

新聞稿

即時發放

2022 年 1 月 18 日

港大發現含鈹藥物與乙酰半胱氨酸藥物組合「雞尾酒療法」
可作為潛在廣譜口服抗新冠特效藥



由香港大學（港大）理學院化學系葉志成范港喜基金教授（生物無機化學）孫紅哲，以及李嘉誠醫學院微生物學系助理教授袁碩峰博士率領的研究團隊，發現基於膠體枸橼酸鈹（CBS）和乙酰半胱氨酸（NAC）的組合藥物 CBS+3NAC，實現了通過口服給藥的方式顯著抑制在動物感染模型中的新冠病毒複製和繁殖，緩解病毒性肺部炎症的治療效果。乙酰半胱氨酸的引入，使具有抗病毒活性但在胃酸環境下易沉澱的鈹劑在胃部得以相對穩定地存在，促進了鈹劑的口服吸收，進而增強其抗病毒效力。同時，此種口服新冠藥物組合具有多靶點的抑制作用，可有效針對新冠病毒及其變異株，以及其它相關的冠狀病毒。該發現有望推動無機金屬藥物領域和抗新冠病毒藥物研究領域的進一步發展。此項突破性的研究目前已於國際學術期刊《化學科學》（*Chemical Science*）發表，並已申請美國專利。

研究背景

由嚴重急性呼吸道綜合症冠狀病毒 2 型（SARS-CoV-2）引發的 2019 冠狀病毒病（COVID-19）已在全球造成超過三億的確診病例，奪走逾五百四十萬人的生命（截止 2022 年 01 月 11 日），對全球健康、經濟、政治造成了無可估量的損失。儘管新冠疫苗已在各個國家大規模接種，但全球疫情依然持續升溫，而好像奧密克戎（Omicron）、德爾塔（Delta）等傳染性

更強的新冠病毒變異株的出現，讓科學家和臨床醫生更加急切地尋找能安全而有效地針對 COVID-19 的治療方案。

瑞德西韋是美國食品和藥物管理局批准的首個用於治療 COVID-19 的藥物，但患者通常只能在醫院通過靜脈注射的途徑來接受治療，因為該藥物的口服劑性仍不可用。對於大多數輕症或中症患者，新冠口服特效藥將有助於快速控制病情，並有效降低住院率和病患死亡風險。美國默沙東藥廠和輝瑞藥廠先後公佈，各自研發的新冠肺炎口服藥能大幅減低患者住院或死亡風險，但其臨床效果和長期毒性副作用，以及在全球範圍內的供應能力有待進一步觀察證實。因此，在現有藥物的基礎上，開發成本低廉、安全且能有效針對新冠病毒及其變異株的口服特效藥有潛力成為抗擊新型冠狀病毒的替代性方案。

主要發現

孫教授的研究團隊此前對一系列金屬藥物和相關化合物進行篩選後，發現含有金屬鉍的藥物，在細胞水平和動物模型中，能顯著降低新冠病毒的載量，具備潛力臨床應用作為有效的抗新型冠狀病毒藥物。此項研究已於 2020 年在《自然 微生物》 (*Nature Microbiology*) 發表。

膠體枸橼酸鉍 (CBS) 和水楊酸鉍 (BSS) 等傳統鉍劑，易於胃酸條件下水解而沉澱，故其抗病毒活性難以通過口服的方式發揮效用。「雞尾酒療法」中的組分 NAC 可與強親硫性的鉍離子結合形成高水溶性的活性組分 $[\text{Bi}(\text{NAC})_3]$ ，其在強胃酸環境 (pH 1.2) 及鹼性環境 (pH 9.2) 中的穩定性均遠遠高於單純的鉍劑。在人工膜、Caco-2 細胞體外吸收模型和大鼠腸管外翻模型中，NAC 的聯合使用能顯著提升鉍離子的穿膜性，並可通過與黏蛋白的硫交換的過程促進鉍離子在胃腸道細胞的進一步吸收。藥代動力學的研究顯示，相對於單一組分的鉍劑 CBS，大鼠在口服 CBS+3NAC 後所測得的血鉍濃度以及肺部的有效鉍含量均顯著增加。

研究團隊在敘利亞金色倉鼠的感染模型中證明，經口服給藥的鉍劑 CBS 及 BSS 在與 NAC 的雞尾酒聯合療法中，能夠展現出強大的抗病毒活性。藥物組合 CBS+3NAC 大幅降低新冠病毒載量達 10 倍以上，抑制相關重要的炎症因子的釋放，並顯著緩解動物肺部與感染相關的病徵。所給藥物劑量僅出現可逆轉的輕微腎毒性且並未顯示出有明顯的系統性毒性。尤為重要的是，在細胞水平上，CBS+3NAC 雞尾酒療法顯示出對新冠病毒及其變異株 B1.1.7、中東呼吸綜合症病毒和人類冠狀病毒等的廣譜的抗病毒效力。

