

【安全性评价】

细菌群体感应系统抑制剂 RIP1183 的一般药理学研究

周颖^{1,2}, 薛小燕², 侯征², 魏明¹, 李汾¹, 罗晓星²

1. 西安医学院, 陕西 西安 710021

2. 空军军医大学, 陕西 西安 710032

摘要:目的 考察新型细菌群体抑制剂 RNAIII 抑制肽衍生物 RIP1183 对中枢神经系统、心血管系统和呼吸系统的影响。方法 将 ICR 种小鼠 48 只, 随机分为对照组和 RIP1183 低、中、高剂量组 (4、12、36 mg/kg), 观察 iv RIP1183 后, 对小鼠自主活动次数、协调运动能力和阈下巴比妥钠协同作用的影响。将比格犬随机分组同前, 按体表面积换算成相应剂量, 观察 iv RIP1183 后, 对各组犬心血管系统和呼吸系统的影响。结果 与对照组相比, RIP1183 对小鼠自主活动、协调运动能力和阈下巴比妥钠协同作用无影响, 对比格犬心电图、心率、心律及呼吸频率和幅度、血压无明显影响。结论 RIP1183 对中枢神经系统、呼吸系统和心血管系统均无明显影响。研究结果可为 RIP1183 临床试验研究提供参考。

关键词: 群体感应抑制剂; RNAIII 抑制肽; 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 一般药理学

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 12-2386-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.12.018

General pharmacology of bacterial quorum sensing inhibitor RIP1183

ZHOU Ying^{1,2}, XUE Xiaoyan², HOU Zheng², WEI Ming¹, LI Fen¹, LUO Xiaoxing²

1. Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China

2. School of Pharmacy, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

Abstract: Objective To investigate the effects of RIP1183, a novel bacterial population inhibitor RNA III inhibitory peptide derivative, on the central nervous system, cardiovascular system and respiratory system. **Methods** A total of 48 ICR mice were randomly divided into control group, RIP high, medium, and low dose groups (4, 12 and 36 mg/kg). The effects of iv RIP1183 on the number of spontaneous activities, balance ability, and the synergistic effect of subthreshold sodium barbiturate in mice were observed. The Beagle dogs were randomly divided into the same group and converted into corresponding doses according to body surface area. The effects of iv RIP1183 on cardiovascular and respiratory system were observed. **Results** Compared with control group, RIP1183 had no effect on mice's autonomic activity, coordinated motor ability, and subthreshold barbiturate synergistic effect. And had no significant effect on ECG, heart rate, rhythm, respiratory rate and amplitude, and the blood pressure of Beagle dogs. **Conclusion** URIP1183 had no significant effect on the central nervous system, respiratory system and cardiovascular system. The results of the studies can provide references and important guiding significances for the clinical trial of RIP1183.

Key words: quorum sensing inhibitor; RNAIII inhibiting peptide; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; general pharmacology

RNAIII 抑制肽(RIP)是一种金黄色葡萄球菌的群体感应系统抑制剂,能够抑制细菌毒力因子和细菌生物膜形成相关基因的表达,从而降低细菌的致病力,对细菌的生存压力小,不易诱导细菌出现耐药性^[1-3]。多种耐甲氧西林金黄色葡萄球

菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)感染动物模型上,RIP 及其衍生物具有良好体内抗菌活性^[3-7]。本研究旨在研究注射给予 RIP 衍生物,对小鼠中枢神经系统、犬的心血管系统和呼吸系统的影响,确定 RIP 衍生物出现非期望的药

收稿日期: 2019-05-13

基金项目: 陕西省科技厅自然科学基金基础研究计划项目(2018JQ8028);陕西省呼吸病预防与诊治工程研究中心开放基金(2017HXKF06);西安医学院博士科研启动基金(2016DOC27);国家科技重大专项-重大新药创制项目(2013ZX09J13108-01B)

第一作者: 周颖(1982—),女,蒙古族,讲师,药理学博士,研究方向为分子药理学。E-mail: zhouying209@163.com

物效应,探讨RIP衍生物的安全性,为新药申报和临床研究提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 药物与试剂

RIP1183(白色疏松粉末,空军军医大学生生物制药教研室,批号20141001,质量分数99.41%, -20°C 低温保存);溶剂对照:氯化钠注射液(石家庄四药有限公司,批号140227806)。

