

# 喹诺酮类药物的抗菌活性与细菌耐药性进展与现状研究

杜延召 李璐 邓承晓 李爽 马凌波  
广西壮族自治区南溪山医院 广西 桂林 541002

**摘要:** QLs属于抗菌药物,其经由人工合成,是细菌病常用疗法,使用广泛。QLs作用靶点主要有两个,一为拓扑异构酶,二为细菌DNA螺旋酶,会产生三元复合物,对蛋白质合成形成阻碍,发挥出抑菌作用。因QLs使用广泛,目前有较多关于常见致病菌对其形成耐药性的研究,包含由质粒引发的PMQR、基因突变等,本文围绕QLs,分析其抗菌活性,研究细菌耐药性,进行如下综述。

**关键词:** 喹诺酮类药物; 抗菌活性; 细菌耐药性; 作用机制

## 引言

QLs经过较长时间发展,由第1代QLs起,即萘啶酸产生,一直到第4代QLs出现,其化学改造过程复杂且漫长<sup>[1]</sup>。虽然2002年因其副反应明显,被FDA禁用,但因QLs具有较高抗菌活性,众多学者依然致力于修饰其化学结构,以维护抗菌活性,减轻副作用。现阶段,QLs使用广泛,其耐药现象频发,耐药问题日益突出。耐药菌范围日益增长,多个国家均已将耐药菌提取出来,对其进行深入探讨。

## 1 QLs 开发情况

分析QLs核心,其属于4-喹诺酮母核,针对第1代QLs,典型药物为萘啶酸,其经由化学合成,其源自抗疟疾化合物产生中,具有较高抗菌活性,目前已经有众多人对其展开研究,既包括医学家,又涵盖化学合成相关学者。萘啶酸最初被用于治疗泌尿系统感染,时间为1960年<sup>[2]</sup>。第2代QLs于1970年产生,以奥索利酸为典型药物,其抗菌活性较高,使用范围广。

发展到1980年,由于QLs存在诸多副反应,临床使用率呈下降趋势,有关人员开始改造其结构,分析使用率较高的结构修饰,主要有两种,一种为C-6位基因替换,另一种为C-8位基因替换,观察最明显的改变,分别为于上述两个位置,添加氟原子,于C-7,可以添加哌嗪环,也可加入哌啶,或者甲基哌啶等,从而产生第3代QLs,叫做氟喹诺酮类药物<sup>[3]</sup>。针对第3代QLs,其脂溶性显著提升,组织渗透性较高,和前两代相比,不管是组织分布性,还是药代动力学参数,其均更优。第3代QLs的抗菌谱更广,存在更高抗菌活性,对于G<sup>+</sup>,例如链球菌等,抗菌活性明显,同时能抑制多种G<sup>-</sup>。典型药物有氟罗沙星,或者氧氟沙星等。

90年代第4代QLs问世,分析其结构特征,主要为将C-6位氟保留,或者于C-5位,或者于C-8位,可以添加甲

氧基衍生物,也能放入氨基等。通过改善上述结构,和第3代QLs相比,第4代的抗菌活性更强,范围更广,抗菌谱也涉及其他病原体,例如衣/支原体等,无论是厌氧菌,还是G<sup>-</sup>,第4代的抑菌作用均更显著<sup>[4]</sup>。典型药物有莫西沙星等,本品针对结核分歧杆菌,注意不存在拓扑异构酶IV,依然有较高抗菌活性;对于吉米沙星,其当下在社区获得性肺炎中使用广泛。另外,和前3代QLs相比,对于光敏感率,第4代显著下降,副反应更轻。

## 2 QLs 抗菌活性和机制

就QLs而言,其属于广谱抗菌药物,分析其作用机制,QLs含有特定分子结构,其会结合拓扑异构酶,会结合DNA螺旋酶,从而产生三元复合物,作用于染色体,导致其裂解,转换为多个碎片,对蛋白质合成产生影响,从而令细菌死亡<sup>[5]</sup>。

### 2.1 分析药物主要作用靶部位

1978年证实QLs的靶部位包含DNA旋转酶,基于DNA拓扑异构酶II,将其纳入a亚型,包含GraB亚基,数量为2个, GraA亚基,数量为2个,共同组合为四聚体蛋白,就GraA而言,其和DNA的重接过程、断裂过程关系密切,就GraB而言,其参与ATP水解<sup>[6]</sup>。DNA旋转酶参与DNA多个活动,包括DNA负超螺旋产生过程, DNA衍生过程, DNA复制过程等。就DNA旋转酶而言,当其与DNA分子结合后,能同时作用于两条链,导致其锻炼,避免出现复性,防止其水解。针对GraA亚基,其结合5'端,受变构酶影响, DNA双链在短时间内经由切口,进行重新连接,在每次反应过程中均有2个连环数<sup>[7]</sup>。Lewin等提出就QLs而言,其靶点不仅有DNA旋转酶,还包含拓扑异构酶IV,后者属于四聚体,成分包含E亚基,共计2个, C亚基,共计2个,于DNA复制后期起到重要作用,和姐妹染色体分离至关重要。对于C亚基,其编码对象为parC,参与DNA重接过程及断裂过程,对于E亚基,其

