

可利霉素药理活性研究进展

沈阳

郑州工业应用技术学院

DOI:10.12238/fcmr.v6i3.9260

[摘要] 可利霉素是基因改良螺旋链霉菌发酵得到的新型药品,用于治疗上呼吸道感染。它具有抗菌、抗肿瘤、抗肝硬化、抗炎和免疫调节多重功效。研究显示,可利霉素能有效抑制SARS-CoV-2病毒,临床试验表明对新冠患者有益,有助于扩展其应用范围。

[关键词] 环利霉素; 宏环形内酯药品; 药效作用

中图分类号: R97 **文献标识码:** A

Progress in the pharmacological activity of clinomycin

Yang Shen

Zhengzhou University of Industry Technology

[Abstract] Triomycin is a new type of genetically modified streptomyces fermentation, which is used in the treatment of upper respiratory tract infections. It has multiple effects of anti-bacterial, anti-tumor, anti-cirrhosis, anti-inflammatory and immunomodulatory effects. Studies have shown that cocomycin is effective in inhibiting the SARS-CoV-2 virus, and clinical trials have shown benefits for COVID-19 patients and help expand its application.

[Key words] Triomycin; macrolide antibiotics; pharmacological activity

大环内酯类药物通常是指含有14到16个元素的环结构的抗生素,如红霉素、阿奇霉素与乙酰螺旋霉素等。这些药物因具备良好的疗效和较高的安全性,在医疗实践中得到了普遍运用的一种治疗菌感染的药品^[1]。可利霉素是16元环MA家族新增加的成分,它是由众多4酰基修饰的螺旋霉素构成的复合型抗菌药物。大部分的大环内酯类抗生素如克林霉素通过与细菌50S核糖体亚基新肽链出口相结合,阻断了肽链的进一步生长,从而干预了细菌蛋白合成过程^[2]。多数MA类化合物功能为抗菌,随着技术的不断革新,三代MA蕴含的内酯类酮抗生素展现了其消灭细菌的能力,本课题组在探究过程中也观察到可利霉素即便在浓度较低时亦能施展消菌效果。克拉霉素和罗红霉素等大环内酯类抗生素主要应对需氧革兰氏阳性球菌与革兰氏阴性球菌、部分厌氧细菌,还有军团病菌、支原体、衣原体等所导致的感染治疗上发挥作用。这些药物不但常见于对抗由社区感染引起的肺部疾病治疗中,也因为它们优良的细胞穿透性,经常被用来治疗由细胞内微生物引发的传染病。阿奇霉素新增了几项官方批准的适用症,包括治疗由奈瑟菌引起的非淋菌性尿道炎以及沙眼^[3]。目前,还有多个在研的临床试验,目的是分析与评估此药对抗动脉粥样硬化、生命威胁性的胃肠道感染、囊性纤维变性以及疟疾等疾病的效用。红霉素以及像克拉霉素、罗红霉素这样的相关衍生化合物作为大环内酯类的抗生素,在治疗某些良性与恶

性肿瘤上展现出了未来潜在的医疗效果,类似的,阿奇霉素等药物也显示出了对抗病毒的一定效能。通过科学探索观察到,可利霉素除了抗菌效果外,还拥有其他诸如防癌、抵抗肝脏硬化、减少炎症等多重药效^[4]。除了其抗菌功能外,MA的其他药效和新兴的临床应用也渐受到广泛关注。

1 可利霉素的适应症和优势

1.1 可利霉素的简介

必特(可利霉素,见图1.1)是中国医学科学院医药生物技术研究所与沈阳同联集团有限公司联合研制的创新药物。王以光教授带领团队经过三十多年研究,于2019年获得新药执照并上市。可利霉素基于环形霉素,通过基因工程定制,引入异戊酰基支链提升抗菌效果。其16碳环状结构增强了与细菌核糖体靶点的作用力。通过基因工程改造生产螺旋霉素的微生物,培育出含有异戊酰化螺旋霉素的新型抗生素。可利霉素含有多种酰化螺旋霉素成分,规定ISPIII含量超过30%,所有ISP类成分总和超过60%。与螺旋霉素相比,可利霉素具有更好的脂溶性和细胞渗透能力,引入的异戊酰基改善了体内代谢路径,保护mycarose分子不被分解,确保代谢产物保持杀菌效力^[4]。