1.2 主要仪器

AL204电子天平(梅特勒-托利多),HZ-HG-1001N电子天平(福州衡之展电子有限公司);ZIL-2程控自主活动箱(中国医学科学药物研究所研制);2010BUMP-04052植入式生理信号遥测系统(美国DSI公司)。

1.3 实验动物

SPF级ICR小鼠,雌雄各半,体质量 $18.0\sim 22.0\text{ g}$,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,合格证号11400700079218;Beagle犬,6月龄,雌雄各半,体质量 $5.75\sim 7.15\text{ kg}$,由北京日新科技有限公司,实验动物合格证号111006700000027。

1.4 实验分组

将小鼠自主活动试验、小鼠协调运动试验和小鼠戊巴比妥钠阈下催眠剂量试验,和对比格犬心血管系统和呼吸系统影响试验,均设为4个剂量组,分别为对照组和RIP1183低剂量(RIP-L)、RIP1183中剂量(RIP-M)、RIP1183高剂量(RIP-H)组。药效学实验表明,RIP1183对MRSA感染脓毒症小鼠模型的最低有效剂量和最大有效剂量分别是 5 mg/kg 和 20 mg/kg 。一般药理学实验主要是研究受试物在治疗范围内或治疗范围以上剂量时,对生理功能潜在的不良影响,因此本实验小鼠动物实验采用RIP1183的低、中、高剂量分别是 4 、 12 、 36 mg/kg 。按体表面积折算成比格犬的等效剂量分别为 0.8 、 2.4 、 7.2 mg/kg 。对照组给予等体积的氯化钠注射液。

1.5 方法

1.5.1 小鼠自主活动试验 ICR小鼠于给药前测定5 min内的自主活动次数,筛选5 min内自主活动次数在 $182\sim 278$ 次的小鼠48只用于本试验。每组各12只,共4组,分别是RIP-L组(4 mg/kg)、RIP-M组(12 mg/kg)、RIP-H组(36 mg/kg)和对照组。小鼠iv给药后立即放入自主活动箱内,测定10 min内小鼠的自主活动次数。测定完成后观察30 min小鼠的一般行为表现、姿势、步态、流涎、肌颤及瞳孔变化。如果动物的一般行为活动有异常,则应延长观

察时间,直至异常活动恢复。

1.5.2 小鼠协调运动试验 ICR小鼠分组如前,iv RIP1183或生理盐水后,立即放在与桌面呈 50° 角度放置的金属网上任其攀爬,观察和记录30 min内各组落下金属网的小鼠只数。

1.5.3 小鼠阈下戊巴比妥钠催眠剂量试验 ICR小鼠分组如前,各组小鼠按照体质量iv RIP1183或生理盐水,给药1 h后,每组小鼠ip给予戊巴比妥钠(最大阈下催眠剂量 35 mg/kg),按照给药30 min内小鼠翻正反射消失达1 min以上者为入睡的标准。记录每组动物的入睡动物数和睡眠持续时间(翻正反射消失至恢复的时间)。

1.5.4 比格犬心血管系统和呼吸系统影响试验 实验分为4组,分别是RIP-L组(0.8 mg/kg)、RIP-M组(2.4 mg/kg)、RIP-H组(7.2 mg/kg)和对照组。采用拉丁方设计,每个剂量组采集8只动物的数据。采用植入式生理信号遥测系统(DSI公司)检测实验动物呼吸系统和心血管系统各指标参数。将TL11M3-D70-PCTR传感器植入动物体内恢复2~3周后再进行数据采集。将接收器固定在动物笼子内部背板中间靠上的位置。采取连续采集方式,给药前采集20 min的数据,给药后连续采集180 min的数据,输出给药前10 min及给药后1、5、10、15、30、60、120、180 min各时间点数据。数据采集呼吸系统的各参数:峰值吸气流量(PIF)、峰值呼气流量(PEF)、潮气量(TV)、分钟潮气量(MV)、呼吸频率(BPM)、吸气时间(IT)、呼气时间(ET)、呼吸时间(TT)和呼吸中止时间(AT);心血管系统的各参数:P波振幅、R波振幅、T波振幅、QT间期、校正QT间期、PR间期、RR间距、ST段和QRS波时程、心率、体温、舒张压、收缩压、平均压。

