

抗 MRSA 天然产物的研究进展

袁干军¹, 李沛波² (1.江西农业大学生物科学与工程学院, 南昌 330045; 2.中山大学生命科学院, 广州 510275)

摘要: 目的 综述国内外抗 MRSA(耐甲氧西林金黄色葡萄球菌)天然产物的研究进展。方法 查阅关于抗 MRSA 天然产物的国内外文献。结果 共计报道抗 MRSA 天然产物约 85 个, 其中 58 个来源于微生物, 26 个来源于植物, 另外 1 个来源于海洋动物海绵; 主要包括环肽类、生物碱类、萜类、醌类、黄酮类和大环内酯类等结构类型, 其中 11 个化合物含有氯、溴或硫元素; 30 个化合物体外抗 MRSA 的 MIC < 5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。结论 微生物和植物的次级代谢产物中含有结构特异、活性显著的抗 MRSA 成分, 随着临床上耐药病原菌不断地被分离发现和防治 MRSA 感染形势的日趋严峻, 有必要对微生物和植物的抗 MRSA 成分展开广泛而又深入的研究。

关键词: 抗 MRSA; 天然产物; 成分; 次级代谢产物

中图分类号: R287.8

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2011)09-0799-11

Progress in Natural Products with Anti-MRSA Activity

YUAN Ganjun¹, LI Peibo² (1.College of Bioscience and Bioengineering, Jiangxi Agricultural University, Nanchang 330045, China; 2.College of Life Science, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To review the general situation of progress in natural products with anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (anti-MRSA) activity. **METHODS** Consult the literatures at home and abroad. **RESULTS** Eighty five natural products including cyclic peptides, alkaloids, terpenoids, quinones, flavanones and macrolides were reported. Among them, fifty eight compounds were isolated from the metabolites of microorganisms, twenty six compounds from plants, and one compound from a sponge. There was one element of chlorine, or bromine and sulfur in the structures of eleven compounds. Thirty compounds showed anti-MRSA activities, and their minimum inhibitory concentrations were lower than 5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. **CONCLUSION** Based on many compounds with anti-MRSA activity isolated from the metabolites of microorganisms and plants, it is necessary to develop and research widely when the situation infected by drug-resistance pathogenic bacteria including MRSA is daily grimness.

KEY WORDS: anti-MRSA; natural product; constituent; secondary metabolite

MRSA(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)即耐甲氧西林金黄色葡萄球菌, 自 1961 年英国 Jevons 首次发现以来, 占临床上分得金黄色葡萄球菌的比例由 20 世纪 80 年代中期的 1%~5% 迅速增加至目前的 60%~70%^[1], 并对临床上常用的抗生素相继出现耐药, 成为严重威胁人类生命健康的多重耐药性病原菌, 更是医院院内感染的重要病原菌, 其感染几乎遍及全世界, 并且可以在牲畜、人和医院职员间传播^[2], 感染后菌血症的死亡率高达 50%~80%^[3]。至此, MRSA 感染已与乙型肝炎、艾滋病并列为当今世界范围内三大最难解决的感染性疾病^[4]。虽然万古霉素、利奈唑胺、达托霉素和替加环素等少数药物经美国 FDA 批准用于临床治疗 MRSA 感染, 但近年来临床上已发现

上述药物的耐药菌株^[1], 并且分得的几率逐渐增加, 故新型抗 MRSA 感染药物的研发显得尤为迫切。为寻找和发现结构新颖、活性显著和机制独特的有效抗 MRSA 先导化合物, 笔者对近年来抗 MRSA 天然产物的研究进展从来源和结构类型两方面综述如下。

1 来源于微生物抗 MRSA 天然产物

微生物来源的抗 MRSA 天然产物共计报道约 58 个, 结构类型主要包括环肽类、生物碱及萜类、含卤化合物及其他类, 分别来源于 19 株细菌(包括放线菌)和 8 株真菌。

1.1 环肽类

抗 MRSA 药物达托霉素的上市, 加速了人们对环肽类抗感染先导化合物的筛选及研究, 很多新环

基金项目: 江西农业大学博士启动基金(09003267)

作者简介: 袁干军, 男, 博士, 副研究员 Tel: (0791)3950623

E-mail: sqlygj@126.com

肽类化合物不断被发现报道,其中具有抗 MRSA 活性的环肽类化合物共计报道约 14 个。Kato 等^[5]从 *Lysobacter* sp. WAP-8294 的次级代谢产物中分得具有抗 MRSA 活性的环肽类组份 WAP-8294, 进一步分离得到 19 个化合物, 其中 WAP-8294 A1(1)、A2(2)、A4(3)、Ax8(4)、Ax9(5)和 Ax13(6)均显示较强的抗 MRSA 活性,其 MIC 的范围为 0.39~3.13 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 这些环肽化合物的结构中均含有 13 个氨基酸残基。以万古霉素作阳性对照药, 对主要成分 WAP-8294A2 进行体内抗 MRSA 活性测试, 表明其对感染 MRSA 大白鼠的 ED_{50} 为 0.38 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ (万古霉素的 ED_{50} 为 5.3 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$), 明显强于万古霉素的抗 MRSA 效果, 显示其作为抗 MRSA 先导化合物开发方面的研究价值。Haste 等^[6]从海洋放线菌 CNS-575 发酵液中分离得到另一个含有 7 个氨基酸残基的抗 MRSA 环状酯肽类化合物 Etamycin(7),

该化合物抗 MRSA 的 MIC 为 1~2 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。另外 4 个抗 MRSA 的环肽类化合物 Loloatins A~D(8~11)则由 Gerard 等^[7]从采集于几内亚巴布亚岛附近暗礁的海洋细菌 *Bacillus* sp. MK-PNG-276A 的发酵产物中分离得到, 结构中均含有 10 个氨基酸残基, 体外测试表明其抗 MRSA 的 MIC 分别为 4, 2, 0.5 和 8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 抗 VRE 的 MIC 分别为 4, 2, 1 和 8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。Li 等^[8]从海洋放线菌 *Micromonospora* sp.(No.69)中分离得到 8 个环二肽, 其中环(L-缬氨酰-L-脯氨酰)二肽(12)和环(L-异亮氨酰-L-脯氨酰)二肽(13)具有一定的抗 MRSA 活性, MIC 分别为 3.2 和 6.5 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。除此之外, Barsby 等^[9]从海洋杆菌属中分得一含有 13 个氨基酸残基的线性阳离子肽类抗生素 Bogorol A(14), 其对 MRSA 和 VRE 均有较好的抗菌活性, MIC 分别为 2 和 10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。化合物 1~14 的结构式见图 1。



图 1 化合物 1~14 结构式

Fig 1 Structure of compounds 1~14

1.2 生物碱及萜类

已有天然产物的活性研究表明：生物碱类化合物大多具有显著的生理活性或抗菌效果，一直是天然产物中重点关注的结构类型。从文献报道的抗 MRSA 天然产物来看，某些萜类化合物的结构中含有叔胺或仲胺等结构片段，具有生物碱典型的化学反应，一般认为属于萜类生物碱，由于综述的目的不在于化合物的结构分类，故在此不做严格区分，将生物碱类和萜类放在一起介绍。源于微生物次级代谢产物中具有抗 MRSA 活性的天然产物共计报道约 22 个。其产生菌很多是从采集于海洋沉积物或淤泥中分离得到的，这可能与近年来海洋生物资源的研究开发越来越受重视等有关。