1.2 可利霉素的适应症

克拉霉素适用于治疗由敏感菌株引起的轻至中度社区感染,包括流感嗜血杆菌和肺炎球菌引起的气管炎、支气管炎和急性

鼻窦炎^[5]。可利霉素是一种新型药物, 具有较低的抗药性, 与红霉素、阿奇霉素等大环内酯类抗生素相比, 抗药性不完全重合, 因此抗药性发生率较低。可利霉素能有效抑制多重耐药的革兰氏阳性菌株, 如甲氧西林不敏感的金葡菌和抗药性化脓链球菌, 以及耐药性革兰氏阴性菌株, 如产生广谱 β -内酰胺酶的大肠埃希菌和艰难梭状芽孢杆菌。可利霉素的最小抑菌浓度(MIC)对耐药肺炎链球菌为2微克/毫升, 对耐红霉素的金葡菌为8微克/毫升, 均优于乙酰螺旋霉素、红霉素和阿奇霉素^[6]。

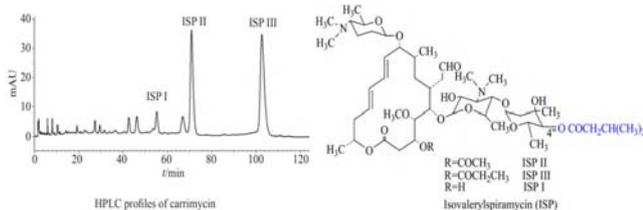


图1. 1可利霉素的主要成分和异戊酰螺旋霉素的化学结构

研究表明, 卡那霉素对结核分枝杆菌具有显著杀菌效果, 已获国内专利。阿奇霉素对结核分枝杆菌H37Rv株的最小抑菌浓度为95微克/毫升, 而可利霉素为25微克/毫升。在240种临床分离的结核病菌中, 71.66%对可利霉素敏感。其中, 21.5%的菌株抑菌效果超过异烟肼, 22.7%强于利福霉素, 13.4%同时优于两者, 表明可利霉素有望治疗耐异烟肼和利福霉素的结核杆菌感染^[7]。

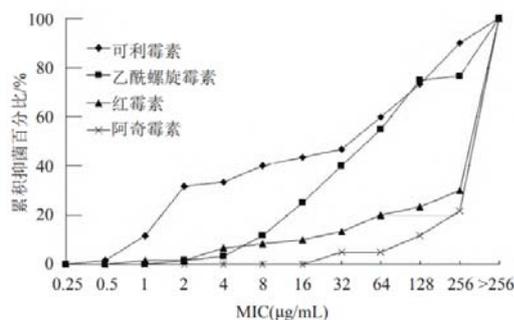


图1. 2 可利霉素及对照药对60株红霉素耐药肺炎链球菌的累积抑菌百分率

1.3 可利霉素的安全性和口服量

在药理实验室研究中, 可利霉素安全剂量不超过每次800毫克, 对神经系统、心脑血管系统和呼吸系统无明显不利影响^[8]。急性毒性试验显示, 小鼠最小致死剂量超过每千克体重4000毫克, 犬类超过4500毫克。连续毒性测试中, 小鼠半数致死剂量为200毫克/公斤体重, 狗为75毫克/公斤体重。高剂量下, 犬类ALT和AST水平略有上升, 停药后可恢复正常。可利霉素低风险导致遗传物质变异和染色体异常, 不影响细胞有丝分裂和骨髓造血功能^[9]。

口服可利霉素生物利用率高达91.6%, 具有快速吸收和长效抗菌特性。峰值浓度1.0至3.5小时出现, 广泛分布于体内组织, 半衰期23至27小时, 48小时后仍超过MIC。治疗时, 原药物和代谢

产物均具有杀菌能力, 维持持久疗效。初始剂量400毫克, 随后每日200毫克。

2 可利霉素的抗肿瘤作用

实验室和临床研究表明, 可利霉素能有效抑制口腔上皮癌细胞增长, 其作用与调控PI3K/AKT/mTOR及MAPK信号途径有关^[10]。MTT实验显示, 可利霉素对多种人源癌细胞如乳癌、肝癌、肺癌、白血病、前列腺癌、淋巴瘤、黑色素瘤、肾癌和胰腺癌具有普遍抑制作用, IC50值在6.9至18.0微克/毫升^[11]。体内实验进一步证实, 可利霉素对脑胶质瘤、肝细胞癌、乳腺癌等多种癌症具有显著抑制效果, 并能有效防止癌症扩散, 尤其在黑色素瘤和肝癌方面疗效显著^[12]。结果显示, 可利霉素在癌症治疗领域具有潜在价值。

