

新型多黏菌素衍生物的研究进展

Research progress of novel polymyxin derivatives

刘世卓, 田泽萱, 马颖超,
杨秀岭

(河北医科大学 第二医院 药学部, 河北 石家庄
050000)

LIU Shi - zhuo, TIAN Ze - xuan,
MA Ying - chao, YANG Xiu - ling

(Department of Pharmacy, The Second
Hospital of Hebei Medical University,
Shijiazhuang 050000, Hebei Province,
China)

基金项目: 河北省医学适用技术跟踪项目拟推
荐基金资助项目 (GZ2024039), 河北
省医学科学研究课题基金资助项目
(No. 20210257)

作者简介: 刘世卓 (2000 -), 女, 硕士研究生,
主要从事临床药学研究

通信作者: 杨秀岭, 主任药师, 硕士生导师
Tel: (0311) 66002771
E - mail: yxl20031109@ sina. com

摘要: 多黏菌素因其显著的肾毒性、复杂的药动力学/药效学特性以及日益出现的细菌耐药性问题限制了其临床应用。本文综述了三种新型多黏菌素衍生物: SPR206、QPX9003 和 MRX - 8 的研究进展, 这些药物通过药物化学结构设计, 在保留强效抗菌活性的同时, 降低了肾毒性, 改善了 PK/PD 特性。临床前和初步临床研究显示, 它们对多重耐药革兰阴性菌具有较强抗菌活性, 且在肺部感染模型中表现出良好疗效。虽然这些候选药物尚在临床试验阶段, 但它们展现出成为现有多黏菌素替代方案的潜力。

关键词: 多黏菌素; 革兰阴性菌; 碳青霉烯耐药; SPR206; QPX9003; MRX - 8

DOI: 10. 13699/j. cnki. 1001 - 6821. 2025. 22. 019

中图分类号: R978. 1 **文献标志码:** A

文章编号: 1001 - 6821 (2025) 22 - 3277 - 07

Abstract: Polymyxin's clinical application is limited by its significant nephrotoxicity, complex pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics, and the growing issue of bacterial resistance. This systematic review summarizes research progress on three novel polymyxin derivatives: SPR206, QPX9003, and MRX - 8. Through structural design, these compounds retain potent antimicrobial activity while reducing nephrotoxicity and improving PK/PD profiles. Preclinical studies and preliminary clinical trials demonstrate broad - spectrum antimicrobial activity against multidrug - resistant Gram - negative bacteria, along with promising efficacy in models such as pulmonary infections. Although these candidate drugs are still undergoing clinical trials, they show potential to become alternatives to existing polymyxin therapies.

Key words: polymyxin; Gram - negative bacteria; carbapenem resistance; SPR206; QPX9003; MRX - 8

耐药菌的全球流行已对公共卫生安全构成严峻威胁^[1]。《2024 年世卫组织细菌优先病原体名录》中, 碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌 (carbapenem - resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB) 和碳青霉烯类耐药肠杆菌目 (carbapenem - resistant *Enterobacterales*, CRE) 被列为“关键优先级”, 碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌 (carbapenem - resistant *Pseudomonas aeruginosa*, CRPA) 被列为“高优先级”, 因其临床治疗选择极为有限^[2]。

多黏菌素在 20 世纪 50 年代作为抗革兰阴性菌药物应用于临床^[3-5], 后因肾毒性等问题一度淡出一线。21 世纪初, 随着 CRAB、CRPA、CRE 等“超级细菌”的出现与蔓延, 使其成为治疗多重耐药革

兰阴性菌感染的“最后一道防线”^[6-7]。然而,多黏菌素肾毒性、肺部的低药物暴露量及易与肺表面活性物质结合导致的治疗肺部感染时的低效以及多黏菌素耐药基因 *mcr* 在多种细菌之间广泛传播^[8-9],严重威胁其作为最后防线药物的临床地位。本文对目前已上市多黏菌素类药物及新型多黏菌素衍生物研究进展作一综述,以期临床合理应用多黏菌素及新型衍生物的研发提供参考与方向。

1 多黏菌素

1.1 化学结构与剂型

目前临床应用的有多黏菌素 B (Polymyxin B) 与

多黏菌素 E (Polymyxin E),二者均为多组分混合物,其结构核心是一个环状七肽与一个通过酰胺键连接的三肽侧链构成。两者主要区别在于环肽上第6位氨基酸残基:多黏菌素 B 为 D-苯丙氨酸(D-Phe),而多黏菌素 E 为 D-亮氨酸(D-Leu)^[10-11],见图1A。多黏菌素 B 以其活性形式的硫酸盐直接给药,静脉注射后迅速起效;多黏菌素 E(黏菌素)包括甲磺酸盐和硫酸盐,其中甲磺酸钠(Colistimethate sodium, CMS)是一种前药,需在体内水解为活性硫酸黏菌素;硫酸黏菌素为活性药物,目前仅在我国应用于临床^[12]。

