



### 港大發現抗風濕金屬藥物能復活已失效「最後防線」

#### 抗生素有望解決多重耐藥超級細菌感染的難題

2020年11月5日

由香港大學理學院化學研究部孫紅哲教授，以及李嘉誠醫學院余雷覺雲感染及傳染病中心總監何栢良醫生領導的研究團隊，發現一種臨床使用的抗風濕含金藥物金諾芬（Auranofin, AUR），能成功「復活」對多重耐藥性超級細菌已經失效，號稱「最後防線」的抗生素——碳青霉烯（Carbapenem）和多粘菌素（Colistin, COL），使其能夠成功治療由多重耐藥性超級細菌引起的血液、肺炎及傷口感染並能延緩細菌耐藥性的產生，大為延長現有抗生素的使用周期。此項突破性的研究目前已於《自然-通訊》（*Nature Communications*）發表，並已申請美國專利。

#### 研究背景

抗生素是一種可以消滅或防止細菌生長的藥物。但當抗生素使用不當或過量食用時，細菌會出現變異產生耐藥性，令原本有效的抗生素變為無效。世界衛生組織（WHO）的數據顯示，在美國每年至少有 280 萬人受耐藥細菌感染，更有逾 35,000 人因失救而離世。這使得抗生素耐藥性成為當今全球最為嚴重的公共衛生議題之一。

一般性的細菌感染通常採用諸如頭孢菌素或碳青霉烯等  $\beta$ -內酰胺類抗生素進行治療。然而近年來，這些藥物的臨床藥效屢屢下降，因為在長期使用抗生素的治療過程中，病菌逐漸產生了一種名為金屬  $\beta$ -內酰胺酶（metallo- $\beta$ -lactamases, MBLs）的耐藥因子，從而成為耐藥細菌。這種酶能夠水解幾乎所有的常用  $\beta$ -內酰胺類抗生素，使其喪失臨床治療的效力。

於是，自 90 年代中期起，號稱為「最後防線」的粘桿菌素，再次被起用作治療此類由耐藥菌引起的感染。不幸的是，科學家和臨床醫生於 2015 年在細菌上鑑定出一種全新、並且能夠使粘桿菌素失效的耐藥因子——可移動粘桿菌素耐藥酶（mobilized colistin resistance, MCR）。這種耐藥酶與 MBLs 具有截然不同的結構與生物功能，因此目前在臨床上，還未有有效且通用的治療策略，可應付同時具有 MCR 和 MBL 的多重耐藥超級細菌感染。誠如世界衛生組織總幹事譚德塞博士所言，「隨著我們收集更多證據，我們越來越清楚並確認我們的擔憂——在世界各地，我們正迅速地喪失至關重要的



香港大學

THE UNIVERSITY OF HONG KONG

抗微生物藥物。這些數據顯示，必須保護我們現有的抗微生物藥物並開發新的抗微生物藥物。只有這樣，才能有效治療感染，維持上世紀取得的健康成果，並確保未來安全。」因此，從臨床的角度來說，如果無法找到相應的藥物及治療策略，由這種超級細菌引起的普通感染很快將會無藥可醫。

## 主要發現

由於正在開發、用於替代  $\beta$ -內酰胺類抗生素和 COL 產品很少，比較具有臨床效益且經濟的做法是採用現有抗生素與所謂的耐藥破除劑（antibiotic-resistance breaker）聯合使用，以此消弭多重耐藥細菌快速變異與新藥研發之間速度的不同步。孫教授的研究團隊此前亦發現了一種治療胃潰瘍的金屬抗菌藥——枸橼酸鈹，能夠有效地抑制 MBL 的活性，並能夠恢復  $\beta$ -內酰胺類抗生素對於耐藥超級細菌的活力，此項研究已於 2018 年在《自然-通訊》發表，並成為高引用文章。

