



新聞稿

港大醫藥化學研究發現一種胃潰瘍抗菌藥能「馴化」耐藥性超級惡菌 為對付耐藥性惡菌全球議題提供解決方案

2018年2月8日

如何對付耐藥性超級惡菌感染及尋找有效的臨床治療方案，是全球迫切應對的公共衛生議題。據世界衛生組織的數據顯示，2015年全球每年約有70萬人死於超級惡菌感染。隨著濫用抗生素的情況日趨嚴重，預計到2050年，這一數字有可能激增破千萬，甚至超過目前死於癌病的人數。

目前治療超級細菌感染，一般使用長時間、高劑量的廣譜抗生素或混合抗生素治療，在一定程度上控制病情發展，但這做法亦有可能導致具有更強耐藥性的細菌產生。現時抗菌藥物的研發速度遠低於耐藥細菌的發展速度。生產一種可以用於臨床治療的抗菌新藥研發周期為10年左右，費用超過10億美元，而新的耐藥菌產生往往只需兩到三年時間。如何找到一種經濟、有效、副作用小的替代療法，是科學家和醫學學者迫切研究尋找解決方案的議題。

由香港大學理學院化學系孫紅哲教授和李嘉誠醫學院微生物學系高一村博士領導的研究團隊，發現一種已於臨床應用多年專門對付幽門螺旋菌治療胃潰瘍、含有金屬鉍抗菌藥物（枸橼酸鉍鉀 Colloidal Bismuth Subcitrate CBS），能有效「馴化」抑制一些死亡率極高、具多重耐藥性超級惡菌的活躍性，並能延緩細菌耐藥性的產生，讓現有抗生素的使用周期大為延長，可對付包括會引發血性腹瀉、敗血癥、腦膜炎、和多發性膿腫等嚴重感染的耐碳青霉烯類腸桿菌（CRE）和耐碳青霉烯類肺炎克雷伯桿菌（CRKP）等。

這種含鉍的抗菌藥，有望發展為臨床抗菌藥的最後防線，在研發全新的抗生素以外，開拓對抗超級惡菌的新途徑。研究結果已於《自然通訊》（Nature Communications）發表，並已申請美國專利。

今次是全球首個研究團隊，將金屬藥物這種抗藥特性推廣到超級細菌的治療中。由於CBS是一種臨床認可的藥物，相信可快速投入後期的臨床試驗。

耐碳青霉烯類腸桿菌（CRE）被世界衛生組織評為當今全球最高危的三類超級惡菌之一，是一類對全部或幾乎全部的抗生素都具有耐藥性的超級細菌，經人對人的傳染性非常高。據美國控制與預防中心的數據，受到CRE感染並發展為血液感染的病人致死率可高達50%。

NDM-1（New Delhi Metallo- β -lactamase 1）是一種導致CRE超級惡菌形成的重要耐藥因子，攜帶NDM-1的超級細菌感染控制難度大，死亡率高，對公眾健康造成極大的威脅，有機會引發抗生素時

代的終結從而使人類進入後抗生素時代。科學家已在包括香港在內的逾 70 個國家和地區發現攜帶 NDM-1 的致病菌。

研究團隊發現含鈹化合物可成為一類對付 NDM-1 強力抑制劑。團隊通過對港大感染及傳染病中心總監何栢良醫生在本港採集的 NDM-1 耐藥大腸桿菌（簡稱 NDM-HK）的一系列研究發現，在現有的抗生素療法中加入含鈹的抗菌藥，攜帶 NDM-1 的超級細菌會逐漸被「馴化」，以常用的碳青黴烯類抗生素便能將這類細菌輕易殺死。

尤為重要的是，利用這種全新的聯合療法能把現有抗生素的用量減少近九成，並在較長時間內遏止 NDM-1 耐藥性進一步增強，從而使現有抗生素的使用壽命得以大為延長。研究團隊在小鼠感染細菌模型中，使用含 CBS 的聯合療法能顯著延長被 NDM-1 細菌系統性感染小鼠的存活時間，將小鼠的最終成活率提升 25 個百分點以上。目前研究團隊繼續優化 CBS 的應用範圍，正實驗超級細菌尿道感染等動物模型，以期更廣泛對抗一系列的惡菌感染。

何栢良醫生對研究成果感到鼓舞，他表示：「如今在臨床上還未能找到有效的方法來戰勝 NDM-1 超級惡菌。含鈹藥物已經在臨床治療中使用了幾十年，現在知道它能夠馴化 NDM-1，對於科學界來說正如同是久旱逢甘霖！」

孫紅哲教授表示：「CBS 在臨床上已經使用了多年，獲美國食品藥品監督管理局（Food and Drug Administration）認證批准，在包括中國內地和香港等地區使用了多年，能有效地提高耐藥幽門螺旋桿菌的根除率，而且至今仍未有有關 CBS 細菌抗藥性的報道。我們希望這種含 CBS 的聯合療法，能為今後治療攜帶 NDM-1 的超級細菌感染展現一個全新的維度，在此基礎之上進一步發展出更為經濟、高效的方法以解決抗菌素耐藥性的全球性議題。」

