

髓过氧化物酶引领安全高效的抗菌剂发展方向

- 我们亟需能够在生理条件下发挥良好作用的抗菌剂。然而，目前所有已知的抗菌剂都受到血液的抑制。
- Robert C Allen 展示了人体免疫系统中的关键酶髓过氧化物酶 (MPO) 如何通过原位生成高活性单线态氧来杀死体内的病原体。
- 基于这些发现，他开发出一种基于髓过氧化物酶的抗菌剂，这种抗菌剂对血液有效，并且对全身安全。
- 这种新型抗菌剂还表现出显著的选择性抗癌特性。
- 现在的挑战是如何与 Jackson T Stephens 一起克服限制 MPO 抗菌剂在治疗中广泛使用的障碍。

免疫系统对于生存和健康至关重要，它可以保护人体免受病原体侵害，并预防严重感染。中性粒细胞是白细胞的一种，是这种防御的重要参与者。它们作为第一道防线，会快速对感染和炎症作出反应，通过吞噬作用和燃烧性吞噬溶酶体氧合作用吞噬和消除病原体。

氧气的重要性

50 多年来，Robert C Allen 一致致力于研究中性粒细胞在体内的作用方式。通过一系列精细的实验研究和量子力学分析，他确定了在中性粒细胞进行的极其复杂和有效的生理过程的关键因素。他证明，在存在病原体的情况下，中性粒细胞会产生高度氧化的环境，从而破坏细菌和其他微生物。这是通过将大气中通常呈惰性的三重态氧分子 ($^3\text{O}_2$) 转化为高活性的单重态氧分子 ($^1\text{O}_2^*$) 来实现的，从而快速攻击和分解病原体。

$^1\text{O}_2^*$ 是一种短寿命（亚稳态电子激发）物种，其寿命为微秒级。 $^1\text{O}_2^*$ 具有强大的抗菌活性，可针对其产生的附近区域进行抗菌，避免对健康的人体细胞造成附带损害。

化学发光

Allen 认为，中性粒细胞杀死细菌的过程类似于燃烧，因此是高度放能的。当 $^1\text{O}_2^*$ 与病原体的有机物发生反应时，它会生成电子激发态的羰基产物，这些产物会衰减到基态并发出可见光。Allen 已经证明，可以使用化学发光探针（一种与中性粒细胞产生的 $^1\text{O}_2^*$ 发生反应的小有机

分子，从而增强光发射）准确且高灵敏度地测量这些氧合活性。这促使他创造了一种极其灵敏的方法来实时监测感染期间免疫系统的功能。

一种至关重要的酶

在人体内，参与特定功能（如免疫反应和分泌）的细胞都配备有颗粒，颗粒是含有酶、蛋白质或其他分子的膜结合小腔室。在中性粒细胞中，所谓的嗜天青（或初级）颗粒含有参与对感染的初始反应的酶。髓过氧化物酶 (MPO)

基于 MPO 的 E-101 是第一种对伤口和全身安全的抗菌剂，其安全性与盐水相当，并且在生理条件下有效。

是此类酶中最重要的一种，对免疫系统消灭病原体的能力至关重要。自 1971 年以来，Allen 一直在研究 MPO 的生理作用。通过化学发光和代谢研究，他能够研究 NADPH 氧化酶驱动的 MPO 作用在杀微生物活性中的复杂且精细调节机制。



基于髓过氧化物酶的抗菌剂是一种有效且有选择性的杀菌剂，具有减轻金黄色葡萄球菌等抗生素耐药细菌带来的挑战的潜力。

通过燃烧消除病原体

当中性粒细胞到达身体的感染区域时，它们会将外部病原体吞噬到膜结合囊泡（称为吞噬体）中。中性粒细胞颗粒除含有 MPO 外，还含有促进大分子降解的溶酶体酶，它们与吞噬体融合，产生吞噬溶酶体空泡。MPO 的杀菌作用正是在这些液泡内部发生的。MPO 催化过氧化氢 (H₂O₂) 转化为次氯酸 (HOCl)，次氯酸与另一个 H₂O₂ 反应生成 1O₂*。这种具有侵蚀性的化学物质会迅速与病原体的分子结构发生反应，引发其氧化并最终将其破坏。Allen 解释说，“吞噬作用与 NADPH 氧化酶的激活有关，从而导致呼吸爆发代谢，并将氧气还原为 HO₂ 和 O₂ 等自由基产物。这些双重多重中间体的歧化会产生 1O₂* 和过氧化氢 (H₂O₂)，从而驱动 MPO 将氯化物

(Cl⁻) 氧化为次氯酸盐 (OCI⁻)。OCI⁻ 与额外的 H₂O₂ 发生反应，生成 1O₂*，用于燃烧消除传染性微生物。”