1.5.5 统计学方法 使用SPSS 11.5软件对数据统计分析,计量资料采用单因素方差分析方法进行统计。如单因素方差分析有显著性差异时,再进行组间的多重比较。

2 结果

2.1 RIP1183对小鼠自主活动的影响

观察给药后RIP1183对5 min小鼠自主活动次数的影响。结果显示,RIP-L、RIP-M、RIP-H组与对照组比较无统计学差异,表明RIP1183对小鼠的自主活动没有影响(表1)。

2.2 RIP1183对小鼠协调运动能力的影响

小鼠iv RIP1183后,立刻放在与地面成 50° 角金属网上,观察30 min内掉网的动物数。结果显示,RIP-

表1 RIP1183对小鼠自主活动次数的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)Table 1 Effect of RIP1183 on the number of spontaneous activities in mice($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	药后与药前自主活动次数差值/(次·min ⁻¹)
对照	0.0	47±16
RIP-L	4.0	51±18
RIP-M	12.0	45±11
RIP-H	36.0	48±22

L、RIP-M、RIP-H组同对照组一致,均无动物掉网(表2)。

2.3 RIP1183戊巴比妥钠协同催眠实验

本试验确定的戊巴比妥钠最大阈下催眠剂量为35 mg/kg,在该剂量下30 min内10只小鼠有9只未入睡,1只入睡,未入睡动物百分率为90%。在该剂量进行RIP1183戊巴比妥钠阈下催眠剂量试验,结果见表3。对照组、RIP-L、RIP-M、RIP-H组中,只有RIP-L组在给予戊巴比妥钠30 min内有1只小鼠入睡,入睡动物百分率为8%,其他3组均没有动物

入睡。因为戊巴比妥钠最大阈下催眠剂量是可以使10%动物入睡的剂量,因此RIP-L组1只小鼠入睡可以排除是RIP1183药理作用的结果。这表明RIP1183对戊巴比妥钠的睡眠作用不具有协同或累加效应。

2.4 RIP1183对比格犬呼吸系统的影响

静脉注射给予不同剂量RIP1183对比格犬呼吸系统各参数的影响,结果显示,RIP-L、RIP-M、RIP-H组和对照组比较,呼吸系统各参数无显著差异(表4)。

表2 RIP1183对小鼠协调运动试验的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)Table 2 Effect of RIP1183 on balance ability in mice($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	n/只	掉网动物数/只	掉网动物百分率/%
对照	—	12	0	0
RIP-L	4.0	12	0	0
RIP-M	12.0	12	0	0
RIP-H	36.0	12	0	0

表3 RIP1183对小鼠阈下戊巴比妥钠催眠作用的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)Table 3 Synergistic effect of threshold dose of sodium pentobarbital on mice after RIP1183 administration ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	n/只	睡眠动物数/只	入睡动物百分率/%
对照	0.0	12	0	0
RIP-L	4.0	12	1	8
RIP-M	12.0	12	0	0
RIP-H	36.0	12	0	0

表4 RIP1183对比格犬呼吸系统各参数的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)Table 4 Effects of RIP1183 on respiratory system in Beagle Dogs ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

测定指标	组别	给药后各时间点的呼吸系统参数								
		给药前10 min	1 min	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min	120 min	180 min
PIF/(mL·min ⁻¹)	对照	650±496	726±450	470±201	569±484	477±269	700±294	490±464	537±469	371±132
	RIP-L	548±319	546±260	721±410	472±294	760±466	577±566	391±366	354±179	572±382
	RIP-M	529±265	542±232	625±405	683±561	485±185	670±475	463±185	497±483	454±377
	RIP-H	495±316	783±459	667±546	616±485	692±442	384±148	505±345	484±294	529±220
PEF/(mL·min ⁻¹)	对照	701±420	750±339	551±201	630±382	577±341	863±357	533±323	636±367	513±200
	RIP-L	563±269	682±299	743±485	544±280	825±479	636±607	488±460	452±209	619±323

(续表4)

