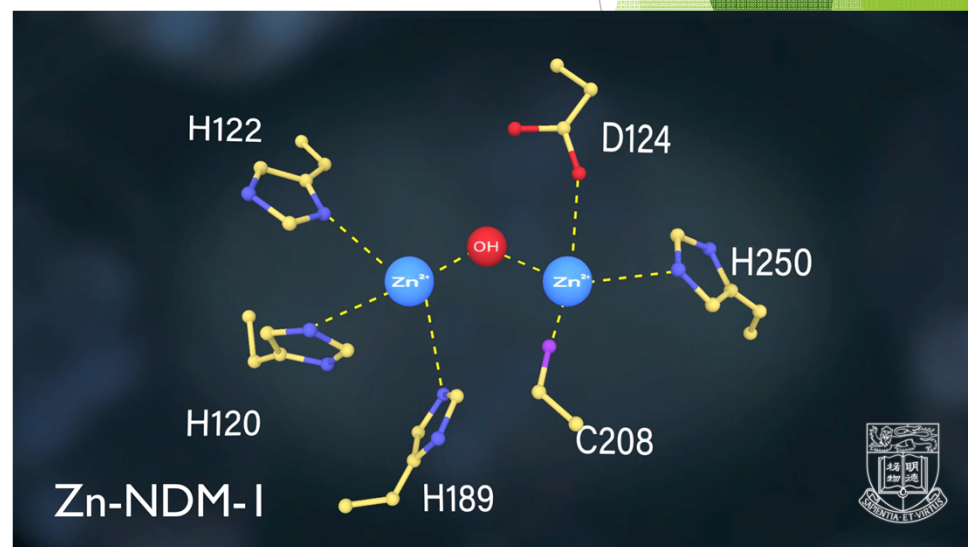


港大醫學化學研究發現高效的方法 以解決抗生素耐藥性的全球性議題

香港大學 化學系、微生物學系

孫紅哲教授、高一村副教授、何栢良醫生



超級惡菌來襲，攻破最後防線！

碳青黴烯耐藥腸桿菌



(Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, **CRE**)

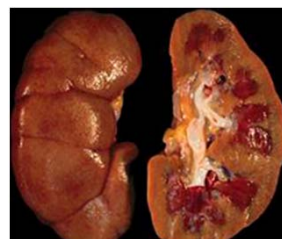
- WHO與CDC雙重認定為**威脅最大**的三類「超級細菌」之一
- 具有**極強耐藥性**，包括「最後防線」碳青霉烯類藥物 (Carbapenem)
- CRE超級細菌**致死性強**，一旦進入血液感染，致死率高達半數