选择性杀灭细菌和抑制 MPO 内毒素

中性粒细胞在血液中循环的时间不到一天。离开血液后，它们会迁移到体腔，例如口腔、胃肠道和阴道穹窿，并运输 MPO。在这些环境中，MPO 可以充当强效杀菌剂，杀死潜在的有害细菌。然而，MPO 也具有高度选择性：它不与构成天然菌群的乳酸菌结合，因此不会损害它们。Allen 和 Stephens 已证明，MPO 的靶向杀菌作用与其选择性结合特定类别微生物的能力有关。当 MPO 浓度受限时，只有与 MPO 结合的微生物或细胞易受到 1O₂* 驱动的燃烧氧化，而不与 MPO 结合的细胞则不会受到损害或受到的损害很小。

MPO 与所有测试的革兰氏阴性、内毒素阳性微生物结合。Allen 及其合作者报告称，MPO 和程度较轻的嗜酸性粒细胞过氧化物酶 (EPO) 可抑制鲎试剂测定的脂多糖和脂质 A。这种抑制不需要卤过氧化物酶的作用。同样，小鼠的内毒素致死剂量 90 (LD90) 研究表明 MPO 和 EPO 可提高生存率。

E-101: 强效、选择性抗菌剂

MPO 是一种非常稳定的酶，可以涂覆在表面上或在溶液中维持较长时间。Allen 发现，将 MPO 与合适的 H₂O₂

MPO 针对癌细胞的集中细胞毒性源于其优先与带负电荷的癌细胞膜结合。

源结合起来可以产生一种强效的抗菌剂，其效率和选择性与人体的天然存在的 MPO 一样。Exoxemis, Inc 开发的 E-101 解决方案利用葡萄糖氧化酶（一种催化葡萄糖氧化

的酶) 产生 H₂O₂，在 MPO 和 Cl⁻ 存在的情况下产生 1O₂*。E-101，商品名为 Zempia®，可以在无 O₂ 的情况下制备，例如在受控的氮气氛围下，并且只需将其暴露在大气中的氧气中即可激活，从而引发 1O₂* 的生成。

E-101 是同类抗菌剂中第一个能在血液中保留活性的药物，可用于清洁和消毒伤口，且全身毒性极小，对人体无不良影响。

抗肿瘤活性

研究发现，MPO 不仅是一种强效的抗菌剂，而且还是一种

个人答复

MPO 在体内和作为治疗性抗菌剂的作用原理是什么？

MPO 的杀菌和抗肿瘤作用是由于 H₂O₂ 和 Cl⁻ 依赖性卤过氧化物酶生成 1O₂* 所致。1O₂* 是氧的一种亚稳态电子激发单线态单重态，具有像氯气一样的强亲电反应性，但其寿命将反应性限制在从其诞生点开始的约 0.3 微米半径范围内。因此，燃烧氧化活动是短暂而集中的，对旁观者的损害最小。

您以强有力的数据证明了在 E-101 (Zempia®) 中作为抗菌剂配制的 MPO 的有效性和安全性。将 MPO 推进为人类患者常规使用的治疗方法的下一步是什么？

克服批准的抗菌剂中存在的大量监管漏洞。E-101 对所有测试的生物体都有效，包括抗生素耐药性微生物，并且不会选择耐药性。它在血液和动物模型中非常有效。E-101 在用于人体开放性手术伤口时，与盐水相比，没有系统性统计安全性差异，并且与盐水相比，不会妨碍伤口愈合。没有任何其他抗菌剂可以达到这样的效果。

您能否描述一下使 E-101 得以为患者所用的经历？

这一进程始于 1987 年，当时人们为了深入研究而纯化了足量的 MPO。一个重大突破是确定了 MPO 的选择性表面结合机制，使得该酶能够在血液中专门针对并杀死病原体，同时保护正常菌群和人体组织。后续工作涉及资源密集型配方开发和扩大生产。

Steve，您把您和 Bob 的髓过氧化物酶历程描述为“帕累托卓越之举”。您能解释一下这是什么意思吗？

MPO 的发展过程体现了帕累托最优解，从经济学角度来说，是一种创造财富的行为，它使至少一个人受益，同时又不会使另一个人变得更糟。严格的开发，包括 E-101 (NCT01297959) 的人体临床

试验，证明了其与病原体的结合和杀灭作用，并具有出色的安全数据。此外，MPO/C-202 能够选择性地有效杀死膀胱癌细胞，同时对非癌尿路上皮细胞的细胞毒性极小。这些创新有望在不损害安全的情况下增进公众健康，符合帕累托优越性原则。

与此形成鲜明对比的是，FDA 的一般监管方法隐性依赖于帕累托最优决策。如果不损害其他人利益的情况下无法做出进一步的渐进式改进，则该状态达到帕累托最优。对于抗菌剂而言，FDA 在其审批过程中没有帕累托最优增量改进的基准。即使以膀胱癌这样的基线病例为例，FDA 仍然倾向于批准市场上那些作用方式较差、副作用已知的抗肿瘤药物。

MPO 因其综合优势而代表了重大进步：集中消毒作用、全身和伤口安全、靶向内毒素灭活。总体而言，阳离子 MPO 基于癌细胞阴离子（负）表面电荷的增加（瓦伯格效应），表现出有针对性的抗肿瘤（抗癌）作用。