Jae 等^[10]从韩国西太平洋海域浅海沉积物中分得链霉菌 04DH52，并从其发酵液中分得卡波林类生物碱 1-acetyl- β -carboline(**15**)，虽然其抗 MRSA 活性微弱，MIC 为 64~256 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，但与氨苄西林或青霉素合用时，却能显著增强这两种药物的抗 MRSA 活性，使上述药物抗 MRSA 的 MIC 由 128~256 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 64~256 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 分别降至 8~16 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 8~32 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，显示其具有显著的协同抗 MRSA 增效作用。Andrimid 和 Moiramides A~C 则是 Needham 等^[11]从海洋假单胞菌 *Pseudomonas fluorescens* 的发酵液中分得的 4 个丁二酰亚胺类化合物，抗 MRSA 活性测试表明：Andrimid(**16**)和 Moiramides B(**17**)具有显著抗 MRSA 活性，其 MIC 分别为 2 和 0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，而 Moiramides A 和 Moiramides C(**18**)未显示抗 MRSA 活性。有趣的是 Andrimid 和 Moiramides C 仅差了一个羟基，却表现出抗 MRSA 活性的显著差异。Macherla 等^[12]从海洋放线菌 NPS8920 的发酵液中分得 3 个噁唑烷酮类化合物 Lipoxazolidinones A~C(**19~21**)，其中 Lipoxazolidinones A 抗 MRSA 活性最强，MIC 为 1~2 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。TPU-0037-A (30-demethyllydicamycin, **22**)、B(14,15-dehydro-8-deoxylydicamycin, **23**)、C(30-demethyl-8-deoxyly-dicamycin, **24**)和 D(8-deoxylydicamycin, **25**)是 Furumai 等^[13]从 *Streptomyces platensis* TP-A0598 中分离到的 4 个具有抗 MRSA 的含吡咯基的萜类生物碱，其 MIC 的范围均为 1.56~12.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。Riedlinger 等^[14]从日本海 289 m 深的海底泥样中分得新种 *Verrucosipora* sp. AB-18-032，并从其次级代谢

产物中分得 3 个含有不饱和 γ -内酯的萜类化合物 Abyssomicins B~D，其中 Abyssomicin C(**26**)可强烈抑制革兰阳性菌的生长，甚至可以抑制 MRSA 和 VRSA(耐万古霉素金黄色葡萄球菌)的生长，其 MIC 分别为 4 和 13 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，但 Abyssomicins B、D 却未表现出抗 MRSA 活性。2007 年 Keller 等^[15]又从该菌株中分离得到 Abyssomicin G、Abyssomicin H 和 Atrop-abyssomicin C(**27**)，其中 Atrop-abyssomicin C 为 Abyssomicin C 的构型异构体，结构中仅环上 α,β -不饱和和酮碳基的构型相反，但前者的抗 MRSA 活性却更强，其 MIC 为 3 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。Maya 等^[16]从海洋假单胞菌 *Pseudomonas* sp. F92S91 中分离得到 2 个亲脂性 α -吡喃酮 Pyrone I (**28**)和 II(**29**)，其中 Pyrone I 的抗 MRSA 活性较强，MIC 为 2~4 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。Aunpad 等^[17]从 *Bacillus pumilus* WAPB4 中分得 Pumilicin 4，测试表明其具有显著的抗 MRSA 和抗 VRE 活性，且活性对温度和 pH 值相对稳定，但至今未见 Pumilicin 4 的结构报道。

除了从细菌和放线菌的代谢产物中发现具有抗 MRSA 活性的化合物外，真菌一直以来也是抗生素先导化合物的重要来源。JBIR-03(**30**)即是 Ogata 等^[18]从真菌 *Dichotomomyces cejpui* var. *cejpui* NBRC 103559 发酵菌丝体的 80%丙酮提取物中分得的 1 个新吡啶萜类生物碱，其抗 MRSA 活性的 MIC 为 32 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，且无细胞毒性，显示该化合物作为抗 MRSA 先导化合物研发的良好研究价值。Kawagishi 等^[19-20]从 *Hericium erinaceus* 发酵菌丝体的 85%乙醇提取物中分得 4 个萜类化合物 Erinacines A(**31**)、B(**32**)、J(**33**)、K(**34**)，均具有显著的抗 MRSA 活性。Zheng 等^[21]从真菌 *Bionectra byssicola* F120 的菌丝体提取物中分得 3 个化合物 Bionectins A~C，其中 Bionectins A(**35**)和 B(**36**)具有抗 MRSA 活性，两者的 MIC 范围均为 10~30 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，但 Bionectins C 在浓度为 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时仍未表现出对 MRSA 的抑制作用。化合物 **15~36** 的结构式见图 2。

1.3 含卤化合物

这类化合物的结构中含有氯或溴元素，在一般陆生微生物和植物的次级代谢产物中较为少见，结构特异，均具有显著的抗 MRSA 活性，故将其单独列出，共计报道化合物 8 个，主要来源于海洋微生物资源，尤其是海洋放线菌。