研究團隊在後續研究中發現，CBS+3NAC 可能對於病毒複製週期中的多個生物合成等過程產生影響。CBS+3NAC 能有效抑製新型冠狀病毒受體 ACE2、病毒解旋酶 (helicase, Hel)、主蛋白酶 (main protease, Mpro)、木瓜蛋白酶 (papain-like protease, PLpro) 等與新冠病毒感染相關的重要蛋白酶的活性，呈現出典型的多靶點藥物特性，故能取得廣譜而高效抑製冠狀病毒複製的效果。

有關研究團隊

本研究由港大理學院化學系的葉志成范港喜基金講座教授（生物無機化學）孫紅哲博士率領。孫紅哲博士與李嘉誠醫學院微生物系助理教授袁碩峰博士為論文共同通訊聯繫人；化學系博士後研究員王潤銘博士、臨床副教授陳福和醫生和化學系博士生王素玉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系資深研究員李洪艷博士、博士生葉家恩、香港中文大學藥學院教授左中，博士後研究員趙佳佳、醫學院微生物學系講座教授袁國勇。

特此鳴謝香港創新科技署、研究資助局和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。

關於孫紅哲教授和袁碩峰博士

孫紅哲教授為港大葉志成×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。有關孫紅哲教授：

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

袁碩峰博士為港大李嘉誠醫學院微生物學系和新發傳染性疾病國家重點實驗室助理教授。

有關袁碩峰博士：http://www.microbiology.hku.hk/02_HKU_Staff_Dr_SY_Yuan.html

有關論文可參看以下連結：<https://doi.org/10.1039/D1SC04515F>

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

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）/助理傳訊總監陳詩迪（電話: 3917 5286; 電郵: cindycst@hku.hk）。