菌血症



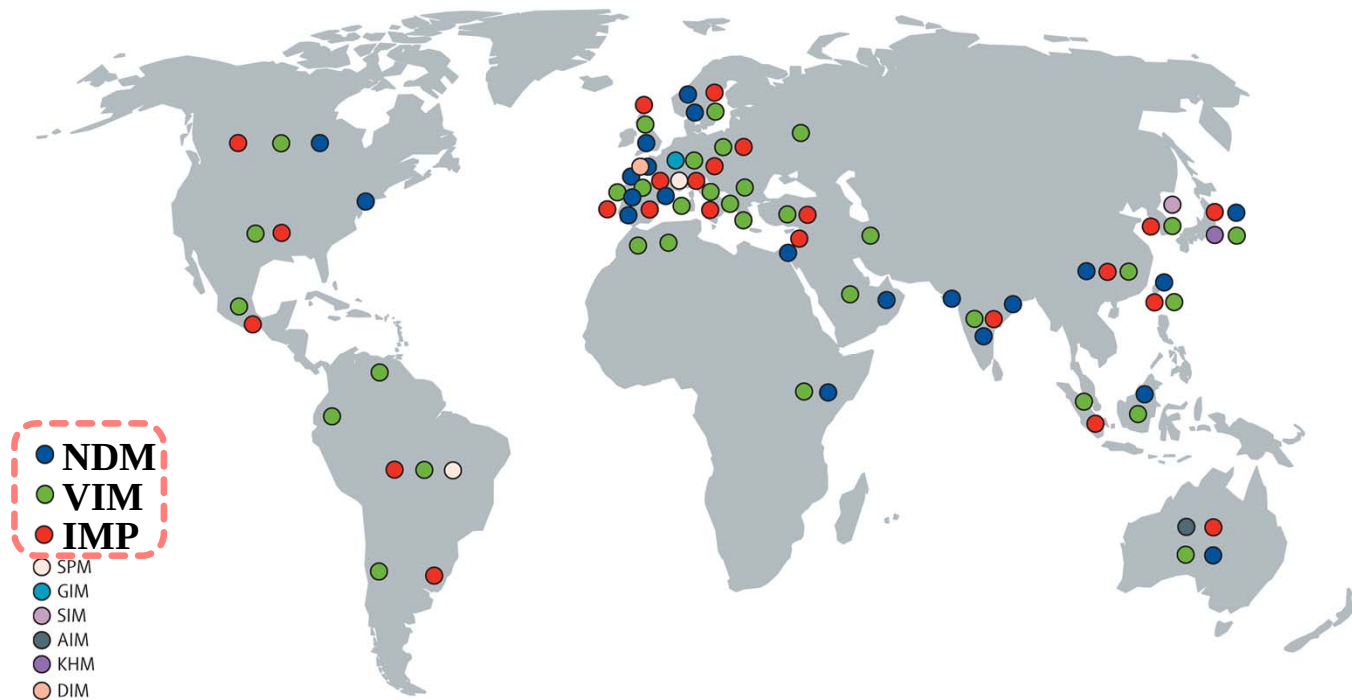
急性肺炎



溶血尿毒症

締造CRE超級惡菌「幕後黑手」

金屬型 β 內酰胺酶 (Metallo- β -lactamase, **MBL**)



抵抗所有常用抗生素；快速生產大量超級惡菌

CRE在港感染趨勢

公院抗碳青霉烯腸桿菌感染趨勢

年份	接獲個案 總數	外地傳入個案 (比例)	本地個案 (比例)
2015*	105	35 (33%)	70 (66%)
2014	108	48 (44%)	60 (56%)
2013	33	26 (79%)	7 (21%)
2012	36	27 (75%)	9 (25%)
2011	19	10 (53%)	9 (47%)

*1至10月

資料來源：醫管局

重回「黑暗時代」？

“世界正面臨抗生素枯竭的危機”

——世界衛生組織2017年報告

■ 研發一隻可用於臨床治療的抗菌新藥，平均開發週期為**10年**，費用超過**10億**美金

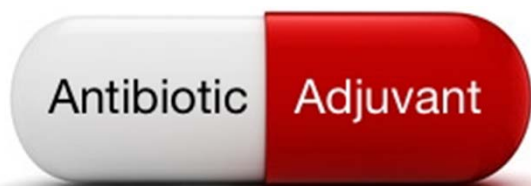


■ 細菌僅需**數年甚至兩年**就能產生對一種新藥的耐藥性。如被其他超級惡菌「感染」而獲得耐藥性，週期更短。



臨床上尚未找到有效方法治療MBL感染

輔藥聯合療法
(Adjuvant approach)



MBL輔藥研究現況

模擬底物結構 (substrate mimic)

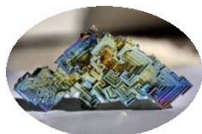
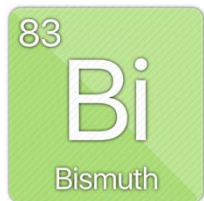


抗MBL譜窄；抑制劑耐藥性
(Inhibitor Resistance)

螯合活性中心 (chelation)



效果欠佳；無法根治



鉍基金屬藥物 (Bismuth-based drug)

- 「綠色金屬」—— 對人體無毒無害
- 用藥超過200年，廣泛用於抑瘍、止瀉等治療

nature
chemistry



Altmetric: 20 Citations: 64

[More detail >>](#)

In Your Element

Green bismuth

Ram Mohan

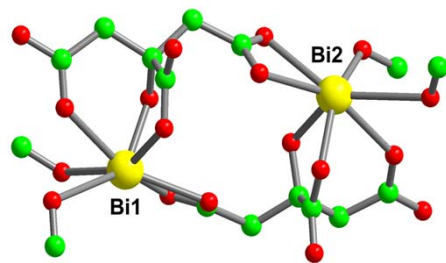
佩普 (Pepto-Bismol)