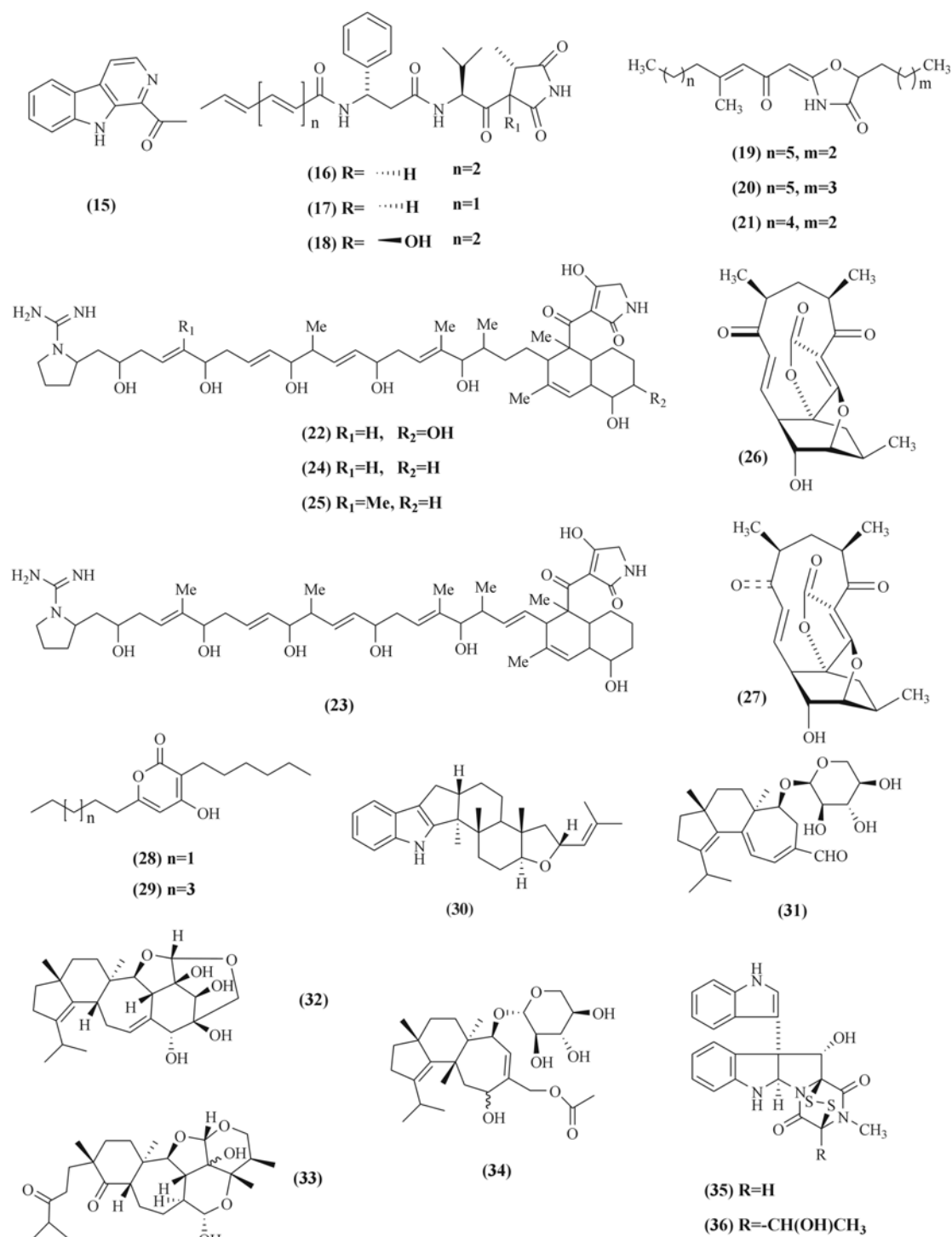


图2 化合物 15~36 结构式

Fig 2 Structure of compounds 15~36

Isnansetyo 等^[22-23]从海洋放线菌 *Pseudoalteromonas phenolica* O-BC30^T 发酵菌丝体的甲醇提取物中分得 1 个溴代联苯酚化合物 MC21-A(37)和 1 个溴代联苯羧酸化合物 MC21-B(38), 其对临床分离 MRSA 的 MIC 分别为 1~2 和 1~4 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。Pestalone(39)是 Cueto 等^[24]从海洋真菌 *Pestalotia* sp.

CNL-365 与海洋细菌 CNJ-328 混合发酵液中分得的含氯酚醛类化合物, 该化合物显示极强的抗 MRSA 活性, 其 MIC 为 0.037 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 提示利用微生物混合发酵是获得高活性先导化合物的另一有效方法。McArthur 等^[25]也从海洋放线菌 *Marinispora* sp. NPS12745 的发酵液中分得 5 个含氯元素的双吡啶

咯类化合物 Ynamicins A~E (40~44), 其中 Ynamicins A~D 抗 MRSA 的 MIC 范围为 1~3 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 但 Ynamicins E 的活性稍弱, 其 MIC 为 12 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 可

能与结构中氯元素的含量较少有关, 同时也提示结构中氯元素的含量可能与其抗 MRSA 活性的强弱有关。化合物 37~44 的结构式见图 3。

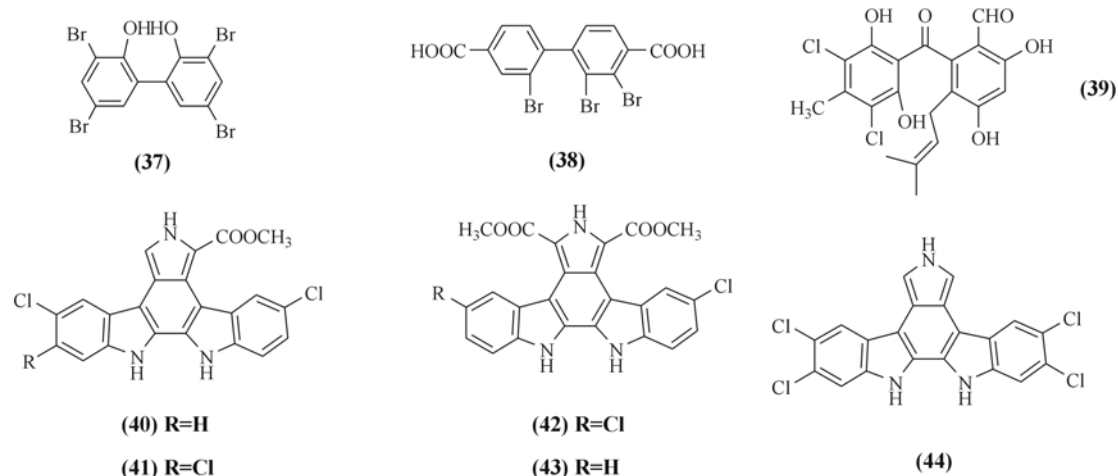


图 3 化合物 37~44 结构式

Fig 3 Structure of compounds 37~44

1.4 其他

来源于微生物的抗 MRSA 天然产物中, 除了上述报道的结构类型外, 还有醌类、聚醚类、黄酮类、大环内酯类、四环素类和苯甲酸类等, 共计报道 14 个化合物。

Yamazaki 等^[26]从 *Penicillium radicum* FKI-3765-2 的发酵菌丝体中分得 3 个双聚氢化蒽醌类化合物 Rugulosin A(45)、B(46)、C(47), 其抗 MRSA 的 MIC 分别为: 0.125, 32 和 64 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。在对从蓝细菌分离的海洋链霉菌 *Streptomyces* sp. N1-78-1 进行研究时, Socha 等^[27]从其发酵液中分得 4 个双蒽醌类化合物 BE-43472A~D, 其中

BE-43472B(48)显示较强的抗 MRSA 活性, MIC 为 0.11~0.45 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, MBC 为 0.91~3.6 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 但其体外 SI(对人类结肠肿瘤细胞系的 IC_{50} 与 MIC 之比)<5, 毒性较大。

Yoo 等^[28]从链霉菌 *Streptomyces* sp. CS684 发酵液中分得具有显著抗 MRSA 活性的聚醚类化合物 Laidlomycin(49), 其抗 MRSA 的 MIC 为 1 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。而卓锦明等^[29]则从链霉菌 FIM99501 的发酵产物中分离纯化到另一个聚醚类化合物 FW 99501(50), 该化合物具有很强的抗 MRSA 活性, 其 MIC 为 0.05~0.2 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。化合物 45~50 的结构式见图 4。