3 可利霉素抗肝纤维化作用

肝纤维化是由于细胞外间质成分, 特别是胶原蛋白的异常代谢导致的。肝脏星状细胞的持续活化是肝纤维化发展的关键。研究表明, 可利霉素能有效阻止肝纤维化进程。在LX2-COL单细胞系中, 可利霉素能降低I型胶原蛋白 $\alpha 1$ 基因启动子的活性。实验证实, 可利霉素抑制了HepG2肝癌细胞和LX-2星形细胞的扩散, 有效浓度为10至100微摩尔/升。qPCR和Western Blot^[13]。检测显示, 可利霉素抑制了TGF β 1刺激的LX-2细胞中纤维化关键指标的表达。在大鼠胆管结扎模型中, 每天口服200毫克/公斤体重的可利霉素连续14天, 可显著改善肝脏组织结构和病理状态, 控制胆管增生和肝组织坏死, 减少纤维生成和胶原堆积, 显示出在治疗肝纤维化中的高效潜力^[14]。

4 可利霉素抗衰老研究

秀丽隐杆线虫(*C. elegans*)是科学研究中常用的模型生物。其结构简单, 生命周期短, 便于研究生理和发育过程。线虫全身透明, 便于观察内部结构。雌性线虫能产生数百个后代, 为研究提供了大量数据。秀丽隐杆线虫(*C. elegans*)的染色体DNA总量约为一亿个核苷酸, 基因组小且基因功能已被详细研究, 使其成为研究基因定位和功能分析的理想模型。其基因组与人类有60%至80%的相似性, 包括12条信号传导系统, 有助于研究人类疾病和生理过程。线虫生命周期短、繁殖快, 便于多代实验观察。其透明身体便于观察细胞活动, 是研究基因功能和人类疾病的重要工具^[15]。

秀丽隐杆线虫因其多种优点成为研究延缓衰老效果的理想模型。研究发现, 5微克/毫升的可利霉素能延长其平均生命周期3天, 并提高其活动力和耐高温能力。此外, 可利霉素还能减少紫外线辐射对线虫的伤害。脂褐质是衰老研究的关键生物指标, 可利霉素能降低秀丽隐杆线虫中脂褐质的堆积, 显示其作为抗衰老剂的潜力。

5 可利霉素的免疫调节作用

可利霉素对临床分离的鲍曼不动杆菌的抗菌活性不理想, MIC值为64至128微克/毫升。尽管如此, 动物研究表明, 可利霉素能抑制耐碳青霉烯类抗生素的鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌, ED50分别为153.2毫克/千克和112.2毫克/千克。在免疫系统

受损的裸鼠模型中, 可利霉素也显示出抗菌活性, 尽管效果较弱, 表明其可能通过调节免疫系统发挥作用。在治疗剂量下, 可利霉素能有效缓解小鼠感染引起的组织炎症和细胞损伤。病理学检查显示, 可利霉素减轻炎症和组织损伤的效果更好, 表明其可能增强免疫机制并帮助修复受损组织。早期研究表明, 乙酰螺旋霉素能增强巨噬细胞的吞噬作用, 并可能调节免疫功能。可利霉素在免疫调节方面的基础研究显示, 它能提升小鼠腹腔炎模型中总T淋巴细胞数量, 包括CD4和CD8亚群, 暗示其可能增强免疫功能。可利霉素还能降低A549细胞表面的PD-L1蛋白含量, 表明其可能激活正常的免疫应答并促进机体对癌细胞的免疫监视。在巨噬细胞极化研究中, 可利霉素能增强M1型巨噬细胞的功能, 并可能促进M2型向M1型的转变。此外, 可利霉素抑制了脂多糖激活的小鼠微神经胶质细胞BV2产生L-6和一氧化氮, 减缓了神经元损伤, 表明其在神经炎症防治中可能具有保护神经的作用。

