of the nucleotide positioning loop[J]. *Biochemistry*, 2002, 41(22): 7001-7007.
- [32] Humes D H. Aminoglycoside nephrotoxicity[J]. *Kidney Int*, 1988, 33(4): 900-911.
- [33] Hock R, Anderson R J. Prevention of drug-induced nephrotoxicity in the intensive care unit.[J]. *J Crit Care*, 1995, 10(1): 33-43.
- [34] Stone H H, Kolb L D, Geheber C E, et al. Use of aminoglycosides in surgical infections[J]. *Ann Surg*, 1976, 183(6): 660-666.
- [35] Kostrub C F, Diokno R, Aggen J B, et al. Quantitative comparison of aminoglycoside nephrotoxicity in rats for effective screening and evaluation of new derivatives, and dosing rationales that minimise toxicity[C]. 19th ECCMID Helsinki. Poster P1979, 2009.
- [36] Adelman R D, Conzelman G, Spangler W, et al. Comparative nephrotoxicity of gentamicin and netilmicin: functional and morphological correlations with urinary enzyme activities[J]. *Curr Problems Clin Biochem*, 1979, 9(9): 166.

- [37] Xie J, Talaska A E, Schacht J. New developments in aminoglycoside therapy and ototoxicity[J]. *Hearing Res*, 2011, 281(1-2): 28-37. doi: 10.1016/j.heares.2011.05.008.
- [38] Black F O, Gianna-Poulin C, Pesznecker S C. Recovery from vestibular ototoxicity[J]. *Otol Neurotol*, 2001, 22(5): 662-671.
- [39] Anniko M, Takada A, Schacht J. Comparative ototoxicities of gentamicin and netilmicin in three model systems[J]. *Am J Otolaryng*, 1982, 3(6): 422-433.
- [40] Radigan E A, Gilchrist N A, Miller M A. Management of aminoglycosides in the intensive care unit[J]. *J Intensive Care Med*, 2010, 25(6): 327-342.
- [41] Durante-Mangoni E, Grammatikos A, Utili R, *et al*. Do we still need the aminoglycosides[J]. *Int J Antimicrob Ag*, 2009, 33(3): 201-205.
- [42] Mandell L. Treatment of community-acquired pneumonia down under versus the united states: is it really that different[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(10): 1522-1524.
- [43] Falagas M E, Matthaiou D K, Bliziotis I A. The role of aminoglycosides in combination with a beta-lactam for the treatment of bacterial endocarditis: A meta-analysis of comparative trials[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 57(6): 1255-1256.
- [44] Blount K F, Tor Y. A Tale of two targets: Differential RNA selectivity of nucleobase-aminoglycoside conjugates[J]. *Chem Bio Chem*, 2006, 7(10): 1612-1621.
- [45] Kellermayer R. Translational readthrough induction of pathogenic nonsense mutations[J]. *Eur J Med Genet*, 2006, 49(6): 445-450.
- [46] Nudelman I, Rebibosabbah A, Cherniavsky M, *et al*. development of novel aminoglycoside (NB54) with reduced toxicity and enhanced suppression of disease-causing premature stop mutations[J]. *J Med Chem*, 2009, 52(9): 2836-2845.
- [47] News. Zemdri(plazomicin)approved by the food and drug administration for treating complicated urinary tract infections in adults[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(15 September): i.