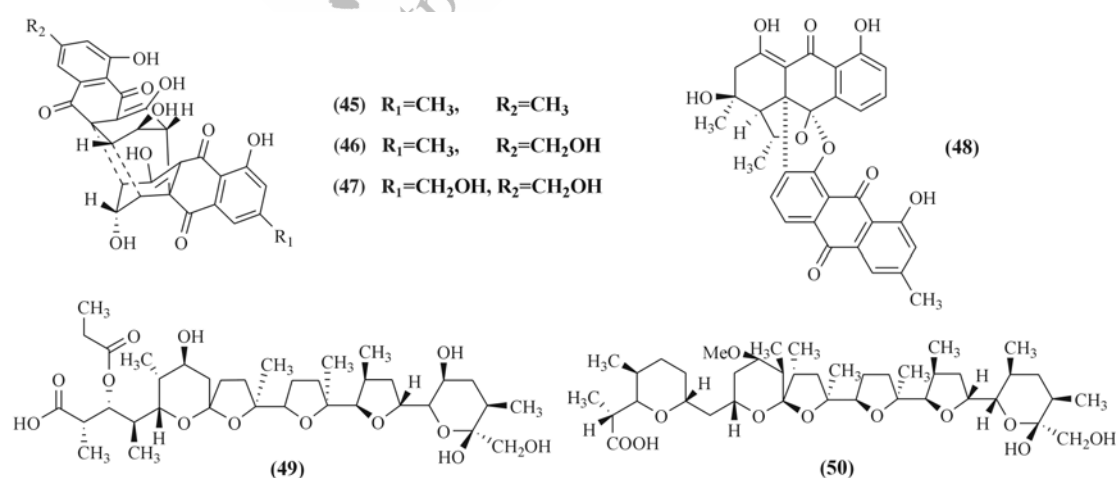


图 4 化合物 45~50 结构式

Fig 4 Structure of compounds 45~50

Kwon 等^[30]从加利福尼亚近海岸采集的样品中分离到 *Marinispora* sp. CNQ-140, 并从其发酵液中分得 4 个具有抗肿瘤活性的大环内酯 Marinomycins A~D(51~54), 经测试表明 4 个化合物均显示很强的抗 MRSA 作用, 其中 Marinomycin A 的活性最强, 其 MIC 为 $0.13 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 而 Marinomycins B~D 抗 MRSA 的活性稍弱, MIC 约为 $0.25 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

Kwon 等^[31]从真菌 *Sporothrix* sp. FN611 发酵菌丝体中分离得到化合物 Aquastatin A(55), 该化合物为对羟基水杨酸的二聚酯苷类化合物, 其抗 MRSA 的 MIC 为 $16\sim 32 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。2,4-Diacetylphloroglucinol(56)则是 Isnansetyo 等^[32]从海洋假单胞

菌 *Pseudomonas* sp. AMSN 发酵液中分得另外一个水杨酸类化合物, 测试表明其抗 MRSA 的 MIC 为 $1\sim 8 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

另外, Zheng 等^[33]还从真菌 *Penicillium* sp. F131 的发酵液中分得 1 个黄酮类化合物 Vinaxanthone(57), 该化合物为 FabI(enoyl-acyl carrier protein reductase)抑制剂, 显示其可能具有抗 MRSA 活性, 经测试表明其抗 MRSA 的 MIC 为 $32 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。Zheng 等^[34]则从真菌 *Penicillium* sp. FR11 中分离得到 1 个新的四环素类抗生素 Viridicatumtoxin B(58), 其抗 MRSA 的 MIC 为 $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 活性与万古霉素相当, 是四环素的 8~64 倍。化合物 51~58 的结构式见图 5。

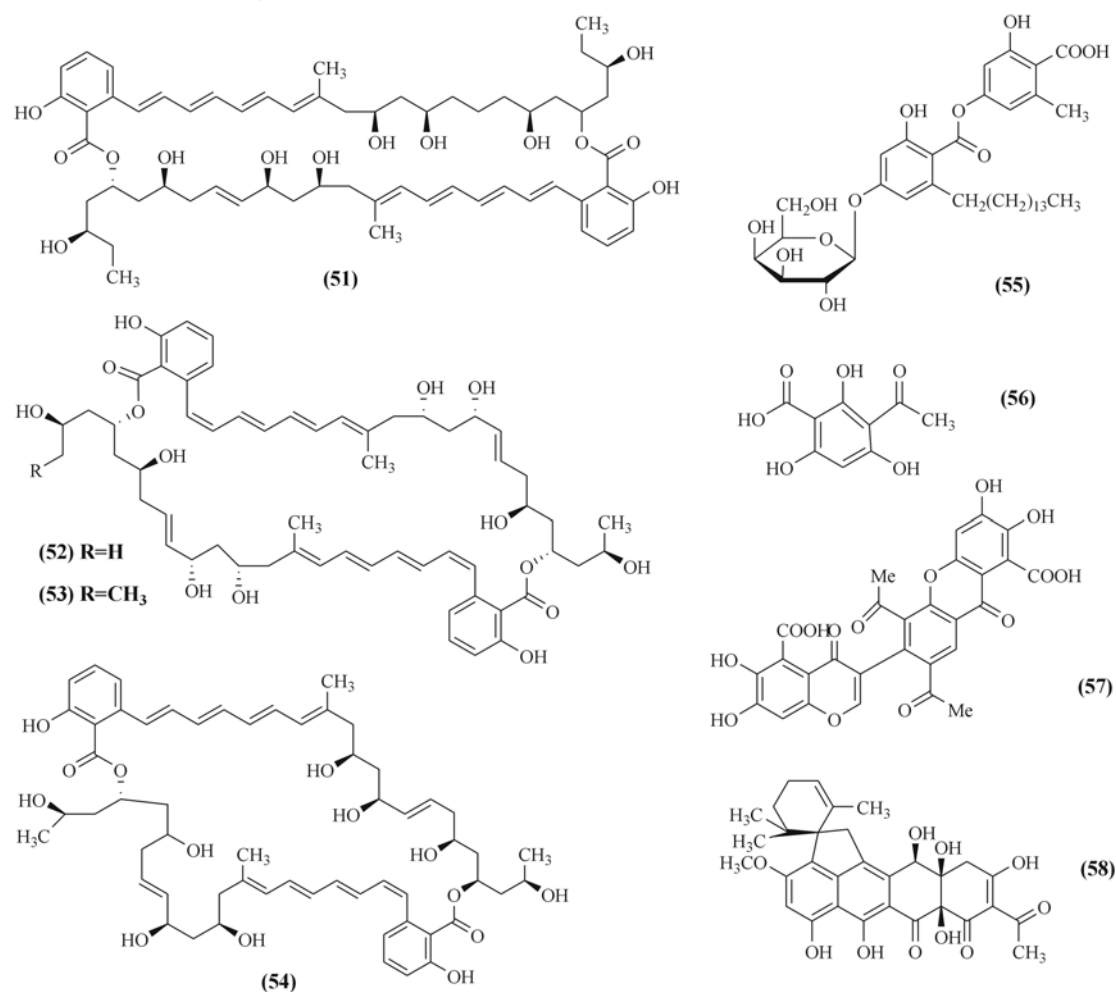


图 5 化合物 51~58 结构式

Fig 5 Structure of compounds 51~58

2 来源于植物的抗 MRSA 次级代谢产物

植物来源的抗 MRSA 天然产物共计报道约 26 个, 主要有萜类、黄酮类和醌类等结构类型, 另有 1 个炔醇类化合物。

2.1 萜类

Sato 等^[35]从植物 *Erythrina poeppigiana* 的丙酮提取物中分得 5 个化合物, 其中萜酚类化合物 Erypostyrene(59)具有较强的抗 MSA 活性, 其 MIC