新聞稿網上版及照片，請瀏覽：http://www.hku.hk/press/c_news_detail_23953.html

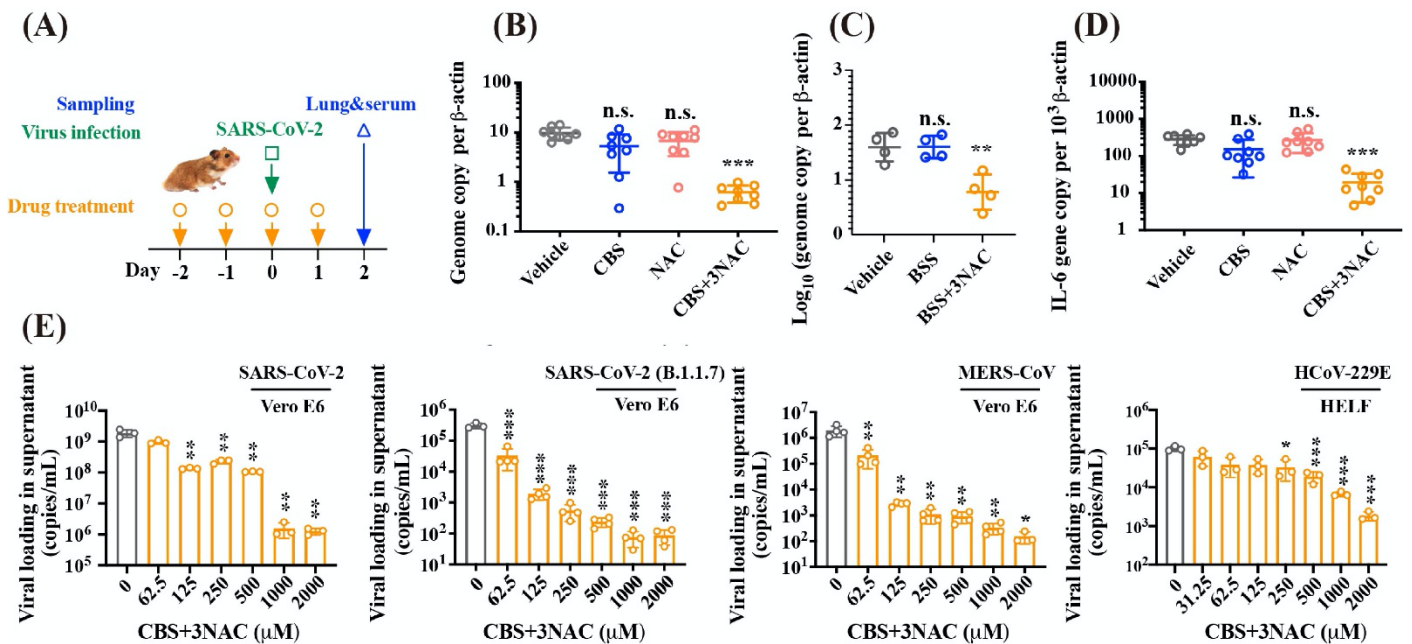


圖 1. CBS 和 NAC 在體外和體內均表現出廣譜抗冠狀病毒效力。(A)通過口服給藥在第 -2、-1、0 和 1 天給予對照溶劑、CBS (300 mg/kg)、BSS (300 mg/kg)、NAC (370 mg/kg)、CBS (300 mg/kg)+3NAC (370 mg) 進行治療的方案 /kg) 或 BSS (300 mg/kg)+3NAC (405 mg/kg)。倉鼠在第 0 天受到病毒攻擊。在第 2 天收集組織樣本。(B) 分別接受對照溶劑、CBS、NAC 和 CBS+3NAC 治療的倉鼠肺組織中的病毒產量。(C) 分別接受對照溶劑、CBS、NAC 和 CBS+3NAC 治療的倉鼠肺組織中細胞因子 IL-6 基因的表達水平。(E) CBS+3NAC 以濃度依賴的方式抑製人類致病性冠狀病毒在人類細胞模型中的複製，分別顯示為 Vero E6 細胞中的 SARS-CoV-2；在 Vero E6 細胞中的 SARS-CoV-2 (B.1.1.7 變體)；在 Vero E6 細胞中的 MERS-CoV 和在 HELF 細胞中的 HCoV-229E。

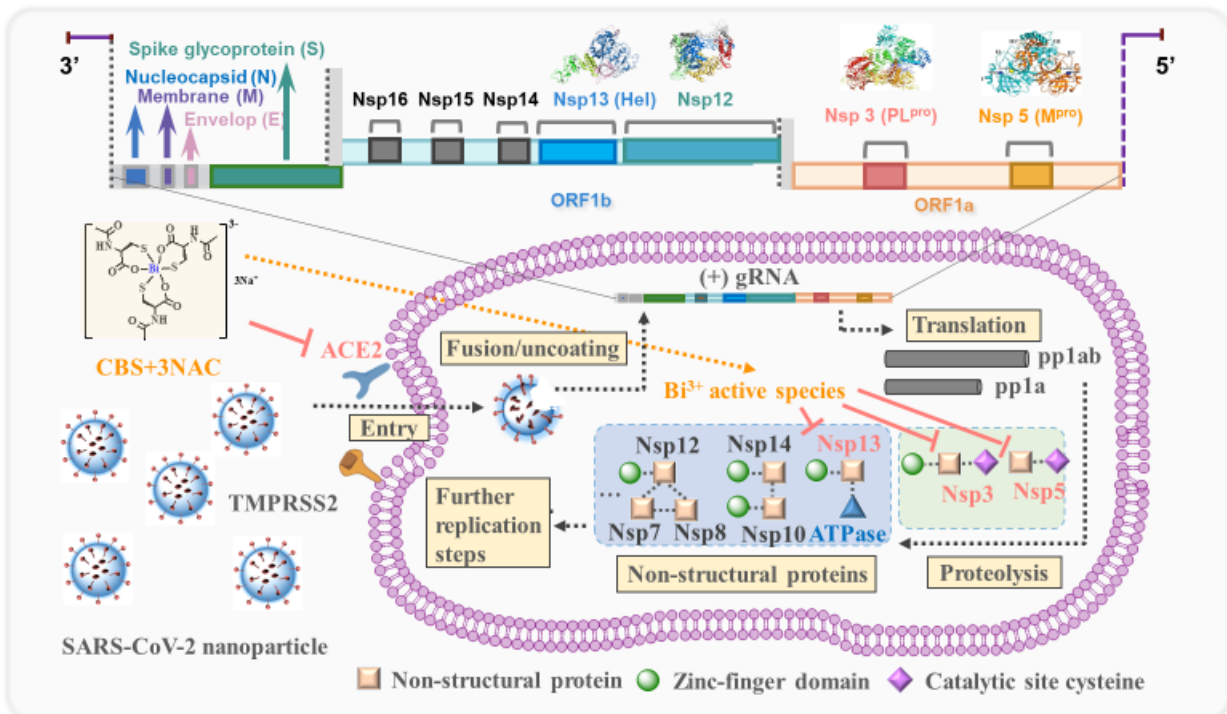


圖 2. 含鉍藥物與乙酰半胱氨酸藥物雞尾酒療法作用機理。含鉍藥物對各種 CoV 的泛抑製活性可能源於它們在病毒複製週期中靶向多種病毒酶的能力。可以有效地靶向病原體中蛋白質的 Zn^{2+} -半胱氨酸位點，例如，可以通過靶向活性位點（PL^{pro} 和 M^{pro}）中的關鍵半胱氨酸殘基或結構鋅指結構域（PL^{pro} 和 Hel）來滅活病毒半胱氨酸蛋白酶，甚至靶向人體細胞中與病毒進入密切相關的其他含鋅金屬蛋白（ACE2）。



圖 3. 葉志成·范港喜基金教授（生物無機化學）孫紅哲教授及其研究團隊。右起：王素玉女士、李洪艷博士、孫紅哲教授、王潤銘博士、袁碩峰博士和陳福和醫生。