有關孫紅哲教授研究團隊

孫紅哲教授長期從事無機化學與生物醫學交叉領域的研究，在金屬的化學生物學、金屬蛋白的結構與功能及金屬鈹類藥物作用機理研究方面做出了系統、完整而又具創新的工作。這些研究成果不僅具有重要的學術價值，而且對新型金屬藥物的設計，及鈹劑的醫藥用途開發也具有深遠意義，在相關領域處於世界領先地位。他的研究成果多次發表在美國科學院院刊(PNAS)、美國化學會誌(JACS)和德國應用化學(Angew Chem)等國際學術刊物上。

有關 CBS

CBS 是一種對人體無害的金屬藥物，臨床應用上的主要作為「雞尾酒」療法中的一種局部抗菌劑，用以治療幽門螺旋桿菌所引起的胃潰瘍。孫紅哲教授的科研團隊致力於包括 CBS 在內的金屬藥物開發與研究已十數載，目前在國際上處於領先地位。團隊此前得研究發現，CBS 是通過與幽門螺旋桿菌中的脲酶等數十種蛋白相互作用，通過影響細菌內的活性氧防禦系統、微環境酸鹼性等因素起到抑制細菌生長的作用，並仔細論證了以 CBS 為代表的含鈹金屬藥物對人體無毒卻有抗菌能力的選擇性機制。

有關 β -內醯胺類抗生素

β -內醯胺類抗生素是目前使用最為廣泛的抗生素，包括青黴素及其衍生物、頭孢菌素、單醯胺環類、碳青黴烯和青黴烯類酶抑制劑等。當中碳青黴烯（Carbapenem）是其中抗菌譜最廣，抗菌活性最強的一類，是目前治療嚴重細菌感染或多重耐藥菌感染最主要的藥物之一，被稱為「抗生素最後的防線」。然而，一旦 NDM-1 寄存於細菌之中，就能使包括碳青黴烯在內的幾乎所有 β -內醯胺類抗生素失效，導致治療失敗。

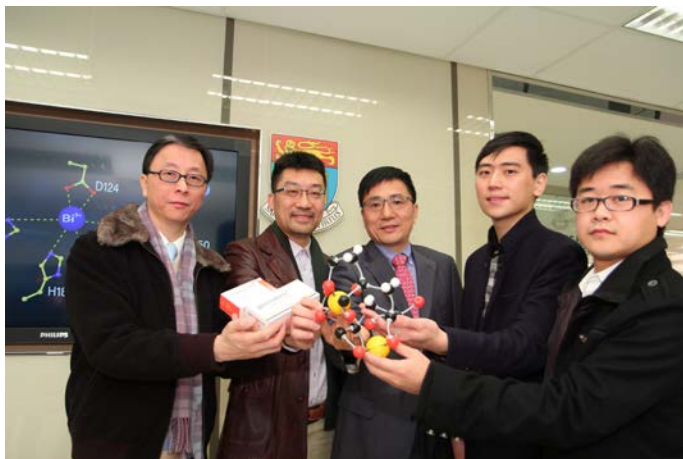
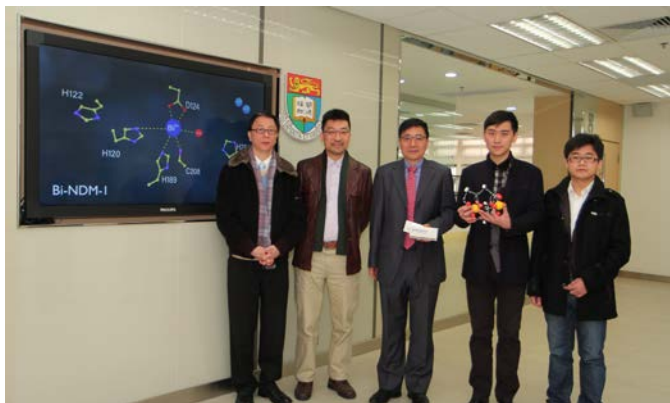
相關論文

https://www.nature.com/articles/s41467-018-02828-6?WT.feed_name=subjects_biotechnology

圖片下載及瀏覽解說動畫

<http://www.scifac.hku.hk/news/media?page=1>

左起：何栢良醫生、高一村博士、孫紅哲教授及其研究團隊



傳媒查詢，請聯絡港大理學院高級傳訊經理陳詩迪（電話：3917 5286 / 6703 0212 / 電郵：cindycst@hku.hk）；或傳訊及公共事務處高級經理（傳媒）尹慧筠（電話：2859 2600/ 電郵：melwkwan@hku.hk）。

~ 完 ~