测定指标	组别	给药后各时间点的呼吸系统参数								
		给药前10 min	1 min	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min	120 min	180 min
TV/mL	RIP-M	662±393	701±337	738±519	810±530	573±244	823±494	615±275	641±532	540±404
	RIP-H	527±288	977±530	706±534	1 147±638	841±611	513±287	613±388	690±357	708±266
	对照	217±140	179±78	146±65	160±120	153±82	199±71	157±116	159±70	139±55
	RIP-L	139±77	133±67	148±78	138±91	201±124	188±161	113±68	146±79	161±97
	RIP-M	225±159	178±100	191±143	201±137	172±95	252±198	183±81	190±188	172±111
MV/mL	RIP-H	154±96	304±228	177±141	245±211	197±98	139±76	151±83	178±96	243±117
	对照	3659±2183	4451±2416	2979±1646	3793±2904	2731±1428	4690±2745	2823±1932	3253±1896	3194±2212
	RIP-L	2871±1889	3521±1784	3878±3061	2483±1016	3749±2488	3298±3591	2655±1634	3230±1949	3255±1890
	RIP-M	3803±2503	3608±2121	3870±2657	4057±2678	3091±1877	4252±3266	3057±1214	3626±3028	3780±2673
	RIP-H	2746±2300	5152±3187	3604±2963	5042±4125	3784±1888	2512±1873	3813±2558	4526±2857	3705±1531
BPM/(次·min ⁻¹)	对照	17.5±5.8	24.2±4.7	19.5±4.6	22.5±6.4	17.9±5.7	22.8±8.8	19.2±12.1	19.8±6.1	21.6±10.2
	RIP-L	20.6±5.3	26.9±9.7	25.3±18.4	23.5±11.3	19.1±12.0	24.4±17.6	24.9±11.3	22.4±7.7	26.5±19.7
	RIP-M	18.4±10.4	20.5±6.0	21.7±6.7	21.5±6.7	18.2±4.3	15.4±5.0	18.2±6.5	19.7±7.6	22.0±12.1
	RIP-H	16.3±6.1	19.2±5.8	20.6±6.2	18.3±5.2	20.1±7.1	17.0±5.4	25.0±8.6	23.8±8.3	17.1±6.4
	对照	2544±1608	1 430±401	1 545±554	1 416±451	1 965±789	1953±1314	1 295±692	1 376±475	1 191±504
IT/ms	RIP-L	1 631±673	1 276±449	1 392±831	2066±1282	2202±1239	1 450±570	1 101±451	1 299±352	1 475±763
	RIP-M	1799±1037	1 790±655	1 586±999	1 556±635	1 716±514	1973±1033	1 761±849	1 411±431	1 397±726
	RIP-H	1 475±402	2204±1305	1 671±458	1 839±755	1 865±789	1971±1032	1 490±676	1 236±525	2301±2092
	对照	1 322±375	1 069±310	1 537±755	1 418±945	1766±1685	1 085±295	2704±2159	1832±1050	2036±1134
	RIP-L	1 421±560	1 125±464	1963±1483	986±386	1 532±758	1 682±966	1718±1020	1 647±893	1777±1594
ET/ms	RIP-M	2413±1705	1 298±673	1 308±509	1 293±506	1 647±909	2 039±984	1725±1295	1974±1153	1997±1360
	RIP-H	2 367±999	1 168±488	1 377±648	1 558±575	1 292±455	1910±1184	1 148±614	1 374±784	1905±1352
	对照	3866±1 655	2 564±531	3 232±793	2 862±847	3764±1568	3099±1508	4086±2235	3364±1334	3301±1391
	RIP-L	3 108±926	2 454±752	3491±2009	3109±1431	3913±1666	3225±1430	2865±1254	2985±1075	3098±1723
	RIP-M	4275±2127	3 164±959	2 982±850	2 987±751	3 463±815	4204±1092	3625±1124	3438±1237	3415±1591
TT/ms	RIP-H	4067±1234	3424±1203	3 157±967	3 492±905	3 275±962	3899±1419	2 688±980	2818±1034	4242±2438
	对照	80±40	65±47	150±76	79±27	33±42	94±61	87±45	56±33	54±27
	RIP-L	85±56	66±54	136±67	85±37	78±21	93±62	77±47	39±30	38±29
	RIP-M	85±64	78±54	134±88	97±38	100±41	91±56	79±46	54±28	38±22
	RIP-H	72±39	86±53	110±71	95±47	119±53	87±49	81±51	79±49	36±13

2.5 RIP1183对比格犬心血管系统的影响

静脉注射给予不同剂量RIP1183对比格犬心血管系统各参数、体温和血压的影响,结果显示,RIP-L、RIP-M、RIP-H组和对照组比较,心电图各参数、体温和血压无显著差异(表5、6)。