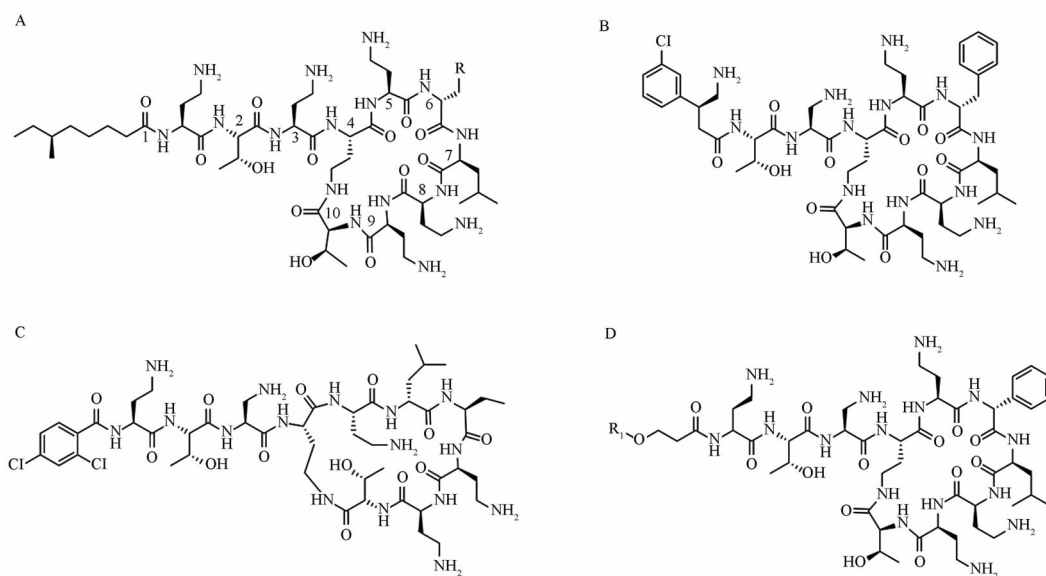


图1 A:多黏菌素的化学结构;多黏菌素 B1:R=苯基(Ph);多黏菌素 E1:R=异丙基($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)^[13];B:SPR206 的化学结构^[13];C:QPX9003 的化学结构^[14];D:MRX-8 的化学结构^[15]

Figure 1 Chemical structures of polymyxins; Polymyxin B1: R = phenyl; Polymyxin E1: R = 2-propyl; B: Chemical structure of SPR206; C: Chemical structure of QPX9003; D: Chemical structure of MRX-8

1.2 多黏菌素的作用机制

多黏菌素通过其分子中带正电的2,4-二氨基丁酸(Dab)残基与革兰氏阴性菌外膜脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的脂质A部分发生静电结合,置换稳定LPS结构的二价阳离子,进而利用其N端脂肪酰链和疏水片段插入细菌外膜的疏水层,破坏膜完整性,最终通过渗透外膜、破坏内膜结构导致细胞内容物泄漏和细菌死亡^[10,16]。

1.3 药代动力学(pharmacokinetics, PK)与药效学(pharmacodynamics, PD)挑战

尽管多黏菌素是治疗多重耐药革兰阴性菌感染的重要药物,但其临床应用仍面临治疗窗窄、个体差异大以及复杂的PK特性等主要挑战。以多黏菌素B

为例,通常要求稳态血药浓度 $C_{ss, avg} \approx 2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,当超过 $4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时肾毒性风险显著增加^[17-18]。多数PK研究显示,危重患者中黏菌素(以CMS给药)的表观分布容积(Vd)个体差异显著,范围在18.6至81.2 L,部分研究报告高达100~250 L,其个体间变异性(inter individual variation, IIV)约为50%,而直接使用活性硫酸黏菌素的患者,Vd的IIV较低8.7%~22%^[19]。这种差异主要源于CMS在体内需转化为活性黏菌素,该过程受不同患者病理生理因素影响,表现出个体差异。

此外,多黏菌素在组织中的分布存在局限,如在肺组织^[20]和中枢神经系统^[21-22]中的渗透性较差,从而限制了其对呼吸道和颅内感染的疗效。在药效学

方面,多黏菌素类药物虽具有快速杀菌作用,但染色体突变^[16,23]和质粒介导的耐药基因会诱发耐药现象^[24-25]。尽管目前认为药时曲线下面积与最低抑菌浓度的比值($fAUC_{0-24}/MIC$)是多黏菌素疗效最主要的PK/PD指数,但其最佳靶值仍需进一步深入研究^[18,26-27]。

1.4 毒性问题

肾毒性是最常见且呈剂量依赖性的不良反应^[28],也是导致治疗中断的主要原因。一项系统评价显示,CMS相关肾毒性的汇总发生率为48%(95%CI: 42%~54%),多黏菌素B为38%(95%CI: 32%~44%)^[29]。另外,神经毒性也是需关注的重要不良反应^[30-31]。因此,在使用过程中必须密切监测肾功能和神经系统症状。