为 $6.25 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。Williams 等^[36] 则从植物 *Greenwayodendron suaveolens* 中分到 5 个吲哚倍半萜, 其中新结构 Pentacyclindole(**60**)具有显著的抗 MRSA 活性, 其 MIC₉₀ 为 $4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。在 Kawazoe 等^[37]从植物 *Artemisia gilvescens* 中分得的 9 个化合物中, 已知化合物(**61**)具有抗 MRSA 活性。Ross 等^[38]从植物 *Sorocea muriculata* 的根中分到 2 个含氧杂环的萜酚类化合物 Sorocenols G(**62**)和 Sorocenols H(**63**), 其中 Sorocenols G 的缩酮结构可以看作是 Sorocenols H 邻近两个酚羟基与酮碳基缩和而成的类似物, 两者抗 MRSA 的 IC₅₀ 分别为 1.5 和 $0.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。Arena 等^[39]从阿根廷广泛应用的草药 *Acanthospermum hispidum* 中分到倍半萜内酯 Acanthospermal B(**64**), 体内试验表明其剂

量为 $2.5 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时, 可显著抑制 MRSA 在感染组织的生长, 体内实验表明: 其在 MRSA 生长培养基中浓度为 $50 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时, 可导致细菌 DNA 部分变性; $100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时, 2 h 后可导致 MRSA 细胞壁破损而自溶。Gaspar-Marques 等^[40]从植物 *Plectranthus grandidentatus* 和 *P. hereroensis* 丙酮提取物中分离得到 10 个具有抗 MRSA 和 VRE 活性的松香烷类化合物, 其中 coleon U(**65**)、7 α -acetoxy-6 β -hydroxyroyleanone(**66**)和 horminone(**67**)活性较强, 抗 MRSA 的 MIC 范围均为 $0.98\sim 15.63 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 抗 VRE(耐万古霉素肠球菌)的 MIC 范围均为 $15.63\sim 31.25 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。化合物 **59~67** 的结构式见图 6。

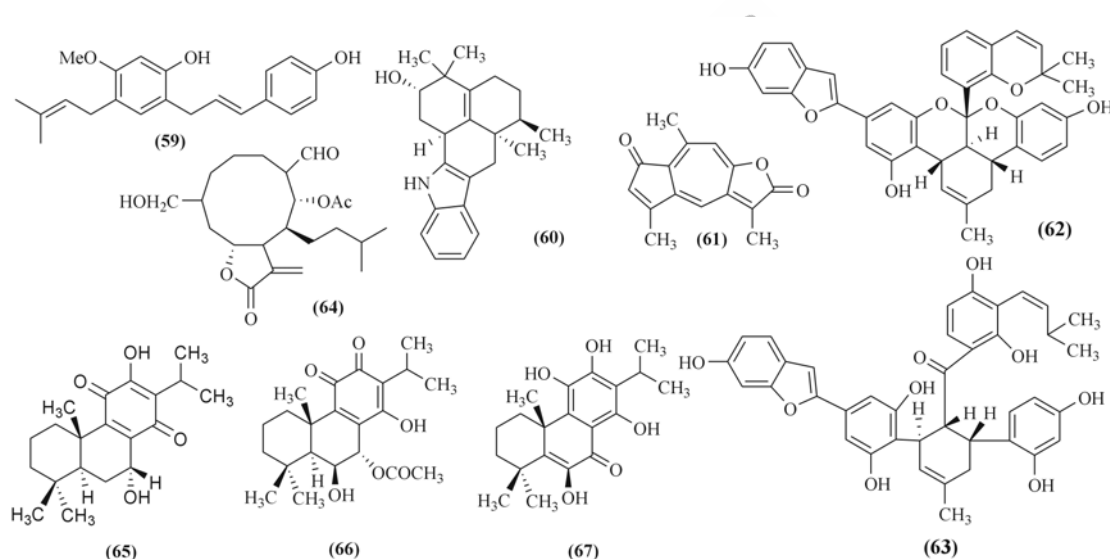


图 6 化合物 **59~67** 结构式

Fig 6 Structure of compounds **59~67**

2.2 黄酮类

Tanaka 等^[41]从 *Erythrina variegata* 根的丙酮提取物中分到 16 个异黄酮类化合物, 经测试表明: Erycristagallin(**68**)和 Orientanol B(**69**)的抗 MRSA 活性最强, 其 MIC 的范围均为 $3.13\sim 6.25 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。Sakagami 等^[42]对来源于植物的黄酮类已知化合物 Sophoraflavanone G(**70**)进行抗 MRSA 活性测试, 表明其对临床分离 27 株 MRSA 的 MIC 范围为 $3.3\sim 6.25 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。Ibrahim 等^[43]从美国悬铃木 *Platanus occidentalis* 叶中分到 1 个已知化合物和 3 个新的黄酮类化合物, 分别为山奈酚-3-*O*- α -L-(2'',3''-di-*E*-*p*-香豆酰基)-鼠李糖苷(**71**)、山奈酚-3-*O*- α -L-(2''-*E*-*p*-香豆酰基-3''-*Z*-*p*-香豆酰基)-鼠李

糖苷(**72**)、山奈酚-3-*O*- α -L-(2''-*Z*-*p*-香豆酰基-3''-*E*-*p*-香豆酰基)-鼠李糖苷(**73**)、山奈酚-3-*O*- α -L-(2'',3''-di-*Z*-*p*-香豆酰基)-鼠李糖苷(**74**), 这些化合物具有潜在的选择性抗 MRSA 作用, 且无细胞毒性, 其 MIC 分别为 2.0, 0.8, 0.7 和 $0.4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。另外 2 个类似物: 山奈酚-3-*O*- α -L-(2'',4''-di-*E*-*p*-香豆酰基)-鼠李糖苷(**75**)和山奈酚-3-*O*- α -L-(2''-*E*-*p*-香豆酰基-4''-*Z*-*p*-香豆酰基)-鼠李糖苷(**76**)则是 Otsuka 等^[44]从月桂树中分得的 2 个抗 MRSA 成分。Tanaka 等^[45]则从植物 *Erythrina poeppigiana* 的根中分到 5 个异黄酮类化合物, 其中新化合物 3,9-dihydroxy-10- γ,γ -dimethylallyl-6a, 11a-dehydropterocarpan(**77**)的抗 MRSA 活性最强,

其 MIC 为 $12.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。另一个黄酮类化合物 α -mangostin(78) 则由 Sakagami 等^[46]从植物 *Garcinia mangostana* L. 的茎树皮中分得, 其抗 MRSA 和 VRE 的 MIC 分别为 6.25~12.5 和 6.25

$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 并且能显著增强庆大霉素、氨苄西林和米诺环素的抗 MRSA 和抗 VRE 活性。化合物 68~78 的结构式见图 7。