还有哪些障碍和挑战限制了 MPO 防腐或抗肿瘤制剂在治疗中的广泛应用？

主要的挑战来自官僚主义。FDA 对 E-101 制定了其他抗菌剂从未达到的标准，造成了不公平的竞争环境，并禁止其在美国市场上市。现有抗菌剂于 1976 年就被 FDA 批准使用，但并未像 MPO/E-101 那样进行严格的安全性和有效性研究。此外，FDA 限制 MPO/C-202 癌症疗法的研究仅限于对 BCG 无反应患者进行人体试验，这只会使情况更加复杂。BCG 是一种经 FDA 批准的癌症治疗药物，其供应量有限，预计至少到 2025 年这种状况将持续下去。鉴于这些挑战，其他国家的监管机构被要求审查数据并考虑 MPO 的好处。FDA 将继续努力通过现有的渠道争取 E-101 和 C-202。

详细信息



Robert C Allen
教授



Jackson T
Stephens, Jr

电子邮件: robertallen@creighton.edu
电子邮件: info@exoxemis.com
网址: exoxemis.com

个人简介

Robert C Allen 教授于 1972 年开始发表研究成果，他报告称参与杀死微生物的中性粒细胞会发出可见光谱范围内的光。他在 1986 年的一篇开创性论文中证明，使用化学发光探针（鲁米诺和光泽精）可以实时、高灵敏度地差异化中性粒细胞氧化酶和卤过氧化物酶依赖性氧化合活性。近几十年来，Allen 应用发光测量技术和判别统计分析来评估宿主全身炎症和感染状态的诊断。他于 1987 年开始在 Exoxemis, Inc 工作，主要致力于改进血液中中性粒细胞发光分析和卤过氧化物酶微生物杀灭技术。MPO 和 EPO 分离和纯化方面的突破使得实验能够证明卤过氧化物酶与微生物和癌细胞的选择性结合。过氧化物驱动的卤过氧化物酶作用的杀菌剂，即亚稳态电子激发单线态分子氧 (1O₂*)，具有微秒级的寿命，将燃烧氧化作用限制在其诞生点附近。因此，损伤集中在卤过氧化物

酶结合位点，而旁观者损伤最小。因此，这种卤过氧化物酶作用满足了弗莱明的观点：理想的抗菌剂必须有选择地杀死感染的微生物，同时对宿主细胞的损伤最小。

Jackson T “Steve” Stephens, Jr., Exoxemis, Inc. 创始人兼首席执行官

利益竞争声明

Jackson T Stephens, Jr 担任 Exoxemis, Inc. 总裁兼首席执行官。

进一步阅读

- Comment from Exoxemis Inc. Posted by the Food and Drug Administration. Oct 3, 2024
- Allen, RC, (2024) Solving a quantum mystery: The oxygen requirement for neutrophil bacteria killing, Research Features, 151.

- Liu, J, et al, (2024) Abstract 2029: Investigation of anti-tumor activity of porcine myeloperoxidase for urothelial carcinoma of the bladder, Cancer Res, 84, 2029.
- Allen, RC, (2024) Inflammation measured as blood neutrophil luminescence, Research Features, 151.
- Denys, GA, (2021) Antiseptic action of E-101 solution, a myeloperoxidase-mediated formulation, in the presence of whole blood compared to conventional wound antiseptics and biocides, J Antimicrob Agents, 7(3).
- Allen, RC, et al, (2019) Myeloperoxidase and eosinophil peroxidase inhibit endotoxin activity and increase mouse survival in a lipopolysaccharide lethal dose 90% model, J Immunol Res, 4783018.

- Denys, GA, et al, (2019) Mechanism of microbicidal action of E-101 solution, a myeloperoxidase-mediated antimicrobial, and its oxidative products, Infect Immun, 87(7), e00261.
- Denys, GA, et al, (2014) Five-year longitudinal assessment (2008 to 2012) of E-101 solution activity against clinical target and antimicrobial-resistant pathogens, Antimicrob Agents Chemother, 58(8), 4911-4.
- Denys, GA, et al, (2014) E 101 solution, a novel myeloperoxidase mediated topical antimicrobial, demonstrates in vivo efficacy in whole animal models of surgical infection prevention, Photon, 129, 278-87.
- Denys, GA, et al, (2011) In vitro and in vivo activities of E-101 solution against

- acinetobacter baumannii isolates from U.S. military personnel, Antimicrob Agents Chemother, 55(7), 3603-8.
- Allen, RC, Stephens, JT, (2011) Myeloperoxidase selectively binds and selectively kills microbes, Infect Immun, 79(1), 474-85.
- Allen, RC, Stephens, JT, (2011) Reduced-oxidized difference spectral analysis and chemiluminescence-based Scatchard analysis demonstrate selective binding of myeloperoxidase to microbes, Luminescence, 26, 208-13.
- Fleming, A, (1919) The action of chemical and physiological antiseptics in a septic wound, B J Surg, 7, 99-129.