基於是項研究，團隊通過對一種能夠同時生產 MBL 和 MCR 的名為 *E. coli* CKE 的臨床分離大腸桿菌進行了進一步的藥物篩選，鑑定出一種名為金諾芬（AUR）的抗風濕含金藥物。它能夠同時恢復碳青霉烯類抗生素（如美羅培南 meropenem, MER）和 COL 殺滅 *E. coli* CKE 的活力。詳細的研究發現，金諾芬能夠靶向到 MBL 酶中心的至關重要的半胱氨酸，完全抑制其水解抗生素的活性；與此同時，金諾芬能夠有效攻擊 MCR 酶中的磷酸化酪氨酸並佔據活性位點，阻斷其生物功能，使之喪失對抗粘桿菌素的能力。通過與金諾芬聯用，MER 及 COL 殺滅多重耐藥超級細菌的用量可減小到原先的三十二至六十四分之一，且細菌耐藥性的進一步發展也被顯著延緩。由此，此類「最後防線」抗生素的用量能夠大幅減小，使用壽命得以大幅延長。

研究團隊在小鼠感染細菌模型中，發現採用金諾芬和 COL 的聯合療法能夠將多重耐藥的克雷伯氏肺炎菌在小鼠肝臟和脾臟的感染數量降低九成以上。更具意義的是，所有受 *E. coli* CKE 系統性感染的小鼠在接受金諾芬和 COL 的聯合療法五天的治療之後悉數存活；與之相對的是，只接受 COL 治療的小鼠存活率僅為四成，而接受金諾芬治療和未接受治療的受感染小鼠全數死亡！

孫紅哲教授指出，今次的研究成果非常重要，他說：「有鑑於金諾芬已經是長年應用於臨床治療的藥物，將其作為 MBL 和 MCR 的雙重抑制劑與現有抗生素的聯合療法，勢必將為對抗多重耐藥的超級細菌感染提供巨大的希望。」



# 香港大學

## THE UNIVERSITY OF HONG KONG

### 有關研究團隊

本研究由港大理學院化學研究部的講座教授孫紅哲博士率領。孫紅哲博士與博士後研究員王潤銘博士為論文共同通訊聯繫人；孫紅哲博士、章琪博士和王潤銘博士為論文共同第一作者。其他參與本項研究的科學家包括化學研究部的王海波博士、博士生黃苑婷、分子及細胞生物學研究部博士後研究員汪旻稷、生物醫學院教授郝權博士、分子及細胞生物學研究部副教授閻愛欣博士、微生物系副教授高一村博士、余雷覺雲感染及傳染病中心總監何栢良醫生和化學研究部資深研究員李洪艷博士。特此鳴謝香港研究資助局和香港特別行政區食物及衛生局醫療衛生研究基金及基礎研究種子基金對本研究的大力資助。

### 關於孫紅哲教授

孫紅哲教授為港大化學研究部葉志成范港喜基金教授（生物無機化學），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類藥物作用機理研究方面做出了系統、完整的工作。這些研究不僅具有重要的學術價值，而且對新型金屬藥物的設計及開發也具有深遠意義。更多有關孫紅哲教授及其課題組的相關信息煩請查閱以下網站連結：

<https://chemistry.hku.hk/staff/hzsun/labPage/index.html>

論文連結：<https://www.nature.com/articles/s41467-020-18939-y>

傳媒如有查詢，請聯絡港大理學院外務主任杜之樺（電話: 3917 4948；電郵: [caseyto@hku.hk](mailto:caseyto@hku.hk)）/理學院助理傳訊總監陳詩迪（電話: 3917 5286; 電郵: [cindycst@hku.hk](mailto:cindycst@hku.hk)）。