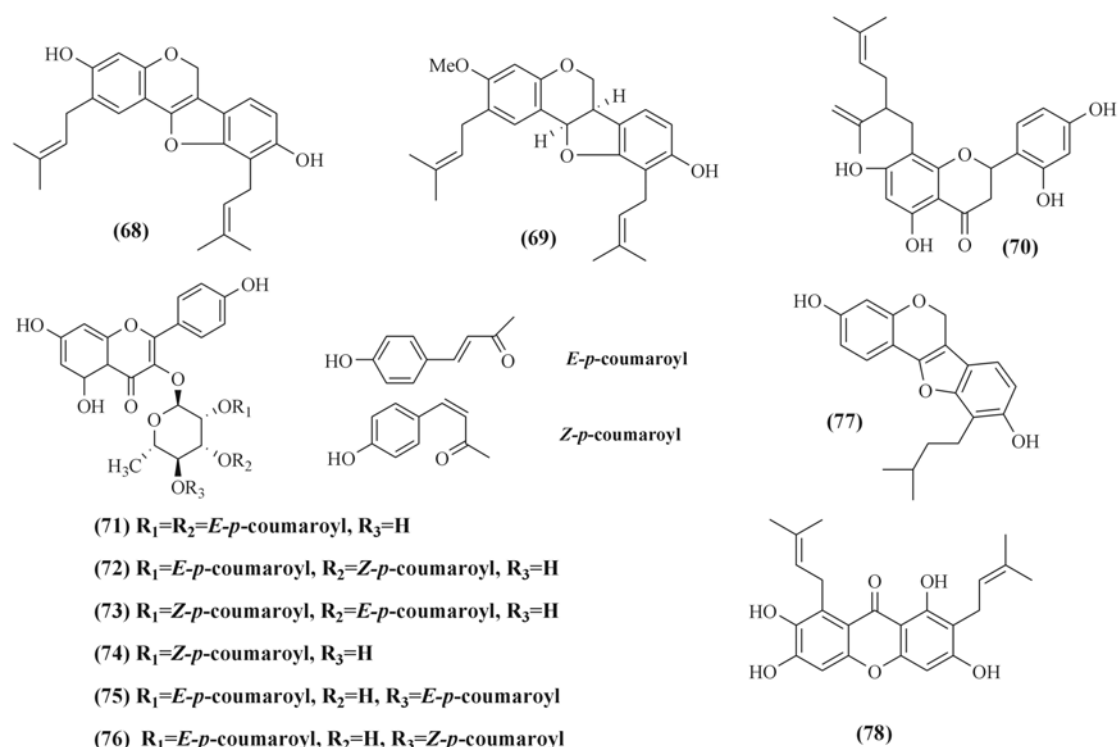


图 7 化合物 68~78 结构式

Fig 7 Structure of compounds 68~78

2.3 醌类

Shin 等^[47]从 *Ulmus davidiana* var. *japonica* 根皮的甲醇提取物中分得具有显著抗 MRSA 活性的萘醌类化合物 Mansonone F(79), 用万古霉素作阳性对照药, 其抗 MRSA 的 MIC 为 $0.39\sim 3.13 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。13-abietatriene(80) 则是 Dellar 等^[48]从植物 *Plectranthus elegans* 中分得的萘醌类化合物, 该化合物具有显著的抗 MRSA 活性, 其 MIC 范围为 $0.5\sim 1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。Shen 等^[49]从植物 *Arnebia euchroma* 分得 2 个萘醌类化合物 Alkannin(81), Shikonin(82), 同时还分得 7 个 Alkannin 酯衍生物, 经活性测试表明: 这些化合物均具有抗 MRSA 活性, 其中 Alkannin 和 Shikonin 的 MIC 为 $6.25 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 而 7 个 Alkannin 酯衍生物的 MIC 范围为 $1.56\sim 3.13 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 且 $\text{MBC}/\text{MIC}\leq 2$, 但在其抗菌浓度范围内也对人体癌细胞系具有细胞毒性, 这使得其很难作为抗 MRSA 和 VRE 感染候选药物被进一步开发。另外我国学者钱元恕等^[50]对来源于中药的 6 中单体化合物绿原酸、小檗碱、黄芩苷、黄芩素、大黄

酸和穿心莲内酯进行了抗 MRSA 活性测试, 表明: 大黄酸具有抗 MRSA 活性, 其 MIC 为 $4\sim 16 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

除此之外, Jeong 等^[51]从植物 *Atractylodes japonica* 的根分到炔醇类化合物 Atractylodiol(83) 该化合物显示一定的抗 MRSA 活性, 其对临床分离 MRSA 的 MIC 范围为 $4\sim 32 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 但同时分得的另外 3 个化合物 Atractylenolide III、Atractylenolide I 和 Diacetyla-tractylodiol 在试验浓度范围内却未表现出抗 MRSA 活性。化合物 79~83 的结构式见图 8。

3 讨论

由于抗生素市场的利润低, 用药周期相对较短, 又容易出现耐药菌株, 所以过去一段时间内国际上很多制药企业放弃对抗感染药物的研发, 导致新抗生素上市的严重滞后。随着 MRSA 感染防治形势的日趋严峻, 抗 MRSA 药物的研究不断增加, 主要包括中药及天然药物中先导化合物的发现、现有抗菌药物(尤其是 β -内酰胺类药物)的优

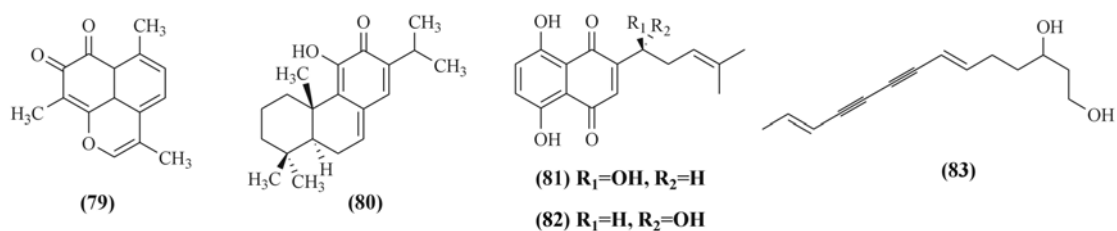


图 8 化合物 79-83 结构式

Fig 8 Structure of compounds 79-83

化设计和结构改造、现有抗菌药物(包括抗菌增效剂)的联合用药等方面。其中,从中药及天然药物中发现结构新颖、高效低毒的先导化合物仍然是当今关注的重点和热点,自 20 世纪 90 年代以来,此方面的报道逐渐增多,至今共计报道抗 MRSA 天然产物约 85 个,其中 58 个来源于微生物次级代谢产物,26 个来源于植物次级代谢产物。

自 1994 年 Needham 等^[1]报道抗 MRSA 的天然产物 Andrimid 和 Moiramides B 以来,关于此方面的文献报道不断增加,尤其是 2006 年至 2010 年共计报道文献 25 篇,占总报道文献的 56.8%。可见随着抗生素耐药问题的日趋严峻,近年来国内外开展此方面的药物研究在不断加速。考虑到新抗生素或抗菌药物应用时,耐药菌株被不断发现的不可避免性,可以预见未来很长一段时间内,抗耐药病原菌药物的研发将任重道远。

