面向临床应用的抗菌肽: 递送和剂型

周舒文¹, 王程¹, 邱琳¹, 崔鹏飞¹, 蒋鹏举¹, 王建浩^{1*}, 夏江^{2*}

1. 常州大学药学院, 常州 213164;

2. 香港中文大学化学系, 香港 999077

* 联系人, E-mail: minuswan@cczu.edu.cn; jiangxia@cuhk.edu.hk

Antimicrobial peptides towards clinical application: Delivery and formulation

Shuwen Zhou¹, Cheng Wang¹, Lin Qiu¹, Pengfei Cui¹, Pengju Jiang¹, Jianhao Wang^{1*} & Jiang Xia^{2*}

¹ School of Pharmacy, Changzhou University, Changzhou 213164, China;

² Department of Chemistry, the Chinese University of Hong Kong, Hong Kong 999077, China

* Corresponding authors, E-mail: minuswan@cczu.edu.cn; jiangxia@cuhk.edu.hk

doi: [10.1360/TB-2021-0545](https://doi.org/10.1360/TB-2021-0545)

抗菌肽作为传统抗生素的潜在替代物已经引起了人们的极大关注^[1,2]。虽然抗生素是人类对抗细菌感染的有效武器,但细菌种类的快速适应和抗生素的滥用导致了耐药菌株的出现和广泛传播。因此,迫切需要在机制上开发不同于现有抗生素的新抗菌方案。事实证明,抗菌肽有望替代抗生素成为一种理想的抗菌剂。除了具有显著的杀菌效果外,抗菌肽还能抑制生物膜的形成并破坏现有的生物膜^[3]。此外,一些抗菌肽还具有抗炎和抗癌作用^[4]。然而,抗菌肽的临床应用遇到了挑战,通过递送或剂型来增加肽药物的生物利用度或稳定性是肽临床应用的关键^[5]。本研究团队与香港中文大学夏江团队根据抗菌肽与宿主之间的相互作用对不同的输送或剂型进行系统总结分类,将它们分为物理相互作用或化学结合/修饰,并讨论了改变抗菌肽的化学结构以增加其输送能力(图1)^[6],希望从一个新的角度为读者提供一个关于抗菌肽递送和剂型临床应用的研究进展,于*Adv Drug Deliv Rev*发表了题为“Antimicrobial peptides towards clinical application: delivery and formulation”的综述论文。

临床应用的抗菌肽递送和剂型主要分为7类:

(1) 通过多孔材料物理吸附递送。多孔材料通常被定义为包含有序网络和空腔的材料,高孔容量和大表面积使多孔材料成为理想载体,主要包括介孔二氧化硅、介孔二氧化钛等。因此,多孔材料被用于封装抗菌肽,以保护肽免受蛋白酶水解,并将其输送到患病部位。

(2) 通过附着到材料表面递送。抗菌肽上的亲水、阳离子和疏水基团可以通过不同的物理相互作用(如疏水效应、静

电相互作用等)与不同材料的表面相互作用,抗菌肽还可以附着到待递送的载体的表面,如聚合物胶束的表面附着、聚合物纳米纤维的表面附着、脂质体表面附着、脂质纳米粒表面附着、脂质晶体上的表面附着等。

(3) 自组装递送。抗菌肽还可以自组装成纳米粒子,也可以与其他分子共同组装形成纳米结构,实现保护和传递。主要包括肽自组装、与聚合物共组装形成微凝胶、作为核酸递送的载体等。

(4) 共价结合的抗菌肽制剂。除了物理相互作用之外,抗菌肽还可以共价修饰到载体上。不同的肽通常显示不同程度的偶联效率,抗菌肽在体内的释放也很难控制。由于多肽具有很多官能团,因此可以在不损害抗菌活性的情况下对抗菌肽进行修饰。主要包括:与无机纳米粒子共价结合、与壳聚糖纳米粒子共价结合、与合成聚合物共价结合、与生物大分子共价结合、与抗生素结合、抗菌肽-反义肽核酸结合、抗菌肽-脂质结合、与光敏剂结合、与荧光蛋白结合、与佐剂共价结合等。

(5) 靶向给药制剂。靶向给药可以增强治疗特异性并降低全身毒性^[7,8],所以在癌症治疗中有着迫切的需求。与癌细胞相比,病原体通常具有少得多的膜受体或被无特征的细胞壁覆盖,这给开发特定的靶向策略带来了显著的困难。抗菌肽靶向给药有两层含义:一种是抗菌肽靶向给药于特定的微生物种类;另一种是将抗菌肽输送到特定类型的细胞。主要包括:万古霉素靶向细菌细胞、抗菌肽靶向肿瘤细胞、微距靶向等。