膠體枸橼酸鉍

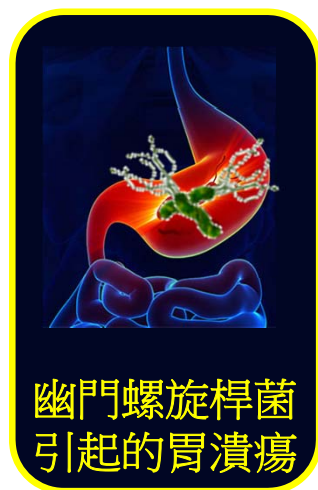
(Colloidal Bismuth Subcitrate, **CBS**)



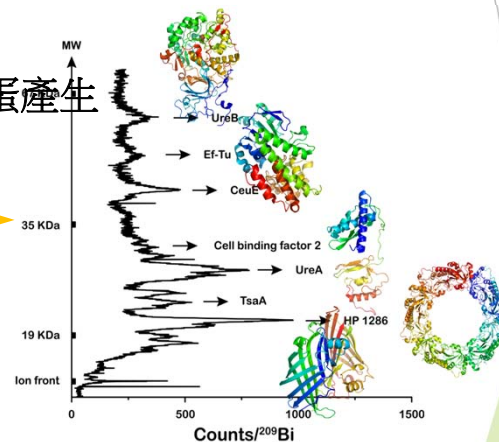
三聯療法
中的輔藥



CBS 晶體結構



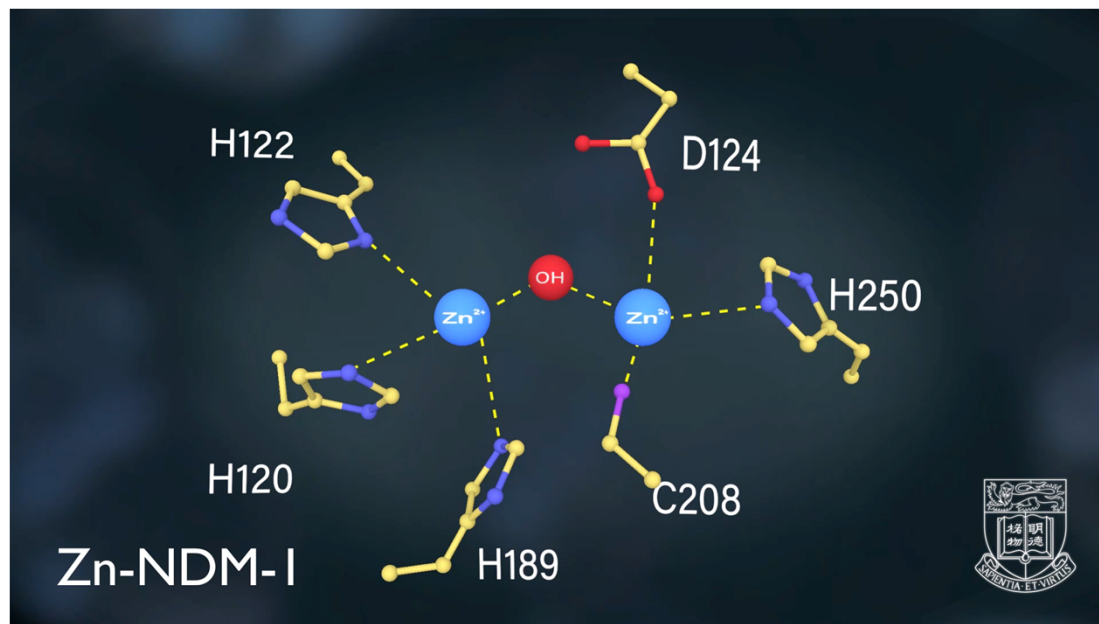
對過百種蛋產生
影響



CBS已臨床使用多年，卻從未有任何「耐鉍性」
見諸報端，具有特定的「耐」耐藥性

港大新發現：

含鋅化合物是一類新型MBL酶抑制劑
能高效將超級惡菌「馴化」成普通細菌