上述文献报道的抗 MRSA 天然产物共计约 85 个,其中 58 个来源于微生物,26 个来源于植物;主要包括环肽类、生物碱和萜类、醌类、含卤化合物、黄酮类和大环内酯类等结构类型,其中 11 个化合物含有氯、溴或硫元素;体外抗 MRSA 活性测试表明:30 个化合物的 MIC<5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。显示微生物和植物的次级代谢产物中含有结构特异、活性显著的抗 MRSA 成分,值得深入挖掘和研究。

报道的抗 MRSA 天然产物中,有些化合物本身抗 MRSA 的活性不强,但能显著增强临床药物的抗 MRSA 效果,或重新获得对 MRSA 的敏感性,相当于抗菌增效剂,如上述文献报道的 1-acetyl- β -carboline 和 α -Mangostin 等。这类化合物若能成功应用,不仅可以获得很好的抗菌效果,而且能够减少其它抗生素或抗菌药物的剂量,降低药物的毒副作用,延缓发现耐药菌株的时间。可以在此方面展开广泛的研究。

除了来源于微生物和植物的抗 MRSA 天然产

物的报道外,也偶有来源于动物的抗 MRSA 天然产物,如化合物 2-(2',4'-二溴苯氧基)-4,6-二溴苯酚即是 Shridhar 等^[52]从采集于印度洋拉克沙岛滨海地带的海绵 *Dysidea granulosa*(Bergquist)中分得的,体外活性测试表明其具有显著的抗菌活性,抗 MRSA 和 VRE 等革兰阳性菌的 MIC 范围均为 0.117~2.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。加上来源于海洋微生物次级代谢产物的 8 个含卤化合物,共计报道 9 个含卤化合物具有抗 MRSA 活性,且作用都很强,显示海洋生物资源中蕴藏着结构独特新颖、活性显著的次级代谢产物,也预示新抗 MRSA 作用机理先导化合物发现的可能。

REFERENCES

- [1] TAUBES G. The bacteria fight back [J]. Science, 2008, 321(5887): 356-361.
- [2] GOLDBURG R, ROACH S, WALLINGA D, et al. The risks of pigging out on antibiotics [J]. Science, 2008, 321(5894): 1294.
- [3] DANCER S J. The effect of antibiotics on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 61(2): 246-253.
- [4] YANG C S, LIU W E. Advances on mechanism of drug-resistance to MRSA and test method of molecular biology [J]. Chin J Nosocomiol(中华医院感染学杂志), 2007, 17(3): 356-358.
- [5] KATO A, NAKAYA S, KOKUBO N, et al. A new anti-MRSA antibiotic complex, WAP-8294A. I. Taxonomy, isolation and biological activities [J]. J Antibiot(Tokyo), 1998, 51(10): 929-935.
- [6] HASTE N M, PERERA V, MALONEY K N. Activity of the streptogramin antibiotic etamycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. J Antibiot(Tokyo), 2010, 63(5): 219-224.
- [7] GERARD J M, HADEN P, KELLY M T, et al. Loloatins A-D, cyclic decapeptide antibiotics produced in culture by a tropical marine bacterium [J]. J Nat Prod, 1999, 62(1), 80-85.
- [8] LI Y, TAN J S, GAO H, et al. Study of anti-MRSA bioactive constituents from a marine acinomycetes *Micromonospora* sp. (No.69) [J]. Chin J Mar Drugs(中国海洋药物), 2010, 29(5): 16-21.
- [9] BARSBY T, KELLY M T, GAGNE S M, et al. Bogorol A, produced in culture by a marine *Bacillus* sp. reveals a novel template for cationic peptide antibiotics [J]. Org Lett, 2001, 3(3): 437-440.