(6) 响应性释放制剂。在药物-载体复合物被递送至靶向

图1 (网络版彩色)抗菌肽剂型方案^[6]. Copyright© 2021, Elsevier
Figure 1 (Color online) Scheme of antimicrobial peptides formulation^[6]. Copyright© 2021, Elsevier

组织或细胞后的响应性药物释放可进一步增加所装载药物的靶向性和生物利用度。受癌症治疗中采用各种刺激(如光、温度、pH和还原性物质)响应性释放系统进展启发,还探索了释放后的抗菌肽的响应性释放,以提高抗菌肽的抗微生物性能的功效^[9]。主要包括: pH响应、温度响应、酶响应等。

(7) 口服给药策略。开发适于口服给药的肽类药物是一项挑战,因为肽类很难在胃肠道环境中存活。主要挑战是高酸度和蛋白水解酶活性,物理屏障,如胃肠动力和黏液层也是抗菌肽口服生物利用度低的原因^[10]。主要包括: 通过制剂提高生物利用度、通过非天然氨基酸取代增加稳定性、通过环肽化增加稳定性等。

在抗菌肽数据库中,有70种已经进入药物开发渠道,其中27种处于临床试验阶段,34种处于临床前阶段。到目前为止,已有8种抗菌药物获得FDA批准,包括黏菌素、多黏菌素B、万古霉素、格列美汀、杆菌肽、达托霉素、恩福韦肽和特拉普韦。尽管越来越多的抗菌肽正在进入临床试验,但各种不良反应仍有报道。例如,据报道,黏杆菌素会对中枢神经系统产生毒性,并导致肾功能损害^[11,12]。此外,大部分抗菌药物仅限于局部给药或静脉注射途径,只有3种腺苷酸候选物(NVB-302、苏托霉素和雷莫拉宁)被配制用于口服给药。这就为抗生素药物制剂的研究留下了广阔的空间,对新制剂策略的深入研究将显著推动抗生素药物制剂的发展,以减少不利影响,适应不同的应用场景。

抗菌肽的发现无疑是对抗微生物战争中的一个里程碑。尽管已经在实验室进行了大量的研究,但将抗菌肽置于抗菌治疗的前沿仍未实现。与经历了一个世纪发展的小分子抗生素相比,肽类药物最近才取得成功。因此,抗菌肽的配制和递送被认为与新抗菌肽序列的发现同等重要。这篇综述系统总结了近年来关于抗菌肽制剂和给药的研究,从而为抗菌肽的临床应用提供了一个重要的参考。

推荐阅读文献

- 1 Lázár V, Martins A, Spohn R, et al. Antibiotic-resistant bacteria show widespread collateral sensitivity to antimicrobial peptides. *Nat Microbiol*, 2018, 6: 718–731
- 2 Bechinger B, Gorr S U. Antimicrobial peptides: Mechanisms of action and resistance. *J Dental Res*, 2017, 3: 254–260
- 3 Wang J, Dou X, Song J, et al. Antimicrobial peptides: Promising alternatives in the post feeding antibiotic era. *Med Res Rev*, 2019, 3: 831–859
- 4 Rajasekaran G, Kumar S D, Nam J, et al. Antimicrobial and anti-inflammatory activities of chemokine CXCL14-derived antimicrobial peptide and its analogs. *Biochim Biophys Acta (Bba)-Biomembranes*, 2019, 1: 256–267
- 5 Faya M, Kalhapure R S, Kumalo H M, et al. Conjugates and nano-delivery of antimicrobial peptides for enhancing therapeutic activity. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2018, 44: 153–171
- 6 Wang C, Hong T, Cui P, et al. Antimicrobial peptides towards clinical application: Delivery and formulation. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, doi: 10.1016/j.addr.2021.05.028
- 7 Nurunnabi M, Khatun Z, Badruddoza A Z M, et al. Biomaterials and bioengineering approaches for mitochondria and nuclear targeting drug delivery. *ACS Biomater Sci Eng*, 2019, 4: 1645–1660
- 8 He J, Fan K, Yan X. Ferritin drug carrier (FDC) for tumor targeting therapy. *J Control Release*, 2019, 311: 288–300
- 9 Alejo T, Uson L, Arruebo M. Reversible stimuli-responsive nanomaterials with on-off switching ability for biomedical applications. *J Control Release*, 2019, 314: 162–176
- 10 Ndayishimiye J, Popat A, Blaskovich M, et al. Formulation technologies and advances for oral delivery of novel nitroimidazoles and antimicrobial peptides. *J Control Release*, 2020, 324: 728–749
- 11 Caniaux I, van Belkum A, Zambardi G, et al. MCR: Modern colistin resistance. *Eu J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017, 36: 415–420
- 12 Karaiskos I, Souli M, Galani I, et al. Colistin: Still a lifesaver for the 21st Century? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2017, 13: 59–71