3 讨论

MRSA是临床上最常见、最重要的致病菌。随着MRSA的出现和广泛传播,治疗MRSA感染性疾病已成为临床治疗上极为棘手的问题^[8]。传统抗生素通过直接抑制或杀灭细菌的方式,对细菌产生生存压力,细菌易产生耐药性。群体感应系统抑制剂是一种新型抗细菌感染策略,通过抑制参与调节细

菌生物被膜形成、毒力因子释放、免疫逃逸、以及耐药性发生的群体感应系统,降低细菌致病力,但不杀死细菌,体外无抗菌活性,对细菌生存压力小,不易产生耐药性,使群体感应系统抑制剂备受关注^[9-12]。RIP及其衍生物可以抑制MRSA的agr群体感应系统,减少MRSA毒力因子的合成与分泌,降低MRSA的致病力,最终被体内免疫系统清除^[1-2]。

研究表明,在多种MRSA感染动物模型上,RIP及其衍生物能够抑制金黄色葡萄球菌胞外黏质物的分泌,从而抑制细菌生物膜的形成^[3-4,6-7]。与其他抗菌药联合应用,显著提高其他抗菌药活性^[13-14]。本课题组设计的RIP衍生物RIP1183,显著减少

表5 RIP1183对比格犬心血管系统各参数的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)Table 5 Effects of RIP1183 on cardiovascular system in Beagle Dogs ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

测定指标	组别	给药后各时间点的心血管系统参数								
		给药前 10 min	1 min	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min	120 min	180 min
RR 间距/ms	对照	549±103	458±54	519±75	519±57	580±120	485±100	606±112	624±118	626±89
	RIP-L	606±70	474±54	494±83	592±87	519±75	543±76	626±92	642±80	586±119
	RIP-M	584±132	498±120	528±109	523±56	552±63	566±83	621±134	645±95	657±136
	RIP-H	677±106	488±94	541±104	534±75	564±106	589±88	603±152	579±110	603±109
心率/(次·min ⁻¹)	对照	112±17	133±15	118±16	117±12	108±29	129±28	102±17	99±20	98±14
	RIP-L	100±11	128±16	124±18	104±17	118±18	113±18	98±15	95±12	106±21
	RIP-M	108±24	126±25	118±25	116±13	110±12	108±16	100±21	95±16	95±23
	RIP-H	91±37	126±19	115±24	114±17	109±18	104±15	104±23	106±18	102±17
R 波振幅/mV	对照	3.74±1.10	3.53±0.96	4.12±1.41	4.26±1.79	4.00±1.16	3.57±1.11	4.20±1.33	4.19±2.24	4.08±1.52
	RIP-L	4.28±2.02	3.97±1.89	4.16±2.14	3.80±0.75	3.56±0.61	3.79±1.25	4.37±2.39	4.35±1.68	3.85±1.57
	RIP-M	4.17±1.55	3.84±1.48	3.97±1.54	4.04±1.81	3.96±1.41	3.84±1.50	4.00±1.24	4.87±2.67	4.22±1.61
	RIP-H	4.09±1.83	3.82±1.61	4.34±1.81	4.24±2.04	4.13±1.71	3.99±1.11	4.07±1.60	4.31±1.81	3.87±1.03
P 波振幅/mV	对照	0.74±0.50	0.85±0.40	0.68±0.31	0.71±0.53	0.67±0.50	0.50±0.06	0.57±0.37	0.72±0.66	0.60±0.42
	RIP-L	0.82±0.56	0.76±0.47	0.70±0.59	0.46±0.14	0.50±0.22	0.45±0.07	0.68±0.34	0.72±0.63	0.63±0.46
	RIP-M	0.64±0.38	0.68±0.55	0.56±0.25	0.91±0.49	0.91±0.80	0.56±0.30	0.50±0.13	0.94±0.50	0.93±0.65
	RIP-H	0.81±0.41	0.68±0.49	0.90±0.82	0.72±0.59	0.72±0.42	0.49±0.15	0.58±0.42	0.59±0.31	0.48±0.15
T 波振幅/mV	对照	0.30±0.19	0.31±0.16	0.29±0.14	0.29±0.13	0.40±0.51	0.30±0.16	0.21±0.04	0.35±0.31	0.45±0.29
	RIP-L	0.66±0.29	0.34±0.25	0.37±0.23	0.33±0.32	0.46±0.75	0.48±0.26	0.24±0.14	0.23±0.17	0.70±0.26
	RIP-M	0.68±0.33	0.34±0.15	0.38±0.34	0.44±0.28	0.64±0.38	0.66±0.35	0.29±0.21	0.37±0.22	0.61±0.34
	RIP-H	0.45±0.27	0.55±0.26	0.68±0.52	0.50±0.27	0.38±0.27	0.36±0.21	0.34±0.47	0.48±0.25	0.36±0.36
ST 段/ms	对照	176±39	169±32	172±31	178±18	179±31	176±35	188±18	188±35	200±23
	RIP-L	187±27	178±18	178±20	194±17	184±19	189±16	202±20	203±10	181±25
	RIP-M	184±31	187±22	191±23	188±30	184±29	189±26	199±20	210±20	199±34
	RIP-H	195±17	184±18	186±21	187±19	185±31	189±14	192±20	200±12	196±16
QRS 波时程/ms	对照	44±10	45±9	44±7	44±8	45±9	46±9	47±8	48±8	47±9
	RIP-L	45±6	44±5	44±5	46±6	44±6	45±4	47±5	47±6	47±5
	RIP-M	44±6	44±5	44±6	43±7	44±7	45±5	46±6	46±6	46±8
	RIP-H	45±7	43±6	43±6	45±6	45±7	45±6	46±5	47±9	48±7
PR 间期/ms	对照	84±8	87±5	83±9	84±10	85±10	82±13	87±8	89±6	90±6
	RIP-L	86±8	86±6	83±6	88±6	86±6	86±6	87±9	92±3	91±4
	RIP-M	85±9	90±9	87±11	89±8	88±7	86±8	87±9	92±8	92±8
	RIP-H	89±7	84±7	86±4	85±7	83±8	86±5	88±7	85±11	88±7
QT 间期/ms	对照	211±38	204±29	207±28	213±19	214±30	210±35	222±18	224±31	235±24
	RIP-L	224±20	212±17	212±19	228±18	218±19	223±17	237±19	238±12	217±21
	RIP-M	218±31	220±22	225±22	222±30	219±28	224±24	233±18	245±18	233±35
	RIP-H	230±18	218±20	220±21	221±21	220±28	223±16	227±21	235±14	231±18