综上所述,现有黏菌素类药物在剂型、复杂的PK/PD特性、显著毒性和日益增长的耐药性等方面存在诸多局限,加之全球用药规范不统一,极大地限制了其临床疗效与安全性。这些严峻的挑战,正是驱动新型多黏菌素衍生物研发的核心动力。

2 新型多黏菌素衍生物

2.1 SPR206

2.1.1 设计策略

SPR206将多黏菌素B的脂肪酰链和位置1的Dab残基,替换为含特定立体构型的 β -芳基取代氨基丁酰基,将环状十肽简化为九肽,优化药效团,并将位置3的Dab替换为二氨基丙酸(Dap)见图1B^[13]。

2.1.2 抗菌活性

SPR206对多重耐药革兰阴性菌表现出广谱强效的体外抗菌活性,对碳青霉烯类耐药菌株活性显著优于传统多黏菌素;对CRAB的 MIC_{50} 和 MIC_{90} 分别低至0.064和0.125 mg·L⁻¹,相较于传统多黏菌素(0.25/0.5 mg·L⁻¹)增强2~4倍。对产新德里金属 β -内酰胺酶(new delhi metallo- β -lactamase, NDM)肠杆菌科和产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶-2(*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-2, KPC-2)肠杆菌科的活性亦相当或更优^[32],提示其结构修饰增强了与细菌外膜的结合能力或穿透效率。对于携带pmrAB突变的黏菌素耐药株,SPR206仍可维持较低MIC水平,但对因lpxACD突变导致LPS完全缺失的菌株则活性丧失^[33],提示SPR206可能依赖于LPS介导的抗菌机制,在高耐药背景下存在一定局限性。另一方面,SPR206展现了良好的联合用药优势,SPR206与美罗培南联用表现出协同杀菌活性,与传统多黏菌素联合方案对比,平均菌落减

少量达5.6 log₁₀ CFU·mL⁻¹^[34],在治疗极端耐药感染时可能具有重要临床价值。

小鼠大腿感染模型研究显示,其PK/PD指标 $fAUC/MIC$ 因菌种不同而存在显著差异。该药物能有效抑制并杀死90%的CRPA和大肠埃希菌,而对于肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP),只能抑制其生长,杀菌效果不佳^[35],说明SPR206在不同病原体中的体内活性可能存在机制或药动学的差异,在今后的临床应用中需结合病原种类进行给药方案优化。尽管SPR206对如mcr-1介导的黏菌素耐药机制仍存在交叉耐药现象,但其总体耐药率较低^[32,34]。

2.1.3 安全性

SPR206的肾毒性显著低于多黏菌素B,体外实验中,对肾细胞的毒性测试显示,其毒性下降超过90%^[13]。体内研究显示,尽管SPR206在小鼠肾脏中的暴露量与多黏菌素B相近,但损伤标志物水平与阴性对照组相当,这一点在临床转化中具有重要意义。I期临床试验中,不良事件多为轻度且可逆,主要症状为口腔感觉异常(29.4%)和恶心(5.9%),未观察到具有临床意义的肾毒性^[32-34],且在肺部的安全性良好^[33]。

2.1.4 药代动力学

I期临床试验(NCT03792308)评估了SPR206单次和多次递增剂量在健康成人中的药代动力学。SPR206的全身暴露量(C_{max} 和AUC)随剂量递增,达峰时间(T_{max})为1.1~1.3 h,消除半衰期($t_{1/2}$)为2.4~4.1 h,支持每8 h 1次的给药方案。药物主要经肾清除,原形药物排泄率>50%^[36]。SPR206在肺泡上皮衬液(epithelial lining fluid, ELF)和肺泡巨噬细胞(alveolar macrophage, AM)中均高于常见革兰阴性菌 MIC_{90} (≤ 500 ng·mL⁻¹)的浓度,SPR206在ELF中的平均 AUC_{0-8} 为4 859.8 ng·h·mL⁻¹, C_{max} 为735.5 ng·mL⁻¹, T_{max} 为2.2 h;在AM中的平均 AUC_{0-8} 为6026.4 ng·h·mL⁻¹, C_{max} 为860.6 ng·mL⁻¹, T_{max} 延迟至6.4 h,提示其在巨噬细胞内具有蓄积趋势。ELF和AM相对于未结合血浆的穿透比率分别为0.264和0.328,表明SPR206能分布至肺部感染关键部位。这一数据为其治疗医院获得性肺炎或呼吸机相关肺炎提供了药理学依据^[37]。在肾功能不全患者中,SPR206的清除率随肾功能下降而降低,暴露量增加,提示在肾功能不全患者中需要调整剂量^[38]。此外,中澳人群存在药动学差异,在全球临床试验与应用中需予以考虑^[39]。

