

Strategy of Stabilizing Polypeptide Drugs in the Treatment of Novel Coronavirus Coinfection with Bacteria

Ziyuan Zhou Zhengzheng Xia Chengsheng Xie Jianping Li Jun Meng*

National Cancer Center / National Medical Clinical Research Center for Oncology / Department of Pharmacy, Cancer Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Shenzhen, Guangdong, 518116, China

Abstract

As a class of drugs between biological macromolecules and chemical small molecules, polypeptide drugs have shown remarkable potential in the treatment of novel coronavirus and bacterial infections in recent years. This paper discusses the development of stable polypeptide drugs and its strategies in novel coronavirus treatment, including inhibiting virus replication, reducing inflammation and enhancing immunity; and discusses the application of polypeptide drugs in the treatment of bacterial infection, including the main pharmacological mechanisms of destroying bacterial cell membrane, interfering with bacterial cell wall synthesis and inhibiting protein and nucleic acid synthesis. Further, the study analyzed the comprehensive strategy of polypeptide drugs in the treatment of novel coronavirus and bacterial co-infection, emphasizing the effective control of co-infection through synergy, reducing drug interaction and improving the therapeutic effect.

Keywords

polypeptide drug; novel coronavirus; bacterial infection; co-infection; synergistic effect; therapeutic effect

稳定多肽药物在新冠病毒与细菌共感染治疗中的策略

周子原 夏铮铮 谢程生 李剑屏 孟珺*

国家癌症中心 / 国家肿瘤临床医学研究中心 / 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院药学部, 中国·广东·深圳 518116

摘要

多肽药物作为一类介于生物大分子和化学小分子之间的药物, 近年来在新冠病毒及细菌感染的治疗中展现出了显著潜力。论文讨论了稳定多肽药物的开发思路, 及其在新冠病毒治疗中的策略, 包括抑制病毒复制、减轻炎症反应和增强免疫力等; 同时探讨多肽药物在细菌感染治疗中的应用, 主要药理学机制包括破坏细菌细胞膜、干扰细菌细胞壁合成及抑制蛋白质和核酸合成。进一步地, 该研究分析了多肽药物在新冠病毒与细菌共感染治疗中的综合策略, 强调通过协同作用、减少药物间相互作用及提高治疗效果来实现对共感染的有效控制。

关键词

多肽药物; 新冠病毒; 细菌感染; 共感染; 协同作用; 治疗效果

1 引言

新冠病毒与细菌共感染的情况日益受到关注。共感染不仅增加了疾病的复杂性和治疗难度, 还可能导致病情恶

化, 增加患者的死亡风险。因此, 探索有效的共感染治疗策略显得尤为重要。多肽药物作为一类具有独特生物活性和广泛治疗潜力的药物, 其在新冠病毒与细菌共感染治疗中的应用前景备受瞩目。

【基金项目】国家自然科学基金(项目编号: 22107045); 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院课题(项目编号: E010221005, CFA202201006)。

【作者简介】周子原(1989-), 男, 中国河南许昌人, 博士, 副研究员, 从事临床药学研究。

【通讯作者】孟珺(1971-), 女, 中国广东深圳人, 硕士, 主任医师, 从事药理学管理研究。

2 多肽药物在新冠病毒治疗中的策略

新冠病毒与细菌共感染加剧了病情的严重性增加了治疗的难度。系列多肽药物, 凭借其独特的生物活性、低毒性和广泛的抗菌抗病毒谱, 成为了治疗共感染的重要候选药物库^[1]。作者在疫情期间参与了稳定多肽药物的研发^[2]以及新冠相关人工智能预测模型的构建^[3]。多肽药物在治疗新冠病毒与细菌共感染时, 其协同作用主要体现在: 多肽药物库中不同分子之间的协同^[2]; 多肽药物与传统抗生素、抗病毒药物治疗手段的协同。在多肽药物之间的协同作用中, 不同