编码对象为parE, 可对ATP水解起到推动作用。QLs抗G<sup>+</sup>时, 主要作用于DNA旋转酶, 以其为靶点, 抗G<sup>-</sup>时, 以拓扑异构酶IV为靶点, 后者参与DNA解螺旋时, 无论是parC, 还是DNA旋转酶, 其均在ATP给出的能量作用下, 加快DNA解旋进程, 进而形成负超螺旋DNA。采取QLs后, 其会对负超螺旋DNA产生形成阻碍, 抑制DNA复制, 促进细菌死亡。

## 2.2 分析三元复合物晶体结构

提供QLs后, 会产生药-酶-DNA复合物, 分析其核心部分, 为抗生素或结合拓扑异构酶IV, 或结合DNA旋转酶, 进而导致酶构象出现改变。该复合物的结合过程具有可逆性, 不管是进行加热处理, 令其达到60°C, 还是移去药物, 均能移去复合物上的QLs, 若添加蛋白质变性剂, 包括SDS等, 可以将三元复合物上的DNA移除<sup>[8]</sup>。但处于游离状态的DNA而言, QLs并非于体内产生作用, 而是于细胞外发挥功效, DNA分离药物更加容易。

三元复合物最早被Drlica发现, 时间为2009年, 其获取到众多信息支持, 攻克众多难点、重点, 全面阐释了啤酒酵母中含有的拓扑异构酶II (也可以为拓扑异构酶IV)、莫西沙星 (也可以为克林沙星)、DNA三者之间产生的晶体结构。但受氨基酸置换影响, 药物抗菌活性出现异常, 未讲明其原理<sup>[9]</sup>。后续人们对上述复合物之间产生的作用关系进行深入研究, 发现ParE28e和莫西沙星产生复合物, 后者呈现出黄色; DNA和ParC58产生复合物, 前者为绿色, 后者为灰色; Mg<sup>2+</sup>可以和水分子配位 (共有4个), 前者为绿色球, 或者为红色球, 也可以和莫西沙星存在的氧原子结合 (共有2个)。对于非催化Mg<sup>2+</sup>, QLs会产生螯合作用, 蓄积于DNA切割位点含有的碱基中<sup>[10]</sup>。基于非催化Mg<sup>2+</sup>模型, 可见Mg<sup>2+</sup>会连接QLs第三号位氧原子和第四号位氧原子, 会结合水分子 (共计4个), 从而产生球形八面体。就水分子而言, 其中2个会作用于ParC亚基, 1个结合Glu88, 另1个结合Ser84, 基于该结构特征, 便于解释拓扑异构酶IV残基突变或者DNA旋转酶原因, 能进一步说明不同类型细菌内, QLs出现耐药性的影响因素。分析非催化Mg<sup>2+</sup>模型发现, QLs于第3和第4号位能够替换选择, 以莫西沙星为例, 不管是ParE, 还是DNA, C7位取代基均有较大空间, 呈现出口袋状, 具有开放性, 基于该空间布局, 致使QLs中7号位被视作万能取代位。基于该口袋, C7位和ParE亚基上含有的氨基酸418接近。针对大肠杆菌, 观察赖氨酸, 随着其突变会产生谷氨酸盐, 导致QLs酸性、碱性均呈提高趋势。以莫西沙星为例, 就C7位取代基而言, 其原本的结构基础即合理, 故而能够解释一旦GyrB

出现基因突变, 或者ParE改变, 则会干扰药物活性。

## 3 分析细菌耐药机理

采取QLs时细菌产生耐药性的机理复杂, 涉及多个方面, 当下研究较为深入的有三个方面, 一为膜对药物通透性变化, 受通透性变化影响, 转运药物含量明显降低, 细胞质内药物含量减少, 抗菌活性呈下降趋势, 产生细菌耐药性, 对于G<sup>+</sup>, 膜通透性变化多受调控蛋白影响, 对于G<sup>-</sup>, 通常和RND影响, 受其影响, QLs外排量变多, 进而出现耐药; 三为基因突变, 其发生部位主要有二, 其一是拓扑异构酶IV, 其二是DNA旋转酶, 均为单个基因异常; 三为质粒引发的PMQR, 其耐药基因一般集中于质粒内, 其可能导致耐药<sup>[11]</sup>。

### 3.1 膜对药物通透性变化

对于G<sup>+</sup>, 分析QLs耐药性提升因素, 目前尤以金葡萄自身产生的主动外排机制探讨较多。以NorA、B、C基因为例, 一旦其过表达, 则QLs耐药性明显提升, 可高出4-8倍, 对于NorA基因, 当其过表达时, 则亲水性QLs会产生耐药性, NorB、C同时表达过高时, 则无论疏水性QLs, 还是亲水性QLs, 其耐药菌明显增强。多种调控蛋白均会影响用药后细胞膜本身通透性, 针对金葡萄, MgrA基因属于一种重要调节因子, 相关研究表明, MgrA经翻译后会出现磷酸化, 其对NorA启动子产生的亲和力下降, 对NorB启动子产生的亲和力提升<sup>[12]</sup>。G<sup>+</sup>上还存在部分载体, 其对QLs也具有较高敏感性, 但目前有关研究不多。