- [10] JAE S H, LEE H S, LEE D S. The synergistic antibacterial activity of 1-acetyl- β -carboline and β -lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [J]. J Microbiol Biotechnol, 2010, 20(3): 501-505.
- [11] NEEDHAM J, KELLY M T, ISHIGE M, et al. Andrimid and moiramides A-C, metabolites produced in culture by a marine isolate of the bacterium *Pseudomonas fluorescens*: structure elucidation and biosynthesis [J]. J Org Chem, 1994, 59(8): 2058-2063.
- [12] MACHERLA V R, LIU J N, SUNGA M, et al. Lipoxazolidinones A, B, and C: antibacterial 4-oxazolidinones from a marine actinomycete isolates from a Guam marine sediment [J]. J Nat Prod, 2007, 70(9): 1454-1457.
- [13] FURUMAI T, ETO K, SASAKI T, et al. TPU-0037-A, B, C and D, novel lydicamycin congeners with anti-MRSA activity from *Streptomyces platensis* TP-A0598 [J]. J Antibiot(Tokyo), 2002, 55(10): 873-880.
- [14] RIEDLINGER J, REICKE A, ZAHNER H, et al. Abyssomicins, inhibitors of the para-aminobenzoic acid pathway produced by the marine *Verrucosipora* strain AB-18-032 [J]. J Antibiot(Tokyo), 2004, 57(4): 271-279.
- [15] KELLER S, NICHOLSON G, DRAHL C, et al. Abyssomicins G and H and Atrop-abyssomicin C from the marine *Verrucosipora* strain AB-18-032 [J]. J Antibiot(Tokyo), 2007, 60(6): 391-394.
- [16] MAYA S P, KONG F, JEFFREY J E, et al. Novel alpha-pyrones produced by a marine *Pseudomonas* sp. F92S91: taxonomy and biological activities [J]. J Antibiot(Tokyo), 2003, 56(12): 1033-1044.
- [17] AUNPAD R, NA-BANGCHANG K. Pumilicin 4, a novel bacteriocin with anti-MRSA and anti-VRE activity produced by newly isolated bacteria *Bacillus pumilus* strain WAPB4 [J]. Curr Microbiol, 2007, 55 (4): 308-313.
- [18] OGATA M, UEDA J, HOSHI M, et al. A novel indole-diterpenoid, JBIR-03 with anti-MRSA activity from *Dichotomomyces cejpui* var. *cejpui* NBRC 103559 [J]. J Antibiot(Tokyo), 2007, 60(10): 645-648.
- [19] KAWAGISHI H. Anti-MRSA compounds from *Hericium erinaceus*(Bull.:Fr.) Pers. [J]. Int J Med Mushrooms, 2005, 7(3): 350.
- [20] KAWAGISHI H, MASUI A, TOKUYAMA S, et al. Erinacines J and K from the mycelia of *Hericium erinaceus* [J]. Tetrahedron, 2006, 62(36): 8463-8466.
- [21] ZHENG C J, KIM C J, BAE K S, et al. Bionectins A-C, epidithiodioxopiperazines with anti-MRSA activity, from *Bionectra byssicola* F120 [J]. J Nat Prod, 2006, 69(12): 1816-1819.
- [22] ISNANSETYO A, KAMEI Y. Anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA) activity of MC21-B, an antibacterial compound produced by the marine bacterium *pseudoalteromonas phenolica* O-BC30^T [J]. Int J Antimicrob Agents, 2009, 34(2): 131-135.
- [23] ISNANSETYO A, KAMEI Y. MC21-A, A bactericidal antibiotic produced by a new marine bacterium, *Pseudoalteromonas phenolica* sp. nov. O-BC30^T, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(2): 480-488.
- [24] CUETO M, JENSEN P R, KAUFFMAN C, et al. Pestalone, a new antibiotic produced by a marine fungus in response to bacterial challenge [J]. J Nat Prod, 2001, 64(11): 1444-1446.
- [25] MCARTHUR K A, MITCHELL S S, TSUENG G, et al. Lynamycins A-E, chlorinated bisindole pyrrole antibiotics from a novel marine actinomycete [J]. J Nat Prod, 2008, 71(10): 1732-1737.
- [26] YAMAZAKI H, KOYAMA N, OMURA S, et al. New Rugulosins, anti-MRSA antibiotics, produced by *Penicillium radicum* FKI-3765-2 [J]. Org Lett, 2010, 12(7): 1572-1575.
- [27] SOCHA A M, GARCIA D, SHEFFER R, et al. Antibiotic bisanthraquinones produced by a Streptomyete isolated from a cyanobacterium associated with *Ecteinascidia turbinate* [J]. J Nat Prod, 2006, 69(7): 1070-1073.
- [28] YOO J C, KIM J H, HA J W, et al. Production and biological activity of Laidlomycin, anti-MRSA/VRE antibiotic from *Streptomyces* sp. CS684 [J]. J Microbiol, 2007, 45(1): 6-10.
- [29] ZHUO J M, XU L, LIN Y Q, et al. Isolation structure elucidation and biological activities of anti-MRSA antibiotic FW 99501 [J]. Strait Pharm J(海峡药), 2006, 18(2): 153-156.
- [30] KWON, H C, KAUFFMAN C A, JENSEN P R, et al. Marinomycins A-D, antitumorantibiotics of a new structure class from a marine actinomycete of the recently discovered genus "*Marinispora*" [J]. J Am Chem Soc, 2006, 128(5): 1622-1632.
- [31] KWON Y J, FANG Y, XU G H, et al. Aquastatin A, a new inhibitor of enoyl-acyl carrier protein reductase from *Sporothrix* sp. FN611 [J]. Biol Pharm Bull, 2009, 32(12): 2061-2064.
- [32] ISNANSETYO A, HORIKAWA M, KAMEI Y. *In vitro* anti-methicillin resistant *Staphylococcus aureus* activity of 2,4-diacetylphloroglucinol produced by a *Pseudomonas* sp AMSN isolated from a marine alga [J]. J Antimicrob Chemother, 2001, 47(5): 724-725.
- [33] ZHENG C J, SOHN M J, KIM W G. Vinaxanthone, a new inhibitor from *Penicillium* sp. [J]. J Antimicrob Chemother, 2009, 63(5): 949-953.
- [34] ZHENG C J, YU H E, KIM E H, et al. Viridicatumtoxin B, a new anti-MRSA agent from *Penicillium* sp. FR11 [J]. J Antibiot(Tokyo), 2008, 61(10): 633-637.
- [35] SATO M, TANAKA H, YAMAGUCHI R, et al. *Erythrina poeppigiana*-derived phytochemical exhibiting antimicrobial activity against *Candida albicans* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Lett Appl Microbiol, 2003, 37(1): 81-85.
- [36] WILLIAMS R B, HU J F, OLSON K M, et al. Antibiotic indole sesquiterpene alkaloid from *Greenwayodendron suaveolens* with a new natural product framework[J]. J Nat Prod, 2010, 73(5): 1008-1011.
- [37] KAWAZOE K, TSUBOUCHI Y, ABDULLAH N, et al. Sesquiterpenoids from *Artemisia gilvescens* and an anti-MRSA compound [J]. J Nat Prod, 2003, 66(4): 538-539.
- [38] ROSS S A, RODRIGUEZ-GUZMAN R, RADMAN M M, et al. Sorocenols G and H, anti-MRSA oxygen heterocyclic Diels-Alder-Type adducts from *Sorocea muriculata* roots [J]. J Nat Prod, 2008, 71 (10): 1764-1767.
- [39] ARENA M E, CARTAGENA E, GOBBATO N, et al. *In vivo* and *in vitro* antibacterial activity of *Acanthospermum hispidum* [J]. Phytother Res, 2011, 25(4) :597-602.
- [40] GASPAR-MARQUES C, RIJO P, SIMOES M F, et al. Abietanes from *Plectranthus grandidentatus* and *P. hereroensis* against methicillin- and vancomycin-resistant bacteria [J]. Phytomedicine, 2006, 13(4): 267-271.
- [41] TANAKA H, SATO M, FUJIWARA S, et al. Antibacterial activity of isoflavonoids isolated from *Erythrina variegata* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Lett Appl Microbiol, 2002, 35(6): 494-498.

- [42] SAKAGAMI Y, MIMURA M, KAJIMURA K. Anti-MRSA activity of ophoraflavanone G and synergism with other antibacterial agents [J]. Lett Appl Microbiol, 1998, 27(2): 98-100.
- [43] IBRAHIM M A, MANSOOR A A, GROSS A, et al. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)-active metabolites from *Platanus occidentalis* (American Sycamore) [J]. J Nat Prod, 2009, 72 (12): 2141-2144.
- [44] OTSUKA N, LIU M H, SHIOTA S, et al. Anti-methicillin resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA) compounds isolated from *Laurus nobilis* [J]. Biol Pharm Bull, 2008, 31(9): 1794-1797.
- [45] TANAKA H, SATO M, OH-UCHI T, et al. Antibacterial properties of a new isoflavonoid from *Erythrina poeppigiana* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Phytomedicine, 2004, 11(4): 331-337.
- [46] SAKAGAMI Y, IINUMA M, PIYASENA K G, et al. Antibacterial activity of α -mangostin against vancomycin resistant *Enterococci* (VRE) and synergism with antibiotics [J]. Phytomedicine, 2005, 12(3): 203-208.
- [47] SHIN D Y, KIM H S, MIN K H, et al. Isolation of a potent anti-MRSA sesquiterpenoid quinone from *Ulmus davidiana* var. *japonica* [J]. Chem Pharm Bull, 2000, 48(11): 1805-1806.
- [48] DELLAR J E, COLE M D, WATERMAN P G. Antimicrobial abietane diterpenoids from *Plectranthus elegans* [J]. Phytochemistry, 1996, 41(3): 735-738.
- [49] SHEN C C, SYN W J, LI S Y, et al. Antimicrobial activities of naphthazarins from *Arnebia euchroma* [J]. J Nat Prod, 2002, 65 (12): 1857-1862.
- [50] PENG Q, HOU B, HUA D X, et al. *In vitro* effects of extracts of six Chinese medicinal plants against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Chin Trop Med(中国热带医学), 2010, 10(6): 665-666.
- [51] JEONG S I, KIM S Y, KIM S J, et al. Antibacterial activity of phytochemicals isolated from *Atractylodes japonica* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Molecules, 2010, 15(10): 7395-7402.
- [52] SHRIDHAR D M P, MAHAJAN G B, KAMAT V P, et al. Antibacterial activity of 2-(2',4'-dibromophenoxy)-4,6-dibromophenol from *Dysidea granulose* [J]. Mar Drugs, 2009, 7(3): 464-471.

收稿日期: 2010-12-27