结构和功能的多肽可以针对病毒和细菌的不同靶点，同时发挥抑制作用，形成多重打击，从而更有效地控制感染^[4]。多肽类抗菌药一般通过破坏细菌的细胞膜来抑制细菌的生长；而靶向新冠肺炎刺突蛋白的多肽药物则能够抑制病毒进入细胞。联合使用可实现对病毒和细菌的同时控制，提高治疗效果。

图1展示了稳定多肽设计思路。图2展示了作者所在团队所开发的代表性的稳定多肽及其活性^[2]，其IC₅₀已经能够达到百那摩尔级别。在新冠病毒与细菌共感染的情况下，单一的抗病毒药物或抗生素往往难以打破药物催生耐药病原体的恶性循环。而多肽药物尤其是稳定多肽药物的开发，有望提供具有全新作用机制的药物。当抗生素对细菌的耐药性增强时，多肽药物可以通过破坏细菌细胞膜的方式，绕过耐药性机制，实现对细菌的有效杀灭。多肽药物可增强抗病毒药物的抗病毒效果，通过抑制病毒的复制和扩散，减少病毒对机体的损害。多肽药物在治疗共感染中的协同作用还体

现在其能够调节机体的免疫反应。在新冠病毒感染中，过度的免疫反应往往会导致炎症风暴等严重并发症，而多肽药物可以通过抑制炎症介质的释放、调节免疫细胞的功能等方式，减轻炎症反应，降低并发症的发生率，多肽药物还可以促进机体的抗病毒免疫应答，提高机体对病毒的清除能力。

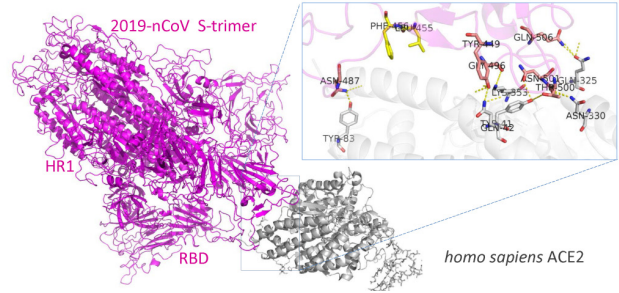


图1 新冠肺炎刺突蛋白与人体ACE2的结合处，为抗新冠的稳定多肽药物关键靶点

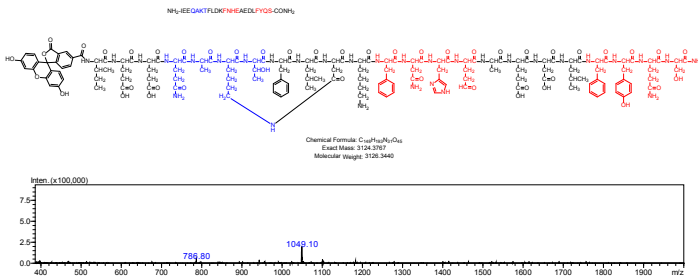
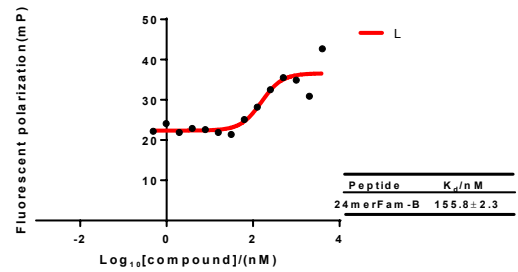


图2 代表性稳定多肽的活性



3 多肽药物在细菌感染治疗中的策略

在共感染的情况下，患者往往需要同时服用多种药物以对抗病毒和细菌的双重威胁。然而，不同药物之间的相互作用可能导致药效降低、不良反应增加等问题，从而影响治疗效果。多肽药物具有高度的特异性和选择性，能够针对特定的病毒或细菌靶点发挥作用，从而避免了对非目标微生物的干扰，这种高度的特异性使得多肽药物在与其他药物联合使用时，能够减少不必要的药物相互作用，降低药物间的竞争性和干扰性。多肽药物由氨基酸组成，因而通常具有较低的毒性和副作用，这有助于降低与其他药物联合使用时的风险。许多传统小分子药物在治疗过程中可能会产生一系列不良反应，如肝肾损伤、消化道不适等，这些不良反应不仅会影响患者的生活质量，还可能与其他药物产生相互作用，进一步加剧不良反应的发生。而多肽药物由于其较低的毒性和副作用，能够减少与其他药物的不良相互作用，提高治疗的安全性和耐受性^[1]。