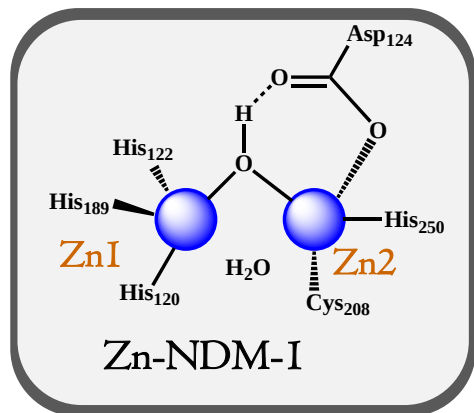


「一石二鳥」

鉍基抗生素聯合療法強效殺滅NDM-1超級細菌

僅需原先1/8劑量的抗生素即可滅菌

「野生」NDM-1超級惡菌

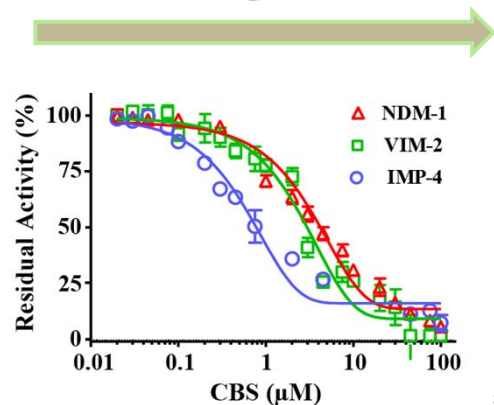
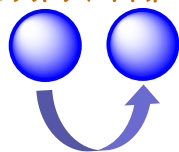


鉍離子



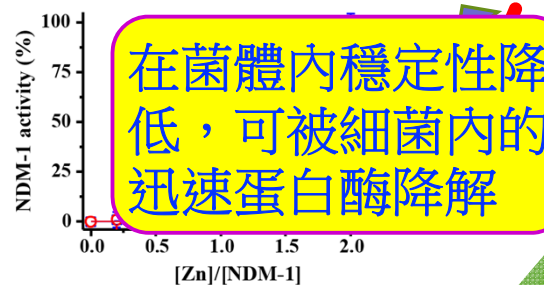
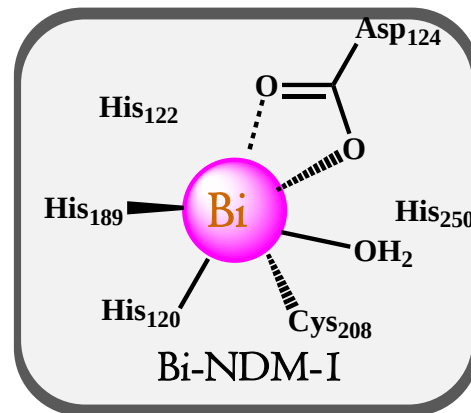
在抗生素療法
中加入CBS