2.2 QPX9003

2.2.1 设计策略

QPX9003 是通过多黏菌素 B 支架进行结构优化所获得的合成大环脂肽抗生素。其设计核心在于通过降低分子的整体疏水性,在保持强效抗菌活性的同时显著减少肾毒性和急性毒性^[14]。具体包括:N 端脂肪酰基被 2,4-二氯苯甲酰基取代,3 位的 Dab 被 Dap 替代,6 位引入 D-Leu,7 位 L-Leu 被替换为 L-2-氨基丁酸(L-Abu)。这些改动显著降低了药物与肾组织及肺表面活性物质的非特异性结合,同时保留了与细菌脂质 A 的高亲和力和。见图 1C。

2.2.2 抗菌活性

QPX9003 体外对 CRAB、CRE、CRPA 表现出强效抗菌活性,对 CRKP 的 MIC₉₀ 为 0.125 mg · L⁻¹,远优于多黏菌素 B(MIC₉₀ > 64 mg · L⁻¹)^[14]。其在肺表面活性物质存在下抗菌活性稳定,而多黏菌素 B 和黏菌素的 MIC 则显著上升,这一特性为其在肺部感染治疗中的应用提供了有力支持。

在动物模型中,QPX9003 显示出更强的疗效与安全性。在中性粒细胞减少小鼠肺炎模型中,多黏菌素 B 在其安全极限剂量 45 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 下无效;而 QPX9003 可安全使用至 90 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,并对多黏菌素敏感的 CRAB、CRE 和 CRPA 产生杀菌效果。对于多黏菌素耐药菌株,例如携带 mcr-1 基因的 CRKP,240 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 剂量的 QPX9003 仍表现出极强的杀菌效果,菌落数降幅高达 4.65log₁₀ CFU,多黏菌素 B 则无效。在大腿感染模型中,针对多黏菌素敏感的 CRAB,QPX9003 相比多黏菌素 B 的菌落数降低超过 2log₁₀ CFU,显示出更强的局部杀菌活性^[14]。

7 天连续传代实验中,QPX9003 在 16 × MIC 浓度下未出现菌落再生,而多黏菌素 B 和黏菌素在第 3~4 天即出现再生。其抗耐药机制可能涉及下调脂质 A 合成相关基因(lpxC/H/B)、抑制 *arn* 操纵子表达、增强膜通透性以及抑制外排泵等功能^[14]。但其长期用药诱导耐药性的趋势及对罕见耐药菌的活性仍需进一步评估。

2.2.3 安全性

临床前研究表明,QPX9003 的急性毒性显著低于多黏菌素 B。小鼠模型中的最大耐受剂量达到 20 mg · kg⁻¹,远高于多黏菌素 B 的 5.4 mg · kg⁻¹。食蟹猴 14 d 重复给药毒性研究中,20 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 剂量下未见不良反应,50 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 时仅出现轻度至中度肾小管变性^[14],这提示 QPX9003 在人体中

可能具备更宽的安全窗口。I 期临床试验中,QPX9003 表现出良好的安全性和耐受性,不良事件多为轻度,仅高剂量组(200 mg q6 h)中观察到可逆性肌酐升高^[40]。

2.2.4 药代动力学

QPX9003 呈线性、非时间依赖性的药代动力学特征,且在肺组织中暴露量高,为其治疗肺部感染提供了基础。初期临床研究显示,其 C_{max} 和 AUC 呈剂量比例关系,单次给药 t_{1/2} 为 2.58~4.37 h,多剂量稳态后 t_{1/2} 延长至 6.76~15.6 h;总清除率(CL)稳定在 3~4 L · h⁻¹,57%~74% 的药物通过尿液排泄,且肾小管重吸收较少^[40]。

2.3 MRX-8

2.3.1 设计策略

MRX-8 采用“软药设计”策略,在多黏菌素 B 的脂肪酸侧链引入易水解酯键使其在体内可被酯酶迅速水解,生成去酰化代谢物 MRX-8039。该设计在保留抗菌活性的同时,通过代谢物显著降低了肾毒性^[15]。见图 1D。

2.3.2 抗菌活性

体外 MRX-8 对 CRE、CRAB 和 CRPA 的抗菌活性与黏菌素及多黏菌素 B 相当或略优,MIC 值大多在 2 倍范围内。对于黏菌素获得性耐药的肠杆菌目分离株,MRX-8 的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 分别为 0.12 mg · L⁻¹ 和 0.25 mg · L⁻¹;对鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌分离株,MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 分别为 0.5 mg · L⁻¹ 和 1 mg · L⁻¹,但对黏菌素天然耐药的分离株无活性^[41-42]。总体来看,MRX-8 对大多数临床分离的碳青霉烯耐药革兰阴性菌具有强效体外抗菌活性。