稳定多肽药物加强了多肽分子的稳定性，在治疗过程中通常具有较长的半衰期和稳定性，这有助于减少药物间的代谢性相互作用^[5]。许多药物在体内的代谢过程中可能会受到其他药物的影响，导致药效降低或毒性增加。多肽的分子量大于一般小分子药物，在治疗新冠病毒与细菌共感染时，

能够通过多种机制同时作用于病毒和细菌，从而减少对多种药物的依赖^[6]。这种多重作用机制不仅提高了治疗的有效性，还降低了药物间的相互作用风险。抗菌肽能够同时抑制病毒的复制和细菌的生长，从而实现了对共感染的全面控制。医生在制定治疗方案时，应充分考虑患者的具体情况、药物的相互作用风险以及多肽药物的特性，确保治疗方案的合理性和安全性。

4 多肽药物在新冠病毒与细菌共感染治疗中的综合策略

新冠病毒与细菌共感染是临床上棘手的病理状态，治疗时往往需要同时使用多种药物，这就不可避免地带来了药物间相互作用的问题。由于新冠病毒和细菌在感染机制、致病特点和药物敏感性等方面存在显著差异，因此治疗时往往需要同时使用抗病毒药物、抗菌药物以及可能的免疫调节药物等。这些药物在体内的ADME过程中，可能会相互影响，导致药效降低、不良反应增加或产生新的毒性^[7]。多肽药物则因其对肝脏CYP酶系统没有强的诱导或者已知作用，能够在一定程度上减少药物相互作用，提高治疗的安全性和有效性。

多肽药物通常是由氨基酸通过肽键连接而成的小分子

化合物,它们能够特异性地识别并结合到病毒或细菌的特定部位,如病毒表面的受体、细菌的细胞壁或细胞膜等。这种高度的特异性使得多肽药物能够精准地作用于目标病原体,而对其他正常细胞或组织的影响较小。在与其他药物联合使用时,多肽药物能够减少与其他药物的非特异性结合,从而降低药物间相互作用的风险。

新冠病毒感染往往伴随着免疫系统的过度激活,导致炎症风暴等严重并发症。而多肽药物能够通过抑制炎症介质的释放、调节免疫细胞的功能等方式,减轻炎症反应,降低并发症的发生率。这种免疫调节作用有助于控制病毒感染,还能提高机体对细菌的抵抗能力,从而减少抗生素等抗菌药物的使用,进一步降低药物间的相互作用风险,多肽药物还能够与其他免疫调节药物形成协同作用,共同调节机体的免疫反应,提高治疗的整体效果。许多药物在体内的代谢过程中可能会受到其他药物的影响,导致药效降低或毒性增加。而稳定多肽药物由于其稳定的化学结构和较低的代谢速率,能够在体内维持较长时间的有效浓度,从而减少了与其他药物在代谢过程中的相互作用,这种长效性不仅有助于控制病情的进展,还能减少给药频率,提高患者的依从性^[8]。

多肽药物在新冠病毒与细菌共感染治疗中的综合策略,不仅关注于减少药物间的相互作用,更致力于通过其独特的生物活性和多样的作用机制,来提高整体的治疗效果。在新冠病毒与细菌共感染的治疗中,多肽药物能够针对病毒和细菌的不同靶点,同时发挥抗病毒和抗菌的双重作用。它们能够精准地识别并结合到病毒或细菌的特定部位,如新冠肺炎病毒的刺突蛋白或细菌的细胞膜,从而抑制其复制或生长。这种高度的靶向性提高了治疗的精准度,还显著降低了对传统广谱药物的依赖,减少不必要的药物使用,进而降低了药物间相互作用的风险。多肽药物在治疗过程中还展现出了出色的生物活性。它们能够通过调节机体的免疫反应,促进免疫细胞的增殖和活化,提高机体对病毒和细菌的清除能力,这种免疫调节作用不仅有助于控制病毒的复制和扩散,还能减轻由细菌感染引起的炎症反应,从而减轻患者的症状,加速康复过程。