RNAIII 及其调控的多种毒力因子的表达,显著减少坏死性肺炎小鼠肺组织和肺泡灌洗液中的细菌数,降低肺组织病理损伤,并显著提高 MRSA 感染脓毒症小鼠的生存率^[2]。然而,尚未见 RIP 在治疗剂量下对动物呼吸、血压、心率、心电图及神经精神行为

活动影响的文献报道。

一般药理学实验主要是研究药物在治疗或治疗剂量以上范围时,潜在不期望出现的对生理功能的不良作用,即观察药物对动物中枢神经系统、心血管和呼吸系统的影响。通过一般药理学研究,可

表6 RIP1183对比格犬体温和血压各参数的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)Table 6 Effects of RIP1183 on temperature and blood pressure of Beagle dogs ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

测定指标	组别	给药后各时间点的心血管系统参数								
		给药前 10 min	1 min	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min	120 min	180 min
体温/ $^{\circ}\text{C}$	对照	37.31 $\pm$ 1.33	37.22 $\pm$ 1.38	37.29 $\pm$ 1.37	37.32 $\pm$ 1.37	37.37 $\pm$ 1.36	37.29 $\pm$ 1.35	37.26 $\pm$ 1.34	37.29 $\pm$ 1.26	37.31 $\pm$ 1.18
	RIP-L	37.42 $\pm$ 1.35	37.43 $\pm$ 1.32	37.45 $\pm$ 1.30	37.50 $\pm$ 1.32	37.45 $\pm$ 1.33	37.44 $\pm$ 1.27	37.45 $\pm$ 1.30	37.16 $\pm$ 1.49	37.37 $\pm$ 1.33
	RIP-M	37.52 $\pm$ 1.36	37.45 $\pm$ 1.39	37.48 $\pm$ 1.40	37.48 $\pm$ 1.41	37.43 $\pm$ 1.43	37.43 $\pm$ 1.52	37.29 $\pm$ 1.49	37.08 $\pm$ 1.43	37.16 $\pm$ 1.36
	RIP-H	37.53 $\pm$ 1.27	37.41 $\pm$ 1.27	37.53 $\pm$ 1.30	37.41 $\pm$ 1.45	37.47 $\pm$ 1.34	37.47 $\pm$ 1.21	37.29 $\pm$ 1.27	37.28 $\pm$ 1.27	37.43 $\pm$ 1.03
舒张压/mmHg	对照	143.68 $\pm$ 8.60	148.65 $\pm$ 17.15	149.73 $\pm$ 15.01	143.11 $\pm$ 12.89	146.93 $\pm$ 20.54	144.30 $\pm$ 23.19	142.79 $\pm$ 19.77	138.78 $\pm$ 14.43	140.79 $\pm$ 18.74
	RIP-L	149.31 $\pm$ 26.42	155.53 $\pm$ 33.57	151.44 $\pm$ 31.92	148.04 $\pm$ 20.09	149.78 $\pm$ 31.00	137.63 $\pm$ 16.70	133.72 $\pm$ 15.83	136.97 $\pm$ 17.55	141.85 $\pm$ 17.32