体内研究进一步证实 MRX-8 呈浓度依赖性杀菌,主要 PK/PD 参数为 fAUC/MIC 和 C_{max}/MIC。在小鼠大腿感染模型中,对于 CRAB 和 CRPA,MRX-8 达到抑菌所需 fAUC/MIC 值(6~8)显著低于多黏菌素 B(16~37)。而对大肠杆菌和 CRKP,两者所需的 fAUC/MIC 值相近。在肺部感染模型中,相同游离药物 AUC 暴露的条件下,MRX-8 对肺部感染的大肠埃希菌和 CRPA 表现出近 2-log₁₀ 的杀灭效果,而多黏菌素 B 未能达到抑菌终点(P < 0.001)^[43]。MRX-8 与美罗培南联用对 CRAB 具有显著的协同杀菌效应,并能通过抑制适应性耐药亚群延缓耐药的发生^[44]。2025 年的一项研究进一步评估了静脉注射 MRX-8 在全身感染、肺炎和上行性尿路感染等多种小鼠感染模型的疗效,结果表明,对 CRE、CRPA 感染时,MRX-8 的抗菌效果优于多黏菌素

B;然而,其对 CRAB 感染的疗效则与多黏菌素 B 相当或略低^[45]。MRX-8 对不同菌种的疗效差异可能源于药物在组织分布、细菌代谢状态或耐药机制方面的异质性。

2.3.3 安全性

在大鼠模型中,单次皮下注射 2~8 mg·kg⁻¹ 剂量的 MRX-8 仅引起轻微可逆的血肌酐和尿素氮升高,且在 24 h 内出现恢复趋势;而多黏菌素 B 则在相同剂量下引起显著且持续的肾功能指标上升。肾损伤生物标志物及组织病理学分析进一步证实,MRX-8 致肾小管损伤程度显著低于多黏菌素 B。尽

管 MRX-8 在体内暴露量高于多黏菌素 B,其肾毒性反而更低,提示其具有更宽的治疗窗口^[15]。

2.3.4 药代动力学

大鼠皮下给药模型中,MRX-8 表现出线性药代动力学特征,其血药浓度峰值随剂量增加而升高,达峰时间略有延迟,终末半衰期在高剂量组趋于稳定。其主要代谢物 MRX-8039 生成率较低,达峰时间较母药延迟。与多黏菌素 B 相比,MRX-8 吸收更快,全身暴露量更高,且在较高剂量下仍保持一致的清除与分布特性^[15]。

三种新型多黏菌素衍生物的关键特征见表 1。

表 1 三种新型多黏菌素衍生物 (SPR206、QPX9003 与 MRX-8) 的药理学特性与临床开发进展比较

Table 1 Comparison of three novel polymyxin derivatives (SPR206, QPX9003, and MRX-8): Pharmacological properties and clinical development status

名称	SPR206	QPX9003	MRX-8
结构修饰策略	移除 PMB 脂肪酰链和 Dab,引入 β-芳基结构,Dab3→Dap ^[13]	PMB 的 N 端脂肪酰基替换为 2,4-二氯苯甲酰基,Dab3→Dap,Leu6→D-Leu,Leu7→Abu ^[14]	软药设计,PMB 的 N 端脂肪酸侧链引入易水解酯键 ^[15]
抗菌谱	强效抗 CRAB、CRE、CRPA ^[32]	强效抗 CRAB、CRPA、CRE ^[14]	CRAB、CRPA、CRE (非固有耐药株),对多黏菌素耐药株无效 ^[41-42]
体外 MIC 优势	对 CRAB 的 MIC ₅₀ 和 MIC ₉₀ 值显著低于传统多黏菌素 ^[32]	MIC ₉₀ 优于 PMB (CRAB 活性为 4 倍,CRPA 为 2 倍,CRPK 更强) ^[14]	与传统多黏菌素相当 (MIC 在 2 倍范围内) ^[41-42]
体内疗效模型	小鼠大腿模型:铜绿假单胞菌和大肠埃希菌实现 1-log ₁₀ 杀灭 ^[35]	多种感染模型 (血流感染、肺炎和大腿感染):高剂量优于多黏菌素 B ^[14]	小鼠肺部感染模型:对大肠杆菌/铜绿假单胞菌实现 2-log ₁₀ 杀灭,优于 PMB;全身感染优于传统 ^[43]
PK/PD 指数	fAUC/MIC ^[35]	未明确	AUC/MIC、C _{max} /MIC ^[43]
临床安全性	良好,可控,无显著肾毒性 ^[32-34]	良好耐受性,可逆性肌酐升高 ^[40]	尚未公布
药代动力学	线性 PK ^[36] 半衰期 t _{1/2} 健康人 2.4~4.1 h,肾功能减退时延长 ^[36] 分布特点 ELF/AM 暴露量覆盖 MIC ^[37] 清除途径 肾清除为主 ^[36]	线性、非时间依赖性 PK ^[40] 单剂量 2.58~4.37 h,多剂量稳态 6.76~15.6 h ^[40] 肺组织暴露量高 ^[40] 肾清除 ^[40]	线性 PK,快速水解 ^[15] 大鼠模型中高剂量组趋于稳定 ^[15] ,人体数据待公布 覆盖全身感染 未明确
临床阶段	I 期完成,II/III 期进行中 ^[36]	I 期完成 ^[40]	I 期进行中 (中国)
适用人群/场景	HAP/VAP	肺部感染	高剂量/长疗程感染
联合用药潜力	与美罗培南、米诺环素协同 ^[34]	未明确	与美罗培南协同 ^[44]
耐药性倾向	低 ^[33]	低 ^[14]	未明确
对 MCR-1 耐药株活性	存在交叉耐药 ^[33,35]	未明确	未明确