在药物安全性方面,多肽药物与许多传统药物相比,多肽药物在人体内的作用更加温和,不易引起严重的副作用,这使得多肽药物在与其他药物联合使用时,能够减少药物间的相互作用,降低不良反应的发生率。多肽药物的低毒性也提高了患者的耐受性,使得治疗过程更加顺利,患者的生活质量得到更好的保障^[9]。多肽药物生物稳定性差,穿膜性不高的缺点可以通过构建稳定多肽,或者说订书机多肽来优化和解决。多肽药物在治疗新冠病毒与细菌共感染时,还能够与其他治疗手段形成协同作用。例如,它们可以与抗病

毒药物、抗菌药物或免疫治疗药物等联合使用,形成综合治疗方案。这种协同作用能够进一步增强治疗效果,提高患者的生存率和生活质量,多肽药物还能够通过调节机体的免疫状态,为其他治疗手段提供更好的支持和保障。

5 结语

我们开发了稳定多肽药物,在新冠病毒与细菌共感染治疗中展现出了独特的优势和潜力。然而,多肽药物的应用也面临成本高昂,产量低等挑战。其生物稳定性也有待进一步提高。在未来的研究中,需进一步优化多肽药物的结构和性质,提高其稳定性和生物利用度,同时探索新的作用机制和靶点,以应对病毒的变异性和耐药性。此外,针对共感染患者的具体情况,制定个性化的治疗方案,也是提高治疗效果的关键。相信随着技术的不断进步和研究的深入,多肽药物将在新冠病毒与细菌共感染的治疗中发挥更加重要的作用,为患者带来更好的治疗选择和预后。

参考文献

- [1] F. Chen, Z. Liu, W. Kang, F. Jiang, X. Yang, F. Yin, Z. Zhou, Z. Li. Single-domain antibodies against SARS-CoV-2 RBD from a two-stage phage screening of universal and focused synthetic libraries[J]. BMC Infectious Diseases, 2024, 24(1): 199.
- [2] Z. Li, F. Yin, Z. Zhou, K. Qiao, Q. Shi, E. Yan, Stable polypeptide targeting spike protein of SARS-CoV-2 pneumonia virus and its application in medicine for treating SARS-CoV-2 pneumonia virus, Peking University Shenzhen Graduate School, Peop. Rep. China; Shenzhen Bay Laboratory Pingshan Biomedical R&D and Transformation Center. CN112321686A, China, 2022, p. 20pp.
- [3] Y. Fu, L. Zeng, P. Huang, M. Liao, J. Li, M. Zhang, Q. Shi, Z. Xia, X. Ning, J. Mo, Z. Zhou, Z. Li, J. Yuan, L. Wang, Q. He, Q. Wu, L. Liu, Y. Liao, K. Qiao. Severity-onset prediction of COVID-19 via artificial-intelligence analysis of multivariate factors[J]. Heliyon, 2023, 9(8): e18764.
- [4] 李楚欣,宋文婷,张跃豹,等.核酸药物递送的多肽载体研究进展[J].药学进展,2024,48(10):761-769.
- [5] W. Zhong, C. Wan, Z. Zhou, et al. 4-Iodine N-Methylpyridinium-Mediated Peptide Synthesis[J]. Organic Letters, 2023.
- [6] 魏晓丽,占昌友.进展导向药物代谢动力学实践教学[J].药学教育,2024,40(5):39-42.
- [7] 陆涛,曹婧.订合类多肽代谢药物的专利技术综述[J].化工管理, 2024(22):71-73+79.
- [8] 宋小丹,丛可心,周秀婷,等.无机载体在蛋白多肽类药物口服给药系统中的应用进展[J].中国药学杂志,2024,59(11):953-960.
- [9] 刘亚亚,马亚平,王宇恩,等.降糖多肽药物固相合成有关物质研究综述[J].当代化工研究,2024(10):5-7.