6 可利霉素对新型冠状病毒的作用及临床研究

可利霉素在抗病毒实验中对HCoV-229E和HCoV-OC43冠状病毒的抑制作用优于利巴韦林, EC50值分别为2.35微克/毫升和2.51微克/毫升, 而利巴韦林分别为3.77微克/毫升和7.06微克/毫升。自2020年起, 国内多家医疗机构对新冠肺炎患者进行可利霉素临床试验, 涉及近300例患者。结果显示, 可利霉素能显著提高患者转阴率, 改善疾病症状和肺部感染, 缩短住院时间, 提高恢复预期。患者只需每日服用一次, 且未观察到不良反应, 证实了其安全性和耐受性。

7 小结

可利霉素作为大环内酯类抗生素, 具有强亲脂性, 能迅速穿过细胞膜并在细胞内积累, 导致组织内浓度远高于血浆。可利霉素吸收快, 组织亲合性强, 即使在投药48小时后, 其含量也超过MC标准。其代谢物均具有抑菌效果, 有助于全面发挥医疗功效。研究表明, 大环内酯类抗生素如可利霉素不仅能作用于细菌核糖体, 还能在人体细胞内调节免疫和抗炎。可利霉素能抑制TOR途径和炎症介质如L-4、L-6、L-8、TNF- α 的生成, 具有抗肿瘤和抗纤维化的生物活性。特别地, 可利霉素在抑制SARS-CoV-2病毒方面效果显著, 优于传统抗病毒药物。尽管可利霉素的多重药效尚未完全明确, 可能是多靶点作用或单一靶点触发的信号转导。进一步研究其作用机制, 有望扩大其医疗应用, 为人类健康和生命安全作出更大贡献。

[参考文献]

[1] 夏明钰, 赵小峰, 谷普庆, 等. 可利霉素药理活性研究进展

[J]. 中国抗生素杂志, 2023, 48(06): 610-616.

[2] 白丽娜, 刘颖, 唐春晓, 等. 可利霉素对胰腺癌细胞生物学功能的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(12): 2793-2801.

[3] 刘娟娟, 戴剑滢, 高晓杰, 等. 可利霉素体外抗结肠癌活性的研究[J]. 药物分析杂志, 2022, 42(07): 1142-1152.

[4] 杨子荣, 杨璇, 倪婷婷, 等. 可利霉素通过调控巨噬细胞极化影响黑色素瘤的增殖[J]. 中国生物工程杂志, 2022, 42(07): 12-23.

[5] 郝天怡, 赫卫清. 大环内酯类抗生素代谢工程的研究进展[J]. 生物工程学报, 2021, 37(05): 1737-1747.

[6] 刘娟娟, 张妍, 赫卫清. 利用CRISPR-Cas9系统与核糖体工程获得新型可利霉素产生菌[J]. 生物工程学报, 2021, 37(6): 2116-2126.

[7] 梁思源, 赵铜超, 周知航, 等. 可利霉素对口腔鳞癌细胞生物学活性的影响[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2020, 18(04): 308-313.

[8] 刘少华, 胡亚华, 丁惠国, 等. 可利霉素治疗新型冠状病毒肺炎重型患者2例疗效初探[J]. 中国药业, 2020, 29(10): 44-46.

[9] 高海玲, 刘琦, 刘洪卓, 等. 可利霉素片在比格犬体内的药代动力学[J]. 沈阳药科大学学报, 2019, 36(11): 973-980+1055.

[10] 韩芬, 王晶, 李亚兰. 百可利联合利福平对鱼藤酮诱导帕金森病大鼠黑质神经元的保护作用[J]. 毒理学杂志, 2019, 33(1): 27-33.

[11] 周梦飞, 陈葵, 朱家文. 双水相法回收可利霉素生产废水中的螺旋霉素[J]. 精细化工, 2018, 35(12): 2127-2131+2160.

[12] 刘慧, 陈葵, 朱家文, 等. 可利霉素的三级逆流萃取纯化[J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(06): 696-701.

[13] 合康低压变频柜成功投运北方药业[J]. 自动化博览, 2014, (09): 4.

[14] 戴剑滢, 赵小峰, 赫卫清, 等. 提高可利霉素药代动力学研究中微生物法检测灵敏度的研究[J]. 中国医药生物技术, 2013, 8(06): 420-424.

[15] 刘新星, 李萍, 赵小峰, 等. 常规诱变结合高通量筛选选育可利霉素高产菌株[J]. 微生物学报, 2013, 53(07): 758-765.

作者简介:

沈阳(2002-), 男, 汉族, 河南郑州人, 郑州工业应用技术学院本科学士, 专业: 药学。