PMB:多黏菌素 B;Dab:2,4-二氨基丁酸;Dap:2,3-二氨基丙酸;Leu:2-氨基-4-甲基戊酸 Abu:2-氨基丁酸 CRAB、CRE、CRPA 分别是指碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌、碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌和碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌;MIC₅₀:抑制 50% 菌株的最低抑菌浓度;MIC₉₀:抑制 90% 菌株的最低抑菌浓度

3 讨论

SPR206、QPX9003 和 MRX-8 等新型衍生物通过不同的结构修饰策略,在保留甚至增强抗菌活性的同时显著降低肾毒性,展现出更宽的治疗窗和更好的安全性特征^[46]。这些优势使得它们有望成为传统多黏菌素的替代方案,为临床治疗多重耐药革兰阴性菌感染提供更安全、有效的武器。目前,SPR206 已进入

II/III 期临床试验,QPX9003 完成 I 期研究,MRX-8 已于 2024 年完成中国 I 期试验。三种药物各有特点:SPR206 在健康人群和肾功能不全患者中均表现出良好的安全性和肺部组织暴露特性,适用于医院获得性肺炎/呼吸机相关性肺炎治疗;QPX9003 对 CRAB、CRPA 体外活性优异,以及在肺表面活性物质中稳定,显示出在多重耐药革兰阴性菌所致肺部

感染方面的应用潜力;而 MRX-8 通过“软药”设计从机制上降低肾毒性,临床前研究中展现出更好的肾安全性和疗效,适用于需高剂量或长疗程治疗的严重感染。

然而,当前研究仍存在局限性,仍缺乏 II/III 期疗效临床试验数据的充分支持,其有效性与安全性尚待大规模验证;耐药机制也未完全明确,尤其对 mcr 基因仍存在交叉耐药,其自身诱导耐药风险及联合用药延缓耐药策略需进一步研究。此外,组织分布方面,除肺部外,对中枢神经系统、腹腔等关键感染部位的数据有限,临床 PK/PD 靶值尚待最终确立。新型多黏菌素衍生物的成功研发是应对抗菌素耐药性危机的重要一步。通过持续的创新和严谨的临床评估,这些药物有望为临床提供更安全、更有效的“最后防线”选择,改善患者的预后。

参考文献:

- [1] WRIGHT G D. Opportunities for natural products in 21st century antibiotic discovery [J]. *Nat Prod Rep*, 2017,34(7):694—701.
- [2] SATI H, CARRARA E, SAVOLDI A, *et al*. The WHO bacterial priority pathogens list 2024: A prioritisation study to guide research, development, and public health strategies against antimicrobial resistance [J]. *Lancet Infect Dis*, 2025,25(9):1033—1043.
- [3] BISWAS S, BRUNEL J M, DUBUS J C, *et al*. Colistin: An update on the antibiotic of the 21st century [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2012,10(8):917—934.
- [4] HAMEL M, ROLAIN J M, BARON S A. The history of colistin resistance mechanisms in bacteria: Progress and challenges [J]. *Microorganisms*, 2021,9(2):442.
- [5] EL-SAYED AHMED M A E, ZHONG L L, SHEN C, *et al*. Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: An extended review (2000–2019) [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020,9(1):868—885.
- [6] YAHAV D, FARBMAN L, LEIBOVICI L, *et al*. Colistin: New lessons on an old antibiotic [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012,18(1):18—29.
- [7] FALAGAS M E, KASIAKOU S K. Colistin: The revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2005,40(9):1333—1341.
- [8] LIU Y Y, WANG Y, WALSH T R, *et al*. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: A microbiological and molecular biological study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2016,16(2):161—168.
- [9] LIU J H, LIU Y Y, SHEN Y B, *et al*. Plasmid-mediated colistin-resistance genes: Mcr [J]. *Trends Microbiol*, 2024,32(4):365—378.
- [10] VELKOV T, THOMPSON P E, NATION R L, *et al*. Structure-activity relationships of polymyxin antibiotics [J]. *J Med Chem*, 2010,53(5):1898—1916.
- [11] TRIMBLE M J, MLYNÁRČIK P, KOLÁŘ M, *et al*. Polymyxin: Alternative mechanisms of action and resistance [J/OL]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016,6(10):a025288. 2020-12-02 [2025-08-27]. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025288>.
- [12] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会,中华医学会呼吸病学会,中华医学会重症医学分会,等. 中国多黏菌素类抗菌药物临床合理应用多学科专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021,44(4):292—310.
- [13] BROWN P, ABBOTT E, ABDULLE O, *et al*. Design of next generation polymyxins with lower toxicity: The discovery of SPR206 [J]. *ACS Infect Dis*, 2019,5(10):1645—1656.
- [14] ROBERTS K D, ZHU Y, AZAD M A K, *et al*. A synthetic lipopeptide targeting top-priority multidrug-resistant Gram-negative pathogens [J]. *Nat Commun*, 2022,13(1):1625.
- [15] QU X, GUO C, LIU S, *et al*. Pharmacokinetics and nephrotoxicity of polymyxin MRX-8 in rats: A novel agent against resistant Gram-negative bacteria [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2024,13(4):354.
- [16] POIREL L, JAYOL A, NORDMANN P. Polymyxins: Antibacterial activity, susceptibility testing, and resistance mechanisms encoded by plasmids or chromosomes [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2017,30(2):557—596.
- [17] ZABIDI M S, ABU BAKAR R, MUSA N, *et al*. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate sodium and colistin in critically ill patients: A systematic review [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021,14(9):903.
- [18] TSUJI B T, POGUE J M, ZAVASCKI A P, *et al*. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP) [J]. *Pharmacotherapy*, 2019,39(1):10—39.
- [19] ZAMRI P J, LIM S M S, SIME F B, *et al*. A systematic review of pharmacokinetic studies of colistin and polymyxin B in adult populations [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2025,64(5):655—689.
- [20] HEFFERNAN A J, SIME F B, LIPMAN J, *et al*. Intrapulmonary pharmacokinetics of antibiotics used to treat nosocomial pneumonia caused by Gram-negative bacilli: A systematic review [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2019,53(3):234—245.
- [21] LIU X, CHEN Y, YANG H, *et al*. Acute toxicity is a dose-limiting factor for intravenous polymyxin B: A safety and pharmacokinetic study in healthy Chinese subjects [J]. *J Infect*, 2021,82(2):207—215.
- [22] HU Y, LI D, ZHANG G, *et al*. Intraventricular or intrathecal polymyxin B for treatment of post-neurosurgical intracranial infection caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria: A 8-year retrospective study [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2024,43(5):875—884.
- [23] BARON S, HADJADJ L, ROLAIN J M, *et al*. Molecular mechanisms of polymyxin resistance: Knowns and unknowns [J].