	RIP-M	136.59 $\pm$ 15.55	148.92 $\pm$ 7.16	143.54 $\pm$ 7.65	136.02 $\pm$ 8.48	137.74 $\pm$ 6.88	140.10 $\pm$ 9.31	141.34 $\pm$ 14.63	138.58 $\pm$ 12.40	131.64 $\pm$ 18.51
	RIP-H	143.65 $\pm$ 9.97	147.17 $\pm$ 14.56	149.97 $\pm$ 13.89	143.85 $\pm$ 11.12	147.34 $\pm$ 7.68	142.23 $\pm$ 17.15	141.40 $\pm$ 14.96	134.36 $\pm$ 13.24	135.46 $\pm$ 20.65
收缩压/mmHg	对照	87.56 $\pm$ 13.09	93.77 $\pm$ 18.88	93.50 $\pm$ 15.70	88.16 $\pm$ 14.58	88.43 $\pm$ 16.08	89.06 $\pm$ 15.26	86.56 $\pm$ 13.85	82.93 $\pm$ 12.20	84.74 $\pm$ 16.25
	RIP-L	90.43 $\pm$ 10.41	100.18 $\pm$ 17.58	93.64 $\pm$ 14.85	89.80 $\pm$ 11.69	92.38 $\pm$ 14.85	81.10 $\pm$ 4.37	76.46 $\pm$ 4.69	84.94 $\pm$ 4.53	87.79 $\pm$ 13.90
	RIP-M	83.16 $\pm$ 9.57	92.86 $\pm$ 15.14	90.42 $\pm$ 14.53	84.08 $\pm$ 8.71	84.19 $\pm$ 10.18	84.67 $\pm$ 12.36	84.92 $\pm$ 11.97	82.74 $\pm$ 11.24	77.77 $\pm$ 7.38
	RIP-H	85.75 $\pm$ 11.13	91.66 $\pm$ 14.33	95.06 $\pm$ 10.08	90.27 $\pm$ 8.83	90.55 $\pm$ 12.60	85.60 $\pm$ 9.79	86.95 $\pm$ 10.94	83.47 $\pm$ 11.32	85.16 $\pm$ 12.94
平均压/mmHg	对照	108.29 $\pm$ 8.83	114.64 $\pm$ 16.90	114.33 $\pm$ 13.56	108.80 $\pm$ 12.06	110.28 $\pm$ 15.83	110.06 $\pm$ 16.68	107.10 $\pm$ 14.24	103.30 $\pm$ 10.24	105.49 $\pm$ 15.36
	RIP-L	111.77 $\pm$ 13.42	121.59 $\pm$ 21.94	115.64 $\pm$ 19.51	111.27 $\pm$ 10.51	113.92 $\pm$ 17.88	102.08 $\pm$ 5.36	97.20 $\pm$ 4.85	103.81 $\pm$ 5.98	107.61 $\pm$ 12.85
	RIP-M	102.84 $\pm$ 8.55	113.91 $\pm$ 10.08	110.52 $\pm$ 10.07	103.60 $\pm$ 4.54	104.38 $\pm$ 5.65	105.10 $\pm$ 8.42	105.61 $\pm$ 10.29	103.20 $\pm$ 8.54	97.50 $\pm$ 9.43
	RIP-H	106.70 $\pm$ 7.12	113.41 $\pm$ 11.64	115.84 $\pm$ 7.81	109.93 $\pm$ 6.51	111.52 $\pm$ 8.08	106.50 $\pm$ 9.03	107.13 $\pm$ 9.73	102.51 $\pm$ 10.19	103.53 $\pm$ 14.15