相片下載：<https://www.scifac.hku.hk/press>

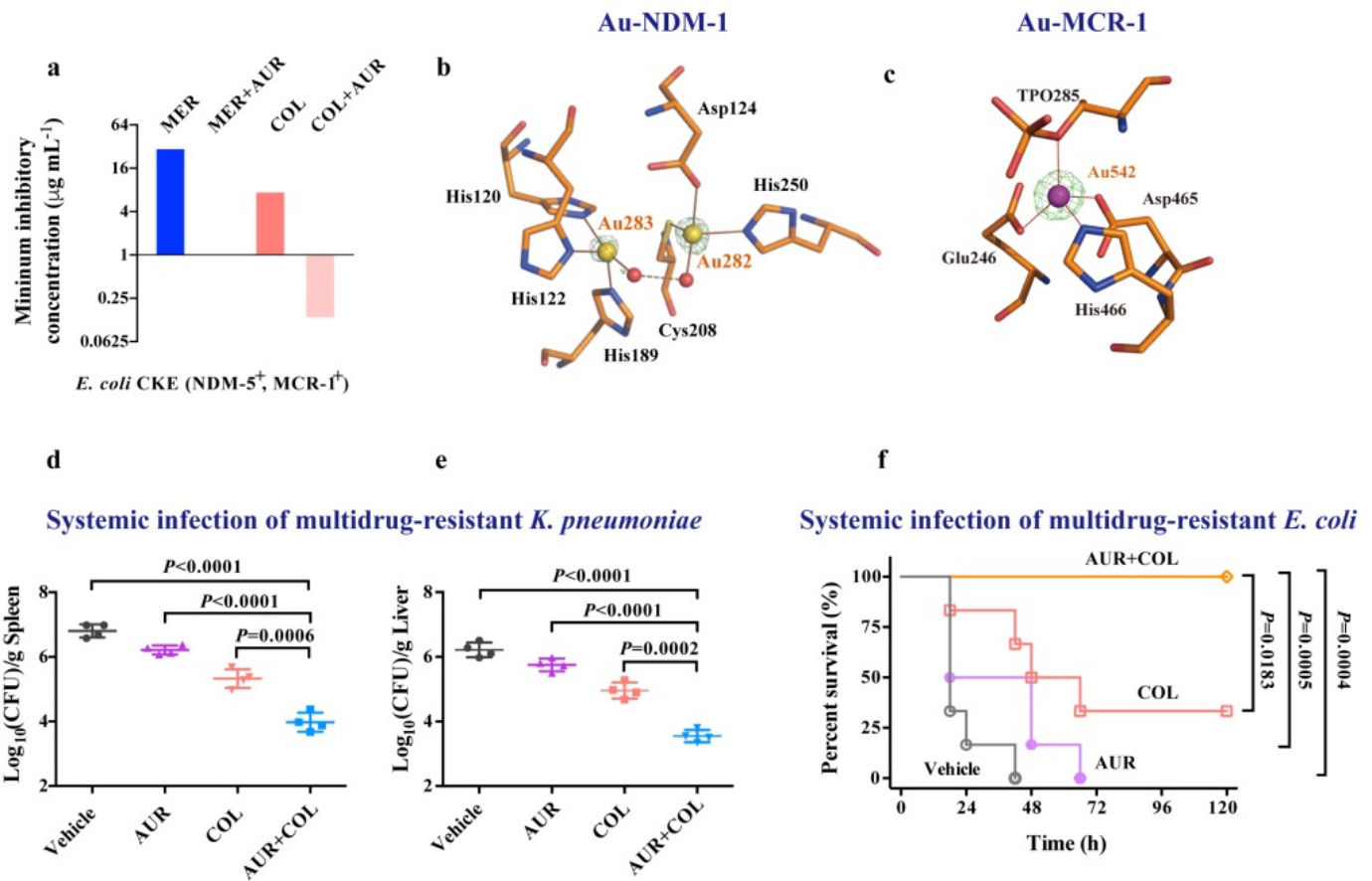


圖 1.(a) MER 及 COL 在與 AUR 不聯用或聯用的條件下對 *E. coli* CKE 的最小抑菌濃度。(b) 金結合的 NDM-1 蛋白晶體結構 (PDB 數據庫編號: 6LHE)。圖中黃色與紅色球體分別代表金離子和水中的氧原子。(c) 金結合的 MCR-1 蛋白晶體結構 (PDB 數據庫編號: 6LI6) (d,e) Balb/c 小鼠受到亞致命劑量的 *K. pneumoniae* (MCR-1<sup>+</sup>) 超級細菌感染後, 分別接受對照溶劑、AUR、COL 及 AUR 與 COL 聯用的治療。(d) 和 (e) 分別顯示為治療後小鼠的脾臟和肝臟的細菌量。(f) 圖為小鼠接受系統性腹腔感染後的生存曲線。Balb/c 小鼠經亞致命劑量的 *E. coli* CKE 超級細菌系統性感染後, 分別接受對照溶劑、AUR、COL 及 AUR 與 COL 聯用的治療。





香港大學

THE UNIVERSITY OF HONG KONG



圖 2. 右起: 微生物系副教授高一村博士、余雷覺雲感染及傳染病中心總監何栢良醫生、化學研究部葉志成范港喜基金教授 (生物無機化學) 孫紅哲教授、高級研究助理李洪豔博士及博士後研究員王潤銘博士。