- Int J Antimicrob Agents*, 2016,48(6):583–591.
- [24] NANG S C, LI J, VELKOV T. The rise and spread of *mcr* plasmid – mediated polymyxin resistance [J]. *Crit Rev Microbiol*, 2019, 45(2):131–161.
- [25] YANG Q, POGUE J M, LI Z, *et al*. Agents of last resort: An update on polymyxin resistance [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2020,34(4):723–750.
- [26] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018,41(6):409–446.
- [27] TRAN T B, VELKOV T, NATION R L, *et al*. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of colistin and polymyxin B: Are we there yet? [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016,48(6):592–597.
- [28] BALLI F N, EKINCI P B, KURTARAN M, *et al*. Battle of polymyxin induced nephrotoxicity: Polymyxin B versus colistin [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2024,63(2):107035.
- [29] SISAY M, HAGOS B, EDESSA D, *et al*. Polymyxin – induced nephrotoxicity and its predictors: A systematic review and meta – analysis of studies conducted using RIFLE criteria of acute kidney injury [J/OL]. *Pharmacol Res*, 2021,163:105328. 2020 – 12 – 02 [2025 – 08 – 29]. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105328>
- [30] YANG R, XIANG D, YUAN F, *et al*. Unraveling neurotoxicity discrepancies: Comparative *in vitro* and *in vivo* analysis of colistin and polymyxin B and the underlying mechanisms [J]. *Mol Neurobiol*, 2025,62(4):4562–4575.
- [31] WAGENLEHNER F, LUCENTEFORTE E, PEA F, *et al*. Systematic review on estimated rates of nephrotoxicity and neurotoxicity in patients treated with polymyxins [EB/OL]. 2021 – 01 – 06 [2025 – 08 – 28]. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.009>.
- [32] ZHANG Y, ZHAO C, WANG Q, *et al*. Evaluation of the *in vitro* activity of new polymyxin B analogue SPR206 against clinical MDR, colistin – resistant and tigecycline – resistant Gram – negative bacilli [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2020,75(9):2609–2615.
- [33] OUTEDA – GARCÍA M, GARCIA – POSE A, GUIJARRO – SÁNCHEZ P, *et al*. The novel polymyxin analogue SPR206 exhibits higher activity than colistin against both colistin – susceptible and colistin – resistant strains of *Acinetobacter baumannii* [J/OL]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2025,69(7):e0194024. 2025 – 05 – 20 [2025 – 08 – 30]. <https://doi.org/10.1128/aac.01940-24>.
- [34] ABDUL – MUTAKABBIR J C, OPOKU N S, TAN K K, *et al*. Determining susceptibility and potential mediators of resistance for the novel polymyxin derivative, SPR206, in *Acinetobacter baumannii* [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2024,13(1):47.
- [35] GILL C M, NICOLAU D P. *In vivo* pharmacodynamic profile of EVER206, a novel polymyxin antimicrobial, against Gram – negative bacteria in the murine thigh infection model [J/OL]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2023,67(5):e0173822. 2023 – 04 – 06 [2025 – 07 – 17]. <https://doi.org/10.1128/aac.01738-22>.
- [36] BRUSS J, LISTER T, GUPTA V K, *et al*. Single – and multiple – ascending – dose study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of the polymyxin derivative SPR206 [J/OL]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021,65(10):e0073921. 2021 – 08 – 02 [2025 – 07 – 18]. <https://doi.org/10.1128/AAC.00739-21>.
- [37] RODVOLD K A, BADER J, BRUSS J B, *et al*. Pharmacokinetics of SPR206 in plasma, pulmonary epithelial lining fluid, and alveolar macrophages following intravenous administration to healthy adult subjects [J/OL]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2023,67(7):e0042623. 2023 – 01 – 20 [2025 – 08 – 31]. <https://doi.org/10.1128/aac.00426-23>.
- [38] BRUSS J B, BADER J, HAMED K A. Safety and pharmacokinetics of SPR206 in subjects with varying degrees of renal impairment [J/OL]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2023,67(11):e0050523. 2023 – 10 – 12 [2025 – 08 – 31]. <https://doi.org/10.1128/aac.00505-23>.
- [39] LI S, ZHU X, CAO G, *et al*. Pharmacokinetics and safety of EVER206, a novel polymyxin antimicrobial, in healthy Chinese subjects [J/OL]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2024,68(6):e0156323. 2024 – 04 – 22 [2025 – 09 – 01]. <https://doi.org/10.1128/aac.01563-23>.
- [40] WATKINS M, ZHU Y, GRIFFITH D C, *et al*. Phase I study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of a synthetic macrocyclic peptide antibiotic (BRII – 693) in healthy adult participants [J/OL]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2025,69(1):e0128824. 2024 – 09 – 09 [2025 – 09 – 04]. <https://doi.org/10.1128/aac.01288-24>.
- [41] DUNCAN L R, WANG W, SADER H S. *In vitro* potency and spectrum of the novel polymyxin MRX – 8 tested against clinical isolates of Gram – negative bacteria [J/OL]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2022,66(5):e0013922. 2022 – 04 – 27 [2025 – 09 – 11]. <https://doi.org/10.1128/aac.00139-22>.
- [42] WU S, YIN D, ZHI P, *et al*. *In vitro* activity of MRX – 8 and comparators against clinical isolated Gram – negative bacilli in China [J/OL]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022,12:829592. 2022 – 05 – 12 [2025 – 09 – 12]. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.829592>.
- [43] LEPAK A J, WANG W, ANDES D R. Pharmacodynamic evaluation of MRX – 8, a novel polymyxin, in the neutropenic mouse thigh and lung Infection models against Gram – negative pathogens [J/OL]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020,64(11):e01517 – e01520. 2020 – 10 – 20 [2025 – 09 – 14]. <https://doi.org/10.1128/AAC.01517-20>.
- [44] LIU X, QU X, ZHANG R, *et al*. Synergistic combination of next – generation polymyxin MRX – 8 and meropenem against carbapenem – resistant *A. baumannii* [J/OL]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2025,69(7):e0191224. 2025 – 05 – 27 [2025 – 09 – 14]. <https://doi.org/10.1128/aac.01912-24>.
- [45] WANG X K, YANG X Y, WANG P H, *et al*. *In vivo* pharmacodynamic study of the novel polymyxin MRX – 8 [J/OL]. *Eur J Pharmacol*, 2025,997:177423. 2025 – 05 – 04 [2025 – 09 – 15]. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2025.177423>.
- [46] ROMANOS L T, KONTOGIANNIS D S, TSIAMPALI C, *et al*. Antibiotics and non – traditional antimicrobial agents for *Pseudomonas aeruginosa* in clinical phases 1, 2, and 3 trials [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2025,34(7–8):639–653.

(收稿日期 2025 – 09 – 28)