剔除鋅離子



使酶活性
降低 > 90%
且不可恢復

「馴化」後的「敏感型」超級惡菌



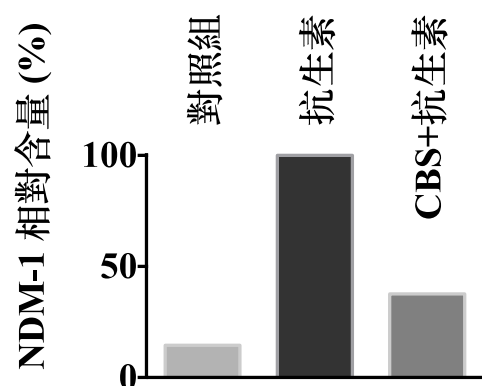
在菌體內穩定性降
低，可被細菌內的
迅速蛋白酶降解

外源鋅離子
再無法進入

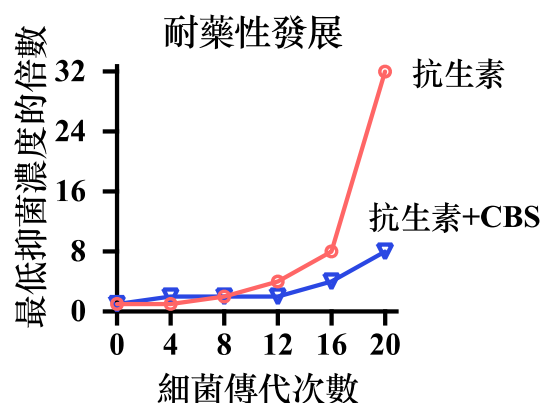


鈹基抗生素聯合療法減緩耐藥性發展，延長 抗生素使用壽命

連續20天用藥

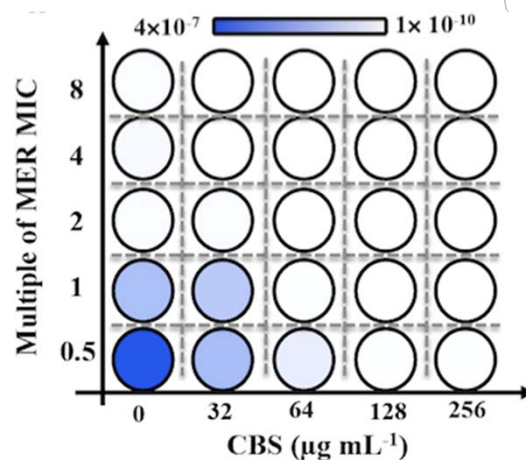


NDM-1表達量
降低2.7倍



最低抑菌濃度
降低4倍

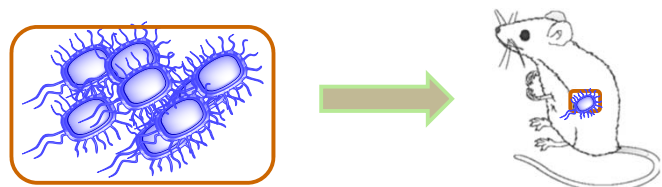
一次性超大劑量用藥



耐藥突變率
降低133倍

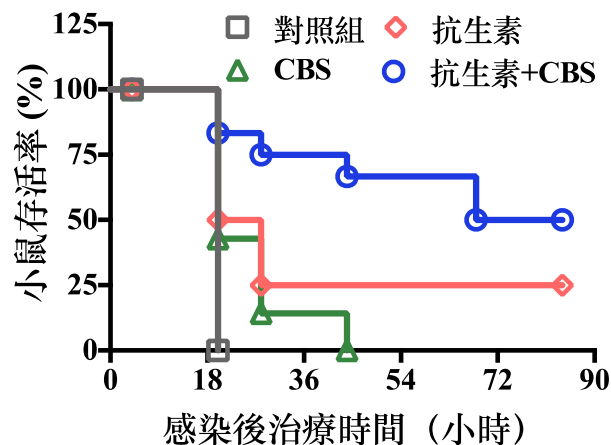
銻基抗生素聯合療法可在NDM-I小鼠感染模型中延長動物生命，提高最終存活率

小鼠腹腔系統性感染模型



NDM-I超級惡菌急性感染

採用單一抗生素
以及銻基聯合療法
分別進行治療



- 1、NDM-I感染危害極大，未經治療的小鼠在18小時內全數死亡
- 2、相比於單一抗生素用藥，加入CBS的聯合療法能顯著延緩感染小鼠的死亡，並使最終存活率上升25%
- 3、正在積極優化CBS的用藥方法，望應對更廣泛的惡菌感染模型

鈹基抗生素聯合療法的優點

- 高效** — 短時間內使MBL失去酶活性，使細菌喪失耐藥性
- 廣譜** — 能破壞多種MBL的蛋白質功能
- 徹底** — 使酶失活的過程不可逆，遏止細菌重拾耐藥性
- 強力** — 與抗生素連用大幅增強其抗菌能力
- 實用** — CBS已是通過FDA檢驗的成藥，可快速投入後期臨床試驗
- 平價** — 相比結構複雜的有機藥物或天然提取物，CBS成本極為低廉

研究成果已發表

目前團隊的研究成果已與2018年1月發表於《自然·通訊》雜誌



Altmetric: 9

[More detail >>](#)

Article | **OPEN**

Bismuth antimicrobial drugs serve as broad-spectrum metallo- β -lactamase inhibitors

Runming Wang, Tsz-Pui Lai, Peng Gao, Hongmin Zhang, Pak-Leung Ho, Patrick Chiu-Yat Woo, Guixing Ma, Richard Yi-Tsun Kao, Hongyan Li & Hongzhe Sun 

團隊已申請美國專利

團隊在後續的研究中發現超過20種具有良好NDM-I抑制能力的含鉍化合物，並發現其與多種抗生素均能產生協同抑菌效應。其中活性最高的一種，能降低抗生素用量達**32倍**，並在**6小時**內殺滅NDM-I超級惡菌。

跨學科研究團隊



左起:孫紅哲教授、高一村副教授、高鵬博士、博士生王潤銘、何伯良醫生、高級研究助理李洪豔博士
右上:博士生黎梓培、張宏民博士

鳴謝:香港研究資助局

謝謝！