以在临床研究前发现该药物的次要药效学(副反应),也可以预测药物发生不良反应的范围和概率,为药物临床研究提供实验依据。结果表明,RIP1183静脉注射给予小鼠,剂量分别为4、12、36 mg/kg,对小鼠中枢神经系统没有产生明显的影响;RIP1183静脉注射给予比格犬,剂量分别为0.8、2.4、7.2 mg/kg,对比格犬的心血管系统和呼吸系统没有产生明显的影响。综上所述,RIP1183在治疗剂量或较高剂量时,对受试动物中枢神经系统、心血管系统和呼吸系统均无明显影响,表明该药品安全性较高,毒副作用较小,值得进一步开发并且应用于临床。

参考文献

- [1] Parlet C P, Kavanaugh J S, Crosby H A, et al. Apicidin attenuates MRSA virulence through quorum-sensing inhibition and enhanced host defense [J]. Cell Rep, 2019, 27(1): 187-198.
- [2] Zhou Y, Niu C, Ma B, et al. Inhibiting PSM α -induced neutrophil necroptosis protects mice with MRSA pneumonia by blocking the agr system [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(3): 362.
- [3] Anguita-Alonso P, Giacometti A, Cirioni O, et al. RNAIII-inhibiting-peptide-loaded polymethylmethacrylate prevents *in vivo* staphylococcus aureus biofilm formation [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(7): 2594-2596.
- [4] Cirioni O, Giacometti A, Ghiselli R, et al. RNAIII-inhibiting peptide significantly reduces bacterial load and enhances the effect of antibiotics in the treatment of central venous catheter - Associated Staphylococcus aureus Infections [J]. J Infect Dis, 2006, 193(2): 180-186.
- [5] Ma B, Zhou Y, Li M K, et al. RIP-V improves murine survival in a sepsis model by down-regulating RNAIII expression and α -hemolysin release of methicillin-resistant Staphylococcus aureus [J]. Pharmazie, 2015, 70(2): 81-87.
- [6] Zhou Y, Zhao R Z, Ma B, et al. Oligomerization of RNAIII-inhibiting peptide inhibits adherence and biofilm formation of methicillin-resistant staphylococcus aureus *in vitro* and *in vivo* [J]. Microb Drug Resist, 2016, 22(3): 193-201.
- [7] Ciulla M, di Stefano A, Marinelli L, et al. RNAIII inhibiting peptide (RIP) and derivatives as potential tools for the treatment of S. aureus biofilm infections [J]. Curr Top Med Chem, 2019, 18(24): 2068-2079.
- [8] Albert E, Biksi I, Nemet Z, et al. Outbreaks of a methicillin-resistant staphylococcus aureus clone ST398-t011 in a Hungarian equine clinic: emergence of rifampicin and chloramphenicol resistance after treatment with these antibiotics [J]. Microb Drug Resist, 2019: mdr.2018.0384.

- [9] Balaban N, Cirioni O, Giacometti A, et al. Treatment of staphylococcus aureus biofilm infection by the quorum-sensing inhibitor RIP [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(6): 2226-2229.
- [10] Salam A M, Quave C L. Targeting virulence in staphylococcus aureus by chemical inhibition of the accessory gene regulator system *in vivo* [J]. mSphere, 2018, 3(1): DOI:10.1128/msphere.00500-17.
- [11] Lister J L, Horswill A R. Staphylococcus aureus biofilms: recent developments in biofilm dispersal [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2014(4): 178.
- [12] Kim H K, Thammavongsa V, Schneewind O, et al. Recurrent infections and immune evasion strategies of Staphylococcus aureus [J]. Curr Opin Microbiol, 2012, 15(1): 92-99.
- [13] Domenico P, Gurzenda E, Giacometti A, et al. BisEDT and RIP act in synergy to prevent graft infections by resistant staphylococci [J]. Peptides, 2004, 25(12): 2047-2053.
- [14] 邢庆昌, 王卫卫, 胡文慧. RNAIII抑制肽体外抑制葡萄球菌胞外黏质物产生的作用分析 [J]. 空军医学杂志, 2018, 34(5): 313-315.