对于G<sup>-</sup>, 当下普遍认为QLs耐药性受耐药外排泵耐药影响。RND包含3个成分, 一为内膜蛋白, 其具有明显泵出蛋白作用, 能够识别相应药物, 但无特异性; 二为外膜通道蛋白, 其会产生通道, 促使菌体内药物被排出; 三为膜融合蛋白, 其可以将上述两种蛋白连接, 产生开口通道, 将菌体内的药物移出。细胞膜内外产生显著质子梯度差, 从而推动药物外排, 从而产生耐药性。

### 3.2 基因突变

不管是拓扑异构酶IV, 还是DNA旋转酶, 一旦出现单个基因突变, 则可能导致QLs耐药, 观察突变位点, 一般为ParC、GyrA的氨基酸末端, 就上述区域而言, 其活性和酶氨基酸基本一致, 而后者参与DNA结合酶过程和解旋进程, 上述区域叫做QRDR。就ParE、GyrB而言, 其部分特殊区域如果出现突变, 也会导致细菌耐药, 代表QLs和酶相互作用后会导致耐药<sup>[13]</sup>。

### 3.3 质粒引发的PMQR

由质粒引发的PMQR较为常见, 不同质粒中均有耐药基因, 主要有三种: 一为qnr和其他等位基因, 例如

QnrA、QnrB、QnrVC等；二为aac(6)-Ib-cr，其能减少环丙沙星活性；三或为Oqx-AB药物外排泵，或为QepA药物外排泵。

#### 4 结语

综上，当下进行抗感染化疗时，QLs具有较高活力，但受多因素影响，QLs耐药问题日益突出，例如质粒介导因素、基因突变等。不管是人，还是动物，其一旦出现感染，均常用QLs治疗。深入分析QLs作用机理，研究耐药因素，分析细菌相应产物对QLs药效产生的影响，能进一步防范耐药性，尽量加强QLs抗菌活性。不断修饰QLs结构，加入新结构母核，突出关键官能团等作用，保障药效，防范耐药性

#### 参考文献

- [1]于洋洋.喹诺酮类抗菌药物的药理作用和临床合理应用探析[J].继续医学教育,2021,35(4):139-141.
- [2]赵曼,李治,王瑾,熊瑞,来小丹.氟喹诺酮类杂化物的抗菌应用前景[J].中国药业,2023,32(23):152-158.
- [3]鄢超,姜钧天,郑娅楠,刘豪,徐雪松,周学颖.1373株重症监护病房患者分离细菌的分布及耐药性分析[J].中国实验诊断学,2023,27(11):1297-1301.
- [4]苗玮,朴美花,金爱花,姜雪.2015—2021年延边地区某三甲医院尿培养细菌分布及耐药变迁[J].中国实验诊断学,2023,27(8):911-914.
- [5]陈杨,刘理慧,吴翠蓉,黄璐璐,黄俊红,程古月.喹

诺酮类耐药基因qnr的研究进展[J].国外医药(抗生素分册),2021,42(4):193-203.

- [6]袁艳平.喹诺酮类抗菌药物的药理作用和临床合理应用[J].临床合理用药,2023,16(2):158-161.
- [7]李宝剑.根据细菌耐药性评价调整抗菌药物应用对病原菌耐药率的影响[J].中国医药指南,2022,20(16):9-13.
- [8]李芳芳.药学干预对提高喹诺酮类药物合理使用的的作用分析[J].抗感染药学,2022,19(3):353-355.
- [9]杨瑞芳,蒙建州,曹文利,唐神结,逢宇,李传友.西他沙星对分枝杆菌的体外抗菌活性研究[J].中国新药杂志,2022,31(3):263-268.
- [10]周珊,刘家云,曲芬,喻华,李刚,蓝镨,王晓明,季萍,刘平娟,伍众文,谢小芳,贾伟,单斌,耿荣华,鲍春梅.喹诺酮类药物对2018—2020年多中心临床分离菌的耐药性分析[J].中国抗生素杂志,2021,46(11):1050-1053.
- [11]金婷婷,张华,罗湘蓉,胡方芳,许永杰,蒲海,李红凌,卢志顺,李琴,刘家玲,陈璐,邢吉燕.2014—2019年贵州省人民医院儿童患者感染病原菌分布及耐药性分析[J].国外医药(抗生素分册),2021,42(5):303-307+315.
- [12]戴兰.药物相互作用在临床用药安全中的应用研究[J].中国现代药物应用,2021,15(16):211-213.
- [13]刘铭宇,王琳琳,董天奇,马雪梅.抗菌药物的作用机制及其研究进展[J].广东化工,2021,48(15):125-126.